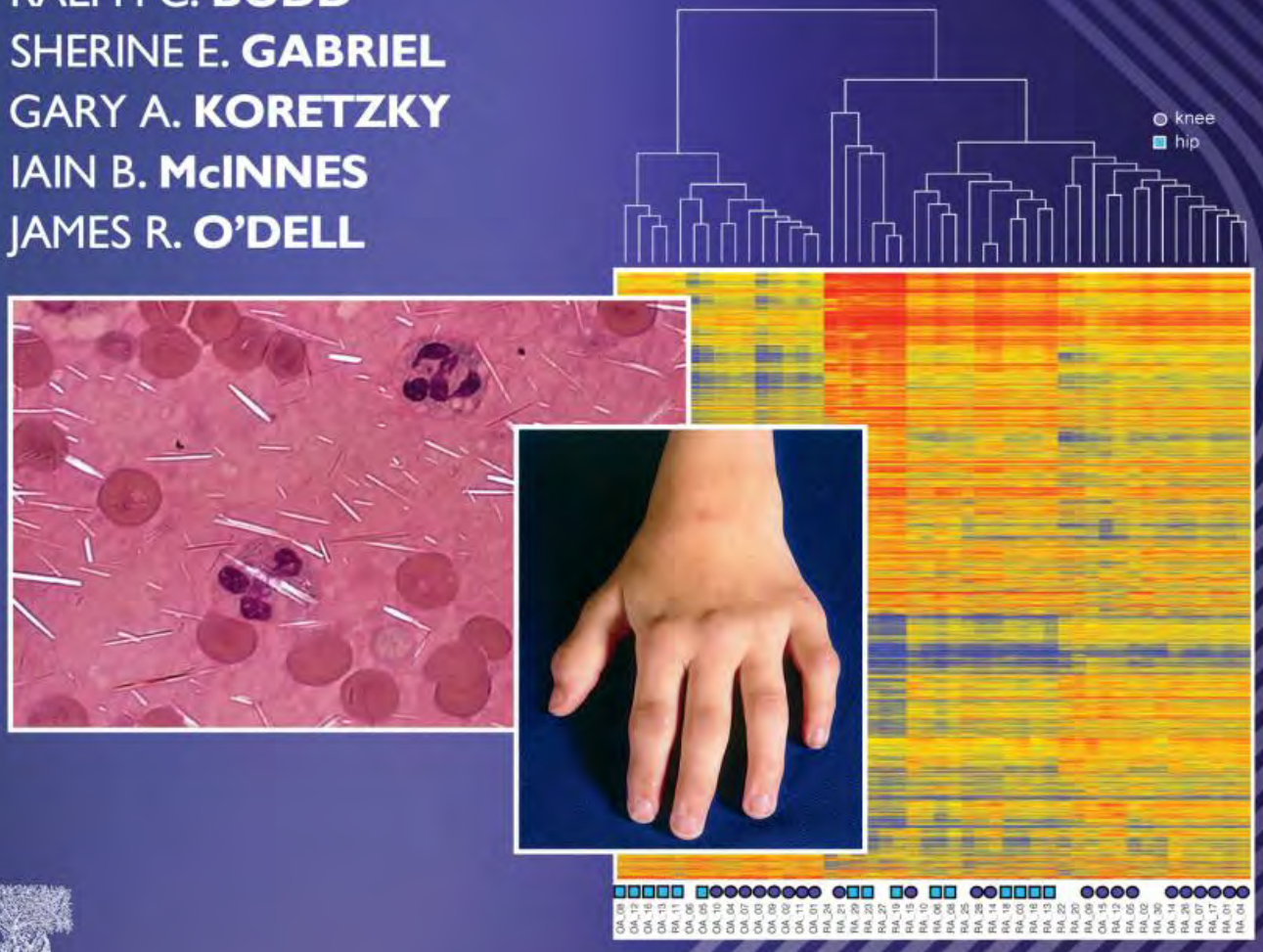
UNDÉCIMA EDICIÓN

Firestein y Kelley
TRATADO de REUMATOLOGÍA

GARY S. **FIRESTEIN**
RALPH C. **BUDD**
SHERINE E. **GABRIEL**
GARY A. **KORETZKY**
IAIN B. **McINNES**
JAMES R. **O'DELL**



ELSEVIER

Firestein y Kelley
Tratado de reumatología

UNDÉCIMA EDICIÓN

Gary S. Firestein, MD

Distinguished Professor of Medicine
Dean and Associate Vice Chancellor
Clinical and Translational Research
University of California, San Diego School of Medicine
La Jolla, California

Ralph C. Budd, MD

University Distinguished Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics
Director
Vermont Center for Immunology and Infectious Diseases
The University of Vermont Larner College of Medicine
Burlington, Vermont

Sherine E. Gabriel, MD, MSc

President & The Robert C. and Naomi T. Borwell Presidential Professor
Rush University
Chief Academic Officer
Rush University System for Health
Chicago, Illinois

Gary A. Koretzky, MD, PhD

Professor of Medicine
Weill Cornell Medicine
Vice Provost for Academic Integration
Director, Cornell Center for Immunology
Cornell University
Ithaca, New York

Iain B. McInnes, CBE, PhD, FRCP, FRSE, FMedSci

Muirhead Professor of Medicine
Versus Arthritis Professor of Rheumatology
Director of Institute of Infection, Immunity, and Inflammation
College of Medical, Veterinary, and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, United Kingdom

James R. O'Dell, MD, MACR, MACP

Stokes-Shackleford Professor and Vice Chair of Internal Medicine
University of Nebraska Medical Center
Chief of Rheumatology
Department of Medicine and Omaha Veterans Affairs
Omaha, Nebraska

ELSEVIER

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, 11th edition
Copyright © 2021 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2017, 2013, 2009, 2005, 2001, 1997, 1993, 1989, 1985 and 1981
ISBN: 978-0-323-63920-0

This translation of *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology,* 11th edition by Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Gary A. Koretzky, Iain B. McInnes and James R. O'Dell was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.
Esta traducción de *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology,* 11th edition, de Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Gary A. Koretzky, Iain B. McInnes y James R. O'Dell, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Firestein y Kelley. Tratado de reumatología, 11.ª edición, de Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Gary A. Koretzky, Iain B. McInnes y James R. O'Dell
© 2022 Elsevier España, S.L.U, 2018
ISBN obra completa: 978-84-1382-065-1
ISBN volumen I: 978-84-1382-284-6
ISBN volumen II: 978-84-1382-285-3
eISBN: 978-84-1382-263-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia
Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:
Alberto García Vadillo
Jefe de Sección de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa
Profesor Asociado, Universidad Autónoma de Madrid
José Luis Balibrea Cantero
MD, PhD PACS (Hon) FASA (Hon)
Catedrático Emérito de Cirugía, Universidad Complutense de Madrid
Daniel Clemente Garulo
Unidad de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid
Francisco Sala Merchán
Catedrático de Farmacología, Universidad Miguel Hernández de Elche
M.ª Jesús Fernández Aceñero
Jefe de sección. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Profesor asociado de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid
José Baena Díaz
Especialista consultor en Traumatología y Cirugía Ortopédica
Hospital Universitario del Henares, Madrid
Juan Manuel Igea
Doctor en Medicina y Cirugía
Especialista en Alergología e Inmunología, Universidad Complutense de Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición
Depósito legal: B. 601 - 2022
Impreso en España

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi maravillosa esposa, Linda, y a nuestros niños, David y Cathy, por su paciencia y apoyo. Asimismo, la ayuda editorial de nuestros dos perros Cavalier King Charles, Wrigley y Punkin, ha sido de incalculable valor.

Gary S. Firestein

Quiero expresar un sincero agradecimiento por la amable supervisión de Edward D. Harris, Jr., así como por el apoyo de mi esposa, Lenore, y de mis hijos, Graham y Laura.

Ralph C. Budd

A mis tres chicos: mi querido marido, Frank Cockerill, y nuestros dos hijos, Richard y Matthew, por ser mi fuente constante de inspiración, amor y orgullo. Y también a mis padres, Huda y Ezzat, por su amor y apoyo incansable.

Sherine E. Gabriel

Mi más sincero agradecimiento a mis numerosos mentores, colegas y alumnos, que me han enseñado tanto sobre medicina, reumatología e inmunología. Pero nada de mi trabajo habría sido posible sin el apoyo constante de mi esposa, Kim, y de mi hija, Maya, que siempre han estado a mi lado.

Gary A. Koretzky

A mi esposa, Karin, por su paciencia, comprensión y amor, y a nuestras maravillosas hijas, Megan y Rebecca, de las que estoy tan orgulloso y que siguen iluminándome.

Iain B. McInnes

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a mi esposa, Deb, por su paciencia y amor, y a nuestros maravillosos hijos y nietos, que son fuente de inspiración: Kim, Andy y Aiden, Jennie, Dan, Georgie y Niah, y Scott, Melissa y Cecily. También quiero dar las gracias a los miembros de mi división, que me siguen apoyando en todos mis esfuerzos.

James R. O'Dell

Los editores de Tratado de reumatología *también expresan su gratitud y agradecimiento a Linda Lyons Firestein, MD, que ha trabajado de forma incansable para facilitar nuestras reuniones organizativas y nos ha ofrecido una magnífica hospitalidad y sustento a lo largo de todas ellas.*

Colaboradores

Steven B. Abramson, MD
Frederick H. King Professor of Internal Medicine
Chair
Department of Medicine
Professor of Medicine and Pathology
New York University Langone Medical Center
New York, New York
Patogenia de la artrosis

Rohit Aggarwal, MD, MS
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology and Clinical Immunology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania
Enfermedades inflamatorias del músculo y otras miopatías

Christine S. Ahn, MD, FAAD
Assistant Professor
Departments of Pathology and Dermatology
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
Enfermedad de Behçet

KaiNan An, PhD
Professor Emeritus
Department of Orthopedic Surgery
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Biomecánica

Felipe Andrade, MD, PhD
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

Stacy P. Ardoin, MD, MS
Associate Professor of Adult and Pediatric Rheumatology
Ohio State University
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Lupus eritematoso sistémico pediátrico, lupus inducido por fármacos en niños y lupus neonatal

Abid Awisat, MD
Senior Physician
Rheumatology Unit
Bnai-Zion Medical Center
Haifa, Israel
Panarteritis nudosa y trastornos relacionados

Pedro Ming Azevedo, MD, PhD
Assistant Professor of Rheumatology
Evangelical University Hospital of Curitiba
Curitiba, Parana, Brazil
Fiebre reumática y artritis postestreptocócica

Fatima Barbar-Smiley, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Pediatric Rheumatology
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Lupus eritematoso sistémico pediátrico, lupus inducido por fármacos en niños y lupus neonatal

Medha Barbhaiya, MD, MPH
Assistant Attending Physician
Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Diseases
Hospital for Special Surgery
Assistant Professor of Medicine
Weill Cornell Medicine
New York, New York
Síndrome antifosfolípido

Anne Barton, MBChB, MSc, PhD
Professor of Rheumatology
Centre for Musculoskeletal Research
The University of Manchester
Manchester, United Kingdom
Genética de las enfermedades reumáticas

Robert P. Baughman, MD
Professor of Medicine
Department of Internal Medicine
University of Cincinnati Medical Center
Cincinnati, Ohio
Sarcoidosis

Dorcas E. Beaton, BScOT, MSc, PhD
Senior Scientist
Institute for Work and Health
Affiliate Scientist
Li Ka Shing Knowledge Institute
St. Michael's Hospital
Associate Professor
Institute of Health Policy Management and Evaluation
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada
Evaluación de los resultados sanitarios

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Helen M. Beere, PhD
Department of Immunology
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Repercusiones inmunitarias de la muerte celular

Edward M. Behrens, MD
Associate Professor
Pediatrics
Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Joseph Lee Hollander Chair of Pediatric Rheumatology
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Etiología y patogenia de la artritis idiopática juvenil

Bonnie L. Bermas, MD
Professor of Medicine
Division of Rheumatology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Gestación y enfermedades reumáticas

George Bertsias, MD, PhD
Assistant Professor in Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergy
University of Crete Medical School
Iraklio, Greece
Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Meenakshi Bewtra, MD, MPH, PhD
Assistant Professor of Medicine and Epidemiology
Gastroenterology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y otras artropatías enteropáticas

Nina Bhardwaj, MD, PhD
Director of Cancer Immunotherapy
Professor of Medicine
Ward-Coleman Chair in Cancer Research
The Tisch Cancer Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Células dendríticas

Clifton O. Bingham, III, MD
Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Complicaciones autoinmunitarias de los inhibidores de los puntos de control inmunitario para el cáncer

Linda K. Bockenstedt, MD
Harold W. Jockers Professor of Medicine
Internal Medicine/Rheumatology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Enfermedad de Lyme

Maarten Boers, MD, PhD, MSc
Professor of Clinical Epidemiology
Department of Epidemiology and Biostatistics
Amsterdam University Medical Centers, Vrije Universiteit
Staff Rheumatologist
Amsterdam Rheumatology and Immunology Center
Amsterdam University Medical Centers, Vrije Universiteit
Staff Rheumatologist
Reade Institute for Rehabilitation and Rheumatology
Amsterdam, Netherlands
Evaluación de los resultados sanitarios

Eric Boilard, PhD
Full Professor
Immunity and Infectious Diseases
Universite Laval and CHU de Quebec
Quebec, Canada
Plaquetas y megacariocitos

Francesco Boin, MD
Professor of Medicine
Director
UCSF Scleroderma Center
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Características clínicas y tratamiento de la esclerosis sistémica

Dimitrios T. Boumpas, MD, FACP
Professor of Internal Medicine and Rheumatology
National and Kapodistrian University of Athens Medical School
"Attikon" University Hospital
Affiliated Investigator
Immunobiology
Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens
Athens, Greece
Affiliated Investigator
Developmental and Functional Biology
Institute of Molecular Biology and Biotechnology—FORTH
Iraklio, Greece
Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Aline Bozec, PhD
Professor of Rheumatology and Immunology
Department of Internal Medicine 3
Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nuremberg
Universitätsklinikum Erlangen
Erlangen, Germany
Biología, fisiología y morfología del hueso

Lori Broderick, MD, PhD
Assistant Professor
Pediatrics
University of California, San Diego
La Jolla, California
Patogenia de las enfermedades mediadas por inflamasomas

Matthew Brown, MBBS, MD, FRACP, FAHSM, FAA
Professor of Medicine
Director
Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London NIHR Biomedical Research Centre
King's College London
London, United Kingdom
Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

Christopher D. Buckley, MBBS, DPhil
Kennedy Professor of Translational Rheumatology
Rheumatology Research Group
Institute of Inflammation and Ageing
University of Birmingham
Birmingham, United Kingdom
Fibroblastos y sinoviocitos similares a fibroblastos

Ralph C. Budd, MD
University Distinguished Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics
Director
Vermont Center for Immunology and Infectious Diseases
The University of Vermont Larner College of Medicine
Burlington, Vermont
Linfocitos T

Nathalie Burg, MD
Assistant Professor
Division of Rheumatology
Weill Cornell Medicine
New York, New York
Neutrófilos

Amy C. Cannella, MD, MS, RhMSUS
Associate Professor
Internal Medicine and Rheumatology
University of Nebraska Medical Center
Veterans Affairs Medical Center
Omaha, Nebraska
Ecografía en reumatología
FARME clásicos: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina y politerapia

Laura C. Cappelli, MD, MHS
Assistant Professor Medicine
Division of Rheumatology
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland
Complicaciones autoinmunitarias de los inhibidores de los puntos de control inmunitario para el cáncer

John D. Carter, MD
Professor of Medicine
Division of Rheumatology
University of South Florida Morsani School of Medicine
Tampa, Florida
Artritis reactiva

Andrew C. Chan, MD, PhD
Genentech Research and Early Development
South San Francisco, California
Biomarcadores en reumatología

Christopher Chang, MD, PhD, MBA
Clinical Professor of Medicine
Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology
University of California at Davis
Davis, California
Medical Director
Division of Pediatric Immunology and Allergy
Joe DiMaggio Children's Hospital
Hollywood, Florida
Osteonecrosis

Joseph S. Cheng, MD, MS
Frank H. Mayfield Professor and Chair
Department of Neurosurgery
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati, Ohio
Dolor cervical

Christopher P. Chiodo, MD
Chief
Foot and Ankle Division
Department of Orthopedic Surgery
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Dolor en el pie y el tobillo

Sharon A. Chung, MD, MAS
Associate Professor of Clinical Medicine
Division of Rheumatology
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Leslie G. Cleland, MB BS, MD
Consultant Rheumatologist
Royal Adelaide Hospital
Clinical Professor
Department of Medicine
Adelaide University
Adelaide, South Australia, Australia
Nutrición y enfermedades reumáticas

Stanley Cohen, MD
Program Director
Rheumatology
Presbyterian Hospital
Clinical Professor
Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical School
Medical Director
Metroplex Clinical Research Center
Dallas, Texas
Nuevos fármacos con dianas intracelulares contra las enfermedades reumáticas

Robert A. Colbert, MD, PhD
Senior Investigator
Clinical Director
National Institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Etiología y patogenia de las espondiloartritis

Paul P. Cook, MD, FACP, FIDSA
Professor of Medicine
Department of Medicine
Brody School of Medicine at East Carolina University
Greenville, North Carolina
Artritis bacteriana

Joseph E. Craft, MD
Paul B. Beeson Professor of Medicine and Professor of Immunobiology, Internal Medicine and Immunobiology
Director
Investigative Medicine Program
Yale University School of Medicine
Attending in Rheumatology
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut
Anticuerpos antinucleares

Leslie J. Crofford, MD
Professor of Medicine
Director
Division of Rheumatology & Immunology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee
Fibromialgia
Dianas terapéuticas de los prostanoides

Bruce N. Cronstein, MD
Paul R. Esserman Professor of Medicine
Division of Rheumatology
New York University School of Medicine
New York, New York
Reactantes de fase aguda

Mary K. Crow, MD
Physician-in-Chief
Chair
Department of Medicine
Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research
Hospital for Special Surgery
Chief
Division of Rheumatology
Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine
Weill Cornell Medical College
New York, New York
Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico

Cynthia S. Crowson, PhD
Professor of Medicine and Biostatistics
Department of Health Sciences Research and Division of Rheumatology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Riesgo cardiovascular en la enfermedad reumática inflamatoria

Sara J. Cuccurullo, MD
Clinical Professor and Chairman
Residency Program Director
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Hackensack Meridian School of Medicine at Seton Hall University
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School
Vice President and Medical Director
JFK Johnson Rehabilitation Institute
Edison, New Jersey
Introducción a la medicina física y rehabilitación

Gaye Cunnane, PhD, MB, FRCPI
Professor
Department of Medicine
Trinity College Dublin
Department of Rheumatology
St. James's Hospital
Dublin, Ireland
Policondritis recidivante
Hemocromatosis

Jeffrey R. Curtis, MD, MS, MPH
Harbert-Ball Professor of Medicine
Division of Clinical Immunology and Rheumatology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama
Métodos de investigación clínica en las enfermedades reumáticas

Nicola Dalbeth, MBChB, MD, FRACP
Professor and Rheumatologist
Department of Medicine
Faculty of Medical and Health Sciences
University of Auckland
Department of Rheumatology
Auckland District Health Board
Auckland, New Zealand
Características clínicas y tratamiento de la gota

Maria Dall'Era, MD
Professor of Medicine
Medicine/Rheumatology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

Erika Darrah, PhD
Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

Jonathan Dau, MD
Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Manifestaciones reumáticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

John M. Davis, III, MD, MS
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Mayo Clinic College of Medicine and Science
Rochester, Minnesota
Anamnesis y exploración física del sistema musculoesquelético

Cosimo De Bari, MD, PhD, FRCP
Professor
Institute of Medical Sciences
University of Aberdeen
Aberdeen, United Kingdom
Medicina regenerativa e ingeniería de tejidos

Edward P. Debold, PhD
Associate Professor
Department of Kinesiology
University of Massachusetts
Amherst, Massachusetts
Músculo: anatomía, fisiología y bioquímica

Francesco Dell'Accio, MD, PhD, FRCP
Professor
William Harvey Research Institute
Queen Mary, University of London
London, United Kingdom
Medicina regenerativa e ingeniería de tejidos

Paul J. DeMarco, MD, FACP, FACR, RhMSUS
Medical Director
The Center for Rheumatology and Bone Research
Arthritis and Rheumatism Associates PC
Wheaton, Maryland
Clinical Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Georgetown University School of Medicine
Washington, D.C.
Ecografía en reumatología

Betty Diamond, MD
Professor
Center for Autoimmune, Musculoskeletal and Hematopoietic Diseases
Feinstein Institutes for Medical Research
Manhasset, New York
Linfocitos B

Paul E. Di Cesare, MD
President
Di Cesare MD Consulting
Carlsbad, California
Patogenia de la artrosis

Andrea di Matteo, MD
Rheumatology Unit
Department of Clinical and Molecular Sciences
Polytechnic University of Marche
Rheumatology Unit
Department of Clinical and Molecular Sciences
Ancona, Italy
Artrocentesis e inyección en articulaciones y tejidos blandos

Rajiv Dixit, MD
Clinical Professor of Medicine
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Director
Northern California Arthritis Center
Walnut Creek, California
Dolor lumbar

Kenneth W. Donohue, MD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
Yale University
New Haven, Connecticut
Dolor en la mano y la muñeca

Jeffrey Dvergsten, MD
Associate Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

Hani S. El-Gabalawy, MD
Professor of Internal Medicine and Immunology
University of Manitoba
Winnipeg, Manitoba, Canada
Análisis del líquido sinovial, biopsia sinovial y anatomía patológica sinovial

Bryant R. England, MD, PhD
Assistant Professor
Division of Rheumatology and Immunology
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Características clínicas de la artritis reumatoide

Doruk Erkan, MD
Associate Physician-Scientist
Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Diseases
Hospital for Special Surgery
Associate Professor of Medicine
Weill Cornell Medicine
New York, New York
Síndrome antifosfolípido

Stephen Eyre, PhD
Professor
Centre for Musculoskeletal Research
The University of Manchester
Manchester, United Kingdom
Genética de las enfermedades reumáticas

Antonis Fanouriakis, MD
Rheumatology and Clinical Immunology
"Attikon" University Hospital
University of Athens
Athens, Greece
Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Ursula Fearon
Professor of Molecular Rheumatology
Trinity Biomedical Sciences Institute
Trinity College Dublin
The University of Dublin
Dublin, Ireland
Angiogénesis

Andrew Filer, MBChB, PhD
Reader in Translational Rheumatology
Institute of Inflammation and Ageing
The University of Birmingham
Honorary Consultant Rheumatologist
University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust
Birmingham, United Kingdom
Fibroblastos y sinoviocitos similares a fibroblastos

David F. Fiorentino, MD, PhD
Professor
Department of Dermatology
Stanford University School of Medicine
Redwood City, California
Piel y enfermedades reumáticas

Gary S. Firestein, MD
Distinguished Professor of Medicine
Dean and Associate Vice Chancellor
Clinical and Translational Research
University of California, San Diego School of Medicine
La Jolla, California
Membrana sinovial
Etiología y patogenia de la artritis reumatoide
Patogénesis de la artritis reumatoide

Saloumeh K. Fischer, PhD
Department of BioAnalytical Sciences
Genentech Research and Early Development
South San Francisco, California
Biomarcadores en reumatología

Felicity G. Fishman, MD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois
Dolor en la mano y la muñeca

Oliver FitzGerald, MD, FRCPI, FRCP(UK)
Newman Clinical Research Professor
Rheumatology
St. Vincent's University Hospital and Conway Institute
University College Dublin
Dublin, Ireland
Artritis psoriásica

John P. Flaherty, MD
Professor of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Infecciones micobacterianas de huesos y articulaciones
Infecciones fúngicas de huesos y articulaciones

Cesar E. Fors Nieves, MD
Clinical Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology
New York University School of Medicine
New York, New York
Reactantes de fase aguda

Sherine E. Gabriel, MD, MSc
President & The Robert C. and Naomi T. Borwell
Presidential Professor
Rush University
Chief Academic Officer
Rush University System for Health
Chicago, Illinois
Riesgo cardiovascular en la enfermedad reumática inflamatoria

William Gallentine, MD
Professor
Pediatric Neurology and Epilepsy
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

Philippe Gasque, PhD
Professor of Immunology
Immunology Laboratory Faculty of Medicine
University and CHU of La Réunion
St. Denis, Reunion Island, France
Artritis vírica

Lianne S. Gensler, MD
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

M. Eric Gershwin, MD
The Jack and Donald Chia Distinguished Professor of Medicine
Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology
University of California at Davis
Davis, California
Osteonecrosis

Mary B. Goldring, PhD
Senior Scientist
HSS Research Institute
Hospital for Special Surgery
Professor of Cell & Developmental Biology
Weill Cornell Graduate School of Medical Sciences
Weill Cornell Medical College
New York, New York
Cartílago y condrocitos

Steven R. Goldring, MD
Chief Scientific Officer Emeritus
Hospital for Special Surgery
Weill Cornell Medical College
New York, New York
Biología de la articulación normal

Yvonne M. Golightly, PT, PhD
Assistant Professor of Epidemiology
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina
Métodos de investigación clínica en las enfermedades reumáticas

Stuart Goodman, MD, PhD, FRCSC, FACS, FBSE, FICOR
Robert L. and Mary Ellenburg Professor of Surgery
Orthopaedic Surgery and (by courtesy) Bioengineering
Stanford University
Stanford, California
Dolor en la cadera y la rodilla

Jonathan Graf, MD
Professor of Medicine
University of California San Francisco
Division of Rheumatology
Zuckerberg San Francisco General
San Francisco, California
Síndromes de superposición

Gerard Graham, PhD
Professor of Molecular and Structural Immunology
Institute of Infection, Immunity and Inflammation
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, United Kingdom
Quimiocinas y reclutamiento celular

Douglas R. Green, PhD
Peter C. Doherty Endowed Chair of Immunology
Department of Immunology
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Repercusiones inmunitarias de la muerte celular

Adam Greenspan, MD, FACR
Professor of Radiology and Orthopedic Surgery
Section of Musculoskeletal Imaging
Department of Radiology
University of California Davis Health
Sacramento, California
Osteonecrosis

Christine Grimaldi, PhD
Director Biotherapeutic Bioanalysis
Drug Metabolism & Pharmacokinetics
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, Connecticut
Linfocitos B

Anika Grüneboom, PhD
Department of Internal Medicine 3—Rheumatology and Immunology
Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nuremberg
Universitätsklinikum Erlangen
Erlangen, Germany
Biología, fisiología y morfología del hueso

Luiza Guilherme, PhD
Professor of Immunology
Heart Institute—InCor
University of São Paulo School of Medicine
Institute for Immunology Investigation
National Institute for Science and Technology
São Paulo, Brazil
Fiebre reumática y artritis postestreptocócica

Xavier Guillot, MD, PhD
Rheumatology Clinical Board
CHU of La Réunion
St. Denis, Reunion Island, France
Artritis vírica

Rebecca Haberman, MD
Clinical Instructor of Medicine
Division of Rheumatology
New York University School of Medicine
New York, New York
Reactantes de fase aguda

Rula A. Hajj-Ali, MD
Professor
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio
Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Dominik R. Haudenschild, PhD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of California at Davis
Sacramento, California
Patogenia de la artrosis

David B. Hellmann, MD
Vice Dean and Chairman
Department of Medicine
Johns Hopkins Bayview Medical Center
Baltimore, Maryland
Arteritis de células gigantes, polimialgia reumática y arteritis de Takayasu

Hal M. Hoffman, MD
Professor
Pediatrics and Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, California
Division Chief
Pediatric Allergy, Immunology, Rheumatology
Rady Children's Hospital San Diego
San Diego, California
Patogenia de las enfermedades mediadas por inflamasomas

V. Michael Holers, MD
Professor of Medicine and Immunology
Division of Rheumatology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Sistema del complemento

Rikard Holmdahl, MD, PhD
Professor of Medical
Biochemistry and Biophysics
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden
Modelos experimentales de artritis reumatoide

Joyce J. Hsu, MD, MS
Clinical Associate Professor
Pediatric Rheumatology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Características clínicas y tratamiento de la artritis idiopática juvenil

James I. Huddleston, III, MD
Associate Professor of Orthopaedic Surgery
Department of Orthopaedic Surgery
Stanford University Medical Center
Stanford, California
Dolor en la cadera y la rodilla

Alan P. Hudson, PhD
Professor Emeritus
Immunology and Microbiology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan
Artritis reactiva

Gene G. Hunder, MS, MD
Professor of Medicine
Emeritus Staff Center
Mayo Clinic College of Medicine and Science
Rochester, Minnesota
Anamnesis y exploración física del sistema musculoesquelético

Yoshifumi Itoh, PhD
Associate Professor
Kennedy Institute of Rheumatology
University of Oxford
Oxford, United Kingdom
Proteinasas y degradación de la matriz

Johannes W.G. Jacobs, MD, PhD
Associate Professor of Rheumatology
Department of Rheumatology & Clinical Immunology
University Medical Center Utrecht
Utrecht, Netherlands
Tratamiento con glucocorticoides

Jacob L. Jaremko, MD, PhD, FRCPC
Associate Professor of Radiology
Department of Radiology and Diagnostic Imaging
University of Alberta
Alberta, Edmonton, Canada
Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

Matlock A. Jeffries, MD
Assistant Professor
Department of Internal Medicine
Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy
University of Oklahoma Health Sciences Center
Adjunct Assistant Member
Arthritis & Clinical Immunology Program
Oklahoma Medical Research Foundation
Oklahoma City, Oklahoma
Epigenética de las enfermedades reumáticas

Ho Jen, MD, FRCPC
Associate Clinical Professor of Radiology
Department of Radiology and Diagnostic Imaging
Division of Nuclear Medicine
University of Alberta
Alberta, Edmonton, Canada
Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

Jaclyn Joki, MD
Attending Physician
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
JFK Johnson Rehabilitation Institute
Clinical Assistant Professor
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School
Assistant Professor
Hackensack Meridian School of Medicine at Seton Hall University
Edison, New Jersey
Introducción a la medicina física y rehabilitación

Martha S. Jordan, PhD
Research Associate Professor
Pathology and Laboratory Medicine
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Inmunidad adaptativa

Joseph L. Jorizzo, MD
Professor, Former and Founding Chair
Department of Dermatology
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
Professor of Clinical Dermatology
Weill Cornell Medical College
New York, New York
Enfermedad de Behçet

Jorge Kalil, MD
Professor
Clinical Immunology and Allergy
Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo
São Paulo, Brazil
Fiebre reumática y artritis postestreptocócica

Kenton R. Kaufman, PhD, PE
W. Hall Wendel, Jr., Musculoskeletal Research Professor
Director
Motion Analysis Laboratory
Professor of Biomedical Engineering
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Biomecánica

Arthur Kavanaugh, MD
Professor of Medicine
Center for Innovative Therapy
Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology
University of California, San Diego School of Medicine
La Jolla, California
Tratamientos anticitocinas

Robert T. Keenan
Associate Professor of Medicine
Vice Chief for Clinical Affairs
Division of Rheumatology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Etiología y patogenia de la hiperuricemia y la gota

Tony Kenna, PhD
Associate Professor
Queensland University of Technology
Institute of Health and Biomedical Innovation
Brisbane, Queensland, Australia
Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

Darcy A. Kerr, MD
Assistant Professor of Pathology and Laboratory Medicine
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire
Tumores y lesiones pseudotumorales de las articulaciones y estructuras relacionadas

Eugene Y. Kissin, MD, RhMSUS
Associate Professor of Medicine
Rheumatology
Boston University Medical Center
Boston, Massachusetts
Ecografía en reumatología

Rob Knight, PhD
Professor
Departments of Pediatrics, Bioengineering, and Computer Science and Engineering
University of California
San Diego, La Jolla, California
El microbioma en la salud y en la enfermedad

Dwight H. Kono, MD
Professor of Immunology
Department of Immunology and Microbiology
The Scripps Research Institute
La Jolla, California
Autoinmunidad y tolerancia

Gary A. Koretzky, MD, PhD
Professor of Medicine
Weill Cornell Medicine
Vice Provost for Academic Integration
Director, Cornell Center for Immunology
Cornell University
Ithaca, New York
Inmunidad adaptativa

Peter Korsten, MD
Rheumatologist
Department of Nephrology and Rheumatology
University Medical Center Göttingen
Göttingen, Germany
Sarcoidosis

Jennifer Kosty, MD
Assistant Professor
Department of Neurosurgery
Ochsner LSU Health Sciences Center
Shreveport, Louisiana
Dolor cervical

Deborah Krakow, MD
Professor of Orthopaedic Surgery, Human Genetics, Pediatrics and Obstetrics and Gynecology
David Geffen School of Medicine
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California
Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo

Deepak Kumar, PT, PHD
Assistant Professor
Physical Therapy and Athletic Training
Boston University
Assistant Professor
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts
Tratamiento de la artrosis

Helen J. Lachmann, MA, MBBChir, MD, FRCP, FRCPath
National Amyloidosis Centre
Royal Free Hospital London NHS Foundation Trust and University College Medical School
London, United Kingdom
Amiloidosis

Floris P.J.G. Lafeber, PhD
Professor
Department of Rheumatology & Clinical Immunology
University Medical Center Utrecht
Utrecht University
Utrecht, Netherlands
Artropatía hemofílica

Robert G.W. Lambert, MB, FRCR, FRCPC
Professor of Radiology
Department of Radiology and Diagnostic Imaging
University of Alberta
Alberta, Edmonton, Canada
Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

Nancy E. Lane, MD
Distinguished Professor of Medicine, Rheumatology, Aging
Director of Center for Musculoskeletal Health
Department of Internal Medicine
UC Davis Health
UC Davis School of Medicine
Sacramento, California
Osteopatía metabólica

Carol A. Langford, MD, MHS, FACP
Director
Center for Vasculitis Care and Research
Harold C. Schott Chair in Rheumatic and Immunologic Diseases
Cleveland Clinic
Associate Professor of Medicine
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio
Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Daniel M. Laskin, DDS, MS
Professor and Chairman Emeritus
Oral and Maxillofacial Surgery
Virginia Commonwealth University Schools of Dentistry and Medicine
Richmond, Virginia
Dolor en la articulación temporomandibular

Gregoire Lauvau, PhD
Professor
Department of Microbiology and Immunology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York
Inmunidad innata

Tzielan C. Lee, MD
Clinical Associate Professor
Pediatric Rheumatology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Características clínicas y tratamiento de la artritis idiopática juvenil

David L. Leverenz, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology and Immunology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Síndrome de Sjögren

Richard F. Loeser, MD
Herman and Louise Smith Distinguished Professor
Medicine
Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology
Director
Thurston Arthritis Research Center
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina
Cartílago y condrocitos

Carlos J. Lozada, MD
Professor of Clinical Medicine
Division of Rheumatology
University of Miami Miller School of Medicine
Miami, Florida
Manifestaciones reumáticas de las hemoglobinopatías

Ofure Luke, MD
Attending Physician
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
JFK Johnson Rehabilitation Institute
Assistant Professor
Hackensack Meridian School of Medicine at Seton Hall University
Edison, New Jersey
Introducción a la medicina física y rehabilitación

Ingrid E. Lundberg, MD, PhD
Professor of Rheumatology
Division of Rheumatology
Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden
Enfermedades inflamatorias del músculo y otras miopatías

Raashid Luqmani, BMedSci, BM, BS, DM, FRCP, FRCPE
Professor of Rheumatology
Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Science
University of Oxford
Consultant Rheumatologist
Rheumatology Department
Nuffield Orthopaedic Centre
Oxford, United Kingdom
Panarteritis nudosa y trastornos relacionados

Frank P. Luyten, MD
Professor of Rheumatology
University Hospitals Leuven
Leuven, Belgium
Medicina regenerativa e ingeniería de tejidos

Reuven Mader, MD
Head
Rheumatic Diseases Unit
Ha'Emek Medical Center
Afula, Israel
Associate Clinical Professor, Emeritus
The B. Rappaport Faculty of Medicine
The Technion Institute of Technology
Haifa, Israel
Osteopatías proliferativas

Conor Magee, MB BAO BCh
Rheumatology
St. Vincent's University Hospital and Conway Institute
University College Dublin
Dublin, Ireland
Artritis psoriásica

Walter P. Maksymowych, FRCP(C)
Professor of Medicine
Division of Rheumatology
University of Alberta
Edmonton, Alberta, Canada
Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

Bernhard Manger, MD
Professor of Rheumatology and Immunology
Department of Internal Medicine 3
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Erlangen, Germany
Síndromes paraneoplásicos reumáticos, vínculos entre cáncer y autoinmunidad

Joseph A. Markenson, MD, MS
Professor of Clinical Medicine
Medicine/Rheumatology
Joan and Sanford Weill Medical College of Cornell University
Attending Physician
Rheumatology/Medicine
Hospital for Special Surgery
New York, New York
Artritis acompañante de trastornos endocrinos y metabólicos

Scott David Martin, MD
Associate Professor of Orthopedics
Harvard Medical School
Director of Joint Preservation Service
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Dolor de hombro

Eric L. Matteson, MD, MPH
Professor of Medicine
Divisions of Rheumatology and Epidemiology
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota
Riesgo de cáncer en las enfermedades reumáticas

Lara Maxwell, PhD, MSc
Managing Editor
Cochrane Musculoskeletal Group
University of Ottawa
Senior Methodologist
OMERACT, Ottawa
Ottawa, Ontario, Canada
Evaluación de los resultados sanitarios

Katharine McCarthy, PharmD, BCACP
Clinical Pharmacist
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Tratamientos anticitocinas

Iain B. McInnes, CBE, PhD, FRCP, FRSE, FMedSci
Muirhead Professor of Medicine
Versus Arthritis Professor of Rheumatology
Director of Institute of Infection, Immunity, and Inflammation
College of Medical, Veterinary, and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, United Kingdom
Citocinas

Peter A. Merkel, MD, MPH
Chief of Rheumatology
Department of Medicine
Professor
Department of Medicine
Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Clasificación y epidemiología de las vasculitis sistémicas

Ted R. Mikuls, MD, MSPH
Umbach Professor of Rheumatology
Department of Internal Medicine
Division of Rheumatology and Immunology
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Tratamiento hipouricemiante
Características clínicas de la artritis reumatoide

Mark S. Miller, PhD
Assistant Professor
Department of Kinesiology
University of Massachusetts
Amherst, Massachusetts
Músculo: anatomía, fisiología y bioquímica

Devyani Misra, MD, MS
Divisions of Gerontology and Rheumatology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Tratamiento de la artrosis

Ali Mobasheri, BSc ARCS (Hons), MSc, DPhil (Oxon)
Professor of Musculoskeletal Biology
Research Unit of Medical Imaging, Physics and Technology
Faculty of Medicine
University of Oulu
Oulu, Finland
Senior Research Scientist
Department of Regenerative Medicine
State Research Institute Centre for Innovative Medicine
Vilnius, Lithuania
Centre for Sport, Exercise and Osteoarthritis Research Versus Arthritis
Queen's Medical Centre
Nottingham, United Kingdom
Cartílago y condrocitos

Kevin G. Moder, MD
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Mayo Clinic College of Medicine and Science
Rochester, Minnesota
Anamnesis y exploración física del sistema musculoesquelético

Paul A. Monach, MD, PhD
Lecturer
Division of Rheumatology, Inflammation, and Immunity
Brigham and Women's Hospital
Chief
Rheumatology Section
VA Boston Healthcare System
Boston, Massachusetts
Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Anna Montgomery, DPhil
Division of Rheumatology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Fagocitos mononucleares

Vaishali R. Moulton, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Medicine
Division of Rheumatology and Clinical Immunology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Principios de señalización

Catharina M. Mulders-Manders, MD
Department of Internal Medicine
Section Infectious Diseases
Radboud Expertise Centre for Immunodeficiency and Autoinflammation
Radboud University Medical Center
Nijmegen, Netherlands
Síndromes autoinflamatorios familiares

Luciana Ribeiro Muniz, PhD
Hematology and Oncology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Células dendríticas

Louise B. Murphy, PhD
Division of Population Health
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Impacto económico de la artritis y las enfermedades reumáticas

Kanneboyina Nagaraju, DVM, PhD
Professor and Founding Chair
Pharmaceutical Sciences
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
Binghamton, New York
Enfermedades inflamatorias del músculo y otras miopatías

Rani Nasser, MD
Assistant Professor
Department of Neurosurgery
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati, Ohio
Dolor cervical

Amanda E. Nelson, MD, MSCR
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology
Thurston Arthritis Research Center
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina
Características clínicas de la artrosis

Tuhina Neogi, MD, PhD, FRCPC
Professor of Medicine
Rheumatology
Boston University School of Medicine
Professor of Epidemiology
Boston University School of Public Health
Boston, Massachusetts
Tratamiento de la artrosis

Peter A. Nigrovic, MD
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Staff Pediatric Rheumatologist
Division of Immunology
Boston Children's Hospital
Director
Center for Adults with Pediatric Rheumatic Illness
Division of Rheumatology, Inflammation and Immunity, Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Mastocitos
Plaquetas y megacariocitos

James R. O'Dell, MD, MACR, MACP
Stokes-Shackleford Professor and Vice Chair of Internal Medicine
University of Nebraska Medical Center
Chief of Rheumatology
Department of Medicine and Omaha Veterans Affairs
Omaha, Nebraska
FARME clásicos: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina y politerapia
Tratamiento de la artritis reumatoide

Alexis Ogdie, MD, MSCE
Associate Professor of Medicine and Epidemiology
Rheumatology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y otras artropatías enteropáticas

Mikkel Østergaard, MD, PhD
DMSc Professor of Rheumatology
Copenhagen Center for Arthritis Research
Center for Rheumatology and Spine Diseases
Rigshospitalet, Glostrup
Department of Clinical Medicine
University of Copenhagen
Copenhagen, Denmark
Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

Michael A. Paley
Rheumatology Division
Department of Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri
Células linfoides innatas y linfocitos citolíticos naturales

Richard S. Panush, MD
Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California
Trastornos musculoesqueléticos de origen profesional y recreativo

Stanford L. Peng, MD, PhD
Rheumatology
Swedish Community Specialty Clinic
Swedish Medical Center
Seattle, Washington
Anticuerpos antinucleares

Harris Perlman, PhD
Chief of Rheumatology
Professor of Medicine
Mabel Greene Myers Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Fagocitos mononucleares

Shiv Pillai, MD, PhD
Professor of Medicine
Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard
Harvard Medical School
Cambridge, Massachusetts
Enfermedad relacionada con la IgG_4

Michael H. Pillinger, MD
Professor of Medicine and Biochemistry and Molecular Pharmacology
Director
Rheumatology Training
Director
Masters of Science in Clinical Investigation Program
New York University School of Medicine
Section Chief
Rheumatology
New York Harbor Health Care System–NY Campus
Department of Veterans Affairs
New York, New York
Neutrófilos
Etiología y patogenia de la hiperuricemia y la gota

Gregory R. Polston, MD
Clinical Professor
Anesthesiology
University of California, San Diego
La Jolla, California
Analgésicos en las enfermedades reumáticas

Steven A. Porcelli, MD
Murray and Evelyne Weinstock Chair in Microbiology and Immunology
Department of Microbiology and Immunology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York
Inmunidad innata

Mark D. Price, MD, PhD
Department of Orthopedic Surgery
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Dolor en el pie y el tobillo

Astrid E. Pulles, MD
Department of Rheumatology & Clinical Immunology
Van Creveldkliniek
University Medical Center Utrecht
Utrecht University
Utrecht, Netherlands
Artropatía hemofílica

Karim Raza, FRCP, PhD
Professor of Rheumatology supported by Versus Arthritis
College of Medical and Dental Sciences
University of Birmingham
Honorary Consultant Rheumatologist
Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust
Birmingham, United Kingdom
Evaluación y tratamiento de la artritis indiferenciada precoz

Virginia Reddy, MD
Staff Physician
Division of Rheumatology
Texas Health Dallas
Dallas, Texas
Nuevos fármacos con dianas intracelulares contra las enfermedades reumáticas

Ann M. Reed, MD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
Duke University
Durham, North Carolina
Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

John D. Reveille, MD
Professor
Division of Rheumatology
University of Texas Health Science Center at Houston
Houston, Texas
Manifestaciones reumáticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Rennie L. Rhee, MD, MSCE
Assistant Professor of Medicine
Medicine/Rheumatology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Clasificación y epidemiología de las vasculitis sistémicas

Christopher T. Ritchlin, MD, MPH
Professor of Medicine
Center for Musculoskeletal Research
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Tratamientos anticitocinas

Angela B. Robinson, MD, MPH
Associate Professor
Pediatrics Institute
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio
Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

Antony Rosen, MB, ChB, BSc (Hons)
Mary Betty Stevens Professor of Medicine
Professor of Pathology
Director
Division of Rheumatology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

James T. Rosenbaum, AB, MD
Professor of Ophthalmology, Medicine, and Cell Biology
Oregon Health and Science University
Chair of Ophthalmology Emeritus
Legacy Devers Eye Institute
Portland, Oregon
Ojo y enfermedades reumáticas

Andrew E. Rosenberg, MD
Vice Chair
Director of Bone and Soft Tissue Pathology
Department of Pathology
University of Miami Miller School of Medicine
Miami, Florida
Tumores y lesiones pseudotumorales de las articulaciones y estructuras relacionadas

Eric M. Ruderman, MD
Professor of Medicine/Rheumatology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Infecciones micobacterianas de huesos y articulaciones
Infecciones fúngicas de huesos y articulaciones

Kenneth G. Saag, MD, MSc
Jane Knight Lowe Professor of Medicine
Division of Clinical Immunology and Rheumatology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama
Métodos de investigación clínica en las enfermedades reumáticas
Bisfosfonatos

Jane E. Salmon, MD
Collette Kean Research Chair
Medicine-Rheumatology
Hospital for Special Surgery
Professor of Medicine
Weill Cornell Medicine
New York, New York
Síndrome antifosfolípido

Lisa R. Sammaritano, MD
Associate Professor of Clinical Medicine
Rheumatology
Hospital for Special Surgery
Weill Cornell Medicine
New York, New York
Gestación y enfermedades reumáticas

Jonathan Samuels, MD
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
NYU Langone Health
New York, New York
Patogenia de la artrosis

Christy I. Sandborg, MD
Professor
Pediatric Rheumatology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Características clínicas y tratamiento de la artritis idiopática juvenil

Adam P. Sangeorzan, MD
Department of Orthopedic Surgery
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Dolor en el pie y el tobillo

Arthur C. Santora, II, MD, PhD
Clinical Associate Professor
Division of Endocrinology, Metabolism and Nutrition
Rutgers Robert Wood Johnson School of Medicine
New Brunswick, New Jersey
Chief Medical Officer
Entera Bio Ltd.
Jerusalem, Israel
Bisfosfonatos

Sebastian E. Sattui, MD
Hospital for Special Surgery
Weill-Cornell Medical School
New York, New York
Artritis acompañante de trastornos endocrinos y metabólicos

Amr H. Sawalha, MD
Chief
Division of Pediatric Rheumatology
Director
Comprehensive Lupus Center of Excellence
University of Pittsburgh Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Epigenética de las enfermedades reumáticas

Amit Saxena, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology
New York University School of Medicine
New York, New York
Reactantes de fase aguda

Mansi Saxena, PhD
Associate Director
Vaccine and Cellular Therapy Laboratory
Hematology and Oncology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Células dendríticas

Carla R. Scanzello, MD, PhD
Section Chief
Rheumatology
Corporal Michael J. Crescenz VA Medical Center
Assistant Professor of Medicine
Medicine/Rheumatology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Biología de la articulación normal

Georg Schett, MD
Professor of Rheumatology and Immunology
Department of Internal Medicine 3
Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nuremberg
Universitätsklinikum Erlangen
Erlangen, Germany
Biología, fisiología y morfología del hueso
Síndromes paraneoplásicos reumáticos, vínculos entre cáncer y autoinmunidad

Anne Grete Semb, MD, PhD
Consultant Cardiologist
Senior Researcher
Preventive Cardio-Rheuma Clinic
Department of Rheumatology
Diakonhjemmet Hospital
Oslo, Norway
Riesgo cardiovascular en la enfermedad reumática inflamatoria

Ami A. Shah, MD, MHS
Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Complicaciones autoinmunitarias de los inhibidores de los puntos de control inmunitario para el cáncer

Binita Shah, MD, MS
Assistant Professor of Medicine
Division of Cardiology
New York University School of Medicine
New York, New York
Neutrófilos

Faye A. Sharpley, MA, MSc, MBBChir, MRCP, FRCPATH
National Amyloidosis Centre
Royal Free Hospital London NHS Foundation Trust and University College Medical
School London, United Kingdom
Amiloidosis

Keith A. Sikora, MD
Assistant Clinical Investigator
National Institute of Arthritis
Musculoskeletal and Skin Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Etiología y patogenia de las espondiloartritis

Anna Simon, MD, PhD
Associate Professor
Department of Internal Medicine
Section Infectious Diseases
Radboudumc Expertise Centre for Immunodeficiency and Autoinflammation
Radboud University Medical Center
Nijmegen, Netherlands
Síndromes autoinflamatorios familiares

Dawd S. Siraj, MD, MPH&TM, FIDSA, CTropMed
Professor of Medicine
Associate Program Director
Infectious Diseases Fellowship
Director
Global Health Pathway, Department of IM
Director
International Travel Clinic
Division of Infectious Diseases
University of Wisconsin-Madison
Madison, Wisconsin
Artritis bacteriana

Linda S. Sorkin, PhD
Professor Emerita
Anesthesiology
University of California, San Diego
La Jolla, California
Regulación neuronal del dolor y la inflamación

E. William St. Clair, MD
W. Lester Brooks, Jr. Professor of Medicine
Professor of Immunology
Chief
Division of Rheumatology and Immunology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Síndrome de Sjögren

Lisa K. Stamp, MBChB, FRACP, PhD
Professor
Department of Medicine
University of Otago, Christchurch
Christchurch, New Zealand
Nutrición y enfermedades reumáticas

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Clinical Rheumatology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Vasculitis de vasos pequeños mediadas por inmunocomplejos
Enfermedad relacionada con la IgG_4

Lindsay C. Strowd, MD
Assistant Professor
Department of Dermatology
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
Enfermedad de Behçet

Abel Suarez-Fueyo, PhD
Division of Rheumatology and Clinical Immunology
Department of Medicine
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Principios de señalización

Camilla I. Svensson, MS, PhD
Professor
Physiology and Pharmacology
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden
Adjunct Associate Professor
Anesthesiology
University of California, San Diego
La Jolla, California
Regulación neuronal del dolor y la inflamación

Nadera J. Sweiss, MD
Professor of Medicine
Division of Rheumatology
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois
Sarcoidosis

Carrie R. Swigart, MD
Associated Professor of Orthopaedics and Rehabilitation
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Dolor en la mano y la muñeca

Zoltán Szekanecz, MD, PhD, DSc
Professor of Rheumatology, Immunology, and Medicine
University of Debrecen Faculty of Medicine
Division of Rheumatology
Debrecen, Hungary
Angiogénesis

Stephen Tait, PhD
Cancer Research UK Beatson Institute
Institute of Cancer Sciences
University of Glasgow
Glasgow, United Kingdom
Regulación metabólica de la inmunidad

Stacy Tanner, MD
Staff Clinician
Rheumatology
University of Manitoba
Winnipeg, Manitoba, Canada
Análisis del líquido sinovial, biopsia sinovial y anatomía patológica sinovial

Peter C. Taylor, MA, PhD, FRCP
Professor of Musculoskeletal Sciences
Botnar Research Centre
Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences
University of Oxford
Oxford, United Kingdom
Biofármacos con dianas celulares y otras dianas novedosas: rituximab, abatacept y otros biofármacos

William J. Taylor, MBChB, PhD, FRACP, FAFRM (RACP)
Associate Professor
Department of Medicine
University of Otago, Wellington
Wellington, New Zealand
Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

Robert Terkeltaub, MD
Chief
Rheumatology Section
Veterans Affairs Healthcare System
Professor of Medicine
Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology
University of California, San Diego
La Jolla, California
Enfermedad por cristales de calcio: pirofosfato cálcico dihidratado y fosfato de calcio básico

Argyrios N. Theofilopoulos, MD
Professor
Department of Immunology and Microbiology
The Scripps Research Institute
La Jolla, California
Autoinmunidad y tolerancia

Thomas S. Thornhill, MD
Chairman Emeritus
Department of Orthopedic Surgery
Brigham and Women's Hospital
John B. and Buckminster Brown Professor of Orthopedic Surgery
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Dolor de hombro

Michael Toprover, MD
Instructor
Division of Rheumatology
NYU Langone Health
New York, New York
Etiología y patogenia de la hiperuricemia y la gota

Kathryn S. Torok, MD
Associate Professor
Pediatric Rheumatology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania
Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

Michael J. Toth, PhD
Professor of Medicine
The University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont
Músculo: anatomía, fisiología y bioquímica

Michael J. Townsend, PhD
Department of Biomarker Discovery
Genentech Research and Early Development
South San Francisco, California
Biomarcadores en reumatología

Elaine C. Tozman, MD
Associate Professor of Clinical Medicine
Rheumatology and Immunology
University of Miami Miller School of Medicine
Miami, Florida
Manifestaciones reumáticas de las hemoglobinopatías

Leendert A. Trouw, PhD
Associate Professor
Department of Immunohematology and Bloodtransfusion
Leiden University Medical Center
Leiden, Netherlands
Sistema del complemento

George C. Tsokos, MD
Professor and Chief
Department of Medicine
Division of Rheumatology and Clinical Immunology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Principios de señalización

Peter Tugwell, MD
Professor of Medicine and Epidemiology and Community Medicine
University of Ottawa
Ottawa, Ontario, Canada
Evaluación de los resultados sanitarios

Nicolas Vabret, PhD
Assistant Professor
Hematology and Oncology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Células dendríticas

Marlies C. van der Goes, MD, PhD
Department of Rheumatology
Meander Medical Center
Amersfoort, Netherlands
Tratamiento con glucocorticoides

Sjef van der Linden, MD, PhD
Professor of Rheumatology
Department of Internal Medicine
Division of Rheumatology
Maastricht University Medical Center
Maastricht, Netherlands
Department of Rheumatology, Immunology and Allergology
University of Bern, Inselspital
Bern, Switzerland
Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

Jos W.M. van der Meer, MD, PhD
Professor of Medicine
Department of Internal Medicine
Radboud University Medical Center
Nijmegen, Netherlands
Síndromes autoinflamatorios familiares

Jacob M. van Laar, MD, PhD
Professor of Rheumatology
Rheumatology and Clinical Immunology
University Medical Center Utrecht
Utrecht, Netherlands
Inmunodepresores

Heather Van Mater, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

Ronald F. van Vollenhoven, MD, PhD
Professor and Chair
Rheumatology and Clinical Immunology
Amsterdam University Medical Centers
Director
Amsterdam Rheumatology Center
Amsterdam, Netherlands
Evaluación de la artritis monoarticular y poliarticular

Lize F.D. van Vulpen, MD, PhD
Internist-haematologist
Van Creveldkliniek
University Medical Center Utrecht
Utrecht University
Utrecht, Netherlands
Artropatía hemofílica

John Varga, MD
John and Nancy Hughes Professor
Department of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Etiología y patogenia de la esclerosis sistémica

Raul A. Vasquez, MD
Director of Complex Spine Surgery
Baptist Health Neuroscience Center
Miami, Florida
Dolor cervical

Douglas J. Veale, MD, FRCPI, FRCP (Lon)
Director of Translational Research Medicine
The Centre for Arthritis and Rheumatic Disease
St. Vincent's University Hospital
Professor of Medicine
University College Dublin
Fellow
Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Medicine
Dublin, Ireland
Membrana sinovial
Angiogénesis

Richard J. Wakefield, BM, MD, FRCP
Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine
University of Leeds
Rheumatology
Leeds Teaching Hospitals Trust
Leeds, West Yorkshire, United Kingdom
Artrocentesis e inyección en articulaciones y tejidos blandos

Mark S. Wallace, MD
Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
La Jolla, California
Analgésicos en las enfermedades reumáticas

Ruoning Wang, PhD
Principal Investigator
Center for Childhood Cancer and Blood Disease
The Research Institute at Nationwide Children's Hospital
Assistant Professor
Department of Pediatrics
The Ohio State University School of Medicine
Columbus, Ohio
Regulación metabólica de la inmunidad

Tingting Wang, PhD
Center for Childhood Cancer and Blood Disease
The Research Institute at Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Regulación metabólica de la inmunidad

Victoria P. Werth, MD
Professor of Dermatology and Medicine
University of Pennsylvania
Chief
Dermatology
Corporal Michael J. Crescenz (Philadelphia) Veterans Administration Medical Center
Philadelphia, Pennsylvania
Piel y enfermedades reumáticas

Fredrick M. Wigley, MD
Martha McCrory Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Características clínicas y tratamiento de la esclerosis sistémica

Deborah R. Winter, PhD
Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Fagocitos mononucleares

David Wofsy, MD
Professor
Medicine and Microbiology/Immunology
University of California San Francisco
San Francisco, California
Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

Cyrus C. Wong, MD
Neurological Surgery
North Texas Neurosurgical and Spine Center
Fort Worth, Texas
Dolor cervical

Wayne M. Yokoyama, MD
Sam J. and Audrey Loew Levin Professor of Arthritis Research
Rheumatology Division
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri
Células linfoides innatas y linfocitos citolíticos naturales

Richard Zamore, MD
Medicine/Rheumatology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y otras artropatías enteropáticas

Ahmed S. Zayat, MRCP, MSc, MD
Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine
University of Leeds
Leeds, United Kingdom
Department of Rheumatology
Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust
Bradford, West Yorkshire, United Kingdom
Artrocentesis e inyección en articulaciones y tejidos blandos

Yong-Rui Zou, PhD
Associate Professor
Center for Autoimmune, Musculoskeletal and Hematopoietic Diseases
Feinstein Institutes for Medical Research
Manhasset, New York
Linfocitos B

Robert B. Zurier, MD
Professor of Medicine Chief of Rheumatology Emeritus
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts
Investigator
Autoimmunity and Musculoskeletal Disease Center
Feinstein Institute for Medical Research
Manhasset, New York
Prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados

Prefacio

Nos enorgullece poder presentar la undécima edición de *Firestein y Kelley. Tratado de reumatología.* Al igual que en las ediciones anteriores, pretendemos proporcionar un sólido marco científico básico y unas descripciones farmacológicas detalladas de los fármacos antirreumáticos antiguos y nuevos, así como un enfoque integrado de la patogenia, las manifestaciones clínicas y los tratamientos de las enfermedades. Antes de comenzar cada edición, los editores se plantean de nuevo el papel de los libros en una era de comunicación instantánea y de plataformas de revisión médica rápidas y fácilmente accesibles, que en ocasiones forman parte de sistemas de historia clínica electrónica. Seguimos creyendo que el contenido cuidadosamente editado e integrado, como este tratado, continúa siendo una piedra angular del aprendizaje en medicina. Esta impresión se ve respaldada por el acceso creciente a la obra por parte de las instituciones y los alumnos a través de internet. Las personas hablan con sus «clics» y está claro que los libros como este tratado siguen cubriendo una importante necesidad en educación y formación.

El tema de esta undécima edición de *Firestein y Kelley. Tratado de reumatología* queda ejemplificado en nuestra ilustración de portada, tanto en el pasado como en el presente y el futuro. El pasado está representado por una imagen clásica de los cristales de ácido úrico en la antigua enfermedad de la gota. Una fotografía de un paciente con sinovitis activa, que aún es un problema frecuente en nuestras consultas, ilustra el presente. Por último, el futuro de la reumatología, y de la ciencia en general, se ejemplifica con un agrupamiento jerárquico de datos genómicos, que ilustra la potencia y la importancia de la biología computacional. Es previsible que las nuevas tecnologías genómicas e informáticas cambien el rostro de la medicina y, al final, den lugar a una nueva taxonomía de las enfermedades que se centre menos en el fenotipo y más en los mecanismos subyacentes.

Nuestra undécima edición incluye a un nuevo editor, el Dr. Gary Koretzky, que aporta unos sólidos conocimientos de inmunología en reconocimiento de que la reumatología ejemplifica las enfermedades inmunológicas. Así, los editores representan desde las ciencias básicas hasta la medicina translacional, la asistencia clínica y la medicina poblacional de nuestra especialidad. Por supuesto, el verdadero valor del libro procede del esfuerzo y la experiencia de los numerosos autores que han dedicado incontables horas a escribir y editar sus secciones. Estamos en deuda con ellos y confiamos en que nuestros lectores se beneficiarán en gran medida de su experiencia.

Los autores

1 Biología de la articulación normal

CARLA R. SCANZELLO Y STEVEN R. GOLDRING

PUNTOS CLAVE

- La condensación de las células mesenquimatosas, que se diferencian en condrocitos, da lugar a la formación del esbozo condral, que proporciona la plantilla para el esqueleto en desarrollo.
- Durante el desarrollo de la articulación sinovial, el factor de diferenciación del crecimiento 5 regula la formación de la interzona, y la interferencia en el movimiento del embrión durante el desarrollo afecta a la cavitación articular.
- Los miembros de las familias de la proteína morfógena ósea/factor de crecimiento transformante β, factor de crecimiento de fibroblastos y Wnt y el eje péptido relacionado con la hormona paratiroidea/Indian hedgehog son esenciales para el desarrollo articular y la formación de la placa epifisaria.
- El revestimiento sinovial de las articulaciones diartrodiales es una fina capa de células que carecen de membrana basal y consta de dos tipos de células principales: macrófagos y fibroblastos.
- El cartílago articular recibe los nutrientes necesarios por difusión desde el líquido sinovial, y la interacción del cartílago con los componentes del líquido sinovial contribuye a las propiedades únicas de superficie de baja fricción del cartílago articular.

Clasificación de las articulaciones

Las articulaciones humanas, que forman las estructuras por las cuales los huesos se unen entre sí, pueden clasificarse según las características histológicas de la unión y la amplitud del movimiento articular. Existen tres clases de diseño articular: 1) articulaciones sinoviales o diartrodiales (fig. 1.1), que se articulan con movimiento libre, tienen una membrana sinovial que recubre la cavidad articular y contienen líquido sinovial; 2) anfiartrosis, en las que los huesos adyacentes están separados por cartílago articular o por un disco de fibrocartílago y unidos por ligamentos firmes que permiten un movimiento limitado (p. ej., la sínfisis púbica, los discos intervertebrales de los cuerpos vertebrales, la articulación tibioperonea distal y la articulación de la unión sacroiliaca con los huesos pélvicos), y 3) sinartrosis, que se encuentran solo en el cráneo (líneas de sutura), donde un tejido fino y fibroso separa las placas craneales adyacentes que se unen para impedir el movimiento detectable antes del final del crecimiento normal, pero permiten el crecimiento durante la infancia y la adolescencia.

Las articulaciones también pueden clasificarse según los tejidos conjuntivos que unen huesos opuestos. Las sínfisis tienen un disco fibrocartilaginoso que separa los extremos del hueso, unidos por ligamentos firmes (p. ej., la sínfisis del pubis y las articulaciones intervertebrales). En las sincondrosis, los extremos óseos están cubiertos por cartílago articular, pero no hay membrana sinovial ni cavidad articular significativa (p. ej., la articulación del manubrio esternal). En las sindesmosis los huesos están unidos directamente por ligamentos fibrosos sin una interfase cartilaginosa (la articulación tibioperonea distal es la única articulación de este tipo fuera de la bóveda craneal).

Las articulaciones sinoviales se clasifican, además, según su forma y comprenden las articulaciones esférica (cadera), en bisagra (interfalángica), en «silla de montar» (primera carpometacarpiana) y plana (femororrotuliana). Estas configuraciones reflejan las funciones, y la forma y el tamaño de las superficies opuestas determinan la dirección y la extensión del movimiento. Los diversos diseños permiten la flexión, la extensión, la abducción, la aducción o la rotación. Ciertas articulaciones pueden actuar en uno (humerocubital), dos (muñeca) o tres (hombro) ejes de movimiento.

Este capítulo se centra en la biología del desarrollo y la relación entre la estructura y la función de una articulación diartrodial humana «normal», «prototípica» (la articulación en la que es más probable que se desarrolle artritis). La mayoría de los estudios realizados se refieren a la rodilla debido a su accesibilidad, pero se describen otras articulaciones cuando es adecuado.

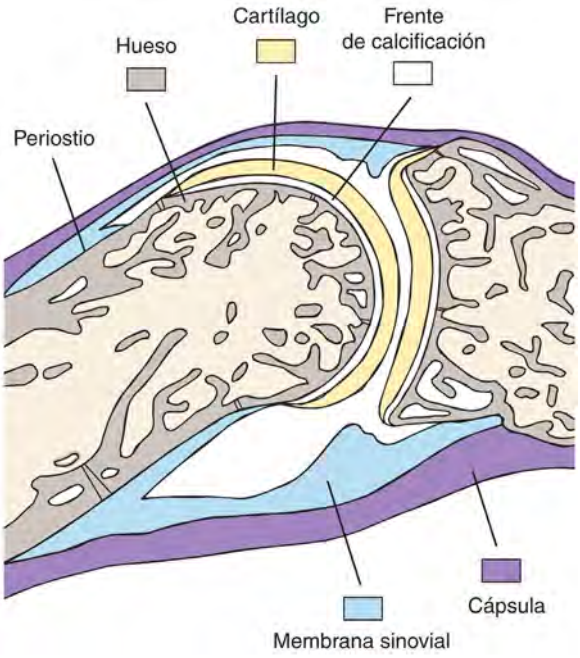
Biología del desarrollo de la articulación diartrodial

El desarrollo esquelético se inicia con la diferenciación de células mesenquimatosas, que tienen tres orígenes embrionarios: 1) células de la cresta neural del ectodermo neural, que dan lugar a los huesos craneofaciales; 2) el esclerotomo del mesodermo paraaxial, o compartimento somítico, que forma el esqueleto axial, y 3) la somatopleura del mesodermo de la placa lateral, que da lugar al esqueleto de las extremidades[1]. El esqueleto apendicular se desarrolla en el embrión humano a partir de los primordios de las extremidades, que son visibles por primera vez aproximadamente a las 4 semanas de gestación. Las estructuras que se asemejan a las articulaciones de los adultos se generan en torno a las 4-7 semanas de gestación[2]. Después se producen muchas otras fases cruciales del desarrollo musculoesquelético, como la vascularización del cartílago epifisario (semanas 8-12), la aparición de pliegues vellosos en la membrana sinovial (semanas 10-12), la evolución de las bolsas (tercer o cuarto mes) y la aparición de almohadillas de grasa periarticulares (cuarto o quinto mes).

Las extremidades superiores se desarrollan aproximadamente 24 h antes que las partes análogas de las extremidades inferiores. Las estructuras proximales, como la articulación glenohumeral, se desarrollan antes que las distales, como la muñeca y la mano. Como consecuencia, las alteraciones del desarrollo embrionario durante la formación de las extremidades afectan más a la parte distal de la extremidad superior que a la de la extremidad inferior. Los huesos largos se forman como resultado de la sustitución de la plantilla de cartílago mediante osificación

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

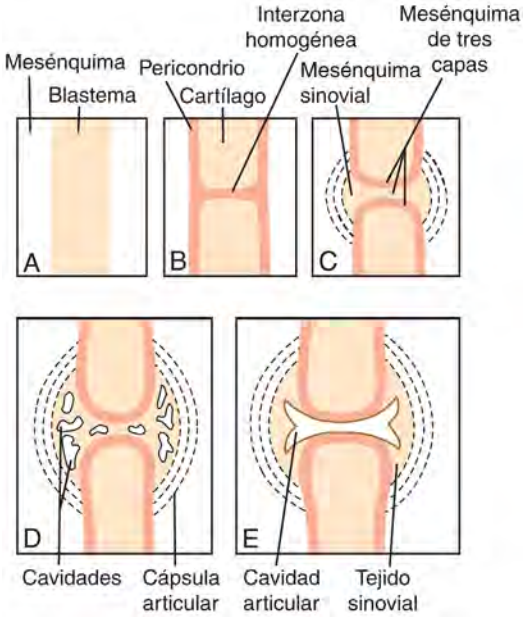
endocondral. Las fases del desarrollo de las extremidades se muestran en la figura 1.2[2,3]. En la figura 1.3 se resumen la secuencia de desarrollo de los acontecimientos que tienen lugar durante la formación de la articulación sinovial y algunos de los factores reguladores y de los componentes de la matriz extracelular implicados. Las tres fases principales del desarrollo articular son la formación de la interzona, la cavitación y la morfogénesis, que se describen con detalle en varias revisiones[4-9].



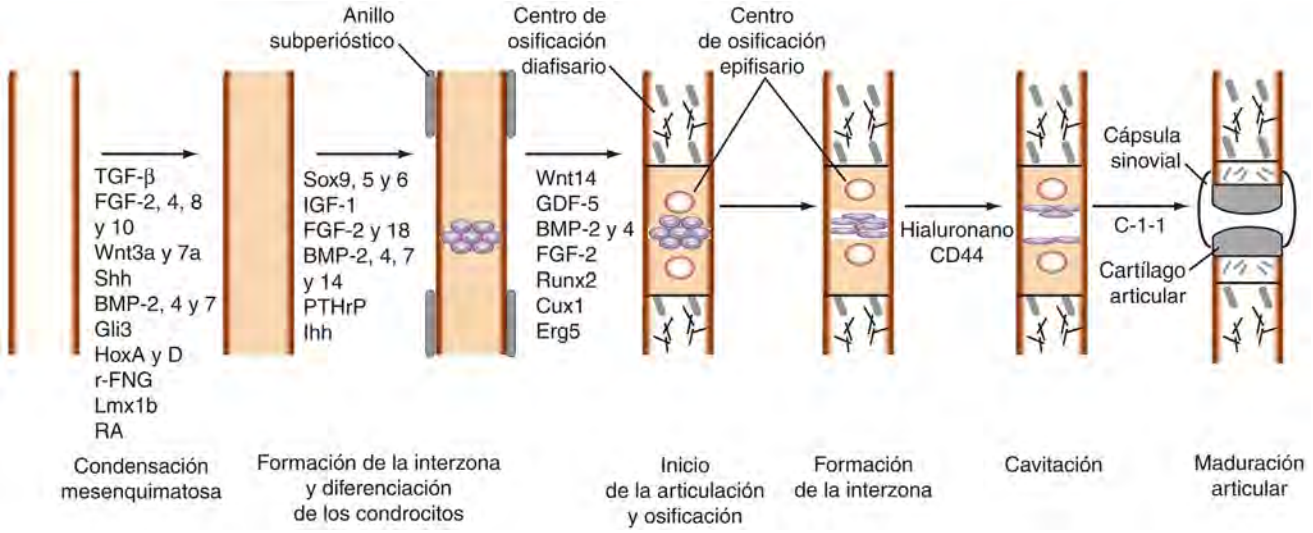
● **Fig. 1.1** Articulación interfalángica humana normal, en sección sagital, como ejemplo de una articulación sinovial o diartrodial. El frente de calcificación *(tidemark)* representa el cartílago calcificado que une el cartílago articular a la placa ósea subcondral. (Tomado de Sokoloff L, Bland JH: *The musculoskeletal system.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. Copyright 1975, the Williams & Wilkins Co, Baltimore.)

Formación de la interzona y cavitación articular

La estructura de la articulación sinovial en desarrollo y el proceso de cavitación articular se han descrito en muchos estudios clásicos realizados sobre las extremidades de embriones de mamíferos y aves[10]. En



● **Fig. 1.2** Desarrollo de una articulación sinovial. (A) Condensación. Las articulaciones se desarrollan a partir del blastema, no del mesénquima circundante. (B) Condrificación y formación de la interzona. La interzona permanece avascular y muy celular. (C) Formación del mesénquima sinovial. El mesénquima sinovial se forma desde la periferia de la interzona y es invadido por vasos sanguíneos. (D) Cavitación. Las cavidades se forman en la interzona central y periférica y se unen para formar la cavidad articular. (E) Articulación madura. (Tomado de O'Rahilly R, Gardner E: The embryology of movable joints. In Sokoloff L, editor: *The joints and synovial fluid,* vol. 1, New York, Academic Press, 1978.)



● **Fig. 1.3** Desarrollo de los huesos largos y formación de la articulación diartrodial a partir del esbozo condral. *BMP,* proteína morfógena ósea; *C-C-1,* variante Erg3; *CD44,* determinante celular 44; *Cux,* proteína homeobox *cut-repeat; Erg,* gen 5 relacionado con ETS; *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *GDF,* factor de crecimiento y diferenciación; *Gli,* homólogo de oncogén asociado a glioma; *Hox,* homeobox; *IGF,* factor de crecimiento similar a la insulina; *Ihh,* Indian hedgehog; *Lmx1b,* factor de transcripción de homeodominio LIM 1b; *PTHrP,* proteína relacionada con la hormona paratiroidea; *r-Fng,* franja radical; *RA,* ácido retinoico; *Runx,* proteína de unión al dominio runt; *Shh,* Sonic hedgehog; *Sox,* proteína box de grupo de alta movilidad relacionada con SRY; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *Wnt,* tipo Wingless.

el embrión humano, las condensaciones de cartílago pueden detectarse en el estadio 17, cuando el embrión es pequeño (de aproximadamente 11,7 mm de longitud)[2,3]. En la región de la futura articulación, después de la formación de la interzona condrógena homogénea a las 6 semanas (estadios 18 y 19), se forma una interzona de tres capas aproximadamente a las 7 semanas (estadio 21), que consta de dos capas condrógenas tipo pericondrio que cubren las superficies opuestas del esbozo condral (agregados de células precondrógenas embrionarias), separadas por una banda estrecha de blastema celular densamente compactado que permanece y forma la interzona. La cavitación comienza en la interzona central a las 8 semanas (estadio 23).

Aunque los acontecimientos celulares asociados a la formación articular se conocen desde hace muchos años, hasta hace poco no se han descubierto los genes que regulan estos procesos[6,7,9]. Estos genes comprenden el factor de diferenciación del crecimiento 5 (GDF-5) (también conocido como *proteína morfógena derivada de cartílago 1*) y Wnt14 (asimismo llamado *Wnt9a*), que participan en el desarrollo articular temprano. Se ha propuesto que Wnt14 tiene dos funciones principales. En primer lugar, actúa en el inicio de la formación articular como un regulador negativo de la condrogénesis. En segundo lugar, facilita la formación de la interzona y la cavitación induciendo la expresión de GDF-5, autotaxina, ácido lisofosfatídico, antagonista de la proteína morfógena ósea (BMP), cordina y receptor de hialuronano CD44[4,11]. Paradójicamente, la aplicación de GDF-5 a las articulaciones en desarrollo de las extremidades del embrión de ratón en cultivo de órganos provoca fusión de la articulación[12], lo que indica que las interacciones temporoespaciales entre las distintas poblaciones de células son importantes para una correcta respuesta. La opinión actual es que el GDF-5 resulta necesario en las primeras fases de la condensación, cuando estimula el reclutamiento y la diferenciación de las células condrógenas, y más tarde, cuando su expresión se restringe a la interzona. Datos de un estudio reciente arrojan luz sobre la secuencia temporoespacial de los acontecimientos y sugieren que durante el desarrollo articular hay atracción continua de nuevas células que expresan GDF-5 hacia la interzona, lo que lleva a la divergencia de estirpe en diferentes fases. Las células GDF-5+ atraídas en las fases tempranas pueblan preferentemente la epífisis en desarrollo, y las células reclutadas posteriormente experimentan condrogénesis y contribuyen más a la superficie articular en desarrollo[13].

La distribución de los tipos de colágeno y los proteoglucanos en las articulaciones en desarrollo de aves y roedores se ha descrito histológicamente, y por inmunohistoquímica e hibridación *in situ*[9,14,15]. La matriz producida por las células mesenquimatosas de la interzona es rica en colágeno tipos I y III, y durante la condensación la producción cambia al colágeno tipos II, IX y XI, que representa la matriz cartilaginosa. Los ARN mensajeros (ARNm) que codifican los pequeños proteoglucanos biglucano y decorina pueden expresarse en este momento, pero las proteínas no aparecen hasta después de la cavitación en las regiones destinadas a convertirse en cartílago articular. Las regiones de la interzona están marcadas por la expresión de genes que codifican colágeno tipo IIA por progenitores de condrocitos en las capas pericondrales, colágeno tipos IIB y XI por condrocitos diferenciados en el esbozo condral y colágeno tipo I en la interzona y en la cápsula y el pericondrio en desarrollo (fig. 1.4)[16].

La región de la interzona contiene células en dos capas externas, donde están destinadas a diferenciarse en condrocitos e incorporarse a las epífisis, y en una zona intermedia fina donde se programan para someterse a la cavitación articular y pueden permanecer como condrocitos articulares[8]. Todos estos primeros condrocitos se originan de la misma población de progenitores pero, a diferencia de los otros condrocitos del esbozo, no activan la expresión de matrilina 1 y están destinados a formar la superficie articular[17]. A medida que comienza la cavitación en esta zona, en este espacio se acumulan líquido y macromoléculas, que crean una cavidad sinovial incipiente. Los vasos sanguíneos aparecen en el mesénquima del blastema capsulosinovial circundante antes de la separación de las superficies articulares adyacentes. Aunque inicialmente se supuso que estas células de la interzona sufrían necrosis o muerte celular programada (apoptosis), muchos investigadores no han encontrado evidencias de fragmentación del ADN antes de la cavitación. Además, no existen pruebas de que las metaloproteinasas participen en la pérdida de la resistencia tisular en la región que experimenta cavitación. En cambio, parece que la cavidad articular real se forma por cambios mecanoespaciales inducidos por la síntesis de hialuronano a través de la uridina difosfoglucosa deshidrogenasa (UDPGD) y la hialuronano sintasa. La interacción del hialuronano y CD44 en la superficie celular modula la migración celular, pero la acumulación de hialuronano y las influencias mecánicas asociadas fuerzan a las células a separarse e inducen la rotura de la matriz extracelular interpuesta por fuerzas de tracción. Este mecanismo explica en parte las observaciones sobre que la cavitación articular es incompleta en ausencia de movimiento[18-20]. Es difícil obtener datos equivalentes de las articulaciones de embriones humanos[21], pero en todas las grandes articulaciones de los seres humanos son evidentes las cavidades articulares completas al principio del periodo fetal.

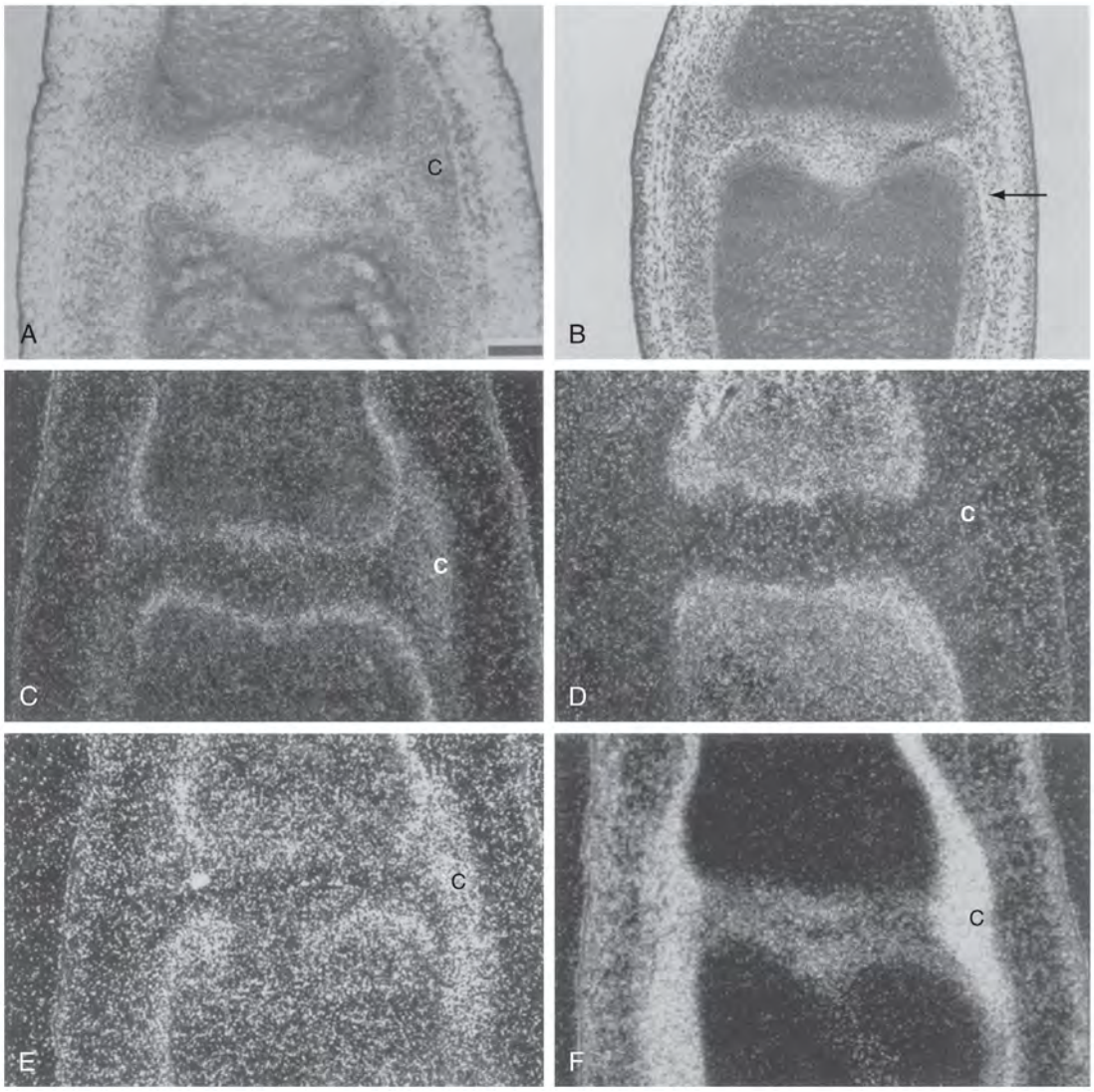
Formación del cartílago y osificación endocondral

El esqueleto se desarrolla a partir del mesénquima celular densamente compactado, primitivo y avascular, denominado *blastema esquelético.* Las células mesenquimatosas precursoras comunes se dividen en estirpes condrógenas, miógenas y osteógenas, que determinan la diferenciación del cartílago centralmente, el músculo periféricamente y el hueso. Los tejidos circundantes, en particular el epitelio, influyen en la diferenciación de las células progenitoras mesenquimatosas en condrocitos en el esbozo condral. Los nódulos cartilaginosos aparecen en el centro del blastema y, simultáneamente, las células de la periferia se aplanan y se alargan para formar el pericondrio. En la columna vertebral, los discos de cartílago se originan en partes de las somitas que rodean el notocordio, y el cartílago nasal y auricular y las epífisis embrionarias se forman a partir del pericondrio. En la extremidad, el cartílago permanece como una zona de reposo que más tarde se convierte en cartílago articular, o se somete a diferenciación hipertrófica terminal para calcificarse (formación de la placa epifisaria) y se sustituye por hueso (osificación endocondral). Este último proceso requiere remodelación de la matriz extracelular y vascularización (angiogénesis). Estos acontecimientos son controlados de forma muy precisa por las interacciones celulares con la matriz circundante, los factores de crecimiento y diferenciación y otros factores del entorno que inician suprimen las vías de señalización celular y la transcripción de genes específicos de forma temporoespacial.

Condensación y formación de los primordios de las extremidades

El esbozo condral se forma en cuatro fases: 1) migración celular; 2) agregación regulada por interacciones entre las células mesenquimatosas y epiteliales; 3) condensación, y 4) diferenciación de los condrocitos. Las interacciones con el epitelio determinan el reclutamiento y la migración de las células mesenquimatosas, así como su proliferación y condensación[2,3,22]. La agregación de las células mesenquimatosas condroprogenitoras en condensaciones precondrales fue descrita por primera vez por Fell[23] y depende de las señales iniciadas por las interacciones entre las células, y entre las células y la matriz, la formación de uniones comunicantes y cambios en la estructura del citoesqueleto. Antes de la condensación, las células mesenquimatosas precondrocíticas producen una matriz extracelular rica en hialuronano y colágeno tipos I y IIA, que contiene el aminopropéptido codificado por el exón 2 que se encuentra en los colágenos no condrales. El inicio de la condensación se asocia al aumento de la actividad de la hialuronidasa y a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 1.4** Hibridación *in situ* de la articulación interfalángica proximal del dedo medio de un embrión de pollo de 13 días de edad (estadio 39), secciones frontales medias. (A) Imagen de campo claro que muestra la articulación y la cápsula *(C)* en desarrollo. (B) Sección de parafina equivalente de la extremidad opuesta del mismo animal en la que se aprecia el inicio de la cavitación lateralmente *(flecha).* (C) Expresión de ARN mensajero (ARNm) del colágeno tipo IIA en células de la superficie articular, el pericondrio y la cápsula. (D) El ARNm del colágeno tipo IIB solo se expresa en los condrocitos del esbozo. (E) El ARNm del colágeno tipo XI se expresa en las células de la superficie, el pericondrio y la cápsula, con valores más bajos en los condrocitos. (F) El ARNm del colágeno tipo I está presente en células de la interzona y en la cápsula. Las imágenes de C a F son de campo oscuro. Barra de calibración = 1 μm. (Tomado de Nalin AM, Greenlee TK Jr, Sandell LJ: Collagen gene expression during development of avian synovial joints: transient expression of types II and XI collagen genes in the joint capsule. *Develop Dyn* 203:352-362, 1995.)

regulación positiva transitoria del versicano, la tenascina, el sindecano, las moléculas de adhesión celular, la cadherina neural (N-cadherina) y la molécula de adhesión celular neural (NCAM), que facilitan las interacciones entre las células[22,24].

Antes de la diferenciación de los condrocitos, las interacciones entre las células y la matriz son facilitadas por la unión de la fibronectina al sindecano, que da lugar a la regulación negativa de la NCAM y al establecimiento de los límites de la condensación. El aumento de la proliferación celular y la remodelación de la matriz extracelular, con desaparición del colágeno tipo I, la fibronectina y la N-cadherina, y la aparición de tenascinas, matrilinas y trombospondinas, incluida la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP), inician la transición de las células condroprogenitoras a un condrocito completamente comprometido[1,24-26]. La N-cadherina y la NCAM desaparecen en condrocitos que se están diferenciando y más adelante solo son detectables en las células pericondrales. Como ya se ha señalado, datos recientes indican que durante el desarrollo articular hay atracción continua de nuevas células que expresan GDF-5 hacia la interzona. Estas células pueblan preferentemente la epífisis en desarrollo, y las células atraídas posteriormente experimentan condrogénesis y contribuyen a la superficie articular en desarrollo[13].

Gran parte de nuestros conocimientos actuales sobre el desarrollo de los esbozos de las extremidades se basa en los primeros estudios en pollos y, más recientemente, en ratones. Los acontecimientos reguladores están controlados por la interacción de sistemas de modelado en los que participan factores de transcripción homeobox (Hox) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), hedgehog, el factor de

crecimiento transformante β (TGF-β)/BMP y vías Wnt, y cada uno actúa secuencialmente en el tiempo (v. fig. 1.3)[11,27-30]. Los grupos de genes *HoxA* y *HoxD* son cruciales para los primeros acontecimientos de modelado de la extremidad en el mesénquima indiferenciado porque son necesarios para la expresión de FGF-8 y Sonic hedgehog (Shh)[31], ya que modulan la proliferación de células dentro de las condensaciones[22]. BMP-2, BMP-4 y BMP-7 regulan de forma coordinada el modelado de los elementos de la extremidad dentro de las condensaciones en función de la expresión temporal y espacial de los receptores de BMP y los antagonistas de BMP, como la nogina y la cordina, así como la disponibilidad de SMAD (moléculas de señalización de mamíferos de la proteína «madres contra el decapentapléjico» de *Drosophila*) inducidas por BMP y TGF-β[32]. La señalización por BMP es necesaria para la formación de condensaciones precondrales y para la diferenciación de los precursores en condrocitos[33,34] y actúan en parte oponiéndose a la actividad del FGF[35]. El crecimiento de la condensación cesa cuando la nogina inhibe la señalización de BMP y permite la diferenciación en condrocitos. El cartílago formado sirve como plantilla para la formación de elementos cartilaginosos en las vértebras, el esternón y las costillas y para el alargamiento de las extremidades o la formación de hueso endocondral.

Señales moleculares en la morfogénesis del cartílago y desarrollo de la placa epifisaria

El esbozo condral crece por división celular, depósito de la matriz extracelular y aposición de células proliferantes de la capa condrógena interna del pericondrio. El factor de transcripción nuclear Sox9 es uno de los marcadores que se expresan antes en las células sometidas a condensación y es necesario para la fase siguiente de la condrogénesis, caracterizada por el depósito de matriz que contiene colágeno tipos II, IX y XI y agrecano[36]. La expresión de proteínas SOX depende de la señalización de BMP a través de BMPR1A y BMPR1B, que son funcionalmente redundantes y activas en las condensaciones de los condrocitos, pero no en el pericondrio[33]. Sox5 y Sox6 son necesarios para la expresión de Col9a1, agrecano, proteína de enlace y Col2a1 durante la diferenciación de los condrocitos[37]. El factor de transcripción del dominio runt, Runx2 (también conocido como *factor de unión central, Cbfa1*), se expresa en todas las condensaciones, incluidas las que están destinadas a formar hueso.

A lo largo de la condrogénesis, el equilibrio de la señalización por las BMP y los FGF determina la tasa de proliferación y el ritmo de diferenciación[29,35,38]. En los huesos largos, mucho después de la condensación, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5 y BMP-7 se expresan principalmente en el pericondrio, pero solo BMP-7 se expresa en los condrocitos en proliferación[38]. BMP-6 se encuentra más adelante exclusivamente en los condrocitos hipertróficos junto con BMP-2. Hasta la fecha se han identificado más de 23 FGF[39]. Ha sido difícil identificar los ligandos específicos que activan cada receptor de FGF (FGFR) durante la condrogénesis *in vivo* porque la señalización depende de la localización temporal y espacial no solo de los ligandos, sino también de los receptores[40]. FGFR2 se regula de forma positiva pronto en el mesénquima en condensación y está presente más adelante en la periferia de la condensación junto con FGFR1, que se expresa en el mesénquima laxo circundante. FGFR3 se asocia a la proliferación de los condrocitos en el núcleo central de la condensación mesenquimatosa y se solapa con FGFR2. La proliferación de los condrocitos en la placa epifisaria embrionaria y posnatal está regulada por múltiples estímulos mitógenos, incluidos FGF, que convergen en la ciclina D1[41].

Los primeros estudios indicaron que FGFR3 podría servir como inhibidor maestro de la proliferación de los condrocitos a través de Stat1 y del inhibidor del ciclo celular p21. La activación de FGFR3 regula de forma negativa la actividad de AKT para disminuir la proliferación[42], y la activación de MEK conduce a la disminución de la diferenciación de los condrocitos[43]. No se conocen los ligandos fisiológicos de FGFR3, pero FGF-9 y FGF-18 son buenos candidatos porque se unen a FGFR3 *in vitro* y se expresan en el pericondrio y el periostio adyacentes, formando un gradiente funcional[29,44]. Los ratones con deficiencia de FGF-18 tienen una zona ampliada de condrocitos en proliferación similar a la de los ratones con deficiencia de FGFR3, y FGF-18 puede inhibir la expresión de Indian hedgehog (Ihh). A medida que se desarrolla la placa epifisaria, FGFR3 desaparece y FGFR1 se regula positivamente en las zonas prehipertróficas e hipertróficas, donde FGF-18 y FGF-9 regulan la invasión vascular induciendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y VEGFR1 y la diferenciación terminal[39,45,46].

La proliferación de condrocitos en las zonas proliferativas y prehipertróficas inferiores está bajo el control de un bucle de retroalimentación negativa local que implica señalización por la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y por Ihh[47]. La expresión de Ihh está restringida a la zona prehipertrófica, y el receptor de PTHrP se expresa en la zona distal de condrocitos periarticulares. Las células pericondrales adyacentes circundantes expresan el receptor patched (Ptch) de Hedgehog, que, tras la unión a Ihh (de forma similar a Shh en las condensaciones mesenquimatosas), activa Smo e induce factores de transcripción Gli, que pueden regular mediante retroalimentación los genes diana de Ihh de forma positiva (*Gli1* y *Gli2*) o negativa *(Gli3)*[48,49]. Ihh induce la expresión de PTHrP en el pericondrio, y la señalización de PTHrP estimula la proliferación celular a través de su receptor expresado en los condrocitos periarticulares[29,50]. La evidencia reciente indica que Ihh también actúa independientemente de la PTHrP sobre los condrocitos periarticulares para estimular la diferenciación de los condrocitos de las columnas en la zona proliferativa, mientras que la PTHrP actúa impidiendo la diferenciación prematura en condrocitos prehipertróficos e hipertróficos, suprimiendo la expresión prematura de Ihh[51,52]. Ihh y PTHrP, mediante la inducción de marcadores de proliferación y la represión de marcadores de diferenciación de manera transitoria, actúan de forma temporoespacial para determinar el número de células que permanecen en la estirpe condrógena frente al número que entran en la vía de la osificación endocondral[47]. Los componentes de la matriz extracelular también contribuyen a la regulación de las diferentes fases del desarrollo de la placa epifisaria, incluidas la condrogénesis y la diferenciación terminal, mediante la interacción con moléculas de señalización y receptores de la superficie celular de los condrocitos[53].

Osificación endocondral

Los huesos largos se desarrollan a partir del esbozo condral por un proceso denominado *osificación endocondral,* que implica la diferenciación terminal de los condrocitos en el fenotipo hipertrófico, la calcificación de la matriz condral, la invasión vascular y la osificación (v. fig. 1.3)[29,50,54]. Este proceso se inicia cuando las células de la región central del esbozo comienzan a hipertrofiarse, aumentando el volumen de líquido celular casi 20 veces. Ihh desempeña una función fundamental en la regulación de la formación de hueso endocondral mediante la sincronización de la maduración pericondral con la hipertrofia de los condrocitos, lo que a su vez es esencial para iniciar el proceso de invasión vascular. Ihh se expresa en los condrocitos prehipertróficos a medida que salen de la fase proliferativa y entran en la fase hipertrófica, momento en el que comienzan a expresar los marcadores de condrocito hipertrófico, colágeno tipo X y fosfatasa alcalina. Estas células son responsables de establecer la matriz de cartílago que posteriormente se mineraliza. La señalización de Wnt/β-catenina promueve la maduración de los condrocitos por un mecanismo mediado por BMP-2 e induce la hipertrofia de los condrocitos parcialmente mediante el aumento de la expresión de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) y, potencialmente, aumentando la señalización de Ihh y la vascularización[55].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Runx2 actúa como un factor regulador positivo esencial en la maduración de los condrocitos hasta la hipertrofia. En los ratones con deficiencia de Runx2 están bloqueadas la hipertrofia y la diferenciación terminal de los condrocitos y, en consecuencia, no se produce la osificación endocondral. Se expresa en el pericondrio adyacente y en los condrocitos prehipertróficos y menos en los condrocitos hipertróficos tardíos, solapándose con Ihh, COL10A1 y BMP-6. Ihh induce factores de transcripción Gli, que interactúan con Runx2 y SMAD inducidas por BMP, para regular la transcripción y la expresión de *COL10A1*[56]. Un miembro de la familia del factor potenciador de miocitos (MEF) 2, MEF2C, estimula la hipertrofia en parte aumentando la expresión de Runx2[57]. La histona desacetilasa clase II HDAC4 impide la hipertrofia prematura suprimiendo directamente la actividad de Runx2 y MEF2C[58]. HDAC4 es a su vez regulada por la PTHrP y la cinasa inducible por sal 3 (SIK3)[59,60]. Sox9[61], FoxA2, FoxA3[62], Runx3[63], Zfp521[64] y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPARγ[65]) también son importantes reguladores de transcripción de la hipertrofia de los condrocitos. MMP-13, una diana distal de Runx2, es expresada por los condrocitos hipertróficos terminales, y su deficiencia produce una acumulación significativa de colágeno intersticial, que da lugar al retraso de la osificación endocondral en la placa epifisaria, con un aumento de la longitud de la zona hipertrófica[66,67].

Runx2 también es necesario para la activación de la transcripción de *COL10A1,* el gen que codifica el colágeno tipo X, que es el componente principal de la matriz de la zona hipertrófica en el embrión y de la placa epifisaria posnatal. Las mutaciones en el gen *COL10A1* se han asociado al enanismo observado en las condrodisplasias humanas. Estas mutaciones afectan a regiones de la placa epifisaria que están bajo una gran tensión mecánica, y el defecto del crecimiento esquelético puede deberse en parte a la alteración de la integridad mecánica de la matriz pericelular en la zona hipertrófica, aunque también se ha propuesto una función de los defectos de la vascularización. Se cree que la remodelación de la matriz extracelular que acompaña la diferenciación terminal de los condrocitos produce una alteración en la tensión del entorno que experimentan los condrocitos hipertróficos, que finalmente se someten a apoptosis[68]. Se debate si la hipertrofia de los condrocitos y la muerte celular es el destino final de los condrocitos hipertróficos o si la hipertrofia es un proceso transitorio que precede a la osteogénesis. Sin embargo, estudios recientes de seguimiento de la estirpe genética indican que los condrocitos hipertróficos pueden sobrevivir en la unión osteocondral y convertirse en osteoblastos y osteocitos[69,70].

El cartílago es un tejido avascular, y puesto que la placa epifisaria en desarrollo es relativamente hipóxica, el factor inducible por hipoxia (HIF) 1α es importante para la supervivencia en la transición de los condrocitos a la hipertrofia. En condiciones de normoxia, el contenido celular de HIF-1α, 2α y 3α es bajo debido a la hidroxilación dependiente del oxígeno por las prolilhidroxilasas, que da lugar a la ubicuitinación y la degradación por el proteosoma. Por el contrario, en condiciones de hipoxia la actividad de la prolilhidroxilasa disminuye y las subunidades α se heterodimerizan con los miembros de la subunidad β constitutivos conocidos como *translocadores nucleares del receptor de aril-hidrocarburo (ARNT).* Los HIF son factores de transcripción que se unen a los elementos que responden a la hipoxia (HRE) en los genes de respuesta. HIF-2α regula los procesos de osificación endocondral dirigiéndose directamente a los HRE dentro de los promotores de los genes *COL10A1, MMP13* y *VEGFA*[71].

Se necesita la invasión vascular de la zona hipertrófica para la sustitución del cartílago calcificado por hueso. El VEGF actúa como un factor angiógeno para promover la invasión vascular mediante la activación específica de receptores locales, como Flk1, que se expresa en las células endoteliales del pericondrio o los tejidos blandos circundantes; neuropilina 1 (Npn1), que se expresa en los condrocitos hipertróficos tardíos, o Npn2, que se expresa exclusivamente en el pericondrio. El VEGF se expresa como tres isoformas diferentes: VEGF188, una forma ligada a la matriz, es esencial para la vascularización metafisaria, mientras que la forma soluble, VEGF120 (VEGFA), regula la supervivencia de los condrocitos y la angiogénesis del cartílago epifisario, y VEGF164 puede ser soluble o estar ligado a la matriz y actuar directamente sobre los condrocitos a través de Npn2. El VEGF se libera de la matriz extracelular por MMP, como MMP-9, tipo membrana (MT) 1-MMP (MMP-14) y MMP-13. MMP-9 es expresada por las células endoteliales que migran en la región central del cartílago hipertrófico[72]. MMP-14, que tiene una gama más amplia de expresión que MMP-9, es esencial para la proliferación de los condrocitos y la osificación secundaria, mientras que MMP-13 se encuentra exclusivamente en los condrocitos hipertróficos tardíos. El perlecano (HSPG2), un proteoglucano de sulfato de heparano de la matriz del cartílago, es necesario para la vascularización en la placa epifisaria a través de su unión al VEGFR de las células endoteliales, lo que permite la migración de los osteoblastos hacia la placa epifisaria[73].

Varias ADAM (una desintegrina y metaloproteinasa) proteinasas también están surgiendo como importantes reguladores en el desarrollo de la placa epifisaria. Por ejemplo, ADAM10 es un regulador principal de la señalización de Notch, que modula la osificación endocondral a través de RBPjk en los condrocitos[74] y promueve la osteoclastogénesis en la unión osteocondral regulando la organización de las células endoteliales en la vasculatura del hueso en desarrollo[75]. ADAM17 es una proteinasa crucial que media la secreción celular de TNF y también los ligandos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), incluido TGF-α. La vía de señalización de EGFR inducida por EGF y TGF-α desempeña una función principal en la remodelación de la placa epifisaria, donde la inactivación de EGFR da lugar a la incapacidad de los condrocitos hipertróficos para degradar la matriz de colágeno circundante y atraer a los osteoclastos para la invasión y la remodelación de la placa epifisaria en desarrollo bajo el control del activador del receptor del factor de diferenciación de osteoclastos del ligando del receptor activador del factor nuclear κB (NF-κB) (RANKL)[76,77]. Los ratones que carecen de ADAM17 en los condrocitos *(Adam17ΔCh)* muestran una zona hipertrófica ampliada en la placa epifisaria[78], esencialmente los ratones fenocopiados con defectos en la señalización de EGFR en los condrocitos[76]. La estrecha regulación de la señalización de EGFR es importante para la homeostasis del cartílago y las articulaciones, como se observa en los ratones con deleción específica de cartílago del gen inducible por mitógeno 6 *(MIG-6),* una proteína de andamiaje que se une a EGFR y lo dirige para la internalización y la degradación[79]. Estos acontecimientos de remodelación de la matriz del cartílago e invasión vascular son necesarios para la migración y la diferenciación de los osteoclastos y los osteoblastos, que eliminan la matriz del cartílago mineralizada y la sustituyen por hueso.

Desarrollo del cartílago articular

En el esqueleto de los vertebrados, el cartílago es el producto de las células de tres estirpes embrionarias distintas. El cartílago craneofacial se forma a partir de células de la cresta neural craneal, el cartílago del esqueleto axial (discos intervertebrales, costillas y esternón) se forma a partir del mesodermo paraaxial (somitas) y el cartílago articular de las extremidades deriva del mesodermo de la placa lateral[1]. En el primordio de la extremidad en desarrollo se producen condensaciones de células mesenquimatosas en las zonas digitales, seguidas por la diferenciación y la maduración de los condrocitos en las zonas digitales, mientras que las células mesenquimatosas no diferenciadas de las regiones de las redes interdigitales experimentan muerte celular. El cartílago embrionario puede tener varios destinos: permanecer como cartílago definitivo (como en las superficies articulares de los huesos) o proporcionar una plantilla para la formación de huesos mediante osificación endocondral. Durante el desarrollo, la maduración de los condrocitos se expande desde el punto central de la condensación original, que forma el esbozo condral que se asemeja a la forma del futuro hueso, hacia los extremos de los huesos que se están formando.

Durante la cavitación articular, la interzona periférica se absorbe en cada zona cartilaginosa adyacente, evolucionando hacia la superficie articular, que está destinada a convertirse en una estructura cartilaginosa especializada en la que normalmente no se producen vascularización ni osificación[4,8,9].

La evidencia reciente indica que la maduración posnatal del cartílago articular implica un mecanismo de crecimiento por aposición que se origina a partir de las células progenitoras de la superficie articular, en lugar de un mecanismo intersticial. Durante la formación del cartílago articular maduro, los condrocitos articulares diferenciados sintetizan las moléculas de la matriz específicas del cartílago, como colágeno tipo II y agrecano (v. cap. 3). A través de los procesos anteriormente descritos se desarrollan los espacios de las articulaciones móviles, y todas sus superficies se recubren de cartílago o de células del revestimiento sinovial. Estos dos tejidos diferentes se fusionan en la entesis, la región en la periferia de la articulación donde el cartílago se fusiona con el hueso y se unen los ligamentos y la cápsula. En la placa epifisaria posnatal, la diferenciación del pericondrio también está relacionada con la diferenciación de los condrocitos en la epífisis para formar las diferentes zonas de la placa epifisaria, contribuyendo al crecimiento longitudinal del hueso. Una vez que la placa epifisaria se cierra en la articulación humana, el cartílago articular adulto debe ser mantenido por los condrocitos residentes con una producción de recambio bajo de proteínas de la matriz[80,81].

Desarrollo de la cápsula articular, la membrana sinovial, los meniscos y los ligamentos intracapsulares

La interzona y la envoltura pericondral contigua, de la que forma parte la interzona, contienen los precursores de las células mesenquimatosas que dan lugar a otros componentes articulares, como la cápsula articular, el revestimiento sinovial, los meniscos, los ligamentos intracapsulares y los tendones[7-9]. El tejido mesenquimatoso externo se condensa como una cápsula fibrosa. El mesénquima periférico se vasculariza y se incorpora como el mesénquima sinovial, que se diferencia en una pseudomembrana aproximadamente en el mismo momento en el que comienza la cavitación en la interzona central (estadio 23, en torno a las 8 semanas de gestación). Los meniscos se originan en las porciones excéntricas de la interzona articular. En el uso común, el término *membrana sinovial* se refiere al verdadero revestimiento sinovial y al tejido vascular y areolar subyacente hasta la cápsula (pero excluyéndola). Las células del revestimiento sinovial pueden distinguirse en cuanto las múltiples cavidades de la interzona comienzan a unirse. En un primer momento, estas células son exclusivamente tipo fibroblasto (tipo B).

Las células del revestimiento sinovial expresan el receptor de hialuronano CD44 y UDPGD, cuyas concentraciones permanecen elevadas después de la cavitación. Probablemente, este aumento de la actividad contribuye a la alta concentración de hialuronano en el líquido sinovial. A medida que la cavidad articular aumenta de tamaño, las capas de células del revestimiento sinovial se expanden por la proliferación de las células tipo fibroblasto y el reclutamiento de células tipo macrófago (tipo A) de la circulación. En las articulaciones temporomandibulares humanas en desarrollo, estas células tipo A se pueden detectar a las 12 semanas de gestación[82]. La expansión sinovial posterior da lugar a la aparición de las vellosidades sinoviales al final del segundo mes, a principios del periodo fetal, lo que aumenta considerablemente la superficie disponible para el intercambio entre la cavidad articular y el espacio vascular. La cadherina 11 es otra molécula expresada por las células del revestimiento sinovial[83,84]. Es esencial para el establecimiento de la estructura del revestimiento sinovial durante el desarrollo, donde su expresión se relaciona con la migración celular y el crecimiento tisular del revestimiento sinovial.

El desarrollo y la composición celular de la membrana sinovial se analizan más adelante.

No se conoce bien la función de la inervación en la articulación en desarrollo. Se forma una red capilar densa en el tejido subsinovial, con numerosas asas capilares que penetran en la capa de revestimiento sinovial verdadera. La microvasculatura sinovial humana ya está inervada a las 8 semanas (estadio 23) de gestación, alrededor del momento de la cavitación articular. Sin embargo, no se observan evidencias de la función neurotransmisora hasta mucho más tarde, con la aparición de la sustancia neuropeptídica sensitiva P a las 11 semanas. El neurotransmisor simpático putativo, el neuropéptido Y, aparece a las 13 semanas de gestación, junto con la enzima sintetizadora de catecolaminas tirosina hidroxilasa. El hallazgo de que el gen *Slit2,* que actúa en la orientación de los axones neuronales y las neuronas, se expresa en el mesénquima y en el mesénquima periférico del primordio de la extremidad (estadios 23-28) indica que la inervación es una parte integral del desarrollo de la articulación sinovial[85].

Desarrollo de las articulaciones inmóviles

En contraste con las articulaciones móviles, la articulación temporomandibular se desarrolla lentamente, y la cavitación se produce cuando la longitud cefalocaudal es de 57-75 mm (es decir, bien entrada la etapa fetal). Este desarrollo lento puede producirse porque esta articulación se forma en ausencia de un blastema continuo e implica la inserción, entre los extremos óseos, de un disco fibrocartilaginoso que se origina en derivados musculares y mesenquimatosos del primer arco faríngeo. Sin embargo, muchos de los mismos genes que participan en el desarrollo de la articulación móvil están implicados en la morfogénesis y el crecimiento de la articulación temporomandibular[86].

El desarrollo de otros tipos de articulaciones, como las sinartrosis, es similar al de las articulaciones diartrodiales, excepto porque no se produce cavitación y no se forma mesénquima sinovial. En estos aspectos, las sinartrosis y las anfiartrosis se asemejan a las articulaciones periféricas «fusionadas» inducidas mediante paralización en embriones de pollo, y pueden desarrollarse como lo hacen porque se produce relativamente poco movimiento durante su formación[87].

El disco intervertebral consiste en un núcleo pulposo (NP) semilíquido en el centro, rodeado por un anillo fibroso (AF) fibrocartilaginoso con varias capas, que se intercala entre los platillos intervertebrales (PI) cartilaginosos[88]. Entre los PI se encuentran el cuerpo vertebral, que consta de la placa epifisaria, que desaparece más adelante, y los centros de osificación primarios y secundarios, que se fusionan entre sí. Las células del NP se originan en el notocordio embrionario y este dirige la somatogénesis, de la que surge el esclerotomo mesenquimatoso ventral que forma el AF del disco intervertebral, así como los cuerpos vertebrales y las costillas[88]. El NP actúa como el centro de control de la diferenciación celular en el AF y los PI a través de la señalización de Shh, que está regulada por la señalización Wnt y, a su vez, promueve el crecimiento y la diferenciación a través de factores de transcripción descendentes, braquiuria y Sox9, y la expresión génica de componentes de la matriz extracelular[89,90]. Los proteoglucanos y los colágenos expresados durante el desarrollo del disco intervertebral se han mapeado y reflejan las complejas relaciones entre la estructura y la función que permiten la flexibilidad y la resistencia a la compresión de la columna vertebral[91].

Organización y fisiología de la articulación madura

Las propiedades estructurales únicas y los componentes bioquímicos de las articulaciones diartrodiales las convierten en dispositivos de soporte de carga extraordinariamente duraderos. La articulación diartrodial madura es una estructura compleja, influida por su entorno y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las exigencias mecánicas (v. cap. 6). Las articulaciones tienen diferencias estructurales determinadas por sus distintas funciones. La articulación del hombro, que exige una enorme amplitud de movimiento, está estabilizada principalmente por los músculos, mientras que la cadera, que requiere movimiento y estabilidad antigravedad, tiene una configuración esférica intrínsecamente estable. Los componentes de la articulación sinovial «típica» son la membrana sinovial, los músculos, los tendones, los ligamentos, las bolsas, los meniscos, el cartílago articular y el hueso subcondral. La anatomía y la fisiología de los músculos se describen con detalle en el capítulo 5.

Membrana sinovial

Recubre la cavidad de la articulación y es el sitio donde se produce el líquido sinovial que nutre el cartílago articular y lubrica sus superficies. Es una membrana fina entre la cápsula articular fibrosa y la cavidad sinovial llena de líquido que se adhiere a los tejidos esqueléticos en la interfase hueso-cartílago y no invade la superficie del cartílago articular. Se divide en compartimentos funcionales: la región de revestimiento (íntima sinovial), el estroma subintimal y la neurovasculatura (fig. 1.5). La íntima sinovial, también denominada *revestimiento sinovial,* es la capa superficial de la membrana sinovial normal que está en contacto con la cavidad intraarticular. El revestimiento sinovial está unido débilmente a la subíntima, que contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Generalmente, los capilares y las arteriolas se localizan directamente debajo de la íntima sinovial, mientras que las vénulas se encuentran más cerca de la cápsula articular.

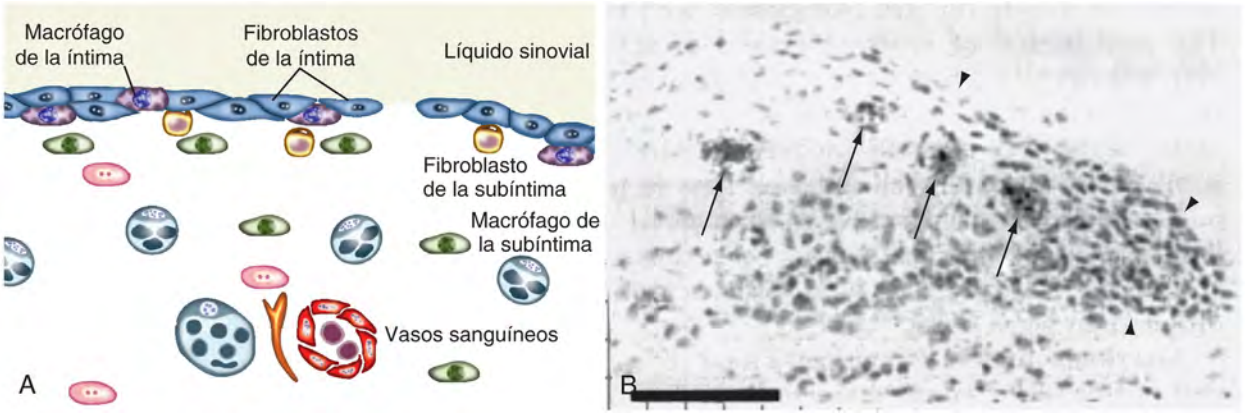
Se produce una transición de tejido conjuntivo de laxo a denso desde la cavidad articular hasta la cápsula. La mayoría de las células del estroma de la subíntima normal son fibroblastos y macrófagos, aunque hay adipocitos y mastocitos ocasionales[92]. Aunque estos compartimentos no están circunscritos por membranas basales, tienen funciones distintas; están separados entre sí por barreras químicas, como peptidasas de membrana, que limitan la difusión de los factores reguladores entre los compartimentos. Los compartimentos sinoviales se distribuyen de forma desigual dentro de una sola articulación. La entesis, donde se unen la membrana sinovial, los ligamentos y el cartílago, está muy vascularizada. Lejos de ser un tejido homogéneo en continuidad con la cavidad sinovial, la membrana sinovial es muy heterogénea, y el líquido sinovial puede ser poco representativo de la composición del líquido tisular de cualquier compartimento de tejido sinovial. En la artritis reumatoide, el proceso inflamatorio inicial se produce en el revestimiento sinovial de las articulaciones diartrodiales. Esta lesión se caracteriza por la proliferación de las células del revestimiento sinovial, el aumento de la vascularización y la infiltración de los tejidos por células inflamatorias, entre ellas linfocitos B y T, células plasmáticas y macrófagos activados (v. cap. 75)[93-96].

Revestimiento sinovial

Es una condensación especializada de células mesenquimatosas y matriz extracelular que se encuentra entre la cavidad sinovial y el estroma. En la membrana sinovial normal la capa de revestimiento tiene de dos a tres células de grosor, aunque por lo general las almohadillas de grasa intraarticulares están cubiertas por una única capa de células sinoviales, mientras que los ligamentos y los tendones están cubiertos por células sinoviales muy separadas. En algunos sitios no hay células de recubrimiento y el tejido conjuntivo extracelular constituye la capa de revestimiento. Estas «zonas desnudas» se vuelven cada vez más frecuentes según avanza la edad. Aunque el revestimiento sinovial suele denominarse *membrana sinovial,* es más correcto reservar el término *membrana* para los tejidos endoteliales y epiteliales que tienen membranas basales, uniones intercelulares estrechas y desmosomas. En su lugar, las células del revestimiento sinovial se encuentran libremente en un lecho de hialuronato, intercaladas con fibrillas de colágeno; este es el tamiz macromolecular que hace que la membrana sinovial sea semipermeable. La ausencia de una verdadera membrana basal es un determinante principal de la fisiología de las articulaciones.

En los primeros estudios de microscopia electrónica se describieron las células del revestimiento como células tipo A derivadas de macrófagos y tipo B derivadas de fibroblastos. La actividad alta de UDPGD y CD55 se utilizan para distinguir las células sinoviales tipo B, mientras que la esterasa inespecífica y CD68 caracterizan las células tipo A. La membrana sinovial normal está revestida predominantemente por sinoviocitos similares a fibroblastos, mientras que las células sinoviales similares a macrófagos constituyen solo del 10 al 20% de las células del revestimiento (v. fig. 1.5)[94].

Las células sinoviales similares a macrófagos, las tipo A, contienen vacuolas, un aparato de Golgi prominente y filopodios, pero tienen



● **Fig. 1.5** (A) Representación esquemática de la membrana sinovial humana normal. La íntima contiene fibroblastos especializados que expresan la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y uridina difosfoglucosa (UDPG), y macrófagos especializados que expresan FcγRIIIa. La subíntima más profunda contiene homólogos no especializados. (B) El endotelio microvascular de la membrana sinovial humana contiene receptores para la sustancia P del factor de crecimiento/vasodilatador. Los gránulos plateados representan la unión específica de la sustancia P marcada con [^{191}I]Bolton Hunter a los microvasos sinoviales *(flechas).* Las *puntas de flecha* señalan la superficie sinovial. Preparaciones de autorradiografía de receptor *in vitro* con inmersión en emulsión con contratinción de hematoxilina y eosina. Barra de calibración = 1 µm. (A, tomado de Edwards JCW: Fibroblast biology: development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis. *Arthritis Res* 2:344-347, 2000.)

poco retículo endoplásmico rugoso. Estas células expresan numerosos marcadores de superficie celular de la estirpe de monocitos-macrófagos, como CD16, CD45, CD11b/CD18, CD68, CD14, CD163 y el receptor Fc de inmunoglobulina (Ig) G, FcγRIIIa[92,94]. Los macrófagos de la íntima sinovial son fagocíticos y pueden proporcionar un mecanismo para eliminar las partículas de material de la cavidad articular normal. Igual que otros macrófagos tisulares, estas células tienen poca capacidad para proliferar y es probable que se localicen en la articulación durante el desarrollo. El ratón osteopetrósico op/op, que es deficiente en macrófagos debido a la ausencia del factor estimulante de colonias de macrófagos, también carece de macrófagos sinoviales, lo que indica que las células sinoviales tipo A son de la misma estirpe que otros macrófagos tisulares. Aunque representan solo un pequeño porcentaje de las células de la membrana sinovial normal, los macrófagos son reclutados de la circulación durante la inflamación sinovial, potencialmente desde la médula ósea subcondral a través de los canales vasculares próximos a la entesis.

Los sinoviocitos similares a fibroblastos, los tipo B, contienen menos vacuolas y filopodios que las células tipo A y tienen abundantes orgánulos de síntesis de proteínas[94]. De forma similar a otros fibroblastos, las células de revestimiento expresan genes que codifican componentes de la matriz extracelular, como colágeno, proteoglucanos sulfatados, fibronectina, fibrilina 1 y tenascina, y expresan moléculas intracelulares y de la superficie celular, como vimentina y CD90 (Thy-1). Tienen el potencial de proliferar, aunque no suelen observarse marcadores de proliferación en la membrana sinovial normal. En contraste con los fibroblastos del estroma, los fibroblastos de la íntima sinovial expresan UDPGD y sintetizan hialuronano, un componente importante del líquido sinovial[92]. También sintetizan lubricina, que, junto con el ácido hialurónico, es necesaria para la interacción de baja fricción de las superficies condrales en la articulación diartrodial. Las células del revestimiento sinovial tienen en su superficie abundantes peptidasas de membrana que son capaces de degradar una amplia gama de péptidos reguladores, como la sustancia P y la angiotensina II.

Las células del revestimiento sinovial normal también expresan una gran variedad de moléculas de adhesión, como CD44, principal receptor del hialuronano; molécula de adhesión celular vascular (VCAM) 1; molécula de adhesión intercelular (ICAM) 1 y CD55 (factor acelerador de la degradación)[94]. Son esenciales para la fijación celular a los componentes de la matriz específicos en la región del revestimiento sinovial, para impedir la pérdida en la cavidad sinovial de las células sometidas a las fuerzas de deformación y de cizallamiento durante el movimiento de la articulación. Potencialmente, las moléculas de adhesión, como VCAM-1 e ICAM-1, participan en el reclutamiento de células inflamatorias durante la evolución de la artritis. Las cadherinas median la adhesión intercelular entre células adyacentes del mismo tipo. La identificación de la cadherina 11 como una molécula de adhesión clave que regula la formación del revestimiento sinovial durante el desarrollo y la función de los sinoviocitos después del nacimiento ha proporcionado la oportunidad de analizar su función en la artropatía inflamatoria[83]. La cadherina 11 se expresa abundantemente en las células similares a fibroblastos de la interfase paño sinovial-cartílago en la membrana sinovial reumática, donde desempeña una función en las propiedades invasivas de los fibroblastos sinoviales[97], y el tratamiento con un anticuerpo anticadherina 11 o una proteína de fusión de cadherina 11 reduce la inflamación sinovial y la erosión del cartílago en un modelo animal de artritis[84].

Es interesante que en estudios recientes se han puesto de manifiesto el desarrollo y la expansión de diferentes poblaciones de fibroblastos sinoviales en la artritis inflamatoria, y los datos respaldan la gran importancia de estas células en la patogenia y el mantenimiento de la inflamación articular en la artritis reumatoide[98]. También hay interés en el papel que desempeñan la sinovitis y la angiogénesis sinovial en relación con la gravedad y la progresión del dolor y la lesión articular en la artrosis[99-101].

Vasculatura sinovial

La membrana sinovial subíntima contiene vasos sanguíneos y proporciona el flujo de sangre necesario para el intercambio de solutos y gas en la propia membrana sinovial y para la producción del líquido sinovial[102]. El cartílago articular avascular también depende de la nutrición del líquido sinovial, derivada de la vasculatura sinovial. La membrana sinovial vascularizada actúa de forma similar a un órgano endocrino, generando factores que regulan la función de los sinoviocitos y actuando como una puerta de enlace selectiva que recluta células de la circulación durante el estrés y la inflamación. Por último, el flujo sanguíneo sinovial desempeña una función importante en la regulación de la temperatura intraarticular.

La vasculatura sinovial puede dividirse, según criterios morfológicos y funcionales, en arteriolas, capilares y vénulas. Además, los vasos linfáticos acompañan a las arteriolas y a las vénulas más grandes[92]. Las redes arterial y venosa de las articulaciones son complejas y se caracterizan por anastomosis arteriovenosas que se comunican libremente con los vasos sanguíneos en el periostio y el hueso periarticular. Cuando las arterias sinoviales grandes entran en las capas profundas de la membrana sinovial cerca de la cápsula, emiten ramas que se bifurcan de nuevo para formar «unidades microvasculares» en las capas subsinoviales. La región de revestimiento sinovial, las superficies de los ligamentos intraarticulares y las entesis (en el ángulo de las inserciones ligamentosas en el hueso) están particularmente bien vascularizadas[103].

La distribución de los vasos sinoviales, que se formaron en gran parte como resultado de la vasculogénesis durante el desarrollo de la articulación, muestra una plasticidad considerable. En la artritis inflamatoria, la densidad de los vasos sanguíneos disminuye en relación con la masa sinovial creciente, creándose un entorno hipóxico y acidótico[104,105]. Factores angiógenos, como el VEGF, que actúa a través de los receptores 1 y 2 del VEGF (Flt1 y Flk2), y el FGF básico, fomentan la proliferación y migración de las células endoteliales, un proceso que se ve facilitado por enzimas que degradan la matriz y por moléculas de adhesión, como la integrina αvβ3 y la E-selectina, expresadas por las células endoteliales activadas. La maduración de los vasos se ve facilitada por la angiopoyetina 1, que actúa a través del receptor de Tie-2. Las moléculas angiógenas se limitan al epitelio capilar en la membrana sinovial normal, pero su concentración es elevada en la membrana sinovial inflamada en sitios perivasculares y zonas alejadas de los vasos[106,107].

Regulación del flujo sanguíneo sinovial

El flujo sanguíneo sinovial está regulado por sistemas intrínsecos (autocrino y paracrino) y extrínsecos (neurales y humorales). Factores generados localmente, como los vasoconstrictores peptídicos angiotensina II y endotelina 1, actúan sobre el músculo liso arteriolar adyacente para regular el tono vascular regional[103]. Las arteriolas sinoviales normales están densamente inervadas por nervios simpáticos que contienen vasoconstrictores, como la noradrenalina y el neuropéptido Y, y por nervios «sensitivos» que también desempeñan una función vasodilatadora eferente mediante la liberación de neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Las arteriolas regulan el flujo sanguíneo regional. Los capilares y las vénulas poscapilares son los sitios de intercambio celular y de líquido. De forma correspondiente, los sistemas de regulación se distribuyen diferencialmente a lo largo del eje vascular. La enzima convertidora de la angiotensina, que genera angiotensina II, se localiza predominantemente en el endotelio arteriolar y capilar y disminuye durante la inflamación. Los receptores específicos para la angiotensina II y la sustancia P son abundantes en los capilares sinoviales, y su densidad es menor en las arteriolas adyacentes. La dipeptidilpeptidasa IV, una enzima de degradación de péptidos, se localiza específicamente en las membranas plasmáticas del endotelio de las vénulas. La vasculatura sinovial no solo está compartimentada funcionalmente respecto al estroma circundante, sino que también está altamente especializada a lo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

largo de su eje arteriovenoso. Otras características únicas de la vasculatura sinovial normal son la presencia de 3-nitrotirosina independiente de la óxido nítrico sintasa inducible, un producto de la reacción del peroxinitrito, y la localización de la quimiocina CXCL12 derivada de sinoviocitos sobre los receptores de sulfato de heparano en las células endoteliales, lo que indica funciones fisiológicas de estas moléculas en el funcionamiento vascular normal.

Inervación de la articulación

En los estudios de disección se ha demostrado que cada articulación tiene una inervación doble, que consta de nervios articulares específicos que penetran en la cápsula como ramas independientes de los nervios periféricos adyacentes y de ramas articulares que se originan en los nervios musculares relacionados. La definición de la posición articular y la detección del movimiento de la articulación se controlan por separado y mediante una combinación de múltiples entradas *(inputs)* de diferentes receptores en diversos sistemas. Las terminaciones nerviosas del músculo y la piel y de la cápsula articular median la sensación de la posición y el movimiento de la articulación. Las articulaciones normales tienen inervaciones aferente (sensitiva) y eferente (motora), que constan de fibras no mielinizadas y mielinizadas gruesas sensitivas tipo A en los ligamentos, la cápsula fibrosa, los meniscos y el periostio adyacente, donde se cree que actúan principalmente como sensores para la presión y los movimientos. Las fibras sensitivas A y C acaban como terminaciones nerviosas libres en la cápsula fibrosa, el tejido adiposo, los ligamentos, los meniscos y el periostio adyacente, donde se cree que actúan como nociceptores y contribuyen a la regulación de la función microvascular sinovial.

En la membrana sinovial normal, una red densa de fibras nerviosas no mielinizadas finas sigue el curso de los vasos sanguíneos y se extiende dentro de las capas del revestimiento sinovial. Estas fibras nerviosas son amielínicas en su mayor parte y de conducción lenta y pueden transmitir la sensación de dolor difuso, urente o persistente. Las fibras nerviosas simpáticas rodean los vasos sanguíneos, en particular en las regiones más profundas de la membrana sinovial, y contienen y liberan neurotransmisores clásicos, como noradrenalina, y neuropéptidos, que son marcadores de los nervios sensitivos y comprenden la sustancia P, el CGRP, el neuropéptido Y y el péptido intestinal vasoactivo[102,108,109]. En concreto, se ha implicado a la sustancia P y al CGRP en la modulación de la inflamación y la vía del dolor en la artrosis[110]. Además, la sustancia P se libera de las terminaciones nerviosas periféricas en la articulación y, acoplados a la proteína G, hay receptores específicos para la sustancia P localizados en el endotelio microvascular de la membrana sinovial normal. Las anomalías de la liberación de la neuropeptidasa en las artropatías pueden contribuir a los cambios en la permeabilidad vascular y al fracaso de la resolución de la inflamación sinovial[111]. La expresión de la sustancia P y el CGRP están regulados al alza por el factor de crecimiento nervioso (NGF), que pertenece a una familia de neurotrofinas que regulan el crecimiento neuronal durante el desarrollo embrionario. Además de favorecer el crecimiento nervioso y mediar la percepción del dolor, el NGF puede actuar junto con el VEGF para favorecer la formación de vasos sanguíneos. Por tanto, la angiogénesis y el crecimiento nervioso están relacionados por vías comunes en las que intervienen el NGF, el VEGF y neuropéptidos como el CGRP, el neuropéptido Y y las semaforinas[102,112,113].

Las fibras nerviosas aferentes de la articulación desempeñan una función importante en la inhibición refleja de la contracción muscular. Los factores tróficos generados por las neuronas motoras, como el neuropéptido CGRP, son importantes en el mantenimiento de la masa muscular y la funcionalidad de la unión neuromuscular. Es probable que la disminución del soporte trófico de las neuronas motoras durante la inflamación articular contribuya a la pérdida de masa muscular en las enfermedades artríticas. La inflamación y la liberación local excesiva de neuropéptidos puede llevar a la pérdida de fibras nerviosas, y la proliferación de tejido sinusal, sin el crecimiento concomitante de nuevas fibras nerviosas, puede llevar a una denervación parcial aparente de la membrana sinovial en la artritis[109]. Sin embargo, también hay datos, en seres humanos y modelos de artritis preclínica, de brotes de nervios sensitivos en la membrana sinovial y de proliferación de conductos neurovasculares en la unión osteocondral[102,114-116]. En conjunto, la inervación aberrante de la membrana sinovial y de otras estructuras articulares durante el desarrollo de la artritis puede contribuir a los cambios en la homeostasis de las articulaciones sinoviales, favorecer el trofismo de las neuronas motoras y causar dolor.

Los mecanismos de la artralgia se han revisado detalladamente[117-119]. En una articulación no inflamada la mayoría de las fibras nerviosas sensitivas no responden al movimiento dentro de la amplitud normal; estas fibras se denominan *nociceptores silenciosos.* Sin embargo, en una articulación con inflamación estas fibras nerviosas se sensibilizan por mediadores como la bradicinina, la neurocinina 1, el NGF y las prostaglandinas, y la consiguiente sensibilización periférica causa dolor durante los movimientos normales de la articulación, lo que constituye un síntoma característico de la artritis[110,120]. La sensación de dolor se regula de forma positiva o negativa aún más en el sistema nervioso central, en la médula espinal y en el cerebro por la sensibilización central y la «regulación» de la entrada nociceptiva. Suele existir poca correlación entre la gravedad de la artropatía aparente y el dolor percibido por personas con artritis crónica, y esto puede ser un signo de sensibilización en los niveles periféricos o centrales.

Líquido sinovial y nutrición de las estructuras articulares

El volumen y la composición del líquido sinovial están determinados por las propiedades de la membrana sinovial y su vasculatura. En las articulaciones normales, el líquido está presente en pequeñas cantidades (2,5 ml en la rodilla), suficientes para recubrir la superficie sinovial y el cartílago. El líquido de la vaina tendinosa y el líquido sinovial son bioquímicamente similares. Ambos son esenciales para la nutrición y lubricación de las estructuras avasculares adyacentes, como los tendones y el cartílago articular, y para limitar la formación de adherencias y mantener el movimiento. Se ha demostrado que la descripción y la determinación de los componentes del líquido sinovial son útiles para identificar los factores de regulación generados localmente, los marcadores de recambio del cartílago y el estado metabólico de la articulación, así como para evaluar los efectos del tratamiento sobre la homeostasis del cartílago. Sin embargo, la interpretación de estos datos requiere conocer cómo se producen y se eliminan el líquido sinovial y sus diversos componentes.

Producción y eliminación del líquido sinovial

Las concentraciones de una proteína en el líquido sinovial representan las contribuciones netas del flujo sanguíneo sinovial, la concentración plasmática, la permeabilidad microvascular y la eliminación linfática, y su producción y consumo dentro del espacio articular. El líquido sinovial es una mezcla de un ultrafiltrado de plasma rico en proteínas y hialuronano sintetizado por los sinoviocitos[93]. La producción de este ultrafiltrado depende de las diferencias entre las presiones hidrostáticas intracapilares e intraarticulares y entre las presiones osmóticas coloidales del plasma capilar y el líquido del tejido sinovial. Las fenestraciones (es decir, poros pequeños cubiertos por una membrana fina) de los capilares sinoviales y el tamiz macromolecular de ácido hialurónico facilitan el intercambio rápido de moléculas pequeñas, como glucosa y lactato, complementado (en el caso de la glucosa) por un sistema de transporte activo. Las proteínas están presentes en el líquido sinovial en concentraciones inversamente proporcionales a su tamaño molecular, con concentraciones de albúmina en el líquido sinovial de aproximadamente el 45% de las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones de electrolitos y moléculas pequeñas son equivalentes a las del plasma[121].

El líquido sinovial se elimina a través de los vasos linfáticos en la membrana sinovial, con la ayuda del movimiento articular. En contraste con la ultrafiltración, la eliminación linfática de solutos es independiente del tamaño molecular. Además, los componentes del líquido sinovial, como los péptidos reguladores, pueden ser degradados localmente por las enzimas, y los metabolitos de bajo peso molecular pueden difundirse a lo largo de gradientes de concentración en el plasma. Deben determinarse la cinética de la distribución y la eliminación de una proteína (p. ej., usando albúmina como soluto de referencia) para evaluar la importancia de su concentración en la articulación[122].

El ácido hialurónico es sintetizado por las células del revestimiento sinovial similares a fibroblastos y se presenta en el líquido sinovial en concentraciones altas, de alrededor de 3 g/l, en comparación con una concentración plasmática de 30 µg/l[93]. La lubricina, una glucoproteína que ayuda a la lubricación articular, es otro componente del líquido sinovial producido por las células del revestimiento[123]. Ahora se cree que el hialuronano actúa en la lubricación por película de líquido, mientras que la lubricina es el verdadero lubricante límite del líquido sinovial (v. más adelante). Debido a que el volumen del líquido sinovial está determinado por la cantidad de hialuronano, parece que la retención de agua es la función principal de esta molécula grande.

A pesar de la ausencia de membrana basal, el líquido sinovial no se mezcla libremente con el líquido del tejido sinovial extracelular. El hialuronano puede atrapar las moléculas dentro de la cavidad sinovial y actuar como una pantalla de filtración sobre la superficie del revestimiento sinovial, impidiendo que el líquido sinovial salga del espacio articular. El líquido sinovial y las proteínas que contiene tienen un tiempo de recambio corto (alrededor de 1 h en las rodillas normales), y por lo general no se alcanza el equilibrio entre todas las partes de la articulación. Sin embargo, el tiempo de recambio del hialuronano en la articulación normal (13 h) es un orden de magnitud más lento que el de las proteínas y los solutos pequeños, por lo que la asociación con el hialuronano puede dar lugar a la retención de los solutos dentro del líquido sinovial. El líquido tisular que rodea el endotelio fenestrado refleja mejor el ultrafiltrado del plasma, con un bajo contenido de hialuronato en comparación con el líquido sinovial. Por el contrario, los péptidos generados localmente o liberados, como la endotelina y la sustancia P, pueden alcanzar concentraciones perivasculares mucho más altas que las detectadas en el líquido sinovial.

En las articulaciones normales, las presiones intraarticulares son ligeramente inferiores a la presión atmosférica en reposo (de 0 a −5 mmHg). Durante el ejercicio, la presión hidrostática en la articulación normal puede disminuir aún más. Las presiones intraarticulares en reposo en las articulaciones reumáticas son de alrededor de 20 mmHg, mientras que durante el ejercicio isométrico pueden aumentar hasta más de 100 mmHg, muy por encima de la presión de perfusión capilar y, a veces, por encima de la presión arterial.

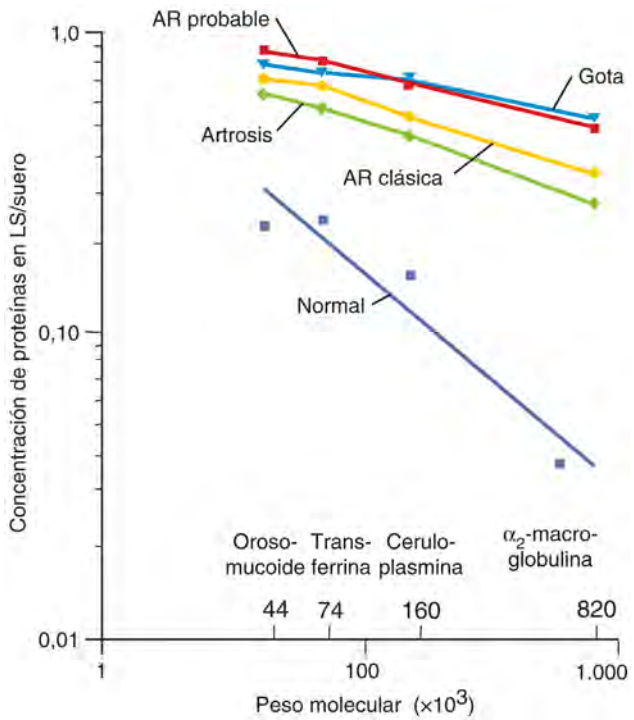
Líquido sinovial como indicador de la función articular

En ausencia de una membrana basal que separe la membrana sinovial o el cartílago del líquido sinovial, las determinaciones del líquido sinovial pueden reflejar la actividad de estos tejidos. Localmente, dentro de la articulación puede generarse una amplia gama de factores reguladores y de productos del metabolismo de los sinoviocitos y de la descomposición del cartílago, lo que da lugar a marcadas diferencias entre la composición del líquido sinovial y el ultrafiltrado del plasma. Puesto que hay poca capacidad para la concentración selectiva de solutos en el líquido sinovial, es probable que los solutos que están presentes en concentraciones más altas que en el plasma se sinteticen localmente. Sin embargo, es necesario conocer la velocidad de eliminación local para determinar si los solutos presentes en el líquido sinovial en concentraciones más bajas que en el plasma se producen localmente[121,122]. Debido a que la velocidad de eliminación desde el líquido sinovial puede ser menor que desde el plasma, las concentraciones de urato o fármacos en el líquido sinovial pueden permanecer elevadas después de que las concentraciones plasmáticas hayan disminuido.

Las proteínas plasmáticas se filtran de forma menos eficaz en la membrana sinovial inflamada, quizá debido al aumento del tamaño de las fenestraciones de las células endoteliales, o porque los complejos hialuronato-proteína intersticiales son fragmentados por enzimas asociadas al proceso inflamatorio. Las concentraciones de proteínas, como α_2-macroglobulina (el principal inhibidor de la proteinasa del plasma), fibrinógeno e IgM, son elevadas en el líquido sinovial inflamatorio (fig. 1.6), como lo son las de los cationes unidos a proteínas asociados. Las peptidasas de membrana pueden limitar la difusión de los péptidos reguladores desde sus sitios de liberación en el líquido sinovial. En la artritis inflamatoria, los depósitos de fibrina pueden retardar el flujo entre el tejido y la fase líquida.

Algunos investigadores[124] han analizado el líquido sinovial y el suero de una pequeña serie de pacientes con artrosis y artritis reumatoide utilizando espectrometría de masas e inmunoanálisis basados en microesferas multiplexados. Identificaron más de un centenar de proteínas aumentadas en el líquido sinovial de los pacientes con artrosis en comparación con los sujetos sanos. Es interesante que más de un tercio de las proteínas del líquido sinovial de los sujetos con artrosis correspondieran a proteínas plasmáticas. Especularon que la presencia de estas proteínas plasmáticas en el líquido sinovial podría estar relacionada con alteraciones de la barrera endotelial asociadas a la inflamación local en el tejido sinovial.

Las alteraciones del líquido sinovial en las artropatías también pueden reflejar la producción aberrante local por las células de la articulación. Se ha utilizado un análisis proteómico basado en la espectroscopia de masas de alto rendimiento para definir los perfiles de



• **Fig. 1.6** Relación entre la concentración de proteínas del líquido sinovial y la encontrada en el suero en función del peso molecular. Las proteínas más grandes se excluyen selectivamente del líquido sinovial normal, pero esta criba de macromoléculas es menos eficaz en la membrana sinovial enferma. *AR,* artritis reumatoide; *LS,* líquido sinovial. (Tomado de Kushner I, Somerville JA: Permeability of human synovial membrane to plasma proteins. *Arthritis Rheum* 14:560, 1971. Reproducido con autorización del American College of Rheumatology.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

expresión proteínica de las proteínas muy abundantes en el líquido sinovial en sujetos sanos y en pacientes con artrosis temprana y tardía[125]. Se identificaron 18 proteínas que se expresaban de manera significativamente diferencial entre los grupos de artrosis y de control. Aunque todas las proteínas expresadas diferencialmente estaban presentes en la sangre y podían entrar en la articulación a través de alteraciones en la permeabilidad vascular, estas moléculas también eran productos de las células sinoviales y de los condrocitos. Otros investigadores[126] clarificaron aún más que parte del proteoma en la artrosis podría deberse a la producción local, comparando la composición de proteínas del líquido sinovial con los perfiles de expresión del ARNm en los tejidos articulares. Este análisis demostró que muchas de las proteínas que estaban elevadas en el líquido sinovial derivaban de la membrana sinovial o el cartílago, lo que proporciona una evidencia directa de que las células del interior de la articulación son una fuente de productos del líquido sinovial. Las proteínas asociadas a la lesión oxidativa y las proteína cinasas activadas por mitógeno se encontraban entre las moléculas más abundantes en el líquido sinovial de los sujetos con artrosis. También identificaron miembros de la cascada del complemento proinflamatorio. Es interesante que estas moléculas se hayan relacionado con la fisiopatología tanto de la artrosis como de la artritis reumatoide[127].

Lubricación y nutrición del cartílago articular

Lubricación

El líquido sinovial sirve como lubricante para el cartílago articular y como fuente de nutrición para los condrocitos. La lubricación es esencial para proteger el cartílago y otras estructuras articulares de la fricción y las fuerzas de cizallamiento asociadas al movimiento bajo carga. Hay dos categorías básicas de lubricación de las articulaciones. En la lubricación por película de líquido las superficies del cartílago están separadas por una película de líquido incompresible, y el hialuronano es el principal responsable de esta función. En la lubricación límite, las moléculas especializadas unidas a la superficie del cartílago permiten el contacto entre las superficies a la vez que disminuyen el coeficiente de fricción. Durante la carga, una película de líquido no compresible queda atrapada entre las superficies opuestas del cartílago y evita que las superficies se toquen. Las irregularidades de la superficie del cartílago y su deformación durante la compresión pueden aumentar esta retención del líquido. Esta película estable tiene aproximadamente un grosor de 0,1 µm en la articulación de la cadera humana normal, pero puede ser mucho más fina en presencia de líquido sinovial inflamatorio o cuando aumenta la porosidad del cartílago[93].

La lubricina (también llamada *proteína de la zona superficial* o *proteoglucano 4*) es el principal lubricante límite en la articulación humana[123]. Es una glucoproteína sintetizada por las células sinoviales, los condrocitos de la zona superficial, el menisco y las células de los tendones[128,129]. Tiene un peso molecular de 225.000, una longitud de 200 nm y un diámetro de 1-2 nm. La dipalmitoilfosfatidilcolina, que constituye el 45% de los lípidos en el líquido sinovial normal, actúa junto con la lubricina como lubricante límite. En la lubricación límite, la lubricina actúa como un portador de fosfolípidos mediante un mecanismo común a todos los tejidos y protege el cartílago disminuyendo los depósitos patológicos de proteínas en su superficie[130]. Es especialmente abundante en la superficie del cartílago articular y, aunque se desconocen los mecanismos que mantienen su localización en la superficie para la lubricación límite, trabajos recientes sugieren que puede ser importante en la unión, tanto no covalente como covalente, a la COMP[131]. Los pacientes con mutaciones con pérdida de función en el gen de la lubricina tienen el síndrome de camptodactilia-artropatía-coxa vara-pericarditis, que se asocia a la aparición de artrosis prematura grave[132]. Es interesante señalar que la sobreexpresión de la lubricina a largo plazo en modelos animales de artrosis protege contra la artrosis relacionada con la edad y postraumática a través de la inhibición de los programas transcripcionales que fomentan el catabolismo del cartílago y la hipertrofia de los condrocitos[133].

Nutrición

Como observó Hunter en 1743[134], el cartílago articular adulto normal no contiene vasos sanguíneos, lo que resulta esencial para mantener sus propiedades mecánicas. Si estuviera vascularizado, habría oclusión repetida del flujo sanguíneo en el cartílago durante la carga de peso y el ejercicio, con generación de especies reactivas de oxígeno durante la reperfusión, lo que produciría lesiones repetidas en la matriz del cartílago y los condrocitos. Los condrocitos sintetizan inhibidores específicos de la angiogénesis que mantienen el cartílago articular como un tejido avascular[135-138]. Como consecuencia, los condrocitos normalmente viven en un entorno hipóxico y acidótico, con valores del pH en el líquido extracelular de alrededor de 7,1 a 7,2[139], y utilizan la glucolisis anaerobia para producir energía[140,141]. Las elevadas concentraciones de lactato en el líquido sinovial normal, en comparación con las medidas equivalentes en el plasma, reflejan parcialmente este metabolismo anaerobio[141]. Las dos fuentes de nutrientes para el cartílago articular son el líquido sinovial y los vasos sanguíneos subcondrales.

El líquido sinovial e, indirectamente, el revestimiento sinovial, a través del cual se genera el líquido sinovial, son las principales fuentes de nutrientes para el cartílago articular. Los nutrientes pueden entrar en el cartílago desde el líquido sinovial por difusión o por transporte de masa durante los ciclos de compresión-relajación[142]. Moléculas tan grandes como la hemoglobina (65 kDa) pueden difundir a través del cartílago articular normal[143], y los solutos necesarios para el metabolismo celular son mucho más pequeños. La difusión de solutos pequeños no cargados, como la glucosa, no se altera en matrices que contienen grandes cantidades de glucosaminoglucanos, y la capacidad de difusión de las moléculas pequeñas a través del hialuronato aumenta[144,145].

La compresión intermitente puede servir como mecanismo de bombeo para el intercambio de solutos en el cartílago. El concepto ha surgido a partir de la observación de que la inmovilización y la luxación de la articulación producen cambios degenerativos, mientras que el ejercicio aumenta la penetración de solutos en el cartílago en los sistemas experimentales[143]. Durante la carga de peso, el líquido escapa de la región que soporta la carga y fluye a otros sitios del cartílago. Cuando cesa la carga, el cartílago vuelve a expandirse y el líquido se retira, y los nutrientes se intercambian con los materiales de desecho[146].

En un niño que está creciendo, las capas más profundas del cartílago están vascularizadas, de manera que los vasos sanguíneos penetran entre las columnas de condrocitos en la placa epifisaria. Es probable que los nutrientes se difundan a partir de estos pequeños capilares terminales a través de la matriz hasta los condrocitos. La difusión desde los vasos sanguíneos subcondrales no se considera una vía importante para la nutrición del cartílago articular adulto normal debido a la barrera proporcionada por su capa inferior densamente calcificada. No obstante, normalmente pueden existir defectos parciales en esta barrera[147], y en la artritis la neovascularización de las capas más profundas del cartílago articular puede contribuir a la nutrición del cartílago y a la entrada de células inflamatorias y citocinas[148-150].

Cartílago articular maduro

El cartílago articular es un tejido conjuntivo especializado que cubre las superficies de soporte del peso de las articulaciones diartrodiales. Las principales funciones de las capas de cartílago que cubren los extremos del hueso son permitir el movimiento entre los huesos con baja fricción y a alta velocidad, absorber las fuerzas transmitidas asociadas a la locomoción y contribuir a la estabilidad articular. La lubricación por el líquido sinovial proporciona un movimiento sin fricción de las superficies articulares de cartílago. Los condrocitos (v. cap. 3) representan el

único componente celular del cartílago hialino articular adulto y son responsables de la síntesis y el mantenimiento de las macromoléculas de la matriz condral muy especializada. La matriz extracelular del cartílago está formada por una extensa red de fibrillas de colágeno, que confiere resistencia a la tracción, y una malla entrelazada de proteoglucanos, que proporciona resistencia a la compresión debido a su capacidad para absorber y expulsar agua. Otras muchas proteínas no colágenas también contribuyen a las propiedades únicas del cartílago (tabla 1.1). Histológicamente, el tejido parece bastante homogéneo y se distingue claramente del cartílago calcificado y el hueso subcondral subyacente (fig. 1.7). Sin embargo, esto es engañoso porque existen importantes diferencias topográficas y regionales en la organización molecular y la composición del cartílago articular, como se describe en el capítulo 3.

Hueso subcondral

No es un tejido homogéneo; consta de una capa de hueso cortical compacto y un sistema subyacente de hueso esponjoso organizado en una red trabecular[151,152]. El hueso subcondral está separado del cartílago articular superpuesto por una zona fina de cartílago calcificado. Este biocompuesto complejo de hueso y cartílago calcificado proporciona un sistema óptimo para la distribución de las cargas que se transmiten desde las superficies de soporte del peso que están revestidas por el cartílago articular hialino. El denominado *frente de calcificación (tidemark)* define la zona de transición entre el cartílago articular y el calcificado. Aunque originalmente se creía que el frente de calcificación formaba una barrera para el flujo del líquido, la evidencia ha demostrado que las moléculas biológicamente activas pueden atravesar esta zona, proporcionando un mecanismo por el que los productos sintetizados por los condrocitos o las células óseas pueden influir en la actividad de otros tipos de células[153,154]. Además, la comunicación aumenta a través de productos liberados desde los elementos vasculares en los canales que penetran en el cartílago calcificado desde el espacio medular adyacente[148]. En condiciones fisiológicas, la composición y la organización estructural del hueso subcondral y el cartílago calcificado se adaptan de manera óptima para transferir las cargas, pero varias alteraciones pueden producir cambios en las propiedades estructurales y funcionales de estos tejidos.

El hueso subcondral se somete a una reorganización estructural continua durante toda la vida posnatal. Estas alteraciones están mediadas por la actividad coordinada de los osteoclastos de resorción ósea y los osteoblastos formadores de hueso que remodelan y adaptan el hueso en respuesta a señales biomecánicas y biológicas locales[155]. Los osteocitos son el tipo de células óseas que desempeñan una función clave en la regulación del proceso de remodelación ósea[156,157]. Los osteocitos se distribuyen por toda la matriz ósea mineralizada, formando una red interconectada que está en la mejor localización para detectar y responder a los estímulos locales y sistémicos. Estos efectos están mediados por interacciones intercelulares con los osteoclastos y los osteoblastos, y también por la señalización a través de la liberación de mediadores solubles. Estos productos comprenden RANKL, el regulador esencial de la diferenciación y la actividad de los osteoclastos y su osteoprotegerina (OPG) inhibidora[158,159], así como otros mediadores, como prostanoides, óxido nítrico, nucleótidos y una amplia gama de factores de crecimiento y citocinas[160]. Además de estos factores, los osteocitos también producen esclerostina y la proteína 1 relacionada con Dickkopf (DKK-1), que son potentes inhibidores de la vía de Wnt/β-catenina, que contribuye a la regulación de la formación ósea mediada por osteoblastos[161]. La liberación de RANKL y OPG y los reguladores de la vía Wnt (DKK-1 y esclerostina) desempeñan una función importante en el control de la adaptación del hueso subcondral a las alteraciones de la carga mecánica en condiciones tanto fisiológicas como patológicas.

El mantenimiento de la integridad estructural y funcional del cartílago articular y del hueso subcondral bajo las cargas fisiológicas es la prueba de la singular y estrecha asociación de estos tejidos, pero sigue habiendo controversia con respecto a la relación entre ellos en la patogenia de la artrosis[162]. Radin y Rose[163] propusieron que las alteraciones tempranas en el cartílago articular se inician por un aumento de la rigidez del hueso subcondral que afecta negativamente

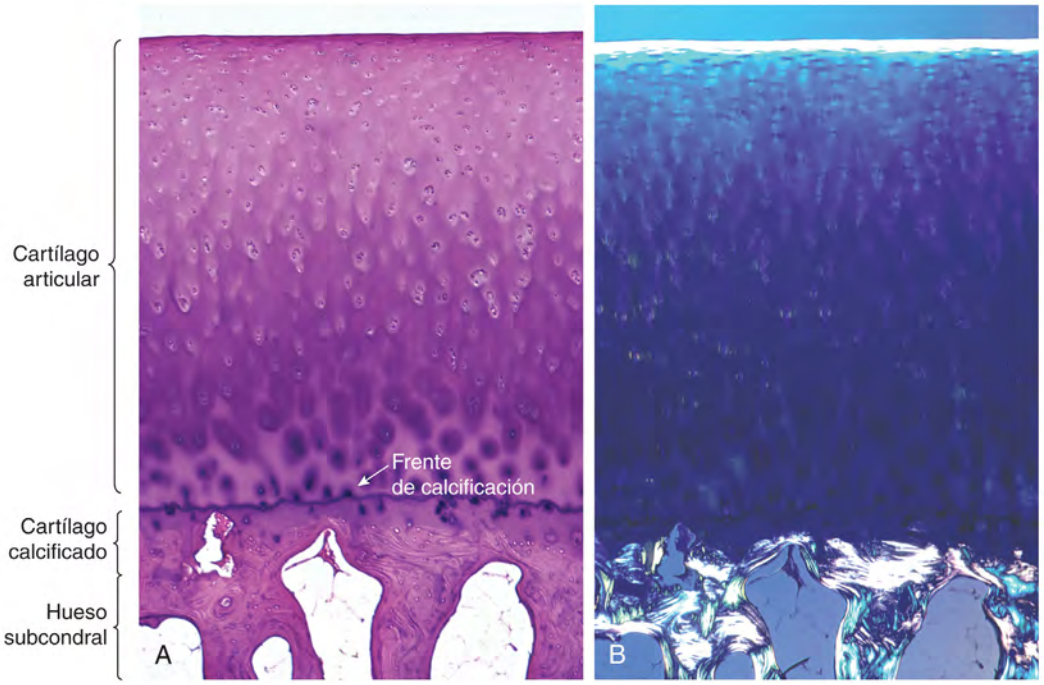
TABLA 1.1 Componentes de la matriz extracelular del cartílago articular[a]

Colágenos
Tipo II
Tipo IX
Tipo XI
Tipo VI
Tipos XII y XIV
Tipo X (condrocito hipertrófico)
Proteoglucanos
Agrecano
Versicano
Proteína de enlace
Biglucano (DS-PGI)
Decorina (DS-PGII)
Epificano (DS-PGIII)
Fibromodulina
Lumicano
PRELP
Condroadherina
Perlecano
Lubricina (SZP)
Otras proteínas no colagenosas (estructurales)
COMP o trombospondina 5
Trombospondina 1 y trombospondina 3
Proteína de la matriz del cartílago (matrilina 1) y matrilina 3
Fibronectina
Tenascina C
CILP
Fibrilina
Elastina
Otras proteínas no colagenosas (reguladoras)
gp 39, YKL-40
MGP
Condromodulina I (SCGP) y condromodulina II
CD-RAP
Factores de crecimiento
Proteínas asociadas a la membrana celular
Integrinas (α1β1, α2β1, α3β1, α5β1, α6β1, α10β1, αvβ3, αvβ5)
Ancorina CII (anexina V)
Determinante celular 44 (CD44)
Sindecano 1, 3 y 4
Receptor del dominio discoidina 2

[a]Los colágenos, los proteoglucanos y otras proteínas no colágenas de la matriz del cartílago son sintetizados por los condrocitos en diferentes fases durante el desarrollo y el crecimiento del cartílago. En el cartílago articular maduro, los proteoglucanos y otras proteínas no colagenosas se recambian lentamente, mientras que la red de colágeno es estable a menos que se exponga a la escisión proteolítica. Las proteínas que se asocian a las membranas plasmáticas de los condrocitos también se enumeran porque permiten interacciones específicas con proteínas de la matriz extracelular. Las relaciones específicas entre la estructura y la función se analizan en el capítulo 3 y se describen en la tabla 3.1.

CD-RAP, proteína sensible al ácido retinoico derivado del cartílago; *CILP*, proteína de la capa intermedia del cartílago; *COMP*, proteína de la matriz oligomérica del cartílago; *DS-PG*, sulfato de dermatano-proteoglucano; *gp*, glucoproteína; *MGP*, proteína Gla de la matriz; *PRELP*, proteína rica en prolina y arginina con repeticiones ricas en leucina terminales; *SCGP*, glucoproteína pequeña derivada de cartílago; *SZP*, proteína de la zona superficial; *YKL-40*, glucoproteína similar a quitinasa 3 de 40 kDa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 1.7** Secciones representativas del cartílago articular adulto humano normal, que muestran casi el mismo campo con luz plana (A) y polarizada (B). Obsérvese la clara demarcación entre el cartílago articular y el cartílago calcificado por debajo del frente de calcificación y el hueso subcondral subyacente. (Tinción con hematoxilina y eosina; aumento original ×60.) (Por cortesía de Edward F. DiCarlo, MD, Pathology Department, Hospital for Special Surgery, New York, N.Y.)

a la función de los condrocitos articulares, lo que da lugar al deterioro de las propiedades del cartílago articular y a la propensión a la alteración mecánica. Como alternativa, se ha propuesto que los cambios en la rigidez ósea subcondral pueden ser el resultado del deterioro del cartílago[164-166]. Las alteraciones en el hueso subcondral y el cartílago que acompañan el proceso de la artrosis no se limitan a estos tejidos, sino que también afectan a la zona de cartílago calcificado, donde hay evidencias de invasión vascular, avance del cartílago calcificado y duplicación del frente de calcificación, que contribuyen a una disminución del grosor del cartílago articular[149,167]. La penetración de los canales vasculares desde el hueso subcondral y el cartílago calcificado en las zonas profundas del cartílago articular permite el intercambio de líquidos y mediadores solubles entre estos tejidos, proporcionando otro mecanismo por el que el hueso subcondral y el cartílago articular pueden afectar a la actividad de las células en cada uno de estos tejidos. Estas alteraciones estructurales del cartílago articular y el hueso periarticular también pueden conducir a la modificación del contorno de las superficies articulares adyacentes, contribuyendo aún más al entorno biomecánico adverso[163,168-170].

Tendones

Son puentes funcionales y anatómicos entre el músculo y el hueso[171,172]. Concentran la fuerza de una gran masa de músculo en un área localizada del hueso y, mediante la división para formar numerosas inserciones, pueden distribuir la fuerza de un solo músculo a diferentes huesos. Los tendones están formados por fibrillas de colágeno dispuestas longitudinalmente incrustadas en una matriz de proteoglucanos organizada e hidratada, con vasos sanguíneos, vasos linfáticos y fibroblastos[173]. Los enlaces cruzados entre las cadenas o moléculas de colágeno adyacentes contribuyen a la resistencia a la tracción del tendón. La formación de las fibrillas de colágeno del tendón se inicia durante el desarrollo temprano por un proceso muy ordenado de alineación en el que participan el citoesqueleto de actina y la cadherina 11[174,175]. Muchos tendones, especialmente los que tienen una gran amplitud de movimiento, discurren a través de vainas vascularizadas y discontinuas de colágeno revestidas por células mesenquimatosas que se asemejan a la membrana sinovial (membrana tenosinovial). El deslizamiento de los tendones a través de sus vainas se ve reforzado por el ácido hialurónico producido por las células del revestimiento. El movimiento del tendón es esencial para la embriogénesis y el mantenimiento de los tendones y sus vainas[176,177]. En los tendones aparecen cambios degenerativos y se forman adherencias fibrosas entre los tendones y las vainas después de largos periodos de inmovilización tras una inflamación o una incisión quirúrgica.

En la unión miotendinosa los huecos entre las prolongaciones de las células musculares están llenos de fibrillas de colágeno, que se entremezclan en el tendón. En su otro extremo, las fibras de colágeno del tendón típicamente se entremezclan en el fibrocartílago, se mineralizan y se fusionan con el hueso a través de una zona de transición fibrocartilaginosa denominada *entesis* o *sitio de inserción*[178]. En el estado de salud, esta estructura transicional gradual permite la transferencia de cargas y la minimización de la tensión en estas uniones durante el movimiento. Sin embargo, estos sitios de unión son propensos a la lesión y la degeneración, además de la enfermedad inflamatoria. Es poco frecuente la insuficiencia del aparato musculotendinoso; cuando se produce, es la consecuencia de fuerzas muy intensas y generadas rápidamente en una articulación, y suele producirse en la entesis en la que el tendón se inserta en el hueso[179]. Los factores que pueden predisponer a la insuficiencia tendinosa son el proceso de envejecimiento, que incluye la pérdida de agua extracelular y el aumento de los enlaces cruzados intermoleculares del colágeno; isquemia tendinosa; factores yatrógenos, como inyección de glucocorticoides, y depósito de cristales de hidroxiapatita cálcica en el interior de los fascículos de colágeno. Las alteraciones en la composición y la estructura de las fibrillas de colágeno se asocian a degeneración tendinosa durante el envejecimiento y pueden predisponer a la entesopatía y la artrosis. Nuevos estudios también están

arrojando luz sobre la importancia de las células linfocíticas innatas residentes en la síntesis, los linfocitos T, y las citocinas inflamatorias IL-23, IL-17, TNF e IL-22, que pueden dirigir la inflamación de las entesis en las espondiloartritis[180].

Los fibroblastos del tendón sintetizan y secretan colágeno, proteoglucanos y otros componentes de la matriz, como fibronectina y tenascina C, así como MMP y sus inhibidores, que pueden contribuir a la ruptura y reparación de los componentes de los tendones[173]. Las fibrillas de colágeno del tendón están compuestas principalmente por colágeno tipo I con algo de colágeno tipo III, pero existen diferencias regionales en la distribución de otros componentes de la matriz. La región comprimida contiene los proteoglucanos pequeños biglucano, decorina, fibromodulina y lumicano, así como el proteoglucano grande versicano. Los componentes principales de la región de tracción del tendón son la decorina, el colágeno tipo VI microfibrilar, la fibromodulina y la proteína rica en prolina y arginina con repeticiones ricas en leucina terminales (PRELP). La presencia de COMP, agrecano, biglucano y colágeno tipos II, IX y XI es indicativa de fibrocartílago. La orientación de las fibras de colágeno en la entesis entre el tendón y el hueso es importante para mantener la microestructura, pues reduce la concentración de la tensión y protege el ensanchamiento de la inserción de las tensiones más intensas[181].

El conocimiento de la estructura y el desarrollo de la entesis tiene implicaciones para la reparación de los tendones porque el movimiento entre un injerto tendinoso y un túnel óseo (p. ej., en la reparación del ligamento cruzado anterior [LCA]) puede impedir la incorporación temprana del injerto y llevar al ensanchamiento del túnel secundario a la resorción ósea[182,183]. Las entesis se desarrollan durante el periodo fetal tardío, pero siguen madurando durante el periodo posnatal temprano. La expansión clonal de los progenitores que expresan GDF-5 favorece el crecimiento lineal de la entesis[184]. Los trabajos recientes sobre la transducción de señales de Ihh han demostrado su importancia en la formación de la zona fibrocartilaginoso ósea porque las células sensibles a Hedgehog de esta región maduran de fibrocondrocitos no mineralizados a mineralizados[184,185]. La vía de transducción de señales de Ihh se reactiva durante la curación de la unión tendón-hueso[186], aunque por sí sola parece ser insuficiente para recapitular la estructura y la resistencia de la unión de una entesis en modelos preclínicos de reparación tendinosa[187]. Un posible motivo puede ser la pérdida de las células progenitoras Gli1+ sensibles a Ihh en el adulto[188]. No obstante, se debe aclarar mejor la forma en la que la transducción de señales de Ihh interactúa con otros mediadores y vías del desarrollo (como aquellas en las que participan Sox9, escleraxis, Mohawk, miembros de la superfamilia TGF-β/BMP y Wnt/β-catenina) para el desarrollo de las entesis para modular las estrategias para la reparación del tendón en el futuro[189-191].

Ligamentos

Proporcionan un puente de estabilización entre los huesos y permiten una amplitud de movimiento limitada[192]. Con frecuencia solo se reconocen como componentes hipertrofiados de la cápsula articular fibrosa, y son estructuralmente similares a los tendones[193]. Aunque las fibras están orientadas en paralelo respecto al eje longitudinal de ambos tejidos, las fibrillas de colágeno de los ligamentos no son paralelas y se organizan en fibras orientadas más o menos a lo largo del eje longitudinal siguiendo un patrón ondulado o «rizado», que puede estirarse en respuesta a la carga. En algunos ligamentos la proporción elastina:colágeno es más alta (1:4) que en los tendones (1:50), lo que permite un mayor grado de estiramiento. Los ligamentos también tienen cantidades mayores de enlaces cruzados reducibles, más colágeno tipo III, un poco menos de colágeno total y más glucosaminoglucanos en comparación con los tendones. Las células de los ligamentos parecen más activas metabólicamente que las células de los tendones y tienen núcleos celulares más gruesos y mayor contenido de ADN.

Durante el crecimiento posnatal, el desarrollo de las zonas de fijación de los ligamentos implica cambios en la proporción y la distribución del colágeno tipos I, III y V y en la síntesis de colágeno tipo II y proteoglucanos por los fibrocondrocitos que se desarrollan a partir de las células del ligamento en la zona de fijación. Se cree que las zonas de fijación permiten la transmisión gradual de la fuerza de tracción entre el ligamento y el hueso.

Los ligamentos desempeñan una función importante en la estabilización pasiva de las articulaciones con la ayuda de la cápsula y, cuando están presentes, de los meniscos. En la rodilla, los ligamentos colaterales y los LCA proporcionan estabilidad cuando hay poca o ninguna carga sobre la articulación. A medida que aumenta la carga de compresión, hay una creciente contribución a la estabilidad de las propias superficies articulares y la musculatura circundante. Generalmente, los ligamentos dañados se curan bien, y la integridad estructural se recupera mediante la contractura del ligamento que se está curando, de forma que puede actuar otra vez como un estabilizador de la articulación.

Bolsas

Las numerosas bolsas del cuerpo humano facilitan el deslizamiento de un tejido sobre otro, tanto como la vaina de un tendón facilita el movimiento de este. Las bolsas son sacos cerrados situados habitualmente en los puntos en los que los músculos o tendones se mueven sobre articulaciones o prominencias óseas, con revestimiento escaso de células mesenquimatosas similares a las células sinoviales, pero generalmente menos vascularizadas que la membrana sinovial. La mayoría de las bolsas se diferencian simultáneamente con las articulaciones sinoviales durante la embriogénesis. A lo largo de la vida, un traumatismo o la inflamación pueden dar lugar a bursitis clínica, al desarrollo de nuevas bolsas, a la hipertrofia de las que ya existían o a la comunicación entre las bolsas profundas y las articulaciones. En los pacientes con artritis reumatoide puede haber comunicaciones entre la bolsa subacromial y la articulación glenohumeral, entre la bolsa del gastrocnemio o la bolsa semimembranosa y la articulación de la rodilla y entre la bolsa del iliopsoas y la articulación de la cadera. Sin embargo, no es habitual que se desarrollen comunicaciones entre las bolsas subcutáneas, como la bolsa prerrotuliana o la bolsa del olécranon, y las articulaciones subyacentes[194].

Meniscos

El menisco, una estructura fibrocartilaginosa con forma de cuña, está más desarrollado en la rodilla, pero también se encuentra en las articulaciones acromioclavicular y esternoclavicular, en la articulación cubitocarpiana y en la articulación temporomandibular. Hasta hace poco se pensaba que los meniscos tenían poca función y un metabolismo quiescente, sin capacidad de reparación, aunque las primeras observaciones indicaban que la eliminación de los meniscos de la rodilla podría dar lugar a cambios artríticos prematuros en la articulación. La evidencia de estudios artroscópicos de pacientes con insuficiencia del LCA indica que la enfermedad del menisco medial se relaciona con la del cartílago femoral medial. Ahora se considera que el menisco es un componente integral de la articulación de la rodilla, con funciones importantes en la estabilidad de la articulación, la distribución de la carga, la absorción de los impactos y la lubricación[195,196].

La anatomía microscópica del menisco de la rodilla es compleja y depende de la edad[197]. La forma característica de los meniscos lateral y medial se alcanza pronto en el desarrollo prenatal. En ese momento, los meniscos son celulares y muy vascularizados; cuando maduran, la vascularización disminuye progresivamente del margen central al margen periférico. Después de la madurez esquelética, del 10 al 30% de la periferia del menisco permanece muy vascularizada por un plexo capilar circunferencial y está bien inervada. Los desgarros en esta zona periférica vascularizada pueden repararse y remodelarse. Sin embargo, la parte central del menisco maduro es un fibrocartílago avascular,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sin nervios ni vasos linfáticos, que consta de células rodeadas por una matriz extracelular abundante de colágeno, sulfato de condroitina, sulfato de dermatano y ácido hialurónico. Los desgarros en esta zona se curan mal o no se curan.

El colágeno constituye del 60 al 70% del peso seco del menisco y es principalmente tipo I, con cantidades menores de tipos III, V y VI. Una pequeña cantidad de colágeno tipo II específico del cartílago se localiza en la porción interior avascular del menisco. La mayoría de las fibras de colágeno de la periferia están orientadas circunferencialmente, con fibras radiales que se extienden hacia la porción central. El contenido de elastina es de alrededor del 0,6% y el de proteoglucanos, de aproximadamente el 2-3% del peso seco. El agrecano y la decorina son los principales proteoglucanos en el menisco adulto. La decorina es el proteoglucano predominante sintetizado en el menisco de las personas jóvenes, mientras que la proporción relativa de la síntesis de agrecano aumenta con la edad. Aunque la capacidad del menisco para sintetizar proteoglucanos sulfatados disminuye después de la adolescencia, el aumento relacionado con la edad de la expresión de ARNm de agrecano y decorina indica que las células residentes son capaces de responder rápidamente a las alteraciones del entorno biomecánico.

El menisco se definió originalmente como un fibrocartílago por la forma redondeada u ovalada de la mayoría de las células y por el aspecto microscópico fibroso de la matriz extracelular. Sobre la base de criterios moleculares y espaciales, se han reconocido tres poblaciones distintas de células en el menisco de la articulación de la rodilla[198]:

1. El fibrocondrocito es la célula más abundante en el menisco medio e interno y sintetiza principalmente colágeno tipo I y cantidades relativamente pequeñas de colágeno tipos II y III. Tiene forma redondeada u ovalada y una matriz filamentosa pericelular que contiene colágeno tipo VI.
2. Las células similares a fibroblastos carecen de matriz pericelular y se encuentran en la parte exterior del menisco. Se distinguen por sus prolongaciones citoplásmicas ramificadas, finas y largas, que se tiñen con vimentina. Entran en contacto con otras células en diferentes regiones a través de la conexina 43, que contiene uniones comunicantes. La presencia de dos centrosomas, uno asociado a un cilio primario, indica una función sensitiva, más que móvil, que podría permitir a las células responder a las cargas de tracción circunferenciales en lugar de a las cargas de compresión.
3. Las células de la zona superficial tienen una forma fusiforme característica sin prolongaciones citoplásmicas. La tinción ocasional de estas células en el menisco no lesionado con α-actina y su migración a los sitios dañados en los alrededores indica que son células progenitoras especializadas que pueden participar en una respuesta de remodelación de los meniscos y los tejidos circundantes.

Los estudios de seguimiento de la estirpe celular y del perfil genético en embriones de ratón han proporcionado información sobre la complejidad del menisco y su formación[199,200]. Los investigadores tienen mucho interés en el uso de esta información para desarrollar nuevas estrategias para la reparación y la regeneración del menisco.

Conclusión

Las articulaciones sinoviales humanas normales son estructuras complejas que comprenden elementos del tejido conjuntivo que interactúan y permiten el movimiento restringido y de baja fricción de los huesos adyacentes. El desarrollo de las articulaciones sinoviales en el embrión es un proceso muy ordenado que implica interacciones complejas intercelulares y entre las células y la matriz que conducen a la formación del esbozo condral y la interzona y a la cavitación articular. La comprensión de las interacciones celulares y los factores moleculares implicados en la morfogénesis del cartílago y el desarrollo de las extremidades ha proporcionado claves para comprender las funciones de la membrana sinovial, el cartílago articular y las estructuras asociadas en la articulación madura.

La articulación sinovial está adaptada de forma única para responder a las demandas mecánicas y del entorno. El revestimiento sinovial se compone de dos o tres capas de células, sin membrana basal que separe las células del revestimiento del tejido conjuntivo subyacente, que está inervado y vascularizado. La membrana sinovial regula el tránsito molecular entre el espacio articular y el sistema vascular y produce el líquido sinovial, que proporciona nutrición y lubricación al cartílago articular avascular. El cartílago articular normal contiene un solo tipo de células, los condrocitos articulares, que son responsables de mantener la integridad de la matriz extracelular del cartílago. Esta matriz consiste en una compleja red de colágenos, proteoglucanos y otras proteínas no colagenosas, que proporcionan resistencia a la tracción y a la compresión. La distribución adecuada y el mantenimiento de la composición relativa de estas proteínas son necesarios para el mantenimiento y la función del cartílago articular durante la carga articular y el movimiento. El hueso subcondral y el cartílago articular de revestimiento calcificado constituyen un biocompuesto único que constituye un sistema óptimo para distribuir las cargas durante el movimiento articular. La función del resto de los tejidos de la articulación (tendones, ligamentos y bolsas) es mantener la estabilidad y facilitar el movimiento de la articulación.

El mantenimiento de la composición y la organización únicas de los tejidos articulares es crucial para el funcionamiento normal de las articulaciones, que se altera en respuesta a la inflamación, las lesiones biomecánicas y el envejecimiento. El conocimiento de las relaciones normales entre la estructura y la función dentro de los tejidos de las articulaciones es esencial para comprender la patogenia y las consecuencias de las artropatías.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Olsen BR, Reginato AM, Wang W: Bone development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 16:191-220, 2000.
2. O'Rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo, *Anat Embryol (Berl)* 148:1-23, 1975.
3. O'Rahilly R, Gardner E: The embryology of movable joints, Sokoloff L, editor: *The joints and synovial fluid*, vol 1, New York, 1978, Academic Press, pp 49.
4. Archer CW, Dowthwaite GP, Francis-West P: Development of synovial joints, *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:144-155, 2003.
5. Zelzer E, Olsen BR: The genetic basis for skeletal diseases, *Nature* 423:343-348, 2003.
6. Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K: The control of chondrogenesis, *J Cell Biochem* 97:33-44, 2006.
7. Khan IM, Redman SN, Williams R, et al: The development of synovial joints, *Curr Top Dev Biol* 79:1-36, 2007.
8. Pitsillides AA, Ashhurst DE: A critical evaluation of specific aspects of joint development, *Dev Dyn* 237:2284-2294, 2008.
9. Decker RS, Koyama E, Pacifici M: Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage, *Matrix Biol* 39:5-10, 2014.
10. Pacifici M, Koyama E, Iwamoto M: Mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation: recent advances, but many lingering mysteries, *Birth Defects Res C Embryo Today* 75:237-248, 2005.
11. Spater D, Hill TP, Gruber M, et al: Role of canonical Wnt-signalling in joint formation, *Eur Cell Mater* 12:71-80, 2006.
12. Storm EE, Kingsley DM: GDF5 coordinates bone and joint formation during digit development, *Dev Biol* 209:11-27, 1999.
13. Shwartz Y, Viukov S, Krief S, et al: Joint development involves a continuous influx of Gdf5-positive cells, *Cell Reports* 15:2577-2587, 2016.

14. Colnot CI, Helms JA: A molecular analysis of matrix remodeling and angiogenesis during long bone development, *Mech Dev* 100:245-250, 2001.
15. Colnot C, Lu C, Hu D, et al: Distinguishing the contributions of the perichondrium, cartilage, and vascular endothelium to skeletal development, *Dev Biol* 269:55-69, 2004.
16. Nalin AM, Greenlee TK Jr, Sandell LJ: Collagen gene expression during development of avian synovial joints: transient expression of types II and XI collagen genes in the joint capsule, *Dev Dyn* 203:352-362, 1995.
17. Hyde G, Dover S, Aszodi A, et al: Lineage tracing using matrilin-1 gene expression reveals that articular chondrocytes exist as the joint interzone forms, *Dev Biol* 304:825-833, 2007.
18. Pollard AS, McGonnell IM, Pitsillides AA: Mechanoadaptation of developing limbs: shaking a leg, *J Anat* 224:615-623, 2014.
19. Kahn J, Shwartz Y, Blitz E, et al: Muscle contraction is necessary to maintain joint progenitor cell fate, *Dev Cell* 16:734-743, 2009.
20. Nowlan NC, Sharpe J, Roddy KA, et al: Mechanobiology of embryonic skeletal development: insights from animal models, *Birth Defects Res C Embryo Today* 90:203-213, 2010.
21. Nowlan NC: Biomechanics of foetal movement, *Eur Cell Mater* 29:1-21, 2015, discussion 21.
22. Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development, *Bioessays* 22:138-147, 2000.
23. Fell HB: The histogenesis of cartilage and bone in the long bones of the embryonic fowl, *J Morphol Physiol* 40:417-459, 1925.
24. DeLise AM, Fischer L, Tuan RS: Cellular interactions and signaling in cartilage development, *Osteoarthritis Cartilage* 8:309-334, 2000.
25. Eames BF, de la Fuente L, Helms JA: Molecular ontogeny of the skeleton, *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:93-101, 2003.
26. Tuan RS: Biology of developmental and regenerative skeletogenesis, *Clin Orthop Relat Res* 427(Suppl):S105-S117, 2004.
27. Seo HS, Serra R: Deletion of Tgfbr2 in Prx1-cre expressing mesenchyme results in defects in development of the long bones and joints, *Dev Biol* 310:304-316, 2007.
28. Spagnoli A, O'Rear L, Chandler RL, et al: TGF-beta signaling is essential for joint morphogenesis, *J Cell Biol* 177:1105-1117, 2007.
29. Long F, Ornitz DM: Development of the endochondral skeleton, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:a008334, 2013.
30. Barna M, Niswander L: Visualization of cartilage formation: insight into cellular properties of skeletal progenitors and chondrodysplasia syndromes, *Dev Cell* 12:931-941, 2007.
31. Kmita M, Tarchini B, Zakany J, et al: Early developmental arrest of mammalian limbs lacking HoxA/HoxD gene function, *Nature* 435:1113-1116, 2005.
32. Yoon BS, Lyons KM: Multiple functions of BMPs in chondrogenesis, *J Cell Biochem* 93:93-103, 2004.
33. Yoon BS, Ovchinnikov DA, Yoshii I, et al: Bmpr1a and Bmpr1b have overlapping functions and are essential for chondrogenesis in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:5062-5067, 2005.
34. Retting KN, Song B, Yoon BS, et al: BMP canonical Smad signaling through Smad1 and Smad5 is required for endochondral bone formation, *Development* 136:1093-1104, 2009.
35. Yoon BS, Pogue R, Ovchinnikov DA, et al: BMPs regulate multiple aspects of growth-plate chondrogenesis through opposing actions on FGF pathways, *Development* 133:4667-4678, 2006.
36. Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, et al: The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6, *Genes Dev* 16:2813-2828, 2002.
37. Dy P, Smits P, Silvester A, et al: Synovial joint morphogenesis requires the chondrogenic action of Sox5 and Sox6 in growth plate and articular cartilage, *Dev Biol* 341:346-359, 2010.
38. Minina E, Kreschel C, Naski MC, et al: Interaction of FGF, Ihh/Pthlh, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation, *Dev Cell* 3:439-449, 2002.
39. Itoh N, Ornitz DM: Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family, *Dev Dyn* 237:18-27, 2008.
40. Ornitz DM: FGF signaling in the developing endochondral skeleton, *Cytokine Growth Factor Rev* 16:205-213, 2005.
41. Beier F: Cell-cycle control and the cartilage growth plate, *J Cell Physiol* 202:1-8, 2005.
42. Priore R, Dailey L, Basilico C: Downregulation of Akt activity contributes to the growth arrest induced by FGF in chondrocytes, *J Cell Physiol* 207:800-808, 2006.
43. Murakami S, Balmes G, McKinney S, et al: Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the Fgfr3-deficient mouse phenotype, *Genes Dev* 18:290-305, 2004.
44. Correa D, Somoza RA, Lin P, et al: Sequential exposure to fibroblast growth factors (FGF) 2, 9 and 18 enhances hMSC chondrogenic differentiation, *Osteoarthritis Cartilage* 23:443-453, 2015.
45. Hung IH, Yu K, Lavine KJ, et al: FGF9 regulates early hypertrophic chondrocyte differentiation and skeletal vascularization in the developing stylopod, *Dev Biol* 307:300-313, 2007.
46. Liu Z, Lavine KJ, Hung IH, et al: FGF18 is required for early chondrocyte proliferation, hypertrophy and vascular invasion of the growth plate, *Dev Biol* 302:80-91, 2007.
47. Kronenberg HM: PTHrP and skeletal development, *Ann N Y Acad Sci* 1068:1-13, 2006.
48. Koziel L, Wuelling M, Schneider S, et al: Gli3 acts as a repressor downstream of Ihh in regulating two distinct steps of chondrocyte differentiation, *Development* 132:5249-5260, 2005.
49. Hilton MJ, Tu X, Cook J, et al: Ihh controls cartilage development by antagonizing Gli3, but requires additional effectors to regulate osteoblast and vascular development, *Development* 132:4339-4351, 2005.
50. Wuelling M, Vortkamp A: Transcriptional networks controlling chondrocyte proliferation and differentiation during endochondral ossification, *Pediatr Nephrol* 25:625-631, 2010.
51. Kobayashi T, Soegiarto DW, Yang Y, et al: Indian hedgehog stimulates periarticular chondrocyte differentiation to regulate growth plate length independently of PTHrP, *J Clin Invest* 115:1734-1742, 2005.
52. Hilton MJ, Tu X, Long F: Tamoxifen-inducible gene deletion reveals a distinct cell type associated with trabecular bone, and direct regulation of PTHrP expression and chondrocyte morphology by Ihh in growth region cartilage, *Dev Biol* 308:93-105, 2007.
53. Tsang KY, Cheung MC, Chan D, et al: The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation, *Cell Tissue Res* 339:93-110, 2010.
54. Sun MM, Beier F: Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:74-82, 2014.
55. Dao DY, Jonason JH, Zhang Y, et al: Cartilage-specific beta-catenin signaling regulates chondrocyte maturation, generation of ossification centers, and perichondrial bone formation during skeletal development, *J Bone Miner Res* 27:1680-1694, 2012.
56. Amano K, Densmore M, Nishimura R, et al: Indian hedgehog signaling regulates transcription and expression of collagen type X via Runx2/Smads interactions, *J Biol Chem* 289:24898-24910, 2014.
57. Arnold MA, Kim Y, Czubryt MP, et al: MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development, *Dev Cell* 12:377-389, 2007.
58. Bradley EW, McGee-Lawrence ME, Westendorf JJ: Hdac-mediated control of endochondral and intramembranous ossification, *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 21:101-113, 2011.
59. Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, et al: SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice, *Development* 139:1153-1163, 2012.
60. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E: A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation, *Development* 142:817-831, 2015.
61. Dy P, Wang W, Bhattaram P, et al: Sox9 directs hypertrophic maturation and blocks osteoblast differentiation of growth plate chondrocytes, *Dev Cell* 22:597-609, 2012.
62. Ionescu A, Kozhemyakina E, Nicolae C, et al: FoxA family members are crucial regulators of the hypertrophic chondrocyte differentiation program, *Dev Cell* 22:927-939, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

63. Kim EJ, Cho SW, Shin JO, et al: Ihh and Runx2/Runx3 signaling interact to coordinate early chondrogenesis: a mouse model, *PLoS ONE* 8:e55296, 2013.
64. Correa D, Hesse E, Seriwatanachai D, et al: Zfp521 is a target gene and key effector of parathyroid hormone-related peptide signaling in growth plate chondrocytes, *Dev Cell* 19:533-546, 2010.
65. Monemdjou R, Vasheghani F, Fahmi H, et al: Association of cartilage-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with abnormal endochondral ossification and impaired cartilage growth and development in a murine model, *Arthritis Rheum* 64:1551-1561, 2012.
66. Inada M, Wang Y, Byrne MH, et al: Critical roles for collagenase-3 (Mmp13) in development of growth plate cartilage and in endochondral ossification, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:17192-17197, 2004.
67. Stickens D, Behonick DJ, Ortega N, et al: Altered endochondral bone development in matrix metalloproteinase 13-deficient mice, *Development* 131:5883-5895, 2004.
68. Tsang KY, Chan D, Bateman JF, et al: In vivo cellular adaptation to ER stress: survival strategies with double-edged consequences, *J Cell Sci* 123:2145-2154, 2010.
69. Tsang KY, Chan D, Cheah KS: Fate of growth plate hypertrophic chondrocytes: death or lineage extension? *Dev Growth Differ* 57:179-192, 2015.
70. Yang L, Tsang KY, Tang HC, et al: Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:12097-12102, 2014.
71. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2alpha during skeletal growth and osteoarthritis development, *Nat Med* 16:678-686, 2010.
72. Ortega N, Wang K, Ferrara N, et al: Complementary interplay between matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial growth factor and osteoclast function drives endochondral bone formation, *Dis Models Mech* 3:224-235, 2010.
73. Ishijima M, Suzuki N, Hozumi K, et al: Perlecan modulates VEGF signaling and is essential for vascularization in endochondral bone formation, *Matrix Biol* 31:234-245, 2012.
74. Hosaka Y, Saito T, Sugita S, et al: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:1875-1880, 2013.
75. Zhao R, Wang A, Hall KC, et al: Lack of ADAM10 in endothelial cells affects osteoclasts at the chondro-osseus junction, *J Orthop Res* 32:224-230, 2014.
76. Zhang X, Siclari VA, Lan S, et al: The critical role of the epidermal growth factor receptor in endochondral ossification, *J Bone Miner Res* 26:2622-2633, 2011.
77. Usmani SE, Pest MA, Kim G, et al: Transforming growth factor alpha controls the transition from hypertrophic cartilage to bone during endochondral bone growth, *Bone* 51:131-141, 2012.
78. Hall KC, Hill D, Otero M, et al: ADAM17 controls endochondral ossification by regulating terminal differentiation of chondrocytes, *Mol Cell Biol* 33:3077-3090, 2013.
79. Pest MA, Russell BA, Zhang YW, et al: Disturbed cartilage and joint homeostasis resulting from a loss of mitogen-inducible gene 6 in a mouse model of joint dysfunction, *Arthritis Rheumatol* 66:2816-2827, 2014.
80. Bhattacharjee M, Coburn J, Centola M, et al: Tissue engineering strategies to study cartilage development, degeneration and regeneration, *Adv Drug Deliv Rev* 84:107-122, 2015.
81. Hunziker EB, Lippuner K, Shintani N: How best to preserve and reveal the structural intricacies of cartilaginous tissue, *Matrix Biol* 39:33-43, 2014.
82. Carvalho de Moraes LO, Tedesco RC, Arraéz-Aybaret LA, et al: Development of synovial membrane in the temporomandibular joint of the human fetus, *Eur J Histochem* 59:263-267, 2015.
83. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200:1673-1679, 2004.
84. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315:1006-1010, 2007.
85. Holmes G, Niswander L: Expression of slit-2 and slit-3 during chick development, *Dev Dyn* 222:301-307, 2001.
86. Hinton RJ: Genes that regulate morphogenesis and growth of the temporomandibular joint: a review, *Dev Dyn* 243:864-874, 2014.
87. Nowlan NC, Prendergast PJ, Murphy P: Identification of mechanosensitive genes during embryonic bone formation, *PLoS Comput Biol* 4:e1000250, 2008.
88. Chan WC, Au TY, Tam V, et al: Coming together is a beginning: the making of an intervertebral disc, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:83-100, 2014.
89. Winkler T, Mahoney EJ, Sinner D, et al: Wnt signaling activates Shh signaling in early postnatal intervertebral discs, and re-activates Shh signaling in old discs in the mouse, *PLoS ONE* 9:e98444, 2014.
90. Dahia CL, Mahoney E, Wylie C: Shh signaling from the nucleus pulposus is required for the postnatal growth and differentiation of the mouse intervertebral disc, *PLoS ONE* 7:e35944, 2012.
91. Sivan SS, Hayes AJ, Wachtel E, et al: Biochemical composition and turnover of the extracellular matrix of the normal and degenerate intervertebral disc, *Eur Spine J* 23(Suppl 3):S344-S353, 2014.
92. Edwards JCW: Fibroblast biology. Development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis, *Arthritis Res* 2:344-347, 2000.
93. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, et al: A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease, *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4:15-37, 2012.
94. Bartok B, Firestein GS: Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis, *Immunol Rev* 233:233-255, 2010.
95. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, et al: B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers, *BioMed Res Int* 2014, 2014. 681-678.
96. Wechalekar MD, Smith MD: Utility of arthroscopic guided synovial biopsy in understanding synovial tissue pathology in health and disease states, *World J Orthop* 5:566-573, 2014.
97. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, et al: Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum* 60:1305-1310, 2009.
98. Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, et al: Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 9:789, 2018.
99. Scanzello CR, Albert AS, DiCarlo E, et al: The influence of synovial inflammation and hyperplasia on symptomatic outcomes up to 2 years post-operatively in patients undergoing partial meniscectomy, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1392-1399, 2013.
100. Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C: Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:20-34, 2014.
101. Neogi T: Structural correlates of pain in osteoarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 35(Suppl 107):S75-S78, 2017.
102. Mapp PI, Walsh DA: Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8:390-398, 2012.
103. Haywood L, Walsh DA: Vasculature of the normal and arthritic synovial joint, *Histol Histopathol* 16:277-284, 2001.
104. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, et al: Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 22:299-306, 2010.
105. Szekanecz Z, Besenyei T, Paragh G, et al: New insights in synovial angiogenesis, *Joint Bone Spine* 77:13-19, 2010.
106. Uchida T, Nakashima M, Hirota Y, et al: Immunohistochemical localisation of protein tyrosine kinase receptors Tie-1 and Tie-2 in synovial tissue of rheumatoid arthritis: correlation with angiogenesis and synovial proliferation, *Ann Rheum Dis* 59:607-614, 2000.
107. Gravallese EM, Pettit AR, Lee R, et al: Angiopoietin-1 is expressed in the synovium of patients with rheumatoid arthritis and is induced by tumour necrosis factor alpha, *Ann Rheum Dis* 62:100-107, 2003.
108. McDougall JJ, Watkins L, Li Z: Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a modulator of joint pain in a rat model of osteoarthritis, *Pain* 123:98-105, 2006.
109. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al: The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium, *Osteoarthr Cartil* 21:1383-1391, 2013.

110. Syx D, Tran PB, Miller RE, et al: Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain, *Curr Rheum Reports* 20(9), 2018.
171. Benjamin M, Ralphs JR: The cell and developmental biology of tendons and ligaments, *Int Rev Cytol* 196:85-130, 2000.
172. Wang JH: Mechanobiology of tendon, *J Biomech* 39:1563-1582, 2006.
173. Vogel KG, Peters JA: Histochemistry defines a proteoglycan-rich layer in bovine flexor tendon subjected to bending, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5:64-69, 2005.
174. Canty EG, Starborg T, Lu Y, et al: Actin filaments are required for fibripositor-mediated collagen fibril alignment in tendon, *J Biol Chem* 281:38592-38598, 2006.
175. Richardson SH, Starborg T, Lu Y, et al: Tendon development requires regulation of cell condensation and cell shape via cadherin-11-mediated cell-cell junctions, *Mol Cell Biol* 27:6218-6228, 2007.
176. Nourissat G, Berenbaum F, Duprez D: Tendon injury: from biology to tendon repair, *Nat Rev Rheumatol* 11:223-233, 2015.
177. Sun HB, Schaniel C, Leong DJ, et al: Biology and mechano-response of tendon cells: progress overview and perspectives, *J Orthop Res* 33:785-792, 2015.
178. Tan AL, Toumi H, Benjamin M, et al: Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 65:1267-1272, 2006.
181. Thomopoulos S, Marquez JP, Weinberger B, et al: Collagen fiber orientation at the tendon to bone insertion and its influence on stress concentrations, *J Biomech* 39:1842-1851, 2006.
182. Rodeo SA, Kawamura S, Kim HJ, et al: Tendon healing in a bone tunnel differs at the tunnel entrance versus the tunnel exit: an effect of graft-tunnel motion? *Am J Sports Med* 34:1790-1800, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Olsen BR, Reginato AM, Wang W: Bone development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 16:191-220, 2000.
2. O'Rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo, *Anat Embryol (Berl)* 148:1-23, 1975.
3. O'Rahilly R, Gardner E: The embryology of movable joints, Sokoloff L, editor: *The joints and synovial fluid*, vol. 1, New York, 1978, Academic Press, pp 49.
4. Archer CW, Dowthwaite GP, Francis-West P: Development of synovial joints, *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:144-155, 2003.
5. Zelzer E, Olsen BR: The genetic basis for skeletal diseases, *Nature* 423:343-348, 2003.
6. Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K: The control of chondrogenesis, *J Cell Biochem* 97:33-44, 2006.
7. Khan IM, Redman SN, Williams R, et al: The development of synovial joints, *Curr Top Dev Biol* 79:1-36, 2007.
8. Pitsillides AA, Ashhurst DE: A critical evaluation of specific aspects of joint development, *Dev Dyn* 237:2284-2294, 2008.
9. Decker RS, Koyama E, Pacifici M: Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage, *Matrix Biol* 39:5-10, 2014.
10. Pacifici M, Koyama E, Iwamoto M: Mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation: recent advances, but many lingering mysteries, *Birth Defects Res C Embryo Today* 75:237-248, 2005.
11. Spater D, Hill TP, Gruber M, et al: Role of canonical Wnt-signalling in joint formation, *Eur Cell Mater* 12:71-80, 2006.
12. Storm EE, Kingsley DM: GDF5 coordinates bone and joint formation during digit development, *Dev Biol* 209:11-27, 1999.
13. Shwartz Y, Viukov S, Krief S, et al: Joint development involves a continuous influx of Gdf5-positive cells, *Cell Reports* 15:2577-2587, 2016.
14. Colnot CI, Helms JA: A molecular analysis of matrix remodeling and angiogenesis during long bone development, *Mech Dev* 100:245-250, 2001.
15. Colnot C, Lu C, Hu D, et al: Distinguishing the contributions of the perichondrium, cartilage, and vascular endothelium to skeletal development, *Dev Biol* 269:55-69, 2004.
16. Nalin AM, Greenlee TK Jr, Sandell LJ: Collagen gene expression during development of avian synovial joints: transient expression of types II and XI collagen genes in the joint capsule, *Dev Dyn* 203:352-362, 1995.
17. Hyde G, Dover S, Aszodi A, et al: Lineage tracing using matrilin-1 gene expression reveals that articular chondrocytes exist as the joint interzone forms, *Dev Biol* 304:825-833, 2007.
18. Pollard AS, McGonnell IM, Pitsillides AA: Mechanoadaptation of developing limbs: shaking a leg, *J Anat* 224:615-623, 2014.
19. Kahn J, Shwartz Y, Blitz E, et al: Muscle contraction is necessary to maintain joint progenitor cell fate, *Dev Cell* 16:734-743, 2009.
20. Nowlan NC, Sharpe J, Roddy KA, et al: Mechanobiology of embryonic skeletal development: insights from animal models, *Birth Defects Res C Embryo Today* 90:203-213, 2010.
21. Nowlan NC: Biomechanics of foetal movement, *Eur Cell Mater* 29:1-21, 2015, discussion 21.
22. Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development, *Bioessays* 22:138-147, 2000.
23. Fell HB: The histogenesis of cartilage and bone in the long bones of the embryonic fowl, *J Morphol Physiol* 40:417-459, 1925.
24. DeLise AM, Fischer L, Tuan RS: Cellular interactions and signaling in cartilage development, *Osteoarthritis Cartilage* 8:309-334, 2000.
25. Eames BF, de la Fuente L, Helms JA: Molecular ontogeny of the skeleton, *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:93-101, 2003.
26. Tuan RS: Biology of developmental and regenerative skeletogenesis, *Clin Orthop Relat Res* 427(Suppl):S105-S117, 2004.
27. Seo HS, Serra R: Deletion of Tgfbr2 in Prx1-cre expressing mesenchyme results in defects in development of the long bones and joints, *Dev Biol* 310:304-316, 2007.
28. Spagnoli A, O'Rear L, Chandler RL, et al: TGF-beta signaling is essential for joint morphogenesis, *J Cell Biol* 177:1105-1117, 2007.
29. Long F, Ornitz DM: Development of the endochondral skeleton, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:a008334, 2013.
30. Barna M, Niswander L: Visualization of cartilage formation: insight into cellular properties of skeletal progenitors and chondrodysplasia syndromes, *Dev Cell* 12:931-941, 2007.
31. Kmita M, Tarchini B, Zakany J, et al: Early developmental arrest of mammalian limbs lacking HoxA/HoxD gene function, *Nature* 435:1113-1116, 2005.
32. Yoon BS, Lyons KM: Multiple functions of BMPs in chondrogenesis, *J Cell Biochem* 93:93-103, 2004.
33. Yoon BS, Ovchinnikov DA, Yoshii I, et al: Bmpr1a and Bmpr1b have overlapping functions and are essential for chondrogenesis in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:5062-5067, 2005.
34. Retting KN, Song B, Yoon BS, et al: BMP canonical Smad signaling through Smad1 and Smad5 is required for endochondral bone formation, *Development* 136:1093-1104, 2009.
35. Yoon BS, Pogue R, Ovchinnikov DA, et al: BMPs regulate multiple aspects of growth-plate chondrogenesis through opposing actions on FGF pathways, *Development* 133:4667-4678, 2006.
36. Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, et al: The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6, *Genes Dev* 16:2813-2828, 2002.
37. Dy P, Smits P, Silvester A, et al: Synovial joint morphogenesis requires the chondrogenic action of Sox5 and Sox6 in growth plate and articular cartilage, *Dev Biol* 341:346-359, 2010.
38. Minina E, Kreschel C, Naski MC, et al: Interaction of FGF, Ihh/Pthlh, and BMP signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation, *Dev Cell* 3:439-449, 2002.
39. Itoh N, Ornitz DM: Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family, *Dev Dyn* 237:18-27, 2008.
40. Ornitz DM: FGF signaling in the developing endochondral skeleton, *Cytokine Growth Factor Rev* 16:205-213, 2005.
41. Beier F: Cell-cycle control and the cartilage growth plate, *J Cell Physiol* 202:1-8, 2005.
42. Priore R, Dailey L, Basilico C: Downregulation of Akt activity contributes to the growth arrest induced by FGF in chondrocytes, *J Cell Physiol* 207:800-808, 2006.
43. Murakami S, Balmes G, McKinney S, et al: Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the Fgfr3-deficient mouse phenotype, *Genes Dev* 18:290-305, 2004.
44. Correa D, Somoza RA, Lin P, et al: Sequential exposure to fibroblast growth factors (FGF) 2, 9 and 18 enhances hMSC chondrogenic differentiation, *Osteoarthritis Cartilage* 23:443-453, 2015.
45. Hung IH, Yu K, Lavine KJ, et al: FGF9 regulates early hypertrophic chondrocyte differentiation and skeletal vascularization in the developing stylopod, *Dev Biol* 307:300-313, 2007.
46. Liu Z, Lavine KJ, Hung IH, et al: FGF18 is required for early chondrocyte proliferation, hypertrophy and vascular invasion of the growth plate, *Dev Biol* 302:80-91, 2007.
47. Kronenberg HM: PTHrP and skeletal development, *Ann N Y Acad Sci* 1068:1-13, 2006.
48. Koziel L, Wuelling M, Schneider S, et al: Gli3 acts as a repressor downstream of Ihh in regulating two distinct steps of chondrocyte differentiation, *Development* 132:5249-5260, 2005.
49. Hilton MJ, Tu X, Cook J, et al: Ihh controls cartilage development by antagonizing Gli3, but requires additional effectors to regulate osteoblast and vascular development, *Development* 132:4339-4351, 2005.
50. Wuelling M, Vortkamp A: Transcriptional networks controlling chondrocyte proliferation and differentiation during endochondral ossification, *Pediatr Nephrol* 25:625-631, 2010.
51. Kobayashi T, Soegiarto DW, Yang Y, et al: Indian hedgehog stimulates periarticular chondrocyte differentiation to regulate growth plate length independently of PTHrP, *J Clin Invest* 115:1734-1742, 2005.
52. Hilton MJ, Tu X, Long F: Tamoxifen-inducible gene deletion reveals a distinct cell type associated with trabecular bone, and direct

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

regulation of PTHrP expression and chondrocyte morphology by Ihh in growth region cartilage, *Dev Biol* 308:93-105, 2007.
53. Tsang KY, Cheung MC, Chan D, et al: The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation, *Cell Tissue Res* 339:93-110, 2010.
54. Sun MM, Beier F: Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:74-82, 2014.
55. Dao DY, Jonason JH, Zhang Y, et al: Cartilage-specific beta-catenin signaling regulates chondrocyte maturation, generation of ossification centers, and perichondrial bone formation during skeletal development, *J Bone Miner Res* 27:1680-1694, 2012.
56. Amano K, Densmore M, Nishimura R, et al: Indian hedgehog signaling regulates transcription and expression of collagen type X via Runx2/Smads interactions, *J Biol Chem* 289:24898-24910, 2014.
57. Arnold MA, Kim Y, Czubryt MP, et al: MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development, *Dev Cell* 12:377-389, 2007.
58. Bradley EW, McGee-Lawrence ME, Westendorf JJ: Hdac-mediated control of endochondral and intramembranous ossification, *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 21:101-113, 2011.
59. Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, et al: SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice, *Development* 139:1153-1163, 2012.
60. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E: A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation, *Development* 142:817-831, 2015.
61. Dy P, Wang W, Bhattaram P, et al: Sox9 directs hypertrophic maturation and blocks osteoblast differentiation of growth plate chondrocytes, *Dev Cell* 22:597-609, 2012.
62. Ionescu A, Kozhemyakina E, Nicolae C, et al: FoxA family members are crucial regulators of the hypertrophic chondrocyte differentiation program, *Dev Cell* 22:927-939, 2012.
63. Kim EJ, Cho SW, Shin JO, et al: Ihh and Runx2/Runx3 signaling interact to coordinate early chondrogenesis: a mouse model, *PLoS ONE* 8:e55296, 2013.
64. Correa D, Hesse E, Seriwatanachai D, et al: Zfp521 is a target gene and key effector of parathyroid hormone-related peptide signaling in growth plate chondrocytes, *Dev Cell* 19:533-546, 2010.
65. Monemdjou R, Vasheghani F, Fahmi H, et al: Association of cartilage-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with abnormal endochondral ossification and impaired cartilage growth and development in a murine model, *Arthritis Rheum* 64:1551-1561, 2012.
66. Inada M, Wang Y, Byrne MH, et al: Critical roles for collagenase-3 (Mmp13) in development of growth plate cartilage and in endochondral ossification, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:17192-17197, 2004.
67. Stickens D, Behonick DJ, Ortega N, et al: Altered endochondral bone development in matrix metalloproteinase 13-deficient mice, *Development* 131:5883-5895, 2004.
68. Tsang KY, Chan D, Bateman JF, et al: In vivo cellular adaptation to ER stress: survival strategies with double-edged consequences, *J Cell Sci* 123:2145-2154, 2010.
69. Tsang KY, Chan D, Cheah KS: Fate of growth plate hypertrophic chondrocytes: death or lineage extension? *Dev Growth Differ* 57:179-192, 2015.
70. Yang L, Tsang KY, Tang HC, et al: Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:12097-12102, 2014.
71. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2alpha during skeletal growth and osteoarthritis development, *Nat Med* 16:678-686, 2010.
72. Ortega N, Wang K, Ferrara N, et al: Complementary interplay between matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial growth factor and osteoclast function drives endochondral bone formation, *Dis Models Mech* 3:224-235, 2010.
73. Ishijima M, Suzuki N, Hozumi K, et al: Perlecan modulates VEGF signaling and is essential for vascularization in endochondral bone formation, *Matrix Biol* 31:234-245, 2012.
74. Hosaka Y, Saito T, Sugita S, et al: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:1875-1880, 2013.
75. Zhao R, Wang A, Hall KC, et al: Lack of ADAM10 in endothelial cells affects osteoclasts at the chondro-osseus junction, *J Orthop Res* 32:224-230, 2014.
76. Zhang X, Siclari VA, Lan S, et al: The critical role of the epidermal growth factor receptor in endochondral ossification, *J Bone Miner Res* 26:2622-2633, 2011.
77. Usmani SE, Pest MA, Kim G, et al: Transforming growth factor alpha controls the transition from hypertrophic cartilage to bone during endochondral bone growth, *Bone* 51:131-141, 2012.
78. Hall KC, Hill D, Otero M, et al: ADAM17 controls endochondral ossification by regulating terminal differentiation of chondrocytes, *Mol Cell Biol* 33:3077-3090, 2013.
79. Pest MA, Russell BA, Zhang YW, et al: Disturbed cartilage and joint homeostasis resulting from a loss of mitogen-inducible gene 6 in a mouse model of joint dysfunction, *Arthritis Rheumatol* 66:2816-2827, 2014.
80. Bhattacharjee M, Coburn J, Centola M, et al: Tissue engineering strategies to study cartilage development, degeneration and regeneration, *Adv Drug Deliv Rev* 84:107-122, 2015.
81. Hunziker EB, Lippuner K, Shintani N: How best to preserve and reveal the structural intricacies of cartilaginous tissue, *Matrix Biol* 39:33-43, 2014.
82. Carvalho de Moraes LO, Tedesco RC, Arraéz-Aybaret LA, et al: Development of synovial membrane in the temporomandibular joint of the human fetus, *Eur J Histochem* 59:263-267, 2015.
83. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200:1673-1679, 2004.
84. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315:1006-1010, 2007.
85. Holmes G, Niswander L: Expression of slit-2 and slit-3 during chick development, *Dev Dyn* 222:301-307, 2001.
86. Hinton RJ: Genes that regulate morphogenesis and growth of the temporomandibular joint: a review, *Dev Dyn* 243:864-874, 2014.
87. Nowlan NC, Prendergast PJ, Murphy P: Identification of mechanosensitive genes during embryonic bone formation, *PLoS Comput Biol* 4:e1000250, 2008.
88. Chan WC, Au TY, Tam V, et al: Coming together is a beginning: the making of an intervertebral disc, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:83-100, 2014.
89. Winkler T, Mahoney EJ, Sinner D, et al: Wnt signaling activates Shh signaling in early postnatal intervertebral discs, and re-activates Shh signaling in old discs in the mouse, *PLoS ONE* 9:e98444, 2014.
90. Dahia CL, Mahoney E, Wylie C: Shh signaling from the nucleus pulposus is required for the postnatal growth and differentiation of the mouse intervertebral disc, *PLoS ONE* 7:e35944, 2012.
91. Sivan SS, Hayes AJ, Wachtel E, et al: Biochemical composition and turnover of the extracellular matrix of the normal and degenerate intervertebral disc, *Eur Spine J* 23(Suppl 3):S344-S353, 2014.
92. Edwards JCW: Fibroblast biology. Development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis, *Arthritis Res* 2:344-347, 2000.
93. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, et al: A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease, *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4:15-37, 2012.
94. Bartok B, Firestein GS: Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis, *Immun Rev* 233:233-255, 2010.
95. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, et al: B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers, *BioMed Res Int* 2014, 2014. 681-678.
96. Wechalekar MD, Smith MD: Utility of arthroscopic guided synovial biopsy in understanding synovial tissue pathology in health and disease states, *World J Orthop* 5:566-573, 2014.
97. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, et al: Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum* 60:1305-1310, 2009.

98. Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, et al: Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 9:789, 2018.
99. Scanzello CR, Albert AS, DiCarlo E, et al: The influence of synovial inflammation and hyperplasia on symptomatic outcomes up to 2 years post-operatively in patients undergoing partial meniscectomy, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1392-1399, 2013.
100. Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C: Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:20-34, 2014.
101. Neogi T: Structural correlates of pain in osteoarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 35(Suppl 107):S75-S78, 2017.
102. Mapp PI, Walsh DA: Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8:390-398, 2012.
103. Haywood L, Walsh DA: Vasculature of the normal and arthritic synovial joint, *Histol Histopathol* 16:277-284, 2001.
104. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, et al: Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 22:299-306, 2010.
105. Szekanecz Z, Besenyei T, Paragh G, et al: New insights in synovial angiogenesis, *Joint Bone Spine* 77:13-19, 2010.
106. Uchida T, Nakashima M, Hirota Y, et al: Immunohistochemical localisation of protein tyrosine kinase receptors Tie-1 and Tie-2 in synovial tissue of rheumatoid arthritis: correlation with angiogenesis and synovial proliferation, *Ann Rheum Dis* 59:607-614, 2000.
107. Gravallese EM, Pettit AR, Lee R, et al: Angiopoietin-1 is expressed in the synovium of patients with rheumatoid arthritis and is induced by tumour necrosis factor alpha, *Ann Rheum Dis* 62:100-107, 2003.
108. McDougall JJ, Watkins L, Li Z: Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a modulator of joint pain in a rat model of osteoarthritis, *Pain* 123:98-105, 2006.
109. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al: The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium, *Osteoarthr Cartil* 21:1383-1391, 2013.
110. Syx D, Tran PB, Miller RE, et al: Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain, *Curr Rheum Reports* 20(9), 2018.
111. Gatenholm B, Brittberg M: Neuropeptides: important regulators of joint homeostasis, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 27:942-949, 2019.
112. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D, et al: Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:3018-3027, 2014.
113. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, et al: Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 73:1710-1718, 2014.
114. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, et al: Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 66:1423-1428, 2007.
115. Mapp PI, Sagar DR, Ashraf S, et al: Differences in structural and pain phenotypes in the sodium monoiodoacetate and meniscal transection models of osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 21:1336-1345, 2013.
116. Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, et al: Neuroplasticity of sensory and sympathetic nerve fibers in a mouse model of a painful arthritic joint, *Arthritis Rheum* 64:2223-2232, 2012.
117. Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS: Mechanisms of pain in arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 966:343-354, 2002.
118. McDougall JJ: Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain, *Arthritis Res Ther* 8:220, 2006.
119. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al: A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain, *Gene* 527:440-447, 2013.
120. Seidel MF, Wise BL, Lane NE: Nerve growth factor: an update on the science and therapy, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1223-1228, 2013.
121. Simkin PA: Fluid dynamics of the joint space and trafficking of matrix products. In Seibel MJ, Robins SP, Bilezekian JP, editors: *Dynamics of bone and cartilage metabolism*, ed 2, New York, 2006, Academic Press, pp 451-456.
122. Simkin PA: Assessing biomarkers in synovial fluid: consider the kinetics of clearance, *Osteoarthritis Cartilage* 21:7-9, 2013.
123. Jay GD, Waller KA: The biology of lubricin: near frictionless joint motion, *Matrix Biol* 39:17-24, 2014.
124. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al: Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4, *Arthritis Res Ther* 14:R7, 2012.
125. Gobezie R, Kho A, Krastins B, et al: High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 9:R36, 2007.
126. Ritter SY, Subbaiah R, Bebek G, et al: Proteomic analysis of synovial fluid from the osteoarthritic knee: comparison with transcriptome analyses of joint tissues, *Arthritis Rheum* 65:981-992, 2013.
127. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al: Identification of a central role for complement in osteoarthritis, *Nat Med* 17:1674-1679, 2011.
128. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al: The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth, *J Clin Invest* 115:622-631, 2005.
129. Ludwig TE, McAllister JR, Lun V, et al: Diminished cartilage-lubricating ability of human osteoarthritic synovial fluid deficient in proteoglycan 4: restoration through proteoglycan 4 supplementation, *Arthritis Rheum* 64:3963-3971, 2012.
130. Waller KA, Zhang LX, Elsaid KA, et al: Role of lubricin and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5852-5857, 2013.
131. Flowers SA, Kalamajski S, Ali L, et al: Cartilage oligomeric matrix protein forms protein complexes with synovial lubricin via non-covalent and covalent interactions, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1496-1504, 2017.
132. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM, et al: CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome, *Nat Genet* 23:319-322, 1999.
133. Ruan MZ, Erez A, Guse K, et al: Proteoglycan 4 expression protects against the development of osteoarthritis, *Sci Translat Med* 5:176ra34, 2013.
134. Hunter W: Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743, *Clin Orthop Relat Res* 3-6, 1995.
135. Brem H, Folkman J: Inhibition of tumor angiogenesis mediated by cartilage, *J Exp Med* 141:427-439, 1975.
136. Kuettner KE, Pauli BU: Inhibition of neovascularization by a cartilage factor, *Ciba Found Symp* 100:163-173, 1983.
137. Moses MA, Sudhalter J, Langer R: Identification of an inhibitor of neovascularization from cartilage, *Science* 248:1408-1410, 1990.
138. Patra D, Sandell LJ: Antiangiogenic and anticancer molecules in cartilage, *Expert Rev Mol Med* 14:e10, 2012.
139. Pita JC, Howell DS: Micro-biochemical studies of cartilage. In Sokoloff L, editor: *The joints and synovial fluid*, New York, 1978, Academic Press, pp 273.
140. Bywaters E: The metabolism of joint tissues, *J Pathol Bacteriol* 44:247, 1937.
141. Naughton DP, Haywood R, Blake DR, et al: A comparative evaluation of the metabolic profiles of normal and inflammatory knee-joint synovial fluids by high resolution proton NMR spectroscopy, *FEBS Lett* 332:221-225, 1993.
142. Strangeways T: The nutrition of the articular cartilage, *Br Med J* 1:661, 1920.
143. Maroudas A, Bullough P, Swanson SA, et al: The permeability of articular cartilage, *J Bone Joint Surg Br* 50:166-177, 1968.
144. Hadler NM: Synovial fluids facilitate small solute diffusivity, *Ann Rheum Dis* 39:580-585, 1980.
145. O'Hara BP, Urban JP, Maroudas A: Influence of cyclic loading on the nutrition of articular cartilage, *Ann Rheum Dis* 49:536-539, 1990.
146. Lewis P, McCutchen CW: Experimental evidence for weeping lubrication in mammalian joints, *Nature* 184:1285, 1959.
147. Mital MA, Millington PF: Osseous pathway of nutrition to articular cartilage of the human femoral head, *Lancet* 1:842, 1970.
148. Li G, Yin J, Gao J, et al: Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes, *Arthritis Res Ther* 15:223, 2013.
149. Suri S, Walsh DA: Osteochondral alterations in osteoarthritis, *Bone* 51:204-211, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

150. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, et al: Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 15:743-751, 2007.
151. Goldring SR: Role of bone in osteoarthritis pathogenesis, *Med Clin North Am* 93:25-35, 2009, xv.
152. Goldring MB, Goldring SR: Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1192:230-237, 2010.
153. Findlay DM, Atkins GJ: Osteoblast-chondrocyte interactions in osteoarthritis, *Curr Osteoporos Rep* 12:127-134, 2014.
154. Pan J, Zhou X, Li W, et al: In situ measurement of transport between subchondral bone and articular cartilage, *J Orthop Res* 27:1347-1352, 2009.
155. Eriksen EF: Cellular mechanisms of bone remodeling, *Rev Endocrine Metab Disord* 11:219-227, 2010.
156. Bonewald LF: The amazing osteocyte, *J Bone Miner Res* 26:229-238, 2011.
157. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, et al: Osteocytes: master orchestrators of bone, *Calcif Tissue Int* 94(5–24), 2014.
158. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al: Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression, *Nat Med* 17:1231-1234, 2011.
159. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al: Matrix-embedded cells control osteoclast formation, *Nat Med* 17:1235-1241, 2011.
160. Schaffler MB, Kennedy OD: Osteocyte signaling in bone, *Curr Osteoporos Rep* 10:118-125, 2012.
161. Baron R, Kneissel M: WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments, *Nat Med* 19:179-192, 2013.
162. Reimann I, Mankin HJ, Trahan C: Quantitative histologic analyses of articular cartilage and subchondral bone from osteoarthritic and normal human hips, *Acta Orthop Scand* 48:63-73, 1977.
163. Radin EL, Rose RM: Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage, *Clin Orthop*:34-40, 1986.
164. Burr DB: Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthrosis, *Osteoarthritis Cartilage* 12(Suppl A):S20-S30, 2004.
165. Buckland-Wright C: Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography, *Osteoarthritis Cartilage* 12(Suppl A):S10-S19, 2004.
166. Mrosek EH, Lahm A, Erggelet C, et al: Subchondral bone trauma causes cartilage matrix degeneration: an immunohistochemical analysis in a canine model, *Osteoarthritis Cartilage* 14:171-178, 2006.
167. Yuan XL, Meng HY, Wang YC, et al: Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies, *Osteoarthritis Cartilage* 22:1077-1089, 2014.
168. Bullough PG: The role of joint architecture in the etiology of arthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 12(Suppl A):S2-S9, 2004.
169. Messent EA, Ward RJ, Tonkin CJ, et al: Differences in trabecular structure between knees with and without osteoarthritis quantified by macro and standard radiography, respectively, *Osteoarthritis Cartilage* 14:1302-1305, 2006.
170. Coats AM, Zioupos P, Aspden RM: Material properties of subchondral bone from patients with osteoporosis or osteoarthritis by microindentation testing and electron probe microanalysis, *Calcif Tissue Int* 73:66-71, 2003.
171. Benjamin M, Ralphs JR: The cell and developmental biology of tendons and ligaments, *Int Rev Cytol* 196:85-130, 2000.
172. Wang JH: Mechanobiology of tendon, *J Biomech* 39:1563-1582, 2006.
173. Vogel KG, Peters JA: Histochemistry defines a proteoglycan-rich layer in bovine flexor tendon subjected to bending, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5:64-69, 2005.
174. Canty EG, Starborg T, Lu Y, et al: Actin filaments are required for fibripositor-mediated collagen fibril alignment in tendon, *J Biol Chem* 281:38592-38598, 2006.
175. Richardson SH, Starborg T, Lu Y, et al: Tendon development requires regulation of cell condensation and cell shape via cadherin-11-mediated cell-cell junctions, *Mol Cell Biol* 27:6218-6228, 2007.
176. Nourissat G, Berenbaum F, Duprez D: Tendon injury: from biology to tendon repair, *Nat Rev Rheumatol* 11:223-233, 2015.
177. Sun HB, Schaniel C, Leong DJ, et al: Biology and mechano-response of tendon cells: progress overview and perspectives, *J Orthop Res* 33:785-792, 2015.
178. Tan AL, Toumi H, Benjamin M, et al: Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 65:1267-1272, 2006.
179. Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ: Tendon healing: repair and regeneration, *Annu Rev Biomed Eng* 14:47-71, 2012.
180. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, et al: Enthesitis: much more than focal insertion point inflammation, *Curr Rheum Reports* 20:41, 2018.
181. Thomopoulos S, Marquez JP, Weinberger B, et al: Collagen fiber orientation at the tendon to bone insertion and its influence on stress concentrations, *J Biomech* 39:1842-1851, 2006.
182. Rodeo SA, Kawamura S, Kim HJ, et al: Tendon healing in a bone tunnel differs at the tunnel entrance versus the tunnel exit: an effect of graft-tunnel motion? *Am J Sports Med* 34:1790-1800, 2006.
183. Zelzer E, Blitz E, Killian ML, et al: Tendon-to-bone attachment: from development to maturity, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:101-112, 2014.
184. Dyment NA, Breidenbach AP, Schwartz AG, et al: Gdf5 progenitors give rise to fibrocartilage cells that mineralize via hedgehog signaling to form the zonal enthesis, *Developmental Biology* 405:96-107, 2015.
185. Breidenbach AP, Aschbacher-Smith L, Lu Y, et al: Ablating hedgehog signaling in tenocytes during development impairs biomechanics and matrix organization of the adult murine patellar tendon enthesis, *J Orthop Res* 33:1142-1151, 2015.
186. Carbone A, Carballo C, Ma R, et al: Indian hedgehog signaling and the role of graft tension in tendon-to-bone healing: evaluation in a rat acl reconstruction model, *J Orthop Res* 34:641-649, 2016.
187. Deng X-H, Lebaschi A, Camp CL, et al: Expression of signaling molecules involved in embryonic development of the insertion site is inadequate for reformation of the native enthesis, *J Bone Joint Surg Am* 100:1-11, 2018.
188. Schwartz AG, Galatz LM, Thomopoulos S: Enthesis regeneration: a role for Gli1+ progenitor cells, *Development* 144:1159-1164, 2017.
189. Havis E, Bonnin MA, Olivera-Martinez I, et al: Transcriptomic analysis of mouse limb tendon cells during development, *Development* 141:3683-3696, 2014.
190. Schweitzer R, Zelzer E, Volk T: Connecting muscles to tendons: tendons and musculoskeletal development in flies and vertebrates, *Development* 137:2807-2817, 2010.
191. Docheva D, Muller SA, Majewski M, et al: Biologics for tendon repair, *Adv Drug Deliv Rev* 84:222-239, 2015.
192. Woo SL, Abramowitch SD, Kilger R, et al: Biomechanics of knee ligaments: injury, healing, and repair, *J Biomech* 39:1-20, 2006.
193. Hoffmann A, Gross G: Tendon and ligament engineering: from cell biology to in vivo application, *Regen Med* 1:563-574, 2006.
194. Kaufmann P, Bose P, Prescher A: New insights into the soft-tissue anatomy anterior to the patella, *Lancet* 363:586, 2004.
195. Bursac P, Arnoczky S, York A: Dynamic compressive behavior of human meniscus correlates with its extra-cellular matrix composition, *Biorheology* 46:227-237, 2009.
196. Englund M, Roemer FW, Hayashi D, et al: Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy, *Nat Rev Rheumatol* 8:412-419, 2012.
197. Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, et al: Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage, *Nat Rev Rheumatol* 11:21-34, 2015.
198. McDevitt CA, Mukherjee S, Kambic H, et al: Emerging concepts of the cell biology of the meniscus, *Curr Opin Orthop* 13:345-350, 2002.
199. Hyde G, Boot-Handford RP, Wallis GA: Col2a1 lineage tracing reveals that the meniscus of the knee joint has a complex cellular origin, *J Anat* 213:531-538, 2008.
200. Pazin DE, Gamer LW, Capelo LP, et al: Gene signature of the embryonic meniscus, *J Orthop Res* 32:46-53, 2014.

2 Membrana sinovial

DOUGLAS J. VEALE Y GARY S. FIRESTEIN

PUNTOS CLAVE

- La membrana sinovial proporciona nutrientes al cartílago y produce lubricantes para la articulación.
- El revestimiento de la íntima de la membrana sinovial contiene sinoviocitos similares a macrófagos y similares a fibroblastos.
- El subrevestimiento de la membrana sinovial normal contiene células inmunitarias dispersas, fibroblastos, vasos sanguíneos y adipocitos.
- Los sinoviocitos semejantes a fibroblastos del revestimiento de la íntima producen enzimas especializadas que sintetizan lubricantes como el ácido hialurónico.

Estructura

La membrana sinovial es una estructura membranosa que se extiende desde los márgenes del cartílago articular y reviste la cápsula de las articulaciones diartrodiales, incluidas la articulación temporomandibular[1] y las carillas articulares de los cuerpos vertebrales (fig. 2.1)[2]. La membrana sinovial sana cubre los tendones y los ligamentos intraarticulares, así como las almohadillas de grasa, pero no el cartílago articular ni el tejido meniscal. También envuelve los tendones a su paso bajo las bandas ligamentosas y las bolsas que cubren áreas de tensión, como la rótula y el olécranon. La membrana sinovial se divide en dos regiones generales: la íntima, o revestimiento sinovial, y la subíntima, también denominada *subrevestimiento.* La íntima representa la interfase entre la cavidad que contiene el líquido sinovial y la capa subíntima. No existe una membrana basal bien formada que separe la íntima de la subíntima. Al contrario que la pleura o el pericardio, no es un revestimiento verdadero porque generalmente carece de uniones estrechas, células epiteliales y una membrana basal bien formada. La subíntima está formada por tejido conjuntivo fibrovascular y se fusiona con la cápsula articular fibrosa densamente colagenosa.

Células del revestimiento sinovial

La capa íntima sinovial está formada por las células del revestimiento sinovial (CRS), que están dispuestas sobre la cara luminal de la cavidad articular. Las CRS, denominadas *sinoviocitos,* tienen una profundidad de una a tres capas, dependiendo de la localización anatómica, y se extienden de 20 a 40 µm por debajo de la superficie de la capa de revestimiento. Los ejes mayor y menor de las CRS miden 8-12 y 6-8 µm, respectivamente. Las CRS no son homogéneas y se dividen convencionalmente en dos poblaciones principales: los sinoviocitos tipo A (similares a macrófagos) y los sinoviocitos tipo B (similares a fibroblastos)[3].

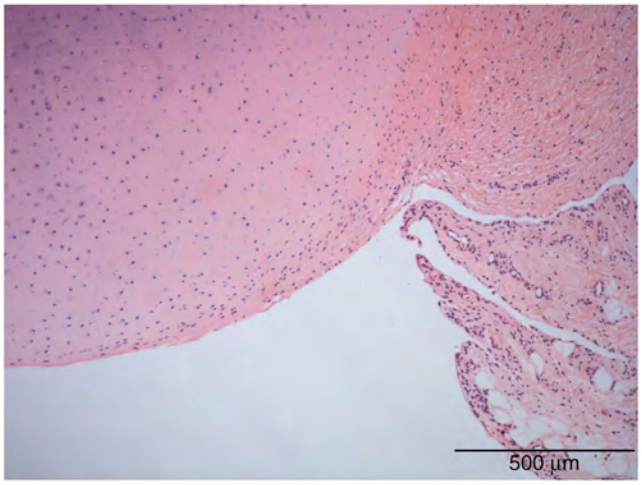
Ultraestructura de las células del revestimiento sinovial

El análisis con microscopia electrónica de transmisión muestra que las células de la íntima forman una capa discontinua, por lo que la matriz de la subíntima puede estar en contacto directamente con el líquido sinovial (fig. 2.2). Barland et al.[4] describieron por primera vez la existencia de dos tipos distintos de células (CRS tipos A y B), y varias líneas de evidencia, como modelos animales, estudios ultraestructurales detallados y análisis de inmunohistoquímica, indican que estas células representan macrófagos (CRS tipo A) y fibroblastos (CRS tipo B). En los estudios de las poblaciones de CRS en diversas especies, incluidos los seres humanos, se ha descubierto que los macrófagos representan el 20% de las células del revestimiento y las células similares a fibroblastos, aproximadamente el 80%[5,6]. La existencia de los dos tipos de células se ha confirmado por resultados similares en una amplia variedad de especies, como hámsteres, gatos, perros, cobayas, conejos, ratones, ratas y caballos[6-14].

Para diferenciar las distintas poblaciones celulares que forman el revestimiento sinovial se requiere la inmunohistoquímica o la microscopia óptica de transmisión. A nivel ultraestructural, las células tipo A se caracterizan por un aparato de Golgi destacado, vacuolas grandes y vesículas pequeñas y contienen poco retículo endoplásmico rugoso, lo que les confiere un fenotipo similar al de los macrófagos (fig. 2.3A y B). La membrana plasmática de las células tipo A posee numerosas extensiones finas, denominadas *filopodios,* que son características de los macrófagos. En ocasiones las células tipo A se agrupan en las puntas de las vellosidades sinoviales; esta distribución irregular explica, al menos en parte, los primeros informes que indicaban que las células tipo A son las que predominan en la íntima[4,8]. Sin embargo, la distribución es muy variable y puede diferir dependiendo de la articulación evaluada o incluso dentro de una articulación concreta.

Las CRS tipo B tienen extensiones citoplásmicas prominentes que se extienden sobre la superficie del revestimiento sinovial (fig. 2.3C y D)[15]. Se observan invaginaciones frecuentes a lo largo de la membrana plasmática, y también es característico el núcleo indentado grande en relación con el área del citoplasma circundante. Las células tipo B tienen abundante retículo endoplásmico rugoso ampliamente distribuido por el citoplasma, y el aparato de Golgi, las vacuolas y las vesículas generalmente son discretos, aunque algunas células tienen un pequeño número de vacuolas prominentes en la cara apical. Las CRS tipo B contienen haces longitudinales de filamentos de diferentes tamaños, lo que apoya su clasificación como fibroblastos. Se han descrito desmosomas y uniones tipo comunicante en la membrana sinovial de la rata, el ratón y el conejo, pero no se ha documentado la existencia de estas estructuras en las CRS humanas. Aunque en informes ocasionales se describe un fenotipo de sinoviocitos intermedio, es probable que estas células sean tipos A o B funcionalmente convencionales[16,17].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 2.1** Unión entre el cartílago y la membrana sinovial. El cartílago articular hialino ocupa la *mitad izquierda* de esta imagen, y la cápsula fibrosa y la membrana sinovial ocupan la *mitad derecha.* Puede observarse una capa de revestimiento de la íntima escasa, con una subíntima fibrosa que se extiende desde el margen del cartílago a través de la superficie capsular para asumir una estructura de la íntima más celular con la subíntima areolar.

● **Fig. 2.2** Microfotografía electrónica de transmisión de las células del revestimiento de la íntima sinovial. La célula de la *izquierda* muestra el aspecto dendrítico de un fibroblasto de la íntima sinovial (célula tipo B). Pueden observarse otras dendritas de los fibroblastos superpuestos. Los huecos intercelulares permiten que el líquido sinovial esté en contacto directo con la matriz sinovial.

Perfil inmunohistoquímico de las células sinoviales

Macrófagos sinoviales. Los macrófagos y los fibroblastos sinoviales expresan moléculas específicas de linaje que pueden detectarse mediante inmunohistoquímica. Los macrófagos sinoviales expresan el antígeno hematopoyético común CD45 (fig. 2.4A), los receptores de monocitos/macrófagos CD163 y CD97 y las enzimas lisosómicas CD68 (fig. 2.4B), esterasa específica de neuronas y catepsinas B, L y D. Las células que expresan CD14, una molécula que actúa como correceptor para la detección de lipopolisacáridos bacterianos y es expresada por los monocitos circulantes y los monocitos recién reclutados en el tejido, no suelen observarse en la capa íntima sana, pero se encuentran en pequeño número cerca de las vénulas en la subíntima[18-24].

El receptor de Fcγ, FcγRIII (CD16), que es expresado por las células de Kupffer del hígado y los macrófagos alveolares tipo II del pulmón, se expresa en una subpoblación de macrófagos sinoviales[25-27]. La población de macrófagos sinoviales también expresa la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, que desempeña una función importante en la respuesta inmunitaria. Más recientemente se ha descubierto que los macrófagos, que son responsables de la eliminación de desechos, sangre y partículas de material de la cavidad articular y tienen propiedades de procesamiento de antígenos, expresan Z39Ig, una proteína relacionada con el complemento que es un receptor de la superficie celular y miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que participa en la inducción del antígeno leucocítico humano, subregión DR (HLA-DR) y que está implicada en la fagocitosis y en las respuestas inmunitarias mediadas por antígenos[28-30].

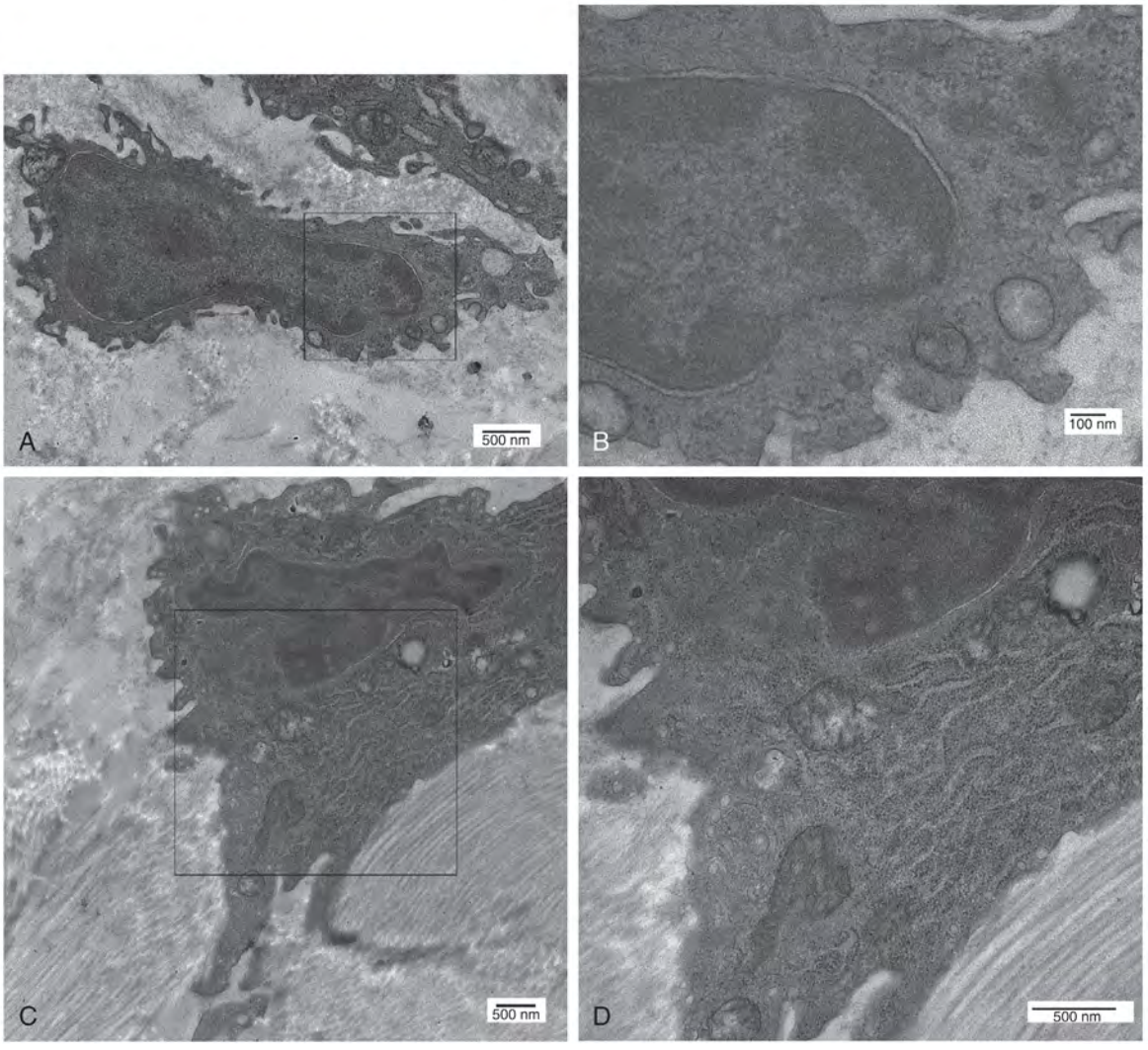
La expresión de las cadenas de la integrina β2 CD18, CD11a, CD11b y CD11c varía; CD11a y CD11c pueden estar ausentes o expresarse débilmente en unas pocas células del revestimiento[31,32]. Los osteoclastos, que son resistentes al tartrato y positivos para fosfatasa ácida y expresan vitronectina αVβ3 y receptores de calcitonina no aparecen en la membrana sinovial normal.

Fibroblastos de la íntima sinovial. Los fibroblastos de la íntima y la subíntima sinoviales no pueden diferenciarse mediante microscopia óptica. Por lo general se considera que están estrechamente relacionados en términos de linaje celular pero, debido a sus diferentes microentornos, no siempre comparten el mismo fenotipo. Tienen una capacidad sintética destacada y producen los lubricantes articulares esenciales ácido hialurónico (HA) y lubricina[33]. Los fibroblastos de la íntima expresan uridina difosfoglucosa deshidrogenasa (UDPGD), una enzima que participa en la síntesis del HA, que es un marcador relativamente específico para este tipo de células. La UDPGD convierte la UDP-glucosa en UDP-glucuronato, uno de los dos sustratos que necesita el HA sintasa para el ensamblaje del polímero del HA[34]. CD44, el receptor no integrina para el HA, es expresado por todas las CRS[32,35,36]. Estudios recientes en sinoviocitos similares a fibroblastos de pacientes con artritis reumatoide (AR) han identificado metilación del ADN y firmas transcriptómicas específicas de articulación, que pueden reflejar procesos patogénicos diferentes[37]. Además, las alteraciones epigenéticas descubiertas en los sinoviocitos similares a fibroblastos pueden explicar algunos de los factores de riesgo no genéticos asociados a la AR[38].

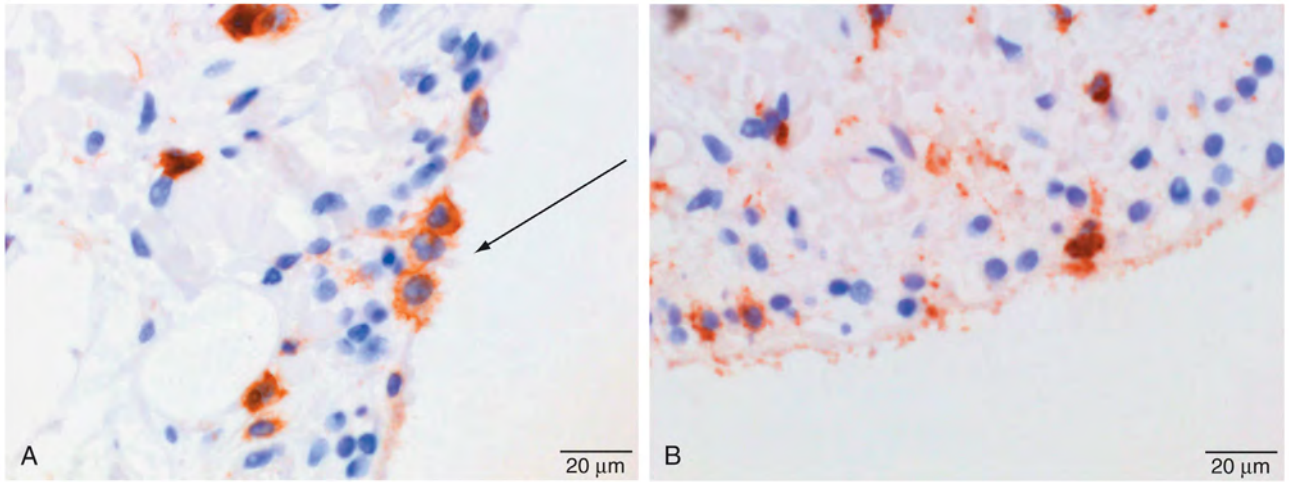
Los fibroblastos sinoviales también sintetizan componentes de la matriz normal, como fibronectina, laminina, colágeno, proteoglucanos, lubricina y otras proteínas identificadas y no identificadas. Tienen la capacidad de producir grandes cantidades de metaloproteinasas, inhibidores de metaloproteinasas, prostaglandinas y citocinas. Esta capacidad debe proporcionar ventajas biológicas esenciales, pero los complejos mecanismos fisiológicos relevantes para la función normal todavía no se han descrito del todo. La expresión de moléculas de adhesión seleccionadas sobre los fibroblastos sinoviales probablemente facilita el tráfico de algunas poblaciones celulares en el líquido sinovial, como los neutrófilos, y la retención de otras en el tejido sinovial, como los leucocitos mononucleares. La expresión de metaloproteinasas, citocinas, moléculas de adhesión y otras moléculas de la superficie celular aumenta notablemente en los estados inflamatorios. En un estudio en el que se comparó el tejido sinovial normal con el de pacientes con artralgias seropositivas, artrosis y AR temprana y establecida, el análisis transcriptómico reveló que la expresión de la molécula del punto de control inmunitario, muerte programada 1 (PD-1), estaba incrementada en la enfermedad temprana y establecida[39]. Los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, están elevados en el tejido sinovial en el análisis transcriptómico; sin embargo, la expresión proteínica de los ligandos es mínima incluso antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente, lo que sugiere una homeostasis entre PD-1 y sus ligandos en la membrana sinovial normal, que se pierde en la inflamación (fig. 2.5). Estos datos pueden explicar por qué algunos pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario para el tratamiento del cáncer (p. ej., nivolumab y pembrolizumab) pueden presentar artritis inflamatoria autoinmunitaria.

Los fibroblastos de la íntima especializados expresan muchas otras moléculas que también podrían ser expresadas por la población de macrófagos de la íntima o por la mayoría de los fibroblastos de la subíntima, como el factor acelerador de la degradación (CD55), la molécula de adhesión celular vascular 1[33,40-43] y la cadherina 11[44,45]. PGP.95, un marcador neuronal, podría ser específico para los sinoviocitos tipo B en algunas especies[46]. El factor acelerador de la degradación, que también se expresa en muchas otras células (sobre todo en los eritrocitos), así como en las células de la médula ósea, interactúa con

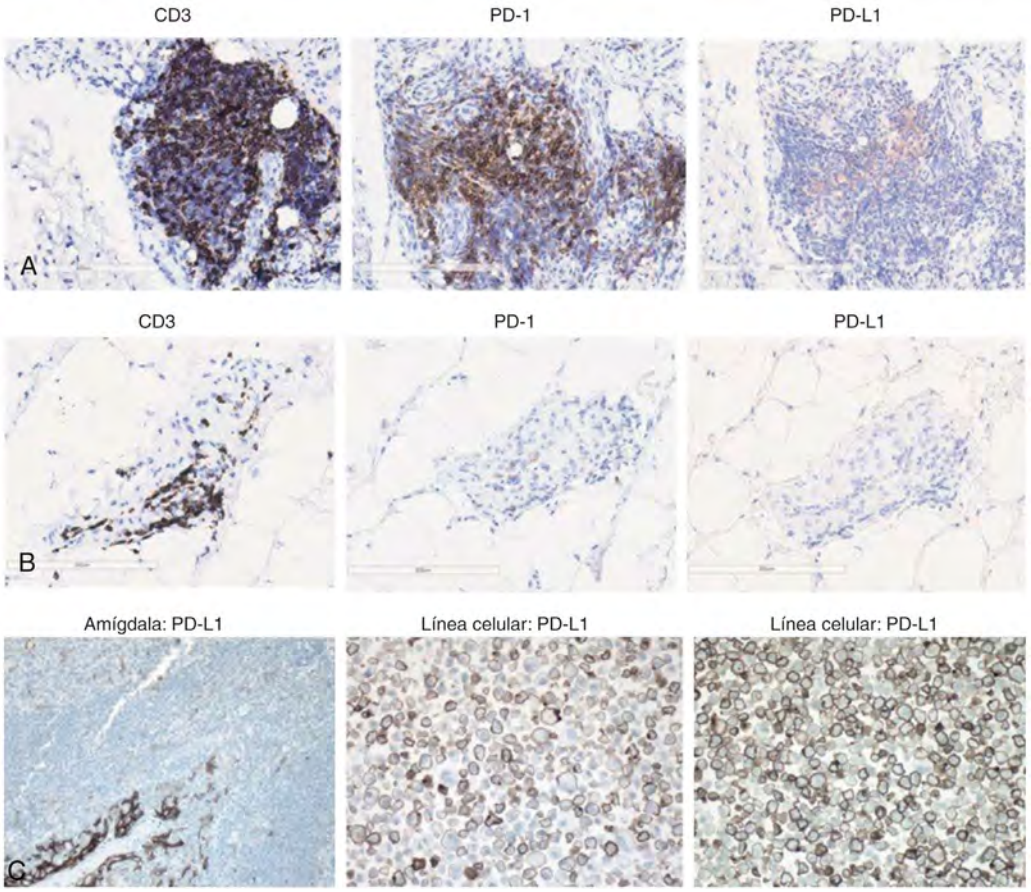
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 2.3** Microfotografías electrónicas de transmisión de macrófagos (células tipo A) y fibroblastos (células tipo B) de la íntima sinovial. (A) Imagen a bajo aumento que muestra los filopodios finos de la superficie, característicos de los macrófagos, y un núcleo con la superficie lisa. (B) *Área recuadrada* de A a mayor aumento en la que se observan numerosas vesículas que son características de los macrófagos y la ausencia de retículo endoplásmico rugoso. (C) El núcleo enrollado junto con el retículo endoplásmico rugoso prominente *(área recuadrada)* es característico de un fibroblasto de la íntima sinovial (célula tipo B). (D) Se muestra el retículo endoplásmico rugoso a mayor aumento.



• **Fig. 2.4** Microfotografías en las que se observan los macrófagos de la íntima sinovial mediante inmunohistoquímica. Los macrófagos expresan CD45 (*flecha* en A) y CD68 (B), que identifican las células hematopoyéticas (CD45) y los macrófagos (CD68).



● **Fig. 2.5** Microfotografías de tejido sinovial y tejido control y línea celular que muestra expresión de CD3, PD-1 y PD-L1 en biopsias de membrana sinovial en la artritis reumatoide temprana no tratada previamente. Análisis inmunohistoquímico de (A) membrana sinovial con tinción abundante de CD3 y PD-1 y 5% de PD-L1. (B) Membrana sinovial con tinción abundante de CD3 y PD-1, pero con menos del 1% de tinción de PD-L1. (C) Control positivo con tinción de PD-L1 en tejido amigdalino humano *(izquierda)* y control con tinción positiva para PD-L1 en una línea celular que sobreexpresa PD-L1 a densidades bajas *(centro)* y elevadas *(derecha),* respectivamente. Todas las imágenes se muestran con aumento de 20×.

CD97, una glucoproteína que está presente en la superficie de los leucocitos activados, incluidos los macrófagos de la íntima, y se cree que participa en los procesos de señalización tempranos después de la activación leucocítica[47,48]. En contraste, FcγRIII es expresado por los macrófagos solo cuando están en estrecho contacto con los fibroblastos positivos para el factor acelerador de la degradación o las microfibrillas de fibrilina 1 recubiertas por el factor acelerador de la degradación en la matriz extracelular[26].

Los receptores tipo Toll (TLR) también se expresan en los fibroblastos de la íntima, incluido TLR2, que es activado por el amiloide A del suero (entre otros ligandos), lo que da lugar a la angiogénesis y a la invasión celular mediada, al menos en parte, a través de la vía de señalización Tie2[49,50]. Las cadherinas son una clase de proteínas transmembrana restringidas a los tejidos que desempeñan funciones importantes en la adherencia intercelular homófila y participan en el mantenimiento de la integridad de la estructura tisular. La cadherina 11, que fue clonada a partir de tejido sinovial en la AR, se expresa en los fibroblastos de la íntima sinovial normal, pero no en los macrófagos de la íntima. Los fibroblastos transfectados con cadherina 11 forman una estructura similar a un revestimiento *in vitro,* lo que relaciona esta molécula con la organización estructural del revestimiento sinovial[44,45,51]. Esta idea se basa en la observación de que los ratones con deficiencia de cadherina tienen un revestimiento de la íntima sinovial hipoplásico y son resistentes a la artritis inflamatoria[52]. Cuando los fibroblastos que expresan cadherina 11 se incrustan en micropartículas de laminina, migran a la superficie y forman una estructura similar al revestimiento de la íntima[53]. Si se incluyen células del linaje de macrófagos en el cultivo, pueden localizarse junto con los fibroblastos en la superficie. Por tanto, la organización del revestimiento sinovial, incluida la distribución de las células tipos A y B, está dirigida por los sinoviocitos similares a fibroblastos.

Las integrinas β1 y β3 están presentes en todas las CRS, formando receptores para la laminina (CD49f y CD49b), el colágeno tipos I y IV (CD49b), la vitronectina (CD51), CD54 (un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas) y la fibronectina (CD49d y CD49e). CD31 (molécula de adhesión de células endoteliales-plaquetas), un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas expresado en las células endoteliales, las plaquetas y los monocitos, se expresa débilmente en las CRS[32].

Recambio de las células del revestimiento sinovial

La proliferación de las CRS en los seres humanos es baja; los explantes sinoviales humanos normales tienen un índice de marcado aproximadamente del 0,05-0,3%[54] cuando se exponen a la 3H-timidina.

Este índice de marcado contrasta mucho con los índices de marcado de alrededor del 50% del epitelio de las criptas intestinales. Se encuentran evidencias similares de baja proliferación en la membrana sinovial de las ratas y los conejos. La proporción de CRS que expresan el marcador de proliferación Ki67 está entre 1:2.800 y 1:30.000, lo que confirma la velocidad relativamente lenta de la proliferación *in situ*[55]. Generalmente, las células que proliferan son fibroblastos sinoviales[22,56],

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un hallazgo compatible con el concepto de que las células sinoviales tipo A son macrófagos terminalmente diferenciados. La actividad mitótica de las CRS es baja en condiciones inflamatorias, como la AR (un trastorno asociado a hiperplasia de las CRS). Algunos investigadores[57] solo han observado figuras mitóticas infrecuentes en las muestras de membrana sinovial con AR.

Aparte de saber que los fibroblastos sinoviales proliferan lentamente, se conoce poco sobre su vida normal, su reclutamiento o su muerte. Es probable que la apoptosis esté relacionada con el mantenimiento de la homeostasis sinovial, pero los sinoviocitos similares a fibroblastos cultivados tienden a ser resistentes a la apoptosis y muy pocas células del revestimiento de la íntima muestran evidencia de apoptosis completa en los estudios ultraestructurales o en el marcado del ADN fragmentado. La escasez de muestras sinoviales sanas para su evaluación y la rápida eliminación de las células apoptósicas podrían confundir el análisis[58].

Origen de las células del revestimiento sinovial

No hay duda de que la población de CRS tipo A deriva de la médula ósea y representa células del sistema de fagocitos mononucleares[4]. Los estudios en el ratón Beige (bg), que alberga una mutación homocigótica que confiere la presencia de lisosomas gigantes en los macrófagos, han confirmado el origen en la médula ósea de estas células[59,60]. Los ratones normales con pérdida de la médula ósea por irradiación fueron rescatados con células de la médula ósea obtenidas del ratón bg. El análisis mediante microscopia electrónica de la membrana sinovial de los animales receptores reveló que las CRS tipo A contenían los lisosomas gigantes del ratón bg donante, estructuras que nunca se identificaron en las células tipo B. Estos hallazgos proporcionan una sólida evidencia de que: 1) las CRS tipo A representan macrófagos; 2) son reclutadas desde la médula ósea, y 3) son un linaje distinto de las CRS tipo B.

Además de la inmunohistoquímica, varias líneas de evidencia apoyan el concepto de que las CRS tipo A son reclutadas desde la médula ósea:

- El ratón osteopetrósico (op/op), un mutante espontáneo que no puede producir el factor estimulante de colonias de macrófagos debido a una mutación de sentido erróneo en el gen *CSF1*[61-63], tiene un número bajo de macrófagos dependientes del factor estimulante de colonias de macrófagos circulantes y residentes, incluidos los de la membrana sinovial.
- Las células tipo A de la membrana sinovial de la rata no pueblan la articulación hasta después del desarrollo de los vasos sanguíneos sinoviales[22].
- Las CRS tipo A son destacadas alrededor de los vasos en la membrana sinovial de los ratones neonatos[6].
- Cuando los explantes sinoviales se colocan en cultivos, la disminución de las CRS tipo A se explica en parte por su migración en el medio de cultivo, una observación que refleja el proceso de migración de los macrófagos en el líquido sinovial *in vivo*[1,64].
- Los macrófagos constituyen hasta el 80% de las células que se encuentran alrededor de las vénulas en trastornos inflamatorios como la AR y se eliminan rápidamente (<48 h) después del tratamiento con éxito, pero vuelven a acumularse desde la circulación si se produce una recidiva[65].

Las células de la íntima tipo B representan una población de fibroblastos residentes en el revestimiento sinovial, pero se sabe poco sobre las células de las que derivan y sobre cómo se regula su reclutamiento. La existencia de células madre mesenquimatosas en la membrana sinovial indica que estas células podrían diferenciarse en fibroblastos del revestimiento sinovial. Hasta la fecha no se ha identificado un factor de transcripción específico que dirija la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en fibroblastos sinoviales, similar a los factores necesarios para el desarrollo de esta población multipotencial en hueso (CBFA-1), cartílago (SOX-9) y grasa (receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ [PPARγ]).

Varias vías de señalización importantes se activan en la membrana sinovial inflamada, como el factor nuclear κB (NF-κB), cinasa Janus/transductor de la señal y activador de la transcripción (JAK/STAT), Notch y el factor inducible por hipoxia 1, subunidad α (HIF-1α). El NF-κB es un regulador clave de la transcripción en la membrana sinovial inflamada[66]. La señalización de NF-κB es compleja y puede ser activada por citocinas, moléculas de adhesión de la superficie celular e hipoxia[66,67]. La activación del NF-κB podría facilitar la hiperplasia sinovial fomentando la proliferación e inhibiendo la apoptosis de los sinoviocitos similares a fibroblastos en la AR. Una de las funciones clave del NF-κB es proteger a los sinoviocitos similares a fibroblastos contra la apoptosis en la AR, posiblemente contrarrestando la citotoxicidad del factor de necrosis tumoral (TNF) y el ligando de Fas[68].

Las vías de señalización JAK/STAT, Notch e HIF-1α también son evidentes en la membrana sinovial inflamada. La expresión de STAT-3 en la membrana sinovial se relaciona con la sinovitis y es activada por la interleucina 6 (IL-6)[69] y también indirectamente por el TNF. Los componentes de la vía de señalización Notch se localizan predominantemente en las regiones perivascular/vascular[70] y son regulados por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y ang2, lo que es compatible con la función de mediación de la angiogénesis por Notch en la inflamación y el cáncer[70,71]. Curiosamente, la hipoxia induce la activación de fosfo-(p)-STAT-3/p-STAT-1, NF-κB y Notch en las células sinoviales[72]. Además, las interacciones Notch-HIF-1α en los sinoviocitos en la AR están en parte mediadas por la activación de STAT-3[73], posiblemente a través de la competencia de STAT-3 con el supresor de tumores de von Hippel-Lindau por la unión a HIF-1α. Aunque no se ha demostrado un vínculo directo entre el NF-κB y el HIF-1α en la articulación inflamada, la activación preferente de la vía NF-κB preceptiva se produce en el tejido sinovial con AR obtenido de pacientes con más articulaciones hipóxicas[72].

Capa subíntima

Las CRS no están separadas de la subíntima subyacente por una membrana basal bien definida formada por la estructura trilaminar típica que se observa debajo de la mucosa epitelial. Sin embargo, la mayoría de los componentes de la membrana basal están presentes en la matriz extracelular que rodea las CRS. Estos componentes son la tenascina X, el perlecano (un proteoglucano de sulfato de heparano), el colágeno tipo IV, la laminina y la fibrilina 1[74,75]. Cabe destacar la ausencia de laminina 5 e integrina α3β3γ2, que son componentes de los hemidesmosomas epiteliales[76].

La subíntima está formada por tejido conjuntivo laxo de grosor variable y proporciones de tejido fibroso/colágeno y adiposo variables, dependiendo de la localización anatómica. En condiciones normales de salud, las células inflamatorias están prácticamente ausentes de la subíntima, aparte de una perfusión de macrófagos y de mastocitos dispersos[77]. El tejido sinovial humano es una fuente rica de células madre mesenquimatosas y, aunque se desconoce qué compartimento contiene esta población de células, algunas tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en hueso, cartílago y grasa *in vitro,* un fenómeno que refleja la capacidad de la célula para regenerarse *in vivo*[77-80].

Existen tres categorías de la subíntima bien definidas: los tipos areolar, fibroso y graso/adiposo. Bajo el microscopio óptico, la subíntima tipo areolar, la más estudiada, generalmente se encuentra en articulaciones grandes en las que el movimiento es libre. Está formada por frondas con un revestimiento de la íntima celular y tejido conjuntivo laxo en la subíntima, con poca cantidad en forma de fibras de colágeno denso, y una abundante vasculatura. La subíntima fibrosa está formada por tejido conjuntivo fibroso, denso, escaso y poco vascularizado y tiene una capa atenuada de CRS. El tipo adiposo, que contiene adipocitos maduros abundantes y una sola capa de CRS, se observa con más frecuencia con el envejecimiento y en las almohadillas de grasa intraarticulares.

La subíntima contiene colágeno tipos I, III, V y VI, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y matrices extracelulares, incluidas tenascina y lamininas. Los receptores de integrina para colágeno, laminina y

vitronectina están ausentes o, en el mejor de los casos, son expresados débilmente por células de la subíntima. Por el contrario, se han detectado receptores de fibronectina (CD49d y CD49e), y CD44, el receptor de HA, se expresa intensamente en la mayoría de las células de la subíntima. Las integrinas β2 se limitan en gran parte a las áreas perivasculares, especialmente en la zona subíntima, como CD54[81].

Vasculatura de la subíntima

Muchos vasos pequeños proporcionan la irrigación vascular de la membrana sinovial, que es compartida en parte por la cápsula articular, el hueso epifisario y otras estructuras perisinoviales. Las anastomosis arteriovenosas se comunican libremente con la irrigación vascular del periostio y el hueso periarticular. Cuando las grandes arterias sinoviales entran en las capas profundas de la membrana sinovial, cerca de la cápsula, se ramifican para formar unidades microvasculares en las capas subsinoviales más superficiales. Es probable que las arteriolas precapilares desempeñen una función importante en el control de la circulación de la capa de revestimiento. La superficie del lecho capilar sinovial es grande y, puesto que solo discurre por unas pocas capas de células por debajo de la superficie, tiene una función en el intercambio transinovial de moléculas. Sin embargo, el revestimiento de la íntima carece de vasos sanguíneos. Aunque son pocos, los vasos de la membrana sinovial normal tienen una capa de pericitos intactos, lo que indica que los vasos son estables, en contraste con las articulaciones inflamadas, en las que se observó una mezcla de vasos maduros e inmaduros. La deficiencia de la molécula de adhesión celular neural (NCAM) y la lesión oxidativa del ADN indican que los vasos pueden permanecer en un estado plástico incluso después del reclutamiento de los pericitos[82,83]. Después del bloqueo del TNF, los vasos sanguíneos sinoviales se vuelven más estables y se asemejan a los de la membrana sinovial normal.

Numerosos factores físicos influyen en el flujo sanguíneo sinovial. El calor fomenta el flujo sanguíneo a través de los capilares sinoviales. El ejercicio mejora el flujo sanguíneo sinovial en las articulaciones sanas, pero puede reducir la tasa de eliminación de las moléculas pequeñas desde el espacio articular. La inmovilización reduce el flujo sanguíneo sinovial, y la presión sobre la membrana sinovial puede taponar el aporte de sangre sinovial.

Las células del revestimiento endotelial vascular expresan CD34 y CD31 (fig. 2.6A). También expresan receptores para los componentes principales de la membrana basal, como la laminina y el colágeno tipo IV, y los receptores de integrina CD49a (receptores de laminina y colágeno), CD49d (receptor de fibronectina), CD41, CD51 (receptor de vitronectina) y CD61 (la subunidad de la integrina β3). Las células endoteliales expresan CD44, el receptor del HA, y CD62P (P-selectina), que actúa como un receptor que mantiene la unión de los leucocitos a las plaquetas activadas y el endotelio. Sin embargo, son solo débilmente positivas en la membrana sinovial no inflamada para la expresión de CD54 (molécula de adhesión intercelular 1), un receptor para integrinas β2 expresado por muchos leucocitos. Las células endoteliales de los capilares de la zona superficial de la subíntima son muy positivas para la expresión de HLA-DR mediante inmunohistoquímica, mientras que las células de los vasos más grandes de la cara profunda de la membrana son negativas[32,34].

La hipoxia es un factor clave en la activación de las células endoteliales y la formación de vasos sanguíneos en la articulación inflamada. Esta teoría se propuso por primera vez en 1970[84], cuando se usó un electrodo en el líquido sinovial para demostrar que la presión parcial de O_2 en una articulación de la rodilla con AR era de 26,5 mmHg, significativamente menor que en las articulaciones afectadas por artrosis (42,9 mmHg) o derrames traumáticos (63 mmHg). Los estudios que demuestran un aumento del metabolismo glucolítico en la articulación que indica un aumento de la actividad metabólica apoyan esta observación. La pO_2 baja en la membrana sinovial inflamada se confirmó con sondas de pO_2, con valores medios de aproximadamente el 3% en comparación con valores del 7% en las articulaciones sanas[85]. El grado de hipoxia en la membrana sinovial afectada por AR y en la membrana sinovial sana se relacionaba inversamente con el número de vasos sanguíneos observados y su grado de madurez. En los pacientes que responden al bloqueo del TNF la pO_2 aumenta, lo que mejora la oxigenación hasta un grado similar al de las articulaciones sanas.

Vasos linfáticos de la subíntima

El análisis detallado del número y la distribución de los vasos linfáticos es posible gracias al uso del anticuerpo para el receptor de HA endotelial de los vasos linfáticos (LYVE-1) (fig. 2.6B)[86]. Este anticuerpo es muy específico para las células endoteliales linfáticas en los vasos linfáticos y los senos de los ganglios linfáticos y no reacciona con las células endoteliales de los capilares, y otros vasos sanguíneos que expresan CD34 y antígeno relacionado con el factor VIII. La expresión de LYVE-1 en las células endoteliales linfáticas se utiliza como marcador para demostrar que los vasos linfáticos son menos frecuentes en la membrana sinovial fibrosa en comparación con las variantes areolar y adiposa del tejido subsinovial humano. La detección de esta molécula revela que los vasos linfáticos están presentes en las capas superficiales, intermedias y profundas del revestimiento de la membrana sinovial en las personas sanas o en pacientes con artrosis y articulaciones con AR, aunque su número en la capa subíntima superficial es bajo en la membrana sinovial sana. Se observan pocas diferencias en la distribución y el número entre la membrana sinovial sana y con artrosis, que se caracteriza por la ausencia de hipertrofia vellosa. Sin embargo, los canales linfáticos son abundantes en la capa subíntima en presencia de hipertrofia con edema velloso e inflamación crónica.

Inervación de la subíntima

La membrana sinovial tiene una red abundante de nervios simpáticos y sensitivos. Los primeros, que están mielinizados y se detectaron con el anticuerpo contra la proteína S-100, terminan cerca de los vasos sanguíneos, donde regulan el tono vascular (fig. 2.6C a E). Los nervios sensitivos responden a la propiocepción y el dolor a través de grandes fibras nerviosas mielinizadas y a través de pequeñas (<5 µm) fibras no mielinizadas o mielinizadas con extremos nerviosos libres no mielinizados (nociceptoras). Las últimas son inmunorreactivas en la membrana sinovial para neuropéptidos, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y los péptidos intestinales vasoactivos[87,88].

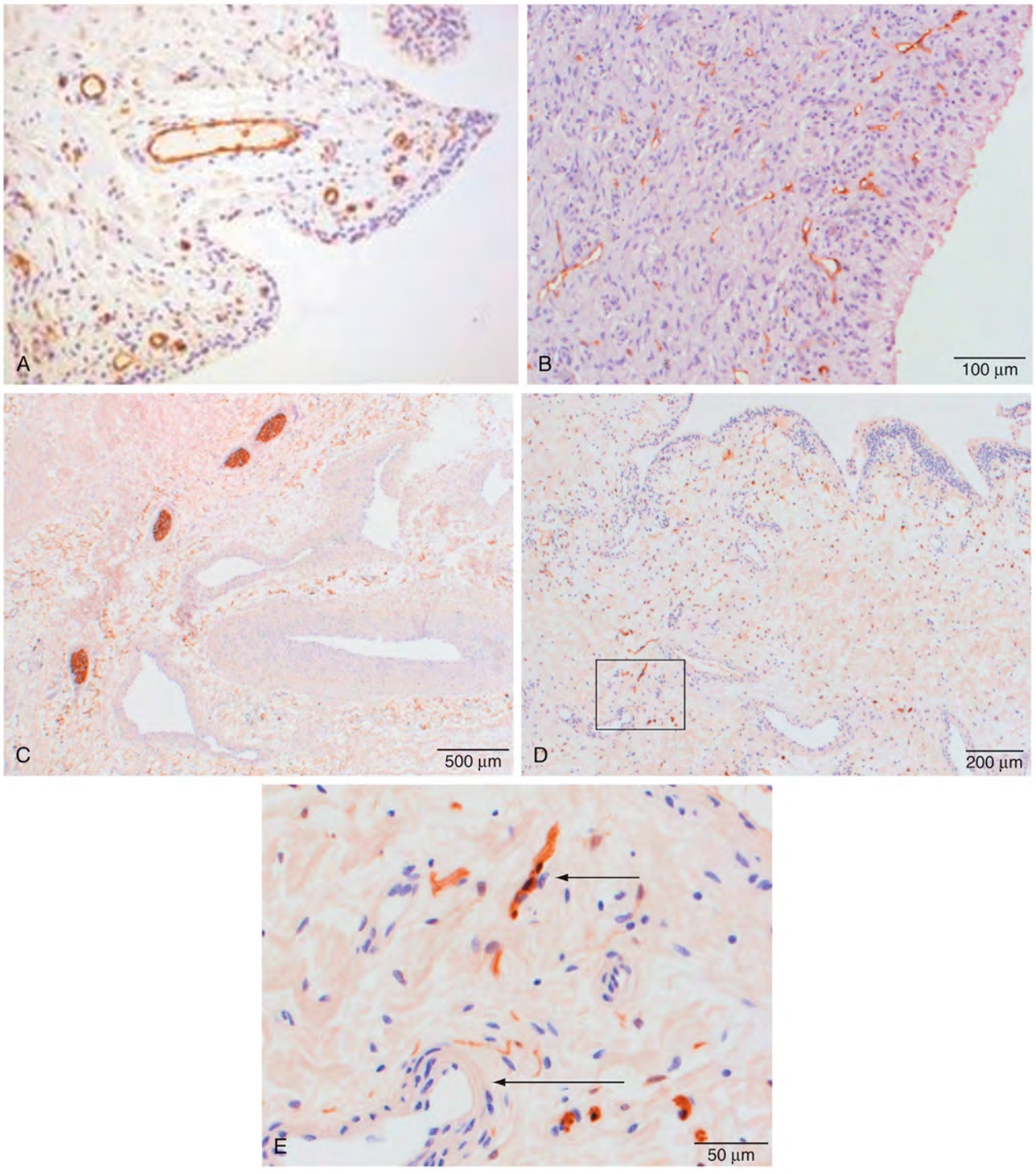
Función

Las funciones sintéticas y protectoras de las poblaciones de células sinoviales individuales son múltiples y complejas. La estructura sinovial compuesta, que consta de las poblaciones celulares y sus productos, la vasculatura, los nervios y la matriz intercelular, posee varias funciones especializadas que son esenciales para el movimiento normal de las articulaciones, la formación del líquido sinovial, la nutrición de los condrocitos y la protección del cartílago en múltiples localizaciones anatómicas. Estas funciones deben ser preservadas durante toda la vida para mantener la máxima movilidad y la independencia. La ausencia de componentes esenciales del líquido sinovial o la inadecuada protección del cartílago da lugar a un mal funcionamiento articular precoz, que puede progresar hasta insuficiencia articular local o generalizada.

Movimiento articular

La membrana sinovial tiene cuatro características esenciales para el movimiento de la articulación: plasticidad, porosidad, ausencia de adherencia y lubricación. En una persona sana, la membrana sinovial es una estructura muy deformable que facilita el movimiento entre otras estructuras adyacentes y no deformables dentro de la articulación. Se destaca esta capacidad única de la membrana sinovial para permitir el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 2.6** Microfotografías de la membrana sinovial que muestran las estructuras linfovasculares y nerviosas mediante inmunohistoquímica. (A) y (B) Los vasos de paredes finas de la membrana sinovial areolar se han destacado con anticuerpos para CD31 (A), y los vasos linfáticos de una membrana sinovial inflamada se han destacado con anticuerpos para el receptor de ácido hialurónico endotelial de los vasos linfáticos (LYVE-1) (B). (C) Profundamente en la subíntima sinovial, cerca de la cápsula articular, hay haces neurovasculares de tamaño medio y los nervios se han resaltado con anticuerpos para S100. (D) Dentro de la membrana sinovial más superficial se identifican pequeños nervios marcados con S100. (E) *Área recuadrada* en (D) con mayor aumento. La *flecha superior* señala un nervio; la *flecha inferior* señala un vaso pequeño.

movimiento entre los tejidos en lugar de dentro de los tejidos[89], que puede atribuirse a la presencia de una superficie libre que permite que el tejido sinovial permanezca separado de los tejidos adyacentes. El espacio resultante se mantiene por la presencia de líquido sinovial.

Plasticidad

La plasticidad de la membrana sinovial normal es considerable porque debe acomodar la amplitud de posición extrema disponible para la articulación y sus tendones, ligamentos y cápsula adyacentes. Cuando se flexiona un dedo, la membrana sinovial palmar de cada articulación interfalángica se contrae mientras que la membrana sinovial dorsal se expande; cuando el dedo se extiende se produce el mecanismo inverso. Parece que la contracción y la expansión normales de la membrana sinovial suponen un componente de plegado y desplegado y el estiramiento elástico y la relajación del tejido. Durante el movimiento rápido repetido, el revestimiento sinovial no puede pinzarse entre las superficies del cartílago, por lo que conservan con éxito su integridad y la integridad de los vasos sanguíneos y linfáticos sinoviales. La plasticidad también limita la extensión de la lesión sinovial por isquemia-reperfusión durante el movimiento articular manteniendo una presión intraarticular relativamente baja.

Porosidad

La microvasculatura sinovial y el revestimiento de la íntima deben ser porosos para permitir una sólida difusión de los nutrientes hasta el cartílago. La estructura del revestimiento de la íntima es ideal para este requisito debido a la membrana basal relativamente desorganizada y a la ausencia de uniones estrechas, aunque datos recientes indican que los macrófagos del revestimiento forman uniones estrechas que se podrían perder durante la inflamación[89a]. Los componentes del plasma se difunden libremente en el espacio intraarticular, y la mayoría de estos componentes, incluidas las proteínas, están presentes en el líquido sinovial en concentraciones de aproximadamente entre un tercio y la mitad de la concentración plasmática.

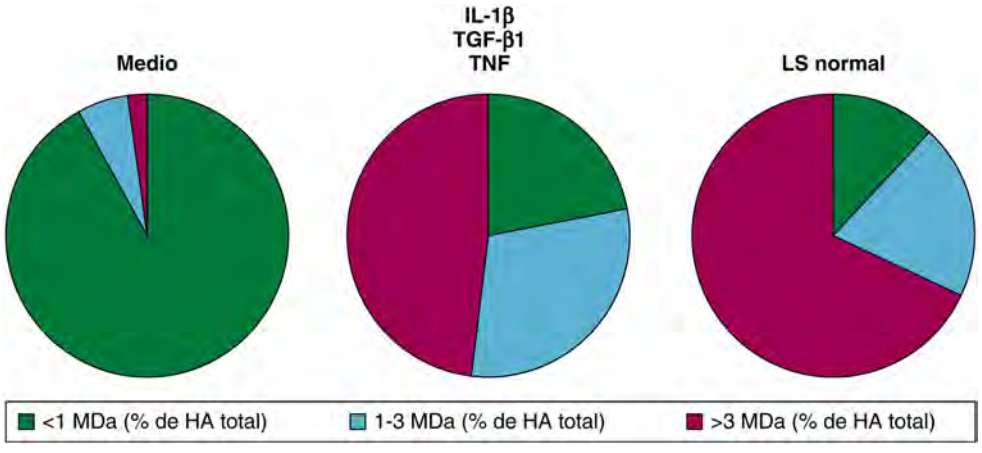
Ausencia de adherencia

La tercera característica importante de la membrana sinovial que facilita el movimiento articular es la ausencia de adherencia a las superficies opuestas. Las células de la íntima de la superficie sinovial se adhieren a las células subyacentes y a la matriz, pero no a las superficies sinoviales y condrales opuestas. No se conoce el mecanismo que mantiene este fenómeno de no adherencia, pero podría estar relacionado con la disposición de la superficie celular y las moléculas de la matriz tisular, como el colágeno, la fibronectina y el HA. Como alternativa, la ausencia de adherencia puede deberse en parte al movimiento regular del revestimiento sinovial normal.

Lubricación

La cuarta característica de la membrana sinovial que resulta esencial para el movimiento articular es un mecanismo de lubricación eficaz para facilitar el movimiento del cartílago sobre el cartílago. Los mecanismos de lubricación de las articulaciones son complejos y constituyen un componente integral de la fisiología sinovial. En una articulación móvil, el cartílago se somete a numerosas fuerzas de compresión y fricción todos los días. La fricción y el desgaste nunca pueden evitarse en una articulación funcional. Los condrocitos adultos normalmente no se dividen *in vivo,* y el cartílago dañado tiene una capacidad de autorreparación limitada. Para que una articulación mantenga su funcionalidad útil durante toda su vida, los mecanismos biológicos protectores, como la lubricación, ayudan a minimizar el desgaste y el daño causados por las actividades cotidianas. La membrana sinovial también puede contribuir a la concentración de lubricantes en el líquido sinovial, ya que es una membrana semipermeable. Estas funciones se han reproducido recientemente mediante una membrana de politetrafluoroetileno que puede usarse en un sistema biorreactor para modular la retención de lubricante en el líquido sinovial obtenido mediante bioingeniería. Los sinoviocitos adheridos a estas membranas pueden servir como una fuente de lubricante y una barrera para su transporte[90]. Además, las citocinas pueden estimular la producción de lubricante normal de 40 a 80 veces en estos sistemas biorreactores (fig. 2.7)[91].

El término *lubricación límite* se refiere al efecto protector de moléculas lubricantes particulares que se adsorben en una superficie y repelen su interfase opuesta[92]. Las superficies de soporte deben generar una repulsión mutua para estar lubricadas en el modo límite. Los lubricantes límite ejercen sus efectos cambiando las características fisicoquímicas de una superficie y reducen la fricción y el desgaste articulares proporcionando un revestimiento liso y resbaladizo. La fricción se reduce mediante una película de líquido protector interpuesta que permite que una superficie se desplace libremente sobre otra. La matriz del cartílago es una parte integrante de este fenómeno porque está llena de líquido y es compresible. El cartílago cargado expulsa el



● **Fig. 2.7** Tamaño molecular del ácido hialurónico (HA) (líquido sinovial [LS] normal), los sobrenadantes de los sinoviocitos cultivados (medio) y los sinoviocitos estimulados con una combinación de interleucina 1β (IL-1β), factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1) y factor de necrosis tumoral (TNF). Obsérvese que las células estimuladas con el cóctel de citocinas se aproximan mucho al HA del LS normal en comparación con las células de control, con especies de alto peso molecular que fomentan un entorno de baja fricción. (Datos tomados de Blewis ME, Lao BJ, Schumacher BL, et al.: Interactive cytokine regulation of synoviocyte lubricant secretion. *Tissue Eng Part A* 16:1329-1337, 2010.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

líquido lubricante desde su superficie, y este líquido contribuye a la separación de las dos superficies articuladas. En la microscopia electrónica de barrido se observa una película continua de líquido, de solo 100 nm de grosor, que separa una superficie de la otra evitando el contacto directo abrasivo[93]. Esta capa de lubricante ultrafina resiste la tracción de las dos superficies articulares, mejorando la estabilidad articular. En las articulaciones sanas, otra ventaja esencial del sistema de lubricación intraarticular es la prevención eficaz del pinzamiento de la membrana sinovial adyacente bien vascularizada, una característica que se pierde en la articulación inflamada, en la que la membrana sinovial se adhiere a la superficie del cartílago.

Ácido hialurónico. Es un polisacárido de alto peso molecular, un componente principal del líquido sinovial y el cartílago[94]. Lo producen en grandes cantidades los sinoviocitos similares a fibroblastos mecanosensibles[95,96]. El HA tiene tres formas en los mamíferos, HAS1, HAS2 y HAS3[97], y es sintetizado por el HA sintasa en la membrana plasmática y expulsado directamente en el compartimento extracelular. La actividad del HA sintasa y la secreción de HA son estimuladas por citocinas proinflamatorias, como IL-1β y factor de crecimiento transformante β (TGF-β)[95,98,99]. Curiosamente, aunque las concentraciones de citocinas aumentan en las articulaciones artríticas, la concentración de HA en el líquido sinovial disminuye[100]. El HA también es sintetizado por muchas otras células esqueléticas y un componente importante de las matrices extracelulares. Es a la vez un elemento de la matriz en fase sólida del cartílago y otros tejidos y un elemento de fase líquida en el espacio sinovial en situaciones normales y anómalas.

El HA tiene muchas funciones biológicas, que incluyen efectos sobre el crecimiento, la migración y la adherencia celulares. La función reguladora del HA está mediada por proteínas de unión al HA y receptores, como CD44, que están presentes en las superficies celulares de los condrocitos, los linfocitos y otras poblaciones de células mononucleares. Desempeña una función crucial en la morfogénesis y en la curación de las heridas. También es un componente estructural esencial de la membrana sinovial y tiene una función principal en la inducción de la cavitación articular durante la embriogénesis. Es producido por la membrana sinovial y antes se creía que era principalmente un lubricante articular, y por lo general se aceptaba que desempeñaba una función fisiológica importante en el mantenimiento de la viscosidad del líquido sinovial. El HA también es importante para el funcionamiento normal de las articulaciones debido a su capacidad para absorber los choques de forma eficaz. El HA podría ser un lubricante viscohidrodinámico especialmente importante en las interfases de carga baja, como membrana sinovial sobre membrana sinovial y membrana sinovial sobre cartílago[101]. El HA del líquido sinovial, que actúa en combinación con la albúmina, participa en la atenuación de la pérdida de líquido de la cavidad articular, en particular durante los periodos de aumento de la presión, que pueden producirse durante la flexión sostenida de la articulación[102-104].

Lubricina. Existen pruebas convincentes que indican que la lubricina, que fue descrita por primera vez en la década de 1970[105], es el factor principal responsable de la lubricación límite en las articulaciones diartrodiales[106]. Es un proteoglucano similar a la mucina, secretado y grande, con un peso molecular aparente de 280 kDa, producto del gen del proteoglucano 4 *(PRG4).* Es un componente principal del líquido sinovial y está presente en la superficie del cartílago. La expresión del gen es elevada en los fibroblastos sinoviales humanos y en los condrocitos de la zona superficial[107]. La lubricina está estrechamente relacionada con la proteína de la zona superficial, el factor estimulante de megacariocitos y la hemangiopoyetina, que son codificados por el mismo gen pero pueden ser diferentes en términos de modificación postraduccional. La proteína de la zona superficial es expresada por las CRS y por los condrocitos de la zona superficial en la superficie del cartílago, pero no por los condrocitos de las zonas intermedia o profunda[108]. Algunos investigadores señalan que la lubricina puede unirse a los polímeros de hialuronato mucho más largos, distribuyendo así la tensión de cizallamiento y estabilizando las moléculas lubricantes esenciales[109].

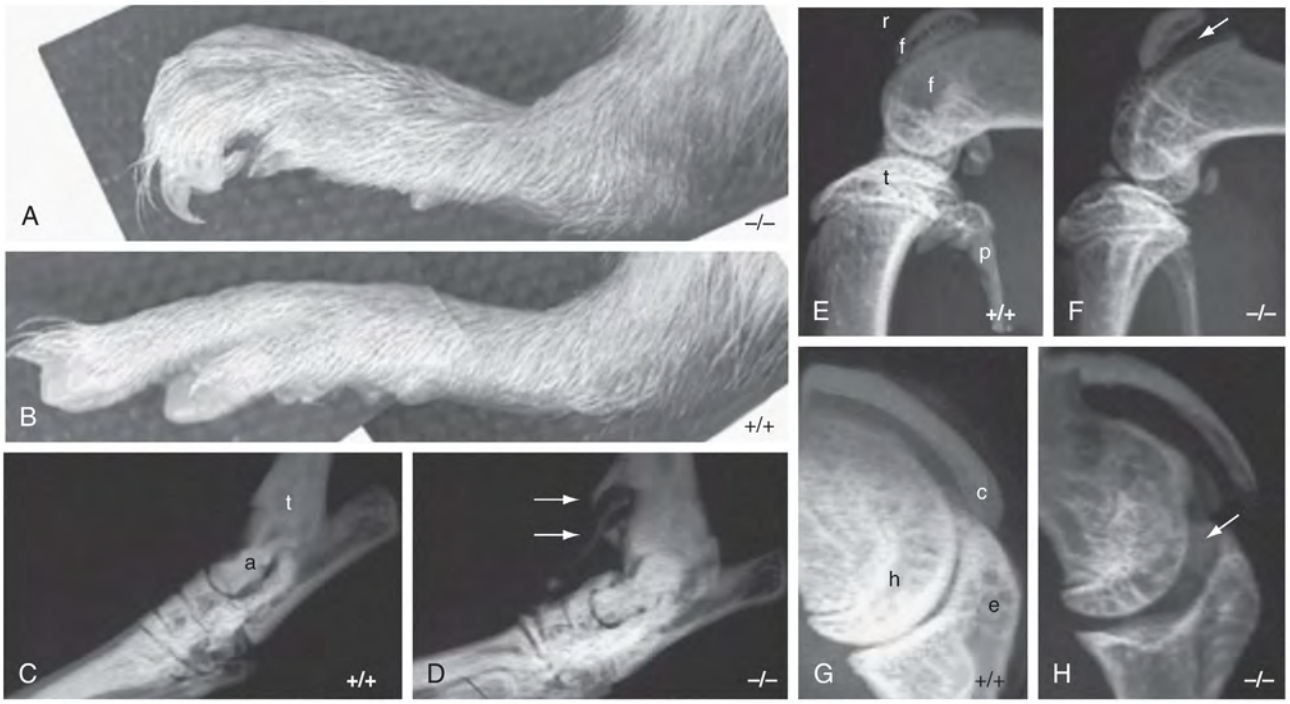
En un modelo experimental, la lubricina parecía tener múltiples funciones en las articulaciones móviles y los tendones, como la protección de las superficies del cartílago de los depósitos de proteínas, la adherencia celular y la inhibición de la proliferación de las células sinoviales[110]. Los ratones *Prg4*$^{-/-}$, que eran normales al nacer, mostraron una pérdida progresiva de condrocitos de la zona superficial y un aumento de la hiperplasia de las células sinoviales (fig. 2.8). La función esencial de la lubricina en el mantenimiento de la integridad de la articulación se demostró mediante la identificación de mutaciones causantes de enfermedad en pacientes con el síndrome de camptodactilia-artropatía-*coxa vara*-pericarditis (CACP), que es un trastorno autosómico recesivo[111]. El síndrome de CACP es una artropatía de las articulaciones grandes asociada a la ausencia de lubricina en el líquido sinovial y a la ineficacia de la lubricación límite que proporciona el líquido sinovial (fig. 2.9)[109,112]. En otros estudios de la biología de la lubricina y la integridad articular, la lesión experimental produjo disminución de la concentración de lubricina en el líquido sinovial y de la capacidad de lubricación límite y aumento de la degradación de la matriz del cartílago, todo lo cual podría atribuirse a los procesos inflamatorios inducidos por traumatismos[107].

Otros investigadores argumentan contra la importancia de la lubricina en la lubricación articular; proponen que el fosfolípido activo de la superficie, que también es secretado por los fibroblastos de la íntima, es el lubricante límite esencial que reduce la fricción del cartílago a valores notablemente bajos[113]. La lubricina podría actuar como portador del fosfolípido activo de la superficie hasta el cartílago articular, pero no es el lubricante *per se;* se afirma que la función de la lubricina es similar a la de las bien conocidas proteínas de unión al surfactante alveolar en el pulmón.

Formación del líquido sinovial

En las personas sanas, un volumen constante de líquido sinovial es importante durante el movimiento de la articulación porque actúa como amortiguador para el tejido sinovial y como reservorio de lubricante para el cartílago. Muchos de los componentes solubles y de las proteínas del líquido sinovial salen de la microcirculación sinovial a través de poros o fenestraciones en el endotelio vascular y después se difunden a través del intersticio antes de entrar en el espacio articular. El líquido sinovial es en parte un filtrado de plasma en el que las CRS añaden y eliminan otros componentes, como HA y lubricina (fig. 2.10). Como se ha mencionado anteriormente, las concentraciones de electrolitos y moléculas pequeñas en el líquido sinovial son similares a las del plasma. La permeabilidad sinovial para la mayoría de las moléculas pequeñas está determinada por un proceso de difusión libre a través de la doble barrera del endotelio y el intersticio, limitada principalmente por el espacio intercelular entre las CRS. Para la mayoría de las moléculas pequeñas, la permeabilidad sinovial está inversamente relacionada con las dimensiones de la molécula.

La evidencia experimental indica que el intercambio de solutos pequeños está determinado predominantemente por el intersticio sinovial y que la permeabilidad a las proteínas está determinada principalmente por el endotelio microvascular. La membrana sinovial no debe considerarse simplemente una membrana inerte, sino un sistema de tejido regulador complejo. Las moléculas fisiológicas pequeñas que atraviesan el endotelio de los vasos sanguíneos sinoviales y se difunden a través de los espacios intercelulares del revestimiento sinovial antes de entrar en el líquido sinovial son el agua, la glucosa y muchos otros nutrientes esenciales y metabolitos tisulares de desecho. La evidencia indica que el paso de algunos solutos a través de la membrana sinovial se ve facilitado por sistemas de transporte específicos que posiblemente proporcionan un mecanismo de «bombeo» capaz de transportar el agua fuera del espacio articular.



● **Fig. 2.8** Aspecto clínico y cambios radiológicos en ratones *Prg4*$^{-/-}$. (A) y (B) Fotografías de las extremidades posteriores de ratones de 6 meses de edad *Prg4*$^{-/-}$ (A) y normal (B). Obsérvense los dedos curvados en el ratón mutante y la inflamación de la articulación del tobillo. (C) y (D) Radiografías de la articulación del tobillo de ratones de 9 meses de edad normal (C) y *Prg4*$^{-/-}$ (D). Se señalan las estructuras que corresponden a la tibia *(t)* y el astrágalo *(a)*. Obsérvese la calcificación de las estructuras adyacentes al tobillo (*flechas* en D). (E) Radiografía lateral de la rodilla de un ratón normal de 4 meses de edad. Se señalan las estructuras que corresponden a la rótula *(r)*, el cóndilo femoral *(f)*, la meseta tibial *(t)* y el peroné *(p)*. (F) Radiografía lateral de la rodilla de un ratón *Prg4*$^{-/-}$ de 4 meses de edad. Obsérvense el aumento del espacio articular entre la rótula y el fémur *(flecha)* y la osteopenia de la rótula, los cóndilos femorales y la meseta tibial. (G) Radiografía del hombro de un ratón normal de 4 meses de edad. Se señalan las estructuras que corresponden a la cabeza del húmero *(h)*, la fosa glenoidea de la escápula *(e)* y la parte lateral de la clavícula *(c)*. (H) Radiografía del hombro de un ratón *Prg4*$^{-/-}$ de 4 meses de edad. Obsérvense el aumento del espacio articular entre el húmero y la escápula *(flecha)* y la osteopenia de la cabeza del húmero. (Tomado de Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al.: The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest* 115:622-631, 2005.)

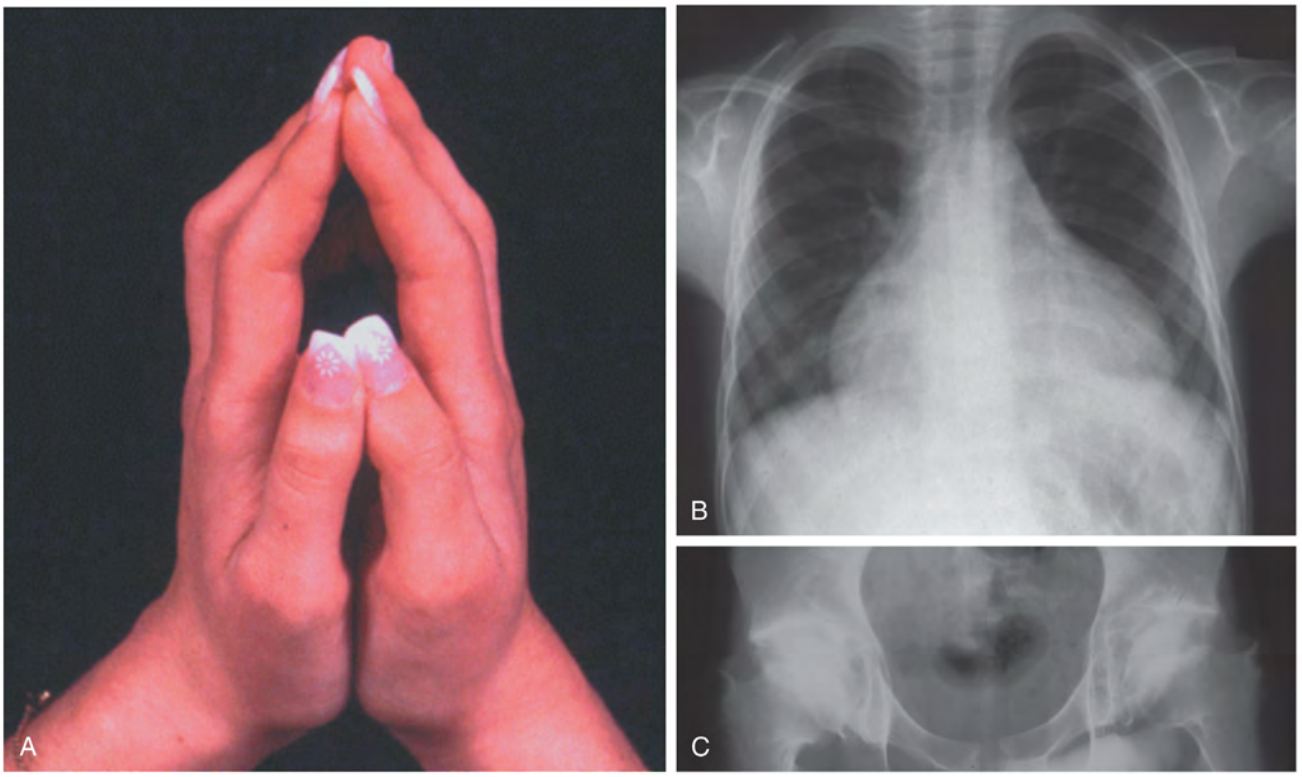
Las proteínas plasmáticas pueden cruzar el endotelio, atravesar el intersticio sinovial y entrar en el líquido sinovial. La eficacia de este proceso está determinada por el tamaño molecular de la proteína y el diámetro de los poros endoteliales. Las proteínas más pequeñas, como la albúmina, entran fácilmente, mientras que las moléculas más grandes, como el fibrinógeno, acceden con mayor dificultad. En contraste, el aclaramiento o eliminación de las proteínas y otros componentes del líquido sinovial no tiene restricciones y es considerablemente más eficaz a través del drenaje linfático. La concentración de cualquier proteína en el líquido sinovial refleja el equilibrio dinámico entre la entrada y la salida en un momento dado. Debido a que la salida es más eficaz que la entrada, la presión en el espacio articular normalmente es inferior a la atmosférica. Se cree que la presión intraarticular negativa es importante para mantener la estabilidad de la articulación. La proporción de proteínas plasmáticas entre el líquido sinovial y el suero está inversamente relacionada con el tamaño molecular de la proteína. Cuando la articulación se inflama, la mayor permeabilidad endotelial permite la entrada más profusa de todas las proteínas, y los cambios más evidentes se observan en las concentraciones de las moléculas más grandes. El aumento del volumen del líquido sinovial también reduce la estabilidad de la articulación.

En contraste con las moléculas hidrófilas, las moléculas liposolubles pueden difundirse a través de las membranas celulares y entre ellas, y su paso a través de la superficie sinovial es menos restringido. Toda la superficie de la membrana sinovial está disponible para la difusión de las moléculas lipófilas dentro y fuera del espacio articular. Fisiológicamente, las moléculas liposolubles más importantes son los gases respiratorios, el oxígeno y el dióxido de carbono. Cuando se inflama la articulación, en el líquido sinovial puede observarse baja presión parcial de oxígeno, alta presión parcial de dióxido de carbono, disminución del pH y aumento de la producción de lactato[85]. La hipoxia y la acidosis resultantes pueden tener graves consecuencias para la microcirculación sinovial y el metabolismo de los condrocitos.

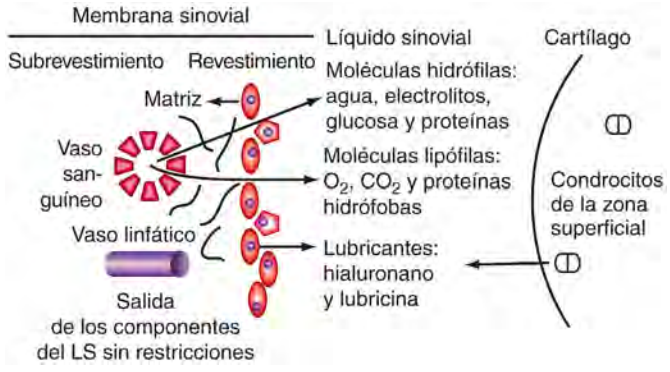
Nutrición de los condrocitos

Otra función importante de la membrana sinovial es mejorar la nutrición de los condrocitos, que se encuentran en el cartílago articular (v. cap. 3). Puesto que el cartílago articular es avascular, se cree que el aporte de nutrientes a los condrocitos y la eliminación de los productos de la descomposición metabólica del cartílago tienen lugar a través del líquido sinovial y las arteriolas y vénulas del tejido sinovial, así como del hueso subcondral. Los estudios morfológicos, fisiológicos y anatomopatológicos han confirmado que los solutos pasan fácilmente desde el líquido sinovial hasta el cartílago y que el cartílago no sobrevive sin contacto con el líquido sinovial *in vivo.* Dentro de la matriz del cartílago, se han propuesto tres posibles mecanismos para la transferencia de nutrientes: difusión, transporte activo por los condrocitos y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 2.9** Características clínicas del síndrome de camptodactilia-artropatía-*coxa vara*-pericarditis (CACP). (A) Deformidad característica de las manos. (B) Radiografía torácica en la que se observa el aumento del contorno cardiaco debido a la pericarditis. (C) Radiografía de la pelvis en la que destaca la *coxa vara* en un niño con el síndrome de CACP. (B y C, por cortesía de Ronald Laxer, MD, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canadá.)



● **Fig. 2.10** Representación esquemática de la formación del líquido sinovial *(LS)*. Muchos de los componentes solubles y las proteínas del LS salen a la microcirculación de la subíntima sinovial a través de poros o fenestraciones del endotelio vascular y después se difunden a través del intersticio antes de entrar en el espacio articular. La permeabilidad sinovial a la mayoría de las moléculas pequeñas está determinada por un proceso de difusión libre a través de la doble barrera del endotelio y el intersticio, que está limitada principalmente por el espacio intercelular entre las células del revestimiento sinovial. Las moléculas liposolubles pueden difundirse a través de las membranas celulares y entre sí; su paso a través de la superficie sinovial es menos restringido. Los demás componentes, como el hialuronano y la lubricina, son producidos por las células del revestimiento sinovial.

bombeo mediante la compresión intermitente de la matriz del cartílago. Una gran proporción del cartílago hialino se encuentra dentro de los 50 µm de una superficie sinovial y su rico aporte de vasos sanguíneos. Los condrocitos se adaptan bien a la vida en condiciones de hipoxia. La presión baja de oxígeno fomenta la expresión del fenotipo de los condrocitos y la formación de la matriz específica del cartílago. Las especies reactivas de oxígeno también pueden desempeñar una función crucial en la regulación de algunas funciones normales de los condrocitos, como la activación celular, la proliferación y la remodelación de la matriz.

Conclusión

La membrana sinovial humana normal es un órgano muy especializado, multifuncional, que resulta vital para la movilidad y la supervivencia. La capa íntima se compone de dos fenotipos celulares distintos con características de los linajes de macrófagos y fibroblastos. Los macrófagos sinoviales expresan CD45, CD163, CD97, CD68, esterasa específica de neuronas y las catepsinas B, L y D. Las células que expresan CD14 no suelen observarse en la capa íntima sana. FcγRIII (CD16) es expresado por las células de Kupffer del hígado y los macrófagos alveolares tipo II del pulmón; CD16 es expresado por una subpoblación de macrófagos sinoviales. Los macrófagos sinoviales también expresan la molécula del MHC clase II y desempeñan una función principal en la fagocitosis y en las respuestas inmunitarias mediadas por antígenos.

Los fibroblastos de la íntima sinovial tienen una capacidad de síntesis destacada y producen los lubricantes articulares esenciales HA y lubricina. También sintetizan los componentes normales de la matriz, como fibronectina, laminina, colágeno, proteoglucanos, lubricina y otras proteínas identificadas y no identificadas. En la membrana sinovial normal, un delicado equilibrio de moléculas de puntos de control parece mantener la homeostasis mediante la regulación epigenética, que se pierde en las enfermedades inflamatorias cuando el tejido desarrolla la capacidad de producir grandes cantidades de metaloproteinasas, inhibidores de metaloproteinasas, prostaglandinas y citocinas. La expresión de moléculas de adhesión seleccionadas en los fibroblastos sinoviales probablemente facilita el tráfico de algunas poblaciones celulares en el líquido sinovial, como

los polimorfonucleares, y la retención de otras dentro del tejido sinovial, como los leucocitos mononucleares.

La capa subíntima está formada por una matriz de tejido conjuntivo laxo, está inervada y contiene vasos sanguíneos y linfáticos ramificados y diversas poblaciones de células residentes, como infiltraciones de macrófagos y fibroblastos. La inervación es importante en la regulación del flujo sanguíneo sinovial. Los vasos linfáticos permiten la salida de los productos de descomposición metabólica desde la membrana sinovial y el líquido sinovial. La estructura de la capa subíntima varía según la localización anatómica y los requisitos funcionales locales.

Las funciones coordinadas de la membrana sinovial compuesta son esenciales para el movimiento articular normal, la formación de líquido sinovial, la nutrición de los condrocitos y la protección del cartílago. Estas funciones deben conservarse durante toda la vida en múltiples localizaciones anatómicas. La ausencia de componentes esenciales del líquido sinovial, como la lubricina, o la protección inadecuada del cartílago causan mal funcionamiento articular precoz, que puede progresar hasta grados variables de insuficiencia articular. Las características de la deficiencia de lubricina se han descrito exhaustivamente en modelos animales y en los seres humanos. En otros estudios podrán definirse las nuevas categorías clínicas de la poliartritis degenerativa que se han asociado a otros trastornos específicos de la función de la membrana sinovial.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Nozawa-Inoue K, Takagi R, Kobayashi T, et al: Immunocytochemical demonstration of the synovial membrane in experimentally induced arthritis of the rat temporomandibular joint, *Arch Histol Cytol* 61:451-466, 1998.
2. Vandenabeele F, Lambrichts I, Lippens P, et al: In vitro loading of human synovial membrane with 5-hydroxydopamine: evidence for dense core secretory granules in type B cells, *Arch Histol Cytol* 64:1-16, 2001.
3. Castor CW: The microscopic structure of normal human synovial tissue, *Arthritis Rheum* 3:140-151, 1960.
4. Barland P, Novikoff A, Novikoff AB, et al: Electron microscopy of the human synovial membrane, *J Cell Biol* 14:207-220, 1962.
5. Krey PR, Cohen AS: Fine structural analysis of rabbit synovial cells in organ culture, *Arthritis Rheum* 16:324-340, 1973.
6. Okada Y, Nakanishi I, Kajikawa K: Ultrastructure of the mouse synovial membrane: development and organization of the extracellular matrix, *Arthritis Rheum* 24:835-843, 1981.
7. Groth HP: Cellular contacts in the synovial membrane of the cat and the rabbit: an ultrastructural study, *Cell Tissue Res* 164:525-541, 1975.
8. Roy S, Ghadially FN: Ultrastructure of normal rat synovial membrane, *Ann Rheum Dis* 26:26-38, 1967.
9. Wyllie JC, More RH, Haust MD: The fine structure of normal guinea pig synovium, *Lab Invest* 13:1254-1263, 1964.
10. Fell HB, Glauet AM, Barratt ME, et al: The pig synovium. I. The intact synovium in vivo and in organ culture, *J Anat* 122:663-680, 1976.
11. Watanabe H, Spycher MA, Ruttner JR, et al: Ultrastructural studies of rabbit synovitis induced by autologous IgG fragments. II. Infiltrating cells in the sublining layer, *Scand J Rheumatol Suppl* 15:15-22, 1976.
12. Linck G, Stoerkel ME, Petrovic A, et al: Morphological evidence of a polypeptide-like secretory function of the B cells in the mouse synovial membrane, *Experientia* 33:1098-1099, 1977.
13. Johansson HE, Rejno S: Light and electron microscopic investigation of equine synovial membrane: a comparison between healthy joints and joints with intraarticular fractures and osteochondrosis dissecans, *Acta Vet Scand* 17:153-168, 1976.
14. Ghadially FN: *Fine structure of joints*, London, 1983, Butterworths.
15. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, et al: Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint, *Arch Histol Cytol* 63:17-31, 2000.
16. Graabaek PM: Ultrastructural evidence for two distinct types of synoviocytes in rat synovial membrane, *J Ultrastruct Res* 78:321-339, 1982.
17. Graabaek PM: Characteristics of the two types of synoviocytes in rat synovial membrane: an ultrastructural study, *Lab Invest* 50:690-702, 1984.
18. Edwards JCW: Fibroblast biology: development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis, *Arthritis Res* 2:344-347, 2000.
19. Athanasou NA: Synovial macrophages, *Ann Rheum Dis* 54:392-394, 1995.
20. Athanasou NA, Quinn J: Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to other marrow derived cells, *Ann Rheum Dis* 50:311-315, 1991.
21. Athanasou NA, Quinn J, Heryet A, et al: The immunohistology of synovial lining cells in normal and inflamed synovium, *J Pathol* 155:133-142, 1988.
22. Izumi S, Takeya M, Takagi K, et al: Ontogenetic development of synovial A cells in fetal and neonatal rat knee joints, *Cell Tissue Res* 262:1-8, 1990.
23. Edwards JC: The nature and origins of synovium: experimental approaches to the study of synoviocyte differentiation, *J Anat* 184:493-501, 1994.
24. Lau SK, Chu PG, Weiss LM: CD163: a specific marker of macrophages in paraffin-embedded tissue samples, *Am J Clin Pathol* 122:794-801, 2004.
25. Tuijnman WB, van Wichen DF, Schuurman HJ: Tissue distribution of human IgG Fc receptors CD16, CD32 and CD64: an immunohistochemical study, *APMIS* 101:319-329, 1993.
26. Edwards JCW, Blades S, Cambridge G: Restricted expression of Fc gammaRIII (CD16) in synovium and dermis: implications for tissue targeting in rheumatoid arthritis (RA), *Clin Exp Immunol* 108:401-406, 1997.
27. Bhatia A, Blades S, Cambridge G, et al: Differential distribution of Fc gamma RIIIa in normal human tissues and co-localization with DAF and fibrillin-1: implications for immunological microenvironments, *Immunology* 94:56-63, 1998.
28. Walker MG: Z39Ig is co-expressed with activated macrophage genes, *Biochim Biophys Acta* 1574:387-390, 2002.
29. Kim JK, Choi EM, Shin HI, et al: Characterization of monoclonal antibody specific to the Z39Ig protein, a member of immunoglobulin superfamily, *Immunol Lett* 99:153-161, 2005.
30. Lee MY, Kim WJ, Kang YJ, et al: Z39Ig is expressed on macrophages and may mediate inflammatory reactions in arthritis and atherosclerosis, *J Leukoc Biol* 80:922-928, 2006.
31. el-Gabalawy H, Canvin J, Ma GM, et al: Synovial distribution of alpha d/CD18, a novel leukointegrin: comparison with other integrins and their ligands, *Arthritis Rheum* 39:1913-1921, 1996.
32. Demaziere A, Athanasou NA: Adhesion receptors of intimal and subintimal cells of the normal synovial membrane, *J Pathol* 168:209-215, 1992.
33. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, et al: A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease, *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4:15-37, 2012.
34. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, et al: Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synoviocyte), *Arthritis Rheum* 35:1179-1184, 1992.
35. Johnson BA, Haines GK, Haclous LA, et al: Adhesion molecule expression in human synovial tissue, *Arthritis Rheum* 36:137-146, 1993.
36. Henderson KJ, Edwards JCW, Worrall JG: Expression of CD44 in normal and rheumatoid synovium and cultured fibroblasts, *Ann Rheum Dis* 53:729-734, 1994.
37. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes, *Nat Commun* 7:118492016, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

38. Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, et al: An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype, *Genome Med* 5:40, 2013.
39. Guo Y, Walsh AM, Canavan M, et al: Immune checkpoint inhibitor PD-1 pathway is down-regulated in synovium at various stages of rheumatoid arthritis disease progression, *PLoS One* 13:e0192704, 2018.
40. Stevens CR, Mapp PI, Revell PA: A monoclonal antibody (Mab 67) marks type B synoviocytes, *Rheumatol Int* 10:103-106, 1990.
41. Pitsillides AA, Wilkinson LS, Mehdizadeh S, et al: Uridine diphosphoglucose dehydrogenase activity in normal and rheumatoid synovium: the description of a specialized synovial lining cell, *Int J Exp Pathol* 74:27-34, 1993.
42. Wilkinson LS, Edwards JD, Paston RN, et al: Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in normal and inflamed synovium, *Lab Invest* 68:82-88, 1993.
43. Edwards JC, Wilkinson LS, Speight P, et al: Vascular cell adhesion molecule 1 and alpha 4 and beta 1 integrins in lymphocyte aggregates in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 52:806-811, 1993.
44. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200:1673-1679, 2004.
45. Kiener HP, Brenner MB: Building the synovium: cadherin-11 mediates fibroblast-like synoviocyte cell-to-cell adhesion, *Arthritis Res Ther* 7:49-54, 2005.
46. Kitamura HP, Yanase H, Kitamura H, et al: Unique localization of protein gene product 9.5 in type B synoviocytes in the joints of the horse, *J Histochem Cytochem* 47:343-352, 1999.
47. Hamann J, Wishaupt JO, van Lier RA, et al: Expression of the activation antigen CD97 and its ligand CD55 in rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 42:650-658, 1999.
48. Hamann J, Vogel B, van Schijadel GM, et al: The seven-span transmembrane receptor CD97 has a cellular ligand (CD55, DAF), *J Exp Med* 184:1185-1189, 1996.
49. Ultaigh SN, Saber TP, McCormick J, et al: Blockade of Toll-like receptor 2 prevents spontaneous cytokine release from rheumatoid arthritis ex vivo synovial explant cultures, *Arthritis Res Ther* 23(13), 2011.
50. Saber T, Veale DJ, Balogh E, et al: Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 6:e23540, 2011.
51. Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro, *Am J Pathol* 168:1486-1499, 2006.
52. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315:1006-1010, 2007.
53. Kiener HP, Watts GF, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, *Arthritis Rheum* 62:742-752, 2010.
54. Mohr W, Beneke G, Mohing W: Proliferation of synovial lining cells and fibroblasts, *Ann Rheum Dis* 34:219-224, 1975.
55. Lalor PA, Garcia CH, O'Rourke LM, et al: Proliferative activity of cells in the synovium as demonstrated by a monoclonal antibody, Ki67, *Rheumatol Int* 7:183-186, 1987.
56. Qu Z, Henderson B, Bitensky L, et al: Local proliferation of fibroblast-like synoviocytes contributes to synovial hyperplasia: results of proliferating cell nuclear antigen/cyclin, c-myc, and nucleolar organizer region staining, *Arthritis Rheum* 37:212-220, 1994.
57. Coulton LA, Coates PJ, Ansari B, et al: DNA synthesis in human rheumatoid and nonrheumatoid synovial lining, *Ann Rheum Dis* 39:241-247, 1980.
58. Hall PA, Edwards JC, Willoughby DA, et al: Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis, *J Cell Sci* 107:3569-3577, 1994.
59. Edwards JC, Willoughby DA: Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as genetic markers, *Ann Rheum Dis* 41:177-182, 1982.
60. Edwards JC: The nature and origin of synovium: experimental approach to the study of synoviocyte differentiation, *J Anat* 184:493-501, 1994.
61. Yoshida H, Cecchini MG, Fleisch H, et al: The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene, *Nature* 345:442-444, 1990.
62. Felix R, Cecchini MG, Fleisch H: Macrophage colony stimulating factor restores in vivo bone resorption in the op/op osteopetrotic mouse, *Endocrinology* 127:2592-2594, 1990.
63. Naito M, Palmer DG, Revell PA, et al: Abnormal differentiation of tissue macrophage populations in "osteopetrosis" (op) mice defective in the production of macrophage colony-stimulating factor, *Am J Pathol* 139:657-667, 1991.
64. Hogg N, Palmer DG, Revell PA: Mononuclear phagocytes of normal and rheumatoid synovial membrane identified by monoclonal antibodies, *Immunology* 56:673-681, 1985.
65. Wijbrandts CA, Remans PH, Klarenbeek PL, et al: Analysis of apoptosis in peripheral blood and synovial tissue very early after initiation of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 58:3330-3339, 2008.
66. Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S: Role of nuclear factor kappaB in synovial inflammation, *Curr Rheumatol Rep* 4:201-207, 2002.
67. Moynagh PN: The NF-κB pathway, *J Cell Sci* 118:4589-4592, 2005.
68. Miagkov AV, Kovalenko DV, Brown CE, et al: NF-kappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint, *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13859-13864, 1998.
69. Rosengren S, Corr M, Firestein GS, et al: The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon, *Ann Rheum Dis* 71:440-447, 2012.
70. Gao W, Sweeney C, Connolly M, et al: Notch-1 mediates hypoxia-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64:2104-2113, 2012.
71. De Bock K, Georgiadou M, Carmeliet P: Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting, *Cell Metab* 18:634-647, 2013.
72. Oliver KM, Garvey JF, Ng CT, et al: Hypoxia activates NF-kappaB-dependent gene expression through the canonical signaling pathway, *Antioxid Redox Signal* 11:2057-2064, 2009.
73. Lee JH, Suk J, Park J, et al: Notch signal activates hypoxia pathway through HES1-dependent SRC/signal transducers and activators of transcription 3 pathway, *Mol Cancer Res* 7:1663-1671, 2009.
74. Li TF, Boesler EW, Jimenez SA, et al: Distribution of tenascin-X in different synovial samples and synovial membrane-like interface tissue from aseptic loosening of total hip replacement, *Rheumatol Int* 19:177-183, 2000.
75. Dodge GR, Boesler EW, Jimenez SA: Expression of the basement membrane heparan sulfate proteoglycan (perlecan) in human synovium and in cultured human synovial cells, *Lab Invest* 73:649-657, 1995.
76. Konttinen YT, Hoyland JA, Denton J, et al: Expression of laminins and their integrin receptors in different conditions of synovial membrane and synovial membrane-like interface tissue, *Ann Rheum Dis* 58:683-690, 1999.
77. Dean G, Kruetner A, Ferguson AB, et al: Mast cells in the synovium and synovial fluid in osteoarthritis, *Br J Rheumatol* 32:671-675, 1993.
78. Bentley G, Kreutner A, Ferguson AB: Synovial regeneration and articular cartilage changes after synovectomy in normal and steroid-treated rabbits, *J Bone Joint Surg Br* 57:454-462, 1975.
79. De Bari C, Sekiya I, Yagishita K, et al: Multipotent mesenchymal stem cell from adult human synovial membrane, *Arthritis Rheum* 44:1928-1942, 2001.
80. Sakaguchi Y, Athanasou NA: Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source, *Arthritis Rheum* 52:2521-2529, 2005.
81. Demaziere A, Athanasou NA: Adhesion receptors of intimal and subintimal cells of the normal synovial membrane, *J Pathol* 168:209-215, 1992.
82. Izquierdo E, Canete JD, Celis R, et al: Immature blood vessels in rheumatoid synovium are selectively depleted in response to anti-TNF therapy, *PLoS ONE* 4:e8131, 2009.

83. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, et al: Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 62:711-721, 2010.
84. Lund-Olesen K: Oxygen tension in synovial fluids, *Arthritis Rheum* 13:769-776, 1970.
85. Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, et al: Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo, *Ann Rheum Dis* 69:1389-1395, 2010.
86. Xu H, Edwards J, Banerji S, et al: Distribution of lymphatic vessels in normal and arthritic human synovial tissues, *Ann Rheum Dis* 62:1227-1229, 2003.
87. Bohnsack M: Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: a neurohistological approach to anterior knee pain syndrome, *Arch Orthop Trauma Surg* 125:592-597, 2005.
88. McDougall JJ: Arthritis and pain: neurogenic origin of joint pain: a review, *Arthritis Res Ther* 10:220-230, 2006.
89. Henderson B, Edwards JCW: Functions of synovial lining. In Henderson B, Edwards JCW, editors: *The synovial lining in health and disease*, London, 1987, Chapman & Hall, pp 41-74.
89a. Culemann S, Gruneboom A, Nicolas-Avila JA, et al: Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint, *Nature* 572:670-675, 2019.
90. Blewis ME, Lao BJ, Jadin KD, et al: Semi-permeable membrane retention of synovial fluid lubricants hyaluronan and proteoglycan 4 for a biomimetic bioreactor, *Biotechnol Bioeng* 106:149-160, 2010.
91. Blewis ME, Lao BJ, Schumacher BL, et al: Interactive cytokine regulation of synoviocyte lubricant secretion, *Tissue Eng Part A* 16:1329-1337, 2010.
92. Mazzucco D, Spector M: The role of joint fluid in the tribology of total joint arthroplasty, *Clin Orthop Relat Res* 429:17-32, 2004.
93. Clark JM, Norman AG, Kaab MJ, et al: The surface contour of articular cartilage in an intact, loaded joint, *J Anat* 195:45-56, 1999.
94. Prehm P: Hyaluronan. In Steinbuchel A, editor: *Biopolymers*, Weinheim, Germany, 2002, Wiley-VCH-Verlag, pp 379-400.
95. Momberger TS, Levick JR, Mason RM: Hyaluronan synthesis by rabbit synoviocytes is mechanosensitive, *Matrix Biol* 24:510-519, 2005.
96. Momberger TS, Levick JR, Mason RM: Mechanosensitive synoviocytes: a Ca2 + -PKCα-MAP kinase pathway contributes to stretch-induced hyaluronan synthesis in vitro, *Matrix Biol* 25:306-316, 2006.
97. Weigel PH, Hascall VC, Tammi M: Hyaluronan synthases, *J Biol Chem* 272:13997-14000, 1997.
98. Recklies AD, White C, Melching L, et al: Differential regulation and expression of hyaluronan in human articular cartilage, synovial cells and osteosarcoma cells, *Biochem J* 354:17-24, 2001.
99. Tanimoto K, Itoh H, Sagawa N, et al: Cyclic mechanical stretch regulates the gene expression of hyaluronic acid synthetase in cultured rabbit synovial cells, *Connect Tissue Res* 42:187-195, 2001.
100. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, et al: A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease, *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4:15-37, 2012.
101. Murakami T, Higaki H, Sawae Y, et al: Adaptive multimode lubrication in natural synovial joints and artificial joints, *Proc Inst Mech Eng H* 212:23-35, 1998.
102. Levick JR: Fluid movement across synovium in healthy joints: role of synovial fluid macromolecules, *Ann Rheum Dis* 54:417-423, 1995.
103. Scott D, Coleman PJ, Mason RM, et al: Molecular reflection by synovial lining is concentration dependent and reduced in dilute effusions in a rabbit model, *Arthritis Rheum* 43:1175-1182, 2000.
104. Sabaratnam S, Mason RM, Levick JR: Hyaluranon molecular reflection by synovial lining is concentration dependent and reduced in dilute effusions in a rabbit model, *Arthritis Rheum* 54:1673-1681, 2006.
105. Swann DA, Sotman S, Dixon M, et al: The isolation and partial characterization of the major glycoprotein from the articular lubricating fraction from bovine synovial fluid, *Biochem J* 161:473-485, 1977.
106. Jay GD, Britt DE, Cha C-J: Lubricin is a product of megacaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts, *J Rheumatol* 27:594-600, 2000.
107. Elsaid KA, Jay GD, Warman ML, et al: Association of articular cartilage degradation and loss of boundary-lubricating ability of synovial fluid following injury and inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 52:1746-1755, 2005.
108. Schumacher BL, Hughes CE, Kuettner KE, et al: Immunodetection and partial cDNA sequence of the proteoglycan, superficial zone protein, synthesized by cells lining synovial joints, *J Orthop Res* 17:110-120, 1999.
109. Jay GD, Tantravahi U, Britt DE, et al: Homology of lubricin and superficial zone protein (SZP): products of megakaryocyte stimulating factor (MSF) gene expression by human synovial fibroblasts and articular chondrocytes localized to chromosome 1q25, *J Orthop Res* 19:677-687, 2001.
110. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al: The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth, *J Clin Invest* 115:622-631, 2005.
111. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM, et al: CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome, *Nat Genet* 23:319-322, 1999.
112. Rhee DK, Marcelino J, Sulaiman A-M, et al: Consequences of disease-causing mutations on lubricin protein synthesis, secretion, and post-translational processing, *J Biol Chem* 280:31325-31332, 2005.
113. Hills BA, Crawford RW: Normal and prosthetic synovial joints are lubricated by surface-active phospholipids: a hypothesis, *J Arthroplasty* 18:499-505, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3

Cartílago y condrocitos

ALI MOBASHERI, MARY B. GOLDRING Y RICHARD F. LOESER

PUNTOS CLAVE

- La matriz del cartílago articular es heterogénea y contiene un matrisoma básico de proteínas de la matriz extracelular (MEC) fundamentales, de las cuales el proteoglucano de agregación grande agrecano y el colágeno tipos II, IX y XI son los componentes estructurales y funcionales principales.
- La red de colágeno del cartílago confiere resistencia a la tracción, y los proteoglucanos agregadores grandes, como el agrecano, proporcionan resistencia a la compresión.
- Los condrocitos articulares adultos son células no mitóticas que sobreviven en un microambiente ácido y con carestía de nutrientes con una presión de oxígeno baja en ausencia de irrigación vascular.
- Cuando se produce un traumatismo, o en la inflamación, la actividad metabólica de los condrocitos aumenta en respuesta a los factores catabólicos y anabólicos que regulan la remodelación de la MEC.
- En condiciones fisiológicas, los condrocitos mantienen una reparación de bajo recambio de los proteoglucanos, pero la capacidad de reparación, las respuestas a los factores anabólicos, la supervivencia celular y la calidad de la matriz disminuyen con la edad.
- Las células condroprogenitoras pueden tener múltiples orígenes tisulares, como la médula ósea, la membrana sinovial y el tejido adiposo. Están apareciendo datos de la presencia de condroprogenitores en el cartílago articular adulto, pero no se ha determinado adecuadamente su capacidad de reemplazar a los condrocitos o de reparar la matriz dañada.

Introducción

El cartílago hialino, incluido el cartílago articular de las articulaciones diartrodiales, consiste en un único componente celular, los condrocitos, alojado en una matriz única y compleja[1]. Se considera que los condrocitos articulares adultos son células completamente diferenciadas que mantienen los componentes de la matriz en un estado de equilibrio de bajo recambio[2]. Los condrocitos desempeñan diversas funciones durante el desarrollo y la vida posnatal. En el embrión, el condrocito proviene de progenitores mesenquimatosos de diversos orígenes, como la cresta neural craneal del ectodermo neural, el mesodermo cefálico, el esclerotomo del mesodermo paraaxial y la somatopleura del mesodermo de la placa lateral, dependiendo de la localización final del cartílago. El condrocito sintetiza las plantillas, o esbozo condral, a través de un proceso denominado *condrogénesis*[3].

Después de la condensación mesenquimatosa y la diferenciación de las células condroprogenitoras (CCP), los condrocitos se someten a la proliferación, la diferenciación terminal hasta la hipertrofia y la apoptosis a través de un proceso denominado *osificación endocondral,* mediante el cual el cartílago hipertrófico se sustituye por hueso. En la placa epifisaria posnatal se produce una secuencia similar de acontecimientos que conducen al crecimiento rápido del esqueleto. Los procesos que controlan las diferentes fases del desarrollo esquelético se describen en el capítulo 1.

El cartílago permanente de las superficies articulares, las vías respiratorias, las orejas y la nariz persiste durante toda la vida[4]. En los adultos la distribución anatómica del cartílago se limita principalmente a las articulaciones, la tráquea y el tabique nasal, donde su función principal es el apoyo estructural. En las articulaciones, el cartílago también tiene la función de proporcionar un movimiento de baja fricción. El cartílago articular adulto comprende una matriz especializada de colágeno, proteoglucanos y otras proteínas específicas y no específicas del cartílago. Los condrocitos articulares adultos, que son restos de los condrocitos en reposo, o de reserva, que depositaron la matriz del cartílago original durante la condrogénesis, son metabólicamente inactivos, en parte debido a la ausencia de irrigación vascular e inervación en el tejido. Sin embargo, cada vez hay más datos que indican que los condrocitos experimentan alteraciones de comportamiento y reprogramación metabólica en las artropatías degenerativas e inflamatorias. La importancia clínica del condrocito adulto reside en su capacidad para responder a estímulos mecánicos, factores de crecimiento y citocinas, que pueden influir en la homeostasis normal de una manera positiva o negativa[5-7].

Los condrocitos desempeñan papeles importantes en la taxonomía celular de las enfermedades artríticas. En la artritis reumatoide (AR), la destrucción del cartílago se produce principalmente en áreas contiguas al paño sinovial en proliferación, aunque la evidencia indica que el condrocito puede responder al medio inflamatorio y participar en la degradación de su propia matriz extracelular (MEC). En la artrosis, el condrocito desempeña una función clave al reaccionar a los cambios estructurales de la matriz del cartílago circundante mediante la producción de citocinas catabólicas y factores anabólicos, que actúan de forma autocrina-paracrina[8]. El condrocito tiene una capacidad limitada, que disminuye con la edad, para regenerar la estructura normal del cartílago con variaciones zonales en la red de matriz que se formó originalmente[9]. Este capítulo se centra en la estructura y la función del cartílago articular normal y en la función de los condrocitos en el mantenimiento de la homeostasis del cartílago y la respuesta a los factores adversos del entorno que pueden modificar la integridad del cartílago.

Estructura del cartílago

El cartílago articular normal es un tejido especializado que se caracteriza macroscópicamente por su aspecto lechoso (hialino). Es un tejido avascular que se nutre por difusión desde el líquido sinovial y la vascularización del hueso subcondral. El cartílago articular tiene más de un 70% de agua y es hipocelular en comparación con otros tejidos;

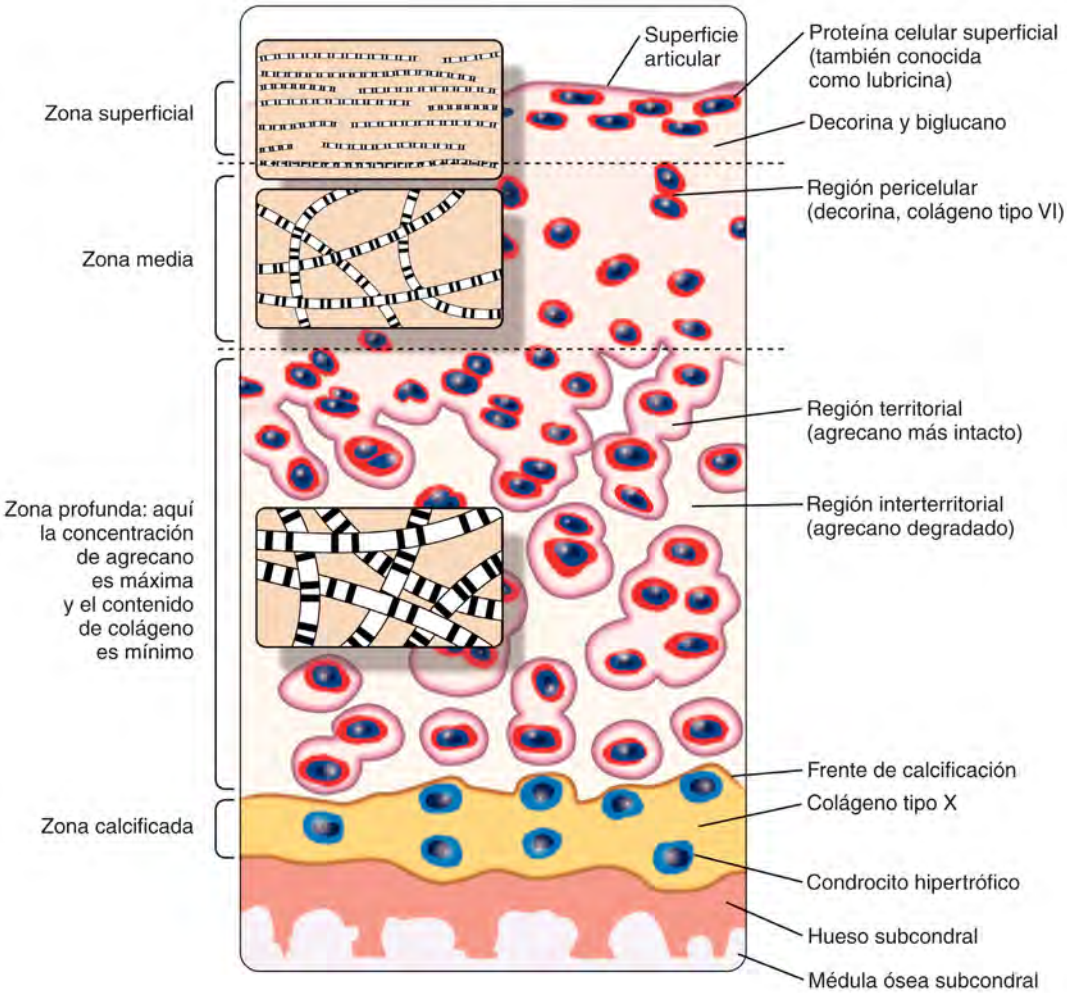
© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

los condrocitos constituyen solo el 1-2% de su volumen total. La mayor parte del peso seco del cartílago consta de dos componentes: colágeno tipo II y el gran proteoglucano de agregación agrecano. Varios colágenos «menores» y proteoglucanos pequeños también contribuyen a la organización estructural única de la matriz del cartílago[10,11].

Entre los componentes orgánicos, el colágeno, principalmente el tipo II fibrilar, representa aproximadamente del 15 al 25% del peso húmedo y en torno a la mitad del peso seco, excepto en la zona superficial, donde representa la mayor parte del peso seco. Los proteoglucanos, principalmente el agrecano, representan el 10% del peso húmedo y aproximadamente el 25% del peso seco. Las fibrillas altamente reticuladas que contienen colágeno tipo II forman una red orientada de forma sistemática que atrapa los agregados de proteoglucanos muy cargados negativamente. El análisis histoquímico del cartílago muestra que los proteoglucanos se tiñen con safranina O, azul de toluidina o azul alciano, aunque con bajas concentraciones de sustrato estos métodos no son estequiométricos[12]. El colágeno también puede teñirse, pero la diferenciación de los tipos de colágeno requiere inmunotinción con anticuerpos específicos. Se ha prestado menos atención a otros tipos de colágeno menos abundantes y de menor importancia, como los tipos IV, VI, IX, X, XI, XII, XIII y XIV.

A pesar de que es muy delgado (≤7 mm) y de su homogeneidad aparente, el cartílago articular maduro es un tejido heterogéneo con cuatro regiones: 1) la zona tangencial superficial (o de deslizamiento); 2) la zona media (o de transición); 3) la zona profunda (o radial), y 4) la zona de cartílago calcificado, que se encuentra inmediatamente debajo del frente de calcificación y encima del hueso subcondral (fig. 3.1)[11]. En la zona superficial hay fibrillas de colágeno finas organizadas tangencialmente que contienen una alta concentración del proteoglucano pequeño decorina y una baja concentración de agrecano. La zona media, que representa del 40 al 60% del peso del cartílago, consta de haces radiales de fibrillas de colágeno más gruesas que en otras zonas. En la zona profunda, las fibrillas de colágeno son más perpendiculares a la superficie.

La densidad celular disminuye progresivamente desde la superficie hasta la zona profunda, donde es de la mitad a un tercio de la densidad de la zona superficial; los condrocitos de las zonas profunda y media tienen un volumen celular del doble del de los condrocitos superficiales. La morfología celular también cambia en las diferentes zonas del cartílago; las células de la zona superficial son relativamente pequeñas, de forma alargada, están alineadas paralelas a la superficie y carecen de una matriz pericelular (MPC) extensa. Los condrocitos de la zona media



● **Fig. 3.1** Estructura del cartílago articular adulto humano en la que se observan las zonas de distribución celular y las regiones pericelular, territorial e interterritorial de la organización de la matriz. En los recuadros se muestran la orientación y los diámetros relativos de las fibrillas de colágeno en las diferentes zonas. También se observan las posiciones del frente de calcificación y el hueso subcondral y otras características especiales de la composición de la matriz. (Tomado de Poole AR, Kojima T, Yasuda T, et al.: Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res* [391S]:S26-S33, 2001. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

son esféricos y no tienen una orientación organizada en relación con la superficie. Las células de la zona profunda tienen depósito extenso de MPC con condronas en grupos de tres o más células dispuestas en columnas perpendiculares a la superficie articular[13].

El agua supone el 75-80% del peso húmedo en la zona superficial, porcentaje que disminuye progresivamente hasta el 65-70% según aumenta la profundidad. En comparación con las zonas media y profunda, en la zona superficial hay mayores cantidades de colágeno en relación con los proteoglucanos, y puede haber colágeno tipo I, además de colágeno tipo II. A medida que aumenta la profundidad, la proporción de proteoglucano aumenta hasta el 50% del peso seco en la zona profunda. La zona calcificada se forma como resultado de la osificación endocondral y persiste después del cierre de la placa epifisaria, y el frente de calcificación histológicamente definido determina el límite con el cartílago articular[14,15]. La zona calcificada sirve como un amortiguador mecánico importante entre el cartílago articular no calcificado y el hueso subcondral (fig. 3.2).

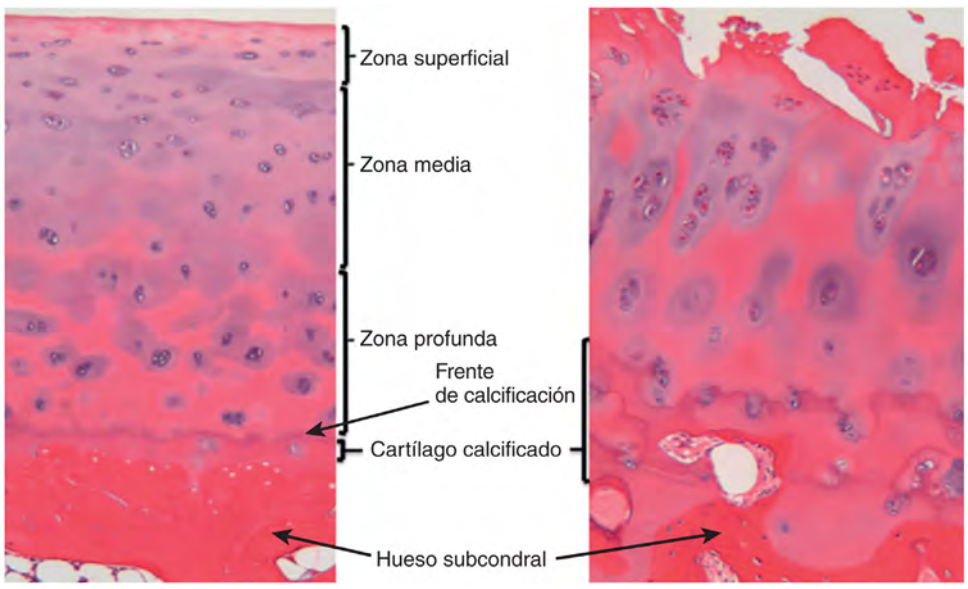
Las propiedades físicas del cartílago articular están determinadas por la red de colágeno fibrilar única, que proporciona resistencia a la tracción, intercalada con agregados de proteoglucanos, que otorgan resistencia a la compresión[16,17]. Los proteoglucanos están asociados a grandes cantidades de agua unida a los glucosaminoglucanos (GAG) hidrófilos. Esta MEC rica en proteoglucanos, con el agua firmemente unida, proporciona un alto grado de resistencia a la deformación por las fuerzas de compresión. La capacidad para resistir las fuerzas de compresión se asocia a la capacidad de forzar la salida de agua cuando el cartílago se comprime. Cuando se libera la compresión, los proteoglucanos (ahora agotados de los contraiones de equilibrio que se eliminaron con el agua) contienen suficiente carga fijada para reabsorber osmóticamente el agua y los solutos pequeños en la matriz, que entonces recupera sus dimensiones originales.

Relaciones entre la estructura y la función de los componentes de la matriz condral

Los componentes de la MEC sintetizados por los condrocitos comprenden fibrillas altamente reticuladas de moléculas de colágeno tipo II de triple hélice que interactúan con otros colágenos, agrecano, proteoglucanos pequeños y otras proteínas de la matriz específicas y no específicas del cartílago (tabla 3.1)[10,11]. La importancia de estas proteínas estructurales puede observarse en los trastornos hereditarios, como las condrodisplasias, o en animales transgénicos en los que las mutaciones o las deficiencias de genes del cartílago dan lugar a anomalías condrales. En algunos casos, las deficiencias o alteraciones de los genes que codifican los colágenos específicos del cartílago causan artrosis prematura[18]. El conocimiento de la composición de la matriz del cartílago ha permitido el desarrollo de métodos para la identificación de marcadores moleculares en el suero y el líquido sinovial que pueden utilizarse para vigilar los cambios en el metabolismo condral y para evaluar el daño del cartílago en la artrosis o la AR[19]. Los cambios en la composición estructural del cartílago pueden afectar notablemente a sus propiedades biomecánicas[7].

Colágenos del cartílago

El componente principal de la red de colágeno en el cartílago articular adulto es la molécula de colágeno tipo II de triple hélice, que está formada por tres cadenas α idénticas $(\alpha 1[II])_3$. Estas moléculas se ensamblan en fibrillas en una disposición escalonada en cuartos que puede observarse con el microscopio electrónico[11,20]. Estas fibrillas son más finas que las que contienen colágeno tipo I en la piel debido al número más alto de residuos de hidroxilisina que pueden formar enlaces cruzados y a la presencia de otros componentes colágenos y no colágenos en la fibrilla. El colágeno tipo IIB del cartílago articular es



● **Fig. 3.2** La composición y la organización celular del cartílago articular humano adulto sano *(imagen izquierda)* son más complejas de lo que parece en esta sección histológica, en la que se observan condrocitos distribuidos en la matriz con un aspecto homogéneo y la demarcación clara (frente de calcificación) entre el cartílago articular y una zona fina de cartílago calcificado a continuación del hueso subcondral subyacente. Durante el desarrollo de la artrosis, los condrocitos normalmente quiescentes se activan y se someten a un cambio fenotípico, lo que da lugar a la fibrilación de la superficie y la degradación de la matriz del cartílago, a la aparición de agrupaciones de condrocitos, al aumento de la calcificación del cartílago asociado al avance del frente de calcificación, o duplicación, y a la penetración vascular desde el hueso subcondral *(imagen derecha).* (Histología [tinción con safranina O], por cortesía de Cecilia Dragomir, Hospital for Special Surgery, New York. Aumento ×10. Adaptado de Goldring MB, Marcu KB: Epigenomic and microRNA-mediated regulation in cartilage development, homeostasis, and osteoarthritis. *Trends Mol Med* 18:109-118, 2012.)

TABLA 3.1 Componentes de la matriz extracelular del cartílago

Molécula	Estructura	Función y localización
Colágenos		
Tipo II	$[\alpha1(II)]_3$; formación de fibrillas	Resistencia a la tracción; componente principal de las fibrillas de colágeno
Tipo IX	$[\alpha1(IX)\alpha2(IX)\alpha3(IX)]$; cadena CS o DS única; el gen de $\alpha1$(II) codifica $\alpha3$(IX); FACIT	Propiedades de tracción y conexiones interfibrilares; enlaces cruzados con la superficie de las fibrillas de colágeno; el dominio NC4 se proyecta hacia el interior de la matriz
Tipo XI	$[\alpha1(XI)\alpha2(XI)\alpha3(XI)]$; formación de fibrillas	Nucleación/control de la formación de fibrillas; en el interior de las fibrillas de colágeno
Tipo VI	$[\alpha1(VI)\alpha2(VI)\alpha3(VI)]$; microfibrillas	Forma redes de microfibrillas; se une a hialuronano, biglucano y decorina; pericelular
Tipo X	$[\alpha1(X)]_3$; red hexagonal	Soporte para la osificación endocondral; zona hipertrófica y cartílago calcificado
Tipo XII	$[\alpha1(XII)]_3$; dominio NC3 cruciforme grande de FACIT	Asociado a fibrillas de colágeno tipo I en el pericondrio y la superficie articular
Tipo XIV	$[\alpha1(XIV)]_3$; FACIT	Asociado a colágeno tipo I; zona superficial
Tipo XVI	$[\alpha1(XVI)]_3$; FACIT	Se integra con fibrillas de colágeno tipos II/XI
Tipo XXVII	Gen *COL27A1:* 156 kb, 61 exones	Formación de fibrillas; cartílago en desarrollo
Proteoglucanos		
Agrecano	Proteína nuclear de 255 kDa; cadenas laterales de CS/KS; dominios similar a lectina y EGF C-terminal	Resistencia a la compresión a través de la hidratación de densidad de carga fija; unión a través del dominio G1 al HA estabilizado por la proteína de enlace
Versicano	Proteína nuclear de 265-370 kDa; cadenas laterales de CS/DS; dominios similares a CRP, lectina tipo C y EGF C-terminal	Concentraciones bajas en el cartílago articular durante toda la vida; propiedades de unión al calcio y similares a selectina
Perlecano	Proteína nuclear de 400-467 kDa; cadenas laterales de HS/CS; sin unión al HA	Adhesión células-matriz; pericelular
Biglucano	38 kDa; proteína nuclear LRR con dos cadenas DS (76 kDa)	Une el colágeno tipo VI y el TGF-β; pericelular
Decorina	36,5 kDa; proteína nuclear de LRR con una cadena lateral CS o DS (100 kDa)	Controla el tamaño y la forma de las fibrillas de colágeno y une el colágeno tipo II y el TGF-β; interterritorial
Asporina	40 kDa; proteína nuclear de LRR; extensión N-terminal de 15 residuos de aspartato	Une el colágeno y modula la función del TGF-β
Fibromodulina	42 kDa; contiene cadenas KS en la región LRR central y dominios tirosina sulfato N-terminal	Igual que la decorina
Lumicano	38 kDa; estructura similar a la de la fibromodulina	Igual que la decorina
PRELP	44 kDa; proteína nuclear de LRR; dominio de unión N-terminal rico en prolina y arginina para heparina y HS	Media la unión celular a través del HS en el sindecano
Condroadherina	45 kDa; proteína nuclear de LRR sin extensión N-terminal	Unión a células a través de la integrina $\alpha2\beta1$
Otras moléculas		
HA; hialuronano	De 1.000 a 3.000 kDa	Retención de agrecano dentro de la matriz
Proteína de enlace	38,6 kDa	Estabiliza la unión del dominio G1 de agrecano con el HA
COMP	550 kDa; cinco subunidades de 110 kDa; similar a trombospondina	Interterritorial en el cartílago articular; estabiliza la red de colágeno o promueve el ensamblado de las fibrillas de colágeno; fijación del calcio
CMP (o matrilina 1); matrilina 3	Tres subunidades de 50 kDa con dominios vWF y EGF	Fuertemente unido al agrecano en el cartílago inmaduro
CILP	92 kDa; homología con la nucleótido pirofosfohidrolasa sin sitio activo	Limitado a las zonas media y profunda del cartílago; aumenta al principio y al final de la artrosis

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 3.1 Componentes de la matriz extracelular del cartílago *(cont.)*

Molécula	Estructura	Función y localización
gp 39, YKL-40 o proteína similar a quitinasa 3 (CH3L1)	39 kDa; homología con la quitinasa	Marcador del recambio del cartílago; proliferación de condrocitos; zona superficial del cartílago
Fibronectina	Dímero de subunidades de 220 kDa	Fijación celular y unión al colágeno y los proteoglucanos; aumenta en el cartílago artrósico
Tenascina C	Seis subunidades de 200 kDa formando una estructura hexabraquial	Se une al sindecano 3 durante la condrogénesis; angiogénesis
SZP, lubricina o PRG4	225 kDa, 200 nm de longitud	Lubricación articular; solo en la zona superficial
Proteínas de membrana		
CD44	Proteína de membrana integral con cadenas laterales HS/CS extracelulares	Interacciones célula-matriz; se une al HA
Sindecano 1, 3 y 4	Sitio de unión HS N-terminal; residuos de tirosina citoplásmicos	El sindecano 3 es receptor de la tenascina C durante el desarrollo del cartílago; interacciones célula-matriz
Anexina V (ancorina CII)	34 kDa; homología con las proteínas de unión al calcio calpactina y lipocortina	Unión de la superficie celular al colágeno tipo II; fijación del calcio
Integrinas (α1, α2, α3, α5, α6 y α10; β1, β3 y β5)	Dos glucoproteínas transmembrana con enlaces no covalentes (subunidades α y β)	Unión célula-matriz: α1β1/colágeno tipos I o VI, α2β1 o α3β1/colágeno tipo II, α5β1/fibronectina; señalización intracelular
Receptor del dominio de discoidina 2	Receptor de tirosina cinasa	Se une a las fibrillas de colágeno tipo II nativas; señalización Ras/ERK
TRPV4	Canal de Ca^{2+}	Mecanosensor
Conexina 43	Canal de liberación de ATP	Mecanosensor; cilios primarios

ATP, adenosina trifosfato; *CILP,* proteína de la capa intermedia del cartílago; *COMP,* proteína oligomérica de la matriz del cartílago; *CRP,* proteína reguladora del complemento; *CS,* sulfato de condroitina; *DS,* sulfato de dermatano; *EGF,* factor de crecimiento epidérmico; *FACIT,* colágeno asociado a fibrilla con interrupción de triple hélice; *gp,* glucoproteína; *HA,* ácido hialurónico; *HS,* sulfato de heparano; *KS,* sulfato de queratano; *LRR,* repetición rica en leucina; *NC,* no colágeno; *PRELP,* proteína rica en prolina y arginina con repeticiones ricas en leucina terminales; *PRG4,* proteoglucano 4; *SZP,* proteoglucano de la zona superficial; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TRPV4,* receptor de potencial transitorio vainilloide 4; *vWF,* factor von Willebrand.

un producto del corte y empalme alternativo y carece de un dominio de 69 aminoácidos y rico en cisteína del propéptido aminoterminal, que es codificado por el exón 2 en el gen del colágeno tipo II humano *(COL2A1)*[21]. Este dominio se encuentra en el procolágeno tipo IIA, que es expresado por las CCP durante el desarrollo, y en los propéptidos amino de otros tipos de colágeno intersticial y puede desempeñar una función de inhibición por retroalimentación en la biosíntesis de colágeno[22]. La reaparición de colágeno tipo IIA en la MPC de la zona media y de colágeno tipo X, el marcador de condrocitos hipertróficos, en la zona profunda del cartílago artrósico indica la reversión a un fenotipo del desarrollo en un intento de reparar la matriz dañada.

Aunque los tipos VI, IX, XI, XII y XIV de colágeno son componentes cuantitativamente menores, pueden tener importantes propiedades estructurales y funcionales y podrían representar una oportunidad única para desarrollar futuros biomarcadores para estudiar la reparación y la remodelación de la MEC, especialmente en el contexto de la regeneración. Los tipos IX y XI de colágeno son relativamente específicos del cartílago, mientras que los tipos VI, XII y XIV están ampliamente distribuidos en otros tejidos conjuntivos. El colágeno tipo VI está presente como microfibrillas en la MPC; puede desempeñar una función en la fijación celular e interactúa con otras proteínas de la matriz, como hialuronano, perlecano, biglucano, monómeros o pequeños agregados de agrecano y colágeno tipo IX, que se encuentran allí exclusivamente o en cantidades mayores que en la matriz interterritorial[23]. En el cartílago hay pequeñas cantidades de colágeno tipo III, y los tipos VI y III de colágeno pueden aumentar en el cartílago artrósico[10].

El colágeno tipo IX es un proteoglucano y un colágeno porque contiene un sitio de unión a la cadena de sulfato de condroitina en uno de los dominios no colágenos. Los dominios helicoidales de la molécula de colágeno tipo IX forman enlaces cruzados covalentes con telopéptidos de colágeno tipo II y se unen a la superficie fibrilar, como se observa mediante microscopia electrónica. El colágeno tipo IX puede actuar como un intermediario estructural entre las fibrillas de colágeno tipo II y los agregados de proteoglucanos, aumentando la estabilidad mecánica de la red de fibrillas y resistiendo la presión de hinchado de los proteoglucanos atrapados. La destrucción del colágeno tipo IX acelera la degradación del cartílago y la pérdida de la función.

La cadena α3 del colágeno tipo XI tiene la misma secuencia primaria que la cadena α1(II), y la molécula de colágeno tipo XI heterotrimérica está incluida en las mismas fibrillas que el colágeno tipo II. El colágeno tipo XI puede tener una función en la regulación del diámetro de las fibrillas. Recientemente se han descubierto colágenos asociados a fibrillas no fibrilares con interrupción de la triple hélice (FACIT), los tipos XII y XIV, que están estructuralmente relacionados con el colágeno tipo IX y no forman fibrillas por sí mismos, sino que se coagregan con colágenos formadores de fibrillas y modulan la disposición de las fibras de colágeno a través de dominios que se proyectan desde su superficie.

Proteoglucanos del cartílago

El proteoglucano principal del cartílago articular es el proteoglucano de agregación grande, o agrecano, que consiste en una proteína nuclear de 225 a 250 kDa con cadenas laterales de GAG unidas covalentemente, que comprenden aproximadamente 100 cadenas de sulfato de condroitina, 30 cadenas de sulfato de queratano y oligosacáridos *N*-ligados

y *O*-ligados más cortos[10]. La proteína de enlace, una glucoproteína pequeña, estabiliza el enlace no covalente entre el agrecano y el ácido hialurónico (también llamado *hialuronano*) para formar el agregado de proteoglucano, que puede contener 100 monómeros de agrecano. Los dominios globulares G1 y G2 N-terminales del agrecano, y su dominio G3 C-terminal, tienen propiedades estructurales distintas que actúan como partes integrales de la proteína nuclear del agrecano y contribuyen a escindir los productos que se acumulan con la edad o en la artrosis. El dominio G2 está separado del G1 por un dominio interglobular lineal y tiene dos repeticiones en tándem de proteoglucano. El dominio G3 contiene homología de secuencia con el factor de crecimiento epidérmico, la lectina y la proteína reguladora del complemento y participa en la regulación del crecimiento, el reconocimiento celular, el tráfico intracelular y el reconocimiento, el ensamblaje y la estabilización de la MEC. Aproximadamente la mitad de las moléculas de agrecano en el cartílago adulto carecen del dominio G3, probablemente como resultado de la escisión proteolítica durante el recambio de la matriz. En el cartílago se encuentran pequeñas cantidades de otros proteoglucanos grandes, como el versicano, que forma agregados con el ácido hialurónico, y el perlecano, que no se agrega; sin embargo, estos proteoglucanos actúan principalmente durante el desarrollo esquelético, cuando el versicano es expresado en condensaciones precondrógenas y el perlecano se expresa en el esbozo condral después de la expresión del colágeno tipo II y el agrecano[24,25].

Los pequeños proteoglucanos no agregados no son específicos del cartílago, pero en él desempeñan funciones específicas relacionadas con la estructura y la función de la matriz, principalmente modulando la formación de fibrillas de colágeno[10,26]. De los más de 10 proteoglucanos con repeticiones ricas en leucina (LRR) descubiertos hasta el momento, solo la osteoadherina no está presente en el cartílago. Se conserva el dominio LRR central de 24 aminoácidos, pero los dominios N-terminal y C-terminal tienen patrones de residuos de cisteína que participan en los enlaces disulfuro intracatenarios que diferencian cuatro subfamilias: 1) biglucano, decorina, fibromodulina y lumicano; 2) queratocano y proteína rica en prolina y arginina con repeticiones ricas en leucina terminales (PRELP); 3) condroadherina, y 4) epificano/PG-Lb y mimecano/osteoglicina. El biglucano puede tener dos cadenas de GAG (sulfato de condroitina, sulfato de dermatano o ambos) unidas cerca del extremo N a través de dos dipéptidos serina-glicina muy espaciados. La decorina solo contiene una cadena de sulfato de condroitina o sulfato de dermatano. La fibromodulina y el lumicano contienen cadenas de sulfato de queratano unidas al dominio central de la proteína nuclear y varios residuos de tirosina sulfatada en el extremo N. Las cadenas laterales de GAG con carga negativa contribuyen a la densidad de carga fija de la matriz y, junto con los sitios de sulfatación de tirosina altamente aniónicos, permiten el enlace de sitios múltiples entre fibrillas de colágeno adyacentes, estabilizando la red. La decorina, el proteoglucano de LRR más estudiado, se une al colágeno tipos II, VI, XII y XIV, a la fibronectina y a la trombospondina. El biglucano, la decorina y la fibromodulina se unen al factor de crecimiento transformante (TGF) β y al receptor del factor de crecimiento epidérmico, y pueden modular el crecimiento, la remodelación y la reparación. La PRELP y la condroadherina pueden regular las interacciones entre la célula y la matriz a través de la unión al sindecano y a la α2β1 integrina.

El proteoglucano 4 (PRG4), también conocido como *lubricina* y *proteoglucano de la zona superficial (SZP),* es un proteoglucano mucinoso de gran tamaño con actividad en superficies que es sintetizado y segregado por los condrocitos situados en la superficie del cartílago articular y por algunas células de revestimiento sinoviales[27]. El PRG4 desempeña un papel importante en la integridad del cartílago en la articulación sinovial al ofrecer lubricación límite en la superficie del cartílago y contribuir a la absorción elástica y la disipación de energía del líquido sinovial. La fricción articular es elevada y se acompaña por aceleración de la lesión del cartílago en los seres humanos y los ratones con una deficiencia genética de PRG4[28,29]. En las articulaciones sinoviales sanas, las moléculas de PRG4 revisten la superficie del cartílago, aportan lubricación límite, impiden que se adhieran células y proteínas e inhiben la activación de la caspasa 3, y de esta forma previenen la apoptosis de los condrocitos[30]. Las propiedades condroprotectoras del PRG4 se pueden aprovechar para obtener nuevas opciones terapéuticas dirigidas a reducir la fricción en los trastornos articulares degenerativos e inflamatorios.

Otras proteínas de la matriz extracelular y de la superficie celular

Otras proteínas no colágenas de la matriz pueden desempeñar una función importante en la determinación de la integridad de la matriz del cartílago[31]. La proteína oligomérica del cartílago (COMP), un miembro de la familia de la trombospondina, es una proteína de unión al calcio, de 550 kDa, pentamérica, con enlaces disulfuro, que constituye aproximadamente el 10% de la proteína no colágena ni tipo proteoglucano en el cartílago adulto normal. La COMP se localiza en la matriz interterritorial del cartílago articular adulto, donde interactúa con los dominios COL3 y NC4 del colágeno tipo IX que sobresalen de la fibrilla, estabilizando la red de colágeno. La COMP es pericelular en la región de proliferación de la placa epifisaria, donde puede tener una función en las interacciones entre la célula y la matriz[32]. La proteína de la matriz del cartílago (o matrilina 1) y la matrilina 3 se expresan en el cartílago en determinadas fases del desarrollo. La matrilina 1 está presente en la MPC del cartílago articular adulto y las matrilinas 1, 2 y 3 pueden estar reguladas positivamente en el cartílago articular durante la artrosis[33].

La tenascina C, una glucoproteína que se regula en el desarrollo, es característica del cartílago no osificante. De forma similar a la fibronectina, el corte y empalme alternativo del ARN mensajero (ARNm) de la tenascina C da lugar a diferentes productos proteínicos en diferentes fases de la diferenciación de los condrocitos. Ambas proteínas aumentan en el cartílago artrósico y pueden desempeñar funciones específicas en la remodelación y la reparación[34]. La proteína de la capa intermedia del cartílago (CILP) es expresada por los condrocitos en las zonas media y profunda del cartílago articular como una proteína precursora. Cuando se escinde durante la secreción, la CILP tiene similitudes estructurales con la nucleótido pirofosfohidrolasa, aunque carece del sitio catalítico, y puede desempeñar una función en el metabolismo del pirofosfato y la calcificación[35]. La asporina está relacionada con la decorina y el biglucano y, de forma similar a otras proteínas LRR, puede interactuar con factores de crecimiento, como el TGF-β, y secuestrarlos[36]. La YKL-40/HC-gp39, también conocida como *proteína 1 similar a quitinasa 3,* solo se encuentra en la zona superficial del cartílago normal y estimula la proliferación de los condrocitos y las células sinoviales[37]. La proteína 1 similar a quitinasa 3 es inducida por citocinas inflamatorias y puede actuar como un regulador por retroalimentación porque inhibe las respuestas celulares inducidas por citocinas. La síntesis o liberación de estas proteínas o fragmentos suele aumentar en el cartílago que se está reparando o remodelando, y se han investigado como marcadores de la lesión condral en la artritis.

Morfología, clasificación y función normal de los condrocitos

Morfología

El rasgo característico del condrocito incluido en la matriz del cartílago es su morfología redondeada o poligonal. La excepción se produce en los límites tisulares, como las superficies móviles de las articulaciones, donde los condrocitos pueden ser aplanados o discoideos. Las características intracelulares, como un retículo endoplásmico (RE) rugoso, un aparato de Golgi yuxtanuclear y los depósitos de glucógeno, son típicas de una célula sintéticamente activa. La densidad celular de todo el grosor del cartílago del cóndilo femoral adulto humano se mantiene en 14,5 (±3,0) × 10^3 células/mm^2 desde los 20 hasta los 30 años de edad. Aunque con el envejecimiento se produce la senescencia de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

condrocitos, no se observan figuras mitóticas en el cartílago articular normal del adulto.

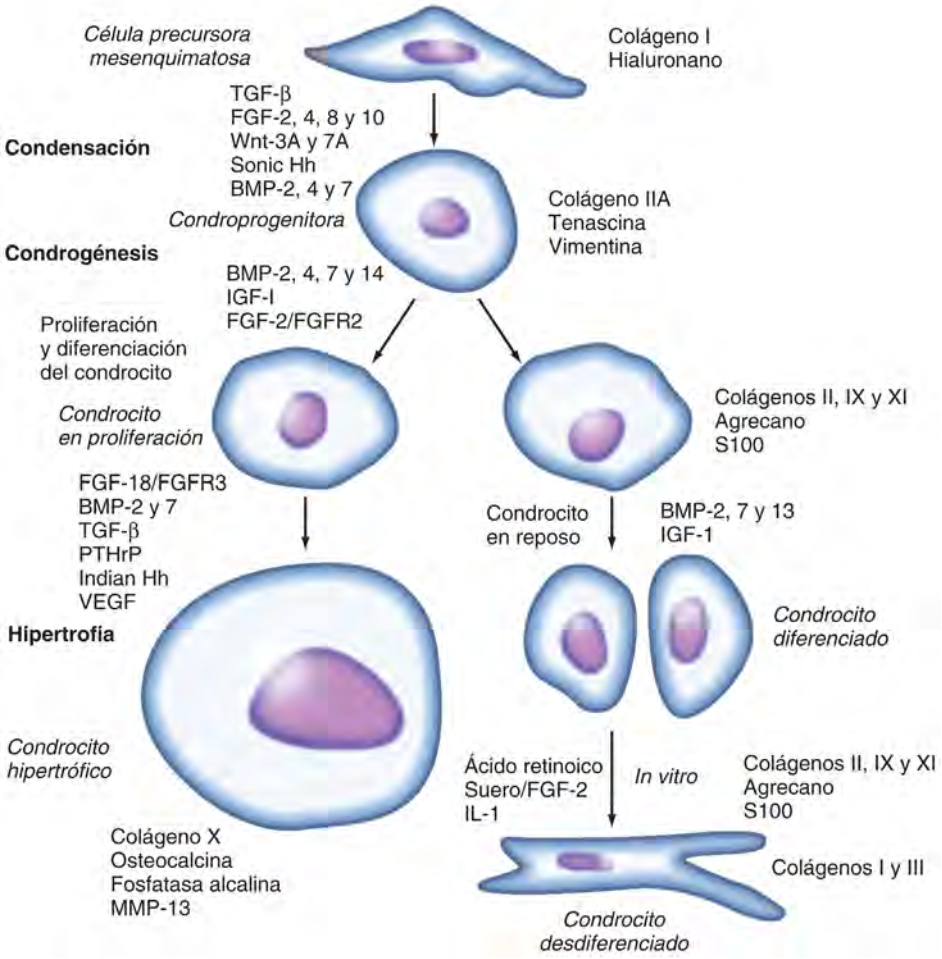
Los condrocitos poseen mitocondrias con grados variables de heterogeneidad estructural y funcional. Las mitocondrias son importantes para el desarrollo del cartílago y se asocian principalmente a la energética celular y el metabolismo, aunque también son importantes mediadores de la acumulación de calcio necesaria para la calcificación de la MEC, especialmente en los condrocitos de las epífisis[38]. Se han relacionado el deterioro y la disfunción de las mitocondrias de los condrocitos con los procesos degenerativos[39] y la artrosis[40]. Puede producirse degeneración mitocondrial en respuesta a la agresión oxidativa, lo que contribuye a la pérdida de función de los condrocitos relacionada con el envejecimiento[41].

Los condrocitos presentan conductas diferentes dependiendo de su posición dentro de las distintas capas del cartílago, y estas diferencias zonales de las propiedades biosintéticas pueden persistir en los cultivos de condrocitos primarios. Los cilios primarios son importantes para la orientación espacial de las células de la placa epifisaria en desarrollo y son orgánulos sensitivos en los condrocitos. Los cilios primarios son centros para la señalización de Wnt y hedgehog y contienen receptores mecanosensibles, como el receptor de potencial transitorio vainilloide 4 (TRPV4), un canal catiónico no selectivo permeable a Ca^{2+}, y la conexina 43, un canal de unión en hendidura permeable de adenosina trifosfato (ATP) que interviene en la liberación de ATP[42,43].

Clasificación: origen y diferenciación celulares

Los condrocitos se originan en el embrión a partir del mesénquima durante la llamada *condrogénesis,* que es la fase más temprana del desarrollo esquelético y supone el reclutamiento, la migración y la condensación de las células mesenquimatosas y la diferenciación de las CCP mesenquimatosas[44,45]. Como se describe con detalle en el capítulo 1, la condrogénesis da lugar a la formación del esbozo condral, o plantilla, en los sitios donde se forman los elementos esqueléticos. Este proceso está controlado por interacciones intercelulares y entre las células y la matriz y por factores de crecimiento y de diferenciación que inician o suprimen vías de señalización celular y la transcripción de genes específicos de una forma temporoespacial (fig. 3.3)[46].

El desarrollo de las extremidades de los vertebrados está controlado por la interacción de sistemas de modelado en los que participan el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), hedgehog, la proteína morfógena ósea (BMP), el TGF-β y las vías Wnt y Notch[47-51]. La



● **Fig. 3.3** Representación esquemática de los fenotipos celulares asociados a los destinos del desarrollo durante la condensación, condrogénesis, proliferación de los condrocitos, diferenciación e hipertrofia. A la izquierda de las flechas se enumeran algunos de los factores reguladores activos en diferentes fases. Los principales genes de la matriz extracelular se enumeran a la derecha de cada tipo de célula en la que se expresan diferencialmente. *BMP,* proteína morfógena ósea; *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *Hh,* hedgehog; *IGF,* factor de crecimiento similar a la insulina; *IL-1,* interleucina 1; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *PTHrP,* proteína relacionada con la hormona paratiroidea; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular; *Wnt,* tipo Wingless.

señalización de Wnt, a través de la vía de la β-catenina canónica y la activación del factor específico de células T (TCF)/factores de transcripción Lef, actúa de forma autónoma de la célula para inducir la diferenciación de los osteoblastos y suprimir la diferenciación de los condrocitos en los primeros condroprogenitores. Durante la condrogénesis, Wnt/β-catenina actúa en dos fases: en concentraciones bajas para promover la diferenciación de los condroprogenitores y más tarde en concentraciones altas para promover la diferenciación hipertrófica de los condrocitos y la osificación endocondral posterior. El factor de transcripción grupo box de alta movilidad 9 tipo SRY (Sox9) es un marcador temprano del condrocito en diferenciación necesario para el inicio de la expresión de colágeno tipo II, agrecano y otras proteínas de la matriz específicas del cartílago, como el colágeno tipo IX[48]. Otros dos miembros de la familia SOX, L-Sox5 y Sox6, no están presentes en las primeras condensaciones mesenquimatosas, pero son necesarios durante la diferenciación abierta de los condrocitos, pues forman heterodímeros que inducen la transcripción de forma más eficaz que Sox9 solo. En diferentes momentos del desarrollo, las proteínas SOX interactúan con las SMAD (homólogos de señalización de mamíferos de la proteína «madres contra el decantapléjico» de *Drosophila*), que son funcionalmente redundantes y activas en la diferenciación de los condrocitos. Otros factores de transcripción, como Gata4/5/6 y Nkx3.2, pueden interactuar directa o indirectamente con Sox9 para regular de forma positiva la expresión de agrecano *COL2A1 (ACAN)* y otros genes específicos del cartílago en las primeras fases de la condrogénesis[52].

En las placas epifisarias embrionarias o posnatales, las moléculas que promueven la remodelación de la matriz y la angiogénesis facilitan la osificación endocondral, por la que el hueso sustituye la matriz cartilaginosa calcificada en la zona hipertrófica (v. cap. 1). Los condrocitos diferenciados que permanecen en la zona de reserva, o en reposo, se convierten en elementos del cartílago en las articulaciones móviles o pueden proliferar y someterse al complejo proceso de diferenciación terminal hasta la hipertrofia marcada por el colágeno tipo X. Indian hedgehog (Ihh) y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) inducen transitoriamente la proliferación y reprimen la diferenciación, determinando el número de células que entran en la vía de maduración hipertrófica. El factor de transcripción del dominio runt Runx2 (también conocido como *factor de unión nuclear* o *Cbfa1*), actúa como un factor regulador positivo en la maduración de los condrocitos al fenotipo hipertrófico y en la osteogénesis posterior[53]. Runx2 se expresa en el pericondrio adyacente y en los condrocitos prehipertróficos, pero menos en los condrocitos hipertróficos tardíos, y es necesario para la expresión de colágeno tipo X y otros marcadores de la diferenciación terminal[44,52].

Muchos otros factores de transcripción regulan positiva o negativamente la diferenciación terminal de los condrocitos controlando, en parte, la expresión o actividad de Runx2[52,53]. Smad1 inducida por BMP y las interacciones entre Smad1 y Runx2 son necesarias para la inducción de la hipertrofia de los condrocitos. La histona desacetilasa 4 (HDAC4), que se expresa posteriormente en los condrocitos prehipertróficos, previene la hipertrofia prematura de los condrocitos al interactuar con Runx2 e inhibir su actividad[54]. El factor inducible por hipoxia (HIF) 1α contribuye a la supervivencia de los condrocitos durante la diferenciación hipertrófica, en parte debido a su regulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), e impide la hipertrofia prematura suprimiendo directamente la actividad de Runx2. Los factores de transcripción implicados en la regulación de la expresión génica durante la hipertrofia de fase tardía, además de Runx2, comprenden Runx3, el factor potenciador de miocitos (MEF) 2C y 2D, FoxA2 y FoxA3, y Zfp521, además de Runx2[44,52].

Una función principal del condrocito es el crecimiento del esqueleto a través del aumento de la proliferación celular, de la producción de MEC y del volumen celular por medio de su hipertrofia. Los estudios de rastreo de estirpe indican que las células que expresan Sox9 son precursoras tanto de los condrocitos articulares como de los de la placa epifisaria. Además, las células que expresan *Tgfbr2,* el gen que codifica el receptor (R) II del TGF-β en la interzona, pueden trazarse hasta el revestimiento sinovial, los meniscos superficiales y los ligamentos y pueden persistir como células progenitoras de reserva que más tarde pueden participar en la regeneración. Por último, parece que el factor de diferenciación del crecimiento 5 (GDF-5), la matrilina 1 y la PTHrP especifican el límite final entre la superficie del cartílago articular y el espacio articular[45]. Una vez que cesa el crecimiento, el condrocito en reposo permanece como parte de las estructuras de apoyo de los cartílagos articular, traqueal y nasal, lo que indica que el destino de un condrocito depende de su origen y localización[47].

El cartílago articular del ser humano adulto contiene CCP que mantienen su capacidad de expansión con el potencial de reproducir las propiedades estructurales y biomecánicas del cartílago articular sano. Las CCP son células troncales/progenitoras con capacidad de diferenciación génica y pueden proceder de múltiples fuentes tisulares, como tejido articular, membrana sinovial y tejido adiposo. Las CCP residen no solo en la zona superficial del cartílago articular, sino también en otras zonas del cartílago articular y en los tejidos vecinos[55]. Se las ha clasificado en el grupo de las células troncales mesenquimatosas (MSC) y se ha propuesto que intervienen en las respuestas a la lesión del cartílago[56]. Se las puede identificar por su capacidad de formación de colonias, su potencial proliferativo, la dinámica de sus telómeros, su multipotencialidad y su expresión de marcadores de células troncales[55]. Por tanto, tienen posibles aplicaciones en la ingeniería tisular del cartílago y pueden tener aplicaciones clínicas de su reparación[57].

Función normal del condrocito articular adulto

El condrocito articular maduro incluido en su MEC es una célula en reposo en la que no se detecta actividad mitótica y con una tasa baja de actividad sintética, que se manifiesta por las prolongadas semividas de los principales componentes de la MEC. Por ejemplo, la semivida de la proteína nuclear del agrecano es próxima a los 25 años[58], mientras que se ha calculado que la semivida del colágeno tipo II es de 100 años[59]. Debido a que el cartílago articular es avascular, el condrocito depende de la difusión desde la superficie articular o el hueso subcondral para el intercambio de nutrientes y metabolitos[60]. Los condrocitos mantienen los sistemas de transporte de membrana activos para el intercambio de cationes, como Na^+, K^+, Ca^{2+} y H^+, cuyas concentraciones intracelulares fluctúan con la carga y los cambios en la composición de la matriz del cartílago[61]. El citoesqueleto de los condrocitos está compuesto por filamentos de actina, tubulina y vimentina, y la composición de estos sistemas de filamentos varía en las diferentes zonas del cartílago.

El metabolismo de los condrocitos opera con una presión de oxígeno baja dentro de la matriz del cartílago, que varía desde el 10% en la superficie hasta menos del 1% en la zona profunda. El consumo de oxígeno por célula en el cartílago es solo del 2-5% del consumo del hígado o el riñón, aunque las cantidades de lactato producidas son comparables. Los estudios clásicos de consumo de oxígeno y metabolismo de glucosa/lactato en el cartílago sugieren un desplazamiento en las principales vías de generación de energía a medida que se altera el entorno del oxígeno[62,63].

En comparación con las células con un metabolismo elevado, como las neuronas y los miocardiocitos, normalmente, los condrocitos no contienen muchas mitocondrias. Por tanto, el metabolismo energético depende mucho de la disponibilidad de glucosa, y las necesidades de energía pueden ser moduladas por la tensión mecánica. La glucosa es la principal fuente de energía para los condrocitos y actúa como un precursor esencial para la síntesis de GAG. El transporte de glucosa facilitado en los condrocitos está mediado por varias proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) distintas que pueden ser expresadas constitutivamente o inducidas por citocinas[64]. Los condrocitos expresan GLUT1, GLUT3 y otros diversos transportadores de glucosa[64]. GLUT1 es un GLUT abundante que se expresa de forma constitutiva y que puede ser inducido por la hipoxia y por citocinas proinflamatorias. GLUT3 es sensible a la hipoxia, los factores de crecimiento y las citocinas. Los canales de potasio sensibles al ATP (K[ATP]) pueden detectar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las concentraciones de ATP/adenosina difosfato (ADP) intracelulares y son componentes esenciales de un aparato detector de la glucosa que acopla el metabolismo de la glucosa con la disponibilidad de ATP en los condrocitos. Los K(ATP) detectan el ATP intracelular y regulan la abundancia de GLUT1 y GLUT3 en función de la demanda funcional[65]. En los estudios proteómicos de los condrocitos se han identificado estas y otras proteínas intracelulares que se sabe que participan en la organización celular, el destino de la proteína energética, el metabolismo y el estrés celular[66]. La expresión relativa de estas proteínas puede determinar la capacidad de los condrocitos para sobrevivir en la matriz del cartílago y para modular la actividad metabólica en respuesta a los cambios del entorno.

Cuando se cultivan en un rango de tensiones de oxígeno entre la hipoxia intensa (0,1% de oxígeno) y la normoxia (21% de oxígeno), los condrocitos se adaptan a la baja presión de oxígeno por la regulación positiva de HIF-1α. La hipoxia a través de HIF-1α puede estimular a los condrocitos para expresar GLUT, factores angiógenos, como VEGF, y numerosos genes asociados al anabolismo del cartílago y la diferenciación de los condrocitos[67]. En la placa epifisaria, la hipoxia y el HIF-1α se asocian a la producción de colágeno tipo II. El HIF-1α se expresa en el cartílago articular sano y artrósico, donde mantiene la actividad tónica durante la hipoxia fisiológica en las capas más profundas asociada a un aumento de la síntesis de proteoglucanos. Sin embargo, en contraste con otros tejidos, el HIF-1α no se degrada completamente en el cartílago cuando se aplican condiciones de normoxia. La hipoxia (13%) sistémica a largo plazo puede regular negativamente la expresión de los genes del agrecano y el colágeno en el cartílago articular, mientras que la hiperoxia (55% de oxígeno) puede aumentar la escisión del colágeno del cartílago articular en presencia de una membrana sinovial reumatoide vascularizada. Mediante la modulación de la expresión intracelular de factores de supervivencia, como el HIF-1α, los condrocitos tienen una gran capacidad para sobrevivir en la matriz del cartílago avascular y para responder a los cambios del entorno[67].

Los condrocitos mantienen un metabolismo en estado estacionario debido al equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos, que da lugar al recambio normal de las moléculas de la matriz. Como ya se ha señalado, el cartílago articular adulto normal tiene un recambio bajo del colágeno tipo II y la proteína nuclear del agrecano, mientras que los GAG asociados al agrecano se sustituyen más fácilmente. Otros componentes de la MEC del cartílago, como el biglucano, la decorina, la COMP, las tenascinas y las matrilinas que se incorporaron previamente en la matriz durante el desarrollo, también pueden ser sintetizados por los condrocitos en condiciones de recambio bajo. Sin embargo, se han observado diferencias regionales en las actividades de remodelación de los condrocitos, y el recambio de la matriz puede ser más rápido en las zonas pericelulares inmediatas. El potencial metabólico de estas células está indicado por su capacidad para proliferar en cultivo y para sintetizar proteínas de la matriz después de la liberación enzimática desde el cartílago incluso de las personas de edad avanzada. La compleja composición de la matriz del cartílago articular dificulta la replicación de los condrocitos si se producen daños graves en la red de colágeno.

Interacciones de los condrocitos con la matriz extracelular

Los condrocitos *in vivo* responden a los cambios estructurales de la MEC del cartílago. La MEC no solo proporciona un marco para que los condrocitos estén en suspensión dentro de ella, sino que sus componentes interactúan con los receptores de la superficie celular para proporcionar señales que regulan muchas de las funciones de los condrocitos (fig. 3.4)[8].

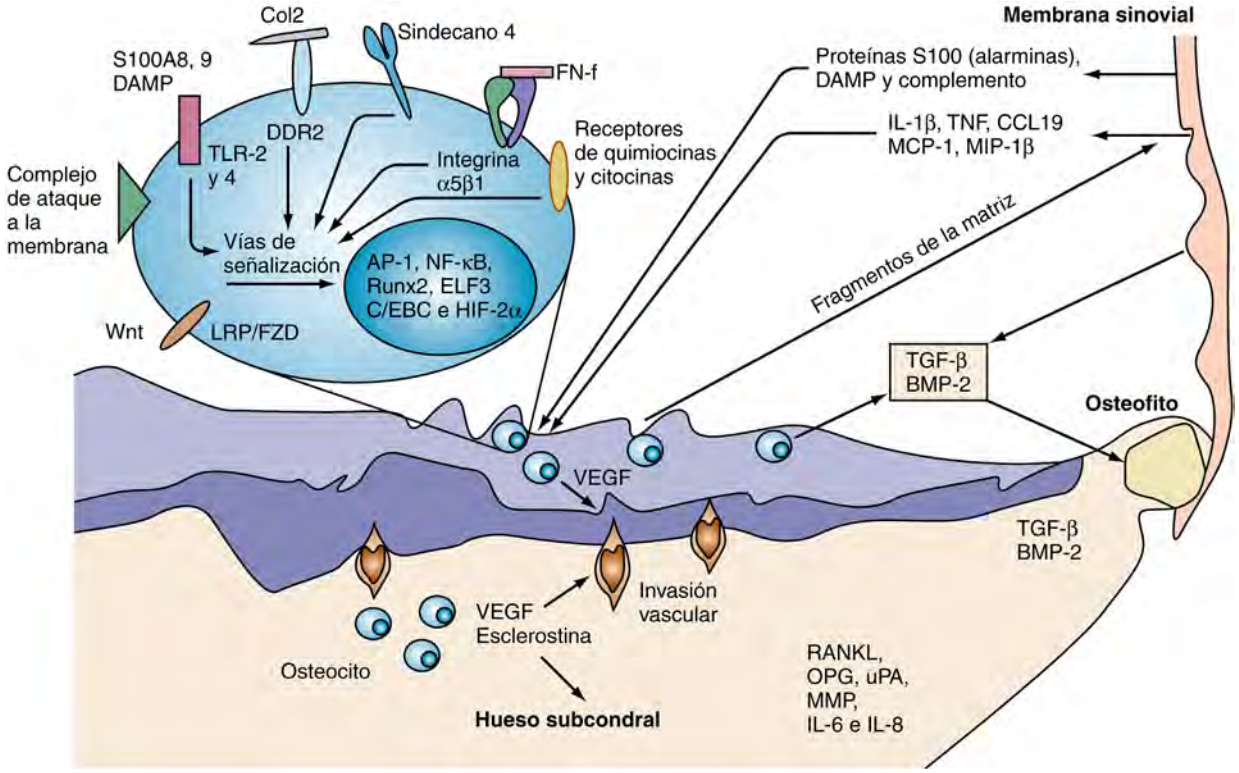
Integrinas

Los receptores de la MEC más destacados son las integrinas, que son receptores transmembrana heterotriméricos formados por subunidades α y β que unen o «integran» la MEC con el citoesqueleto. Las integrinas se unen específicamente a diferentes componentes de la matriz del cartílago e inducen la formación de complejos de señalización intracelulares que regulan la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares y la remodelación de la matriz. Las integrinas también pueden actuar como mecanorreceptores que median las respuestas a la carga normal y anómala del cartílago[68]. Los condrocitos expresan muchas integrinas diferentes que interactúan con ligandos de la MEC condral, aunque la mayoría no son específicas de este tipo celular. Comprenden integrinas que son receptores para el colágeno (α1β1, α2β1 y α3β1), la fibronectina (α5β1, αvβ3 y αvβ5) y la laminina (α6β1). La integrina α1β1 tiene mayor especificidad de ligando que las demás integrinas de unión al colágeno y media la adhesión de los condrocitos al colágeno tipo VI pericelular y a la proteína de la matriz del cartílago, la matrilina 1. La integrina α2β1 también se une a la condroadherina. Las integrinas que contienen αv se unen a la vitronectina y la osteopontina, además de servir como receptores de fibronectina alternativos. Las integrinas α5β1 y αvβ3 actúan como receptores para diferentes conformaciones de COMP.

Puesto que α1β1, α2β1 y α10β1 son receptores para el colágeno tipo II específico del cartílago, existe un gran interés en determinar si median las respuestas diferenciales de los condrocitos a cambios en la MEC resultantes de la carga normal o de cambios patológicos. La integrina α5β1 es la integrina destacada en el cartílago articular adulto humano. Dependiendo del método de análisis, los condrocitos adultos también expresan integrinas α1β1 y αvβ5 acompañadas por la expresión más débil de α3β1 y αvβ3. Los condrocitos articulares adultos sanos expresan α2 α1 poco o nada, mientras que la expresión de las integrinas α2β1 y α3β1 se asocia a un fenotipo proliferativo, como en los condrocitos fetales y en líneas celulares de condrocitos y el condrosarcoma. En los condrocitos de la placa epifisaria, α5β1, αvβ5 y α10β1 son importantes para la formación de las articulaciones y la proliferación, la hipertrofia y la supervivencia de los condrocitos. La inactivación génica *(knockout)* de la subunidad de la integrina β1 produce anomalías graves de la placa epifisaria y condrodisplasias, mientras que los ratones *knockout* para la integrina α1 desarrollan artrosis espontánea sin anomalías en la placa epifisaria. Por el contrario, la inactivación de la subunidad de la integrina α5 durante el desarrollo articular no alteró las articulaciones sinoviales, aunque sí protegió a los ratones de la artrosis inducida quirúrgicamente[69]. Es importante destacar que α10β1 es el receptor de colágeno fundamental en el desarrollo esquelético[70].

La unión celular a proteínas de la MEC inmovilizadas o la agregación del receptor de integrinas con anticuerpos activadores puede fomentar numerosos acontecimientos de señalización intracelulares[68]. Como en otros tipos celulares, la señalización de las integrinas está mediada por la interacción con proteínas tirosina cinasas intracelulares, como las cinasas de adhesión focal (FAK) pp125 y tirosina cinasa 2 rica en prolina (Pyk2), que interactúan con la cola citoplásmica de la integrina e inducen un cambio en la configuración de las subunidades del receptor. Los cambios en la organización del citoesqueleto se asocian a la formación de complejos de señalización de integrinas, que contienen proteínas de andamiaje, como talina, paxilina y α-actinina, además de FAK, Pyk2 y cinasa ligada a integrina (ILK). Los ratones que carecen de ILK en el cartílago presentan condrodisplasia, un fenotipo similar al de los ratones *knockout* para la integrina β1 específica del cartílago. Los condrocitos en desarrollo expresan y segregan la proteína 1 similar a integrina β (ITGBL1), que regula la transducción de señales de las integrinas para favorecer la formación de cartílago[71]. En el cartílago artrítico se observa disminución de ITGBL1, y su expresión ectópica reduce la gravedad de la artrosis inducida quirúrgicamente en ratones.

La cooperación entre la señalización de las integrinas y de los factores de crecimiento es un mecanismo fundamental en la regulación de las funciones celulares[68]. La agregación de la integrina y la ocupación del receptor favorecen la fosforilación de los receptores del factor de



• **Fig. 3.4** Factores seleccionados que participan en el proceso artrósico en la membrana sinovial, el cartílago y el hueso. Las proteínas, que comprenden proteínas S100 (alarminas), moléculas del patrón molecular asociado a la lesión (DAMP), citocinas (interleucina [IL] 1β, factor de necrosis tumoral [TNF] e IL-15), quimiocinas (CC con motivo de ligando 19 [CCL19], proteína quimiotáctica de monocitos 1 [MCP-1] y proteína inflamatoria de monocitos [MIP-1β]) y componentes del complemento liberados de la membrana sinovial, pueden estimular los condrocitos articulares mediante la activación de diversos receptores de la superficie celular, como receptores tipo Toll (TLR) y receptores de citocinas y quimiocinas, o por la formación del complejo de ataque del complemento a la membrana. Otros factores que activan la destrucción de la matriz del cartílago son la unión del colágeno tipo II nativo al receptor del dominio de discoidina 2 (DDR2), fragmentos de fibronectina (FN-f) a la integrina α5β1, proteínas Wnt a complejos de LRP/frizzled (FZD) y ligandos extracelulares al sulfato de heparano proteoglucano sindecano 4. El sindecano 4 puede actuar también dirigiendo una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 5 (ADAMTS-5) a la superficie celular. Varias vías de señalización conducen a la activación de un conjunto de factores de transcripción que se translocan al núcleo y regulan la expresión de enzimas que degradan la matriz y de mediadores inflamatorios. Los fragmentos de matriz liberados del cartílago pueden estimular aún más la sinovitis. La producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el cartílago y el hueso estimula la invasión vascular desde el hueso subcondral hasta la zona de cartílago calcificado. El VEGF, la esclerostina, el ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL), la osteoprotegerina (OPG), el activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), las metaloproteinasas de la matriz (MMP), la IL-6 y la IL-8 median la remodelación ósea y potencialmente se difunden al cartílago para promover también la destrucción de la matriz del cartílago. El factor de crecimiento transformante (TGF) β y la proteína morfógena ósea 2 (BMP-2) producidos en la membrana sinovial, el cartílago y el hueso estimulan la formación de osteofitos. (Adaptado de Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB: Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 64:1697-1707, 2012.)

crecimiento y la activación de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK), especialmente la cinasa regulada por señal extracelular (ERK) 1 o la ERK2[72]. Las integrinas median los efectos de las fuerzas mecánicas a través de la activación de la señalización celular, un proceso denominado *mecanotransducción*[73].

Los condrocitos sanos utilizan α5β1 como mecanorreceptor. Como receptor de fibronectina principal, α5β1 desempeña una función en la degradación del cartílago mediante la unión a fragmentos de fibronectina que regulan positivamente metaloproteinasas de la matriz (MMP), como la MMP-3 y la MMP-13. La unión de los condrocitos a los fragmentos de fibronectina también aumenta la producción de citocinas y otros mediadores catabólicos o inflamatorios a través de un mecanismo que requiere especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*)[68].

Otros receptores de la superficie celular en los condrocitos

Otras proteínas integrales de membrana que se encuentran en los condrocitos son el determinante celular 44 (CD44), las anexinas, los sindecanos y el receptor del dominio de discoidina 2 (DDR2). CD44 es un receptor para el hialuronano que a su vez se une a múltiples monómeros de proteoglucanos de agrecano para formar una MPC similar a un gel. A través de interacciones específicas con el hialuronano, el CD44 participa en el ensamblaje, la organización y el mantenimiento de la MPC de los condrocitos. La expresión de CD44 está regulada positivamente en los condrocitos del cartílago articular de pacientes con AR y en la artrosis experimental. Los condroprotectores y los factores anabólicos pueden mejorar la destrucción de la matriz del cartílago

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reduciendo la fragmentación de CD44, que interrumpe las interacciones hialuronano-CD44 y tiene efectos adversos sobre la MPC[74,75].

La anexina V, también conocida como *anexina CII,* es una proteína integral de membrana de 34 kDa que se une al colágeno tipo II y comparte una gran homología con las proteínas de unión al calcio calpactina y lipocortina. Las anexinas II, V y VI se han detectado en los condrocitos, donde probablemente desempeñan una función en la mineralización fisiológica de los tejidos esqueléticos y en la mineralización patológica del cartílago articular. La anexina V se detectó por primera vez en el cartílago de pollo y se describió como una proteína de unión al colágeno tipo II que ancla los condrocitos a la MEC. En los condrocitos de la placa epifisaria son necesarias las anexinas para la absorción de iones de calcio y la posterior mineralización[76]. La anexina A6 se expresa abundantemente en el cartílago artrósico y desempeña una función en la señalización catabólica[77].

Los sindecanos desempeñan funciones importantes en el desarrollo y la homeostasis del cartílago. Se fijan a la superficie celular a través del glucosilfosfatidilinositol y se unen a factores de crecimiento, proteinasas e inhibidores y a moléculas de la matriz a través de cadenas laterales de sulfato de heparano en el dominio extracelular[78]. El sindecano 1, el sindecano 3 y el sindecano 4 están regulados positivamente en el cartílago artrósico. El sindecano 4 es un efector positivo de la actividad de la agrecanasa mediante el control de la síntesis de la estromelisina, o MMP-3.

En contraste con las integrinas, que se unen a fragmentos de colágeno, el DDR2 se une específicamente a las fibrillas de colágeno tipos II y X, lo que lleva a la activación de su receptor integral de tirosina cinasa. El DDR2 está regulado positivamente en el cartílago artrósico e induce específicamente la expresión de MMP-13 asociada a la escisión del colágeno tipo II. La serina proteinasa asociada a requerimiento de alta temperatura A1 (HTRA1), que es inducida por el TGF-β y aumenta en el cartílago articular artrósico, es responsable de alterar la MPC, exponiendo así el DDR2 a la activación por el colágeno tipo II fibrilar[79-84]. A este proceso contribuye el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF), una proteína de unión a TGF-β latente que controla el secuestro por la matriz y la activación del TGF-β en el cartílago que ha sufrido una lesión mecánica[80].

Factores angiógenos y antiangiógenos

El cartílago articular adulto es de los pocos tejidos avasculares de los mamíferos; la composición de su matriz y la presencia de inhibidores de la angiogénesis hacen que sea resistente a la angiogénesis vascular y la invasión por células inflamatorias y neoplásicas. La troponina I, los inhibidores de MMP, la condromodulina I y la endostatina, un fragmento proteolítico de 20 kDa del colágeno tipo XVIII, actúan como inhibidores angiógenos endógenos en el cartílago. En las alteraciones en las que se produce una amplia remodelación de la MEC, como en la artritis, el cartílago se vuelve sensible a la invasión por las células endoteliales y mesenquimatosas vasculares de la membrana sinovial y el hueso subcondral[81]. El VEGF, que es un mediador esencial de la angiogénesis durante la osificación endocondral (v. cap. 1), es inducido por las citocinas inflamatorias, la hipoxia y la sobrecarga mecánica[67,72]. En la artrosis, en la que las anomalías biomecánicas y los derrames articulares causan hipoxia intensa, los condrocitos producen VEGF, induciendo la angiogénesis en la unión osteocondral y contribuyendo a la expansión del cartílago calcificado, la duplicación del frente de calcificación y el adelgazamiento del cartílago[82]. La angiogénesis mediada por el TGF-β en el hueso subcondral puede ser uno de los primeros acontecimientos que conducen a la artrosis[83], en la que las microfisuras producidas por la tensión mecánica y el aumento de los poros que se producen de forma natural proporcionan conductos para la invasión vascular en el cartílago calcificado y la difusión de moléculas pequeñas[15]. En la AR, el desarrollo interno de vasos sanguíneos y paño sinovial en el cartílago contribuye a la degradación de la matriz condral. En los análisis de perfiles de la expresión génica en los que se comparan las áreas inflamadas y no inflamadas de la membrana sinovial de los mismos pacientes con artrosis, se ha identificado *STC1,* que codifica la estaniocalcina 1, una molécula que desempeña una función en el brote angiógeno a través de la vía VEGF/receptor 2 del VEGF, como el gen más regulado positivamente en la membrana sinovial inflamada[84]. El cartílago articular es aneural y las fibras nerviosas sensitivas que se observan en los canales vasculares asociados a la angiogénesis osteocondral pueden constituir una fuente potencial de dolor sintomático[85]. La importancia clínica de estas observaciones se apoya en el informe de que el bloqueo del VEGF con bevacizumab inhibe la artrosis postraumática en un modelo de conejo, con alivio del dolor asociado a la prevención tanto de la sinovitis como de la angiogénesis[86].

Funciones de los factores de crecimiento y diferenciación (anabólicos) en el metabolismo del cartílago normal

Generalmente, los factores de crecimiento y diferenciación se han considerado reguladores positivos de la homeostasis del cartílago articular maduro debido a su capacidad para estimular la actividad anabólica de los condrocitos y, en algunos casos, inhibir la actividad catabólica[9,87]. Los factores anabólicos mejor descritos en el contexto de su producción y actividad en el cartílago articular son el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y miembros de las familias FGF y TGF-β/BMP. La PTHrP, Ihh y las vías Wnt/β-catenina se han relacionado con el mantenimiento de la homeostasis del cartílago o los procesos patológicos de la artrosis. Muchos de estos factores también regulan la condrogénesis y la osificación endocondral durante el desarrollo esquelético (v. cap. 1)[44,49,52]. En el cartílago adulto la expresión y/o la actividad de los factores de crecimiento disminuyen con la edad y constituyen un factor de riesgo para la artrosis[9].

Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)

Se describió por primera vez como *somatomedina C,* un factor del suero que controla la incorporación de sulfato por el cartílago articular *in vitro;* más tarde se descubrió que tenía la capacidad específica de estimular o mantener el fenotipo de condrocito *in vitro* fomentando la síntesis de colágeno tipo II y agrecano. Es un factor de competencia para la proliferación celular que se clasifica más apropiadamente como un factor de diferenciación porque parece que su actividad mitógena limitada depende de la presencia de otros factores de crecimiento, como el FGF-2, un factor de progresión. El IGF-1 se considera un mediador esencial de la homeostasis del cartílago a través de su capacidad para estimular la síntesis de proteoglucanos, promover la supervivencia de los condrocitos y oponerse a las actividades de las citocinas catabólicas en cooperación con otros factores anabólicos, como la BMP-7. El IGF-1 y la insulina pueden activar la señalización celular a través del receptor de tirosina cinasa del IGF-1 o del receptor de insulina tipo I en concentraciones proporcionales a sus afinidades de unión[9]. Un estudio en ratas mostró que el aporte de IGF-1 a los condrocitos utilizando nanotransportadores específicos reduce la gravedad de la artrosis inducida quirúrgicamente[88].

Las proteínas de unión al IGF específicas (IGFBP) que no reconocen la insulina también regulan la actividad del IGF-1. Los condrocitos en diferentes fases de diferenciación expresan IGF-1 y receptores de IGF y diferentes grupos de IGFBP, lo que proporciona un sistema único por el que el IGF-1 puede ejercer diferentes efectos reguladores sobre estas células. La IGFBP-2 y la IGFBP-5 son reguladores positivos que aumentan la síntesis de proteoglucanos en los condrocitos, mientras que la unión de la IGFBP-3 al IGF-1 regula negativamente las funciones anabólicas de IGF-1. La IGFBP-3 también puede inhibir directamente la proliferación de los condrocitos de forma independiente del IGF.

En el cartílago artrósico, la función anabólica normal del IGF-1 puede interrumpirse porque los condrocitos de los animales con artritis experimental y de pacientes con artrosis son hiporreactivos al

IGF-1, a pesar de que las concentraciones de los receptores del IGF-1 son normales o aumentan. Esta disminución de la respuesta se ha atribuido a concentraciones excesivas de ROS observadas en el cartílago envejecido y con artrosis, que alteran los patrones de respuesta de transducción de señales al IGF-1[89].

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

Los miembros de la familia del FGF, que comprenden FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-10 y FGF-18, junto con los receptores de FGF, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, coordinan del patrón y la proliferación celular durante la condrogénesis y la osificación endocondral en las placas epifisarias embrionarias y posnatales[49]. El que más se ha estudiado es el FGF-2, o FGF básico, que es un potente mitógeno para los condrocitos articulares adultos, pero los hallazgos respecto a sus efectos sobre la síntesis de la matriz del cartílago son contradictorios, pues se ha observado estimulación, inhibición o ningún efecto sobre la síntesis de proteoglucanos.

Generalmente, los FGF se han considerado factores homeostáticos en los tejidos de las articulaciones[90,91]. El FGF-2 almacenado en la matriz del cartílago adulto se libera con las lesiones mecánicas o con la carga, lo que indica un mecanismo para la modulación de la proliferación de los condrocitos y la actividad anabólica. Distintos receptores del FGF en el cartílago pueden mediar efectos opuestos: el FGF-2 fomenta la protección del cartílago a través del FGFR3 y la destrucción del cartílago a través del FGFR1[92]. De los cuatro receptores, el FGFR1 y el FGFR3 son los más abundantes, y la proporción entre FGFR3 y FGFR1 se reduce en el cartílago artrósico. Además, la deleción del gen específico del cartílago *FGFR1* atenúa la degeneración del cartílago articular en los ratones[93].

En el desarrollo del cartílago, el FGF-18 regula negativamente la proliferación de los condrocitos y la diferenciación terminal en la placa epifisaria a través del FGFR3. En el cartílago articular, el FGF-18 tiene una función en el mantenimiento de la homeostasis a través del FGFR3 y protege contra las lesiones inducidas por la carga en los explantes de cartílago *ex vivo*[94]. *In vivo,* la administración intraarticular de FGF-18 protege contra la lesión del cartílago en un modelo de rata con artritis inducida por lesión[95]. Por tanto, existe un considerable interés en el potencial de los factores anabólicos, como el FGF-18, para mejorar la regeneración del cartílago con los abordajes de ingeniería de tejidos[96]. En un estudio preliminar con el FGF-18 recombinante humano esprifermina, se observó una mejoría estadísticamente significativa dependiente de la dosis de los criterios de valoración estructurales secundarios preespecificados mediante resonancia magnética (RM), estrechamiento radiológico del espacio articular y las puntuaciones del dolor Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)[97]. Los hallazgos de modelos preclínicos recientes utilizando esprifermina sugieren que tiene eficacia clínica[98].

Superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β)/proteína morfógena ósea (BMP)

Las actividades de la superfamilia TGF-β/BMP en el esqueleto las descubrió Marshall Urist como constituyentes del hueso desmineralizado que inducían la formación de hueso nuevo cuando se implantaban en sitios extraesqueléticos en los roedores. Posteriormente, estos morfógenos bioactivos se extrajeron, se purificaron y se clonaron, y se descubrió que regulan el primer paso de las células mesenquimatosas a estirpes condrógenas y osteógenas durante el desarrollo del cartílago y la formación del hueso endocondral (tabla 3.2). La superfamilia TGF-β/BMP comprende las activinas, las inhibinas, la sustancia inhibidora mülleriana, el factor neurotrófico nodal derivado de la glía, la OP-1 (o BMP-7) y GDF, también denominados *proteínas morfógenas derivadas del cartílago* (CDMP). Además de regular la condensación del cartílago y la diferenciación de los condrocitos, los miembros de esta superfamilia desempeñan una función clave en la especificación del sitio y la cavitación de las articulaciones sinoviales (v. cap. 1) y en el desarrollo de otros sistemas de órganos. Muchos de estos factores, como BMP-2, BMP-6, BMP-7 y BMP-9, TGF-β y CDMP-1, pueden inducir la diferenciación condrógena de las células progenitoras mesenquimatosas *in vitro*. También pueden tener efectos directos sobre los condrocitos articulares maduros *in vivo* e *in vitro* y son importantes para el mantenimiento del cartílago[50].

TABLA 3.2 Superfamilia de las proteínas morfógenas óseas

Proteína morfógena ósea	Otros nombres	Función potencial
BMP-2	BMP-2A	Morfogénesis del cartílago y el hueso
BMP-3	Osteogenina y GDF-10	Formación del hueso
BMP-4	BMP-2B	Morfogénesis del cartílago y el hueso
BMP-5		Morfogénesis del hueso
BMP-6	Vgr-1	Hipertrofia del cartílago
BMP-7	OP-1	Morfogénesis del cartílago y el hueso
BMP-8	OP-2	Morfogénesis del hueso
BMP-9	GDF-2	Morfogénesis del cartílago
BMP-10		Desconocida
BMP-11	GDF-11	Desconocida
BMP-12	GDF-7 y CDMP-3	Morfogénesis del cartílago
BMP-13	GDF-6 y CDMP-2	Morfogénesis del cartílago
BMP-14	GDF-5 y CDMP-1	Morfogénesis del cartílago

BMP, proteína morfógena ósea; *CDMP,* proteína morfógena derivada del cartílago; *GDF,* factor de crecimiento y diferenciación; *OP,* proteína osteógena; *Vgr-1,* relacionada con vegetal 1.

Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)

βe llamó así porque se descubrió como factor que podía transformar las células para que crecieran en agar blando. Sin embargo, no es un potente inductor de la proliferación de los condrocitos, sino que más bien controla la condensación temprana de las células mesenquimatosas, así como la diferenciación de los condrocitos en las primeras y últimas fases de la condrogénesis y la osificación endocondral (v. cap. 1). *In vitro* se han observado tanto la inhibición como la estimulación de la síntesis de agrecano y colágeno tipo II por el TGF-β. Las concentraciones de TGF-β determinadas en el líquido sinovial de los pacientes con artrosis y AR pueden reflejar procesos anabólicos en el cartílago y otros tejidos de las articulaciones. El TGF-β puede promover el anabolismo mediante la inducción de la expresión de inhibidores tisulares de las MMP (TIMP).

Generalmente, se ha considerado que el TGF-β1, el TGF-β2 y el TGF-β3 son potentes estimuladores de la síntesis de proteoglucanos y de colágeno tipo II en los condrocitos primarios y los explantes de cartílago *in vitro*. Sin embargo, la señalización del TGF-β puede desempeñar funciones tanto protectoras como perjudiciales en la artrosis[99]. Aunque la inyección intraarticular de TGF-β estimula la síntesis de proteoglucanos y limita la lesión del cartílago en modelos de artritis inflamatoria, la inyección o la administración de TGF-β1 mediada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por adenovirus puede tener efectos colaterales en los tejidos de las articulaciones, como formación de osteofitos, inflamación e hiperplasia sinovial. La administración de sustancias que bloquean la actividad del TGF-β, como la forma soluble de TGF-βRII, SMAD inhibidoras o el antagonista fisiológico péptido 1 asociado a latencia, aumenta la pérdida de proteoglucanos y la lesión del cartílago en modelos experimentales de artrosis salvo que se dirija específicamente al hueso[83].

La señalización aberrante del TGF-β en el hueso puede ser una vía clave en la artrosis[100]. En el modelo de sección transversal del ligamento cruzado anterior (LCA) de la artrosis, las dosis elevadas de un inhibidor del TGF-β administradas sistémicamente promueven la pérdida de proteoglucanos del cartílago, mientras que las dosis más bajas impiden la migración y/o la localización de las CMM, los osteoprogenitores y los osteoblastos en el hueso subcondral de extremidades operadas y atenúan la neovascularización y la pérdida de cartílago[83]. La expresión transgénica del TGF-β activo en los osteoblastos induce la formación de CMM nestina-positivas en racimos, mientras que la inactivación génica de *Tgfbr2* en CMM nestina-positivas impide la migración de las CMM al hueso subcondral y normaliza los parámetros óseos, la homeostasis del cartílago y la función de la extremidad. Por otra parte, la implantación de un anticuerpo específico del TGF-β en el hueso subcondral atenúa los cambios de la artrosis tanto en el cartílago como en el hueso, lo que indica que las terapias dirigidas al hueso pueden ser útiles en algunas formas de la enfermedad[83].

Proteínas morfógenas óseas (BMP)

Constituyen una gran subclase de la superfamilia del TGF-β esencial para el desarrollo normal de las articulaciones y el esqueleto apendicular[101]. El aislamiento y la clonación de los primeros miembros de la familia de las BMP del hueso impulsaron la búsqueda de CDMP (CDMP-1, CDMP-2 y CDMP-3), que se clasificaron como GDF-5, GDF-6 y GDF-7. Las BMP pueden dividirse en cuatro subfamilias distintas en función de la similitud de las secuencias de aminoácidos primarios: 1) BMP-2 y 2B (BMP-4), que son un 92% idénticas en la región 7-cisteína; 2) BMP-3 (osteogenina) y 3B (GDF-10); 3) BMP-5, 6, 7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9 (GDF-2), BMP-10 y BMP-11 (GDF-11), y 4) BMP-12 (GDF-7 o CDMP-3), BMP-13 (GDF-6 o CDMP-2), BMP-14 (GDF-5 o CDMP-1) y BMP-15. La BMP-1 no forma parte de esta familia, pero es una MMP relacionada con las astacinas que escinde la cordina inhibidora de BMP y actúa como una procolágeno C proteinasa.

Varias BMP, como las BMP-2 y BMP-7 (OP-1) y el GDF-5/CDMP-1, pueden estimular la diferenciación de los precursores mesenquimatosos en condrocitos y promover la diferenciación de los condrocitos hipertróficos. Las BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, BMP-9 y BMP-13 pueden potenciar la síntesis de colágeno tipo II y agrecano por los condrocitos articulares *in vitro*[102]. La BMP-2 también se expresa en el cartílago articular sano y artrósico y es un marcador molecular, junto con el colágeno tipo II y el FGFR3, de la capacidad de los cultivos de condrocitos articulares adultos para formar cartílago estable *in vivo*. Es necesaria para el desarrollo articular normal y su pérdida en los ratones da lugar a artrosis espontánea[103]. La BMP-7 se expresa en el cartílago articular maduro y posiblemente es el estímulo anabólico más fuerte para los condrocitos adultos *in vitro,* ya que aumenta la síntesis de agrecano y colágeno tipo II más que el IGF-1. Además, invierte muchas de las respuestas catabólicas inducidas por la IL-β, como la inducción de MMP-1 y MMP-13, la regulación negativa de TIMP y la regulación negativa de la síntesis de proteoglucanos en los condrocitos articulares humanos primarios. La CDMP-2 se encuentra en el cartílago articular, el músculo esquelético, la placenta y los condrocitos hipertróficos de la placa epifisaria. Las CDMP-1 y CDMP-2 mantienen la síntesis de colágeno tipo II y agrecano en los condrocitos articulares maduros, aunque son iniciadores menos eficaces de la condrogénesis que otras BMP en poblaciones de células progenitoras tempranas *in vitro.*

Sin embargo, las BMP tienen efectos pleiotrópicos *in vivo* que actúan de forma dependiente de la concentración. Por lo general, mientras inician la condrogénesis en el primordio de la extremidad, establecen el escenario para la morfogénesis ósea (v. cap. 1). Varias BMP son verdaderos morfógenos para otros tejidos, como el riñón, el ojo, el corazón y la piel.

Receptores, moléculas de señalización y antagonistas que median las respuestas de los condrocitos a los factores de crecimiento y diferenciación

En las principales vías activadas por los factores de crecimiento y diferenciación que se han analizado anteriormente participan miembros de las vías ERK1/2, p38 MAPK y fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3K)/homólogo del oncogén vírico de timoma murino v-akt *(AKT)*[104]. Como en otros tipos de células, los miembros de la familia de los FGF activan las cinasas de las cascadas de ERK1/2 y p38 MAPK en los condrocitos. Los inhibidores específicos de estas vías bloquean la mitogénesis inducida por el FGF-2 y el FGF-18 en los condrocitos e impiden la inducción de Sox9 por el FGF-2 en los condrocitos primarios. La vía PI-3K es necesaria para la estimulación de la síntesis de proteoglucanos por el IGF-1 en los condrocitos articulares humanos primarios, mientras que la vía ERK1/2 actúa como un regulador negativo[9].

Los miembros de la familia TGF-β/BMP transducen señales a través de la formación de complejos heteroméricos de receptores específicos de ligando, que tienen actividad serina-treonina cinasa. La especificidad de las señales posteriores se determina principalmente por los receptores tipo I. Los receptores tipos I y II son necesarios para la transducción de las señales. En los mamíferos se han identificado siete tipos de receptores tipo I, denominados *cinasas similares al receptor de activina (ALK),* que tienen estructuras parecidas. El TGF-β interactúa con el TGF-βRII, que recluta un receptor de TGF-β tipo I (principalmente TGF-βRI) para formar un complejo receptor heterotrimérico. La TGF-βRII cinasa constitutivamente activa fosforila el TGF-βRI en los residuos serina y treonina. Tres receptores tipo I, BMP tipo IA (BMPR-IA o ALK3), BMPR-IB (ALK6) y T-ALK2, median la señalización de las BMP. Aunque los receptores BMPR-I pueden unirse al ligando en ausencia de receptores de BMP tipo II, en los estudios de unión se ha observado cooperación. En la unión del ligando, de forma análoga a TGF-βRI y TGF-βRII, los receptores de BMP tipo I son fosforilados por los receptores de BMP tipo II, que comprenden activina (Act)RII, ActRIIB y ALK. Las diferencias espaciales y temporales en la distribución de estos receptores en distintos tejidos pueden gobernar los patrones de respuesta a los diferentes miembros de la familia TGF-β/BMP.

La vía SMAD canónica media la señalización de TGF-β y BMP a través de la fosforilación de SMAD activadas por receptor (R-SMAD), que están relacionadas con las moléculas de señalización de la proteína «madres contra el decapentapléjico» de *Drosophila* (MAD), y a la SMAD de nematodos. Los receptores TGF-βRI (ALK4, 5 y 7) fosforilan los factores de transcripción Smad2 y Smad3. Las BMP actúan principalmente a través de ALK1, 2, 3 y 6 para activar Smad1, Smad5 y Smad8 y generalmente fomentan la diferenciación hipertrófica de los condrocitos. Las R-SMAD forman complejos con la Smad4 común y se translocan al núcleo, donde se unen a sitios de unión del ADN específico de SMAD en los promotores de genes diana.

La vía principal de señalización del TGF-β en el cartílago articular sano es a través de la ALK5 canónica, que activa Smad2/3 para inhibir la hipertrofia de los condrocitos, pero cuando el TGF-β interactúa con la ALK1, señaliza a través de Smad1/5/8 e induce MMP-13 y otras enzimas de degradación[99], y el factor de crecimiento nervioso (NGF)[105]. Como la proporción ALK1:ALK5 aumenta durante el envejecimiento[99] puede ser responsable de las respuestas aberrantes de los condrocitos asociadas al desarrollo de la artrosis y de los efectos no investigados de las inyecciones de TGF-β en las articulaciones que dan lugar a la formación de osteofitos y fibrosis sinovial.

Las Smad inhibidoras proporcionan aún más regulación; comprenden Smad6, Smurf1 y Smurf2, que inhiben principalmente la

señalización de Smad1/5/8 mediante la aceleración de la descomposición proteosómica de los Smad fosforilados. La diferenciación hipertrófica aberrante en ratones con deficiencia de Smad3 puede rescatarse restaurando la cinasa 1 activada por TGF-β (TAK1) y activando la señalización del factor de transcripción 2 (ATF2)[106], pero la inhibición de la TAK1 o la cinasa Janus (JAK) puede rescatar la diferenciación alterada de las CMM en la artrosis[107].

Los antagonistas de las BMP desempeñan funciones importantes en la regulación espacial y temporal de las actividades de las BMP durante el desarrollo esquelético. Se descubrieron en el género *Xenopus* y actúan como antagonistas determinando la biodisponibilidad de las BMP para unirse a los receptores de BMP[108]. Parece que las funciones de la nogina y la cordina son cruciales para la determinación de los límites durante la morfogénesis articular. Muestran diferentes patrones espaciales y temporales de expresión, afinidades de unión y sensibilidad a las proteinasas que liberan BMP. Las BMP se unen a la cordina y a la nogina a través de dominios ricos en cisteína que son similares a los dominios en los propéptidos N-terminales de los procolágenos fibrilares tipos I, II, III y V, que también se unen a las BMP y son sensibles a la escisión por las MMP. Las BMP pueden liberarse de la cordina por escisión con MMP o BMP-1/toloide, mientras que la nogina se une a BMP con alta afinidad y no puede escindirse para liberar BMP.

La folistatina, la gremlina, la cordina y la cordina tipo 2 se regulan positivamente en el cartílago artrósico. La folistatina, que se ha relacionado con procesos inflamatorios; la gremlina, que se asocia al fenotipo hipertrófico, y la cordina aparecen en diferentes fases de la artrosis y con diferente distribución topográfica. Debido a que cada antagonista se une preferentemente a BMP diferentes, la expresión diferencial puede servir como un mecanismo de retroalimentación para equilibrar las actividades anabólicas en diferentes fases.

La vía Wnt/β-catenina desempeña una función en el desarrollo y la enfermedad tanto del cartílago como del hueso[109]. Las respuestas celulares se rigen por la disponibilidad de ligandos de Wnt en diferentes tejidos y su uso de vías distintas, canónicas frente a no canónicas, en el curso de la diferenciación y durante la enfermedad[109]. Los antagonistas de Wnt, incluidas la esclerostina (SOST), que se describió originalmente como específica de los osteocitos; la proteína relacionada con Dickkopf 1 (DKK-1) y la proteína relacionada con frizzled 1 secretada (sFRP1), se han explorado como reguladores y biomarcadores de la homeostasis del cartílago articular, ya que pueden disminuir la conversión hipertrófica y la expresión de proteinasas *in vitro*[110-113] y, en algunos casos, *in vivo*[114,115]. La inhibición de la transducción de señales de Wnt con inhibidores de molécula pequeña se ha convertido en un método prometedor para la modificación de la artrosis[114,115].

Regulación epigenética de la homeostasis del cartílago

Hay multitud de factores epigenéticos que regulan la expresión génica en los condrocitos y la homeostasis del cartílago; entre ellos hay modificaciones de las histonas, como acetilación y metilación; metilación del ADN, y ARN no codificantes, como micro-ARN. La modificación de las histonas altera la estructura de la cromatina para regular la accesibilidad de los factores de transcripción y sus proteínas asociadas a lugares específicos del ADN, y de esta manera se regula la transcripción génica. Las modificaciones de las histonas incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubicuitinación y sumoilación. Tal vez la mejor estudiada en el contexto de la biología de los condrocitos sea la acetilación mediada por las histona acetiltransferasas y la desacetilación mediada por las histona desacetilasas. La acetilación y la desacetilación de las histonas pueden regular tanto la expresión de los genes de la matriz como la expresión de las enzimas que degradan la matriz, dependiendo del lugar específico de la histona y del contexto celular[116].

Las sirtuinas (Sirt) representan una familia de histona desacetilasas dependientes de NAD^+. Los condrocitos expresan Sirt1, Sirt2, Sirt3, Sirt6 y Sirt7[117]. La pérdida de Sirt1 o Sirt6 en ratones da lugar a un fenotipo esquelético compatible con sus funciones en el desarrollo y la homeostasis del cartílago. Sirt1 es un regulador positivo de la expresión de los genes de la matriz del cartílago y la supervivencia de los condrocitos, y la pérdida de Sirt1 en los condrocitos lleva a un aumento de la expresión de MMP-13. Sirt6 se encuentra principalmente en el núcleo, donde protege de los daños del ADN y favorece la estabilidad de la cromatina. Los ratones con haplodeficiencia de Sirt6 desarrollan artrosis de inicio temprano.

La metilación de los sitios promotores del ADN suele inhibir la transcripción génica (silenciado génico), mientras que la metilación en otras localizaciones puede aumentar o reducir la transcripción génica. Estudios de metilación del ADN pangenómico han mostrado que se puede producir metilación de miles de genes de los condrocitos, y la metilación de genes específicos puede diferir entre las células normales y las células aisladas de las articulaciones artrósicas[118]. La desmetilación de los promotores de genes catabólicos como IL-1, MMP-13 y NF-κB podría intervenir en la destrucción del cartílago en la artrosis. De igual manera, la hidroximetilación de las citosinas del ADN podría contribuir a los cambios en la expresión génica que se observan en la artrosis[119].

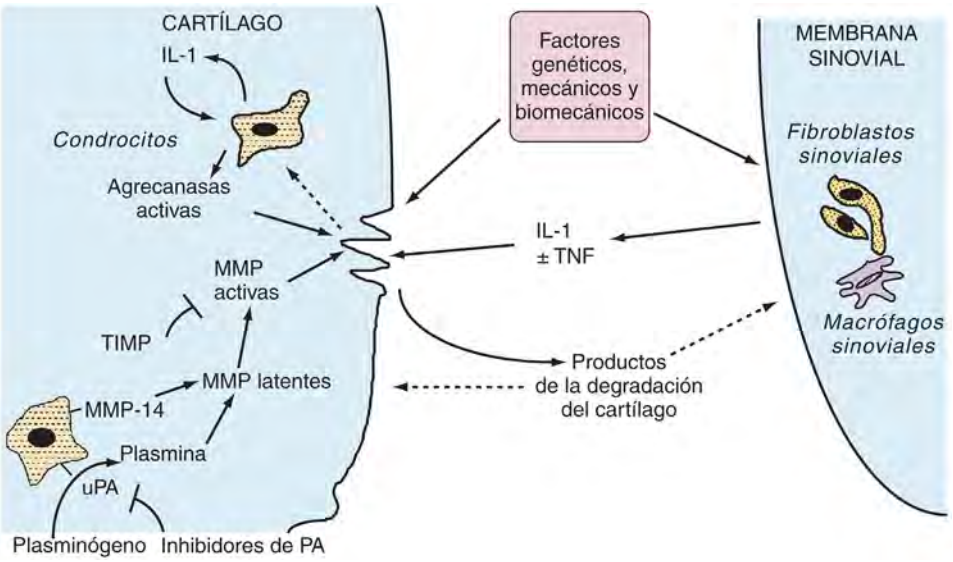
Los micro-ARN y los ARN no codificantes largos son otros reguladores epigenéticos a los que se ha prestado cada vez más atención. Los micro-ARN regulan negativamente la transcripción de genes diana específicos. Se han descubierto centenares de micro-ARN en condrocitos articulares normales y artrósicos, pero se ha determinado su función en el cartílago solo para un pequeño número[120,121]. Los micro-ARN intervienen en el desarrollo del esqueleto, incluyendo la acondrogénesis, y en el cartílago adulto pueden favorecer actividades anabólicas o catabólicas dependiendo del micro-ARN específico. Por ejemplo, el micro-ARN-675 incrementa el colágeno tipo II, el micro-ARN-27b inhibe la MMP-13 y el micro-ARN-101 induce la expresión de enzimas que degradan el cartílago, como *Adamts5*. Los ARN no codificantes largos, que miden más de 200 nucleótidos de longitud, también se encuentran en el cartílago y pueden regular la transcripción y la traducción génicas, aunque actualmente se conoce peor su función que la de los micro-ARN.

Función de los condrocitos en la patología del cartílago

Los condrocitos, el único tipo de célula en el cartílago maduro, mantienen un equilibrio estable entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz. Durante el envejecimiento y en las artropatías, como la AR y la artrosis (v. caps. 75 y 104), este equilibrio se altera, y la tasa de pérdida de colágeno y proteoglucanos de la matriz supera la tasa de depósito de moléculas recién sintetizadas. Se cree que la destrucción del cartílago en la artrosis está mediada por los condrocitos en respuesta a las agresiones biomecánicas y que puede ocurrir directa o indirectamente a través de la producción de citocinas y proteinasas que degradan la matriz del cartílago en el cartílago y otros tejidos de las articulaciones[122] (fig. 3.5).

Durante las fases iniciales de la artrosis, los condrocitos responden *in vivo* a una carga biomecánica anómala de la matriz del cartílago circundante aumentando la proliferación celular y la síntesis de proteínas de la matriz, proteinasas y factores anabólicos y catabólicos. Los cambios más tempranos incluyen pérdida de GAG con carga negativa, lo que lleva a un aumento del contenido de agua asociado a tumefacción de la matriz del cartílago. Los cambios macroscópicos en la composición de la matriz del cartílago se acompañan de la aparición de fibrilaciones en la superficie o grietas microscópicas en la zona superficial. A medida que avanza la enfermedad, la fragmentación de la superficie del cartílago y la extensión de las fisuras hasta las capas más profundas del cartílago llevan a la exposición de las zonas subyacentes de cartílago calcificado y hueso subcondral. La conducta aberrante de los condrocitos en la artrosis se refleja por la formación de agregados celulares y cambios en la cantidad, la distribución o la composición de las proteínas de la matriz. Los análisis genómicos y proteómicos de la expresión génica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 3.5** Función de las proteinasas derivadas de los condrocitos en la destrucción del cartílago en la artrosis. Aunque los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los condrocitos pueden responder directamente a la carga mecánica, a las citocinas catabólicas, como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral, y a los productos de degradación del cartílago, no se han definido claramente las señales iniciadoras ni su relativa importancia. *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *TIMP,* inhibidor tisular de la metaloproteinasa; *uPA,* activador de plasminógeno urinario. (Adaptado de Goldring MB: Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2:459-465, 2000.)

global en el cartílago han mostrado un aumento del anabolismo, que se refleja en mayores concentraciones de *COL2A1* y de otros ARNm específicos del cartílago en la artrosis avanzada y también en el aumento de la expresión génica de colágenos no relacionados con el cartílago y de otras proteínas de la matriz. La modulación fenotípica se refleja en el aumento de la expresión génica de los colágenos I y III y la aparición del marcador de condrocitos hipertróficos, colágeno tipo X y otros marcadores de diferenciación terminal, lo que sugiere la recapitulación de un programa de desarrollo[6,87]. La agresión oxidativa prolongada, que tiene lugar durante el envejecimiento, la inflamación crónica y la agresión metabólica por la diabetes y el síndrome metabólico pueden inducir cambios bioquímicos como glucación, carbonilación, lipoxidación y nitrosilación en las proteínas estructurales del cartílago. Estas modificaciones postraduccionales inducen la agregación y/o el desplegado de las proteínas de la matriz del cartílago, lo que incrementa su susceptibilidad a la escisión y la degradación enzimática[123].

Al contrario de lo que sucede en la artrosis, la destrucción del cartílago en la AR se produce principalmente en zonas contiguas al paño sinovial en proliferación como resultado de la liberación y la activación de proteinasas de las células sinoviales y, en cierta medida, en la superficie del cartílago, expuesta a enzimas que degradan la matriz, procedentes de los leucocitos polimorfonucleares, o neutrófilos, del líquido sinovial. Además de la acción directa de las proteinasas, los tejidos sinoviales con AR contribuyen indirectamente a la pérdida de cartílago liberando citocinas y otros mediadores que actúan sobre los condrocitos para producir la desregulación de su función. Los conocimientos sobre los mecanismos celulares básicos que regulan las respuestas de los condrocitos a las citocinas inflamatorias derivan de numerosos estudios *in vitro* en los que se han utilizado cultivos de fragmentos de cartílago o condrocitos aislados y se basan en estudios en modelos experimentales de artritis inflamatoria, como la artritis inducida por colágeno y la artritis inducida por antígenos en ratones[124-126].

El análisis directo del cartílago o los condrocitos de pacientes con artrosis que se han sometido a un reemplazo articular han aportado más información que la disponible de los pacientes con AR, en los que la lesión del cartílago es extensa. Estos estudios indican que los condrocitos producen no solo citocinas proinflamatorias, sino también citocinas inhibidoras y anabólicas que modulan las respuestas. La influencia de las citocinas sobre la función de los condrocitos, en particular respecto a sus diversas funciones en la destrucción del cartílago, se ha revisado de forma exhaustiva[5,8,122]. Sin embargo, no se ha demostrado su intervención en el inicio de la artrosis, en el que los fenómenos de mecanotransducción asociados a la activación de las integrinas, DDR-2, sindecanos y canales iónicos se pueden observar en los condrocitos debido a una biomecánica anómala. Los estudios de la degradación del cartílago en cepas de ratones genéticamente modificadas que son resistentes al desarrollo de la artrosis (o lo aceleran) espontáneamente con el envejecimiento o cuando se someten a lesiones biomecánicas excesivas han proporcionado información sobre los efectores moleculares de la enfermedad y los objetivos potenciales para el tratamiento[124,127-129].

Proteinasas que degradan la matriz del cartílago

Los condrocitos sintetizan y secretan MMP en formas latentes, que se activan fuera de las células a través de cascadas de activación. Una cascada importante en el cartílago es iniciada por la plasmina, el producto de la actividad del activador del plasminógeno, que puede ser producido por los condrocitos; la plasmina activa la estromelisina latente (MMP-3), un activador de colagenasas latentes. En los primeros estudios, los condrocitos estaban entre las primeras fuentes identificadas de TIMP-1, y ahora se sabe que sintetizan otros TIMP, como el TIMP-3, que es el inhibidor principal de la actividad de la agrecanasa. Los TIMP y las MMP detectados en el líquido sinovial reflejan la respuesta adaptativa al desequilibrio local causado por el aumento de la producción de MMP activas por los condrocitos y otros tejidos de las articulaciones. Las colagenasas 1, 2 y 3 (MMP-1, MMP-8 y MMP-13); las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9); la estromelisina 1 (MMP-3); la MMP de membrana tipo 1 (MT1) –MMP-14–, y las agrecanasas una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS) 4 y ADAMTS-5 degradan específicamente el colágeno y los proteoglucanos nativos en la matriz del cartílago (tabla 3.3)[130,131].

Las MMP, las agrecanasas y los fragmentos de escisión producidos por ellas se localizan en las regiones de degradación del cartílago y se detectan en el líquido sinovial y el cartílago de los pacientes con artrosis

TABLA 3.3 Proteinasas de los condrocitos que median la degradación de la matriz del cartílago

Clase de proteinasa	Sustratos de la matriz del cartílago	Actividad
Metaloproteinasas de la matriz		
Colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13)	Colágenos I y II	Dominio fibrilar, 3/4 de N-terminal N-telopéptido (MMP-13)
	Proteína nuclear del agrecano	Asn^{341}-Phe^{342} IGD
Estromelisinas (MMP-3 y MMP-10)	Proteína nuclear del agrecano Colágenos IX y XI Proteína de enlace, fibronectina pro-MMP y pro-TNF	Asn^{341}-Phe^{342} IGD Región telopeptídica
Gelatinasas (MMP-2 y MMP-9)	Colágenos II y XI Proteoglucanos y proteína de enlace	Telopéptido o cadenas de colágeno desnaturalizadas
MT-MMP MT-MMP-1 (MMP-14), MT-MMP-2, MT-MMP-3 y MT-MMP-4 (MMP-15, MMP-16 y MMP-17)	Colágeno II Fibronectina y agrecano Pro-MMP-2 Pro-MMP-13 Pro-TNF	Telopéptido
Matrilisina (MMP-7)	Proteína de enlace	
Enamelisina (MMP-20)	COMP y proteína de enlace	
Agrecanasas		
ADAMTS-1, ADAMTS-4 y ADAMTS-5	Proteína nuclear del agrecano IGD	Glu^{373}-Ala^{374}, Glu^{1545}-Gly^{1546}, Glu^{1714}-Gly^{1715}, Glu^{1819}-Ala^{1820}, Glu^{1919}-Leu^{1920}
Serina		
Activadores del plasminógeno (tPA y uPA)	Agrecano, fibronectina y pro-MMP	La activación del plasminógeno da lugar a plasmina
Catepsina G	Agrecano, colágeno tipo II, pro-MMP	
HTRA1	Matrilina 3, fibronectina, biglucano, fibromodulina, COMP y colágeno tipo VI	Degrada la matriz pericelular
Cisteína		
Catepsinas B, K, L y S	Colágenos IX y XI	Telopéptidos (pH óptimo: 4-6,5)
	Proteína de enlace y agrecano	
Aspartato		
Catepsina D	Componentes de la MEC fagocitados	En los lisosomas (pH óptimo: 3-6)

ADAMTS, una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina; *COMP,* proteína de la matriz oligomérica del cartílago; *HTRA1,* requerimiento de alta temperatura A1; *IGD,* dominio interglobular; *MEC,* matriz extracelular; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *MT-MMP,* MMP tipo membrana; *pro-MMP,* forma proenzima de MMP; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *tPA,* activador del plasminógeno tipo tisular; *uPA,* activador del plasminógeno tipo urocinasa.

y con AR[5,6]. La expresión de MMP-13 en el cartílago en la artrosis y la AR y su capacidad para degradar el colágeno tipo II indican de forma más eficaz una función importante de esta enzima en la degradación del cartílago. La sobreexpresión posnatal de MMP-13 constitutivamente activa en el cartílago de los ratones produce cambios similares a los de la artrosis en las articulaciones de la rodilla, y la inactivación génica del gen que codifica la MMP-13 protege el cartílago contra la artrosis inducida quirúrgicamente[132]. La deficiencia de DDR2, un receptor de colágeno cuya activación está asociada a la regulación positiva de MMP-13, atenúa el desarrollo de la artrosis inducida por la cirugía de DMM[133]. La deficiencia de los factores de transcripción de Runx2 e HIF-2α, que son reguladores clave de la MMP-13, también protege contra el desarrollo o la progresión de la artrosis[134]. La transducción de señales del factor nuclear κB (NF-κB) en respuesta a las cinasas de activación ascendentes puede modular la magnitud de la expresión del gen de MMP-13 en condiciones de estrés inflamatorio, mecánico y oxidativo[135].

El NF-κB también es necesario para la activación de HIF-2α en el cartílago articular[134,136]. El HIF-2α actúa directamente sobre los elementos de ADN sensibles a la hipoxia en las regiones promotoras de *MMP13, COL10A1, VEGFA* y otros genes que intervienen en la disfunción de los condrocitos en la artrosis[137-139]. Por el contrario, la activación de HIF-3α por PRG4 se asocia a regulación a la baja de los genes diana del HIF-1α y 2α como parte de un mecanismo que protege contra la aparición de artrosis relacionada con el envejecimiento o postraumática en modelos murinos[140].

Aunque las concentraciones elevadas de MMP en el líquido sinovial en la AR probablemente se originen a partir de la membrana sinovial, la actividad condrolítica derivada de los condrocitos intrínsecos está presente en la unión cartílago-paño sinovial y en las zonas más profundas de la matriz del cartílago en algunos especímenes con AR. La MMP-1 se expresa en concentraciones menores que la MMP-3 y la MMP-13 en el paño sinovial en la AR, pero también la producen los condrocitos. La MMP-10, similar a la MMP-3, activa las procolage-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nasas y es producida por la membrana sinovial y los condrocitos en respuesta a las citocinas inflamatorias. La MT1-MMP (MMP-14), producida principalmente por el tejido sinovial, es importante para la invasividad sinovial y también puede actuar como un activador de otras MMP producidas por los condrocitos[141].

Algunas MMP, como las MMP-3, MMP-8, MMP-14, MMP-19 y MMP-20, pueden degradar los proteoglucanos. Los miembros de las proteinasas relacionadas con reprolisina de la familia de las desintegrinas y metaloproteinasas (ADAM), en particular ADAMTS-4 y ADAMTS-5, se consideran ahora los principales mediadores de la degradación del agrecano[142,143]. Sin embargo, las actividades de las MMP y las agrecanasas son complementarias. De las agrecanasas, ADAMTS-5 se asocia a una mayor propensión a la artrosis, como se observa en los ratones con deficiencia de *Adamts5.* El TIMP-3, pero no los TIMP-1, TIMP-2 o TIMP-4, es un potente inhibidor de ADAMTS-4 y ADAMTS-5 *in vitro,* y su deficiencia da lugar a una degradación leve del cartílago similar a la que se observa en los pacientes con artrosis[144].

Las cisteína proteinasas, las catepsinas B, K, S y L y la aspártico proteinasa catepsina D son enzimas lisosómicas que pueden desempeñar una función secundaria en la degradación del cartílago a través de la digestión intracelular de los productos liberados por otras proteinasas[145]. La catepsina B también puede tener una función en la degradación extracelular de telopéptidos de colágeno, colágeno tipos IX y XI y agrecano. La catepsina K se expresa en los fibroblastos sinoviales en la superficie del cartílago en la unión paño sinovial-cartílago y es regulada positivamente por citocinas inflamatorias. Entre las catepsinas conocidas, la catepsina K es la única proteinasa capaz de hidrolizar el colágeno tipos I y II en múltiples sitios dentro de las regiones de triple hélice, y su requisito de pH ácido puede ser proporcionado por el microentorno entre el paño sinovial y el cartílago[130].

Los condrocitos expresan otras MMP, como la MMP-16 y la MMP-28, miembros de la familia ADAM, como ADAM-17/enzima convertidora de TNF (TACE), ADAM-9, ADAM-10 y ADAM-12, y los miembros de la familia ADAMTS ADAMTS-2, ADAMTS-3, ADAMTS-7, ADAMTS-12 y ADAMTS-14, pero todavía no se ha definido su función en el cartílago adulto[131,146,147]. La determinación de las funciones precisas de estas proteinasas y sus inhibidores endógenos en la degradación del cartílago mediada por los condrocitos ha proporcionado la oportunidad de desarrollar tratamientos dirigidos que interfieren en las actividades de las agrecanasas o las MMP sin interferir en la fisiología normal[148,149].

Equilibrio de las citocinas en la destrucción del cartílago

Las funciones de las citocinas en el metabolismo del cartílago deben considerarse en el contexto de toda la articulación[8]. Las fuentes de citocinas en la articulación comprenden los macrófagos sinoviales y las células mononucleares infiltrantes en la membrana sinovial, así como los propios condrocitos[122]. La mayoría de las citocinas que afectan al metabolismo del cartílago son factores pleotropos que se identificaron originalmente como inmunomoduladores pero que se descubrió que regulan las funciones celulares en células de origen mesenquimatoso. La IL-1 y el TNF no solo estimulan los condrocitos para la síntesis de proteinasas que degradan la matriz del cartílago, sino que también regulan la síntesis de proteínas de la matriz y la proliferación celular. Existe redundancia y superposición considerable de las actividades biológicas entre las citocinas individuales, y no actúan solas, sino en sinergia o asociación con otras citocinas (o en oposición a ellas) a través de las redes de citocina. Además de la IL-1 y el TNF, se han descrito otras citocinas catabólicas, así como citocinas inhibidoras o anabólicas producidas por los propios condrocitos o por otras células en los tejidos de las articulaciones (tabla 3.4). Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* han comenzado a resolver la complejidad de las redes de citocinas y a determinar cómo puede restaurarse el equilibrio en la homeostasis normal cuando este se altera (fig. 3.6). Los estudios de la artritis inducida por colágeno tipo II y otros tipos de artritis inducidas en animales transgénicos con genes sobreexpresados o eliminados que codifican citocinas, sus receptores, o activadores han proporcionado más información sobre las funciones de estos factores en la destrucción del cartílago.

TABLA 3.4 Citocinas que regulan la destrucción del cartílago

Catabólicas	IL-1 TNF IL-17 IL-18
Moduladoras	IL-6 LIF OSM IL-11
Inhibidoras	IL-4 IL-10 IL-13 IL-1Ra

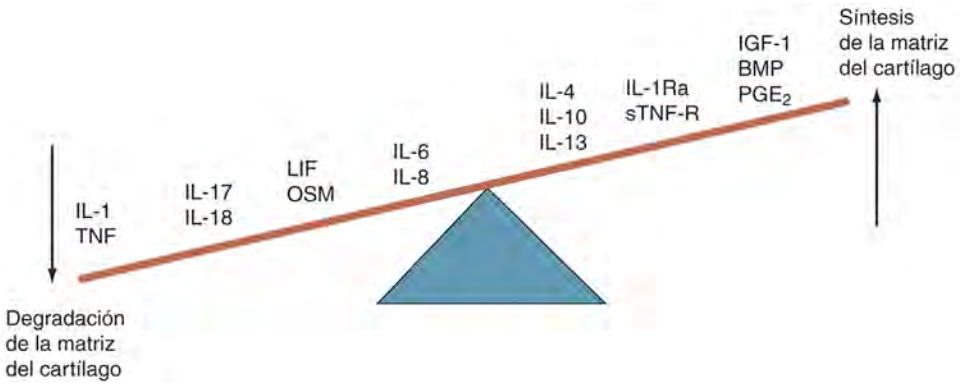
IL, interleucina; *IL-1Ra,* antagonista del receptor de la IL-1; *LIF,* factor inhibidor de la leucemia; *OSM,* oncostatina M; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF)

En los primeros trabajos se identificó la IL-1 como un factor soluble, que se denominó inicialmente *catabolina,* en sobrenadantes de cultivos de fragmentos sinoviales porcinos no inflamados, sanos, que estimulaba a los condrocitos para degradar la matriz del cartílago circundante. Se atribuyeron a la IL-1 otras actividades similares en sobrenadantes de cultivos de células mononucleares y membrana sinovial reumatoide, y se identificaron las isoformas de la catabolina como IL-1α e IL-1β. Originalmente conocido como *caquectina,* el TNF tiene muchos efectos sobre los condrocitos *in vitro* que son similares a los de la IL-1β, como la estimulación de la producción de proteinasas de degradación de la matriz y la supresión de la síntesis de la matriz del cartílago. Aunque desde el punto de vista de su molaridad la IL-1β es de 100 a 1.000 veces más potente que el TNF, se producen fuertes efectos sinérgicos con bajas concentraciones de las dos citocinas juntas, que provocan una lesión más grave del cartílago que la inyección de cualquiera de estas citocinas sola.

El concepto de que el TNF dirige la inflamación aguda mientras que la IL-1β tiene una función fundamental en el mantenimiento de la inflamación y la erosión del cartílago deriva del trabajo en modelos animales de AR usando anticuerpos neutralizantes específicos de citocina, receptores solubles o antagonistas del receptor, y también se ha mostrado en modelos de ratones transgénicos o *knockout.* Desde aquellos primeros trabajos, numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la IL-1 y el TNF, que se originan principalmente en la membrana sinovial inflamada, son citocinas catabólicas que intervienen en la destrucción del cartílago articular en la AR[150]. El antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) puede bloquear las acciones de la IL-1 si se añade a concentraciones suficientemente elevadas *in vitro,* y se encontró entre los primeros fármacos que se desarrollaron para el tratamiento anticitocínico. Sin embargo, el tratamiento anti-TNF es más eficaz en la AR que el IL-1Ra sistémico, y el IL-1Ra intraarticular en las articulaciones artrósicas requiere sistemas de administración que mantengan concentraciones suficientemente elevadas o que estimulen la producción local[151].

Los principales acontecimientos en la patogenia de la artrosis se producen dentro del propio cartílago, y la evidencia indica que los condrocitos participan en este proceso destructivo no solo respondiendo



● **Fig. 3.6** Equilibrio de las citocinas en el metabolismo del cartílago. Los mediadores solubles de la izquierda de la balanza fomentan la pérdida de matriz del cartílago. Los mediadores del lado derecho previenen la síntesis o las acciones de las citocinas catabólicas, impidiendo así la pérdida de la matriz del cartílago. Los factores anabólicos, que son el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 y las proteínas morfógenas óseas (BMP), junto con la prostaglandina E_2 (PGE_2), mantienen o fomentan la síntesis de la matriz del cartílago. *IL-1,* interleucina 1; *IL-1Ra,* antagonista del receptor de IL-1; *LIF,* factor activador de linfocitos; *OSM,* oncostatina M; *sTNF-R,* receptor del TNF soluble; *TNF,* factor de necrosis tumoral. (Adaptado de Goldring MB: Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2:459-465, 2000.)

a las citocinas liberadas por otros tejidos de las articulaciones, sino también sintetizándolas[5,6]. Pueden estar expuestos continuamente a los efectos autocrinos y paracrinos de la IL-1 y otros mediadores inflamatorios en altas concentraciones locales. Sin embargo, se está cuestionando el papel de la IL-1 y el TNF como principales mediadores de la destrucción del cartílago en la artrosis debido a su abundancia relativamente baja en el líquido sinovial en comparación con otras citocinas y en relación a que la inhibición de la IL-1 o del TNF no altera los síntomas ni la progresión de la artrosis[152-154]. Se ha sugerido que el ARNm de *IL1B* que se expresa en los condrocitos del cartílago artrósico podría llevar a la traducción a pro-IL-1β y a la secreción de IL-1β. Sin embargo, el complejo del inflamasoma, formado por el dominio de unión a nucleótidos, la repetición rica en leucina y el dominio de pirina que contiene (NLRP)3, la proteína adaptadora ASC y el activador de la IL-1β caspasa 1, no parece estar activo en el cartílago, lo que impide la secreción y la actividad autocrina de esta citocina. Además, la deficiencia de los genes que codifican NLRP3 o IL-1β no impide las respuestas catabólicas inducidas por el TNF, el lipopolisacárido (LPS) o la carga mecánica en explantes de cartílago de ratones con inactivación génica[155]. Estos resultados sugieren que la IL-1β sintetizada localmente no está disponible para actuar con un mecanismo autocrino o paracrino en el cartílago, sino que, por el contrario, esta citocina podría liberarse desde la membrana sinovial y otros tejidos para generar respuestas en los condrocitos[155]. Sin embargo, la inflamación de bajo grado asociada a la artrosis es subcrónica, mientras que la inflamación sistémica se define como una elevación de dos a tres veces de los mediadores inflamatorios circulantes, lo que indica que ambas citocinas serán mucho menos abundantes en la artrosis que en formas más inflamatorias de artropatía[122].

Redes de citocinas

Las redes de citocinas que afectan a los condrocitos también deben considerarse en el contexto de toda la articulación (v. cap. 31)[5,6,8]. La IL-1β y el TNF, así como los fragmentos de matriz producidos por la escisión por las MMP y otras enzimas que degradan la matriz, pueden inducir a los condrocitos para que produzcan otras citocinas proinflamatorias, como la IL-6, la IL-7, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), la IL-17, la IL-18, la IL-33 y quimiocinas. Parece que la IL-6 desempeña una función dual, aumentando la expresión del IL-1Ra, el receptor de TNF soluble y los TIMP, a la vez que potencia la función celular inmunitaria y la inflamación. La actividad de la IL-6 necesita el receptor de IL-6 soluble para que se produzca una sinergia con la IL-1 para estimular la expresión génica de las MMP y las ADAMTS y regular de forma negativa *COL2A1* y *ACAN* en condrocitos cultivados. Sin embargo, los ratones *knockout* para la IL-6 son más sensibles a la degeneración del cartílago durante el envejecimiento, lo que indica que esta citocina puede desempeñar una función protectora en la fisiología normal. Los condrocitos también producen factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). El MIF está elevado en los condrocitos artrósicos y, al contrario de la IL-6, los ratones con inactivación génica del MIF están protegidos de la artrosis relacionada con el envejecimiento, pero no de la artrosis inducida quirúrgicamente[156].

Otros miembros de la familia de la IL-6 que actúan a través de receptores que se heterodimerizan con gp130 también pueden tener funciones moduladoras. La IL-11 comparte varias actividades de la IL-6, como la estimulación de la producción de TIMP, sin afectar a la producción de MMP por los condrocitos, y puede inhibir la destrucción del cartílago. El LIF participa en un bucle de retroalimentación positiva aumentando la producción de IL-6 por los condrocitos. La oncostatina M (OSM), un producto de los macrófagos y los linfocitos T activados, es un potente estimulador de los condrocitos para la producción de MMP y agrecanasas en sinergia con la IL-1β o el TNF.

La IL-17 y la IL-18 son factores catabólicos potentes que estimulan la producción de IL-1β, MMP y otros factores proinflamatorios y catabólicos en los condrocitos humanos. La IL-17 es producida por linfocitos T cooperadores activados tipo 1 (Th1), o $CD4^+$, se une a un receptor que no está relacionado con ninguna familia de receptores de citocinas conocida y puede actuar en sinergia con otras citocinas. Puede dirigir la artritis erosiva dependiente de los linfocitos T en ratones con deficiencia de TNF y *knockout* para el IL-1Ra, y el tratamiento de los ratones con artritis inducida por colágeno o artritis inducida por antígenos con anticuerpos neutralizantes de IL-17 inhibe eficazmente la destrucción del cartílago en estos modelos de AR. La IL-18 es producida por los macrófagos, y sus receptores comparten homología con el IL-1R1. La IL-4, la IL-10, la IL-13, la IL-37 y el IL-1Ra de origen natural se clasifican como citocinas inhibidoras porque disminuyen la producción y las actividades de las citocinas catabólicas y proinflamatorias en los condrocitos *in vitro* e impiden la destrucción del cartílago *in vivo* (v. tabla 3.4). La IL-4, la IL-10 y la IL-37 inhiben las proteinasas que degradan el cartílago e invierten algunos de los efectos de las citocinas catabólicas *in vitro.* La IL-4 y la IL-10 suprimen de forma sinérgica la destrucción del cartílago *in vivo.* La eficacia de la IL-4, la IL-10 y la IL-13 para retardar la lesión del cartílago puede estar relacionada en parte con sus efectos estimulantes sobre la producción del IL-1Ra, y se ha propuesto su aplicación terapéutica como un medio de restablecer el equilibrio de las citocinas en la AR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 3.5 Quimiocinas y receptores en los condrocitos[a]

Nombre funcional	Nombre sistemático	Receptor de quimiocina
GROα	CXCL1	CXCR1, CXCR2
IL-8	CXCL8	CXCR1, CXCR2
MCP-1	CCL2	CCR2
MIP-1α	CCL3	CCR1, CCR5
MIP-1β	CCL4	CCR5
RANTES	CCL5	CCR1, CCR3, CCR5
SDF-1	CXCL12	CXCR4

[a]Las quimiocinas se clasifican según las posiciones de las dos primeras cisteínas (C) de las cuatro cisteínas N-terminales conservadas: ligando de quimiocina CC (CCL), las dos primeras cisteínas son adyacentes; ligando de quimiocina CXC (CXCL), las dos primeras cisteínas están separadas por un aminoácido X distinto de cisteína; *CCR*, receptor de quimiocina CC; *CXCR*, receptor de quimiocina CXC; *GROα*, oncogén α relacionado con el crecimiento; *IL-8*, interleucina 8; *MCP-1*, proteína quimiotáctica de monocitos 1; *MIP-1*, proteína inhibidora de macrófagos 1; *RANTES*, expresadas y secretadas por linfocitos T normales, reguladas por activación; *SDF-1*, factor de crecimiento derivado del estroma 1.

Otros mediadores

Los condrocitos del cartílago artrósico, especialmente los de los grupos clonales, también expresan los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluidos los receptores tipo Toll (TLR) y el receptor para productos finales de la glucación avanzada (RAGE). Son activados por ligandos, como los patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP), también conocidos como *alarminas,* incluido el grupo box 1 de alta movilidad (HMGB1), S100A8 (MRP8, calgranulina A) y S100A9 (MRP14, calgranulina B), amiloide sérico A (SAA), componentes de proteoglucanos y colágeno y cristales de pirofosfato de calcio o de hidroxiapatita. Los DAMP u otros productos liberados del cartílago dañado son una evidencia de la inmunidad adaptativa por las interacciones de los linfocitos T[125], pero lo que actualmente tiene interés es su función en la inmunidad innata durante la artrosis crónica y establecida, en la que promueven el inicio y la perpetuación de la inflamación de bajo grado en las articulaciones con artrosis[157-159].

S100A8, S100A9 y S100A11 tienen funciones cruciales en la artritis inflamatoria y la artrosis[160,161]. La activación de la señalización de TLR o RAGE dirige el catabolismo de la matriz asociado a la inflamación a través del aumento de la expresión de genes inflamatorios y catabólicos, incluidas la MMP-3, la MMP-13 y la óxido nítrico sintasa (NOS) tipo 2, y el aumento de ROS[158,162]. Los fragmentos de la matriz, como los fragmentos de fibronectina que se encuentran en el cartílago y el líquido sinovial en la artrosis y la AR, pueden servir como biomarcadores y también desempeñan funciones inflamatorias y catabólicas, al estimular la protección de multitud de factores proinflamatorios y MMP[68].

Otros candidatos a efectores innatos de la enfermedad comprenden las proteínas del complemento, que se detectan en el líquido sinovial de los pacientes con artrosis por análisis proteómico y pueden ser activadas por DAMP[163]. Las vías del complemento clásica, de lectina de unión a manosa y alternativa convergen en C3 para activar el complejo de ataque a la membrana (MAC) formado a partir del efector del complemento C5b-C9. La inactivación génica *(knockout)* de los componentes C5 y C6 del MAC y el tratamiento farmacológico con CR2-fH atenúan la lesión del cartílago en el modelo de artrosis en ratón de la meniscectomía medial[164].

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son una familia de factores de transcripción que desempeñan funciones en un amplio espectro de procesos fisiológicos y patológicos, incluida la homeostasis esquelética. El PPARγ es activado por el ligando endógeno 15-desoxi-$\Delta^{12,14}$-prostaglandina J_2 (15d-PGJ_2). La activación de PPARγ se opone a la inducción de la COX-2, la iNOS y las MMP y a la supresión de la síntesis de agrecano por la IL-1. Los agonistas de PPARα también pueden proteger los condrocitos de las respuestas inducidas por la IL-1 aumentando la expresión de IL-1Ra. En la artrosis, el foco se ha puesto en las funciones del PPARγ en la obesidad y la inflamación y en su capacidad para disminuir la degradación del cartílago en modelos animales de artrosis[165-168].

Entre las proteínas que pueden ser inducidas en los condrocitos en respuesta a estímulos anormales, el supresor inducido por citocinas de la señalización de citocinas 3 (SOCS3) actúa como un regulador por retroalimentación para mejorar los efectos adversos sobre las funciones de los condrocitos[169]. Las proteínas supresoras de la transducción de señales de citocinas (SOCS) son inhibidores de citocinas que señalan a través de la vía JAK/transductor de la señal y activador de la transcripción en múltiples tipos de células, como linfocitos T, macrófagos, condrocitos, sinoviocitos, osteoclastos y osteoblastos. Algunos investigadores[170] analizaron las concentraciones de proteínas SOCS en muestras de cartílago de una serie de pacientes con artrosis y observaron que las concentraciones de ARNm de SOCS2 eran muy inferiores en los condrocitos con artrosis en comparación con los condrocitos del cartílago sano.

Las adipocinas, que comprenden la leptina, la adiponectina, la resistina y la visfatina, se identificaron originalmente como productos de los adipocitos y tienen funciones en el metabolismo del cartílago, según las investigaciones en varios modelos experimentales[171,172]. Las citocinas secretadas por el tejido adiposo blanco contribuyen a la inflamación de bajo grado en la artrosis asociada a la obesidad[173]. Hay un equilibrio entre las adipocinas pro- y anticatabólicas secretadas por los tejidos de las articulaciones, incluida la almohadilla grasa de la rodilla, lo que indica interacciones complejas entre factores sistémicos y locales[174].

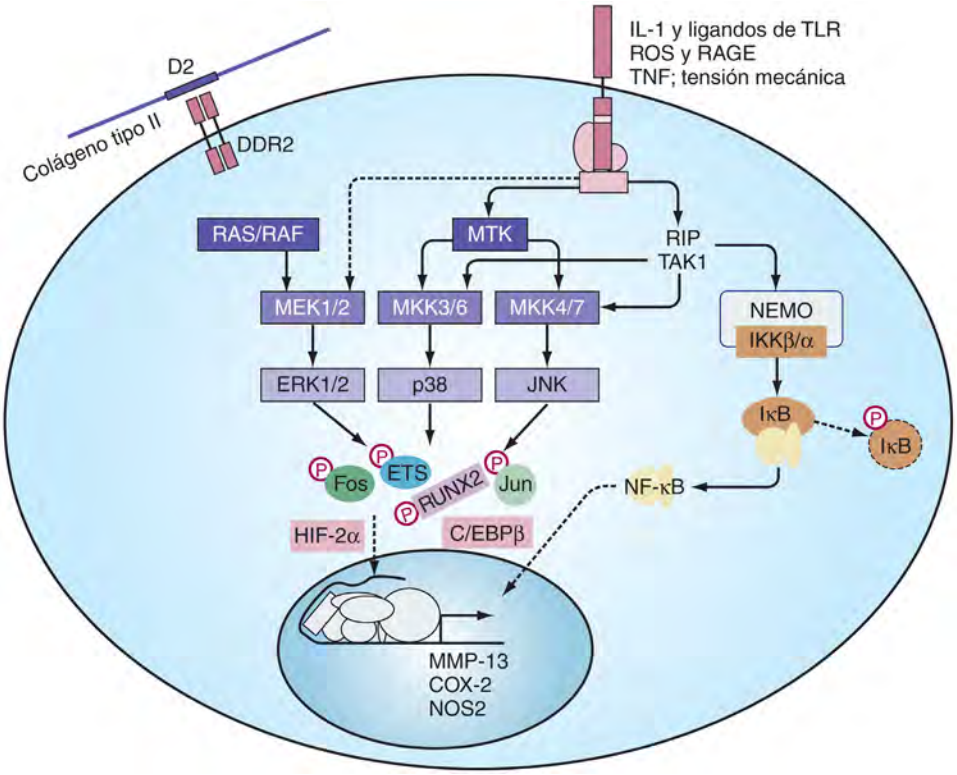
Las quimiocinas, que son pequeñas citocinas de unión a heparina identificadas originalmente como factores quimiotácticos, se clasifican como moléculas C, CX3C o CC, para indicar la presencia de residuos de cisteína (C) N-terminales distintos. Además de atraer leucocitos a los focos de inflamación en las articulaciones artríticas y de mediar las respuestas y las acciones de los fibroblastos sinoviales, las quimiocinas permiten modular las funciones de los condrocitos que se asocian a la degradación del cartílago. Los condrocitos, cuando son activados por la IL-1 y el TNF, expresan varias quimiocinas, incluidas la IL-8, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 1, la MCP-4, la proteína inhibidora de macrófagos (MIP) 1α, la MIP-1β, la quimiocina expresada y secretada por linfocitos T normales, regulada por activación (RANTES) y el oncogén relacionado con el crecimiento *(GRO)* α; también expresan los receptores que permiten las respuestas a algunas de estas quimiocinas y que regulan mediante retroalimentación las respuestas de las células sinoviales (tabla 3.5)[175,176].

Los condrocitos sanos y con artrosis expresan las quimiocinas CC MCP-1, MIP-1α, MIP-1β y RANTES. RANTES aumenta la expre-

sión de su propio receptor, CCR5. MCP-1 y RANTES aumentan la expresión de MMP-3, iNOS, IL-6 y MMP-1, inhiben la síntesis de proteoglucanos y aumentan la liberación de proteoglucanos desde los condrocitos. El TGF-α, producido también por los condrocitos, puede inhibir la producción de proteoglucanos y estimular su degradación al activar MCP-1. La inhibición del receptor de MCP-1 CCR2 reduce la gravedad de la degradación del cartílago y la intensidad del dolor en la artritis inducida quirúrgicamente en ratones[177]. Los receptores de RANTES CCR3 y CCR5, pero no CCR1, se expresan en el cartílago sano, mientras que los tres receptores se expresan en el cartílago artrósico o después de la estimulación de los condrocitos normales por la IL-1β. El factor derivado de las células del estroma 1 (SDF-1) puede detectarse en el líquido sinovial en la artrosis y la AR, y su receptor, CXCR4, se expresa por los condrocitos pero no por los fibroblastos sinoviales, lo que indica una influencia directa de esta quimiocina sobre la lesión del cartílago[175].

Vías de señalización de citocinas que participan en el metabolismo del cartílago

Aunque los receptores de las diversas citocinas y de las moléculas adaptadoras asociadas son distintos, comparten la capacidad de activar algunas de las mismas vías de señalización (fig. 3.7). Las vías principales inducidas por citocinas catabólicas implican la transducción de señales por las proteína cinasas activadas por estrés, JNK y p38 cinasas, y las vías de NF-κB y PI-3K[5,6,104,178,179]. La vía de JAK/STAT es importante para la señalización por citocinas gp130, como la IL-6 y la OSM[180]. Las moléculas adaptadoras específicas implicadas en las vías inducidas



• **Fig. 3.7** Vías de señalización intracelulares que regulan la transcripción de genes en los condrocitos. La unión del receptor de tirosina cinasa, receptor del dominio de discoidina (DDR) 2, al colágeno tipo II nativo da lugar a la activación de la señalización RAS/RAF/MEK/ERK de forma independiente de la señalización inducida por integrina o citocina. La interleucina (IL) 1, el ligando del receptor tipo Toll (TLR), las especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) y los productos finales de la glucación avanzada (AGE) interactúan con la célula a través de distintos receptores que transducen los acontecimientos de la fosforilación e inician varias cascadas de proteína cinasa. La unión de la IL-1 al receptor de IL-1 tipo 1 (IL-1R1) da lugar al reclutamiento de la proteína IL-1R accesoria (IL-1RAcP). Los dominios del receptor Toll/IL-1 (TIR) citoplásmico reclutan MyD88 por medio de TIR, y el dominio de muerte MyD88 (DD) recluta cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK e IRAK2) para el complejo del receptor antes de ser rápidamente fosforilado y degradado. Las IRAK median la oligomerización del factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF6), iniciando varias cascadas de proteína cinasa. Las principales vías implican la activación de: 1) las proteína cinasas activadas por el estrés, la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK) y la c-Jun N-terminal cinasa (JNK), que conducen a la activación de la proteína activadora 1 (AP-1) (cFos/cJun), activando el factor de transcripción 2 (ATF-2), factores específicos de la transformación (ETS) de E26, el HIF-2α, Runx2 y la C/EBPβ, entre otros factores de transcripción, y 2) el inhibidor de las κB (IκB) cinasas α y β (IKKα e IKKβ), que da lugar a la activación del factor nuclear κB (NF-κB). El TNF también estimula estas vías, pero principalmente a través de TRAF2. Otras vías de señalización pueden influir en las respuestas de genes diana, como la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3K) inducida por el factor de crecimiento o inducida por quimiocinas a través de la vía serina-treonina cinasa, AKT/proteína cinasa B y cinasa Janus inducida por citocina gp130 (JAK)/transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT). Las respuestas de los genes diana dependen de la presencia de secuencias de ADN dentro de los promotores respectivos que se unen a diversos factores de transcripción. (Adaptado de Goldring MB: Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 4:269-285, 2012.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por los receptores de TNF, que son miembros de la superfamilia del receptor de TNF, son diferentes de las moléculas adaptadoras utilizadas por las vías de señalización de la IL-1. La vía del receptor de TNF utiliza el factor 2 asociado al receptor de TNF (TRAF2), el TRAF6 y la proteína cinasa que interactúa con el receptor, mientras que la vía del receptor de IL-1 utiliza el TRAF6, la cinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK) y la señalización evolutivamente conservada intermedia en las vías Toll (ECSIT) como moléculas adaptadoras. La señalización a través del TNF-RI asociado al dominio de muerte asociado al receptor de TNF (TRADD) activa la apoptosis, mientras que la señalización de TNF-RII a través del TRAF2 activa la JNK y el NF-κB.

En contraste con ERK1 y ERK2, las vías de señalización de p38 y JNK son activadas débilmente por factores de crecimiento. En los estudios de condrocitos *in vitro* se ha observado que las cascadas p38 y JNK median la inducción de proteinasas y genes proinflamatorios por la IL-1 y el TNF. Estas vías también pueden ser activadas en los condrocitos por la tensión mecánica y los productos de degradación de la matriz del cartílago a través de las integrinas y otros acontecimientos mediados por receptor. La regulación positiva de la expresión de la IL-1 y el TNF a través de vías de mecanotransducción indica su participación como mediadores secundarios en un mecanismo de retroalimentación. Existen al menos cuatro isoformas de p38 MAPK con diferentes especificidades de sustrato y efectos diferenciales sobre las funciones esenciales de los condrocitos.

Las JNK son serina-treonina proteína cinasas que fosforilan miembros de la familia Jun, componentes de los factores de transcripción de la AP-1, y existen en los seres humanos como tres isoformas de JNK: JNK1, JNK2 y JNK3. La JNK activada se detecta en la artrosis, pero no en el cartílago sano, y la inhibición de JNK atenúa las respuestas de los condrocitos inducidas por citocinas.

Los miembros de la familia del NF-κB orquestan los procesos activados por el estrés mecánico, inflamatorio y oxidativo en los condrocitos. Numerosos estudios han mostrado que la transducción de señales anormal de NF-κB contribuye a la degradación del cartílago en la artrosis[181,182] y a la modulación fenotípica y la diferenciación hipertrófica[178,183]. Los NF-κB se liberan de los IκB inhibidores por las actividades catalíticas de la IKKα y las subunidades IKKβ del complejo de señalosoma IKK, que permite la translocación del NF-κB activo al núcleo[178]. En respuesta a una serie de estímulos proinflamatorios, IKKβ es la IκB-α cinasa dominante *in vivo,* y su activación es esencial para la entrada en el núcleo de los heterodímeros del NF-κB canónico. El NF-κB media la expresión de citocinas y quimiocinas inducidas por fragmentos de fibronectina, y la inhibición de la translocación nuclear o la actividad de unión al ADN de los heterodímeros de NF-κB de p65/p50 bloquea los efectos proinflamatorios y catabólicos de la IL-1 y el TNF en los condrocitos. El fenotipo de los condrocitos parece estar sujeto al control diferencial del NF-κB canónico dirigido por IKKβ, que impulsa el catabolismo del cartílago, y del IKKα independiente de cinasa, que promueve la conversión hipertrófica[184].

La señalización de la vía del NF-κB canónica, dirigida por IKKβ, también tiene efectos sobre los reguladores transcripcionales descendentes, que son HIF-2α, β-catenina, Runx2 y el factor ETS, Elf3, relacionando así las respuestas al estrés inflamatorio y oxidativo con los cambios fenotípicos y funcionales en los condrocitos[134,136,185]. Además, la señalización de NF-κB desempeña una función principal en la progresión y la perpetuación de la enfermedad, mediando una cascada de respuestas inflamatorias desencadenadas por productos terminales de la glucación avanzada, ligandos de TLR o productos liberados de la MEC, como fragmentos de fibronectina, que dan lugar a la expresión continuada de MMP, agrecanasas, citocinas inflamatorias y quimiocinas y a un estado de diferenciación anormal.

Envejecimiento del cartílago articular

Aunque suele ser difícil, es importante distinguir entre los efectos del propio envejecimiento y los de las enfermedades, como la artrosis, que se vuelven más frecuentes con la edad[186,187]. En ambos casos, las alteraciones bioquímicas de la composición de la matriz se reflejan en cambios en la estructura del cartílago[188]. Los cambios en la matriz del cartílago y la función de los condrocitos en relación con el envejecimiento contribuyen a la aparición de la artrosis, aunque son diferentes de ella (en el cap. 104 se puede ver una discusión detallada de la patogenia de la artrosis). El grosor del cartílago articular, como se observa en el estudio histológico y la RM, disminuye al aumentar la edad pero se mantiene intacto en las articulaciones envejecidas normales. Los cambios en el tamaño y la composición de agrecanos de las cadenas de GAG reducen el contenido de agua del cartílago, lo que puede contribuir al adelgazamiento del cartílago y la alteración de las propiedades mecánicas, como la reducción de la resistencia durante la carga articular. También contribuyen a la acumulación de proteínas nucleares del proteoglucano no sustituidas de agrecano y biglucano. El contenido de hialuronano aumenta en el cartílago envejecido, pero la longitud media de la cadena disminuye, y parece que la proteína de enlace se fragmenta. Las fibras de colágeno se vuelven más finas con la edad y los paquetes son menos densos, lo que alteraría las propiedades de resistencia a la tracción del cartílago.

Tal vez el cambio más llamativo asociado al envejecimiento en el cartílago es la acumulación de productos finales de la glucación avanzada, como la pentosidina, que se forman debido a la glucación no enzimática de proteínas de vida prolongada, como el colágeno y el agrecano del cartílago. Los productos finales de la glucación avanzada dan un tono pardo a los tejidos, y de hecho el cartílago de los ancianos puede tener una tonalidad amarilla-marrón, en comparación con el cartílago blanco brillante de los adultos jóvenes[188]. La pentosidina favorece la formación de enlaces cruzados entre las fibras de colágeno, lo que hace que el cartílago sea más «frágil» con la edad y más susceptible a los daños por una carga mecánica excesiva.

Envejecimiento de los condrocitos

La función de los condrocitos se deteriora con la edad, de tal manera que el equilibrio favorece las actividades catabólicas y la muerte celular en lugar de la actividad anabólica[186]. Esto se debe en parte a la menor producción de factores de crecimiento proanabólicos, como el TGF-β, y a la menor sensibilidad a los factores de crecimiento como el IGF-1 y la BMP-7. Como en el cartílago articular adulto hay una proliferación escasa o nula, los condrocitos presentes en los ancianos probablemente sean las mismas células que estaban presentes en la edad adulta joven. Al contrario de otros tejidos, como el epitelial, que tienen un recambio continuo de células, la longevidad de los condrocitos implica que el daño celular, incluyendo el del ADN, se puede acumular a lo largo de muchos años, lo que conduce a la senescencia celular. La senescencia de los condrocitos también puede estar favorecida por el aumento de las concentraciones de ROS debido a la pérdida, relacionada con el envejecimiento, de la capacidad antioxidante y a la disfunción mitocondrial, además de la acumulación de los efectos de la carga articular excesiva. Las células senescentes carecen de la capacidad de replicarse, al mismo tiempo que producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, como IL-6, y de enzimas que degradan la matriz, como las MMP. Esta mayor producción de mediadores inflamatorios por las células senescentes se ha denominado *fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)*[187]. De hecho, los primeros factores del SASP identificados en cultivos de fibroblastos senescentes son bastante similares a las citocinas y las MMP que se encuentran en el cartílago en la artrosis, lo que ofrece un vínculo directo entre la senescencia de los condrocitos y la artrosis.

Aunque las células senescentes son más resistentes a la muerte celular que las células que mantienen la capacidad de proliferar, con el envejecimiento disminuye el número de condrocitos del cartílago articular debido a la muerte celular y a la falta de aporte de células progenitoras para reemplazar a las células perdidas. Aunque la muerte celular programada, o apoptosis, aumenta con la edad en ratas y ratones adultos,

puede deberse al crecimiento esquelético que se produce durante toda la vida en estos animales. Sin embargo, parece que en el cartílago humano adulto no es frecuente la eliminación apoptósica de las células. La muerte celular de los condrocitos en el cartílago envejecido puede deberse a una reducción en la autofagia.

La autofagia es un programa de limpieza eficaz que se emplea para mantener la función celular y la homeostasis mediante la eliminación de las estructuras celulares dañadas o que funcionan mal, eliminando los agresores celulares exógenos y proporcionando fuentes alternativas de energía durante el estrés del RE, la hipoxia, la inanición y otros acontecimientos adversos[187,189]. La reducción de la actividad de la cinasa activada por 5'-AMP se asocia a cambios en el metabolismo energético y reducción de la autofagia. La pérdida de la autofagia en el cartílago articular durante el envejecimiento se asocia a muerte celular y al aumento de la gravedad de la artrosis porque los condrocitos son menos resistentes a la tensión mecánica o inflamatoria[190].

La disminución relacionada con el envejecimiento en la autofagia de los condrocitos se podría asociar a la de las concentraciones de factores de transcripción de clase O de la secuencia forkhead (FOXO). FOXO1, FOXO3 y FOXO4 se encuentran en los condrocitos articulares, pero con el envejecimiento hay una reducción en las concentraciones de FOXO1 y FOX3, asociada a disminución de la autofagia[191]. Los FOXO regulan la expresión de genes de autofagia, así como de antioxidantes, incluyendo la superóxido dismutasa (SOD)-2 y la catalasa. La pérdida de la actividad de los FOXO reduce la autofagia e incrementa la susceptibilidad a las agresiones oxidativas, mecanismos que podrían contribuir a la artrosis relacionada con el envejecimiento.

El envejecimiento también afecta a la respuesta de la proteína desplegada (UPR), que es una vía no lisosómica para la degradación de ubicuitina/proteosoma de proteínas desplegadas eliminadas del RE[162]. La UPR permite la supervivencia de los condrocitos en respuesta al estrés del RE durante el desarrollo de la placa epifisaria[192] y también durante el estrés inflamatorio, mecánico y oxidativo en el cartílago articular a través de la proteína homóloga de EBP/C (CHOP) y la proteína X-box 1 (XBP1)[162]. Las señales de la supervivencia celular clásicas, PI-3K y su objetivo descendente, AKT, una serina-treonina cinasa, también se relacionan con la autofagia[104]. Además, la alteración de la función mitocondrial de los condrocitos ha surgido como un mecanismo que participa en la alteración de la autofagia y la desregulación bioenergética durante el envejecimiento y el desarrollo de la artrosis[193].

Marcadores de la degradación y el recambio de la matriz del cartílago

Al aumentar los conocimientos sobre la composición de la matriz del cartílago se han identificado marcadores moleculares en el líquido sinovial y en líquidos corporales como la orina, el plasma y el suero para vigilar los cambios en el metabolismo del cartílago y evaluar el daño articular en la artritis[194,195]. Generalmente, las moléculas que se originan en la MEC del cartílago articular, como fragmentos de agrecano que contienen sulfato de condroitina y sulfato de queratano, fragmentos de colágeno tipo II, enlaces cruzados de piridinolina colágeno y COMP, se liberan como productos de la degradación resultante de los procesos catabólicos. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos para el análisis en los líquidos corporales, en la artrosis y la AR, de los productos de la degradación de proteoglucanos o colágeno (neoepítopos catabólicos), o de la síntesis de componentes de la matriz recién sintetizados (neoepítopos anabólicos), que representan intentos de reparar la matriz dañada. Diferentes anticuerpos monoclonales pueden distinguir diferencias bioquímicas sutiles en las cadenas de sulfato de condroitina o sulfato de queratano que son el resultado de proteoglucanos degradados frente a los recién sintetizados. Estos epítopos pueden detectarse en el líquido sinovial y el suero de los pacientes con artrosis y AR, y se ha señalado que su proporción entre el líquido sinovial y el suero podría ser un indicador diagnóstico. La degradación del agrecano en el cartílago se ha descrito usando anticuerpos 846, 3B3(−) y 7D4, que detectan neoepítopos de sulfato de condroitina; 5D4, que detecta epítopos de sulfato de queratano, y los anticuerpos VIDIPEN y NITEGE, que reconocen sitios de escisión de agrecanasa y MMP dentro del dominio G1 interglobular del agrecano (v. cap. 8)[143,148].

Como los colágenos son las proteínas más abundantes en el cartílago articular y el colágeno tipo II supone aproximadamente el 50% de la MEC del cartílago, se han diseñado muchos análisis de biomarcadores para detectar los productos de degradación del colágeno tipo II. Es posible controlar la síntesis de colágeno tipo II determinando las concentraciones sérica y en el líquido sinovial del propéptido carboxilo terminal (CPII), y la excreción urinaria de enlaces cruzados de hidroxilisilo piridinolina o un fragmento con enlaces cruzados de colágeno tipo II (CTXII) puede indicar la degradación del colágeno. Los anticuerpos específicos que reconocen epítopos en el colágeno tipo II desnaturalizado en el sitio de escisión de la colagenasa son reactivos diagnósticos prometedores. Comprenden el anticuerpo C12C (antes conocido como *Col2-3/4C Long mono*), que se ha utilizado para detectar la escisión específica de la triple hélice del colágeno tipo II en modelos experimentales y en el cartílago con artrosis y AR. Las proporciones de estos marcadores para el marcador sintético CPII se asocian a una mayor probabilidad de progresión radiológica en los pacientes con artrosis. Estos estudios de biomarcadores se han utilizado como herramientas de investigación y actualmente se están desarrollando y validando como herramientas de diagnóstico para vigilar la degradación o la reparación del cartílago en poblaciones de pacientes con artrosis y AR y para evaluar la eficacia del tratamiento[194,195]. Aunque un único marcador puede ser insuficiente, es posible que se identifique una combinación de biomarcadores que discriminen entre las diferentes fases de la artrosis en diferentes poblaciones de pacientes. Existe la posibilidad de que se realicen más avances en los biomarcadores para su uso en futuros ensayos clínicos.

Reparación del cartílago articular

El cartílago articular tiene poca capacidad de regeneración, y la estimulación farmacológica de la reparación del cartílago podría tener un potencial considerable en el tratamiento de las artritis y las fracturas intraarticulares. La extensión de la reparación intrínseca de un defecto del cartílago depende de la profundidad de la lesión y de si el defecto penetra en la placa ósea subcondral[11]. Puesto que el cartílago es avascular, su respuesta a la lesión es diferente a la de la mayoría de los tejidos. Las fases inflamatoria y reparadora dependientes de la vascularización de la respuesta de curación clásica no están disponibles. Generalmente, los defectos parciales no se regeneran porque los condrocitos residentes no pueden migrar al defecto, y las células progenitoras no tienen acceso vascular. Sin embargo, los defectos profundos del cartílago con alteración de la placa ósea subcondral inician respuestas vasculares, que comprenden la hemorragia, la formación de coágulos de fibrina y la inflamación, lo que permite la invasión celular desde la sangre o la médula ósea subyacente. Estos defectos pueden ser ocupados por el fibrocartílago producido por las células progenitoras que se encuentran en la médula ósea, incluyendo las células troncales mesenquimatosas. Las técnicas actuales para la reparación del cartílago comprenden el lavado de la articulación, el desbridamiento del tejido, la microfractura del hueso subcondral y el trasplante de injertos osteocondrales autólogos o alogénicos, además del tratamiento definitivo de reemplazo total de la articulación[11]. Estos métodos pueden conducir a la formación de tejido fibroso, a la muerte de condrocitos y a más degeneración del cartílago y tienen tasas de éxito variables.

El trasplante de condrocitos autólogos cultivados se ha utilizado con éxito para reparar lesiones pequeñas de todo el grosor en el cartílago de la rodilla en adultos jóvenes con lesiones deportivas. El éxito de la reparación se hace evidente por el recambio y la remodelación de la matriz fibrocartilaginosa inicial formada por condrocitos trasplantados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como resultado de la degradación enzimática y la nueva síntesis de colágeno tipo II. El sitio donante, aunque no soporte cargas, puede sufrir morbilidad y cambios artrósicos significativos. Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones no es muy diferente a la de la microfractura del hueso subcondral[11].

Los principales retos para la reparación del cartílago son la restauración de la estructura tridimensional de colágeno y la integración de la matriz recién sintetizada con el tejido residente[11]. Se han explorado nuevos abordajes utilizando condrocitos autólogos por ingeniería genética *ex vivo* para expresar factores anabólicos con el objetivo de promover la diferenciación antes de la implantación en el defecto[196]. Puesto que el IGF-1 y los miembros de las familias TGF-β/BMP y FGF tienen funciones en la condrogénesis y el mantenimiento del cartílago articular, se han utilizado como factores aditivos en las estrategias de ingeniería de tejidos. La introducción de estos factores en las articulaciones, directamente o por aporte de genes *in vivo* o *ex vivo* o mediante vehículos inyectables o implantables, se ha investigado para la reparación de pequeños defectos en modelos animales. La transferencia génica de combinaciones de factores anabólicos y citocinas inhibidoras, junto con los abordajes de ingeniería del cartílago, pueden ser un objetivo a largo plazo para la reparación de los defectos extensos en pacientes con AR o artrosis en fase tardía y para la prevención del aumento de la lesión.

Las investigaciones recientes se han centrado en andamiajes con las propiedades mecánicas y materiales de la unidad osteocondral que se integren con el tejido del huésped y atraigan la migración de condrocitos o progenitores osteocondrales del hueso subcondral[197]. Aunque estas estrategias para el futuro basadas en los estudios *in vitro* e *in vivo* son prometedoras, aún quedan muchos retos, especialmente para la reparación del cartílago mediada por células. Entre las fuentes de células están las CMM, que pueden obtenerse a partir de tejido adiposo autólogo, médula ósea, membrana sinovial o músculo, y pueden expandirse *ex vivo* en condiciones que fomentan la condrogénesis, incorporarse a los andamiajes y/o utilizarse como vehículos de suministro de genes en el sitio de la lesión del cartílago[196]. Aunque los condrocitos articulares adultos tienen poca capacidad intrínseca de reparación, el potencial de una pequeña población de células madre o progenitoras derivadas del cartílago para ser estimuladas *in situ* es el objeto de las investigaciones actuales[198].

Conclusión

Como único componente celular del cartílago articular adulto, los condrocitos son responsables de mantener los componentes de la MEC en un estado de recambio bajo. La composición y la organización de las macromoléculas de la MEC, exclusivas de este tejido, se determinan durante la diferenciación de los condrocitos en el desarrollo embrionario y posnatal del cartílago. Los condrocitos adultos están aislados citoplásmicamente y aparecen en un entorno hipóxico dentro del cartílago articular. Tienen una actividad metabólica baja, en parte debido a la ausencia de vasos sanguíneos y nervios, y tienen una morfología redondeada que refleja su estado quiescente, particularmente en las zonas centrales y profundas del cartílago. Los condrocitos interactúan con componentes de la MEC específicos a través de receptores de la superficie celular, como integrinas, anexinas, sindecanos, DDR2 y CD44.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los condrocitos articulares adultos pueden responder a los estímulos biológicos y mecánicos que son anabólicos o catabólicos. Los factores anabólicos comprenden miembros de las familias TGF-β/BMP y FGF y el IGF-1. Los factores catabólicos comprenden citocinas proinflamatorias, quimiocinas, DAMP/alarminas y adipocinas, que estimulan la síntesis de proteinasas que degradan la matriz, como las MMP y las agrecanasas, en los condrocitos, y aumentan los acontecimientos intracelulares asociados a los procesos de estrés oxidativo, inflamatorio y mecánico. Se han aclarado muchas de las vías de señalización y de los factores de transcripción que median las respuestas de los condrocitos a estos factores, pero la forma en que orquestan las funciones específicas de los condrocitos es compleja y no se comprende del todo. En condiciones fisiológicas, los condrocitos articulares adultos mantienen un equilibrio estable de sustitución de recambio bajo de los componentes de la matriz. Los condrocitos adultos tienen poca capacidad para mediar en la reparación eficaz de las lesiones extensas del cartílago y disminuye con la edad. Los cambios de la función de los condrocitos relacionados con la edad disminuyen la capacidad de las células para mantener el tejido. Hay una disminución de la capacidad de respuesta a los factores de crecimiento anabólicos y un aumento de la producción de factores proinflamatorios debido a la senescencia celular. Conocer mejor cómo actúan los condrocitos articulares adultos dentro de su entorno único y cómo este tipo celular experimenta reprogramación metabólica en un microentorno proinflamatorio podría ayudar a desarrollar estrategias racionales para mantener la homeostasis y la protección del cartílago contra la lesión.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Archer CW, Francis-West P: The chondrocyte, *Int J Biochem Cell Biol* 35:401-404, 2003.
2. Archer CW, Morrison H, Pitsillides AA: Cellular aspects of the development of diarthrodial joints and articular cartilage, *J Anat* 184(Pt 3):447-456, 1994.
3. Hall BK: Chondrogenesis of the somitic mesoderm, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 53:3-47, 1977.
4. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, et al: Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage, *Sci Transl Med* 8:46ra390, 2016.
5. Goldring MB, Otero M: Inflammation in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:471-478, 2011.
6. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al: Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis, *Eur Cell Mater* 21:202-220, 2011.
7. Vincent TL, Wann AKT: Mechanoadaptation: articular cartilage through thick and thin, *J Physiol* 597:1271-1281, 2019.
8. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al: Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ, *Arthritis Rheum* 64:1697-1707, 2012.
9. Loeser RF, Gandhi U, Long DL, et al: Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1, *Arthritis Rheumatol* 66:2201-2209, 2014.
10. Heinegard D, Saxne T: The role of the cartilage matrix in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 7:50-56, 2011.
11. Hunziker EB, Lippuner K, Shintani N: How best to preserve and reveal the structural intricacies of cartilaginous tissue, *Matrix Biol* 39:33-43, 2014.
12. Schmitz N, Laverty S, Kraus VB, et al: Basic methods in histopathology of joint tissues, *Osteoarthritis Cartilage* 18(Suppl 3):S113-116, 2010.
13. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, et al: Cartilage cell clusters, *Arthritis Rheum* 62:2206-2218, 2010.
14. Lyons TJ, McClure SF, Stoddart RW, et al: The normal human chondro-osseous junctional region: evidence for contact of uncalcified cartilage with subchondral bone and marrow spaces, *BMC Musculoskelet Disord* 7:52, 2006.
15. Burr DB, Gallant MA: Bone remodelling in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8:665-673, 2012.
16. Andriacchi TP, Favre J: The nature of in vivo mechanical signals that influence cartilage health and progression to knee osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 16:463, 2014.

17. Guo H, Maher SA, Torzilli PA: A biphasic finite element study on the role of the articular cartilage superficial zone in confined compression, *J Biomech* 48:166-170, 2015.
18. Sandell LJ: Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development, *Nat Rev Rheumatol* 8:77-89, 2012.
19. Hsueh MF, Onnerfjord P, Kraus VB: Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis, *Matrix Biol* 39:56-66, 2014.
20. van Turnhout MC, Schipper H, Engel B, et al: Postnatal development of collagen structure in ovine articular cartilage, *BMC Dev Biol* 10:62, 2010.
21. Patra D, DeLassus E, McAlinden A, et al: Characterization of a murine type IIB procollagen-specific antibody, *Matrix Biol* 34:154-160, 2014.
22. McAlinden A, Traeger G, Hansen U, et al: Molecular properties and fibril ultrastructure of types II and XI collagens in cartilage of mice expressing exclusively the alpha1(IIA) collagen isoform, *Matrix Biol* 34:105-113, 2014.
23. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F: The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage, *Matrix Biol* 39:25-32, 2014.
24. Wilusz RE, Defrate LE, Guilak F: A biomechanical role for perlecan in the pericellular matrix of articular cartilage, *Matrix Biol* 31:320-327, 2012.
25. Sgariglia F, Candela ME, Huegel J, et al: Epiphyseal abnormalities, trabecular bone loss and articular chondrocyte hypertrophy develop in the long bones of postnatal Ext1-deficient mice, *Bone* 57:220-231, 2013.
26. Halper J: Proteoglycans and diseases of soft tissues, *Adv Exp Med Biol* 802:49-58, 2014.
27. Jay GD, Waller KA: The biology of lubricin: near frictionless joint motion, *Matrix Biol* 39:17-24, 2014.
28. Karamchedu NP, Tofte JN, Waller KA, et al: Superficial zone cellularity is deficient in mice lacking lubricin: a stereoscopic analysis, *Arthritis Res Ther* 18:64, 2016.
29. Waller KA, Zhang LX, Elsaid KA, et al: Role of lubricin and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5852-5857, 2013.
30. Larson KM, Zhang L, Badger GJ, et al: Early genetic restoration of lubricin expression in transgenic mice mitigates chondrocyte peroxynitrite release and caspase-3 activation, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1488-1495, 2017.
31. Onnerfjord P, Khabut A, Reinholt FP, et al: Quantitative proteomic analysis of eight cartilaginous tissues reveals characteristic differences as well as similarities between subgroups, *J Biol Chem* 287:18913-18924, 2012.
32. Posey KL, Alcorn JL, Hecht JT: Pseudoachondroplasia/COMP—translating from the bench to the bedside, *Matrix Biol* 37:167-173, 2014.
33. Klatt AR, Becker AK, Neacsu CD, et al: The matrilins: modulators of extracellular matrix assembly, *Int J Biochem Cell Biol* 43:320-330, 2011.
34. Halper J, Kjaer M: Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins, *Adv Exp Med Biol* 802:31-47, 2014.
35. Bernardo BC, Belluoccio D, Rowley L, et al: Cartilage intermediate layer protein 2 (CILP-2) is expressed in articular and meniscal cartilage and down-regulated in experimental osteoarthritis, *J Biol Chem* 286:37758-37767, 2011.
36. Xu L, Li Z, Liu SY, et al: Asporin and osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage*, 2015.
37. Ranok A, Wongsantichon J, Robinson RC, et al: Structural and thermodynamic insights into chitooligosaccharide binding to human cartilage chitinase 3-like protein 2 (CHI3L2 or YKL-39), *J Biol Chem* 290:2617-2629, 2015.
38. Lee NH, Shapiro IM: Ca2+ transport by chondrocyte mitochondria of the epiphyseal growth plate, *J Membr Biol* 41:349-360, 1978.
39. Terkeltaub R, Johnson K, Murphy A, et al: Invited review: the mitochondrion in osteoarthritis, *Mitochondrion* 1:301-319, 2002.
40. Loeser RF: Aging and osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:492-496, 2011.
41. Martin JA, Buckwalter JA: Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis, *Biogerontology* 3:257-264, 2002.
42. Wann AK, Zuo N, Haycraft CJ, et al: Primary cilia mediate mechanotransduction through control of ATP-induced Ca2+ signaling in compressed chondrocytes, *FASEB J* 26:1663-1671, 2012.
43. Ruhlen R, Marberry K: The chondrocyte primary cilium, *Osteoarthritis Cartilage* 22:1071-1076, 2014.
44. Sun MM, Beier F: Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:74-82, 2014.
45. Decker RS, Koyama E, Pacifici M: Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage, *Matrix Biol* 39:5-10, 2014.
46. Tsang KY, Cheung MC, Chan D, et al: The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation, *Cell Tissue Res* 339:93-110, 2010.
47. Wuelling M, Vortkamp A: Chondrocyte proliferation and differentiation, *Endocr Dev* 21:1-11, 2011.
48. Akiyama H, Lefebvre V: Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis, *J Bone Miner Metab* 29:390-395, 2011.
49. Long F, Ornitz DM: Development of the endochondral skeleton, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:a008334, 2013.
50. Wang W, Rigueur D, Lyons KM: TGFbeta signaling in cartilage development and maintenance, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:37-51, 2014.
51. Hosaka Y, Saito T, Sugita S, et al: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:1875-1880, 2013.
52. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E: A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation, *Development* 142:817-831, 2015.
53. Komori T: Signaling networks in RUNX2-dependent bone development, *J Cell Biochem* 112:750-755, 2011.
54. Bradley EW, McGee-Lawrence ME, Westendorf JJ: Hdac-mediated control of endochondral and intramembranous ossification, *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 21:101-113, 2011.
55. Candela ME, Yasuhara R, Iwamoto M, et al: Resident mesenchymal progenitors of articular cartilage, *Matrix Biol* 39:44-49, 2014.
56. Vinod E, Boopalan P, Sathishkumar S: Reserve or resident progenitors in cartilage? Comparative analysis of chondrocytes versus chondroprogenitors and their role in cartilage repair, *Cartilage* 9:171-182, 2018.
57. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al: Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration, *Methods* 99:69-80, 2016.
58. Maroudas A, Bayliss MT, Uchitel-Kaushansky N, et al: Aggrecan turnover in human articular cartilage: use of aspartic acid racemization as a marker of molecular age, *Arch Biochem Biophys* 350:61-71, 1998.
59. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al: Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products, *J Biol Chem* 275:39027-39031, 2000.
60. Goldring SR, Goldring MB: Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk, *Nat Rev Rheumatol* 12:632-644, 2016.
61. Mobasheri A, Mobasheri R, Francis MJ, et al: Ion transport in chondrocytes: membrane transporters involved in intracellular ion homeostasis and the regulation of cell volume, free [Ca2+] and pH, *Histol Histopathol* 13:893-910, 1998.
62. Lane JM, Brighton CT, Menkowitz BJ: Anaerobic and aerobic metabolism in articular cartilage, *J Rheumatol* 4:334-342, 1977.
63. Rajpurohit R, Koch CJ, Tao Z, et al: Adaptation of chondrocytes to low oxygen tension: relationship between hypoxia and cellular metabolism, *J Cell Physiol* 168:424-432, 1996.
64. Mobasheri A, Bondy CA, Moley K, et al: Facilitative glucose transporters in articular chondrocytes. Expression, distribution and functional regulation of GLUT isoforms by hypoxia, hypoxia mimetics, growth factors and pro-inflammatory cytokines, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 200(1):p following vi, 1-84, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. Rufino AT, Rosa SC, Judas F, et al: Expression and function of K(ATP) channels in normal and osteoarthritic human chondrocytes: possible role in glucose sensing, *J Cell Biochem* 114:1879-1889, 2013.
66. Ruiz-Romero C, Carreira V, Rego I, et al: Proteomic analysis of human osteoarthritic chondrocytes reveals protein changes in stress and glycolysis, *Proteomics* 8:495-507, 2008.
67. Maes C, Carmeliet G, Schipani E: Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease, *Nat Rev Rheumatol* 8:358-366, 2012.
68. Loeser RF: Integrins and chondrocyte-matrix interactions in articular cartilage, *Matrix Biol* 39:11-16, 2014.
69. Candela ME, Wang C, Gunawardena AT, et al: Alpha 5 integrin mediates osteoarthritic changes in mouse knee joints, *PLoS One* 11:e0156783, 2016.
70. Lundgren-Akerlund E, Aszodi A: Integrin alpha10beta1: a collagen receptor critical in skeletal development, *Adv Exp Med Biol* 819:61-71, 2014.
71. Song EK, Jeon J, Jang DG, et al: ITGBL1 modulates integrin activity to promote cartilage formation and protect against arthritis, *Sci Transl Med* 10, 2018.
72. Perera PM, Wypasek E, Madhavan S, et al: Mechanical signals control SOX-9, VEGF, and c-Myc expression and cell proliferation during inflammation via integrin-linked kinase, B-Raf, and ERK1/2-dependent signaling in articular chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 12:R106, 2010.
73. Roca-Cusachs P, Iskratsch T, Sheetz MP: Finding the weakest link: exploring integrin-mediated mechanical molecular pathways, *J Cell Sci* 125:3025-3038, 2012.
74. Ono Y, Ishizuka S, Knudson CB, et al: Chondroprotective effect of kartogenin on CD44-mediated functions in articular cartilage and chondrocytes, *Cartilage* 5:172-180, 2014.
75. Luo N, Knudson W, Askew EB, et al: CD44 and hyaluronan promote the bone morphogenetic protein 7 signaling response in murine chondrocytes, *Arthritis Rheumatol* 66:1547-1558, 2014.
76. Minashima T, Small W, Moss SE, et al: Intracellular modulation of signaling pathways by annexin A6 regulates terminal differentiation of chondrocytes, *J Biol Chem* 287:14803-14815, 2012.
77. Minashima T, Kirsch T: Annexin A6 regulates catabolic events in articular chondrocytes via the modulation of NF-kappaB and Wnt/ss-catenin signaling, *PLoS One* 13:e0197690, 2018.
78. Pap T, Bertrand J: Syndecans in cartilage breakdown and synovial inflammation, *Nat Rev Rheumatol* 9:43-55, 2013.
79. Xu L, Golshirazian I, Asbury BJ, et al: Induction of high temperature requirement A1, a serine protease, by TGF-beta1 in articular chondrocytes of mouse models of OA, *Histol Histopathol* 29:609-618, 2014.
80. Tang X, Muhammad H, McLean C, et al: Connective tissue growth factor contributes to joint homeostasis and osteoarthritis severity by controlling the matrix sequestration and activation of latent TGFbeta, *Ann Rheum Dis* 77:1372-1380, 2018.
81. Suri S, Walsh DA: Osteochondral alterations in osteoarthritis, *Bone* 51:204-211, 2012.
82. Franses RE, McWilliams DF, Mapp PI, et al: Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA, *Osteoarthritis Cartilage* 18:563-571, 2010.
83. Zhen G, Wen C, Jia X, et al: Inhibition of TGF-[beta] signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis, *Nat Med* 19:704-712, 2013.
84. Lambert C, Dubuc JE, Montell E, et al: Gene expression pattern of cells from inflamed and normal areas of osteoarthritis synovial membrane, *Arthritis Rheumatol* 66:960-968, 2014.
85. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, et al: Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 73:1710-1718, 2014.
86. Nagai T, Sato M, Kobayashi M, et al: Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 16:427, 2014.
87. Mariani E, Pulsatelli L, Facchini A: Signaling pathways in cartilage repair, *Int J Mol Sci* 15:8667-8698, 2014.
88. Geiger BC, Wang S, Padera RF Jr, et al: Cartilage-penetrating nanocarriers improve delivery and efficacy of growth factor treatment of osteoarthritis, *Sci Transl Med* 10, 2018.
89. Bolduc JA, Collins JA, Loeser RF: Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis, *Free Radic Biol Med* 132:73-82, 2019.
90. Vincent TL: Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? *Arthritis Res Ther* 13:127, 2011.
91. Vincent TL: Explaining the fibroblast growth factor paradox in osteoarthritis: lessons from conditional knockout mice, *Arthritis Rheum* 64:3835-3838, 2012.
92. Yan D, Chen D, Cool SM, et al: Fibroblast growth factor receptor 1 is principally responsible for fibroblast growth factor 2-induced catabolic activities in human articular chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 13:R130, 2011.
93. Weng T, Yi L, Huang J, et al: Genetic inhibition of fibroblast growth factor receptor 1 in knee cartilage attenuates the degeneration of articular cartilage in adult mice, *Arthritis Rheum* 64:3982-3992, 2012.
94. Barr L, Getgood A, Guehring H, et al: The effect of recombinant human fibroblast growth factor-18 on articular cartilage following single impact load, *J Orthop Res* 32:923-927, 2014.
95. Mori Y, Saito T, Chang SH, et al: Identification of fibroblast growth factor-18 as a molecule to protect adult articular cartilage by gene expression profiling, *J Biol Chem* 289:10192-10200, 2014.
96. Ellman MB, Yan D, Ahmadinia K, et al: Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis, *J Cell Biochem* 114:735-742, 2013.
97. Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, et al: Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 66:1820-1831, 2014.
98. Sennett ML, Meloni GR, Farran AJE, et al: Sprifermin treatment enhances cartilage integration in an in vitro repair model, *J Orthop Res* 36:2648-2656, 2018.
99. van der Kraan PM: The changing role of TGFβ in healthy, ageing and osteoarthritic joints, *Nat Rev Rheumatol* 13:155, 2017.
100. Bush JR, Beier F: TGF-[beta] and osteoarthritis–the good and the bad, *Nat Med* 19:667-669, 2013.
101. Nishimura R, Hata K, Matsubara T, et al: Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signalling and transcription factors, *J Biochem* 151:247-254, 2012.
102. Deng ZH, Li YS, Gao X, et al: Bone morphogenetic proteins for articular cartilage regeneration, *Osteoarthritis Cartilage* 26:1153-1161, 2018.
103. Gamer LW, Pregizer S, Gamer J, et al: The role of bmp2 in the maturation and maintenance of the murine knee joint, *J Bone Miner Res* 33:1708-1717, 2018.
104. Beier F, Loeser RF: Biology and pathology of Rho GTPase, PI-3 kinase-Akt, and MAP kinase signaling pathways in chondrocytes, *J Cell Biochem* 110:573-580, 2010.
105. Blaney Davidson EN, van Caam AP, Vitters EL, et al: TGF-beta is a potent inducer of nerve growth factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthritis Cartilage* 23:478-486, 2015.
106. Li TF, Gao L, Sheu TJ, et al: Aberrant hypertrophy in Smad3-deficient murine chondrocytes is rescued by restoring transforming growth factor beta-activated kinase 1/activating transcription factor 2 signaling: a potential clinical implication for osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 62:2359-2369, 2010.
107. van Beuningen HM, de Vries-van Melle ML, Vitters EL, et al: Inhibition of TAK1 and/or JAK can rescue impaired chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in osteoarthritis-like conditions, *Tissue Eng Part A* 20:2243-2252, 2014.
108. Brazil DP, Church RH, Surae S, et al: BMP signalling: agony and antagony in the family, *Trends Cell Biol*, 2015.
109. Lories RJ, Corr M, Lane NE: To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma, *Nat Rev Rheumatol* 9:328-339, 2013.

110. van den Bosch MH, Blom AB, van Lent PL, et al: Canonical Wnt signaling skews TGF-beta signaling in chondrocytes towards signaling via ALK1 and Smad 1/5/8, *Cell Signal* 26:951-958, 2014.
111. Lewiecki EM: Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:48-57, 2014.
112. Bougault C, Priam S, Houard X, et al: Protective role of frizzled-related protein B on matrix metalloproteinase induction in mouse chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 16:R137, 2014.
113. Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, et al: Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice, *Arthritis Rheumatol* 66:3028-3039, 2014.
114. Lietman C, Wu B, Lechner S, et al: Inhibition of Wnt/beta-catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis, *JCI Insight* 3, 2018.
115. Deshmukh V, Hu H, Barroga C, et al: A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee, *Osteoarthritis Cartilage* 26:18-27, 2018.
116. Carpio LR, Westendorf JJ: Histone deacetylases in cartilage homeostasis and osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 18:52, 2016.
117. Dvir-Ginzberg M, Mobasheri A, Kumar A: The role of sirtuins in cartilage homeostasis and osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 18:43, 2016.
118. Rushton MD, Reynard LN, Barter MJ, et al: Characterization of the cartilage DNA methylome in knee and hip osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:2450-2460, 2014.
119. Taylor SE, Smeriglio P, Dhulipala L, et al: A global increase in 5-hydroxymethylcytosine levels marks osteoarthritic chondrocytes, *Arthritis Rheumatol* 66:90-100, 2014.
120. Le LT, Swingler TE, Clark IM: Review: the role of microRNAs in osteoarthritis and chondrogenesis, *Arthritis Rheum* 65:1963-1974, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Archer CW, Francis-West P: The chondrocyte, *Int J Biochem Cell Biol* 35:401-404, 2003.
2. Archer CW, Morrison H, Pitsillides AA: Cellular aspects of the development of diarthrodial joints and articular cartilage, *J Anat* 184(Pt 3):447-456, 1994.
3. Hall BK: Chondrogenesis of the somitic mesoderm, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 53:3-47, 1977.
4. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, et al: Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage, *Sci Transl Med* 8, 2016, 346ra390.
5. Goldring MB, Otero M: Inflammation in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:471-478, 2011.
6. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al: Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis, *Eur Cell Mater* 21:202-220, 2011.
7. Vincent TL, Wann AKT: Mechanoadaptation: articular cartilage through thick and thin, *J Physiol* 597:1271-1281, 2019.
8. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al: Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ, *Arthritis Rheum* 64:1697-1707, 2012.
9. Loeser RF, Gandhi U, Long DL, et al: Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1, *Arthritis Rheumatol* 66:2201-2209, 2014.
10. Heinegard D, Saxne T: The role of the cartilage matrix in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 7:50-56, 2011.
11. Hunziker EB, Lippuner K, Shintani N: How best to preserve and reveal the structural intricacies of cartilaginous tissue, *Matrix Biol* 39:33-43, 2014.
12. Schmitz N, Laverty S, Kraus VB, et al: Basic methods in histopathology of joint tissues, *Osteoarthritis Cartilage* 18(Suppl 3):S113-116, 2010.
13. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, et al: Cartilage cell clusters, *Arthritis Rheum* 62:2206-2218, 2010.
14. Lyons TJ, McClure SF, Stoddart RW, et al: The normal human chondro-osseous junctional region: evidence for contact of uncalcified cartilage with subchondral bone and marrow spaces, *BMC Musculoskelet Disord* 7:52, 2006.
15. Burr DB, Gallant MA: Bone remodelling in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8:665-673, 2012.
16. Andriacchi TP, Favre J: The nature of in vivo mechanical signals that influence cartilage health and progression to knee osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 16:463, 2014.
17. Guo H, Maher SA, Torzilli PA: A biphasic finite element study on the role of the articular cartilage superficial zone in confined compression, *J Biomech* 48:166-170, 2015.
18. Sandell LJ: Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development, *Nat Rev Rheumatol* 8:77-89, 2012.
19. Hsueh MF, Onnerfjord P, Kraus VB: Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis, *Matrix Biol* 39:56-66, 2014.
20. van Turnhout MC, Schipper H, Engel B, et al: Postnatal development of collagen structure in ovine articular cartilage, *BMC Dev Biol* 10:62, 2010.
21. Patra D, DeLassus E, McAlinden A, et al: Characterization of a murine type IIB procollagen-specific antibody, *Matrix Biol* 34:154-160, 2014.
22. McAlinden A, Traeger G, Hansen U, et al: Molecular properties and fibril ultrastructure of types II and XI collagens in cartilage of mice expressing exclusively the alpha1(IIA) collagen isoform, *Matrix Biol* 34:105-113, 2014.
23. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F: The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage, *Matrix Biol* 39:25-32, 2014.
24. Wilusz RE, Defrate LE, Guilak F: A biomechanical role for perlecan in the pericellular matrix of articular cartilage, *Matrix Biol* 31:320-327, 2012.
25. Sgariglia F, Candela ME, Huegel J, et al: Epiphyseal abnormalities, trabecular bone loss and articular chondrocyte hypertrophy develop in the long bones of postnatal Ext1-deficient mice, *Bone* 57:220-231, 2013.
26. Halper J: Proteoglycans and diseases of soft tissues, *Adv Exp Med Biol* 802:49-58, 2014.
27. Jay GD, Waller KA: The biology of lubricin: near frictionless joint motion, *Matrix Biol* 39:17-24, 2014.
28. Karamchedu NP, Tofte JN, Waller KA, et al: Superficial zone cellularity is deficient in mice lacking lubricin: a stereoscopic analysis, *Arthritis Res Ther* 18:64, 2016.
29. Waller KA, Zhang LX, Elsaid KA, et al: Role of lubricin and boundary lubrication in the prevention of chondrocyte apoptosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5852-5857, 2013.
30. Larson KM, Zhang L, Badger GJ, et al: Early genetic restoration of lubricin expression in transgenic mice mitigates chondrocyte peroxynitrite release and caspase-3 activation, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1488-1495, 2017.
31. Onnerfjord P, Khabut A, Reinholt FP, et al: Quantitative proteomic analysis of eight cartilaginous tissues reveals characteristic differences as well as similarities between subgroups, *J Biol Chem* 287:18913-18924, 2012.
32. Posey KL, Alcorn JL, Hecht JT: Pseudoachondroplasia/COMP—translating from the bench to the bedside, *Matrix Biol* 37:167-173, 2014.
33. Klatt AR, Becker AK, Neacsu CD, et al: The matrilins: modulators of extracellular matrix assembly, *Int J Biochem Cell Biol* 43:320-330, 2011.
34. Halper J, Kjaer M: Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins, *Adv Exp Med Biol* 802:31-47, 2014.
35. Bernardo BC, Belluoccio D, Rowley L, et al: Cartilage intermediate layer protein 2 (CILP-2) is expressed in articular and meniscal cartilage and down-regulated in experimental osteoarthritis, *J Biol Chem* 286:37758-37767, 2011.
36. Xu L, Li Z, Liu SY, et al: Asporin and osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage*, 2015.
37. Ranok A, Wongsantichon J, Robinson RC, et al: Structural and thermodynamic insights into chitooligosaccharide binding to human cartilage chitinase 3-like protein 2 (CHI3L2 or YKL-39), *J Biol Chem* 290:2617-2629, 2015.
38. Lee NH, Shapiro IM: Ca2+ transport by chondrocyte mitochondria of the epiphyseal growth plate, *J Membr Biol* 41:349-360, 1978.
39. Terkeltaub R, Johnson K, Murphy A, et al: Invited review: the mitochondrion in osteoarthritis, *Mitochondrion* 1:301-319, 2002.
40. Loeser RF: Aging and osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:492-496, 2011.
41. Martin JA, Buckwalter JA: Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis, *Biogerontology* 3:257-264, 2002.
42. Wann AK, Zuo N, Haycraft CJ, et al: Primary cilia mediate mechanotransduction through control of ATP-induced Ca2+ signaling in compressed chondrocytes, *FASEB J* 26:1663-1671, 2012.
43. Ruhlen R, Marberry K: The chondrocyte primary cilium, *Osteoarthritis Cartilage* 22:1071-1076, 2014.
44. Sun MM, Beier F: Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:74-82, 2014.
45. Decker RS, Koyama E, Pacifici M: Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage, *Matrix Biol* 39:5-10, 2014.
46. Tsang KY, Cheung MC, Chan D, et al: The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation, *Cell Tissue Res* 339:93-110, 2010.
47. Wuelling M, Vortkamp A: Chondrocyte proliferation and differentiation, *Endocr Dev* 21:1-11, 2011.
48. Akiyama H, Lefebvre V: Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis, *J Bone Miner Metab* 29:390-395, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49. Long F, Ornitz DM: Development of the endochondral skeleton, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:a008334, 2013.
50. Wang W, Rigueur D, Lyons KM: TGFbeta signaling in cartilage development and maintenance, *Birth Defects Res C Embryo Today* 102:37-51, 2014.
51. Hosaka Y, Saito T, Sugita S, et al: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:1875-1880, 2013.
52. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E: A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation, *Development* 142:817-831, 2015.
53. Komori T: Signaling networks in RUNX2-dependent bone development, *J Cell Biochem* 112:750-755, 2011.
54. Bradley EW, McGee-Lawrence ME, Westendorf JJ: Hdac-mediated control of endochondral and intramembranous ossification, *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 21:101-113, 2011.
55. Candela ME, Yasuhara R, Iwamoto M, et al: Resident mesenchymal progenitors of articular cartilage, *Matrix Biol* 39:44-49, 2014.
56. Vinod E, Boopalan P, Sathishkumar S: Reserve or resident progenitors in cartilage? Comparative analysis of chondrocytes versus chondroprogenitors and their role in cartilage repair, *Cartilage* 9:171-182, 2018.
57. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al: Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration, *Methods* 99:69-80, 2016.
58. Maroudas A, Bayliss MT, Uchitel-Kaushansky N, et al: Aggrecan turnover in human articular cartilage: use of aspartic acid racemization as a marker of molecular age, *Arch Biochem Biophys* 350:61-71, 1998.
59. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al: Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products, *J Biol Chem* 275:39027-39031, 2000.
60. Goldring SR, Goldring MB: Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk, *Nat Rev Rheumatol* 12:632-644, 2016.
61. Mobasheri A, Mobasheri R, Francis MJ, et al: Ion transport in chondrocytes: membrane transporters involved in intracellular ion homeostasis and the regulation of cell volume, free [Ca2+] and pH, *Histol Histopathol* 13:893-910, 1998.
62. Lane JM, Brighton CT, Menkowitz BJ: Anaerobic and aerobic metabolism in articular cartilage, *J Rheumatol* 4:334-342, 1977.
63. Rajpurohit R, Koch CJ, Tao Z, et al: Adaptation of chondrocytes to low oxygen tension: relationship between hypoxia and cellular metabolism, *J Cell Physiol* 168:424-432, 1996.
64. Mobasheri A, Bondy CA, Moley K, et al: Facilitative glucose transporters in articular chondrocytes. Expression, distribution and functional regulation of GLUT isoforms by hypoxia, hypoxia mimetics, growth factors and pro-inflammatory cytokines, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 200(1):p following vi, 1-84, 2008.
65. Rufino AT, Rosa SC, Judas F, et al: Expression and function of K(ATP) channels in normal and osteoarthritic human chondrocytes: possible role in glucose sensing, *J Cell Biochem* 114:1879-1889, 2013.
66. Ruiz-Romero C, Carreira V, Rego I, et al: Proteomic analysis of human osteoarthritic chondrocytes reveals protein changes in stress and glycolysis, *Proteomics* 8:495-507, 2008.
67. Maes C, Carmeliet G, Schipani E: Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease, *Nat Rev Rheumatol* 8:358-366, 2012.
68. Loeser RF: Integrins and chondrocyte-matrix interactions in articular cartilage, *Matrix Biol* 39:11-16, 2014.
69. Candela ME, Wang C, Gunawardena AT, et al: Alpha 5 integrin mediates osteoarthritic changes in mouse knee joints, *PLoS One* 11:e0156783, 2016.
70. Lundgren-Akerlund E, Aszodi A: Integrin alpha10beta1: a collagen receptor critical in skeletal development, *Adv Exp Med Biol* 819:61-71, 2014.
71. Song EK, Jeon J, Jang DG, et al: ITGBL1 modulates integrin activity to promote cartilage formation and protect against arthritis, *Sci Transl Med* 10, 2018.
72. Perera PM, Wypasek E, Madhavan S, et al: Mechanical signals control SOX-9, VEGF, and c-Myc expression and cell proliferation during inflammation via integrin-linked kinase, B-Raf, and ERK1/2-dependent signaling in articular chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 12:R106, 2010.
73. Roca-Cusachs P, Iskratsch T, Sheetz MP: Finding the weakest link: exploring integrin-mediated mechanical molecular pathways, *J Cell Sci* 125:3025-3038, 2012.
74. Ono Y, Ishizuka S, Knudson CB, et al: Chondroprotective effect of kartogenin on CD44-mediated functions in articular cartilage and chondrocytes, *Cartilage* 5:172-180, 2014.
75. Luo N, Knudson W, Askew EB, et al: CD44 and hyaluronan promote the bone morphogenetic protein 7 signaling response in murine chondrocytes, *Arthritis Rheumatol* 66:1547-1558, 2014.
76. Minashima T, Small W, Moss SE, et al: Intracellular modulation of signaling pathways by annexin A6 regulates terminal differentiation of chondrocytes, *J Biol Chem* 287:14803-14815, 2012.
77. Minashima T, Kirsch T: Annexin A6 regulates catabolic events in articular chondrocytes via the modulation of NF-kappaB and Wnt/ss-catenin signaling, *PLoS One* 13:e0197690, 2018.
78. Pap T, Bertrand J: Syndecans in cartilage breakdown and synovial inflammation, *Nat Rev Rheumatol* 9:43-55, 2013.
79. Xu L, Golshirazian I, Asbury BJ, et al: Induction of high temperature requirement A1, a serine protease, by TGF-beta1 in articular chondrocytes of mouse models of OA, *Histol Histopathol* 29:609-618, 2014.
80. Tang X, Muhammad H, McLean C, et al: Connective tissue growth factor contributes to joint homeostasis and osteoarthritis severity by controlling the matrix sequestration and activation of latent TGFbeta, *Ann Rheum Dis* 77:1372-1380, 2018.
81. Suri S, Walsh DA: Osteochondral alterations in osteoarthritis, *Bone* 51:204-211, 2012.
82. Franses RE, McWilliams DF, Mapp PI, et al: Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA, *Osteoarthritis Cartilage* 18:563-571, 2010.
83. Zhen G, Wen C, Jia X, et al: Inhibition of TGF-[beta] signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis, *Nat Med* 19:704-712, 2013.
84. Lambert C, Dubuc JE, Montell E, et al: Gene expression pattern of cells from inflamed and normal areas of osteoarthritis synovial membrane, *Arthritis Rheumatol* 66:960-968, 2014.
85. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, et al: Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 73:1710-1718, 2014.
86. Nagai T, Sato M, Kobayashi M, et al: Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 16:427, 2014.
87. Mariani E, Pulsatelli L, Facchini A: Signaling pathways in cartilage repair, *Int J Mol Sci* 15:8667-8698, 2014.
88. Geiger BC, Wang S, Padera RF Jr, et al: Cartilage-penetrating nanocarriers improve delivery and efficacy of growth factor treatment of osteoarthritis, *Sci Transl Med* 10, 2018.
89. Bolduc JA, Collins JA, Loeser RF: Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis, *Free Radic Biol Med* 132:73-82, 2019.
90. Vincent TL: Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? *Arthritis Res Ther* 13:127, 2011.
91. Vincent TL: Explaining the fibroblast growth factor paradox in osteoarthritis: lessons from conditional knockout mice, *Arthritis Rheum* 64:3835-3838, 2012.
92. Yan D, Chen D, Cool SM, et al: Fibroblast growth factor receptor 1 is principally responsible for fibroblast growth factor 2-induced catabolic activities in human articular chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 13:R130, 2011.
93. Weng T, Yi L, Huang J, et al: Genetic inhibition of fibroblast growth factor receptor 1 in knee cartilage attenuates the degeneration of articular cartilage in adult mice, *Arthritis Rheum* 64:3982-3992, 2012.

94. Barr L, Getgood A, Guehring H, et al: The effect of recombinant human fibroblast growth factor-18 on articular cartilage following single impact load, *J Orthop Res* 32:923-927, 2014.
95. Mori Y, Saito T, Chang SH, et al: Identification of fibroblast growth factor-18 as a molecule to protect adult articular cartilage by gene expression profiling, *J Biol Chem* 289:10192-10200, 2014.
96. Ellman MB, Yan D, Ahmadinia K, et al: Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis, *J Cell Biochem* 114:735-742, 2013.
97. Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, et al: Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 66:1820-1831, 2014.
98. Sennett ML, Meloni GR, Farran AJE, et al: Sprifermin treatment enhances cartilage integration in an in vitro repair model, *J Orthop Res* 36:2648-2656, 2018.
99. van der Kraan PM: The changing role of TGFβ in healthy, ageing and osteoarthritic joints, *Nat Rev Rheumatol* 13:155, 2017.
100. Bush JR, Beier F: TGF-[beta] and osteoarthritis—the good and the bad, *Nat Med* 19:667-669, 2013.
101. Nishimura R, Hata K, Matsubara T, et al: Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signalling and transcription factors, *J Biochem* 151:247-254, 2012.
102. Deng ZH, Li YS, Gao X, et al: Bone morphogenetic proteins for articular cartilage regeneration, *Osteoarthritis Cartilage* 26:1153-1161, 2018.
103. Gamer LW, Pregizer S, Gamer J, et al: The role of Bmp2 in the maturation and maintenance of the murine knee joint, *J Bone Miner Res* 33:1708-1717, 2018.
104. Beier F, Loeser RF: Biology and pathology of Rho GTPase, PI-3 kinase-Akt, and MAP kinase signaling pathways in chondrocytes, *J Cell Biochem* 110:573-580, 2010.
105. Blaney Davidson EN, van Caam AP, et al: TGF-beta is a potent inducer of nerve growth factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthritis Cartilage* 23:478-486, 2015.
106. Li TF, Gao L, Sheu TJ, et al: Aberrant hypertrophy in Smad3-deficient murine chondrocytes is rescued by restoring transforming growth factor beta-activated kinase 1/activating transcription factor 2 signaling: a potential clinical implication for osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 62:2359-2369, 2010.
107. van Beuningen HM, de Vries-van Melle ML, Vitters EL, et al: Inhibition of TAK1 and/or JAK can rescue impaired chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in osteoarthritis-like conditions, *Tissue Eng Part A* 20:2243-2252, 2014.
108. Brazil DP, Church RH, Surae S, et al: BMP signalling: agony and antagony in the family, *Trends Cell Biol*, 2015.
109. Lories RJ, Corr M, Lane NE: To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma, *Nat Rev Rheumatol* 9:328-339, 2013.
110. van den Bosch MH, Blom AB, van Lent PL, et al: Canonical Wnt signaling skews TGF-beta signaling in chondrocytes towards signaling via ALK1 and Smad 1/5/8, *Cell Signal* 26:951-958, 2014.
111. Lewiecki EM: Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:48-57, 2014.
112. Bougault C, Priam S, Houard X, et al: Protective role of frizzled-related protein B on matrix metalloproteinase induction in mouse chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 16:R137, 2014.
113. Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, et al: Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice, *Arthritis Rheumatol* 66:3028-3039, 2014.
114. Lietman C, Wu B, Lechner S, et al: Inhibition of Wnt/beta-catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis, *JCI Insight* 3, 2018.
115. Deshmukh V, Hu H, Barroga C, et al: A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee, *Osteoarthritis Cartilage* 26:18-27, 2018.
116. Carpio LR, Westendorf JJ: Histone deacetylases in cartilage homeostasis and osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 18:52, 2016.
117. Dvir-Ginzberg M, Mobasheri A, Kumar A: The role of sirtuins in cartilage homeostasis and osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 18:43, 2016.
118. Rushton MD, Reynard LN, Barter MJ, et al: Characterization of the cartilage DNA methylome in knee and hip osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:2450-2460, 2014.
119. Taylor SE, Smeriglio P, Dhulipala L, et al: A global increase in 5-hydroxymethylcytosine levels marks osteoarthritic chondrocytes, *Arthritis Rheumatol* 66:90-100, 2014.
120. Le LT, Swingler TE, Clark IM: Review: the role of microRNAs in osteoarthritis and chondrogenesis, *Arthritis Rheum* 65:1963-1974, 2013.
121. Endisha H, Rockel J, Jurisica I, et al: The complex landscape of microRNAs in articular cartilage: biology, pathology, and therapeutic targets, *JCI Insight* 3, 2018.
122. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al: Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 12:580-592, 2016.
123. Hardin JA, Cobelli N, Santambrogio L: Consequences of metabolic and oxidative modifications of cartilage tissue, *Nat Rev Rheumatol* 11:521-529, 2015.
124. Vincent TL, Williams RO, Maciewicz R, et al: Mapping pathogenesis of arthritis through small animal models, *Rheumatology* 51:1931-1941, 2012.
125. Frisenda S, Perricone C, Valesini G: Cartilage as a target of autoimmunity: a thin layer, *Autoimmun Rev* 12:591-598, 2013.
126. Sherwood JC, Bertrand J, Eldridge SE, et al: Cellular and molecular mechanisms of cartilage damage and repair, *Drug Discov Today* 19:1172-1177, 2014.
127. Little CB, Hunter DJ: Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials, *Nat Rev Rheumatol* 9:485-497, 2013.
128. Malfait AM, Little CB, McDougall JJ: A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1316-1326, 2013.
129. Fang H, Beier F: Mouse models of osteoarthritis: modelling risk factors and assessing outcomes, *Nature Reviews Rheumatology* 10:413-421, 2014.
130. Miller RE, Lu Y, Tortorella MD, et al: Genetically engineered mouse models reveal the importance of proteases as osteoarthritis drug targets, *Curr Rheumatol Rep* 15:350, 2013.
131. Yang CY, Chanalaris A, Troeberg L: ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis—looking beyond the 'usual suspects', *Osteoarthritis Cartilage* 25:1000-1009, 2017.
132. Wang M, Sampson ER, Jin H, et al: MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 15:R5, 2013.
133. Xu L, Polur I, Servais JM, et al: Intact pericellular matrix of articular cartilage is required for unactivated discoidin domain receptor 2 in the mouse model, *Am J Pathol* 179:1338-1346, 2011.
134. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, et al: C/EBPbeta and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2alpha as the inducer in chondrocytes, *Hum Mol Genet* 21:1111-1123, 2012.
135. Olivotto E, Otero M, Marcu KB, et al: Pathophysiology of osteoarthritis: canonical NF-kappaB/IKKbeta-dependent and kinase-independent effects of IKKalpha in cartilage degradation and chondrocyte differentiation, *RMD Open* 1:e000061, 2015.
136. Yang S, Kim J, Ryu JH, et al: Hypoxia-inducible factor-2[alpha] is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction, *Nat Med* 16:687-693, 2010.
137. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2alpha during skeletal growth and osteoarthritis development, *Nat Med* 16:678-686, 2010.
138. Yang S, Kim J, Ryu JH, et al: Hypoxia-inducible factor-2alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction, *Nat Med* 16:687-693, 2010.
139. Hashimoto K, Otero M, Imagawa K, et al: Regulated transcription of human matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and interleukin-1beta (IL1B) genes in chondrocytes depends on methylation of specific proximal promoter CpG sites, *J Biol Chem* 288:10061-10072, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

140. Ruan MZ, Erez A, Guse K, et al: Proteoglycan 4 expression protects against the development of osteoarthritis, *Sci Transl Med* 5: 176ra134, 2013.
141. Murphy G, Nagase H: Localizing matrix metalloproteinase activities in the pericellular environment, *The FEBS journal* 278:2-15, 2011.
142. Dubail J, Apte SS: Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics, *Matrix Biol*, 2015.
143. Fosang AJ, Beier F: Emerging frontiers in cartilage and chondrocyte biology, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25:751-766, 2011.
144. Brew K, Nagase H: The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity, *Biochim Biophys Acta* 1803:55-71, 2010.
145. Fonovic M, Turk B: Cysteine cathepsins and extracellular matrix degradation, *Biochim Biophys Acta* 1840:2560-2570, 2014.
146. Zhao R, Wang A, Hall KC, et al: Lack of ADAM10 in endothelial cells affects osteoclasts at the chondro-osseus junction, *J Orthop Res* 32:224-230, 2014.
147. Hall KC, Hill D, Otero M, et al: ADAM17 controls endochondral ossification by regulating terminal differentiation of chondrocytes, *Mol Cell Biol* 33:3077-3090, 2013.
148. Dancevic CM, McCulloch DR: Current and emerging therapeutic strategies for preventing inflammation and aggrecanase-mediated cartilage destruction in arthritis, *Arthritis Res Ther* 16:429, 2014.
149. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L: Extracellular regulation of metalloproteinases, *Matrix Biol*, 2015.
150. Chevalier X, Eymard F, Richette P: Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments, *Nat Rev Rheumatol* 9:400-410, 2013.
151. Furman BD, Mangiapani DS, Zeitler E, et al: Targeting pro-inflammatory cytokines following joint injury: acute intra-articular inhibition of interleukin-1 following knee injury prevents post-traumatic arthritis, *Arthritis Res Ther* 16:R134, 2014.
152. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al: Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4, *Arthritis Res Ther* 14:R7, 2012.
153. Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al: Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 77:1757-1764, 2018.
154. Fleischmann RM, Bliddal H, Blanco FJ, et al: A phase 2 trial of lutikizumab, an anti-interleukin 1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin knee osteoarthritis patients with synovitis, *Arthritis Rheumatol*, 2019.
155. Bougault C, Gosset M, Houard X, et al: Stress-induced cartilage degradation does not depend on the NLRP3 inflammasome in human osteoarthritis and mouse models, *Arthritis Rheum* 64:3972-3981, 2012.
156. Rowe MA, Harper LR, McNulty MA, et al: Reduced osteoarthritis severity in aged mice with deletion of macrophage migration inhibitory factor, *Arthritis Rheumatol* 69:352-361, 2017.
157. Haseeb A, Haqqi TM: Immunopathogenesis of osteoarthritis, *Clin Immunol* 146:185-196, 2013.
158. Scanzello CR, Goldring SR: The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis, *Bone* 51:249-257, 2012.
159. Berenbaum F: Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!), *Osteoarthritis Cartilage* 21:16-21, 2013.
160. van Lent PL, Grevers LC, Schelbergen R, et al: S100A8 causes a shift toward expression of activatory Fcgamma receptors on macrophages via toll-like receptor 4 and regulates Fcgamma receptor expression in synovium during chronic experimental arthritis, *Arthritis Rheum* 62:3353-3364, 2010.
161. Zreiqat H, Belluoccio D, Smith MM, et al: S100A8 and S100A9 in experimental osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 12:R16, 2010.
162. Liu-Bryan R, Terkeltaub R: Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 11:35-44, 2015.
163. Happonen KE, Saxne T, Geborek P, et al: Serum COMP-C3b complexes in rheumatic diseases and relation to anti-TNF-alpha treatment, *Arthritis Res Ther* 14:R15, 2012.
164. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al: Identification of a central role for complement in osteoarthritis, *Nat Med* 17:1674-1679, 2011.
165. Bonet ML, Granados N, Palou A: Molecular players at the intersection of obesity and osteoarthritis, *Curr Drug Targets* 12:2103-2128, 2011.
166. Chen YJ, Sheu ML, Tsai KS, et al: Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator-activated receptor gamma down-regulation-related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll-like receptor-4 and receptor for advanced glycation end products, *PloS One* 8, 2013.
167. Vasheghani F, Monemdjou R, Fahmi H, et al: Adult cartilage-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout mice exhibit the spontaneous osteoarthritis phenotype, *Am J Pathol* 182:1099-1106, 2013.
168. Nebbaki SS, El Mansouri FE, Afif H, et al: Expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha, beta, gamma, and H- and L-prostaglandin D synthase during osteoarthritis in the spontaneous hartley guinea pig and experimental dog models, *J Rheumatol* 40:877-890, 2013.
169. van de Loo FA, Veenbergen S, van den Brand B, et al: Enhanced suppressor of cytokine signaling 3 in arthritic cartilage dysregulates human chondrocyte function, *Arthritis Rheum* 64:3313-3323, 2012.
170. de Andres MC, Imagawa K, Hashimoto K, et al: Suppressors of cytokine signalling (SOCS) are reduced in osteoarthritis, *Biochem Biophys Res Commun* 407:54-59, 2011.
171. Gomez R, Conde J, Scotece M, et al: What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol* 7:528-536, 2011.
172. Hui W, Litherland GJ, Elias MS, et al: Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases, *Ann Rheum Dis* 71:455-462, 2012.
173. Courties A, Sellam J, Berenbaum F: Metabolic syndrome-associated osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 29:214-222, 2017.
174. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, et al: The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review, *Osteoarthritis Cartilage* 18:876-882, 2010.
175. Villalvilla A, Gomez R, Roman-Blas JA, et al: SDF-1 signaling: a promising target in rheumatic diseases, *Expert Opin Ther Targets* 18:1077-1087, 2014.
176. Scanzello CR: Role of low-grade inflammation in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 29:79-85, 2017.
177. Longobardi L, Temple JD, Tagliafierro L, et al: Role of the C-C chemokine receptor-2 in a murine model of injury-induced osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 25:914-925, 2017.
178. Marcu KB, Otero M, Olivotto E, et al: NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA, *Curr Drug Targets* 11:599-613, 2010.
179. Hui W, Young DA, Rowan AD, et al: Oxidative changes and signalling pathways are pivotal in initiating age-related changes in articular cartilage, *Ann Rheum Dis*, 2014.
180. Proctor CJ, Macdonald C, Milner JM, et al: A computer simulation approach to assessing therapeutic intervention points for the prevention of cytokine-induced cartilage breakdown, *Arthritis Rheumatol* 66:979-989, 2014.
181. Choi MC, MaruYama T, Chun CH, et al: Alleviation of murine osteoarthritis by cartilage-specific deletion of ikappaBzeta, *Arthritis Rheumatol* 70:1440-1449, 2018.
182. Yan H, Duan X, Pan H, et al: Suppression of NF-kappaB activity via nanoparticle-based siRNA delivery alters early cartilage responses to injury, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:E6199-E6208, 2016.
183. Singh P, Marcu KB, Goldring MB, et al: Phenotypic instability of chondrocytes in osteoarthritis: on a path to hypertrophy, *Ann N Y Acad Sci*, 2018.
184. Olivotto E, Otero M, Astolfi A, et al: IKKalpha/CHUK regulates extracellular matrix remodeling independent of its kinase activity to facilitate articular chondrocyte differentiation, *PloS one* 8:e73024, 2013.
185. Otero M, Plumb DA, Tsuchimochi K, et al: E74-like factor 3 (ELF3) impacts on matrix metalloproteinase 13 (MMP13) transcriptional control in articular chondrocytes under proinflammatory stress, *J Biol Chem* 287:3559-3572, 2012.

186. Loeser RF: Aging processes and the development of osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 25:108-113, 2013.
187. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO: Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 12:412-420, 2016.
188. Lotz M, Loeser RF: Effects of aging on articular cartilage homeostasis, *Bone* 51:241-248, 2012.
189. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al: The hallmarks of aging, *Cell* 153:1194-1217, 2013.
190. Lotz MK, Carames B: Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and OA, *Nat Rev Rheumatol* 7:579-587, 2011.
191. Wang R, Zhang S, Previn R, et al: Role of forkhead box O transcription factors in oxidative stress-induced chondrocyte dysfunction: possible therapeutic target for osteoarthritis? *Int J Mol Sci* 19, 2018.
192. Patra D, DeLassus E, Liang G, et al: Cartilage-specific ablation of site-1 protease in mice results in the endoplasmic reticulum entrapment of type IIb procollagen and down-regulation of cholesterol and lipid homeostasis, *PloS one* 9:e105674, 2014.
193. Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C: The role of mitochondria in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 7:161-169, 2011.
194. Bay-Jensen AC, Thudium CS, Mobasheri A: Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: current update, *Curr Opin Rheumatol* 30:121-128, 2018.
195. Kraus VB, Collins JE, Hargrove D, et al: Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA biomarkers consortium, *Ann Rheum Dis* 76:186-195, 2017.
196. Demoor M, Ollitrault D, Gomez-Leduc T, et al: Cartilage tissue engineering: molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction, *Biochim Biophys Acta* 1840:2414-2440, 2014.
197. Smith BD, Grande DA: The current state of scaffolds for musculoskeletal regenerative applications, *Nat Rev Rheumatol* 11:213-222, 2015.
198. Jiang Y, Tuan RS: Origin and function of cartilage stem/progenitor cells in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 11:206-212, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4

Biología, fisiología y morfología del hueso

ALINE BOZEC, ANIKA GRÜNEBOOM Y GEORG SCHETT

PUNTOS CLAVE

- La osificación intramembranosa o endocondral genera tejido óseo.
- Los huesos constan de una capa cortical densa y una red trabecular similar a una esponja.
- La formación de hueso depende de los osteoblastos metabólicamente activos que sintetizan las proteínas de la matriz.
- La grasa de la médula ósea aumenta con la edad, a expensas de los osteoblastos.
- La resorción del hueso está mediada por osteoclastos multinucleados.
- El tipo celular más abundante en el hueso es el osteocito.
- El hueso se reconstruye de forma continua, un proceso que se conoce como ***remodelación ósea.***
- El sistema inmunitario, en particular los linfocitos T, influye en la remodelación ósea.
- Las interacciones neuroendocrinas ejercen un control sistémico sobre la remodelación ósea.

Estructura y composición del hueso

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que participa en: 1) la locomoción, proporcionando el sitio de inserción de los músculos; 2) la protección de los órganos internos y de la médula ósea, y 3) la función metabólica, como el almacenamiento y el suministro de calcio al organismo. Está formado por células y por la matriz extracelular, que está compuesta por fibras de colágeno tipo I y diversas proteínas no colagenosas. La composición específica de la matriz ósea permite su mineralización, que es una característica específica del hueso.

Los dos tipos principales de huesos son los huesos planos, que se forman por osificación intramembranosa, y los huesos largos, que se generan por osificación endocondral. La formación de hueso intramembranosa se basa en la condensación de células troncales mesenquimatosas, que se diferencian directamente en osteoblastos formadores de hueso. Por el contrario, durante la osificación endocondral de los huesos largos, las células troncales mesenquimatosas primero se diferencian en condrocitos que después serán sustituidos por osteoblastos. Los huesos largos constan de las siguientes estructuras: 1) las epífisis, que son prominencias en los extremos del hueso; 2) la diáfisis, que constituye su cuerpo, y 3) las metáfisis, que se encuentran entre la epífisis y la diáfisis (fig. 4.1). La metáfisis está separada de la epífisis por la placa epifisaria, una capa proliferativa de cartílago que resulta esencial para el crecimiento longitudinal de los huesos. Una vez completado el crecimiento, esta capa de cartílago se transforma totalmente en hueso.

La parte externa de los huesos está formada por una capa cortical densa (hueso cortical o compacto), que es especialmente sólida a lo largo de la diáfisis, donde se localiza la médula ósea. La capa ósea cortical se hace progresivamente más fina hacia la metáfisis y la epífisis, donde se localiza la mayor parte del hueso trabecular. El hueso trabecular (también llamado *hueso esponjoso*) es una red similar a una esponja que consiste en miríadas de trabéculas óseas muy interconectadas. Las superficies externa e interna del hueso cortical están cubiertas por capas de células osteógenas y se denominan *periostio* y *endostio;* participan en el crecimiento de la anchura por aposición ósea en el periostio y resorción ósea en el endostio.

Aunque el hueso cortical y el hueso trabecular están formados por las mismas células y los mismos componentes de la matriz, existe una diferencia sustancial entre estas dos formas de tejido esquelético. El hueso cortical consiste casi exclusivamente en tejido mineralizado (hasta el 90%), lo que le permite cumplir las necesidades mecánicas. Por el contrario, solo el 20% del hueso trabecular es tejido mineralizado; la médula ósea, los vasos sanguíneos y una red de células troncales mesenquimatosas constituyen el resto del hueso. Por tanto, el hueso trabecular comparte una gran superficie con el tejido no mineralizado; esto es la base de la función metabólica del hueso, que requiere un alto grado de comunicación entre la superficie ósea y el tejido no mineralizado.

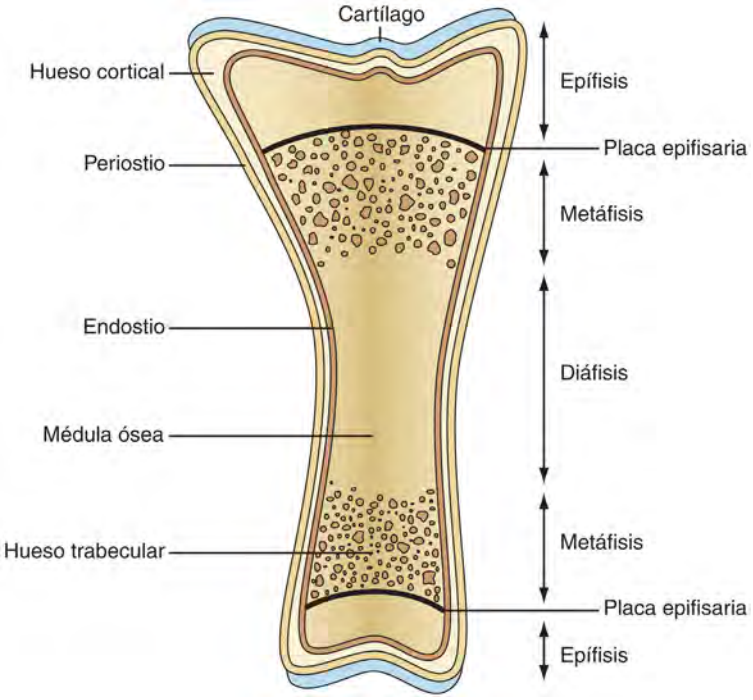
Vascularización ósea

La función metabólica del hueso depende de que reciba un aporte de nutrientes, oxígeno, hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores. Las células residentes en la médula ósea y las células troncales mesenquimatosas responden a los mediadores óseos, aunque también pueden producir factores metabólicos que son importantes para la homeostasis ósea[1,2]. El intercambio de estos mediadores que entran y salen del hueso está mediado por un complejo sistema vascular.

El oxígeno es transportado por las arterias nutricias, que entran en el hueso principalmente en las metáfisis, tienen un trayecto longitudinal a lo largo de la diáfisis y se ramifican hacia la superficie interna del hueso cortical, el endostio. En esta zona de contacto las arterias forman bucles y se interconectan con los capilares sinusoidales. Este tipo de vasos venosos fenestrados permite un intercambio rápido de metabolitos entre la circulación sanguínea y el tejido de la médula ósea. Los sinusoides forman una densa red irregular que converge en un gran seno central en la parte central del tejido de la médula ósea. Este seno central sale de la diáfisis y conecta la médula ósea con la circulación sanguínea general[3-5].

Además del sistema de la vascularización de la médula ósea, el hueso mineralizado también tiene un denso sistema vascular que se denomina *sistema de Havers-Volkmann*. Esta red vascular contiene arterias y venas

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 4.1** Los huesos largos constan de las epífisis, separadas por placas epifisarias de las metáfisis, que contienen la mayor parte del hueso trabecular. El revestimiento externo es el hueso cortical denso, que está cubierto por el periostio (superficie externa) y el endostio (superficie interna). Este último conecta el hueso con la médula ósea. Las placas terminales óseas están cubiertas por el cartílago articular, que consiste en una zona profunda mineralizada y una zona superficial no mineralizada.

que garantizan el aporte de nutrientes y el intercambio metabólico del tejido óseo calcificado. Su organización estructural es muy compleja porque puede contener vasos transcorticales (VTC), que conectan directamente la vascularización de la médula ósea con el periostio y la circulación general. Además de esto, los VTC pueden tener morfologías similares a complejos cordones en escalera bifurcada (fig. 4.2). Aunque sus diámetros son mucho menores que los de las arterias nutricias y las salidas de los senos centrales, el número de VTC es mucho mayor. Gracias a su elevado número, facilitan el importante transporte de sangre a través del hueso[6,7].

En el endostio los vasos confluyen en las zonas de transición sinusoidal-arterial. Estos vasos, denominados *vasos tipo H,* también se forman en las zonas de transición vascular de las metáfisis y tienen perfiles metabólicos específicos. De acuerdo con las diferencias en la oxigenación tisular y la actividad metabólica, influyen en el potencial de crecimiento y el metabolismo de las células troncales hematopoyéticas, y también en las células que producen remodelación del hueso[2,8,9]. Por tanto, el aporte vascular de nutrientes y oxígeno es importante no solo para el metabolismo de la médula ósea, sino también para la formación y la destrucción de la matriz ósea mineralizada.

Matriz ósea

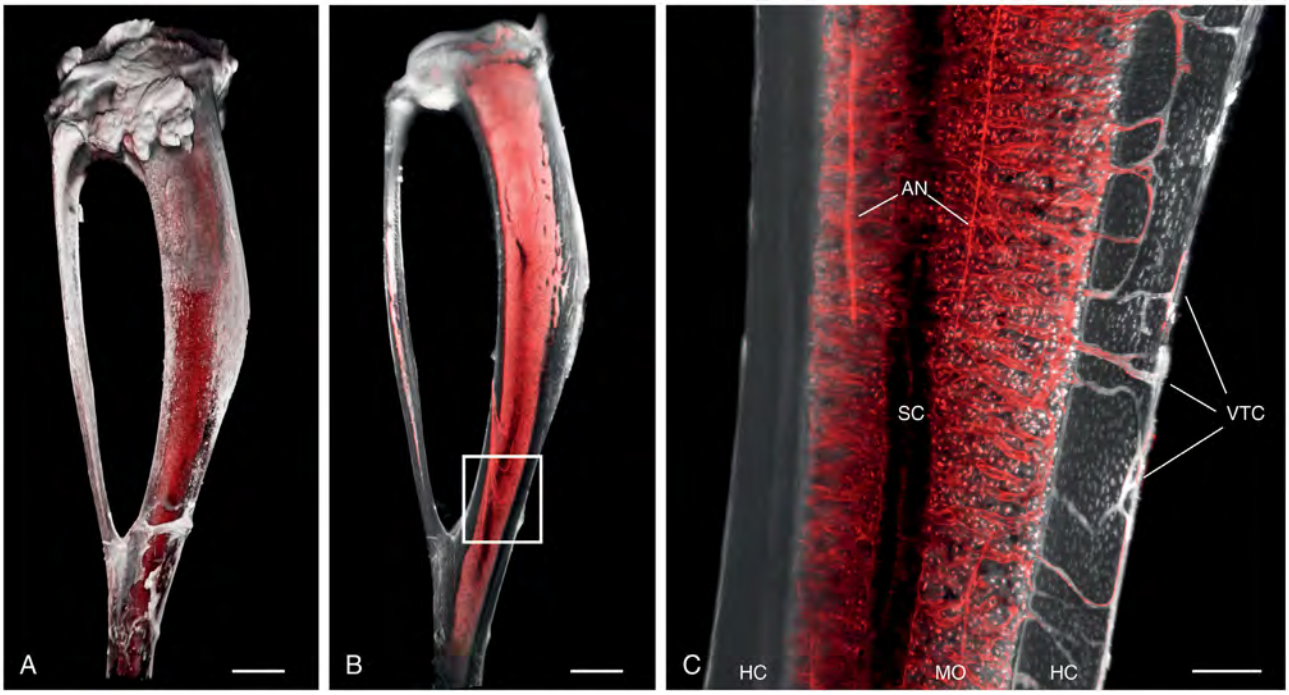
El componente proteínico principal del hueso es el colágeno tipo I. Las fibras de colágeno siguen direcciones específicas, formando la base para la estructura laminar del hueso. Esta estructura laminar, que puede visualizarse examinando el hueso con luz polarizada, permite una estructura densa que aporta una resistencia óptima frente a la carga mecánica. Las estructuras de colágeno laminar pueden ensamblarse en paralelo (p. ej., a lo largo de las superficies óseas corticales y dentro de las trabéculas óseas) o de forma concéntrica alrededor de los vasos sanguíneos incluidos en los conductos de Havers del hueso cortical. Tras el depósito rápido de hueso nuevo, como durante la consolidación de las fracturas, esta estructura laminar desaparece y el hueso se denomina *hueso reticular.* El hueso reticular se remodela consecutivamente en hueso laminar, que también se considera hueso «maduro». La composición del eje de colágeno también facilita el depósito de cristales de hidroxiapatita en forma de huso o placa, que contienen fosfato de calcio, permitiendo así la calcificación de la matriz ósea.

Además del colágeno tipo I, en el hueso existen otras proteínas, denominadas *no colagenosas.* Algunas, como la osteocalcina, la osteopontina y la fetuina, inhiben la mineralización, de forma que equilibran el grado de mineralización del tejido esquelético. Aparte de su función intrínseca en el hueso, las proteínas no colagenosas también ejercen importantes funciones metabólicas, como el control del metabolismo energético por la osteocalcina.

Células óseas: osteoblastos

Los osteoblastos son las células que forman el hueso y derivan de las células troncales mesenquimatosas de la médula ósea. Las células troncales mesenquimatosas también forman condrocitos, miocitos y adipocitos. Los osteoblastos son células cúbicas que forman grupos que cubren la superficie del hueso. Son metabólicamente muy activas y sintetizan las proteínas de la matriz ósea colagenosas y no colagenosas, que son excretadas y luego depositadas entre los osteoblastos y la superficie ósea. Esta matriz recién construida, que todavía no está calcificada, se denomina *osteoide.* La fase de latencia entre el depósito del osteoide y su mineralización es de aproximadamente 10 días. La diferenciación osteoblástica depende de la expresión de dos factores de transcripción clave: factor de transcripción 2 con dominio runt (Runx2) y su objetivo, Osterix 1. Los factores de transcripción dan lugar a la diferenciación de las células mesenquimatosas en osteoblastos en respuesta a estímulos externos[10]. La prostaglandina E_2 (PGE_2), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1, la hormona paratiroidea (PTH), las proteínas morfógenas óseas (BMP) y las proteínas Wingless (Wnt) e Int-1 son estímulos clave para la diferenciación de los osteoblastos[11,12]. Por ejemplo, la PGE_2 es un factor anabólico importante para el hueso e induce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 4.2** Vascularización de los huesos largos. (A) Reconstrucción tridimensional y (B) pinzado óptico de una tibia de ratón estudiada mediante microscopia con lámina de luz (autofluorescencia en *gris*) que muestran la densa vascularización (CD 31, *rojo*) de la médula ósea. Barras de escala = 1.000 µm. (C) Las imágenes a mayor aumento del *recuadro blanco* que se indica (B) ponen de manifiesto la compleja organización vascular del tejido óseo. Los sinusoides con orientación horizontal convergen en el seno central (SC), que tiene un trayecto longitudinal en el centro de la diáfisis de la médula ósea (MO) y está acompañado por las arterias nutricias (AN). Además del SC y las AN, la vascularización de la médula ósea está conectada directamente con el periostio y con la circulación general a través de los vasos transcorticales (VTC), que atraviesan todo el hueso cortical (HC). Barra de escala = 100 µm.

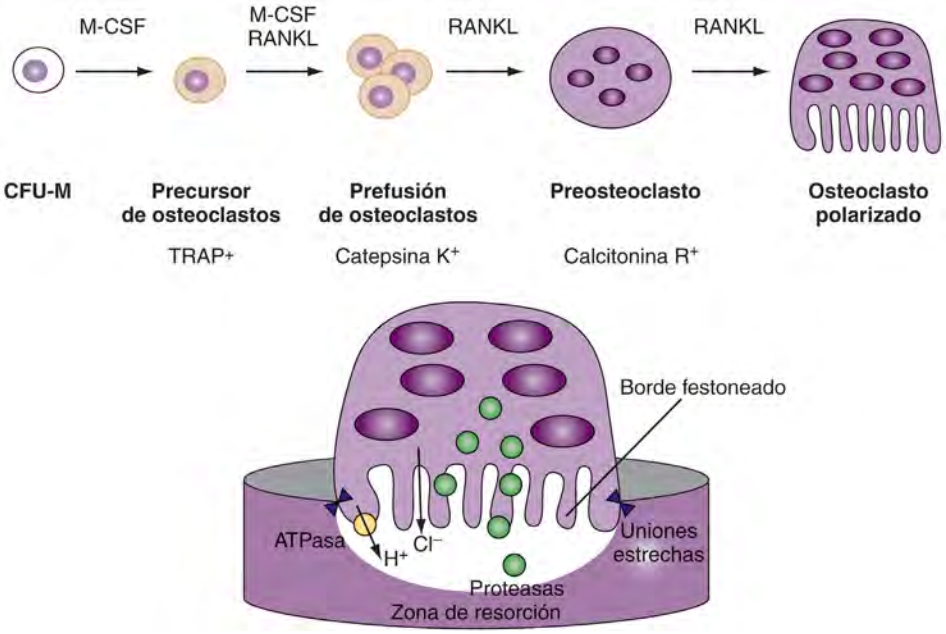
la expresión de la sialoproteína ósea y la fosfatasa alcalina en las células mesenquimatosas. Las BMP y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), que comparte similitudes estructurales con las BMP, fomentan la diferenciación de los osteoblastos activando las proteínas Smad intracelulares. Por último, las proteínas Wnt, una familia de moléculas de señalización altamente conservadas, son potentes estimulantes de la diferenciación osteoblástica. Se unen a receptores de la superficie en las células mesenquimatosas, como frizzled y LRP5, lo que provoca la activación y la translocación nuclear del factor de transcripción β-catenina, que induce la transcripción de genes que participan en la diferenciación de los osteoblastos. Así, las proteínas Wnt no solo actúan en estrecha sinergia con las BMP, sino que también comunican el sistema ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL)-osteoprotegerina (OPG), que participa en la diferenciación y en la función de resorción ósea de los osteoclastos.

Durante el envejecimiento se acumulan los adipocitos de la médula ósea (AMO) derivados de las células troncales mesenquimatosas de la médula ósea (CTMO), lo que se correlaciona con la osteoporosis. El receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPARγ) favorece la diferenciación de los adipocitos[13]. Sin embargo, la activación de las vías de transducción de señales de Wnt/β -catenina estimula a las CTMO para que se diferencien en osteoblastos e inhibe la adipogénesis[14]. Los AMO son células metabólicamente activas que intervienen de forma directa en el almacenamiento energético, la función endocrina y el metabolismo óseo.

Células óseas: osteocitos

Los osteocitos son, con mucho, el tipo celular más abundante dentro del hueso. Un milímetro cúbico de hueso contiene hasta 25.000 osteocitos, que están bien conectados entre sí y con la superficie del hueso por pequeños tubos (canalículos). Así se forma una red de comunicación grande y densa dentro del hueso que comparte similitudes con el sistema nervioso. La superficie de esta red de lagunas contiene los osteocitos y canalículos, que están formados por filamentos de interconexión de los osteocitos. La red cubre un área de 1.000 a 4.000 m^2. Los osteocitos derivan de los osteoblastos, que posteriormente quedan atrapados en la matriz ósea[15]. Sin embargo, los osteocitos también comienzan a expresar genes que son específicos y no se encuentran en otras células, como los osteoblastos. Uno de los productos más interesantes de los osteocitos es la esclerostina, una molécula secretada que se une a las proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas (LRP) y bloquea la formación ósea estimulada por Wnt[16]. De acuerdo con su función como inhibidor de la formación de hueso, la sobreexpresión de la esclerostina da lugar a una baja masa ósea, mientras que su supresión produce un aumento de la densidad y la solidez óseas. Este efecto se ha utilizado recientemente con éxito como una estrategia terapéutica para aumentar la masa ósea mediante la inhibición de la esclerostina por un anticuerpo específico[17]. Las mutaciones de pérdida de función en el gen *SOST* humano que codifica la esclerostina dan lugar al aumento de la masa ósea, una enfermedad denominada *esclerosteosis*[18]. Se han señalado varios factores locales y sistémicos como posibles reguladores de la expresión de esclerostina por los osteocitos. Por ejemplo, la administración intermitente de PTH, que se asocia a intensos efectos anabólicos en el hueso, inhibe potentemente la expresión de esclerostina.

En estudios genéticos recientes en ratones se ha mostrado que los osteocitos aportan la mayor parte del RANKL que controla la formación de los osteoblastos en el hueso esponjoso[19]. Debe señalarse que la muerte de los osteocitos está relacionada sobre todo con la patogenia de la osteonecrosis, una enfermedad que se produce cuando la muerte excesiva de tejido óseo sin regeneración ósea lleva al aplastamiento del hueso necrótico[20].



• **Fig. 4.3** Los osteoclastos se desarrollan a partir de precursores mononucleares (macrófagos de la unidad formadora de colonias [CFU-M]), que se diferencian en precursores de osteoclastos mononucleares. Estas células se fusionan y construyen un policarión, formando un preosteoclasto. La diferenciación final se caracteriza por la polarización celular y la adquisición de un borde festoneado. *ATPasa,* adenosina trifosfatasa; *M-CSF,* factor estimulante de colonias de macrófagos; *RANKL,* ligando del receptor activador del factor nuclear κB; *TRAP,* fosfatasa ácida resistente al tartrato.

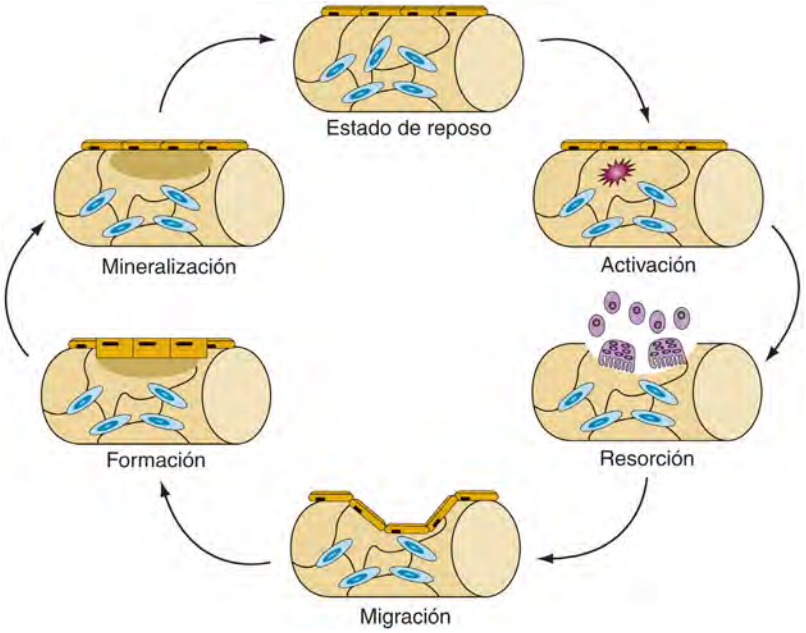
Células óseas: osteoclastos

Los osteoclastos son células multinucleadas que contienen hasta 20 núcleos y son únicas por su capacidad para reabsorber el hueso[21,22]. Están unidas directamente a la superficie del hueso y construyen las lagunas de resorción (lagunas de Howship). Aparte de sus múltiples núcleos, otra característica de los osteoclastos es el borde festoneado, una membrana plasmática muy plegada frente a la matriz ósea diseñada para secretar y reabsorber proteínas e iones en el espacio entre la superficie de los osteoclastos y el hueso (fig. 4.3). El espacio entre el borde festoneado y la superficie del hueso es el lugar donde se produce la resorción ósea. Está sellado por un anillo de proteínas contráctiles y uniones estrechas porque es una de las pocas regiones del cuerpo humano donde hay un medio muy ácido. La degradación ósea por los osteoclastos consta de dos pasos principales: en primer lugar, la desmineralización de los componentes óseos inorgánicos, y en segundo lugar, la eliminación de la matriz ósea orgánica. Para desmineralizar el hueso, los osteoclastos secretan ácido clorhídrico mediante bombas de protones en las lagunas de resorción. Las bombas de protones requieren energía, que es proporcionada por una adenosina trifosfatasa (ATPasa), que permite el enriquecimiento de protones en el compartimento de resorción, que, de hecho, representa un lisosoma extracelular. Además de los protones y el cloruro, los osteoclastos liberan enzimas que degradan la matriz, como fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), catepsina K lisosómica y otras catepsinas. La catepsina K puede degradar de forma eficaz el colágeno y otras proteínas de la matriz ósea. Por tanto, los inhibidores de la catepsina K bloquean la función de los osteoclastos y ralentizan la resorción ósea.

Los osteoclastos se originan a partir de células precursoras monocíticas hematopoyéticas que, debido a la influencia de señales específicas, se someten a una serie de pasos de la diferenciación para convertirse en osteoclastos maduros. Las señales esenciales para la diferenciación de los osteoclastos son el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y RANKL. Durante este proceso de diferenciación y maduración, los osteoclastos adquieren marcadores específicos, como TRAP, se fusionan con células gigantes multinucleadas y se polarizan en contacto con el hueso. La osteoclastogénesis depende de un microentorno adecuado que proporcione señales esenciales, como M-CSF y RANKL, y ciertas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), que potencien aún más la diferenciación de los osteoclastos. Las células mesenquimatosas, como los preosteoblastos, expresan M-CSF y RANKL, y pueden inducir la formación de osteoclastos, lo que destaca la estrecha interacción entre la formación y la resorción óseas.

El RANKL, un miembro de la superfamilia del TNF, es una molécula de superficie expresada por los osteocitos, los preosteoblastos y los linfocitos T activados[23-25]. En condiciones de equilibrio, su expresión es inducida en las células del linaje osteoblástico en respuesta a factores osteótrofos, como la vitamina D, la PTH y las prostaglandinas, por lo que el receptor del factor nuclear β activado por el proliferador de peroxisomas representa un punto de control fundamental en la regulación de la expresión de RANKL[26]. Por otra parte, las citocinas inflamatorias, como el TNF, la interleucina (IL) 1 y la IL-17, pueden inducir la expresión de RANKL[27-30]. El RANKL es esencial en los últimos pasos de la diferenciación de los osteoclastos, así como en su capacidad de resorción ósea, por la atracción de su receptor RANK sobre las células monocíticas precursoras de osteoclastos. La interacción del RANKL con su receptor RANK está modulada por la OPG, una glucoproteína secretada que se ha identificado como un factor soluble que suprime intensamente la diferenciación de los osteoclastos tanto *in vitro* como *in vivo.* Curiosamente, la expresión de OPG es inducida por los estrógenos, lo que explica el aumento del número de osteoclastos y de la resorción ósea durante la menopausia. De acuerdo con esto, los ratones con deficiencia de RANKL presentan osteopetrosis grave como resultado de la falta de osteoclastos. En cuanto a la función principal del sistema de señalización RANKL-RANK-OPG en la resorción ósea, los investigadores están cada vez más interesados en este sistema como objetivo terapéutico en las enfermedades humanas, y los recientes estudios clínicos sobre la osteoporosis posmenopáusica han puesto de manifiesto el potente efecto antirresortivo de un anticuerpo neutralizante del RANKL, el denosumab[31]. Más allá de las interacciones RANKL-RANK, otras vías importantes de señalización proosteoclastógenas se basan en la activación del receptor expresado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 4.4** Secuencia de remodelación ósea con *activación,* que se caracteriza por la detección de los daños por los osteocitos; *resorción* por diferenciación de los osteoclastos y eliminación de la matriz ósea; *migración* de las células mesenquimatosas que recubren el hueso en las lagunas; *formación* de nueva matriz por los osteoblastos (células cuboides), y *mineralización* de la matriz recién sintetizada.

en las células mieloides (TREM) 2, que interactúa con la tirosina cinasa DAP12 y el receptor similar a inmunoglobulina asociado a osteoclastos (OSCAR). Ambas moléculas son fuertes potenciadores de la osteoclastogénesis[32].

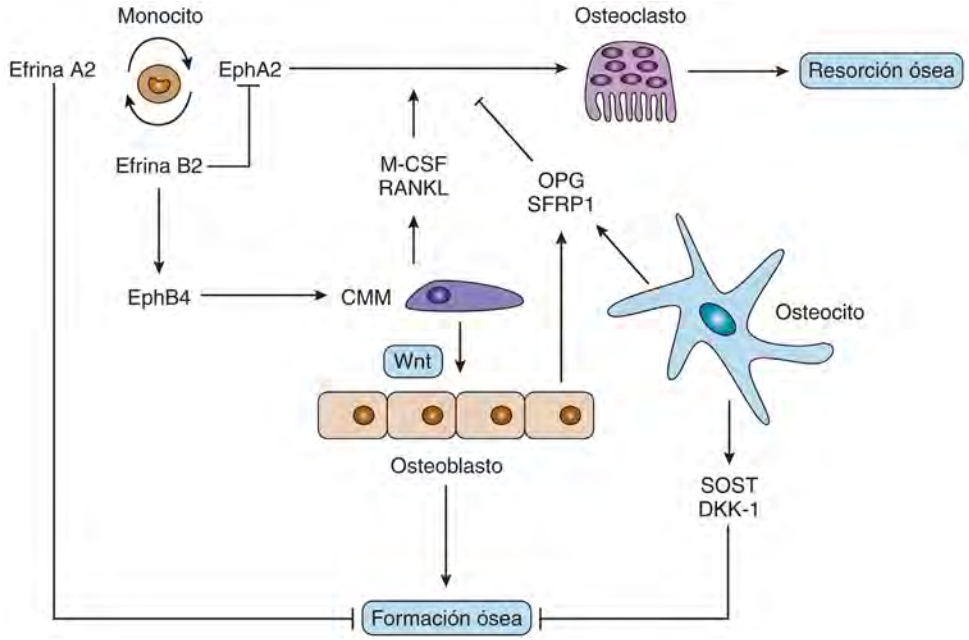
Proceso de remodelación ósea

El crecimiento del hueso en desarrollo, el mantenimiento y la reparación del hueso después del desarrollo y el aporte de calcio desde el hueso dependen de un proceso dinámico denominado *remodelación ósea* (fig. 4.4). Factores aún desconocidos, que pueden ser de naturaleza mecánica y detectados por los osteocitos, inician la remodelación ósea en un sitio específico. La muerte de los osteocitos y los cambios metabólicos resultantes que conducen a la ausencia de silenciadores del recambio óseo, como la esclerostina, pueden regir este proceso de activación. Después se produce una fase de resorción dominada por la degradación de la matriz ósea mediada por osteoclastos, que da lugar a una laguna de resorción. La superficie del hueso expuesta del interior de esta laguna se puebla posteriormente por células mesenquimatosas que migran desde la superficie del hueso adyacente; las células comienzan a diferenciarse en osteoblastos y producen la nueva matriz ósea (también denominada *osteoide*). Esta matriz se mineraliza y el hueso vuelve a su estado de reposo. Este proceso completo de remodelación ósea dura alrededor de 3-6 meses. Los adultos remodelan continuamente el esqueleto, y este proceso es aún más rápido durante la infancia y la adolescencia. En los adultos el esqueleto completo se remodela en 7-10 años, lo que indica que sustituimos completamente el esqueleto varias veces durante nuestra vida. La mayor parte de la remodelación ósea se produce en el hueso trabecular, lo que favorece la construcción de una microestructura interna óptima adaptada a las demandas mecánicas individuales. El hueso trabecular es la estructura principal de los cuerpos vertebrales, que constituyen hasta dos tercios de la sustancia ósea, y de los huesos largos, como los fémures, que constituyen aproximadamente el 50% de la sustancia ósea.

Las circunstancias fisiológicas normales garantizan un equilibrio entre la formación y la resorción óseas para mantener la homeostasis esquelética. Este proceso de remodelación ósea requiere una estrecha regulación mutua de la resorción ósea por los osteoclastos y la formación de hueso por los osteoblastos, fenómeno llamado *acoplamiento.* El acoplamiento se regula al menos en tres niveles: 1) mediante una interacción directa entre los osteoblastos y los osteoclastos; 2) por interacciones locales entre el sistema inmunitario y las células óseas, y 3) mediante el control neuroendocrino sistémico del metabolismo óseo.

Interacciones directas entre los osteoblastos y los osteoclastos

El acoplamiento adecuado entre la formación y la destrucción óseas es esencial para mantener la integridad del hueso (fig. 4.5). Este proceso de acoplamiento implica dos mecanismos principales: el primero es la expresión de las citocinas proosteoclastógenas esenciales por el linaje de osteoblastos, y el segundo implica la señalización bidireccional del ligando de efrina/receptor de efrina[33,34]. En condiciones fisiológicas normales, los preosteoblastos son las principales células proosteoclastógenas y proporcionan el primer nivel de acoplamiento entre la formación y la resorción óseas. En respuesta a la señalización de Wnt, los osteoblastos pierden lentamente su actividad de apoyo de los osteoclastos cuando maduran hacia células con más capacidad de mineralización y luego se convierten en osteocitos incorporados al hueso. Entonces secretan moléculas antiosteoclastógenas, como la OPG y los inhibidores de Wnt esclerostina, Dickkopf 1 (DKK-1) y la proteína relacionada con frizzled secretada 1 (SFRP1), que bloquean la diferenciación de los osteoclastos (OPG), o también inhiben la diferenciación adicional de los osteoblastos. Un segundo nivel de acoplamiento implica la expresión de ligandos de efrina sobre la superficie de progenitores de osteoclastos que pueden unirse a receptores de efrina y activar su función de tirosina cinasa. Dos ligandos de efrina regulan la remodelación ósea. El primero, la efrina B2, se une al receptor EphB4 en los progenitores de osteoblastos, aumentando su diferenciación y estimulando la formación ósea. El segundo, la efrina A2, actúa de forma autocrina uniéndose al receptor EphA2 en los osteoclastos, lo que fomenta su diferenciación de forma paracrina sobre los osteoblastos, inhibiendo así su diferenciación.



● **Fig. 4.5** El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) generados por las células troncales mesenquimatosas (CMM) y los preosteoblastos fomentan la diferenciación de los osteoclastos. Por el contrario, los osteoblastos maduros suprimen la diferenciación de los osteoclastos mediante la expresión de la osteoprotegerina (OPG) y la proteína relacionada con frizzled secretada 1 (SFRP1). El sistema de la efrina A2 es un estimulador autocrino para los osteoclastos y también bloquea la formación ósea. En contraste, la unión de la efrina B2 a su receptor efrina B4 estimula la diferenciación osteoblástica. Los mediadores derivados de los osteocitos, como la esclerostina (SOST) y Dickkopf 1 (DKK-1), suprimen la formación ósea inhibiendo la vía Wnt.

Remodelación ósea por el sistema inmunitario

Aparte de la regulación recíproca de los osteoblastos y los osteoclastos, el sistema inmunitario también controla la remodelación ósea. Los conocimientos sobre el control del hueso por el sistema inmunitario han dado lugar a un nuevo campo de investigación denominado *osteoinmunología,* que ha definido nuevas vías que participan en la regulación inmunitaria de la osteoporosis posmenopáusica y la pérdida ósea durante las enfermedades inflamatorias[35-37]. Es importante destacar que los linfocitos T influyen en la diferenciación de los osteoclastos y que, por tanto, los linfocitos T activados expresan RANKL, que no solo estimula la osteoclastogénesis, sino que también fomenta la supervivencia de las células dendríticas[38]. Se ha descubierto la expresión de RANKL en varios subconjuntos de linfocitos T proliferativos (CD8 y CD4 y Th1 y Th2), así como en los linfocitos T reguladores (Treg) que expresan FoxP3. A pesar de la expresión consistente de RANKL en varios linajes de linfocitos T, los linfocitos T individuales ejercen funciones sustancialmente diferentes sobre los osteoclastos, lo que permite una regulación precisa de la remodelación ósea por el sistema inmunitario. Por ejemplo, los linfocitos Th17 estimulan la diferenciación de los osteoclastos mediante la producción de IL-17[30]. Además, un subconjunto de linfocitos T que expresan el receptor de la citocina IL-23 participa en la remodelación ósea, específicamente en los sitios de inserción de los tendones[39]. En contraste, otros linajes de linfocitos T expresan potentes inhibidores de la osteoclastogénesis, como el interferón (IFN) γ en el caso de los linfocitos Th1, la IL-4 en el caso de los linfocitos Th2 o el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) en el caso de los linfocitos T reguladores, y por tanto proporcionan protección contra la pérdida ósea[40-43].

Control sistémico de la remodelación ósea por mecanismos neuroendocrinos

La remodelación ósea está regulada no solo localmente sino también por varias vías hormonales sistémicas, como la hormona sexual y los ejes de la hormona del crecimiento (GH)/IGF. Además, dos reguladores neuroendocrinos sistémicos principales de la homeostasis ósea regulan conjuntamente el metabolismo óseo, graso y energético[44,45]. Parece que los dos participantes principales en este bucle sistémico son la osteocalcina y la leptina. La osteocalcina es una hormona producida por los osteoblastos maduros que actúa sobre las células β del páncreas para estimular la proliferación y, por tanto, la producción de insulina en respuesta a la leptina[45]. Además, la osteocalcina puede estimular directamente los adipocitos para regular la sensibilidad a la insulina. La leptina es una hormona peptídica producida por los adipocitos del tejido adiposo blanco. La deficiencia de leptina causa obesidad y aumento de la masa ósea. Aunque el aumento de la masa grasa está ciertamente ligado a la función de la leptina en el control del apetito, el efecto de la leptina sobre el hueso y la grasa puede disociarse. De hecho, la formación de hueso está regulada negativamente por la leptina a través de una vía hipotalámica: el sistema nervioso simpático adrenérgico β, que media la disminución de la proliferación de los osteoblastos a través de la inducción de los genes reloj *(clock genes)* en los osteoblastos[46,47]. La cuestión de cómo la leptina regula la formación del hueso es tema de debate. Sin embargo, se han identificado dos relés hipotalámicos potenciales. El primero es el péptido NPY, un represor de la formación ósea, que es silenciado por la leptina[48]. El segundo modulador descendente de la leptina es la neuromedina U, que inhibe la expresión de genes reloj y aumenta la proliferación de los osteoblastos[49]. Estas observaciones indican que la alteración de los bucles metabólicos que unen la adipogénesis, la osteogénesis y la producción de insulina tiene profundas consecuencias en la homeostasis ósea.

Conclusión

Los huesos son remodelados continuamente por los osteoclastos que reabsorben hueso y los osteoblastos que lo forman. Este proceso de remodelación permite la adaptación óptima de la estructura ósea a las demandas individuales y un estricto control de la homeostasis del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

calcio. Los factores locales controlan el proceso de remodelación ósea sobre la base de las interacciones entre los osteoclastos y los osteoblastos, así como por factores inmunitarios y neuroendocrinos sistémicos que controlan las células que reabsorben y forman el hueso.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Filipowska J, Tomaszewski KA, Niedzwiedzki L: The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning, *Angiogenesis* 20:291-302, 2017.
2. Ramasamy SK, et al: Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis, *Nat Commun* 7:13601, 2016.
3. Ramasamy SK: Structure and functions of blood vessels and vascular niches in bone, *Stem Cells International* 2017:5046953, 2017.
4. Augustin HG, Koh GY: Organotypic vasculature: from descriptive heterogeneity to functional pathophysiology, *Science* 357, 2017.
5. Sivaraj KK, Adams RH: Blood vessel formation and function in bone, *Development* 143:2706-2715, 2016.
6. Grüneboom A, et al: A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones, *Nature Metabolism* 1:236-250, 2019.
7. Herisson F, et al: Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration, *Nat Neurosci* 21:1209-1217, 2018.
8. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH: Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone, *Nature* 507:323-328, 2014.
9. Itkin T, et al: Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis, *Nature* 532:323-328, 2016.
10. Hartmann C: Transcriptional networks controlling skeletal development, *Curr Opin Genet Dev* 19:437-443, 2009.
11. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C: Genetic control of bone formation, *Ann Rev Cell Dev Biol* 25:629-648, 2009.
12. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S: Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 5:442-447, 2009.
13. Battula VL, Chen Y, Cabreira Mda G, et al: Connective tissue growth factor regulates adipocyte differentiation of mesenchymal stromal cells and facilitates leukemia bone marrow engraftment, *Blood* 122:357-366, 2013.
14. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L: Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis, *Dev Cell* 8:739-750, 2005.
15. Bonewald LF: The amazing osteocyte, *J Bone Miner Res* 26:229-238, 2011.
16. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al: Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist, *J Exp Med* 199:805-814, 2004.
17. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al: Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *N Engl J Med* 370:412-420, 2014.
18. Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al: Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST), *Hum Mol Genet* 10:537-543, 2001.
19. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al: Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression, *Nat Med* 17:1231-1234, 2011.
20. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC: Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip, *J Clin Endocrinol Metab* 85(8):2907-2912, 2000.
21. Teitelbaum SL, Ross FP: Genetic regulation of osteoclast development and function, *Nat Rev Genet* 4:638-649, 2003.
22. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation, *Nature* 423:337-342, 2003.
23. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al: RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease, *Trends Molec Med* 12:17-25, 2006.
24. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al: Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression, *Nat Med* 17:1231-1234, 2011.
25. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al: Matrix-embedded cells control osteoclast formation, *Nat Med* 17:1235-1241, 2011.
26. Scholtysek C, Katzenbeisser J, Fu H, et al: PPARβ/δ governs Wnt signaling and bone turnover, *Nat Med* 19:608-613, 2013.
27. McInnes IB, Schett G: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat Rev Immunol* 7:429-442, 2007.
28. Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al: TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand, *J Clin Invest* 106:1481-1488, 2000.
29. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, et al: TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:11742-11747, 2007.
30. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al: Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction, *J Exp Med* 203:2673-2682, 2006.
31. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *N Engl J Med* 354:821-831, 2006.
32. Barrow AD, Raynal N, Andersen TL, et al: OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAP12-deficient humans and mice, *J Clin Invest* 121:3505-3516, 2011.
33. Matsuo K, Irie N: Osteoclast-osteoblast communication, *Arch Biochem Biophys* 473:201-209, 2008.
34. Zhao C, Irie N, Takada Y, et al: Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis, *Cell Metab* 4:111-121, 2006.
35. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y: Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system, *Endocr Rev* 29:403-440, 2008.
36. David JP: Osteoimmunology: a view from the bone, *Adv Immunol* 95:149-165, 2007.
37. Takayanagi H: Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems, *Nat Rev Immunol* 7:292-304, 2007.
38. Wong BR, Josien R, Lee SY, et al: TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor, *J Exp Med* 186:2075-2080, 1997.
39. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells, *Nat Med* 18:1069-1076, 2012.
40. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al: T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma, *Nature* 408:600-605, 2000.
41. Abu-Amer Y: IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-kappaB, *J Clin Invest* 107:1375-1385, 2001.
42. Zaiss MM, Axmann R, Zwerina J, et al: Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone, *Arthritis Rheum* 56:4104-4112, 2007.
43. Bozec A, Zaiss MM, Kagwiria R, et al: T cell costimulation molecules CD80/86 inhibit osteoclast differentiation by inducing the IDO/tryptophan pathway, *Sci Transl Med* 6:235ra60, 2014.
44. Rosen CJ: Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock, *Cell Metab* 7:7-10, 2008.
45. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al: Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton, *Cell* 130:456-469, 2007.
46. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass, *Cell* 100:197-207, 2000.
47. Fu L, Patel MS, Bradley A, et al: The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation, *Cell* 122:803-815, 2005.
48. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, et al: Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation, *J Clin Invest* 109:915-921, 2002.
49. Sato S, Hanada R, Kimura A, et al: Central control of bone remodeling by neuromedin U, *Nat Med* 13:1234-1240, 2007.

5 Músculo: anatomía, fisiología y bioquímica

MARK S. MILLER, EDWARD P. DEBOLD Y MICHAEL J. TOTH

PUNTOS CLAVE

- La estructura y la función del músculo esquelético y su patrón de reclutamiento neural pueden cambiar rápidamente en respuesta al grado de actividad (es decir, plasticidad).
- La unidad funcional más pequeña del músculo, el sarcómero, está formada por una colección casi cristalina de proteínas filamentosas que convierten la energía metabólica en fuerza y movimiento.
- Los músculos están unidos al esqueleto a través de tendones colagenosos.
- El sistema nervioso central (SNC) controla la contracción del músculo esquelético a través de la despolarización de neuronas eferentes específicas llamadas ***neuronas motoras.***
- Las neuronas motoras inervan y despolarizan las fibras musculares a través de sinapsis colinérgicas llamadas ***uniones neuromusculares.***
- Las neuronas aferentes proporcionan al SNC la información sensitiva necesaria para el control eficaz del movimiento y la postura.
- La fuerza se transmite al exterior a través de dos grupos de complejos de adhesión celular proteínicos: integrinas y distroglucanos.

Introducción

Aproximadamente 660 músculos esqueléticos se encargan de sostener y mover el cuerpo bajo el control del sistema nervioso central (SNC). Estos músculos constituyen hasta el 40% de la masa corporal de un ser humano adulto. La mayoría de los músculos esqueléticos están sujetos al esqueleto por tendones colagenosos que atraviesan las articulaciones. La conversión de la energía química en trabajo mecánico por las células musculares produce el acortamiento de los músculos y el movimiento resultante. El alto grado de especialización de este tejido es evidente por lo intrincado de la estructura y la cinética de los sistemas de membrana intracelulares, las proteínas contráctiles y los componentes moleculares que transmiten la fuerza a través de la membrana celular hasta la matriz extracelular y los tendones. Normalmente, las células musculares muestran amplias variaciones en el grado de actividad y son capaces de adaptarse al tamaño, la composición isoenzimática, la organización de la membrana y la energía. En estados patológicos suelen desadaptarse. Estos ejemplos de la plasticidad pueden ser sorprendentemente rápidos y extensos. En este capítulo se describen la estructura y la función del músculo y su relación con el tejido conjuntivo asociado; este capítulo también analiza las bases de la respuesta altamente adaptativa a las alteraciones de las demandas funcionales y a las enfermedades.

Estructura

Tejido muscular

Los haces paralelos y alineados de fibras musculares esqueléticas constituyen aproximadamente el 85% del volumen del tejido muscular y se componen de diversas proteínas de señalización y contráctiles (tabla 5.1). Los nervios, los vasos sanguíneos y las estructuras de tejido conjuntivo que proporcionan apoyo y elasticidad y transmiten la fuerza al esqueleto (v. más adelante) constituyen el volumen restante. La longitud de las fibras musculares varía desde unos pocos milímetros a 30 cm; el diámetro varía de 10 a 500 µm. Las fibras musculares tienen una longitud y un diámetro típicos de 3 cm y 100 µm, respectivamente. Esta forma alargada está determinada por la organización de las proteínas contráctiles que ocupan la mayor parte del sarcoplasma. Cada músculo tiene un intervalo limitado de acortamiento que se amplifica en los movimientos grandes por sistemas de palanca del esqueleto, que generalmente operan con una desventaja mecánica. Las variaciones en la disposición geométrica de las fibras (paralela, convergente [en forma de abanico], peniforme [similares a plumas], en esfínter [circulares] o fusiforme [gruesas en el centro con extremos cónicos]) determinan algunas de sus propiedades mecánicas. Por ejemplo, un músculo con fibras alineadas en paralelo al eje generador de fuerza tendrá más unidades contráctiles básicas (es decir, sarcómeros, como se analiza más adelante) en serie que un músculo peniforme de tamaño similar, lo que permite que el músculo paralelo se contraiga más deprisa pero con menos fuerza que el músculo peniforme. Los músculos diseñados para la fuerza (p. ej., el gastrocnemio) son típicamente peniformes, mientras que los diseñados para la velocidad (p. ej., el bíceps) tienden a tener fibras paralelas. Generalmente, los músculos se disponen en parejas de antagonistas en las articulaciones para facilitar el movimiento bidireccional. Cuando un músculo (el agonista) se contrae, otro (su antagonista) se relaja y se extiende pasivamente. Sus funciones se invierten para generar activamente el movimiento opuesto, a menos que la acción se produzca pasivamente por la fuerza de la gravedad.

Cada fibra muscular está rodeada por una red extensa de tejido conjuntivo areolar, que forma el endomisio. En esta capa penetran las ramificaciones nerviosas finas y los pequeños capilares, necesarios para el intercambio de nutrientes y de productos metabólicos. El endomisio se continúa con el perimisio, una red de tejido conjuntivo que envuelve los fascículos (pequeños haces paralelos de fibras musculares), las fibras intrafusales, los nervios más grandes y los vasos sanguíneos. El epimisio rodea todo el músculo. Las tres capas de tejido conjuntivo contienen colágeno, principalmente tipos I, III, IV y V; los tipos IV y V predo-

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 5.1 Proteínas de señalización y contráctiles del músculo esquelético

Proteína	Peso molecular (kDa)	Subunidades (kDa)	Localización	Función
Receptor de acetilcolina	250	5 × 50	Membrana postsináptica de la unión neuromuscular	Transmisión de la señal neuromuscular
Anexinas	38	—	Proteína de unión a actina F	Reparación de la membrana
Receptor de dihidropiridina	380	1 × 160 1 × 130 1 × 60 1 × 30	Membrana del túbulo T	Sensor de voltaje
Disferlina	230	—	Periferia de las miofibrillas	Reparación de la membrana
Receptor de rianodina	1.800	4 × 450	Cisternas terminales del RS	Canal de liberación de Ca^{2+} del RS
Ca^{2+}-ATPasa	110	—	RS longitudinal	Captación de Ca^{2+} en el RS
Calsecuestrina	63	—	Luz de las cisternas terminales del RS	Unión y almacenamiento de Ca^{2+}
Troponina	70	1 × 18 1 × 21 1 × 31	Filamentos finos	Regulación de la contracción
Tropomiosina	70	2 × 35	Filamentos finos	Regulación de la contracción
Miosina	510	2 × 220 2 × 15 2 × 20	Filamentos gruesos	Transducción de la energía quimiomecánica
Actina	42	—	Filamentos finos	Transducción de la energía quimiomecánica
Creatina fosfocinasa MM	40	—	Línea M	Tampón de la ATP, proteína estructural
α-actinina	190	2 × 95	Línea Z	Proteína estructural
Titina	3.000	—	Desde la línea Z hasta la línea M	Proteína estructural
Nebulina	600	—	Filamentos finos, en la banda I	Proteína estructural
Distrofina	400	—	Subsarcolema	Integridad estructural del sarcolema

ATP, adenosina trifosfato; *ATPasa*, adenosina trifosfatasa; *RS*, retículo sarcoplásmico.

minan en las membranas basales que rodean cada fibra del músculo esquelético. La composición más abundante de la isoforma de colágeno tipo IV es la cadena $\alpha 1_2\alpha 2$, que proporciona la estabilidad mecánica y la flexibilidad de la lámina basal[1,2]. El perimisio y el endomisio se fusionan en los lugares donde se unen las fibras musculares y los tendones, las aponeurosis y las fascias. Estas capas proporcionan a los sitios de unión una gran resistencia a la tracción y distribuyen la fuerza axial en fuerzas de cizallamiento sobre una superficie mayor.

Tipos de fibras

Los músculos se adaptan a sus funciones específicas. En cualquier músculo, parte de esta adaptación se debe a los tipos de fibras que contiene y a su organización. Las fibras del músculo esquelético humano pueden clasificarse según la isoforma de la cadena pesada de miosina (MHC) (I, IIA o IIX). Las moléculas de la MHC descomponen la adenosina trifosfato (ATP) para producir la energía necesaria para la contracción muscular. La tasa de degradación de la ATP, o la tasa de la adenosina trifosfatasa (ATPasa), de las isoformas de la MHC es I < IIA < IIX, lo que da lugar a contracciones relativamente lentas en las fibras MHC I, rápidas en las fibras MHC IIA y muy rápidas en las fibras MHC IIX. La síntesis de ATP se produce principalmente a través de la respiración aerobia (es decir, se requiere oxígeno) en las fibras MHC I (oxidativas lentas). La síntesis de ATP se ve favorecida por las características de las fibras MHC I, ya que tienen más mitocondrias, mayor suministro de sangre capilar y más mioglobina que las fibras MHC IIX (glucolíticas rápidas), que utilizan la respiración anaerobia (es decir, no requieren oxígeno) para recuperar sus concentraciones de ATP. Las fibras MHC I producen menos energía que las fibras MHC IIX, pero son más resistentes a la fatiga. Las fibras MHC IIA (oxidativas glucolíticas rápidas) pueden utilizar tanto la respiración aerobia como la anaerobia y están entre las fibras MHC I y IIX en términos de mitocondrias, aporte de sangre, mioglobina, potencia y fatigabilidad. Aunque la mayoría de los músculos esqueléticos humanos contienen una mezcla de los distintos tipos de fibras, las fibras MHC I y II son las más abundantes, y las fibras MHC IIX puras son relativamente escasas. Hay que destacar que las fibras individuales pueden contener una mezcla de isoformas de la MHC, lo que da lugar a seis tipos de fibras en los seres humanos («puros»: MHC I, IIA y IIX; «mixtos»: MHC I/IIA, IIA/IIX e I/IIA/IIX), que permiten una amplia gama de propiedades contráctiles.

TABLA 5.2 Clasificación de los tipos de fibras musculares según la isoforma de la cadena pesada de miosina

Características generales	MHC I	MHC IIA	MHC IIX
Mitocondrias	Muchas	Intermedias	Pocas
Irrigación sanguínea capilar	Extensa	Moderada	Moderada
Membrana del RS	Escasa	Extensa	Extensa
Línea Z	Ancha	Moderada	Estrecha
Isoformas proteínicas			
Cadena ligera esencial de miosina	Lenta y rápida	Rápida	Rápida
Cadena ligera reguladora de miosina	Lenta y rápida	Rápida	Rápida
Proteína C de unión a miosina	Lenta	Rápida	Rápida
Proteínas reguladoras de los filamentos finos	Lentas	Rápidas	Rápidas
Propiedades mecánicas			
Tasa de ATPasa del calcio del RS	Lenta	Rápida	Rápida
Tasa de ATPasa de actomiosina	Lenta	Rápida	Muy rápida
Tiempo de contracción	Lento	Rápido	Muy rápido
Velocidad de acortamiento	Lenta	Rápida	Muy rápida
Producción de potencia	Baja	Moderada	Alta
Resistencia a la fatiga	Alta	Moderada	Baja
Perfil metabólico			
Capacidad oxidativa	Alta	Moderada	Baja
Capacidad glucolítica	Moderada	Alta	Alta
Glucógeno	Bajo	Alto	Alto
Mioglobina	Alta	Moderada	Baja

ATPasa, adenosina trifosfatasa; *MHC*, cadena pesada de miosina; *RS*, retículo sarcoplásmico.

En la tabla 5.2 se ofrece una lista de las características de las distintas isoformas de la MHC.

Durante el desarrollo, la especificidad del tipo de fibra puede estar determinada parcialmente antes de la inervación[3]. Aunque aún no se conocen del todo los acontecimientos biológicos y las señales responsables de la especialización funcional de las fibras musculares, los experimentos clásicos de inervación cruzada demostraron que la inervación puede especificar y modificar de forma dinámica el tipo de fibra muscular[4]. Después de la inervación cruzada, las propiedades funcionales e histológicas que se enumeran en la tabla 5.2 pasaron a ser las de la fibra diana en unas semanas, lo que indica la capacidad de los músculos para adaptarse y remodelarse de acuerdo con el patrón de la actividad neuronal.

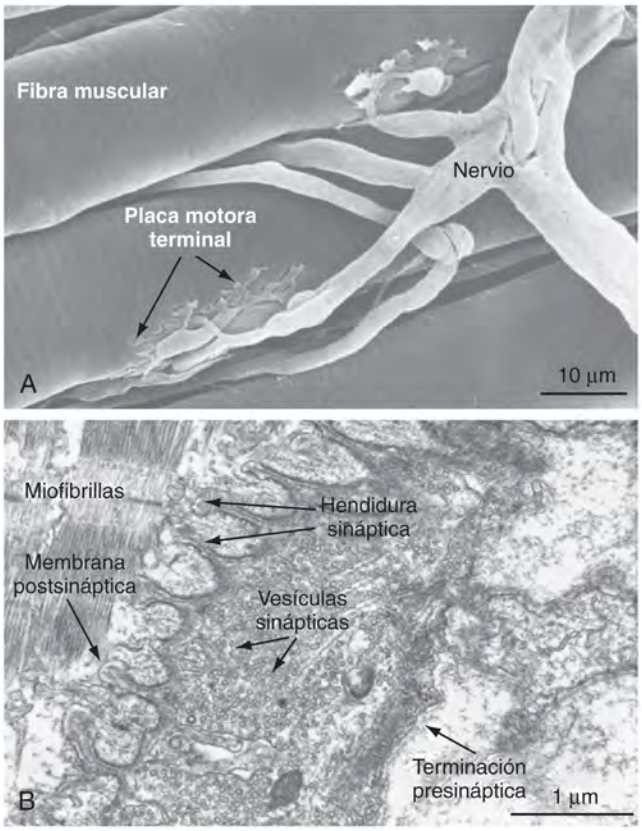
Acontecimientos durante la contracción muscular

Control neural

El control voluntario de la activación muscular es un proceso complejo. Las neuronas aferentes que salen de los órganos sensitivos (mecanorreceptores y termorreceptores cutáneos, receptores del dolor, receptores articulares, órgano tendinoso y husos musculares) proporcionan estímulos al SNC en forma de potenciales de acción que, con o sin otros estímulos procedentes del cerebro, proporcionan la información necesaria para el control por retroalimentación de los órganos efectores a través de las neuronas eferentes[5]. Las neuronas eferentes se denominan específicamente *neuronas motoras* si sus axones inervan el músculo. Muchas veces más neuronas aferentes que eferentes permiten un control por retroalimentación eficaz del movimiento y la postura. Las neuronas aferentes y eferentes se acompañan de células de Schwann, que son células gliales que residen en el sistema nervioso periférico[6]. Las neuronas se denominan *mielinizadas* si el axón está rodeado de células de Schwann que lo envuelven a intervalos regularmente espaciados. Los puntos de axón desnudo entre estas células de Schwann se denominan *nódulos de Ranvier*. La mielinización aumenta la velocidad de propagación del potencial de acción forzando la conducción del potencial de acción a saltos entre los nódulos vecinos. Las células de Schwann también pueden cubrir completamente o casi completamente el axón, haciendo así que la neurona sea no mielinizada y relativamente lenta en la propagación del potencial de acción. Se distinguen tres grupos de neuronas motoras mielinizadas (α, β y γ), según el diámetro, la velocidad de propagación y el tipo de fibra de destino. Típicamente, las fibras musculares esqueléticas están inervadas en varias uniones neuromusculares a lo largo de su longitud por ramas de una motoneurona α (la más grande y rápida) o una motoneurona β (fig. 5.1). Los husos musculares están inervados por motoneuronas β o γ, además de por el sistema aferente, para detectar la longitud y la fuerza del músculo. Una única neurona motora y las fibras musculares que inerva constituyen una unidad motora. Cuando una neurona motora se excita, todas las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fibras de la unidad motora se activan para contraerse simultáneamente. Las unidades motoras responsables de la motilidad fina contienen pocas fibras musculares, pero las responsables de la motilidad gruesa generalmente contienen muchas. El grado de activación muscular es controlado desde el SNC por el número de unidades motoras reclutadas y la tasa de estímulos[7]. La tasa de estímulos puede ser tan infrecuente como para provocar contracciones musculares individuales, como las que se producen con el reflejo de estiramiento monosináptico que supone el estiramiento del tendón rotuliano y la activación del cuádriceps. Por el contrario, la tasa de estímulos puede ser tan frecuente que las contracciones individuales se fusionan de forma eficaz provocando la activación casi continua de la fuerza muscular[8].



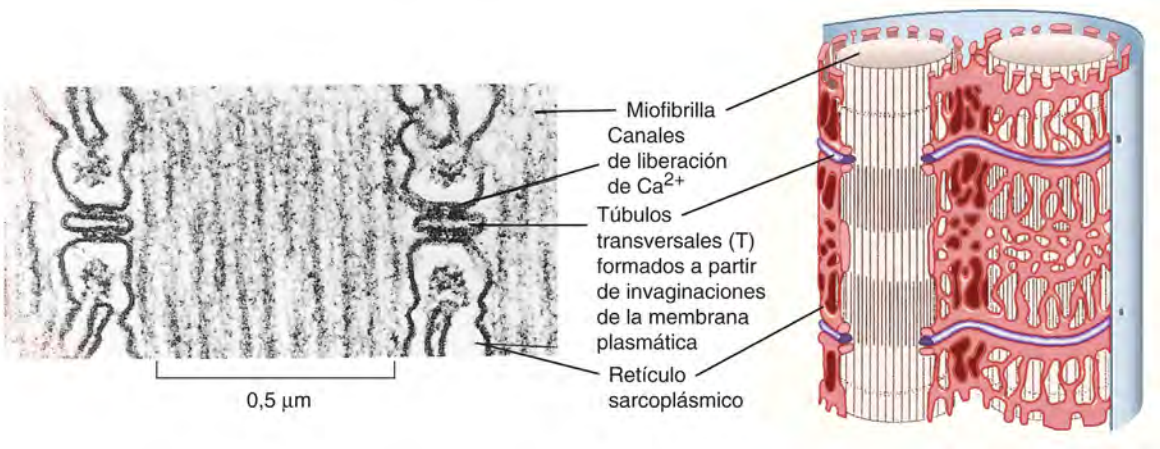
● **Fig. 5.1** Unión neuromuscular. (A) Microfotografía electrónica de barrido de una motoneurona α que inerva varias fibras musculares en su unidad motora. Barra de calibración = 10 µm. (B) Microfotografía electrónica de transmisión. Barra de calibración = 1 µm. (A, tomado de Bloom W, Fawcett DW: *A textbook of histology,* ed. 10, Philadelphia, 1975, WB Saunders. B, por cortesía de la Dra. Clara Franzini-Armstrong, University of Pennsylvania, Philadelphia.)

Transmisión neuromuscular

En la unión neuromuscular, el axón adelgaza, pierde su vaina de mielina y acaba como un terminal presináptico lleno de vesículas que contienen el neurotransmisor acetilcolina. La membrana postsináptica del músculo está mellada y forma pliegues que aumentan su superficie y el número de receptores nicotínicos de acetilcolina ligados a ella (v. fig. 5.1). La hendidura de unión es un espacio de 20 a 40 nm de ancho entre las membranas presináptica y postsináptica[9]. Cuando el potencial de acción de la neurona motora alcanza el terminal presináptico, los canales locales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se abren y el Ca^{2+} extracelular inunda el terminal. Unos milisegundos después de la afluencia de Ca^{2+}, las vesículas cargadas de acetilcolina se fusionan con la membrana preneurosináptica[10]. La acetilcolina liberada por exocitosis se difunde rápidamente a través de la hendidura de unión y se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina, que a su vez abren los canales de Na^+ y K^+ de la membrana posneurosináptica. La membrana se despolariza localmente y da lugar al inicio de un potencial de acción, que se propaga a lo largo de la membrana muscular (sarcolema) a velocidades hasta de 5 m/s.

Acoplamiento excitación-contracción

Una red de túbulos se invagina en el sarcolema y discurre profundamente en la fibra muscular. Esta red de túbulos transversales (túbulos T) se difunde por la fibra a intervalos regulares, coincidiendo con los límites del sarcómero a lo largo de la longitud del músculo, y rodea el aparato contráctil con segmentos longitudinales y laterales conectados (fig. 5.2). La luz de esta red está abierta al espacio extracelular y contiene las concentraciones altas de Na^+ y bajas de K^+ propias del líquido intersticial[11]. En la membrana superficial, los potenciales de acción invaden todo el sistema tubular T. Un tipo especializado de retículo endoplásmico forma un sistema de membranas completamente intracelular denominado *retículo sarcoplásmico (RS).* Las estructuras prevalentes que



● **Fig. 5.2** Sistemas de membrana que transmiten la señal de excitación desde el sarcolema hasta el interior de la célula. En la microfotografía electrónica se observan dos túbulos T cortados transversalmente. Las densidades de electrones que abarcan la hendidura entre los túbulos T y las membranas del retículo sarcoplásmico son los receptores de rianodina, que son canales que liberan calcio en el mioplasma. (Tomado de Alberts B, Bray D, Lewish J, et al.: *Molecular biology of the cell,* ed. 2, New York, 1989, Garland Publishers. Microfotografía, por cortesía de la Dra. Clara Franzini-Armstrong, University of Pennsylvania, Philadelphia.)

contienen un túbulo T flanqueado por dos cisternas terminales del RS formando complejos de unión se denominan *tríadas* (v. fig. 5.2). Las cisternas terminales contienen oligómeros de la proteína de unión al Ca^{2+} calsecuestrina que proporcionan a la fibra un reservorio interno de iones de calcio. Los canales de Ca^{2+}, denominados *receptores de dihidropiridina (DHPR),* están localizados en las membranas de los túbulos T frente al dominio citoplásmico de los canales de liberación de Ca^{2+} del RS, también llamados *receptores de rianodina (RyR),* situados en las membranas de las cisternas terminales[12]. Estas proteínas de membrana se describen con más detalle en la tabla 5.1.

Cuando un potencial de acción despolariza la membrana tubular T, los DHPR (que son principalmente detectores del voltaje en el músculo esquelético) transfieren una señal de los túbulos T a los RyR mediante acoplamiento directo entre proteínas. El Ca^{2+} se libera entonces de forma cooperativa a través de los RyR desde el RS hasta el mioplasma, donde activa la maquinaria contráctil[13]. Esta secuencia de acontecimientos se denomina *acoplamiento excitación-contracción.*

En los ratones disgénicos, las mutaciones en la subunidad α de los DHPR producen parálisis porque en estos mutantes la despolarización de la membrana del músculo esquelético no inicia la liberación de Ca^{2+} del RS. El acoplamiento excitación-contracción puede restaurarse en células cultivadas de estos ratones mediante una transfección con ADN complementario que codifica los DHPR[14], y en transfecciones que utilizan constructos quiméricos[15] se ha establecido claramente el dominio dentro de los DHPR que especifica el acoplamiento excitación-contracción tipo cardiaco o esquelético[16]. Las isoformas de los RyR también son útiles para determinar las características del acoplamiento entre los túbulos T y el RS[17]. Las canalopatías de los músculos esquelético y cardiaco humanos se han relacionado con mutaciones en DHPR[18,19]. La hipertermia maligna humana se presenta en personas con RyR mutantes que quedan atrapados en el estado abierto después de la exposición al anestésico halotano[20].

Aparato contráctil

En la tabla 5.1 se enumeran las localizaciones y las funciones específicas de las proteínas contráctiles. Las miofibrillas (fig. 5.3D) son orgánulos cilíndricos largos, de 1 µm de diámetro, que contienen el sistema de proteínas contráctiles responsable de la producción de trabajo, la generación de fuerza y el acortamiento. Cada miofibrilla es una columna de sarcómeros, que son las unidades contráctiles básicas, tienen aproximadamente 2,5 µm de longitud, están delimitadas por líneas Z (fig. 5.3D y E) y contienen la proteína estructural densamente comprimida α-actinina. Las proteínas contráctiles y estructurales de cada sarcómero forman un entramado muy ordenado y casi cristalino de miofilamentos gruesos y finos entrelazados[21] (fig. 5.3E, I y J). Los miofilamentos son notablemente uniformes tanto en longitud como en su disposición lateral, incluso durante la contracción[22], lo que da lugar al aspecto histológico estriado transversal de los músculos esquelético y cardiaco. Esta organización tan periódica ha facilitado los estudios biofísicos del músculo mediante sofisticadas técnicas estructurales[21] y espectroscópicas[23,24].

Los filamentos gruesos (1,6 µm de longitud), que contienen la proteína motora miosina, están situados en el centro del sarcómero, en la banda A ópticamente anisotropa (v. fig. 5.3D). Estos filamentos gruesos se organizan en un entramado hexagonal estabilizado por la proteína M[25] y la creatina fosfocinasa específica del músculo[26] en la línea M (v. fig. 5.3D y E). La miosina (fig. 5.3K) es una proteína muy asimétrica de 470 kDa que contiene dos cabezas globulares NH_2-terminales de 120 kDa, denominadas *puente cruzado* o *subfragmento 1 (S1)* (fig. 5.3L), y un bastón en espiral helicoidal α que se puede escindir por mecanismos enzimáticos en dos partes, el subfragmento 2 (S2) y la meromiosina ligera (v. fig. 5.3K). Dos cadenas ligeras, esencial y de regulación, que varían de 15 a 22 kDa, se asocian a la cadena pesada en cada S1 (v. fig. 5.3L). Las partes tipo bastón, de aproximadamente 300 moléculas de miosina, se polimerizan y forman una hélice de tres bandas que constituye el esqueleto de cada filamento grueso (v. fig. 5.3J). Los puentes cruzados que sobresalen de estos esqueletos contienen ATPasa y sitios de unión a la actina responsables de la conversión de la energía química en trabajo mecánico. Además de su función en la contracción muscular, hay al menos 20 clases de miosinas no musculares que realizan diversas tareas en la motilidad celular, como quimiotaxia, citocinesis, pinocitosis, transporte dirigido de vesículas y transducción de señales[27]. Por tanto, la miosina es la diana de mutaciones que dan lugar a una serie de enfermedades musculares y neurológicas hereditarias[28,29].

Los filamentos finos (v. fig. 5.3I) son polímeros helicoidales de doble hélice de actina que se extienden 1,1 µm a cada lado de la línea Z y ocupan la banda I ópticamente isotropa (v. fig. 5.3D y E). A lo largo del filamento fino, por cada grupo sucesivo de siete monómeros de actina hay asociado un complejo regulador que contiene una molécula de tropomiosina y tres subunidades de troponina (TnC, TnT y TnI) (v. fig. 5.3I)[21]. En la región donde se superponen los filamentos gruesos y finos, los filamentos finos se localizan dentro del entramado hexagonal, equidistantes a tres filamentos gruesos (fig. 5.3F). Ambos tipos de filamentos están polarizados. En un músculo activo, la interacción entre los dos filamentos produce un desplazamiento concertado de los filamentos finos hacia la línea M que acorta el sarcómero; se acortan la fibra muscular y todo el músculo (fig. 5.3A a D). La actina es omnipresente en el citoesqueleto de las células eucariotas y, como la miosina, tiene muchas funciones que determinan las formas y los movimientos celulares[30,31]. El control del citoesqueleto de actina y las enfermedades causadas por mutaciones en las proteínas de unión a la actina se están investigado de forma intensiva[32].

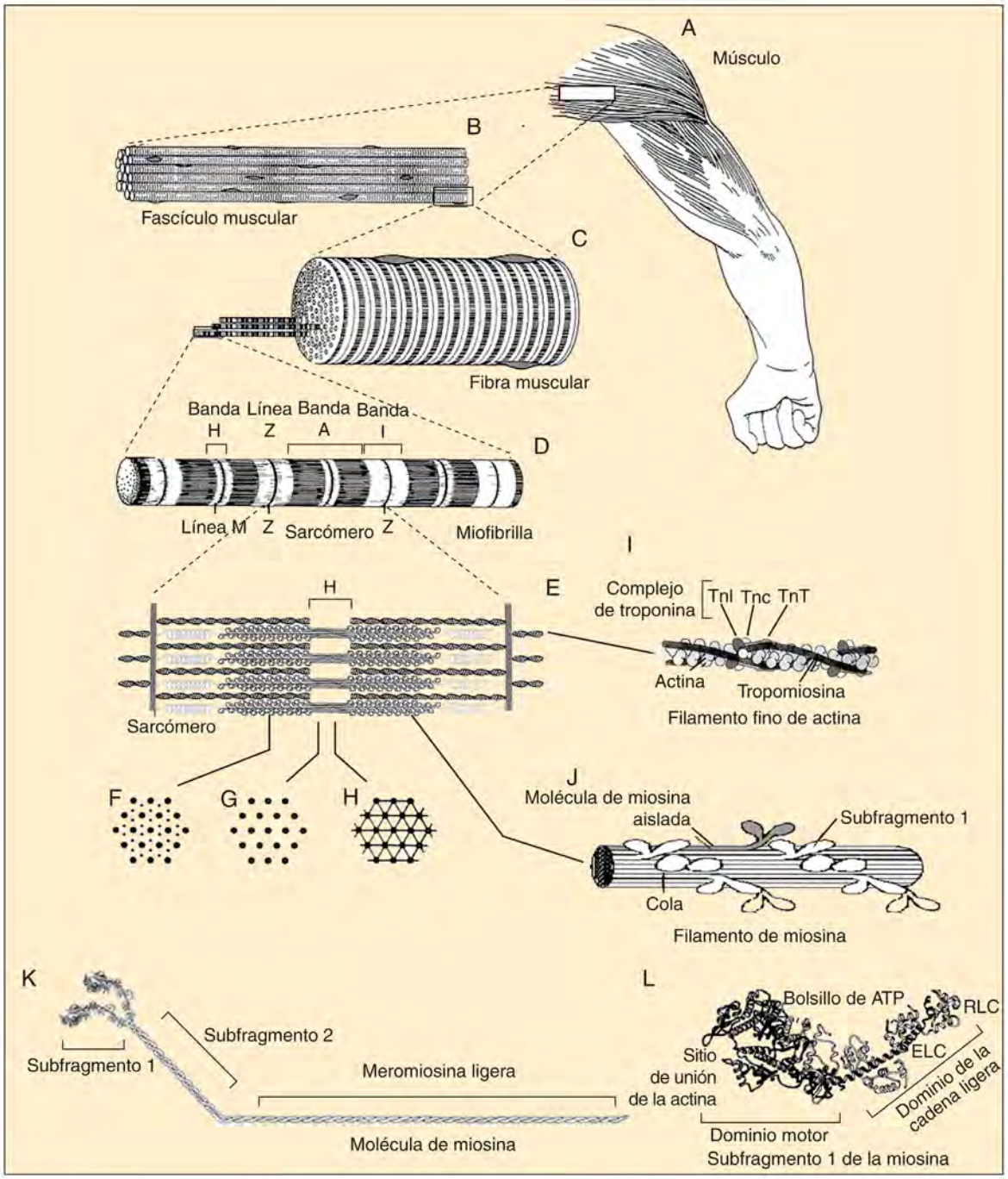
Dos de las proteínas musculares más grandes identificadas, la titina y la nebulina, participan en el ensamblaje y el mantenimiento de la estructura del sarcómero. Las moléculas de titina individuales (~3.000 kDa) se asocian al filamento grueso y se extienden desde la línea M hasta la línea Z[33]. La titina contiene el dominio de inmunoglobulina tipo fibronectina de repetición y dominios ricos en prolina (inusuales) que confieren elasticidad molecular al sarcómero en reposo[34]. La nebulina (~800 kDa) se asocia a la línea Z y los filamentos finos[33]. Las conexiones de proteínas del aparato contráctil a través del sarcolema a la matriz extracelular se describen más adelante en este capítulo. El citoesqueleto de las fibras musculares también contiene actina citoplásmica, microtúbulos y filamentos intermedios[35].

Generación de fuerza y acortamiento

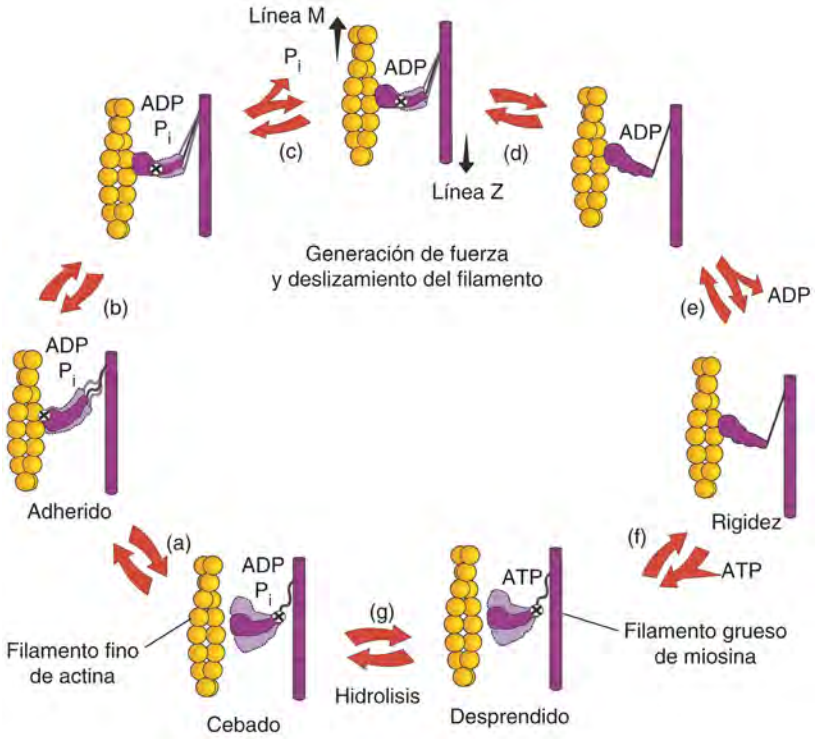
En reposo, las proteínas reguladoras del filamento fino, la troponina y la tropomiosina, inhiben la contracción impidiendo la unión intensa entre la miosina y la actina (v. fig. 5.3I). Durante una contracción, el Ca^{2+} liberado del RS se une a la TnC, suprimiendo la inhibición y permitiendo así que los puentes cruzados se unan a la actina. Una contracción es el resultado de la interacción cíclica entre la actina y la miosina (el ciclo del puente cruzado), que produce una fuerza de deslizamiento relativa entre los filamentos finos y gruesos[36], que en último término se produce con la energía procedente de la hidrolisis de la ATP a adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico (P_i).

En la figura 5.4 se muestra un modelo simplificado de los acontecimientos quimiomecánicos que se producen en el ciclo del puente cruzado. Las proteínas motoras, incluida la miosina, ahora pueden estudiarse mediante técnicas biofísicas de molécula única, que proporcionan detalles sin precedentes de su dinámica[37]. En presencia de Ca^{2+}, un complejo de miosina, ADP y P_i se une al filamento fino (paso a), y el cambio estructural dentro del S1 de la miosina inicia la producción de la fuerza y la liberación de P_i (pasos b y c)[38,39]. El cambio conformacional en el puente cruzado que conduce a la generación de la fuerza es un movimiento basculante de la región de la cadena ligera[40,41]. El deslizamiento del filamento que da lugar al acortamiento del sarcómero se produce durante una transición dependiente de la tensión entre dos estados de la ADP (paso d). Una vez que se ha liberado la ADP (paso e), la ATP se une al sitio activo y disocia la miosina de la actina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 5.3** Componentes del aparato contráctil a aumentos progresivamente mayores, desde el músculo completo (A-C) hasta el nivel molecular (I-L). En la miofibrilla (D) se observa el patrón en bandas creado por la alineación lateral de los miofilamentos (I y J) dentro de los sarcómeros (D y E). En los diagramas de (F) a (H) se muestra la estructura en sección transversal del entramado de filamentos en varios puntos dentro del sarcómero. La miosina se muestra a nivel molecular con dos cabezas (K), y la estructura cristalina del dominio motor globular (L y subfragmento 1) se muestra con las cadenas ligeras esencial y reguladora. *ATP,* adenosina trifosfato; *ELC,* cadena ligera esencial; *RLC,* cadena ligera reguladora. (A-K, modificado de Bloom W, Fawcett DW: *A textbook of histology,* ed. 11, Philadelphia, WB Saunders, 1986. L, tomado de Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Base K, et al.: Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science* 261:50-58, 1993.)



• **Fig. 5.4** Ciclo del puente cruzado de actomiosina. Las moléculas de miosina normalmente tienen dos regiones de cabezas globulares (puentes cruzados), pero para mayor claridad solo se muestra una. El ⊗ dentro del dominio globular de la miosina representa un punto de bisagra con la máxima flexibilidad. Cada cabeza se une a dos monómeros de actina. La secuencia de reacciones consiste en adherencia (a), transición a la generación de la fuerza (b), liberación de P_i (c), generación de fuerza y deslizamiento del filamento (d), liberación de ADP (e), unión de la ATP y desprendimiento (f) e hidrolisis de la ATP (g). Las cabezas con un *sombreado más claro* cerca de las cabezas de miosina desprendidas y generadoras de fuerza indican la movilidad de los puentes cruzados en estos estados. *ADP,* adenosina difosfato; *ATP,* adenosina trifosfato; *P_i,* fosfato inorgánico.

(paso f). Después, la miosina hidroliza la ATP (paso g) para formar el complejo ternario miosina-ADP-P_i, que puede volver a acoplarse a la actina en el siguiente ciclo.

Si la carga mecánica sobre el músculo es alta, el aparato contráctil produce una fuerza mecánica sin variar su longitud (una contracción isométrica). Si la carga es moderada, los filamentos finos se deslizan activamente hacia el centro del sarcómero, lo que causa el acortamiento de todo el músculo. Durante la fase de acortamiento aumenta la anchura del músculo, por lo que el volumen permanece constante. La producción de trabajo (fuerza y deslizamiento simultáneos) se asocia a un aumento de la tasa de ATPasa. La eficiencia termodinámica (potencia mecánica dividida entre la energía liberada por la actividad de la ATPasa) se acerca al 50%[42], un porcentaje destacable si se tiene en cuenta que en los motores de combustión no suele conseguirse una eficiencia superior al 20%.

Relajación

La contracción finaliza mediante la inversión de todos los pasos de la activación. El Ca^{2+} liberado del RS es captado nuevamente por las bombas de Ca^{2+}-ATPasa de las membranas longitudinales del RS. Después, la concentración de Ca^{2+} en el mioplasma disminuye y seguidamente el Ca^{2+} se disocia de la TnC, lo que desactiva el filamento fino. Cuando el número de puentes cruzados unidos disminuye por debajo de un cierto umbral, la tropomiosina inhibe su posterior unión al puente cruzado y la tensión disminuye hasta el nivel de reposo. El Ca^{2+} se difunde dentro del RS longitudinal a los sitios de la calsecuestrina en las cisternas terminales, preparado para liberarse en la siguiente contracción. En el músculo relajado, la miosina sigue hidrolizando ATP a un ritmo bajo, lo que supone una gran proporción del metabolismo basal.

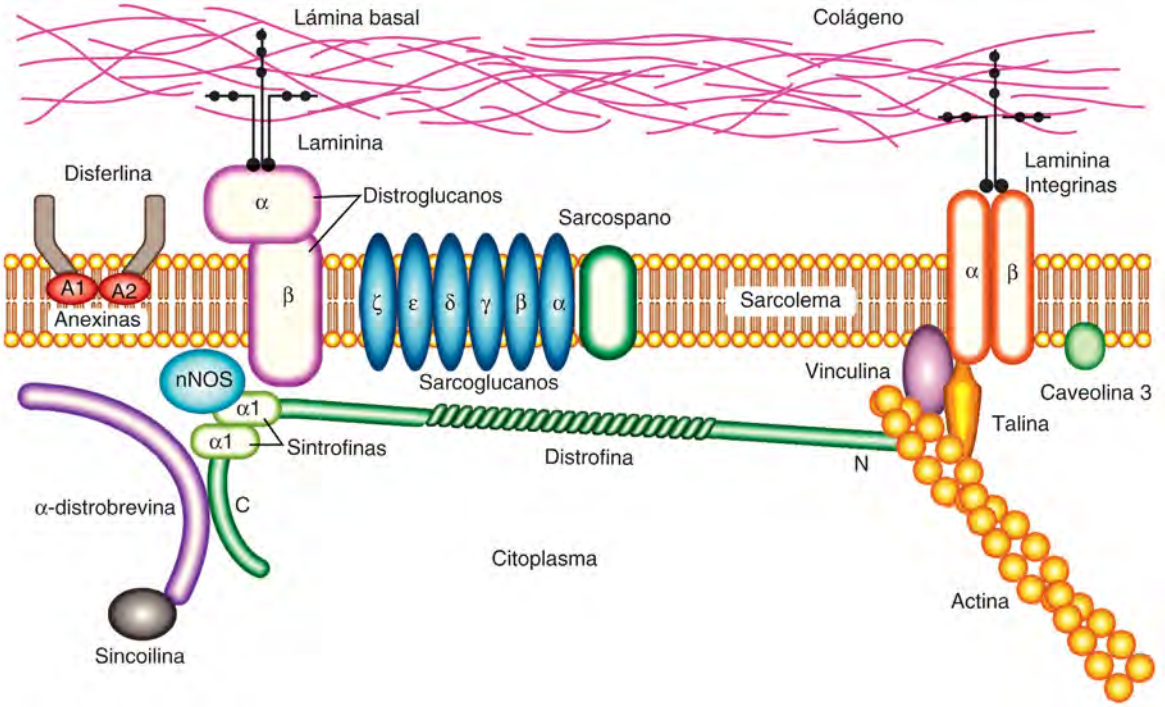
Transmisión de la fuerza al exterior

Adhesiones célula-matriz

La célula muscular está conectada con la lámina basal en toda su superficie. Varios complejos macromoleculares transmembrana unen las miofibrillas y el citoesqueleto de actina con las lamininas y el colágeno de la matriz extracelular. Los complejos de adhesión para el músculo, análogos a las adhesiones focales de las células móviles y epiteliales y a las placas de adhesión y los discos intercalados del músculo cardiaco, contienen filamentos de actina, vinculina, talina e integrina (principalmente la isoforma α7β1), que es el enlace transmembrana para la laminina (fig. 5.5). En el músculo, las principales isoformas de la laminina son la laminina 2 (α2β1γ1) y la laminina 4 (α2β2γ1). Además de proporcionar un acoplamiento mecánico entre el citoesqueleto y la matriz extracelular, el sistema laminina-integrina puede proporcionar una vía para regular la expresión local de proteínas[43]. Los defectos de la expresión de muchas de las proteínas del citoesqueleto causan diversas formas de distrofia muscular, que se resumen en la tabla 5.3[44].

El complejo distrofina-glucoproteína (v. fig. 5.5) es un enlace especializado entre el citoesqueleto y la lámina basal del músculo, complementario al sistema de adhesión focal de la integrina. Se ha propuesto que la distrofina, una proteína de 427 kDa de la periferia del citoesqueleto, puede actuar como un nexo mecánico entre el citoesqueleto y la membrana plasmática, o como un sistema para absorber las fuerzas de choque, o bien contribuir a la fuerza mecánica de la membrana. Su ausencia o alteración causa las distrofias musculares de Duchenne y de Becker[45]. El extremo N de la distrofina se une a la actina a través de una región con secuencia homóloga al dominio de unión a la actina de la actinina α. Este extremo de la molécula de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 5.5** Conexiones entre el citoesqueleto muscular y la matriz extracelular. La actina está unida a la matriz por integrinas, como en muchos tipos de células. La distrofina forma una unión extra a través del complejo distroglucano-sarcoglucano de las proteínas glucosiladas. La sección helicoidal de la distrofina es homóloga a la espectrina y puede formar homodímeros u oligómeros. La distrofina enlaza dos sistemas intrincados uniendo el sarcolema a la lámina basal. El extremo carboxilo (COOH) de la distrofina se asocia a sarcoglucanos, distroglucanos, distrobrevina, sincoilina, óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) y sintrofinas. El extremo NH_3 une la actina, la vinculina y las integrinas a la laminina y la lámina basal. Estos dos sistemas de adhesión proporcionan una subestructura de apoyo para mantener la integridad del sarcolema. Las anexinas y la disferlina participan en la regeneración muscular.

distrofina puede estar unido a la lámina basal a través de las mismas proteínas descritas para los complejos de adhesión local (v. fig. 5.5). El extremo C se une a un complejo transmembrana distroglucano-sarcoglucano; a su vez, este complejo se une a las lamininas. La pérdida de estos componentes se asocia a distrofias musculares de diversa gravedad (v. tabla 5.3)[46]. Los distroglucanos también son necesarios para el desarrollo embrionario temprano de los músculos, posiblemente para la organización de la localización y el ensamblaje de la laminina[47,48]. La utrofina, una proteína más pequeña (395 kDa) relacionada con la distrofina, también puede conectar el citoesqueleto de actina a los distroglucanos, especialmente cerca de la unión neuromuscular y en las células no musculares. La sobreexpresión de esta proteína o de constructos de distrofina truncados son vías prometedoras para la terapia génica en personas con distrofia muscular de Duchenne[49]. La inusual complejidad de los sistemas de conexión de las células con la matriz en el músculo puede estar relacionada con las grandes fuerzas que se generan durante la contracción.

Unión miotendinosa

La fuerza de la contracción muscular se transmite al esqueleto a través de los tendones, que están formados por colágeno tipos I y III, vasos sanguíneos, conductos linfáticos y fibroblastos. En los extremos de las fibras musculares, las miofibrillas están separadas por invaginaciones del sarcolema llenas de largos haces de colágeno que se originan en el tendón. Los pliegues de la membrana aumentan la superficie destinada a soportar cargas mecánicas aproximadamente 30 veces. En lugar de terminar en los discos Z, los filamentos de actina se insertan en una matriz subsarcolémica que contiene α-actinina, vinculina, talina e integrina. La fuerza se transmite al colágeno del tendón a través de la laminina.

Energética

En las células musculares, las vías metabólicas están especializadas según las tasas variables, y a veces extremas, de escisión de la ATP por el aparato contráctil y las bombas iónicas de membrana. Aunque hay docenas de enzimas metabólicas, aquí solo se mencionan las más importantes para la función muscular normal.

Tamponamiento de la concentración de adenosina trifosfato

El contenido de ATP (~8 mM) solo es suficiente para unos segundos de contracción, por lo que es esencial un tamponamiento rápido y eficaz de la ATP durante la contracción para mantener la actividad. La ADP formada por la hidrolisis de la ATP es refosforilada por transferencia de un grupo fosfato del fosfato de creatina (20 mM en una célula en reposo) por la creatina fosfocinasa localizada dentro de la línea M del sarcómero (en el mioplasma) y entre las membranas interna y externa de las mitocondrias. La adenilato cinasa, que en el músculo se conoce como *miocinasa,* cataliza la transferencia de un grupo fosfato entre dos moléculas de ADP, con lo que se forma ATP y adenosina monofosfato (AMP). Por tanto, los subproductos de las reacciones enzimáticas rápidas que mantienen la concentración de ATP son creatina, P_i y AMP. Parte de la AMP es transformada en inosina monofosfato por la adenilato desaminasa. Recientemente se ha visto que la conducción eléctrica[50] impulsa la distribución de ATP por todas las

TABLA 5.3 Clasificación de las distrofias musculares

Enfermedad	Locus genético	Herencia	Proteína	Resultado
Duchenne/Becker		LX	Distrofina	Mortal
Emery-Dreifuss		LX	Emerina y laminas A y C	Mortalidad del 40%
DMCE				
DMCE 1A	5q31	AD	Miotilina	Las formas menos graves pueden aparecer durante las tres primeras décadas de vida, lo que lleva a la pérdida de la deambulación después de los 30 años de edad; las formas más graves comienzan a los 3-5 años de edad y progresan rápidamente
DMCE 1B	1q11-q21	AD	Lamininas A y C	
DMCE 1C	3p35	AD	Caveolina	
DMCE 1D	6q23	AD	—	
DMCE 1E	7q	AD	—	
DMCE 1F	7q32	AD	—	
DMCE 1G	4p21	AD	—	
DMCE 2A	15q15.1-q21.1	AR	Calpaína 3	
DMCE 2B	2p13	AR	Disferlina	
DMCE 2C	13q12	AR	γ-sarcoglucano	
DMCE 2D	17q12-q21.33	AR	α-sarcoglucano	
DMCE 2E	4q12	AR	β-sarcoglucano	
DMCE 2F	5q33-q34	AR	δ-sarcoglucano	
DMCE 2G	17q11-q12	AR	Teletonina	
DMCE 2H	9q31-q34.1	AR	E3-ubicuitina ligasa (TRIM32)	
DMCE 2I	19q13.3	AR	Proteína relacionada con la fukutina	
DMCE 2J	2q24.3	AR	Titina	
DMCE 2K	9q34	AR	Proteína O-manosiltransferasa	
DMC con afectación del SNC				
DMC de Fukuyama	9q31	AR	Fukutina	EV: 11-16 años
DMC de Walker-Warburg	1p32	AR	O-manosiltransferasa	EV: <3 años
DMC del músculo-ojo-cerebro	1p32-34	AR	O-MNAGAT	EV: 10-30 años
DMC sin afectación del SNC				
Tipo clásico con deficiencia de merosina	6q2	AR	Merosina (laminina A_2)	Muchos pacientes nunca andan; otros tienen un patrón de DMCE
Tipo clásico merosina-positivo	4p16.3	AR	Selenoproteína N1 y colágeno VI α_2	El curso se estabiliza al final de la infancia; muchos pacientes pueden andar durante la edad adulta
DMC con deficiencia de integrina	12q13	AR	Integrina α_7	Se presenta pronto en la lactancia, con hipotonía y retraso de las fases del desarrollo
Otras distrofias				
Facioescapulohumeral	4q35	AD	—	El 20% necesitan silla de ruedas
Oculofaríngea	14q11.2-q13	AD/AR	Proteína nuclear de unión al poliadenilato 1	Inicio: ~48 años; 100% sintomático a los 70 años de edad
Distrofia miotónica	19q13.3	AD	DMPK, dedo de zinc tipo CCHC y CNBP	Inicio: el 50% muestran signos a los 20 años de edad; gravedad variable

AD, autosómica dominante; *AR*, autosómica recesiva; *CCHC*, secuencia de aminoácidos cisteína e histidina en esta clase de dedo de zinc; *CNBP*, proteína de unión al ácido nucleico celular; *DMC*, distrofia muscular congénita; *DMCE*, distrofia muscular de cinturas y extremidades; *DMPK*, distrofia miotónica-proteína cinasa; *EV*, esperanza de vida; *LX*, ligado al cromosoma X; *O-MNAGAT*, O-manosa β-1,2-*N*-acetilglucosaminiltransferasa; *SNC*, sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mitocondrias, que están altamente conectadas; este hallazgo contrasta con el concepto de que la difusión facilitada es la fuerza impulsora de la distribución de la ATP.

Glucolisis

Los músculos utilizan una combinación de glucosa y ácidos grasos (y cuerpos cetónicos en algunas situaciones) como combustible, dependiendo de su estado metabólico (en ayuno frente a alimentado) y de actividad (reposo frente a ejercicio). El compartimento muscular contiene la mayor parte del glucógeno almacenado en el organismo, que se convierte en glucosa-6-fosfato para su uso local. Las fibras musculares carecen de glucosa-6-fosfatasa y, por tanto, no pueden exportar glucosa. Durante la actividad intensa, especialmente en condiciones anaerobias, la tasa de glucolisis y la producción de piruvato exceden la tasa de consumo de piruvato por el ciclo del ácido cítrico. El exceso de piruvato es reducido a lactato por la lactato deshidrogenasa, que tiene isoformas específicas de tejido. La reacción de la lactato deshidrogenasa también produce dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), que es necesario para la glucolisis; sin embargo, el lactato carece de utilidad en el músculo. El lactato es libremente permeable a través del sarcolema y se puede transportar por la sangre al hígado, donde es convertido de nuevo en piruvato y después en glucosa para ser utilizada en otros tejidos. Esta secuencia de pasos, denominada *ciclo de Cori,* transfiere parte de la alta carga metabólica al hígado y «gana tiempo» hasta que el metabolismo oxidativo esté disponible.

Fosforilación oxidativa

En condiciones aerobias, el piruvato entra en las mitocondrias, donde se convierte en acetilcoenzima A (acetil-CoA), que puede entrar en el ciclo del ácido tricarboxílico, donde es oxidada a dióxido de carbono y agua, produciendo NAD reducido (NADH). Los ácidos grasos también contribuyen al compartimento de acetil-CoA mitocondrial a través del proceso de β-oxidación. Los equivalentes de la reducción de NADH y la forma reducida del dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$) son oxidados posteriormente por la cadena de transporte de electrones, y se establece un gradiente de H^+ a través de la membrana mitocondrial. Este gradiente se utiliza para catalizar la fosforilación de ADP a ATP por la ATP sintasa mitocondrial. Por ejemplo, cuando se combinan la glucolisis y la fosforilación oxidativa, la oxidación de una molécula de glucosa puede producir hasta 38 moléculas de ATP. Este proceso es mucho más favorable energéticamente que la producción de lactato, pero solo es posible si hay disponible oxígeno molecular. La mioglobina es una proteína del complejo hierro-hemo que facilita el transporte de oxígeno dentro de las células musculares. La presión hidrostática del tejido en un músculo en contracción suele superar la presión de perfusión arterial, por lo que las contracciones más fuertes son anaerobias. El contenido de enzimas oxidativas, mioglobina y mitocondrias determina el tipo de metabolismo energético predominante, que varía en los diferentes tipos de músculo, como se ha analizado anteriormente (v. tabla 5.2).

Fatiga y recuperación

Durante la actividad intensa o prolongada, la fatiga muscular está causada por la acumulación de metabolitos que suprimen la generación de fuerza en el aparato contráctil, en el acoplamiento excitación-contracción o en ambos[51]. Mediante resonancia magnética (RM) espectroscópica se ha detectado un aumento notable de las concentraciones mioplásmicas de P_i y de H^+, así como una disminución de las concentraciones de fosfato de creatina[52]. Cuando la concentración de fosfato de creatina disminuye, el mantenimiento de la actividad depende de la glucogenolisis hasta que se agotan los almacenes de glucógeno. Durante la actividad intensa prolongada, la velocidad de producción de energía hace que haya mayor número de metabolitos (p. ej., H^+ y P_i) de lo que se puede mantener en la célula, y la producción de fuerza disminuye mucho antes de que la concentración de ATP disminuya en exceso. Por tanto, la fatiga de este tipo genera más acumulación de metabolitos que depleción de ATP[53].

La relación quimiomecánica entre la liberación de P_i y la generación de fuerza (v. fig. 5.4) implica que el aumento del P_i mioplásmico en el músculo fatigado reduce la magnitud de la fuerza simplemente por un efecto de acción de masas[38]. La disminución del pH muscular, debida en parte a la acumulación de lactato, y la disponibilidad insuficiente de acetilcolina en la unión neuromuscular causa un fracaso de la transmisión sináptica y contribuye a la reducción de la producción de trabajo. Puesto que los sistemas circulatorio y respiratorio no proporcionan el oxígeno suficiente para mantener el metabolismo durante la actividad intensa, se produce un débito de oxígeno. Los valores del flujo sanguíneo y la captación de oxígeno siguen siendo elevados tras el periodo de ejercicio para reclamar esta energía. La refosforilación de la creatina puede producirse en pocos minutos, pero la resíntesis de glucógeno tarda varias horas. Los procesos de recuperación también implican la restauración de los gradientes iónicos a través de los compartimentos unidos a la membrana y requieren el consumo de más energía.

Plasticidad

El tamaño, la fuerza y la resistencia de un músculo se alteran de forma espectacular a las pocas semanas de producirse cambios en las demandas de su uso, su movilidad o su entorno hormonal o metabólico. Los efectos de esta respuesta adaptativa deben tenerse en cuenta en cualquier situación clínica que cause un cambio significativo de estos factores y con respecto a la calidad de vida del paciente a largo plazo.

Adaptación al uso/inactividad del músculo

El músculo es un tejido dependiente del uso, lo que significa que sus características funcionales están estrechamente relacionadas con el número y el tipo de patrones de actividad que experimenta. El aumento del uso del músculo a través del ejercicio físico da lugar a adaptaciones de las fibras musculares, que comprenden alteraciones de las proteínas específicas contráctiles, reguladoras, estructurales y metabólicas, así como a cambios en los patrones de reclutamiento neural. El tipo (aerobio frente a de resistencia), la frecuencia, la intensidad y la duración del estímulo de entrenamiento, así como la carga externa, influyen en la respuesta adaptativa[54]. El entrenamiento de resistencia provoca hipertrofia de la sección transversal de las fibras tipo II principalmente rápidas (v. tabla 5.2), aumentando así el tamaño de las fibras existentes sin inducir hiperplasia. Esta hipertrofia es impulsada principalmente por el aumento de la proteína del miofilamento, que ocupa la mayor parte de volumen de la fibra (~80%), pero otros componentes miocelulares (p. ej., las mitocondrias) también se incrementan con el fin de mantener constante la fracción de volumen relativa de cada componente celular durante la hipertrofia. Por otro lado, el entrenamiento aerobio aumenta la capacidad oxidativa y la densidad del volumen de las mitocondrias en las fibras tipos I y IIA oxidativas y generalmente no provoca hipertrofia. En este contexto, el entrenamiento de resistencia altera la función mediante el aumento de la cantidad total de músculo, mientras que el entrenamiento aerobio altera la calidad funcional del músculo, que se hace más resistente a las contracciones repetitivas.

Cuando la actividad física disminuye (p. ej., por el reposo en cama durante la hospitalización), se reduce la sección transversal de las fibras, lo que causa debilidad muscular y disminuye la resistencia. Hay que destacar que estos cambios empeoran en las enfermedades agudas y crónicas[55], y puede perderse hasta un 10% del contenido de proteína muscular a la semana[56]. Después de periodos significativos de inactividad muscular, la pérdida de fuerza y resistencia musculares puede progresar hasta el punto de que los pacientes son incapaces de realizar las actividades simples de la vida diaria. Aunque las personas sanas y más jóvenes tienden a recuperar el tamaño y la función musculares

fácilmente con los ejercicios de rehabilitación, en las personas de edad avanzada y con enfermedades crónicas el grado de recuperación tras la inactividad muscular está deteriorado[56a,56b].

Control hormonal

Las hormonas, actuando de una forma endocrina o paracrina-autocrina, también pueden alterar el tamaño, la estructura y la función musculares. El controlador hormonal más destacado del músculo es la insulina, que regula el anabolismo muscular en respuesta a la alimentación inhibiendo la descomposición de proteínas y facilitando su síntesis a través de la estimulación de la captación de aminoácidos en el músculo. Además de la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina 1, que media en gran medida los efectos de la hormona del crecimiento en el músculo, estimula la hipertrofia de las fibras musculares existentes potenciando la síntesis de proteínas musculares y la inhibición de su degradación y puede contribuir al crecimiento y la regeneración del músculo a través de efectos sobre las células satélite del músculo[57,58]. En los hombres, la testosterona tiene efectos anabólicos sobre el músculo, y los trastornos que reducen las concentraciones de testosterona circulante causan atrofia muscular y debilidad[58a]. La función de la testosterona en las mujeres está menos clara. Los estrógenos pueden regular el tamaño y la fuerza muscular en las mujeres, aunque hay pocas evidencias experimentales que apoyen esta afirmación en los seres humanos[58b], y los efectos de los estrógenos sobre otros procesos metabólicos en el músculo parecen relativamente menores en las concentraciones observadas durante los ciclos menstruales normales y en el periodo posmenopáusico.

En muchas enfermedades agudas y crónicas, los cambios en el medio hormonal pueden afectar al músculo; los factores destacados que provocan estos cambios son las citocinas y otros moduladores inflamatorios[59], aunque probablemente también contribuyan las alteraciones de las hormonas del estrés clásicas, como el cortisol y el glucagón[60]. En la mayoría de los casos, el efecto de estas hormonas catabólicas es dirigir los sustratos de aminoácidos hacia el hígado para el apoyo de la respuesta de las proteínas de fase aguda. Además, el tipo de inflamación persistente de bajo grado que se produce con el envejecimiento y en muchas enfermedades crónicas puede tener efectos perjudiciales similares en el músculo cuando estas dos situaciones se combinan durante periodos prolongados.

Envejecimiento

La *sarcopenia,* que se define como la pérdida de la función y de la masa del músculo esquelético con la edad, se manifiesta como una incapacidad para realizar tareas simples de la vida cotidiana y contribuye a la discapacidad, a un mayor riesgo de caídas y fracturas, a un aumento de la mortalidad por todas las causas y, en general, a una mala calidad de vida. Las personas sanas presentan una disminución de aproximadamente el 30% de la masa muscular total entre los 30 y los 80 años de edad. Aunque se acepta de forma universal que toda la producción de fuerza muscular disminuye con la edad[61-64], existe desacuerdo sobre si este efecto se debe únicamente a la reducción de la masa muscular o si la pérdida de la producción de fuerza por unidad de masa muscular también es un factor. En la mayoría de los estudios de una sola fibra en los que se ha medido la producción de fuerza isométrica por unidad de superficie transversal de la fibra (es decir, teniendo en cuenta la disminución del tamaño del músculo relacionada con la edad) se ha observado que el envejecimiento disminuye la capacidad de producción de fuerza[65-72]. Además, en los estudios del músculo completo[61,62,73-75] y de las fibras individuales[65,67-69,71,72,76] se suele observar una disminución de la velocidad de contracción con la edad, y esta disminución produce una reducción mayor del rendimiento muscular en las personas de edad avanzada, especialmente en los movimientos que requieren contracciones de alta velocidad. En conjunto, estos resultados indican que el envejecimiento altera algunas partes de las propiedades contráctiles fundamentales de las fibras del músculo esquelético, que reducen, al menos en parte, el rendimiento de todo el músculo[77]. Los cambios relacionados con la edad en la regulación de la unidad motora, la activación de los músculos agonistas y antagonistas y la fibrosis pueden agravar los cambios de las fibras individuales y reducir aún más el rendimiento de todo el músculo.

Conclusión

La compleja capacidad funcional del músculo para producir movimientos finamente sincronizados y coordinados se expresa básicamente como la conversión de energía química en mecánica por la actomiosina. La contracción muscular se inicia por los siguientes mecanismos: un potencial de acción que se propaga desde el SNC a lo largo de una motoneurona α, la transmisión química neuromuscular, la comunicación directa proteína-proteína en la unión túbulo T-RS, la difusión de Ca^{2+} en el mioplasma y la unión del Ca^{2+} a las proteínas reguladoras del filamento fino. Puesto que el SNC controla la actividad a través del reclutamiento de unidades motoras, la gradación y la coordinación del movimiento dependen de manera decisiva del patrón de conexiones entre las motoneuronas α y las fibras musculares y de las variaciones de las propiedades entre las unidades motoras. El desarrollo, el mantenimiento y el envejecimiento del sistema muscular implican una compleja serie de programas genéticos y de interacciones celulares que tan solo se empiezan a conocer a nivel molecular. La adaptación de las propiedades de la unidad motora es evidente no solo en las pautas de entrenamiento, sino también en la disminución de la actividad causada por el envejecimiento, la enfermedad, el dolor articular y en los trastornos metabólicos, hormonales y nutricionales. Por tanto, la plasticidad del músculo afecta a la evolución clínica de muchas enfermedades. Además de su importancia en fisiopatología, el músculo constituye un sustrato excelente para entender las bases moleculares del desarrollo celular, las relaciones entre la estructura y la función de las proteínas, la señalización celular y los procesos de conversión de energía.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Kuhn K: Basement membrane (type IV) collagen, *Matrix Biol* 14:439-445, 1995.
2. Hudson BG, Reeders ST, Tryggvason K: Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis, *J Biol Chem* 268:26033-26036, 1993.
3. Miller JB, Stockdale FE: What muscle cells know that nerves don't tell them, *Trends Neurosci* 10:325-329, 1987.
4. Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM: Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind limb, *J Physiol* 150:399-416, 1960.
5. Hasan Z, Stuart DG: Animal solutions to problems of movement control: the role of proprioceptors, *Annu Rev Neurosci* 11:199-223, 1988.
6. Somjen G: Glial cells: functions. In Adelman G, editor: *Encyclopedia of neuroscience*, Boston, 1987, Birkhauser, pp 465-466.
7. Adrian ED, Bronk DW: The discharge of impulses in motor nerve fibres. Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions, *J Physiol* 67:i3-i151, 1929.
8. Krarup C: Enhancement and diminution of mechanical tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle, *J Physiol* 311:355-372, 1981.
9. Kandel E, Schwartz J, Jessell T: *Principles of neural science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
10. Sudhof TC: The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions, *Nature* 375:645-653, 1995.
11. Somlyo AV, Gonzalez-Serratos HG, Shuman H, et al: Calcium release and ionic changes in the sarcoplasmic reticulum of tetanized muscle: an electron-probe study, *J Cell Biol* 90:577-594, 1981.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12. Franzini-Armstrong C, Protasi F: Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions, *Physiol Rev* 77:699-729, 1997.
13. Rios E, Brum G: Involvement of dihydropyridine receptors in excitation-contraction coupling in skeletal muscle, *Nature* 325:717-720, 1987.
14. Tanabe T, Beam KG, Powell JA, et al: Restoration of excitation-contraction coupling and slow calcium current in dysgenic muscle by dihydropyridine receptor complementary DNA, *Nature* 336:134-139, 1988.
15. Tanabe T, Beam KG, Adams BA, et al: Regions of the skeletal muscle dihydropyridine receptor critical for excitation-contraction coupling, *Nature* 346:567-569, 1990.
16. Nakai J, Ogura T, Protasi F, et al: Functional nonequality of the cardiac and skeletal ryanodine receptors, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:1019-1022, 1997.
17. Murayama T, Ogawa Y: Roles of two ryanodine receptor isoforms coexisting in skeletal muscle, *Trends Cardiovasc Med* 12:305-311, 2002.
18. Ptacek LJ: Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system, *Neuromuscul Disord* 7:250-255, 1997.
19. Barchi RL: Ion channel mutations and diseases of skeletal muscle, *Neurobiol Dis* 4:254-264, 1997.
20. Gillard EF, Otsu K, Fujii J, et al: A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia, *Genomics* 11:751-755, 1991.
21. Squire J: *The structural basis of muscular contraction*, New York, 1981, Plenum Press.
22. Sosa H, Popp D, Ouyang G, et al: Ultrastructure of skeletal muscle fibers studied by a plunge quick freezing method: myofilament lengths, *Biophys J* 67:283-292, 1994.
23. Thomas DD: Spectroscopic probes of muscle cross-bridge rotation, *Annu Rev Physiol* 49:691-709, 1987.
24. Irving M, St Claire Allen T, Sabido-David C, et al: Tilting of the light-chain region of myosin during step length changes and active force generation in skeletal muscle, *Nature* 375:688-691, 1995.
25. Chowrashi P, Pepe F: M-band proteins: evidence for more than one component. In Pepe F, Sanger J, Nachmias V, editors: *Motility in cell function*, New York, 1979, Academic Press.
26. Walliman T, Pelloni G, Turner D, et al: Removal of the M-line by treatment with Fab′ fragments of antibodies against MM-creatine kinase. In Pepe F, Sanger J, Nachmias V, editors: *Motility in cell function*, New York, 1979, Academic Press.
27. Mermall V, Post PL, Mooseker MS: Unconventional myosins in cell movement, membrane traffic, and signal transduction, *Science* 279:527-533, 1998.
28. Hasson T: Unconventional myosins, the basis for deafness in mouse and man, *Am J Hum Genet* 61:801-805, 1997.
29. Redowicz MJ: Myosins and deafness, *J Muscle Res Cell Motil* 20:241-248, 1999.
30. Sheterline P, Clayton J, Sparrow J, editors: *Actin*, ed 4, New York, 1998, Oxford University Press.
31. Small JV, Rottner K, Kaverina I, et al: Assembling an actin cytoskeleton for cell attachment and movement, *Biochim Biophys Acta* 1404:271-281, 1998.
32. Ramaekers FC, Bosman FT: The cytoskeleton and disease, *J Pathol* 204:351-354, 2004.
33. Wang K: Sarcomere-associated cytoskeletal lattices in striated muscle: review and hypothesis, *Cell Muscle Motil* 6:315-369, 1985.
34. Labeit S, Kolmerer B: Titins: giant proteins in charge of muscle ultrastructure and elasticity, *Science* 270:293-296, 1995.
35. Toyama Y, Forry-Schaudies S, Hoffman B, et al: Effects of taxol and colcemid on myofibrillogenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 79:6556-6560, 1982.
36. Goldman YE: Wag the tail: structural dynamics of actomyosin, *Cell* 93:1-4, 1998.
37. Leuba S, Zlatanova J, editors: *Biology at the single molecule level*, Oxford, United Kingdom, 2001, Pergamon Press.
38. Dantzig JA, Goldman YE, Millar NC, et al: Reversal of the cross-bridge force-generating transition by photogeneration of phosphate in rabbit psoas muscle fibres, *J Physiol* 451:247-278, 1992.
39. Goldman YE: Kinetics of the actomyosin ATPase in muscle fibers, *Annu Rev Physiol* 49:637-654, 1987.
40. Forkey JN, Quinlan ME, Shaw MA, et al: Three-dimensional structural dynamics of myosin V by single-molecule fluorescence polarization, *Nature* 422:399-404, 2003.
41. Dobbie I, Linari M, Piazzesi G, et al: Elastic bending and active tilting of myosin heads during muscle contraction, *Nature* 396:383-387, 1998.
42. Huxley AF, Simmons RM: Proposed mechanism of force generation in striated muscle, *Nature* 233(5321):533-538, 1971.
43. Chicurel ME, Singer RH, Meyer CJ, et al: Integrin binding and mechanical tension induce movement of mRNA and ribosomes to focal adhesions, *Nature* 392:730-733, 1998.
44. Kanagawa M, Toda T: The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis, *J Hum Genet* 51:915-926, 2006.
45. Durbeej M, Campbell KP: Muscular dystrophies involving the dystrophin-glycoprotein complex: an overview of current mouse models, *Curr Opin Genet Dev* 12:349-361, 2002.
46. Matsumura K, Ohlendieck K, Ionasescu VV, et al: The role of the dystrophin-glycoprotein complex in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies, *Neuromuscul Disord* 3:533-535, 1993.
47. Campbell KP, Stull JT: Skeletal muscle basement membrane-sarcolemma-cytoskeleton interaction minireview series, *J Biol Chem* 278:12599-12600, 2003.
48. Henry MD, Campbell KP: A role for dystroglycan in basement membrane assembly, *Cell* 95:859-870, 1998.
49. Wells DJ, Wells KE: Gene transfer studies in animals: what do they really tell us about the prospects for gene therapy in DMD? *Neuromuscul Disord* 12(Suppl 1):S11-S22, 2002.
50. Glancy B, Hartnell LM, Malide D: Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle, *Nature* 523(7562):617-620, 2015.
51. Fitts RH: Cellular mechanisms of muscle fatigue, *Physiol Rev* 74:49-94, 1994.
52. Meyer RA, Brown TR, Kushmerick MJ: Phosphorus nuclear magnetic resonance of fast- and slow-twitch muscle, *Am J Physiol* 248(3 Pt 1):C279-C287, 1985.
53. Debold EP: Recent insights into the molecular basis of muscular fatigue, *Med Sci Sports Exerc* 44(8):1440-1452, 2012.
54. Faulkner J, White T: Adaptations of skeletal muscle to physical activity. In Bouchard C, Shephard R, Stephens T, et al, editors: *Exercise, fitness, and health*, Champaign, Ill, 1990, Human Kinetics, pp 265-279.
55. Ferrando AA, Wolfe RR: Effects of bed rest with or without stress. In Kinney JM, Tucker HN, editors: *Physiology, stress and malnutrition: functional correlates, nutritional interventions*, New York, 1997, Lippincott-Raven, pp 413-429.
56. Gamrin L, Andersson K, Hultman E, et al: Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness, *Metabolism* 46:756-762, 1997.
56a. Hvid L, Aagaard P, Justesen L, et al: Effects of aging on muscle mechanical function and muscle fiber morphology during short-term immobilization and subsequent retraining, *J Appl Physiol* 109:1628-1634, 2010.
56b. Hvid LG, Suetta C, Nielsen JH, et al: Aging impairs the recovery in mechanical muscle function following 4 days of disuse, *Exp Gerontol* 52:1-8, 2014.
57. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ: The endocrinology of aging, *Science* 278:419-424, 1997.
58. Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA: Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis, *Endocr Rev* 17:481-517, 1996.
58a. Mauras N, Hayes V, Welch S, et al: Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity, *J Clin Endocr Metab* 83:1886-1892, 1998.
58b. Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, et al: Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64:1071-1081, 2009.

59. Lang CH, Frost RA, Vary TC: Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E453-E459, 2007.
60. Rooyackers OE, Nair KS: Hormonal regulation of human muscle protein metabolism, *Annu Rev Nutr* 17:457-485, 1997.
61. Thom JM, Morse CI, Birch KM, et al: Triceps surae muscle power, volume, and quality in older versus younger healthy men, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1111-1117, 2005.
62. Petrella JK, Kim JS, Tuggle SC, et al: Age differences in knee extension power, contractile velocity, and fatigability, *J Appl Physiol* 98:211-220, 2005.
63. Lanza IR, Towse TF, Caldwell GE, et al: Effects of age on human muscle torque, velocity, and power in two muscle groups, *J Appl Physiol* 95:2361-2369, 2003.
64. Candow DG, Chilibeck PD: Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:148-156, 2005.
65. Yu F, Hedstrom M, Cristea A, et al: Effects of ageing and gender on contractile properties in human skeletal muscle and single fibres, *Acta Physiol (Oxford)* 190:229-241, 2007.
66. Trappe S, Gallagher P, Harber M, et al: Single muscle fibre contractile properties in young and old men and women, *J Physiol* 552(Pt 1):47-58, 2003.
67. Ochala J, Dorer DJ, Frontera WR, et al: Single skeletal muscle fiber behavior after a quick stretch in young and older men: a possible explanation of the relative preservation of eccentric force in old age, *Pflugers Arch* 452:464-470, 2006.
68. Ochala J, Frontera WR, Dorer DJ, et al: Single skeletal muscle fiber elastic and contractile characteristics in young and older men, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:375-381, 2007.
69. Larsson L, Li X, Frontera WR: Effects of aging on shortening velocity and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells, *Am J Physiol* 272(2 Pt 1):C638-C649, 1997.
70. Frontera WR, Suh D, Krivickas LS, et al: Skeletal muscle fiber quality in older men and women, *Am J Physiol Cell Physiol* 279:C611-C618, 2000.
71. D'Antona G, Pellegrino MA, Adami R, et al: The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres, *J Physiol* 552(Pt 2):499-511, 2003.
72. D'Antona G, Pellegrino MA, Carlizzi CN, et al: Deterioration of contractile properties of muscle fibres in elderly subjects is modulated by the level of physical activity, *Eur J Appl Physiol* 100:603-611, 2007.
73. McNeil CJ, Vandervoort AA, Rice CL: Peripheral impairments cause a progressive age-related loss of strength and velocity-dependent power in the dorsiflexors, *J Appl Physiol* 102:1962-1968, 2007.
74. Valour D, Ochala J, Ballay Y, et al: The influence of ageing on the force-velocity-power characteristics of human elbow flexor muscles, *Exp Gerontol* 38:387-395, 2003.
75. Kostka T: Quadriceps maximal power and optimal shortening velocity in 335 men aged 23-88 years, *Eur J Appl Physiol* 95:140-145, 2005.
76. Krivickas LS, Suh D, Wilkins J, et al: Age- and gender-related differences in maximum shortening velocity of skeletal muscle fibers, *Am J Phys Med Rehabil* 80:447-455, 2001, quiz 456-457.
77. Miller MS, Bedrin NG, Callahan DM, et al: Age-related slowing of myosin actin cross-bridge kinetics is sex specific and predicts decrements in whole skeletal muscle performance in humans, *J Appl Physiol* 115(7):1004-1014, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6 Biomecánica

KENTON R. KAUFMAN Y KAI-NAN AN

PUNTOS CLAVE

- La cinemática es el estudio de los aspectos geométricos y dependientes del tiempo del movimiento, sin analizar las fuerzas que lo causan.
- Para describir el movimiento articular general completo en el espacio tridimensional y sin restricciones, es necesario definir tres traslaciones y tres rotaciones.
- La cinética es el estudio de las fuerzas que causan el movimiento de un cuerpo rígido. Estas fuerzas pueden clasificarse como externas o internas.
- Las fuerzas externas representan la acción de los objetos que entran en contacto con el cuerpo, las fuerzas gravitatorias o la fuerza causada por la inercia del cuerpo.
- Las fuerzas internas son las respuestas del cuerpo a las fuerzas externas y consisten en las fuerzas de contacto de los músculos, los ligamentos y las articulaciones.
- Debido a las ventajas mecánicas relativamente menores, cuando se realiza cualquier actividad se espera que se produzcan grandes fuerzas por parte de los músculos y los tendones y, por tanto, en el interior de la articulación.
- Las estructuras anatómicas responsables de la restricción articular pueden dividirse en elementos pasivos y activos. Los elementos pasivos, que son las estructuras capsuloligamentosas y las superficies articulares óseas, proporcionan las limitaciones estáticas de la articulación. Los elementos activos son las unidades musculotendinosas, que proporcionan restricciones articulares dinámicas.

Introducción

La biomecánica combina el campo de la ingeniería mecánica con los campos de la biología y la fisiología. Aplica principios mecánicos al cuerpo humano para explicar las influencias mecánicas sobre la salud de los huesos y las articulaciones. Las fuerzas de carga de las articulaciones son generadas por los músculos y transmitidas por los tendones. Los huesos deben soportar estas fuerzas. Los avances en el campo de la biomecánica han aumentado nuestros conocimientos sobre la marcha normal y patológica, la mecánica del control neuromuscular y la mecánica del crecimiento y la forma. Estos conocimientos contribuyen al desarrollo de métodos de diagnóstico y tratamiento médicos, proporcionan la base para el diseño y la fabricación de implantes médicos y dispositivos ortopédicos y mejoran las prácticas de la terapia de rehabilitación. La biomecánica también se utiliza para mejorar el rendimiento humano en el lugar de trabajo y en la competición deportiva.

La mecánica es una rama de la física que estudia el movimiento y la deformación de los cuerpos sobre los que han actuado fuerzas mecánicas. La mecánica es una de las ciencias físicas más antiguas: se remonta a Aristóteles (384-322 a. C.), que llevó a cabo un análisis estructurado del movimiento animal. Leonardo da Vinci (1452-1519) investigó la mecánica del cuerpo humano y sus detallados diagramas anatómicos representan el nacimiento de la anatomía como disciplina y de la mecánica como la ciencia que estudia el movimiento humano. Aunque da Vinci escribió extensamente sobre la mecánica del cuerpo, generalmente se considera que el padre de la biomecánica moderna es Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679). Su libro *De motu animalium* proporcionó una solución gráfica cuantitativa a un problema de biomecánica musculoesquelética (fig. 6.1)[1].

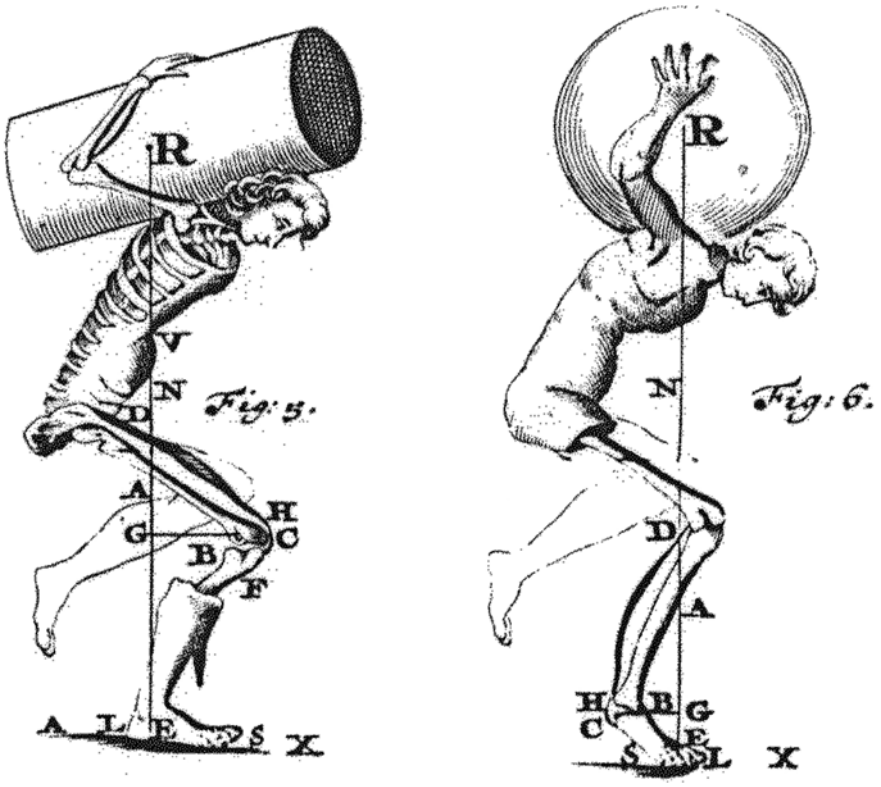
La ingeniería mecánica es la disciplina dedicada a la solución de problemas mecánicos a través de la aplicación integrada de principios matemáticos, científicos y de ingeniería. Tiene sus raíces en la física y las matemáticas y es la base de todas las ciencias de ingeniería de máquinas. Es la rama de la física que se ocupa de la mecánica aplicada. El amplio campo de la mecánica aplicada puede dividirse en tres partes: mecánica de los cuerpos rígidos, mecánica de los cuerpos deformables y mecánica de fluidos. En general, un material puede describirse como sólido o líquido. Los materiales sólidos pueden considerarse rígidos o deformables. Los cuerpos rígidos son los que no pueden deformarse. En realidad, todo objeto experimenta una cierta deformación cuando actúan sobre él fuerzas externas, pero esta es una definición de conveniencia que se utiliza para simplificar problemas complejos. Por ejemplo, durante el estudio del movimiento en el análisis de la marcha, los huesos se consideran cuerpos rígidos en comparación con los tejidos blandos que unen los huesos. Las cargas externas aplicadas a un cuerpo rígido generan cargas internas, tensiones y deformaciones. La mecánica de los cuerpos deformables trata sobre las relaciones entre las cargas aplicadas externamente y sus efectos internos, tiene fuertes lazos con el campo de la ciencia de los materiales y es más compleja en comparación con los análisis requeridos en la mecánica de los cuerpos rígidos. El propósito de este capítulo es presentar al lector el campo de la biomecánica. Nos centraremos en la mecánica de los cuerpos rígidos.

La biomecánica básica depende en gran medida de la mecánica newtoniana. Estas leyes fueron presentadas por *sir* Isaac Newton y forman la base para los análisis en la estática y la dinámica. La estática analiza las fuerzas que se producen en los cuerpos rígidos que están en equilibrio estático. La dinámica es el estudio de los cuerpos en movimiento. El campo general de la dinámica consta de dos áreas principales: la cinemática y la cinética. En última instancia, la restricción y la estabilidad apropiadas de las articulaciones permiten la función de las extremidades de formas características.

Cinemática

Es el estudio de los aspectos geométricos y dependientes del tiempo del movimiento, sin analizar las fuerzas que lo causan. El análisis cinemático se utiliza para relacionar el desplazamiento, la velocidad, la aceleración y el tiempo. Generalmente, para estudiar la cinemática

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 6.1** Solución gráfica cuantitativa de Borelli a un problema de biomecánica musculoesquelética. (Tomado de Borelli GA: *De motu anumalium,* Batavis, Lugduni, 1685.)

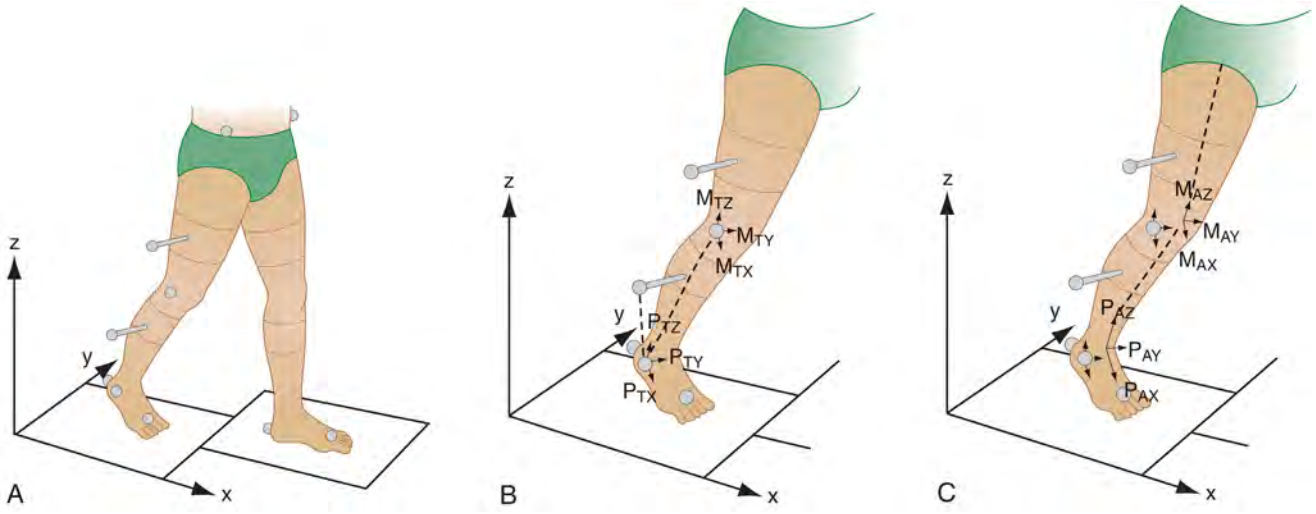
de forma organizada el movimiento se clasifica en: de traslación, de rotación o general. El movimiento de traslación se produce cuando una línea recta trazada entre dos puntos del cuerpo no cambia de dirección durante el movimiento. El movimiento de traslación puede ser rectilíneo (si las trayectorias son rectas) o curvilíneo (si las trayectorias son líneas curvas). El movimiento de rotación se produce cuando los puntos del cuerpo se mueven en una trayectoria circular alrededor de un eje de rotación. El movimiento angular se produce alrededor de una línea central conocida como *eje de rotación,* que es perpendicular al plano de movimiento. La tercera clase de movimiento se llama *movimiento general* o *de desplazamiento;* este tipo de movimiento se produce cuando un cuerpo se somete a un movimiento de traslación y a un movimiento de rotación simultáneamente.

La cinemática puede analizarse en el espacio bidimensional (2D) o tridimensional (3D). Cuando todos los puntos de un cuerpo rígido se mueven paralelos a un plano, el movimiento se denomina *movimiento plano,* que puede considerarse un movimiento 2D. El tipo más general de movimiento de los cuerpos rígidos es el movimiento 3D. Se requieren seis parámetros independientes para describir el movimiento 3D. Estos parámetros se denominan *grados de libertad* o número de coordenadas independientes en un sistema de coordenadas necesarias para describir completamente la posición de un objeto en el espacio. Un cuerpo rígido en el espacio tiene un máximo de seis grados de libertad, compatibles con tres traslaciones (expresadas por coordenadas lineales) y tres rotaciones (expresadas por coordenadas angulares). El movimiento general de un objeto se define por una cantidad vectorial, que es una combinación del desplazamiento tanto lineal como angular. La velocidad es el cambio de desplazamiento relacionado con el tiempo. La velocidad lineal se expresa en unidades de longitud por tiempo (p. ej., m/s). La velocidad angular se expresa en unidades de medida angular por tiempo (p. ej., rad/s). Puesto que las velocidades reflejan cantidades vectoriales, deben especificarse tanto la magnitud como la dirección. La aceleración es la tasa de cambio de la velocidad en el tiempo. La aceleración lineal se expresa en unidades de longitud por unidad de tiempo al cuadrado (p. ej., m/s^2). La aceleración angular es la tasa de cambio de la velocidad angular en el tiempo (p. ej., rad/s^2). La aceleración también es una cantidad vectorial, y deben especificarse tanto la magnitud como la dirección.

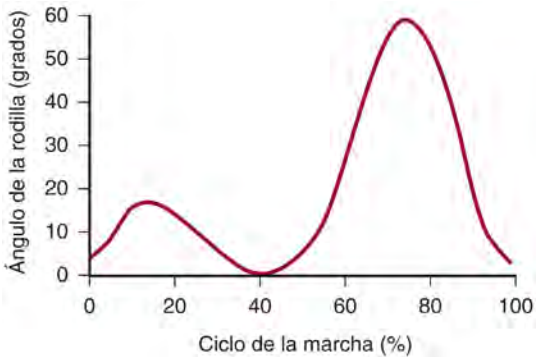
Se han utilizado técnicas cinemáticas para estudiar los movimientos del cuerpo tanto en el espacio 2D como en el 3D. Generalmente, el cuerpo humano se considera una serie de segmentos de cuerpos rígidos interconectados (fig. 6.2). Se fija un sistema de coordenadas a cada segmento de cuerpos rígidos para establecer un sistema de coordenadas anatómicas. Los marcadores externos se utilizan para definir sistemas de coordenadas ortogonales cuyos ejes definen la posición de estos segmentos corporales. El movimiento articular se describe entonces como el movimiento relativo del segmento corporal distal respecto al segmento corporal proximal. Se supone que los segmentos de las extremidades se someten a un desplazamiento angular durante el movimiento humano. Sin embargo, un análisis más sofisticado también cuantifica el desplazamiento lineal al que pueden someterse los segmentos de las extremidades. Estas medidas de ángulos segmentarios relativos se han utilizado para describir la forma de caminar de los seres humanos y otras actividades de la vida diaria[2-7].

Por ejemplo, puede describirse el movimiento de la rodilla en el plano sagital en todo el ciclo de la marcha (fig. 6.3). En el contacto del talón, la rodilla está casi completamente extendida (flexión solo de 5°). En la fase de apoyo medio, que se produce en el 15% del ciclo de la marcha, la rodilla se flexiona hasta unos 15°. La articulación de la rodilla vuelve a extenderse en la fase de apoyo medio. En el 50% del ciclo de la marcha se produce el apoyo del pie opuesto. El peso se desplaza a la extremidad opuesta y la rodilla comienza a flexionarse. En el 60% del ciclo de la marcha se produce el despegue de los dedos. Durante la primera parte de la fase de balanceo se produce la flexión máxima de la rodilla, de 60°. El movimiento de la rodilla puede describirse como dos ondas de flexión; cada una comienza en extensión relativa, progresa hacia la flexión y luego vuelve otra vez a la extensión. La primera onda de flexión, o flexión de la rodilla de la fase de apoyo, actúa como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 6.2** Técnica cinemática utilizada para estudiar el movimiento del cuerpo en el espacio tridimensional. Se han utilizado marcadores reflectantes fijados al cuerpo para establecer los sistemas de coordenadas anatómicas. (A) Con los sistemas de medición con cámara de vídeo se calcula la localización de los marcadores externos colocados en los segmentos del cuerpo y alineados con puntos de referencia óseos específicos. (B) Después se calcula un sistema externo de coordenadas fijado al cuerpo a partir de tres o más marcadores en cada segmento corporal. Se muestran los sistemas de coordenadas externos fijados al cuerpo para el muslo (M_T) y la pierna (P_T). El sistema de coordenadas se muestra para las tres direcciones ortogonales (es decir, x, y, z). El sistema de coordenadas del muslo fijado al cuerpo se designa M_{Tx}, M_{Ty} y M_{Tz}. (C) Mediante el uso de una calibración específica del sujeto, se relaciona el sistema de coordenadas externo con un sistema de coordenadas anatómicas identificando los puntos de referencia anatómicos (p. ej., los cóndilos femorales medial y lateral y los maleolos medial y lateral). El sistema de coordenadas anatómicas para el muslo se designa entonces M_{Ax}, M_{Ay} y M_{Az}. (Tomado de Kaufman KR: Objective assessment of posture and gait. En: Bronstein AM, Brandt T, Marjorie H, editors: *Clinical disorders of balance, posture, and gait,* Oxford, England, A Hodder Arnold Publication, 2004.)

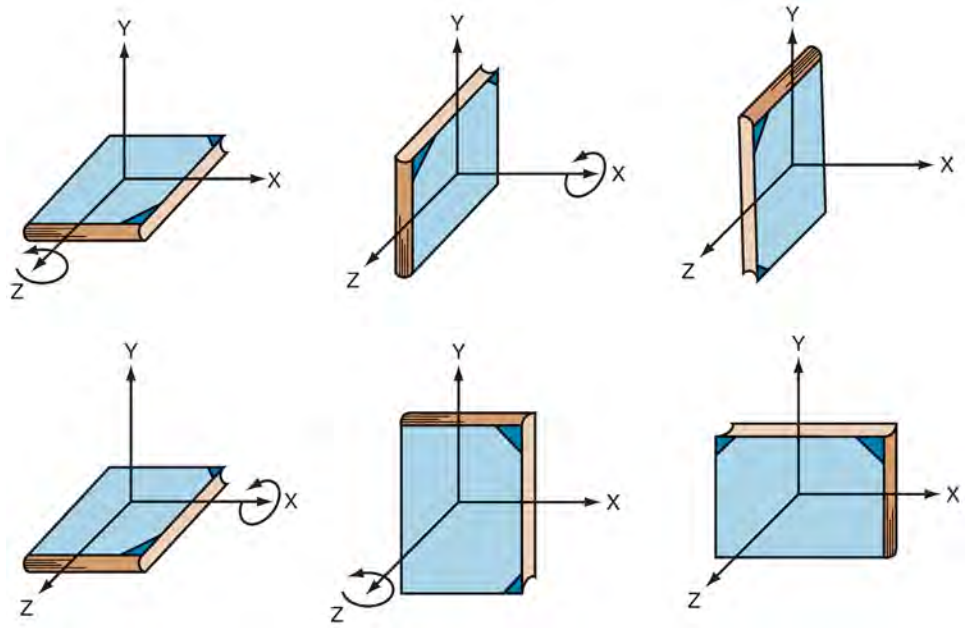


● **Fig. 6.3** Movimiento de la rodilla en el plano sagital a lo largo del ciclo de la marcha. Un valor positivo indica flexión de la rodilla. En el primer 60% del ciclo de la marcha la pierna está apoyada y en el resto está en fase de balanceo.

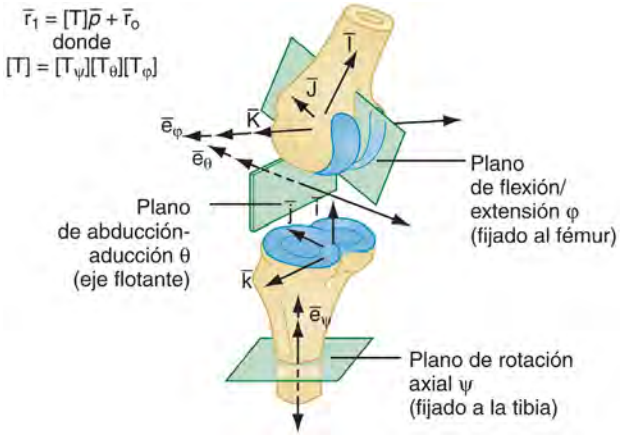
amortiguador para ayudar a aceptar el peso. Esta curva alcanza su valor máximo al principio de la fase de apoyo y de despegue del pie opuesto. El origen mecánico de este amortiguador es la contracción excéntrica de los músculos cuádriceps. La segunda onda de flexión es necesaria para liberar el pie al principio de la fase de balanceo. La rodilla se flexiona rápidamente comenzando justo después de levantar al máximo el talón en la fase de balanceo, cuando el pie que no está apoyado se adelanta a la extremidad opuesta.

La complejidad del análisis cinemático aumenta sustancialmente cuando se pasa del análisis en un plano al análisis 3D. Esta complejidad se debe a una dificultad técnica: las rotaciones de los cuerpos rígidos grandes no pueden tratarse como vectores y, por tanto, no cumplen los principios vectoriales de transformación, independencia e intercambiabilidad de las operaciones. Para la rotación espacial finita, la secuencia de rotaciones es extremadamente importante y debe especificarse para una descripción única del movimiento de la articulación[8,9]. Para la misma cantidad de rotación, diferentes secuencias de rotación darán lugar a distintas orientaciones finales (fig. 6.4). Sin embargo, seleccionando y definiendo correctamente los ejes de rotación entre dos segmentos óseos, es posible hacer la secuencia de rotación finita independiente o colectiva[8,9]. Los investigadores en biomecánica ortopédica han adoptado el concepto de ángulos eulerianos para unificar la definición de rotación espacial finita. En la selección de ejes de referencia, un eje se fija al segmento estacionario y otro al segmento en movimiento (fig. 6.5). En la articulación de la rodilla, por ejemplo, el ángulo de flexión/extensión φ se mide sobre un eje con dirección mediolateral, definido por una línea que une los cóndilos medial y lateral del fémur. El ángulo de rotación axial, ψ, se mide sobre un eje definido por la línea longitudinal de la diáfisis de la tibia. El tercer eje, también definido como eje flotante, es ortogonal a los otros dos y define la abducción/aducción (θ). Estas rotaciones coinciden con la descripción del ángulo euleriano y se cree que se realizan de tal manera que traen el segmento móvil desde la orientación de referencia hasta la actual. La ventaja de utilizar este sistema para describir la rotación espacial de las articulaciones anatómicas es que las rotaciones angulares no tienen que ser remitidas de nuevo a la posición neutra de la articulación porque la secuencia de rotación puede ser independiente y, por tanto, las medidas pueden obtenerse fácilmente y relacionarse con las estructuras anatómicas.

Puede realizarse un análisis completo de todo el movimiento de la articulación (es decir, seis grados de libertad) usando marcadores incluidos en el hueso[10,11] o técnicas de imagen radioscópicas duales[12,13]. Para describir completamente este movimiento articular general, sin restricciones y en el espacio tridimensional, es necesario definir tres traslaciones y tres rotaciones. El método analítico que más se utiliza para describir el desplazamiento de seis grados de libertad de un cuerpo rígido es el eje de desplazamiento del tornillo o eje helicoidal[14-16].



• **Fig. 6.4** Dependencia secuencial del movimiento de un cuerpo rígido. El objeto se somete a dos rotaciones alrededor del eje X y del eje Z. La secuencia de estas rotaciones es distinta en las filas superior e inferior. El resultado es que la orientación final del objeto es diferente.



• **Fig. 6.5** Descripción del movimiento de la articulación de la rodilla utilizando el sistema de ángulo euleriano. Un eje fijado al fémur distal define el movimiento de flexión/extensión, φ. Un eje, e_ψ, fijado a la tibia proximal a lo largo de su eje anatómico define la rotación externa e interna, ψ. Un eje flotante, e_θ, que es ortogonal a los otros dos ejes, se utiliza para medir la abducción-aducción, θ. La matriz de rotación [T] entre los segmentos proximal y distal de la articulación se obtiene multiplicando las tres matrices de rotación asociadas a las rotaciones alrededor de los tres ejes (es decir, $[T] = [T_\psi, T_\theta, T_\varphi]$). (Tomado de Chao EYS: Justification of triaxial goniometer for the measurement of joint rotation. *J Biomech* 13:989-1006, 1980.)

Cinética

Es el estudio de las fuerzas que causan el movimiento de un cuerpo rígido. Cuando fuerzas o momentos desequilibrados actúan sobre un cuerpo rígido, este se encuentra en un estado de no equilibrio, o dinámico, que da lugar al movimiento. Conocer la cinética del movimiento humano proporciona una comprensión fundamental del sistema musculoesquelético. Antes de poder empezar a analizar las fuerzas durante el movimiento humano, son necesarias algunas definiciones elementales y debe partirse de algunos presupuestos básicos.

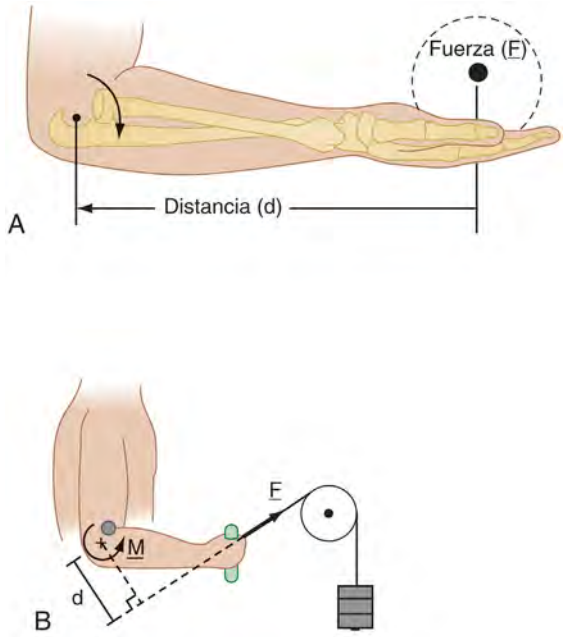
Las cantidades más importantes en cinética son la fuerza, el momento y el par de torsión. Una fuerza representa una interacción entre dos cuerpos. Según la segunda ley de Newton, fuerza es cualquier acción que tiende a cambiar el estado de reposo o de movimiento de un cuerpo al que se le aplica. Las fuerzas pueden ser de contacto (cuando los cuerpos se tocan) o de campo (cuando están separados por una distancia, como las fuerzas gravitatoria, eléctrica o magnética). Las fuerzas se representan por vectores, que tienen cuatro componentes: magnitud, dirección, sentido y posición (también llamada *punto de aplicación*). El vector puede dividirse en varias fuerzas componentes, generalmente a lo largo de ejes de coordenadas especificados perpendiculares entre sí. A la inversa, las fuerzas pueden sumarse usando la suma vectorial.

Un momento representa el efecto de giro, torsión o rotación de una fuerza. Es un vector y se define como el producto de la fuerza y la distancia perpendicular entre la línea de acción de la fuerza y el eje de rotación del movimiento que produce la fuerza (fig. 6.6). Su magnitud es la fuerza multiplicada por la distancia perpendicular al eje de rotación. La dirección del momento es longitudinal al eje de rotación (o rotación de potencial) y, por tanto, perpendicular al plano en el que se aplica la fuerza de torsión. El brazo del momento, es decir, la distancia utilizada para calcular el momento, es la distancia más corta entre la línea de acción de la fuerza y el punto de giro real o potencial del sistema, independientemente del estado de movimiento. Los movimientos esqueléticos son el resultado de momentos aplicados por los músculos que atraviesan las articulaciones sobre las que actúan. El momento de una fuerza alrededor de un eje mide la tendencia de la fuerza a impartir al cuerpo un movimiento de rotación alrededor de un eje fijo.

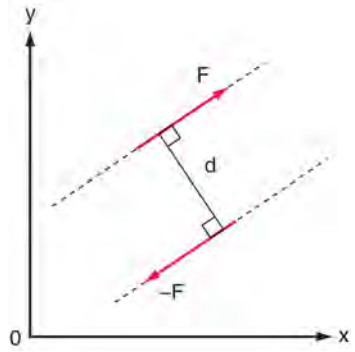
Un par de torsión es un tipo especial de momento que se produce cuando un par de fuerzas que tienen la misma magnitud, líneas de acción paralelas y sentidos opuestos actúan sobre un cuerpo (fig. 6.7). La magnitud del par de torsión es Fd, donde *d* es la distancia perpendicular entre las dos fuerzas. La fuerza resultante es cero porque las dos fuerzas son iguales y opuestas entre sí.

La cinética puede utilizarse para analizar las fuerzas que afectan al sistema musculoesquelético. Estas fuerzas pueden clasificarse en externas o internas. Las fuerzas externas representan la acción de los objetos que entran en contacto con el cuerpo, las fuerzas gravitatorias o la fuerza causada por la inercia del cuerpo. Las fuerzas internas son las respuestas del cuerpo a las fuerzas externas y consisten en fuerzas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 6.6** El momento (M) de una fuerza (F) alrededor de un punto es igual a la fuerza por el brazo de momento (d), que es la distancia perpendicular entre el punto y la línea de acción de la fuerza. El brazo de momento puede (A) o no (B) ser la distancia a lo largo del segmento de la extremidad hasta el eje de rotación. El brazo de momento siempre es la distancia más corta entre la línea de aplicación de la fuerza y el eje de rotación.



● **Fig. 6.7** Un par de torsión, o par de fuerzas, se crea por dos fuerzas iguales, no colineales y paralelas pero con direcciones opuestas, F y –F. La magnitud del par de torsión es Fd, donde *d* es la distancia perpendicular entre las dos fuerzas.

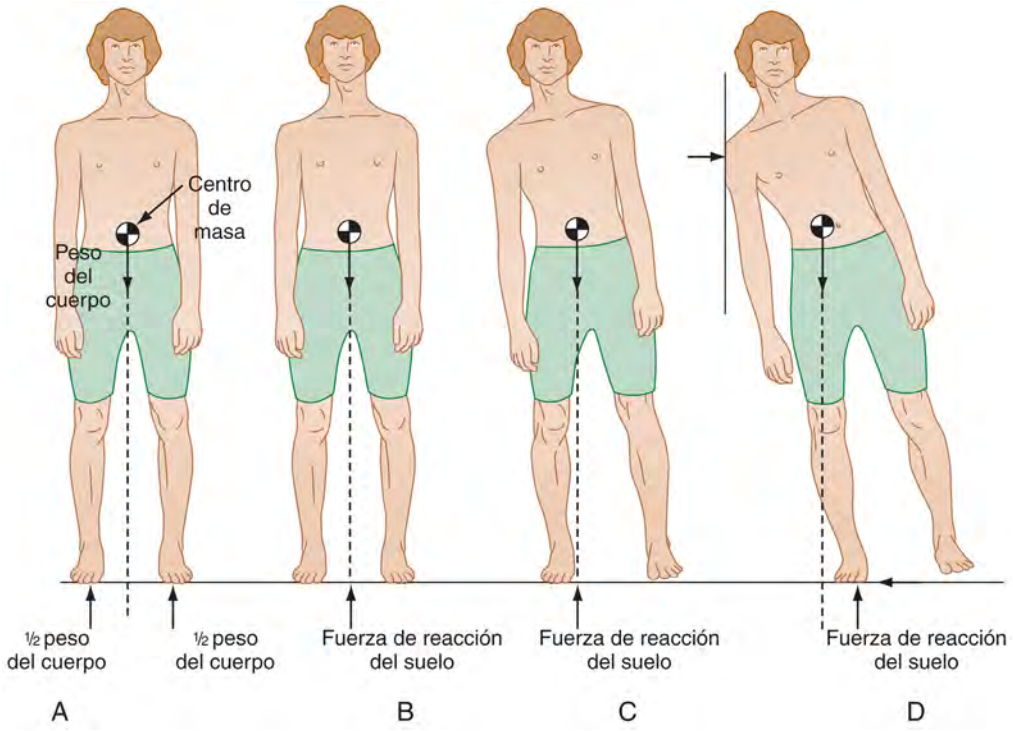
de contacto de los músculos, los ligamentos y las articulaciones. En general, se supone que los segmentos de las extremidades son rígidos, lo que simplifica el análisis porque se supone que la estructura no se deforma bajo carga. Además, se supone que las articulaciones son bisagras sin fricción.

La estática es el estudio de las fuerzas que actúan sobre un cuerpo en reposo. Cuando se realiza un análisis de la fuerza, el cuerpo o parte de un cuerpo en equilibrio pueden aislarse del entorno, y este se sustituye por fuerzas que actúan sobre el sistema, lo que da lugar a lo que se denomina *diagrama de cuerpo libre.* Puesto que tanto las fuerzas como los momentos son vectores, su suma debe ser cero en cada una de las tres direcciones perpendiculares (sistema de referencia). Considérese a una persona que está de pie quieta (fig. 6.8). El peso de la persona (fuerza de gravedad) tiende a tirar de ella hacia el suelo (v. fig. 6.8A). No se mueve hacia abajo porque el suelo está empujando hacia arriba con una fuerza total de la misma magnitud que su peso (tercera ley de Newton). Si el peso de la persona está distribuido de forma simétrica, las dos extremidades inferiores lo comparten de manera uniforme (v. fig. 6.8A). La carga bajo cada pie puede representarse por los vectores de la fuerza de reacción del suelo (FRS) resultante, con la mitad del peso corporal soportado por cada pie. Con una mitad del peso corporal soportada por cada pie, el punto de aplicación de la FRS resultante pasa aproximadamente por el centro entre los dos pies del sujeto (v. fig. 6.8B). No se produce ningún movimiento porque las fuerzas externas (es decir, el peso corporal y la FRS) están equilibradas, son de la misma magnitud y opuestas. Cuando la persona se inclina hacia un lado (v. fig. 6.8C), la FRS se desplaza en la dirección en la que se inclina. Por tanto, la postura corporal general puede afectar a la localización de la FRS. Si la persona se inclina más, se volverá inestable (es decir, el vector del peso corporal hacia abajo se saldrá de la base de apoyo). Para permanecer en equilibrio estático, el sujeto necesita un apoyo adicional (v. fig. 6.8D). La fuerza horizontal aplicada a la parte superior del cuerpo por la pared se equilibra con un componente de la FRS horizontal igual y opuesto. Además, las dos fuerzas verticales iguales y opuestas ya no están alineadas (es decir, colineales) y forman un par de fuerzas que tienden a girar el cuerpo en dirección antihoraria. Un segundo par de fuerzas en sentido horario, formado por las dos fuerzas horizontales iguales y opuestas, equilibra el par de fuerzas en dirección antihoraria. Como resultado, el sujeto permanece en equilibrio estático de traslación y de rotación.

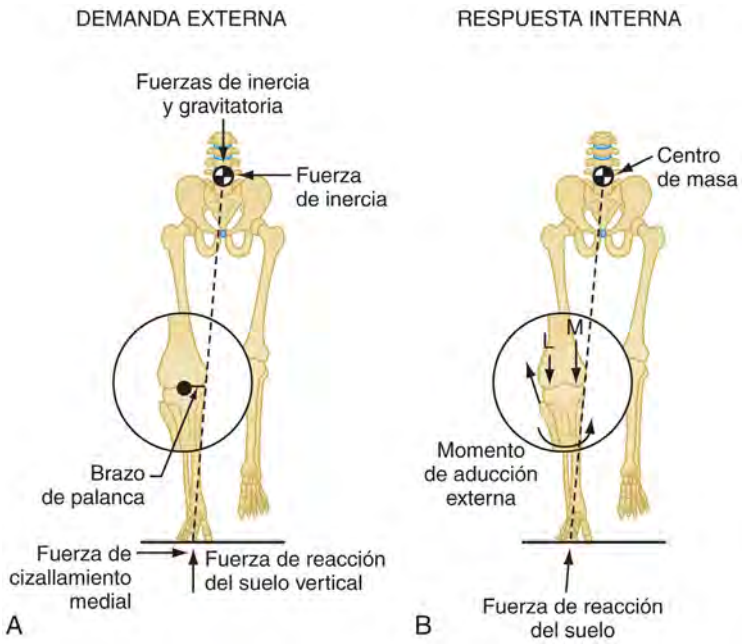
Cuando hay fuerzas desequilibradas o ninguna actúa sobre un cuerpo rígido, este se encuentra en un estado de no equilibrio, o dinámico, que da lugar al movimiento. La segunda ley del movimiento de Newton relaciona la cinemática de un cuerpo con su cinética. Esta ley establece que «si la fuerza resultante que actúa sobre un cuerpo no es cero, el cuerpo tendrá una aceleración proporcional a la magnitud de la fuerza resultante y en su misma dirección»[16a]. El análisis del movimiento de los segmentos de la extremidad requiere un conjunto de ecuaciones y suposiciones rectoras. Las ecuaciones suponen que cada segmento de la extremidad es un cuerpo rígido que se mueve en el espacio tridimensional. Por tanto, seis ecuaciones escalares del movimiento definen las fuerzas tridimensionales generales y el movimiento de cada segmento de la extremidad:

$$\sum F = ma$$
$$\sum M = I\alpha$$

donde ΣF es la suma de fuerzas en cada una de las tres direcciones ortogonales, ΣM es la suma de los momentos, *m* es la masa del cuerpo, *a* es la aceleración lineal del cuerpo, *I* es el momento de inercia del cuerpo y α es la aceleración angular del cuerpo. La segunda ley de Newton hace posible calcular las fuerzas que actúan sobre los sistemas musculoesqueléticos a partir de las medidas del movimiento y la masa del segmento. Durante la deambulación normal hay una FRS medial y vertical que equilibra el peso del cuerpo y la fuerza inercial lateral. El componente vertical de la FRS generalmente es lateral al centro de masa del cuerpo durante la marcha (fig. 6.9A). La FRS resultante combinada es medial al centro de la articulación de la rodilla, lo que crea un desequilibrio de carga en los compartimentos medial y lateral de la rodilla. El compartimento medial de la rodilla asume más carga que el lateral (fig. 6.9B), por lo que generalmente se desarrolla un grado mayor de artrosis en el compartimento medial que en el lateral. El vector de la FRS resultante crea un momento de aducción externa de la rodilla. La artrosis tibiofemoral medial es la forma más frecuente de artrosis, y es evidente que la artrosis de la rodilla medial está provocada, al menos en parte, mecánicamente. Los investigadores han relacionado el momento de aducción de la rodilla externo máximo con la progresión de la artrosis radiológica[17]; identifican que este fenómeno es un marcador de la gravedad de la enfermedad[18,19].



● **Fig. 6.8** Equilibrio de fuerzas estáticas. (A) Cuando una persona está de pie con el peso del cuerpo distribuido uniformemente entre ambos pies, puede considerarse que está en equilibrio estático. (B) Las cargas debajo de cada pie pueden combinarse en una fuerza de reacción del suelo (FRS) única igual a la suma de las fuerzas de debajo de los dos pies y localizada directamente debajo del centro de masa (CM), con una fuerza igual al peso corporal. La FRS se encuentra entre los dos pies y aproximadamente equidistante a ellos. (C) Cuando el peso corporal se desplaza lateralmente, la FRS también cambia con el fin de permanecer debajo del CM. (D) Cuando el vector del peso corporal se desplaza más allá de la base de apoyo (es decir, del margen lateral del pie), se requiere un vector de fuerza lateral adicional para mantener el equilibrio estático. (Tomado de Davis RB, Kaufman KR: Kinetics of normal walking. In Rose J, Gamble JG, editors: *Human walking,* ed. 3, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)



● **Fig. 6.9** Esquema de una persona con un solo apoyo durante la marcha. (A) Demanda externa. El par de fuerzas del peso corporal y de la fuerza de reacción del suelo (FRS) vertical tiende a girar el cuerpo en sentido horario. La FRS de cizallamiento medial y la fuerza de inercia lateral correspondiente producen un par de fuerzas que tiende a girar el cuerpo en sentido antihorario. Así, el cuerpo está en equilibrio dinámico. (B) Respuesta interna. La FRS resultante es medial a la articulación de la rodilla, lo que crea un momento de aducción externa de la rodilla. El momento externo se equilibra internamente en la rodilla mediante la creación de una fuerza mayor en la meseta tibial medial (M) que en la meseta tibial lateral (L). Una vez más, la rodilla está en equilibrio dinámico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

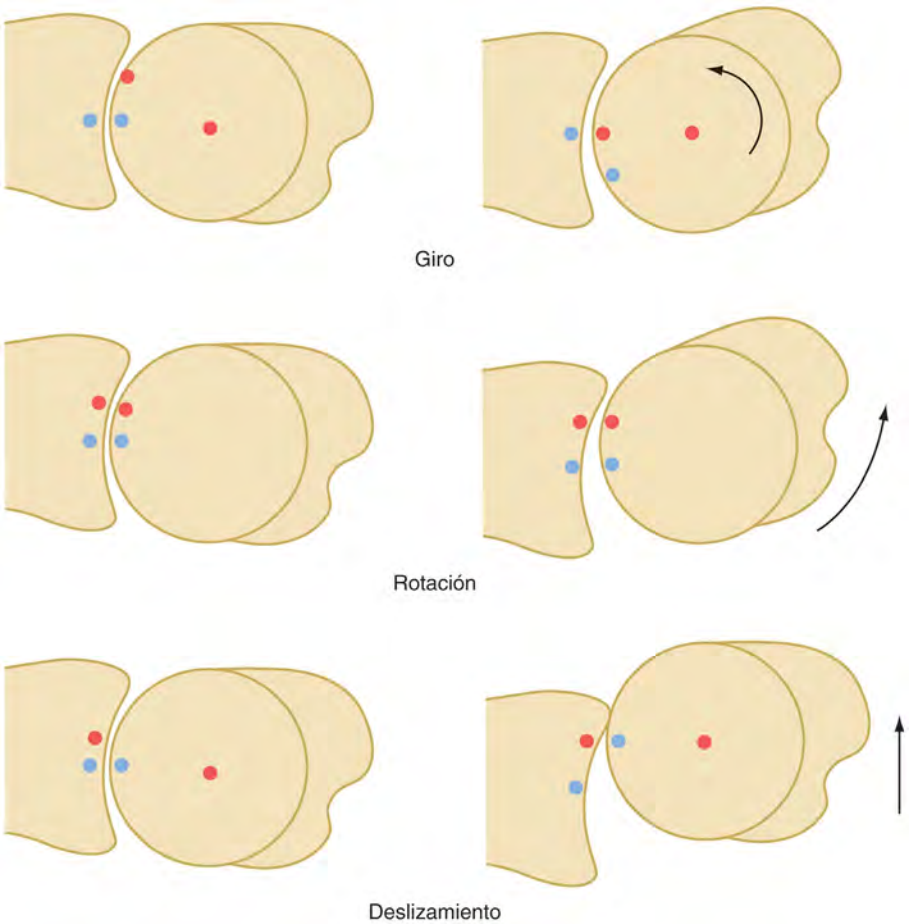
Biomecánica de la articulación

Las articulaciones diartrodiales conectan los huesos largos para permitir la transmisión de la fuerza y la rotación de la articulación. El tipo de movimiento de la articulación depende de la forma de las superficies articulares. Por ejemplo, la cadera es una articulación en forma de bola y receptáculo congruente, el codo es una articulación en bisagra congruente, las articulaciones de la rodilla e interfalángica proximal son bicondíleas y la articulación carpometacarpiana del pulgar es en «silla de montar». En general, el movimiento de la articulación puede describirse en términos de deslizamiento, giro y rotación (fig. 6.10). Los movimientos de deslizamiento y giro implican la traslación relativa de una superficie contra la otra. El rodamiento supone el menor movimiento relativo entre las superficies articuladas. Las velocidades de traslación varían desde 0,06 m/s entre la superficie de la cabeza femoral y la superficie acetabular durante la marcha normal y 0,6 m/s entre la superficie de la cabeza humeral y la superficie glenoidea cuando un jugador de béisbol hace un lanzamiento[20].

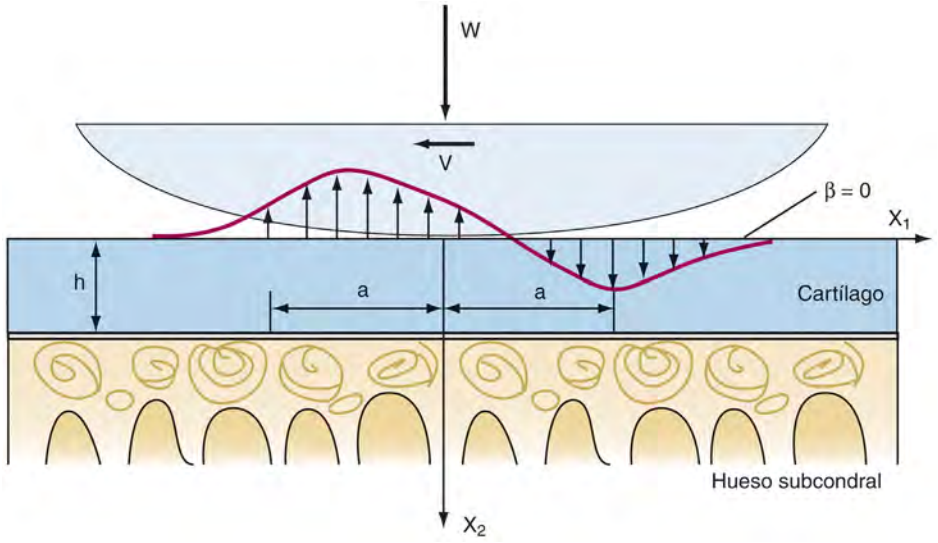
Aunque las articulaciones diartrodiales experimentan una enorme cantidad de carga y movimiento, las superficies condrales sufren poco desgaste en condiciones normales debido a las cualidades especiales de lubricación del líquido sinovial y a la estructura bifásica del cartílago. El líquido sinovial, que es secretado por la membrana sinovial en el espacio articular, contiene principalmente hialuronato. Biomecánicamente, el hialuronato es un líquido muy viscoso, y su tensión de cizallamiento depende de la tasa de la fuerza de cizallamiento aplicada. A medida que aumenta la tasa de cizallamiento, disminuye la viscosidad del líquido sinovial. Sin embargo, en el paciente con artritis reumatoide, no tiene una dependencia normal de la tasa de cizallamiento debido a la degradación enzimática de las moléculas de hialuronato, y se cree que es menos eficaz en cuanto a lubricación[20].

Dos mecanismos de lubricación en la articulación sinovial hacen que la fricción y el desgaste del cartílago sean mínimos: la lubricación de película líquida y la lubricación límite. Durante la rotación articular, la velocidad de deslizamiento de las superficies articulares y la viscosidad del líquido sinovial crean una fina película capaz de soportar la carga, lo que da lugar a la lubricación de película líquida. Cuando una carga actúa sobre la articulación, las dos superficies articuladas se aproximan entre sí y se genera una película de compresión para soportar la carga. La presión desarrollada en el líquido lubricante sostiene la carga aplicada a la articulación. La fina película de lubricante también produce una mayor superficie de apoyo. Además, el cartílago es un medio poroso bifásico. El agua está retenida en el espacio intrafibrilar de la matriz de colágeno por los proteoglucanos. La intrincada interacción de la tensión mecánica, las cargas eléctricas y la hidrodinámica da lugar a un patrón especial de flujo de salida del líquido conocido como *lubricación elastohidrodinámica* (fig. 6.11). La exudación de fluido por delante del punto de contacto móvil de la superficie articular y la imbibición por detrás de este facilitan aún más la formación de la película de lubricante[20].

En ocasiones una carga excesiva supera la capacidad de la película lubricante para soportarla. En esta situación, las superficies del cartílago están en contacto directo y el mecanismo de lubricación límite proporciona la lubricación[20]. La lubricación límite se debe a una



● **Fig. 6.10** Movimientos de la articulación: giro, rotación y deslizamiento. (Tomado de Morrey BF, Itoi E, An KN: Biomechanics of the shoulder. In Rockwood CA, Matsen F, editors: *The shoulder,* ed. 2, vol. 1, Philadelphia, WB Saunders, pp. 233-276, 1998.)



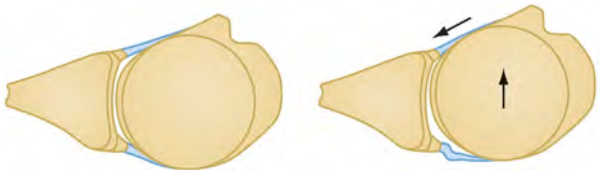
• **Fig. 6.11** Lubricación hidrodinámica. Entre las superficies que se desplazan una con respecto a la otra hay un líquido viscoso que aumenta la presión en su interior para soportar el peso y mantener las dos superficies separadas. Se muestra el patrón previsto de la exudación y la imbibición del líquido sobre la superficie articular (grosor = h), que es el resultado de un indentador en movimiento sin fricción y de drenaje libre (β = 0). *V* es la velocidad de la traslación horizontal y *W* es la carga lineal resultante de la distribución de la presión superficial PA(×1) que actúa sobre una extensión de |×1| < a. (Tomado de Mow VC, Soslowsky LJ: Friction, lubrication, and wear of diarthrodial joints. In Mow VC, Hayes WC, editors: *Basic orthopaedic biomechanics,* New York, Raven Press, pp. 245-292, 1991.)

monocapa de una glucoproteína llamada *lubricina,* una proteína de la zona superficial. En el estado patológico de la artrosis se alteran las propiedades estructurales del cartílago, como la porosidad y la permeabilidad. El flujo de salida del líquido y la película de líquido sinovial disminuyen, y la lubricación límite es el mecanismo de lubricación articular que se conserva.

Restricción y estabilidad de las articulaciones

El cuerpo humano es capaz de realizar movimientos complejos porque las articulaciones permiten múltiples grados de libertad entre los huesos que se articulan. Debido a las variaciones de las estructuras anatómicas de las articulaciones, las extremidades tienen diferentes características de movimiento y transmisión de la carga. Es necesaria una estabilidad adecuada de la articulación que equilibre el movimiento y las cargas para que la articulación funcione correctamente. Las enfermedades crónicas o las lesiones traumáticas pueden causar daños en el tejido articular, alterando las restricciones y la estabilidad de la articulación. Para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estas artropatías es esencial comprender la mecánica básica de la restricción, que proporciona estabilidad. La estructura anatómica responsable de la restricción articular puede dividirse en elementos pasivos y activos. Los elementos pasivos, que consisten en las estructuras capsuloligamentosas y las superficies de articulación óseas, proporcionan restricciones estáticas a la articulación. Los elementos activos son unidades musculotendinosas que proporcionan restricciones dinámicas.

La contribución de las estructuras capsuloligamentosas a la estabilidad y la restricción de la articulación está determinada por el cambio de la longitud, la línea de acción y las propiedades materiales del tejido (fig. 6.12). Para una carga y un desplazamiento de la articulación determinados, cuanto mayor es el alargamiento del tejido blando, mayor es la tensión pasiva generada por ese tejido. Sin embargo, la contribución específica de esta tensión pasiva a la restricción articular también depende de la línea de acción relativa de las estructuras capsuloligamentosas. Por tanto, la localización relativa del origen y la inserción de los ligamentos puede determinar la contribución de la



• **Fig. 6.12** Cuando la articulación se carga o se desplaza, los tejidos capsuloligamentosos se estiran y se desarrollan tensiones pasivas. La cantidad de tensión desarrollada depende de la cantidad de deformación y de las propiedades materiales del tejido blando. La localización de la unión capsuloligamentosa en el hueso y la dirección del movimiento óseo no solo regulan la cantidad de deformación, sino también la dirección de la tensión pasiva en la estabilización de la articulación.

tensión ligamentosa a la resistencia al desplazamiento de la articulación en tres direcciones ortogonales. Así, las alteraciones quirúrgicas de la unión de los tejidos blandos al hueso modificarían las restricciones de la articulación.

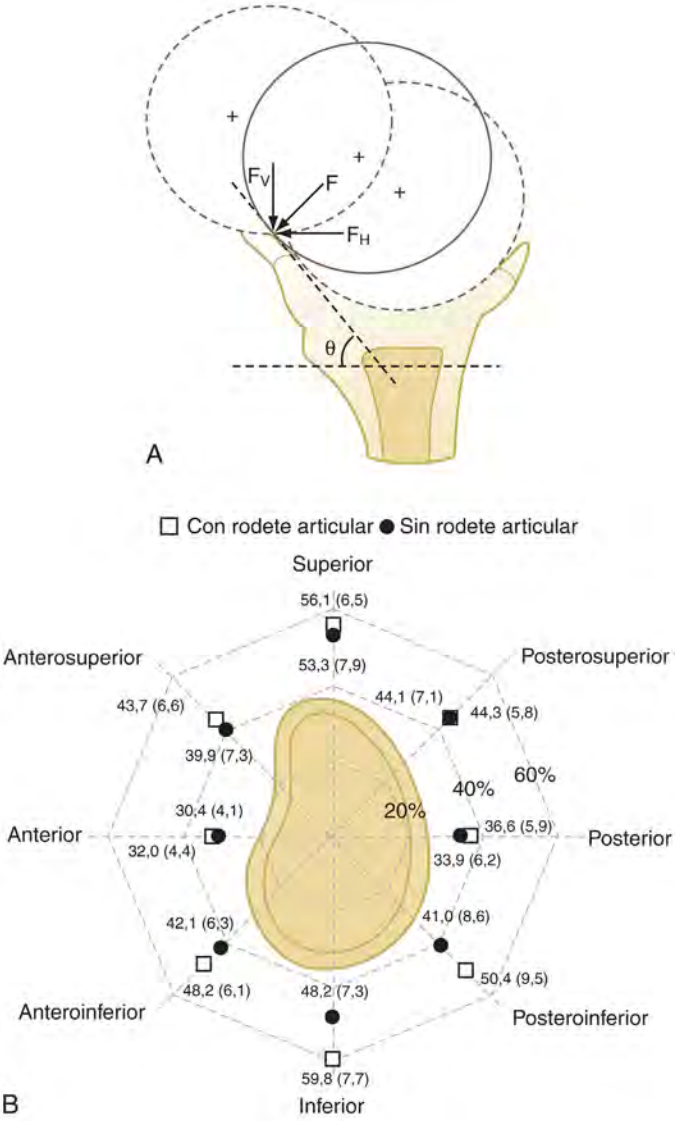
El alargamiento y el acortamiento de las estructuras capsuloligamentosas durante la carga y el movimiento articulares determinan la deformación del tejido. Las propiedades materiales del tejido, junto con la cantidad de deformación, determinan la tensión pasiva de la estructura. Para la misma cantidad de deformación, cuanto más rígido sea el tejido, mayor será la tensión; de igual manera, cuanto más blando sea el tejido, menor será la tensión. Las modificaciones de las propiedades materiales causadas por estados fisiológicos y patológicos alteran definitivamente la restricción y el movimiento de la articulación. Por ejemplo, la cápsula posterior endurecida de un lanzador de béisbol limita la amplitud del movimiento fisiológico. Por otro lado, el ablandamiento de las estructuras capsuloligamentosas durante el embarazo y en las personas con enfermedades reumáticas podría causar anomalías del movimiento y tensión de contacto en la superficie articular. Estas alteraciones de las propiedades materiales de los tejidos blandos deben considerarse factores potencialmente críticos en el inicio de la degeneración temprana del cartílago articular y pueden conducir al círculo vicioso que perpetúa la artritis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Experimentalmente, los investigadores han evaluado la importancia de varias estructuras anatómicas pasivas para la estabilidad articular utilizando dos métodos: la prueba de rigidez y la de laxitud. La prueba de rigidez se utiliza habitualmente para determinar las contribuciones relativas de los elementos anatómicos individuales a la restricción articular. La prueba de laxitud demuestra el resultado de la inestabilidad de la articulación cuando una o más unidades de restricción están deterioradas. En la prueba de rigidez la articulación se desplaza bajo pruebas controladas y se vigila la carga correspondiente. Sobre la base de las curvas de carga y desplazamiento de la articulación, es evidente que la carga requerida para desplazar la articulación es mayor cuando todos los ligamentos están intactos que cuando un ligamento está lacerado. La diferencia de la carga restrictiva entre estas dos curvas con el mismo desplazamiento de la articulación representa la contribución de este ligamento seccionado en concreto a la restricción articular. Puesto que las estructuras capsuloligamentosas son tejidos pasivos, siempre que el desplazamiento de la articulación esté controlado y se reproduzca experimentalmente, las contribuciones relativas de los tejidos individuales no dependerán de la secuencia de seccionamiento de los tejidos blandos. Contrariamente a la prueba de rigidez, durante la cual se cambia el desplazamiento y se mide la carga, en la prueba de laxitud se aplica una carga específica a la articulación y se mide el grado de desplazamiento de la articulación. La laxitud articular se documenta por los cambios en el desplazamiento a medida que se eliminan los elementos anatómicos. La laxitud articular observada y medida proporciona una especie de escenario clínico de la inestabilidad articular experimentada por un paciente con una lesión similar de los tejidos blandos.

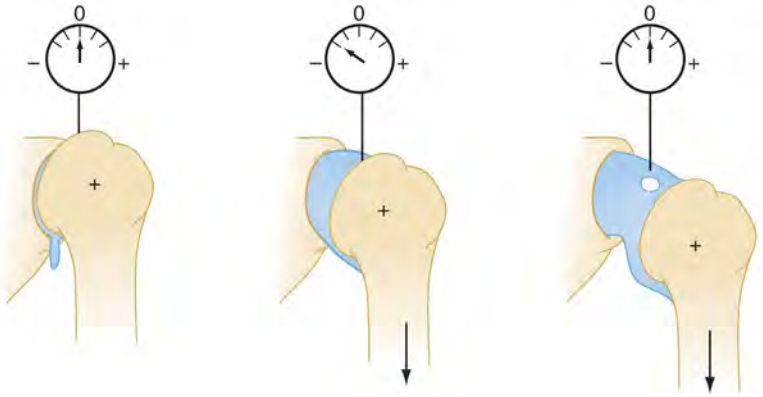
Además de las restricciones de los tejidos blandos, la superficie móvil de la articulación es un elemento que proporciona restricción y estabilidad articulares. Teóricamente, su importancia para la estabilidad articular está determinada tanto por las formas geométricas de las superficies articulares como por la cantidad de fuerza de compresión que se establece entre estas dos superficies (fig. 6.13A). Cuando dos superficies curvadas se articulan, una fuerza aplicada verticalmente inducirá un desplazamiento transversal o una fuerza de restricción transversal. Cuanto mayor sea la congruencia entre las superficies articulares curvadas, mayor será la fuerza de restricción de la articulación horizontal inducida. Este mecanismo se denomina a veces *concavidad-compresión.* En la articulación del hombro, por ejemplo, se registraron las traslaciones relativas entre la cabeza glenoidea y la cabeza humeral y las fuerzas de resistencia a la traslación. La tasa de estabilidad, definida como la fuerza de traslación máxima dividida entre la fuerza de compresión aplicada, fue mayor con el brazo colgando que en abducción glenohumeral (fig. 6.13B). La mayor tasa de estabilidad se detectó en las direcciones inferior y superior, y la dirección anterior se asoció a la tasa de estabilidad más baja. La resección del rodete articular glenoideo produjo una disminución media de la tasa de estabilidad del 10%. En el tratamiento de la inestabilidad del hombro anterior traumática recidivante, los pacientes con un gran defecto glenoideo óseo tienen riesgo de inestabilidad recidivante después de la reparación artroscópica de Bankart. Los resultados clínicos del injerto de hueso para restaurar la superficie articular en hombros con un gran defecto glenoideo óseo son excelentes[20a].

Para beneficiarse de la restricción concavidad-compresión de la articulación, es necesaria una fuerza de compresión u oposición a través de la superficie articular, que suele generarse por la contracción muscular. La posición relativa y la dirección de la fuerza articular resultante respecto a las superficies de articulación disponibles determinan la estabilidad potencial de la articulación. Por ejemplo, en la articulación glenohumeral, si la fuerza resultante está bien situada en el centro de la superficie articular glenoidea, la articulación se considera estable. Cuando la fuerza resultante se dirige hacia el exterior de las superficies articulares disponibles, la luxación articular es más probable. Sin embargo, cuando la fuerza resultante está situada dentro de las superficies articulares pero más cerca del borde de la superficie glenoidea, puede producirse subluxación articular. Más adelante se describe la interacción de la fuerza muscular que da lugar a una fuerza de restricción articular resultante.

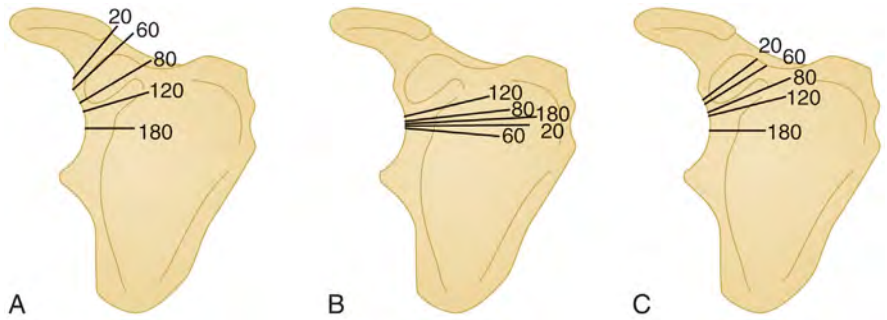


● **Fig. 6.13** Contribuciones de la superficie de la articulación a la estabilidad articular. (A) El desplazamiento transversal de hueso en la articulación curvada requiere la elevación contra las superficies de la articulación. Cuando se aplica una fuerza compresiva F_V, cualquier movimiento transversal encontrará una resistencia (F_H). Si la superficie de acoplamiento de la articulación es plana (es decir, $\theta = 0$) o no hay una fuerza compresiva F_V, no habrá restricción transversal ($F_H = 0$). (B) Se midió la tasa de estabilidad, definida como la fuerza de restricción transversal F_H dividida entre la fuerza de compresión aplicada F_V, en la articulación glenohumeral con el rodete articular intacto o ausente. Esta medida indica la estabilidad durante la interacción entre la superficie y la articulación, independientemente de la magnitud de la fuerza de compresión aplicada.

La presión intraarticular o intracapsular es el otro componente de la restricción pasiva y estática de la articulación (fig. 6.14). Generalmente, la articulación está rodeada por una cápsula y sellada con tejido sinovial. Cuando la cápsula está intacta, cualquier fuerza de tracción estira y deforma la estructura capsuloligamentosa y genera una presión intraarticular negativa que contrarresta el desplazamiento adicional. Cuando entra aire en la cápsula articular, ya no puede desarrollarse esta presión negativa y no puede restringir la articulación. Por tanto, la presión intracapsular negativa es una restricción de todas las articulaciones,



● **Fig. 6.14** Efecto de la presión intraarticular negativa sobre la estabilidad de la articulación del hombro. En la situación normal, la tracción sobre el brazo provoca un aumento de la presión intraarticular negativa, y la tracción de la articulación está restringida. Por el contrario, si la cápsula no es hermética y se introduce aire o líquido en la articulación, la tracción en el brazo ya no afecta a la presión intraarticular, y se produce una subluxación inferior de la articulación.



● **Fig. 6.15** La coordinación de las contracciones musculares para llevar a cabo una tarea dada se demuestra por la situación en la que los músculos deltoides y del manguito de los rotadores trabajan juntos para elevar la articulación del hombro. (A) En los pacientes con un desgarro del manguito de los rotadores, la elevación del hombro la realiza solo el músculo deltoides. La fuerza articular resultante se dirige hacia arriba debido a la línea de acción de este músculo. En esta situación, la articulación no es estable y se producen subluxación superior y migración. (B) Por otra parte, cuando el hombro es elevado solo por el músculo del manguito de los rotadores, la fuerza articular resultante se dirige hacia el centro de la superficie glenoidea, lo que hace que la articulación sea muy estable. Sin embargo, la magnitud de las fuerzas articulares resultantes es relativamente alta, lo que puede no ser lo mejor para el tejido condral. (C) En la situación ideal, la elevación del hombro se logra con una combinación del músculo deltoides como motor primario para proporcionar resistencia y potencia y el músculo del manguito de los rotadores, que dirige la fuerza articular resultante para mantener la articulación más estable.

y resulta especialmente importante en las articulaciones bajo tracción gravitacional, como la articulación del hombro.

La contracción muscular activa también es importante para la estabilidad articular. La coordinación adecuada de la contracción muscular proporciona una restricción dinámica de la articulación. Por otra parte, una alteración de la inervación muscular o un defecto de un tendón pueden producir una restricción articular desfavorable y conducir a la inestabilidad de la articulación. Es importante destacar que la fuerza muscular puede tanto estabilizar la articulación como luxarla. La contribución de los músculos a la restricción articular es similar a la de la tensión capsuloligamentosa pasiva. Está determinada por la línea de acción de la tensión pasiva y activa del músculo. Según la posición relativa de la estructura ósea y la dirección del desplazamiento articular, la misma estructura musculotendinosa puede contribuir de manera diferente a la restricción de la articulación. Cuando varios músculos abarcan una articulación, la coordinación de la contracción muscular determina, en última instancia, la estabilidad articular dinámica. Por ejemplo, las contribuciones de las contracciones musculares a las superficies articulares del hombro pueden describirse en términos de direcciones normales y de cizallamiento (fig. 6.15). El componente de cizallamiento influye directamente en la traslación transversal del elemento óseo en la articulación, mientras que el componente de fuerza normal del músculo proporciona la fuerza de compresión para unir las superficies. Una articulación glenohumeral con la cápsula laxa y los ligamentos sueltos podría estabilizarse dinámicamente si se mantuviera la concavidad glenoidea y aumentara las funciones de los rotadores internos y externos, que son estabilizadores eficaces. Por otro lado, en un paciente con un desgarro del manguito de los rotadores, la tracción de los motores principales (como el deltoides) durante la elevación del brazo o la rotación hacia delante se traducirá en una fuerza articular resultante en dirección superior y anterior, lo que causará atrapamiento superior o inestabilidad anterior.

En general, la contracción muscular genera momentos respecto a los tres ejes de rotación de una articulación determinada. Sin embargo, cuando las restricciones de otros tejidos blandos periarticulares no están disponibles, el músculo será el principal responsable de mantener la estabilidad durante la rotación de la articulación. Si un músculo atraviesa varias articulaciones, el efecto de reclutamiento muscular depende de los brazos de momento de todas las articulaciones que abarca. El concepto de músculo biarticular tiene una importancia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

clínica extrema. Por ejemplo, cuando se considera la rehabilitación después de la cirugía reconstructiva del ligamento cruzado anterior, el objetivo es fortalecer los músculos sin someter al ligamento a una tensión excesiva. La carga en el cuádriceps, especialmente con la rodilla en una posición casi extendida, daría lugar a una fuerza de cizallamiento articular anterior y al desplazamiento anterior de la tibia respecto al fémur. Esta fuerza de cizallamiento podría provocar tensión en el ligamento cruzado anterior. Para abordar este problema, los investigadores han empleado el ejercicio de cadena cinética cerrada. Durante los ejercicios de cadena cinética cerrada, como las sentadillas y la prensa de piernas, el pie está fijo y el movimiento de la rodilla se acompaña del movimiento de las articulaciones de la cadera y el tobillo. La FRS produce momentos de flexión externos en las articulaciones de la rodilla y la cadera. Se inicia la actividad de los músculos antagonistas de los isquiotibiales en la articulación de la rodilla para equilibrar el momento de flexión de la cadera. La contracción conjunta del cuádriceps y los isquiotibiales en la articulación de la rodilla reduce la fuerza de cizallamiento articular anterior y la tensión en el ligamento cruzado anterior[21].

Carga mecánica sobre el tendón

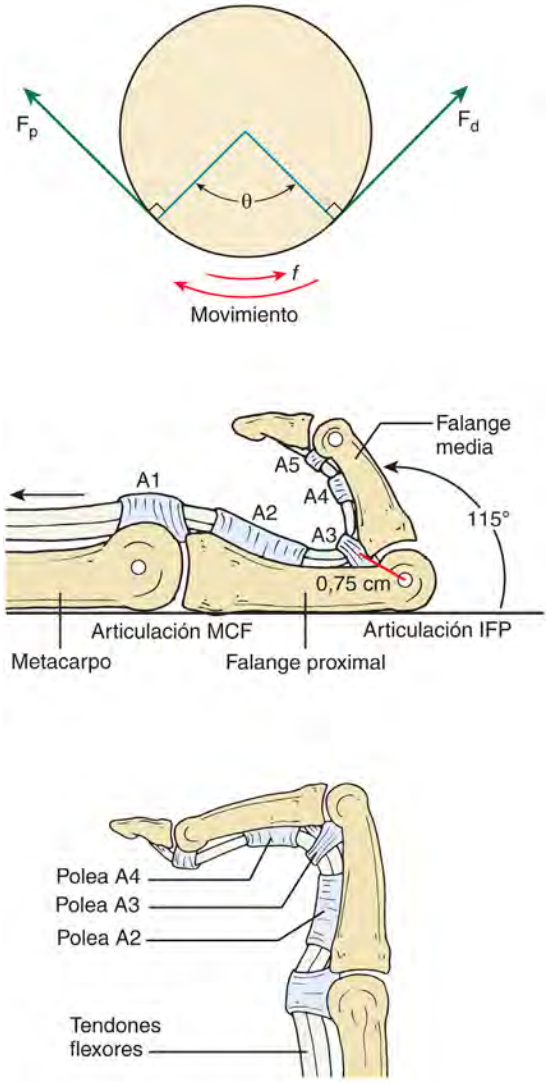
Los tendones transmiten la fuerza de la contracción muscular al hueso para que la extremidad se mueva. La fuerza transmitida es principalmente la fuerza de tracción. Además, partes específicas de los tendones también experimentan compresión y fuerza de cizallamiento. La compresión se produce cuando la trayectoria del tendón se altera en torno a una estructura ósea o un sistema de poleas. Cuando un tendón se somete a compresión local, la carga mecánica no se distribuye uniformemente en su interior: la presión disminuye en las capas más profundas, mientras que la tensión aumenta en la parte exterior. La superposición de la presión y la tensión en la zona de transición produce una fuerza de cizallamiento en el interior del tendón. Además, durante el deslizamiento del tendón contra los tejidos circundantes se genera una fuerza de cizallamiento sobre las superficies de contacto entre ambos.

Un tendón que se desliza a través de una polea es análogo a una correa colocada alrededor de una polea mecánica fija (fig. 6.16). A medida que el tendón se desplaza proximalmente, las tensiones en el tendón proximal y distal a la polea (F_p y F_d) se relacionan con el ángulo (θ) de los segmentos del tendón colocados alrededor de la polea, o arco de contacto, y el coeficiente de fricción (μ)[22]. Por tanto,

$$\text{Fricción} = F_p - F_d = F_d(e^{\mu\theta} - 1)$$

Esta sencilla relación demuestra claramente la importancia del ángulo de contacto y el coeficiente de fricción. Esto explica por qué es importante ergonómicamente evitar posturas articulares inadecuadas para reducir las lesiones repetitivas de los tejidos blandos.

Los tres modos de carga mecánica (tensión, compresión y deslizamiento) pueden demostrarse por tres escenarios en la articulación del hombro (fig. 6.17). La cabeza corta del tendón del bíceps braquial es un ejemplo del primer escenario, en el que el tendón experimenta principalmente solo fuerzas de tracción. El segundo escenario, en el que el tendón experimenta fuerzas de tracción y compresión juntas, se produce internamente en el sitio de inserción en el hueso del tendón del supraespinoso. En la zona de inserción del tendón actúa una fuerza de tracción, así como la compresión resultante del contacto transversal del tendón con el hueso unido. El tercer escenario se produce cuando el tendón está sometido simultáneamente a la tensión, la compresión y el deslizamiento. La cabeza larga del tendón del bíceps braquial cuando pasa a través del surco bicipital es un ejemplo del tercer escenario. El tendón del supraespinoso también encaja en este escenario, así como en el segundo. El atrapamiento subacromial del tendón del supraespinoso genera una gran fuerza de compresión que varía a lo largo del propio tendón, dependiendo de la elevación escapulohumeral.

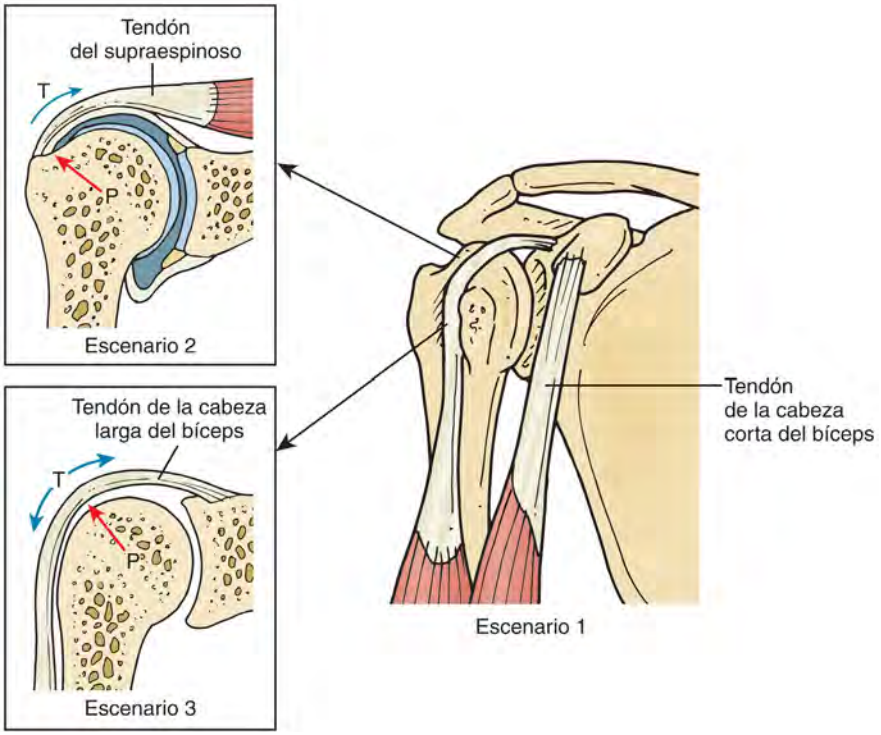


● **Fig. 6.16** Para que el dedo se mueva, el tendón se desliza a través de una polea, de forma análoga a una correa colocada alrededor de una polea mecánica. La fuerza del tendón debe superar su resistencia al deslizamiento y generar una fuerza suficiente para mover la carga externa. La fricción *(f)* de un tendón contra el tejido circundante es en la dirección opuesta al movimiento del tendón. La resistencia al deslizamiento (fricción) es la diferencia entre la tensión en los extremos distal y proximal a través de la polea (F_d y F_p, respectivamente). *IFP,* interfalángica proximal; *MCF,* metacarpofalángica.

El modo de carga mecánica del tendón puede relacionarse con la incidencia de degeneración del tendón. En el primer escenario no suele producirse tendinopatía degenerativa. Los tendones habitualmente afectados por tendinopatías están representados en los otros dos escenarios, en los que las zonas afectadas normalmente soportan la compresión y la fuerza de cizallamiento con o sin deslizamiento, además de la fuerza de tracción.

En conclusión, el conocimiento de los principios biomecánicos puede ayudar a explicar muchas de las situaciones que se encuentran frecuentemente en el sistema musculoesquelético y que contribuyen a su patología.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com



● **Fig. 6.17** Tendón del supraespinoso y tendones de las cabezas larga y corta del bíceps. Escenario 1: solo fuerza de tracción. Escenario 2: fuerza de tracción y compresión. Escenario 3: fuerza de tracción y compresión con deslizamiento.

Bibliografía

1. Borelli GA: *De motu animalium,* Batavis, 1685, Lugduni.
2. Cappozzo A, Catani F, Croce UD, et al: Position and orientation in space of bones during movement: anatomical frame definition and determination, *Clin Biomech* 10(4):171-178, 1995.
3. Inman V, Ralston H, Todd F: *Human walking*, Baltimore, 1981, Williams & Wilkins.
4. Kadaba M, Ramakrishnan H, Wootten M: Measurement of lower extremity kinematics during level walking, *J Orthop Res* 8(3):383-392, 1990.
5. Kaufman K, Hughes C, Morrey B, et al: Gait characteristics of patients with knee osteoarthritis, *J Biomech* 34:907-915, 2001.
6. Perry J: *Gait analysis: normal and pathological function*, Thorofare, NJ, 1992, Slack.
7. Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al: The development of mature gait, *J Bone Joint Surg Am* 62(3):336-353, 1980.
8. Chao EYS: Justification of triaxial goniometer for the measurement of joint rotation, *J Biomech* 13:989-1006, 1980.
9. Grood E, Suntay W: A joint coordinate system for the clinical description of three-dimensional motions: applications to the knee, *J Biomech Eng* 105:136-143, 1983.
10. Selvik G: *A roentgen-stereophotogrammetric method for the study of the kinematics of the skeletal system*, Lund, Sweden, 1974, University of Lund.
11. Selvik G: A roentgen-stereophotogrammetric system. Construction, calibration and technical accuracy, *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 24(4):343-352, 1983.
12. Li G, Wuerz TH, DeFrate LE: Feasibility of using orthogonal fluoroscopic images to measure in vivo joint kinematics, *J Biomech Eng* 126(2):314-318, 2004.
13. Tashman S, Anderst W: In-vivo measurement of dynamic joint motion using high speed biplane radiography and CT: application to canine ACL deficiency, *J Biomech Eng* 125(2):238-245, 2003.
14. Kinzel GL, Hall AS Jr, Hillberry BM: Measurement of the total motion between two body segments. I. Analytical development, *J Biomech* 5(1):93-105, 1972.
15. Spoor C, Veldpaus F: Rigid body motion calculated from spatial coordinates of markers, *J Biomech* 13:391-393, 1980.
16. Woltring HJ: On optimal smoothing and derivative estimation from noisy data in biomechanics, *Hum Mov Sci* 4(3):229-245, 1985.

16a. Newton I: Philosophiæ Naturalis Principia Mathematica, 5 July 1687.

17. Myazaki T, Wada M, Kawahara H, et al: Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 61:617-622, 2002.
18. Sharma L, Hurwitz DE, Thonar EJ, et al: Knee adduction moment, serum hyaluronan level, and disease severity in medial tibiofemoral osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 41(7):1233-1240, 1998.
19. Mundermann A, Dyrby CO, Andriacchi TP: Secondary gait changes in patients with medial compartment knee osteoarthritis: increased load at the ankle, knee, and hip during walking, *Arthritis Rheum* 52(9):2835-2844, 2005.
20. Mow VC, Flatow EL, Foster RJ: Biomechanics. In Simon SR, editor: *Orthopaedic basic science*, Rosemont, Ill, 1994, American Academy of Orthopaedic Surgeons, pp 397-446.

20a. Halder AM, Kuhl SG, Zobitz ME, et al: Effects of the glenoid labrum and glenohumeral abduction on stability of the shoulder joint through concavity-compression: an in vitro study, *J Bone Joint Surg Am* 83:1062-1069, 2001.

21. Lutz GE, Palmitier RA, An KN, et al: Comparison of tibiofemoral joint forces during open-kinetic-chain and closed-kinetic-chain exercises, *J Bone Joint Surg Am* 75A(5):732-739, 1993.
22. Uchiyama S, Coert JH, Berglund L, et al: Method for the measurement of friction between tendon and pulley, *J Orthop Res* 13(1):83-89, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7

Medicina regenerativa e ingeniería de tejidos

FRANK P. LUYTEN, COSIMO DE BARI Y FRANCESCO DELL'ACCIO

PUNTOS CLAVE

- La reparación y la regeneración tisulares están determinadas parcialmente por factores genéticos.
- Una regeneración eficaz requiere una respuesta equilibrada de las células inmunitarias.
- El mayor conocimiento de las señales moleculares que regulan la función de las células troncales nativas residentes en las articulaciones podría llevar a intervenciones farmacológicas que pongan en marcha mecanismos de reparación intrínseca para tratar o prevenir la progresión de los daños.
- La terapia celular y sus productos de combinación son complejos en cuanto a su mecanismo de acción y su fabricación y han evolucionado hasta convertirse en fármacos de terapia avanzada con una vía reguladora específica.
- La ingeniería de tejidos ha adoptado el concepto de biomiméticos del desarrollo de tejidos *in vivo*. ***Ingeniería del desarrollo*** es el término utilizado para describir los nuevos métodos para el diseño racional y preciso de procesos de fabricación sólidos y bien controlados de «piezas de repuesto biológicas».
- Los avances recientes en medicina regenerativa e ingeniería de tejidos relevantes para la reumatología se han incorporado a la práctica clínica y comprenden la reparación biológica de los defectos articulares superficiales y la curación del hueso.

Introducción

La destrucción de los tejidos y la insuficiencia de las articulaciones constituyen en última instancia el incapacitante resultado de la mayoría de las formas de artropatía inflamatoria o degenerativa[1]. La necesidad de reparación y regeneración de las articulaciones y los tejidos asociados a ellas es cada vez más relevante, ya que los espectaculares avances de los tratamientos dirigidos y la mejora del abordaje de las enfermedades han permitido un control mucho más eficaz de la inflamación y la destrucción articular.

Ante esta situación, otros aspectos de la biología articular merecen más atención, sobre todo, y en especial, los mecanismos que impulsan la respuesta y la reparación tisulares. De hecho, para restablecer el equilibrio entre la destrucción y la reparación de los tejidos (fig. 7.1) debemos adoptar un enfoque más amplio y contemplar la «biología de sistemas» de la articulación como órgano. La reparación tisular dirigida se ha incorporado a nuestra disciplina, y la investigación de la posibilidad de activar y mejorar los mecanismos de reparación de los tejidos articulares se ha convertido en un objetivo primordial. La introducción de la medicina regenerativa proporciona una gran oportunidad para restaurar la homeostasis de las articulaciones y así, posiblemente, proporcionar una cura.

La medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos (IT) buscan reparar o regenerar los tejidos y órganos dañados, independientemente de la causa del daño, idealmente sin formación de tejido cicatricial, restaurando así la estructura y la función de los tejidos y los órganos dañados. La naturaleza demuestra que este objetivo es alcanzable porque la curación de las heridas y la reparación de las fracturas con éxito son procesos que se producen de forma habitual después del nacimiento. También sabemos, como se demuestra en la cirugía fetal, que la reparación sin cicatrices depende en parte de la edad y el contexto. Por tanto, es tentador prever que, comprendiendo en profundidad los procesos de reparación a nivel celular y molecular, podremos intervenir rápidamente en el momento de la lesión y guiar mejor el proceso de curación, evitando así la formación de cicatrices. A la vista de estos hechos, hay cada vez más datos que indican que el papel del sistema inmunitario es importante para la regeneración de tejidos posnatal y que un mayor conocimiento de la interacción entre las células inmunitarias y las troncales puede ser fundamental para el éxito clínico[2].

La curación del tejido posnatal imita los procesos de formación de los tejidos durante el desarrollo. Por ejemplo, parece que el proceso de reconstrucción de una extremidad adulta, como se observa en el ajolote, y también la curación de una fractura en especies superiores, tiene muchas similitudes con cómo se forma la extremidad en el embrión. Así, parece que tanto en la formación de las extremidades como en su regeneración participan las mismas vías moleculares[3]. Los notables avances en la biología del desarrollo durante las últimas décadas han proporcionado la plataforma de conocimiento para avanzar hacia nuevos abordajes regenerativos en la vida posnatal. Estos avances no solo incluyen nuestra comprensión de los mecanismos de formación del eje corporal y la organogénesis, sino también un impresionante progreso en la biología de las células troncales, que comprende la regulación de la pluripotencialidad, los nichos de células troncales, la especificación del linaje y la diferenciación celular y las vías moleculares críticas implicadas. En consecuencia, hemos entrado en una nueva era en medicina regenerativa e IT[4,5]. En este capítulo revisamos los abordajes para intentar reparar las articulaciones sinoviales y las estructuras esqueléticas dañadas y enfermas.

Existen dos abordajes mecanicistas posibles para intentar reparar los tejidos. El primero consiste en mejorar los mecanismos de reparación intrínsecos estimulando la proliferación celular local, la diferenciación y la actividad metabólica de los tejidos, así como el reclutamiento de las poblaciones progenitoras endógenas en el tejido dañado. El segundo abordaje se hace necesario cuando la reparación intrínseca es insuficiente y supone la reparación extrínseca, es decir, el uso de IT mediante la fabricación de productos celulares y/o de combinación que pueden contribuir, principalmente a nivel local, a la reparación de los tejidos (fig. 7.2).

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Reparación intrínseca

En esta sección se discute el mecanismo mediante el cual, en condiciones favorables, los tejidos articulares se pueden reparar después de una lesión y de qué manera se pueden controlar farmacológicamente estos mecanismos para iniciar y mantener la reparación en situaciones en las que fracasa la reparación espontánea.

Bases genéticas de la reparación tisular

Durante muchos años se ha aceptado que «el cartílago [...] cuando se destruye, nunca se recupera»[6]. Probablemente, esta declaración sigue siendo válida para los defectos establecidos (p. ej., defectos que no han podido curarse y se han convertido en crónicos y sintomáticos, por lo que el paciente solicita atención médica); sin embargo, los estudios de imagen y artroscópicos prospectivos han revelado que, incluso en las personas adultas, los defectos agudos del cartílago son mucho más frecuentes de lo que se sospecha, incluso en sujetos asintomáticos, y existe cierta capacidad para la curación espontánea[7].

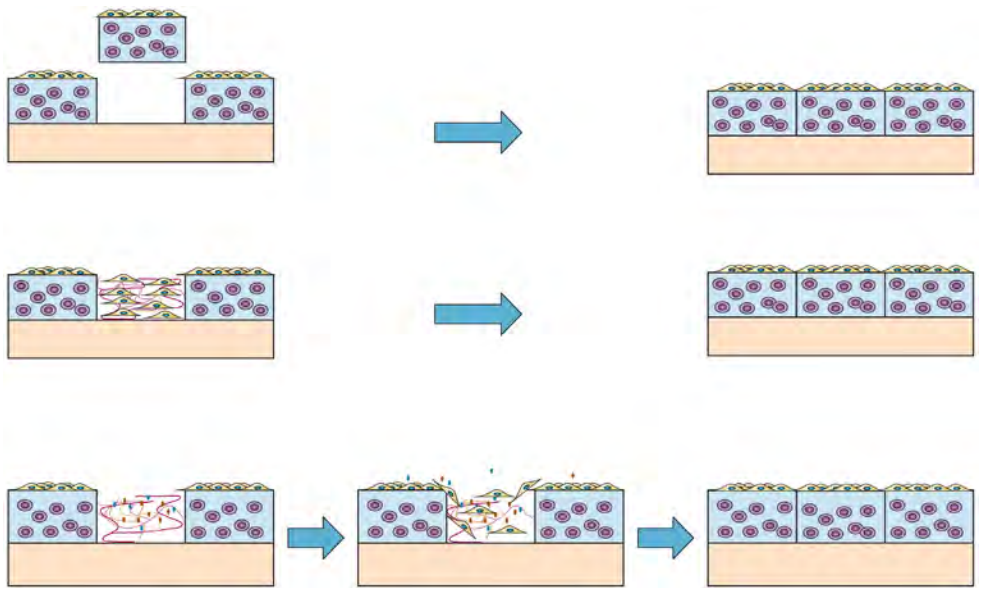
Estos estudios demostraron que en torno a la mitad de los adultos sin síntomas articulares tienen defectos condrales y que aproximadamente un tercio de estas lesiones mejoran de manera espontánea, un tercio permanecen estables y el resto empeoran[8,9].

Además de las influencias de las enfermedades asociadas y los factores ambientales sobre la evolución natural de los defectos condrales (edad, artrosis coexistente, masa corporal elevada, sexo femenino, geometría ósea anómala y lesiones de la médula ósea)[10,11], en un estudio prospectivo basado en resonancias magnéticas (RM) en una cohorte de parejas de hermanos[12] se identificó una heredabilidad muy alta (>80%) de la tasa de progresión de los defectos condrales.

Sin embargo, en contraste con el notable progreso en la identificación de marcadores genéticos que predisponen a la artrosis[13,14], todavía no hay disponible ningún estudio para el análisis de la asociación y la vinculación de un rasgo no cuantitativo con la capacidad intrínseca de reparación de los defectos del cartílago articular en los seres humanos.

Aunque la evidencia de la heredabilidad de la capacidad de reparación del cartílago en los seres humanos todavía es circunstancial, los resultados de los estudios en animales son más convincentes. Al comparar la capacidad de diferentes cepas endogámicas de ratones para curar defectos de todo el espesor del cartílago, un grupo[15] demostró que las distintas cepas endogámicas de ratones tienen una capacidad muy diferente para curar los defectos del cartílago y evitar la aparición de artrosis postraumática. Este hallazgo respalda el concepto de que la capacidad de reparación tiene un componente genético. El desarrollo de este modelo animal se presta al análisis genético. Por ejemplo, otro grupo[16] aprovechó la diferente capacidad de curación de dos cepas de ratones: LG/J, en la que se podían curar de forma eficaz los defectos de la superficie articular y las heridas experimentales del cartílago del pabellón auricular, y SM/J, con poca capacidad para la curación. Se obtuvo un conjunto de líneas endogámicas recombinantes cruzando

● **Fig. 7.1** Imagen de la «biología de sistemas» de la artritis crónica. La gravedad y el desenlace de la enfermedad están determinados por el equilibrio entre los procesos inflamatorios y destructivos y por las señales antiinflamatorias con intentos de reparación. *BMP,* proteína morfógena ósea; *ERK,* cinasa regulada por señales extracelulares; *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *IL,* interleucina; *MAPK,* proteína cinasa activada por mitógenos; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NF-κB,* factor nuclear κB; *RANK,* activador del receptor del factor nuclear κB; *sTNF-R,* receptor del factor de necrosis tumoral soluble; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TNF,* factor de necrosis tumoral.



● **Fig. 7.2** En la ingeniería de tejidos tradicional *(arriba),* el tejido de reparación se genera y madura en el laboratorio y se inserta en el defecto directamente. No se espera que se produzca una maduración *in vivo.* En los abordajes basados en células *(centro),* se implantan células expandidas no diferenciadas o parcialmente diferenciadas *in vitro.* Se espera que la diferenciación y la remodelación se produzcan *in vivo.* En los abordajes sin células *(abajo)* solo se implantan biomateriales y moléculas bioactivas, que atraen células progenitoras residentes e inducen su remodelación y diferenciación *in vivo*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las dos cepas. Se descubrió que tanto la capacidad de curación de los defectos superficiales de las articulaciones como la capacidad de curar las heridas de las orejas eran muy heredables y que se relacionaban entre sí. Este hallazgo indica que la capacidad de curación del cartílago es heredable por sí misma, tanto en el cartílago de la superficie de las articulaciones diartrodiales como en el del pabellón auricular, y que no depende solamente de la resistencia a desarrollar artrosis o de factores extrínsecos al cartílago, como la forma y la calidad del hueso o la sinovitis. Por ejemplo, el hecho de que los mecanismos homeostáticos afecten a la tasa de progresión de la artrosis apunta a que los mismos genes asociados a la predisposición a la artrosis también podrían afectar a la capacidad de reparación, aunque nunca se ha comprobado experimentalmente de forma rigurosa. Hay que recordar que también intervienen otros aspectos independientes en la determinación de la progresión de la artrosis, como la forma de las articulaciones[17,18], el índice de masa corporal, la inflamación y otros aspectos que también están bajo el control genético[19]. Por tanto, las variantes alélicas que afectan a estos parámetros también afectarán a la predisposición a la artrosis, independientemente de los mecanismos de reparación intrínsecos de la articulación. Sin embargo, es interesante que moléculas de señalización que pertenecen a las mismas vías se hayan asociado a la artrosis y a la regeneración del cartílago. Por ejemplo, la pérdida de función de los alelos del inhibidor FRZB tipo Wingless (Wnt) se asocia a predisposición a la artrosis[20-22], y un polimorfismo de nucleótido único del ligando de Wnt WNT-3A se ha asociado a la heredabilidad de la capacidad de reparación del cartílago en los ratones[23]. La mayor parte de los genes identificados en estos cribados afectan directamente a la conducta de las células troncales residentes en la articulación o a su interacción con los tejidos articulares.

Vías de señalización como organizadores de la homeostasis articular y la reparación de superficie

La reparación de la superficie articular supone diversos fenómenos que están muy coordinados en el espacio y el tiempo: cuándo y durante cuánto tiempo proliferan las células troncales; el trayecto de su migración; el momento y la magnitud de la producción de matriz extracelular, y dónde y cuándo, en el tejido de reparación, una célula troncal se debe transformar en un osteoblasto o en un condrocito son procesos regulados por señales moleculares secretadas solubles. En vista de la similitud entre la reparación y la morfogénesis articular embrionaria, no es sorprendente que las principales moléculas de señalización que controlan estos dos procesos sean muy similares: la superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF) β, que comprende las proteínas morfógenas óseas (BMP) y los factores de diferenciación del crecimiento (GDF); la familia de proteínas Wnt; los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF); las proteínas hedgehog; la hormona paratiroidea (PTH)/proteína relacionada con la PTH (PTHrP), y la señalización hedgehog y Notch[24]. A continuación hemos seleccionado algunos ejemplos de cómo estas vías de señalización participan en la formación de las articulaciones y de su función en la reparación articular posnatal, con un enfoque específico en las que han conducido a avances en el desarrollo clínico temprano en las enfermedades artríticas.

Señalización de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)

La señalización de la PTHrP durante el desarrollo embrionario de los elementos del esqueleto contribuye a la información posicional y regula la velocidad de diferenciación de los condrocitos en las epífisis, lo que previene la diferenciación hipertrófica precoz o ectópica y la formación de hueso endocondral[25-28]. En la edad adulta el receptor de PTH/PTHrP PPR apenas se expresa en el cartílago articular normal, aunque está muy activado en las capas intermedias del cartílago de reparación, inmediatamente por encima de la capa inferior de condrocitos hipertróficos[29] y en el cartílago artrósico. Como la diferenciación hipertrófica de los condrocitos articulares es una característica no solo de la artrosis, sino que también causa degradación del cartílago[30,31], y se sabe que la señalización de PTH/PTHrP retrasa la hipertrofia, se ha investigado[32] si una forma truncada de la PTH recombinante humana que se utiliza actualmente en la práctica clínica para la osteoporosis podría mejorar la evolución de la artrosis en ratones. De hecho, la PDH recombinante humana no solo pudo detener la degradación del cartílago, sino que también indujo un efecto regenerador. Lamentablemente, la dosis necesaria para conseguir este impresionante efecto en los ratones era muy elevada e indujo osteopetrosis. Por tanto, es necesaria una restricción de los dominios de señalización en el tejido de interés antes de que se pueda utilizar este método en la práctica clínica. Otro inconveniente es que el estudio no puede diferenciar entre los efectos sobre el cartílago y los que se produjeron en el hueso. En este contexto debe señalarse que el ranelato de estroncio, otro compuesto que se utiliza como fármaco anabólico en la osteoporosis, también pudo reducir la velocidad de estrechamiento del espacio articular y mejoró los síntomas en pacientes con artrosis[33]. Se han replicado resultados similares en un modelo de rata y perro de artrosis inducida por la inestabilidad[34,35].

Señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF-β)/proteína morfógena ósea (BMP)

Datos recientes ponen de manifiesto la importancia y la función crítica de los miembros de la superfamilia del TGF-β (TGF-β, BMP y GDF) en la biología del cartílago articular, el hueso, las articulaciones y los tejidos asociados a las articulaciones, tanto durante el desarrollo como en la homeostasis del tejido posnatal, la reparación y la respuesta tisular a las lesiones y el envejecimiento. El TGF-β participa en el mantenimiento y el envejecimiento del cartílago articular y en la artrosis[36]. A pesar de que se han documentado adecuadamente las acciones anabólicas del TGF-β, la activación excesiva o mantenida de esta vía de señalización es perjudicial para el cartílago. De hecho, la sobreexpresión del TGF-β[37] produjo artrosis espontánea en ratones, y el bloqueo del TGF-β o de su receptor protegió la integridad del cartílago en modelos de artrosis[38-40].

Se ha observado que las BMP desempeñan funciones importantes en el metabolismo del cartílago articular, y la BMP-7/proteína osteógena 1 (OP-1) tiene un interés especial[41,42]. Además, la modulación de la señalización Smad del receptor descendente de TGF-β/BMP tiene una función esencial tanto en la regulación de la diferenciación de los condrocitos como en el desarrollo y la progresión de la artrosis[43]. Por tanto, dada la abrumadora evidencia del potencial regenerativo de esta familia de factores de crecimiento y diferenciación en modelos preclínicos, no es sorprendente que se esté investigando su uso terapéutico en estudios clínicos y en indicaciones como la curación de huesos largos y la artrosis. Además, se está realizando una intensa investigación para identificar los moduladores de las vías de señalización del receptor del TGF-β/BMP/Smad mediante la tecnología de péptidos (peptidomiméticos) o el cribado de moléculas pequeñas[44]. Puesto que las articulaciones sinoviales permiten tratamientos locales, se espera que algunos de los compuestos recién identificados se prueben primero en aplicaciones locales, como la reparación de la superficie articular y la artrosis monoarticular. Los dispositivos de BMP ya se utilizan en la práctica clínica para aplicaciones ortopédicas, como la fusión de la columna vertebral y la curación de la pseudoartrosis[45,46].

Señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

En extensas investigaciones se ha identificado la señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 3 como un regulador clave de la función de los condrocitos y los osteoblastos, tanto durante el desarrollo como después del nacimiento. En particular, la ausencia de señalización a través del FGFR3 en las articulaciones de ratones *Fgfr3*$^{-/-}$ conduce a la degeneración prematura del cartílago y causa signos tempranos de artrosis[47]. Parece que el FGF-18 es uno de los ligandos clave de la señalización del FGFR3[48]. En la articulación posnatal, el FGF-18 tiene efectos anabólicos significativos en el metabolismo del cartílago. La inyección intraarticular de FGF-18 indujo

un aumento dependiente de la dosis de la formación de cartílago y una disminución de las puntuaciones de degeneración del cartílago en la meseta tibial medial de ratas con artrosis[49]. Es importante destacar que este efecto se observó solamente en las articulaciones afectadas por artrosis, no en las de ratas sanas, lo que indica una respuesta específica a la lesión tisular. A nivel molecular, este efecto de protección de las articulaciones puede deberse en parte a su interacción con otras vías de señalización, como la señalización de BMP mediante la inhibición de la nogina, un antagonista de las BMP[50].

Señalización Wnt

Pruebas abrumadoras indican que tiene una función crítica en la biología del cartílago y el hueso, con una importancia específica en la osteoporosis y la artrosis (v. una revisión en ref. 51). Aunque la señalización Wnt es esencial para el desarrollo y la homeostasis de las articulaciones sinoviales[52-56], los estudios genéticos en seres humanos[20] y los datos experimentales[22,57,58] demuestran que la activación excesiva o descontrolada de la señalización Wnt/β-catenina conduce a la reprogramación de los condrocitos articulares hacia el catabolismo o la pérdida de su fenotipo estable, con la consiguiente pérdida de la estructura y la función del tejido del cartílago articular. En particular, la pérdida de función de variantes alélicas del inhibidor de Wnt FRZB se asoció a una mayor predisposición a desarrollar artrosis[20]. Del mismo modo, la alteración del gen *FRZB* en ratones produjo un aumento de la actividad de la vía de señalización de WNT y el consecuente aumento de la rigidez ósea y de la lesión del cartílago[22]. Es importante destacar que, tras la inducción de artrosis experimental, los ratones *FRZB*$^{-/-}$ mostraron una mayor pérdida de cartílago que sus homólogos normales[59]. El aumento de la lesión del cartílago en los ratones *FRZB*$^{-/-}$ se asoció a valores más altos de la señalización Wnt dependiente de β-catenina y a una mayor expresión de metaloproteinasa de la matriz (MMP) 3. Además, FRZB puede inhibir directamente la MMP-3, probablemente a través del dominio netrina, lo que indica la complejidad potencial de los mecanismos subyacentes a los fenómenos observados[60].

La regulación estricta de la señalización Wnt es fundamental para la homeostasis de las articulaciones sinoviales[54,56,61,62]. En un estudio[63] se demostró que en la artritis murina experimental y en la humana el factor de necrosis tumoral (TNF), una citocina inflamatoria, impulsa la producción excesiva del antagonista de Wnt Dickkopf (DKK-1). Se descubrió que la consiguiente inhibición excesiva de la vía Wnt es responsable de la resorción ósea (erosiones), típica de este modelo de artritis, así como de la artritis reumatoide (AR). En consecuencia, el bloqueo de DKK-1, y por tanto la falta de represión de la señalización Wnt, dio lugar a la reversión del daño óseo[63]. En el mismo modelo, la activación directa de la señalización de WNT usando el agonista de Wnt R-espondina 1 revirtió no solo el daño óseo (que también se había conseguido con el bloqueo de DKK-1), sino también el del cartílago[64]. Por tanto, tanto la supresión no controlada como la activación de la señalización de WNT pueden dar lugar al catabolismo y la pérdida de cartílago. Parece que un control estricto, en términos tanto de tiempo como de magnitud, es esencial no solo para preservar la homeostasis, sino incluso para inducir la regeneración tisular. Por ejemplo, la activación controlada y temporal de la señalización de β-catenina en ratones adultos condujo a una reducción inicial de la matriz extracelular (MEC), seguida por la proliferación de condrocitos y el engrosamiento del cartílago articular[62]. De forma aún más sorprendente, aunque más alejada del contexto de las artropatías, en un estudio[65] se demostró que, aunque la señalización de WNT es esencial para la capacidad de algunas especies (como el ajolote o los renacuajos del género *Xenopus*) para regenerar miembros enteros, es suficiente modificar ligeramente la distribución espaciotemporal de la activación de WNT/β-catenina para que un embrión de pollo adquiera la capacidad para regenerar una extremidad completa.

En el contexto clínico de la patología y la regeneración articulares, la complejidad de la señalización Wnt y sus efectos potenciales descendentes pueden ofrecer la oportunidad de dirigir los efectos catabólicos mientras se conservan los homeostáticos. Un grupo[66] demostró que WNT-3A impulsa la proliferación de los condrocitos a través de la activación de la vía β-catenina y la pérdida de la diferenciación a través de la activación de CaMKII. Por tanto, la orientación de CaMKII permitió específicamente mejorar la diferenciación sin afectar a la proliferación.

Otra oportunidad se refiere a las moléculas que «amortiguan» la señalización de Wnt a los niveles homeostáticos. Por ejemplo, WNT16 es un activador débil de Wnt que, sin embargo, impide la activación excesiva cuando están presentes moléculas de Wnt canónicas más potentes[67]. La alteración genética del gen *Wnt16* incrementó la susceptibilidad a la artrosis experimental en ratones y produjo depleción de células progenitoras residentes en el cartílago articular[67].

Será esencial comprender mejor el mecanismo de señalización descendente y su regulación para dirigirse solo al efecto patógeno de estas vías de señalización pleotropas en el cartílago, el hueso y la unión osteocondral[68].

Eje de la hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)

Otros objetivos son activados por moléculas de señalización que desempeñan funciones más importantes en el crecimiento posnatal del esqueleto. Estas proteínas/vías pueden considerarse «anabólicos» potenciales y podrían contribuir a la restauración de la homeostasis articular. A este respecto, resulta interesante el eje de la hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). El IGF-1 se ha descrito como esencial para el mantenimiento de la homeostasis de explantes de cartílago articular *ex vivo*[69]. Otra prueba de su efecto anabólico en modelos *in vivo* ha llevado al desarrollo clínico temprano de tratamientos intraarticulares con IGF-1 en la artrosis de la rodilla, aunque no se han publicado informes de estudios clínicos. Además, se observó que la administración sistémica de GH en caballos puede ser beneficiosa para la biología de la articulación/el cartílago articular porque aumenta las concentraciones de IGF-1 en el líquido sinovial[70]. Se han investigado formulaciones mejoradas de GH para aumentar la duración y la magnitud del efecto en las articulaciones sinoviales[71]. Existen algunos datos de relación entre las concentraciones de IGF-1 y la artrosis, lo que indica otro beneficio potencial de interesarse por el eje GH/IGF-1, en particular en la artrosis. Sin embargo, hasta ahora los datos no son concluyentes, y es necesario realizar un análisis sistemático más exhaustivo del eje hipotálamo-hipófisis que comprenda la GH, el IGF-1 y la somatostatina[72].

Al igual que para todas las técnicas relacionadas con los factores de crecimiento, es necesario realizar más estudios para abordar cuestiones fundamentales, como la base genética relevante de los pacientes, la fase del proceso patológico y la especificidad tisular, para restringir el efecto al tejido objetivo y evitar así los efectos adversos sistémicos.

Células troncales residentes articulares

Las células troncales persisten en la vida adulta para mediar el mantenimiento y la regeneración de los tejidos. Tienen la capacidad de autorrenovarse (es decir, de dividirse y producir más células troncales), manteniendo así una reserva constante, y también de diferenciarse para reemplazar a las células maduras que se pierden debido al recambio fisiológico, las lesiones, las enfermedades o el envejecimiento. La autorrenovación y la diferenciación están reguladas por factores intrínsecos de las células troncales y por señales del microentorno circundante en el que residen, que se denomina *nicho de células troncales.*

Se han descrito nichos de células troncales para varios tipos de tejidos, como el folículo piloso, el intestino y la médula ósea[73,74]. En la médula ósea, los nichos de células troncales hematopoyéticas (CMH) han recibido una atención considerable, y el conocimiento de estas células ha dado lugar a la mejora de la evolución del trasplante de médula ósea en hematología. Los nichos de CMH comprenden el nicho endóstico, donde las CMH están en estrecho contacto con los osteoblastos que residen en la superficie ósea de las trabéculas, y el nicho perivascular, donde están cerca de los sinusoides en la médula ósea[60].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

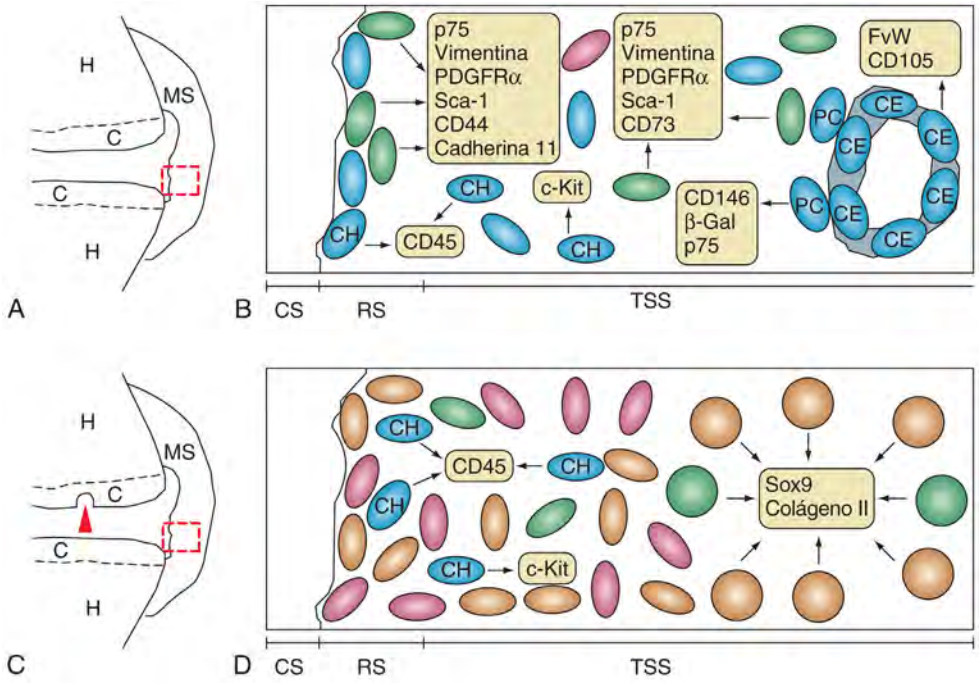
Las células troncales estromales o mesenquimatosas (CTM), que derivan de la médula ósea y otros tejidos conjuntivos, incluida la membrana sinovial, tienen la capacidad de diferenciarse en células de los linajes condrógeno y osteógeno. Por tanto, las CTM tienen interés por su potencial uso clínico para la reparación del tejido articular.

Las pruebas indican que los pericitos pueden ser las células nativas de las CTM *ex vivo*[75]. Los pericitos se localizan en el lado abluminal de los vasos sanguíneos pequeños y están en estrecha relación con las células endoteliales de los vasos. La proximidad a los vasos permitiría a las CTM entrar en el torrente sanguíneo y migrar a los sitios de lesión[76], pero no está claro hasta qué punto sucede esto y, sobre todo, si este fenómeno tiene relevancia clínica. Sin embargo, la idea de que las células con características de CTM derivan de los pericitos se ha cuestionado porque se han obtenido células similares a las CTM en el cartílago articular[77-79], evidentemente un tejido avascular. Por tanto, los pericitos no son la única fuente de CTM, y es probable que esta relación sea específica del tejido y dependiente del contexto.

La ausencia de un marcador exclusivo de las CTM en la articulación ha dificultado los estudios de las CTM residentes en la articulación[80]. Un grupo[81] adoptó un método de marcado con un análogo de nucleósido doble en un modelo de lesión en la superficie articular en ratones para identificar las células troncales funcionales (es decir, las células que retienen el marcador a largo plazo y que después de la lesión proliferan y se diferencian)[81]. Esto se basó en la administración de dos análogos de nucleósidos; se administró yododesoxiuridina (IdU) antes de la lesión, a lo que siguió un periodo de reposo farmacológico para identificar las células que retenían el marcador (ciclado lento), y se administró clorodesoxiuridina (CldU) después de la lesión para marcar las células que proliferaron en respuesta a la lesión. En las rodillas no lesionadas se detectaron células que retenían el marcador con IdU en la membrana sinovial, y en gran medida fueron negativas para CldU. El análisis fenotípico mostró que estas células correspondían a células no hematopoyéticas y no endoteliales que expresaban marcadores de CTM conocidos. Después de la lesión del cartílago articular hubo una intensa acumulación de células con doble positividad para IdU y CldU, lo que indica que las células que retenían el marcador proliferaron para generar una reserva de células amplificadoras del tránsito. Además, formaron cartílago ectópico, lo que indica que estas células pueden actuar como condroprogenitores en su entorno natural[81].

Las CTM que retenían el marcador en la membrana sinovial del ratón, identificadas por un grupo[81], se localizaban en dos nichos: el nicho de revestimiento y el nicho perivascular del subrevestimiento, este último distinto de los pericitos. En estos dos nichos, las CTM podrían tener funciones distintas, pero todavía no se ha demostrado una jerarquía (fig. 7.3).

En los últimos años, estudios de rastreo de linaje en ratones han ofrecido conocimientos sobre las poblaciones de CTM que residen en



● **Fig. 7.3** Representación esquemática de las células troncales mesenquimatosas (CTM) y sus nichos en la membrana sinovial, identificados en ratones utilizando un esquema de marcado celular análogo a nucleósido doble[123]. (A) Dibujo esquemático de una articulación sinovial de control no lesionada. (B) Detalle del recuadro de líneas discontinuas de (A), que muestra las poblaciones de células de la membrana sinovial de las articulaciones no lesionadas. Las células que retienen yododesoxiuridina (IdU) *(verde)* se encuentran tanto en el revestimiento sinovial (RS) como en el tejido subsinovial (TSS). Los subconjuntos de células IdU positivas muestran un fenotipo de CTM. Las células IdU negativas *(azul)* son células del linaje hematopoyético (CH), células endoteliales (CE), pericitos (PC) y otros tipos de células de fenotipo desconocido. (C) Dibujo esquemático de una articulación sinovial 12 días después de la lesión del cartílago articular en ratones *(punta de flecha).* (D) Detalle del recuadro de líneas discontinuas de (C), que muestra las poblaciones de células de la membrana sinovial. Se detectaron células proliferativas tanto en el revestimiento sinovial como en el tejido subsinovial, que eran doble positivas para IdU y clorodesoxiuridina (CldU; *naranja*) o positivas solo para CldU *(rojo).* Los subconjuntos de células positivas para IdU y CldU y de células positivas solo para IdU *(verde)* expresaron marcadores del linaje de condrocitos. Las áreas recuadradas en (B) y (D) muestran fenotipos celulares. *C,* cartílago; *CS,* cavidad sinovial; *FvW,* factor von Willebrand; *H,* hueso; *MS,* membrana sinovial; *p75,* receptor del factor de crecimiento nervioso de baja afinidad; *PDGFR,* receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. (Tomado de Kurth TB, Dell'Accio F, Crouch V, et al.: Functional mesenchymal stem cell niches in adult mouse knee joint synovium in vivo, *Arthritis Rheum* 63:1289-1300, 2011.)

la médula ósea, incluyendo las denominadas *células troncales esqueléticas (CTE)*. En la médula ósea de ratón las CTM perivasculares se definen por la presencia de Pdgfrα y Sca1[82,83], nestina (Nes)-GFP[84,85] y el receptor de la leptina (LepR)[86,87], con superposición parcial entre estas poblaciones celulares. Dan soporte a la hematopoyesis y contribuyen a los linajes osteógeno y adipógeno[84,87]. Además, en un estudio[88] se identificó una población de células troncales osteocondrorreticulares que expresaban la gremlina (Grem) 1, diferentes de las células Nes-GFP+, que contribuyen al crecimiento óseo en el periodo posnatal temprano y a la reparación de fracturas en ratones adultos. En otro estudio[89] se propuso un modelo en ratones en el que la esqueletogénesis pasaría por toda una jerarquía de progenitores con restricción de linaje, y una célula troncal esquelética primitiva da lugar a todos los linajes del cartílago, el hueso y el estroma. El mismo equipo describió la identificación en la placa metafisaria humana de una población de células no hematopoyéticas y no endoteliales enriquecidas en CTE y capaces de autorrenovarse y generar progenitores de hueso, cartílago y estroma, pero no de tejido adiposo[90].

Recientemente, con una combinación de estudios de rastreo de linaje y análisis de secuenciación de ARN en células aisladas, los investigadores[91] identificaron una población de CTE en el periostio murino que está presente en los huesos largos y en la calota, es diferente de otras CTE conocidas, muestra capacidad de autorrenovación y forma hueso mediante osificación intramembranosa directa. Estas células adquieren la capacidad de formación endocondral de hueso durante la curación de una fractura tras una lesión. Parece que en el periostio humano hay una célula análoga a la CTE perióstica murina[91].

Estos estudios aportan pruebas de que los huesos en crecimiento, el hueso y la médula ósea, y el periostio contienen múltiples reservorios de CTE/CTM, cada uno con funciones diferentes.

De manera similar, estudios de rastreo de linaje han ofrecido conocimientos importantes sobre las células troncales/progenitoras residentes en las articulaciones y su participación en el desarrollo, el mantenimiento y la reparación de las articulaciones. Los tejidos de las articulaciones sinoviales, entre ellos el cartílago articular y la membrana sinovial, se desarrollan a partir de una progenie de células de la interzona de la articulación embrionaria, una banda de tejido mesenquimatoso que aparece en el esbozo de la extremidad durante el desarrollo y se caracteriza por la expresión del factor de crecimiento y diferenciación 5 (GDF-5)[56,92]. Los ratones Gdf5-Cre desarrollados por un grupo de investigadores[92] contienen un cromosoma bacteriano artificial CBA modificado que contiene el gen *GDF5* inactivado por la inserción de Cre en el primer exón, junto con elementos reguladores en sentido 5′ que dirigen la expresión de Cre y que están activos en la interzona de la articulación de la rodilla durante el desarrollo, pero no en la rodilla adulta[93]. Se utilizaron estos ratones para mostrar que las células del linaje Gdf5 persistían en la membrana sinovial del adulto como una subpoblación de CTM que expresan Pdgfrα, presentes predominantemente en el revestimiento sinovial, con una población menor en el tejido de subrevestimiento[94]. Apenas se superponían con las poblaciones de CTE/CTM identificadas originalmente en la médula ósea, y también se detectaron en la membrana sinovial del ratón, donde se caracterizan por la expresión de nestina[84] (v. fig. 7.3), receptor de leptina[87] o gremlina 1[88], lo que sugiere que constituyen un linaje diferente que abarca desde el desarrollo embrionario hasta la vida adulta[94].

Después de la lesión del cartílago, las células del linaje Gdf5 proliferaron para mantener la hiperplasia del revestimiento sinovial, colonizaron el defecto del cartílago y experimentaron diferenciación condrógena en el tejido de reparación[94]. La ablación condicional de la proteína asociada al cofactor transcripcional Yes (YAP) en el linaje Gdf5 previno la hiperplasia del revestimiento sinovial y redujo mucho la contribución de las células del linaje Gdf5 a la reparación del cartílago[94]. Después de su aislamiento y su expansión en cultivo, las células del linaje Gdf5 conservaron su capacidad de formar cartílago y una capa similar al revestimiento sinovial. Por el contrario, otras CTM aisladas de las articulaciones de la rodilla murina (es decir, no pertenecientes al linaje Gdf5) tuvieron un rendimiento escaso en ensayos de condrogénesis y sinoviogénesis, aunque tuvieron capacidad osteógena, mientras que las CTM del linaje Gdf5 no eran osteógenas[94]. Estos hallazgos demostraron la heterogeneidad funcional de las CTM residentes en las articulaciones, de manera que las CTM del linaje Gdf5 tenían actividad progenitora relacionada con la articulación.

El linaje Gdf5 en la vida adulta también incluye células del cartílago articular, y hay datos de que en el cartílago hay células progenitoras. Archer describió el aislamiento de una población similar a las CTM en la zona superficial del cartílago articular[79]. También se describieron las propiedades de las CTM en células expandidas en cultivo procedentes del cartílago articular[95]. Más recientemente se han descrito células progenitoras en el cartílago articular *in vivo*. Un grupo de investigadores[96] generó ratones portadores de la inactivación de CreERT2 inducible por tamoxifeno en el locus Prg4 endógeno (codifica el proteoglucano 4 [PRG4], también conocido como *lubricina*), que se expresa en las células superficiales del cartílago articular y en las de la capa de revestimiento de la membrana sinovial. El seguimiento genético de linaje mostró que la progenie de las células Prg4+ se diferenciaba en condrocitos articulares[96]. Las células Prg4+ de la capa superficial del cartílago se dividían lentamente y expresaban marcadores de células progenitoras/troncales[97]. Se observaron hallazgos similares utilizando un modelo diferente de Prg4-CreERT2 basado en CBA[98]. Estos estudios demostraron que después del nacimiento la superficie del cartílago articular contiene células troncales/progenitoras.

En consonancia con el estudio de un grupo[94], otros investigadores[98] mostraron que después de la lesión del cartílago el linaje Prg4 se expandía en el revestimiento sinovial y contribuía al tejido de reparación del cartílago. Como las células del linaje Gdf5 y las del linaje Prg4 están presentes en la membrana sinovial y en la capa superficial del cartílago articular, aún se debe clarificar el tejido de origen de los condroprogenitores que reparan el cartílago articular. La ausencia de proliferación detectable de las células de los linajes Gdf5 y Prg4 en el cartílago y su expansión en la membrana sinovial, que contribuye a la hiperplasia del revestimiento sinovial después de la lesión[94,98], sugieren la perspectiva de que los condroprogenitores que reparan el cartílago se originan en la membrana sinovial. Los mecanismos no están claros y podrían incluir unión directa a la membrana sinovial[98] y migración de las células sinoviales sobre la superficie del cartílago[99], o la presencia de células procedentes del líquido sinovial[100-102]. De hecho, en diversos estudios se ha visto un número elevado de CTM en el líquido sinovial[102] y en las lesiones de la médula ósea de los pacientes con artrosis[103]. Una pregunta evidente es por qué las CTM no reparan el cartílago dañado en los seres humanos. Es posible que la función reparadora de las CTM sea ineficaz debido a la senescencia[103,104] o a las condiciones ambientales adversas.

Comprender las CTM nativas y cómo se orquestan las señales en los sitios del nicho hacia la homeostasis, la remodelación y la reparación articulares será esencial para proporcionar directrices respecto a las aplicaciones clínicas que utilizan abordajes basados en células. La restauración de un nicho funcional garantizará la reparación duradera al asegurar el reemplazo de células maduras durante toda la vida. Una perspectiva prometedora es el objetivo farmacológico de las señales de reparación del nicho y las CTM para promover la reparación de la superficie articular e influir en los resultados de los trastornos de las articulaciones, como la artrosis, con el objetivo final de restaurar la homeostasis de las articulaciones.

Importancia de la inflamación y el sistema inmunitario

Parece que el sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en el proceso de regeneración tisular posnatal después de la lesión de un tejido. El sistema inmunitario interfiere en muchos aspectos que incluyen la eliminación de los desechos; la regulación de la proliferación de las células progenitoras locales, la especificación celular y su diferenciación, y la promoción de la angiogénesis y la integración tisular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Están implicados casi todos los tipos celulares del sistema inmunitario, incluyendo el sistema inmunitario adaptativo, dependiendo de la fase del proceso de regeneración. El suceso postraumático inicial activa el sistema de defensa de los neutrófilos que inicia y modula la respuesta inflamatoria postraumática (v. una revisión en ref. 105). Aunque siempre se ha considerado que los neutrófilos son mediadores de la lesión tisular, nuevos datos están revelando su papel en la activación de la homeostasis postraumática. Por ejemplo, las vesículas extracelulares que contienen anexina 1 liberadas por los neutrófilos en la artritis parecen proteger al cartílago de la degradación en modelos de artritis inflamatoria[106].

Se considera que la inflamación persistente y excesiva es un fenómeno patogénico que dificulta la reparación; sin embargo, en el momento adecuado y en la cantidad correcta, la inflamación es esencial para cebar la reparación tisular. Por ejemplo[107], el TNF se expresa brevemente en los focos de fractura ósea, hacia los que atrae neutrófilos y monocitos a través del ligando 2 con motivo CC (CCL2). La administración local de TNF recombinante humano a dosis bajas en el foco de fractura incrementó la reparación ósea, mientras que la inhibición de TNF y la depleción de neutrófilos dificultaron la reparación de la fractura. Es sumamente importante que la administración sistémica del TNF redujo la curación de las fracturas[107].

Los macrófagos desempeñan funciones clave en la fase temprana del proceso de curación de las heridas, particularmente los macrófagos M1 en la eliminación de desechos[2,108]. Los macrófagos M1, también conocidos como *macrófagos proinflamatorios,* segregan citocinas inflamatorias como interleucina 6 (IL-6), TNF, IL-1β y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), lo que afecta a la respuesta inflamatoria y la proliferación celular inicial, mientras que los macrófagos M2 producen moléculas antiinflamatorias como IGF-1 y TGF-β e intervienen más en la especificación y la diferenciación celulares. Aunque hay muchos datos de que el sistema inmunitario innato interviene en la regeneración tisular, recientemente se ha descrito que también lo hace el sistema inmunitario adaptativo. Se ha demostrado que los linfocitos T, en particular los linfocitos T reguladores (Treg), intervienen en la reparación y la regeneración de diversos sistemas orgánicos, como el músculo esquelético y cardiaco, la piel y los huesos largos (v. una revisión en ref. 109). Los linfocitos Treg controlan la magnitud de la inflamación al favorecer la polarización hacia M1 o M2. Activan los progenitores tisulares y el crecimiento de los tejidos.

Por el contrario, las células troncales adultas interactúan con el sistema inmunitario y pueden suprimir y modular la respuesta inmunitaria para favorecer la respuesta de reparación (v. una revisión en ref. 110).

La exploración de la función del sistema inmunitario en la regeneración ha atraído mucho interés, aunque todavía se debe investigar mucho sobre la manera en la que la inmunidad controla el proceso. Sin embargo, las células inmunitarias también pueden tener una influencia negativa sobre la regeneración, y una respuesta inmunitaria equilibrada es fundamental para el éxito del proceso de reparación.

El conocimiento de la manera en la que interactúa el sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo, con las células progenitoras y troncales residentes de los tejidos sigue siendo una importante área de investigación (v. una revisión en ref. 111). A su vez, esto puede llevar a un ajuste fino del sistema inmunitario para favorecer la regeneración y al desarrollo de abordajes terapéuticos dirigidos con resultados clínicos favorables.

Acontecimientos que llevan a la reparación de la superficie articular

En estado de reposo, el cartílago articular tiene una tasa de recambio extremadamente baja. Por ejemplo, se ha estimado que la semivida del colágeno tipo II es de alrededor de 117 años[112], y los condrocitos articulares están todos esencialmente en la fase G0 del ciclo celular. Sin embargo, después de una lesión traumática aguda, los condrocitos despliegan fuertes respuestas adaptativas que al final dan lugar a una secuencia coordinada de activación y quimiotaxis de progenitores dentro del propio cartílago y en otros tejidos articulares, junto con la proliferación celular y el recambio de la matriz. En algunos casos, estas respuestas adaptativas son suficientes para reparar el daño y restablecer la homeostasis[32,113]. Sin embargo, si la lesión supera la capacidad de adaptación o las respuestas adaptativas se ven obstaculizadas de alguna forma, la pérdida de cartílago lleva a la artrosis y finalmente al fracaso de la articulación. En la artrosis, la «lesión» (es decir, la carga mecánica excesiva) es continua y no se produce una pérdida inmediata de tejido. En esta situación, las respuestas homeostáticas resultan más sutiles y son anunciadas por la regulación positiva del factor de transcripción Sox9 y sus objetivos directos, el colágeno tipo II y el agrecano[114-116], así como por un grado limitado de proliferación de los condrocitos. Es interesante destacar que estos tipos de respuestas homeostáticas persisten incluso en las últimas fases de la artrosis[117-121].

Es difícil investigar la secuencia de los acontecimientos que dan lugar a una respuesta adaptativa del cartílago en la artrosis, que es una enfermedad de progresión lenta, pero el desarrollo de modelos de lesión aguda *in vitro* e *in vivo* ha facilitado su estudio. La primera evidencia de respuestas adaptativas, que consisten en la proliferación de los condrocitos y en nuevos depósitos de MEC, se remonta a hace casi un siglo (revisado por Dell'Accio y Vincent)[7]. Utilizando análisis moleculares más precisos se han identificado otros componentes que pueden ser objetivos. Estos componentes son una respuesta molecular inmediata, la activación y atracción de progenitores, la rotura de la MEC madura residual, el llenado del defecto, la polarización del tejido y, finalmente, la maduración del tejido, que en los seres humanos puede tardar varios años. En toda la articulación, la inflamación es una parte integral de una respuesta natural a la lesión y proporciona señales y cascadas moleculares que es probable que tengan distintos efectos beneficiosos o perjudiciales específicos del contexto y del tejido. Los estudios dirigidos a diferenciar las vías «buenas» de las «malas» ayudarán a modular los procesos de reparación y a restaurar/mantener la homeostasis de las articulaciones.

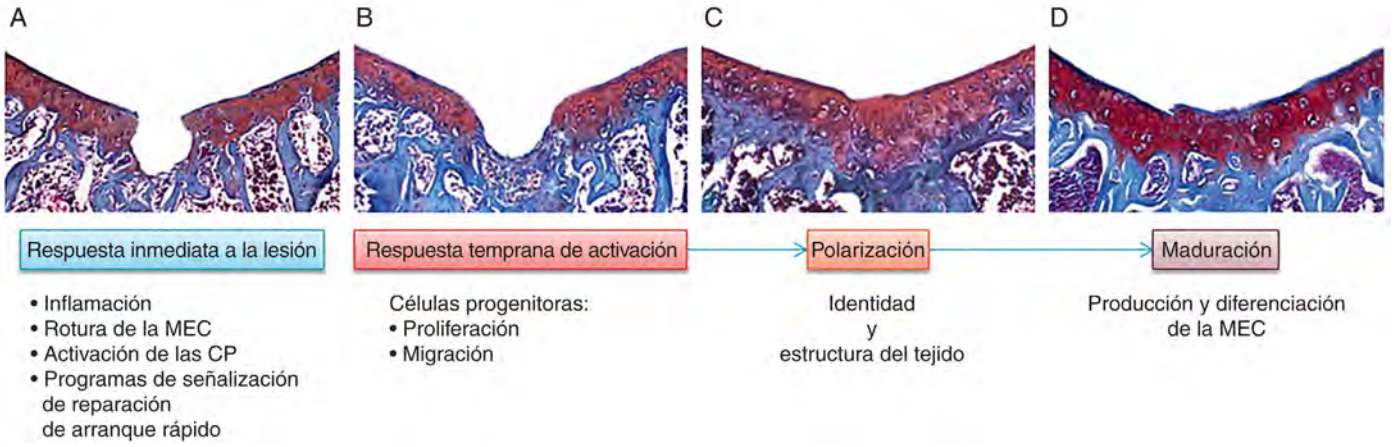
Por tanto, en términos terapéuticos puede ser posible dirigirse a cualquiera de estas fases, pero es probable que sea necesario un abordaje estratificado para asegurar la eficacia y la coherencia. Para este abordaje debe comenzarse por comprender qué paso de la respuesta homeostática ha fallado en grupos de pacientes concretos, de manera que se aplique el abordaje a los pacientes apropiados (fig. 7.4).

Respuesta molecular inmediata

La escarificación del cartílago articular *in vitro* o *in vivo* induce una fuerte respuesta molecular temprana dominada por la activación de vías de señalización que se sabe que desempeñan funciones importantes en la esqueletogénesis embrionaria[15,122-127]. Aunque esta respuesta es muy rápida y transitoria, proporciona una cascada de pasos descendentes. Probablemente, las vías más conocidas implicadas en esta fase son WNT, FGF y TGF-β/BMP, que se analizan en otro apartado de este capítulo. Sin embargo, es importante mencionar aquí que, aunque se han proporcionado pruebas de concepto de la eficacia de cada una de estas vías de alguna forma en diferentes modelos, las funciones dispares que tienen estas moléculas de señalización pleotropa en cada tipo de célula diferente siguen siendo un desafío. Los tratamientos dirigidos a tejidos serán importantes, incluido el uso de nuevos sistemas de liberación inteligentes para confinar el dominio de señalización de estos poderosos morfógenos y evitar efectos no deseados.

Activación y atracción de progenitores mesenquimatosos

Cada vez hay más datos que indican que los progenitores mesenquimatosos participan en la reparación de los defectos de la superficie articular. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que impulsan la confluencia y la diferenciación de las células troncales está preparando el camino para intervenciones terapéuticas prometedoras que exploten los mecanismos homeostáticos, como ya se ha señalado previamente. En 2012, en un estudio[113] se identificó un compuesto pequeño, la cartogenina, que, mediante la interacción con la filamina A, regula la actividad del programa de transcripción de CBFβ-RUNX1



● **Fig. 7.4** Minutos después de una lesión, los tejidos, incluido el cartílago articular, despliegan una respuesta molecular (A) que activa la migración de células progenitoras (B), la formación de un tejido de reparación polarizado (C) y su maduración (D). *CP,* células progenitoras; *MEC,* matriz extracelular.

en las células mesenquimatosas derivadas de la médula ósea, induciendo su diferenciación condrógena. La administración de cartogenina a ratones con artrosis inducida por inestabilidad mejoró el dolor, y no solo detuvo la progresión de la enfermedad, sino que incluso dio lugar a la regeneración del tejido condral hasta cierto punto. Aunque la cartogenina podría inducir la diferenciación condrocítica de las células estromales de la médula ósea *in vitro,* no está claro si este efecto contribuyó al efecto condroprotector de la cartogenina *in vivo.* De hecho, la cartogenina podría colaborar en el crecimiento esquelético armónico, la morfogénesis de las articulaciones y la reabsorción del mesénquima interdigital, que de otro modo se atrofiaban en cultivos *ex vivo* de extremidades de embriones de ratón[128]. Estos efectos se asociaron a la activación de varias vías de señalización y, en particular, a la activación de la vía del TGF-β. Es probable que el efecto de la cartogenina sea más complejo que la simple capacidad de inducir la diferenciación condrógena de las CTM.

Polarización, diferenciación, integración y remodelado

Una vez que el defecto de la superficie de la articulación se ha llenado de células mesenquimatosas, el tejido de reparación necesita los procesos de polarización, maduración, integración y remodelación tisulares para adquirir la estructura arquitectónica final, con un cartílago correctamente estratificado y la unión osteocondral. Curiosamente, tanto en el aspecto morfológico como en el molecular, el tejido de reparación de un defecto osteocondral se asemeja a la epífisis de un elemento esquelético en desarrollo, con células planas en la superficie, después condrocitos en diferentes fases de maduración y condrocitos hipertróficos en el límite con el frente óseo[29]. Con el tiempo, el frente óseo avanza, y para que la reparación tenga éxito, debe detenerse para dejar una capa de cartílago articular permanente y estable. El fracaso de este proceso da lugar al fracaso de la reparación tanto en modelos animales[129,130] como en los seres humanos, en los que el avance excesivo del frente óseo puede dar lugar a osteofitos intraarticulares después de intervenciones quirúrgicas, como la estimulación de la médula ósea mediante microfractura[131].

Nuevas aplicaciones clínicas dirigidas a la reparación endógena

El éxito en la actuación sobre las vías homeostáticas para conseguir la reparación del cartílago en modelos animales estimuló el interés de la industria farmacéutica y llevó al desarrollo de compuestos que actualmente se encuentran en fases avanzadas del estudio clínico. A continuación se resumen dos de los ejemplos más avanzados de esta estrategia.

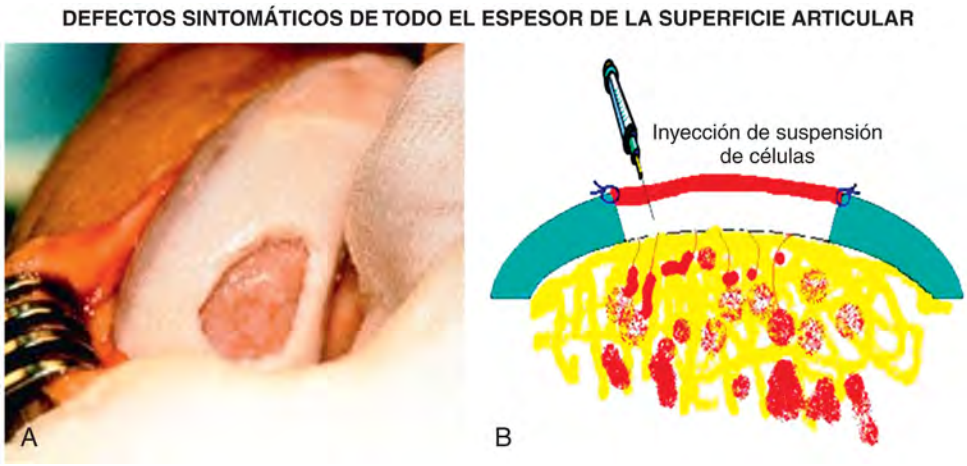
Tratamientos dirigidos a la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

La señalización dependiente del receptor 3 del FGF es esencial para la homeostasis del cartílago y favorece el anabolismo del cartílago. El FGF-18 es un miembro de la familia del FGF de factores de crecimiento que es muy específico para el receptor 3 del FGF. Se estudió la eficacia de la administración intraarticular del FGF-18 en un ensayo clínico preliminar aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo[132] en el que se evaluó la seguridad y la eficacia a los 6 y los 12 meses. No se identificaron problemas de seguridad. Los pacientes tenían artrosis moderada (puntuación de Kellgren-Lawrence de 2-3). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el criterio de valoración de eficacia principal (cambio en el grosor del cartílago en el compartimento femorotibial medial central), hubo una reducción, dependiente de la dosis, de la pérdida del grosor del cartílago en el compartimento lateral, que estaba afectado con menos gravedad[132]. Los pacientes que recibieron FGF-18 también tuvieron menos dolor. Además de que posiblemente el estudio tuviera una potencia insuficiente (p. ej., la reducción real del grosor del cartílago en el compartimento medial en el grupo del placebo fue mucho menor de lo esperado en una cohorte utilizada para la determinación de la potencia y con un supuesto ambicioso de una reducción esperada del 75% en el estrechamiento del espacio articular en comparación con el placebo), este estudio sugiere que, al menos con FGF-18, la mejor probabilidad de éxito se consigue con niveles moderados de pérdida de cartílago, como las que había en el cóndilo lateral de los pacientes de este estudio. Esto plantea la necesidad de establecer criterios para identificar a los pacientes con artrosis de rodilla sintomática temprana que tienen riesgo elevado de progresión para su inclusión en ensayos clínicos y, en último término, para su tratamiento[133].

Tratamientos dirigidos a la señalización de Wnt

La activación excesiva de la señalización de Wnt es un importante impulsor de la rotura del cartílago, aunque es necesario un nivel fisiológico de activación de Wnt para mantener las poblaciones de células troncales articulares y activar la reparación[67]. Por tanto, se ha intentado como estrategia la inhibición de la señalización de Wnt. SB04690 es un pequeño compuesto identificado por su capacidad de inhibir la señalización de Wnt *in vitro*[134]. El compuesto indujo la condrogénesis *in vitro* y protegió de la pérdida de cartílago en un modelo de artrosis grave en ratas[134]. En los pacientes, una única inyección intraarticular de SB04690 produjo alivio sintomático duradero e incluso datos radiológicos de engrosamiento del cartílago articular a las 24 semanas. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 7.5** (A) Imagen de la cirugía abierta de un defecto grande de todo el espesor del cartílago articular de la rodilla. Obsérvense los bordes bien definidos de la lesión después del desbridamiento quirúrgico. (B) Una suspensión de células, como condrocitos autólogos, se inyecta debajo de una membrana o un colgajo perióstico suturado sobre la superficie articular y sellado con pegamento de fibrina para evitar filtraciones.

notable persistencia a largo plazo del compuesto en el tejido puede ser el motivo del efecto a largo plazo. Se deben confirmar estos datos en un ensayo fase III con potencia adecuada y se debe aclarar el mecanismo de acción preciso; sin embargo, estos datos, considerados junto con el éxito en los modelos preclínicos, pueden representar un importante avance hacia la regeneración farmacológica del cartílago.

Reparación extrínseca: intervenciones terapéuticas actuales

Las terapias basadas en células y la IT para la reparación de las superficies articulares utilizando condrocitos articulares expandidos se han introducido en la práctica clínica con datos de seguimiento a largo plazo. El uso de células troncales adultas (como las CTM), que han mostrado datos de seguridad y eficacia prometedores en estudios preclínicos y en los primeros estudios clínicos, se encuentran en una fase más temprana del desarrollo clínico. Los mecanismos por los que las terapias celulares y los productos combinados contribuyen a la reparación de los tejidos son múltiples e implican el injerto directo, la proliferación y la diferenciación de tipos celulares específicos de tejido, y también comprenden acciones paracrinas, como la secreción de factores de crecimiento y diferenciación que mejoran la respuesta tisular local[135]. Además, las células troncales adultas pueden tener propiedades inmunomoduladoras, que se han explorado clínicamente en la enfermedad del injerto contra el huésped y en enfermedades autoinmunitarias[136].

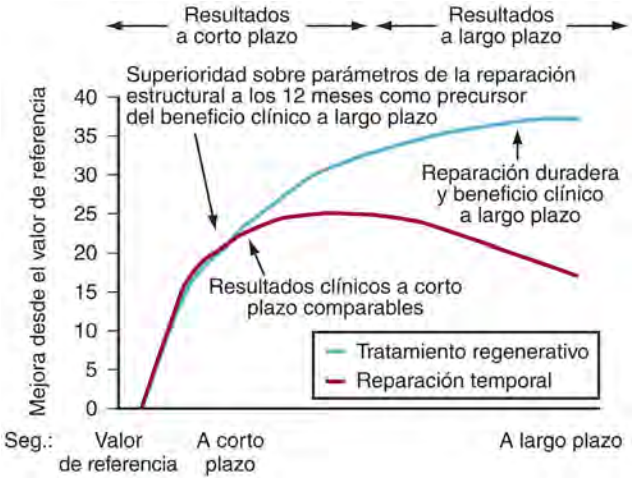
Defectos de la superficie articular

Se han desarrollado varias técnicas de reparación del cartílago articular, generalmente para el tratamiento de los defectos localizados de la superficie articular agudos o subagudos que suelen asociarse a una carga articular excesiva, sea como resultado de un traumatismo de alto impacto o de la sobrecarga repetitiva de bajo impacto acumulada. Las lesiones articulares superficiales pueden extenderse hasta el hueso subcondral (defectos osteocondrales) o limitarse al cartílago (defectos condrales). La mayoría de los defectos condrales no llegan al hueso (espesor parcial), y solo alrededor del 5% afectan a todo el espesor[137]; sin embargo, puesto que la mayoría de las lesiones de espesor parcial se desbridan en el momento de la cirugía hasta el espesor completo, incluida la eliminación de la capa calcificada (fig. 7.5), las estrategias de reparación se centran en el tratamiento de los defectos del espesor completo. La técnica basada en células mejor establecida para el tratamiento de estas lesiones es el trasplante de condrocitos autólogos y sus diversas variaciones.

Trasplante de condrocitos autólogos

La regeneración o reparación de los defectos del cartílago articular sintomáticos ha estado a la vanguardia de la medicina regenerativa desde 1994, cuando un grupo[138] registró una evolución clínica y estructural extraordinariamente buena mediante una técnica denominada *trasplante/implante de condrocitos autólogos (ICA).* En resumen, las poblaciones de células se preparaban mediante la liberación enzimática a partir de una muestra de biopsia de cartílago articular recogida de una zona sin carga de la articulación sintomática. Los condrocitos se expandían posteriormente *in vitro* y después de seis u ocho duplicaciones de la población se reimplantaban en el defecto de la superficie articular debajo de un colgajo de periostio obtenido de la tibia del mismo paciente. Después de esta intervención había un largo periodo de rehabilitación hasta conseguir el resultado óptimo entre los 18 y los 24 meses. Esta importante publicación generó un gran interés y provocó una ola investigaciones básicas y aplicadas y de actividades de investigación clínica en este campo. También evolucionó muy deprisa en 1997 con la comercialización de Carticel, un producto de células autólogas para la reparación de los defectos condíleos sintomáticos de la rodilla.

Desde entonces se han realizado progresos a partir de los estudios dirigidos a mejorar y estandarizar la preparación de condrocitos autólogos (el producto celular), el desarrollo de otros sistemas de administración de condrocitos y la sustitución del colgajo perióstico por una membrana de distintos componentes, y a partir de una serie de estudios clínicos. Después de varios estudios, en su mayoría abiertos, con resultados diversos (v. una revisión en ref. 139), en un estudio[140] (el primer estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico) no pudo demostrarse que el ICA fuera superior a la microfractura, considerada por la mayoría la técnica de referencia para los defectos pequeños de la superficie articular (<2-3 cm^2). La microfractura es una técnica de estimulación de la médula ósea y consiste en la punción de la médula ósea de la placa ósea subcondral, la generación de un coágulo sanguíneo que contiene poblaciones de células precursoras derivadas de la médula ósea subcondral y la transformación espontánea del coágulo de reparación en un tejido de reparación fibrocartilaginoso[141]. La microfractura se asocia claramente a un beneficio clínico y al llenado del defecto de la superficie articular con tejido de reparación, pero generalmente se acepta que esta reparación no es duradera, lo que da lugar a una disminución constante del resultado clínico a largo plazo[142,143]. El objetivo del ICA es reparar el defecto del cartílago con tejido de mejor calidad, principalmente cartílago hialino con las mismas características tisulares que las del tejido próximo, lo que mejora los resultados a largo plazo (fig. 7.6). Aunque en un estudio[140] no se observó una superioridad



• **Fig. 7.6** Diferencia esperada entre la reparación de una lesión de la superficie de la articulación por un mecanismo de cicatrización y la verdadera regeneración de los tejidos. Con ambos abordajes de tratamiento (p. ej., microfractura y trasplante de condrocitos autólogos [ICA]) se consiguen beneficios clínicamente iguales a corto plazo, pero con un abordaje regenerativo se observa tejido de reparación más próximo al tejido nativo (p. ej., como se observa en el ICA). Los resultados a largo plazo son más duraderos cuando se utilizan abordajes regenerativos, y en algunos casos se produce la curación. *Seg.,* seguimiento.

clínica del ICA sobre la microfractura, hubo algunos indicios de que la reparación estructural adecuada se asociaba a resultados clínicos duraderos[144].

Los avances posteriores han consistido en la mejora del proceso de fabricación de la preparación de condrocitos. De hecho, en Europa se desarrolló un producto celular de condrocitos autólogos denominado ChondroCelect, que obtuvo el primer registro central de un producto celular de la Agencia Europea de Medicamentos bajo la nueva regulación de medicamentos de terapia avanzada. En un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico se demostró que ChondroCelect, definido y descrito como una población celular capaz de crear cartílago estable en modelos *in vivo* sustitutos y con calidad controlada a través del uso de biomarcadores, da lugar a un tejido de reparación estructuralmente superior 12 meses después de la implantación, en comparación con la microfractura, con un resultado clínico superior a los 3 años, pero sin inferioridad en la población general a los 5 años[145]. Los datos a los 5 años demuestran un resultado superior clínicamente relevante en la subpoblación de pacientes con lesiones relativamente recientes (<3 años). Este estudio clínico de referencia, prospectivo y bien diseñado apoya el concepto de que conocer mejor la biología subyacente y la consiguiente optimización del proceso de fabricación han contribuido a mejorar el resultado clínico. Además, la estratificación de los pacientes tendrá un impacto importante en el potencial de los abordajes de la medicina regenerativa para avanzar con éxito hacia el uso clínico adecuado en la práctica diaria.

La aplicación quirúrgica de estas terapias es otro factor importante que requiere normalización. En este sentido, el ICA se está convirtiendo en una intervención artroscópica más fácilmente controlable. En un estudio reciente en el que se utilizó un abordaje artroscópico se observó un resultado clínico estadísticamente mejor de los condrocitos autólogos aplicados a la matriz después de 2 años en comparación con la microfractura[146]. Curiosamente, en este caso la reparación estructural evaluada mediante RM y biopsia no fue diferente a la de las microfracturas a los 2 años.

Aunque todavía sigue abierto el debate respecto a la durabilidad clínica a largo plazo, existe consenso respecto a que el ICA, y sus variaciones, puede considerarse un tratamiento regenerativo con buen resultado estructural y clínico en los pacientes adecuados. Se han observado los resultados clínicos a largo plazo e indican una buena durabilidad del tratamiento en un número sustancial de pacientes durante periodos de más de 10 años[147].

Es importante destacar que los datos indican que el resultado es superior al tratamiento estándar si se trata a los pacientes «adecuados». Los factores predictivos de un buen pronóstico son la edad del paciente, la localización del defecto, la intervención temprana (<3 años después de convertirse en sintomático), la buena calidad de los condrocitos, la realización por cirujanos bien entrenados, el cumplimiento de los protocolos de rehabilitación y la ausencia de signos de artrosis (definida según la escala de clasificación de Kellgren II en las radiografías estándar)[148]. Sin duda, el rendimiento mejorará si el tratamiento también evita la progresión hacia la artrosis (temprana), pero estos datos aún no están disponibles.

Se han explorado otras fuentes de celulares, como los condrocitos nasales. Los condrocitos derivados del tabique nasal, con una capacidad conocida de generar cartílago hialino, fueron eficaces en la reparación de defectos del cartílago de la rodilla en 10 pacientes[149], aunque está justificada la realización de grandes ensayos controlados para valorar la eficacia, y hace falta un seguimiento a largo plazo.

Abordajes basados en células troncales

La siguiente ola de desarrollo es el uso de poblaciones de células progenitoras, las denominadas *CTM,* en particular con un abordaje alogénico.

Las CTM son fáciles de aislar, expandibles en cultivo y condrógenas, por lo que son alternativas atractivas a los condrocitos en las técnicas de ICA. Estas propiedades de las CTM permitirían el escalado y la generación de grandes lotes de calidad controlada, eludiendo así las limitaciones y la variabilidad entre los pacientes de los protocolos de células autólogas. Por estas razones, se está estudiando intensamente el uso de las CTM para la reparación de la superficie articular[150-152] y se ha investigado en los seres humanos[153]. Los resultados de estos estudios han sido prometedores, con la formación de cartílago y de hueso endocondral para restaurar el frente óseo. Sin embargo, se ha observado con frecuencia el aumento del frente óseo a expensas del cartílago articular[129], que tiene su equivalente clínico en la formación de osteofitos intralesionales en los pacientes después de la microfractura[154]. Este «efecto secundario» parece menos frecuente en los pacientes tratados con ICA[155], lo que indica que una memoria impresa de los condrocitos articulares podría preservar el espesor normal del cartílago de reparación y limitar el avance del frente óseo. Este hallazgo apunta a la necesidad de estrategias para mejorar las propiedades del cartílago estable y reducir la formación de tejido fibroso y cartílago hipertrófico cuando se utilizan CTM.

Otra importante área de investigación es el origen tisular de las CTM. Las CTM adultas de la médula ósea son los principales candidatos para su uso en la reparación de defectos del cartílago y de otros tejidos esqueléticos, como los defectos óseos[156]. Sin embargo, las CTM de la médula ósea parecen tener una alta propensión a la hipertrofia del cartílago y la formación de hueso[157,158], y es posible que no sean los condroprogenitores ideales para la reparación del cartílago articular. En este sentido, se ha observado la superioridad de las CTM de la membrana sinovial para la formación de cartílago *in vitro* cuando se comparan con las CTM de otras fuentes tisulares, como la médula ósea y el periostio[159-161]. Se han registrado datos prometedores *in vivo* utilizando progenitores derivados de la membrana sinovial, pero en este momento no está claro el resultado a largo plazo de estos abordajes[162,163].

Las diferencias de la potencia condrógena de las poblaciones de CTM podrían originarse en los programas moleculares distintivos de la formación embrionaria de sus tejidos nativos porque en los estudios de rastreo de linaje en ratones se demostró un origen evolutivo común del cartílago articular y la membrana sinovial de las células Gdf5 positivas de la interzona de la articulación embrionaria[56,92].

La solución al desafío de la formación de cartílago estable que presente también las características muy específicas del cartílago articular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede provenir de la utilización de condroprogenitores aislados del propio cartílago articular, que muestran la capacidad de mantener la potencia condrógena tras la amplia expansión en cultivo[164]. En un estudio piloto preliminar en un modelo de cabra *in vivo,* se demostró que estos condroprogenitores aparentemente no eran inferiores a los condrocitos de profundidad completa respecto a la formación de un tejido de reparación similar al cartílago en un defecto condral[165]. Será necesario realizar estudios a largo plazo en seres humanos para demostrar que los resultados clínicos y estructurales de las CTM, o de cualquier otra población de células troncales/progenitoras, no son inferiores en comparación con los condrocitos derivados del cartílago articular, que son la referencia, en las técnicas de ICA.

El uso de CTM para la repavimentación articular en modelos animales y en seres humanos muestra un resultado estructural variable, desde cartílago hialino hasta tejido fibroso. Este hallazgo ha dado lugar a intervenciones para inducir la maduración del tejido mediante el uso de factores de crecimiento que potencian el cartílago junto con biomateriales inteligentes[166]. Sin embargo, la combinación de células, biomateriales y morfógenos haría más compleja la evaluación de la eficacia y la toxicidad y más arduo el camino desde la experimentación animal hasta la aplicación clínica.

El perfil de seguridad del uso de CTM alogénicas es aceptable[167]. Sin embargo, los datos preclínicos sobre la inmunogenicidad de las CTM son contradictorios, y el fenotipo diferenciado adquirido por las células troncales implantadas puede dar lugar a la pérdida del privilegio inmunitario, con el consiguiente rechazo de las células[168,169].

No obstante, el uso de células alogénicas permitiría la fabricación de grandes lotes de productos disponibles de células con indicaciones clínicas específicas. Este abordaje aumenta la compatibilidad y disminuye los costes de las terapias con células, acelerando potencialmente el proceso de traslación hacia la aplicación clínica habitual.

Reparación osteocondral

Mientras que las estrategias de regeneración de las lesiones condrales se han comprobado en estudios clínicos rigurosos, el abordaje y la reparación de los defectos osteocondrales, con lesiones en el cartílago articular que llegan a profundizar en el hueso subcondral, siguen siendo un problema significativo (para obtener más información, v. Nukavarapu y Dorcemus[170]). De hecho, tanto el cartílago articular como el hueso subcondral necesitan ser reparados mediante la restauración de una nueva capa calcificada y un frente de osificación, totalmente integrados y alineados con el tejido próximo. El principal desafío consiste en el desarrollo de tratamientos regenerativos biológicamente capacitados para los defectos osteocondrales sin recurrir a prótesis. La repavimentación de la articulación protésica es irreversible y, por definición, tiene una vida útil limitada, y las revisiones pueden ser un reto quirúrgico y no son lo mejor para los pacientes más jóvenes, con mayores expectativas funcionales.

Los métodos clínicamente más utilizados para tratar los defectos osteocondrales son el desbridamiento, las técnicas de estimulación de la médula ósea (como la microfractura) y el uso de aloinjertos osteocondrales. A pesar de que se han observado algunos resultados positivos a corto plazo, los abordajes adoptados no son óptimos ni curativos y se enfrentan a graves inconvenientes. La mayoría de estos tratamientos solo abordan los síntomas, y el uso de aloinjertos para los defectos osteocondrales más grandes implica riesgo de rechazo inmunitario, transmisión de enfermedades y problemas relacionados con la morbilidad del sitio donante y la disponibilidad de tejido. Actualmente, el método de restauración clínico más utilizado para las lesiones osteocondrales de más de 2,5 cm^2 es el ICA utilizando variaciones quirúrgicas con el denominado «*abordaje en sándwich*». Sin embargo, los resultados son mixtos y no son sólidos ni predecibles.

Se han desarrollado y evaluado varias estrategias con estructuras (andamiajes y soportes) para la reparación osteocondral que requiere regeneración del hueso, el cartílago y la interfase hueso-cartílago. De hecho, uno de los principales objetivos del desarrollo de estrategias de reparación para aplicaciones osteocondrales es imitar la estructura del gradiente tisular osteocondral nativo. El reto es crear capas distintas pero perfectamente integradas destinadas a reparar el cartílago articular, el cartílago calcificado y el hueso[171]. Por tanto, la investigación de la IT osteocondral ha ido evolucionando desde las terapias basadas en células para la reparación con estructuras de una sola capa hasta las construcciones bifásicas y, finalmente, las construcciones multifásicas. Clásicamente, en varios estudios se han descrito materiales bifásicos que consisten en una capa cartilaginosa y una parte ósea, que han tenido cierto éxito[164,172]. Entre los diseños bifásicos, los híbridos pueden prepararse llenando esponjas duras de hidrogeles blandos. Como un ejemplo de este abordaje, en un estudio[173] se desarrolló con éxito un constructo compuesto que consistía en una esponja de polilactida-co-glicolida (PLGA) llena de gel de fibrina, CTM de la médula ósea y TGF-β1 para la restauración de defectos del cartílago de todo el espesor *in vivo.* Los estudios *in vitro* e *in vivo* en un modelo de conejo revelaron que las construcciones de PLGA/gel de fibrina/CTM/TGF-β1 son un candidato de interés para la restauración osteocondral[173]. Este tipo de constructo compuesto bifásico abrió el camino para el uso de estructuras de varias capas para los defectos osteocondrales.

Siguiendo esta progresión, se está prestando cada vez más atención al diseño de gradiente con interfases continuas para imitar más fielmente la estructura jerárquica natural. Se realizó un estudio clínico piloto en el que se utilizó un constructo nanoestructurado en tres capas de colágeno-hidroxiapatita para el tratamiento de lesiones condrales y osteocondrales de la articulación de la rodilla. Este sistema pudo inducir la regeneración *in situ* a través de células troncales procedentes de la médula ósea circundante en un abordaje innovador sin células trasladable a la práctica clínica[174]. En un modelo de oveja, un compuesto similar en tres capas de magnesio-hidroxiapatita-colágeno tipo I fomentó la restauración del tejido condral y óseo induciendo la diferenciación selectiva de las células progenitoras residentes, como las células troncales derivadas de la médula ósea y/o de la membrana sinovial, a linajes osteógenos y condrógenos. Así, este abordaje indica el potencial de una estructura con una matriz híbrida adecuada que pueda dirigir y coordinar el proceso de regeneración ósea y del cartílago hialino[174]. Otros estudios, en los que también se han utilizado diseños multicapa biomiméticos, se han centrado más en el desarrollo de un frente de osificación (capa intermedia). Por ejemplo, los compuestos biohíbridos de hidroxiapatita/colágeno, preparados mediante un proceso de mineralización de inspiración biológica, fomentaron la diferenciación celular selectiva tanto hacia los linajes osteógenos como hacia los condrógenos. Por último, los gradientes continuos en las señales materiales y bioactivas son un paso más allá en la complejidad del diseño (andamiaje) para conseguir un alto grado de mimetismo. Los gradientes continuos pueden añadirse en hidrogeles con la incorporación de sistemas de administración de fármacos (p. ej., microesferas cargadas con el fármaco). Como un ejemplo notable de este abordaje, un grupo de investigadores[173] incorporó BMP-2 recombinante humana (rh) y rhIGF-1, microencapsulados en PLGA y microesferas de seda, para formar gradientes de concentración continuos en geles de alginato y esponjas de seda. La combinación de factores de crecimiento en diferentes sistemas portadores hizo posible el control espacial de la distribución de los factores crecimiento y el control temporal de su liberación.

Aunque parece que el uso de estructuras a medida asociadas a factores convenientes y a la tecnología de células troncales adecuada es una estrategia de IT más avanzada, la complejidad intrínseca a este tipo de estructuras plantea un número considerable de desafíos técnicos, reguladores y económicos en el camino hacia la aplicación clínica habitual. Además, se deberán adaptar los métodos de tratamiento a diversas variables, como el tamaño y la localización del defecto, la edad del paciente y los resultados definidos, desde el alivio sintomático con carga limitada hasta una capacidad funcional plena, incluyendo la actividad deportiva.

Regeneración ósea

El campo más prometedor para explorar todo el potencial de los abordajes de la medicina regenerativa en el sistema musculoesquelético es la regeneración ósea. El hueso ya tiene un notable potencial para la curación después del nacimiento, lo que indica que están disponibles todas las herramientas necesarias para conseguir la reparación completa del tejido, sin ninguna cicatrización tisular y, por tanto, también para obtener con éxito la integración y la remodelación del tejido. Debemos intentar entender cómo cura la naturaleza las fracturas óseas tras el nacimiento e imitar después estos procesos de reparación cuando la curación del hueso no es correcta, como en la curación retardada y la pseudoartrosis, o en la reparación de grandes defectos óseos, como la necrosis avascular o después de la resección de tumores óseos.

El tratamiento de referencia en la reparación de huesos es el uso de injertos óseos autólogos, que generalmente se obtienen de la cresta iliaca. Sin embargo, importantes avances han desplazado los límites del campo de la ingeniería de huesos y comprenden el desarrollo y la mejora de biomateriales y las nuevas tecnologías en el diseño y la producción/fabricación de estos nuevos biomateriales. No está dentro del alcance de este capítulo, pero baste decir que el espectro de los biomateriales inteligentes para la ingeniería de huesos es enorme y que recientes avances han permitido la creación de productos reabsorbibles y osteoconductores, algunos incluso con propiedades osteoinductoras[175]. Estas últimas características se han obtenido mediante el recubrimiento de biomateriales con factores bioactivos, incluidos factores de crecimiento, como las BMP[46]. Con los dispositivos con BMP se han conseguido resultados más sólidos y predecibles en la fusión de la columna vertebral y, lo que es más importante, se ha demostrado que la recapitulación de los procesos de formación de tejido embrionario puede conducir a la curación del hueso con éxito después del nacimiento, así como a la curación de los huesos largos.

A pesar de todos estos avances, todavía no somos capaces de curar los defectos grandes de los huesos largos en los pacientes. En vista de esto, nosotros y otros creemos que será necesario un implante combinado que incorpore biomateriales inteligentes y reabsorbibles, poblaciones de células troncales/progenitoras y factores de crecimiento[176]. Generalmente, el fracaso de la curación ósea se asocia a la falta de vascularización y a que no están disponibles las poblaciones de células precursoras adecuadas. Por tanto, la generación de implantes viables de ingeniería tisular tendrá que proporcionar herramientas para mejorar la vascularización del implante y promover la supervivencia celular para alcanzar completamente los objetivos. Hasta el momento, los resultados de los denominados *productos de combinación* (soporte y células, a veces enriquecidos con factores de crecimiento) han sido algo decepcionantes. Es probable que la falta de una base científica subyacente para el diseño y la fabricación de estos implantes sea responsable de una gran parte de esta decepción. Por tanto, se ha propuesto y descrito extensamente un modelo inspirado en la biología denominado *ingeniería del desarrollo*[177,178]. Las últimas publicaciones indican que este abordaje puede tener más éxito que las células tradicionales en el abordaje de ensayo y error con estructuras de sostén[158].

Lo más importante para este campo es la necesidad de buenos estudios clínicos prospectivos y multicéntricos (v. la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud y la base de datos Drug Regulating Authorities Clinical Trials [EUDRACT] de la Unión Europea) para establecer mejor la relevancia clínica de las diferentes estrategias de IT del hueso. Comprenden la inyección percutánea directa de CTM de la médula ósea expandidas en la pseudoartrosis de los huesos largos, tanto autólogas como alogénicas, y el implante de CTM expandidas de la médula ósea con un sustituto de hueso (portador de hidroxiapatita/fosfato tricálcico) en la pseudoartrosis de los huesos largos. El desarrollo de algunas de las técnicas de IT más complejas está planteando nuevos retos, también respecto a la fabricación de dichos productos (v. una revisión en ref. 179).

Regeneración de otras estructuras relacionadas con la articulación

Las lesiones del cartílago articular suelen estar asociadas a alteraciones de otras estructuras articulares, como meniscos, ligamentos y tendones, que es necesario tratar para restaurar la homeostasis de la articulación. Un abordaje integral atractivo para la regeneración de la articulación podría ser la administración intraarticular de CTM. La inyección de CTM de médula ósea en una suspensión de hialuronano en un modelo de artrosis provocada mediante meniscectomía medial y resección del ligamento cruzado anterior en una cabra dio lugar a la formación de tejido nuevo similar al menisco que proporcionó protección frente a la progresión de la artrosis[180]. Se obtuvieron resultados similares con la inyección intraarticular de CTM derivadas de la membrana sinovial, que promovieron la regeneración del menisco en un modelo de rata[181,182]. Recientemente, en un estudio clínico de prueba de concepto fases I/II se evaluaron la seguridad y la eficacia de la inyección intraarticular de CTM autólogas derivadas de tejido adiposo para la artrosis de la rodilla. Después de un estudio fase I que consistió en tres cohortes con escalada de dosis con tres pacientes cada una, en la fase II participaron nueve pacientes que recibieron la dosis alta (1×10^8 CTM). Los resultados primarios fueron la seguridad y el Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) a los 6 meses; los resultados secundarios comprendían las evaluaciones clínica, radiológica, artroscópica e histológica. La inyección intraarticular de CTM en la rodilla artrósica mejoró la función y el dolor de la articulación sin causar efectos adversos y redujo los defectos del cartílago mediante la regeneración del cartílago articular hialino[183].

En revisiones sistemáticas de ensayos clínicos fases I/II se concluyó que las CTM, obtenidas habitualmente de la médula ósea o el tejido adiposo e inyectadas por vía intraarticular en la rodilla, en general son seguras y se toleran bien. Las CTM pueden mejorar el dolor y la función de la articulación de la rodilla, y algunos datos histológicos sugieren la formación de tejido de reparación cartilaginoso similar al cartílago hialino[184,185]. En un metaanálisis de 11 ensayos pequeños de tratamiento con CTM por artrosis de rodilla, en el que se incluyó a 582 pacientes con artrosis de rodilla, se vio mejoría en diversas medidas de resultados clínicas[186].

La mayor parte de los estudios ha utilizado células autólogas, aunque también parece que son seguras las CTM alógenas[187,188]. Su uso permitiría ampliar la producción de grandes lotes de preparados de CTM, lo que mejoraría la homogeneidad de la terapia celular. Para reducir los costes y la variabilidad debido a la expansión de los cultivos, se está estudiando el concentrado del aspirado de médula ósea recién extraída como fuente disponible fácilmente de células autólogas para su administración intraarticular, y se vio que era segura en 25 pacientes con artrosis de rodilla[189]. Se han desarrollado protocolos para el enriquecimiento de las CTM CD271+ de calidad clínica procedentes de un aspirado de médula ósea reciente[190], aunque aún se debe evaluar su viabilidad clínica.

No está claro el mecanismo de acción de las CTM. Como no parece que las CTM inyectadas contribuyan directamente a la reparación del tejido articular, es probable que medien la reparación tisular sobre todo por señales paracrinas. A este respecto, en estudios recientes se ha visto que las vesículas extracelulares derivadas de las CTM (pequeñas partículas liberadas desde las células que contienen moléculas de señalización bioactiva) pueden favorecer la reparación del cartílago y proteger contra la degeneración del cartílago inducida por la artrosis[108,191,192].

En resumen, parece que la terapia celular es segura. Sin embargo, hacen falta ensayos aleatorizados y controlados extensos que demuestren su eficacia. Para poder realizar comparaciones entre distintos estudios clínicos, será necesario estandarizar la fabricación y la administración de los productos celulares, además de la definición de las poblaciones de pacientes a las que se dirigen mediante técnicas de estratificación[193].

Meniscos

Tienen poco potencial de curación, en gran medida debido a que su vascularización se limita al tercio externo del tejido[194]. Actualmente no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suele realizarse meniscectomía total o subtotal en vista del elevado riesgo de que se desarrolle artrosis, pero puede ser necesaria una meniscectomía parcial en pacientes sintomáticos. El uso de un biomaterial libre de células para reemplazar parte del menisco se basa en la repoblación del soporte por células del entorno articular del huésped. El implante de menisco de colágeno fue el primer método regenerativo aplicado al tejido meniscal en la práctica clínica[195-197]. En series de casos no controladas se ha registrado alivio del dolor y mejoría funcional a los 10 años de seguimiento[198]. A pesar de la amplia utilización clínica, ningún estudio controlado aleatorizado apoya el uso de implantes de menisco en la práctica clínica habitual. El implante de menisco Actifit es un sustituto sintético del menisco de poliuretano-policaprolactona para los defectos parciales del menisco[199], pero se están esperando evidencias de su seguridad y eficacia.

El trasplante de menisco es una opción válida a corto plazo en pacientes seleccionados con rodillas sintomáticas y alineadas en las que se ha realizado una meniscectomía total[200]. Las limitaciones de esta intervención son la disponibilidad de tejido, el tamaño del injerto y el riesgo de reacción inmunitaria y transmisión de enfermedades. La fijación del injerto también sigue siendo un reto importante.

La medicina regenerativa tiene potencial para restaurar la anatomía y la función del fibrocartílago del menisco. En la IT del menisco se han evaluado varios tipos de células, como células meniscales del propio menisco extirpado; condrocitos articulares, costales y nasales; CTM, y células troncales embrionarias (v. una revisión en ref. 201). Se siembran sobre biomateriales, tanto naturales como sintéticos, que se prevé que serán biocompatibles, biodegradables, bioinstructivos (promueven la diferenciación celular y la migración celular si no hay células), biomiméticos (imitan la estructura y la biomecánica del menisco nativo), resistentes a las fuerzas mecánicas, porosos (permiten la difusión de nutrientes) y fáciles de usar por el cirujano. Los materiales naturales, como la submucosa del intestino delgado[202] y el tejido meniscal acelular porcino[203], tienen una alta biocompatibilidad, pero no permiten variar la geometría de la estructura y las propiedades mecánicas iniciales adecuadas. Los componentes tisulares aislados, como colágenos y proteoglucanos, permiten hacer estructuras a medida y con alta biocompatibilidad[204], pero estas, por lo general, tienen bajas propiedades biomecánicas y se caracterizan por la rápida biodegradación, y no duran lo suficiente para ser reemplazados completamente por tejido recién formado[201]. Los polímeros sintéticos (p. ej., ácido poliglicólico [PGA] y ácido poliláctico [PLA]) pueden fabricarse con formas, porosidad y propiedades biomecánicas a medida, y se ha explorado el uso de biopolímeros, como la proteína fibrosa de seda, para mejorar la biocompatibilidad y la biodegradabilidad[205]. Una solución posible es combinar la alta biocompatibilidad de los polímeros naturales con la resistencia mecánica superior y la facilidad de adaptación de los polímeros sintéticos[206].

Una estrategia fascinante consiste en el uso de materiales de hidrogel[207], ya que su naturaleza semilíquida permite producir geometrías anatómicas derivadas de técnicas de imagen médicas, como la tomografía computarizada[208].

Se han utilizado CTM sembradas en una estructura de hialuronano y colágeno para reparar un defecto del menisco de tamaño crítico en un modelo de conejo ortotópico[209]. Aunque los meniscos reparados con el tejido fabricado mostraron una regeneración significativamente mejor que los reparados con el soporte sin células, los implantes cargados con células no restauraron un menisco normal[209]. Las células de la médula ósea no cultivadas en matrices compuestas de hialuronano-colágeno estimularon el desarrollo de tejido de reparación similar al menisco integrado[210], lo que indica la viabilidad de un abordaje en un solo paso para la IT del menisco parcial.

La IT del menisco total ofrece una alternativa a los aloinjertos para superar los problemas de disponibilidad, tamaño del injerto y reacción inmunitaria. El implante de una estructura de PGA-PLGA sembrado con células meniscales alogénicas en un modelo de meniscectomía en conejo dio lugar a un tejido histológicamente similar al menisco normal[211]. Se registraron resultados prometedores similares con un material de ácido hialurónico/policaprolactona sembrado con condrocitos articulares autólogos expandidos en un modelo ortotópico de oveja[206]. Algunos investigadores[205] describieron el desarrollo de un menisco de IT basado en un soporte de proteína fibrosa de seda en tres capas, sembrado con fibroblastos humanos expandidos en cultivo en la parte exterior y con condrocitos en la parte interior. Los mismos autores describieron el uso de este soporte de tres capas sembrado con CTM humanas expandidas en cultivo, que mostraba una estructura tisular y propiedades de compresión similares a las nativas *in vitro*[212].

A pesar de las extensas investigaciones preclínicas y clínicas, con ninguna de las estrategias actuales se ha conseguido la regeneración de un tejido meniscal funcional y duradero ni el restablecimiento completo de la homeostasis de la rodilla. Los avances en biología celular, ciencia de los biomateriales y bioingeniería (p. ej., biorreactores) podrían impulsar la regeneración del menisco a través de estrategias clínicamente más relevantes y viables.

Tendones

Las lesiones más frecuentes de los tendones son los desgarros del manguito de los rotadores, el tendón de Aquiles y los tendones flexores de la mano, que actualmente se tratan mediante reparación quirúrgica y/o abordajes conservadores. Desafortunadamente, estas estrategias de tratamiento no logran restaurar las propiedades funcionales, estructurales y bioquímicas de los tendones nativos en los tendones reparados. Se ha intentado la reparación del tendón con plasma rico en plaquetas, una fuente autóloga de factores de crecimiento concentrados relevantes para la reparación de las heridas[213]. Numerosos factores de crecimiento desempeñan una función en la curación del tendón, pero la aplicación de estos factores, como IGF-1, TGF-β o GDF-5 (BMP-14), a la reparación clínica de los tendones sigue siendo un reto[214].

En los casos de lesión grave del tendón, pueden utilizarse tratamientos quirúrgicos para reparar o reemplazar el tendón dañado con autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos o dispositivos protésicos. Los resultados clínicos no satisfactorios y las altas tasas de fracaso[215] han impulsado el desarrollo de estrategias de IT. Respecto a la elección de los tipos de células que pueden utilizarse, la obtención de tenocitos autólogos puede causar defectos secundarios en el tendón, por lo que se han considerado los fibroblastos dérmicos porque son de fácil acceso y no causan gran morbilidad en el sitio donante[216]. En un estudio clínico reciente, una inyección de fibroblastos dérmicos suspendidos en plasma autólogo mejoró la curación de una tendinopatía rotuliana resistente[217]. Las CTM son otra fuente de células prometedora para la IT del tendón. En un modelo de conejo, láminas de PGA sembradas con CTM de la médula ósea mejoraron la resistencia mecánica en comparación con una estructura de PGA sin células[218]. También se han identificado células troncales en los tendones[219]. Las células troncales derivadas del tendón con pegamento de fibrina, en comparación con el pegamento de fibrina solo, fomentaron una reparación histológica y biomecánicamente superior del tendón[220]. A pesar de sus posibles ventajas, el aislamiento de células autólogas causaría la misma morbilidad en el sitio donante que la obtención de tenocitos.

En la IT del tendón se utilizan tres grandes categorías de soportes: matrices de tendón nativo, polímeros sintéticos y derivados de proteínas de origen natural. Los protocolos de procesamiento de vanguardia permiten el uso de soportes de tendón descelularizado para mantener propiedades biomecánicas similares a las de los tejidos del tendón nativo[221]. Por otra parte, en el tendón acelular se conservan varias proteínas y factores de crecimiento de la MEC[222], lo que indica una biofuncionalidad potencial de estos soportes. Se han utilizado polímeros sintéticos, como el PGA y el ácido poli-L-láctico, pero tienen limitaciones, como la ausencia de motivos bioquímicos para la fijación celular y la incapacidad para regular la actividad celular[223]. Los soportes hechos de proteínas naturales y sus derivados pueden resolver estas cuestiones. Puesto que la MEC del tendón está formada principalmente por colágeno tipo I, los soportes de derivados del colágeno son muy

biocompatibles y muestran una biofuncionalidad superior al soportar la adhesión y la proliferación celulares mejor que los materiales de poliéster.

Una mayor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen al desarrollo y la curación natural del tendón, junto con los avances en biomateriales y nanotecnología, que permiten una replicación más acertada de los tejidos, y la administración de factores de crecimiento con elevadas resolución y especificidad espaciotemporales[224] permitirán a los ingenieros de tejidos recapitular la morfogénesis del tendón para su reparación. La inserción de los tendones en el hueso sigue siendo un reto.

Tiene interés la posibilidad de regeneración mediante la activación/potenciación de la respuesta de curación natural. Este objetivo puede lograrse utilizando biomateriales disponibles capaces de liberar factores de crecimiento en momentos especificados para reclutar células endógenas y dirigir la reparación para restaurar la anatomía y la función del tejido nativo[225]. La aplicación de modalidades biofísicas, como los ultrasonidos pulsados de baja intensidad[226], también es prometedora para fomentar la curación intrínseca y mejorar las propiedades mecánicas de las inserciones tendón-hueso curativas.

Medicina regenerativa e ingeniería de tejidos en la artritis

Cuando se empezaron a comprender los mecanismos de la respuesta tisular intrínseca y los intentos de contrarrestar los procesos destructivos aumentando la reparación de los tejidos, se identificaron nuevas dianas terapéuticas y se dirigieron con los abordajes farmacéuticos «clásicos», como el desarrollo de terapias de proteínas y moléculas pequeñas que interfieren en los mecanismos de reparación fundamentales. Sin embargo, estos abordajes pueden ser «demasiado dirigidos» y estar todavía lejos de ser suficientes, por lo que pueden ser necesarios abordajes más integrales, lo que ha dado lugar a la exploración de terapias celulares y productos combinados. De hecho, las terapias celulares afectarán a los procesos locales de muchas maneras porque se fabrican poblaciones de células que ofrecen una amplia gama de señales secretadas, también denominadas *secretoma,* que es probable que influyan en los procesos patológicos locales y potencien la reparación. A la inversa, se hace evidente que el microentorno afectará a los productos celulares e influirá en lo que las células secreten y en la forma en la que interactúen con el entorno, incluidos su injerto, proliferación y diferenciación, y la integración y remodelación del tejido[227]. Por tanto, para que la medicina regenerativa y las terapias celulares tengan éxito, en particular en la enfermedad, tenemos que evaluar y cuantificar el microentorno y las interacciones mutuas entre los productos celulares y el microentorno, en particular también el sistema inmunitario (v. anteriormente). Este abordaje apunta hacia la importancia de la medicina personalizada y, de hecho, para que los abordajes de la medicina regenerativa sean coste-efectivos y tengan éxito, será de suma importancia identificar a los pacientes en situación de riesgo y predecir quiénes responderán al tratamiento.

Se han investigado diferentes abordajes terapéuticos celulares en la artritis inflamatoria crónica, y la mayoría de los datos disponibles son sobre el uso de las CTM adultas. Se han establecido estudios de prueba de principio para indicaciones distintas. Para las enfermedades inflamatorias, como la AR y otras enfermedades sistémicas autoinmunitarias, los efectos depresores y moduladores de la inmunidad de las terapias celulares pueden contribuir al control de la actividad de la enfermedad[228], pero esta aplicación está fuera del alcance de este capítulo.

Las terapias celulares para mejorar la reparación de los tejidos se han estudiado extensamente en modelos animales preclínicos de artrosis postraumática[180]. El uso de las CTM se ha investigado en pacientes con artrosis (v. anteriormente)[153,229-233]. Los mecanismos mediante los cuales pueden influir en los procesos patológicos de la artrosis parecen diversos, como se ha analizado anteriormente, y comprenden los llamados *efectos tróficos,* los efectos inmunodepresores y los efectos antiinflamatorios, así como el injerto de células y la contribución a la formación de tejido local *de novo,* lo que lleva a la reparación del cartílago y el menisco[181,234]. Puesto que los productos celulares pueden tener todos estos efectos, las terapias basadas en células fabricadas de forma adecuada podrían restaurar la homeostasis de la articulación y evitar así la progresión patológica en la artrosis.

Conclusión

Los abordajes de la medicina regenerativa están proporcionando nuevas e interesantes oportunidades para la medicina en general y para el campo de las enfermedades y los trastornos musculoesqueléticos en particular. En ortopedia, la reparación de tejidos basada en células se ha incorporado al arsenal terapéutico habitual y a la práctica clínica diaria. El desarrollo de «biológicos regenerativos» inyectables o implantables mediante artroscopia pronto introducirá la medicina regenerativa entre las opciones terapéuticas de los reumatólogos. Estas opciones comprenden, pero no se limitan a ellas, la reparación de las superficies articulares dañadas y de los defectos condrales y osteocondrales; la regeneración de las fracturas óseas de difícil curación; la reparación de estructuras ligamentosas dañadas, y la fabricación de diversas estructuras de tejido esquelético «disponibles», como partes *«viables»* de huesos, ligamentos, meniscos y otros tejidos articulares. Estos tratamientos regenerativos no solo podrán utilizarse en las lesiones postraumáticas de la articulaciones y los tejidos esqueléticos, sino también en las articulaciones inflamatorias, postinflamatorias y artrósicas.

En última instancia, el implante de una prótesis «biológica» con potencial para la integración y la remodelación tisulares completas es un objetivo deseado, y existe la prueba de concepto de que podría obtenerse una prótesis de este tipo[235,236]. Para lograr este objetivo de una manera más sólida y predecible, tenemos que cambiar nuestra estrategia y utilizar un abordaje de ingeniería inspirado en la biología[177,178]. Hemos propuesto el término *ingeniería del desarrollo* para describir una metodología para el diseño racional y preciso de procesos de fabricación sólidos y bien controlados. Una estrecha interacción entre los esfuerzos de los biólogos y los de los ingenieros acelerará los procesos de la IT. De hecho, para conseguir estos objetivos harán falta nuevas tecnologías habilitadoras, como biorreactores, biosensores y bioimpresión tridimensional.

Las bases están puestas, y le corresponde a la comunidad de IT biomédica traspasar los límites hacia la fabricación de piezas de repuesto del organismo biológicas. Se prevé que el campo musculoesquelético, y por tanto los pacientes con enfermedades y trastornos del esqueleto, se beneficiará de este abordaje más pronto que tarde.

A pesar de los avances en el campo de la reparación/regeneración de tejidos en los trastornos musculoesqueléticos, estas técnicas no son todavía de uso común, y los servicios sanitarios de varios países no ofrecen reembolso. Esta situación se relaciona en gran medida con los altos costes directos asociados a estas intervenciones, y la relación coste/efectividad sigue siendo un tema crítico. En un estudio sueco se ha demostrado el beneficio económico sanitario de los tratamientos regenerativos cuando se tienen en cuenta la disminución de la discapacidad, el absentismo y otros costes indirectos[237]. Sin embargo, todavía hay que superar una serie de deficiencias técnicas para que los tratamientos se vuelvan asequibles.

Además, algunos abordajes emergentes son prometedores; incluyen: 1) el uso de fuentes de células heterólogas, como células troncales esqueléticas y células troncales pluripotentes inducidas; 2) el aprovechamiento de los mecanismos de reparación intrínsecos y las vías homeostáticas mediante el uso de moléculas bioactivas y/o dispositivos acelulares funcionalizados, y 3) el uso de la intervención física para restaurar la homeostasis, como la tracción articular[238], que, reduciendo temporalmente la lesión mecánica, permitiría que tuvieran lugar los mecanismos de reparación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el momento actual, hay evidencias convincentes de que la medicina regenerativa musculoesquelética puede ser eficaz a largo plazo, posiblemente durante toda la vida de los pacientes. Se han identificado y descrito los desafíos. El conocimiento, cada vez mayor, de las bases moleculares y celulares de los procesos que impulsan la destrucción y la reparación de los tejidos, la progresión de la enfermedad y la homeostasis está allanando el camino al aportar un número creciente de objetivos para las intervenciones farmacológicas: potenciales biomarcadores y una nueva generación de medicamentos de terapia avanzada. Por último, las estrategias de aplicación a gran escala y las nuevas tecnologías habilitadoras, como la bioimpresión tridimensional para el ensamblaje de tejidos, constituyen una base prometedora para la producción de grandes implantes vivos. Aunque ya se han conseguido importantes hitos, es tan solo el comienzo de un estimulante viaje, y lo mejor está aún por llegar.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Luyten FR, Lories RJU, Verschueren P, et al: Contemporary concepts of inflammation, damage and repair in rheumatic diseases, *Best Pract Res Cl Rh* 20(5):829-848, 2006.
2. Abnave P, Ghigo E: Role of the immune system in regeneration and its dynamic interplay with adult stem cells, *Semin Cell Dev Biol* 87:160-168, 2018.
3. Mariani FV: Proximal to distal patterning during limb development and regeneration: a review of converging disciplines, *Regen Med* 5(3):451-462, 2010.
4. Leucht P, Minear S, Ten Berge D, et al: Translating insights from development into regenerative medicine: the function of Wnts in bone biology, *Seminars in Cell & Developmental Biology* 19(5):434-443, 2008.
5. Stoick-Cooper CL, Moon RT, Weidinger G: Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine, *Gene Dev* 21(11):1292-1315, 2007.
6. Hunter W: Of the structure and disease of articulating cartilages (Reprinted from Philos-Trans-R-Soc-Lond, Vol 42, Pg 514-521, 1743), *Clin Orthop Relat R* 317:3-6, 1995.
7. Dell'accio F, Vincent TL: Joint surface defects: clinical course and cellular response in spontaneous and experimental lesions, *Eur Cells Mater* 20:210-217, 2010.
8. Ding CH, Cicuttini FM, Scott F, et al: Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change, *Arch Intern Med* 166(6):651-658, 2006.
9. Ding CH, Cicuttini FM, Scott F, et al: The genetic contribution and relevance of knee cartilage defects: case-control and sib-pair studies, *Journal of Rheumatology* 32(10):1937-1942, 2005.
10. Davies-Tuck ML, Wluka A, Wang Y, et al: The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(6):904-908, 2009.
11. Wluka A, Wang Y, Davies-Tuck M, et al: Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs, *Rheumatology* 47(9):1392-1396, 2008.
12. Zhai GJ, Ding CH, Stankovich J, et al: The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength—a sibpair study, *Arthritis Rheum-Us* 52(9):2830-2834, 2005.
13. Reynard LN, Loughlin J: The genetics and functional analysis of primary osteoarthritis susceptibility, *Expert Rev Mol Med* 15, 2013.
14. Chapman K, Valdes AM: Genetic factors in OA pathogenesis, *Bone* 51(2):258-264, 2012.
15. Eltawil NM, De Bari C, Achan P, et al: A novel in vivo murine model of cartilage regeneration. Age and strain-dependent outcome after joint surface injury, *Osteoarthr Cartilage* 17(6):695-704, 2009.
16. Rai MF, Hashimoto S, Johnson EE, et al: Heritability of articular cartilage regeneration and its association with ear wound healing in mice, *Arthritis Rheum-Us* 64(7):2300-2310, 2012.
17. Ding C, Cicuttini FM, Jones G: Tibial subchondral bone size and knee cartilage defects: relevance to knee osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 15(5):479-486, 2007.
18. Baker-LePain JC, Lane NE: Relationship between joint shape and the development of osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):538-543, 2010.
19. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T: The impact of osteoarthritis—implications for research, *Clin Orthop Relat R* 427:S6-S15, 2004.
20. Loughlin J, Dowling B, Chapman K, et al: Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females, *P Natl Acad Sci USA* 101(26):9757-9762, 2004.
21. Lories RJ, Boonen S, Peeters J, et al: Evidence for a differential association of the Arg200Trp single-nucleotide polymorphism in FRZB with hip osteoarthritis and osteoporosis, *Rheumatology* 45(1):113-114, 2006.
22. Lories RJU, Peeters J, Bakker A, et al: Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice, *Arthritis Rheum-Us* 56(12):4095-4103, 2007.
23. Cheverud JM, Lawson HA, Bouckaert K, et al: Fine-mapping quantitative trait loci affecting murine external ear tissue regeneration in the LG/J by SM/J advanced intercross line, *Heredity* 112(5):508-518, 2014.
24. Monteagudo S, Lories RJ: A notch in the joint that exacerbates osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 14(10):563-564, 2018.
25. Chung UI, Schipani E, McMahon AP, et al: Indian hedgehog couples chondrogenesis to osteogenesis in endochondral bone development, *J Clin Invest* 107(3):295-304, 2001.
26. Guo J, Chung U, Kondo H, et al: The PTH/PTHrP receptor can delay chondrocyte hypertrophy in vivo without activating phospholipase C, *Dev Cell* 3(2):183-194, 2002.
27. Kobayashi T, Chung UI, Schipani E, et al: PTHrP and Indian hedgehog control differentiation of growth plate chondrocytes at multiple steps, *Development* 129(12):2977-2986, 2002.
28. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, et al: Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein, *Science* 273(5275):613-622, 1996.
29. Anraku Y, Mizuta H, Sei A, et al: Analyses of early events during chondrogenic repair in rat full-thickness articular cartilage defects, *J Bone Miner Metab* 27(3):272-286, 2009.
30. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 alpha during skeletal growth and osteoarthritis development, *Nat Med* 16(6):678-686, 2010.
31. Yang S, Kim J, Ryu JH, et al: Hypoxia-inducible factor-2 alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction, *Nat Med* 16(6):687-693, 2010.
32. Sampson ER, Hilton MJ, Tian Y, et al: Teriparatide as a chondroregenerative therapy for injury-induced osteoarthritis, *Sci Transl Med* 3(101), 2011.
33. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al: Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(2):179-186, 2013.
34. Pelletier JP, Kapoor M, Fahmi H, et al: Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 beta in the synovium, *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(2):250-257, 2013.
35. Yu DG, Ding HF, Mao YQ, et al: Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model, *Acta Pharmacol Sin* 34(3):393-402, 2013.
36. Davidson ENB, van der Kraan PM, van den Berg WB: TGF-beta and osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 15(6):597-604, 2007.
37. van Beuningen HM, Glansbeek HL, van der Kraan PM, et al: Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections, *Osteoarthritis Cartilage* 8(1):25-33, 2000.

38. Chen R, Mian M, Fu M, et al: Attenuation of the progression of articular cartilage degeneration by inhibition of TGF-beta1 signaling in a mouse model of osteoarthritis, *Am J Pathol* 185(11):2875-2885, 2015.
39. Zhen G, Wen C, Jia X, et al: Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis, *Nat Med* 19(6):704-712, 2013.
40. Xie L, Tintani F, Wang X, et al: Systemic neutralization of TGF-beta attenuates osteoarthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1376(1):53-64, 2016.
41. Lories RJU, Derese I, Ceuppens JL, et al: Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by proinflammatory cytokines and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis, *Arthritis Rheum-Us* 48(10):2807-2818, 2003.
42. Chubinskaya S, Hurtig M, Rueger DC: OP-1/BMP-7 in cartilage repair, *Int Orthop* 31(6):773-781, 2007.
43. van der Kraan PM, Davidson ENB, Blom A, et al: TGF-beta signaling in chondrocyte terminal differentiation and osteoarthritis modulation and integration of signaling pathways through receptor-Smads, *Osteoarthr Cartilage* 17(12):1539-1545, 2009.
44. Hong CC, Yu PB: Applications of small molecule BMP inhibitors in physiology and disease, *Cytokine Growth F R* 20(5–6):409-418, 2009.
45. Garrison KR, Shemilt I, Donell S, et al: Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults, *Cochrane Db Syst Rev* 6, 2010.
46. Giannoudis PV, Einhorn TA: Bone morphogenetic proteins in musculoskeletal medicine, *Injury* 40:1-3, 2009.
47. Valverde-Franco G, Binette JS, Li W, et al: Defects in articular cartilage metabolism and early arthritis in fibroblast growth factor receptor 3 deficient mice, *Hum Mol Genet* 15(11):1783-1792, 2006.
48. Haque T, Amako M, Nakada S, et al: An immunohistochemical analysis of the temporal and spatial expression of growth factors FGF 1, 2 and 18, IGF 1 and 2, and TGF beta 1 during distraction osteogenesis, *Histol Histopathol* 22(2):119-128, 2007.
49. Moore EE, Bendele AM, Thompson DL, et al: Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 13(7):623-631, 2005.
50. Reinhold MI, Abe M, Kapadia RM, et al: FGF18 represses noggin expression and is induced by calcineurin, *J Biol Chem* 279(37):38209-38219, 2004.
51. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ: Wnt signaling and osteoarthritis, *Bone* 44(4):522-527, 2009.
52. Hartmann C, Tabin CJ: Wnt-14 plays a pivotal role in inducing synovial joint formation in the developing appendicular skeleton, *Cell* 104(3):341-351, 2001.
53. Guo X, Day TF, Jiang X, et al: Wnt/beta-catenin signaling is sufficient and necessary for synovial joint formation, *Genes Dev* 18(19):2404-2417, 2004.
54. Yasuhara R, Ohta Y, Yuasa T, et al: Roles of beta-catenin signaling in phenotypic expression and proliferation of articular cartilage superficial zone cells, *Lab Invest* 91(12):1739-1752, 2011.
55. Tamamura Y, Otani T, Kanatani N, et al: Developmental regulation of Wnt/beta-catenin signals is required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification, *J Biol Chem* 280(19):19185-19195, 2005.
56. Koyama E, Shibukawa Y, Nagayama M, et al: A distinct cohort of progenitor cells participates in synovial joint and articular cartilage formation during mouse limb skeletogenesis, *Dev Biol* 316(1):62-73, 2008.
57. Zhu M, Tang DZ, Wu QQ, et al: Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice, *J Bone Miner Res* 24(1):12-21, 2009.
58. Enomoto-Iwamoto M, Kitagaki J, Koyama E, et al: The Wnt antagonist Frzb-1 regulates chondrocyte maturation and long bone development during limb skeletogenesis, *Dev Biol* 251(1):142-156, 2002.
59. Lories RJ, Derese I, Luyten FP: Deletion of frizzled related protein (Frzb) reduces severity of ankylosis in a mouse model of spondyloarthritis, *Arthritis Rheum-Us* 58(9):S347-S348, 2008.
60. Kiel MJ, Acar M, Radice GL, et al: Hematopoietic stem cells do not depend on n-cadherin to regulate their maintenance, *Cell Stem Cell* 4(2):170-179, 2009.
61. Zhu M, Chen M, Zuscik M, et al: Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction, *Arthritis Rheum-Us* 58(7):2053-2064, 2008.
62. Yuasa T, Kondo N, Yasuhara R, et al: Transient activation of Wnt/beta-catenin signaling induces abnormal growth plate closure and articular cartilage thickening in postnatal mice, *Am J Pathol* 175(5):1993-2003, 2009.
63. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling, *Nat Med* 13(2):156-163, 2007.
64. Kronke G, Uderhardt S, Kim KA, et al: R-spondin 1 protects against inflammatory bone damage during murine arthritis by modulating the Wnt pathway, *Arthritis Rheum-Us* 62(8):2303-2312, 2010.
65. Kawakami Y, Esteban CR, Raya M, et al: Wnt/beta-catenin signaling regulates vertebrate limb regeneration, *Gene Dev* 20(23):3232-3237, 2006.
66. Nalesso G, Sherwood J, Bertrand J, et al: WNT-3A modulates articular chondrocyte phenotype by activating both canonical and noncanonical pathways, *J Cell Biol* 193(3):551-564, 2011.
67. Nalesso G, Thomas BL, Sherwood JC, et al: WNT16 antagonises excessive canonical WNT activation and protects cartilage in osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(1):218-226, 2017.
68. Monteagudo S, Lories RJ: Cushioning the cartilage: a canonical Wnt restricting matter, *Nat Rev Rheumatol* 13(11):670-681, 2017.
69. Luyten FP, Hascall VC, Nissley SP, et al: Insulin-like growth-factors maintain steady-state metabolism of proteoglycans in bovine articular-cartilage explants, *Arch Biochem Biophys* 267(2):416-425, 1988.
70. Dart AJ, Little CB, Hughes CE, et al: Recombinant equine growth hormone administration: effects on synovial fluid biomarkers and cartilage metabolism in horses, *Equine Vet J* 35(3):302-307, 2003.
71. Nemirovskiy O, Zheng YJ, Tung D, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) differentiation of native and PEGylated recombinant human growth hormone (rhGH and PEG-rhGH) in the rat model of osteoarthritis, *Xenobiotica* 40(8):586-592, 2010.
72. Denko CW, Malemud CJ: Role of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheu* 35(1):24-34, 2005.
73. Fuchs E, Tumbar T, Guasch G: Socializing with the neighbors: stem cells and their niche, *Cell* 116(6):769-778, 2004.
74. Augello A, Kurth TB, De Bari C: Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches, *Eur Cells Mater* 20:121-133, 2010.
75. Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al: A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs, *Cell Stem Cell* 3(3):301-313, 2008.
76. Meirelles LD, Caplan AI, Nardi NB: In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells, *Stem Cells* 26(9):2287-2299, 2008.
77. Barbero A, Ploegert S, Heberer M, et al: Plasticity of clonal populations of dedifferentiated adult human articular chondrocytes, *Arthritis Rheum-Us* 48(5):1315-1325, 2003.
78. Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP: Microenvironment and phenotypic stability specify tissue formation by human articular cartilage-derived cells in vivo, *Exp Cell Res* 287(1):16-27, 2003.
79. Dowthwaite GP, Bishop JC, Redman SN, et al: The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population, *J Cell Sci* 117(6):889-897, 2004.
80. McGonagle D, Baboolal TG, Jones E: Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 13(12):719-730, 2017.
81. Kurth TB, Dell'accio F, Crouch V, et al: Functional mesenchymal stem cell niches in adult mouse knee joint synovium in vivo, *Arthritis Rheum* 63(5):1289-1300, 2011.
82. Morikawa S, Mabuchi Y, Kubota Y, et al: Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow, *J Exp Med* 206(11):2483-2496, 2009.
83. Park BW, Kang EJ, Byun JH, et al: In vitro and in vivo osteogenesis of human mesenchymal stem cells derived from skin, bone marrow and dental follicle tissues, *Differentiation* 83(5):249-259, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al: Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche, *Nature* 466(7308):829-859, 2010.
85. Isern J, Garcia-Garcia A, Martin AM, et al: The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem-cell-niche function, *Elife* 3, 2014.
86. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, et al: Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells, *Nature* 481(7382):457-462, 2012.
87. Zhou BO, Yue R, Murphy MM, et al: Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow, *Cell Stem Cell* 15(2):154-168, 2014.
88. Worthley DL, Churchill M, Compton JT, et al: Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential, *Cell* 160(1–2):269-284, 2015.
89. Chan CK, Seo EY, Chen JY, et al: Identification and specification of the mouse skeletal stem cell, *Cell* 160(1–2):285-298, 2015.
90. Chan CKF, Gulati GS, Sinha R, et al: Identification of the human skeletal stem cell, *Cell* 175(1):43-56 e21, 2018.
91. Debnath S, Yallowitz AR, McCormick J, et al: Discovery of a periosteal stem cell mediating intramembranous bone formation, *Nature* 562(7725):133-139, 2018.
92. Rountree RB, Schoor M, Chen H, et al: BMP receptor signaling is required for postnatal maintenance of articular cartilage, *PLoS Biol* 2(11):e355, 2004.
93. Chen H, Capellini TD, Schoor M, et al: Heads, shoulders, elbows, knees, and toes: modular Gdf5 enhancers control different joints in the vertebrate skeleton, *PLoS Genet* 12(11):e1006454, 2016.
94. Roelofs AJ, Zupan J, Riemen AHK, et al: Joint morphogenetic cells in the adult mammalian synovium, *Nat Commun* 8, 2017.
95. Dell'Accio F, Vanlauwe J, Bellemans J, et al: Expanded phenotypically stable chondrocytes persist in the repair tissue and contribute to cartilage matrix formation and structural integration in a goat model of autologous chondrocyte implantation (vol 21, pg 123, 2003), *J Orthop Res* 21(3):572, 2003.
96. Kozhemyakina E, Zhang M, Ionescu A, et al: Identification of a Prg4-expressing articular cartilage progenitor cell population in mice, *Arthritis Rheumatol* 67(5):1261-1273, 2015.
97. Li L, Newton PT, Bouderlique T, et al: Superficial cells are self-renewing chondrocyte progenitors, which form the articular cartilage in juvenile mice, *Faseb J* 31(3):1067-1084, 2017.
98. Decker RS, Um HB, Dyment NA, et al: Cell origin, volume and arrangement are drivers of articular cartilage formation, morphogenesis and response to injury in mouse limbs, *Dev Biol* 426(1):56-68, 2017.
99. Hunziker EB, Rosenberg LC: Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane, *J Bone Joint Surg Am* 78a(5):721-733, 1996.
100. Jones EA, English A, Henshaw K, et al: Enumeration and phenotypic characterization of synovial fluid multipotential mesenchymal progenitor cells in inflammatory and degenerative arthritis, *Arthritis Rheum-Us* 50(3):817-827, 2004.
101. Jones EA, Crawford A, English A, et al: Synovial fluid mesenchymal stem cells in health and early osteoarthritis—detection and functional evaluation at the single-cell level, *Arthritis Rheum-Us* 58(6):1731-1740, 2008.
102. Sekiya I, Ojima M, Suzuki S, et al: Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis, *J Orthop Res* 30(6):943-949, 2012.
103. Campbell TM, Churchman SM, Gomez A, et al: Mesenchymal stem cell alterations in bone marrow lesions in patients with hip osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(7):1648-1659, 2016.
104. Fellows CR, Williams R, Davies IR, et al: Characterisation of a divergent progenitor cell sub-populations in human osteoarthritic cartilage: the role of telomere erosion and replicative senescence, *Sci Rep-Uk* 7, 2017.
105. Kovtun A, Messerer DAC, Scharffetter-Kochanek K, et al: Neutrophils in tissue trauma of the skin, bone, and lung: two sides of the same coin, *J Immunol Res*, 2018.
106. Headland SE, Jones HR, Norling LV, et al: Neutrophil-derived microvesicles enter cartilage and protect the joint in inflammatory arthritis, *Sci Transl Med* 7(315):315ra190, 2015.
107. Chan JK, Glass GE, Ersek A, et al: Low-dose TNF augments fracture healing in normal and osteoporotic bone by up-regulating the innate immune response, *EMBO Mol Med* 7(5):547-561, 2015.
108. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al: MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity, *Biomaterials* 156:16-27, 2018.
109. Li JT, Tan J, Martino MM, et al: Regulatory t-cells: potential regulator of tissue repair and regeneration, *Front Immunol* 9:585, 2018.
110. Zachar L, Bacenkova D, Rosocha J: Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment, *J Inflamm Res* 9:231-240, 2016.
111. Qi K, Li N, Zhang ZY, et al: Tissue regeneration: the crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response, *Cell Immunol* 326:86-93, 2018.
112. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al: Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products, *J Biol Chem* 275(50):39027-39031, 2000.
113. Johnson K, Zhu ST, Tremblay MS, et al: A stem cell-based approach to cartilage repair, *Science* 336(6082):717-721, 2012.
114. Bi WM, Deng JM, Zhang ZP, et al: Sox9 is required for cartilage formation, *Nat Genet* 22(1):85-89, 1999.
115. Han Y, Lefebvre V: L-Sox5 and Sox6 drive expression of the aggrecan gene in cartilage by securing binding of Sox9 to a far-upstream enhancer, *Mol Cell Biol* 28(16):4999-5013, 2008.
116. Lefebvre V, Huang WD, Harley VR, et al: SOX9 is a potent activator of the chondrocyte-specific enhancer of the pro alpha 1(II) collagen gene, *Mol Cell Biol* 17(4):2336-2346, 1997.
117. Aigner T, Zien A, Hanisch D, et al: Gene expression in chondrocytes assessed with use of microarrays, *J Bone Joint Surg Am* 85a:117-123, 2003.
118. Appleton CTG, Pitelka V, Henry J, et al: Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis, *Arthritis Rheum-Us* 56(6):1854-1868, 2007.
119. Karlsson C, Dehne T, Lindahl A, et al: Genome-wide expression profiling reveals new candidate genes associated with osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 18(4):581-592, 2010.
120. Snelling S, Rout R, Davidson R, et al: A gene expression study of normal and damaged cartilage in anteromedial gonarthrosis, a phenotype of osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 22(2):334-343, 2014.

Bibliografía

1. Luyten FR, Lories RJU, Verschueren P, et al: Contemporary concepts of inflammation, damage and repair in rheumatic diseases, *Best Pract Res Cl Rh* 20(5):829-848, 2006.
2. Abnave P, Ghigo E: Role of the immune system in regeneration and its dynamic interplay with adult stem cells, *Semin Cell Dev Biol* 87:160-168, 2018.
3. Mariani FV: Proximal to distal patterning during limb development and regeneration: a review of converging disciplines, *Regen Med* 5(3):451-462, 2010.
4. Leucht P, Minear S, Ten Berge D, et al: Translating insights from development into regenerative medicine: the function of Wnts in bone biology, *Seminars in Cell & Developmental Biology* 19(5):434-443, 2008.
5. Stoick-Cooper CL, Moon RT, Weidinger G: Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine, *Gene Dev* 21(11):1292-1315, 2007.
6. Hunter W: Of the structure and disease of articulating cartilages (Reprinted from Philos-Trans-R-Soc-Lond, Vol 42, Pg 514-521, 1743), *Clin Orthop Relat* R(317):3-6, 1995.
7. Dell'accio F, Vincent TL: Joint surface defects: clinical course and cellular response in spontaneous and experimental lesions, *Eur Cells Mater* 20:210-217, 2010.
8. Ding CH, Cicuttini FM, Scott F, et al: Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change, *Arch Intern Med* 166(6):651-658, 2006.
9. Ding CH, Cicuttini FM, Scott F, et al: The genetic contribution and relevance of knee cartilage defects: case-control and sib-pair studies, *Journal of Rheumatology* 32(10):1937-1942, 2005.
10. Davies-Tuck ML, Wluka A, Wang Y, et al: The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(6):904-908, 2009.
11. Wluka A, Wang Y, Davies-Tuck M, et al: Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs, *Rheumatology* 47(9):1392-1396, 2008.
12. Zhai GJ, Ding CH, Stankovich J, et al: The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength—a sibpair study, *Arthritis Rheum-Us* 52(9):2830-2834, 2005.
13. Reynard LN, Loughlin J: The genetics and functional analysis of primary osteoarthritis susceptibility, *Expert Rev Mol Med* 15, 2013.
14. Chapman K, Valdes AM: Genetic factors in OA pathogenesis, *Bone* 51(2):258-264, 2012.
15. Eltawil NM, De Bari C, Achan P, et al: A novel in vivo murine model of cartilage regeneration. Age and strain-dependent outcome after joint surface injury, *Osteoarthr Cartilage* 17(6):695-704, 2009.
16. Rai MF, Hashimoto S, Johnson EE, et al: Heritability of articular cartilage regeneration and its association with ear wound healing in mice, *Arthritis Rheum-Us* 64(7):2300-2310, 2012.
17. Ding C, Cicuttini FM, Jones G: Tibial subchondral bone size and knee cartilage defects: relevance to knee osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 15(5):479-486, 2007.
18. Baker-LePain JC, Lane NE: Relationship between joint shape and the development of osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):538-543, 2010.
19. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T: The impact of osteoarthritis—implications for research, *Clin Orthop Relat R* 427:S6-S15, 2004.
20. Loughlin J, Dowling B, Chapman K, et al: Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females, *P Natl Acad Sci USA* 101(26):9757-9762, 2004.
21. Lories RJ, Boonen S, Peeters J, et al: Evidence for a differential association of the Arg200Trp single-nucleotide polymorphism in FRZB with hip osteoarthritis and osteoporosis, *Rheumatology* 45(1):113-114, 2006.
22. Lories RJU, Peeters J, Bakker A, et al: Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice, *Arthritis Rheum-Us* 56(12):4095-4103, 2007.
23. Cheverud JM, Lawson HA, Bouckaert K, et al: Fine-mapping quantitative trait loci affecting murine external ear tissue regeneration in the LG/J by SM/J advanced intercross line, *Heredity* 112(5):508-518, 2014.
24. Monteagudo S, Lories RJ: A notch in the joint that exacerbates osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 14(10):563-564, 2018.
25. Chung UI, Schipani E, McMahon AP, et al: Indian hedgehog couples chondrogenesis to osteogenesis in endochondral bone development, *J Clin Invest* 107(3):295-304, 2001.
26. Guo J, Chung U, Kondo H, et al: The PTH/PTHrP receptor can delay chondrocyte hypertrophy in vivo without activating phospholipase C, *Dev Cell* 3(2):183-194, 2002.
27. Kobayashi T, Chung UI, Schipani E, et al: PTHrP and Indian hedgehog control differentiation of growth plate chondrocytes at multiple steps, *Development* 129(12):2977-2986, 2002.
28. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, et al: Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein, *Science* 273(5275):613-622, 1996.
29. Anraku Y, Mizuta H, Sei A, et al: Analyses of early events during chondrogenic repair in rat full-thickness articular cartilage defects, *J Bone Miner Metab* 27(3):272-286, 2009.
30. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 alpha during skeletal growth and osteoarthritis development, *Nat Med* 16(6):678-686, 2010.
31. Yang S, Kim J, Ryu JH, et al: Hypoxia-inducible factor-2 alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction, *Nat Med* 16(6):687-693, 2010.
32. Sampson ER, Hilton MJ, Tian Y, et al: Teriparatide as a chondroregenerative therapy for injury-induced osteoarthritis, *Sci Transl Med* 3(101), 2011.
33. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al: Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(2):179-186, 2013.
34. Pelletier JP, Kapoor M, Fahmi H, et al: Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 beta in the synovium, *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(2):250-257, 2013.
35. Yu DG, Ding HF, Mao YQ, et al: Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model, *Acta Pharmacol Sin* 34(3):393-402, 2013.
36. Davidson ENB, van der Kraan PM, van den Berg WB: TGF-beta and osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 15(6):597-604, 2007.
37. van Beuningen HM, Glansbeek HL, van der Kraan PM, et al: Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections, *Osteoarthritis Cartilage* 8(1):25-33, 2000.
38. Chen R, Mian M, Fu M, et al: Attenuation of the progression of articular cartilage degeneration by inhibition of TGF-beta1 signaling in a mouse model of osteoarthritis, *Am J Pathol* 185(11):2875-2885, 2015.
39. Zhen G, Wen C, Jia X, et al: Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis, *Nat Med* 19(6):704-712, 2013.
40. Xie L, Tintani F, Wang X, et al: Systemic neutralization of TGF-beta attenuates osteoarthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1376(1):53-64, 2016.
41. Lories RJU, Derese I, Ceuppens JL, et al: Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by proinflammatory cytokines and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis, *Arthritis Rheum-Us* 48(10):2807-2818, 2003.
42. Chubinskaya S, Hurtig M, Rueger DC: OP-1/BMP-7 in cartilage repair, *Int Orthop* 31(6):773-781, 2007.
43. van der Kraan PM, Davidson ENB, Blom A, et al: TGF-beta signaling in chondrocyte terminal differentiation and osteoarthritis modulation and integration of signaling pathways through receptor-Smads, *Osteoarthr Cartilage* 17(12):1539-1545, 2009.
44. Hong CC, Yu PB: Applications of small molecule BMP inhibitors in physiology and disease, *Cytokine Growth F R* 20(5–6):409-418, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Garrison KR, Shemilt I, Donell S, et al: Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults, *Cochrane Db Syst Rev* 6, 2010.
46. Giannoudis PV, Einhorn TA: Bone morphogenetic proteins in musculoskeletal medicine, *Injury* 40:1-3, 2009.
47. Valverde-Franco G, Binette JS, Li W, et al: Defects in articular cartilage metabolism and early arthritis in fibroblast growth factor receptor 3 deficient mice, *Hum Mol Genet* 15(11):1783-1792, 2006.
48. Haque T, Amako M, Nakada S, et al: An immunohistochemical analysis of the temporal and spatial expression of growth factors FGF 1, 2 and 18, IGF 1 and 2, and TGF beta 1 during distraction osteogenesis, *Histol Histopathol* 22(2):119-128, 2007.
49. Moore EE, Bendele AM, Thompson DL, et al: Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 13(7):623-631, 2005.
50. Reinhold MI, Abe M, Kapadia RM, et al: FGF18 represses noggin expression and is induced by calcineurin, *J Biol Chem* 279(37):38209-38219, 2004.
51. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ: Wnt signaling and osteoarthritis, *Bone* 44(4):522-527, 2009.
52. Hartmann C, Tabin CJ: Wnt-14 plays a pivotal role in inducing synovial joint formation in the developing appendicular skeleton, *Cell* 104(3):341-351, 2001.
53. Guo X, Day TF, Jiang X, et al: Wnt/beta-catenin signaling is sufficient and necessary for synovial joint formation, *Genes Dev* 18(19):2404-2417, 2004.
54. Yasuhara R, Ohta Y, Yuasa T, et al: Roles of beta-catenin signaling in phenotypic expression and proliferation of articular cartilage superficial zone cells, *Lab Invest* 91(12):1739-1752, 2011.
55. Tamamura Y, Otani T, Kanatani N, et al: Developmental regulation of Wnt/beta-catenin signals is required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification, *J Biol Chem* 280(19):19185-19195, 2005.
56. Koyama E, Shibukawa Y, Nagayama M, et al: A distinct cohort of progenitor cells participates in synovial joint and articular cartilage formation during mouse limb skeletogenesis, *Dev Biol* 316(1):62-73, 2008.
57. Zhu M, Tang DZ, Wu QQ, et al: Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice, *J Bone Miner Res* 24(1):12-21, 2009.
58. Enomoto-Iwamoto M, Kitagaki J, Koyama E, et al: The Wnt antagonist Frzb-1 regulates chondrocyte maturation and long bone development during limb skeletogenesis, *Dev Biol* 251(1):142-156, 2002.
59. Lories RJ, Derese I, Luyten FP: Deletion of frizzled related protein (Frzb) reduces severity of ankylosis in a mouse model of spondyloarthritis, *Arthritis Rheum-Us* 58(9):S347-S348, 2008.
60. Kiel MJ, Acar M, Radice GL, et al: Hematopoietic stem cells do not depend on n-cadherin to regulate their maintenance, *Cell Stem Cell* 4(2):170-179, 2009.
61. Zhu M, Chen M, Zuscik M, et al: Inhibition of beta-catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction, *Arthritis Rheum-Us* 58(7):2053-2064, 2008.
62. Yuasa T, Kondo N, Yasuhara R, et al: Transient activation of Wnt/beta-catenin signaling induces abnormal growth plate closure and articular cartilage thickening in postnatal mice, *Am J Pathol* 175(5):1993-2003, 2009.
63. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling, *Nat Med* 13(2):156-163, 2007.
64. Kronke G, Uderhardt S, Kim KA, et al: R-spondin 1 protects against inflammatory bone damage during murine arthritis by modulating the Wnt pathway, *Arthritis Rheum-Us* 62(8):2303-2312, 2010.
65. Kawakami Y, Esteban CR, Raya M, et al: Wnt/beta-catenin signaling regulates vertebrate limb regeneration, *Gene Dev* 20(23):3232-3237, 2006.
66. Nalesso G, Sherwood J, Bertrand J, et al: WNT-3A modulates articular chondrocyte phenotype by activating both canonical and noncanonical pathways, *J Cell Biol* 193(3):551-564, 2011.
67. Nalesso G, Thomas BL, Sherwood JC, et al: WNT16 antagonises excessive canonical WNT activation and protects cartilage in osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(1):218-226, 2017.
68. Monteagudo S, Lories RJ: Cushioning the cartilage: a canonical Wnt restricting matter, *Nat Rev Rheumatol* 13(11):670-681, 2017.
69. Luyten FP, Hascall VC, Nissley SP, et al: Insulin-like growth-factors maintain steady-state metabolism of proteoglycans in bovine articular-cartilage explants, *Arch Biochem Biophys* 267(2):416-425, 1988.
70. Dart AJ, Little CB, Hughes CE, et al: Recombinant equine growth hormone administration: effects on synovial fluid biomarkers and cartilage metabolism in horses, *Equine Vet J* 35(3):302-307, 2003.
71. Nemirovskiy O, Zheng YJ, Tung D, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) differentiation of native and PEGylated recombinant human growth hormone (rhGH and PEG-rhGH) in the rat model of osteoarthritis, *Xenobiotica* 40(8):586-592, 2010.
72. Denko CW, Malemud CJ: Role of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheu* 35(1):24-34, 2005.
73. Fuchs E, Tumbar T, Guasch G: Socializing with the neighbors: stem cells and their niche, *Cell* 116(6):769-778, 2004.
74. Augello A, Kurth TB, De Bari C: Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches, *Eur Cells Mater* 20:121-133, 2010.
75. Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al: A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs, *Cell Stem Cell* 3(3):301-313, 2008.
76. Meirelles LD, Caplan AI, Nardi NB: In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells, *Stem Cells* 26(9):2287-2299, 2008.
77. Barbero A, Ploegert S, Heberer M, et al: Plasticity of clonal populations of dedifferentiated adult human articular chondrocytes, *Arthritis Rheum-Us* 48(5):1315-1325, 2003.
78. Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP: Microenvironment and phenotypic stability specify tissue formation by human articular cartilage-derived cells in vivo, *Exp Cell Res* 287(1):16-27, 2003.
79. Dowthwaite GP, Bishop JC, Redman SN, et al: The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population, *J Cell Sci* 117(6):889-897, 2004.
80. McGonagle D, Baboolal TG, Jones E: Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 13(12):719-730, 2017.
81. Kurth TB, Dell'accio F, Crouch V, et al: Functional mesenchymal stem cell niches in adult mouse knee joint synovium in vivo, *Arthritis Rheum* 63(5):1289-1300, 2011.
82. Morikawa S, Mabuchi Y, Kubota Y, et al: Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow, *J Exp Med* 206(11):2483-2496, 2009.
83. Park BW, Kang EJ, Byun JH, et al: In vitro and in vivo osteogenesis of human mesenchymal stem cells derived from skin, bone marrow and dental follicle tissues, *Differentiation* 83(5):249-259, 2012.
84. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al: Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche, *Nature* 466(7308):829-859, 2010.
85. Isern J, Garcia-Garcia A, Martin AM, et al: The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem-cell-niche function, *Elife* 3, 2014.
86. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, et al: Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells, *Nature* 481(7382):457-462, 2012.
87. Zhou BO, Yue R, Murphy MM, et al: Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow, *Cell Stem Cell* 15(2):154-168, 2014.
88. Worthley DL, Churchill M, Compton JT, et al: Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential, *Cell* 160(1–2):269-284, 2015.
89. Chan CK, Seo EY, Chen JY, et al: Identification and specification of the mouse skeletal stem cell, *Cell* 160(1–2):285-298, 2015.
90. Chan CKF, Gulati GS, Sinha R, et al: Identification of the human skeletal stem cell, *Cell* 175(1):43-56 e21, 2018.

91. Debnath S, Yallowitz AR, McCormick J, et al: Discovery of a periosteal stem cell mediating intramembranous bone formation, *Nature* 562(7725):133-139, 2018.
92. Rountree RB, Schoor M, Chen H, et al: BMP receptor signaling is required for postnatal maintenance of articular cartilage, *PLoS Biol* 2(11):e355, 2004.
93. Chen H, Capellini TD, Schoor M, et al: Heads, shoulders, elbows, knees, and toes: modular Gdf5 enhancers control different joints in the vertebrate skeleton, *PLoS Genet* 12(11):e1006454, 2016.
94. Roelofs AJ, Zupan J, Riemen AHK, et al: Joint morphogenetic cells in the adult mammalian synovium, *Nat Commun* 8, 2017.
95. Dell'Accio F, Vanlauwe J, Bellemans J, et al: Expanded phenotypically stable chondrocytes persist in the repair tissue and contribute to cartilage matrix formation and structural integration in a goat model of autologous chondrocyte implantation (vol 21, pg 123, 2003), *J Orthop Res* 21(3):572, 2003.
96. Kozhemyakina E, Zhang M, Ionescu A, et al: Identification of a Prg4-expressing articular cartilage progenitor cell population in mice, *Arthritis Rheumatol* 67(5):1261-1273, 2015.
97. Li L, Newton PT, Bouderlique T, et al: Superficial cells are self-renewing chondrocyte progenitors, which form the articular cartilage in juvenile mice, *Faseb J* 31(3):1067-1084, 2017.
98. Decker RS, Um HB, Dyment NA, et al: Cell origin, volume and arrangement are drivers of articular cartilage formation, morphogenesis and response to injury in mouse limbs, *Dev Biol* 426(1):56-68, 2017.
99. Hunziker EB, Rosenberg LC: Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane, *J Bone Joint Surg Am* 78a(5):721-733, 1996.
100. Jones EA, English A, Henshaw K, et al: Enumeration and phenotypic characterization of synovial fluid multipotential mesenchymal progenitor cells in inflammatory and degenerative arthritis, *Arthritis Rheum-Us* 50(3):817-827, 2004.
101. Jones EA, Crawford A, English A, et al: Synovial fluid mesenchymal stem cells in health and early osteoarthritis—detection and functional evaluation at the single-cell level, *Arthritis Rheum-Us* 58(6):1731-1740, 2008.
102. Sekiya I, Ojima M, Suzuki S, et al: Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis, *J Orthop Res* 30(6):943-949, 2012.
103. Campbell TM, Churchman SM, Gomez A, et al: Mesenchymal stem cell alterations in bone marrow lesions in patients with hip osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(7):1648-1659, 2016.
104. Fellows CR, Williams R, Davies IR, et al: Characterisation of a divergent progenitor cell sub-populations in human osteoarthritic cartilage: the role of telomere erosion and replicative senescence, *Sci Rep-Uk* 7, 2017.
105. Kovtun A, Messerer DAC, Scharffetter-Kochanek K, et al: Neutrophils in tissue trauma of the skin, bone, and lung: two sides of the same coin, *J Immunol Res*, 2018.
106. Headland SE, Jones HR, Norling LV, et al: Neutrophil-derived microvesicles enter cartilage and protect the joint in inflammatory arthritis, *Sci Transl Med* 7(315):315ra190, 2015.
107. Chan JK, Glass GE, Ersek A, et al: Low-dose TNF augments fracture healing in normal and osteoporotic bone by up-regulating the innate immune response, *EMBO Mol Med* 7(5):547-561, 2015.
108. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al: MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity, *Biomaterials* 156:16-27, 2018.
109. Li JT, Tan J, Martino MM, et al: Regulatory t-cells: potential regulator of tissue repair and regeneration, *Front Immunol* 9:585, 2018.
110. Zachar L, Bacenkova D, Rosocha J: Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment, *J Inflamm Res* 9:231-240, 2016.
111. Qi K, Li N, Zhang ZY, et al: Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response, *Cell Immunol* 326:86-93, 2018.
112. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al: Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products, *J Biol Chem* 275(50):39027-39031, 2000.
113. Johnson K, Zhu ST, Tremblay MS, et al: A stem cell-based approach to cartilage repair, *Science* 336(6082):717-721, 2012.
114. Bi WM, Deng JM, Zhang ZP, et al: Sox9 is required for cartilage formation, *Nat Genet* 22(1):85-89, 1999.
115. Han Y, Lefebvre V: L-Sox5 and Sox6 drive expression of the aggrecan gene in cartilage by securing binding of Sox9 to a far-upstream enhancer, *Mol Cell Biol* 28(16):4999-5013, 2008.
116. Lefebvre V, Huang WD, Harley VR, et al: SOX9 is a potent activator of the chondrocyte-specific enhancer of the pro alpha 1(II) collagen gene, *Mol Cell Biol* 17(4):2336-2346, 1997.
117. Aigner T, Zien A, Hanisch D, et al: Gene expression in chondrocytes assessed with use of microarrays, *J Bone Joint Surg Am* 85a:117-123, 2003.
118. Appleton CTG, Pitelka V, Henry J, et al: Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis, *Arthritis Rheum-Us* 56(6):1854-1868, 2007.
119. Karlsson C, Dehne T, Lindahl A, et al: Genome-wide expression profiling reveals new candidate genes associated with osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 18(4):581-592, 2010.
120. Snelling S, Rout R, Davidson R, et al: A gene expression study of normal and damaged cartilage in anteromedial gonarthrosis, a phenotype of osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 22(2):334-343, 2014.
121. Sato T, Konomi K, Yamasaki S, et al: Comparative analysis of gene, expression profiles in intact and damaged regions of human osteoarthritic cartilage, *Arthritis Rheum-Us* 54(3):808-817, 2006.
122. Chia SL, Sawaji Y, Burleigh A, et al: Fibroblast growth factor 2 is an intrinsic chondroprotective agent that suppresses ADAMTS-5 and delays cartilage degradation in murine osteoarthritis, *Arthritis Rheum-Us* 60(7):2019-2027, 2009.
123. Chong KW, Chanalaris A, Burleigh A, et al: Fibroblast growth factor 2 drives changes in gene expression following injury to murine cartilage in vitro and in vivo, *Arthritis Rheum-Us* 65(9):2346-2355, 2013.
124. Dell'accio F, De Bari C, Eltawil NM, et al: Identification of the molecular response of articular cartilage to injury, by microarray screening: Wnt-16 expression and signaling after injury and in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 58(5):1410-1421, 2008.
125. Vincent TL, Saklatvala J: Is the response of cartilage to injury relevant to osteoarthritis? *Arthritis Rheum-Us* 58(5):1207-1210, 2008.
126. Vincent TL: Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? *Arthritis Res Ther* 13(5):127, 2011.
127. Vincent T, Hermansson M, Bolton M, et al: Basic FGF mediates an immediate response of articular cartilage to mechanical injury, *P Natl Acad Sci USA* 99(12):8259-8264, 2002.
128. Decker RS, Koyama E, Enomoto-Iwamoto M, et al: Mouse limb skeletal growth and synovial joint development are coordinately enhanced by Kartogenin, *Dev Biol* 395(2):255-267, 2014.
129. Qiu YS, Shahgaldi BF, Revell WJ, et al: Observations of subchondral plate advancement during osteochondral repair: a histomorphometric and mechanical study in the rabbit femoral condyle, *Osteoarthr Cartilage* 11(11):810-820, 2003.
130. Vasara AI, Hyttinen MM, Lammi MJ, et al: Subchondral bone reaction associated with chondral defect and attempted cartilage repair in goats, *Calcified Tissue Int* 74(1):107-114, 2004.
131. Kreuz PC, Muller S, Ossendorf C, et al: Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results, *Arthritis Res Ther* 11(2), 2009.
132. Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, et al: Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 66(7):1820-1831, 2014.
133. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al: Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee, *Semin Arthritis Rheu* 47(4):457-463, 2018.
134. Deshmukh V, Hu H, Barroga C, et al: A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee, *Osteoarthritis Cartilage* 26(1):18-27, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

135. Caplan AI: What's in a name? *Tissue Eng Part A* 16(8):2415-2417, 2010.
136. Leyendecker A Jr, Pinheiro CCG, Amano MT, Bueno DF: The use of human mesenchymal stem cells as therapeutic agents for the in vivo treatment of immune-related diseases: a systematic review, *Front Immunol* 9:2056, 2018.
137. Hjelle K, Solheim E, Strand T, et al: Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies, *Arthroscopy* 18(7):730-734, 2002.
138. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation, *N Engl J Med* 331(14):889-895, 1994.
139. van Osch GJVM, Brittberg M, Dennis JE, et al: Cartilage repair: past and future—lessons for regenerative medicine, *J Cell Mol Med* 13(5):792-810, 2009.
140. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et al: Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee—a randomized trial, *J Bone Joint Surg Am* 86a(3):455-464, 2004.
141. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ: Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects, *Clin Orthop Relat* R(391):S362-S369, 2001.
142. Mithoefer K, Hambly K, Della Villa S, et al: Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee scientific evidence, *Am J Sport Med* 37:167s-176s, 2009.
143. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, et al: Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee an evidence-based systematic analysis, *Am J Sport Med* 37(10):2053-2063, 2009.
144. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, et al: A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture, *J Bone Joint Surg Am* 89a(10):2105-2112, 2007.
145. Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J, et al: Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture, *Am J Sport Med* 36(2):235-246, 2008.
146. Saris D, Price A, Widuchowski W, et al: Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial, *Am J Sports Med* 42(6):1384-1394, 2014.
147. Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, et al: Autologous chondrocyte implantation a long-term follow-up, *Am J Sport Med* 38(6):1117-1124, 2010.
148. Mastbergen SC, Saris DBF, Lafeber FPJG: Functional articular cartilage repair: here, near, or is the best approach not yet clear? *Nat Rev Rheumatol* 9(5):277-290, 2013.
149. Mumme M, Barbero A, Miot S, et al: Nasal chondrocyte-based engineered autologous cartilage tissue for repair of articular cartilage defects: an observational first-in-human trial, *Lancet* 388(10055):1985-1994, 2016.
150. Butnariu-Ephrat M, Robinson D, Mendes DG, et al: Resurfacing of goat articular cartilage by chondrocytes derived from bone marrow, *Clin Orthop Relat Res*(330):234-243, 1996.
151. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, et al: Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage, *J Bone Joint Surg Am* 76(4):579-592, 1994.
152. Koga H, Muneta T, Ju YJ, et al: Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration, *Stem Cells* 25(3):689-696, 2007.
153. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, et al: Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees, *Osteoarthritis Cartilage* 10(3):199-206, 2002.
154. Cole BJ, Farr J, Winalski CS, et al: Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: a prospective clinical safety trial with 2-year follow-up, *Am J Sports Med* 39(6):1170-1179, 2011.
155. Takahashi T, Tins B, McCall IW, et al: MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome, *Skeletal Radiol* 35(1):16-26, 2006.
156. Charbord P: Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts, *Hum Gene Ther* 21(9):1045-1056, 2010.
157. Pelttari K, Lorenz H, Boeuf S, et al: Secretion of matrix metalloproteinase 3 by expanded articular chondrocytes as a predictor of ectopic cartilage formation capacity in vivo, *Arthritis Rheum* 58(2):467-474, 2008.
158. Scotti C, Tonnarelli B, Papadimitropoulos A, et al: Recapitulation of endochondral bone formation using human adult mesenchymal stem cells as a paradigm for developmental engineering, *P Natl Acad Sci USA* 107(16):7251-7256, 2010.
159. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, et al: Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane, *Arthritis Rheum-Us* 44(8):1928-1942, 2001.
160. De Bari C, Dell'Accio F, Luyten FP: Human periosteum-derived cells maintain phenotypic stability and chondrogenic potential throughout expansion regardless of donor age, *Arthritis Rheum-Us* 44(1):85-95, 2001.
161. De Bari C, Dell'Accio F, Vanlauwe J, et al: Mesenchymal multipotency of adult human periosteal cells demonstrated by single-cell lineage analysis, *Arthritis Rheum-Us* 54(4):1209-1221, 2006.
162. Koga H, Shimaya M, Muneta T, et al: Local adherent technique for transplanting mesenchymal stem cells as a potential treatment of cartilage defect, *Arthritis Res Ther* 10(4), 2008.
163. Pei M, He F, Boyce BM, et al: Repair of full-thickness femoral condyle cartilage defects using allogeneic synovial cell-engineered tissue constructs, *Osteoarthr Cartilage* 17(6):714-722, 2009.
164. Khan IM, Gilbert SJ, Caterson B, et al: Oxidative stress induces expression of osteoarthritis markers procollagen IIA and 3B3(-) in adult bovine articular cartilage, *Osteoarthr Cartilage* 16(6):698-707, 2008.
165. Williams R, Khan IM, Richardson K, et al: Identification and clonal characterisation of a progenitor cell sub-population in normal human articular cartilage, *Plos One* 5(10):e13246, 2010.
166. Pashuck ET, Stevens MM: Designing regenerative biomaterial therapies for the clinic, *Sci Transl Med* 4(160):160sr4, 2012.
167. Griffin MD, Elliman SJ, Cahill E, et al: Concise review: Adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: How well are we joining the dots? *Stem Cells* 31(10):2033-2041, 2013.
168. MacDonald GIA, Augello A, De Bari C: Role of mesenchymal stem cells in reestablishing immunologic tolerance in autoimmune rheumatic diseases, *Arthritis Rheum-Us* 63(9):2547-2557, 2011.
169. Chen X, McClurg A, Zhou GQ, et al: Chondrogenic differentiation alters the immunosuppressive property of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, and the effect is partially due to the upregulated expression of B7 molecules, *Stem Cells* 25(2):364-370, 2007.
170. Nukavarapu SP, Dorcemus DL: Osteochondral tissue engineering: Current strategies and challenges, *Biotechnol Adv* 31(5):706-721, 2013.
171. Seidi A, Ramalingam M: Engineering of gradient biomaterials as biomimetic systems for tissue engineering, *J Biomater Tiss Eng* 1(2):139-148, 2011.
172. Teixeira LSM, Patterson J, Luyten FP: Skeletal tissue regeneration: where can hydrogels play a role? *Int Orthop* 38(9):1861-1876, 2014.
173. Wang XQ, Wenk E, Zhang XH, et al: Growth factor gradients via microsphere delivery in biopolymer scaffolds for osteochondral tissue engineering, *J Control Release* 134(2):81-90, 2009.
174. Kon E, Delcogliano M, Filardo G, et al: Orderly osteochondral regeneration in a sheep model using a novel nano-composite multilayered biomaterial, *J Orthop Res* 28(1):116-124, 2010.
175. Mieszawska AJ, Kaplan DL: Smart biomaterials—regulating cell behavior through signaling molecules, *Bmc Biol* 8, 2010.
176. Gomez-Barrena E, Rosset P, Muller I, et al: Bone regeneration: stem cell therapies and clinical studies in orthopaedics and traumatology, *J Cell Mol Med* 15(6):1266-1286, 2011.
177. Lenas P, Moos M, Luyten FP: Developmental engineering: a new paradigm for the design and manufacturing of cell-based products. Part I: from three-dimensional cell growth to biomimetics of in vivo development, *Tissue Eng Part B-Re* 15(4):381-394, 2009.
178. Lenas P, Moos M, Luyten FP: Developmental engineering: a new paradigm for the design and manufacturing of cell-based products. Part II. From genes to networks: tissue engineering from the view-

point of systems biology and network science, *Tissue Eng Part B-Re* 15(4):395-422, 2009.
179. Ho-Shui-Ling A, Bolander J, Rustom LE, et al: Bone regeneration strategies: engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives, *Biomaterials* 180:143-162, 2018.
180. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al: Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis, *Arthritis Rheum-Us* 48(12):3464-3474, 2003.
181. Horie M, Sekiya I, Muneta T, et al: Intra-articular injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect, *Stem Cells* 27(4):878-887, 2009.
182. Okuno M, Muneta T, Koga H, et al: Meniscus regeneration by syngeneic, minor mismatched, and major mismatched transplantation of synovial mesenchymal stem cells in a rat model, *J Orthop Res* 32(7):928-936, 2014.
183. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al: Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial, *Stem Cells* 32(5):1254-1266, 2014.
184. McIntyre JA, Jones IA, Han B, Vangsness CT Jr: Intra-articular mesenchymal stem cell therapy for the human joint: a systematic review, *Am J Sports Med* 46:3550-3563, 2017.
185. Chahla J, Piuzzi NS, Mitchell JJ, et al: Intra-articular cellular therapy for osteoarthritis and focal cartilage defects of the knee: a systematic review of the literature and study quality analysis, *J Bone Joint Surg Am* 98(18):1511-1521, 2016.
186. Yubo M, Yanyan L, Li L, et al: Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: a meta-analysis, *Plos One* 12(4):e0175449, 2017.
187. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, et al: Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel(R)): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint, *Arthritis Res Ther* 18(1):301, 2016.
188. Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F, et al: Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial, *Transplantation* 99(8):1681-1690, 2015.
189. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, et al: A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis, *Am J Sports Med* 45(1):82-90, 2017.
190. Cuthbert RJ, Giannoudis PV, Wang XN, et al: Examining the feasibility of clinical grade CD271+ enrichment of mesenchymal stromal cells for bone regeneration, *Plos One* 10(3):e0117855, 2015.
191. Zhang S, Chu WC, Lai RC, et al: Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration, *Osteoarthritis Cartilage* 24(12):2135-2140, 2016.
192. Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al: Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis, *Sci Rep* 7(1):16214, 2017.
193. De Bari C, Roelofs AJ: Stem cell-based therapeutic strategies for cartilage defects and osteoarthritis, *Curr Opin Pharmacol* 40:74-80, 2018.
194. Arnoczky SP, Warren RF: Microvasculature of the human meniscus, *Am J Sport Med* 10(2):90-95, 1982.
195. Stone KR, Steadman JR, Rodkey WG, et al: Regeneration of meniscal cartilage with use of a collagen scaffold—analysis of preliminary data, *J Bone Joint Surg Am* 79a(12):1770-1777, 1997.
196. Steadman JR, Rodkey WG: Tissue-engineered collagen meniscus implants: 5-to 6-year feasibility study results, *Arthroscopy* 21(5):515-525, 2005.
197. Zaffagnini S, Muccioli GMM, Lopomo N, et al: Prospective long-term outcomes of the medial collagen meniscus implant versus partial medial meniscectomy a minimum 10-year follow-up study, *Am J Sport Med* 39(5):977-985, 2011.
198. Monllau JC, Gelber PE, Abat F, et al: Outcome after partial medial meniscus substitution with the collagen meniscal implant at a minimum of 10 years' follow-up, *Arthroscopy* 27(7):933-943, 2011.
199. Verdonk P, Beaufils P, Bellemans J, et al: Successful treatment of painful irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold two-year safety and clinical outcomes, *Am J Sport Med* 40(4):844-853, 2012.
200. Verdonk R, Almqvist KF, Huysse W, et al: Meniscal allografts: indications and outcomes, *Sports Med Arthrosc* 15(3):121-125, 2007.
201. Scotti C, Hirschmann MT, Antinolfi P, et al: Meniscus repair and regeneration: review on current methods and research potential, *Eur Cells Mater* 26:150-170, 2013.
202. Cook JL, Fox DB, Malaviya P, et al: Long-term outcome for large meniscal defects treated with small intestinal submucosa in a dog model, *Am J Sport Med* 34(1):32-42, 2006.
203. Stapleton TW, Ingram J, Katta J, et al: Development and characterization of an acellular porcine medial meniscus for use in tissue engineering, *Tissue Eng Pt A* 14(4):505-518, 2008.
204. Pabbruwe MB, Kafienah W, Tarlton JF, et al: Repair of meniscal cartilage white zone tears using a stem cell/collagen-scaffold implant, *Biomaterials* 31(9):2583-2591, 2010.
205. Mandal BB, Park SH, Gil ES, et al: Multilayered silk scaffolds for meniscus tissue engineering, *Biomaterials* 32(2):639-651, 2011.
206. Kon E, Chiari C, Marcacci M, et al: Tissue engineering for total meniscal substitution: animal study in sheep model, *Tissue Eng Pt A* 14(6):1067-1080, 2008.
207. Ballyns JJ, Wright TM, Bonassar LJ: Effect of media mixing on ECM assembly and mechanical properties of anatomically-shaped tissue engineered meniscus, *Biomaterials* 31(26):6756-6763, 2010.
208. Ballyns JJ, Gleghorn JP, Niebrzydowski V, et al: Image-guided tissue engineering of anatomically shaped implants via MRI and micro-CT using injection molding, *Tissue Eng Pt A* 14(7):1195-1202, 2008.
209. Angele P, Johnstone B, Kujat R, et al: Stem cell based tissue engineering for meniscus repair, *J Biomed Mater Res A* 85a(2):445-455, 2008.
210. Zellner J, Mueller M, Berner A, et al: Role of mesenchymal stem cells in tissue engineering of meniscus, *J Biomed Mater Res A* 94a(4):1150-1161, 2010.
211. Kang SW, Son SM, Lee JS, et al: Regeneration of whole meniscus using meniscal cells and polymer scaffolds in a rabbit total meniscectomy model, *J Biomed Mater Res A* 77a(4):659-671, 2006.
212. Mandal BB, Park SH, Gil ES, et al: Stem cell-based meniscus tissue engineering, *Tissue Eng Pt A* 17(21–22):2749-2761, 2011.
213. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al: Platelet-rich plasma from basic science to clinical applications, *Am J Sport Med* 37(11):2259-2272, 2009.
214. Bedi A, Maak T, Walsh C, et al: Cytokines in rotator cuff degeneration and repair, *J Shoulder Elb Surg* 21(2):218-227, 2012.
215. Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ: Tendon healing: repair and regeneration, *Annu Rev Biomed Eng* 14:47-71, 2012.
216. Van Eijk F, Saris DBF, Riesle J, et al: Tissue engineering of ligaments: a comparison of bone marrow stromal cells, anterior cruciate ligament, and skin fibroblasts as cell source, *Tissue Eng* 10(5-6):893-903, 2004.
217. Clarke AW, Alyas F, Morris T, et al: Skin-derived tenocyte-like cells for the treatment of patellar tendinopathy, *Am J Sport Med* 39(3):614-623, 2011.
218. Yokoya S, Mochizuki Y, Natsu K, et al: Rotator cuff regeneration using a bioabsorbable material with bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model, *Am J Sport Med* 40(6):1259-1268, 2012.
219. Bi YM, Ehirchiou D, Kilts TM, et al: Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche, *Nat Med* 13(10):1219-1227, 2007.
220. Lui PPY, Chan KM: Tendon-derived stem cells (TDSCs): from basic science to potential roles in tendon pathology and tissue engineering applications, *Stem Cell Rev Rep* 7(4):883-897, 2011.
221. Pridgen BC, Woon CYL, Kim M, et al: Flexor tendon tissue engineering: acellularization of human flexor tendons with preservation of biomechanical properties and biocompatibility, *Tissue Eng Part C-Me* 17(8):819-828, 2011.
222. Ning LJ, Zhang Y, Chen XH, et al: Preparation and characterization of decellularized tendon slices for tendon tissue engineering, *J Biomed Mater Res A* 100a(6):1448-1456, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

223. Wan YQ, Chen WN, Yang J, et al: Biodegradable poly(L-lactide)-poly(ethylene glycol) multiblock copolymer: synthesis and evaluation of cell affinity, *Biomaterials* 24(13):2195-2203, 2003.
224. Lutolf MP, Gilbert PM, Blau HM: Designing materials to direct stem-cell fate, *Nature* 462(7272):433-441, 2009.
225. Roelofs AJ, Rocke JPJ, De Bari C: Cell-based approaches to joint surface repair: a research perspective, *Osteoarthr Cartilage* 21(7):892-900, 2013.
226. Lovric V, Ledger M, Goldberg J, et al: The effects of low-intensity pulsed ultrasound on tendon-bone healing in a transosseous-equivalent sheep rotator cuff model, *Knee Surg Sport Tr A* 21(2):466-475, 2013.
227. Jorgensen C: Mesenchymal stem cells in arthritis: role of bone marrow microenvironment, *Arthritis Res Ther* 12(4):135, 2010.
228. Ghannam S, Bouffi C, Djouad F, et al: Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications, *Stem Cell Res Ther* 1:2, 2010.
229. Wakitani S, Okabe T, Horibe S, et al: Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months, *J Tissue Eng Regen M* 5(2):146-150, 2011.
230. Wong KL, Lee KBL, Tai BC, et al: Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up, *Arthroscopy* 29(12):2020-2028, 2013.
231. Orozco L, Munar A, Soler R, et al: Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study, *Transplantation* 95(12):1535-1541, 2013.
232. Barry F, Murphy M: Mesenchymal stem cells in joint disease and repair, *Nat Rev Rheumatol* 9(10):584-594, 2013.
233. Luyten FP: Mesenchymal stem cells in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 16(5):599-603, 2004.
234. Meirelles LD, Nardi NB: Murine marrow-derived mesenchymal stem cell: isolation, in vitro expansion, and characterization, *Brit J Haematol* 123(4):702-711, 2003.
235. Lee CH, Cook JL, Mendelson A, et al: Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study, *Lancet* 376(9739):440-448, 2010.
236. Khouri RK, Koudsi B, Reddi H: Tissue transformation into bone invivo—a potential practical application, *JAMA* 266(14):1953-1955, 1991.
237. Lindahl A, Brittberg M, Peterson L: Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee, *Knee Surg Sport Tr A* 9(6):358-363, 2001.
238. Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, et al: Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis, *Osteoarthr Cartilage* 21(11):1660-1667, 2013.

8

Proteinasas y degradación de la matriz

YOSHIFUMI ITOH

PUNTOS CLAVE

- Generalmente, las proteinasas se clasifican según su mecanismo catalítico en aspartato proteinasas, cisteína proteinasas, serina proteinasas y metaloproteinasas.
- Debido al pH ácido óptimo y a la localización intracelular dentro de los lisosomas, la mayoría de las aspartato proteinasas y cisteína proteinasas participan en la degradación intracelular de los componentes de la matriz extracelular (MEC).
- Las serina proteinasas y las metaloproteinasas son proteinasas que actúan a pH neutro y tienen una función principal en la degradación extracelular de macromoléculas de la MEC.
- Las metaloproteinasas que degradan la MEC están compuestas principalmente por las familias de los genes de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina (ADAMTS).
- La mayoría de los inhibidores endógenos de las proteinasas son específicos de la clase de proteinasa, mientras que la α_2-macroglobulina inhibe la actividad de todas las clases de proteinasas.
- La actividad de las proteinasas que degradan la MEC en los tejidos locales está regulada por el equilibrio entre las proteinasas y sus inhibidores, que puede determinarse por las tasas de producción de proteinasas e inhibidores, su secreción, la activación de proenzimas y sistemas de anclaje a la superficie celular y reciclado de las proteinasas activadas.
- Las precursoras de las MMP (proMMP) se activan por las vías extracelular, intracelular y de la superficie celular, dependiendo de las enzimas.
- El agrecano y el colágeno tipo II, dos componentes principales de la MEC, pueden degradarse en el cartílago articular mediante acciones diferenciales o complementarias de clases de MMP y ADAMTS en las artritis.
- En la artritis reumatoide, el cartílago articular es destruido por las proteinasas acumuladas en el líquido sinovial, el contacto directo con el paño proteolítico, y las proteinasas derivadas de los condrocitos. El hueso es reabsorbido por los osteoclastos, principalmente por la acción de la catepsina K y la MMP-9 en condiciones ácidas e hipercalcémicas en los compartimentos subosteoclásticos.
- En la artrosis, las metaloproteinasas derivadas de los condrocitos, que comprenden clases de MMP y ADAMTS, contribuyen principalmente a la degradación del cartílago articular.

Introducción

La matriz extracelular (MEC) es un componente importante de los organismos multicelulares, entre ellos los seres humanos. Aporta la estructura del tejido, rellena los espacios entre las células, separa los componentes del tejido, actúa como andamiaje para las células que migran, actúa como depósito de factores de crecimiento y envía estas señales directamente a las células. Mientras que la interacción célula-MEC regula diversas funciones celulares fundamentales, como el crecimiento, la diferenciación, la apoptosis y la migración, durante la remodelación del tejido con la migración de células hacia el tejido, la MEC se transforma en una barrera física que se debe degradar. La degradación de la MEC se consigue por la acción de enzimas proteolíticas denominadas *endopeptidasas* o *proteinasas*. En condiciones de salud normales la actividad de las proteinasas que degradan la MEC está sometida a un control estricto, lo que mantiene la homeostasis tisular. Por otro lado, en situaciones patológicas, la actividad de estas proteinasas está excesivamente elevada en las enfermedades con destrucción de tejidos o reducida en las enfermedades fibróticas. Por tanto, es importante conocer los mecanismos reguladores de la degradación de la MEC para revelar la patogenia de estas enfermedades. En la artritis reumatoide y la artrosis está elevada la actividad de las proteinasas que degradan la MEC, lo que causa destrucción del tejido articular, incluyendo el cartílago y el hueso. Cada vez está más claro que estos desequilibrios en el metabolismo de la MEC se deben no solo a la regulación al alza de los genes de las proteinasas, sino también a otros factores. Este capítulo ofrece información actualizada sobre las proteinasas que degradan la MEC y su regulación en la artritis reumatoide y la artrosis.

Proteinasas que degradan la matriz extracelular

La MEC es una red de grandes macromoléculas y, por tanto, su degradación se debe a la acción de endopeptidasas o proteinasas que escinden los enlaces peptídicos internos de las cadenas polipeptídicas. Es poco probable que el efecto de las exopeptidasas que escinden algunos aminoácidos en el extremo N-terminal o C-terminal sobre la integridad de la MEC sea importante, en caso de que exista. Hay cuatro clases de proteinasas a las que se ha implicado en la degradación de la MEC: aspartato proteinasas, cisteína proteinasas, serina proteinasas y metaloproteinasas, que se clasifican según su maquinaria catalítica.

Aspartato proteinasas

La mayoría tienen dos residuos de ácido aspartato en sus sitios catalíticos, donde el nucleófilo que ataca el enlace peptídico escindible es una molécula de agua activada. Las aspartato proteinasas de los mamíferos comprenden las enzimas digestivas (pepsina y quimosina), la catepsina D y la catepsina E intracelulares y la renina. Entre las proteinasas que pertenecen a este grupo, la aspartato proteinasa principal que participa

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

en la degradación de la MEC es la catepsina D, que tiene actividad proteolítica contra la mayoría de los sustratos, como el agrecano y los telopéptidos de colágeno, con un pH óptimo entre 3,5 y 5. Debido al pH óptimo ácido y a la localización intracelular dentro de los lisosomas, es probable que la catepsina D sea responsable de la degradación intracelular de fragmentos de la MEC fagocitados que previamente fueron degradados en los espacios extracelulares. Sin embargo, un estudio sobre cultivos de explantes de cartílago usando el inhibidor de la aspartato proteinasa señala la posibilidad de que la catepsina D secretada extracelularmente contribuya a la degradación del agrecano en el cartílago articular[1].

Cisteína proteinasas

Son endopeptidasas en las que el nucleófilo del sitio catalítico es el grupo sulfhidrilo de un residuo de cisteína. Las cisteína proteinasas que degradan la MEC son las catepsinas lisosómicas B, L, S y K y las calpaínas (tabla 8.1). Las catepsinas B y L digieren las regiones telopeptídicas del colágeno fibrilar tipos I y II, las regiones no helicoidales del colágeno tipos IX y XI y el agrecano, con un pH ácido. La catepsina S tiene un espectro similar de sustratos dentro de una amplia gama de valores del pH. La catepsina K, también llamada previamente *catepsina O, O2* o *X,* es una catepsina colagenolítica que escinde de forma eficaz el colágeno tipo I en las regiones de la triple hélice con valores de pH entre 4,5 y 6,6[2]. La proteinasa también degrada la gelatina y la osteonectina. La catepsina K es expresada abundantemente por los osteoclastos humanos[3], y las mutaciones inactivadoras o la deleción de los genes dan lugar a un fenotipo osteopetrósico en los seres humanos y los animales; se cree que la catepsina K tiene una función principal en la resorción ósea dependiente de los osteoclastos (v. más adelante). Debido a que las catepsinas B, L, S y K se expresan en la membrana sinovial, en el cartílago articular o en ambos en la artritis reumatoide y la artrosis, también pueden estar implicadas en la destrucción del cartílago a través de la degradación de las macromoléculas de la MEC cuando el entorno pasa a tener un pH ácido[4].

Las calpaínas son cisteína proteinasas similares a la papaína, dependientes del Ca^{2+}, que se distribuyen de forma ubicua en las células de los mamíferos. Los miembros mejor descritos de la superfamilia de la calpaína son la μ-calpaína y la m-calpaína, que también se denominan *calpaínas convencional* (μ-calpaína) y *clásica* (m-calpaína)[5]. Las calpaínas actúan a nivel intracelular en varios trastornos patológicos, como la distrofia muscular. Están presentes en los espacios extracelulares y en el líquido sinovial artrósico y pueden degradar el agrecano.

Serina proteinasas

Requieren que el grupo hidroxilo de un residuo de serina actúe como el nucleófilo que ataca el enlace peptídico. Comprenden el mayor número de proteinasas, y esta familia tiene aproximadamente 40 miembros. La mayoría de las serina proteinasas pueden degradar las macromoléculas de la MEC. A continuación se describen las principales serina proteinasas que degradan la MEC en los tejidos de las articulaciones (v. tabla 8.1).

Elastasa de neutrófilos y catepsina G

Sintetizan como precursores en los promielocitos en la médula ósea y posteriormente se almacenan en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares como enzimas activas. Los leucocitos maduros no sintetizan elastasa, pero movilizan los gránulos azurófilos a la superficie celular y liberan las proteinasas en respuesta a diversos estímulos. Los monocitos tienen concentraciones bajas de elastasa, pero pierden la expresión de la enzima durante la diferenciación en macrófagos. La elastasa de neutrófilos y la catepsina G son glucoproteínas básicas con puntos isoeléctricos superior a 9 (elastasa de neutrófilos) y aproximadamente de 12 (catepsina G). Pueden quedar atrapadas fácilmente en la matriz del cartílago, que tiene una carga negativa.

TABLA 8.1 Proteinasas que pueden participar en la degradación de la matriz extracelular

Enzima	Fuente	Inhibidor
Aspartato proteinasas		
Catepsina D	Lisosoma	Pepstatina
Cisteína proteinasas		
Catepsina B	Lisosoma	Cistatinas
Catepsina L	Lisosoma	Cistatinas
Catepsina S	Lisosoma	Cistatinas
Catepsina K	Lisosoma	Cistatinas
Calpaína	Citosol	Calpastatina
Serina proteinasas		
Elastasa de neutrófilos	Neutrófilos	α_1-PI
Catepsina G	Neutrófilos	α_1-antiquimotripsina
Proteinasa 3	Neutrófilos	α_1-PI y elafina
Plasmina	Plasma	Aprotinina
Calicreína plasmática	Plasma	Aprotinina
Calicreína tisular	Tejidos glandulares	Aprotinina y calistatina
tPA	Células endoteliales y condrocitos	PAI-1 y PAI-2
uPA	Fibroblastos y condrocitos	PAI-1, PAI-2 y PN-1
Triptasa	Mastocitos	Tripstatina
Quimasa	Mastocitos	α_1-PI
Metaloproteinasas[a]		
MMP	Células tisulares y células inflamatorias	TIMP-1, 2, 3 y 4 y RECK para MMP-2, 7, 9 y 14
ADAMTS	Células tisulares	TIMP-3
ADAM	Células tisulares y células inflamatorias	TIMP-3 y RECK para ADAM-10

[a]Para obtener más información sobre las ADAM, las ADAMTS y las MMP, consúltense las tablas 8.2 y 8.3.

ADAM, una desintegrina y metaloproteinasa; *ADAMTS,* una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina; *MMP,* metaloproteinasas de la matriz; *PAI,* inhibidor del activador del plasminógeno; *PI,* inhibidor de proteinasas, *PN,* proteinasa nexina; *RECK,* proteína rica en cisteína inductora de reversión con motivos Kazal; *TIMP,* inhibidor tisular de metaloproteinasas; *tPA,* activador del plasminógeno tipo tisular; *uPA,* activador del plasminógeno tipo urocinasa.

La elastasa de neutrófilos y la catepsina G escinden la elastina; la región telopeptídica del colágeno fibrilar tipos I, II y III; el colágeno tipos IV, VI, VIII, IX, X y XI, y otros componentes de la MEC, como la fibronectina, la laminina y el agrecano, con un pH neutro. Estas serina proteinasas también pueden participar indirectamente en la degradación de la MEC mediante la activación del cimógeno de las metaloproteinasas de la matriz (proMMP)[6] y la inactivación de inhibidores de proteinasas endógenas, como α_2-antiplasmina, α_1-antiquimotripsina e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP).

Quimasa y triptasa de los mastocitos

La quimasa y la triptasa se almacenan en gránulos secretores (junto con la histamina y otros mediadores) de los mastocitos, que infiltran la membrana sinovial reumatoide. La quimasa es una proteinasa similar a la quimotripsina, con un amplio espectro de actividad contra componentes de la MEC, como el colágeno tipo VI[7] y el agrecano. También activa proMMP, como las proMMP-1, 3 y 9[6]. Aunque la proquimasa se activa intracelularmente y se almacena en los gránulos, la actividad en los gránulos es limitada debido al pH bajo y se vuelve completamente activa cuando se libera extracelularmente. La triptasa es una proteinasa similar a la tripsina que degrada el colágeno tipo VI y la fibronectina y también activa la proMMP-3[6].

Plasmina y activadores del plasminógeno

El plasminógeno se sintetiza en el hígado y se secreta al plasma. Puede unirse a la fibrina y a las células y, después de la activación por los activadores del plasminógeno, la plasmina digiere fácilmente la fibrina. La plasmina unida a la membrana también degrada muchos componentes de la MEC, como proteoglucanos, fibronectina, colágeno tipo IV y laminina. Otras funciones importantes de la plasmina son iniciar la activación de proMMP, activar el factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1) latente asociado a células y actuar como proenzima convertasa. La plasmina se genera por la activación del plasminógeno por activadores del plasminógeno, incluyendo dos serina proteinasas, el activador del plasminógeno tipo tisular (tPA) y el activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA). El tPA es sintetizado como una proenzima de 70 kDa y secretado en la sangre circulante principalmente por células endoteliales, fibroblastos, condrocitos y células tumorales[8]. El uPA se purificó primero a partir de la orina como una proenzima de 54 kDa[8]. Se convierte a la forma activa de dos cadenas de 30 y 24 kDa unidas por un enlace disulfuro. La plasmina también puede producir otra forma completamente activa de 33 kDa. Se encuentra expresión de uPA en diversas células, como células cancerosas invasivas, queratinocitos migratorios y leucocitos activados en situaciones patológicas. El pro-uPA y el uPA de dos cadenas se unen a un receptor de uPA específico (uPAR), una glucoproteína anclada a glucosilfosfatidilinositol (GPI), que se expresa en la superficie celular de los fibroblastos, los macrófagos y las células tumorales. El uPA unido al receptor activa preferentemente el plasminógeno unido a la membrana plasmática y lo convierte en plasmina. La plasmina unida a la membrana plasmática puede activar el pro-uPA unido al receptor. A pesar de la elevada restricción de la especificidad de sustrato de los activadores del plasminógeno, el uPA escinde otras proteínas *in vitro,* como la fibronectina, el fibrinógeno, la toxina diftérica y posiblemente el propio uPA.

Calicreínas

Se han identificado dos tipos: plasmática y tisular. La calicreína plasmática, con dos cadenas unidas por un enlace disulfuro (36 y 52 kDa), se genera a partir de la procalicreína de 88 kDa por el factor de la coagulación XIIa o por la propia calicreína. Activa los cininógenos para dar bradicinina y activa la proMMP-1 y la proMMP-3[6]. La calicreína tisular, que se sintetiza en los tejidos glandulares, libera Lys-bradicinina a partir del cininógeno y activa la proMMP-8[6].

Metaloproteinasas

Como las aspartato proteinasas, son endopeptidasas en las que el ataque nucleófilo de un enlace peptídico está mediado por una molécula de agua. Un catión metálico divalente, generalmente zinc, activa la molécula de agua. Entre las metaloproteinasas, las metaloproteinasas de la matriz (MMP), que también se denominan *matrixinas* (una subfamilia de la superfamilia de la metcinzina), son endopeptidasas clave de degradación de la matriz, dependientes del zinc (tabla 8.2). Además, algunos miembros de la familia ADAMTS (una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina), que es una familia de genes relacionados con las MMP perteneciente a la familia de las metcincinas, también participan en la degradación de la MEC, como los proteoglucanos del cartílago (tabla 8.3). Solo algunos miembros de la familia ADAM (una desintegrina y metaloproteinasa) tienen una actividad limitada sobre los componentes de la MEC (tabla 8.4).

Metaloproteinasas de la matriz

La familia de las MMP humanas comprende 23 miembros que tienen designaciones MMP (numeradas según un sistema numérico secuencial) y nombres comunes acuñados por los autores de los informes publicados (v. tabla 8.2). Los miembros de esta familia se clasificaron en dos subgrupos principales según las propiedades bioquímicas proporcionadas por la estructura de los dominios y la especificidad de sustrato: MMP secretadas y MMP con anclaje a la membrana. Las MMP-4, 5 y 6 se excluyen de la lista porque son idénticas a otras MMP conocidas (es decir, MMP-3 y 2). Las MMP-18 y 22 tampoco aparecen en la tabla 8.2 porque se han asignado a la colagenasa 4 del género *Xenopus* y a la MMP del pollo. Muchas de las MMP tipo secretado están formadas por tres dominios básicos (el prodominio, el dominio catalítico y el dominio similar a la hemopexina) que están precedidos por péptidos señal-hidrófobos (fig. 8.1). El dominio propeptídico N-terminal tiene una cisteína no emparejada en la secuencia conservada PRCGXPD. El residuo de cisteína de la secuencia interactúa con el átomo de zinc catalítico del dominio catalítico para mantener la proenzima en un estado inactivo evitando que se una a la molécula de agua para interactuar para la catálisis. El dominio catalítico tiene el motivo de unión al zinc HEXGHXXGXXH, en el que tres histidinas se unen al átomo de zinc catalítico y lo retienen. Se considera que el dominio similar a la hemopexina C-terminal, que está conectado al dominio catalítico por una región bisagra rica en prolina, es una zona de interacción molecular e interviene en la determinación de la especificidad del sustrato de algunas MMP. Además de estos dominios básicos, las gelatinasas tienen inserciones adicionales de tres repeticiones de dominio de fibronectina tipo II en el dominio catalítico (v. fig. 8.1), que les proporcionan propiedades de unión al colágeno. Las matrilisinas son los miembros de las MMP de menor tamaño y carecen de dominios similares a la hemopexina. Las MMP activadas por furina contienen inserciones de un motivo de aminoácido de básico de Arg-Xxx-Lys-Arg (RXKR) en el extremo C-terminal del prodominio, que es reconocido y escindido por las convertasas de proproteínas, incluida la furina (v. fig. 8.1). Por tanto, estas enzimas son secretadas hacia el entorno extracelular en su forma activa. La MMP-23 es sintetizada como una MMP tipo transmembrana tipo II que tiene un dominio transmembrana tipo II en el extremo N-terminal del prodominio. Contiene la secuencia RRRR en el extremo del prodominio, que puede ser escindida por proproteína convertasas durante la secreción, lo que hace que esta enzima sea soluble. La estructura del dominio de MMP-23 también es única entre los miembros de las MMP porque tiene una matriz de cisteína y un dominio similar a inmunoglobulina en lugar de un dominio similar a la hemopexina (v. fig. 8.1).

Hay dos tipos de MMP tipo membrana: tipo transmembrana tipo I (MMP-14, 15, 16 y 24/MMP MT1, MT2, MT3 y MT5) y tipo anclado a GPI (MMP-17 y 25/MMP MT4 y MT6)[7]. Las MMP tipo transmembrana tipo I tienen una región de tallo, el dominio transmembrana y una cola citoplásmica corta en sentido 3′ respecto al dominio de la hemopexina, además de la composición del dominio común (prodominio, dominio catalítico, bisagra y dominio similar a hemopexina). Los tipos anclados a GPI son sintetizados con un anclaje entre la molécula de GPI, hidrófoba, y la secuencia del péptido señal siguiendo a la región de tallo en su extremo C-terminal. El péptido señal unido al GPI es escindido, y el ectodominio se transfiere a la porción de GPI sintetizada *de novo* por una transamidasa en el retículo endoplásmico (v. fig. 8.1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 8.2 **Sustratos de las metaloproteinasas de la matriz del ser humano**

Enzimas	Sustratos de la MEC	Sustratos no de la MEC
MMP solubles		
Colagenasas clásicas		
MMP-1	Colágenos I, II, III, VII y X, gelatinas, agrecano, proteína de enlace, entactina, tenascina y perlecano	α_2-macroglobulina, IGF-BP-2, 3 y 5 (colagenasa intersticial) α_1-PI, α_1-antiquimotripsina, pro-IL-1β y CTGF
MMP-8 (colagenasa de neutrófilos)	Colágenos I, II y III, gelatinas, agrecano y proteína de enlace	α_1-PI
MMP-13 (colagenasa 3)	Colágenos I, II, III, IV, IX, X y XIV, agrecano, Fn y tenascina	CTGF, pro-TGF-β y α_1-antiquimotripsina
Gelatinasas		
MMP-2 (gelatinasa A)	Gelatinas, colágenos IV, V, VII y XI, Ln, Fn, elastina, agrecano y proteína de enlace	Pro-TGF-β, receptor I del FGF, MCP-3, IGF-BP-5, pro-IL-1β, galectina-3 y plasminógeno
MMP-9 (gelatinasa B)	Gelatinas, colágenos III, IV y V, agrecano, elastina, entactina y proteína de enlace	Pro-TGF-β, receptor α de la IL-2, Kit-L, IGF-BP-3, pro-IL-1β, α_1-PI, galectina-3 e ICAM-1 plasminógeno
Estromelisinas		
MMP-3 (estromelisina 1)	Agrecano, decorina, gelatinas, colágenos III, IV, IX y X, Fn, Ln, tenascina, proteína de enlace y perlecano	IGF-BP-3, pro-IL-1β, HB-EGF, CTGF, E-cadherina, α_1-antiquimotripsina, α_1-PI, α_2-macroglobulina, plasminógeno, uPA y proMMP-1, 7, 8, 9 y 13
MMP-10 (estromelisina 2)	Agrecano, Fn, Ln, colágenos III, IV y V y proteína de enlace	ProMMP-1, 8 y 10
Matrilisinas		
MMP-7 (matrilisina 1)	Agrecano, gelatinas, Fn, Ln, elastina, entactina, colágeno IV, tenascina y proteína de enlace	Pro-α-defensina, Fas-L, β4-integrina, E-cadherina, pro-TNF, CTGF, HB-EGF, RANKL, IGF-BP-3 y plasminógeno
MMP-26 (matrilisina 2)	Gelatina, colágeno IV, Fn y fibrinógeno	α_1-PI y proMMP-9
MMP activadas por furina		
MMP-11 (estromelisina 3)	Fn, Ln, agrecano y gelatinas	α_1-PI, α_2-macroglobulina e IGF-BP-1
MMP-21	Desconocido	Desconocido
MMP-28 (epilisina)	Desconocido	Caseína
Otras MMP secretadas		
MMP-12 (metaloelastasa)	Elastina, Fn, colágeno V y osteonectina	Plasminógeno y apolipoproteína A
MMP-19 (RASI-1)	Colágeno IV, gelatina, Fn, tenascina, agrecano, COMP, Ln y nidógeno	IGF-BP-3
MMP-20 (enamelisina)	Amelogenina, agrecano, gelatina y COMP	Desconocido
MMP-27	Desconocido	Desconocido
MMP-23	Gelatina	Desconocido
MMP tipo membrana		
MMP tipo transmembrana tipo I		
MMP-14 (MT1-MMP)	Colágenos I, II y III, gelatinas, agrecano, Fn, Vn, Ln-1, 2, 4 y 5, fibrina y perlecano	ProMMP-2 y 13, ADAM-9, tTG, CD44, ICAM-1, LRP1, sindecano 1, SLPI, CTGF, DR6, DJ-1, galectina 1, αV-integrina, C3b, EMMPRIN, ApoE, MICA, betaglucano, IL-8, Cyr61, Dickkopf-1, KiSS-1, Dll1 y peptidil-prolil cis-trans isomerasa A
MMP-15 (MT2-MMP)	Fn, tenascina, nidógeno, agrecano, perlecano y Ln	ProMMP-2 y tTG
MMP-16 (MT3-MMP)	Colágeno III, Fn y gelatina	ProMMP-2 y tTG
MMP-24 (MT5-MMP)	PG	ProMMP-2
MMP tipo ligadas a GPI		
MMP-17 (MT4-MMP)	Gelatina y fibrinógeno	Desconocido
MMP-25 (MT6-MMP)	Gelatina, colágeno IV, fibrina, Fn y Ln	ProMMP-2

ADAM, una desintegrina y metaloproteinasa; *ApoE,* apolipoproteína E; *C3b,* componente 3 del complemento; *COMP,* proteína de la matriz oligomérica del cartílago; *CTGF,* factor de crecimiento del tejido conjuntivo; *Cyr61,* inductor angiógeno 61 rico en cisteína; *Dll1,* similar a delta 1; *DR6,* receptor de muerte 6; *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *Fn,* fibronectina; *GPI,* glucosilfosfatidilinositol; *HB-EGF,* factor de crecimiento epidérmico unido a heparina; *ICAM-1,* molécula de adhesión intercelular 1; *IGF-BP,* proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; *IL,* interleucina; *KiSS-1,* kisspeptina; *Ln,* laminina; *LRP1,* proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 1; *MCP,* proteína de quimioatracción de monocitos; *MEC,* matriz extracelular; *MICA,* molécula A relacionada con la cadena clase I del complejo principal de histocompatibilidad; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *PG,* proteoglucano; *PI,* inhibidor de proteinasas; *RANKL,* activador del receptor del ligando del factor nuclear κB; *SLPI,* inhibidor de la proteasa de leucocitos secretora; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *tTG,* transglutaminasa tisular; *uPA,* activador del plasminógeno tipo urocinasa.

TABLA 8.3 Miembros de la familia ADAMTS

ADAMTS	Otros nombres	Actividad[a]	Funciones	Tejido/célula
ADAMTS	1C3-C5, METH1 y KIAA1346	+	Digestión de agrecano y versicano y unión a heparina	Riñón, corazón y cartílago
ADAMTS-2	Procolágeno N-proteinasa	+	Procesamiento de hPCPNI del colágeno I y II y N-propéptidos de PCINP	Piel y tendón
ADAMTS-3	KIAA0366	+	Procesamiento de N-propéptidos del colágeno	Cerebro
ADAMTS-4	KIAA0688, agrecanasa 1 y ADMP-1	+	Degradación de agrecano, brevicano y versicano	Cerebro, corazón y cartílago
ADAMTS-5	ADAMTS-11, agrecanasa 2 y ADMP-2	+	Degradación del agrecano	Útero, placenta y cartílago
ADAMTS-6	—	—	—	Placenta
ADAMTS-7	—	—	—	Varios tejidos
ADAMTS-8	METH-2	+	Digestión del agrecano e inhibición de la angiogénesis	Pulmón y corazón
ADAMTS-9	KIAA1312	+	Digestión del agrecano	Cartílago
ADAMTS-10	—	—	—	—
ADAMTS-12	—	—	—	Pulmón (feto)
ADAMTS-13	VWFCP y C9orf8	+	Escisión del factor von Willebrand	Hígado, próstata y cerebro
ADAMTS-14	—	+	Procesamiento de N-propéptidos del colágeno	Cerebro y útero
ADAMTS-15	—	+	Digestión del agrecano	Hígado (feto) y riñón (feto)
ADAMTS-16	—	+	Digestión del agrecano	Próstata, cerebro y útero
ADAMTS-17	FLJ32769 y LOC123271	—	—	Próstata, cerebro e hígado
ADAMTS-18	ADAMTS-21 y HGNC:16662	+	Digestión del agrecano	Próstata y cerebro
ADAMTS-19	—	—	—	Pulmón (feto)
ADAMTS-20	—	+	Digestión del versicano (y agrecano)	Cerebro y testículo

[a]Trece miembros de la familia ADAMTS han mostrado actividades de proteinasa, pero los otros seis miembros no.

ADAMTS, una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina.

TABLA 8.4 Miembros de la familia ADAM en el ser humano

ADAM	Otros nombres	P/NP	Funciones	Tejido/células
ADAM-2	PH-30β y fertilina-β α6β y α9β	NP	Unión/fusión del espermatozoide/óvulo y unión a integrina αβ1	Espermatozoide
ADAM-7	EAP I y GP-83	NP	Unión a integrina α4β1, α4β7 y α9β1	Testículo
ADAM-8	MS2 (CD156)	P	Infiltración de neutrófilos y desprendimiento *(shedding)* de CD23	Macrófagos y neutrófilos
ADAM-9	MDC9, MCMP y meltrina-γ	P	Desprendimiento de HB-EGF, receptor de TNF-p75 y APP, digestión de fibronectina y gelatina y unión a integrina α2β1, α6β1, α6β4, α9β1 y αVβ5	Varios tejidos
ADAM-10	MDAM y kuzbaniana	P	Desprendimiento de TNF, Delta, similar a Delta 1, Jagged, N-cadherina, E-cadherina, VE-cadherina, efrina A2, efrina A5, Fas-L, IL-6R, APP, L1, CD44 y HB-EGF, digestión de colágeno IV, gelatina y proteína básica de mielina y presencia de secuencia de RRKR	Riñón, cerebro y condrocitos
ADAM-11	MDC	NP	Gen supresor de tumores (¿?)	Cerebro

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

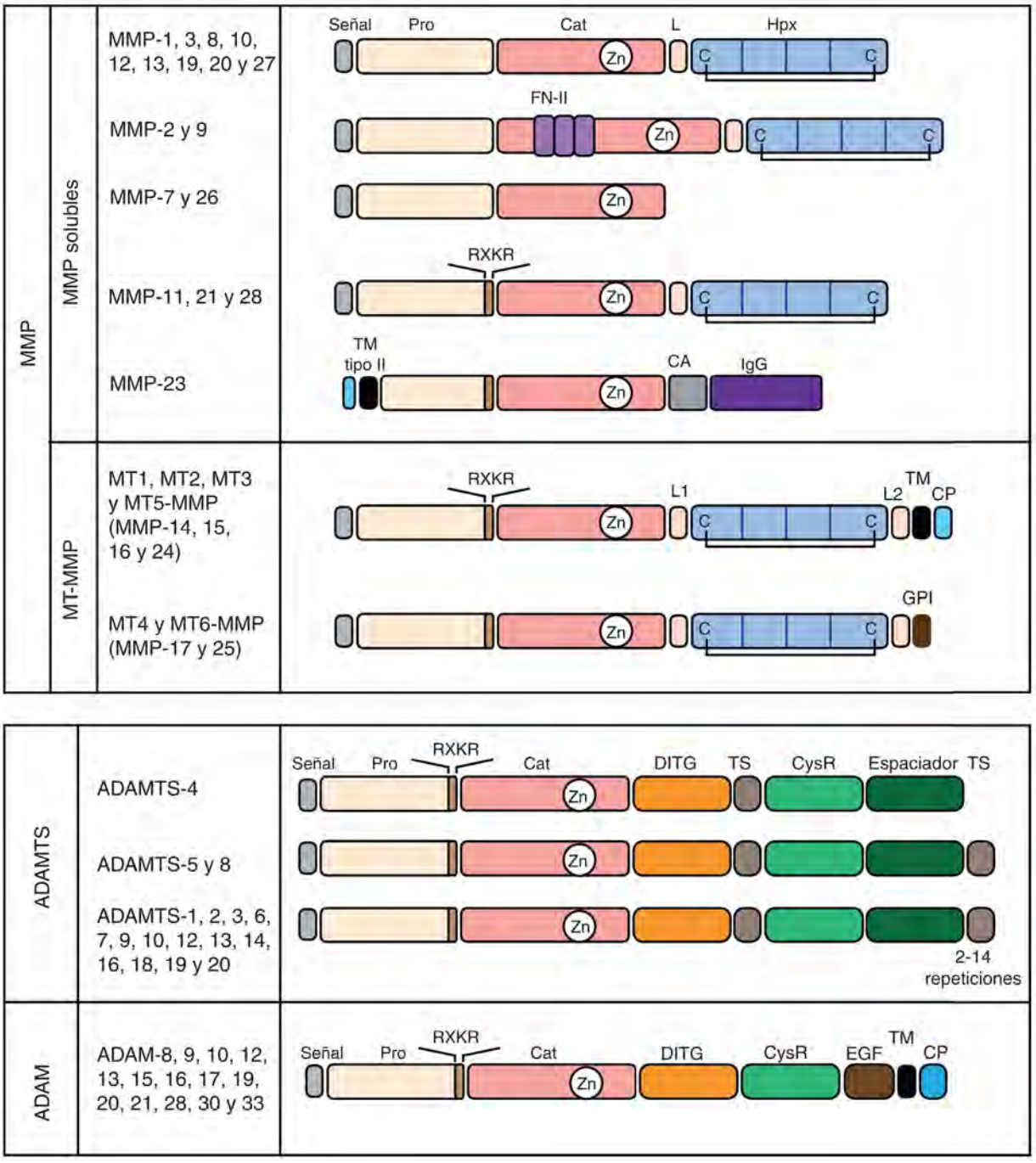
TABLA 8.4 Miembros de la familia ADAM en el ser humano *(cont.)*

ADAM	Otros nombres	P/NP	Funciones	Tejido/células
ADAM-12	Meltrina-α, MCMP, MLTN y MLTNA	P	Formación del músculo, presencia de secuencia de RRKR, unión a integrina α4β1 y α9β1, digestión de IGF-BP-3 y 5, desprendimiento de HB-EGF y epirregulina, digestión de colágeno IV, gelatina y fibronectina	Osteoblastos, células musculares, condrocitos y placenta
ADAM-15	Metargidina, MDC15, AD56 y CR II-7	P	Expresión en la arteriosclerosis, unión a integrina αvβ3, α5β1 y α9β1, digestión de colágeno IV y gelatina y desprendimiento de CD23	Células del músculo liso, condrocitos, células endoteliales y osteoclastos
ADAM-17	TACE y cSVP	P	Desprendimiento de TNF, TGF-β, receptor de TNF-p75, RANKL, anfirregulina, epirregulina, HB-EGF, APP, L-selectina y CD44, presencia de secuencia de RRKR y unión a integrina α5β1	Macrófagos, varios tejidos y tejido del carcinoma
ADAM-18	tMDC III	NP	—	Testículo
ADAM-19	Meltrina-β y FKSG34	P	Formación de neuronas, desprendimiento de neurregulina y RANKL y unión a integrina α4β1 y α5β1	Testículo
ADAM-20	—	P	Formación de espermatozoides	Testículo
ADAM-21	—	P	—	Testículo
ADAM-22	MDC2	NP	—	Cerebro
ADAM-23	MDC3	NP	Unión a integrina αvβ3	Cerebro y corazón
ADAM-28	e-MDC II, MDC-Lm y MDC-Ls	P	Digestión de FvW, IGF-BP-3 y CTGF, desprendimiento de CD23 y unión a integrina α4β1, α4β7 y α9β1	Epidídimo, pulmón, estómago y páncreas
ADAM-29	svph1	NP	—	Testículo
ADAM-30	svph4	P	—	Testículo
ADAM-32	AJ131563	NP	—	Testículo
ADAM-33	—	P	Mutación en los pacientes con asma bronquial, desprendimiento de APP y KL-1, digestión de la cadena B de la insulina y unión a integrina α4β1, α5β1 y α9β1	Pulmón (fibroblastos y células del músculo liso)
ADAMDEC1	—	P	—	Sistema linfático y aparato digestivo

ADAM, una desintegrina y metaloproteinasa; *ADAMDEC1,* decisina 1 similar a ADAM; *APP,* proteína precursora de amiloide; *CTGF,* factor de crecimiento del tejido conjuntivo; *FvW,* factor von Willebrand; *HB-EGF,* factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina; *IGF-BP,* proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; *IL-6R,* receptor de la interleucina 6; *KL-1,* ligando 1 de kit; *P/NP,* proteolítico/no proteolítico; *RANKL,* activador del receptor del ligando del factor nuclear κB; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13). Las colagenasas clásicas comprenden la MMP-1 (colagenasa intersticial, colagenasa 1), la MMP-8 (colagenasa de neutrófilos, colagenasa 2) y la MMP-13 (colagenasa 3). Estas MMP atacan regiones de triple hélice del colágeno intersticial tipos I, II y III en un sitio único específico después del residuo Gly de las secuencias parciales Gly-(Ile o Leu)-(Ala o Leu), situado aproximadamente a tres cuartas partes de la distancia desde el extremo N. Esta escisión genera fragmentos de aproximadamente tres cuartos y un cuarto del tamaño de la molécula de colágeno. Un estudio bioquímico ha revelado el mecanismo molecular de la escisión: La MMP-1 desenrolla la estructura de triple hélice interactuando con la cadena α2(I) del colágeno tipo I y escinde las tres cadenas α de forma sucesiva[8]. La MMP-13 es única porque escinde las cadenas α del colágeno tipo II en dos lugares de los enlaces Gly^{906}-Leu^{907} y Gly^{909}-Gln^{910} [9]. Todas estas colagenasas degradan los colágenos intersticiales; sin embargo, sus actividades específicas contra los colágenos son diferentes. Las MMP-1, 8 y 13 digieren el colágeno tipos III, I y II, respectivamente, relativamente mejor que otras. Aunque al principio se creía que los roedores, como los ratones, tenían solo dos colagenasas (MMP-8 y MMP-13) y que carecían del gen *MMP-1,* se clonaron homólogos de roedores del gen *MMP-1* humano y se les dio el nombre de *colagenasa de ratón A* y *B* (*Mcol-A* y *Mcol-B*)[10]. Además de los colágenos fibrilares intersticiales, las MMP-1, 8 y 13 degradan muchas otras macromoléculas de la MEC. La MMP-1 digiere la entactina, el colágeno tipo X, las gelatinas, el perlecano, el agrecano y la proteína de enlace del cartílago (v. tabla 8.2). La MMP-8 digiere el agrecano, las gelatinas y la proteína de enlace del cartílago (v. tabla 8.2). La MMP-13 hidroliza el agrecano, el colágeno tipos IV, IX, X y XIV, la fibronectina y la tenascina. Los sustratos de las MMP-1, 8 y 13 que no pertenecen a la MEC comprenden la α_2-macroglobulina, el inhibidor de α_1-antiproteinasa, la α_1-antiquimotripsina, la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-BP) 2 y la IGF-BP-3, el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) y el pro-TGF-β (v. tabla 8.2).

Gelatinasas (MMP-2 y MMP 9). La MMP-2 (gelatinasa A) y la MMP-9 (gelatinasa B) pertenecen al subgrupo de las gelatinasas. Ambas MMP digieren fácilmente las gelatinas y escinden el colágeno tipos IV y V. La elastina, el agrecano y la proteína de enlace del cartílago



• **Fig. 8.1** Representación esquemática de la estructura de dominios de las metaloproteinasas. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) se pueden dividir en dos grupos principales: MMP solubles y MMP tipo membrana, y se pueden subclasificar en seis subgrupos de MMP solubles y dos subgrupos de MMP tipo membrana, dependiendo de su estructura. Las MMP-11, 21, 28 y 23 y las MT-MMP tienen un motivo básico de RXKR que es reconocido y escindido por proproteína convertasas para activar las enzimas mediante la eliminación del prodominio. Las enzimas ADAMTS tienen también una estructura de dominios conservada y difieren en el número de motivos de trombospondina (TS) en sus extremos C-terminales. ADAMTS-4 es la más pequeña, sin TS en el extremo C-terminal, y ADAMTS-5 y 8 tienen dos. Otros miembros tienen de 2 a 14 repeticiones. Las enzimas ADAM tienen una estructura de dominios conservada similar. Las enzimas ADAMTS y ADAM tienen un motivo RXKR en el extremo C-terminal del propéptido por la activación por proproteína convertasas. *C,* cisteína; *CA,* matriz de cisteínas; *Cat,* dominio catalítico; *CP,* dominio citoplásmico; *CysR,* dominio rico en cisteína; *DITG,* dominio similar a desintegrina; *EGF,* dominio similar a EGF; *Espaciador,* dominio espaciador; *FN-II,* repeticiones de fibronectina tipo II; *GPI,* señal de anclaje a GPI; *Hpx,* dominio de hemopexina; *IgG,* dominio similar a IgG; *L,* región de unión o de bisagra; *L1,* región de unión 1 o de bisagra; *L2,* región de unión 2 o del tallo; *Pro,* prodominio; *Señal,* péptido señal; *TM,* dominio transmembrana; *TM tipo II,* dominio transmembrana tipo II.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

también son sustratos de las gelatinasas. Aunque la MMP-2 y la MMP-9 comparten estos sustratos, tienen actividades diferentes sobre varias macromoléculas de la MEC. La MMP-2, pero no la MMP-9, digiere los colágenos fibrilares tipos I y II en el mismo punto que las colagenasas, la fibronectina y la laminina, y el colágeno tipo III y las cadenas α_2 del colágeno tipo I solo son degradados por la MMP-9. Las gelatinasas también convierten directamente el TGF-β en un ligando activo (v. tabla 8.2). Las MMP-2 y 9 escinden el receptor tipo I del factor de crecimiento de fibroblastos y el receptor tipo α de la interleucina (IL) 2 (v. tabla 8.2). La MMP-9 también libera un ligando de kit soluble. La MMP-2 procesa la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 3 en un fragmento de MCP-3 mediante la deleción de los cuatro aminoácidos del extremo N-terminal; ese fragmento puede unirse a los receptores de CC-quimiocina y actuar como un antagonista general de las quimiocinas.

Estromelisinas (MMP-3 y MMP-10). El subgrupo de las estromelisinas está formado por la MMP-3 (estromelisina 1) y la MMP-10 (estromelisina 2). Comparten el 78% de identidad en la secuencia de aminoácidos y tienen propiedades enzimáticas similares. Estas enzimas hidrolizan numerosas macromoléculas de la MEC, que comprenden el agrecano, la fibronectina, la laminina y el colágeno tipo IV (v. tabla 8.2). La MMP-3 también digiere el colágeno tipos III, IX y X y telopéptidos del colágeno tipos I, II y XI. Además de los componentes de la MEC, la MMP-3 es activa sobre la IGF-BP-3, la IL-1β, el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF), el CTGF, la E-cadherina, la α_1-antiquimotripsina y el inhibidor de la α_1-proteinasa (v. tabla 8.2). La MMP-3 también activa muchas proMMP. Se ha identificado una función activadora similar en la MMP-10.

Matrilisinas (MMP-7 y MMP-26). Las matrilisinas comprenden la MMP-7 (matrilisina 1) y la MMP-26 (matrilisina 2), que son las MMP más pequeñas (solo tienen el prodominio y el dominio catalítico). La especificidad de sustrato de la MMP-7 es similar a la de las estromelisinas, digiere numerosos componentes de la MEC, como agrecano, gelatinas, fibronectina, laminina, elastina, entactina, colágeno de los tipos III, IV, V, IX, X y XI, fibrina/fibrinógeno, vitronectina, tenascina y proteína de enlace (v. tabla 8.2). Aunque estos sustratos coinciden con los de otras MMP, la actividad específica de la MMP-7 para la mayoría de ellos es la máxima entre las MMP. También son sustratos de la MMP-7 moléculas que no pertenecen a la MEC, como α-defensina, ligando de Fas, β4-integrina, E-cadherina, plasminógeno, factor de necrosis tumoral (TNF) y CTGF (v. tabla 8.2). La MMP-26 degrada la gelatina, el colágeno tipo IV, la fibronectina, el fibrinógeno y el inhibidor de la α_1-proteinasa, pero la información sobre otros sustratos todavía es limitada.

MMP activadas por furina (MMP-11 y MMP-28). La MMP-11 (estromelisina 3) y la MMP-28 (epilisina) contienen una secuencia RKRR al final del propéptido que constituye un motivo único para el procesamiento intracelular de proproteínas hasta moléculas maduras por la furina y otras proproteína convertasas. La proMMP-11 es activada a nivel intracelular por la acción de la furina. La MMP-11 muestra solo una débil actividad proteolítica contra gelatina, laminina, fibronectina y agrecano, pero tiene una actividad catalítica apreciable en la digestión del inhibidor de la α_1-proteinasa, la α_2-macroglobulina y la IGF-BP-1 (v. tabla 8.2). La MMP-28 puede degradar la caseína, pero no se conocen sus sustratos naturales.

Otras enzimas MMP solubles (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21 y MMP-27). La MMP-12 (metaloelastasa), la MMP-19 (RASI-1), la MMP-20 (enamelisina), la MMP-21 y la MMP-27 tienen unas características estructurales similares a las de las colagenasas y las estromelisinas. Estas MMP no se clasifican en los subgrupos mencionados anteriormente porque todavía no se han estudiado completamente sus sustratos y otras características bioquímicas. La MMP-12, también llamada *metaloelastasa,* digiere la elastina, la fibronectina, el colágeno tipo V, la osteonectina y el plasminógeno (v. tabla 8.2). La MMP-19, que en un principio se registró como MMP-18 pero que se ha renombrado como MMP-19, escinde colágeno tipo IV, laminina, fibronectina, gelatina, tenascina, entactina, fibrina/fibrinógeno, agrecano y la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP; v. tabla 8.2). La MMP-20 también degrada amelogenina, agrecano y COMP. Sin embargo, no se conocen los sustratos de la MMP-21 ni de la MMP-27.

La MMP-23 (MMP con matriz de cisteína, MIFR) es única entre las enzimas MMP porque se sintetiza como una proteína transmembrana tipo II, aunque se transforma en una proteína soluble tras su activación. La MMP-23 puede degradar la gelatina, pero no hay información sobre otros sustratos (v. tabla 8.2). Un aspecto específico de la MMP-23 es que esta MMP se expresa solo en los órganos reproductores de hombres y mujeres, como el endometrio, el ovario, el testículo y la próstata. Sin embargo, no se conocen sus funciones biológicas.

MMP tipo membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 y MMP-25, o MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP, MT4-MMP, MT5-MMP y MT6-MMP). Hay dos tipos de MT-MMP: tipo transmembrana tipo I y tipo anclado a GPI; estas MT-MMP son únicas porque se expresan en la superficie celular en su forma activa y actúan en la superficie celular[7]. Las tipo transmembrana tipo I incluyen MMP-14 (MT1-MMP), MMP-15 (MT2-MMP), MMP-16 (MT3-MMP) y MMP-24 (MT5-MMP). Todas estas MT-MMP pueden activar la proMMP-2, pero se considera que la MT1-MMP es el principal activador *in vivo* de la proMMP-2 en diversos tejidos (v. discusión posterior). La MT1-MMP también degrada un colágeno fibrilar en la superficie celular. Igual que otras enzimas MMP que degradan el colágeno (MMP-1, 2, 8 y 13), escinde la parte de triple hélice del colágeno a tres cuartos del extremo N-terminal[11]. La MT1-MMP también degrada otros componentes de la MEC, como fibronectina, laminina, agrecano y gelatina (v. tabla 8.2)[11]. La MT2-MMP digiere fibronectina, tenascina, nidógeno, agrecano, perlecano y laminina[12]. La MT3-MMP escinde colágeno tipo III, fibronectina y gelatinas[13]. La MMP-17 (MT4-MMP) y la MMP-25 (MT6-MMP) son MMP ancladas a GPI[14,15]. La MT4-MMP y la MT6-MMP pueden digerir gelatina y fibrina/fibrinógeno (v. tabla 8.2).

Familias ADAM y ADAMTS

Existen dos familias de genes *ADAM* (una desintegrina y metaloproteinasa): las enzimas con dominio transmembrana (ADAM) y ADAM secretada con motivos de trombospondina (ADAMTS; v. fig. 8.1). Los sitios activos en los dominios catalíticos de la mayoría de los miembros de ambas familias de genes contienen una secuencia común HEXGHXXGXXHD con «giro Met», que también está presente en miembros de las MMP. La familia ADAMTS tiene 19 miembros. Aunque la información sobre los sustratos y las funciones biológicas todavía es limitada, las ADAMTS-1-5, 8-9, 14-16, 18 y 20 son proteinasas que degradan la MEC (v. tabla 8.3). Las ADAMTS-1, 4, 5, 9 y 15 pueden escindir preferentemente agrecano en los cinco enlaces Glu-X, incluido el enlace Glu^{373}-Ala^{374} (el sitio de la agrecanasa). Como la ADAMTS-4 y la ADAMTS-5 se caracterizaron como las primeras dos agrecanasas, también se denominan *agrecanasa 1* y *agrecanasa 2,* respectivamente[16,17]; el versicano también es digerido por estas proteinasas[18], y el brevicano es escindido por la ADAMTS-4 (v. tabla 8.3)[19]. La ADAMTS-4 con extremo C truncado también degrada fibromodulina y decorina[20]. Parece que las ADAMTS-16, 18 y 20 también tienen actividad agrecanasa débil. Las ADAMTS-2 y 3 procesan el prodominio N-terminal de los colágenos tipos I y II y se denominan *procolágeno N-proteinasas*. La actividad procolágeno N-proteinasa también se ha observado en la ADAMTS-14. La ADAMTS-13 es una proteinasa que escinde el factor von Willebrand, y su mutación causa púrpura trombótica trombocitopénica. Todavía no se conocen las actividades de proteinasa de otras clases de ADAMTS. El genoma humano contiene 25 genes *ADAM,* incluidos cuatro pseudogenes, por lo que la familia ADAM humana está formada por 21 miembros (v. tabla 8.4). Entre las ADAM, las ADAM-8-10, 12, 15, 17, 19-21, 28, 30 y 33, y la decisina 1 similar

a ADAM (ADAMDEC1), muestran actividad proteolítica (es decir, son ADAM tipo proteinasa; v. tabla 8.4). Aunque las ADAM-10, 12 y 15 degradan el colágeno tipo IV, se considera que sus principales sustratos son diversas proteínas de membrana, que comprenden precursores de citocinas y factores de crecimiento, como TNF, HB-EGF y neurregulina; IGF-BP; receptores, como el receptor del TNF p75 y el receptor II de IL-1, y otras proteínas de membrana relacionadas con el desarrollo, como el ligando de Notch y efrina (v. tabla 8.4)[21-26]. Según estos datos, una función importante de las ADAM es el desprendimiento de las proteínas de membrana. La ADAM-17 procesa el proTNF (molécula transmembrana tipo II) y libera el TNF soluble, motivo por el que se denomina *enzima convertidora del TNF (TACE).* La ADAM-17 también participa en la liberación de L-selectina, TGF-α y el receptor del TNF p75. Las ADAM-9, 12 y 17 pueden desprender HB-EGF a partir de su precursor. Las ADAM-12 y 28 escinden IGF-BP-3 e IGF-BP-5[26,27]. Las ADAM-8, 15 y 28 desprenden CD23[28]. Otras funciones de las ADAM son la unión a integrinas, la interacción intercelular, la migración celular y la transducción de señales (v. tabla 8.4).[29]

Regulación de la actividad de las proteinasas

Las actividades de las proteinasas que degradan la MEC en los tejidos están reguladas por diferentes métodos, como su expresión génica, la activación de la forma cimógeno y la inhibición por sus inhibidores endógenos. Dependiendo de la enzima, algunas enzimas también están reguladas por su unión a la superficie celular, endocitosis y reciclado.

Expresión génica

Metaloproteinasas de la matriz

En condiciones fisiológicas las células expresan únicamente cantidades escasas de MMP o TIMP en los tejidos. Sin embargo, en condiciones inflamatorias la expresión de estos genes es estimulada por las citocinas y por otros factores. Los neutrófilos sintetizan MMP-8 y MMP-9 durante la diferenciación y las almacenan en los gránulos de las células diferenciadas. Tras el tratamiento con lipopolisacáridos (LPS) o con acetato de forbolmiristato (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, PMA), los macrófagos expresan MMP-1, MMP-9, MT1-MMP y TIMP-1. Las células tumorales expresan muchas MMP, como MMP-1, 7, 9, 10 y MMP-14 (MT1-MMP), además de TIMP-1, predominantemente por los estímulos oncógenos. La expresión génica de los genes *MMP* y *TIMP* en las células tisulares está regulada por numerosos factores, como citocinas, factores de crecimiento y estímulos químicos y físicos. Hay mucha información disponible sobre los reguladores de MMP-1 y MMP-3, que se expresan de forma coordinada en muchos tipos celulares después de la estimulación con citocinas y factores de crecimiento, factores que actúan en la superficie celular y sustancias químicas (tabla 8.5). La producción regulada al alza de MMP-1 y MMP-3 es suprimida por el ácido retinoico, el TGF-β y los glucocorticoides. La expresión génica de *MMP-7* y *MMP-9* está regulada por factores similares, pero la regulación es más estricta y participan menos factores (v. tabla 8.5). La expresión de MMP-14 está regulada positivamente por PMA, concanavalina A, factor de crecimiento de fibroblastos básico y TNF y regulada negativamente por glucocorticoides en diversas células. El TNF y la IL-1α estimulan los condrocitos artrósicos para expresar el gen *MMP-14*. En contraste con estas MMP, la MMP-2 y el TIMP-2 son únicos en que los factores capaces de favorecer la producción de MMP-1, MMP-3 y TIMP-1 están inactivos. La expresión de *TIMP-1* aumenta o disminuye en respuesta a muchos factores, como citocinas, factores de crecimiento y transformación oncógena (v. tabla 8.5). Los efectos de estos factores estimuladores son comunes a la expresión génica de *MMP*, pero se regulan de forma independiente. El TGF-β, el ácido retinoico, la progesterona y los estrógenos aumentan la expresión de *TIMP-1* en los fibroblastos, pero suprimen la expresión de *MMP-1* y *3*. Aunque existe información sobre los factores estimulantes y supresores de *TIMP-1, 2* y *3* (v. tabla 8.5), todavía no se conocen bien los factores que controlan la expresión del gen *TIMP-4.* En estudios previos se han identificado los elementos en los promotores de *MMP* y *TIMP,* que están relacionados con la estimulación o la supresión de la expresión génica con varios factores o son responsables de ellas. Generalmente, la regulación de la expresión génica se explica por las características estructurales de los promotores.

Serina proteinasas

La elastasa de neutrófilos, la catepsina G, la quimasa y la triptasa se almacenan en los gránulos secretores y son secretadas al medio extracelular después de la activación de los neutrófilos y los mastocitos. La expresión de estas serina proteinasas está controlada principalmente por la diferenciación celular. Los precursores de la plasmina y de la calicreína plasmática son sintetizados de forma constitutiva predominantemente en el hígado, circulan por la sangre como formas cimógenas (es decir, plasminógeno y precalicreína) y llegan a los tejidos inflamados tras ser liberados desde los vasos sanguíneos. La concentración de plasminógeno en el plasma es de aproximadamente 200 μg/ml, y las actividades de las proteinasas en los tejidos están controladas principalmente a través de la activación de las proenzimas por activadores. Las moléculas de uPA y tPA (activadoras del plasminógeno) son sintetizadas por las células de los tejidos, y su expresión génica está regulada por numerosos factores (tabla 8.6). La síntesis de uPA está regulada positivamente en muchos tipos de células normales y en células transformadas por sustancias que aumentan las concentraciones intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (p. ej., calcitonina, vasopresina, toxina del cólera y análogos de la AMPc), factores de crecimiento (p. ej., EGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento endotelial vascular), citocinas (IL-1 y TNF) y ésteres de forbol, mientras que los glucocorticoides disminuyen su expresión[8]. La expresión de tPA también está regulada por factores similares (v. tabla 8.6). En las células endoteliales, las proteinasas son potenciadoras; la trombina y la plasmina estimulan la producción de tPA[30]. *PAI-1* y *2* también están regulados por factores comunes, muchos de los cuales también favorecen la producción de uPA y de tPA (v. tabla 8.6). La mayor parte de las serpinas se producen constitutivamente en el hígado y se secretan al plasma.

Cisteína y aspartato proteinasas lisosómicas

La expresión de las cisteína proteinasas lisosómicas *catepsinas B, L* y *K* generalmente es constitutiva, pero la transformación celular suele asociarse a un aumento de la síntesis de las catepsinas B y L. La transcripción de la catepsina B varía según el tipo celular y el estado de diferenciación de las células tumorales; en los condrocitos aumenta por la IL-1. La transformación maligna, los promotores tumorales y los factores de crecimiento estimulan la síntesis de catepsina L. La expresión génica de la *catepsina K* en el linaje de los monocitos-macrófagos depende de la diferenciación celular en osteoclastos, pero el ácido todo-*trans*-retinoico regula positivamente la expresión en los osteoclastos de conejo. La aspartato proteinasa lisosómica *catepsina D* se expresa constitutivamente en casi todas las células, aunque el estradiol, el calcitriol y el ácido retinoico pueden regular su expresión.

Inhibición de las proteinasas por inhibidores endógenos

Los inhibidores endógenos de proteinasa controlan la actividad de las proteinasas *in vivo* y derivan del plasma o de células de tejidos locales. El plasma contiene varios inhibidores de proteinasa, y alrededor del 10% de todas las proteínas plasmáticas son inhibidores de proteinasas. Muchos son específicos de la clase de proteinasa, pero la α_2-macroglobulina inhibe las actividades de los cuatro grupos de proteinasas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 8.5 Factores que modulan la síntesis de las metaloproteinasas de la matriz y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas

Enzimas/TIMP	Factores estimulantes[a]	Factores supresores
MMP-1	**Citocinas y factores de crecimiento:** IL-1, TNF, EGF, PDGF, bFGF, VEGF, NGF, TGF-α, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, leucorregulina y relaxina **Factores que actúan en la superficie celular:** ionóforo de calcio A23187, fusión celular, colágeno, concanavalina A, anticuerpos antirreceptor de integrina, cristales de urato, hidroxiapatita y pirofosfato cálcico, SPARC (osteonectina/BM 40), hierro, inductor de MMP extracelular (EMMPRIN/CD147/basigina/antígeno M6) y fagocitosis **Sustancias químicas:** AMPc, colchicina, citocalasinas B y D, LPS, pentoxifilina, TPA, inhibidores de la calmodulina, serotonina, 1,25(OH)2 vitamina D_3, factor de activación de plaquetas, amiloide A del suero y β-microglobulina **Factores físicos:** *shock* térmico y radiación ultravioleta **Otros:** transformación vírica, oncogenes, sustancias autocrinas y envejecimiento de los fibroblastos	Ácidos retinoicos, glucocorticoides, estrógenos, progesterona, TGF-β, molécula de adhesión a célula neuronal transmembrana, AMPc, IFN-γ y adenovirus E1A
MMP-2	TGF-β, concanavalina A, transformación H-ras e inductor de MMP extracelular (EMMPRIN/CD147/basigina/antígeno M6)	Adenovirus E1A
MMP-3	IL-1, TNF, EGF, concanavalina A, SPARC (osteonectina/BM 40), LPS, TPA, inductor de MMP extracelular (EMMPRIN/CD147/basigina/antígeno M6), transformación vírica, oncogenes, anticuerpos antirreceptor de integrina, *shock* térmico, ionóforo de calcio A23187 y citocalasina B	Ácidos retinoicos, glucocorticoides, estrógenos, progesterona, TGF-β y adenovirus E1A
MMP-7	IL-1, TNF, EGF, TPA y LPS	Desconocido
MMP-8	TNF, TPA e IL-1	Desconocido
MMP-9	IL-1, TNF, EGF, TGF-β, TPA, H-ras, v-Src y SPARC (osteonectina/BM40)	Ácidos retinoicos y adenovirus E1A
MMP-10	TPA, A23187, TGF-β y EGF	Desconocido
MMP-11	Ácidos retinoicos	bFGF
MMP-13	bFGF, TNF, TGF-β y colágeno fibrilar	Desconocido
MMP-14/MT1-MMP	Concanavalina A, TPA, bFGF, TNF, IL-1α y colágeno fibrilar	Glucocorticoides
TIMP-1	IL-1, IL-6, IL-11, TPA, TGF-β, TNF, ácidos retinoicos, LPS, progesterona, estrógenos, transformación oncógena e infección vírica	Matriz extracelular y citocalasinas
TIMP-2	Progesterona	TGF-β y LPS
TIMP-3	EGF, TGF-β, TPA, TNF, glucocorticoides y oncostatina M	Desconocido

[a]Los factores que regulan la expresión génica de otras MMP se han excluido de la tabla, y no se conocen los factores que regulan la expresión génica del TIMP-4.

AMPc, adenosina monofosfato cíclico; *bFGF,* factor de crecimiento de fibroblastos básico; *EGF,* factor de crecimiento epidérmico; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *LPS,* lipopolisacárido; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NGF,* factor de crecimiento nervioso; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TIMP,* inhibidor tisular de metaloproteinasas; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TPA,* 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular.

TABLA 8.6 Factores que regulan la expresión de los activadores del plasminógeno y de sus inhibidores

Enzima/inhibidor	Factores estimulantes	Factores supresores
uPA	TPA, IL-1, IFN-γ, EGF, PDGF, bFGF, VEGF, TGF-β, toxina del cólera, AMPc, estrógenos, calcitonina, vasopresina y alteración de la adhesión célula-célula dependiente de E-cadherina	Glucocorticoides y TGF-β
tPA	TPA, EGF, bFGF, VEGF, ácidos retinoicos, glucocorticoides, AMPc, trombina, plasmina, hormona estimulante del folículo, hormona luteinizante y hormona liberadora de gonadotropina	TNF
PAI-1	IL-1, TNF, TGF-β, bFGF, VEGF, TPA y glucocorticoides	AMPc
PAI-2	TPA, LPS, TNF, factor estimulante de colonias, toxina del cólera y virus del dengue	Glucocorticoides
PN-1	TPA, EGF y trombina	Desconocido

AMPc, adenosina monofosfato cíclico; *bFGF,* factor de crecimiento de fibroblastos básico; *EGF,* factor de crecimiento epidérmico; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *LPS,* lipopolisacárido; *PAI,* inhibidor del activador del plasminógeno; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *PN,* proteinasa nexina; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TPA,* 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato; *tPA,* activador del plasminógeno tipo tisular; *uPA,* activador del plasminógeno tipo urocinasa; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular.

En la tabla 8.7 se enumeran los principales inhibidores endógenos de las proteinasas que degradan la MEC.

α_2-macroglobulina

La molécula de α_2-macroglobulina (α_2M) es una gran glucoproteína plasmática de 725 kDa que consta de cuatro subunidades idénticas de 185 kDa unidas en parejas por enlaces disulfuro. Independientemente de la clase de proteinasa, casi todas las proteinasas activas se unen y atacan la denominada *región señuelo,* localizada cerca del centro de la subunidad. Tras la escisión en el interior de la región señuelo, se produce un cambio de conformación de la α_2M y la proteinasa queda físicamente atrapada dentro de la jaula molecular, lo que da lugar a la formación de un complejo proteinasa/α_2M. Aunque el sitio activo de la proteinasa en el complejo está libre y permanece activo, la enzima queda atrapada por los brazos de la α_2M, lo que le impide interactuar con macromoléculas más grandes y degradarlas. Además de su función como inhibidor de proteinasas, la α_2M puede actuar como proteína portadora porque también se une a numerosos factores de crecimiento y citocinas, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos básico, el TGF-β, la insulina y la IL-1β. La molécula de α_2M se sintetiza principalmente en el hígado, pero también puede ser sintetizada a nivel local por los macrófagos, los fibroblastos y las células corticosuprarrenales. La concentración plasmática del inhibidor es de 250 mg/dl. Debido a su elevado peso molecular, no está presente en el líquido sinovial no inflamatorio; sin embargo, durante la inflamación sinovial, la α_2M penetra en la cavidad articular. En el líquido sinovial reumatoide, la concentración del inhibidor es aproximadamente igual que en el plasma.

Inhibidores de serina proteinasas

Los principales son los miembros de la familia del gen de la serpina (inhibidor de la serina proteinasa), los inhibidores tipo Kunitz y otros (v. tabla 8.7). Las serpinas son glucoproteínas de 50-100 kDa que comparten cierta homología con el inhibidor de la α_1-proteinasa humana[31]. Las principales serpinas que participan en la regulación de las serina proteinasas que degradan la MEC son el inhibidor de la α_1-proteinasa, la α_1-antiquimotripsina, la α_2-antiplasmina, los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2), el inhibidor de la proteína C (PAI-3), el inhibidor C1, la calistatina y la proteinasa nexina 1 (PN-1). En la tabla 8.7 se enumeran las principales proteinasas a las que inhiben estas moléculas. Aunque el PAI-1 y el PAI-2 inhiben el tPA y el uPA, la inhibición causada por PAI-1 es más eficaz sobre el tPA, y la causada por PAI-2 es más eficaz sobre el uPA. Los inhibidores tipo Kunitz incluyen la aprotinina, la tripstatina y la PN-2, que es idéntica a un precursor de la proteína β-amiloide. El inhibidor de la proteinasa de leucocitos secretora, que inhibe la elastasa de neutrófilos y la catepsina G, se encuentra en muchos líquidos secretados e inflamatorios y en el cartílago. La elafina es un inhibidor de serina proteinasas con una identidad del 38% con el segundo dominio del inhibidor de la proteinasa de leucocitos secretor e inhibe la elastasa de neutrófilos y la proteinasa 3.

Inhibidores de cisteína proteinasas

Los miembros de la superfamilia de la cistatina y la calpastatina pertenecen a la familia de inhibidores de cisteína proteinasas que degradan la MEC (v. tabla 8.7). Hay tres grupos de cistatinas que inhiben las cisteína proteinasas lisosómicas: el subgrupo 1 comprende las estefinas A y B, con un peso molecular de 11 kDa y localizadas dentro de las células; el subgrupo 2 comprende las cistatinas C y S, con un peso molecular de 13 kDa, que se encuentran en concentraciones relativamente elevadas en el líquido cefalorraquídeo y la saliva, y el subgrupo 3 comprende los cininógenos, que participan en la coagulación sanguínea y en la inflamación. Las calpaínas no son inhibidas por las cistatinas, pero sí por la calpastatina (120 kDa), un inhibidor de la calpaína específico del citosol.

Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas

Los TIMP son una familia de genes formada por cuatro miembros diferentes con una identidad de secuencia de aproximadamente el 40-50% (es decir, *TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3* y *TIMP-4*) y un peso molecular que varía entre 21 y 28 kDa en los seres humanos. Los TIMP inhiben las actividades de las MMP mediante la unión en una proporción molar 1:1 para formar complejos firmes no covalentes[32]. La excepción es el TIMP-1, que no inhibe de forma eficaz las MT-MMP tipo transmembrana, como las MMP MT1, MT2, MT3 y MT5 (MMP-14, 15, 16 y 24). Los TIMP contienen 12 residuos de cisteína altamente conservados que forman seis enlaces disulfuro intracatenarios que son esenciales para mantener la correcta estructura ternaria de la molécula y una actividad inhibidora estable. Las moléculas de los TIMP poseen dos subdominios estructuralmente distintos: un subdominio N-terminal que consta de los bucles 1 a 3 y un subdominio C-terminal con los bucles 4 a 6. El subdominio N-terminal de cada molécula de TIMP alberga la actividad inhibidora de las MMP[32]. En los estudios de las estructuras cristalinas de los complejos MMP/TIMP se ha demostrado que los TIMP cuneiformes se unen por su borde en toda la longitud de la hendidura del sitio activo de su MMP análoga[33]. La eficiencia de la actividad inhibidora del TIMP-2 sobre la MMP-14 (MT1-MMP) se explica por la interacción adicional entre un bucle en horquilla bastante largo del TIMP-2 y un bucle situado sobre el borde de la hendidura del sitio activo de la MMP-14[34]. El TIMP-1 y el TIMP-2 son únicos porque forman los complejos con la proMMP-9 y la proMMP-2 a través de su subdominio C-terminal y del dominio de hemopexina de la proMMP-9 y la proMMP-2, respectivamente (es decir, los complejos proMMP-9/TIMP-1 y proMMP-2/TIMP-2). Se ha descrito una formación de complejos similares también entre TIMP-4 y proMMP-2. Como los sitios inhibidores de las MMP presentes en los TIMP en estos complejos no están ocupados, estos complejos proMMP/TIMP pueden inhibir otras MMP. Debe señalarse que el complejo proMMP-2/TIMP-2 es necesario para la activación eficiente de la proMMP-2 por la MT1-MMP en la superficie celular. La MT1-MMP forma un homodímero en la superficie celular a través de los dominios hemopexina y transmembrana. El TIMP-2 se une a una de las moléculas de MT1-MMP del dímero a través del dominio inhibidor y a MMP-2 a través de un subdominio C-terminal, formándose un complejo $(MT1\text{-}MMP)_2$-TIMP-2-ProMMP-2 en la superficie celular (v. discusión posterior). Así, el TIMP-2 permite que la proMMP-2 interactúe con la MT1-MMP, lo que es esencial para la activación de proMMP-2[7]. Además de la inhibición de las MMP, el TIMP-3 también inhibe ADAM-10, 12, 17, 28 y 33, pero no ADAM-8, 9 y 19. El TIMP-3 también inhibe ADAMTS-4 y 5. El subdominio inhibidor N-terminal del TIMP-3 es fundamental para la inhibición tanto de las MMP como de los miembros de ADAM, pero el mecanismo inhibidor parece ser ligeramente diferente[35]. Las principales interacciones de los TIMP con las MMP incluyen secciones de cadena polipeptídica de los TIMP alrededor del enlace disulfuro de Cys^1 a Cys^{70}. El bloqueo del grupo α-amino del extremo N-terminal o la adición de un residuo adicional inactiva la actividad inhibidora de las MMP que tienen los TIMP. Sin embargo, esta modificación del TIMP-3 no influye en la inhibición de ADAM-17[35]. Aparte de la inhibición de las enzimas MMP/ADAM/ADAMTS, los TIMP también poseen actividad de factores de crecimiento, actividad antiangiógena y actividad reguladora de la apoptosis[36]. Otro inhibidor de las MMP es RECK (proteína rica en cisteína con motivos Kazal, inductora de la reversión)[37]. RECK es una glucoproteína anclada a GPI que contiene tres dominios tipo inhibidor que inhibe al menos a MMP-2, 9 y 14 y a ADAM-10[38,39]. Aunque este inhibidor parece

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 8.7 Inhibidores endógenos de las proteinasas que degradan la matriz extracelular

Inhibidor	Tamaño (kDa)	Fuente	Enzima objetivo
α_2-macroglobulina	725	Plasma (hígado), macrófagos y fibroblastos	La mayoría de las proteinasas de cualquier clase
Inhibidores de serina proteinasas			
Serpinas			
Inhibidor de proteinasa α1	52	Plasma y macrófagos	Elastasa de neutrófilos, catepsina G y proteinasa 3
α_1-antiquimotripsina	58	Plasma	Catepsina G, quimotripsina, quimasa y calicreína tisular
α_2-antiplasmina	67	Plasma	Plasmina
Nexina proteinasa 1	45	Fibroblastos	Trombina, uPA, tPA, plasmina, tripsina y serina proteinasa similar a la tripsina
PAI-1	45	Células endoteliales, fibroblastos, plaquetas y plasma	tPA, uPA
PAI-2	47	Plasma y macrófagos	uPA, tPA
Inhibidor de proteína C	57	Plasma y orina	Proteína C activada, tPA, uPA y calicreína tisular
Inhibidor de C1	96	Plasma	Calicreína plasmática y C1 esterasa
Calistatina	92	Plasma, hígado, estómago, riñón y páncreas	Calicreína tisular
Kuninas			
Aprotinina	7	Mastocitos	Plasmina y calicreína
Tripstatina	6	Mastocitos	Triptasa
Nexina proteinasa 2 (precursor de la proteína β-amiloide)	100	Fibroblastos, proteína de unión al EGF y NGF-γ	Tripsina, quimotripsina y factor XIa
Otros			
SLPI	15	Secreciones bronquiales, plasma seminal y cartílago	Elastasa de neutrófilos, catepsina G, quimotripsina y tripsina
Elafina	7	Capas córneas de la piel	Elastasa de neutrófilos y proteinasa 3
Inhibidores de cisteína proteinasas			
Estefina A	11	Citosol	Cisteína proteinasas
Estefina B	11	Citosol	Cisteína proteinasas
Cistatina C	13	Líquidos corporales	Cisteína proteinasas
Cistatina S	13	Plasma seminal, lágrimas y saliva	Cisteína proteinasas
Cininógenos	50-78/108-120	Plasma	Cisteína proteinasas
Calpastatina	120	Citosol	Calpaínas
Inhibidores de metaloproteinasas			
TIMP-1	28	Células del tejido conjuntivo y macrófagos	MMP y ADAM-10
TIMP-2	22	Células del tejido conjuntivo y macrófagos	MMP
TIMP-3	21/24[a]	Fibroblastos y células sinoviales	MMP, ADAM y ADAMTS
TIMP-4	21	Corazón, cerebro y testículo	MMP
RECK	110	Muchas células tisulares y fibroblastos	MMP-2, MMP-7 y MMP-14 (MT1-MMP) y ADAM-10

[a]Forma glucosilada.

ADAM, una desintegrina y metaloproteinasa; *ADAMTS,* una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina; *EGF,* factor de crecimiento epidérmico; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NGF,* factor de crecimiento nervioso; *PAI,* inhibidor del activador del plasminógeno; *RECK,* proteína rica en cisteína inductora de reversión con motivos Kazal; *SLPI,* inhibidor de la proteinasa de leucocitos secretores; *TIMP,* inhibidor tisular de metaloproteinasas; *tPA,* activador del plasminógeno tipo tisular; *uPA,* activador del plasminógeno tipo urocinasa.

tener un papel importante en los procesos angiógenos *in vivo*[37], aún se debe investigar más sobre el mecanismo inhibidor de estas enzimas y sus funciones en trastornos patológicos, como las artritis.

Mecanismos de activación de los cimógenos de las metaloproteinasas de la matriz

Todas las MMP se sintetizan en forma de cimógenos inactivos (proMMP), y la activación de las proMMP es un requisito previo para que expresen su actividad. Las proMMP se mantienen inactivas por su prodominio mediante una interacción entre un grupo sulfhidrilo de la cisteína en la secuencia PRCGXPD conservada y el ion zinc del sitio catalítico, lo que impide la interacción de una molécula de agua con el zinc catalítico que es esencial para la reacción enzimática. La activación se produce mediante la eliminación proteolítica del prodominio, lo que expone el dominio catalítico. Hay tres vías de activación de las proMMP que dependen de enzimas: activación extracelular, intracelular y en la superficie celular (fig. 8.2).

Activación extracelular

Muchas MMP solubles (p. ej., proMMP-1, 3, 7, 8-10, 12 y 13) son segregadas en forma de cimógeno y se deben activar en el espacio extracelular. *In vitro* la activación se puede iniciar por el tratamiento con sustancias no proteolíticas que alteran la interacción de la Cys del motivo PRCGVPD del prodominio con el zinc catalítico[6,36]. Estas sustancias incluyen reactivos modificadores de tioles, ácido hipocloroso, dodecilsulfato sódico, sustancias caotropas y factores físicos (calor y exposición a ácidos)[6]. Entre ellos, se ha utilizado el acetato 4-aminofenilmercúrico (APMA) para investigar el mecanismo de activación de las proMMP. Tras el tratamiento con APMA, esta sustancia altera la interacción de la Cys del motivo PRCGVPD y hace que las moléculas de la proMMP experimenten procesamiento autolítico en sentido 5′ respecto a PRCGVPD para eliminar una parte del prodominio[6]. Como la Cys ya no interactúa con el zinc catalítico, la forma intermedia posee una actividad parcial y elimina intermolecularmente el resto del prodominio para generar la forma totalmente activa. Esto se denomina *mecanismo de activación por pasos.* En el caso de la proMMP-9, el tratamiento con APMA no solo lleva a la escisión del enlace Ala^{74}-Met^{75} en sentido 5′ respecto a la secuencia conservada manteniendo la secuencia PRCGVPD, sino que se vio que esta forma intermedia era totalmente activa. En relación con la activación de la proMMP-9 *in vivo* durante la isquemia cerebral, se ha señalado que el óxido nítrico activa la proMMP-9 mediante S-nitrosilación[40].

Una vía importante de activación *in vivo* es la activación proteolítica, a la que también se puede aplicar una activación por pasos similar. Diferentes proteínas atacan inicialmente el segmento de la secuencia de la denominada *región señuelo del prodominio,* que está en sentido 5′ respecto al motivo PRCGVPD del dominio. Esta eliminación parcial del prodominio altera la interacción de la Cys del motivo PRCGVPD con el zinc catalítico, lo que genera una forma intermedia con actividad parcial. A esto le sigue la eliminación del resto del prodominio, por un mecanismo autolítico o por la acción de otras MMP[6]. La región señuelo puede ser atacada por diferentes proteinasas, lo que lleva a la activación de MMP particulares. En la tabla 8.8 se enumeran los activadores potenciales de las proMMP. La plasmina puede desempeñar una función fundamental en la activación de la proMMP-3 y la proMMP-10 *in vivo,* ya que el tratamiento de estas proMMP con plasmina da lugar a la activación completa[41]. Para la activación de la proMMP-1, la plasmina sola produce alrededor del 25% de la actividad total de la MMP-1, y la activación completa requiere la posterior escisión del enlace Gln^{80}-Phe^{81} por las MMP-3, 7 o 10[6,42]. La MMP-3 y la MMP-10 pueden activar directamente la proMMP-7[42], la proMMP-8, la proMMP-9[43,44] y la proMMP-13[45], dando lugar a las formas completamente activas. Esta cascada de activación intermolecular de las MMP puede ser importante para la activación *in vivo* de las proMMP.

Activación intracelular

Algunas MMP tienen un motivo básico de la secuencia RX(K/R)R (X puede ser cualquier aminoácido) en el extremo del prodominio, que es reconocido y escindido por proproteínas convertasas (PC) como la furina, una enzima de procesamiento en el aparato de *trans*-Golgi. Estas MMP son activadas por las PC durante la secreción (v. fig. 8.2), como proMMP-11, proMMP-23, proMMP-28 y proMT-MMP. Se ha descrito la activación intracelular de la proMMP-11 y la proMMP-14 (proMT1-MMP) por la furina[46,47]. Después de la activación, la MMP-11 activa es secretada hacia el medio extracelular, y la MMP-14 (MT1-MMP) activa se expresa en la superficie celular. Como otras proMT-MMP, la proMMP-23 y la proMMP-28 también tienen el motivo, y las PC son responsables de la activación intracelular de estas proMMP. Las enzimas de las familias ADAM y ADAMTS también son activadas por este mecanismo porque tienen el mismo motivo de aminoácidos básicos en el extremo del prodominio.

Activación en la superficie celular

La proMMP-2 es única porque es activada en la superficie celular por la MMP-14/MT1-MMP. Se ha investigado mucho el mecanismo de la activación de la proMMP-2 por la MT1-MMP porque se considera que es un paso crucial para la invasión del cáncer y la angiogénesis. Actualmente, el modelo más aceptado para la activación de la proMMP-2 por la M1-MMP se muestra en la figura 8.2. La MT1-MMP forma un complejo homodimérico en la superficie celular a través de los dominios Hpx y transmembrana[48,49]. A continuación una de las porciones de MT1-MMP de este complejo dimérico se une al TIMP-2 y es inhibida por él. Como el subdominio C-terminal del TIMP-2, que tiene elevada afinidad por el dominio Hpx de la proMMP-2, está disponible para la interacción, el complejo de $(MT1\text{-}MMP)_2$-TIMP-2 actúa como receptor de activación de la proMMP-2. Tras la formación del complejo $(MT1\text{-}MMP)_2$-TIMP-2-proMMP-2, la otra MT1-MMP libre del TIMP-2 en este complejo escinde una parte del prodominio de la proMMP-2 en el enlace Asn^{37}-Leu^{38} para generar una forma intermedia de MMP-2, y la acción autolítica con otra forma intermedia de la MMP-2 en la proximidad elimina una porción residual del prodominio para generar una enzima totalmente activa[50]. Debe señalarse que la MMP-2 activada se puede liberar al entorno extracelular o puede actuar en la superficie celular asociándose al TIMP-2 en el dominio Hpx[51]. Otras MT-MMP tipo transmembrana, como MT2-MMP (MMP-15), MT3-MMP (MMP-16) y MT5-MMP (MMP-24), también activan la proMMP-2[52-55], pero no están claros el papel *in vivo* de la activación de la proMMP-2 por estas enzimas y el mecanismo de esta activación. La MT4-MMP (MMP-17) anclada a GPI no activa la proMMP-2. Otra MT6-MMP (MMP-25) anclada a GPI activa inicialmente la proMMP-2, pero después se vio que la enzima de longitud completa no puede activar la proMMP-2 en la superficie celular, aunque el dominio catalítico recombinante aislado de la MT6-MMP sí puede activar la proMMP-2 *in vitro*. La MT1-MMP (MMP-14) también activa la proMMP-13 en la superficie celular[56], y esta activación requiere el dominio hemopexina de la MMP-13, pero no parece requerir TIMP-2[56,57]. También se encontró que la proMMP-7 está activada en la superficie celular, lo que se descubrió mediante cribado de las moléculas de unión a la proMMP-7 con un sistema de cribado de doble híbrido en levadura[58]. La proMMP-7 es captada por la membrana celular gracias a la interacción del prodominio de la proMMP-7 con el bucle extracelular C-terminal de CD151, un miembro de la superfamilia de proteínas transmembrana 4, y es activada[58]. Esta activación de la proMMP-7 en la superficie celular requiere un sustrato de la MMP-7. Como las cadenas α de las integrinas α3β1 y α6β4 interactúan con CD151, estas integrinas

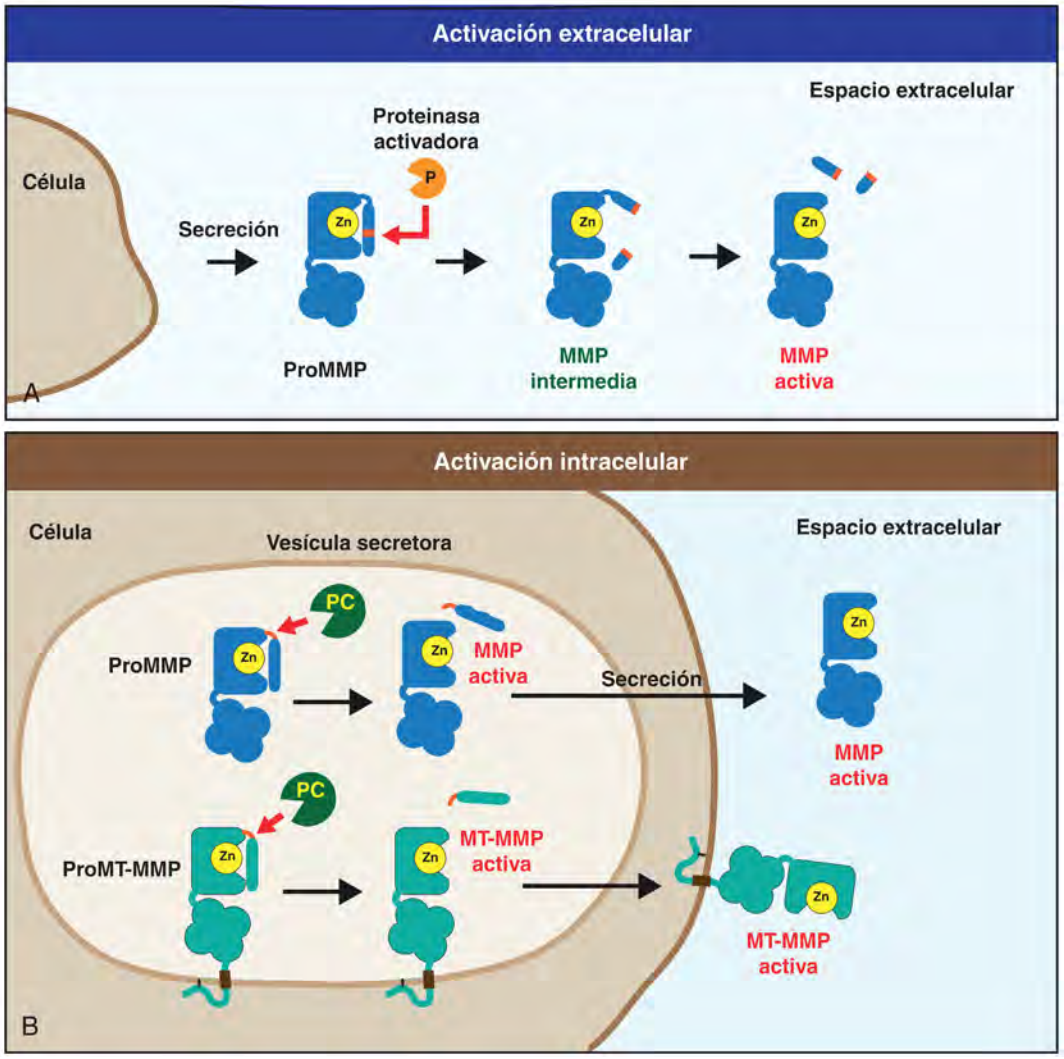
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

también pueden intervenir en la activación. Aunque todavía no está claro el mecanismo molecular preciso de esta activación, ni el propio activador, la proMMP-7 y CD151 se sobreexpresan en los condrocitos en la artrosis, y la proMMP-7 es activada por la interacción con CD151 en el cartílago articular en la artrosis[59].

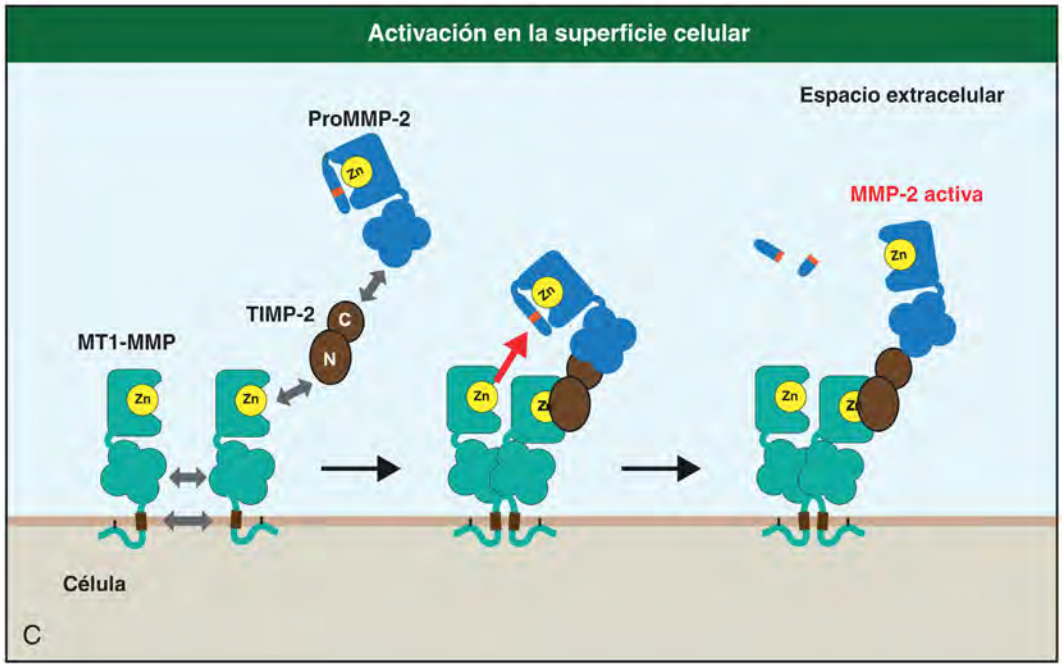
Endocitosis de las metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular

En el caso de las MT-MMP, la endocitosis es un mecanismo regulador fundamental. También se sabe que algunas enzima solubles son endocitadas mediante una interacción con las proteínas de la membrana. En general se considera que la endocitosis es un paso de regulación a la baja, pero en algunos casos es necesaria para que la enzima exprese su función biológica. Se ha mostrado que la MT1-MMP es endocitada por vías dependientes de clatrina y de caveolas[60,61]. La vía dependiente de clatrina es más rápida que la vía dependiente de caveolas, pero también se vio que la endocitosis dependiente de clatrina es necesaria para que la MT1-MMP favorezca la migración celular y la invasión[60]. En el dominio citoplásmico de la MT1-MMP está el motivo LLY^{573}, que es reconocido por la proteína adaptadora 2, una subunidad de la clatrina, y es fundamental para que la enzima sea endocitada por este mecanismo[60]. Inmediatamente en sentido 3′ respecto a LLY^{573} hay un residuo Cys^{574}, que sufre palmitoilación postraduccional[62]. Es destacable que se vio que esta palmitoilación era fundamental para que la enzima fuera endocitada por el mecanismo dependiente de clatrina, así como para su efecto favorecedor de la migración celular[62]. Las MMP MT1, MT3 y MT5 son endocitadas y recicladas de nuevo hacia la superficie celular, y se identificó que tres motivos de reciclado eran motivos de tres aminoácidos formados por DKV^{582} (MT1-MMP), EWV^{607} (MT3-MMP) y EWV^{645} (MT5-MMP)[63,64].

La endocitosis es el mecanismo regulador no solo de las MT-MMP, sino también de las enzimas solubles. Se descubrió que varias metaloproteinasas que degradan la MEC y varios inhibidores de proteinasas son endocitados por la vía de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 (LRP1). La LRP1 es sintetizada



● **Fig. 8.2** Vías de activación de metaloproteinasas de la matriz (MMP), ADAM y ADAMTS. (A) Activación extracelular. Muchas proMMP son secretadas al espacio extracelular en forma inactiva. Las proteinasas activadoras escinden una «región señuelo» en el prodominio *(resaltado en naranja),* lo que da lugar a una forma intermedia de MMP. La enzima intermedia posee actividad parcial, y la escisión intermolecular de las MMP intermedias elimina el resto de prodominio, lo que convierte la enzima en una MMP totalmente activa. (B) Activación intracelular. Algunas MMP que contienen un motivo de cuatro aminoácidos básicos con RX(K/R)R en el extremo de prodominio *(resaltado en naranja)* son activadas en el interior de la célula durante la secreción por las proproteína convertasas (PC). Las PC reconocen y escinden directamente en sentido distal a RX(K/R)R. Estas enzimas incluyen MMP-11, 21, 28 y 23 y todas las enzimas de las familias M-MMP, ADAMTS y ADAM.



● **Fig. 8.2 *(cont.)*** (C) Activación en la superficie celular. Se muestra el modelo más aceptado de activación de la proMMP-2 por la M1-MMP en la superficie celular. La M1-MMP que se expresa en la superficie celular forma un complejo homotrimérico a través de su dominio HPX y del dominio transmembrana. Una de las M1-MMP se une al TIMP-2 a través de un sitio activo de la enzima y el sitio inhibidor del TIMP-2. El subdominio C-terminal expuesto del TIMP-2 tiene elevada afinidad por el dominio HPX de la proMMP-2, lo que lleva a la formación del complejo $(MT1\text{-}MMP)_2$-TIMP-2-proMMP-2. La M1-MMP libre de TIMP-2 en este complejo después extiende el prodominio de proMMP-2 en el complejo, lo que da lugar a una forma intermedia de MMP-2. Las moléculas de MMP-2 intermedias proximales eliminan el resto de prodominio para transformarse en MMP-2 totalmente activa. La MMP-2 activada puede permanecer en la superficie celular o se puede liberar hacia el entorno extracelular.

TABLA 8.8 Activadores de las prometaloproteinasas de la matriz

ProMMP	Activador
ProMMP-1	Tripsina (parcial), plasmina (parcial), calicreína plasmática (parcial), quimasa (parcial), MMP-3, MMP-7, MMP-10 y MMP-11
ProMMP-2	MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP y MT5-MMP
ProMMP-3	Plasmina, calicreína plasmática, tripsina, triptasa, quimasa, catepsina G, quimotripsina, elastasa de neutrófilos y termolisina
ProMMP-7	MMP-3, MMP-10 (parcial), tripsina, plasmina (parcial) y elastasa de neutrófilos (parcial)
ProMMP-8	MMP-3, MMP-10, calicreína tisular, elastasa de neutrófilos, catepsina G y tripsina
ProMMP-9	MMP-3, MMP-2, MMP-7, MMP-10 (parcial), MMP-13, tripsina, quimotripsina, catepsina G y calicreína tisular
ProMMP-10	Plasmina, tripsina y quimotripsina
ProMMP-11, 21, 28	Furina y PC
ProMMP-13	MMP-2, MMP-3, MT1-MMP y plasmina
ProMT-MMP	Furina y PC

PC, proproteína convertasas; *ProMMP,* prometaloproteinasa de la matriz.

en forma de precursor de 600 kDa que es procesado por proproteína convertasas durante la secreción hacia la superficie celular, lo que da lugar a una cadena α de 515 kDa y una cadena β de 85 kDa asociadas de forma no covalente. La cadena α contiene cuatro regiones extracelulares para la unión a diversas moléculas. Se une a moléculas extracelulares y es endocitada rápidamente por mecanismos dependientes de clatrina, y las moléculas unidas a LRP1 se degradan en el lisosoma. La LRP1 se expresa ampliamente en diferentes tipos celulares y controla las concentraciones extracelulares de numerosas moléculas activas biológicamente para mantener la homeostasis tisular[65]. Actualmente están caracterizados más de 50 ligandos, como lipoproteínas, proteínas de la MEC, factores de crecimiento, receptores de la superficie celular, proteinasas, inhibidores de proteinasas y proteínas intracelulares secretadas[65]. En el cartílago se vio que la LRP1 controla la vía de señalización de Wnt/β-catenina mediante la interacción con frizzled-1[66] y el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CCN2), y ambas sustancias regulan la osificación endocondral y la regeneración del cartílago articular[67]. Se ha visto que la LRP1 también es responsable de la eliminación de las moléculas extracelulares MMP-2, MMP-9, MMP-13, ADAMTS-5, TIMP-1 y TIMP-3[68-71]. También se encontró que la LRP1 endocita el tPA, el PAI-1 y el uPA, y la catepsina D también se unió al ectodominio de la LRP1[69]. La regulación endocítica de las enzimas que degradan la MEC en los tejidos artríticos es una importante área de investigación que influye directamente en la progresión de la enfermedad, y hacen falta más estudios.

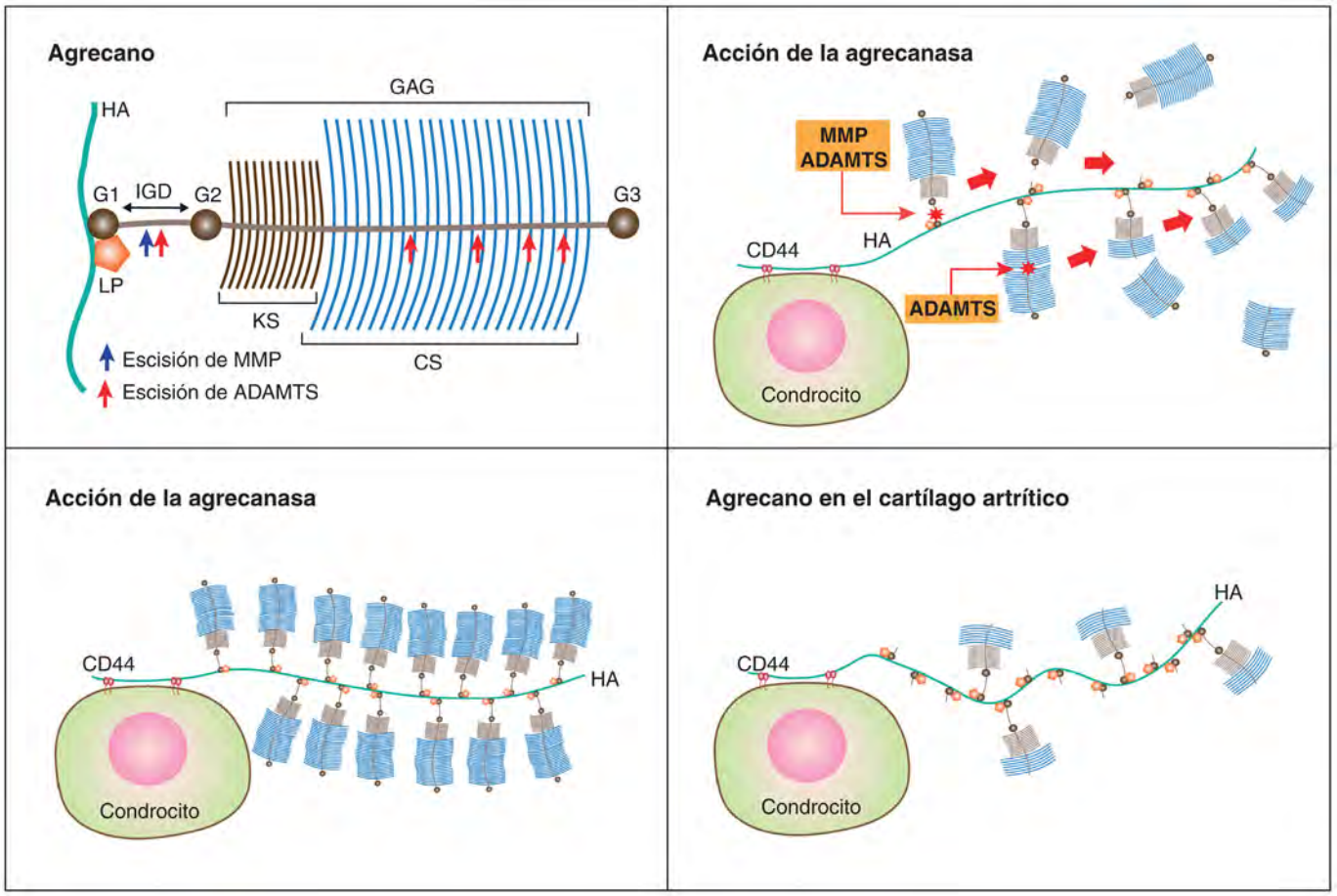
Destrucción del tejido articular en la artritis

El cartílago articular es el principal órgano que mantiene la función articular al ofrecer un movimiento articular suave y una función de absorción de impactos. El cartílago es un tejido único formado por un gran volumen de MEC y un número pequeño de condrocitos. Los principales componentes de la MEC del cartílago son el colágeno tipo II y un gran proteoglucano denominado *agrecano* (aproximadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el 45% de cada uno), y estos componentes desempeñan papeles fundamentales en la función del cartílago: el agrecano aporta resistencia a la compresión y el colágeno aporta la estructura del cartílago. Por tanto, la degradación de estos componentes pone en grave peligro la función de la articulación. Se cree que las principales enzimas que degradan el agrecano son las ADAMTS, aunque también lo degradan las MMP, mientras que la degradación del colágeno es realizada por las MMP que degradan el colágeno. En la artritis reumatoide y la artrosis estas dos subclases de metaloproteinasa son fundamentales para la degradación del cartílago. En la artritis reumatoide la erosión del cartílago está causada por la invasión del tejido del paño sinovial inflamado, las enzimas presentes en el líquido sinovial y las enzimas derivadas de los condrocitos, mientras que en la artrosis se debe a las enzimas sintetizadas por los condrocitos.

Tras el inicio de la enfermedad, se considera que la degradación del agrecano tiene lugar antes que la degradación del colágeno. La agrecano es susceptible a la degradación por muchas proteinasas diferentes, como MMP, ADAMTS, elastasa de neutrófilos, catepsina G y catepsina B. Estas enzimas pueden escindir los enlaces peptídicos entre los dominios G1 y G2 interlobulares. Esta escisión libera de manera eficaz la principal parte del agrecano que contiene glucosaminoglucanos (entre los dominios G2 y G3) y la desprende del sitio de unión al hialuronano (dominio G1), que aporta una parte funcional del agrecano en la matriz del cartílago (fig. 8.3). Los dos principales fragmentos del agrecano con las secuencias N-terminales comenzando en la posición Phe^{342} o Ala^{374} de la proteína del núcleo se detectan en el líquido sinovial articular de pacientes con diversas artritis inflamatorias y con artrosis. Muchas MMP, como las MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9 y 13 y la MT1-MMP, escinden preferentemente el enlace Asn^{341}-Phe^{342} (el sitio de las MMP)[72]. Los diversos tipos de ADAMTS, como ADAMTS-1[73] 4[16], 5[17], 8, 9 y 15, escinden el enlace Glu^{373}-Ala^{374} (el sitio de la agrecanasa), además de otras partes de los dominios G2-G3. También se degradan otros componentes menos importantes del cartílago (v. fig. 8.3). La decorina, un proteoglucano con repeticiones ricas en leucina, es digerida por las MMP-2, 3 y 7[74] y también por ADAMTS-4[20]. Hay poca información sobre las proteinasas responsables de la degradación de otros proteoglucanos, como fibromodulina, lumicano, biglucano, proteína rica en prolina con repeticiones ricas en leucina terminales (PRELP), condroadherina y sindecano, presentes en el cartílago articular, aunque la fibromodulina es escindida por ADAMTS-4[20]. La proteína de enlace que media la interacción del dominio G1 del agrecano con el hialuronano es susceptible a la acción de muchas proteinasas, como MMP-1, 2, 3 y 7-10, elastasa de neutrófilos y catepsina G. La degradación de la proteína de enlace también puede contribuir a la liberación del agrecano de la matriz del cartílago.



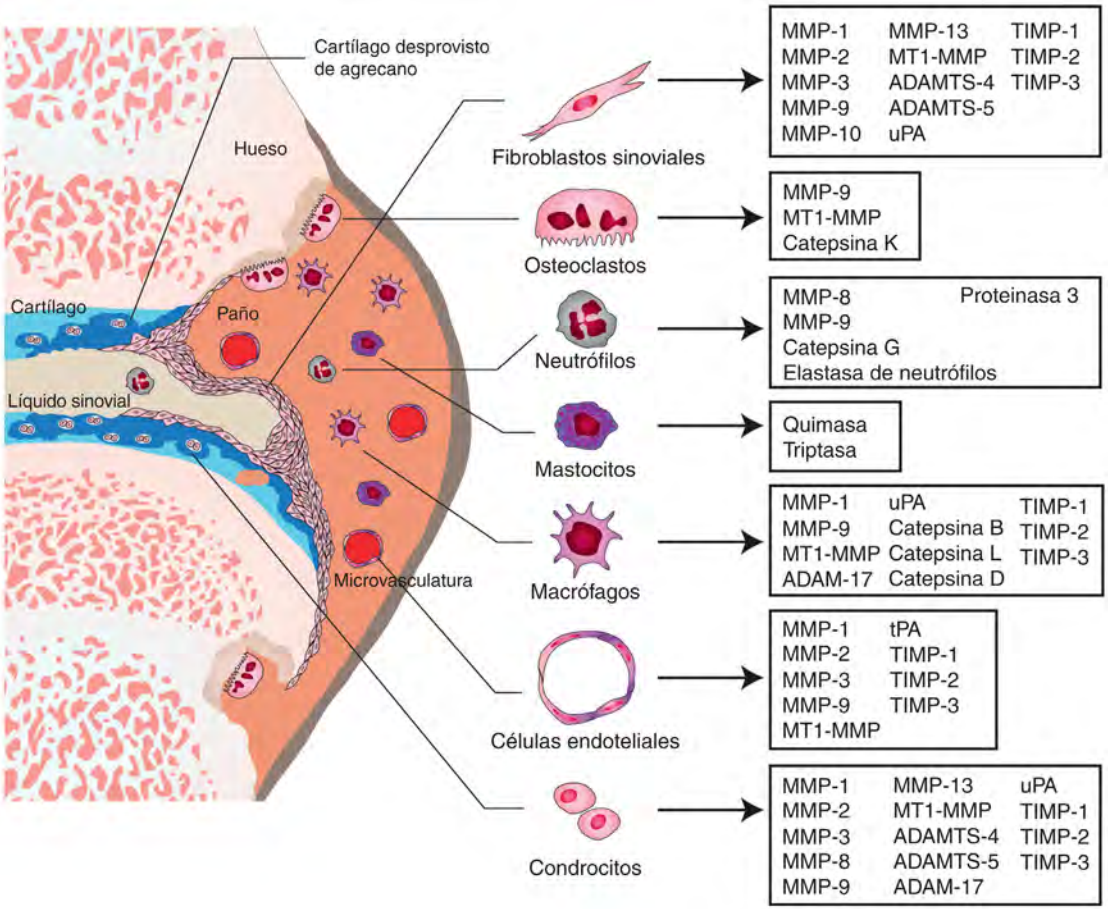
● **Fig. 8.3** Degradación de agrecano por MMP y ADAMTS. El agrecano es un gran proteoglucano que contiene numerosas porciones de los glucosaminoglucanos (GAG) sulfato de condroitina (CS) y sulfato de queratano (KS), que son fundamentales para la función de la molécula porque atraen agua hacia la matriz de cartílago, lo que le confiere la capacidad de soportar la compresión (cartílago normal). El agrecano se une al ácido hialurónico (HA), que se une a los condrocitos a través de sus receptores de HA (como CD44) a través de su dominio globular 1 (G1), con la colaboración de la proteína de enlace (LP). La escisión de agrecano en el dominio interglobular (IGD) entre los extremos N-terminales de los dominios globulares G1 y G2 por las MMP (enlace Asn341 ~ Phe342) y ADAMTS (enlace Glu373 ~ Ala374) hace que se pierdan GAG del tejido y, por tanto, desaparece la función de estas moléculas (cartílago artrítico). ADAMTS también extiende la región unida a la cadena de CS.

Los colágenos fibrilares (es decir, los colágenos tipos I, II y III) son resistentes a la mayor parte de las proteinasas a pH neutro debido a su estructura de triple hélice, excepto las colagenasas que pertenecen a las MMP, como MMP-1, 2, 8 y 13, y MT1-MMP. Entre estos tipos de colágeno fibrilar, el colágeno tipo III puede ser degradado por enzimas no colagenolíticas, como MMP-3, 9 y 16, y la elastasa de neutrófilos. Las colagenasas escinden la región de triple hélice de las moléculas de colágeno a tres cuartos del extremo N-terminal y, tras esta escisión, las estructuras helicoidales se pueden desenrollar a 37 °C (es decir, la temperatura corporal) y se transforman en péptidos aleatorios de gelatina. Una vez que se ha transformado en gelatina, puede ser degradado a péptidos de menor tamaño por las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) y otras muchas proteinasas. En los extremos N o C-terminal de los colágenos fibrilares hay regiones de telopéptidos no helicoidales, y esta parte de los colágenos puede ser escindida por diversas enzimas no colagenolíticas, como MMP-3, MMP-9, elastasa de neutrófilos, catepsina G y catepsinas que actúan como cisteína proteinasas. Como en la región del telopéptido se forman enlaces cruzados en el colágeno, esta escisión puede contribuir a la despolimerización de los colágenos unidos entre sí por enlaces cruzados.

La fibronectina es degradada por muchas MMP, como MMP-2, 3, 7, 10, 11, 13-16 y 19 y otras proteinasas de serina. La COMP puede ser digerida por las MMP-19 y MMP-20. Sin embargo, no se conocen las proteinasas capaces de digerir las proteínas de la matriz del cartílago y las proteínas de la capa intermedia del cartílago.

Destrucción del cartílago en la artritis reumatoide

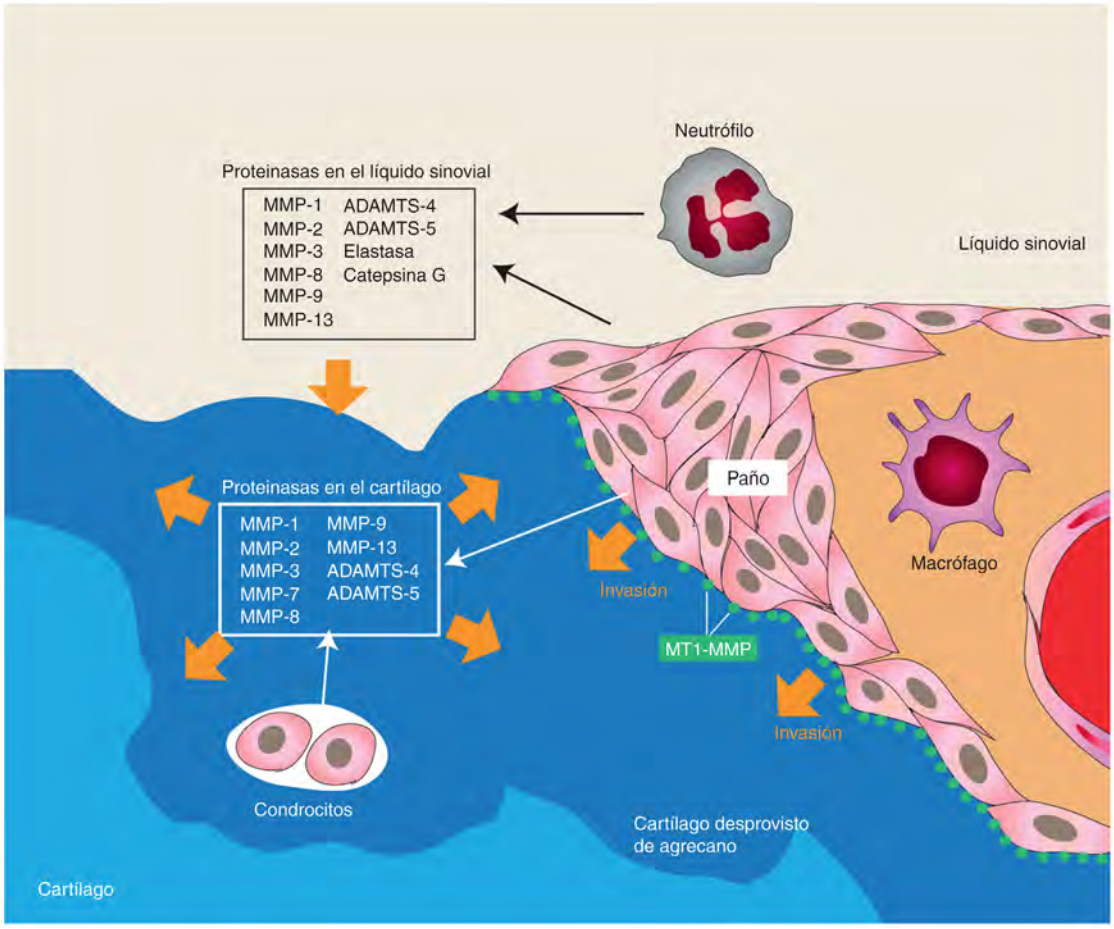
La artritis reumatoide se caracteriza por sinovitis proliferativa crónica que cursa con hiperplasia de las células del revestimiento sinovial, infiltrados de células inflamatorias y angiogénesis en la capa de células del subrevestimiento (fig. 8.4). Las células hiperplásicas del revestimiento sinovial se caracterizan por tener un carácter invasivo y producen un exceso de MMP-1, 3, 9, 14, ADAMTS-4, TIMP-1 y TIMP-3. Los fibroblastos del subrevestimiento producen MMP-2 y TIMP-2. Los leucocitos polimorfonucleares infiltrados en la membrana sinovial y en la cavidad articular contienen MMP-8 en gránulos específicos y MMP-9, elastasa de neutrófilos, catepsina G y proteinasa 3 en los gránulos azurófilos. Estas sustancias son liberadas de las células durante la fagocitosis de restos de tejido e inmunocomplejos. Otras células inflamatorias de la membrana sinovial son los macrófagos, los linfocitos y los mastocitos. Los macrófagos producen MMP-1, MT1-MMP, MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2, y los macrófagos activados también



• **Fig. 8.4** Células, proteinasas y sus inhibidores que contribuyen a la destrucción del tejido articular en la artritis reumatoide. Esta ilustración muestra una articulación en la artritis reumatoide en la que el tejido de paño sinovial inflamado invade y destruye el cartílago y el hueso. El cartílago de color *azul claro* está intacto, mientras que el de color *azul oscuro* es tejido carente de agrecano. Las células de revestimiento sinovial están activadas, se vuelven hipertróficas e invaden el tejido cartilaginoso. La matriz ósea es degradada por los osteoclastos. Se pueden encontrar neutrófilos polimorfonucleares en el líquido sinovial o en el tejido sinovial. Los macrófagos y los mastocitos contribuyen no solo a la inflamación, sino también a la degradación del cartílago. El tejido de paño contiene numerosos microvasos que transportan nutrientes hasta el tejido hipertrófico. Los condrocitos del cartílago también contribuyen a la degradación del cartílago.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

secretan uPA y catepsinas B, L y D. Los linfocitos T de la membrana sinovial sintetizan MMP-9. La quimasa y la triptasa son degranuladas desde los mastocitos en respuesta a la activación por inmunocomplejos. Las células endoteliales expresan muchas MMP, como MMP-1, 2, 3, 9 y MT1-MMP14, tPA y sus inhibidores (v. fig. 8.4). Sin embargo, estas proteinasas producidas por las células endoteliales pueden participar en la remodelación de los tejidos durante la angiogénesis en la membrana sinovial en vez de en la destrucción del cartílago. Es probable que todas las proteinasas solubles y todos los inhibidores sintetizados por las células del tejido sinovial y las células inflamatorias sean secretados hacia el líquido sinovial y contribuyan a la degradación del cartílago articular cuando las proteinasas activas superan a los inhibidores. Las MMP-1, 2, 3, 8 y 9, la ADAMTS-4 y los TIMP-1 y TIMP-2 se pueden detectar en el líquido sinovial reumatoide, y el equilibrio molar de las MMP respecto a los TIMP en este compartimento parece inclinarse hacia la actividad de las MMP porque se puede detectar actividad proteolítica en el líquido sinovial reumatoide[75]. En la fase temprana de la artritis reumatoide, la superficie cartilaginosa expuesta el líquido sinovial muestra irregularidades en la superficie (fibrilación) y depleción de proteoglucanos, pese a no estar recubierta por tejido de paño. Esta degradación del cartílago puede deberse a la acción de las proteinasas presentes en el líquido sinovial (fig. 8.5). Entre las MMP detectadas en el líquido sinovial, la MMP-3 alcanza la máxima concentración, y puede utilizarse la concentración sérica de MMP-3 para monitorizar la actividad de la sinovitis reumatoide[76-78]. Se produce degradación progresiva del cartílago articular en contacto con el tejido sinovial incluso en fases tempranas. Esta parte del tejido sinovial se transforma en el paño que posteriormente invade y destruye el tejido del cartílago. Se trata de una importante vía de erosión del cartílago en la artritis reumatoide, y se ha visto que la MT1-MMP expresada en los fibroblastos sinoviales es responsable de la invasión del cartílago por el paño (v. fig. 8.5)[79,80]. Los análisis de muestras de articulaciones en la artritis reumatoide indicaron que la MT1-MMP se sobreexpresa de una forma particularmente intensa en los fibroblastos en la unión entre el paño y el cartílago, el punto en el que invade el paño[79]. Este patrón de expresión único de la MT1-MMP no se puede explicar por la expresión génica dirigida por las citocinas inflamatorias, y se ha descrito que la regulación al alza de la MT1-MMP se debe al reconocimiento del colágeno del cartílago por los fibroblastos sinoviales por una tirosina-cinasa asociada al receptor del colágeno, el receptor 2 del dominio de discoidina (DDR2)[81]. La señalización del colágeno a través del DDR2 reguló al alza la expresión y la función del gen *MT1-MMP* en los fibroblastos sinoviales para degradar la matriz de colágeno del cartílago para la invasión[81]. Es interesante que el DDR2 no pueda ser activado por el cartílago intacto sano, sino solo por el cartílago dañado parcialmente y con depleción de agrecano, lo que sugiere que es necesaria la degradación del agrecano antes de la activación del programa de invasión del paño[81]. Se cree que tanto las MMP como las ADAMTS intervienen en la degradación del agrecano, pero se piensa que las ADAMTS pueden tener una gran importancia en las fases tempranas de la artritis[82]. Las



● **Fig. 8.5** Tres vías para la degradación de la matriz de cartílago. La matriz de cartílago se puede degradar por tres vías. Las células del tejido sinovial producen un gran número de proteinasas solubles, y se considera que se secretan hacia el líquido sinovial. Estas enzimas se unen a la superficie del cartílago. Los condrocitos de cartílago también producen proteinasas. Junto con las proteinasas secretadas por el tejido sinovial hacia el cartílago, degradan el cartílago desde el interior. Por último, los fibroblastos sinoviales expresan MT1-MMP en la unión entre el paño y el cartílago y degradan e invaden el cartílago.

ADAMTS-1, 4, 5, 8, 9, 15, 16 y 18 pueden degradar el agrecano, pero se considera que la ADAMTS-5 es una agrecanasa importante porque posee la mayor actividad agrecanasa[83,84], y los ratones que no expresan ADAMTS-5 están protegidos de la degradación del cartílago en la artritis inducida por antígenos[85]. Además, los ratones mutantes portadores de una mutación en el sitio de escisión de ADAMTS en el dominio interglobular del agrecano también están protegidos de la degradación del cartílago en el modelo de artritis inducida por antígenos[86]. Estas observaciones indican que la degradación del agrecano es necesaria para la progresión de la degradación del cartílago en la artritis inflamatoria.

Además de las células del tejido sinovial inflamado, los condrocitos del tejido cartilaginoso también producen proteinasas que degradan el cartílago tras la estimulación proinflamatoria (v. fig. 8.4). Diversas citocinas inflamatorias estimulan a los condrocitos para que produzcan MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9, 13, 14 y 16, ADAM-9, 10 y 17, ADAMTS-4 y otras clases de proteinasas. En la artritis reumatoide, en el cartílago se expresan MMP-1, 2, 3, 7, 9, 13 y 14 en los condrocitos localizados en la zona con pérdida de proteoglucanos. Una vez que se han ulcerado grandes zonas de la superficie del cartílago tras la degradación de la MEC del cartílago, los condrocitos mueren, lo que acelera más la destrucción del cartílago.

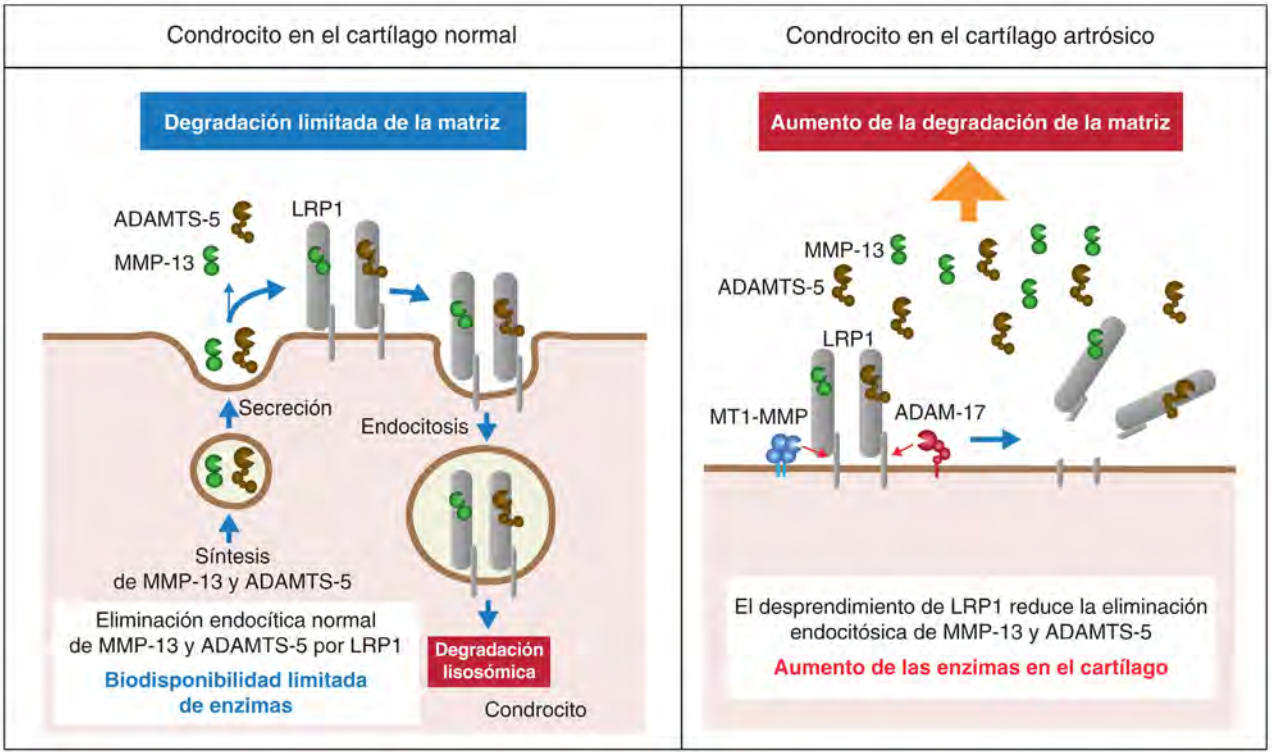
Sobre la base de los datos que indican que las MMP desempeñan una función central en la degradación de las moléculas de la MEC en la artritis reumatoide y el cáncer, se desarrollaron una serie de inhibidores de las MMP que se utilizaron en estudios clínicos[82,87-89], pero todos fracasaron. Los inhibidores de las MMP para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide y artrosis se retiraron de los estudios fase III, principalmente debido a la falta de eficacia[88]. En los estudios clínicos de pacientes con cáncer, la mayoría de los inhibidores no tuvieron un beneficio claro, y el tratamiento prolongado o en dosis altas con inhibidores de las MMP de amplio espectro causó síntomas inesperados en el sistema musculoesquelético, como poliartritis inflamatoria[90], que se denominaron *síndrome musculoesquelético.* Se considera que el fracaso se debe a la naturaleza de los inhibidores de amplio espectro dirigidos contra el sitio activo. En los seres humanos hay 62 metaloproteinasas, y muchas de estas enzimas son importantes para la homeostasis tisular normal. Estos inhibidores de molécula pequeña inhiben de forma indiscriminada la mayor parte de estas enzimas, lo que causa efectos adversos inesperados. Por tanto, es crucial que se identifiquen las enzimas responsables de la enfermedad y que se las inhiba de una forma muy selectiva.

Hay dos posibles MMP sobre las que se puede actuar de manera selectiva, y se ha demostrado su eficacia en al menos modelos animales de artritis. La primera es la MMP-13, que es producida por los fibroblastos de la membrana sinovial y los condrocitos en la artritis reumatoide tras su estimulación por diversos estímulos inflamatorios, como IL-1, TNF, IL-17, proteínas relacionadas con el linaje mieloide (S100A8/S100A9) y oncostatina M[91-94]. Se encuentran concentraciones elevadas de MMP-13 en el paño sinovial en la unión con el cartílago[95]. Hay inhibidores de molécula pequeña muy selectivos contra la MMP-13, y la administración de este inhibidor previno la aparición de artritis en varios modelos de artritis inflamatoria, como el modelo de coimplantación en el ratón con inmunodeficiencia combinada grave y el modelo de artritis inducida por el colágeno[96]. Otro objetivo es la MT1-MMP (MMP-14), que está regulada al alza en el tejido sinovial reumatoide[97-99] y se expresa a niveles elevados en los fibroblastos sinoviales y en la unión entre el paño y el cartílago[79]. La inhibición selectiva de la MT1-MMP mediante la expresión de una forma negativa dominante de MT1-MMP[79] o mediante inactivación génica de MT1-MMP[80] inhibió la invasión del cartílago por fibroblastos sinoviales de la artritis reumatoide (FSAR) activados *in vitro*. El anticuerpo inhibidor DX2400, también muy selectivo contra MT1-MMP, inhibió la erosión del cartílago en ratones con artritis inducida por colágeno[100]. Estos hallazgos sugieren que la MT1-MMP es la enzima que media la invasión por el paño sinovial y la erosión del cartílago. Como ya se ha descrito, el inhibidor selectivo de la MMP-13 también inhibe la erosión del cartílago en modelos animales de artritis[96]. Es interesante que el silenciado de MMP-13 no ha tenido ningún efecto sobre la invasión del cartílago por FSAR *in vitro*[80]. Por tanto, tanto la MMP-13 como la MT1-MMP intervienen en la invasión del cartílago, aunque sus funciones pueden ser diferentes: mientras que MT1-MMP favorece directamente la invasión por FSAR mediante la degradación del colágeno del cartílago, no está claro el mecanismo mediante el cual la MMP-13 favorece la invasión. La MT1-MMP, como colagenasa celular, también desempeña un papel esencial en la angiogénesis[101] y la transmigración endotelial de los monocitos[102,103], y por ello también puede favorecer la enfermedad por otros mecanismos.

Resorción ósea en la artritis reumatoide

El hueso está formado en un 40% por componentes orgánicos y en un 60% por componentes inorgánicos, y el principal componente orgánico del hueso maduro es colágeno tipo I insoluble con numerosos enlaces cruzados (90% de todos los componentes orgánicos), aunque también hay colágenos tipos III y V. Otros componentes menores de la matriz son los proteoglucanos con repeticiones ricas en leucina (decorina y biglucano) y las glucoproteínas, como la osteopontina, la osteonectina (SPARC), la osteocalcina (Gla-proteína del hueso) y la trombospondina. El hueso es reabsorbido por los osteoclastos, y esto se observa frecuentemente en la zona desnuda, en la que el tejido de granulación similar al paño invade la médula ósea y destruye el hueso subcondral. Los osteoclastos activados se unen solo a la matriz ósea mineralizada, y este contacto célula-matriz tiene lugar a través de la unión de la integrina $\alpha v\beta 3$ de los osteoclastos con la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) de la osteopontina de la matriz ósea. La degradación de la MEC del hueso mineralizado puede tener lugar solo después de la desmineralización de la matriz ósea porque las proteinasas no pueden atravesar los componentes de la matriz en los tejidos mineralizados. La degradación de la matriz por los osteoclastos tiene lugar en los compartimentos subosteoclásticos, que tienen condiciones ácidas (pH de 4 a 5) e hipercalcémicas (40-50 mM Ca^{2+})[104]. En estas condiciones, se cree que una cisteína proteinasa colagenolítica, la catepsina K, es responsable de la resorción ósea por su actividad colagenolítica en un amplio intervalo óptimo de pH y con expresión selectiva en los osteoclastos y las células gigantes de los tumores de células gigantes. Las mutaciones de la catepsina K humana son responsables de la picnodisóstosis, una osteocondrodisplasia autosómica recesiva que se caracteriza por osteopetrosis y baja estatura[105]. Los ratones con deficiencia de *catepsina K* tienen un fenotipo similar. A pesar de la importancia de la catepsina K en la resorción ósea, la resorción ósea osteoclástica no puede ser inhibida completamente por los inhibidores de las cisteína proteinasas, pero es inhibida en un grado similar por los inhibidores de las MMP[104]. La MMP-9 se expresa abundantemente en los osteoclastos de los huesos sanos y reumatoides[106], así como en las células de los tumores de células gigantes. La MMP-9 tiene actividad telopeptidasa contra el colágeno tipo I soluble e insoluble y una intensa actividad gelatinolítica[43,106]. La proMMP-9 se activa tras la exposición a ácidos, y una vez activada es proteolíticamente activa bajo condiciones ácidas y de hipercalcemia[106]. Los ratones con deficiencia de *MMP-9* presentan un trastorno transitorio del desarrollo de la placa epifisaria. La catepsina K y la MMP-9 pueden participar en la resorción ósea en las personas con artritis reumatoide. Aunque se ha publicado que la MT1-MMP se expresa en los osteoclastos de personas con artritis reumatoide[98], la evidencia de su intervención directa en la resorción ósea osteoclástica es limitada. La MMP-7 puede estar relacionada con la solubilización del activador del receptor del ligando del factor nuclear κB (RANKL) en un modelo de osteolisis inducida por cáncer de próstata murino[107], pero no hay datos disponibles respecto a la resorción ósea osteoclástica en la artritis reumatoide. Para el tratamiento de la osteoporosis y/o las osteopatías destructivas se utilizan frecuentemente bisfosfonatos, que reducen el recambio óseo mediante la inhibición de la actividad de resorción ósea de los osteoclastos maduros. El deno-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 8.6** Alteración de la regulación endocítica de las proteinasas en la artrosis. Los condrocitos del cartílago sano normal producen espontáneamente MMP-13 y ADAMTS-5. Sin embargo, predomina la eliminación endocítica mediada por LRP1 de estas enzimas e impide la degradación de la matriz. En la artrosis los condrocitos producen cantidades excesivas de MT1-MMP y ADAM-17, y estas enzimas eliminan el ectodominio de LRP1, lo que dificulta la eliminación endocítica de MMP-13 y ADAMTS-5 y lleva a la acumulación de estas enzimas y a la degradación de la matriz del cartílago. (Ilustración adaptada parcialmente de Yamamoto K, Santamaria S, Botkjaer KA, et al.: Inhibition of shedding of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 reverses cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 69(6):1246-1256, 2017.)

sumab, un anticuerpo monoclonal humano contra RANKL, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense y se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis en las personas con artritis reumatoide. Se consideró que los inhibidores de la catepsina K eran fármacos prometedores para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica debido a que la disminución de la formación de hueso estimulada por los osteoclastos es menor que con los fármacos antirresorción ósea, como los bisfosfonatos[108]. También se esperaba que estos inhibidores fueran útiles para el tratamiento de la osteoporosis en las personas con artritis reumatoide. El fármaco pasó a ensayos clínicos fase III y fue eficaz en el aumento de la densidad ósea. Sin embargo, también aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular, que es algo que se debe prevenir en esta población de pacientes, por lo que se suspendió el desarrollo del inhibidor. No se ha clarificado el mecanismo detallado del aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular tras la inhibición de la catepsina K, aunque probablemente se relacione con otras funciones de esta molécula.

Degradación del cartílago en la artrosis

En la artrosis, el principal tipo celular que sintetiza enzimas que degradan el cartílago es el condrocito. En las fases tempranas de la enfermedad, la degradación del agrecano precede a la degradación del colágeno, y se considera que este paso es fundamental para que la enfermedad siga avanzando. En el cartílago artrósico se expresan diversas MMP, como MMP-1[109], 2[110,111], 3[112], 7[113], 8[109], 9[111] y 13[9,109] y MT1-MMP[110]. Las MMP-3 y 7 y la MT1-MMP se inmunolocalizan en los condrocitos de la zona sin proteoglucanos del cartílago artrósico, y los niveles de tinción se correlacionan directamente con la puntuación histológica de Mankin[110,112,113]. Entre las MMP colagenolíticas, se considera que la MMP-13 es la principal enzima responsable de la degradación del colágeno del cartílago porque no se observó degradación del cartílago en ratones que carecían de MMP-13 con el modelo de cirugía de desestabilización del menisco medial (DMM)[114]. Como la MT1-MMP activa la proMMP-13 en la superficie celular[56], la MT1-MMP puede intervenir en la degradación del colágeno del cartílago mediante la activación de la proMMP-13. Las principales proteinasas que degradan el agrecano incluyen las MMP y las ADAMTS, pero se considera que las ADAMTS, especialmente la ADAMTS-5, desempeñan un papel fundamental. Los ratones carentes de ADAMTS-5, pero no los ratones carentes de ADAMTS-4, eran resistentes a la degradación del agrecano en el modelo quirúrgico de DMM de artrosis[115]. Sin degradación del agrecano dependiente de la ADAMTS-5, el tejido cartilaginoso estaba totalmente protegido. Por tanto, la degradación del agrecano debe producirse antes de que se pueda destruir el cartílago, y es probable que la ADAMTS-5 sea la enzima fundamental durante la fase temprana de la degradación del cartílago en la artrosis. Eso también se respalda por la propiedad bioquímica de la ADAMTS-5. La molécula de ADAMTS-5 de longitud completa posee una actividad agrecanasa 33 veces más potente que la ADAMTS-4 de longitud completa y 600 veces mayor que una forma truncada de ADAMTS-4[83,84]. En el cartílago artrósico humano se puede inducir la actividad de la ADAMTS-4 con IL-1 y TNF, mientras que la expresión de la ADAMTS-5 es constitutiva[116]. Se ha encontrado que la ADAMTS-5 expresada de forma constitutiva, junto con la MMP-13, está regulada a la baja de forma constante por la endocitosis mediada por la LRP1 en el cartílago normal, lo que explica por qué es difícil detectarla en el tejido normal (fig. 8.6)[71]. En el cartílago artrósico humano la LRP1 es eliminada por la MT1-MMP

y por la ADAM-17, que están muy activadas en los condrocitos, lo que causa un déficit de la regulación endocítica de la ADAMTS-5 y la MMP-13 (v. fig. 8.6)[117]. Se vio que la inhibición de la eliminación mediada por LRP1 por inhibidores muy selectivos de la MT1-MMP y la ADAM-17 en el cartílago artrósico revertía la degradación tanto del agrecano como del cartílago en el tejido[117], lo que sugiere que la degradación del agrecano mediada por la ADAMTS-5 se debe a la eliminación por la LRP1, y que la inhibición local de la MT1-MMP y la ADAM-17 puede ser una posible estrategia terapéutica atractiva.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Handley CJ, Mok MT, Ilic MZ, et al: Cathepsin D cleaves aggrecan at unique sites within the interglobular domain and chondroitin sulfate attachment regions that are also cleaved when cartilage is maintained at acid pH, *Matrix Biol* 20(8):543-553, 2001.
2. Bromme D, Okamoto K, Wang BB, et al: Human cathepsin O2, a matrix protein-degrading cysteine protease expressed in osteoclasts. Functional expression of human cathepsin O2 in Spodoptera frugiperda and characterization of the enzyme, *J Biol Chem* 271(4):2126-2132, 1996.
3. Drake FH, Dodds RA, James IE, et al: Cathepsin K, but not cathepsins B, L, or S, is abundantly expressed in human osteoclasts, *J Biol Chem* 271(21):12511-12516, 1996.
4. Salminen-Mankonen HJ, Morko J, Vuorio E: Role of cathepsin K in normal joints and in the development of arthritis, *Curr Drug Targets* 8(2):315-323, 2007.
5. Sorimachi H, Suzuki K: The structure of calpain, *Journal of biochemistry* 129(5):653-664, 2001.
6. Nagase H: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases, *Biol Chem* 378(3–4):151-160, 1997.
7. Itoh Y: Membrane-type matrix metalloproteinases: their functions and regulations, *Matrix Biol*, 2015, 44-46207-223.
8. Chung L, Dinakarpandian D, Yoshida N, et al: Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis, *EMBO J* 23(15):3020-3030, 2004.
9. Mitchell PG, Magna HA, Reeves LM, et al: Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage, *J Clin Invest* 97(3):761-768, 1996.
10. Balbin M, Fueyo A, Knauper V, et al: Identification and enzymatic characterization of two diverging murine counterparts of human interstitial collagenase (MMP-1) expressed at sites of embryo implantation, *J Biol Chem* 276(13):10253-10262, 2001.
11. Ohuchi E, Imai K, Fujii Y, et al: Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules, *J Biol Chem* 272(4):2446-2451, 1997.
12. d'Ortho MP, Will H, Atkinson S, et al: Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 exhibit broad-spectrum proteolytic capacities comparable to many matrix metalloproteinases, *Eur J Biochem* 250(3):751-757, 1997.
13. Shimada T, Nakamura H, Ohuchi E, et al: Characterization of a truncated recombinant form of human membrane type 3 matrix metalloproteinase, *Eur J Biochem* 262(3):907-914, 1999.
14. Itoh Y, Kajita M, Kinoh H, et al: Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP, MMP-17) is a glycosylphosphatidylinositol-anchored proteinase, *J Biol Chem* 274(48):34260-34266, 1999.
15. Kojima S, Itoh Y, Matsumoto S, et al: Membrane-type 6 matrix metalloproteinase (MT6-MMP, MMP-25) is the second glycosyl-phosphatidyl inositol (GPI)-anchored MMP, *FEBS Lett* 480142-480146, 2000.
16. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, et al: Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins, *Science* 284(5420):1664-1666, 1999.
17. Abbaszade I, Liu RQ, Yang F, et al: Cloning and characterization of ADAMTS11, an aggrecanase from the ADAMTS family, *J Biol Chem* 274(33):23443-23450, 1999.
18. Sandy JD, Westling J, Kenagy RD, et al: Versican V1 proteolysis in human aorta in vivo occurs at the Glu441-Ala442 bond, a site that is cleaved by recombinant ADAMTS-1 and ADAMTS-4, *J Biol Chem* 276(16):13372-13378, 2001.
19. Nakamura H, Fujii Y, Inoki I, et al: Brevican is degraded by matrix metalloproteinases and aggrecanase-1 (ADAMTS4) at different sites, *J Biol Chem* 275(49):38885-38890, 2000.
20. Kashiwagi M, Enghild JJ, Gendron C, et al: Altered proteolytic activities of ADAMTS-4 expressed by C-terminal processing, *J Biol Chem* 279(11):10109-10119, 2004.
21. Peschon JJ, Slack JL, Reddy P, et al: An essential role for ectodomain shedding in mammalian development, *Science* 282(5392):1281-1284, 1998.
22. Sunnarborg SW, Hinkle CL, Stevenson M, et al: Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) regulates epidermal growth factor receptor ligand availability, *J Biol Chem* 277(15):12838-12845, 2002.
23. Black RA: Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme, *Int J Biochem Cell Biol* 34(1):1-5, 2002.
24. Yan Y, Shirakabe K, Werb Z: The metalloprotease Kuzbanian (ADAM10) mediates the transactivation of EGF receptor by G protein-coupled receptors, *J Cell Biol* 158(2):221-226, 2002.
25. Asakura M, Kitakaze M, Takashima S, et al: Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF: metalloproteinase inhibitors as a new therapy, *Nat Med* 8(1):35-40, 2002.
26. Mochizuki S, Shimoda M, Shiomi T, et al: ADAM28 is activated by MMP-7 (matrilysin-1) and cleaves insulin-like growth factor binding protein-3, *Biochem Biophys Res Commun* 315(1):79-84, 2004.
27. Loechel F, Fox JW, Murphy G, et al: ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3, *Biochem Biophys Res Commun* 278(3):511-515, 2000.
28. Fourie AM, Coles F, Moreno V, et al: Catalytic activity of ADAM8, ADAM15, and MDC-L (ADAM28) on synthetic peptide substrates and in ectodomain cleavage of CD23, *J Biol Chem* 278(33):30469-30477, 2003.
29. Reiss K, Ludwig A, Saftig P: Breaking up the tie: disintegrin-like metalloproteinases as regulators of cell migration in inflammation and invasion, *Pharmacol Ther* 111(3):985-1006, 2006.
30. Saksela O, Rifkin DB: Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions, *Annu Rev Cell Biol*, 1988, 493-126.
31. Potempa J, Korzus E, Travis J: The serpin superfamily of proteinase inhibitors: structure, function, and regulation, *J Biol Chem* 269(23):15957-15960, 1994.
32. Murphy G, Willenbrock F: Tissue inhibitors of matrix metalloendopeptidases, *Methods in enzymology* 248496-248510, 1995.
33. Bode W, Fernandez-Catalan C, Tschesche H, et al: Structural properties of matrix metalloproteinases, *Cell Mol Life Sci* 55(4):639-652, 1999.
34. Fernandez-Catalan C, Bode W, Huber R, et al: Crystal structure of the complex formed by the membrane type 1-matrix metalloproteinase with the tissue inhibitor of metalloproteinases-2, the soluble progelatinase A receptor, *EMBO J* 17(17):5238-5248, 1998.
35. Wei S, Kashiwagi M, Kota S, et al: Reactive site mutations in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 disrupt inhibition of matrix metalloproteinases but not tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme, *J Biol Chem* 280(38):32877-32882, 2005.
36. Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry, *Circ Res* 92(8):827-839, 2003.
37. Oh J, Takahashi R, Kondo S, et al: The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis, *Cell* 107(6):789-800, 2001.
38. Noda M, Oh J, Takahashi R, et al: RECK: a novel suppressor of malignancy linking oncogenic signaling to extracellular matrix remodeling, *Cancer Metastasis Rev* 22(2–3):167-175, 2003.
39. Muraguchi T, Takegami Y, Ohtsuka T, et al: RECK modulates Notch signaling during cortical neurogenesis by regulating ADAM10 activity, *Nature neuroscience* 10(7):838-845, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40. Gu Z, Kaul M, Yan B, et al: S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death, *Science* 297(5584):1186-1190, 2002.
41. Nagase H: Human stromelysins 1 and 2, *Methods in Enzymology* 248449-248470, 1995.
42. Imai K, Yokohama Y, Nakanishi I, et al: Matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) from human rectal carcinoma cells. Activation of the precursor, interaction with other matrix metalloproteinases and enzymic properties, *J Biol Chem* 270(12):6691-6697, 1995.
43. Okada Y, Gonoji Y, Naka K, et al: Matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT-1080 human fibrosarcoma cells, *J Biol Chem* 26721712-26721719, 1992.
44. Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H: Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9, *J Biol Chem* 267(6):3581-3584, 1992.
45. Knäuper V, Lopez-Otin C, Smith B, et al: Biochemical characterization of human collagenase-3, *J Biol Chem* 271(3):1544-1550, 1996.
46. Pei D, Weiss SJ: Furin-dependent intracellular activation of the human stromelysin-3 zymogen, *Nature* 375(6528):244-247, 1995.
47. Sato H, Kinoshita T, Takino T, et al: Activation of a recombinant membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) by furin and its interaction with tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2, *FEBS Lett* 393(1):101-104, 1996.
48. Itoh Y, Takamura A, Ito N, et al: Homophilic complex formation of MT1-MMP facilitates proMMP-2 activation on the cell surface and promotes tumor cell invasion, *EMBO J* 20(17):4782-4793, 2001.
49. Itoh Y, Ito N, Nagase H, et al: The second dimer interface of MT1-MMP, the transmembrane domain, is essential for ProMMP-2 activation on the cell surface, *J Biol Chem* 283(19):13053-13062, 2008.
50. Will H, Atkinson SJ, Butler GS, et al: The soluble catalytic domain of membrane type 1 matrix metalloproteinase cleaves the propeptide of progelatinase A and initiates autoproteolytic activation. Regulation by TIMP-2 and TIMP-3, *J Biol Chem* 271(29):17119-17123, 1996.
51. Itoh Y, Ito A, Iwata K, et al: Plasma membrane-bound tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 specifically inhibits matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) activated on the cell surface, *J Biol Chem* 273(38):24360-24367, 1998.
52. Will H, Hinzmann B: cDNA sequence and mRNA tissue distribution of a novel human matrix metalloproteinase with a potential transmembrane segment, *Eur J Biochem* 231(3):602-608, 1995.
53. Takino T, Sato H, Shinagawa A, et al: Identification of the second membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP-2) gene from a human placenta cDNA library. MT-MMPs form a unique membrane-type subclass in the MMP family, *J Biol Chem* 270(39):23013-23020, 1995.
54. Pei D: Identification and characterization of the fifth membrane-type matrix metalloproteinase MT5-MMP, *J Biol Chem* 274(13):8925-8932, 1999.
55. Morrison CJ, Overall CM: TIMP independence of matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation by membrane type 2 (MT2)-MMP is determined by contributions of both the MT2-MMP catalytic and hemopexin C domains, *J Biol Chem* 281(36):26528-26539, 2006.
56. Knäuper V, Will H, López-Otín C, et al: Cellular mechanisms for human procollagenase 3 (MMP 13) activation: evidence that MT1 MMP (MMP 14) and gelatinase a (MMP 2) are able to generate active enzyme, *J Biol Chem* 271(29):17124-17131, 1996.
57. Knäuper V, Bailey L, Worley JR, et al: Cellular activation of proMMP-13 by MT1-MMP depends on the C-terminal domain of MMP-13, *FEBS Lett* 532(1–2):127-130, 2002.
58. Shiomi T, Inoki I, Kataoka F, et al: Pericellular activation of proMMP-7 (promatrilysin-1) through interaction with CD151, *Lab Invest* 85(12):1489-1506, 2005.
59. Fujita Y, Shiomi T, Yanagimoto S, et al: Tetraspanin CD151 is expressed in osteoarthritic cartilage and is involved in pericellular activation of pro-matrix metalloproteinase 7 in osteoarthritic chondrocytes, *Arthritis Rheum* 54(10):3233-3243, 2006.
60. Uekita T, Itoh Y, Yana I, et al: Cytoplasmic tail-dependent internalization of membrane-type 1 matrix metalloproteinase is important for its invasion-promoting activity, *J Cell Biol* 155(7):1345-1356, 2001.
61. Remacle A, Murphy G, Roghi C: Membrane type I-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) is internalised by two different pathways and is recycled to the cell surface, *J Cell Sci* 116(Pt 19):3905-3916, 2003.
62. Anilkumar N, Uekita T, Couchman JR, et al: Palmitoylation at Cys574 is essential for MT1-MMP to promote cell migration, *FASEB J* 19(10):1326-1328, 2005.
63. Wang X, Ma D, Keski-Oja J, et al: Co-recycling of MT1-MMP and MT3-MMP through the trans-Golgi network. Identification of DKV582 as a recycling signal, *J Biol Chem* 279(10):9331-9336, 2004.
64. Wang P, Wang X, Pei D: Mint-3 regulates the retrieval of the internalized membrane-type matrix metalloproteinase, MT5-MMP, to the plasma membrane by binding to its carboxyl end motif EWV, *J Biol Chem* 279(19):20461-20470, 2004.
65. Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, et al: LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies, *Physiol Rev* 88(3):887-918, 2008.
66. Zilberberg A, Yaniv A, Gazit A: The low density lipoprotein receptor-1, LRP1, interacts with the human frizzled-1 (HFz1) and down-regulates the canonical Wnt signaling pathway, *J Biol Chem* 279(17):17535-17542, 2004.
67. Kawata K, Kubota S, Eguchi T, et al: Role of LRP1 in transport of CCN2 protein in chondrocytes, *J Cell Sci* 125(Pt 12):2965-2972, 2012.
68. Troeberg L, Fushimi K, Khokha R, et al: Calcium pentosan polysulfate is a multifaceted exosite inhibitor of aggrecanases, *FASEB J* 22(10):3515-3524, 2008.
69. Etique N, Verzeaux L, Dedieu S, et al: LRP-1: a checkpoint for the extracellular matrix proteolysis, *Biomed Res Int* 2013:152163, 2013.
70. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L: Extracellular regulation of metalloproteinases, *Matrix Biol* 44-46:255-263, 2015.
71. Yamamoto K, Okano H, Miyagawa W, et al: MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1, *Matrix Biol* 5657-5673, 2016.
72. Fosang AJ, Neame PJ, Last K: The interglobular domain of cartilage aggrecan is cleaved by PUMP, gelatinases, and cathepsin B, *J Biol Chem* 26719470-26719474, 1992.
73. Rodriguez-Manzaneque JC, Westling J, Thai SN, et al: ADAMTS1 cleaves aggrecan at multiple sites and is differentially inhibited by metalloproteinase inhibitors, *Biochem Biophys Res Commun* 293(1):501-508, 2002.
74. Imai K, Hiramatsu A, Fukushima D, et al: Degradation of decorin by matrix metalloproteinases: identification of the cleavage sites, kinetic analyses and transforming growth factor-beta1 release, *Biochem J* 322(Pt 3):809-814, 1997.
75. Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, et al: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 59(6):455-461, 2000.
76. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al: Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43(4):852-858, 2000.
77. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, et al: Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis, *Arch Pathol Lab Med* 131(4):563-570, 2007.
78. Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, et al: Anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 41(5):484-489, 2002.
79. Miller MC, Manning HB, Jain A, et al: Membrane type 1 matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(3):686-697, 2009.
80. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ: Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function, *J Immunol* 184(11):6396-6406, 2010.

81. Majkowska I, Shitomi Y, Ito N, et al: Discoidin domain receptor 2 mediates collagen-induced activation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human fibroblasts, *J Biol Chem* 292(16):6633-6643, 2017.
82. Murphy G, Nagase H: Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? *Nat Clin Pract Rheumatol* 4(3):128-135, 2008.
83. Fushimi K, Troeberg L, Nakamura H, et al: Functional differences of the catalytic and non-catalytic domains in human ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in aggrecanolytic activity, *J Biol Chem* 283(11):6706-6716, 2008.
84. Gendron C, Kashiwagi M, Lim NH, et al: Proteolytic activities of human ADAMTS-5: comparative studies with ADAMTS-4, *J Biol Chem* 282(25):18294-18306, 2007.
85. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, et al: ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro, *Nature* 434(7033):648-652, 2005.
86. Stracke JO, Hutton M, Stewart M, et al: Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 19. Evidence for a role as a potent basement membrane degrading enzyme, *J Biol Chem* 275(20):14809-14816, 2000.
87. Overall CM, Lopez-Otin C: Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era, *Nat Rev Cancer* 2(9):657-672, 2002.
88. Catterall JB, Cawston TE: Drugs in development: bisphosphonates and metalloproteinase inhibitors, *Arthritis Res Ther* 5(1):12-24, 2003.
89. Turk B: Targeting proteases: successes, failures and future prospects, *Nature reviews*, *Drug discovery* 5(9):785-799, 2006.
90. Wojtowicz-Praga S, Torri J, Johnson M, et al: Phase I trial of Marimastat, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, administered orally to patients with advanced lung cancer, *J Clin Oncol* 16(6):2150-2156, 1998.
91. Koshy PJ, Lundy CJ, Rowan AD, et al: The modulation of matrix metalloproteinase and ADAM gene expression in human chondrocytes by interleukin-1 and oncostatin M: a time-course study using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 46(4):961-967, 2002.
92. van Lent PL, Grevers L, Blom AB, et al: Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(12):1750-1758, 2008.
93. van Lent PL, Grevers LC, Blom AB, et al: Stimulation of chondrocyte-mediated cartilage destruction by S100A8 in experimental murine arthritis, *Arthritis Rheum* 58(12):3776-3787, 2008.
94. Fearon U, Mullan R, Markham T, et al: Oncostatin M induces angiogenesis and cartilage degradation in rheumatoid arthritis synovial tissue and human cartilage cocultures, *Arthritis Rheum* 54(10):3152-3162, 2006.
95. Konttinen YT, Salo T, Hanemaaijer R, et al: Collagenase-3 (MMP-13) and its activators in rheumatoid arthritis: localization in the pannus-hard tissue junction and inhibition by alendronate, *Matrix Biol* 18(4):401-412, 1999.
96. Jüngel A, Ospelt C, Lesch M, et al: Effect of the oral application of a highly selective MMP-13 inhibitor in three different animal models of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(5):898-902, 2010.
97. Konttinen YT, Ainola M, Valleala H, et al: Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 58(11):691-697, 1999.
98. Pap T, Shigeyama Y, Kuchen S, et al: Differential expression pattern of membrane-type matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43(6):1226-1232, 2000.
99. Konttinen YT, Ceponis A, Takagi M, et al: New collagenolytic enzymes/cascade identified at the pannus-hard tissue junction in rheumatoid arthritis: destruction from above, *Matrix Biol* 17 (8–9):585-601, 1998.
100. Kaneko K, Williams RO, Dransfield DT, et al: Selective inhibition of membrane type 1 matrix metalloproteinase abrogates progression of experimental inflammatory arthritis: synergy with tumor necrosis factor blockade, *Arthritis Rheumatol* 68(2):521-531, 2016.
101. Zhou Z, Apte SS, Soininen R, et al: Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase I, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(8):4052-4057, 2000.
102. Matias-Roman S, Galvez BG, Genis L, et al: Membrane type 1-matrix metalloproteinase is involved in migration of human monocytes and is regulated through their interaction with fibronectin or endothelium, *Blood* 105(10):3956-3964, 2005.
103. Sithu SD, English WR, Olson P, et al: Membrane-type 1-matrix metalloproteinase regulates intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)-mediated monocyte transmigration, *J Biol Chem* 282(34):25010-25019, 2007.
104. Delaisse J, Vaes G: Mechanism of mineral solubilization and matrix degradation in osteoclastic bone resorption. In Rifkin BRGC, editor: *Biology and physiology of the osteoclast*, Boca Raton, Fla, 1992, CRC Press, pp 289-314.
105. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al: Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency, *Science* 273(5279):1236-1238, 1996.
106. Okada Y, Naka K, Kawamura K, et al: Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: implications for bone resorption, *Lab Invest* 72(3):311-322, 1995.
107. Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, et al: MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL, *Cancer Cell* 7(5):485-496, 2005.
108. Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, et al: Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis, *Curr Osteoporos Rep* 10(1):73-79, 2012.
109. Shlopov BV, Lie WR, Mainardi CL, et al: Osteoarthritic lesions: involvement of three different collagenases, *Arthritis Rheum* 40(11):2065-2074, 1997.
110. Imai K, Ohta S, Matsumoto T, et al: Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase and activation of progelatinase A in human osteoarthritic cartilage, *Am J Pathol* 151(1):245-256, 1997.
111. Mohtai M, Smith RL, Schurman DJ, et al: Expression of 92-kD type IV collagenase/gelatinase (gelatinase B) in osteoarthritic cartilage and its induction in normal human articular cartilage by interleukin 1, *J Clin Invest* 92(1):179-185, 1993.
112. Okada Y, Shinmei M, Tanaka O, et al: Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium, *Lab Invest* 66(6):680-690, 1992.
113. Ohta S, Imai K, Yamashita K, et al: Expression of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human osteoarthritic cartilage, *Lab Invest* 78(1):79-87, 1998.
114. Little CB, Barai A, Burkhardt D, et al: Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development, *Arthritis Rheum* 60(12):3723-3733, 2009.
115. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, et al: Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis, *Nature* 434(7033):644-648, 2005.
116. Naito S, Shiomi T, Okada A, et al: Expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic cartilage, *Pathol Int* 57(11):703-711, 2007.
117. Yamamoto K, Santamaria S, Botkjaer KA, et al: Inhibition of shedding of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 reverses cartilage matrix degradation in osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(6):1246-1256, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

9 Células dendríticas

MANSI SAXENA, NICOLAS VABRET, LUCIANA RIBEIRO MUNIZ Y NINA BHARDWAJ

PUNTOS CLAVE

- Las células dendríticas (DC, *dendritic cells*), junto con los monocitos y los macrófagos, forman el sistema mononuclear fagocítico.
- Las DC son células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales, abundantes en las superficies corporales y en los tejidos, donde detectan y toman muestras del entorno en busca de antígenos propios y ajenos.
- Los tres subgrupos principales de DC (plasmocitoides [DCp], convencionales [DCc] y derivadas de monocitos [DCmo]) se caracterizan por sus distintos orígenes, receptores y funciones.
- Tras la captura de un antígeno, las DC pasan por un proceso de «maduración» puesto de manifiesto por un mayor procesamiento de antígenos, inducción de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*), moléculas coestimuladoras (CD80/86) y producción de citocinas. Las DC migran a órganos linfáticos primarios y secundarios, donde presentan los antígenos procesados a linfocitos T vírgenes para inducir inmunidad o tolerancia.
- Las DC maduras adquieren la capacidad de diferenciar linfocitos T vírgenes a linfocitos T cooperadores (Th, *helper*) 1, Th2 o Th17, linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh, *folicular helper*) o linfocitos T reguladores (Treg). Las DC en maduración también expresan citocinas que permiten la activación de los linfocitos B y citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y promueven el reclutamiento de otras células efectoras de la inmunidad innata.
- Las DC son células fagocíticas inmunitarias innatas que detectan el entorno gracias a receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*) de membrana y citosólicos. Las DC contribuyen al mantenimiento de la tolerancia en el timo y la periferia, aunque solo conocemos una parte de sus funciones.
- Existe un delicado equilibrio en la regulación de las DC entre estados tolerógenos e inflamatorios que puede contribuir a las enfermedades autoinmunitarias o a la tolerancia de tumores.
- Las DC, como uno de los reguladores principales de la respuesta inmunitaria, pueden ser la diana o emplearse como complementos para detener inmunopatologías, como enfermedades autoinmunitarias y cánceres, respectivamente.

Introducción

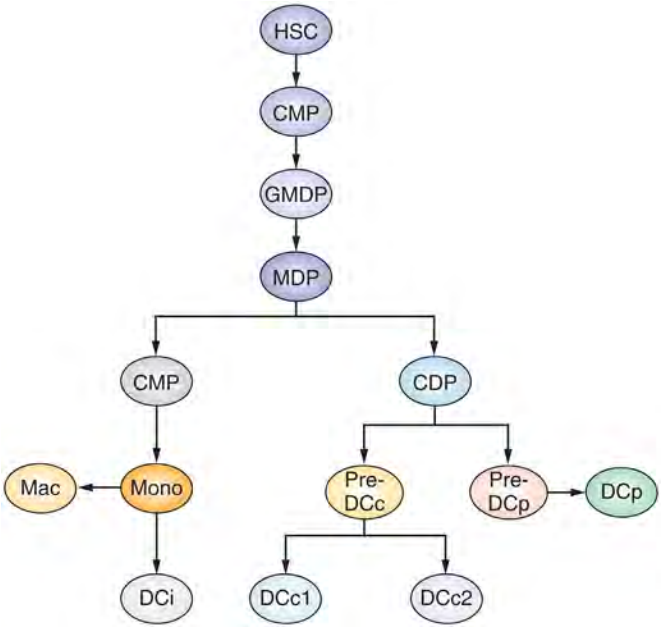
En 1973 Ralph Steinman y Zanvil Cohn identificaron un nuevo tipo celular en cultivos esplénicos murinos. Lo describieron como células nucleadas adherentes con múltiples pseudópodos. Debido a su morfología especial, las denominaron *células dendríticas* (DC, *dendritic cells*)[1]. Una década después, en 1983, Steinman y Nussenzweig, demostraron que la depleción de DC eliminaba por completo la capacidad estimuladora en las reacciones leucocitarias mixtas murinas[2]. Otras investigaciones revelaron que las DC están especializadas en adquirir y presentar antígenos a los linfocitos T y tienen una capacidad superior sobre otras células presentadoras de antígeno (CPA) a la hora de activar los linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*)[3,4]. Además, un número pequeño de DC puede activar directa o indirectamente muchos linfocitos T y B, linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y linfocitos T NK, lo que mejora la eficiencia de la respuesta inmunitaria[5-7]. Además, las DC expresan numerosos receptores y ligandos activadores y coestimuladores. Por tanto, no resulta sorprendente que las DC suelan denominarse *adyuvantes naturales.*

En condiciones normales, las DC están presentes en una forma inmadura y se localizan en casi todos los tejidos corporales. Las DC se activan tras encontrar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) o patrones moleculares asociados a peligro (DAMP, *danger-associated molecular patterns*), lo que da lugar a un proceso de «maduración» que implica cambios en el fenotipo de DC, la capacidad de adquisición de antígenos, la migración y una capacidad de trasladarse a los ganglios linfáticos de drenaje, donde estimulan respuestas inmunitarias adaptativas celulares y humorales. Tras la maduración, las DC procesan antígenos (propios y ajenos) y después los presentan a células inmunitarias adaptativas específicas del antígeno (linfocitos T y B) para inducir respuestas inmunitarias dirigidas a contener enfermedades como el cáncer o infecciones, pero también para mantener la tolerancia a autoantígenos[8]. Este capítulo presenta nuestros conocimientos actuales de la ontogénesis y la función de las DC, así como su potencial en aplicaciones clínicas como agentes inmunoterapéuticos.

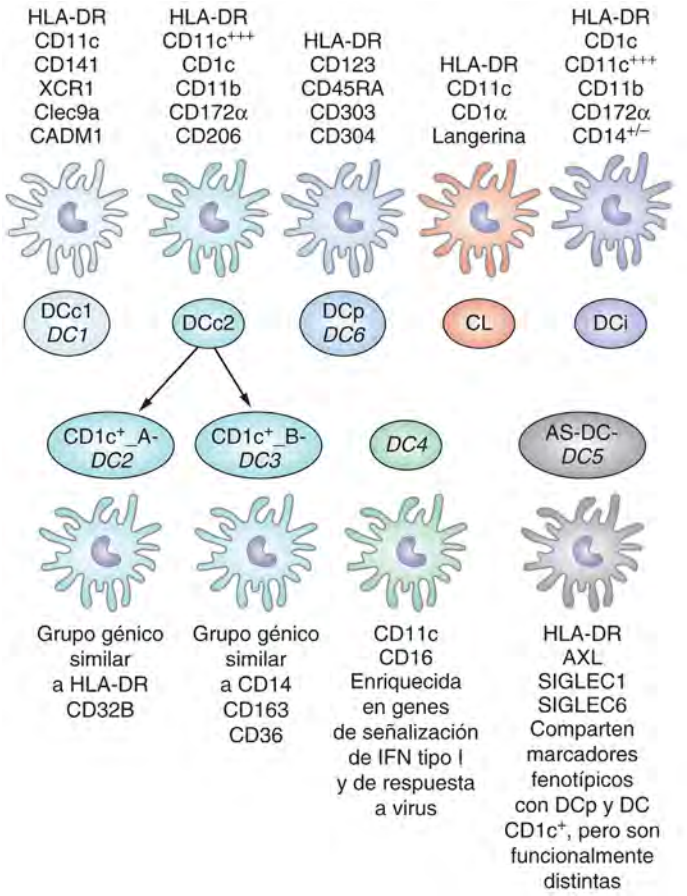
Subgrupos y desarrollo de las células dendríticas

Las DC se han clasificado en subgrupos en función de su localización, su función y su origen. En la actualidad, se cree que todos los subgrupos de DC pasan por cuatro etapas de desarrollo: precursores hematopoyéticos, precursores de DC (pre-DC), DC inmaduras y DC maduras. Las pre-DC se producen de forma continua a una velocidad constante de forma independiente del patógeno a partir de células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) $CD34^+$ en la médula ósea. El ligando de la tirosina cinasa-3 similar a Fms (Flt3L) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) son factores clave de crecimiento y diferenciación de la DC[9]. El desarrollo de sistemas de cultivo de células estromales, que incluyen los cocultivos de HSC $CD34^+$ aisladas de sangre de cordón y células estromales de la médula ósea murina (células OP9) en presencia de factores como el factor de células madre (SCF, *stem cell factor*), GM-CSF y Flt3L, ha permitido identificar pre-DC definitivas que dan origen a subgrupos de DC presentes en la

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 9.1** Modelo clásico de la hematopoyesis de la célula dendrítica (DC) humana. Las células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) CD34⁺ se diferencian en progenitores mieloides comunes (CMP, *common myeloid progenitors*), que dan lugar a progenitores de granulocitos/macrófagos/células dendríticas (GMDP, *granulocyte/macrophage/dendritic cell progenitors*) y después a progenitores de macrófagos/células dendríticas (MDP, *macrophage/dendritic cell progenitors*). Los MDP se convierten en CMP o progenitor de células dendríticas común (CDP, *common dendritic cell progenitor*). Los CDP al final se diferencian en pre-DC y los CMP en monocitos. Los monocitos dan origen a los macrófagos y DC inflamatorias (DCi) y las pre-DC se diferencian al final en DCc1, DCc2 y DCp. *DCp,* célula dendrítica plasmocitoide.



● **Fig. 9.2** Clasificación emergente de los subgrupos de células dendríticas (DC). Representación simplificada de los marcadores comunes de citometría de flujo utilizados para distinguir los diferentes subgrupos de DC: DCc1, DCc2, DCp, CL y DCi. Recientemente las técnicas de alto rendimiento y el agrupamiento no sesgado de células han arrojado nueva luz sobre la fenotipificación de los subgrupos clásicos de DC y han identificado dos subgrupos adicionales de DC en el subgrupo DCc2, CD1c⁺_A y CD1c⁺_B, y un subgrupo nuevo de DCp, las AS-DC (DC positivas para Axl y Siglec6). Los nuevos subgrupos identificados por los investigadores[38], DC1-DC6, se marcan en cursiva. *CL,* células de Langerhans; *DCi,* célula dendrítica inflamatoria; *DCp,* célula dendrítica plasmocitoide; *IFN,* interferón. (Adaptado de Saxena M, et al. Towards superior dendritic-cell vaccines for cancer therapy. *Nat Biomed Eng* 2[6]:341-346, 2018[14], con autorización.)

sangre[10]. En el ser humano, todas las DC se originan de precursores de granulocitos/monocitos/DC (GMDP, *granulocyte monocyte dendritic cell precursors*), que se transforman en precursores de monocitos/DC (MDP, *monocyte dendritic cell precursors*) en la médula ósea. Los MDP dan origen después a dos estirpes distintas, el progenitor de DC común (CDP, *common dendritic cell progenitor*) y el progenitor mieloide común (CMP, *common myeloid progenitor*). Los CDP se diferencian en pre-DC que migran fuera de la médula ósea y dan origen a dos subgrupos clásicos de DC, las DC convencionales (DCc) y las DC plasmocitoides (DCp), mientras que los CMP se diferencian en DC inflamatorias (DCi), presentes en la sangre[11] (fig. 9.1).

Para los estudios *ex vivo* y el fenotipado en el ser humano, las DC se identifican como células que no expresan los marcadores de estirpe CD3 (marcador de linfocito T), CD19 y CD20 (marcadores de linfocito B), CD14 (marcador monocítico) y CD56 (marcador de linfocitos NK) y que son positivas para HLA-DR[12]. Las DC diferenciadas de forma terminal se clasifican en términos generales en cuatro subgrupos: DCc, DCp, DCi y células de Langerhans (CL). Sin embargo, en estudios recientes de mapeo del destino celular se ha puesto en entredicho la clasificación de las CL como DC, alegando que las CL pertenecen a la categoría de macrófagos tisulares[13].

Células dendríticas convencionales

Engloban dos subgrupos en el ser humano y en ratones, DCc1 y DCc2 (v. fig. 9.1). En el ser humano, las DCc1 suelen fenotipificarse por la expresión de superficie de Clec9a, CD141, baja de CD11c, XCR1 y CADM1 (fig. 9.2), mientras que las DCc1 murinas expresan CD8a y/o CD103. Las células DCc2 en el ser humano suelen ser CD1c⁺ y expresan un nivel alto de CD11c, CD11b y CD172a (v. fig. 9.2). En ratones, son CD4⁺ y CD11b⁺[14-16]. Aunque tanto las DCc1 como las DCc2 pueden activar los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, varias diferencias clave las distinguen. Por ejemplo, las DCc1 se consideran más eficaces para la presentación cruzada de antígeno y para la activación de linfocitos T CD8⁺ que cualquier otra CPA, incluidas las DCc2. La presentación cruzada es una vía específica de presentación de antígenos que siguen las CPA para presentar antígenos exógenos en moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); esta vía se describe en detalle después. En segundo lugar, aunque las DCc1 pueden encontrarse en la sangre en escasa cantidad, se cree que estas células residen sobre todo en el ganglio linfático, mientras que las DCc2 son células migratorias, que superan en número varias veces a las DCc1 en los tejidos periféricos[15].

Una diferencia clave entre las DC es la gama de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*) que expresa cada subgrupo. Los PRR son una clase importante de receptores que reconocen PAMP (expresados por microorganismos) o DAMP (secretados por células lesionadas). Entre los PRR se incluyen receptores como MBL, CRP, SAP y LBP; receptores de la superficie celular, como los receptores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tipo Toll (TLRs1/2/4/5/6), CD14, MMR, MSR y MARCO[17], así como receptores intracelulares, como TLRs3/7/8/9, RIG-I y MDA5, STING, DAI, AIM2 y receptores NOD. Las DCc1 expresan sobre todo receptor tipo Toll (TLR) 3 y 8 y, en respuesta a su estimulación, secretan interleucina 12 (IL-12) e interferones (IFN) tipo 3. En cambio, las DCc2 expresan y responden a una gama más amplia de TLR[18].

Las células DCc1 y DCc2 ejercen distintos programas transcripcionales[10]. Las DCc1 expresan el elemento de respuesta a IFN 8 (IRF8), Batf3, Bcl16 y Flt3, mientras que las DCc2 expresan IRF4, Csl y Klf4[9,19]. La vía Notch es una vía de señalización intercelular específica que controla el desarrollo de varias células inmunitarias, incluidas las DC. La estimulación de receptores Notch transmembrana por los ligandos tipo Delta (DLL) 1, 3 y 4 o los ligandos Jagged (Jagged 1 y 2) da lugar a la escisión del receptor Notch dirigida por una gamma-secretasa. Este evento se sigue de la translocación nuclear del dominio intracelular de Notch y la interacción con el factor de transcripción Csl (o RBPJ en ratones). De forma global, esta vía facilita programas de desarrollo, mantenimiento y diferenciación celulares[20]. El papel de la señalización Notch en la diferenciación de las DC ha sido controvertido y distintos modelos de investigación han ofrecido resultados contradictorios[21]. Sin embargo, dos grupos independientes han confirmado recientemente la importancia de la señalización de Notch en la programación de las DC. Utilizando el sistema de cultivo con células alimentadoras OP9, la señalización de Notch-2 reguló la diferenciación en DCp frente a DCc a partir de las células precursoras tanto en ratones como en seres humanos[10,22]. En particular en el contexto de las células humanas, los investigadores demostraron que la expansión de células CD34$^+$ (de sangre de cordón o de células mononucleares de sangre periférica [CMSP] humanas) con Flt3L, S-CSF, IL-7 y trombopoyetina (TPO) durante 7 días seguida de un cocultivo con células OP9 daba lugar a un gran número de DCp, pero a pocas DCc1. Sin embargo, el cocultivo de células CD34$^+$ con una mezcla de células OP9 y células OP9_DLL1 (células OP9 que expresan el ligando de Notch DLL1) aumentaba considerablemente la producción de DCc1, mientras que inhibía la producción de DCp[10]. Estas células DCc dependientes de Notch eran funcional y transcripcionalmente similares a las DCc presentes en la sangre, lo que sugiere la relevancia de la señalización Notch para la diferenciación *in vivo* de las DCc1. Otros estudios en modelos murinos han puesto de relieve el papel de la señalización de Notch en el desarrollo de las DCc2, en particular en el contexto de la activación de células foliculares T y la inducción de la respuesta de los linfocitos B durante la infección[23].

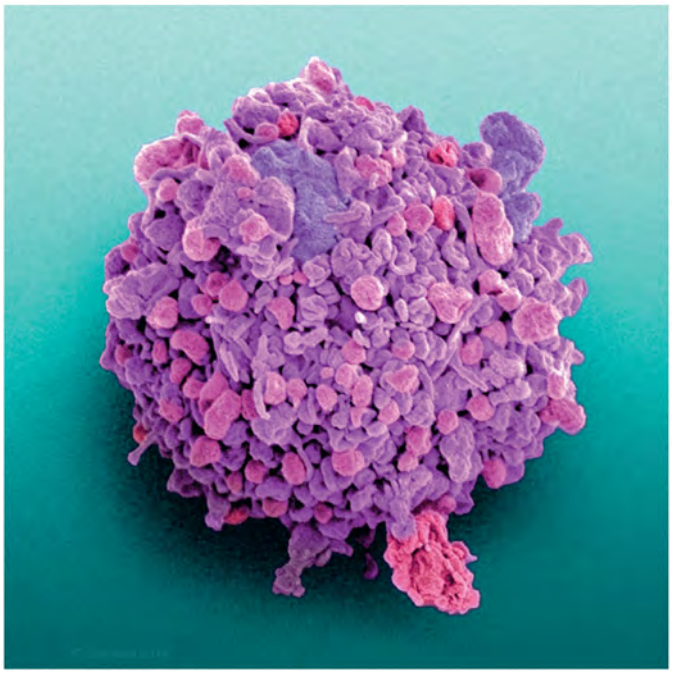
Células dendríticas plasmocitoides

Se distinguen por la expresión de CD123, CD303 y CD304 y la carencia de CD11c (v. fig. 9.2). La distribución espacial de las DCp está más restringida que la de las DCc. Aunque se pueden encontrar pequeños números de DCp en la sangre y en tejidos como la mucosa nasal, las DCp se localizan sobre todo en las áreas T de los tejidos linfoides[24]. La producción de niveles extraordinariamente altos de IFN tipo 1 es específica de este tipo celular y es importante para iniciar una intensa respuesta antiviral innata, lo que promueve la maduración de DCc CD11c$^+$ cercanas y de DCc protectoras frente al efecto citopático de los virus[25]. Esta respuesta es posible sobre todo mediante la expresión elevada de TLR7 y TLR9 en las DCp y su capacidad de presentar con rapidez antígenos intracelulares, como los derivados de virus, a linfocitos T CD8$^+$[26,27].

Hay que destacar que, tras la activación, se ha descrito que las DCp se diferencian en células que presentan características similares a las de las DCc activadas (como la expresión elevada de moléculas clase II del MHC y la capacidad de activar los linfocitos T vírgenes), pero expresan niveles bajos de CD11c y carecen de los marcadores mieloides típicos[28,29]. Todos estos estudios destacan la complejidad y la plasticidad del desarrollo de las DC.

Células dendríticas inflamatorias

Surgen de precursores monocíticos durante la infección y la inflamación en la sangre y migran al sitio de inflamación. Las DCi se caracterizan por la expresión en la superficie de CD1c, la expresión elevada de CD11c, CD11b, CD172a y CD14 (v. fig. 9.2) y de MCSFR y ZBTB46 como factores de transcripción[30]. Las DCi pueden procesar y presentar antígenos a linfocitos T tanto CD4$^+$ como CD8$^+$, aunque su perfil funcional *in vivo* no se ha determinado aún[31]. Se ha propuesto que las DC derivadas de monocitos (DCmo) (fig. 9.3), utilizadas en la mayoría de las vacunas de terapia celular basadas en DC, se parecen mucho a las DCi *in vivo*. Las DCmo se originan a partir de monocitos aislados de la sangre del paciente y diferenciados *ex vivo* en DC inmaduras bajo la influencia de GM-CSF e IL-4[32].



● **Fig. 9.3** Ejemplo de célula dendrítica madura derivada de un monocito. Las células mononucleares se enriquecieron por adherencia, se cultivaron con interleucina 4 (IL-4) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) durante 6 días y se sometieron a maduración con PolyICLC durante 24 h. Las células se visualizaron mediante microfotografía electrónica de transmisión. (Imagen proporcionada por Andrew Paul Leonard, www.aplmicro.com.)

Células de Langerhans

Son células mieloides epidérmicas con capacidad de autorrenovación situadas en la epidermis, donde forman una red entre los queratinocitos. Las CL también se observan en el epitelio pavimentoso estratificado, como el tejido bronquiolar, y en las mucosas orales y genitales. Pueden migrar y madurar para convertirse en DC. Las CL expresan marcadores comunes compartidos, como CD11c, CD1a y el receptor de lectina tipo C (CLR) langerina (CD207) (v. fig. 9.2). Un receptor de direccionamiento cutáneo, el antígeno linfocitario cutáneo (CLA, *cutaneous lymphocyte-associated antigen*), se ha implicado en la regulación del potencial migratorio de las CL[33,34]. La langerina, un marcador común de CL, lleva el antígeno mediante endocitosis mediada por receptor a los gránulos de Birbeck, que son estructuras conectadas con la red endosómica implicada en el procesamiento y la presentación canónicos y no canónicos[35]. Las CL se clasificaron inicialmente como DC debido a su función como CPA, así como por su capacidad de migrar a los ganglios linfáticos y de inducir la activación de los linfocitos T. Sin embargo, los avances recientes en los estudios de mapeo del destino celular sugieren que las CL se originan a partir de progenitores del saco vitelino y del hígado fetal y se diferencian en macrófagos residentes en los tejidos especializados[36,37].

Nuevos avances en la clasificación de las células dendríticas

Un estudio reciente en el que se ha utilizado secuenciación de ARN de célula única ha analizado DC sanguíneas con agrupamiento génico no sesgado y ha identificado seis subgrupos de DC *(DC1-DC6)*. La nueva clasificación que ha surgido de este estudio indica que (v. fig. 9.2):

- Los subgrupos *DC1* y *DC6* se corresponden con subgrupos de DCc1 y DCp predefinidos.
- Los subgrupos *DC2* (CD1c⁺_A) y *DC3* (CD1c⁺_B) se identificaron como dos grupos específicos en el subgrupo cDC2. Tanto el subgrupo *DC2* como el *DC3* expresan CD1c, CD11b y CD11c pero, a diferencia de *DC2,* el subgrupo *DC3* presentaba una mayor expresión de CD14 y de conjuntos de genes de inflamación aguda y crónica.
- El subgrupo *DC4,* negativo tanto para CD141 como para CD1c, presentaba una mayor expresión de CD16 y de genes implicados en la secreción de IFN tipo I y en la respuesta antiviral.
- Un nuevo, aunque pequeño, subgrupo es *DC5,* que no se agrupaba con ningún otro subgrupo de DC sanguíneas y que se puede identificar por la expresión de Axl y Siglec 6, por lo que se ha denominado *AS-DC.* A pesar de compartir muchos marcadores con las DCp, las AS-DC son distintas de las DCp desde los puntos de vista funcional, fenotípico y morfológico[38].

Estos resultados los han corroborado investigadores que utilizaron la citometría de masas de tiempo de vuelo para identificar subgrupos de DC en la sangre y en los tejidos[39]. Los autores han descrito también un fenotipo conservado de DCc1 y DCc2 entre la sangre y los órganos linfoides, mientras que las DC cutáneas mostraban un fenotipo específico de tejido con una heterogeneidad interindividual considerable. Sin embargo, la funcionalidad precisa de estos subgrupos descubiertos recientemente aún está por determinar.

Además de los subgrupos mencionados previamente, otros grupos, a lo largo de los años, han descrito subgrupos de DC atípicas que no se corresponden con ningún subgrupo de DC clásico. Entre ellos, se incluyen un pequeño conjunto de células precursoras migratorias que se originan de los CDP en la médula ósea y que solo se pueden diferenciar en CD1c⁺ o DCc CD141⁺[40]. Se ha descrito que un grupo de DC CD103⁺ en los ganglios linfáticos intestinales induce la expresión del receptor de direccionamiento intestinal, CCR9, en los linfocitos T y B mediante un mecanismo dependiente del receptor de ácido retinoico. Además, las DC CD103 procesan la vitamina A de la dieta para transformarla en ácido retinoico con el fin de sustentar la diferenciación de los linfocitos T reguladores (Treg) FoxP3⁺ con direccionamiento intestinal[41,42].

Maduración y activación de las células dendríticas

La maduración de las DC es un proceso complejo que se basa en propiedades funcionales clave, como la activación por la detección del entorno, la captación, el procesamiento y la presentación de antígenos, la migración y la estimulación de los linfocitos T. El proceso de maduración de las DC se relaciona con su entorno, por lo que es heterogéneo. Confiere unas propiedades específicas y distintivas a los distintos subgrupos de DC[18].

La maduración de las DC puede estimularse por varias señales activadoras, como factores derivados de patógenos o no patógenos, detritus celulares, señales de estrés e interacción receptor-ligando. En estado estacionario, las DCc se encuentran en un estado quiescente que se caracteriza por una expresión de superficie baja de moléculas del MHC y moléculas coestimuladoras, como CD80, CD83, CD86 y CD40. El acondicionamiento inmunogénico de las DCc induce la expresión de moléculas clases I y II del MHC, moléculas coestimuladoras de linfocitos T (como CD80 y CD86), citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF], IL-12 e IL-18) y quimiocinas (p. ej., RANTES, MIP-1α e IP-10). Otros cambios son la inducción de la migración dependiente de CCR7, CCL19 y CCL21 a las zonas con abundantes linfocitos T foliculares de los órganos linfoides y la menor expresión de receptores que sirven para retener las DC en el sitio de activación (como receptores para CCL3, CCL4 y CCL5). Tras la captación del antígeno, las DC se programan para frenar la adquisición y el procesamiento del antígeno y promover su presentación. Las DC adquieren la capacidad de inducir la expansión clonal y la diferenciación de linfocitos T vírgenes específicos de antígeno en linfocitos T efectores[43].

El episodio de activación y maduración también polariza las DC hacia un fenotipo tolerógeno o inmunógeno. Dependiendo de su acondicionamiento ambiental, las DC regulan la adaptación de la polarización de los linfocitos T a la naturaleza específica de los estímulos. Por ejemplo, la activación de las DC en ausencia de ayuda de linfocitos T CD4⁺, la activación con estímulos innatos subóptimos o prolongados o la maduración en respuesta a estímulos como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*) que da lugar a la inducción de moléculas coestimuladoras, pero no induce una respuesta de citocinas inflamatorias, pueden dar lugar a DC tolerógenas. En estado estacionario, se cree que las DC tolerógenas presentan autoantígenos y promueven la tolerancia periférica. Sin embargo, en situaciones de tumorogénesis o infección, las DC tolerógenas promueven la evasión tumoral e inhiben la eliminación del patógeno, respectivamente[44-47]. De hecho, las DC tolerógenas se han observado a menudo en casos de activación crónica, como en el cáncer. Además, varios patógenos han desarrollado mecanismos específicos de evasión inmunitaria mediante la inducción de DC tolerógenas[48].

La activación permite que las DC inmaduras adquieran una gama diversa de antígenos de patógenos, exosomas, células apoptóticas, etc.[49]. Entre las vías de adquisición de antígenos se incluyen la micro- y macropinocitosis, la endocitosis mediada por receptor y la fagocitosis. La activación y la maduración mediante PRR es un primer paso clave en la adquisición, el procesamiento y la presentación de antígeno.

Receptores de reconocimiento de patrones y maduración de las células dendríticas

Las DC perciben su entorno mediante un amplio panel de PRR. Los PRR son receptores inmunitarios innatos muy conservados que detectan PAMP o DAMP endógenos. Los PRR son muy diversos y detectan una amplia gama de patrones moleculares, como proteínas, lípidos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos y cristales minerales[17]. Entre los PRR, se incluyen los TLR, los CLR, los receptores tipo Nod (NLR), los receptores similares al gen inducible por ácido retinoico (RIG) I (RLR), los receptores basurero (SR, *scavenger receptors*), las integrinas y otros, como los receptores de la porción Fc de Ig (FcR). Se cree que la activación de PRR como TLR o lectinas tipo C en las DC es crucial para su maduración funcional y la estimulación de las respuestas de linfocitos T a la infección, lo que acopla la inmunidad innata y adaptativa.

RLR y sensores de ADN intracelular. RIG-I y las ARN helicasas MDA5 son PRR expresados a nivel intracelular que intervienen en el reconocimiento de ARN intracelular tras la infección vírica[50], mientras que los receptores cGAS y AIM2 reconocen el ADN intracelular[51].

TLR. Son una clase destacada de PRR que responden a PAMP, como el peptidoglucano, el lipopolisacárido (LPS) y la flagelina. Además, regulan las funciones de las DC. Los TLR pueden agruparse en dos subfamilias en función de su localización subcelular: los TLR expresados en la superficie celular (en el ser humano y los ratones, TLR1, TLR2, TLR5 y TLR6, y restringidos a ratones, TLR11, TLR12 y TLR13) y los localizados en compartimentos endosómicos especializados (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9). Por último, TLR4 puede localizarse en ambos sitios. Cada subgrupo de DC expresa paneles distintos de TLR, que modulan su especialización funcional. Las DCp humanas expresan niveles elevados de TLR específicos de ácidos nucleicos, como TLR7 y TLR9, que detectan, respectivamente, ARN monocatenario negativo (ARNmc) y ADN citosina-fosfatidil-guanina (CpG) no metilado,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que son motivos presentes habitualmente en bacterias y virus. TLR8 también reconoce ARNmc bacteriano. Las DCc CD1c⁺ humanas expresan sobre todo TLR1-TLR8 y TLR10, mientras que las DCc CD141⁺ expresan TLR3 y TLR7/8 y niveles bajos de TLR1 y TLR2. La activación de las DC en respuesta a la unión de agonistas del TLR está controlada por la señalización a través del dominio Toll/receptor de IL-1 (TIR) presente en el dominio citoplásmico de los TLR. La estimulación de TLR por antígenos propios y ajenos puede regular citocinas como TNF, IL-12, IL-6, IL-23 e IL-17, que tienen un papel importante en la polarización de subgrupos de linfocitos T colaboradores durante la estimulación por las DC y, por tanto, en las consecuencias funcionales de la activación de las DC[52].

NLR. Otro circuito de señalización inflamatoria importante controlado por los PRR es la vía del inflamasoma, que es un complejo multiproteico que se puede activar mediante NLR como NLRP3 o NLRC4, o como NLRP1 a través de PAMP (como toxinas formadoras de poro, ARN y ADN, flagelina, β-glucanos y zimosano) o DAMP (como adenosina trifosfato [ATP], cristales de ácido úrico, amiloide β, alumbre, sílice y asbesto). La activación del inflamasoma induce la activación de citocinas inflamatorias clave, como IL-1β e IL-18, y regula una vía de muerte celular inflamatoria denominada *piroptosis*[53]. Cada NLR regula una cascada de activación específica del inflamasoma. El inflamasoma NLRP3 se activa por un proceso en dos pasos[54]. El primero requiere un aumento de la expresión de componentes clave del inflamasoma (como NLRP3, ASC, pro-IL-1β y pro-IL-18) dirigida por TLR2 o 4. El segundo paso implica la activación de NLRP3, el ensamblaje del complejo del inflamasoma, la escisión de la caspasa 1 y la liberación subsiguiente de citocinas, y posiblemente la inducción de la piroptosis[55].

CLR. Las lectinas tipo C son otra familia de PRR que reconocen motivos glucídicos de forma dependiente del calcio mediante su dominio funcional de reconocimiento de hidratos de carbono. El repertorio de expresión de CLR varía entre los distintos subgrupos de DC y está estrechamente regulado por las interacciones con el entorno. Los CLR intervienen en la endocitosis, la fagocitosis, el procesamiento del antígeno y la presentación a través de moléculas clase II del MHC habitual o por presentación cruzada por moléculas clase I del MHC. Varios CLR, como DEC205, el receptor de manosa (MR) y el inmunorreceptor de DC (CDIR), contribuyen a la presentación cruzada de los antígenos endocitados. DC-SIGN, un CLR expresado en muchas DC, es bien conocido por interactuar con patógenos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, el VIS, etc. Algunos CLR se restringen en su mayor parte a subgrupos de DC específicos, como la langerina en las CL. BDCA-2 expresado por las DCp comparte propiedades inmunomoduladoras similares con DEC-205 y ha sido la diana de antígenos recombinantes unidos a anticuerpos para modular la función de las DC mediante la inducción de tolerancia específica de antígenos o la estimulación inmunitaria con la adición de una señal de maduración. Por último, muchos CLR reconocen ligandos expresados por células necróticas o apoptóticas y participan en la captación de esas células por parte de las DC, aunque la mayor parte del proceso de eliminación está mediada por neutrófilos y macrófagos. DNRG1 (CLEC9a) se expresa en DC CD141⁺ y reconoce la F-actina, que se expresa en la superficie de las células necróticas. Esta interacción induce respuestas inmunógenas y promueve la presentación cruzada de antígenos necróticos procesados en la molécula clase I del MHC. Del mismo modo, la lectina tipo C inducible por macrófagos (MINCLE), que es otro CLR capaz de reconocer las células necróticas, puede inducir respuestas inflamatorias[56].

Receptores de Fc. Expresados por muchas células inmunitarias, son importantes en la regulación de las respuestas inmunitarias a los inmunocomplejos compuestos de antígeno unido a un anticuerpo y, en ocasiones, a componentes del sistema del complemento. Las DC expresan receptores activadores FcγRI, FcγRIIA y FcγRIIIA y receptores inhibidores FcγRIIB. Las células infectadas o los patógenos recubiertos con IgG activan su eliminación mediada por FcγR mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o por fagocitosis y/o indirectamente por la liberación de citocinas[17].

Además de los receptores mencionados previamente, los SR, como CD36, CD-205 y LOX-1, promueven la activación y la maduración de las DC. Estos receptores también regulan múltiples funciones celulares, como la eliminación de patógenos y de células apoptóticas. Por ejemplo, CD36 en las DC detecta el fosfolípido fosfatidilserina en las células apoptóticas y facilita la eliminación de dichas células. LOX-1 promueve la activación de DC por lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y contribuye a la aterosclerosis[57]. Los receptores del complemento en las DC regulan la opsonización de patógenos y de células moribundas[49]. Las DC también expresan receptores que se unen específicamente a patógenos como CD4, CCR5 y CXCR4 que se unen al VIH. Otros receptores ayudan a activar las células inmunitarias atípicas. Por ejemplo, la familia CD1 de receptores permite a las DC presentar antígenos como esfingolípidos, sulfátidos y glucoesfingolípidos para activar los linfocitos Tγδ y los linfocitos T NK. Por tanto, muchas familias distintas de receptores complementan y regulan la función de las DC[6,17,27].

En la última década, ha quedado claro que la activación de las DC, sobre todo mediante TLR, influye significativamente no solo en la adquisición de antígenos, sino también en el proceso de presentación del antígeno. La activación de la DC inducida por TLR induce una respuesta inmunitaria innata que da lugar a la captación del antígeno por micropinocitosis, pero solo de forma transitoria, seguida de una interrupción casi completa de dicha captación[58].

Procesamiento y presentación del antígeno

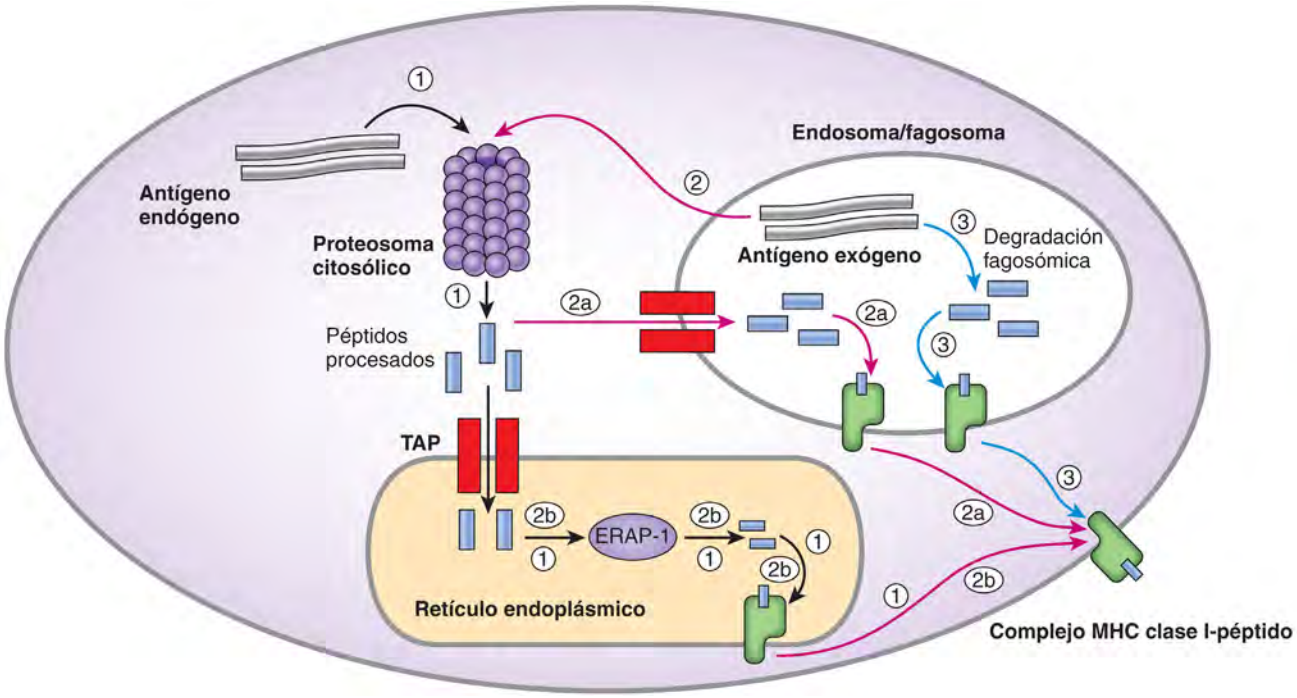
Las DC están especializadas en el procesamiento de antígenos y pueden presentar antígenos endógenos y exógenos eficientemente en el contexto de moléculas clases I y II del MHC. Esta actividad se ve influida por el estado de maduración y activación de las DC, que promueve la maduración de los fagolisosomas, el procesamiento de péptidos, la macropinocitosis de péptidos y el metabolismo de las DC dirigido a promover el procesamiento de antígenos y su presentación por las moléculas clases I y II del MHC, así como la presentación de lípidos por moléculas CD1.

Presentación de antígenos por la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad

Las DC expresan moléculas clase I del MHC en su superficie que llevan péptidos propios o ajenos derivados del citosol. Estos péptidos se generan predominantemente a partir de proteínas propias defectuosas ubicuitinadas nacientes, mal plegadas y neosintetizadas, o productos ribosómicos defectuosos (DRiP, *defective ribosomal products*). En el citoplasma, el proteosoma citosólico, que engloba el activador del proteosoma PA28 regulado por IFN y la leucina aminopeptidasa, escinde estas proteínas en péptidos de la longitud apropiada para la presentación de moléculas clase I del MHC[59,60]. Curiosamente, la maduración de las DC aumenta el procesamiento de antígenos mediante el incremento de la expresión de estos inmunoproteosomas. Después de su procesamiento en el citoplasma, los péptidos escindidos se translocan al retículo endoplásmico (RE) a través del transportador asociado al procesamiento de antígeno (TAP) y se acortan aún más a péptidos de 8-9 residuos, que es la longitud óptima para cargarlos en la molécula clase I del MHC (fig. 9.4). Este acortamiento de los péptidos en el RE lo realiza la aminopeptidasa 1 del RE (ERAP-1, *ER aminopeptidase-1*). Una vez que se forma un complejo estable entre la molécula clase I del MHC y el antígeno, se dirige a la superficie celular.

Presentación cruzada

Las DC tienen la capacidad única de adquirir antígenos de forma exógena, interiorizarlos y procesarlos para su presentación en moléculas clase I del MHC. Esta propiedad es atípica porque en la mayoría de las células las moléculas presentan exclusivamente proteínas endógenas. Aunque el mecanismo preciso de la presentación cruzada sigue siendo objeto de controversia, está bien establecido que las DC utilizan este proceso para activar los linfocitos T CD8⁺. Las DC adquieren antígenos



● **Fig. 9.4** Presentación del antígeno en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I por las células dendríticas (DC). Las DC presentan los antígenos endógenos en MHC clase I mediante la vía clásica *(1),* donde los antígenos endógenos se degradan por el proteosoma citosólico. Los péptidos degradados se transportan al retículo endoplásmico (RE) mediante transportador asociado al procesamiento de antígenos (TAP), se acortan aún más por la aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico (ERAP-1) y se cargan en el MHC clase I y el complejo MHC clase I-péptido se transporta a la superficie celular. *(2 y 3)* Las DC también poseen la capacidad única de procesar y presentar antígenos exógenos en el MHC clase I en un proceso denominado *presentación cruzada* a través de las vías citosólica y vacuolar. *(2)* En la vía citosólica, el antígeno exógeno en los fagosomas o endosomas se transporta al citosol y se degrada por el proteosoma citosólico. Después los péptidos se transportan de vuelta al endosoma *(2a)* para cargarlos en el MHC clase I o *(2b)* se transportan al RE y se procesan ahí para cargarlos en el MHC clase I. Por último, el complejo MHC clase I-péptido se transporta a la superficie celular. *(3)* En la vía vacuolar, el antígeno exógeno en el endosoma o fagosoma se procesa en este compartimento y se carga en el MHC clase I. El complejo MHC clase I-péptido se transporta a la superficie celular.

por endocitosis en forma de células apoptóticas, necróticas u opsonizadas con anticuerpos; inmunocomplejos; proteínas del *shock* térmico, y exosomas, o incluso fragmentos arrancados de células vivas[61,62]. Dos vías intracelulares principales, citosólica y vacuolar, transportan antígenos exógenos desde compartimentos fagolisosómicos al RE para la presentación cruzada (v. fig. 9.4)[63].

En la vía citosólica (denominada también *vía endosoma a citosol*), los antígenos se transfieren al citoplasma desde el compartimento endosómico y se procesan por el proteosoma citosólico. Después, los péptidos se transportan de vuelta al endosoma o al RE, donde se cargan en moléculas clase I del MHC. Sin embargo, las moléculas clase I del MHC deben estar presentes en el RE o en los endosomas para estar disponibles para la carga del antígeno. Para ello, las moléculas clase I del MHC recién ensambladas se transportan hacia el RE[64] o los complejos clase I del MHC expresados en la superficie celular se reciclan de vuelta al endosoma para volver a cargarlos[65] (v. fig. 9.4). Esta vía es sensible a inhibidores del proteosoma, lo que sugiere que las proteínas antigénicas acceden al citosol y son degradadas por proteosomas. No obstante, aún está por determinar por completo si la carga del péptido se produce por la vía de la clase I del MHC clásica descrita previamente o en compartimentos endocíticos[66].

Se cree que el procesamiento y la carga del antígeno mediante la vía vacuolar se producen en los compartimentos endocíticos. Esta conclusión procede de las observaciones de que la inhibición de la proteolisis lisosómica inhibe la presentación del antígeno mediante esta vía, mientras que la inhibición de los proteosomas citosólicos no tiene efecto (v. fig. 9.4)[67]. Aunque una cierta evidencia sugiere que la vía citosólica puede ser el mecanismo predominante de procesamiento de antígenos en este caso, no existe una indicación clara de la contribución relativa de la vía citosólica respecto a la vía vacuolar. Los datos de varios grupos indican que las DC en general[68] y subgrupos específicos de DC, como las DC CD8α⁺ en ratones y las DC1 en el ser humano, están más especializadas en la presentación cruzada que otras CPA[69,70]. Recientemente se han hecho progresos para conocer mejor la relación entre los distintos compartimentos celulares que regulan la presentación cruzada. Nair-Gupta et al. han identificado una función importante de las DC para la comunicación entre el compartimento de reciclaje endosómico (ERC, *endosomal recycling compartment*), que es un reservorio clave de moléculas clase I del MHC, y el fagosoma en la presentación cruzada. El transporte del ERC a los fagosomas está controlado por la vía TLR-MyD88-IKK2, que estabiliza las interacciones de membrana entre el fagosoma y el ERC, garantizando que las moléculas clase I del MHC destinadas al ERC sean derivadas específicamente a fagosomas dedicados a la señalización de TLR. Por otra parte, el complejo de carga de péptidos (PLC, *peptide loading complex*) clase I del MHC se recluta de otro compartimento subcelular, el compartimento intermedio RE-Golgi (ERGIC, *endoplasmic-reticulum and Golgi intermediate compartment*), de una forma independiente de TLR. El transporte altamente coordinado desde el ERC y el RECIG lleva componentes esenciales para la presentación cruzada a los fagosomas durante la infección, y el control de la vía del ERC por señales de TLR favorece a los fagosomas que contienen proteínas microbianas para su presentación cruzada en el caso de la coestimulación de linfocitos T activada por TLR[65].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Curiosamente, se ha documentado que las DC adquieren el complejo MHC clase I-antígeno funcional de una célula donante y lo ubican en su propia superficie celular (receptora). Este modo de presentación del antígeno se ha bautizado como *cross-dressing* y se ha propuesto que potencia una respuesta tipo memoria en linfocitos T CD8+ estimulados previamente[71].

Presentación de antígenos por la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad

Aunque todas las células nucleadas expresan MHC clase I, solo las CPA expresan MHC clase II. Las moléculas clase II del MHC presentan péptidos cortos para activar los linfocitos T CD4+. Los heterodímeros α/β clase II del MHC utilizan una proteína chaperona transmembrana tipo II especializada, la cadena invariante (Ii), para su ensamblaje estable en el RE. Las moléculas clase II del MHC ensambladas se transportan y se concentran en compartimentos endosómicos tardíos multivesiculares y multilaminares denominados *compartimentos contenedores clase II del MHC (MIIC).* Las CPA adquieren los antígenos para la carga de las moléculas clase II del MHC mediante macropinocitosis, endocitosis mediada por receptor, fagocitosis y autofagia[72]. Los antígenos quedan retenidos en el endosoma tardío o los fagosomas antes de fusionarse con los lisosomas para formar fagolisosoma. Las señales de TLR concomitantes inducen la activación de la bomba de protones vacuolar, que promueve la acidificación lisosómica y la proteolisis de antígenos en péptidos antigénicos dentro de los fagolisosomas. La acidificación de este compartimento permite una actividad óptima de la catepsina S, que degrada la cola citoplásmica de Ii, dejando un péptido corto, el péptido de la Ii asociado a clase II del MHC (CLIP), unido en la ranura de unión de péptidos y por tanto protegido de las proteasas. El CLIP es sustituido por un péptido antigénico gracias a la acción de la proteína catalizadora-chaperona HLA-DM, que acelera la velocidad de liberación de CLIP, y se cree que las moléculas clase II del MHC cargadas son transportadas a través de estructuras tubulares del citoesqueleto dirigidas hacia la zona de interacción de linfocitos T en la membrana plasmática[73-75].

Las DC muestran varias especializaciones de los mecanismos de procesamiento/presentación de antígenos que las distinguen de otras CPA. Por ejemplo, a diferencia de los macrófagos, que rápidamente degradan los antígenos interiorizados, las DC procesan los antígenos despacio, lo que concede suficiente tiempo para que las DC maduren y migren a los órganos linfoides. Una vez maduras, las DC aumentan la proteolisis y procesan con rapidez los antígenos para la presentación del MHC con vistas a lograr la máxima activación de los linfocitos T. La unión al TLR regula la maduración del fagosoma[74], aumenta la acidificación lisosómica[76] y eleva transitoriamente la captación de antígenos[72]. Las tasas de expresión y recambio clase II del MHC están reguladas por la ubicuitinación de dominios citoplásmicos en las DC. Este mecanismo explica la expresión de cifras bajas de moléculas clase II del MHC por parte de DC inmaduras y el incremento de su semivida tras la maduración, manteniendo la presentación de antígenos después de la migración a órganos linfáticos secundarios.

Activación de los linfocitos T

Los linfocitos T se estimulan y activan por las DC en los ganglios linfáticos (v. también cap. 12), que son órganos inmunitarios situados en la confluencia de los vasos linfáticos y se organizan en una corteza externa y una médula interna. La médula contiene macrófagos y cordones medulares, así como células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La corteza se organiza en dos secciones, la región paracortical, donde los linfocitos T y las CPA convergen, y la corteza externa, donde los linfocitos B forman folículos linfoides. La zona paracortical rica en linfocitos T también se denomina *zona de linfocitos T*[77]. Tras su activación, las DCc inmaduras migran a través de los vasos linfáticos aferentes desde los tejidos no linfoides hasta la zona de linfocitos T de los ganglios linfáticos. Las DCp y los linfocitos T vírgenes migran hacia las áreas de los linfocitos T a través de las vénulas de endotelio alto (VEA) de los ganglios linfáticos y de la zona marginal del bazo, probablemente utilizando CCR7 y CD62-L. Tanto las DCc como las DCp sanguíneas activadas migran en respuesta a quimiocinas de direccionamiento a los ganglios linfáticos (CCL19 y CCL21) mediante la expresión de CCR7[78].

Un gradiente inflamatorio guía el movimiento de los linfocitos T y las DC alrededor del ganglio linfático. Sin embargo, la composición exacta de este gradiente no se conoce con detalle. Asimismo, aunque se sabe que la interacción DC-linfocito T se produce en la zona paracortical, su localización y cinética exactas se desconocen. Además, ciertos factores, como la carga de antígenos (agente infeccioso replicativo frente a antígeno vacunal no replicativo) y el tipo de antígeno (transportado por la sangre, por la linfa acelular o por DC), determinan la intensidad y la cinética de la interacción DC-linfocito T[77]. Un estudio elegante de microscopia fluorescente intravital en modelos murinos sofisticados indica que las DC residentes en el ganglio linfático y las DC migratorias pueblan secciones específicas de la paracorteza[79]. Los modelos murinos demuestran que las DCc de presentación cruzada residentes (equivalentes con mucha probabilidad a las células DCc1, aunque no se ha validado) se acumulan en la corteza profunda en estrecha proximidad con los linfocitos T CD8+ entrantes, mientras que las DCc migratorias permanecen en la corteza periférica cerca de los linfocitos T CD4+[80,81]. Por tanto, tras el encuentro con antígenos en los tejidos o la sangre, las DC migratorias maduran, procesan y presentan estos antígenos en moléculas del MHC y viajan a la corteza periferia de los ganglios linfáticos, donde activan a los linfocitos T CD4+ colaboradores. Los linfocitos T CD4+ activados, a su vez, facilitan la activación de los linfocitos T CD8+ en la corteza profunda al permitir la acción de las DC de presentación cruzada residentes en el ganglio linfático[82].

Se ha propuesto que las DC cargadas con antígeno activan los linfocitos T a lo largo de varias horas y de tres fases dinámicas que requieren tres señales intercelulares distintas[83]. En primer lugar, los linfocitos T vírgenes entrantes analizan las DC en ráfagas cortas para encontrar una combinación antígeno-MHC concordante, agregando cada señal específica de antígeno. En segundo lugar, cuando una señal de activación alcanza un umbral acumulado, los linfocitos T inician una unión sostenida con las DC, que da lugar a su activación. La inducción de linfocitos T memoria también se produce durante esta etapa. En la tercera fase, los linfocitos T comienzan a proliferar y rompen la unión prolongada con las DC, con reversión a un contacto transitorio[83]. Los antígenos libres que entran en el ganglio linfático mediante difusión pasiva son procesados por un subgrupo de DC especializadas que residen en el epitelio del seno linfático. Estas DC pueden activar rápidamente los linfocitos T, esquivando el proceso prolongado de tres fases mencionado previamente[84]. Después de la expansión clonal, los linfocitos T específicos activados por antígeno salen del ganglio linfático y vuelven a la circulación para localizar sus células diana.

Durante la activación de los linfocitos T, varios factores influyen en la producción de linfocitos T memoria CD8+, como la carga de antígeno en las DC y la frecuencia de los precursores de linfocitos T CD8+[85]. Además, la producción de linfocitos T memoria CD8 requiere la ayuda de linfocitos T CD4+ en forma de IL-2 secretada e interacción CD40L-CD40[86]. Sin embargo, si la frecuencia de los linfocitos T CD8+ específicos de antígeno es lo bastante alta, la necesidad de ayuda de linfocitos T CD4+ puede ser prescindible para la activación de los linfocitos T CD8+, pero podría ser necesaria aún para establecer respuestas de memoria, para proteger a los linfocitos T CD8+ T de la muerte celular mediada por receptor y para evitar el agotamiento de los linfocitos T[87].

Es posible que debido al arsenal de moléculas coestimuladoras implicadas en la sinapsis DC-linfocito T, un pequeño número de complejos MHC-péptido (<200) en la superficie de las DC maduras sea suficiente para desencadenar una amplia respuesta de linfocitos T, haciendo que las DC sean hasta 1.000 veces más eficaces en la activación de los linfocitos T que otras CPA. La intensidad y la duración de la sinapsis inmunitaria entre los linfocitos T y las DC determina la calidad de la respuesta de linfocitos T en función de tres señales. La señal 1 se produce cuando

el receptor del linfocito T (TCR, *T cell receptor*) se une a un complejo péptido-MHC en la CPA. La señal 2 se produce cuando las moléculas coestimuladoras presentes en la CPA se unen a sus ligandos en los linfocitos T. Esta señal determina los elementos cualitativos y cuantitativos de la activación de los linfocitos T y es necesaria para la estimulación de los linfocitos T vírgenes. Entre las moléculas coestimuladoras puede citarse a CD80 y CD86, miembros de la familia B7, que se unen a CD28 en los linfocitos T, así como a miembros de la familia TNF, como CD40[88]. Otras moléculas desempeñan papeles inhibidores tras unirse a sus receptores en los linfocitos T. Por ejemplo, ICOS-L está presente tanto en las células DC como en los linfocitos B y se une a ICOS en los linfocitos T para modular la actividad de estos. El ligando de muerte celular programada 1 (PDL1) en las DC interactúa con PD-1 en los linfocitos T para disminuir sus respuestas. Debería señalarse que se requieren muchos TCR, como ICOS y PD-1, para iniciar la activación de los linfocitos T y, en las primeras etapas de activación, sirven como marcadores de las funciones de los linfocitos T efectores. Por ejemplo, los ratones que no expresan ICOS o ICOS-L no pueden desarrollar respuestas antitumorales tras recibir tratamiento de punto de control con anti-CTLA4[89]. Además, están apareciendo datos indicativos de que CD80 en las DC interactúa en cis con PDL1. Esta interacción CD80-PDL1 en la superficie de la DC inhibe la unión de PDL1 con PD-1 expresado en los linfocitos T, lo que impide el agotamiento de los linfocitos T[90]. Por último, la señal 3 procede de las citocinas secretadas por las CPA. Ciertas citocinas, como IL-12 (para Th1) o IL-4 (para Th2), determinan la desviación de la respuesta de linfocitos T, de modo que los linfocitos T pueden seguir una diferenciación terminal hacia linfocitos Th1 productores de IFN-γ (bajo la influencia de la IL-12), que erradica los patógenos intracelulares (bacterias o virus), o hacia linfocitos Th2 productores de IL-4, IL-5 e IL-13 (bajo la influencia de IL-4), que promueven la eliminación de las infecciones extracelulares. Además, la señal 3 también puede dar lugar a la diferenciación en linfocitos Treg secretores de IL-10 que frenan la respuesta Th1[5].

La estimulación de los linfocitos T vírgenes por DC para convertirlos en linfocitos Th1 o Th2 está determinada por múltiples factores. Las DC requieren la expresión del factor de transcripción T-bet para la estimulación de Th1[91]. La activación de las DC con estímulos inmunosupresores, como la TSLP, induce la estimulación de Th2[47] La activación prolongada y de bajo nivel de las DC agota las DC al inducir la estimulación de Th2[43]. Las dosis bajas y altas de antígeno inducen la estimulación de Th2 y Th1, respectivamente[92].

En los últimos años, se han descubierto nuevas estirpes de linfocitos T CD4+, entre los que se incluyen los Th9, Th22 y Th17. De ellos, la estirpe Th17 es la mejor caracterizada[93]. Los linfocitos Th17 proinflamatorios que expresan IL-17 y el factor de transcripción del receptor huérfano γ relacionado con RAR (RORγt) presentan una activación aberrante en varios trastornos inflamatorios. Tras la estimulación del TLR, las células inmunitarias, incluidas las DC, secretan IL-6, IL-23 e IL-1β. Estas citocinas, ayudadas por el factor de crecimiento transformante (TGF) β (secretado por otras células, como las tumorales), inducen la diferenciación Th17, la producción subsiguiente de IL-21 y la expresión de IL-23R. La IL-21 amplifica la diferenciación Th17 y la IL-23, producida por DC, es necesaria para el mantenimiento de los linfocitos Th17[94]. La IL-1β y el TGF-β son amplificadores cruciales para la diferenciación Th17, en especial en el ser humano. La IL-1β y la IL-6 también promueven la reprogramación de Treg forkhead box P3+ (FoxP3+) en Th17. Por tanto, el efecto patológico de los Th17 depende en gran medida de la disponibilidad de otras citocinas en la proximidad que podrían amplificar mucho la inflamación mediada por Th17[95].

Además, las señales recibidas de las DC estimuladoras también influyen en el potencial patogénico de los linfocitos T. De hecho, la estimulación por DC inmaduras desvía la diferenciación hacia Treg inmunosupresores[96,97]. Sin embargo, se ha descrito que incluso las DC maduras desvían la diferenciación de los linfocitos T hacia Treg[98].

Cada vez hay más evidencia de que las DCp, que se cree que intervienen solo en la respuesta inmunitaria innata debido a su capacidad de producir niveles elevados de IFN-1, pueden presentar antígenos virales y tumorales para iniciar respuestas de linfocitos tanto CD4+ como CD8+[99]. Las DCp maduran en respuesta a infecciones víricas (p. ej., gripe y VIH), lo que proporciona un vínculo innato entre las ramas innata y adaptativa de la respuesta inmunitaria. Los estudios en los que se ha usado la depleción genética de DCp en ratones indican que las DCp se requieren sobre todo para potenciar las respuestas antivirales débiles de linfocitos T CD8+ citotóxicos y pueden ser prescindibles contra infecciones víricas que causan una respuesta intensa de linfocitos T CD8+[100].

Activación de los linfocitos B

Los linfocitos B expresan tanto receptores de linfocitos B (BCR) específicos de antígeno como varios TLR, lo que les permite intervenir en la inmunidad innata y adaptativa (v. también cap. 13). Las DC presentan antígenos procesados a los linfocitos T vírgenes, mientras que los linfocitos B reconocen el antígeno en su estado nativo no procesado. Las DC pueden activar los linfocitos B de forma dependiente de linfocito T CD4+ específico de antígeno. Esta acción da lugar a la activación de los linfocitos B y al cambio de isotipo a IgG, IgA e IgE, así como a la producción de linfocitos B memoria en respuesta a los antígenos dependientes de linfocitos T. Las DC también pueden estimular la proliferación de los linfocitos B mediante la expresión del factor de activación de linfocitos B (BAFF) y de la proteína estrechamente relacionada APRIL (ligando inductor de la proliferación), que pertenece a la familia del TNF. Además, las citocinas inflamatorias secretadas por las DC también pueden influir en la activación de los linfocitos B. El IFN-α y la IL-6, o ICAM-1, expresados por las DCp activadas, regulan los linfocitos B para diferenciarlos a células plasmáticas destinadas a la producción de anticuerpos independiente de linfocitos T. El IFN-α puede aumentar la secreción de anticuerpos *in vivo* e inducir a las DCc para producir BAFF y APRIL, que desencadenan el cambio de isotipo con independencia de la unión a CD40[101,102]. Además, las DC foliculares mantienen la memoria de los linfocitos B al estimularlos continuamente con complejos antígeno-anticuerpo en los centros germinales de los ganglios linfáticos[103].

Interacción entre las células dendríticas y las células linfoides innatas

Las células linfoides innatas (ILC, *innate lymphoid cells*) son una familia descrita recientemente de células linfoides que carecen de la capacidad de reconocer antígenos mediante receptores reordenados como los que expresan los linfocitos T y B. Las ILC pueden clasificarse en tres grupos basándose en su función inmunitaria, los factores de transcripción que expresan y las citocinas que producen tras su activación[104]. Las ILC son citotóxicas (como los linfocitos NK bien descritos) o ILC «colaboradoras», como las ILC1, ILC2 e ILC3. Las ILC1 expresan T-bet y producen IFN-γ para promover la activación de los macrófagos. Las ILC3 estrechamente relacionadas expresan RORγt, producen IL-22 e intervienen en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Las ILC2 se definen por su expresión de IL-4, IL-5 e IL-13 y por su papel durante la infección por parásitos extracelulares y contra los alérgenos. Las interacciones entre las DC y las ILC son complejas y definen aún más la importancia de las DC como vínculo crucial entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Las DC pueden promover la diferenciación de las ILC3 en ILC1 mediante la producción de IL-12[105]. Sin embargo, esta diferenciación es reversible y está controlada sobre todo por la presencia de IL-23, IL-1β y ácido retinoico producidos por las DC en el intestino inflamado[105]. La capacidad de las DC de producir ácido retinoico mejora directamente la actividad de las ILC3 al aumentar la expresión de RORγt e IL-22[106,107]. Por último, el ácido retinoico también controla la localización tisular de las ILC al promover un cambio de la expresión de receptores de direccionamiento en las ILC, de linfoide a intestinal[108].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las ILC también pueden regular a las DC. La expresión de IL-13 por las ILC2 controló la migración de DC pulmonares activadas hacia los ganglios linfáticos, lo que dio lugar a la estimulación de linfocitos T vírgenes y su diferenciación a linfocitos Th2[109]. En el páncreas las ILC2 estimuladas por IL-33 producen IL-13 y GM-CSF, lo que fomenta la síntesis de ácido retinoico por las DC[110]. Por último, las ILC3 activan las DC mediante la expresión de linfotoxina unida a membrana[111,112], que les permite modular la respuesta inmunitaria adaptativa mediante el control de las funciones de la DC. Es interesante señalar que las ILC pueden promover la activación de los linfocitos T mediante las DC y que estas pueden, a su vez, mejorar las funciones de las ILC, lo que proporciona la base teórica para el establecimiento de bucles de retroalimentación positiva entre las ILC, los linfocitos T y las DC.

Las interacciones entre los linfocitos NK y las DC están mejor definidas. Las interacciones directas entre los linfocitos NK y las DC maduras pueden dar lugar a la activación de los linfocitos NK, así como a la potenciación de su actividad citolítica y, a la inversa, los linfocitos NK pueden inducir una mayor maduración de las DC. Los linfocitos NK y las DC pueden constituir una sinapsis inmunitaria, lo que probablemente ayude a la secreción direccional y confinada de citocinas y facilite las interacciones receptor-ligando. Los linfocitos NK activados inducen la activación de las DC tanto mediante el contacto intercelular (en el que interviene NKp30) como por la secreción de TNF e IFN-γ. A su vez, las DC activadas secretan IL-12/IL-18, IL-15 e IFN-α/β, que aumentan la secreción de IFN-γ y la proliferación y la citotoxicidad de los linfocitos NK. En algunas condiciones, los linfocitos NK pueden unirse a las DC mediante NKp30, aunque las DC maduras están protegidas frente a la citolisis. Esto podría representar una forma de «edición celular», por la que las DC inmaduras y tolerógenas son eliminadas por los linfocitos NK durante una respuesta inmunitaria activa[113].

Por tanto, es posible que las DC y los linfocitos NK desempeñen papeles complementarios en la detección de patógenos, de modo que las DC podrían ser las primeras en detectar los microorganismos por su expresión de PRR (TLR y proteínas NOD), mientras que los linfocitos NK pueden activarse en ausencia de inflamación manifiesta pero en presencia de ligandos para activar los receptores de linfocitos NK, por ejemplo, en los tumores. Las células tumorales suelen perder la expresión de moléculas clase I del MHC o expresan ligandos de NKG2D, como MIC-A/B. En ambas situaciones, las DC o los linfocitos NK podrían crear un entorno inflamatorio e inducir la activación integrada de otros tipos celulares. Por tanto, en ratones la infección por citomegalovirus (CMV) murino induce a las DCp para secretar niveles elevados de IFN-α/β, pero las DC CD8α$^+$ son las principales productoras de IL-12 y la resistencia al virus se asocia a la expansión de linfocitos NK Ly49H$^+$, dirigida por IL-12/IL-18. La interacción entre linfocitos NK y DC se produce probablemente durante el curso de una respuesta inmunitaria. Esto permite que las DC aprovechen la capacidad de los linfocitos NK para destruir las células tumorales o infectadas por virus o parásitos y presentar de forma cruzada este material a los linfocitos T[114].

Activación de otros elementos del sistema inmunitario

Aparte de las interacciones con los linfocitos B, los linfocitos T y las ILC, las DC también regulan muchos otros aspectos del sistema inmunitario. Por ejemplo, potencian las respuestas antitumorales al procesar y presentar el ligando sintético α-galactosil ceramida en moléculas CD1 para activar los linfocitos T NK[115]. De forma similar, las DC se unen a linfocitos Tγδ restringidos por CD1 para inducir una respuesta inflamatoria contra patógenos como *Mycobacterium tuberculosis*. Esta interacción hace madurar a las DC, lo que estimula la secreción de IL-12 y la inducción de la secreción de IFN-γ por los linfocitos Tγδ activados[116].

De forma global, está claro que las DC son reguladores integrales de la inmunidad. De hecho, como ya se ha mencionado, integran las respuestas de muchas células inmunitarias e influyen en muchos aspectos de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa (fig. 9.5). Los estudios futuros ayudarán a determinar el mecanismo del mejor modo de manipular las DC para aprovechar la respuesta inmunitaria más intensa con los menores efectos secundarios adversos.

Alteración de la biología de la célula dendrítica en las enfermedades

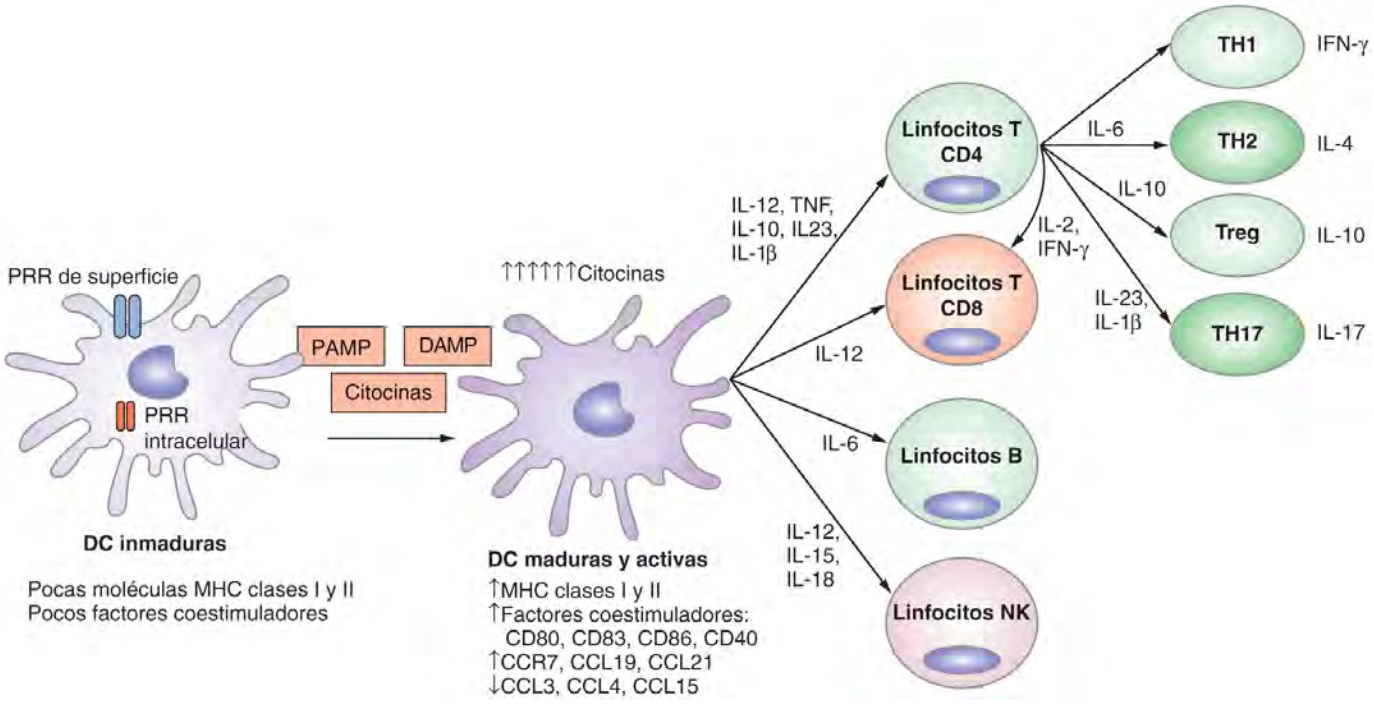
Células dendríticas y autoinmunidad

Aunque las DC promueven la tolerancia por varios mecanismos, también pueden promover la autoinmunidad mediante la activación y la diferenciación de linfocitos T autorreactivos. En estado estacionario, las DC participan en el mantenimiento de la tolerancia, pero el equilibrio homeostático puede alterarse por cambios en el número, el fenotipo y la función de las DC[117]. En contextos proinflamatorios o en ausencia de moléculas reguladoras las DC pueden presentar autoantígenos a los linfocitos T vírgenes, lo que promueve la activación de linfocitos T autorreactivos y contribuye a la autoinmunidad[118]. Los DAMP, como los productos de degradación de la matriz extracelular (heparán sulfato e hialuronato), las moléculas liberadas de células necróticas (proteína HMGB1 *[high-mobility group box protein-1],* el ácido úrico o incluso ácidos nucleicos endógenos), la fibronectina y las HSP pueden activar los TLR en las DCc y contribuir a la producción de respuestas autoinmunitarias[119]. Algunos de estos cuadros se describen con más detalle más adelante.

Uno de los principales modelos del lupus eritematoso sistémico (LES) propone que las DC y otros fagocitos en pacientes con LES tienen una alteración de sus capacidades de eliminar el material apoptótico de los tejidos, lo que altera los mecanismos periféricos de tolerancia contra autoantígenos[120]. Se forman vesículas apoptóticas, que contienen autoantígenos agrupados, en la superficie de las células moribundas. Si la célula moribunda no se elimina, desprenderá estas vesículas, con la posibilidad de activar otras células inmunitarias. Las DC de pacientes con LES presentan una alteración de la expresión de CD40, CD86, receptor de Fcγ[121] y PD-L1, que pueden modular la supresión de los linfocitos T[122]. Las CDc activadas posiblemente mediante inmunocomplejos o micropartículas derivadas de células pueden promover la patogenia del lupus al presentar proteínas asociadas a ARN y cromatina a linfocitos T autorreactivos[123]. En modelos murinos de LES, las DC activadas también aumentan la proliferación de los linfocitos B, la secreción de IL-6 e IFNγ, así como la producción de anticuerpos antinucleares[124,125]. Las DCp también desempeñan un papel central en el desarrollo del LES[126-129]. En particular, la activación de la vía del IFN tipo 1 en el LES deriva de la estimulación crónica de TLR7 y TLR9 y de la vía STING por inmunocomplejos persistentes que contienen ácidos nucleicos endógenos y, en particular, ARN no codificante y ADN mitocondrial[130-134].

El síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) es un ejemplo de enfermedad autoinmunitaria que se debe a la inflamación excesiva inducida por la disregulación de la respuesta inmunitaria del IFN tipo I. Se ha planteado la hipótesis de que mutaciones de los genes implicados en la eliminación de los detritus de ácidos nucleicos[135] o en la regulación negativa de la vía del IFN (como SAMHD1)[136] son las principales responsables del SAG. La producción crónica y sostenida de IFN tipo I tiene efectos en los sistemas inmunitarios tanto innato como adaptativo, lo que da lugar a la pérdida de tolerancia y desencadena enfermedades autoinmunitarias. De forma más específica, promueve la diferenciación de monocitos en DCi activadas, lo que aumenta la presentación de autoantígenos e incrementa la citotoxicidad de los linfocitos T CD8$^+$ y NK. Esto induce la diferenciación de células plasmáticas y la consiguiente producción de autoanticuerpos patógenos.

A semejanza del LES, las DCmo de pacientes con artritis reumatoide (AR) son más inmunoestimuladoras que las de personas sanas[137,138]. Además, el líquido sinovial de las articulaciones de pacientes con AR tiene una concentración elevada de DCp y DC mieloides, así como



• **Fig. 9.5** Las células dendríticas hacen de puente entre la inmunidad innata y adaptativa. Las células dendríticas (DC) reciben información inmunitaria innata del entorno en forma de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) derivados de microorganismos, señales de peligro propias (patrones moleculares asociados a peligro [DAMP]) u otros factores, como citocinas. Esta información induce la maduración y la activación de las DC mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) expresados en la superficie de las DC o a nivel intracelular. Dependiendo de la naturaleza de los estímulos, las DC pueden programarse o convertirse en activadoras o en tolerógenas. La maduración y activación de las DC van acompañadas de la captación del antígeno, la inducción del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clases I y II, el aumento de la expresión de factores coestimuladores, como CD80, CD83, CD86 y CD40, la inducción de señalización por quimiocinas (CCR7, CCL19, CCL21, etc.) que guía el transporte de las DC a los ganglios linfáticos, la disminución de quimiocinas como las que restringen el traslado de las DC a los órganos linfoides (CCL3, CCL4, CCL15, etc.), un aumento de la secreción de citocinas innatas, etc. Las citocinas secretadas por DC activadas y maduras dirigen la diferenciación de células inmunitarias vírgenes en células efectoras con propiedades inmunomoduladoras específicas.

una gran cantidad de citocinas y quimiocinas inflamatorias. Sigue sin estar claro por qué las DC sinoviales de la AR son inflamatorias y su número está aumentado. Sin embargo, se ha sugerido con fuerza que las alteraciones del entorno sinovial estimularían la diferenciación inducida por DC de linfocitos T efectores autorreactivos, lo que provoca el desarrollo de la AR.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinflamatoria autoinmunitaria que afecta al sistema nervioso central (SNC). En el modelo animal de la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE), varios estudios han demostrado una mejoría de la gravedad de la enfermedad mediante la inducción de DC tolerógenas[139-143]. Sin embargo, la EAE también se puede inducir en ausencia de DC y la depleción condicional de DC no afecta a la estimulación de Th patogénicos en este modelo[144,145]. Por tanto, las DC en su conjunto contribuyen y modulan el inicio de la EAE, pero no son estrictamente necesarias para ello y otras CPA podrían promover la diferenciación de linfocitos T perjudiciales.

La diabetes tipo 1 (DT1) está causada por la destrucción por células inmunitarias disreguladas de las células β de los islotes pancreáticos productores de insulina. En las personas sanas, las DC tienen un papel tolerógeno en la prevención de la DT1. Sin embargo, las DC activadas también pueden presentar de forma cruzada antígenos de células β a linfocitos T, lo que inicia la diferenciación de linfocitos T patogénicos[146,147]. Se ha descrito que un subgrupo específico de DC AIRE$^+$ expresa antígeno insulínico derivado de células β, lo que sugiere un papel de las DC tolerógenas en el control de la activación de los linfocitos T reactivos contra la insulina[148]. En el mismo modelo, otro estudio sugirió que la proteína HMGB1, liberada también por células β moribundas de los islotes pancreáticos, era responsable de la activación de las DCc. El tratamiento de los ratones mediante el bloqueo mediado por anticuerpos de HMGB1 redujo la incidencia y el inicio de la enfermedad[149], además de disminuir el fenotipo de activación en DC[150].

En conjunto, las principales alteraciones de las DC que contribuyen a la rotura de la tolerancia durante la autoinmunidad pueden clasificarse en cuatro grupos: cambios de la concentración y la distribución de DC tisulares, incapacidad de eliminar las células apoptóticas, alteración de la secreción de citocinas y alteración de la migración. Cuando se consideran los enfoques terapéuticos de las enfermedades autoinmunitarias, es necesario identificar correctamente todos estos parámetros que controlan el equilibrio entre los papeles regulador y patogénico de la DC.

Células dendríticas en la inmunodeficiencia humana

En estudios recientes sobre inmunodeficiencias humanas se han puesto de manifiesto los factores de transcripción que dirigen el desarrollo de las DC y se ha subrayado su papel en la defensa contra patógenos microbianos. Por tanto, en la deficiencia de DC-monocitos-linfocitos B/NK (DCML), las DC sanguíneas e intersticiales están ausentes, junto con los monocitos y las DCp. La DCML es atribuible a mutaciones del factor 2 de unión a GATA (GATA2), un factor de transcripción implicado en la homeostasis de las HSC. Los pacientes con deficiencia de DCML presentan una mayor susceptibilidad a *Mycobacterium* spp.,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hongos y virus[151]. Otro síndrome de deficiencia de DC está causado por mutaciones de IRF8. La mutación K108E autosómica recesiva provoca defectos de DCc, DCp y monocitos periféricos, con una mayor susceptibilidad a *Mycobacterium* spp., otras bacterias intracelulares y virus, y se acompaña de un síndrome mieloproliferativo. La mutación esporádica dominante T80A induce una pérdida específica de DC CD1c$^+$, con una mayor susceptibilidad a la infección micobacteriana, pero por lo demás no afecta a una esperanza de vida normal[152].

Subversión de la función de las células dendríticas por los patógenos

Varios patógenos han desarrollado mecanismos para inhibir las funciones de las DC, lo que les permite persistir en el huésped. La alteración de las funciones de las DC disminuye la activación y la eficacia de los linfocitos T, lo que promueve el escape inmunitario de los microorganismos.

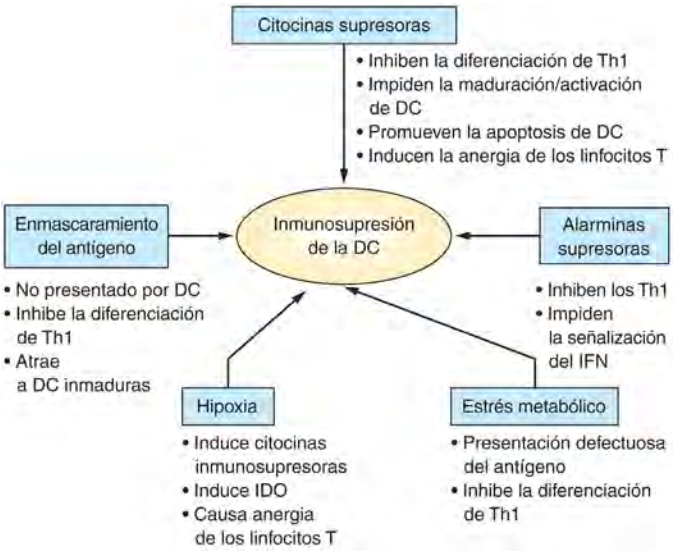
Una vía típica sobre la que actúan los patógenos es la maquinaria de presentación de antígenos, que a menudo se encuentra reprimida activamente en las células infectadas por virus. Esto es lo que sucede, por ejemplo, con el CMV humano, que induce la modulación negativa de las moléculas clases I o II del MHC en la superficie de las células infectadas[153]. Otros virus crónicos bien conocidos por alterar las respuestas inmunitarias también desarrollan estrategias para alterar la expresión del MHC mediante las actividades específicas de proteínas codificadas por el virus. Por ejemplo, la proteína Nef del VIH-1 altera la expresión de las clases I y II del MHC en la superficie celular[154,155]. De forma similar, las proteínas LMP2A y EBNA1 del virus de Epstein-Barr alteran la detección vírica. LMP2A inhibe la expresión del MHC clase II[156] y EBNA1 contiene una secuencia repetida que impide su procesamiento por el proteosoma e inhibe la producción de DRiPS, lo que de forma global motiva la alteración de la presentación de péptidos en el MHC clase I[157,158].

Otro mecanismo utilizado por los patógenos para alterar las funciones de las DC consiste en interferir en su capacidad de detectar los ligandos microbianos y de producir IFN y otras citocinas inflamatorias. Casi todos los virus descritos han desarrollado múltiples estrategias para antagonizar estas vías y se ha publicado otra revisión que ilustra 10 estrategias diferentes desarrolladas por varios virus para antagonizar la señalización del IFN[159].

Asimismo, además de inhibir la producción de citocinas inflamatorias, los patógenos también desarrollan mecanismos para aumentar la producción de citocinas inmunosupresoras y de reguladores inmunitarios negativos. Quizá el ejemplo más evidente sea, de nuevo, el CMVH, cuyo gen *UL111A* codifica directamente un homólogo viral de la IL-10. Hay que destacar que su producción en las células infectadas aumenta a su vez la expresión de IL-10 endógena en los monocitos[160]. Se miden unos niveles elevados del regulador negativo PD-1 en la superficie de los linfocitos T durante la infección por el VCML[161], al igual que sucede con otros virus responsables de infecciones crónicas, como el VIH[162] o el virus de la hepatitis C (VHC)[163]. El eje PD-1/PD-L1 no es el único que se altera por la infección vírica y se ha observado que otros reguladores negativos, como TIM-3 y LAG-3, están aumentados, sobre todo durante las infecciones por VHC[164] y VCML[165], respectivamente.

El virus de la gripe (H1N1) indujo una intensa respuesta del IFN-α en DCp con títulos bajos de infecciosidad, pero no con títulos elevados, con los que en su lugar sufrieron apoptosis. Se propuso que esto era un mecanismo desarrollado para proteger al huésped de los efectos perjudiciales de la tormenta de citocinas inducida por el virus[166]. Otro grupo describió que las DCp aisladas de las amígdalas desarrollaban una respuesta más intensa de IFN a la infección por la gripe A H3N2 en comparación con las DCp aisladas de la sangre periférica. Este estudio subraya la importancia de tener en cuenta las adaptaciones tisulares cuando se estudian las funciones de células inmunitarias localizadas[167].

Por último, las DC pueden infectarse directamente por virus que utilizan receptores específicos para infectarlas y replicarse en su interior. El virus del sarampión utiliza la expresión de CD46, CD150 y DC-SIGN (una lectina tipo C) para entrar en las DC[168]. DC-SIGN también la utiliza sobre todo el virus del Ébola[169] o el del dengue[170]. En el caso del VIH, las DC pueden mediar la transfección de linfocitos T CD4$^+$ mediante la formación de una sinapsis infecciosa al llevar el virus con o sin infección de las propias DC. Las DC expresan los correceptores CD4, CCR5 y CXCR4 y también DC-SIGN, que son necesarios para la unión o la entrada del VIH[171]. Por tanto, el VIH utiliza en última instancia la capacidad migratoria de las DC y su interacción repetida con los linfocitos T CD4$^+$ como estrategia para propagar rápidamente la infección a través del huésped.



• **Fig. 9.6** Subversión de la actividad de las células dendríticas (DC) en el cáncer. El microambiente tumoral (MAT) está enriquecido en elementos inmunosupresores que sirven para promover el crecimiento tumoral mediante la inhibición directa o indirecta de las funciones de las DC. Entre estos elementos se incluyen citocinas supresoras, alarminas supresoras, la hipoxia, el estrés metabólico y mecanismos de evasión como el enmascaramiento de antígenos. De forma acumulada, estos elementos alteran múltiples aspectos de la función de las DC y provocan la ausencia de una diferenciación linfocito T colaborador *(helper)* tipo 1 (Th1) adecuada en el MAT. *IDO,* indolamina 2,3-dioxigenasa; *IFN,* interferón. (Tomado de Saxena M, Bhardwaj N. Re-emergence of Dendritic Cell Vaccines for Cancer Treatment. *Trends Cancer* 4[2]:119-137, 2018[48], con autorización.)

Disfunción de las células dendríticas en los tumores

Un modelo sencillo de inmunidad tumoral dirigida por las DC es el siguiente: 1) las DC migratorias acceden a los antígenos tumorales en el microambiente tumoral (MAT); 2) los DAMP del MAT promueven la maduración y activación de las DC; 3) las DC captan los antígenos tumorales y los presentan de forma cruzada en sus moléculas clase I del MHC[172] o las DC migratorias llevan el antígeno tumoral a los ganglios linfáticos y lo transfieren a DC presentadoras cruzadas residentes en ellos[173]; 4) en los ganglios linfáticos, las DC de presentación cruzada activan los linfocitos T contra los antígenos tumorales, lo que da origen a CTL antitumorales, y 5) guiados por el gradiente de quimiocinas e inflamatorio, los CTL antitumorales regresan al MAT y proceden a la destrucción de las células tumorales[174]. Sin embargo, los factores presentes en el MAT suprimen activamente la función, la diferenciación y el reclutamiento de las DC por múltiples mecanismos (fig. 9.6). De hecho, se ha descrito que las DC en biopsias tumorales carecen de la capacidad funcional de activar y reclutar linfocitos T[175,176]. Estas observaciones cuentan con el respaldo de estudios murinos que demuestran que los ratones con inactivación génica de Batf3, deficientes en DC

de presentación cruzada, presentan una tumorogénesis más intensa en comparación con los ratones tipo nativo[16].

Muchos tumores alteran su perfil antigénico mediante escape inmunitario o por enmascaramiento antigénico como método de evasión inmunitaria. Por ejemplo, se sabe que las células tumorales alteran su antígeno Muc1 por mecanismos postraduccionales mediante hipoglucosilación. Las DC son incapaces de procesar el Muc1 hipoglucosilado, por lo que no logran activar los linfocitos T contra este antígeno tumoral prominente[177,178].

Las citocinas inmunosupresoras se expresan en niveles elevados en el MAT y sus concentraciones presentan una correlación positiva con los estadios avanzados del cáncer. Entre estas citocinas se incluyen VEGF, TGF-β, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-6. La IL-6 dirige la inflamación crónica e induce la menor expresión de MHC clase II y del receptor de direccionamiento al ganglio linfático CCR7 y promueve la diferenciación hacia DC inmunosupresoras[179-181]. La IL-10 convierte las DC inmunógenas en DC tolerógenas, lo que provoca la inducción de linfocitos T $CD8^+$ anérgicos[182,183]. Tanto la IL-6 como la IL-10 activan a STAT3, un factor de transcripción que presenta una expresión aberrante en muchos tumores y que se asocia a la presencia de un entorno inmunosupresor[184].

Varios estudios indican que, además de promover el crecimiento de vasos tumorales, el VEGF secretado por los tumores bloquea la activación del factor de transcripción NF-κB e inhibe la maduración de las DC[185,186]. Los estudios indican que el TGF-β del MAT desempeña un papel crucial a la hora de a) alterar la capacidad de las DC para responder a la señalización inmunitaria innata[187]; b) desencadenar la diferenciación de las DC hacia un fenotipo de célula mieloide inmadura mediante el regulador transcripcional ID1[188]; c) inducir modificaciones epigenéticas que alteran la diferenciación y la función de las DC[189]; d) inhibir la salida de las DC, lo que atrapa las DC inmaduras en el MAT; e) suprimir la expresión de IFN-γ, y f) dar lugar a un reclutamiento preferente de Treg hacia el tumor[190].

El G-CSF producido por las células cancerosas puede inhibir la hematopoyesis de la DCc1 en la médula ósea por disminución de la expresión del factor de transcripción IFN8[191]. La migración de la DCc1 se reduce aún más cuando el lípido prostaglandina E_2 (PGE_2) expresado por las células tumorales disminuye la expresión de los receptores quimiotácticos XCR1, CCR1 y CCR5 en la superficie de la DC1c[192] y cuando la expresión de CCL4 se reduce tras la activación de la vía WNT/β-catenina[193]. De forma similar, una concentración baja de Flt3L y de otros factores de crecimiento limita la diferenciación, la expansión y la supervivencia de DCc1 intratumorales[194].

El MAT a menudo presenta un estado hipóxico persistente, lo que fomenta un estrés metabólico de las células inmunitarias. La hipoxia modula las DC para secretar factores (como adenosina e indolamina 2,3-dioxigenasa) que promueven la anergia y la apoptosis de los linfocitos T[195]. Además, la hipoxia en el MAT induce una respuesta de estrés del RE en las DC que está mediada por el factor de transcripción XBP1, producido por corte y empalme alternativo, y da lugar a la acumulación anómala de lípidos oxidados que causan la incapacidad de las DC de procesar antígenos y activar los linfocitos T[196].

Otro mecanismo adicional utilizado por el MAT para evadir la detección inmunitaria es la modulación de las funciones de la DC para distorsionar la diferenciación de los linfocitos T. La sobreexpresión de alarminas protumorogénicas como la metaloproteinasa de la matriz 2 (MMP-2) condiciona las DC para producir bajos niveles de IL-12 y para expresar OX40-L, que sesga los linfocitos T $CD4^+$ antitumorales hacia una diferenciación Th2 subóptima. Esta vía implica la interacción de MMP-2 y TLR2 sobre las DC[197,198]. De forma similar, se ha demostrado que el versicano induce la supresión inmunitaria en el MAT[199]. Por último, en un estudio de 2019 se identificó una nueva vía en la que los linfocitos Treg presentes en el MAT inhiben la capacidad de las DCc2 de dirigir la diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ antitumorales convencionales. Hay que destacar que los autores demostraron que el balance DC2/Treg humanos en el MAT era predictivo de las respuestas antitumorales y del pronóstico global[200].

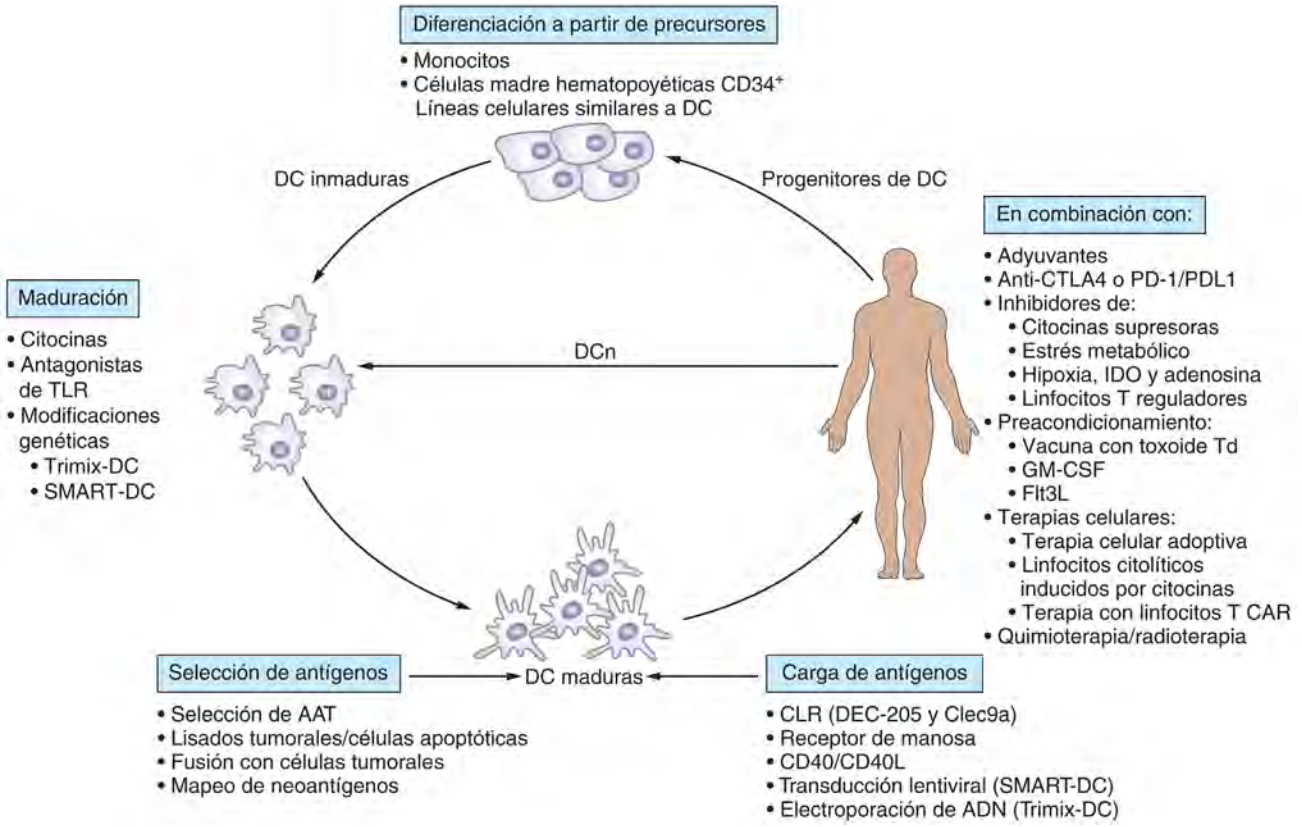
Estrategias inmunoterapéuticas y ensayos clínicos

En la era de las inmunoterapias, se han realizado progresos sustanciales en la comprensión de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, así como en el modo en el que pueden regularse y dirigirse mejor para contener las patologías inmunitarias. Varios estudios *in vitro, in vivo* y en seres humanos indican que la implicación óptima de las DC es crucial para desencadenar una respuesta inmunitaria eficaz con las vacunas. De hecho, varios ensayos clínicos de fase temprana han evaluado la eficacia y la seguridad de las vacunas de DC para suscitar una respuesta inmunitaria contra los antígenos tumorales (p. ej., linfoma no Hodgkin, melanoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y cáncer de mama) o patógenos infecciosos (p. ej., VIH). Las DCmo son las DC más utilizadas para estos fines, pero en algunos estudios se han usado DC producidas a partir de células madre $CD34^+$ o DC aisladas directamente de la sangre del paciente (fig. 9.7). La vacuna Sipuleucel-T fue la primera vacuna celular aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. La vacuna Sipuleucel-T estaba constituida por CPA autólogas derivadas de la sangre, incluidos monocitos y DC, pulsadas *ex vivo* con proteína de fusión recombinante de la fosfatasa ácida prostática (PAP) humana y GM-CSF y se reinfundía en el paciente. Por desgracia, a pesar de inducir respuestas de linfocitos T específicos de antígeno, la vacuna solo producía una mejora modesta en la supervivencia global[201]. Después del rendimiento clínico desalentador de la vacuna Sipuleucel-T, quedó claro que se necesitaba un conocimiento más detallado de la biología de las DC, de los subgrupos de DC, de los métodos para activar las DC y escoger los antígenos, así como de la vía de administración de la vacuna, para aprovechar estas células con fines vacunales[202].

La elección del conjunto adecuado de antígenos es un paso fundamental para el éxito del tratamiento basado en DC. Las vacunas de DCmo suelen cargarse con antígenos tumorales compartidos o con neoantígenos personalizados *ex vivo* e infundirse en los pacientes[32]. Los investigadores han demostrado que la vacunación de pacientes con DCmo autólogas cargadas con péptidos neoantigénicos personalizados desencadenaban una respuesta de CTL específicos del tumor[203]. De forma alternativa, las DC se pueden pulsar con toda una gama de antígenos tumorales cargándolas con lisados tumorales o después de la muerte o la opsonización de células tumorales autólogas[204,205]. En otra estrategia, las DC se pueden fusionar con células tumorales, lo que permite la producción de células híbridas con características de DC, pero que expresan toda la gama de antígenos tumorales[206]. Se han usado otros métodos innovadores, como la electroporación de ARN (Trimix-DC) y la infección por virus recombinantes, como lentivirus (SMART-DC), poxvirus, virus herpes y virus adenoasociado, para expresar antígenos en las DC con el fin de mejorar la presentación cruzada y la activación de los CTL[207,208]. Además, se están manipulando DC para expresar receptores especializados para la interiorización de vesículas extracelulares que contienen antígenos[209].

El método de activación de la DC es un determinante crucial para la inmunidad subsiguiente inducida por DC. Por tanto, se debe actuar con gran cautela y reflexión cuando se opte por escoger DC activadas utilizando estímulos específicos como ligandos de TLR o al modificar las DC para sobreexpresar receptores activadores. Las DC pueden activarse por ligandos de TLR, como LPS (ligando de TLR4), PolyICLC (ligando de TLR3), imiquimod/resiquimod (ligando de TLR7) o los oligonucleótidos CpG no metilados (ligando de TLR9). Además, ciertas citocinas, como el IFN tipo I, la IL-1β, la IL-6 o el TNF, pueden utilizarse para activar las DC *ex vivo* o *in situ*[210]. Las DC también se pueden modificar para que expresen moléculas inmunoestimuladoras, como mediante transfección con ARN codificante del ligando de CD40, CD70 y un TLR4 constitutivamente activo (Trimix-DC)[211]. Además, las DC pueden manipularse utilizando ARNsi

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 9.7** Estrategias para mejorar las vacunas de células dendríticas (DC). Resumen de las estrategias actuales que se están evaluando en ensayos clínicos para mejorar la eficacia clínica de las vacunas de DC. (A) Diferenciación de las DC inmaduras a partir de sus precursores: se podrían utilizar monocitos y células madre hematopoyéticas $CD34^+$ derivadas del paciente para generar DC derivadas de monocitos (DCmo) o DC $XCR1^+Clec9a^+$, o DC $CD1d^+$ o células de Langerhans, respectivamente. Las DC naturales (DCn)/DC convencionales también pueden aislarse directamente de la sangre del paciente. En el futuro, las líneas celulares similares a DC podrían optimizarse para generar una línea de DC inmaduras. (B) DC en maduración: la maduración de las DC puede lograrse con citocinas, ligandos de receptor tipo Toll (TLR), prostaglandina E_2 (PGE_2), ligando de CD40 o una combinación de estas moléculas. Las señales de maduración se pueden proporcionar como estímulos exógenos o transfectarse/transducirse a las DC inmaduras, como en el caso de Trimix-DC y SMART-DC. (C) Selección y carga de antígenos: se pueden utilizar lisados tumorales completos o la fusión de células tumorales con DC. Se pueden seleccionar antígenos asociados a tumor (AAT) o neoantígenos (personalizados o compartidos). Los antígenos se cargan en las DC en forma de péptidos cortos o largos mediante estimulación tradicional de las DC, como ADN mediante transducción por lentivirus o en forma de ARN por electroporación. Los antígenos se pueden introducir con receptor de lectina tipo C (CLR), receptores de manosa, CD40L o anticuerpos activadores de CD40 para mejorar la presentación cruzada. (D) Combinaciones: para maximizar la eficacia clínica de la vacuna de DC, dicha vacuna debería administrarse con el adyuvante más adecuado en combinación con 1) inhibidor de CTLA4 o PD-1/PDL1; 2) inhibidores de la supresión inmunitaria; 3) facilitadores de la movilización de las DC, como la vacuna con toxoide Td, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) o Flt3L; 4) otras terapias celulares, como linfocitos citolíticos inducidos por citocina (CIK), terapia de transferencia celular adoptiva (ACT) o terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR), y 5) en combinación con quimioterapia y radioterapia estándar. (Tomado de Saxena M, Bhardwaj N. Re-emergence of Dendritic Cell Vaccines for Cancer Treatment. *Trends Cancer* 4[2]:119-137, 2018[48], con autorización.)

para silenciar la expresión de genes inhibidores, como *PDL1* y *PDL2* (NCT02528682)[212].

Otra estrategia que se está evaluando es la actuación sobre las DC *in situ*. Esta estrategia simplifica la de vacunación porque no se requiere manipulación celular *ex vivo* e incluye el uso de anticuerpos que reconocen moléculas de superficie específicas de las DC, como Clec-9A, Clec12A, receptor de manosa, DEC-205 y CD40, como se ha demostrado en modelos murinos[213], más recientemente en pacientes con cáncer[214] y en ensayos clínicos (NCT03358719, NCT02166905, NCT02376699, NCT02482168, NCT00648102, NCT00709462 y NCT01103635). Se están utilizando vectores virales, en forma de virus (que codifican antígenos tumorales) dirigidos a las DC o de virus oncolíticos preparados para destruir las células tumorales, con el fin de provocar y potenciar la inmunidad natural de DC en el MAT[215]. La FDA ha aprobado el talimogén laherparepvec (TVEC), un virus herpes simple atenuado que expresa GM-CSF, para su uso en una vacuna intratumoral (IT) para el tratamiento de lesiones de melanoma inoperables[216]. El TVEC mejoró la tasa de respuesta duradera en el melanoma avanzado irresecable (16,3% en el grupo tratado frente al 2,1% en los pacientes que solo recibieron GM-CSF; $p < 0{,}001$)[217] y ahora se está evaluando en combinación con inhibidores de punto de control, ipilimumab o pembrolizumab. Los resultados iniciales del ensayo de TVEC e ipilimumab parecen mostrar una actividad sinérgica. Otras estrategias que se están evaluando para acceder a las DC *in vivo* consisten en el uso de nanopartículas[218], vacunas de ARN modificado (NCT02410733), vacunas de ADN y vacunas que contienen células

tumorales autólogas o no autólogas manipuladas (p. ej., la plataforma GVAX, que utiliza células tumorales irradiadas modificadas para expresar GM-CSF)[18].

Las DC se pueden activar *in situ* mediante la inyección IT de los ligandos de TLR. De hecho, un ligando de TLR9, oligonucleótido de CpG (PF-3512676), se utilizó para activar las DC en el MAT de pacientes con linfoma B de bajo grado y produjo una respuesta clínica completa y parcial con inducción de inmunidad de linfocitos T $CD8^+$ específicos del tumor[219,220]. Se observaron regresiones tumorales en localizaciones de la neoplasia tanto inyectadas como distantes. Las estrategias IT se están evaluando con otros moduladores inmunitarios (p. ej., Poly-IC, un agonista de TLR3 y de MDA5, agonistas de STING)[221,222] y en combinación con anticuerpos dirigidos contra moléculas de punto de control inmunitario, como CTLA-4 y PD-1. Para mejorar la inmunogenicidad, los investigadores están preacondicionando el sitio de la vacuna para estimular la inflamación local con el fin de aumentar la migración de las DC a los ganglios linfáticos de drenaje[223]. Se está usando la proteína Flt3L para aumentar la frecuencia de pre-DCc. Además, las vacunas que actúan sobre las DC, como los anticuerpos monoclonales DEC-205 fusionados con antígenos tumorales, se están evaluando en clínica[214]. Un estudio reciente ha demostrado que la administración IT de Flt3L y de PolyICLC en combinación con radioterapia podría inducir la regresión tumoral en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente. Hay que destacar que incluso los pacientes que no respondieron a este régimen sí lo hicieron al tratamiento de bloqueo de PD-1. Desde el punto de vista mecanicista, esta respuesta estaba dirigida por el reclutamiento mediado por Flt3L de DC de presentación cruzada al MAT, donde las DC se activaban y maduraban por acción de PolyICLC. La radioterapia inducía la muerte de las células tumorales, con la consiguiente liberación de antígenos tumorales y DAMP, que se adquirían, procesaban y presentaban por las DC, lo que provocaba la activación de linfocitos T contra las células tumorales[224]. En otros estudios murinos también se ha descrito que el tratamiento con Flt3L en combinación con PolyICLC induce la proliferación y la activación de DC de presentación cruzada y hace que el huésped que presenta el tumor responda al tratamiento de bloqueo del punto de control[225].

Estos estudios respaldan el uso de vacunas de DC *in situ* en sinergia con quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia y la radioterapia provocan la muerte de las células tumorales, lo que proporciona una fuente de antígenos tumorales para las DC, a la vez que induce la exposición de moléculas inmunógenas sobre las células tumorales[226]. La muerte de las células tumorales por la radioterapia también se acompaña de la liberación de DAMP como HMGB1, que puede activar el TLR4 y el TLR2. Los taxanos (fármacos antineoplásicos) inducen la liberación de ATP celular, que potencia la activación del inflamasoma y la liberación de IL-1β. Por último, la ciclofosfamida puede causar la secreción de IFN tipo I mediante la liberación de ácidos nucleicos asociados a tumor[226].

Debido a los avances recientes en el campo, es evidente que ninguna monoterapia puede actuar tan bien como un tratamiento combinado. La inmunoterapia con DC tendrá más eficacia cuando se coadministre con una o más intervenciones adicionales, como inhibidores de punto de control, fármacos que inhiben las células inmunosupresoras (temozolomida, ciclofosfamida, o anticuerpos anti-CD25 que neutralizan los Treg, o el ácido todo-trans-retinoico [derivado del ácido retinoico], que impide la diferenciación de las células supresoras mieloides), transferencia de linfocitos T adoptivos o radioterapia/quimioterapia[227,228]. Es probable que el momento de la vacunación también sea crucial y las inmunizaciones frecuentes pueden mejorar drásticamente la eficacia clínica[229]. En última instancia, las DC pueden ser más eficaces cuando se administran como profilaxis inmunitaria después de la resección tumoral o en un contexto neoadyuvante, donde los primeros estudios sugieren que pueden tener un impacto[230].

En el contexto de la infección por VIH, un estudio en un grupo pequeño de pacientes con infección crónica demostró que la vacunación con DC cargadas con el virus químicamente inactivado permitía la estabilización, e incluso la supresión de la carga viral durante un periodo prolongado de tiempo sin ningún otro tratamiento[231].

Las DC también son reguladoras clave de la tolerancia tanto central como periférica. De hecho, las DC actúan como CPA y como células efectoras, produciendo moléculas proinflamatorias y regulando otras células efectoras. Por tanto, las DC pueden modificarse terapéuticamente para restaurar o inducir la tolerancia en casos de autoinmunidad o de trasplante de órganos, respectivamente. Algunas de las estrategias para inducir DC tolerizadas incluyen el uso de citocinas inmunosupresoras, como IL-10 o TGF-β; el empleo de proteínas de bloqueo del punto de control, como la proteína de fusión CTLA-4-Ig; la inhibición de la activación inmunitaria innata mediante el uso de antagonistas de TLR, así como el empleo de agentes farmacológicos como corticoides, ciclosporina, rapamicina, micofenolato de mofetilo, vitamina D_3 o PGE_2 e inhibidores de NF-κB[232]. Hay que destacar que los inhibidores de TNF, IL-1 e IL-6 se están utilizando con éxito actualmente para tratar la AR[233], y su efecto puede deberse en parte a la capacidad de estas citocinas de influir en la maduración de las DC. Además, recientemente se ha propuesto un papel central del GM-CSF del líquido sinovial en la inducción de un bucle de retroalimentación negativa que activa las DC[234]. Las DC también se utilizan en inmunoterapia para inducir la tolerancia en pacientes con AR. Se ha descrito que las DC suprimidas con un inhibidor de NF-κB y cargadas con antígenos peptídicos citrulinados reducen la respuesta de linfocitos T específicos de antígeno contra la vimentina citrulinada[232]. En otro ensayo de DC tolerógenas derivadas de monocitos $CD14^+$ y expuestas a antígenos en el líquido sinovial autólogo, se demostró su seguridad y factibilidad[235]. Se están realizando otros ensayos similares que demuestran el potencial importante de las inmunoterapias basadas en DC para restaurar la homeostasis inmunitaria e inhibir la autoinmunidad.

Perspectivas futuras

Las DC son una población heterogénea de células mononucleares derivadas de la médula ósea que se encuentran en un estado inmaduro en casi todos los tejidos del cuerpo. En su papel de CPA profesionales, las DC son efectores clave de la inmunidad innata que estimulan los linfocitos T vírgenes, así como los linfocitos B y NK, e inician respuestas inmunitarias. De este modo, contribuyen a la protección contra infecciones, el mantenimiento de la homeostasis y, también, al mantenimiento y la regulación de la tolerancia. Sus papeles en la regulación de la tolerancia sugieren que podrían ser efectores clave en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y en la tolerancia y el rechazo a trasplantes. Se están realizando varios estudios para investigar y desarrollar metodologías destinadas a actuar específicamente sobre los subgrupos más relevantes de DC para su uso como vacunas celulares en clínica.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Steinman RM, Cohn ZA: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution, *J Exp Med* 137:1142-1162, 1973.
2. Steinman RM, Gutchinov B, Witmer MD, et al: Dendritic cells are the principal stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice, *J Exp Med* 157:613-627, 1983.
3. Nussenzweig MC, Steinman RM, Gutchinov B, et al: Dendritic cells are accessory cells for the development of anti-trinitrophenyl cytotoxic T lymphocytes, *J Exp Med* 152:1070-1084, 1980.
4. Steinman RM, Kaplan G, Witmer MD, et al: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance in vitro, *J Exp Med* 149:1-16, 1979.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. Larsson M, et al: Requirement of mature dendritic cells for efficient activation of influenza A-specific memory CD8+ T cells, *J Immunol* 165:1182-1190, 2000.
6. Nair S, Dhodapkar MV: Natural killer T cells in cancer immunotherapy, *Front Immunol* 8:1178, 2017.
7. Garcia-Marquez M, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M: Complex interactions between B cells and dendritic cells, *Blood* 121:2367-2368, 2013.
8. Reis e Sousa C: Dendritic cells in a mature age, *Nat Rev Immunol* 6:476-483, 2006.
9. Collin M, Bigley V: Human dendritic cell subsets: an update, *Immunology* 154:3-20, 2018.
10. Balan S, et al: Large-scale human dendritic cell differentiation revealing notch-dependent lineage bifurcation and heterogeneity, *Cell Reports* 24:1902-1915.e1906, 2018.
11. Breton G, Lee J, Liu K, et al: Defining human dendritic cell progenitors by multiparametric flow cytometry, *Nat Protoc* 10:1407-1422, 2015.
12. See P, et al: Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques, *Science* 356, 2017.
13. Sheng J, Ruedl C, Karjalainen K: Most tissue-resident macrophages except microglia are derived from fetal hematopoietic stem cells, *Immunity* 43:382-393, 2015.
14. Saxena M, Balan S, Roudko V, et al: Towards superior dendritic-cell vaccines for cancer therapy, *Nat Biomed Eng* 2:341-346, 2018.
15. Granot T, et al: Dendritic cells display subset and tissue-specific maturation dynamics over human life, *Immunity* 46:504-515, 2017.
16. Hildner K, et al: Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8alpha+ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity, *Science* 322:1097-1100, 2008.
17. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF: Innate immune recognition of cancer, *Annu Rev Immunol* 33:445-474, 2015.
18. Saxena M, Bhardwaj N: Turbocharging vaccines: emerging adjuvants for dendritic cell based therapeutic cancer vaccines, *Curr Opin Immunol* 47:35-43, 2017.
19. Murphy TL, et al: Transcriptional control of dendritic cell development, *Annu Rev Immunol* 34:93-119, 2016.
20. Siebel C, Lendahl U: Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease, *Physiol Rev* 97:1235-1294, 2017.
21. Caton ML, Smith-Raska MR, Reizis B: Notch-RBP-J signaling controls the homeostasis of CD8- dendritic cells in the spleen, *J Exp Med* 204:1653-1664, 2007.
22. Kirkling ME, et al: Notch signaling facilitates in vitro generation of cross-presenting classical dendritic cells, *Cell Reports* 23:3658-3672. e3656, e3656.
23. Briseno CG, et al: Notch2-dependent DC2s mediate splenic germinal center responses, *Proc Natl Acad Sci USA* 115:10726-10731, 2018.
24. Salio M, et al: Plasmacytoid dendritic cells prime IFN-gamma-secreting melanoma-specific CD8 lymphocytes and are found in primary melanoma lesions, *Eur J Immunol* 33:1052-1062, 2003.
25. McKenna K, Beignon AS, Bhardwaj N: Plasmacytoid dendritic cells: linking innate and adaptive immunity, *J Virol* 79:17-27, 2005.
26. Lui G, et al: Plasmacytoid dendritic cells capture and cross-present viral antigens from influenza-virus exposed cells, *PLoS One* 4:e7111, 2009.
27. O'Brien M, et al: CD4 receptor is a key determinant of divergent HIV-1 sensing by plasmacytoid dendritic cells, *PLoS Pathogens* 12: e1005553, 2016.
28. Grouard G, et al: The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand, *J Exp Med* 185:1101-1111, 1997.
29. Rissoan MC, et al: Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation, *Science* 283:1183-1186, 1999.
30. Segura E, Amigorena S: Inflammatory dendritic cells in mice and humans, *Trends Immunol* 34:440-445, 2013.
31. Veglia F, Gabrilovich DI: Dendritic cells in cancer: the role revisited, *Curr Opin Immunol* 45:43-51, 2017.
32. O'Neill D, Bhardwaj N: Generation of autologous peptide- and protein-pulsed dendritic cells for patient-specific immunotherapy, *Methods Mol Med* 109:97-112, 2005.
33. Strunk D, Egger C, Leitner G, et al: A skin homing molecule defines the langerhans cell progenitor in human peripheral blood, *J Exp Med* 185:1131-1136, 1997.
34. Ito T, et al: A CD1a+/CD11c+ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells, *J Immunol* 163:1409-1419, 1999.
35. Liu YJ: Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity, *Cell* 106:259-262, 2001.
36. Otsuka M, Egawa G, Kabashima K: Uncovering the mysteries of langerhans cells, inflammatory dendritic epidermal cells, and monocyte-derived langerhans cell-like cells in the epidermis, *Front Immunol* 9:1768, 2018.
37. Doebel T, Voisin B, Nagao K: Langerhans cells—the macrophage in dendritic cell clothing, *Trends Immunol* 38:817-828, 2017.
38. Villani AC, et al: Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors, *Science* 356, 2017.
39. Alcantara-Hernandez M, et al: High-Dimensional phenotypic mapping of human dendritic cells reveals interindividual variation and tissue specialization, *Immunity* 47:1037-1050.e1036, 2017.
40. Breton G, et al: Circulating precursors of human CD1c+ and CD141+ dendritic cells, *J Exp Med* 212:401-413, 2015.
41. Jaensson E, et al: Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans, *J Exp Med* 205:2139-2149, 2008.
42. Agace WW, Persson EK: How vitamin A metabolizing dendritic cells are generated in the gut mucosa, *Trends Immunol* 33:42-48, 2012.
43. Langenkamp A, Messi M, Lanzavecchia A, et al: Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells, *Nat Immunol* 1:311-316, 2000.
44. Albert ML, Jegathesan M, Darnell RB: Dendritic cell maturation is required for the cross-tolerization of CD8+ T cells, *Nat Immunol* 2:1010-1017, 2001.
45. Kurts C, et al: CD4+ T cell help impairs CD8+ T cell deletion induced by cross-presentation of self-antigens and favors autoimmunity, *J Exp Med* 186:2057-2062, 1997.
46. Sporri R, Reis e Sousa C: Inflammatory mediators are insufficient for full dendritic cell activation and promote expansion of CD4+ T cell populations lacking helper function, *Nat Immunol* 6:163-170, 2005.
47. Soumelis V, et al: Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP, *Nat Immunol* 3:673-680, 2002.
48. Saxena M, Bhardwaj N: Re-emergence of dendritic cell vaccines for cancer treatment, *Trends in cancer* 4:119-137, 2018.
49. Skoberne M, Beignon AS, Larsson M, et al: Apoptotic cells at the crossroads of tolerance and immunity, *Curr Top Microbiol Immunol* 289:259-292, 2005.
50. Chan YK, Gack MU: Viral evasion of intracellular DNA and RNA sensing, *Nat Rev Microbiol* 14:360-373, 2016.
51. Dhanwani R, Takahashi M, Sharma S: Cytosolic sensing of immunostimulatory DNA, the enemy within, *Curr Opin Immunol* 50:82-87, 2018.
52. Satoh T, Akira S: Toll-Like receptor signaling and its inducible proteins, *Microbiol Spectr* 4, 2016.
53. Saxena M, Yeretssian G: NOD-like receptors: master regulators of inflammation and cancer, *Front Immunol* 5:327, 2014.
54. Prochnicki T, Latz E: Inflammasomes on the crossroads of innate immune recognition and metabolic control, *Cell Metab* 26:71-79, 2017.
55. Fernandez MV, et al: Ion efflux and influenza infection trigger NLRP3 inflammasome signaling in human dendritic cells, *J Leukoc Biol* 99:723-734, 2016.
56. Geijtenbeek TB, Gringhuis SI: C-type lectin receptors in the control of T helper cell differentiation, *Nat Rev Immunol* 16:433-448, 2016.
57. Wang D, et al: Role of scavenger receptors in dendritic cell function, *Hum Immunol* 76:442-446, 2015.
58. Blander JM, Medzhitov R: On regulation of phagosome maturation and antigen presentation, *Nat Immunol* 7:1029-1035, 2006.

59. Comber JD, Philip R: MHC class I antigen presentation and implications for developing a new generation of therapeutic vaccines, *Ther Adv Vaccines* 2:77-89, 2014.
60. Macagno A, Kuehn L, de Giuli R, et al: Pronounced up-regulation of the PA28alpha/beta proteasome regulator but little increase in the steady-state content of immunoproteasome during dendritic cell maturation, *Eur J Immunol* 31:3271-3280, 2001.
61. Leone DA, Rees AJ, Kain R: Dendritic cells and routing cargo into exosomes, *Immunol Cell Biol*, 2018.
62. Harshyne LA, Watkins SC, Gambotto A, et al: Dendritic cells acquire antigens from live cells for cross-presentation to CTL, *J Immunol* 166:3717-3723, 2001.
63. Segura E, Amigorena S: Cross-Presentation in mouse and human dendritic cells, *Adv Immunol* 127:1-31, 2015.
64. Ackerman AL, Giodini A, Cresswell P: A role for the endoplasmic reticulum protein retrotranslocation machinery during crosspresentation by dendritic cells, *Immunity* 25:607-617, 2006.
65. Nair-Gupta P, et al: TLR signals induce phagosomal MHC-I delivery from the endosomal recycling compartment to allow cross-presentation, *Cell* 158:506-521, 2014.
66. Embgenbroich M, Burgdorf S: Current concepts of antigen cross-presentation, *Front Immunol* 9:1643, 2018.
67. Gros M, Amigorena S: Regulation of antigen export to the cytosol during cross-presentation, *Front Immunol* 10:41, 2019.
68. Kamphorst AO, Guermonprez P, Dudziak D, et al: Route of antigen uptake differentially impacts presentation by dendritic cells and activated monocytes, *J Immunol* 185:3426-3435, 2010.
69. Chiang MC, et al: Differential uptake and cross-presentation of soluble and necrotic cell antigen by human DC subsets, *Eur J Immunol* 46:329-339, 2016.
70. Kretzer NM, et al: RAB43 facilitates cross-presentation of cell-associated antigens by CD8alpha+ dendritic cells, *J Exp Med* 213:2871-2883, 2016.
71. Wakim LM, Bevan MJ: Cross-dressed dendritic cells drive memory CD8+ T-cell activation after viral infection, *Nature* 471:629-632, 2011.
72. Roche PA, Furuta K: The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation, *Nat Rev Immunol* 15:203-216, 2015.
73. Valladeau J, et al: Langerin, a novel C-type lectin specific to langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of birbeck granules, *Immunity* 12:71-81, 2000.
74. Chow A, Toomre D, Garrett W, et al: Dendritic cell maturation triggers retrograde MHC class II transport from lysosomes to the plasma membrane, *Nature* 418:988-994, 2002.
75. Boes M, et al: T-cell engagement of dendritic cells rapidly rearranges MHC class II transport, *Nature* 418:983-988, 2002.
76. Savina A, et al: NOX2 controls phagosomal pH to regulate antigen processing during crosspresentation by dendritic cells, *Cell* 126:205-218, 2006.
77. Groom JR: Moving to the suburbs: T-cell positioning within lymph nodes during activation and memory, *Immunol Cell Biol* 93:330-336, 2015.
78. Penna G, Vulcano M, Sozzani S, et al: Differential migration behavior and chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells, *Hum Immunol* 63:1164-1171, 2002.
79. Gerner MY, Kastenmuller W, Ifrim I, et al: Histo-cytometry: a method for highly multiplex quantitative tissue imaging analysis applied to dendritic cell subset microanatomy in lymph nodes, *Immunity* 37:364-376, 2012.
80. Gerner MY, Casey KA, Kastenmuller W, et al: Dendritic cell and antigen dispersal landscapes regulate T cell immunity, *J Exp Med* 214:3105-3122, 2017.
81. Kitano M, et al: Imaging of the cross-presenting dendritic cell subsets in the skin-draining lymph node, *Proc Natl Acad Sci USA* 113:1044-1049, 2016.
82. Hor JL, et al: Spatiotemporally distinct interactions with dendritic cell subsets facilitates CD4+ and CD8+ T cell activation to localized viral infection, *Immunity* 43:554-565, 2015.
83. Mempel TR, Henrickson SE, Von Andrian UH: T-cell priming by dendritic cells in lymph nodes occurs in three distinct phases, *Nature* 427:154-159, 2004.
84. Gerner MY, Torabi-Parizi P, Germain RN: Strategically localized dendritic cells promote rapid T cell responses to lymph-borne particulate antigens, *Immunity* 42:172-185, 2015.
85. Henrickson SE, et al: Antigen availability determines CD8(+) T cell-dendritic cell interaction kinetics and memory fate decisions, *Immunity* 39:496-507, 2013.
86. Zhang S, Zhang H, Zhao J: The role of CD4 T cell help for CD8 CTL activation, *Biochem Biophys Res Commun* 384:405-408, 2009.
87. Williams MA, Bevan MJ: Immunology: exhausted T cells perk up, *Nature* 439:669-670, 2006.
88. Pardoll DM: Spinning molecular immunology into successful immunotherapy, *Nat Rev Immunol* 2:227-238, 2002.
89. Fan X, Quezada SA, Sepulveda MA, et al: Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy, *J Exp Med* 211:715-725, 2014.
90. Sugiura D, et al: Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses, *Science*, 2019.
91. Lugo-Villarino G, Maldonado-Lopez R, Possemato R, et al: T-bet is required for optimal production of IFN-gamma and antigen-specific T cell activation by dendritic cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:7749-7754, 2003.
92. Kapsenberg ML: Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization, *Nat Rev Immunol* 3:984-993, 2003.
93. Kara EE, et al: Tailored immune responses: novel effector helper T cell subsets in protective immunity, *PLoS Pathogens* 10:e1003905, 2014.
94. Asadzadeh Z, et al: The paradox of Th17 cell functions in tumor immunity, *Cell Immunol* 322:15-25, 2017.
95. Mangan PR, et al: Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage, *Nature* 441:231-234, 2006.
96. Dhodapkar MV, Steinman RM: Antigen-bearing immature dendritic cells induce peptide-specific CD8(+) regulatory T cells in vivo in humans, *Blood* 100:174-177, 2002.
97. Steinman RM, et al: Dendritic cell function in vivo during the steady state: a role in peripheral tolerance, *Ann N Y Acad Sci* 987:15-25, 2003.
98. Yamazaki S, et al: Direct expansion of functional CD25+ CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells, *J Exp Med* 198:235-247, 2003.
99. Mitchell D, Chintala S, Dey M: Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer, *J Neuroimmunol* 322:63-73, 2018.
100. Swiecki M, Colonna M: Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance, *Immunol Rev* 234:142-162, 2010.
101. Fayette J, et al: Human dendritic cells skew isotype switching of CD40-activated naive B cells towards IgA1 and IgA2, *J Exp Med* 185:1909-1918, 1997.
102. Bergtold A, Desai DD, Gavhane A, et al: Cell surface recycling of internalized antigen permits dendritic cell priming of B cells, *Immunity* 23:503-514, 2005.
103. Kranich J, Krautler NJ: How follicular dendritic cells shape the B-cell antigenome, *Front Immunol* 7:225, 2016.
104. Vivier E, et al: Innate lymphoid cells: 10 Years on, *Cell* 174:1054-1066, 2018.
105. Bernink JH, et al: Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127(+) group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria, *Immunity* 43:146-160, 2015.
106. Mielke LA, et al: Retinoic acid expression associates with enhanced IL-22 production by gammadelta T cells and innate lymphoid cells and attenuation of intestinal inflammation, *J Exp Med* 210:1117-1124, 2013.
107. van de Pavert SA, et al: Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity, *Nature* 508:123-127, 2014.
108. Kim MH, Taparowsky EJ, Kim CH: Retinoic acid differentially regulates the migration of innate lymphoid cell subsets to the gut, *Immunity* 43:107-119, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

109. Halim TY, et al: Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation, *Immunity* 40:425-435, 2014.
110. Dalmas E, et al: Interleukin-33-Activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production, *Immunity* 47:928-942.e7, 2017.
111. Tumanov AV, et al: Lymphotoxin controls the IL-22 protection pathway in gut innate lymphoid cells during mucosal pathogen challenge, *Cell Host & Microbe* 10:44-53, 2011.
112. Kruglov AA, et al: Nonredundant function of soluble LTalpha3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis, *Science* 342:1243-1246, 2013.
113. Moretta A: The dialogue between human natural killer cells and dendritic cells, *Curr Opin Immunol* 17:306-311, 2005.
114. Iyoda T, et al: The CD8+ dendritic cell subset selectively endocytoses dying cells in culture and in vivo, *J Exp Med* 195:1289-1302, 2002.
115. Fujii S, Shimizu K, Kronenberg M, et al: Prolonged IFN-gamma-producing NKT response induced with alpha-galactosylceramide-loaded DCs, *Nat Immunol* 3:867-874, 2002.
116. Leslie DS, et al: CD1-mediated gamma/delta T cell maturation of dendritic cells, *J Exp Med* 196:1575-1584, 2002.
117. Chung CY, Ysebaert D, Berneman ZN, et al: Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance, *Clin Dev Immunol* 2013:972865, 2013.
118. Liu J, Cao X: Regulatory dendritic cells in autoimmunity: a comprehensive review, *J Autoimmun* 63:1-12, 2015.
119. Marshak-Rothstein A: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease, *Nat Rev Immunol* 6:823-835, 2006.
120. Biermann MH, et al: The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets, *Expert Rev Clin Immunol* 10:1151-1164, 2014.

Bibliografía

1. Steinman RM, Cohn ZA: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution, *J Exp Med* 137:1142-1162, 1973.
2. Steinman RM, Gutchinov B, Witmer MD, et al: Dendritic cells are the principal stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice, *J Exp Med* 157:613-627, 1983.
3. Nussenzweig MC, Steinman RM, Gutchinov B, et al: Dendritic cells are accessory cells for the development of anti-trinitrophenyl cytotoxic T lymphocytes, *J Exp Med* 152:1070-1084, 1980.
4. Steinman RM, Kaplan G, Witmer MD, et al: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance in vitro, *J Exp Med* 149:1-16, 1979.
5. Larsson M, et al: Requirement of mature dendritic cells for efficient activation of influenza A-specific memory CD8+ T cells, *J Immunol* 165:1182-1190, 2000.
6. Nair S, Dhodapkar MV: Natural killer T cells in cancer immunotherapy, *Front Immunol* 8:1178, 2017.
7. Garcia-Marquez M, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M: Complex interactions between B cells and dendritic cells, *Blood* 121:2367-2368, 2013.
8. Reis e Sousa C: Dendritic cells in a mature age, *Nat Rev Immunol* 6:476-483, 2006.
9. Collin M, Bigley V: Human dendritic cell subsets: an update, *Immunology* 154:3-20, 2018.
10. Balan S, et al: Large-scale human dendritic cell differentiation revealing notch-dependent lineage bifurcation and heterogeneity, *Cell Reports* 24:1902-1915.e1906, 2018.
11. Breton G, Lee J, Liu K, et al: Defining human dendritic cell progenitors by multiparametric flow cytometry, *Nat Protoc* 10:1407-1422, 2015.
12. See P, et al: Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques, *Science* 356, 2017.
13. Sheng J, Ruedl C, Karjalainen K: Most tissue-resident macrophages except microglia are derived from fetal hematopoietic stem cells, *Immunity* 43:382-393, 2015.
14. Saxena M, Balan S, Roudko V, et al: Towards superior dendritic-cell vaccines for cancer therapy, *Nat Biomed Eng* 2:341-346, 2018.
15. Granot T, et al: Dendritic cells display subset and tissue-specific maturation dynamics over human life, *Immunity* 46:504-515, 2017.
16. Hildner K, et al: Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8alpha+ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity, *Science* 322:1097-1100, 2008.
17. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF: Innate immune recognition of cancer, *Annu Rev Immunol* 33:445-474, 2015.
18. Saxena M, Bhardwaj N: Turbocharging vaccines: emerging adjuvants for dendritic cell based therapeutic cancer vaccines, *Curr Opin Immunol* 47:35-43, 2017.
19. Murphy TL, et al: Transcriptional control of dendritic cell development, *Annu Rev Immunol* 34:93-119, 2016.
20. Siebel C, Lendahl U: Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease, *Physiol Rev* 97:1235-1294, 2017.
21. Caton ML, Smith-Raska MR, Reizis B: Notch-RBP-J signaling controls the homeostasis of CD8- dendritic cells in the spleen, *J Exp Med* 204:1653-1664, 2007.
22. Kirkling ME, et al: Notch signaling facilitates in vitro generation of cross-presenting classical dendritic cells, *Cell Reports* 23:3658-3672. e3656, 2018.
23. Briseno CG, et al: Notch2-dependent DC2s mediate splenic germinal center responses, *Proc Natl Acad Sci USA* 115:10726-10731, 2018.
24. Salio M, et al: Plasmacytoid dendritic cells prime IFN-gamma-secreting melanoma-specific CD8 lymphocytes and are found in primary melanoma lesions, *Eur J Immunol* 33:1052-1062, 2003.
25. McKenna K, Beignon AS, Bhardwaj N: Plasmacytoid dendritic cells: linking innate and adaptive immunity, *J Virol* 79:17-27, 2005.
26. Lui G, et al: Plasmacytoid dendritic cells capture and cross-present viral antigens from influenza-virus exposed cells, *PLoS One* 4:e7111, 2009.
27. O'Brien M, et al: CD4 receptor is a key determinant of divergent HIV-1 sensing by plasmacytoid dendritic cells, *PLoS Pathogens* 12:e1005553, 2016.
28. Grouard G, et al: The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand, *J Exp Med* 185:1101-1111, 1997.
29. Rissoan MC, et al: Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation, *Science* 283:1183-1186, 1999.
30. Segura E, Amigorena S: Inflammatory dendritic cells in mice and humans, *Trends Immunol* 34:440-445, 2013.
31. Veglia F, Gabrilovich DI: Dendritic cells in cancer: the role revisited, *Curr Opin Immunol* 45:43-51, 2017.
32. O'Neill D, Bhardwaj N: Generation of autologous peptide- and protein-pulsed dendritic cells for patient-specific immunotherapy, *Methods Mol Med* 109:97-112, 2005.
33. Strunk D, Egger C, Leitner G, et al: A skin homing molecule defines the langerhans cell progenitor in human peripheral blood, *J Exp Med* 185:1131-1136, 1997.
34. Ito T, et al: A CD1a+/CD11c+ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells, *J Immunol* 163:1409-1419, 1999.
35. Liu YJ: Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity, *Cell* 106:259-262, 2001.
36. Otsuka M, Egawa G, Kabashima K: Uncovering the mysteries of langerhans cells, inflammatory dendritic epidermal cells, and monocyte-derived langerhans cell-like cells in the epidermis, *Front Immunol* 9:1768, 2018.
37. Doebel T, Voisin B, Nagao K: Langerhans cells—the macrophage in dendritic cell clothing, *Trends Immunol* 38:817-828, 2017.
38. Villani AC, et al: Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors, *Science* 356, 2017.
39. Alcantara-Hernandez M, et al: High-Dimensional phenotypic mapping of human dendritic cells reveals interindividual variation and tissue specialization, *Immunity* 47:1037-1050.e1036, 2017.
40. Breton G, et al: Circulating precursors of human CD1c+ and CD141+ dendritic cells, *J Exp Med* 212:401-413, 2015.
41. Jaensson E, et al: Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans, *J Exp Med* 205:2139-2149, 2008.
42. Agace WW, Persson EK: How vitamin A metabolizing dendritic cells are generated in the gut mucosa, *Trends Immunol* 33:42-48, 2012.
43. Langenkamp A, Messi M, Lanzavecchia A, et al: Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells, *Nat Immunol* 1:311-316, 2000.
44. Albert ML, Jegathesan M, Darnell RB: Dendritic cell maturation is required for the cross-tolerization of CD8+ T cells, *Nat Immunol* 2:1010-1017, 2001.
45. Kurts C, et al: CD4+ T cell help impairs CD8+ T cell deletion induced by cross-presentation of self-antigens and favors autoimmunity, *J Exp Med* 186:2057-2062, 1997.
46. Sporri R, Reis e Sousa C: Inflammatory mediators are insufficient for full dendritic cell activation and promote expansion of CD4+ T cell populations lacking helper function, *Nat Immunol* 6:163-170, 2005.
47. Soumelis V, et al: Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP, *Nat Immunol* 3:673-680, 2002.
48. Saxena M, Bhardwaj N: Re-emergence of dendritic cell vaccines for cancer treatment, *Trends in Cancer* 4:119-137, 2018.
49. Skoberne M, Beignon AS, Larsson M, et al: Apoptotic cells at the crossroads of tolerance and immunity, *Curr Top Microbiol Immunol* 289:259-292, 2005.
50. Chan YK, Gack MU: Viral evasion of intracellular DNA and RNA sensing, *Nat Rev Microbiol* 14:360-373, 2016.
51. Dhanwani R, Takahashi M, Sharma S: Cytosolic sensing of immunostimulatory DNA, the enemy within, *Curr Opin Immunol* 50:82-87, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Satoh T, Akira S: Toll-Like receptor signaling and its inducible proteins, *Microbiol Spectr* 4, 2016.
53. Saxena M, Yeretssian G: NOD-like receptors: master regulators of inflammation and cancer, *Front Immunol* 5:327, 2014.
54. Prochnicki T, Latz E: Inflammasomes on the crossroads of innate immune recognition and metabolic control, *Cell Metab* 26:71-79, 2017.
55. Fernandez MV, et al: Ion efflux and influenza infection trigger NLRP3 inflammasome signaling in human dendritic cells, *J Leukoc Biol* 99:723-734, 2016.
56. Geijtenbeek TB, Gringhuis SI: C-type lectin receptors in the control of T helper cell differentiation, *Nat Rev Immunol* 16:433-448, 2016.
57. Wang D, et al: Role of scavenger receptors in dendritic cell function, *Hum Immunol* 76:442-446, 2015.
58. Blander JM, Medzhitov R: On regulation of phagosome maturation and antigen presentation, *Nat Immunol* 7:1029-1035, 2006.
59. Comber JD, Philip R: MHC class I antigen presentation and implications for developing a new generation of therapeutic vaccines, *Ther Adv Vaccines* 2:77-89, 2014.
60. Macagno A, Kuehn L, de Giuli R, et al: Pronounced up-regulation of the PA28alpha/beta proteasome regulator but little increase in the steady-state content of immunoproteasome during dendritic cell maturation, *Eur J Immunol* 31:3271-3280, 2001.
61. Leone DA, Rees AJ, Kain R: Dendritic cells and routing cargo into exosomes, *Immunol Cell Biol*, 2018.
62. Harshyne LA, Watkins SC, Gambotto A, et al: Dendritic cells acquire antigens from live cells for cross-presentation to CTL, *J Immunol* 166:3717-3723, 2001.
63. Segura E, Amigorena S: Cross-Presentation in mouse and human dendritic cells, *Adv Immunol* 127:1-31, 2015.
64. Ackerman AL, Giodini A, Cresswell P: A role for the endoplasmic reticulum protein retrotranslocation machinery during crosspresentation by dendritic cells, *Immunity* 25:607-617, 2006.
65. Nair-Gupta P, et al: TLR signals induce phagosomal MHC-I delivery from the endosomal recycling compartment to allow cross-presentation, *Cell* 158:506-521, 2014.
66. Embgenbroich M, Burgdorf S: Current concepts of antigen cross-presentation, *Front Immunol* 9:1643, 2018.
67. Gros M, Amigorena S: Regulation of antigen export to the cytosol during cross-presentation, *Front Immunol* 10:41, 2019.
68. Kamphorst AO, Guermonprez P, Dudziak D, et al: Route of antigen uptake differentially impacts presentation by dendritic cells and activated monocytes, *J Immunol* 185:3426-3435, 2010.
69. Chiang MC, et al: Differential uptake and cross-presentation of soluble and necrotic cell antigen by human DC subsets, *Eur J Immunol* 46:329-339, 2016.
70. Kretzer NM, et al: RAB43 facilitates cross-presentation of cell-associated antigens by CD8alpha+ dendritic cells, *J Exp Med* 213:2871-2883, 2016.
71. Wakim LM, Bevan MJ: Cross-dressed dendritic cells drive memory CD8+ T-cell activation after viral infection, *Nature* 471:629-632, 2011.
72. Roche PA, Furuta K: The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation, *Nat Rev Immunol* 15:203-216, 2015.
73. Valladeau J, et al: Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules, *Immunity* 12:71-81, 2000.
74. Chow A, Toomre D, Garrett W, et al: Dendritic cell maturation triggers retrograde MHC class II transport from lysosomes to the plasma membrane, *Nature* 418:988-994, 2002.
75. Boes M, et al: T-cell engagement of dendritic cells rapidly rearranges MHC class II transport, *Nature* 418:983-988, 2002.
76. Savina A, et al: NOX2 controls phagosomal pH to regulate antigen processing during crosspresentation by dendritic cells, *Cell* 126:205-218, 2006.
77. Groom JR: Moving to the suburbs: T-cell positioning within lymph nodes during activation and memory, *Immunol Cell Biol* 93:330-336, 2015.
78. Penna G, Vulcano M, Sozzani S, et al: Differential migration behavior and chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells, *Hum Immunol* 63:1164-1171, 2002.
79. Gerner MY, Kastenmuller W, Ifrim I, et al: Histo-cytometry: a method for highly multiplex quantitative tissue imaging analysis applied to dendritic cell subset microanatomy in lymph nodes, *Immunity* 37:364-376, 2012.
80. Gerner MY, Casey KA, Kastenmuller W, et al: Dendritic cell and antigen dispersal landscapes regulate T cell immunity, *J Exp Med* 214:3105-3122, 2017.
81. Kitano M, et al: Imaging of the cross-presenting dendritic cell subsets in the skin-draining lymph node, *Proc Natl Acad Sci USA* 113:1044-1049, 2016.
82. Hor JL, et al: Spatiotemporally distinct interactions with dendritic cell subsets facilitates CD4+ and CD8+ T cell activation to localized viral infection, *Immunity* 43:554-565, 2015.
83. Mempel TR, Henrickson SE, Von Andrian UH: T-cell priming by dendritic cells in lymph nodes occurs in three distinct phases, *Nature* 427:154-159, 2004.
84. Gerner MY, Torabi-Parizi P, Germain RN: Strategically localized dendritic cells promote rapid T cell responses to lymph-borne particulate antigens, *Immunity* 42:172-185, 2015.
85. Henrickson SE, et al: Antigen availability determines CD8(+) T cell-dendritic cell interaction kinetics and memory fate decisions, *Immunity* 39:496-507, 2013.
86. Zhang S, Zhang H, Zhao J: The role of CD4 T cell help for CD8 CTL activation, *Biochem Biophys Res Commun* 384:405-408, 2009.
87. Williams MA, Bevan MJ: Immunology: exhausted T cells perk up, *Nature* 439:669-670, 2006.
88. Pardoll DM: Spinning molecular immunology into successful immunotherapy, *Nat Rev Immunol* 2:227-238, 2002.
89. Fan X, Quezada SA, Sepulveda MA, et al: Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy, *J Exp Med* 211:715-725, 2014.
90. Sugiura D, et al: Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses, *Science*, 2019.
91. Lugo-Villarino G, Maldonado-Lopez R, Possemato R, et al: T-bet is required for optimal production of IFN-gamma and antigen-specific T cell activation by dendritic cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:7749-7754, 2003.
92. Kapsenberg ML: Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization, *Nat Rev Immunol* 3:984-993, 2003.
93. Kara EE, et al: Tailored immune responses: novel effector helper T cell subsets in protective immunity, *PLoS Pathogens* 10:e1003905, 2014.
94. Asadzadeh Z, et al: The paradox of Th17 cell functions in tumor immunity, *Cell Immunol* 322:15-25, 2017.
95. Mangan PR, et al: Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage, *Nature* 441:231-234, 2006.
96. Dhodapkar MV, Steinman RM: Antigen-bearing immature dendritic cells induce peptide-specific CD8(+) regulatory T cells in vivo in humans, *Blood* 100:174-177, 2002.
97. Steinman RM, et al: Dendritic cell function in vivo during the steady state: a role in peripheral tolerance, *Ann N Y Acad Sci* 987:15-25, 2003.
98. Yamazaki S, et al: Direct expansion of functional CD25+ CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells, *J Exp Med* 198:235-247, 2003.
99. Mitchell D, Chintala S, Dey M: Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer, *J Neuroimmunol* 322:63-73, 2018.
100. Swiecki M, Colonna M: Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance, *Immunol Rev* 234:142-162, 2010.
101. Fayette J, et al: Human dendritic cells skew isotype switching of CD40-activated naive B cells towards IgA1 and IgA2, *J Exp Med* 185:1909-1918, 1997.
102. Bergtold A, Desai DD, Gavhane A, et al: Cell surface recycling of internalized antigen permits dendritic cell priming of B cells, *Immunity* 23:503-514, 2005.

103. Kranich J, Krautler NJ: How follicular dendritic cells shape the b-cell antigenome, *Front Immunol* 7:225, 2016.
104. Vivier E, et al: Innate lymphoid cells: 10 Years on, *Cell* 174:1054-1066, 2018.
105. Bernink JH, et al: Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127(+) group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria, *Immunity* 43:146-160, 2015.
106. Mielke LA, et al: Retinoic acid expression associates with enhanced IL-22 production by gammadelta T cells and innate lymphoid cells and attenuation of intestinal inflammation, *J Exp Med* 210:1117-1124, 2013.
107. van de Pavert SA, et al: Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity, *Nature* 508:123-127, 2014.
108. Kim MH, Taparowsky EJ, Kim CH: Retinoic acid differentially regulates the migration of innate lymphoid cell subsets to the gut, *Immunity* 43:107-119, 2015.
109. Halim TY, et al: Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation, *Immunity* 40:425-435, 2014.
110. Dalmas E, et al: Interleukin-33-Activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production, *Immunity* 47:928-942.e7, 2017.
111. Tumanov AV, et al: Lymphotoxin controls the IL-22 protection pathway in gut innate lymphoid cells during mucosal pathogen challenge, *Cell Host & Microbe* 10:44-53, 2011.
112. Kruglov AA, et al: Nonredundant function of soluble LTalpha3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis, *Science* 342:1243-1246, 2013.
113. Moretta A: The dialogue between human natural killer cells and dendritic cells, *Curr Opin Immunol* 17:306-311, 2005.
114. Iyoda T, et al: The CD8+ dendritic cell subset selectively endocytoses dying cells in culture and in vivo, *J Exp Med* 195:1289-1302, 2002.
115. Fujii S, Shimizu K, Kronenberg M, et al: Prolonged IFN-gamma-producing NKT response induced with alpha-galactosylceramide-loaded DCs, *Nat Immunol* 3:867-874, 2002.
116. Leslie DS, et al: CD1-mediated gamma/delta T cell maturation of dendritic cells, *J Exp Med* 196:1575-1584, 2002.
117. Chung CY, Ysebaert D, Berneman ZN, et al: Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance, *Clin Dev Immunol* 2013:972865, 2013.
118. Liu J, Cao X: Regulatory dendritic cells in autoimmunity: a comprehensive review, *J Autoimmun* 63:1-12, 2015.
119. Marshak-Rothstein A: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease, *Nat Rev Immunol* 6:823-835, 2006.
120. Biermann MH, et al: The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets, *Expert Rev Clin Immunol* 10:1151-1164, 2014.
121. Carreno LJ, Pacheco R, Gutierrez MA, et al: Disease activity in systemic lupus erythematosus is associated with an altered expression of low-affinity Fc gamma receptors and costimulatory molecules on dendritic cells, *Immunology* 128:334-341, 2009.
122. Mozaffarian N, Wiedeman AE, Stevens AM: Active systemic lupus erythematosus is associated with failure of antigen-presenting cells to express programmed death ligand-1, *Rheumatology* 47:1335-1341, 2008.
123. Ganguly D, Haak S, Sisirak V, et al: The role of dendritic cells in autoimmunity, *Nat Rev Immunol* 13:566-577, 2013.
124. Wan S, Zhou Z, Duan B, et al: Direct B cell stimulation by dendritic cells in a mouse model of lupus, *Arthritis Rheum* 58:1741-1750, 2008.
125. Sang A, et al: Dysregulated cytokine production by dendritic cells modulates B cell responses in the NZM2410 mouse model of lupus, *PLoS One* 9:e102151, 2014.
126. Pascual V, Farkas L, Banchereau J: Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons, *Curr Opin Immunol* 18:676-682, 2006.
127. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, et al: Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions, *Am J Pathol* 159:237-243, 2001.
128. Bennett L, et al: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood, *J Exp Med* 197:711-723, 2003.
129. Blomberg S, et al: Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 10:484-490, 2001.
130. Garcia-Romo GS, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3, 2011.
131. Caielli S, et al: Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus, *J Exp Med* 213:697-713, 2016.
132. Lood C, et al: Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease, *Nat Med* 22:146-153, 2016.
133. Mavragani CP, et al: Expression of long interspersed nuclear element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease, *Arthritis & rheumatology* 68:2686-2696, 2016.
134. Hung T, et al: The Ro60 autoantigen binds endogenous retroelements and regulates inflammatory gene expression, *Science* 350:455-459, 2015.
135. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, et al: Therapies in aicardi-goutieres syndrome, *Clin Exp Immunol* 175:1-8, 2014.
136. Mauney CH, Hollis T: SAMHD1: recurring roles in cell cycle, viral restriction, cancer, and innate immunity, *Autoimmunity* 51:96-110, 2018.
137. Estrada-Capetillo L, et al: Induction of Th17 lymphocytes and Treg cells by monocyte-derived dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Clin Dev Immunol* 2013:584303, 2013.
138. Prevosto C, Goodall JC, Hill Gaston JS: Cytokine secretion by pathogen recognition receptor-stimulated dendritic cells in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 39:1918-1928, 2012.
139. Mansilla MJ, et al: Beneficial effect of tolerogenic dendritic cells pulsed with MOG autoantigen in experimental autoimmune encephalomyelitis, *CNS Neuroscience & Therapeutics* 21:222-230, 2015.
140. Li H, et al: CD11c + CD11b+ dendritic cells play an important role in intravenous tolerance and the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis, *J Immunol* 181:2483-2493, 2008.
141. Xiao BG, Huang YM, Yang JS, et al: Bone marrow-derived dendritic cells from experimental allergic encephalomyelitis induce immune tolerance to EAE in Lewis rats, *Clin Exp Immunol* 125:300-309, 2001.
142. Papenfuss TL, et al: Estriol generates tolerogenic dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity, *J Immunol* 186:3346-3355, 2011.
143. Kalantari T, et al: Tolerogenic dendritic cells produced by lentiviral-mediated CD40- and interleukin-23p19-specific shRNA can ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing T helper type 17 cells, *Clin Exp Immunol* 176:180-189, 2014.
144. Yogev N, et al: Dendritic cells ameliorate autoimmunity in the CNS by controlling the homeostasis of PD-1 receptor(+) regulatory T cells, *Immunity* 37:264-275, 2012.
145. Isaksson M, Lundgren BA, Ahlgren KM, et al: Conditional DC depletion does not affect priming of encephalitogenic Th cells in EAE, *Eur J Immunol* 42:2555-2563, 2012.
146. Saxena V, Ondr JK, Magnusen AF, et al: The countervailing actions of myeloid and plasmacytoid dendritic cells control autoimmune diabetes in the nonobese diabetic mouse, *J Immunol* 179:5041-5053, 2007.
147. Calderon B, Suri A, Miller MJ, et al: Dendritic cells in islets of Langerhans constitutively present beta cell-derived peptides bound to their class II MHC molecules, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:6121-6126, 2008.
148. Grupillo M, et al: Essential roles of insulin expression in Aire+ tolerogenic dendritic cells in maintaining peripheral self-tolerance of islet beta-cells, *Cell Immunol* 273:115-123, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

149. Diana J, et al: Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes, *Nat Med* 19:65-73, 2013.
150. Kim HS, et al: Toll-like receptor 2 senses beta-cell death and contributes to the initiation of autoimmune diabetes, *Immunity* 27:321-333, 2007.
151. Bigley V, Collin M: Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA-2 dependent myelodysplastic syndrome, *Haematologica* 96:1081-1083, 2011.
152. Bigley V, et al: Biallelic interferon regulatory factor 8 mutation: a complex immunodeficiency syndrome with dendritic cell deficiency, monocytopenia, and immune dysregulation, *J Allergy Clin Immunol* 141:2234-2248, 2018.
153. Gredmark-Russ S, Soderberg-Naucler C: Dendritic cell biology in human cytomegalovirus infection and the clinical consequences for host immunity and pathology, *Virulence* 3:621-634, 2012.
154. Schwartz O, Marechal V, Le Gall S, et al: Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein, *Nat Med* 2:338-342, 1996.
155. Stumptner-Cuvelette P, et al: HIV-1 Nef impairs MHC class II antigen presentation and surface expression, *Proc Natl Acad Sci USA* 98:12144-12149, 2001.
156. Lin JH, et al: Epstein-Barr virus LMP2A suppresses MHC class II expression by regulating the B-cell transcription factors E47 and PU.1, *Blood* 125:2228-2238, 2015.
157. Yin Y, Manoury B, Fahraeus R: Self-inhibition of synthesis and antigen presentation by Epstein-Barr virus-encoded EBNA1, *Science* 301:1371-1374, 2003.
158. Levitskaya J, Sharipo A, Leonchiks A, et al: Inhibition of ubiquitin/proteasome-dependent protein degradation by the Gly-Ala repeat domain of the Epstein-Barr virus nuclear antigen 1, *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12616-12621, 1997.
159. Garcia-Sastre A: Ten strategies of interferon evasion by viruses, *Cell Host & Microbe* 22:176-184, 2017.
160. Avdic S, et al: Human cytomegalovirus-encoded human interleukin-10 (IL-10) homolog amplifies its immunomodulatory potential by upregulating human IL-10 in monocytes, *J Virol* 90:3819-3827, 2016.
161. Barber DL, et al: Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection, *Nature* 439:682-687, 2006.
162. Day CL, et al: PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression, *Nature* 443:350-354, 2006.
163. Golden-Mason L, et al: Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+ T cells associated with reversible immune dysfunction, *J Virol* 81:9249-9258, 2007.
164. Golden-Mason L, et al: Negative immune regulator Tim-3 is overexpressed on T cells in hepatitis C virus infection and its blockade rescues dysfunctional CD4+ and CD8+ T cells, *J Virol* 83:9122-9130, 2009.
165. Jin HT, et al: Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection, *Proc Natl Acad Sci USA* 107:14733-14738, 2010.
166. Thomas JM, et al: Differential responses of plasmacytoid dendritic cells to influenza virus and distinct viral pathogens, *J Virol* 88:10758-10766, 2014.
167. Vangeti S, et al: Human blood and tonsil plasmacytoid dendritic cells display similar gene expression profiles but exhibit differential type I IFN responses to influenza A virus infection, *J Immunol* 202:2069-2081, 2019.
168. de Witte L, Abt M, Schneider-Schaulies S, et al: Measles virus targets DC-SIGN to enhance dendritic cell infection, *J Virol* 80:3477-3486, 2006.
169. Alvarez CP, et al: C-type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and in trans, *J Virol* 76:6841-6844, 2002.
170. Tassaneetrithep B, et al: DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells, *J Exp Med* 197:823-829, 2003.
171. Manches O, Frleta D, Bhardwaj N: Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection, *Trends Immunol* 35:114-122, 2014.
172. Yewdall AW, Drutman SB, Jinwala F, et al: CD8+ T cell priming by dendritic cell vaccines requires antigen transfer to endogenous antigen presenting cells, *PLoS One* 5:e11144, 2010.
173. Ebrahimi-Nik H, et al: CD11c(+) MHCII(lo) GM-CSF-bone marrow-derived dendritic cells act as antigen donor cells and as antigen presenting cells in neoepitope-elicited tumor immunity against a mouse fibrosarcoma, *Cancer Immunol Immunother: CII* 67:1449-1459, 2018.
174. Chen DS, Mellman I: Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point, *Nature* 541:321-330, 2017.
175. Verronese E, et al: Immune cell dysfunctions in breast cancer patients detected through whole blood multi-parametric flow cytometry assay, *OncoImmunology* 5:e1100791, 2016.
176. Lavin Y, et al: Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses, *Cell* 169:750-765, 2017, e17.
177. Hiltbold EM, Ciborowski P, Finn OJ: Naturally processed class II epitope from the tumor antigen MUC1 primes human CD4+ T cells, *Cancer Res* 58:5066-5070, 1998.
178. Hiltbold EM, Vlad AM, Ciborowski P, et al: The mechanism of unresponsiveness to circulating tumor antigen MUC1 is a block in intracellular sorting and processing by dendritic cells, *J Immunol* 165:3730-3741, 2000.
179. Diao J, Zhao J, Winter E, et al: Tumors suppress in situ proliferation of cytotoxic T cells by promoting differentiation of Gr-1(+) conventional dendritic cells through IL-6, *J Immunol* 186:5058-5067, 2011.
180. Kitamura H, et al: IL-6-STAT3 controls intracellular MHC class II alphabeta dimer level through cathepsin S activity in dendritic cells, *Immunity* 23:491-502, 2005.
181. Hegde S, Pahne J, Smola-Hess S: Novel immunosuppressive properties of interleukin-6 in dendritic cells: inhibition of NF-kappaB binding activity and CCR7 expression, *FASEB* 18:1439-1441, 2004.
182. Steinbrink K, et al: Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in CD8(+) T cells resulting in a failure to lyse tumor cells, *Blood* 93:1634-1642, 1999.
183. Ruffell B, et al: Macrophage IL-10 blocks CD8+ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells, *Cancer Cell* 26:623-637, 2014.
184. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR: Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer, *Nat Rev Clin Oncol* 15:234-248, 2018.
185. Gabrilovich DI, et al: Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells, *Nat Med* 2:1096-1103, 1996.
186. Oyama T, et al: Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells, *J Immunol* 160:1224-1232, 1998.
187. Terra M, et al: Tumor-Derived TGFbeta alters the ability of plasmacytoid dendritic cells to respond to innate immune signaling, *Cancer Res* 78:3014-3026, 2018.
188. Papaspyridonos M, et al: Id1 suppresses anti-tumour immune responses and promotes tumour progression by impairing myeloid cell maturation, *Nat Commun* 6:6840, 2015.
189. Huang Y, et al: Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals chromatin state-based regulation of human monocyte-derived dendritic cells in different environments, *Genes Immun* 13:311-320, 2012.
190. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, et al: The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta, *Nat Rev Immunol* 10:554-567, 2010.
191. Meyer MA, et al: Breast and pancreatic cancer interrupt IRF8-dependent dendritic cell development to overcome immune surveillance, *Nat Commun* 9:1250, 2018.
192. Bottcher JP, et al: NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control, *Cell* 172:1022-1037, 2018, e14.
193. Spranger S, Bao R, Gajewski TF: Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity, *Nature* 523:231-235, 2015.

194. Barry KC, et al: A natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments, *Nat Med* 24:1178-1191, 2018.
195. van Baren N, Van den Eynde BJ: Tumoral immune resistance mediated by enzymes that degrade tryptophan, *Cancer Immunol Res* 3:978-985, 2015.
196. Herber DL, et al: Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer, *Nat Med* 16:880-886, 2010.
197. Godefroy E, et al: Matrix metalloproteinase-2 conditions human dendritic cells to prime inflammatory T(H)2 cells via an IL-12- and OX40L-dependent pathway, *Cancer Cell* 19:333-346, 2011.
198. Godefroy E, et al: Activation of toll-like receptor-2 by endogenous matrix metalloproteinase-2 modulates dendritic-cell-mediated inflammatory responses, *Cell Rep* 9:1856-1870, 2014.
199. Tang M, et al: Toll-like receptor 2 activation promotes tumor dendritic cell dysfunction by regulating IL-6 and IL-10 receptor signaling, *Cell Reports* 13:2851-2864, 2015.
200. Binnewies M, et al: Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor CD4(+) T cell immunity, *Cell* 177:556-571.e516, 2019.
201. Kantoff PW, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer, *N Engl J Med* 363:411-422, 2010.
202. Constantino J, Gomes C, Falcao A, et al: Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives, *Transl Res* 168:74-95, 2016.
203. Carreno BM, et al: Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells, *Science* 348:803-808, 2015.
204. Chiang CL, et al: A dendritic cell vaccine pulsed with autologous hypochlorous acid-oxidized ovarian cancer lysate primes effective broad antitumor immunity: from bench to bedside, *Clin Cancer Res* 19:4801-4815, 2013.
205. Wick W, van den Bent MJ: First results on the DCVax phase III trial: raising more questions than providing answers, *Neuro Oncol* 20:1283-1284, 2018.
206. Kim WJ, Newman WC, Amankulor NM: Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma, *Neurosurgery* 81:N11, 2017.
207. Van Lint S, et al: Optimized dendritic cell-based immunotherapy for melanoma: the TriMix-formula, *Cancer Immunol Immunother: CII* 63:959-967, 2014.
208. Sundarasetty BS, et al: Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma, *Gene Therapy* 22:707-720, 2015.
209. Squadrito ML, Cianciaruso C, Hansen SK, et al: EVIR: chimeric receptors that enhance dendritic cell cross-dressing with tumor antigens, *Nat Methods* 15:183-186, 2018.
210. Levy B, Panicalli D, Marshall J: TRICOM: Enhanced vaccines as anticancer therapy, *Expert Rev Vaccines* 3:397-402, 2004.
211. Bonehill A, et al: Single-step antigen loading and activation of dendritic cells by mRNA electroporation for the purpose of therapeutic vaccination in melanoma patients, *Clin Cancer Res* 15:3366-3375, 2009.
212. Hobo W, et al: siRNA silencing of PD-L1 and PD-L2 on dendritic cells augments expansion and function of minor histocompatibility antigen-specific CD8+ T cells, *Blood* 116:4501-4511, 2010.
213. Bonifaz LC, et al: In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination, *J Exp Med* 199:815-824, 2004.
214. Dhodapkar MV, et al: Induction of antigen-specific immunity with a vaccine targeting NY-ESO-1 to the dendritic cell receptor DEC-205, *Sci Transl Med* 6:232ra251, 2014.
215. Goyvaerts C, Breckpot K: The journey of in vivo virus engineered dendritic cells from bench to bedside: a bumpy road, *Front Immunol* 9:2052, 2018.
216. Harrington KJ, et al: Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): a modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy, *Expert Review of Anticancer Therapy* 15:1389-1403, 2015.
217. Andtbacka RH, et al: Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma, *J Clin Oncol* 33:2780-2788, 2015.
218. Cauwels A, et al: Delivering type I interferon to dendritic cells empowers tumor eradication and immune combination treatments, *Cancer Research* 78:463-474, 2018.
219. Brody JD, et al: In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study, *J Clin Oncol* 28:4324-4332, 2010.
220. Valmori D, et al: Epitope clustering in regions undergoing efficient proteasomal processing defines immunodominant CTL regions of a tumor antigen, *Clin Immunol* 122:163-172, 2007.
221. Salazar AM, Erlich RB, Mark A, et al: Therapeutic in situ autovaccination against solid cancers with intratumoral poly-ICLC: case report, hypothesis, and clinical trial, *Cancer Immunol Res* 2:720-724, 2014.
222. Saxena M, et al: Poly-ICLC, a TLR3 agonist, induces Transient innate immune responses in patients with treated HIV-infection: a randomized double-blinded placebo controlled trial, *Front Immunol* 10:725, 2019.
223. Mitchell DA, et al: Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients, *Nature* 519:366-369, 2015.
224. Hammerich L, et al: Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with in situ vaccination, *Nat Med*, 2019.
225. Salmon H, et al: Expansion and activation of CD103(+) dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition, *Immunity* 44:924-938, 2016.
226. Kroemer G, Senovilla L, Galluzzi L, et al: Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer, *Nat Med* 21:1128-1138, 2015.
227. Rapoport AP, et al: Restoration of immunity in lymphopenic individuals with cancer by vaccination and adoptive T-cell transfer, *Nat Med* 11:1230-1237, 2005.
228. Chajon E, Castelli J, Marsiglia H, et al: The synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy: a promising but not simple partnership, *Crit Rev Oncol-Hematol* 111:124-132, 2017.
229. Inoges S, et al: Clinical benefit associated with idiotypic vaccination in patients with follicular lymphoma, *J Natl Cancer Inst* 98:1292-1301, 2006.
230. Fracol M, et al: Response to HER-2 pulsed DC1 vaccines is predicted by both HER-2 and estrogen receptor expression in DCIS, *Ann Surg Oncol* 20:3233-3239, 2013.
231. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, et al: Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection, *Nat Med* 10:1359-1365, 2004.
232. Benham H, et al: Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients, *Sci Transl Med* 7:290ra287, 2015.
233. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN: Role of cytokines in rheumatoid arthritis, *Annu Rev Immunol* 14:397-440, 1996.
234. Reynolds G, et al: Synovial CD4+ T-cell-derived GM-CSF supports the differentiation of an inflammatory dendritic cell population in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 75:899-907, 2016.
235. Bell GM, et al: Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:227-234, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

10 Fagocitos mononucleares

DEBORAH R. WINTER, ANNA MONTGOMERY Y HARRIS PERLMAN

PUNTOS CLAVE

- Existen al menos dos poblaciones de macrófagos: células tisulares residentes, de origen embriológico, y una población derivada de los monocitos. Sus funciones pueden ser específicas.
- Los macrófagos son plásticos y cambiarán en respuesta a las señales ambientales detectadas mediante receptores de reconocimiento de patrones y otros sensores. Estos cambios se regulan sobre todo a los niveles epigenético y transcripcional.
- El paradigma M1/M2 no caracteriza por completo la heterogeneidad de los macrófagos.
- Los macrófagos sinoviales producen diversas citocinas proinflamatorias que contribuyen a la sinovitis y se puede actuar sobre ellos con agentes terapéuticos.
- El perfil transcripcional de los macrófagos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide podría proporcionar información sobre la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Introducción

Metchnikoff describió los macrófagos a principios del siglo XX, pero los macrófagos sinoviales no se identificaron hasta cerca de 60 años después (fig. 10.1). Se describieron tres poblaciones de sinoviocitos basándose en la microscopia electrónica y se denominaron tipos A, B y C a principios de la década de 1960[1]. En la actualidad, se sabe que las células tipo A eran macrófagos sinoviales, las tipo B eran fibroblastos sinoviales y las tipo C eran una población indeterminada. En estudios adicionales realizados en la década de 1980 y a principios de la de 1990, se perfeccionó la clasificación de los macrófagos sinoviales mediante el uso de la inmunohistoquímica y anticuerpos conocidos contra las células presentadoras de antígenos[2]. Estos estudios fueron los primeros en sugerir que la población de macrófagos sinoviales puede ser heterogénea en función de la expresión de proteínas en la superficie celular, la localización (membrana sinovial frente a subsinovial) y la producción de citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz (MMP)[2]. Además, el origen de los macrófagos sinoviales se relacionó con los monocitos derivados de la médula ósea a partir de estudios que utilizaron quimeras de ratones Beige obtenidas por radiación[3]. En conjunto, estos estudios fundamentales proporcionaron las bases de que los macrófagos sinoviales derivaban de progenitores hematopoyéticos y representaban una población heterogénea tanto en la membrana sinovial normal como inflamada. El objetivo de este capítulo es presentar una actualización de la biología de los macrófagos, así como una revisión del dogma actual del sistema mononuclear fagocítico (SMF) en lo que respecta a la patogenia de la artritis reumatoide (AR).

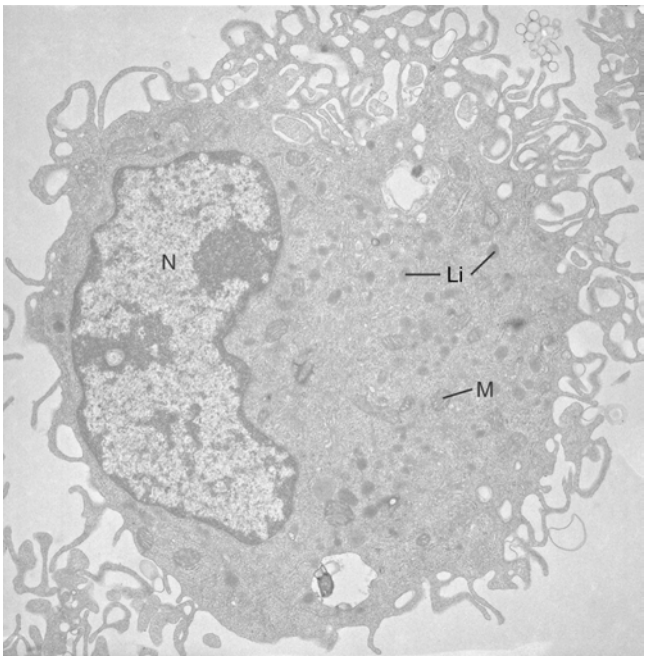
Desarrollo en estado estacionario de los macrófagos sinoviales

Los primeros estudios en las décadas de 1960 y 1970 sentaron las bases de nuestros conocimientos de la biología de los macrófagos[4,5]. Estos estudios determinaron que los monocitos adultos se desarrollan como precursores en la médula ósea y después entran a la circulación para reponer los macrófagos en el tejido mediante el uso de progenitores de monocitos radiomarcados. Sin embargo, en estudios más recientes se han puesto en entredicho estas suposiciones mediante el uso de quimeras obtenidas por radiación, ratones parabióticos y experimentos de rastreo de estirpe. El paradigma actual indica que la gran mayoría de los macrófagos son «tisulares residentes» que se desarrollan durante la embriogénesis y se autorrenuevan en la mayoría de los tejidos en ausencia de estímulos inflamatorios o de una depleción grave[6,7].

Los estudios iniciales sugirieron que, en los adultos, un progenitor común de monocito/célula dendrítica (MDP, *monocyte/dendritic progenitor*) en la médula ósea da lugar al desarrollo de monocitos, macrófagos y células dendríticas[8]. Sin embargo, los estudios recientes sugieren que los MDP también pueden dar lugar a otros tipos de células hematopoyéticas, como linfocitos[9,10]. La administración de irradiación no mortal para inducir la muerte de las células hematopoyéticas y sus precursores, seguida de la administración de médula ósea de donante (quimeras por radiación), mostró la existencia de poblaciones de macrófagos, incluidos macrófagos sinoviales, células de Langerhans y microglía, que eran resistentes a la irradiación y que mantenían su origen del huésped, mientras que la población de monocitos derivaba de las células hematopoyéticas del donante. Además, los ratones parabióticos que comparten la misma circulación demostraron que solo un subgrupo de macrófagos, como los del corazón, el intestino y la dermis, presentaba una población mixta, mientras que las células de Langerhans, la microglía y los macrófagos alveolares derivaban exclusivamente del ratón progenitor. Estos estudios fueron los primeros en respaldar una hipótesis alternativa al SMF en relación con la sustitución de los monocitos y el recambio de los macrófagos en ratones adultos[11].

Los estudios en los que se usaron quimeras obtenidas por radiación y ratones parabióticos demostraron que los monocitos solo dan origen a los macrófagos tisulares residentes en algunos órganos en condiciones de estado estacionario en ratones adultos. Sin embargo, el origen del macrófago tisular residente se ignoraba hasta el desarrollo de ratones con mapeo del destino y rastreo de estirpe. Estos ratones expresan la recombinasa Cre inducida por tamoxifeno (Mer-Cre-Mer), que elimina enzimáticamente un codón de terminación flanqueado por secuencias *lox* (floxeado) en un gen reportero como una proteína fluorescente verde o amarilla, lo que da lugar a una fluorescencia rastreable en las células de interés. El factor de transcripción 1 relacionado con runt (Runx1) es necesario para el desarrollo de precursores eritromieloides (EMP, *erythro-myeloid precursors*) y de células madre hematopoyéticas

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 10.1** Microfotografía electrónica de células tipos A y B en la membrana sinovial. Corte fino de un macrófago murino derivado de la médula ósea. Las células se cultivaron durante 7 días y se fijaron y procesaron para microscopia electrónica convencional. *Li,* lisosoma; *M,* mitocondria; *N,* núcleo. (Por cortesía de Chantal de Chastellier, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marsella, Francia.)

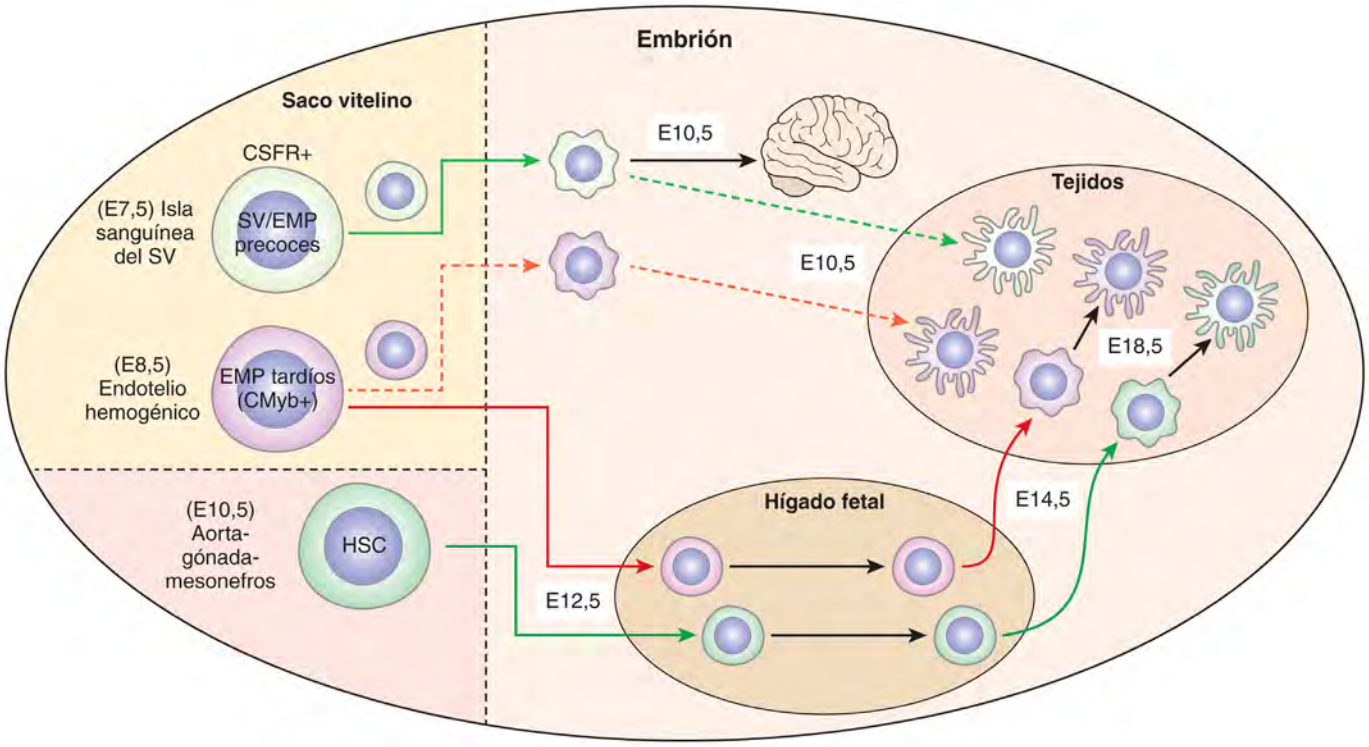
(HSC, *hematopoietic stem cells*) a partir del endotelio hemogénico[12]. Los precursores derivados del saco vitelino (SV) se restringen a los días E7,0 a 7,5, mientras que la expresión en E8 se limita a la etapa de hematopoyesis definitiva, que implica la diferenciación de los monocitos en macrófagos[8]. Los ratones Runx1-Mer-Cre-Mer, que tienen una recombinasa Cre inducible por tamoxifeno flanqueada por dos receptores de estrógenos mutados y un casete neo floxeado en el gen *Runx1* en sentido 3′ respecto al promotor proximal (P2), se cruzaron con ratones con mapeo del destino (gen reportero) y se trataron con tamoxifeno para inducir la recombinación de Cre el día E7,0 frente a E8,0[11,13]. Estos ratones mostraron que la microglía constituía las células predominantes que se marcaban con fluorescencia el día E7,5 y persistían así durante la edad adulta. En cambio, cualquier macrófago positivo el día E7,5 perdía su fluorescencia durante la embriogénesis, lo que sugiere que se sustituía por precursores no marcados[8,14,15]. En concordancia con esta idea, el número de monocitos y macrófagos con fluorescencia positiva para el gen reportero aumentaba progresivamente, mientras que el de la microglía positiva era inapreciable[8,14,15].

En otro estudio se emplearon embriones carentes de c-myb, un gen requerido para la hematopoyesis definitiva[16]. Estos ratones presentaban deficiencia de células mieloides F4/80^{bajo}CD11b^{alto}, pero aún conservaban los macrófagos F4/80^{brillante}CD11b^{bajo}, que se describieron originalmente como macrófagos residentes[17,18]. Estos datos sugirieron que los macrófagos fetales se originan a partir de la vía independiente de c-myb en el SV, mientras que la mayoría de los precursores hematopoyéticos requieren progenitores que expresan c-myb[16]. En apoyo de esta idea, estos investigadores utilizaron ratones Tie2-Mer-Cre-Mer porque Tie2 se expresa en gran medida en la progenie endotelial hemogénica, como los EMP y las HSC fetales[19,20]. La adición de tamoxifeno los días E7,5, E8,5 o E9,0 mostró un patrón de marcaje diferencial de los monocitos y los macrófagos embrionarios en los ratones Tie2-Mer-Cre-Mer tratados con tamoxifeno[19,20]. Con la inducción el día E7,5, los macrófagos tisulares residentes adultos presentaban un marcaje más intenso en comparación con los leucocitos no macrófagos; el día E8,5 la proporción de macrófagos tisulares residentes y linfocitos marcados era comparable y el día E9,5 los leucocitos presentaban un marcaje más intenso que los macrófagos tisulares residentes en los ratones Tie2-Mer-Cre-Mer tratados con tamoxifeno[19,20]. Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que los precursores de los macrófagos tisulares residentes se forman en una etapa precoz de la embriogénesis (E7,5) y se parecen a los EMP. Además, los EMP tardíos o las HSC fetales requieren c-myb para el desarrollo de macrófagos tisulares residentes, a excepción de la microglía y algunas células de Langerhans. Otros estudios en los que se han utilizado ratones c-kit-Mer-Cre-Mer han respaldado la idea de que la HSC embrionaria es crucial para el desarrollo de macrófagos tisulares residentes[21]. Sin embargo, es posible que la pérdida de c-myb induzca una vía redundante que actúe con independencia de c-myb.

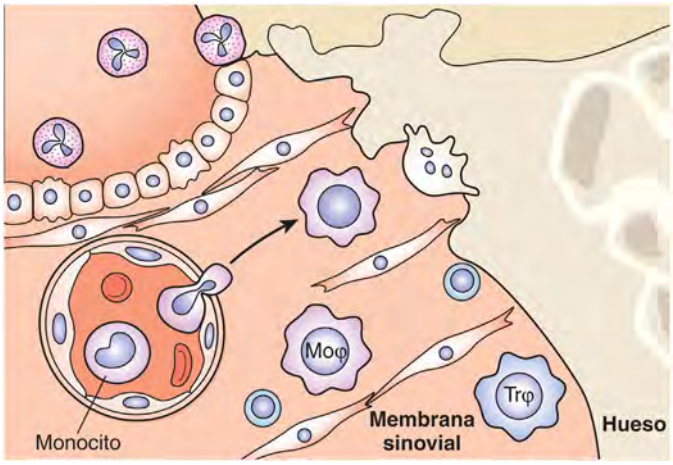
En estudios más recientes, se ha indicado que hay dos oleadas desacopladas de EMP los días E7,5 (hematopoyesis primitiva) y E8,5 (etapa transitoria definitiva): la primera es responsable del desarrollo de la microglía, mientras que la última viaja por la circulación y refuerza el desarrollo de los monocitos fetales que se dirigen al hígado y después a todo el embrión a través de la circulación[6,7,22,23]. En este trabajo se produjo una depleción de los macrófagos del SV mediante la inyección el día E6,5 de un anticuerpo antifactor estimulante de colonias (CSF, *colony stimulating factor*)[14]. La población de monocitos fetales no se vio afectada y las poblaciones de macrófagos tisulares residentes, incluida la microglía, se pudo recuperar[14]. Estos datos sugieren que no se requieren los macrófagos del SV para el desarrollo de macrófagos tisulares residentes y que existe otra vía independiente del CSF. Este concepto se ve respaldado por el hecho de que los macrófagos del SV se sustituyeron en el embrión por monocitos fetales a lo largo del tiempo, a excepción de las células microgliales y una fracción menor de células de Langerhans, como se observa mediante la inyección de tamoxifeno en un momento temporal precoz (E8,5) o tardío (E14,5) en ratones Csf-Mer-Cre-Mer y Runx-Mer-Cre-Mer o con el uso de ratones S100A4-cre, que marca las células mieloides tras el desarrollo en el SV cuando se cruzan con un ratón con el gen reportero[14,15,19,20]. Además, los monocitos fetales pueden ser independientes del desarrollo de las HSC porque los ratones Flt3-cre/reportero, que marcan las HSC en ratones adultos, no presentaban un marcaje suficiente de HSC fetales. Sin embargo, los EMP de etapas posteriores requieren c-myb para formar los monocitos del hígado fetal[10,14,15,19,20].

En conjunto, estos datos sugieren que la hematopoyesis primitiva comienza el día E7 en el SV y da origen a EMP que se diferencian directamente en microglía y una porción de células de Langerhans, soslayando la etapa de monocito. Las oleadas hematopoyéticas reguladas espacial y temporalmente, incluida una oleada transitoria definitiva, también producen EMP que surgen del SV los días E8 a E8,5, se diferencian en monocitos fetales y progenitores de células mieloides y migran por la circulación sanguínea embrionaria a otros tejidos, incluido el hígado fetal, para comenzar la etapa hematopoyética definitiva. Durante esta etapa, casi todos los macrófagos tisulares embrionarios se desarrollan antes de la producción de HSC (fig. 10.2).

A finales de la década de 1980 quedó bien establecido que los macrófagos sinoviales humanos son heterogéneos[24], pero el origen de estas células se desconocía. A semejanza de otras poblaciones de macrófagos tisulares en ratones, los macrófagos sinoviales murinos existen como células derivadas de monocitos y del SV (tisulares residentes) en estado estacionario[25] (fig. 10.3). Los macrófagos sinoviales derivados de monocitos son una población menor, tienen una tasa de recambio elevada, requieren factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), son sensibles a la irradiación, expresan moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y son malos fagocitos. En cambio, los macrófagos tisulares residentes derivados del SV se autorrepueblan, no requieren M-CSF, son insensibles a la irradiación, no expresan MHC clase II y son fagocíticos[25]. Estos estudios documentan el origen de los macrófagos sinoviales murinos, pero aún se ignora si los macrófagos sinoviales humanos se desarrollan de forma similar a los de los ratones.



● **Fig. 10.2** Embriología de los macrófagos. Existe consenso sobre el origen de la microglía a partir del saco vitelino (SV). Sin embargo, hay estudios contradictorios que sugieren que también puede contribuir directamente a que los macrófagos tisulares soslayen la etapa hepática fetal. A partir del día E12,5, los precursores eritromieloides (EMP) y las células madre hematopoyéticas (HSC) tardíos migran al hígado fetal y después se convierten en macrófagos alrededor del día E14,5.



● **Fig. 10.3** Origen de los macrófagos sinoviales. Los macrófagos sinoviales pueden clasificarse en dos poblaciones según su origen. Los macrófagos tisulares residentes (Trϕ) derivan de progenitores del saco vitelino durante la embriogénesis y persisten en el adulto, donde son capaces de autorrenovación. Los macrófagos derivados de monocitos (Moϕ) experimentan un recambio a partir de células madre hematopoyéticas (HSC) que se diferencian en monocitos durante el desarrollo posnatal y a lo largo de la vida adulta.

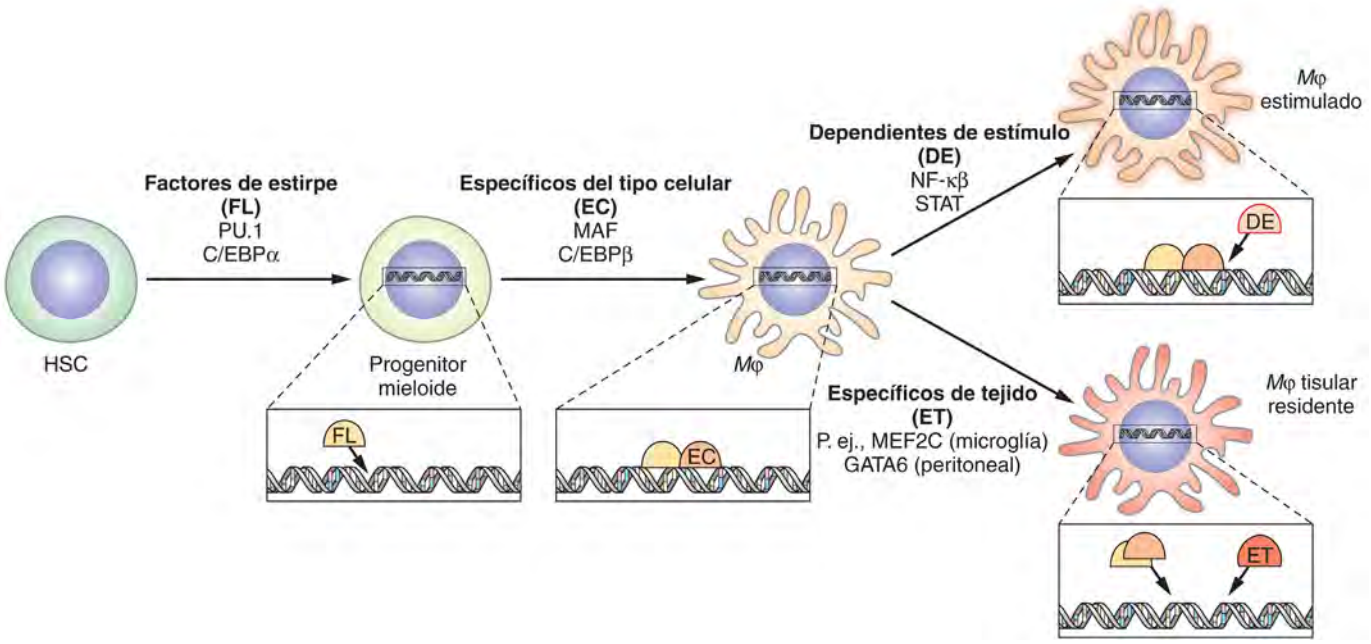
Regulación transcripcional de los macrófagos sinoviales

La función de los macrófagos se define por la expresión de genes que se ven influidos por la ontogénesis, diversos estímulos y el ambiente[26] (fig. 10.4). Los genes de los macrófagos están regulados por una compleja red de factores de transcripción (FT), proteínas que reconocen secuencias específicas o motivos de ADN, así como por elementos reguladores en cis, como potenciadores a los que se unen[27]. Se ha propuesto que varios FT especifican el destino de los macrófagos en función de la prevalencia de sus sitios de unión en potenciadores específicos de los macrófagos. Entre ellos destaca PU.1, que se une a una gran proporción de potenciadores en los macrófagos[28-32] (se describirá con más detalle después en esta sección). PU.1 se une a potenciadores tanto en macrófagos peritoneales como en linfocitos B esplénicos, pero solo los macrófagos demuestran una unión conjunta con factores C/EBP y proteína activadora 1 (AP-1)[30]. C/EBPα y C/EBPβ se han implicado en el desarrollo de macrófagos a partir de HSC[30-34]. C/EBPα es crucial en una fase precoz de la hematopoyesis para el compromiso con la estirpe mieloide, mientras que C/EBPβ se expresa después de la diferenciación de los progenitores de macrófagos[35].

En comparación con otras células mieloides, incluidos los monocitos y los neutrófilos, los macrófagos presentan una mayor unión a FT de la familia MAF[32]. De forma similar, MAFB es importante para la madurez de la microglía: la microglía sin MAFB no desarrolla el perfil transcripcional asociado al encéfalo adulto[36]. Los FT de la familia MAF pueden ser necesarios para la diferenciación terminal de los macrófagos en los tejidos mediante la regulación de la autorrenovación[37-39]. Además, el motivo de la familia del factor regulador del interferón (IRF, *interferon regulatory factor*), en particular asociado a PU.1 (PU.1-IRF), suele encontrarse en los potenciadores de los macrófagos[28,29,40]. Los factores específicos de los macrófagos descritos previamente no se unen de forma aislada; estos FT suelen unirse en combinación entre sí.

PU.1, un miembro de la familia ETS, representa una clase especial de FT denominados *pioneros*[41,42]. que son reguladores maestros que se unen a miles de sitios en todo el genoma y son capaces de aumentar la accesibilidad a la cromatina de una región[43-46]. De este modo, establecen potenciadores a los que se pueden fijar otros FT. La unión a PU.1 se produce en muchos tipos de células hematopoyéticas, pero se conoce mejor por su papel en la especificación de la estirpe mieloide[47].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 10.4** Regulación transcripcional de macrófagos (Mφ). Los factores de transcripción (FT) de estirpe, como PU.1 y C/EBPα, son necesarios para especificar la estirpe mieloide a partir de la célula madre hematopoyética (HSC). Los FT específicos del tipo celular, como MAF y C/EBPβ, distinguen los macrófagos de otras células mieloides. Los FT dependientes de estímulo, como factor nuclear κβ (NF-κβ) y STAT, se unen sobre todo a potenciadores preestablecidos en Mφ estimulados. Los potenciadores específicos de tejido, como MEF2C en la microglía y GATA6 en los Mφ peritoneales, trabajan en combinación con FT específicos del tipo celular y de estirpe para definir el panorama de potenciadores de los macrófagos tisulares residentes.

El motivo PU.1 se encuentra en todos los progenitores de macrófagos, desde los monocitos hasta las HSC[31]. PU.1 es necesario para el depósito y el mantenimiento de los potenciadores de los macrófagos y se une en combinación con otros FT específicos de macrófagos[48]. Las mutaciones en cepas de ratones que dan lugar a la alteración de los motivos PU.1 afectan a la unión a PU.1, la unión a cofactores (como la proteína de unión al potenciador CCAAT [C/EBP]α) y la accesibilidad del potenciador[40,49]. En la hematopoyesis normal, la expresión de PU.1 en lugar de GATA1 da lugar al compromiso hacia la estirpe mieloide en lugar de la eritroide[31,34]. Al aumentar la expresión de los genes mieloides y remodelar el panorama de potenciadores, PU.1, en combinación con la expresión ectópica de C/EBPα o C/EBPβ, puede forzar la transdiferenciación de fibroblastos, linfocitos B y linfocitos T en células similares a macrófagos[50-52]. Los FT especificadores de estirpe como PU.1 no solo son importantes para el desarrollo de los macrófagos, sino que también determinan la respuesta a los estímulos.

Los macrófagos se adaptan para activar genes específicos en respuesta a estímulos. Cuando los macrófagos derivados de la médula ósea (MDMO) se tratan con lipopolisacáridos (LPS), que suelen utilizarse para estimular los macrófagos, la mayoría de los potenciadores activados están sensibilizados previamente[28,53]. Solo un pequeño subgrupo de regiones, denominadas *potenciadores latentes,* se abren *de novo* con la estimulación[54]. Los macrófagos derivados de monocitos humanos también muestran unos cambios limitados del panorama de potenciadores cuando se estimulan con LPS[55]. Se han observado resultados similares con otros estímulos, como Kdo2-lípido A (KLA) y factor de necrosis tumoral (TNF), donde el panorama de potenciadores estimulados estaba compuesto en gran medida por potenciadores preexistentes[30,56,57]. Sin embargo, los distintos conjuntos de potenciadores se asocian a estímulos diferentes[54]. En los potenciadores sensibilizados se unen FT específicos, como PU.1 y C/EBPα[30,54,56,57]. Con la estimulación, los FT dependientes de estímulos, como factor nuclear-κB (NF-κβ) y STAT, se reclutan a un subgrupo de estos potenciadores[28,53,57,58]. De este modo, se produce una respuesta específica de los macrófagos y del estímulo. Para investigar la unión a nivel genómico en estos experimentos, se deben realizar análisis de secuenciación de alto rendimiento en poblaciones de macrófagos. Por este motivo, muchos de estos estudios se han realizado en macrófagos cultivados *in vitro* con el fin de obtener suficientes números y unas condiciones controladas. Sin embargo, puede que estos macrófagos no reflejen por completo la función de los macrófagos *in vivo* en el ambiente local del tejido. Aunque los principios subyacentes siguen siendo válidos, la respuesta *in vitro* no puede captar la heterogeneidad de las poblaciones de macrófagos.

Los macrófagos suelen describirse como un tipo celular plástico porque son capaces de adaptarse a distintas funciones según las señales ambientales. Dado que residen en casi todos los tejidos del organismo, están expuestos a una amplia variedad de ambientes locales[26]. Por ejemplo, los macrófagos del peritoneo responden al ácido retinoico en el ambiente, lo que da lugar a la inducción de GATA6 para su expresión génica característica[59]. GATA6 es un FT que se expresa exclusivamente en macrófagos peritoneales en comparación con otros macrófagos tisulares residentes, y el motivo GATA es más abundante en los potenciadores de los macrófagos específicos del peritoneo[29,32]. Cuando los macrófagos se extraen del peritoneo y se hacen crecer en cultivo, pierden su panorama distintivo de potenciadores, pero se recupera parcialmente por el tratamiento con ácido retinoico[29]. De forma similar, la microglía presenta la máxima expresión de Mef2c, y los potenciadores específicos de la microglía presentan una abundancia del motivo MEF2[29,32]. El factor de crecimiento transformante β (TGF-β) puede ser una de las señales clave en el ambiente de la microglía, lo que da lugar al desarrollo de una microglía madura y al establecimiento del panorama de potenciadores del adulto[29,36,60-62]. Otros FT específicos de tejidos implicados por el panorama de potenciadores de los macrófagos son el receptor activado por el proliferador del peroxisoma γ (PPARγ) en el pulmón humano, el receptor hepático X α (LXRα) en

el hígado y el bazo, el receptor de retinoide X (RXR) en el pulmón y el bazo, así como los FT relacionados con runt (Runx) en los macrófagos intestinales[32]. Estos FT se unen en combinación con factores generales de macrófagos, como PU.1, para regular los genes de los macrófagos tisulares residentes. Una señal ambiental compartida entre dos poblaciones de macrófagos, como la exposición al recambio de los eritrocitos en el hígado y el bazo, puede dar lugar a un FT compartido, pero la unión colectiva de FT en respuesta a la gama de señales en el ambiente exclusivo da lugar a un panorama de potenciadores único que regula la expresión específica de tejido.

Ningún estudio ha comparado el panorama transcripcional de los macrófagos sinoviales con otras poblaciones de macrófagos tisulares residentes. Sin embargo, podría predecirse que la expresión génica de los macrófagos sinoviales estará determinada por una combinación de factores específicos del tipo celular con factores específicos del tejido que pueden solaparse con los ya observados o no, dependiendo de las señales en el ambiente articular. Muchos de los estudios enumerados en las secciones previas que respaldan la existencia de FT específicos de macrófagos se realizaron en células de ratón, pero es probable que proteínas homólogas desempeñen un papel similar en el ser humano. Debido a que es difícil obtener muestras de macrófagos de tejidos humanos, muchos de estos factores aún deben validarse en el ser humano.

Producción de citocinas y quimiocinas por los macrófagos sinoviales

Los macrófagos son plásticos, lo que no solo está determinado por su origen (embrionario frente a derivados de monocitos), sino también por su microambiente, en especial durante el inicio de la enfermedad, la patogenia y la resolución[32,63]. La inmensa mayoría de nuestros conocimientos sobre los macrófagos sinoviales se atribuyen a estudios que han analizado los macrófagos sinoviales humanos mediante inmunohistoquímica dual o por hibridación *in situ* de secciones tisulares de tejido sinovial de pacientes con AR, macrófagos del líquido sinovial en cultivo y/o conversión de monocitos de sangre periférica de pacientes con AR en macrófagos en cultivo[2,64,65]. En la mayoría de los estudios, el tejido sinovial se obtuvo en la cirugía de artroplastia de los pacientes. Por tanto, en estos estudios no se pudo analizar la membrana sinovial en fases precoces de la AR o en pacientes que presentaban episodios agudos, aunque algunos grupos realizaron biopsias sinoviales percutáneas o biopsias artroscópicas. Además, el tejido sinovial de pacientes con artrosis se ha usado habitualmente como comparación, lo que tal vez no sea ideal, porque la artrosis tiene un componente inflamatorio[66]. Sin embargo, los patrones de coexpresión de los macrófagos de la membrana sinovial y subsinovial con FT y moléculas de señalización, como NF-κB, AP-1, cinasa Janus/transductores de señal y activadores de la transcripción (JAK/STAT), C/EBP, c-Jun N-terminal cinasa (JNK), cinasa regulada por señal extracelular (ERK) y p38, proteínas antiapoptóticas o proapoptóticas o citocinas/quimiocinas, ayudaron a demostrar papeles cruciales y topográficos de los macrófagos sinoviales durante la patología de la AR[2,64,65].

En cultivo, los macrófagos pueden inhibirse o activarse por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) o por patrones moleculares asociados a lesión (DAMP, *damage-associated molecular patterns*), como agonistas convencionales y específicos de las articulaciones de las vías de los receptores tipo Toll (TLR), la adición exógena de TNF o de interleucina (IL) 1β y/o el cultivo con M-CSF o con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en placas de cultivo de plástico[2,64,65]. Los estudios han mostrado que los macrófagos sinoviales son uno de los productores centrales de las citocinas TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-15, GM-CSF y M-CSF, así como de quimiocinas como el ligando del motivo CC (CCL)3 y CCL5, el ligando de quimiocina (motivo CXC) (CXCL)1, CXCL8 y CCL2 e IL-8 en la articulación[2,64,65]. Aunque el conjunto de los experimentos con cultivos celulares ayudó a identificar la producción específica de tejido de citocinas y quimiocinas individuales presentes en la membrana sinovial, está plagado de problemas que no se han identificado hasta hace poco gracias a los avances tecnológicos (secuenciación masiva de ARN y secuenciación de ARN de célula única). En la actualidad, está claro que los macrófagos expresan un perfil transcripcional diferente en cultivo que en el tejido debido a la complejidad del microambiente *in vivo*. Los macrófagos sinoviales están continuamente en contacto con otras células sinoviales y con un entorno de citocinas y quimiocinas que no se puede replicar en cultivo[29,67]. Además, las condiciones del cultivo nunca podrían igualar la heterogeneidad de los macrófagos sinoviales, sino que, en su lugar, favorecerían una o más de la(s) población(es) individual(es). El futuro para comprender los macrófagos sinoviales *ex vivo* pasará por el desarrollo de cultivos de organoides y/o cultivos de micromasa tridimensional que contengan tanto fibroblastos sinoviales como macrófagos en condiciones fisiológicas, que desarrollan una estructura similar al revestimiento sinovial[68-72].

Actualización del paradigma M1 y M2

En los últimos 30 años, los biólogos que estudian los macrófagos han creado un paradigma que simula el mecanismo clásico T colaborador (Th, *T helper*)1/Th2 de los linfocitos T pero que puede aplicarse a los macrófagos. Los términos *activación* y *polarización* suelen utilizarse para describir un estado o fenotipo particular de los macrófagos. En un estudio se han descrito dos fenotipos de macrófagos: uno activado por interferón (IFN) γ, denominado *activado de forma clásica (M1),* y otro estimulado por IL-4, llamado *activado de forma alternativa (M2)*[73]. Los macrófagos cultivados se clasificaron en los fenotipos M1 y M2 utilizando ratones que presentaban un sesgo hacia lecturas transcripcionales Th1/Th2, como C57BL/6 y BALBc, respectivamente[74]. Por lo general, los macrófagos M1 (activados de forma clásica) tratados con IFN-γ, LPS, GM-CSF y TNF producen TNF, IL-1, IL-16, IL-23, IL-12, IFN tipo I, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), así como CXCL9, 10 y 11, y expresan MHC clase II, CD80, CD86, CCR1 y CCR5 y promueven respuestas Th1[75].

En cambio, los macrófagos M2 (activados de forma alternativa) se inducen por IL-4, IL-13, M-CSF, inmunocomplejos, IL-10 y glucocorticoides, lo que da lugar a la expresión de IL-4, IL-10, CCL16, 17, 18, 22 y 24, Chi3l3, arginasa, Ym-1 y Relmα, CD163, CD206 y CCR3[75]. Para trabajar con la flexibilidad limitada del paradigma M1/M2, otros autores[76] han establecido nomenclaturas adicionales, como M2b (macrófagos reguladores) y M2c (macrófagos de curación de heridas)[75]. Por ejemplo, la activación por inmunocomplejos y por TLR, los cuerpos apoptóticos, la adenosina monofosfato cíclico (AMPc), la prostaglandina E_2, el TGF-β o la IL-10 inducen un fenotipo macrofágico de remisión/regulador[77].

La nomenclatura M1/M2 presenta muchos inconvenientes. El fundamento de esta nomenclatura se atribuyó inicialmente a la producción de macrófagos derivados de la médula ósea o células peritoneales tratados con M-CSF o L929 en cultivo durante 7 días, lo que no es equiparable con ninguna población de macrófagos *in vivo*. *In vivo* el entorno local contiene numerosos estimulantes que afectan a muchos programas transcripcionales y traduccionales que contienen características de células activadas tanto de forma clásica como alternativa. Los estudios iniciales de los investigadores demostraron que la adición de un estimulante a la vez hacía que las lecturas transcripcionales no pudiesen encajar en una única categoría[78]. Tomado en conjunto, el paradigma de los macrófagos M1/M2 es estrictamente un acontecimiento molecular bien definido muy reproducible en condiciones controladas *in vitro* pero de escasa o nula relevancia *in vivo*[75,78,79]. Por tanto, los macrófagos *in vivo* pueden mostrar características o perfiles transcripcionales de fenotipos proinflamatorio y profibrótico y/o prorresolutivo[75,79], y lo más probable es que existan en un espectro de estados de activación[76].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Macrófagos en modelos murinos de artritis inflamatoria

La hipertrofia del revestimiento sinovial, así como la mayor celularidad de la zona situada bajo dicho revestimiento, se puede atribuir al mayor reclutamiento de las células inmunitarias (salida de monocitos), su menor salida o la ausencia de muerte[2]. Los modelos animales de enfermedad similar a AR que recapitulan varios aspectos de actividad de la enfermedad, que se producen en pacientes con AR (v. una revisión exhaustiva en la referencia 80), son eficaces para comprender el mecanismo subyacente a la hiperplasia de la membrana sinovial (v. cap. 32). Hay dos modelos de artritis espontánea: ratones K/BxN y transgénicos (Tg) para el TNF. Los estudios previos han demostrado que los ratones que expresan el receptor de linfocitos T (TCR, *T-cell receptor*) KRN en el contexto del alelo H-2K (Ag7) clase II del MHC desarrollan una artritis grave, espontánea, simétrica y erosiva parecida a la AR humana[81]. Los ratones K/BxAg7 (fondo genético C57Bl/6) o K/BxN también desarrollan endocarditis no infecciosa, otra característica similar a la de los seres humanos con AR[82]. Después, se determinó que el alelo Ag7 clase II del MHC presentaba péptidos glucosa-6-fosfato isomerasa (G6PI) endógenos que se reconocían como patógenos por el TCR KRN. Hay que destacar que el 64% de los pacientes con AR producen anticuerpos anti-G6PI, lo que sugiere una similitud en la patogenia entre el modelo K/BxAg7 y la enfermedad humana[83]. El modelo transgénico TNF se generaba mediante la sobreexpresión del gen *TNF* humano carente de los elementos reguladores postranscripcionales[84], lo que permitía la expresión continua del TNF. El desarrollo y la evolución de la artritis dependen del número de copias del transgén, pero no requieren linfocitos, pues los ratones TNFTg $RAG^{-/-}$ aún desarrollan artritis.

Estos son modelos inducibles de artritis inflamatoria[84]. La artritis inducida por colágeno (CIA, *collagen-induced arthritis*) es un modelo crónico de artritis inducida por la inmunización con colágeno en el adyuvante completo de Freund. Esto provoca una pérdida de tolerancia al colágeno nativo, lo que causa destrucción ósea y el reclutamiento de células inmunitarias[80]. Los modelos tanto K/BxN como CIA recapitulan la enfermedad humana con una anatomía patológica crónica y destructiva que implica al sistema inmunitario innato y adaptativo[80,85]. Además, los modelos K/BxN y CIA se pueden utilizar como modelos pasivos mediante la transferencia de sueros que contienen anticuerpos anti-G6PI[86] o anticuerpos anticolágeno en el modelo K/BxN de artritis inducida por transferencia sérica (STIA, *serum transfer induced arthritis*) o el modelo de artritis inducida por anticuerpos anticolágeno (CAIA, *collagen antibody induced arthritis*), respectivamente. Ambos producen una artritis inflamatoria pasiva resolutiva en los ratones receptores. La enfermedad en los ratones con STIA representa la fase efectora de la AR, es independiente de los linfocitos[87] y consta de las fases de inicio, desarrollo/propagación y resolución. Los componentes inmunitarios innato y adaptativo, incluidos los linfocitos B y T, los neutrófilos, los mastocitos, los macrófagos, los factores de complemento, las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-17) y los receptores Fc, contribuyen al desarrollo de artritis espontánea y/o de los modelos de artritis inducida experimentalmente[88-90].

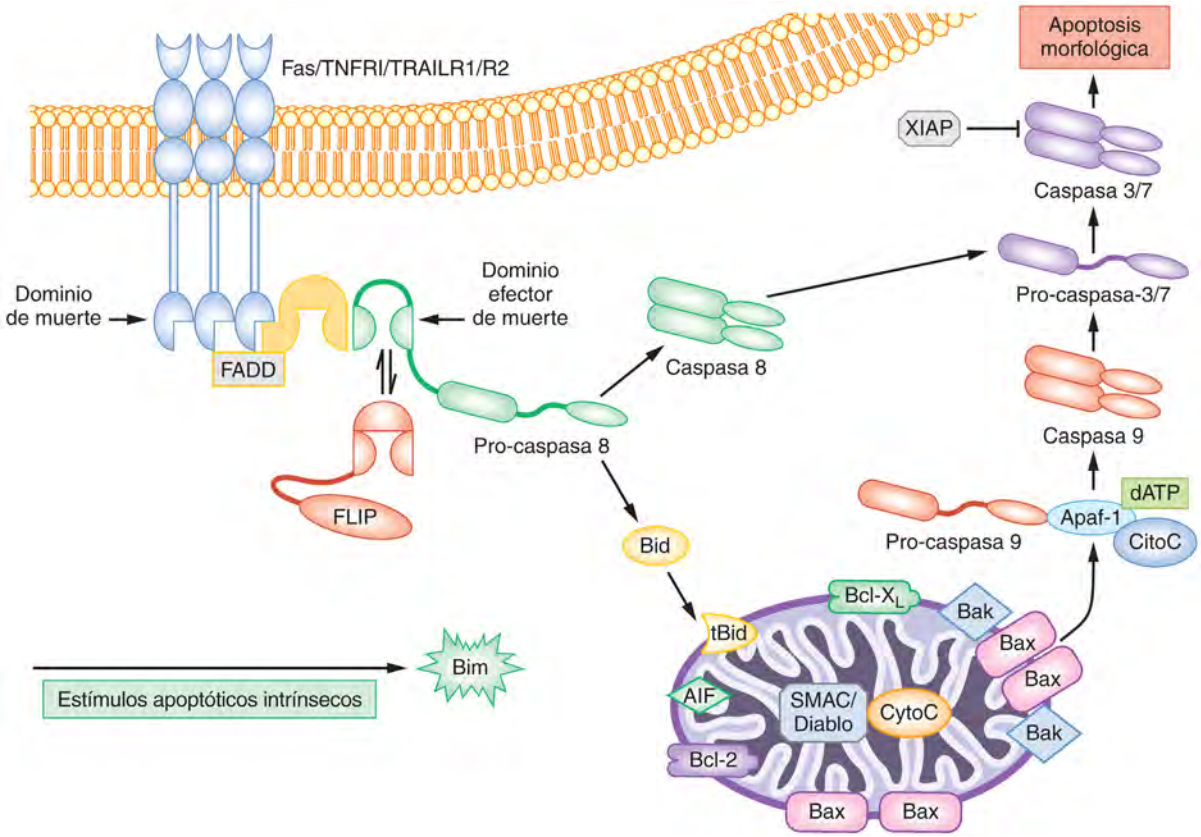
Contribución de los monocitos y los macrófagos a la hiperplasia sinovial

Los monocitos se dividen en al menos dos poblaciones principales: clásicos y no clásicos. Los monocitos clásicos tienen una vida media más corta y se convierten en monocitos no clásicos en la médula ósea o en la circulación. En los ratones, todos los monocitos son $CD45^+CD11b^+CD115^+$, pero los monocitos clásicos se caracterizan como $Ly6C^+CD62L^+CCR2^+CD43^-$, mientras que los monocitos no clásicos son $Ly6C^-CX3CR1^+CD62L^-CCR2^-CD43^+$[6]. En el ser humano, la población de monocitos clásicos se considera $CD45^+CD11b^+CD14^{++}CD16^-HLADR^+CCR2^+$, mientras que los monocitos no clásicos son $CD45^+CD11b^+CD14^+CD16^+HLADR^+CX3CR1^+$[6]. También hay poblaciones intermedias que se encuentran en un estado de conversión de un monocito clásico a uno no clásico[6]. Aunque los papeles exactos de cada población aún se están investigando, está claro que ambas poblaciones de monocitos intervienen en la respuesta a un ataque. Sin embargo, los monocitos no clásicos pueden tener un papel adicional, pues se cree que patrullan la vasculatura para ayudar a mantener la integridad de las células endoteliales y limitar potencialmente los factores y células que se extravasan a los tejidos a través del endotelio[6].

Se suelen utilizar liposomas cargados con clodronato para eliminar los monocitos y los macrófagos tisulares. Cuando se administran por vía sistémica, los liposomas cargados con clodronato causan la depleción de todos los monocitos de la médula ósea, los monocitos circulantes, los monocitos y macrófagos esplénicos, los macrófagos hepáticos y algunos macrófagos renales[25]. Sin embargo, la membrana sinovial se respeta, debido a su escasa vascularización[25]. El tratamiento sistémico con liposomas cargados de clodronato evitó la STIA[25] y la CIA debido a que la administración local en la rodilla suprimió la artritis inducida por antígeno (AIA, *antigen induced arthritis*) y la artritis inducida por IL-1/mBSA[91]. De forma similar, los ratones con una mutación de M-CSF (y, por tanto, deficientes en monocitos y algunos macrófagos tisulares) o que carecían de GM-CSF no desarrollan CIA ni artritis inducida por IL-1/mBSA[25,92-94].

El tratamiento con un anticuerpo antagonista del M-CSF o del GM-CSF o con un inhibidor oral del M-CSF también impide la CIA por el reclutamiento de monocitos[92,95-97]. Los ratones carentes de CCR2, que tienen un número reducido de monocitos clásicos, siguen siendo tan susceptibles a la STIA como los ratones sin dicha deficiencia[25,98]. Además, la depleción de CCR2 mediada por anticuerpos no afecta al desarrollo de STIA[25], y un modelo con deficiencia de CCR2 de artritis TNFTg ($CCR2^{-/-}$TNFTg) muestra una forma exacerbada de artritis[99]. La reposición de los monocitos no clásicos restaura el desarrollo de STIA después de la depleción de monocitos con liposomas cargados de clodronato, mientras que la transferencia de monocitos clásicos no lo logra, y la reducción de monocitos no clásicos mediante depleción de CX3CR1 también da lugar a menos STIA[25,98]. Estos hallazgos sugieren que los monocitos no clásicos, y no los monocitos clásicos, son la población crucial para el desarrollo de artritis inflamatoria. Sin embargo, el tratamiento satisfactorio de la artritis TNFTg con anticuerpos anti-TNF se asocia a una menor salida de monocitos clásicos y un aumento de la apoptosis de los monocitos clásicos en la membrana sinovial de los ratones, sin influir en su salida hacia el ganglio linfático[100], lo que indica que, aunque los monocitos clásicos tal vez no sean cruciales para el inicio de la enfermedad, contribuyen significativamente a su patología y su progresión. Aunque los monocitos pueden ser esenciales para el desarrollo de la enfermedad, los macrófagos son cruciales para la fase de remisión, pues la deleción de ambas poblaciones de macrófagos sinoviales retrasa drásticamente la remisión espontánea de la artritis inflamatoria en los ratones. En conjunto, estos datos demuestran que las poblaciones celulares individuales tienen papeles específicos durante toda la evolución de la enfermedad en la artritis inflamatoria, que se ve influida por el microambiente específico creado por el modelo de artritis.

Se ha observado recientemente que los macrófagos tisulares residentes proliferaban y mantenían su nicho. El aumento del número de macrófagos se ha estudiado en ratones con médula ósea quimérica y después del tratamiento con 5-etinil-2′-desoxiuridina (EdU)[25]. No había cambios en la velocidad de proliferación o el número de monocitos o macrófagos proliferativos en el modelo de STIA[25]. Además, los ratones que no expresaban p21, un inhibidor del ciclo celular, presentaban mayor STIA por hiperactivación de los macrófagos sinoviales[101]. Aunque estos datos no descartan una contribución de la proliferación de los monocitos y los macrófagos al desarrollo de artritis en otros



● **Fig. 10.5** Vías apoptóticas en los macrófagos. Esquema de las vías apoptóticas extrínseca e intrínseca. Se muestran las vías de señalización apoptóticas de Fas y de la familia Bcl-2 que controla la señalización apoptótica a través de las mitocondrias.

modelos de enfermedad tipo AR, la inmensa mayoría de los estudios indica que la mayor celularidad se atribuye a la mayor infiltración de leucocitos[102].

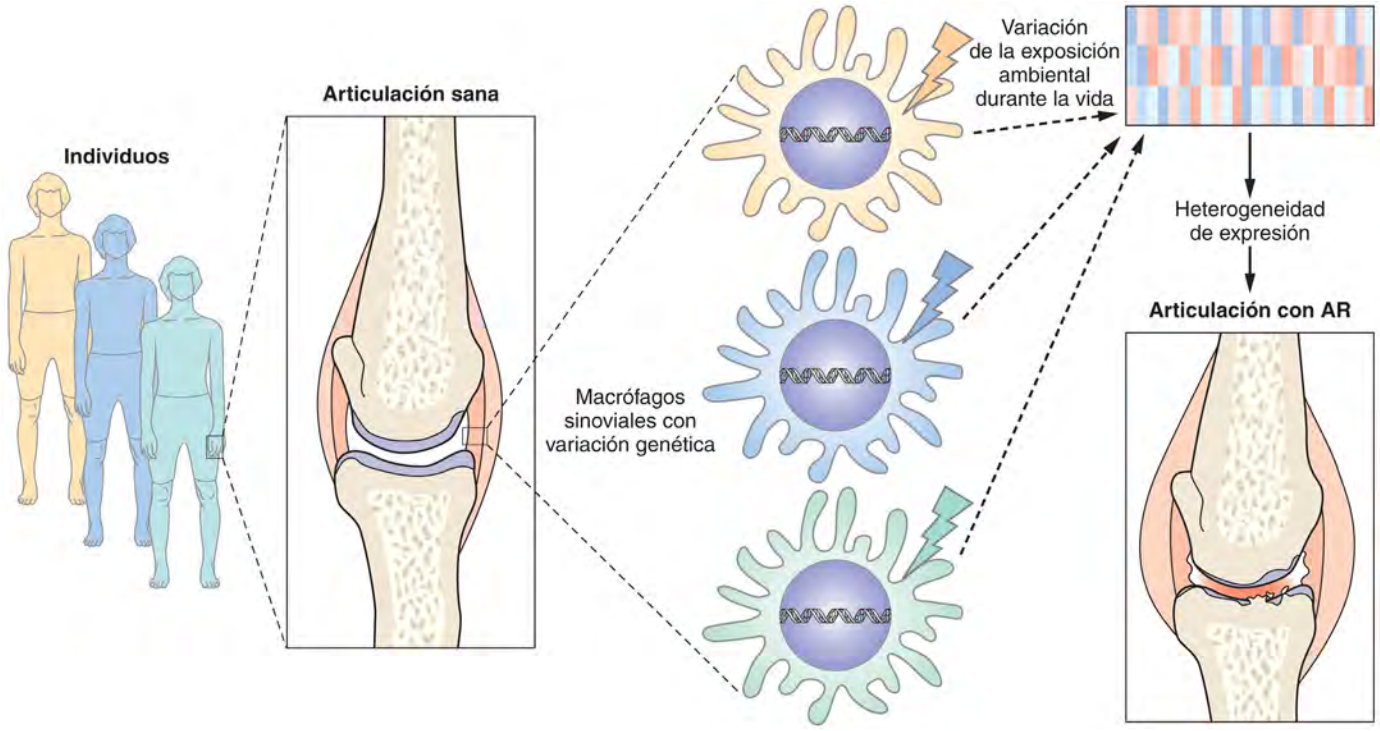
También se ha sugerido que la falta de apoptosis contribuye al desarrollo y el mantenimiento de la artritis inflamatoria[103]. La maquinaria apoptótica se ha asociado durante mucho tiempo a la determinación y la ejecución del destino de una célula. Las células sufren apoptosis por dos vías centrales, aunque distintas: una vía «extrínseca» que requiere la unión de ligandos de muerte (ligando de Fas) a sus receptores correspondientes (Fas) en la superficie celular y una vía «intrínseca» en la que las mitocondrias desempeñan un papel crucial (fig. 10.5). La vía extrínseca se suprime por Flip, que se une a la caspasa 8, la secuestra e impide la autocatálisis de la caspasa 8[103]. La vía intrínseca está regulada por la familia de la proteína Bcl-2, que se divide en miembros antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1) y proapoptóticos (Bax, Bak y Bim). Aunque hay más de 10 proteínas solo BH3 de homología Bcl-2 (como Bad, Bid, Bmf, Noxa o Puma) o con múltiples dominios BH (Bak y Bax), que se consideran los inductores o ejecutores de la apoptosis mitocondrial, respectivamente, ninguna provoca el fenotipo específico autoinmunitario espontáneo que aparece después de la deleción, excepto Bim[103]. Se han descrito el aumento de la expresión de Flip, Mcl-1 y Bcl-2 y la reducción de la expresión de Bim en la membrana sinovial humana[104-109].

Existen datos contradictorios sobre el desarrollo de la artritis inflamatoria en los ratones que carecen de Fas que son dependientes del modelo de la enfermedad. Los ratones mutantes para Fas no desarrollaban CIA[110], pero presentaban una STIA acelerada[111]. Sin embargo, los ratones carentes de Fas específicamente en las células mieloides presentan menos artritis inflamatoria, lo que puede deberse al potencial de activación de la población de macrófagos[112]. Los ratones carentes de Flip en las células mieloides, los macrófagos y/o las células dendríticas desarrollaban más STIA o artritis espontánea[113,114]. Los ratones con deficiencia de Bid o Bim también presentaban una STIA más grave que se asocia a un mayor número de macrófagos sinoviales[105,115]. El tratamiento sistémico con un mimético de BH3 que se une preferentemente a los macrófagos es eficaz con fines profilácticos y terapéuticos para mejorar la STIA[104].

Macrófagos sinoviales como posible factor predictivo de actividad de la enfermedad

En la actualidad, hay muchas opciones terapéuticas para los pacientes con AR, aunque poca o ninguna información que ayude a identificar qué tratamiento es el más adecuado (es decir, un balance entre eficacia y tolerancia) para un paciente en particular (fig. 10.6). A pesar de los numerosos tratamientos para los pacientes con AR, hay poca información para guiar la selección del tratamiento más eficaz para un paciente individual. El 46% de los pacientes con AR responden (según la definición de los criterios de respuesta ACR50) a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc)[116,117] o a los FARMEc más un tratamiento anti-TNF[118-126]. Además, el 20-40% de los pacientes en los ensayos clínicos nunca muestran ni siquiera una respuesta mínima (criterios de respuesta ACR20), por lo que se consideran respondedores inadecuados (RI-FARMEc)[122-128]. Es necesario desarrollar un tratamiento de precisión para pacientes con AR, para lo que la información clínica, como los nuevos biomarcadores, aumentará nuestra capacidad de predecir la respuesta terapéutica y, por tanto, de limitar los tratamientos ineficaces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 10.6** Heterogeneidad de los macrófagos sinoviales en la artritis reumatoide (AR). Cada persona tiene un patrón único de macrófagos sinoviales en sus articulaciones en función de su variación genética y de la exposición ambiental a lo largo de la vida. Esta combinación de factores podría dar lugar al desarrollo de artritis inflamatoria y explica la heterogeneidad entre los pacientes.

Los biomarcadores que indiquen la sensibilidad o la resistencia a un tratamiento particular son muy escasos en la AR. La mayoría de los investigadores han utilizado la sangre periférica, con un éxito mínimo[129]. De forma similar, los resultados de los métodos genéticos han sido decepcionantes[108]. Los estudios más recientes sugieren que la membrana sinovial, como órgano diana en la AR, puede tener un potencial mayor a la hora de determinar la respuesta terapéutica[108]. Los primeros estudios en la década de 1990 demostraron que el número de macrófagos se correlacionaba con la erosión ósea articular, además de ser una característica común de la AR precoz. La reducción del número de macrófagos subsinoviales se correlaciona con la disminución de las puntuaciones en la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) para algunos tratamientos, pero no para otros (como el rituximab, el abatacept y el tofacitinib)[65]. Sin embargo, se ha demostrado en estudios previos que los macrófagos de la membrana sinovial son heterogéneos según los datos de inmunotinción, confirmados por FACS, Cy-ToF y secuenciación de ARN de célula única[130].

Más recientemente, el perfil transcripcional de los macrófagos sinoviales ha modificado nuestros conocimientos sobre su función. En los macrófagos aislados de biopsias de tejido sinovial guiadas por ecografía obtenidas de pacientes con AR, se han identificado diferencias transcripcionales entre los pacientes en estudios de secuenciación del ARN[131]. Algunos pacientes se agrupan en función de la similitud de sus perfiles transcripcionales, lo que se asocia a diferencias de la actividad de la enfermedad[131]. Por tanto, algunos pacientes con enfermedad controlada tienden a compartir una expresión génica de los macrófagos similar porque sus macrófagos sinoviales reanudan la función normal y comienzan a parecerse a células sanas. Se han identificado seis módulos transcripcionales de genes corregulados en macrófagos aislados de la membrana sinovial, que podrían asociarse al estado clínico de la enfermedad y al tratamiento con FARMEc o biológico (FARMEb)[131].

Algunos módulos presentaban una correlación negativa o positiva, respectivamente, con los pacientes que reciben actualmente tratamiento biológico o que han tomado metotrexato en el pasado. Por tanto, es posible que ciertos módulos específicos puedan ayudar a predecir la remisión e incluyen genes que se relacionan directamente con citocinas (TNF, Il-1β y M-CSF), la diferenciación/supervivencia de los macrófagos (MAFB, C/EBPβ, C/EBPδ, SOD2 y Mcl-1) o su activación (ICAM, PLAUR y CD53). Otros módulos transcripcionales presentaban una correlación negativa y positiva con el grado de sinovitis y pueden ser mejores indicadores de remisión[131]. Otros módulos se centran en genes específicos de los macrófagos tisulares residentes (Marco, CD14 y ApoE), reguladores de la respuesta inmunitaria (KLF2, XBP-1, TGFβ y NF-κβ1a) y quimiocinas/MMP (CXCL3, CCL13 y TIMP1) o funciones metabólicas. Los estudios futuros requerirán un conocimiento exhaustivo del papel que un agente biológico particular desempeña en la activación y el metabolismo de los macrófagos.

Los estudios recientes han identificado cuatro poblaciones de monocitos/macrófagos utilizando secuenciación de ARN de célula única, que se han confirmado mediante Cy-ToF (basándose en CCR2, CD11c y CD38)[132]. Una población se asociaba a IL-1β, así como a genes relacionados con la vía del LPS en la AR con abundantes leucocitos en comparación con la membrana sinovial de la artrosis. Sin embargo, los genes asociados a NUPR separaron los monocitos/macrófagos en otro grupo que se asociaba a la membrana sinovial de la artrosis[132]. Otros dos subgrupos de monocitos/macrófagos contienen genes asociados a la fagocitosis y la vía del IRF, respectivamente. Los monocitos/macrófagos Il-1β+ constituían la mayor parte de las células mieloides en la membrana sinovial de la AR, mientras que los monocitos macrófagos NUPR+ eran la subpoblación más grande de células mieloides en la membrana sinovial de la artrosis[132]. En conjunto, estos datos sugieren que la combinación de la secuenciación

de ARN de célula única y masiva de macrófagos aislados del tejido sinovial puede permitir el desarrollo de un enfoque de medicina de precisión para la AR.

Conclusión

La AR es una artropatía crónica inflamatoria y destructiva de etiología desconocida. En pacientes con AR, hay un mayor número de monocitos, que normalmente están presentes como monocitos clásicos, monocitos intermedios y monocitos no clásicos circulando en la sangre periférica. Los monocitos no clásicos son esenciales para los modelos murinos de enfermedad, aunque no se sabe si estas células también se requieren en pacientes con AR. En las articulaciones de ratones sin experiencia antigénica previa, hay al menos dos poblaciones de macrófagos sinoviales ontológicamente distintas, una de origen embrionario (tisulares residentes) y la otra derivada de los monocitos circulantes (derivada de monocitos). A semejanza de los ratones, los pacientes presentan una población heterogénea de macrófagos sinoviales.

Los monocitos se diferencian en macrófagos, lo que da lugar a un incremento de su número, que se asocia a destrucción articular en los pacientes con AR. Aunque los monocitos extravasados se pueden diferenciar en ambas poblaciones (tisulares residentes y derivados de monocitos) de macrófagos sinoviales durante la inducción de la artritis inflamatoria en ratones, el papel que desempeña cada población en la perpetuación de la artritis inflamatoria no se ha definido. En la AR, los macrófagos sinoviales están muy activados, expresan niveles elevados de TLR 2, 3 y 7 y contribuyen directa e indirectamente a la inflamación sinovial y a la destrucción del cartílago y del hueso mediante la producción de enzimas degradativas, citocinas y quimiocinas. Los receptores TLR 2, 3 y 7 también son necesarios para el desarrollo de la artritis inflamatoria en ratones. Y, lo que es más importante, los macrófagos producen una gran cantidad de IL-1β, IL-6 y TNF, tres citocinas proinflamatorias que contribuyen a la patogenia de la AR. Además, la presencia de una cantidad limitada de macrófagos subsinoviales se asocia a una respuesta satisfactoria al tratamiento y a un mejor pronóstico de la enfermedad en los pacientes. En la actualidad, se han aprobado tratamientos como los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF y la IL-6, además de los inhibidores de JAK, CTLA4-Ig y los anticuerpos anti-CD20, que reducen el número de macrófagos en la zona subsinovial, disminuyen la inflamación sinovial y minimizan la destrucción ósea. Los macrófagos también son necesarios para la fase de remisión, pues la deleción de ambas poblaciones de macrófagos sinoviales retrasa drásticamente la remisión espontánea de la artritis inflamatoria en los ratones. Los nuevos estudios que utilizan tecnologías de vanguardia pueden descubrir un perfil transcripcional en poblaciones individuales de macrófagos.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Barland P, Novikoff AB, Hamerman D: Electron microscopy of the human synovial membrane, *The Journal of Cell Biology* 14:207-220, 1962.
2. Hamilton JA, Tak PP: The dynamics of macrophage lineage populations in inflammatory and autoimmune diseases, *Arthritis and Rheumatism* 60:1210-1221, 2009.
3. Edwards JC, Willoughby DA: Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as genetic markers, *Annals of the Rheumatic Diseases* 41:177-182, 1982.
4. van Furth R, Cohn ZA: The origin and kinetics of mononuclear phagocytes, *The Journal of Experimental Medicine* 128:415-435, 1968.
5. van Furth R: Phagocytic cells: development and distribution of mononuclear phagocytes in normal steady state and inflammation. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editors: *Inflammation: Basic principles and clininal correlates*, New York, 1988, Raven Press, Ltd, pp 218-295.
6. Guilliams M, Mildner A, Yona S: Developmental and functional heterogeneity of monocytes, *Immunity* 49:595-613, 2018.
7. Bonnardel J, Guilliams M: Developmental control of macrophage function, *Curr Opin Immunol* 50:64-74, 2018.
8. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages, *Science* 330:841-845, 2010.
9. Sathe P, Metcalf D, Vremec D, et al: Lymphoid tissue and plasmacytoid dendritic cells and macrophages do not share a common macrophage-dendritic cell-restricted progenitor, *Immunity* 41:104-115, 2014.
10. Ginhoux F, Guilliams M: Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis, *Immunity* 44:439-449, 2016.
11. Perdiguero EG, Geissmann F: The development and maintenance of resident macrophages, *Nature Immunology* 17:2-8, 2015.
12. Tober J, Yzaguirre AD, Piwarzyk E, et al: Distinct temporal requirements for Runx1 in hematopoietic progenitors and stem cells, *Development* 140:3765-3776, 2013.
13. Samokhvalov IM, Samokhvalova NI, Nishikawa S: Cell tracing shows the contribution of the yolk sac to adult haematopoiesis, *Nature* 446:1056-1061, 2007.
14. Hoeffel G, Ginhoux F: Ontogeny of tissue-resident macrophages, *Frontiers in Immunology* 6:486, 2015.
15. Hoeffel G, Chen J, Lavin Y, et al: C-Myb+ erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages, *Immunity* 42:665-678, 2015.
16. Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, et al: A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells, *Science* 336:86-90, 2012.
17. Hume DA, Irvine KM, Pridans C: The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages, *Trends Immunol* 40:98-112, 2019.
18. Gordon S, Plüddemann A: Tissue macrophages: heterogeneity and functions, *BMC Biol* 15:53, 2017.
19. Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al: The origin of tissue-resident macrophages: when an erythro-myeloid progenitor is an erythro-myeloid progenitor, *Immunity* 43:1023-1024, 2015.
20. Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al: Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors, *Nature* 518:547-551, 2015.
21. Sheng J, Ruedl C, Karjalainen K: Most tissue-resident macrophages except microglia are derived from fetal hematopoietic stem cells, *Immunity* 43:382-393, 2015.
22. T'Jonck W, Guilliams M, Bonnardel J: Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development, *Cell Immunol* 330:43-53, 2018.
23. Ginhoux F, Guilliams M: Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis, *Immunity* 44:439-449, 2016.
24. Koch AE, Polverini PJ, Leibovich SJ: Functional heterogeneity of human rheumatoid synovial tissue macrophages, *J Rheumatol* 15:1058-1063, 1988.
25. Misharin AV, Cuda CM, Saber R, et al: Nonclassical Ly6C(-) monocytes drive the development of inflammatory arthritis in mice, *Cell Reports* 9:591-604, 2014.
26. Amit I, Winter DR, Jung S: The role of the local environment and epigenetics in shaping macrophage identity and their effect on tissue homeostasis, *Nature Immunology* 17:18-25, 2016.
27. Winter DR, Amit I: The role of chromatin dynamics in immune cell development, *Immunological Reviews* 261:9-22, 2014.
28. Ghisletti S, Barozzi I, Mietton F, et al: Identification and characterization of enhancers controlling the inflammatory gene expression program in macrophages, *Immunity* 32:317-328, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29. Gosselin D, Link VM, Romanoski CE, et al: Environment drives selection and function of enhancers controlling tissue-specific macrophage identities, *Cell* 159:1327-1340, 2014.
30. Heinz S, Benner C, Spann N, et al: Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities, *Molecular Cell* 38:576-589, 2010.
31. Lara-Astiaso D, Weiner A, Lorenzo-Vivas E, et al: Chromatin state dynamics during blood formation, *Science* 345:943-949, 2014.
32. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, et al: Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment, *Cell* 159:1312-1326, 2014.
33. Ghisletti S, Natoli G: Deciphering cis-regulatory control in inflammatory cells, Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, *Biological Sciences* 368:20120370, 2013.
34. Graf T, Enver T: Forcing cells to change lineages, *Nature* 462:587-594, 2009.
35. Iwasaki H, Akashi K: Myeloid lineage commitment from the hematopoietic stem cell, *Immunity* 26:726-740, 2007.
36. Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, et al: Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis, *Science* 353:aad8670, 2016.
37. Aziz A, Soucie E, Sarrazin S, et al: MafB/c-Maf deficiency enables self-renewal of differentiated functional macrophages, *Science* 326:867-871, 2009.
38. Kelly LM, Englmeier U, Lafon I, et al: MafB is an inducer of monocytic differentiation, *Embo J* 19:1987-1997, 2000.
39. Soucie EL, Weng Z, Geirsdottir L, et al: Lineage-specific enhancers activate self-renewal genes in macrophages and embryonic stem cells, *Science* 351:aad5510, 2016.
40. Heinz S, Romanoski C, Benner C, et al: Effect of natural genetic variation on enhancer selection and function, *Nature* 503:487-492, 2013.
41. Winter DR, Jung S, Amit I: Making the case for chromatin profiling: a new tool to investigate the immune-regulatory landscape, *Nat Rev Immunol* 15:585-594, 2015.
42. Laslo P, Spooner C, Warmflash A, et al: Multilineage transcriptional priming and determination of alternate hematopoietic cell fates, *Cell* 126:755-766, 2006.
43. Lupien M, Eeckhoute J, Meyer C, et al: FoxA1 translates epigenetic signatures into enhancer-driven lineage-specific transcription, *Cell* 132:958-970, 2008.
44. Cirillo L, Lin F, Cuesta I, et al: Opening of compacted chromatin by early developmental transcription factors HNF3 (FoxA) and GATA-4, *Molecular Cell* 9:279-289, 2002.
45. Cirillo L, Zaret K: An early developmental transcription factor complex that is more stable on nucleosome core particles than on free DNA, *Molecular Cell* 4:961-969, 1999.
46. Zaret KS, Carroll JS: Pioneer transcription factors: establishing competence for gene expression, *Genes & Development* 25:2227-2241, 2011.
47. Nutt S, Metcalf D, D'Amico A, et al: Dynamic regulation of PU.1 expression in multipotent hematopoietic progenitors, *The Journal of Experimental Medicine* 201:221-231, 2005.
48. Laslo P, Spooner CJ, Warmflash A, et al: Multilineage transcriptional priming and determination of alternate hematopoietic cell fates, *Cell* 126:755-766, 2006.
49. Link VM, Duttke SH, Chun HB, et al: Analysis of genetically diverse macrophages reveals local and domain-wide mechanisms that control transcription factor binding and function, *Cell* 173:1796-809.e17, 2018.
50. Xie H, Ye M, Feng R, et al: Stepwise reprogramming of B cells into macrophages, *Cell* 117:663-676, 2004.
51. Feng R, Desbordes SC, Xie H, et al: 1 and C/EBPalpha/beta convert fibroblasts into macrophage-like cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:6057-6062, 2008.
52. Laiosa CV, Stadtfeld M, Xie H, et al: Reprogramming of committed T cell progenitors to macrophages and dendritic cells by C/EBP alpha and PU.1 transcription factors, *Immunity* 25:731-744, 2006.
53. Barish G, Yu R, Karunasiri M, et al: Bcl-6 and NF-kappaB cistromes mediate opposing regulation of the innate immune response, *Genes & Development* 24:2760-2765, 2010.
54. Ostuni R, Piccolo V, Barozzi I, et al: Latent enhancers activated by stimulation in differentiated cells, *Cell* 152:157-171, 2013.
55. Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, et al: Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity, *Science* 345:1251086, 2014.
56. Escoubet-Lozach L, Benner C, Kaikkonen M, et al: Mechanisms establishing TLR4-responsive activation states of inflammatory response genes, *PLoS Genetics* 7:e1002401, 2011.
57. Jin F, Li Y, Ren B, et al: PU.1 and C/EBP(alpha) synergistically program distinct response to NF-kappaB activation through establishing monocyte specific enhancers, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:5290-5295, 2011.
58. Kaikkonen M, Spann N, Heinz S, et al: Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription, *Molecular Cell* 51:310-325, 2013.
59. Okabe Y, Medzhitov R: Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages, *Cell* 157:832-844, 2014.
60. Gosselin D, Skola D, Coufal NG, et al: An environment-dependent transcriptional network specifies human microglia identity, *Science* 356, 2017.
61. Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al: Identification of a unique TGF-[beta]-dependent molecular and functional signature in microglia, *Nat Neurosci* 17:131-143, 2014.
62. Cohen M, Matcovitch O, David E, et al: Chronic exposure to TGFβ1 regulates myeloid cell inflammatory response in an IRF7-dependent manner, *The EMBO Journal* 33:2906-2921, 2014.
63. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, et al: New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function, *Nature Immunology* 17:34-40, 2016.
64. Kennedy A, Fearon U, Veale DJ, et al: Macrophages in synovial inflammation, *Frontiers in Immunology* 2:52, 2011.
65. Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M: Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis, *Nature Reviews Rheumatology* 12:472-485, 2016.
66. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, et al: Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain, *Nat Rev Rheumatol* 15:355-363, 2019.
67. Helft J, Bottcher J, Chakravarty P, et al: GM-CSF mouse bone marrow cultures comprise a heterogeneous population of CD11c(+) MHCII(+) macrophages and dendritic cells, *Immunity* 42:1197-1211, 2015.
68. Kiener HP, Watts GFM, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self direct multiceullular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, Arthritis and Rheumatism, 2009. In press.
69. Nozaki T, Takahashi K, Ishii O, et al: Development of an ex vivo cellular model of rheumatoid arthritis: critical role of CD14-positive monocyte/macrophages in the development of pannus tissue, *Arthritis Rheum* 56:2875-2885, 2007.
70. Peck Y, Leom LT, Low PFP, et al: Establishment of an in vitro three-dimensional model for cartilage damage in rheumatoid arthritis, *J Tissue Eng Regen Med* 12:e237-e249, 2018.
71. Sakuraba K, Fujimura K, Nakashima Y, et al: Brief report: successful in vitro culture of rheumatoid arthritis synovial tissue explants at the air-liquid interface, *Arthritis Rheumatol* 67:887-892, 2015.
72. Solomon S, Masilamani M, Mohanty S, et al: Generation of three-dimensional pannus-like tissues in vitro from single cell suspensions of synovial fluid cells from arthritis patients, *Rheumatol Int* 24:71-76, 2004.
73. Stein M, Keshav S, Harris N, et al: Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation, *J Exp Med* 176:287-292, 1992.

74. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, et al: M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 paradigm, *J Immunol* 164:6166-6173, 2000.
75. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al: Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines, *Immunity* 41:14-20, 2014.
76. Mosser DM, Edwards JP: Exploring the full spectrum of macrophage activation, *Nature Reviews Immunology* 8:958-969, 2008.
77. Fleming BD, Mosser DM: Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy, *European Journal of Immunology* 41:2498-2502, 2011.
78. Xue J, Schmidt SV, Sander J, et al: Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation, *Immunity* 40:274-288, 2014.
79. Martinez FO, Gordon S: The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment, *F1000prime Reports* 6:13, 2014.
80. Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP: Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis? *Arthritis and Rheumatism* 62:2192-2205, 2010.
81. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, et al: Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme, *Science* 286:1732-1735, 1999.
82. DeLong CE, Roldan CA: Noninfective endocarditis in rheumatoid arthritis, *Am J Med* 120:e1-2, 2007.
83. Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ: Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease, *Nature Immunology* 2:746-753, 2001.
84. Li P, Schwarz EM: The TNF-alpha transgenic mouse model of inflammatory arthritis, *Springer Semin Immunopathol* 25:19-33, 2003.
85. Inglis JJ, Criado G, Medghalchi M, et al: Collagen-induced arthritis in C57BL/6 mice is associated with a robust and sustained T-cell response to type II collagen, *Arthritis Research & Therapy* 9:R113, 2007.
86. Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al: From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins, *Immunity* 10:451-461, 1999.
87. Monach PA, Mathis D, Benoist C: The K/BxN arthritis model, *In Curr Protoc Immunol* Chapter 15:Unit 15.22 2008.
88. Monach PA, Nigrovic PA, Chen M, et al: Neutrophils in a mouse model of autoantibody-mediated arthritis: critical producers of Fc receptor gamma, the receptor for C5a, and lymphocyte function-associated antigen 1, *Arthritis and Rheumatism* 62:753-764, 2010.
89. Kyburz D, Corr M: The KRN mouse model of inflammatory arthritis, *Springer Semin Immunopathol* 25:79-90, 2003.
90. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, et al: Arthritis critically dependent on innate immune system players, *Immunity* 16:157-168, 2002.
91. van den Berg WB, van Lent PLEM: The role of macrophages in chronic arthritis, *Immunbiol* 195:614-623, 1996.
92. Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, et al: The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF, *Journal of Leukocyte Biology* 68:144-150, 2000.
93. Yang YH, Hamilton JA: Dependence of interleukin-1-induced arthritis on granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, *Arthritis and Rheumatism* 44:111-119, 2001.
94. Brodmerkel CM, Huber R, Covington M, et al: Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344, *Journal of Immunology* 175:5370-5378, 2005.
95. Campbell IK, Hamilton JA, Wicks IP: Collagen-induced arthritis in C57BL/6 (H-2b) mice: new insights into an important disease model of rheumatoid arthritis, *European Journal of Immunology* 30:1568-1575, 2000.
96. Cook AD, Braine EL, Campbell IK, et al: Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): requirement for GM-CSF in the effector phase of disease, *Arthritis Research* 3:293-298, 2001.
97. Ohno H, Uemura Y, Murooka H, et al: The orally-active and selective c-Fms tyrosine kinase inhibitor Ki20227 inhibits disease progression in a collagen-induced arthritis mouse model, *Eur J Immunol* 38:283-291, 2008.
98. Jacobs JP, Ortiz-Lopez A, Campbell JJ, et al: Deficiency of CXCR2, but not other chemokine receptors, attenuates autoantibody-mediated arthritis in a murine model, *Arthritis and Rheumatism* 62:1921-1932, 2010.
99. Puchner A, Saferding V, Bonelli M, et al: Non-classical monocytes as mediators of tissue destruction in arthritis, *Ann Rheum Dis* 77:1490-1497, 2018.
100. Huang QQ, Birkett R, Doyle R, et al: The role of macrophages in the response to TNF inhibition in experimental arthritis, *Journal of Immunology* 200:130-138, 2018.
101. Mavers M, Cuda CM, Misharin AV, et al: Cyclin-dependent kinase inhibitor p21, via its C-terminal domain, is essential for resolution of murine inflammatory arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 64:141-152, 2012.
102. Siouti E, Andreakos E: The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis, *Biochem Pharmacol* 165:152-169, 2019.
103. Cuda CM, Pope RM, Perlman H: The inflammatory role of phagocyte apoptotic pathways in rheumatic diseases, *Nature Reviews Rheumatology* 12:543-558, 2016.
104. Scatizzi JC, Hutcheson J, Pope RM, et al: Bim-Bcl-2 homology 3 mimetic therapy is effective at suppressing inflammatory arthritis through the activation of myeloid cell apoptosis, *Arthritis and Rheumatism* 62:441-451, 2010.
105. Scatizzi JC, Bickel E, Hutcheson J, et al: Bim deficiency leads to exacerbation and prolongation of joint inflammation in experimental arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 54:3182-3193, 2006.
106. Liu H, Eksarko P, Temkin V, et al: Mcl-1 is essential for the survival of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis, *Journal of Immunology* 175:8337-8345, 2005.
107. Perlman H, Georganas C, Pagliari LJ, et al: Bcl-2 expression in synovial fibroblasts is essential for maintaining mitochondrial homeostasis and cell viability, *Journal of Immunology* 164:5227-5235, 2000.
108. Sieberts SK, Zhu F, Garcia-Garcia J, et al: Crowdsourced assessment of common genetic contribution to predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis, *Nature Communications* 7:12460, 2016.
109. Perlman H, Pagliari LJ, Liu HT, et al: Rheumatoid arthritis synovial macrophages express the Fas-associated death domain-like interleukin-1 beta-converting enzyme-inhibitory protein and are refractory to Fas-mediated apoptosis, *Arthritis and Rheumatism* 44:21-30, 2001.
110. Ma Y, Liu H, Tu-Rapp H, et al: Fas ligation on macrophages enhances IL-1R1-Toll-like receptor 4 signaling and promotes chronic inflammation, *Nat Immunol* 380-387, 2004.
111. Brown NJ, Hutcheson J, Bickel E, et al: Fas death receptor signaling represses monocyte numbers and macrophage activation in vivo, *Journal of Immunology* 173:7584-7593, 2004.
112. Huang QQ, Birkett R, Koessler RE, et al: Fas signaling in macrophages promotes chronicity in K/BxN serum-induced arthritis, *Arthritis & Rheumatology* 66:68-77, 2014.
113. Huang QQ, Birkett R, Doyle RE, et al: Association of increased F4/80high macrophages with suppression of serum-transfer arthritis in mice with reduced FLIP in myeloid cells, *Arthritis & Rheumatology* 69:1762-1771, 2017.
114. Huang QQ, Perlman H, Birkett R, et al: CD11c-mediated deletion of Flip promotes autoreactivity and inflammatory arthritis, *Nature Communications* 6:7086, 2015.
115. Scatizzi JC, Hutcheson J, Bickel E, et al: Pro-apoptotic Bid is required for the resolution of the effector phase of inflammatory arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 9:R49, 2007.
116. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al: Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial, *Arthritis and Rheumatism* 65:1985-1994, 2013.
117. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al: Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial, *Annals of the Rheumatic Diseases* 70:469-475, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

118. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis, *The New England Journal of Medicine* 343:1586-1593, 2000.
119. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis and Rheumatism* 54:26-37, 2006.
120. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial, *Lancet* 372:375-382, 2008.

Bibliografía

1. Barland P, Novikoff AB, Hamerman D: Electron microscopy of the human synovial membrane, *The Journal of Cell Biology* 14:207-220, 1962.
2. Hamilton JA, Tak PP: The dynamics of macrophage lineage populations in inflammatory and autoimmune diseases, *Arthritis and Rheumatism* 60:1210-1221, 2009.
3. Edwards JC, Willoughby DA: Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as genetic markers, *Annals of the Rheumatic Diseases* 41:177-182, 1982.
4. van Furth R, Cohn ZA: The origin and kinetics of mononuclear phagocytes, *The Journal of Experimental Medicine* 128:415-435, 1968.
5. van Furth R: Phagocytic cells: development and distribution of mononuclear phagocytes in normal steady state and inflammation. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editors: *Inflammation: Basic principles and clininal correlates*, New York, 1988, Raven Press, Ltd., pp 218-295.
6. Guilliams M, Mildner A, Yona S: Developmental and functional heterogeneity of monocytes, *Immunity* 49:595-613, 2018.
7. Bonnardel J, Guilliams M: Developmental control of macrophage function, *Curr Opin Immunol* 50:64-74, 2018.
8. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages, *Science* 330:841-845, 2010.
9. Sathe P, Metcalf D, Vremec D, et al: Lymphoid tissue and plasmacytoid dendritic cells and macrophages do not share a common macrophage-dendritic cell-restricted progenitor, *Immunity* 41:104-115, 2014.
10. Ginhoux F, Guilliams M: Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis, *Immunity* 44:439-449, 2016.
11. Perdiguero EG, Geissmann F: The development and maintenance of resident macrophages, *Nature Immunology* 17:2-8, 2015.
12. Tober J, Yzaguirre AD, Piwarzyk E, Speck NA: Distinct temporal requirements for Runx1 in hematopoietic progenitors and stem cells, *Development* 140:3765-3776, 2013.
13. Samokhvalov IM, Samokhvalova NI, Nishikawa S: Cell tracing shows the contribution of the yolk sac to adult haematopoiesis, *Nature* 446:1056-1061, 2007.
14. Hoeffel G, Ginhoux F: Ontogeny of tissue-resident macrophages, *Frontiers in Immunology* 6:486, 2015.
15. Hoeffel G, Chen J, Lavin Y, et al: C-Myb+ erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages, *Immunity* 42:665-678, 2015.
16. Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, et al: A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells, *Science* 336:86-90, 2012.
17. Hume DA, Irvine KM, Pridans C: The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages, *Trends Immunol* 40:98-112, 2019.
18. Gordon S, Plüddemann A: Tissue macrophages: heterogeneity and functions, *BMC Biol* 15:53, 2017.
19. Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al: The origin of tissue-resident macrophages: when an erythro-myeloid progenitor is an erythro-myeloid progenitor, *Immunity* 43:1023-1024, 2015.
20. Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al: Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors, *Nature* 518:547-551, 2015.
21. Sheng J, Ruedl C, Karjalainen K: Most tissue-resident macrophages except microglia are derived from fetal hematopoietic stem cells, *Immunity* 43:382-393, 2015.
22. T'Jonck W, Guilliams M, Bonnardel J: Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development, *Cell Immunol* 330:43-53, 2018.
23. Ginhoux F, Guilliams M: Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis, *Immunity* 44:439-449, 2016.
24. Koch AE, Polverini PJ, Leibovich SJ: Functional heterogeneity of human rheumatoid synovial tissue macrophages, *J Rheumatol* 15:1058-1063, 1988.
25. Misharin AV, Cuda CM, Saber R, et al: Nonclassical Ly6C(-) monocytes drive the development of inflammatory arthritis in mice, *Cell Reports* 9:591-604, 2014.
26. Amit I, Winter DR, Jung S: The role of the local environment and epigenetics in shaping macrophage identity and their effect on tissue homeostasis, *Nature Immunology* 17:18-25, 2016.
27. Winter DR, Amit I: The role of chromatin dynamics in immune cell development, *Immunological Reviews* 261:9-22, 2014.
28. Ghisletti S, Barozzi I, Mietton F, et al: Identification and characterization of enhancers controlling the inflammatory gene expression program in macrophages, *Immunity* 32:317-328, 2010.
29. Gosselin D, Link VM, Romanoski CE, et al: Environment drives selection and function of enhancers controlling tissue-specific macrophage identities, *Cell* 159:1327-1340, 2014.
30. Heinz S, Benner C, Spann N, et al: Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities, *Molecular Cell* 38:576-589, 2010.
31. Lara-Astiaso D, Weiner A, Lorenzo-Vivas E, et al: Chromatin state dynamics during blood formation, *Science* 345:943-949, 2014.
32. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, et al: Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment, *Cell* 159:1312-1326, 2014.
33. Ghisletti S, Natoli G: Deciphering cis-regulatory control in inflammatory cells, Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, *Biological Sciences* 368:20120370, 2013.
34. Graf T, Enver T: Forcing cells to change lineages, *Nature* 462:587-594, 2009.
35. Iwasaki H, Akashi K: Myeloid lineage commitment from the hematopoietic stem cell, *Immunity* 26:726-740, 2007.
36. Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, et al: Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis, *Science* 353:aad8670, 2016.
37. Aziz A, Soucie E, Sarrazin S, Sieweke MH: MafB/c-Maf deficiency enables self-renewal of differentiated functional macrophages, *Science* 326:867-871, 2009.
38. Kelly LM, Englmeier U, Lafon I, Sieweke MH, Graf T: MafB is an inducer of monocytic differentiation, *Embo J* 19:1987-1997, 2000.
39. Soucie EL, Weng Z, Geirsdottir L, et al: Lineage-specific enhancers activate self-renewal genes in macrophages and embryonic stem cells, *Science* 351:aad5510, 2016.
40. Heinz S, Romanoski C, Benner C, et al: Effect of natural genetic variation on enhancer selection and function, *Nature* 503:487-492, 2013.
41. Winter DR, Jung S, Amit I: Making the case for chromatin profiling: a new tool to investigate the immune-regulatory landscape, *Nat Rev Immunol* 15:585-594, 2015.
42. Laslo P, Spooner C, Warmflash A, et al: Multilineage transcriptional priming and determination of alternate hematopoietic cell fates, *Cell* 126:755-766, 2006.
43. Lupien M, Eeckhoute J, Meyer C, et al: FoxA1 translates epigenetic signatures into enhancer-driven lineage-specific transcription, *Cell* 132:958-970, 2008.
44. Cirillo L, Lin F, Cuesta I, Friedman D, Jarnik M, Zaret K: Opening of compacted chromatin by early developmental transcription factors HNF3 (FoxA) and GATA-4, *Molecular Cell* 9:279-289, 2002.
45. Cirillo L, Zaret K: An early developmental transcription factor complex that is more stable on nucleosome core particles than on free DNA, *Molecular Cell* 4:961-969, 1999.
46. Zaret KS, Carroll JS: Pioneer transcription factors: establishing competence for gene expression, *Genes & Development* 25:2227-2241, 2011.
47. Nutt S, Metcalf D, D'Amico A, Polli M, Wu L: Dynamic regulation of PU.1 expression in multipotent hematopoietic progenitors, *The Journal of Experimental Medicine* 201:221-231, 2005.
48. Laslo P, Spooner CJ, Warmflash A, et al: Multilineage transcriptional priming and determination of alternate hematopoietic cell fates, *Cell* 126:755-766, 2006.
49. Link VM, Duttke SH, Chun HB, et al: Analysis of genetically diverse macrophages reveals local and domain-wide mechanisms that control transcription factor binding and function, *Cell* 173:1796-809.e17, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Xie H, Ye M, Feng R, Graf T: Stepwise reprogramming of B cells into macrophages, *Cell* 117:663-676, 2004.
51. Feng R, Desbordes SC, Xie H, et al: 1 and C/EBPalpha/beta convert fibroblasts into macrophage-like cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:6057-6062, 2008.
52. Laiosa CV, Stadtfeld M, Xie H, de Andres-Aguayo L, Graf T: Reprogramming of committed T cell progenitors to macrophages and dendritic cells by C/EBP alpha and PU.1 transcription factors, *Immunity* 25:731-744, 2006.
53. Barish G, Yu R, Karunasiri M, et al: Bcl-6 and NF-kappaB cistromes mediate opposing regulation of the innate immune response, *Genes & Development* 24:2760-2765, 2010.
54. Ostuni R, Piccolo V, Barozzi I, et al: Latent enhancers activated by stimulation in differentiated cells, *Cell* 152:157-171, 2013.
55. Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, et al: Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity, *Science* 345:1251086, 2014.
56. Escoubet-Lozach L, Benner C, Kaikkonen M, et al: Mechanisms establishing TLR4-responsive activation states of inflammatory response genes, *PLoS Genetics* 7:e1002401, 2011.
57. Jin F, Li Y, Ren B, Natarajan R: PU.1 and C/EBP(alpha) synergistically program distinct response to NF-kappaB activation through establishing monocyte specific enhancers, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:5290-5295, 2011.
58. Kaikkonen M, Spann N, Heinz S, et al: Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription, *Molecular Cell* 51:310-325, 2013.
59. Okabe Y, Medzhitov R: Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages, *Cell* 157:832-844, 2014.
60. Gosselin D, Skola D, Coufal NG, et al: An environment-dependent transcriptional network specifies human microglia identity, *Science* 356, 2017.
61. Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al: Identification of a unique TGF-[beta]-dependent molecular and functional signature in microglia, *Nat Neurosci* 17:131-143, 2014.
62. Cohen M, Matcovitch O, David E, et al: Chronic exposure to TGFβ1 regulates myeloid cell inflammatory response in an IRF7-dependent manner, *The EMBO Journal* 33:2906-2921, 2014.
63. Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK: New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function, *Nature Immunology* 17:34-40, 2016.
64. Kennedy A, Fearon U, Veale DJ, Godson C: Macrophages in synovial inflammation, *Frontiers in Immunology* 2:52, 2011.
65. Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M: Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis, *Nature Reviews Rheumatology* 12:472-485, 2016.
66. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP: Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain, *Nat Rev Rheumatol* 15:355-363, 2019.
67. Helft J, Bottcher J, Chakravarty P, et al: GM-CSF mouse bone marrow cultures comprise a heterogeneous population of CD11c(+) MHCII(+) macrophages and dendritic cells, *Immunity* 42:1197-1211, 2015.
68. Kiener HP, Watts GFM, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self direct multiceullular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, Arthritis and Rheumatism, 2009. In press.
69. Nozaki T, Takahashi K, Ishii O, et al: Development of an ex vivo cellular model of rheumatoid arthritis: critical role of CD14-positive monocyte/macrophages in the development of pannus tissue, *Arthritis Rheum* 56:2875-2885, 2007.
70. Peck Y, Leom LT, Low PFP, Wang DA: Establishment of an in vitro three-dimensional model for cartilage damage in rheumatoid arthritis, *J Tissue Eng Regen Med* 12:e237-e249, 2018.
71. Sakuraba K, Fujimura K, Nakashima Y, et al: Brief report: successful in vitro culture of rheumatoid arthritis synovial tissue explants at the air-liquid interface, *Arthritis Rheumatol* 67:887-892, 2015.
72. Solomon S, Masilamani M, Mohanty S, Schwab JE, Boneberg EM, Illges H: Generation of three-dimensional pannus-like tissues in vitro from single cell suspensions of synovial fluid cells from arthritis patients, *Rheumatol Int* 24:71-76, 2004.
73. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S: Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation, *J Exp Med* 176:287-292, 1992.
74. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM: M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 paradigm, *J Immunol* 164:6166-6173, 2000.
75. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al: Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines, *Immunity* 41:14-20, 2014.
76. Mosser DM, Edwards JP: Exploring the full spectrum of macrophage activation, *Nature Reviews Immunology* 8:958-969, 2008.
77. Fleming BD, Mosser DM: Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy, *European Journal of Immunology* 41:2498-2502, 2011.
78. Xue J, Schmidt SV, Sander J, et al: Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation, *Immunity* 40:274-288, 2014.
79. Martinez FO, Gordon S: The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment, *F1000prime Reports* 6:13, 2014.
80. Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP: Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis? *Arthritis and Rheumatism* 62:2192-2205, 2010.
81. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D: Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme, *Science* 286:1732-1735, 1999.
82. DeLong CE, Roldan CA: Noninfective endocarditis in rheumatoid arthritis, *Am J Med* 120:e1-2, 2007.
83. Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ: Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease, *Nature Immunology* 2:746-753, 2001.
84. Li P, Schwarz EM: The TNF-alpha transgenic mouse model of inflammatory arthritis, *Springer Semin Immunopathol* 25:19-33, 2003.
85. Inglis JJ, Criado G, Medghalchi M, et al: Collagen-induced arthritis in C57BL/6 mice is associated with a robust and sustained T-cell response to type II collagen, *Arthritis Research & Therapy* 9:R113, 2007.
86. Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al: From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins, *Immunity* 10:451-461, 1999.
87. Monach PA, Mathis D, Benoist C: The K/BxN arthritis model, In Curr Protoc Immunol Chapter 15:Unit 15.22, 2008.
88. Monach PA, Nigrovic PA, Chen M, et al: Neutrophils in a mouse model of autoantibody-mediated arthritis: critical producers of Fc receptor gamma, the receptor for C5a, and lymphocyte function-associated antigen 1, *Arthritis and Rheumatism* 62:753-764, 2010.
89. Kyburz D, Corr M: The KRN mouse model of inflammatory arthritis, *Springer Semin Immunopathol* 25:79-90, 2003.
90. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, et al: Arthritis critically dependent on innate immune system players, *Immunity* 16:157-168, 2002.
91. van den Berg WB, van Lent PLEM: The role of macrophages in chronic arthritis, *Immunbiol* 195:614-623, 1996.
92. Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, Hamilton JA: The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF, *Journal of Leukocyte Biology* 68:144-150, 2000.
93. Yang YH, Hamilton JA: Dependence of interleukin-1-induced arthritis on granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, *Arthritis and Rheumatism* 44:111-119, 2001.
94. Brodmerkel CM, Huber R, Covington M, et al: Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344, *Journal of Immunology* 175:5370-5378, 2005.
95. Campbell IK, Hamilton JA, Wicks IP: Collagen-induced arthritis in C57BL/6 (H-2b) mice: new insights into an important disease model of rheumatoid arthritis, *European Journal of Immunology* 30:1568-1575, 2000.

96. Cook AD, Braine EL, Campbell IK, Rich MJ, Hamilton JA: Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): requirement for GM-CSF in the effector phase of disease, *Arthritis Research* 3:293-298, 2001.
97. Ohno H, Uemura Y, Murooka H, et al: The orally-active and selective c-Fms tyrosine kinase inhibitor Ki20227 inhibits disease progression in a collagen-induced arthritis mouse model, *Eur J Immunol* 38:283-291, 2008.
98. Jacobs JP, Ortiz-Lopez A, Campbell JJ, Gerard CJ, Mathis D, Benoist C: Deficiency of CXCR2, but not other chemokine receptors, attenuates autoantibody-mediated arthritis in a murine model, *Arthritis and Rheumatism* 62:1921-1932, 2010.
99. Puchner A, Saferding V, Bonelli M, et al: Non-classical monocytes as mediators of tissue destruction in arthritis, *Ann Rheum Dis* 77:1490-1497, 2018.
100. Huang QQ, Birkett R, Doyle R, et al: The role of macrophages in the response to TNF inhibition in experimental arthritis, *Journal of Immunology* 200:130-138, 2018.
101. Mavers M, Cuda CM, Misharin AV, et al: Cyclin-dependent kinase inhibitor p21, via its C-terminal domain, is essential for resolution of murine inflammatory arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 64:141-152, 2012.
102. Siouti E, Andreakos E: The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis, *Biochem Pharmacol* 165:152-169, 2019.
103. Cuda CM, Pope RM, Perlman H: The inflammatory role of phagocyte apoptotic pathways in rheumatic diseases, *Nature Reviews Rheumatology* 12:543-558, 2016.
104. Scatizzi JC, Hutcheson J, Pope RM, et al: Bim-Bcl-2 homology 3 mimetic therapy is effective at suppressing inflammatory arthritis through the activation of myeloid cell apoptosis, *Arthritis and Rheumatism* 62:441-451, 2010.
105. Scatizzi JC, Bickel E, Hutcheson J, Haines GK 3rd, Perlman H: Bim deficiency leads to exacerbation and prolongation of joint inflammation in experimental arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 54:3182-3193, 2006.
106. Liu H, Eksarko P, Temkin V, et al: Mcl-1 is essential for the survival of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis, *Journal of Immunology* 175:8337-8345, 2005.
107. Perlman H, Georganas C, Pagliari LJ, Koch AE, Haines K, Pope RM: Bcl-2 expression in synovial fibroblasts is essential for maintaining mitochondrial homeostasis and cell viability, *Journal of Immunology* 164:5227-5235, 2000.
108. Sieberts SK, Zhu F, Garcia-Garcia J, et al: Crowdsourced assessment of common genetic contribution to predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis, *Nature Communications* 7:12460, 2016.
109. Perlman H, Pagliari LJ, Liu HT, Koch AE, Haines GK, Pope RM: Rheumatoid arthritis synovial macrophages express the Fas-associated death domain-like interleukin-1 beta-converting enzyme-inhibitory protein and are refractory to Fas-mediated apoptosis, *Arthritis and Rheumatism* 44:21-30, 2001.
110. Ma Y, Liu H, Tu-Rapp H, et al: Fas ligation on macrophages enhances IL-1R1-Toll-like receptor 4 signaling and promotes chronic inflammation, *Nat Immunol* 5:380-387, 2004.
111. Brown NJ, Hutcheson J, Bickel E, et al: Fas death receptor signaling represses monocyte numbers and macrophage activation in vivo, *Journal of Immunology* 173:7584-7593, 2004.
112. Huang QQ, Birkett R, Koessler RE, et al: Fas signaling in macrophages promotes chronicity in K/BxN serum-induced arthritis, *Arthritis & Rheumatology* 66:68-77, 2014.
113. Huang QQ, Birkett R, Doyle RE, et al: Association of increased F4/80high macrophages with suppression of serum-transfer arthritis in mice with reduced FLIP in myeloid cells, *Arthritis & Rheumatology* 69:1762-1771, 2017.
114. Huang QQ, Perlman H, Birkett R, et al: CD11c-mediated deletion of Flip promotes autoreactivity and inflammatory arthritis, *Nature Communications* 6:7086, 2015.
115. Scatizzi JC, Hutcheson J, Bickel E, Haines GK 3rd, Perlman H: Pro-apoptotic Bid is required for the resolution of the effector phase of inflammatory arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 9:R49, 2007.
116. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al: Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial, *Arthritis and Rheumatism* 65:1985-1994, 2013.
117. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al: Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial, *Annals of the Rheumatic Diseases* 70:469-475, 2011.
118. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis, *The New England Journal of Medicine* 343:1586-1593, 2000.
119. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis and Rheumatism* 54:26-37, 2006.
120. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial, *Lancet* 372:375-382, 2008.
121. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial, *Arthritis and Rheumatism* 64:2824-2835, 2012.
122. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, et al: A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry, *Annals of the Rheumatic Diseases* 71:1134-1142, 2012.
123. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al: Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry, *Arthritis and Rheumatism* 62:22-32, 2010.
124. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, et al: A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years, *BMJ Open* 2, 2012.
125. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al: Persistence with antitumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry, *The Journal of Rheumatology* 38:1273-1281, 2011.
126. Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, et al: Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors, *Arthritis Research & Therapy* 13:R25, 2011.
127. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I, *Arthritis and Rheumatism* 58:15-25, 2008.
128. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007, *Arthritis and Rheumatism* 62:1576-1582, 2010.
129. Filkova M, Cope A, Mant T, et al: Is there a role of synovial biopsy in drug development? *BMC Musculoskelet Disord* 17:172, 2016.
130. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al: Synovial tissue research: a state-of-the-art review, *Nature Reviews Rheumatology* 13:630, 2017.
131. Mandelin AM 2nd, Homan PJ, Shaffer AM, et al: Transcriptional profiling of synovial macrophages using minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsies in rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatology* 70:841-854, 2018.
132. Zhang F, Wei K, Slowikowski K, et al: Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry, 20:928–942, 2019.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

11 Neutrófilos

BINITA SHAH, NATHALIE BURG Y MICHAEL H. PILLINGER

PUNTOS CLAVE

- Los neutrófilos son células del linaje mieloide caracterizadas por la presencia de gránulos que contienen enzimas y otros compuestos potencialmente tóxicos implicados en la defensa del huésped.
- Los neutrófilos son células de vida muy corta y diferenciación terminal presentes principalmente en el torrente sanguíneo, donde participan en la vigilancia de los antígenos extraños por parte del huésped.
- Los neutrófilos actúan en la inflamación aguda y constituyen una defensa esencial frente a las infecciones bacterianas agudas; las anomalías de la función de los neutrófilos son infrecuentes y alteran la capacidad de responder a infecciones potencialmente mortales.
- Las funciones clave de los neutrófilos son la fagocitosis y la degradación de partículas extrañas mediante la activación de proteasas y otras moléculas antibióticas, así como la generación de radicales de oxígeno tóxicos.
- Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extra-cellular traps*) son agregados de cromatina extruida de los neutrófilos y enzimas de sus gránulos capaces de atrapar y destruir bacterias, pero que también promueven y resuelven la inflamación y pueden propagar la autoinmunidad.
- Los neutrófilos intervienen en muchos cuadros reumáticos, tanto como efectores como contribuyentes de los procesos patológicos.

Generalidades

Los neutrófilos (neutrófilos polimorfonucleares [PMN]) pertenecen a la familia de los leucocitos polimorfonucleares, células hematopoyéticas que comparten las características de un núcleo multilobulado y gránulos intracitoplásmicos altamente desarrollados (de ahí el término alternativo de *granulocitos* para esta familia de células). Según las propiedades de tinción citoquímica de sus gránulos respectivos se pueden identificar tres clases de leucocitos polimorfonucleares: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Mientras que los gránulos neutrófilos se tiñen con colorantes neutros, los gránulos eosinófilos lo hacen más eficazmente con tintes ácidos, como la eosina, y los gránulos basófilos con tintes básicos. En la tinción de Wright policromática estándar de un frotis de sangre periférica, el citoplasma de los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos es de color azul-rosa, rosa y azul, respectivamente. Estos grupos de leucocitos polimorfonucleares se diferencian no solo por su aspecto, sino también por su bioquímica y su función. Los leucocitos polimorfonucleares constituyen una parte importante del sistema de inmunidad innata del organismo, pues sus respuestas a organismos ajenos, a antígenos extraños o a ambos están preprogramadas y son independientes de la exposición previa a la partícula extraña.

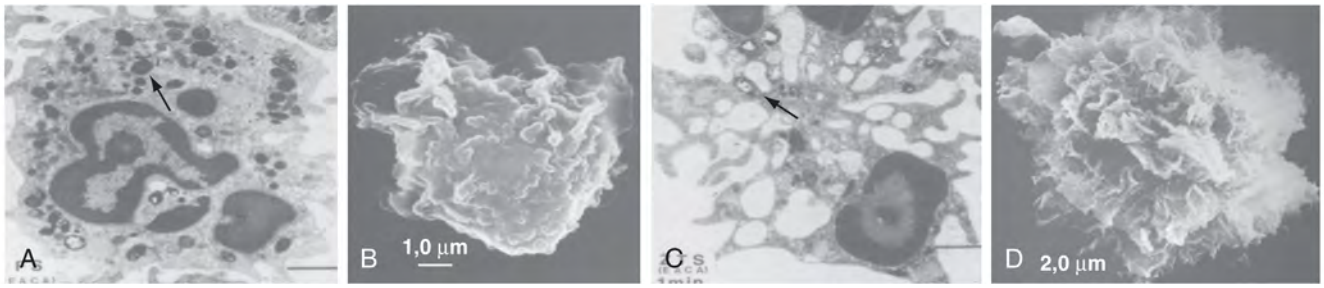
Los neutrófilos son la primera línea de defensa del organismo frente a los invasores extraños y constituyen el tipo celular principal implicado en la inflamación aguda y en algunas formas de inflamación crónica. La importancia de los neutrófilos en la defensa bacteriana queda ilustrada por los pacientes que tienen defectos hereditarios en la función de los neutrófilos y son propensos a sufrir infecciones de repetición y a menudo mortales (se describe más adelante en este capítulo). Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en el torrente sanguíneo, donde constituyen típicamente más del 50% de todos los leucocitos de la sangre. En una infección bacteriana, el porcentaje de neutrófilos puede aumentar al 80% o más. Por el contrario, se cree que las concentraciones tisulares de neutrófilos en los periodos de homeostasis son bajas, pero aumentan en respuesta a la inflamación y a otros desencadenantes. Los neutrófilos pueden considerarse células vigilantes que se desplazan por el torrente sanguíneo en busca de infecciones de los tejidos y otros procesos inflamatorios. Desafortunadamente, su capacidad para destruir organismos extraños se equipara en algunas circunstancias con la de destruir tejidos del huésped. En este capítulo revisamos el desarrollo, la estructura y la función de los neutrófilos, su misión protectora frente a las infecciones y la participación y la influencia de los neutrófilos en la patogenia y la fisiopatología de las deficiencias inmunitarias y las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.

Desarrollo, morfología y contenido de los neutrófilos

Mielopoyesis y eliminación de los neutrófilos

La mayoría de neutrófilos en el torrente sanguíneo se ve reflejada en la médula ósea, donde el 60% de la capacidad hematopoyética podría estar dedicada a la producción de neutrófilos. Diariamente se liberan 10^{11} neutrófilos a la sangre[2]. El desarrollo de los neutrófilos en la médula ósea tarda unos 14 días, y su origen está en la célula madre hematopoyética. Las células madre destinadas a ser neutrófilos se diferencian primero en mieloblastos, que conservan la capacidad de desarrollarse a eosinófilos, basófilos y neutrófilos. La diferenciación siguiente da el promielocito neutrófilo, un precursor comprometido del neutrófilo, y continua por los estadios de mielocito neutrófilo, metamielocito, cayado y neutrófilo maduro. A medida que el metamielocito pasa por las distintas fases, finaliza la mitosis del neutrófilo, mientras que continúa su desarrollo y la organización de los gránulos. Solo el neutrófilo maduro muestra la característica clásica del núcleo multilobulado[3]. Los neutrófilos tienen una diferenciación terminal; no se dividen ni, como norma general, alteran su fenotipo macroscópico una vez liberados de la médula ósea. Sin embargo, ante ciertas infecciones, como las debidas a helmintos, algunos neutrófilos pueden mostrar un perfil diferente de expresión génica y un núcleo en forma de anillo, a diferencia de la típica célula multilobulada observada en la sangre periférica[4].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 11.1** Morfología de los neutrófilos en reposo y estimulados. (A y B) Microfotografías electrónicas de transmisión (A) y de barrido (B) de neutrófilos en reposo. En (A), obsérvense el núcleo multilobulado y la abundante población de gránulos. Es posible distinguir al menos dos poblaciones de gránulos: los más grandes y oscuros representan los gránulos primarios (azurófilos), mientras que los más pequeños y ligeramente más pálidos son predominantemente gránulos secundarios (específicos) y podrían incluir una población de gránulos de gelatinasa (la *flecha* indica un gránulo primario). En (B), obsérvese la superficie relativamente lisa con algunas irregularidades de la membrana. (C y D) Microfotografías electrónicas de transmisión (C) y de barrido (D) de neutrófilos 1 min después de su estimulación con zimosano. El diámetro celular es mayor y el área global de la membrana de superficie (plasmática) aumenta considerablemente. La mayor parte de la membrana responsable del aumento de superficie es aportada por la fusión de las membranas de los gránulos internos con la membrana plasmática. En (C), esta fusión es aparente por la depleción de gránulos, que conduce a una imagen de vesículas vacías (la *flecha* indica un gránulo primario parcialmente vaciado; las áreas circulares blancas representan vesículas completamente vaciadas cuyas membranas están fusionadas con la membrana plasmática). En (D), esta fusión se observa como extensiones de la membrana plasmática superficial, denominadas *lamelipodios*. (Por cortesía de G. Weissmann, NYU School of Medicine.)

Debido al origen de los neutrófilos en células madre pluripotenciales, así como a las fases precisas de su desarrollo, los mecanismos que regulan la diferenciación de estas células adquieren un notable interés. Aunque aún no conocemos del todo este proceso, los estudios han destacado la participación de un complemento particular de factores de transcripción y citocinas que parecen dirigir las células iniciales hacia el desarrollo en neutrófilos. Son necesarios varios factores mieloides para la regulación transcripcional de los neutrófilos, incluidos LEF-1, proteínas α, β y ε del promotor CCAAT (C/EBPα, β y ε) y GFI-1. A diferencia de otras células mieloides, la ausencia de expresión del factor de transcripción GATA1 también contribuye al compromiso del desarrollo de los neutrófilos[5,6]. Una de las citocinas principales que regulan la granulocitopoyesis es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Los efectos del G-CSF son inducción de la diferenciación mieloide, proliferación de precursores de granulocitos y liberación de neutrófilos maduros de la médula ósea[7]. Los efectos biológicos del G-CSF están mediados por su receptor (G-CSFR o CD114), un miembro de la familia de receptores de citocinas clase I. Aunque otras citocinas hematopoyéticas contribuyen a la granulocitopoyesis *in vivo* (como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF] y las interleucinas [IL] 6 y 3), su presencia individual no es esencial, como se pone de manifiesto en experimentos de anulación de genes en ratones.

Cuando han madurado, los neutrófilos salen de la médula ósea a través del endotelio sinusoidal y pasan a la circulación, proceso denominado *migración transcelular*[8]. Los neutrófilos liberados de la médula ósea tienen una semivida en el torrente sanguíneo de unas 6 h y una semivida tisular solo un poco mayor. La duración de la vida de los neutrófilos podría estar modulada por señales solubles; cuando resultan expuestos a ciertos estímulos, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y el ligando de Fas (CD95), los neutrófilos sufren apoptosis o muerte celular programada[9,10]. La alta producción y la corta semivida de los neutrófilos implican que deben existir mecanismos de eliminación de estas células. Recientemente el sistema de señalización de factor 1 derivado del estroma (SDF-1)/receptor 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) se ha visto implicado en la eliminación de neutrófilos. El CXCR4, un receptor acoplado a la proteína G, se expresa en cifras bajas en neutrófilos maduros. A medida que envejecen, los neutrófilos alteran su fenotipo y regulan al alza el CXCR4. Este cambio respalda la migración a la médula ósea a través del quimiotáctico SDF-1 (también denominado *CXCL12*). Una vez de vuelta en la médula ósea, los neutrófilos senescentes son fagocitados por macrófagos del estroma[11]. Los neutrófilos senescentes o apoptóticos del torrente sanguíneo también son retirados por macrófagos del hígado y el bazo (sistema reticuloendotelial). Aunque sabemos muy poco de los mecanismos moleculares subyacentes a la eliminación de neutrófilos en el hígado y el bazo, la regulación al alza de la molécula de adhesión P-selectina en las células de Kupffer parece importante. Aún no está claro si los neutrófilos tisulares son eliminados principalmente por los macrófagos locales o si primero se desplazan a través del sistema de drenaje linfático.

Morfología y contenido de los neutrófilos

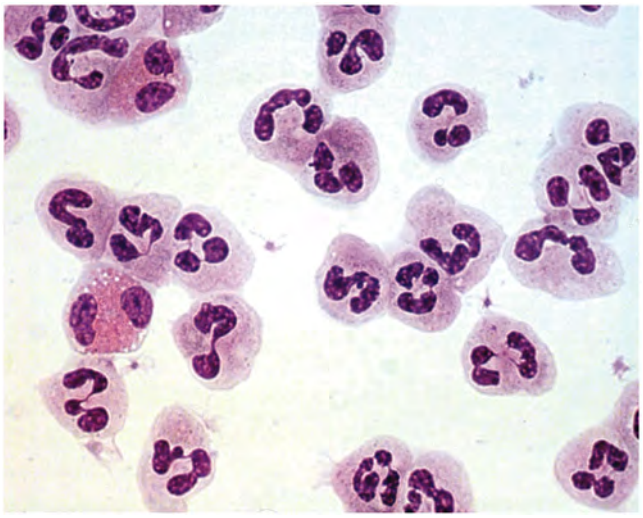
Los núcleos de los neutrófilos tienden a presentar más lóbulos (típicamente de tres a cinco) que otros leucocitos polimorfonucleares, por lo general, de tres a cinco (figs. 11.1 y 11.2). En algunos casos, incluida la carencia de vitamina B_{12}, los núcleos de los neutrófilos pueden volverse hipersegmentados, con hasta siete lóbulos[1]. La naturaleza multilobular del núcleo de los neutrófilos refleja condensación de la cromatina, lo que sugiere que los neutrófilos tal vez no son capaces de realizar la transcripción. Sin embargo, ahora se sabe que los neutrófilos conservan la capacidad de síntesis de proteínas constitutiva y estimulada, si bien de forma limitada[12].

Los gránulos de los neutrófilos identificables por las tinciones histoquímicas clásicas son de dos clases (v. figs. 11.1 y 11.2). Dos clases adicionales de gránulos requieren técnicas especiales para reconocerlos e identificarlos.

Gránulos primarios

Los gránulos primarios de los neutrófilos se forman en primer lugar (en los mieloblastos y los promielocitos)[3] y, por sus tendencias de tinción (afinidad por el tinte básico azul A), también se conocen como *gránulos azurófilos*[13]. Son similares y funcionalmente equivalentes a los lisosomas de otras células. Característica de los gránulos azurófilos es la presencia de mieloperoxidasa (MPO), una enzima que cataliza la formación de ácido hipocloroso a partir de cloro en presencia de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (v. «Estallido respiratorio» más adelante). La presencia de grandes cantidades de esta enzima en los gránulos azurófilos da a los cúmulos de neutrófilos (pus) su color típico amarillo verdoso. En concordancia con su papel funcional como lisosomas, los gránulos azurófilos también contienen varias proteasas y otras enzimas, como elastasa, lisozima, fosfatasa ácida, catepsinas y enzimas dirigidas a ácidos

nucleicos y azúcares (tabla 11.1)[3]. En lo que respecta a la membrana, no obstante, se diferencian de los auténticos lisosomas en que carecen de las proteínas de membrana asociadas a los lisosomas I y II (LAMP-I y LAMP-II) y del sistema del receptor de manosa-6-fosfato[14].



● **Fig. 11.2** Neutrófilos en reposo y eosinófilos bajo el microscopio óptico. Un frotis sanguíneo teñido con hematoxilina y eosina muestra neutrófilos y eosinófilos; los núcleos trilobulados (polimorfonucleares) son característicos de la morfología de los neutrófilos. Los dos eosinófilos se diferencian por sus núcleos bilobulados y sus gránulos de color rosado (la eosina tiñe estructuras básicas). (Por cortesía de K. A. Zarember, Laboratory of Host Defenses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health.)

Gránulos secundarios

A diferencia de los gránulos primarios o azurófilos, los *gránulos secundarios* de los neutrófilos constituyen una población exclusiva para estas células, hecho reflejado en el término alternativo de *gránulos específicos*. Los gránulos específicos poseen un gran conjunto de proteínas asociadas a la membrana, como citocromos, moléculas señal y receptores. Los gránulos específicos constituyen un reservorio de proteínas destinadas a las superficies topológicamente externas de las vacuolas fagocíticas y la membrana plasmática (v. tabla 11.1)[2,3]. Una familia de proteinasas especialmente importante presente en los gránulos específicos de los neutrófilos es la de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), que incluyen colagenasa 2 de neutrófilos (MMP-8), gelatinasa B (MMP-9), estromelisina (MMP-3) y leucosina (MMP-25). Las MMP se almacenan en forma de proenzimas inactivas y pasan por una activación proteolítica tras la fusión del gránulo específico y la interacción con el contenido de los gránulos azurófilos en la vacuola fagocítica[3,15,16]. La activación de las MMP confiere a los neutrófilos la capacidad de alterar y degradar componentes integrales de la membrana de las bacterias fagocitadas. No obstante, la función de las MMP de neutrófilos no se limita a la destrucción de bacterias. También son importantes, por ejemplo, en la extravasación y diapedesis de los neutrófilos (se describe en este capítulo)[17].

Los gránulos azurófilos y específicos contienen además proteínas y péptidos antimicrobianos, que son la piedra angular de la inmunidad innata. Queda fuera del objetivo de este capítulo la descripción detallada del arsenal de los neutrófilos frente a los invasores extraños, pero se deben mencionar algunos cuyos mecanismos de acción se han dilucidado. La elastasa, mencionada anteriormente, colabora en la destrucción de las bacterias gramnegativas mediante la degradación de la proteína A de la membrana externa bacteriana[18]. Los ratones carentes de elastasa son más propensos a las infecciones por organismos gramnegativos (no así a los grampositivos) que los ratones no alterados

TABLA 11.1 Contenido parcial de los gránulos de los neutrófilos

	Vesículas secretoras	Gránulos de gelatinasa	Gránulos específicos	Gránulos azurófilos
Tamaño relativo	El menor	Intermedio	Intermedio	El mayor
Componentes solubles (asociados a matriz)	Proteínas plasmáticas	Gelatinasa Acetiltransferasa Arginasa 1 Lisozima Ficolina 1	Gelatinasa MMP-3 MMP-8 MMP-9 Lactoferrina β_2-microglobulina NGAL α_1-antitripsina Lisozima Haptoglobina hCAP-18	Mieloperoxidasa Glucuronidasa Elastasa Lisozima Proteinasa 3 α_1-antitripsina Defensinas Catepsina G BPI Azuricidina NSP4
Componentes asociados a la membrana	Receptor de FMLP SCAMP NRAMP2 VAMP2 CD11b/CD18 Citocromo b_{558} Fosfatasa alcalina Activador del uroplasminógeno CD10, CD13, CD16 y CD45 CR1 Factor acelerador de la descomposición	Receptor de FMLP CD11b/CD18 Enzima desaciladora MMP-25 SCAMP CD177	CD11b/CD18 Citocromo b_{558} CD66, CD67 y CD177 Receptor de fibronectina Receptor de TNF	CD63 y CD68

BPI, proteína bactericida/inductora de permeabilidad; *FMLP,* formil-metionil-leucil-fenilalanina; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

genéticamente. Las defensinas, almacenadas en los gránulos azurófilos, se acumulan en concentraciones de mg/ml en las vacuolas fagocíticas (descrito más adelante) y vuelven permeables a las membranas celulares diana (p. ej., bacterianas). En función de su contenido, los gránulos primarios pueden subdividirse aún más en aquellos con abundante defensina y con escasa defensina, respectivamente[19].

La proteína bactericida/inductora de permeabilidad (BPI), almacenada asimismo en los gránulos azurófilos, actúa en sincronía con las defensinas; es un neutralizador potente de endotoxinas y resulta citotóxica para las bacterias gramnegativas[20]. La BPI también potencia la actividad de la fosfolipasa A_2 secretora, activa frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. La lactoferrina, presente en los gránulos específicos, priva a los microorganismos de hierro y posee efectos antivíricos y antibacterianos. Se han descrito recientemente otras proteínas asociadas a los gránulos, como la proteína 3 secretora rica en cisteína (CRISP3) y la ficolina 1, aunque sus funciones siguen siendo inciertas.

Gránulos de gelatinasa y vesículas secretoras

Ciertas técnicas especiales han confirmado la existencia de otras dos clases de vesículas. Los gránulos de gelatinasa son idénticos en tamaño a los gránulos específicos y comparten con ellos algunas proteínas. Sin embargo, como su nombre implica, los gránulos de gelatinasa se distinguen por sus elevadas concentraciones de gelatinasa, una enzima latente con capacidad de destruir el tejido[21]. Las vesículas secretoras son más pequeñas y claras que las demás y no parecen contener enzimas proteolíticas[22], sino que destacan por un complemento extenso de proteínas asociadas a la membrana, incluidos receptores identificados en otros casos con la membrana plasmática. Estos y otros datos indican que la vesícula secretora es una reserva de membrana plasmática de neutrófilo y de otras proteínas de membrana (v. tabla 11.1).

El contenido de los gránulos de los neutrófilos tiene funciones muy importantes aparte de su efecto antimicrobiano directo, como amplificar o amortiguar la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La lactoferrina liberada en la fagocitosis inhibe la proliferación de cultivos linfocíticos mixtos *in vitro* al reducir la liberación de IL-2, TNF e IL-1β. Por otra parte, se ha observado que la proteinasa 3 aumenta la liberación de TNF activo e IL-1β en cultivos conjuntos de monocitos/neutrófilos al liberar las formas unidas a la membrana de estas citocinas[23]. De forma similar, la gelatinasa B convierte la IL-1β latente en su forma activa y potencia la actividad de IL-8 al truncar este quimiotáctico y aumentar su liberación, amplificando en consecuencia la llegada de neutrófilos[24,25]. La elastasa de los neutrófilos quizá resulte también proinflamatoria por su capacidad de escindir y alterar los receptores de fosfatidilserina en los macrófagos. Las células apoptóticas sufren alteraciones de su membrana que conducen a la expresión de fosfatidilserina en la superficie de su membrana externa, y la interacción de la fosfatidilserina con su receptor en los macrófagos provoca las respuestas de macrófagos que regulan a la baja la inflamación a través de la generación del factor de crecimiento transformante β (TGF-β)[26]. Al alterar estas interacciones, la elastasa de neutrófilos podría permitir que continuara la inflamación.

Activación de los neutrófilos y transducción de la señal

Para que los neutrófilos del torrente sanguíneo destruyan objetivos extraños en la periferia, primero necesitan detectar la presencia de esas dianas en la distancia. A continuación, tienen que unirse al endotelio activado de los vasos sanguíneos a través de múltiples interacciones que implican moléculas de adhesión y sus receptores (rodadura y adhesión). Una vez que han atravesado el endotelio de las vénulas poscapilares (diapedesis), los neutrófilos migran al origen de la señal (quimiotaxis). Por último, tienen que encontrar un objetivo, ingerirlo y destruirlo. Colectivamente, los procesos que permiten a los neutrófilos responder de esta forma reciben el nombre de *activación de neutrófilos.* Debido al potencial de destrucción tisular, la activación de neutrófilos tiene que ser regulada minuciosamente. Las respuestas internas a través de las cuales una célula traduce un encuentro con un estímulo en una respuesta fenotípica concreta se denominan *transducción de la señal* (fig. 11.3)[27].

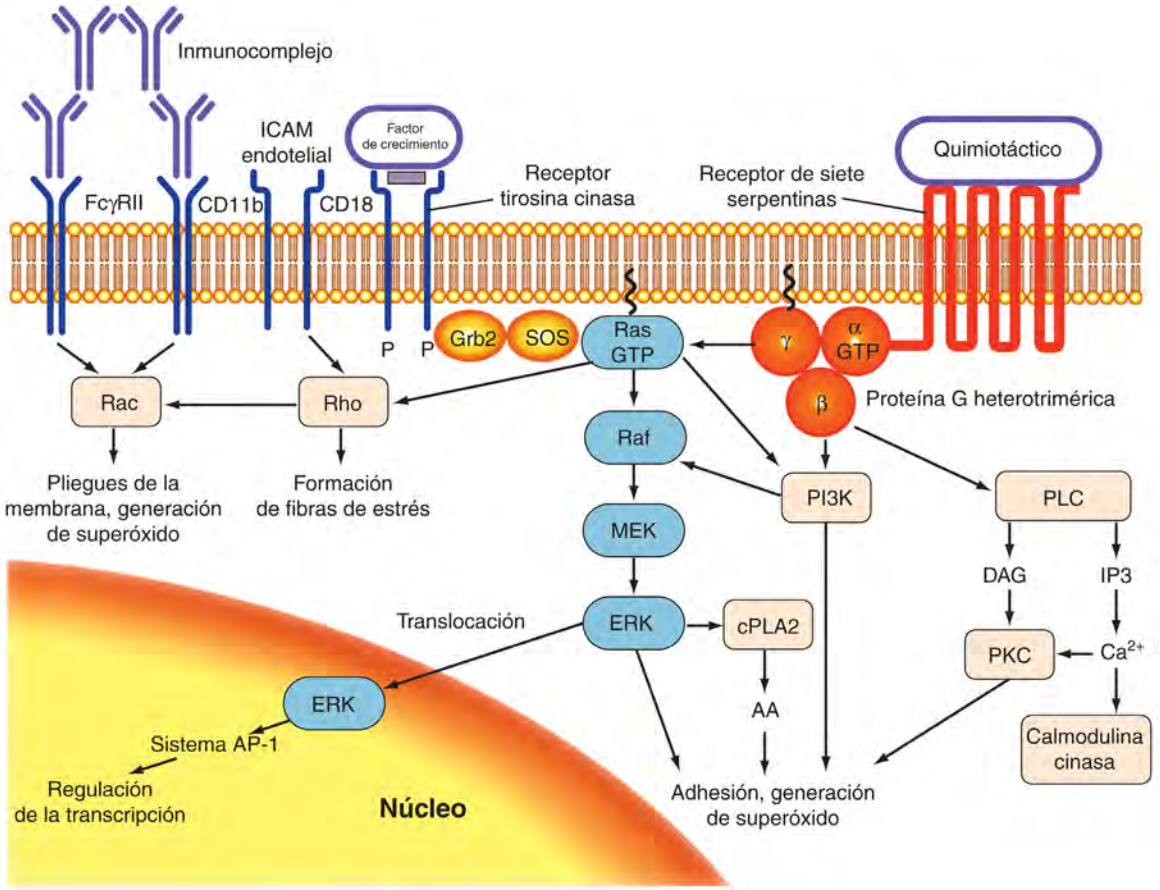
Estímulos y receptores

Los quimiotácticos clásicos de los neutrófilos son mediadores lipídicos (p. ej., leucotrieno B_4 [LTB_4] y factor activador de las plaquetas) y proteínas/péptidos (p. ej., péptidos formilados, el producto de escisión del complemento C5a y la quimiocina IL-8)[28]. *In vivo* los quimiotácticos se forman en zonas de inflamación, sea producidos en la zona por células inflamatorias (p. ej., LTB_4 o IL-8) o liberados de proteínas presintetizadas, como sucede en el caso del C5a. La capacidad de los péptidos formilados, como la *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP), de estimular los neutrófilos probablemente represente un brazo especialmente antiguo de la respuesta inmunitaria innata porque las células procariotas, no así las eucariotas (p. ej., humanas), sintetizan proteínas cuyo primer aminoácido es una metionina formilada, lo que permite que los organismos más avanzados reconozcan a los más primitivos. Las quimiocinas CXC son un grupo de sustancias quimiotácticas caracterizadas por la presencia de dos cisteínas *(C)* N-terminales separadas por cualquier otro aminoácido *(X)* en el extremo carboxilo terminal. Entre las quimiocinas CXC que intervienen en el reclutamiento de neutrófilos se incluyen IL-8 (CXCL8), KC (CXCL1) y MIP-2 (CXCL2). Además de sus actividades de atracción, los quimiotácticos también estimulan la mayoría de los demás aspectos de la activación de neutrófilos. No obstante, sus potencias individuales para las respuestas concretas son diferentes, lo que indica que cumplen funciones superpuestas pero diferentes en la activación de neutrófilos[28,29].

La activación de los neutrófilos en el torrente sanguíneo depende de la presencia de receptores de superficie específicos. La mayoría de los receptores de quimiotácticos pertenecen a una clase conocida como *receptores de siete dominios transmembrana* (también llamados *receptores de siete serpentinas* o *receptores acoplados a proteínas G* [GPCR]). Estos receptores están compuestos por una sola cadena proteínica cuyos dominios hidrófobos serpentean a través de la membrana plasmática siete veces en total[30]. La unión de los quimiotácticos a los GPCR tiene lugar en un bolsillo de la cara extracelular de la membrana plasmática, a la altura de los grupos de cabezas hidrófobas de los lípidos o por debajo de este punto. También se han identificado receptores de ligandos solubles aparte de los quimiotácticos en los neutrófilos, como receptores de factores de crecimiento, factores estimulantes de colonias y citocinas. Los receptores de factores de crecimiento pertenecen a la familia de receptores de proteínas tirosina cinasas, en los cuales la interacción del ligando con dos receptores idénticos o relacionados los aproxima, provocando su fosforilación cruzada y su activación. Los receptores de distintos estímulos inflamatorios solo llegan a estar altamente expresados en los neutrófilos maduros[31]. Entre estos se incluyen receptores de quimiocinas CXC y CC, como IL-8R-α y β; CXCR4 y CCR-1, 2 y 3; receptores de TNF e interferón (IFN) α y γ, y receptores de IL IL1R, IL4R, IL6R, IL10R e IL17R. Algunos ligandos no quimiotácticos no activan directamente los neutrófilos, sino que modulan su función. Por ejemplo, el pretratamiento de los neutrófilos con insulina o GM-CSF provoca la amplificación de las respuestas posteriores de los neutrófilos a los quimiotácticos, proceso conocido como *cebado*[32].

Proteínas de unión a la guanosina trifosfato

La unión de los receptores de siete dominios transmembrana produce la activación de un grupo de efectores intracelulares conocidos como *proteínas de unión a la guanosina trifosfato (GTP) heterotriméricas* o proteínas G. Están compuestas por subunidades α, β y γ, y sus tipos individuales se diferencian por las subunidades α, β y γ particulares que emplean. En los neutrófilos las proteínas G predominantes son las



● **Fig. 11.3** Vías de señalización en la activación de los neutrófilos. La implicación de receptores de Fc, factor de crecimiento y quimiotácticos y moléculas de adhesión pone en marcha vías de señalización que provocan respuestas proinflamatorias de los neutrófilos, como cambios morfológicos y del citoesqueleto, activación de moléculas de adhesión y del sistema generador de superóxido (NAPDH oxidasa) y regulación de la transcripción. Se ilustran varias de las vías bien establecidas que participan en estas respuestas. *AP-1,* proteína activadora 1; *ICAM,* molécula de adhesión intercelular.

pertenecientes a la familia G_i. Las subunidades γ de la proteína G están modificadas por la adición de grupos prenilo (poliisopreno) y metilo carboxiterminal, que las anclan a la membrana plasmática. Todas las proteínas G comparten la capacidad, localizada en sus subunidades α, de unirse a la GTP e hidrolizarla a guanosina difosfato (GDP). Las proteínas G son activas cuando están unidas a la GTP, pero inactivas en la forma unida a la GDP. La incorporación del receptor de siete serpentinas adecuado promueve la unión de GTP en la subunidad α. Como consecuencia de la unión de la GTP, las proteínas G heterotriméricas se disocian en componentes α y β/γ, cada uno con funciones efectoras específicas[33].

Una clase monomérica de proteínas de unión a la GTP de bajo peso molecular (20-25 kDa) (LMW-GBP) también es importante en la transducción de la señal de neutrófilos. Como la primera LMW-GBP descrita fue el protooncogén *Ras,* también se denominan *proteínas relacionadas con Ras* o *de la superfamilia Ras,* o simplemente *GTPasas pequeñas.* Las GTPasas pequeñas combinan en una molécula las modificaciones prenilo y metilo de la subunidad γ de la proteína G con la capacidad de unión a la GTP de la subunidad α[34]. Se han descrito al menos cuatro familias de GTPasas pequeñas: familia Ras, cuyos miembros participan en la activación, así como en el crecimiento y la división celulares; familia Rho, que actúa en las reorganizaciones del citoesqueleto, y familias Rab y Arf, cruciales para el tráfico de vesículas y endomembranas[35]. Las cuatro clases de GTPasas pequeñas están representadas en los neutrófilos. Se cree que la familia Rho desempeña el papel más directo en la quimiotaxis de neutrófilos. Las proteínas de la familia Rho Rac y Cdc42 regulan los reordenamientos citoesqueléticos en el extremo de avance de la migración de los neutrófilos, y la propia RhoA hace lo propio en el urópodo o extremo final[36] (v. también la sección sobre quimiotaxis).

Segundos mensajeros

Son pequeñas moléculas difusibles generadas en respuesta a estímulos que transmiten señales de los receptores de membrana a proteínas efectoras anterógradas. En el modelo clásico de activación de neutrófilos, la implicación de los receptores causa la activación de la fosfolipasa C, que escinde el fosfatidilinositol trifosfato (PIP_3) en diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5 trifosfato (IP_3). El DAG y el IP_3 median la entrada de calcio citosólico y la activación de la proteína cinasa C (PKC), respectivamente. Otras fosfolipasas presentes en el neutrófilo incluyen la fosfolipasa A_2 citosólica ($cPLA_2$), que escinde fosfatidilcolina y/o etanolamina de los lípidos de la membrana nuclear para generar ácido araquidónico (AA), y la fosfolipasa D, que escinde fosfatidilcolina en ácido fosfatídico y colina[37]. Aunque muchos segundos mensajeros están implicados en la activación de los neutrófilos, otros podrían tener efectos inhibidores. Por ejemplo, la esfingosina y la ceramida inhiben la fagocitosis de los neutrófilos.

Además de los lípidos, se han caracterizado otras moléculas que son segundos mensajeros orgánicos e inorgánicos. Las concentraciones intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), un segundo mensajero clásico, aumentan rápidamente en los neutrófilos expuestos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tanto a estimulantes como a inhibidores. En estas circunstancias, es posible que la AMPc constituya una señal reguladora negativa (apagado) porque la exposición directa a la AMPc inhibe la mayoría de las respuestas de neutrófilos, sobre todo por la activación de la proteína cinasa A (PKA)[29]. Los efectos antiinflamatorios del inhibidor de la fosfodiesterasa 4 apremilast se basan en su capacidad para mantener la concentración de AMPc y, por tanto, de mantener la activación de la PKA[38]. Por el contrario, el incremento de la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) tiene un discreto efecto potenciador sobre algunas respuestas de neutrófilos. Los neutrófilos producen también óxido nítrico (NO), una molécula importante en la regulación de la defensa del huésped, en concentraciones bajas[39]. Los estudios han documentado la capacidad del NO de ejercer distintos efectos como segundo mensajero, como la inhibición de la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADPH) oxidasa, la polimerización de la actina y la quimiotaxis (se describe después). Por el contrario, una producción excesiva de NO se ha visto implicada en muchas enfermedades reumáticas[40].

Cinasas y cascadas de cinasas

Múltiples cinasas (proteínas capaces de añadir enzimáticamente grupos fosfato a moléculas diana) contribuyen a la señalización en células mieloides y no mieloides. La PKC, que actualmente se conceptualiza como una familia de cinasas, fue una de las primeras implicadas en la activación de neutrófilos en respuesta a quimiotácticos. La capacidad del forbol miristato acetato (PMA), un activador sintético de la PKC, de estimular las respuestas de neutrófilos respalda la participación de la PKC en la activación de neutrófilos[41]. Por el contrario, los inhibidores de la PKC bloquean la estimulación de funciones de los neutrófilos.

Las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) son una familia de serina treonina cinasas que abarca las familias de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), p38 y c-Jun amino-terminal cinasa (JNK). En los neutrófilos, los quimiotácticos y otros estímulos pueden activar ERK, p38 y JNK con evoluciones temporales concordantes con la activación de los neutrófilos. Se ha puesto de manifiesto que la activación de ERK es una señal para el anión superóxido (O_2^-) y para la adhesión y fagocitosis de neutrófilos[29,34,42]. La fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) es una familia de enzimas relacionadas presentes en abundancia en los neutrófilos que catalizan fundamentalmente la fosforilación no de proteínas, sino de la posición 3 de los fosfolípidos de fosfatidilinositol. Uno de los principales productos bioactivos de la PI3K es el PIP_3. Los quimiotácticos, como FMLP, activan rápidamente la PI3K en los neutrófilos, donde participa en diversas funciones de estas células, incluidas la generación de O_2^-, adhesión y desgranulación[43]. Es posible que la PI3K también regule la supervivencia y la apoptosis de los neutrófilos.

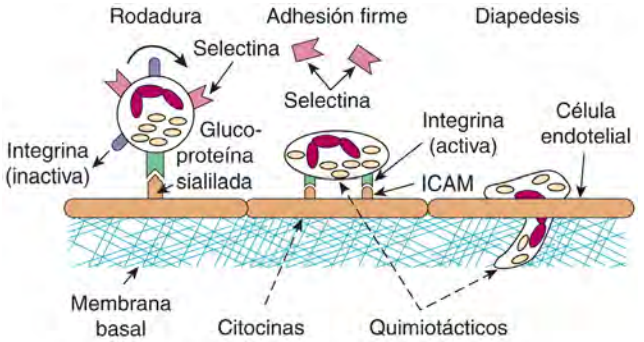
Funciones de los neutrófilos

Adhesión

Uno de los aspectos más precoces y cruciales de la respuesta inflamatoria es la capacidad de los neutrófilos del torrente sanguíneo de adherirse al endotelio vascular en preparación de su desplazamiento a los tejidos (fig. 11.4). Los neutrófilos estimulados también poseen la capacidad de adherirse unos a otros (agregación homotípica), lo que lleva a los neutrófilos de la sangre a juntarse con los neutrófilos ya adheridos al vaso o a concentrarse en una zona de inflamación. Varias familias de moléculas de adhesión interactivas están presentes en los neutrófilos y las células endoteliales, como selectinas, integrinas, moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y glucoproteínas sialiladas.

Selectinas y glucoproteínas sialiladas

La familia de las selectinas contiene tres moléculas relacionadas (L-selectina en los leucocitos, E-selectina en las células endoteliales y P-selectina en plaquetas activadas y células endoteliales). Las selectinas comparten una estructura común de dos o más dominios reguladores de complemento, un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico y un dominio de lectina. Cada selectina se une a una glucoproteína sialilada específica en la superficie de sus células de interacción: la E-selectina se une al antígeno sialil-Lewis^x en los neutrófilos, la P-selectina lo hace a la glucoproteína 1 de P-selectina (PSGL-1) de los neutrófilos y la L-selectina se une a la PSGL-1 y a la molécula 1 de adhesión celular dependiente de la glucosilación (GlyCAM-1) en el endotelio. Las interacciones entre selectinas y glucoproteínas sialiladas son de baja afinidad y transitorias, por lo que los leucocitos se unen y se liberan repetidamente de la superficie endotelial. El resultado es un conjunto de neutrófilos del torrente sanguíneo que, en cualquier momento, están poco adheridos a la superficie vascular (marginados) y se desplazan a lo largo de esta lentamente, con un movimiento giratorio, como una planta rodadora. Por tanto, estos neutrófilos no se extraen en un análisis de sangre clínico de rutina. La exposición de los neutrófilos y el endotelio a los estímulos apropiados (p. ej., descarga de adrenalina y corticoides) conduce al desprendimiento de selectinas y a la liberación de neutrófilos (desmarginación), con aumentos aparentes del recuento de neutrófilos periféricos[44].



● **Fig. 11.4** Adhesión de neutrófilos al endotelio vascular. *Izquierda,* rodadura. Un neutrófilo no estimulado se adhiere con escasa afinidad al endotelio no estimulado de una vénula poscapilar, proceso mediado por la interacción entre selectinas (del neutrófilo y el endotelio) y glucoproteínas sialiladas, que produce la rodadura de los neutrófilos a lo largo de la pared del vaso. *Centro,* adhesión firme. La exposición del neutrófilo a los quimiotácticos provoca la activación de integrinas (CD11a/CD18 y CD11b/CD18); la exposición del endotelio a las citocinas genera la expresión de moléculas de adhesión intercelular. Estas moléculas interaccionan, causando una adhesión firme. Es posible que las selectinas se separen al mismo tiempo de las superficies celulares. *Derecha,* diapedesis. Un neutrófilo realiza la diapedesis, atravesando el endotelio y abriéndose paso a través de la membrana basal. Los neutrófilos del torrente sanguíneo tienen la capacidad de adherirse a los vasos y salir de ellos en respuesta a señales tisulares de inflamación.

Integrinas y moléculas de adhesión intercelular

Las integrinas son una gran familia de moléculas heterodiméricas generadas por varias combinaciones de las cadenas α y β. Al igual que las selectinas, las integrinas requieren cationes bivalentes (Ca^{2+}, Mg^{2+} o ambos) para unirse a sus ligandos. Los neutrófilos expresan tres integrinas tipo β_2, todas construidas con un subcomponente α diferente (CD11a, CD11b o CD11c) y una cadena β_2 común (CD18). Las integrinas usan principalmente las ICAM como contraligandos. La CD11b/CD18 (también llamada *Mac-1* o *CR3*) se une al fibrinógeno, al factor X, a la heparina y al componente del complemento iC3b, además de a las ICAM, y está implicada sobre todo en las interacciones neutrófilos-endotelio y neutrófilos-neutrófilos. A diferencia de las selectinas, la CD11b/CD18 de neutrófilos se expresa constitutivamente pero está inactiva; la estimulación del neutrófilo produce cambios en el estado de activación de CD11b/CD18 y aumenta su afinidad por

ICAM y otros ligandos[45]. La estimulación del endotelio por citocinas, como la IL-1β, causa una mayor expresión de ICAM-1 e ICAM-2, constituyendo un mecanismo coordinado para la regulación de la adhesión. A diferencia de la adhesión mediada por selectinas, las interacciones integrinas-ICAM son de alta afinidad y persistentes. Así, la estimulación de los neutrófilos rodantes produce su adhesión firme a las paredes de los vasos y constituye el primer paso específico en el movimiento de neutrófilos a los tejidos. Además, la ocupación de las integrinas por sus contraligandos envía señales al interior de la célula (señalización «de fuera adentro») que regulan respuestas celulares selectivas, como reorganización del citoesqueleto, producción de oxidantes y desgranulación. La señalización de fuera adentro a través de CD11b/CD18 también se coordina con la señalización ejercida a través del receptor de Fc FcγRIII (se describe después) para regular distintas funciones; por ejemplo, fagocitosis de las partículas opsonizadas por la inmunoglobulina (Ig) G y el componente del complemento iC3b y la adhesión dependiente de neutrófilos en la inflamación vascular mediada por inmunocomplejos[46]. La interacción entre los neutrófilos y las células endoteliales es un proceso dependiente de CD11b/CD18: el entrelazado de CD18 en los neutrófilos lleva a una mayor permeabilidad del endotelio, probablemente por la liberación de proteasas de los neutrófilos[47].

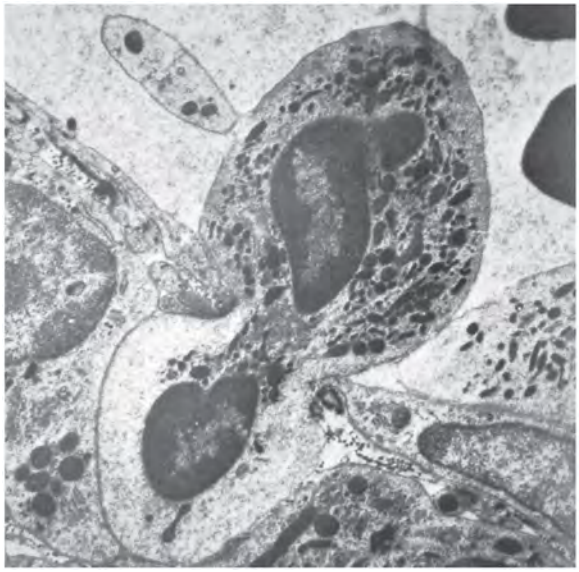
Los datos también respaldan con fuerza que las interacciones entre ICAM y CD11a/CD18 (también denominado *antígeno asociado a la función de los linfocitos 1* o *LFA-1*) son necesarias para la adhesión y la migración de los neutrófilos[48]. Durante la rodadura de los neutrófilos sobre el endotelio inflamado, la implicación de los neutrófilos provocada por PSGL-1 conduce a la activación de CD11a/CD18, que a su vez puede contribuir a la detención de los neutrófilos[49]. La evidencia sugiere que CD11a/CD18 y CD11b/CD18 desempeñan papeles ligeramente diferentes. CD11a/CD18 regulan sobre todo la adhesión firme inicial, y CD11b/CD18-ICAM median interacciones que permiten a la célula reptar sobre el endotelio para identificar una posible localización para la transmigración (v. más adelante)[50]. La función de CD11c/CD18 en los neutrófilos sigue estando menos clara.

Diapedesis y quimiotaxis

Diapedesis

El mecanismo por el cual los neutrófilos atraviesan los vasos sanguíneos (diapedesis) no está del todo establecido. Aunque muchos expertos consideran que la diapedesis de neutrófilos se produce entre las células endoteliales al interrumpir las uniones intercelulares[44], cierta evidencia apunta a que los neutrófilos atraviesan directamente por poros generados dentro de las propias células endoteliales (fig. 11.5)[51,52]. La diapedesis requiere interacciones homotípicas entre moléculas de adhesión presentes tanto en los neutrófilos como en las células endoteliales, que se denominan *moléculas de adhesión entre plaquetas y células endoteliales* (PECAM). Las PECAM se concentran en las uniones celulares endoteliales, y los anticuerpos que se unen a las PECAM inhiben la transmigración *in vitro* al confinar los neutrófilos a la cara apical del endotelio. Los neutrófilos en transmigración presentan regulación al alza de α6β1, una integrina que media la unión a la laminina (componente clave de la membrana basal perivascular). Por lo general, los anticuerpos contra α6β1 bloquean la transmigración de neutrófilos, pero no lo hacen en ratones carentes de PECAM, lo que implica a α6β1 y a PECAM como elementos cruciales en la salida de los neutrófilos de los vasos[53]. CD47, que se denomina también *proteína asociada a integrinas,* y CD99, que se expresa en neutrófilos y uniones endoteliales, también se han visto implicadas en el paso de los neutrófilos a través del endotelio.

Una vez pasado el endotelio, los neutrófilos se suelen detener antes de atravesar la membrana basal (lámina basal). Los estudios clásicos de Huber y Weiss[54] indican que los neutrófilos atraviesan la membrana basal gracias a la disrupción transitoria de su apertura, sin el uso de proteasas conocidas ni radicales de oxígeno. Las alteraciones se revierten rápidamente por mecanismos que probablemente impliquen el anclaje endotelial y la liberación de la membrana basal. Hablando metafóricamente, las células endoteliales pueden mantener abierta la puerta de la tienda (membrana basal) cuando entra el neutrófilo y luego liberarla nuevamente después de que el neutrófilo haya pasado.



● **Fig. 11.5** Diapedesis de un neutrófilo a través del endotelio vascular. Se muestra un neutrófilo pasando entre una o más células endoteliales o a través de ellas. Son visibles múltiples tipos de gránulos y el característico núcleo multilobulado del neutrófilo. El extremo de avance del neutrófilo, que está atravesando el endotelio, se encuentra relativamente libre de gránulos, lo que indica que representa la formación de una estructura especializada ara la diapedesis, incluida la formación de un citoesqueleto de F-actina.

Quimiotaxis

La quimiotaxis en la dirección de un gradiente molecular se consigue por la extensión de pliegues de la membrana (lamelipodios), seguida del anclaje de los pliegues al sustrato y la retirada del extremo en forma de cola de la célula en la dirección del movimiento. Estos cambios se llevan a cabo principalmente por la reorganización del citoesqueleto de actina tras detectar gradientes quimiotácticos que señalizan a través de GPCR y PI3K. La actina es una proteína de 41 kDa presente en una forma monomérica globular soluble (G-actina) y como un polímero lineal insoluble (F-actina). La F-actina podría ser ensamblada (alargada) en un extremo (extremo con púas) y desarmada en el otro bajo el control de moléculas reguladoras. Durante la quimiotaxis, la formación y el alargamiento de la F-actina se concentran en el extremo de avance del neutrófilo, permitiendo la extensión de la membrana celular (v. fig. 11.5). Los receptores de quimiotácticos también se concentran en el extremo de avance, definiendo la respuesta direccional de la célula al gradiente («fenómeno del faro»). A medida que se desplaza el neutrófilo, los receptores que estaban anteriormente en el extremo de avance son barridos a la cola e internalizados[55].

Fagocitosis y desgranulación

Fagocitosis

La fagocitosis por parte de los neutrófilos de bacterias y otras partículas con las que se encuentran requiere el contacto directo. Puede ser activada por el reconocimiento directo por parte de los neutrófilos de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), pequeños elementos moleculares presentes en bacterias y virus (no así en las células típicas de mamíferos). Los PAMP son reconocidos por receptores tipo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Toll (TLR)[56] y otros receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los neutrófilos humanos expresan todos los TLR excepto TLR3, y la activación de TLR estimula la fagocitosis de neutrófilos humanos al promover cambios estructurales y de conformación[57]. No obstante, los neutrófilos suelen ser malos fagocitando objetivos no modificados, especialmente bacterias encapsuladas. La fagocitosis se potencia enormemente con la opsonización (del griego «preparar para la mesa»), la modificación de un objetivo adornándolo con Ig, componentes del complemento o ambos (fig. 11.6).

Los neutrófilos expresan dos familias de receptores para la porción Fc de la IgG en complejos o agregada: FcγRIIa de baja afinidad y FcγRIIIb de alta afinidad[58]. En algunas infecciones, o tras la estimulación *in vitro* con IFN o G-CSF, los neutrófilos expresan también el receptor de alta afinidad FcγRI, que se une a la IgG monomérica.

El FcγRIIa se une a subclases de IgG con eficiencia variable según un polimorfismo en la posición del aminoácido 131. Los polimorfismos de los FcγRIIIb de los antígenos de neutrófilos NA1 y NA2 también determinan la unión a las subclases de IgG. Las personas homocigóticas para el alelo NA2 tienen menor capacidad de mediar la fagocitosis que las personas homocigóticas para el alelo NA1. Estas diferencias poseen implicaciones relevantes para las enfermedades reumáticas en las que los inmunocomplejos son importantes.

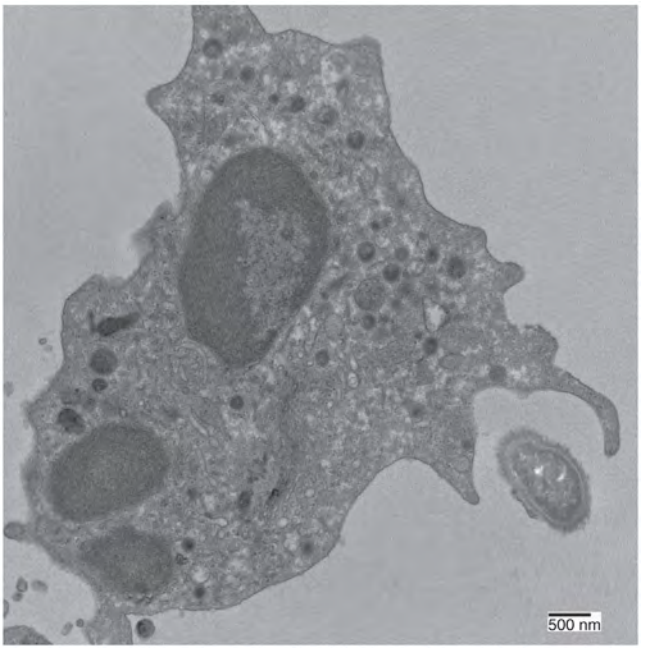
La fagocitosis es un proceso activo que supone la extensión simultánea de la membrana del neutrófilo (formación de filopodios y lamelipodios) alrededor y la invaginación del neutrófilo en el lugar del objetivo. La implicación de los receptores del complemento y de FcγR causa la activación de distintas vías de señalización que ejercen misiones diferenciadas en la fagocitosis[59]. Mientras que la implicación de CR3 (CD11b/CD18) produce la formación e invaginación de fibras de estrés de actina, la de FcγRII provoca principalmente la extensión de las membranas próximas al objetivo y a su alrededor. La señalización de estos receptores depende de la activación de miembros definidos de la familia Rho de LMW-GBP.

Desgranulación

Cuando se unen a un objetivo, los neutrófilos *se desgranulan,* término que refleja dos procesos posibles y diferentes. Las vesículas pueden fusionarse con la membrana plasmática, vertiendo su contenido en el espacio extracelular (v. fig. 11.1), o fusionarse con una vacuola fagocítica para formar un fagolisosoma. El primer tipo de desgranulación se regula de forma distinta que el segundo y favorece la movilización de gránulos más ligeros en respuesta a los estímulos (vesículas secretoras > gránulos de gelatinasa > gránulos específicos > gránulos azurófilos)[60]. En el segundo tipo de desgranulación (formación del fagolisosoma), la fusión preferencial de los gránulos azurófilos con la vacuola fagocítica provoca la llegada de proenzimas proteolíticas, MPO y proteínas antibacterianas al lugar de una bacteria ingerida[61]. La fusión de gránulos específicos con la vacuola fagocítica permite después el aporte de colagenasa, la activación de las enzimas de los gránulos azurófilos y la localización apropiada del citocromo b_{558}, un requisito para la NADPH oxidasa (comentado más adelante). Estos procesos regulados permiten el mantenimiento de agentes potencialmente tóxicos en formas inactivas hasta que se requieren, en cuyo momento se acercan entre sí y se activan. La contención de las sustancias activadas dentro del fagolisosoma las concentra cerca de las bacterias diana y minimiza el daño a tejidos del huésped y la autodestrucción de los neutrófilos. No obstante, el control del contenido de los gránulos es imperfecto y sigue siendo posible que se viertan moléculas tóxicas al medio extracelular, sobre todo cuando la diana es grande (fagocitosis frustrada).

Estallido respiratorio

Además de las proteasas y otras proteínas antibacterianas presentes en sus gránulos, los neutrófilos tienen la capacidad de destruir bacterias mediante la generación de metabolitos de oxígeno tóxicos,



• **Fig. 11.6** Ingestión de bacterias por un neutrófilo. Los neutrófilos son capaces de internalizar y destruir muchos microbios; cada proceso fagocítico produce la formación de un fagosoma, al cual se secretan especies reactivas de oxígeno y enzimas hidrolíticas. Microfotografía electrónica de transmisión en el momento preciso en el que una bacteria está siendo fagocitada por un neutrófilo. (Por cortesía de K. A. Zarember, D. E. Greenberg y K. Nagashima, Laboratory of Host Defenses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health.)

como NO, O_2^- y H_2O_2. Este proceso, mediado por el sistema de la NADPH oxidasa y denominado habitualmente *estallido oxidativo o respiratorio,* es extremadamente potente y requiere una regulación minuciosa para prevenir la autodestrucción de los neutrófilos[62]. El componente central de la NADPH oxidasa es el flavocitocromo b_{558}, localizado en las membranas de gránulos específicos y formado por dos subunidades: un componente de 22 kDa (gp22^{fox}, de *f*agocito *ox*idasa) y otro de 91 kDa (gp91^{fox}). No obstante, este flavocitocromo carece de actividad independiente, y además son necesarias varias proteínas citosólicas para la activación de la oxidasa, sobre todo un componente de 47 kDa y otro de 67 kDa (p47^{fox} y p67^{fox})[63]. Ante la estimulación del neutrófilo, los componentes p47^{fox} y p67^{fox} se translocan a las membranas para formar un complejo activo con el flavocitocromo (fig. 11.7). Una quinta proteína, p40^{fox}, se asocia a p47^{fox}/p67^{fox} y desempeña un papel peor definido en la producción de superóxido inducida por la fagocitosis[64,65]. Por último, la GTPasa pequeña p21^{rac} también se transloca al complejo en respuesta a estímulos y parece contribuir a la actividad oxidasa de algún modo[66,67].

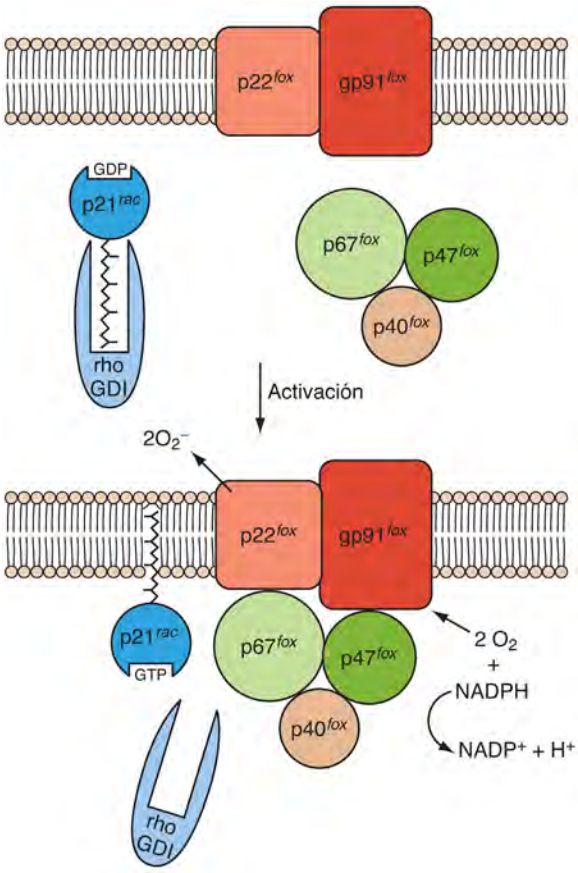
Una vez ensamblada y activada, la NADPH oxidasa transfiere electrones de la NADPH para generar O_2^-:

$$2O_2 + NADPH \xrightarrow{\text{NADPH oxidasa}} O_2^- + NADP^+ + H^+$$

Una reacción posterior espontánea de la dismutasa produce rápidamente H_2O_2:

$$2O_2^- + H_2 \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Aunque el O_2^- y el H_2O_2 pueden matar organismos *in vitro* duran poco y probablemente no sean los responsables de la mayor parte de la capacidad destructora de bacterias del sistema en circunstancias normales. En realidad, muchas bacterias poseen catalasa, enzima que degrada el H_2O_2. Más bien la producción de H_2O_2 en el mis-



● **Fig. 11.7** Ensamblaje del sistema NADPH oxidasa del neutrófilo. *Arriba,* componentes básicos de la NADPH oxidasa tal como se distribuyen en el estado de reposo. El citocromo b_{558}, compuesto por las dos subunidades gp91^{fox} y p22^{fox}, está asociado a la membrana, mientras que p47^{fox}, p67^{fox} y p40^{fox} (esta última identificada hace menos tiempo) existen en forma de complejo en el citoplasma. La p21^{rac} en una forma inactiva unida a la guanosina difosfato (GDP) también se encuentra en el citoplasma asociada a una chaperona (Rho-GDI) que recubre su cola hidrófoba para permitir la solubilidad. *Abajo,* la activación del neutrófilo conduce a la translocación de los componentes citosólicos de la oxidasa a la membrana del neutrófilo, donde forman un complejo activo con el citocromo, lo que causa la generación de oxígeno. El sistema de la oxidasa, potencialmente dañino, está regulado minuciosamente por la secreción y el ensamblaje de las partes que lo componen.

mo espacio en el que se ha liberado MPO permite la generación de grandes cantidades de ácido hipocloroso (HOCl, lejía), un potente oxidante con gran capacidad letal. Además, el HOCl también puede interaccionar con proteínas para formar cloraminas, oxidantes menos potentes pero más duraderos. La producción de oxidantes por parte de los neutrófilos resulta clave para la defensa del organismo ante los microorganismos. No obstante, se ha puesto en duda la concepción de que la producción de oxidantes, a través de la generación de HOCl por la MPO sea la herramienta más potente de los neutrófilos contra los microbios. Los ratones que carecen de NADPH oxidasa o de elastasa y de catepsina G son propensos a las infecciones, lo que supone que ambas armas defensivas, producción de oxidantes y destrucción de microbios mediada por proteasas, son igualmente cruciales. Además, la producción de superóxido en las vacuolas fagocíticas podría promover indirectamente la función proteasa al provocar el ascenso del pH vacuolar (secundario al consumo de protones necesarios para fabricar H_2O_2) que, a su vez, causa la entrada de K^+. El aumento resultante de la ionicidad libera proteasas catiónicas de la matriz de proteoglucanos aniónicos, liberándolas con el fin de destruir las bacterias. En este modelo más nuevo, los oxidantes no son los principales destructores de los microbios, sino que resultan necesarios para ayudar a la destrucción proteolítica[68].

Producción de mediadores proinflamatorios por los neutrófilos

Metabolitos del ácido araquidónico

La capacidad de los neutrófilos estimulados de liberar AA (mediante la acción de la $cPLA_2$) de las membranas conlleva consecuencias para la inflamación aguda. Aunque el AA tiene propiedades quimiotácticas y estimuladoras de neutrófilos intrínsecas, sus metabolitos son más cruciales en los efectos inflamatorios[42,69,70]. Unos de los más conocidos son los leucotrienos (LT). Los neutrófilos producen LTB_4, mediador muy potente para la quimiotaxis de otros neutrófilos[69]. Los intermediarios de la producción de LT (p. ej., ácido 5-hidroxieicosatetraenoico) también son producidos por neutrófilos y podrían tener propiedades estimuladoras[42].

La vía de la ciclooxigenasa (COX) (endoperóxido sintasa) es la otra vía principal del metabolismo del AA. El AA metabolizado por la COX se convierte en prostaglandina (PG) H, que pasa por más reacciones específicas del tipo celular convirtiéndose en otras PG[71]. La PG más relevante para la inflamación es la PGE_2, cuyos numerosos efectos proinflamatorios incluyen aumento de la vasodilatación, permeabilidad vascular y dolor. Curiosamente, los efectos directos de la PGE_2 sobre los neutrófilos son sobre todo inhibidores, probablemente a través de aumentos de la AMPc intracelular[72]. Aunque los neutrófilos en reposo apenas muestran actividad COX, su activación persistente produce una regulación al alza de la COX-2, lo que indica que los neutrófilos podrían donar PGE_2 al caldo inflamatorio y para la regulación a la baja de su propia actividad.

Producción de citocinas

Aunque la cantidad relativa de producción de citocinas por parte de los neutrófilos es escasa, las grandes cifras de neutrófilos presentes en zonas de inflamación indican que la producción global de citocinas por los neutrófilos podría participar en el reclutamiento de más neutrófilos para el área en cuestión. Las citocinas producidas por los neutrófilos son quimiocinas como IL-8, MIP-1α y MIP-β (CCL3 y CCL4) y CXCL9 y 10, así como el oncogén α relacionado con el crecimiento *(GRO-α),* oncostatina M y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). Los neutrófilos también pueden producir cantidades limitadas de citocinas clásicas, como IL-1β, TNF e IL-6, así como citocinas antiinflamatorias, como IL-1ra[12]. Múltiples líneas de investigación apuntan a que los neutrófilos podrían ser también una fuente de IL-17, potente citocina capaz de amplificar la migración y el reclutamiento de neutrófilos[73]. El programa de transcripción de los neutrófilos terminalmente diferenciados requiere una combinación selectiva de estimulantes para la producción de quimiocinas específicas. Por ejemplo, en presencia de lipopolisacárido (LPS), el TNF impulsa la producción de IL-8, GRO-α y MIP-1 por parte de los neutrófilos, mientras que el IFN-γ estimula la de CXCL9 y 10[74].

Se han identificado otras moléculas derivadas de neutrófilos como factores que conectan la inmunidad innata y la adaptativa. Los neutrófilos activados liberan el estimulador de linfocitos B (BLyS)[75] y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL)[76]. Mientras que el BLyS estimula la proliferación de linfocitos B (a través de los receptores del TNF BAFF-R, TACI y BCMA), el TRAIL induce efectos de linfocitos T antitumorales y apoptosis.

El TGF-β es un potente quimiotáctico de neutrófilos en concentraciones femtomolares, y su reclutamiento de neutrófilos a un espacio inflamatorio podría conducir a más producción de citocinas por parte de los neutrófilos, incluida la producción adicional de TGF-β[77]. Sin embargo, a mayores concentraciones, el TGF-β también tiene efectos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antiinflamatorios potentes y bloquea la desgranulación de neutrófilos en respuesta a ligandos de LPS, FMLP y TLR[26,78].

Trampas extracelulares de neutrófilos y micropartículas

Los mecanismos no fagocíticos recientemente descubiertos de destrucción bacteriana mediada por neutrófilos aumentan aún más la defensa del huésped.

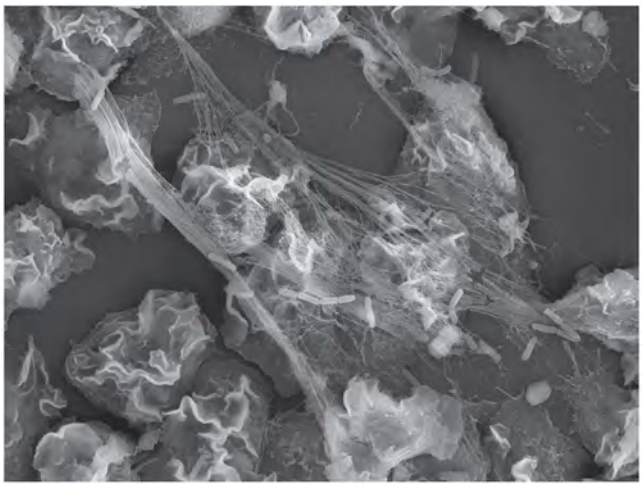
Trampas extracelulares de neutrófilos

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extra-cellular traps*) son mallas extracelulares extruidas compuestas por cromatina y proteínas granulares derivadas de los neutrófilos (fig. 11.8)[79,80]. El ADN que comprende la cromatina en las NET puede originarse en el núcleo de los neutrófilos (ADNn) y/o las mitocondrias (ADNmt)[81]. Los estudios sobre estos distintos tipos de NETosis han demostrado que, aunque la extrusión de ADNmt puede producirse en 2 min, la NETosis de ADNn suele tardar más (>2 h).

Las NET pueden formarse y liberarse en respuesta a microorganismos como mecanismo de defensa antimicrobiana o en respuesta a desencadenantes estériles, como citocinas, quimiocinas, inmunocomplejos o plaquetas activadas presentes en enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias[82]. Las NET pueden ser proinflamatorias, antiinflamatorias o ambas. Aunque un estudio ha demostrado que las NET agregadas pueden crear una barrera física a lo largo de grandes áreas necróticas y, por tanto, limitar las respuestas inmunitarias adversas, también contribuyen a la creación del tejido necrótico[83,84]. Como parte de su defensa antimicrobiana, las NET atrapan bacterias y al mismo tiempo proporcionan una estructura para promover altas concentraciones locales de componentes antimicrobianos de neutrófilos, lo que destruye los microorganismos extracelularmente[79]. Además de destruir los microorganismos, las NET pueden simplemente inactivarlos al escindir factores de virulencia utilizando proteínas de neutrófilos adherentes altamente concentradas, como elastasa de neutrófilos y catepsina G. Además, diferentes proteínas granulares derivadas de neutrófilos en la superficie de las NET se asocian a la eliminación de distintos microorganismos (p. ej., MPO para *Staphylococcus aureus* y calgranulina para hongos)[85,86]. Sin embargo, varias bacterias degradan las NET mediante endonucleasas[87,88].

La liberación de NET suele asociarse al suicidio de neutrófilos, que se caracteriza por descondensación de la cromatina, edema nuclear y perforación de la membrana (NETosis suicida)[80]. El proceso puede iniciarse por estímulos como bacterias, virus y hongos que se unen a receptores en la superficie de los neutrófilos, como los TLR o los receptores para IgG-Fc o citocinas[79]. Una liberación posterior de calcio del retículo endoplásmico da lugar al desarrollo de NADPH oxidasa funcional y a la producción de especies reactivas de oxígeno, que, a su vez, desencadenan la liberación de elastasa de neutrófilos y MPO a partir de los gránulos azurófilos, rotura de neutrófilos y liberación de cromatina y proteínas granulares[84]. Hay que destacar que los neutrófilos en los que se bloquea la producción de oxidantes no desarrollan NETosis, lo que sugiere un papel de los oxidantes a la hora de promover el proceso de las NET[89-91]. La unión de la cromatina a la MPO aumenta la descondensación nuclear y, por tanto, también puede promover la NETosis suicida[90]. Además, la descondensación de la cromatina también puede estar dirigida por la activación transcripcional global[92]. Una vez liberada de las células, la descondensación de la cromatina parece depender de la hipercitrulinación de las histonas catalizada por la peptidilarginina deiminasa 4 (una enzima que también se relaciona con el ensamblaje de la NADPH oxidasa)[93], así como con la elastasa de neutrófilos que digiere las histonas nucleosómicas o la modificación postraduccional de las histonas nucleares y conectoras[89].

No todas las NETosis dan lugar a la destrucción de neutrófilos. En ocasiones, los neutrófilos pueden sufrir alternativamente una «NETosis vital», en la que expulsan su cromatina, pero permanecen estructuralmente intactos y conservan la capacidad de quimiotaxis y fagocitosis de microorganismos[94]. La NETosis vital ocurre más deprisa que la NETosis suicida y es más probable que refleje la liberación de ADN mitocondrial en lugar de nuclear, pero, al igual que la NETosis suicida, depende de la generación de especies reactivas de oxígeno[95-97]. La NETosis vital se produce en respuesta a *Staphylococcus aureus, Candida albicans* y LPS en la superficie de bacterias gramnegativas, y a veces implica al TLR4 en las plaquetas como mediador[98-100]. Aunque la liberación de NET puede estar mediada por múltiples vías, los mecanismos a través de los cuales un neutrófilo «decide» sufrir una NETosis suicida o vital siguen sin estar claros.



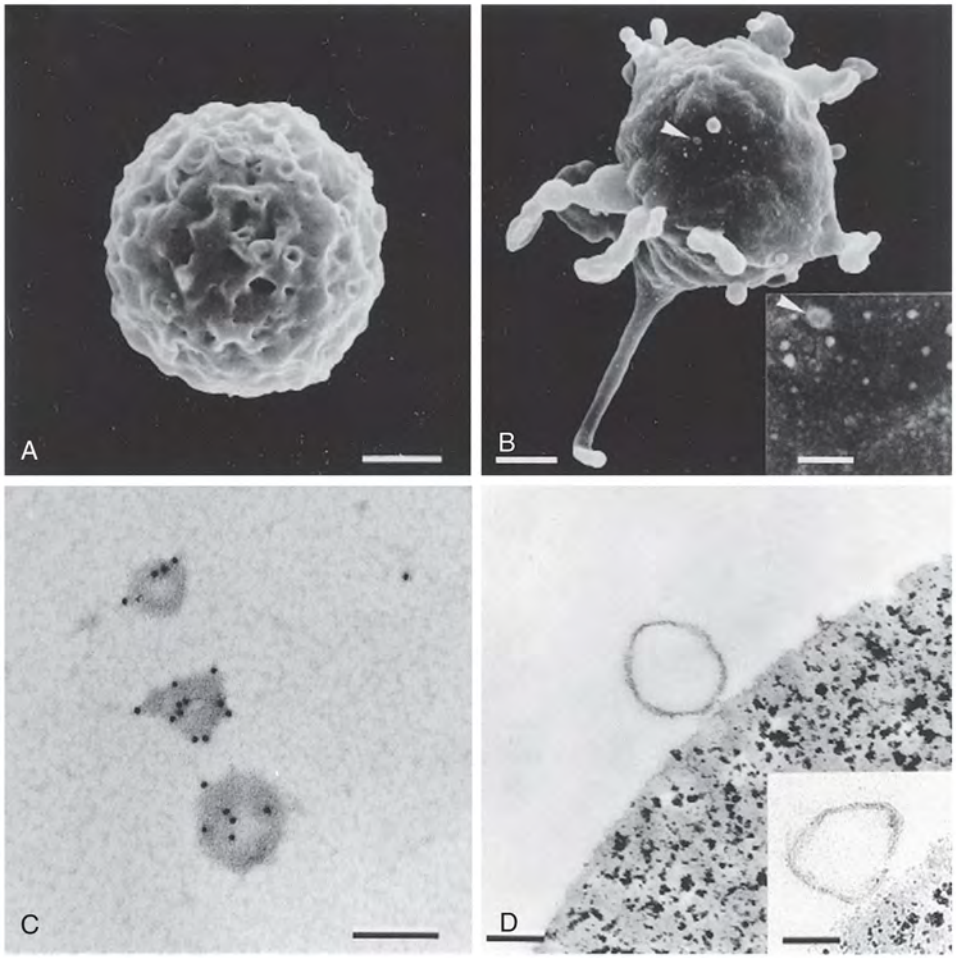
● **Fig. 11.8** Trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Las NET son estructuras extracelulares complejas compuestas por cromatina, con proteínas específicas de los gránulos de neutrófilos unidas. Las NET son capaces de atrapar bacterias gramnegativas y grampositivas y hongos. Microfotografía electrónica de barrido que muestra neutrófilos estimulados formando NET para atrapar *Shigella flexneri.* (Por cortesía de V. Brinkmann y A. Zychlinsky, Max Planck Institute for Infection.)

Micropartículas

Las micropartículas (microvesículas, exosomas) derivadas de la membrana plasmática del neutrófilo son vesículas emancipadas que atrapan citosol. Al igual que las NET, las micropartículas son propagadores previamente desconocidos de las acciones mediadas por los neutrófilos (fig. 11.9)[101]. Durante su activación, los neutrófilos liberan estas vesículas heterogéneas[102], con un diámetro que oscila entre 100 y 1.000 nm, y expresan marcadores de superficie de sus células de origen. Las micropartículas pueden unirse a células diana (incluidas las células endoteliales) de una forma dependiente de receptores y, al hacerlo, transfieren ARN mensajero (ARNm) y micro-ARN (miARN) de la célula de origen para impulsar respuestas transcelulares. Las cantidades de micropartículas derivadas de neutrófilos aumentan en la sepsis, así como en la enfermedad cardiovascular, y también parecen importantes en la trombosis mediada por infección (v. también más adelante)[102-105]. Los estudios demuestran que las micropartículas derivadas de neutrófilos pueden promover tanto los efectos inflamatorios mediante la expresión superficial de L-selectina que permite la adhesión de las micropartículas a las células endoteliales[106] como los efectos antiinflamatorios mediante el aumento de la liberación de TGF-β[107].

Trampas extracelulares de neutrófilos, micropartículas y trombosis

La evidencia reciente indica que los neutrófilos resultan clave en la activación de plaquetas y trombina, lo cual pone de relieve la interacción entre inflamación y trombosis. Los neutrófilos que se acumulan



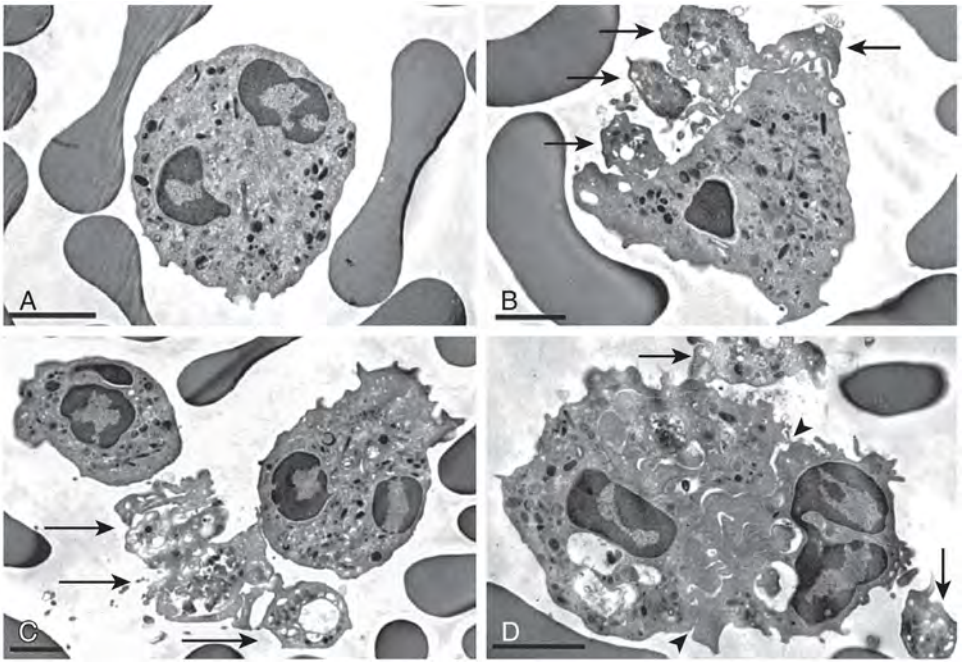
● **Fig. 11.9** **Micropartículas de neutrófilos.** (A) Microfotografía electrónica de barrido de un neutrófilo en reposo (barra de escala: 1,5 μm). (B) Microfotografía electrónica de barrido de un neutrófilo estimulado en respuesta a FMLP 0,1 μM. Obsérvense los grandes pseudópodos y la protuberancia de pequeñas vesículas (70-300 nm de tamaño) de la membrana celular del neutrófilo (*punta de flecha;* recuadro, imagen con más aumentos que muestra la micropartícula de la *punta de flecha*). (C) Microfotografía electrónica de transmisión de micropartículas marcadas con inmunooro que indica la existencia de antígenos presentes también en la superficie celular del neutrófilo (se observa igualmente en D) (barra de escala: 150 nm). (D) Los cortes finos de las micropartículas precipitadas con Dynabeads ponen de manifiesto una estructura bilaminar. (Copyright 1999. The American Association of Immunologists, Inc.)

en zonas de inflamación lo hacen en concierto con plaquetas que se están agregando y promueven aún más la agregación plaquetaria (fig. 11.10); los complejos plaquetas-neutrófilos están aumentados en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), debido probablemente a la activación de neutrófilos[108]. Por otra parte, en caso de lesión vascular y daño del endotelio, las plaquetas activadas en respuesta al colágeno expuesto expresan P-selectina para promover las asociaciones entre neutrófilos y plaquetas a través de los contrarreceptores PSGL-1 de neutrófilos. La activación consiguiente de los neutrófilos conduce a nexos más firmes como resultado de la activación de la molécula de adhesión integrina CD11b/CD18[109]. Las interacciones entre neutrófilos y plaquetas provocan la expresión en la superficie del factor tisular, capaz de poner en marcha la cascada de la coagulación[110]. Los datos más recientes sugieren que en el contexto de la inflamación los neutrófilos interiorizan micropartículas derivadas de plaquetas a través del ácido 12(S)-hidroxieicosatetranoico, que a su vez se produce por la interacción de la actividad de fosfolipasa A_2 IIA secretada inducida por inflamación y la 12-lipoxigenasa expresada en la superficie de micropartículas derivadas de plaquetas[111].

También se ha sugerido que las NET de neutrófilos pueden participar en la promoción de la coagulación (incluida la coagulación intravascular diseminada). En esos casos, la cromatina extruida de los neutrófilos puede aumentar directamente la producción de trombina e incrementar la actividad de los factores de la coagulación, además de servir de plataforma para la colocalización extracelular de la elastasa de neutrófilos y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) antitrombótico[112,113]. La inactivación del TFPI por la elastasa permite entonces que se produzca la coagulación[114]. Las NET también pueden simplemente proporcionar una estructura para la adhesión plaquetaria y la subsiguiente agregación[115]. En un modelo murino de restricción del flujo de trombosis venosa profunda había NET en los trombos, y los ratones tratados con desoxirribonucleasa (DNasa) o con neutropenia provocada quedaban protegidos frente a la formación de coágulos[116].

Las micropartículas derivadas de neutrófilos también pueden contribuir a la trombosis. Como las micropartículas contienen muchas de las enzimas y proteínas de superficie que se encuentran en su neutrófilo original, la trombosis se puede propagar a través de la mieloperoxidasa,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 11.10** Interacciones entre plaquetas y neutrófilos y agregación entre neutrófilos en muestras de sangre sometidas a un cizallamiento hidrodinámico examinadas mediante microscopia electrónica de transmisión. (A) Un solo neutrófilo con muy pocas o ninguna plaqueta adherida se ve redondo (inactivo). (B) Un neutrófilo unido a cuatro plaquetas cambia de forma (es decir, es activado por el contacto de las plaquetas). (C y D) Agregados de neutrófilos observados con plaquetas que están formando puentes entre los neutrófilos (C) y en la periférica de neutrófilos con agregación homotípica (D). En (B y C) las *flechas* señalan plaquetas; en (D), las *puntas de flecha* marcan la región de contacto entre neutrófilos (barra de escala en todos los paneles: 2 µm). (Reproducido de Konstantopoulos K, Neelamegham S, Burns AR, et al. Venous levels of shear support neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in blood via P-selectin and beta2-integrin. *Circulation* 1998; 98(9):873-882.)

lo que provoca daño endotelial, y a través de la expresión en la superficie de la forma activa de las integrinas β_2 que activan las plaquetas[117,118].

Resolución de la inflamación de neutrófilos

Las respuestas inflamatorias tienen que resolverse en algún momento para evitar un daño tisular excesivo y poner en marcha el proceso de reparación. La resolución de la inflamación es un proceso activo y minuciosamente regulado. Las señales prorresolución son varios derivados lipídicos (resolvinas, lipoxinas, etc.), anexina A1 y péptidos derivados de quemerina y ciertas quimiocinas y citocinas.

Resolvinas

Se diferencian por el lípido del cual derivan. La resolvina E1 deriva del ácido eicosapentaenoico e inhibe monocitos, macrófagos y células dendríticas (DC, *dendritic cells*), además de neutrófilos[119,120]. La resolvina D deriva del ácido docosahexaenoico y también es un potente inhibidor de la diapedesis y migración de los neutrófilos[121]. La maresina 1 (mediador de macrófagos en la supresión de la inflamación 1) tiene propiedades similares a las de las resolvinas D[122]. Ciertas PG, como la 15d-PGJ_2, también poseen propiedades antiinflamatorias[123].

Lipoxinas

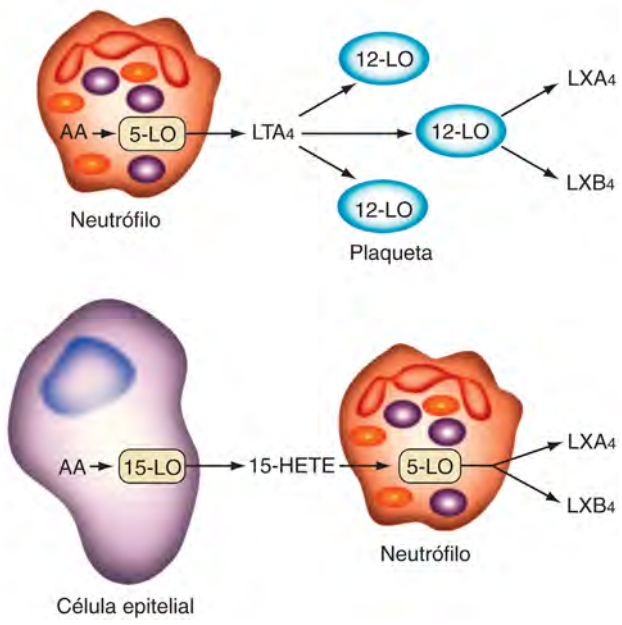
Derivan del AA, pero, a diferencia de los LT y las PG, son moléculas antiinflamatorias potentes[69]. La síntesis de lipoxinas exige la actividad coordinada de la 5-lipoxigenasa de neutrófilos y una enzima relacionada (12-lipoxigenasa o 15-lipoxigenasa) de otro tipo celular, plaquetas o células endoteliales (fig. 11.11)[124]. Por tanto, a diferencia de los LT y las PG, que están elevadas al principio de la inflamación, el requerimiento de que se acumule una población mixta de células inflamatorias para producir lipoxinas puede crear un retraso programático, que permite que la inflamación alcance una etapa activa antes de que los procesos antiinflamatorios actúen[125]. En algunos casos, los neutrófilos apoptóticos de las zonas de inflamación son captados por macrófagos residentes, promoviendo la producción de lipoxina A4[126]. El ácido acetilsalicílico estimula la generación de epilipoxinas biológicamente activas, lo que apunta a un mecanismo previamente desconocido de su acción antiinflamatoria[127].

Otras moléculas supresoras de la inflamación

Tras la activación de los neutrófilos, la anexina A1 (lipocortina) se libera en respuesta a los quimiotácticos, regula a la baja la transmigración y promueve la apoptosis y eliminación de neutrófilos[128]. A los péptidos derivados de la quemerina se les han atribuido actividades similares[129]. Como ya se ha indicado, los neutrófilos activados también producen el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra)[130]. La eficacia del tratamiento con IL-1ra recombinante (anakinra) en el tratamiento de la AR y las enfermedades autoinflamatorias subraya su relevancia clínica para disminuir la inflamación. Se ha identificado asimismo un mecanismo mediado por MMP en la resolución de la inflamación. Las MMP derivadas de macrófagos, como la MMP-1, la MMP-3 y la MMP-12, escinden las CXC-quimiocinas, provocan la pérdida de su actividad reclutadora de neutrófilos y amortiguan la llegada de células[131].

Función de los neutrófilos apoptóticos en la supresión de la inflamación

Los neutrófilos apoptóticos son capaces de inhibir la quimiotaxis y migración de neutrófilos vivos a través de la liberación de lactoferrina y anexina A1[132]. Los neutrófilos apoptóticos también pueden suprimir la granulocitopoyesis inhibiendo las consecuencias proinflamatorias de



● **Fig. 11.11** La generación de las lipoxinas antiinflamatorias A_4 y B_4 depende de la interacción entre dos clases diferentes de células inflamatorias. *Arriba,* generación de lipoxinas por neutrófilos y plaquetas. El ácido araquidónico (AA) generado por los neutrófilos activados es convertido por la 5-lipoxigenasa (5-LO) de los neutrófilos en leucotrieno A_4 (LTA_4). El LTA_4 puede ser convertido por la 12-LO de las plaquetas próximas en lipoxina A_4 (LXA_4) y lipoxina B_4 (LXB_4). *Abajo,* generación de lipoxina por las células epiteliales y los neutrófilos. El AA generado por las células endoteliales es convertido en ácido 15-hidroxieicosatetraenoico (15-HETE) por la 15-LO. En caso de inflamación, la 5-LO de los neutrófilos adyacentes es capaz de convertir posteriormente el 15-HETE en LXA_4 y LXB_4.

la activación del eje IL-17/IL-23. En este modelo, los macrófagos y las DC producen IL-23 en la zona de la lesión, que a su vez promueve la producción de IL-17 por los linfocitos T (linfocitos Th17, linfocitos Tγδ y linfocitos T citolíticos naturales [NK, *natural killer*]). Como ya se ha indicado, la IL-17 es un potente quimiotáctico de neutrófilos. Los neutrófilos reclutados sufren apoptosis y son fagocitados por los macrófagos, lo que produce un descenso de la IL-23. Esto se sigue de una disminución de la producción de IL-17 y G-CSF, que regula a la baja la granulocitopoyesis[133].

Se ha definido un interesante mecanismo por el cual los neutrófilos podrían regular a la baja la acción de mediadores inflamatorios proteínicos. Los neutrófilos apoptóticos (presentes en la fase de resolución de la inflamación) muestran una mayor expresión del receptor de quimiocinas CCR5 en su superficie (mediado por las resolvinas D y E), que es capaz de neutralizar y reducir la concentración soluble de quimiocinas, como CCL3 y CCL5. Estos datos subrayan de nuevo que los neutrófilos no solo son células inflamatorias sino que también podrían participar directamente en la resolución posterior de la inflamación[134].

Trastornos hereditarios de las funciones de los neutrófilos

Varias situaciones adquiridas se deben a la disfunción y/o depleción de neutrófilos, que puede originarse por neoplasias malignas (leucemias mieloides), anomalías metabólicas (diabetes) y consumo de fármacos (corticoides y quimioterapia). Además, se han identificado trastornos congénitos infrecuentes de los neutrófilos (tabla 11.2). Por lo general, los pacientes con alteraciones congénitas de la función de los neutrófilos son propensos a las infecciones por bacterias (predominantemente *Staphylococcus aureus,* especies de *Pseudomonas* y *Burkholderia*) y hongos (*Aspergillus* y *Candida*), pero menos por virus y parásitos. Los lugares principales de infección son la piel, las membranas mucosas y los pulmones, pero cualquier zona puede resultar afectada, y son frecuentes los abscesos diseminados. La mayoría de estas enfermedades son potencialmente mortales en ausencia de un tratamiento eficaz.

Enfermedades por un número reducido de neutrófilos

La neutropenia congénita grave (NCG) o síndrome de Kostmann se debe a la detención medular de la mielopoyesis en la médula ósea y conduce a recuentos de neutrófilos persistentemente por debajo de $0{,}5 \times 10^9$/l. Se han identificado subtipos monogénicos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, poligénicos y esporádicos, incluidas mutaciones en el gen de la elastasa de neutrófilos y en HAX1, cuya proteína contribuye a la síntesis de G-CSF[135-137]. Desde la primera infancia, los pacientes son propensos a infecciones bacterianas graves, como onfalitis, neumonía, otitis, gingivitis e infecciones perirrectales. Debido a la ausencia de inflamación aguda, las infecciones tienden a diseminarse ampliamente antes de ser detectadas, y la tasa de mortalidad es alta. El tratamiento consiste en antibióticos y tratamiento crónico con G-CSF recombinante, que podría ayudar a mantener las cifras de neutrófilos en valores normales o casi normales.

Además, los pacientes con NCG están en riesgo de sufrir leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico, especialmente los que responden mal al G-CSF[138]. También se ha observado una forma más leve de neutropenia (neutropenia congénita benigna), con recuentos de neutrófilos más elevados y menos infecciones. Otra variante es la neutropenia cíclica, que causa neutropenia transitoria y recidivante en ciclos de 21 días. Los estudios indican que los defectos de la elastasa de los neutrófilos afectan a su supervivencia en la médula ósea y podrían ser responsables de la neutropenia congénita grave y cíclica[139]. Se han descrito al menos 52 mutaciones diferentes del gen *ELANE,* que codifica la elastasa de neutrófilos, como causa en cerca de la mitad de los pacientes[140]. Las mutaciones de los genes *HAX1* y de la subunidad 3 catalítica de la glucosa-6-fosfatasa *(G6PC3)* son responsables de una proporción menor de NCG. Otras deficiencias menos frecuentes son la neutropenia ligada al cromosoma X, causada por mutaciones constitutivamente activas del gen *WASP,* y defectos en varios factores de transcripción mieloides.

Deficiencias de adhesión de leucocitos

Los trastornos de la adhesión de leucocitos surgen de defectos en la adhesión celular a la matriz extracelular y el endotelio vascular. Se han descrito tres entidades distintas en humanos. La deficiencia de adhesión de leucocitos tipo 1 (DAL-I) se debe a un defecto autosómico recesivo en ITGB2, que codifica la cadena CD18 de las β_2-integrinas. En consecuencia, las β_2-integrinas de los neutrófilos no llegan a formarse, y los neutrófilos del torrente sanguíneo son incapaces de adherirse firmemente al endotelio vascular y transmigrar a las zonas de infección[141,142]. La fagocitosis también está alterada. El cuadro clínico es similar al de las neutropenias, con infecciones potencialmente mortales de repetición. No obstante, los recuentos de neutrófilos periféricos están típicamente elevados, lo que refleja la acumulación intravascular de células ante su incapacidad de salir de los vasos. La DAL-I completa se manifiesta en la etapa de lactante y se caracteriza por onfalitis, infecciones bacterianas y fúngicas potencialmente mortales de repetición, gingivitis y retraso en la cicatrización de las heridas. La ausencia de pus en las zonas de infección es una característica distintiva de la DAL-I. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 11.2 Trastornos hereditarios de las funciones de los neutrófilos

Trastorno	Defecto	Herencia	Presentación	Tratamiento	Pronóstico típico
Neutropenia					
Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)	Detención de la maduración ($<0,5 \times 10^9$ PMN/l)	AR (mutaciones de HAX1)	Infecciones bacterianas (onfalitis, abscesos, gingivitis e ITU)	RhG-CSF	Mejora con tratamiento
Neutropenia congénita benigna	Múltiples causas ($0,2\text{-}2 \times 10^9$ PMN/l)	Variable	Infecciones leves	Ninguno	Bueno
Neutropenia cíclica	Defecto de células madre, deficiencia del gen de la elastasa (recuento más bajo cada 21 días)	AD (mutaciones de ELA2)	Infección en los recuentos más bajos	RhG-CSF	Mejora con tratamiento
Deficiencia de adhesión					
Deficiencia de adhesión de los leucocitos tipo 1	CD18 ausente o anómalo; deficiencia de la cadena de β_2-integrina de las moléculas de adhesión leucocíticas	AR	Leucocitosis; infecciones de repetición (piel, membranas mucosas y aparato digestivo)	Trasplante de médula ósea	Intermedio-malo
Deficiencia de adhesión de los leucocitos tipo 2	Ausencia de sialil-Lewis^x	AR	Neutrofilia; infecciones; retraso y talla baja		Malo
Deficiencia de adhesión de los leucocitos tipo 3	Alteración de la activación de Rap1 GTPasa	AR	Leucocitosis; infecciones de repetición; tendencia hemorrágica		Malo
Deficiencia de quimiotaxis					
Síndrome de hiper-IgE	Defecto de la quimiotaxis	AD	Eccema; infecciones de repetición; concentraciones séricas de IgE elevadas	Cuidados de la piel; antibióticos	Bueno
Trastornos de los gránulos					
Síndrome de Chédiak-Higashi	Gen regulador del tráfico lisosómico defectuoso	AR	Albinismo e infección	Trasplante de médula ósea; antibióticos	Malo
Deficiencia de gránulos específicos	Anomalía/reducción de los gránulos específicos y azurófilos (déficit de lactoferrina)	¿AR?	Infecciones de piel, membranas mucosas y pulmones		Intermedio-bueno
Deficiencia de mieloperoxidasa	Ausencia de mieloperoxidasa	Variable (sobre todo AR)	Ninguna	Transfusión de leucocitos con HLA idéntico en casos graves	Excelente
Deficiencia de p14	Gen de la proteína adaptadora endosómica defectuoso	Recesiva	Albinismo; infecciones; talla baja	Ninguno conocido hasta la fecha	¿?
Defectos de la oxidasa					
Enfermedad granulomatosa crónica (múltiples tipos)	Ausencia de gp91^{fox} Ausencia de p22^{fox} Ausencia de p47^{fox} Ausencia de p67^{fox} Ausencia de p40^{fox}	Ligada al cromosoma X, 50% AR, 5% AR, 35% AR, 5% AR, 5%	Infecciones al inicio de la infancia, especialmente de piel y membranas mucosas y abscesos	Interferón γ	Mejora con tratamiento

AD, autosómica dominante; *AR,* autosómica recesiva; *GTPasa,* guanosina trifosfatasa; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *IgE,* inmunoglobulina E; *ITU,* infección del tracto urinario; *PMN,* neutrófilo polimorfonuclear; *RhG-CSF* factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano.

La DAL-II se debe a un defecto autosómico recesivo en la glucosilación de sialil-Lewis^x (SLex o CD15s), el contraligando de los neutrófilos para las selectinas endoteliales. Los pacientes con DAL-II tienen neutrófilos incapaces de rodar por el endotelio y presentan síntomas similares a los de la DAL-I pero pueden tener también retraso mental, talla baja, una cara distintiva y el grupo sanguíneo Bombay (hh)[143].

Se ha descrito una tercera variante, DAL-III, en la cual los leucocitos tienen poblaciones normales de integrinas en la superficie, pero carecen de la capacidad de señalizar estas moléculas para que adopten su estado activo[143,144]. Como la activación de integrinas en este trastorno también es deficiente en las plaquetas, los pacientes con DAL-III tienen más riesgo de sufrir infecciones y hemorragias.

Defectos de los gránulos

El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo en el cual ciertos subtipos de gránulos, en neutrófilos, linfocitos, melanocitos, células de Schwann y otras, sufren una fusión alterada cuyo resultado son gránulos gigantes y disfuncionales. La causa parece estar relacionada con un defecto en el gen del regulador de transporte lisosómico (Lyst o CHS1)[145]. Los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi presentan albinismo oculocutáneo parcial, neutropenia, infecciones frecuentes, diátesis hemorrágica leve y anomalías neurológicas. La mayoría de los pacientes que sobreviven a la infancia al final pasan a la llamada «fase acelerada», una infiltración similar a un linfoma de linfocitos e histiocitos por todo el organismo que suele ser mortal[146].

Otras enfermedades de los gránulos de neutrófilos no tienen tan mal pronóstico. Se ha descrito un nuevo síndrome de inmunodeficiencia relacionado con la ausencia de la proteína adaptadora endosómica p14 (codificada por el gen *ROBLD3*). Los pacientes con este síndrome tienen neutropenia congénita con gránulos primarios de neutrófilos estructuralmente anómalos y anomalías de los linfocitos B y T citotóxicos y de los melanocitos. Además de la inmunodeficiencia, los hallazgos clínicos son talla baja y albinismo parcial[147].

Deficiencias de oxidasa: enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se parece a otras enfermedades de disfunción de neutrófilos en las que se producen infecciones graves y recidivantes de la piel y las membranas mucosas. La osteomielitis y los abscesos intraabdominales son frecuentes. Los neutrófilos de pacientes con EGC pueden adherirse y migrar normalmente, pero son incapaces de destruir las bacterias, por lo que se acumulan y persisten en lugares de infección, de modo que en lugar de eliminar el microorganismo diana tienden a formar un granuloma. Las infecciones cutáneas tienden a mostrar drenaje y cicatrices persistentes. La presencia de neutrófilos, incluso parcialmente respondedores, se traduce en una frecuencia menor de sepsis en estos pacientes en comparación con los que padecen neutropenia absoluta. La EGC es típica del comienzo de la infancia, aunque en etapas posteriores de la vida se detectan casos más leves.

La EGC abarca en la actualidad un grupo de enfermedades. En todas un defecto genético de un componente distinto de la NADPH oxidasa (gp91^{fox}, gp22^{fox}, p47^{fox} o p67^{fox}) causa la incapacidad de los neutrófilos (y de otros fagocitos) de producir O_2^-, alterando tanto la destrucción intracelular como la capacidad de los neutrófilos de generar NET[79,80,148]. La EGC ligada al cromosoma X que afecta a gp91^{fox} (gen *CYBB*) es la forma más frecuente y la responsable del 70% de los casos, aproximadamente, mientras que las formas autosómicas recesivas causan el resto[149]. Curiosamente, los pacientes con deficiencia del quinto componente de la NADPH oxidasa (p40^{fox}) desarrollan una colitis inflamatoria refractaria[65,150].

El tratamiento de la EGC consiste en profilaxis y tratamiento antibiótico intensivo, junto con la administración crónica de IFN-γ recombinante humano para mejorar la función de los neutrófilos. Hasta ahora los estudios clínicos de la terapia génica para la EGC ligada al cromosoma X han arrojado resultados contradictorios[151].

Defectos de la señalización de receptores tipo Toll

Los defectos de la señalización de TLR en humanos, incluidas las deficiencias de IRAK-4 y MyD88, también provocan alteraciones de la función de los neutrófilos y mayor propensión a las infecciones bacterianas[152,153].

Relevancia de los neutrófilos en la enfermedad reumática

Destrucción tisular mediada por neutrófilos

Es frecuente a pesar de los sofisticados mecanismos reguladores. En enfermedades autoinmunitarias como la AR y el LES, los neutrófilos se activan por inmunocomplejos a través de sus receptores de Fc, lo que causa la liberación de enzimas proteolíticas y quimiocinas y la producción de especies reactivas de oxígeno, lo cual contribuye a la lesión de los órganos terminales. Los inmunocomplejos activan la vía clásica del sistema del complemento, lo que da lugar a la producción de C5a, un potente quimiotáctico de neutrófilos, que a su vez induce el reclutamiento de neutrófilos, con la posibilidad de crear un bucle de proalimentación de lesión inflamatoria[154]. Los inmunocomplejos también pueden inducir NET[155], que exponen histonas citotóxicas y otros patrones moleculares asociados a lesión (DAMP) y MMP que lesionan las células endoteliales[156].

Los neutrófilos no solo contribuyen a la lesión tisular, sino que pueden desencadenar la respuesta inmunitaria adaptativa al exponer ácidos nucleicos, proteínas citrulinadas y otros autoantígenos conocidos[157-159] a DC plasmocitoides y monocitos[160,161], lo que da lugar a la producción de IFN-α, un importante mediador de algunas formas de autoinmunidad.

Polimorfismos del receptor de Fc de los neutrófilos y enfermedades reumáticas

Como los polimorfismos de FcγR determinan la capacidad fagocítica de los isotipos de IgG, no es de extrañar que determinen la propensión a enfermedades en las que los autoanticuerpos resultan clave. Los fagocitos de personas con un polimorfismo (H131) de FcγRIIa son capaces de unir y fagocitar IgG_2, mientras que los fagocitos de individuos con un polimorfismo diferente (R131) no pueden. En poblaciones de europeos blancos y de afroamericanos, los pacientes con nefritis lúpica tienen una frecuencia mayor del alelo FcγRIIa-R131 que los grupos de control; su incapacidad relativa de eliminar inmunocomplejos podría volverlos más propensos a la afectación renal[162]. Las plaquetas también expresan FcγRIIa, y se ha demostrado recientemente que los pacientes con LES con el alelo FcγRIIa-R131 tienen más agregados leucocitarios-plaquetarios y una mayor incidencia de placa carotídea en comparación con los pacientes con LES que tienen el alelo control[163]. La relevancia de los distintos polimorfismos del receptor de Fc tal vez varíe en las enfermedades reumáticas. En un estudio no se han observado asociaciones entre los polimorfismos de FcγRIIa y la probabilidad de desarrollar vasculitis asociadas al anticuerpo contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), pero sí una representación exagerada de homocigosidad para el alelo NA1 de FcγRIIIb en los pacientes con anticuerpos antimieloperoxidasa[163a,163b]. En estudios recientes no se ha observado una asociación entre los haplotipos de FcγRIIa, IIb o IIIb y la propensión a la AR, pero sí se identificó una correlación entre los pacientes con afectación extraarticular y el genotipo homocigótico R/R 131. Por el contrario, la expresión del receptor FcγRIIIa está aumentada en la AR[164].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gota

Es la enfermedad reumática neutrófila por antonomasia. Aunque la iniciación de un ataque de gota aguda supone la fagocitosis de cristales de urato por macrófagos sinoviales y la generación por parte de los macrófagos de citocinas, como IL-1β e IL-8, la característica distintiva de la gota aguda es la presencia de cantidades desorbitadas de neutrófilos (en ocasiones >100.000/mm^3) en el líquido sinovial afectado. Los cristales de urato intraarticulares se unen de forma inespecífica a las Ig y activan el complemento por las vías clásica y alternativa. El C5a liberado por este proceso atrae a los neutrófilos al espacio articular, donde fagocitan cristales opsonizados a través de mecanismos dependientes de receptores, lo que provoca más activación de neutrófilos y producción de LTB_4, IL-8 y otros mediadores, que promueven el acceso de más neutrófilos. Los cristales de urato desnudos también son capaces de activar directamente los neutrófilos. Los neutrófilos de la articulación gotosa podrían dañar estructuras articulares a través de la descarga de su contenido directamente en el líquido articular durante la fagocitosis de cristales o directamente contra el cartílago en el intento de fagocitosis de los cristales de urato inmersos en el cartílago o adyacentes a él. La interacción de cristales de urato fagocitados con membranas de lisosomas causa además la disolución de estas últimas, vertiendo proteasas lisosómicas en el citoplasma y, en último término, en el espacio extracelular[165]. Puede resultar sorprendente debido a su papel ampliamente inflamatorio, pero los últimos estudios implican a las NET en la resolución, más que en la activación, de la inflamación gotosa. La artritis por cristales de urato monosódico (UMS) es más grave y persiste varias semanas más en ratones que no pueden producir NET en comparación con los controles. A medida que se recluta un número creciente de neutrófilos en el líquido sinovial, las NET se agregan y promueven la degradación de mediadores clave, como la IL-1β, lo que contribuye a romper el ciclo inflamatorio[166]. Curiosamente, las NET inducidas por UMS tienen un contenido de actina mucho más alto que las NET inducidas por PMA. Debido a que la actina inhibe la DNasa, las NET inducidas por UMS pueden ser menos susceptibles de la degradación por DNasa, lo que permite su persistencia en las articulaciones y los tofos[167]. Si las NET asociadas a la gota sirven para limitar la inflamación al degradar las citocinas proinflamatorias, su asociación prolongada con los cristales de UMS concuerda con la observación de que los tofos en la gota crónica suelen ser asintomáticos.

Artritis reumatoide

Puede conceptualizarse como una enfermedad inflamatoria de dos compartimentos. En la membrana sinovial predominan los linfocitos, los fibroblastos y los macrófagos, pero el espacio articular contiene neutrófilos principalmente. El modelo clásico sostiene que el factor reumatoide y/o los inmunocomplejos formados por anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP), producidos en el *pannus* (membrana sinovial inflamada) y presentes en el espacio articular en altas concentraciones, activan el complemento para que reclute neutrófilos para el espacio articular. La capacidad de los fibroblastos sinoviales reumatoides de secretar IL-1β, IL-8 y otras citocinas indica que el propio *pannus* puede ser relevante en la atracción de neutrófilos desde el torrente sanguíneo hacia la articulación.

Y viceversa, los neutrófilos de la articulación con AR podrían contribuir a la propagación del *pannus*. Los neutrófilos en la AR producen citocinas proinflamatorias que posiblemente actúen sobre la membrana sinovial, como oncostatina M, MIP-1α e IL-8[168]. En modelos animales, la inyección de lisados de gránulos de neutrófilos en las articulaciones produce una sinovitis histológicamente indistinguible de la sinovitis reumatoide, efecto que puede reproducirse con la inyección de mieloperoxidasa purificada activa o inactiva[169].

La proteinasa 3 de neutrófilos tal vez potencie el impacto proinflamatorio de los macrófagos sinoviales al escindir y liberar IL-1β activa y TNF de la superficie de estos últimos. Las defensinas de neutrófilos aumentan la fagocitosis de los macrófagos y estimulan la activación y la desgranulación de los mastocitos, una observación muy interesante a la luz de la descripción de que los ratones carentes de mastocitos son resistentes al desarrollo de artritis erosiva[170]. Las proteasas de neutrófilos también favorecen la adhesión de los fibroblastos sinoviales reumatoides al cartílago articular, y es posible que los neutrófilos regulen la vascularización sinovial mediante la producción de factor de crecimiento endotelial vascular, provocando proliferación endotelial.

Los estudios de Lee y cols. confirman que se necesitan neutrófilos para la propagación de la enfermedad reumática en modelos de AR de ratones. Estos estudios implican que la capacidad de los neutrófilos de producir LTB_4 y la presencia de Fcγ RIIA y receptores de C5a en la superficie de los neutrófilos son necesarias para el desarrollo de la artritis[171,172]. Varios estudios han planteado la posibilidad no prevista de que, en ciertas condiciones de estimulación, los neutrófilos actúen como células presentadoras de antígenos[173]. Los neutrófilos del líquido sinovial en la AR sintetizan y expresan grandes cantidades de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad[174].

Los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) y estudios epigenómicos han demostrado que los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) en el gen de inmersión y motilidad celular *(ELMO, EnguLfment and cell MOtility)* asociado a la apoptosis se relacionan con la AR[175], y el papel de *ELMO* en la patogenia de la artritis se ha relacionado recientemente con la transmigración de neutrófilos. En un estudio[176] se comparó la gravedad de la inflamación en ratones con inactivación génica de *ELMO* específica de la serie mieloide y controles utilizando dos modelos de ratón de artritis inflamatoria. Sus estudios elegantes demostraron que la expresión de *ELMO* en neutrófilos es necesaria para la transmigración de PMN a los tejidos sinoviales porque media un aumento de CD11b de los PMN que es necesario para la máxima inflamación en respuesta a C5a y LTB_4. Estos datos sugieren que el gen *ELMO* de neutrófilos es un objetivo potencial para los tratamientos de la AR.

Lupus eritematoso sistémico

Hasta hace poco, la participación de los neutrófilos en el lupus se consideraba limitada a su función como efectores inflamatorios. Sin embargo, el descubrimiento de las NET ha dado lugar a que se replantee el papel de los neutrófilos en la patogenia, no solo mediante el desarrollo de lesión endotelial, sino también en la inducción de autoinmunidad. Las NET expresan varios autoantígenos que son diana de los autoanticuerpos del lupus, en particular ADN[177]. Aunque la peptidilarginina deiminasa facilita la formación de NET, su inhibición es protectora frente al daño de órganos en un modelo de lupus murino[178]. Las NET pueden ser desmanteladas por la DNasa, y algunos pacientes con lupus son incapaces de degradar las NET debido a inhibidores o anticuerpos contra la DNasa. En estos pacientes, la incapacidad de degradar las NET se ha correlacionado con la presencia de nefritis lúpica[179], y en un modelo murino, los ratones deficientes en DNasa desarrollan con rapidez anticuerpos contra el ADN y una enfermedad parecida al LES, incluida la nefritis[180]. Además, los pacientes con escasa actividad degradante de NET en el suero tienen concentraciones más altas de autoanticuerpos y más bajas de C3 y C4 en comparación con pacientes con actividad degradante de NET elevada[181]. El ADNmt oxidado de los neutrófilos también se ha implicado recientemente en la patogenia del lupus, y los inhibidores específicos de las especies reactivas de oxígeno mitocondriales disminuyeron tanto el número de NET de ADNmt como la gravedad del lupus en ratones MRL/lpr. Además, el ADNmt oxidado induce IFN tipo I en los monocitos. El grado de oxidación del ADN, más que la identidad del ADN como mitocondrial, pareció determinar la capacidad de inducir IFN tipo I[182,183].

A pesar de los numerosos datos que sugieren que las NET están implicadas en la patogenia del LES, hay que destacar que los ratones

MRL.Fas^{lpr} propensos al lupus deficientes en NAPDH oxidasa (y, por tanto, incapaces de liberar al menos algunos tipos de NET) presentaron niveles más altos de autoanticuerpos y una glomerulonefritis más grave en comparación con los controles, lo que sugiere la posibilidad de que al menos algunos tipos de NET protejan contra el LES[184].

Vasculitis

Es posible identificar neutrófilos, en mayor o menor grado, en las lesiones de prácticamente todos los tipos de vasculitis. No obstante, el mecanismo de la acumulación de neutrófilos es variable: en los distintos trastornos predominan mecanismos diferentes. La observación inicial de que las perfusiones de suero de aloespecies producían una inflamación aguda en la piel y las articulaciones (enfermedad del suero), junto con la apreciación de que la reinyección subcutánea de un antígeno administrado previamente provoca inflamación local intensa (reacción de Arthus), condujo al desarrollo de un modelo en el que el depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos provoca la activación del complemento y la llegada de neutrófilos. Dado que la formación de inmunocomplejos es la característica distintiva de muchas vasculitis de pequeños vasos (p. ej., crioglobulinemia mixta esencial, vasculitis por hipersensibilidad y púrpura de Henoch-Schönlein), es probable que el depósito de inmunocomplejos sea crucial para la génesis de estas enfermedades. En varias la alteración y fragmentación de los neutrófilos *(clasis)* es un hallazgo anatomopatológico prominente, que lleva a su designación global como *vasculitis leucocitoclásicas.* En algunas enfermedades reumáticas en las que la vasculitis es un fenómeno secundario, por ejemplo, AR y LES, está implícita la participación del depósito de inmunocomplejos. Los pacientes con lupus presentan acumulaciones transitorias de neutrófilos (leucoagregación) en los pequeños vasos del pulmón y otros tejidos como resultado de la activación del complemento en esos vasos o en la fase soluble[185].

La inducción de moléculas de adhesión en las células endoteliales, en los propios neutrófilos o en ambos es un mecanismo alternativo por el cual podría propagarse la acumulación de neutrófilos en los vasos. El fenómeno de Schwartzman, en el que la reinyección de material celular provoca una inflamación vascular a través de un mecanismo dependiente de citocinas e independiente de inmunocomplejos, es un modelo de esta vía conducente a la vasculitis. La regulación al alza de moléculas de adhesión podría ser especialmente relevante en las vasculitis en las que la formación de inmunocomplejos no sea una característica distintiva. Es probable que muchas enfermedades reumáticas cuenten con mecanismos dependientes e independientes de inmunocomplejos en la patogenia del acceso de los neutrófilos a estructuras vasculares. Por ejemplo, un grupo ha demostrado que las células endoteliales presentan una mayor expresión de varias moléculas de adhesión en biopsias cutáneas de pacientes con LES incluso en ausencia de inmunocomplejos característicos del LES[186].

Varias vasculitis son notables por la presencia en el suero de los pacientes afectados de anticuerpos dirigidos a componentes citoplásmicos de los neutrófilos (ANCA). En estas enfermedades, la desgranulación parcial de los neutrófilos, que produce la exposición de antígenos para los ANCA (MPO y proteinasa 3), parece fundamental en la patogenia de la enfermedad. Las vasculitis con ANCA positivos se exponen con detalle en el capítulo 94.

Dermatosis neutrófilas y fiebre mediterránea familiar

El síndrome de Sweet se caracteriza por fiebre, neutrofilia y pápulas eritematosas dolorosas, nódulos y placas. Puede ser idiopático, parainflamatorio (p. ej., asociado a enfermedad inflamatoria intestinal o infecciones), paraneoplásico (con más frecuencia en casos de leucemia), relacionado con la gestación o asociado a fármacos (habitualmente tras el tratamiento con G-CSF). Clínicamente, el síndrome de Sweet es un diagnóstico de exclusión. Aparece con frecuencia después de una infección de las vías respiratorias altas y tiende a afectar a la cara, el cuello y las extremidades superiores. Cuando aparece en las piernas, las lesiones del síndrome de Sweet pueden confundirse con el eritema nudoso. La histopatología se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos denso en la dermis superficial y edema de las papilas dérmicas y la dermis papilar. La leucocitoclasia puede indicar una vasculitis leucocitoclásica, aunque no hay lesión vascular. Suele acompañarse de neutrofilia periférica. El tratamiento con corticoides sistémicos suele inducir una resolución espectacular de las lesiones y los síntomas sistémicos. Aunque la causa de la enfermedad no está clara, muchos autores creen que el síndrome de Sweet representa una reacción de hipersensibilidad a antígenos microbianos o tumorales. Los antibióticos no modifican la evolución de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

La piodermia gangrenosa se caracteriza por lesiones cutáneas ulceradas y dolorosas en las extremidades inferiores, habitualmente en pacientes con una enfermedad inflamatoria subyacente. La enfermedad inflamatoria intestinal, la AR y la artritis seronegativa son las asociaciones más frecuentes, aunque también se ha descrito su relación con neoplasias malignas. El 15% de los pacientes tienen una gammapatía monoclonal benigna, por lo general de IgA. Al igual que el síndrome de Sweet, la piodermia gangrenosa es un diagnóstico de exclusión, se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos en las muestras de biopsia y suele remitir con corticoides sistémicos, aunque las inyecciones intralesionales y tópicas de corticoides también podrían ser útiles. Otras dermatosis neutrófilas infrecuentes son la dermatitis neutrófila reumatoide, descrita como nódulos eritematosos simétricos en las superficies extensoras de las articulaciones; el síndrome de dermatosis-artritis asociado al intestino, que se produce tras la cirugía de derivación intestinal por obesidad, y la hidrosadenitis ecrina neutrófila, en ocasiones relacionada con la leucemia mielógena aguda.

Los pacientes con fiebre mediterránea familiar (fMf, expuesta con detalle en el cap. 103) sufren brotes inflamatorios episódicos caracterizados por la gran afluencia de neutrófilos. Aparentemente, un defecto en la proteína reguladora pirina permite el desarrollo inapropiado de inflamación, que lleva a la categorización de la fMf como enfermedad autoinflamatoria. La pirina se expresa exclusivamente en células mieloides, incluidos neutrófilos y eosinófilos.

Efectos de los fármacos antirreumáticos sobre las funciones de los neutrófilos

Se ha documentado que muchos tratamientos antirreumáticos en uso actúan al menos parcialmente sobre los neutrófilos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Gracias a su capacidad de inhibir la actividad de la COX y la producción de PG, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis moderadas tienen distintos efectos sobre la inflamación, incluidas la inhibición de la permeabilidad vascular y la modulación del dolor. En concentraciones más altas, clínicamente antiinflamatorias, los AINE inhiben la adhesión y la desgranulación de neutrófilos dependientes de CD11b/CD18 estimuladas por quimiotácticos y la actividad de la NADPH oxidasa[195]. Sin embargo, no es probable que estos efectos se deban exclusivamente a la inhibición de la COX porque: 1) como mencionamos, los neutrófilos apenas muestran actividad de la COX en circunstancias normales, y 2) las concentraciones de AINE necesarias para inhibir la función de los neutrófilos superan las requeridas para inhibir la COX. Es posible que los salicilatos sean únicos como AINE, tanto por su capacidad de promover la formación mediada por neutrófilos de lipoxina A4 antiinflamatoria[187] como por su capacidad de inhibir la señalización celular de los neutrófilos en concentraciones altas[196].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glucocorticoides

Ejercen potentes efectos sobre los neutrófilos, incluidas la inhibición de la actividad fagocítica y la función adhesiva de los neutrófilos. La capacidad de los corticoides de aumentar las poblaciones de neutrófilos en la sangre periférica de forma aguda (efecto conocido como *desmarginación*) es atribuible a una liberación de neutrófilos de la médula ósea y a la liberación (desmarginación) de los neutrófilos adheridos a las paredes vasculares. Además, los glucocorticoides conducen a la inhibición de la fosfolipasa A_2, lo que reduce la producción de LT y PG. Es posible que los glucocorticoides también disminuyan la expresión de COX-2 y estimulen la liberación de anexina A1, que inhibe la liberación de araquidonato de las membranas. Los efectos de los glucocorticoides sobre otras células podrían reducir asimismo las respuestas de neutrófilos indirectamente a través de la supresión de las citocinas en las zonas de inflamación.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tienen efectos bien establecidos sobre los neutrófilos. El metotrexato, muy usado en la AR, carece de efectos directos sobre los neutrófilos pero es capaz de ejercer efectos indirectos, probablemente por su capacidad de estimular la liberación de adenosina desde las células circundantes. Algunos datos indican que la liberación de adenosina inducida por metotrexato podría inhibir la fagocitosis, la producción de O_2^- y la adhesión y que el tratamiento de los pacientes con metotrexato inhibe la capacidad de los neutrófilos de generar LTB_4[188,189]. La sulfasalazina inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, su desgranulación y la generación de O_2^-, reduce la producción de LTB_4 y neutraliza los metabolitos del oxígeno[189].

Colchicina

Es un fármaco estándar en el tratamiento de la gota y la fMf que inhibe la formación de microtúbulos y tiene efectos pleotropos sobre los neutrófilos, incluida la inhibición de la adhesión mediante reducciones de la expresión de selectina[190]. Además, se ha observado que la colchicina estimula la expresión de pirina en los neutrófilos. Como la pirina está implicada tanto en la fMf como en la gota, esta observación apunta a un mecanismo no apreciado previamente de la acción de la colchicina en las enfermedades neutrófilas[191].

Fármacos biológicos

La era actual de los tratamientos biológicos comenzó con la introducción de compuestos diseñados para bloquear los efectos del TNF o la IL-1β. Como hemos mencionado, la IL-1β y el TNF afectan directamente a las funciones de los neutrófilos, como cebado de las respuestas inducidas por estímulos, como producción de O_2^-, destrucción del cartílago y producción de citocinas (p. ej., IL-8 y LTB_4). A pesar de todo, los estudios que han examinado los efectos del tratamiento anti-TNF sobre la función de los neutrófilos medida *ex vivo* no han demostrado grandes resultados. El tratamiento de los pacientes con etanercept o adalimumab no inducía efectos en las respuestas de neutrófilos *ex vivo,* incluidas la quimiotaxis, la fagocitosis y la generación de superóxido (aunque las cifras de CD69 estaban reducidas)[192,193]. La reducción de las poblaciones de neutrófilos en los derrames de las articulaciones con AR tras el tratamiento anti-TNF probablemente se deba a la alteración del ambiente inflamatorio más que a efectos directos sobre los propios neutrófilos. Del mismo modo, estudios recientes indican que el tratamiento anti-IL-6 con tocilizumab podría inducir neutropenia en pacientes, pero carece de efectos directos sobre las funciones de los neutrófilos[194]. El papel de la IL-17 en el reclutamiento de neutrófilos sugiere que el secukinumab, un agente dirigido contra la IL-17, puede funcionar en parte debido a su capacidad de neutralizar la estimulación de los neutrófilos por la IL-17[197].

Conclusión

Sin neutrófilos la vida humana sería imposible. Su compleja maquinaria de vigilancia y respuesta (las defensas quimiotácticas, fagocíticas, enzimáticas y oxidativas que permiten a los neutrófilos detectar y destruir organismos ajenos) hace posible que nuestros cuerpos aborten muchas infecciones y que mantengan otras bajo control hasta que sea posible activar mecanismos más específicos. Sin embargo, cuando se regulan incorrectamente, estos mismos mecanismos pasan a ser la base de la enfermedad inflamatoria y autoinflamatoria y pueden conducir a la destrucción del tejido. Asimismo, se evidencia cada vez más que los neutrófilos resultan cruciales como puente entre la inmunidad innata y la adquirida. En varias enfermedades reumáticas, los neutrófilos no son simplemente células efectoras, sino participantes directos en la patogenia de la enfermedad.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

2. Borregaard N: Neutrophils, from marrow to microbes, *Immunity* 33(5):657-670, 2010.
3. Cowland JB, Borregaard N: Granulopoiesis and granules of human neutrophils, *Immunol Rev* 273(1):11-28, 2016.
6. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V: The ontogeny of a neutrophil: mechanisms of granulopoiesis and homeostasis, *Microbiol Mol Biol Rev* 82(1), 2018, Epub.
11. Martin C, Burdon PC, Bridger G, et al: Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence, *Immunity* 19(4):583-593, 2003.
12. Tamassia N, Bianchetto-Aguilera F, Arruda-Silva F, et al: Cytokine production by human neutrophils: revisiting the "dark side of the moon", *Eur J Clin Invest* 48(Suppl 2):e12952, 2018.
16. Murphy G, Bretz U, Baggiolini M, et al: The latent collagenase and gelatinase of human polymorphonuclear neutrophil leukocytes, *Biochem J* 192:517-525, 1980.
17. Owen CA, Campbell EJ: The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis, *J Leukoc Biol* 65(2):137-150, 1999.
18. Belaaouaj A, Kim KS, Shapiro SD: Degradation of outer membrane protein A in Escherichia coli killing by neutrophil elastase, *Science* 289(5482):1185-1188, 2000.
19. Rice WG, Ganz T, Kinkade JM, et al: Defensin-rich dense granules of human neutrophils, *Blood* 70:757-765, 1987.
20. Schultz H, Weiss JP: The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease, *Clin Chem Acta* 384:12-23, 2007.
21. Dewald B, Bretz U, Baggiolini M: Release of gelatinase from a novel secretory compartment of human neutrophils, *J Clin Invest* 70(3):518-525, 1982.
22. Borregaard N, Miller LJ, Springer TA: Chemoattractant-regulated mobilization of a novel intracellular compartment in human neutrophils, *Science* 237(4819):1204-1206, 1987.
25. Van den Steen PE, Proost P, Wuyts A, et al: Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin-8 tenfold by amino terminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and leaves RANTES and MCP-2 intact, *Blood* 96(8):2673-2681, 2000.
26. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM: Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation, *J Clin Invest* 109(1):41-50, 2002.
28. Petri B, Sanz M-J: Neutrophil chemotaxis, *Cell and Tissue Res* 371:425-436, 2018.
29. Pillinger MH, Feoktistov AS, Capodici C, et al: Mitogen-activated protein kinase in neutrophils and enucleate neutrophil cytoplasts: evidence for regulation of cell-cell adhesion, *J Biol Chem* 271(20):12049-12056, 1996.

30. Murdoch C, Finn A: Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases, *Blood* 95(10):3032-3043, 2000.
32. El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaioli V, et al: Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation, *Immunol Rev* 273(1):180-193, 2016.
33. Senarath K, Kankanamge D, Samaradivakara S, et al: Regulation of G protein βγ signaling, *Int Rev Cell Mol Biol* 339:133-191, 2018.
41. Bertram A, Ley K: Protein kinase C isoforms in neutrophil adhesion and activation, *Arch Immunol Ther Exp* 59(2):79-87, 2011.
42. Capodici C, Pillinger MH, Han G, et al: Integrin-dependent homotypic adhesion of neutrophils. Arachidonic acid activates Raf-1/Mek/Erk via a 5-lipoxygenase-dependent pathway, *J Clin Invest* 102(1):165-175, 1988.
44. Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nat Rev Immunol* 13(3):159-175, 2012.
47. Gautam N, Herwald H, Hedqvist Lindbom L: Signaling via beta(2) integrins triggers neutrophil-dependent alteration in endothelial barrier function, *J Exp Med* 191(11):1829-1839, 2000.
48. Ding ZM, Babensee JE, Simon SI, et al: Relative contribution of LFA-1 and Mac-1 to neutrophil adhesion and migration, *J Immunol* 163(9):5029-5038, 1999.
49. Lefort CT, Ley K: Neutrophil arrest by LFA-1 activation, *Front Immunol* 3:157, 2012.
50. Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, *Mol Immunol* 55:49-58, 2013.
52. Cinamon G, Shinder V, Shamri R, et al: Chemoattractant signals and β2 integrin occupancy at apical endothelial contacts combine with sheer stress signals to promote transendothelial neutrophil migration, *J Immunol* 173(12):7282-7291, 2004.
53. Dangerfield J, Larbi KY, Huang MT, et al: PECAM-1 (CD31) homophilic interaction up-regulates α6β1 on transmigrated neutrophils in vivo and plays a functional role in the ability of α6 integrins to mediate leukocyte migration through the perivascular basement membrane, *J Exp Med* 196(9):1201-1211, 2002.
55. Petri B, Sanz MJ: Neutrophil chemotaxis, *Cell Tissue Res* 371(3):425-436, 2018.
57. Hayashi F, Means TK, Luster AD: Toll-like receptors stimulate human neutrophil function, *Blood* 102(7):2660-2669, 2003.
58. Futosi K, Fodor S, Mocsai A: Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways, *Int Immunopharmacol* 17(3):638-650, 2013.
60. Sengelov H, Follin P, Kjeldsen L, et al: Mobilization of granules and secretory vesicles during in vivo exudation of human neutrophils, *J Immunol* 154:4157-4165, 1995.
64. Matute JD, Arias AA, Dinauer MC, et al: p40phox: the last NADPH oxidase subunit, *Blood Cells Mol Dis* 35(2):291-302, 2005.
65. Nauseef WM, Borregaard N: Neutrophils at work, *Nat Immunol* 15(7):602-611, 2014.
68. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al: Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K+ flux, *Nature* 416(6878):291-297, 2002.
73. Li L, Huang L, Vergis AL, et al: IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-γ-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury, *J Clin Invest* 120(1):331-342, 2010.
74. Theilgaard-Monch K, Jacobsen LC, Borup R, et al: The transcriptional program of terminal granulocytic differentiation, *Blood* 105(4):1785-1796, 2005.
76. Cassatella MA: On the production of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils, *J Leukoc Biol* 79(6):1140-1149, 2006.
78. Shen L, Smith JM, Shen Z, et al: Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor-beta1, *Clin Exp Immunol* 149(1):155-161, 2007.
79. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303(5663):1532-1535, 2004.
80. Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs, *Nat Rev Microbiol* 5(8):577-582, 2007.
81. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al: Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease, *Nat Med* 22(2):146-153, 2016.
82. Delgado-Rizo V, Martinez-Guzman MA, Iniguez-Gutierrez L, et al: Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview, *Front Immunol* 8:81-100, 2017.
83. Bilyy R, Fedorov V, Voyk V, et al: Neutrophil extracellular traps form a barrier between necrotic and viable areas in acute abdominal inflammation, *Front Immunol* 7:424-430, 2016.
84. Wang J: Neutrophils in tissue injury and repair, *Cell Tissue Res* 371:531-539, 2018.
85. Parker H, Albrett AM, Kettle AJ, et al: Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide, *J Leukoc Biol* 91(3):369-376, 2012.
86. Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al: Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against Candida albicans, *PLoS Pathog* 5(10), 2009.
87. Berends ET, Horswill AR, Haste NM, et al: Nuclease expression by Staphylococcus aureus facilitates escape from neutrophil extracellular traps, *J Innate Immun* 2(6):576-586, 2010.
88. Juneau RA, Stevens JS, Apicella MA, et al: A thermonuclease of Neisseria gonorrhoeae enhances bacterial escape from killing by neutrophil extracellular traps, *J Infect Dis* 212(2):316-324, 2015.
89. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al: Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps, *J Cell Biol* 191(3):677-691, 2010.
90. Metzler KD, Fuchs TA, Nauseef WM, et al: Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity, *Blood* 117(3):953-959, 2011.
91. Akong-Moore K1, Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, et al: Influences of chloride and hypochlorite on neutrophil extracellular trap formation, *PLoS One* 7(8):e42984, 2012.
92. Khan MA, Palaniyar N: Transcriptional firing helps to drive NETosis, *Sci Rep* 7:41749-41764, 2017.
94. Yipp BG, Kubes P: NETosis. How vital is it, *Blood* 122(16):2784-2794, 2013.
96. Yousefi S, Mihalache C, Kozlowski E, et al: Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps, *Cell Death Differ* 16(11):1438-1444, 2009.
98. Pilsczek FH, Salina D, Poon KK, et al: A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus, *J Immunol* 185(12):7413-7425, 2010.
99. Byrd AS, O'Brien XM, Johnson CM, et al: An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to Candida albicans, *J Immunol* 190(8):4136-4148, 2013.
100. Clark SR, Ma AC, Tavener Sa, et al: Platelet TLR4 activates neutropohil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood, *Nat Med* 13(4):463-469, 2007.
101. Johnson BL III, Kuethe JW, Caldwell CC: Neutrophil-derived microvesicles: emerging role of a key mediator to the immune response, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 14(3):210-217, 2014.
103. Watanabe J, Marathe GK, Neilsen PO, et al: Endotoxins stimulate neutrophil adhesion followed by synthesis and release of platelet-activating factor in microparticles, *J Biol Chem* 278(35):33161-33168, 2003.
105. Nomura S, Ozaki Y, Ikeda Y: Function and role of microparticles in various clinical settings, *Thromb Res* 123(1):8-23, 2008.
106. Gasser O, Hess C, Miot S, et al: Characterisation and properties of ectosomes released by human polymorphonuclear neutrophils, *Exp Cell Res* 285(2):243-257, 2003.
107. Gasser O, Schifferli JA: Activated polymorphonuclear neutrophils disseminate anti-inflammatory microparticles by exocytosis, *Blood* 104(8):2543-2548, 2004.
108. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, et al: Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Br J Haematol* 115(2):451-459, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

111. Duchez AD, Boudreau LH, Naika GS, et al: Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA, *Proc Natl Acad Sci USA* 112(27):E356-E373, 2015.
113. Kannemeir C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al: Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation, *Proc Natl Acad Sci USA* 104(15):6388-6393, 2007.
114. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al: Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases, *Nat Med* 16(8):887-896, 2010.
115. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al: Extracellular DNA traps promote thrombosis, *Proc Natl Acad Sci USA* 107(36):15880-15885, 2010.
116. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al: Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo, *J Exp Med* 209(4):819-835, 2012.
117. Pitanga TN, de Aragao Franca L, Rocha VC: Neutrophil-derived microparticles induce myeloperoxidase-mediated damage of vascular endothelial cells, *BMC Cell Biol* 14:21-30, 2014.
118. Pluskota E, Woody NM, Szpak D, et al: Expression, activation, and function of integrin alphaMbeta2 (Mac-1) on neutrophil-derived microparticles, *Blood* 112(6):2327-2335, 2008.
120. Arita M, Ohira T, Sun YP, et al: Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation, *J Immunol* 178(6):3912-3917, 2007.
121. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE: Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators, *Nat Rev Immunol* 8(5):349-361, 2008.
122. Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al: Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions, *J Exp Med* 206(1):15-23, 2009.
123. Scher JU, Pillinger MH: 15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? *Clin Immunol* 114(2):100-109, 2005.
124. Chiang N, Arita M, Serhan CN: Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73(3-4):163-177, 2005.
125. Serhan CN: Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73(3-4):141-162, 2005.
126. Freire-de-Lima CG, Xiao YQ, Gardai SJ, et al: Apoptotic cells, through transforming growth factor-beta, coordinately induce anti-inflammatory and suppress pro-inflammatory eicosanoid and NO synthesis in murine macrophages, *J Biol Chem* 281(50):38376-38384, 2006.
128. Perretti M, D'Acquisto F: Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation, *Nat Rev Immunol* 9(1):62-70, 2009, 2009.
130. McColl SR, Paquin R, Menard C, et al: Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha, *J Exp Med* 176(2):593-598, 1992.
131. McQuibban GA, Gong JH, Tam EM, et al: Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3, *Science* 289(5482):1202-1206, 2000.
134. Ariel A, Fredman G, Sun YP, et al: Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression, *Nat Immunol* 7(11):1209-1216, 2006.
135. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, et al: Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology, *Curr Opin Hematol* 14(1):22-28, 2007.
137. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al: Severe congential neutropenias, *Nat Rev Dis Primers* 3:17032-17049, 2017.
139. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, et al: Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia, *Blood* 109(5):1817-1824, 2007.
140. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, et al: Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia, *Br J Haematol* 144(4):459-467, 2009.
141. Anderson DC, Springer TA: Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p150,95 glycoproteins, *Annu Rev Med* 38:175-194, 1987.
142. Fagerholm SC, Guenther C, Llort Asens M, et al: Beta2-integrins and interacting proteins in leukocyte trafficking, immune suppression, and immunodeficiency disease, *Front Immunol* 10:254, 2019.
145. Barbosa MD, Nguyen QA, Tcherneve VT, et al: Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes, *Nature* 382(6588):262-265, 1996.
146. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM: Chediak-Higashi syndrome, *Curr Opin Hematol* 15(1):22-29, 2008.
148. Holland SM: Chronic granulomatous disease, *Hematol Oncol Clin North Am* 27(1):88-89, 2013.
149. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al: Chronic granulomatous disease: the European experience, *PLoS One* 4(4):e5234, 2009.
150. Matute JD, Arias AA, Wright NA, et al: A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity, *Blood* 114(15):3309-3315, 2009.
151. Stein S, Ott MG, Schultz-Strasser S, et al: Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease, *Nat Med* 16(2):198-204, 2010.
152. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al: Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity, *J Exp Med* 204(10):2407-2422, 2007.
153. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al: Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency, *Science* 321(5889):691-696, 2008.
154. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils, *Annu Rev Pathol* 9:181-218, 2014.
155. Chen K, Nishi H, Travers N, et al: Endocytosis of soluble immune complexes leads to their clearance by FcgammaRIIIB but induces neutrophil extracellular traps via FcgammaRIIA in vivo, *Blood* 120(22):4421-4431, 2012.
156. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, et al: Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2, *Ann Rheum Dis* 74(7):1417-1424, 2015.
160. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra20, 2011.
162. Salmon JE, Millard S, Schacter LA, et al: Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans, *J Clin Invest* 97(5):1348-1354, 1996.
163. Barnard MR, Krueger LA, Freilinger 3rd AL, et al: Whole blood analysis of leukocyte-platelet aggregates, *Curr Protoc Cytom*, 2003, Ch 6:Unit 6.15.
164. Morgan AW, Barrett JH, Griffiths B, et al: Analysis of Fcgamma receptor haplotypes in rheumatoid arthritis: FCGR3A remains a major susceptibility gene at this locus, with an additional contribution from FCGR3B, *Arthritis Res Ther* 8(1):R5, 2006.
166. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20(5):511-517, 2014.
167. Chatfield SM, Grebe K, Whitehead LW, et al: Monosodium urate crytals generate nuclease-resistant extracellular traps via a distinct molecular pathway, *J Immunol* 200(5):1802-1816, 2018.
171. Chen M, Lam BK, Kanaoka Y, et al: Neutrophil-derived leukotriene B4 is required for inflammatory arthritis, *J Exp Med* 203(4):837-842, 2006.
172. Tsuboi N, Ernandez T, Li X, et al: Human neutrophil FcγRIIA regulation by C5aR promotes inflammatory arthritis in mice, *Arthritis Rheum* 63(2):467-478, 2011.
173. Vono M, Lin A, Norrby-Teglund A, et al: Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4+ T cells in vitro and ex vivo, *Blood* 129(14):1991-2001, 2017.

174. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA: Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 48(10):2796-2806, 2003.
175. Whitaker JW, Boyle DL, Bartok B, et al: Integrative omics analysis of rheumatoid arthritis identifies non-obvious therapeutic targets, *PLoS One* 10(4), 2015, e0124254.
176. Arandjelovic S, Perry JSA, Lucas CD, et al: A noncanonical role for the engulfment gene ELMO1 in neutrophils that promotes inflammatory arthritis, *Nat Immunol* 20(2):141-151, 2019.
177. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al: Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187(1):538-552, 2011.
179. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al: Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis, *Proc Natl Acad Sci USA* 107(21):9813-9818, 2010.
180. Sisirak V, Sally B, D'Agati V, et al: Digestion of chromatin in apoptotoic cell microparticles prevents autoimmunity, *Cell* 166(1):88-101, 2016.
183. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al: Neutrophil extracellular traps entriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease, *Nat Med* 22(2):146-153, 2016.
190. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al: Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils, *J Clin Invest* 96(2):994-1002, 1995.
191. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, et al: Colchicine: Old and new, *Am J Med* 128(5):461-470, 2015.
194. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, et al: Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo, *Rheumatology* 53(7):1321-1331, 2014.
197. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, et al: Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation, *J Autoimmun* 60:1-11, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Thompson W, Cassino C, Babitz L, et al: Hypersegmented neutrophils and vitamin B12 deficiency, *Acta Haematol* 81:186-191, 1989.
2. Borregaard N: Neutrophils, from marrow to microbes, *Immunity* 33(5):657-670, 2010.
3. Cowland JB, Borregaard N: Granulopoiesis and granules of human neutrophils, *Immunol Rev* 273(1):11-28, 2016.
4. Chen F, Wu W, Millman A, et al: Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion, *Nat Immunol* 15(10):938-946, 2014.
5. Fiedler K, Bruner C: The role of transcription factors in the guidance of granulopoiesis, *Am J Blood Res* 2:57-65, 2012.
6. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V: The ontogeny of a neutrophil: mechanisms of granulopoiesis and homeostasis, *Microbiol Mol Biol Rev* 82(1), 2018, Epub.
7. Lord BI, Bronchud MH, Owens S, et al: The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo, *Proc Natl Acad Sci USA* 86(23), 1989.
8. Weiss L: Transmural cellular passage in vascular sinuses of rat bone marrow, *Blood* 36(2):189-208, 1970.
9. Murray J, Barbara JA, Dunkley SA, et al: Regulation of neutrophil apoptosis by tumor necrosis factor-alpha: requirement for TNFR55 and TNFR75 for induction of apoptosis in vitro, *Blood* 90(7):2772-2783, 1997.
10. Tortorella C, Piazzolla G, Spaccavento F, et al: Spontaneous and Fas-induced apoptotic cell death in aged neutrophils, *J Clin Immunol* 18(5):321-329, 1998.
11. Martin C, Burdon PC, Bridger G, et al: Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence, *Immunity* 19(4):583-593, 2003.
12. Tamassia N, Bianchetto-Aguilera F, Arruda-Silva F, et al: Cytokine production by human neutrophils: revisiting the "dark side of the moon", *Eur J Clin Invest* 48(Suppl 2):e12952, 2018.
13. Borregaard N, Lollike K, Kjeldsen L, et al: Human neutrophil granules and secretory vesicles, *Eur J Haematol* 51(4):187-198, 1993.
14. Dahlgren C, Carlsson SR, Karlsson A, et al: The lysosomal membrane glycoproteins Lamp-1 and Lamp-2 are present in mobilizable organelles, but are absent from the azurophil granules of human neutrophils, *Biochem J* 311(2):667-674, 1995.
15. Sorensen OE, Follin P, Johnsen AH, et al: Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3, *Blood* 97(12):3951-3959, 2001.
16. Murphy G, Bretz U, Baggiolini M, et al: The latent collagenase and gelatinase of human polymorphonuclear neutrophil leukocytes, *Biochem J* 192:517-525, 1980.
17. Owen CA, Campbell EJ: The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis, *J Leukoc Biol* 65(2):137-150, 1999.
18. Belaaouaj A, Kim KS, Shapiro SD: Degradation of outer membrane protein A in Escherichia coli killing by neutrophil elastase, *Science* 289(5482):1185-1188, 2000.
19. Rice WG, Ganz T, Kinkade JM, et al: Defensin-rich dense granules of human neutrophils, *Blood* 70:757-765, 1987.
20. Schultz H, Weiss JP: The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease, *Clin Chem Acta* 384:12-23, 2007.
21. Dewald B, Bretz U, Baggiolini M: Release of gelatinase from a novel secretory compartment of human neutrophils, *J Clin Invest* 70(3):518-525, 1982.
22. Borregaard N, Miller LJ, Springer TA: Chemoattractant-regulated mobilization of a novel intracellular compartment in human neutrophils, *Science* 237(4819):1204-1206, 1987.
23. Coeshott C, Ohnemus C, Pilyavskaya A, et al: Converting enzyme-independent release of tumor necrosis factor alpha and IL-1beta from a stimulated human monocytic cell line in the presence of activated neutrophils or purified proteinase 3, *Proc Natl Acad Sci USA* 96(11):6261-6266, 1999.
24. Schonbeck U, Mach F, Libby P: Generation of biologically active IL-1 beta by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1 beta processing, *J Immunol* 161(7), 1998.
25. Van den Steen PE, Proost P, Wuyts A, et al: Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin-8 tenfold by amino terminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and leaves RANTES and MCP-2 intact, *Blood* 96(8), 2000.
26. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM: Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation, *J Clin Invest* 109(1):41-50, 2002.
27. Bokoch GM: Chemoattractant signaling and leukocyte activation, *Blood* 86(5):1649-1660, 1995.
28. Petri B, Sanz M-J: Neutrophil chemotaxis, *Cell and Tissue Res* 371:425-436, 2018.
29. Pillinger MH, Feoktistov AS, Capodici C, et al: Mitogen-activated protein kinase in neutrophils and enucleate neutrophil cytoplasts: evidence for regulation of cell-cell adhesion, *J Biol Chem* 271(20):12049-12056, 1996.
30. Murdoch C, Finn A: Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases, *Blood* 95(10):3032-3043, 2000.
31. Theilgaard-Monch K, Porse BT, Borregaard N: Systems biology of neutrophil differentiation and immune response, *Curr Opin Immunol* 18(1):54-60, 2006.
32. El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaioli V, et al: Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation, *Immunol Rev* 273(1):180-193, 2016.
33. Senarath K, Kankanamge D, Samaradivakara S, et al: Regulation of G protein βγ signaling, *Int Rev Cell Mol Biol* 339:133-191, 2018.
34. Lu DJ, Furuya W, Grinstein S: Involvement of multiple kinases in neutrophil activation, *Blood Cells* 19(2):343-349, 1993.
35. Kawasaki M, Nakayama K, Wakatsuki S: Membrane recruitment of effector proteins by Arf and Rab GTPases, *Curr Opin Struct Biol* 15(6):681-689, 2005.
36. Wu D: Signaling mechanisms for regulation of chemotaxis, *Cell Res* 15:52-56, 2005.
37. Morgan CP, Sengelov H, Whatmore J, et al: ADP-ribosylation-factor-regulated phospholipase D activity localizes to secretory vesicles and mobilizes to the plasma membrane following N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine stimulation of human neutrophils, *Biochem J* 325(Pt 3):581-585, 1997.
38. Torres T, Puig L: Apremilast: a novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis, *Am J Clin Dermatol* 19(1):23-32, 2018.
39. Amin AR, Attur M, Vyas P, et al: Expression of nitric oxide synthase in human peripheral blood mononuclear cells and neutrophils, *J Inflamm* 47(4):190-205, 1995.
40. Scher JU, Pillinger MH, Abramson SB: Nitric oxide synthases and osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 9(1):9-15, 2007.
41. Bertram A, Ley K: Protein Kinase C isoforms in neutrophil adhesion and activation, *Arch Immunol Ther Exp* 59(2):79-87, 2011.
42. Capodici C, Pillinger MH, Han G, et al: Integrin-dependent homotypic adhesion of neutrophils. Arachidonic acid activates Raf-1/Mek/Erk via a 5-lipoxygenase-dependent pathway, *J Clin Invest* 102(1):165-175, 1998.
43. Capodici C, Hanft S, Feoktistov M, et al: Phosphatidylinositol 3-kinase mediates chemoattractant-stimulated, CD11b/CD18-dependent cell-cell adhesion of human neutrophils: evidence for an ERK-independent pathway, *J Immunol* 160(4):1901-1909, 1998.
44. Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nat Rev Immunol* 13(3):159-175, 2012.
45. Philips MR, Buyon JP, Winchester R, et al: Up-regulation of the iC3b receptor (CR3) is neither necessary nor sufficient to promote neutrophil aggregation, *J Clin Invest* 82(2):495-501, 1988.
46. Tang T, Rosenkrantz A, Assmann KJ, et al: A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fcγ receptor-dependent neutrophil adhesion and complement dependent proteinuria in acute glomerulonephritis, *J Exp Med* 186(11):1853-1863, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Gautam N, Herwald H, Hedqvist Lindbom L: Signaling via beta(2) integrins triggers neutrophil-dependent alteration in endothelial barrier function, *J Exp Med* 191(11):1829-1839, 2000.
48. Ding ZM, Babensee JE, Simon SI, et al: Relative contribution of LFA-1 and Mac-1 to neutrophil adhesion and migration, *J Immunol* 163(9):5029-5038, 1999.
49. Lefort CT, Ley K: Neutrophil arrest by LFA-1 activation, *Front Immunol* 3:157, 2012.
50. Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, *Mol Immunol* 55:49-58, 2013.
51. Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al: Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP, *J Exp Med* 187(6):903-915, 1998.
52. Cinamon G, Shinder V, Shamri R, et al: Chemoattractant signals and β2 integrin occupancy at apical endothelial contacts combine with sheer stress signals to promote transendothelial neutrophil migration, *J Immunol* 173(12):7282-7291, 2004.
53. Dangerfield J, Larbi KY, Huang MT, et al: PECAM-1 (CD31) homophilic interaction up-regulates α6β1 on transmigrated neutrophils in vivo and plays a functional role in the ability of α6 integrins to mediate leukocyte migration through the perivascular basement membrane, *J Exp Med* 196(9):1201-1211, 2002.
54. Huber AR, Weis SJ: Disruption of the subendothelial basement membrane during neutrophil diapedesis in an in vitro construct of a blood vessel wall, *J Clin Invest* 83(4):1122-1136, 1989.
55. Petri B, Sanz MJ: Neutrophil chemotaxis, *Cell Tissue Res* 371(3):425-436, 2018.
56. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al: The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors, *Proc Natl Acad Sci USA* 97(25):13766-13771, 2000.
57. Hayashi F, Means TK, Luster AD: Toll-like receptors stimulate human neutrophil function, *Blood* 102(7):2660-2669, 2003.
58. Futosi K, Fodor S, Mocsai A: Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways, *Int Immunopharmacol* 17(3):638-650, 2013.
59. Caron E, Hall A: Identification of two distinct mechanisms of phagocytosis controlled by different Rho GTPases, *Science* 282(5394):1717-1721, 1998.
60. Sengelov H, Follin P, Kjeldsen L, et al: Mobilization of granules and secretory vesicles during in vivo exudation of human neutrophils, *J Immunol* 154:4157-4165, 1995.
61. Rosales C, Uribe-Querol E: Phagocytosis: a fundamental process in immunity, *BioMed Res Int* 2017:90428521, 2017.
62. DeLeo FR, Quinn MT: Assembly of the phagocyte NADPH oxidase: molecular interaction of oxidase proteins, *J Leukoc Biol* 60(6):677-691, 1996.
63. Clark RA, Volpp BD, Leidal KG, et al: Two cytosolic components of the human neutrophil respiratory burst oxidase translocate to the plasma membrane during cell activation, *J Clin Invest* 85(3):714-721, 1990.
64. Matute JD, Arias AA, Dinauer MC, et al: p40phox: the last NADPH oxidase subunit, *Blood Cells Mol Dis* 35(2):291-302, 2005.
65. Nauseef WM, Borregaard N: Neutrophils at work, *Nat Immunol* 15(7):602-611, 2014.
66. Philips MR, Feoktistov A, Pillinger MH, et al: Translocation of p21rac2 from cytosol to plasma membrane is neither necessary nor sufficient for neutrophil NADPH oxidase activity, *J Biol Chem* 270(19):11514-11521, 1995.
67. Zheng MY, Miralda I, Armstrong CL, et al: The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses, *Mol Oral Microbiol* 34(2):27-38, 2019.
68. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al: Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K+ flux, *Nature* 416(6878):291-297, 2002.
69. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al: Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects, *Science* 237(4819):1171-1176, 1987.
70. Abramson SB, Leszczynska-Piziak J, Weissmann G: Arachidonic acid as a second messenger. Interactions with a GTP-binding protein of human neutrophils, *J Immunol* 147(1):231-236, 1991.
71. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B: Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action and release of prostaglandins, *Proc Natl Acad Sci USA* 71(10):3824-3828, 1974.
72. Pillinger MH, Phillips MR, Feoktistov A, et al: Crosstalk in signal transduction via EP receptors: prostaglandin E1 inhibits chemoattractant-induced mitogen-activated protein kinase activity in human neutrophils, *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 23:311-316, 1995.
73. Li L, Huang L, Vergis AL, et al: IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-γ-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury, *J Clin Invest* 120(1):331-342, 2010.
74. Theilgaard-Monch K, Jacobsen LC, Borup R, et al: The transcriptional program of terminal granulocytic differentiation, *Blood* 105(4):1785-1796, 2005.
75. Scapini P, Carletto A, Nardelli B, et al: Proinflammatory mediators elicit secretion of the intracellular B-lymphocyte stimulator pool (BLyS) that is stored in activated neutrophils: implications for inflammatory diseases, *Blood* 105(2):830-837, 2005.
76. Cassatella MA: On the production of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils, *J Leukoc Biol* 79(6):1140-1149, 2006.
77. Reibman J, Meixler S, Lee TC, et al: Transforming growth factor beta 1, a potent chemoattractant for human neutrophils, bypasses classic signal-transduction pathways, *Proc Natl Acad Sci USA* 88(15):6805-6809, 1991.
78. Shen L, Smith JM, Shen Z, et al: Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor-beta1, *Clin Exp Immunol* 149(1):155-161, 2007.
79. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303(5663):1532-1535, 2004.
80. Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs, *Nat Rev Microbiol* 5(8):577-582, 2007.
81. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al: Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease, *Nat Med* 22(2):146-153, 2016.
82. Delgado-Rizo V, Martinez-Guzman MA, Iniguez-Gutierrez L, et al: Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview, *Front Immunol* 8:81-100, 2017.
83. Bilyy R, Fedorov V, Voyk V, et al: Neutrophil extracellular traps form a barrier between necrotic and viable areas in acute abdominal inflammation, *Front Immunol* 7:424-430, 2016.
84. Wang J: Neutrophils in tissue injury and repair, *Cell Tissue Res* 371:531-539, 2018.
85. Parker H, Albrett AM, Kettle AJ, et al: Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide, *J Leukoc Biol* 91(3):369-376, 2012.
86. Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al: Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against Candida albicans, *PLoS Pathog* 5(10):e1000639, 2009.
87. Berends ET, Horswill AR, Haste NM, et al: Nuclease expression by Staphylococcus aureus facilitates escape from neutrophil extracellular traps, *J Innate Immun* 2(6):576-586, 2010.
88. Juneau RA, Stevens JS, Apicella MA, et al: A thermonuclease of Neisseria gonorrhoeae enhances bacterial escape from killing by neutrophil extracellular traps, *J Infect Dis* 212(2):316-324, 2015.
89. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al: Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps, *J Cell Biol* 191(3):677-691, 2010.
90. Metzler KD, Fuchs TA, Nauseef WM, et al: Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity, *Blood* 117(3):953-959, 2011.
91. Akong-Moore K1, Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, et al: Influences of chloride and hypochlorite on neutrophil extracellular trap formation, *PLoS One* 7(8):e42984, 2012.

92. Khan MA, Palaniyar N: Transcriptional firing helps to drive NETosis, *Sci Rep* 7:41749-41764, 2017.
93. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, et al: PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps, *J Exp Med* 207(9):1853-1862, 2010.
94. Yipp BG, Kubes P: NETosis. how vital is it, *Blood* 122(16):2784-2794, 2013.
95. Stojkiv D, Amini P, Oberson K, et al: ROX and glutathionylation balance cytoskeletal dynamics in neutrophil extracellular trap formation, *J Cell Biol* 216(12):4073-4090, 2017.
96. Yousefi S, Mihalache C, Kozlowski E, et al: Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps, *Cell Death Differ* 16(11):1438-1444, 2009.
97. Amini P, Stojkov D, Felser A, et al: Neutrophil extracellular trap formation requires OPA1-dependend glycolytic ATP production, *Nat Commun* 9(1), 2018, 2958-2174.
98. Pilsczek FH, Salina D, Poon KK, et al: A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus, *J Immunol* 185(12):7413-7425, 2010.
99. Byrd AS, O'Brien XM, Johnson CM, et al: An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to Candida albicans, *J Immunol* 190(8):4136-4148, 2013.
100. Clark SR, Ma AC, Tavener Sa, et al: Platelet TLR4 activates neutropohil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood, *Nat Med* 13(4):463-469, 2007.
101. Johnson BL III, Kuethe JW, Caldwell CC: Neutrophil-derived microvesicles: emerging role of a key mediator to the immune response, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 14(3):210-217, 2014.
102. Johnson 3rd BL, Goetzman HS, Prakash PS, et al: Mechanisms underlying mouse TNF-α stimulated neutrophil derived microparticle generation, *Biochem Biophys Res Commun* 437:591-596, 2013.
103. Watanabe J, Marathe GK, Neilsen PO, et al: Endotoxins stimulate neutrophil adhesion followed by synthesis and release of platelet-activating factor in microparticles, *J Biol Chem* 278(35):33161-33168, 2003.
104. Chironi G, Simon A, Hugel B, et al: Circulating leukocyte-derived microparticles predict subclinical atherosclerosis burden in asymptomatic subjects, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(12):2775-2780, 2006.
105. Nomura S, Ozaki Y, Ikeda Y: Function and role of microparticles in various clinical settings, *Thromb Res* 123(1):8-23, 2008.
106. Gasser O, Hess C, Miot S, et al: Characterisation and properties of ectosomes released by human polymorphonuclear neutrophils, *Exp Cell Res* 285(2):243-257, 2003.
107. Gasser O, Schifferli JA: Activated polymorphonuclear neutrophils disseminate anti-inflammatory microparticles by exocytosis, *Blood* 104(8):2543-2548, 2004.
108. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, et al: Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Br J Haematol* 115(2):451-459, 2001.
109. Kleiman NS: Platelets, the cardiologist, and coronary artery disease: moving beyond aggregation, *J Am Coll Cardiol* 43(11):1989-1991, 2004.
110. Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A: Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(10):2322-2328, 2000.
111. Duchez AD, Boudreau LH, Naika GS, et al: Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA, *Proc Natl Acad Sci USA* 112(27):E356-E373, 2015.
112. Swystun LL, Mukherjee S, Liaw PC: Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus, *J Thromb Haemost* 9(11):2313-2321, 2011.
113. Kannemeir C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al: Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation, *Proc Natl Acad Sci USA* 104(15):6388-6393, 2007.
114. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al: Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases, *Nat Med* 16(8):887-896, 2010.
115. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al: Extracellular DNA traps promote thrombosis, *Proc Natl Acad Sci USA* 107(36):15880-15885, 2010.
116. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al: Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo, *J Exp Med* 209(4):819-835, 2012.
117. Pitanga TN, de Aragao Franca L, Rocha VC: Neutrophil-derived microparticles induce myeloperoxidase-mediated damage of vascular endothelial cells, *BMC Cell Biol* 14:21-30, 2014.
118. Pluskota E, Woody NM, Szpak D, et al: Expression, activation, and function of integrin alphaMbeta2 (Mac-1) on neutrophil-derived microparticles, *Blood* 112(6):2327-2335, 2008.
119. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, et al: Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1, *J Exp Med* 201(5):713-722, 2005.
120. Arita M, Ohira T, Sun YP, et al: Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation, *J Immunol* 178(6):3912-3917, 2007.
121. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE: Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators, *Nat Rev Immunol* 8(5):349-361, 2008.
122. Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al: Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions, *J Exp Med* 206(1):15-23, 2009.
123. Scher JU, Pillinger MH: 15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? *Clin Immunol* 114(2):100-109, 2005.
124. Chiang N, Arita M, Serhan CN: Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73(3-4):163-177, 2005.
125. Serhan CN: Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73(3-4):141-162, 2005.
126. Freire-de-Lima CG, Xiao YQ, Gardai SJ, et al: Apoptotic cells, through transforming growth factor-beta, coordinately induce anti-inflammatory and suppress pro-inflammatory eicosanoid and NO synthesis in murine macrophages, *J Biol Chem* 281(50):38376-38384, 2006.
127. Papayianni A, Serhan CN, Phillips ML, et al: Transcellular biosynthesis of lipoxin A4 during adhesion of platelets and neutrophils in experimental immune complex glomerulonephritis, *Kidney Int* 47(5):1295-1302, 1995.
128. Perretti M, D'Acquisto F: Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation, *Nat Rev Immunol* 9(1):62-70, 2009, 2009.
129. Cash JL, Hart R, Russ A, et al: Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23, *J Exp Med* 205(4):767-775, 2008.
130. McColl SR, Paquin R, Menard C, et al: Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha, *J Exp Med* 176(2):593-598, 1992.
131. McQuibban GA, Gong JH, Tam EM, et al: Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3, *Science* 289(5482):1202-1206, 2000.
132. Bournazou I, Pound JD, Duffin R, et al: Apoptotic human cells inhibit migration of granulocytes via release of lactoferrin, *J Clin Invest* 119(1):20-32, 2009.
133. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al: Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17, *Immunity* 22(3):285-294, 2005.
134. Ariel A, Fredman G, Sun YP, et al: Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression, *Nat Immunol* 7(11):1209-1216, 2006.
135. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, et al: Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology, *Curr Opin Hematol* 14(1):22-28, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

136. Germeshausen M, Zeidler C, Stuhrmann N, et al: Digenic mutations in severe congenital neutropenia, *Haematologica* 95(7):1207-1210, 2010.
137. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, et al: Severe congential neutropenias, *Nat Rev Dis Primers* 3:17032-17049, 2017.
138. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al: Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy, *Br J Haematol* 150(2):196-199, 2010.
139. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, et al: Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia, *Blood* 109(5):1817-1824, 2007.
140. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, et al: Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia, *Br J Haematol* 144(4):459-467, 2009.
141. Anderson DC, Springer TA: Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p150,95 glycoproteins, *Annu Rev Med* 38:175-194, 1987.
142. Fagerholm SC, Guenther C, Llort Asens M, et al: Beta2-integrins and interacting proteins in leukocyte trafficking, immune suppression, and immunodeficiency disease, *Front Immunol* 10:254, 2019.
143. Etzioni A, Frydman M, Pollack S, et al: Brief report: recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency, *N Engl J Med* 327(25):1789-1792, 1992.
144. McDowall A, Inwald D, Leitinger B, et al: A novel form of integrin dysfunction involving beta1, beta2, and beta3 integrins, *J Clin Invest* 111(1):51-60, 2003.
145. Barbosa MD, Nguyen QA, Tcherneve VT, et al: Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes, *Nature* 382(6588):262-265, 1996.
146. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM: Chediak-Higashi syndrome, *Curr Opin Hematol* 15(1):22-29, 2008.
147. Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al: A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14, *Nat Med* 13(1):38-45, 2007.
148. Holland SM: Chronic granulomatous disease, *Hematol Oncol Clin North Am* 27(1):88-89, 2013.
149. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al: Chronic granulomatous disease: the European experience, *PLoS One* 4(4):e5234, 2009.
150. Matute JD, Arias AA, Wright NA, et al: A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity, *Blood* 114(15):3309-3315, 2009.
151. Stein S, Ott MG, Schultz-Strasser S, et al: Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease, *Nat Med* 16(2):198-204, 2010.
152. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al: Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity, *J Exp Med* 204(10):2407-2422, 2007.
153. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al: Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency, *Science* 321(5889):691-696, 2008.
154. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils, *Annu Rev Pathol* 9:181-218, 2014.
155. Chen K, Nishi H, Travers N, et al: Endocytosis of soluble immune complexes leads to their clearance by FcgammaRIIIB but induces neutrophil extracellular traps via FcgammaRIIA in vivo, *Blood* 120(22):4421-4431, 2012.
156. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, et al: Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2, *Ann Rheum Dis* 74(7):1417-1424, 2015.
157. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al: NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5(178):178ra40, 2013.
158. Demoruelle MK, Bowers E, Lahey LJ, et al: Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(4):516-527, 2018.
159. Frasca L, Pallazo R, Chimenti MS, et al: Anti-LL37 antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA, *Fron Immunol* 9:1936, 2018.
160. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra20, 2011.
161. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al: Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing, *Immunity* 39(3):482-495, 2013.
162. Salmon JE, Millard S, Schacter LA, et al: Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans, *J Clin Invest* 97(5):1348-1354, 1996.
163. Barnard MR, Krueger LA, Freilinger 3rd AL, et al: Whole blood analysis of leukocyte-platelet aggregates, *Curr Protoc Cytom*, 2003, Ch 6:Unit 6.15.
163a. Tse WY, Abadeh S, McTiernan A, et al: No association between neutrophil FcgammaRIIa allelic polymorphism and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive systemic vasculitis, *Clin Exp Immunol* 117(1):198-205, 1999.
163b. Tse WY, Abadeh S, Jefferis R, et al: Neutrophil FcgammaRIIIb allelic polymorphism in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive systemic vasculitis, *Clin Exp Immunol* 119(3):574-577, 2000.
164. Morgan AW, Barrett JH, Griffiths B, et al: Analysis of Fcgamma receptor haplotypes in rheumatoid arthritis: FCGR3A remains a major susceptibility gene at this locus, with an additional contribution from FCGR3B, *Arthritis Res Ther* 8(1):R5, 2006.
165. Mandel NS: The structural basis of crystal-induced membranolysis, *Arthritis Rheum* 19(Suppl 3):439-445, 1976.
166. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20(5):511-517, 2014.
167. Chatfield SM, Grebe K, Whitehead LW, et al: Monosodium urate crytals generate nuclease-resistant extracellular traps via a distinct molecular pathway, *J Immunol* 200(5):1802-1816, 2018.
168. Cross A, Bakstad D, Allen JC, et al: Neutrophil gene expression in rheumatoid arthritis, *Pathophysiology* 12(3):191-202, 2005.
169. Weissmann G, Spilberg I, Krakauer K: Arthritis induced in rabbits by lysates of granulocyte lysosomes, *Arthritis Rheum* 12(2):103-116, 1969.
170. Befus AD, Mowat C, Gilchrist M, et al: Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action, *J Immunol* 163(2):947-953, 1999.
171. Chen M, Lam BK, Kanaoka Y, et al: Neutrophil-derived leukotriene B4 is required for inflammatory arthritis, *J Exp Med* 203(4):837-842, 2006.
172. Tsuboi N, Ernandez T, Li X, et al: Human neutrophil FcγRIIA regulation by C5aR promotes inflammatory arthritis in mice, *Arthritis Rheum* 63(2):467-478, 2011.
173. Vono M, Lin A, Norrby-Teglund A, et al: Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4+ T cells in vitro and ex vivo, *Blood* 129(14):1991-2001, 2017.
174. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA: Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 48(10):2796-2806, 2003.
175. Whitaker JW, Boyle DL, Bartok B, et al: Integrative omics analysis of rheumatoid arthritis identifies non-obvious therapeutic targets, *PLoS One* 10(4):e0124254, 2015.
176. Arandjelovic S, Perry JSA, Lucas CD, et al: A noncanonical role for the engulfment gene ELMO1 in neutrophils that promotes inflammatory arthritis, *Nat Immunol* 20(2):141-151, 2019.
177. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al: Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187(1):538-552, 2011.
178. Knight JS, Zhao W, Luo W, et al: Peptidylarginine deiminase inhibition is immunomodulatory and vasculoprotective in murine lupus, *J Clin Invest* 123(7):2981-2993, 2013.

179. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al: Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis, *Proc Natl Acad Sci USA* 107(21):9813-9818, 2010.
180. Sisirak V, Sally B, D'Agati V, et al: Digestion of chromatin in apoptotoic cell microparticles prevents autoimmunity, *Cell* 166(1):88-101, 2016.
181. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al: Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease, *J Immunol* 188(7):3522-3531, 2012.
182. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra20, 2011.
183. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al: Neutrophil extracellular traps entriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease, *Nat Med* 22(2):146-153, 2016.
184. Campbell AM, Kashgarian M, Shlomchick MJ: NADPH oxidase inhibits the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Sci TRansl Med* 4(157):157ra141, 2012.
185. Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, et al: Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus, *Ann Intern Med* 114(11):941-947, 1991.
186. Belmont HM, Buyon J, Giorno R, et al: Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Shwartzman phenomenon revisited, *Arthritis Rheum* 37(3):376-383, 1994.
187. Gil-Villa AM, Norling LV, Serhan CN, et al: Aspirin-triggered lipoxin A4 reduced the adhesion of human polymorophonuclear neutrophils to endothelial cells initiated by preeclamptic plasma, *Prostaglandins Leukot Essent Fattty Acids* 87(4–5):127-134, 2012.
188. Pillinger MH, Abramson SB: The neutrophil in rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 21(3):691-714, 1995.
189. Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, et al: Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 88(6):2441-2445, 1991.
190. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al: Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils, *J Clin Invest* 96(2):994-1002, 1995.
191. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, et al: Colchicine: Old and new, *Am J Med* 128(5):461-470, 2015.
192. Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, et al: Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept, *Clin Immunol* 103(1):13-21, 2002.
193. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al: Effect of adalimumab on neutrophil function in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 7(2):R250-255, 2005.
194. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, et al: Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo, *Rheumatology* 53(7):1321-1331, 2014.
195. Cronstein BN, Van de Stouwe M, Druska L, et al: Nonsteroidal antiinflammatory agents inhibit stimulated neutrophil adhesion to endothelium: adenosine dependent and independent mechanisms, *Inflammation* 18(3):323-335, 1994.
196. Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P, et al: Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion, *Proc Natl Acad Sci USA* 95(24):14540-14545, 1998.
197. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, et al: Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation, *J Autoimmun* 60:1-11, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12 Linfocitos T

RALPH C. BUDD

PUNTOS CLAVE

- Los linfocitos T se desarrollan principalmente en el timo. La importancia del timo queda subrayada por la ausencia de linfocitos T en pacientes en los que no se ha desarrollado el timo (p. ej., síndrome de DiGeorge).
- La selección tímica consiste en una fase positiva en la cual los linfocitos T tienen que reconocer moléculas propias del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y una fase negativa en la que los timocitos poseedores de receptores de linfocitos T de alta afinidad para péptidos del MHC propio son eliminados por apoptosis.
- Solo una pequeña proporción de linfocitos T sale del timo en forma de linfocitos T vírgenes quiescentes y produce niveles relativamente bajos de citocinas. Una vez que adquieren un fenotipo de memoria ($CD45RO^+$), producen citocinas en concentraciones altas.
- Los linfocitos T vírgenes son capaces de presentar una proliferación homeostática ante péptidos propios/MHC en los tejidos linfoides periféricos para generar un número crítico de linfocitos T. Este proceso requiere interleucinas (IL) 7 y 15 y da lugar a la mayor expresión de varios genes citolíticos, que pueden provocar inflamación. La ausencia de regulación de este proceso puede contribuir a varios trastornos autoinmunitarios.
- Los linfocitos Th1 y Th17 se acumulan en sitios de inflamación, como la membrana sinovial reumatoide, mientras que los linfocitos Th2 lo hacen en zonas de respuestas alérgicas como el asma.
- Los linfocitos T experimentan un cambio enorme en su metabolismo cuando pasan de ser linfocitos T vírgenes en reposo (fosforilación oxidativa) a linfocitos T efectores proliferantes (glucolisis) y a linfocitos T de memoria (fosforilación oxidativa).

Introducción

El establecimiento y mantenimiento de las respuestas inmunitarias, la homeostasis y la memoria depende en gran medida de los linfocitos T. Estas células no solo protegen contra la infección, sino que participan en la vigilancia antitumoral, así como en la homeostasis tisular[1]. Los linfocitos T afrontan el dilema de generar un receptor que pueda reconocer una amplia gama de antígenos de patógenos extraños, tumores y tejido sano sin provocar una respuesta autoinmunitaria contra el huésped. El precio de generar una población progresivamente más variada de receptores de antígenos necesarios para reconocer un amplio grupo de patógenos es el riesgo cada vez mayor de producir linfocitos autorreactivos. Los linfocitos T están, por tanto, sometidos a un proceso de selección riguroso durante su desarrollo en el timo para eliminar los autorreactivos (tolerancia central). Además, la activación prematura de los linfocitos T periféricos maduros se previene al requerir dos señales para la activación (tolerancia periférica). Por último, la expansión de los linfocitos T que tiene lugar durante la proliferación homeostática en la periferia o en respuesta a una infección se resuelve mediante la inducción activa de la muerte celular. Una eliminación ineficiente de linfocitos en cualquiera de esas situaciones podría provocar una enfermedad autoinmunitaria. Estos problemas se abordan con más detalle en el capítulo 19 sobre la supervivencia y la muerte celular.

La activación de los linfocitos T da lugar a varias funciones efectoras que resultan fundamentales para combatir las infecciones. Los linfocitos T citolíticos son capaces de destruir las células infectadas gracias a la liberación de gránulos que contienen perforina y granzimas, que crean agujeros en las membranas celulares y escinden sustratos celulares, respectivamente, o a la expresión de ligandos para receptores de muerte tales como Fas (CD95) o receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) 1. La producción de citocinas de los linfocitos T, por ejemplo, interferón γ (IFN-γ) por los linfocitos T cooperadores (Th, *T helper*) 1 (v. más adelante), inhibe la replicación vírica, mientras que otras citocinas tales como interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-21 producidas por los linfocitos Th2 resultan críticas para el crecimiento óptimo de los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas (Ig)[2]. Sin embargo, este mismo arsenal, si no se regula estrictamente, también puede causar daños a los tejidos del huésped y provocar respuestas autoinmunitarias, como sucede en la membrana sinovial de las artritis inflamatorias, los islotes pancreáticos en la diabetes tipo 1 y el sistema nervioso central en la esclerosis múltiple. El daño en estos casos no siempre es el resultado directo del reconocimiento de tejidos diana por los linfocitos T. Es posible que estos sean activados en otros lugares y después migren al tejido y dañen a células transeúntes inocentes. Los linfocitos T también podrían promover la autoinmunidad por la potenciación de las respuestas de linfocitos B. Estos procesos se describen en las siguientes secciones.

Desarrollo de los linfocitos T

Los linfocitos T se originan a partir de progenitores de la médula ósea que migran al timo para su maduración, selección y exportación posterior a la periferia. Los linfocitos T tienen que salvar dos obstáculos formidables durante su desarrollo. En primer lugar, deben reordenar eficazmente los genes que codifican las dos cadenas del receptor de antígenos de linfocitos T (TCR). Segundo, los linfocitos T tienen que sobrevivir a la selección tímica en la que se eliminan los linfocitos T que tienen un TCR que interacciona fuertemente con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)/péptidos propios (es decir, la selección negativa). Esto, que minimiza las probabilidades de que los linfocitos T autorreactivos escapen a la periferia, se conoce como *tolerancia central.* Además, los timocitos en desarrollo también deben realizar interacciones moderadas con los MHC/péptidos propios para sobrevivir (es decir, selección positiva), ya que también se eliminan los linfocitos T que no establecen un contacto significativo. El resultado de este concepto de «Ricitos de oro» de interacciones TCR-MHC/péptido ni demasiado fuertes ni demasiado débiles es que menos del 3% de los timocitos en desarrollo abandonan el timo.

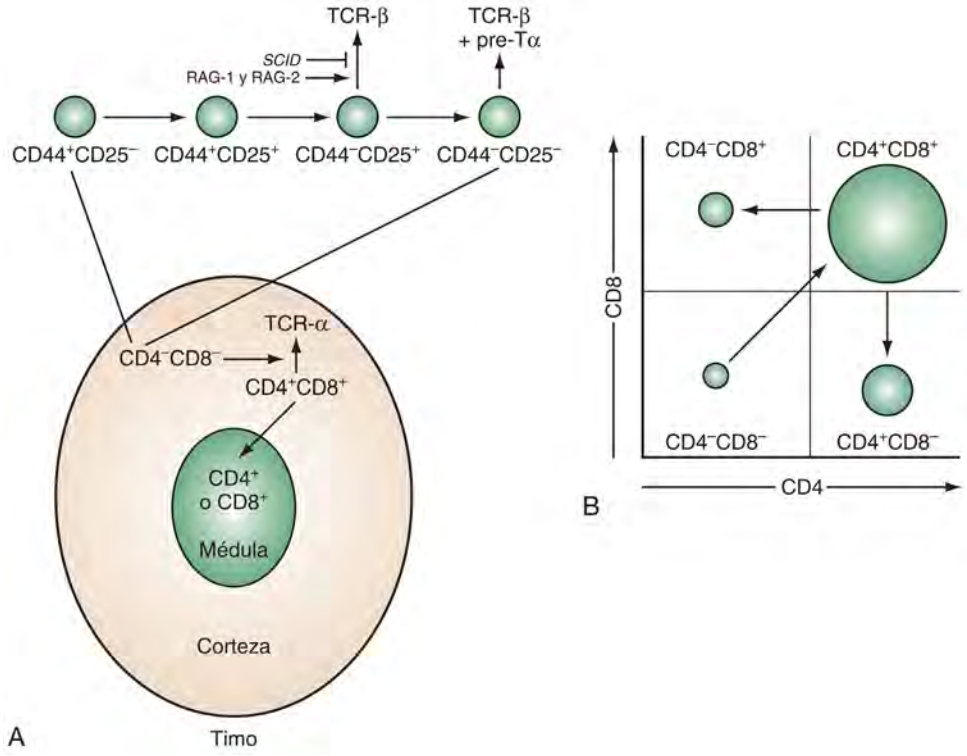
El TCR es un heterodímero unido por puentes disulfuro de 80 a 90 kDa compuesto por una cadena α de 48-54 kDa y una cadena β de 37-42 kDa. El 2-3% de los linfocitos T de la sangre periférica expresan un TCR alternativo compuesto por cadenas γ y δ (se describe más adelante).

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El TCR tiene una bolsa de unión al ligando extracelular para el MHC/péptido y una cola citoplásmica corta incapaz de señalizar por sí misma. En consecuencia, está asociado de forma no covalente hasta a cinco cadenas invariantes del complejo CD3, que transportan información a la maquinaria de señalización intracelular a través de motivos de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM, *immunoreceptor tyrosine activation motifs;* descritos más adelante). No es de extrañar que la estructura del locus del gen de TCR sea similar a la de los genes de Ig en los linfocitos B (v. detalles en el cap. 13). Con el fin de empaquetar económicamente hasta 10^{15} especificidades de TCR en un genoma de menos de 30.000 genes, el proceso de reordenación y procesamiento alternativo de genes evolucionó usando una maquinaria similar a la que ya existía para promover translocaciones de genes. Los genes de las cadenas β y δ del TCR contienen cuatro segmentos, conocidos como regiones *V* (variable), *D* (diversidad), *J* (unión) y *C* (constante). Las cadenas α y γ son similares, pero carecen del componente J. Cada uno de los segmentos cuenta con varios miembros en su familia (aproximadamente 50-100 V, 15 D, 6-60 J y 1-2 C). Tiene lugar un proceso organizado durante la reordenación de genes del TCR en el cual se procesa un segmento D adyacente a un segmento J, que a continuación se procesa al lado de un segmento V. Tras la transcripción, la secuencia VDJ se procesa con un segmento C para producir el ARN mensajero (ARNm) maduro de TCR. Aritméticamente, esta reordenación aleatoria de una sola cadena del locus de TCR puede dar lugar como mínimo a 50V × 15D × 6J × 2C o unas 9.000 combinaciones posibles. En cada una de las regiones del procesamiento alternativo, que tiene que producirse dentro del marco de lectura para ser funcional, es posible incorporar nucleótidos adicionales no codificados por el genoma (los llamados *nucleótidos de la región N*), lo que añade más diversidad al gen en reordenación. La combinación de las dos cadenas del TCR, más la diversidad de la región N, arroja al menos 10 millones de combinaciones teóricas posibles. Los cortes, reordenaciones y procesamientos alternativos están dirigidos por enzimas específicas. Las mutaciones en los genes de estos procesos pueden resultar en una detención del desarrollo del linfocito. Por ejemplo, una mutación en el gen que codifica una proteína cinasa dependiente de ADN (ADN-PK) necesaria para la recombinación de genes de receptores resulta en una inmunodeficiencia combinada grave denominada *trastornos de inmunodeficiencia combinada grave (SCID, severe combined immunodeficiency).*

Como el linfocito T en desarrollo tiene dos copias de cada cromosoma, hay dos probabilidades de reordenar eficazmente cada una de las dos cadenas del TCR. En cuanto se produce una reordenación eficaz, se suprimen las siguientes reordenaciones de la cadena β en el mismo cromosoma o en el otro, proceso conocido como *exclusión alélica.* Esto limita la probabilidad de una expresión de TCR doble por parte de un linfocito T individual. El elevado porcentaje de linfocitos T que contienen reordenaciones de ambos genes de la cadena β da fe de la ineficacia de este complejo proceso. La reordenación de la cadena α se produce en etapas posteriores del desarrollo del timocito de una forma similar, aunque sin exclusión alélica aparente. Esto puede resultar en una expresión doble de TCR por un solo linfocito T.

El desarrollo de los linfocitos T se produce en un microambiente constituido por el estroma epitelial del timo. El primordio tímico se forma a partir del ectodermo y el endodermo embrionarios y después es colonizado por células hematopoyéticas, que dan origen a células dendríticas, macrófagos y linfocitos T en desarrollo. Los componentes hematopoyético y epitelial se combinan para formar dos compartimentos histológicamente definidos, la corteza, que contiene timocitos inmaduros, y la médula, con timocitos maduros (fig. 12.1A). Solo



● **Fig. 12.1** Secuencia del desarrollo de los timocitos. (A) Los primeros precursores de timocitos carecen de expresión de CD4 y CD8 ($CD4^-CD8^-$). Estos pueden subdividirse en cuatro subpoblaciones según la expresión secuencial de CD44 y CD25. Es en el estadio $CD44^-CD25^+$ cuando se reordena la cadena β del receptor de antígenos de los linfocitos T (TCR). La mutación de *SCID* o las deficiencias de las enzimas de reordenación RAG-1 y RAG-2 resultan en la incapacidad de reordenar la cadena β y la detención de la maduración en este estadio. Los timocitos que reordenan eficazmente la cadena β la expresan asociada a una sustituta de la cadena α conocida como *pre-Tα.* Al mismo tiempo que el estallido proliferativo, el desarrollo puede progresar entonces al estadio $CD4^+CD8^+$ en la corteza, donde la cadena α del TCR se reordena y empareja con la cadena β para expresar un complejo TCR maduro. Estas células pasan después por la selección tímica positiva y negativa (como se muestra en diagramas en la fig. 12.3B). La finalización con éxito de este riguroso proceso de selección resulta en linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$ maduros en la médula, que finalmente migran a zonas linfáticas periféricas. (B) Citometría de flujo en dos colores esquemática que muestra las subpoblaciones de timocitos definidas por la expresión de CD4 y CD8 en sus proporciones relativas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

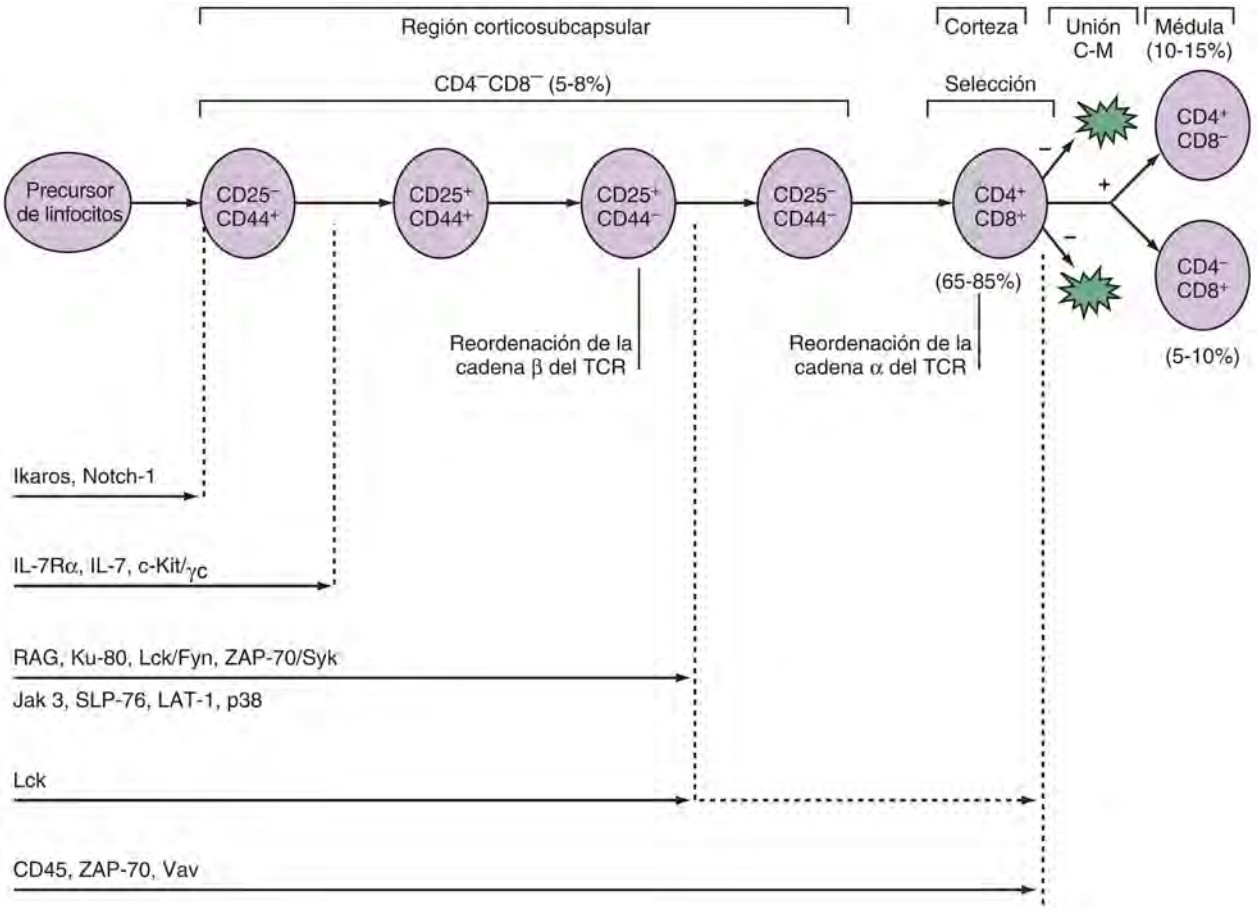
50-100 células madre provenientes de la médula ósea llegan diariamente al timo.

Los estadios del desarrollo de los timocitos pueden definirse por el estado del gen *TCR* y la expresión de CD4 y CD8, que proceden ordenadamente en la siguiente secuencia: $CD4^-8^- \rightarrow CD4^+8^+ \rightarrow CD4^+8^-$ o $CD4^-8^+$ (fig. 12.1B). Los CD4 y CD8 definen los subgrupos cooperador y citolítico de los linfocitos T maduros, respectivamente.

Los timocitos $CD4^-8^-$ se subdividen según su expresión de CD25 (cadena α del receptor de IL-2 de alta afinidad) y CD44 (receptor de hialuronato). El desarrollo procede en el orden siguiente: $CD25^-CD44^+ \rightarrow CD25^+CD44^+ \rightarrow CD25^+CD44^- \rightarrow CD25^-CD44^-$ (v. fig. 12.1). Estas subpoblaciones se corresponden con estadios definidos de la diferenciación de los timocitos. Las células $CD25^-44^+$ contienen genes de TCR en la configuración de la línea germinal. Estas células aumentan la expresión de CD25 para dar lugar a los timocitos $CD25^+CD44^+$, que expresan entonces en la superficie CD2 y CD3ε en un nivel bajo. En el siguiente estadio ($CD25^+CD44^-$), se produce un brote breve de proliferación, seguido de una mayor expresión de las enzimas activadoras de la recombinación, RAG-1 y RAG-2, y la reorganización concomitante de los genes de la cadena β del TCR. Una pequeña subpoblación de linfocitos T se reordena y expresa una segunda pareja de genes de TCR, conocidos como γ y δ. La reordenación de la cadena β del TCR productiva ocasiona un segundo brote proliferativo que da lugar entonces a los timocitos $CD25^-CD44^-$.

La cadena β del TCR no puede expresarse de forma estable sin una cadena α. Como la cadena α del TCR aún no se ha reordenado, una cadena pre-α del TCR invariante sustituta se une mediante un puente disulfuro a la cadena β. Cuando se asocia a componentes del complejo CD3, esto permite una expresión en la superficie de bajo grado de un pre-TCR y la progresión al siguiente estadio del desarrollo. La ausencia de reorganización eficaz de la cadena β del TCR resulta en una detención del desarrollo en la transición de $CD25^+CD44^-$ a $CD25^-CD44^-$. Esto tiene lugar en ratones deficientes en RAG, así como en ratones y personas con SCID[3].

Son necesarios varios factores de transcripción, receptores y moléculas señalizadoras para el desarrollo inicial de los linfocitos T (fig. 12.2). IKAROS codifica un factor de transcripción necesario en el desarrollo de las células de origen linfoide. Notch-1, una molécula conocida por regular decisiones sobre el destino celular, también es necesaria en el primer estadio del desarrollo del linaje de los linfocitos T[4]. Las citocinas, IL-7 incluida, promueven la supervivencia y expansión de los timocitos iniciales. En ratones deficientes en IL-7, en los componentes de su receptor IL-7Rα o γ_c o la molécula de señalización asociada al receptor de citocinas cinasa Janus (JAK) 3, el desarrollo de los timocitos queda inhibido en el estadio de $CD25^-CD44^+$. En humanos, las muta-



● **Fig. 12.2** Secuencia del desarrollo de los linfocitos T αβ en el timo. Los primeros precursores de timocitos carecen de expresión de CD4 y CD8 ($CD4^-CD8^-$). Estos pueden subdividirse en cuatro subpoblaciones según la expresión secuencial de CD25 y CD44. En el estadio $CD25^+CD44^-$, la cadena β del receptor de antígenos de los linfocitos T (TCR) se reordena y se asocia a una sustituta de la cadena α conocida como *pre-Tα*. Al mismo tiempo que se produce el estallido proliferativo, los timocitos progresan al estadio $CD4^+CD8^+$, reordenan la cadena α del TCR y expresan un complejo TCR maduro. Estas células pasan después por la selección tímica positiva y negativa. Los timocitos que sobreviven a este riguroso proceso de selección se diferencian en linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$ maduros. También se muestran las distintas moléculas señalizadoras implicadas en estadios específicos del desarrollo tímico.

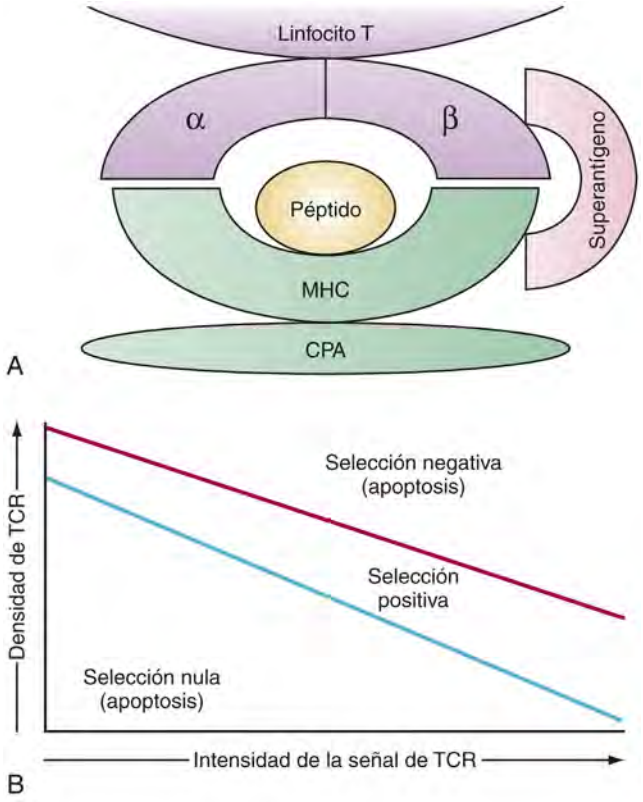
ciones de γ_c o JAK-3 resultan en la forma de SCID más frecuente[5]. Es necesaria la señalización pre-TCR para la transición $CD25^+CD44^- \rightarrow CD25^-CD44^-$. Por este motivo, la pérdida de componentes señalizadores del TCR, como Lck, la proteína 76 de leucocitos con dominios SH2 (SLP-76) y el conector para la activación de linfocitos T (LAT-1), causa un bloqueo en este estadio del desarrollo de los linfocitos T. Las señales del TCR también son precisas para la diferenciación de los $CD4^+CD8^+$ en linfocitos $CD4^+$ o $CD8^+$ maduros. Las personas deficientes en ZAP-70 (v. más adelante) tienen linfocitos T $CD4^+$ en el timo y la periferia, pero carecen de los $CD8^+$[6].

Las células $CD25^-CD44^-$ aumentan la expresión de CD4 y CD8 para convertirse en $CD4^+8^+$, momento en el cual la cadena α del TCR se reorganiza. A diferencia de la cadena β, la exclusión alélica de la cadena α no es aparente. La reordenación de la cadena α puede producirse al mismo tiempo en ambos cromosomas y, si un intento no tiene éxito, son posibles las reordenaciones repetidas a otros segmentos Vα. Hay descripciones de expresión de TCR doble hasta en el 30% de los linfocitos T maduros, en los cuales el mismo linfocito T expresa distintas cadenas α emparejadas con la misma cadena β[7]. Sin embargo, en la mayoría de los casos de cadenas α de TCR dobles, una es regulada a la baja durante la selección positiva por parte de Lck y Cbl mediante ubicuitinación, endocitosis y degradación.

Aunque las estructuras de Ig y TCR son bastante similares, reconocen antígenos fundamentalmente distintos. Las Ig reconocen antígenos intactos aislados, sean solubles o unidos a la membrana, y a menudo son sensibles a la estructura terciaria. El TCR-αβ reconoce tiras lineales de fragmentos de péptidos antigénicos unidos en las ranuras de moléculas clases I o II del MHC (fig. 12.3A). La selección tímica moldea el repertorio de TCR emergentes, de modo que reconozcan péptidos dentro de la ranura de las moléculas del MHC propio, garantizando la restricción del MHC propio de las respuestas de linfocitos T (la estructura del MHC se describe con detalle en los caps. 21 y 22). Los bolsillos de la ranura de los MHC se unen a residuos concretos de la secuencia peptídica de 7-9 aminoácidos para las moléculas clase I y de 9-15 aminoácidos para las moléculas clase II del MHC. Como resultado, ciertos aminoácidos establecen un contacto sólido con la ranura de las MHC, mientras que otros se exponen al TCR.

El contacto entre TCR y MHC/péptido ha sido revelado por la estructura cristalina como notablemente plano, en vez de la estructura profunda de llave y cerradura que cabría imaginar[8]. El eje del TCR está inclinado unos 30° hacia el eje longitudinal de la molécula clase I del MHC y ligeramente sesgado hacia la clase II del MHC. La afinidad del TCR por MHC/péptido está en el intervalo micromolar. Esta es una afinidad menor que muchas de las afinidades entre anticuerpos y antígenos y varias unidades logarítmicas por debajo de la afinidad de muchas enzimas por su sustrato. Esto ha llevado a la idea de que las interacciones entre TCR y MHC/péptido son breves y que la activación eficaz del linfocito T requiere múltiples interacciones resultantes en una señal acumulativa.

Una vez que el linfocito T ha reorganizado y expresado eficazmente un TCR en asociación con el complejo CD3, se encuentra con el segundo obstáculo principal en el desarrollo de los linfocitos T: la selección tímica. La selección tiene dos fases, positiva y negativa, y el resultado depende principalmente de la intensidad de la señalización de TCR en respuesta a las interacciones con MHC/péptidos propios expresados sobre el epitelio del timo y las células dendríticas. Las señales de TCR demasiado débiles (muerte por abandono) o demasiado intensas (selección negativa) resultan en la eliminación por apoptosis, mientras que aquellas con una señalización de intensidad intermedia sobreviven (selección positiva) (fig. 12.3B). Una selección positiva eficaz en el estadio de $CD4^+8^+$ coincide con la regulación al alza del TCR de superficie, los marcadores de activación CD5 y CD69 y el factor de supervivencia Bcl-2. Los linfocitos T portadores de un TCR que reconoce las moléculas clase I del MHC mantienen la expresión de CD8, regulan a la baja CD4 y se transforman en $CD4^-8^+$. Los linfocitos T que expresen un TCR que reconozca las moléculas clase II del MHC se convierten en $CD4^+8^-$.

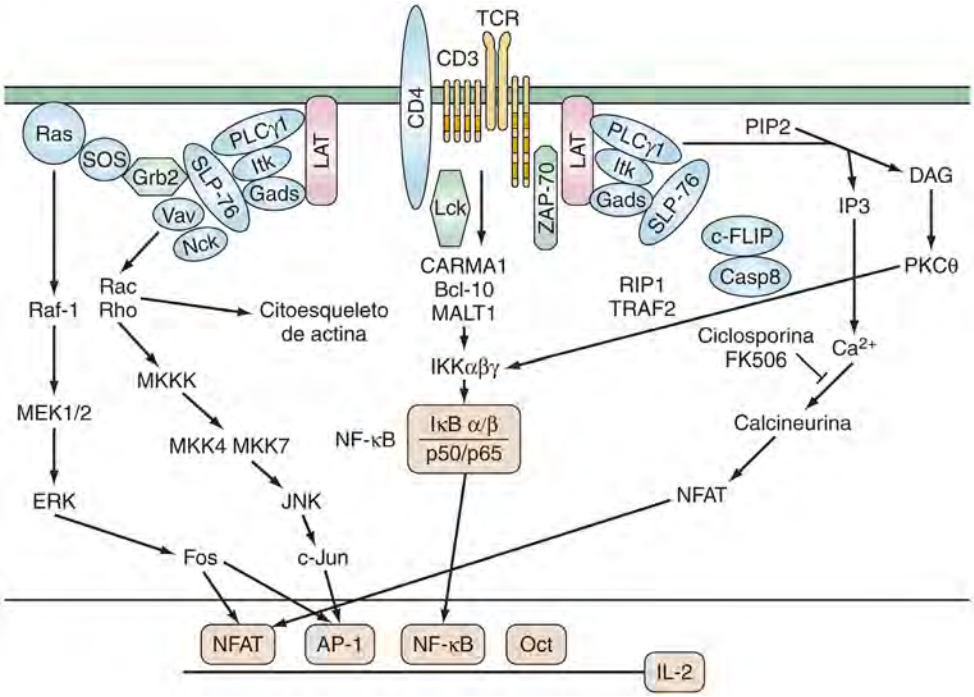


● **Fig. 12.3** Interacción del TCR con el complejo MHC/péptido. (A) Ciertos residuos polimorfos de la región variable de las cadenas α y β del receptor de antígenos de los linfocitos T (TCR) contactan con determinantes en la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) sobre una célula presentadora de antígenos (CPA), así como con el fragmento de péptido que descansa en la ranura de unión del MHC. (B) Gráfica que ilustra que, en el desarrollo de los timocitos, los TCR que confieren una intensidad de señal muy baja (selección nula) o alta (selección negativa) conducen a la apoptosis. Solo aquellos timocitos cuyos TCR sean capaces de unir MHC/péptidos y conferir una intensidad moderada sobreviven por selección positiva.

Un enigma de la selección tímica ha sido cómo presentar las numerosas proteínas propias a los timocitos en desarrollo de modo que los timocitos autorreactivos sean eliminados de forma eficaz por la selección negativa. Esto incluye especialmente los antígenos con expresión restringida al tejido o al desarrollo. Se encontró una solución con el descubrimiento del gen regulador autoinmune *(AIRE),* que es un factor de transcripción expresado por el epitelio medular del timo que induce la transcripción de un gran conjunto de genes específicos de órganos, como insulina, que de no ser así quedarían aislados de los timocitos en desarrollo[9]. Esto crea eficazmente un autotranscriptoma dentro del timo frente al cual pueden eliminarse los linfocitos T autorreactivos. Los ratones privados de *AIRE* y los humanos portadores de mutaciones de *AIRE* manifiestan varios trastornos autoinmunitarios en un síndrome conocido como *poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)*[10].

No es de extrañar que varias moléculas señalizadoras activadas por la implicación de los TCR sean importantes para la selección tímica. Entre ellas se incluyen Lck, la cascada de Ras∏Raf-1∏MEK1∏ERK cinasa, la cinasa ZAP-70 y las fosfatasas CD45 y calcineurina, que intervienen en la selección positiva. De estas, la vía de Ras ∏ERK resulta especialmente importante porque las variantes negativas dominantes de estas moléculas son capaces de alterar la selección positiva. Y viceversa, un activador de Ras conocido como *GRP1* ayuda a la selección positiva de timocitos que expresan señales de selección débiles (estas moléculas se describen con más detalle en la sección sobre señalización del TCR).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 12.4** Vías de señalización del receptor de antígenos de los linfocitos T (TCR). El esquema muestra las vías de señales principales resultantes de la activación de TCR y cómo influyen en la región reguladora del gen *IL2*. Véanse los detalles en el texto.

Por el contrario, aunque varias moléculas pueden promover la selección negativa, entre ellas las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) JNK y p38, parece haber la redundancia suficiente de modo que solo rara vez la eliminación de cualquiera de esas moléculas altera la deleción eficiente de los timocitos. Las escasas excepciones son CD40, CD40L, CD30 o el miembro de la familia Bcl-2 proapoptótico Bim, en los que se observó la preservación de al menos algunos timocitos portadores de un TCR autorreactivo en ratones deficientes en estas moléculas[11].

Los supervivientes de estos rigurosos procesos de reordenación de genes de TCR y selección tímica representan menos del 3% de los timocitos inmaduros totales. Esto queda reflejado por la presencia de una alta tasa de muerte celular en los timocitos en desarrollo, lo que puede observarse midiendo la degradación del ADN, marca distintiva de la apoptosis, como muestra la figura 12.4. Los supervivientes se convierten en linfocitos Th $CD4^+$ o en linfocitos T citolíticos $CD8^+$ y residen en la médula tímica durante 12-14 días antes de migrar a la periferia. La decisión de convertirse en un linfocito T $CD4^+$ o en $CD8^+$ discurre en paralelo a la observación de que son necesarias interacciones prolongadas de TCR para la progresión a CD4, mientras que la implicación más breve del TCR favorece la progresión a CD8[12].

Inmunodeficiencias secundarias a defectos del desarrollo de los linfocitos T

Por el gran número de procesos en el desarrollo de los linfocitos T, no es de extrañar que las inmunodeficiencias humanas de linfocitos T tengan múltiples causas[13]. La influencia del estroma tímico sobre la ontogénesis de los timocitos se pone de relieve en la anomalía de DiGeorge, en la cual se altera el desarrollo de las bolsas faríngeas y el rudimento del timo no se forma. Esto provoca la ausencia de desarrollo normal de los linfocitos T. Otras deficiencias de linfocitos T menos graves se asocian a la falta de expresión de moléculas clases I y/o II del MHC («síndrome del linfocito desnudo»), que participan directamente en las interacciones necesarias para inducir la selección positiva de los linfocitos T maduros $CD8^+$ y $CD4^+$, respectivamente.

Los trastornos metabólicos afectan a los timocitos más directamente. La ausencia de adenosina desaminasa (ADA) y fosforilasa de nucleósidos de purina (PNP) funcionales tiene por resultado la acumulación de intermediarios metabólicos que resultan tóxicos para los linfocitos T y B en desarrollo. En última instancia, esto causa alguna forma de los SCID.

Migración periférica y proliferación homeostática de los linfocitos T

En las primeras etapas de la vida, la mayoría de los linfocitos T están recién salidos del timo y son vírgenes. Con la edad, se generan linfocitos T de memoria a partir de la exposición a antígenos, lo que alcanza una meseta en la edad adulta. Esto puede ser paralelo a un cambio en la función hacia la vigilancia tumoral y la homeostasis tisular. En esta última etapa, se produce la inmunosenescencia, con una disminución de la función de los linfocitos T, lo que puede causar inmunodisregulación e inflamación[1]. La migración de los linfocitos T vírgenes a las estructuras linfáticas periféricas o su infiltración en otros tejidos requiere la regulación coordinada de un conjunto de moléculas de adhesión celular. El paso desde la circulación a los tejidos tiene lugar a través de dos zonas anatómicas principales: el endotelio plano de los vasos sanguíneos y vénulas poscapilares especializadas denominadas *vénulas de endotelio alto (VEA)*. Se ha descrito un modelo de tres pasos para la migración de los linfocitos: rodadura, adhesión y migración[14]. La L-selectina expresada por los linfocitos T vírgenes se une a través de dominios de lectina a restos de hidratos de carbono de GlyCAM-1 y CD34 (denominados colectivamente *adresina nodular periférica*), que se expresan en las células endoteliales, especialmente en las VEA. La unión débil de CD62L a su ligando media una adhesión débil a la pared del vaso que, combinada con la fuerza del flujo sanguíneo, resulta en la rodadura del linfocito T a lo largo del endotelio. El mayor contacto celular facilita la interacción de una segunda molécula de adhesión sobre los linfocitos, la integrina antígeno asociado a la función de los leucocitos (LFA) 1 (CD11a/CD18), con sus ligandos, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (CD54) e ICAM-2 (CD102). Esto provoca la detención de la rodadura y la unión firme. La migración a la

matriz extracelular de los tejidos implica otras moléculas de superficie de los linfocitos, como el receptor de hialuronato (CD44) o la integrina α4β7 (CD49d/β7), que se une a la molécula 1 de adhesión celular de adresina de mucosa (MAdCAM-1) sobre el endotelio de las placas de Peyer y otras células endoteliales.

Otras citocinas denominadas *quimiocinas* contribuyen a la migración de los linfocitos. Las quimiocinas están relacionadas estructural y funcionalmente con las proteínas que tienen afinidad por el proteoglucano sulfato de heparano y promueven la migración de distintos tipos celulares[15]. Las quimiocinas liberada con la activación, expresada y secretada por linfocitos T normales (RANTES), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1α y 1β, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 1 e IL-8 son producidas por distintos tipos celulares, incluidos endotelio, linfocitos T activados y monocitos, y están presentes en zonas de inflamación tales como la membrana sinovial reumatoide (v. cap. 74).

Una vez que los linfocitos T maduros han alcanzado los tejidos linfoides periféricos de los ganglios linfáticos y el bazo, experimentan una proliferación lenta, denominada *proliferación homeostática,* en respuesta a complejos MHC/péptidos propios y las citocinas IL-7 e IL-15[16]. Esto sirve para mantener el número de linfocitos T periféricos y es capaz de aumentarse en respuesta a la linfopenia, como sucede después de la quimioterapia o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[17]. Como la proliferación homeostática está impulsada por MHC/péptidos propios y, por tanto, es intrínsecamente autoinmune, su aceleración podría precipitar un síndrome autoinmunitario. A este respecto, resulta interesante que uno de los modelos murinos estándar de autoinmunidad sea la timectomía al día 3, que resulta en linfopenia y autoinmunidad de varios órganos[18]. Además, los ratones no obesos diabéticos (NOD) tienen linfopenia crónica que contribuye a su diabetes[19], y se ha propuesto que en la artritis reumatoide (AR) se produce una mayor proliferación homeostática[20]. La proliferación homeostática también está regulada por el receptor de muerte Fas (CD95)[21]. En ausencia de Fas en ratones o seres humanos, se acumulan linfocitos T que expresan un perfil génico que incluye la mayor expresión de moléculas proinflamatorias, como el ligando de Fas (FasL) y la granzima B, así como las moléculas inmunoinhibidoras muerte celular programada 1 (PD-1) y LAG3[22]. Esto podría servir para explicar la paradoja inmunitaria clínica de las características autoinflamatorias repentinas en personas inmunodeficientes, como el desarrollo de psoriasis y artritis psoriásica repentinas en personas infectadas por el VIH[23].

Activación de los linfocitos T

Cambio metabólico

La activación de los linfocitos T pone en marcha una cascada de señales intracelulares que en última instancia resulta en la proliferación, la función efectora o la muerte, según la intensidad de la señal de TCR y asociadas. Esto requiere un cambio drástico del metabolismo desde un predominio de fosforilación oxidativa hasta la glucolisis para proporcionar la maquinaria sintética para la proliferación y las moléculas efectoras[24] (se detalla en el cap. 24). Con el fin de protegerse frente a una activación prematura o excesiva, los linfocitos T tienen el requisito de dos señales independientes para su activación plena. La señal 1 es específica de antígeno y está constituida por la unión del TCR a un péptido antigénico formando un complejo con MHC. La señal 2 está mediada por citocinas o por la implicación de moléculas coestimuladoras tales como B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86), en la célula presentadora de antígenos (CPA). La recepción tan solo de la señal 1 sin coestimulación resulta en la falta de respuesta o anergia del linfocito T, proceso denominado *tolerancia periférica.*

Regulación de la señal del receptor de antígenos de linfocitos T

Los TCR-αβ y γδ tienen dominios citoplásmicos muy cortos y por sí mismos no son capaces de transducir señales. Las moléculas del complejo CD3, asociado de forma no covalente, acoplan el TCR con la maquinaria de señalización intracelular (v. fig. 12.4). El complejo CD3 contiene miembros no polimorfos conocidos como CD3ε, CD3γ y CD3δ, así como la cadena ξ, que es un gen separado y no está ligado genéticamente al complejo CD3. Aunque la estequiometría funcional del complejo TCR no está totalmente definida, los datos actuales indican que cada heterodímero de TCR está asociado a tres dímeros: CD3εγ, CD3εδ y ξξ o ξ. CD3ε, γ y δ tienen un dominio extracelular similar a una Ig, una región transmembrana y un dominio citoplásmico discreto, mientras que ξ contiene una cola citoplásmica más larga. Los dominios transmembrana de ξ y las cadenas de CD3 contienen un residuo de carga negativa que interacciona con los aminoácidos de carga positiva en el dominio transmembrana del TCR.

Ninguna de las proteínas del complejo TCR/CD3 tiene actividad enzimática intrínseca, sino que los dominios citoplásmicos de las cadenas de CD3 invariantes contienen dominios de activación conservados que son necesarios para acoplar el TCR a moléculas de señalización intracelulares. Estos ITAM poseen una secuencia de consenso funcional mínima de tirosinas (Y) y leucinas (L) emparejadas: (D/E)XXYXXL$(X)_{6-8}$YXXL. Los ITAM son sustratos para las proteínas tirosina cinasas (PTK) citoplásmicas y al fosforilarse reclutan más moléculas al complejo TCR[25]. Cada cadena ξ contiene tres ITAM, mientras que hay una en cada una de las cadenas CD3ε, γ y δ. Así pues, cada complejo TCR/CD3 puede contener hasta 10 ITAM.

La activación de las PTK es uno de los procesos de señalización más precoces tras la estimulación del TCR. Sabemos que hay cuatro familias de PTK implicadas en las señales del TCR: Src, Csk, Tec y Syk. Los miembros de la familia Src Lck y Fyn^T ocupan un lugar central en las señales de TCR y se expresan exclusivamente en células linfoides. Las PTK Src contienen múltiples dominios estructurales: 1) puntos de miristilación y palmitoilación N-terminal que permiten su asociación a la membrana plasmática; 2) un dominio (SH) 3 de homología Src que se asocia a secuencias abundantes en prolina; 3) un dominio SH2 que se une a proteínas con fosfotirosina, y 4) una zona reguladora negativa carboxiterminal. Su actividad catalítica está regulada por el equilibrio entre las acciones de las cinasas y las fosfatasas. La actividad resulta reprimida por la fosforilación de una tirosina carboxiterminal conservada, por lo que su desfosforilación por la fosfatasa CD45 resulta crítica para la iniciación de la transducción de la señal mediada por TCR. Además, la autofosforilación de otras tirosinas dentro del dominio cinasa potencia la actividad catalítica. La Lck está asociada física y funcionalmente a CD4 y CD8. El 50-90% del total de moléculas de Lck se asocia a CD4 y el 10-25%, a CD8. CD4 y CD8 se asocian físicamente al complejo TCR/CD3 durante la estimulación por antígenos como resultado de su interacción con moléculas clases I y II del MHC, respectivamente, y de este modo aumentan las señales mediadas por TCR al reclutar Lck al complejo TCR. La Lck fosforila las cadenas de CD3, TCR-ξ, ZAP-70, fosfolipasa C γ1 (PLC-γ1), Vav y Shc. Fyn se une a TCR-ξ y CD3ε y, aunque sus sustratos no están tan bien definidos, los linfocitos T que carecen de Fyn presentan una respuesta reducida a las señales de TCR[26]. Además, los dominios SH2 y SH3 de las PTK Src son capaces de mediar su asociación a moléculas que contienen fosfotirosina y prolina, respectivamente.

Se sabe algo menos sobre las PTK Csk y Tec. La Csk regula negativamente la señalización de TCR fosforilando la tirosina carboxiterminal de Lck y Fyn. La desfosforilación de esta tirosina reguladora negativa está mediada por la tirosina fosfatasa transmembrana CD45. La actividad de CD45 es esencial para la señalización del TCR porque los linfocitos T deficientes en CD45 no se activan por la estimulación del TCR. Uno de los miembros de la familia Tec, Itk, se expresa preferencialmente en los linfocitos T y regula la PLC-γ[27]. Los linfocitos T de ratones deficientes en Itk tienen una respuesta disminuida a la estimulación del TCR.

La fosforilación de los elementos ITAM en el complejo CD3 recluta a ZAP-70, miembro de la familia de cinasas Syk, por sus dominios SH2 en tándem. ZAP-70 se expresa exclusivamente en linfocitos T

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y es necesario para la señalización de TCR. Tras la estimulación del TCR, ZAP-70 se activa por la fosforilación de la tirosina 493 por parte de Lck[28]. Los alelos hipomorfos de ZAP-70 con pérdida de función resultan en menor señalización de TCR y una tendencia a fenómenos autoinmunitarios[29].

Proteínas adaptadoras

La fosforilación de residuos de tirosina en las ITAM y PTK tras la estimulación de TCR crea zonas de atraque para las proteínas adaptadoras, que no tienen actividades enzimáticas o transcripcionales conocidas, sino que median interacciones entre proteínas o entre proteínas y lípidos. Funcionan acercando las proteínas a sus sustratos y reguladores, además de confinar moléculas señalizadoras a localizaciones subcelulares específicas. Los complejos proteínicos formados pueden actuar como reguladores positivos o negativos de la señalización de TCR, según las moléculas que contengan.

Dos proteínas adaptadoras críticas para unir los procesos señalizadores de TCR proximales y distales son SLP-76 y LAT (v. fig. 12.4). La pérdida de estas proteínas adaptadoras tiene consecuencias importantes para el desarrollo de los linfocitos T. Los ratones deficientes en LAT o SLP-76 manifiestan un bloqueo en el desarrollo de los linfocitos T en el estadio $CD4^-8^-$ $CD25^+CD44^+$. La LAT está localizada constitutivamente en las balsas lipídicas y, tras la estimulación de TCR, es fosforilada en los residuos de tirosina por ZAP-70. La LAT fosforilada recluta después proteínas que contienen dominios SH2, como PLC-γ1, la subunidad p85 de la fosfatidilinositol 3-cinasa, cinasa inducible por IL-2 (Itk) y las adaptadoras Grb2 y Gads. Como el dominio SH3 de Gads está asociado constitutivamente a SLP-76, esto lleva SLP-76 al complejo, donde es fosforilada por ZAP-70. La SLP-76 contiene tres elementos de unión a proteínas: zonas de fosforilación de tirosina, una región rica en prolina y un dominio SH2. El extremo N de SLP-76 contiene residuos de tirosina que se asocian a los dominios SH2 de Vav, la adaptadora Nck e Itk. La Vav es una proteína de 95 kDa que actúa como factor de intercambio de nucleótidos de guanina para la familia Rho/Rac/cdc42 de proteínas G pequeñas. El complejo de LAT, SLP-76/Gads, PLC-γ1 y moléculas asociadas resulta en la activación plena de la PLC-γ1 y la activación de guanosina trifosfatasas (GTPasa) Ras/Rho y el citoesqueleto de actina.

Además de actuar como reguladores positivos de la señalización de TCR, las adaptadoras también pueden mediar la regulación negativa. Como describimos anteriormente, la actividad de las cinasas de la familia Src se regula por la interacción de cinasas (Csk) y fosfatasas (CD45) específicas de la fosfotirosina C-terminal inhibidora, que está determinada por la localización subcelular de estas moléculas reguladoras. El segundo mecanismo por el que las proteínas adaptadoras son capaces de regular negativamente la estabilidad del TCR es a través de la regulación de la estabilidad de las proteínas. Las proteínas pueden ser marcadas para ser degradadas mediante la conjugación de ubicuitina con residuos de lisina a través de una serie de reacciones enzimáticas realizadas por ubicuitina ligasas E1, E2 y E3. Cbl-b, cCbl, ITCH y GRAIL son ligasas E3, y los ratones que carecen de estas proteínas manifiestan hiperproliferación de linfocitos T y fenotipos autoinmunitarios. Por ejemplo, la Cbl-b se une y ubicuitina a ZAP-70, resultando en su degradación y menor señalización de TCR[30].

Señalización subsiguiente de receptor de antígenos de linfocitos T

Los procesos de señalización mencionados acoplan la estimulación de TCR con vías anterógradas que culminan en cambios en la transcripción de genes necesarios para la proliferación y la función efectora (v. fig. 12.4). Uno de los genes mejor caracterizados inducidos tras la activación de los linfocitos T es el factor de crecimiento de los linfocitos T IL-2. La transcripción del gen *IL2* está regulada en parte por los factores de transcripción AP-1, factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT) y factor nuclear (NF) κB, todos los cuales se activan tras la estimulación del TCR. Los procesos señalizadores proximales conducen a la activación de Ras y PLC-γ[31]. Ras pone en marcha una cascada de cinasas que incluye Raf-1, MEK y la MAPK ERK, que conduce a la producción del factor de transcripción Fos. La unión de la molécula coestimuladora CD28 conduce a la activación de otro miembro de la familia de MAPK, la c-Jun N-terminal cinasa (JNK), y la fosforilación del factor de transcripción c-Jun. El factor c-Jun se asocia a Fos para formar AP-1. La PLC-γ hidroliza fosfolípidos de inositol de la membrana y da lugar a segundos mensajeros de fosfoinositol, como inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol. El IP_3 estimula la movilización del calcio de los depósitos intracelulares. El diacilglicerol activa la proteína cinasa C (especialmente PKC-θ en los linfocitos T) y, junto con CARMA, conecta con la vía del NF-κB[32].

El aumento del calcio intracelular es crucial en muchos tipos de activación celular. El calcio activa la serina fosfatasa dependiente de calcio/calmodulina, la calcineurina, que desfosforila NFAT[33]. El NFAT desfosforilado se traslada al núcleo y, junto con AP-1 y NF-κB, activa el gen *IL2*. Los compuestos inmunodepresores ciclosporina A y FK506 inhiben específicamente la activación dependiente de calcio de la calcineurina, bloqueando así la activación de NFAT y la transcripción de las citocinas dependientes de NFAT tales como IL-2, IL-3, IL-4 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Recientemente, se ha detectado que las diferencias en la amplitud y la duración de las señales de calcio median resultados funcionales distintos. Aunque suelen medirse máximos elevados de calcio en los linfocitos durante los primeros 10 min siguientes a la estimulación por el antígeno, para la activación plena son necesarios máximos de calcio de bajo grado mantenidos a lo largo de unas horas. Estos flujos de calcio posteriores más discretos están controlados por los receptores cíclicos de ribosa y rianodina de la adenosina fosfato (ADP)[34]. Existen inhibidores selectivos para estas moléculas, lo que deja paso a nuevos bloqueantes específicos de la activación de los linfocitos T.

Coestimulación

La señal 2 está mediada por citocinas de factor de crecimiento o a través de una molécula coestimuladora, cuyo prototipo es CD28 en los linfocitos T que interaccionan con CD80 (B7-1) o CD86 (B7-2) en las APC. CD28 es un homodímero con un enlace disulfuro que se expresa constitutivamente en la superficie de los linfocitos T. Casi todos los linfocitos T murinos expresan CD28, mientras que de los linfocitos T humanos casi todos los $CD4^+$ y el 50% de los $CD8^+$ expresan CD28. El subgrupo $CD28^-$ de los linfocitos T parece representar una población que ha sufrido una activación crónica y puede manifestar actividad supresora. Se han descrito cifras aumentadas de linfocitos T $CD28^-$ en varios trastornos inflamatorios e infecciosos, como granulomatosis con poliangitis, AR y ciertas infecciones virales, como citomegalovirus (CMV) y mononucleosis[35-37]. El dominio citoplásmico de CD28 carece de actividad enzimática conocida, pero contiene dos lugares de unión a SH3 y uno a SH2. CD28 interacciona con la fosfoinositol 3 (PI_3) cinasa y GRB2 y promueve la activación de JNK. La unión a CD28 por sí misma no transmite una respuesta de proliferación a los linfocitos T, sino que junto con la implicación de TCR aumenta la producción de varias citocinas, como IL2, IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ y TNF, y de las quimiocinas IL-8 y RANTES a nivel tanto de la transcripción como de la traducción.

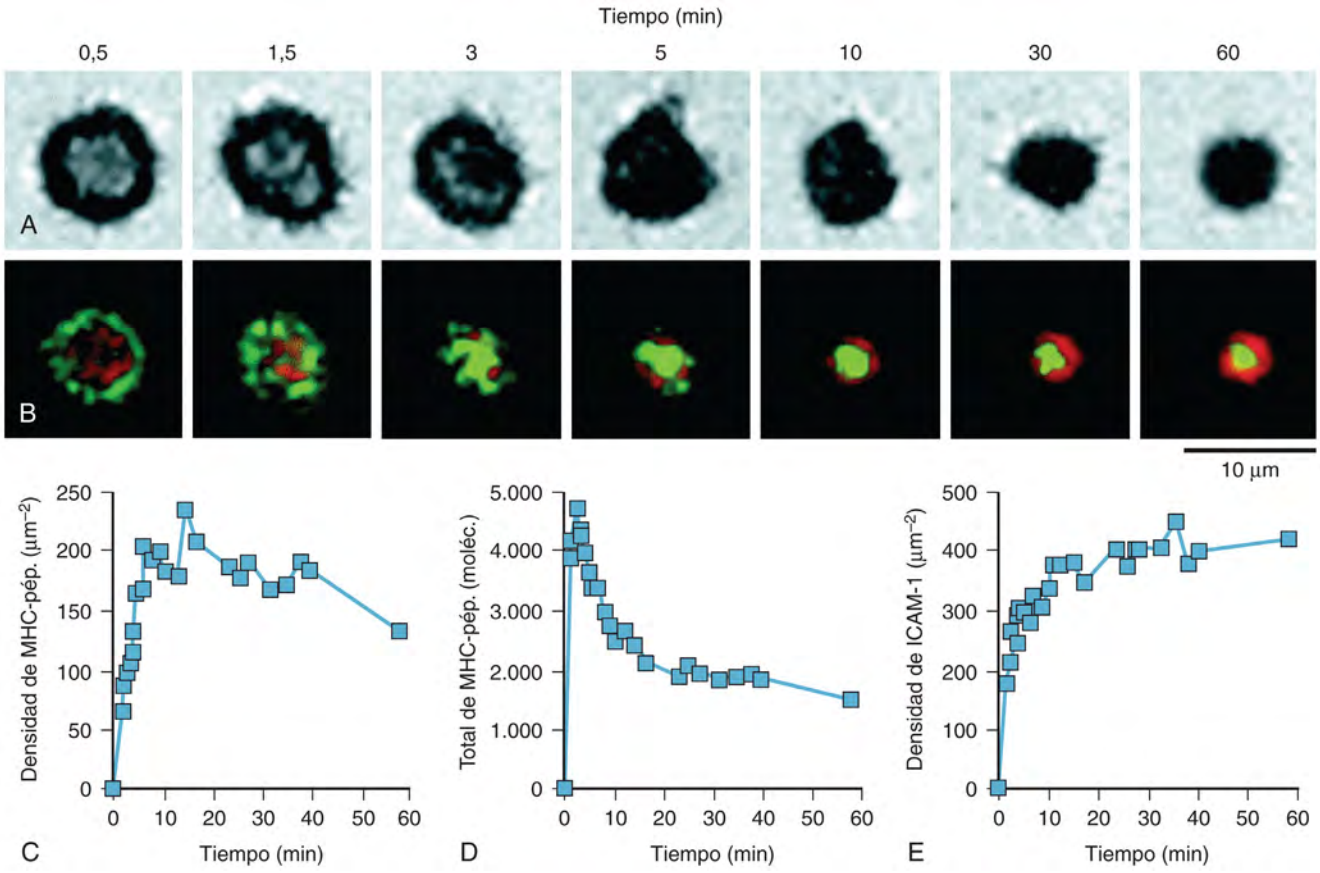
Los ligandos de CD28, CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) se expresan con una distribución limitada en linfocitos B, células dendríticas y monocitos. CD80 y CD86 tienen estructuras similares, pero solo comparten un 25% de homología en sus aminoácidos. Ambos tienen colas citoplásmicas bastante cortas que podrían señalizar directamente

y unirse a CD28 con actividades diferentes. Se ha descrito la presencia de cantidades aumentadas de las moléculas coestimuladoras solubles o linfocitos T citolíticos (CTL) A-4, CD28, CD80 y CD86 en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y se correlaciona con la actividad de la enfermedad[38].

Sinapsis inmunitaria

La interacción específica de antígeno entre el linfocito T y la CPA resulta en la formación de una región de contacto especializada llamada *sinapsis inmunitaria* o *acúmulo de activación supramolecular (SMAC)* (fig. 12.5)[39]. La formación de la sinapsis es un proceso activo y dinámico que requiere un antígeno específico y MHC. La sinapsis también supera los obstáculos resultantes de las interacciones de moléculas altas (p. ej., ICAM-1, LFA-1 y CD45) para promover el contacto entre el linfocito T y la CPA que está mediado por moléculas bajas (p. ej., TCR, MHC, CD4 y CD8). Se han descrito dos estadios de ensamblaje. Durante el estadio naciente, ciertas moléculas de adhesión, como ICAM-1 en las CPA y LFA-1 de los linfocitos T, establecen contacto en una zona central, rodeadas de un anillo de contacto estrecho entre MHC y TCR[39]. A los pocos minutos, el TCR implicado migra al área central, resultando en una sinapsis madura en la cual se invierten las relaciones iniciales: el área central (cSMAC) contiene ahora TCR, CD2, CD28 y CD4 y es más abundante en Lck, Fyn y PKC-θ. Alrededor del dominio central hay un anillo periférico (pSMAC) que contiene CD45, LFA-1 y talina asociada. La activación de los linfocitos T también conduce a la compartimentación de la señalización de TCR a microdominios de la membrana plasmática llamados *balsas*[40]. Las balsas están compuestas principalmente por glucoesfingolípidos y colesterol y son más abundantes en moléculas señalizadoras, actina y proteínas de unión a actina. Las cinasas de la familia Src, proteínas G similares a Ras, LAT y proteínas de membrana ancladas en fosfatidilinositol se localizan en dominios de balsas.

La activación plena de los linfocitos T requiere la participación de un mínimo de unas 100-200 moléculas de MHC/péptido sobre una CPA, capaz de estimular consecutivamente de 2.000 a 8.000 TCR. Se ha calculado que los linfocitos T vírgenes también precisan una señal mantenida de 15 a 20 h para comprometerse a la proliferación[27]. Los linfocitos T se enfrentan a una serie de obstáculos antes de lograr la activación plena, como el pequeño tamaño físico de las moléculas de TCR y MHC en comparación con otras moléculas de la superficie celular, la baja afinidad del TCR por el complejo MHC/péptido y el escaso porcentaje de moléculas del MHC presentes en las CPA que contienen el péptido antigénico. La sinapsis inmunitaria ayuda a proporcionar el mecanismo destinado a superar esos obstáculos y lograr la duración de la estimulación de TCR necesaria para comprometer a la célula a la proliferación[39]. Se ha demostrado que las señales coestimuladoras contribuirían a la formación de la sinapsis al iniciar el transporte de balsas de membrana que contienen las cinasas y moléculas adaptadoras necesarias para la señalización de TCR a la zona de contacto[41].



● **Fig. 12.5** Formación de la sinapsis inmunitaria. (A) Las áreas de contacto de los linfocitos T mostradas sobre los puntos temporales están indicadas en color gris oscuro contra un fondo claro. (B) Imágenes que contienen antígeno E^{κ} verde Oregón (péptido 88-103 de citocromo de ratón) y CAM-1 Cy5. (C) Densidad de E^{κ}-MCC88-103 acumulado. (D) E^{κ}-MCC88-103 acumulado total. (E) Densidad de molécula de adhesión intercelular (ICAM) 1 acumulada. *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad. (Tomado de Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, et al.: The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 285:221-227, 1999.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tolerancia y control de los linfocitos T autorreactivos

El sistema inmunitario se enfrenta continuamente al dilema de garantizar que los linfocitos T solo se activen en las situaciones en las que exista una auténtica necesidad de respuesta a un patógeno extraño y no simplemente a un componente propio. Al igual que sucede con muchos filtros biológicos, la selección negativa tímica no es eficiente al 100% y no se eliminan todos los linfocitos T reactivos contra lo propio. Por este motivo, se incorporan varios mecanismos de salvaguarda para suprimir la capacidad de estos linfocitos T nómadas de pasar a una expansión clonal negativa. Esto está regulado en parte por el requisito de la activación coordinada de dos señales diferentes procedentes de moléculas distintas (TCR y CD28) para que proceda la activación y proliferación de los linfocitos T. Si solo se recibe una de las señales, el linfocito T no proliferará y, de hecho, pasará a un estado no respondedor denominado *anergia.*

La anergia que resulta de la ausencia de una señal coestimuladora de CD28 se manifiesta como incapacidad de acoplar plenamente la señal del TCR con la vía Ras/MAPK y la consiguiente actividad transcripcional de AP-1. Otro método para provocar una señal incompleta de TCR y ausencia de respuesta consiste en realizar sustituciones de aminoácidos en el antígeno peptídico reconocido. Los llamados *ligandos peptídicos alterados* causan una fosforilación subóptima de TCR-ξ y el consiguiente reclutamiento ineficiente de ZAP-70.

Otros miembros de la familia de CD28 sirven de moléculas inhibidoras, muchas de las cuales han sido el objetivo de intervenciones terapéuticas en trastornos autoinmunitarios. La proteína 4 asociada a CTLA-4 también se une a CD80 y CD86 con una afinidad 20 veces mayor que CD28. A diferencia de CD28, el CTLA-4 se expresa tan solo transitoriamente tras la activación del linfocito T y confiere una señal inhibidora para la proliferación de estas células[42]. En esta función, el CTLA-4 limita la expansión clonal de linfocitos T inducida por CD28. Las consecuencias de la pérdida de la regulación negativa de CTLA-4 son muy llamativas. La deleción genética del gen *Ctla4* en ratones resulta en una gran expansión descontrolada de linfocitos T y síndrome autoinmunitario[43]. El gen *Ctla4* también se identificó como factor de riesgo genético en la AR[44]. En EE. UU. está aprobada para el tratamiento de la AR y la artritis psoriásica un CTLA4-Ig (abatacept).

La molécula PD-1 es otro miembro de la familia de CD28 que posee un motivo inhibidor inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM) en su cola citoplásmica que se asocia a la tirosina fosfatasa SHP-2[45]. PD-1 no se une a los ligandos CD28/CTLA-4, CD80 o CD86, sino que lo hace a PD-L1 y PD-L2. PD-L1 se expresa tanto en tejidos linfoides (p. ej., linfocitos T $CD24^+CD25^+$ reguladores y macrófagos inflamatorios) como no linfoides tales como el corazón, la placenta, el pulmón, el páncreas y ciertos tumores. La expresión de PD-L2 está más confinada a los macrófagos y las células dendríticas[46]. La unión de PD-1 sobre los linfocitos T conduce a la detención del ciclo celular. El tratamiento de ratones con un anticuerpo bloqueante contra PD-L1 provocaba que los linfocitos T $CD8^+$ específicos de virus se expandieran notablemente[45]. El hecho de que muchos tumores también expresen PD-L1 potencia el interés por aumentar las respuestas antitumorales con anticuerpos bloqueantes de PD-1 o PD-L1. El hecho de que los ratones deficientes en PD-1 desarrollen artritis y glomerulonefritis semejantes a las lúpicas suscita interés por manipular PD-1 con fines terapéuticos[47]. El uso de inmunoterapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 en diversos tumores se asocia a la preocupación por posibles efectos secundarios autoinmunitarios (v. cap. 132).

La exposición crónica a ciertas citocinas inflamatorias, especialmente TNF, también puede inducir anergia. Hace tiempo que sabemos que los linfocitos T de la membrana sinovial reumatoide manifiestan deficiencias importantes de la proliferación y producción de citocinas[48], y el TNF es una de las citocinas principales detectables en el líquido sinovial reumatoide. Otros estudios demostraron que la exposición clínica de clones de linfocitos T al TNF durante 10-12 días suprimía las respuestas proliferativas y de citocinas ante un antígeno hasta en un 70%[49]. Además, una sola administración de un anticuerpo monoclonal contra el receptor de TNF a pacientes con AR restablecía rápidamente la respuesta de los linfocitos T periféricos a los mitógenos y antígenos de memoria[49]. Se han realizado observaciones similares tras la exposición al TNF en ratones transgénicos en TCR[50].

Otro regulador negativo de los linfocitos T es la proteína 1 de maduración inducida por linfocitos B (Blimp-1), identificada inicialmente en los linfocitos B. Los ratones deficientes en Blimp-1 presentan cifras mayores de linfocitos T efectores periféricos y tienen colitis grave con tan solo 6 semanas de edad[51]. La expresión del ARNm de Blimp-1 en linfocitos T aumenta con la estimulación del TCR, y los linfocitos T deficientes en Blimp-1 manifestaban más proliferación y producían más IL-2 e IFN-γ tras su activación[51].

Linfocitos T reguladores

Otro nivel de regulación celular tiene lugar a través de una subpoblación de linfocitos T reguladores (Treg) $FoxP3^+$ $CD4^+CD25^+$ fenotípicamente definida que tiene la capacidad de inhibir la proliferación inducida por antígenos[52]. Este subgrupo representa el 5-15% de los linfocitos T CD4 de la sangre periférica y es al menos en parte dependiente del timo. La ausencia de linfocitos Treg tras el día 3 de la timectomía probablemente contribuya al desarrollo posterior de enfermedades autoinmunitarias en estos animales[53]. Se han observado cantidades menores de linfocitos T reguladores $FoxP3^+$ $CD4^+CD25^+$ en otros síndromes autoinmunitarios, y la transferencia de Treg a ratones autoinmunes lograba cierta mejoría de los síntomas. La producción de TGF-β e IL-10, y posiblemente la expresión de CTLA-4, parecen ser críticas para la actividad supresora de los Treg[54]. Esta es un área de investigación muy activa por las potenciales implicaciones terapéuticas para las enfermedades autoinmunitarias y su posible misión en la generación de linfocitos T $CD4^+$ productores de IL-17 (Th17; v. más adelante)[55]. A este respecto, los estudios sobre tratar la diabetes tipo I aumentando el número y la función de los Treg mediante anticuerpos anti-CD3 o IL-2 resultan alentadores[56]. Además, un análisis genético de locus de riesgo para la AR identificó el mayor enriquecimiento de trimetilación de la histona H3 en la lisina 4 de los factores de riesgo de AR en los Treg de 34 estudios de tipos celulares, lo que respalda aún más la implicación de los Treg en la patogenia de la AR[57].

Los Treg también tienen funciones importantes en la homeostasis tisular, sobre todo en la piel, la grasa y el tejido muscular[58]. Mientras que los Treg representan alrededor del 5-15% de los linfocitos T $CD4^+$ en la sangre periférica, suponen el 60-80% de los linfocitos T $CD4^+$ en el tejido adiposo, donde responden a IL-33 y son fundamentales para la formación de adipocitos y la sensibilidad a la insulina[58]. En la piel, los Treg se encuentran alrededor de los folículos pilosos y son necesarios para el crecimiento del pelo de un modo dependiente de Notch[59]. También se acumulan en el músculo lesionado y son importantes para el cambio de macrófagos infiltrantes del fenotipo inflamatorio M1 a macrófagos M2 no inflamatorios. Los Treg también se acumulan en la distrofia muscular[60].

Subgrupos de linfocitos T

Linfocitos T cooperadores $CD4^+$ y citolíticos $CD8^+$

Los linfocitos T αβ se subdividen en dos subgrupos principales según su reconocimiento de péptidos presentados por las moléculas clases I o II del MHC y su expresión respectiva de CD8 o CD4. Los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ tienen funciones diferentes y reconocen los antígenos derivados de distintos compartimentos celulares. Los péptidos presentados por las moléculas clase I del MHC están producidos por el proteosoma[61] y pueden derivarse de proteínas propias o de proteí-

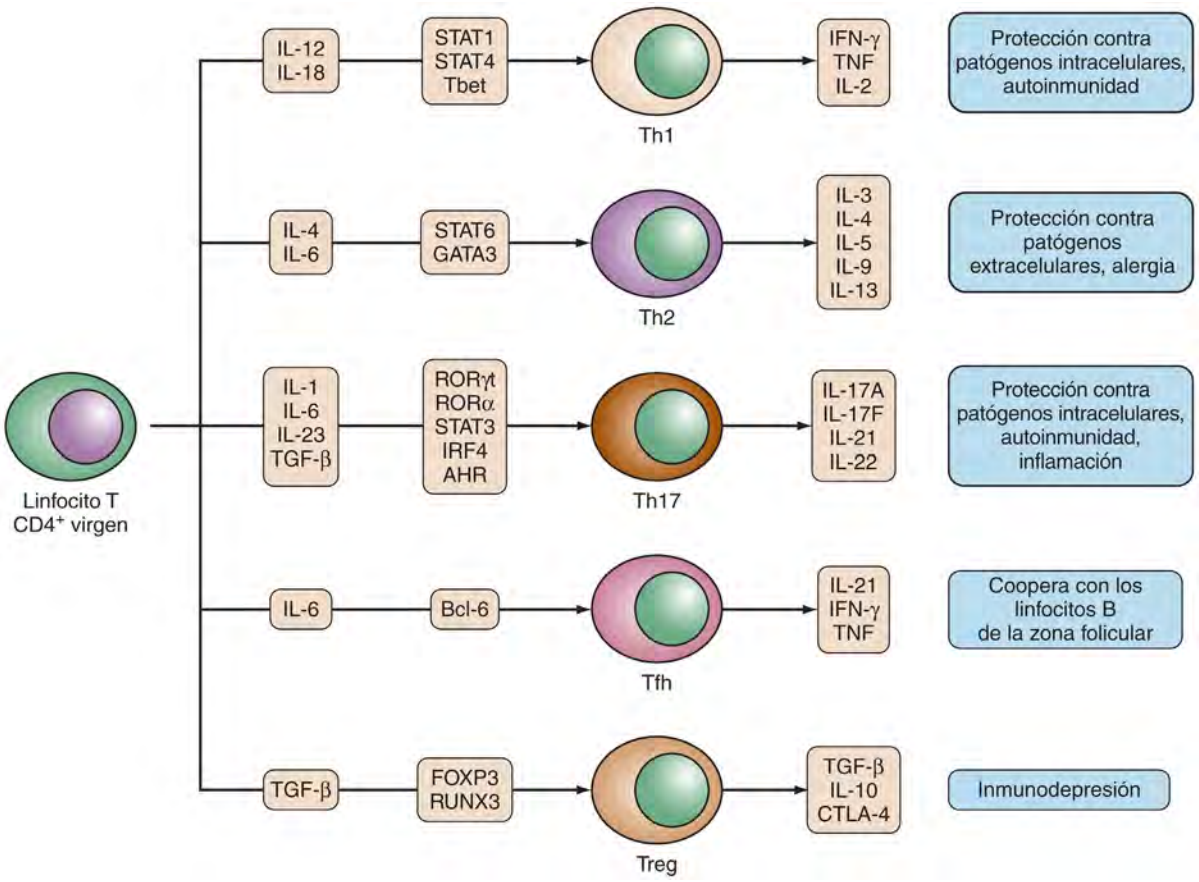
nas ajenas intracelulares, como sucede en las infecciones víricas. Los péptidos unidos a la clase II del MHC provienen en su mayor parte de organismos infecciosos extracelulares o proteínas de la superficie celular propia que han sido ingeridos y degradados en el complejo lisosómico.

Los linfocitos T CD8⁺, denominados a menudo *linfocitos T citolíticos* (CTL, *cytolytic T cells*), son muy eficaces a la hora de destruir células infectadas por patógenos. Dada la expresión ubicua de las moléculas del MHC clase I, los CTL CD8⁺ maduros pueden reconocer infecciones víricas en una amplia gama de células, a diferencia de la distribución más restringida de moléculas clase II. Los CTL utilizan tres sistemas principales para destruir las células diana. El primero es la liberación de dos tipos de gránulos citolíticos, perforina y granzimas. La perforina, como su nombre indica, forma orificios en la membrana de la célula diana, a semejanza del complemento. Esto permite que las granzimas contenidas en los gránulos entren en la célula diana. Las granzimas son serina proteasas que escinden las proteínas dentro de la célula diana, lo que al final provoca la muerte celular. Los gránulos citolíticos se liberan en dirección a las células diana para evitar daños colaterales de las células contiguas. La segunda vía es la secreción de IFN-γ, que tiene efectos antimicrobianos. La tercera vía de los CTL CD8⁺ es la producción de TNF y FasL, que se unen a sus respectivos receptores en las células diana e inducen la apoptosis mediante la activación de una cascada de caspasa. Al igual que el CD4, el CD8 manifiesta afinidad por las moléculas del MHC clase I, mejora la señalización del CTL y también se une a Lck por su cola citoplasmática.

Los linfocitos T CD4⁺ expresan varias citocinas y moléculas de la superficie celular que son importantes para la proliferación de los linfocitos B y la producción de Ig, así como para las funciones de los linfocitos T CD8⁺. Tras la estimulación por el antígeno, los linfocitos T CD4⁺ se diferencian en distintas clases de linfocitos T efectores que se identifican por sus perfiles de citocinas: T cooperador 1 (Th1), Th2, Th17, linfocitos T foliculares cooperadores (Tfh; descritos más adelante) y Treg, previamente explicados (fig. 12.6). La molécula CD4 está relacionada estructuralmente con las Ig y tiene afinidad por residuos no polimorfos de la molécula clase II del MHC. En esta función, la CD4 presumiblemente aumenta la eficiencia con la que los linfocitos T CD4⁺ reconocen el antígeno en las moléculas clase II del MHC, cuya expresión está restringida a los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y unos pocos tejidos más en estados de inflamación. Además, la cola citoplásmica de CD4 se une a Lck y promueve la señalización por el TCR, como describimos anteriormente. Sin embargo, la unión de CD4 antes de la implicación del TCR puede hacer que los linfocitos T sean proclives a la apoptosis ante la implicación posterior del TCR[62]. Esto es relevante clínicamente en la infección por VIH, en la cual la molécula gp120 del VIH se une a CD4 y activa al linfocito T a sufrir la muerte celular cuando es activado posteriormente por el TCR. Se ha puesto de manifiesto una apoptosis acelerada de linfocitos T CD4⁺ en pacientes con sida[63].

Subgrupos de linfocitos T CD4 cooperadores

Los linfocitos T CD4 pueden subdividirse según sus perfiles de citocinas (v. fig. 12.6). Los linfocitos Th1 producen IL-2, TNF e IFN-γ y participan en las reacciones inflamatorias mediadas por células, así como en la activación de macrófagos. Por el contrario, los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. IL-4 e IL-5 son factores de crecimiento importantes de los linfocitos B[64]. Además, la IL-4 promueve la secreción por parte de los linfocitos B de IgG_1 e IgE, mientras que el



● **Fig. 12.6** Subgrupos de linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T CD4 vírgenes pueden polarizarse para producir patrones concretos de citocinas según el ambiente de citocinas en el que se desarrollan y la expresión de ciertos factores de transcripción. *AHR,* receptor de aril hidroxilasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

IFN-γ impulsa la producción de IgG_{2a}. Un tercer grupo de linfocitos T productores de citocinas son los linfocitos Th17, importantes para dirigir muchos aspectos de la inflamación autoinmunitaria. Tanto el IFN-γ como el locus de citocinas tipo 2 compartido por *IL5, IL13* e *IL4* están presentes solo en vertebrados, mientras que IL-17 es mucho más antiguo evolutivamente, con ortólogos en invertebrados (el erizo de mar tiene 30 genes similares a IL-17[1]).

Estos patrones de citocinas Th se han caracterizado sobre todo en las infecciones crónicas. Por lo general, la respuesta de Th1 ayuda a erradicar microorganismos intracelulares, como *Leishmania major* y *Brucella abortus*[65], mientras que la respuesta de linfocitos Th2 controla mejor patógenos extracelulares, por ejemplo, el helminto *Nippostrongylus brasiliensis*[66]. Los perfiles de citocinas de los linfocitos Th1 y Th2 son mutuamente inhibidores, de modo que la citocina IFN-γ de Th1 o la IL-12 de la CPA suprimen las respuestas de Th2 y aumenta la expresión de genes de citocinas de Th1, mientras que las citocinas de Th2 IL-4 o la IL-6 de las CPA promueven el patrón contrario. La polarización del ambiente de citocinas también tiene lugar en las zonas de inflamación en muchos síndromes autoinmunitarios. Se ha observado un sesgo hacia Th2 en modelos de LES en los que las concentraciones elevadas de Ig y autoanticuerpos son atípicas y también en trastornos alérgicos crónicos como el asma[67]. En varios trastornos autoinmunitarios, los linfocitos infiltrantes muestran un sesgo hacia las citocinas de Th1. Esto tiene lugar con los linfocitos infiltrantes del encéfalo en la esclerosis múltiple y en su modelo animal, la encefalomielitis alérgica experimental (EAE)[68], los linfocitos de los islotes β en la diabetes[69] y los linfocitos sinoviales en las artritis inflamatorias[70]. A diferencia de los efectos beneficiosos de las respuestas de Th1 en las infecciones, estas mismas citocinas pueden ser bastante perjudiciales en los trastornos autoinmunitarios. Por este motivo, los tratamientos basados en la inhibición de ciertas citocinas de Th1 han suscitado un interés considerable y a menudo alivian el cuadro, como el tratamiento con anti-TNF para la AR[71]. Varias citocinas tienen efectos pleotropos, y resulta complejo predecir los efectos de modular sus cifras. Por ejemplo, a pesar de la tendencia de IL-6 a promover un perfil de citocinas de Th2, el bloqueo de IL-6 resulta útil en la AR[72].

Un subgrupo de linfocitos T $CD4^+$ productores de IL-17 (Th17) es un factor crítico para promover varios trastornos autoinmunitarios. Los linfocitos Th17 están regulados por el factor de transcripción RORγt y pueden dividirse a grandes rasgos en dos grupos: en primer lugar, linfocitos protectores del huésped que expresan IL-17 e IL-10 y son activados por TGF-β e IL-6 y, en segundo lugar, una población altamente inflamatoria que expresa IL-17, IL-22 e IFN-γ, que se activada por IL-23 e IL-1β[73,74]. La IL-22 tiene funciones importantes en las superficies mucosas de defensa del huésped, así como en la reparación de las heridas. La producen principalmente los linfocitos Th $CD4^+$ Th17 y los linfocitos innatos, pero solo actúa sobre células del estroma no hematopoyéticas, especialmente células epiteliales, queratinocitos y hepatocitos[74]. Además de fortalecer las funciones de barrera epitelial, un exceso de IL-22 es capaz de provocar patología, como inflamación de la piel similar a la psoriasis[73]. Las inyecciones de IL-23 en la piel producían un aumento de IL-17 en la epidermis y lesiones inflamatorias parecidas a la psoriasis[75]. Los linfocitos Th17 $CD4^+$ están aumentados en las placas psoriásicas humanas[75], el líquido sinovial de la AR y la esclerosis múltiple[76]. Los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) han relacionado los genes implicados en los linfocitos Th17 con la AR y la enfermedad de Crohn[74]. Utilizando un modelo de artritis autoinmunitaria espontánea, los linfocitos Th17 también produjeron factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), además de estimular a los sinoviocitos similares a fibroblastos y a los linfocitos innatos residentes sinoviales a sintetizar GM-CSF, lo que contribuyó a la destrucción articular[77]. Además, el tratamiento anti-Th17 está aprobado en la actualidad para la psoriasis, la artropatía psoriásica y la espondilitis anquilosante.

Un subgrupo adicional de linfocitos Th CD4 está presente en los folículos de linfocitos B de órganos linfoides secundarios por su expresión del receptor de migración a folículos de los linfocitos B CXCR5[78]. Estos Tfh facilitan la activación de los linfocitos B y la formación del centro germinal a través de la expresión de CD40L, IL-4 e IL-21. La desregulación de la función de Tfh puede resultar en producción de autoanticuerpos y autoinmunidad sistémica[79]. Por último, los Treg $CD4^+FoxP3^+$ se han descrito anteriormente.

Linfocitos T vírgenes y de memoria

Los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ migran desde el timo portando un fenotipo virgen. Los linfocitos T vírgenes producen IL-2, pero tan solo pequeñas cantidades de otras citocinas, y, por tanto, apenas ayudan a los linfocitos B. Los linfocitos T vírgenes expresan concentraciones elevadas de Bcl-2 y son capaces de sobrevivir durante periodos prolongados sin antígenos, pero requieren la presencia de moléculas del MHC. Los linfocitos T vírgenes circulan de la sangre a los tejidos linfoides del bazo y los ganglios linfáticos, donde están concentrados los antígenos, las CPA y los linfocitos T y B. Las células dendríticas resultan especialmente importantes en este ambiente como CPA: pueden migrar de otras áreas del organismo como la piel y son muy eficientes en el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos T (v. cap. 9). Las células dendríticas expresan cifras altas y constitutivas de moléculas clase II del MHC y coestimuladoras CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), que son críticas para promover la proliferación de los linfocitos T vírgenes. En esta función, las células dendríticas son especialmente buenas promoviendo la expansión clonal de linfocitos T específicos de antígenos. El desarrollo de la tecnología de tetrámeros de MHC/péptido ha permitido la cuantificación directa de linfocitos T CD8 específicos de antígeno mediante citometría de flujo. Los linfocitos T CD8 específicos de virus tienen una capacidad muy elevada de expandirse tras una infección, desde cifras indetectables hasta prácticamente el 50% de la población CD8, lo que representa que se multiplican casi por 1.000 en solo unos días[80].

Durante el proceso de expansión clonal de los linfocitos T vírgenes, se producen muchas alteraciones genéticas en su diferenciación en linfocitos T efectores y finalmente de memoria, que se manifiestan principalmente como la expresión aumentada de ciertas moléculas de superficie implicadas en la adhesión y la migración celular (CD44, ICAM-1, LFA-1, integrinas α4β1 y α4β7 y el receptor de quimiocinas CXCR3), activación (cambio de CD45 del isotipo CD45RA de alto peso molecular al CD45RO de bajo peso molecular), producción de citocinas (mayor producción de IFN-γ, IL-3, IL-4 e IL-5) y receptores de muerte (p. ej., Fas/CD95) (tabla 12.1). Otras moléculas inducidas más transitoriamente son CD69, el factor de supervivencia Bcl-xL y la cadena α del receptor de IL-2 factor de crecimiento de alta afinidad (CD25). La supervivencia de los linfocitos T efectores hasta el estadio de memoria depende en parte de las citocinas IL-7 e IL-15[81].

El concepto de memoria inmunitaria existe desde las primeras vacunaciones eficaces de Jenner para la viruela. Un marcador útil de linfocitos T de memoria en el sistema murino es CD44, el receptor del hialuronato. El CD44 de superficie es escaso en linfocitos T vírgenes cuando salen del timo, pero su expresión aumenta progresivamente de forma simultánea a las oleadas repetidas de proliferación de los linfocitos T en respuesta a antígenos extraños o durante la proliferación homeostática[22]. La expresión del receptor de IL-7 identifica un subgrupo de linfocitos T efectores que están destinados a convertirse en linfocitos T de memoria. El cambio fenotípico más destacado para los linfocitos T de memoria humanos es de CD45RA a CD45RO (v. tabla 12.1). Con estos marcadores, ha sido posible identificar varias diferencias entre los linfocitos T vírgenes y de memoria. La activación de los linfocitos T de memoria parece ser más eficiente que la de linfocitos T vírgenes y no depende totalmente de la coestimulación. Los linfocitos T de memoria también son capaces de migrar a tejidos no linfoides tales como el pulmón, la piel, el hígado y las articulaciones[82].

TABLA 12.1 Marcadores de superficie en linfocitos T vírgenes y de memoria

Molécula	Otros nombres	Peso molecular (kDa)	Características	EXPRESIÓN	
				Memoria	Vírgenes
CD58	LFA-3	45-66	Ligando de CD2	+ +	+
CD2	T11	50	Vía de activación alternativa	+ + +	+ +
CD11a/CD18	LFA-1	180-195	Receptor de ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3	+ + +	+ +
CD29		130	Cadena β de las integrinas β1 (VLA)	+ + + +	+
CD45RO		220	Isoforma de CD45	+ + + +	–
CD45RA		80-95	Isoforma de CD45	–	+ + + +
CD44	Pgp-1	90	Receptor del ácido hialurónico	+ + +	+ +
CD54	ICAM-1	120	Contrarreceptor de LFA-1	+	–
CD26		40	Dipeptidilpeptidasa IV	+	–
CD7		Complejo con múltiples cadenas	Marcador de linaje de los linfocitos T	+/–	+ +
CD3		20-28	Parte del complejo de TCR	+	+

CD, cluster de diferenciación; *ICAM,* molécula de adhesión intercelular*; LFA,* antígeno asociado a la función de los leucocitos; *TCR,* receptor de antígenos de los linfocitos T; *VLA,* antígeno de activación muy tardía.

Resultan especialmente interesantes las observaciones de que el estado metabólico de un linfocito T efector puede influir enormemente en qué linfocitos T sobreviven hasta el estadio de memoria. Tras su activación, los linfocitos T activan rápidamente la glucolisis, que proporciona muchos de los precursores necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos, aminoácidos y lípidos requeridos con vistas a la proliferación y función de los linfocitos T efectores. Sin embargo, la supervivencia de los linfocitos T al estadio de memoria exige el retorno a un estado relativamente no glucolítico de metabolismo de ácidos grasos y fosforilación oxidativa mitocondrial. Por este motivo, la mejora en la supervivencia de los linfocitos T de memoria la han conferido compuestos tales como la rapamicina y la metformina, que inhiben el metabolismo glucolítico anabólico y promueven el catabolismo de los ácidos grasos[83].

Linfocitos T no convencionales e innatos

Además de la amplia gama de antígenos reconocidos por los linfocitos T αβ convencionales del sistema inmunitario adaptativo, el sistema inmunitario también contiene subpoblaciones de linfocitos T similares a los tipo innato que expresan TCR relativamente invariantes y pueden estar especializados en reconocer estructuras conservadas que se expresan de forma única por patógenos procarióticos o en células huésped estresadas. Entre ellos se incluyen los linfocitos T γδ, los linfocitos T citolíticos naturales (NKT, *natural killer T*) y los linfocitos T invariantes asociados a mucosas (MAIT, *mucosal-associated invariant T*).

Linfocitos T γδ

Son una de las máximas rarezas identificadas en inmunología[84]. Se identificaron tras el descubrimiento fortuito de los genes reordenados cuando se estaba investigando el gen de la cadena α del TCR[85]. Estructuralmente, el locus de la cadena γ contiene al menos 14 genes de la región Vγ, de los cuales seis son pseudogenes, cada uno de ellos capaz de recolocarse en cualquiera de las cinco regiones Jγ y dos Cγ. Los genes de la cadena δ están anidados dentro del locus del gen de la cadena α. Existen unas seis regiones Vδ, dos Dδ y dos Jδ y un solo gen Cδ. La transcripción de los genes de γ y δ reordenados comienza antes que los genes αβ y es aparente en los días 15-17 del desarrollo del timo en los ratones; después de este momento se reduce en el timo adulto. Además de la aparición ordenada de TCR-γδ antes que TCR-αβ, también hay una expresión muy ordenada de los genes de la región V γ y δ durante el desarrollo inicial del timo. Esto produce oleadas sucesivas de linfocitos T γδ oligoclonales que migran a la periferia.

La evidencia sugiere que los linfocitos T γδ son beneficiosos tanto en las infecciones como en la autoinmunidad[86-99]. Los linfocitos T γδ se acumulan en sitios inflamatorios como en la AR[100], la enfermedad celiaca[101] y la sarcoidosis[102]. Además, es evidente que desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria contra los tumores en el ser humano a partir de un estudio inicial reciente, donde se describió que «los linfocitos T γδ intratumorales son la población inmunitaria de pronóstico más favorable en 39 tipos de cáncer en el ser humano»[103].

Los linfocitos T γδ suelen ser muy líticos contra las células proliferativas transformadas, las células infectadas y los linfocitos T $CD4^+$ infiltrantes en la artritis inflamatoria[93,104,105]. Pueden producir varias citocinas, como IFN-γ, TNF e IL-17[106], así como factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), que promueven la reparación de heridas epiteliales[107]. Los estudios de ratones que carecen de linfocitos T γδ han demostrado que este subconjunto de linfocitos T proporciona una protección no redundante contra infecciones por bacterias, virus y protozoos, así como contra tumores[105,108,109].

Estos estudios colectivos indican que es probable que una función principal de los linfocitos T γδ sea responder a lesiones tisulares de diversas causas. Por tanto, no es sorprendente que a menudo se sugiera que los linfocitos T γδ reaccionan a los componentes del huésped que están aumentados o expuestos durante la lesión celular[110]. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, poco o nada se sabe sobre la naturaleza de estos autocomponentes o de si realmente se unen al TCR-γδ. A diferencia de los linfocitos T αβ, los linfocitos T γδ no reconocen complejos péptido-MHC sino proteínas intactas. No hay evidencia de procesamiento de antígenos o de necesidad de presentación por el MHC clásico[106,111]. Se han propuesto varios ligandos para los linfocitos T γδ, aunque solo se ha confirmado que unos pocos se unen a TCR-γδ, y estos carecen de ningún motivo unificador conocido. Por tanto, es fundamental conocer mejor los ligandos de TCR-γδ para comprender su función completa.

Los clones de linfocitos T γδ humanos se pueden dividir en dos subpoblaciones basándose en la expresión de Vδ1 o Vδ2. La subpoblación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

predominante de linfocitos T γδ humanos en la sangre periférica es Vδ2, que reacciona con los metabolitos de prenilo fosforilados presentados por la butirofilina[112-117]. Estos son productos de microorganismos y autoantígenos. Sin embargo, no existe una evidencia sólida acerca de que estos agentes se unan realmente al TCR-γδ de los linfocitos T Vδ2. Los linfocitos T γδ murinos carecen de una subpoblación Vδ2 homóloga y no responden a los prenil pirofosfatos[107]. De manera similar, los linfocitos T humanos Vδ1 γδ, que tampoco responden a los prenil pirofosfatos, residen en los tejidos epiteliales normales de la piel y el tracto gastrointestinal. La capa epitelial del tracto gastrointestinal es también el tejido que se divide más deprisa en los mamíferos adultos, con una renovación celular completa cada 4-5 días[107]. Por tanto, el subconjunto Vδ1 se encuentra en áreas de rápida proliferación celular y muerte celular. Estos hallazgos, junto con las observaciones de que los queratinocitos murinos lesionados expresan ligandos de TCR-γδ[118], concuerdan con un modelo en el que los linfocitos T Vδ1 responden a ligandos potenciales expresados tanto por células en rápida proliferación como por células moribundas. La subpoblación Vδ1 también se acumula en la membrana sinovial inflamada en la AR y la artritis de Lyme[93]. En conjunto, esto sugiere que los linfocitos γδ podrían reconocer una clase de antígenos compartidos por varios patógenos, así como por células de mamíferos dañadas o transformadas, y quizá esto mejore nuestro conocimiento sobre la misión de los linfocitos γδ en la infección y su acumulación en zonas de inflamación.

Linfocitos T citolíticos naturales

Una subpoblación menor de linfocitos T portadores del determinante citolítico natural (NK, *natural killer*) manifiesta un repertorio altamente restringido de TCR. Los linfocitos T NK se encuentran dentro de los subgrupos de linfocitos T $CD4^+$ y $CD4^-CD8^-$ y en ratones y humanos expresan un número muy limitado de cadenas TCR-Vβ y una cadena α invariante (Vα14 en ratones y Vα24 en personas)[119]. Además, la mayoría de los linfocitos T NK están limitados en su respuesta a una molécula similar a la clase I del MHC no polimorfa, CD1d. El análisis cristalográfico de CD1d ha mostrado que contiene una ranura más profunda que las moléculas del MHC clásicas y es muy hidrófoba, lo que le confiere una preferencia por unirse a restos lipídicos. Originalmente, el esfingolípido de la esponja marina α galactosilceramida era el único ligando conocido de CD1d. Posteriormente se han identificado fuentes endógenas y bacterianas (*Sphingomonas* y *Borrelia burgdorferi*) de esfingolípidos que se unen a CD1d[120,121]. Esta podría representar otro tipo de respuesta innata de los linfocitos T por la cual los lípidos o lipopéptidos bacterianos se presentan a los linfocitos T NK para provocar una respuesta inmunitaria rápida inicial.

La importancia potencial de los linfocitos T NK en las enfermedades autoinmunitarias deriva de su rápida producción de grandes cantidades de ciertas citocinas, especialmente IL-4 e IFN-γ[119]. En esa función, la respuesta de IL-4 podría ser importante para modular respuestas inflamatorias dominadas por infiltrados de Th1. Esto se ha observado en el modelo de diabetes en ratones NOD, que tiene cifras reducidas de linfocitos T NK[122]. La transferencia adoptiva de linfocitos T NK a ratones NOD bloquea la aparición de diabetes[123]. Un estudio extendió esta observación a la diabetes tipo I humana. Los linfocitos T NK de las personas diabéticas producían más IFN-γ y menos IL-4 que sus hermanos no afectados[124]. También se ha descrito que los NK T son los linfocitos T $CD4^+$ predominantes en las vías respiratorias de pacientes con asma[125]. Así pues, esta población menor de linfocitos T podría resultar clave en las respuestas innatas iniciales ante ciertas infecciones y también en la regulación de zonas inflamatorias.

Linfocitos T invariantes asociados a mucosas (MAIT)

Los linfocitos MAIT αβ constituyen una subpoblación definida recientemente que muestra un TCR semiinvariante y está restringida por MR1, una molécula relacionada con el MHC evolutivamente conservada[1]. Se han observado linfocitos MAIT humanos en la sangre, las articulaciones, los pulmones y el hígado, así como en varias mucosas. Representan alrededor del 20-40% de los linfocitos T en el hígado[1]. Los linfocitos MAIT reconocen pequeñas moléculas creadas a través del proceso de biosíntesis de vitamina B_2 *(riboflavina)* y B_9 *(ácido fólico)* por bacterias y presentadas por MR1. Esto provoca la liberación de citocinas proinflamatorias innatas y la capacidad de lisar células infectadas por bacterias. Al igual que los linfocitos T γδ y los T NK, los linfocitos MAIT tienen un fenotipo tipo memoria (*$CD44^+$*, *$CD45RO^+$*, *$CCR7^-$* y *$CD62L^{bajo}$*) y pueden apoyar las respuestas inmunitarias adaptativas. También expresan niveles elevados de CD161, receptor de IL-18 y receptores de quimiocinas CCR5, CXCR6 y CCR6 en la superficie celular. La presencia de linfocitos MAIT se ha descrito en diversos trastornos autoinmunitarios, aunque su función está menos clara. De nuevo, al igual que los linfocitos T γδ y los T NK, los linfocitos MAIT pueden provocar inflamación de forma inespecífica mediante la producción de citocinas proinflamatorias y maquinaria citolítica.

Inflamación mediada por linfocitos T

Los linfocitos T pueden contribuir a la inflamación tisular mediante mecanismos tanto específicos como inespecíficos del antígeno. El reconocimiento de un antígeno extraño, como en las infecciones víricas, en una célula huésped puede dar lugar a la activación de los linfocitos T y la inducción de la muerte de la célula huésped por varios mecanismos citolíticos, incluidas la perforina, las granzimas y el FasL. Puede ocurrir un proceso similar cuando los linfocitos T reaccionan contra los autoantígenos durante el aumento de la proliferación homeostática y el incremento de la misma maquinaria citolítica. Un tercer mecanismo es el efecto de «espectador inocente» en el que los linfocitos T activados por un antígeno en otra parte y que expresan el FasL migran a varios tejidos y causan una lesión orgánica inespecífica de las células sensibles a Fas. Esto puede demostrarse gráficamente en ratones transgénicos para un antígeno extraño específico. Cuando se administra el antígeno a los ratones, los linfocitos T que responden migran al hígado e inducen lesión e inflamación de los hepatocitos de una manera dependiente del FasL[126]. Esto puede representar un modelo de hepatitis autoinmunitaria. En los seres humanos, esto es muy evidente en el síndrome de *shock* tóxico (SST), en el que una toxina estafilocócica TSST estimula la expansión de una gran subpoblación de linfocitos T, con el resultado de lesiones en múltiples órganos[127].

El concepto de mimetismo molecular, en el que los linfocitos T que responden a un antígeno extraño podrían reaccionar de forma cruzada con un autoantígeno, ha sido durante mucho tiempo un modelo popular de autoinmunidad. Esto está mejor establecido para los linfocitos B en la cardiopatía reumática, en la que la respuesta de anticuerpos frente a un componente de la pared de los estreptococos del grupo A reacciona de forma cruzada con la miosina cardiaca. Se han publicado algunas observaciones similares para los linfocitos T. Los investigadores usaron la secuencia peptídica de la proteína básica de la mielina (MBP) reconocida por clones específicos de linfocitos T de pacientes con esclerosis múltiple con el fin de realizar una búsqueda en una base de datos de organismos infecciosos. Algunas de las secuencias candidatas obtenidas eran capaces de estimular los clones de linfocitos T reactivos a la MBP[128]. Otro ejemplo corresponde a una de las proteínas de la superficie externa de *B. burgdorferi* denominada *OspA,* que posiblemente desencadene una respuesta de linfocitos T con reactividad cruzada frente a LFA-1[129]. La tecnología de tetrámeros de péptido/MHC permitirá a los investigadores determinar la frecuencia de linfocitos T que presentan autorreactividad.

Las modificaciones de las proteínas propias también pueden dar lugar a nuevos determinantes inmunogénicos. Un ejemplo es la respuesta de ciertos linfocitos T $CD4^+$ a los péptidos propios citrulinados[130], que pueden ser inducidos por autofagia, un reprocesamiento de orgánulos durante el estrés celular. Además, las moléculas de HLA-

DR4 clase II, un haplotipo asociado a la AR, son muy eficientes para presentar péptidos citrulinados a los linfocitos T CD4+[130].

Las citocinas producidas por los linfocitos T infiltrantes también pueden provocar inflamación. Los linfocitos T CD4+ tisulares en la AR, la diabetes tipo I y la esclerosis múltiple comparten un patrón de citocinas Th1 similar[68-70]. La importancia de estas citocinas en la respuesta inflamatoria se ha ilustrado con claridad en un estudio murino de diabetes tipo I. Los linfocitos T CD4+ específicos de los islotes se incubaron en primer lugar *in vitro* para convertirse en linfocitos Th1 o Th2. Cuando se transfirieron adoptivamente a ratones con una exposición antigénica previa, aunque se desarrollaron infiltrados en los islotes en ambos grupos de ratones receptores, solo los que producían citocinas Th1 desarrollaron diabetes[131]. La evidencia de la importancia de estos linfocitos CD4+ procede de muchos estudios que muestran la eficacia de la depleción de CD4 en modelos animales de este trastorno[132].

Terminación de las respuestas de los linfocitos T

La rápida eliminación de los linfocitos T efectores tras el fin de una infección es tan importante como la expansión clonal inicial de linfocitos T respondedores para la salud del organismo. La ausencia de eliminación de linfocitos activados aumenta el riesgo de reactividad cruzada con antígenos propios y una reacción autoinmunitaria mantenida. Para garantizar que la resolución de una respuesta inmunitaria se produce con rapidez, varios procesos promueven la muerte celular activa de los linfocitos T expandidos clonalmente. Un medio de controlar la proliferación de los linfocitos T es la disponibilidad limitada de factores de crecimiento. En la activación, los linfocitos T expresan receptores para varias citocinas de crecimiento durante 7-10 días aproximadamente, pero solo producen citocinas en un periodo más limitado. Esto causa una situación inestable en la cual los linfocitos T tienden a superar la disponibilidad de citocinas de crecimiento. Por ejemplo, los linfocitos T que expresen IL-2R en ausencia de IL-2 pasarán rápidamente a la muerte celular programada. Otro método es la reestimulación del TCR en linfocitos T en división activa, que impulsa una cascada de muerte conocida como *muerte celular inducida por activación (AICD).*

El descubrimiento de una familia de receptores de muerte expresados por los linfocitos T reveló otro proceso regulador adicional. Estas moléculas se describen en mayor detalle en el capítulo 19, Repercusiones inmunitarias de la muerte celular, por lo que aquí solo se mencionarán en cuanto a su relación con la función de los linfocitos T. La mejor descrita es Fas (CD95). Tanto los ratones deficientes en Fas como las personas portadoras de mutaciones de Fas (síndrome de Canale-Smith)[133] presentan una linfadenopatía intensa acompañada de un síndrome autoinmunitario. Esto subraya la importancia de eliminar eficazmente los linfocitos T tras su activación. Casi todas las células tienen cierto grado de Fas en la superficie, mientras que la expresión de su ligando (FasL) está limitada principalmente a los linfocitos T y B activados. En consecuencia, la regulación de la apoptosis mediada por Fas está en gran medida bajo el control del sistema inmunitario. También se ha descrito expresión de Fas en algunos componentes del ojo, las células de Sertoli del testículo y quizá ciertos tumores, que constituyen zonas «privilegiadas inmunitariamente» en las que las respuestas inmunitarias son difíciles de poner en marcha[134]. Se cree que la expresión de FasL por parte de estas células no linfáticas previene respuestas inmunitarias en zonas donde esa inflamación podría causar daño tisular. En la activación de los linfocitos T, la expresión de FasL se induce rápidamente, y estos linfocitos T destruyen con facilidad células diana sensibles a Fas.

Los miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2, Bim, Bad y Bax, parecen regular la muerte *in vivo* por retirada de citocinas o tras la estimulación aguda con antígenos extraños, así como en ciertas infecciones[135]. Estas moléculas están relacionadas con la molécula de supervivencia celular Bcl-2, pero son más cortas: solo contienen el dominio BH3 de Bcl-2; de ahí su nombre de familia «solo con BH3». Funcionan como centinelas dentro de la célula, en la que están unidas a varias proteínas del citoesqueleto y orgánulos, y detectan daño celular. Si se produce un daño, son liberadas de estas áreas confinadas y migran a las mitocondrias para inhibir la función de supervivencia de Bcl-2[135]. Por el contrario, Fas actúa eliminando linfocitos T después de la estimulación crónica de TCR, como sucede en la proliferación homeostática o las infecciones crónicas[21,136].

Perspectivas futuras

Como se comenta con más detalle en el capítulo 24, ahora se sabe que el estado metabólico de los linfocitos T influye mucho en su función y su supervivencia. Como ya se ha mencionado, los linfocitos T vírgenes en reposo y los linfocitos T de memoria emplean principalmente la fosforilación oxidativa mitocondrial y niveles bajos de glucolisis, mientras que los linfocitos T efectores tienen unos niveles elevados de glucolisis. Esto también da lugar a la activación de la caspasa 3, que sensibiliza a los linfocitos T efectores a la muerte celular[137]. La relación de la glucolisis y la proliferación con la sensibilización a la muerte celular puede proporcionar un mecanismo adicional a prueba de fallos para proteger contra las transiciones a neoplasia o autoinmunidad. Los métodos para manipular el metabolismo de los linfocitos T, sobre todo de los linfocitos T glucolíticos altamente proliferativos (p. ej., rapamicina) que pueden existir en los trastornos autoinmunitarios, probablemente recibirán una atención considerable. La atención también se centrará en la función mitocondrial de los linfocitos T, los linfocitos T en pacientes con LES (en los que se ha descrito la presencia de mitocondrias agrandadas y especies reactivas de oxígeno[138], por lo que se deben explicar las razones de estas aberraciones) y el posible potencial terapéutico de los antioxidantes dirigidos a las mitocondrias.

Un área adicional de interés de reciente aparición en la autoinmunidad será la posible contribución de la proliferación homeostática de linfocitos T desregulados. Dado que este proceso está dirigido por complejos péptido propio/MHC y, por tanto, es inherentemente autoinmunitario y también produce un incremento de la maquinaria citolítica como FasL y granzima B[22], es necesario investigar más a fondo su papel en la autoinmunidad.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Kotas ME, Locksley RM: Why innate lymphoid cells? *Immunity* 48:1081-1090, 2018.
2. Pawson T, Scott JD: Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins, *Science* 278:2075-2080, 1997.
3. Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, et al: RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes, *Cell* 68:869-877, 1992.
4. Radtke F, Wilson A, Stark G, et al: Deficient T cell fate specification in mice with an induced inactivation of Notch1, *Immunity* 10:547-558, 1999.
5. Uribe L, Weinberg KI: X-linked SCID and other defects of cytokine pathways, *Semin Hematol* 35:299-309, 1998.
6. Elder ME, Lin D, Clever J, et al: Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase, *Science* 264:1596-1599, 1994.
7. Padovan E, Casorati G, Dellabona P, et al: Expression of two T cell receptor a chains: dual receptor T cells, *Science* 262:422-424, 1993.
8. Garboczi DN, Ghosh P, Utz U, et al: Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2, *Nature* 384:134-141, 1996.
9. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al: Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein, *Science* 298:1395-1401, 2002.
10. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, et al: Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response, *Hum Mol Genet* 11:397-409, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

11. Amakawa R, Hakem A, Kundig TM, et al: Impaired negative selection of T cells in Hodgkin's disease antigen CD30-deficient mice, *Cell* 84:551-562, 1996.
12. Yasutomo K, Doyle C, Miele L, et al: The duration of antigen receptor signalling determines CD4+ versus CD8+ T-cell lineage fate, *Nature* 404:506-510, 2000.
13. Buckley RH: Primary cellular immunodeficiencies, *J Allergy Clin Immunol* 109:747-757, 2002.
14. Butcher EC, Williams M, Youngman K, et al: Lymphocyte trafficking and regional immunity, *Adv Immunol* 72:209-253, 1999.
15. Szekanecz Z, Kim J, Koch AE: Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis, *Semin Immunol* 15:15-21, 2003.
16. Goldrath AW, Bogatzki LY, Bevan MJ: Naive T cells transiently acquire a memory-like phenotype during homeostasis-driven proliferation, *J Exp Med* 192:557-564, 2000.
17. Min B, McHugh R, Sempowski GD, et al: Neonates support lymphopenia-induced proliferation, *Immunity* 18:131-140, 2003.
18. Yunis EJ, Hong R, Grewe MA, et al: Postthymectomy wasting associated with autoimmune phenomena, *I. Antiglobulin-positive anemia in A and C57BL-6 Ks mice, J Exp Med* 125:947-966, 1967.
19. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N: Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity, *Cell* 117:265-277, 2004.
20. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al: T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:9203-9208, 2000.
21. Fortner KA, Budd RC: *J Immuno* 175:4374-4382, 2005.
22. Fortner KA, Bond JP, Austin JW, et al: The molecular signature of murine T cell homeostasis reveals both inflammatory and immune inhibition patterns, *J Autoimmun* 82:47-61, 2017, 82:47-61, 2017.
23. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, et al: Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome, *Arthritis Rheum* 31:1034-1040, 1988.
24. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al: The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism, *Immunity* 16:769-777, 2002.
25. Wange RL, Samelson LE: Complex complexes: signaling at the TCR, *Immunity* 5:197-205, 1996.
26. Appleby MW, Gross JA, Cooke MP, et al: Defective T cell receptor signaling in mice lacking the thymic isoform of p59fyn, *Cell* 70:751-763, 1992.
27. Gaud G, Lesourne R, Love PE: Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling, *Nat Rev Immunol* 18:485-497, 2018.
28. van Oers NS, Killeen N, Weiss A: ZAP-70 is constitutively associated with tyrosine-phosphorylated TCR zeta in murine thymocytes and lymph node T cells, *Immunity* 1:675-685, 1994.
29. Hsu LY, Tan YX, Xiao Z, et al: A hypomorphic allele of ZAP-70 reveals a distinct thymic threshold for autoimmune disease versus autoimmune reactivity, *J Exp Med* 206:2527-2541, 2009.
30. Naik E, Webster JD, DeVoss J, et al: Regulation of proximal T cell receptor signaling and tolerance induction by deubiquitinase Usp9X, *J Exp Med.* 211:1947-1955, 2014.
31. Sun Z, Arendt CW, Ellmeier W, et al: PKC-theta is required for TCR-induced NF-kappaB activation in mature but not immature T lymphocytes, *Nature* 404:402-407, 2000.
32. Deleted in review.
33. Crabtree GR, Olson EN: NFAT signaling: choreographing the social lives of cells, *Cell* 109(Suppl):S67-S79, 2002.
34. Guse AH, da Silva CP, Berg I, et al: Regulation of calcium signalling in T lymphocytes by the second messenger cyclic ADP-ribose, *Nature* 398:70-73, 1999.
35. Lamprecht P, Moosig F, Csernok E, et al: CD28 negative T cells are enriched in granulomatous lesions of the respiratory tract in Wegener's granulomatosis, *Thorax* 56:751-757, 2001.
36. Fletcher JM, Vukmanovic-Stejic M, Dunne PJ, et al: Cytomegalovirus-specific CD4+ T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion, *J Immunol* 175:8218-8225, 2005.
37. Uda H, Mima T, Yamaguchi N, et al: Expansion of a CD28-intermediate subset among CD8 T cells in patients with infectious mononucleosis, *J Virol* 76:6602-6608, 2002.
38. Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al: Aberrant production of soluble costimulatory molecules CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 44:989-994, 2005.
39. Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, et al: The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation, *Science* 285:221-227, 1999.
40. Montixi C, Langlet C, Bernard A-M, et al: Engagement of T cell receptor triggers its recruitment to low-density detergent-insoluble membrane domains, *EMBO J* 17:5334-5348, 1998.
41. Lee K-M, Chuang E, Griffen M, et al: Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4, *Science* 282:2263-2266, 1998.
42. Krummel MF, Allison JP: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation, *J Exp Med* 182:459-465, 1995.
43. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al: Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4, *Immunity* 3:541-547, 1995.
44. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al: Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci, *Nat Genet* 42:508-514, 2010.
45. Ostrand-Rosenberg S, Horn LA, Haile ST: The programmed death-1 immune suppressive pathway: barrier to antitumor immunity, *J Immunol.* 193:3835-3841, 2014.
46. Khoury SJ, Sayegh MH: The roles of the new negative T cell costimulatory pathways in regulating autoimmunity, *Immunity* 20:529-538, 2004.
47. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor, *Immunity* 11:141-151, 1999.
48. Firestein GS, Zvaifler NJ: Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. I. A cytofluorographic study of monocyte differentiation antigens and class II antigens and their regulation by gamma-interferon, *Arthritis & Rheum* 30:857-863, 1987.
49. Cope AP, Londei M, Chu NR, et al: Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 94:749-760, 1994.
50. Cope AP, Liblau RS, Yang XD, et al: Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling, *J Exp Med* 185:1573-1584, 1997.
51. Martins GA, Cimmino L, Shapiro-Shelef M, et al: Transcriptional repressor Blimp-1 regulates T cell homeostasis and function, *Nat Immunol* 7:457-465, 2006.
52. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, et al: Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance, *Immunol Rev* 182:18-32, 2001.
53. Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, et al: Control of T-cell activation by CD4+ CD25+ suppressor T cells, *Immunol Rev* 182:58-67, 2001.
54. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al: TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells, *Immunity* 24:179-189, 2006.
55. Dong C: Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells, *Nat Rev Immunol* 6:329-333, 2006.
56. Nishio J, Feuerer M, Wong J, et al. Anti-CD3 therapy permits regulatory T cells to surmount T cell receptor-specified peripheral niche constraints. J Exp Med 207: 1879-1889.
57. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery, *Nature* 506:376-381, 2014.
58. Li C, DiSpirito JR, Zemmour D, et al: TCR transgenic mice reveal stepwise, multi-site acquisition of the distinctive fat-treg phenotype, *Cell* 174(e212):285-299, 2018.
59. Ali N, Zirak B, Rodriguez RS, et al: Regulatory T cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation, *Cell* 169(e1111):1119-1129, 2017.

60. Villalta SA, Rosenthal W, Martinez L, et al: Regulatory T cells suppress muscle inflammation and injury in muscular dystrophy, *Sci Transl Med* 6, 2014, 258ra142.
61. Pamer E, Cresswell P: Mechanisms of MHC class I—restricted antigen processing, *Annu Rev Immunol* 16:323-358, 1998.
62. Newell MK, Haughn LJ, Maroun CR, et al: Death of mature T cells by separate ligation of CD4 and the T-cell receptor for antigen, *Nature* 347:286-289, 1990.
63. Casella CR, Finkel TH: Mechanisms of lymphocyte killing by HIV, *Curr Opin Hematol* 4:24-31, 1997.
64. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al: BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth, *J Exp Med* 189:1747-1756, 1999.
65. Street NE, Schumacher JH, Fong TA, et al: Heterogeneity of mouse helper T cells. Evidence from bulk cultures and limiting dilution cloning for precursors of Th1 and Th2 cells, *J Immunol* 144:1629-1639, 1990.
66. Coffman RL, Seymour BW, Hudak S, et al: Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice, *Science* 245:308-310, 1989.
67. Fuss IJ, Strober W, Dale JK, et al: Characteristic T helper 2 T cell cytokine abnormalities in autoimmune lymphoproliferative syndrome, a syndrome marked by defective apoptosis and humoral autoimmunity, *J Immunol* 158:1912-1918, 1997.
68. Ruddle NH, Bergman CM, McGrath KM, et al: An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis, *J Exp Med* 172:1193-1200, 1990.
69. Heath WR, Allison J, Hoffmann MW, et al: Autoimmune diabetes as a consequence of locally produced interleukin-2, *Nature* 359:547-549, 1992.
70. Yssel H, Shanafelt MC, Soderberg C, et al: Borrelia burgdorferi activates a T helper type 1-like T cell subset in Lyme arthritis, *J Exp Med* 174:593-601, 1991.
71. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis, *Lancet* 344:1105-1110, 1994.
72. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al: Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial, *Arthritis Rheum* 46:3143-3150, 2002.
73. Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W: IL-22, not simply a Th17 cytokine, *Immunol Rev* 252:116-132, 2013.
74. Gaffen S, Jain R, Garg AV, et al: The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanism to therapeutic testing, *Nat Rev Immunol.* 14:585-600, 2014.
75. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al: IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis, *J Exp Med* 203:2577-2587, 2006.
76. Steinman L: A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage, *Nat Med* 13:139-145, 2007.
77. Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, et al: Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis, *Immunity* 48(e1225):1220-1232, 2018.
78. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams LJ, et al: Follicular helper T cells: lineage and location, *Immunity* 30:324-335, 2009.
79. Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, et al: A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity, *Nature* 435:452-458, 2005.
80. Doherty PC: The new numerology of immunity mediated by virus-specific CD8(+) T cells, *Curr Opin Microbiol* 1:419-422, 1998.
81. Purton JF, Tan JT, Rubinstein MP, et al: Antiviral CD4+ memory T cells are IL-15 dependent, *J Exp Med* 204:951-961, 2007.
82. Masopust D, Vezys V, Marzo AL, et al: Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue, *Science* 291:2413-2417, 2001.
83. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al: Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism, *Nature* 460:103-107, 2009.
84. Saito H, Kranz DM, Takagaki Y, et al: A third rearranged and expressed gene in a clone of cytotoxic T lymphocytes, *Nature* 312:36-40, 1984.
85. Saito H, Kranz DM, Takagaki Y, et al: Complete primary structure of a heterodimeric T-cell receptor deduced from cDNA sequences, *Nature* 309:757-762, 1984.
86. Shi C, Sahay B, Russell JQ, et al: Reduced immune response to Borrelia burgdorferi in the absence of γδ T cells, *Infect Immun* 79:3940-3946, 2011.
87. Hiromatsu K, Yoshikai Y, Matsuzaki G, et al: A protective role of gamma/delta T cells in primary infection with Listeria monocytogenes in mice, *J Exp Med* 175:49-56, 1992.
88. Rosat JP, MacDonald HR, Louis JA: A role for gamma delta + T cells during experimental infection of mice with Leishmania major, *J Immunol* 150:550-555, 1993.
89. Kaufmann SH, Ladel CH: Role of T cell subsets in immunity against intracellular bacteria: experimental infections of knock-out mice with Listeria monocytogenes and Mycobacterium bovis BCG, *Immunobiology* 191:509-519, 1994.
90. Tsuji M, Mombaerts P, Lefrancois L, et al: Gamma delta T cells contribute to immunity against the liver stages of malaria in alpha beta T-cell-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:345-349, 1994.
91. Mixter PF, Camerini V, Stone BJ, et al: Mouse T lymphocytes that express a gamma delta T-cell antigen receptor contribute to resistance to Salmonella infection in vivo, *Infect Immun* 62:4618-4621, 1994.
92. Brennan FM, Londei M, Jackson AM, et al: T cells expressing gamma delta chain receptors in rheumatoid arthritis, *J Autoimmun* 1:319-326, 1988.
93. Vincent M, Roessner K, Lynch D, et al: Apoptosis of Fas high CD4+ synovial T cells by Borrelia reactive Fas ligand high gamma delta T cells in lyme arthritis, *J Exp Med.* 184:2109-2117, 1996.
94. Rust C, Kooy Y, Pena S, et al: Phenotypical and functional characterization of small intestinal TcR gamma delta + T cells in coeliac disease, *Scand J Immunol* 35:459-468, 1992.
95. Balbi B, Moller DR, Kirby M, et al: Increased numbers of T lymphocytes with gamma delta-positive antigen receptors in a subgroup of individuals with pulmonary sarcoidosis, *J Clin Invest* 85:1353-1361, 1990.
96. Peterman GM, Spencer C, Sperling AI, et al: Role of gamma delta T cells in murine collagen-induced arthritis, *J Immunol* 151:6546-6558, 1993.
97. Pelegri C, Kuhnlein P, Buchner E, et al: Depletion of gamma/delta T cells does not prevent or ameliorate, but rather aggravates, rat adjuvant arthritis, *Arthritis Rheum* 39:204-215, 1996.
98. Peng SL, Madaio MP, Hayday AC, et al: Propagation and regulation of systemic autoimmunity by gamma delta T cells, *J Immunol* 157:5689-5698, 1996.
99. Mukasa A, Hiromatsu K, Matsuzaki G, et al: Bacterial infection of the testis leading to autoaggressive immunity triggers apparently opposed responses of alpha beta and gamma delta T cells, *J Immunol* 155:2047-2056, 1995.
100. Brennan FM, Londei M, Jackson AM, et al: T cells expressing gd chain receptors in rheumatoid arthritis, *J Autoimmun* 1:319-326, 1988.
101. Rust C, Kooy Y, Pena S, et al: Phenotypical and functional characterization of small intestinal TcR gd+ T cells in coeliac disease, *Scand J Immunol* 35:459-468, 1992.
102. Balbi B, Moller DR, Kirby M, et al: Increased numbers of T lymphocytes with gd+ antigen receptors in a subgroup of individuals with pulmonary sarcoidosis, *J Clin Invest* 85:1353-1361, 1990.
103. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, et al: The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers, *Nat Med* 21:938-945, 2015.
104. Wilhelm M, Kunzmann V, Eckstein S, et al: Gammadelta T cells for immune therapy of patients with lymphoid malignancies, *Blood* 102:200-206, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

105. Costa G, Loizon S, Guenot M, et al: Control of Plasmodium falciparum erythrocytic cycle: gammadelta T cells target the red blood cell-invasive merozoites, *Blood* 118:6952-6962, 2011.
106. Zeng X, Wei Y-L, Huang J, et al: Gamma delta T cells recognize a microbial encoded B cell antigen to initiate a rapid antigen-specific interleukin-17 response, *Immunity* 37:524-534, 2012.
107. Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL: Gammadelta T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues, *Nat Rev Immunol* 17:733-745, 2017.
108. Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, et al: Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells, *Science* 294:605-609, 2001.
109. Born W, Cady C, Jones-Carson J, et al: Immunoregulatory functions of gamma delta T cells, *Adv Immunol* 71:77-144, 1999.
110. Hirsh MI, Junger WG: Roles of heat shock proteins and gamma delta T cells in inflammation, *Am J Respir Cell Mol Biol* 39:509-513, 2008.
111. Chien YH, Konigshofer Y: Antigen recognition by gammadelta T cells, *Immunol Rev* 215:46-58, 2007.
112. Schoel B, Sprenger S, Kaufmann SH: Phosphate is essential for stimulation of V gamma 9V delta 2 T lymphocytes by mycobacterial low molecular weight ligand, *Eur J Immunol* 24:1886-1892, 1994.
113. Constant P, Davodeau F, Peyrat MA, et al: Stimulation of human gamma delta T cells by nonpeptidic mycobacterial ligands, *Science* 264:267-270, 1994.
114. Tanaka Y, Sano S, Nieves E, et al: Nonpeptide ligands for human gamma delta T cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8175-8179, 1994.
115. Tanaka Y, Morita CT, Nieves E, et al: Natural and synthetic nonpeptide antigens recognized by human gamma delta T cells, *Nature* 375:155-158, 1995.
116. Bukowski JF, Morita CT, Brenner MB: Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea: implications for innate immunity, *Immunity* 11:57-65, 1999.
117. Vavassori S, Kumar A, Wan GS, et al: Butyrophilin 3A1 binds phosphorylated antigens and stimulates human gammadelta T cells, *Nat Immunol* 14:908-916, 2013.
118. Witherden DA, Ramirez K, Havran WL: Multiple receptor-ligand interactions direct tissue-resident gammadelta T cell activation, *Front Immunol* 5:602, 2014.
119. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, et al: Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function, *Annu Rev Immunol* 15:535-562, 1997.
120. Kinjo Y, Wu D, Kim G, et al: Recognition of bacterial glycosphingolipids by natural killer T cells, *Nature* 434:520-525, 2005.

Bibliografía

1. Kotas ME, Locksley RM: Why innate lymphoid cells? *Immunity* 48:1081-1090, 2018.
2. Pawson T, Scott JD: Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins, *Science* 278:2075-2080, 1997.
3. Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, et al: RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes, *Cell* 68:869-877, 1992.
4. Radtke F, Wilson A, Stark G, et al: Deficient T cell fate specification in mice with an induced inactivation of Notch1, *Immunity* 10:547-558, 1999.
5. Uribe L, Weinberg KI: X-linked SCID and other defects of cytokine pathways, *Semin Hematol* 35:299-309, 1998.
6. Elder ME, Lin D, Clever J, et al: Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase, *Science* 264:1596-1599, 1994.
7. Padovan E, Casorati G, Dellabona P, et al: Expression of two T cell receptor a chains: dual receptor T cells, *Science* 262:422-424, 1993.
8. Garboczi DN, Ghosh P, Utz U, et al: Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2, *Nature* 384:134-141, 1996.
9. Anderson MS, Venanzi ES, et al: Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein, *Science* 298:1395-1401, 2002.
10. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, et al: Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response, *Hum Mol Genet* 11:397-409, 2002.
11. Amakawa R, Hakem A, Kundig TM, et al: Impaired negative selection of T cells in Hodgkin's disease antigen CD30-deficient mice, *Cell* 84:551-562, 1996.
12. Yasutomo K, Doyle C, Miele L, et al: The duration of antigen receptor signalling determines CD4+ versus CD8+ T-cell lineage fate, *Nature* 404:506-510, 2000.
13. Buckley RH: Primary cellular immunodeficiencies, *J Allergy Clin Immunol* 109:747-757, 2002.
14. Butcher EC, Williams M, Youngman K, et al: Lymphocyte trafficking and regional immunity, *Adv Immunol* 72:209-253, 1999.
15. Szekanecz Z, Kim J, Koch AE: Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis, *Semin Immunol* 15:15-21, 2003.
16. Goldrath AW, Bogatzki LY, Bevan MJ: Naive T cells transiently acquire a memory-like phenotype during homeostasis-driven proliferation, *J Exp Med* 192:557-564, 2000.
17. Min B, McHugh R, Sempowski GD, et al: Neonates support lymphopenia-induced proliferation, *Immunity* 18:131-140, 2003.
18. Yunis EJ, Hong R, Grewe MA, et al: Postthymectomy wasting associated with autoimmune phenomena. I. Antiglobulin-positive anemia in A and C57BL-6 Ks mice, *J Exp Med* 125:947-966, 1967.
19. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N: Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity, *Cell* 117:265-277, 2004.
20. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al: T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:9203-9208, 2000.
21. Fortner KA, Budd RC: *J Immunol* 175:4374-4382, 2005.
22. Fortner KA, Bond JP, Austin JW, et al: The molecular signature of murine T cell homeostasis reveals both inflammatory and immune inhibition patterns, *J Autoimmun* 82:47-61, 2017.
23. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, et al: Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome, *Arthritis Rheum* 31:1034-1040, 1988.
24. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al: The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism, *Immunity* 16:769-777, 2002.
25. Wange RL, Samelson LE: Complex complexes: signaling at the TCR, *Immunity* 5:197-205, 1996.
26. Appleby MW, Gross JA, Cooke MP, et al: Defective T cell receptor signaling in mice lacking the thymic isoform of p59fyn, *Cell* 70:751-763, 1992.
27. Gaud G, Lesourne R, Love PE: Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling, *Nat Rev Immunol* 18:485-497, 2018.
28. van Oers NS, Killeen N, Weiss A: ZAP-70 is constitutively associated with tyrosine-phosphorylated TCR zeta in murine thymocytes and lymph node T cells, *Immunity* 1:675-685, 1994.
29. Hsu LY, Tan YX, Xiao Z, et al: A hypomorphic allele of ZAP-70 reveals a distinct thymic threshold for autoimmune disease versus autoimmune reactivity, *J Exp Med* 206:2527-2541, 2009.
30. Naik E, Webster JD, DeVoss J, et al: Regulation of proximal T cell receptor signaling and tolerance induction by deubiquitinase Usp9X, *J. Exp. Med.* 211:1947-1955, 2014.
31. Sun Z, Arendt CW, Ellmeier W, et al: PKC-theta is required for TCR-induced NF-kappaB activation in mature but not immature T lymphocytes, *Nature* 404:402-407, 2000.
32. Deleted in review.
33. Crabtree GR, Olson EN: NFAT signaling: choreographing the social lives of cells, *Cell* 109(Suppl):S67-S79, 2002.
34. Guse AH, da Silva CP, Berg I, et al: Regulation of calcium signalling in T lymphocytes by the second messenger cyclic ADP-ribose, *Nature* 398:70-73, 1999.
35. Lamprecht P, Moosig F, Csernok E, et al: CD28 negative T cells are enriched in granulomatous lesions of the respiratory tract in Wegener's granulomatosis, *Thorax* 56:751-757, 2001.
36. Fletcher JM, Vukmanovic-Stejic M, Dunne PJ, et al: Cytomegalovirus-specific CD4+ T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion, *J Immunol* 175:8218-8225, 2005.
37. Uda H, Mima T, Yamaguchi N, et al: Expansion of a CD28-intermediate subset among CD8 T cells in patients with infectious mononucleosis, *J Virol* 76:6602-6608, 2002.
38. Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al: Aberrant production of soluble costimulatory molecules CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 44:989-994, 2005.
39. Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, et al: The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation, *Science* 285:221-227, 1999.
40. Montixi C, Langlet C, Bernard A-M, et al: Engagement of T cell receptor triggers its recruitment to low-density detergent-insoluble membrane domains, *EMBO J* 17:5334-5348, 1998.
41. Lee K-M, Chuang E, Griffen M, et al: Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4, *Science* 282:2263-2266, 1998.
42. Krummel MF, Allison JP: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation, *J Exp Med* 182:459-465, 1995.
43. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al: Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4, *Immunity* 3:541-547, 1995.
44. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al: Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci, *Nat Genet* 42:508-514, 2010.
45. Ostrand-Rosenberg S, Horn LA, Haile ST: The programmed death-1 immune suppressive pathway: barrier to antitumor immunity, *J Immunol* 193:3835-3841, 2014.
46. Khoury SJ, Sayegh MH: The roles of the new negative T cell costimulatory pathways in regulating autoimmunity, *Immunity* 20:529-538, 2004.
47. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor, *Immunity* 11:141-151, 1999.
48. Firestein GS, Zvaifler NJ: Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. I. A cytofluorographic study of monocyte differentiation antigens and class II antigens and their regulation by gamma-interferon, *Arthritis & Rheum* 30:857-863, 1987.
49. Cope AP, Londei M, Chu NR, et al: Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 94:749-760, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Cope AP, Liblau RS, Yang XD, et al: Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling, *J Exp Med* 185:1573-1584, 1997.
51. Martins GA, Cimmino L, Shapiro-Shelef M, et al: Transcriptional repressor Blimp-1 regulates T cell homeostasis and function, *Nat Immunol* 7:457-465, 2006.
52. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, et al: Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance, *Immunol Rev* 182:18-32, 2001.
53. Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, et al: Control of T-cell activation by CD4+ CD25+ suppressor T cells, *Immunol Rev* 182:58-67, 2001.
54. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al: TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells, *Immunity* 24:179-189, 2006.
55. Dong C: Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells, *Nat Rev Immunol* 6:329-333, 2006.
56. Nishio J, Feuerer M, Wong J, et al Anti-CD3 therapy permits regulatory T cells to surmount T cell receptor-specified peripheral niche constraints. J Exp Med. 207: 1879-1889.
57. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery, *Nature* 506:376-381, 2014.
58. Li C, DiSpirito JR, Zemmour D, et al: TCR transgenic mice reveal stepwise, multi-site acquisition of the distinctive fat-treg phenotype, *Cell* 174(e212):285-299, 2018.
59. Ali N, Zirak B, Rodriguez RS, et al: Regulatory T cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation, *Cell* 169(e1111):1119-1129, 2017.
60. Villalta SA, Rosenthal W, Martinez L, et al: Regulatory T cells suppress muscle inflammation and injury in muscular dystrophy, *Sci Transl Med* 6, 2014, 258ra142.
61. Pamer E, Cresswell P: Mechanisms of MHC class I—restricted antigen processing, *Annu Rev Immunol* 16:323-358, 1998.
62. Newell MK, Haughn LJ, Maroun CR, et al: Death of mature T cells by separate ligation of CD4 and the T-cell receptor for antigen, *Nature* 347:286-289, 1990.
63. Casella CR, Finkel TH: Mechanisms of lymphocyte killing by HIV, *Curr Opin Hematol* 4:24-31, 1997.
64. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al: BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth, *J Exp Med* 189:1747-1756, 1999.
65. Street NE, Schumacher JH, Fong TA, et al: Heterogeneity of mouse helper T cells. Evidence from bulk cultures and limiting dilution cloning for precursors of Th1 and Th2 cells, *J Immunol* 144:1629-1639, 1990.
66. Coffman RL, Seymour BW, Hudak S, et al: Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice, *Science* 245:308-310, 1989.
67. Fuss IJ, Strober W, Dale JK, et al: Characteristic T helper 2 T cell cytokine abnormalities in autoimmune lymphoproliferative syndrome, a syndrome marked by defective apoptosis and humoral autoimmunity, *J Immunol* 158:1912-1918, 1997.
68. Ruddle NH, Bergman CM, McGrath KM, et al: An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis, *J Exp Med* 172:1193-1200, 1990.
69. Heath WR, Allison J, Hoffmann MW, et al: Autoimmune diabetes as a consequence of locally produced interleukin-2, *Nature* 359:547-549, 1992.
70. Yssel H, Shanafelt MC, Soderberg C, et al: Borrelia burgdorferi activates a T helper type 1-like T cell subset in Lyme arthritis, *J Exp Med* 174:593-601, 1991.
71. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis, *Lancet* 344:1105-1110, 1994.
72. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al: Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial, *Arthritis Rheum* 46:3143-3150, 2002.
73. Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W: IL-22, not simply a Th17 cytokine, *Immunol Rev* 252:116-132, 2013.
74. Gaffen S, Jain R, Garg AV, et al: The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanism to therapeutic testing, *Nat Rev Immunol.* 14:585-600, 2014.
75. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al: IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis, *J Exp Med* 203:2577-2587, 2006.
76. Steinman L: A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage, *Nat Med* 13:139-145, 2007.
77. Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, et al: Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis, *Immunity* 48(e1225):1220-1232, 2018.
78. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams LJ, et al: Follicular helper T cells: lineage and location, *Immunity* 30:324-335, 2009.
79. Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, et al: A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity, *Nature* 435:452-458, 2005.
80. Doherty PC: The new numerology of immunity mediated by virus-specific CD8(+) T cells, *Curr Opin Microbiol* 1:419-422, 1998.
81. Purton JF, Tan JT, Rubinstein MP, et al: Antiviral CD4+ memory T cells are IL-15 dependent, *J Exp Med* 204:951-961, 2007.
82. Masopust D, Vezys V, Marzo AL, et al: Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue, *Science* 291:2413-2417, 2001.
83. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al: Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism, *Nature* 460:103-107, 2009.
84. Saito H, Kranz DM, Takagaki Y, et al: A third rearranged and expressed gene in a clone of cytotoxic T lymphocytes, *Nature* 312:36-40, 1984.
85. Saito H, Kranz DM, Takagaki Y, et al: Complete primary structure of a heterodimeric T-cell receptor deduced from cDNA sequences, *Nature* 309:757-762, 1984.
86. Shi C, Sahay B, Russell JQ, et al: Reduced immune response to Borrelia burgdorferi in the absence of γδ T cells, *Infect Immun.* 79:3940-3946, 2011.
87. Hiromatsu K, Yoshikai Y, Matsuzaki G, et al: A protective role of gamma/delta T cells in primary infection with Listeria monocytogenes in mice, *J Exp Med* 175:49-56, 1992.
88. Rosat JP, MacDonald HR, Louis JA: A role for gamma delta + T cells during experimental infection of mice with Leishmania major, *J Immunol* 150:550-555, 1993.
89. Kaufmann SH, Ladel CH: Role of T cell subsets in immunity against intracellular bacteria: experimental infections of knock-out mice with Listeria monocytogenes and Mycobacterium bovis BCG, *Immunobiology* 191:509-519, 1994.
90. Tsuji M, Mombaerts P, Lefrancois L, et al: Gamma delta T cells contribute to immunity against the liver stages of malaria in alpha beta T-cell-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:345-349, 1994.
91. Mixter PF, Camerini V, Stone BJ, et al: Mouse T lymphocytes that express a gamma delta T-cell antigen receptor contribute to resistance to Salmonella infection in vivo, *Infect Immun* 62:4618-4621, 1994.
92. Brennan FM, Londei M, Jackson AM, et al: T cells expressing gamma delta chain receptors in rheumatoid arthritis, *J Autoimmun* 1:319-326, 1988.
93. Vincent M, Roessner K, Lynch D, et al: Apoptosis of Fas high CD4+ synovial T cells by Borrelia reactive Fas ligand high gamma delta T cells in lyme arthritis, *J Exp Med.* 184:2109-2117, 1996.
94. Rust C, Kooy Y, Pena S, et al: Phenotypical and functional characterization of small intestinal TcR gamma delta + T cells in coeliac disease, *Scand J Immunol* 35:459-468, 1992.

95. Balbi B, Moller DR, Kirby M, et al: Increased numbers of T lymphocytes with gamma delta-positive antigen receptors in a subgroup of individuals with pulmonary sarcoidosis, *J Clin Invest* 85:1353-1361, 1990.
96. Peterman GM, Spencer C, Sperling AI, et al: Role of gamma delta T cells in murine collagen-induced arthritis, *J Immunol* 151:6546-6558, 1993.
97. Pelegri C, Kuhnlein P, Buchner E, et al: Depletion of gamma/delta T cells does not prevent or ameliorate, but rather aggravates, rat adjuvant arthritis, *Arthritis Rheum* 39:204-215, 1996.
98. Peng SL, Madaio MP, Hayday AC, et al: Propagation and regulation of systemic autoimmunity by gamma delta T cells, *J Immunol* 157:5689-5698, 1996.
99. Mukasa A, Hiromatsu K, Matsuzaki G, et al: Bacterial infection of the testis leading to autoaggressive immunity triggers apparently opposed responses of alpha beta and gamma delta T cells, *J Immunol* 155:2047-2056, 1995.
100. Brennan FM, Londei M, Jackson AM, et al: T cells expressing gd chain receptors in rheumatoid arthritis, *J Autoimmun* 1:319-326, 1988.
101. Rust C, Kooy Y, Pena S, et al: Phenotypical and functional characterization of small intestinal TcR gd+ T cells in coeliac disease, *Scand J Immunol* 35:459-468, 1992.
102. Balbi B, Moller DR, Kirby M, et al: Increased numbers of T lymphocytes with gd+ antigen receptors in a subgroup of individuals with pulmonary sarcoidosis, *J Clin Invest* 85:1353-1361, 1990.
103. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, et al: The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers, *Nat Med* 21:938-945, 2015.
104. Wilhelm M, Kunzmann V, Eckstein S, et al: Gammadelta T cells for immune therapy of patients with lymphoid malignancies, *Blood* 102:200-206, 2003.
105. Costa G, Loizon S, Guenot M, et al: Control of Plasmodium falciparum erythrocytic cycle: gammadelta T cells target the red blood cell-invasive merozoites, *Blood* 118:6952-6962, 2011.
106. Zeng X, Wei Y-L, Huang J, et al: Gamma delta T cells recognize a microbial encoded B cell antigen to initiate a rapid antigen-specific interleukin-17 response, *Immunity* 37:524-534, 2012.
107. Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL: Gammadelta T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues, *Nat Rev Immunol* 17:733-745, 2017.
108. Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, et al: Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells, *Science* 294:605-609, 2001.
109. Born W, Cady C, Jones-Carson J, et al: Immunoregulatory functions of gamma delta T cells, *Adv Immunol* 71:77-144, 1999.
110. Hirsh MI, Junger WG: Roles of heat shock proteins and gamma delta T cells in inflammation, *Am J Respir Cell Mol Biol* 39:509-513, 2008.
111. Chien YH, Konigshofer Y: Antigen recognition by gammadelta T cells, *Immunol Rev* 215:46-58, 2007.
112. Schoel B, Sprenger S, Kaufmann SH: Phosphate is essential for stimulation of V gamma 9V delta 2 T lymphocytes by mycobacterial low molecular weight ligand, *Eur J Immunol* 24:1886-1892, 1994.
113. Constant P, Davodeau F, Peyrat MA, et al: Stimulation of human gamma delta T cells by nonpeptidic mycobacterial ligands, *Science* 264:267-270, 1994.
114. Tanaka Y, Sano S, Nieves E, et al: Nonpeptide ligands for human gamma delta T cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8175-8179, 1994.
115. Tanaka Y, Morita CT, Nieves E, et al: Natural and synthetic nonpeptide antigens recognized by human gamma delta T cells, *Nature* 375:155-158, 1995.
116. Bukowski JF, Morita CT, Brenner MB: Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea: implications for innate immunity, *Immunity* 11:57-65, 1999.
117. Vavassori S, Kumar A, Wan GS, et al: Butyrophilin 3A1 binds phosphorylated antigens and stimulates human gammadelta T cells, *Nat Immunol* 14:908-916, 2013.
118. Witherden DA, Ramirez K, Havran WL: Multiple receptor-ligand interactions direct tissue-resident gammadelta T cell activation, *Front Immunol* 5:602, 2014.
119. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, et al: Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function, *Annu Rev Immunol* 15:535-562, 1997.
120. Kinjo Y, Wu D, Kim G, et al: Recognition of bacterial glycosphingolipids by natural killer T cells, *Nature* 434:520-525, 2005.
121. Kinjo Y, Tupin E, Wu D, et al: Natural killer T cells recognize diacylglycerol antigens from pathogenic bacteria, *Nat Immunol* 7:978-986, 2006.
122. Lehuen A, Lantz O, Beaudoin L, et al: Overexpression of natural killer T cells protects Va14- Ja281 transgenic nonobese diabetic mice against diabetes, *J Exp Med* 1998(188):1831-1839, 1998.
123. Baxter AG, Kinder SJ, Hammond KJ, et al: Association between abTCR + CD4-CD8- T-cell deficiency and IDDM in NOD/Lt mice, *Diabetes* 46:572-582, 1997.
124. Wilson SB, Kent SC, Patton KT, et al: Extreme Th1 bias of invariant Va24JaQ T cells in type 1 diabetes, *Nature* 391:177-181, 1998.
125. Akbari O, Stock P, Meyer E, et al: Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity, *Nat Med* 9:582-588, 2003.
126. Russell JQ, Morrissette GJ, Weidner M, et al: Liver damage preferentially results from CD8(+) T cells triggered by high affinity peptide antigens, *J Exp Med* 188:1147-1157, 1998.
127. Choi Y, Lafferty JA, Clements JR, et al: Selective expansion of T cells expressing V beta 2 in toxic shock syndrome, *J Exp Med* 172:981-984, 1990.
128. Wucherpfennig KW, Strominger JL: Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein, *Cell* 80:695-705, 1995.
129. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, et al: Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis, *Science* 281:703-706, 1998.
130. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al: Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB10401 MHC class II molecule, *J Immunol* 171:538-541, 2003.
131. Katz JD, Benoist C, Mathis D: T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes, *Science* 268:1185-1188, 1995.
132. Ranges GE, Sriram S, Cooper SM: Prevention of type II collagen-induced arthritis by in vivo treatment with anti-L3T4, *J Exp Med* 162:1105-1110, 1985.
133. Vaishnaw AK, Orlinick JR, Chu JL, et al: The molecular basis for apoptotic defects in patients with CD95 (Fas/Apo-1) mutations, *J Clin Invest* 103:355-363, 1999.
134. Griffith TS, Brunner T, Fletcher DG, et al: Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege, *Science* 270:1189-1192, 1995.
135. Hildeman DA, Zhu Y, Mitchell TC, et al: Activated T cell death in vivo mediated by proapoptotic bcl-2 family member bim, *Immunity* 16:759-767, 2002.
136. Hughes PD, Belz GT, Fortner KA, et al: Apoptosis regulators Fas and Bim cooperate in shutdown of chronic immune responses and prevention of autoimmunity, *Immunity* 28:197-205, 2008.
137. Secinaro MA, Fortner KA, Dienz O, et al: Glycolysis promotes caspase-3 activation in lipid rafts in T cells, *Cell Death Dis* 9:62, 2018.
138. Gergely P Jr, Niland B, Gonchoroff N, et al: Persistent mitochondrial hyperpolarization, increased reactive oxygen intermediate production, and cytoplasmic alkalinization characterize altered IL-10 signaling in patients with systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 169:1092-1101, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13 Linfocitos B

YONG-RUI ZOU, CHRISTINE GRIMALDI Y BETTY DIAMOND

PUNTOS CLAVE

- Las inmunoglobulinas (Ig) son clave para la función de los linfocitos B porque actúan como receptores de antígenos y son su fundamental producto secretado. La región variable se une al antígeno y es generada por el reordenamiento aleatorio de segmentos de genes para producir numerosas especificidades. La región constante (Fc) define el isotipo y media las funciones efectoras.
- La Ig de superficie es el componente principal del complejo de receptor de linfocitos B, que regula la selección, supervivencia y activación de estos linfocitos. La Ig secretada media la neutralización y opsonización del antígeno con captación por parte de células fagocíticas, activación del complemento y activación o inhibición celular a través de la implicación de receptores para la región Fc de la Ig.
- Los linfocitos B se generan a partir de precursores hematopoyéticos en la médula ósea y pasan por varios estadios de maduración y selección antes de convertirse en linfocitos B vírgenes inmunocompetentes que residen en órganos linfoides periféricos. Tras la activación por un antígeno, los linfocitos B se diferencian en linfocitos de memoria y células plasmáticas secretoras de Ig.
- Los linfocitos B foliculares responden a los antígenos proteínicos de un modo dependiente de los linfocitos T y son la fuente principal de memoria de linfocitos B. Los linfocitos B1 y B de la zona marginal dependen menos de la colaboración de los linfocitos T y presentan una heterogeneidad limitada del receptor de linfocitos B.
- Todas las personas generan linfocitos B autorreactivos. Múltiples puntos de control eliminan los linfocitos B autorreactivos en los estadios iniciales y posteriores de su desarrollo. En individuos con tendencia a la autoinmunidad, se quebrantan uno o más de esos puntos de control, lo que provoca una mayor diferenciación a células plasmáticas a partir de los linfocitos B autorreactivos.

Introducción

El sistema inmunitario está compuesto por numerosas células necesarias para generar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Las respuestas adaptativas se caracterizan por la memoria inmunitaria generada en la primera exposición a un antígeno, que permite de este modo una respuesta rápida al antígeno en las siguientes exposiciones.

Los B son linfocitos que reconocen antígenos a través de una molécula denominada *receptor de linfocitos B (BCR).* El BCR es una molécula de inmunoglobulina (Ig) de superficie que reconoce el antígeno y se encuentra asociada a otras dos proteínas que transducen la señal. Al encontrarse con su antígeno, un linfocito B comienza un proceso de activación que conduce a la secreción de anticuerpos y formación de memoria, regulado por las interacciones con linfocitos T activados por antígenos, células dendríticas (DC), factores solubles y, en algunos casos, células foliculares dendríticas (FDC). Tanto los linfocitos T como los B pueden diferenciarse de linfocitos vírgenes a células de memoria, pero solo los linfocitos B tienen la capacidad de afinar la estructura de sus receptores según los antígenos para aumentar su especificidad y afinidad, dando origen a anticuerpos más efectivos. Aparte de la secreción de Ig, los linfocitos B regulan la respuesta inmunitaria mediante la secreción de citocinas y la presentación de antígenos a los linfocitos T en el contexto de las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Aunque buena parte del conocimiento sobre la biología de los linfocitos B se ha obtenido de modelos de ratones, en este capítulo se describe la biología de los linfocitos B humanos siempre que es posible.

Inmunoglobulinas: estructura y función

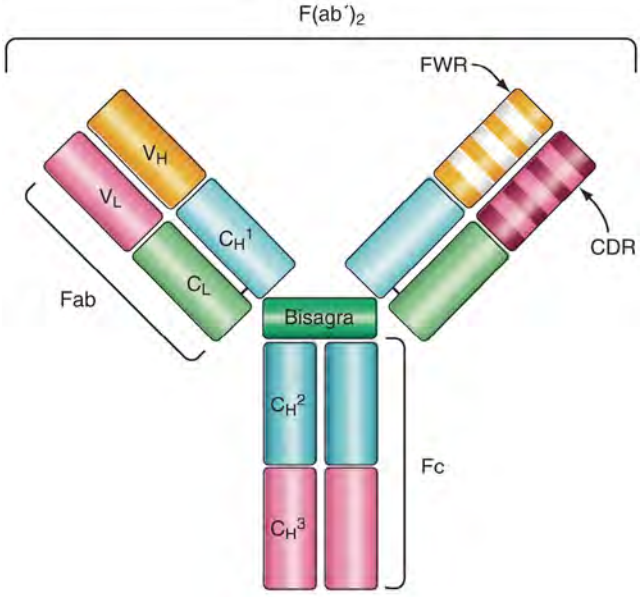
La característica distintiva del linfocito B es la expresión de moléculas de Ig. Hay dos tipos de Ig, Ig unidas a la membrana e Ig secretadas, que se generan mediante el procesamiento alternativo del ARN mensajero (ARNm). Las Ig de la superficie celular, también denominadas *BCR,* contribuyen a la maduración y supervivencia de los linfocitos B y ponen en marcha una cascada de activación tras el contacto con antígenos. Las Ig secretadas, llamadas *anticuerpos,* son producidas por los linfocitos B tras la activación por antígenos para proteger al huésped mediante la neutralización y eliminación del antígeno provocador.

Estructuralmente, las Ig están compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas ligeras (L) idénticas con un peso molecular de unos 25 kDa y dos cadenas pesadas (H) idénticas de 50 a 65 kDa. Cada una de las cadenas contiene un elemento de plegado que está muy conservado entre las proteínas del sistema inmunitario, el «dominio de Ig». Estos dominios constituyen la columna vertebral de la molécula de Ig y ayudan a permitir el emparejamiento de las cadenas de polipéptidos (fig. 13.1). La estructura cuaternaria de una molécula de Ig adopta una conformación en Y que contiene dos fracciones funcionales: dos regiones de unión a antígenos idénticas o regiones variables, que son los brazos de la Y, y una región constante, la base de la Y[1].

Esta definición de fracciones funcionales proviene de los primeros estudios que analizaron los fragmentos proteolíticos de las moléculas de Ig. La escisión con papaína genera dos fragmentos idénticos que conservan la capacidad de unirse al antígeno y por este motivo se denomina *Fab,* así como un fragmento cristalizable, la región constante (Fc), diferente que media las funciones efectoras inmunitarias pero no es capaz de interaccionar con el antígeno[2].

Las regiones de unión al antígeno se forman mediante el emparejamiento del dominio variable de la cadena L (C_L) con el dominio variable de la cadena H (C_H). A diferencia del resto de la molécula, existe una gran diversidad en la secuencia de aminoácidos de los dominios variables, que permite un gran repertorio de moléculas de Ig capaces de reconocer un amplio conjunto de antígenos. Dentro de la región variable de la molécula de Ig existen regiones definidas, conocidas como *regiones determinantes complementarias* (CDR), que establecen contacto directo con el antígeno. Las secuencias de aminoácidos de las CDR son muy variables y están flanqueadas por secuencias de aminoácidos más conservadas llamadas *regiones marco.* Las moléculas de las C_H y C_L contienen tres CDR y cuatro regiones marco cada una (v. fig. 13.1). El determinante antigénico mínimo reconocido por las regiones variables

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 13.1** Representación esquemática de la molécula de anticuerpo. Un monómero de anticuerpo consiste en dos moléculas de cadenas pesadas (C_H) unidas covalentemente a dos moléculas de cadenas ligeras (C_L). La región variable está compuesta por los dominios V_H y V_L de las C_H y C_L, respectivamente. Dentro de los dominios V_H y V_L existen cuatro regiones marco (FWR) y tres regiones determinantes complementarias (CDR) que, juntas, forman la bolsa de unión al antígeno. La digestión con papaína da lugar a la porción Fab, consistente en los dominios V_H, C_H1, V_L y C_L, y la digestión con pepsina genera dos Fab unidas covalentemente, conocidas como *F(ab')$_2$*. La región Fc de la región constante de la cadena H, que media funciones efectoras inmunitarias, está compuesta por el dominio bisagra (solo en las inmunoglobulinas [Ig] G, A y D), que aumenta la flexibilidad, y los dominios C_H2 y C_H3.

de las C_H y C_L se denomina *epítopo,* y puede ser una región continua o discontinua de una proteína, un hidrato de carbono, un lípido o un ácido nucleico. La presencia de dos regiones variables idénticas en una sola molécula de Ig le confiere la capacidad de interaccionar con determinantes antigénicos repetidos presentes en antígenos multivalentes (p. ej., polisacáridos) o favorece la avidez por unirse a dos moléculas de antígeno distintas que contengan el mismo determinante antigénico[1].

La región constante dirige las funciones efectoras de la Ig que median la destrucción y eliminación de los organismos invasores y la activación y homeostasis del sistema inmunitario. En un sentido estricto, la región constante está formada por el dominio constante de la C_L, que se empareja con el primer dominio constante de la cadena pesada (C_H1), y el resto de dominios constantes de las dos C_H (C_H2, C_H3 y C_H4 en la inmunoblobulina M [IgM]), emparejados entre sí. Sin embargo, las funciones asociadas a la región constante están mediadas por los dominios constantes de la C_H.

Región constante de la cadena pesada de las inmunoglobulinas

Las interacciones de unión específicas que tienen lugar entre la región variable de la Ig y el antígeno pueden ser suficientes para bloquear la infectividad microbiana o neutralizar toxinas. Sin embargo, la capacidad de eliminar patógenos está mediada por la porción Fc de la molécula. Las regiones Fc de los complejos antígeno-anticuerpo se convierten en accesibles a los factores séricos que constituyen la cascada del complemento o a las células citotóxicas o fagocíticas que median la destrucción y eliminación de los patógenos. En ratones y humanos hay cinco tipos de regiones constantes de la C_H, o isotipos, designados como IgM (μ), IgD (δ), IgG (γ), IgA (α) e IgE (ε)[3]; cada uno está codificado por un segmento de gen de región constante diferente presente en el locus de la C_H del cromosoma 4 en los humanos o del 12 en los ratones. Cada isotipo es capaz de realizar funciones efectoras específicas, y cada receptor celular de Ig se une a isotipos específicos y pone en marcha una cascada de señales intracelulares diferente. El número de dominios C_H, la presencia de una región bisagra para aumentar la flexibilidad entre las regiones Fab, la semivida sérica y la capacidad de formar polímeros, activar el complemento y unirse a receptores de Fc varían según los isotipos. La tabla 13.1 presenta las características de los distintos isotipos de la C_H de las Ig[1,3,4]. Los BCR de distintos isotipos también pueden impulsar señales intracelulares diferentes cuando son activados por un antígeno. Hay que destacar que las interacciones entre anticuerpos y células portadores de los receptores de Fc van más allá de la eliminación de patógenos y conforman la respuesta inmunitaria al mediar la activación o inhibición de tipos celulares específicos[5] y la muerte celular[6].

Inmunoglobulina M

Es el primer isotipo expresado en los linfocitos B en desarrollo y el primer anticuerpo secretado durante una respuesta inmunitaria primaria. Se encuentra predominantemente en el suero, pero también está presente en las secreciones mucosas y la leche materna. Como el proceso que aumenta la afinidad del anticuerpo por un antígeno concreto (maduración por afinidad) aún no se ha puesto en marcha en las primeras fases de la respuesta inmunitaria primaria, los anticuerpos IgM suelen mostrar una afinidad baja. Su escasa afinidad se contrarresta por el hecho de que buena parte de la IgM secretada presente está en forma de pentámeros, generando múltiples zonas de unión, aportando una gran avidez por el antígeno y colaborando en la unión de grandes antígenos multiméricos. La IgM también existe en forma de monómero y hexámero, pero solo la forma pentamérica está ligada por el polipéptido, denominado *cadena de unión* (J), que permite el transporte activo de IgM a las secreciones mucosas[7].

Muchas de las funciones biológicas de la IgM están mediadas por su capacidad de activar la vía clásica del complemento[1]. La cascada del complemento consiste en una serie de enzimas que, al ser activadas, median la retirada y la lisis de organismos invasores. El depósito de moléculas de anticuerpos o componentes del complemento en la superficie del antígeno ayuda a la fagocitosis. Las proteínas como anticuerpos y complemento que favorecen la fagocitosis se llaman *opsoninas.* Una vez activada la cascada del complemento, los monocitos, macrófagos o neutrófilos ingieren partículas opsonizadas a través de receptores específicos presentes en las células fagocíticas, por ejemplo, CD21, que reconoce fragmentos del componente del complemento C3. La activación de la vía del complemento conduce también a la generación del complejo de ataque a la membrana, compuesto por componentes tardíos del complemento que lisa directamente patógenos opsonizados por C3. Como la activación de la vía clásica del complemento requiere que las regiones de Fc expuestas estén espacialmente próximas, la IgM multimérica es un activador potente de la vía clásica una vez que se ha unido a su antígeno. Por ejemplo, la IgM hexamérica induce la activación del complemento con una potencia entre 20 y 100 veces superior a la IgM monomérica[8]. C1q es un factor del complemento inicial que se une a IgM, así como a IgG. Los inmunocomplejos que contienen C1q pueden regular a la baja las respuestas inmunitarias porque C1q se une a LAIR-1, un regulador negativo presente en la superficie de células mieloides y linfocitos. LAIR-1, cuando se asocia a C1q, puede suprimir la inflamación previniendo la maduración de las DC y su activación inducida por receptores tipo Toll (TLR).

Inmunoglobulina G

Es el isotipo más frecuente del suero; constituye cerca del 70% de los anticuerpos circulantes. Los anticuerpos IgG suelen tener más afinidad que los IgM y predominan en la respuesta inmunitaria de recuerdo. Hay cuatro subclases de IgG en los humanos: IgG1,

TABLA 13.1 Propiedades de los isotipos de inmunoglobulinas humanas

Característica	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Estructura	Pentámero y hexámero	Monómero	Dímero (IgA_2) y monómero (IgA_1)	Monómero	Monómero
Dominios constantes de la C_H	4	3	3	4	3
Valores en el suero (mg/ml)	0,7-1,7	9,5-12,5	1,5-2,6	0,0003	0,04
Semivida sérica (días)	5-10	7-24	11-14	1-5	2-8
Activación del complemento (clásica)	Sí	Sí	No	No	No
Fagocitosis mediada por FcR	No	Sí	Sí	No	No
Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos	No	Sí	No	No	No
Atraviesa la placenta	No	Sí	No	No	No
Presente en secreciones de mucosas	Sí	No	Sí	No	No
Característica biológica principal	Respuesta primaria de anticuerpos	Respuestas secundarias de anticuerpos	Ig secretada	Alergias y reactividad a parásitos	Marcador de linfocitos B vírgenes

C_H, cadena pesada; *FcR,* receptor de Fc; *Ig,* inmunoglobulina.

IgG2, IgG3 e IgG4. IgG1 e IgG3 aparecen en respuesta a antígenos víricos y proteínicos. IgG2 es el anticuerpo principal presente en respuesta a antígenos polisacáridos e IgG4 participa en las respuestas a los nematodos y se observa en pacientes con enfermedad sistémica relacionada con IgG4[9].

Todas las subclases de IgG existen en forma de monómeros y tienen una elevada similitud estructural; sin embargo, diferencias poco importantes resultan en efectos biológicos distintos. IgG3 e IgG1 son activadoras potentes de la vía clásica del complemento, mientras que IgG2 puede poner en marcha la vía alternativa.

Todas las subclases de IgG se unen a receptores de Fcγ específicos (FcγR) presentes en las DC, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos citolíticos naturales (NK). Los FcγR de células fagocíticas, cuando son objeto de uniones cruzadas, median la retirada de inmunocomplejos de la circulación y ponen en marcha la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos, resultante en la liberación de gránulos que contienen perforina, una proteína formadora de poros, y enzimas conocidas como *granzimas,* que inducen la muerte celular programada (apoptosis) de las células diana[10,11]. La ocupación de los FcγR también permite la internalización y presentación posterior de antígenos ante moléculas clase II del MHC.

Como los anticuerpos IgG son los únicos que atraviesan la placenta, resultan críticos para la supervivencia de los recién nacidos. El transporte de IgG de la circulación materna a la sangre fetal está mediado por el FcR neonatal (FcRn)[12]. El FcRn también es responsable de la larga semivida de IgG en el suero al bloquear su catabolismo[13]. El FcRIIb es un receptor inhibidor importante expresado en células mieloides y linfocitos B. Su función se describe con más detalle en «Correceptores», más adelante.

Inmunoglobulina A

A pesar de su concentración relativamente baja en el suero, se produce más que todos los demás isotipos juntos. La mayor parte de la IgA existe en forma de IgA secretora (SIgA) en cavidades mucosas y en la leche y el calostro; el suero solo contiene una pequeña fracción. Hay dos subclases de IgA en humanos: IgA1 e IgA2. La IgA1 se produce principalmente como monómero, mientras que la IgA2 polimérica se produce en las superficies mucosas[14].

La IgA polimérica existe principalmente en forma de dímero e incluye una cadena J (la misma cadena que une la IgM pentamérica). Es capturada por el receptor de inmunoglobulinas poliméricas (pIgR), que se expresa en la superficie basolateral de las células endoteliales, y a continuación se transporta por el interior de la célula al lado apical. La liberación de IgA a las secreciones mucosas requiere la escisión del pIgR; un fragmento denominado *componente secretor* (SC) permanece asociado a la SIgA, la protege de la acción de las proteasas y aumenta su solubilidad en el moco, donde neutraliza toxinas e inhibe la adhesión de microorganismos recubiertos por SIgA a la superficie mucosa[15].

Las personas con déficit de IgA tienden a padecer infecciones respiratorias y diarreicas, así como una incidencia mayor de trastornos autoinmunitarios[16]. Se ha planteado que la presencia de FcαR en la superficie de neutrófilos y macrófagos tiene una misión reguladora en el sistema inmunitario; es posible que las manifestaciones autoinmunitarias en los pacientes carentes de IgA surjan de la ausencia de regulación inmunitaria mediada por FcαR[17].

Inmunoglobulina E

Participa en la protección frente a infecciones por parásitos, pero también desencadena respuestas inmunitarias asociadas a las reacciones alérgicas. En el suero solo es detectable una pequeña cantidad de IgE en forma de monómero[18]. Los mastocitos y basófilos expresan un receptor de Fc de IgE de alta afinidad (FcεRI) que se une a la IgE libre. La unión cruzada del FcεR por parte de la IgE unida al antígeno induce la desgranulación y liberación de histamina, proteasas, mediadores lípidos tales como prostaglandina D_2 y leucotrienos; muchos de estos se asocian a la anafilaxia.

Inmunoglobulina D

Su papel en la respuesta humoral ha sido objeto de múltiples especulaciones. La IgD se encuentra predominantemente en forma de Ig de la superficie celular en linfocitos B vírgenes maduros. La IgD soluble es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

escasa en el suero; sin embargo, existen células plasmáticas productoras de IgD en las amígdalas y el tejido asociado a las vías respiratorias, donde la IgD se une a la galectina 9 en los basófilos y los mastocitos para potenciar las respuestas humorales protectoras e inhibir las reacciones alérgicas inducidas por IgE[19]. Los pacientes con síndrome autoinflamatorio presentan concentraciones elevadas de IgD secretada[20,21].

Cadenas ligeras

Existen dos polipéptidos de C_L diferentes, designados κ y λ. Las C_L contienen un dominio variable y un dominio constante único. Aunque existen dos isotipos de C_L, no hay una función conocida asociada a la región constante de la C_L. La cadena κ se usa con más frecuencia que la λ en moléculas de Ig humanas (65%) y de ratón (95%)[22].

Región variable de las inmunoglobulinas

El reconocimiento de un número prácticamente ilimitado de antígenos requiere un mecanismo que genere moléculas de Ig con especificidades similarmente amplias. Hace unos años se desentrañó la base molecular de este proceso[23]. La molécula de Ig está codificada por segmentos génicos en locus genéticos distintos que residen en cromosomas distintos (fig. 13.2); el locus de la C_H está en el cromosoma 14 humano[24], el de la cadena κ se encuentra en el cromosoma 2 y el de la cadena λ, en el cromosoma 22[25].

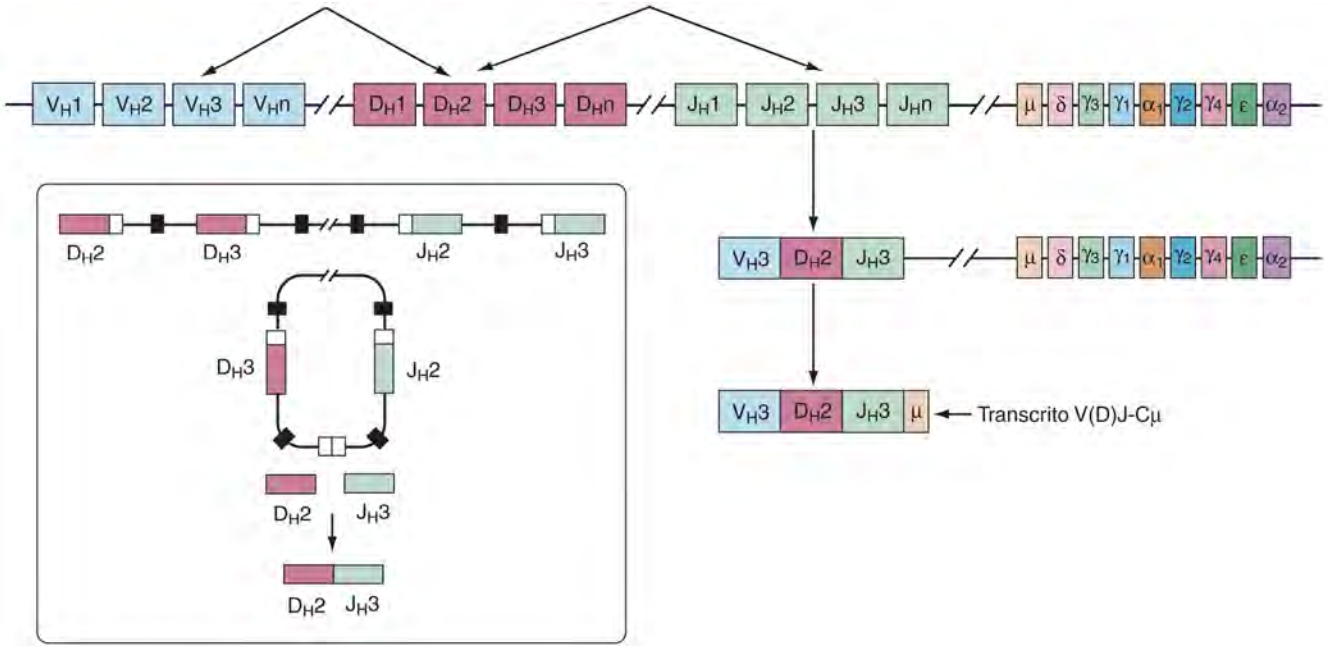
La región variable de la C_H está codificada por un segmento variable (V_H), de diversidad (D_H) y de unión (J_H). La C_L está codificada por segmentos $V_κ$ y $J_κ$ o $V_λ$ y $J_λ$; no contiene segmentos D. El locus de la C_H humana contiene de 38 a 46 genes funcionales de V_H, 23 D_H y nueve J_H (estos números representan un haplotipo típico pero varían según las personas). El locus de la cadena κ contiene aproximadamente 31-35 genes de $V_κ$ y cinco genes funcionales de $J_κ$; el locus de la cadena λ contiene 29-32 genes de $V_λ$ y cuatro o cinco genes funcionales de $J_λ$[26].

Generación de diversidad en las inmunoglobulinas

En un linfocito B en desarrollo se combinan al azar distintos segmentos de genes de V_H, D_H y J_H o V_L y J_L para generar un gran número de moléculas de Ig diferentes (v. fig. 13.2). Este proceso, conocido como *recombinación V(D)J,* tiene lugar en el hígado fetal o la médula ósea de adultos, en ausencia de estimulación por antígenos, y debe tener éxito para seguir con la maduración de los linfocitos B. En esta sección presentamos el proceso molecular y más adelante expondremos las consecuencias funcionales y para el desarrollo (v. apartado «Desarrollo de los linfocitos B»).

La recombinación V(D)J tiene lugar secuencialmente, comenzando con la unión de un segmento D_H a un segmento J_H; a continuación, se escogerá un segmento V_H al fragmento D_HJ_H reordenado. La ausencia de una recombinación dentro del marco de lectura conduce a la recombinación del segundo alelo. La recombinación de la C_L también tiene lugar en diversos pasos. En primer lugar, se reordena el locus de κ; en ausencia de un reordenamiento de la cadena κ productiva, el locus de λ pasa por una recombinación[27].

La maquinaria de recombinación está compuesta por enzimas específicas, como los genes 1 y 2 activadores de la recombinación (*RAG-1* y *RAG-2*). El complejo reconoce secuencias de señal de recombinación (RSS) que flanquean los segmentos de genes de V, D y J. Estas RSS altamente conservadas están compuestas de un heptámero palindrómico (siete pares de bases) seguido de espaciadores de ADN que tienen 12 o 23 pares de bases de longitud y un nonámero abundante en adenosina/



● **Fig. 13.2** Recombinación V(D)J en los locus genéticos de las inmunoglobulinas (Ig). La recombinación V(D)J en el locus de la cadena pesada (H) se muestra en la parte superior. Un solo segmento génico V_H se recombina aleatoriamente con un segmento génico D_H y J_H presente en el mismo cromosoma. Tras la recombinación $V_HD_HJ_H$, se genera un transcrito que contiene el gen de la región constante (Cμ) de la cadena H de IgM. El *recuadro* representa un ejemplo de recombinación V(D)J producida entre un solo segmento génico D_H y J_H. Los *cuadros blancos* representan el heptámero, y los *cuadros negros* indican las secuencias de reconocimiento de recombinación del nonámero. Tras el reconocimiento y la escisión de esas secuencias se ligan las uniones codificantes de los segmentos génicos D_H y J_H reordenados. A continuación, un segmento génico V_H se recombina con el segmento D_HJ_H reordenado. El reordenamiento de la cadena ligera (L) está mediado por el mismo mecanismo.

timidina (AT)[28]. Una vez que el complejo reconoce su diana, genera roturas del ADN bicatenario (ADNbc) en los puntos de las RSS. A continuación, el complejo de reparación del ADN reconoce y une los segmentos escindidos.

La recombinación aleatoria que tiene lugar en los segmentos de genes de V, D y J da lugar a un repertorio de Ig diverso sin necesidad de un gran número de genes de C_H y C_L en la línea germinal. Durante la recombinación de la C_H, la enzima desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) puede añadirse nucleótidos en las uniones V_HD_H y D_HJ_H. Estas secuencias no codificadas en la línea germinal se conocen como *adiciones N.* Siempre que esos cambios de nucleótidos no alteren el marco de lectura o provoquen la incorporación de codones de fin prematuros, la adición aleatoria de secuencias N aumenta la diversidad de la secuencia de aminoácidos. Una ligadura imprecisa en las uniones de codificación puede resultar en la pérdida de nucleótidos, hecho que también aumenta la diversidad. Por último, el emparejamiento aleatorio de las cadenas H y L diversifica aún más el repertorio de Ig.

Desarrollo de los linfocitos B

El resultado final del proceso de maduración es la generación de un conjunto de linfocitos B maduros con un repertorio diverso de especificidades de Ig capaces de reconocer antígenos extraños y patógenos sin comprometer la integridad de lo propio. Por este motivo, el proceso de generación de diversidad de las Ig está acoplado con la censura de las autoespecificidades.

Los linfocitos B, al igual que todas las células de la estirpe hematopoyética, comienzan con la diferenciación de células madre hematopoyéticas $CD34^+$ no comprometidas a precursores linfopoyéticos con un potencial de estirpe restringido. Estas células, denominadas *progenitores linfoides comunes* (CLP, *common lymphoid progenitors*), pueden dar origen a los linfocitos NK, T y B. Los progenitores iniciales de los linfocitos B comienzan a expresar genes para el reordenamiento del ADN, así como factores de transcripción del programa de los linfocitos B. Múltiples factores de transcripción actúan en concierto, pero Ikaros, E2A, EBF y Pax5 parecen ser los más importantes en el desarrollo de los linfocitos B[29]. Se considera a Pax5 el control transcripcional maestro para los linfocitos B porque es inducido en los primeros estadios del compromiso de linfocitos B y tiene una función doble al reprimir los genes necesarios para la diferenciación de la estirpe mielomonocítica y activar genes específicos de linfocitos B, como los de Ig, CD19 y moléculas señalizadoras[30].

Nichos de linfocitopoyesis B humana

El desarrollo de las células madre hematopoyéticas ($CD34^+$) en linfocitos B maduros comienza en las primeras semanas de vida intrauterina. Ya en la octava semana de gestación, es posible identificar precursores precoces de los linfocitos B en el hígado fetal y el epiplón. Desde la 34.ª semana de gestación hasta toda la etapa adulta, la médula ósea es la zona principal de linfocitopoyesis B[31]. Se ha establecido sin lugar a dudas que existen diferencias entre los linfocitos B originados en la linfocitopoyesis fetal y la adulta en ratones, y cada vez está más claro que estas diferencias también se pueden extrapolar a la linfocitopoyesis humana. Los precursores de los linfocitos B son sensibles a los estrógenos y la maduración de los linfocitos B maternos se detiene en el estadio de célula pro-B durante la gestación; por el contrario, los precursores de linfocitos B fetales carecen de receptores de estrógenos y en consecuencia no resultan afectados por la exposición a hormonas[32]. Los linfocitos B que se originan en la vida prenatal tienen un sesgo en el uso de segmentos de genes de D_H y J_H, y esto, junto con la baja expresión de la enzima TdT, conduce a un repertorio de Ig más restringido con secuencias CDR3 más cortas[33].

Sea durante la linfocitopoyesis fetal o la adulta, la maduración de los linfocitos B a partir de CLP depende de la presencia de células estromales que aportan señales solubles y dependientes del contacto. Aunque aún lo ignoramos casi todo sobre la naturaleza de las interacciones de las células del estroma para crear un ambiente que permita la linfocitopoyesis, sabemos que incluyen señales de supervivencia y proliferación. Las interacciones entre la quimiocina CXCL12 y el ligando de integrina molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) en la membrana de las células estromales y el antígeno de activación muy tardía 4 (VLA-4) en los progenitores iniciales de los linfocitos B son necesarias para la migración de los precursores iniciales de linfocitos B a los sitios de linfopoyesis y la diferenciación de los linfocitos B[34]. Las moléculas interleucina (IL) 7 y 3 y el ligando de tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt3L) promueven la linfocitopoyesis de linfocitos B, aunque la IL-7 parece ser prescindible en el desarrollo de los linfocitos B humanos. Se asume que ciertas moléculas del microambiente, como el proteoglucano sulfato de heparano, «atrapan» factores solubles críticos[35].

Ontogénesis de los linfocitos B

El estado de reordenamiento de los genes de Ig y la expresión de proteínas intracelulares y de superficie definen los estadios de la linfocitopoyesis de los linfocitos B en progenitores iniciales de los linfocitos B, prolinfocitos B, prelinfocitos B, inmaduras, de transición y linfocitos B vírgenes maduros (tabla 13.2)[36]. Cuando un CLP comienza a expresar factores de transcripción necesarios para la maduración de los linfocitos B, E2A y EBF, la célula se convierte en un progenitor inicial de linfocitos B. E2A y EBF permiten la transcripción de las proteínas implicadas en la maquinaria de recombinación (RAG-1/RAG-2). El comienzo de una recombinación de D a J en el locus de IgH marca el progreso al estadio pro-B.

Células pro-B

El estadio de célula pro-B se define por el reordenamiento de los segmentos del gen de la cadena IgH y la síntesis de un μ-polipéptido. Las células pro-B dependen de interacciones con células estromales. La integrina VL-4 y CD44 median la adhesión a las células estromales, están muy expresadas en este estadio y se cree que son importantes para el desarrollo continuado[37]. Las células pro-B también expresan gran cantidad de linfoma 2 de linfocitos B (Bcl-2), una molécula que protege a las células de la apoptosis. Al inicio del estadio de célula pro-B, los segmentos de gen variables de los locus de las C_H y C_L están en la configuración de la línea germinal, pero son accesibles a la maquinaria de recombinación. Un segmento de gen de D_H en un cromosoma de C_H se reordena con un segmento de gen de J_H situado en el mismo cromosoma, a menudo con la inclusión de nucleótidos no de plantilla en la unión de estos dos segmentos. A continuación, un segmento V_H se reordena con el segmento de gen D_HJ_H. La finalización del reordenamiento génico de $V_HD_HJ_H$ conduce a la generación de un transcrito de C_H que también contiene la región constante de IgM (C_μ), que es el gen de la región constante más proximal a los segmentos génicos de la región variable en el cromosoma (v. fig. 13.2).

La generación de un μ-polipéptido y su expresión posterior en la superficie de la célula, junto con una sustituta de la C_L formada por los polipéptidos λ5 y Vpre-B, así como por el dímero Igα/Igβ (complejo conocido como *receptor de prelinfocito B [pre-BCR]*), marca el final de esta fase de recombinación génica. Esto constituye un punto de control del desarrollo crítico y el paso al siguiente estadio del desarrollo, conocido como *prelinfocito B*[38]. El requisito de un complejo de pre-BCR garantiza que los linfocitos B sin una C_H productiva morirán.

El pre-BCR estimula la proliferación de las células pro-B con un reordenamiento de IgH productiva. También transduce una señal de que el reordenamiento V(D)J tuvo éxito y detiene la recombinación del segundo alelo de la C_H. Este proceso, conocido como *exclusión alélica,* garantiza que todas las moléculas de Ig generadas por un solo linfocito B son idénticas y tienen la misma especificidad antigénica. Si no se genera una cadena μ, el reordenamiento se inicia en el otro cromosoma. Si el segundo reordenamiento también genera una molécula de C_H

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 13.2 Marcadores de maduración de los linfocitos B humanos durante su desarrollo

Marcador	HSC	Pro-B	Pre-B	Inmaduros	De transición 1	De transición 2	Plasma
CD34	+	+	–	–	–	–	–
CD19	–	+	+	+	+	+	+
CD10	–	+	+	+	+	+	–
CD20	–	+	+	+	+	+	–
CD21	–	–	–	–	–	+	–
CD22	–	–	+	+	+	+	–
CD23	–	–	–	–	–	+	–
CD38	–	+	+	+	+	+	+
CD40	–	+	+	+	+	+	–
CD45	–	+	+	+	+	+	+
CD138	–	–	–	–	–	–	+
RAG-1	–	+	+	+/–	+/–	+/–	–
RAG-2	–	+	+	+/–	+/–	+/–	–
TdT	–	+	+	–	–	–	–
Igα	–	+	+	+	+	+	+
Igβ	–	+	+	+	+	+	+
Cadena pesada	–	– (D_H-J_H)	+ (V_H-D_H-J_H)	+	+	+	+
Pre-BCR	–	–	+	–	–	–	–
IgM de superficie	–	–	–	+	+	+	–
IgD de superficie	–	–	–	–	–	+	–
Cadena ligera	–	–	+ ($V_κ$-$J_κ$, $V_λ$-$J_λ$)	+	+	+	+

BCR, receptor de linfocitos B; *CD, cluster* de diferenciación; *HSC,* célula madre hematopoyética; *Ig,* inmunoglobulina; *RAG,* gen activador de la recombinación; *TdT,* desoxinucleotidiltransferasa terminal.

no productiva, la ausencia de una señal mediada por pre-BCR induce apoptosis. Las posibilidades de generar un reordenamiento productivo son 1 de cada 3 y, en consecuencia, cerca del 50% de las células que comienzan la recombinación serán incapaces de continuar a lo largo de la vía del desarrollo.

Prelinfocitos B

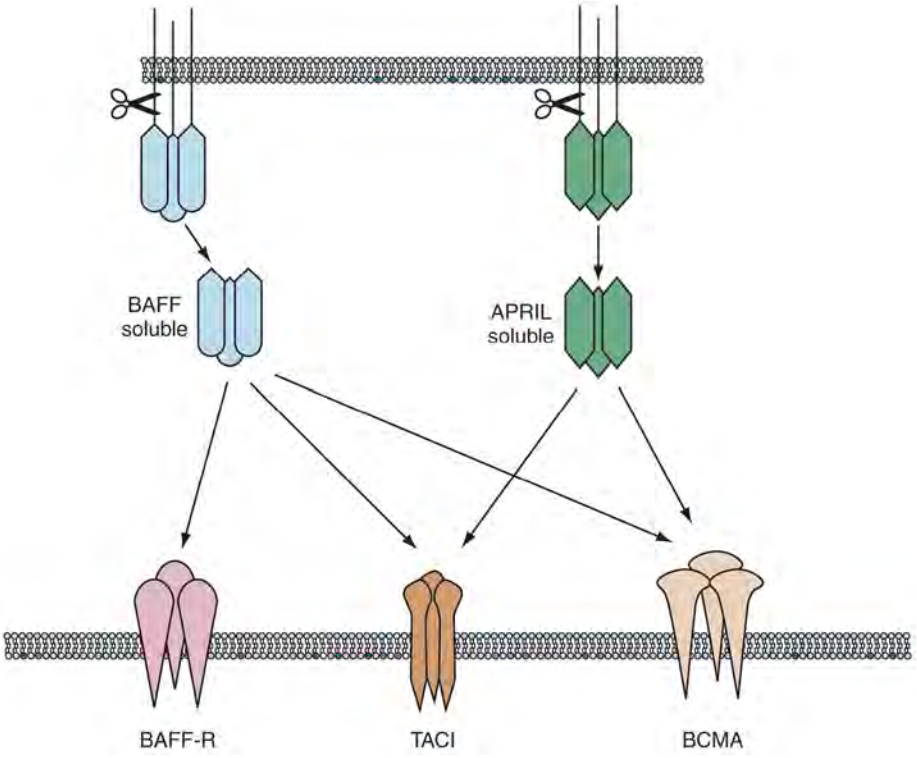
El estadio de prelinfocito B se caracteriza por la recombinación de la C_L. La iniciación de esta fase requiere la presencia del pre-BCR y maquinaria funcional de transducción de la señal.

En el estadio de transición de prolinfocito B a prelinfocito B, la expresión del pre-BCR induce un brote proliferativo que genera células hijas con la misma C_H y el potencial de múltiples especificidades en las células hijas: cada una puede producir una C_L diferente. La rotura dirigida de los genes que codifican el complejo pre-BCR como dominio de la región constante transmembrana de IgM, λ5, o las moléculas accesorias Igα e Igβ detienen el desarrollo de los linfocitos B. Además, los defectos de la molécula adaptadora BLNK o la tirosina cinasa Btk conducen a un problema grave en la maduración de los prelinfocitos B. Parece que los residuos cargados en el pre-BCR inducen la autoagregación, que activa la internalización y señalización constitutiva del complejo pre-BCR conducente a la expansión clonal de precursores de linfocitos B con un pre-BCR apropiado[39].

La expresión del pre-BCR es transitoria. Tras el brote proliferativo, la C_H μ solo está presente en el citoplasma mientras el prelinfocito B reordena una C_L. El proceso de reordenamiento general es similar al de V(D)J y depende de la expresión de RAG-1/RAG-2. Como no se expresa TdT en esta fase, las C_L no suelen contener secuencias N en la unión V_LJ_L. Al final de este proceso, el emparejamiento de la C_L recién creada con la C_H μ conduce a la expresión de superficie de una molécula de IgM, unida a Igα e Igβ, para formar el complejo BCR. Se piensa que la expresión en la superficie del BCR sobre los linfocitos B inmaduros transduce señales que imponen la exclusión alélica en el locus de la C_L y regulan a la baja la expresión de los genes *RAG*. Este linfocito B inmaduro ha completado el proceso de reordenamiento de genes y ahora se somete a la selección de repertorio[40].

Linfocitos B inmaduros

Una vez que los linfocitos B expresan IgM de superficie en la médula ósea, son objeto de la «censura del repertorio». En esta fase, la unión cruzada del BCR por un antígeno conduce a la activación de uno de varios mecanismos de tolerancia posibles para disminuir la fracción de células autorreactivas presentes en el repertorio maduro. Estos mecanismos consisten en deleción, edición del receptor y anergia (v. más adelante la exposición sobre la selección negativa).



● **Fig. 13.3** Familia BAFF de citocinas y sus receptores. BAFF (también denominada *BLyS*) y APRIL se expresan como proteínas unidas a la membrana que son escindidas por proteasas para producir proteínas solubles. BAFF podría unirse a sus tres receptores conocidos: BAFF-R, TACI y BCMA. APRIL solo se une a BCMA y TACI.

Durante el proceso de maduración en la médula ósea, las células pasan a ser menos dependientes de las interacciones con el estroma y se desplazan hacia la luz de los sinusoides. Una vez que expresan IgM, entran a la sangre, donde reciben el nombre de *linfocitos B de transición.*

Subgrupos de linfocitos B vírgenes periféricos

A medida que los linfocitos B maduran y disminuye su dependencia de las células del estroma, salen de la médula ósea y finalizan su maduración en el bazo antes de migrar a otros tejidos linfoides como ganglios linfoides, amígdalas y placas de Peyer del intestino. Es en estos órganos linfoides secundarios donde los linfocitos B maduros interaccionan con antígenos extraños y se activan las respuestas inmunitarias humorales específicas.

El medio de citocinas que rodean al linfocito B es diverso y está regulado espacial y temporalmente. Se ha descrito que dos miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), BAFF y APRIL, son factores de supervivencia clave, especialmente en dos puntos reguladores del desarrollo y la diferenciación: la transición del linfocito B inmaduro a virgen en la periferia y la supervivencia de las células plasmáticas recién creadas. BAFF (factor activador de linfocitos B, BLyS) y APRIL (ligando inductor de proliferación) son proteínas producidas por células que participan en la respuesta inmunitaria, como macrófagos y DC, además de células del estroma, y están presentes en forma de proteínas unidas a la membrana o trímeros solubles. Tienen tres receptores conocidos (BAFF-R, TACI y BCMA), que están presentes en la membrana de los linfocitos B desde el estadio T2 hasta su diferenciación final a células plasmáticas. BAFF se une a los tres receptores, mientras que APRIL solo lo hace a TACI y BCMA. BAFF induce la supervivencia y la activación de los linfocitos B cuando se une al BAFF-R, mientras que la señalización de BAFF mediada por TACI reduce el tamaño del conjunto de linfocitos B. APRIL no participa en la homeostasis de los linfocitos B, pero parece ser crítica para la supervivencia de los plasmablastos en la médula ósea[41].

Se ha demostrado un aumento de la supervivencia y activación de los linfocitos B autorreactivos en ratones con sobreexpresión de BAFF[42]. Se ha observado un aumento de las concentraciones séricas de BAFF en algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, y se cree que contribuye a la patogenia porque los linfocitos B autorreactivos que normalmente serían censurados pueden sobrevivir en presencia del exceso de BAFF (fig. 13.3)[43].

Linfocitos B de transición

Una vez que los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea reciben el nombre de *células de transición.* Estas células son los primeros linfocitos B presentes en la periferia en personas sanas y se trasladan al bazo para finalizar su maduración.

Las células de transición son la última subpoblación de linfocitos B que expresa el marcador de desarrollo CD24. En esta fase, los linfocitos B comienzan a expresar IgD de superficie, que alberga la misma especificidad que la IgM porque la C_H de la IgD está codificada por los mismos fragmentos V(D)J que la IgM pero expresa el dominio C_δ en vez del C_μ. Es precisamente la expresión de IgD lo que divide las células de transición en dos estadios de maduración diferentes. Los linfocitos B de transición 1 (T1) que no expresan IgD son los migrantes recientes de la médula ósea, y los linfocitos B de transición 2 (T2) que comienzan a expresar IgD representan el siguiente estadio de maduración[44]. La existencia y las características funcionales de un tercer estadio de transición (T3) siguen siendo objeto de debate.

Las células de transición constituyen una fase sujeta a múltiples procesos reguladores. En primer lugar, tienen que competir con linfocitos B vírgenes ya presentes en la periferia por un nicho de desarrollo. Los linfocitos B de transición son extremadamente dependientes de BAFF.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En su ausencia, el desarrollo de los linfocitos B no avanza más allá del estadio T1[45]. En segundo lugar, las células de transición T1 siguen siendo sumamente proclives a la inducción de tolerancia tras la unión cruzada de BCR. En las T1 se ha demostrado que la unión cruzada del BCR *ex vivo* conduce a la muerte celular, mientras que las T2 responden a la unión cruzada del BCR con proliferación y diferenciación hasta el estadio de linfocito B maduro virgen.

Linfocitos B maduros

Los estadios finales de la maduración que tienen lugar en el bazo y dan origen al subgrupo de linfocitos B vírgenes no han sido dilucidados del todo, pero la teoría predominante es que los linfocitos B T2 dan lugar a la población de linfocitos maduros vírgenes circulantes. En el bazo del ratón se conocen dos poblaciones de linfocitos B vírgenes fenotípica y funcionalmente distintas: linfocitos B foliculares y de la zona marginal (ZM). Los linfocitos B vírgenes humanos constituyen el 60-70% del repertorio de linfocitos B circulantes y residen en el bazo y los ganglios linfáticos. Incluyen el equivalente de los linfocitos B foliculares del ratón y representan la subpoblación de linfocitos B circulantes no expuestos a antígenos caracterizados por la expresión de superficie de IgM e IgD, ausencia de CD27 y presencia del transportador de membrana ABC[46]. También en la sangre existe una población de linfocitos B IgM^+, $CD27^+$, que se han asemejado a los linfocitos B ZM, que no recirculan en el ratón[47].

Linfocitos B de la zona marginal

Son una población de linfocitos B maduros no circulantes situados en la ZM del bazo de roedores. En estos animales los linfocitos B ZM presentan diferencias fenotípicas y funcionales claras con los linfocitos presentes en los folículos, respondiendo a patógenos transportados por la sangre y a estructuras antigénicas repetitivas, como las presentes en los antígenos polisacáridos.

En el bazo humano, la definición estructural de la ZM no se corresponde exactamente con el área que rodea los folículos de linfocitos B. No obstante, existe una población con las características funcionales de los linfocitos B ZM del ratón: bajos umbrales de activación, altamente respondedores a los antígenos polisacáridos y con un fenotipo de superficie claro. Estas células, que en ocasiones se denominan *similares a ZM* o *memoria sin cambio,* no están confinadas en el bazo humano, sino que se encuentran circulando en la sangre periférica, además de los ganglios linfáticos, las amígdalas y las placas de Peyer[47,48]. Se definen como $IgM^{\uparrow}$, $IgD^{\downarrow}$, $CDD27^+$, $CD21^+$ y $CD1c^{+}$[48,49].

Como estas células poseen el marcador de «memoria» CD27, se ha propuesto que han experimentado la exposición antigénica; sin embargo, la presencia de linfocitos B similares a ZM en personas con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (deficiencia de CD40L) indica que, aunque se haya producido la exposición al antígeno, los linfocitos T no han colaborado. Curiosamente, los linfocitos B similares a ZM, aunque ya están presentes al nacer, no parecen ser totalmente funcionales en ese momento; los niños menores de 2 años son especialmente proclives a las infecciones por bacterias encapsuladas. Este fenómeno podría deberse a la inmadurez funcional de las células o a la falta de desarrollo de la microestructura que atrapa antígenos.

Linfocitos B1

En los ratones representan una población menor de linfocitos B que reside predominantemente en la cavidad pleural y peritoneal. Se denominan *B1* porque se asume que son la primera población de linfocitos B que se desarrolla en la vida intrauterina. Funcionalmente, los linfocitos B1 han sido caracterizados como células que se autorrenuevan, poseen un repertorio limitado de BCR y responden con baja afinidad a un gran grupo de antígenos, principalmente fosfolípidos y estructuras a base de hidratos de carbono en la pared celular bacteriana. A pesar de su escaso número, estas células secretan la mayor parte de los anticuerpos naturales del organismo (anticuerpos que aparecen sin muestras de inmunización previa) y se supone que son los precursores de la mayoría de las células plasmáticas que migran a la lámina propia intestinal. Fenotípicamente, estas células se definen como $IgM^{\uparrow}$ e $IgD^{\downarrow}$. Cerca del 70% de ellas expresan el marcador CD5.

En los humanos, la definición de los linfocitos B1 aún no está resuelta. El marcador CD5 se ha usado extensamente como marcador sustituto de linfocitos B1 con resultados mixtos, ya que los linfocitos B humanos activados también regulan al alza la expresión de CD5[50].

Zonas de migración y activación de los linfocitos B

Tras el estadio de linfocito B inmaduro, los linfocitos B migran a órganos linfoides secundarios que contienen el microambiente y la arquitectura necesarios para la retención y activación de estas células. Estos órganos son el bazo y los ganglios linfáticos, así como estructuras linfoides en tejidos mucosos (p. ej., placas de Peyer, apéndice y amígdalas). El tejido linfoide secundario está adaptado para atrapar antígenos circulantes y exponer a los linfocitos B a ellos y proporcionar interacciones con linfocitos T y otras células coestimuladoras. El tejido linfoide periférico contiene células presentadoras de antígenos especializadas conocidas como *células dendríticas* (DC). En las placas de Peyer del intestino, los antígenos extraños son captados por células epiteliales especializadas llamadas *células M.* Aunque los tejidos linfoides periféricos varían en su estructura y organización celular, todos poseen células presentadoras de antígenos y folículos con linfocitos B rodeados de zonas abundantes en linfocitos T[51]. Como explicaremos en la siguiente sección, los antígenos, los linfocitos B y las DC son necesarios para la activación y diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de Ig o linfocitos B de memoria.

Circulación y migración

Los linfocitos B1 migran típicamente a la cavidad peritoneal y pleural y, en menor grado, al bazo. Los linfocitos B vírgenes llegan a la circulación periférica atravesando el revestimiento endotelial de los sinusoides del tejido linfoide secundario y recirculan a través de los folículos de los tejidos linfoides secundarios. El acceso, la retención y la recirculación de los linfocitos B por los órganos linfoides secundarios depende de moléculas de adhesión y de receptores de quimiocinas[52,53]. En primer lugar, es necesaria la expresión de LFA-1 y VLA-4 para el acceso al tejido linfoide, y después los receptores de quimiocinas CXCR5 y CCR7 dirigen la localización dentro del tejido. La molécula de CXCR5 la expresan todos los linfocitos B maduros y media la migración de los linfocitos B a los folículos en respuesta a la quimiocina CXCL13, producida por las células del estroma folicular. Estas células, a su vez, están reguladas por la linfotoxina producida por los linfocitos B. En el folículo, los linfocitos B buscan antígenos, contactando con células portadoras de antígeno potenciales, como FDC, macrófagos subcapsulares y DC. Si el linfocito B no encuentra un antígeno afín, saldrá del órgano linfoide a través de los linfáticos eferentes en respuesta a la molécula esfingosina 1 fosfato (S1P). La neutralización de S1P lleva al confinamiento de los linfocitos B en los órganos linfoides[54].

Al contactar con antígenos, los linfocitos B son retenidos en el órgano linfoide por la regulación al alza de CCR7. Los ligandos de CCR7 (CCL19 y CCL21) median la organización de la zona de linfocitos T y atraen linfocitos B activados por antígeno a este borde, donde tienen lugar las interacciones entre linfocitos T y B afines.

Por el contrario, se asume que los linfocitos B similares a ZM responden a antígenos sin la ayuda de linfocitos T afines. En los ratones, los linfocitos B ZM están presentes exclusivamente en el bazo y no recirculan; en los humanos, se encuentran en el bazo y las amígdalas, así como en la sangre. Los linfocitos B ZM se localizan en las capas

externas de los folículos, y por este motivo son una de las primeras células que se encuentran con los antígenos transportados por la sangre. Las moléculas de adhesión celular (ICAM) 1 y vascular (VCAM) 1, así como S1P y el receptor 2 de cannabinoides, son responsables de confinar a los linfocitos B ZM en la ZM.

Las interacciones entre la expresión de quimiocinas y la inducción de receptores de quimiocinas resultan importantes en la respuesta del centro germinal (CG). La quimiocina CXCL12 retiene centroblastos en la zona oscura durante el proceso de hipermutación somática y cambio de clase de isotipo. La CXCL13 regula la migración a la zona clara, donde los procesos de supervivencia y selección están mediados por interacciones con linfocitos T foliculares colaboradores (Tfh) que expresan CXCR5 y FDC[55]. Posteriormente, la CXCL12 promueve la migración de plasmablastos a la médula ósea, donde siguen desarrollándose a células plasmáticas de larga duración.

Compartimentos asociados a mucosas

En el tejido mucoso, las zonas de inducción de respuestas inmunitarias son diferentes de la zona donde residen las células efectoras. Hay dos lugares principales para la inducción de respuestas inmunitarias. El primero es el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), que comprende las placas de Peyer, el tejido asociado a la nasofaringe y folículos linfoides aislados, donde los antígenos exógenos son presentados por células M especializadas que transportan antígenos a los folículos. La segunda zona de inducción está constituida por ganglios linfáticos que drenan la mucosa, como los ganglios linfáticos mesentéricos y cervicales.

Los linfocitos B alcanzan estas zonas a través de la circulación sistémica. Una vez que son estimulados por el antígeno e inducidos a diferenciarse, migran a las zonas efectoras en la lámina propia intestinal y respiratoria, donde se diferencian en células plasmáticas y producen anticuerpos principalmente del isotipo IgA. Una característica interesante de las células plasmáticas inducidas en los compartimentos mucosos es su migración selectiva a zonas efectoras de mucosas. La activación nasal origina células secretoras de IgA con altas concentraciones de CCR10 e integrina α4β1 que migran a las vías respiratorias y genitourinarias en respuesta a sus ligandos, CCL28 y VCAM-1. La migración a la lámina propia intestinal, por el contrario, parece depender de la activación inducida oralmente y de la expresión posterior en los linfocitos B del receptor de quimiocinas CCR9 y de la integrina α4β7, que se unen a CCL25 y MADCAM1/VCAM-1, respectivamente[56].

Activación y diferenciación de los linfocitos B

Tras encontrar un antígeno, la cascada de señalización de BCR activa un linfocito B para cambiar rápidamente su programa metabólico de un estado inactivo a un estado activado con un aumento de la glucolisis y una mayor expresión de transportadores de nutrientes[57]. Por tanto, los linfocitos B activados acumulan la energía y la biomasa necesarias para la expansión clonal. La cascada de señalización de BCR finalmente inicia una nueva expresión génica que guía a los linfocitos B activados para que se diferencien en linfocitos B de memoria y células plasmáticas o sufran apoptosis. El resultado final de este proceso dependerá de las características del antígeno, de la subpoblación de linfocitos B activados, de las señales coestimuladoras proporcionadas por citocinas, factores de crecimiento y linfocitos T, así como del microambiente con su perfil de nutrientes y metabolitos.

Señalización del receptor de los linfocitos B

El complejo BCR está compuesto por la Ig de superficie, unida de forma no covalente al dímero formado por las moléculas Igα e Igβ. La Ig de superficie en el linfocito B virgen incluye IgM e IgD. La misión de la Ig de superficie es reconocer antígenos extraños; las moléculas de Igα e Igβ transducen la señal a través de sus colas citoplásmicas, que contienen una secuencia de aminoácidos concreta conocida como *elemento de activación basado en tirosina inmunorreceptor* (ITAM). Esta secuencia cuenta con dos residuos de tirosina que pueden fosforilarse con la activación. Tras la fosforilación, el ITAM actúa como punto de atraque para el dominio de homología de Src 2 (SH2) con el fin de reclutar tirosina cinasas y otras moléculas señalizadoras.

Los BCR de los linfocitos B en reposo son muy móviles dentro de la membrana plasmática y generan una señal tónica independiente del ligando que es esencial para la supervivencia de los linfocitos B[58,59]. Tras la unión cruzada por antígenos, los BCR se agregan y translocan a microdominios de la membrana abundantes en colesterol y esfingolípidos llamados *balsas lipídicas*[60]. Los procesos de transducción de la señal que tienen lugar tras la unión cruzada del BCR están mediados por el reclutamiento posterior y la activación de cinasas intracelulares tales como Lyn, Fyn, Btk y Syk. El proceso más cercano a la unión cruzada de BCR es la activación de Lyn, que resulta en la activación de la fosfatasa CD45. La CD45 elimina los fosfatos inhibidores sobre los ITAM de Igα e Igβ, y la activación de Lyn conduce a la activación de Syk y Btk[58]. Hay indicios de que la unión de CD19, un correceptor activador del BCR, provoca el reclutamiento y la activación de Vav, fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), Fyn, Lyn y Lck[61]. Posteriormente, las tirosina cinasas Syk y Btk son activadas por fosforilación de la tirosina. La fosforilación de Syk desencadena la activación de las vías de fosfolipasa C (PLC), PI3K y Ras. La activación de Syk parece ser absolutamente crítica para la transducción de la señal mediada por BCR porque las líneas celulares deficientes en Syk muestran pérdida de la señalización inducida por BCR. También parece que la Btk es necesaria para la activación de vías de segundos mensajeros. En algunos pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, una mutación del gen *Btk* produce alteraciones de la señalización de BCR en el estadio de prelinfocito B[58]. La consecuencia es que estos pacientes tienen un número muy reducido de linfocitos B maduros y generan respuestas de anticuerpos escasas. En los ratones, sin embargo, una mutación de *Btk* provoca la enfermedad conocida como *inmunodeficiencia ligada al cromosoma X.* El desarrollo de linfocitos B queda alterado en el estadio de transición T2, y los linfocitos B que no pasan a la madurez son incapaces de responder a ciertos antígenos independientes de linfocitos T.

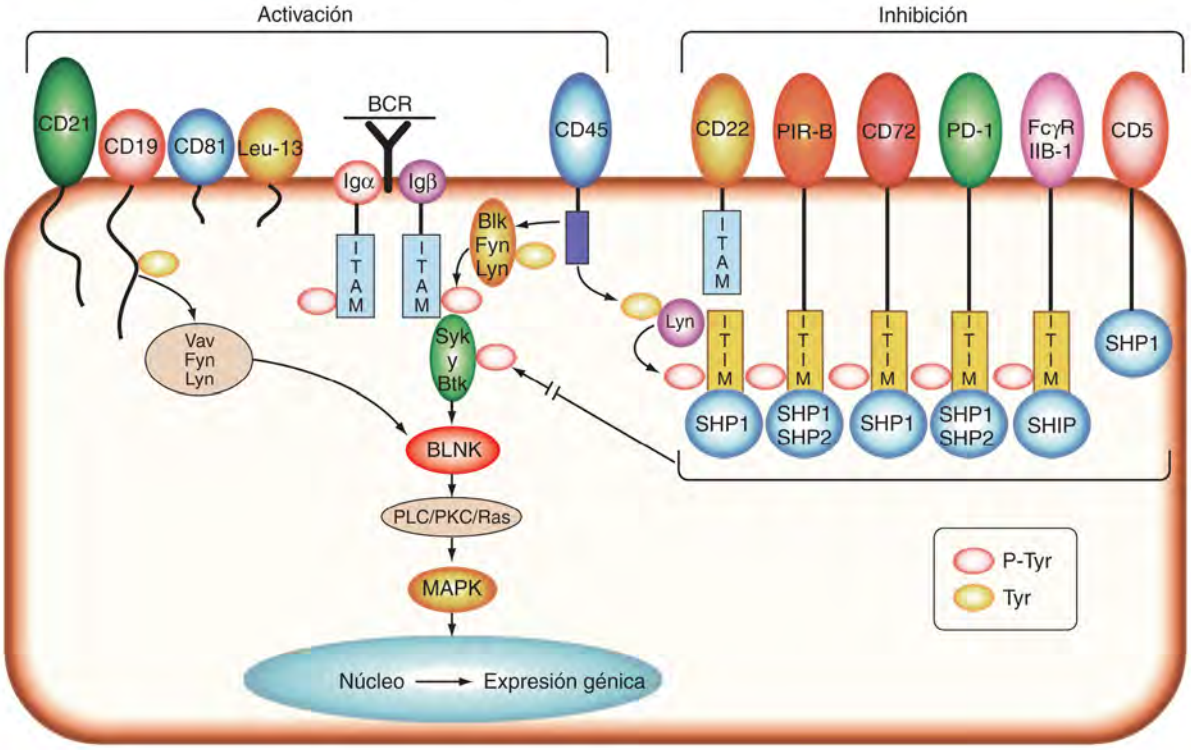
Tras el reclutamiento y la activación de las cinasas intracelulares se ponen en marcha vías anterógradas. Son necesarias Btk, Syk y la molécula adaptadora BLNK para la activación de la PLC-γ. Esto provoca la escisión del fosfatidilinositol 4-fosfato en diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) que desencadena la liberación de calcio de los depósitos intracelulares y el traslado posterior del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT) al núcleo. Además, la Btk activa Ras, que lleva a la translocación nuclear del factor de transcripción proteína activadora 1 (AP-1). La unión cruzada de BCR también activa las cinasas de proteínas activadas por mitógenos cinasas (MAPK) (fig. 13.4).

En último término, la inducción de estas vías transmite señales al núcleo, donde las señales se integran para regular la expresión de genes. Uno de los principales activadores de la transcripción relacionado con la activación de los linfocitos B es el factor nuclear (NF) κB, una familia de factores de transcripción compuesta por homodímeros o heterodímeros de distintas subunidades. El NF-κB regula los procesos celulares que conducen a la activación, diferenciación en linfocitos B de memoria y células plasmáticas y apoptosis.

Correceptores

Junto con la Ig de superficie, muchas moléculas pueden modular la transducción de la señal de BCR aumentando o disminuyendo la señal activada por el antígeno. Estas moléculas incluyen, entre otras, el complejo de correceptores de linfocitos B (CD19/CD21/CD81/Leu-13), CD45, SHP1, SHP2, SH2 con inositol 5-fosfatasa (SHIP),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 13.4** Moléculas que regulan el estado de activación de los linfocitos B. La counión de la inmunoglobulina (Ig) de superficie resulta en la fosforilación de residuos específicos de tirosina presentes en el elemento de activación de tirosina del inmunorreceptor (ITAM) de los dominios citoplásmicos de Igα e Igβ. Esta fosforilación tiene lugar tras la eliminación de los residuos de tirosina inhibidores de cinasas citoplásmicas asociadas al receptor de linfocitos B (BCR) tales como Blk, Fyn y Lyn, que está mediada por CD45. Los ITAM fosforilados reclutan y activan las cinasas Syk y Btk, que a su vez activan una serie de vías de segundos mensajeros (PLC, PKC y Ras) que resultan en la regulación al alza de los genes necesarios para la activación y la supervivencia de los linfocitos B. La counión del complejo pre-BCR (CD19, CD21, CD81 y Leu-13) resulta en la fosforilación de los residuos de tirosina presentes en el dominio citoplásmico de CD19. Ciertas cinasas citoplásmicas, como Vav, Fyn y Lyn, pasan a estar activadas y aumentan la señalización mediada por el BCR. Tras la activación de mediadores distales de señalización del BCR, como PLC, PKC y Ras, las moléculas de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) se activan y trasladan al núcleo para regular la expresión génica. Las señales mediadas por CD22, PIR-B, CD72, PD-1, FcγRIIB1 y CD5 proporcionan señales negativas que bloquean la activación de moléculas distales. Tras la fosforilación del elemento de inhibición de tirosina del inmunorreceptor (ITIM), presente en la cola citoplásmica de estas moléculas, se reclutan y activan las fosfatasas SHP1, SHP2 e inositol 5-fosfatasa con SH2 (SHIP).

CD22, FcγRIIB1, CD5, CD72, PIR-B y PD-1 (v. fig. 13.4). La integración de todas estas señales determina el umbral de activación de la señal de BCR.

El principal regulador positivo de la activación de los linfocitos B es el complejo del correceptor de linfocitos B, compuesto por CD19, CD21, CD81 y una molécula inducible por interferón (IFN) llamada *Leu-13*[62]. Tras la unión cruzada por el antígeno de la Ig de superficie, ciertos residuos de tirosina específicos dentro del dominio citoplásmico de CD19 pasan rápidamente a fosforilarse. Aunque no conocemos el ligando natural de CD19, los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que la unión de CD19 a anticuerpos anti-CD19 reduce el umbral requerido para la activación de los linfocitos B mediada por BCR y aumenta el efecto proliferativo del tratamiento anti-IgM sobre los linfocitos B[63]. Se ha definido claramente la participación de CD19 en la activación de linfocitos B en ratones que carecen de CD19 o lo expresan exageradamente[64]. La molécula de CD19 es necesaria en las respuestas de linfocitos B independientes y dependientes de linfocitos T y para la formación del CG. La molécula de CD21 sirve de receptor para los fragmentos de escisión del componente C3 del complemento. Se ha propuesto que la unión cruzada del BCR y CD21 con el antígeno recubierto por el complemento desencadena la activación de la cola citoplásmica de CD19. Los ratones carentes de CD21 también tienen alteradas las respuestas a antígenos dependientes e independientes de linfocitos T y un defecto en la formación del CG[65]. Las funciones de los otros dos componentes del complejo de correceptores de los linfocitos B, CD81 y Leu-13, no han sido caracterizadas, aunque se ha indicado que estas moléculas podrían mediar la adhesión celular homotípica.

Por el contrario, CD22, que también se asocia al BCR, es principalmente un regulador negativo de la activación del BCR. Aunque CD22 contiene un elemento ITAM y es capaz de reclutar tirosina cinasas Src a su dominio citoplásmico[66], contiene además un elemento específico denominado *elemento de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina* (ITIM). Del mismo modo que el ITAM, el ITIM cuenta con un residuo de tirosina crítico. Tras la activación de Lyn se cree que el ITIM de CD22 es fosforilado por Lyn, lo que conduce al reclutamiento y la activación de fosfatasas tales como SHP1 que regulan a la baja la cascada de activación[67].

FcγRIIB

La ocupación simultánea del BCR y FcγRIIB1 envía una señal inhibidora para disminuir la activación por antígenos de linfocitos B vírgenes y de memoria. Esta señal inhibidora se activa

por la presencia de inmunocomplejos y constituye un mecanismo de retroalimentación negativa para atenuar una respuesta de anticuerpos inducida por antígeno. Tras la unión conjunta de FcγRIIB1 y el BCR, Lyn fosforila FcγRIIB1[68]. Entonces, SHIP se asocia al FcγRIIB1 y media la desfosforilación del fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP_3), el producto principal de PI3K, inhibiendo así el reclutamiento y la activación de Btk y Akt y atenuando la señalización de BCR.

CD5

No conocemos bien su misión la función de los linfocitos B1a. Tras la unión cruzada del BCR, se cree que CD5 media señales que inducen apoptosis y bloquean la proliferación[69]. La unión cruzada de CD5 con un anticuerpo monoclonal anti-CD5 resulta en apoptosis. Ciertos indicios indican que CD5 recluta la proteína inhibidora tirosina fosfatasa SHP1 a su dominio citoplásmico. Sin embargo, a diferencia de CD22 y FcγRIIB1, CD5 no contiene una secuencia ITIM de consenso y podría reclutar a SHP1 indirectamente[70]. Aún no se ha dilucidado la región de unión al ligando de CD5, pero indicios recientes indican que tal vez CD5 es un ligando de otro regulador negativo de la señalización de BCR, CD72.

CD72

Es un receptor transmembrana expresado en forma de homodímero. La cola citoplásmica de CD72 contiene ITIM. Los ratones con una alteración dirigida del gen de CD72 ponen de manifiesto que esta molécula ejerce una acción negativa sobre la activación de los linfocitos B, presumiblemente a través del reclutamiento de SHP1. Los linfocitos B de ratones deficientes en CD72 son similares a los de ratones apolillados *(moth-eaten)* viables con expansión de los linfocitos B1 y linfocitos B hiperrespondedores a la unión cruzada de BCR, y son más resistentes a la apoptosis mediada por BCR[71]. Existen varios presuntos ligandos de CD72, como CD5 y CD100.

Receptor similar a inmunoglobulinas emparejado

El receptor similar a Ig emparejado (PIR) A y B se expresan en parejas, como su nombre indica. Se cree que estos receptores tienen funciones contrarias, de modo que PIR-A induciría una señal de activación y PIR-B, de inhibición. Aún no se han descubierto los ligandos de PIR-A y PIR-B. Aunque sabemos muy poco de la misión de PIR-A en la activación de los linfocitos B, datos recientes demuestran que PIR-B participa en la regulación a la baja de las respuestas de linfocitos B. La cola citoplásmica de PIR-B posee varios ITIM que reclutan SHP1. Los ratones que portan una alteración dirigida del gen de PIR-B muestran un fenotipo similar al de los ratones deficientes en los otros receptores inhibidores con ITIM, como expansión de linfocitos B1 e hiperrespuesta de linfocitos B[72].

Proteína de muerte celular programada 1

Es una molécula inhibidora expresada predominantemente en linfocitos B y T activados. El dominio de unión al ligando se une a los ligandos PD-1L y PD-2L, y la cola citoplásmica de PD-1 contiene ITIM que reclutan SHP2 para atenuar las señales de BCR. Los linfocitos B de ratones deficientes en PD-1 son hiperrespondedores a la señalización de BCR, y estos ratones presentan una respuesta aumentada a los antígenos tipo II independientes de linfocitos T. Con determinadas bases genéticas, la deficiencia de PD-1 causa un fenotipo autoinmune[73].

Fosfatasas

Por lo general, la señalización intracelular está regulada por un equilibrio entre la fosforilación y la desfosforilación. Las proteína tirosina fosfatasas (PTP) son muy importantes para contener la magnitud y la duración de la señalización de BCR; de estas, SHP1 es una potente reguladora negativa. La SHP1 se encuentra en asociación con proteínas transmembrana tales como CD22, FcγRIIB1, CD5, CD72 y PIR-B. La SHP1 antagoniza la señalización de BCR contrarrestando la acción de las proteínas tirosina cinasas[70]. La función de SHP1 ha sido estudiada ampliamente en ratones portadores de una mutación natural en el gen de SHP1. Los ratones con este defecto genético se conocen como *ratones apolillados* por el aspecto de su pelaje. Estos ratones tienen un número reducido de linfocitos B convencionales y un aumento de los linfocitos B1, y desarrollan enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria mortal[74]. El grave defecto en la regulación de los linfocitos B subraya la importancia de SHP1 para limitar el alcance de la señalización de BCR. Por el contrario, la tirosina fosfatasa intracelular SHP2, aunque estructuralmente se parece a SHP1, parece ser un regulador positivo de la señalización de BCR porque aumenta las respuestas de ERK[75]. La misión importante de las PTP en la enfermedad también queda demostrada por el descubrimiento de que una sola mutación en la PTPN22, proteína que regula las cinasas de la familia Src, aumenta el riesgo de múltiples enfermedades autoinmunitarias[76].

Otro regulador importante, SHIP, es una inositol fosfatasa que inhibe la activación de los linfocitos B al eliminar el 5-fosfato de PIP_3, un componente crítico que recluta moléculas señalizadoras que contienen dominios homólogos a pleckstrina (PH) en asociación con la membrana, incluidas PLCγ 2, Btk y Akt. Del mismo modo que SHP1 y SHP2, SHIP es reclutada a un ITIM presente sobre FcγRIIB tras la unión cruzada del BCR. Los ratones deficientes en SHIP presentan esplenomegalia y concentraciones elevadas de anticuerpos séricos[77].

Transducción de la señal en linfocitos B inmaduros y maduros

Un paso importante en la señalización de BCR es el reclutamiento de componentes señalizadores a las balsas lipídicas, microdominios de la membrana abundantes en lípidos cuya misión es juntar moléculas señalizadoras necesarias con el fin de facilitar las funciones integradas tridimensionalmente. Tras la implicación del antígeno, el BCR se transloca a balsas lipídicas y la cascada de señales del BCR procede por el agrupamiento de los componentes señalizadores. Además de las señales activadoras, no obstante, en las balsas también se sitúan los componentes inhibidores. Como argumentaremos más adelante, la unión al BCR media una selección negativa durante los estadios de linfocitos B inmaduro y de transición, y activación de linfocitos B en el estadio de linfocito B maduro. El motivo de estos dos resultados distintos es incierto porque están presentes los mismos componentes señalizadores; sin embargo, las diferencias en el colesterol de la membrana limitan el reclutamiento del BCR a las balsas lipídicas en los linfocitos B inmaduros[78]. Los indicios también indican que la fortaleza y la duración de la señal y los patrones de expresión específicos del estadio de los elementos señalizadores varían en los linfocitos B inmaduros y maduros[79].

Activación de los linfocitos B

Los linfocitos B se desarrollan sin sesgos por una especificidad antigénica concreta, lo que garantiza la producción de un repertorio diverso de distintas moléculas de Ig. Tras ser estimulados por antígenos y células accesorias tales como DC y linfocitos T, los linfocitos B activados por antígenos pasan por una expansión clonal; los linfocitos B que no interaccionan con un antígeno están destinados a la muerte celular programada en días o semanas. Los subgrupos de linfocitos B1 y B2 están regulados por distintos mecanismos de activación y participan en respuestas inmunitarias diferentes (tabla 13.3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 13.3 Marcadores de los subgrupos de linfocitos B maduros humanos

Característica	Vírgenes	De memoria sin cambio	De memoria con cambio	B1
IgM de superficie	Alta	Alta	Baja	Alta
IgM de superficie	Baja	Baja	Alta	Baja
CD5	+	−	−	−/+
CD21	−	−	+	++
CD23	−	−	+	−
CD11b/CD18	+	+	−	−
Progenitores en la médula ósea	−	+	+	+
Capacidad de autorrenovación	+	+	−	−
Respuesta a antígenos independientes de linfocitos T	+	+	+/−	+
Respuesta a antígenos dependientes de linfocitos T	+/−	+/−	+	+/−
Isotipo predominante	IgM	IgM	IgG	IgM
Localizaciones anatómicas	Peritoneo, pleura y bazo	Peritoneo, pleura y bazo	Bazo, ganglios linfoides, placas de Peyer, amígdalas y sangre periférica	Bazo y amígdalas

CD, cluster de diferenciación; *Ig,* inmunoglobulina.

Activación de los linfocitos B1

Los linfocitos B1 presentes en la cavidad pleural y peritoneal responden a antígenos independientes de linfocitos T. Hay dos tipos de antígenos independientes de linfocitos T: tipo I, que incluye lipopolisacáridos (LPS), y tipo II, compuesto por grandes antígenos multivalentes con epítopos repetitivos, presentes a menudo en la superficie de bacterias. Los antígenos independientes de linfocitos T pueden activar directamente los linfocitos B1, lo que da lugar a la secreción de anticuerpos. Ciertos factores solubles, como IL-5 e IL-10, también parecen estar implicados en el mantenimiento y la activación de los linfocitos B1.

Los linfocitos B1 no requieren la interacción con linfocitos T específicos de antígeno. No obstante, los linfocitos T activados y los macrófagos podrían promover la activación de linfocitos B1, aumentar la producción de Ig e influir en el cambio de clase de isotipo, de modo que los linfocitos B podrían producir también IgA e IgG.

Activación de los linfocitos B de la zona marginal

Los linfocitos B ZM están situados en los senos marginales, donde los macrófagos especializados atrapan y retiran antígenos de la circulación. Al igual que los linfocitos B1, muchos linfocitos B ZM expresan BCR polirreactivos que son específicos de antígenos microbianos, incluidas moléculas de hidratos de carbono y proteínas. Si los microorganismos alcanzan el órgano linfoide desde la sangre, los linfocitos B ZM que reconocen hidratos de carbono microbianos suscitan una respuesta independiente de linfocitos T similar a la innata. Los linfocitos B ZM también son capaces de organizar una respuesta dependiente de linfocitos T frente a los antígenos proteínicos bacterianos. Ciertos factores solubles, como BAFF y citocinas derivadas de linfocitos T, son importantes para la activación de los linfocitos B ZM. La activación de estas células también resulta promovida por el ligando CD40 expresado en los linfocitos T, incluso si no es necesaria una interacción específica de antígeno (afín) con linfocitos T. Aunque no conocemos del todo el mecanismo, los linfocitos B ZM se encuentran parcialmente activados de forma constitutiva y se diferencian rápidamente en células plasmáticas secretoras de anticuerpos de corta duración tras la activación por antígenos. Los linfocitos B ZM secretan predominantemente anticuerpos IgM y en menor grado IgG sin un proceso de maduración de afinidad. Por este motivo, esos anticuerpos muestran una afinidad baja-intermedia.

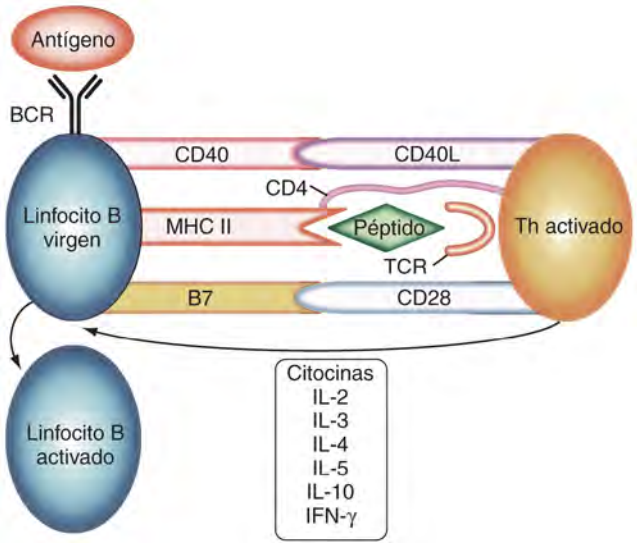
Activación de los linfocitos B foliculares

La ocupación del BCR por el antígeno señala a los linfocitos B que ingieran el antígeno, lo procesen intracelularmente y expresen fragmentos peptídicos unidos a moléculas clase II del MHC en su superficie. Tras la expresión de fragmentos peptídicos unidos a moléculas clase II del MHC, los linfocitos B activados por antígeno presentan el péptido a linfocitos T colaboradores (Th) cebados. Los linfocitos B y T interaccionan a través del reconocimiento del receptor de linfocitos T de un complejo péptido-MHC en el linfocito B y mediante la ocupación de las moléculas coestimuladoras B7 y CD40 en el linfocito B por parte de CD28 y CD40L, respectivamente, en los linfocitos T (fig. 13.5). La expresión de la molécula de B7 está regulada al alza en los linfocitos B tras la estimulación del antígeno. La activación de los linfocitos B durante una respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T también depende de la ocupación del receptor CD40 expresado en los linfocitos B por el ligando de CD40 (CD40L) expresado en los linfocitos T[80]. La importancia de los procesos de transducción de la señal mediados por la interacción CD40-CD40L es evidente en los estudios de pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X, una inmunodeficiencia resultante de un defecto del CD40L. Estas personas no organizan respuestas inmunitarias sólidas a antígenos dependientes de linfocitos T; tienen concentraciones altas de IgM circulante, pero cantidades minúsculas tan solo de IgG, y no hay maduración de afinidad de la respuesta de anticuerpos. Los linfocitos Th secretan citocinas tales como IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, IL-21 e IFN-γ y proporcionan señales coestimuladoras importantes para la maduración y la diferenciación de los linfocitos B[81].

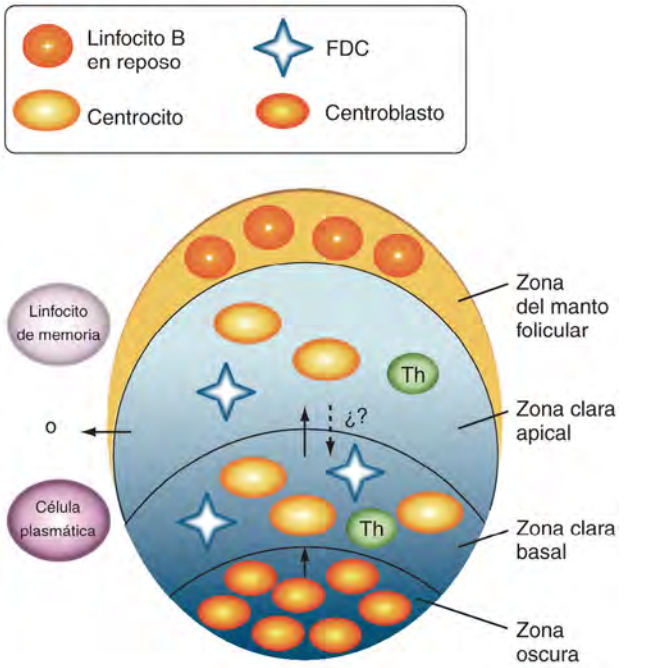
Al encontrarse con un antígeno, un linfocito B virgen con alta afinidad por el antígeno se activará y diferenciará a célula plasmática que secretará anticuerpos IgM o IgG sin mutaciones somáticas. Si el linfocito B activado, no obstante, alberga un receptor de afinidad baja o intermedia por el antígeno, el linfocito migrará en primer lugar al borde de la zona de linfocitos T y comenzará el proceso de crear un CG[82].

Centros germinales

Cuando los linfocitos B progresan para formarlos, interaccionan con linfocitos T afines, que son una subpoblación especializada de linfocitos



• **Fig. 13.5** Linfocitos B como células presentadoras de antígenos. El antígeno unido a la inmunoglobulina de superficie en los linfocitos B vírgenes desencadena la endocitosis y el procesamiento intracelular del antígeno. Los linfocitos B implican a linfocitos T colaboradores (Th) específicos de antígeno a través del reconocimiento del péptido extraño por parte del receptor de linfocitos T (TCR) y mediante la unión de una región conservada de la molécula clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por parte de CD4. Junto con la unión al antígeno, la counión de CD40 y B7 (expresados en linfocitos B) con CD40L y CD28 (expresados en los linfocitos T) proporciona señales coestimuladoras críticas y la secreción de citocinas necesarias para la activación de los linfocitos B. *BCR,* receptor de linfocitos B; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina.



• **Fig. 13.6** Maduración de los linfocitos B en los centros germinales (CG). Tras la exposición a un antígeno, los linfocitos B en los folículos primarios forman CG o migran a CG ya formados. Los centroblastos situados en la zona oscura proliferan y adquieren mutaciones somáticas. Un pequeño número de centroblastos en proliferación puede dar lugar a una cifra mayor de centrocitos presentes en la zona clara basal. A medida que estas células atraviesan una densa red de células foliculares dendríticas (FDC) y linfocitos T colaboradores (Th), los centrocitos que portan receptores de inmunoglobulinas de superficie con alta afinidad por el antígeno se someten a una selección positiva. Los centrocitos de la zona clara apical son células sin división que se diferencian en linfocitos B de memoria o células plasmáticas. Los centrocitos podrían volver a la zona oscura, donde es posible que adquieran más mutaciones somáticas. Los linfocitos B en reposo que no están activados por antígenos son apartados para formar la zona del manto folicular.

colaboradores denominados *linfocitos T foliculares colaboradores* (Tfh, *T folicular helper*). La interacción entre los linfocitos B activados y los linfocitos T mediante CD40 y CD40L induce la expresión del factor de transcripción Bc16 tanto en los linfocitos B del CG como en los linfocitos Tfh. Los linfocitos Tfh expresan CXCR5 y receptor 2 de S1P, y por este motivo son capaces de migrar al folículo de linfocitos B y ser retenidos en este, donde, junto con los linfocitos B activados, forman estructuras definidas denominadas *CG.* Es en el CG donde los linfocitos B activados por antígenos pasan por el proceso de recombinación de cambio de clase (CSR) y maduración de afinidad a través de la hipermutación somática (SHM) y por último se diferencian en linfocitos B de memoria o células plasmáticas de larga duración.

Los CG pueden subdividirse en regiones diferentes donde tienen lugar los distintos estadios de la diferenciación de los linfocitos B (fig. 13.6). La zona oscura es el punto inicial de proliferación rápida, y los linfocitos B de la zona oscura se llaman *centroblastos.* Derivan de un número relativamente pequeño de linfocitos B activados por antígenos (tabla 13.4). La expresión de la proteína antiapoptosis Bcl-2 es baja en estas células, mientras que la expresión de la proteína proapoptosis Fas está regulada al alza. Las escasas cantidades de expresión de Bcl-2 hacen que los linfocitos B en desarrollo sean sensibles a la apoptosis, pero estas células pueden ser rescatadas por antígenos e interacciones entre CD40 y CD40L proporcionadas por los linfocitos Th específicos de antígenos. Cuando estas células migran a la zona clara, se denominan *centrocitos* y se encuentran con una densa red de FDC y Tfh (fig. 13.7). Los linfocitos B que expresan BCR de baja afinidad son superados por linfocitos B portadores de BCR de mayor afinidad, cuya adquisición mejorada de antígenos les permite interaccionar mejor con Tfh afines, y por este motivo son seleccionados para ser objeto de más división celular[83].

El proceso de la SHM se activa en el estadio de centroblasto. En este proceso, se introduce un cambio de un par de bases de nucleótidos en la secuencia del ADN de la región variable de los genes de las C_L y C_H de las Ig, con aproximadamente 10^{-3} por par de bases por división celular. El mecanismo de la SHM es complejo y requiere la enzima inducida por activación citidina desaminasa (AICDA) para que se dirija a secuencias calientes específicas[84]. El proceso de la SHM es responsable de la maduración de afinidad de la respuesta de anticuerpos. Los clones de linfocitos B que expresan Ig de superficie con una afinidad mayor por el antígeno son expandidos selectivamente durante el proceso de maduración de afinidad, mientras que los linfocitos B que expresen Ig somáticamente mutadas con baja afinidad por el antígeno o unión nueva a antígenos propios son marcados para apoptosis o inactivación. La importancia de la mutación somática y la maduración de afinidad durante una respuesta inmunitaria está subrayada por el hecho de que los pacientes con mutaciones del gen *AICDA* tienen inmunodepresión.

La AICDA es crítica no solo en la hipermutación somática, sino también para la CSR. Aunque la expresión de IgM e IgD en los linfocitos B se produce a través del procesamiento alternativo de un transcrito largo que contiene regiones codificantes para las cadenas μ y δ, la expresión de cualquier otro isotipo de Ig requiere la escisión de todos los genes de la C_H entre la región V(D)J recombinada y el isotipo que se expresará. El cambio de isotipo exige que la preactivación del locus concreto de la C_H participe en el fenómeno de recombinación, que está controlado por el medio de citocinas en el cual se activa la célula. La AICDA induce la desaminación de citidina, creando pares dU:dG (en vez de dC:dG) que activan la maquinaria celular de reparación del ADN y, en última instancia, circunstancias que favorecen la CSR y la SHM. Para la CSR también son necesarias interacciones entre CD40 y CD40L, y citocinas.

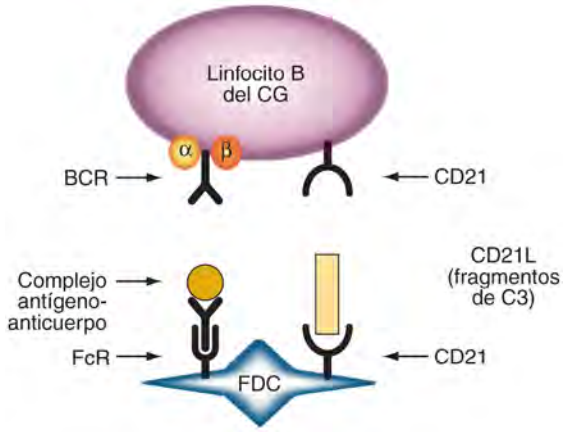
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 13.4 Marcadores de linfocitos B activados por antígenos en el tejido linfoide secundario

Marcador	Vírgenes	Centroblasto	Centrocito	De memoria	Plasma
IgD de superficie	+	–	–	–	–
IgM, IgG, IgA o IgE de superficie	+	–	+	+	–
CD10	–	+	+	–	–
CD20	+	+	+	+	–
CD38	–	+	+	–	+
CD77	–	+	–	–	–
Presencia de mutación somática	–	+	+	+	+
Cambio de clase de isotipo	–	–	+	+	+
Bcl-2	+	–	+/–[a]	+	+
Fas	+	+	+	+	–
AICDA	–	+	–	–	–
Blimp-1	–	–	–	¿?	+

[a]Bcl-2 se expresa en los centrocitos solo tras su interacción con células foliculares dendríticas.

AICDA, citidina desaminasa inducida por activación; *Bcl-2,* linfoma 2 de linfocitos B; *Blimp-1,* proteína de maduración inducida por linfocitos B; *CD, cluster* de diferenciación; *Ig,* inmunoglobulina.



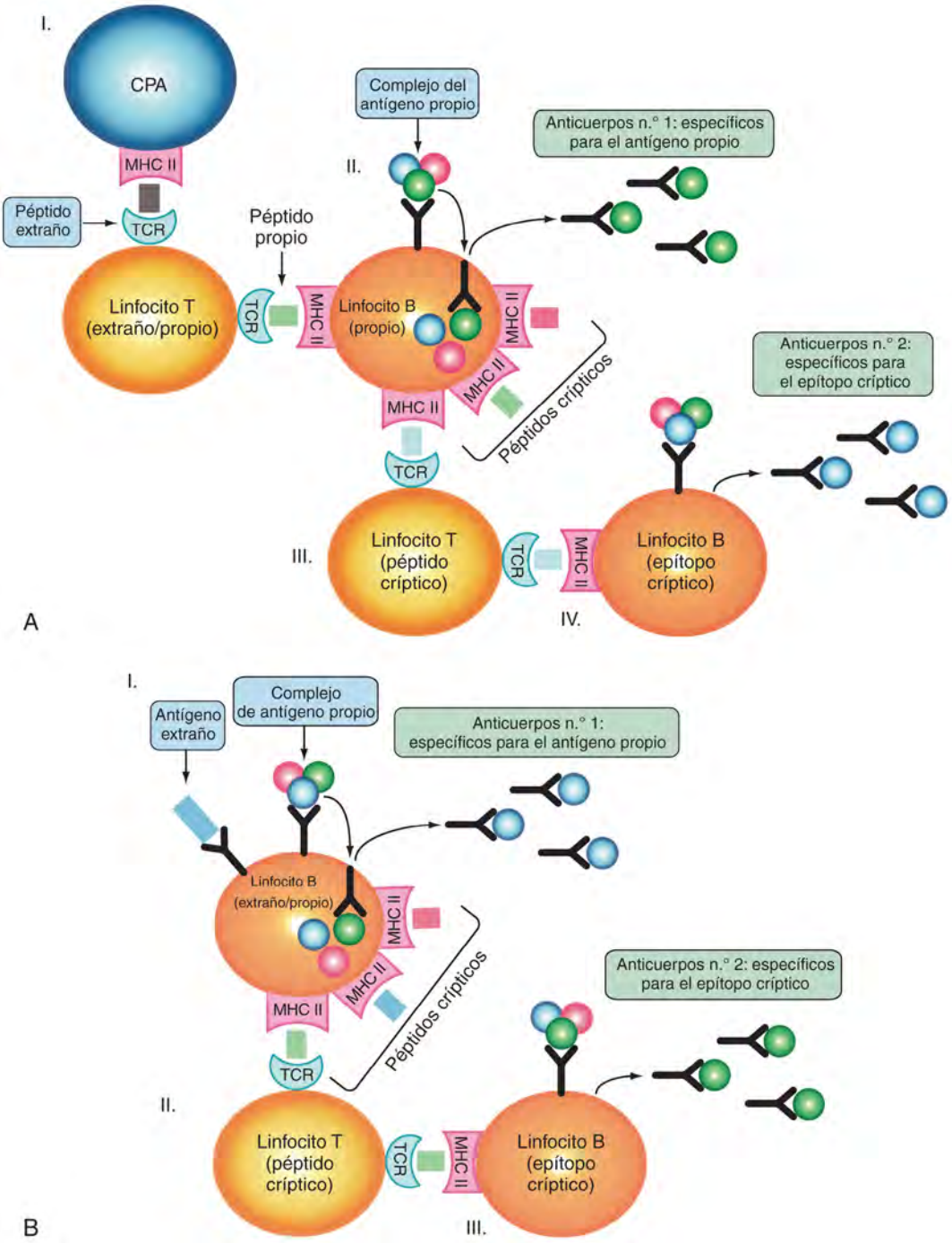
● **Fig. 13.7** Relación entre linfocitos B y células foliculares dendríticas (FDC). La interacción entre FDC y linfocitos B resulta en señales que median la selección positiva de linfocitos B en los centros germinales (CG). Los complejos antígeno-anticuerpo atrapados en la superficie de la FDC trasladan una señal al receptor de linfocitos B (BCR). Una segunda señal llega con la unión de CD21 de los linfocitos B a componentes del complemento C3 en la superficie de las FDC. *FcR,* receptor de Fc.

Cuando los centroblastos se convierten en centrocitos, precisan señales de supervivencia de linfocitos Tfh afines para superar su escasa expresión de Bcl-2 y elevada expresión de Fas. Las FDC son células del estroma que atrapan complejos de antígeno-anticuerpo por el FcγR y receptores del complemento en cuerpos conocidos como *icosomas* (cuerpos recubiertos de inmunocomplejos) en la superficie de la célula. Los icosomas contienen una señal específica de antígeno para los linfocitos B a través del BCR (fig. 13.8). Los centrocitos con BCR de mayor afinidad tienen mayores probabilidades de adquirir antígeno de las FDC y de presentar el antígeno a linfocitos Tfh afines. Estos centrocitos que reciben señales de ayuda de los linfocitos Tfh se salvan de la apoptosis gracias a la regulación al alza de la molécula Bcl-2. La implicación de los receptores del complemento CR1 y CR2 (CD21 y CD35, respectivamente) en los linfocitos B por componentes de la proteína del complemento C3 (iC3b, C3dg y C3d) unidos a las FDC podría mediar una señal coestimuladora secundaria[85]. Si los centrocitos no reciben estas señales de selección positiva, mueren rápidamente por una vía dependiente de Fas. Si reciben señales de supervivencia, continúan diferenciándose en linfocitos B de memoria o células plasmáticas.

Estructuras linfoides ectópicas

A pesar de ser la estructura prototípica para la inducción de las respuestas inmunitarias humorales, los CG no se encuentran exclusivamente en tejidos linfoides. Existen estructuras linfoides ectópicas con características similares a las del CG en zonas de inflamación crónica como la membrana sinovial de personas con artritis reumatoide, islotes pancreáticos en los individuos con diabetes tipo 1 y glándulas salivales de aquellos con síndrome de Sjögren[86].

Estas estructuras similares a CG se desarrollan aparentemente como consecuencia de una inflamación crónica, que conduce a la liberación de mediadores solubles, incluidas las quimiocinas CCL21 y CXCL12 que reclutan linfocitos[87]. Estos linfocitos, una vez activados, secretan citocinas como la linfotoxina, que actúan de forma paracrina y contribuyen a la organización de una estructura similar a la de las DC con sus zonas oscura y clara y la inducción local de AICDA. A diferencia de los CG de los órganos linfoides secundarios, estas estructuras no están encapsuladas. Los linfocitos B de estas estructuras, por tanto, se encuentran expuestos continuamente a los antígenos locales que tal vez falten en los órganos linfoides[88] y al microambiente inflamatorio que podría facilitar la evitación de los puntos reguladores en la diferenciación de los linfocitos B, contribuyendo así a un sesgo en la autoinmunidad potencial en estas zonas. Aunque no hay indicios de que estas estructuras sean la causa subyacente de ninguna enfermedad, en algunas podrían contribuir a la patología tisular y aumentar el conjunto de células plasmáticas autorreactivas y linfocitos de memoria. No todos los focos linfoides ectópicos comparten características con los CG. Desconocemos qué estructuras son más dañinas para el tejido.



• **Fig. 13.8** Diseminación de epítopos. (A) Diseminación de epítopos por activación de linfocitos T con reactividad cruzada. *I.* Tras la presentación antigénica de un péptido extraño que es reconocido por linfocitos T con reactividad cruzada, llegan señales coestimuladoras a linfocitos B con receptores de inmunoglobulina de superficie que reconocen un antígeno propio como parte de un complejo de moléculas propias. *II.* El complejo es ingerido por un linfocito B autorreactivo, y se generan anticuerpos específicos para el antígeno propio. *III.* Los linfocitos B autorreactivos procesan las moléculas propias y presentan complejos formados por un péptido críptico-complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en la superficie de la célula. *IV.* Si estos péptidos crípticos son reconocidos por linfocitos T autorreactivos no sometidos a tolerancia, los linfocitos B específicos para esos péptidos crípticos resultan activados y la respuesta de autoanticuerpos se extiende a otros componentes del complejo del antígeno propio. (B) Diseminación de epítopos por activación de linfocitos B autorreactivos. *I.* Un antígeno extraño que se parezca a una molécula propia puede mediar la endocitosis de una molécula propia que se incluye en un complejo con antígeno propio. Las moléculas propias del complejo son procesadas y expresadas en la superficie celular del linfocito B como complejos péptido críptico-MHC clase II. *II.* Los péptidos crípticos son reconocidos por linfocitos T autorreactivos no sometidos a tolerancia. *III.* Estos linfocitos T proporcionan coestimulación a los linfocitos B que reconocen los péptidos crípticos, resultando en la producción de más anticuerpos autorreactivos. *CPA,* célula presentadora de antígenos; *TCR,* receptor de linfocitos T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diferenciación de los linfocitos B

Tras la activación por el antígeno, los linfocitos B1 y B ZM se diferencian rápidamente a células plasmáticas secretoras de anticuerpos independientes de la ayuda de los linfocitos T. Esta respuesta humoral similar a la innata genera fundamentalmente células plasmáticas de corta duración que producen anticuerpos de baja afinidad, pero proporciona una protección inicial y rápida frente a microbios transportados por la sangre. Son los linfocitos B foliculares activados por antígenos los que generan respuestas de anticuerpos adaptativas mediante una reacción de CG que da origen a células plasmáticas y linfocitos B de memoria de larga duración.

Linfocitos B de memoria

Los linfocitos B de memoria posteriores al CG expresan genes de Ig que han pasado por CSR y SHM, y en los seres humanos se distinguen por la presencia del marcador CD27. La interacción CD40-CD40L contribuye a dirigir a los linfocitos B de CG a linfocitos B de memoria de larga duración. Al igual que los linfocitos B vírgenes en reposo, los linfocitos B de memoria se hallan en un estado metabólicamente quiescente. A diferencia de los linfocitos B vírgenes, la supervivencia de los linfocitos B de memoria no depende de BAFF. Desconocemos la duración exacta de la vida de los linfocitos B de memoria. Se ha propuesto que se mantienen toda la vida del huésped[84] o que son renovados constantemente mediante estimulación inespecífica[89] o específica de antígeno[90].

Los linfocitos B de memoria quiescentes circulan por todo el organismo hasta que vuelven a encontrarse con un antígeno específico, hecho que desencadena una respuesta inmunitaria secundaria potente. Los linfocitos B de memoria responden al antígeno mucho más rápido, requieren cantidades menores de antígeno e incluso pueden ser inducidos en su ausencia por mediadores solubles tales como IL-2 o IL-15, en parte porque el BCR ya está situado en las balsas lipídicas. Posteriormente, igual que los linfocitos B vírgenes, los de memoria ingieren el antígeno y expresan fragmentos de péptido-moléculas clase II del MHC. Tras la presentación antigénica del péptido a los linfocitos Th, los linfocitos B de memoria pasan a la expansión y pueden diferenciarse en células plasmáticas.

Células plasmáticas

La cascada de diferenciación de los linfocitos B culmina en la generación de una célula plasmática. A nivel molecular, el programa de diferenciación está dirigido por el represor de la transcripción conocido como *proteína 1 de maduración inducida por linfocitos B (Blimp-1)*[91], que induce un programa por el cual las células plasmáticas pierden la expresión de varios marcadores porque ya no expresan Ig de superficie, moléculas del MHC ni CD20. Ponen en marcha una mayor síntesis y secreción de proteínas y, en consecuencia, muestran un citoplasma grande con un retículo endoplásmico bien desarrollado dedicado a la producción de anticuerpos.

La Blimp-1 también silencia la expresión de CXCR5 y por este motivo los linfocitos B que se están diferenciando en células plasmáticas salen de los folículos linfoides y migran a regiones extrafoliculares del tejido linfoide secundario o a la médula ósea, donde tiene lugar el estadio final de maduración de las células plasmáticas. Los linfocitos B en el CG son inducidos a convertirse en células plasmáticas por parte de IL-5, IL-6 e IL-21. Las células plasmáticas tienen una vida de duración variable que puede consistir en días para las de corta duración que originan respuestas extrafoliculares o años en el caso de las células plasmáticas de larga duración nacidas en la respuesta de CG que migran a la médula ósea[92].

La longevidad de las células plasmáticas en la médula ósea depende de la presencia de un nicho que proporcione los factores de supervivencia CXCL12, IL-6, APRIL y TNF. La unión cruzada del FcγRIIb expresado por las células plasmáticas induce apoptosis, un fenómeno considerado responsable de limitar el repertorio de las células plasmáticas[6].

Tráfico de las células postinmunitarias

Las células plasmáticas regulan a la baja la expresión de CXCR5 y aumentan la de EBI2, un receptor quimiotáctico que guía a las células a las áreas externas de los folículos y regiones extrafoliculares. Tanto los linfocitos B de memoria como las células plasmáticas expresan CXCR4, que dirige la migración a la médula ósea, pero también permite la localización en tejidos linfoides. Por este motivo, se encuentran células plasmáticas que expresan CXCR4 alrededor del CG o los folículos de linfocitos B[93]. Un subgrupo de linfocitos de memoria expresa CXCR3 y, por tanto, migra hacia quimiocinas inflamatorias, como CXCL9 y CXCL10[94].

Activación no convencional de los linfocitos B

Aunque es un paradigma central que los linfocitos B requieren un antígeno afín para la activación, las infecciones inducen una respuesta de anticuerpos en la cual solo una fracción de los linfocitos B respondedores son específicos para el antígeno microbiano. Este fenómeno, conocido como *activación policlonal,* está inducido por varios mediadores tales como superantígenos, citocinas o la coestimulación de linfocitos T no afines, y conduce a la producción de anticuerpos autorreactivos.

Los superantígenos de los linfocitos B incluyen la proteína A de *Staphylococcus aureus* (SpA), la proteína gp120 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y la proteína 1 de membrana eritrocítica de *Plasmodium falciparum.* Estas proteínas comparten la capacidad de que evaden la necesidad de ser reconocidas en las CDR y se unen en cambio a regiones marco comunes a las familias de genes de Ig. Por este motivo, son capaces de activar múltiples clones; por ejemplo, la SpA reconoce Ig de la familia V_H3 que constituye hasta el 50% del repertorio de IgM[95]. Aunque la activación de múltiples clones de linfocitos B por un organismo podría considerarse una ventaja para el huésped, la activación policlonal conduce a una respuesta extrafolicular que, tras una hiperglobulinemia transitoria, agota el conjunto de linfocitos B, dejando un organismo vulnerable.

La activación no afín de los linfocitos B tiene lugar claramente en linfocitos B de memoria que son fácilmente activados por la presencia de mediadores solubles tales como IL-2, IL-15 o CpG (v. apartado «Linfocitos B de memoria»)[89]. En las infecciones crónicas, la activación policlonal parece una consecuencia de dos mecanismos no excluyentes mutuamente. El más sencillo es la activación por proximidad de los linfocitos B no afines por parte de citocinas inflamatorias. El segundo es la coestimulación mediada por linfocitos T $CD4^+$. La activación de linfocitos B no afines conlleva el riesgo intrínseco de activar linfocitos B autorreactivos, como se observa en infecciones experimentales y naturales[96].

Recombinación para cambio de clase independiente de linfocitos T en las mucosas

En la mucosa, se induce IgA específica de bacterias comensales a través de una maquinaria independiente de los linfocitos T que tiene lugar fuera del tejido linfoide organizado[97]. Como este fenómeno es independiente de los linfocitos T, otras interacciones tienen que aportar las señales necesarias para la CSR. Una de las moléculas candidatas es BAFF, expresada por las DC en las mucosas. BAFF induce CSR en los linfocitos B en presencia de IL-10 o TGF-β, presentes en el microambiente de la mucosa[98].

Selección del repertorio

La capacidad de discriminar entre antígenos extraños y propios es tan importante como la de organizar una respuesta inmunitaria protectora. Cualquier molécula derivada de los componentes intra- o extracelulares del huésped puede considerarse un antígeno propio; la censura de las

respuestas contra estos antígenos tiene lugar en toda la maduración de los linfocitos B y comprende múltiples mecanismos en los propios linfocitos B y en células que colaboran en su activación y diferenciación.

Tolerancia

El proceso aleatorio de la recombinación V(D)J genera un repertorio diverso de BCR que reconocen prácticamente a todos los antígenos y, por tanto, inevitablemente, también a los antígenos propios. La SHM durante las reacciones de CG también da origen a linfocitos B con BCR autorreactivos. Estos linfocitos B autorreactivos tienen que ser eliminados por un proceso conocido como *tolerancia.*

La tolerancia se logra mediante señales proporcionadas por el BCR, los correceptores, mediadores inflamatorios y productos intermediarios metabólicos que son integrados por la célula según su estadio de desarrollo. La unión cruzada del BCR durante el desarrollo o en ausencia de señales coestimuladoras activa mecanismos de tolerancia en linfocitos B inmaduros y de transición. Los mismos mecanismos que inducen tolerancia a los antígenos propios pueden inducir tolerancia a los patógenos y, como ciertos autoantígenos están confinados en zonas de privilegio inmunitario, las células específicas para ellos no son objeto de los mecanismos de la tolerancia.

El mecanismo de tolerancia depende del estadio de desarrollo del linfocito B y la fortaleza de la señal de BCR proporcionada por el antígeno. La fortaleza de la señal depende del grado de unión cruzada del BCR, que a su vez depende de la concentración del antígeno propio y de la afinidad del anticuerpo por el antígeno propio. Con poca unión cruzada del receptor, debido a la baja concentración o escasa afinidad por el antígeno, no hay señalización de BCR, y el linfocito B autorreactivo no se somete a tolerancia. Tres mecanismos median la tolerancia: edición del receptor, anergia y deleción. Cuando los mecanismos que regulan los linfocitos B autorreactivos fracasan, el fallo de la autotolerancia puede llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

Durante el desarrollo de los linfocitos B se generan linfocitos B autorreactivos en la médula ósea tras el reordenamiento de V(D)J y expresión de Ig de superficie sobre linfocitos B inmaduros. Debido al gran número de moléculas de anticuerpos diferentes que pueden formarse por la recombinación aleatoria de los genes de la región variable de las C_H y C_L y la asociación al alzar de las C_H y C_L, todas las personas generamos linfocitos B autorreactivos. El proceso de tolerancia que impide la maduración de los linfocitos B autorreactivos se produce con tal eficiencia que, a pesar de que más del 75% de los linfocitos B inmaduros portan receptores con cierto grado de autorreactividad, solo cerca del 30% de los linfocitos B vírgenes los tienen[99].

Edición de receptores

Un grado alto de unión cruzada del BCR durante el desarrollo resulta en un proceso conocido como *edición de receptores.* Este proceso implica un reordenamiento secundario de genes de las C_H o C_L. La edición de receptores requiere la reactivación de la maquinaria de recombinación y la expresión de nuevo de RAG-1/RAG-2. Cuando tiene éxito, la edición de receptores produce un receptor BCR con afinidad baja o nula por los antígenos presentes en su ambiente, y se permite que la célula continúe su desarrollo. También es posible detectar RAG-1/RAG-2 en algunos linfocitos en el CG o región extrafolicular, y algunos autores han interpretado este dato como prueba de que la edición de receptores tiene lugar asimismo en etapas posteriores del desarrollo de los linfocitos B.

Deleción

Una unión cruzada extensa del BCR también lleva a la apoptosis, de modo que se elimina el linfocito B autorreactivo. Este fue el primer mecanismo de tolerancia descrito para los linfocitos B[100] y durante mucho tiempo se creyó que era el mecanismo principal de la tolerancia central. Sin embargo, la deleción solo se produce cuando las células no son capaces de reducir su autorreactividad editando el BCR. La tolerancia a través de la deleción está mediada principalmente por la activación de una serie de proteasas endógenas. En los linfocitos B, las vías de Fas y Bcl-2 son importantes para regular la apoptosis.

Fas (también denominada *CD95* o *Apo-1*), un miembro de la familia de genes del receptor de TNF y el ligando de Fas, son proteínas transmembrana expresadas en una variedad de tipos celulares. El agrupamiento de Fas en la superficie de la célula, que se produce cuando las moléculas de Fas se unen al ligando de Fas, activa la apoptosis[101]. Parece que, cuando los linfocitos B implican a CD40L expresado en los linfocitos Th en ausencia de unión de BCR, la señalización de Fas induce apoptosis[102,103]. Las mutaciones de Fas *(lpr)* o del ligando de Fas *(gld)* en los ratones determinan un síndrome similar al LES caracterizado por la producción de autoanticuerpos patógenos y linfadenopatías. En los seres humanos, mutaciones similares causan linfadenopatías y anticuerpos antieritrocitos, pero estas personas no presentan anticuerpos anti-ADN ni glomerulonefritis[104].

La familia de genes *Bcl-2* está compuesta por moléculas que protegen frente a la apoptosis o la inducen en muchos tipos celulares. Las concentraciones relativas de estas moléculas determinan la vida y la muerte de una célula. Por ejemplo, un exceso de Bcl-2 o Bcl-xL promueve la supervivencia, mientras que un exceso de Bax o Bim induce la muerte de la célula[105]. Bcl-2 y Bcl-xL son reguladas en puntos críticos del desarrollo de los linfocitos B, pero pueden ser contrarrestadas fácilmente por la unión cruzada de BCR. El hecho de que ciertas cepas de ratón que sobreexpresan Bcl-2 en linfocitos B produzcan autoanticuerpos resalta la importancia de la apoptosis en la tolerancia[106].

Anergia

Es un estado de hiporrespuesta que se considera que se induce en los linfocitos B inmaduros cuando tienen un grado discreto de unión cruzada del BCR. Los linfocitos B anérgicos regulan a la baja los receptores de Ig de superficie y presentan desensibilización del BCR, bloqueando la activación de la señalización anterógrada. Los linfocitos B anérgicos duran poco. Un grupo[107] realizó unos estudios clásicos sobre la inducción de tolerancia de los linfocitos B en ratones diseñados para expresar un anticuerpo contra lisozima de huevo de gallina (HEL), junto con HEL soluble, que actúa como autoantígeno. En el modelo de ratón transgénico anti-HEL, los linfocitos B que se encuentran con HEL monovalente soluble resultan anergizados. Estos linfocitos B pueblan tejidos linfoides secundarios, pero no secretan anticuerpos anti-HEL ni son reclutados a los folículos de linfocitos B. Este fenómeno recibe el nombre de *exclusión folicular*[108].

Aunque la anergia implica que las células no son activadas por la implicación del BCR, pueden ser activadas por la coestimulación de linfocitos T no específicos de antígeno, LPS o IL-4. La exposición de linfocitos B anérgicos *in vivo* a antígeno multivalente en presencia de linfocitos Th activados también conduce en ocasiones a su activación[109]. En consecuencia, se ha planteado que los linfocitos B anérgicos pueden servir como fuente potencial de autoanticuerpos y quizá se activen en los trastornos inflamatorios.

Linfocitos B como reguladores inmunitarios

Los linfocitos B producen citocinas en respuesta a su ambiente. Se ha descrito que varios subgrupos de linfocitos B son capaces de suprimir la autoinmunidad, como los linfocitos B $CD1d^{\uparrow}CD5^{+}$ y linfocitos B de transición. Todos estos linfocitos B reguladores (Breg) producen IL-10 para suprimir las respuestas inmunitarias[110]. La función de los Breg depende de la estimulación a través de BCR y CD40. En personas sanas, los Breg secretan IL-10 en respuesta a la implicación de CD40, mientras que la población equivalente en pacientes con LES no lo hace[111]. Los Breg también son capaces de mediar la inmunodepresión a través de un mecanismo independiente de IL-10. Estudios recientes han identificado a la IL-35 como molécula efectora adicional

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para la función de los Breg[112,113]. Algunos Breg productores de IL-35 expresan CD138 y Blimp-1. Por tanto, los linfocitos B activados y las células plasmáticas son importantes en la regulación de las respuestas inmunitarias. Estos Breg no solo controlan la autoinmunidad, sino que también contienen las respuestas inmunitarias frente a infecciones microbianas.

Regulación por moléculas pequeñas

Además de los clásicos activadores y reguladores, las moléculas descritas en las siguientes secciones resultan especialmente importantes en la biología de los linfocitos B y las destacamos por su potencial como biomarcadores y compuestos terapéuticos.

Vitamina D

Se obtiene de la dieta o se sintetiza en la piel, seguido de la conversión en un producto biológico en el hígado y el riñón. El metabolito activo, 1,25-dihidroxivitamina D_3, reduce la activación y la proliferación de los linfocitos B, así como su diferenciación en células plasmáticas. Las concentraciones circulantes de vitamina D tienden a estar reducidas en pacientes con enfermedades autoinmunitarias; desconocemos si este fenómeno contribuye al proceso de enfermedad.

Estrógenos

Se sospecha de su implicación en las enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos B desde hace tiempo por el predominio del sexo femenino en estas enfermedades, y podría reflejar distintos mecanismos efectores. No obstante, los estrógenos modifican el repertorio de linfocitos B, permitiendo la supervivencia de linfocitos B autorreactivos, y alteran los compartimentos periféricos en ratones[114].

Leptina

Si bien en un inicio se describió como una hormona endocrina dedicada fundamentalmente al control del metabolismo, posteriormente mostró efectos reguladores de la inmunidad. Por ejemplo, un modelo murino de artritis inducida experimentalmente resulta atenuado en ratones deficientes en receptor de leptina[115], que promueve la supervivencia de los linfocitos B y su proliferación mediante la inducción de Bcl-2 y de la ciclina D1[116].

Autoinmunidad mediada por los linfocitos B

Es la consecuencia de la producción de anticuerpos autorreactivos. Contamos con múltiples mecanismos detallados que operan a lo largo de la maduración y la diferenciación de los linfocitos B diseñados para evitar la autorreactividad. El fallo de solo un punto de control de la tolerancia casi nunca provoca enfermedad autoinmunitaria[117]; sin embargo, podría aumentar la concentración de autoanticuerpos circulantes sin enfermedad clínica.

La generación de una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos B debe contar con: 1) generación de linfocitos B portadores de BCR autorreactivos; 2) fracaso de los mecanismos que en condiciones normales anularán su maduración a células plasmáticas de corta o larga duración, y 3) disfunción tisular inducida por los autoanticuerpos que causan los síntomas clínicos.

Origen de los linfocitos B autorreactivos

Teóricamente, pueden originarse en cualquier subpoblación de linfocitos B. En los ratones, los linfocitos B que tienen BCR de afinidades bajas pero con alta polirreactividad producen autoanticuerpos, pero estos ayudan a eliminar desechos celulares y pueden proteger al organismo frente a la autorreactividad patógena. Además, los indicios indican que los linfocitos B ZM secretan autoanticuerpos, que quizá ejerzan también una función fisiológica en vez de patológica.

Se ha descubierto que una población de linfocitos B, denominados *linfocitos B asociados a autoinmunidad (ABC, autoimmunity-associated B cells),* se expande en pacientes y ratones con enfermedades autoinmunitarias. Los ABC muestran un fenotipo específico, que expresa el marcador mieloide CD11c y el factor de transcripción de linfocitos T T-bet. Estos linfocitos parecen surgir de linfocitos B que han tenido contacto con antígenos dirigidos por el programa transcripcional T-bet. Los ABC no se activan de forma eficaz solo por su BCR; sin embargo, cuando se activan con ligandos TLR endosómicos e IL-21, cambian rápidamente de la producción de IgM a IgG2. Se ha descrito que los ABC de animales y pacientes con enfermedades autoinmunitarias producen predominantemente IgG autorreactiva[118,119].

Autorreactividad en el repertorio de linfocitos B preinmunitarios

Los estudios sobre la reactividad de los linfocitos B humanos han mostrado que, en el compartimento de linfocitos B periféricos sanos, cerca del 30% de los linfocitos B vírgenes tienen cierto grado de autorreactividad; sin embargo, pocos de ellos pueden considerarse potencialmente patógenos dada su escasa afinidad por los autoantígenos[99]. En personas con LES, la frecuencia de células autorreactivas llega al 50% en la población de linfocitos B vírgenes[120]; la prevalencia es máxima cuando la enfermedad está activa y disminuye en los periodos de latencia[121], lo que pone de manifiesto que un medio inflamatorio podría alterar la selección de los linfocitos B.

Autorreactividad en el repertorio de linfocitos B postinmunitarios

La mayoría de los autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias se generan mediante una reacción de CG porque han pasado por la CSR y muestran mutaciones somáticas extensas. Esto sugiere que el CG no posee un mecanismo infalible para eliminar eficazmente las células autorreactivas mutadas, aunque se producen la edición del receptor post-CG y la deleción de linfocitos B autorreactivos. Aún no conocemos del todo los mecanismos de tolerancia que previenen la generación de linfocitos B de memoria y células plasmáticas autorreactivas.

Activadores moleculares de la autoinmunidad

Varias teorías vigentes intentan explicar la activación y la expansión de linfocitos B autorreactivos que normalmente deberían ser silenciados. Se cree que la autoinmunidad surge de la combinación entre factores ambientales, como organismos infecciosos que impulsan una respuesta autoinmunitaria, y defectos genéticos, que alteran la regulación de los linfocitos B. Los modelos propuestos para la autoinmunidad son: 1) reactividad cruzada de antígenos extraños con los propios; 2) coestimulación inapropiada, y 3) umbrales alterados para la señalización de BCR.

Buena parte de nuestro conocimiento sobre la alteración de la autotolerancia y la progresión de la autoinmunidad proviene del examen de modelos de ratones. Los modelos de ratones autoinmunes pueden dividirse en dos grandes grupos: autoinmunidad inducida y autoinmunidad espontánea. Aunque la progresión de la autoinmunidad en los humanos se considera un proceso muy complejo en el que participan múltiples factores genéticos y ambientales, estos modelos animales han aportado mucha información sobre los procesos moleculares que conducen a la pérdida de la autotolerancia.

Mimetismo molecular

Un modelo propuesto para la iniciación de autorreactividad es que los linfocitos B con reactividad cruzada contra propios y extraños escapan de la tolerancia central porque el antígeno propio se expresa en concentraciones demasiado bajas para activar la inducción de tolerancia o debido a que la afinidad del anticuerpo por el autoantígeno queda por

debajo del umbral de señal. Estos linfocitos B son activados en la periferia por patógenos extraños parecidos a los antígenos propios y producen anticuerpos que se unen a antígenos extraños y propios. Esta reactividad cruzada se denomina *mimetismo molecular* y es un modelo popular para explicar la inducción de muchos trastornos autoinmunitarios[122]. Una vez eliminado el patógeno, la respuesta de autoanticuerpos suele disminuir porque ya no está presente la ayuda de los linfocitos T específicos de antígeno, a menos que se haya generado un gran número de células plasmáticas de larga duración. En el caso de personas con tendencia a la autoinmunidad, se ha propuesto que ciertos defectos intrínsecos de los linfocitos B impiden la regulación a la baja de la producción de autoanticuerpos, incluso después de la eliminación del antígeno extraño. Varios datos respaldan al mimetismo molecular como desencadenante de la autoinmunidad mediada por linfocitos B en algunos casos; por ejemplo, se han identificado anticuerpos contra organismos infecciosos que presentan reactividad cruzada con moléculas propias asociadas a enfermedades autoinmunitarias específicas[123] (tabla 13.5). Ejemplos interesantes son la reactividad cruzada observada entre la proteína M de *Streptococcus* del grupo A y la miosina cardiaca en la cardiopatía reumática y la reactividad cruzada entre *Campylobacter* y acuaporina.

Como las personas con y sin tendencia autoinmune tienen la capacidad de generar autoanticuerpos, no es probable que la reactividad cruzada entre antígenos extraños y propios sea la única responsable de la alteración de la tolerancia. Una explicación plausible es que el antígeno extraño actúe como desencadenante molecular para poner en marcha una respuesta inmunitaria a las moléculas propias, y un defecto en el mecanismo que regula la activación de los linfocitos B conduce a la propagación de la respuesta autoinmunitaria.

Por lo general, se genera una respuesta inmunitaria inicial contra un conjunto dominante de epítopos, seguida de una respuesta más tardía a epítopos secundarios o «crípticos», proceso conocido como *diseminación de epítopos*[124]. Esta es un aspecto importante de una respuesta inmunitaria protectora porque la capacidad de reconocer múltiples determinantes antigénicos aumenta la eficiencia de la neutralización y eliminación de los patógenos. Cuando se ha desencadenado una respuesta autoinmunitaria, la diseminación de epítopos puede llevar a la producción de autoanticuerpos adicionales con especificidad para múltiples antígenos propios. Se han propuestos varios mecanismos por los cuales la diseminación de epítopos desencadena una cascada de activación de linfocitos T y B. Por ejemplo, las células presentadoras de antígenos presentarían un péptido extraño que imita un péptido propio a los linfocitos T (v. fig. 13.8A). Esos linfocitos T con reactividad cruzada pasan a estar activados y constituyen una coestimulación de los linfocitos B autorreactivos que reconocen el antígeno propio, lo que resulta en la producción de autoanticuerpos específicos para el antígeno reconocido por el linfocito T. Tras la internalización del antígeno propio por parte de los linfocitos B autorreactivos, el autoantígeno se procesa y nuevos epítopos crípticos del antígeno propio son presentados a los linfocitos T. Un linfocito B que se una al antígeno propio no solo internaliza este antígeno, sino también cualquier complejo de moléculas que incluya el antígeno propio. Por este motivo, el linfocito B puede presentar epítopos crípticos de muchos antígenos propios y activar linfocitos T autorreactivos que representen múltiples autoespecificidades. En la periferia, están presentes linfocitos T que no han sido sometidos a tolerancia de estos epítopos (crípticos) y por tanto son activados por el péptido propio. Estos linfocitos T activados, a su vez, ayudan a proporcionar coestimulación y activar otros linfocitos B autorreactivos.

Alternativamente, los linfocitos B con reactividad cruzada podrían ser activados primero tras la exposición a antígenos extraños y la ayuda de los linfocitos T (v. fig. 13.8B). Estos linfocitos B internalizan antígenos propios y presentan péptidos crípticos a los linfocitos T que no han sido sometidos a tolerancia, provocando la activación de linfocitos T autorreactivos y la puesta en marcha de la cascada. Por este motivo, el mimetismo molecular y la diseminación de epítopos podrían llevar a la activación de linfocitos B y T específicos de múltiples autoantígenos siempre y cuando los autoantígenos formen un complejo *in vivo*.

TABLA 13.5 Muestras de reactividad cruzada de anticuerpos entre antígenos propios y extraños

Antígeno extraño	Antígeno propio
Yersinia, Klebsiella y *Streptococcus*[a]	ADN
Antígeno 1 nuclear del virus de Epstein-Barr[a]	SmD de ribonucleoproteínas
Proteína M de *Streptococcus*[b]	Miosina cardiaca
Proteína de la cápside de Coxsackie B3[c]	Miosina cardiaca
Nitrogenasa de *Klebsiella*[d]	Antígeno leucocítico humano B27
Lipoproteína de *Yersinia*[e]	Receptor de tirotropina
Proteína del *shock* térmico de micobacterias[f]	Componentes mitocondriales
Escherichia, Klebsiella y *Proteus*[g]	Receptor de acetilcolina
gpD derivado del virus herpes simple[g]	Receptor de acetilcolina

Trastornos autoinmunitarios que muestran anticuerpos con reactividad cruzada: *a,* lupus eritematoso sistémico; *b,* fiebre reumática; *c,* miocarditis; *d,* espondilitis anquilosante; *e,* enfermedad de Graves; *f,* cirrosis biliar primaria; *g,* miastenia grave.

Coestimulación supraóptima de linfocitos B

Es obvio que las señales coestimuladoras de los linfocitos T resultan críticas en la activación de los linfocitos B. Por este motivo, una coestimulación inapropiada podría conducir a la propagación de una respuesta inmunitaria dirigida contra un antígeno propio. La interacción entre B7 en los linfocitos B y CD28 en los T es crucial para la activación de linfocitos T específicos de antígeno y linfocitos B. Cuando se administra una proteína obtenida por ingeniería genética que inhibe las interacciones B7-CD28 a ratones autoinmunes, la progresión de la enfermedad queda bloqueada[125]. Recíprocamente, los linfocitos B autorreactivos presentes en ratones que sobreexpresan constitutivamente B7 no son sensibles a la destrucción por Fas, y los ratones presentan títulos altos de anticuerpos séricos[123]. La sobreexpresión de CD40 o CD40L también podría activar la autorreactividad. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión CD40-CD40L en presencia de IL-4 activa los linfocitos anérgicos. CD40L puede estar sobreexpresado en células linfoides de pacientes con LES[5,126].

La roquina 1/RC3H1, una presunta ubicuitina ligasa E3, regula la diferenciación de Tfh. La roquina 1 es una proteína de unión al ARN que media la degradación del ARNm[127]. Reprime la expresión de múltiples citocinas inflamatorias, como ICOS, una molécula coestimuladora importante para el desarrollo y la función de los Tfh. Los linfocitos Tfh son coestimuladores fuertes en el CG. Los ratones portadores de una mutación en el gen que codifica la roquina presentan anticuerpos anti-ADNbc de alta afinidad como resultado de un mayor número de linfocitos Tfh y B del CG[128].

La proteína de unión al factor 4 regulador del IFN (IBP) también regula las señales coestimuladoras de linfocitos T[129]. La IBP es un activador de Rho guanosina trifosfatasas (GTPasa) y es reclutada a la sinapsis inmunitaria tras la unión cruzada a los receptores de linfocitos T para mediar la reorganización del citoesqueleto. Los ratones deficientes en IBP muestran un fenotipo autoinmune caracterizado por la producción de anticuerpos anti-ADNbc y glomerulonefritis. La IBP es importante en la supervivencia y función efectora de los linfocitos T de memoria. Además, la IBP secuestra el factor de transcripción IRF4, impidiendo así que active la expresión de IL-17 e IL-21[130].

Los TLR pertenecen a una familia de receptores de reconocimiento de patógenos que ponen en marcha respuestas inmunitarias innatas ante varios componentes de los patógenos. Los TLR se expresan en la superficie celular o están localizados en los endosomas. Por este motivo, el TLR4 en la membrana plasmática se une a LPS bacterianos y los TLR7 y TLR9 endosómicos reconocen ARN y secuencias de ácidos nucleicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con CpG metilados, respectivamente, en los linfocitos B. Aparte de su participación en la maduración de las DC y la activación y diferenciación de los linfocitos T, los TLR están implicados directamente en múltiples pasos de las respuestas de anticuerpos. Algunos antígenos independientes de linfocitos T, como los LPS, se implican en vías de señales de BCR y TLR que inducen una fuerte activación de los linfocitos B. Durante la respuesta dependiente de linfocitos T, la coestimulación del TLR aumenta la captación de antígeno mediada por BCR y estimula enormemente la inducción de AICDA para las reacciones de CSR y CG. La activación de TLR también ha sido relacionada con inflamación crónica y enfermedades autoinmunitarias. Numerosos estudios indican que la unión de BCR y TLR a inmunocomplejos que contengan antígenos nucleares desencadena la activación de linfocitos B antinucleares, lo que implica que los TLR7 y TLR9 son capaces de aumentar la activación de linfocitos B autorreactivos en determinadas circunstancias[131-133].

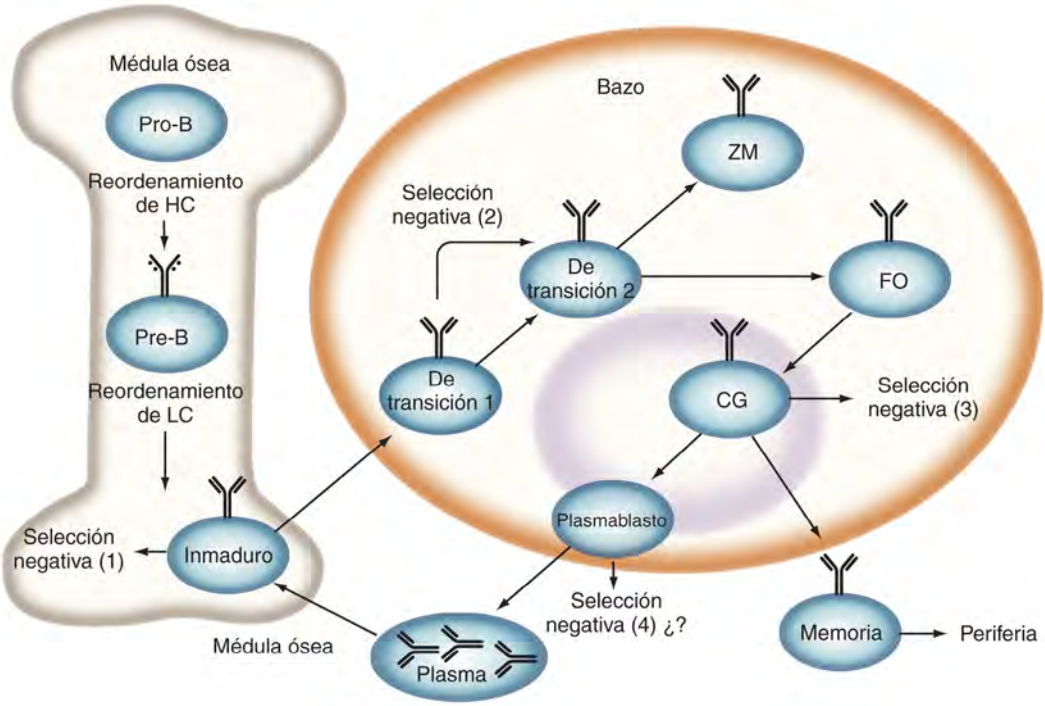
Umbrales de señalización de linfocitos B

Los efectos de alterar el umbral para la señalización de BCR han quedado demostrados en varios modelos de ratón. En ratones transgénicos que sobreexpresan CD19, componente del complejo de correceptor de BCR, los linfocitos B anérgicos son activados y secretan autoanticuerpos[134]. Este resultado indica que una reducción del requisito mínimo para la implicación del antígeno en el BCR puede llevar a la activación inapropiada de linfocitos B autorreactivos. Los ratones apolillados viables también desarrollan un síndrome autoinmunitario debido a una deficiencia natural en la fosfatasa SHP1, un potente regulador negativo de la señalización de BCR[74]. En estos ratones, los linfocitos B1 son responsables de la producción de anticuerpos IgM anti-ADN. Los ratones transgénicos deficientes en otras moléculas señalizadoras que alteran el umbral de activación, como CD22[65] y Lyn[68], también producen autoanticuerpos. Así pues, el descenso de los umbrales para la activación de linfocitos B inducida por antígenos puede llevar a la activación de linfocitos B autorreactivos.

Ahora se sabe que la coestimulación y la fuerza de la señalización del receptor de linfocitos T coordinan el metabolismo celular y los programas transcripcionales para guiar la diferenciación de los linfocitos T en subpoblaciones efectoras especializadas. Aún no se sabe si la reprogramación metabólica paralela influye en el destino y las funciones de los linfocitos B. El hecho de que los linfocitos B anérgicos se supriman metabólicamente y de que la inhibición de la glucolisis mediante el tratamiento con 2-desoxiglucosa *in vivo* parezca inhibir la producción de autoanticuerpos indica que las manipulaciones del inmunometabolismo pueden cambiar el resultado de las respuestas humorales[135,136].

Conclusión

La generación de un repertorio diverso de moléculas de anticuerpos constituye una línea de defensa muy importante frente a las infecciones microbianas. El sistema inmunitario está controlado exquisitamente en múltiples niveles para permitir la maduración de los linfocitos B que produce anticuerpos protectores a la vez que intenta evitar la producción de autoanticuerpos (fig. 13.9). Solo un pequeño porcentaje de los precursores de linfocitos B generados completa el recorrido de la madu-



● **Fig. 13.9** Puntos de control de selección en la maduración de los linfocitos B. Los linfocitos B autorreactivos pueden ser censurados en múltiples puntos de control del desarrollo. *(1)* Tras la expresión en la superficie de inmunoglobulina de superficie, los linfocitos B inmaduros que se encuentran con autoantígenos en la médula ósea son objeto de una selección negativa. *(2)* Los linfocitos B que no son eliminados en la médula ósea pueden sufrir la selección negativa en el estadio de linfocito B de transición. Los linfocitos B de transición que surgen de este estadio del desarrollo dan origen a los linfocitos B foliculares (FO) o de la zona marginal (ZM). Los linfocitos B FO activados por antígeno y la ayuda de linfocitos T afines progresan al estadio de linfocitos B de centro germinal (CG). *(3)* Los linfocitos B del CG que adquieren una afinidad alta por autoantígenos mediante el proceso de hipermutación somática pueden ser eliminados en el CG y así se bloquea su siguiente maduración a células plasmáticas o linfocitos de memoria de larga duración. *(4)* Hay indicios de que los plasmablastos autorreactivos quizá sean objeto también de una selección negativa. Las células plasmáticas de larga duración que surgen del proceso de selección migran principalmente a la médula ósea, y los linfocitos B de memoria circulan por toda la periferia. *HC,* cadena pesada; *LC,* cadena ligera.

ración. En los estadios del desarrollo de prolinfocito B y prelinfocito B, los linfocitos B con genes de C_H o C_L reordenados de manera aberrante son eliminados. Cuando los demás precursores avanzan al estadio de linfocito B inmaduro, son objeto de la selección negativa, es decir, los linfocitos B inmaduros con autoespecificidad resultan eliminados o inactivados, mientras que los linfocitos B no autorreactivos se liberan a la periferia. Los linfocitos B estimulados por antígenos extraños son expandidos selectivamente y sometidos a más diversificación de los genes de Ig en tejidos linfoides periféricos. Durante este estadio del desarrollo, los linfocitos B que expresan BCR de alta afinidad se someten a una selección positiva, mientras que aquellos con menor afinidad o los que han adquirido autorreactividad son eliminados. Los linfocitos B que pasan estos puntos de control del desarrollo críticos se diferencian en linfocitos B de memoria de larga duración o células plasmáticas. No conocemos del todo las causas subyacentes de la autoinmunidad asociada a los linfocitos B, pero, al igual que existen múltiples puntos de control para la supervivencia o activación de los linfocitos B autorreactivos, parece probable que en las enfermedades autoinmunitarias contribuyan múltiples defectos en los mecanismos reguladores que controlan la maduración y la diferenciación de los linfocitos B.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Schroeder H, Wald D, Greenspan N: Immunoglobulins: structure and function. In Paul W, editor: *Fundamental Immunology*, Philadelphia, 2008, Lippincott-Raven, pp 125-151.
2. Janeway C, Travers P, Walport M, et al: The structure of a typical antibody molecule. In Immunobiology, New York, Garland, 2001, p 96.
3. Janeway C, Travers P, Walport M, et al: Structural variation in immunoglobulin constant regions. In Immunobiology, New York, Garland, 2001, p 142.
4. Raghavan M, Bjorkman PJ: Fc receptors and their interactions with immunoglobulins, *Annu Rev Cell Dev Biol* 12:181-220, 1996.
5. Desai DD, Harbers SO, Flores M, et al: Fc gamma receptor IIB on dendritic cells enforces peripheral tolerance by inhibiting effector T cell responses, *J Immunol* 178(10):6217-6226, 2007.
6. Xiang Z, Cutler AJ, Brownlie RJ, et al: FcgammaRIIb controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis, *Nat Immunol* 8(4):419-429, 2007.
7. Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P: Role of J chain in secretory immunoglobulin formation, *Scand J Immunol* 52(3):240-248, 2000.
8. Wiersma EJ, Collins C, Fazel S, et al: Structural and functional analysis of J chain-deficient IgM, *J Immunol* 160(12):5979-5989, 1998.
9. Snapper C, Finkelman F: Immunoglobulin class switching. In Paul W, editor: *Immunology*, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven, pp 831.
10. Froelich CJ, Hanna WL, Poirier GG, et al: Granzyme B/perforin-mediated apoptosis of Jurkat cells results in cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase to the 89-kDa apoptotic fragment and less abundant 64-kDa fragment, *Biochem Biophys Res Commun* 227(3):658-665, 1996.
11. Janssen EM, Lemmens EE, Gour N, et al: Distinct roles of cytolytic effector molecules for antigen-restricted killing by CTL in vivo, *Immunol Cell Biol* 88(7):761-765, 2010.
12. Simister NE, Mostov KE: An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens, *Nature* 337(6203):184-187, 1989.
13. Roopenian DC, Christianson GJ, Sproule TJ, et al: The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs, *J Immunol* 170(7):3528-3533, 2003.
14. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, et al: The immune geography of IgA induction and function, *Mucosal Immunol* 1(1):11-22, 2008.
15. Woof JM, Kerr MA: The function of immunoglobulin A in immunity, *J Pathol* 208(2):270-282, 2006.
16. Yel L: Selective IgA deficiency, *J Clin Immunol* 30(1):10-16, 2010.
17. Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, et al: Identification of FcalphaRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcRgamma ITAM, *Immunity* 22(1):31-42, 2005.
18. Gould HJ, Sutton BJ: IgE in allergy and asthma today, *Nat Rev Immunol* 8(3):205-217, 2008.
19. Shan M, Carrillo J, Yeste A, et al: Secreted IgD amplifies humoral T helper 2 cell responses by binding basophils via galectin-9 and CD44, *Immunity* 49(4), 2018, 709-724 e8.
20. Chen K, Cerutti A: New insights into the enigma of immunoglobulin D, *Immunol Rev* 237(1):160-179, 2010.
21. Mulders-Manders CM, Simon A: Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol* 37(4):371-376, 2015.
22. Gorman JR, Alt FW: Regulation of immunoglobulin light chain isotype expression, *Adv Immunol* 69:113-181, 1998.
23. Brack C, Hirama M, Lenhard-Schuller R, et al: A complete immunoglobulin gene is created by somatic recombination, *Cell* 15(1):1-14, 1978.
24. Croce CM, Shander M, Martinis J, et al: Chromosomal location of the genes for human immunoglobulin heavy chains, *Proc Natl Acad Sci U S A* 76(7):3416-3419, 1979.
25. McBride OW, Hieter PA, Hollis GF, et al: Chromosomal location of human kappa and lambda immunoglobulin light chain constant region genes, *J Exp Med* 155(5):1480-1490, 1982.
26. Lefrane M: Nomenclature of the human immunoglobulin genes, Curr Protoc Immmunol Appedix 1, 2001. Appendix 1P.
27. Thomas LR, Cobb RM, Oltz EM: Dynamic regulation of antigen receptor gene assembly, *Adv Exp Med Biol* 650:103-115, 2009.
28. Akira S, Okazaki K, Sakano H: Two pairs of recombination signals are sufficient to cause immunoglobulin V-(D)-J joining, *Science* 238(4830):1134-1138, 1987.
29. Ramirez J, Lukin K, Hagman J: From hematopoietic progenitors to B cells: mechanisms of lineage restriction and commitment, *Curr Opin Immunol* 22(2):177-184, 2010.
30. Nutt SL, Heavey B, Rolink AG, et al: Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5, *Nature* 401(6753):556-562, 1999.
31. Solvason N, Kearney JF: The human fetal omentum: a site of B cell generation, *J Exp Med* 175(2):397-404, 1992.
32. Igarashi H, Kouro T, Yokota T, et al: Age and stage dependency of estrogen receptor expression by lymphocyte precursors, *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(26):15131-15136, 2001.
33. Souto-Carneiro MM, Sims GP, Girschik H, et al: Developmental changes in the human heavy chain CDR3, *J Immunol* 175(11):7425-7436, 2005.
34. Coulomb-L'Hermin A, Amara A, Schiff C, et al: Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) and antenatal human B cell lymphopoiesis: expression of SDF-1 by mesothelial cells and biliary ductal plate epithelial cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(15):8585-8590, 1999.
35. Gupta P, McCarthy JB, Verfaillie CM: Stromal fibroblast heparan sulfate is required for cytokine-mediated ex vivo maintenance of human long-term culture-initiating cells, *Blood* 87(8):3229-3236, 1996.
36. Melchers F: Checkpoints that control B cell development, *J Clin Invest* 125(6):2203-2210, 2015.
37. Duchosal MA: B-cell development and differentiation, *Semin Hematol* 34(1 Suppl 1):2-12, 1997.
38. Herzog S, Reth M, Jumaa H: Regulation of B-cell proliferation and differentiation by pre-B-cell receptor signalling, *Nat Rev Immunol* 9(3):195-205, 2009.
39. Ohnishi K, Melchers F: The nonimmunoglobulin portion of lambda5 mediates cell-autonomous pre-B cell receptor signaling, *Nat Immunol* 4(9):849-856, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40. Lortan JE, Oldfield S, Roobottom CA, et al: Migration of newly-produced virgin B cells from bone marrow to secondary lymphoid organs, *Adv Exp Med Biol* 237:87-92, 1988.
41. Mackay F, Schneider P: Cracking the BAFF code, *Nat Rev Immunol* 9(7):491-502, 2009.
42. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al: Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations, *J Exp Med* 190(11):1697-1710, 1999.
43. Moisini I, Davidson A: BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases, *Clin Exp Immunol* 158(2):155-163, 2009.
44. Carsetti R, Rosado MM, Wardmann H: Peripheral development of B cells in mouse and man, *Immunol Rev* 197:179-191, 2004.
45. Gross JA, Dillon SR, Mudri S, et al: TACI-Ig neutralizes molecules critical for B cell development and autoimmune disease. Impaired B cell maturation in mice lacking BLyS, *Immunity* 15(2):289-302, 2001.
46. Wirths S, Lanzavecchia A: ABCB1 transporter discriminates human resting naive B cells from cycling transitional and memory B cells, *Eur J Immunol* 35(12):3433-3441, 2005.
47. Weller S, Braun MC, Tan BK, et al: Human blood IgM "memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire, *Blood* 104(12):3647-3654, 2004.
48. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al: Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen, *J Exp Med* 197(7):939-945, 2003.
49. Weill JC, Weller S, Reynaud CA: Human marginal zone B cells, *Annu Rev Immunol* 27:267-285, 2009.
50. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL: Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70, *J Exp Med* 208(1):67-80, 2011.
51. Manser T: Textbook germinal centers? *J Immunol* 172(6):3369-3375, 2004.
52. Kim CH: The greater chemotactic network for lymphocyte trafficking: chemokines and beyond, *Curr Opin Hematol* 12(4):298-304, 2005.
53. Muller G, Lipp M: Concerted action of the chemokine and lymphotoxin system in secondary lymphoid-organ development, *Curr Opin Immunol* 15(2):217-224, 2003.
54. Pereira JP, Kelly LM, Cyster JG: Finding the right niche: B-cell migration in the early phases of T-dependent antibody responses, *Int immunol* 22(6):413-419, 2010.
55. Allen CD, Ansel KM, Low C, et al: Germinal center dark and light zone organization is mediated by CXCR4 and CXCR5, *Nat Immunol* 5(9):943-952, 2004.
56. Kiyono H, Fukuyama S: NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity, *Nat Rev Immunol* 4(9):699-710, 2004.
57. Boothby M, Rickert RC: Metabolic regulation of the immune humoral response, *Immunity* 46(5):743-755, 2017.
58. Kurosaki T: Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling, *Curr Opin Immunol* 9(3):309-318, 1997.
59. Treanor B, Depoil D, Gonzalez-Granja A, et al: The membrane skeleton controls diffusion dynamics and signaling through the B cell receptor, *Immunity* 32(2):187-199, 2010.
60. Cherukuri A, Dykstra M, Pierce SK: Floating the raft hypothesis: lipid rafts play a role in immune cell activation, *Immunity* 14(6):657-660, 2001.
61. Sato S, Jansen PJ, Tedder TF: CD19 and CD22 expression reciprocally regulates tyrosine phosphorylation of Vav protein during B lymphocyte signaling, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(24):13158-13162, 1997.
62. Bradbury LE, Kansas GS, Levy S, et al: The CD19/CD21 signal transducing complex of human B lymphocytes includes the target of antiproliferative antibody-1 and Leu-13 molecules, *J Immunol* 149(9):2841-2850, 1992.
63. Carter RH, Fearon DT: CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes, *Science* 256(5053):105-107, 1992.
64. Tedder TF, Inaoki M, Sato S: The CD19-CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity, *Immunity* 6(2):107-118, 1997.
65. Haas KM, Hasegawa M, Steeber DA, et al: Complement receptors CD21/35 link innate and protective immunity during Streptococcus pneumoniae infection by regulating IgG3 antibody responses, *Immunity* 17(6):713-723, 2002.
66. Sato S, Miller AS, Inaoki M, et al: CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signaling in CD22-deficient mice, *Immunity* 5(6):551-562, 1996.
67. Muller J, Nitschke L: The role of CD22 and Siglec-G in B-cell tolerance and autoimmune disease, *Nat Rev Rheumatol* 10(7):422-428, 2014.
68. Chan VW, Meng F, Soriano P, et al: Characterization of the B lymphocyte populations in Lyn-deficient mice and the role of Lyn in signal initiation and down-regulation, *Immunity* 7(1):69-81, 1997.
69. Bikah G, Carey J, Ciallella JR, et al: CD5-mediated negative regulation of antigen receptor-induced growth signals in B-1 B cells, *Science* 274(5294):1906-1909, 1996.
70. Neel BG: Role of phosphatases in lymphocyte activation, *Curr Opin Immunol* 9(3):405-420, 1997.
71. Pan C, Baumgarth N, Parnes JR: CD72-deficient mice reveal nonredundant roles of CD72 in B cell development and activation, *Immunity* 11(4):495-506, 1999.
72. Ujike A, Takeda K, Nakamura A, et al: Impaired dendritic cell maturation and increased T(H)2 responses in PIR-B(-/-) mice, *Nat Immunol* 3(6):542-548, 2002.
73. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor, *Immunity* 11(2):141-151, 1999.
74. Westhoff CM, Whittier A, Kathol S, et al: DNA-binding antibodies from viable motheaten mutant mice: implications for B cell tolerance, *J Immunol* 159(6):3024-3033, 1997.
75. Qu CK, Yu WM, Azzarelli B, et al: Biased suppression of hematopoiesis and multiple developmental defects in chimeric mice containing Shp-2 mutant cells, *Mol Cell Biol* 18(10):6075-6082, 1998.
76. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, et al: PTPN22: setting thresholds for autoimmunity, *Semin Immunol* 18(4):214-223, 2006.
77. Helgason CD, Kalberer CP, Damen JE, et al: A dual role for Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase (SHIP) in immunity: aberrant development and enhanced function of b lymphocytes in ship −/− mice, *J Exp Med* 191(5):781-794, 2000.
78. Karnell FG, Brezski RJ, King LB, et al: Membrane cholesterol content accounts for developmental differences in surface B cell receptor compartmentalization and signaling, *J Biol Chem* 280(27):25621-25628, 2005.
79. Harnett MM, Katz E, Ford CA: Differential signalling during B-cell maturation, *Immunol Lett* 98(1):33-44, 2005.
80. van Kooten C, Banchereau J: Functional role of CD40 and its ligand, *Int Arch Allergy Immunol* 113(4):393-399, 1997.
81. Abbas AK, Murphy KM, Sher A: Functional diversity of helper T lymphocytes, *Nature* 383(6603):787-793, 1996.
82. Paus D, Phan TG, Chan TD, et al: Antigen recognition strength regulates the choice between extrafollicular plasma cell and germinal center B cell differentiation, *J Exp Med* 203(4):1081-1091, 2006.
83. Gitlin AD, Shulman Z, Nussenzweig MC: Clonal selection in the germinal centre by regulated proliferation and hypermutation, *Nature* 509(7502):637-640, 2014.
84. Maruyama M, Lam KP, Rajewsky K: Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen, *Nature* 407(6804):636-642, 2000.
85. Tew JG, Wu J, Qin D, et al: Follicular dendritic cells and presentation of antigen and costimulatory signals to B cells, *Immunol Rev* 156:39-52, 1997.

86. Schroder AE, Greiner A, Seyfert C, et al: Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(1):221-225, 1996.
87. Gommerman JL, Browning JL: Lymphotoxin/light, lymphoid microenvironments and autoimmune disease, *Nat Rev Immunol* 3(8):642-655, 2003.
88. Aloisi F, Pujol-Borrell R: Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases, *Nat Rev Immunol* 6(3):205-217, 2006.
89. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A: Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells, *Science* 298(5601):2199-2202, 2002.
90. Bachmann MF, Odermatt B, Hengartner H, et al: Induction of long-lived germinal centers associated with persisting antigen after viral infection, *J Exp Med* 183(5):2259-2269, 1996.
91. Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, et al: Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program, *Immunity* 17(1):51-62, 2002.
92. Slifka MK, Ahmed R: Long-lived plasma cells: a mechanism for maintaining persistent antibody production, *Curr Opin Immunol* 10(3):252-258, 1998.
93. Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing, *Nat Rev Immunol* 3(10):822-829, 2003.
94. Muehlinghaus G, Cigliano L, Huehn S, et al: Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells, *Blood* 105(10):3965-3971, 2005.
95. Silverman GJ, Goodyear CS: Confounding B-cell defences: lessons from a staphylococcal superantigen, *Nat Rev Immunol* 6(6):465-475, 2006.
96. Hunziker L, Recher M, Macpherson AJ, et al: Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infections, *Nat Immunol* 4(4):343-349, 2003.
97. Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, et al: A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria, *Science* 288(5474):2222-2226, 2000.
98. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, et al: DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL, *Nat Immunol* 3(9):822-829, 2002.
99. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, et al: Predominant autoantibody production by early human B cell precursors, *Science* 301(5638):1374-1377, 2003.
100. Hartley SB, Goodnow CC: Censoring of self-reactive B cells with a range of receptor affinities in transgenic mice expressing heavy chains for a lysozyme-specific antibody, *Int Immunol* 6(9):1417-1425, 1994.
101. Ashkenazi A, Dixit VM: Death receptors: signaling and modulation, *Science* 281(5381):1305-1308, 1998.
102. Garrone P, Neidhardt EM, Garcia E, et al: Fas ligation induces apoptosis of CD40-activated human B lymphocytes, *J Exp Med* 182(5):1265-1273, 1995.
103. Schattner EJ, Elkon KB, Yoo DH, et al: CD40 ligation induces Apo-1/Fas expression on human B lymphocytes and facilitates apoptosis through the Apo-1/Fas pathway, *J Exp Med* 182(5):1557-1565, 1995.
104. Elkon KB, Marshak-Rothstein A: B cells in systemic autoimmune disease: recent insights from Fas-deficient mice and men, *Curr Opin Immunol* 8(6):852-859, 1996.
105. Knudson CM, Korsmeyer SJ: Bcl-2 and Bax function independently to regulate cell death, *Nat Genet* 16(4):358-363, 1997.
106. Strasser A, Whittingham S, Vaux DL, et al: Enforced BCL2 expression in B-lymphoid cells prolongs antibody responses and elicits autoimmune disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(19):8661-8665, 1991.
107. Goodnow CC, Crosbie J, Adelstein S, et al: Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice, *Nature* 334(6184):676-682, 1988.
108. Cyster JG, Hartley SB, Goodnow CC: Competition for follicular niches excludes self-reactive cells from the recirculating B-cell repertoire, *Nature* 371(6496):389-395, 1994.
109. Cooke MP, Heath AW, Shokat KM, et al: Immunoglobulin signal transduction guides the specificity of B cell-T cell interactions and is blocked in tolerant self-reactive B cells, *J Exp Med* 179(2):425-438, 1994.
110. Mauri C: Regulation of immunity and autoimmunity by B cells, *Curr Opin Immunol* 22(6):761-767, 2010.
111. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F, et al: CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients, *Immunity* 32(1):129-140, 2010.
112. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al: IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases, *Nature* 507:366-370, 2014.
113. Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, et al: Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease, *Nat Med* 20(6):633-641, 2014.
114. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, et al: Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation, *J Clin Invest* 109(12):1625-1633, 2002.
115. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, et al: Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis, *J Immunol* 168(2):875-882, 2002.
116. Lam QL, Wang S, Ko OK, et al: Leptin signaling maintains B-cell homeostasis via induction of Bcl-2 and Cyclin D1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(31):13812-13817, 2010.
117. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, *Cell* 130(1):25-35, 2007.
118. Phalke S, Marrack P: Age (autoimmunity) associated B cells (ABCs) and their relatives, *Curr Opin Immunol* 55:75-80, 2018.
119. Rubtsova K, Rubtsov AV, Cancro MP, et al: Age-associated B cells: A T-bet-dependent effector with roles in protective and pathogenic immunity, *J Immunol* 195(5):1933-1937, 2015.
120. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al: Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus, *J Exp Med* 201(5):703-711, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Schroeder H, Wald D, Greenspan N: Immunoglobulins: structure and function. In Paul W, editor: *Fundamental Immunology*, Philadelphia, 2008, Lippincott-Raven, pp 125-151.
2. Janeway C, Travers P, Walport M, et al: The structure of a typical antibody molecule. In Immunobiology, New York, Garland, 2001, p 96.
3. Janeway C, Travers P, Walport M, et al: Structural variation in immunoglobulin constant regions. In Immunobiology, New York, Garland, 2001, p 142.
4. Raghavan M, Bjorkman PJ: Fc receptors and their interactions with immunoglobulins, *Annu Rev Cell Dev Biol* 12:181-220, 1996.
5. Desai DD, Harbers SO, Flores M, et al: Fc gamma receptor IIB on dendritic cells enforces peripheral tolerance by inhibiting effector T cell responses, *J Immunol* 178(10):6217-6226, 2007.
6. Xiang Z, Cutler AJ, Brownlie RJ, et al: FcgammaRIIb controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis, *Nat Immunol* 8(4):419-429, 2007.
7. Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P: Role of J chain in secretory immunoglobulin formation, *Scand J Immunol* 52(3):240-248, 2000.
8. Wiersma EJ, Collins C, Fazel S, et al: Structural and functional analysis of J chain-deficient IgM, *J Immunol* 160(12):5979-5989, 1998.
9. Snapper C, Finkelman F: Immunoglobulin class switching. In Paul W, editor: *Immunology*, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven, pp 831.
10. Froelich CJ, Hanna WL, Poirier GG, et al: Granzyme B/perforin-mediated apoptosis of Jurkat cells results in cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase to the 89-kDa apoptotic fragment and less abundant 64-kDa fragment, *Biochem Biophys Res Commun* 227(3):658-665, 1996.
11. Janssen EM, Lemmens EE, Gour N, et al: Distinct roles of cytolytic effector molecules for antigen-restricted killing by CTL in vivo, *Immunol Cell Biol* 88(7):761-765, 2010.
12. Simister NE, Mostov KE: An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens, *Nature* 337(6203):184-187, 1989.
13. Roopenian DC, Christianson GJ, Sproule TJ, et al: The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs, *J Immunol* 170(7):3528-3533, 2003.
14. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, et al: The immune geography of IgA induction and function, *Mucosal Immunol* 1(1):11-22, 2008.
15. Woof JM, Kerr MA: The function of immunoglobulin A in immunity, *J Pathol* 208(2):270-282, 2006.
16. Yel L: Selective IgA deficiency, *J Clin Immunol* 30(1):10-16, 2010.
17. Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, et al: Identification of FcalphaRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcRgamma ITAM, *Immunity* 22(1):31-42, 2005.
18. Gould HJ, Sutton BJ: IgE in allergy and asthma today, *Nat Rev Immunol* 8(3):205-217, 2008.
19. Shan M, Carrillo J, Yeste A, et al: Secreted IgD amplifies humoral T helper 2 cell responses by binding basophils via galectin-9 and CD44, *Immunity* 49(4), 2018, 709-724 e8.
20. Chen K, Cerutti A: New insights into the enigma of immunoglobulin D, *Immunol Rev* 237(1):160-179, 2010.
21. Mulders-Manders CM, Simon A: Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol* 37(4):371-376, 2015.
22. Gorman JR, Alt FW: Regulation of immunoglobulin light chain isotype expression, *Adv Immunol* 69:113-181, 1998.
23. Brack C, Hirama M, Lenhard-Schuller R, et al: A complete immunoglobulin gene is created by somatic recombination, *Cell* 15(1):1-14, 1978.
24. Croce CM, Shander M, Martinis J, et al: Chromosomal location of the genes for human immunoglobulin heavy chains, *Proc Natl Acad Sci U S A* 76(7):3416-3419, 1979.
25. McBride OW, Hieter PA, Hollis GF, et al: Chromosomal location of human kappa and lambda immunoglobulin light chain constant region genes, *J Exp Med* 155(5):1480-1490, 1982.
26. Lefrane M: Nomenclature of the human immunoglobulin genes, Curr Protoc Immmunol Appedix 1, 2001. Appendix 1P.
27. Thomas LR, Cobb RM, Oltz EM: Dynamic regulation of antigen receptor gene assembly, *Adv Exp Med Biol* 650:103-115, 2009.
28. Akira S, Okazaki K, Sakano H: Two pairs of recombination signals are sufficient to cause immunoglobulin V-(D)-J joining, *Science* 238(4830):1134-1138, 1987.
29. Ramirez J, Lukin K, Hagman J: From hematopoietic progenitors to B cells: mechanisms of lineage restriction and commitment, *Curr Opin Immunol* 22(2):177-184, 2010.
30. Nutt SL, Heavey B, Rolink AG, et al: Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5, *Nature* 401(6753):556-562, 1999.
31. Solvason N, Kearney JF: The human fetal omentum: a site of B cell generation, *J Exp Med* 175(2):397-404, 1992.
32. Igarashi H, Kouro T, Yokota T, et al: Age and stage dependency of estrogen receptor expression by lymphocyte precursors, *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(26):15131-15136, 2001.
33. Souto-Carneiro MM, Sims GP, Girschik H, et al: Developmental changes in the human heavy chain CDR3, *J Immunol* 175(11):7425-7436, 2005.
34. Coulomb-L'Hermin A, Amara A, Schiff C, et al: Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) and antenatal human B cell lymphopoiesis: expression of SDF-1 by mesothelial cells and biliary ductal plate epithelial cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(15):8585-8590, 1999.
35. Gupta P, McCarthy JB, Verfaillie CM: Stromal fibroblast heparan sulfate is required for cytokine-mediated ex vivo maintenance of human long-term culture-initiating cells, *Blood* 87(8):3229-3236, 1996.
36. Melchers F: Checkpoints that control B cell development, *J Clin Invest* 125(6):2203-2210, 2015.
37. Duchosal MA: B-cell development and differentiation, *Semin Hematol* 34(1 Suppl 1):2-12, 1997.
38. Herzog S, Reth M, Jumaa H: Regulation of B-cell proliferation and differentiation by pre-B-cell receptor signalling, *Nat Rev Immunol* 9(3):195-205, 2009.
39. Ohnishi K, Melchers F: The nonimmunoglobulin portion of lambda5 mediates cell-autonomous pre-B cell receptor signaling, *Nat Immunol* 4(9):849-856, 2003.
40. Lortan JE, Oldfield S, Roobottom CA, et al: Migration of newly-produced virgin B cells from bone marrow to secondary lymphoid organs, *Adv Exp Med Biol* 237:87-92, 1988.
41. Mackay F, Schneider P: Cracking the BAFF code, *Nat Rev Immunol* 9(7):491-502, 2009.
42. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al: Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations, *J Exp Med* 190(11):1697-1710, 1999.
43. Moisini I, Davidson A: BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases, *Clin Exp Immunol* 158(2):155-163, 2009.
44. Carsetti R, Rosado MM, Wardmann H: Peripheral development of B cells in mouse and man, *Immunol Rev* 197:179-191, 2004.
45. Gross JA, Dillon SR, Mudri S, et al: TACI-Ig neutralizes molecules critical for B cell development and autoimmune disease. Impaired B cell maturation in mice lacking BLyS, *Immunity* 15(2):289-302, 2001.
46. Wirths S, Lanzavecchia A: ABCB1 transporter discriminates human resting naive B cells from cycling transitional and memory B cells, *Eur J Immunol* 35(12):3433-3441, 2005.
47. Weller S, Braun MC, Tan BK, et al: Human blood IgM "memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire, *Blood* 104(12):3647-3654, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al: Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen, *J Exp Med* 197(7):939-945, 2003.
49. Weill JC, Weller S, Reynaud CA: Human marginal zone B cells, *Annu Rev Immunol* 27:267-285, 2009.
50. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL: Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70, *J Exp Med* 208(1):67-80, 2011.
51. Manser T: Textbook germinal centers? *J Immunol* 172(6):3369-3375, 2004.
52. Kim CH: The greater chemotactic network for lymphocyte trafficking: chemokines and beyond, *Curr Opin Hematol* 12(4):298-304, 2005.
53. Muller G, Lipp M: Concerted action of the chemokine and lymphotoxin system in secondary lymphoid-organ development, *Curr Opin Immunol* 15(2):217-224, 2003.
54. Pereira JP, Kelly LM, Cyster JG: Finding the right niche: B-cell migration in the early phases of T-dependent antibody responses, *Int Immunol* 22(6):413-419, 2010.
55. Allen CD, Ansel KM, Low C, et al: Germinal center dark and light zone organization is mediated by CXCR4 and CXCR5, *Nat Immunol* 5(9):943-952, 2004.
56. Kiyono H, Fukuyama S: NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity, *Nat Rev Immunol* 4(9):699-710, 2004.
57. Boothby M, Rickert RC: Metabolic regulation of the immune humoral response, *Immunity* 46(5):743-755, 2017.
58. Kurosaki T: Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling, *Curr Opin Immunol* 9(3):309-318, 1997.
59. Treanor B, Depoil D, Gonzalez-Granja A, et al: The membrane skeleton controls diffusion dynamics and signaling through the B cell receptor, *Immunity* 32(2):187-199, 2010.
60. Cherukuri A, Dykstra M, Pierce SK: Floating the raft hypothesis: lipid rafts play a role in immune cell activation, *Immunity* 14(6):657-660, 2001.
61. Sato S, Jansen PJ, Tedder TF: CD19 and CD22 expression reciprocally regulates tyrosine phosphorylation of Vav protein during B lymphocyte signaling, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(24):13158-13162, 1997.
62. Bradbury LE, Kansas GS, Levy S, et al: The CD19/CD21 signal transducing complex of human B lymphocytes includes the target of antiproliferative antibody-1 and Leu-13 molecules, *J Immunol* 149(9):2841-2850, 1992.
63. Carter RH, Fearon DT: CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes, *Science* 256(5053):105-107, 1992.
64. Tedder TF, Inaoki M, Sato S: The CD19-CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity, *Immunity* 6(2):107-118, 1997.
65. Haas KM, Hasegawa M, Steeber DA, et al: Complement receptors CD21/35 link innate and protective immunity during Streptococcus pneumoniae infection by regulating IgG3 antibody responses, *Immunity* 17(6):713-723, 2002.
66. Sato S, Miller AS, Inaoki M, et al: CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signaling in CD22-deficient mice, *Immunity* 5(6):551-562, 1996.
67. Muller J, Nitschke L: The role of CD22 and Siglec-G in B-cell tolerance and autoimmune disease, *Nat Rev Rheumatol* 10(7):422-428, 2014.
68. Chan VW, Meng F, Soriano P, et al: Characterization of the B lymphocyte populations in Lyn-deficient mice and the role of Lyn in signal initiation and down-regulation, *Immunity* 7(1):69-81, 1997.
69. Bikah G, Carey J, Ciallella JR, et al: CD5-mediated negative regulation of antigen receptor-induced growth signals in B-1 B cells, *Science* 274(5294):1906-1909, 1996.
70. Neel BG: Role of phosphatases in lymphocyte activation, *Curr Opin Immunol* 9(3):405-420, 1997.
71. Pan C, Baumgarth N, Parnes JR: CD72-deficient mice reveal nonredundant roles of CD72 in B cell development and activation, *Immunity* 11(4):495-506, 1999.
72. Ujike A, Takeda K, Nakamura A, et al: Impaired dendritic cell maturation and increased T(H)2 responses in PIR-B(-/-) mice, *Nat Immunol* 3(6):542-548, 2002.
73. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor, *Immunity* 11(2):141-151, 1999.
74. Westhoff CM, Whittier A, Kathol S, et al: DNA-binding antibodies from viable motheaten mutant mice: implications for B cell tolerance, *J Immunol* 159(6):3024-3033, 1997.
75. Qu CK, Yu WM, Azzarelli B, et al: Biased suppression of hematopoiesis and multiple developmental defects in chimeric mice containing Shp-2 mutant cells, *Mol Cell Biol* 18(10):6075-6082, 1998.
76. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, et al: PTPN22: setting thresholds for autoimmunity, *Semin Immunol* 18(4):214-223, 2006.
77. Helgason CD, Kalberer CP, Damen JE, et al: A dual role for Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase (SHIP) in immunity: aberrant development and enhanced function of b lymphocytes in ship −/− mice, *J Exp Med* 191(5):781-794, 2000.
78. Karnell FG, Brezski RJ, King LB, et al: Membrane cholesterol content accounts for developmental differences in surface B cell receptor compartmentalization and signaling, *J Biol Chem* 280(27):25621-25628, 2005.
79. Harnett MM, Katz E, Ford CA: Differential signalling during B-cell maturation, *Immunol Lett* 98(1):33-44, 2005.
80. van Kooten C, Banchereau J: Functional role of CD40 and its ligand, *Int Arch Allergy Immunol* 113(4):393-399, 1997.
81. Abbas AK, Murphy KM, Sher A: Functional diversity of helper T lymphocytes, *Nature* 383(6603):787-793, 1996.
82. Paus D, Phan TG, Chan TD, et al: Antigen recognition strength regulates the choice between extrafollicular plasma cell and germinal center B cell differentiation, *J Exp Med* 203(4):1081-1091, 2006.
83. Gitlin AD, Shulman Z, Nussenzweig MC: Clonal selection in the germinal centre by regulated proliferation and hypermutation, *Nature* 509(7502):637-640, 2014.
84. Maruyama M, Lam KP, Rajewsky K: Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen, *Nature* 407(6804):636-642, 2000.
85. Tew JG, Wu J, Qin D, et al: Follicular dendritic cells and presentation of antigen and costimulatory signals to B cells, *Immunol Rev* 156:39-52, 1997.
86. Schroder AE, Greiner A, Seyfert C, et al: Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(1):221-225, 1996.
87. Gommerman JL, Browning JL: Lymphotoxin/light, lymphoid microenvironments and autoimmune disease, *Nat Rev Immunol* 3(8):642-655, 2003.
88. Aloisi F, Pujol-Borrell R: Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases, *Nat Rev Immunol* 6(3):205-217, 2006.
89. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A: Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells, *Science* 298(5601):2199-2202, 2002.
90. Bachmann MF, Odermatt B, Hengartner H, et al: Induction of long-lived germinal centers associated with persisting antigen after viral infection, *J Exp Med* 183(5):2259-2269, 1996.
91. Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, et al: Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program, *Immunity* 17(1):51-62, 2002.

92. Slifka MK, Ahmed R: Long-lived plasma cells: a mechanism for maintaining persistent antibody production, *Curr Opin Immunol* 10(3):252-258, 1998.
93. Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing, *Nat Rev Immunol* 3(10):822-829, 2003.
94. Muehlinghaus G, Cigliano L, Huehn S, et al: Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells, *Blood* 105(10):3965-3971, 2005.
95. Silverman GJ, Goodyear CS: Confounding B-cell defences: lessons from a staphylococcal superantigen, *Nat Rev Immunol* 6(6):465-475, 2006.
96. Hunziker L, Recher M, Macpherson AJ, et al: Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infections, *Nat Immunol* 4(4):343-349, 2003.
97. Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E: A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria, *Science* 288(5474):2222-2226, 2000.
98. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, et al: DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL, *Nat Immunol* 3(9):822-829, 2002.
99. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, et al: Predominant autoantibody production by early human B cell precursors, *Science* 301(5638):1374-1377, 2003.
100. Hartley SB, Goodnow CC: Censoring of self-reactive B cells with a range of receptor affinities in transgenic mice expressing heavy chains for a lysozyme-specific antibody, *Int Immunol* 6(9):1417-1425, 1994.
101. Ashkenazi A, Dixit VM: Death receptors: signaling and modulation, *Science* 281(5381):1305-1308, 1998.
102. Garrone P, Neidhardt EM, Garcia E, et al: Fas ligation induces apoptosis of CD40-activated human B lymphocytes, *J Exp Med* 182(5):1265-1273, 1995.
103. Schattner EJ, Elkon KB, Yoo DH, et al: CD40 ligation induces Apo-1/Fas expression on human B lymphocytes and facilitates apoptosis through the Apo-1/Fas pathway, *J Exp Med* 182(5):1557-1565, 1995.
104. Elkon KB, Marshak-Rothstein A: B cells in systemic autoimmune disease: recent insights from Fas-deficient mice and men, *Curr Opin Immunol* 8(6):852-859, 1996.
105. Knudson CM, Korsmeyer SJ: Bcl-2 and Bax function independently to regulate cell death, *Nat Genet* 16(4):358-363, 1997.
106. Strasser A, Whittingham S, Vaux DL, et al: Enforced BCL2 expression in B-lymphoid cells prolongs antibody responses and elicits autoimmune disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(19):8661-8665, 1991.
107. Goodnow CC, Crosbie J, Adelstein S, et al: Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice, *Nature* 334(6184):676-682, 1988.
108. Cyster JG, Hartley SB, Goodnow CC: Competition for follicular niches excludes self-reactive cells from the recirculating B-cell repertoire, *Nature* 371(6496):389-395, 1994.
109. Cooke MP, Heath AW, Shokat KM, et al: Immunoglobulin signal transduction guides the specificity of B cell-T cell interactions and is blocked in tolerant self-reactive B cells, *J Exp Med* 179(2):425-438, 1994.
110. Mauri C: Regulation of immunity and autoimmunity by B cells, *Curr Opin Immunol* 22(6):761-767, 2010.
111. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F, et al: CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients, *Immunity* 32(1):129-140, 2010.
112. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, et al: IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases, *Nature* 507(7492):366-370, 2014.
113. Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, et al: Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease, *Nat Med* 20(6):633-641, 2014.
114. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, et al: Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation, *J Clin Invest* 109(12):1625-1633, 2002.
115. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, et al: Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis, *J Immunol* 168(2):875-882, 2002.
116. Lam QL, Wang S, Ko OK, et al: Leptin signaling maintains B-cell homeostasis via induction of Bcl-2 and Cyclin D1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(31):13812-13817, 2010.
117. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, *Cell* 130(1):25-35, 2007.
118. Phalke S, Marrack P: Age (autoimmunity) associated B cells (ABCs) and their relatives, *Curr Opin Immunol* 55:75-80, 2018.
119. Rubtsova K, Rubtsov AV, Cancro MP, et al: Age-associated B cells: a T-bet-dependent effector with roles in protective and pathogenic immunity, *J Immunol* 195(5):1933-1937, 2015.
120. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al: Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus, *J Exp Med* 201(5):703-711, 2005.
121. Yurasov S, Tiller T, Tsuiji M, et al: Persistent expression of autoantibodies in SLE patients in remission, *J Exp Med* 203(10):2255-2261, 2006.
122. Davies JM: Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? *Immunol Cell Biol* 75(2):113-126, 1997.
123. Munz C, Lunemann JD, Getts MT, et al: Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 9(4):246-258, 2009.
124. McCluskey J, Farris AD, Keech CL, et al: Determinant spreading: lessons from animal models and human disease, *Immunol Rev* 164:209-229, 1998.
125. Daikh DI, Finck BK, Linsley PS, et al: Long-term inhibition of murine lupus by brief simultaneous blockade of the B7/CD28 and CD40/gp39 costimulation pathways, *J Immunol* 159(7):3104-3108, 1997.
126. Koshy M, Berger D, Crow MK: Increased expression of CD40 ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes, *J Clin Invest* 98(3):826-837, 1996.
127. Leppek K, Schott J, Reitter S, et al: Roquin promotes constitutive mRNA decay via a conserved class of stem-loop recognition motifs, *Cell* 153(4):869-881, 2013.
128. Yu D, Vinuesa CG: The elusive identity of T follicular helper cells, *Trends Immunol* 31(10):377-383, 2010.
129. Fanzo JC, Yang W, Jang SY, et al: Loss of IRF-4-binding protein leads to the spontaneous development of systemic autoimmunity, *J Clin Invest* 116(3):703-714, 2006.
130. Chen Q, Yang W, Gupta S, et al: IRF-4-binding protein inhibits interleukin-17 and interleukin-21 production by controlling the activity of IRF-4 transcription factor, *Immunity* 29(6):899-911, 2008.
131. Berland R, Fernandez L, Kari E, et al: Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice, *Immunity* 25(3):429-440, 2006.
132. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, et al: Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus, *Immunity* 25(3):417-428, 2006.
133. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al: Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors, *Nature* 416(6881):603-607, 2002.
134. Inaoki M, Sato S, Weintraub BC, et al: CD19-regulated signaling thresholds control peripheral tolerance and autoantibody production in B lymphocytes, *J Exp Med* 186(11):1923-1931, 1997.
135. Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, et al: Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells, *J Immunol* 192(8):3626-3636, 2014.
136. Yin Y, Choi SC, Xu Z, et al: Normalization of CD4+ T cell metabolism reverses lupus, *Sci Transl Med* 7(274), 2015, 274ra18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

14

Fibroblastos y sinoviocitos similares a fibroblastos

CHRISTOPHER D. BUCKLEY Y ANDREW FILER

PUNTOS CLAVE

- Los fibroblastos están programados epigenéticamente para determinar la estructura y la función únicas de distintos órganos y tejidos. No obstante, estas características exclusivas podrían contribuir a enfermedades orgánicas específicas.
- Los fibroblastos tisulares pueden ser reclutados de distintas fuentes y tipos celulares, como médula ósea, sangre y células del estroma local, y actuar de células centinela de la inmunidad innata específica de órgano.
- En situaciones de inflamación, los fibroblastos se convierten en elementos clave del sistema inmunitario porque reclutan y modulan las acciones y la supervivencia de las células inmunitarias infiltrantes.
- Los fibroblastos pueden ser programados epigenéticamente a través de la exposición al estrés inflamatorio y ambiental de tal modo que prolongan inadecuadamente la inflamación, que pasa a ser persistente.
- En la membrana sinovial, las acciones anómalas persistentes de los fibroblastos resultan en un daño continuado a estructuras articulares vitales, como cartílago y hueso, que, sin tratamiento, resultarán en deformidad y alteración funcional.
- Los avances recientes en el análisis transcriptómico de células individuales han demostrado la existencia de subpoblaciones de fibroblastos con marcadores y funciones específicos en la membrana sinovial, con la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

¿Qué es un fibroblasto?

La arquitectura de los órganos y tejidos está ajustada estrechamente a su función para proporcionar microambientes en los cuales puedan llevarse a cabo con eficiencia las funciones especializadas. La naturaleza y el temperamento de esos microambientes están definidos principalmente por las células del estroma que residen en los tejidos. El tipo celular más abundante en el estroma corresponde a los fibroblastos, responsables de la síntesis y la remodelación de los componentes de la matriz extracelular (MEC). Además, su capacidad de producir y responder a factores de crecimiento y citocinas permite interacciones recíprocas con estructuras epiteliales y endoteliales y con leucocitos infiltrantes. Los fibroblastos también integran estímulos microambientales, como tensión de oxígeno y pH. En consecuencia, los fibroblastos resultan críticos para el desarrollo y la homeostasis del tejido, y su función a menudo se describe como *paisajista (landscaping)*.

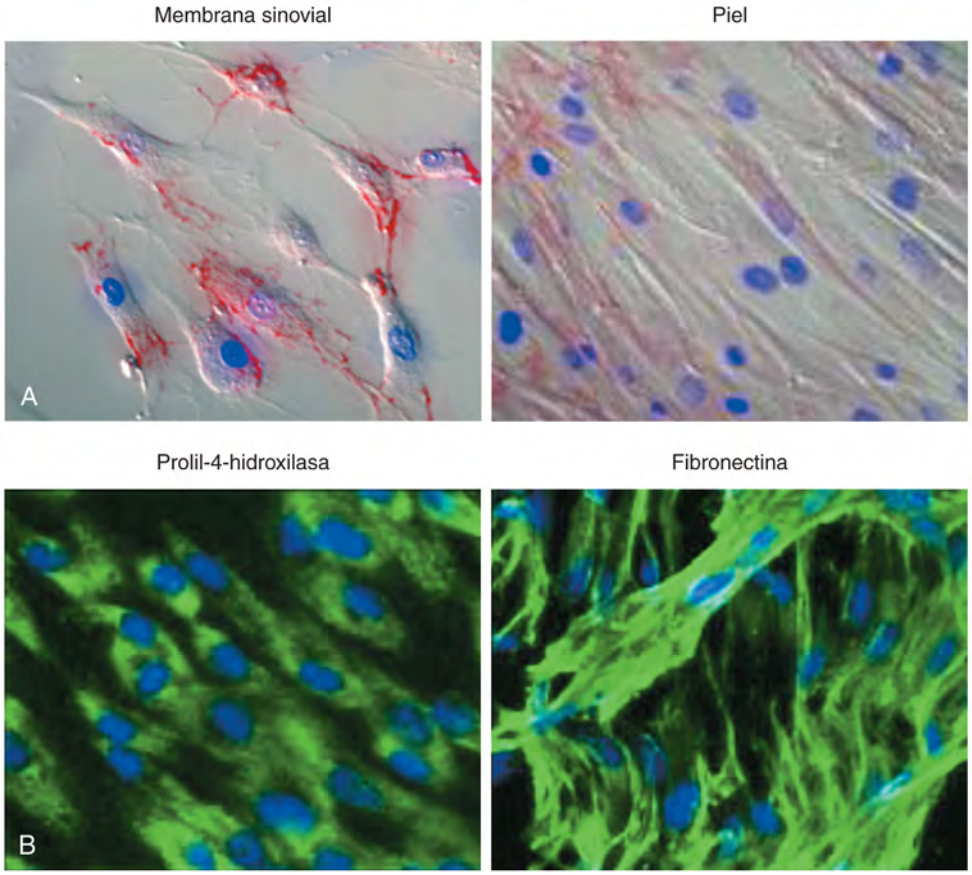
Identidad y microambientes de los fibroblastos

Los macrófagos residentes tisulares en el hígado (células de Kupffer) y el pulmón (macrófagos alveolares) realizan funciones muy diferentes a las de los macrófagos del encéfalo (células de la glía) o de la piel (células de Langerhans), y sin embargo todos pertenecen a la familia de monocitos/macrófagos. Hasta hace poco tiempo, los fibroblastos se consideraban células ubicuas y genéricas con un fenotipo común incluso en tejidos distintos. No obstante, ahora sabemos que los fibroblastos de distintos órganos son más parecidos a sus homólogos macrófagos, con características morfológicas exclusivas y repertorios de proteínas de la MEC, citocinas, moléculas coestimuladoras y quimiocinas especializadas según el microambiente en el que se encuentran. Esta caracterización también extiende su función a células «centinela de la inmunidad», que expresan receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato, como receptores tipo Toll (TLR), que desencadenan una respuesta proinflamatoria cuando se unen a determinantes bacterianos o víricos.

El examen de los perfiles de transcripción de los fibroblastos con el uso de técnicas de micromatrices revela que los fibroblastos conservan una memoria sólida de su posición anatómica y función en el organismo. Los primeros estudios demostraron que los transcriptomas de fibroblastos (es decir, el cuadro global de genes transcritos medido con micromatrices) podían clasificarse en grupos periféricos (fibroblastos de articulaciones sinoviales o de la piel) o linfáticos (amígdalas o ganglios linfáticos), según su órgano de origen, con el potencial de modificar sus perfiles de transcripción ante la exposición a mediadores inflamatorios, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) 4 o interferón (IFN) γ. Un análisis más extenso de los perfiles de expresión de fibroblastos humanos primarios realizado por un estudio[1] ha puesto de manifiesto diferencias a gran escala relacionadas con tres grandes divisiones anatómicas: anterior-posterior, proximal-distal y dérmico-no dérmico. Se encontró que los genes implicados en la formación de patrones, señalización celular y remodelación de la matriz eran los responsables principales de estas divisiones[1]. El perfil de expresión génica de los fibroblastos podría, por tanto, ser relevante para asignar una identidad posicional dentro del organismo.

Más recientemente ha quedado claro que estos cambios estables en la transcripción génica son producidos por la activación y el silenciamiento epigenéticos de la familia HOX de genes de paisajismo *(landscaping)*[2]. Esa creación de patrones epigenéticos, en la que se establecen modificaciones covalentes a las regiones reguladoras del ADN o a las histonas alrededor de las cuales se enrolla el ADN para controlar el acceso de los complejos transcripcionales, es un prototipo de las modificaciones estables que también se observan en los fibroblastos. Las modificaciones epigenéticas resultan en cambios estables en la expresión génica que persisten durante generaciones celulares en ausencia de mutaciones de la secuencia de ADN primaria, y por tanto impulsan la persistencia de la enfermedad, como se describe con más detalle en el capítulo 26.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 14.1** Fenotipo de los fibroblastos. (A) Tinción y microscopia de contraste por interferencia diferencial de fibroblastos vivos en un cultivo que muestran sus características morfológicas típicas y las notables diferencias entre los fibroblastos sinoviales de la articulación con artritis reumatoide y los fibroblastos de la piel. La tinción roja (fibronectina) pone de manifiesto productos de la matriz. La tinción azul indica núcleos. (B) El estado de células del estroma se confirma por microscopia de fluorescencia de las células, que muestra enzimas de síntesis del colágeno (prolil-4-hidroxilasa) en su interior y producción de matriz (fibronectina) en la superficie de los fibroblastos de la piel.

Origen embriológico

El problema de diferenciar los fibroblastos de distinto origen o madurez ha sido complejo históricamente por la ausencia de marcadores de superficie celular específicos. Mientras que los marcadores del *cluster* de diferenciación (CD) han revolucionado el aislamiento y el estudio de los subgrupos de leucocitos, solo se han identificado marcadores de mala calidad y en una cifra relativamente baja que permitan la identificación de subpoblaciones de fibroblastos. Por este motivo, los fibroblastos han sido identificados clásicamente mediante su estructura en forma de huso (fig. 14.1), producción de MEC y ausencia de marcadores positivos para las células endoteliales, epiteliales y hematopoyéticas.

No obstante, cada vez más indicios apuntan a que los fibroblastos no son una población homogénea, sino que realmente se trata de subgrupos de células, de forma muy similar a los macrófagos tisulares y las células dendríticas (DC). Es probable que el tejido conjuntivo contenga una mezcla de distintos linajes de fibroblastos, con fibroblastos maduros presentes al lado de otros más inmaduros que son capaces de diferenciarse en otras células del tejido conjuntivo. Los estudios de los últimos 15 años han empezado a identificar nuevos marcadores que demarcan distintas subpoblaciones de células estromales durante el desarrollo y tienen el potencial de servir de marcadores para distintas subpoblaciones de fibroblastos, cada una con funciones diferentes. Esos marcadores incluyen la actina de músculo liso, que destaca una población de células secretoras activadas llamadas *miofibroblastos,* y marcadores descubiertos hace menos tiempo, como CD248 y gp38 (podoplanina) (tabla 14.1[3-14]; v. también la exposición posterior). Más recientemente, el desarrollo de técnicas transcriptómicas de células individuales ha permitido el descubrimiento de grupos diferenciados de células estromales y leucocitos en los tejidos que permiten la correlación entre marcadores basados en proteínas y la función entre las células clasificadas a partir de tejido desagregado. Esto abre la puerta a nuevas terapias que eliminan o promueven la diferenciación de subpoblaciones específicas en los tejidos diana. Los fibroblastos se han definido en cuanto a su origen embrionario y relaciones de linaje, y por lo general se considera que tienen un origen mesenquimatoso. Sin embargo, se han identificado poblaciones celulares que parecen empañar la distinción entre poblaciones hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Además, se han descrito otras variaciones inesperadas en el linaje, como diferenciación de células madre neurales en los linajes hematopoyéticos mieloide y linfoide. Por esos motivos, la clasificación según esos linajes cada vez es más insostenible.

Origen de los fibroblastos tisulares

Tanto la inflamación como la cicatrización de heridas se caracterizan por la formación de tejido nuevo. Sin embargo, ciertos hallazgos recientes indican que las nuevas células que forman los tejidos remodelados quizá no provengan de la proliferación de células residentes en el tejido indemne adyacente, como se suponía antes. Este hallazgo es importante porque en la artritis reumatoide (AR) y en trastornos patológicos fibróticos los fibroblastos se acumulan en un número excesivo a pesar de unas tasas de proliferación aparentemente bajas. El origen inicial de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 14.1 Marcadores del estroma sinovial y su localización y relevancia funcional

Marcador	Tipo celular asociado	Localización sinovial	Relevancia funcional
CD55	Sinoviocito similar al fibroblasto	Capa de revestimiento	Receptor/ligando para el macrófago sinovial CD97[3]
VCAM-1	Sinoviocito similar al fibroblasto	Capa de revestimiento	Fibroblastos activados de la capa de revestimiento; molécula de adhesión[4]
α-SMA	Miofibroblasto	Variable; subpoblación minoritaria	Fibroblastos secretores profibróticos[5]
CD248/endosialina	Pericito	Fibroblastos de la subcapa y pericitos	Inflamación aguda[6], cáncer y vasculogénesis[7]
gp38/podoplanina	Pericito y endotelio linfático	Fibroblastos de la capa de revestimiento, pericitos y endotelio linfático	Función estructural, proangiogénesis en ganglios linfáticos[8]; promueve la motilidad en el cáncer[9]
5B5/prolil-4-hidroxilasa	Marcador de fibroblastos en general *in vivo*	Células de revestimiento y de la subcapa	Marca la maquinaria de síntesis del colágeno[10]
S-100A4/FSP-1/Mts-1	—	Células de revestimiento y de la subcapa y regiones invasivas	Implicación en el cáncer y la capacidad invasiva a través de la motilidad y alteraciones de la apoptosis[11]
FAP	Asociada a fibroblastos α-SMA^{+12}	Capa de revestimiento	Participación en fibroblastos del cáncer[13] y protectora si se bloquea la ectoenzima en la artritis reumatoide[14]

α-SMA, actina de músculo liso α; *FAP*, proteína de activación de los fibroblastos; *VCAM-1*, molécula de adhesión celular vascular 1.

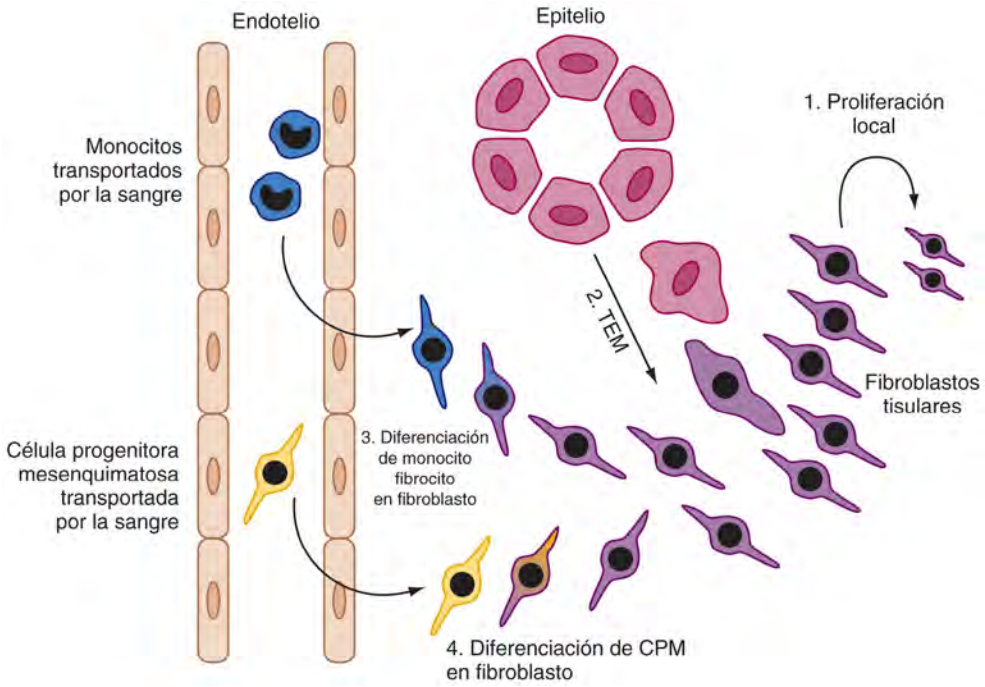
los fibroblastos es el de las células mesenquimatosas primarias y, con la estimulación apropiada, los fibroblastos pueden proliferar localmente para generar nuevos fibroblastos; sin embargo, aunque sí se produce un aumento de la cifra de fibroblastos debido a la proliferación local, los fibroblastos también pueden surgir de otras fuentes (fig. 14.2). La primera de estas fuentes es la transición de epitelial a mesenquimatosa (TEM) local. La TEM es un mecanismo de desarrollo esencial y fisiológicamente importante para diversificar las células en la formación de tejidos complejos. Sin embargo, los fibroblastos también parecen derivarse de este proceso en el tejido adulto tras un estrés epitelial, como inflamación o lesión tisular. La TEM desagrega las células epiteliales y las reconforma para el traslado. El epitelio pierde la polaridad, como pone de manifiesto la pérdida de uniones adherentes, uniones herméticas, desmosomas y filamentos intermedios de citoqueratina. Las células epiteliales también reordenan sus fibras de estrés de F-actina y expresan filopodios y lamelipodios. Se cree que se secreta una combinación de citocinas y metaloproteinasas de la matriz (MMP) asociadas a la digestión de la membrana basal, y es importante en el proceso. La transición de poblaciones epiteliales a mesenquimatosas tiene lugar en el cáncer y en enfermedades del pulmón y el riñón, y el proceso se ha implicado en trastornos fibróticos[15]. Los primeros indicios apuntan a que podría producirse un fenómeno similar en la membrana sinovial de la AR[16].

Una explicación alternativa para la acumulación de células del estroma en personas con trastornos inflamatorios crónicos como la AR es la posibilidad de precursores transportados por la sangre. A mediados de la década de 1990, se descubrió que hay precursores vasculares (angioblastos) circulando en la sangre de personas sanas y que podrían ser reclutados a zonas de vasculogénesis en un modelo de isquemia en las patas traseras de conejos[17]. Este hallazgo demostró que existen precursores mesenquimatosos circulantes fuera del sistema hematopoyético. El trabajo posterior ha confirmado la presencia de células circulantes de un fenotipo mesenquimatoso en los humanos. Estas células tienen un parecido notable con los fibroblastos sinoviales presentes en las articulaciones de las personas con AR, que se acumulan en grandes cantidades en el revestimiento de la articulación a pesar de las escasas muestras de proliferación. Curiosamente, un grupo[18] demostró que la llegada de esas células precedía a la inflamación en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratones, lo que indica que tal vez los precursores de células del estroma transportados por la sangre participen en la iniciación de la enfermedad inflamatoria. Además, es posible que los propios fibroblastos sinoviales se desplacen por el torrente sanguíneo, al menos entre secciones distantes del cartílago humano en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID)[19], lo que da pie a un curioso paralelismo con el cáncer y el concepto radical de la AR como enfermedad metastásica del estroma.

Otra célula precursora circulante que podría explicar la acumulación de fibroblastos en la enfermedad es el fibrocito. Los fibrocitos, que constituyen del 0,1 al 0,5% de las células no eritrocíticas en la sangre periférica, llegan rápidamente a las zonas de daño tisular y contribuyen a la remodelación tisular en modelos de enfermedad pulmonar inflamatoria[20]. Los fibrocitos son células adherentes con una estructura en forma de huso. Expresan moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y colágeno tipo I y nacen de la fracción CD14^{+} (monocitos) de la sangre periférica[21]. Son capaces de elaborar matriz y diferenciarse hacia el linaje de fibroblastos bajo la influencia de las citocinas, especialmente del factor de crecimiento transformante (TGF) β. El simple hecho de que un tipo celular surgido aparentemente del linaje de los monocitos pueda convertirse en una célula «mesenquimatosa» del estroma como el fibroblasto implica un mayor grado de plasticidad y falta de distinción de la línea divisoria aparentemente clara que previamente considerábamos que existía entre los linajes hematopoyéticos y no hematopoyéticos.

Fibroblastos y células progenitoras mesenquimatosas

La posible función de los precursores de células mesenquimatosa circulantes (denominadas *células madre mesenquimatosas* [CMM], *células estromales mesenquimatosas* o *células progenitoras mesenquimatosas* [CPM]) como origen de los fibroblastos tisulares se pone de relieve por la notable capacidad de estas células de diferenciarse en otros miembros de la familia del tejido conjuntivo, como células del cartílago, hueso, adipocito y músculo liso. Esta capacidad se demostró inicialmente en células estromales de la médula ósea, fibroblastos sinoviales de la AR y células mesenquimatosas circulantes. De este modo, fue posible definir un fenotipo mesenquimatoso característico de acuerdo con la hipótesis



● **Fig. 14.2** Vías de diferenciación en fibroblastos tisulares. En respuesta a heridas o inflamación, se produce un número mayor de fibroblastos en el tejido. *1.* Los fibroblastos pueden proliferar localmente para generar nuevos fibroblastos. *2.* La transición de poblaciones de células epiteliales a estromales tiene lugar en el cáncer y en enfermedades del pulmón, el riñón y posiblemente la membrana sinovial. *3.* Los fibrocitos nacen de la población de monocitos en la sangre y después se diferencian en fibroblastos en el tejido. *4.* Las células progenitoras mesenquimatosas (CPM) transportadas por la sangre podrían ser reclutadas a los tejidos y diferenciarse localmente en fibroblastos tisulares. *TEM,* transición de epitelial a mesenquimatosa.

de que la membrana sinovial reumatoide pasa a estar poblada por una gran proporción de CPM circulantes exportadas de la médula ósea. No obstante, actualmente la capacidad de diferenciación en un triple linaje (pluripotencialidad) es una propiedad de muchos fibroblastos tisulares adultos, aunque ligeramente variable en los fibroblastos de distintos tejidos, lo que implica un grado de plasticidad hasta ahora no sospechado en las poblaciones de células estromales del organismo[22]. Los dos campos previamente separados de la biología de las células precursoras mesenquimatosas y la biología de los fibroblastos, en gran medida centrada en las enfermedades, han convergido rápidamente por estos motivos. A pesar de todo, el concepto de precursores estromales de la médula ósea sigue siendo interesante; en modelos de ratones quimera con expresión de la proteína fluorescente verde (GFP) de médula ósea, las articulaciones artríticas contenían un número significativamente mayor de células GFP^+ que las no artríticas, lo que respalda el origen medular de las poblaciones de fibroblastos en expansión[23].

Características fisiológicas y funciones de los fibroblastos

Producción de componentes de la matriz extracelular

Garantizar la homeostasis de la MEC es una de las funciones principales de los fibroblastos. Para realizarla, los fibroblastos tienen que ser capaces de producir y degradar la MEC, así como adherirse e interaccionar con los componentes de la matriz existentes. Los fibroblastos producen varias moléculas de la MEC: proteínas fibrosas y componentes del gel de polisacáridos, como colágenos, fibronectinas, vitronectina y proteoglucanos, que después se ensamblan en una red tridimensional. Este mecanismo constituye un andamiaje por el que pueden desplazarse otros tipos celulares que usan distintas estrategias para moverse por la MEC[24]. También proporciona un sustrato para la creación de gradientes haptotácticos (con base tisular en vez de líquida) de quimiocinas y el depósito de factores de crecimiento que dirijan el movimiento y el comportamiento celular de forma regional[25]. Los tipos de moléculas de la MEC producidas por poblaciones individuales de fibroblastos varían según el tejido, reflejando la diversidad de los fibroblastos en los distintos órganos. Por ejemplo, los fibroblastos dérmicos producen cantidades significativas de colágeno tipo VII, que se adhiere a las capas epidérmica y dérmica de la piel. Los fibroblastos de otros órganos, como el pulmón y el riñón, producen principalmente colágenos fibrilares intersticiales (sobre todo tipos I y III).

En la membrana sinovial, los fibroblastos también ejercen una función de barrera, ya que aportan a la cavidad articular y al cartílago adyacente moléculas lubricantes, como el ácido hialurónico, además de nutrientes derivados del plasma. Anatómicamente, la membrana íntima sinovial es una estructura inusual que mantiene la función de barrera en ausencia de una membrana basal abundante en laminina, que sí tienen las estructuras epiteliales. Además de la falta de membrana basal, los contactos celulares entre los sinoviocitos similares a fibroblastos también carecen de uniones herméticas y desmosomas. Sin embargo, una adhesión homófila fuerte entre los sinoviocitos está mediada por la molécula de adhesión cadherina 11 (v. más adelante), responsable en gran medida de la organización de los fibroblastos en el tejido sinovial. En presencia de enfermedad, los fibroblastos tienen que migrar a zonas de lesión o remodelación tisular e interaccionar con moléculas de la MEC mediante receptores de superficie específicos. A través de esos receptores, los fibroblastos deben detectar cambios en la estructura y composición celular de los tejidos conjuntivos. Responden dinámicamente ajustando la producción de componentes de la MEC y entrelazándoles en la matriz adecuada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 14.2 Moléculas de adhesión celular de los fibroblastos y sus moléculas receptoras/ligandos

Familia	CAM	Otros nombres	Ligandos
Integrinas	$\alpha_1 \beta_1$	VLA-1	Laminina y colágeno
	$\alpha_2 \beta_1$	VLA-2	Laminina y colágeno
	$\alpha_3 \beta_1$	VLA-3	Laminina, colágeno y fibronectina
	$\alpha_4 \beta_1$	VLA-4 y CD49d/CD29	VCAM-1 y fibronectina CS1
	$\alpha_5 \beta_1$	VLA-5	Fibronectina
	$\alpha_6 \beta_1$	VLA-6	Laminina
	$\alpha_L \beta_2$	LFA-1 y CD11a/CD18	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 y JAM-A
	$\alpha_M \beta_2$	Mac-1, CR3 y CD11b/CD18	ICAM-2, iC3b, fibrinógeno y factor X
	$\alpha_X \beta_2$	P150, 95 y CD11c/CD18	iC3b y fibrinógeno
	$\alpha_E \beta_2$		E-cadherina
	$\alpha_4 \beta_7$	CD49d	Fibronectina, VCAM-1 y MadCAM-1
	$\alpha_v \beta_3$	CD52/CD61 y receptor de vitronectina	Vitronectina, fibronectina, osteopontina, trombospondina 1 y tenascina
Superfamilia de Ig	ICAM-1	CD54	LFA-1 y Mac-1
	ICAM-2		LFA-1
	ICAM-3		LFA-1
	VCAM-1		$\alpha_4 \beta_1$ y $\alpha_4 \beta_7$
	MadCAM-1		$\alpha_4 \beta_7$ y L-selectina
Cadherinas	E-cadherina	Cadherina 1	E-cadherina
	N-cadherina	Cadherina 2	N-cadherina
	Cadherina 11	OB-cadherina	Cadherina 11

ICAM, molécula de adhesión intercelular; *Ig,* inmunoglobulina; *JAM,* molécula de adhesión de la unión; *LFA,* antígeno asociado a la función de los linfocitos; *Mac-1,* antígeno 1 de macrófagos; *MAdCAM,* molécula de adhesión celular a la adresina de mucosas; *OB-cadherina,* cadherina de osteoblastos; *VCAM,* molécula de adhesión celular vascular; *VLA,* antígeno de activación muy tardía.

Unión e interacciones con la matriz extracelular

Integrinas

Son mediadores clave de las interacciones adhesivas entre células y entre estas y la matriz. Se expresan en forma de heterodímeros de membrana que contienen una subunidad α y una subunidad β, de las cuales se conocen al menos 25 combinaciones αβ (tabla 14.2). Las principales moléculas de adhesión responsables de la unión de los fibroblastos al colágeno son las integrinas $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta$, mientras que otras integrinas β_1 como $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_5\beta_1$, median la unión de los fibroblastos a la fibronectina y sus variantes secundarias al procesamiento alternativo. Además, las integrinas α_v son las responsables de la unión a la vitronectina.

Sindecanos

Además de la unión clásica entre integrina y ligando, otras moléculas accesorias permiten la integración de los contactos adhesivos y la señalización de factores de crecimiento locales. Los sindecanos son una familia de cuatro proteínas con un solo dominio transmembrana que tienen de tres a cinco cadenas de sulfato de heparano y sulfato de condroitina, lo que permite su interacción con una gran variedad de ligandos, incluidos factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TGF-β y moléculas de la MEC, como fibronectina[26]. Los sindecanos se expresan en los fibroblastos de una forma específica del tejido y dependiente del desarrollo. Los datos de ratones sin sindecanos indican que el sindecano 4 participa en la cicatrización de las heridas y que la respuesta de los fibroblastos carentes de sindecano 4 a la unión a fibronectina está notablemente alterada[27].

Receptores de la superfamilia de inmunoglobulinas

La superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) es un grupo diverso de glucoproteínas transmembrana definido por la presencia de una o más repeticiones similares a Ig de 60-100 aminoácidos con un solo enlace disulfuro[28]. Aunque comprende numerosos genes del sistema inmunitario adaptativo (p. ej., Ig, receptor de linfocitos T y MHC), las proteínas de adhesión, como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) 1, 2 y 3, la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión celular a adresina de mucosas (MAdCAM), median las interacciones entre células y las interacciones adhesivas con las integrinas (v. tabla 14.2).

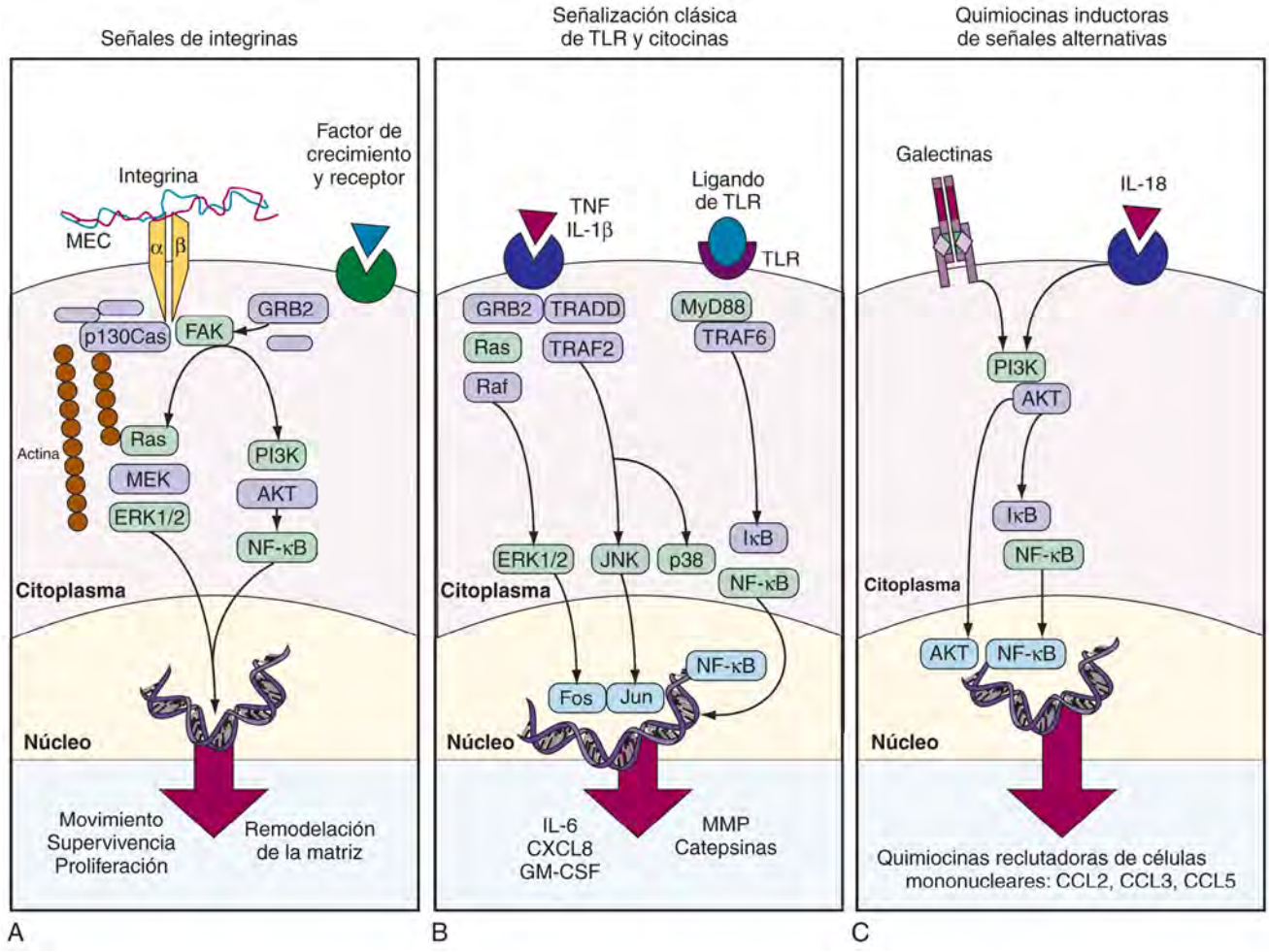
Cadherinas

Median interacciones adhesivas homotípicas y dependientes del calcio con el mismo tipo de cadherina expresado por las células próximas[29]. Las cadherinas clásicas tienen cinco dominios extracelulares, un dominio transmembrana que solo la atraviesa una vez y una cola citoplásmica altamente conservada. La cola citoplásmica interacciona con la β-catenina, que a su vez se une a la α-catenina, formando un enlace entre el complejo cadherina-catenina y el

citoesqueleto de actina. La expresión estrictamente regulada de las cadherinas es esencial en la embriogénesis y también resulta crítica para la morfogénesis tisular y la diferenciación celular específica del tejido. Las cadherinas modulan además la proliferación e invasión celular mediante la activación de vías de transducción de la señal intracelular, modulación de la producción de MMP y asociación a receptores de factores de crecimiento[30-32].

Señalización mediada por las moléculas de adhesión

Es importante señalar que la interacción con moléculas de adhesión no solo regula la adhesión y motilidad, sino que influye directamente en el estado de activación, la apoptosis y las respuestas pro- y antiinflamatorias en fibroblastos y otras células. La implicación de moléculas de adhesión celular, como los receptores de integrina en la superficie de los fibroblastos, resulta en la formación de complejos de adhesión focal, que activan cascadas de señales intracelulares que regulan la proliferación y la supervivencia celular, la secreción de ciertas citocinas y quimiocinas y el depósito y la reabsorción de la matriz. En concreto, la unión entre integrina y fibronectina induce la expresión de MMP, conectando la adhesión con la remodelación de la matriz[33] (fig. 14.3). De las moléculas señalizadoras que transmiten señales desde las integrinas hasta el interior celular, la cinasa de adhesión focal (FAK) resulta central[34]. La tirosina cinasa FAK es reclutada a contactos focales recién establecidos y a su vez recluta



● **Fig. 14.3** Vías de señalización importantes en los fibroblastos sinoviales. (A) Señalización de integrinas en los fibroblastos. La implicación de integrinas y factores de crecimiento unidos a la matriz extracelular (MEC) en la superficie celular de los fibroblastos resulta en la puesta en marcha de cascadas de señales que resultan en cambios en: 1) la motilidad celular a través de la reorganización del citoesqueleto; 2) la supervivencia de las células (p. ej., mediante la activación de la vía Akt-NF-κB), y 3) la producción de moléculas de la matriz, enzimas destructoras de la matriz y mediadores solubles mediante la activación de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK). (B) Las tres vías de MAPK también son centrales en la activación de citocinas proinflamatorias de los fibroblastos sinoviales; el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL) 1β y la IL-6 son capaces de activar las tres vías principales. En concreto, las vías de c-Jun N-terminal cinasa (JNK) y p38 MAPK son cruciales para la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP), como las colagenasas. Los miembros de la familia Fos y Jun se dimerizan y así forman el factor de transcripción proteína activadora 1 (AP-1), para el que existen lugares de unión en múltiples genes proinflamatorios, MMP incluidas. (C) Hay indicios de una vía proinflamatoria definida para algunos ligandos, que podría evitar las vías clásicas de MAPK y del factor nuclear κB (NF-κB)/AP-1, señalizando a través de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) para provocar la secreción de quimiocinas. Las quimiocinas reclutan específicamente la población de células mononucleares, que predomina en la enfermedad inflamatoria persistente. *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *TLR,* receptor tipo Toll.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otras proteínas adaptadoras, como p130Cas y Grb2. Este proceso conduce a la activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la cinasa Src y promueve la iniciación de varias cascadas de señales que culminan en la fosforilación de la cinasa reguladora extracelular (ERK) y de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK) y la activación de factores de transcripción. Esas vías también pueden ser activadas por fenómenos señalizadores independientes de FAK, por ejemplo, mediante la unión a receptores del factor de crecimiento. Aún no se han definido plenamente los mecanismos exactos por los cuales las distintas señales cooperan para mediar una respuesta específica de los fibroblastos y cómo se traduce esto en las distintas enfermedades.

Degradación de la matriz extracelular por los fibroblastos

La remodelación de la MEC requiere que los fibroblastos expresen un amplio repertorio de enzimas destructoras de la matriz con distinta especificidad. Aunque estas enzimas son cruciales para el mantenimiento y la reparación tisular, su sobreexpresión inapropiada es un factor clave en el daño articular, especialmente del cartílago, que se produce en las enfermedades inflamatorias. Esas enzimas pertenecen a varias familias, como MMP, inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), catepsinas y agrecanasas, tratadas con detalle en el capítulo 8.

Con la excepción de la MMP-2 y las MMP tipo membrana (MT-MMP), que los fibroblastos expresan constitutivamente, la expresión de MMP está regulada por señales extracelulares a través de la activación de la transcripción en los fibroblastos. Es posible diferenciar tres grupos fundamentales de inductores: citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y moléculas de matriz. De las citocinas, la IL-1 es quizá el inductor más potente de varias MMP, como MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-13 y MMP-14. El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) también son inductores conocidos de las MMP en los fibroblastos porque potencian el efecto de la IL-1 sobre la expresión de MMP. Todas las regiones promotoras de MMP excepto la de MMP-2 contienen lugares de unión a la proteína activadora 1 (AP-1); sin embargo, hay indicios sólidos de que todas las familias de MAPK (ERK, c-Jun N-terminal cinasa [JNK] y vías de p38; v. fig. 14.3), además de los activadores del factor nuclear κB (NF-κB), el transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT) y los factores de transcripción ETS participan en la regulación de las MMP[35-39]. Ciertas proteínas de la matriz (p. ej., colágeno y fibronectina) y especialmente sus productos de degradación, también activan la expresión de MMP en fibroblastos, lo que supone la posibilidad de una activación de MMP específica de zona en regiones de alteración de la matriz[40].

Fibroblastos como centinelas de la inmunidad innata

Clásicamente, los macrófagos han sido estudiados como fuente de citocinas inflamatorias y quimiocinas en respuesta a estímulos de la inmunidad innata y considerados concordantemente células centinela inmunitarias. Sin embargo, cuando son activados por sustancias liberadas durante el daño tisular o los productos de microorganismos invasores, los fibroblastos son capaces de elaborar un gran repertorio de mediadores inflamatorios, lo que justifica totalmente su clasificación como células centinela inmunitarias. Mediante la expresión de los TLR 2, 3 y 4, los fibroblastos responden a productos bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS), activando las vías inflamatorias clásicas de NF-κB y AP-1, generando quimiocinas capaces de reclutar células inflamatorias y generando metaloproteinasas que degradan la matriz[41-43]. Sin embargo, la expresión de TLR podría estar incrementada por las citocinas proinflamatorias IL-1β y TNF en el microambiente local[44], y es posible que también resulte activada por desechos celulares endógenos, como células necróticas en el líquido sinovial, provocando la activación generalizada de fibroblastos en la enfermedad[45]. Como centinelas inmunitarios, los fibroblastos son capaces de unir las respuestas inmunitarias innata y adaptativa a través de la expresión de la molécula CD40. Inicialmente se pensó que esta molécula estaría limitada en su expresión a las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos y las DC. Sin embargo, se expresa ampliamente en fibroblastos de tejidos concretos. La unión a CD40 de su ligando CD40L expresada en una población restringida de células inmunitarias, entre ellas los linfocitos T activados, es crítica para la inducción posterior de citocinas proinflamatorias y quimiocinas durante una respuesta inmunitaria, así como para la producción de anticuerpos por parte de linfocitos B que expresan CD40.

Los fibroblastos también tienen que ser capaces de responder a señales de peligro más genéricas. El aparato intracelular para la respuesta a señales de peligro, como las altas concentraciones de urato, ha sido identificado recientemente en la familia de receptores tipo de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD), compuesta por los receptores NOD y NALP (es decir, dominio NACHT, dominio con repeticiones ricas en leucina [LRR] y proteína con un dominio de pirina [PYD]). Una concentración local alta de urato liberado por las células que se están muriendo desencadena la formación del complejo inflamasoma NALP3 activo, que resulta en la liberación de IL-1[46].

La expresión de cantidades elevadas de NOD-1, NOD-2 y NALP3 (criopirina) se observa en la membrana sinovial de la AR y puede ser inducida en los fibroblastos mediante ligandos de TLR y TNF. Además, recientemente se ha demostrado una sinergia entre la estimulación de TLR y NOD, con un aumento de la producción de IL-6 en respuesta a los ligandos de NOD-1, TLR2 y TLR4. La citocina IL-17 también regula múltiples TLR en los fibroblastos sinoviales de la AR.

Función de subgrupos de fibroblastos especializados en los microambientes tisulares

La combinación de marcadores de superficie con una función constante ha sido la clave de décadas de desarrollo en el campo de la biología de los leucocitos. En comparación, los biólogos de células del estroma han contado con un número notablemente escaso de esos marcadores estables. Esta situación está cambiando ahora gradualmente, no obstante, y ciertas áreas de la biología del desarrollo han encabezado la identificación de marcadores putativos (p. ej., CD248) mediante estrategias tales como inmunización de animales con fibroblastos humanos y digestión e identificación de subpoblaciones de células estromales en sistemas de órganos tratables. Un ejemplo es el estroma del timo murino, en el cual se han identificado subgrupos con constancia geográfica y funcional. Por ejemplo, en un estudio se identificaron células estromales $CD45^-$ y $gp38^+$ en el timo como células reticulares fibroblásticas de la zona T[47]. Esta población de células, restringida geográficamente a la zona T, proporciona un conjunto limitado de factores de supervivencia homeostáticos esenciales, IL-7 y CCL19, para los linfocitos T, realizando una función de nicho clave por el cual tienen que competir las células inmunitarias adaptativas[47]. Además, gp38 marca poblaciones de células reticulares fibroblásticas dentro del ganglio linfático que modulan el tráfico de DC[48]. El uso de métodos de secuenciación de células individuales con esas células ha aumentado nuestros conocimientos sobre la diversidad estromal en el ganglio linfático al revelar muchas subpoblaciones estromales en el tejido de ganglios linfáticos desagregados, donde la geografía regional se relaciona con las interacciones con las células inmunitarias[49].

Otra subpoblación de células similares a fibroblastos especializadas de origen mesenquimatoso es el pericito. Estas células recubren pequeños vasos sanguíneos (arteriolas, capilares y vénulas) y están implicadas en la vasculogénesis, estabilización de la matriz y defensa inmunitaria.

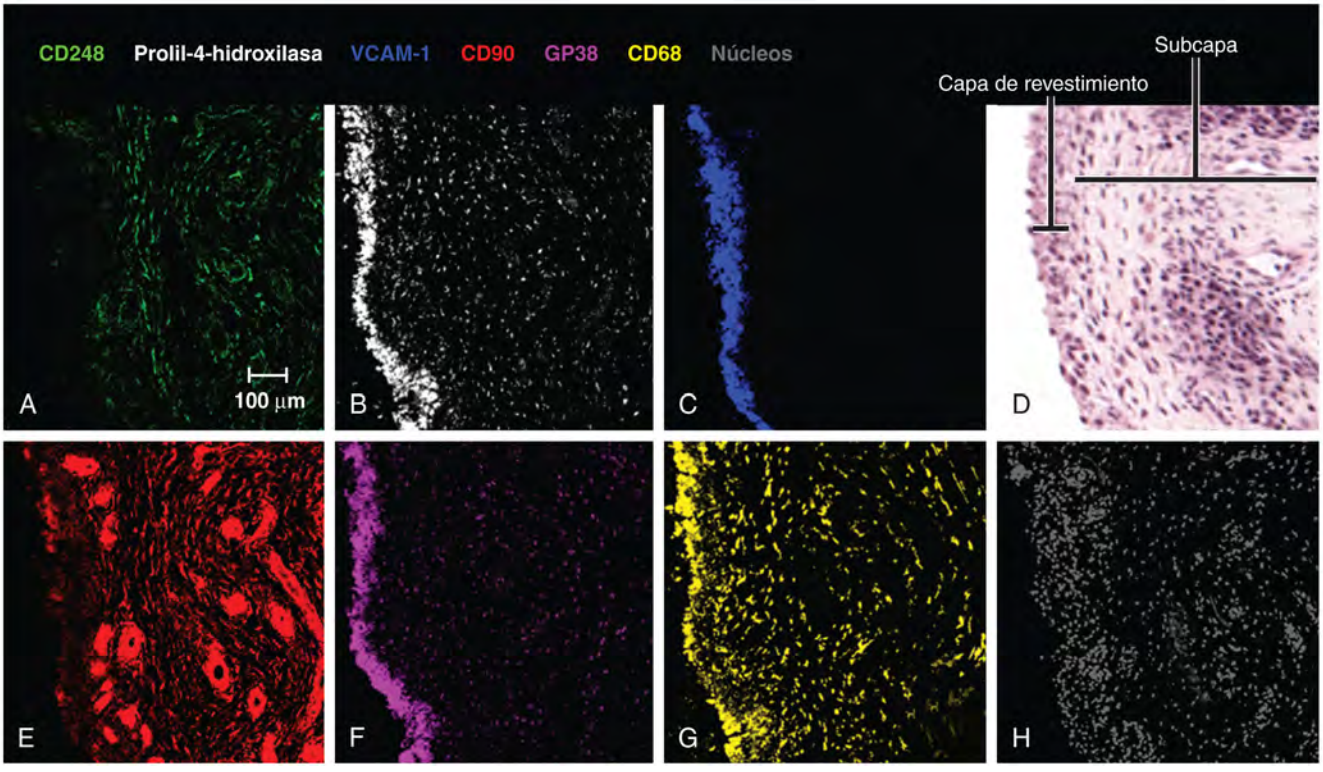
Se ha propuesto que los pericitos representan la fuente extralinfoide de CPM y expresan marcadores concordantes con CMM. Su siguiente definición con nuevos marcadores de células estromales, como CD248 y CD146, podrá establecer un nicho de CPM[50].

Sinoviocitos similares a fibroblastos en la membrana sinovial normal

La membrana sinovial normal es un modelo prototípico excelente de los subgrupos de fibroblastos definidos por marcadores conocidos, algunos de los cuales son sensibles a la enfermedad. En personas sanas, la membrana sinovial es una estructura fina y delicada de dos capas que une el hueso con la cápsula articular. Una capa, de revestimiento de dos a tres células de espesor (capa íntima o superficie sinovial) está formada en proporciones básicamente iguales por $CD68^+$, sinoviocitos similares a macrófagos tipo A fagocíticos y sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) mesenquimatosos tipo B. Esta capa cumple una función de barrera, y los SSF secretan sustancias lubricantes, como ácido hialurónico y lubricina, además de secretar la matriz de la capa de revestimiento. La segunda capa es la situada por debajo de la capa de revestimiento (subcapa o capa subsinovial), y está compuesta de fibroblastos y macrófagos empaquetados con menos densidad en una matriz de tejido laxo junto a redes de vasos sanguíneos. Los SSF en la capa de revestimiento se asocian a varios marcadores celulares (v. tabla 14.1), incluidos CD55 (factor acelerador del deterioro [DAF]), VCAM-1 (que, aparte de las interacciones entre linfocitos T e integrinas, por lo general solo es expresado por fibroblastos de la médula ósea que dan soporte al nicho de desarrollo de los linfocitos B[51]), uridina difosfoglucosa deshidrogenasa (UDPGD), que refleja la capacidad de sintetizar hialuronano, y el nuevo marcador gp38[52]. Los SSF subsinoviales están marcados en vez de estos por el marcador celular inespecífico CD90 (Thy-1), que también reconoce el endotelio, y por el recientemente descubierto CD248, que señala pericitos y fibroblastos del estroma. El gp38 marca células en la región subsinovial, incluidos el endotelio linfático y los pericitos (fig. 14.4).

Como mencionamos antes, la función de barrera de la capa de revestimiento única no se soporta en una membrana basal y las uniones herméticas convencionales, sino en interacciones homotípicas entre moléculas de cadherina 11[53]. Las células distribuidas aleatoriamente que expresan cadherinas clásicas como la cadherina 11 se reparten de una forma específica para la cadherina, lo que destaca su importancia en la generación y el mantenimiento de la integridad del órgano. La cadherina 11 media la asociación selectiva de tejidos mesenquimatosos, más que epiteliales, una función que se lleva a cabo después de la embriogénesis en estructuras como las articulaciones, el pulmón y el testículo[54]. Los ratones carentes de cadherina 11 muestran un revestimiento sinovial hipoplásico que carece de las cifras normales de células de revestimiento sinoviales y es deficiente en la cuantía de la MEC[55]. La adhesión entre los sinoviocitos tipos A y B está mantenida por las interacciones ICAM-1:integrina β_2 y VCAM-1:integrina $\alpha_4\beta_1$.

Como una de sus funciones es definir la geografía de los tejidos especializados, los fibroblastos y otras células del estroma existen en



• **Fig. 14.4** Imagen microscópica de marcadores celulares de la membrana sinovial y del estroma. En (D) se muestra la estructura de la membrana sinovial teñida con hematoxilina y eosina; están indicadas las capas de revestimiento y subcapa. Esta estructura geográfica queda reflejada en cortes congelados seriados de membrana sinovial de artritis reumatoide teñida para los marcadores estromales (A-C, E-G). Se muestra como referencia una tinción nuclear en H. (A) CD248 solo tiñe los fibroblastos de la subcapa. (B) La prolil-4-hidroxilasa tiñe la mayoría de las poblaciones de fibroblastos sinoviales. (C) La molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) (CD106) tiñe característicamente tan solo la capa de revestimiento. (E) CD90 (Thy-1) tiñe predominantemente las subcapas, pero también tiñe fuertemente las células endoteliales, bosquejando la vasculatura sinovial. (F) gp38 marca las células de la capa de revestimiento y una proporción de las células de la subcapa. (G) CD68 resalta las células sinoviales similares a macrófagos en la capa de revestimiento y los macrófagos tisulares residentes de la subcapa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los organismos vivos en ambientes tridimensionales, mientras que la inmensa mayoría de los experimentos realizados con fibroblastos en el laboratorio siguen llevándose a cabo con ambientes bidimensionales. Además, los fibroblastos suelen cultivarse en estímulos no fisiológicos como el suero, al cual normalmente no se verían expuestos a menos que se produjera daño tisular. El comportamiento es notablemente diferente cuando las células se cultivan en ambientes tridimensionales artificiales[56]. Por este motivo, es incluso más notable que los fibroblastos cultivados con técnicas bidimensionales convencionales mantengan sus características, como memoria posicional y perfiles exclusivos de citocinas.

Otros trabajos recientes se han ocupado del asunto de los modelos sinoviales tridimensionales. En los llamados *cultivos de micromasa,* los SSF, no así los fibroblastos dérmicos, dentro de esferas con laminina reproducían una estructura de capa de revestimiento con producción de lubricina, soporte para las células monocíticas cultivadas conjuntamente y expansión de la membrana ante estímulos proinflamatorios, como el TNF. Algunas células también permanecían en una zona «subcapa» de baja densidad[57]. Así pues, los SSF tienen la capacidad de autoorganizarse en un organoide tisular, que repite parte de las características clave de la membrana sinovial. Este hallazgo constituye un indicio más a favor de la solidez de la programación epigenética, que determina el lugar y la especialización del órgano.

Fibroblastos en las enfermedades reumáticas

Función de los fibroblastos en la inflamación persistente

Las reacciones inflamatorias se producen con el telón de fondo de los microambientes estromales especializados. La respuesta al daño tisular supone una serie de interacciones minuciosamente orquestadas entre diversos elementos celulares, humorales y del tejido conjuntivo. Para que una lesión inflamatoria se resuelva, las células muertas o redundantes que fueron reclutadas y se expandieron en las fases activas de la respuesta tienen que ser eliminadas. Además, los fibroblastos residentes intentan reparar el tejido dañado.

Cada vez está más claro que los fibroblastos no son tan solo elementos pasivos en las respuestas inmunitarias, sino que también determinan activamente los interruptores que rigen la progresión de inflamación aguda a crónica, así como aquellos que determinan la resolución o la progresión a una inflamación crónica persistente. El «interruptor para resolución» es una señal importante que permite que tenga lugar la reparación del tejido y que las células inmunitarias vuelvan a los tejidos linfáticos de drenaje (ganglios linfáticos) para que quede establecida la memoria inmunitaria. Sin embargo, en los trastornos inflamatorios crónicos mediados por la inmunidad, como la AR, los fibroblastos contribuyen al reclutamiento inapropiado y la retención de leucocitos de una forma dependiente de la zona o del órgano, que conduce a la iniciación específica de tejido y zona y a la recaída posterior de la enfermedad inflamatoria persistente crónica, sin duda un «interruptor para la persistencia»[58].

Actualmente, reconocemos que los propios fibroblastos podrían sufrir cambios fundamentales cuando responden a esos estímulos ambientales. Sabemos que, en la cicatrización de las heridas y en condiciones profibróticas, algunas células similares a fibroblastos se transforman en miofibroblastos, que son distintos de los fibroblastos tisulares en cuanto a su fenotipo y comportamiento[59]. Los mecanismos subyacentes a ese cambio fenotípico persistente, que se mantiene a lo largo de las generaciones celulares, probablemente impliquen modificaciones epigenéticas de promotores de genes y sus histonas estrechamente relacionadas (v. cap. 26). Esto se ha demostrado recientemente en la enfermedad fibrótica renal humana y murina, en la que la hipermetilación de la región promotora de un inhibidor del oncogén *Ras* provocaba el silenciamiento del gen, la activación de la vía del *Ras* y, por tanto, fibrogénesis persistente[60]. Esa transformación fibrótica de los fibroblastos también es característica de la esclerosis sistémica, un trastorno fibrótico generalizado que afecta a la piel y a varios órganos internos, como los pulmones, el corazón y el tubo digestivo (v. cap. 88). La sobreproducción de componentes de la MEC, especialmente colágeno tipos I, III, VI y VII, por los fibroblastos de la piel es una característica distintiva de esta enfermedad y se relaciona estrechamente con la activación específica de enfermedad de estos fibroblastos. Este patrón de activación no solo incluye un perfil distintivo de sobreproducción de MEC, sino también respuestas alteradas a mediadores inflamatorios y células inmunitarias[61]. Aunque el fenotipo de los fibroblastos en la AR no es fundamentalmente profibrótico en este sentido, la característica distintiva de estas células, *in vivo* e *in vitro,* es también un fenotipo sometido persistentemente a la impronta que se mantiene incluso en ausencia de estimulación continua por parte de desencadenantes inflamatorios o leucocitos.

Sinoviocitos similares a fibroblastos en la artritis reumatoide

En las artritis inflamatorias, como la AR, los dos compartimentos de la membrana sinovial sufren un cambio radical. La capa de revestimiento presenta una hiperplasia espectacular, llegando en ocasiones hasta 10-20 células de profundidad con expansión de las poblaciones de células tipos A y B y fusión con la subcapa. En los bordes articulares de la membrana sinovial, la capa de revestimiento sinovial engrosada puede convertirse en una masa de *pannus,* tejido abundante en SSF y osteoclastos, que invaden con agresividad el cartílago articular adyacente y el hueso subcondral, respectivamente. La subcapa también se expande, y en ocasiones tiene enormes infiltrados de células inflamatorias, como macrófagos, mastocitos, linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas, aparte de las DC. Los linfocitos de los linajes T y B pueden permanecer en infiltrados difusos o fusionarse en agregados celulares que oscilan desde simples «manguitos» perivasculares con unas pocas células de diámetro hasta estructuras parecidas a los folículos de linfocitos B hasta en el 20% de las muestras[62]. Esta mayor actividad está respaldada por más producción de MEC y neoangiogénesis, aunque la membrana sinovial inflamada se mantiene en un estado de hipoxia relativa[63].

Como se ha mencionado, la cadherina 11 cumple una función vital al preservar la integridad de la capa de revestimiento sinovial, y los ratones sin cadherina 11 presentan una capa de revestimiento hipoplásica. No obstante, cuando se evaluaba a ratones sin cadherina 11 en el modelo de transferencia de suero K/BxN, el grado de invasión disminuía, con una reducción del 50% en la inflamación. Del mismo modo, los fibroblastos cultivados con constructos de cadherina 11 mutante también muestran una alteración de la invasión en el cartílago[55,64]. La expresión de cadherina 11 también es mucho mayor en la AR que en la artrosis o la membrana sinovial normal. Por este motivo, esta molécula estructuralmente única podría surgir como diana terapéutica[55]; debido a las funciones compartidas en la enfermedad invasiva, actualmente está en desarrollo el uso de esta molécula en el cáncer de mama[65].

Fenotipo de fibroblasto activado persistente en la membrana sinovial de la artritis reumatoide

La expresión aumentada de cadherina 11 es tan solo una cara del fenotipo activado y persistente de los SSF reumatoides, que se mantiene estable incluso después de cultivarlos *in vitro* durante muchos meses. Estas células participan directamente en el daño tisular a través de la secreción de múltiples MMP y catepsinas, que degradan tejidos de cartílago y hueso en la articulación. Los análisis funcionales *in vivo,* como el análisis de invasión de laminina, producen resultados curiosos, en los que el grado de invasión con una muestra de fibroblastos cultivados *in vitro* determinada se correlaciona con el grado de progresión

radiográfica observada en las articulaciones del paciente de quien provienen inicialmente los fibroblastos cultivados[66]. Los indicios más convincentes de un fenotipo persistente son la unión y la invasión de matriz rica en fibronectina como el cartílago humano, en ausencia de células inmunitarias leucocíticas funcionantes en el modelo de ratones con SCID de la artritis[67]. En este, los fibroblastos en un constructo tisular con cartílago humano se implantan bajo la cápsula renal o la piel de ratones SCID o Rag$^{-/-}$ inmunoincompetentes. Los SSF reumatoides cultivados en múltiples pasos invaden y destruyen el cartílago humano coimplantado, mientras que los SSF normales o de artrosis no lo hacen. Este modelo se ha usado para explorar los mecanismos *in vivo* que rigen la invasión. Por ejemplo, el empleo de ribozimas dirigidas a MMP-1 y catepsina L inhibe la destrucción del cartílago[68,69]. También se han estudiado la eficacia de los glucocorticoides y la eficacia relativa de distintas formulaciones de metotrexato para prevenir erosiones[70,71].

Recientemente, se han hecho progresos rápidos con estrategias no sesgadas dirigidas a determinar los reguladores clave de la capacidad invasiva de los fibroblastos. Las estrategias transcriptómicas que relacionan la expresión génica en fibroblastos de AR y macrófagos han revelado vías de invasión en los fibroblastos reguladas por vías inflamatorias de macrófagos complementarias que son fuertemente impulsadas por la estimulación con IL-1β. Los genes clave son factor específico de osteoblastos periósticos *(POSTN)* y factor 1 de transcripción twist hélice-bucle-hélice básica *(TWIST1)*[72,73]. Se ha examinado el impacto de la estimulación por TNF e IL-17 sobre el transcriptoma de los fibroblastos de AR, revelando genes críticos regulados por la hipoxia relacionados con la capacidad invasiva, como MMP-2 y el receptor de quimiocinas CXCR4, que ya estaba implicado en la persistencia de la enfermedad[74].

Otra estrategia no sesgada para diseccionar la función consiste en el estudio paralelo de las enzimas celulares que median la fosforilación de tirosina de moléculas señalizadoras clave (proteína tirosina fosfatasas [PTP]). La investigación del PTPoma de los fibroblastos sinoviales en la AR en comparación con la artrosis reveló una función doble para la fosfatasa 2 con un dominio SH2 (SHP2); la anulación de esta enzima reducía la capacidad invasiva y la supervivencia de los SSF de AR, lo que apunta a una molécula señalizadora fundamental[73].

Los fibroblastos implantados con cartílago migran a un implante sin células contralateral y los fibroblastos inyectados por vía intravenosa, intraperitoneal y subcutánea también migrarán a secciones de cartílago humano, lo que indica un tropismo hacia el tejido cartilaginoso dañado. Este importante hallazgo suscita la cuestión de qué poblaciones celulares crecen de la membrana sinovial cuando se digiere tejido y las células adherentes se cultivan *in vitro:* ¿células de la capa de revestimiento, de la subcapa o una combinación de ambas? Desde una perspectiva metodológica, responder a esta pregunta es complejo. Sin embargo, sí sabemos, a partir de las estrategias con transcriptomas, que el fenotipo se mantiene más estable en el cultivo tisular de lo que cabría esperar, con escasa divergencia transcripcional en los dos a cuatro primeros pases, y la proporción de genes expresados diferencialmente entre cultivos paralelos aumenta a más del 10% solo después del séptimo pase[75].

Estos modelos demuestran el fenotipo notablemente estable y específico de enfermedad de los fibroblastos sinoviales de AR cultivados, que incluye una expresión alta basal y estimulada de citocinas de firma, como la IL-6 y las quimiocinas (se exponen más adelante)[76]. Los fibroblastos sinoviales en la AR también expresan moléculas de adhesión y moduladoras inmunitarias características, como VCAM-1, galectina 3 y un repertorio específico de TLR, que ponen en marcha respuestas celulares de la inmunidad innata. Hasta ahora no ha sido posible dar una explicación molecular satisfactoria para el fenotipo estable de los fibroblastos sinoviales de la AR. Sin embargo, actualmente se ha propuesto que los cambios epigenéticos como metilación del ADN; modificaciones de histonas, incluidas acetilación, metilación y citrulinación, y alteración de la expresión de micro-ARN (miARN) subyacen a los cambios persistentes observados en la transcripción génica de fibroblastos y represión postranscripcional (v. cap. 26). El capítulo 75 aborda en detalle otros aspectos característicos de los fenotipos de los SSF en la AR.

Interacciones entre fibroblastos y leucocitos

Reclutamiento de infiltrados inflamatorios en la articulación

Los elementos del estroma, como los fibroblastos sinoviales, están sometidos a una red de citocinas proinflamatorias en la membrana sinovial inflamada. Las interacciones de contacto directo con otras células infiltrantes, como linfocitos T, conducen a altos niveles de expresión de muchas quimiocinas inflamatorias (v. fig. 14.3). Las quimiocinas que atraen neutrófilos se expresan en grandes cantidades por parte de fibroblastos estimulados y consisten en CXCL8 (IL-8), CXCL5 (ENA-78) y CXCL1 (GRO-α)[77-79]. Los monocitos y linfocitos T son reclutados por varias quimiocinas presentes en grandes cantidades en la membrana sinovial; CXCL10 (IP-10) y CXCL9 (Mig) se expresan abundantemente en el tejido y el líquido sinovial[80]. CXCL16 también se expresa en abundancia en la membrana sinovial de la AR y actúa como quimiotáctico potente para los linfocitos T[81]. CCL2 (MCP-1) se encuentra en el líquido sinovial y sabemos que es producida por los fibroblastos sinoviales; se considera una quimiocina clave para el reclutamiento de monocitos[82]. CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-1β) y CCL5 (RANTES) resultan quimiotácticos para monocitos y linfocitos y son productos conocidos de los fibroblastos sinoviales[80,83]. CCL20 (MIP-3α) también está sobreexpresada en la membrana sinovial y tiene un perfil quimiotáctico similar a través de su receptor específico, CCR6[84]. CX3CL1 (fractalquina) también se expresa abundantemente en la membrana sinovial reumatoide. Varios receptores de quimiocinas son diferentes en los leucocitos de la sangre periférica respecto a los sinoviales, lo que indica que su número aumenta en la membrana sinovial mediante su reclutamiento selectivo por quimiocinas expresadas en el endotelio o tras la regulación al alza por parte del microambiente después de haber sido reclutados.

Soporte de fibroblastos para la supervivencia de los leucocitos

El soporte de las células del estroma para la supervivencia de las poblaciones de leucocitos cumple una función fisiológica en ciertos órganos del cuerpo. El reclutamiento selectivo y soporte de subgrupos hematopoyéticos es una función fisiológica esencial de las células estromales en microambientes específicos. Por ejemplo, los linfocitos B inmaduros son totalmente dependientes de factores como la IL-6 producida por las células del estroma de la médula ósea. Aunque el nicho de la médula ósea resulta crítico en el desarrollo inicial de todas las poblaciones leucocíticas hematopoyéticas, también actúa como reservorio activo para subpoblaciones de leucocitos con diferenciación terminal, como linfocitos T CD4 y CD8 y neutrófilos. El microambiente del estroma de la médula ósea mantiene, por tanto, no solo la supervivencia selectiva, diferenciación y proliferación de todos los linajes de las células hematopoyéticas inmaduras, sino también, en algunos casos, la supervivencia de sus homólogos maduros. El microambiente estromal es crucial en el mantenimiento de esos nichos de supervivencia, que no son genéricos, sino altamente específicos de ciertos órganos y tejidos, resultando en diferencias específicas de lugar en la capacidad de las distintas células del estroma de dar soporte a la acumulación diferencial de subgrupos de leucocitos.

En el caso de la respuesta inflamatoria, su resolución eficaz requiere la eliminación de la inmensa mayoría de las células inmunitarias que fueron reclutadas y expandidas durante la fase activa de la inflamación. Varios estudios han mostrado que, durante la fase de resolución de las infecciones víricas, el incremento inicial de las cifras de linfocitos T en la sangre periférica observado los primeros días se sigue de una oleada de apoptosis en los linfocitos T activados. Esta situación tiene su reflejo en los tejidos, donde la apoptosis inducida por la molécula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fas se produce en el punto álgido de la respuesta inflamatoria y podría ser la responsable de limitar la extensión de la respuesta inmunitaria. Por el contrario, la fase de resolución parece estar desencadenada principalmente por apoptosis inducida por privación de citocinas, en la cual los leucocitos compiten por un conjunto menguante de factores de supervivencia proporcionados por el microambiente, lo que conduce a la muerte programada de esas células, que ya no son necesarias.

En la AR, la fase de resolución de la inflamación se desordena. Estudios recientes han mostrado que la ausencia de apoptosis de los linfocitos T sinoviales contribuye a la persistencia del infiltrado inflamatorio. La vía de supervivencia de los linfocitos T comparte todas las características distintivas esenciales de un mecanismo de células estromales mediado por citocinas (linfoma de linfocitos B [Bcl] X_L alta, Bcl-2 baja y ausencia de proliferación celular). Los IFN tipo I (IFN-α y β), producidos por los fibroblastos y macrófagos sinoviales, han sido identificados como uno de los factores principales responsables de la supervivencia prolongada de los fibroblastos en la articulación reumatoide (fig. 14.5)[58]. Curiosamente, aunque el IFN tipo I es útil en la esclerosis múltiple (una enfermedad en la que se observan cicatrices tisulares y cantidades escasas de infiltrados de linfocitos T), estos resultados indican que probablemente no será un tratamiento eficaz en personas con AR, predicción que ha sido confirmada en estudios clínicos[85]. Es probable que este mecanismo de supervivencia de leucocitos inducida por células del estroma tenga lugar en muchos trastornos inflamatorios crónicos en los que se acumulan linfocitos T.

No es de extrañar que otras subpoblaciones leucocíticas obtengan soporte de las células estromales. Aunque el soporte de los fibroblastos para la supervivencia de los linfocitos T y B muestra propiedades específicas del lugar, la supervivencia de los neutrófilos depende de la activación previa por citocinas de los fibroblastos y no muestra diferencias entre los fibroblastos obtenidos de distintas zonas anatómicas[76]. Las células plasmáticas son sin duda rescatadas de la apoptosis en el nicho de células madre de la médula ósea[86], pero los mastocitos del intestino son rescatados por fibroblastos intestinales[87], mientras que los fibroblastos dérmicos mantienen las células similares a las de Langerhans en la piel[88]. La modulación por fibroblastos de vías inflamatorias y de diferenciación en las células del linaje monocítico se ha convertido en un centro de interés reciente a medida que la participación de las poblaciones de macrófagos polarizados diferencialmente pasa a ser más prominente. Análisis transcriptómicos recientes de SSF de AR cultivados conjuntamente con macrófagos han puesto de manifiesto no solo que existen vías inflamatorias compartidas en ambos tipos celulares, sino también que los SSF de AR cultivados junto con los macrófagos modulan hasta una tercera parte de las vías reguladas por el TNF en estas últimas células[89].

Retención de leucocitos en tejidos mediada por fibroblastos

Aunque la inhibición de la muerte de los linfocitos T por células del estroma en zonas de inflamación crónica contribuye a la acumulación de linfocitos T, es improbable que este sea el único mecanismo porque los linfocitos deberían ser capaces de abandonar el tejido inflamado durante la resolución de la inflamación, incluso si su muerte está inhibida. Varios estudios recientes han descrito que el microambiente sinovial contribuye de forma directa a la retención inapropiada de linfocitos T en la articulación por un proceso activo dependiente de quimiocinas. La presencia de elevadas cantidades de quimiocinas inflamatorias, producidas por las células del estroma, es una característica de ambientes como la membrana sinovial reumatoide. Sin embargo, datos recientes indican que, paradójicamente, las quimiocinas constitutivas, que están implicadas en el reclutamiento de los linfocitos a tejidos linfáticos secundarios, son expresadas ectópicamente en las enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad. La quimiocina constitutiva CXCL12 (SDF-1) y su receptor CXCR4 surgieron como elementos inesperados pero cruciales en la acumulación de linfocitos T dentro del microambiente sinovial reumatoide. Esta pareja de quimiocina-receptor es importante en el tráfico constitutivo de linfocitos y en el reclutamiento y la retención de células hematopoyéticas en la médula ósea. Sorprendentemente, se encontró que los linfocitos T $CD45RO^+$ de la membrana sinovial reumatoide expresan receptores CXCR4 en cifras altas en la membrana sinovial reumatoide. El ligando de CXCR4, CXCL12, estaba expresado en abundancia en las células endoteliales en las zonas de acumulación de linfocitos T[90,91]. Además, el TGF-β derivado de células del estroma es el responsable de la regulación al alza de los receptores CXCR4 en los linfocitos T de la membrana sinovial[90]. Los indicios también indican que la estabilidad de los infiltrados linfocíticos es reforzada por un bucle de retroalimentación positiva por el que la CXCL12 tisular promueve la expresión del ligando de CD40 en los linfocitos T, que a su vez estimula más producción de CXCL12 por parte de los fibroblastos sinoviales que expresan CD40. Además, las cifras de CXCL12 secretadas por los fibroblastos sinoviales son controladas en parte por la IL-17 derivada de linfocitos T[92].

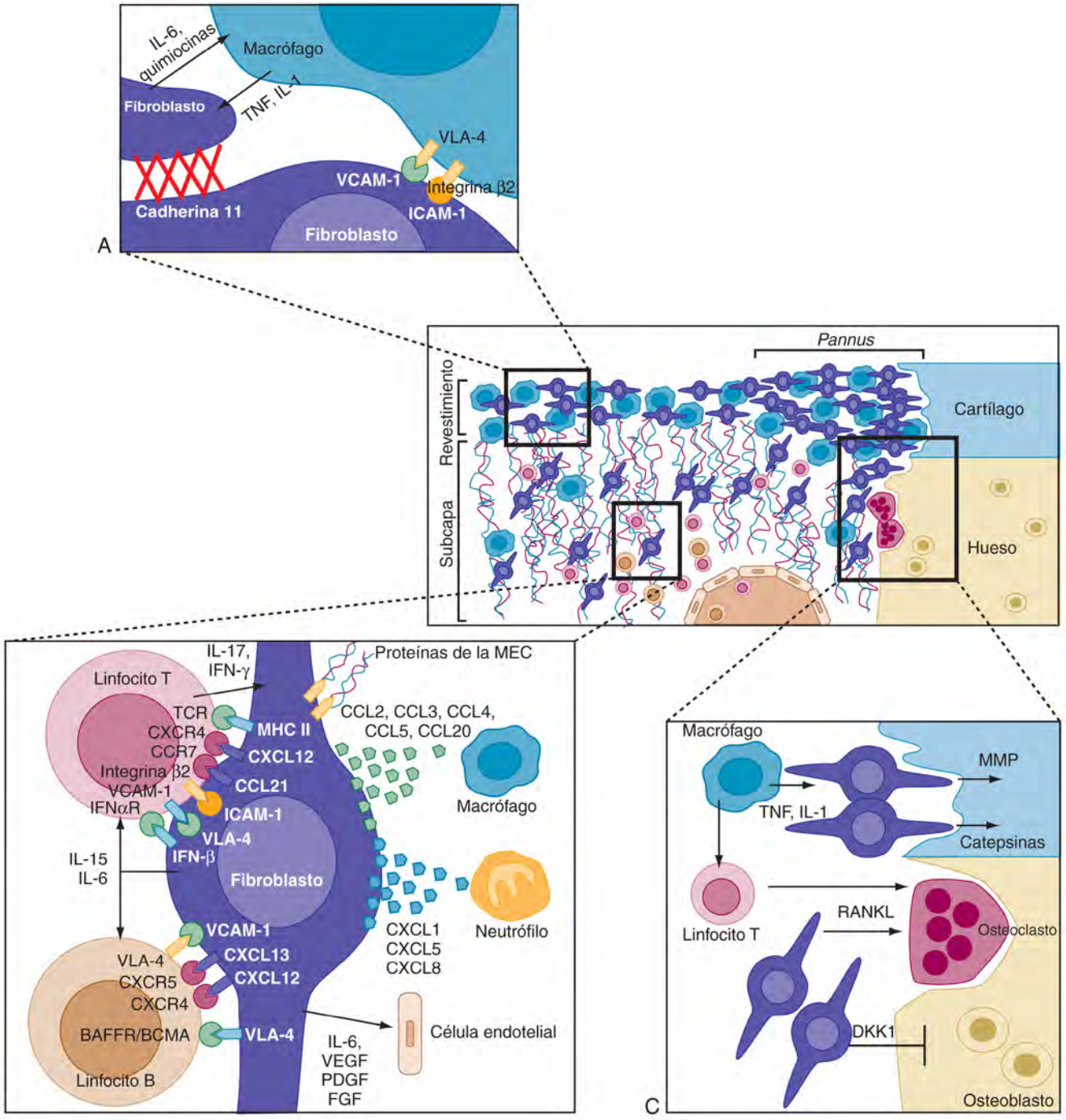
Así pues, hay indicios claros a favor de la hipótesis de que una expresión constitutiva ectópica y aberrante de quimiocinas como CXCL12, CCL19 y CCL21 por parte de las células estromales sinoviales contribuye a la retención de linfocitos T en la membrana sinovial de la AR.

Otros componentes celulares del infiltrado inflamatorio reumatoide podrían verse afectados por el eje CXCL12/CXCR4. En un estudio[93] se ha demostrado una mayor expresión de CXCL12/CXCR4 por parte de monocitos/macrófagos en la AR que en la artrosis. Además, con el uso de tejido sinovial humano implantado en ratones SCID, puso de manifiesto que los monocitos son reclutados al tejido sinovial trasplantado por CXCL12[93]. La supervivencia de los linfocitos B mediada por el contacto que inducen los fibroblastos sinoviales también depende de CXCL12, factor activador de los linfocitos B (BAFF)/BlyS y mecanismos dependientes de CD106 (VCAM-1) que son independientes del TNF[51,94]. Además, se ha identificado la sobreexpresión de CXCL12 como característica distintiva de la membrana sinovial de la AR, a diferencia de la presente en la artrosis, mediante análisis de ADN complementario. Los datos que validan estos hallazgos *in vivo* provienen de un modelo de AR con artritis inducida por colágeno en ratones deficientes en el receptor de IFN-γ DBA/1, en el que la administración del antagonista específico de CXCR4 AMD3100 reducía significativamente la gravedad de la enfermedad[95]. En otro modelo murino de artritis inducida por colágeno, el antagonista de la pequeña molécula CXCR4 4F-benzoíl-TN14003 mejoraba la gravedad clínica y suprimía las respuestas de hipersensibilidad tipo retardado[96]. Así pues, la pareja de quimiocinas constitutivas CXCL12/CXCR4 parece ser importante en la retención de linfocitos en la AR.

Estos experimentos demuestran que el conocimiento del comportamiento de fibroblastos y leucocitos en los microambientes exige formular un modelo de las interacciones de todas las poblaciones celulares implicadas. Un notable ejemplo de este abordaje *in vitro* es el trabajo de un grupo que desarrolló un modelo basado en flujo de reclutamiento celular a la membrana sinovial reumatoide[97]. El cultivo conjunto de fibroblastos de la piel y de la membrana sinovial de AR con células endoteliales puso de manifiesto que la IL-6 liberada de los fibroblastos sinoviales (no de los cutáneos) era capaz de inducir la producción de quimiocinas y moléculas de adhesión, resultando en un mayor reclutamiento de neutrófilos por parte de los fibroblastos sinoviales. Los trabajos posteriores que exploraron el sistema usando análisis de genes de baja densidad demostraron que el efecto de quimiocinas atrayentes de neutrófilos, como CXCL5 liberadas de los fibroblastos sinoviales, dependía de la función de la molécula transportadora de quimiocinas DARC (receptor del antígeno Duffy para las quimiocinas), que también resultaba inducida por el cultivo conjunto de fibroblastos en células endoteliales[97].

Quimiocinas constitutivas y neogénesis linfoide

La AR es una de las enfermedades inflamatorias en las que la organización del infiltrado inflamatorio comparte características con el



● **Fig. 14.5** Interacciones entre células en la membrana sinovial. Los fibroblastos sinoviales interaccionan con múltiples tipos celulares en la membrana sinovial de la artritis reumatoide (AR) para mantener la persistencia de la inflamación y la destrucción articular continuada. (A) Los sinoviocitos similares a fibroblastos en el revestimiento sinovial de la AR interaccionan con sinoviocitos similares a macrófagos mediante la secreción de factores solubles e interacciones con receptores de la superficie celular para mantener la estructura de la capa de revestimiento y promover la activación de ambos tipos celulares. Ciertas interacciones solubles clave son la producción de interleucina (IL) 1 y factor de necrosis tumoral (TNF) por los macrófagos e IL-6 por los fibroblastos. Las interacciones adhesivas consisten en interacciones integrina-receptor, como se describe en el texto, y la presencia crítica de interacciones homotípicas a través de la cadherina 11. (B) Los fibroblastos sinoviales de la subcapa interaccionan con numerosos tipos celulares, incluidos mastocitos y células plasmáticas (no se muestra), linfocitos T y B, macrófagos intersticiales y células endoteliales, conduciendo a su reclutamiento, retención, activación y diferenciación. Tanto las interacciones con receptores de la superficie celular como los mediadores secretados son importantes en este proceso. Las interacciones entre linfocitos T y fibroblastos incluyen el reclutamiento y la retención de linfocitos T por quimiocinas secretadas por los fibroblastos, como CXCL12, CCL5 y CX3CL1 (fractalquina). Además, los fibroblastos podrían activar linfocitos T a través de la presentación de antígenos, receptores coestimuladores (p. ej., CD40 y la molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1]) y la secreción de citocinas. Ciertas citocinas de fibroblastos, por ejemplo, IL-6 e IL-15, tal vez sean especialmente importantes para la diferenciación del subgrupo de linfocitos T Th17, y la secreción de interferón (IFN) β respalda la supervivencia de los linfocitos T. Los fibroblastos, a su vez, son activados por estas interacciones de la superficie celular y por citocinas de linfocitos T, como IL-17 e IFN-γ. Los linfocitos B son reclutados y retenidos de una forma similar a través de la secreción de quimiocinas de los fibroblastos, por ejemplo, CXCL12 y CXCL13, y por interacciones de adhesión a la superficie celular (p. ej., antígeno de activación muy tardía 4 [VLA-4] y molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]). Las señales críticas para la supervivencia y diferenciación se mantienen gracias a la secreción por parte de los fibroblastos de BAFF (BLyS) y APRIL. Los neutrófilos y las células del linaje monocitos/macrófagos también son reclutados por la producción de quimiocinas de los fibroblastos. Los macrófagos, a su vez, ayudan a activar los fibroblastos de la subcapa sinovial mediante la producción de citocinas, como la IL-1 y el TNF. Por último, los fibroblastos de la subcapa sinovial promueven la angiogénesis a través de la producción de factores proangiógenos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y es posible que ayuden al reclutamiento endotelial directo de células inflamatorias con la secreción de citocinas como IL-6. (C) El *pannus,* una extensión del revestimiento sinovial hiperplásico compuesto por sinoviocitos similares a macrófagos (SSM) y sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) activados, destruye activamente el cartílago y el hueso por la producción de enzimas destructoras de la matriz, como metaloproteinasas de la matriz (MMP) y catepsinas. Además, fibroblastos y linfocitos T secretan el ligando del activador del receptor del factor nuclear κB (RANKL), que promueve la diferenciación y activación de los osteoclastos, conduciendo a erosiones óseas. También, la producción de Dickkopf 1 (DKK-1) inhibe las vías de señales Wnt, que normalmente promueven la actividad anabólica osteoblástica, impidiendo la reparación de las erosiones óseas. *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *IFN-αR,* receptor del interferón α/β; *MEC,*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tejido linfático. Puede producirse hiperplasia folicular con formación de centros germinales en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la miastenia grave, el síndrome de Sjögren y la AR, y es posible durante la infección por *Helicobacter pylori* y *Borrelia burgdorferi.* Los infiltrados linfoides de la membrana sinovial reumatoide se dividen en al menos tres grupos histológicos, que van desde infiltrados de linfocitos difusos hasta agregados linfoides organizados y reacciones de centro germinal claras. Además, hay indicios contradictorios de que esos tipos histológicos diferentes se correlacionan con otros indicadores séricos de actividad de la enfermedad. Este tipo de neogénesis linfoide inflamatoria tiene su base en la expresión temporal y espacial inapropiada pero muy organizada por parte de los fibroblastos de las quimiocinas constitutivas, especialmente CXCL13 y CCL21, necesarias para la organogénesis linfoide fisiológica.

La elegante coreografía de las interacciones linfocito-estroma dentro de los ganglios linfáticos está organizada por la expresión de claves adhesivas y quimiotácticas de formas superpuestas y combinadas. Una vez que se han topado con antígenos nuevos, los CD especializados en la presentación de antígenos a los linfocitos pasan por un proceso de maduración bajo la influencia local de citocinas inflamatorias y productos bacterianos y víricos. Como resultado, los receptores de quimiocinas inflamatorias son regulados a la baja y se produce regulación al alza de los receptores constitutivos CCR4, CCR7 y CXCR4, provocando que los CD migren a linfáticos de drenaje locales y de ahí a ganglios linfáticos periféricos. El tráfico de los linfocitos B y T está regulado por CXCL13 (BCA-1), su receptor CXCR5 y CCL21 y CCL19 (ELC), ambos agonistas de CCR7. Dentro del ganglio linfático, los linfocitos B portadores de CXCR5 son atraídos a áreas foliculares, mientras que los linfocitos T y los CD se mantienen en zonas parafoliculares por la expresión local de CCL21 y CCL19. Algunos linfocitos T que han sido presentados a su antígeno afín por los CD regulan entonces al alza CXCR5, lo que les permite migrar e interaccionar con los linfocitos B[98-100].

La génesis de las estructuras foliculares linfoides en enfermedades como la diabetes y la AR parece depender de la expresión de esas quimiocinas constitutivas, junto con las linfotoxinas α y β (LT-α y LT-β) y TNF[101]. A este respecto, es importante señalar que los animales transgénicos que sobreexpresan el gen de TNF muestran una formación mayor de agregados linfoides focales y desarrollan una artritis crónica similar a la AR[102]. Claramente, uno de los múltiples mecanismos de acción del tratamiento inhibidor del TNF podría ser la disolución de esos agregados. En modelos de ratón transgénico, la expresión de CXCL13 en los islotes pancreáticos fue suficiente para el desarrollo de acúmulos de linfocitos T y B pero, como carecían de células dendríticas foliculares, no bastaba para la formación de auténticos centros germinales[103]. CCL21 no parece ser suficiente en algunos casos para la formación de ganglios linfáticos; los modelos de islotes pancreáticos murinos han puesto de manifiesto la formación de estructuras similares a ganglios linfáticos en presencia de CCL21 e infiltrados linfoides en respuesta a la expresión de CCL19. El grado de organización linfoide observado en la membrana sinovial reumatoide se correlaciona con la expresión de las quimiocinas CCL21 y CXCL13, aunque estas también se asocian a agregados linfoides menos organizados[104]. La expresión de CCL21 está restringida a una población de células reticulares fibroblásticas perivasculares con un fenotipo común y función en tejidos linfoides secundarios y agregados inflamatorios[105]. CXCR5 se sobreexpresa en la membrana sinovial reumatoide, concordantemente con su implicación en el reclutamiento y la colocación de linfocitos B y T en los agregados linfoides de la membrana sinovial de la AR. Por este motivo, parece probable que la expresión de quimiocinas constitutivas linfoides contribuya significativamente a la llegada, organización local y salida de linfocitos en la membrana sinovial de la AR. Parece también que la expresión ectópica de quimiocinas es una característica general de varios trastornos reumáticos crónicos porque otra quimiocina atrayente de linfocitos B CXCL13 (BCA-1) es expresada inapropiadamente por los fibroblastos en las glándulas salivales de los pacientes con síndrome de Sjögren[106].

Curiosamente, las estructuras linfoides ectópicas observadas en la AR son capaces de producir las sustancias propias de funciones tisulares linfoides secundarias, incluidos anticuerpos de alta afinidad y cambio de clase, como pone de manifiesto la expresión de citidina desaminasa inducida por activación (AID), la enzima necesaria para la hipermutación somática y recombinación de cambio de clase (CSR) de genes de Ig[107]. También hay células plasmáticas que expresan CXCR3 en la membrana sinovial de la AR, y su reclutamiento se soporta también en la producción ectópica de CXCL9, ligando de CXCR3, por los fibroblastos, especialmente en la región de la subcapa donde se localizan los agregados[108].

Función de los subgrupos de fibroblastos en la enfermedad

Durante mucho tiempo se ha mantenido la hipótesis de que las poblaciones expandidas de fibroblastos sinoviales descritas anteriormente se correspondan con linajes y subpoblaciones de fibroblastos funcionalmente diversos. El análisis de micromatrices muestra que el perfil transcripcional de los fibroblastos sinoviales de la AR encajaba en dos grandes grupos representantes de poblaciones «altas» (miofibroblásticas) y «bajas» (productoras de factor de crecimiento)[5]. Estos grupos eran representativos de la heterogeneidad y del grado de inflamación en el tejido de origen, lo que indica que en las articulaciones existen poblaciones de fibroblastos distintas desde una perspectiva de transcripción y funcional. Por ejemplo, algunas células $CD248^+$ podrían corresponderse con una población pluripotencial similar a células madre de células pericíticas situadas muy próximas a las células endoteliales, que proporcionan nuevas células estromales durante la inflamación[109]. Curiosamente, la deleción o eliminación de la porción intracelular de CD248 reduce la acumulación de células estromales y mejora modelos de artritis como la artritis inducida por anticuerpos contra colágeno (AIAC) en ratones[110]. Además, las condiciones prevalecientes de hipoxia en la membrana sinovial reumatoide podrían aumentar la expresión de CD248, que está regulada por el factor 2 inducible por hipoxia (HIF-2) unido a un elemento de respuesta a la hipoxia, que a su vez participa en la angiogénesis[111].

Aún no conocemos si esos marcadores permanecen asociados a subpoblaciones funcionalmente distintas o simplemente contribuyen a un grupo local más grande de precursores mesenquimatosos multipotenciales, pero el descubrimiento de marcadores aparentemente ligados a la función ha aportado las herramientas necesarias para responder a esas preguntas. El marcador de superficie gp38 (podoplanina) es una posible diana terapéutica que marca poblaciones de fibroblastos (células reticulares fibroblásticas) que modulan el tráfico de células inmunitarias, como las células dendríticas dentro del ganglio linfático[48]. El marcador de superficie gp38 está muy expresado en los fibroblastos de la capa de revestimiento en la AR, y su expresión sinovial está reducida con el bloqueo del TNF. Los datos *in vitro* respaldan una relación con la inflamación porque la expresión de gp38 es inducida por citocinas proinflamatorias, mientras que su silenciamiento reduce la producción de IL-6 e IL-8[112,113].

Al igual que en el campo de la biología del estroma de los ganglios linfáticos, la desagregación del tejido sinovial seguida de análisis transcriptómicos de células individuales está comenzando a mostrar la diversidad de grupos de fibroblastos basados en perfiles transcripcionales compartidos. El tejido desagregado se puede clasificar para delimitar subpoblaciones más pequeñas para el análisis transcriptómico después de la secuenciación de ARN de células individuales y también se puede someter a técnicas de citometría de masas basadas en anticuerpos que permiten analizar hasta 40 marcadores multiplexados en paralelo. Este

enfoque se ha utilizado para aislar y estudiar fibroblastos en la membrana sinovial de la artrosis y la AR basándose en una estrategia de clasificación de células positivas para gp38 que excluía los leucocitos y las células endoteliales[114]. Se observó una diversidad estromal utilizando la secuenciación de células individuales de poblaciones obtenidas de membrana sinovial desagregada, identificando determinantes de superficie clave de subpoblaciones de fibroblastos como CD90, gp38 y CD34, con una contribución menor de la cadherina 11. Los tres grupos diferenciados de células demostraron funciones distintas en cultivo tisular, como la proliferación, la invasividad, el apoyo de la diferenciación de osteoclastos y la secreción de citocinas[115]. Este trabajo identifica que las poblaciones de revestimiento y subsinovial tienen distintos roles funcionales, con mayor diversidad en el compartimento subsinovial. Un enfoque no sesgado de células individuales para identificar poblaciones sinoviales en tejido desagregado también confirmó la presencia de hasta 13 poblaciones celulares sinoviales, que contienen al menos tres subpoblaciones de fibroblastos[116]. Se requieren estudios adicionales para determinar si las subpoblaciones representan una diferenciación terminal de tipos celulares o un continuo de fenotipos celulares.

Regulación epigenética de la expresión génica de fibroblastos en la enfermedad reumática

La regulación epigenética implica alteraciones heredables en la regulación de la transcripción génica en ausencia de mutaciones genéticas. El código epigenético, regulado él mismo por complejos enzimáticos específicos, consiste en dos grupos principales de modificaciones covalentes: en primer lugar, metilación e hidroximetilación de dinucleótidos CpG en regiones promotoras de genes del ADN, y en segundo lugar, modificaciones múltiples de las proteínas histonas alrededor de las cuales está empaquetado el ADN en la cromatina, como acetilación, metilación y citrulinación[117]. Estas modificaciones controlan el acceso de los complejos de transcripción a la cromatina. En los SSF de AR se han registrado cambios globales en la metilación del ADN que reflejan los observados en tumores humanos; el uso de compuestos desmetilantes para inducir una desmetilación global del ADN en fibroblastos sinoviales «normales» induce genes indicativos de un cambio hacia el fenotipo similar al de los SSF de la AR[118]. Del mismo modo, en estas células se han puesto de manifiesto cambios globales en la acetilación de histonas y en la concentración de los complejos histona acetiltransferasa (HAT) e histona desacetilasa (HDAC) que son responsables de su control[119,120]. También se ha indicado que los inhibidores de la HDAC muestran efectos beneficiosos en modelos *in vitro* y *ex vivo* con tejido sinovial[121,122].

La transcriptómica se ha empleado para identificar genes sobreexpresados en los SSF de AR y ha identificado una hipometilación del promotor en el gen crítico factor 5 de transcripción de T-box *(TBX5)* y modificaciones específicas de histonas locales como histona 4 lisina 4 trimetilación que se corresponden con estructura abierta de la cromatina y transcripción activa. El *TBX5* surge como objetivo de citocinas (IL-1β) y la estimulación de TLR y un impulsor de múltiples vías, incluida la expresión de quimiocinas, por lo que queda identificado un elemento clave en la regulación epigenética de los SSF de AR establecida[123]. Otros genes identificados recientemente como objeto de regulación epigenética en SSF de AR son los de la citocina IL-6[124] y la quimiocina CXCL12[125]. La estimulación de citocinas puede regular la metilación del ADN promotor, demostrando una hipometilación breve y reversible de genes candidatos en respuesta a la IL-1β en fibroblastos de artrosis y AR mediada por variaciones en la actividad metiltransferasa del ADN. Sin embargo, aunque esto indica que las citocinas proinflamatorias pueden impulsar la regulación epigenética, el repertorio de promotores modificados por la exposición a la IL-1β era limitado, lo que indica que otros factores influyen en los cambios persistentes observados en la enfermedad de larga evolución[126]. El análisis comparativo de todo el metiloma en SSF de AR y artrosis revela modificaciones epigenéticas en genes clave, incluido el crucial componente señalizador STAT3 y MAP3K5 (ASK1), un componente esencial de las vías inflamatorias inducidas por TLR y de la apoptosis en respuesta al estrés celular[127,128]. Un trabajo reciente ha documentado el panorama epigenético de SSF de AR y artrosis y ha relacionado sistemáticamente el ADN con las modificaciones de las histonas e identificado firmas características de la enfermedad y la función, como la invasividad[129]. Curiosamente, los estudios sobre fibroblastos de pacientes con enfermedad muy precoz sugieren que los cambios epigenéticos están presentes en las primeras etapas de la AR sintomática y que los cambios epigenéticos específicos de la enfermedad en los fibroblastos sinoviales no son simplemente el producto de una exposición prolongada a niveles elevados de inflamación[130].

Los rápidos avances ayudaron a definir el fenotipo alterado y profibrótico de los fibroblastos en la esclerosis sistémica. De nuevo, los estudios iniciales se han dedicado a la regulación en todo el genoma; el bloqueo en los fibroblastos dérmicos de la trimetilación de histona 3 lisina 27, una modificación de histonas bien caracterizada que se asocia a silenciamiento de genes, condujo a aumentos espectaculares de la liberación de colágeno en modelos de fibrosis *in vitro* y de animales[131]. Los trabajos centrados en las proteínas que interaccionan con vías de Wnt que regulan el recambio óseo y los procesos fibróticos revelaron la hipermetilación de los promotores de DKK-1 y SFRP1. El uso del compuesto desmetilante en todo el genoma 5-aza-citidina revertía esta modificación y mejoraba la fibrosis experimental[132]. Aunque esta es una estrategia no específica para modificar la regulación de genes individuales, la 5-aza-citidina ya está en uso en el tratamiento del mieloma múltiple, y esos fármacos son los precursores de nuevos compuestos que tendrán como objetivo la regulación de grupos específicos de genes mediante el bloqueo de subunidades reguladoras de los complejos modificadores de cromatina que generan y eliminan modificaciones epigenéticas[133].

La prueba de concepto de que la regulación epigenética determina el fenotipo de la enfermedad proviene de un estudio reciente de metilación del ADN en todo el genoma que compara fibroblastos de pacientes con esclerodermia con afectación difusa, pacientes con afectación limitada y controles. Entre los grupos se encontraron diferencias en la metilación de zonas del ADN, y además esas zonas también estaban relacionadas a menudo con genes clave en las vías fibróticas, como la metaloproteasa ADAM12, genes de colágeno y factores de transcripción de la familia runx conocidos por impulsar la síntesis de colágenos. Los múltiples candidatos adicionales identificados por este estudio aclararán mejor las funciones e interacciones de los fibroblastos en la esclerodermia[134].

Dirigirse a la modificación epigenética global, aunque potencialmente terapéutico en neoplasias malignas hematológicas como el mieloma, no sería aceptable en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria crónica, como se refleja en las altas cifras de acontecimientos adversos observados en los estudios en fases iniciales en personas con artritis idiopática infantil (AII)[135]. Nuestra capacidad de dirigirnos a complejos de modificación epigenética específicos y, por tanto, influir en genes individuales o grupos de genes es limitada por el momento[136], pero crecerá rápidamente en años venideros.

Micro-ARN y sinoviocitos similares a fibroblastos

Los miARN son ARN pequeños de unos 22 nucleótidos aproximadamente que regulan la expresión de múltiples genes mediante interacciones con la región 3' no traducida (UTR) de transcritos de genes y con complejos silenciadores inducidos por ARN[137]. Esto a su vez interfiere en la traducción del ARN mensajero (ARNm) a proteínas o induce la degradación del ARNm. Actualmente, están identificados unos 1.900 miARN en humanos, aunque muchos de los genes diana de los miARN aún no están descritos.

Los miARN se agrupan frecuentemente junto con las modificaciones epigenéticas como controladores clave de la expresión génica alterada en la enfermedad. En la base de esta asociación está el alto grado de regulación epigenética de los genes de miARN. Este fenómeno ha sido demostrado en genes individuales, como *miR-203,* que está sobreexpresado en los SSF de AR bajo el control de la metilación del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ADN, lo que provoca una expresión aumentada de MMP e IL-6[138]. También se ha demostrado una relación reguladora similar a nivel de todo el genoma: comparando SSF de AR y artrosis se identificaron varios miARN expresados diferencialmente y estaban muy próximos a regiones de ADN abundantes en CpG metiladas diferencialmente, lo que indica que los perfiles de miARN están relacionados estrechamente con la metilación del ADN. Estos conjuntos de datos sobre las diferencias en la metilación de la región de CpG y la expresión de miARN se han combinado posteriormente *in silico* para predecir redes de dianas de miARN que podrían estar modificadas en el fenotipo de SSF de AR agresiva[139].

Dos miARN, miR-146a y miR-155, vitales para la función inmunitaria, están sobreexpresados en los SSF de AR en comparación con SSF de artrosis y son objeto de inducción por citocinas y ligandos de TLR. El miARN miR-155 impulsa cambios en el repertorio de MMP[140], aunque los estudios *in vitro* indican una función reguladora causante de represión global de la producción de MMP[141]. La importancia del miR-146a en las redes reguladoras antiinflamatorias ha sido resaltada por el trabajo con el virus del chikungunya, generador de artritis. Los fibroblastos sinoviales infectados por este virus regulan al alza el miR-146a, que a su vez regula a la baja factores señalizadores inflamatorios como TRAF6, IRAK1 e IRAK2, resultando en un descenso correspondiente en la fosforilación del NF-κB. Este hallazgo subraya la implicación crítica de este miARN en la regulación de la inflamación[142].

La mayor supervivencia de los SSF de AR está ligada a los miARN; el promotor de miR-34 pasa a estar hipermetilado en los SSF de AR, lo que provoca una menor capacidad de respuesta al ligando de (FasL) y a la apoptosis mediada por el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL)[143]. Recientemente, ciertas mutaciones de p53 en la AR han sido relacionadas con la proliferación regulada por miARN de SSF de AR; las formas mutadas de p53 no son capaces de impulsar la expresión de miR-22, lo que reprime la proteína favorecedora de la proliferación Cry61. Este hallazgo encaja con el descenso observado de la expresión de miR-22 en el tejido sinovial de AR en comparación con la artrosis, aportando una posible explicación a las cifras aumentadas de SSF de AR en la membrana sinovial[144]. El miR-20 también se ha visto implicado en la regulación de la supervivencia e inflamación celular; la sobreexpresión de miR-20 en SSF de AR reducía la estabilidad del ARNm de ASK1 e inhibía la expresión de IL-6 inducida por LPS y CXCL10[145]. Este hallazgo se une a los datos crecientes que demuestran la participación de los miARN en la regulación de las respuestas inducidas por TLR; por ejemplo, trabajos anteriores han demostrado que los miR-19a/b regulan la expresión de TLR2 en los SSF de AR[146]. Más recientemente, se ha llevado a cabo la determinación de los patrones epigenéticos embrionarios fundamentales y de las marcas epigenéticas de los fibroblastos de diferentes articulaciones del cuerpo, lo que ha revelado no solo el importante papel que desempeñan las especies de ARN no codificantes, como los miARN, sino también que dicho patrón ejerce un papel en la función diferencial en distintos sitios. Por ejemplo, la regulación epigenética proporciona una explicación de la mayor tendencia a la degradación del cartílago en las articulaciones de la mano en comparación con las de los hombros o las rodillas[147,148].

La modulación de la expresión de miARN tiene un potencial terapéutico notable como medio de regular redes de genes relacionados, en vez de las estrategias actuales dirigidas a citocinas o tipos celulares individuales. Se están llevando a cabo múltiples estrategias para desarrollar tratamientos a base de miARN, por ejemplo, administrar miARN exógenos y el tratamiento con compuestos que simulan o inhiben la expresión de miARN endógenos. Por ejemplo, el compuesto dembinobina regula al alza la expresión del miR-146a, que a su vez elimina la capacidad de respuesta de los SSF de artrosis a la IL-1β[149].

Lecciones aprendidas del cáncer

Junto con el campo de la inflamación, la oncología también ha experimentado una explosión del interés por la biología de los fibroblastos y las células del estroma, así como por los mecanismos por los que interaccionan con células tumorales transformadas primarias[150]. Se han descrito varias citocinas importantes que contribuyen a la transformación cancerosa de células sanas por los llamados *fibroblastos asociados al cáncer (FAC),* como factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y TGF-β. Es crucial que los fibroblastos asociados a tumores parezcan ser capaces de transformar células normales, además de células premalignas[150]. La importancia de los FAC ha quedado demostrada en el cáncer de mama: los implantes de cáncer de mama humano eran incapaces de crecer cuando se implantaban en ratones sin la administración conjunta de fibroblastos derivados de tumores humanos[151]. Sorprendentemente, ciertas señales moleculares similares han sido implicadas en la predilección de las células cancerosas por generar metástasis en determinadas áreas. En concreto, la expresión ectópica y función de la pareja ligando-receptor CXCL12/CXCR4, de una forma que recuerda a la AR, se ha implicado en la persistencia y el tropismo tisular de las células metastásicas en el cáncer de mama. Los fibroblastos asociados a tumores secretan CXCL12, que resulta en una mayor promoción de la proliferación, migración e invasión de las células del carcinoma en comparación con fibroblastos control, pero también lleva al reclutamiento de precursores de células endoteliales[152,153].

Además, las moléculas que marcan subpoblaciones de fibroblastos en la articulación se asocian a cáncer activo invasivo. Estas moléculas incluyen la expresión de marcadores estromales asociados a tumores, como la proteína de activación de fibroblastos (FAP)[12,13], galectina 3[154,155] y S-100A4[156]. Curiosamente, la galectina 3 está sometida a la regulación epigenética[155,157]. Tanto gp38 como CD248 también están muy implicados en la progresión de tumores[9,158].

Estas similitudes entre fibroblastos sinoviales de AR y FAC se solapan con las observaciones de que el fenotipo persistente de los fibroblastos sinoviales de AR incluye por sí mismo elementos asociados normalmente a células «transformadas». Estos elementos incluyen pérdida de densidad y limitación de anclaje para el crecimiento, que habitualmente limitan los cultivos de fibroblastos *in vitro,* adherencia firme a componentes de la MEC del cartílago y la capacidad invasiva que se demuestra sobre todo en el modelo de ratón SCID quimérico. Otra característica definitoria de los fibroblastos sinoviales de AR que ayuda a explicar su fenotipo es la desregulación de protooncogenes y genes supresores de tumores. También aquí es probable que la regulación epigenética constituya la base de este fenotipo. Sin embargo, aún no se han aclarado los mecanismos precisos que mantienen el fenotipo persistente a nivel de todo el genoma.

Además, la AR es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples articulaciones; por este motivo, aún tiene que establecerse si el fenotipo de los fibroblastos resulta de un cambio global en la expresión de genes de fibroblastos o el fenotipo está sometido a impronta localmente por la exposición a una citocina, una matriz y un medio celular característicos. Datos recientes parecen confirmar que los fibroblastos sinoviales de AR humana en el modelo de ratón SCID podrían desplazarse sistémicamente a través de los linfáticos y el torrente sanguíneo a áreas de cartílago no pobladas y después invadirlas[19]. Por tanto, al menos una posibilidad es que los fibroblastos «activados» sometidos a impronta localmente exporten la artritis destructora a articulaciones en las que se ha producido un daño leve o respuesta inmunitaria a lo largo del tiempo. En el campo del cáncer, el concepto de «normalización» del estroma tumoral se ha convertido actualmente en un aspecto aceptado de los nuevos tratamientos oncológicos. Los estudios clínicos de inhibidores de la angiogénesis y anticuerpos contra componentes de la MEC como tenascina han resultado favorables, mientras que los inhibidores de MMP, la sobreexpresión de TIMP y el bloqueo de la señalización de integrinas han demostrado ser alentadores en los estudios preclínicos[159]. Los resultados de estudios que examinan las interacciones entre células endoteliales y sus pericitos asociados subrayan la importancia de

dirigirse al estroma como un todo. En un estudio[160] se ha puesto de manifiesto que las células endoteliales liberan PDGF, que induce la producción de VEGF por los pericitos, dando lugar a conversaciones bidireccionales entre los dos tipos celulares. La interrupción de estas conversaciones mediante inhibidores del PDGF ha demostrado ser un tratamiento más eficaz que el uso de solo inhibidores del VEGF. Curiosamente, aunque los inhibidores del VEGF perdían su efecto inhibidor en tumores en estadios avanzados, tener como objetivo a los pericitos ayuda a la regresión de tumores incluso en estadios avanzados[160]. Los autores han demostrado posteriormente que los precursores de pericitos se reclutan en parte de la médula ósea a zonas perivasculares del tumor[161].

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son una familia de enzimas que mantienen la proliferación y la supervivencia celular bajo un control minucioso, equilibradas por inhibidores específicos (CDKi). Se ha demostrado la desregulación de las CDK en muchos tumores, y por este motivo se ha explotado su manipulación para desarrollar fármacos anticancerosos, como el CDKi roscovitina[162]. Los fibroblastos de AR expresan cifras bajas del CDKi p21[163], y la transferencia del gen *p21* mediada por adenovirus a fibroblastos de AR induce la detención del ciclo celular y regula a la baja la expresión de citocinas, MMP y catepsinas[164], lo que indica un nuevo tratamiento dirigido a un fenotipo específico de enfermedad en los SSF de AR. La inhibición de las vías de TNF y de CDK son sinérgicas a la hora de mejorar la artritis inducida por colágeno en ratones sin aumentar la supresión inmunitaria. Esta estrategia, actualmente en estudios clínicos iniciales en la AR, podría por tanto proporcionar beneficios importantes[165].

Conclusión

Los fibroblastos son células mesenquimatosas estructurales que forman la infraestructura celular para la mayoría de los órganos internos, además de delimitar membranas, como la sinovial. Están implicados prominentemente en el depósito y la reabsorción de la MEC y, por este motivo, son responsables de mantener la homeostasis tisular. Sin embargo, los fibroblastos son mucho más que células estructurales de respuesta pasiva que construyen la «columna vertebral» para la función específica de órganos; más bien son sensibles a cambios ambientales. Reaccionan de una forma específica ante una variedad de estímulos y son capaces de influir activamente no solo en la composición de la MEC, sino también en la composición tisular de tejidos y membranas barrera. En situaciones de enfermedad inflamatoria, los fibroblastos actúan como células centinela de la inmunidad innata específicas de órgano y participan en la progresión del daño de órganos, así como en el paso de inflamación aguda en resolución a crónica persistente. Actualmente sabemos que existen subgrupos de fibroblastos funcionalmente diferentes y pueden ser identificados con nuevos marcadores para conocer mejor los mecanismos de creación de patrones del desarrollo, cicatrización de las heridas y respuestas inflamatorias persistentes, que aparentemente dependen en gran medida de modificaciones epigenéticas. Este concepto es especialmente aplicable a los sinoviocitos similares a fibroblastos, que resultan críticos en la patogenia de la AR y poseen un fenotipo característico, invasivo y activado. Además de contribuir al reclutamiento de células inflamatorias a la articulación, modulan la supervivencia y el comportamiento de estas células y son, a su vez, regulados por las células recién reclutadas. Aún más importante, los sinoviocitos similares a fibroblastos son componentes cruciales en la capa de revestimiento hiperplásica y en la destrucción del cartílago. Nuevos datos suscitan la posibilidad de que existan células agresivas programadas epigenéticamente que exporten la artritis de las articulaciones inflamadas a las no inflamadas en los primeros estadios de la enfermedad, pero al mismo tiempo ofrecen la posibilidad de dirigirse específicamente a subpoblaciones estromales de elección.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Rinn JL, et al: Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs, *PLoS Genet* 2(7):e119, 2006.
2. Rinn JL, et al: Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs, *Cell* 129(7):1311-1323, 2007.
3. Hamann J, et al: Expression of the activation antigen CD97 and its ligand CD55 in rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 42(4):650-658, 1999.
4. Wilkinson LS, et al: Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in normal and inflamed synovium, *Lab Invest* 68(1):82-88, 1993.
5. Kasperkovitz PV, et al: Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis, *Arthritis Rheum* 52(2):430-441, 2005.
6. Lax S, et al: CD248/Endosialin is dynamically expressed on a subset of stromal cells during lymphoid tissue development, splenic remodeling and repair, *FEBS Lett* 581(18):3550-3556, 2007.
7. Tomkowicz B, et al: Interaction of endosialin/TEM1 with extracellular matrix proteins mediates cell adhesion and migration, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(46):17965-17970, 2007.
8. Katakai T, et al: Lymph node fibroblastic reticular cells construct the stromal reticulum via contact with lymphocytes, *J Exp Med* 200(6):783-795, 2004.
9. Wicki A, et al: Tumor invasion in the absence of epithelial-mesenchymal transition: podoplanin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton, *Cancer Cell* 9(4):261-272, 2006.
10. Smith SC, et al: An immunocytochemical study of the distribution of proline-4-hydroxylase in normal, osteoarthritic and rheumatoid arthritic synovium at both the light and electron microscopic level, *Br J Rheumatol* 37(3):287-291, 1998.
11. Senolt L, et al: S100A4 is expressed at site of invasion in rheumatoid arthritis synovium and modulates production of matrix metalloproteinases, *Ann Rheum Dis* 65(12):1645-1648, 2006.
12. Bauer S, et al: Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Res Ther* 8(6):R171, 2006.
13. Henry LR, et al: Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer, *Clin Cancer Res* 13(6):1736-1741, 2007.
14. Ospelt C, et al: Inhibition of fibroblast activation protein and dipeptidylpeptidase 4 increases cartilage invasion by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 62(5):1224-1235, 2010.
15. Kalluri R, Neilson EG: Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis, *J Clin Invest* 112(12):1776-1784, 2003.
16. Steenvoorden MM, et al: Transition of healthy to diseased synovial tissue in rheumatoid arthritis is associated with gain of mesenchymal/fibrotic characteristics, *Arthritis Res Ther* 8(6):R165, 2006.
17. Asahara T, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis, *Science* 275(5302):964-967, 1997.
18. Marinova-Mutafchieva L, et al: Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis, *Arthritis Rheum* 46(2):507-513, 2002.
19. Lefevre S, et al: Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints, *Nat Med* 15(12):1414-1420, 2009.
20. Phillips RJ, et al: Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis, *J Clin Invest* 114(3):438-446, 2004.
21. Abe R, et al: Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites, *J Immunol* 166(12):7556-7562, 2001.

22. Haniffa MA, et al: Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells, *J Immunol* 179(3):1595-1604, 2007.
23. Li X, Makarov SS: An essential role of NF-kappaB in the "tumor-like" phenotype of arthritic synoviocytes, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17432-17437, 2006.
24. Friedl P, Zanker KS, Brocker EB: Cell migration strategies in 3-D extracellular matrix: differences in morphology, cell matrix interactions, and integrin function, *Microsc Res Tech* 43(5):369-378, 1998.
25. Kuschert GS, et al: Glycosaminoglycans interact selectively with chemokines and modulate receptor binding and cellular responses, *Biochemistry* 38(39):12959-12968, 1999.
26. Echtermeyer F, et al: Syndecan-4 core protein is sufficient for the assembly of focal adhesions and actin stress fibers, *J Cell Sci* 112(Pt 20):3433-3441, 1999.
27. Echtermeyer F, et al: Delayed wound repair and impaired angiogenesis in mice lacking syndecan-4, *J Clin Invest* 107(2):R9-R14, 2001.
28. Petruzzelli L, Takami M, Humes HD: Structure and function of cell adhesion molecules, *Am J Med* 106(4):467-476, 1999.
29. Wheelock MJ, Johnson KR: Cadherins as modulators of cellular phenotype, *Annu Rev Cell Dev Biol* 19:207-235, 2003.
30. Tran NL, et al: Signal transduction from N-cadherin increases Bcl-2. Regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway by homophilic adhesion and actin cytoskeletal organization, *J Biol Chem* 277(36):32905-32914, 2002.
31. Kim JB, et al: N-Cadherin extracellular repeat 4 mediates epithelial to mesenchymal transition and increased motility, *J Cell Biol* 151(6):1193-1206, 2000.
32. Hazan RB, et al: Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis, *J Cell Biol* 148(4):779-790, 2000.
33. Werb Z, et al: Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression, *J Cell Biol* 109(2):877-889, 1989.
34. Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD: Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility, *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(1):56-68, 2005.
35. Westermarck J, Seth A, Kahari VM: Differential regulation of interstitial collagenase (MMP-1) gene expression by ETS transcription factors, *Oncogene* 14(22):2651-2660, 1997.
36. Li WQ, Dehnade F, Zafarullah M: Oncostatin M-induced matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 genes expression in chondrocytes requires Janus kinase/STAT signaling pathway, *J Immunol* 166(5):3491-3498, 2001.
37. Mengshol JA, et al: Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3, *Arthritis Rheum* 43(4):801-811, 2000.
38. Barchowsky A, Frleta D, Vincenti MP: Integration of the NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase/AP-1 pathways at the collagenase-1 promoter: divergence of IL-1 and TNF-dependent signal transduction in rabbit primary synovial fibroblasts, *Cytokine* 12(10):1469-1479, 2000.
39. Brauchle M, et al: Independent role of p38 and ERK1/2 mitogen-activated kinases in the upregulation of matrix metalloproteinase-1, *Exp Cell Res* 258(1):135-144, 2000.
40. Loeser RF, et al: Fibronectin fragment activation of proline-rich tyrosine kinase PYK2 mediates integrin signals regulating collagenase-3 expression by human chondrocytes through a protein kinase C-dependent pathway, *J Biol Chem* 278(27):24577-24585, 2003.
41. Pierer M, et al: Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by toll-like receptor 2 ligands, *J Immunol* 172(2):1256-1265, 2004.
42. Ospelt C, et al: Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis, *Arthritis Rheum* 58(12):3684-3692, 2008.
43. Brentano F, et al: Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities, *Arthritis Rheum* 56(9):2829-2839, 2007.
44. Seibl R, et al: Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium, *Am J Pathol* 162(4):1221-1227, 2003.
45. Brentano F, et al: RNA released from necrotic synovial fluid cells activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via Toll-like receptor 3, *Arthritis Rheum* 52(9):2656-2665, 2005.
46. Martinon F, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440(7081):237-241, 2006.
47. Link A, et al: Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells, *Nat Immunol* 8(11):1255-1265, 2007.
48. Acton SE, et al: Podoplanin-rich stromal networks induce dendritic cell motility via activation of the C-type lectin receptor CLEC-2, *Immunity* 37(2):276-289, 2012.
49. Rodda LB, et al: Single-cell RNA sequencing of lymph node stromal cells reveals niche-associated heterogeneity, *Immunity* 48:1014-1028, 2018, e1016.
50. Augello A, Kurth TB, De Bari BC: Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches, *Eur Cell Mater* 20:121-133, 2010.
51. Burger JA, et al: Fibroblast-like synoviocytes support B-cell pseudoemperipolesis via a stromal cell-derived factor-1- and CD106 (VCAM-1)-dependent mechanism, *J Clin Invest* 107(3):305-315, 2001.
52. Boland JM, et al: Clusterin is expressed in normal synoviocytes and in tenosynovial giant cell tumors of localized and diffuse types: diagnostic and histogenetic implications, *Am J Surg Pathol* 33(8):1225-1229, 2009.
53. Valencia X, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200(12):1673-1679, 2004.
54. Kimura Y, et al: Cadherin-11 expressed in association with mesenchymal morphogenesis in the head, somite, and limb bud of early mouse embryos, *Dev Biol* 169(1):347-358, 1995.
55. Chang SK, Gu Z, Brenner MB: Fibroblast-like synoviocytes in inflammatory arthritis pathology: the emerging role of cadherin-11, *Immunol Rev* 233(1):256-266, 2010.
56. Friedl P, et al: CD4+ T lymphocytes migrating in three-dimensional collagen lattices lack focal adhesions and utilize beta1 integrin-independent strategies for polarization, interaction with collagen fibers and locomotion, *Eur J Immunol* 28(8):2331-2343, 1998.
57. Kiener HP, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, *Arthritis Rheum* 62(3):742-752, 2010.
58. Buckley CD, et al: Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation, *Trends Immunol* 22(4):199-204, 2001.
59. Kissin EY, Merkel PA, Lafyatis R: Myofibroblasts and hyalinized collagen as markers of skin disease in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54(11):3655-3660, 2006.
60. Bechtel W, et al: Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney, *Nat Med* 16(5):544-550, 2010.
61. Distler O, et al: Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: role of platelet-derived growth factor and effects on monocyte chemotaxis and collagen synthesis, *Arthritis Rheum* 44(11):2665-2678, 2001.
62. Takemura S, et al: Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis, *J Immunol* 167(2):1072-1080, 2001.

63. Taylor PC, Sivakumar B: Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 17(3):293-298, 2005.
64. Kiener HP, et al: Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum* 60(5):1305-1310, 2009.
65. Assefnia S, et al: Cadherin-11 in poor prognosis malignancies and rheumatoid arthritis: common target, common therapies, *Oncotarget* 5(6):1458-1474, 2014.
66. Tolboom TC, et al: Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(7):1999-2002, 2005.
67. Muller-Ladner U, et al: Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice, *Am J Pathol* 149(5):1607-1615, 1996.
68. Rutkauskaite E, et al: Ribozymes that inhibit the production of matrix metalloproteinase 1 reduce the invasiveness of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 50(5):1448-1456, 2004.
69. Schedel J, et al: Targeting cathepsin L (CL) by specific ribozymes decreases CL protein synthesis and cartilage destruction in rheumatoid arthritis, *Gene Ther* 11(13):1040-1047, 2004.
70. Lowin T, et al: Glucocorticoids increase alpha5 integrin expression and adhesion of synovial fibroblasts but inhibit ERK signaling, migration, and cartilage invasion, *Arthritis Rheum* 60(12):3623-3632, 2009.
71. Fiehn C, et al: Methotrexate (MTX) and albumin coupled with MTX (MTX-HSA) suppress synovial fibroblast invasion and cartilage degradation in vivo, *Ann Rheum Dis* 63(7):884-886, 2004.
72. You S, et al: Identification of key regulators for the migration and invasion of rheumatoid synoviocytes through a systems approach, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(1):550-555, 2014.
73. Stanford SM, et al: Protein tyrosine phosphatase expression profile of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: a novel role of SH2 domain-containing phosphatase 2 as a modulator of invasion and survival, *Arthritis Rheum* 65(5):1171-1180, 2013.
74. Hot A, et al: IL-17 and tumour necrosis factor alpha combination induces a HIF-1alpha-dependent invasive phenotype in synoviocytes, *Ann Rheum Dis* 71(8):1393-1401, 2012.
75. Neumann E, et al: Cell culture and passaging alters gene expression pattern and proliferation rate in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Res Ther* 12(3):R83, 2010.
76. Filer A, et al: Differential survival of leukocyte subsets mediated by synovial, bone marrow, and skin fibroblasts: Site-specific versus activation-dependent survival of T cells and neutrophils, *Arthritis Rheum* 54(7):2096-2108, 2006.
77. Koch AE, et al: Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis, *J Clin Invest* 94(3):1012-1018, 1994.
78. Koch AE, et al: Growth-related gene product alpha. A chemotactic cytokine for neutrophils in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 155(7):3660-3666, 1995.
79. Koch AE, et al: Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8, *J Immunol* 147(7):2187-2195, 1991.
80. Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP: CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium, *Clin Immunol* 98(1):39-45, 2001.
81. Nanki T, et al: Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(10):3004-3014, 2005.
82. Villiger PM, Terkeltaub R, Lotz M: Production of monocyte chemoattractant protein-1 by inflamed synovial tissue and cultured synoviocytes, *J Immunol* 149(2):722-727, 1992.
83. Hosaka S, et al: Expression of the chemokine superfamily in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 97(3):451-457, 1994.
84. Matsui T, et al: Selective recruitment of CCR6-expressing cells by increased production of MIP-3 alpha in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 125(1):155-161, 2001.
85. van HJ, et al: A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase II study of subcutaneous interferon beta-1a in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(1):64-69, 2005.
86. Merville P, et al: Bcl-2+ tonsillar plasma cells are rescued from apoptosis by bone marrow fibroblasts, *J Exp Med* 183(1):227-236, 1996.
87. Sellge G, et al: Human intestinal fibroblasts prevent apoptosis in human intestinal mast cells by a mechanism independent of stem cell factor, IL-3, IL-4, and nerve growth factor, *J Immunol* 172(1):260-267, 2004.
88. Takashima A, et al: Colony-stimulating factor-1 secreted by fibroblasts promotes the growth of dendritic cell lines (XS series) derived from murine epidermis, *J Immunol* 154(10):5128-5135, 1995.
89. Donlin LT, et al: Modulation of TNF-induced macrophage polarization by synovial fibroblasts, *J Immunol* 193(5):2373-2383, 2014.
90. Buckley CD, et al: Persistent induction of the chemokine receptor CXCR4 by TGF-beta 1 on synovial T cells contributes to their accumulation within the rheumatoid synovium, *J Immunol* 165(6):3423-3429, 2000.
91. Nanki T, et al: Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 165(11):6590-6598, 2000.
92. Kim KW, et al: Up-regulation of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) production in rheumatoid synovial fibroblasts through interactions with T lymphocytes: role of interleukin-17 and CD40L-CD40 interaction, *Arthritis Rheum* 56(4):1076-1086, 2007.
93. Blades MC, et al: Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID mice, *Arthritis Rheum* 46(3):824-836, 2002.
94. Ohata J, et al: Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines, *J Immunol* 174(2):864-870, 2005.
95. Matthys P, et al: AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN-gamma receptor-deficient mice, *J Immunol* 167(8):4686-4692, 2001.
96. Tamamura H, et al: Identification of a CXCR4 antagonist, a T140 analog, as an anti-rheumatoid arthritis agent, *FEBS Lett* 569(1–3):99-104, 2004.
97. Lally F, et al: A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 52(11):3460-3469, 2005.
98. Luther SA, et al: Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis, *J Immunol* 169(1):424-433, 2002.
99. Cyster JG: Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs, *Science* 286(5447):2098-2102, 1999.
100. Ebisuno Y, et al: Cutting edge: the B cell chemokine CXC chemokine ligand 13/B lymphocyte chemoattractant is expressed in the high endothelial venules of lymph nodes and Peyer's patches and affects B cell trafficking across high endothelial venules, *J Immunol* 171(4):1642-1646, 2003.
101. Hjelmstrom P, et al: Lymphoid tissue homing chemokines are expressed in chronic inflammation, *Am J Pathol* 156(4):1133-1138, 2000.
102. Keffer J, et al: Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis, *EMBO J* 10(13):4025-4031, 1991.
103. Luther SA, et al: BLC expression in pancreatic islets causes B cell recruitment and lymphotoxin-dependent lymphoid neogenesis, *Immunity* 12(5):471-481, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

104. Manzo A, et al: Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis, *Eur J Immunol* 35(5):1347-1359, 2005.
105. Manzo A, et al: CCL21 expression pattern of human secondary lymphoid organ stroma is conserved in inflammatory lesions with lymphoid neogenesis, *Am J Pathol* 171(5):1549-1562, 2007.
106. Amft N, et al: Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum* 44(11):2633-2641, 2001.
107. Humby F, et al: Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium, *PLoS Med* 6(1):e1, 2009.
108. Tsubaki T, et al: Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of early rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts, *Clin Exp Immunol* 141(2):363-371, 2005.
109. Crisan M, et al: A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs, *Cell Stem Cell* 3(3):301-313, 2008.
110. Maia M, et al: CD248 and its cytoplasmic domain: a therapeutic target for arthritis, *Arthritis Rheum* 62(12):3595-3606, 2010.
111. Ohradanova A, et al: Hypoxia upregulates expression of human endosialin gene via hypoxia-inducible factor 2, *Br J Cancer* 99(8):1348-1356, 2008.
112. Ekwall AK, et al: The tumour-associated glycoprotein podoplanin is expressed in fibroblast-like synoviocytes of the hyperplastic synovial lining layer in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 13(2):R40, 2011.
113. Del Rey MJ, et al: Clinicopathological correlations of podoplanin (gp38) expression in rheumatoid synovium and its potential contribution to fibroblast platelet crosstalk, *PLoS ONE* 9(6):e99607, 2014.
114. Donlin LT, et al: Methods for high-dimensonal analysis of cells dissociated from cyropreserved synovial tissue, *Arthritis Res Ther* 20:139, 2018.
115. Mizoguchi F, et al: Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 9:789, 2018.
116. Stephenson W, et al: Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation, *Nat Commun* 9:791, 2018.
117. Tarakhovsky A: Tools and landscapes of epigenetics, *Nat Immunol* 11(7):565-568, 2010.
118. Karouzakis E, et al: DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 60(12):3613-3622, 2009.
119. Huber LC, et al: Histone deacetylase/acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients, *Arthritis Rheum* 56(4):1087-1093, 2007.
120. Kawabata T, et al: Increased activity and expression of histone deacetylase 1 in relation to tumor necrosis factor-alpha in synovial tissue of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 12(4):R133, 2010.
129. Ai R, et al: Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Nature Communications* 9:1921, 2018.
147. Frank-Bertoncelj M, et al: Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions, *Nat Commun* 8:14852, 2017.
148. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes, *Nat Commun* 7:11849, 2016.

Bibliografía

1. Rinn JL, et al: Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs, *PLoS Genet* 2(7):e119, 2006.
2. Rinn JL, et al: Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs, *Cell* 129(7):1311-1323, 2007.
3. Hamann J, et al: Expression of the activation antigen CD97 and its ligand CD55 in rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 42(4):650-658, 1999.
4. Wilkinson LS, et al: Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in normal and inflamed synovium, *Lab Invest* 68(1):82-88, 1993.
5. Kasperkovitz PV, et al: Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis, *Arthritis Rheum* 52(2):430-441, 2005.
6. Lax S, et al: CD248/Endosialin is dynamically expressed on a subset of stromal cells during lymphoid tissue development, splenic remodeling and repair, *FEBS Lett* 581(18):3550-3556, 2007.
7. Tomkowicz B, et al: Interaction of endosialin/TEM1 with extracellular matrix proteins mediates cell adhesion and migration, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(46):17965-17970, 2007.
8. Katakai T, et al: Lymph node fibroblastic reticular cells construct the stromal reticulum via contact with lymphocytes, *J Exp Med* 200(6):783-795, 2004.
9. Wicki A, et al: Tumor invasion in the absence of epithelial-mesenchymal transition: podoplanin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton, *Cancer Cell* 9(4):261-272, 2006.
10. Smith SC, et al: An immunocytochemical study of the distribution of proline-4-hydroxylase in normal, osteoarthritic and rheumatoid arthritic synovium at both the light and electron microscopic level, *Br J Rheumatol* 37(3):287-291, 1998.
11. Senolt L, et al: S100A4 is expressed at site of invasion in rheumatoid arthritis synovium and modulates production of matrix metalloproteinases, *Ann Rheum Dis* 65(12):1645-1648, 2006.
12. Bauer S, et al: Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Res Ther* 8(6):R171, 2006.
13. Henry LR, et al: Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer, *Clin Cancer Res* 13(6):1736-1741, 2007.
14. Ospelt C, et al: Inhibition of fibroblast activation protein and dipeptidylpeptidase 4 increases cartilage invasion by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 62(5):1224-1235, 2010.
15. Kalluri R, Neilson EG: Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis, *J Clin Invest* 112(12):1776-1784, 2003.
16. Steenvoorden MM, et al: Transition of healthy to diseased synovial tissue in rheumatoid arthritis is associated with gain of mesenchymal/fibrotic characteristics, *Arthritis Res Ther* 8(6):R165, 2006.
17. Asahara T, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis, *Science* 275(5302):964-967, 1997.
18. Marinova-Mutafchieva L, et al: Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis, *Arthritis Rheum* 46(2):507-513, 2002.
19. Lefevre S, et al: Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints, *Nat Med* 15(12):1414-1420, 2009.
20. Phillips RJ, et al: Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis, *J Clin Invest* 114(3):438-446, 2004.
21. Abe R, et al: Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites, *J Immunol* 166(12):7556-7562, 2001.
22. Haniffa MA, et al: Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells, *J Immunol* 179(3):1595-1604, 2007.
23. Li X, Makarov SS: An essential role of NF-kappaB in the "tumor-like" phenotype of arthritic synoviocytes, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17432-17437, 2006.
24. Friedl P, Zanker KS, Brocker EB: Cell migration strategies in 3-D extracellular matrix: differences in morphology, cell matrix interactions, and integrin function, *Microsc Res Tech* 43(5):369-378, 1998.
25. Kuschert GS, et al: Glycosaminoglycans interact selectively with chemokines and modulate receptor binding and cellular responses, *Biochemistry* 38(39):12959-12968, 1999.
26. Echtermeyer F, et al: Syndecan-4 core protein is sufficient for the assembly of focal adhesions and actin stress fibers, *J Cell Sci* 112 (Pt 20):3433-3441, 1999.
27. Echtermeyer F, et al: Delayed wound repair and impaired angiogenesis in mice lacking syndecan-4, *J Clin Invest* 107(2):R9-R14, 2001.
28. Petruzzelli L, Takami M, Humes HD: Structure and function of cell adhesion molecules, *Am J Med* 106(4):467-476, 1999.
29. Wheelock MJ, Johnson KR: Cadherins as modulators of cellular phenotype, *Annu Rev Cell Dev Biol* 19:207-235, 2003.
30. Tran NL, et al: Signal transduction from N-cadherin increases Bcl-2. Regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway by homophilic adhesion and actin cytoskeletal organization, *J Biol Chem* 277(36):32905-32914, 2002.
31. Kim JB, et al: N-Cadherin extracellular repeat 4 mediates epithelial to mesenchymal transition and increased motility, *J Cell Biol* 151(6):1193-1206, 2000.
32. Hazan RB, et al: Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis, *J Cell Biol* 148(4):779-790, 2000.
33. Werb Z, et al: Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression, *J Cell Biol* 109(2):877-889, 1989.
34. Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD: Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility, *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(1):56-68, 2005.
35. Westermarck J, Seth A, Kahari VM: Differential regulation of interstitial collagenase (MMP-1) gene expression by ETS transcription factors, *Oncogene* 14(22):2651-2660, 1997.
36. Li WQ, Dehnade F, Zafarullah M: Oncostatin M-induced matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 genes expression in chondrocytes requires Janus kinase/STAT signaling pathway, *J Immunol* 166(5):3491-3498, 2001.
37. Mengshol JA, et al: Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3, *Arthritis Rheum* 43(4):801-811, 2000.
38. Barchowsky A, Frleta D, Vincenti MP: Integration of the NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase/AP-1 pathways at the collagenase-1 promoter: divergence of IL-1 and TNF-dependent signal transduction in rabbit primary synovial fibroblasts, *Cytokine* 12(10):1469-1479, 2000.
39. Brauchle M, et al: Independent role of p38 and ERK1/2 mitogen-activated kinases in the upregulation of matrix metalloproteinase-1, *Exp Cell Res* 258(1):135-144, 2000.
40. Loeser RF, et al: Fibronectin fragment activation of proline-rich tyrosine kinase PYK2 mediates integrin signals regulating collagenase-3 expression by human chondrocytes through a protein kinase C-dependent pathway, *J Biol Chem* 278(27):24577-24585, 2003.
41. Pierer M, et al: Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by toll-like receptor 2 ligands, *J Immunol* 172(2):1256-1265, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. Ospelt C, et al: Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis, *Arthritis Rheum* 58(12):3684-3692, 2008.
43. Brentano F, et al: Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities, *Arthritis Rheum* 56(9):2829-2839, 2007.
44. Seibl R, et al: Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium, *Am J Pathol* 162(4):1221-1227, 2003.
45. Brentano F, et al: RNA released from necrotic synovial fluid cells activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via Toll-like receptor 3, *Arthritis Rheum* 52(9):2656-2665, 2005.
46. Martinon F, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440(7081):237-241, 2006.
47. Link A, et al: Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells, *Nat Immunol* 8(11):1255-1265, 2007.
48. Acton SE, et al: Podoplanin-rich stromal networks induce dendritic cell motility via activation of the C-type lectin receptor CLEC-2, *Immunity* 37(2):276-289, 2012.
49. Rodda LB, et al: Single-cell RNA sequencing of lymph node stromal cells reveals niche-associated heterogeneity, *Immunity* 48:1014-1028, 2018, e1016.
50. Augello A, Kurth TB, De Bari BC: Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches, *Eur Cell Mater* 20:121-133, 2010.
51. Burger JA, et al: Fibroblast-like synoviocytes support B-cell pseudoemperipolesis via a stromal cell-derived factor-1- and CD106 (VCAM-1)-dependent mechanism, *J Clin Invest* 107(3):305-315, 2001.
52. Boland JM, et al: Clusterin is expressed in normal synoviocytes and in tenosynovial giant cell tumors of localized and diffuse types: diagnostic and histogenetic implications, *Am J Surg Pathol* 33(8):1225-1229, 2009.
53. Valencia X, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200(12):1673-1679, 2004.
54. Kimura Y, et al: Cadherin-11 expressed in association with mesenchymal morphogenesis in the head, somite, and limb bud of early mouse embryos, *Dev Biol* 169(1):347-358, 1995.
55. Chang SK, Gu Z, Brenner MB: Fibroblast-like synoviocytes in inflammatory arthritis pathology: the emerging role of cadherin-11, *Immunol Rev* 233(1):256-266, 2010.
56. Friedl P, et al: CD4+ T lymphocytes migrating in three-dimensional collagen lattices lack focal adhesions and utilize beta1 integrin-independent strategies for polarization, interaction with collagen fibers and locomotion, *Eur J Immunol* 28(8):2331-2343, 1998.
57. Kiener HP, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, *Arthritis Rheum* 62(3):742-752, 2010.
58. Buckley CD, et al: Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation, *Trends Immunol* 22(4):199-204, 2001.
59. Kissin EY, Merkel PA, Lafyatis R: Myofibroblasts and hyalinized collagen as markers of skin disease in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54(11):3655-3660, 2006.
60. Bechtel W, et al: Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney, *Nat Med* 16(5):544-550, 2010.
61. Distler O, et al: Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: role of platelet-derived growth factor and effects on monocyte chemotaxis and collagen synthesis, *Arthritis Rheum* 44(11):2665-2678, 2001.
62. Takemura S, et al: Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis, *J Immunol* 167(2):1072-1080, 2001.
63. Taylor PC, Sivakumar B: Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 17(3):293-298, 2005.
64. Kiener HP, et al: Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum* 60(5):1305-1310, 2009.
65. Assefnia S, et al: Cadherin-11 in poor prognosis malignancies and rheumatoid arthritis: common target, common therapies, *Oncotarget* 5(6):1458-1474, 2014.
66. Tolboom TC, et al: Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(7):1999-2002, 2005.
67. Muller-Ladner U, et al: Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice, *Am J Pathol* 149(5):1607-1615, 1996.
68. Rutkauskaite E, et al: Ribozymes that inhibit the production of matrix metalloproteinase 1 reduce the invasiveness of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 50(5):1448-1456, 2004.
69. Schedel J, et al: Targeting cathepsin L (CL) by specific ribozymes decreases CL protein synthesis and cartilage destruction in rheumatoid arthritis, *Gene Ther* 11(13):1040-1047, 2004.
70. Lowin T, et al: Glucocorticoids increase alpha5 integrin expression and adhesion of synovial fibroblasts but inhibit ERK signaling, migration, and cartilage invasion, *Arthritis Rheum* 60(12):3623-3632, 2009.
71. Fiehn C, et al: Methotrexate (MTX) and albumin coupled with MTX (MTX-HSA) suppress synovial fibroblast invasion and cartilage degradation in vivo, *Ann Rheum Dis* 63(7):884-886, 2004.
72. You S, et al: Identification of key regulators for the migration and invasion of rheumatoid synoviocytes through a systems approach, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(1):550-555, 2014.
73. Stanford SM, et al: Protein tyrosine phosphatase expression profile of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: a novel role of SH2 domain-containing phosphatase 2 as a modulator of invasion and survival, *Arthritis Rheum* 65(5):1171-1180, 2013.
74. Hot A, et al: IL-17 and tumour necrosis factor alpha combination induces a HIF-1alpha-dependent invasive phenotype in synoviocytes, *Ann Rheum Dis* 71(8):1393-1401, 2012.
75. Neumann E, et al: Cell culture and passaging alters gene expression pattern and proliferation rate in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Res Ther* 12(3):R83, 2010.
76. Filer A, et al: Differential survival of leukocyte subsets mediated by synovial, bone marrow, and skin fibroblasts: Site-specific versus activation-dependent survival of T cells and neutrophils, *Arthritis Rheum* 54(7):2096-2108, 2006.
77. Koch AE, et al: Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis, *J Clin Invest* 94(3):1012-1018, 1994.
78. Koch AE, et al: Growth-related gene product alpha. A chemotactic cytokine for neutrophils in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 155(7):3660-3666, 1995.
79. Koch AE, et al: Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8, *J Immunol* 147(7):2187-2195, 1991.
80. Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP: CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium, *Clin Immunol* 98(1):39-45, 2001.
81. Nanki T, et al: Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(10):3004-3014, 2005.
82. Villiger PM, Terkeltaub R, Lotz M: Production of monocyte chemoattractant protein-1 by inflamed synovial tissue and cultured synoviocytes, *J Immunol* 149(2):722-727, 1992.

83. Hosaka S, et al: Expression of the chemokine superfamily in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 97(3):451-457, 1994.
84. Matsui T, et al: Selective recruitment of CCR6-expressing cells by increased production of MIP-3 alpha in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 125(1):155-161, 2001.
85. van HJ, et al: A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase II study of subcutaneous interferon beta-1a in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(1):64-69, 2005.
86. Merville P, et al: Bcl-2+ tonsillar plasma cells are rescued from apoptosis by bone marrow fibroblasts, *J Exp Med* 183(1):227-236, 1996.
87. Sellge G, et al: Human intestinal fibroblasts prevent apoptosis in human intestinal mast cells by a mechanism independent of stem cell factor, IL-3, IL-4, and nerve growth factor, *J Immunol* 172(1):260-267, 2004.
88. Takashima A, et al: Colony-stimulating factor-1 secreted by fibroblasts promotes the growth of dendritic cell lines (XS series) derived from murine epidermis, *J Immunol* 154(10):5128-5135, 1995.
89. Donlin LT, et al: Modulation of TNF-induced macrophage polarization by synovial fibroblasts, *J Immunol* 193(5):2373-2383, 2014.
90. Buckley CD, et al: Persistent induction of the chemokine receptor CXCR4 by TGF-beta 1 on synovial T cells contributes to their accumulation within the rheumatoid synovium, *J Immunol* 165(6):3423-3429, 2000.
91. Nanki T, et al: Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 165(11):6590-6598, 2000.
92. Kim KW, et al: Up-regulation of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) production in rheumatoid synovial fibroblasts through interactions with T lymphocytes: role of interleukin-17 and CD40L-CD40 interaction, *Arthritis Rheum* 56(4):1076-1086, 2007.
93. Blades MC, et al: Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID mice, *Arthritis Rheum* 46(3):824-836, 2002.
94. Ohata J, et al: Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines, *J Immunol* 174(2):864-870, 2005.
95. Matthys P, et al: AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN-gamma receptor-deficient mice, *J Immunol* 167(8):4686-4692, 2001.
96. Tamamura H, et al: Identification of a CXCR4 antagonist, a T140 analog, as an anti-rheumatoid arthritis agent, *FEBS Lett* 569(1–3):99-104, 2004.
97. Lally F, et al: A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 52(11):3460-3469, 2005.
98. Luther SA, et al: Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis, *J Immunol* 169(1):424-433, 2002.
99. Cyster JG: Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs, *Science* 286(5447):2098-2102, 1999.
100. Ebisuno Y, et al: Cutting edge: the B cell chemokine CXC chemokine ligand 13/B lymphocyte chemoattractant is expressed in the high endothelial venules of lymph nodes and Peyer's patches and affects B cell trafficking across high endothelial venules, *J Immunol* 171(4):1642-1646, 2003.
101. Hjelmstrom P, et al: Lymphoid tissue homing chemokines are expressed in chronic inflammation, *Am J Pathol* 156(4):1133-1138, 2000.
102. Keffer J, et al: Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis, *EMBO J* 10(13):4025-4031, 1991.
103. Luther SA, et al: BLC expression in pancreatic islets causes B cell recruitment and lymphotoxin-dependent lymphoid neogenesis, *Immunity* 12(5):471-481, 2000.
104. Manzo A, et al: Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis, *Eur J Immunol* 35(5):1347-1359, 2005.
105. Manzo A, et al: CCL21 expression pattern of human secondary lymphoid organ stroma is conserved in inflammatory lesions with lymphoid neogenesis, *Am J Pathol* 171(5):1549-1562, 2007.
106. Amft N, et al: Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum* 44(11):2633-2641, 2001.
107. Humby F, et al: Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium, *PLoS Med* 6(1):e1, 2009.
108. Tsubaki T, et al: Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of early rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts, *Clin Exp Immunol* 141(2):363-371, 2005.
109. Crisan M, et al: A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs, *Cell Stem Cell* 3(3):301-313, 2008.
110. Maia M, et al: CD248 and its cytoplasmic domain: a therapeutic target for arthritis, *Arthritis Rheum* 62(12):3595-3606, 2010.
111. Ohradanova A, et al: Hypoxia upregulates expression of human endosialin gene via hypoxia-inducible factor 2, *Br J Cancer* 99(8):1348-1356, 2008.
112. Ekwall AK, et al: The tumour-associated glycoprotein podoplanin is expressed in fibroblast-like synoviocytes of the hyperplastic synovial lining layer in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 13(2):R40, 2011.
113. Del Rey MJ, et al: Clinicopathological correlations of podoplanin (gp38) expression in rheumatoid synovium and its potential contribution to fibroblast platelet crosstalk, *PLoS ONE* 9(6), 2014.
114. Donlin LT, et al: Methods for high-dimensonal analysis of cells dissociated from cyropreserved synovial tissue, *Arthritis Res Ther* 20:139, 2018.
115. Mizoguchi F, et al: Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 9:789, 2018.
116. Stephenson W, et al: Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation, *Nat Commun* 9:791, 2018.
117. Tarakhovsky A: Tools and landscapes of epigenetics, *Nat Immunol* 11(7):565-568, 2010.
118. Karouzakis E, et al: DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 60(12):3613-3622, 2009.
119. Huber LC, et al: Histone deacetylase/acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients, *Arthritis Rheum* 56(4):1087-1093, 2007.
120. Kawabata T, et al: Increased activity and expression of histone deacetylase 1 in relation to tumor necrosis factor-alpha in synovial tissue of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 12(4):R133, 2010.
121. Grabiec AM, et al: Histone deacetylase inhibitors suppress inflammatory activation of rheumatoid arthritis patient synovial macrophages and tissue, *J Immunol* 184(5):2718-2728, 2010.
122. Grabiec AM, et al: Histone deacetylase inhibitors suppress rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte and macrophage IL-6 production by accelerating mRNA decay, *Ann Rheum Dis* 71(3):424-431, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

123. Karouzakis E, et al: Epigenome analysis reveals TBX5 as a novel transcription factor involved in the activation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *J Immunol* 193(10):4945-4951, 2014.
124. Wada TT, et al: Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Biochem Biophys Res Commun* 444(4):682-686, 2014.
125. Karouzakis E, et al: DNA methylation regulates the expression of CXCL12 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Genes Immun* 12(8):643-652, 2011.
126. Nakano K, Boyle DL, Firestein GS: Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes, *J Immunol* 190(3):1297-1303, 2013.
127. Nakano K, et al: DNA methylome signature in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(1):110-117, 2013.
128. Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, et al: An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype, *Genome Med* 5(4):40, 2013.
129. Ai R, et al: Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Nature Communications* 9:1921, 2018.
130. Karouzakis E, et al: Analysis of early changes in DNA methylation in synovial fibroblasts of RA patients before diagnosis, *Sci Rep* 8:7370, 2018.
131. Kramer M, et al: Inhibition of H3K27 histone trimethylation activates fibroblasts and induces fibrosis, *Ann Rheum Dis* 72(4):614-620, 2013.
132. Dees C, et al: The Wnt antagonists DKK1 and SFRP1 are downregulated by promoter hypermethylation in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 73(6):1232-1239, 2014.
133. Filippakopoulos P, et al: Selective inhibition of BET bromodomains, *Nature* 468(7327):1067-1073, 2010.
134. Altorok N, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies, *Ann Rheum Dis* 74(8):1612-1620, 2014.
135. Vojinovic J, et al: Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63(5):1452-1458, 2011.
136. Filippakopoulos P, et al: Selective inhibition of BET bromodomains, *Nature* 468(7327):1067-1073, 2010.
137. He L, Hannon GJ: MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation, *Nat Rev Genet* 5(7):522-531, 2004.
138. Stanczyk J, et al: Altered expression of miR-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation, *Arthritis Rheum* 63:373-381, 2011.
139. de la Rica L, et al: Identification of novel markers in rheumatoid arthritis through integrated analysis of DNA methylation and microRNA expression, *J Autoimmun* 41:6-16, 2013.
140. Long L, et al: Upregulated microRNA-155 expression in peripheral blood mononuclear cells and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Clin Dev Immunol* 2013:296139, 2013.
141. Stanczyk J, et al: Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58(4):1001-1009, 2008.
142. Selvamani SP, Mishra R, Singh SK: Chikungunya virus exploits miR-146a to regulate NF-κB pathway in human synovial fibroblasts, *PLoS ONE* 9(8):e103624, 2014.
143. Niederer F, et al: Down-regulation of microRNA-34a* in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts promotes apoptosis resistance, *Arthritis Rheum* 64(6):1771-1779, 2012.
144. Lin J, et al: A novel p53/microRNA-22/Cyr61 axis in synovial cells regulates inflammation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 66(1):49-59, 2014.
145. Philippe L, et al: MiR-20a regulates ASK1 expression and TLR4-dependent cytokine release in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes, *Ann Rheum Dis* 72(6):1071-1079, 2013.
146. Philippe L, et al: TLR2 expression is regulated by microRNA miR-19 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes, *J Immunol* 188(1):454-461, 2012.
147. Frank-Bertoncelj M, et al: Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions, *Nat Commun* 8:14852, 2017.
148. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes, *Nat Commun* 7:11849, 2016.
149. Yang C-R, et al: Denbinobin upregulates miR-146a expression and attenuates IL-1β-induced upregulation of ICAM-1 and VCAM-1 expressions in osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes, *J Molec Med* 92(11):1147-1158, 2014.
150. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL: Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression, *Nature* 432(7015):332-337, 2004.
151. Kuperwasser C, et al: Reconstruction of functionally normal and malignant human breast tissues in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(14):4966-4971, 2004.
152. Orimo A, et al: Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion, *Cell* 121(3):335-348, 2005.
153. Allinen M, et al: Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer, *Cancer Cell* 6(1):17-32, 2004.
154. Ohshima S, et al: Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48(10):2788-2795, 2003.
155. Nangia-Makker P, et al: Galectin-3 and L1 retrotransposons in human breast carcinomas, *Breast Cancer Res Treat* 49(2):171-183, 1998.
156. Oslejskova L, et al: The metastasis associated protein S100A4: a potential novel link to inflammation and consequent aggressive behavior of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Ann Rheum Dis* 67:1499-1504, 2008.
157. Ruebel KH, et al: Effects of DNA methylation on galectin-3 expression in pituitary tumors, *Cancer Res* 65(4):1136-1140, 2005.
158. Simonavicius N, et al: Endosialin (CD248) is a marker of tumor-associated pericytes in high-grade glioma, *Mod Pathol* 21(3):308-315, 2008.
159. Mueller MM, Fusenig NE: Friends or foes—bipolar effects of the tumour stroma in cancer, *Nat Rev Cancer* 4(11):839-849, 2004.
160. Bergers G, et al: Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors, *J Clin Invest* 111(9):1287-1295, 2003.
161. Song S, et al: PDGFRbeta+ perivascular progenitor cells in tumours regulate pericyte differentiation and vascular survival, *Nat Cell Biol* 7(9):870-879, 2005.
162. Nair BC, et al: Roscovitine confers tumor suppressive effect on therapy-resistant breast tumor cells, *Breast Cancer Res* 13(3):R80, 2011.
163. Perlman H, et al: IL-6 and matrix metalloproteinase-1 are regulated by the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in synovial fibroblasts, *J Immunol* 170(2):838-845, 2003.
164. Nonomura Y, et al: Gene transfer of a cell cycle modulator exerts anti-inflammatory effects in the treatment of arthritis, *J Immunol* 171(9):4913-4919, 2003.
165. Hosoya T, et al: Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression, *Ann Rheum Dis* 75:253-259, 2016.

15 Mastocitos

PETER A. NIGROVIC

PUNTOS CLAVE

- Los mastocitos nacen en la médula ósea, circulan en forma de precursores inmaduros y se desarrollan a mastocitos funcionales tras llegar a los tejidos periféricos.
- El fenotipo de los mastocitos es diverso y plástico, y está gobernado por señales procedentes de los linfocitos, fibroblastos y otros elementos del microambiente.
- En tejidos sanos, los mastocitos sirven de centinelas inmunitarios y participan en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa ante bacterias y parásitos.
- Los mastocitos se acumulan en tejidos dañados e inflamados, donde pueden amplificar o suprimir la inflamación.
- Los mastocitos se han visto implicados en múltiples enfermedades mediadas por la inmunidad, artritis inflamatorias incluidas, aunque su potencial como diana terapéutica sigue siendo incierto.

Introducción

Aunque los mastocitos son más conocidos por su implicación en la alergia y la anafilaxia, la función inmunitaria de este linaje derivado de la médula ósea supera con mucho su participación en enfermedades impulsadas por la inmunoglobulina (Ig) E. Los mastocitos residen globalmente en tejidos vascularizados, pero se acumulan cerca de interfases con el mundo externo, en la piel y las mucosas, así como en los revestimientos de las cavidades corporales vulnerables, y cerca de vasos sanguíneos y nervios. En estas localizaciones, los mastocitos sirven de centinelas inmunitarios, equipados con un grupo de receptores de patógenos y junto con un arsenal de mediadores capaces de reclutar rápidamente células efectoras inmunitarias. Los mastocitos también se acumulan en zonas de daño tisular e inflamación crónica, aunque su función en esos lugares sigue sin estar clara. Aún se están definiendo otras funciones de este linaje, conservado por la evolución durante más de 500 millones de años.

Los indicios circunstanciales y experimentales implican a los mastocitos en la patogenia de las enfermedades reumáticas. Los mastocitos residen constitutivamente en la membrana sinovial normal y están presentes en grandes cantidades en el tejido sinovial inflamado: también se identifican mediadores de mastocitos en el líquido articular inflamatorio. Además, los modelos han indicado que los mastocitos contribuyen de forma importante a la patogenia de la artritis experimental. Los mastocitos se han visto implicados asimismo en otros trastornos autoinmunitarios, como esclerosis múltiple, penfigoide bulloso y esclerosis sistémica.

Biología básica de los mastocitos

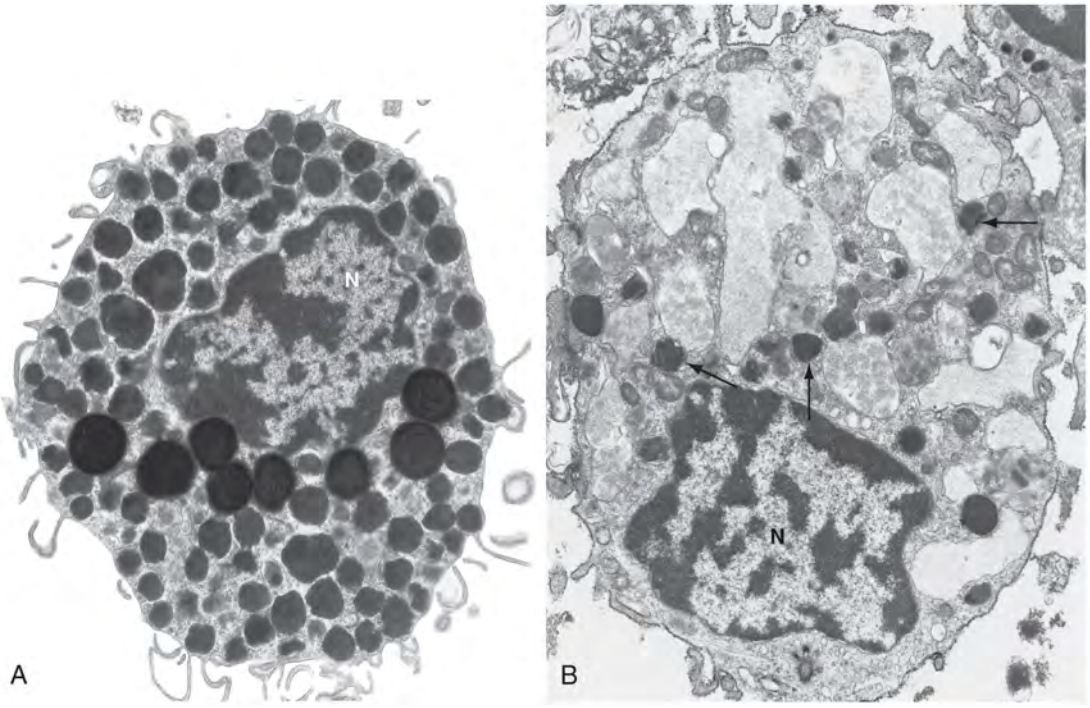
Desarrollo y distribución tisular

Los mastocitos tienen un aspecto característico. Su tamaño es de 10 a 60 µm y tienen un núcleo ovalado o redondo de localización central y un citoplasma abundante lleno de múltiples gránulos pequeños. Recibieron el nombre de *Mastzellen* en 1878 por parte del anatomopatólogo alemán Paul Ehrlich, quien creía que eran células del tejido conjuntivo sobrealimentadas (*mästen* significa en alemán «alimentar o cebar a un animal»). La microscopia electrónica revela que la membrana plasmática de los mastocitos muestra múltiples extensiones citoplásmicas delgadas que aportan una interfase amplia con el tejido circundante (fig. 15.1A). La distribución tisular de los mastocitos es extensa; dentro del tejido, tienden a agruparse alrededor de los vasos sanguíneos y nervios y cerca de las superficies epiteliales y mucosas. También se encuentran en el revestimiento de las cavidades corporales vulnerables, como el peritoneo y las articulaciones diartrodiales. Con esta localización, los mastocitos son una de las primeras células inmunitarias en encontrarse a los patógenos que invaden los tejidos procedentes del mundo exterior o a través del torrente sanguíneo, concordantemente con su función de células centinela inmunitarias.

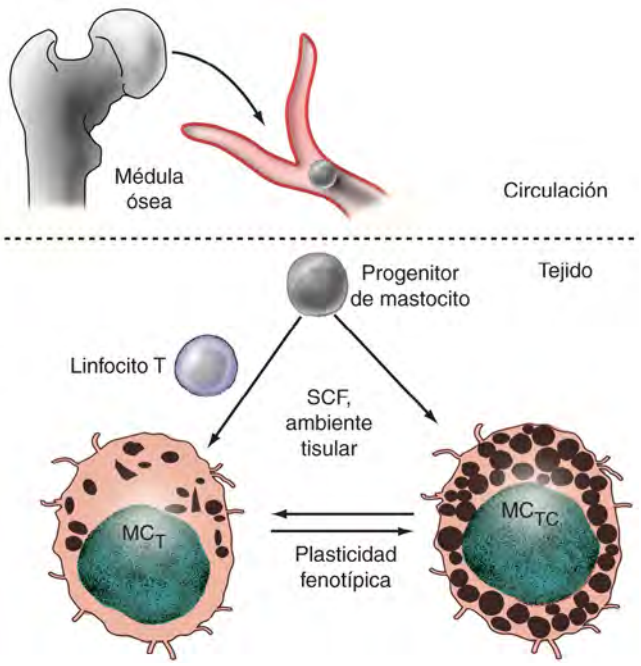
Los mastocitos tienen un origen hematopoyético; nacen en la médula ósea y se depositan en los tejidos tras migrar por el torrente sanguíneo (fig. 15.2). A diferencia de otras células mieloides, como los monocitos y los neutrófilos, los mastocitos no se diferencian terminalmente en la médula ósea, sino que circulan como progenitores escasos (0,005% de leucocitos), portando la firma de superficie $CD34^{+}$/C-Kit^{+}/$Fc\varepsilon RI^{+}$[1]. Los detalles del desarrollo posterior se han descubierto de forma más extensa en ratones. Un brote de progenitores circulantes al final de la gestación apunta la posibilidad de que los mastocitos pueblen los tejidos principalmente durante el desarrollo inicial, y el reclutamiento posterior estaría restringido al contexto inflamatorio, como parece suceder en ciertas poblaciones de macrófagos tisulares de ratones. Tras llegar a los tejidos, los mastocitos murinos maduran en las células granuladas clásicas o se mantienen como progenitores sin gránulos, a la espera de señales locales para diferenciarse plenamente. El estudio comparativo de pulmón e intestino de ratones ha demostrado que estos tejidos usan vías distintas para regular el reclutamiento constitutivo e inducible de los progenitores de mastocitos, lo que ilustra que la migración de los mastocitos es un proceso controlado con precisión[2,3].

Una vez que residen en los tejidos, los mastocitos podrían vivir muchos meses. Los mastocitos maduros conservan la capacidad de división mitótica, aunque el reclutamiento de progenitores circulantes parece superar con mucho la replicación local como forma de expandir el número de mastocitos tisulares. Los mecanismos para reducir las cifras de mastocitos incluyen la apoptosis, como queda demostrado en los mastocitos tisulares privados del factor de células madre (SCF) de citocinas, una señal de supervivencia crítica para los mastocitos. En ciertas condiciones, los mastocitos también son capaces de migrar a través de los linfáticos, apareciendo en los ganglios linfáticos de drenaje de forma muy similar a las células dendríticas[4]. Las vías que permiten la acumulación de mastocitos en los tejidos inflamados no están completamente definidas, pero incluyen la producción tisular de factores tales como interleucina (IL) 4 y 33, que atenúan la apoptosis de los mastocitos[5,6].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 15.1** Morfología de los mastocitos. (A) Mastocito intacto. (B) Mastocito que ha pasado por una desgranulación anafiláctica; obsérvese cómo la fusión de los gránulos intracelulares ha resultado en la formación de un laberinto de canales interconectados por el cual el contenido de los gránulos puede ser expulsado de la célula. Las *flechas* indican los gránulos que permanecen intactos. *N,* núcleo. (Imágenes por cortesía de la Dra. A. Dvorak, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA. Tomadas de Dvorak AM, Schleimer RP, Lichtenstein LM: Morphologic mast cell cycles, Cell Immunol 105:199-204, 1987; y Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF: Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. En: Ishizaka K, editor: *Progress in Allergy: Mast Cell Activation and Mediator Release,* Basilea, 1984, S Karger, pp. 1-141.)[146-147]



● **Fig. 15.2** Origen y diferenciación de los mastocitos. Los mastocitos nacen en la médula ósea, circulan como progenitores comprometidos y se diferencian en mastocitos maduros al llegar a los tejidos. Los mastocitos humanos pueden clasificarse según las proteasas de sus gránulos en mastocitos triptasa$^+$ (MC_T) y mastocitos triptasa$^+$/quimasa$^+$ (MC_{TC}), con localizaciones tisulares y producción de mediadores característicos. *SCF,* factor de células madre.

Heterogeneidad de los mastocitos: progenitor común, subgrupos múltiples y plasticidad fenotípica

Aunque todos los tipos de mastocitos derivan de un linaje progenitor común, el fenotipo de los mastocitos tisulares plenamente diferenciados es heterogéneo. Los mastocitos humanos se dividen convencionalmente en dos grandes clases según el contenido en proteasa de sus gránulos (v. fig. 15.2). Los MC_{TC} presentan gránulos redondeados que contienen las enzimas triptasa y quimasa, mientras que los gránulos más pequeños y de forma más irregular de los M_T contienen triptasa pero no quimasa. Los MC_{TC} también expresan otras proteasas, como carboxipeptidasa y catepsina G. Estos subtipos se diferencian en su distribución tisular. Los MC_{TC} tienden a situarse en tejido conjuntivo, como piel normal, músculo, submucosa intestinal y membrana sinovial normal, mientras que los MC_T predominan en zonas mucosas, incluidos el revestimiento del intestino y el aparato respiratorio, aunque en realidad ambos están presentes en muchas localizaciones. Más allá de la firma de proteasas, otras diferencias entre estos subgrupos son el perfil de elaboración de citocinas, así como la expresión de receptores de superficie; no obstante, se observan diferencias fenotípicas específicas de tejido también en cada tipo (es decir, ni los MC_{TC} ni los MC_T son subgrupos celulares homogéneos).

La relación entre los mastocitos MC_{TC} y MC_T resulta controvertida. ¿Son subgrupos comprometidos, equiparables a los linfocitos CD4 y CD8, o estados funcionales asumidos por los mastocitos bajo la influencia del microambiente? En los ratones, en los que existe una distinción análoga entre mastocitos del tejido conjuntivo (MTC) y mastocitos de la mucosa (MM), los indicios de plasticidad fenotípica son sólidos. Tanto en cultivo como *in vivo,* los MTC individuales pueden diferenciarse (o dar origen) en MM, y viceversa. Existen mastocitos con una expresión de proteasas intermedia, y las observaciones consecutivas

indican que la exposición a un estímulo inflamatorio puede inducir el cambio progresivo de un grupo a otro, aunque aún no se ha establecido definitivamente si esto se produce a nivel de célula individual. Del mismo modo, en la mastocitosis humana y murina, los mastocitos expandidos clonalmente presentan fenotipos divergentes según el tejido de residencia. Los mastocitos humanos expresan inmunorreceptores como FcγRIIb en algunos tejidos, pero no en otros[7]. En los ratones, las firmas de expresión génica difieren entre los mastocitos obtenidos de localizaciones diferentes, aunque los patrones generales siguen siendo similares y distinguen estas células claramente de otros linajes (incluidos los basófilos)[8]. En conjunto, estos datos hablan a favor de la hipótesis de que los mastocitos asumen su fenotipo bajo el control de señales locales, pero pueden cambiar este fenotipo en función de las condiciones locales.

Factor de células madre

Una de las señales más importantes del tejido a los mastocitos locales es el factor de células madre (SCF, *stem cell factor*), cuyo receptor, c-Kit, se expresa de forma generalizada en los linajes hematopoyéticos al inicio de la diferenciación; sin embargo, de los linajes maduros solo los mastocitos expresan c-Kit en grandes cantidades. La estimulación de los mastocitos por SCF promueve su maduración y diferenciación fenotípica, bloquea la apoptosis e induce quimiotaxia. Es posible que también active directamente a los mastocitos a liberar mediadores. En los ratones y los humanos, el SCF sigue siendo una señal de supervivencia irreemplazable para los mastocitos tisulares. Concordantemente, los ratones con defectos de SCF o c-Kit tienen una notable deficiencia de mastocitos tisulares maduros (los ejemplos incluyen las cepas W/W^{v}, $S1/S1^{d}$ y W^{sh}). Del mismo modo, los mastocitos clonales obtenidos de pacientes con mastocitosis sistémica muestran con frecuencia mutaciones activadoras de *KIT.*

El SCF existe en dos formas alternativas resultantes del distinto procesamiento del ARN mensajero (ARNm): soluble y unida a la membrana. La importancia de esta última forma queda clara en los ratones $S1/S1^{d}$, que solo carecen de la isoforma unida a la membrana, pero aun así muestran muy pocos mastocitos tisulares. El SCF es sintetizado por múltiples linajes, incluidos los propios mastocitos. La expresión por los fibroblastos resulta especialmente importante por los estrechos contactos físicos observados entre fibroblastos y mastocitos *in situ.* El eje SCF/c-Kit media la adhesión intercelular entre mastocitos y fibroblastos independiente de la actividad cinasa del receptor. Los mastocitos de roedor cultivados conjuntamente con fibroblastos demuestran una mayor supervivencia, diferenciación fenotípica de tejido conjuntivo y capacidad aumentada de elaborar eicosanoides proinflamatorios, efectos mediados al menos en parte por contacto directo, incluidas interacciones entre SCF y c-Kit. El alcance de una regulación similar en los mastocitos humanos es incierto. La expresión de SCF también se ha documentado en otros linajes, como macrófagos, endotelio vascular y epitelio de las vías respiratorias, y probablemente sea una vía crítica por la cual los tejidos modulan la población de mastocitos locales.

Linfocitos T y otras células

Los linfocitos T ejercen un gran efecto sobre el fenotipo de los mastocitos. Los ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) que carecen de linfocitos T no desarrollan mastocitos de mucosas, defecto que puede corregirse con el injerto de linfocitos T[9]. En personas con déficit de linfocitos T debido a inmunodeficiencia congénita o adquirida, se ha hecho una observación análoga. La biopsia intestinal de estos pacientes muestra que los MM (MC_T) están notablemente reducidos, mientras que hay MTC (MC_{TC}) en cifras normales[10]. Las vías por las cuales los linfocitos T ejercen este notable efecto no se han definido, aunque las citocinas de linfocitos T tales como IL-3, IL-4, IL-6, IL-9 y factor de crecimiento transformante (TGF) β podrían tener efectos importantes sobre el fenotipo de los mastocitos madurados en cultivo. Por el contrario, el interferón (IFN) γ inhibe la proliferación de mastocitos y es posible que induzca apoptosis. Estas observaciones implican que las células reclutadas a un tejido inflamatorio pueden influir sobre el fenotipo de los mastocitos locales. La membrana sinovial reumatoide sirve de ejemplo para este fenómeno; está poblada normalmente por mastocitos MC_{TC} y se identifican grandes cantidades de mastocitos MC_T en la membrana sinovial inflamada, típicamente en regiones abundantes en leucocitos infiltrantes, mientras que los mastocitos MC_{TC} residen en áreas más profundas y fibróticas de la articulación[11]. Curiosamente, los linfocitos T reguladores (Treg) también pueden influir directamente en la función de los mastocitos, incluidos su reclutamiento, expresión de receptores, desgranulación y producción de citocinas[12-15].

Otras células aparte de los linfocitos T pueden interaccionar con los mastocitos tisulares. Los fibroblastos y los mastocitos presentan con frecuencia interacciones físicas próximas. Además de SCF, los fibroblastos elaboran citocinas tales como IL-33, miembro de la familia de IL-1, que ejerce efectos sobre la expresión de proteasas, fenotipo efector y supervivencia de los mastocitos[6,16,17]. Las células dendríticas también se han visto implicadas en el reclutamiento de los mastocitos en los tejidos inflamados[18].

Funciones distintas de los mastocitos MCT y MCTC

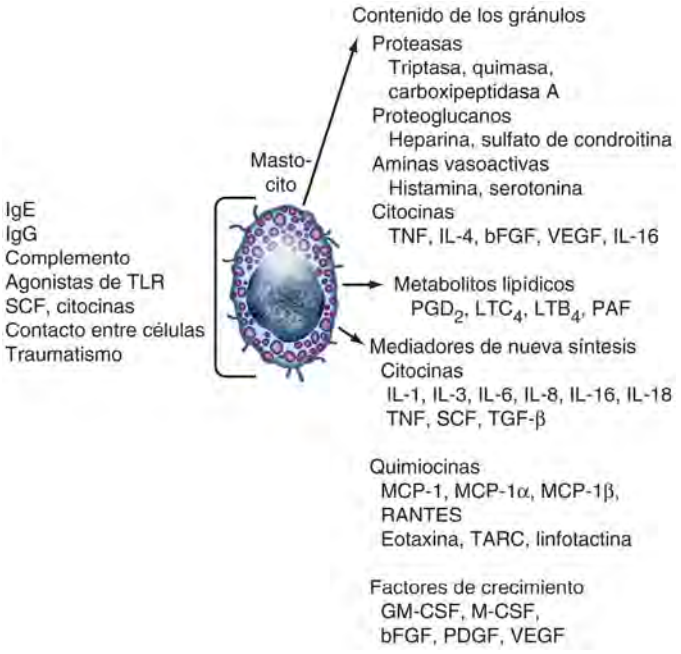
La conservación de distintos tipos de mastocitos en múltiples especies implica funciones diferentes para esos subtipos. Sin embargo, nuestro conocimiento de las diferencias funcionales entre MC_T y MC_{TC} sigue siendo limitado. Una hipótesis es que los MC_T tienen una función proinflamatoria y los MC_{TC} se especializan en la remodelación de la matriz. Esta hipótesis explica: 1) la promoción del desarrollo de MC_T por parte de linfocitos T que patrullan los tejidos; 2) la división de los mastocitos MC_T y MC_{TC} en áreas inflamadas y fibróticas, respectivamente, y 3) la expresión preferencial de los mediadores proinflamatorios IL-5 e IL-6 por MC_T y la IL-4 profibrótica por los MC_{TC}[19]. Sin embargo, no todas las observaciones encajan bien en esta dicotomía. Por ejemplo, C5aR (CD88), el receptor de anafilotoxina potentemente proinflamatorio, se expresa en los MC_{TC}, pero no en los MC_T[20]. En última instancia, sabemos demasiado poco de la relevancia funcional real de estos subgrupos para establecer conclusiones firmes.

Activación de los mastocitos

Inmunoglobulina E

La vía canónica de activación de los mastocitos es a través de la IgE y su receptor FcεRI. Con una K_a de 10^{10} l/M, este receptor está fundamentalmente saturado todo el tiempo con IgE en las concentraciones séricas habituales, a las que los mastocitos perivasculares se exponen mediante muestreo directo del contenido luminal[21]. Esa unión no solo sensibiliza a los mastocitos al antígeno diana, sino que también ayuda a promover la supervivencia de los mastocitos y la producción de citocinas. La unión cruzada de la IgE unida a FcεRI por antígenos multivalentes y, en algunos casos, incluso por antígenos monovalentes, induce una respuesta rápida y fuerte[22]. En minutos, los gránulos de los mastocitos se fusionan entre sí y con la membrana de superficie, creando una serie de canales laberínticos que permiten la rápida liberación del contenido de los gránulos (v. fig. 15.1B). Este fenómeno de exocitosis compuesta, llamado *desgranulación anafiláctica,* se sigue en minutos de la elaboración de eicosanoides recién sintetizados a partir del ácido araquidónico escindido de lípidos de la membrana interna. De forma alternativa, para los antígenos unidos a células y opsonizados por IgE, los mastocitos pueden liberar sus gránulos directamente sobre la célula diana en una estructura denominada *sinapsis desgranuladora dependiente de anticuerpos*[23]. Las señales transducidas mediante FcεRI también inducen la transcripción de nuevos genes y la elaboración de una amplia gama de quimiocinas y citocinas (fig. 15.3). Tanto la desgranulación como la producción de mediadores muestran una dependencia parcial de un cambio rápido del metabolismo de los mastocitos a favor de la glucolisis[24]. Con la finalización de la estimulación, la membrana de superficie se cierra sobre los canales formados por gránulos, que posteriormente se desprenden en el citoplasma, volviéndose

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 15.3** Producción de mediadores por los mastocitos humanos (lista parcial). El conjunto de mediadores liberados ante la activación varía según el estado de diferenciación del mastocito y la naturaleza del estímulo. En la referencia bibliográfica 148 se encuentra la lista completa de mediadores. *bFGF,* factor de crecimiento de fibroblastos básico; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *LTB_4,* leucotrieno B_4; *LTC_4,* leucotrieno C_4; *MCP-1,* proteína quimiotáctica de monocitos 1; *PAF,* factor activador de las plaquetas; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *PGD_2,* prostaglandina D_2; *RANTES,* liberada con la activación, expresada y secretada por linfocitos T normales; *SCF,* factor de células madre; *TARC,* quimiocina regulada por el timo y la activación; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *TLR,* receptor tipo Toll; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular.

a crear gránulos separados con las membranas originales. Después, estos gránulos se recargan de mediadores en un proceso gradual a lo largo de días o semanas.

Inmunoglobulina G e inmunocomplejos

La IgE es solo una de las múltiples vías de activación de los mastocitos. Un desencadenante clave para la activación de mastocitos en los humanos y los ratones es la IgG, actuando a través de receptores para la porción Fc de la IgG (FcγR). La importancia de esta vía quedó demostrada inicialmente en ratones genéticamente deficientes en IgE. En contra de lo esperado, estos animales siguen siendo proclives a la anafilaxia mediada por IgG y el receptor de IgG de baja afinidad FcγRIII[25]. El homólogo humano de este receptor, FcγRIIa, es igualmente capaz de inducir la activación de los mastocitos humanos[26,27]. Los mastocitos humanos también pueden ser inducidos a expresar el receptor de IgG de alta afinidad FcγRI, lo que les hace proclives a la activación mediada por IgG[28].

Los receptores de IgG contribuyen a la implicación de los mastocitos en las enfermedades impulsadas por anticuerpos. Así pues, en los ratones los mastocitos participan en la peritonitis por inmunocomplejos, reacción de Arthus cutánea y penfigoide bulloso murino experimental, todas mediadas por IgG. La activación a través de receptores de Fc también media la participación de los mastocitos en la artritis murina mediada por anticuerpos[29].

Mediadores solubles y contacto entre células

Los mastocitos se coordinan con linajes inmunitarios y no inmunitarios a través de mecanismos distintos de la respuesta de anticuerpos, como mediadores solubles y receptores de superficie. Los ejemplos de esas señales son la citocina factor de necrosis tumoral (TNF) y el péptido neurógeno sustancia P, capaces de inducir la desgranulación de mastocitos. Los secretagogos de péptidos (incluida la sustancia P) y muchos fármacos que provocan reacciones pseudoalérgicas (p. ej., morfina) activan los mastocitos a través de MRGPRX2, un receptor acoplado a proteína G[30]. Los mastocitos pueden activarse por el complemento, incluida la anafilotoxina C5a[27]. El contacto físico con otras células también puede inducir la activación de los mastocitos. Por ejemplo, CD30 de los linfocitos interacciona con CD30L en los mastocitos para inducir la producción de distintas quimiocinas[31]. Curiosamente, la unión de CD30L no induce la liberación del contenido de los gránulos ni mediadores lipídicos, ilustrando la selectividad de la respuesta de la que son capaces los mastocitos.

Peligro y daño

Los mastocitos están equipados para reconocer un peligro en ausencia de guía de otros linajes a través de varios receptores de patógenos, como múltiples receptores tipo Toll (TLR) y CD48, una proteína de superficie que reconoce el antígeno de fimbrias FimH. Estos receptores están implicados en la respuesta de los mastocitos a los patógenos y podrían contribuir potencialmente a la participación de los mastocitos en enfermedades tales como la dermatitis atópica, en la cual la piel es anormalmente colonizada por bacterias. Los mastocitos también se pueden activar en ocasiones a través de anafilotoxinas derivadas del complemento, incluidas las anafilotoxinas C3a y C5a[27,32]. Los mastocitos son capaces de responder directamente a varios estímulos físicos: traumatismos, temperatura y estrés osmótico. Por último, los mastocitos son activados por señales de peligro liberadas por células transeúntes dañadas, como IL-33 y cristales de ácido úrico[33,34]. En conjunto, estos receptores permiten la implicación de los mastocitos en una amplia gama de procesos inmunitarios y no inmunitarios.

Señales inhibidoras de los mastocitos

Al igual que otros linajes inmunitarios, los mastocitos están sometidos a una regulación negativa y otra positiva. Las citocinas que inhiben ciertos aspectos del funcionamiento de los mastocitos incluyen TGF-β e IL-10. Entre los receptores inhibidores en la superficie de los mastocitos se encuentran el receptor de IgG FcγRIIb y el receptor de fosfatidilserina CD300A. La importancia de estos receptores queda demostrada en animales genéticamente deficientes. Los ratones carentes de FcγRIIb presentan una notable tendencia a la activación a través de IgG e IgE (que se une con afinidad baja a FcγRIIb y FcεRI)[35,36]. La unión de FcγRIIb mediante IgG dirigida contra alérgenos puede atenuar la activación de los mastocitos mediada por IgE, lo que explica parte de la eficacia de la inmunoterapia en la alergia[37,38]. El CD300A media la supresión de la activación de mastocitos por restos apoptóticos[39]. La modulación de la expresión de superficie de receptores inhibidores es un regulador potencialmente importante del umbral de activación de los mastocitos en los tejidos.

Mediadores de los mastocitos

Contenido de los gránulos: proteasas, aminas, proteoglucanos y citocinas

Los mastocitos maduros almacenan varios mediadores en sus gránulos que están listos para la liberación inmediata mediante su fusión con la membrana de superficie. Los más abundantes son las *proteasas neutras,* así llamadas por su actividad enzimática con un pH neutro, pero las aminas vasoactivas, proteoglucanos tales como heparina y citocinas preformadas, cumplen distintas funciones en las consecuencias biológicas de la desgranulación de los mastocitos. La liberación de estos mediadores no es un fenómeno de todo o nada. Además de la desgranulación anafiláctica, los mastocitos podrían liberar solo unos cuantos gránulos a la vez en un proceso denominado *desgranulación fragmentada.* Los mastocitos son capaces de liberar un tipo de gránulos y no otro. O bien es posible que sean inducidos a elaborar citocinas y quimiocinas sin liberar el contenido de los gránulos, como ilustra la activación

mediante el CD30L, y pueden liberar sus proteasas empaquetadas en microvesículas que se desprenden de la superficie celular[31,40]. Por tanto, aunque el mastocito está bien equipado para liberar grandes volúmenes de mediadores preformados, es igualmente capaz de ejercer respuestas ajustadas al estímulo activador.

Triptasa. Denominada así por su parecido enzimático con la tripsina pancreática, es la proteína más abundante en los gránulos de los mastocitos humanos. También es un marcador específico para los mastocitos y la sintetizan en minúsculas cantidades los basófilos, pero ningún otro linaje más. La enzima presente en los gránulos es el isómero β, producto de dos genes distintos, y es activa enzimáticamente con la formación de un homotetrámero que depende de la función de andamiaje del proteoglucano heparina. Los mastocitos también sintetizan α-triptasa, una proteína incapaz de formar homotetrámeros y por tanto inactiva enzimáticamente. A diferencia de la β-triptasa, el isómero α no se almacena en los gránulos, sino que se libera constitutivamente a la circulación, donde su función es desconocida. La diferencia entre los isómeros de triptasa es importante por motivos diagnósticos: como marcador de desgranulación, las concentraciones sistémicas de β-triptasa constituyen un marcador de anafilaxia reciente[41]. Por el contrario, las concentraciones de α-triptasa reflejan la carga de mastocitos total del organismo y sirven de biomarcador útil en la mastocitosis sistémica[42].

La triptasa escinde proteínas estructurales tales como fibronectina y colágeno tipo IV y activa enzimáticamente la estromelisina, enzima responsable de activar la colagenasa. El fibrinógeno es otro sustrato, lo que implica potencialmente a los mastocitos en la prevención del depósito de fibrina y la coagulación de la sangre en los tejidos[43]. La triptasa promueve también la hiperplasia y la activación de los fibroblastos, células del músculo liso de las vías respiratorias, y el epitelio. La escisión de receptores activados por proteasas como PAR2 podría contribuir a algunas de estas actividades, aunque otros estudios documentan activación de triptasa independiente de PAR2 en células mesenquimatosas. En conjunto, estos efectos apuntan a una función importante de la triptasa en la remodelación de la matriz. Otra contribución al medio inflamatorio está indicada por la capacidad de la triptasa de promover el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos y escindir C3, C4 y C5 para generar anafilotoxinas. Curiosamente, la triptasa tiene el potencial de suprimir la inflamación al degradar IgE e IL-6[44,45].

Quimasa. Esta proteasa neutra similar a la quimotripsina se encuentra en el subgrupo MC_{TC} de los mastocitos humanos, almacenada en los mismos gránulos que la triptasa. Al igual que la triptasa, la quimasa puede escindir componentes de la matriz y activar la estromelisina, aunque también es capaz de activar la colagenasa directamente, lo que apunta a su participación en la remodelación de la matriz. La quimasa activa la angiotensina I, dando lugar a la activación del potente vasoconstrictor angiotensina II independiente de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La quimasa también afecta a la función de las citocinas al escindir la pro-IL-1β para generar la citocina activa e inactivar citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF, así como las «alarminas», incluidas la proteína del *shock* térmico 70 e IL-33[46].

β-hexosaminidasa. Esta enzima está presente en lisosomas de muchos tipos celulares. En los mastocitos abunda en los gránulos secretores y se libera al ambiente circundante con la desgranulación. Estudios recientes han descubierto que esta enzima es capaz de degradar peptidoglucanos de las células bacterianas, y su liberación por los mastocitos es importante en la defensa contra la infección experimental por estafilococos en los ratones[47].

Aminas vasoactivas. Los mastocitos humanos son capaces de sintetizar y almacenar las aminas biógenas histamina y serotonina, implicadas en la extravasación vascular. La histamina, que es la más abundante con gran diferencia, es una amina vasoactiva presente en los mastocitos MC_T y MC_{TC}, así como en otros linajes. La histamina está implicada en la respuesta de habón y eritema a la provocación con alérgenos cutáneos a través del aumento de la permeabilidad vascular, el transporte vesicular transendotelial y la vasodilatación neurógena. Estos efectos están mediados principalmente por el receptor H1. Hay otros tres receptores de superficie para la histamina, H2, H3 y H4, distribuidos ampliamente en células inmunitarias y no inmunitarias, con efectos tan diversos como secreción de ácido gástrico, migración de las células de Langerhans y proliferación de linfocitos B. Otro mecanismo importante subyacente a la extravasación vascular inducida por los mastocitos es la producción de bradicinina mediada por heparina (como se comenta en el apartado siguiente).

Heparina y sulfato de condroitina E. Estos proteoglucanos grandes permiten el depósito ordenado de mediadores en los gránulos de los mastocitos humanos. Las cadenas laterales de hidratos de carbono, con carga negativa, forman complejos densos con las proteínas cargadas positivamente, lo que permite la acumulación de concentraciones muy elevadas de β-triptasa y otras proteasas. La heparina, producida exclusivamente por los mastocitos, facilita la actividad de la triptasa al posibilitar la autoactivación proteolítica dentro del gránulo y estabilizar la forma tetramérica activa de esta enzima. La heparina también tiene una amplia gama de efectos más allá de los mastocitos. Es potentemente angiógena. La unión de heparina activa la antitrombina III, lo que constituye la base de su uso como anticoagulante, al mismo tiempo que inhibe a las quimiocinas y la vía clásica y alternativa de activación del complemento, además de la función de los linfocitos Treg. La relevancia fisiológica de estas actividades extracelulares es incierta. Más obviamente relevante *in vivo* es que la superficie con carga negativa de la heparina permite la activación del factor XII. Este cimógeno activa entonces la calicreína, enzima que a su vez escinde el cininógeno de alto peso molecular para generar bradicinina, un potente mediador de la extravasación vascular. Este mecanismo contribuye al edema resistente a antihistamínicos observado en pacientes con angioedema hereditario por carencia del inhibidor de la esterasa C1, un inhibidor del factor XII activado y la calicreína[48].

Citocinas y quimiocinas preformadas. Los mastocitos almacenan ciertos mediadores en sus gránulos para ser liberados rápidamente. El primero de ellos que se documentó fue el TNF[49]. En los ratones, este depósito de TNF está implicado en el reclutamiento rápido de neutrófilos al peritoneo durante la peritonitis[50,51]. Los gránulos sometidos a exocitosis parecen liberar el TNF gradualmente en el ambiente, aumentando el efecto inmunoestimulador de la citocina cuando los gránulos con TNF alcanzan los ganglios linfáticos de drenaje; así ayudan a promover el desarrollo de la respuesta inmunitaria madura[52-54]. Otras citocinas que podrían ser almacenadas en gránulos son IL-4, IL-16, IL-17A, factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las quimiocinas almacenadas incluyen los quimiotácticos de neutrófilos CXCL1 y CXCL2[55].

Mediadores de nueva síntesis: mediadores lipídicos, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento

Aparte de los mediadores preformados, los mastocitos activados sintetizan distintos mediadores *de novo.* Estos mediadores se liberan de minutos a horas después de la estimulación, agrandando y extendiendo la influencia de los mastocitos activados sobre los tejidos circundantes.

Mediadores lipídicos. Pocos minutos después de su activación, los mastocitos comienzan a liberar metabolitos de los fosfolípidos de membrana. Este proceso es rápido porque las enzimas relevantes, empezando por la fosfolipasa A2, responsable de la extracción de fosfolípidos de la hoja externa de la membrana nuclear, ya están presentes en el citoplasma y solo necesitan ser activadas a través de señales mediadas por el flujo de calcio y la fosforilación de los mensajeros intracelulares. La prostaglandina (PG) distintiva de los mastocitos humanos es la prostaglandina D_2 (PGD_2), que induce broncoconstricción, extravasación vascular y reclutamiento de neutrófilos. También se fabrican cantidades menores de otras PG, así como tromboxano. Los leucotrienos (LT) derivados de mastocitos tienen una actividad similar, pero por lo general más potente. El LTC_4 es el principal LT generado por los mastocitos humanos y, junto con sus metabolitos LTD_4 y LTE_4, es un potente inductor de la extravasación vascular. También se generan en menor cantidad las quimiotaxinas LTB_4 y factor activador de plaquetas (PAF). El perfil de mediadores lipídicos producidos por los mastocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

varía según las señales del ambiente local y el estado de diferenciación resultante. Así pues, los mastocitos de la piel generan mucha más PGD_2 que LTC_4, mientras que ambas moléculas son elaboradas en proporciones aproximadamente iguales por los mastocitos aislados del pulmón y la membrana sinovial artrósica.

Citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. En las horas siguientes a su activación, los mastocitos comienzan a elaborar mediadores de nueva síntesis como resultado final de la transcripción y la traducción inducidas de genes. Dichos mediadores son muy variados (v. fig. 15.3). Incluyen los mediadores proinflamatorios canónicos TNF, IL-1 e IL-6; las citocinas de Th2 IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13; la «alarmina» IL-33; factores quimiotácticos como IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1α, CXCR1, CXCR2 y RANTES (liberada con la activación, expresada y secretada por linfocitos T normales), y factores de crecimiento para fibroblastos, vasos sanguíneos y otras células, como bFGF, VEGF y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La IL-17 se detecta en los mastocitos tisulares y puede ser generada por mastocitos estimulados en cultivo[56,57]. Como señalamos antes, algunas de estas citocinas también pueden almacenarse preformadas en gránulos para su rápida liberación. El panel de mediadores generado depende del estado de diferenciación, así como de la señal activadora, y puede producirse en ausencia de desgranulación.

Función de los mastocitos en la salud y la enfermedad

El conocimiento de las funciones de los mastocitos en la salud y la enfermedad ha recibido la gran ayuda de los ratones que carecen total o parcialmente de productos específicos de los mastocitos, como heparina o proteasas de los gránulos. Estos ratones son viables, lo que descarta que sean indispensables para la estructura y función de la mayoría de los tejidos. Aun así, cuando se encuentran bajo estrés fisiológico, como el impuesto por modelos experimentales de enfermedad, pasan a ser evidentes múltiples diferencias respecto a los ratones sin alteraciones. En muchos casos, estas anomalías pueden corregirse con el injerto de mastocitos cultivados, lo que implica directamente a los mastocitos en una gama notablemente amplia de procesos de enfermedad (tabla 15.1). La extrapolación de esos experimentos a la enfermedad humana está limitada por múltiples factores. El más obvio, los ratones no son personas, y los sistemas experimentales usados habitualmente solo reflejan en el mejor de los casos ciertos aspectos del trastorno humano correspondiente. Además, muchos de estos ratones muestran fenotipos «desencaminados» aparte del linaje de mastocitos, lo que complica la interpretación de los datos, especialmente cuando los resultados de una capa de ratones deficientes en mastocitos son distintos de los observados en otra. Estas discrepancias han causado una notable controversia en las publicaciones sobre mastocitos. No obstante, junto con los experimentos *in vitro* que emplean mastocitos humanos y el estudio minucioso de individuos en distintos estados de salud y enfermedad, los experimentos en animales han contribuido enormemente a nuestro conocimiento de la fisiología y fisiopatología de los mastocitos.

TABLA 15.1 Participación de los mastocitos en modelos murinos de enfermedad (lista parcial)

Beneficiosos para el huésped	Perjudiciales para el huésped
Angiogénesis	Adherencias peritoneales
Barrera epitelial intestinal*	Anafilaxia*
Cicatrización de las heridas*	Aneurisma de la aorta*
Cistitis bacteriana	Angiogénesis en tumores
Control de la ansiedad	Artritis*
Dermatitis*	Asma*
Enfermedad por úlcera péptica	Aterosclerosis*
Envenenamiento*	Cistitis bacteriana
Exfoliación del epitelio de la vejiga*	Fibrosis quística
Fiebre del dengue	Colitis
Glomerulonefritis*	Dermatitis atópica
Infección pulmonar bacteriana*	Dermatitis por irritantes*
Infección pulmonar vírica*	Dermatitis por quemadura solar
Parásitos cutáneos	Enfermedad autoinflamatoria
Parásitos intestinales*	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Parásitos musculares	Esclerodermia
Peritonitis bacteriana*	Esclerosis múltiple*
Remodelación ósea	Fibrilación auricular
Supresión de tumores*	Fibrosis cardiaca
Tolerancia al injerto*	Fibrosis pulmonar
Traumatismo encefálico	Fibrosis renal*
Tromboembolia	Gastritis
	Glomerulonefritis*
	Gota
	Inflamación neurógena*
	Isquemia-reperfusión renal
	Lesión por isquemia-reperfusión
	Lesión renal*
	Miocardiopatía
	Miositis*
	Neumonitis
	Obesidad*
	Paludismo
	Penfigoide bulloso*
	Peritonitis por inmunocomplejos*
	Peritonitis por irritantes*
	Pólipos del colon
	Quemaduras
	Retinopatía*
	Sepsis*
	Tamaño del infarto cardiaco

Los mastocitos se han implicado en estos procesos por anomalías fenotípicas en ratones con déficit de mastocitos o en ratones que carecen de mediadores específicos de mastocitos. El asterisco (*) indica que el fenotipo es reversible mediante el injerto de mastocitos cultivados, lo que constituye una evidencia directa de la implicación de este tipo celular.

Mastocitos en la alergia: anafilaxia, enfermedad alérgica y asma

Los mastocitos son el mediador primario de la anafilaxia sistémica mediada por IgE. Esto queda demostrado en ratones con déficit de mastocitos, en los que la resistencia a la anafilaxia puede restablecerse mediante el injerto de mastocitos[58]. En los seres humanos, la participación de los mastocitos en la anafilaxia se ha constatado por la detección de concentraciones séricas elevadas de β-triptasa, un marcador específico de desgranulación de mastocitos[41]. Los mastocitos pueden activarse tras contactar con el antígeno de forma directa o, en algunos casos, después de que el antígeno transportado por la sangre pase a los mastocitos por las células dendríticas perivasculares[59]. Hay que destacar que la anafilaxia puede estar mediada también por IgG: en este caso, los mastocitos asumen un papel secundario, mientras que los neutrófilos se convierten en los protagonistas[60]. Los mastocitos se acumulan en tejidos mucosos atópicos, donde se desgranulan ante la exposición al antígeno y contribuyen enormemente al edema tisular y la producción excesiva de moco. Los mastocitos se acumulan en las vías respiratorias asmáticas, incluido el músculo liso que reviste las vías respiratorias, y han sido implicados, tanto en seres humanos como en animales, en la hiperreactividad de las vías respiratorias y las alteraciones de la mucosa.

Mastocitos en la inflamación no alérgica

Defensa frente a patógenos: mastocitos como centinelas de la inmunidad innata

La implicación de los mastocitos en la enfermedad atópica está clara, pero no explica su notable conservación evolutiva. Es más posible que los mastocitos contribuyan de algún modo a la supervivencia del organismo. El mecanismo más probable por el cual los mastocitos confieren una ventaja de supervivencia es la defensa frente a las infecciones. Esta función se refleja en la localización de los mastocitos cerca de las superficies epiteliales, alrededor de los vasos sanguíneos y en otras localizaciones de invasión potencial por patógenos.

Los mastocitos son células defensivas competentes frente a las bacterias. Expresan TLR y otros receptores para antígenos bacterianos, y al activarse son capaces de fagocitar bacterias y generar moléculas antimicrobianas tales como catelicidina. Sin embargo, por su número relativamente bajo, la función más importante de los mastocitos en la defensa inmunitaria es probablemente servir de centinelas, vigilando las primeras señales de infección y movilizando rápidamente a los neutrófilos y otras células inflamatorias en caso necesario. Esa función ha quedado demostrada claramente en la peritonitis bacteriana murina, donde los animales deficientes en mastocitos tienen una gran mortalidad. Esta susceptibilidad se correlaciona con el retraso del reclutamiento de neutrófilos a través de TNF y LT; tanto la llegada de neutrófilos como la supervivencia pueden restablecerse corrigiendo el déficit de mastocitos, aunque en caso de infección grave el TNF de los mastocitos tal vez contribuya a la mortalidad[51,61,62]. La eliminación de bacterias de los pulmones está retrasada en ratones deficientes en mastocitos y es posible restablecerla del mismo modo con mastocitos exógenos[51]. Se han hecho observaciones análogas en otros modelos de infección bacteriana. Así pues, los mastocitos probablemente son importantes en la defensa del huésped frente a las infecciones bacterianas.

Los mastocitos también están implicados en la defensa contra parásitos. Los animales con déficit de mastocitos muestran una eliminación anómala de múltiples parásitos intestinales y cutáneos. El mecanismo de esta defensa sigue siendo incierto, pero podría incluir el ataque directo a los patógenos, el reclutamiento de linajes inflamatorios tales como neutrófilos y eosinófilos, la lisis de uniones herméticas en el revestimiento mucoso para facilitar la expulsión de helmintos y la expansión de linfocitos ILC2 innatos protectores[63-65].

Otros datos más limitados implican a los mastocitos en la defensa contra virus, incluidos dengue, vacuna y citomegalovirus. La función de los mastocitos en este caso consiste en el reclutamiento de linfocitos T CD8 y otras células citotóxicas, así como en la producción de IFN tipo I para ayudar a las células próximas a resistirse a la infección.

Mastocitos y respuesta inmunitaria adaptativa

Además de reclutar células efectoras de la inmunidad innata, los mastocitos movilizan a los linfocitos T y B, el brazo adaptativo del sistema inmunitario. Los mastocitos pueden expresar el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, así como moléculas coestimuladoras, por ejemplo, CD80, lo que los convierte en células presentadoras de antígenos eficaces para los linfocitos T CD4[66]. Los mastocitos también son capaces de movilizar y potenciar las respuestas de linfocitos T CD8[67,68]. Migran desde los tejidos periféricos a los ganglios linfáticos transportando antígenos y contribuyen al reclutamiento de linfocitos T a los ganglios linfáticos a través de mediadores, como MIP-1β y TNF[4,52]. Ciertamente, la hiperplasia de ganglios linfáticos inducida por infecciones queda anulada en ausencia de mastocitos. Además, los mastocitos pueden reclutar linfocitos T efectores CD4 y CD8 a los tejidos periféricos mediante LTB_4 y otros mediadores[69]. Por último, los mastocitos contribuyen a la migración de las células de Langerhans cutáneas y otras células dendríticas a los ganglios linfáticos a través de mediadores, incluidos la histamina y los gránulos de los mastocitos[70,71]. Por medio de la expresión inducible de CD40L y citocinas, los mastocitos estimulan a los linfocitos B e inducen el cambio de clase a IgA o IgE[72,73]. La importancia fisiológica de estos efectos varía según las circunstancias. Por ejemplo, en ciertas condiciones, las respuestas de hipersensibilidad tipo demorado en la piel dependen de los mastocitos, mientras que en otras no tienen ninguna función. La relevancia potencial de los mastocitos en la inmunidad adaptativa queda destacada por la demostración de que los activadores de mastocitos son adyuvantes eficaces de vacunas[53].

Inflamación neurógena

Además de su localización perivascular, los mastocitos se acumulan cerca de los nervios periféricos y en ocasiones dentro de ellos. Aún no se ha definido una función clara de los mastocitos en estas localizaciones, aunque está claro el potencial de interacción neuroinmunitaria bidireccional. Ciertos mediadores de los mastocitos, como la histamina, son capaces de activar directamente las neuronas, mientras que los mastocitos situados cerca de las neuronas estimuladas pueden ser inducidos a desgranularse. Sin duda, la extravasación vascular y la infiltración por neutrófilos debidas a la infiltración de la piel con el mediador neurógeno sustancia P están mediadas por mastocitos[74,75]. Así pues, es probable que las neuronas recluten mastocitos como efectores locales de la inflamación neurógena.

Enfermedades autoinmunitarias

Los experimentos de reconstitución en ratones deficientes en mastocitos han implicado a estas células en distintos trastornos (v. tabla 15.1). Entre ellos se incluyen modelos murinos de enfermedades autoinmunitarias tales como penfigoide ampolloso, esclerosis múltiple, esclerodermia y artritis inflamatorias. En ratones con penfigoide, los mastocitos activados por anticuerpos IgG contra un antígeno de los hemidesmosomas reclutan neutrófilos, que son los responsables de la formación de ampollas[76]. La participación de los mastocitos en la encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE) de ratones es más compleja. Aunque la resistencia a la EAE de los ratones W/W^v deficientes en mastocitos se corrige con el injerto de mastocitos, estas células no logran repoblar el encéfalo y la médula espinal, lo que indica que los mastocitos no son células efectoras locales obligadas en este modelo[77,78]. Un mecanismo de esta actividad parece ser la promoción de la respuesta inmunitaria adaptativa porque el injerto de mastocitos en los animales W/W^v mejora las respuestas de linfocitos T a la inmunización con el antígeno incitador de mielina[79,80]. La contribución de los mastocitos a la esclerodermia humana sigue siendo desconocida, aunque expresan TGF-β en la piel esclerodérmica e interaccionan estrechamente con linfocitos y fibroblastos locales, incluso formando uniones comunicantes que permiten una continuidad del citoplasma con estas últimas células[81,82]. Las personas con polimiositis (no así en el caso de la dermatomiositis) muestran una densidad mayor de mastocitos en el músculo inflamado; la piel de la dermatomiositis presenta un fenotipo similar[83,84]. Los estudios en ratones indican que estas células podrían estar implicadas en la patogenia de la enfermedad porque la miositis experimental queda atenuada en animales con déficit de mastocitos, defecto que se corrige parcialmente con el injerto de mastocitos[84]. La participación de los mastocitos en la artritis se aborda en detalle en una sección posterior.

Mastocitos como células antiinflamatorias

En la última década, ha quedado claro que los mastocitos también podrían ayudar a moderar la respuesta inmunitaria. Un mecanismo de este efecto es la degradación de mediadores proinflamatorios. Las proteasas de mastocitos podrían escindir e inactivar las citocinas IL-5, IL-6, IL-13, IL-33 y TNF, así como endotelina 1 y la anafilotoxina C3a. Las proteasas degradan señales de peligro derivadas del tejido, como la proteína del *shock* térmico 70. La importancia de esta actividad antiinflamatoria ha quedado demostrada en un modelo de sepsis murina, en el que los mastocitos reducían la mortalidad al contener la inflamación excesiva de un modo dependiente de proteasas[85].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En términos más generales, los mastocitos producen mediadores tales como IL-10, que tienen actividad inmunodepresora, e incluso mediadores proinflamatorios en otras circunstancias, como TNF y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), que pueden ser inmunodepresores en las circunstancias apropiadas[86,87]. Los mastocitos promueven la tolerancia inmunitaria a los injertos de piel y limitan la inflamación tisular relacionada con el daño por luz ultravioleta[45,86,88,89]. Los datos apuntan a que la IL-2 producida por los mastocitos está implicada en la promoción de las respuestas de Treg que limitan la dermatitis experimental y el desarrollo de linfocitos B reguladores productores de IL-10 a la vez que promueven el desarrollo de linfocitos T reguladores[90-92]. Es posible que los mastocitos adopten una función permisiva en la actividad inmunodepresora de las células supresoras de estirpe mieloide en ratones, una actividad que puede ser beneficiosa o perjudicial para el huésped[93,94].

Mastocitos y tejido conjuntivo

Cicatrización de las heridas y fibrosis tisular

Hace tiempo que sabemos que los mastocitos se acumulan en los bordes de las heridas en cicatrización. En personas sanas sometidas a heridas experimentales y biopsias repetidas, las cifras de mastocitos se multiplican por 6 el día 10 después de la incisión inicial. Estos mastocitos se localizan preferencialmente en áreas fibróticas de la herida y expresan abundantemente IL-4, una citocina capaz de inducir la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno[95]. Los estudios *in vitro* confirman los efectos estimuladores de los mastocitos sobre el crecimiento de los fibroblastos; los candidatos a mitógenos de los fibroblastos además de IL-4 son triptasa, histamina, LTC_4 y bFGF. Sin duda, los animales W/W^v presentan un retraso de la contracción y cicatrización de las heridas cutáneas de una forma reparable por el injerto local de mastocitos cultivados, aunque otros ratones deficientes en mastocitos no muestran defectos en la cicatrización de las heridas[96,97].

Los mastocitos se acumulan en zonas de fibrosis patológica, incluidos la piel y los pulmones de pacientes con esclerodermia. Como la fibrosis cutánea experimental tiene lugar en ratones deficientes en mastocitos con muy pocas diferencias (o ninguna) en intensidad o cinética, es improbable que los mastocitos sean células efectoras obligadas en la esclerodermia humana, aunque podrían contribuir a la progresión de la enfermedad[98].

Hueso

Los mastocitos también están implicados en la remodelación ósea. Se acumulan en zonas de fracturas en consolidación y pueden contribuir al recambio óseo normal[99,100]. Los mastocitos se acumulan en el hueso osteoporótico, y la osteoporosis sistémica es una complicación conocida de la mastocitosis sistémica[101,102]. La heparina puede promover directamente la diferenciación y activación de los osteoclastos. Algunos productos de los mastocitos, como IL-1, TNF y MIP-1α, tienen una actividad similar.

Angiogénesis

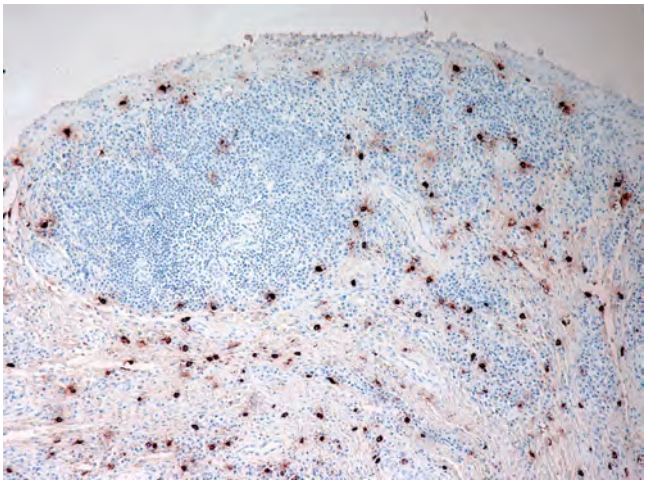
Es otra actividad potencialmente importante de los mastocitos en el estroma. Los mastocitos no son necesarios para el desarrollo de la vasculatura normal, como es evidente por la viabilidad de los ratones carentes de mastocitos. A pesar de todo, se acumulan en zonas de desarrollo inicial de vasos sanguíneos en los tumores y contribuyen apreciablemente a la angiogénesis fisiológica en ciertas condiciones experimentales. La heparina fue el primer mediador proangiógeno identificado en los mastocitos; bFGF y VEGF son otros estimuladores potentes de la migración y proliferación endotelial.

Mastocitos en la artritis

La membrana sinovial normal está poblada por un número limitado de mastocitos. Estas células no se encuentran en la capa de revestimiento inmediato, sino que residen en la subcapa sinovial cerca de los vasos sanguíneos y nervios, donde constituyen en torno al 3% de las células a 70 μM de la luz sinovial[103]. En los ratones y las personas, su fenotipo es principalmente MC_{TC}, parecido al de los mastocitos presentes en otras zonas de tejido conjuntivo[11,104]. El aumento de densidad en varios órdenes de magnitud de los mastocitos en la proximidad inmediata del revestimiento sinovial, comparado con el tejido conjuntivo más distante, respalda la hipótesis de que los mastocitos contribuyen a la vigilancia inmunitaria de la cavidad articular[11]. Extrapolando de la actividad de los mastocitos próximos a otras cavidades corporales vulnerables, como el peritoneo, es probable que los mastocitos sinoviales vigilen la articulación en busca de signos precoces de infección.

En la artritis inflamatoria, la población de mastocitos sinoviales crece notablemente (fig. 15.4). Más de dos terceras partes de las muestras sinoviales de pacientes con artritis reumatoide (AR) presentan cifras anómalas de mastocitos, que en promedio son superiores a 10 veces la cantidad normal[105]. De acuerdo con estos hallazgos histológicos, el líquido sinovial de articulaciones reumatoides contiene cantidades apreciables de histamina y triptasa[106,107]. A diferencia de la articulación normal, en la articulación con AR los dos subtipos de mastocitos están presentes en cifras aproximadamente iguales, con las células MC_T situadas más próximas al *pannus* y los leucocitos infiltrantes y las MC_{TC} agrupadas en áreas más profundas y fibróticas de la membrana sinovial[11]. Los mastocitos pueden aparecer cerca de la unión entre *pannus* y cartílago[108]. También se identifican mastocitos escasos en el líquido sinovial[109]. La ausencia de imágenes de mitosis y de tinción para el antígeno de proliferación Ki-67 indica que no surgen de la replicación local, sino del reclutamiento de progenitores circulantes[110]. Aunque desconocemos las señales que impulsan este reclutamiento, las citocinas inflamatorias como TNF aumentan la expresión del factor quimiotáctico y de supervivencia SCF en los fibroblastos sinoviales, apuntando un posible mecanismo[111]. El grado de inflamación es el mejor elemento predictivo del número de mastocitos dentro de la articulación[105,112,113]. Ciertos factores aún no identificados por completo en el líquido sinovial de la AR promueven potentemente la diferenciación y el crecimiento de los mastocitos[114].

La hiperplasia de la población de mastocitos se observa en un gran grupo de trastornos articulares inflamatorios (tabla 15.2). Se han observado mastocitos sinoviales que expresan IL-17A en la espondiloartropatía, lo que suscita la posibilidad de que sean una fuente local importante de esta citocina[115]. La expansión también se observa en la artrosis, a menudo hasta densidades apreciadas en la AR[116]. Las concentraciones de histamina y triptasa en el líquido sinovial de la artrosis también son



● **Fig. 15.4** Mastocitos en la membrana sinovial reumatoide. Teñidos de rojo por un anticuerpo contra triptasa, los mastocitos son abundantes en esta biopsia sinovial de un paciente con artritis reumatoide crónica. Obsérvese la proliferación de mastocitos en la capa subsinovial. (Reproducido con autorización de la referencia 116. Tomado de Nigrovic PA, Lee DM: Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis. *Immunol Rev* 217:19-37, 2007.)

comparables. Curiosamente, a diferencia de la AR, la expansión en la artrosis resulta de un incremento en las cifras de los mastocitos MC_T, el subtipo asociado habitualmente a linfocitos T e inflamación[11,117]. El papel de estas células en la biología de la artrosis aún está por definir.

Los estudios de los mastocitos sinoviales humanos confirman que pueden ser activados mediante vías relevantes para la biología de la artritis, como complemento, receptores de Fc y ligandos de TLR[28,118,119]. Los mastocitos también son una fuente potencial de autoantígenos citrulinados implicados en la AR, aunque desconocemos su importancia relativa en este caso[120].

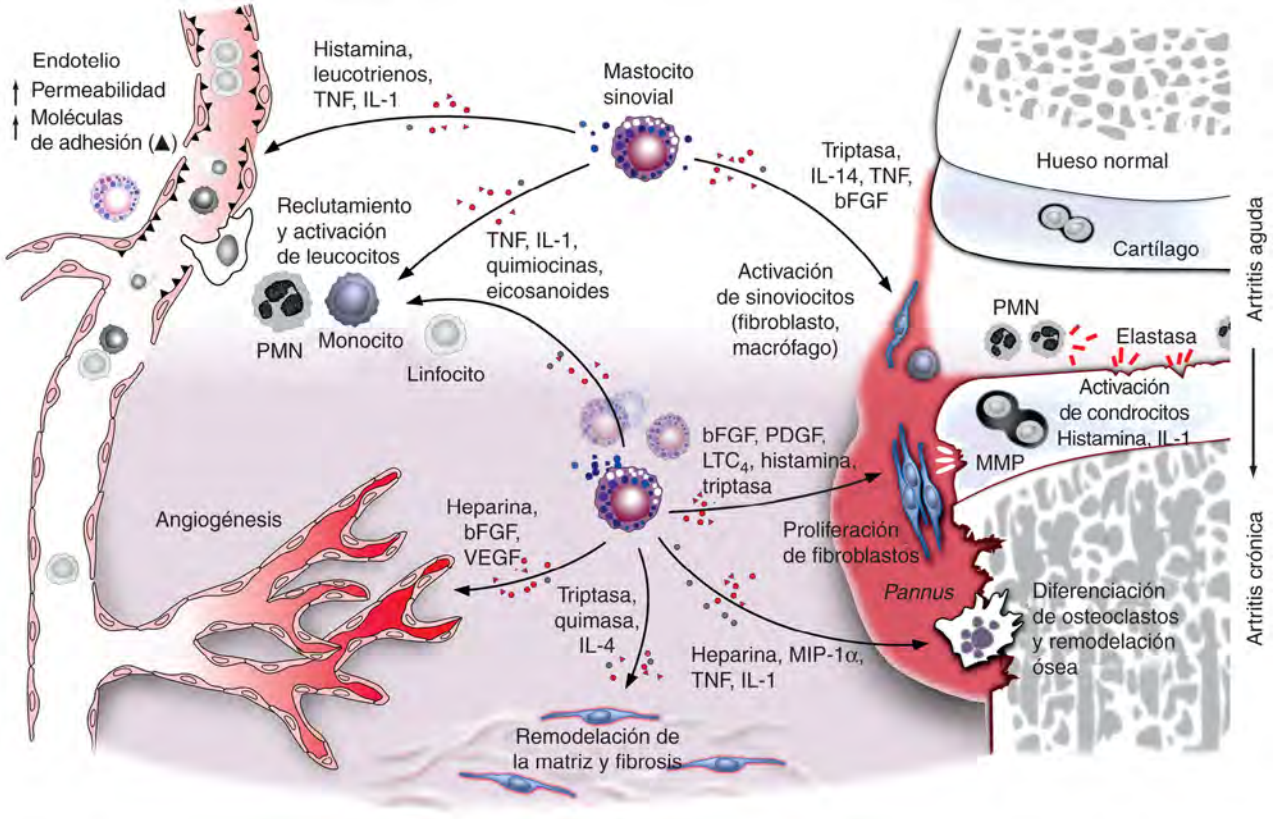
TABLA 15.2 Enfermedades articulares con mastocitosis sinovial documentada

Artritis idiopática infantil
Artritis psoriásica
Artritis reumatoide
Artritis traumática
Artrosis
Fiebre reumática
Gota
Infección crónica
Tuberculosis

Véanse las referencias de respaldo en la referencia bibliográfica 116.

Mastocitos en la artritis aguda: información de modelos animales

Los trabajos experimentales con ratones han arrojado luz sobre la participación de los mastocitos en la artritis inflamatoria. Varias cepas deficientes en mastocitos son resistentes a la artritis inducida por autoanticuerpos IgG, defecto que puede ser reparado por el injerto de mastocitos cultivados que expresen receptores para IgG y C5a[27,29,121-123]. Varios mecanismos contribuyen a esta actividad generadora de artritis. En primer lugar, los mastocitos inducen la permeabilidad vascular, facilitando la entrada de autoantígenos en la articulación[124,125]. En segundo lugar, los mastocitos liberan mediadores proinflamatorios como IL-1 que ayudan a establecer la inflamación, presumiblemente a través de sus efectos sobre el endotelio y otras poblaciones locales, macrófagos y fibroblastos, por ejemplo[29,123]. Estas acciones parecen resultar más críticas en la iniciación de la enfermedad, constituyendo un «empujón» para la inflamación aguda dentro de la articulación[29]. Dicha función está en línea con la actividad de los mastocitos en otros modelos de enfermedad mediada por IgG, como la peritonitis por inmunocomplejos mediada por IgG, el penfigoide bulloso murino y la anafilaxia. En todos estos modelos, los mastocitos residentes en tejidos para la defensa inmunitaria pasan a ser incorporados por los autoanticuerpos para poner en marcha la enfermedad inflamatoria (fig. 15.5, *arriba*).



● **Fig. 15.5** Posibles funciones de los mastocitos en las artritis aguda y crónica. En la fase aguda de inflamación articular, los mastocitos podrían contribuir a la iniciación de la artritis por la inducción de permeabilidad vascular, el reclutamiento y la activación de leucocitos circulantes y la estimulación de los fibroblastos y macrófagos locales. En la artritis establecida, estas actividades tal vez se unan a efectos sobre el estroma, como promoción de la formación del *pannus,* angiogénesis, fibrosis y daño del cartílago y el hueso. No se muestran los efectos antiinflamatorios potenciales de los mastocitos. Los mediadores recogidos son representativos y no constituyen una lista completa. *bFGF,* factor de crecimiento de fibroblastos básico; *IL,* interleucina; *LTC_4,* leucotrieno C_4; *MIP,* proteína inflamatoria de macrófagos; *MMP,* proteínas de la matriz; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *PMN,* neutrófilo polimorfonuclear; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular. (Tomado de Nigrovic PA, Lee DM: Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis, *Immunol Rev* 217:19-37, 2007.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

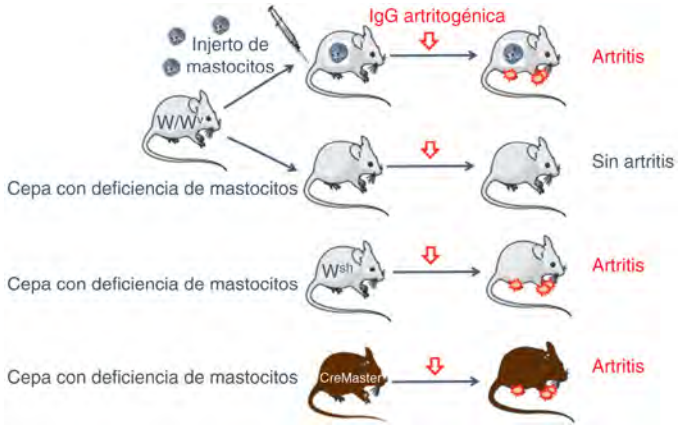
Los mastocitos también se han visto implicados en la detección de cristales de ácido úrico y la producción de citocinas en la gota experimental[34].

Hay que destacar que no todos los ratones carentes de mastocitos son resistentes a la artritis experimental (fig. 15.6)[29,126-128]. Esta discordancia refleja factores como la intensidad del estímulo generador de artritis, la susceptibilidad a la artritis de la cepa no hematopoyética y las anomalías asociadas de otros linajes inmunitarios[129]. Por consiguiente, los ratones que carecen de proteasas específicas de mastocitos muestran una protección parcial frente a la artritis[130-132]. Por tanto, los mastocitos son un posible contribuyente a la inflamación articular, pero su importancia varía según el contexto.

Mastocitos en la artritis crónica

A diferencia de la inflamación articular aguda, la participación de los mastocitos en la artritis crónica se conoce mal. El propio número de estas células en la membrana sinovial artrítica implica una participación sustancial. Si tenemos en cuenta el conjunto de actividades de los mastocitos en otros contextos, es probable que los mastocitos participen en el proceso inflamatorio y en la respuesta mesenquimatosa (v. fig. 15.5, *abajo*)[116].

Varias observaciones apuntan a una contribución persistente de los mastocitos en la artritis inflamatoria. En primer lugar, como se ha mencionado, de los mastocitos sinoviales infiltrantes son prominentes los MC_T, típicamente asociados en otras zonas a la elaboración de citocinas, IL-6 por ejemplo, con actividad patógena documentada en la AR. La tinción inmunofluorescente ha identificado TNF e IL-17 en mastocitos de membrana sinovial inflamada[57,133,134], y es probable que se elaboren otros mediadores proinflamatorios. En segundo lugar, los mastocitos de la membrana sinovial de AR, no de artrosis, expresan el receptor para la anafilotoxina C5a, un mediador claramente documentado en el líquido sinovial[118]. Los inmunocomplejos en las articulaciones con AR representan una vía probable de activación de los mastocitos



● **Fig. 15.6** Estudios murinos que analizan el papel de los mastocitos en la artritis. Los ratones W/W^v, que carecen de mastocitos debido a la mutación heterocigótica compuesta en el locus *W* que codifica c-Kit, normalmente son resistentes a la inflamación articular mediada por IgG artritogénica, y esta resistencia puede superarse mediante injerto selectivo con mastocitos cultivados *(arriba).* Sin embargo, este defecto genético conlleva otras implicaciones hematopoyéticas, incluida una reducción de neutrófilos y megacariocitos, y se produce sobre un fondo estromal que también suele ser resistente a la enfermedad. Por el contrario, los mastocitos no son necesarios en otros ratones que también carecen de células, incluidos W^{sh} y CreMaster, donde el contexto hematopoyético y estromal es más favorable para el desarrollo de la enfermedad. Estos estudios demuestran que los mastocitos pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo de la artritis, pero también pueden ser «ignorados» por otros factores del huésped en el contexto de una señal potente de proartritis y un fondo genético favorable[129]. *Ig,* inmunoglobulina.

sinoviales. Sin duda, los datos ultraestructurales respaldan la desgranulación persistente de los mastocitos en la membrana sinovial de la AR[117]. Por último, los estudios de inhibidores de c-Kit en la artritis murina y humana indican eficacia, aunque aún no está claro si estos compuestos antagonizan funcionalmente los mastocitos tisulares y si ese antagonismo explica su eficacia porque estos compuestos influyen sobre múltiples cinasas y afectan a una amplia gama de linajes[135,136].

Es difícil predecir el efecto de los mastocitos sobre el infiltrado sinovial inflamatorio establecido. La depleción de mastocitos en la artritis murina inducida por colágeno establecida no se asoció a una modificación de los índices clínicos, aunque las limitaciones metodológicas hacen que este hallazgo sea difícil de interpretar[137]. Los mastocitos activados podrían promover el reclutamiento y la activación de los leucocitos. O bien es posible que la escisión por proteasas de mediadores inflamatorios y la elaboración de citocinas tales como IL-10 y TGF-β module a la baja la inflamación, potencialmente promoviendo la función de Treg, como se ha observado en la tolerancia de injertos de piel en ratones[88].

Los mastocitos probablemente modulan la respuesta normal a la inflamación. La expansión y activación de fibroblastos sinoviales es un proceso patógeno clave en la AR, y la capacidad de los mastocitos de promover esas alteraciones está bien establecida. Por la interacción con los osteoclastos, los mastocitos podrían promover las erosiones focales y la osteopenia periarticular. La triptasa de los mastocitos no solo promueve la inflamación, sino que también podría contribuir directamente al daño articular al estimular a los fibroblastos sinoviales a producir quimiocinas y por la escisión de sustratos tales como el agrecano del cartílago, directamente y mediante la activación proteolítica de metaloproteinasas de la matriz[130,131,138-140]. Finalmente, al producir mediadores proangiógenos, es posible que los mastocitos permitan el crecimiento del aporte vascular necesario para la expansión en profundidad de la delgada capa sinovial en un *pannus* espeso. La confirmación de estas funciones está a la espera de más datos experimentales.

Potencial terapéutico del antagonismo de mastocitos en la enfermedad reumática

La amplia intervención de los mastocitos en los estados de salud y de enfermedad sugiere que centrarse en este linaje podría resultar terapéuticamente útil. Se están considerando activamente múltiples estrategias dirigidas a bloquear la actividad de los mastocitos. En la enfermedad atópica, las dianas de IgE y su receptor FcεRI ofrecen la atractiva posibilidad de antagonizar una vía de relevancia directa para la enfermedad conservando la mayoría de las funciones protectoras de los mastocitos. En las enfermedades reumáticas, sin embargo, esa especificidad será más difícil de adquirir porque las vías por las cuales se implican los mastocitos y sus respuestas efectoras anterógradas son típicamente relevantes para la defensa inmunitaria y las comparten múltiples linajes hematopoyéticos.

Inhibición de proteasas de los mastocitos

Las proteasas de los mastocitos componen la mayor parte del contenido de proteínas de estas células y, en muchos casos, son mayoritaria o totalmente específicas de este linaje, como describimos. Así pues, dirigirse a estas proteínas ofrece una vía de antagonismo selectivo de los mastocitos, especialmente porque las proteasas están implicadas directamente en la patogenia de la artritis, como factores proinflamatorios y mediadores de la lesión tisular[130,131,140]. Se han generado inhibidores de las proteasas, pero en la actualidad no se encuentran en desarrollo clínico para la artritis.

Antagonismo de SCF/c-Kit

Por la relevancia crucial del eje SCF/c-Kit en el desarrollo y la supervivencia de los mastocitos, la atención se ha centrado en el

potencial de los inhibidores de la cinasa como antagonistas de mastocitos. Aunque no hay inhibidores totalmente específicos para c-Kit, los inhibidores de tirosina cinasa imatinib y mastinib y el inhibidor de la proteína cinasa C anterógrada midostaurina muestran una selectividad relativa para c-Kit y son clínicamente útiles en algunos casos de mastocitosis sistémica[141]. Estos tratamientos pueden verse complicados por neutropenia y trombocitopenia, lo que refleja la importancia de c-Kit en otros linajes hematopoyéticos. El imatinib ha demostrado su eficacia en el asma humana refractaria grave[142]. El imatinib es eficaz en la artritis murina en dosis que afectan a la activación de mastocitos *in vitro;* del mismo modo, el tratamiento de cultivos sinoviales humanos induce la apoptosis de los mastocitos y limita la producción de citocinas[57,133,135]. No obstante, la acción de este compuesto sobre múltiples linajes empaña la contribución de los mastocitos como diana en estos resultados, incluso *in vitro*[135]. Curiosamente, el imatinib es menos eficaz antagonizando la estimulación de c-Kit de SCF inmovilizado, como sucede entre los mastocitos residentes en tejidos y sus fibroblastos adyacentes[143]. Además, los datos *in vivo* e *in vitro* indican que la señalización de c-Kit puede sustituirse al menos en parte por otras señales de supervivencia del ambiente inflamado, como IL-33. En conjunto, estos datos apuntan a que no es probable que el bloqueo de c-Kit constituya un enfoque terapéutico específico de los mastocitos, aunque los efectos sobre estas células podrían contribuir sin duda a la mejoría clínica indicada por una serie de pacientes con enfermedades reumáticas, AR incluida, tratados con inhibidores de cinasa.

Vías de señales

Los mastocitos comparten vías de señales intracelulares con otras células, pero el uso desproporcionado de vías individuales podría ofrecer el potencial de especificidad farmacológica. Ejemplos de esas vías son la isoforma δ de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3Kδ) y proteína 4 liberadora de nucleótidos de guanina Ras (RasGRP4). La PI3Kδ está implicada en la señalización intracelular de los mastocitos, incluida la anterógrada de c-Kit, y los ratones que carecen de este receptor muestran un déficit parcial de los mastocitos en algunos tejidos y una notable reducción de la señalización y anafilaxia mediadas por IgE. Los ratones que carecen de RasGRP4, un factor de intercambio nuclear de guanina expresado principalmente en los mastocitos, muestran una alteración de la producción de mediadores por parte de este linaje e inflamación alterada en modelos de colitis y artritis[144,145]. El antagonismo de estos tipos de dianas podría limitar la contribución de los mastocitos a las enfermedades humanas, aunque la eficacia clínica y el perfil de efectos secundarios de ese bloqueo dependerán en gran medida de la existencia de vías redundantes en los mastocitos humanos y de la expresión de esas dianas en otros tipos celulares.

Conclusión

Los mastocitos son células inmunitarias potentes caracterizadas por su diversidad fenotípica y un conjunto de funciones extremadamente amplio en la salud y la enfermedad. Además de mediar la enfermedad atópica, los mastocitos constituyen centinelas importantes frente a la invasión por patógenos. En ciertas condiciones, es probable que participen también en el control de la respuesta inmunitaria y la remodelación de la matriz tisular. Se ha identificado activación aberrante de los mastocitos por autoanticuerpos y potencialmente por otras señales en varias enfermedades inflamatorias, artritis incluida. Esa activación podría representar un paso patológico clave en el desarrollo de inflamación y daño tisular y representa una diana interesante para el desarrollo de tratamientos antiinflamatorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Dahlin JS, et al: Lin- CD34hi CD117int/hi FcεRI+ cells in human blood constitute a rare population of mast cell progenitors, *Blood* 127:383-391, 2016.
4. Wang HW, Tedla N, Lloyd AR, et al: Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice, *J Clin Invest* 102:1617-1626, 1998.
5. Burton OT, et al: Direct effects of IL-4 on mast cells drive their intestinal expansion and increase susceptibility to anaphylaxis in a murine model of food allergy, *Mucosal Immunol* 6:740-750, 2013.
6. Wang JX, et al: IL-33/ST2 axis promotes mast cell survival via BCLXL, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:10281-10286, 2014.
7. Burton OT, et al: Tissue-specific expression of the low-affinity igg receptor, FCγRIIb, on human mast cells, *Front Immunol* 9:1244, 2018.
8. Dwyer DF, Barrett NA, Austen KF: Immunological Genome Project Consortium: Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system, *Nat Immunol* 17:878-887, 2016.
11. Gotis-Graham I, McNeil HP: Mast cell responses in rheumatoid synovium. Association of the MCTC subset with matrix turnover and clinical progression, *Arthritis Rheum* 40:479-489, 1997.
16. Kaieda S, et al: Interleukin-33 primes mast cells for activation by IgG immune complexes, *PLoS One* 7:e47252, 2012.
17. Kaieda S, et al: Synovial fibroblasts promote the expression and granule accumulation of tryptase via interleukin-33 and its receptor ST-2 (IL1RL1), *J Biol Chem* 285:21478-21486, 2010.
21. Cheng LE, Hartmann K, Roers A, et al: Perivascular mast cells dynamically probe cutaneous blood vessels to capture immunoglobulin E, *Immunity* 38:166-175, 2013.
22. Felce JH, et al: CD45 exclusion- and cross-linking-based receptor signaling together broaden FcεRI reactivity, *Sci Signal* 11, 2018.
23. Joulia R, et al: Mast cells form antibody-dependent degranulatory synapse for dedicated secretion and defence, *Nat Commun* 6:6174, 2015.
24. Phong B, Avery L, Menk AV, et al: Cutting edge: murine mast cells rapidly modulate metabolic pathways essential for distinct effector functions, *J Immunol* 198:640-644, 2017.
25. Oettgen HC, et al: Active anaphylaxis in IgE-deficient mice, *Nature* 370:367-370, 1994.
26. Zhao W, et al: Fc gamma RIIa, not Fc gamma RIIb, is constitutively and functionally expressed on skin-derived human mast cells, *J Immunol* 177:694-701, 2006.
27. Nigrovic PA, et al: C5a receptor enables participation of mast cells in immune complex arthritis independently of Fcγ receptor modulation, *Arthritis Rheum* 62:3322-3333, 2010.
28. Lee H, et al: Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fcγ receptor I and Fcγ receptor II, *Arthritis Rheum* 65:109-119, 2013.
29. Nigrovic PA, et al: Mast cells contribute to initiation of autoantibody-mediated arthritis via IL-1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2325-2330, 2007.
30. McNeil BD, et al: Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions, *Nature* 519:237-241, 2015.
34. Reber LL, et al: Contribution of mast cell-derived interleukin-1β to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice, *Arthritis Rheumatol* 66:2881-2891, 2014.
35. Takai T, Ono M, Hikida M, et al: Augmented humoral and anaphylactic responses in Fc gamma RII-deficient mice, *Nature* 379:346-349, 1996.
36. Ujike A, et al: Modulation of immunoglobulin (Ig)E-mediated systemic anaphylaxis by low-affinity Fc receptors for IgG, *J Exp Med* 189:1573-1579, 1999.

37. Burton OT, et al: Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol* 134:1310-1317, 2014, e6.
38. Burton OT, Tamayo JM, Stranks AJ, et al: Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγRIIb promotes food tolerance, *J Allergy Clin Immunol* 141:189-201, 2018, e3.
41. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al: Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis, *N Engl J Med* 316:1622-1626, 1987.
42. Schwartz LB, et al: The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis, *J Clin Invest* 96:2702-2710, 1995.
48. Oschatz C, et al: Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo, *Immunity* 34:258-268, 2011.
49. Gordon JR, Galli SJ: Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin, *Nature* 346:274-276, 1990.
50. Zhang Y, Ramos BF, Jakschik BA: Neutrophil recruitment by tumor necrosis factor from mast cells in immune complex peritonitis, *Science* 258:1957-1959, 1992.
51. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, et al: Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha, *Nature* 381:77-80, 1996.
52. McLachlan JB, et al: Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection, *Nat Immunol* 4:1199-1205, 2003.
53. McLachlan JB, et al: Mast cell activators: a new class of highly effective vaccine adjuvants, *Nat Med* 14:536-541, 2008.
55. De Filippo K, et al: Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation, *Blood* 121:4930-4937, 2013.
57. Noordenbos T, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:99-109, 2012.
58. Martin TR, Galli SJ, Katona IM, et al: Role of mast cells in anaphylaxis. Evidence for the importance of mast cells in the cardiopulmonary alterations and death induced by anti-IgE in mice, *J Clin Invest* 83:1375-1383, 1989.
59. Choi HW, et al: Perivascular dendritic cells elicit anaphylaxis by relaying allergens to mast cells via microvesicles, *Science* 362, 2018.
60. Jonsson F, et al: Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis, *J Clin Invest* 121:1484-1496, 2011.
61. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L: Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis, *Nature* 381:75-77, 1996.
62. Piliponsky AM, et al: Mast cell-derived TNF can exacerbate mortality during severe bacterial infections in C57BL/6-KitW-sh/W-sh mice, *Am J Pathol* 176:926-938, 2010.
64. Shin K, et al: Mouse mast cell tryptase mmcp-6 is a critical link between adaptive and innate immunity in the chronic phase of trichinella spiralis infection, *J Immunol* 180:4885-4891, 2008.
66. Lotfi-Emran S, et al: Human mast cells present antigen to autologous CD4(+) T cells, *J Allergy Clin Immunol* 141:311-321, 2018, e10.
67. Stelekati E, et al: Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8+ T cell effector functions, *Immunity* 31:665-676, 2009.
69. Ott VL, Cambier JC, Kappler J, et al: Mast cell-dependent migration of effector CD8+ T cells through production of leukotriene B4, *Nat Immunol* 4:974-981, 2003.
71. Dudeck J, et al: Engulfment of mast cell secretory granules on skin inflammation boosts dendritic cell migration and priming efficiency, *J Allergy Clin Immunol*, 2018.
72. Gauchat JF, et al: Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils, *Nature* 365:340-343, 1993.
73. Merluzzi, S. et al. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA-secreting plasma cells. Blood 115, 2810-2817.
76. Chen R, et al: Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid, J Clin Invest 108:1151-1158, 2001.
81. Hugle T, Hogan V, White KE, et al: Mast cells are a source of transforming growth factor beta in systemic sclerosis, Arthritis Rheum 63:795-799, 2011.
82. Hugle T, White K, van Laar JM: Cell-to-cell contact of activated mast cells with fibroblasts and lymphocytes in systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 71:1582, 2012.
83. Shrestha S, et al: Lesional and nonlesional skin from patients with untreated juvenile dermatomyositis displays increased numbers of mast cells and mature plasmacytoid dendritic cells, Arthritis Rheum 62:2813-2822, 2010.
84. Yokota M, et al: Roles of mast cells in the pathogenesis of inflammatory myopathy, Arthritis Res Ther 16:R72, 2014.
85. Maurer M, et al: Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity, Nature 432:512-516, 2004.
86. de Vries VC, et al: Mast cells condition dendritic cells to mediate allograft tolerance, Immunity 35:550-561, 2011.
87. Rivellese F, et al: Ability of interleukin-33- and immune complex-triggered activation of human mast cells to down-regulate monocyte-mediated immune responses, Arthritis Rheumatol 67:2343-2353, 2015.
88. Lu LF, et al: Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance, Nature 442:997-1002, 2006.
90. Hershko AY, et al: Mast cell interleukin-2 production contributes to suppression of chronic allergic dermatitis, Immunity 35:562-571, 2011.
92. Morita H, et al: An interleukin-33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic inflammation by promoting regulatory T cell numbers, Immunity 43:175-186, 2015.
98. Bradding P, Pejler G: The controversial role of mast cells in fibrosis, Immunol Rev 282:198-231, 2018.
99. Severson AR: Mast cells in areas of experimental bone resorption and remodelling, *Br J Exp Pathol* 50:17-21, 1969.
100. Silberstein R, Melnick M, Greenberg G, et al: Bone remodeling in W/Wv mast cell deficient mice, *Bone* 12:227-236, 1991.
101. Frame B, Nixon RK: Bone-marrow mast cells in osteoporosis of aging, *N Engl J Med* 279:626-630, 1968.
102. Fallon MD, Whyte MP, Teitelbaum SL: Systemic mastocytosis associated with generalized osteopenia. Histopathological characterization of the skeletal lesion using undecalcified bone from two patients, *Hum Pathol* 12:813-820, 1981.
103. Castor W: The microscopic structure of normal human synovial tissue, *Arthritis Rheum* 3:140-151, 1960.
104. Shin K, et al: Lymphocyte-independent connective tissue mast cells populate murine synovium, *Arthritis Rheum* 54:2863-2871, 2006.
105. Crisp AJ, Chapman CM, Kirkham SE, et al: Articular mastocytosis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 27:845-851, 1984.
106. Frewin DB, Cleland LG, Jonsson JR, et al: Histamine levels in human synovial fluid, *J Rheumatol* 13:13-14, 1986.
107. Buckley MG, et al: Mast cell activation in arthritis: detection of alpha- and beta-tryptase, histamine and eosinophil cationic protein in synovial fluid, *Clin Sci (Lond)* 93:363-370, 1997.
108. Bromley M, Fisher WD, Woolley DE: Mast cells at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint, *Ann Rheum Dis* 43:76-79, 1984.
109. Malone DG, Irani AM, Schwartz LB, et al: Mast cell numbers and histamine levels in synovial fluids from patients with diverse arthritides, *Arthritis Rheum* 29:956-963, 1986.
110. Ceponis A, et al: Expression of stem cell factor (SCF) and SCF receptor (c-kit) in synovial membrane in arthritis: correlation with synovial mast cell hyperplasia and inflammation, *J Rheumatol* 25:2304-2314, 1998.

111. Kiener HP, et al: Tumor necrosis factor alpha promotes the expression of stem cell factor in synovial fibroblasts and their capacity to induce mast cell chemotaxis, *Arthritis Rheum* 43:164-174, 2000.
112. Malone DG, Wilder RL, Saavedra-Delgado AM, et al: Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues. Correlations with quantitative measures of lymphocytic infiltration and modulation by antiinflammatory therapy, *Arthritis Rheum* 30:130-137, 1987.
113. Gotis-Graham I, Smith MD, Parker A, et al: Synovial mast cell responses during clinical improvement in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 57:664-671, 1998.
114. Firestein GS, et al: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (interleukin 2 and interleukin 3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 168:1573-1586, 1988.
115. Chen S, et al: Histologic evidence that mast cells contribute to local tissue inflammation in peripheral spondyloarthritis by regulating interleukin-17A content, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
116. Nigrovic PA, Lee DM: Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis, *Immunol Rev* 217:19-37, 2007.
117. Buckley MG, Gallagher PJ, Walls AF: Mast cell subpopulations in the synovial tissue of patients with osteoarthritis: selective increase in numbers of tryptase-positive, chymase-negative mast cells, *J Pathol* 186:67-74, 1998.
118. Kiener HP, et al: Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:233-245, 1998.
119. Suurmond J, et al: Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anti-citrullinated protein antibodies, *Ann Rheum Dis* 74:1915-1923, 2015.
120. Arandjelovic S, McKenney KR, Leming SS, et al: ATP induces protein arginine deiminase 2-dependent citrullination in mast cells through the P2X7 purinergic receptor, *J Immunol* 189:4112-4122, 2012.
121. Lee DM, et al: Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis, *Science* 297:1689-1692, 2002.
122. Corr M, Crain B: The role of FcgammaR signaling in the K/B x N serum transfer model of arthritis, *J Immunol* 169:6604-6609, 2002.
123. Guma M, et al: JNK1 controls mast cell degranulation and IL-1{beta} production in inflammatory arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:22122-22127, 2010.
124. Wipke BT, Wang Z, Nagengast W, et al: Staging the initiation of autoantibody-induced arthritis: a critical role for immune complexes, *J Immunol* 172:7694-7702, 2004.
125. Binstadt BA, et al: Particularities of the vasculature can promote the organ specificity of autoimmune attack, *Nat Immunol* 7:284-292, 2006.
126. Zhou JS, Xing W, Friend DS, et al: Mast cell deficiency in Kit(W-sh) mice does not impair antibody-mediated arthritis, *J Exp Med* 204:2797-2802, 2007.
127. Feyerabend TB, et al: Cre-mediated cell ablation contests mast cell contribution in models of antibody- and T cell-mediated autoimmunity, *Immunity* 35:832-844, 2011.
128. Schubert N, et al: Mast cell promotion of T cell-driven antigen-induced arthritis despite being dispensable for antibody-induced arthritis in which T cells are bypassed, *Arthritis Rheumatol* 67:903-913, 2015.
129. Cunin P, et al: Megakaryocytes compensate for Kit insufficiency in murine arthritis, *J Clin Invest* 127:1714-1724, 2017.
130. McNeil HP, et al: The mouse mast cell-restricted tetramer-forming tryptases mouse mast cell protease 6 and mouse mast cell protease 7 are critical mediators in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2338-2346, 2008.
131. Shin K, et al: Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase/heparin complexes, *J Immunol* 182:647-656, 2009.
132. Stevens RL, et al: Experimental arthritis is dependent on mouse mast cell protease-5, *J Biol Chem* 292:5392-5404, 2017.
133. Juurikivi A, et al: Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovia: a potential approach to the treatment of arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1126-1131, 2005.
134. Hueber AJ, et al: Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 184:3336-3340, 2010.
135. Paniagua RT, et al: Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis, *J Clin Invest* 116:2633-2642, 2006.
136. Tebib J, et al: Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study, *Arthritis Res Ther* 11:R95, 2009.
137. van der Velden D, et al: Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile, *Arthritis Res Ther* 18:138, 2016.
138. Palmer HS, et al: Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells, *Arthritis Rheum* 56:3532-3540, 2007.
139. Sawamukai N, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. Arthritis Rheum 62, 952-959.
140. Magarinos NJ, et al: Mast cell-restricted, tetramer-forming tryptases induce aggrecanolysis in articular cartilage by activating matrix met alloproteinase-3 and -13 zymogens, *J Immunol* 191:1404-1412, 2013.
141. Ustun C, DeRemer DL, Akin C: Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis, *Leuk Res* 35:1143-1152, 2011.
142. Cahill KN, et al: KIT inhibition by imatinib in patients with severe refractory asthma, *N Engl J Med* 376:1911-1920, 2017.
143. Tabone-Eglinger S, et al: Niche anchorage and signaling through membrane-bound Kit-ligand/c-kit receptor are kinase independent and imatinib insensitive, *FASEB J* 28:4441-4456, 2014.
144. Adachi R, et al: Ras guanine nucleotide-releasing protein-4 (RasGRP4) involvement in experimental arthritis and colitis, *J Biol Chem* 287:20047-20055, 2012.
145. Zhu M, Fuller DM, Zhang W: The role of Ras guanine nucleotide releasing protein 4 in Fcγ epsilonRI-mediated signaling, mast cell function, and T cell development, *J Biol Chem* 287:8135-8143, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Dahlin JS, et al: Lin- CD34hi CD117int/hi FcεRI+ cells in human blood constitute a rare population of mast cell progenitors, *Blood* 127:383-391, 2016.
2. Gurish MF, et al: Intestinal mast cell progenitors require CD49dbeta7 (alpha4beta7 integrin) for tissue-specific homing, *J Exp Med* 194:1243-1252, 2001.
3. Bankova LG, Dwyer DF, Liu AY, et al: Maturation of mast cell progenitors to mucosal mast cells during allergic pulmonary inflammation in mice, *Mucosal Immunol*, 2014.
4. Wang HW, Tedla N, Lloyd AR, et al: Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice, *J Clin Invest* 102:1617-1626, 1998.
5. Burton OT, et al: Direct effects of IL-4 on mast cells drive their intestinal expansion and increase susceptibility to anaphylaxis in a murine model of food allergy, *Mucosal Immunol* 6:740-750, 2013.
6. Wang JX, et al: IL-33/ST2 axis promotes mast cell survival via BCLXL, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:10281-10286, 2014.
7. Burton OT, et al: Tissue-specific expression of the low-affinity IgG receptor, FcγRIIb, on human mast cells, *Front Immunol* 9:1244, 2018.
8. Dwyer DF, Barrett NA, Austen KF, et al: Immunological Genome Project Consortium, et al: Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system, *Nat Immunol* 17:878-887, 2016.
9. Ruitenberg EJ, Elgersma A: Absence of intestinal mast cell response in congenitally athymic mice during Trichinella spiralis infection, *Nature* 264:258-260, 1976.
10. Irani AM, et al: Deficiency of the tryptase-positive, chymase-negative mast cell type in gastrointestinal mucosa of patients with defective T lymphocyte function, *J Immunol* 138:4381-4386, 1987.
11. Gotis-Graham I, McNeil HP: Mast cell responses in rheumatoid synovium. Association of the MCTC subset with matrix turnover and clinical progression, *Arthritis Rheum* 40:479-489, 1997.
12. Jones TG, Finkelman FD, Austen KF, et al: T regulatory cells control antigen-induced recruitment of mast cell progenitors to the lungs of C57BL/6 mice, *J Immunol* 185:1804-1811, 2010.
13. Gri G, et al: CD4 + CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction, *Immunity* 29:771-781, 2008.
14. Kashyap M, et al: Cutting edge: CD4 T cell-mast cell interactions alter IgE receptor expression and signaling, *J Immunol* 180:2039-2043, 2008.
15. Ganeshan K, Bryce PJ: Regulatory T cells enhance mast cell production of IL-6 via surface-bound TGF-beta, *J Immunol* 188:594-603, 2012.
16. Kaieda S, et al: Interleukin-33 primes mast cells for activation by IgG immune complexes, *PLoS One* 7, 2012.
17. Kaieda S, et al: Synovial fibroblasts promote the expression and granule accumulation of tryptase via interleukin-33 and its receptor ST-2 (IL1RL1), *J Biol Chem* 285:21478-21486, 2010.
18. Alcaide P, et al: Dendritic cell expression of the transcription factor T-bet regulates mast cell progenitor homing to mucosal tissue, *J Exp Med* 204:431-439, 2007.
19. Bradding P, Okayama Y, Howarth PH, et al: Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content, *J Immunol* 155:297-307, 1995.
20. Oskeritzian CA, et al: Surface CD88 functionally distinguishes the MCTC from the MCT type of human lung mast cell, *J Allergy Clin Immunol* 115:1162-1168, 2005.
21. Cheng LE, Hartmann K, Roers A, et al: Perivascular mast cells dynamically probe cutaneous blood vessels to capture immunoglobulin E, *Immunity* 38:166-175, 2013.
22. Felce JH, et al: CD45 exclusion- and cross-linking-based receptor signaling together broaden FcεRI reactivity, *Sci Signal* 11, 2018.
23. Joulia R, et al: Mast cells form antibody-dependent degranulatory synapse for dedicated secretion and defence, *Nat Commun* 6:6174, 2015.
24. Phong B, Avery L, Menk AV, et al: Cutting edge: murine mast cells rapidly modulate metabolic pathways essential for distinct effector functions, *J Immunol* 198:640-644, 2017.
25. Oettgen HC, et al: Active anaphylaxis in IgE-deficient mice, *Nature* 370:367-370, 1994.
26. Zhao W, et al: Fc gamma RIIa, not Fc gamma RIIb, is constitutively and functionally expressed on skin-derived human mast cells, *J Immunol* 177:694-701, 2006.
27. Nigrovic PA, et al: C5a receptor enables participation of mast cells in immune complex arthritis independently of Fcγ receptor modulation, *Arthritis Rheum* 62:3322-3333, 2010.
28. Lee H, et al: Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fcγ receptor I and Fcγ receptor II, *Arthritis Rheum* 65:109-119, 2013.
29. Nigrovic PA, et al: Mast cells contribute to initiation of autoantibody-mediated arthritis via IL-1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2325-2330, 2007.
30. McNeil BD, et al: Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions, *Nature* 519:237-241, 2015.
31. Fischer M, et al: Mast cell CD30 ligand is upregulated in cutaneous inflammation and mediates degranulation-independent chemokine secretion, *J Clin Invest* 116:2748-2756, 2006.
32. Lawrence ID, et al: Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity, *J Immunol* 139:3062-3069, 1987.
33. Enoksson M, et al: Mast cells as sensors of cell injury through IL-33 recognition, *J Immunol* 186:2523-2528, 2011.
34. Reber LL, et al: Contribution of mast cell-derived interleukin-1β to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice, *Arthritis Rheumatol* 66:2881-2891, 2014.
35. Takai T, Ono M, Hikida M, et al: Augmented humoral and anaphylactic responses in Fc gamma RII-deficient mice, *Nature* 379:346-349, 1996.
36. Ujike A, et al: Modulation of immunoglobulin (Ig)E-mediated systemic anaphylaxis by low-affinity Fc receptors for IgG, *J Exp Med* 189:1573-1579, 1999.
37. Burton OT, et al: Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol* 134:1310-1317, 2014, e6.
38. Burton OT, Tamayo JM, Stranks AJ, et al: Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγRIIb promotes food tolerance, *J Allergy Clin Immunol* 141:189-201, 2018, e3.
39. Nakahashi-Oda C, et al: Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor, *J Exp Med* 209:1493-1503, 2012.
40. Groot Kormelink T, et al: Mast cell degranulation is accompanied by the release of a selective subset of extracellular vesicles that contain mast cell-specific proteases, *J Immunol* 197:3382-3392, 2016.
41. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al: Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis, *N Engl J Med* 316:1622-1626, 1987.
42. Schwartz LB, et al: The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis, *J Clin Invest* 96:2702-2710, 1995.
43. Prieto-Garcia A, et al: Mast cell restricted mouse and human tryptase·heparin complexes hinder thrombin-induced coagulation of plasma and the generation of fibrin by proteolytically destroying fibrinogen, *J Biol Chem* 287:7834-7844, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44. Pejler G, Ronnberg E, Waern I, et al: Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease, *Blood* 115:4981-4990, 2010.
45. de Vries VC, Elgueta R, Lee DM, et al: Mast cell protease 6 is required for allograft tolerance, *Transplant Proc* 42:2759-2762, 2010.
46. Roy A, et al: Mast cell chymase degrades the alarmins heat shock protein 70, biglycan, HMGB1, and interleukin-33 (IL-33) and limits danger-induced inflammation, *J Biol Chem* 289:237-250, 2014.
47. Fukuishi N, et al: Does beta-hexosaminidase function only as a degranulation indicator in mast cells? The primary role of beta-hexosaminidase in mast cell granules, *J Immunol* 193:1886-1894, 2014.
48. Oschatz C, et al: Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo, *Immunity* 34:258-268, 2011.
49. Gordon JR, Galli SJ: Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin, *Nature* 346:274-276, 1990.
50. Zhang Y, Ramos BF, Jakschik BA: Neutrophil recruitment by tumor necrosis factor from mast cells in immune complex peritonitis, *Science* 258:1957-1959, 1992.
51. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, et al: Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha, *Nature* 381:77-80, 1996.
52. McLachlan JB, et al: Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection, *Nat Immunol* 4:1199-1205, 2003.
53. McLachlan JB, et al: Mast cell activators: a new class of highly effective vaccine adjuvants, *Nat Med* 14:536-541, 2008.
54. Kunder CA, et al: Mast cell-derived particles deliver peripheral signals to remote lymph nodes, *J Exp Med* 206:2455-2467, 2009.
55. De Filippo K, et al: Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation, *Blood* 121:4930-4937, 2013.
56. Lin AM, et al: Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis, *J Immunol* 187:490-500, 2011.
57. Noordenbos T, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:99-109, 2012.
58. Martin TR, Galli SJ, Katona IM, et al: Role of mast cells in anaphylaxis. Evidence for the importance of mast cells in the cardiopulmonary alterations and death induced by anti-IgE in mice, *J Clin Invest* 83:1375-1383, 1989.
59. Choi HW, et al: Perivascular dendritic cells elicit anaphylaxis by relaying allergens to mast cells via microvesicles, *Science* 362, 2018.
60. Jonsson F, et al: Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis, *J Clin Invest* 121:1484-1496, 2011.
61. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L: Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis, *Nature* 381:75-77, 1996.
62. Piliponsky AM, et al: Mast cell-derived TNF can exacerbate mortality during severe bacterial infections in C57BL/6-KitW-sh/W-sh mice, *Am J Pathol* 176:926-938, 2010.
63. McDermott JR, et al: Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:7761-7766, 2003.
64. Shin K, et al: Mouse mast cell tryptase mMCP-6 is a critical link between adaptive and innate immunity in the chronic phase of Trichinella spiralis infection, *J Immunol* 180:4885-4891, 2008.
65. Shimokawa C, et al: Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminth infections, *Immunity* 46:863-874, 2017, e4.
66. Lotfi-Emran S, et al: Human mast cells present antigen to autologous CD4(+) T cells, *J Allergy Clin Immunol* 141:311-321, 2018, e10.
67. Stelekati E, et al: Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8+ T cell effector functions, *Immunity* 31:665-676, 2009.
68. Dudeck J, et al: Mast-cell-derived TNF amplifies CD8(+) dendritic cell functionality and CD8(+) T cell priming, *Cell Rep* 13:399-411, 2015.
69. Ott VL, Cambier JC, Kappler J, et al: Mast cell-dependent migration of effector CD8+ T cells through production of leukotriene B4, *Nat Immunol* 4:974-981, 2003.
70. Bryce PJ, et al: Immune sensitization in the skin is enhanced by antigen-independent effects of IgE, *Immunity* 20:1-20, 2004.
71. Dudeck J, et al: Engulfment of mast cell secretory granules on skin inflammation boosts dendritic cell migration and priming efficiency, *J Allergy Clin Immunol*, 2018.
72. Gauchat JF, et al: Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils, *Nature* 365:340-343, 1993.
73. Merluzzi, S. et al. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA-secreting plasma cells. Blood 115, 2810-2817.
74. Yano H, Wershil BK, Arizono N, et al: Substance P-induced augmentation of cutaneous vascular permeability and granulocyte infiltration in mice is mast cell dependent, *J Clin Invest* 84:1276-1286, 1989.
75. Matsuda H, Kawakita K, Kiso Y, et al: Substance P induces granulocyte infiltration through degranulation of mast cells, *J Immunol* 142:927-931, 1989.
76. Chen R, et al: Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid, *J Clin Invest* 108:1151-1158, 2001.
77. Secor VH, Secor WE, Gutekunst CA, et al: Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis, *J Exp Med* 191:813-822, 2000.
78. Tanzola MB, Robbie-Ryan M, Gutekunst CA, et al: Mast cells exert effects outside the central nervous system to influence experimental allergic encephalomyelitis disease course, *J Immunol* 171:4385-4391, 2003.
79. Gregory GD, Robbie-Ryan M, Secor VH, et al: Mast cells are required for optimal autoreactive T cell responses in a murine model of multiple sclerosis, *Eur J Immunol* 35:3478-3486, 2005.
80. Gregory GD, Raju SS, Winandy S, et al: Mast cell IL-4 expression is regulated by Ikaros and influences encephalitogenic Th1 responses in EAE, *J Clin Invest* 116:1327-1336, 2006.
81. Hugle T, Hogan V, White KE, et al: Mast cells are a source of transforming growth factor beta in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 63:795-799, 2011.
82. Hugle T, White K, van Laar JM: Cell-to-cell contact of activated mast cells with fibroblasts and lymphocytes in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 71:1582, 2012.
83. Shrestha S, et al: Lesional and nonlesional skin from patients with untreated juvenile dermatomyositis displays increased numbers of mast cells and mature plasmacytoid dendritic cells, *Arthritis Rheum* 62:2813-2822, 2010.
84. Yokota M, et al: Roles of mast cells in the pathogenesis of inflammatory myopathy, *Arthritis Res Ther* 16:R72, 2014.
85. Maurer M, et al: Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity, *Nature* 432:512-516, 2004.
86. de Vries VC, et al: Mast cells condition dendritic cells to mediate allograft tolerance, *Immunity* 35:550-561, 2011.
87. Rivellese F, et al: Ability of interleukin-33- and immune complex-triggered activation of human mast cells to down-regulate monocyte-mediated immune responses, *Arthritis Rheumatol* 67:2343-2353, 2015.
88. Lu LF, et al: Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance, *Nature* 442:997-1002, 2006.
89. Grimbaldeston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, et al: Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B, *Nat Immunol* 8:1095-1104, 2007.

90. Hershko AY, et al: Mast cell interleukin-2 production contributes to suppression of chronic allergic dermatitis, *Immunity* 35:562-571, 2011.
91. Mion F, et al: Mast cells control the expansion and differentiation of IL-10-competent B cells, *J Immunol* 193:4568-4579, 2014.
92. Morita H, et al: An interleukin-33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic inflammation by promoting regulatory T cell numbers, *Immunity* 43:175-186, 2015.
93. Saleem SJ, et al: Cutting edge: mast cells critically augment myeloid-derived suppressor cell activity, *J Immunol* 189:511-515, 2012.
94. Martin RK, et al: Mast cell histamine promotes the immunoregulatory activity of myeloid-derived suppressor cells, *J Leukoc Biol* 96:151-159, 2014.
95. Trautmann A, Toksoy A, Engelhardt E, et al: Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo, *J Pathol* 190:100-106, 2000.
96. Weller K, Foitzik K, Paus R, et al: Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice, *Faseb J* 20:2366-2368, 2006.
97. Willenborg S, et al: Genetic ablation of mast cells redefines the role of mast cells in skin wound healing and bleomycin-induced fibrosis, *J Invest Dermatol* 134:2005-2015, 2014.
98. Bradding P, Pejler G: The controversial role of mast cells in fibrosis, *Immunol Rev* 282:198-231, 2018.
99. Severson AR: Mast cells in areas of experimental bone resorption and remodelling, *Br J Exp Pathol* 50:17-21, 1969.
100. Silberstein R, Melnick M, Greenberg G, et al: Bone remodeling in W/Wv mast cell deficient mice, *Bone* 12:227-236, 1991.
101. Frame B, Nixon RK: Bone-marrow mast cells in osteoporosis of aging, *N Engl J Med* 279:626-630, 1968.
102. Fallon MD, Whyte MP, Teitelbaum SL: Systemic mastocytosis associated with generalized osteopenia. Histopathological characterization of the skeletal lesion using undecalcified bone from two patients, *Hum Pathol* 12:813-820, 1981.
103. Castor W: The microscopic structure of normal human synovial tissue, *Arthritis Rheum* 3:140-151, 1960.
104. Shin K, et al: Lymphocyte-independent connective tissue mast cells populate murine synovium, *Arthritis Rheum* 54:2863-2871, 2006.
105. Crisp AJ, Chapman CM, Kirkham SE, et al: Articular mastocytosis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 27:845-851, 1984.
106. Frewin DB, Cleland LG, Jonsson JR, et al: Histamine levels in human synovial fluid, *J Rheumatol* 13:13-14, 1986.
107. Buckley MG, et al: Mast cell activation in arthritis: detection of alpha- and beta-tryptase, histamine and eosinophil cationic protein in synovial fluid, *Clin Sci (Lond)* 93:363-370, 1997.
108. Bromley M, Fisher WD, Woolley DE: Mast cells at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint, *Ann Rheum Dis* 43:76-79, 1984.
109. Malone DG, Irani AM, Schwartz LB, et al: Mast cell numbers and histamine levels in synovial fluids from patients with diverse arthritides, *Arthritis Rheum* 29:956-963, 1986.
110. Ceponis A, et al: Expression of stem cell factor (SCF) and SCF receptor (c-kit) in synovial membrane in arthritis: correlation with synovial mast cell hyperplasia and inflammation, *J Rheumatol* 25:2304-2314, 1998.
111. Kiener HP, et al: Tumor necrosis factor alpha promotes the expression of stem cell factor in synovial fibroblasts and their capacity to induce mast cell chemotaxis, *Arthritis Rheum* 43:164-174, 2000.
112. Malone DG, Wilder RL, Saavedra-Delgado AM, et al: Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues. Correlations with quantitative measures of lymphocytic infiltration and modulation by antiinflammatory therapy, *Arthritis Rheum* 30:130-137, 1987.
113. Gotis-Graham I, Smith MD, Parker A, et al: Synovial mast cell responses during clinical improvement in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 57:664-671, 1998.
114. Firestein GS, et al: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (interleukin 2 and interleukin 3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 168:1573-1586, 1988.
115. Chen S, et al: Histologic evidence that mast cells contribute to local tissue inflammation in peripheral spondyloarthritis by regulating interleukin-17A content, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
116. Nigrovic PA, Lee DM: Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis, *Immunol Rev* 217:19-37, 2007.
117. Buckley MG, Gallagher PJ, Walls AF: Mast cell subpopulations in the synovial tissue of patients with osteoarthritis: selective increase in numbers of tryptase-positive, chymase-negative mast cells, *J Pathol* 186:67-74, 1998.
118. Kiener HP, et al: Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:233-245, 1998.
119. Suurmond J, et al: Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anti-citrullinated protein antibodies, *Ann Rheum Dis* 74:1915-1923, 2015.
120. Arandjelovic S, McKenney KR, Leming SS, et al: ATP induces protein arginine deiminase 2-dependent citrullination in mast cells through the P2X7 purinergic receptor, *J Immunol* 189:4112-4122, 2012.
121. Lee DM, et al: Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis, *Science* 297:1689-1692, 2002.
122. Corr M, Crain B: The role of FcgammaR signaling in the K/B x N serum transfer model of arthritis, *J Immunol* 169:6604-6609, 2002.
123. Guma M, et al: JNK1 controls mast cell degranulation and IL-1{beta} production in inflammatory arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:22122-22127, 2010.
124. Wipke BT, Wang Z, Nagengast W, et al: Staging the initiation of autoantibody-induced arthritis: a critical role for immune complexes, *J Immunol* 172:7694-7702, 2004.
125. Binstadt BA, et al: Particularities of the vasculature can promote the organ specificity of autoimmune attack, *Nat Immunol* 7:284-292, 2006.
126. Zhou JS, Xing W, Friend DS, et al: Mast cell deficiency in Kit(W-sh) mice does not impair antibody-mediated arthritis, *J Exp Med* 204:2797-2802, 2007.
127. Feyerabend TB, et al: Cre-mediated cell ablation contests mast cell contribution in models of antibody- and T cell-mediated autoimmunity, *Immunity* 35:832-844, 2011.
128. Schubert N, et al: Mast cell promotion of T cell-driven antigen-induced arthritis despite being dispensable for antibody-induced arthritis in which T cells are bypassed, *Arthritis Rheumatol* 67:903-913, 2015.
129. Cunin P, et al: Megakaryocytes compensate for Kit insufficiency in murine arthritis, *J Clin Invest* 127:1714-1724, 2017.
130. McNeil HP, et al: The mouse mast cell-restricted tetramer-forming tryptases mouse mast cell protease 6 and mouse mast cell protease 7 are critical mediators in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2338-2346, 2008.
131. Shin K, et al: Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase/heparin complexes, *J Immunol* 182:647-656, 2009.
132. Stevens RL, et al: Experimental arthritis is dependent on mouse mast cell protease-5, *J Biol Chem* 292:5392-5404, 2017.
133. Juurikivi A, et al: Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovia: a potential approach to the treatment of arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1126-1131, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

134. Hueber AJ, et al: Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 184:3336-3340, 2010.
135. Paniagua RT, et al: Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis, *J Clin Invest* 116:2633-2642, 2006.
136. Tebib J, et al: Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study, *Arthritis Res Ther* 11:R95, 2009.
137. van der Velden D, et al: Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile, *Arthritis Res Ther* 18:138, 2016.
138. Palmer HS, et al: Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells, *Arthritis Rheum* 56:3532-3540, 2007.
139. Sawamukai N, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. Arthritis Rheum 62, 952-959.
140. Magarinos NJ, et al: Mast cell-restricted, tetramer-forming tryptases induce aggrecanolysis in articular cartilage by activating matrix met alloproteinase-3 and -13 zymogens, *J Immunol* 191:1404-1412, 2013.
141. Ustun C, DeRemer DL, Akin C: Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis, *Leuk Res* 35:1143-1152, 2011.
142. Cahill KN, et al: KIT inhibition by imatinib in patients with severe refractory asthma, *N Engl J Med* 376:1911-1920, 2017.
143. Tabone-Eglinger S, et al: Niche anchorage and signaling through membrane-bound Kit-ligand/c-kit receptor are kinase independent and imatinib insensitive, *FASEB J* 28:4441-4456, 2014.
144. Adachi R, et al: Ras guanine nucleotide-releasing protein-4 (RasGRP4) involvement in experimental arthritis and colitis, *J Biol Chem* 287:20047-20055, 2012.
145. Zhu M, Fuller DM, Zhang W: The role of Ras guanine nucleotide releasing protein 4 in Fcγ epsilonRI-mediated signaling, mast cell function, and T cell development, *J Biol Chem* 287:8135-8143, 2012.
146. Dvorak AM, Schleimer RP, Lichtenstein LM: Morphologic mast cell cycles, *Cell Immunol* 105:199-204, 1987.
147 Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF: Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. in Progress in Allergy: Mast Cell Activation and Mediator Release, Vol. 34 (ed. Ishizaka, K.) 1-141 (S. Karger, Basel, 1984).
148. Galli SJ, Nakae S, Tsai M: Mast cells in the development of adaptive immune responses, *Nat Immunol* 6:135-142, 2005.

16

Células linfoides innatas y linfocitos citolíticos naturales

MICHAEL A. PALEY Y WAYNE M. YOKOYAMA

PUNTOS CLAVE

- Las células linfoides innatas (ILC, *innate lymphoid cells*) y los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) son componentes del sistema inmunitario innato que protegen contra patógenos invasores.
- Las ILC y los linfocitos NK contribuyen a las respuestas inmunitarias al amplificar la inflamación o facilitar la curación de las heridas mediante la producción de citocinas.
- Gracias a su función independiente de antígenos, estas células aumentan la respuesta inmunitaria precoz, limitan la replicación de los patógenos y «compran tiempo» para que se desarrolle la respuesta inmunitaria adaptativa de los linfocitos B y T y se controlen los patógenos.
- Están apareciendo datos que implican tanto a las ILC como a los linfocitos NK en las enfermedades reumáticas.

Introducción

Las células linfoides innatas (ILC, *innate lymphoid cells*) y los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) pueden proporcionar respuestas precoces del huésped contra varios patógenos, como virus, bacterias, hongos y parásitos[1,2]. La diversidad de respuestas de las ILC y de los linfocitos NK es equiparable a la biología de los linfocitos T (fig. 16.1)[3,4], por lo que gran parte de los conocimientos actuales sobre la biología de las ILC se basan en el esquema de diferenciación de los linfocitos T.

Las ILC se dividen en tres tipos, según su desarrollo y su función, como la producción de citocinas. Las ILC tipo 1 (ILC1) producen interferón (IFN) γ y requieren T-bet, un factor de transcripción T-box para su desarrollo, al igual que los linfocitos Th1. Las ILC2 producen las citocinas tipo 2 IL-5 e IL-13 y están programadas por los factores de transcripción GATA3 y RORα[2], de modo que se parecen a los linfocitos Th2. Las ILC3 constan de dos miembros, que se distinguen por la expresión de un receptor de citotoxicidad natural (NCR) (es decir, ILC3s NCR^+ e ILC3 NCR^-), requieren el factor de transcripción RORγt y producen IL-17 y/o IL-22, a semejanza de los linfocitos Th17.

Dos subpoblaciones adicionales, los linfocitos NK, estudiados desde hace más de 40 años, y las células inductoras de tejido linfoide (LTi) también se consideran linfocitos innatos y se clasificaron previamente como pertenecientes a las ILC1 e ILC3, respectivamente, pero ahora se consideran estirpes celulares distintas. Aunque los linfocitos NK comparten una característica principal de las ILC1, como la producción de IFN-γ, varias propiedades de los linfocitos NK los distinguen claramente de otras ILC. Por ejemplo, en condiciones homeostáticas, los linfocitos NK circulan activamente entre la sangre y múltiples órganos[5], mientras que las ILC permanecen predominantemente en los tejidos extralinfoides y raramente circulan[6]. Además, los linfocitos NK se activan para destruir con rapidez las células infectadas por virus o las células malignas transformadas, mientras que las ILC tienen una capacidad citotóxica reducida[7]. Además, las ILC1 y los linfocitos NK se originan de vías del desarrollo distintas (se describe en la sección siguiente). Como resultado, es probable que los linfocitos desempeñen una función distinta en la fisiopatología humana en comparación con las poblaciones de ILC.

Las células LTi comparten muchas características con las ILC3, como los factores de transcripción RORγt, Tox, AHR, TCF1 y Notch, así como las citocinas interleucinas (IL) 17 y 22 y linfotoxina[2,8]. Sin embargo, a diferencia de las ILC3, las células LTi son esenciales durante el desarrollo embrionario para formar el tejido linfoide secundario, como los ganglios linfáticos y las placas de Peyer[9-11]. Esta es una función distintiva de las células LTi. De forma similar, también pueden contribuir al desarrollo de estructuras linfoides terciarias dentro de los órganos sometidos a inflamación crónica. Sin embargo, a diferencia del tejido linfoide secundario, esta no es una capacidad específica de las células LTi, pues otros tipos celulares, como los linfocitos T o NK, son capaces de iniciar el desarrollo del tejido linfoide terciario[12]. Las células LTi también pueden distinguirse de las ILC3 por el receptor de quimiocina CCR6[13] y por una vía de desarrollo distinta (se comenta en la sección siguiente). Como resultado, en la actualidad las células LTi se consideran una subpoblación en sí misma.

Distinción de las ILC y los linfocitos NK humanos

Las ILC y los linfocitos NK se definen como células linfoides que no requieren reordenación del receptor de antígenos para su desarrollo, a diferencia de los linfocitos T y B, y en la actualidad pueden distinguirse claramente de otros leucocitos. Por ejemplo, las ILC y los linfocitos NK carecen de proteínas expresadas en tipos celulares específicos, como CD3 y CD5 (linfocitos T), CD19 y CD20 (linfocitos B), así como CD13 y CD14 (mielomonocitos)[5].

En la actualidad, es importante distinguir entre ILC y linfocitos NK, pues las células que antes se consideraban linfocitos NK inmaduros se identificaron después como ILC. Por ejemplo, la mayoría de las ILC dependen de la citocina IL-7, por lo que pueden identificarse en función de la expresión del receptor de IL-7 (CD127), mientras que los linfocitos NK utilizan la IL-15 para la supervivencia y tienen una expresión elevada del receptor de la cadena β de IL-2/IL-15 (CD122)[2]. Además, los linfocitos NK pueden identificarse en función de la expresión del factor de transcripción Eomesodermina (EOMES), las moléculas citolíticas granzima y perforina, sus receptores de unión

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Linfocito T	Moléculas efectoras		Célula innata	Citocinas activadoras
Th1	IFN-γ, TNF, IL-2	IFN-γ	ILC1	IL-12, IL-18
Th2	IL-4, IL-5, IL-13, L-25, AREG	IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, AREG	ILC2	IL-25, IL-33, TSLP
Th17	IL-17, IL-21, IL-22	IL-17, IL-22, GM-CSF, linfotoxina	ILC3	IL-1β, IL-23
Linfocito T CD8	Perforina, granzimas, IFN-γ, TNF	Perforina, granzimas, IFN-γ, TNF	Linfocito NK	IL-2, IL-12, IL-18

● **Fig. 16.1** Estirpe de células linfoides innatas y linfocitos T correspondientes. Cada tipo de célula linfoide innata se ilustra junto a las citocinas que desencadenan su activación (es decir, «citocinas activadoras), así como a las citocinas que liberan las células innatas para potenciar una respuesta inmunitaria (es decir, «moléculas efectoras»). Para cada tipo de célula innata se presenta la población correspondiente de linfocitos T con sus propias moléculas efectoras para ilustrar el solapamiento entre linfocitos T y funciones de las células innatas. *AREG,* anfirregulina; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TSLP,* linfopoyetina estromal tímica.

al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), así como CD16, un receptor de Fc responsable de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)[5]. A pesar de estas diferencias conocidas, existe un solapamiento significativo entre las ILC y los linfocitos NK que aún contribuye a dificultar la identificación celular.

Reconocimiento de la diana por los linfocitos NK y los receptores tipo inmunoglobulina de los linfocitos citolíticos (KIR)

Una de las principales funciones de los linfocitos NK es la destrucción directa de células diana infectadas o transformadas con la ayuda de receptores de los linfocitos NK codificados por la línea germinal. La principal familia de estos receptores corresponde a los receptores tipo inmunoglobulina de los linfocitos citolíticos (KIR, *killer immunoglobulin-like receptors*)[14]. Hay varias isoformas de KIR con dos o tres dominios similares a Ig (2D o 3D). Los receptores inhibidores tienen colas citoplasmáticas largas, como KIR2DL1, con motivos de inhibición de inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM). Los que tienen dominios citoplasmáticos cortos, como KIR2DS1, son receptores activadores, porque se acoplan a cadenas de señalización con motivos de activación de inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM), similares a los presentes en los complejos del receptor de antígenos de los linfocitos T o B. Los linfocitos NK integran señales positivas y negativas de estos receptores respectivos para determinar si destruyen a una célula diana y liberan citocinas proinflamatorias o si permanecen quiescentes (fig. 16.2).

Además, de constituir la primera línea de defensa contra las células infectadas por virus o transformadas, los linfocitos NK pueden colaborar con la inmunidad adaptativa para acelerar la eliminación de patógenos. Por ejemplo, los linfocitos NK son mediadores centrales de la CCDA, donde 1) los anticuerpos se unen a los antígenos en la superficie de una célula infectada o maligna; 2) los linfocitos NK utilizan su receptor Fc de baja afinidad para IgG (CD16) para reconocer los anticuerpos unidos a la célula, y 3) las uniones cruzadas posteriores al CD16 provocan la desgranulación y la lisis de la célula diana[15]. Esta destrucción mediada por anticuerpos de las células diana

● **Fig. 16.2** Regulación de la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) basada en la «pérdida de lo propio». Los linfocitos NK integran señales activadoras e inhibidoras para determinar la destrucción de la célula diana. En las células diana que expresan moléculas propias clase I del MHC *(izquierda),* las señales para la activación *(verde)* e inhibición *(rojo)* de los linfocitos NK están adecuadamente equilibradas, lo que evita la destrucción por los linfocitos NK. En cambio, las células diana infectadas por virus o transformadas que disminuyen su expresión de MHC clase I propio *(derecha)* eliminan ligandos para los receptores inhibidores de los linfocitos NK. Esto inclina la señalización global hacia la activación del linfocito NK, lo que lleva a la destrucción mediada por linfocitos NK. El proceso de destruir específicamente las células que han perdido las moléculas propias del MHC se denomina *pérdida de lo propio,* pues el MHC clase I se expresa de forma casi ubicua.

por los linfocitos NK parece ser operativa en varios contextos clínicos, incluida la depleción de linfocitos B con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab para la artritis reumatoide (AR) y la vasculitis[15-17].

Debido a esta capacidad de provocar funciones efectoras, se considera que CD16 es uno de los receptores de activación de los linfocitos NK, entre los que también se incluyen los receptores de citotoxicidad natural (NKp46, NKp44 y NKp30), NKG2C, NKG2D y varios KIR (KIR2DS1, KIR2DS2 y KIR2DS4)[18]. No se han identificado todos los ligandos para estos receptores de activación, pero incluyen alelos del locus del antígeno leucocitario humano (HLA), como HLA-C (para KIR2DS1), HLA-E (NKG2C) y HLA-G (KIR2DL4)[18]. Entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los ligandos para NKG2D se incluyen MICA, MICB y ULBP1-4, que no suelen expresarse bien en condiciones normales, pero su expresión puede estar aumentada durante periodos de estrés celular, como en las infecciones o el cáncer. El receptor de activación correspondiente (NKG2D) puede desencadenar a continuación la destrucción por los linfocitos NK, lo que limita la diseminación de la infección o el cáncer.

Los receptores de activación ponen en marcha las funciones efectoras mediante su asociación a proteínas ancladas de forma transmembrana tipo I que contienen un ITAM citoplasmático: FcR γ, CD3 ζ y DAP12[18,19]. Tras la unión del receptor activador, los residuos tirosina en los ITAM se fosforilan por cinasas de la familia Src (p. ej., Lck, Lyn, Fyn, Src, Yes y Fgr)[18]. Estos eventos de fosforilación dan lugar a la activación de tirosinas cinasas de la familia Syk que desencadenan eventos de señalización subsiguientes adicionales que implican a la fosfolipasa C-γ (PLC-γ) y a Vav, que después da lugar a reorganización de la actina, desgranulación y activación de los factores de transcripción NFAT, factor nuclear (NF) κB, ERK y AKT con cambios transcripcionales asociados[18]. Aunque algunos receptores de activación pueden poner en marcha funciones efectoras por sí solos, otros receptores únicamente median la actividad en combinación con otros correceptores[19].

A diferencia de los receptores de activación, los receptores inhibidores de los linfocitos NK contienen un ITIM citoplasmático. Entre los miembros del grupo de receptores inhibidores se incluyen 2B4, KLRG1, NKG2A, KLRB1, LAIR1, LILRB1 y varios KIR (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR3DL1 y KIR3DL2)[18]. Cuando el receptor inhibidor establece uniones cruzadas, el ITIM se fosforila en tirosina, lo que puede reclutar las tirosina fosfatasas SHP-1 o SHP-2, o la inositol 5′fosfatasa-1 que contiene dominios SH2 (SHIP-1)[19]. La ubicación de SHP-1 y SHP-2 en la sinapsis inmunitaria mediante los ITIM da lugar a la fosforilación de moléculas de señalización adaptadoras, como Vav, que anula la señalización mediada por ITAM[20]. De forma similar, el reclutamiento de SHIP da lugar a la degradación de las moléculas de señalización $PI(3,4,5)P_3$ e IP_3, que inhibe vías de señalización paralelas posteriores a la señalización de ITAM[20]. La señalización del receptor inhibidor puede contrarrestar los receptores de activación, lo que protege a las posibles células diana de la destrucción por linfocitos NK.

Los ligandos de los receptores inhibidores suelen ser alelos clase I del MHC, como HLA-A3/A11 (para KIR3DL2), HLA-C (KIR2DL1, KIR2DL2 y KIR2DL3), HLA-E (NKG2A), o cualquier molécula clase I del HLA (LILRB1)[18]. En especial, los alelos HLA-C pueden agruparse en dos categorías amplias en función de su residuo en el aminoácido 80, que determina el reconocimiento por ciertos isotipos KIR (p. ej., KIR2DL1 es específico de HLA-C [Lys80], mientras que KIR2DL2 y KIR2DL3 lo son de HLA-C [Asn80]), lo que indica una especificidad estricta de los KIR por sus ligandos HLA, similar a la elevada especificidad de los TCR.

Biología de las células linfoides innatas y los linfocitos NK

Las ILC y los linfocitos NK se originan de las células NK de células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) en la médula ósea. Las HSC dan origen al precursor linfoide común (CLP, *common lymphoid precursor*), que es el progenitor de los linfocitos B, T y NK, así como de las ILC. Los CLP se diferencian después en un progenitor linfoide innato común (CILP, *common innate lymphoid progenitor*), que es el punto de divergencia para el compromiso hacia ILC y linfocito NK (fig. 16.3).

Desarrollo de las células linfoides innatas

Los CILP dan origen a progenitores linfoides innatos colaboradores comunes (CHILP, *common helper innate lymphoid progenitors*) influidos por los factores de transcripción GATA3, TCF-1 e ID2[2,21]. Además de las estirpes ILC1, ILC2 e ILC3, los CHILP también son precursores de las células LTi. Sin embargo, el factor de transcripción PLZF dirige a los CHILP para que se diferencien en precursores de células linfoides innatas (ILCP, *innate lymphoid cell precursor*), lo que impide la formación de células LTi. Los ILCP son precursores directos de ILC1, ILC2 e ILC3.

La diferenciación de los ILCP en ILC1, ILC2 e ILC3 está muy influida por citocinas ambientales. Por ejemplo, las citocinas IL-12, IL-15 e IL-18 hacen que los ILCP se diferencien en ILC1 y produzcan IFN-γ[22,23]. En cambio, las IL-7, 25 y 33 promueven la formación de ILC2, mientras que las IL-7 y 23 y el ácido retinoico dirigen la diferenciación a ILC3[21]. Sin embargo, una vez formados estas estirpes de ILC, son maleables y presentan plasticidad. Por ejemplo, las ILC1 pueden convertirse en ILC2, mientras que las ILC2 pueden inducirse para producir IFN-γ, que es la citocina definidora de ILC1[24-26]. De forma similar, también puede haber una conversión entre ILC1 e ILC3[3,27,28]. Por tanto, las ILC pueden facilitar múltiples procesos proinflamatorios, característica que se está investigando en profundidad actualmente.

Desarrollo de los linfocitos NK

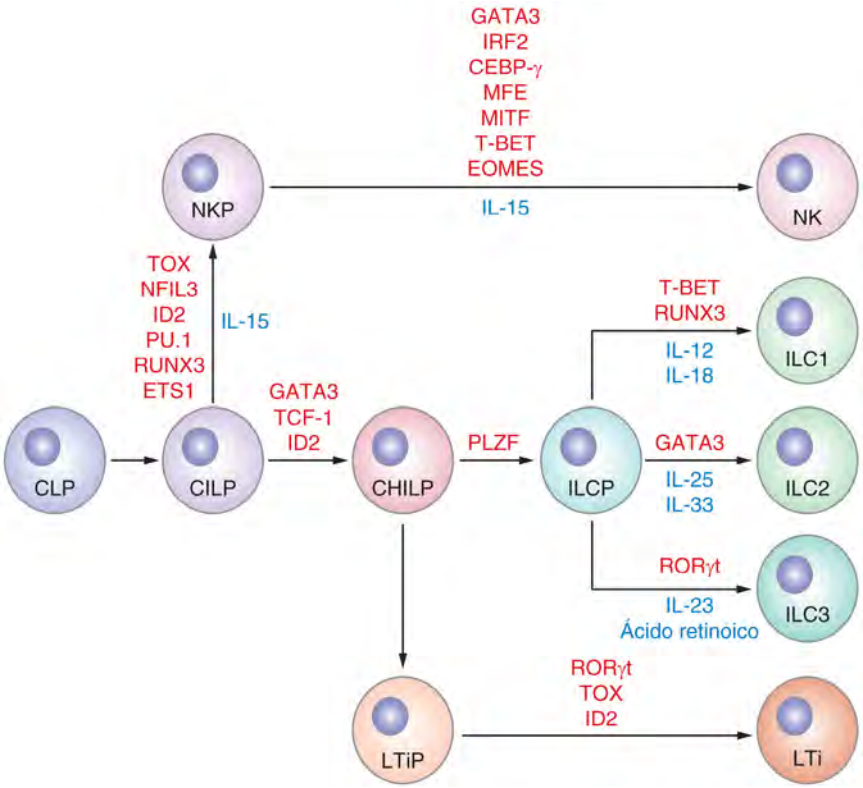
Bajo la dirección de varios factores de transcripción (TOX, NFIL3, ID2, PU.1, Runx3 y ETS1), los CILP se convierten en precursores de linfocitos NK (NKP, *NK cell precursors*)[2], que se caracterizan por la expresión de CD122 sin marcadores de estirpe de linfocitos NK[29]. La expresión de CD122 y de otros componentes del IL15R es crucial para el desarrollo de los linfocitos NK, pues los NKP y su progenie madura dependen de la IL-15 para su supervivencia. Los NKP continúan su transformación hasta linfocitos NK, primero inmaduros y luego maduros, bajo la coordinación de GATA3, IRF-2, CEBP-γ, MEF, MITF y dos factores de transcripción T-box (T-BET y EOMES)[2,30,31]. A diferencia de los ratones, en los que el desarrollo NK se produce en gran medida en la médula ósea, el desarrollo de los linfocitos NK humanos también puede ocurrir en los tejidos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos o el bazo[5]. Este proceso de maduración se caracteriza por la adquisición de varios receptores de superficie (CD16, KIR, NKp30, NKp46, 2B4, NKG2A, NKG2C y NKG2D), moléculas efectoras (perforina) y glucoproteínas (CD56 y CD57)[32].

La glucoproteína CD56 distingue dos poblaciones de linfocitos NK humanos maduros ($CD56^{brillante}$ y $CD56^{débil}$)[33,34]. Estas dos poblaciones difieren en términos de fenotipo y capacidad funcional. Los linfocitos $CD56^{brillante}$ presentan niveles elevados de proliferación y de producción de IFN-γ en respuesta a la IL-2, IL-12, IL-15 e IL-18, mientras que los linfocitos NK $CD56^{débil}$ expresan CD16, son muy citotóxicos y producen IFN-γ en el contexto del reconocimiento de la célula diana[32]. Estas dos subpoblaciones de linfocitos NK también difieren en términos de prevalencia anatómica; mientras que los linfocitos NK $CD56^{débil}$ suponen el 90% de los linfocitos NK circulantes presentes en la sangre, la mayoría de los que están en los órganos linfoides secundarios son $CD56^{brillante32}$.

Se ha sugerido que los linfocitos NK $CD56^{brillante}$ y $CD56^{débil}$ están relacionados desde el punto de vista del desarrollo, de modo que los linfocitos $CD56^{brillante}$ dan origen a los linfocitos NK $CD56^{débil35}$. Esto se basa en las observaciones de que los linfocitos NK $CD56^{brillante}$ contienen telómeros más largos, presentan una proliferación más intensa después de la estimulación y pueden producir linfocitos $CD56^{débil}$ después de un cultivo *in vitro*[32]. Se ha sugerido que este modelo de diferenciación lineal se produce durante el desarrollo y la homeostasis. Sin embargo, los datos de primates no humanos sugieren que estas dos poblaciones experimentan una transición escasa durante la homeostasis[36]. En su lugar, puede que los linfocitos NK $CD56^{brillante}$ solo den origen a linfocitos NK $CD56^{débil}$ en un número considerable durante la producción o reposición del conjunto de linfocitos NK, como durante el desarrollo, después del trasplante de médula ósea o tras la ablación dirigida de linfocitos NK mediante privación de IL-15[36].

Función de los linfocitos NK

Las dos características bien definidas de los linfocitos NK son su capacidad para lisar las células diana y para producir citocinas inflamato-



• **Fig. 16.3** Desarrollo de células linfoides innatas (ILC) y de linfocitos citolítico natural (NK, *natural killer*). El desarrollo se ilustra de izquierda a derecha. Los factores de transcripción que regulan cada paso del desarrollo se muestran en *rojo*. Las citocinas específicas que actúan en cada paso del desarrollo se muestran en *azul*. *CHILP,* progenitores linfoides innatos colaboradores comunes; *CILP,* progenitores linfoides innatos comunes; *CLP,* precursor linfoide común; *ILCP,* precursor de célula linfoide innata; *LTI,* célula inductora del tejido linfoide; *LTiP,* precursor inductor del tejido linfoide; *NKP,* precursor de linfocito citolítico natural.

rias. A diferencia de los linfocitos T y B de la respuesta inmunitaria adaptativa, la función de los linfocitos NK no requiere una exposición previa al tumor o patógeno viral responsable, sino que está presente en el encuentro inicial[37]. Sin embargo, la actividad de los linfocitos NK está delicadamente regulada según el proceso de educación y el estado de activación de estos linfocitos (se comenta en la sección siguiente).

La importancia de los linfocitos NK en la lucha contra la infección vírica se ha determinado a partir de pacientes con deficiencias de estos linfocitos. Un paciente con deficiencia completa y relativamente selectiva de linfocitos NK presentó dos infecciones potencialmente mortales por virus herpes: infección diseminada por virus varicela-zóster y neumonitis por citomegalovirus a los 13 y 17 años, respectivamente[38]. Además de la deficiencia de linfocitos NK, la alteración de su función también aumenta la vulnerabilidad a los virus herpes. Se ha demostrado en series pequeñas de hermanos que los defectos funcionales de los linfocitos NK pueden permitir infecciones graves por virus de Epstein-Barr (VEB)[39] y virus del herpes simple (VHS)[40]. Por tanto, los linfocitos NK desempeñan un papel crucial en la inmunidad humana contra los patógenos virales.

Los linfocitos NK tienen otras funciones además de la eliminación de las células diana. Por ejemplo, se acumulan en la interfase materno-fetal en la placenta, y se ha sugerido que desempeñan un papel de soporte en el embarazo al evitar la invasión del trofoblasto y el desarrollo de preeclampsia[41,42]. Estos linfocitos NK uterinos tienen un programa transcripcional distinto en comparación con los linfocitos NK tradicionales, debido posiblemente a los requerimientos no inflamatorios de desarrollo fetoplacentario[43]. Por consiguiente, la función de los linfocitos NK puede estar muy influida por el entorno circundante.

Regulación de la activación, la educación y la pérdida de lo propio de los linfocitos NK

Aunque los linfocitos NK maduros son funcionales en estado de reposo basal, su activación por citocinas inflamatorias y el contacto intercelular aumenta su actividad. Varias citocinas activan los linfocitos NK: IFN-α, IFN-β, IL-12, IL-15 e IL-18[44]. Tras su activación, los linfocitos NK producen citocinas proinflamatorias, como IFN-γ, TNF y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)[45-48]. Estas citocinas inflamatorias son importantes para aumentar las respuestas antivirales y antitumorales. Además, los linfocitos NK pueden liberar quimiocinas para reclutar células inmunitarias adicionales a los sitios iniciales de inflamación.

La mayoría de los ligandos para los KIR en los linfocitos NK pertenecen a la región HLA, un locus con una gran variabilidad genómica. Además, los propios KIR son muy polimórficos. Como resultado, los ligandos de KIR y los KIR hereditarios muestran una intensa variabilidad entre las personas, lo que suscita la posibilidad de autorreactividad en personas que no heredan la combinación correcta de ligandos correspondientes para sus receptores inhibidores. Por consiguiente, la población de linfocitos NK debe adaptar de forma muy detallada su potencial de activación, proceso denominado *educación*.

La educación es un proceso de aprendizaje para los linfocitos NK que depende de la exposición al MHC clase I del huésped. Se ha demostrado en experimentos en ratones que las lesiones genéticas que afectan a la expresión normal de todas las proteínas clase I del MHC

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no influyen en el número de linfocitos NK, pero causan defectos graves de estos linfocitos, como disfunción de la destrucción por NK y de su producción de citocinas, al contrario de lo que sería de esperar por la hipótesis de la pérdida de lo propio que se comenta en la sección siguiente. La reintroducción de un gen seleccionado de la clase I del MHC permite que los linfocitos NK con receptores que reconocen específicamente dicha proteína clase I del MHC recuperen toda su funcionalidad[49]. Este proceso también se ha observado en seres humanos para emparejamientos específicos de receptores inhibidores y su correspondiente alelo HLA[50,51]. Como resultado, los linfocitos NK solo se «educan» cuando reconocen proteínas propias clase I del MHC.

Como se ha mencionado previamente, varios ligandos de receptores inhibidores de linfocitos NK son proteínas clase I del MHC, HLA-A, B y C. La función de estas proteínas clase I del MHC es presentar antígenos intracelulares a los linfocitos T CD8 citotóxicos. Esto permite que los linfocitos T CD8 identifiquen las células infectadas por virus debido a la presentación de antígenos virales. Por consiguiente, para evadir las respuestas de los linfocitos T CD8, muchos virus disminuyen o eliminan los genes MHC clase I de la superficie de la célula infectada. Sin embargo, la disminución del número de moléculas clase I del MHC permite la destrucción por linfocitos NK, lo que les confiere un papel crucial en la eliminación de virus que utilizan esta estrategia de evasión inmunitaria[37].

Esta función de los linfocitos NK se describe por la hipótesis de la «pérdida de lo propio», pues la clase I del MHC tiene una expresión casi ubicua e impide normalmente que los linfocitos NK destruyan las células diana debido a los receptores inhibidores que se unen a dicha clase. Cuando la célula diana reduce la expresión del MHC clase I, como durante una infección vírica (es decir, pérdida de lo propio), el linfocito NK recibe menos señales inhibidoras, lo que inclina el balance hacia la activación de los linfocitos NK y la destrucción de la célula diana. Por tanto, la hipótesis de «pérdida de lo propio» es un principio rector importante de la función de los linfocitos NK[37], pero las hipótesis actuales sugieren que la reactividad ante la pérdida de lo propio requiere linfocitos NK educados cuya educación corriese a cargo de moléculas propias clase I del MHC.

Evolución de la pérdida de lo propio

La «pérdida de lo propio» parece haberse desarrollado de forma paralela en distintas especies de mamíferos en un ejemplo destacado de evolución convergente. Por ejemplo, aunque los linfocitos NK humanos utilizan una gama de KIR, los ratones no tienen KIR y, en su lugar, han desarrollado de forma independiente una serie de receptores estructuralmente distintos, denominados *familia Ly49,* que no están presentes en el ser humano pero que realizan la misma función[44]. Aunque la estrategia de los mamíferos para detectar la «pérdida de lo propio» es reciente en términos evolutivos, las propias células citotóxicas son filogenéticamente antiguas[52]. De hecho, la citotoxicidad celular puede haber evolucionado incluso antes de la evolución de la inmunidad adaptativa y del desarrollo del gen activador de recombinación *(RAG, recombination-activating gene)* en peces con mandíbulas. En apoyo de esto, la citotoxicidad celular se produce no solo en múltiples vertebrados no mamíferos[52], sino también en invertebrados, y protege al huésped de células invasoras de otro individuo de la misma especie, supuestamente al diferenciar lo «propio» de lo «no propio»[53]. Por tanto, a diferencia de la discriminación propio/no propio presente en especies tanto de vertebrados como de invertebrados, es probable que la «pérdida de lo propio» dependiente de la clase I del MHC evolucionase más recientemente bajo presiones selectivas.

Funciones de las células linfoides innatas

Como ya se ha mencionado, las ILC actúan a grandes rasgos en paralelo a sus homólogos, los linfocitos Th CD4. Sin embargo, hay varias diferencias notables entre las ILC y los linfocitos Th. A diferencia de los linfocitos T, las ILC no expresan receptores de antígenos reordenados específicos (es decir, el receptor tipo Toll [TLR]). En su lugar, a semejanza de los linfocitos NK, las ILC pueden responder rápidamente a las citocinas inflamatorias para potenciar una respuesta inmunitaria. Aunque los linfocitos T y B deben pasar por varios días de proliferación y diferenciación para adquirir funciones efectoras, debido a la selección clonal, la activación inducida por citocinas permite a las ILC (y a los linfocitos NK) responder con rapidez en las fases iniciales de una respuesta inmunitaria. Una característica adicional que acelera la respuesta de las ILC respecto a los linfocitos T es que las ILC son residentes en los tejidos y ya están presentes en el sitio de la inflamación inicial, mientras que los linfocitos T suelen circular y deben migrar a los focos inflamatorios.

Papel de los linfocitos NK en la salud y las enfermedades

Los linfocitos NK se correlacionan con las enfermedades reumáticas

Los linfocitos NK se han estudiado en muchos trastornos reumáticos. Muchas enfermedades autoinmunitarias se asocian a un menor número de linfocitos NK circulantes y/o una reducción de su funcionalidad[54]. No está claro aún si esto es un factor de riesgo inicial para el desarrollo de un trastorno inflamatorio sistémico. Además, la menor citotoxicidad por linfocitos NK parece ser una característica común de los trastornos reumáticos, pero este hallazgo debería interpretarse con cautela. Los trastornos con una producción excesiva de linfocitos NK, como la linfocitosis NK crónica, se asocian a una mayor producción de linfocitos NK inmaduros que aún no han adquirido funciones efectoras completas[55,56]. Como resultado, las enfermedades autoinmunitarias que aceleran el desarrollo de los linfocitos NK podrían asociarse a una menor destrucción celular por estos, con independencia de si la menor citotoxicidad era un factor a la hora de desarrollar la enfermedad reumática. Sin embargo, estas correlaciones suscitan la posibilidad de que los linfocitos NK participen en las enfermedades reumáticas.

Artritis reumatoide y linfocitos NK

A semejanza de otras enfermedades autoinmunitarias, las características de los linfocitos NK están alteradas en el contexto de la AR. Por ejemplo, la frecuencia y la citotoxicidad de los linfocitos NK circulantes en la sangre están disminuidas, mientras que la capacidad de estos linfocitos para producir IFN no está alterada[57]. En cambio, la exploración de las articulaciones inflamadas de los pacientes con AR ha mostrado una expansión de linfocitos NK $CD56^{brillante}$, una estirpe con una mayor producción de citocinas, pero con menor citotoxicidad[58,59]. Por tanto, la disminución de los linfocitos NK circulantes puede deberse a su movilización al tejido inflamado, pero es posible que la menor citotoxicidad pueda ser un factor de riesgo para el desarrollo de AR.

Lupus eritematoso sistémico y linfocitos NK

Los estudios en el lupus eritematoso sistémico (LES) han mostrado la presencia de un escaso número de linfocitos NK circulantes y una menor destrucción celular por su parte. Aunque la mejora de la actividad de la enfermedad en el LES dio lugar a la normalización del número de linfocitos NK, el defecto de su capacidad de destrucción celular persistió[60-62]. Por tanto, parece que la citotoxicidad de los linfocitos NK puede estar alterada permanentemente en el contexto del LES y ser un factor de riesgo que contribuya al desarrollo de la enfermedad, aunque quizá se aplique lo que se ha comentado previamente para la AR.

Artritis idiopática juvenil y linfocitos NK

También se ha descrito que los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) tienen menos linfocitos NK en la sangre periférica. Esta observación fue más extrema en pacientes con la forma sistémica de AIJ[63]. Los linfocitos NK en pacientes con AIJ también tenían una actividad

citotóxica menor al expresar niveles más bajos de la molécula citotóxica perforina[64].

Síndrome de activación macrofágica/linfohistiocitosis hemofagocítica y linfocitos NK

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno inflamatorio intenso y raro que se asocia a las enfermedades reumáticas. El SAM comparte un solapamiento clínico muy marcado con la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). A diferencia de algunos cuadros reumáticos, el SAM/la LHH tiene un modelo murino consistente. Los linfocitos NK y los linfocitos T CD8 citotóxicos de ratones con deficiencia de la molécula citotóxica perforina no son capaces de destruir las células infectadas por virus. La infección de estos ratones con virus específicos ocasiona una respuesta inflamatoria potente que se parece a la LHH y al final conlleva la muerte[65,66]. Esto se atribuye a un estímulo viral persistente del sistema inmunitario porque los linfocitos citotóxicos no son capaces de eliminar el virus. En apoyo de esto, la estimulación persistente de la inmunidad innata mediante el TLR9 causa una enfermedad similar al síndrome de activación macrofágica en ratones[67].

En consonancia con los modelos murinos, es probable que los defectos de linfocitos NK sean subyacentes a un amplio subgrupo de casos humanos de SAM y LHH. Por ejemplo, se han identificado mutaciones de la molécula citotóxica perforina que provocan la pérdida de expresión y la ausencia de citotoxicidad por los linfocitos NK en formas hereditarias de LHH[68,69]. Además, los defectos de los linfocitos NK se han observado con suficiente frecuencia en estas enfermedades para incluirlos como parte de los criterios diagnósticos propuestos para la LHH y el SAM[70,71].

KIR/HLA y su asociación a las enfermedades autoinmunitarias

En una serie de estudios genéticos, varias enfermedades reumáticas se han asociado a alelos HLA y KIR específicos. Por ejemplo, en un metaanálisis se ha sugerido que KIR2DL3, KIR2DL5, KIR3DL3 y KIR2DS5 disminuyen el riesgo de desarrollar AR[72]. En cambio, un estudio de asociación genómica relacionó el locus LILRB3, que codifica un receptor inhibidor de linfocitos NK, como un alelo de riesgo para el desarrollo de arteritis de Takayasu[73]. En comparación, la herencia del receptor activador KIR2DS2 en ausencia del KIR2DL2 inhibidor se asocia a esclerodermia[74]. Por tanto, el riesgo o el beneficio relativo de alelos KIR específicos varían según la enfermedad reumática.

Aunque las asociaciones HLA genéticas con riesgo de enfermedad suelen atribuirse al papel del HLA en la presentación del antígeno a los linfocitos T, sigue siendo posible que la asociación de riesgo también pueda estar relacionada con la unión de los alelos HLA a receptores activadores o inhibidores de los linfocitos NK. Por ejemplo, un alelo HLA-C específico (HLA-C*06:02) se asocia al desarrollo de psoriasis y de artritis psoriásica[75-77]. Una característica notable del HLA-C*06:02 es que no se une al KIR inhibidor, KIR2DL1[77]. Como resultado, los linfocitos NK pueden predisponerse a la activación sin esta señalización inhibidora. En consonancia con esta hipótesis, los pacientes que heredan los receptores activadores KIR2DS1 y KIR2DS2 con homocigosidad HLA-C*06:02 tienen un riesgo mayor de desarrollar artritis psoriásica[77].

La asociación genética entre KIR y las enfermedades autoinmunitarias implica un papel patogénico de los linfocitos NK en estos trastornos. Sin embargo, esta interpretación requiere cautela. Aunque los KIR se identificaron inicialmente en los linfocitos NK, en la actualidad se sabe que se expresan en otras células inmunitarias. Por ejemplo, los pacientes con AR que tienen vasculitis eran más propensos a haber heredado el receptor activador KIR2DS2 que los pacientes con AR sin vasculitis o los controles sanos[78]. Sin embargo, en ese estudio se demostró que los linfocitos T CD4 tienen una expresión mayor de KIR2DS2 en los casos de AR con vasculitis en comparación con los controles sanos, lo que suscita la posibilidad de que el riesgo de vasculitis en la AR por el KIR2DS2 pueda estar mediado por los linfocitos T CD4 en lugar (o además) de por los linfocitos T NK. De forma similar, los pacientes con espondiloartropatía asociada a HLA-B27 tienen una expresión mayor del receptor inhibidor KIR3DL2 en los linfocitos NK y T CD4[79,80], y el número de linfocitos T CD4 que expresan KIR3DL2 está aumentado en el líquido sinovial de pacientes con espondiloartritis[80]. Además, la interacción entre HLA-B27 y KIR3DL2 parece aumentar la supervivencia de esta población particular de linfocitos T CD4[80]. Por tanto, parte de la patogenia asociada a las interacciones HLA-KIR puede estar mediada por células no-NK, en particular linfocitos T.

Células linfoides innatas y contribuciones potenciales a las enfermedades reumáticas

Se ha descrito que las poblaciones de ILC están alteradas en el contexto de las enfermedades autoinmunitarias. En la artritis psoriásica, el líquido sinovial contiene números elevados de ILC1 y también de ILC3 NKp44$^+$. Las ILC3 sinoviales producen la citocina inflamatoria IL-17, patogénica en la artritis psoriásica y que actualmente es una diana del tratamiento biológico[81]. De forma similar, en la espondilitis anquilosante algunas subpoblaciones específicas de ILC3 están aumentadas en el intestino, la sangre, el líquido sinovial y la médula ósea. Estas ILC3 producen IL-17, que también es una diana en la espondilitis anquilosante[81]. Por tanto, el tratamiento dirigido para distintas formas de espondiloartritis puede funcionar mediante una mitigación satisfactoria de la función de las ILC.

Es difícil discernir la contribución relativa de las ILC al desarrollo de los procesos reumáticos cuando la enfermedad ya se ha establecido. Sin embargo, algunos polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) asociados a la enfermedad inflamatoria intestinal o la AR se localizan en regiones reguladoras del genoma denominadas *superpotenciadores* que utilizan específicamente las ILC en comparación con los linfocitos T[82]. Este trabajo sugiere que las variaciones genómicas que influyen en las conductas de las ILC pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunitarias.

Además, se ha puesto de manifiesto en trabajos recientes la existencia de alteraciones de las ILC en personas con riesgo de enfermedades reumáticas antes del desarrollo de la enfermedad totalmente establecida. En particular, en un estudio se han examinado biopsias de ganglios linfáticos de pacientes con AR precoz, pacientes con AR preclínica debida a la presencia de autoanticuerpos y controles sanos. En comparación con los controles sanos, los pacientes con AR precoz o AR preclínica mostraron un aumento de las ILC1[83]. Estas alteraciones de las poblaciones de ILC que se producen durante las fases más precoces detectables de la enfermedad respaldan la posibilidad de la participación de las ILC en el desarrollo de trastornos reumáticos.

Resumen

Las ILC y los linfocitos NK ejercen funciones inmunitarias innatas importantes en la inmunidad frente a patógenos y tumores, tanto antes de la respuesta inmunitaria adaptativa como en conjunto con esta. Además, están surgiendo evidencia de que las ILC y los linfocitos NK pueden participar en respuestas autoinmunitarias inapropiadas, así como contribuir a las enfermedades reumáticas. Sin embargo, aún está por determinar si la detección o la manipulación específica de las ILC y los linfocitos NK tendrán un beneficio diagnóstico o terapéutico en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Paul WE: *Fundamental immunology*, ed 7, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
2. Vivier E, et al: Innate lymphoid cells: 10 years on, *Cell* 174:1054-1066, 2018.
3. Vonarbourg C, et al: Regulated expression of nuclear receptor RORgammat confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing RORgammat(+) innate lymphocytes, *Immunity* 33:736-751, 2010.
4. Bernink JH, et al: Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues, *Nat Immunol* 14:221-229, 2013.
5. Freud AG, Mundy-Bosse BL, Yu J: The broad spectrum of human natural killer cell diversity, *Immunity* 47:820-833, 2017.
6. Gasteiger G, Fan X, Dikiy S: Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs, *Science* 350:981-985, 2015.
7. Klose CSN, et al: Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages, *Cell* 157:340-356, 2014.
8. Melo-Gonzalez F, Hepworth MR: Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells, *Immunology* 150:265-275, 2017.
9. Eberl G, et al: An essential function for the nuclear receptor RORgamma(t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells, *Nat Immunol* 5:64-73, 2004.
10. Strober W: The LTi cell, an immunologic chameleon, *Immunity* 33:650-652, 2010.
11. Cherrier M, Eberl G: The development of LTi cells, *Curr Opin Immunol* 24:178-183, 2012.
12. Jones GW, Hill DG, Jones SA: Understanding immune cells in tertiary lymphoid organ development: it is all starting to come together, *Front Immunol* 7:401, 2016.
13. Zhong C, Zheng M, Zhu J: Lymphoid tissue inducer-A divergent member of the ILC family, *Cytokine Growth Factor Rev* 42:5-12, 2018.
14. Campbell KS, Purdy AK: Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations, *Immunology* 132:315-325, 2011.
15. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P: Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies, *Front Immunol* 4:76, 2013.
16. Stone JH, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 363:221-232, 2010.
17. Edwards JC, et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 350:2572-2581, 2004.
18. Lanier LL: Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition, *Nat Immunol* 9:495-502, 2008.
19. Long EO, Kim HS, Liu D: Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition, *Annu Rev Immunol* 31:227-258, 2013.
20. Vivier E, Nunes JA, Vely F: Natural killer cell signaling pathways, *Science* 306:1517-1519, 2004.
21. Cherrier DE, Serafini N, Di Santo JP: Innate lymphoid cell development: A T cell perspective, *Immunity* 48:1091-1103, 2018.
22. Bernink JH, et al: Interleukin-12 and -23 Control plasticity of CD127(+) group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria, *Immunity* 43:146-160, 2015.
23. Fuchs A, et al: Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN-gamma-producing cells, *Immunity* 38:769-781, 2013.
24. Ohne Y, et al: IL-1 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function and plasticity, *Nat Immunol* 17:646-655, 2016.
25. Bal SM, et al: IL-1beta, IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs, *Nat Immunol* 17:636-645, 2016.
26. Silver JS, et al: Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs, *Nat Immunol* 17:626-635, 2016.
27. Cella M, Otero K, Colonna M: Expansion of human NK-22 cells with IL-7, IL-2, and IL-1beta reveals intrinsic functional plasticity, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:10961-10966, 2010.
28. Klose CS, et al: A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORgammat+ innate lymphoid cells, *Nature* 494:261-265, 2013.
29. Geiger TL, Sun JC: Development and maturation of natural killer cells, *Curr Opin Immunol* 39:82-89, 2016.
30. Gordon SM, et al: The transcription factors T-bet and Eomes control key checkpoints of natural killer cell maturation, *Immunity* 36:55-67, 2012.
31. Leong JW, Wagner JA, Ireland AR: Transcriptional and post-transcriptional regulation of NK cell development and function, *Clin Immunol* 177:60-69, 2017.
32. Luetke-Eversloh M, Killig M, Romagnani C: Signatures of human NK cell development and terminal differentiation, *Front Immunol* 4:499, 2013.
33. Lanier LL, Le AM, Civin CI: The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes, *J Immunol* 136:4480-4486, 1986.
34. Cooper MA, et al: Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset, *Blood* 97:3146-3151, 2001.
35. Moretta L: Dissecting CD56dim human NK cells, *Blood* 116:3689-3691, 2010.
36. Wu C, et al: Clonal expansion and compartmentalized maintenance of rhesus macaque NK cell subsets, *Sci Immunol* 3, 2018.
37. Yokoyama WM, Kim S: How do natural killer cells find self to achieve tolerance? *Immunity* 24:249-257, 2006.
38. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL: Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells, *N Engl J Med* 320:1731-1735, 1989.
39. Fleisher G, et al: A non-x-linked syndrome with susceptibility to severe Epstein-Barr virus infections, *J Pediatr* 100:727-730, 1982.
40. Lopez C, et al: Correlation between low natural killing of fibroblasts infected with herpes simplex virus type 1 and susceptibility to herpesvirus infections, *J Infect Dis* 147:1030-1035, 1983.
41. Moffett-King A: Natural killer cells and pregnancy, *Nat Rev Immunol* 2:656-663, 2002.
42. Hiby SE, et al: Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success, *J Exp Med* 200:957-965, 2004.
43. Koopman LA, et al: Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential, *J Exp Med* 198:1201-1212, 2003.
44. Yokoyama WM, Kim S, French AR: The dynamic life of natural killer cells, *Annu Rev Immunol* 22:405-429, 2004.
45. Fehniger TA, Carson WE, Caligiuri MA: Costimulation of human natural killer cells is required for interferon gamma production, *Transplant Proc* 31:1476-1478, 1999.
46. Fehniger TA, et al: Differential cytokine and chemokine gene expression by human NK cells following activation with IL-18 or IL-15 in combination with IL-12: implications for the innate immune response, *J Immunol* 162:4511-4520, 1999.
47. Cooper MA, et al: Interleukin-1beta costimulates interferon-gamma production by human natural killer cells, *Eur J Immunol* 31:792-801, 2001.
48. Lauwerys BR, Renauld JC, Houssiau FA: Synergistic proliferation and activation of natural killer cells by interleukin 12 and interleukin 18, *Cytokine* 11:822-830, 1999.
49. Yokoyama WM, Kim S: Licensing of natural killer cells by self-major histocompatibility complex class I, *Immunol Rev* 214:143-154, 2006.
50. Anfossi N, et al: Human NK cell education by inhibitory receptors for MHC class I, *Immunity* 25:331-342, 2006.
51. Kim S, et al: HLA alleles determine differences in human natural killer cell responsiveness and potency, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:3053-3058, 2008.
52. Yoder JA, Litman GW: The phylogenetic origins of natural killer receptors and recognition: relationships, possibilities, and realities, *Immunogenetics* 63:123-141, 2011.

53. Khalturin K, Becker M, Rinkevich B: Urochordates and the origin of natural killer cells: identification of a CD94/NKR-P1-related receptor in blood cells of Botryllus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:622-627, 2003.
54. French AR, Yokoyama WM: Natural killer cells and autoimmunity, *Arthritis Res Ther* 6:8-14, 2004.
55. Orange JS, Chehimi J, Ghavimi D: Decreased natural killer (NK) cell function in chronic NK cell lymphocytosis associated with decreased surface expression of CD11b, *Clin Immunol* 99:53-64, 2001.
56. French AR, et al: Chronic lymphocytosis of functionally immature natural killer cells, *J Allergy Clin Immunol* 120:924-931, 2007.
57. Grunebaum E, Malatzky-Goshen E, Shoenfeld Y: Natural killer cells and autoimmunity, *Immunol Res* 8:292-304, 1989.
58. Dalbeth N, Callan MF: A subset of natural killer cells is greatly expanded within inflamed joints, *Arthritis Rheum* 46:1763-1772, 2002.
59. Pridgeon C, et al: Natural killer cells in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients exhibit a CD56bright,CD94bright,CD158negative phenotype, *Rheumatology (Oxford)* 42:870-878, 2003.
60. Yabuhara A, et al: A killing defect of natural killer cells as an underlying immunologic abnormality in childhood systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 23:171-177, 1996.
61. Sibbitt WL Jr, Mathews PM, Bankhurst AD: Natural killer cell in systemic lupus erythematosus. Defects in effector lytic activity and response to interferon and interferon inducers, *J Clin Invest* 71:1230-1239, 1983.
62. Henriques A, et al: NK cells dysfunction in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, *Clin Rheumatol* 32:805-813, 2013.
63. Villanueva J, et al: Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome, *Arthritis Res Ther* 7:R30-37, 2005.
64. Fogel LA, Yokoyama WM, French AR: Natural killer cells in human autoimmune disorders, *Arthritis Res Ther* 15:216, 2013.
65. Matullo CM, O'Regan KJ, Hensley H: Lymphocytic choriomeningitis virus-induced mortality in mice is triggered by edema and brain herniation, *J Virol* 84:312-320, 2010.
66. Storm P, Bartholdy C, Sorensen MR: Perforin-deficient CD8+ T cells mediate fatal lymphocytic choriomeningitis despite impaired cytokine production, *J Virol* 80:1222-1230, 2006.
67. Behrens EM, et al: Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice, *J Clin Invest* 121:2264-2277, 2011.
68. Stepp SE, et al: Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Science* 286:1957-1959, 1999.
69. Kogawa K, et al: Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members, *Blood* 99:61-66, 2002.
70. Henter JI, et al: HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Pediatr Blood Cancer* 48:124-131, 2007.
71. Kumar B, Aleem S, Saleh H: A personalized diagnostic and treatment approach for macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults, *J Clin Immunol* 37:638-643, 2017.
72. Aghaei H, Mostafaei S, Aslani S: Association study between KIR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: an updated meta-analysis, *BMC Med Genet* 20:24, 2019.
73. Renauer PA, et al: Identification of susceptibility loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in takayasu arteritis in a genome-wide association study, *Arthritis Rheumatol* 67:1361-1368, 2015.
74. Momot T, et al: Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma, *Arthritis Rheum* 50:1561-1565, 2004.
75. Okada Y, et al: Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes, *Am J Hum Genet* 95:162-172, 2014.
76. Gladman DD, Cheung C, Ng CM: HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA), *Hum Immunol* 60:259-261, 1999.
77. Nelson GW, et al: Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis, *J Immunol* 173:4273-4276, 2004.
78. Yen JH, et al: Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 193:1159-1167, 2001.
79. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR: Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 52:3586-3595, 2005.
80. Ridley A, et al: Activation-induced killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2 binding to HLA-B27 licenses pathogenic T cell differentiation in spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68:901-914, 2016.
81. Wenink MH, Leijten EFA, Cupedo T: Review: innate lymphoid cells: sparking inflammatory rheumatic disease? *Arthritis Rheumatol* 69:885-897, 2017.
82. Koues OI, et al: Distinct gene regulatory pathways for human innate versus adaptive lymphoid cells, *Cell* 165:1134-1146, 2016.
83. Rodriguez-Carrio J, et al: Brief report: altered innate lymphoid cell subsets in human lymph node biopsy specimens obtained during the at-risk and earliest phases of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 69:70-76, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17

Plaquetas y megacariocitos

ERIC BOILARD Y PETER A. NIGROVIC

PUNTOS CLAVE

- Las plaquetas son pequeños fragmentos subcelulares que circulan por la sangre, donde promueven la hemostasia.
- Las plaquetas expresan receptores y varios mediadores reconocidos como activos en la inflamación.
- La inhibición de las funciones de las plaquetas supone por lo general el bloqueo de agonistas solubles del receptor acoplado a proteínas G (p. ej., tromboxanos, trombina y adenosina difosfato). No obstante, también está implicada la señalización de elementos de activación de inmunorreceptores basados en tirosinas de plaquetas en la zona de inflamación.
- Las plaquetas probablemente contribuyen a la inflamación en enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.
- Los megacariocitos pueden actuar como células proinflamatorias con independencia de las plaquetas y se han implicado en la artritis mediante modelos animales.
- El bloqueo específico de las funciones proinflamatorias de las plaquetas podría representar una nueva estrategia para el tratamiento de las enfermedades reumáticas y sus riesgos cardiovasculares asociados.

Introducción

Las plaquetas «patrullan» la vasculatura promoviendo la hemostasia. En la sangre, las plaquetas representan el segundo linaje celular más abundante después de los eritrocitos, y supera a los leucocitos en varios órdenes de magnitud. Cuando la vasculatura sufre una lesión, las plaquetas responden rápidamente para prevenir la pérdida de sangre. Además de su sabida participación en la trombosis, las plaquetas se están revelando como factores importantes en la separación de los sistemas sanguíneo y linfático, en el mantenimiento de la integridad vascular en la inflamación y en las respuestas inmunitarias. Cada vez más indicios apuntan a que las plaquetas y sus mediadores bioactivos contribuyen de forma importante a la patogenia de las enfermedades reumáticas. La célula de origen de las plaquetas (el megacariocito) también tiene capacidad de detección y efectora y se ha implicado experimentalmente en la enfermedad inflamatoria sistémica.

Estructura de las plaquetas

Las plaquetas son pequeños fragmentos subcelulares que circulan por la sangre. En las personas, los recuentos normales de plaquetas oscilan entre 150×10^6/ml y 450×10^6/ml, lo que las convierte en el segundo tipo celular más abundante de la sangre después de los eritrocitos. Estructuralmente, las plaquetas en reposo se parecen a discos irregulares de 2-5 µm de diámetro y 0,5 µm de espesor, con un volumen de 6 a 10 fl. Como referencia, los linfocitos y neutrófilos tienen un volumen de 218 y 330 fl, respectivamente[1,2]. Debido a su pequeño tamaño y forma discoidea, las plaquetas son empujadas continuamente por el flujo sanguíneo hacia el extremo de los vasos sanguíneos, colocándose así en una posición óptima para detectar el daño endotelial. Por este motivo, debido a su estructura y abundancia en la sangre, las plaquetas están en posición de cumplir su función hemostática: el mantenimiento de la integridad vascular[3].

El citoesqueleto mantiene la forma discoidea de las plaquetas[4]. Un citoesqueleto basado en espectrina se asocia a la cara citoplásmica de la membrana plasmática; se forman bucles de microtúbulos a lo largo de la circunferencia de la célula, y 2.000-5.000 polímeros lineales de actina, la proteína más abundante expresada por las plaquetas, ocupan el citoplasma[5-7]. Estos componentes del citoesqueleto mantienen la estructura de la plaqueta ante las elevadas fuerzas de cizallamiento del líquido, y también permiten cambios de conformación al activarse para formar filopodios parecidos a dedos y pseudópodos[8]. En estas circunstancias, la estructura de las plaquetas se remodela espectacularmente, pasando de discos a esferas espinosas.

La membrana plasmática de las plaquetas en reposo está compuesta por fosfolípidos que tienen un aspecto liso al microscopio electrónico, con una superficie ondulada y fina[9,10]. La membrana de superficie contiene canales e invaginaciones sinuosas denominadas *sistema canicular abierto (SCA)*[11], que aumentan la superficie de las plaquetas en contacto directo con el medio extracelular. Ciertos componentes plasmáticos, como la serotonina y el fibrinógeno, son importados a las plaquetas a través de este sistema, y el SCA sirve de conducto para la liberación de mediadores almacenados dentro de las plaquetas[12,13]. Los canales que constituyen el SCA también son una fuente de membrana necesaria para los profundos cambios morfológicos, como la formación de filopodios y la extensión que se producen rápidamente cuando se activan las plaquetas, aumentando su superficie expuesta en un 420%[14]. Las plaquetas adherentes arrastran tirabuzones largos (250 µm) al interior de la luz del vaso sanguíneo, que aumentan aún más su superficie de contacto y les ayudan a interaccionar con leucocitos circulantes[15].

El citoplasma de las plaquetas contiene numerosos orgánulos pequeños con tres tipos principales de gránulos secretores: gránulos α, cuerpos densos (gránulos δ) y lisosomas (tabla 17.1). Los gránulos α son el orgánulo más abundante en las plaquetas (40-80/plaqueta)[16,17]. Redondeados u ovales, tienen un diámetro de 200 a 500 nm y contienen proteínas en sus luces o membranas, como factor von Willebrand (vWF), P-selectina, factor V de la coagulación, trombospondina, fibrinógeno, factor plaquetario 4 (también llamado *CXCL4*) y factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF-β)[18]. Los cuerpos densos son más pequeños que los gránulos α, menos abundantes (4-8/plaqueta) y ricos en calcio, magnesio, adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), histamina y serotonina[19,20]. El calcio y la

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 17.1 Componentes de las plaquetas implicados en la respuesta inflamatoria

	Componentes de las plaquetas	Acciones
Moléculas de superficie	P-selectina (CD62P), PECAM (CD31) y GPIbα	Dianas adhesivas para los leucocitos
	PAF, ROS	Activación de neutrófilos
	CD154 (ligando de CD40)	Agonista para las células endoteliales
Factores solubles	Serotonina e histamina	Reguladores de la permeabilidad vascular
	β-tromboglobulina y PF4	Quimiotaxia
	Hidrolasas ácidas y ROS	Destrucción tisular
	PDGF y TGF-β	Mitógenos celulares y quimioatrayentes
Productos finales de la actividad procoagulante de las plaquetas	Trombina y fibrina	Promueven la acumulación de leucocitos

GPI, glucosilfosfatidilinositol; *PAF,* factor activador de plaquetas; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *PECAM,* molécula de adhesión celular de plaquetas-endotelio; *PF4,* factor plaquetario 4; *ROS,* especies reactivas de oxígeno *(reactive oxygen species); TGF,* factor de crecimiento transformante.

serotonina son los responsables de la opacidad de los cuerpos densos en la microscopia electrónica. Las plaquetas también contienen, por lo general, un lisosoma (en ocasiones ninguno, y nunca más de tres). Estos lisosomas podrían servir de compartimento de digestión endosómico, pero la relevancia de esta función en la hemostasia es desconocida. En los proteosomas de plaquetas también puede tener lugar la proteolisis[21]. El proteosoma es necesario para la función plaquetaria porque su bloqueo farmacológico con el inhibidor del proteosoma bortezomib (administrado a pacientes con mieloma múltiple) inhibe las actividades trombóticas de las plaquetas y la producción de plaquetas[22,23]. Las plaquetas expresan fragmentos residuales de complejos de Golgi y mitocondrias funcionales (4-7/plaqueta) que están implicados en la producción de energía y la activación de las plaquetas[21,24].

Producción de plaquetas

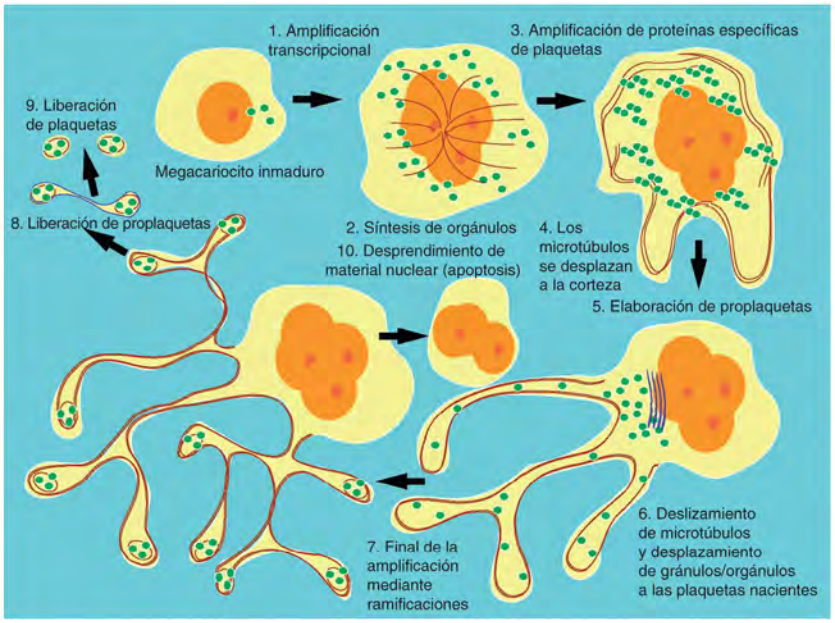
La inmensa mayoría de las plaquetas nunca participarán en ningún proceso hemostático y serán eliminadas al envejecer a través del sistema reticuloendotelial en el hígado y el bazo. Dada su vida relativamente corta en la circulación (10 días), el organismo humano tiene que producir aproximadamente 100.000 millones de plaquetas al día. Las plaquetas no son células *per se,* sino fragmentos desprendidos de los megacariocitos y, en consecuencia, carecen de núcleo[25,26]. El megacariocito nace de una célula madre maestra en la médula ósea bajo el control de la trombopoyetina, hormona producida en el hígado y el riñón que promueve la maduración de los megacariocitos, su número y tamaño, y previene su apoptosis[27,28]. La trombopoyetina es una proteína soluble de 80 a 90 kDa que funciona mediante la unión a su receptor, c-Mpl, expresado por megacariocitos y plaquetas. La unión de la trombopoyetina a las plaquetas induce su catabolismo. Por este motivo, hay más trombopoyetina disponible en personas con recuentos de plaquetas más bajos, lo que impulsa la actividad de los megacariocitos. Sin embargo, la concentración sérica de trombopoyetina permanece normal en ratones con trombocitopenia grave, y los ratones con deficiencia de moléculas reguladoras de la apoptosis (p. ej., Bax y Bak) presentan niveles altos de trombopoyetina a pesar del aumento del recuento de plaquetas, lo que sugiere que el metabolismo de la trombopoyetina por las plaquetas no es el único determinante de la biogénesis plaquetaria. Este mecanismo puede implicar a la glucoproteína (GP) Ibα, un receptor expresado por las plaquetas, ya que su eliminación en ratones o su ausencia en el ser humano se asocia a niveles reducidos de trombopoyetina hepática[29]. Además, las plaquetas envejecidas inducen directamente la expresión de trombopoyetina en los hepatocitos porque son eliminadas a través de la interacción entre glucanos desialilados de la superficie plaquetaria y el receptor de asialiloglucoproteínas hepático[30].

Algunas citocinas, como las interleucinas (IL) 1, 3, 6 y 11, el factor de células madre (también denominado *ligando de Kit*) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), amplifican la producción de megacariocitos[31-33]. Una producción incrementada de plaquetas puede valorarse midiendo el volumen plaquetario medio, parámetro que suele formar parte del hemograma. Un tamaño de las plaquetas superior al promedio se observa cuando aumenta la producción de plaquetas por los megacariocitos, lo cual por lo general refleja una compensación ante una destrucción acelerada de plaquetas, como se observa en la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), las enfermedades mieloproliferativas y el síndrome de Bernard-Soulier[34].

El megacariocito maduro es una célula gigante (50-100 μm de diámetro) derivada de ciclos repetidos de endomitosis, lo que significa que pasa por ciclos repetidos de replicación del ADN sin división celular, proceso causante de poliploidía, típicamente de 16N (es posible observar hasta 128N)[35]. Esta amplificación del ADN conduce a la amplificación de genes y aumenta la producción de proteínas, que es necesaria para la generación de hasta 5.000 plaquetas por megacariocito. Durante la formación de plaquetas, salen del megacariocito largas extensiones citoplásmicas (de milímetros de longitud) y protruyen por fuera de la médula ósea en el interior de los sinusoides vasculares. Estas extensiones, llamadas *procesos proplaquetarios,* se alargan gracias a la acción de los microtúbulos, que también sirven de «raíl» para el transporte de membranas, orgánulos y gránulos del megacariocito madre distalmente a las proplaquetas nacientes. Los filamentos de actina participan en la ramificación de las proplaquetas. La continuidad citoplásmica entre el megacariocito madre y las proplaquetas nacientes también permite que las plaquetas porten micro-ARN y ARN mensajeros (ARNm) funcionales, así como la maquinaria molecular necesaria para traducir estos últimos eficazmente a proteínas[36,37].

A continuación, los fragmentos de las extensiones de las proplaquetas se liberan a la sangre como preplaquetas globulares o como proplaquetas en forma de pesas (fig. 17.1). Estas formas interconvertibles generan plaquetas con su fisión. Además, las plaquetas humanas individuales son capaces de dividirse[38]. Por tanto, la maduración de las plaquetas probablemente continúa en la circulación. Curiosamente, los megacariocitos pueden migrar al torrente sanguíneo, y los indicios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 17.1** Biogénesis de las plaquetas según el modelo de proplaqueta. (Tomado de Italiano JE Jr, Hartwig J: Megakaryocyte development and platelet formation. In Michelson AD, editor: *Platelets,* ed. 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp. 27-50.)

apuntan a que una proporción apreciable de plaquetas la generan los megacariocitos que han pasado a residir en los pulmones[25,39,40].

Plaquetas y hemostasia

La suma de los procesos por los cuales se previene la pérdida de sangre se conoce como *hemostasia.* Con análisis microscópicos intravitales realizados ya en 1882 por el científico italiano Bizzozero se demostró que las plaquetas eran capaces de reconocer un vaso sanguíneo dañado y formar un tapón[1]. Desde entonces, se han descrito los participantes moleculares en la promoción de la hemostasia. El endotelio intacto produce moléculas como la prostaciclina (PGI_2), el óxido nítrico y la trombomodulina que, conjuntamente con la ectoadenofosfatasa asociada a células (ADPasa; CD39)[41], inhiben la activación plaquetaria. La lesión endotelial desencadena vasoconstricción, que reduce el flujo sanguíneo y expone la matriz subendotelial. En esta fase, los principales receptores de GP plaquetarios implicados son los miembros del complejo GPIb-IX-V (25.000 copias/plaqueta) y la integrina αIIbβ3 (complejo GPIIb-IIIa; 80.000 copias/plaqueta)[42,43].

Bajo una elevada tensión de cizallamiento, el complejo GPIb-IX-V se une al vWF, que está unido a la herida rica en fibras de colágeno, mediando la adhesión transitoria (también conocida como *anclaje*)[44]. La GP VI (GPVI), expresada en forma de complejo con la cadena γ del receptor de Fc homodimérico[45,46], y la integrina α2β1 estabilizan la asociación uniéndose directamente al colágeno. Aunque el GPIIb-IIIa es un receptor de varios ligandos (fibronectina, fibrinógeno, vWF, trombospondina y vitronectina), solo su forma activada se une al fibrinógeno. La activación de las plaquetas a través de GPIb-IX y GPVI promueve, por tanto, la señalización de dentro afuera, conduciendo a la activación de GPIIb-IIIa y a la unión de este último al fibrinógeno, uniendo las plaquetas entre sí y reclutando más plaquetas a las diseminadas adheridas[42-44,47,48]. El déficit de componentes de los complejos GPIb-IX-V y GPIIb-IIIa causa los trastornos hemorrágicos congénitos enfermedad de Bernard-Soulier y trombastenia de Glanzmann, respectivamente[49,50]. El catabolismo del vWF está mediado por la metaloproteasa ADAMTS-13, expresada en el plasma, que actúa como antitrombótico natural. Las mutaciones de ADAMTS-13 o su depleción por autoanticuerpos causan la púrpura trombocitopénica familiar y adquirida, respectivamente.

La activación de plaquetas desencadena señales intracelulares. El citoesqueleto de actina empuja a los gránulos hacia la membrana plaquetaria. La fusión de los gránulos con la membrana plasmática está mediada por complejos receptores (SNARE) solubles de proteína de unión al factor sensible a N-etilmaleimida (SNAP), que provocan la liberación del contenido de los gránulos a través del SCA[51]. La liberación de ADP activa aún más a las plaquetas a través de receptores de P2Y12. Como los fosfolípidos sirven de reservorios de ácidos grasos (p. ej., ácido araquidónico [AA]), la escisión de fosfolípidos por la fosfolipasa A2 genera lisofosfolípidos, que pueden ser metabolizados a factor activador de plaquetas (PAF) y AA. El AA es el sustrato de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) presente en las plaquetas, lo cual conduce a la generación de tromboxano A_2[52]. El tromboxano A_2 es un potente inductor de agregación plaquetaria y vasoconstricción que actúa a través del receptor de tromboxano A_2. Como resultado se produce el crecimiento del tapón plaquetario y se pone en marcha la cascada de la coagulación, provocando la generación de trombina y la formación del coágulo de fibrina. De acuerdo con la importancia de estas vías activadoras, la inhibición de la actividad de la ADP mediante antagonistas de los receptores de P2Y12 (como clopidogrel) y de la biosíntesis del tromboxano A_2 con inhibidores de la COX-1 (p. ej., ácido acetilsalicílico) se aplica con frecuencia en personas con riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombótico.

Las plaquetas también responden a la activación y tensión de cizallamiento liberando vesículas extracelulares pequeñas llamadas *micropartículas* o *microvesículas.* Las micropartículas, denominadas originalmente *polvo de plaquetas*[53], son producidas por la formación de vesículas y fisión del citoplasma. Miden aproximadamente de 100 a 1.000 nm de diámetro y son distintas de los exosomas, que son más pequeños (50-100 nm de diámetro) y se originan de cuerpos multivesiculares y gránulos α mediante exocitosis[54]. Los megacariocitos también pueden elaborar micropartículas directamente, con independencia de la síntesis de plaquetas[55]. Las plaquetas y los megacariocitos son la fuente más abundante de micropartículas en la sangre circulante, como se detecta por la expresión de GPIIb (CD41)[56]. En la liberación de micropartícu-

las, por lo general se produce la pérdida de la asimetría de membrana, lo que provoca la exposición de fosfatidilserina (PS) en la superficie de la micropartícula[57]. La PS expuesta puede dar soporte a la coagulación de la sangre[58]. Las micropartículas plaquetarias están implicadas en la patogenia de varios trastornos inflamatorios, enfermedades reumáticas incluidas (v. más adelante).

Además de su misión en la defensa de los vasos sanguíneos dañados, las plaquetas parecen participar en el mantenimiento de la integridad endotelial de un modo que no se comprende por completo. Se ha observado que los pacientes con trombocitopenia grave desarrollan anomalías del endotelio como adelgazamiento, fenestraciones y aumento de la permeabilidad vascular[59,60]. Del mismo modo, los animales con trombocitopenia experimental intensa sufren hemorragias en las zonas de inflamación de la piel, los pulmones o el encéfalo[59-62].

Vías de señalización en la activación plaquetaria

La ADP, el tromboxano A_2 y la trombina, esta última a través de su unión a receptores activadores de proteasas (PAR), comparten la señalización a través de receptores acoplados a proteínas G (GPCR)[62,63]. No obstante, la señalización de GPCR es prescindible para la función prohemostática de las plaquetas en la inflamación, lo que apunta a la existencia de otras vías de señalización de activación importantes en las plaquetas.

Las señales a través de elementos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor (ITAM) podrían cumplir esa función. Las plaquetas expresan tres receptores que pertenecen a la familia de receptores ITAM: receptor γIIA de Fc (receptor de baja afinidad para los inmunocomplejos de IgG)[64], receptor de cadena γ de Fc, asociado no covalentemente a GPVI y necesario para la función de GPVI[45,46], y lectina tipo C 2 (CLEC2), un receptor de podoplanina[65].

El receptor γIIA de Fc (FcγRIIA) está presente en las plaquetas humanas pero ausente en los ratones[64,66], y su activación resulta crítica en la patogenia de la trombocitopenia mediada por la inmunidad, la trombocitopenia asociada a la sepsis bacteriana, la coagulación intravascular diseminada y diversas manifestaciones trombóticas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos[62,67]. Es importante que el FcγRIIA también amplifica la agregación plaquetaria y la formación de trombos al contribuir a la señalización de fuera adentro de la integrina[62,63].

Con el fin de determinar cómo previenen las plaquetas la hemorragia en la inflamación, se usaron ratones transgénicos que expresan una proteína α/GPIbα receptora de IL-4 humana (hIL-4Rα/GPIbα) quimérica en vez de GPIbα en la superficie de las plaquetas para inducir trombocitopenia. Se produjo una trombocitopenia intensa mediante la perfusión de anticuerpos contra hIL-4Rα y se detectaron hemorragias en la piel tras inducir una reacción de Arthus. Dado que las plaquetas naturales son insensibles a la depleción plaquetaria mediante antiIL4Rα (no expresan la proteína quimérica α/GPIbα [hIL-4Rα/GPIbα]), se transfundieron plaquetas WT a ratones trombocitopénicos, lo cual revertió las hemorragias en la zona de inflamación[61]. Aún más importante: las plaquetas transfundidas que carecían de expresión de GPVI y CLEC2 no prevenían las hemorragias en la piel durante una reacción de Arthus, lo que demuestra la importancia de las señales de GPVI y CLEC2 en el mantenimiento de la integridad endotelial por parte de las plaquetas[61].

Otra función prohemostática de los ITAM plaquetarios es la separación de vasos sanguíneos y linfáticos[68]. Los embriones de ratones deficientes en CLEC2 muestran sacos linfáticos llenos de sangre y mueren poco después de nacer, lo cual recuerda a la mortalidad observada en ratones que carecen de tirosina cinasa esplénica (Syk) y SLP-76, dos cinasas anterógradas en la señalización de CLEC2[69-72]. Los vasos linfáticos llenos de sangre también aparecen en ratones maduros irradiados mortalmente y a los que se trasplanta médula ósea sin CLEC2, Syk o SLP-76, que mueren por disfunción linfática, lo que demuestra que CLEC2 y sus señales están implicadas en la separación de sangre y linfa en adultos[62,73]. No se sabe si los fármacos dirigidos a Syk en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos podrían afectar a la separación de vasos sanguíneos y linfáticos.

A semejanza de la mayoría de las células hematopoyéticas, las plaquetas también expresan receptores que contienen el motivo de activación inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM). Aunque los receptores ITIM, como PECAM-1 y G6b-B, se conocen mejor por su papel en la atenuación de la activación plaquetaria mediada por ITAM, los estudios muestran que también pueden contribuir a la reactividad o producción plaquetaria[74].

En conjunto, estas observaciones ilustran que no todas las funciones de las plaquetas pueden bloquearse simplemente con fármacos antiagregantes plaquetarios «clásicos» como los antagonistas de ADP, el ácido acetilsalicílico y la trombina (fig. 17.2).

Plaquetas como células inflamatorias

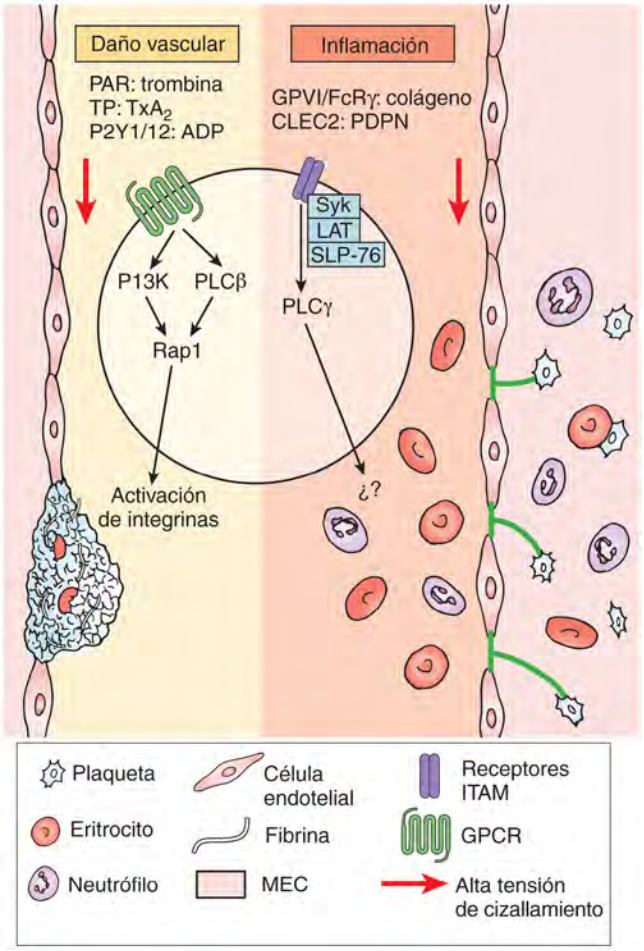
Los trombocitos nucleados, llamados *hemocitos,* participan en la hemostasia y en la defensa inmunitaria en los vertebrados inferiores (anfibios, aves, peces y reptiles)[75]. Por lo general, se acepta que estas células multifuncionales más primitivas evolucionaron lentamente hacia la función más especializada de las plaquetas de mamíferos. No obstante, las plaquetas mantienen un gran repertorio de mediadores inflamatorios, y hay indicios crecientes que apuntan a una implicación activa de las plaquetas en la inmunidad innata y adaptativa.

La inflamación se produce en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y en la reparación tisular, y en ocasiones contribuye críticamente a la enfermedad humana. Un fenómeno central en la inflamación es el reclutamiento de leucocitos. Cuando un vaso sanguíneo resulta dañado, las plaquetas no solo sellan rápidamente la fuga vascular, sino que también reclutan leucocitos destinados a combatir una posible infección en la zona dañada. Por su abundancia en la sangre y sus receptores adhesivos, las plaquetas ocupan una posición óptima para influir en la extravasación de células inmunitarias. La P-selectina plaquetaria interacciona con el ligando 1 de GP para la P-selectina (PSGL-1), permitiendo que los leucocitos rueden sobre las plaquetas activadas adherentes. A continuación, se produce una adhesión firme de los leucocitos mediante la interacción entre la integrina αMβ2 leucocítica (CD11b/CD18, Mac-1) y la GPIb plaquetaria[76,77].

CD40L (CD154) es una proteína transmembrana perteneciente a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) expresada por linfocitos T y plaquetas. Su contraligando CD40 es expresado por macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, las propias plaquetas y otros tipos celulares, incluidas las células endoteliales. El CD40L de plaquetas respalda la diferenciación de los linfocitos B y el cambio de clase de inmunoglobulinas (Ig) e induce la expresión de la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1), la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la liberación del ligando 2 de quimiocinas (elemento CC) (CCL2) por parte de las células endoteliales, promoviendo la adhesión y extravasación de leucocitos[75]. Dado que las plaquetas son el mayor reservorio de CD40L soluble en el organismo humano, las concentraciones plasmáticas de CD40L se correlacionan con activación plaquetaria.

Las plaquetas también expresan receptores tipo Toll (TLR), que son miembros de una familia de receptores de reconocimiento de patrones que reconocen elementos moleculares bien conservados comunes a los patógenos. Las plaquetas expresan TLR de 1 a 9, y la estimulación de los TLR plaquetarios provoca trombocitopenia y producción de TNF *in vivo*[78-81]. Cuando el TLR4 plaquetario es activado por lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, promueve la interacción de las plaquetas con neutrófilos, ayudando a activar la desgranulación de los neutrófilos y la liberación de trampas extracelulares de neutrófi-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 17.2** Hemostasia dependiente de las plaquetas tras un daño vascular y en las zonas de inflamación. Representación esquemática de los mecanismos moleculares importantes que regulan la hemostasia dependiente de las plaquetas. En las zonas de lesión vascular, la activación y la adhesión de las plaquetas dependen sobremanera de agonistas solubles y sus receptores acoplados a proteínas G (GPCR) respectivos expresados en la superficie de las plaquetas. La implicación de los GPCR lleva a la activación rápida de la fosfolipasa Cβ2 (PLC-β2) y fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), procesos críticos para la activación de la guanosina trifosfatasa pequeña Rap1, regulación de la afinidad en las integrinas plaquetarias y formación de cúmulos de plaquetas. La contribución de los receptores acoplados a elementos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor (ITAM) a la activación plaquetaria en zonas de daño vascular es escasa si se compara con los GPCR. Por el contrario, la hemostasia en las zonas de inflamación depende principalmente de las señales de ITAM de las plaquetas y es independiente de los receptores de adhesión plaquetaria principales. En estas condiciones inflamatorias, las plaquetas también pueden contribuir a la extravasación de neutrófilos y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos. Estos hallazgos apuntan a un modelo en el cual las plaquetas se activan en condiciones de flujo bajo/ausente en el espacio extravascular, lo que conduce a la liberación de factores solubles que garantizan la integridad vascular. Tanto la respuesta señalizadora anterógrada a PLC-γ2 como el mediador o mediadores plaquetarios críticos para la integridad vascular en la inflamación son desconocidos actualmente. *ADP,* adenosina difosfato; *CLEC2,* lectina tipo C 2; *FcRγ,* cadena γ del receptor de Fc; *GPVI,* glucoproteína VI; *LAT,* conector para la activación de los linfocitos T; *MEC,* matriz extracelular; *PAR,* receptor activado por proteasa; *PDPN,* podoplanina; *SLP-76,* proteína leucocítica con SH2 de 76 kDa; *TP,* receptor del TxA_2; *TxA_2,* tromboxano A_2. (Modificado de Boulaftali Y, Hess PR, Kahn ML, Bergmeier W: Platelet immunoreceptor tyrosine-based activation motif [ITAM] signaling and vascular integrity. *Circ Res* 114:1174-1184, 2014. Reproducido con autorización de la American Heart Association.)

los (NET) que se despliegan por delante de los acúmulos de plaquetas-neutrófilos en la sangre[82]. Las NET se identifican fácilmente en la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la gota. No está claro si la NETosis inducida por plaquetas es beneficiosa o perjudicial, pero observaciones recientes en casos de gota indican que las NET podrían formar acúmulos que atrapan citocinas y por tanto limitan la inflamación[83-86].

Además de sus receptores de superficie, las moléculas solubles de las plaquetas también contribuyen a la inflamación a través de mediadores tales como factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos (v. tabla 17.1). Las plaquetas activadas liberan PDGF y TGF-β, responsables de la respuesta fibroproliferativa en la inflamación crónica. El PDGF es quimiotáctico para las células del músculo liso, fibroblastos y macrófagos, y ocupa una posición central en la cicatrización de las heridas[87]. Las plaquetas son un reservorio fundamental de TGF-β en humanos (miligramos de TGF-β/kg) y regulan sus concentraciones sanguíneas[75]. El TGF-β también es quimioatrayente de leucocitos y su función principal parece ser la inhibición de la inflamación porque su administración sistémica reduce el desarrollo de artritis inflamatoria en ratas[88]. El TGF-β resulta asimismo necesario para el desarrollo de linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+CD25^+FoxP3^+$[75]. No obstante, es importante un control exquisito de su expresión porque el exceso de TGF-β puede ser profibrótico[89].

Otros miembros del secretoma plaquetario implicados en las reacciones prohemostáticas y proinflamatorias entremezcladas son la quimiocina CXC PF4 y la quimiocina CC RANTES (liberada con la activación, expresada y secretada por linfocitos T normales), almacenadas en gránulos α. Como los pacientes con el síndrome de las plaquetas grises (deficientes en gránulos α plaquetarios) no presentan infecciones de repetición, la actividad proinflamatoria de las plaquetas podría situarse en otros compartimentos de almacenaje o quizás reflejar mediadores de nueva síntesis. Sin duda, las plaquetas activadas sintetizan rápidamente y liberan IL-1β[36,90]. En conjunto, las plaquetas son elementos versátiles en la inflamación. El hecho de que las plaquetas expresen mediadores inflamatorios, que parecen mayormente prescindibles para sus funciones hemostáticas, respalda el concepto de que podrían contribuir a trastornos inflamatorios como las enfermedades reumáticas.

El megacariocito como célula inflamatoria

En comparación con las plaquetas, se dispone de menos evidencia sobre la función de los megacariocitos en la inflamación sistémica[91]. Como sucede con las plaquetas, los megacariocitos pueden expresar varios miembros de la familia TLR, incluidos los TLR1, 2, 3, 4 y 6[92-97]. Se expresan transcritos de ARNm de TLR5 en megacariocitos pulmonares murinos[2]. Las consecuencias funcionales de la activación a través de estos receptores no se conocen con detalle, pero podrían consistir en la aceleración de la maduración de los megacariocitos y de la producción de plaquetas[96,98,99]. Los megacariocitos humanos, al igual que las plaquetas humanas, pueden expresar el receptor de IgG de baja afinidad FcγRIIA[100,101]. Los estudios murinos sugieren que la estimulación a través de los receptores de Fc podría aumentar la liberación de micropartículas de megacariocitos, observación que refleja la estimulación del receptor de alta afinidad FcγRI por ligandos no canónicos como la proteína C reactiva[102]. El receptor de IgE FcεRI también se expresa, pero su función principal es pasar este receptor a las plaquetas porque las plaquetas humanas, a diferencia de los megacariocitos, expresan este receptor en la superficie celular[103]. No se ha explorado el papel de estos receptores en la función de los megacariocitos *in vivo*.

Los megacariocitos también podrían contribuir a la inmunidad adaptativa. Al igual que las plaquetas, los megacariocitos expresan CD40L[104]. En el ambiente de la médula ósea, los megacariocitos

promueven la supervivencia de las células plasmáticas, posiblemente a través de la IL-6 y del ligando inductor de proliferación (APRIL)[105]. Los megacariocitos pueden captar antígenos exógenos y presentarlos de forma cruzada en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, lo que hace posible el desarrollo de trombocitopenia inmunitaria en un modelo experimental murino[106].

Los megacariocitos pueden elaborar varias citocinas, quimiocinas y otros mediadores específicos[91]. El nicho de la médula ósea se caracteriza por altas concentraciones de PF4 y TGF-β de origen megacariocítico que participan en la regulación de las células madre hematopoyéticas[107-109]. Los quimiotácticos de neutrófilos CXCL1 y CXCL2 (correspondientes a la IL-8 humana) permiten que los megacariocitos regulen la salida de neutrófilos de la médula ósea. De hecho, la liberación de neutrófilos de la médula ósea murina mediada por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) está mediada por megacariocitos que liberan CXCL1/2 en respuesta a la trombopoyetina generada por las células sensibles al G-CSF en el estroma de la médula; por consiguiente, la administración de trombopoyetina puede aumentar el recuento de neutrófilos circulantes[110].

Los megacariocitos también pueden producir IL-1α e IL-1β como citocinas libres o empaquetadas en micropartículas[40,102,111-114]. Por tanto, el injerto de megacariocitos con deficiencia de WT pero no de IL-1 restaura la susceptibilidad de ciertos ratones resistentes a la enfermedad a la artritis, incluso con independencia de sus plaquetas, lo que determina un posible papel de los megacariocitos en la enfermedad inflamatoria sistémica dirigida por IL-1[102].

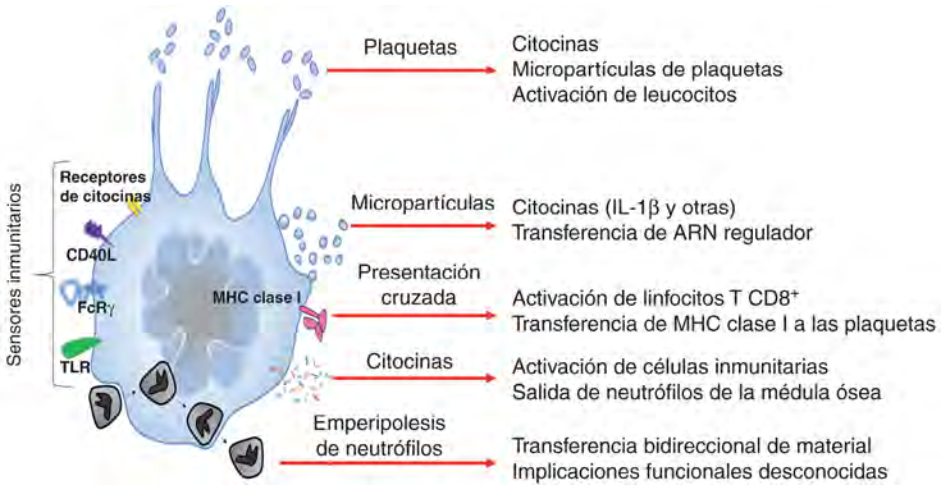
Una interacción final y enigmática de los megacariocitos en la inmunidad es la denominada *emperipolesis*. Este término, derivado del griego *em,* «dentro», *peri,* «alrededor» y *polesis,* «deambulando», se refiere a la observación de que es posible ver los leucocitos moviéndose dentro de los megacariocitos en muestras frescas de médula ósea[115]. Las secciones histológicas de médula ósea presentan emperipolesis activa en el 2-5% de los megacariocitos en secciones de médula ósea, tanto humana como murina, con un número desproporcionado de neutrófilos[116]. La emperipolesis aumenta de forma marcada en condiciones patológicas, como neoplasias hematológicas y mielofibrosis[117-119]. El desarrollo reciente de un modelo *in vitro* de emperipolesis, junto con las imágenes ultraestructurales y los experimentos murinos *in vivo,* han determinado que la emperipolesis es una vía novedosa para el intercambio de membranas y otros materiales entre megacariocitos y neutrófilos, que salen viables de la interacción[120]. El efecto de este intercambio sobre la función de los megacariocitos, las plaquetas, y los neutrófilos aún está por establecer (fig. 17.3).

Plaquetas, megacariocitos y enfermedades reumáticas

Artritis reumatoide (AR)

En personas con AR se observan variaciones en el número de plaquetas y signos de activación plaquetaria. La trombocitosis (número incrementado de plaquetas) es frecuente en personas con AR activa[121,122] y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y las recaídas, lo que apunta a que su producción podría estar inducida por citocinas inflamatorias tales como IL-1, IL-6 o TNF[32,123]. Por el contrario, la trombocitopenia en la AR resulta en ocasiones de tratamientos tales como oro, ciclofosfamida, metotrexato y azatioprina, capaces de suprimir el desarrollo de megacariocitos. Resulta más infrecuente la trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos, en la cual las plaquetas recubiertas por IgG son eliminadas en el bazo, fenómeno observado en el 1-3% de pacientes que reciben sales de oro por vía intramuscular[124]. En el síndrome de Felty, una complicación infrecuente pero grave de personas con AR seropositiva, la esplenomegalia conduce a una mayor eliminación de plaquetas, pero la hemorragia no es habitual porque las plaquetas suelen estar siempre por encima de 50.000/μl[125].

En la AR son aparentes las marcas distintivas de activación plaquetaria en la sangre y el líquido sinovial. Los acúmulos de plaquetas y leucocitos, las micropartículas plaquetarias, la P-selectina soluble y el CD40L soluble están aumentados en la sangre de personas con AR en comparación con controles sanos. Aunque las micropartículas liberadas de los megacariocitos mantienen la expresión tanto de GPVI como de CLEC2, las liberadas por las plaquetas pierden la expresión de GPVI. En los pacientes con AR, las micropartículas de plaquetas que tienen CLEC2 pero no GPVI se encuentran aumentadas en la sangre, lo que sugiere que las plaquetas contribuyen activamente a la



● **Fig. 17.3** Megacariocitos como células inmunitarias. Los megacariocitos poseen la capacidad de mediar el impacto inmunitario sistémico a través de distintas vías, incluidas la producción de plaquetas, la liberación de micropartículas de megacariocitos, la captación de antígeno, así como la presentación en proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, citocinas y la captación y liberación de neutrófilos y potencialmente de otros linajes en una reacción de «célula en célula» denominada *emperipolesis*. *IL,* interleucina; *TLR,* receptores tipo Toll. (Figura modificada de Cunin y Nigrovic, *J Leuk Biol* 2019 en prensa.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

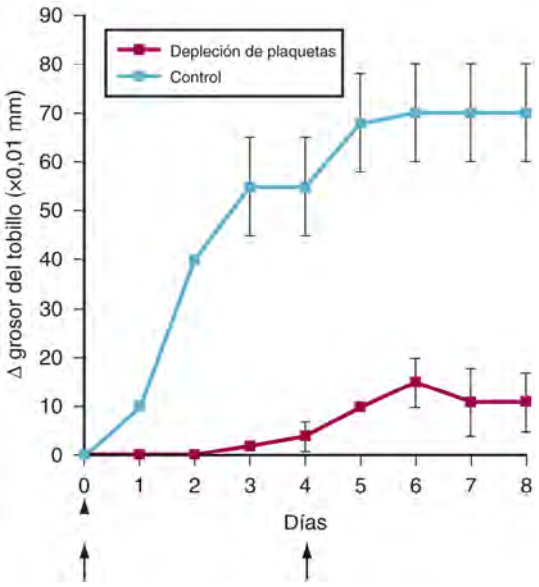
producción de micropartículas en la AR[126]. Las plaquetas aisladas de la sangre de personas con AR responden exageradamente a estímulos *in vitro,* lo que apunta a que podrían estar activadas *in vivo*[127-135]. Se han identificado plaquetas y proteínas plaquetarias en la cavidad sinovial inflamada[122,136-138], y se detecta CLEC2 plaquetaria en la membrana sinovial, junto con trombos plaquetarios y depósito de fibrina en vasos sinoviales[139-141]. También se han detectado micropartículas de plaquetas, identificadas por la expresión de GPIIb (CD41), en el líquido sinovial de personas con AR[142-145]. Las micropartículas de plaquetas son mucho más abundantes en el líquido sinovial de la AR que en el de la artrosis, pero también se detectan en cantidades importantes en el líquido articular de artritis psoriásica activa, artritis idiopática infantil y gota. En la AR, las micropartículas de plaquetas expresan autoantígenos como fibrinógeno citrulinado y vimentina, y están recubiertas de autoanticuerpos y complemento en el líquido sinovial, no así en la sangre de personas con AR ni en el líquido sinovial de la artritis psoriásica[143-146]. Así pues, las micropartículas plaquetarias podrían representar una fuente importante de autoantígenos en personas con AR. Además, las micropartículas plaquetarias probablemente representen un factor de nucleación importante para los inmunocomplejos, que son abundantes en las personas con AR seropositiva, no en la seronegativa[147,148].

Mientras que la adhesión de las plaquetas a los leucocitos en migración representa una vía potencial para la acumulación de componentes derivados de plaquetas en el líquido sinovial, una vasculatura permeable también permitirá la entrada directa de micropartículas plaquetarias. En situaciones de inflamación, las plaquetas pueden mediar la permeabilidad vascular, provocando la salida de líquido y el edema tisular[149]. La inyección de extractos de plaquetas en la piel de voluntarios provoca tumefacción, dolor y enrojecimiento, y las plaquetas inyectadas en la piel de animales desencadenan acumulación de neutrófilos y edema[150].

Dado que la vasculatura sinovial es más permeable en la AR[139,140,151,152], se evaluaron en ratones con artritis las implicaciones de las plaquetas en la permeabilidad vascular usando imágenes intravitales[139]. Las oquedades en los vasos sanguíneos de la articulación inflamada permitían que las microcuentas fluorescentes que habían sido inyectadas en la vena de la cola se acumularan en el tejido sinovial, fuera de los vasos. Hay que destacar que no había oquedades en ratones sanos, y las microcuentas no llegaban a las articulaciones no afectadas. Las oquedades eran creadas por serotonina proveniente de las plaquetas. La serotonina se almacena en los gránulos densos tras su entrada a través del transportador de serotonina, el mismo receptor de la recaptación de serotonina que es la diana de los fármacos antidepresivos, y la fluoxetina podía reducir la permeabilidad vascular en la articulación artrítica[139]. Así pues, al menos en los ratones, las plaquetas son clave en el mantenimiento continuo de la mayor permeabilidad vascular en la membrana sinovial inflamada.

La depleción de plaquetas en ratones reduce la inflamación articular en el modelo K/BxN de artritis en ratones (fig. 17.4)[139,142,153]. En este modelo, la activación de las plaquetas activaba la producción de micropartículas a través de GPVI y se producía independientemente de P2Y12, GPIb y tromboxano A_2. Las micropartículas inducidas por GPVI contienen IL-1α e IL-1β, y por este motivo activan a los sinoviocitos similares a fibroblastos a producir citocinas inflamatorias[142]. Estos resultados apuntan a GPVI y su cascada de señales ITAM como posibles dianas para el tratamiento de la artritis (fig. 17.5).

Por último, se ha implicado a los megacariocitos como mediadores de la artritis inflamatoria incluso con independencia de sus plaquetas. Por ejemplo, los ratones con mutaciones que afectan al receptor de SCF Kit, que es fundamental para el desarrollo de los megacariocitos, tienen múltiples aberraciones hematopoyéticas. Se ha señalado a una deficiencia relativa de megacariocitos por la capacidad de restaurar la susceptibilidad a la artritis mediada por IgG mediante el injerto de megacariocitos, pero no de neutrófilos o plaquetas[102]. Este efecto estaba mediado por la IL-1 derivada de megacariocitos, que podía haberse transferido a los tejidos sinoviales a través de micropartículas con abundante IL-1 liberadas por megacariocitos atrapados en el lecho vascular pulmonar. Estas observaciones, que aún no se han evaluado en el ser humano, sugieren que los megacariocitos pulmonares podrían actuar como un «sensor en línea» capaz de detectar y responder a diversos factores desencadenantes y, de ese modo, contribuir a la inflamación sistémica[91].

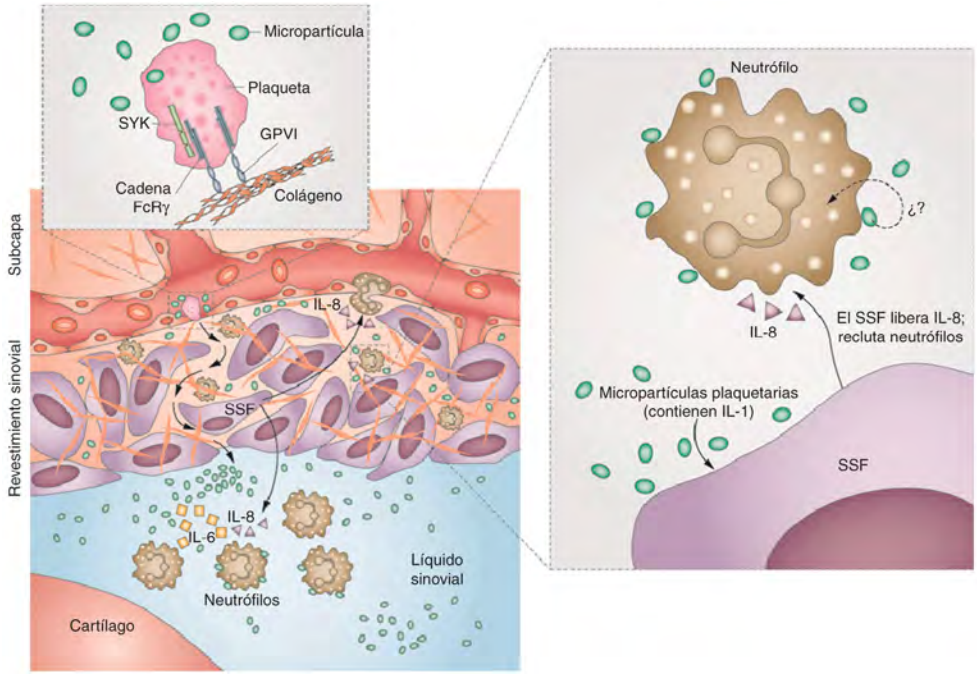


● **Fig. 17.4** Las plaquetas pueden estar implicadas en el desarrollo de artritis. El modelo K/BxN pasivo de artritis se induce por la administración de suero generador de artritis que contiene anticuerpos contra la glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI). La gráfica muestra la gravedad de la artritis tras la transferencia de suero K/BxN en ratones a los que se administra un anticuerpo que acaba con las plaquetas *(cuadrados rojos)* o un anticuerpo isotipo control *(cuadrados azules).* Los datos muestran la media ± error estándar de la media (EEM)[44]. Las *flechas* indican la administración parenteral del anticuerpo antiplaquetas y la *punta de flecha,* la administración de suero K/BxN. Estos hallazgos indican que las plaquetas son necesarias para el desarrollo de artritis *in vivo* en este modelo. (Tomado de Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al.: Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 327:580-583, 2010.)

Lupus eritematoso sistémico

En la sangre de pacientes con LES, se aprecian concentraciones elevadas de tromboxano[154], P-selectina soluble y de superficie[155-157], acúmulos de plaquetas y monocitos[158], micropartículas plaquetarias[54,132,159] y alteraciones ultraestructurales de las plaquetas tales como formación de vesículas[160]. Se han descrito C4d del complemento y anticuerpos IgG contra GPIIbIIIa y GPVI[161-163] en la superficie plaquetaria de los pacientes con LES, y los anticuerpos anti-ADN abundantes en el LES podrían tener reactividad cruzada con GPIIbIIIa[161].

Es posible que las plaquetas se unan además a inmunocomplejos a través del FcγRIIA, un receptor implicado genéticamente en la patogenia del LES[164,165]. Sin duda, el suero de personas con LES, no así el de voluntarios sanos, desencadena la expresión del marcador de activación plaquetaria P-selectina a través del FcγRIIA[166,167]. Al activarse a través del FcγRIIA, las plaquetas estimulan la producción de interferón (IFN) α por células mieloides y dendríticas plasmocitoides, promoviendo la generación de autoanticuerpos por parte de los linfocitos B[166]. Con modelos de ratones proclives al LES, las plaquetas promovían activamente la enfermedad porque tanto la depleción de plaquetas como la inhibición de su funcionamiento (mediante bloqueantes de



● **Fig. 17.5** Mecanismo por el cual las plaquetas pueden promover la inflamación en la artritis reumatoide (AR). Las plaquetas que expresan glucoproteína (GP) VI activadas por ligandos de GPVI (colágeno o laminina) producen micropartículas con abundante interleucina (IL) 1 *(imagen principal y detalles).* La localización anatómica exacta de la activación plaquetaria y la vía por la cual las micropartículas llegan a la articulación siguen siendo objeto de especulación, pero podrían implicar transporte por leucocitos y presencia de oquedades entre las células endoteliales en la vasculatura de la articulación creadas por la serotonina plaquetaria. La estimulación de la GPVI media la activación de las plaquetas a través de las cinasas Src y es dependiente de la actividad de SYK *(detalle superior).* Las micropartículas plaquetarias (~100-1.000 nm de diámetro), detectables en grandes cantidades en el líquido sinovial inflamatorio, interaccionan con células de los tejidos, como sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) y leucocitos del líquido sinovial *(detalle derecho),* logrando mayores funciones efectoras inflamatorias de las células diana y, por tanto, amplificando la sinovitis. En el caso de los SSF, las micropartículas plaquetarias promueven la producción de IL-6, IL-8 y otros mediadores capaces de ejercer quimioatracción de los leucocitos a la articulación *(detalle derecho).* Las micropartículas plaquetarias unidas a los neutrófilos, como se encuentran en el líquido sinovial alterado, también pueden estimular las funciones efectoras de los neutrófilos. (Tomado de Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA: Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 8:534-542, 2012. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group.)

P2Y12) mejoraban significativamente la nefritis proliferativa[166,168,169] (fig. 17.6).

Los pacientes con LES tienen un riesgo mayor de trombosis, potencialmente correlacionado con concentraciones elevadas de micropartículas de plaquetas[170]. Las concentraciones elevadas de CD40L soluble circulante en el LES se deben principalmente a la liberación de este ligando por parte de las plaquetas activadas, que se correlaciona con la actividad de la enfermedad[166]. El impacto del bloqueo de CD40L en el LES ha sido evaluado en dos estudios clínicos. Aunque la inhibición del CD40L en pacientes con nefritis lúpica proliferativa reducía eficientemente la proteinuria, se puso fin al estudio prematuramente por los acontecimientos tromboembólicos en los pacientes tratados con el fármaco[171]. Asimismo, se inducía trombosis en ratones transgénicos de FcγRIIA a los que se inyectaban por vía intravenosa complejos compuestos por anti-CD40 y CD40L soluble, que activa a las plaquetas a través de su receptor de Fc exclusivo[172]. En un segundo estudio, la inhibición de CD40L no tenía ninguna influencia en las manifestaciones del LES y no se observaron acontecimientos adversos[171,173].

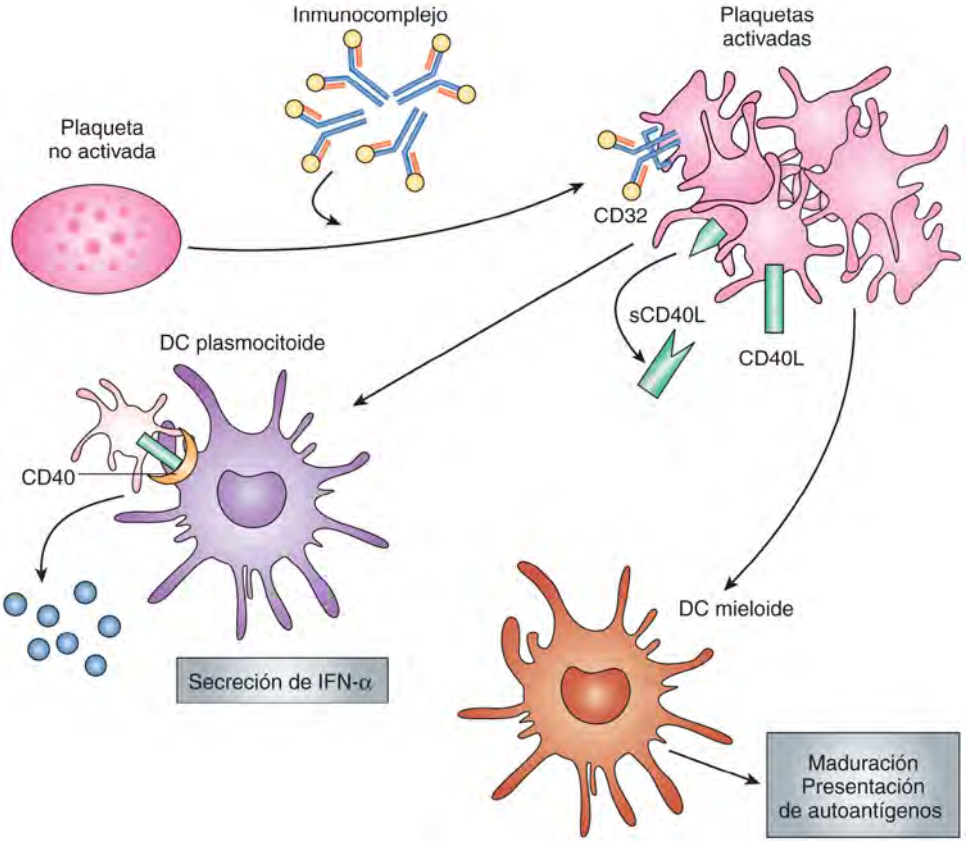
Otras enfermedades reumáticas

Con toda probabilidad, las plaquetas participan en otros trastornos reumáticos. Se han observado plaquetas activadas, acúmulos de plaquetas, P-selectina soluble y micropartículas de plaquetas en personas con síndrome antifosfolípido, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, reacción de Arthus y fenómeno de Raynaud[158,174-183]. Aunque el tratamiento del fenómeno de Raynaud mediante antidepresivos serotoninérgicos parece eficaz[184], lo que apunta a una posible implicación de la serotonina plaquetaria, la implicación real de las plaquetas aún no se ha establecido.

Conclusión

El papel clave de las plaquetas y los megacariocitos en la prevención de la hemorragia es bien sabido; menos conocidas, por lo general, son otras funciones, como el mantenimiento de la integridad endotelial, la regulación de la permeabilidad vascular, separar los vasos sanguíneos de los linfáticos y modular la gravedad y la evolución de la inflamación. Los megacariocitos también parecen tener varias funciones inmunitarias independientes de sus plaquetas. El reconocimiento de estas funciones no hemostáticas ha ido en aumento y ha llevado a una nueva apreciación de la posible implicación de las plaquetas y los megacariocitos en las enfermedades reumáticas, incluyendo la AR y el lupus. Aunque múltiples vías pueden contribuir a la activación de las plaquetas, los compuestos antitrombóticos clásicos probablemente no sean suficientes para intervenir terapéuticamente en la biología inmunitaria de las plaquetas. Se necesitan más investigaciones para mejorar nuestro conocimiento de las diversas funciones de las plaquetas y los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 17.6** Procesos de activación de las plaquetas implicados en el lupus eritematoso sistémico (LES). Las plaquetas activadas por inmunocomplejos circulantes expresan el ligando de CD40 (CD40L) en su superficie, que promueve la agregación plaquetaria, la unión a células dendríticas (DC) mieloides para inducir su maduración y la unión a DC plasmocitoides con el fin de promover la secreción de interferón (IFN) α. *sCD40L*, ligando de CD40 soluble. (Tomado de Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA: Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 8:534-542, 2012. Reproducido con autorización de Nature Publishing Group.)

megacariocitos en la defensa del huésped y las enfermedades inflamatorias con el fin último de desarrollar formas de interferir selectivamente en sus funciones en la enfermedad, manteniendo al mismo tiempo su contribución a la integridad vascular.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

3. White JG: Platelet structure. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 117-144.
4. Hartwig JH: The platelet cytoskeleton. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 145-168.
5. Fox JE, Boyles JK, Berndt MC, et al: Identification of a membrane skeleton in platelets, *J Cell Biol* 106:1525-1538, 1988.
14. Escolar G, Leistikow E, White JG: The fate of the open canalicular system in surface and suspension-activated platelets, *Blood* 74:1983-1988, 1989.
15. Tersteeg C, Heijnen HF, Eckly A, et al: FLow-induced PRotrusions (FLIPRs): a platelet-derived platform for the retrieval of microparticles by monocytes and neutrophils, *Circ Res* 114:780-791, 2014.
16. King SM, Reed GL: Development of platelet secretory granules, *Semin Cell Dev Biol* 13:293-302, 2002.
18. Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK, et al: Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry, *J Thromb Haemost* 5:1945-1955, 2007.
22. Shi DS, Smith MC, Campbell RA, et al: Proteasome function is required for platelet production, *J Clin Invest* 124:3757-3766, 2014.
23. Gupta N, Li W, Willard B, et al: Proteasome proteolysis supports stimulated platelet function and thrombosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:160-168, 2014.
24. Choo HJ, Saafir TB, Mkumba L, et al: Mitochondrial calcium and reactive oxygen species regulate agonist-initiated platelet phosphatidylserine exposure, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2946-2955, 2012.
25. Hartwig J, Italiano J Jr: The birth of the platelet, *J Thromb Haemost* 1:1580-1586, 2003.
26. Josefsson EC, Dowling MR, Lebois M, et al: The regulation of platelet life span. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 51-66.
27. Kaushansky K, Broudy VC, Lin N, et al: Thrombopoietin, the Mp1 ligand, is essential for full megakaryocyte development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:3234-3238, 1995.
28. Akkerman JW: Thrombopoietin and platelet function, *Semin Thromb Hemost* 32:295-304, 2006.
30. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al: The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling, *Nat Med* 21:47-54, 2015.
36. Denis MM, Tolley ND, Bunting M, et al: Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets, *Cell* 122:379-391, 2005.
37. Landry P, Plante I, Ouellet DL, et al: Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets, *Nat Struct Mol Biol* 16:961-966, 2009.

38. Schwertz H, Koster S, Kahr WH, et al: Anucleate platelets generate progeny, *Blood* 115:3801-3809, 2010.
39. Italiano JE Jr, Hartwig J: Megakaryocyte development and platelet formation. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 27-50.
42. George JN: *Lancet* 355:1531-1539, 2000.
43. Nieswandt B, Varga-Szabo D, Elvers M: Integrins in platelet activation, *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):206-209, 2009.
44. Clemetson KJ: Platelets and primary haemostasis, *Thromb Res* 129(3):220-224, 2012.
45. Jandrot-Perrus M, Busfield S, Lagrue AH, et al: Cloning, characterization, and functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin superfamily, *Blood* 96:1798-1807, 2000.
46. Clemetson JM, Polgar J, Magnenat E, et al: The platelet collagen receptor glycoprotein VI is a member of the immunoglobulin superfamily closely related to FcalphaR and the natural killer receptors, *J Biol Chem* 274:29019-29024, 1999.
48. Zaffran Y, Meyer SC, Negrescu E, et al: Signaling across the platelet adhesion receptor glycoprotein Ib-IX induces alpha IIbbeta 3 activation both in platelets and a transfected Chinese hamster ovary cell system, *J Biol Chem* 275:16779-16787, 2000.
50. Nurden AT: Platelet membrane glycoproteins: a historical review, *Semin Thromb Hemost* 40:577-584, 2014.
51. Koseoglu S, Flaumenhaft R: Advances in platelet granule biology, *Curr Opin Hematol* 20:464-471, 2013.
52. Nieswandt B, Pleines I, Bender M: Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke, *J Thromb Haemost* 9(Suppl 1):92-104, 2011.
54. Buzas EI, Gyorgy B, Nagy G, et al: Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases, *Nat Rev Rheumatol* 10:356-364, 2014.
55. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al: Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles, *Blood* 113:1112-1121, 2009.
56. Arraud N, Linares R, Tan S, et al: Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration, *J Thromb Haemost* 12:614-627, 2014.
57. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, et al: Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:15-26, 2011.
58. Owens 3rd AP, Mackman N: Microparticles in hemostasis and thrombosis, *Circ Res* 108:1284-1297, 2011.
59. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, et al: Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia, *Blood* 111:4958-4964, 2008.
60. Ho-Tin-Noe B, Demers M, Wagner DD: How platelets safeguard vascular integrity, *J Thromb Haemost* 9(Suppl 1):56-65, 2011.
61. Boulaftali Y, Hess PR, Getz TM, et al: Platelet ITAM signaling is critical for vascular integrity in inflammation, *J Clin Invest* 123:908-916, 2013.
62. Boulaftali Y, Hess PR, Kahn ML, et al: Platelet immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) signaling and vascular integrity, *Circ Res* 114:1174-1184, 2014.
63. Stegner D, Haining EJ, Nieswandt B: Targeting glycoprotein VI and the immunoreceptor tyrosine-based activation motif signaling pathway, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:1615-1620, 2014.
65. Suzuki-Inoue K, Fuller GL, Garcia A, et al: A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2, *Blood* 107:542-549, 2006.
66. McKenzie SE, Taylor SM, Malladi P, et al: The role of the human Fc receptor Fc gamma RIIA in the immune clearance of platelets: a transgenic mouse model, *J Immunol* 162:4311-4318, 1999.
68. Osada M, Inoue O, Ding G, et al: Platelet activation receptor CLEC-2 regulates blood/lymphatic vessel separation by inhibiting proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells, *J Biol Chem* 287:22241-22252, 2012.
69. Clements JL, Lee JR, Gross B, et al: Fetal hemorrhage and platelet dysfunction in SLP-76-deficient mice, *J Clin Invest* 103:19-25, 1999.
70. Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, et al: Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk, *Science* 299:247-251, 2003.
71. Ichise H, Ichise T, Ohtani O, et al: Phospholipase Cgamma2 is necessary for separation of blood and lymphatic vasculature in mice, *Development* 136:191-195, 2009.
72. Finney BA, Schweighoffer E, Navarro-Nunez L, et al: CLEC-2 and Syk in the megakaryocytic/platelet lineage are essential for development, *Blood* 119:1747-1756, 2012.
73. Hess PR, Rawnsley DR, Jakus Z, et al: Platelets mediate lymphovenous hemostasis to maintain blood-lymphatic separation throughout life, *J Clin Invest* 124:273-284, 2014.
75. Semple JW, Italiano JE, Freedman J: Platelets and the immune continuum, *Nat Rev Immunol* 11:264-274, 2011.
76. Ehlers R, Ustinov V, Chen Z, et al: Targeting platelet-leukocyte interactions: identification of the integrin Mac-1 binding site for the platelet counter receptor glycoprotein Ibalpha, *J Exp Med* 198:1077-1088, 2003.
77. Furie B, Furie BC: The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1, *Thromb Haemost* 74:224-227, 1995.
78. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al: Platelets express functional Toll-like receptor-4, *Blood* 106:2417-2423, 2005.
79. Cognasse F, Hamzeh H, Chavarin P, et al: Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets, *Immunol Cell Biol* 83:196-198, 2005.
80. Aslam R, Speck ER, Kim M, et al: Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo, *Blood* 107:637-641, 2006.
81. Semple JW, Aslam R, Kim M, et al: Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets, *Blood* 109:4803-4805, 2007.
82. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303:1532-1535, 2004.
83. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20:511-517, 2014.
84. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al: NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5:178ra40, 2013.
85. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3:73ra20, 2011.
86. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al: Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9813-9818, 2010.
87. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF: The biology of platelet-derived growth factor, *Cell* 46:155-169, 1986.
89. Denton CP, Abraham DJ: Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 13:505-511, 2001.
90. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al: Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis, *J Cell Biol* 154:485-490, 2001.
121. Selroos O: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 1:136-140, 1972.
123. Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, et al: Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 23:49-60, 2003.
125. Bowman SJ: Hematological manifestations of rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 31:251-259, 2002.
127. Wang F, Wang NS, Yan CG, et al: The significance of platelet activation in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 26:768-771, 2007.
129. Mac Mullan PA, Peace AJ, Madigan AM, et al: Platelet hyperreactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: a novel finding and potential therapeutic target, *Rheumatology (Oxford)* 49:240-245, 2010.
130. Knijff-Dutmer EA, Koerts J, Nieuwland R, et al: Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46:1498-1503, 2002.
131. Bunescu A, Seideman P, Lenkei R, et al: Enhanced Fcgamma receptor I, alphaMbeta2 integrin receptor expression by monocytes and

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

neutrophils in rheumatoid arthritis: interaction with platelets, *J Rheumatol* 31:2347-2355, 2004.
132. Sellam J, Proulle V, Jungel A, et al: Increased levels of circulating microparticles in primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity, *Arthritis Res Ther* 11:R156, 2009.
133. Goules A, Tzioufas AG, Manousakis MN, et al: Elevated levels of soluble CD40 ligand (sCD40L) in serum of patients with systemic autoimmune diseases, *J Autoimmun* 26:165-171, 2006.
134. Pamuk GE, Vural O, Turgut B, et al: Increased platelet activation markers in rheumatoid arthritis: are they related with subclinical atherosclerosis? *Platelets* 19:146-154, 2008.
135. Gitz E, Pollitt AY, Gitz-Francois JJ, et al: CLEC-2 expression is maintained on activated platelets and on platelet microparticles, *Blood* 124:2262-2270, 2014.
136. Ginsberg MH, Breth G, Skosey JL: Platelets in the synovial space, *Arthritis Rheum* 21:994-995, 1978.
137. Yaron M, Djaldetti M: Platelets in synovial fluid, *Arthritis Rheum* 21:607-608, 1978.
138. Endresen GK: Investigation of blood platelets in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 10:204-208, 1981.
139. Cloutier N, Pare A, Farndale RW, et al: Platelets can enhance vascular permeability, *Blood* 120:1334-1343, 2012.
141. Del Rey MJ, Fare R, Izquierdo E, et al: Clinicopathological correlations of podoplanin (gp38) expression in rheumatoid synovium and its potential contribution to fibroblast platelet crosstalk, *PLoS ONE* 9:e99607, 2014.
142. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al: Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production, *Science* 327:580-583, 2010.
143. Cloutier N, Tan S, Boudreau LH, et al: The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes, *EMBO Mol Med* 5:235-249, 2013.
144. Gyorgy B, Szabo TG, Turiak L, et al: Improved flow cytometric assessment reveals distinct microvesicle (cell-derived microparticle) signatures in joint diseases, *PLoS ONE* 7:e49726, 2012.
145. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, et al: Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA secreted phospholipase A2 to promote inflammation, *Blood* 124:2173-2183, 2014.
146. Biro E, Nieuwland R, Tak PP, et al: Activated complement components and complement activator molecules on the surface of cell-derived microparticles in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals, *Ann Rheum Dis* 66:1085-1092, 2007.
149. Bozza FA, Shah AM, Weyrich AS, et al: Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury, and inflammation, *Am J Respir Cell Mol Biol* 40:123-134, 2009.
150. Vieira de Abreu A, Rondina MT, Weyrich AS, et al: Michelson AD, editor: Platelets, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 733-767.
153. Mott PJ, Lazarus AH: CD44 antibodies and immune thrombocytopenia in the amelioration of murine inflammatory arthritis, *PLoS ONE* 8:e65805, 2013.
155. Nagahama M, Nomura S, Ozaki Y, et al: Platelet activation markers and soluble adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity* 33:85-94, 2001.
156. Tam LS, Fan B, Li EK, et al: Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia, *J Rheumatol* 30:1479-1484, 2003.
157. Ekdahl KN, Bengtsson AA, Andersson J, et al: Thrombotic disease in systemic lupus erythematosus is associated with a maintained systemic platelet activation, *Br J Haematol* 125:74-78, 2004.
158. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, et al: Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Br J Haematol* 115:451-459, 2001.
160. Pretorius E, du Plooy J, Soma P, et al: An ultrastructural analysis of platelets, erythrocytes, white blood cells, and fibrin network in systemic lupus erythematosus, *Rheumatol Int* 34:1005-1009, 2014.
161. Zhang W, Dang S, Wang J, et al: Specific cross-reaction of anti-dsDNA antibody with platelet integrin GPIIIa49-66, *Autoimmunity* 43:682-689, 2010.
163. Takahashi H, Moroi M: Antibody against platelet membrane glycoprotein VI in a patient with systemic lupus erythematosus, *Am J Hematol* 67:262-267, 2001.
164. Reveille JD: The genetic basis of autoantibody production, *Autoimmun Rev* 5:389-398, 2006.
165. Balada E, Villarreal-Tolchinsky J, Ordi-Ros J, et al: Multiplex family-based study in systemic lupus erythematosus: association between the R620W polymorphism of PTPN22 and the FcgammaRIIa (CD32A) R131 allele, *Tissue Antigens* 68:432-438, 2006.
166. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al: Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 2:47-63, 2010.
167. Berlacher MD, Vieth JA, Heflin BC, et al: FcgammaRIIa ligation induces platelet hypersensitivity to thrombotic stimuli, *Am J Pathol* 182:244-254, 2013.
170. Pereira J, Alfaro G, Goycoolea M, et al: Circulating platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Association with increased thrombin generation and procoagulant state, *Thromb Haemost* 95:94-99, 2006.
171. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al: A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis, *Arthritis Rheum* 48:719-727, 2003.
172. Robles-Carrillo L, Meyer T, Hatfield M, et al: Anti-CD40L immune complexes potently activate platelets in vitro and cause thrombosis in FCGR2A transgenic mice, *J Immunol* 185:1577-1583, 2010.
173. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, et al: Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 46:3251-3258, 2002.
174. Postlethwaite AE, Chiang TM: Platelet contributions to the pathogenesis of systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 19:574-579, 2007.
175. Silveri F, De Angelis R, Poggi A, et al: Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis, *Scand J Rheumatol* 30:290-296, 2001.
176. Chiang TM, Takayama H, Postlethwaite AE: Increase in platelet non-integrin type I collagen receptor in patients with systemic sclerosis, *Thromb Res* 117:299-306, 2006.
177. Wang F, Yan CG, Xiang HY, et al: The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 27:767-769, 2008.
178. Hara T, Shimizu K, Ogawa F, et al: Platelets control leukocyte recruitment in a murine model of cutaneous Arthus reaction, *Am J Pathol* 176:259-269, 2010.
179. Pauling JD, O'Donnell VB, McHugh NJ: The contribution of platelets to the pathogenesis of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, *Platelets* 24:503-515, 2013.
180. Iversen LV, Ostergaard O, Ullman S, et al: Circulating microparticles and plasma levels of soluble E- and P-selectins in patients with systemic sclerosis, *Scand J Rheumatol* 42:473-482, 2013.
181. Guiducci S, Distler JH, Jungel A, et al: The relationship between plasma microparticles and disease manifestations in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:2845-2853, 2008.
182. Oyabu C, Morinobu A, Sugiyama D, et al: Plasma platelet-derived microparticles in patients with connective tissue diseases, *J Rheumatol* 38:680-684, 2011.
183. Pamuk GE, Turgut B, Pamuk ON, et al: Increased circulating platelet-leucocyte complexes in patients with primary Raynaud's phenomenon and Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a comparative study, *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:297-302, 2007.
184. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al: Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine, *Rheumatology (Oxford)* 40:1038-1043, 2001.

Bibliografía

1. Bizzozero: Sur les petites plaques du sang des mammifères. Deuxième note, *Arch Ital Biol* 1:1-4, 1882.
2. White JG, Conard WJ: The fine structure of freeze-fractured blood platelets, *Am J Pathol* 70:45-56, 1973.
3. White JG: Platelet structure. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 117-144.
4. Hartwig JH: The platelet cytoskeleton. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 145-168.
5. Fox JE, Boyles JK, Berndt MC, et al: Identification of a membrane skeleton in platelets, *J Cell Biol* 106:1525-1538, 1988.
6. Kenney DM, Linck RW: The cystoskeleton of unstimulated blood platelets: structure and composition of the isolated marginal microtubular band, *J Cell Sci* 78:1-22, 1985.
7. Boyles J, Fox JE, Phillips DR, et al: Organization of the cytoskeleton in resting, discoid platelets: preservation of actin filaments by a modified fixation that prevents osmium damage, *J Cell Biol* 101:1463-1472, 1985.
8. Hartwig JH: Mechanisms of actin rearrangements mediating platelet activation, *J Cell Biol* 118:1421-1442, 1992.
9. White J, Escolar G: Current concepts of platelet membrane response to surface activation, *Platelets* 4:175-198, 1993.
10. White JG: An overview of platelet structural physiology, *Scanning Microsc* 1:1677-1700, 1987.
11. Breton-Gorius J: Development of two distinct membrane systems associated in giant complexes in pathological megakaryocytes, *Ser Haematol* 8:49-67, 1975.
12. White JG, Krumwiede M: Further studies of the secretory pathway in thrombin-stimulated human platelets, *Blood* 69:1196-1203, 1987.
13. White JG, Escolar G: The blood platelet open canalicular system: a two-way street, *Eur J Cell Biol* 56:233-242, 1991.
14. Escolar G, Leistikow E, White JG: The fate of the open canalicular system in surface and suspension-activated platelets, *Blood* 74:1983-1988, 1989.
15. Tersteeg C, Heijnen HF, Eckly A, et al: FLow-induced PRotrusions (FLIPRs): a platelet-derived platform for the retrieval of microparticles by monocytes and neutrophils, *Circ Res* 114:780-791, 2014.
16. King SM, Reed GL: Development of platelet secretory granules, *Semin Cell Dev Biol* 13:293-302, 2002.
17. White JG: Ultrastructural studies of the gray platelet syndrome, *Am J Pathol* 95:445-462, 1979.
18. Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK, et al: Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry, *J Thromb Haemost* 5:1945-1955, 2007.
19. Holmsen H, Weiss HJ: Secretable storage pools in platelets, *Annu Rev Med* 30:119-134, 1979.
20. Meyers KM, Holmsen H, Seachord CL: Comparative study of platelet dense granule constituents, *Am J Physiol* 243:R454-R461, 1982.
21. White JG, Clawson CC: Overview article: biostructure of blood platelets, *Ultrastruct Pathol* 1:533-558, 1980.
22. Shi DS, Smith MC, Campbell RA, et al: Proteasome function is required for platelet production, *J Clin Invest* 124:3757-3766, 2014.
23. Gupta N, Li W, Willard B, et al: Proteasome proteolysis supports stimulated platelet function and thrombosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:160-168, 2014.
24. Choo HJ, Saafir TB, Mkumba L, et al: Mitochondrial calcium and reactive oxygen species regulate agonist-initiated platelet phosphatidylserine exposure, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2946-2955, 2012.
25. Hartwig J, Italiano J Jr: The birth of the platelet, *J Thromb Haemost* 1:1580-1586, 2003.
26. Josefsson EC, Dowling MR, Lebois M, et al: The regulation of platelet life span. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 51-66.
27. Kaushansky K, Broudy VC, Lin N, et al: Thrombopoietin, the Mp1 ligand, is essential for full megakaryocyte development, *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:3234-3238, 1995.
28. Akkerman JW: Thrombopoietin and platelet function, *Semin Thromb Hemost* 32:295-304, 2006.
29. Xu M, Li J, Neves MAD, et al: GPIbalpha is required for platelet-mediated hepatic thrombopoietin generation, *Blood* 132(6):622-634, 2018.
30. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al: The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling, *Nat Med* 21:47-54, 2015.
31. Cairo MS, Plunkett JM, Nguyen A, et al: Effect of interleukin-11 with and without granulocyte colony-stimulating factor on in vivo neonatal rat hematopoiesis: induction of neonatal thrombocytosis by interleukin-11 and synergistic enhancement of neutrophilia by interleukin-11 + granulocyte colony-stimulating factor, *Pediatr Res* 34:56-61, 1993.
32. Hsu HC, Tsai WH, Jiang ML, et al: Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis, *J Lab Clin Med* 134:392-397, 1999.
33. Williams N, Bertoncello I, Jackson H, et al: The role of interleukin 6 in megakaryocyte formation, megakaryocyte development and platelet production, *Ciba Found Symp* 167:160-170, 1992, discussion 170-163.
34. Leader A, Pereg D, Lishner M: Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review, *Ann Med* 44:805-816, 2012.
35. Ebbe S, Stohlman F Jr: Megakaryocytopoiesis in the rat, *Blood* 26:20-35, 1965.
36. Denis MM, Tolley ND, Bunting M, et al: Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets, *Cell* 122:379-391, 2005.
37. Landry P, Plante I, Ouellet DL, et al: Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets, *Nat Struct Mol Biol* 16:961-966, 2009.
38. Schwertz H, Koster S, Kahr WH, et al: Anucleate platelets generate progeny, *Blood* 115:3801-3809, 2010.
39. Italiano JE Jr, Hartwig J: Megakaryocyte development and platelet formation. In Michelson AD, editor: *Platelets*, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 27-50.
40. Lefrancais E, Ortiz-Munoz G, Caudrillier A, et al: The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors, *Nature* 544(7648):105-109, 2017.
41. Marcus AJ, Safier LB, Hajjar KA, et al: Inhibition of platelet function by an aspirin-insensitive endothelial cell ADPase. Thromboregulation by endothelial cells, *J Clin Invest* 88:1690-1696, 1991.
42. George JN: Platelets, *Lancet* 355:1531-1539, 2000.
43. Nieswandt B, Varga-Szabo D, Elvers M: Integrins in platelet activation, *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):206-209, 2009.
44. Clemetson KJ: Platelets and primary haemostasis, *Thromb Res* 129:220-224, 2012.
45. Jandrot-Perrus M, Busfield S, Lagrue AH, et al: Cloning, characterization, and functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin superfamily, *Blood* 96:1798-1807, 2000.
46. Clemetson JM, Polgar J, Magnenat E, et al: The platelet collagen receptor glycoprotein VI is a member of the immunoglobulin superfamily closely related to FcalphaR and the natural killer receptors, *J Biol Chem* 274:29019-29024, 1999.
47. Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM: Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor, *Cell* 84:289-297, 1996.
48. Zaffran Y, Meyer SC, Negrescu E, et al: Signaling across the platelet adhesion receptor glycoprotein Ib-IX induces alpha IIbbeta 3 activation both in platelets and a transfected Chinese hamster ovary cell system, *J Biol Chem* 275:16779-16787, 2000.
49. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, et al: Bernard-Soulier syndrome, *Blood* 91:4397-4418, 1998.
50. Nurden AT: Platelet membrane glycoproteins: a historical review, *Semin Thromb Hemost* 40:577-584, 2014.
51. Koseoglu S, Flaumenhaft R: Advances in platelet granule biology, *Curr Opin Hematol* 20:464-471, 2013.
52. Nieswandt B, Pleines I, Bender M: Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke, *J Thromb Haemost* 9(Suppl 1):92-104, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

53. Wolf P: The nature and significance of platelet products in human plasma, *Br J Haematol* 13:269-288, 1967.
54. Buzas EI, Gyorgy B, Nagy G, et al: Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases, *Nat Rev Rheumatol* 10:356-364, 2014.
55. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al: Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles, *Blood* 113:1112-1121, 2009.
56. Arraud N, Linares R, Tan S, et al: Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration, *J Thromb Haemost* 12:614-627, 2014.
57. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, et al: Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:15-26, 2011.
58. Owens 3rd AP, Mackman N: Microparticles in hemostasis and thrombosis, *Circ Res* 108:1284-1297, 2011.
59. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, et al: Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia, *Blood* 111:4958-4964, 2008.
60. Ho-Tin-Noe B, Demers M, Wagner DD: How platelets safeguard vascular integrity, *J Thromb Haemost* 9(Suppl 1):56-65, 2011.
61. Boulaftali Y, Hess PR, Getz TM, et al: Platelet ITAM signaling is critical for vascular integrity in inflammation, *J Clin Invest* 123:908-916, 2013.
62. Boulaftali Y, Hess PR, Kahn ML, et al: Platelet immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) signaling and vascular integrity, *Circ Res* 114:1174-1184, 2014.
63. Stegner D, Haining EJ, Nieswandt B: Targeting glycoprotein VI and the immunoreceptor tyrosine-based activation motif signaling pathway, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:1615-1620, 2014.
64. Karas SP, Rosse WF, Kurlander RJ: Characterization of the IgG-Fc receptor on human platelets, *Blood* 60:1277-1282, 1982.
65. Suzuki-Inoue K, Fuller GL, Garcia A, et al: A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2, *Blood* 107:542-549, 2006.
66. McKenzie SE, Taylor SM, Malladi P, et al: The role of the human Fc receptor Fc gamma RIIA in the immune clearance of platelets: a transgenic mouse model, *J Immunol* 162:4311-4318, 1999.
67. Cloutier N, Allaeys I, Marcoux G, et al: Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(7):E1550-E1559, 2018.
68. Osada M, Inoue O, Ding G, et al: Platelet activation receptor CLEC-2 regulates blood/lymphatic vessel separation by inhibiting proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells, *J Biol Chem* 287:22241-22252, 2012.
69. Clements JL, Lee JR, Gross B, et al: Fetal hemorrhage and platelet dysfunction in SLP-76-deficient mice, *J Clin Invest* 103:19-25, 1999.
70. Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, et al: Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk, *Science* 299:247-251, 2003.
71. Ichise H, Ichise T, Ohtani O, et al: Phospholipase Cgamma2 is necessary for separation of blood and lymphatic vasculature in mice, *Development* 136:191-195, 2009.
72. Finney BA, Schweighoffer E, Navarro-Nunez L, et al: CLEC-2 and Syk in the megakaryocytic/platelet lineage are essential for development, *Blood* 119:1747-1756, 2012.
73. Hess PR, Rawnsley DR, Jakus Z, et al: Platelets mediate lymphovenous hemostasis to maintain blood-lymphatic separation throughout life, *J Clin Invest* 124:273-284, 2014.
74. Coxon CH, Geer MJ, Senis YA: ITIM receptors: more than just inhibitors of platelet activation, *Blood* 129(26):3407-3418, 2017.
75. Semple JW, Italiano JE, Freedman J: Platelets and the immune continuum, *Nat Rev Immunol* 11:264-274, 2011.
76. Ehlers R, Ustinov V, Chen Z, et al: Targeting platelet-leukocyte interactions: identification of the integrin Mac-1 binding site for the platelet counter receptor glycoprotein Ibalpha, *J Exp Med* 198:1077-1088, 2003.
77. Furie B, Furie BC: The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1, *Thromb Haemost* 74:224-227, 1995.
78. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al: Platelets express functional Toll-like receptor-4, *Blood* 106:2417-2423, 2005.
79. Cognasse F, Hamzeh H, Chavarin P, et al: Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets, *Immunol Cell Biol* 83:196-198, 2005.
80. Aslam R, Speck ER, Kim M, et al: Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo, *Blood* 107:637-641, 2006.
81. Semple JW, Aslam R, Kim M, et al: Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets, *Blood* 109:4803-4805, 2007.
82. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303:1532-1535, 2004.
83. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20:511-517, 2014.
84. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al: NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5:178ra40, 2013.
85. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3:73ra20, 2011.
86. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al: Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9813-9818, 2010.
87. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF: The biology of platelet-derived growth factor, *Cell* 46:155-169, 1986.
88. Brandes ME, Allen JB, Ogawa Y, et al: Transforming growth factor beta 1 suppresses acute and chronic arthritis in experimental animals, *J Clin Invest* 87:1108-1113, 1991.
89. Denton CP, Abraham DJ: Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 13:505-511, 2001.
90. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al: Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis, *J Cell Biol* 154:485-490, 2001.
91. Cunin P, Nigrovic PA. Megakaryocytes as immune cells. J Leukoc Biol.[in press].
92. Shiraki R, Inoue N, Kawasaki S, et al: Expression of Toll-like receptors on human platelets, *Thromb Res* 113(6):379-385, 2004.
93. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, et al: Platelets express functional Toll-like receptor-4, *Blood* 106(7):2417-2423, 2005.
94. Ward JR, Bingle L, Judge HM, et al: Agonists of toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 are unable to modulate platelet activation by adenosine diphosphate and platelet activating factor, *Thromb Haemost* 94(4):831-838, 2005.
95. Maratheftis CI, Andreakos E, Moutsopoulos HM, et al: Toll-like receptor-4 is up-regulated in hematopoietic progenitor cells and contributes to increased apoptosis in myelodysplastic syndromes, *Clin Cancer Res* 13(4):1154-1160, 2007.
96. Beaulieu LM, Lin E, Morin KM, et al: Regulatory effects of TLR2 on megakaryocytic cell function, *Blood* 117(22):5963-5974, 2011.
97. D'Atri LP, Etulain J, Rivadeneyra L, et al: Expression and functionality of Toll-like receptor 3 in the megakaryocytic lineage, *J Thromb Haemost* 13(5):839-850, 2015.
98. Wu D, Xie J, Wang X, et al: Micro-concentration lipopolysaccharide as a novel stimulator of megakaryocytopoiesis that synergizes with IL-6 for platelet production, *Sci Rep* 5:13748, 2015.
99. Jayachandran M, Brunn GJ, Karnicki K, et al: In vivo effects of lipopolysaccharide and TLR4 on platelet production and activity: implications for thrombotic risk, *J Appl Physiol (1985)* 102(1):429-433, 2007.
100. Rabellino EM, Levene RB, Nachman RL, et al: Human megakaryocytes. III. Characterization in myeloproliferative disorders, *Blood* 63(3):615-622, 1984.
101. Markovic B, Wu Z, Chesterman CN, et al: Quantitation of soluble and membrane-bound Fc gamma RIIA (CD32A) mRNA in platelets

and megakaryoblastic cell line (Meg-01), *Br J Haematol* 91(1):37-42, 1995.
102. Cunin P, Penke LR, Thon JN, et al: Megakaryocytes compensate for Kit insufficiency in murine arthritis, *J Clin Invest* 127(5):1714-1724, 2017.
103. Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K, et al: Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcepsilonRI) in human platelets and its' intracellular expression in human megakaryocytes, *Blood* 93(8):2543-2551, 1999.
104. Crist SA, Elzey BD, Ahmann MT, et al: Early growth response-1 (EGR-1) and nuclear factor of activated T cells (NFAT) cooperate to mediate CD40L expression in megakaryocytes and platelets, *J Biol Chem* 288(47):33985-33996, 2013.
105. Winter O, Moser K, Mohr E, et al: Megakaryocytes constitute a functional component of a plasma cell niche in the bone marrow, *Blood* 116(11):1867-1875, 2010.
106. Zufferey A, Speck ER, Machlus KR, et al: Mature murine megakaryocytes present antigen-MHC class I molecules to T cells and transfer them to platelets, *Blood Adv* 1(20):1773-1785, 2017.
107. Lambert MP, Meng R, Xiao L, et al: Intramedullary megakaryocytes internalize released platelet factor 4 and store it in alpha granules, *J Thromb Haemost* 13(10):1888-1899, 2015.
108. Zhao M, Perry JM, Marshall H, et al: Megakaryocytes maintain homeostatic quiescence and promote post-injury regeneration of hematopoietic stem cells, *Nat Med* 20(11):1321-1326, 2014.
109. Bruns I, Lucas D, Pinho S, et al: Megakaryocytes regulate hematopoietic stem cell quiescence through CXCL4 secretion, *Nat Med* 20(11):1315-1320, 2014.
110. Kohler A, De Filippo K, Hasenberg M, et al: G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands, *Blood* 117(16):4349-4357, 2011.
111. Sandrock B, Hudson KM, Williams DE, et al: Cytokine production by a megakaryocytic cell line. In Vitro Cell, *Dev Biol Anim* 32(4):225-233, 1996.
112. Beaulieu LM, Lin E, Mick E, et al: Interleukin 1 receptor 1 and interleukin 1beta regulate megakaryocyte maturation, platelet activation, and transcript profile during inflammation in mice and humans, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(3):552-564, 2014.
113. Nhek S, Clancy R, Lee KA, et al: Activated platelets induce endothelial cell activation via an interleukin-1beta pathway in systemic lupus erythematosus, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37(4):707-716, 2017.
114. Jiang S, Levine JD, Fu Y, et al: Cytokine production by primary bone marrow megakaryocytes, *Blood* 84(12):4151-4156, 1994.
115. Humble JG, Jayne WH, Pulvertaft RJ: Biological interaction between lymphocytes and other cells, *Br J Haematol* 2(3):283-294, 1956.
116. Larsen TE: Emperipolesis of granular leukocytes within megakaryocytes in human hemopoietic bone marrow, *Am J Clin Pathol* 53(4):485-489, 1970.
117. Cashell AW, Buss DH: The frequency and significance of megakaryocytic emperipolesis in myeloproliferative and reactive states, *Ann Hematol* 64(6):273-276, 1992.
118. Thiele J, Schneider G, Hoeppner B, et al: Histomorphometry of bone marrow biopsies in chronic myeloproliferative disorders with associated thrombocytosis—features of significance for the diagnosis of primary (essential) thrombocythaemia, *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 413(5):407-417, 1988.
119. Thiele J, Kuemmel T, Sander C, et al: Ultrastructure of bone marrow tissue in so-called primary (idiopathic) myelofibrosis-osteomyelosclerosis (agnogenic myeloid metaplasia). I. Abnormalities of megakaryopoiesis and thrombocytes, *J Submicrosc Cytol Pathol* 23(1):93-107, 1991.
120. Cunin P, Bouslama R, Machlus KR, et al: Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets, *Elife* 8, 2019, 1; 8:pii:e44031.
121. Selroos O: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 1:136-140, 1972.
122. Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al: Thrombocytosis of active rheumatoid disease, *Ann Rheum Dis* 42:545-549, 1983.
123. Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, et al: Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 23:49-60, 2003.
124. Adachi JD, Bensen WG, Kassam Y, et al: Gold induced thrombocytopenia: 12 cases and a review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 16:287-293, 1987.
125. Bowman SJ: Hematological manifestations of rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 31:251-259, 2002.
126. Gitz E, Pollitt AY, Gitz-Francois JJ, et al: CLEC-2 expression is maintained on activated platelets and on platelet microparticles, *Blood*, 2014.
127. Wang F, Wang NS, Yan CG, et al: The significance of platelet activation in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 26:768-771, 2007.
128. Riddle JM, Bluhm GB, Pitchford WC, et al: A comparative study of platelet reactivity in arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 370:22-29, 1981.
129. Mac Mullan PA, Peace AJ, Madigan AM, et al: Platelet hyperreactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: a novel finding and potential therapeutic target, *Rheumatology (Oxford)* 49:240-245, 2010.
130. Knijff-Dutmer EA, Koerts J, Nieuwland R: Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46:1498-1503, 2002.
131. Bunescu A, Seideman P, Lenkei R, et al: Enhanced Fcgamma receptor I, alphaMbeta2 integrin receptor expression by monocytes and neutrophils in rheumatoid arthritis: interaction with platelets, *J Rheumatol* 31:2347-2355, 2004.
132. Sellam J, Proulle V, Jungel A, et al: Increased levels of circulating microparticles in primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity, *Arthritis Res Ther* 11:R156, 2009.
133. Goules A, Tzioufas AG, Manousakis MN, et al: Elevated levels of soluble CD40 ligand (sCD40L) in serum of patients with systemic autoimmune diseases, *J Autoimmun* 26:165-171, 2006.
134. Pamuk GE, Vural O, Turgut B, et al: Increased platelet activation markers in rheumatoid arthritis: are they related with subclinical atherosclerosis? *Platelets* 19:146-154, 2008.
135. Gitz E, Pollitt AY, Gitz-Francois JJ, et al: CLEC-2 expression is maintained on activated platelets and on platelet microparticles, *Blood* 124:2262-2270, 2014.
136. Ginsberg MH, Breth G, Skosey JL: Platelets in the synovial space, *Arthritis Rheum* 21:994-995, 1978.
137. Yaron M, Djaldetti M: Platelets in synovial fluid, *Arthritis Rheum* 21:607-608, 1978.
138. Endresen GK: Investigation of blood platelets in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 10:204-208, 1981.
139. Cloutier N, Pare A, Farndale RW, et al: Platelets can enhance vascular permeability, *Blood* 120:1334-1343, 2012.
140. Schumacher HR Jr: Synovial membrane and fluid morphologic alterations in early rheumatoid arthritis: microvascular injury and virus-like particles, *Ann N Y Acad Sci* 256:39-64, 1975.
141. Del Rey MJ, Fare R, Izquierdo E, et al: Clinicopathological correlations of podoplanin (gp38) expression in rheumatoid synovium and its potential contribution to fibroblast platelet crosstalk, *PLoS ONE* 9:e99607, 2014.
142. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al: Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production, *Science* 327:580-583, 2010.
143. Cloutier N, Tan S, Boudreau LH, et al: The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes, *EMBO Mol Med* 5:235-249, 2013.
144. Gyorgy B, Szabo TG, Turiak L, et al: Improved flow cytometric assessment reveals distinct microvesicle (cell-derived microparticle) signatures in joint diseases, *PLoS ONE* 7:e49726, 2012.
145. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, et al: Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA secreted phospholipase A2 to promote inflammation, *Blood* 124:2173-2183, 2014.
146. Biro E, Nieuwland R, Tak PP, et al: Activated complement components and complement activator molecules on the surface of

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cell-derived microparticles in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals, *Ann Rheum Dis* 66:1085-1092, 2007.
147. Pekin TJ Jr, Zvaifler NJ: Hemolytic complement in synovial fluid, *J Clin Invest* 43:1372-1382, 1964.
148. Britton MC, Schur PH: The complement system in rheumatoid synovitis. II. Intracytoplasmic inclusions of immunoglobulins and complement, *Arthritis Rheum* 14:87-95, 1971.
149. Bozza FA, Shah AM, Weyrich AS, et al: Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury, and inflammation, *Am J Respir Cell Mol Biol* 40:123-134, 2009.
150. Vieira de Abreu A, Rondina MT, Weyrich AS, et al: Michelson AD, editor: Platelets, ed 3, Amsterdam, 2013, Elsevier, pp 733-767.
151. Schumacher HR Jr: Microvascular permeability and the effects of joint motion, *Scand J Rheumatol Suppl* 101:17-20, 1995.
152. Schumacher HR Jr: Ultrastructure of the synovial membrane, *Ann Clin Lab Sci* 5:489-498, 1975.
153. Mott PJ, Lazarus AH: CD44 antibodies and immune thrombocytopenia in the amelioration of murine inflammatory arthritis, *PLoS ONE* 8:e65805, 2013.
154. Ferro D, Basili S, Roccaforte S, et al: Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 42:2689-2697, 1999.
155. Nagahama M, Nomura S, Ozaki Y, et al: Platelet activation markers and soluble adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity* 33:85-94, 2001.
156. Tam LS, Fan B, Li EK, et al: Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia, *J Rheumatol* 30:1479-1484, 2003.
157. Ekdahl KN, Bengtsson AA, Andersson J, et al: Thrombotic disease in systemic lupus erythematosus is associated with a maintained systemic platelet activation, *Br J Haematol* 125:74-78, 2004.
158. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, et al: Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Br J Haematol* 115:451-459, 2001.
159. Nielsen CT: Circulating microparticles in systemic lupus erythematosus, *Dan Med J* 59:B4548, 2012.
160. Pretorius E, du Plooy J, Soma P, et al: An ultrastructural analysis of platelets, erythrocytes, white blood cells, and fibrin network in systemic lupus erythematosus, *Rheumatol Int* 34:1005-1009, 2014.
161. Zhang W, Dang S, Wang J, et al: Specific cross-reaction of anti-dsDNA antibody with platelet integrin GPIIIa49-66, *Autoimmunity* 43:682-689, 2010.
162. Beardsley DS: Platelet autoantigens: identification and characterization using immunoblotting, *Blut* 59:47-51, 1989.
163. Takahashi H, Moroi M: Antibody against platelet membrane glycoprotein VI in a patient with systemic lupus erythematosus, *Am J Hematol* 67:262-267, 2001.
164. Reveille JD: The genetic basis of autoantibody production, *Autoimmun Rev* 5:389-398, 2006.
165. Balada E, Villarreal-Tolchinsky J, Ordi-Ros J, et al: Multiplex family-based study in systemic lupus erythematosus: association between the R620W polymorphism of PTPN22 and the FcgammaRIIa (CD32A) R131 allele, *Tissue Antigens* 68:432-438, 2006.
166. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al: Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 2:47-63, 2010.
167. Berlacher MD, Vieth JA, Heflin BC, et al: FcgammaRIIa ligation induces platelet hypersensitivity to thrombotic stimuli, *Am J Pathol* 182:244-254, 2013.
168. Johnson RJ, Alpers CE, Pritzl P, et al: Platelets mediate neutrophil-dependent immune complex nephritis in the rat, *J Clin Invest* 82:1225-1235, 1988.
169. Zoja C, Remuzzi G: Role of platelets in progressive glomerular diseases, *Pediatr Nephrol* 9:495-502, 1995.
170. Pereira J, Alfaro G, Goycoolea M, et al: Circulating platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Association with increased thrombin generation and procoagulant state, *Thromb Haemost* 95:94-99, 2006.
171. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al: A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis, *Arthritis Rheum* 48:719-727, 2003.
172. Robles-Carrillo L, Meyer T, Hatfield M, et al: Anti-CD40L immune complexes potently activate platelets in vitro and cause thrombosis in FCGR2A transgenic mice, *J Immunol* 185:1577-1583, 2010.
173. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, et al: Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 46:3251-3258, 2002.
174. Postlethwaite AE, Chiang TM: Platelet contributions to the pathogenesis of systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 19:574-579, 2007.
175. Silveri F, De Angelis R, Poggi A, et al: Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis, *Scand J Rheumatol* 30:290-296, 2001.
176. Chiang TM, Takayama H, Postlethwaite AE: Increase in platelet non-integrin type I collagen receptor in patients with systemic sclerosis, *Thromb Res* 117:299-306, 2006.
177. Wang F, Yan CG, Xiang HY, et al: The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 27:767-769, 2008.
178. Hara T, Shimizu K, Ogawa F, et al: Platelets control leukocyte recruitment in a murine model of cutaneous Arthus reaction, *Am J Pathol* 176:259-269, 2010.
179. Pauling JD, O'Donnell VB, McHugh NJ: The contribution of platelets to the pathogenesis of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, *Platelets* 24:503-515, 2013.
180. Iversen LV, Ostergaard O, Ullman S, et al: Circulating microparticles and plasma levels of soluble E- and P-selectins in patients with systemic sclerosis, *Scand J Rheumatol* 42:473-482, 2013.
181. Guiducci S, Distler JH, Jungel A, et al: The relationship between plasma microparticles and disease manifestations in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:2845-2853, 2008.
182. Oyabu C, Morinobu A, Sugiyama D, et al: Plasma platelet-derived microparticles in patients with connective tissue diseases, *J Rheumatol* 38:680-684, 2011.
183. Pamuk GE, Turgut B, Pamuk ON, et al: Increased circulating platelet-leucocyte complexes in patients with primary Raynaud's phenomenon and Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a comparative study, *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:297-302, 2007.
184. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al: Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine, *Rheumatology (Oxford)* 40:1038-1043, 2001.

18 Principios de señalización

ABEL SUAREZ-FUEYO, VAISHALI R. MOULTON Y GEORGE C. TSOKOS

PUNTOS CLAVE

- Las células del sistema inmunitario detectan los estímulos ambientales a través de receptores que pueden expresarse en la superficie celular o pueden ser intracelulares.
- La interacción de los ligandos con los receptores inicia cascadas de señalización que transmiten los estímulos extracelulares al interior de la célula y modifican la función celular.
- Las vías de señalización normalmente consisten en la fosforilación (por cinasas) y la desfosforilación (por fosfatasas) de las moléculas.
- En último término, la señalización da lugar a respuestas celulares como cambios en el crecimiento, la activación, la proliferación y la diferenciación.

Introducción

Las células inmunitarias responden a una inmensa variedad de estímulos para realizar su función en el mantenimiento del sistema inmunitario. Las señales fisiológicas e inocuas y las externas o peligrosas deben ser reconocidas y comunicadas a la célula, donde terminan en respuestas celulares como cambios en su forma, motilidad, crecimiento, activación, diferenciación o producción de moléculas efectoras. Las diferentes cascadas de moléculas que interaccionan conectan los estímulos percibidos y transmiten la información al citoplasma y/o al núcleo para iniciar estas funciones efectoras, bien directamente, o bien a través de la iniciación de programas de transcripción génica y traducción proteica. Las vías de señalización pueden clasificarse en función de los mecanismos por los cuales se detectan los estímulos ambientales, como interacciones mediadas por receptores de superficie o detección intracelular de moléculas liposolubles. La señalización mediada por receptores puede clasificarse a su vez según la presencia o ausencia de actividad enzimática. Este capítulo se centra en los conceptos fundamentales de la señalización basada en estos grupos de receptores y sus vías intracelulares.

Receptores con actividad enzimática

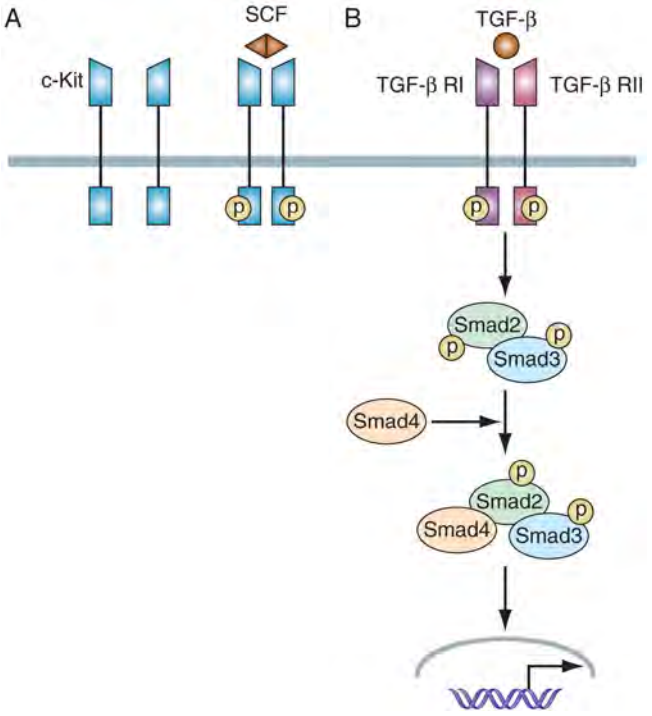
Muchos ligandos son hidrosolubles, y por ello la bicapa lipídica de la membrana plasmática es impermeable a ellos; tienen que interaccionar con receptores relacionados de la superficie celular. Estos ligandos incluyen antígenos, inmunocomplejos, quimiocinas, citocinas y componentes microbianos. La interacción de los ligandos con sus receptores inicia una actividad catalítica distal con captación de moléculas de señalización o moléculas adaptadoras similares. Los receptores con actividad enzimática constan de dominios extracelulares de unión al ligando, dominios que abarcan la membrana y dominios de señalización intracelular. La actividad enzimática del receptor puede ser actividad cinasa, fosfatasa o guanilato ciclasa.

Una clase común de estos receptores es la familia del receptor tirosina cinasa (RTK). La familia RTK humana consta de 20 subfamilias que detectan ligandos como factor de células madre (SCF), insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor estimulante de colonias (CSF) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF)[1]. Generalmente, estos receptores están inactivos hasta que se unen a los ligandos, lo cual induce su agrupación y dimerización de los receptores y la autofosforilación de sus dominios cinasa (fig. 18.1A). Con la activación se reclutan otras cinasas u otras moléculas citoplasmáticas para la estimulación y transmisión de las señales en sentido distal. Además de la unión al receptor, los ligandos también pueden mediar la dimerización del receptor junto con moléculas accesorias. El FGF, por ejemplo, se asocia con proteoglucanos de sulfato de heparano para formar enlaces cruzados y dimerizar los receptores de FGF (FGFR)[2]. Algunos receptores pueden dimerizarse incluso en ausencia de ligandos, como el receptor de insulina unido por disulfuro y los receptores del factor de crecimiento similar a insulina (IGF) 1. La unión del ligando induce cambios estructurales que activan a estos receptores y producen señales mediante diversos mecanismos[1].

La fosforilación tiene lugar en los residuos de tirosina, serina o treonina. El residuo fosfotirosina es reconocida por proteínas que contienen homología Src (SH) 2 y por dominios de unión a fosfotirosina (PTB). Estas proteínas pueden ser cinasas o fosfatasas, o carecer de actividad enzimática y actuar como intermediarias conocidas como *proteínas adaptadoras*. Las proteínas con dominio SH2 son la fosfolipasa Cγ (PLC-γ), la fosfatidilinositol 3-OH cinasa (PI3K) y las SHP fosfatasas. Grb-2 e IRS son ejemplos de proteínas adaptadoras, y Grb-2 recluta el factor de intercambio del nucleótido guanina (GEF) SOS. SOS activa la pequeña proteína G Ras para inducir la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK).

El factor de crecimiento transformante β (TGF-β) es una citocina antiinflamatoria que se une a receptores similares a los de la familia RTK y regula diversos procesos celulares[3]. La superfamilia del ligando TGF-β incluye proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento y diferenciación (GDF), activina y TGF-β1, 2 y 3. La unión de TGF-β a un receptor tipo II que lleva una serina/treonina cinasa media la fosforilación de un receptor tipo I para formar un complejo heterotrimérico con el ligando. Este complejo recluta y fosforila las proteínas

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 18.1** (A) Se muestra el receptor tirosina cinasa c-Kit, el receptor para el factor de células madre (SCF), en la forma inactiva como monómeros *(izquierda).* Con la unión a su ligando, el receptor se dimeriza y los dominios cinasa se fosforilan entre sí *(derecha).* (B) Diagrama esquemático de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF-β)-TGFβR. *P,* fosfato.

SMAD intracelulares. Las proteínas SMAD son Smad activadas por receptor (r-Smad) 1, 2, 3, 5 y 9. Una vez fosforiladas, las r-Smad 2 y 3 se oligomerizan con un mediador común, Smad4, y se transfieren al núcleo para regular la transcripción génica (fig. 18.1B)[4].

Algunos receptores tienen actividad fosfatasa y se denominan *proteína tirosina fosfatasas* (PTP). Por ejemplo, las cinasas de la familia Src contienen un residuo tirosina activador y otro inhibidor. La cinasa Src C-terminal (Csk) fosforila la tirosina inhibidora, mientras que la tirosina fosfatasa transmembrana CD45 elimina este fosfato que se requiere para iniciar la señalización en los linfocitos.

Receptores que reclutan moléculas con actividad enzimática

Inmunorreceptores: receptor de linfocitos T, receptor de linfocitos B y receptores FcR

Las células inmunitarias expresan receptores de reconocimiento de antígeno que se generan y seleccionan de forma compleja[5,6]. Los linfocitos T y los linfocitos T NK *(natural killer)* expresan el receptor de linfocitos T (TCR) y reconocen péptidos o lípidos asociados con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o con CD1d, respectivamente. Los linfocitos B reconocen antígenos solubles a través del receptor de linfocitos B (BCR). Las células linfocíticas y mielocíticas, al igual que las células NK y los macrófagos, expresan receptores de la familia FcR, que causan la activación con la detección de anticuerpos al formar un complejo con el antígeno. Estos receptores son complejos heteromultiméricos, con una subunidad de una o dos cadenas que reconocen el ligando, correceptores (cD4, CD8 o CD19) y moléculas asociadas o adaptadoras que contienen de uno a seis motivos tirosínicos de activación del inmunorreceptor (ITAM, *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) (fig. 18.2).

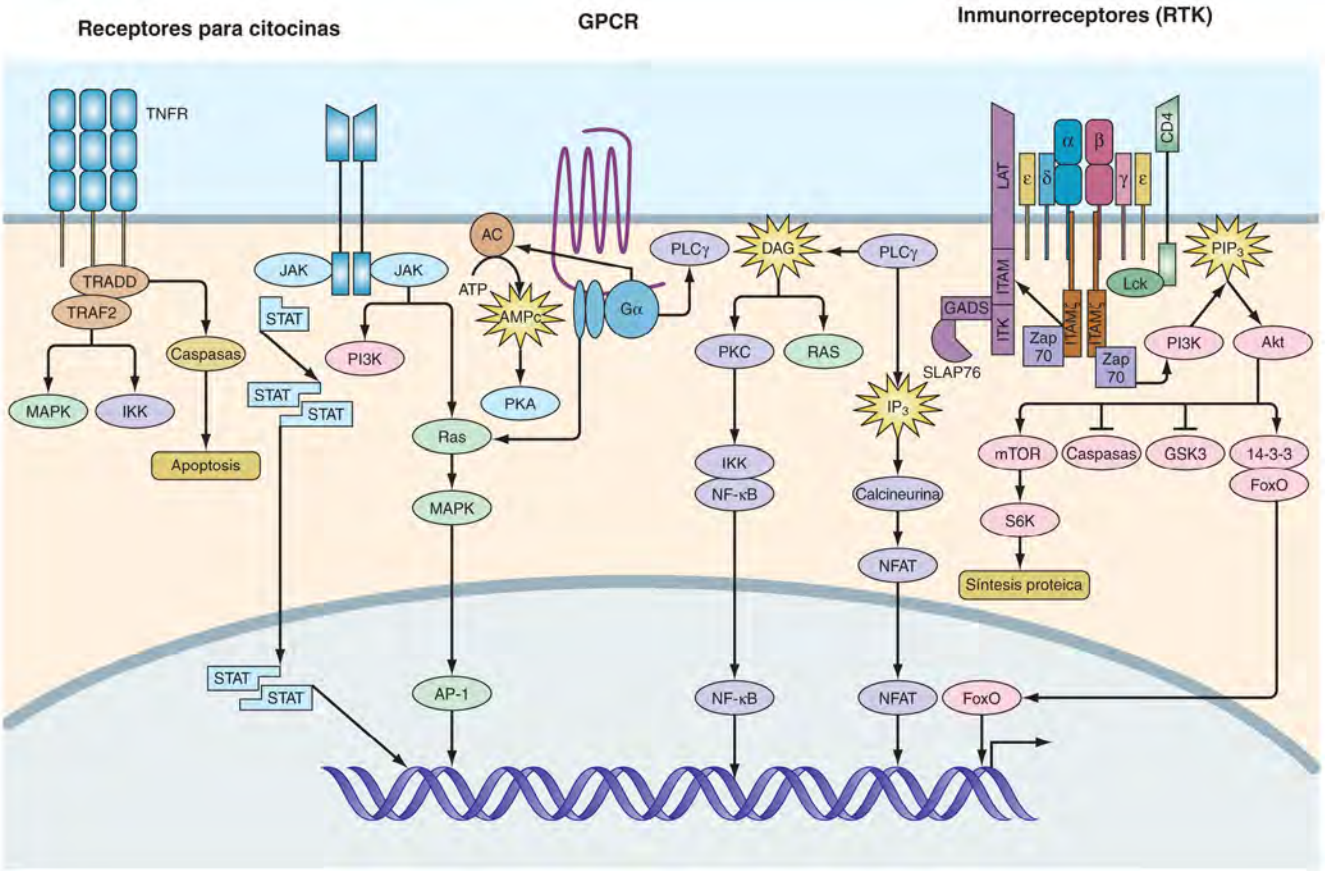
El reconocimiento del antígeno por el inmunorreceptor y el correceptor desencadena el reclutamiento y la activación de cinasas proximales de membrana, como Src, Syk y Tec, que fosforilan las tirosinas de los dominios ITAM en las cadenas asociadas con los inmunorreceptores. La familia Src de las fosfotirosina cinasas (PTK) consta de ocho cinasas (Fgr, Fyn, Src, Yes, Blk, Hck, Lck, Lyn), que se reclutan mediante su dominio SH2. La familia Tec consta de cinco cinasas diferentes (Bmx, Btk, Itk, Tec y Txk/Rlk), que se transfieren hasta la membrana plasmática mediante su dominio con homología de pleckstrina (PH) para unirse a PIP_3. Alternativamente, son reclutadas a través de sus dominios SH2, que reconocen los patrones ITAM de las proteínas adaptadoras (p. ej., BLNK en los linfocitos B o SLP-76 y LAT en los linfocitos T). La principal diana distal de las cinasas Tec es PLC-γ[7,8]. Su función está regulada por la cinasa Csk y la proteína tirosina fosfatasa CD45.

La fosforilación de ITAM lleva al reclutamiento y la activación de las cinasas de la familia Syk reclutadas a través de los dominios SH2. Los BCR reclutan las Syk, mientras que ZAP-70 se une a las fosfo-ITAM del CD3ζ en el TCR. Ambas cinasas están implicadas en la señalización de los receptores Fc porque Syk se asocia con su cadena γ común, aunque algunos incorporan CD3ζ para reclutar ZAP-70. Después, estas sufren una autofosforilación para crear zonas de interacción con las proteínas SH2[7].

Receptores coestimuladores

La activación de los linfocitos T requiere dos señales, una mediada por el receptor del linfocito T y una segunda señal llamada *coestimulación.* Esta señal la proporciona una familia de moléculas receptor-ligando que median las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos (CPA). Una de las vías de coestimulación mejor estudiadas es la B7/CD28. B7-1 y B7-2 se expresan en las CPA y se unen a CD28 de los linfocitos T. Esta interacción desencadena una señalización distal que amplifica la señal primaria e inicia respuestas efectoras. CD28 sufre fosforilación por Lck y activa las vías de PLC-γ y PI3K/Akt. Una consecuencia importante de esta vía de señalización es la mejora de la estabilidad del ARNm de la IL-2, responsable del espectacular incremento de secreción de IL-2. El antígeno del linfocito T citotóxico (CTLA) 4 tiene una estructura íntimamente relacionada con CD28, puede unirse a moléculas de B7 con mucha más avidez y frena la activación y proliferación de los linfocitos T[9]. Además del par B7-CD28, otras moléculas coestimuladoras son el coestimulador inducible (ICOS) que es inducido por los linfocitos T activados e interacciona con B7-H2/ICOSL en las células dendríticas activadas, los monocitos y los linfocitos B. Otra clase de moléculas coestimuladoras es la familia de la molécula de activación de señalización linfocítica (SLAM), un subtipo de la superfamilia de las inmunoglobulinas que consta de nueve proteínas transmembrana. Las SLAM son importantes en varios tipos de células, incluidos los linfocitos T y B y las células NK, y median sus efectos a través de interacciones homofílicas y heterofílicas. Las proteínas SLAM portan un patrón de intercambio de tirosina a través del cual se unen a proteínas que llevan SH2, a proteína asociada a SLAM (SAP) y a EAT2 con elevada afinidad[10].

Una vez activados, los linfocitos T expresan otras moléculas coestimuladoras, como CD40L y el receptor de muerte celular programada (PD) 1. CD40L interacciona con CD40 en las CPA y esto induce señales que tienen importantes funciones efectoras, por ejemplo, en la activación de los linfocitos B para producir anticuerpos. Una vía coestimuladora inhibidora es la unión de PD-1 a B7-H1/PDL1 en los linfocitos T y de B7-DC/PDL2 expresado en las CPA[11]. PD-1 pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y su dominio intracelular tiene un patrón tirosínico inhibidor del inmunorreceptor (ITIM) y un patrón tirosínico de intercambio de inmunorreceptor (ITSM). La tirosina del ITSM se une a las fosfatasas SHP1 y SHP2, que actúan inhibiendo la vía PI3K/Akt. La señalización de PD-1 inhibe la



● **Fig. 18.2** Diagrama esquemático de las vías de señalización a través de los receptores para citocinas, los receptores acoplados a proteína G (GPCR) y los receptores inmunitarios. *AC,* adenilciclasa; *AP-1,* proteína activadora 1; *GADS,* receptor de factor de crecimiento unido a proteína adaptadora 2 relacionada con proteína 2; *ITAM,* motivo tirosínico de activación del inmunorreceptor; *JAK,* cinasa Janus; *LAT,* estabilizador de la activación de linfocitos T; *MAPK,* proteína cinasa activada por mitógeno; *NFAT,* factor nuclear de linfocitos T activados; *PI3K,* fosfatidilinositol 3-OH cinasa; *PIP_3,* fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; *PKA,* proteína cinasa A; *PLC,* fosfolipasa C; *SLAP,* proteína adaptadora similar a Src; *STAT,* transductora de señal y activadora de la transcripción; *TNFR,* receptor para factor de necrosis tumoral; *TRADD,* dominio de muerte asociado a TNFR; *TRAF,* factor asociado a TNFR.

inducción de la molécula de antiapoptótica Bcl-xL y factores de transcripción como T-bet, GATA3 y Eomes, que son importantes para la diferenciación del linfocito T.

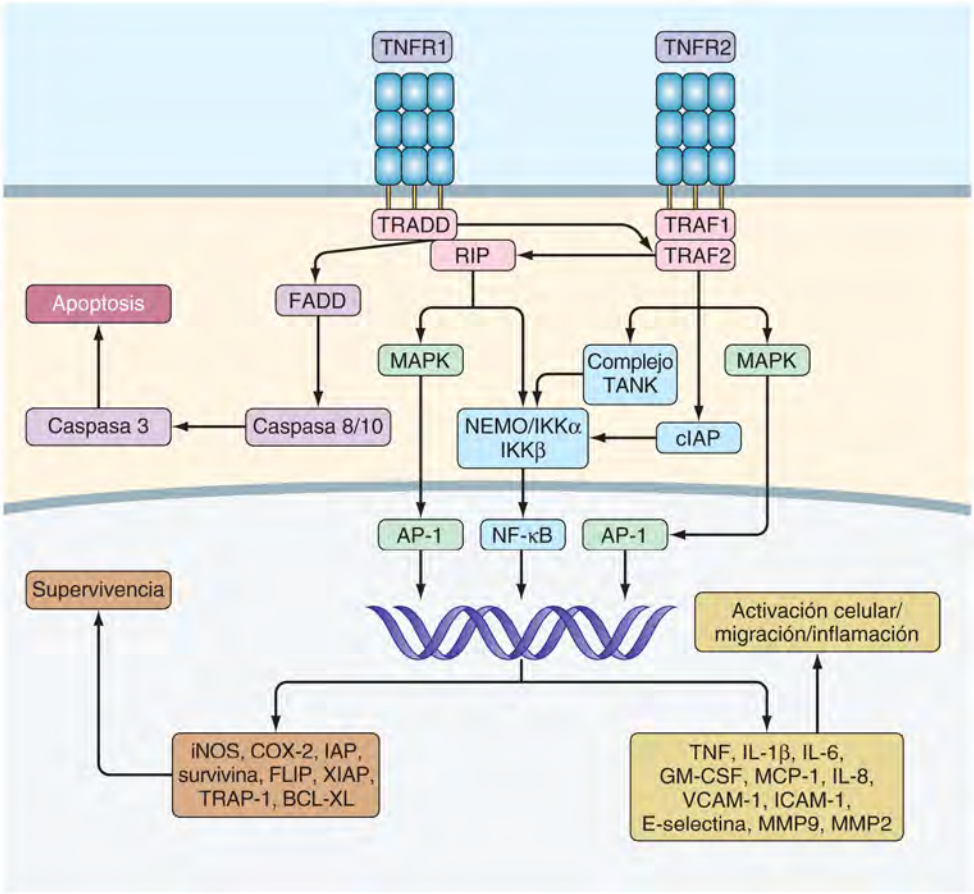
Por tanto, las señales coestimuladoras no solo activan a las células fomentando la proliferación y las funciones efectoras necesarias para la respuesta inmunitaria, sino que también son inhibidoras y frenan la activación excesiva, por lo que son importantes para la inducción de tolerancia.

Receptores de citocinas

Las citocinas son reguladores peptídicos solubles con efectos importantes sobre la homeostasis inmunitaria y la enfermedad autoinflamatoria[12]. Los receptores de citocinas se organizan en cuatro clases basándose en su dominio y estructura:

1. Los receptores clase I se caracterizan por un motivo WSXWS y pueden subdividirse según la homología estructural o el uso de subunidades de señalización compartidas. Son ejemplos los receptores para interleucina (IL) 2, IL-6, IL-7, IL-15 y también para hormonas como la eritropoyetina y la prolactina[13].
2. Los receptores clase II incluyen los de interferón (IFN) tipo I y II, IL-10, IL-20, IL-22, IL-26, IL-28 e IL-29[14]. Los IFN son glucoproteínas que suelen producirse como un efecto subsiguiente a la detección de patógenos. Se dividen en tres clases en función de los receptores que activan. Los IFN tipo I se unen al receptor de IFNA (IFNAR); este grupo incluye IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-κ e IFN-ω. El IFN-γ es el único miembro del tipo II en el ser humano y se une al IFNGR. Los IFN tipo III activan un complejo receptor que consta de IL-10R2 e IFNLR1; este grupo incluye IL-29, IL-28A e IL-28B. La activación estimula las cascadas de la cinasa Janus (JAK)/transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) y los cambios transcripcionales realizados en cooperación con las proteínas del factor regulador de interferón (IRF). La expresión de los denominados *genes de firma de interferón* (ISG, *interferon signature genes*) promueve actividades antivirales, una mayor presentación por el MHC y la apoptosis.
3. Los receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF) comparten estructuras con algunos receptores no citocínicos, como CD95[15]. La superfamilia del TNF consta de 19 ligandos y 29 receptores, que desempeñan funciones diversas en la inflamación, la apoptosis y la proliferación[16]. El TNF y la linfotoxina α (también denominada *TNF-β*) fueron los dos primeros miembros identificados y comparten alrededor del 50% de homología en su secuencia proteica. Otros miembros de esta superfamilia son la linfotoxina β, CD40L, FasL, CD30L, 4-1BBL, CD27L, OX40L, ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), ligando similar a linfotoxina competitivo con gD-1 HSV para HVEM expresado en linfocitos T (LIGHT), receptor activador

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 18.3** Vías transmisoras de señales del receptor 1 para el factor de necrosis tumoral (TNFR1) y el TNFR2. *AP,* proteína activadora; *BCL,* linfoma de linfocitos B; *cIAP,* inhibidores celulares de la apoptosis; *COX,* ciclooxigenasa; *FADD,* proteína asociada a Fas con dominio de muerte; *FLIP,* proteína inhibidora similar a FLICE; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *IAP,* inhibidora de la apoptosis; *ICAM,* molécula de adhesión intercelular; *IKK,* cinasa IκB (inhibidora de κB); *IL,* interleucina; *iNOS,* sintasa de óxido nítrico inducible; *MAPK,* proteína cinasas activadas por mitógeno; *MCP,* proteína quimiotáctica de monocitos; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NEMO,* modulador esencial de NF-κB; *NF-κB,* factor nuclear κB; *RIP,* serina/treonina-proteína cinasa 1 de interacción con receptor; *TANK*, activador de NF-κB asociado con miembros de la familia TRAF; *TRADD,* receptor para factor de necrosis tumoral tipo 1 asociado con dominio de muerte; *TRAP,* proteína asociada a receptor para TNF; *VCAM,* proteína de adhesión celular vascular; *XIAP,* proteína inhibidora de apoptosis ligada al cromosoma X.

del ligando NF-κB (RANKL), inductor débil de apoptosis relacionado con TNF (TWEAK), ligando inductor de proliferación (APRIL), factor de activación de linfocitos B (BAFF), inhibidor del crecimiento celular endotelial vascular (VEGI), ectodisplasina A (EDA) A1, EDA-A2 y ligando de la familia del receptor para TNF (TNFR) inducido por glucocorticoides (GITRL). El TNF se une a dos receptores distintos: TNFR1 y TNFR2 (fig. 18.3). Los receptores de la superfamilia del TNF se pueden clasificar en función de la presencia o ausencia de un dominio de muerte (DD, *death domain*) intracelular, de los cuales los receptores que contienen D tienen una expresión ubicua. TNFR1 contiene un DD y se expresa en prácticamente todos los tipos de células, mientras que TNFR2 se expresa principalmente en células inmunitarias, células endoteliales y células nerviosas. El TNF se expresa en forma soluble y como proteína transmembrana en la superficie celular, mientras que la linfotoxina α solo se expresa como proteína soluble. La señalización de TNF induce varias vías de señalización, como la activación de NF-κB, MAPK y la apoptosis.

4. Los receptores para IL-1 pueden considerarse análogos a los receptores tipo Toll (TLR)[17].

Estos complejos receptores presentan dos o más subunidades con un solo tramo transmembrana con dominios que reclutan proteínas de señalización tras su activación, y subunidades con dominios de unión extracelulares. Mientras que los receptores de citocinas clase I y II usan la vía de señalización JAK-STAT, los TNFR usan moléculas adaptadoras llamadas *factores asociados a los TNFR* (TRAF) para reclutar complejos con diferentes funciones.

Moléculas de adhesión

Diversas funciones celulares, como la activación de los linfocitos, la migración y la interacción célula-célula, involucran a moléculas de adhesión. Estas son las selectinas, las integrinas y las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La selectina L (CD62L) es importante para el alojamiento de los linfocitos en los tejidos linfáticos. Los linfocitos activados reducen la selectina L y aumentan otras moléculas de adhesión/migratorias, como CD44, una proteína transmembrana que reconoce al ácido hialurónico y es fundamental para la migración a las zonas de inflamación periféricas. CD44 carece de actividad cinasa intrínseca, pero su dominio citoplasmático se asocia

con las cinasas Lck y Fyn, de la familia Src. Además, la cola citoplasmática se une a las proteínas fosforiladas ezrina/radixina/moesina (pERM), que forman enlaces cruzados entre la proteína actina del citoesqueleto y CD44[18]. La señalización de CD44 también activa las vías de supervivencia celular PI3K/Akt[19].

Las integrinas son proteínas heterodiméricas de la superficie celular que aportan interacciones con otras células y con la matriz extracelular, permitiendo la migración a las zonas efectoras. Diversas quimiocinas pueden activar a las integrinas para mediar la migración a los tejidos linfáticos o no linfáticos. Las integrinas del linfocito T incluyen el antígeno asociado a la función del leucocito (LFA) 1, LPAM-1 y el antígeno de activación muy tardía (VLA) 4, que se unen a los miembros de la superfamilia de la inmunoglobulina ICAM-1, MAdCAM-1 y VCAM-1, respectivamente. La activación de la integrina da lugar a una señal de dentro afuera que regula la afinidad del receptor para la integrina por los ligandos extracelulares. Los elementos de esta vía de señalización son la pequeña GTPasa RAP1 y sus GEF talina y kindlina 3[20-22].

Receptores con siete dominios transmembrana

Receptores acoplados a la proteína G

Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) son una gran familia de aproximadamente 350 miembros que se unen a diversos ligandos, como hormonas, lípidos, quimiocinas y leucotrienos. Son proteínas que cuentan con siete dominios transmembrana que se asocian con una proteína G trimérica intracelular (α, β o γ), y se organizan en cinco familias: rodopsina, secretina, glutamato, de adhesión y Frizzled/Taste2 (tabla 18.1). La unión al ligando induce el intercambio de guanina difosfato (GDP) por guanina trifosfato (GTP) y la disociación de las subunidades Gα y β de la subunidad del receptor.

Basándose en sus subunidades α, las proteínas G se dividen en cuatro subfamilias: Gαs, Gαi/o, Gαq/11 y Gα12/13. Cada Gα tiene dianas específicas: Gαs y Gαi/o activan o inhiben la adenilciclasa (AC), regulando las concentraciones de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) para influir en varios canales iónicos y en la activación de la proteína cinasa A (PKA), mientras que Gαq/11 activa a la fosfolipasa C (PLC) β para generar IP_3 y diacilglicerol (DAG) a partir de PIP_2, lo que causa finalmente la activación de la vía del Ca^{2+} y la proteína cinasa C (PKC). Las dianas de Gα12/13 son tres RhoGEF que activan la pequeña GTPasa Rho, fundamental para la regulación del citoesqueleto a través de la vía MAPK activada por el estrés. Alternativamente, los complejos Gβγ regulan varios canales iónicos que son isoformas específicas de AC, PLC y PI3K (v. fig. 18.2)[23]. Los dímeros Gβγ activan las proteínas G de la familia Rho para regular la reorganización de los filamentos de actina y, por tanto, inducen cambios citoesqueléticos e influyen en el tráfico celular. Estos cambios son importantes en respuesta a quimiocinas, anafilotoxinas o histamina. La esfingosina-1-fosfato (S1P) es una molécula lipídica de señalización presente en la sangre y la linfa. Su receptor se expresa de forma abundante en las células endoteliales y es importante para la salida de los linfocitos del timo y los ganglios linfáticos.

Vías de señalización tipo wingless

La vía de señalización tipo wingless (Wnt) es una vía compleja[24] que, según la naturaleza de los ligandos y los eventos posteriores, se puede dividir en dos clases: las vías canónica y no canónica. La vía canónica incluye ligandos de la clase Wnt1 (Wnt2, Wnt3, Wnt3a y Wnt8a), que se unen a los receptores Frizzled (Frz) y sus correceptores, LRP5 y LRP6. Cuando se activan, Frz y LRP reclutan e inhiben el complejo de destrucción citoplasmático de APC/Axina, integrado por proteína cinasas como la caseína cinasa (CK) 1 y la glucógeno-sintasa cinasa (GSK) 3b, la proteína supresora tumoral de la poliposis adenomatosa del colon y la proteína de andamiaje axina, para estabilizar la β-catenina[25]. La vía canónica Wnt interviene principalmente en la proliferación y la diferenciación celulares[26].

La señalización de Wnt no canónica se inicia por los tipos Wnt5a (Wnt4, Wnt5a, Wnt5b, Wnt6, Wnt7a y Wnt11), que se unen a los receptores Frz, activan Dishevelled (Dvl) y, dependiendo de la respuesta fenotípica, se clasifican como vías Wnt/polaridad celular planar (PCP) o Wnt/Ca^{2+}[27,28]. La vía Wnt/Ca^{2+} activa la vía de la fosfolipasa C (PLC), que da lugar a la liberación de calcio y la activación de PKC, CaMKII y calcineurina, así como del factor nuclear NFAT (factor de transcripción asociado con linfocitos T), para regular los reordenamientos citoesqueléticos, la adhesión celular y la migración[29]. En la vía de la PCP, los ligandos Wnt son reconocidos por los complejos Frz/receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico (ROR)/RTK[30]. Esta vía activa a Rho y Rac[31], lo que provoca reordenamientos citoesqueléticos y motilidad celular a través de la activación de la cinasa asociada a Rho (ROCK)[32] y la vía de señalización de la cinasa c-Jun N-terminal (JNK)[31].

TABLA 18.1 Ejemplos de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y sus ligandos

Superfamilia GPCR	Familia GPCR	GPCR	Ligandos
Rodopsina	Receptor para adenosina	$A_{2A}R$	Adenosina
	Receptor para quimiocina	CXCR4	SDF1
		CCR2	CCL2
		CCR3	CCL5 CCL7 CCL11 CCL13 CCL26
		CCR4	CCL2 CCL4 CCL5 CCL17 CCL22
		CCR5	CCL3 CCL4 CCL5
	Receptor para bradicinina	B_2R	Bradicinina
	Receptor para anafilotoxina	C5aR	C5a
	Receptor para S1P	S1P1	S1P
	Receptor para proteasa activada	PAR-1	Trombina
		PAR-2	Tripsina
	Receptor para prostaglandina	EP_2/EP_4	Prostaglandina E2
Adhesión		CD97	CD55
Secretina		GCG-R	Glucagón
Glutamato		Kainato GluR	Glutamato
Frizzled/Taste2		FZ5	Wnt5a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

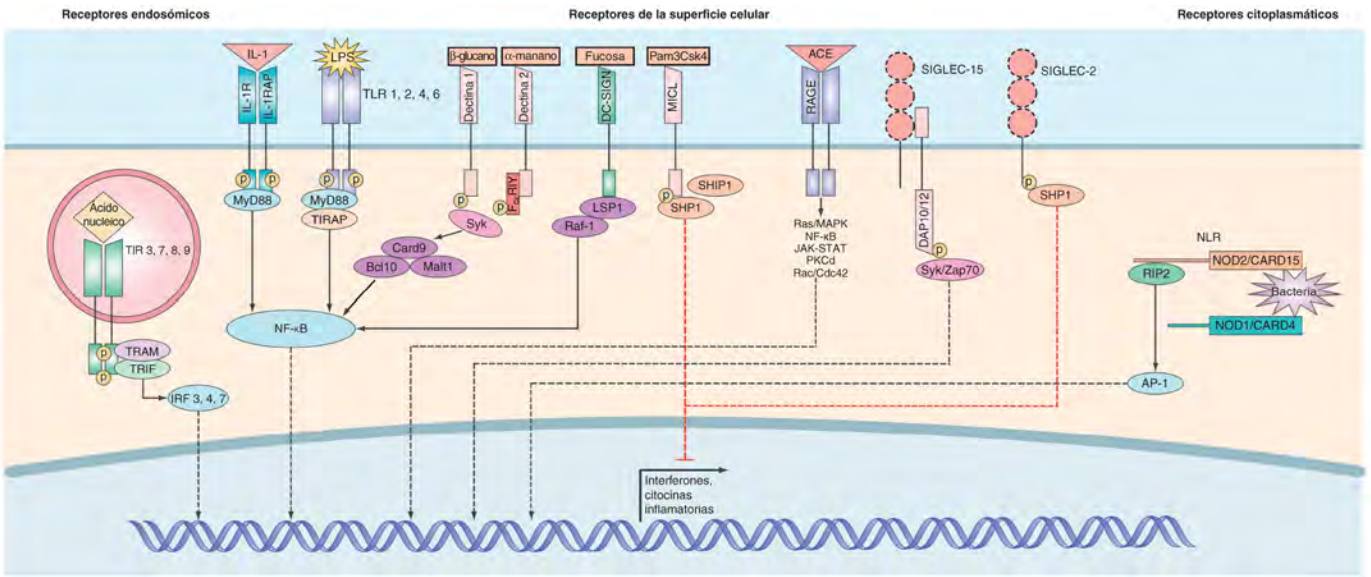
Receptores de señales innatos

Los TLR y los receptores tipo oligomerización de unión a nucleótidos (NLR) constituyen los principales sensores de microorganismos patógenos en la inmunidad innata e intervienen de forma autónoma en la célula para iniciar respuestas antimicrobianas, como la inflamación y la apoptosis (fig. 18.4). El principal efecto distal en las cascadas iniciadas por el reconocimiento de un patrón molecular asociado a microorganismos patógenos (PAMP, *pathogen associated molecular pattern*) es la activación de la transcripción del IRF para los genes del IFN, el cual media la inflamación y la reparación tisular. Los PAMP son detectados en los endosomas y en la superficie de las células por diversos TRL. Estos receptores tienen dominios con repeticiones ricas en leucina para detectar a los ligandos, un dominio de membrana de un solo tramo y un patrón de receptor para Toll-IL-1 (TIR) intracelular para la señalización distal. Sus actividades son más relevantes en los macrófagos, los monocitos y las células dendríticas.

TLR1, 2, 4 y 6 reconocen diversas variedades de lipopolisacáridos de la endotoxina de las bacterias gramnegativas, mientras que TLR3, 7, 8 y 9 responden a los ácidos nucleicos que también pueden derivar de los virus. TLR11 detecta la proteína profilina, y el ligando para TLR10 sigue sin caracterizarse. La respuesta a la unión al ligando consiste en dimerización de los receptores, lo que fomenta el anclaje de diversas proteínas adaptadoras como el factor de diferenciación mielocítica (MyD) 88, el IFN-β inductor de proteína adaptadora que contiene el dominio TIR (TRIF), la proteína asociada a TIR (TIRAP) y la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM). Una diana distal frecuente en estas cascadas es NF-κB, que estimula la transcripción de citocinas inflamatorias e IFN.

Los NLR detectan a los PAMP citoplasmáticos y las señales inflamatorias endógenas. Los patrones habituales en estos receptores son el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) y las repeticiones ricas en leucina (LRR). En los mamíferos, existen más de 20 versiones de estos receptores. Los mejor caracterizados son NOD-1/CARD4 y NOD-2/CARD15. NOD-1 detecta el ácido mesodiaminopimélico que se encuentra en cepas gramnegativas, mientras que el ligando NOD-2 es muramil dipéptido, presente en todas las bacterias.

Los receptores de lectina tipo C (CLR) reconocen estructuras de hidratos de carbono y tienen un papel importante en la inducción de respuestas pro- y antiinflamatorias. Algunos CLR, como la dectina 1 o el receptor del grupo de la lectina DNGR1 (receptor 1 de células dendríticas y de células NK), tienen ITAM integrales en sus colas citoplasmáticas. Otros, como la dectina 2, la lectina tipo C de macrófagos (MCL, *macrophage C-type lectin*) y la lectina tipo C inducible por macrófagos (MINCLE, *macrophage-inducible C-type lectin*), utilizan la cadena γ del receptor para Fc adaptador de señales (FcRγ), mientras que NKG2D, CLEC5A y la lectina tipo C de células endoteliales del hígado y del ganglio linfático (LSECtin, *liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin*) se asocian con DAP10. Estos receptores reclutan la cinasa SYK, que activa el complejo caspasa-proteína con dominio de reclutamiento 9 (CARD9)-linfoma/leucemia B 10 (BCL-10)-proteína 1 de translocación del linfoma de tejido linfático asociado a mucosas (MALT1) para inducir respuestas proinflamatorias dependientes de NF-κB. DC-SIGN se asocia con la proteína adaptadora LSP1 (proteína 1 específica de linfocitos 1) y puede reclutar la serina/treonina proteína cinasa RAF-señalosoma, lo que da lugar a la fosforilación y acetilación de p65 y, por tanto, aumenta las respuestas proinflamatorias. La p65 fosforilada también puede interactuar con el factor de transcripción RELB para formar un dímero transcripcionalmente inactivo durante la señalización no canónica del NF-κB desencadenada por dectina 1. DAP10 recluta la subunidad p85 de PI3K y un complejo de señalización constituido por la proteína 2 unida al receptor de factor de crecimiento y por VAV1 (GRB2-VAV1), lo que da lugar a la activación de la cinasa regulada por señal extracelular 1 (ERK1) y ERK2. Otros CLR, como la lectina tipo C inhibidora mielocítica (MICL), inhiben las vías de señalización inducidas por otros receptores mediante el reclutamiento de tirosina e inositol-fosfatasas, incluidas SHIP1 y SHP1, y suele pensarse que suprimen las vías inflamatorias. Otros CLR (como CD93, selectina L, layilina y trombomodulina) activan



● **Fig. 18.4** Diagrama esquemático de la señalización a través de receptores endosómicos, receptores tipo Toll (TLR) de la superficie celular, receptores para lectina del tipo C (CLR), receptor para productos finales de glucosilación avanzada (RAGE), lectinas tipo inmunoglobulina de unión al ácido siálico (Siglec) y receptores tipo dominio de oligomerización de unión de nucleótidos (NOD) o NLR citosólicos. *AP-1,* proteína activadora 1; *CARD,* dominio de reclutamiento de caspasa; *IL-1RAP,* proteína accesoria al receptor de IL-1; *IRF,* factor regulador de interferón; *LPS,* lipopolisacárido; *MyD88,* factor 88 de diferenciación mielocítica; *NF-κB,* factor κB nuclear; *TIRAP,* proteína adaptadora que contiene el dominio Tir; *TRAM,* molécula adaptadora relacionada con TRIF; *TRIF,* interferón β inductor de proteína adaptadora que contiene el dominio Tir.

las proteínas del complejo ERM (ezrina, radixina y moesina), lo que reorganiza el citoesqueleto de actina. La poliquistina, codificada por el gen de la poliquistosis renal 1 *(PKD1, polycystic kidney disease 1),* forma parte de un canal de Ca^{2+} y puede funcionar como receptor acoplado a la proteína G atípico, regulando varias vías de señalización intracelular, incluido el complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos (mTORC1) y la señalización de WNT-β-catenina[33]. El receptor para productos finales de la glucosilación avanzada RAGE *(receptor for advanced glycation end products)* pertenece a la familia de moléculas Ig y puede unirse a una gran variedad de ligandos, incluidos los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE, *advanced glycation end-products*) y los patrones moleculares asociados a lesión (DAMP, *damage-associated molecular patterns*), como HMGB1. El LPS y el LPA también son ligandos de RAGE, al igual que Mac-1 y el factor 1q del complemento. Dependiendo de la presencia de distintas moléculas adaptadoras y de la existencia de correceptores, la señalización de RAGE tiene especificidad celular e implica a moléculas como AKT, Egr-1, las cinasas reguladas por señal extracelular (ERK1/2), GSK3β, mDia1, MEK, NF-κB, p38, p-c-Src, PI3K, PKC, Rac, Ras, ROS, o STAT3[34].

Las lectinas tipo inmunoglobulina de unión al ácido siálico (Siglec) reconocen distintos glucoconjugados sialilados, que pueden dar lugar a la activación o a la inhibición de la respuesta inmunitaria. Estos receptores se dividen en dos subgrupos en función de su homología de secuencia: Siglec relacionadas con CD33, que muestran una baja conservación génica, pero un alto grado de identidad de secuencia, y los no relacionadas con CD-33, que constan de Siglec-1 (sialoadhesina), Siglec-2 (CD22), Siglec-4 (glucoproteína asociada con la mielina, MAG) y Siglec-15. A nivel funcional, los receptores Siglec pueden subdividirse en los que están asociados con DAP (DAP12 y DAP10), de los que Siglec-15 es el más estudiado, y los que tienen ITIM en su cola citosólica. Aunque las Siglec asociadas con DAP pueden activar las vías de Zap70 y Syk, lo que produce activación, las Siglec con ITIM reclutan SHP1 y SHP2 que inhiben las vías dependientes de cinasa[35].

Receptores de señales intracelulares

Las hormonas esteroideas, sintetizadas a partir de colesterol en las glándulas suprarrenales y las gónadas, y la vitamina D producida a partir de fuentes dietéticas o por fotoquímica en la piel, ejercen efectos directos sobre la expresión génica a través de la interacción con receptores nucleares. Debido a que son liposolubles, estas hormonas pueden difundirse a través de las membranas plasmáticas hasta el núcleo para interaccionar con receptores que modulan directamente la transcripción, lo que las convierte en dianas de fármacos habituales y potentes. Además de las moléculas endógenas, existen muchos xenobióticos que modulan estos receptores, como los disruptores endocrinos. Casi la mitad de los cerca de 50 receptores nucleares de los mamíferos tienen ligandos poco caracterizados o múltiples de baja afinidad, por lo cual se conocen como *receptores huérfanos.*

Los receptores nucleares de hormonas se dividen en dos grandes clases. Los receptores tipo I se mantienen en el citoplasma hasta que la unión del ligando produce un cambio de conformación que libera patrones de unión, como las proteínas del choque térmico, después de lo cual se transfieren al núcleo. Son ejemplos los receptores para glucocorticoides, andrógenos y estrógenos. Los agonistas de los glucocorticoides, como la dexametasona y la prednisolona, son inmunodepresores importantes. La activación no solo conduce a cambios en la expresión génica tras su transferencia al núcleo, sino que también reprime complejos de transcripción proinflamatorios como AP-1 y NF-κB.

Otro tipo de receptor nuclear tipo I importante en la señalización inmunitaria es el receptor huérfano γ relacionado con el receptor para el ácido retinoico (RAR) (RORγ). El ARNm derivado del gen *RORC* para esta proteína es detectable en diversos tejidos, pero su función fisiológica está limitada en gran medida a la isoforma RORγt, fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los linfocitos Th17. Este linfocito T cooperador es la fuente principal de IL-17 proinflamatoria, lo que convierte a RORγt en diana de nuevos antagonistas farmacológicos[36].

Los receptores nucleares tipo II generalmente se encuentran en el ácido desoxirribonucleico y son inhibidos por proteínas correpresoras hasta la detección del ligando. Son ejemplos el receptor para la hormona tiroidea (TR), RAR y el receptor para la vitamina D (VDR). Actúan como heterodímeros en conjunción con correceptores, de los cuales el más frecuente es el receptor X para retinoide (RXR). Aunque la principal acción de la vitamina D es regular la absorción de calcio en el intestino y la reestructuración ósea, se ha reconocido cada vez más como un modulador inmunitario. Los macrófagos de los granulomas convierten la vitamina D en su forma activa como parte de la cascada reguladora inmunitaria innata[37]. Los monocitos activados también generan este metabolito, y sus efectos son potenciados por el IFN-γ. En cambio, la IL-4 generada por los Th2 atenúa los efectos de la vitamina D, quizá estimulando su degradación.

Moléculas adaptadoras

Las proteínas adaptadoras no son catalíticas y actúan como zonas de anclaje para otras proteínas a través de distintos motivos. Estas proteínas ayudan a los receptores a reclutar proteínas de señalización y a activar diferentes vías.

Proteínas adaptadoras transmembrana

El complejo CD3, CD79 y FceR1 son moléculas que se asocian a TCR, BCR u otros receptores, respectivamente, y constan de una a seis cadenas con dominios ITAM, que experimentan fosforilación y reclutan otras proteínas a través de su dominio SH2 (v. fig. 18.2).

Las subunidades de señalización DAP10 y DAP12 están muy conservadas en la evolución y se expresan en una amplia variedad de células, pero sobre todo en las del sistema inmunitario innato. DAP12 contiene un único ITAM que, después de la fosforilación de tirosina, recluta y activa Syk en las células mieloides y Syk y ZAP70 en las células NK. DAP10 tiene una secuencia YINM en su cola citoplasmática, que, después de la fosforilación en tirosina, permite la unión de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) y de un complejo Grb2-Vav1-SOS1.

El conector para la activación de linfocitos T (LAT) es una proteína transmembrana, mientras que la proteína leucocítica 76 que contiene dominios SH2 (SLP-76) y BLNK son citoplasmáticas. En su ausencia, la activación de las cinasas Src y Syk no estimula la vía y el flujo de calcio inducidos por PLC-γ[38].

Familia Grb2

Grb2, un miembro de la familia de proteínas Grb2 junto con GADS y GRAP, es una proteína adaptadora requerida para la señalización por casi todos los RTK. Grb2 se asocia con GEF, SOS o Vav mediante sus dominios SH3 y se recluta RTK fosforilados mediante su dominio SH2. Este evento transloca a SOS y Vav cerca de Ras y Rac, lo que les permite catalizar el intercambio de GDP a GTP.

Otras moléculas con una función y estructura similares son Crk y CrkL, que desempeñan un papel importante en los linfocitos B, entre otras células.

Moléculas adaptadoras de la señalización del receptor para el factor de necrosis tumoral

Tras la unión de TNF al TNFR1, el DD recluta la proteína con DD asociada a TNFR (TRADD), que después recluta la proteína con DD asociada a Fas (FADD). Esto desencadena la activación de la caspasa 8 y la caspasa 3, lo que da lugar a la apoptosis. El TNF también puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

activar la apoptosis a través de la vía mitocondrial, la liberación de citocromo C y la activación de la caspasa 9 y la caspasa 3.

Por otra parte, el TNF puede activar a NF-κB, lo que permite la supervivencia y la proliferación celulares. Esta vía implica la unión de TNF a TNFR1 y el reclutamiento de TRADD, seguido del factor 2 asociado a TNFR (TRAF2/TRAF5), la proteína de interacción con receptor (RIP), TAK1 y la cinasa IκB (IKK). La señalización TNF-TNFR1 regula la proliferación a través de TRAF2 para activar MEKK1, MKK7 y JNK. La p38 MAPK se activa a través de TRAF2 y MKK3[39,40].

TNFR2 puede unirse directamente a TRAF2 y reclutar indirectamente TRAF1, el activador de NF-κB asociado a TRAF (TANK) y los inhibidores celulares de la apoptosis (cIAP) y así activar la vía del NF-κB. Además, la señalización de TNFR2 también puede activar a las vías MAPK de forma eficaz. A pesar de la creencia general de que la señalización de TNFR1 induce apoptosis y que la vía de TNFR2 favorece la supervivencia, existe una interacción entre ambas, y la señalización de TNFR2 también puede causar la apoptosis en algunas células[41].

Gen de respuesta primaria de diferenciación mielocítica 88 y cinasa asociada a IL-1R

La interacción de los TLR con los componentes de bacterias y virus patógenos, o la activación de los receptores para IL-1, IL-18 o IL-33, da lugar al reclutamiento de la molécula adaptadora codificada por el gen de respuesta primaria de diferenciación mielocítica 88 *(MyD88, myeloid differentiation primary response gene 88),* seguido del reclutamiento e interacción de distintas subunidades de la familia de la cinasa asociada a IL-1R (IRAK) para formar un complejo denominado *Myddosoma,* que activa vías proinflamatorias[16,42].

TRIF

La producción de IFN tipo I depende de la señalización de TRIF. TRIF recluta TRAF3, RIP1 y RIP3 y también interviene en la activación de IRAK1 e IRAK2.

TRAM y TIRAP

Estas moléculas adaptadoras actúan como adaptadores puente para MyD88 y TRIF en el contexto de TLR específicos. De este modo, TIRAP une MyD88 a TLR2 y TLR4, mientras que TRAM acopla TRIF a TLR4.

Segundos mensajeros

Algunas de las proteínas reclutadas y activadas después de la unión del ligando producen segundos mensajeros, entre los que se incluyen moléculas pequeñas no proteicas, como fosfolípidos y calcio. Dos enzimas que tienen un papel importante en la producción de segundos mensajeros lipídicos son PLC y PI3K.

Señales de la fosfolipasa C: flujo de calcio y activación de la proteína cinasa C

La PLC activada da lugar a la generación de IP_3 y DAG a partir de PIP_2. IP_3 es un segundo mensajero soluble que provoca la liberación del Ca^{2+} almacenado en el citoplasma. Este segundo mensajero activa la calmodulina y otras proteínas de unión al Ca^{2+}. La calmodulina activa la vía Ras/MAPK a través de la activación indirecta de Ras, o directamente mediante la activación de Raf-1[43]. Además, la calmodulina activa a la calcineurina, una serina/treonina-fosfatasa que desfosforila a NFAT. Esto expone una señal de localización nuclear (NLS) que provoca la importación nuclear y la regulación de la transcripción[44]. Por otra parte, el DAG actúa como segundo mensajero estimulando la PKC. Estas proteínas también están relacionadas con el control de los factores de transcripción NF-κB (a través de la fosforilación de IKK) y proteína activadora (AP) 1[45].

Vía de PI3K/Akt

La familia PI3K se divide en tres clases basándose en su estructura, regulación y especificidad de sustrato lipídico. Esta explicación se enfocará en la clase I porque controla la vía Akt/mTOR, que está implicada en la proliferación, la diferenciación, la motilidad y el tráfico intracelular (v. fig. 18.2)[46]. Las PI3K clase I están compuestas por cuatro proteínas heterodiméricas que incluyen una subunidad catalítica (p110) y una reguladora (p85) y cuya activación genera PIP_3. El grupo se divide a su vez en subclases dependiendo de la subunidad reguladora a la que se unen. La clase IA está compuesta por las subunidades catalíticas p110 α, β y δ, que se unen a isoformas de p85 y se activan por receptores asociados a tirosina cinasa. La fosforilación de los diferentes ITAM causa el reclutamiento de PI3K a través del dominio SH2 y, finalmente, la generación de PIP_3 a partir de PIP_2[47]. Akt es una serina/treonina cinasa que es reclutada hacia la membrana plasmática a través de su dominio PH y se une a PIP_3. Akt se activa por fosforilación mediante la cinasa 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK-1) y complejo mTOR 2. La Akt activa fosforila varias dianas como FOXO1, 3A y 4, GSK3α/β, RAF1, TSC2 y PRAS40 (estas dos se inhiben a continuación, lo que permite la función de mTOR 1), IKKα (que conduce a la activación de NF-κB), p21CIP1, BAD o caspasa 9.

Vías de señalización

La unión de un ligando a su receptor desencadena varios eventos que dan lugar a la activación de vías de señalización distintas y específicas. Estas vías dan lugar a la modificación del comportamiento celular a diferentes niveles, incluidos cambios del citoesqueleto y metabólicos, así como a la activación de factores de transcripción.

Vía de JAK/STAT

La familia JAK de los mamíferos consta de cuatro tirosina cinasas: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (Tyk2) (fig. 18.5). Las cuatro proteínas tienen un dominio cinasa conservado y un dominio regulador pseudocinasa relacionado. JAK1 y JAK2 intervienen en muy diversas funciones celulares del crecimiento y el desarrollo, la hematopoyesis y la inflamación, mientras que JAK3 y Tyk2 son importantes principalmente para la respuesta inmunitaria. Las JAK están controladas predominantemente por mecanismos postraduccionales. Existen más de 30 receptores para citocinas clase I y aproximadamente 12 clase II que activan a los miembros de la familia JAK. La estructura de JAK es diferente de otras tirosina cinasas. El N-terminal de estas proteínas contiene dos dominios: un dominio SH2 y una banda 4.1 o dominio ezrina radixina moesina (FERM). Sin embargo, es interesante que el dominio SH2 no funcione como residuo fosfotirosina, sino que actúe como andamiaje. Con la unión al receptor de citocina, las JAK se activan recíprocamente mediante fosforilación y fosforilan las regiones de la cola citoplasmática del receptor. Esto conduce al reclutamiento y la activación de las proteínas que contienen el dominio SH2 denominadas *STAT* (STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B y 6). Las proteínas STAT comparten una gran homología en su dominio SH2: un dominio de unión al ADN y un dominio de transactivación. Las STAT se unen al receptor fosforilado a través de su dominio SH2 y se activan en respuesta a

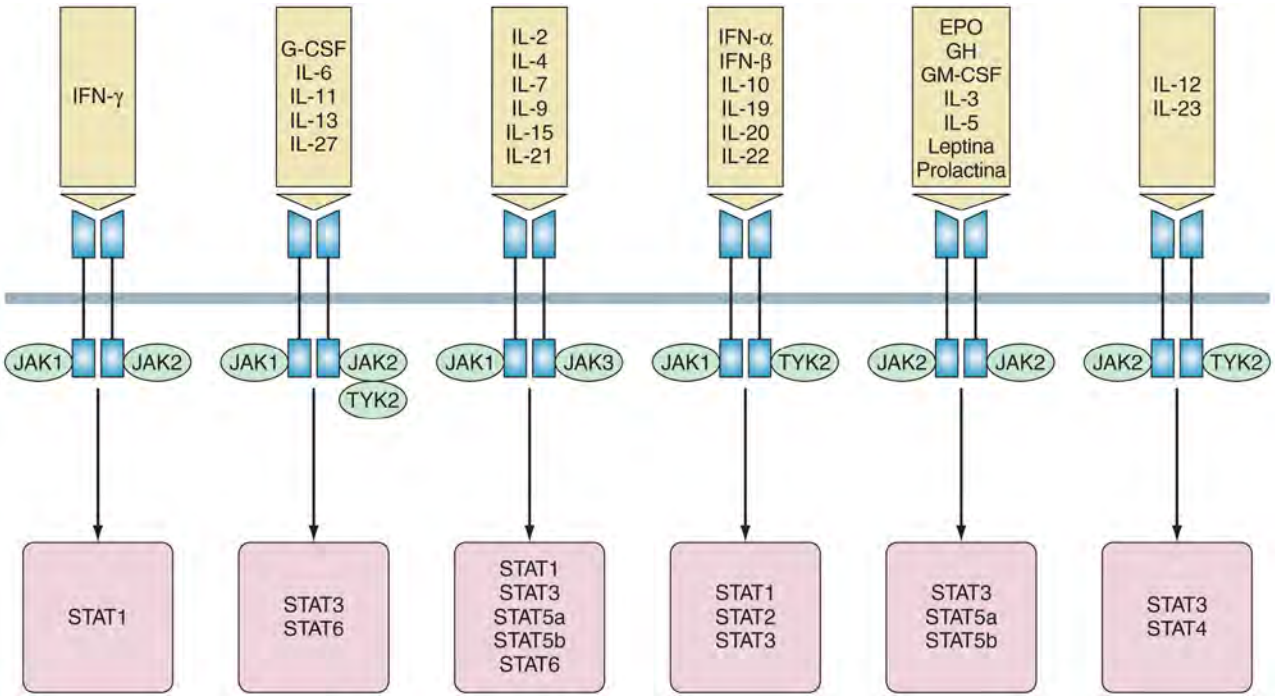
la fosforilación por las JAK. Tras la fosforilación, las STAT sufren cambios de conformación, se liberan del receptor y se dimerizan con otra molécula STAT. Los dímeros pueden ser homodímeros o heterodímeros que posteriormente se translocan al núcleo para regular la expresión génica[48,49].

Existen diferentes STAT importantes para la transmisión de señales de las distintas citocinas y/o factores de crecimiento/hormonas (v. fig. 18.5). Además de las proteínas STAT, la activación de JAK también conduce al reclutamiento de SHP2 y Shc, p85 y del supresor de la transmisión de señales de citocinas (SOCS) 3, lo que lleva a la regulación de las cascadas Ras/MAPK y PI3K. Las proteínas STAT presentan un tráfico continuo entre el citoplasma y el núcleo para mediar su función como factores de transcripción[50]. Sin embargo, no todas las STAT viajan de la misma forma. La entrada de STAT1 y STAT4 en el núcleo depende de la fosforilación de su tirosina y, lo que es importante, de su dimerización, lo que crea una señal de localización nuclear. La STAT2 no fosforilada es importada al núcleo de forma constante en un complejo con el IRF-9, pero se expulsa de nuevo al citoplasma debido a su señal de exportación nuclear predominante. Después de la fosforilación puede dimerizarse con STAT1 y el complejo se importa hacia el núcleo. STAT3, 5 y 6 se importan continuamente al núcleo independientemente de su estado de fosforilación de la tirosina.

Las respuestas de las citocinas y de la vía JAK-STAT están bajo un estrecho control de moléculas, como las PTP, el inhibidor proteico de las STAT activadas (PIAS) y las proteínas SOCS[51]. Las PTP incluyen PTP1 que contiene SH2 (SHP1), SHP2, CD45 y PTP de los linfocitos T (TCPTP). Las proteínas PTP y PIAS no son reguladoras exclusivas de la vía de JAK-STAT, también regulan otras funciones celulares. Las PIAS inhiben las STAT interfiriendo en su función de unión al ADN y también, probablemente, reclutando histona desacetilasas. La familia SOCS consta de ocho miembros: SOCS 1-7 y las inhibidoras de STAT inducidas por citocinas (CIS), que bloquean la activación de STAT. SOCS3 actúa principalmente mediante su unión a JAK y al receptor de citocina, lo que conduce a la inhibición de la activación de STAT3. Además de STAT3, SOCS3 también puede regular la señalización a través de otras STAT. SOCS3 puede inhibir la activación de JAK, o bien causar una degradación del receptor mediada por ubicuitina-proteosoma.

Vía de la diana de la rapamicina en mamíferos/diana mecanicista de la rapamicina

La diana de la rapamicina en mamíferos/diana mecanicista de la rapamicina (mTOR) es un integrador central de las señales de crecimiento y del metabolismo celular con un papel importante en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La mTOR existe en dos complejos estructuralmente distintos: mTORC1, que se asocia con el adaptador Raptor, y mTORC2, que se asocia con Rictor[52,53]. La activación del mTORC1 por la vía PI3K/AKT da lugar a la fosforilación de la proteína S6 ribosómica cinasa (S6K), del factor de inicio de la traducción eucariótica 4E (eIF4E) y de las proteínas de unión a eIF4E (4E-BP) para promover la traducción de enzimas metabólicas necesarias para la proliferación[54] y la síntesis de factores de transcripción como Myc e HIF-1α cruciales para la reprogramación metabólica[55]. La mTORC1 también interviene en la regulación de la biosíntesis de pirimidina, el ciclo del tetrahidrofolato mitocondrial (mTHF) y la estimulación de la biosíntesis de lípidos y esteroles mediante la activación de S6K, ATF4 y de proteínas de unión al elemento regulador del esterol (SREBP)[56].



● **Fig. 18.5** Vía de la cinasa Janus (JAK)/transductora de señal y activadora de la transcripción (STAT). Activación de diferentes combinaciones JAK/STAT por las citocinas principales. Los receptores para citocinas reclutan y activan pares específicos de cinasas JAK, lo que induce la fosforilación y dimerización de STAT. Los dímeros STAT se translocan al núcleo, donde actúan como factores de transcripción. *EPO,* eritropoyetina; *G-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos; *GH,* hormona del crecimiento; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina.

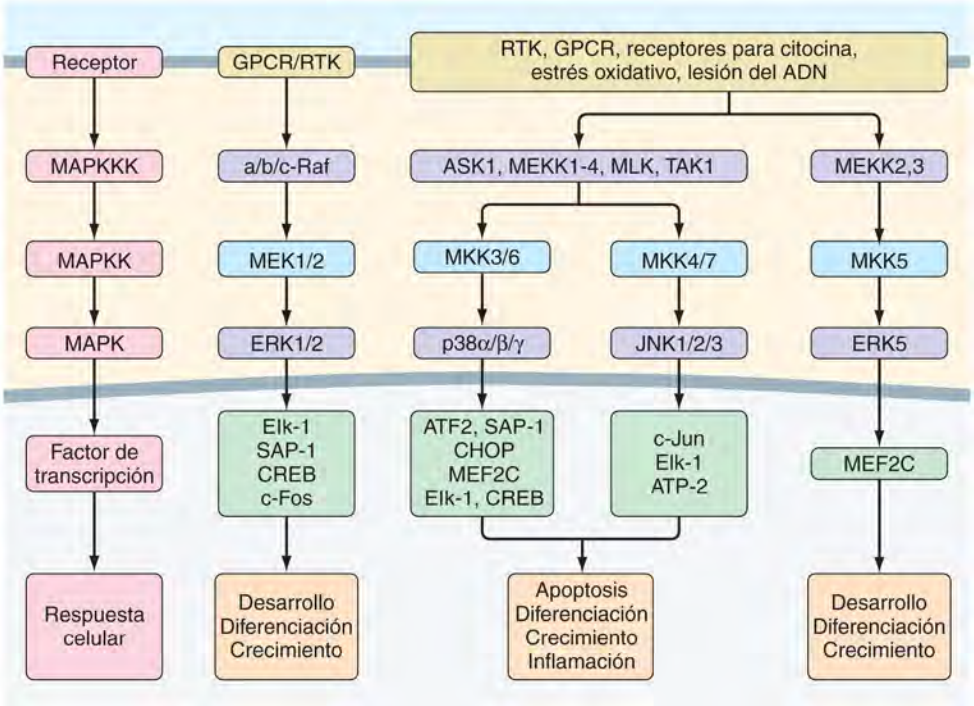
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La activación de AKT mediante la fosforilación en el residuo Ser473 por mTORC2 puede aumentar el metabolismo glucolítico mediante la inducción de la enzima glucocinasa (GCK)[57]. Además, la acetilación y fosforilación de FoxO1 dependiente de mTORC2 actúa como interruptor hacia el metabolismo favorecedor del crecimiento[58].

Vía de la MAPK

Existe una gran variedad de señales extracelulares, como las citocinas, el estrés y los factores de crecimiento, que pueden activar una serie de MAPK que, en último término, regulan la expresión génica y diversos procesos celulares como el crecimiento, la proliferación, la supervivencia y las respuestas inmunitarias inflamatorias. Las cascadas de señalización MAPK implican tres escalones de activación (fig. 18.6). El primer nivel de la activación es la cinasa de la MAPK-cinasa (MAPKKK o MAP3K), que incluye Raf activada, cinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK) 1, MEKK1-4, MLK y cinasa asociada a TGF-β (TAK) 1. La MAPKKK fosforila y activa el siguiente escalón MAPKK, del cual son ejemplos MEK1/2 y las MKK. Después, MAPKK fosforila el tercer escalón de moléculas MAPK, que incluye tres familias, es decir, ERK1/2, JNK y p38 (α, β, γ y δ), las dos últimas son MAPK activadas por el estrés. Por último, ERK, JNK y p38 activan factores de transcripción que incluyen Ets, Elk-1, factor de transcripción activador de c-Myc (ATF) 2, p53, proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB), NF-κB y AP-1. La activación de factores de transcripción puede producirse a través de fosforilación directa, o bien mediante modulación de la actividad de la S6 ribosómica cinasa en el caso de CREB, y a través de IKK en el caso de NF-κB. JNK también regula la actividad de factores no transcripcionales, como las moléculas Bcl-2 relacionadas con la apoptosis.

Las tres familias de MAPK son activadas por señales diferentes (aunque puede haber una considerable comunicación cruzada): ERK1/2, p38 y JNK. ERK1 y 2 son serina/treonina cinasas que son componentes de la cascada Ras-Raf-MEK-ERK de las vías MAPK[59]. Mientras que las cinasas Raf y MEK tienen una especificidad de sustrato limitada, ERK1/2 fosforilan y activan una gran cantidad de dianas celulares, incluido un gran número de factores de transcripción. ERK1/2 se activan por diversos estímulos celulares, como bradicinina, EFG, FGF, insulina, IGF1, PDGF, citocinas y estrés osmótico. La activación de esta vía regula la adhesión, la migración, la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celulares. Las isoformas p38 α y β tienen una distribución ubicua; la isoforma γ se expresa principalmente en el músculo esquelético; y la isoforma δ en los testículos, el páncreas y el intestino delgado. La MAPK p38 se activa a través de citocinas proinflamatorias y del lipopolisacárido (LPS). Es fundamental para la producción de las citocinas proinflamatorias IL-1, TNF e IL-6. Las proteínas JNK están codificadas por los genes *JNK1, JNK2* y *JNK3,* y su corte y empalme alternativo da lugar a isoformas adicionales y mayor complejidad. JNK1 y JNK2 tienen una distribución tisular extensa, mientras que JNK3 se expresa principalmente en el encéfalo, el corazón y los testículos. Las citocinas proinflamatorias, como IL-1 y TNF, y la radiación UV inducen la fosforilación de JNK. Las JNK están implicadas en la modulación de la matriz extracelular mediante la regulación de la producción de metaloproteinasas[60]. Un subgrupo específico de tirosina fosfatasas de proteínas que inactivan las MAPK se denominan



● **Fig. 18.6** Vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). A la izquierda se muestra un esquema general de la vía de señalización MAPK. A la derecha están los receptores específicos y tres escalones de las cascadas MAPK. Se indican los factores de transcripción y las respuestas celulares activadas por las diferentes vías. *ASK,* cinasa reguladora de la señalización de apoptosis; *ATF2,* factor 2 de transcripción activador; *C/EBP,* proteína potenciadora de la unión a CCAAT; *CHOP,* proteína homóloga a C/EBP; *CREB,* proteína de unión al elemento de respuesta a adenosina monofosfato (AMP) cíclico; *ERK,* cinasa regulada por señal extracelular; *GPCR,* receptor acoplado a proteína G; *JNK,* cinasa c-Jun N-terminal; *MEF2C,* factor 2C potenciador de miocitos; *MLK,* cinasas de linaje mixto; *RTK,* receptor tirosina-cinasa; *SAPK,* proteína-cinasa activada por el estrés; *TAK,* cinasa asociada a TGF-β.

MAPK-fosfatasas (MKP) e incluyen MKP1, 3, 5 y 7, que pueden inactivar JNK y proporcionan un medio para regular la actividad de las MAPK.

Por tanto, las MAPK integran las señales de diferentes receptores para regular los factores de transcripción que controlan diversos genes superpuestos y, en última instancia, para regular la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celulares en condiciones fisiológicas y patológicas[61-63].

IRAK

La cinasa asociada al receptor para la IL-1 (IRAK) es una familia de cinasas implicadas en la transducción de señales de la familia TLR/IL-1R. Se han identificado cuatro miembros.

IRAK4 es el primer miembro reclutado por MyD88 y tiene una función importante para la activación dependiente de MyD88 de NF-κB y MAPK, así como en la producción de mediadores inflamatorios. La interacción con otros miembros de la familia IRAK da lugar a una señalización diferencial[64-66]. El reclutamiento de IRAK1 tiene una función crucial en las células dendríticas plasmocitoides para la producción de IFN-γ y también interviene en la activación del inflamasoma NLRP3, que da lugar a la producción de IL-18[67,68]. IRAK2, que, junto con IRAK4, forma parte del Myddosoma, interviene en la activación del factor nuclear (NF) κB[41] y puede interactuar con Mal/TIRAP, un adaptador de la señalización del TLR3. Junto con IRAK1, IRAK2 es importante en la formación de cadenas de poliubicuitina relacionadas con la transmisión de señales del factor 6 asociado a TNFR (TRAF6). A diferencia de los otros miembros de la familia IRAK, IRAK3 solo se expresa en los monocitos y los macrófagos, y es un inhibidor de la transmisión de señales del TLR[69].

Factores de transcripción

Uno de los efectos importantes de las diferentes vías transmisoras de señales celulares es la activación de factores de transcripción. Estas proteínas al final activan o reprimen la expresión de genes específicos mediante la unión a regiones específicas en sus promotores.

Factor nuclear κB

Los factores de transcripción NF-κB pueden actuar como activadores o como represores de la expresión génica. Existen cinco miembros en mamíferos: RelA (p65), RelB, c-Rel, p50/p105 (NF-κB1) y p52/p100 (NF-κB2), que forman complejos diferentes por combinación, que pueden ser homodímeros y heterodímeros. Los complejos de NF-κB se retienen en el citoplasma por una familia de proteínas inhibidoras denominadas *inhibidores de NF-κB* (IκB). IKK, que es el activador del NF-κB, se compone de dos subunidades catalíticas y una subunidad reguladora denominada *modulador esencial del NF-κB* (NEMO, *NF-κB essential modulator*). La activación del NF-κB suele implicar la fosforilación de IκB por el complejo IκB cinasa (IKK), lo que provoca la degradación de IκB y la translocación de NF-κB al núcleo, donde dirige la transcripción de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-18, quimiocinas, ciclooxigenasa 2 (COX-2) y 5-lipoxigenasa (5-LOX), que controlan la muerte celular programada (apoptosis), la adhesión celular y la proliferación, entre otras vías[70].

Proteína activadora (AP) 1

La familia AP-1 en el ser humano está compuesta por miembros homodiméricos y heterodiméricos de las familias de proteínas ATF (ATF2, ATF3/LRF1, B-ATF, JDP1 y JDP2), Fos (c-Fos, FosB, Fra-1 y Fra-2), Jun (c-Jun, JunB y JunD) y MAF (c-Maf, MafB, MafA, MafG/F/K y Nrl). El complejo AP-1 se une a promotores de genes específicos y los transactiva o reprime[71].

NFAT

Hay cuatro proteínas NFAT en las células de mamíferos, NFAT1-4, que se expresan en distintos tipos celulares del sistema inmunitario. Las proteínas de la familia NFAT se activan mediante señales del calcio subsiguiente a varios receptores, como TCR, BCR, FcR y receptores acoplados a ciertas proteínas G heterotriméricas. NFAT interviene en la regulación de citocinas como IL-2 y de diferentes receptores de superficie[44].

CREB/CREM

La proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB) y el modulador del elemento de respuesta al AMPc (CREM) son dos factores de transcripción implicados, entre otras acciones, en la regulación de la IL-2. Compiten por la unión al promotor de la IL-2, donde CREB ejerce un efecto positivo sobre la transcripción, mientras que CREM es un inhibidor[72,73].

Conclusión

El descubrimiento de estas vías de señalización celular ha proporcionado valiosos conocimientos sobre la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias y de las inmunodeficiencias. Muchos receptores y/o vías transmisoras de señales son dianas terapéuticas potenciales para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios. Puesto que muchas de las vías y moléculas transmisoras de señales suelen expresarse extensamente, sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios de su alteración será un componente fundamental del plan de desarrollo de un fármaco.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Lemmon MA, Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases, *Cell* 141(7):1117-1134, 2010.
2. Schlessinger J: Receptor tyrosine kinases: legacy of th first two decades, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6(3), 2014.
3. Massagué J: TGFβ signalling in context, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(10):616-630, 2012.
4. Morikawa M, Koinuma D, Miyazono K, et al: Genome-wide mechanisms of Smad binding, *Oncogene* 32(13):1609-1615, 2013.
5. Hertz M, Kouskoff V, Nakamura T, et al: V(D)J recombinase induction in splenic B lymphocytes is inhibited by antigen-receptor signalling, *Nature* 394(6690):292-295, 1998.
6. Love PE, Bhandoola A: Signal integration and crosstalk during thymocyte migration and emigration, *Nat Rev Immunol* 11(7):469-477, 2011.
7. Bradshaw JM: The Src, Syk, and Tec family kinases: distinct types of molecular switches, *Cell Signal* 22(8):1175-1184, 2010.
8. Mano H: Tec family of protein-tyrosine kinases: an overview of their structure and function, *Cytokine Growth Factor Rev* 10(3–4):267-280, 1999.
9. Chen L, Flies DB: Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition, *Nat Rev Immunol* 13(4):227-242, 2013.
10. Detre C, Keszei M, Romero X, et al: SLAM family receptors and the SLAM-associated protein (SAP) modulate T cell functions, *Semin Immunopathol* 32(2):157-171, 2010.
11. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH: The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity, *Immunol Rev* 236:219-242, 2010.
12. Shachar I, Karin N: The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications, *J Leukoc Biol* 93(1):51-61, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. Wang X, Lupardus P, Laporte SL, et al: Structural biology of shared cytokine receptors, *Annu Rev Immunol* 27:29-60, 2009.
14. Renauld J-C: Class II cytokine receptors and their ligands: key antiviral and inflammatory modulators, *Nat Rev Immunol* 3(8):667-676, 2003.
15. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology, *Cell* 104(4):487-501, 2001.
16. Kawai T, Akira S: TLR signaling, *Cell Death Differ* 13(5):816-825, 2006.
17. Dunne A, O'Neill LAJ: The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense, *Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ* 2003(171):re3, 2003.
18. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA: CD44: from adhesion molecules to signalling regulators, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4(1):33-45, 2003.
19. Baaten BJ, Li C-R, Bradley LM: Multifaceted regulation of T cells by CD44, *Commun Integr Biol* 3(6):508-512, 2010.
20. Hogg N, Patzak I, Willenbrock F: The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function, *Nat Rev Immunol* 11(6):416-426, 2011.
21. Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH: The final steps of integrin activation: the end game, *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(4):288-300, 2010.
22. Springer TA, Dustin ML: Integrin inside-out signaling and the immunological synapse, *Curr Opin Cell Biol* 24(1):107-115, 2012.
23. Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions, *Physiol Rev* 85(4):1159-1204, 2005.
24. Nusse R, Lim X: The Wnt homepage (website). http://web.stanford.edu/group/nusselab/cgi-bin/wnt/. Accessed January 30, 2019.
25. Nusse R, Clevers H: Wnt/β-Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities, *Cell* 169(6):985-999, 2017.
26. Niehrs C, Acebron SP: Mitotic and mitogenic Wnt signalling, *EMBO J* 31(12):2705-2713, 2012.
27. Kühl M: Non-canonical Wnt signaling in Xenopus: regulation of axis formation and gastrulation, *Semin Cell Dev Biol* 13(3):243-249, 2002.
28. Pandur P, Maurus D, Kühl M: Increasingly complex: new players enter the Wnt signaling network, *Bio Essays News Rev Mol Cell Dev Biol* 24(10):881-884, 2002.
29. Kohn AD, Moon RT: Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways, *Cell Calcium* 38(3–4):439-446, 2005.
30. Famili F, Perez LG, Naber BA, et al: The non-canonical Wnt receptor Ryk regulates hematopoietic stem cell repopulation in part by controlling proliferation and apoptosis, *Cell Death Dis* 7(11):e2479, 2016.
31. Habas R, Dawid IB, He X: Coactivation of Rac and Rho by Wnt/Frizzled signaling is required for vertebrate gastrulation, *Genes Dev* 17(2):295-309, 2003.
32. Marlow F, Topczewski J, Sepich D, et al: Zebrafish Rho kinase 2 acts downstream of Wnt11 to mediate cell polarity and effective convergence and extension movements, *Curr Biol CB* 12(11):876-884, 2002.
33. Brown GD, Willment JA, Whitehead L: C-type lectins in immunity and homeostasis, *Nat Rev Immunol* 18(6):374-389, 2018.
34. Kierdorf K, Fritz G: RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond, *J Leukoc Biol* 94(1):55-68, 2013.
35. Bornhöfft KF, Goldammer T, Rebl A, et al: Siglecs: a journey through the evolution of sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins, *Dev Comp Immunol* 86:219-231, 2018.
36. Kojetin DJ, Burris TP: REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets, *Nat Rev Drug Discov* 13(3):197-216, 2014.
37. Lagishetty V, Liu NQ, Hewison M: Vitamin D metabolism and innate immunity, *Mol Cell Endocrinol* 347(1–2):97-105, 2011.
38. Yablonski D, Weiss A: Mechanisms of signaling by the hematopoietic-specific adaptor proteins, SLP-76 and LAT and their B cell counterpart, BLNK/SLP-65, *Adv Immunol* 79:93-128, 2001.
39. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH: Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey, *Blood* 119(3):651-665, 2012.
40. Bradley JR, Pober JS: Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs), *Oncogene* 20(44):6482-6491, 2001.
41. Naudé PJW, den Boer JA, Luiten PGM, et al: Tumor necrosis factor receptor cross-talk, *FEBS J* 278(6):888-898, 2011.
42. Lin S-C, Lo Y-C, Wu H: Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling, *Nature* 465(7300):885-890, 2010.
43. Agell N, Bachs O, Rocamora N, et al: Modulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by Ca (2 +), and calmodulin, *Cell Signal* 14(8):649-654, 2002.
44. Macian F: NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function, *Nat Rev Immunol* 5(6):472-484, 2005.
45. Tan S-L, Parker PJ: Emerging and diverse roles of protein kinase C in immune cell signalling, *Biochem J* 376(Pt 3):545-552, 2003.
46. Manning BD, Cantley LC: AKT/PKB signaling: navigating downstream, *Cell* 129(7):1261-1274, 2007.
47. Deane JA, Fruman DA: Phosphoinositide 3-kinase: diverse roles in immune cell activation, *Annu Rev Immunol* 22:563-598, 2004.
48. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer, *N Engl J Med* 368(2):161-170, 2013.
49. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA: The JAK/STAT signaling pathway, *J Cell Sci* 117(Pt 8):1281-1283, 2004.
50. Reich NC: STATs get their move on, *JAK-STAT* 2(4):e27080, 2013.
51. Carow B, Rottenberg ME: SOCS3, a major regulator of infection and inflammation, *Front Immunol* 5:58, 2014.
52. Kim D-H, Sarbassov DD, Ali SM, et al: mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery, *Cell* 110(2):163-175, 2002.
53. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al: Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex, *Science* 307(5712):1098-1101, 2005.
54. Morita M, Gravel S-P, Chénard V, et al: mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation, *Cell Metab* 18(5):698-711, 2013.
55. Barnhart BC, Lam JC, Young RM, et al: Effects of 4E-BP1 expression on hypoxic cell cycle inhibition and tumor cell proliferation and survival, *Cancer Biol Ther* 7(9):1441-1449, 2008.
56. Ben-Sahra I, Hoxhaj G, Ricoult SJH, et al: mTORC1 induces purine synthesis through control of the mitochondrial tetrahydrofolate cycle, *Science* 351(6274):728-733, 2016.
57. Kishore M, Cheung KCP, Fu H, et al: Regulatory T cell migration is dependent on glucokinase-mediated glycolysis, *Immunity* 47(5):875-889, 2017, e10.
58. Masui K, Tanaka K, Akhavan D, et al: mTOR complex 2 controls glycolytic metabolism in glioblastoma through FoxO acetylation and upregulation of c-Myc, *Cell Metab* 18(5):726-739, 2013.
59. Roskoski R: ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation, *Pharmacol Res* 66(2):105-143, 2012.
60. Sweeney SE, Firestein GS: Mitogen activated protein kinase inhibitors: where are we now and where are we going? *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 3):iii83-iii88, 2006.
61. Dong C, Davis RJ, Flavell RA: MAP kinases in the immune response, *Annu Rev Immunol* 20:55-72, 2002.
62. Huang G, Shi LZ, Chi H: Regulation of JNK and p38 MAPK in the immune system: signal integration, propagation and termination, *Cytokine* 48(3):161-169, 2009.
63. Guma M, Firestein GS: c-Jun N-terminal kinase in inflammation and rheumatic diseases, *Open Rheumatol J* 6:220-231, 2012.
64. Kawagoe T, Sato S, Jung A, et al: Essential role of IRAK-4 protein and its kinase activity in Toll-like receptor-mediated immune responses but not in TCR signaling, *J Exp Med* 204(5):1013-1024, 2007.
65. Kawagoe T, Sato S, Matsushita K, et al: Sequential control of Toll-like receptor-dependent responses by IRAK1 and IRAK2, *Nat Immunol* 9(6):684-691, 2008.
66. Koziczak-Holbro M, Glück A, Tschopp C, et al: IRAK-4 kinase activity-dependent and -independent regulation of lipopolysaccharide-inducible genes, *Eur J Immunol* 38(3):788-796, 2008.
67. Fernandes-Alnemri T, Kang S, Anderson C, et al: Cutting edge: TLR signaling licenses IRAK1 for rapid activation of the NLRP3 inflammasome, *J Immunol Baltim Md* 1950(8):3995-3999, 2013, 191.

68. Lin K-M, Hu W, Troutman TD, et al: IRAK-1 bypasses priming and directly links TLRs to rapid NLRP3 inflammasome activation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(2):775-780, 2014.
69. Kobayashi K, Hernandez LD, Galán JE, et al: IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling, *Cell* 110(2):191-202, 2002.
70. Perkins ND: Integrating cell-signalling pathways with NF-κB and IKK function, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(1):49-62, 2007.
71. Karin M, Liu Zg, Zandi E: AP-1 function and regulation, *Curr Opin Cell Biol* 9(2):240-246, 1997.
72. Elliott MR, Tolnay M, Tsokos GC, et al: Protein kinase a regulatory subunit type IIβ directly interacts with and suppresses CREB transcriptional activity in activated T cells, *J Immunol* 171(7):3636-3644, 2003.
73. Liao W, Lin J-X, Leonard WJ: Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy, *Immunity* 38(1):13-25, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19

Repercusiones inmunitarias de la muerte celular

HELEN M. BEERE Y DOUGLAS R. GREEN

PUNTOS CLAVE

- La apoptosis es una forma específica de muerte celular inducida por múltiples estímulos y mediada por la actividad de un grupo de cisteína proteasas denominadas caspasas. Este tipo de muerte celular se caracteriza por la degradación del ADN nuclear y generalmente no es inflamatoria.
- La apoptosis y la activación de caspasas pueden desencadenarse extracelularmente a través de la interacción con receptores de muerte o intrínsecamente mediante lesión mitocondrial y liberación de citocromo *c* y Smac/DIABLO, que intervienen activando las caspasas en el apoptosoma.
- La familia proteica del Bcl-2 incluye proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas que controlan la muerte celular mediante la regulación del potencial de la membrana externa mitocondrial (MOMP).
- La necrosis y la necroptosis son procesos de muerte que implican tumefacción de las células y ruptura de la membrana plasmática, dando lugar a inflamación.
- La necroptosis es una forma especializada de necrosis que se inicia por ligandos de muerte y se regula por vías de señalización que también son importantes para la regulación de la apoptosis.
- Las moléculas receptoras tipo Nod (NLR) actúan como sensores de estrés celular para desencadenar el ensamblaje del inflamasoma y la activación de la caspasa 1 para mediar el procesamiento de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18, así como la escisión de la gasdermina D para desencadenar la formación de un poro de membrana, por el que se liberan IL-1β e IL-18 activas y se induce la piroptosis.
- La autofagia es una respuesta celular normal a la privación de nutrientes, que se caracteriza por la degradación y el reciclaje de los componentes celulares.

Introducción

La muerte celular puede producirse por varias vías distintas en respuesta a las señales que surgen de diversos tipos de estrés intra- y extracelulares, como lesión del ADN, alteración metabólica o infección. La eliminación de las células lesionadas o redundantes es crucial para el desarrollo, el recambio tisular y la restauración de la homeostasis después de la lesión o la enfermedad tisular, pero, una vez que una célula está destinada a morir, ¿por qué tiene importancia cómo experimenta la célula dicha muerte?

Resulta que no todas las muertes celulares se producen igual, al menos en el contexto de la función inmunitaria. Una célula muerta o moribunda puede modular la respuesta inmunitaria por múltiples mecanismos, incluida la liberación de citocinas y quimiocinas. Además, el tipo específico de muerte que se produce es lo que determina la naturaleza de esas señales y si ese proceso de muerte celular es no inflamatorio o proinflamatorio, o incluso, en algunos casos, suprime activamente la inflamación. En esta revisión, presentaremos los diferentes tipos de muerte celular y trataremos las características que definen a cada uno. El impacto de estas vías de muerte celular sobre la función inmunitaria se comentará en el contexto de las patologías asociadas con la regulación inmunitaria anómala y los defectos en las vías de muerte celular.

Tipos de muerte celular

Apoptosis

Quizás la vía de muerte celular mejor descrita sea la apoptosis (muerte celular tipo I), caracterizada por aspectos fenotípicos clave, la perturbación de la membrana plasmática con formación de bullas y liberación de las pequeñas vesículas unidas a la membrana, los denominados «cuerpos apoptóticos». La membrana plasmática mantiene su integridad, pero experimenta una reorganización de los lípidos hasta externalizar los fosfolípidos en la superficie celular. Este fenómeno particular es crucial en relación con la detección de las células apoptóticas por el sistema inmunitario. En una célula que muere por apoptosis, la cromatina se condensa y se produce la escisión del ADN internucleosómico, tras lo que la célula que muere empieza a encogerse y, si está adherida, se desprende de las células vecinas y del estroma y la matriz circundantes.

Estos cambios fenotípicos están mediados por la actividad enzimática inducida de una familia de cisteína-proteasas, las caspasas, que median la muerte apoptótica de la célula y, por tanto, la activación de las caspasas representa una de las características bioquímicas descriptivas más universales e informativas de la muerte celular apoptótica. Existen varias caspasas diferentes, cada una activada y regulada por distintas vías de señalización, de modo que la muerte celular apoptótica puede iniciarse en respuesta a múltiples tipos de lesión o estrés.

Una vez las caspasas han escindido sus sustratos diana, la célula apoptótica es rápidamente eliminada del cuerpo mediante fagocitosis. Por ello, al contrario que en otros tipos de muerte celular, la apoptosis generalmente (aunque no siempre) es incapaz de evocar una respuesta inflamatoria. Incluso así, el término «inmunológicamente silente» que se utiliza a menudo para describir la apoptosis es algo confuso. Después de su ingestión por los fagocitos, las células apoptóticas pueden seguir siendo una fuente de señales capaces de regular los componentes de la función inmunitaria.

Necrosis: ¿clásica o no canónica?

Es probable que la necrosis (muerte celular tipo III) sea familiar para la mayoría como una forma de muerte alterada y no programada que

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

se caracteriza por tumefacción de la célula y sus orgánulos, ruptura de la membrana plasmática y liberación del contenido intracelular. Esta muerte puede desencadenarse por factores estresantes, como tonicidad alterada, calor o traumatismo físico, y por fenómenos intracelulares, como salida de Ca^{2+} o un descenso rápido de las concentraciones de adenosina trifosfato (ATP). La *necroptosis* o «necrosis programada», se caracteriza de forma similar por la ruptura de la membrana plasmática, pero es básicamente diferente de la necrosis «clásica» porque está mediada por vías de señalización específicas. Sin embargo, la ruptura celular, con independencia de los eventos de señalización asociados, libera numerosos activadores inmunitarios o patrones moleculares asociados a peligro (DAMP, *danger-associated molecule patterns*) para producir una respuesta inflamatoria potente.

Las características que se suelen asociar con la apoptosis pueden detectarse en las células que sufren muerte por necroptosis, como la exteriorización de la fosfatidilserina de la membrana interna, condensación parcial de la cromatina y captación fagocítica. Para diferenciar la apoptosis de la necrosis, generalmente se usa el requerimiento de la actividad de caspasa (pero v. la piroptosis descrita en la siguiente sección). Sin embargo, la actividad de la caspasa, crucial para la apoptosis, no solo es prescindible para la muerte celular por necroptosis, sino que en algunos casos requiere en realidad la inhibición activa de una caspasa específica para que se produzca la necrosis programada (se describe después).

La necroptosis puede ser inducida por receptores de muerte de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), por miembros de los receptores tipo Toll (TLR) de detección inmunitaria y formando parte de la respuesta al interferón (IFN). En consecuencia, ha surgido una relación funcional próxima y, en algunos casos, solapada entre los componentes de señalización del sistema inmunitario y los de la necroptosis. Varios componentes proximales en la cascada de la maquinaria de señalización del receptor de muerte son comunes tanto a la apoptosis como a la necroptosis, aunque unos adaptadores subsiguientes especializados garantizan el proceso apropiado de cada forma de muerte celular. Por ejemplo, en la necroptosis, las moléculas efectoras críticas son la proteína cinasa 3 de interacción con receptor (RIPK3) y su sustrato, la proteína similar al dominio cinasa de linaje mixto (MLKL).

Piroptosis

La piroptosis, que también es una forma de necrosis regulada, está mediada por la actividad catalítica de las «caspasas inflamatorias», que incluyen la caspasa 1 y, en algunas circunstancias, la caspasa 4 y la caspasa 5 (caspasa 11 en roedores)[1,2]. La piroptosis está mediada por un sustrato de caspasa, que causa lisis celular precedida por un notable aumento del tamaño celular, atribuido a la formación de poros de membrana dependiente de caspasa, que se cree que provoca la alteración consecuente de los gradientes iónicos a través de la membrana celular y un aumento de la presión osmótica que causa la entrada de agua, la tumefacción celular y la ruptura de la membrana. Sin embargo, hay indicios de se requieren pasos adicionales para la lisis celular completa[3]. La liberación resultante del contenido intracelular proporciona una acumulación localizada de posibles moléculas proinflamatorias entre las que se incluyen tanto activadores directos de las células inmunitarias como las denominadas «señales de peligro» que desencadenan la producción de moléculas inflamatorias de otras células. Debido a que la caspasa 1 (pero no las caspasas 4, 5 ni 11) pueden también escindir y activar caspasas ejecutoras (p. ej., caspasa 3 y caspasa 7, v. más adelante), la activación de la caspasa 1 puede inducir la apoptosis cuando el sustrato responsable de la piroptosis está ausente.

Autofagia

La autofagia es un proceso catabólico en el que los componentes celulares se encierran dentro de una vesícula con doble membrana, denominada *autofagosoma,* antes de dirigirse a los lisosomas para su degradación. La autofagia interviene en la supervivencia celular porque proporciona energía y metabolitos durante periodos de inanición y para la eliminación de los orgánulos lesionados y las proteínas de vida larga. También puede acoplarse con la muerte celular (muerte celular tipo II), particularmente en condiciones en las que la autofagia es obligada. Sin embargo, la ausencia de discriminación experimental rigurosa entre la autofagia-muerte celular inducida y la autofagia surgida como consecuencia de muerte celular ha sido un motivo importante de controversia. Por consiguiente, el término «muerte celular autofágica» solo debe aplicarse desde una perspectiva funcional, y solo en el supuesto de que la muerte celular pueda inhibirse mediante la supresión de reguladores clave de la autofagia. Esto excluye la mayoría de los ejemplos en los sistemas mamíferos y nuestro conocimiento de la muerte celular autofágica es limitado, con muy pocos datos sobre las condiciones fisiológicas en las que ocurre. Aunque la autofagia regula las vías de muerte celular, así como las respuestas inmunitarias, no se volverá a citar en el resto del capítulo.

Mecanismos moleculares de activación de las caspasas

Caspasas y apoptosis

La muerte celular apoptótica es llevada a cabo por una o más caspasas, una familia de cisteína proteasas con selectividad por los residuos de aspartato (Asp/D), que escinden sus sustratos diana en secuencias de tetrapéptidos con el ácido aspártico en posición P1, por ejemplo, DEVD[4]. Todas las caspasas se sintetizan como zimógenos monoméricos inactivos con un prodominio N-terminal y un dominio proteasa C-terminal, que consta de una subunidad grande y otra pequeña y del residuo cisteína catalítico, y requieren dimerización, además de otros fenómenos para adquirir capacidad catalítica.

Las caspasas se clasifican de acuerdo con su función general. Las caspasas ejecutoras (caspasas 3, 6 y 7) son responsables de la escisión de sustratos para efectuar la destrucción celular y la eliminación de la célula muerta. En cambio, las caspasas iniciadoras, incluidas las caspasas 8 y 9 (y la caspasa 10 en el ser humano) aportan el «encendido» molecular para desencadenar la cascada proteolítica y facilitar la función ejecutora. La caspasa inflamatoria (caspasa 1) también puede desencadenar eventos iniciadores; aunque su papel principal corresponde a la regulación inmunitaria, puede participar en la apoptosis en ciertas circunstancias (indicadas previamente).

Sustratos importantes de las caspasas

Las caspasas iniciadoras son responsables de dos eventos de escisión cruciales: 1) autoescisión para inducir la estabilización del dímero activo (caspasas 8 y 10) o la desestabilización (caspasas 9 y 1), y 2) la escisión y la activación de las caspasas ejecutoras 3 y 7 que pueden, a su vez, escindir y activar otra caspasa ejecutora, la caspasa 6. Por tanto, es importante señalar que, aunque la escisión adecuada de una caspasa ejecutora indica su activación, la escisión de una caspasa iniciadora no indica necesariamente su activación.

Una vez activas, las caspasas ejecutoras escinden muchos sustratos diana, incluido el inhibidor de la DNasa activada por caspasa (ICAD, *inhibitor of caspase-activated Dnase*), la DNasa activada por caspasa responsable de la fragmentación del ADN[5,6], la poli-ADP-ribosiltransferasa (PARP), una enzima de reparación del ADN[7], componentes del citoesqueleto y de la matriz, así como dianas responsables de la externalización de la fosfatidilserina, cruciales para la captación fagocítica y la eliminación de las células muertas.

La caspasa inflamatoria (caspasa 1) escinde dos citocinas proinflamatorias, IL-1β e IL-18 para producir citocinas bioactivas que se liberan tras la piroptosis. A diferencia de la caspasa 1, las otras caspasas inflamatorias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(4, 5 y 11) no escinden las proformas de estas citocinas. Otros sustratos de la caspasa 1 son componentes del citoesqueleto de actina, el inhibidor celular de las proteínas de apoptosis (cIAP) y enzimas metabólicas, aunque la relevancia de estos fenómenos de escisión para la muerte celular dependiente de caspasa 1 sigue estando poco caracterizada. La gasdermina D (GSDMD) se escinde por todas estas caspasas inflamatorias (pero no por las caspasas ejecutoras) y, tras su escisión, forma poros en la membrana plasmática responsables de la piroptosis[8-13].

Otro sustrato de caspasa difumina la distinción entre la apoptosis y la necrosis. A semejanza de la GSDMD, otro miembro de esta familia, la gasdermina E (GSDME), puede formar poros destructivos de la membrana plasmática tras su escisión. Sin embargo, la GSDME se escinde por las caspasas 3 y 7 (y no por las caspasas inflamatorias), por lo que las células que expresan GSDME, tras la inducción de la apoptosis, tienen características de ambas formas de muerte celular (lo que se ha denominado «necrosis secundaria»)[14,15].

Regulación de las caspasas: activación e inhibición

Las caspasas iniciadoras y ejecutoras requieren distintos mecanismos de activación. Las caspasas iniciadoras o apicales tienen prodominios largos y se encuentran como monómeros inactivos que requieren dimerización para generar y estabilizar la zona catalítica. Esto está mediado por la formación de complejos de señalización oligoméricos que constan de la caspasa iniciadora, proteínas adaptadoras especializadas y proteínas reguladoras adicionales. En cambio, las caspasas ejecutoras existen como dímeros inactivos preformados con prodominios mínimos que se activan por la escisión enzimática de un sitio DEVD situado en la región conectora entre las subunidades grande y pequeña. De este modo, la dimerización de una caspasa iniciadora, impuesta por el reclutamiento por su complejo de activación específico, genera una enzima activa que a su vez escinde y activa a nivel distal caspasas ejecutoras para mediar la proteolisis de sustratos diana específicos y la destrucción celular.

Inhibidores de caspasas

Las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP), caracterizadas por una o más copias de un patrón llamado repetición IAP del baculovirus (BIR, *baculovirus IAP repeat*), pueden unirse a las caspasas activas y suprimirlas[16]. Las IAP se identificaron inicialmente en virus y aseguran la replicación vírica al inhibir la actividad de las caspasas en la célula huésped para mantener la supervivencia celular[17-19]. Después, se identificaron proteínas con BIR en vertebrados: XIAP[20], c-IAP1, c-IAP2[21], NAIP[22,23] y survivina[24].

Solo XIAP bloquea directamente la apoptosis al interactuar con las caspasas activas e inhibirlas[20]. XIAP se caracteriza por tres dominios BIR. BIR3 y el dominio RING adyacente median la inhibición de la caspasa 9, mientras que BIR2 y la región conectora contigua suprimen las caspasas ejecutoras 3 y 7[25]. XIAP, así como c-IAP1 y c-IAP2, pueden actuar como E3 ligasas para promover la ubicuitinación y degradación proteosómica de sus sustratos proteicos diana[26]. De esta forma, XIAP también puede detener la actividad caspasa mediante la inducción de la degradación proteica. Aunque los ratones con deficiencia de XIAP no tienen defectos obvios del desarrollo[27], hay ciertas circunstancias en las que la expresión de XIAP puede ser un determinante crucial de la sensibilidad celular a ciertas vías apoptóticas (se trata con más detalle posteriormente).

Dominios de reclutamiento de caspasas y dominios efectores de muerte: plataformas de activación de las caspasas iniciadoras

El reclutamiento de las caspasas iniciadoras a grandes complejos de proteínas está determinado por moléculas adaptadoras especializadas en estos complejos y por el dominio de unión recíproca de la propia caspasa. El prodominio de las caspasas iniciadoras contiene uno de dos dominios de unión especializados, el dominio de reclutamiento de caspasa (CARD, *caspase recruitment domain*), presente en las caspasas 1, 2, 4, 5, 9, 11 y 12, y el dominio efector de muerte (DED, *death effector domain*) que se encuentra en las caspasas 8 y 10. Los dominios DED y CARD no muestran homología de secuencia, aunque son estructuralmente similares porque forman los denominados «pliegues de muerte». El dominio de muerte (DD) y los dominios de pirina (PyD) no son una característica estructural de las propias caspasas, pero se encuentran en otras proteínas que participan en la activación de las caspasas.

El inflamasoma: plataforma de activación para la procaspasa 1

La caspasa 1 es la caspasa inflamatoria humana prototípica y está presente como un monómero inactivo que se activa por su reclutamiento dependiente de CARD a un complejo multiproteico, el «inflamasoma». La caspasa 1 es esencial para el procesamiento de las proformas inactivas de IL-1β e IL-18 para generar las citocinas activas, cuya liberación se produce por una vía secretora no canónica que también requiere la función de la caspasa 1. El inicio de la liberación de IL-1β/IL-18 se asocia más a menudo con componentes de microorganismos patógenos, denominados de forma colectiva *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), que funcionan al unirse a los miembros de la familia del receptor tipo Nod (NLR) en el citoplasma (se describe en la sección siguiente).

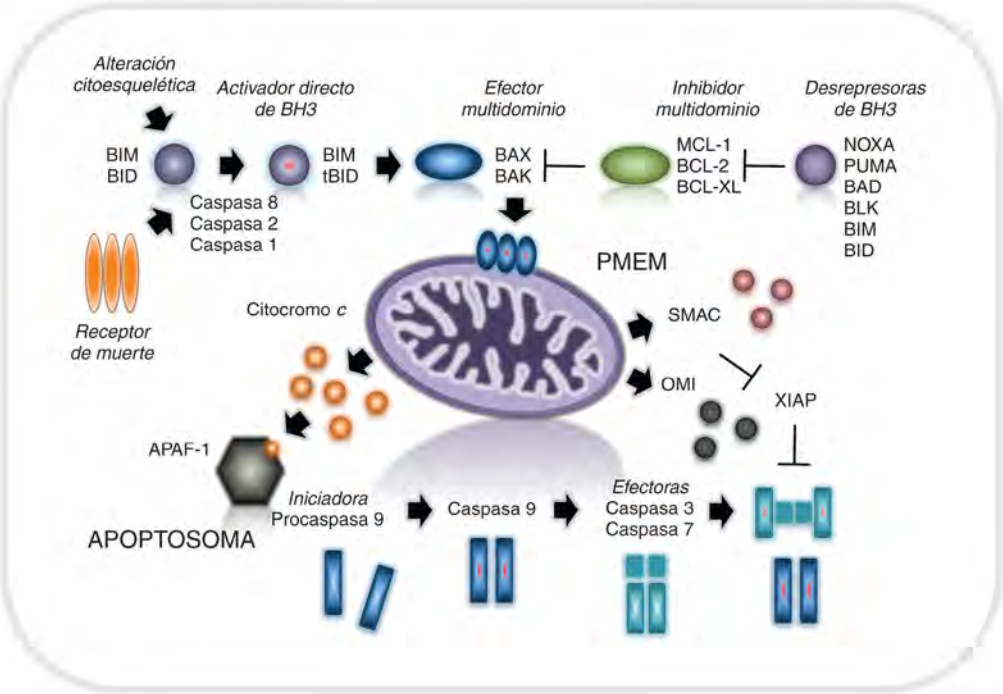
DISC: plataforma de activación para la procaspasa 8

La activación de las caspasas 8 y 10 (presentes en seres humanos y no en roedores) se desencadena por receptores de muerte, un subgrupo de la familia del receptor de TNF cuando se les une su ligando de muerte correspondiente, también moléculas similares al TNF. Dependiendo de qué proteína accesoria se reclute para el complejo de señalización, la escisión y/o activación de la procaspasa 8 puede participar en varias vías biológicas.

El receptor de muerte trimerizado de forma constitutiva se activa por trímeros del ligando de muerte para formar interacciones DD-DD homotípicas con una de varias moléculas adaptadoras como FADD, para exponer el dominio DED y para el reclutamiento de la procaspasa 8 o 10 mediante uno de sus dos dominios DED. La dimerización y la activación forzadas de estas procaspasas promueve la escisión y la activación de las caspasas efectoras 3 y 7. Esto es, a menos que la procaspasa 8 forme heterodímeros con un homólogo sin actividad catalítica, c-$FLIP_L$ (en lo sucesivo, $FLIP_L$), un inhibidor de la actividad de la procaspasa 8. Los heterodímeros FLIP-procaspasa 8, aunque carecen de capacidad para inducir la apoptosis, conservan actividad catalítica suficiente para inhibir una forma alternativa de muerte celular, la necroptosis, la cual se comenta con mayor detalle más adelante.

Apoptosoma: plataforma de activación para la procaspasa 9

La activación de la procaspasa 9 está mediada por su reclutamiento a un gran complejo proteico llamado apoptosoma, que consta de procaspasa 9, factor 1 activador de proteasa apoptótica (APAF-1) y proteínas reguladoras adicionales[28,29]. APAF-1 es una proteína adaptadora especializada que contiene un dominio CARD N-terminal y un dominio de unión a proteína C-terminal consistente en múltiples repeticiones WD. APAF-1 es una molécula citoplasmática que se activa para sufrir autooligomeración mediante la unión al citocromo *c* después de su liberación del espacio intermembranoso mitocondrial[29]. La asociación con el citocromo *c,* junto con la unión de desoxinucleótidos



● **Fig. 19.1** La permeabilización de la membrana externa mitocondrial (PMEM) regulada por la proteína Bcl-2 es un evento crucial en la vía intrínseca de la apoptosis. Las proteínas Bcl-2 regulan la PMEM en respuesta a multitud de señales para utilizar la vía apoptótica intrínseca. Las moléculas efectoras proapoptóticas multidominio BAX y BAK sufren varias modificaciones, como cambio de conformación y oligomerización, para inducir la PMEM. Las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas multidominio como Bcl-2, Bcl-X_L y MCL-1 inhiben la PMEM inducida por BAX/BAK. Las proteínas efectoras BH3-solo proapoptóticas activan BAX y BAK de forma directa (los activadores directos de BH3 son BIM y BID) o indirectamente mediante desplazamiento de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas inhibidoras (las proteínas BH3 desrepresoras son NOXA, PUMA y BAD). Las proteínas BH3 actúan como sensores para diferentes tipos de estrés y pueden modificarse mediante varios mecanismos. Por ejemplo, BID sufre escisión y activación por caspasa 8 en respuesta a fenómenos de señalización mediados por receptor de muerte, mientras que la activación de BIM puede estar mediada por la alteración del citoesqueleto. La PMEM permite la liberación de varias proteínas del espacio intermembrana como citocromo *c,* SMAC y OMI, las cuales regulan la vía apoptótica. El citocromo *c* se une a la proteína adaptadora APAF-1 para desencadenar la captación de monómeros inactivos de procaspasa 9 y ensamblar el complejo del apoptosoma. Esto da lugar a la autoescisión de procaspasa 9 para generar dímeros de caspasa 9 con actividad catalítica que después seccionan y activan las caspasas ejecutoras 3 y 7. XIAP, una E3 ligasa, regula negativamente la actividad de las caspasas 9, 7 y 3 mediante bloqueo de la zona catalítica o por inducción de su degradación dependiente de ubicuitina. SMAC y OMI se unen a XIAP o la escinden, respectivamente, para inhibir su actividad e inducir apoptosis.

(dATP), expone el dominio CARD C-terminal de APAF-1, lo que le permite interactuar con el dominio CARD de la procaspasa 9[30]. Una vez activada, la caspasa 9 escinde a continuación las caspasas ejecutoras 3 y 7 para activarlas.

Mitocondrias y apoptosis: apoptosis intrínseca

La apoptosis dependiente de caspasa se define en términos generales por dos vías que, en su mayor parte, ocurren independientemente una de otra: la vía «intrínseca» dependiente de la mitocondria y la vía «extrínseca» que está mediada por la interacción receptor de muerte/ligando de muerte. La primera, que depende de la caspasa 9 iniciadora, se caracteriza por la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (PMEM) para que libere el citocromo *c,* un componente intermembrana de la cadena de transporte de electrones, al espacio citoplasmático[31-33]. Una vez liberado, el citocromo *c* se une a APAF-1 para facilitar el ensamblaje del apoptosoma y la activación de la procaspasa 9 (v. anteriormente). También se liberan varias proteínas adicionales, como el segundo activador de caspasa derivado de la mitocondria (SMAC, *second mitochondrial-derived activator of caspase*), también denominado *DIABLO,* OMI/Htr2A y AIF[34-36]. SMAC y OMI participan indirectamente en la activación de caspasa a través de la unión y antagonismo con XIAP (se trata posteriormente con más detalle).

Regulación de la permeabilización de la membrana externa mitocondrial

La permeabilización de la membrana externa mitocondrial (PMEM) es una de las características principales de la vía apoptótica intrínseca y aumenta y disminuye por la acción de la familia de proteínas Bcl-2 (linfoma de linfocitos B-2) (fig. 19.1) (v. una revisión en refs. 37 y 38). Las proteínas Bcl-2 se agrupan en aquellas que inducen y aquellas que suprimen la muerte celular regulando directa o indirectamente la PMEM de acuerdo con características estructurales específicas[39].

Las proteínas efectoras multidominio proapoptóticas BAX y BAK permeabilizan directamente la membrana externa mitocondrial, mientras que los miembros de la familia antiapoptótica, como la propia Bcl-2, Bcl-X_L, A1, Bcl-B, Bcl-W y Mcl-1, intervienen principalmente para evitar la PMEM. Las proteínas proapoptóticas solo-BH3, que incluyen BID, BIM, PUMA, NOXA, HRK, BIK, BMF y BAD, también inducen la PMEM, pero lo hacen indirectamente, activando las efectoras BAX y BAK, o inhibiendo las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas[40].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La forma monomérica de BAX se encuentra en el citoplasma, mientras que BAK reside en la membrana mitocondrial externa, anclada por su región carboxilo terminal. La conversión a su estado activo requiere la interacción transitoria con una o más proteínas BH3-solo para la inducción de un cambio de conformación, multimerización a grandes homooligómeros y, en el caso de BAX, transferencia a la membrana externa mitocondrial. La liberación posterior de las proteínas del espacio intermembrana precisa de la permeabilización de la membrana, pero aún tiene que resolverse si los oligómeros de BAX y BAK logran esto directamente mediante la inserción en la membrana y la formación de poros por sí mismos, o indirectamente al desencadenar la formación de poros lipídicos. No obstante, después la permeabilización, se liberan citocromo *c*, SMAC (DIABLO) y OMI (Htr2A) desde el espacio intermembrana mitocondrial hacia el citoplasma para activar las caspasas y mediar la muerte celular apoptótica.

Un tercer miembro de la familia Bcl-2, BOK, puede inducir de forma similar la muerte celular mediante PMEM. La proteína BOK presenta una inestabilidad intrínseca y, en condiciones constitutivas, se degrada por la vía de degradación asociada al retículo endoplásmico (RE) (ERAD, *ER-associated degradation*)[41]. La inhibición del proteosoma o varias formas de estrés del RE dan lugar a la estabilización y acumulación de la proteína BOK para promover la PMEM y desencadenar la muerte celular apoptótica. Sin embargo, el papel preciso de BOK sigue sin estar claro del todo. Ni la eliminación de la expresión de BOK ni su coeliminación con BAX o BAK mostraron ningún fenotipo evidente del desarrollo[42]. Sin embargo, curiosamente en los cánceres suele haber una deleción de BOK, a diferencia de BAX o BAK[43].

La inserción de BAX o BAK en la membrana mitocondrial externa expone el dominio BH3, lo que permite su autooligomerización para inducir la PMEM o, de forma alternativa, la interacción con una proteína Bcl-2 antiapoptótica para inhibirla. En cambio, el secuestro y la neutralización de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 por las proteínas solo-BH3 aumenta la probabilidad de la activación de BAX y BAK para inducir la PMEM. Ciertos miembros de la familia de proteínas BH3, BID, BIM y PUMA, denominados «activadores directos», son capaces de desencadenar la conversión de BAX y BAK desde su estado inerte constitutivo a oligómeros activos capaces de inducir la PMEM.

La intervención de la muerte celular en el contexto de la inhibición de las caspasas puede promover un tipo de muerte celular que también se caracteriza por PMEM y por la función de la proteína Bcl-2, en lo que se denomina muerte celular independiente de caspasas (CICD, *caspase-independent cell death*). Este tipo de muerte celular quizá se observe con más frecuencia durante el desarrollo y, en particular, en condiciones en las que se inactivan ciertas vías de activación de la caspasa, como en el modelo con deficiencia de APAF-1. En este caso, las células mueren debido a una catástrofe bioenergética, pues la función mitocondrial se pierde después de la PMEM.

Regulación postraduccional de la función de la proteína Bcl-2

Las proteínas Bcl-2 se regulan a nivel transcripcional y también pueden estar reguladas mediante varias modificaciones postraduccionales, como fosforilación, degradación mediada por ubicuitina, escisión mediada por proteasa, miristoilación y nedilación. Aunque las consecuencias funcionales precisas de estas modificaciones no están claras en muchos casos, existen algunas excepciones.

La fosforilación mediada por cinasa de las proteínas solo-BH3 BIM y BAD es crucial para la integración de eventos de señalización proximales asociados con la privación de factor de crecimiento y la activación de los efectores apoptóticos distales. La fosforilación de BIM en la serina 69 por una proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la cinasa regulada por señal extracelular (ERK), induce la degradación proteosómica de BIM[44]. En cambio, la fosforilación de BIM por otra MAPK, la c-Jun N-terminal cinasa (JNK), estabiliza la proteína para facilitar la muerte celular dependiente de BAX[45]. La fosforilación dependiente de AKT de BAD en los residuos Ser-112 y Ser-135 promueve la asociación de BAD con 14-3-3[46], mientras que la desfosforilación de BAD en respuesta a la privación de nutrientes neutraliza su actividad proapoptótica al desencadenar su interacción con Bcl-X_L o Bcl-2[47-49].

Varios fenómenos de fosforilación y ubicuitinación también contribuyen a la regulación de la estabilidad de MCL-1[50]. La alteración de la actividad AKT en condiciones de privación de nutrientes alivia la inhibición de la cinasa GSK3, que fosforila a MCL-1 para promover su degradación[51]. La interacción entre MCL-1 y MULE, una E3 ligasa, cuando se altera por una proteína proapoptótica solo-BH3 como NOXA, permite la ubicuitinación y degradación de MCL-1[52]. Otras proteínas que controlan la estabilidad de MCL-1 son FBW-7[53], un supresor tumoral cuya eliminación es frecuente en los cánceres, y la desubicuitinasa USP9X[54] expresada en muchos tipos tumorales. El recambio de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-X_L es objeto de regulación similar mediante modificación postraduccional[55,56]. Por ejemplo, la modificación de un residuo de serina (Ser-70) en el bucle flexible entre los dominios BH3 y BH4 mediada por ERK1/2[57] o de la serina 87 de Bcl-2 agudiza su actividad antiapoptótica, al menos en parte, al mantener la estabilidad de la proteína[58]. La desfosforilación por la proteína PPA2 se opone a esta actividad y neutraliza la actividad antiapoptótica de Bcl-2[59]. En cambio, la actividad antiapoptótica de Bcl-X_L se altera por la desamidación de dos residuos de asparagina en el bucle poco estructurado entre BH4 y BH1[60].

Los eventos de escisión específicos también pueden contribuir a la función de ciertas proteínas Bcl-2. La proteína solo-BH3 BID es única entre sus parientes BH3 porque, en su estado nativo, su dominio BH3 está enterrado en la estructura terciaria de la molécula, por lo que es inactivo. Sin embargo, la escisión de un conector flexible de BID por una proteasa, como caspasa 8[61] y 2[62] y granzima B[63], proteasas lisosómicas (catepsinas)[64] y la proteasa activada por calcio calpaína[65], genera un producto de escisión activo, tBID, que lo hace capaz de asociarse con proteínas antiapoptóticas o de funcionar como activador directo de BAX y BAK. De esta forma, los fenómenos citoplasmáticos proximales que conducen a la activación de estas proteasas pueden acoplarse a la apoptosis dependiente de la mitocondria mediante la escisión y activación directa de la proteína BH3 BID. También se ha descrito la escisión de BAX mediada por calpaína para aumentar su actividad proapoptótica[66], aunque el significado fisiológico de este proceso aún debe delinearse completamente.

Se han implicado múltiples factores de transcripción en la regulación de la expresión de genes *Bcl-2* tanto proapoptóticos como antiapoptóticos, entre ellos p53, el factor nuclear κB (NF-κB) y FOXO3a. Varios micro-ARN (miARN), incluidos MiR-17-92, Mir-15 y Mir-16, reducen específicamente los niveles de ARN de BIM y Bcl-2. Varias de las proteínas Bcl-2 existen como variantes múltiples de corte y empalme, como Bcl-X_L, BAX y PUMA, aunque sus funciones específicas están poco definidas. Sin embargo, BIM, que se encuentra en diversas isoformas, como BIM-S, BIM-L y BIM-EL, parece albergar diferentes potencias proapoptóticas en función de la presencia o ausencia de una región de unión a cadena ligera de dineína. La anoikis, que es la muerte celular apoptótica originada por la alteración del citoesqueleto y el desprendimiento de las células de la membrana basal, está mediada por BIM y por otra proteína BH3, BMF. BIM está anclada al complejo de microtúbulos, mientras que BMF es secuestrada por el citoesqueleto de actina, cada una por sus respectivas regiones de unión a cadenas ligeras de dineína. La alteración del citoesqueleto induce la liberación de BIM y BMF para inducir la PMEM y entrar en apoptosis.

Funciones alternativas/adicionales de las proteínas BCL-2

Nuestra explicación de la función de Bcl-2 se ha centrado en la regulación de la muerte celular en el contexto de la PMEM. Aunque esta función tiene una importancia fundamental, es evidente que la activi-

dad conjunta de las proteínas Bcl-2 no se limita a la regulación de la muerte celular, sino que probablemente tiene un impacto significativo en varias vías de señalización adicionales, como la regulación de la dinámica mitocondrial[67], la respuesta a la lesión del ADN[68,69], la bioenergética metabólica[70-72], la homeostasis del Ca^{2+}[73], la función del RE y la autofagia[74].

Fenómenos de señalización asociados al receptor de muerte: apoptosis extrínseca

Los ligandos de muerte y sus receptores están presentes como trímeros preformados y representan subgrupos de las superfamilias del TNF y del receptor de TNF (TNFR), respectivamente. Los receptores son TNF-R1, CD95 (también denominado *Fas* o *Apo-1*), el receptor de muerte 3 (DR3), los receptores del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL, *TNF-related apoptosis ligand*), el receptor de TRAIL-1 (o DR4), el receptor de TRAIL-2 (también denominado *DR5* en el ser humano) y el receptor de muerte 6 (DR6). Sus ligandos de activación correspondientes son el propio TNF, el ligando de CD95 (o FasL) y TRAIL, todos los cuales se relacionan con apoptosis. Ni DR3 ni DR6 promueven la apoptosis. La interacción entre un receptor de muerte y su ligando apropiado induce un cambio conformacional que expone el DD, un dominio de asociación a proteína especializado en el receptor, que permite que esté disponible para la interacción con una de las diversas proteínas adaptadoras que contienen DD.

La interacción entre FasL (ligando de CD95) y su receptor Fas (CD95) desencadena el reclutamiento de la proteína adaptadora que contiene DD, FADD. Esto se acompaña de un cambio conformacional de FADD para exponer un segundo dominio de unión especializado, el DED. El ensamblaje del complejo de señalización maduro o CD95-complejo inductor de muerte (DISC) se completa mediante el reclutamiento de procaspasa 8 a través de la interacción entre uno de los dos DED en su prodominio y el DED de FADD. La dimerización posterior de la procaspasa 8 permite su autoescisión y la estabilización de la caspasa activa, lo que da lugar a su vez a la proteolisis y activación de las caspasas efectoras 3 y 7. La formación de DISC está inhibida por la dimerización de la caspasa 8 con su homólogo sin actividad catalítica FLIP. Aunque esta interacción evita la dimerización y escisión de la caspasa 8, no inhibe totalmente su actividad catalítica. Esto da lugar a la escisión de FLIP, pero, lo que es importante, no a la inducción de apoptosis. Recientemente, los estudios han caracterizado más a fondo la complejidad de la unión entre FADD, FLIP y caspasa 8, demostrando que es un determinante importante del tipo de muerte celular al que da lugar, apoptosis o necroptosis (se describe en detalle en la siguiente sección).

Los eventos de señalización provocados por la activación de TNFR1 son complejos, están sometidos a diversos mecanismos de regulación y conducen a la supervivencia celular, a la apoptosis o a la necrosis programada dependiendo de la identidad específica de las proteínas captadas por el complejo de señalización del receptor TNFR1, que se denomina *complejo I, IIa* y *IIb* (los detalles se describen en la figura 19.2). La activación de TNFR1 puede estar mediada por uno o dos ligandos, el propio TNF o la linfotoxina, los cuales desencadenan cambios de conformación en el dominio intracelular del receptor que expone el DD, así como una zona de unión adicional para una E3 ligasa, el factor 2 asociado al receptor para TNF (TRAF2). El reclutamiento subsiguiente de TRADD al TNFR1 a través de sus respectivos dominios DD sirve tanto para estabilizar la interacción TRAF2-TNFR1 como para reclutar RIPK1. RIPK1 es una molécula funcionalmente versátil, capaz de contribuir a la actividad de varios complejos de señalización TNFR1, algunos de los cuales requieren de su actividad cinasa. En el complejo I, RIPK1 actúa captando componentes de señalización adicionales en el complejo TNFR1 de manera independiente de cinasa, una vez modificado mediante poliubicuitinación ligada a lisina 63 mediada por TRAF2. Uno de ellos es NEMO (modulador esencial de NF-κB), un componente del complejo IKK (IκB cinasa), que estimula la fosforilación, ubicuitinación y degradación de IκBα para revelar la actividad de transcripción de NF-κB. Es importante señalar que, en estas condiciones, no se produce la muerte celular, sino que, en su lugar, NF-κB induce la transcripción de genes que contribuyen a la supervivencia, como los de cIAP1, cIAP2, $FLIP_L$ y otros que participan en las respuestas inflamatorias.

En algunas circunstancias, el complejo de señalización TRADD-TRAF-2-RIPK1 se libera de TNFR1, donde el dominio DD de TRADD, disponible después de su separación de TNFR1, recluta a continuación a FADD. Esto es compatible con la formación de un complejo de señalización de los dos tipos posibles, denominados *complejo IIa* y *IIb.* El reclutamiento de $FLIP_L$ para formar heterodímeros con caspasa 8 evita el ensamblaje de los homodímeros con actividad catalítica de la caspasa 8 para inhibir la apoptosis, pero de forma que conserva la capacidad de caspasa 8 para escindir e inactivar RIPK1 y RIPK3. Sin embargo, en ausencia de $FLIP_L$, la actividad catalítica de la caspasa 8 no está limitada y por tanto es capaz de promover la apoptosis. En cambio, la inhibición de la caspasa 8 o de su adaptador necesario FADD induce el ensamblaje del complejo IIb, también denominado necrosoma, lo que permite el reclutamiento y la estabilización de RIPK1 y RIPK3 para, en su lugar, desencadenar la necroptosis. De esta forma, $FLIP_L$ proporciona un punto crítico en el cual los fenómenos de señalización de TNFR1 se integran para determinar el modo de muerte celular que se produce.

Interacción molecular con la vía mitocondrial: caspasa 8 y BID

En su mayor parte, los fenómenos de señalización principales de la vía apoptótica intrínseca y extrínseca tienen lugar independientemente unos de otros y solo convergen en la fase ejecutora terminal de activación de la caspasa 3. Sin embargo, la PMEM, normalmente asociada con la vía de muerte intrínseca, también puede participar en la apoptosis mediada por el receptor de muerte en virtud de la escisión y activación mediada por caspasa 8 de BID, una proteína BH3. XIAP parece ser el determinante crítico de la implicación relativa de la PMEM mediada por BID en la vía extrínseca de la apoptosis[75].

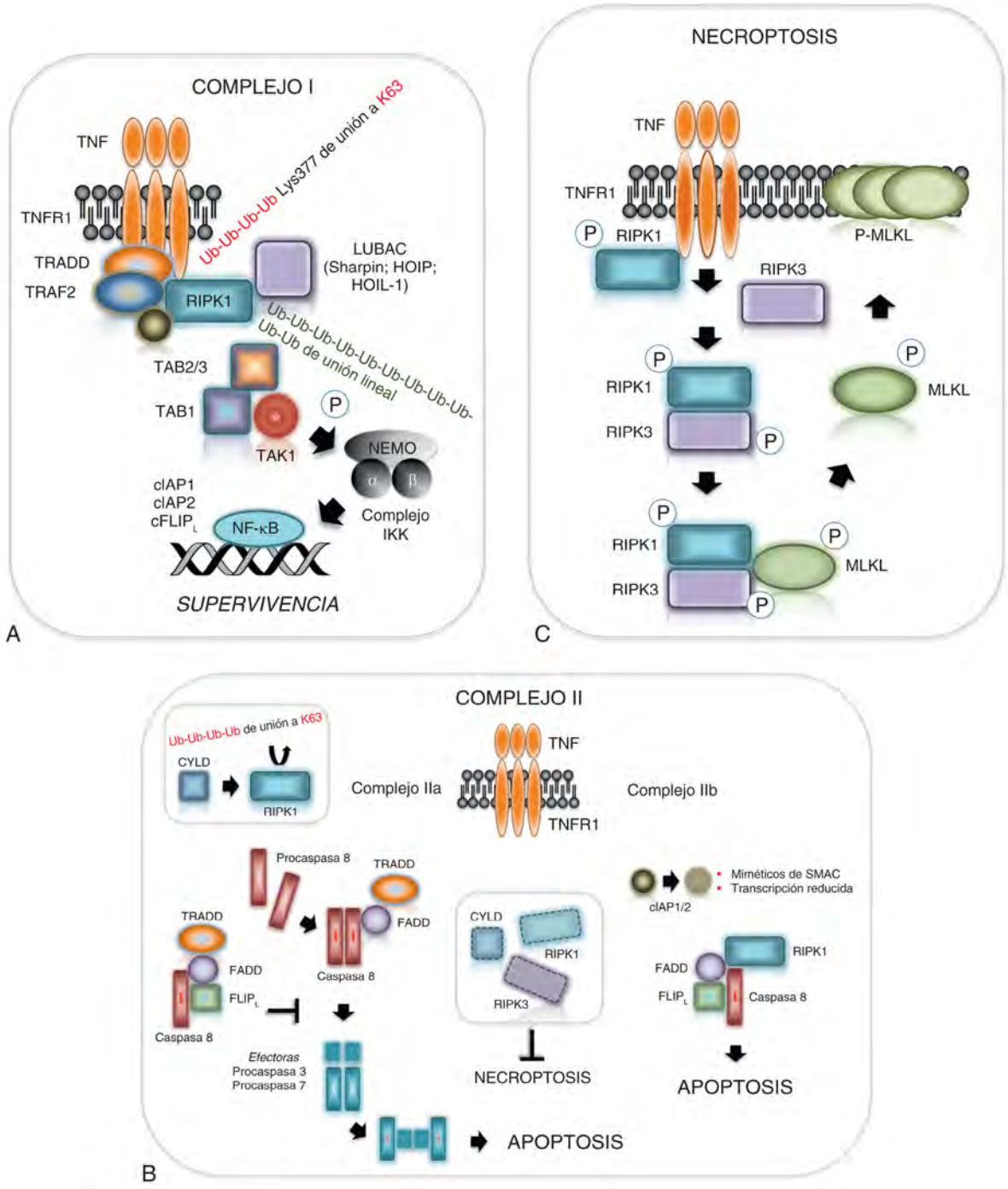
XIAP se une a las caspasas 9, 3 y 7 y bloquea su actividad proteolítica, pero no a la caspasa 8, a menos que sea desplazada por SMAC y OMI, que se liberan de la mitocondria tras la PMEM. Por tanto, cuando se expresa XIAP, se requieren la activación de BID y la promoción de la PMEM para la apoptosis inducida por el receptor de muerte, mediante la desrepresión de XIAP por SMAC y OMI.

Caspasas y piroptosis

El ensamblaje y la activación del complejo del inflamasoma para iniciar la producción de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18 constituye un componente crítico del sistema inmunitario innato del huésped para proteger contra la infección y las lesiones estériles. El fenómeno de inicio para el ensamblaje del inflamasoma es la detección de un «estresante» por una de las diversas moléculas sensoras o dominios de unión a nucleótidos que contienen repeticiones ricas en leucina (NBD-LRR), o NLR. Los activadores de los NLR, llamados en conjunto DAMP, pueden ser de origen endógeno o exógeno, de origen propio o extraño, aunque la mayoría de ellos se asocian con frecuencia con componentes de microorganismos infecciosos o PAMP.

Los NLR se encuentran entre los llamados receptores de reconocimiento de patrones (PPR) que abarcan los TLR, los receptores de lectina tipo C (CLR), las familias del receptor similar al ausente en el melanoma 2 (AIM2) (ALR) y los receptores similares al gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) (RLR). Los miembros del grupo NLR son NLRP1 (dominio 1 que contiene NOD, LRR y pirina), NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 y NLRC4 (también denominado IPAF) y se caracterizan por tres dominios distintos. La región N-terminal que aporta la clasificación funcional de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 19.2** Pueden formarse múltiples complejos TNF-TNFR1, cada uno de los cuales conduce a un resultado biológico diferente. (A) COMPLEJO I: la unión de TNF a su receptor trimérico TNFR1 desencadena el ensamblaje del complejo I, que está formado por TRADD, RIPK1, y las E3 ubicuitinasas, cIAP1, cIAP2, TRAF2, y HOIL-1 del complejo LUBAC. cIAP1/2 media la poliubicuitinación ligada a K63 de RIPK1 en la lisina 377 para fomentar la estabilización dependiente de RIPK1 del complejo I y el reclutamiento de i) complejos TAB-TAK, y ii) del complejo IKK de activación del NF-κB a la cadena de ubicuitina. La actividad E3 ligasa del complejo LUBAC contribuye además a la ubicuitinación de RIPK1, la estabilidad del complejo y la activación del NF-κB. La transcripción dependiente del NF-κB de cFLIP$_L$ y de cIAP1/2 contribuye a la supervivencia celular mediante la estabilización del complejo I y la inhibición del ensamblaje del complejo II proapoptótico. (B) COMPLEJO IIa: la formación del complejo IIa se desencadena por la interacción TNF-TNFR1 y tiene lugar en el compartimento citoplasmático en condiciones de desestabilización del complejo I. Esto puede ocurrir a través de la actividad de CYLD, una desubicuitinasa que elimina la poliubicuitina unida a K63 de RIPK1, induciendo la desestabilización del complejo I y la disociación de RIPK1 para participar en complejos de señalización alternativos inducidos por el TNF. El ensamblaje del complejo IIa implica el reclutamiento indirecto de (FADD a TNFR1 a través de TRADD. Esto promueve la asociación de los monómeros de procaspasa 8 para formar dímeros de caspasa 8 con actividad catalítica. Después, la caspasa 8 puede escindirse y activar las caspasas 3 y 7 ejecutoras subsiguientes, que median la muerte celular apoptótica. FLIP$_L$ también puede unirse a FADD y/o a procaspasa 8. En estas condiciones, la caspasa 8 dimerizada con FLIP$_L$ tiene actividad catalítica, pero no está complemente procesada, presenta una especificidad de sustrato alterada y no puede llevar a cabo la apoptosis. Complejo IIb (ripoptosoma): en condiciones de reducción o inhibición de los cIAP la formación de un complejo I dependiente de RIPK1 estable se ve menos favorecida y puede ensamblarse un complejo IIb alternativo. Este complejo citoplasmático es independiente de TRADD y consta de RIPK1, FADD y heterodímeros de FLIP$_L$-caspasa-8. En estas condiciones, se favorece la función proapoptótica de RIPK1. FLIP$_L$ también puede unirse a FADD y actuar como inhibidor competitivo de la asociación caspasa 8-FADD para evitar la apoptosis. Los cambios en las concentraciones de RIPK3, MLKL y la activación de caspasa 8 pueden conducir alternativamente a la necroptosis. (C) Necroptosis inducida por TNF: inducción de necroptosis en respuesta a la unión TNF-TNFR1. La oligomerización de RIPK1 y RIPK3 induce la autofosforilación de RIPK3 para reclutar y fosforilar MLKL de manera dependiente de RIPK3. Aún no está claro cómo MLKL induce después la ruptura de la membrana plasmática, pero se han señalado mecanismos como la permeabilización directa por la propia MLKL o el reclutamiento de canales de Ca^{2+} y/o K^+ dependiente de MLKL para llevar a cabo cambios en la homeostasis iónica, la tumefacción celular y finalmente la ruptura de la membrana plasmática.

NLR contiene una pirina, un dominio de reclutamiento de caspasa (CARD) o el dominio inhibidor de baculovirus, el dominio central, un dominio NBD o NACHT (dominio de unión a nucleótidos) que media la hidrolisis y multimerización de dNTP, así como el dominio de repeticiones ricas en leucina (LRR) C-terminal. El dominio LRR, al que se le atribuye la función autoinhibidora en varios complejos inflamasoma, es el que induce la estabilidad estructural y diversas interacciones proteína-proteína.

El inflamasoma, aunque en términos generales tiene una estructura análoga al DISC activador de caspasa 8 y al apoptosoma activador de caspasa 9, difiere de estos complejos activadores de forma significativa. El inflamasoma puede variar en su composición molecular en virtud de las diferentes moléculas adaptadoras, que se caracterizan por uno de varios dominios de unión proteínica diferentes (fig. 19.3). A pesar de las variaciones en la composición del complejo, su función principal es inducir la actividad de caspasa a través de interacción directa o indirecta con el domino CARD de la caspasa 1. Una de las moléculas adaptadoras más frecuentes requeridas para el ensamblaje del inflamasoma es CARD formador de partículas apoptóticas (ASC, *apoptotic speck-forming CARD*), que media el procesamiento de IL-1 e IL-18 a través de interacciones homomultiméricas entre su dominio CARD y el de caspasa 1. ASC también contiene un PyD, un DD que media la interacción entre el PyD de varios miembros de la familia NLR, como NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 y NLRC4 para inducir el ensamblaje del inflamasoma. Los ligandos de activación derivan de múltiples fuentes y pueden ser endógenos, como glucosa y β-amiloide, estresantes ambientales como el amianto y la radiación ultravioleta y los derivados de microorganismos infecciosos de origen bacteriano, vírico, fúngico y protozoario.

Inflamasoma NLRP3

El ensamblaje de un inflamasoma que contiene NLRP3 activo requiere, en la mayoría de los casos, dos eventos de señalización independientes. El primero prepara la célula y surge de la activación del NF-κB mediada por TLR o RNF-R1 para inducir la expresión de NLRP3 y otros componentes del inflamasoma[76], mientras que el segundo evento está mediado por la activación de NLRP3 mediante uno de varios DAMP o PAMP, entre los que se incluyen el amianto[77], el amiloide-β[78], el ácido úrico[79], el muramil dipéptido[80] y el pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD)[81], así como ARN bacterianos[82] y componentes víricos derivados de diversos patógenos (v. fig. 19.3A). En respuesta a estos desencadenantes, NLRP3 se asocia con la molécula adaptadora ASC que contiene PYD, a través de su dominio PYD. Después, el dominio CARD de ASC interacciona con el de caspasa 1 para inducir la formación del inflamasoma, el procesamiento de IL-1β e IL-18, así como la activación de la GSDMD para inducir la piroptosis.

La naturaleza heterogénea de la activación de NLRP3 probablemente representa un mecanismo de activación común, en lugar de la interacción directa de múltiples factores con NLRP3 para inducir el ensamblaje del inflamasoma. Sin embargo, a pesar de esta afirmación, aún tiene que surgir un mecanismo unificador, aunque se han propuesto muchos posibles desencadenantes (v. fig. 19.2A). Entre ellos, se incluyen varios fenómenos localizados en la mitocondria, como la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO)[83], oxidación del ADN mitocondrial[84], translocación de cardiolipina[85] y asociación directa entre NLRP3 ubicuitinado en K63[86] y proteínas de señalización antiviral mitocondriales (MAVS, *mitochondrial anti-viral signaling*)[87] o mitofusina 2[88]. Las moléculas que muestran interacción física con NLRP3 para inducir el ensamblaje del inflamasoma son la proteína cinasa dependiente de ARN bicatenario (PKR)[89] y la proteína de unión a guanilato (GBP)[90]. Varios factores reguladores adicionales son la salida de K^+[91,92], la entrada de Ca^{2+}[93,94], fenómenos de señalización purinérgicos desencadenados por ATP[95] e interacción con proteínas chaperonas como HSP90 y SGT1 a través del dominio LRR de NLRP3 para mantener un complejo estable, pero inactivo[96].

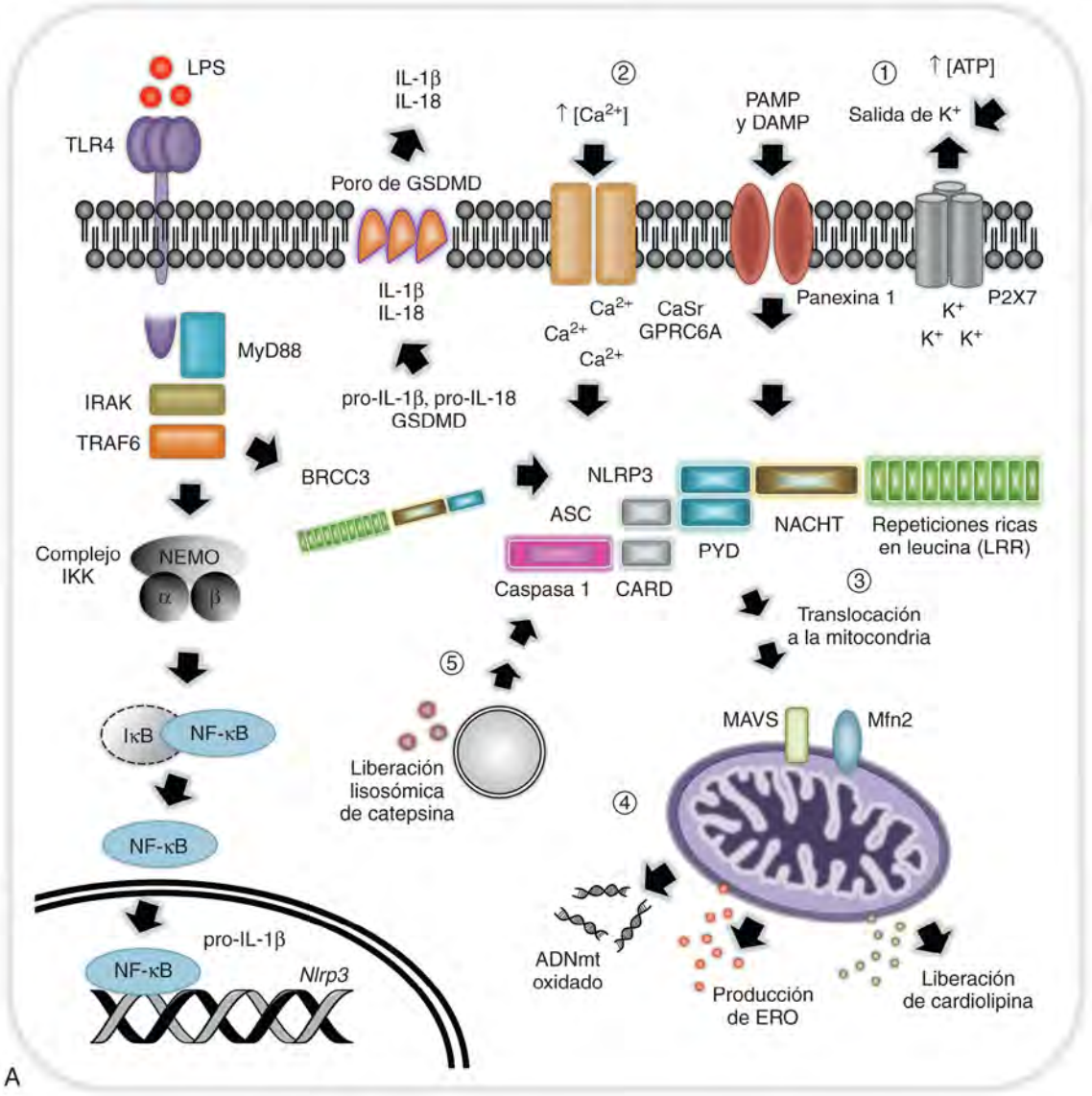
Se han identificado múltiples mutaciones hereditarias y *de novo* en el gen *NLRP3,* muchas agrupadas en el dominio NBD, que producen una predisposición genética al aumento de formación del inflamasoma que contiene NALP3. El aumento de producción de IL-1β contribuye a la fisiopatología de una familia de criopirinopatías o síndromes febriles periódicos asociados a criopirina (SPAC), como el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (SAFF), el síndrome de Muckle-Wells (SMW) y el trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal o síndrome neurológico, cutáneo y articular crónico infantil (TIMIN/SNCACI)[97]. La caracterización genética de la contribución de NLRP3 a los SPAC se identificó usando modelos *knock-in* murinos que albergan mutaciones específicas de NLRP3 asociadas con el SMW y el SAFF[98]. Cuando estas mutaciones de NLRP3 se introducían en células del sistema hematopoyético, se manifestaban en varias características clínicas de síndromes humanos como infiltración de neutrófilos en la piel, brotes periódicos de fiebre y elevación de citocinas asociadas a Th17. Estos síntomas se aliviaban en gran medida mediante tratamiento anti-IL-1, lo que indica que la fisiopatología subyacente puede atribuirse al aumento de secreción de IL-1β como consecuencia del aumento de formación de inflamasomas que contienen NLRP3.

También se han relacionado con la función de NLRP3 otras alteraciones fisiopatológicas asociadas con una producción abundante de citocinas proinflamatorias como la IL-1β. La formación de inflamasoma dependiente de NLRP3 puede estar desencadenada por una localización errónea de moléculas endógenas, como las asociadas normalmente con la gota, una enfermedad inflamatoria originada por el depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones, depósito de colesterol en placas ateroescleróticas y agregados insolubles de β-amiloide, una característica de la enfermedad de Alzheimer. En la fibrosis pulmonar o el asma, la lesión tisular debida a la isquemia-reperfusión o asociada con la inflamación excesiva en el pulmón se caracteriza por la liberación de múltiples DAMP que incluyen ATP extracelular, ácido úrico, el receptor purinérgico P2X7 y hialuronano, un componente de la matriz extracelular, todos los cuales pueden inducir directamente la formación de un inflamasoma dependiente de NLRP3. Además, se ha comunicado que la inflamación pulmonar por factores ambientales como el amianto y la sílice puede ser atribuible a la producción de IL-1β e IL-18 dependiente de NLRP3 desencadenada por estas sustancias. Aunque aún debe probarse completamente la función directa de NLRP3 en todos estos contextos inflamatorios aberrantes, su contribución parece probable en la fisiopatología asociada.

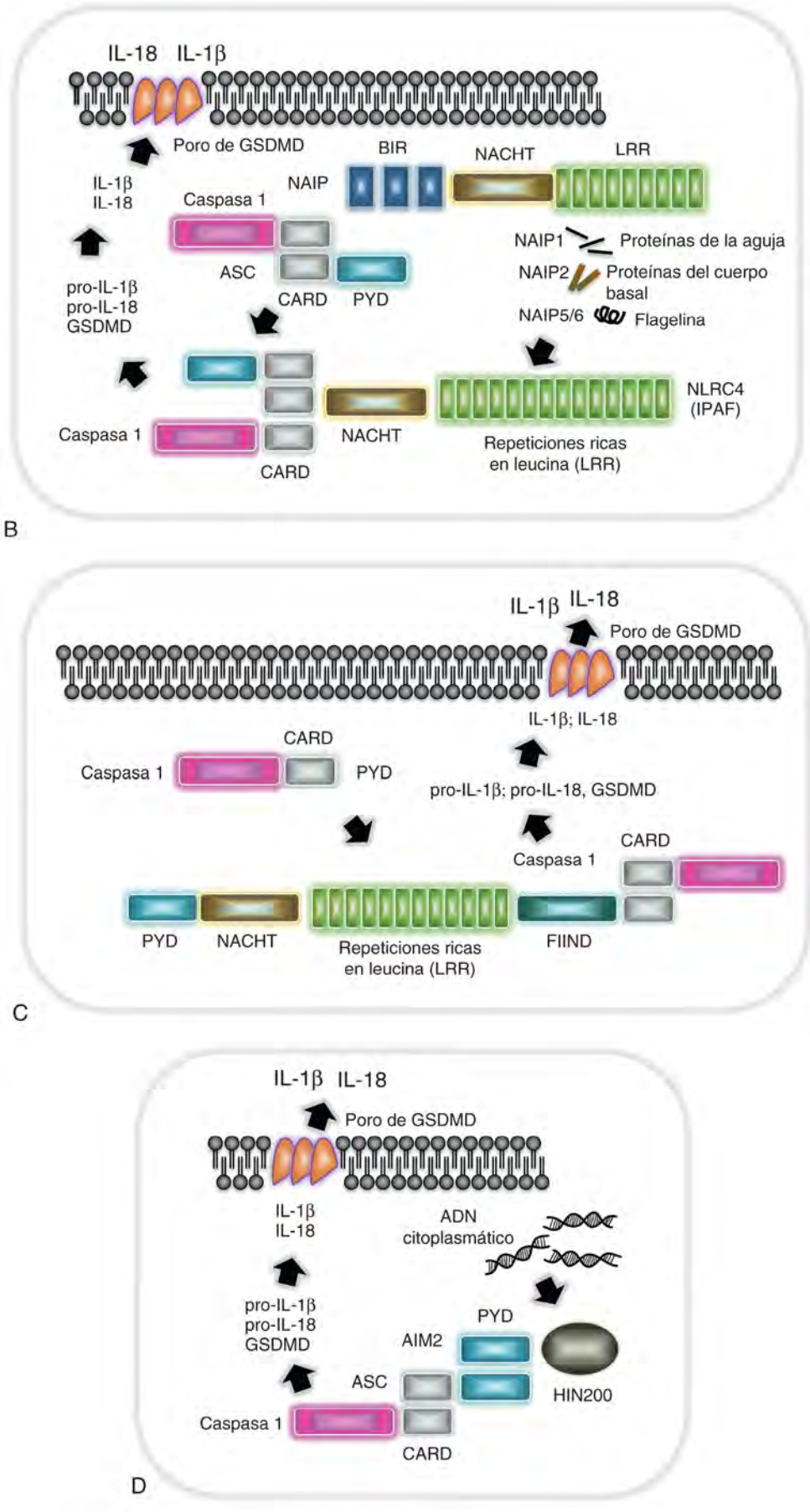
El inflamasoma que contiene NLRP3 es un componente de la respuesta inmunitaria del huésped a numerosos microorganismos patógenos bacterianos, fúngicos y víricos. Algunos ejemplos son *Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Shigella flexneri, Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae*[99]. Varios de estos microorganismos expresan toxinas formadoras de poros que inducen ruptura de la membrana y activación del inflamasoma dependiente de NLRP3 y/o piroptosis. Entre ellas se encuentran las toxinas A y B de *Clostridium difficile*[100], la neumolisina de *Streptococcus pneumoniae*[101], la nigericina de diversas cepas de *Streptomyces*[102], α-, β- y γ-hemolisinas, los factores de virulencia de *S. aureus*[103] y la listeriolisina de *L. monocytogenes*[104].

La inmunidad mediada por el huésped contra algunos virus ADN, como el de la gripe[105,106], el del herpes[107,108] y el virus Sendai[109] también puede implicar la activación del inflamasoma NLRP3[110]. Sin embargo, la identificación de AIM2 como sensor principal de los ácidos nucleicos para desencadenar la activación del inflamasoma dependiente de ASC[111] puede limitar la función general de NLRP3 en algunos casos. No obstante, NLRP3 es claramente un componente fundamental de la defensa eficaz del huésped frente a múltiples patógenos bacterianos y DAMP de origen propio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 19.3** El inflamasoma es la plataforma de activación para la caspasa 1 y está representado por diferentes complejos de acuerdo con la identidad del NLR y las proteínas adaptadoras específicas. (A) Inflamasoma canónico NLRP3 (NALP3). El ensamblaje del inflamasoma NLRP3 está inducido por PAMP de origen vírico y bacteriano y DAMP derivados del entorno o del propio organismo. Son ejemplos las toxinas formadoras de poros, los agregados de amiloide, el ATP extracelular, el hialuronano, los cristales de urato monosódico, el amianto, la sílice, el alumbre y la radiación ultravioleta. El ensamblaje del inflamasoma NLRP3 está mediado por la interacción entre los dominios PYD de NLRP3 y ASC, y por una interacción CARD-CARD entre ASC y la caspasa 1. Esto da lugar a la activación de caspasa 1, la escisión de la gasdermina D (GSDMD), pro-IL-1β y pro-IL-18, y su posterior liberación como moléculas bioactivas a través del poro de gasdermina. No está claro cómo se activa NLRP3 en respuesta a todos estos estímulos diferentes, pero se han propuesto varios mecanismos: *1.* El incremento de [ATP] extracelular desencadena el flujo de K+ al exterior a través del canal de K+ dependiente de ATP, del receptor P2X7 y del ensamblaje de poros de panexina 1 a través de los que pueden entrar los PAMP y DAMP al citoplasma; *2.* El aumento de disponibilidad de iones Ca^{2+} de los depósitos endógenos y las fuentes extracelulares también activa el ensamblaje del inflamasoma. Se han propuesto varios mecanismos, como la entrada de calcio extracelular a través de los receptores sensores de calcio acoplados a proteína G (CaSR). Las mitocondrias pueden ser el origen de varios estímulos activadores; *3.* La interacción de NLRP3 con las proteínas de señalización antiviral mitocondriales (MAVS, *mitochondrial anti-viral signaling*) o con mitofusina 2 (Mfn2); *4.* En respuesta a la liberación mitocondrial de cardiolipina, ERO o ADN oxidado; *5.* Ruptura lisosómica y liberación de catepsinas. Además de uno o más de estos estímulos activadores, la señal de activación del NF-κB desencadenada a través de los TLR o TNFR1 (se muestra la activación de TLR4 mediada por el LPS) induce la transcripción de NLRP3 y pro-IL-1β. Para permitir el ensamblaje del inflamasoma NLRP3 también se requiere la desubicuitinación de NLRP3 a través de BRCC3. (B) Inflamasoma NLRC4. La flagelina y los componentes de la maquinaria de secreción bacteriana tipo III y tipo IV desencadenan el ensamblaje del inflamasoma NLRC4 a través del dominio NACHT de las proteínas NAIP. NAIP1 actúa como sensor proximal de las proteínas de la aguja, NAIP2 de las proteínas del cuerpo basal y los dominios BIR de las NAIP5/6 son estimulados por flagelina. Después, la interacción entre las NAIP y NLRC4 puede desencadenar la oligomerización de NLRC4 y la interacción directa entre los dominios CARD de NLRC4 y la caspasa 1, finalizando así el ensamblaje del inflamasoma. La caspasa 1 activa convierte la pro-IL-1β/IL-18 en su forma activa y escinde la GSDMD para desencadenar el ensamblaje de un poro de gasdermina. La piroptosis y la lisis celular asociada liberan IL-1β/IL-18 activas. En algunas circunstancias, ASC también puede tener cierta función. (C) Inflamasoma NLRP1b. Los activadores son el ATP, el peptidoglucano bacteriano muramil dipéptido y la toxina letal de *Bacillus anthracis.* El dominio CARD de caspasa 1 puede interaccionar directamente con el CARD de NLRP1b para formar el inflamasoma. ASC puede estabilizar esta interacción y potenciar la actividad del mismo. Para su actividad, puede ser necesaria la escisión del dominio FIIND de NLRP1b. (D) Inflamasoma AIM2. Los activadores del inflamasoma AIM2 son el ADN de bacterias y virus intracelulares y el propio ADN bicatenario. El ADN citoplasmático se une al dominio HIN200 de AIM2 para desencadenar su interacción con ASC a través de sus respectivos dominios PYD. Después se recluta caspasa 1 a través de su dominio CARD, que se une con el dominio CARD de ASC. Una vez activada, la caspasa 1 escinde la pro-IL-1β y la pro-IL-18 para generar las proteínas maduras, que salen de la célula por el poro de GSDMD en la membrana plasmática.



• **Fig. 19.3** ***(cont.)***

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Inflamasoma NLRC4

El propio NLRC4 contiene un dominio CARD que es capaz de interaccionar directamente con el CARD de la caspasa 1, lo que anula el requisito de un adaptador como ASC para promover la activación de la caspasa 1 y la liberación de IL-1β e IL-18 (v. fig. 19.3B)[112-114]. El ensamblaje citoplasmático del inflamasoma NLRC4 se desencadena por componentes de los sistemas de secreción tipo III o tipo IV, o por bacterias flageladas como *S. flexneri, Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhimurium.* NLRC4 es un miembro único de la familia NLR porque se conoce el mecanismo que media su respuesta a los patógenos. Los miembros de la familia de la proteína inhibidora de la apoptosis por NLR (NAIP), seis parálogos en ratones, funcionan como sensores proximales para después acoplar directamente el ensamblaje del inflamasoma NLRC4 y la maduración de IL-1β[115].

Recientemente se han descrito dos mutaciones puntuales independientes de aumento de función en NLRC4, que hacían constitutivamente activo el inflamasoma NLRC4 y se asociaban con brotes de fiebre periódicos[116-118]. Los análisis funcionales revelaron una producción aberrante de IL-1β/IL-18 y un aumento de susceptibilidad a la piroptosis en las poblaciones de macrófagos aisladas en los pacientes.

Inflamasoma NLRP1b (v. fig. 19.3C)

NLRP1, el primer NLR identificado como mediador del inflamasoma[119], está codificado por un único gen en el ser humano, pero por tres genes ortólogos en el ratón denominados *Nlrp1a, Nlrp1b* y *Nlrp1c*[120]. Al contrario que el NLRP1 humano, que contiene un dominio pirina, los parálogos murinos no lo contienen y están compuestos por un dominio de unión a nucleótido, una región LRR, un FIIND (dominio con «función por definir») y un CARD C-terminal. El muramil dipéptido, un peptidoglucano mínimamente bioactivo común a las bacterias grampositivas y gramnegativas, se identificó inicialmente como ligando para la formación del inflamasoma mediado por Nlrp1b. Sin embargo, sigue estando poco claro si la formación del inflamasoma y el procesamiento de la caspasa 1 requieren la asociación dependiente de un dominio de pirina con ASC o si, en cambio, ocurre a través de interacción directa entre NLRP1 y caspasa 1 por medio de sus respectivos dominios CARD[121].

La toxina letal (LT), el principal factor de virulencia de *Bacillus anthracis,* es un ligando potente para la formación del inflamasoma dependiente de Nlrp1b y desencadena el procesamiento de IL-1β e IL-18 y la piroptosis extensa de los macrófagos. LT induce la escisión de Nlrpb1[122,123], un fenómeno que se ha comunicado que es tanto necesario como suficiente[124] para el ensamblaje del inflamasoma.

Es interesante que una mutación activadora de NLRP1 con la consiguiente predisposición a la formación de inflamasoma, aunque asociada con inflamación sistémica mortal a través de la IL-1β, también conduzca a actividad de caspasa 1 y piroptosis extensa en el sistema hematopoyético independientemente de la producción de IL-1β. Por tanto, la formación de inflamasoma mediada por Nlrp1a y la piroptosis pueden desempeñar funciones adicionales con independencia de los que tienen en la inflamación mediada por IL-1β.

Inflamasoma NLRP6

NLRP6 se expresa predominantemente en las células epiteliales del intestino y puede mediar el ensamblaje del inflamasoma dependiente de ASC, el procesamiento de caspasa 1 y el incremento de secreción de IL-1β e IL-18. Los ratones que carecen de Nlrp6, ASC o caspasa 1 mostraban una notable agudización de la colitis y una susceptibilidad aumentada a la oncogénesis asociada con lesión intestinal[125-128]. Este resultado se atribuyó a la alteración del recambio celular epitelial e indica que la inflamación localizada es fundamental para la reparación tisular. En cambio, la mejoría de la colitis en ratones que carecen de Nlrp6 y producción de IL-1β se corresponde con las consecuencias destructivas de la respuesta inflamatoria[129]. Una conciliación de estos hallazgos opuestos podría encontrarse en la observación de que NLRP6, al inducir el ensamblaje del inflamasoma dependiente de ASC y la secreción de IL-18, regula la flora intestinal manteniendo la integridad de la barrera epitelial y reduciendo la incidencia de colitis[130,131]. Por ello, la deficiencia de NLRP6 regula negativamente el ensamblaje del inflamasoma, fomenta la colonización aberrante del intestino mediante la microbiota inductora de lesión y conduce a una respuesta inflamatoria localizada.

En contraste con lo que creemos que es la función proinflamatoria primaria de los demás NLR, NLRP6 puede disminuir las señales inflamatorias, retardando la eliminación del patógeno. En consecuencia, los ratones que carecen de Nlrp6 son muy resistentes a *L. monocytogenes, S. typhimurium* y *E. coli,* lo que se atribuye a la supresión de los fenómenos de señalización MAPK y NF-κB generados por TLR y mediados por NLRP6[132]. Sigue por determinarse si este hallazgo es representativo de una subclase de NLR que funcionan como supresores inmunitarios críticos. Sin embargo, sí proporciona una evidencia prometedora de la comunicación cruzada reguladora entre los NLR y los miembros de la familia TLR.

Inflamasoma AIM2

AIM2, aunque no es un NLR, es una proteína que contiene pirina y responde al ADN citoplasmático[133] de origen patógeno o del huésped, por lo que es capaz de mediar la formación del inflamasoma (v. fig. 19.3D)[134,135]. AIM2 se asocia directamente con su desencadenante, el ADN, a través de su dominio HIN-200[136], para captar el adaptador ASC de manera dependiente de PyD e inducir la activación de caspasa 1[137,138].

AIM2 tiene una función crítica en la inmunidad frente a los patógenos mediante la regulación de las concentraciones de IL-1β e IL-18 frente a varias bacterias que se replican en el citoplasma, como *Francisella tularensis*[111,139,140] y *L. monocytogenes,* así como los virus ADN, vacuna y citomegalovirus[111]. Aún deben aclararse completamente los mecanismos por los cuales AIM2 puede detectar el ADN citoplasmático, pero las señales del IFN tipo I pueden contribuir a la respuesta al ADN bacteriano, aunque no al de origen vírico[140,141].

Se cree que la capacidad de AIM2 para reconocer el ADN citoplasmático de origen en el huésped, y responder a este, media la alteración fisiopatológica de las respuestas inflamatorias autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico[142] y la psoriasis[143].

Inflamasomas no canónicos

La familia de caspasas inflamatorias, además de la caspasa 1, consta de la caspasa 11 murina y las caspasas 4 y 5 humanas. La caspasa 11 puede inducir piroptosis de forma independiente de cualquier inflamasoma conocido. Varias bacterias patógenas, como *E. coli, Vibrio cholerae, S. typhimurium* y *Legionella pneumophila*, inducen la activación de procaspasa 4, 5 y 11. La expresión de caspasa 11 se induce por varios estímulos proinflamatorios, entre ellos la activación de TLR4-TRIF a través de LPS, IFN-γ e IFN-β, que depende al menos parcialmente de las señales de NF-κB y de las señales de STAT. El lípido A, una molécula estructural central del lipopolisacárido (LPS), se identificó como el desencadenante necesario para la activación de las caspasas 4, 5 y 11 y la piroptosis tras el estímulo con bacterias gramnegativas. La activación de estas caspasas parece producirse por interacción directa entre el LPS y el CARD de la propia caspasa[144]. El inicio del proceso por la misma molécula encargada de su ejecución introduce un giro inesperado en nuestro conocimiento de la biología de las caspasas y de la regulación fundamental de la inmunidad innata. Queda por ver si esta observación es solo la primera para definir las caspasas como una nueva clase de receptores para los PAMP derivados de los patógenos.

No toda la piroptosis y la producción de IL-1β está mediada por la activación de la caspasa 1. En varios estudios, la caspasa 8, quizá en un complejo con MALT-1 y ASC, puede mediar el procesamiento de la IL-1β y la activación de la GSDMD para producir piroptosis[145-147]. Todavía debe determinarse si este inflamasoma de caspasa 8 no canónico puede acoplarse en respuesta a otros patógenos extracelulares o si, de hecho, la actividad de otras caspasas iniciadoras puede incorporarse de forma similar a la defensa inmunitaria del huésped.

Vías moleculares de una necrosis regulada

Necrosis y necrosis secundaria

La necrosis puede estar inducida directamente por estímulos como el agotamiento del ATP, la privación de nutrientes y concentraciones excesivas de ERO o, alternativamente, como consecuencia de la apoptosis, y se denomina «necrosis secundaria». Las células que sufren necrosis secundaria se caracterizan por condensación de la cromatina, una característica normalmente asociada a la apoptosis, y permeabilización de la membrana plasmática, uno de los marcadores de necrosis. Como se ha indicado previamente, la necrosis secundaria puede producirse como consecuencia de la escisión de la GSDME por las caspasas ejecutoras, lo que provoca la formación de poros en la membrana plasmática.

Necrosis y transición de la permeabilidad mitocondrial

La PMEM (en la mayoría de los casos una característica de la muerte celular por apoptosis) también se puede asociar con la muerte celular necrótica debida a la lesión por isquemia-reperfusión. En estas condiciones, la pérdida de la integridad de la membrana mitocondrial externa se atribuye a la activación del poro de transición de permeabilidad, un canal de la membrana interna mitocondrial, lo que provoca la disipación del potencial transmembrana, o transición de permeabilidad mitocondrial, edema de la matriz mitocondrial y, en última instancia, ruptura de la membrana externa mitocondrial y liberación de su contenido al citoplasma. Sin embargo, se debe señalar que no existen indicios sólidos de que esto active las señales apoptóticas como sucedería si la PMEM estuviese mediada de forma dependiente de Bax/Bak.

PARP y necrosis (partánatos)

La generación de ATP para proporcionar la energía necesaria para mantener la función celular normal está mediada por la actividad conjunta de la glucolisis, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. La alteración de estas vías o el aumento de demanda para el consumo de energía intracelular pueden conducir a insuficiencia bioenergética y al fenómeno de necrosis. La PARP es una enzima esencial para la reparación del ADN, un proceso con gasto de energía que utiliza grandes cantidades del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), lo que limita la generación de ATP mitocondrial. Como consecuencia, la lesión celular que demanda una reparación excesiva de ADN dependiente de PARP puede alterar la fosforilación oxidativa; lo que conduce a la muerte celular necrótica, también conocida como *partánatos* (del griego *thánatos,* «personificación de la muerte»).

Ferroptosis

La ferroptosis, o muerte celular dependiente de hierro, es un tipo de muerte celular diferente de otras formas de muerte por criterios morfológicos y metabólicos. Las células que sufren ferroptosis se caracterizan por mitocondrias más pequeñas, pero de membranas más densas[148]. La identificación de varios genes necesarios para la ferroptosis, como el de la citrato sintasa, un miembro de la familia de la acil-CoA sintasa (ACSF2) y una enzima requerida para la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados (ACSL4), ambos implicados en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos, indica que la síntesis lipídica podría representar una vía de regulación de la ferroptosis[149-151]. De hecho, la ferroptosis depende de la presencia de ácidos grasos poliinsaturados[152]. Una descripción adicional indica que la ferroptosis se induce por la producción de peróxidos lipídicos dependiente de hierro a través de la reacción de Fenton, que depende del peróxido de hidrógeno (que, a su vez, puede depender del metabolismo mitocondrial)[153].

Los lípidos peroxidados son muy tóxicos, pues promueven la peroxidación por prealimentación en presencia de oxígeno, lo que desestabiliza las membranas celulares. La única peroxidasa celular, GPX4, es una selenoproteína necesaria para la prevención de la ferroptosis. GPX4 debe «recargarse» por el glutatión (GSH) para mantener su actividad peroxidasa. Por tanto, los inhibidores de GPX4 o los tratamientos (o situaciones) que causan un agotamiento del GSH (inhibición de importación de cistina por el transportador sistema Xc^-, privación de cisteína/cistina) promueven la ferroptosis[152].

No todas las células son sensibles a la inducción de la ferroptosis por la inhibición de GPX4 o el agotamiento de GSH. Hay que destacar que una amplia variedad de líneas celulares cancerosas que son relativamente resistentes a la ferroptosis alcanzan una dependencia de GPX4 después del tratamiento con varios agentes quimioterápicos que destruyen la mayoría de las células. Las que persisten frente a este tratamiento («células persistentes») se vuelven muy susceptibles a la inhibición de DPX4[154,155].

Necroptosis

Hasta hace relativamente poco, nuestro conocimiento de la necrosis era algo limitado, y se basaba en gran medida en la supuesta ausencia de mecanismos moleculares subyacentes. Sin embargo, la identificación de una forma de necrosis regulada o programada (necroptosis) ha fortalecido los esfuerzos de la investigación para determinar la base molecular de este tipo de muerte, cómo contribuye a la biología del huésped y si sus vías de regulación pueden ser explotadas con un beneficio clínico[156,157].

Aunque existen varios estímulos que pueden inducir la necrosis programada, el TNF y la activación de su receptor de muerte, TNFR1, han permitido comprender mejor la base molecular de este tipo de muerte celular necrótica (v. fig. 19.2C). Como ya hemos comentado, las señales del TNFR1 son complejas, y la activación de NF-κB inducida por TNFR1 induce la supervivencia celular, mientras que la activación de la caspasa 8 inducida por receptor de muerte es crítica para la apoptosis. Sin embargo, mucho antes de haber definido su base molecular o poder designarla, se describió una forma alternativa de muerte inducida por receptor de muerte que tenía lugar independientemente de la activación de caspasa y que requería la actividad de RIPK1[158-160]. Los últimos estudios genéticos han caracterizado esta forma de muerte celular independiente de caspasa inducida por TNF como necroptosis, y han definido los componentes clave de las señales del receptor de muerte que incluyen caspasa 8, $FLIP_L$ y FADD como reguladores esenciales.

Un hallazgo imprevisto de una caspasa necesaria para la supervivencia celular

Los indicios prometedores de una vía de muerte no identificada que implicara a la caspasa 8, FADD y FLIP surgieron de los hallazgos aparentemente contradictorios que no se conciliaban fácilmente con su función conocida en la apoptosis. Estos hallazgos consistían en la mortalidad embrionaria inesperada relacionada con la eliminación de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

caspasa 8 o FADD, dos proteínas que antes de estos estudios se asociaban exclusivamente con la inducción de muerte celular apoptótica y por tanto se predecía que fenocopiaban la acumulación celular observada en embriones carentes de Apaf-1 o caspasa 9[161-163]. Estos hallazgos se conciliaron por el rescate genético de la mortalidad temprana de las deficiencias de caspasa 8 o FADD mediante la coeliminación de una de las dos cinasas relacionadas, serina/treonina-proteína cinasas de interacción con receptores (RIPK) 1 y 3[164-166]. La necrosis programada, o necroptosis, es por tanto una vía de muerte mediada por RIPK1/3, pero solo en ausencia de actividad de caspasa 8.

Los requerimientos coexistentes de varios de los componentes de las señales necesarias para la apoptosis inducida por TNF y la necroptosis inducida por TNF nos llevan a preguntarnos cómo se regula la actividad de caspasa 8 en condiciones fisiológicas para que la muerte celular se produzca a través de apoptosis o necroptosis, e incluso, en algunas circunstancias, para que se mantenga la supervivencia celular.

Regulación molecular de la necrosis programada

Comprender que RIPK3 era necesaria para la necrosis dependiente de RIPK1 inducida por TNF aportó una pieza crítica al puzle mecanicista[167-169], que se completó con la posterior identificación de MLKL como diana de RIPK3 y efector terminal de la necroptosis[170,171]. La interacción entre RIPK1 y RIPK3 con actividad catalítica está mediada por sus respectivos patrones de interacción homotípicos (RHIM) de la proteína de interacción con receptor (RIP)[167,168,172]. Ni la homodimerización del N-terminal de RIPK1 carente de dominio RHIM (RIPK1$^{\Delta RHIM}$) ni la heterodimerización de RIPK1$^{\Delta RHIM}$ y RIPK3$^{\Delta RHIM}$ son capaces de desencadenar necroptosis. Sin embargo, la dimerización forzada del N-terminal de RIPK1 o RIPK1$^{\Delta RHIM}$, o bien de RIPK3 sí puede hacerlo, al igual que los homooligómeros del C terminal de RIPK3$^{\Delta RHIM}$ (pero no sus dímeros), y también los dímeros del N-terminal de RIPK3$^{\Delta RHIM}$[173].

La interacción dependiente de RHIM entre las cinasas RIP1 y RIP3 desencadena la autopropagación de grandes complejos RIPK heterooligoméricos que son esenciales para la actividad cinasa y para la ejecución de la necroptosis[167,168,172]. La caracterización de estos oligómeros RIPK1/3 de primer orden reveló características sorprendentemente similares a los agregados de amiloide y un mecanismo subyacente por el cual la activación de cinasa y el ensamblaje del necrosoma se reforzarían mutuamente entre sí[174]. Las estructuras similares al amiloide pueden ser tóxicas en sí y de por sí. Sin embargo, la adquisición de la actividad cinasa como consecuencia del ensamblaje del complejo RIPK1/3 es más compatible con el requerimiento de sustratos RIPK específicos para mediar la necroptosis, más que con que los propios complejos causen toxicidad. Recientemente, se ha identificado la fosforilación dependiente de RIPK de la pseudocinasa MLKL para inducir su activación, oligomerización y transferencia a la membrana plasmática[170,171,175]. La tumefacción y la pérdida de la permeabilidad de membrana en las células que mueren por necroptosis se atribuye a la capacidad de MLKL de alterar la homeostasis iónica. Aún no se sabe si esto ocurre por la unión directa de MLKL a los componentes fosfolipídicos de la membrana plasmática o por su asociación con los canales de Ca^{2+} o sodio[176-179].

RIPK1: apoptosis, necroptosis o supervivencia

Aunque la actividad de RIPK1 es crítica para la activación de RIPK3 mediada por TNFR1 y la ejecución de la necroptosis, en la actualidad es evidente que su capacidad para regular los mecanismos de muerte celular también abarca la función de apoptosis inducida por TNF en ciertas condiciones, así como la supresión de la inflamación anómala asociada con la actividad de RIPK3 y caspasa 8. Por tanto, RIPK1 representa claramente un nexo fundamental entre varias vías, como las inducidas por TNF, los TLR, las vías sensoras del ADN y los IFN. Las diversas consecuencias de sus actividades reguladoras se evidencian por su impacto sobre múltiples vías de señalización distales y sus consecuencias biológicas[180].

La eliminación de RIPK1 se asocia con mortalidad perinatal, caracterizada por inflamación multiorgánica y extensa muerte celular[181]. Sin embargo, los ratones que portan una de las diversas mutaciones puntuales homocigóticas que eliminan la actividad de la cinasa RIPK1 son viables[182-184]. Los últimos estudios genéticos han comenzado a aclarar no solo la base molecular de la mortalidad posnatal asociada con la eliminación de RIPK1, sino también la identidad de las vías de señalización que regula y los mecanismos que median sus efectos. Aunque las deleciones individuales de FADD, RIPK3 o caspasa 8 no llegan a producir el fenotipo mortal observado en ratones RIPK1$^{-/-}$, la supresión tanto de RIPK3 y de caspasa 8 como de RIPK3 y FADD en el seno de RIPK1$^{-/-}$ rescata completamente la mortalidad posnatal[185-187]. El desarrollo también continúa de forma normal en los ratones que carecen tanto de RIPK1 como de RIPK3 y de la molécula adaptadora necesaria para la activación de caspasa 8, FADD[185]. La conclusión inequívoca de estos estudios es que RIPK1 es un inhibidor de dos vías independientes asociadas a mortalidad embrionaria: una vía mediada por FADD/caspasa 8 y una vía mortal mediada por RIPK3. Esto es coherente con la función de RIPK1 en la inhibición de la apoptosis y la necroptosis. Pero, ¿no acabamos de comentar que se necesita RIPK1 en la inducción de la muerte celular? Sin duda, esta afirmación también se apoya en datos genéticos inequívocos, específicamente que la mortalidad embrionaria asociada con la supresión de caspasa 8 o FADD se rescata completamente por la eliminación conjunta de RIPK3 o RIPK1[165,166]. La conclusión elemental, entonces, es que RIPK1 debe dirigir o mediar la señal mortal resultante de la supresión de caspasa 8 o FADD. ¿Debemos por tanto llegar a la conclusión «no tan elemental», entonces, de que RIPK1 puede tanto inducir como inhibir la muerte celular? Como explicaremos a continuación, de hecho, es así.

La homodimerización y activación de la caspasa 8 puede desencadenarse por la unión de TNFR1 a través de las proteínas adaptadoras TRADD y FADD para inducir la apoptosis[162,188,189]. NF-κB, que también se activa por la unión del TNFR1, puede inhibir la muerte celular dependiente de caspasa 8 al inducir la transcripción de FLIP, una forma sin actividad catalítica de la caspasa 8. Mediante la formación de heterodímeros con la caspasa 8, FLIP evita la homodimerización de esta para inhibir la apoptosis. RIPK1, mediante su actuación como proteína de andamiaje en este complejo de señalización, puede proporcionar una señal de activación crítica para NF-κB[190] o facilitar la amplificación de la transcripción mediada por NF-κB[191-193]. De cualquier forma, la actividad de RIPK1 puede contribuir a la supervivencia celular cuando existe unión a TNFR1. Los fibroblastos embrionarios murinos (FEM) deficitarios en RIPK1 son más sensibles a la apoptosis inducida por TNF, pero no los que expresan una versión cinasa muerta de RIPK1[191]. Además, la supresión de RIPK1 específica en el intestino de ratones adultos se asocia con mortalidad posnatal caracterizada por apoptosis extensa e inflamación generalizada del epitelio intestinal. Este fenotipo RIPK1 nulo puede rescatarse mediante la eliminación conjunta tisular específica de la caspasa 8 o FADD, pero no por la introducción de RIPK1 catalíticamente inactiva[194,195]. Se ha observado una acumulación de cIAP1 y TRAF2 en los tejidos que carecen de RIPK1; ello es coherente con un modelo en el cual la reducción de la estabilización de NIK mediada por cIAP1/TRAF2 causa un aumento de actividad de NF-κB que promueve la transcripción de TNF para inducir la apoptosis. Esto se apoya en el rescate, aunque parcial, de la apoptosis asociada con la supresión intestinal específica de RIPK1,

así como con la mortalidad inducida por ripk1$^{-/-}$/ripk3$^{-/-}$ debida a la coeliminación de TNFR1.

RIPK1 también puede mediar la activación de caspasa 8 dependiente de FADD para inducir la apoptosis en respuesta a varios estímulos, como la disminución de cIAP y TNF y la activación de TLR[196-198]. La interacción homotípica entre los DD de FADD y RIPK1 para captar y activar la procaspasa 8 constituye el llamado «ripoptosoma». La formación del ripoptosoma inducido por TLR está mediada por la interacción de los respectivos dominios RHIM de TRIF y RIPK1[199-201]. Esta función promuerte de RIPK1 se fundamenta en varios estudios genéticos en los que la ausencia de RIPK1 (o caspasa 8) puede rescatar la mortalidad embrionaria asociada con RIPK3^{D161N} sin actividad catalítica[183]. De forma análoga, la supresión de MLKL, que es la diana de RIPK3 necesaria para la necroptosis, puede inducir apoptosis a través de una vía dependiente de RIPK3/RIPK1/caspasa 8[202].

La función inductora de muerte de RIPK1 también es evidente en la necroptosis dependiente de RIPK3/MLKL, pero solo en circunstancias en las que está alterada la actividad de la caspasa 8. La interacción de RIPK1 y RIPK3 mediada por RHIM es esencial para la actividad de RIPK3 y la inducción de necroptosis mediante la unión de TNFR1. Para ello, RIPK1 requiere absolutamente de su actividad cinasa, aunque la razón precisa sigue siendo poco clara, porque puede detectarse su propia fosforilación mediada por RIPK1, pero no la de RIPK3. Por tanto, puede que la autofosforilación y el consiguiente cambio de conformación de RIPK1 medien su interacción con RIPK3, o, de forma alternativa, quedan por identificar otros sustratos de RIPK1 que participen en la activación de RIPK3 para inducir la necroptosis.

Necroptosis independiente de RIPK1

Mientras que la actividad ubicua de RIPK1 puede utilizarse para la supervivencia celular, la apoptosis o la necrosis programada, la necroptosis dependiente de RIPK3/MLKL también puede ocurrir en ausencia de RIPK1[203] (fig. 19.4A). TRIF, el adaptador de señal asociado con la activación de TLR 3 o 4, puede unirse directamente a RIPK3 y activarlo para inducir la necroptosis en ausencia de RIPK1[204]. Las señales de TLR independientes de TRIF también pueden inducir la necroptosis mediante actividades autocrinas o paracrinas del TNF[205]. El sensor del ADN, el activador dependiente de ADN de los factores reguladores de IFN (DAI), se activa con la infección vírica y contiene el dominio RHIM, que también puede acoplarse directamente con la función de RIPK3 para inducir necroptosis en ausencia de RIPK1[206-208]. Los IFN tipo I (α/β) y II (γ) también pueden participar en la necroptosis en condiciones de inactivación de la caspasa 8 o FADD. Aunque la necroptosis inducida por IFN está mediada a través de un complejo RIPK1-RIPK3, no se requiere la actividad cinasa de RIPK1. En su lugar, la cinasa que responde a ARN (PKR) interacciona con RIPK1 para inducir la formación de heterodímeros RIPK1-RIPK3 y la necroptosis[203-209]. Si RIPK1 está presente en alguna de estas circunstancias, la necroptosis solo puede ocurrir si se altera el eje proapoptótico FADD-caspasa 8-FLIP.

Estas observaciones son congruentes con la inhibición mediada por RIPK3/MLKL de la necroptosis dependiente de RIPK1. RIPK1 puede suprimir la necroptosis mediada por RIPK3 a través de dos vías conocidas. La primera requiere su asociación con FADD para ensamblar el complejo FADD-caspasa 8-FLIP y facilitar la formación de heterodímeros FLIP-caspasa 8 (fig. 19.4B). Estos heterodímeros, aunque incapaces de escindir y activar la caspasa 8 para inducir la apoptosis[210-212], son suficientemente activos para escindir los componentes del necrosoma y sus reguladores[166,213], incluidos RIPK1 y RIPK3, y suprimir la necroptosis mediada por MLKL[214-216]. En un supuesto alternativo, la necroptosis iniciada por inhibición de caspasa y unión de TLR o tratamiento con IFN se inhibe por la alteración de la actividad de RIPK1 con el inhibidor necrostatina[204,205,217] (fig. 19.4C). Además, una mutante sin actividad catalítica de RIPK1, o RIPK1 unida a necrostatina, aún puede asociarse con RIPK3 desencadenada por las señales del TLR y la inhibición de caspasa, pero lo hace de modo que impide la interacción entre RIPK3 y MLKL[185].

Efectos proinflamatorios de la necrosis programada

Los modelos murinos en los que está alterada la expresión o función de RIPK3 o MLKL han aportado al menos cierta comprensión de la función de la necroptosis en la inflamación *in vivo.* La eliminación de RIPK3 evita la inflamación espontánea asociada con la eliminación tisular específica de FADD en el compartimento epitelial intestinal[218] y los queratinocitos cutáneos[219], lo cual es coherente con una función proinflamatoria de la necroptosis. De forma similar, las consecuencias inflamatorias de la eliminación tisular específica de la caspasa 8 en el intestino o la piel se abolen mediante la eliminación conjunta de RIPK3[220]. La eliminación de RIPK3 o MLKL también reducía la necroptosis de los queratinocitos y la infiltración inmunitaria en la piel deficitaria de RIPK1 epidérmica[194]. El inhibidor de RIPK1, la necrostatina, también ha sido un instrumento útil con el cual examinar los fenómenos de las señales necroptóticas o su significado en una serie de condiciones fisiológicas y para determinar si la inhibición de la necroptosis puede tener ventajas terapéuticas[221]. Sin embargo, la apreciación de que, en ciertas condiciones, la función de RIPK1 no es indispensable para la necroptosis dependiente de RIPK3-MLKL debería incorporarse en toda conclusión basada únicamente en el uso de necrostatina. No obstante, en varios modelos que simulan diversos estados fisiopatológicos, como la lesión encefálica isquémica, el infarto de miocardio y la lesión renal por isquemia-reperfusión, la necrostatina proporcionó una protección significativa frente a la lesión tisular y, en algunos casos, compensaba la infiltración nociva de células inmunitarias[222].

Los mecanismos por los cuales la necroptosis desencadena la inflamación aún tienen que definirse completamente, pero probablemente implican la liberación asociada de DAMP para desencadenar un conjunto de fenómenos de señalización inflamatorios[223] o actuar indirectamente comprometiendo la integridad de las barreras epiteliales en tejidos como la piel o el intestino[224]. Sin embargo, quizá sea más intrigante la descripción de las vías proinflamatorias dependientes de RIPK-3 que tienen lugar en ausencia de necroptosis. El papel de RIPK1 en este contexto sigue sin estar claro[225-233] (fig. 19.4D).

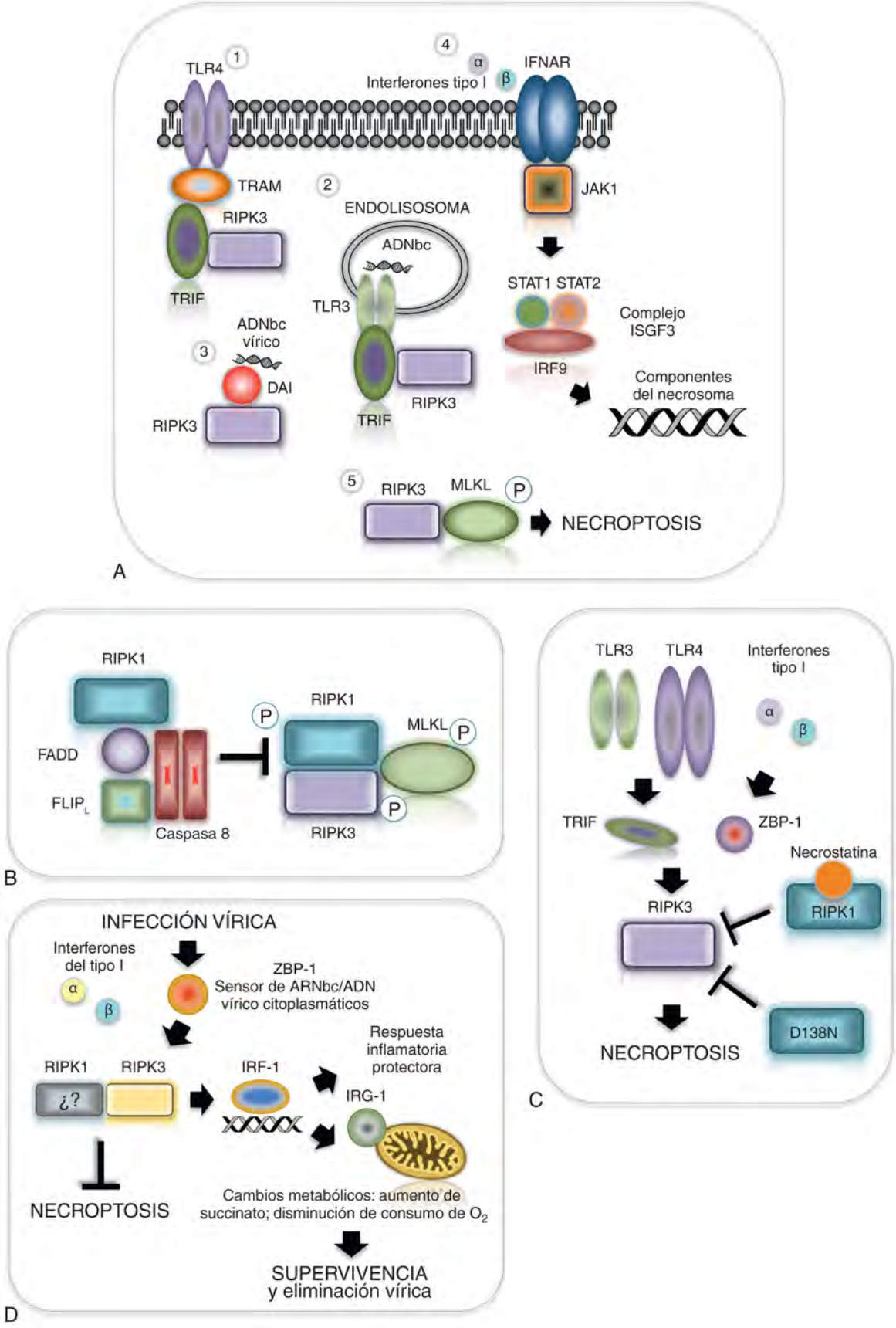
Muerte celular e inmunidad

«Como todas las buenas relaciones, es complicada»

Los componentes clave de las respuestas inflamatorias, como el TNF, pueden inducir la muerte celular y, de forma recíproca, las células muertas o en proceso de muerte pueden tener un impacto significativo sobre la función inmunitaria. La muerte celular tiene funciones críticas en el desarrollo del sistema inmunitario, el mantenimiento de la homeostasis normal y la regulación de la función inmunitaria en respuesta a la invasión por patógenos.

Después de que los macrófagos y las células dendríticas fagocitan las células moribundas, el modo por el que la célula murió influye en la biología de la célula fagocítica. En lo que respecta a los macrófagos, la fagocitosis de una célula necrosada promueve la producción de citocinas inflamatorias, mientras que la ingestión de una célula apoptótica promueve la transición a un estado denominado M2,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 19.4** Necroptosis dependiente de la «señal 2». (A) La necroptosis puede ocurrir de forma independiente de RIPK1 en respuesta a TLR4 *(1),* TLR3 *(2),* DAI *(3)* y los interferones tipo I *(4).* Cada una de estas vías da lugar al reclutamiento y activación dependiente de RIPK3 de MLKL para inducir la necroptosis (5). RIPK1 puede suprimir activamente RIPK3 a través de dos vías. (B) RIPK1-DD interacciona con FADD-DD para reclutar $FLIP_L$ y caspasa 8, dando lugar a la inhibición de la apoptosis inducida por caspasa 8, pero reteniendo una actividad de actividad de caspasa 8 suficiente para escindir e inactivar RIPK1 y RIPK3 y alterar el complejo activador de MLKL. (C) La activación del TLR o los interferones tipo I activan RIPK3 mediante los adaptadores TRIF o ZBP-1, respectivamente, para inducir la necroptosis. La cinasa RIPK1 inactiva o su inhibición por la necrostatina puede suprimir la necroptosis. Por tanto, la cinasa RIPK1 inactiva puede bloquear la necroptosis dependiente de RIPK3-MLKL. (D) La inflamación mediada por RIPK3 independiente de la necroptosis se desencadena por su interacción con ZBP-1, un sensor de ARNbc/ADN citoplasmático. El aumento de la transcripción de genes inflamatorios y de cambios del metabolismo mitocondrial mediados por IRF-1 contribuyen a la respuesta inmunitaria antiviral. El papel de RIPK1 en este contexto sigue sin estar claro.

que es antiinflamatorio (v. una revisión en ref. 234) y está implicado en la reparación tisular[235,236]. Esto puede explicar la presencia de macrófagos inmunosupresores en el microambiente tumoral, y la manipulación de los procesos implicados en la digestión del cadáver celular puede promover la inflamación[237] y la inmunidad antitumoral[238].

Tras la fagocitosis de las células moribundas, las células dendríticas pueden presentar péptidos derivados del cadáver en moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para promover las respuestas de linfocitos T $CD8^+$, proceso denominado «presentación cruzada». En este caso, de nuevo, el modo de muerte celular parece ser importante. Mientras que la fagocitosis de las células apoptóticas promueve una cierta presentación cruzada, esto aumenta drásticamente cuando se fagocitan células que han muerto por necroptosis[239]. Es probable que esto tenga implicaciones para la inmunoterapia antitumoral.

La dicotomía simple que sugiere que la apoptosis es antiinflamatoria mientras que la necrosis promueve la inflamación no parece extenderse a la activación de las respuestas adaptativas de linfocitos T. Existen pruebas abundantes de que las células apoptóticas pueden ser inmunógenas o no inmunógenas, dependiendo del tratamiento que indujo la muerte celular. Esto ha dado lugar al concepto de «muerte celular inmunógena» y a la búsqueda de tratamientos que la promuevan[240]. De hecho, los tratamientos que promueven la muerte celular inmunógena constituyen tratamientos antineoplásicos eficaces que se basan en un sistema inmunitario intacto para obtener un beneficio óptimo. Lo que hace que la muerte celular sea inmunógena se ha correlacionado con varios eventos asociados con la célula moribunda, incluida la exposición en la superficie celular de la proteína del RE calreticulina. No está claro si los efectos se producen en la presentación cruzada de las células dendríticas o en otros aspectos del inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa.

La caspasa 1 se encuentra en el epicentro de las respuestas inflamatorias y de defensa inmunitaria del huésped en virtud de su capacidad para escindir y activar la pro-IL-18 y pro-IL-1β. Los patógenos expresan múltiples factores de virulencia capaces de alterar el ensamblaje del inflamasoma o sus efectos proinflamatorios subsiguientes (v. una revisión en refs. 241 y 243). Se proporcionan varios ejemplos en la siguiente sección.

Estrategias para inhibir las vías de la muerte celular

Los miembros de la familia poxvirus expresan una de las llamadas «serpinas», como la proteína del virus de la viruela bovina modificador A de respuesta a citocina (CRMA), y SPI-1 y SPI-2, que inhiben directamente la actividad enzimática de caspasa 1 y caspasa 8[244-246]. CRMA actúa como pseudosustrato de la caspasa 1 formando un enlace covalente con la cisteína de la zona activa de caspasa 1, lo que le hace perder su actividad catalítica[247,248]. Otros mecanismos por los cuales los factores de virulencia pueden alterar la actividad proinflamatoria de los inflamasomas son la secreción de proteínas antioxidantes solubles que neutralizan citocinas derivadas del huésped, como un receptor para IL-1β capaz de unirse a IL-1β e inactivarla[249], y proteínas solubles inhibidoras de IL-18 que neutralizan la IL-18 derivada del huésped[250]. Varios factores de virulencia también pueden trastocar directamente la formación del inflamasoma, principalmente mediante la expresión de proteínas señuelo. Un ejemplo es la proteína ORF63 derivada del virus herpes, un homólogo de NLRP1 que carece de patrones de interacción CARD y pirina y que, mediante asociación con NLRP1 o NLRP3 del huésped, evita la captación y activación de la caspasa 1[251]. Las proteínas que solo contienen pirina (POP) derivadas de virus también actúan como señuelos secuestrando las proteínas del huésped que contienen PYD implicadas en el ensamblaje del inflamasoma, como la proteína adaptadora ASC[252,253]. Entre los factores bacterianos cuya función altera el eje inflamasoma-IL-1β/IL-18 están las proteínas Yop de *Yersinia,* los inhibidores de las Rho-GTPasas que inhiben la activación de la caspasa 1[254] y que ocultan el reconocimiento por los NLR, NLRP3 y NLRC4, para evitar el ensamblaje del inflamasoma[255].

Como ya se ha comentado, las células de los mamíferos también expresan su propio inhibidor de caspasa, XIAP. Pero también lo hacen los patógenos: de hecho, el primer IAP identificado se aisló de baculovirus y proporcionó la base para su posterior identificación en los vertebrados basándose en la homología del dominio BIR. CRMA, que se expresa en los virus de la viruela y es un inhibidor potente de la función de la caspasa 1 también puede inhibir la actividad catalítica de la caspasa 8. El baculovirus también expresa la proteína p35, que, una vez escindida y procesada, funciona como pseudosustrato de las caspasas, uniéndose por tanto a la cisteína con actividad catalítica y la inhibe, lo que evita la proteolisis de los sustratos diana.

Los virus herpes, incluido el citomegalovirus murino (CMVM), pueden evitar la muerte de la célula del huésped infectada mediante la expresión del inhibidor vírico del procesamiento de la caspasa 8 (vICA). Obviamente, aunque esta actividad puede suprimir eficazmente la apoptosis dependiente de la caspasa 8 y restringir la replicación vírica, al mismo tiempo desencadena la necroptosis (una vía alternativa de muerte celular que también tiene una función fundamental en la inmunidad vírica). Sin embargo, las células infectadas por CMVM no sucumben a la apoptosis ni a la necroptosis porque este también expresa la proteína que contiene el dominio similar a RHIM, vIRA, un producto del gen *M45* que evita la interacción entre RIPK3 y el activador de IFN dependiente de ADN (DAI, *DNA-dependent activator of IFN*), un sensor de infección vírica. La proteasa vírica NS3/4a se une a la mitocondria, donde escinde un importante adaptador de las señales, MAVS, lo que impide la eliminación del virus mediante la producción de IFN endógeno. La infección vírica también desencadena la producción de TNF como parte del mecanismo de defensa del huésped para inducir la necroptosis. Las células tanto $Ripk1^{-/-}$ como $Ripk3^{-/-}$ son resistentes a la necrosis programada inducida por TNF, como evidencia la abolición de la necrosis y la inflamación en ratones con una deficiencia de RIPK3. Sin embargo, la incapacidad para inducir necroptosis se manifiesta por una replicación vírica descontrolada, una incapacidad para eliminar la infección y, finalmente, la muerte del huésped. Por ello es posible que la necroptosis pueda actuar como una forma de defensa contra la infección vírica.

Las bacterias también han desarrollado múltiples mecanismos para regular las vías inflamatorias y de muerte celular, que pueden ser perjudiciales para su supervivencia (v. una revisión en refs. 242 y 243). Los componentes de las bacterias patógenas con frecuencia tienen como diana las señales inducidas por TNF para evitar tanto la eliminación bacteriana por la respuesta inflamatoria como la muerte celular, que, al ser una fuente abundante de PAMP, también puede desencadenar la inflamación y limitar la replicación bacteriana. El NF-κB, un componente de las señales inducidas por el TNF, es un regulador fundamental de la inflamación a través de la inducción de la transcripción de varias citocinas. NLEB y diversos homólogos expresados por *Salmonella* y otras cepas patógenas de *E. coli* son inhibidores potentes de la activación de NF-κB inducida por TNF mediante múltiples mecanismos (se revisa en otras fuentes).

Conclusión y potencial clínico

Actualmente están en desarrollo y/o en la clínica varios reguladores farmacológicos de la muerte celular para su posible aplicación en una serie de enfermedades, incluidas las caracterizadas por anomalías de la muerte celular y disfunción inmunitaria.

Inhibidores de caspasas

Entre los inhibidores farmacológicos utilizados experimentalmente están los inhibidores peptídicos z-VAD-fmk (Z-Val-Ala-DL-Asp-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fluorometilcetona), qVD-oph (Quinolina-Val-Asp difluorofenoximetilcetona) y emricasán (IDN-6556) un paninhibidor de caspasas de molécula pequeña. En todos los casos, la especificidad de los inhibidores de caspasas debe tratarse con cautela, pues a menudo inhiben a otras proteasas, como las calpaínas y las catepsinas. Los inhibidores que son supuestamente específicos de caspasas individuales deben cuestionarse de forma similar, pues estas especificidades, en el mejor de los casos, se limitan a rangos de dosis estrechos. Debido probablemente, al menos en parte, a estas salvedades, la evaluación clínica de varios inhibidores de caspasas ha mostrado toxicidad y una escasa eficacia y los ensayos clínicos no han logrado avanzar. En la actualidad, el IDN-6556 (emricasán) es el único inhibidor de caspasas que es objeto de evaluación clínica para el tratamiento de la cirrosis/esteatohepatitis no alcohólica.

Inhibidores de la necroptosis

La función de las cinasas RIP en la necroptosis ha estimulado la búsqueda de inhibidores de estas enzimas. El inhibidor de RIPK1 necrostatina 1, muy usado experimentalmente, también inhibe la enzima IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa), lo que tiene consecuencias inmunitarias. Sin embargo, otro inhibidor de RIPK1, la necrostatina 1s, no tiene esta reactividad cruzada. También se han descrito inhibidores de RIPK3, como GSK2399872B. La necroptosis también puede inhibirse actuando sobre la diana MLKL. La necrosulfonamida inhibe la MLKL humana, pero no la de roedores, y esta última se puede inhibir por GW806742X. Actualmente, no se han aprobado inhibidores de la necroptosis para su uso en el ser humano.

Inhibidores de la piroptosis

Con la determinación de un papel de las gasderminas como mediadoras de la muerte celular piroptótica, recientemente se ha descrito un inhibidor de la GSDMD, la N-acetil-Phe-Leu-Thr-Asp-clorometilcetona (Ac-FLTD-CMK)[8] que es capaz de suprimir la escisión de la GSDMD por las caspasas inflamatorias, así como de inhibir la piroptosis y la liberación de IL-1β. También se han descrito varios inhibidores de NLRP3, como la molécula pequeña MCC-950 (que inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 tanto canónica como no canónica), CY-09 y OLT1177, (que bloquean la actividad ATPasa de NLRP3), y tranilast (un fármaco utilizado para el tratamiento de varios trastornos inflamatorios del que se ha descrito recientemente que suprime la oligomerización de NLRP3)[256,257]. Aún está por ver si surgirán otros inhibidores del inflamasoma como opciones clínicamente viables para el tratamiento de los trastornos inflamatorios asociados a IL-1β.

Miméticos de BH3

Se han descrito varios inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, como el obatoclax (inhibidor de proteínas Bcl-2), el gosipol (AT-101) (inhibidor de proteínas antiapoptóticas Bcl-2) y el sabutoclax (inhibidor de proteínas Bcl-2), aunque ninguno de ellos es específico de sus dianas. Los compuestos miméticos de BH3 tienen mucha más utilidad potencial e incluyen los compuestos experimentales ABT-737 (inhibidor de Bcl-X_L, Bcl-2 y Bcl-W), WEHI-539 (un inhibidor selectivo de Bcl-X_L) y UMI-77 (un inhibidor selectivo de MCL-1), y los fármacos navitoclax (inhibidor de Bcl-X_L, Bcl-2 y Bcl-w), venetoclax (inhibidor selectivo de Bcl-2), A-1155463 (inhibidor selectivo de Bcl-X_L) y varios inhibidores selectivos de MCL-1 (S63845, AZD5991, AMG176). Los miméticos de BH3 presentan una especificidad excelente para las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas y se encuentran en ensayos clínicos para varias neoplasias malignas humanas. El inhibidor selectivo de Bcl2 venetoclax se ha aprobado para pacientes con leucemia linfocítica crónica y leucemia mielocítica aguda.

Inhibidores de IAP

Como se comentó anteriormente, la ubicuitinación es un potente modulador de múltiples vías, incluido el complejo de señalización TNFR1, que regula el acoplamiento selectivo a las vías de supervivencia o muerte celular, la apoptosis y la necroptosis. El uso de miméticos de SMAC (segundo activador de caspasa derivado de la mitocondria), que funcionan como antagonistas de IAP e inducen la autoubicuitinación y degradación de los IAP, puede vencer la supervivencia celular y aumentar la sensibilidad de las células a la necrosis mediada por cinasas RIP (RIPK). Este método podría tener importancia clínica al eludir la resistencia frecuentemente observada de las células cancerosas a la muerte apoptótica y, en su lugar, provocar la muerte de manera dependiente de RIPK. A medida que empezamos a entender cómo la muerte mediada por RIPK puede interrelacionarse con la función inmunitaria, también puede ser posible utilizar los miméticos de SMAC para preparar la inmunidad frente a los antígenos derivados de tumores.

Hemos entrado en la era del tratamiento de la muerte celular, a medida que aumentan nuestros conocimientos sobre las vías moleculares de la muerte celular y que se desarrollan agentes terapéuticos para manipular estas vías. Aunque el tratamiento del cáncer constituye los primeros pasos en la instauración de esta era, también pueden vislumbrarse las aplicaciones en las enfermedades inflamatorias e inmunomediadas. Sin embargo, para alcanzar este objetivo, debemos seguir estudiando y examinando las complejas interacciones entre los procesos de muerte celular y la regulación de la respuesta inmunitaria.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT: Pyroptosis: host cell death and inflammation, *Nat Rev Microbiol* 7(2):99-109, 2009.
2. Shi J, Gao W, Shao F: Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death, *Trends Biochem Sci* 42(4):245-254, 2017.
3. Davis MA, et al: Calpain drives pyroptotic vimentin cleavage, intermediate filament loss, and cell rupture that mediates immunostimulation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(11):5061-5070, 2019.
4. Alnemri ES: Mammalian cell death proteases: a family of highly conserved aspartate specific cysteine proteases, *J Cell Biochem* 64(1):33-42, 1997.
5. Sakahira H, Enari M, Nagata S: Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis, *Nature* 391(6662):96-99, 1998.
6. Enari M, et al: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD, *Nature* 391(6662):43-50, 1998.
7. Lazebnik YA, et al: Cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE, *Nature* 371(6495):346-347, 1994.
8. Yang J, et al: Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(26):6792-6797, 2018.
9. Shi J, et al: Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death, *Nature* 526(7575):660-665, 2015.
10. Ding J, et al: Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family, *Nature* 535(7610):111-116, 2016.
11. Kayagaki N, et al: Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling, *Nature* 526(7575):666-671, 2015.
12. Liu X, et al: Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores, *Nature* 535(7610):153-158, 2016.
13. Ruan J, et al: Cryo-EM structure of the gasdermin A3 membrane pore, *Nature* 557(7703):62-67, 2018.

14. Wang Y, et al: Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin, *Nature* 547(7661):99-103, 2017.
15. Rogers C, et al: Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death, *Nat Commun* 8:14128, 2017.
16. Hawkins CJ, et al: Anti-apoptotic potential of insect cellular and viral IAPs in mammalian cells, *Cell Death Differ* 5(7):569-576, 1998.
17. Bump NJ, et al: Inhibition of ICE family proteases by baculovirus antiapoptotic protein p35, *Science* 269(5232):1885-1888, 1995.
18. Xue D, Horvitz HR: Inhibition of the Caenorhabditis elegans cell-death protease CED-3 by a CED-3 cleavage site in baculovirus p35 protein, *Nature* 377(6546):248-251, 1995.
19. Clem RJ, Fechheimer M, Miller LK: Prevention of apoptosis by a baculovirus gene during infection of insect cells, *Science* 254(5036):1388-1390, 1991.
20. Deveraux QL, et al: X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases, *Nature* 388(6639):300-304, 1997.
21. Duckett CS, et al: A conserved family of cellular genes related to the baculovirus iap gene and encoding apoptosis inhibitors, *EMBO J* 15(11):2685-2694, 1996.
22. Liston P, et al: Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes, *Nature* 379(6563):349-353, 1996.
23. Roy N, et al: The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy, *Cell* 80(1):167-178, 1995.
24. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC: A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma, *Nat Med* 3(8):917-921, 1997.
25. Sun C, et al: NMR structure and mutagenesis of the inhibitor-of-apoptosis protein XIAP, *Nature* 401(6755):818-822, 1999.
26. Vaux DL, Silke J: IAPs, RINGs and ubiquitylation, *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(4):287-297, 2005.
27. Harlin H, et al: Characterization of XIAP-deficient mice, *Mol Cell Biol* 21(10):3604-3608, 2001.
28. Zou H, et al: Apaf-1, a human protein homologous to C. elegans CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3, *Cell* 90(3):405-413, 1997.
29. Li P, et al: Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade, *Cell* 91(4):479-489, 1997.
30. Qin H, et al: Structural basis of procaspase-9 recruitment by the apoptotic protease-activating factor 1, *Nature* 399(6736):549-557, 1999.
31. Liu X, et al: Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c, *Cell* 86(1):147-157, 1996.
32. Kluck RM, et al: The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis, *Science* 275(5303):1132-1136, 1997.
33. Yang J, et al: Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked, *Science* 275(5303):1129-1132, 1997.
34. Du C, et al: Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition, *Cell* 102(1):33-42, 2000.
35. Suzuki Y, et al: A serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death, *Mol Cell* 8(3):613-621, 2001.
36. Susin SA, et al: Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease, *J Exp Med* 184(4):1331-1341, 1996.
37. Volkmann N, et al: The rheostat in the membrane: BCL-2 family proteins and apoptosis, *Cell Death Differ* 21(2):206-215, 2014.
38. Tait SW, Green DR: Mitochondrial regulation of cell death, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5(9), 2013.
39. Moldoveanu T, et al: Many players in BCL-2 family affairs, *Trends Biochem Sci* 39(3):101-111, 2014.
40. Bender T, Martinou JC: Where killers meet—permeabilization of the outer mitochondrial membrane during apoptosis, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5(1), 2013, a011106.
41. Llambi F, et al: BOK is a non-canonical BCL-2 family effector of apoptosis regulated by ER-associated degradation, *Cell* 165(2):421-433, 2016.
42. Ke F, et al: Consequences of the combined loss of BOK and BAK or BOK and BAX, *Cell Death Dis* 4, 2013.
43. Beroukhim R, et al: The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers, *Nature* 463(7283):899-905, 2010.
44. Luciano F, et al: Phosphorylation of Bim-EL by Erk1/2 on serine 69 promotes its degradation via the proteasome pathway and regulates its proapoptotic function, *Oncogene* 22(43):6785-6793, 2003.
45. Lei K, Davis RJ: JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2432-2437, 2003.
46. Datta SR, et al: 14-3-3 proteins and survival kinases cooperate to inactivate BAD by BH3 domain phosphorylation, *Mol Cell* 6(1):41-51, 2000.
47. Yang E, et al: Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death, *Cell* 80(2):285-291, 1995.
48. Zha J, et al: Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L), *Cell* 87(4):619-628, 1996.
49. Datta SR, et al: Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery, *Cell* 91(2):231-241, 1997.
50. Perciavalle RM, Opferman JT: Delving deeper: MCL-1's contributions to normal and cancer biology, *Trends Cell Biol* 23(1):22-29, 2013.
51. Maurer U, et al: Glycogen synthase kinase-3 regulates mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by destabilization of MCL-1, *Mol Cell* 21(6):749-760, 2006.
52. Zhong Q, et al: Mule/ARF-BP1, a BH3-only E3 ubiquitin ligase, catalyzes the polyubiquitination of Mcl-1 and regulates apoptosis, *Cell* 121(7):1085-1095, 2005.
53. Inuzuka H, et al: SCF(FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction, *Nature* 471(7336):104-109, 2011.
54. Schwickart M, et al: Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival, *Nature* 463(7277):103-107, 2010.
55. Ito T, et al: Bcl-2 phosphorylation required for anti-apoptosis function, *J Biol Chem* 272(18):11671-11673, 1997.
56. Kutuk O, Letai A: Regulation of Bcl-2 family proteins by posttranslational modifications, *Curr Mol Med* 8(2):102-118, 2008.
57. Deng X, et al: Survival function of ERK1/2 as IL-3-activated, staurosporine-resistant Bcl2 kinases, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(4):1578-1583, 2000.
58. Deng X, et al: Mono- and multisite phosphorylation enhances Bcl2's antiapoptotic function and inhibition of cell cycle entry functions, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(1):153-158, 2004.
59. Deng X, Gao F, May WS: Protein phosphatase 2A inactivates Bcl2's antiapoptotic function by dephosphorylation and up-regulation of Bcl2-p53 binding, *Blood* 113(2):422-428, 2009.
60. Deverman BE, et al: Bcl-xL deamidation is a critical switch in the regulation of the response to DNA damage, *Cell* 111(1):51-62, 2002.
61. Li H, et al: Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis, *Cell* 94(4):491-501, 1998.
62. Bonzon C, et al: Caspase-2-induced apoptosis requires bid cleavage: a physiological role for bid in heat shock-induced death, *Mol Biol Cell* 17(5):2150-2157, 2006.
63. Barry M, et al: Granzyme B short-circuits the need for caspase 8 activity during granule-mediated cytotoxic T-lymphocyte killing by directly cleaving Bid, *Mol Cell Biol* 20(11):3781-3794, 2000.
64. Stoka V, et al: Lysosomal protease pathways to apoptosis. Cleavage of bid, not pro-caspases, is the most likely route, *J Biol Chem* 276(5):3149-3157, 2001.
65. Chen M, et al: Bid is cleaved by calpain to an active fragment in vitro and during myocardial ischemia/reperfusion, *J Biol Chem* 276(33):30724-30728, 2001.
66. Wood DE, et al: Bax cleavage is mediated by calpain during drug-induced apoptosis, *Oncogene* 17(9):1069-1078, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

67. Karbowski M, et al: Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis, *Nature* 443(7112):658-662, 2006.
68. Zinkel SS, et al: A role for proapoptotic BID in the DNA-damage response, *Cell* 122(4):579-591, 2005.
69. Kamer I, et al: Proapoptotic BID is an ATM effector in the DNA-damage response, *Cell* 122(4):593-603, 2005.
70. Danial NN, et al: BAD and glucokinase reside in a mitochondrial complex that integrates glycolysis and apoptosis, *Nature* 424(6951):952-956, 2003.
71. Gimenez-Cassina A, Danial NN: Regulation of mitochondrial nutrient and energy metabolism by BCL-2 family proteins, *Trends Endocrinol Metab* 26(4):165-175, 2015.
72. Perciavalle RM, et al: Anti-apoptotic MCL-1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration, *Nat Cell Biol* 14(6):575-583, 2012.
73. Pinton P, Rizzuto R: Bcl-2 and Ca2+ homeostasis in the endoplasmic reticulum, *Cell Death Differ* 13(8):1409-1418, 2006.
74. Levine B, Sinha S, Kroemer G: Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy, *Autophagy* 4(5):600-606, 2008.
75. Jost PJ, Grabow S, Gray D, et al: XIAP discriminates between type I and type II FAS-induced apoptosis, *Nature* 460(7258):1035-1039, 2009, Epub 2009 Jul 22.
76. Bauernfeind FG, et al: Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression, *J Immunol* 183(2):787-791, 2009.
77. Dostert C, et al: Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica, *Science* 320(5876):674-677, 2008.
78. Halle A, et al: The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta, *Nat Immunol* 9(8):857-865, 2008.
79. Martinon F, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440(7081):237-241, 2006.
80. Martinon F, et al: Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome, *Curr Biol* 14(21):1929-1934, 2004.
81. Pazar B, et al: Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1beta secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro, *J Immunol* 186(4):2495-2502, 2011.
82. Kanneganti TD, et al: Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3, *Nature* 440(7081):233-236, 2006.
83. Zhou R, et al: A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature* 469(7329):221-225, 2011.
84. Shimada K, et al: Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis, *Immunity* 36(3):401-414, 2012.
85. Iyer SS, et al: Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation, *Immunity* 39(2):311-323, 2013.
86. Guan K, et al: MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E3 ligase TRAF3, *J Immunol*, 2015.
87. Subramanian N, et al: The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation, *Cell* 153(2):348-361, 2013.
88. Ichinohe T, et al: Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(44):17963-17968, 2013.
89. Lu B, et al: Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release, *Nature* 488(7413):670-674, 2012.
90. Shenoy AR, et al: GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals, *Science* 336(6080):481-485, 2012.
91. Petrilli V, et al: Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration, *Cell Death Differ* 14(9):1583-1589, 2007.
92. Munoz-Planillo R, et al: K(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter, *Immunity* 38(6):1142-1153, 2013.
93. Murakami T, et al: Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(28):11282-11287, 2012.
94. Lee GS, et al: The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca2+ and cAMP, *Nature* 492(7427):123-127, 2012.
95. Riteau N, et al: ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflammasome activation, *Cell Death Dis* 3:e403, 2012.
96. Mayor A, et al: A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses, *Nat Immunol* 8(5):497-503, 2007.
97. Broderick L, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Pathol* 10:395-424, 2015.
98. Brydges SD, et al: Inflammasome-mediated disease animal models reveal roles for innate but not adaptive immunity, *Immunity* 30(6):875-887, 2009.
99. Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS: The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals, *Semin Immunol* 21(4):194-198, 2009.
100. Ng J, et al: Clostridium difficile toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome, *Gastroenterology* 139(2), 2010, 542-552 e1-3.
101. Witzenrath M, et al: The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia, *J Immunol* 187(1):434-440, 2011.
102. Mariathasan S, et al: Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP, *Nature* 440(7081):228-232, 2006.
103. Munoz-Planillo R, et al: A critical role for hemolysins and bacterial lipoproteins in Staphylococcus aureus-induced activation of the Nlrp3 inflammasome, *J Immunol* 183(6):3942-3948, 2009.
104. Meixenberger K, et al: Listeria monocytogenes-infected human peripheral blood mononuclear cells produce IL-1beta, depending on listeriolysin O and NLRP3, *J Immunol* 184(2):922-930, 2010.
105. Ichinohe T, et al: Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses, *J Exp Med* 206(1):79-87, 2009.
106. Ichinohe T, Pang IK, Iwasaki A: Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel, *Nat Immunol* 11(5):404-410, 2010.
107. Nour AM, et al: Varicella-zoster virus infection triggers formation of an interleukin-1beta (IL-1beta)-processing inflammasome complex, *J Biol Chem* 286(20):17921-17933, 2011.
108. Johnson KE, Chikoti L, Chandran B: Herpes simplex virus 1 infection induces activation and subsequent inhibition of the IFI16 and NLRP3 inflammasomes, *J Virol* 87(9):5005-5018, 2013.
109. Park S, et al: The mitochondrial antiviral protein MAVS associates with NLRP3 and regulates its inflammasome activity, *J Immunol* 191(8):4358-4366, 2013.
110. Xiao TS: The nucleic acid-sensing inflammasomes, *Immunol Rev* 265(1):103-111, 2015.
111. Rathinam VA, et al: The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses, *Nat Immunol* 11(5):395-402, 2010.
112. Duncan JA, Canna SW: The NLRC4 inflammasome, *Immunol Rev* 281(1):115-123, 2018.
113. Hu Z, et al: Structural and biochemical basis for induced self-propagation of NLRC4, *Science* 350(6259):399-404, 2015.
114. Li Y, et al: Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(43):10845-10852, 2018.
115. Tenthorey JL, et al: The structural basis of flagellin detection by NAIP5: A strategy to limit pathogen immune evasion, *Science* 358(6365):888-893, 2017.
116. Canna SW, et al: An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome, *Nat Genet* 46(10):1140-1146, 2014.

117. Kitamura A, et al: An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice, *J Exp Med* 211(12):2385-2396, 2014.
118. Romberg N, et al: Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation, *Nat Genet* 46(10):1135-1139, 2014.
119. Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta, *Mol Cell* 10(2):417-426, 2002.
120. Boyden ED, Dietrich WF: Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin, *Nat Genet* 38(2):240-244, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT: Pyroptosis: host cell death and inflammation, *Nat Rev Microbiol* 7(2):99-109, 2009.
2. Shi J, Gao W, Shao F: Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death, *Trends Biochem Sci* 42(4):245-254, 2017.
3. Davis MA, et al: Calpain drives pyroptotic vimentin cleavage, intermediate filament loss, and cell rupture that mediates immunostimulation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(11):5061-5070, 2019.
4. Alnemri ES: Mammalian cell death proteases: a family of highly conserved aspartate specific cysteine proteases, *J Cell Biochem* 64(1):33-42, 1997.
5. Sakahira H, Enari M, Nagata S: Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis, *Nature* 391(6662):96-99, 1998.
6. Enari M, et al: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD, *Nature* 391(6662):43-50, 1998.
7. Lazebnik YA, et al: Cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE, *Nature* 371(6495):346-347, 1994.
8. Yang J, et al: Mechanism of gasdermin D recognition by inflammatory caspases and their inhibition by a gasdermin D-derived peptide inhibitor, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(26):6792-6797, 2018.
9. Shi J, et al: Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death, *Nature* 526(7575):660-665, 2015.
10. Ding J, et al: Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family, *Nature* 535(7610):111-116, 2016.
11. Kayagaki N, et al: Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling, *Nature* 526(7575):666-671, 2015.
12. Liu X, et al: Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores, *Nature* 535(7610):153-158, 2016.
13. Ruan J, et al: Cryo-EM structure of the gasdermin A3 membrane pore, *Nature* 557(7703):62-67, 2018.
14. Wang Y, et al: Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin, *Nature* 547(7661):99-103, 2017.
15. Rogers C, et al: Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death, *Nat Commun* 8:14128, 2017.
16. Hawkins CJ, et al: Anti-apoptotic potential of insect cellular and viral IAPs in mammalian cells, *Cell Death Differ* 5(7):569-576, 1998.
17. Bump NJ, et al: Inhibition of ICE family proteases by baculovirus antiapoptotic protein p35, *Science* 269(5232):1885-1888, 1995.
18. Xue D, Horvitz HR: Inhibition of the Caenorhabditis elegans cell-death protease CED-3 by a CED-3 cleavage site in baculovirus p35 protein, *Nature* 377(6546):248-251, 1995.
19. Clem RJ, Fechheimer M, Miller LK: Prevention of apoptosis by a baculovirus gene during infection of insect cells, *Science* 254(5036):1388-1390, 1991.
20. Deveraux QL, et al: X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases, *Nature* 388(6639):300-304, 1997.
21. Duckett CS, et al: A conserved family of cellular genes related to the baculovirus iap gene and encoding apoptosis inhibitors, *EMBO J* 15(11):2685-2694, 1996.
22. Liston P, et al: Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes, *Nature* 379(6563):349-353, 1996.
23. Roy N, et al: The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy, *Cell* 80(1):167-178, 1995.
24. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC: A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma, *Nat Med* 3(8):917-921, 1997.
25. Sun C, et al: NMR structure and mutagenesis of the inhibitor-of-apoptosis protein XIAP, *Nature* 401(6755):818-822, 1999.
26. Vaux DL, Silke J: IAPs, RINGs and ubiquitylation, *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(4):287-297, 2005.
27. Harlin H, et al: Characterization of XIAP-deficient mice, *Mol Cell Biol* 21(10):3604-3608, 2001.
28. Zou H, et al: Apaf-1, a human protein homologous to C. elegans CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3, *Cell* 90(3):405-413, 1997.
29. Li P, et al: Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade, *Cell* 91(4):479-489, 1997.
30. Qin H, et al: Structural basis of procaspase-9 recruitment by the apoptotic protease-activating factor 1, *Nature* 399(6736):549-557, 1999.
31. Liu X, et al: Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c, *Cell* 86(1):147-157, 1996.
32. Kluck RM, et al: The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis, *Science* 275(5303):1132-1136, 1997.
33. Yang J, et al: Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked, *Science* 275(5303):1129-1132, 1997.
34. Du C, et al: Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition, *Cell* 102(1):33-42, 2000.
35. Suzuki Y, et al: A serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death, *Mol Cell* 8(3):613-621, 2001.
36. Susin SA, et al: Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease, *J Exp Med* 184(4):1331-1341, 1996.
37. Volkmann N, et al: The rheostat in the membrane: BCL-2 family proteins and apoptosis, *Cell Death Differ* 21(2):206-215, 2014.
38. Tait SW, Green DR: Mitochondrial regulation of cell death, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5(9), 2013.
39. Moldoveanu T, et al: Many players in BCL-2 family affairs, *Trends Biochem Sci* 39(3):101-111, 2014.
40. Bender T, Martinou JC: Where killers meet—permeabilization of the outer mitochondrial membrane during apoptosis, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5(1):a011106, 2013.
41. Llambi F, et al: BOK is a non-canonical BCL-2 family effector of apoptosis regulated by ER-associated degradation, *Cell* 165(2):421-433, 2016.
42. Ke F, et al: Consequences of the combined loss of BOK and BAK or BOK and BAX, *Cell Death Dis* 4:e650, 2013.
43. Beroukhim R, et al: The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers, *Nature* 463(7283):899-905, 2010.
44. Luciano F, et al: Phosphorylation of Bim-EL by Erk1/2 on serine 69 promotes its degradation via the proteasome pathway and regulates its proapoptotic function, *Oncogene* 22(43):6785-6793, 2003.
45. Lei K, Davis RJ: JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2432-2437, 2003.
46. Datta SR, et al: 14-3-3 proteins and survival kinases cooperate to inactivate BAD by BH3 domain phosphorylation, *Mol Cell* 6(1):41-51, 2000.
47. Yang E, et al: Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death, *Cell* 80(2):285-291, 1995.
48. Zha J, et al: Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L), *Cell* 87(4):619-628, 1996.
49. Datta SR, et al: Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery, *Cell* 91(2):231-241, 1997.
50. Perciavalle RM, Opferman JT: Delving deeper: MCL-1's contributions to normal and cancer biology, *Trends Cell Biol* 23(1):22-29, 2013.
51. Maurer U, et al: Glycogen synthase kinase-3 regulates mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by destabilization of MCL-1, *Mol Cell* 21(6):749-760, 2006.
52. Zhong Q, et al: Mule/ARF-BP1, a BH3-only E3 ubiquitin ligase, catalyzes the polyubiquitination of Mcl-1 and regulates apoptosis, *Cell* 121(7):1085-1095, 2005.
53. Inuzuka H, et al: SCF(FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction, *Nature* 471(7336):104-109, 2011.
54. Schwickart M, et al: Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival, *Nature* 463(7277):103-107, 2010.
55. Ito T, et al: Bcl-2 phosphorylation required for anti-apoptosis function, *J Biol Chem* 272(18):11671-11673, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

56. Kutuk O, Letai A: Regulation of Bcl-2 family proteins by posttranslational modifications, *Curr Mol Med* 8(2):102-118, 2008.
57. Deng X, et al: Survival function of ERK1/2 as IL-3-activated, staurosporine-resistant Bcl2 kinases, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(4):1578-1583, 2000.
58. Deng X, et al: Mono- and multisite phosphorylation enhances Bcl2's antiapoptotic function and inhibition of cell cycle entry functions, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(1):153-158, 2004.
59. Deng X, Gao F, May WS: Protein phosphatase 2A inactivates Bcl2's antiapoptotic function by dephosphorylation and up-regulation of Bcl2-p53 binding, *Blood* 113(2):422-428, 2009.
60. Deverman BE, et al: Bcl-xL deamidation is a critical switch in the regulation of the response to DNA damage, *Cell* 111(1):51-62, 2002.
61. Li H, et al: Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis, *Cell* 94(4):491-501, 1998.
62. Bonzon C, et al: Caspase-2-induced apoptosis requires bid cleavage: a physiological role for bid in heat shock-induced death, *Mol Biol Cell* 17(5):2150-2157, 2006.
63. Barry M, et al: Granzyme B short-circuits the need for caspase 8 activity during granule-mediated cytotoxic T-lymphocyte killing by directly cleaving Bid, *Mol Cell Biol* 20(11):3781-3794, 2000.
64. Stoka V, et al: Lysosomal protease pathways to apoptosis. Cleavage of bid, not pro-caspases, is the most likely route, *J Biol Chem* 276(5):3149-3157, 2001.
65. Chen M, et al: Bid is cleaved by calpain to an active fragment in vitro and during myocardial ischemia/reperfusion, *J Biol Chem* 276(33):30724-30728, 2001.
66. Wood DE, et al: Bax cleavage is mediated by calpain during drug-induced apoptosis, *Oncogene* 17(9):1069-1078, 1998.
67. Karbowski M, et al: Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis, *Nature* 443(7112):658-662, 2006.
68. Zinkel SS, et al: A role for proapoptotic BID in the DNA-damage response, *Cell* 122(4):579-591, 2005.
69. Kamer I, et al: Proapoptotic BID is an ATM effector in the DNA-damage response, *Cell* 122(4):593-603, 2005.
70. Danial NN, et al: BAD and glucokinase reside in a mitochondrial complex that integrates glycolysis and apoptosis, *Nature* 424(6951):952-956, 2003.
71. Gimenez-Cassina A, Danial NN: Regulation of mitochondrial nutrient and energy metabolism by BCL-2 family proteins, *Trends Endocrinol Metab* 26(4):165-175, 2015.
72. Perciavalle RM, et al: Anti-apoptotic MCL-1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration, *Nat Cell Biol* 14(6):575-583, 2012.
73. Pinton P, Rizzuto R: Bcl-2 and Ca2+ homeostasis in the endoplasmic reticulum, *Cell Death Differ* 13(8):1409-1418, 2006.
74. Levine B, Sinha S, Kroemer G: Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy, *Autophagy* 4(5):600-606, 2008.
75. Jost PJ, Grabow S, Gray D, et al: XIAP discriminates between type I and type II FAS-induced apoptosis, *Nature* 460(7258):1035-1039, 2009, Epub 2009 Jul 22.
76. Bauernfeind FG, et al: Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression, *J Immunol* 183(2):787-791, 2009.
77. Dostert C, et al: Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica, *Science* 320(5876):674-677, 2008.
78. Halle A, et al: The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta, *Nat Immunol* 9(8):857-865, 2008.
79. Martinon F, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440(7081):237-241, 2006.
80. Martinon F, et al: Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome, *Curr Biol* 14(21):1929-1934, 2004.
81. Pazar B, et al: Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1beta secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro, *J Immunol* 186(4):2495-2502, 2011.
82. Kanneganti TD, et al: Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3, *Nature* 440(7081):233-236, 2006.
83. Zhou R, et al: A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature* 469(7329):221-225, 2011.
84. Shimada K, et al: Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis, *Immunity* 36(3):401-414, 2012.
85. Iyer SS, et al: Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation, *Immunity* 39(2):311-323, 2013.
86. Guan K, et al: MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E3 ligase TRAF3, *J Immunol*, 2015.
87. Subramanian N, et al: The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation, *Cell* 153(2):348-361, 2013.
88. Ichinohe T, et al: Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(44):17963-17968, 2013.
89. Lu B, et al: Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release, *Nature* 488(7413):670-674, 2012.
90. Shenoy AR, et al: GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals, *Science* 336(6080):481-485, 2012.
91. Petrilli V, et al: Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration, *Cell Death Differ* 14(9):1583-1589, 2007.
92. Munoz-Planillo R, et al: K.(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter, *Immunity* 38(6):1142-1153, 2013.
93. Murakami T, et al: Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(28):11282-11287, 2012.
94. Lee GS, et al: The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca2+ and cAMP, *Nature* 492(7427):123-127, 2012.
95. Riteau N, et al: ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflammasome activation, *Cell Death Dis* 3:e403, 2012.
96. Mayor A, et al: A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses, *Nat Immunol* 8(5):497-503, 2007.
97. Broderick L, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Pathol* 10:395-424, 2015.
98. Brydges SD, et al: Inflammasome-mediated disease animal models reveal roles for innate but not adaptive immunity, *Immunity* 30(6):875-887, 2009.
99. Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS: The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals, *Semin Immunol* 21(4):194-198, 2009.
100. Ng J, et al: Clostridium difficile toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome, *Gastroenterology* 139(2):542-552, 2010, 552 e1-3.
101. Witzenrath M, et al: The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia, *J Immunol* 187(1):434-440, 2011.
102. Mariathasan S, et al: Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP, *Nature* 440(7081):228-232, 2006.
103. Munoz-Planillo R, et al: A critical role for hemolysins and bacterial lipoproteins in Staphylococcus aureus-induced activation of the Nlrp3 inflammasome, *J Immunol* 183(6):3942-3948, 2009.
104. Meixenberger K, et al: Listeria monocytogenes-infected human peripheral blood mononuclear cells produce IL-1beta, depending on listeriolysin O and NLRP3, *J Immunol* 184(2):922-930, 2010.
105. Ichinohe T, et al: Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses, *J Exp Med* 206(1):79-87, 2009.
106. Ichinohe T, Pang IK, Iwasaki A: Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel, *Nat Immunol* 11(5):404-410, 2010.
107. Nour AM, et al: Varicella-zoster virus infection triggers formation of an interleukin-1beta (IL-1beta)-processing inflammasome complex, *J Biol Chem* 286(20):17921-17933, 2011.

108. Johnson KE, Chikoti L, Chandran B: Herpes simplex virus 1 infection induces activation and subsequent inhibition of the IFI16 and NLRP3 inflammasomes, *J Virol* 87(9):5005-5018, 2013.
109. Park S, et al: The mitochondrial antiviral protein MAVS associates with NLRP3 and regulates its inflammasome activity, *J Immunol* 191(8):4358-4366, 2013.
110. Xiao TS: The nucleic acid-sensing inflammasomes, *Immunol Rev* 265(1):103-111, 2015.
111. Rathinam VA, et al: The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses, *Nat Immunol* 11(5):395-402, 2010.
112. Duncan JA, Canna SW: The NLRC4 inflammasome, *Immunol Rev* 281(1):115-123, 2018.
113. Hu Z, et al: Structural and biochemical basis for induced self-propagation of NLRC4, *Science* 350(6259):399-404, 2015.
114. Li Y, et al: Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(43):10845-10852, 2018.
115. Tenthorey JL, et al: The structural basis of flagellin detection by NAIP5: a strategy to limit pathogen immune evasion, *Science* 358(6365):888-893, 2017.
116. Canna SW, et al: An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome, *Nat Genet* 46(10):1140-1146, 2014.
117. Kitamura A, et al: An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice, *J Exp Med* 211(12):2385-2396, 2014.
118. Romberg N, et al: Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation, *Nat Genet* 46(10):1135-1139, 2014.
119. Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta, *Mol Cell* 10(2):417-426, 2002.
120. Boyden ED, Dietrich WF: Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin, *Nat Genet* 38(2):240-244, 2006.
121. Van Opdenbosch N, et al: Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation, *Nat Commun* 5:3209, 2014.
122. Hellmich KA, et al: Anthrax lethal factor cleaves mouse nlrp1b in both toxin-sensitive and toxin-resistant macrophages, *PLoS One* 7(11):e49741, 2012.
123. Levinsohn JL, et al: Anthrax lethal factor cleavage of Nlrp1 is required for activation of the inflammasome, *PLoS Pathog* 8(3):e1002638, 2012.
124. Chavarria-Smith J, Vance RE: Direct proteolytic cleavage of NLRP1B is necessary and sufficient for inflammasome activation by anthrax lethal factor, *PLoS Pathog* 9(6):e1003452, 2013.
125. Allen IC, TeKippe EM, Woodford RM, et al: The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer, *J Exp Med* 207(5):1045-1056, 2010, Epub 2010 Apr 12.
126. Dupaul-Chicoine J, Yeretssian G, Doiron K, et al: Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases, *Immunity* 32(3):367-378, 2010, Epub 2010 Mar 11.
127. Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, et al: Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury, *Proc Natl Acad Sci USA* 108(23):9601-9606, 2011, Epub 2011 May 18.
128. Chen GY, Liu M, Wang F, et al: A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis, *J Immunol* 186(12):7187-7194, 2011, Epub 2011 May 4.
129. Bauer C, Duewell P, Mayer C, et al: Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome, *Gut* 59(9):1192-1199, 2010, Epub 2010 May 4.
130. Elinav E, et al: NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis, *Cell* 145(5):745-757, 2011.
131. Henao-Mejia J, et al: Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity, *Nature* 482(7384):179-185, 2012.
132. Anand PK, Malireddi RK, Lukens JR, et al: NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens, *Nature* 514(7521):187-192, 2014, Epub 2014 Aug 6.
133. Burckstummer T, et al: An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome, *Nat Immunol* 10(3):266-272, 2009.
134. Hornung V, et al: AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC, *Nature* 458(7237):514-518, 2009.
135. Fernandes-Alnemri T, et al: AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA, *Nature* 458(7237):509-513, 2009.
136. Roberts TL, et al: HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA, *Science* 323(5917):1057-1060, 2009.
137. Jin T, et al: Structures of the HIN domain:DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor, *Immunity* 36(4):561-571, 2012.
138. Lu A, et al: Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes, *Cell* 156(6):1193-1206, 2014.
139. Jones JW, et al: Absent in melanoma 2 is required for innate immune recognition of Francisella tularensis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(21):9771-9776, 2010.
140. Fernandes-Alnemri T, et al: The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to Francisella tularensis, *Nat Immunol* 11(5):385-393, 2010.
141. Henry T, et al: Type I interferon signaling is required for activation of the inflammasome during Francisella infection, *J Exp Med* 204(5):987-994, 2007.
142. Zhang W, et al: AIM2 facilitates the apoptotic DNA-induced systemic lupus erythematosus via arbitrating macrophage functional maturation, *J Clin Immunol* 33(5):925-937, 2013.
143. Dombrowski Y, et al: Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions, *Sci Transl Med* 3(82):82ra38, 2011.
144. Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al: Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular, *LPS* 514(7521):187-192, 2014, Epub 2014 Aug 6.
145. Philip NH, et al: Caspase-8 mediates caspase-1 processing and innate immune defense in response to bacterial blockade of NF-kappaB and MAPK signaling, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(20):7385-7390, 2014.
146. Sarhan J, et al: Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during Yersinia infection, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(46):E10888-E10897, 2018.
147. Orning P, et al: Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death, *Science* 362(6418):1064-1069, 2018.
148. Dixon SJ, et al: Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death, *Cell* 149(5):1060-1072, 2012.
149. Doll S, et al: ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition, *Nat Chem Biol* 13(1):91-98, 2017.
150. Wenzel SE, et al: Pebp1 wardens ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals, *Cell* 171(3), 2017, 628-641 e26.
151. Stockwell BR, et al: Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease, *Cell* 171(2):273-285, 2017.
152. Yang WS, et al: Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(34):E4966-E4975, 2016.
153. Krainz T, et al: A mitochondrial-targeted nitroxide is a potent inhibitor of ferroptosis, *ACS Cent Sci* 2(9):653-659, 2016.
154. Hangauer MJ, et al: Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition, *Nature* 551(7679):247-250, 2017.
155. Viswanathan VS, et al: Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway, *Nature* 547(7664):453-457, 2017.
156. Orozco S, Oberst A: RIPK3 in cell death and inflammation: the good, the bad, and the ugly, *Immunol Rev* 277(1):102-112, 2017.
157. Weinlich R, et al: Necroptosis in development, inflammation and disease, *Nat Rev Mol Cell Biol* 18(2):127-136, 2017.
158. Holler N, et al: Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule, *Nat Immunol* 1(6):489-495, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

159. Vercammen D, et al: Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor, *J Exp Med* 187(9):1477-1485, 1998.
160. Vercammen D, et al: Dual signaling of the Fas receptor: initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways, *J Exp Med* 188(5):919-930, 1998.
161. Varfolomeev EE, et al: Targeted disruption of the mouse Caspase 8 gene ablates cell death induction by the TNF receptors, Fas/Apo1, and DR3 and is lethal prenatally, *Immunity* 9(2):267-276, 1998.
162. Yeh WC, et al: FADD: essential for embryo development and signaling from some, but not all, inducers of apoptosis, *Science* 279(5358):1954-1958, 1998.
163. Yeh WC, et al: Requirement for Casper (c-FLIP) in regulation of death receptor-induced apoptosis and embryonic development, *Immunity* 12(6):633-642, 2000.
164. Dillon CP, et al: Survival function of the FADD-CASPASE-8-cFLIP(L) complex, *Cell Rep* 1(5):401-407, 2012.
165. Kaiser WJ, et al: RIP3 mediates the embryonic lethality of caspase-8-deficient mice, *Nature* 471(7338):368-372, 2011.
166. Oberst A, et al: Catalytic activity of the caspase-8-FLIP(L) complex inhibits RIPK3-dependent necrosis, *Nature* 471(7338):363-367, 2011.
167. Cho YS, et al: Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation, *Cell* 137(6):1112-1123, 2009.
168. He S, et al: Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha, *Cell* 137(6):1100-1111, 2009.
169. Zhang DW, et al: RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis, *Science* 325(5938):332-336, 2009.
170. Murphy JM, et al: The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism, *Immunity* 39(3):443-453, 2013.
171. Sun L, et al: Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase, *Cell* 148(1–2):213-227, 2012.
172. Sun X, et al: Identification of a novel homotypic interaction motif required for the phosphorylation of receptor-interacting protein (RIP) by RIP3, *J Biol Chem* 277(11):9505-9511, 2002.
173. Orozco S, et al: RIPK1 both positively and negatively regulates RIPK3 oligomerization and necroptosis, *Cell Death Differ* 21(10):1511-1521, 2014.
174. Li J, et al: The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis, *Cell* 150(2):339-350, 2012.
175. Zhao J, et al: Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(14):5322-5327, 2012.
176. Cai Z, et al: Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis, *Nat Cell Biol* 16(1):55-65, 2014.
177. Chen X, et al: Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death, *Cell Res* 24(1):105-121, 2014.
178. Dondelinger Y, et al: MLKL compromises plasma membrane integrity by binding to phosphatidylinositol phosphates, *Cell Rep* 7(4):971-981, 2014.
179. Wang H, et al: Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3, *Mol Cell* 54(1):133-146, 2014.
180. Weinlich R, Green DR: The two faces of receptor interacting protein kinase-1, *Mol Cell* 56(4):469-480, 2014.
181. Kelliher MA, et al: The death domain kinase RIP mediates the TNF-induced NF-kappaB signal, *Immunity* 8(3):297-303, 1998.
182. Berger SB, et al: Cutting edge: RIP1 kinase activity is dispensable for normal development but is a key regulator of inflammation in SHARPIN-deficient mice, *J Immunol* 192(12):5476-5480, 2014.
183. Newton K, et al: Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis, *Science* 343(6177):1357-1360, 2014.
184. Polykratis A, et al: Cutting edge: RIPK1 Kinase inactive mice are viable and protected from TNF-induced necroptosis in vivo, *J Immunol* 193(4):1539-1543, 2014.
185. Dillon CP, et al: RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3, *Cell* 157(5):1189-1202, 2014.
186. Kaiser WJ, et al: RIP1 suppresses innate immune necrotic as well as apoptotic cell death during mammalian parturition, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(21):7753-7758, 2014.
187. Rickard JA, et al: RIPK1 regulates RIPK3-MLKL-driven systemic inflammation and emergency hematopoiesis, *Cell* 157(5):1175-1188, 2014.
188. Hsu H, Xiong J, Goeddel DV: The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation, *Cell* 81(4):495-504, 1995.
189. Juo P, et al: Essential requirement for caspase-8/FLICE in the initiation of the Fas-induced apoptotic cascade, *Curr Biol* 8(18):1001-1008, 1998.
190. Ea CK, et al: Activation of IKK by TNFalpha requires site-specific ubiquitination of RIP1 and polyubiquitin binding by NEMO, *Mol Cell* 22(2):245-257, 2006.
191. Lee TH, et al: The kinase activity of Rip1 is not required for tumor necrosis factor-alpha-induced IkappaB kinase or p38 MAP kinase activation or for the ubiquitination of Rip1 by Traf2, *J Biol Chem* 279(32):33185-33191, 2004.
192. Li H, et al: Ubiquitination of RIP is required for tumor necrosis factor alpha-induced NF-kappaB activation, *J Biol Chem* 281(19):13636-13643, 2006.
193. Wong WW, et al: RIPK1 is not essential for TNFR1-induced activation of NF-kappaB, *Cell Death Differ* 17(3):482-487, 2010.
194. Dannappel M, et al: RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis, *Nature* 513(7516):90-94, 2014.
195. Takahashi N, et al: RIPK1 ensures intestinal homeostasis by protecting the epithelium against apoptosis, *Nature* 513(7516):95-99, 2014.
196. Feoktistova M, et al: cIAPs block ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms, *Mol Cell* 43(3):449-463, 2011.
197. Geserick P, et al: Cellular IAPs inhibit a cryptic CD95-induced cell death by limiting RIP1 kinase recruitment, *J Cell Biol* 187(7):1037-1054, 2009.
198. Tenev T, et al: The ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of IAPs, *Mol Cell* 43(3):432-448, 2011.
199. Cusson-Hermance N, et al: Rip1 mediates the Trif-dependent toll-like receptor 3- and 4-induced NF-{kappa}B activation but does not contribute to interferon regulatory factor 3 activation, *J Biol Chem* 280(44):36560-36566, 2005.
200. Kaiser WJ, Offermann MK: Apoptosis induced by the toll-like receptor adaptor TRIF is dependent on its receptor interacting protein homotypic interaction motif, *J Immunol* 174(8):4942-4952, 2005.
201. Meylan E, et al: RIP1 is an essential mediator of Toll-like receptor 3-induced NF-kappa B activation, *Nat Immunol* 5(5):503-507, 2004.
202. Cook WD, et al: RIPK1- and RIPK3-induced cell death mode is determined by target availability, *Cell Death Differ* 21(10):1600-1612, 2014.
203. Khan N, et al: More to life than death: molecular determinants of necroptotic and non-necroptotic RIP3 kinase signaling, *Curr Opin Immunol* 26:76-89, 2014.
204. He S, et al: Toll-like receptors activate programmed necrosis in macrophages through a receptor-interacting kinase-3-mediated pathway, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(50):20054-20059, 2011.
205. Kaiser WJ, et al: Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL, *J Biol Chem* 288(43):31268-31279, 2013.
206. Rebsamen M, et al: DAI/ZBP1 recruits RIP1 and RIP3 through RIP homotypic interaction motifs to activate NF-kappaB, *EMBO Rep* 10(8):916-922, 2009.

207. Upton JW, Kaiser WJ, Mocarski ES: DAI/ZBP1/DLM-1 complexes with RIP3 to mediate virus-induced programmed necrosis that is targeted by murine cytomegalovirus vIRA, *Cell Host Microbe* 11(3):290-297, 2012.
208. Upton JW, Kaiser WJ, Mocarski ES: Virus inhibition of RIP3-dependent necrosis, *Cell Host Microbe* 7(4):302-313, 2010.
209. Thapa RJ, et al: Interferon-induced RIP1/RIP3-mediated necrosis requires PKR and is licensed by FADD and caspases, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(33):E3109-E3118, 2013.
210. Pop C, et al: FLIP(L) induces caspase 8 activity in the absence of interdomain caspase 8 cleavage and alters substrate specificity, *Biochem J* 433(3):447-457, 2011.
211. Irmler M, et al: Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP, *Nature* 388(6638):190-195, 1997.
212. Salvesen GS, Walsh CM: Functions of caspase 8: the identified and the mysterious, *Semin Immunol* 26(3):246-252, 2014.
213. O'Donnell MA, et al: Caspase 8 inhibits programmed necrosis by processing CYLD, *Nat Cell Biol* 13(12):1437-1442, 2011.
214. Feng S, et al: Cleavage of RIP3 inactivates its caspase-independent apoptosis pathway by removal of kinase domain, *Cell Signal* 19(10):2056-2067, 2007.
215. Lin Y, et al: Cleavage of the death domain kinase RIP by caspase-8 prompts TNF-induced apoptosis, *Genes Dev* 13(19):2514-2526, 1999.
216. Rajput A, et al: RIG-I RNA helicase activation of IRF3 transcription factor is negatively regulated by caspase-8-mediated cleavage of the RIP1 protein, *Immunity* 34(3):340-351, 2011.
217. Kearney CJ, et al: RIPK1 can function as an inhibitor rather than an initiator of RIPK3-dependent necroptosis, *FEBS J* 281(21):4921-4934, 2014.
218. Welz PS, et al: FADD prevents RIP3-mediated epithelial cell necrosis and chronic intestinal inflammation, *Nature* 477(7364):330-334, 2011.
219. Bonnet MC, et al: The adaptor protein FADD protects epidermal keratinocytes from necroptosis in vivo and prevents skin inflammation, *Immunity* 35(4):572-582, 2011.
220. Weinlich R, et al: Protective roles for caspase-8 and cFLIP in adult homeostasis, *Cell Rep* 5(2):340-348, 2013.
221. Degterev A, et al: Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury, *Nat Chem Biol* 1(2):112-119, 2005.
222. Linkermann A, Green DR: Necroptosis, *N Engl J Med* 370(5):455-465, 2014.
223. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV: Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance, *Immunity* 38(2):209-223, 2013.
224. Pasparakis M, Vandenabeele P: Necroptosis and its role in inflammation, *Nature* 517(7534):311-320, 2015.
225. Kang TB, et al: Caspase-8 blocks kinase RIPK3-mediated activation of the NLRP3 inflammasome, *Immunity* 38(1):27-40, 2013.
226. Vince JE, et al: Inhibitor of apoptosis proteins limit RIP3 kinase-dependent interleukin-1 activation, *Immunity* 36(2):215-227, 2012.
227. Lawlor KE, et al: RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL, *Nat Commun* 6:6282, 2015.
228. Moriwaki K, Chan FK: Necroptosis-independent signaling by the RIP kinases in inflammation, *Cell Mol Life Sci* 73(11–12):2325-2334, 2016.
229. Najjar M, et al: RIPK1 and RIPK3 kinases promote cell-death-independent inflammation by toll-like receptor 4, *Immunity* 45(1):46-59, 2016.
230. Newton K, et al: RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury, *Cell Death Differ* 23(9):1565-1576, 2016.
231. Newton K, et al: RIPK1 inhibits ZBP1-driven necroptosis during development, *Nature* 540(7631):129-133, 2016.
232. Daniels BP, et al: The nucleotide sensor ZBP1 and kinase RIPK3 induce the enzyme IRG1 to promote an antiviral metabolic state in neurons, *Immunity* 50(1):64-76, 2019, e4.
233. Daniels BP, et al: RIPK3 restricts viral pathogenesis via cell death-independent neuroinflammation, *Cell* 169(2):301-313, 2017, e11.
234. Henson PM: Cell removal: efferocytosis, *Annu Rev Cell Dev Biol* 33:127-144, 2017.
235. Bosurgi L, et al: Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells, *Science* 356(6342):1072-1076, 2017.
236. Wang W, et al: RIP1 kinase drives macrophage-mediated adaptive immune tolerance in pancreatic cancer, *Cancer Cell* 34(5):757-774, 2018, e7.
237. Han CZ, et al: Macrophages redirect phagocytosis by non-professional phagocytes and influence inflammation, *Nature* 539(7630):570-574, 2016.
238. Cunha LD, et al: LC3-associated phagocytosis in myeloid cells promotes tumor immune tolerance, *Cell* 175(2):429-441, 2018, e16.
239. Yatim N, et al: RIPK1 and NF-kappaB signaling in dying cells determines cross-priming of CD8(+) T cells, *Science* 350(6258):328-334, 2015.
240. Pitt JM, Kroemer G, Zitvogel L: Immunogenic and non-immunogenic cell death in the tumor microenvironment, *Adv Exp Med Biol* 1036:65-79, 2017.
241. Lamkanfi M, Dixit VM: Modulation of inflammasome pathways by bacterial and viral pathogens, *J Immunol* 187(2):597-602, 2011.
242. Roy CR, Mocarski ES: Pathogen subversion of cell-intrinsic innate immunity, *Nat Immunol* 8(11):1179-1187, 2007.
243. Bhavsar AP, Guttman JA, Finlay BB: Manipulation of host-cell pathways by bacterial pathogens, *Nature* 449(7164):827-834, 2007.
244. Dobbelstein M, Shenk T: Protection against apoptosis by the vaccinia virus SPI-2 (B13R) gene product, *J Virol* 70(9):6479-6485, 1996.
245. Turner SJ, et al: Characterization of the ectromelia virus serpin, SPI-2, *J Gen Virol* 81(Pt 10):2425-2430, 2000.
246. Macen JL, et al: Differential inhibition of the Fas- and granule-mediated cytolysis pathways by the orthopoxvirus cytokine response modifier A/SPI-2 and SPI-1 protein, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(17):9108-9113, 1996.
247. Komiyama T, et al: Inhibition of interleukin-1 beta converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA. An example of cross-class inhibition, *J Biol Chem* 269(30):19331-19337, 1994.
248. Ray CA, et al: Viral inhibition of inflammation: cowpox virus encodes an inhibitor of the interleukin-1 beta converting enzyme, *Cell* 69(4):597-604, 1992.
249. Kettle S, et al: Vaccinia virus serpin B13R (SPI-2) inhibits interleukin-1beta-converting enzyme and protects virus-infected cells from TNF- and Fas-mediated apoptosis, but does not prevent IL-1beta-induced fever, *J Gen Virol* 78(Pt 3):677-685, 1997.
250. Smith VP, Bryant NA, Alcami A: Ectromelia, vaccinia and cowpox viruses encode secreted interleukin-18-binding proteins, *J Gen Virol* 81(Pt 5):1223-1230, 2000.
251. Gregory SM, et al: Discovery of a viral NLR homolog that inhibits the inflammasome, *Science* 331(6015):330-334, 2011.
252. Johnston JB, et al: A poxvirus-encoded pyrin domain protein interacts with ASC-1 to inhibit host inflammatory and apoptotic responses to infection, *Immunity* 23(6):587-598, 2005.
253. Dorfleutner A, et al: A shope fibroma virus PYRIN-only protein modulates the host immune response, *Virus Genes* 35(3):685-694, 2007.
254. Schotte P, et al: Targeting Rac1 by the Yersinia effector protein YopE inhibits caspase-1-mediated maturation and release of interleukin-1beta, *J Biol Chem* 279(24):25134-25142, 2004.
255. Brodsky IE, et al: A Yersinia effector protein promotes virulence by preventing inflammasome recognition of the type III secretion system, *Cell Host Microbe* 7(5):376-387, 2010.
256. Huang Y, et al: Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases, *EMBO Mol Med* 10(4), 2018.
257. Yang Y, et al: Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors, *Cell Death Dis* 10(2):128, 2019.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

20

Inmunidad innata

GREGOIRE LAUVAU Y STEVEN A. PORCELLI

PUNTOS CLAVE

- La inmunidad innata depende del reconocimiento de patrones moleculares conservados que se encuentran en numerosos microorganismos.
- Varias familias de receptores de reconocimiento de patrones son responsables del desencadenamiento de respuestas inmunitarias innatas.
- Los receptores tipo Toll y otros receptores de reconocimiento de patrones con dominios de repetición ricos en leucina desempeñan una función clave en el reconocimiento inmunitario innato.
- Los péptidos antimicrobianos son efectores importantes de la inmunidad innata.
- Los fagocitos y varios tipos de linfocitos tipo innato son tipos de células clave que modulan la inmunidad innata.
- Las respuestas inmunitarias innatas tienen un fuerte impacto sobre el desarrollo de la inmunidad adaptativa.
- Algunos defectos en el sistema inmunitario innato están asociados con una predisposición a la infección o con una enfermedad autoinmunitaria.

Introducción

Se ha convertido en práctica habitual en inmunología dividir los mecanismos involucrados en la defensa del huésped en componentes adaptativos e innatos. Este enfoque proporciona un marco útil para clasificar las numerosas células, receptores y moléculas efectoras que se combinan para formar el sistema inmunitario de los vertebrados (tabla 20.1). Una respuesta inmunitaria específica, como la producción de anticuerpos o linfocitos T contra un patógeno particular, se denomina *inmunidad adaptativa* porque representa una adaptación que se produce durante el transcurso de la vida de un individuo como resultado de la exposición a ese patógeno. Las respuestas inmunitarias adaptativas conllevan el crecimiento de clones de linfocitos T y B que producen un amplio repertorio de receptores generados somáticamente que pueden seleccionarse para reconocer prácticamente cualquier patógeno. El sistema inmunitario adaptativo de todas las personas está profundamente modelado por los desafíos inmunitarios encontrados por esa persona durante el curso de su vida. Una característica distintiva de las respuestas inmunitarias adaptativas es que son muy específicas para el agente desencadenante y proporcionan la base para la memoria inmunitaria. Dicha memoria confiere a la respuesta inmunitaria adaptativa su capacidad «anticipatoria», proporcionando mayor resistencia contra futuras infecciones por el mismo patógeno y permitiendo la vacunación contra futuras amenazas infecciosas.

La inmunidad adaptativa es esencial para la supervivencia de todos los mamíferos y de la mayoría de los vertebrados, pero en una protección inmunitaria satisfactoria intervienen también muchos otros mecanismos que no conllevan respuestas de linfocitos específicas para un antígeno. Estos mecanismos diversos se conocen colectivamente como *inmunidad innata* porque no dependen de la exposición previa a patógenos específicos para su amplificación. Tales respuestas están controladas por los productos de genes de la línea germinal, que son heredados y expresados de manera similar por todas las personas sanas. Los mecanismos inmunitarios innatos involucran componentes constitutivos e inducibles y usan una amplia variedad de mecanismos efectores y de reconocimiento. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las respuestas inmunitarias innatas tienen una profunda influencia sobre la generación y el resultado de las respuestas inmunitarias adaptativas. Esta capacidad del sistema inmunitario innato para instruir las respuestas del sistema inmunitario adaptativo sugiere numerosas maneras en que la inmunidad innata puede influir sobre el desarrollo de la inmunidad específica a largo plazo y de la enfermedad autoinmunitaria.

Orígenes evolutivos de la inmunidad innata

A pesar de su evidente importancia para la mayoría de los organismos vertebrados, el sistema inmunitario adaptativo constituye un desarrollo evolutivo relativamente reciente (fig. 20.1). En la gran mayoría de las especies de vertebrados actuales, el sistema inmunitario adaptativo se basa en la capacidad de generar grandes familias de receptores variables de linfocitos con estructuras similares a inmunoglobulinas. Esta capacidad se ha conservado como resultado de la adquisición de un sistema de recombinación especializado que media la unión de segmentos génicos en familias de receptores de linfocitos B y T, lo cual ocurrió muy probablemente a través de la invasión del genoma de un vertebrado primitivo por un elemento transmisible o un virus que portaba estos mecanismos[1,2]. Este paso crucial en la evolución del sistema inmunitario puede remontarse a la aparición de los antepasados de los peces actuales dotados de mandíbulas, que representan las especies actuales más primitivas que se sabe que poseen sistemas inmunitarios adaptativos basados en la síntesis de amplias familias de receptores específicos de tipo inmunoglobulina[3]. Recientemente, se han descubierto otros sistemas de receptores de linfocitos variables que no están relacionados con las inmunoglobulinas, sino que también sirven de fundamento para una respuesta inmunitaria adaptativa en peces primitivos sin mandíbula como las lampreas y los peces bruja[4,5]. Este hallazgo muestra que surgieron al menos dos estrategias diferentes para la creación de un sistema inmunitario adaptativo al inicio de la evolución de los vertebrados hace unos 500 millones de años, y subraya la importancia de la inmunidad adaptativa para la supervivencia y la posterior evolución de la estirpe de los vertebrados.

Dada esta función clave de la inmunidad adaptativa en la evolución y la supervivencia de los vertebrados, es sorprendente que todos los animales invertebrados aparentemente carecen de capacidad para generar poblaciones de linfocitos que produzcan grandes familias de receptores antigénicos de clones diferentes[6,7]. En estos animales, la protección frente a la invasión de patógenos depende por completo de la inmunidad innata, cuyos elementos parecen existir en todos los animales y las plantas y deben de haber evolucionado con las primeras formas multicelulares de vida. En muchos casos, los componentes del sistema inmunitario innato se conservan notablemente en cuanto a estructura y función en los animales, desde los invertebrados más

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 20.1 Características contrapuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo

Propiedad	Sistema inmunitario innato	Sistema inmunitario adaptativo
Receptores	Relativamente escasos (¿varios cientos?)	Muchos (posiblemente 10^{14} o más)
	Fijados en el genoma	Codificados en segmentos génicos
	Reestructuración génica no necesaria	Reestructuración génica necesaria
Distribución	No clonal	Clonal
	Todas las células de una clase idénticas	Todas las células de una clase diferentes
Objetivos	Patrones moleculares conservados	Detalles de estructura molecular
	Lipopolisacáridos	Proteínas
	Ácidos lipoteicoicos	Péptidos
	Glucanos y peptidoglucanos	Hidratos de carbono
	Otros	
Diferenciación de lo propio-no propio	Perfecta: seleccionada a lo largo del tiempo de evolución	Imperfecta: seleccionada en células somáticas individuales
Tiempo de acción	Inmediato o rápido (de segundos a horas)	Retrasado (de días a semanas)
Respuesta	Moléculas efectoras microbicidas	Expansión clonal o anergia de linfocitos B o T específicos
	Péptidos antimicrobianos	Citocinas (IL-2, IL-4, IFN-γ, otras)
	Superóxido	Producción de anticuerpos específicos
	Óxido nítrico	Generación de linfocitos T citolíticos específicos
	Citocinas (IL-1, IL-6, otras)	
	Quimiocinas (IL-8, otras)	

IFN, interferón; *IL,* interleucina.

Modificado de Medzhitov R, Janeway CA Jr: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197, 2002.

rudimentarios hasta los vertebrados más complejos. Esta preservación de los mecanismos inmunitarios innatos, con sus funciones en gran medida intactas, a lo largo de distancias evolutivas tan amplias es un indicio claro de su importancia, incluso en aquellos animales que han desarrollado respuestas inmunitarias adaptativas complejas.

Reconocimiento de patógenos por el sistema inmunitario innato

Algunos mecanismos de inmunidad innata son constitutivos, lo que significa que se expresan continuamente y no son modulados de forma significativa por la presencia o ausencia de infección. Entre los ejemplos se encuentran las funciones de barrera proporcionadas por las superficies epiteliales expuestas continuamente a la flora microbiana, como las de la piel y los aparatos digestivo y genital. Por el contrario, los mecanismos inducibles de la inmunidad innata conllevan una mayor producción de mediadores y una regulación positiva de las funciones efectoras que eliminan microorganismos. La inducción se produce como resultado de la exposición a una amplia variedad de microorganismos y constituye una forma menos específica de reconocimiento inmunitario que la asociada con los anticuerpos específicos y los linfocitos T que intervienen en la inmunidad adaptativa. El principio básico subyacente a esta forma de respuesta es un proceso conocido como *reconocimiento de patrones.* Esta estrategia de reconocimiento se basa en la detección de patrones moleculares comunes y preservados que son productos esenciales o componentes estructurales de los microorganismos.

PAMP y DAMP: patrones para el reconocimiento inmunitario innato

Patrones moleculares asociados a patógenos

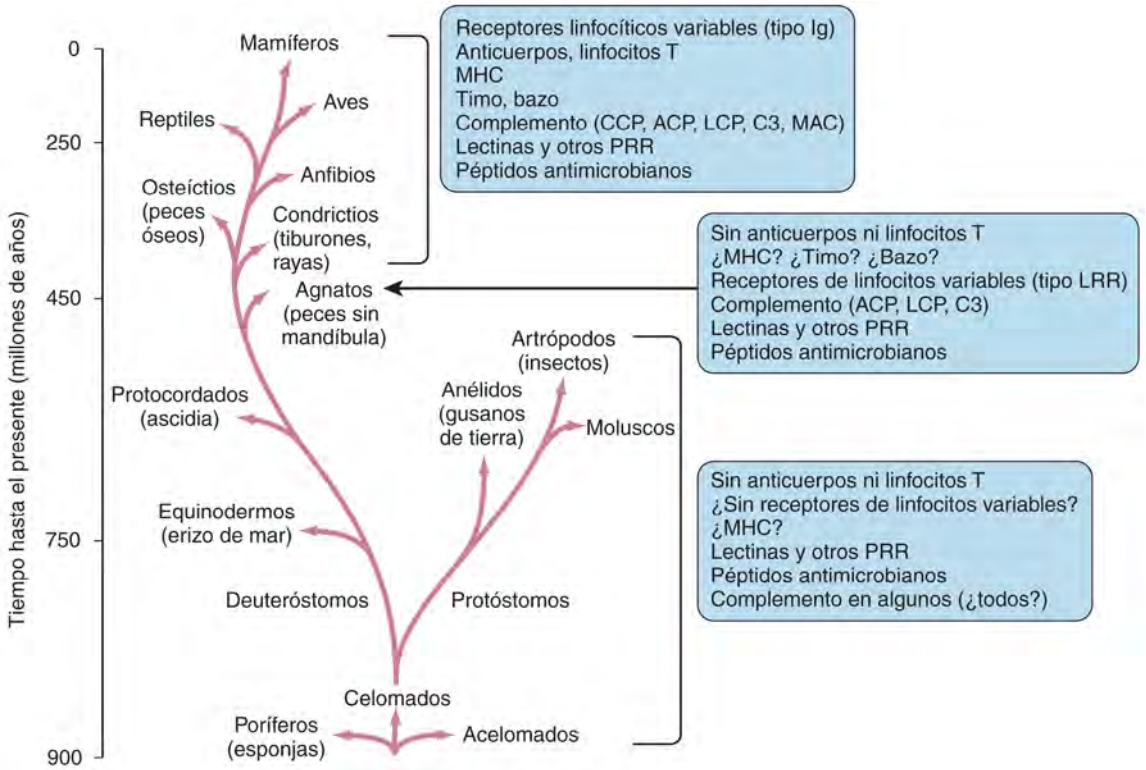
El nombre genérico dado a los objetivos del reconocimiento inmunitario innato de microbios es el de *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP, *pathogen associated molecular pattern*). Estas características estructurales o componentes distintivos para los microorganismos no se encuentran normalmente en el huésped animal. El ejemplo más conocido de un PAMP es el lipopolisacárido bacteriano (LPS), un constituyente glucolipídico generalizado de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Otro ejemplo importante es la estructura de peptidoglucano presente como componente esencial en la pared celular de casi todas las bacterias. Estas estructuras pueden variar parcialmente de una bacteria a otra, pero los elementos básicos se conservan, proporcionando así la posibilidad de reconocer una amplia gama de patógenos mediante la detección de un PAMP único o de un número relativamente pequeño de estos. Muchos PAMP que sirven como objetivos de reconocimiento para la respuesta inmunitaria innata ahora se sabe que están asociados con bacterias, hongos y virus.

Además de permitir el reconocimiento directo de moléculas producidas por diversos microorganismos, el sistema inmunitario innato es capaz de responder a los patrones de moléculas derivadas del huésped liberadas por células sometidas a necrosis. Las moléculas reconocidas se denominan generalmente *patrones moleculares asociados a daño o a peligro* (DAMP, *damage-associated or danger-associated molecular patterns*) e incluyen múltiples familias de proteínas, así como sustancias no proteínicas como microcristales de ácido úrico[8-10]. Por tanto, la respuesta a los DAMP puede ser una respuesta indirecta a la invasión microbiana, o puede ser desencadenada por otros tipos de daño tisular, como la isquemia que provoca inflamación estéril.

Receptores de reconocimiento de patrones

El reconocimiento de PAMP y DAMP está mediado por una colección de moléculas codificadas en la línea germinal conocidas colectivamente como *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) (tabla 20.2). Estos receptores son proteínas del huésped que han evolucionado, a lo largo de muchos millones de años de selección natural, para poseer especificidades definidas con precisión para PAMP o DAMP específicos expresados por los microorganismos. Se calcula que el número total de PRR presentes en vertebrados complejos como los seres humanos es de varios cientos; un número limitado por el tamaño del genoma de cualquier animal y el número de genes que puede dedicar a la protección inmunitaria. El genoma humano, por ejemplo, se estima que contiene aproximadamente de 19.000 a 20.000 genes codificantes de proteínas, la mayoría de los cuales no están directamente relacionados con el sistema inmunitario. Este ejemplo demuestra uno de los contrastes más llamativos entre los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos, ya que estos últimos pueden poseer alrededor de 10^{14} receptores diferentes generados somáticamente para antígenos extraños

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 20.1** Origen evolutivo ancestral del sistema inmunitario innato. Los estudios del sistema inmunitario de una amplia gama de vertebrados e invertebrados han revelado que incluso los invertebrados más primitivos poseen muchos componentes de la inmunidad innata (p. ej., familias de receptores de reconocimiento de patrones de lectina y tipo Toll, péptidos antimicrobianos y proteínas del complemento). El sistema inmunitario innato es, por tanto, extremadamente antiguo y ha surgido pronto en la evolución de la vida multicelular. Por el contrario, el sistema inmunitario adaptativo es un desarrollo mucho más reciente que no surgió hasta la aparición de los antepasados de los tiburones y rayas actuales, hace aproximadamente 400 millones de años. La primera especie que adquiere un sistema inmunitario adaptativo basado en receptores tipo inmunoglobulina (Ig) debe de haber surgido después de la aparición de los antepasados directos de los actuales peces sin mandíbula (lampreas y peces bruja), que son las especies vivientes más evolucionadas que carecen de capacidad para generar grandes familias de receptores de linfocitos tipo Ig variables *(flecha). ACP,* vía alternativa del complemento; *CCP,* vía clásica del complemento; *LCP,* vía del complemento activada por lectina; *LRR,* dominio de repetición rico en leucina; *MAC,* complejo de ataque a la membrana; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *PRR,* receptor de reconocimiento de patrones. (Modificada de Sunyer JO, Zarkadis IK, Lambris JD: Complement diversity: a mechanism for generating immune diversity? *Immunol Today* 19:519, 1998.)

en forma de anticuerpos y receptores de linfocitos T. Con su gama mucho más limitada de receptores, el sistema inmunitario innato utiliza la estrategia de tomar como diana PAMP altamente conservados que son extensamente compartidos por amplias clases de microorganismos. Debido a que la mayoría de los patógenos contienen PAMP, esta estrategia permite la generación de al menos una inmunidad parcial contra la mayoría de las infecciones.

Los PRR son expresados por muchos tipos de células: algunos son células efectoras especializadas del sistema inmunitario (p. ej., neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos), mientras que otros no se consideran generalmente parte del sistema inmunitario (p. ej., células epiteliales y endoteliales). A diferencia de los receptores de linfocitos T y B utilizados para el reconocimiento inmunitario adaptativo, la expresión de los PRR no es clonal, lo que significa que todos los receptores mostrados por un tipo de célula determinado (p. ej., macrófagos) tienen una estructura y especificidad idénticas. Cuando se activan los PRR mediante el reconocimiento de sus PAMP o DAMP asociados, las células efectoras que llevan los PRR se activan para realizar sus funciones efectoras inmunitarias inmediatamente, no después de proliferar y expandirse como en el caso de respuestas inmunitarias adaptativas. Este mecanismo explica la aparición mucho más rápida de las respuestas inmunitarias innatas.

Se han logrado progresos considerables en la identificación de muchos de los PRR importantes involucrados en la inducción de la inmunidad innata. Estos receptores pueden clasificarse en tres clases funcionales: PRR segregados, endocíticos y de señalización (v. tabla 20.2). Además, muchos de los PRR conocidos se pueden clasificar en familias estructuralmente definidas en función de algunos dominios proteínicos característicos. Entre estas, las más conocidas son las proteínas con dominios de lectina dependientes de calcio, dominios receptores *scavenger* y dominios de repetición ricos en leucina (LRR).

Receptores de reconocimiento de patrones de la familia de la lectina

Los dominios de lectina dependientes de calcio son módulos frecuentes de proteínas secretadas y unidas a la membrana involucradas en la unión a estructuras de hidratos de carbono. Un PRR bien descrito perteneciente a esta clase es la *lectina de unión a manosa* (MBL), también conocida como *proteína soluble de unión a manosa,* que constituye un PRR secretado que actúa en el inicio de la cascada del complemento (fig. 20.2)[11-14]. Esta proteína se sintetiza principalmente en el hígado de forma constitutiva, aunque su producción puede aumentar como reactante de fase aguda después de muchos tipos de infección. La MBL se une a los hidratos de carbono de las membranas externas y a

TABLA 20.2 Receptores de reconocimiento de patrones

Clase de receptor	Ejemplos	Lugares destacados de expresión	Ligandos principales	Función
PRR secretados	Colectinas Lectina de unión a manosa Ficolinas Proteínas del surfactante (SP-A, SP-B) Pentraxinas Pentraxinas cortas (CRP, SAP) Pentraxinas largas	Plasma	Formaciones de hidratos de carbono típicas de las cápsulas bacterianas, hongos y otros microorganismos Células apoptóticas y restos celulares, como la cromatina	Activación del complemento Opsonización
PRR endocíticos	Receptores de la familia de la lectina Receptor de manosa de los macrófagos DEC-205 Dectina 1 Receptor *scavenger* A MARCO Receptores del complemento CD11b/CD18 (CR3) CD21/35 (CR2/1)	Macrófagos, células dendríticas, algunas células de endotelios, epitelios y músculo liso	Polisacáridos de la pared celular (manosa y glucanos), LPS, LTA, y células y partículas opsonizadas	Captación de patógenos por los fagocitos Entrega de ligandos a los compartimentos de procesamiento de antígenos Eliminación de restos celulares y extracelulares
PRR señalizadores	Receptores tipo Toll Receptores tipo Nod Proteínas del dominio pirina Proteínas PYHIN Receptores tipo RIG-I	Macrófagos, células dendríticas, epitelios	Múltiples patrones moleculares asociados a patógenos preservados (LPS, LTA, ARNbc, lipoproteínas, flagelina, ADN bacteriano o vírico, otros)	Activación de inmunidad innata inducible (péptidos antimicrobianos, citocinas, intermediarios de nitrógeno u oxígeno reactivos) Instrucción de la respuesta inmunitaria adaptativa

ARNbc, ARN bicatenario; *CARD,* dominio de activación y reclutamiento de caspasa; *CR,* receptor del complemento; *CRP,* proteína C reactiva; *DEC-205,* células epiteliales y dendríticas, 205 kDa; *LPS,* lipopolisacárido; *LTA,* ácido lipoteicoico; *MARCO,* receptor de macrófagos con estructura colagenosa; *NOD,* dominio de oligomerización con unión a nucleótidos; *PRR,* receptor de reconocimiento de patrones; *PYHIN,* proteínas que contienen dominios pirina e HIN-200; *RIG-I,* gen I inducible por ácido retinoico; *SAP,* proteína P amiloide sérica; *SP,* proteína del surfactante.

las cápsulas de muchas bacterias, así como de hongos, algunos virus y parásitos. Aunque los azúcares de manosa y fructosa unidos por la MBL también se pueden encontrar en las superficies de células normales de los mamíferos, están presentes en una densidad demasiado baja o en la orientación incorrecta para unirse de forma eficaz a los dominios de lectina de la MBL. Por el contrario, las cubiertas de muchos microorganismos contienen varios de estos azúcares, lo que permite una unión fuerte a la MBL. De este modo, en este caso, la separación y la orientación de residuos de hidratos de carbono específicos forman el PAMP que desencadena la activación de la inmunidad innata por la MBL. La MBL funciona como uno de un pequeño número de PRR secretados que pueden iniciar la vía de la lectina de la activación del complemento. Al menos otras dos proteínas solubles con la actividad de la lectina en el plasma humano, conocidas como *ficolinas* (ficolina/P35 y H-ficolina), también pueden activar esta vía después de su interacción con polisacáridos bacterianos[14,15].

Varios de los PRR solubles de tipo lectina también desempeñan una función importante en la opsonización de los microbios al unirse a sus superficies y dirigirlos hacia los receptores de los fagocitos. Entre estas se encuentran dos proteínas tensioactivas pulmonares, SP-A y SP-D, que los reconocen y se unen de forma similar a los códigos de azúcares superficiales de los microbios del aparato respiratorio[16]. La estructura de estas moléculas es similar a la MBL y tiene tanto colágeno como lectina, y juntas constituyen una familia de PRR solubles conocidas como *colectinas*[14]. Otra familia de PRR solubles que desempeña una función similar en el plasma es la de las pentraxinas, llamadas así porque están formadas por la asociación de cinco subunidades de proteínas idénticas[17,18]. En esta familia se encuentran los reactantes de fase aguda proteína C reactiva (CRP) y proteína P amiloide sérica (SAP), junto con varias de las denominadas *pentraxinas largas,* que tienen una estructura polipeptídica extendida parecida a las pentraxinas cortas clásicas (es decir, CRP y SAP) solamente en sus dominios carboxiterminales. Las pentraxinas largas se expresan en varios tejidos y células diferentes, y la mayor parte de sus funciones específicas son desconocidas. Sin embargo, la pentraxina larga PTX3 desempeña una función importante, imprescindible en la resistencia a la infección fúngica en ratones, y estudios recientes indican que PTX3 es esencialmente un ancestro funcional de los anticuerpos que reconocen microbios y facilitan su eliminación a través de la activación del complemento y la fagocitosis[18,19].

Además de estas proteínas solubles, se sabe que existe un gran número de glucoproteínas unidas a la membrana con dominios de lectina; algunas de ellas participan en la inmunidad innata y sirven como PRR endocíticos para la absorción de microorganismos o productos microbianos[20,21] (v. fig. 20.2). Uno de los más ampliamente estudiados es el receptor de manosa de los macrófagos (MMR)[22]. Aunque originalmente se identificó en macrófagos alveolares y se sabe que se expresa en subconjuntos de macrófagos a lo largo de todo el organismo, este receptor también se expresa en otros tipos de células, como en determinadas células endoteliales, epiteliales y del músculo liso. El MMR es una proteína anclada a la membrana que contiene dominios multilectina y actúa sobre la unión de una amplia gama de patógenos, lo que conduce a su invaginación a través de endocitosis y fagocitosis. Aunque la función principal del MMR parece ser la dirección de la captación de sus ligandos, las pruebas indican que este receptor puede ser capaz de producir la señalización para la modificación de las funciones de los macrófagos después de la unión al receptor[23]. Otro miembro de esta familia de receptores, la lectina de superficie celular unida a β-glucano conocida como *dectina 1,* actúa en la modulación de la inflamación en un modelo en el ratón de artritis inducida por infección[24].

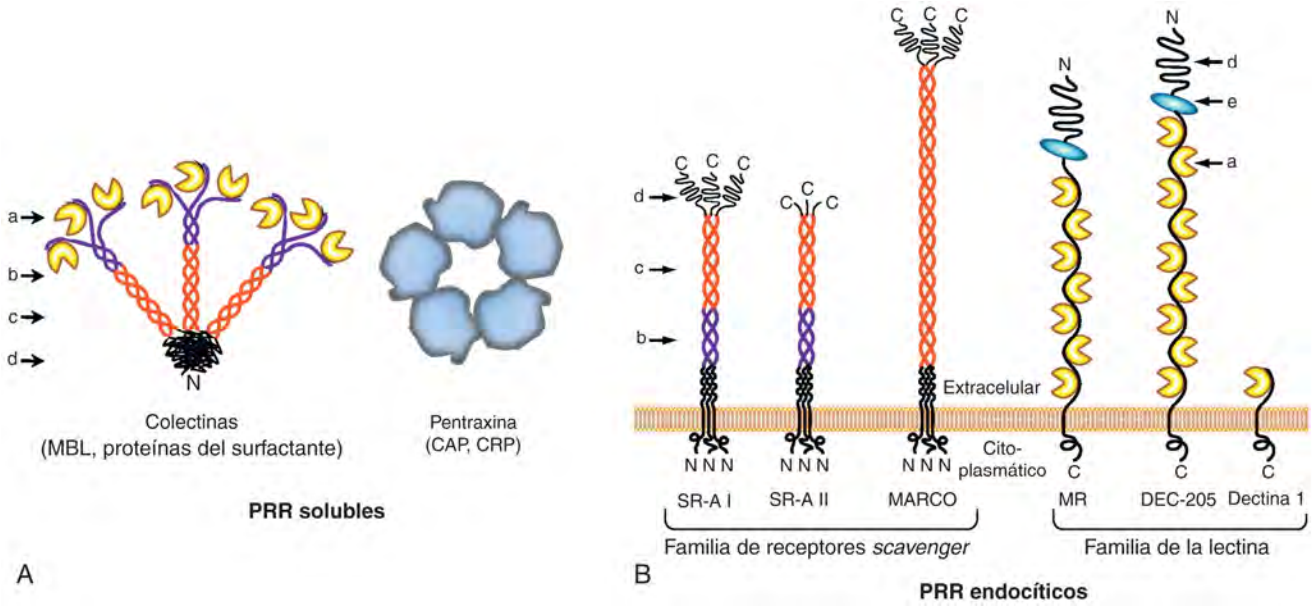
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Receptores de reconocimiento de patrones de la familia de receptores scavenger

La familia de receptores *scavenger* (barrendero) contiene una amplia gama de proteínas de superficie celular estructuralmente diferentes que se expresan más de forma más prominente en macrófagos, células dendríticas y células endoteliales[25,26] (v. fig. 20.2). Aunque originalmente se definieron por su capacidad para unirse y recoger lipoproteínas séricas modificadas, también se unen a una amplia gama de otros ligandos, como bacterias y algunos de sus productos asociados. Se ha involucrado a múltiples miembros de esta familia como PRR de la inmunidad innata, incluidos el receptor *scavenger* A (SR-A) y una molécula relacionada llamada *receptor de macrófagos con estructura colagenosa* (MARCO)[27]. Ambas moléculas contienen un receptor *scavenger* rico en dominios de cisteína en los extremos distales de sus membranas y un tallo similar al colágeno con una estructura de triple hélice. Se sabe que ambas se unen a las bacterias, y SR-A también se une a PAMP bien conocidos como los ácidos lipoteicoicos y LPS[28,29]. Los ratones que se han convertido en deficientes en SR-A mediante la alteración del gen diana muestran una mayor susceptibilidad a las infecciones causadas por varias bacterias, proporcionando así una prueba sólida de la función de los receptores *scavenger* sobre la inmunidad protectora, muy probablemente a través de la activación de mecanismos inmunitarios innatos[30,31]. Los miembros de la familia de receptores *scavenger* clase B, como CD36 y SR-BI/CLA-1, también se ha encontrado que reconocen varias moléculas derivadas de patógenos[25]. Aunque estos miembros de la familia de receptores *scavenger* funcionan claramente como PRR endocíticos en la captación de microorganismos, no se ha establecido todavía la posibilidad de que sirvan como receptores de señalización. Sin embargo, varios receptores *scavenger* actúan como correceptores en el proceso de traducción de señales mediado por miembros de la familia de receptores tipo Toll (TLR) (descritos en una sección posterior), muy probablemente por la captura de ligandos específicos y su transferencia a TLR adyacentes[25].

Receptores de reconocimiento de patrones con dominios de repetición ricos en leucina

Los LRR son módulos estructurales que se encuentran en numerosas proteínas, como en PRR involucrados en la señalización de la activación

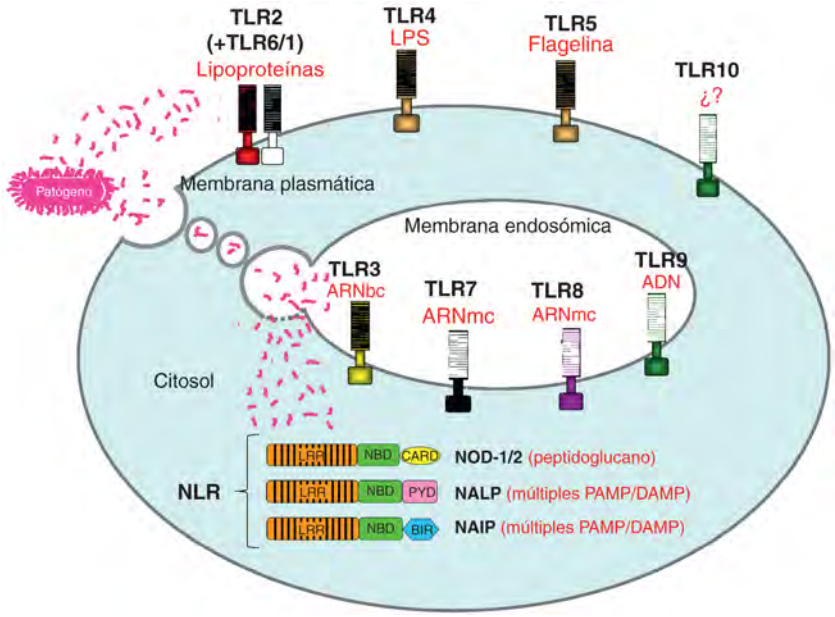


● **Fig. 20.2** Estructura de receptores de reconocimiento de patrones solubles y endocíticos representativos. (A) La estructura general de los miembros de la familia de la colectina se ilustra a la *izquierda,* incluidas las proteínas lectina de unión a manano (MBL) y la proteína del surfactante pulmonar. La MBL es una estructura proteínica polimérica con múltiples dominios de la lectina de unión a hidratos de carbono. Tres polipéptidos idénticos de 32 kDa se unen para formar una subunidad, que luego forma oligómeros de complejos funcionales (se ilustra la forma de trímero que consta de tres subunidades, que es uno de los diversos tamaños de oligómeros diferentes que se han observado en la MBL). Cada polipéptido de la subunidad contiene a) múltiples dominios de lectina dependiente del calcio (tipo C) que se unen a varios ligandos de hidratos de carbono; b) el dominio superenrollado α-helicoidal; c) el dominio tipo colágeno, que interviene en la unión de ligandos polianiónicos, y d) un dominio N-terminal rico en cisteína. En cambio, la estructura general de las proteínas de la familia de la pentraxina se representa a la *derecha* y consiste en un anillo de cinco subunidades globulares idénticas. Estas incluyen la proteína P amiloide sérica (SAP) y la proteína C reactiva (CRP), que se unen a ligandos lipoproteicos y a la fosfocolina de la pared celular bacteriana, respectivamente de forma dependiente del calcio para activar la vía clásica del complemento. (B) Receptores de reconocimiento de patrones endocíticos de las familias de la lectina y del receptor *scavenger. Izquierda.* Ilustraciones de tres miembros de la familia del receptor *scavenger.* Estos complejos de trímeros de polipéptidos transmembrana tipo II tienen sus terminales N colocados en el citoplasma y sus terminales C en el espacio extracelular. Se señalan tres dominios estructurales extracelulares distintos: (b) el dominio superenrollado α-helicoidal (ausente en el receptor de macrófagos con estructura de colágeno [MARCO]), que se piensa que ayuda a la formación del trímero del receptor; (c) el dominio tipo colágeno, que está involucrado en la unión de ligandos polianiónicos, y (d) el dominio del receptor *scavenger* rico en cisteína (SRCR) (ausente en SR-A II), que no tiene función actualmente conocida. *Derecha.* Tres ejemplos de receptores de reconocimiento de patrones endocíticos del dominio de lectina: receptor de manosa (MR) de macrófagos, DEC-205 y dectina 1. Los dominios extracelulares distintos en estos receptores incluyen (d) un dominio N-terminal rico en cisteína, (e) un dominio similar a la fibronectina y (a) un único o múltiples dominios de lectina dependiente del calcio (tipo C) que se unen a varios ligandos de hidratos de carbono. N indica N-terminal y C indica C-terminal de las cadenas polipeptídicas.

de la inmunidad innata. Entre las moléculas de esta clase se encuentran, especialmente, la familia de los TLR de mamíferos, que son moléculas traductoras de señales ligadas a la membrana que desempeñan una función central en el reconocimiento de patógenos extracelulares y vacuolares[32]. También se han identificado dos familias de receptores que contienen LRR citoplasmáticos; actúan de forma prominente en el reconocimiento inmunitario innato de PAMP expresados por patógenos intracelulares. Entre estos se encuentran las familias de proteínas con dominios de activación y reclutamiento de caspasas (CARD) y de proteínas con dominios pirina[33]. Estas moléculas están estrechamente relacionadas por su estructura y función con proteínas encontradas en invertebrados y plantas involucradas en la resistencia a patógenos, lo que subraya el origen ancestral de estas vías de defensa del huésped; parecen haberse conservado de forma reconocible durante aproximadamente 1.000 millones de años de evolución.

Receptores tipo Toll. El primer miembro de la familia Toll que se descubrió fue la proteína Toll de *Drosophila,* que fue identificada como un componente de una vía de señalización que controla la polaridad dorsoventral durante el desarrollo del embrión de la mosca[34]. La secuencia de Toll mostró que era una proteína transmembrana con un gran dominio extracelular que contenía múltiples LRR repetidos paralelamente en el extremo N-terminal, seguido de un dominio rico en cisteína y un dominio de señalización intracelular (fig. 20.3). Se indicó que Toll actuaba sobre las respuestas inmunitarias debido a la observación de que su dominio intracelular muestra similitudes con el dominio citoplasmático de la interleucina (IL) 1R de los mamíferos[35]. Esta asociación fue confirmada posteriormente en estudios que demostraron que Toll era crucial para la respuesta antifúngica en la mosca, lo que unió esta vía por primera vez a la inmunidad innata[36]. La identificación de Toll en *Drosophila* condujo en última instancia a una búsqueda de proteínas similares en mamíferos; este esfuerzo ha sido profusamente recompensado, ofreciendo una familia de 10 TLR en los humanos y 12 en los ratones[37,38]. Entre estos, de TLR1 a TLR9 se preservan iguales en los ratones y los humanos, TLR10 está presente solamente en los humanos y de TLR11 a TLR13 se expresan solo en los ratones[37,38]. Todas estas moléculas contienen grandes dominios extracelulares con múltiples LRR, así como dominios de señalización intracelular conocidos como dominios Toll/IL-1R, o TIR[39]. Muchos de estos TLR se han relacionado con respuestas inmunitarias innatas contra diversos PAMP de diferentes microorganismos[40].

Receptor tipo Toll 4 y respuesta a lipopolisacáridos. El primer TLR humano identificado fue la molécula ahora denominada *TLR4,* que es el componente principal de la respuesta a uno de los PAMP más frecuentes: el LPS bacteriano[41]. Estudios previos sobre la respuesta al LPS habían identificado dos proteínas —CD14 y proteína de unión a LPS— como moléculas involucradas en la unión de LPS a la superficie de las células con respuesta a LPS. Sin embargo, estas moléculas no poseen ninguna capacidad para la traducción de señales dentro de la célula, por lo que no estaba claro el modo mediante el cual la unión a LPS podría conducir a la activación de las respuestas celulares asociadas con la infección por bacterias gramnegativas. La respuesta fue proporcionada por estudios de clonación posicional del gen responsable del fenotipo en el ratón C3H/HeJ LPS-hiporreactivo[42]. Este estudio reveló una sola sustitución de aminoácidos en el dominio de señalización de TLR4. La supresión específica del gen *TLR4* por la ruptura de genes diana en ratones confirmó posteriormente la función



● **Fig. 20.3** Receptores tipo Toll (TLR) de membrana y receptores tipo Nod (NLR) citoplasmáticos. Ilustración esquemática de las familias TLR y NLR humanas. Los diez TLR humanos son proteínas transmembrana insertadas en la membrana plasmática o en las membranas que delimitan los compartimentos endosómicos. Los dominios de repetición ricos en leucina (LRR) se orientan hacia el ambiente extracelular o al espacio luminal de los endosomas. Juntos, estos receptores detectan una amplia gama de distintos PAMP microbianos, en el ambiente tanto extracelular como intracelular. Los principales ligandos conocidos para cada TLR se muestran en *letras rojas*. Obsérvese que se sabe que TLR2 forma heterodímeros con TLR6 y TLR1, mientras que los otros TLR parecen funcionar como monómeros u homodímeros inducidos por ligando. También se muestran las estructuras generales de los principales NLR citosólicos, que se dividen en tres subfamilias principales. Estos detectan varios PAMP y DAMP en el citosol mediante sus dominios LRR, lo que induce la oligomerización a través del dominio de unión de nucleótidos (NBD). Los complejos moleculares resultantes (denominados *inflamasomas* en algunos casos) transmiten señales para activar vías inflamatorias a través de dominios de señalización. Entre ellos, se incluyen los dominios CARD (dominio de activación y reclutamiento de caspasa), PYD (dominio de pirina) y BIR (repetición inhibidor de la apoptosis de baculovirus).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esencial de esta molécula en la respuesta a LPS, porque los ratones con TLR4 anulado apenas tienen respuesta al LPS y son muy resistentes al *shock* endotóxico[43,44]. Los estudios bioquímicos proporcionan un apoyo adicional al TLR4 como componente del receptor de LPS; muestran que el LPS unido a la superficie de las células está en contacto estrecho con CD14 y TLR4, así como con otra proteína llamada *MD-2,* que parece desempeñar una función complementaria en la unión del LPS al complejo receptor[45]. Estudios adicionales han esclarecido muchos de los elementos anterógrados en las vías de señalización que conectan TLR4 con la activación de genes asociados a la inmunidad innata inducible[46,47]. Los estudios de las vías de señalización de Toll en *Drosophila* han identificado el factor de transcripción factor nuclear κB (NF-κB) como uno de los principales factores de activación de genes después de la unión de Toll. Esta vía básica en la mosca parece estar ampliamente conservada en la señalización de TLR en animales superiores, como en los mamíferos[48,49].

Otros patrones moleculares asociados a patógenos reconocidos por los receptores tipo Toll. La búsqueda de ligandos que conducen a la señalización a través de varios TLR ha demostrado que esta familia de PRR es colectivamente responsable de respuestas inmunitarias innatas frente a un extraordinario conjunto de PAMP. Además de su función central en la señalización de las respuestas a LPS, el TLR4 está involucrado en las respuestas a múltiples autoligandos y no autoligandos diferentes[40]. El fármaco antimitótico y quimioterápico paclitaxel imita la señalización inducida por LPS en células de ratón a través de una vía que necesita TLR4 y MD-2[50]. Otros ligandos externos de TLR4 son la proteína de fusión (proteína F) del virus respiratorio sincitial[51] y la proteína 60 del *shock* térmico (HSP60) de las clamidias[52]. TLR4 puede señalizar la respuesta a la HSP60 de mamíferos, una proteína expresada en concentraciones elevadas y muy probablemente liberada por células alteradas o lesionadas[53]. Esto representa una variación del principio de reconocimiento de patrones en la cual el patrón es una molécula endógena liberada por células huésped dañadas que sirve como DAMP, en lugar de un PAMP producido directamente por un patógeno. Otros ejemplos de reconocimiento de DAMP por TLR4 son las respuestas a productos de descomposición de oligosacáridos de hialurónico tisulares y las respuestas a la región A del dominio extracelular de la fibronectina producida por una unión alternativa del ARN en respuesta a lesión o inflamación tisular[40,54].

La diversidad de PAMP reconocidos por TLR2 es probablemente aún mayor que los reconocidos por TLR4. Se sabe que TLR2 actúa en la señalización de la respuesta a múltiples PAMP de bacterias gramnegativas y grampositivas, e incluye estructuras como glucolípidos bacterianos, lipoproteínas bacterianas, glucolípidos derivados de parásitos y polisacáridos de la pared celular de hongos[40]. TLR2 no actúa de forma independiente en respuesta a estos PAMP; en lugar de esto, forma heterodímeros con TLR1 o TLR6. Esta capacidad de acoplamiento con otros TLR parece ser única para TLR2, ya que otros TLR que han sido estudiados cuidadosamente (p. ej., TLR4 y TLR5) actúan probablemente solo como monómeros u homodímeros. Otros TLR con ligandos definidos actualmente son TLR5 (involucrado en la respuesta a la flagelina bacteriana), TLR3 (ARN bicatenario), TLR7 (ARN monocatenario) y TLR9 (ADN bacteriano no metilado)[40]. La mayoría de los microorganismos, si no todos, contienen varios PAMP que son reconocidos por diferentes TLR. Por ejemplo, una bacteria normal que expresa LPS también contiene ADN no metilado y, por tanto, genera señales no solamente a través de TLR4, sino posiblemente también a través de TLR9. Debido a que diferentes TLR son capaces de activar distintas cascadas de señalización, la capacidad de una sola célula para detectar varias características diferentes de un patógeno simultáneamente con múltiples TLR puede ayudar a la respuesta inmunitaria innata a ajustarse mejor para responder a un desafío específico[55].

Proteínas NLR, STING y RLR. Existe un gran número de proteínas citosólicas que tienen similitudes estructurales con los TLR unidos a la membrana y que funcionan como sensores para PAMP de patógenos intracelulares y como reguladores de las respuestas inmunitarias innatas (v. fig. 20.3). Muchas de estas proteínas contienen dominios LRR y se han clasificado en función de su integración con un dominio CARD o pirina. La nomenclatura y los esquemas de clasificación para esta familia creciente de sensores inmunitarios innatos y reguladores están todavía evolucionando, aunque la bibliografía más reciente muestra una tendencia a referirse a este grupo de proteínas como la *familia NLR,* una sigla que significa «dominio de unión a nucleótidos, proteínas de repetición ricas en leucina»[56,57] o «receptores tipo Nod»[37]. Los primeros sensores microbianos intracelulares que se describieron de esta familia fueron las proteínas Nod1 y Nod2, que contienen dominios LRR unidos a un dominio de unión a un nucleótido central (NBD, también denominados *dominios NOD* o *NACHT*) y un dominio N-terminal CARD[58]. Como en el caso de los TLR, los dominios LRR de estas proteínas parece que ejercen su acción sobre el reconocimiento directo de moléculas derivadas de patógenos y de varios componentes del huésped que actúan como DAMP, y sus dominios CARD están vinculados a la señalización anterógrada para la activación de la inmunidad innata. Aunque originalmente fueron involucrados en la respuesta al LPS bacteriano, en la actualidad se acepta que tanto Nod1 como Nod2 actúan principalmente en el reconocimiento de monómeros de muropéptidos liberados de peptidoglucanos de la pared celular bacteriana[33]. Las señales resultantes del reconocimiento de componentes del peptidoglucano por Nod1 y Nod2 conducen a la activación de la vía NF-κB, como en el caso de la señalización de TLR. Sin embargo, también parecen estar involucradas otras vías de señalización, como la activación de la procaspasa 1 y la caspasa 9 por interacciones con el dominio CARD, dando lugar a un aumento de la producción de IL-1β y a la muerte celular a través de un proceso denominado *piroptosis*[56].

Las proteínas que contienen el dominio pirina representan un subgrupo destacado de NLR que se piensa que señalizan en respuesta a la invasión microbiana o al estrés celular. El prototipo de esta familia es la pirina, que es el producto del gen que está mutado en personas con fiebre mediterránea familiar[59]. Aunque la pirina en sí misma carece de un dominio LRR, otros numerosos miembros de esta familia contienen un LRR unido a un dominio NOD central y un dominio pirina N-terminal. Entre estos miembros de la familia se encuentran la criopirina (también conocida como *NLRP3* o *NALP3*), que está mutada en pacientes con varias enfermedades inflamatorias hereditarias denominadas globalmente *síndromes periódicos asociados a criopirina* (CAPS)[56]. La criopirina, junto con estas múltiples proteínas relacionadas, constituye un gran conjunto de proteínas relacionadas conocidas como la familia NLRP (dominio NLR-PYRIN) o NALP (proteínas del dominio que contiene NACH-LRR-PYRIN)[33]. El genoma humano contiene 14 genes que codifican proteínas NLRP, cuyas funciones exactas todavía son desconocidas en su mayor parte[37]. Sin embargo, varias proteínas NLRP, en concreto NLRP3, NLRP1 y también la proteína NAIP estrechamente relacionada, se han identificado como componentes clave en la formación de complejos intracelulares conocidos como *inflamasomas*[10]. Estos complejos de proteínas citosólicas sirven como plataformas activadoras que están involucradas en la activación de caspasas, es decir, proteasas intracelulares necesarias para el procesamiento de citocinas inflamatorias como IL-1β e IL-18[56,60]. Permanece sin establecer el reconocimiento directo de PAMP específicos por proteínas NLRP, aunque los estudios iniciales involucran a estas proteínas como sensores directos o indirectos de diversos estímulos, como componentes bacterianos (peptidoglucano, ARN bacteriano y exotoxinas), víricos (ARN bicatenario) y cristales de ácido úrico[37,56,61-64].

Además de la probable función de las proteínas NLRP en la detección de ácidos nucleicos extraños como PAMP, estudios recientes han caracterizado una serie compleja de otras proteínas que sirven como sensores para el ADN o ARN intracelular y es probable que desempeñen funciones importantes en la inmunidad innata antivírica. Un ejemplo destacado es la familia de proteínas PYHIN, que son proteínas citosólicas o nucleares que contienen dominios PYRIN unidos a un dominio de unión al ADN conocido como HIN-200[65]. Algunas de estas proteínas, como la proteína ausente en el melano-

ma 2 (AIM2), se ha establecido claramente que actúan como sensores del ADN viral intracelular que puede desencadenar varias respuestas inmunitarias innatas. Se han identificado una posible serie de proteínas intracelulares diferentes que hacen importantes contribuciones a la respuesta innata al ADN, especialmente aquellas que actúan a través de vías de señalización mediadas por la proteína adaptadora llamada *estimulador de los genes del interferón* (STING)[66,67]. STING es una proteína dimérica transmembrana presente en la membrana del retículo endoplasmático que reconoce débilmente el ADN bicatenario (bc), pero se activa intensamente por dinucleótidos cíclicos que pueden producirse directamente por bacterias intracelulares como PAMP o generarse como DAMP por la guanosina monofosfato-adenosina monofosfato (GMP-AMP) sintasa cíclica (cGAS) cuando se activa al unirse al ADNbc citosólico. Además de estos sensores de ADN citosólico, existe una lista creciente de proteínas sensibles al ARN citosólico; las mejor estudiadas en la actualidad son los receptores tipo RIG-I (RLR). Entre los RLR se encuentran el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I), el factor 5 de diferenciación del melanoma (MDA5) y las proteínas 2 del laboratorio de genética y fisiología (LGP2)[68]. Estas proteínas se expresan en el citosol de la mayoría de las células y responden a motivos estructurales presentes en muchas moléculas de ARN vírico para inducir el interferón (IFN) tipo I y otros efectores antivíricos. En conjunto, estos múltiples sensores de ácidos nucleicos citosólicos sirven para desencadenar respuestas inflamatorias contra un amplio espectro de patógenos microbianos, incluidos virus de ADN y ARN, y para hacer contribuciones potencialmente importantes a las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias[69].

Mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias innatas

La capacidad de reconocer patógenos a través de PRR permite la activación de numerosos mecanismos efectores antimicrobianos mediante la respuesta inmunitaria innata. Estas respuestas conducen a la muerte de patógenos a través de la producción de moléculas efectoras con actividades microbicidas directas, como el complejo del complemento de ataque a la membrana, varios péptidos antimicrobianos y el oxígeno reactivo corrosivo y compuestos reactivos intermediarios de nitrógeno generados dentro de los fagocitos. En los invertebrados, estos mecanismos representan prácticamente toda la respuesta protectora frente a los invasores microbianos. Sin embargo, en la mayoría de los vertebrados, incluidos los mamíferos, el reconocimiento inmunitario innato también tiene profundos efectos sobre el desencadenamiento y la programación de la respuesta inmunitaria adaptativa que se continúa algo más tarde. Esta capacidad del sistema inmunitario innato de instruir la respuesta adaptativa tiene implicaciones importantes para el desarrollo de la inmunidad protectora a largo plazo contra la infección y puede desempeñar una función crucial en los mecanismos que conducen a la autoinmunidad.

Tipos celulares que intervienen en la inmunidad innata

Muchos tipos de linfocitos T tienen la capacidad de organizar al menos una respuesta limitada a los PAMP, pero los tipos de células más eficaces en este sentido son los fagocitos especializados, como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. A partir del reconocimiento de los estímulos microbianos, estas células poseen la capacidad de aumentar la oxidasa de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) mediante la unión de los componentes de este complejo enzimático a las membranas fagosómicas, lo que conduce a un estallido oxidativo que produce iones superóxido microbicidas[70]. Muchos fagocitos también aumentan su expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS o NOS2) al entrar en contacto con varios PAMP[71]. Esta expresión aumentada conduce a la producción de productos intermedios de nitrógeno reactivos, como óxido nítrico y peroxinitrito, que poseen una actividad microbicida directa potente. Estas respuestas son sinérgicas porque la actividad antimicrobiana del sistema oxidasa del fagocito es frecuentemente potenciada por la expresión de los productos intermedios de nitrógeno reactivos.

Linfocitos tipo innato

Varios subgrupos diferentes de los linfocitos también desempeñan una función importante en las respuestas inmunitarias innatas. Entre estos subconjuntos se encuentra una mezcla compleja de linfocitos que carecen de marcadores de los linajes de linfocitos T y B y se denominan globalmente *células linfoides innatas* (ILC). Se sigue descifrando la complejidad de las poblaciones de ILC. Las clasificaciones recientes identifican tres linajes distintos denominados *ILC1, ILC2* e *ILC3,* que se distinguen por marcadores fenotípicos y por secreción de diferentes citocinas[72]. Los perfiles de secreción de citocinas de estas subpoblaciones de ILC y algunos aspectos de sus funciones en la inmunidad son muy parecidos a los de los subgrupos de linfocitos T cooperadores convencionales (linfocitos Th1, Th2 y Th17)[73]. El subgrupo ILC1 está formada por poblaciones que segregan IFN-γ, entre las que se encuentran las células NK *(natural killer).* Estos linfocitos no expresan receptores generados por recombinación somática y, por tanto, dependen de receptores codificados en la línea germinal para señalizar sus respuestas contra células infectadas por patógenos[72]. Las células NK participan en la respuesta innata precoz contra células infectadas por virus, y probablemente por bacterias, a través de la expresión de la actividad citotóxica y la secreción de citocinas[74].

Varios subconjuntos diferentes de linfocitos pertenecientes a los linajes de linfocitos T y B se han identificado como participantes en la respuesta rápida contra patógenos a los que el huésped no ha sido previamente expuesto. A pesar de que estas células expresan receptores antigénicos de clones variables, somáticamente reordenados (receptores antigénicos de linfocitos T o inmunoglobulinas de membrana), y por tanto podrían clasificarse como componentes del sistema inmunitario adaptativo, su modo de funcionamiento es mucho más característico de la inmunidad innata que de la adaptativa. Estos linfocitos tipo innato (ILL) pueden representar restos del sistema inmunitario adaptativo primitivo inicial y parecen haber sido preservados en grados variables, porque continúan haciendo contribuciones especializadas a la inmunidad del huésped[75].

Entre los ILL actualmente reconocidos están dos poblaciones de linfocitos B, conocidas como *subgrupos de linfocitos B1* y *linfocitos B de la zona marginal*[76,77]. Estas poblaciones de linfocitos B están involucradas en la producción espontánea de anticuerpos naturales, que son en gran parte inmunoglobulinas codificadas en la línea germinal reactivas a los determinantes microbianos expresados con mayor frecuencia. Además, ambas poblaciones de linfocitos B generan respuestas rápidas independientes de los linfocitos T después de desafíos bacterianos y, por tanto, contribuyen a la primera línea de defensa inmunitaria que precede al inicio de la inmunidad adaptativa. Un subgrupo de linfocitos B1 corresponde a los linfocitos B activadores de respuesta innata (IRA, *innate response activator*); este subgrupo específico se origina en sitios serosos y cosecreta cantidades sustanciales de factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e IL-3 después del reconocimiento de LPS bacteriano en el bazo y el pulmón. Aunque el GM-CSF derivado de linfocitos B IRA protege contra la sepsis bacteriana al promover la producción de IgM protectora y una mayor eliminación de fagocitos, también puede impulsar cambios patológicos como la aterosclerosis al aumentar la hematopoyesis extramedular esplénica y la producción de fagocitos proinflamatorios[78].

Entre los linfocitos T se han identificado y descrito con detalle tres poblaciones de ILL: linfocitos T γδ, linfocitos T NK y linfocitos T invariantes asociados a la mucosa (MAIT). Los linfocitos T γδ expresan receptores reestructurados somáticamente que utilizan un número

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

limitado de genes de regiones variables y se cree que reconocen un espectro limitado de ligandos extraños o autólogos[79]. En los seres humanos se han definido, al menos parcialmente, las características de dos subconjuntos de linfocitos T γδ. Uno de estos subconjuntos, la población circulante principal que expresa el producto del gen *Vδ2,* responde rápidamente y sin inmunización previa a diversos compuestos pequeños de fosfato de alquilo y alquilamina que son producidos por numerosas bacterias[80]. Otro subconjunto, caracterizado por su expresión del producto del gen *Vδ1,* responde a automoléculas relacionadas con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I, de las familias A y B (MICA/B) y CD1 relacionadas con la cadena del MHC clase I[79]. Estas moléculas pueden servir como marcadores del estrés celular, y su presencia sobre las células aumenta en el contexto de infección o inflamación, lo que conduce a la activación de linfocitos T γδ que portan Vδ1.

Un principio similar parece estar involucrado en el funcionamiento de los linfocitos T NK, que se denominan así debido a la coexpresión de un receptor de antígeno de linfocitos T αβ y una variedad de moléculas receptoras que están normalmente asociadas con los linfocitos NK[81,82]. De forma similar a los linfocitos T γδ, los linfocitos T NK tienen receptores de antígenos reordenados somáticamente que utilizan una serie limitada de genes V y, muy probablemente, reconocen una gama limitada de antígenos extraños o autoantígenos. Una población importante de linfocitos T NK reaccionan con la molécula CD1d tipo MHC clase I y estos ILL se activan por el reconocimiento de diversos ligandos lipídicos o glucolipídicos que pueden ser presentados por CD1d. Se han identificado varios glucolípidos bacterianos como los antígenos específicos que estimulan los linfocitos T NK, lo que sugiere que estas células pueden ser equipos de respuesta rápidos que contribuyen a la inmunidad antibacteriana innata[81]. Una amplia variedad de modelos de enfermedad en ratones ha demostrado que los linfocitos T NK también realizan contribuciones importantes al desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas y pueden desempeñar una función especialmente importante en la inmunorregulación para prevenir la autoinmunidad[81]. De manera similar, las células MAIT son una población diferente de linfocitos T tipo innato que recientemente se ha demostrado que usan sus receptores antigénicos de linfocitos T αβ para reconocer metabolitos comunes de la vitamina B que son producidos y secretados por una amplia gama de bacterias[83].

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos son las moléculas efectoras clave de la inmunidad innata inducible en muchos invertebrados y se reconoce cada vez más que constituyen elementos importantes de la inmunidad innata en especies de animales superiores, como los mamíferos[84]. Son componentes evolutivamente ancestrales de la defensa del huésped que están ampliamente distribuidos en todos los organismos multicelulares de los reinos animal y vegetal. Se han identificado más de 1.000 péptidos de este tipo, y su diversidad es tan grande que es difícil clasificarlos. Sin embargo, en el plano estructural y mecanicista, la mayoría de estos péptidos comparten varias características básicas. Están generalmente constituidos por aminoácidos dispuestos para crear una estructura anfipática con regiones hidrófobas y catiónicas. Las regiones catiónicas se centran en una diferencia fundamental del diseño de las membranas de los microorganismos y de los animales multicelulares, que es la abundancia de grupos de encabezamiento de fosfolípidos cargados negativamente en la porción externa de la bicapa lipídica. La asociación preferencial de los péptidos antimicrobianos con las membranas microbianas da lugar a una actividad de destrucción de la membrana, que muy probablemente conlleva la interacción de las regiones hidrófobas del péptido con los lípidos de la membrana[85].

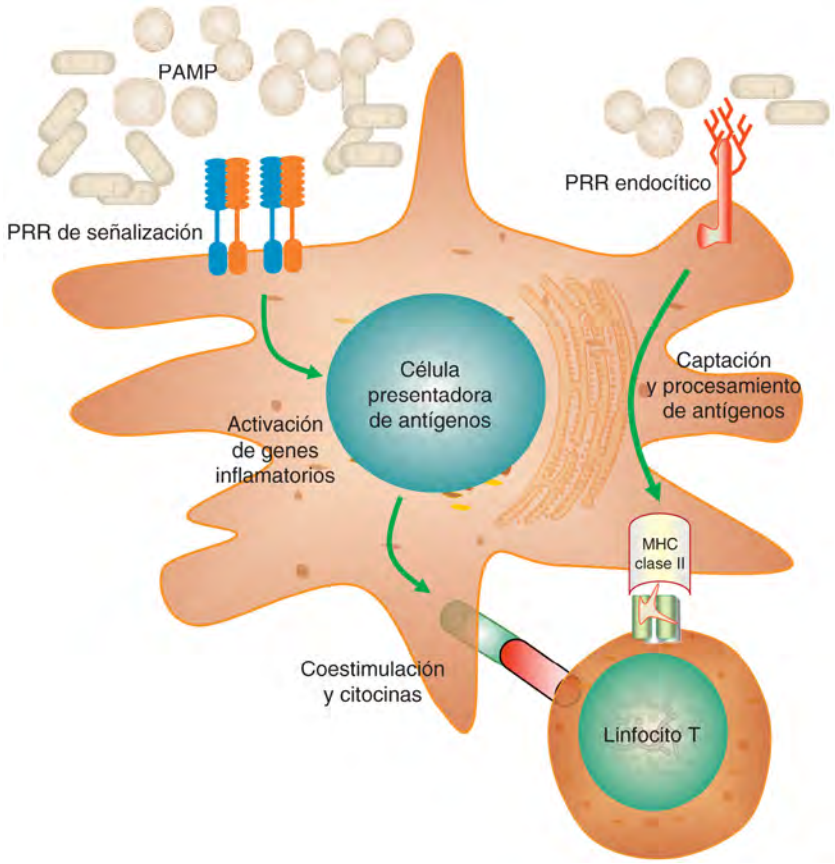
Los péptidos antimicrobianos producidos en respuesta a la unión con diversos PRR explican la mayor parte de la inmunidad inducible contra los microorganismos observada en muchos animales invertebrados y en las plantas. Aunque estos péptidos son probablemente menos esenciales para la inmunidad del huésped en la mayoría de los vertebrados, las pruebas indican que realizan contribuciones importantes para la inmunidad en animales más evolucionados, como los mamíferos[86]. En los seres humanos, los péptidos antimicrobianos activos, como las α- y β-defensinas, se sintetizan de forma constitutiva o inducible en la piel y epitelios de los aparatos digestivo y respiratorio[87]. Estas moléculas actúan muy probablemente como conservantes naturales de epitelios que están colonizados o expuestos con frecuencia a flora microbiana. Debido a que la adquisición de resistencia contra estos agentes por cepas microbianas sensibles es extremadamente infrecuente, existe un gran interés en los péptidos antimicrobianos como «plantillas» para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos antimicrobianos[87,89].

Influencia de los mecanismos innatos sobre la inmunidad adaptativa

Además de actuar como primera línea de defensa contra patógenos invasores, una característica crucial del sistema inmunitario innato en animales superiores como los mamíferos es su efecto sobre la activación del sistema inmunitario adaptativo. De hecho, actualmente está claro que, en la mayoría de las situaciones, el sistema inmunitario adaptativo organiza una respuesta a un patógeno solo después de que el patógeno haya generado señales a través de PRR del sistema inmunitario innato. Este principio sirve de fundamento para el efecto adyuvante, que es la observación de que las respuestas de anticuerpos y linfocitos T se generan eficazmente contra antígenos proteínicos solo si estos se introducen junto con un activador inespecífico del sistema inmunitario, que se conoce genéricamente como *adyuvante.* La mayoría de los adyuvantes son, de hecho, extractos o productos bacterianos y está probado que en la mayoría de los casos, si no todos, los efectos adyuvantes provienen de la activación de la respuesta inmunitaria innata[90].

Las respuestas inmunitarias innatas pueden cebar o potenciar la respuesta inmunitaria adaptativa de muchos modos (fig. 20.4). En el caso de las respuestas de los linfocitos T, un mecanismo extremadamente importante y bien reconocido involucra la regulación positiva de moléculas coestimuladoras. Los linfocitos T requieren al menos dos señales para activarse desde un estado de reposo inmaduro. Una señal es proporcionada a través del receptor de antígeno de linfocitos T mediante su unión a un ligando específico del péptido que es presentado por una molécula del MHC clase I o II. La segunda señal es proporcionada por uno de varios ligandos coestimuladores que se expresan por las células presentadoras de antígenos especializadas, como las células dendríticas. De estas moléculas, las más estudiadas son las de la familia B7, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que se unen al receptor activador CD28 en la superficie del linfocito T. La expresión de las moléculas coestimuladoras de la familia B7 en la superficie de las células presentadoras de antígenos está controlada por el sistema inmunitario innato, de modo que se induce la aparición de estas moléculas en concentraciones funcionales solamente después de que se hayan activado los PRR, como los miembros de la familia TLR, mediante el reconocimiento de sus PAMP o DAMP análogos[41].

La señalización inmunitaria innata a través de TLR tiene un impacto importante sobre las respuestas de células presentadoras de antígenos fagocíticas; también proporciona una segunda señal importante para la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B. En el caso de los fagocitos, la captación de microorganismos mediante fagocitosis y posterior maduración del fagosoma es estimulada por la señalización simultánea de TLR[91]. En las células dendríticas, que son las células presentadoras de antígenos predominantes para la preparación de las respuestas de los linfocitos T, la señalización TLR tiene un impacto mayor en la exposición eficaz de los antígenos de los microorganismos fagocitados a las moléculas del MHC clase II[92]. Para los linfocitos B que responden a antígenos extraños, se ha demostrado que la señalización simultánea a través de TLR es necesaria para la estimulación eficaz de la diferenciación dependiente de linfocitos T de las células plasmáticas



● **Fig. 20.4** Ordenación de la respuesta inmunitaria adaptativa por el sistema inmunitario innato. Cuando una célula presentadora de antígenos (CPA) entra en contacto con los patrones moleculares asociados a patógenos que portan patógenos (PAMP), se desencadenan las respuestas a través de mecanismos inmunitarios innatos que alteran drásticamente la capacidad de la CPA para estimular una respuesta inmunitaria adaptativa (mediada por linfocitos T). Por ejemplo, las señales generadas por el contacto con PAMP como el lipopolisacárido (LPS) con el receptor tipo Toll 4 (TLR4) conducen a la activación del factor de transcripción del factor nuclear κB (NF-κB), que entra en el núcleo de la CPA y facilita la activación de genes de citocinas (p. ej., IL-1, 6 y 12 y varias quimiocinas) y moléculas coestimuladoras (p. ej., los miembros de la familia B7, CD80 y CD86). Además, la unión del patógeno a receptores de reconocimiento de patrones endocíticos (PRR), como el receptor de manosa (MR), conduce a la liberación del patógeno hacia endosomas (Endo) y lisosomas (Lys). Allí, los antígenos proteínicos del patógeno se degradan parcialmente para generar péptidos antigénicos que pueden ser presentados por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II para el reconocimiento por los receptores de antígeno de los linfocitos T (TCR) de los linfocitos T específicos. Estos efectos del reconocimiento de patrones por el sistema inmunitario innato conducen a la expresión de las señales necesarias para la activación de linfocitos T específicos de antígeno quiescentes y la posterior generación de anticuerpos específicos.

y la posterior secreción de anticuerpos[93]. Este concepto también es relevante para las respuestas de los linfocitos T a autoantígenos, incluidos varios antígenos nucleares importantes que son los objetivos de los autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas[94-96].

Las respuestas inmunitarias innatas también desencadenan la producción de muchas citocinas y quimiocinas que potencian el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas y cambian la naturaleza de la respuesta adaptativa generada. Por ejemplo, el contacto entre las células dendríticas y PAMP como LPS o lipoproteínas bacterianas conduce a la producción de IL-12 como resultado de la señalización a través de TLR[90,97]. Esta citocina actúa sobre los linfocitos T específicos de antígeno para promover su diferenciación hacia linfocitos T cooperadores tipo 1, que están relacionados con la producción de IFN-γ y otros mecanismos efectores que facilitan la eliminación de patógenos bacterianos[98]. En el caso de las células dendríticas de linaje mieloide, la señalización a través de TLR (y posiblemente otros PRR) induce un proceso conocido como *maduración,* que se asocia con una mayor expresión de moléculas presentadoras de antígenos y coestimuladores que permiten la preparación eficaz de los linfocitos T vírgenes específicos de antígeno[99].

Esta necesidad de respuesta inmunitaria innata para la «activación» de la expresión de moléculas necesarias para la preparación y diferenciación de respuestas de linfocitos T ayuda a asegurar que las respuestas inmunitarias adaptativas proinflamatorias se producen principalmente en el contexto de un desafío infeccioso relevante. Después de la activación, los linfocitos T cooperadores controlan otros componentes de la inmunidad adaptativa, como la activación de linfocitos T citotóxicos, linfocitos B y macrófagos. El reconocimiento inmunitario innato, por tanto, parece controlar todos los aspectos principales de la respuesta inmunitaria adaptativa a través del reconocimiento inicial de microorganismos infecciosos a través de los PRR. El descubrimiento de automoléculas que actúan como DAMP amplía aún más este paradigma para incluir respuestas inmunitarias que son desencadenadas por la lesión tisular. Esta visión más amplia, a veces denominada «modelo de peligro», ayuda a explicar por qué ciertos autoligandos producidos o liberados en el contexto de la infección o la lesión tisular pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

actuar esencialmente de la misma manera que los PAMP asociados con microorganismos[100,101].

Inmunidad entrenada: difuminación de la distinción entre respuestas innatas y adaptativas

Aunque los linfocitos T convencionales son uno de los componentes centrales de la inmunidad adaptativa, un trabajo reciente ha llamado la atención sobre las propiedades tipo innato de una población de linfocitos T CD8⁺ con fenotipo de memoria, denominados también como *linfocitos T CD8⁺ de memoria virtual*. También se ha demostrado que en algunos casos se adquieren propiedades innatas similares mediante linfocitos T CD8⁺ de memoria convencionales inducidos por vacunas. Entre estas propiedades, se incluyen atributos funcionales similares a los de los linfocitos NK clásicos, como la secreción rápida de citocinas y la función citolítica, en respuesta a un conjunto específico de señales inflamatorias e independientemente de la estimulación por los antígenos correspondientes[102]. Por el contrario, en los últimos años, los linfocitos NK y los monocitos, que son células características del sistema inmunitario innato, muestran una forma de memoria inmunológica que ahora se denomina «inmunidad entrenada»[103]. La evidencia más convincente de esto procede de estudios de las respuestas de los linfocitos NK a la infección por citomegalovirus murino o por la inmunización con haptenos. Estos estudios muestran que, después de tales exposiciones, los linfocitos NK pueden expandirse y diferenciarse en una progenie duradera que muestra funciones efectoras mejoradas en encuentros secundarios con los estímulos originales o relacionados. Se han descrito hallazgos similares para los monocitos, en los que se observan respuestas efectoras mejoradas en encuentros secundarios con patógenos o PAMP particulares[103]. Dicho entrenamiento, que amplifica los encuentros posteriores con diversos estímulos, se produce en gran medida a través de reprogramación epigenética y las alteraciones de la accesibilidad de la cromatina en estas células y sus progenitores. Esta inmunidad entrenada sigue siendo distinta de la memoria inmunológica clásica, ya que se basa en el reconocimiento de receptores no polimórficos codificados en la línea germinal, pero demuestra la capacidad de algunas células efectoras inmunitarias innatas clásicas de poseer una forma de memoria, lo que difumina en algunas situaciones la distinción tradicional entre inmunidad innata y adaptativa.

Asociaciones de enfermedades que involucran la inmunidad innata

Dada la función evidente de la respuesta inmunitaria innata en prácticamente todos los tipos de enfermedades infecciosas, se podría esperar que los grandes defectos en los mecanismos de la inmunidad innata ocurran relativamente pocas veces y en asociación con la inmunodeficiencia clínica. De hecho, cada vez más pruebas indican que las mutaciones que inactivan varias vías inmunitarias innatas pueden conducir a una mayor sensibilidad a patógenos tanto en ratones de laboratorio como en seres humanos[11,30,86,104,105]. Debido a que muchas de las vías que conducen a la inmunidad innata se amplifican durante la recidiva o activación prolongada del sistema inmunitario, también deben participar en la función moduladora de la lesión tisular en enfermedades inflamatorias crónicas. Además, ciertas automoléculas que son sintetizadas o liberadas en concentraciones elevadas como resultado de la inflamación, como proteínas del *shock* térmico, ácidos nucleicos y microcristales de urato monosódico o pirofosfato cálcico, pueden actuar como DAMP[52,94,95,106,107]. Estas automoléculas pueden señalar a través de TLR u otros PRR para estimular efectos similares a los adyuvantes que favorecen la activación de los linfocitos autorreactivos. En este sentido, las mutaciones de ganancia de función en los sensores de ADNbc citosólicos STING y cGAS se asocian con lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Aicardi-Goutières y vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia[69].

Tal vez un hallazgo más sorprendente ha sido que algunos defectos de la inmunidad innata se asocian con una predisposición marcadamente aumentada a las enfermedades autoinmunitarias. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar esta paradójica asociación. Los mecanismos de la respuesta inmunitaria innata desempeñan una función importante en la eliminación de autoantígenos liberados de las células necróticas o apoptóticas, lo que da lugar a una eliminación no inflamatoria de los autoantígenos que tiende a favorecer la tolerancia en lugar de la estimulación de las respuestas inmunitarias[108]. El fracaso de esta eliminación puede conducir a una excesiva exposición a autoantígenos, lo que desencadena que clones de linfocitos autorreactivos normalmente silentes proliferen y se diferencien en células efectoras. Este mecanismo puede explicar el desarrollo de una autoinmunidad similar al lupus en ratones con supresión dirigida del gen de la pentraxina corta *SAP*, que, junto con otros componentes del sistema inmunitario innato, parece desempeñar una función importante en la eliminación de complejos de ADN-cromatina[109]. Las concentraciones séricas reducidas de MBL en los seres humanos también parecen ser un factor de riesgo para el desarrollo del LES, posiblemente debido la función de este PRR soluble para facilitar la eliminación de células apoptóticas[110].

Las deficiencias de los componentes iniciales de la vía clásica de la activación del complemento se han asociado fuertemente con la autoinmunidad similar al lupus en humanos y en modelos de ratones[111-115]. Esta asociación puede ser el resultado de alteraciones en la eliminación de células apoptóticas u otras fuentes de autoantígenos, lo que provoca un aumento de la estimulación de linfocitos autorreactivos normalmente silentes[116,117]. Un mecanismo alternativo, pero no exclusivo, está relacionado con la participación del sistema del complemento, en concreto de los componentes precoces C1 y C4, al facilitar la inducción de autotolerancia por el sistema inmunitario adaptativo mediante el incremento de la localización de autoantígenos como el ADNbc y las nucleoproteínas dentro del compartimento linfoide primario[111,118,119]. Por tanto, una deficiencia de C1 o C4 parece provocar la ausencia de supresión o la inactivación funcional de los clones de los linfocitos B autorreactivos a medida que emergen durante la linfopocitoyesis en la médula ósea[118,120]. Los estudios realizados en modelos de ratones indican que este mecanismo de inducción de la tolerancia se altera parcialmente en animales con deficiencia de otros componentes de la inmunidad innata, como SAP y receptores del complemento CD21/CD35[109,118].

Múltiples ejemplos de vínculos entre los defectos de los receptores de señalización del sistema inmunitario innato y las enfermedades inflamatorias crónicas han surgido de estudios de las familias CARD y pirinas de los PRR citosólicos[37,56]. La primera asociación de este tipo fue proporcionada por estudios de mapeo genético que identificaron el Nod2 como el producto del locus 1 de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD1), que contribuye a la susceptibilidad a la enfermedad en un subconjunto de pacientes con enfermedad de Crohn[121-124]. Este PRR soluble de la familia CARD normalmente funciona mediante la inducción de la síntesis de citocinas en respuesta al peptidoglucano bacteriano, pero esta función está alterada en los alelos mutantes asociados con un mayor riesgo de enfermedad de Crohn[121]. En este caso, puede que sea el fracaso de la inmunidad innata para el control adecuado de la colonización bacteriana o la infección en el intestino lo que conduce a la expresión final de la enfermedad. En concordancia con este punto de vista, un estudio reciente ha demostrado la disminución de la expresión de una clase de péptidos antimicrobianos (β-defensinas conocidas como *criptinas*) en las células de Paneth del íleon de pacientes con enfermedad de Crohn y mutaciones de *Nod2*[125]. Otros hallazgos indican que la señalización defectuosa por variantes mutantes de *Nod2* puede dar como resultado una producción reducida de citocinas inmunorreguladoras como la IL-10, lo que puede dar lugar a una inflamación intestinal incontrolada[126]. Otros estudios han establecido vínculos entre varios miembros de la familia pirina y trastornos inflamatorios crónicos específicos. Entre estos vínculos se encuentran la asociación causal de las mutaciones de la pirina con la

fiebre mediterránea familiar y de la criopirina con síndromes periódicos asociados a criopirina[56,59]. Estas enfermedades y otros trastornos inflamatorios o autoinmunitarios crónicos asociados con deficiencias específicas de los mecanismos inmunitarios innatos suelen considerarse enfermedades autoinflamatorias[127]. El reconocimiento de que estas enfermedades están frecuentemente asociadas con la desregulación de la producción de citocinas inflamatorias, en concreto la IL-1β, ha dado lugar a algunos avances terapéuticos sorprendentes en el tratamiento de pacientes seleccionados mediante la administración sistémica del antagonista del receptor de IL-1 anakinra[128-130].

Las deficiencias en al menos dos poblaciones de ILL-células NK y linfocitos T NK se han asociado con múltiples síndromes autoinmunitarios en seres humanos y ratones[81,131-133]. Se cree que este hallazgo señala una función importante de estos ILL en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, aunque los mecanismos precisos por los que actúan todavía no han sido completamente estudiados. Dada la compleja interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa, es muy probable que sigan apareciendo asociaciones entre alteraciones en la inmunidad innata y enfermedades autoinmunitarias. En cuanto a algunos de los ejemplos citados aquí, es probable que una mejor comprensión de estas asociaciones conduzca a tratamientos nuevos y exitosos frente a enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.

Perspectivas futuras

En las dos décadas pasadas de investigación en inmunología, hemos observado un gran énfasis sobre la función fundamental desempeñada por mecanismos inmunitarios innatos sobre todas las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario innato en los seres humanos representa la acumulación de numerosas etapas de evolución y selección natural que comenzó con los organismos más primitivos. Debido a los orígenes ancestrales del sistema inmunitario innato, algunos de los descubrimientos más importantes en el campo de la inmunidad innata han provenido de estudios en animales relativamente simples como moscas y gusanos. Ahora que muchas de las piezas de este sistema desarrollado han sido descubiertas y clasificadas, los esfuerzos continuados de la investigación se están dirigiendo cada vez más hacia la exploración de las funciones de varios componentes de la inmunidad innata del sistema inmunitario humano. Es probable que estos esfuerzos permitan comprender mejor muchas enfermedades inexplicadas y proporcionen dianas para nuevos tratamientos.

Conexión con la clínica

- Las respuestas inmunitarias innatas sirven de cimientos de toda la inmunidad; participan en alguna medida en todas las enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunitarias.
- Empiezan a desarrollarse medicamentos útiles que toman como diana efectores inmunitarios innatos específicos.
- Los receptores inmunitarios innatos son responsables del desencadenamiento de los síndromes clínicos asociados con cristales de ácido úrico y posiblemente de otros tipos de artritis inducidas por cristales.
- Se han identificado defectos primarios en moléculas inmunitarias innatas específicas como causa de una serie de trastornos infrecuentes conocidos como *enfermedades autoinflamatorias.*
- Muchas enfermedades autoinmunitarias sistémicas están asociadas con polimorfismos genéticos de moléculas involucradas en respuestas inmunitarias innatas.
- La investigación sobre la inmunidad innata ha proporcionado una nueva e importante visión de los posibles mecanismos de enfermedades autoinmunitarias frecuentes, como la enfermedad de Crohn y el LES.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Schatz DG: Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and the evolution of the adaptive immune system, *Immunol Res* 19:169-182, 1999.
2. Flajnik MF: A cold-blooded view of adaptive immunity, *Nat Rev Immunol* 18:438, 2018.
3. Pancer Z, Cooper MD: The evolution of adaptive immunity, *Annu Rev Immunol* 24:497, 2006.
4. Boehm TL, McCurley N, Sutoh Y, et al: VLR-based adaptive immunity, *Annu Rev Immunol* 30:203, 2012.
5. Boehm T, Hirano M, Holland SJ, et al: Evolution of alternative adaptive immune systems in vertebrates, *Annu Rev Immunol* 36:19, 2018.
6. Hoffmann JA, Reichhart JM: Drosophila innate immunity: an evolutionary perspective, *Nat Immunol* 3:121, 2002.
7. Kingsolver MB, Huang Z, Hardy RW: Insect antiviral innate immunity: pathways, effectors, and connections, *J Mol Biol* 425:4921, 2013.
8. Castiglioni A, Canti V, Rovere-Querini P, et al: High-mobility group box 1 (HMGB1) as a master regulator of innate immunity, *Cell Tissue Res* 343:189, 2011.
9. Kataoka H, Kono H, Patel Z, et al: Evaluation of the contribution of multiple DAMPs and DAMP receptors in cell death-induced sterile inflammatory responses, *PLoS ONE* 9:e104741, 2014.
10. Hayward JA, Mathur A, Ngo C: Cytosolic recognition of microbes and pathogens: inflammasomes in action, *Microbiol Mol Biol Rev* 82, 2018.
11. Jack DL, Klein NJ, Turner MW: Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis, *Immunol Rev* 180(86), 2001.
12. Eisen DP: Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection, *J Innate Immun* 2:114, 2010.
13. Garred P, Genster N, Pilely K, et al: A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond, *Immunol Rev* 274:74, 2016.
14. Howard M, Farrar CA, Sacks SH: Structural and functional diversity of collectins and ficolins and their relationship to disease, *Semin Immunopathol* 40:75, 2018.
15. Matsushita M: Ficolins: complement-activating lectins involved in innate immunity, *J Innate Immun* 2:24, 2010.
16. Seaton BA, Crouch EC, McCormack FX, et al: Structural determinants of pattern recognition by lung collectins, *Innate Immun* 16:143, 2010.
17. Cieślik P, Hrycek A: Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications, *Autoimmunity* 45:119, 2012.
18. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, et al: Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity, *Immunol Rev* 274:202, 2016.
19. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al: The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity, *Immunol Rev* 227(9), 2009.
20. Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, et al: Macrophage receptors and immune recognition, *Annu Rev Immunol* 23:901, 2005.
21. Graham LM, Brown GD: The dectin-2 family of C-type lectins in immunity and homeostasis, *Cytokine* 48:148, 2009.
22. Martinez-Pomares L: The mannose receptor, *J Leukoc Biol* 92:1177, 2012.
23. Nigou J, Zelle-Rieser C, Gilleron M, et al: Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor, *J Immunol* 166:7477, 2001.
24. Rosenzweig HL, Clowers JS, Nunez G, et al: Dectin-1 and NOD2 mediate cathepsin activation in zymosan-induced arthritis in mice, *Inflamm Res* 60:705, 2011.
25. Canton J, Neculai D, Grinstein S: Scavenger receptors in homeostasis and immunity, *Nat Rev Immunol* 13:621, 2013.

26. PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al: A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease, *J Immunol* 198:3775, 2017.
27. Jing J, Yang IV, Hui L, et al: Role of macrophage receptor with collagenous structure in innate immune tolerance, *J Immunol* 190:6360, 2013.
28. Hampton RY, Golenbock DT, Penman M, et al: Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors, *Nature* 352:342, 1991.
29. Dunne DW, Resnick D, Greenberg J, et al: The type I macrophage scavenger receptor binds to gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:1863, 1994.
30. Thomas CA, Li Y, Kodama T, et al: Protection from lethal gram-positive infection by macrophage scavenger receptor-dependent phagocytosis, *J Exp Med* 191(147), 2000.
31. Haworth R, Platt N, Keshav S, et al: The macrophage scavenger receptor type A is expressed by activated macrophages and protects the host against lethal endotoxic shock, *J Exp Med* 186:1431, 1997.
32. Kawai T, Akira S: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors, *Nat Immunol* 11:373-384, 2010.
33. Werts C, Girardin SE, Philpott DJ: TIR, CARD and PYRIN: three domains for an antimicrobial triad, *Cell Death Differ* 13:798, 2006.
34. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV: The Toll gene of Drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein, *Cell* 52:269, 1988.
35. Gay NJ, Keith FJ: Drosophila Toll and IL-1 receptor, *Nature* 351:355, 1991.
36. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al: The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults, *Cell* 86:973, 1996.
37. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT: Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders, *Semin Immunol* 21:242, 2009.
38. Takeda K, Akira S: Toll-like receptors, *Curr Protoc Immunol* 109:11, 2015.
39. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, et al: Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes, *Nat Rev Immunol* 14:546, 2014.
40. Sasai M, Yamamoto M: Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors, *Int Rev Immunol* 32:116-133, 2013.
41. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity, *Nature* 388:394, 1997.
42. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al: Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in TLR4 gene, *Science* 282:2085, 1998.
43. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al: Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the LPS gene product, *J Immunol* 162:3749, 1999.
44. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, et al: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components, *Immunity* 11:443, 1999.
45. da Silva CJ, Soldau K, Christen U, et al: Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex transfer from CD14 to TLR4 and MD-2, *J Biol Chem* 276:21129, 2001.
46. Kawai T, Akira S: TLR signaling, *Cell Death Differ* 13:816, 2006.
47. Balka KR, De Nardo D: Understanding early TLR signaling through the Myddosome, *J Leukoc Biol*, 2018.
48. Belvin MP, Anderson KV: A conserved signaling pathway: the Drosophila Toll-dorsal pathway, *Annu Rev Cell Dev Biol* 12:393, 1996.
49. Brennan JJ, Gilmore TD: Evolutionary origins of Toll-like receptor signaling, *Mol Biol Evol* 35:1576, 2018.
50. Kawasaki K, Gomi K, Nishijima M: Cutting edge: Gln22 of mouse MD-2 is essential for species-specific lipopolysaccharide mimetic action of taxol, *J Immunol* 166:11, 2001.
51. Haynes LM, Moore DD, Kurt-Jones EA, et al: Involvement of Toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus, *J Virol* 75:10730, 2001.
52. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, da Costa C, et al: Endocytosed HSP60s use Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the Toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells, *J Biol Chem* 276:31332, 2001.
53. Ohashi K, Burkart V, Flohe S, et al: Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the Toll-like receptor-4 complex, *J Immunol* 164:558, 2000.
54. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, et al: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4, *J Biol Chem* 276:10229, 2001.
55. Underhill DM, Ozinsky A: Toll-like receptors: key mediators of microbe detection, *Curr Opin Immunol* 14:103, 2002.
56. Jha S, Ting JP-Y:: Inflammasome-associated nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat proteins and inflammatory diseases, *J Immunol* 183:7623, 2009.
57. Jones JD, Vance RE, Dangl JL: Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals, *Science* 354, 2016.
58. Kufer TA, Banks DJ, Philpott DJ: Innate immune sensing of microbes by Nod proteins, *Ann N Y Acad Sci* 1072:19, 2006.
59. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM: CATERPILLERs, pyrin and hereditary immunological disorders, *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.
60. Zambetti LP, Laudisi F, Licandro G, et al: The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation … and a lot more, *Immunol Res* 53:78, 2012.
61. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440:237, 2006.
62. Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, et al: Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3, *Nature* 440:233, 2006.
63. Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, et al: Critical role for cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA, *J Biol Chem* 281:36560, 2006.
64. Boyden ED, Dietrich WF: Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin, *Nat Genet* 38:240, 2006.
65. Schattgen SA, Fitzgerald KA: The PYHIN protein family as mediators of host defenses, *Immunol Rev* 243:109, 2011.
66. Paludan SR, Bowie AG: Immune sensing of DNA, *Immunity* 38:870, 2013.
67. Chen Q, Sun L, Chen ZJ: Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing, *Nat Immunol* 17:1142, 2016.
68. Vabret N, Blander JM: Sensing microbial RNA in the cytosol, *Front Immunol* 4:468, 2013.
69. Li Y, Wilson HL, Kiss-Toth E: Regulating STING in health and disease, *J Inflamm (Lond)* 14(11), 2017.
70. Nauseef WM, Borregaard N: Neutrophils at work, *Nat Immunol* 15:602, 2014.
71. Fang FC: Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies, *Nature Rev Microbiol* 2:820, 2004.
72. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ: Innate lymphoid cells—how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 13:75, 2013.
73. McKenzie ANJ, Spits H, Eberl G: Innate lymphoid cells in inflammation and immunity, *Immunity* 41:366, 2014.
74. Lee SH, Biron CA: Here today—not gone tomorrow: roles for activating receptors in sustaining NK cells during viral infections, *Eur J Immunol* 40:923, 2010.
75. Bendelac A, Bonneville M, Kearney JF: Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes, *Nat Rev Immunol* 1:177, 2001.
76. Zhang X: Regulatory functions of innate-like B cells, *Cell Mol Immunol* 10(113), 2013.
77. Cerutti A, Cols M, Puga I: Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes, *Nat Rev Immunol* 13:118, 2013.
78. Chousterman BG, Swirski FK: Innate response activator B cells: origins and functions, *Int Immunol* 27:537, 2015.
79. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK: Gamma delta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity, *Nat Rev Immunol* 10:467, 2010.
80. Adams EJ, Gu S, Luoma AM: Human gamma delta T cells: Evolution and ligand recognition, *Cell Immunol* 296:31, 2015.

81. Cerundolo V, Kronenberg M: The role of invariant NKT cells at the interface of innate and adaptive immunity, *Semin Immunol* 22:59, 2010.
82. Crosby CM, Kronenberg M: Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells, *Nat Rev Immunol* 18:559, 2018.
83. Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ, et al: MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells, *Nature* 491:717, 2012.
84. Zasloff M: Antimicrobial peptides of multicellular organisms, *Nature* 415:389, 2002.
85. Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, et al: Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality, *Immunobiology* 216:322, 2011.
86. Mansour SC, Pena OM, Hancock R: Host defense peptides: front-line immunomodulators, *Trends Immunol* 35:443, 2014.
87. Hazlett L, Wu M: Defensins in innate immunity, *Cell Tissue Res* 343:175, 2011.
88. Shai Y: From innate immunity to de-novo designed antimicrobial peptides, *Curr Pharm Des* 8:715, 2002.
89. Kang HK, Kim C, Seo CH: The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review, *J Microbiol* 55(1), 2017.
90. Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, et al: Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants, *Proc Nat Acad Sci U S A* 111:12294, 2014.
91. Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from Toll-like receptors, *Science* 304:1014, 2004.
92. Blander JM, Medzhitov R: Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells, *Nature* 440:808, 2006.
93. Pasare C, Medzhitov R: Control of B-cell responses by Toll-like receptors, *Nature* 438:364, 2005.
94. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al: Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors, *Nature* 416:603, 2002.
95. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, et al: RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement, *J Exp Med* 202:1171, 2005.
96. Suthers AN, Sarantopoulos S: TLR7/TLR9- and B cell receptor-signaling crosstalk: promotion of potentially dangerous B cells, *Front Immunol* 8:775, 2017.
97. Barton GM, Medzhitov R: Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors, *Curr Opin Immunol* 14:380, 2002.
98. Murphy KM, Stockinger B: Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances, *Nat Immunol* 11:674, 2010.
99. Palucka K, Banchereau J, Mellman I: Designing vaccines based on biology of human dendritic cell subsets, *Immunity* 33:464, 2010.
100. Seong SY, Matzinger P: Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses, *Nat Rev Immunol* 4:469, 2004.
101. Shi Y, Evans JE, Rock KL: Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells, *Nature* 425:516, 2003.
102. Lauvau G, Goriely S: Memory CD8+ T cells: orchestrators and key players of innate immunity? *PLoS Pathog* 12:e1005722, 2016.
103. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al: Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease, *Science* 352, 2016, aaf1098.
104. Casanova JL, Abel L, Quintana-Murci L: Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics, *Annu Rev Immunol* 29:447, 2011.
105. Corr SC, O'Neill LA: Genetic variation in Toll-like receptor signalling and the risk of inflammatory and immune diseases, *J Innate Immun* 1:350, 2009.
106. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al: Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation, *Arthritis Rheum* 52:2936, 2005.
107. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, et al: TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation, *J Immunol* 174:5016, 2005.
108. Gershov D, Kim S, Brot N, et al: C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity, *J Exp Med* 192:1353, 2000.
109. Kravitz MS, Pitashny M, Shoenfeld Y: Protective molecules—C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their autoantibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity, *J Clin Immunol* 25:582, 2005.
110. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T: Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease, *Autoimmun Rev* 4:364, 2005.
111. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM: The complement system in systemic lupus erythematosus: an update, *Ann Rheum Dis* 73:1601, 2014.
112. Einav S, Pozdnyakova OO, Ma M, et al: Complement C4 is protective for lupus disease independent of C3, *J Immunol* 168:1036, 2002.
113. Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, et al: Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice, *Eur J Immunol* 32:2672, 2002.
114. Mitchell DA, Pickering MC, Warren J, et al: C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression, *J Immunol* 168:2538, 2002.
115. Chen Z, Koralov SB, Kelsoe G: Complement C4 inhibits systemic autoimmunity through a mechanism independent of complement receptors CR1 and CR2, *J Exp Med* 192:1339, 2000.
116. Munoz LE, Lauber K, Schiller M, et al: The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 6:280, 2010.
117. Mevorach D: Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system, *Apoptosis* 15:1114, 2010.
118. Prodeus AP, Goerg S, Shen LM, et al: A critical role for complement in maintenance of self-tolerance, *Immunity* 9:721, 1998.
119. Paul E, Carroll MC: SAP-less chromatin triggers systemic lupus erythematosus, *Nat Med* 5:607, 1999.
120. Goodnow CC, Cyster JG, Hartley SB, et al: Self-tolerance checkpoints in B lymphocyte development, *Adv Immunol* 59:279, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Schatz DG: Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and the evolution of the adaptive immune system, *Immunol Res* 19:169-182, 1999.
2. Flajnik MF: A cold-blooded view of adaptive immunity, *Nat Rev Immunol* 18:438, 2018.
3. Pancer Z, Cooper MD: The evolution of adaptive immunity, *Annu Rev Immunol* 24:497, 2006.
4. Boehm TL, McCurley N, Sutoh Y, et al: VLR-based adaptive immunity, *Annu Rev Immunol* 30:203, 2012.
5. Boehm T, Hirano M, Holland SJ, et al: Evolution of alternative adaptive immune systems in vertebrates, *Annu Rev Immunol* 36:19, 2018.
6. Hoffmann JA, Reichhart JM: Drosophila innate immunity: an evolutionary perspective, *Nat Immunol* 3:121, 2002.
7. Kingsolver MB, Huang Z, Hardy RW: Insect antiviral innate immunity: pathways, effectors, and connections, *J Mol Biol* 425:4921, 2013.
8. Castiglioni A, Canti V, Rovere-Querini P, et al: High-mobility group box 1 (HMGB1) as a master regulator of innate immunity, *Cell Tissue Res* 343:189, 2011.
9. Kataoka H, Kono H, Patel Z, et al: Evaluation of the contribution of multiple DAMPs and DAMP receptors in cell death-induced sterile inflammatory responses, *PLoS ONE* 9:e104741, 2014.
10. Hayward JA, Mathur A, Ngo C: Cytosolic recognition of microbes and pathogens: inflammasomes in action, *Microbiol Mol Biol Rev* 82, 2018.
11. Jack DL, Klein NJ, Turner MW: Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis, *Immunol Rev* 180:86, 2001.
12. Eisen DP: Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection, *J Innate Immun* 2:114, 2010.
13. Garred P, Genster N, Pilely K, et al: A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond, *Immunol Rev* 274:74, 2016.
14. Howard M, Farrar CA, Sacks SH: Structural and functional diversity of collectins and ficolins and their relationship to disease, *Semin Immunopathol* 40:75, 2018.
15. Matsushita M: Ficolins: complement-activating lectins involved in innate immunity, *J Innate Immun* 2:24, 2010.
16. Seaton BA, Crouch EC, McCormack FX, et al: Structural determinants of pattern recognition by lung collectins, *Innate Immun* 16:143, 2010.
17. Cieślik P, Hrycek A: Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications, *Autoimmunity* 45:119, 2012.
18. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, et al: Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity, *Immunol Rev* 274:202, 2016.
19. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al: The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity, *Immunol Rev* 227(9), 2009.
20. Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, et al: Macrophage receptors and immune recognition, *Annu Rev Immunol* 23:901, 2005.
21. Graham LM, Brown GD: The dectin-2 family of C-type lectins in immunity and homeostasis, *Cytokine* 48:148, 2009.
22. Martinez-Pomares L: The mannose receptor, *J Leukoc Biol* 92:1177, 2012.
23. Nigou J, Zelle-Rieser C, Gilleron M, et al: Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor, *J Immunol* 166:7477, 2001.
24. Rosenzweig HL, Clowers JS, Nunez G, et al: Dectin-1 and NOD2 mediate cathepsin activation in zymosan-induced arthritis in mice, *Inflamm Res* 60:705, 2011.
25. Canton J, Neculai D, Grinstein S: Scavenger receptors in homeostasis and immunity, *Nat Rev Immunol* 13:621, 2013.
26. PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al: A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease, *J Immunol* 198:3775, 2017.
27. Jing J, Yang IV, Hui L, et al: Role of macrophage receptor with collagenous structure in innate immune tolerance, *J Immunol* 190:6360, 2013.
28. Hampton RY, Golenbock DT, Penman M, et al: Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors, *Nature* 352:342, 1991.
29. Dunne DW, Resnick D, Greenberg J, et al: The type I macrophage scavenger receptor binds to gram-positive bacteria and recognizes lipoteichoic acid, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:1863, 1994.
30. Thomas CA, Li Y, Kodama T, et al: Protection from lethal gram-positive infection by macrophage scavenger receptor-dependent phagocytosis, *J Exp Med* 191:147, 2000.
31. Haworth R, Platt N, Keshav S, et al: The macrophage scavenger receptor type A is expressed by activated macrophages and protects the host against lethal endotoxic shock, *J Exp Med* 186:1431, 1997.
32. Kawai T, Akira S: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors, *Nat Immunol* 11:373-384, 2010.
33. Werts C, Girardin SE, Philpott DJ: TIR, CARD and PYRIN: three domains for an antimicrobial triad, *Cell Death Differ* 13:798, 2006.
34. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV: The Toll gene of Drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein, *Cell* 52:269, 1988.
35. Gay NJ, Keith FJ: Drosophila Toll and IL-1 receptor, *Nature* 351:355, 1991.
36. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al: The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults, *Cell* 86:973, 1996.
37. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT: Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders, *Semin Immunol* 21:242, 2009.
38. Takeda K, Akira S: Toll-like receptors, *Curr Protoc Immunol* 109:11, 2015.
39. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, et al: Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes, *Nat Rev Immunol* 14:546, 2014.
40. Sasai M, Yamamoto M: Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors, *Int Rev Immunol* 32:116-133, 2013.
41. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity, *Nature* 388:394, 1997.
42. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al: Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in TLR4 gene, *Science* 282:2085, 1998.
43. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al: Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the LPS gene product, *J Immunol* 162:3749, 1999.
44. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, et al: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components, *Immunity* 11:443, 1999.
45. da Silva CJ, Soldau K, Christen U, et al: Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex transfer from CD14 to TLR4 and MD-2, *J Biol Chem* 276:21129, 2001.
46. Kawai T, Akira S: TLR signaling, *Cell Death Differ* 13:816, 2006.
47. Balka KR, De Nardo D: Understanding early TLR signaling through the Myddosome, *J Leukoc Biol*, 2018.
48. Belvin MP, Anderson KV: A conserved signaling pathway: the Drosophila Toll-dorsal pathway, *Annu Rev Cell Dev Biol* 12:393, 1996.
49. Brennan JJ, Gilmore TD: Evolutionary origins of toll-like receptor signaling, *Mol Biol Evol* 35:1576, 2018.
50. Kawasaki K, Gomi K, Nishijima M: Cutting edge: Gln22 of mouse MD-2 is essential for species-specific lipopolysaccharide mimetic action of Taxol, *J Immunol* 166:11, 2001.
51. Haynes LM, Moore DD, Kurt-Jones EA, et al: Involvement of Toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus, *J Virol* 75:10730, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, da Costa C, et al: Endocytosed HSP60s use Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the Toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells, *J Biol Chem* 276:31332, 2001.
53. Ohashi K, Burkart V, Flohe S, et al: Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the Toll-like receptor-4 complex, *J Immunol* 164:558, 2000.
54. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, et al: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4, *J Biol Chem* 276:10229, 2001.
55. Underhill DM, Ozinsky A: Toll-like receptors: key mediators of microbe detection, *Curr Opin Immunol* 14:103, 2002.
56. Jha S, Ting JP-Y:: Inflammasome-associated nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat proteins and inflammatory diseases, *J Immunol* 183:7623, 2009.
57. Jones JD, Vance RE, Dangl JL: Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals, *Science* 354, 2016.
58. Kufer TA, Banks DJ, Philpott DJ: Innate immune sensing of microbes by nod proteins, *Ann N Y Acad Sci* 1072(19), 2006.
59. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM: CATERPILLERs, pyrin and hereditary immunological disorders, *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.
60. Zambetti LP, Laudisi F, Licandro G, et al: The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation … and a lot more, *Immunol Res* 53:78, 2012.
61. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440:237, 2006.
62. Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, et al: Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3, *Nature* 440:233, 2006.
63. Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, et al: Critical role for cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA, *J Biol Chem* 281:36560, 2006.
64. Boyden ED, Dietrich WF: Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin, *Nat Genet* 38:240, 2006.
65. Schattgen SA, Fitzgerald KA: The PYHIN protein family as mediators of host defenses, *Immunol Rev* 243:109, 2011.
66. Paludan SR, Bowie AG: Immune sensing of DNA, *Immunity* 38:870, 2013.
67. Chen Q, Sun L, Chen ZJ: Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing, *Nat Immunol* 17:1142, 2016.
68. Vabret N, Blander JM: Sensing microbial RNA in the cytosol, *Front Immunol* 4:468, 2013.
69. Li Y, Wilson HL, Kiss-Toth E, Regulating STING: in health and disease, *J Inflamm (Lond)* 14(11), 2017.
70. Nauseef WM, Borregaard N: Neutrophils at work, *Nat Immunol* 15:602, 2014.
71. Fang FC: Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies, *Nature Rev Microbiol* 2:820, 2004.
72. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ: Innate lymphoid cells—how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 13:75, 2013.
73. McKenzie ANJ, Spits H, Eberl G: Innate lymphoid cells in inflammation and immunity, *Immunity* 41:366, 2014.
74. Lee SH, Biron CA: Here today—not gone tomorrow: roles for activating receptors in sustaining NK cells during viral infections, *Eur J Immunol* 40:923, 2010.
75. Bendelac A, Bonneville M, Kearney JF: Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes, *Nat Rev Immunol* 1:177, 2001.
76. Zhang X: Regulatory functions of innate-like B cells, *Cell Mol Immunol* 10(113), 2013.
77. Cerutti A, Cols M, Puga I: Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes, *Nat Rev Immunol* 13:118, 2013.
78. Chousterman BG, Swirski FK: Innate response activator B cells: origins and functions, *Int Immunol* 27:537, 2015.
79. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK: Gamma delta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity, *Nat Rev Immunol* 10:467, 2010.
80. Adams EJ, Gu S, Luoma AM: Human gamma delta T cells: Evolution and ligand recognition, *Cell Immunol* 296:31, 2015.
81. Cerundolo V, Kronenberg M: The role of invariant NKT cells at the interface of innate and adaptive immunity, *Semin Immunol* 22:59, 2010.
82. Crosby CM, Kronenberg M: Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells, *Nat Rev Immunol* 18:559, 2018.
83. Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ, et al: MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells, *Nature* 491:717, 2012.
84. Zasloff M: Antimicrobial peptides of multicellular organisms, *Nature* 415:389, 2002.
85. Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, et al: Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality, *Immunobiology* 216:322, 2011.
86. Mansour SC, Pena OM, Hancock R: Host defense peptides: front-line immunomodulators, *Trends Immunol* 35:443, 2014.
87. Hazlett L, Wu M: Defensins in innate immunity, *Cell Tissue Res* 343:175, 2011.
88. Shai Y: From innate immunity to de-novo designed antimicrobial peptides, *Curr Pharm Des* 8:715, 2002.
89. Kang HK, Kim C, Seo CH: The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review, *J Microbiol* 55(1), 2017.
90. Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, et al: Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants, *Proc Nat Acad Sci U S A* 111:12294, 2014.
91. Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from Toll-like receptors, *Science* 304:1014, 2004.
92. Blander JM, Medzhitov R: Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells, *Nature* 440:808, 2006.
93. Pasare C, Medzhitov R: Control of B-cell responses by Toll-like receptors, *Nature* 438:364, 2005.
94. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al: Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors, *Nature* 416:603, 2002.
95. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, et al: RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement, *J Exp Med* 202(1171), 2005.
96. Suthers AN, Sarantopoulos S: TLR7/TLR9- and B cell receptor-signaling crosstalk: promotion of potentially dangerous B cells, *Front Immunol* 8:775, 2017.
97. Barton GM, Medzhitov R: Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors, *Curr Opin Immunol* 14:380, 2002.
98. Murphy KM, Stockinger B: Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances, *Nat Immunol* 11:674, 2010.
99. Palucka K, Banchereau J, Mellman I: Designing vaccines based on biology of human dendritic cell subsets, *Immunity* 33:464, 2010.
100. Seong SY, Matzinger P: Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses, *Nat Rev Immunol* 4:469, 2004.
101. Shi Y, Evans JE, Rock KL: Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells, *Nature* 425:516, 2003.
102. Lauvau G, Goriely S: Memory CD8+ T cells: orchestrators and key players of innate immunity? *PLoS Pathog* 12:e1005722, 2016.
103. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al: Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease, *Science* 352, 2016, aaf1098.
104. Casanova JL, Abel L, Quintana-Murci L: Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics, *Annu Rev Immunol* 29:447, 2011.
105. Corr SC, O'Neill LA: Genetic variation in Toll-like receptor signalling and the risk of inflammatory and immune diseases, *J Innate Immun* 1:350, 2009.
106. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al: Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation, *Arthritis Rheum* 52:2936, 2005.
107. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, et al: TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation, *J Immunol* 174:5016, 2005.
108. Gershov D, Kim S, Brot N, et al: C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal com-

plement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity, *J Exp Med* 192:1353, 2000.
109. Kravitz MS, Pitashny M, Shoenfeld Y: Protective molecules—C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their autoantibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity, *J Clin Immunol* 25:582, 2005.
110. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T: Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease, *Autoimmun Rev* 4:364, 2005.
111. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM: The complement system in systemic lupus erythematosus: an update, *Ann Rheum Dis* 73:1601, 2014.
112. Einav S, Pozdnyakova OO, Ma M, et al: Complement C4 is protective for lupus disease independent of C3, *J Immunol* 168:1036, 2002.
113. Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, et al: Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice, *Eur J Immunol* 32:2672, 2002.
114. Mitchell DA, Pickering MC, Warren J, et al: C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression, *J Immunol* 168:2538, 2002.
115. Chen Z, Koralov SB, Kelsoe G: Complement C4 inhibits systemic autoimmunity through a mechanism independent of complement receptors CR1 and CR2, *J Exp Med* 192:1339, 2000.
116. Munoz LE, Lauber K, Schiller M, et al: The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 6:280, 2010.
117. Mevorach D: Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system, *Apoptosis* 15:1114, 2010.
118. Prodeus AP, Goerg S, Shen LM, et al: A critical role for complement in maintenance of self-tolerance, *Immunity* 9:721, 1998.
119. Paul E, Carroll MC: SAP-less chromatin triggers systemic lupus erythematosus, *Nat Med* 5:607, 1999.
120. Goodnow CC, Cyster JG, Hartley SB, et al: Self-tolerance checkpoints in B lymphocyte development, *Adv Immunol* 59:279, 1995.
121. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease, *Nature* 411:603, 2001.
122. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease, *Nature* 411:599, 2001.
123. Corridoni D, Arseneau KO, Cifone MG, et al: The dual role of nod-like receptors in mucosal innate immunity and chronic intestinal inflammation, *Front Immunol* 5:317, 2014.
124. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al: Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations, *Lancet* 357:1925, 2001.
125. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al: NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression, *Gut* 53:1658, 2004.
126. Philpott DJ, Girardin SE: Crohn's disease-associated Nod2 mutants reduce IL10 transcription, *Nat Immunol* 10:455, 2009.
127. Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, et al: The hereditary autoinflammatory disorders uncovered, *Autoimmun Rev* 13:892, 2014.
128. Metyas SK, Hoffman HM: Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease, *J Rheumatol* 33:2085, 2006.
129. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1β inhibition, *N Engl J Med* 355:581, 2006.
130. Mirault T, Launay D, Cuisset L, et al: Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra, *Arthritis Rheum* 54:1697, 2006.
131. van der Vliet HJ, von Blomberg BM, Nishi N, et al: Circulating Vα24+ Vβ11+ NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage, *Clin Immunol* 100:144, 2001.
132. Fort MM, Leach MW, Rennick DM: A role for NK cells as regulators of CD4+ T cells in a transfer model of colitis, *J Immunol* 161:3256, 1998.
133. Shi FD, Wang HB, Li H, et al: Natural killer cells determine the outcome of B cell-mediated autoimmunity, *Nat Immunol* 1:245, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

21

Inmunidad adaptativa

MARTHA S. JORDAN Y GARY A. KORETZKY

PUNTOS CLAVE

- El sistema inmunitario adaptativo está constituido por dos elementos: los linfocitos B, que proporcionan inmunidad humoral, y los linfocitos T, que confieren inmunidad celular.
- Los linfocitos B y T reordenan el ADN genómico para crear una amplia gama de receptores específicos de antígeno.
- Entre las características del sistema inmunitario adaptativo, se incluyen una sensibilidad muy elevada al antígeno, tolerancia a lo propio, expansión rápida y después eliminación de las células específicas de antígeno que responden a una exposición antigénica, así como memoria para una respuesta más intensa cuando se vuelve a encontrar un antígeno.
- Las células inmunitarias adaptativas se desarrollan en los órganos linfoides primarios, migran a través del cuerpo, se activan en las estructuras linfoides secundarias y, después, se dirigen a los tejidos para ejercer sus funciones efectoras.
- La activación del sistema inmunitario adaptativo implica unas interacciones delicadamente organizadas con células del sistema inmunitario innato.
- Las células inmunitarias adaptativas realizan varias funciones efectoras determinadas por el antígeno responsable, las células inmunitarias innatas presentes durante la activación y el ambiente de citocinas existente en el momento de la activación.
- La alteración del desarrollo y de la función de las células inmunitarias adaptativas, así como unas respuestas excesivas pueden causar enfermedades graves.

Introducción

El sistema inmunitario de los vertebrados está constituido por la interrelación colectiva de numerosos componentes. Estas partes individuales pueden agruparse en dos elementos principales: los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. El componente innato, que se describe con más detalle en el capítulo 20, consta de células con receptores diseñados para identificar y responder a señales de «peligro» en el ambiente. La respuesta es rápida y estereotípica, porque siempre se produce la misma respuesta con la misma cinética y la misma respuesta efectora. Esta respuesta rápida y sólida se complementa por la activación y la ejecución más lenta y más «ajustada» de las funciones efectoras que llevan a cabo las células inmunitarias adaptativas. Sin embargo, la coordinación de estos grupos celulares inmunitarios no redundantes es clave para lograr la máxima protección contra los patógenos invasores, así como para la vigilancia y la eliminación de las células del huésped que se han alterado, como las que han sufrido una transformación maligna.

Este capítulo es una introducción general de las células inmunitarias adaptativas, su desarrollo, su función y su interacción con las células del sistema inmunitario innato y con los tejidos en los que residen. Se describirá el modo en el que el sistema inmunitario (y, por tanto, el desarrollo y la función de sus componentes) se modela por varias características clave, como la especificidad/diversidad, la tolerancia, la expansión/contracción y la memoria. Se incluye una breve descripción del desarrollo filogenético del sistema inmunitario adaptativo, así como una revisión de los tejidos corporales en los que se activan los linfocitos. Las células inmunitarias adaptativas no funcionan de forma aislada y se ofrecerá una descripción breve del modo en el que interactúan los sistemas inmunitarios innato y adaptativo entre sí. El capítulo concluye con una exposición breve de las consecuencias patológicas de la disfunción de los linajes inmunitarios adaptativos, que sirve de introducción para los capítulos del libro más centrados en enfermedades, en los que se detalla el papel de las células inmunitarias adaptativas en la patogenia de las enfermedades reumáticas.

Aparición filogenética del sistema inmunitario adaptativo

Conocer el modo de evolución filogenética del sistema inmunitario puede permitirnos comprender los mecanismos de la protección mediada por el sistema inmunitario de los mamíferos, así como las etiologías de los trastornos mediados por dicho sistema, y puede ofrecer pistas sobre métodos novedosos para modular la función del sistema inmunitario con fines terapéuticos[1-3]. Las funciones inmunitarias innatas, basadas en receptores de la superficie celular codificados por la línea germinal que distinguen lo ajeno de lo propio mediante el reconocimiento de patrones moleculares específicos, se encuentran en los primeros estadios de la filogenia del reino animal y en el mundo vegetal[4,5]. Los diversos linajes celulares efectores del sistema inmunitario innato evolucionaron con el tiempo y adquirieron distintas capacidades, supuestamente al responder a la exposición a patógenos. La primera evidencia de recombinación de los receptores (y, por tanto, la capacidad de generar una gran diversidad de receptores no codificados directamente por el genoma) se observó hace alrededor de 500 millones de años con la evolución de los cordados[1]. Esto permitió una discriminación más detallada entre proteínas propias y antígenos ajenos. En los organismos desarrollados en esa época se observaron los primeros linfocitos T (responsables de la inmunidad celular; v. cap. 12) y B (responsables de la producción de anticuerpos; v. cap. 13).

Los avances evolutivos clave requeridos para el desarrollo de las células inmunitarias adaptativas fueron la aparición de elementos en el genoma que pudiesen recombinarse para crear receptores nuevos, la maquinaria enzimática que permitiese tal recombinación[6] y la presencia en las células de moléculas que pudiesen unirse para presentar antígenos a las células inmunitarias adaptativas[7]. Hay que destacar que, debido a que el reordenamiento del genoma tiene riesgos intrínsecos (mutaciones que pueden causar un crecimiento celular sin restricciones o muerte celular inminente), era esencial que la recombinación responsable de la producción de receptores de antígenos estuviese restringida en el

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

espacio (locus genómicos específicos) y en el tiempo (periodos durante la maduración celular en los que se produce el desarrollo de los receptores). Aunque todos estos componentes han estado sometidos a la evolución, las reglas básicas para la creación de receptores de antígenos se remontan a las primeras células inmunitarias adaptativas. El modo exacto en el que los distintos componentes del reordenamiento y la expresión de los receptores de antígenos evolucionaron a partir de los elementos génicos precursores sigue siendo un área de investigación.

Uno de los hallazgos más desconcertantes que surgió de los estudios de la evolución del sistema inmunitario adaptativo es que este proceso se produjo dos veces, y en ambas ocasiones con una solución similar pero con dos mecanismos diferentes[8]. De forma específica, aunque los dos grupos de vertebrados (vertebrados con mandíbula y peces agnatos [lamprea y mixines]) desarrollaron sistemas inmunitarios adaptativos, estos grupos evolutivos utilizaron estrategias moleculares diferentes para lograr este objetivo. Los vertebrados con mandíbula desarrollaron la organización genómica que permite la diversidad de los receptores, las enzimas necesarias para que se produzca la recombinación génica de los receptores, junto con sitios de reconocimiento de la diana clave cerca de los genes de los receptores de antígenos para que estas enzimas actuasen, así como precursores del complejo principal de histocompatibilidad cruciales para la función de la inmunidad celular (v. sección sobre linfocitos T más adelante). En cambio, aunque los vertebrados agnatos también desarrollaron una función celular inmunitaria adaptativa, la solución para la diversidad de los receptores fue diferente. Estos organismos poseen tres grupos de receptores de linfocitos variables (VLR) ricos en leucina que surgen por conversión génica[9]. Dos de estas familias de receptores funcionan en células similares a los linajes T de los vertebrados con mandíbula y el tercero actúa en células similares a los linfocitos B. Curiosamente, los VLR de los peces agnatos se parecen poco a los receptores específicos de antígenos de sus primos, aunque los dos sistemas parecen funcionar de forma similar. Este ejemplo de evolución convergente refleja la enorme presión (y supuestamente la ventaja evolutiva) para tener células inmunitarias que puedan detectar una variabilidad antigénica sutil.

Características principales del sistema inmunitario adaptativo

Especificidad/diversidad

Como se ha comentado en el capítulo 20 y a lo largo del libro en lo que respecta a los procesos patológicos reumatológicos, el sistema inmunitario innato consta de células con receptores diseñados para identificar y responder a señales de «peligro» en el entorno. Esto se lleva a cabo mediante la expresión «configurada» de receptores que detectan patrones moleculares existentes en los patógenos, pero ausentes en gran medida en las células del huésped. Por ejemplo, el lipopolisacárido (LPS) es un componente de la pared celular de los microorganismos que suelen ser patógenos, pero no lo producen las células del huésped eucariótico[10]. Los receptores del LPS[11,12] están presentes en las células inmunitarias innatas que pueden encontrar un agente infeccioso en la primera etapa de invasión y envían señales de la presencia de peligro a estas células. Estas células inmunitarias innatas, a su vez, producen mediadores y adoptan funciones efectoras para librar al huésped del patógeno. A diferencia del sistema inmunitario innato, que se activa por patrones moleculares que suelen estar presentes en los patógenos y que en su mayor parte están ausentes de las células del huésped, el sistema inmunitario adaptativo puede activarse por antígenos que son casi idénticos a las moléculas propias (tabla 21.1). De hecho, solo hay mínimas diferencias entre una proteína propia y una molécula con una función similar, pero originada en un posible patógeno, que puede ser identificada como ajena por los linfocitos T o B específicos de antígeno. Hay que destacar que cada linfocito T o B expresa una única variedad de un receptor de antígeno, por lo que se genera un gran número de células, todas con una especificidad antigénica diferente, para garantizar la protección del huésped. Debido a la inmensidad de posibles antígenos a los que debe responder el sistema inmunitario adaptativo, es imposible «preconfigurar» los linfocitos T y B para que expresen un número suficiente de receptores que detecten todos los posibles antígenos contra los que se requiere una respuesta. Incluso si esto fuese posible, la mutación de los microorganismos les volvería resistentes enseguida a los receptores codificados por el genoma de los mamíferos. Por tanto, se requería un sistema que aumentase la reactividad potencial de las células inmunitarias adaptativas por encima de las especificidades que pudiesen codificarse en el genoma y que hiciese posible un sistema que no se restringiese a los antígenos que existen en la actualidad. La solución a este problema de generación de diversidad en el repertorio de receptores de antígenos implica un proceso complejo de reordenamiento del gen del receptor, proceso que es el rasgo fundamental del sistema inmunitario adaptativo[13,14]. Como ya se ha indicado, esto se produjo con el desarrollo de los cordados y ha dado lugar a un sistema cada vez más sólido para la protección del huésped.

Tolerancia

Una consecuencia inevitable de la reorganización aleatoria de los elementos génicos para crear un repertorio diverso de receptores de antígenos es el riesgo de expresar receptores que sean reactivos contra los tejidos propios. Por tanto, el huésped debe utilizar mecanismos para protegerse contra estos linfocitos B y T que, si se dejan sin control, podrían causar una lesión irreparable a los tejidos. Estas medidas protectoras se denominan en conjunto *tolerancia inmunitaria.*

Los inmunólogos distinguen dos tipos principales de tolerancia, la que se produce en los órganos linfoides primarios donde se generan los linfocitos B y T (tolerancia central) y lo que ocurre en la periferia después de que se complete el desarrollo de los linfocitos (tolerancia periférica)[15]. Por tanto, para los linfocitos B, la tolerancia central se produce sobre todo en la médula ósea[16] y para los linfocitos T en el timo[17]. El mecanismo principal de tolerancia central se lleva a cabo por la eliminación de los linfocitos potencialmente autorreactivos. La autorreactividad de las células se evalúa en distintos puntos de control durante su desarrollo y, si el grado de esta reactividad es excesivo, manifestado por una producción intensa de segundos mensajeros clave cuando el receptor de antígeno de los linfocitos B (BCR) o de los linfocitos T (TCR) se activa durante el desarrollo, la maduración celular se interrumpe y los linfocitos en desarrollo sufren apoptosis. Hay otras formas de tolerancia sin eliminación durante el desarrollo de los linfocitos. Por ejemplo, en algunos linfocitos B, el BCR se «edita» mediante mutaciones adicionales[16]. En otros casos, se permite que se desarrollen linfocitos T con receptores autorreactivos, pero los linfocitos T que se desarrollan (linfocitos T reguladores) adoptan una función inhibidora que reprime las respuestas inmunitarias en la periferia[18,19].

Aunque la tolerancia central es un proceso eficaz, surgen células de los órganos productores de linfocitos que aún tienen potencial de autorreactividad. Por tanto, se deben instaurar mecanismos para proteger contra la destrucción de los tejidos propios después de que se complete la maduración de los linfocitos T y B. Los métodos que se utilizan se denominan de forma colectiva *tolerancia periférica* y constan de numerosos mecanismos[20], como la necesidad de aportar múltiples señales para que se produzca una respuesta inmunitaria adaptativa productiva. El mejor ejemplo de esto es que la estimulación del TCR por sí solo en los linfocitos T vírgenes no produce una respuesta efectora del linfocito T, sino que induce un estado de ausencia de respuesta de este linfocito[21]. Para que un linfocito T se active en la periferia, es necesario que allí haya una señal proporcionada por el TCR y por otros correceptores activadores. Este «freno» contra las respuestas de los linfocitos T evita que los efectores lesionen al huésped si las condiciones no son apropiadas para que tales efectores ejerzan sus funciones. Además de este requisito de «coestimulación», el ambiente de los órganos linfoides

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 21.1 Características principales de la respuesta inmunitaria adaptativa

Características de la inmunidad adaptativa		Mecanismo
Especificidad y diversidad	Cada linfocito expresa un receptor de antígeno específico Gran diversidad	Los linfocitos utilizan la recombinación génica somática para generar receptores de antígeno específicos capaces de responder a un epítopo o péptido preciso de un antígeno extraño El proceso de reordenamiento del receptor de antígeno permite la diversidad
Tolerancia	Los linfocitos que expresan receptores autorreactivos con el potencial de lesionar los tejidos propios se eliminan durante el desarrollo (tolerancia central) o se inhiben en la periferia (tolerancia periférica) para proteger al huésped	La tolerancia se logra mediante la «selección negativa» a medida que los linfocitos en desarrollo con receptores autorreactivos reciben señales intensas que dan lugar a su apoptosis. Las células con receptores autorreactivos que escapan a la eliminación pueden inhibirse en la periferia mediante la ausencia de coestimulación, un ambiente de citocinas inmunosupresoras, o por la acción de células reguladoras
Expansión y contracción	La activación mediante el receptor de antígeno desencadena la expansión clonal de linfocitos individuales. Estos linfocitos expandidos de forma clonal mantienen su especificidad frente al antígeno. Cuando se elimina un patógeno, la inmensa mayoría de las células activadas sufren una apoptosis	Los linfocitos experimentan una remodelación metabólica en apoyo de la proliferación y expansión masivas Se cree que varios mecanismos intrínsecos y extrínsecos de los linfocitos regulan la contracción clonal tras la eliminación de un microorganismo invasor
Memoria	Los linfocitos activados previamente por un patógeno pueden responder rápidamente después de una infección posterior por el mismo patógeno, lo que permite su eliminación más rápida La respuesta de memoria suele evitar los síntomas de la infección	Durante una respuesta inmunitaria, un subgrupo de células se diferencia en células de memoria Las células de memoria tienen una vida larga y son capaces de responder con rapidez al mismo antígeno que las activó inicialmente

secundarios incluye células de diversos linajes cuyo papel es inhibir activamente la función de los linfocitos T efectores, bien mediante productos que elaboran, bien mediante señales que proporcionan a través de contactos intercelulares. Algunos de estos mecanismos han sido incorporados por las células tumorales cuando se desarrollan en el huésped, lo que inhibe la respuesta inmunitaria adaptativa capaz de eliminar el tumor[22,23]. Por tanto, es crucial conocer la variedad de señales que modulan una respuesta inmunitaria periférica para aprender el modo de manipular al máximo el sistema inmunitario para mejorar o disminuir las respuestas, según se precise con fines terapéuticos.

Expansión/contracción

Debido a la gran cantidad de posibles antígenos contra los que el sistema inmunitario adaptativo debe estar preparado para reaccionar, se comprende que el número de células que tienen receptores para un antígeno particular antes de exponerse a él (la denominada *frecuencia de precursores*) debe ser relativamente pequeño[24]. Sin embargo, para combatir un patógeno replicativo, se requiere un gran número de células efectoras. Por tanto, una vez que se estimulan por antígenos en las condiciones activadoras apropiadas, los linfocitos B y T experimentan una expansión masiva de su número[25]. Esto suele tardar varios días, lo que subraya la importancia del sistema inmunitario innato para mantener al patógeno controlado hasta que el número de linfocitos B y T aumenta lo suficiente para organizar una respuesta efectora satisfactoria. La expansión de los linfocitos comienza en los órganos linfoides secundarios (OLS); sin embargo, el número de las células efectoras sigue aumentando a medida que los linfocitos B y T migran a los tejidos y al sitio de exposición antigénica.

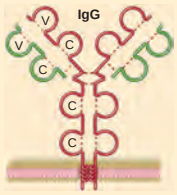
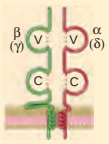
Cuando se ha eliminado a un patógeno, es esencial reducir el número de la población expandida de células efectoras. Por tanto, los linfocitos B y T efectores están programados para morir tras un periodo, con el fin de garantizar el regreso a la homeostasis. Esto se lleva a cabo por la expresión inducida por activación de receptores presentes en estas células, como Fas y ligando de Fas, que inducen la apoptosis cuando se unen[26]. Si esto no se produce, se acumulan células activadas y, en el caso de varios síndromes humanos, se produce una linfadenopatía masiva y la acumulación de células autorreactivas que provocan la destrucción de varios tejidos propios[27].

Memoria

Uno de los atributos más importantes del sistema inmunitario adaptativo es su capacidad de responder con más intensidad cuando un patógeno se encuentra después de la primera exposición del huésped. Esta propiedad, denominada memoria inmunitaria, está presente en los compartimentos de los linfocitos tanto B como T y se manifiesta por una respuesta más rápida y más eficaz a la exposición del patógeno[28,29]. La propiedad de memoria del sistema inmunitario la han aprovechado los desarrolladores de vacunas, de modo que la exposición antigénica activadora inicial se proporciona con un patógeno atenuado o un determinante inmunodominante aislado de él que no es perjudicial en sí mismo. Esto provoca la activación de una respuesta inmunitaria sin una enfermedad inicial, pero que prepara al receptor de la vacuna para que desarrolle una respuesta de memoria intensa si el patógeno intacto se encontrase con posterioridad. El uso de esta propiedad del sistema inmunitario adaptativo ha hecho que las vacunas sean una de las innovaciones de salud pública más exitosas en la historia de la medicina.

Aunque está claro que la memoria inmunitaria existe, los fundamentos moleculares de este proceso aún no se conocen por completo. Además, los datos recientes indican que existen subgrupos de linfocitos B y T de memoria que difieren en cuanto a su localización corporal, longevidad de las propias células y métodos por los que estas células responden a la reexposición antigénica[30-32]. Los distintos tipos de células de memoria se pueden identificar por los marcadores que tienen, lo que permite estudiar estas células de forma aislada y, a medida que las técnicas experimentales mejoran, *in vivo* durante una respuesta inmunitaria. También sigue habiendo controversias sobre si las células están destinadas a convertirse en células de memoria en una etapa temprana en una respuesta inmunitaria, o si el compartimento de memoria se desarrolla de forma estocástica durante la fase de contracción que sigue a la expansión inmunitaria[33,34]. Los datos también indican, sobre

TABLA 21.2 Propiedades del BCR y del TCR

	BCR	TCR
Estructura		
Proteínas	Dos cadenas pesadas + dos cadenas ligeras Unido a membrana o secretado	Cadenas α y β o cadenas γ y δ Unido a membrana
Reconocimiento del antígeno	Macromoléculas – Proteínas – Lípidos – Polisacáridos Pequeñas sustancias químicas	Complejos péptido:MHC (linfocitos T α/β) Lípidos o complejos lípido/MHC (linajes alternativos)
Presentación del antígeno	Reconocimiento de proteína nativa, lineal o tridimensional	Péptidos lineales de 13-25 aminoácidos presentados por MHC clase I Péptidos lineales de 8-10 aminoácidos presentados por MHC clase II
Alteraciones tras la maduración	Cambio de isotipo Mutación somática	Ninguna

todo en estudios sobre linfocitos T, que existen diferencias metabólicas intrínsecas entre los linfocitos T efectores y de memoria, lo que indica una diferencia en cuanto a los requisitos de energía[35-37]. Además, los linfocitos vírgenes, efectores y de memoria tienen distintos perfiles transcripcionales asociados con diferentes marcas epigenéticas[38,39]. A medida que los trabajos en esta área sigan desarrollándose, será posible manipular con fármacos a los linfocitos B y T para favorecer o perjudicar la supervivencia y la función de los linfocitos efectores frente a los de memoria.

Células del sistema inmunitario adaptativo

Los linfocitos B y T son las células del sistema inmunitario adaptativo. Aunque ambos tipos celulares cumplen las características cardinales descritas previamente, tienen papeles muy diferentes y específicos a la hora de proporcionar protección al huésped. Sin embargo, hay que destacar que la alteración de la regulación de cualquiera de los linajes puede causar enfermedades significativas e incluso potencialmente mortales. Las características generales de estos tipos celulares se comentan a continuación y se describen con mayor profundidad en los capítulos 12 y 13.

Linfocitos B e inmunidad humoral

Los linfocitos B se denominan así por su órgano de producción en los pollos, la bolsa de Fabricio, un sistema modelo para algunos de los primeros estudios realizados para definir este linaje celular[40,41]. En los mamíferos, los linfocitos B se originan y se desarrollan en la médula ósea antes de exportarse a la circulación para poblar los OLS y los tejidos[42].

Los linfocitos B maduros son responsables de la inmunidad humoral, el componente del sistema inmunitario adaptativo que se basa en la producción de anticuerpos para proteger al huésped. Los anticuerpos son simplemente la forma soluble del BCR que se expresa en los linfocitos B y es responsable de la unión a antígenos[43]. Los anticuerpos pueden recubrir (opsonizar) a los patógenos, señalándolos para su fagocitosis por células del sistema reticuloendotelial, o pueden unirse a receptores de superficie inactivos en los patógenos o a toxinas producidas por estos. Los anticuerpos constan de dos proteínas, denominadas *cadenas ligera* y *pesada* (tabla 21.2). Cada una de estas proteínas tiene una región variable y una región constante. La primera se origina a partir de segmentos génicos recombinados (por lo que es única de cada anticuerpo particular) y es responsable de la unión al antígeno, la segunda es el producto de un segmento génico constante. Una fuente adicional de diversidad de la biología de los linfocitos B procede de las distintas clases de anticuerpos, denominadas *IgM, IgG, IgA, IgD* e *IgE,* cada una con funciones efectoras diferentes. Los linfocitos B vírgenes (los que no han encontrado un antígeno estimulador) expresan IgM e IgD, pero pueden «cambiar de clase» después de la activación, al unir sus regiones variables a un gen de la región constante diferente[44]. La clase de anticuerpo que se secrete finalmente depende de muchos factores, como el tipo de antígeno que provocó la respuesta inmunitaria, la localización del linfocito B que se estimuló y el ambiente local cuando se produjo el evento de estimulación.

Después de la maduración en la médula ósea, los linfocitos B salen de este órgano y viajan por la circulación hasta los órganos linfoides secundarios de todo el cuerpo. Los linfocitos B expresan moléculas de la superficie celular que les dirigen a subestructuras dentro de los OLS para maximizar su potencial de encontrar antígeno mediante sus BCR. Utilizando su BCR, los linfocitos B pueden detectar antígenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

solubles o unidos a la membrana. Después de la unión del BCR, y bajo las condiciones de activación apropiadas (p. ej., un ambiente de citocinas permisivo y la «cooperación» de los linfocitos T), los linfocitos B específicos frente al antígeno expanden su número y maduran para convertirse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos[45]. En lugar de expresar BCR unidos a la membrana, las células plasmáticas producen grandes cantidades de anticuerpos que se secretan a la circulación. Hay que señalar que, dado que este cambio a la producción de anticuerpos secretados no altera la especificidad del anticuerpo, el antígeno que ha provocado la respuesta inicial del linfocito B será reconocido por los anticuerpos circulantes. Sin embargo, a medida que la respuesta de linfocitos B progresa, estos pueden modificar sus regiones variables mediante un proceso denominado *hipermutación somática*[46], cuyo objetivo es producir anticuerpos con una afinidad creciente por el antígeno, lo que mejora las posibilidades de eliminar al patógeno.

Aparte de producir y secretar anticuerpos, los linfocitos B realizan otras funciones en el sistema inmunitario. Mediante los receptores de la superficie celular y sus ligandos, los linfocitos B contactan con otras células inmunitarias e influyen en sus comportamientos. La importancia de los linfocitos B y los papeles complejos que desempeñan en la función inmunitaria han quedado cada vez más claros con la aparición de tratamientos que causan su eliminación (p. ej., rituximab) y que tienen efectos que no se pueden explicar solo por la pérdida de la producción de anticuerpos. La panoplia completa de funciones de los linfocitos B aún está por definir y, cuando se conozca con más detalle, sugerirán nuevos tratamientos para la modulación del sistema inmunitario adaptativo.

Comparación del BCR con el TCR

Aunque los linfocitos T y B comparten muchas similitudes, hay características clave que distinguen estos linajes entre sí. Muchas de estas características se deben a diferencias intrínsecas entre los receptores de antígenos que expresan estas células y al modo en el que se activan los BCR y los TCR. Como ya se ha indicado, el BCR presenta dos formas, una variante de la superficie celular que se expresa en los linfocitos B, lo que les convierte en sensibles a los antígenos en el ambiente, y una variante circulante que se secreta como anticuerpo para ejercer funciones efectoras inmunitarias humorales. En cambio, el TCR solo existe como estructura de la superficie celular y no se secreta. Por tanto, el TCR no es en sí mismo una molécula efectora, sino que solo actúa como detector unido a superficie para los antígenos extraños. Otra diferencia significativa entre el BCR y el TCR es que, después del reordenamiento del gen del receptor de antígeno, los nucleótidos que codifican el TCR quedan fijos y el TCR no puede sufrir mutaciones como sí ocurre en los linfocitos B durante la hipermutación somática o el cambio de clase. Por tanto, cuando el TCR se expresa en un linfocito T, no se modifica durante el periodo de vida de la célula. Quizá la diferencia más importante desde el punto de vista biológico entre el TCR y el BCR se relaciona con los tipos de antígeno a los que responden estos receptores. Los linfocitos B responden a antígenos nativos y reconocen grandes conformaciones moleculares que se adaptan estrechamente al sitio de combinación antigénica del BCR. En cambio, el TCR reconoce fragmentos peptídicos cortos que están inmersos en proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentes en la superficie de otras células. Estos péptidos (por lo general de 8-10 o de 13-25 aminoácidos de longitud dependiendo de que se unan, respectivamente, a moléculas clase I o II del MHC) surgen por la degradación de proteínas que han sido fagocitadas por células presentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cells*) o por un muestreo de las proteínas que realizan las propias APC[47]. El término *restricción por el MHC* se refiere a la necesidad que tiene el TCR de reconocer los péptidos en el contexto de complejos con el MHC propio. El fundamento biológico de la restricción por MHC se debe a que el TCR tiene reactividad no solo contra el péptido corto presente en el bolsillo de unión del MHC, sino también para los aminoácidos presentes en las propias moléculas del MHC. Por tanto, los linfocitos T deben tener cierto grado de autorreactividad (mediante el reconocimiento del propio MHC del huésped) para activarse[48].

Inmunidad mediada por linfocitos T

Existen dos tipos principales de linfocitos T: $CD4^+$ y $CD8^+$. Estos linfocitos T median funciones efectoras de tipos muy diferentes cuando salen del timo. En breves palabras, la principal función de los linfocitos T CD4+ es producir citocinas y expresar proteínas de superficie que interactúan con otras células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo[49]. Estos mediadores pueden promover funciones efectoras de otras células al aumentar su potencia y, en el caso de los linfocitos B, respaldan el cambio de clase y la secreción de anticuerpos. Hay que destacar que los linfocitos T CD4+ no son un linaje uniforme. De hecho, se han identificado muchos subgrupos de linfocitos T CD4+, que se caracterizan por la firma de factores de transcripción y las citocinas específicas que elaboran. Algunos linfocitos T CD4+ (linfocitos T reguladores) pueden incluso suprimir las respuestas inmunitarias, bien por los productos que sintetizan o bien por las interacciones intercelulares que median[19]. La alteración en la regulación o el desequilibrio de la función de estos subgrupos produce manifestaciones clínicas de varias enfermedades inmunomediadas importantes, incluidas muchas manifestaciones reumatológicas. A semejanza de los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8+ también producen varias citocinas que ayudan a coordinar la actividad de las células inmunitarias innatas. Sin embargo, la propiedad funcional clásica de los linfocitos T CD8+ es su citotoxicidad dirigida contra las células que estimulan sus TCR[50]. Cuando las células infectadas presentan péptidos derivados de patógenos en sus moléculas clase I del MHC, los linfocitos T CD8+, cuyos TCR reconocen esa combinación específica de péptido-MHC, lisan esas células infectadas, lo que contribuye a la eliminación de los patógenos que residen en las células.

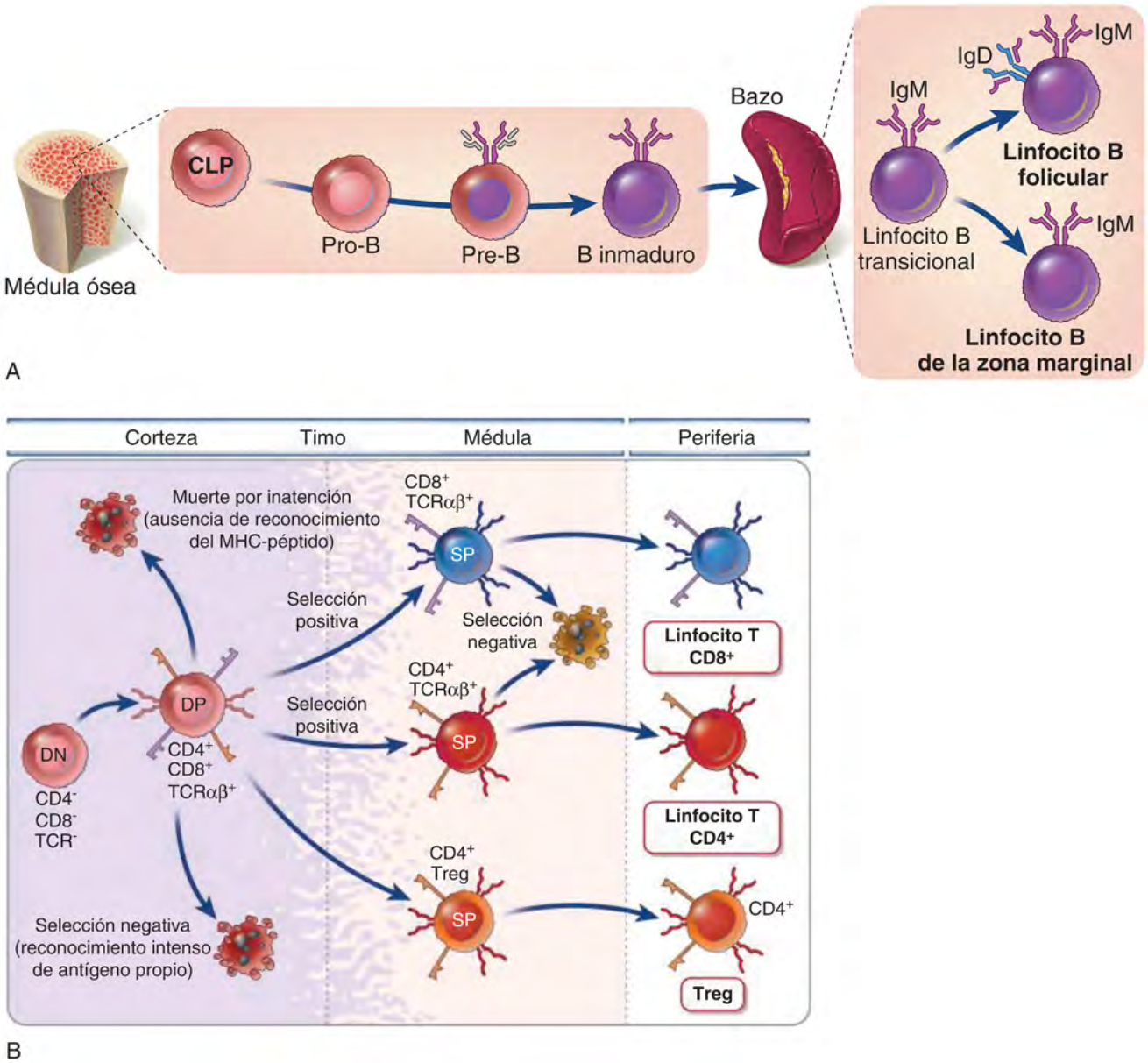
Desarrollo de las células inmunitarias adaptativas

Órganos linfoides primarios

Los sitios de desarrollo de los linajes de células inmunitarias adaptativas se denominan *órganos linfoides primarios.* Para los linfocitos T, es el timo y, para los linfocitos B, la médula ósea. En estas estructuras linfoides primarias se produce el reordenamiento del gen del receptor de antígeno y tienen lugar los eventos iniciales de selección para garantizar que el receptor de antígeno que se ha producido tenga la reactividad antigénica apropiada para continuar el desarrollo.

Desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea

Los linfocitos B comienzan su programa de desarrollo en la médula ósea a medida que las células precursoras maduran a partir de los progenitores linfoides comunes (CLP, *common lymphoid progenitors*). Estos precursores de linfocitos B, caracterizados por la expresión de la isoforma B220 de la proteína de la superficie celular CD45, progresan por múltiples fases de desarrollo que están definidas por la expresión de muchas otras proteínas tanto de la superficie celular como intracelulares[51]. Las células más tempranas que presentan un compromiso con el linaje B (prolinfocitos B), se caracterizan por el reordenamiento de su locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina, seguido de la progresión a la fase de prelinfocito B, donde la cadena pesada se expresa con una cadena ligera constante (sustituta) (fig. 21.1A). El reordenamiento satisfactorio de este «receptor del prelinfocito B» desencadena la proliferación de los linfocitos B en desarrollo, seguida de la quiescencia y el reordenamiento subsiguiente del locus de la cadena ligera. Los linfocitos B con un emparejamiento satisfactorio de la cadena ligera de inmunoglobulina con la cadena pesada prosiguen



● **Fig. 21.1** Esquema del desarrollo de las células inmunitarias adaptativas. (A) Los linfocitos B comienzan su maduración en la médula ósea diferenciándose a partir del progenitor linfoide común (CLP, *common lymphoid progenitor*). Progresan desde el estadio de prolinfocito B al de prelinfocito B, en el que expresan el receptor de prelinfocito B, tras lo que se convierten en linfocitos B inmaduros que expresan IgM-BCR maduro. En el bazo, los linfocitos B finalizan su maduración y se convierten en linfocitos B foliculares que expresan IgM e IgD, o en linfocitos B de la zona marginal. (B) Los timocitos DN reordenan sus genes del TCR y aumentan la expresión de CD4 y CD8, en cuyo momento estos timocitos tempranos se someten a eventos de selección positiva y negativa. Los linfocitos T α/β CD4 y CD8 salen del timo y entran en el sistema linfático periférico. El timo también produce otros tipos de linfocitos T, como los linfocitos T reguladores, así como linajes alternativos como linfocitos T γ/δ y linfocitos T NK. *DN,* doblemente negativos; *DP,* doblemente positivos; *SP,* positivo solo para un marcador *(single positive)*. (Adaptado de Abbas, *Cellular and Molecular Immunology*, 9e, fig. 8.15.)

su desarrollo hasta linfocitos B inmaduros que expresan IgM unida a la superficie[52].

La expresión de la IgM de superficie marca una fase crítica para los linfocitos B en desarrollo, pues en este momento es cuando se produce la selección de los linfocitos[16]. Entre las formas activas de tolerancia de los linfocitos B, se incluye la eliminación de aquellos que expresen receptores con alta afinidad hacia proteínas propias, o la inducción de anergia, un estado en el que los linfocitos B no mueren, pero no pueden activarse. Un tercer mecanismo por el que los receptores del linfocito B autorreactivos pueden limitarse es mediante un proceso denominado *edición del receptor.* Este proceso permite un reordenamiento adicional de la cadena ligera en los linfocitos B que generaron una señal de eliminación tras el primer encuentro con proteínas propias. Si la cadena ligera recién reordenada ya no transmite una señal intensa (lo que indica una disminución de la autorreactividad), el linfocito B inmaduro puede rescatarse de su eliminación. No todos los linfocitos B autorreactivos se eliminan del repertorio de linfocitos B. Algunos linfocitos B con especificidad para proteínas propias simplemente son «ignorantes»,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

porque, en condiciones normales, la afinidad de interacción con su antígeno correspondiente es bastante baja o simplemente no llegan a contactar con él. Sin embargo, estas células tienen el potencial de activarse en ciertas circunstancias, como en contextos inflamatorios, con la posibilidad de causar o agravar trastornos autoinmunitarios.

Desarrollo de los linfocitos T en el timo

El timo, compuesto por dos lóbulos, se localiza justo debajo del esternón en el mediastino anterior. Cada lóbulo tímico contiene una región medular central y una corteza periférica. Los tipos celulares que constituyen el timo son el estroma (intrínseco del propio timo) y varios linajes hematopoyéticos que llegan al timo desde la circulación y permanecen como células residentes o están presentes en el timo de forma transitoria[53]. El tamaño relativo del timo es máximo en el periodo neonatal, coincidiendo con un periodo intenso de desarrollo de los linfocitos T. Al igual que la mayoría de los órganos, el timo aumenta de tamaño con el crecimiento del huésped, pero tras la pubertad se reduce gradualmente, aunque persiste un cierto desarrollo de linfocitos T durante toda la vida.

Los linfocitos T derivan de células precursoras que se originan en la médula ósea, pero completan su desarrollo en el timo[54]. Los primeros precursores de los linfocitos T entran en el timo en la unión corticomedular, tras lo que migran a la corteza (fig. 21.1B). Estos primeros linfocitos T se definen como *triplemente negativos,* pues carecen de moléculas de superficie que son el rasgo característico de los linfocitos T maduros, el TCR (y sus proteínas asociadas designadas como *CD3*) y CD4 o CD8. Al igual que el BCR, el TCR consta de dos proteínas, en este caso las cadenas α y β (v. tabla 21.2). Cada una tiene regiones variables específicas que se originan por el reordenamiento génico, así como elementos constantes que son iguales entre los TCR. La primera etapa en el desarrollo de los linfocitos T es el reordenamiento de los genes que codifican la cadena β del receptor para el antígeno. En este momento, los linfocitos T en desarrollo deben pasar un punto de control denominado *selección-β.* Debido a que el reordenamiento génico de las cadenas del TCR es un evento aleatorio, es posible que la recombinación dé lugar a la codificación de una cadena β que no pueda expresarse (p. ej., debido a la inserción de un codón de terminación). La selección-β evalúa la capacidad de la cadena β de emparejarse con una cadena α constante de un pre-TCR sin reordenamiento y de emitir señales a moléculas subsiguientes clave, lo que indica reordenamientos que han dado lugar a una proteína funcional[55]. Las células que pasan la selección-β reordenan su cadena α del TCR, comienzan a expresar tanto CD4 como CD8 (por lo que se convierten en timocitos doblemente positivos [DP]) y son objeto de selección positiva. La selección positiva de los timocitos DP está mediada por células epiteliales medulares que expresan tanto MHC clase I como II[56]. Si los pasos de selección satisfactoria implican la presentación del antígeno por MHC clase I, las células DP reducen la expresión de CD4 y completan su maduración como células positivas solo para CD8, mientras que, si la selección implica la presentación de antígeno por la clase II, el CD8 se silencia y el linfocito T maduro resultante es CD4+. Sin embargo, la inmensa mayoría de los timocitos no pasa la selección positiva y muere por apoptosis porque presenta una reactividad insuficiente frente al MHC propio (recuerde, los linfocitos T responden tanto a antígeno peptídico como a las moléculas MHC propias). Algunos timocitos también experimentan una selección negativa en esta etapa debido a una interacción demasiado fuerte con los complejos péptido-MHC. Los que sobreviven migran a la médula, donde encuentran APC que expresan niveles bajos de muchas de las proteínas periféricas que un linfocito T podría encontrarse en la periferia[57]. Si existe una reactividad sustancial con el TCR, esta interacción se interpreta como autorreactividad y estas células no pasan la selección negativa y mueren por apoptosis. Estas etapas secuenciales moldean el repertorio de TCR del conjunto de células que al final alcanzan la circulación y los OLS.

Además de los linfocitos T que expresan receptores para el antígeno con cadenas α y β muy variables, hay otras subpoblaciones de linfocitos T que se desarrollan en el timo y migran a la periferia. Entre ellos están células que expresan un receptor compuesto de otras dos proteínas (denominadas γ y δ) que presentan similitud con las cadenas α y β y que también se originan de genes reordenados para crear diversos receptores para el antígeno[58]. Otra población, los linfocitos T NK *(natural killer),* también se desarrolla en el timo. Estas células tienen características tanto de los linfocitos T como de los linfocitos NK. Los linfocitos T NK utilizan las cadenas α y β para sus receptores de antígeno, aunque emplean un repertorio limitado de los genes para estas proteínas, por lo que tienen un potencial mucho menor para el reconocimiento de diversos antígenos[59]. Los linfocitos T γ/δ y los linfocitos T NK son sensibles a distintos tipos de antígenos que los linfocitos T α/β clásicos y no están restringidos por las moléculas habituales del MHC. Nuestros conocimientos más recientes sobre el papel de estos linajes celulares en la protección del huésped y su importancia potencial en las enfermedades inmunomediadas se describen con más detalle en el capítulo 12.

Organización anatómica del sistema inmunitario adaptativo periférico

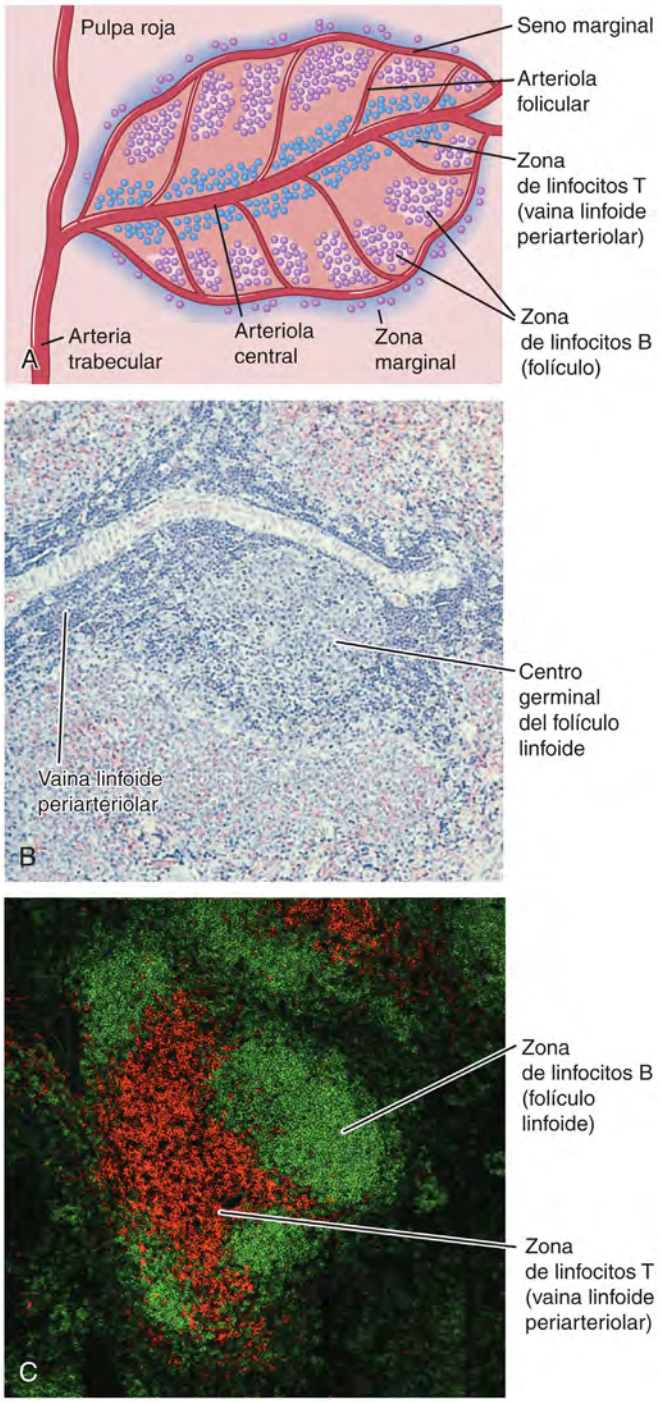
Órganos linfoides secundarios

Los OLS son el bazo, los ganglios linfáticos regionales y los tejidos linfoides asociados a las mucosas. El objetivo inmunitario de los OLS es concentrar los antígenos en un ambiente permisivo, lo que permite que los linfocitos circulantes encuentren y respondan a sus desencadenantes antigénicos. El bazo es el principal sitio de concentración de antígenos transportados por la sangre, mientras que los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides asociados a la mucosa son esenciales para capturar antígenos que han sido captados en los tejidos por APC residentes. La arquitectura de los OLS y el modo en el que las células se dirigen a estos órganos pone en contacto a los linfocitos T y B con elementos estromales clave y con otras células del sistema inmunitario para maximizar su potencial de activación cuando se cumplen las condiciones adecuadas. Las interacciones intercelulares y la producción de citocinas inhibitorias en los OLS también son cruciales para promover la tolerancia periférica con el fin de evitar que los linfocitos autorreactivos ejerzan efectos lesivos en los tejidos propios.

Bazo

El bazo es un órgano multifuncional que se sitúa en el hipocondrio izquierdo de la cavidad abdominal y suele pesar 150-200 g en un adulto de tamaño normal. Los fagocitos de la pulpa roja son clave para eliminar los eritrocitos envejecidos, así como para fagocitar y destruir las bacterias y otras partículas recubiertas de anticuerpos de la circulación. La importancia del bazo en la protección frente a bacterias encapsuladas patógenas se demuestra por la mayor morbilidad de estas infecciones en los pacientes después de la esplenectomía o de la asplenia funcional por enfermedades como la drepanocitosis[60].

El bazo también es el principal sitio para el inicio de una respuesta inmunitaria contra los antígenos sanguíneos, por lo que recibe alrededor del 5% del gasto cardiaco. La sangre entra en el hilio esplénico a través de la arteria esplénica, que después se ramifica en una serie de arterias trabeculares. A medida que los vasos se dirigen a mayor profundidad en el parénquima esplénico, se ramifican progresivamente en una serie de arteriolas centrales que drenan en una red de senos, que bañan la pulpa blanca rica en linfocitos (fig. 21.2). La interfase entre las pulpas roja y blanca, denominada *zona marginal,* es donde los antígenos circulantes se encuentran con los linfocitos B y/o son captados por células inmunitarias inmaduras para ser procesados y presentados a los linfocitos T que también entran en el bazo a través de su circulación. La segregación de los linajes de linfocitos en regiones particulares del bazo aumenta la eficacia de la activación de las células inmunitarias, pues estas regiones presentan una abundancia



● **Fig. 21.2** Morfología del bazo. (A) Diagrama esquemático del bazo. (B) Microfotografía de una sección del bazo humano. Se muestra la arteria trabecular rodeada por la vaina linfoide periarteriolar adyacente y contigua a un folículo linfoide que contiene un centro germinal. La pulpa roja se encuentra rodeando estas áreas. (C) Tinción inmunohistoquímica de una sección del bazo que muestra los linfocitos T *(rojo)* y B *(verde)* en el bazo. Estas tinciones delimitan las zonas T y B, respectivamente. (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis. Adaptado de Abbas, *Cellular and Molecular Immunology*, 9e, fig. 2.17.)

preferente de células inmunitarias innatas que son las más cruciales para la comunicación con linfocitos B frente a T. Los linfocitos B se congregan en el bazo en regiones denominadas *folículos*[61], mientras que los linfocitos T se sitúan en la zona de linfocitos T. En el folículo hay células residentes de origen mesenquimatoso denominadas *células dendríticas foliculares* que capturan antígenos capaces de activar el BCR en linfocitos T vírgenes[62]. Tras el reconocimiento del antígeno, los linfocitos B interiorizan y procesan el antígeno y lo presentan a los linfocitos T CD4+ en la interfase entre las zonas de linfocitos T y B. Cuando obtienen la cooperación de los linfocitos T, los linfocitos B proliferantes en los folículos pueden formar centros germinales[63], que son grupos especializados de linfocitos B donde se producen el cambio de clase y la maduración de la afinidad. Los centros germinales también son el sitio de diferenciación en linfocitos B de memoria o en células plasmáticas capaces de producir grandes cantidades de anticuerpos.

Cada subgrupo de linfocitos se ve atraído a sus respectivas regiones por mediadores solubles específicos, denominados *quimiocinas.* Las quimiocinas son una clase de citocinas quimiotácticas de baja masa molecular, que actúan como quimiotácticos para los leucocitos que poseen receptores para esa quimiocina específica. Las quimiocinas son esenciales para la homeostasis normal del sistema inmunitario al garantizar que los progenitores de linfocitos migren a las regiones apropiadas en los órganos linfoides primarios y que los linfocitos vírgenes maduros ocupan su nicho correcto en los OLS[54,64-66]. Después de la activación en los OLS, las quimiocinas también desempeñan un papel clave a la hora de dirigir las células efectoras a los tejidos apropiados donde pueden ejercer sus funciones protectoras. Existen cuatro subfamilias de quimiocinas agrupadas como CXC, CC, CX3C y XC en función de sus similitudes estructurales en cada categoría[66]. Los distintos receptores responden a sus quimiocinas correspondientes y activan vías de señalización que dirigen la migración de las células diana y, en algunas circunstancias, activan a las células diana. Un ejemplo de movimientos coordinados de los linfocitos dirigidos por pares quimiocina:receptor es el de CCR7 y CXCR5. La expresión elevada de CCR7 en los linfocitos T vírgenes (y APC activadas) dirige estas células a la zona de linfocitos T donde está presente su ligando[67], mientras que las células de la zona esplénica de linfocitos B elaboran quimiocinas que se unen a la CXCR5 expresada por linfocitos B vírgenes, lo que provoca su migración al folículo[68]. Una vez activados, los linfocitos B disminuyen la expresión de CXCR5 y aumentan la de CCR7, lo que permite su movimiento transitorio a la interfase T:B donde pueden activarse aún más. Por el contrario, una pequeña población de linfocitos T aumenta la expresión de CXCR5 y disminuye la de CCR7, lo que provoca su desplazamiento al folículo de linfocitos B, donde apoyan las respuestas de los linfocitos B.

Los linfocitos B y T que encuentran su antígeno correspondiente y que se activan en el bazo salen del órgano por la circulación portal. Como parte de su programa de activación, sus receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión (v. más adelante) se modifican, lo que en última instancia dirige las células a los tejidos. Los linfocitos B y T que no se activan en el bazo también reentran en la circulación, pero en lugar de migrar a los tejidos, se mantienen en la circulación, donde pueden reentrar en otros OLS en busca de una señal antigénica.

Vasos linfáticos

Los linfocitos son células únicas en el cuerpo, porque circulan a través de dos circulaciones paralelas, los vasos sanguíneos y los linfáticos. Los vasos linfáticos son una red vascular abierta que sirve para drenar los espacios tisulares, así como los OLS y llevan linfocitos y líquidos (denominados de forma colectiva *linfa*) al corazón, donde la linfa se mezcla con la sangre. Una función importante del sistema linfático es garantizar que los líquidos que salen de los capilares sanguíneos para bañar los tejidos regresen a la circulación. Se estima que se producen alrededor de 3 l de este líquido a diario. Si los vasos linfáticos no pueden mantener la homeostasis del líquido, se produce un linfedema; cuadro que puede ser un trastorno debilitante[69]. Los linfáticos que drenan los tejidos también desempeñan un papel crucial a la hora de llevar APC activadas (con los antígenos que presentan) a los ganglios linfáticos regionales, lo que concentra los antígenos en sitios accesibles a los linfocitos T que están patrullando. Los linfáticos también son clave para dirigir los linfocitos desde los OLS de vuelta a la circulación, pues la red de vasos linfáticos termina en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conducto torácico, que drena a su vez en la vena cava superior y, después, en el corazón. El uso de las redes circulatorias sanguínea y linfática combinadas permite la migración continua de los linfocitos a los OLS, donde se produce el encuentro con los antígenos, pero también permite que los linfocitos activados salgan del sistema linfoide y migren a los tejidos donde se pueden necesitar sus funciones efectoras. El modo en el que se desarrollan los linfáticos es un área de intensa investigación y varios descubrimientos recientes han descrito su formación y mantenimiento. Estos trabajos proporcionarán sin duda información adicional sobre la regulación de la circulación de los linfocitos, así como pistas para nuevas estrategias terapéuticas de las alteraciones linfáticas.

Ganglios linfáticos y tejido linfoide de las mucosas

Los ganglios linfáticos son los OLS presentes en la intersección entre los vasos sanguíneos y linfáticos[70,71]. Los ganglios linfáticos «verdaderos» son órganos encapsulados, localizados estratégicamente en todo el cuerpo para drenar los diversos tejidos. Los tejidos linfoides de las mucosas no tienen una cápsula, pero en casi todos los demás aspectos son similares a los ganglios linfáticos, por lo que se agrupan en esta descripción.

La cápsula del ganglio linfático cubre la corteza que, a su vez, rodea la paracorteza y, después, la médula. Los ganglios linfáticos están vascularizados por vasos linfáticos que se originan en los tejidos que aportan APC que se han activado en la periferia (generalmente por «señales de peligro» asociadas a encuentros con patógenos) y son capaces de presentar antígenos a los linfocitos T que llegan a ellos. Los vasos linfáticos aferentes entran en el ganglio linfático a través de la cápsula y drenan en el seno marginal (fig. 21.3A). La linfa baña el ganglio linfático y permite que las APC encuentren su nicho, en gran medida gracias a las interacciones quimiocina/receptor de quimiocina. A continuación, la linfa se acumula en los vasos linfáticos eferentes, por donde sale del ganglio linfático y al final llega al conducto torácico, el corazón y la circulación sanguínea. Los linfocitos entran en el ganglio linfático a través de la circulación sanguínea y fluyen hacia el estroma del ganglio a través de vénulas poscapilares denominadas *vénulas de endotelio alto*. A semejanza del bazo, la arquitectura del ganglio linfático permite una discriminación espacial entre las zonas de linfocitos T (corteza parafolicular) y B (folicular y centro germinal) que contienen los elementos estromales, APC y células de soporte apropiados para las distintas poblaciones de linfocitos (figs. 21.3B y C). Los linfocitos permanecen en el ganglio linfático el tiempo suficiente para analizar el ambiente en busca de su antígeno correspondiente, tras lo que salen del ganglio linfático por los vasos linfáticos eferentes con el fin de reentrar en la circulación sanguínea. Al igual que en el bazo, si se produce un encuentro productivo con un antígeno, las células que migran desde el ganglio linfático modifican su expresión de receptores clave que, al final, les dirigirán a los tejidos. Los linfocitos no activados mantienen su fenotipo virgen y recirculan desde el torrente sanguíneo de vuelta a los OLS.

Como todos los médicos saben perfectamente, los ganglios linfáticos son el lugar para la expansión de la población de células inmunitarias adaptativas que responden a la exposición antigénica. La abundante división celular se manifiesta como una linfadenopatía clínica. En circunstancias normales, después de la eliminación del patógeno que provocó la expansión de la respuesta inmunitaria, los ganglios linfáticos también son la localización de la fase subsiguiente de contracción que elimina la amplia mayoría de las células activadas. Si no se produce esta contracción, puede surgir una linfadenopatía persistente y la supervivencia de células autorreactivas, que constituyen el rasgo característico de varias enfermedades reumáticas.

Las acumulaciones más amplias de tejidos linfoides en el cuerpo se encuentran asociadas con las superficies mucosas. Esto tiene sentido desde el punto de vista inmunológico, pues estas superficies constituyen la barrera entre el huésped y el mundo exterior repleto de posibles patógenos. Por tanto, existen acúmulos significativos de linfocitos B y T en las amígdalas, las adenoides y a lo largo de la mucosa respiratoria, en todo el tubo digestivo y alrededor de las vías urogenitales. Estos acúmulos linfoides no están encapsulados y algunos investigadores no los consideran OLS. Sin embargo, funcionan de forma muy parecida, tienen una arquitectura similar y favorecen la recirculación, la activación y la inducción de tolerancia de los linfocitos B y T al igual que hacen los ganglios linfáticos encapsulados. Aunque hay muchas similitudes anatómicas y funcionales, las estructuras linfoides asociadas a las mucosas también tienen propiedades específicas relacionadas con los tipos de exposiciones antigénicas que predominan en sus localizaciones particulares[72]. Por ejemplo, las placas de Peyer en el intestino expresan quimiocinas especializadas para atraer a clases particulares de linfocitos y son el sitio más importante de producción de IgA. De forma similar, los acúmulos intestinales y respiratorios de tejido linfoide son localizaciones importantes para la producción de citocinas que dirigen a un subgrupo particular de linfocitos T CD4+, denominados *linfocitos Th2*[73], que responden a las infecciones por helmintos, debido a la importancia de estas superficies de barrera en la protección frente a parásitos ingeridos o inhalados.

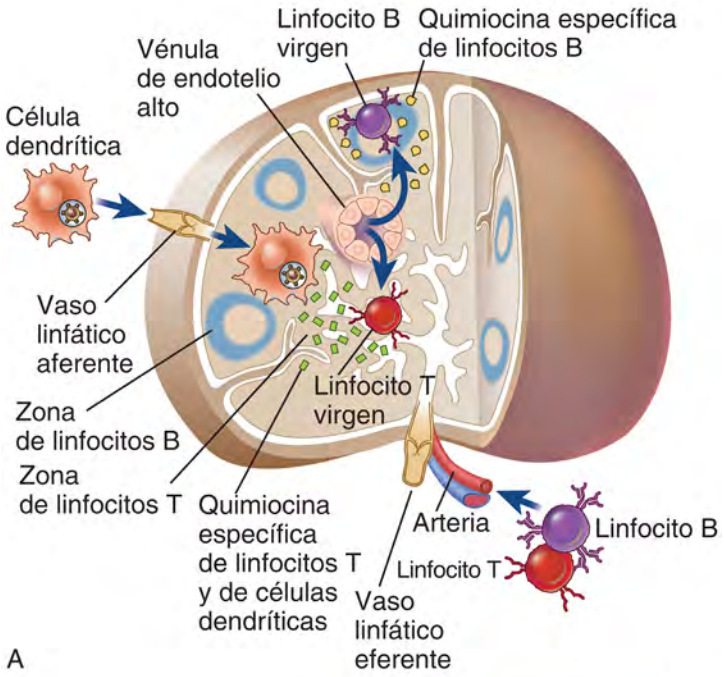
Estructuras linfoides terciarias

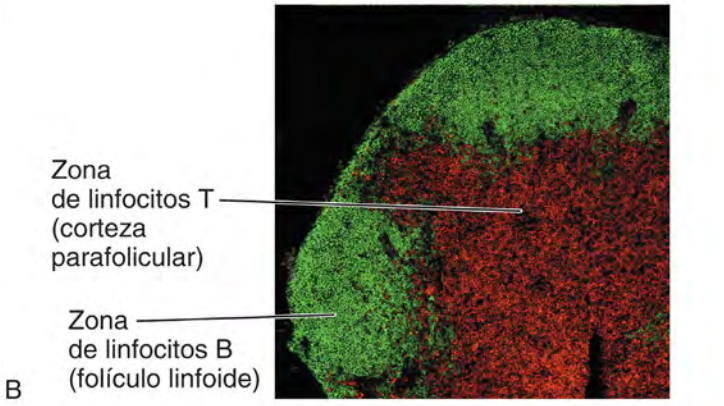
Las estructuras linfoides terciarias, denominadas también *folículos linfoides ectópicos,* son acúmulos organizados de linfocitos y elementos estromales que se localizan fuera de los OLS habituales[74]. Aunque estas estructuras se parecen a los OLS en muchos aspectos, se diferencian de ellos por el hecho de que se localizan en órganos que no suelen asociarse con el desarrollo linfoide ni donde se produce una respuesta primaria adaptativa (estimulación de linfocitos vírgenes para convertirse en efectores). La distinción entre estructuras linfoides terciarias y OLS es motivo de debate. Algunos investigadores consideran que las estructuras linfoides asociadas a las mucosas forman parte de la red de OLS normales, mientras que otros consideran que todos los acúmulos de linfocitos que carecen de una cápsula definida forman parte del sistema de estructuras linfoides terciarias. Las estructuras linfoides terciarias a menudo aparecen en respuesta a cuadros inflamatorios crónicos y son un sello distintivo de varios trastornos autoinmunitarios. Entre los ejemplos se incluyen los acúmulos de células linfoides organizadas en la membrana sinovial de pacientes con artritis reumatoide[75] o en glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren[76,77]. Se cree que la activación inmunitaria en estos sitios potencia la enfermedad por la estimulación continua de linfocitos potencialmente autorreactivos.

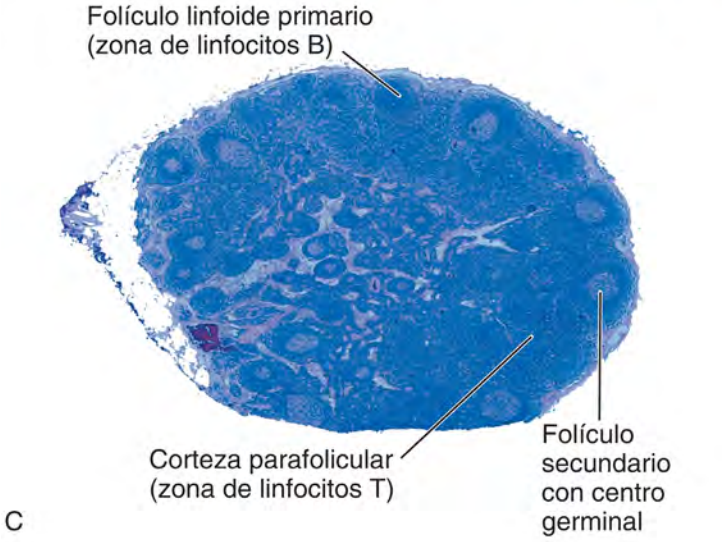
Tráfico de las células inmunitarias adaptativas

Salida del timo y de los ganglios linfáticos

Para que los linfocitos ejerzan sus funciones, deben entrar y salir de la circulación varias veces. Por ejemplo, los timocitos en maduración permanecen como residentes en el timo durante todo su desarrollo, pero después salen de él para comenzar su vigilancia en los OLS. A semejanza del tiempo de residencia en el timo, los linfocitos T deben permanecer en los OLS un periodo suficiente para encontrar APC representativas con el fin de que pueda producirse la activación. Sin embargo, la probabilidad de que este encuentro se produzca en un momento dado es baja, por lo que debe haber un mecanismo para que los linfocitos T abandonen cualquier ganglio linfático particular con el fin de reentrar en la circulación y, después, entrar en otro ganglio linfático donde se pueda encontrar una APC con el antígeno apropiado. En estudios recientes, se ha demostrado que el control de la salida de los linfocitos de los órganos linfoides primarios y secundarios se basa en la expresión dinámica de una subclase de receptores para esfingosina-1-fosfato (SIP1)[78-80]. La unión de la S1P1 al receptor para S1P1 de tipo 1 es crucial para la salida de los linfocitos a la circulación y su migración al siguiente conjunto de OLS para el muestreo de antígenos o a los tejidos en el caso de los linfocitos T que se han activado en los OLS. Los conocimientos sobre la biología de la salida de los linfocitos se han aprovechado con un fin terapéutico con la introducción del FTY720, un fármaco cuya acción, cuando se modifica







© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 21.3** Morfología del ganglio linfático. (A) Diagrama esquemático de la migración celular en el ganglio linfático. Los linfocitos entran en el ganglio linfático a través de las vénulas de endotelio alto, tras lo que se dirigen por gradientes de citocinas hasta las zonas específicas de los linfocitos T o B. Estas células salen del ganglio linfático por los vasos linfáticos eferentes. Las células dendríticas entran a través del vaso aferente, tras lo que migran a la zona de linfocitos T para la presentación del antígeno. (B) Tinción inmunohistoquímica de una sección de ganglio linfático. Los linfocitos T agrupados en la zona de linfocitos T se tiñen de rojo y los linfocitos B en el folículo linfoide o la zona de linfocitos B se tiñen de verde. (C) Microfotografía óptica de un ganglio linfático en el que se pueden apreciar las zonas de linfocitos T y B, así como folículos que contienen centros germinales. (B, Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis; C, Por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; A-C fueron adaptadas de Abbas, *Cellular and Molecular Immunology*, 9e, figs. 2.14 y 2.15.)

en el cuerpo, consiste en interiorizar el receptor para S1P1, lo que impide la salida de los linfocitos T del timo y de los ganglios linfáticos. El uso de FTY720 para secuestrar linfocitos T potencialmente autorreactivos e impedir su migración a los órganos periféricos ha resultado ser una estrategia eficaz para la esclerosis múltiple[81]. Se están realizando estudios para determinar el uso de este fármaco en otros trastornos inmunitarios[82-84].

Migración de linfocitos y circulación a los OLS y los tejidos periféricos

Hay muchos mecanismos que dirigen la migración apropiada de los progenitores de linfocitos T y B a sus órganos de producción, después para que las células maduras viajen por la circulación, transiten a través de los OLS y, al final, alcancen sus tejidos diana[54,85]. Tales mecanismos se basan sobre todo en receptores de la superficie celular expresados en los linfocitos que dirigen la quimiotaxis direccional de estas células (receptores de quimiocinas) y otros receptores en sus superficies que promueven la adhesión cuando las células se dirigen a la localización adecuada (integrinas). Los linfocitos T y B expresan distintos miembros de la familia de estos receptores que dirigen la migración a localizaciones corporales adecuadas. Hay que destacar que la expresión de receptores de quimiocinas no es estática, sino que cambia a medida que los linfocitos progresan en su desarrollo y se activan. Por tanto, por ejemplo, los linfocitos vírgenes expresan una serie de receptores de quimiocinas que dirigen estas células a los OLS y a sus APC apropiadas. Sin embargo, una vez activadas, se expresa un conjunto diferente de estos receptores para dirigir los linfocitos efectores fuera de los OLS y, en su lugar, llevarlos a los tejidos periféricos. Aparte de esto, los sublinajes de linfocitos también expresan receptores de quimiocinas característicos, que, a su vez, responden a ligandos específicos de tejido que suelen expresarse preferentemente tras el contacto con clases de antígenos particulares. Esto ayuda a asegurar el tráfico de las células efectoras apropiadas a las áreas donde son más necesarias.

Además de las quimiocinas y sus receptores, las integrinas y sus ligandos son cruciales para el tráfico de los linfocitos. A diferencia de las quimiocinas, que son mediadores solubles que inician la quimiotaxis de leucocitos, los ligandos de integrinas se encuentran en las superficies celulares. La interacción entre las integrinas y sus ligandos es importante en varios pasos durante la circulación de los linfocitos, cuando entran y después migran a las regiones apropiadas en los OLS, cuando salen de estos órganos y, después, cuando se extravasan a los tejidos y viajan por las capas endoteliales y el parénquima[86]. Se ha dilucidado en estudios elegantes el proceso de varias etapas por el que las integrinas actúan para facilitar la migración de los leucocitos a través del torrente sanguíneo y luego hacia los tejidos[87]. Un primer paso clave para que los linfocitos T y B salgan de la circulación turbulenta de alto flujo consiste en que estas células sean capturadas por el endotelio en el punto de entrada en los OLS o en los tejidos. Esto se logra mediante interacciones entre las integrinas en las células inmunitarias adaptativas y sus ligandos. Para los linfocitos T vírgenes, el par integrina/receptor que es más crucial es la L-selectina (CD62L) en el linfocito, que interactúa con uno de los miembros de la familia de la adresina del ganglio periférico, GlycCAM-1 o CD34 en las vénulas de endotelio alto del ganglio linfático, o MadCAM-1 en las placas de Peyer. Estas interacciones no son de afinidad alta y los linfocitos se detienen solo un breve periodo. Sin embargo, otras señales, como las proporcionadas por las quimiocinas, modifican a las propias integrinas en los linfocitos T, lo que aumenta la afinidad de las interacciones entre las integrinas y sus ligandos. Este proceso, denominado *señales de dentro hacia fuera,* en el que los segundos mensajeros activados por otros receptores envían señales a las integrinas y modifican sus características[88], permite a los linfocitos T vírgenes detenerse firmemente en la superficie endotelial y, después, reptar entre las uniones de las células endoteliales hacia el parénquima del ganglio linfático. Desde ahí, los linfocitos siguen los gradientes de citocinas y ocupan su nicho apropiado.

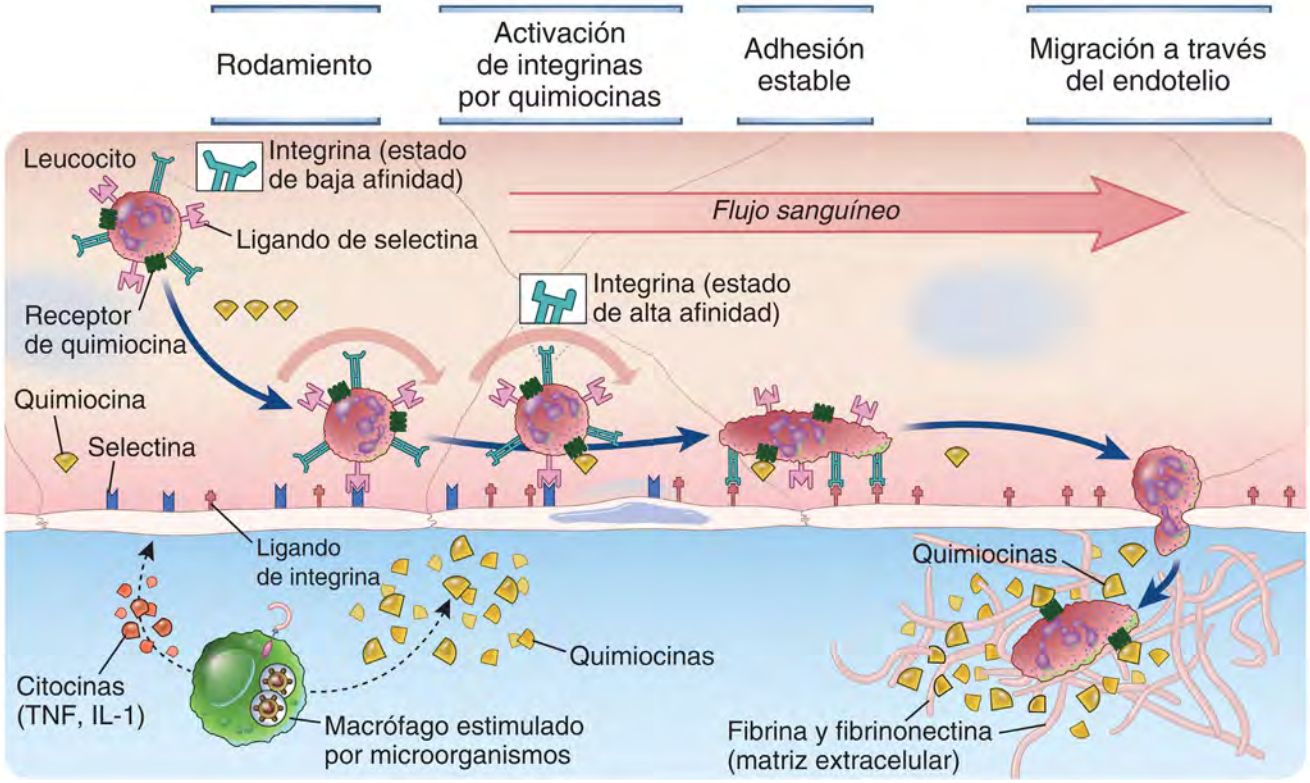
Las interacciones productivas entre los linfocitos vírgenes y sus antígenos en los OLS estimulan varias señales intracelulares. Una consecuencia de estos eventos de activación es la mayor expresión de integrinas y el aumento de la afinidad de las integrinas por sus ligandos. Esto permite una detención más eficaz de los linfocitos activados en las superficies endoteliales en la región de los tejidos inflamados, una vez que los linfocitos activados abandonan los OLS e inspeccionan los tejidos a través del torrente sanguíneo[89]. Por ejemplo, los linfocitos T activados expresan niveles elevados de CD44, VLA-4 y VLA-5, moléculas que se unen a componentes de la matriz tisular (como el ácido hialurónico, la fibrina y la fibronectina) que aumentan con la inflamación. Por tanto, cuando los linfocitos T activados pasan cerca de estas regiones, sus integrinas se unirán con avidez a sus ligandos correspondientes, se pararán a lo largo del endotelio y facilitarán la entrada de las células en los tejidos. En conjunto, la respuesta a las quimiocinas y la mayor función de las integrinas lleva linfocitos activados a las regiones donde más se necesitan, las áreas de lesión tisular y de inflamación activa (fig. 21.4).

Interacciones intercelulares que favorecen el desarrollo de una respuesta inmunitaria

Los linfocitos T y B no actúan de forma aislada, sino que dependen mucho de su cooperación con las células del sistema inmunitario innato para ejercer su función (fig. 21.5). El ejemplo más obvio de esto es que los linfocitos T vírgenes solo se activan después de encontrar APC con el antígeno peptídico apropiado presentado por las moléculas del MHC correctas (para ese TCR). Sin embargo, es importante destacar que las APC proporcionan estructuras de la superficie celular que son cruciales para la activación y la modelación de la respuesta inmunitaria adaptiva. Uno de los descubrimientos más importantes relacionados con la biología de los linfocitos T provino de la observación de que la estimulación de los linfocitos T mediante una combinación péptido:MHC en las APC (denominada *señal 1*) no es suficiente para obtener una respuesta de linfocitos T y, de hecho, la estimulación de los linfocitos T solo mediante este mecanismo hace que los linfocitos T se vuelvan insensibles (anérgicos) de forma temporal o permanente. Por tanto, la activación de los linfocitos T requiere la estimulación del TCR en combinación con la unión de otros receptores de la superficie de los linfocitos T por ligandos presentes en las APC. Estos otros receptores se denominan en conjunto *receptores coestimuladores,* y la señal que proporciona su unión se ha denominado *señal 2.* La probabilidad de que se proporcione esta segunda señal necesaria aumenta mediante la estabilización de la interacción entre los linfocitos T y las APC. Esto se logra en parte por una señal de dentro hacia fuera del TCR que, al igual que las señales de las quimiocinas, aumenta la afinidad de las integrinas, como el antígeno 1 asociado a la función del linfocito (LFA-1) en los linfocitos T que, a continuación, se unen con más fuerza a sus ligandos, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en la APC[90].

La señal 2 más potente y mejor estudiada es la que proporciona el receptor coestimulador CD28. Sin embargo, además del CD28[91], hay varios receptores coestimuladores adicionales que sirven para reforzar o prolongar la activación de los linfocitos T, incluidas las proteínas de adhesión que estabilizan la interacción de los linfocitos T y la APC, otros miembros de la superfamilia del CD28[92] como el coestimulador del linfocito T inducible (ICOS, *inducible T cell co-stimulator*), así como varios miembros de la familia de proteínas coestimuladoras del TNF y del receptor para el TNF, como OX40 y 4-1BB. Se están realizando muchos estudios para comprender mejor la biología de estos receptores y sus ligandos, cuya expresión suele estar aumentada en las células activadas del sistema inmunitario innato.

Igual de importantes que las señales coestimuladoras de los linfocitos T son las que actúan para atenuar sus respuestas[93]. Los receptores inhibidores, como la proteína muerte celular programada 1 (PD-1, *programmed cell death 1*) y la proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA-4) comienzan a expresarse en los linfocitos T activados como forma de regular la magnitud de su respuesta. Las señales procedentes de estos receptores pueden interferir directamente con la señal positiva



● **Fig. 21.4** Migración de los linfocitos a los tejidos. En los sitios de infección, los macrófagos activados secretan citocinas que inducen la expresión de selectinas, ligandos de integrinas y quimiocinas en el endotelio del tejido. Los leucocitos son los primeros que se unen al endotelio del tejido mediante interacciones débiles con selectinas y ligandos de integrinas. Estas interacciones median el rodamiento de los leucocitos sobre la superficie del tejido bajo la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo. Las señales de quimiocinas inducen a las integrinas de los leucocitos a adoptar un estado de unión de afinidad alta, lo que da lugar a una adhesión firme de los leucocitos al endotelio y, en última instancia, a la migración al tejido infectado. (Adaptado de Abbas, *Cellular and Molecular Immunology*, 9e, fig. 3.3.)

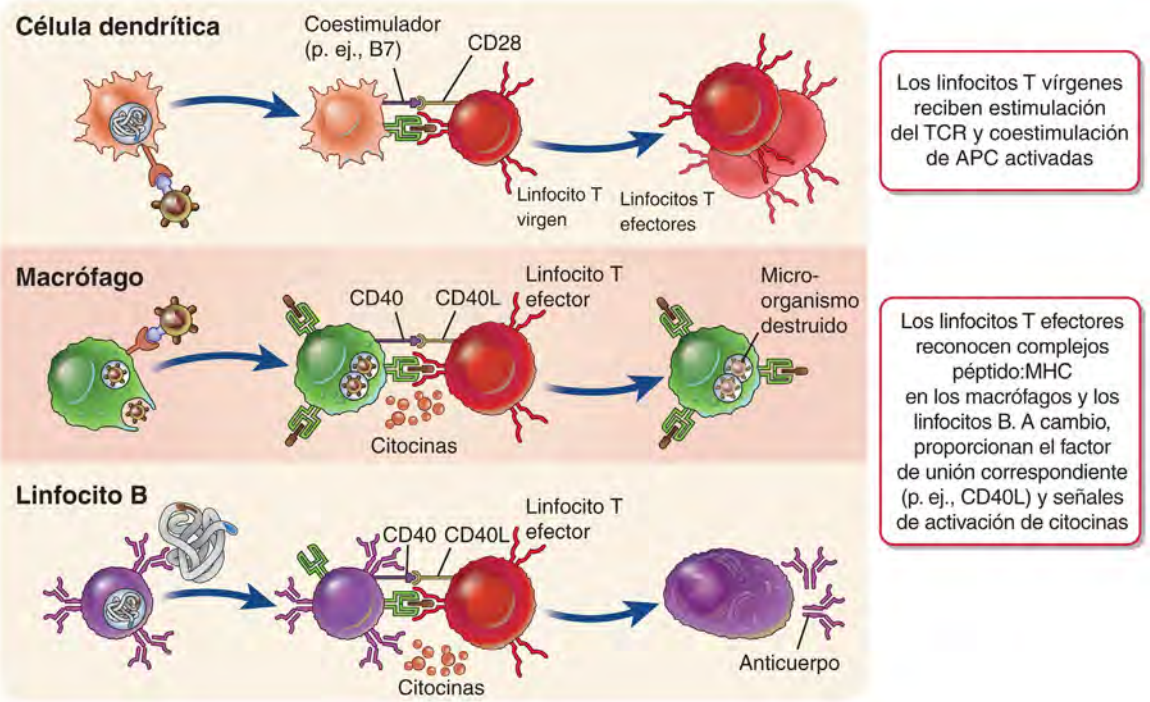
proporcionada por los receptores coestimuladores. Además, debido a que CTLA-4 se une a los mismos ligandos (B7.1 y B7.2) que CD28, CTLA-4 puede interferir directamente con la unión a CD28. Debido al potente impacto de las señales tanto coestimuladoras como inhibidoras sobre la homeostasis de los linfocitos T, no resulta sorprendente que el aumento o la limitación de la unión de estos tipos de receptores se esté buscando de forma activa como método para tratar trastornos inmunomediados y modular la respuesta inmunitaria al cáncer[94,95].

Además de las señales proporcionadas por el contacto intercelular directo, las células inmunitarias innatas elaboran un gran un gran número de citocinas, como IL-12 y otros mediadores solubles que se unen a receptores en los linfocitos T[96]. Estas citocinas, descritas a menudo como *señal 3,* tienen una influencia profunda en la magnitud y en el tipo de respuesta efectora de los linfocitos T que se manifestará. Al igual que sucede con las señales coestimuladoras frente a inhibidoras descritas previamente, las citocinas de las células inmunitarias innatas no siempre promueven respuestas inmunitarias. Existen muchas citocinas inhibidoras, de las que la IL-10[97] y el TGF-β[98] son clásicas, que suprimen la activación de las células inmunitarias adaptativas. Además, igual que el microambiente de citocinas generado por las células innatas dirige la diferenciación de los linfocitos T, las citocinas derivadas de los linfocitos T pueden influir en la función de las células innatas. Un ejemplo es la diferenciación de los macrófagos en los subtipos inflamatorio o supresor. Este proceso depende en parte del ambiente de citocinas generado por los linfocitos T en la vecindad[99]. A pesar de la complejidad de las citocinas y de sus funciones celulares, muchas se han convertido en dianas farmacológicas atractivas, de manera que la inhibición del TNF o de sus receptores es el tratamiento más eficaz hasta la fecha de las enfermedades reumatológicas inmunomediadas[100].

Los linfocitos T son la fuente principal de «cooperación» para los linfocitos B, a los que proporcionan tanto interacciones intercelulares como factores solubles necesarios para su activación. Los linfocitos B que han captado antígenos mediante sus BCR pueden procesar ese antígeno y presentarlo como complejos péptido:MHC clase II a los linfocitos T CD4+. A su vez, los linfocitos T CD4+ cooperadores proporcionan señales estimuladoras, de las que el ligando de CD40 (CD40L) tal vez sea la mejor descrita[101]. La unión al CD40 presente en los linfocitos B induce una serie de funciones del linfocito B, como la proliferación, el cambio de clase de inmunoglobulina y la hipermutación somática en las regiones variables del BCR que aumenta la afinidad de los anticuerpos en los centros germinales[63]. La expresión de CD40L también se acompaña de la secreción de una de una serie de citocinas derivadas de los linfocitos T (como la IL-4, un potente factor de proliferación de los linfocitos T), que dirigen a los linfocitos B a realizar el cambio de clase de sus inmunoglobulinas a isotipos específicos más adecuados para combatir la infección correspondiente. Además de proporcionar estimulación a los linfocitos B, la unión al CD40 presente en las células inmunitarias innatas también es crucial para generar una respuesta inmunitaria enérgica. Los macrófagos requieren la unión a su CD40 para la activación completa y el incremento de su actividad antimicrobiana, mientras que la unión al CD40 presente en las células dendríticas es una señal potente para su maduración final.

Las células inmunitarias innatas también pueden modular la respuesta del linfocito B mediante la modificación del microambiente de citocinas. Por ejemplo, la producción por las células innatas de interferones de tipo I puede hacer que los linfocitos B sean más sensibles a la estimulación del BCR[102], lo que potencia su activación, propiedad que puede influir de forma significativa en la gravedad de varias enfermedades reumatológicas. En otro ejemplo, en la médula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 21.5** Para las respuestas inmunitarias se requieren interacciones intercelulares. Se necesitan interacciones dependientes e independientes del contacto celular entre las células inmunitarias para la activación óptima de estas células y el desarrollo subsiguiente de una respuesta inmunitaria productiva. Aquí se ilustran tres de estas interacciones. Las células dendríticas actúan como potentes células presentadoras de antígeno a los linfocitos T vírgenes y proporcionan no solo los complejos péptido-MHC, sino también la coestimulación necesaria para la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T activados aumentan la expresión en su superficie de CD40L, que se une al CD40 presente en el macrófago y media la activación de estas células. A su vez, los macrófagos activados secretan citocinas que ayudan a dirigir la diferenciación de los linfocitos T. Algunas de las interacciones entre los linfocitos B y T son la presentación de complejos péptido:MHC por los linfocitos B a los linfocitos T y la provisión tanto del ligando correspondiente (CD40:CD40L) como de citocinas solubles de los linfocitos T para dirigir la producción de anticuerpos por los linfocitos B. (Adaptado de Abbas, *Cellular and Molecular Immunology*, 9e, fig. 6.2.)

ósea, los eosinófilos proporcionan a las células plasmáticas citocinas cruciales (APRIL e IL-6) para mantener su supervivencia a largo plazo, lo que sustenta la «memoria inmunitaria»[103].

Consecuencias del fracaso del desarrollo o de la activación del sistema inmunitario adaptativo

Los defectos del desarrollo o de la función de las células inmunitarias adaptativas tienen consecuencias graves para el huésped. Esto se ha demostrado tanto en modelos de animales experimentales como llamativamente en pacientes con anomalías genéticas o adquiridas en los compartimentos de linfocitos B y/o T. El conocimiento de las bases moleculares de estos trastornos ha proporcionado datos importantes sobre la biología fundamental del sistema inmunitario y de la patogenia de la enfermedad, y también ha mostrado posibles dianas para agentes farmacológicos que han demostrado ser muy eficaces en varios estados patológicos reumáticos (y de otro tipo).

Deficiencia e hiperactividad de los linfocitos B

La agammaglobulinemia ligada al X (de Bruton) fue descrita en 1952 como una inmunodeficiencia que afectaba a niños pequeños[104]. Este trastorno, la primera inmunodeficiencia identificada en pacientes humanos, se caracteriza por la falta de anticuerpos circulantes, lo que da lugar a infecciones bacterianas graves y frecuentes que pueden ser potencialmente mortales. Los estudios subsiguientes mostraron que la falta de anticuerpos se debe a la ausencia de linfocitos B maduros en estos pacientes. Desde la descripción de esta enfermedad, décadas de investigación han ofrecido datos sobre los eventos moleculares cruciales para el desarrollo de los linfocitos B y su activación subsiguiente. Entre estos descubrimientos se encontraba la identificación de enzimas clave que coordinan la función de los linfocitos B después de la unión del antígeno al BCR. Una de estas enzimas es una tirosina cinasa de proteínas esencial para que se produzca la señal de activación de los linfocitos B. Esta cinasa, denominada ahora *tirosina cinasa de Bruton* (BTK), actúa acoplando la vinculación del BCR estimulado con los eventos bioquímicos subsiguientes cruciales para la maduración y la división de los linfocitos B. La ausencia de BTK en pacientes con agammaglobulinemia de Bruton anula la capacidad del BCR de «producir señales», lo que detiene el desarrollo de los linfocitos B en una etapa temprana en la médula ósea[105,106].

Aunque se sabía desde hace mucho tiempo que la ausencia de anticuerpos circulantes en pacientes con agammaglobulinemia de Bruton podía remediarse mediante infusiones frecuentes de gammaglobulina intravenosa, la identificación de la base molecular de esta enfermedad ofrece nuevas oportunidades no solo para el tratamiento de esta enfermedad en particular, sino también más ampliamente para intervenciones terapéuticas. En la agammaglobulinemia de Bruton, el conocimiento de las bases moleculares de este trastorno sienta las bases para una posible curación mediante terapia génica sustitutiva. Aunque en la actualidad este modo de tratamiento no está aprobado, es probable que los avances en el campo permitan la corrección *ex vivo* del gen en células madre derivadas del paciente, con la infusión posterior en pacientes para la reconstitución con células progenitoras

hematopoyéticas propias corregidas[107]. Aparte de esto, sin embargo, el descubrimiento de la BTK y su papel esencial en la proliferación de los linfocitos B ya ha proporcionado una nueva vía para el tratamiento de pacientes con leucemias y linfomas de linfocitos B[108-110]. Los fármacos que interfieren con la función de la BTK, que se usan en clínica desde 2013, son en la actualidad una inmunoterapia eficaz firmemente establecida y han modificado de forma drástica la evolución de la enfermedad en un subgrupo de pacientes. Se están realizando muchos estudios para evaluar el uso de la inhibición de la BTK en las enfermedades reumáticas, en particular la artritis reumatoide, cuyos resultados se esperan en breve.

Durante muchos años, los biólogos de los linfocitos B han tratado de descubrir marcadores de superficie celular que identificasen de forma específica estos linfocitos para sus estudios. El antígeno de la superficie celular CD20 ha surgido como uno de estos marcadores, y el desarrollo de reactivos dirigidos contra esta proteína ha sido de gran utilidad para el estudio fundamental de la función de los linfocitos B. Debido a la importancia de los linfocitos B y de los anticuerpos en la patogenia de la enfermedad, los investigadores enseguida advirtieron que los anticuerpos anti-CD20 podían no solo identificar los linfocitos B para su estudio, sino también señalar los linfocitos B para su destrucción inmunitaria y con fines terapéuticos. Hace ahora más de 20 años que se dispone de anticuerpos anti-CD20 para la eliminación de los linfocitos B en el contexto de las neoplasias malignas de estos linfocitos[111]. En este periodo, las indicaciones para el uso de anticuerpos anti-CD20 han aumentado hasta incluir las enfermedades inmunomediadas que se desencadenan o se perpetúan por una hiperfunción de los linfocitos B, como la artritis reumatoide, la poliangitis microscópica y la granulomatosis con poliangitis[112]. Curiosamente, un efecto adverso que puede producirse con el tratamiento anti-CD20 es la hipogammaglobulinemia, el trastorno que en muchos sentidos nos puso sobre la pista del papel de los linfocitos B como linaje inmunitario crucial.

Deficiencia e hiperactividad de los linfocitos T

El papel esencial y no redundante del timo y de los linfocitos T derivados del timo en la defensa del huésped no se apreció hasta la década de 1960. Los estudios en ratones de Jacques Miller en 1961 mostraron que la timectomía neonatal provocaba la pérdida de los linfocitos T y una inmunodeficiencia simultánea[113]. Estos hallazgos se ampliaron a pacientes humanos a mediados de la década de 1960, con la identificación del síndrome de DiGeorge, un trastorno que incluye entre sus manifestaciones la ausencia congénita del timo, con la consiguiente carencia de linfocitos T circulantes. Los pacientes con síndrome de DiGeorge sufren infecciones graves, en particular debidas a patógenos intracelulares[114]. Estos hallazgos se ampliaron en «ratones desnudos» (atímicos), un modelo animal importante de deficiencia tímica. Los experimentos en sistemas de modelos murinos y la evaluación adicional de los pacientes con defectos de los linfocitos T estableció que el timo no es un órgano vestigial, sino que desempeña un papel crucial en la defensa del huésped como órgano de producción de linfocitos T.

Una derivada del papel central que desempeñan los linfocitos T en la defensa del huésped fue la descripción de pacientes con defectos de estos linfocitos. Algunos de estos pacientes tenían anomalías restringidas al compartimento de linfocitos T, mientras que otros mostraban una disfunción de varios linajes inmunitarios[115]. Esto puso de relieve algunas de las características comunes del desarrollo de las células inmunitarias, así como la interdependencia funcional de las células del sistema inmunitario. Por ejemplo, la pérdida de los linfocitos T impide que estos linfocitos «cooperen» con los linfocitos B, lo que se manifiesta por la disminución de la producción de anticuerpos y la ausencia casi completa de anticuerpos con cambio de clase. El aumento de nuestros conocimientos sobre la biología de los linfocitos T se siguió de una mayor apreciación de los distintos subgrupos de linfocitos T efectores. Este trabajo dio origen y se vio potenciado a su vez por el descubrimiento de pacientes con defectos selectivos de compartimentos de los linfocitos T. Un ejemplo clave de estos descubrimientos es la identificación de pacientes que presentan mutaciones en el gen *FOXP3,* necesario para el desarrollo de los linfocitos T reguladores, una subpoblación de linfocitos T cuya función es inhibir respuestas de otros linfocitos T efectores[116]. Se observó que la pérdida de linfocitos T reguladores es un factor causal de la amplia gama de trastornos autoinmunitarios devastadores que afectan a los pacientes con síndrome de alteración de la regulación inmunitaria-poliendocrinopatía-enteropatía ligado al X (IPEX, *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked*)[117].

Los descubrimientos relacionados con la biología de los linfocitos T y las propiedades específicas de su activación han dado lugar a muchas estrategias para aumentar o disminuir su función *in vivo* con el fin de mejorar la enfermedad. Por ejemplo, el conocimiento de la necesidad de coestimulación para la activación de los linfocitos T dio lugar a los reactivos que bloquean la interacción entre CD28 en los linfocitos T y su ligando en las APC. Este bloqueo disminuye la reactividad de los linfocitos T y se ha convertido en un tratamiento establecido para la artritis reumatoide[118]. En los últimos años también se ha visto un éxito considerable en el tratamiento del cáncer con los denominados *reactivos de bloqueo de punto de control.* En lugar de evitar la estimulación de los correceptores activadores, estos fármacos interfieren con la «ruptura» de la activación de los linfocitos T al bloquear la unión de los receptores de linfocitos T inhibidores a sus ligandos en las APC[119]. Como cabría esperar, uno de los efectos adversos observados con el bloqueo inmunoterapéutico del punto de control es la aparición de autoinmunidad, lo que subraya el precario equilibrio que debe mantener el sistema inmunitario para eliminar los peligros del huésped a la vez que garantiza la salud de los tejidos propios[120].

Conclusión

La inmunidad adaptativa es un componente esencial de la red finamente orquestada del sistema inmunitario que proporciona la defensa del huésped. Los linfocitos T y B desempeñan papeles no redundantes que actúan en colaboración con las células más antiguas en la filogenia del sistema inmunitario innato y protegen de forma colectiva a los individuos de una serie de peligros, que oscilan de los patógenos externos a la mutación y la lesión de una de las propias células. Mientras que el sistema inmunitario innato está preconfigurado para detectar patrones moleculares que indican peligro, el sistema inmunitario adaptativo evolucionó para ser muy específico y capaz de detectar cambios minúsculos que indican «ajenidad». Aparte de su especificidad y diversidad, el sistema inmunitario adaptativo posee memoria, de modo que los encuentros posteriores con los patógenos se resuelven con más rapidez y eficacia. La otra cara de la moneda del potencial del sistema inmunitario adaptativo de reconocer antígenos extraños es el riesgo de autoinmunidad, que requiere muchos mecanismos para lograr y mantener la tolerancia a lo propio.

Conocer la biología fundamental de las células inmunitarias adaptativas ha permitido apreciar mejor el modo en el que estos procesos pueden salir mal y dar origen a la destrucción tisular inmunomediada, que es un rasgo distintivo de muchos trastornos reumáticos. Los nuevos conocimientos que hemos adquirido sobre la función de las células inmunitarias adaptativas también han ofrecido informaciones importantes sobre nuevas estrategias para modular con fármacos la función inmunitaria. Esto ha dado lugar a avances terapéuticos notables para enfermedades importantes y ha abierto el camino a un progreso continuo en el diseño de nuevas terapias y la personalización de las que ya están disponibles para mejor provecho de nuestros pacientes. Sin embargo, comprender los efectos acertados y los efectos adversos peor explicados de muchos de estos fármacos novedosos requerirá más investigaciones sobre la biología fundamental de las células del sistema inmunitario adaptativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Flajnik MF, Kasahara M: Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures, *Nat Rev Genet* 11(1):47-59, 2010.
2. Parra D, Takizawa F, Sunyer JO: Evolution of B cell immunity, *Annu Rev Anim Biosci* 1:65-97, 2013.
3. Cooper MD, Herrin BR: How did our complex immune system evolve? *Nat Rev Immunol* 10(1):2-3, 2010.
4. Muthamilarasan M, Prasad M: Plant innate immunity: an updated insight into defense mechanism, *J Biosci* 38(2):433-449, 2013.
5. Buchmann K: Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals, *Front Immunol* 5:459, 2014.
6. Carmona LM, Schatz DG: New insights into the evolutionary origins of the recombination-activating gene proteins and V(D)J recombination, *FEBS J* 284(11):1590-1605, 2017.
7. Kaufman J: Unfinished business: evolution of the MHC and the adaptive immune system of jawed vertebrates, *Annu Rev Immunol* 36:383-409, 2018.
8. Boehm T: Design principles of adaptive immune systems, *Nat Rev Immunol* 11(5):307-317, 2011.
9. Saha NR, Smith J, Amemiya CT: Evolution of adaptive immune recognition in jawless vertebrates, *Semin Immunol* 22(1):25-33, 2010.
10. Alexander C, Rietschel ET: Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity, *J Endotoxin Res* 7(3):167-202, 2001.
11. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al: Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product, *J Immunol* 162(7):3749-3752, 1999.
12. Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al: Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS, *Nature* 514(7521):187-192, 2014.
13. Jung D, Giallourakis C, Mostoslavsky R, et al: Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus, *Annu Rev Immunol* 24:541-570, 2006.
14. Schatz DG, Spanopoulou E: Biochemistry of V(D)J recombination, *Curr Top Microbiol Immunol* 290:49-85, 2005.
15. Xing Y, Hogquist KA: T-cell tolerance: central and peripheral, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4(6), 2012.
16. Nemazee D: Mechanisms of central tolerance for B cells, *Nat Rev Immunol* 17(5):281-294, 2017.
17. Gascoigne NR, Rybakin V, Acuto O, et al: TCR signal strength and T cell development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 32:327-348, 2016.
18. Jordan MS, Boesteanu A, Reed AJ, et al: Thymic selection of CD4 + CD25+ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide, *Nat Immunol* 2(4):301-306, 2001.
19. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY: Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function, *Annu Rev Immunol* 30:531-564, 2012.
20. Walker LS, Abbas AK: The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery, *Nat Rev Immunol* 2(1):11-19, 2002.
21. Schwartz RH: T cell anergy, *Annu Rev Immunol* 21:305-334, 2003.
22. Gajewski TF, Meng Y, Harlin H: Immune suppression in the tumor microenvironment, *J Immunother* 29(3):233-240, 2006.
23. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al: Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab, *Cell* 171(4):934-949, 2017, e916.
24. Jenkins MK, Moon JJ: The role of naive T cell precursor frequency and recruitment in dictating immune response magnitude, *J Immunol* 188(9):4135-4140, 2012.
25. Heinzel S, Marchingo JM, Horton MB, et al: The regulation of lymphocyte activation and proliferation, *Curr Opin Immunol* 51:32-38, 2018.
26. Green DR, Droin N, Pinkoski M: Activation-induced cell death in T cells, *Immunol Rev* 193:70-81, 2003.
27. Zheng L, Li J, Lenardo M: Restimulation-induced cell death: new medical and research perspectives, *Immunol Rev* 277(1):44-60, 2017.
28. Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW: Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation, *Nat Immunol* 15(12):1104-1115, 2014.
29. Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, et al: Generation of memory B cells and their reactivation, *Immunol Rev* 283(1):138-149, 2018.
30. Weisel F, Shlomchik M: Memory B cells of mice and humans, *Annu Rev Immunol* 35:255-284, 2017.
31. Becattini S, Latorre D, Mele F, et al: T cell immunity. Functional heterogeneity of human memory CD4* T cell clones primed by pathogens or vaccines, *Science* 347(6220):400-406, 2015.
32. Hale JS, Youngblood B, Latner DR, et al: Distinct memory CD4+ T cells with commitment to T follicular helper- and T helper 1-cell lineages are generated after acute viral infection, *Immunity* 38(4):805-817, 2013.
33. Youngblood B, Hale JS, Kissick HT, et al: Effector CD8 T cells dedifferentiate into long-lived memory cells, *Nature* 552(7685):404-409, 2017.
34. Barnett BE, Ciocca ML, Goenka R, et al: Asymmetric B cell division in the germinal center reaction, *Science* 335(6066):342-344, 2012.
35. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J: A guide to immunometabolism for immunologists, *Nat Rev Immunol* 16(9):553-565, 2016.
36. Patel CH, Powell JD: Targeting T cell metabolism to regulate T cell activation, differentiation and function in disease, *Curr Opin Immunol* 46:82-88, 2017.
37. Klein Geltink RI, O'Sullivan D, Corrado M, et al: Mitochondrial priming by CD28, *Cell* 171(2):385-397, 2017, e311.
38. Böttcher J, Knolle PA: Global transcriptional characterization of CD8+ T cell memory, *Semin Immunol* 27(1):4-9, 2015.
39. Wherry EJ: T cell exhaustion, *Nat Immunol* 12(6):492-499, 2011.
40. Cooper MD, Peterson RD, Good RA: Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken, *Nature* 205:143-146, 1965.
41. Cooper MD, Raymond DA, Peterson RD, et al: The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken, *J Exp Med* 123(1):75-102, 1966.
42. LeBien TW, Tedder TF: B lymphocytes: how they develop and function, *Blood* 112(5):1570-1580, 2008.
43. Reth M: Antigen receptors on B lymphocytes, *Annu Rev Immunol* 10:97-121, 1992.
44. Stavnezer J, Guikema JE, Schrader CE: Mechanism and regulation of class switch recombination, *Annu Rev Immunol* 26:261-292, 2008.
45. Yoshida T, Mei H, Dörner T, et al: Memory B and memory plasma cells, *Immunol Rev* 237(1):117-139, 2010.
46. Methot SP, Di Noia JM: Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination, *Adv Immunol* 133:37-87, 2017.
47. Amigorena S: Antigen presentation: from cell biology to physiology, *Immunol Rev* 272(1):5-7, 2016.
48. La Gruta NL, Gras S, Daley SR, et al: Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors, *Nat Rev Immunol* 18(7):467-478, 2018.
49. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, et al: CD4*T cells: differentiation and functions, *Clin Dev Immunol* 2012:925135, 2012.
50. Mittrücker HW, Visekruna A, Huber M: Heterogeneity in the differentiation and function of CD8* T cells, *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 62(6):449-458, 2014.
51. Hardy RR, Hayakawa K: B cell development pathways, *Annu Rev Immunol* 19:595-621, 2001.
52. Reth M, Nielsen P: Signaling circuits in early B-cell development, *Adv Immunol* 122:129-175, 2014.
53. Rodewald HR: Thymus organogenesis, *Annu Rev Immunol* 26:355-388, 2008.
54. Love PE, Bhandoola A: Signal integration and crosstalk during thymocyte migration and emigration, *Nat Rev Immunol* 11(7):469-477, 2011.
55. Kreslavsky T, Gleimer M, Miyazaki M, et al: β-Selection-induced proliferation is required for αβ T cell differentiation, *Immunity* 37(5):840-853, 2012.

56. Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al: Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see), *Nat Rev Immunol* 14(6):377-391, 2014.
57. Anderson MS, Su MA: AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond, *Nat Rev Immunol* 16(4):247-258, 2016.
58. Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL: γδ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues, *Nat Rev Immunol* 17(12):733-745, 2017.
59. Crosby CM, Kronenberg M: Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells, *Nat Rev Immunol* 18(9):559-574, 2018.
60. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA: Functional asplenia in sickle-cell anemia, *N Engl J Med* 281(17):923-926, 1969.
61. Cyster JG: B cell follicles and antigen encounters of the third kind, *Nat Immunol* 11(11):989-996, 2010.
62. Heesters BA, Myers RC, Carroll MC: Follicular dendritic cells: dynamic antigen libraries, *Nat Rev Immunol* 14(7):495-504, 2014.
63. Victora GD, Nussenzweig MC: Germinal centers, *Annu Rev Immunol* 30:429-457, 2012.
64. Schulz O, Hammerschmidt SI, Moschovakis GL, et al: Chemokines and chemokine receptors in lymphoid tissue dynamics, *Annu Rev Immunol* 34:203-242, 2016.
65. Zhiming W, Luman W, Tingting Q, et al: Chemokines and receptors in intestinal B lymphocytes, *J Leukoc Biol* 103(5):807-819, 2018.
66. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD: Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity, *Annu Rev Immunol* 32:659-702, 2014.
67. Förster R, Davalos-Misslitz AC, Rot A: CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance, *Nat Rev Immunol* 8(5):362-371, 2008.
68. Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, et al: Follicular helper T cells, *Annu Rev Immunol* 34:335-368, 2016.
69. Grada AA, Phillips TJ: Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations, *J Am Acad Dermatol* 77(6):1009-1020, 2017.
70. Fu YX, Chaplin DD: Development and maturation of secondary lymphoid tissues, *Annu Rev Immunol* 17:399-433, 1999.
71. Gasteiger G, Ataide M, Kastenmüller W: Lymph node—an organ for T-cell activation and pathogen defense, *Immunol Rev* 271(1):200-220, 2016.
72. Lefrançois L, Puddington L: Intestinal and pulmonary mucosal T cells: local heroes fight to maintain the status quo, *Annu Rev Immunol* 24:681-704, 2006.
73. Kubo M: Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation, *Immunol Rev* 278(1):162-172, 2017.
74. Jones GW, Jones SA: Ectopic lymphoid follicles: inducible centres for generating antigen-specific immune responses within tissues, *Immunology* 147(2):141-151, 2016.
75. Corsiero E, Nerviani A, Bombardieri M, et al: Ectopic lymphoid structures: powerhouse of autoimmunity, *Front Immunol* 7:430, 2016.
76. Bird AK, Meednu N, Anolik JH: New insights into B cell biology in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 27(5):461-467, 2015.
77. Espitia-Thibault A, Masseau A, Néel A, et al: Sjögren's syndrome-associated myositis with germinal centre-like structures, *Autoimmun Rev* 16(2):154-158, 2017.
78. Cyster JG, Schwab SR: Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs, *Annu Rev Immunol* 30:69-94, 2012.
79. Pereira JP, Xu Y, Cyster JG: A role for S1P and S1P1 in immature-B cell egress from mouse bone marrow, *PLoS One* 5(2):e9277, 2010.
80. Proia RL, Hla T: Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy, *J Clin Invest* 125(4):1379-1387, 2015.
81. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al: Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis, *Nat Rev Drug Discov* 9(11):883-897, 2010.
82. Han Y, Li X, Zhou Q, et al: FTY720 abrogates collagen-induced arthritis by hindering dendritic cell migration to local lymph nodes, *J Immunol* 195(9):4126-4135, 2015.
83. Huang J, Zhang T, Wang H, et al: Treatment of experimental autoimmune myasthenia gravis rats with FTY720 and its effect on Th1/Th2 cells, *Mol Med Rep* 17(5):7409-7414, 2018.
84. Tsai HC, Han MH: Sphingosine-1-Phosphate (S1P) and S1P signaling pathway: therapeutic targets in autoimmunity and inflammation, *Drugs* 76(11):1067-1079, 2016.
85. Cyster JG: Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs, *Annu Rev Immunol* 23:127-159, 2005.
86. Vestweber D: How leukocytes cross the vascular endothelium, *Nat Rev Immunol* 15(11):692-704, 2015.
87. Luo BH, Carman CV, Springer TA: Structural basis of integrin regulation and signaling, *Annu Rev Immunol* 25:619-647, 2007.
88. Ginsberg MH, Partridge A, Shattil SJ: Integrin regulation, *Curr Opin Cell Biol* 17(5):509-516, 2005.
89. Rose DM, Alon R, Ginsberg MH: Integrin modulation and signaling in leukocyte adhesion and migration, *Immunol Rev* 218:126-134, 2007.
90. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS: T cell activation, *Annu Rev Immunol* 27:591-619, 2009.
91. Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al: CD28 Costimulation: From mechanism to therapy, *Immunity* 44(5):973-988, 2016.
92. Chen L, Flies DB: Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition, *Nat Rev Immunol* 13(4):227-242, 2013.
93. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, et al: Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family, *Immunity* 44(5):955-972, 2016.
94. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM: Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy, *Cancer Cell* 27(4):450-461, 2015.
95. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al: Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer, *Annu Rev Immunol* 34:539-573, 2016.
96. Lin JX, Leonard WJ: Fine-tuning cytokine signals, *Annu Rev Immunol*, 2019.
97. Saraiva M, O'Garra A: The regulation of IL-10 production by immune cells, *Nat Rev Immunol* 10(3):170-181, 2010.
98. Chen W, Ten Dijke P: Immunoregulation by members of the TGFβ superfamily, *Nat Rev Immunol* 16(12):723-740, 2016.
99. Geissmann F, Gordon S, Hume DA, et al: Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity, *Nat Rev Immunol* 10(6):453-460, 2010.
100. Croft M, Siegel RM: Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 13(4):217-233, 2017.
101. Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, et al: CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity, *Annu Rev Immunol* 22:307-328, 2004.
102. Domeier PP, Chodisetti SB, Schell SL, et al: B-cell-intrinsic type 1 interferon signaling is crucial for loss of tolerance and the development of autoreactive B cells, *Cell Rep* 24(2):406-418, 2018.
103. Chu VT, Fröhlich A, Steinhauser G, et al: Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow, *Nat Immunol* 12(2):151-159, 2011.
104. Bruton OC: Agammaglobulinemia, *Pediatrics* 9(6):722-728, 1952.
105. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases, *Nature* 361(6409):226-233, 1993.
106. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia, *Cell* 72(2):279-290, 1993.
107. Shillitoe B, Gennery A: X-linked agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era, *Clin Immunol* 183:54-62, 2017.
108. Ponader S, Burger JA: Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies, *J Clin Oncol* 32(17):1830-1839, 2014.
109. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med* 369(1):32-42, 2013.
110. Wang ML, Rule S, Martin P, et al: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma, *N Engl J Med* 369(6):507-516, 2013.
111. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL: Past, present, and future of rituximab-the world's first oncology monoclonal antibody therapy, *Front Oncol* 8:163, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

112. Schioppo T, Ingegnoli F: Current perspective on rituximab in rheumatic diseases, *Drug Des Devel Ther* 11:2891-2904, 2017.
113. Miller JF: Immunological function of the thymus, *Lancet* 2(7205):748-749, 1961.
114. Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome, *Immunol Rev* 287(1):186-201, 2019.
115. Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution, *Annu Rev Immunol* 22:625-655, 2004.
116. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3, *Science* 299(5609):1057-1061, 2003.
117. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al: The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3, *Nat Genet* 27(1):20-21, 2001.
118. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med* 349(20):1907-1915, 2003.
119. Sharma P, Allison JP: The future of immune checkpoint therapy, *Science* 348(6230):56-61, 2015.
120. van der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, et al: Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol* 12(10):593-604, 2016.

22

Autoinmunidad y tolerancia

DWIGHT H. KONO Y ARGYRIOS N. THEOFILOPOULOS

PUNTOS CLAVE

- La autoinmunidad abarca desde niveles fisiológicos de autorreactividad hasta enfermedades autoinmunitarias manifiestas, que reflejan en parte la complejidad del sistema inmunitario, la presencia de múltiples capas de mecanismos de tolerancia y la heterogeneidad genética.
- Las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse en función del grado de afectación de los órganos (desde específicas de órganos hasta sistémicas), de las necesidades del sistema inmunitario innato y de los mecanismos efectores. Sin embargo, cada tipo de enfermedad autoinmunitaria tiene características fisiopatológicas únicas.
- Los avances en la definición de los mecanismos subyacentes de las enfermedades autoinmunitarias se han facilitado en gran medida por la descripción de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.
- La susceptibilidad a la enfermedad autoinmunitaria es multifactorial, con participación de factores genéticos, ambientales, sexuales y otros. La predisposición genética desempeña generalmente una función central. Las contribuciones de estos factores son normalmente heterogéneas, parciales y aditivas, y pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad.
- Los modelos animales de autoinmunidad han contribuido a conocimientos fundamentales sobre los procesos genéticos, patológicos y de los mecanismos. No existen modelos animales espontáneos para la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias.
- El progreso en la definición de las vías ha identificado genes y moléculas clave en las enfermedades autoinmunitarias que ya son dianas en la práctica clínica o que resultan prometedores desde el punto de vista terapéutico.

Introducción

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un importante problema sanitario que afecta del 3 al 9% de la población general, y la reumatología, tal vez más que cualquier subespecialidad médica, aborda muchas de estas enfermedades, que pueden involucrar muy diversos sistemas orgánicos (tabla 22.1)[1-4]. En consecuencia, los reumatólogos tienen un gran interés en la definición de las causas y de la fisiopatología de la autoinmunidad y en la aplicación de esta información a la clínica.

El sistema inmunitario debe defenderse eficazmente contra muy diversos patógenos al tiempo que mantiene la tolerancia a los autoantígenos. Los avances recientes han comenzado a aclarar el modo por el cual se establece y mantiene este equilibrio y, lo que es más importante, han identificado muchos factores y procesos cruciales involucrados en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. Este capítulo ofrece una visión general de la autoinmunidad, abarcando la definición del término, los mecanismos generales de tolerancia de los linfocitos T y B, y el modo en que los factores genéticos y ambientales contribuyen a romper la tolerancia y provocar enfermedades. Se hace énfasis en las manifestaciones y los mecanismos relacionados con las enfermedades reumáticas.

Definición y clasificación de la autoinmunidad patógena

La autoinmunidad —es decir, la respuesta inmunitaria contra uno mismo— evoca el espectro del «horror autotóxico», un término acuñado por Paul Ehrlich a principios del siglo XX para describir las consecuencias de esta afección, percibidas como desastrosas[5]. De hecho, la autorreactividad tiene más matices, que van desde un bajo grado «fisiológico» de autorreactividad esencial para la selección de linfocitos y el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmunitario normal, hasta un nivel intermedio de autoinmunidad que se manifiesta como autoanticuerpos circulantes e infiltrados tisulares que no están asociados con las consecuencias clínicas de la autoinmunidad patógena relacionada con la disfunción o la lesión mediada por mecanismo inmunitario[6]. Desde el punto de vista clínico, es la transformación a autoinmunidad patógena la que diferencia la autorreactividad significativa de la no significativa.

El diagnóstico de una enfermedad autoinmunitaria se basa en la presencia de una enfermedad en la que interviene el sistema inmunitario adaptativo y que es causada por anticuerpos autorreactivos, linfocitos T, o ambos. Para muchas enfermedades autoinmunitarias frecuentes, las pruebas más definitivas de una causa autoinmunitaria han provenido de estudios que muestran la transferencia de la enfermedad por autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos y de modelos animales que presentan características concordantes. Sin embargo, no existen criterios universalmente aceptados, y algunas enfermedades menos caracterizadas que actualmente se consideran autoinmunitarias pueden obedecer a otras causas.

Un ejemplo de trastornos que presentan algunas características de autoinmunidad, pero son distintos en su patogenia son las enfermedades autoinflamatorias[7-15]. Estas enfermedades son predominantemente trastornos monogénicos infrecuentes caracterizados por episodios intermitentes de fiebre, erupción cutánea, serositis y artritis, causados por un espectro cada vez mayor de defectos en el control de las vías inflamatorias básicas. En esta categoría se incluyen la fiebre mediterránea familiar, las criopirinopatías, la hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recidivante, la urticaria familiar por frío, el síndrome de Blau, etcétera. Estos síndromes podrían considerarse parte de una definición más amplia de autorreactividad en la que las enfermedades autoinflamatorias mediadas totalmente por el brazo innato del sistema inmunitario comprenden un extremo del espectro, mientras que en el otro extremo estarían las enfermedades autoinmunitarias que requieren respuestas innatas y adaptativas. De hecho, la posibilidad de una demarcación menos estricta ha sido sugerida por trastornos como la enfermedad de Behçet, la artritis reumatoide juvenil sistémica y la enfermedad de Crohn, que parecen manifestar grados variables de características autoinflamatorias y autoinmunitarias. De forma similar, las interferonopatías, un subgrupo de las enfermedades autoinflamatorias causadas por mutaciones que alteran el procesamiento o la detección de los ácidos nucleicos

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 22.1 Enfermedades reumáticas autoinmunitarias

Artritis reumatoide
Artritis reumatoide juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Lupus neonatal
Esclerosis sistémica Síndrome de CREST
Síndrome de solapamiento
Síndrome antifosfolípido
Vasculitis Arteritis de células gigantes/polimialgia reumática Arteritis de Takayasu Granulomatosis con poliangitis Síndrome de Churg-Strauss Panarteritis nudosa Poliangitis microscópica
Polimiositis/dermatomiositis
Policondritis recidivante
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Kawasaki
Sarcoidosis

CREST, calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia.

citoplasmáticos, se asocian con niveles elevados de interferones (IFN) tipo I, patología asociada a IFN y manifestaciones similares al lupus[16,17].

Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser clasificadas como sistémicas o específicas de órganos en función de la extensión de su afectación clínica (tabla 22.2). La categoría sistémica incluye el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la esclerodermia, el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Sjögren primario, la dermatomiositis y las vasculitis sistémicas. En las enfermedades sistémicas, la autoinmunidad se centra en autoantígenos expresados de forma generalizada y la lesión del órgano final suele estar mediada por autoanticuerpos y, con menor frecuencia, por linfocitos T. Por el contrario, en enfermedades específicas de órganos, los autoanticuerpos son habitualmente específicos de células o tejidos en su localización o accesibilidad y la lesión o la disfunción de los órganos finales puede estar mediada por anticuerpos y/o linfocitos T. Algunos de los ejemplos más notables de este grupo, que abarca prácticamente todos los sistemas de órganos, son la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la esclerosis múltiple (EM), la neuromielitis óptica, la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática y la miastenia grave. Sin embargo, debe resaltarse que, aunque la distinción entre trastornos sistémicos y específicos de órganos proporciona un marco conceptual, la fisiopatología individual es más diversa de lo que supone esta simple clasificación. Las enfermedades autoinmunitarias también se clasifican por el tipo de reacción de hipersensibilidad en función del mecanismo de lesión mediada por el sistema inmunitario adaptativo[18], un tema que se tratará más adelante en este capítulo.

Modelos animales de autoinmunidad

Gran parte de lo que se conoce sobre el sistema inmunitario y la autoinmunidad se ha obtenido de estudios en animales, especialmente en ratones, ya que poseen un sistema inmunitario y una composición del genoma similar a los de los seres humanos. Existen muchos modelos autoinmunitarios bien descritos en los que los investigadores pueden manipular los genomas y los sistemas inmunitarios, probar intervenciones y modificar entornos. Los modelos animales de la enfermedad autoinmunitaria se pueden dividir en tres tipos principales basados en su origen: 1) espontáneo; 2) modificado genéticamente, y 3) inducido. Algunos de los modelos más notables y frecuentes se enumeran en la tabla 22.3.

Dentro del grupo espontáneo, se encuentran modelos de LES, AR y DMT1. Las cepas propensas al lupus desarrollan con frecuencia una nefropatía mediada por complejos inmunitarios y anti-ADN, pero también poseen características fenotípicas únicas y difieren en los genes que sustentan la susceptibilidad[19]. El modelo de artritis SKG es una artritis espontánea, inflamatoria y erosiva causada por una mutación *ZAP70* que, de forma similar a la AR, se asocia con el factor reumatoide (RF) y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA)[20]. La DMT1 se desarrolla en ratones diabéticos no obesos (NOD, *non-obese diabetic*) y en biocultivos en ratas (BB) como resultado de la destrucción de células β de los islotes[21].

El grupo genéticamente modificado, que engloba la sustitución genética transgénica específica (gen anulado o incluido) y ratones tratados con mutágeno *N*-etilo *N*-nitrosourea (ENU), es con diferencia el más numeroso, con más de 100 modelos diferentes de lupus y muchos modelos de enfermedades específicas de órganos, en concreto DMT1 y EM[19,21,22]. Los modelos de lupus, principalmente ratones con un gen único anulado o transgénicos, han proporcionado una gran cantidad de información relacionada con la tolerancia inmunitaria y la patogenia de la enfermedad. Algunos ejemplos son: 1) la confirmación de las asociaciones de genes de LES humanos y el esclarecimiento de mecanismos, como C1q y ratones con el receptor de Fc gamma IIb (FcγRIIb) anulado; 2) el descubrimiento de mecanismos novedosos como la regulación alterada del ARN mensajero (ARNm) en ratones transgénicos sanroque y miR-17-92, y 3) la identificación de nuevas vías relevantes para el tratamiento, como el factor activador de los linfocitos B de la familia del factor de necrosis tumoral (BAFF) transgénico.

Un ejemplo de un modelo de artritis creado por modificación genética es el ratón K/BxN, un híbrido B6xNOD que expresa un receptor de linfocitos T transgénico, denominado *KRN,* que reconoce un péptido de ribonucleasa bovina sobre H-2K[23]. Se desarrolla una artritis inflamatoria grave aguda en estos ratones que es causada por anticuerpos frente a la glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI), un antígeno que, aunque se expresa intracelularmente y de forma ubicua, es principalmente accesible a los anticuerpos en las articulaciones[24]. Aunque no hay evidencia de que los anticuerpos contra la GPI causen AR u otras artritis, el modelo ha sido útil para investigar los mecanismos inflamatorios de la artritis[25].

Otros modelos genéticamente modificados de artritis espontánea son el virus linfotrópico T humano (HTLV, *human T-lymphotropic virus*) 1 tax transgénico, el factor de necrosis tumoral (TNF) transgénico, el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra) transgénico y un mutante CD130 con ganancia de función añadida, el componente de señalización de receptores de varias citocinas como IL-6, IL-11, IL-27 y el factor inhibidor de la leucemia (LIF)[26]. Se han desarrollado varios modelos genéticamente modificados de enfermedad específica de órgano mediada por linfocitos T que consisten en linfocitos T transgénicos para el receptor de linfocitos T (TCR) que reconocen antígenos específicos de tejidos en órganos como los islotes cerebrales y pancreáticos o que emplean una versión ligeramente modificada en la cual los ratones son doblemente transgénicos tanto para un antígeno expresado en un tejido de interés como para el TCR correspondiente[27-30]. Al permitir el análisis de clones de linfocitos T autorreactivos únicos, estos modelos han proporcionado considerables conocimientos sobre los mecanismos de tolerancia y la fisiopatología de la enfermedad. De forma similar, se han desarrollado modelos de autorreactivos transgénicos de receptores de linfocitos B o modelos con genes añadidos que han sido cruciales para definir los mecanismos de tolerancia de los linfocitos B[31-37].

Los modelos inducidos engloban una amplia variedad de enfermedades tanto sistémicas como específicas de órganos. Los modelos de enfermedad sistémica estudiados con mayor frecuencia son la autoinmunidad inducida por tetrametilpentadecano (TMPD, también llamado *pristano*), la autoinmunidad inducida por mercurio y la enfermedad crónica del

TABLA 22.2 Clasificación, mecanismos y modelos de las enfermedades autoinmunitarias

Síndrome	Autoantígeno	Consecuencia	Tipo de hipersensibilidad[a]	Modelo animal (ejemplo)
Sistémico				
Síndrome aPL	β2-GP1 (apoH)	Trombosis vascular, abortos espontáneos recidivantes	II	(NZW × BXSB)F1
Vasculitis microscópica	p-ANCA (MPO)	Glomerulonefritis, vasculitis leucocitoclástica, mononeuritis múltiple, inflamación pulmonar	III	Anti-MPO
Granulomatosis con poliangitis	c-ANCA (PR3)	Vasculitis de riñón, vías respiratorias superiores y pulmones	III	Ninguno
Crioglobulinemia	Desconocido	Vasculitis cutánea, glomerulonefritis	III	MRL-*Fas*^{lpr}
LES	Antígenos nucleares y otros	Glomerulonefritis, lesiones cutáneas, artritis, lupus del SNC y otros	III	MRL-*Fas*^{lpr}, BWF1, BXSB, NZM2410
Esclerosis sistémica	Desconocido	Fibrosis de múltiples órganos	III	Ratón Tsk/+, inducido por bleomicina
AR[b]	RF complejos inmunitarios IgG, proteínas citrulinadas, otros antígenos articulares	Artritis y manifestaciones asociadas: nódulos reumatoideos, pulmón reumatoideo, síndrome de Felty	III	AIC, AIPG, AA, SKG, K/BxN, BxD2, proteína citrulinada-inmunizado con DR4-IE transgénico
Específicas de órganos				
Enfermedad de Graves	Receptor TSH	Estimulación del receptor; hipertiroidismo	II	TEA
Miastenia grave	Receptor de ACh	Bloqueo/modulación del receptor; parálisis neuromuscular	II	MGEA
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Antígeno de superficie de eritrocitos	Destrucción celular mediada por C′ y FcγR; anemia	II	NZB
Púrpura trombocitopénica idiopática	Integrina plaquetaria GpIIb:IIIa	Trombocitopenia; púrpura, hemorragia	II	(NZW × BXSB)F1
Síndrome de Goodpasture	Colágeno tipo IV[a] y otros antígenos de la membrana basal	Hemorragia pulmonar, glomerulonefritis	II	Anti-CIV, antilaminina
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica (Dsg3)	Lesiones cutáneas ampollosas	II	Anti-Dsg3
Lupus neonatal	Ro/La	LE cutáneo, bloqueo cardíaco	II	Anti-Ro52[316]
DMT1	Antígenos de células β pancreáticas	Inflamación de islotes pancreáticos, diabetes	IV	NOD, BB
Esclerosis múltiple	Antígenos del SNC; MBP, PLP, MOG en modelos animales	Inflamación progresiva del SNC y parálisis	IV	EAE, infección por el virus de Theiler

[a]Tipo de hipersensibilidad más probable.

[b]Tanto sistémicas como específicas de órganos.

AA, artritis adyuvante; *ACh,* acetilcolina; *AIC,* artritis inducida por colágeno; *AIPG,* artritis inducida por proteoglucanos; *ANCA,* anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *anti-CIV,* anticolágeno tipo IV; *anti-Dsg3,* antidesmogleína 3; *aPL,* anticuerpos antifosfolípido; *apoH,* apolipoproteína H; *AR,* artritis reumatoide; *β_2-GP1,* β_2-glucoproteína 1; *c-ANCA,* anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático; *DMT1,* diabetes mellitus tipo 1; *EAE,* encefalomielitis autoinmunitaria experimental; *Ig,* inmunoglobulina; *LE,* lupus eritematoso; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *MBP,* proteína básica de la mielina; *MGEA,* miastenia grave experimental autoinmunitaria; *MOG,* glucoproteína de oligodendrocitos de la mielina; *MPO,* mieloperoxidasa; *NOD,* diabéticos no obesos; *p-ANCA,* anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear; *PLP,* proteína proteolipídica; *PR3,* proteinasa 3; *RF,* factor reumatoide; *SNC,* sistema nervioso central; *TEA,* tiroiditis experimental autoinmunitaria; *TSH,* tirotropina.

Otras abreviaturas son cepas de ratones.

injerto contra el huésped[38-41]. Todos los modelos tienen similitudes con el LES humano en la producción de anticuerpos antinucleares y depósitos de complejos inmunitarios, pero difieren en la fisiopatología y la sensibilidad de la cepa. En los modelos inducidos de enfermedades específicas de órganos, un abordaje frecuente es la inmunización de los roedores con un antígeno propio o un péptido estrechamente relacionado o un antígeno extraño, además de un fuerte adyuvante, generalmente el adyuvante completo de Freund. Este enfoque hace posible inducir la autoinmunidad en prácticamente todos los sistemas orgánicos y producir enfermedades mediadas tanto por mecanismos celulares como humorales. Algunos de los modelos específicos de órganos estudiados con más frecuencia y desarrollados por este método son la artritis inducida por colágeno (AIC), la artritis inducida por proteoglucanos (AIPG) y la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE), pero existen muchos otros que están dirigidos frente al tiroides, los ojos, las gónadas, los nervios, la unión neuromuscular (receptor de acetilcolina), el músculo, el corazón,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 22.3 Lista parcial de modelos de enfermedades autoinmunitarias

Modelo	Enfermedad autoinmunitaria	Especie	Características notables
Variante espontánea			
MRL-Fas^{lpr}	LES	Ratón	Mutación Fas, defectos en la apoptosis, linfoproliferación, SLPA de contraparte humana
(NZB × NZW)F1	LES	Ratón	Predominio femenino
NZB	LES, AHAI	Ratón	Antieritrocitos
BXSB	LES	Ratón	Mutación Yaa (duplicación del cromosoma X y contiene el gen *TLR7* en el cromosoma Y)
(NZW × BXSB)F1	LES, SAP, PTI	Ratón	Anticardiolipina, antiplaquetas
BXD2	LES, AR	Ratón	Lupus y artritis inflamatoria
SKG	AR	Ratón	Mutación ZAP70
NOD	DMT1	Ratón	MHC (H-2^{g7}) similar a HLA que predispone a DMT1
BB	DMT1	Rata	Linfopenia
Modificado genéticamente			
C1q ko	LES	Ratón	Eliminación defectuosa de células apoptóticas
FcγRIIb ko	LES	Ratón	Altera la regulación de linfocitos B y CPA
BAFF Tg	LES	Ratón	Aumenta la supervivencia de linfocitos B
TLR7 Tg	LES	Ratón	Aumenta la supervivencia y activación de linfocitos B y DC
Ratones sanroque (gen *roquin*)	LES	Ratón	La mutación *Rc3h1* M199R aumenta la expresión de ICOS y la proliferación de linfocitos Tfh
miR-17-92 Tg	LES	Ratón	Autoinmunidad inducida por miARN
K/BxN, TCR Tg	AR	Ratón	Artritis mediada por anti-GPI
Ratones TCR Tg específicos para MBP	EM	Ratón	Encefalomielitis autoinmunitaria espontánea
Doble Tg: anti-GP TCR y promotor de la insulina-GP (GP = glucoproteína del VCML)	DMT1	Ratón	Los linfocitos T ignorantes Tg son activados por la infección por VCML, provocando insulitis y diabetes
Inducido			
Autoinmunidad inducida por TMPD (pristano)	LES	Ratón	Dependiente de IFN-α y TLR7
Autoinmunidad inducida por Hg	LES	Ratón, rata	Dependiente de IFN-γ
Enfermedad del injerto contra el huésped crónica	LES	Ratón	Linfocitos TCD4 del progenitor en F1
Artritis inducida por colágeno	AR	Ratón, rata	Autoinmunidad frente al colágeno tipo II
Artritis inducida por PG	AR	Ratón	Autoinmunidad frente a proteoglucano
Artritis adyuvante	AR	Rata	Artritis inflamatoria inducida por el adyuvante completo de Freund o por aceite mineral
DR4-IE transgénico inmunizado con proteína citrulinada	AR	Ratón	Autoinmunidad frente al fibrinógeno citrulinado o la enolasa (humana y bacteriana)
EAE	EM	Ratón, rata	Autoinmunidad frente a MBP, MOG o PLP en función del haplotipo del MHC
TEA	Tiroiditis	Ratón, rata	Autoinmunidad frente a la tiroglobulina
MGEA	MG	Rata	Autoinmunidad frente al receptor de acetilcolina

AHAI, anemia hemolítica autoinmunitaria; *AR,* artritis reumatoide; *CPA,* célula presentadora de antígenos; *DC,* célula dendrítica; *DMT1,* diabetes mellitus tipo 1; *EAE,* encefalomielitis autoinmunitaria experimental; *EM,* esclerosis múltiple; *GPI,* glucosa-6-fosfato isomerasa; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *ICOS,* coestimulador inducible; *IFN,* interferón; *ko,* gen anulado; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *MBP,* proteína básica de la mielina; *MGEA,* miastenia grave experimental autoinmunitaria; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *miARN,* micro-ARN; *MOG,* glucoproteína oligodendrocítica de mielina; *PG,* prostaglandina; *PLP,* proteína proteolipídica; *PTI,* púrpura trombocitopénica idiopática; *SAP,* síndrome antifosfolípido; *SLPA,* síndrome linfoproliferativo autoinmunitario; *TCR,* receptor de linfocitos T; *TEA,* tiroiditis experimental autoinmunitaria; *Tfh,* linfocito T cooperador folicular; *Tg,* transgénico; *TMPD,* 2,6,10,14-tetrametilpentadecano; *VCML,* virus de la coriomeningitis linfocítica.

la glándula suprarrenal, la vejiga, el estómago, el hígado, el oído interno, el riñón y la próstata. En ciertas cepas sensibles en ratas, también puede ser inducida una artritis erosiva inflamatoria progresiva llamada *artritis adyuvante* mediante la inyección intradérmica del adyuvante completo de Freund o de componentes del aceite mineral del adyuvante de Freund como TMPD. Otros modelos inducidos de artritis son la pared celular estreptocócica y la artritis inducida por antígeno[26]. La artritis caracterizada por hiperplasia sinovial y anquilosis se publicó en ratones transgénicos con el antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4-IE inmunizados con fibrinógeno citrulinado humano o enolasa[42,43].

Mecanismos de tolerancia

Los conocimientos crecientes sobre los mecanismos de diferenciación entre lo propio y lo no propio han surgido durante las últimas décadas en paralelo con el creciente conocimiento del sistema inmunitario. En 1960, el premio Nobel de Fisiología o Medicina fue concedido a Burnet y Medawar por promover el concepto crucial de que la tolerancia era impuesta por la supresión de clones de linfocitos autorreactivos durante el desarrollo temprano (es decir, la tolerancia central)[44,45]. El descubrimiento posterior de que los linfocitos B maduros experimentan hipermutación somática en la periferia llevó a la hipótesis de Bretscher y Cohn de que la producción de autoanticuerpos podría verse obstaculizada por la necesidad de que ambos compartimentos de linfocitos B y T rompieran la tolerancia[46]. En 1975, mientras estudiaban respuestas alogénicas, Lafferty y Cunningham propusieron que la activación de los linfocitos T involucraba el paso de una segunda señal que no necesitaba estar relacionada con el antígeno, lo que indicaba así la coestimulación de las células presentadoras de antígenos (CPA) como un factor crucial en la activación de linfocitos[47]. En 1987, la naturaleza de la necesidad de coestimulación, o doble señal, fue establecida adicionalmente cuando Jenkins y Schwartz demostraron que el acoplamiento del receptor de antígeno únicamente sin una segunda señal daba como resultado la inactivación funcional de los linfocitos T[48]. Un mecanismo para la diferenciación propio/ajeno fue posteriormente avanzado por Janeway en 1989 cuando formuló la hipótesis de que la CPA permanece quiescente a menos que sea activada por el acoplamiento de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) por productos microbianos[49]. Este concepto fue ampliado más adelante por Matzinger en 1994 a un «modelo de peligro» que incluye la activación del sistema inmunitario por factores tanto externos como endógenos asociados con el estrés y el daño tisular[50]. Estos modelos sentaron las bases de la visión actual, más compleja, de la discriminación propio/ajeno en la que se impone la tolerancia por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo a través de capas de mecanismos que ocurren en diversas etapas, denominadas «puntos de control de autotolerancia» a lo largo del desarrollo y activación de los linfocitos (tabla 22.4).

Reconocimiento de lo propio/ajeno específico de clones

A diferencia de las células inmunitarias innatas, que son activadas principalmente por PRR microbianos programados, los linfocitos tienen una especificidad amplia y, por tanto, la diferenciación de lo propio/ajeno debe ser implementada en el plano clonal. Para lograr este objetivo, los linfocitos T y B utilizan varios mecanismos, que pueden agruparse en tres estrategias generales. En primer lugar, el tipo de respuesta es controlado por la etapa de desarrollo. Por ejemplo, los linfocitos inmaduros responden a la estimulación firme del receptor del antígeno por la muerte celular, mientras que una señal similar en células maduras conduce a su activación. A través de este mecanismo, los clones autorreactivos son eliminados del repertorio de linfocitos nacientes antes de que puedan causar lesiones. En segundo lugar, la activación de linfocitos maduros necesita, además de la unión al receptor antigénico, una segunda señal coestimulante, cuya ausencia da como resultado anergia o muerte celular. En su mayor parte, este requisito limita la reactividad a lo propio porque las señales coestimulantes son proporcionadas en gran parte por las células del sistema inmunitario innato. En tercer lugar, los linfocitos son regulados estrechamente de varios modos mediante una lista bastante extensa de los factores moduladores necesarios para controlar los clones autorreactivos[51-53]. En los linfocitos B, pero no en los T, esto incluye una relación inversa entre la expresión del receptor de antígeno (inmunoglobulina [Ig] de membrana [IgM]) junto con la capacidad de flujo de calcio y el grado de autorreactividad[54].

Ejemplos de defectos que afectan a una amplia gama de otros receptores superficiales en linfocitos son aquellos con funciones de receptores prosupervivencia (IL-7R, receptor BAFF [BAFFR] e IL-2R), proapoptóticos (receptores TNF [TNFR], ligando Fas [FasL] y ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF [TRAIL]), coestimulantes (CD28, CD40 y receptores tipo Toll [TLR]), de diferenciación (IL-12R, IL-4R, receptor de IFN-γ [IFN-γR], IL-23R, receptor de ácido retinoico, receptores del factor de crecimiento transformador β [TGF-βRs], miembros de la familia de la molécula de activación de los linfocitos de señalización [SLAM]/proteína asociada a SLAM, OX40, y el coestimulador inducible [ICOS]/ligando del ICOS [ICOSL]), inhibidores (FcγRIIb, CD22, antígeno 4 [CTLA4] asociado a linfocitos T citotóxicos y proteína 1 de muerte celular programada [PD-1]), de modulación de la señal del receptor del antígeno (CD19 y CD45) y de activación (miembros de la familia SAP/SLAM), e influyen en el desarrollo de la autoinmunidad[19]. En conjunto, estos mecanismos de reconocimiento de lo propio/ajeno proporcionan los medios celulares básicos por los cuales los sistemas inmunitarios innato y adaptativo hacen tipos clones de linfocitos B y T tolerantes a autoantígenos y resistentes a enfermedades autoinmunitarias.

Sistema innato y tolerancia

Dada la función vital en el inicio y la modulación de las respuestas inmunitarias adaptativas, no es sorprendente que el sistema inmunitario innato influya marcadamente tanto en la tolerancia como en la autoinmunidad. De hecho, aunque sus contribuciones aún no han sido delimitadas, se han definido varios modos en los cuales el brazo innato influye en la autotolerancia.

En primer lugar, la activación del sistema inmunitario innato en circunstancias normales requiere normalmente la unión de los PRR microbianos, que dotan al sistema inmunitario de una forma directa y sencilla de diferenciar los antígenos extraños de los autoantígenos[55]. Los PRR reconocen estructuras comunes en los patógenos y también algunas automoléculas, como ciertos patrones moleculares asociados a daños (DAMP) —por ejemplo, proteínas del *shock* térmico[56]— que se liberan durante el estrés, la lesión o la muerte celular. Los PRR pueden clasificarse en función de su localización en los siguientes tipos: secretados (p. ej., colectinas, pentraxinas y ficolinas), transmembrana plasmática (p. ej., TLR, ciertos receptores de lectina tipo C y receptores de *N*-formilmetionina), receptores endosómicos (p. ej., TLR) y citosólicos (p. ej., receptores tipo del gen I inducible por ácido retinoico [RIG-I], receptores tipo NOD y receptores de ADN: IFI16, AIM2 y de la vía de la monofosfato de guanosina-monofosfato de adenosina cíclico sintasa [cGAS])-estimulador de genes de IFN [STING][57-59]. La importancia de este mecanismo se ilustra por el hallazgo de que la sobreexpresión de TLR7 por la duplicación de genes espontáneos o por abordajes transgénicos promueve la autoinmunidad sistémica[60]. Este resultado se debe a que ciertos PRR, como TLR7 y TLR9, que detectan igualmente los ácidos nucleicos extraños y los propios, evitan una exposición importante a los ácidos nucleicos endógenos en virtud de su ubicación en compartimentos subcelulares[61]. Sin embargo, en el caso de TLR7, su sobreexpresión permite que cantidades subestimulantes de ARN propio activen las células inmunitarias, eludiendo por tanto el requisito habitual de ARN procedente de la exposición microbiana.

En segundo lugar, algunas células del sistema inmunitario innato suprimen dinámicamente la activación del sistema inmunitario adaptativo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 22.4 Múltiples grados de tolerancia

Tipo	Tipo de célula	Lugar	Mecanismo
Compartimento central			
Tolerancia central	Linfocitos T	Timo	Primero supresión, anergia, posiblemente edición
	Linfocitos B	Médula ósea	Edición, anergia, supresión
Compartimento periférico			
Tolerancia de linfocito T inmaduro	Linfocitos B transicionales 1 (T1)	Periferia	Supresión, anergia tras la activación
Anergia periférica	Linfocitos T y B	Órganos linfoides secundarios y tejidos periféricos	La señal inadecuada induce la inactivación celular
Ignorancia	Linfocitos T; quizá linfocitos B	Órganos linfoides secundarios y periféricos	Insuficiente autoantígeno o coestimulación
Autoantígeno inaccesible	Linfocitos T y B	Órganos periféricos	Secuestro, encriptación
Regulación	Linfocitos T y B	Órganos linfoides secundarios y lugar de inflamación	Supresión por células reguladoras a través de señales intercelulares y citocinas
Supresión clonal después de la activación	Linfocitos T y B	Lugar de inflamación y órganos linfoides secundarios	Apoptosis causada por un declive de los factores de supervivencia
Desviación de citocinas	Linfocitos T	Lugar de inflamación y órganos linfoides secundarios	Diferenciación hacia subgrupos de Th menos patógenos
Hipermutación postsomática	Linfocitos B	Centro germinal	Linfocitos T CD4 cooperadores insuficientes, supresión (vía *Fas*)
Resistencia tisular	Linfocitos T y B	Tejidos periféricos	Señales intercelulares y citocinas inhibidoras
Mecanismos innatos			
Unión a PRR necesaria para la activación	Células innatas	Lugar de inflamación	Mecanismo simple para distinción propio/ajeno
Supresión de respuestas inmunitarias adaptativas	DC inmaduras y maduras	Lugar de inflamación y órganos linfoides secundarios	Entrega de señales inhibidoras y activación de Treg
Eliminación de células apoptóticas	Complemento, fagocitos	Tejidos periféricos	Retirada de posible material proinflamatorio y autoantígenos
Efectos mediados por el complemento sobre las respuestas adaptativas	Linfocitos, células innatas	Órganos linfoides secundarios y tejidos periféricos	Modulación de la activación

PRR, receptor de reconocimiento de patrones; *Treg*, linfocito T regulador.

bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, tanto las células dendríticas (DC) inmaduras como las maduras promueven la tolerancia mediante la inducción de linfocitos T reguladores CD4 (Treg) y otros mecanismos[62,63].

En tercer lugar, el fracaso de la eliminación rápida no inflamatoria de las células apoptóticas, otra función crucial del sistema inmunitario innato[64,65], puede dar como resultado un aumento del suministro de material autoantigénico como ácidos nucleicos, necrosis secundaria y liberación de factores proinflamatorios, lo que da lugar a autoinmunidad sistémica[66]. Por consiguiente, las deficiencias de varias moléculas clave de la eliminación de células apoptóticas se relacionan con la autoinmunidad, como: 1) los receptores Tyro3-Axl-Mer en los fagocitos que se unen, a través de Gas6 o de la proteína S, a la fosfatidilserina (PS) expuesta sobre las células apoptóticas[67]; 2) la proteína del factor de crecimiento epidérmico (EGF) 8 de la grasa de la leche (MFG-E8) que une la integrina $\alpha v\beta 3$ de los fagocitos y la PS de las células apoptóticas[68,69]; 3) Tim4 expresada en la superficie de macrófagos residentes que se une a la PS[70]; 4) la lipooxigenasa 12/15 que controla las subpoblaciones de macrófagos que fagocitan células apoptóticas[71], y 5) la IgM natural, el C1q o el receptor C1q (SCARF1) que se unen y mejoran la eliminación de las células apoptóticas[72-75].

En cuarto lugar, se ha involucrado a varios componentes del complemento directamente en la autoinmunidad. Por ejemplo, el LES se asocia con deficiencias de los componentes proximales de la vía clásica, como C1q, C4 y C2. Aunque el mecanismo de esta asociación es incierto, se han señalado a la eliminación defectuosa de material apoptótico/complejos inmunitarios y a un cambio en el umbral de activación de los linfocitos[76]. En el modelo de enfermedad de injerto contra huésped crónica del lupus, C1q también restringe la autoinmunidad al interactuar con la proteína mitocondrial y de la superficie celular p32/gC1qR para modificar el metabolismo celular y atenuar las respuestas de los linfocitos T CD8 a los autoantígenos[77]. Otro ejemplo es que la deficiencia de CD55 (o del factor acelerador de la desintegración), una proteína de la superficie celular que inhibe la activación del complemento, se asocia con una mayor respuesta de los linfocitos T y con el agravamiento de la neuroinflamación y del lupus en modelos animales[78,79].

En quinto lugar, el sistema innato podría ser una fuente importante de material autoantigénico. Por ejemplo, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), la estructura reticular que contiene material nuclear, extraídas por los neutrófilos para combatir la infección bacteriana, contienen una

colección irrefutable de autoantígenos modificados, pero hasta ahora su función en los pacientes debe establecerse con seguridad[80]. En muchos planos, el sistema inmunitario innato desempeña una función esencial para el mantenimiento de la tolerancia y el control de la autoinmunidad.

Tolerancia de los linfocitos T

Los linfocitos T son agentes cruciales no solo para la obtención sino también para la modulación de la tolerancia, con un alto grado de especificidad. Se han identificado varios mecanismos que se pueden dividir en tres áreas principales: tolerancia central, en la que los linfocitos T adquieren por primera vez su receptor de antígeno; tolerancia periférica, donde los linfocitos T encuentran antígenos no presentes en el timo, y regulación postactivación, donde clones de linfocitos T activados y expandidos sufren apoptosis o vuelven a su estado previo a la activación. La tolerancia central impone a los linfocitos T especificidades autorreactivas durante el desarrollo de los timocitos mediante mecanismos que utilizan principalmente la eliminación, en menor medida la anergia, y posiblemente la edición del receptor de la cadena α del TCR[81,82]. Este proceso, aunque muy eficaz, no es completamente eficiente, y los linfocitos T con autorreactividad —principalmente aquellos con una afinidad intermedia a baja por lo propio o los que reconocen los autoanticuerpos mal expresados en el timo— migran a la periferia en cantidades importantes. Esta filtración es probablemente necesaria para generar un amplio repertorio, pero posteriormente crea vulnerabilidad a la autoinmunidad y necesita mecanismos de tolerancia periféricos.

En la periferia, se han identificado múltiples mecanismos para evitar la autorreactividad. Entre ellos, una explicación común es que la mayor parte de los autoantígenos no están accesibles para desencadenar una respuesta, una situación que puede ser causada por la escasa abundancia, por características específicas del autoantígeno o por la ubicación. Este mecanismo está apoyado experimentalmente en el hallazgo de que los linfocitos T que expresan un TCR transgénico frente a ciertos antígenos específicos de tejidos no se eliminan ni activan, ni causan enfermedad autoinmunitaria. Sin embargo, estos denominados linfocitos T «ignorantes» son totalmente funcionales y responden al antígeno propio cuando se presentan en un contexto convencional[30,83]. Para algunos autoantígenos, como los expresados en la cámara anterior del ojo, en el sistema nervioso central (SNC) o en otros lugares llamados *sitios inmunitarios privilegiados* —como se definieron originalmente por su capacidad para aceptar aloinjertos— la resistencia a la autorreactividad también se debe en parte al secuestro anatómico causado por el acceso limitado de células sanguíneas y la ausencia de drenaje linfático convencional[84], aunque esto último no se acepta de forma universal[85,86]. Sin embargo, con las pruebas de imagen de mayor resolución se han identificado otras estructuras anatómicas que permiten la separación de las células inmunitarias respecto del cerebro, como las barreras de células endoteliales, epiteliales y gliales que establecen compartimentos en el SNC[85]. El secuestro es importante porque los linfocitos T son activados por primera vez en los órganos linfoides secundarios y posteriormente migran a los órganos diana, donde la reactivación por CPA locales y la producción de factores proinflamatorios conduce al daño tisular[87]. Sin embargo, el secuestro anatómico solo no es suficiente para que los tejidos soporten el privilegio inmunitario y, como se verá más adelante, estos sitios emplean varios mecanismos locales adicionales[88,89].

Otro mecanismo periférico es el paradigma de dos señales anteriormente mencionado, en el cual la activación de los linfocitos T necesita tanto la unión del TCR como una señal coestimulante proporcionada usualmente por CD28. Debido a que los dos ligandos de CD28, CD80 y CD86 se expresan principalmente a elevadas concentraciones en CPA expertas activadas, la presentación de autoantígenos por las CPA quiescentes conduciría a tolerancia. De hecho, las DC inmaduras promueven la tolerancia de esta manera presentando constitutivamente dosis bajas de autoantígenos en los complejos principales de histocompatibilidad (MHC), dando como resultado la muerte celular o la anergia de los linfocitos T correspondientes[90].

La tolerancia periférica también se mantiene mediante la supresión activa a través de células inmunorreguladoras del sistema inmunitario, entre las que los linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+$ son los mejor descritos[91-96]. Estos constituyen un subconjunto diferenciado de linfocitos T αβ generado en el timo (Treg tímico [tTreg]) o *Treg natural [nTreg])* o se diferencian en la periferia a partir de linfocitos T $CD4^+$ vírgenes o maduros expuestos a TGF-β (subgrupos Treg periféricos [pTreg] e inducidos [iTreg]). Los Treg se inducen por el desarrollo por el factor de transcripción forkhead boxP3 (FOXP3). Suelen expresar concentraciones elevadas de CTLA4 y del componente del receptor de IL-2, IL-2Rα (CD25), y necesitan IL-2 para su supervivencia. Los Treg participan en todas las respuestas inmunitarias adaptativas, son cruciales para mantener el grado adecuado de la respuesta inmunitaria y se activan al mismo tiempo que los linfocitos T convencionales. Se cree que la supresión está mediada en gran parte por la disminución inicial de la función de las DC a través de la activación de CTLA-4 y la reducción de la expresión de CD86/80 y, después, por la inhibición de la activación de los linfocitos T por competición por la IL-2, producción de citocinas inmunosupresoras (como TGF-β, IL-10 e IL-35) y expresión de moléculas de superficie inhibidoras (CD39, CD73, gen activador de linfocitos 3 [LAG3] e inmunorreceptor de linfocitos T con dominios Ig e ITIM [TIGIT])[95-97]. Estas acciones suprimen globalmente células inmunitarias e inflamatorias que están cerca de los Treg y con independencia de la especificidad de los linfocitos[98]. Los linfocitos Treg también muestran una adaptabilidad funcional que incluye su diferenciación en subconjuntos (Th1, Th2, Th17, Tfr)[99], similar a los linfocitos T CD4 efectores convencionales; aunque los Treg son un linaje muy estable, en ciertas condiciones se ha descrito la inestabilidad del linaje con conversión a linfocitos T CD4 convencionales[100-102]. Los subconjuntos de Treg residentes tisulares, además de su función inmunosupresora, expresan factores de transcripción específicos del tejido y elaboran mediadores que promueven la homeostasis y la curación en muchos componentes de sistemas orgánicos, incluido el tejido adiposo, los músculos, los pulmones, el intestino y la piel[99,103]. Otros linfocitos T con actividad reguladora en la autoinmunidad, como Tr1, Treg $CD8^+$, linfocitos T CD8 restringidos con Qa-1/HLA-E, y linfocitos Tγδ, pero están peor caracterizados[104-108]. Debido a la capacidad de los Treg para actuar sobre órganos o tipos de células específicos, incluidos los linfocitos específicos de antígeno, existe un interés considerable en la aplicación de varios tipos de estrategias con linfocitos T reguladores para tratar enfermedades autoinmunitarias[109-111].

Los tejidos en sí mismos también emplean mecanismos que suprimen la autorreactividad y contribuyen al establecimiento del privilegio inmunitario[112-114]. Estos tejidos pueden englobarse en cuatro categorías generales: primero, ciertos tejidos están revestidos por moléculas inhibidoras de la superficie celular, como las proapoptóticas FasL y TRAIL, inhibidoras de linfocitos y promotoras de Treg como PD-L2 y proteínas reguladoras del complemento, CD55 y CD46, que posiblemente pueden eliminar o impedir la activación de linfocitos T autorreactivos. En segundo lugar, ciertos tejidos secretan inhibidores solubles de la inflamación y de la activación inmunitaria. En concreto, en el humor acuoso del ojo existe un amplio espectro de estos factores como TGF-β, hormona estimulante de melanocitos α, péptido intestinal vasoactivo, proteína relacionada con el gen de la calcitonina, somatostatina, factor inhibidor de macrófagos e inhibidores del complemento. En tercer lugar, las células del estroma residentes en los ganglios linfáticos inducen la tolerancia de los linfocitos T CD8 que reconocen autoantígenos restringidos a tejidos periféricos[115,116]. Por tanto, se ha propuesto que las células estromales de ganglios linfáticos y tejidos pueden servir para proporcionar un medio de eliminación de linfocitos T que se unen a antígenos restringidos de tejidos no expresados en el timo. En cuarto lugar, la cámara anterior del ojo provoca un tipo único de alteración de la respuesta inmunitaria a través de un complejo proceso multisecuencial denominado «desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior» (ACAID) que da lugar a una respuesta destructora de tejidos menor y mitigada[88,114,117]. Aunque se creyó durante mucho tiempo que la ACAID era importante para la tolerancia, recientemente se ha argumentado que su función principal puede ser modular la respuesta inmunitaria para que el ojo pueda responder a la infección sin dañar su integridad[118].

Otro posible mecanismo periférico es una desviación inmunitaria en la cual la polarización alejada de un patrón de citocinas predisponente —como de un perfil Th1 a un perfil Th2— mediante la administración o el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bloqueo de citocinas específicas suprime el desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria[119]. De manera similar, la activación de los linfocitos T NK *(natural killer)* con α-GalCer, que induce la síntesis de IFN-γ, se asocia con el amortiguamiento de las respuestas efectoras Th1 y Th17 adaptativas y con la protección contra uveítis autoinmunitarias experimentales[120]. En estos modelos, los linfocitos T autorreactivos se activan, pero no sintetizan los factores proinflamatorios necesarios para el daño tisular.

Además de la tolerancia central y periférica, el sistema inmunitario también debe evitar la autoinmunidad mediante la supresión o eliminación de linfocitos T después de su activación o proliferación. Esta regulación está mediada por varios procesos, como la regulación positiva de receptores inhibidores como CTLA4 y PD-1[121], la expresión de receptores proapoptóticos como Fas, la síntesis de enzimas metabólicas como indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)[122] y la liberación de factores proapoptóticos intracelulares como Bim. Las deficiencias de estos mediadores que controlan la magnitud de las respuestas de los linfocitos T están asociadas con un crecimiento importante de las poblaciones de linfocitos y con grados variables de autoinmunidad. Esto se ha documentado con claridad por el desarrollo frecuente de enfermedades autoinmunitarias en pacientes oncológicos tratados con «bloqueo del punto de control», como los inhibidores de CTLA4 y de PD-1[123].

Tolerancia de los linfocitos B

Los linfocitos B no solamente son necesarios para la producción de anticuerpos, sino que sirven como CPA potentes para los linfocitos T y DC foliculares y también pueden actuar en la regulación[124,125]. Además, el agotamiento de los linfocitos B con rituximab es esperanzador incluso en enfermedades autoinmunitarias que se consideran mediadas por linfocitos T, como la DMT1[126] y la EM[127]. Por tanto, existe un interés notable para definir ambos mecanismos de tolerancia de linfocitos B y la función específica de la tolerancia de los linfocitos B sobre la enfermedad autoinmunitaria[128].

Sin embargo, antes de estudiar los mecanismos de tolerancia específicos, debe señalarse que el destino de los linfocitos B después de la unión de sus receptores de antígenos (BCR) depende en gran medida de la etapa del desarrollo, el contexto y la fuerza de la señal, y de la naturaleza del antígeno, probablemente más que en el caso de los linfocitos T porque los linfocitos B se someten a una selección menos estricta durante la tolerancia central. Se han identificado varios puntos de control considerados importantes para el control de los linfocitos B autorreactivos y el mantenimiento de la autotolerancia, entre los que se encuentran numerosos mecanismos centrales y periféricos similares a los descritos para los linfocitos T, así como algunos adicionales.

La tolerancia central de los linfocitos B tiene lugar en la médula ósea durante la transición desde linfocitos pre-B a B inmaduros a medida que expresan genes de Ig reorganizados en su superficie[129]. Parece que el mecanismo dominante para los linfocitos B con alta afinidad y el autoantígeno unido a la membrana es la edición de receptores (sustitución de la cadena ligera [L]) y, en menor medida, la supresión, mientras que los autoantígenos solubles inducen tanto la edición del receptor como la anergia[130,131]. Los linfocitos B anérgicos son detectables en la periferia como una población $IgD^{+}IgM^{-}$[132] o en los ratones como linfocitos B de transición esplénica 3 (T3)[133]. Poseen una vida corta, al menos en parte porque reducen el BAFFR, que es necesario para su supervivencia, lo cual los sitúa en desventaja frente a otros linfocitos B inmaduros, y son menos capaces de entrar en los folículos de los linfocitos B.

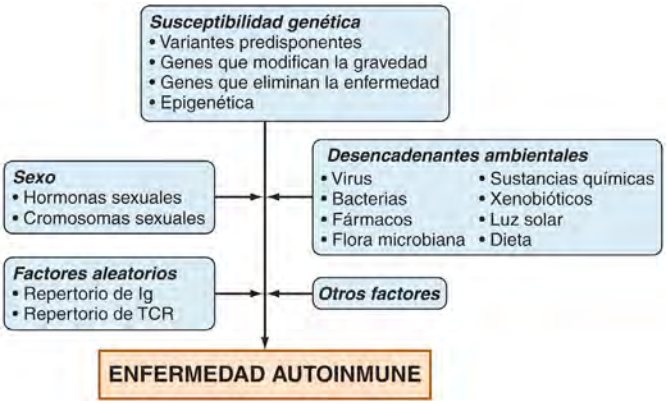
En la periferia, el punto de control de tolerancia más precoz se produce en la etapa B de transición 1 (T1) durante un intervalo de 2 días antes de la maduración a T2 y posteriormente a subgrupos de linfocitos B vírgenes[129,134-136]. Los linfocitos B T1 son la población inmediata de migrantes de médula ósea, un fenotipo inmaduro, y son dependientes de BAFF para la supervivencia. Es importante destacar que sufren apoptosis y no activación cuando se estimulan, lo que da lugar a la supresión de los linfocitos B que reconocen autoantígenos periféricos no expresados en el compartimento de la médula ósea. De este modo, este mecanismo, que es exclusivo de los linfocitos B, representa esencialmente una extensión de la tolerancia central a la periferia. Los linfocitos B autorreactivos también pueden regular a la baja su IgM superficial[54], lo que les permite escapar a la supresión y proporciona al huésped un repertorio más amplio a pesar del riesgo de autoinmunidad.

Otros mecanismos de tolerancia periférica se logran de la misma manera que los descritos anteriormente para los linfocitos T, pero difieren cualitativamente como resultado de distintas vías de diferenciación y diferencias en el reconocimiento de antígeno entre los linfocitos B y T, es decir, los BCR pueden unirse a prácticamente todos los linfocitos terciarios, mientras que los TCR se limitan a reconocer los complejos MHC/péptido propios en las superficies de las células huésped. En consecuencia, los linfocitos B pueden ignorar su autoantígeno correspondiente debido a la cantidad o el acceso insuficiente[31] o pueden sufrir anergia y, en última instancia, muerte celular si la unión del BCR ocurre sin coestimulación, es decir, sin dos señales[137].

Otro punto de control importante se produce durante las respuestas inmunitarias dependientes de linfocitos T, ya que los linfocitos B experimentan la maduración de afinidad en los centros germinales (CG) y adquieren nuevas especificidades que pueden incluir la autorreactividad. Las pruebas indican que la tolerancia en este momento es a menudo defectuosa en las enfermedades autoinmunitarias, ya que la mayoría de los autoanticuerpos han adquirido autorreactividad a través de la hipermutación somática y son activados por clase[138-140], dos indicadores de la maduración del CG. Aunque varios estudios han proporcionado ideas importantes sobre los procesos del CG que participan en la selección de clones de linfocitos B con alta afinidad por antígenos extraños, el modo en que se logra la tolerancia de los linfocitos B autorreactivos activados por clase sigue estando menos definido. Sin embargo, pruebas sólidas indican que: 1) los linfocitos B autorreactivos compiten mal por la ayuda de los linfocitos T afines, esencial para la supervivencia de los linfocitos B de los CG, ya que el BCR autorreactivo se uniría peor al antígeno original, lo que da lugar a una menor internalización del antígeno para su procesamiento y presentación a los linfocitos T[141-143], y 2) los linfocitos B que adquieren BCR con reactividad a los autoanticuerpos de membrana de alta densidad se eliminan mediante un mecanismo dependiente de Fas[144,145].

Teorías de la autoinmunidad

El desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias está influenciado por factores genéticos y, en diversos grados, por factores ambientales, sexo y otros, con pruebas actuales que apoyan un modelo en el que es necesaria la predisposición genética (fig. 22.1). Por tanto, las teorías de la autoinmunidad y de la pérdida de tolerancia están estrechamente entrelazadas con las influencias genéticas. Además, estas teorías también deben explicar cómo



● **Fig. 22.1** Etiología de las enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias suelen ser causadas por los efectos aditivos de factores ambientales que desencadenan la autoinmunidad, de sexo y otros relacionados con la autoinmunidad superpuestos a una predisposición genética subyacente importante. *Ig,* inmunoglobulina; *TCR,* receptor del linfocito T.

se rompe la tolerancia cuando se induce la autoinmunidad en animales por lo demás sanos. Al tener en cuenta estos dos factores y adoptar una perspectiva reduccionista, las teorías de la enfermedad autoinmunitaria pueden unificarse en dos mecanismos principales que representan los extremos de un continuo, y la mayoría de las enfermedades tienen algunos elementos de ambos. En un extremo, la pérdida de la tolerancia y la consiguiente enfermedad autoinmunitaria son causadas por defectos genéticamente impuestos de los mecanismos de tolerancia central y/o periférica, mientras que, en el otro extremo, la autoinmunidad surge de la respuesta inmunitaria convencional a autoanticuerpos para los cuales la tolerancia normalmente no está del todo establecida (tabla 22.5). En general, la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas son causadas por defectos de tolerancia, mientras que las enfermedades específicas de órganos pueden ser mediadas por cualquiera de los mecanismos.

Tolerancia defectuosa

Aunque se puede deducir que la pérdida de tolerancia subyace a la autoinmunidad, los defectos de tolerancia específicos que causan enfermedades autoinmunitarias comunes han sido difíciles de delimitar, presumiblemente a causa de pequeños defectos en múltiples puntos de control. Sin embargo, los estudios de enfermedades autoinmunitarias humanas y modelos animales monogénicos han identificado una amplia gama de defectos en las diversas capas de tolerancia central y periférica. Estos defectos son causados por diversas anomalías genéticas y están mediados por varios tipos de células linfocíticas y no linfocíticas. Se estudiarán algunos ejemplos representativos.

La tolerancia central es esencial para la eliminación de los linfocitos autorreactivos nacientes, por lo que no resulta sorprendente que la autoinmunidad pueda surgir a partir de una alteración de este proceso. Sin embargo, este mecanismo solo se ha establecido con firmeza después del descubrimiento de que las mutaciones del factor de transcripción denominado *regulador autoinmunitario* (AIRE), constituían la causa del síndrome poliglandular autoinmunitario 1 (APS-1, denominado también *poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica* [APECED]), una enfermedad hereditaria infrecuente asociada con destrucción multiorgánica autoinmunitaria mediada por linfocitos T[146-148]. Los ratones con deficiencia del gen *Aire* desarrollaron un sín-

TABLA 22.5 Mecanismos de autoinmunidad

Ejemplos	Enfermedad	Mecanismo
Tolerancia defectuosa		
Defectos centrales		
Deficiencia de AIRE	Síndrome de APECED	Fallo en la eliminación de linfocitos T autorreactivos a causa de expresión reducida de antígenos periféricos en el timo
Deficiencia de ZAP70	Artritis erosiva inflamatoria (ratones)	Activación defectuosa de linfocitos T y selección tímica
Defectos periféricos		
Deficiencia de FAS/FASLG	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	Apoptosis defectuosa
Mutación Rc3h1 (M199R)	Lupus (ratones)	El ICOS aumentado sobre los linfocitos Tfh promueve su proliferación
Deficiencia de TREX1 (DNasa II)	Síndrome de Aicardi-Goutières, lupus con eritema pernio	La acumulación de ADN intracelular induce la síntesis de IFN-α
Deficiencia de FOXP3	Síndrome de IPEX	Ausencia de linfocitos Treg
Deficiencia de PD-1	Lupus, miocarditis (ratones)	Tolerancia periférica de linfocitos T defectuosa
Activación de linfocitos no tolerantes		
Lesión penetrante	Oftalmía simpática	Liberación de autoantígenos en un medio inflamatorio
Infección por el virus de Coxsackie B	DMT1 (ratones)	Liberación de autoantígenos mediada por la infección en un medio inflamatorio
Inmunización con autoantígenos y coadyuvantes fuertes	EAE (ratones)	Activación de linfocitos T ignorantes
Citrulinación de proteínas	AR	Generación de nuevos autoantígenos
Estructura alterada del colágeno IV causada por uniones de sulfilimina	Síndrome de Goodpasture	Formación de nuevos autoantígenos conformacionales
Reactividad cruzada entre estreptococos del grupo A y antígenos cardíacos	Fiebre reumática	Mimetismo molecular
Linfopenia causada por síntesis de IL-21 asociada a la enfermedad	DMT1 (ratones NOD)	Proliferación homeostática inducida por linfopenia

ADN, ácido desoxirribonucleico; *AIRE,* regulador autoinmunitario; *APECED,* distrofia ectodérmica, candidiasis, poliendocrinopatía autoinmunitaria; *AR,* artritis reumatoide; *DMT1,* diabetes mellitus tipo 1; *DNasa,* desoxirribonucleasa; *EAE,* encefalomielitis autoinmunitaria experimental; *ICOS,* coestimulador inducible; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *IPEX,* desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; *NOD,* diabético no obeso; *PD-1,* proteína 1 de la muerte celular programada; *SLPA,* síndrome linfoproliferativo autoinmunitario; *Tfh,* linfocito T cooperador folicular; *Treg,* linfocito T regulador.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

drome similar causado por la reducción de la expresión de miles de genes de tejidos principalmente periféricos en el epitelio medular del timo y la consecuente falta de eliminación de los linfocitos T que reconocen esos productos génicos. Las pruebas indican que AIRE logra esta selectividad mediante la unión a ciertos complejos de transcripción represivos como MBD1-ATF7ip, que se dirige frente a dinucleótidos específicos metilados citosina-fosfatidilguanina (CpG) en regiones genéticas que codifican antígenos específicos de tejidos. Por tanto, parece que la principal función de AIRE es la de evitar la autoinmunidad mediante la supresión de los linfocitos T que reconocen autoantígenos de tejidos periféricos. El factor AIRE también promueve, a través de selección positiva, la producción tímica perinatal de linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+$ $Foxp3^+$ que expresan especificidades de antígeno periférico[149] (Treg, se describen más adelante) y muestra una expresión tímica sesgada por hormonas sexuales, de modo que las mujeres presentan una menor expresión de genes específicos de tejidos periféricos, en consonancia con su mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias[150]. Más recientemente, se ha observado que otros factores de transcripción, FEZF2 y PRDM1, también regulaban la expresión de antígenos específicos de tejidos periféricos en las células medulares del timo y prevenían la enfermedad autoinmunitaria en ratones[151,152].

Otro ejemplo de selección tímica alterada que conduce a la autoinmunidad, en este caso causada por un defecto intrínseco de los linfocitos T, es el ya mencionado modelo de artritis ZAP70[153]. Aquí, una mutación con deficiencia de la función en el dominio SH2 C-terminal de ZAP70, una tirosina cinasa de la familia Syk activada por el complejo de cadena ζ TCR, reduce la señalización de TCR, provoca defectos del desarrollo de linfocitos T convencionales y de nTreg en el timo, y aparentemente mejora la selección positiva de los linfocitos T autorreactivos[154]. Curiosamente, con el uso de varios ZAP70 mutantes, se demostró que la susceptibilidad a la artritis y a otras enfermedades autoinmunitarias se alteraba solamente por ligeras diferencias en la fuerza de señalización mediada por ZAP70, el trasfondo genético de la cepa y el tipo de exposición a PRR microbianos[154,155].

Para los linfocitos B, los principales defectos en la tolerancia central que conducen a la autoinmunidad han sido más difíciles de demostrar, y no se ha descubierto ningún equivalente similar al AIRE, presumiblemente porque los linfocitos B inmaduros continúan el proceso de selección durante 2 días después de la salida de la médula ósea, lo que permite la exposición directa a los antígenos periféricos. Sin embargo, la tolerancia central defectuosa de los linfocitos B en la autoinmunidad ha sido sugerida por el hallazgo de una mayor frecuencia de linfocitos B maduros vírgenes con autorreactividad en pacientes con LES y AR[156-158].

En la periferia, la deficiencia de FAS proporciona un ejemplo de tolerancia periférica defectuosa que promueve la autoinmunidad[159]. FAS es un receptor superficial proapoptótico que desempeña una función crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria mediante la eliminación de células no deseadas. Los defectos de FAS causan el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA, también llamado *síndrome de Canale-Smith*) y, en los ratones, la enfermedad linfoproliferativa (lpr), y ambos presentan agrandamiento masivo de los órganos linfoides secundarios causado principalmente por la acumulación de un subconjunto normalmente raro, llamado *doble negativo,* de linfocitos T que carecen de correceptores CD4 y CD8, junto con varias manifestaciones autoinmunitarias. Los ratones lpr presentan defectos en la eliminación de los linfocitos B que adquieren autorreactividad en la periferia, un proceso que normalmente ocurre en el CG durante la hipermutación somática[144]. Anomalías similares se encuentran en humanos y ratones con defectos en el ligando del FAS (FASLG)[160].

La tolerancia periférica también se rompe por la sobreexpresión de la molécula coestimulante ICOS en los linfocitos T foliculares (Tfh, *T follicular helper*) de ratones sanroque. Estos ratones tienen una mutación puntual en el gen *Rc3h1,* una ubicuitina ligasa tipo RING que deteriora su capacidad para degradar ICOS ARNm[161]. El aumento de expresión de ICOS promueve la proliferación de linfocitos Tfh y CG, la producción de IL-21 y la autoinmunidad[162].

Un ejemplo de una causa extrínseca a los linfocitos de pérdida de tolerancia y autoinmunidad es la deficiencia de la exonucleasa 1 de reparación 3' (TREX1, desoxirribonucleasa [DNasa] III). Se han involucrado las mutaciones con pérdida de función de TREX1 en el síndrome de Aicardi-Goutières, una encefalopatía progresiva infrecuente asociada con concentraciones elevadas de IFN-α en el líquido cefalorraquídeo y el lupus con eritema pernio, una forma rara de LES caracterizada por piel inflamada y dolorosa de color rojo azulado, habitualmente en áreas expuestas al frío[163-164]. Se cree que la autoinmunidad es causada por la acumulación intracelular de ADN monocatenario (ADNmc) derivado según los estudios de retroelementos endógenos normalmente degradados por TREX1, dando como resultado la activación del sensor STING de ADN intracelular y la consecuente superproducción de IFN-α[165-167]. Curiosamente, el ADN oxidado, que es abundante en las NET y en las lesiones de la piel inducidas por luz ultravioleta, es resistente a la degradación de TREX1 y puede promover la activación de STING y la producción de IFN tipo I[168], lo que indica que la vía TREX1 puede desempeñar una función más general en la patogenia del LES. La importancia de la eliminación del ADN en el lupus se revela también por la asociación de la deficiencia de DNasa I y DNasa 1L3 con el desarrollo de lupus en humanos y ratones[169-172].

Una regulación deficiente también puede provocar pérdida de tolerancia y enfermedad autoinmunitaria, como queda ilustrado por la ausencia de Treg[173,174]. En seres humanos, la deficiencia monogénica del gen *FOXP3,* que es necesario para el desarrollo de Treg, está asociada con síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), una enfermedad autoinmunitaria sistémica grave asociada con diarrea, dermatitis eccematosa y endocrinopatía que suele ser fatal en el primer año. Entre otras manifestaciones autoinmunitarias menos frecuentes de este síndrome se encuentran la DMT1, citopenias autoinmunitarias y nefritis. Se observan hallazgos similares en los ratones de fenotipo *scurfy,* que tienen una mutación espontánea que altera la función de *Foxp3*.

Autoinmunidad causada por activación de linfocitos T no tolerantes o parcialmente tolerantes

La otra gran teoría es que la autoinmunidad se desarrolla a través de la activación convencional de linfocitos T autorreactivos que no han sido suprimidos en el timo y permanecen ignorantes para el autoantígeno correspondiente después de la migración. Estos linfocitos T ignorantes, encontrados comúnmente en la periferia de seres humanos y animales sanos, pueden ser activados por el antígeno presentado por CPA profesionales en el contexto de un ambiente inflamatorio innato. Una vez activados, los linfocitos T son capaces de acceder a prácticamente todos los tejidos y, cuando se activan de nuevo localmente, pueden elaborar factores proinflamatorios, provocando el daño tisular[87]. La violación de la tolerancia por este mecanismo suele asociarse a enfermedades específicas de órganos, presumiblemente porque es menos probable que los antígenos específicos de tejidos se expresen en el timo. Esta teoría se apoya en el hallazgo de que la diabetes tipo 1 se evita en ratas BB y ratones NOD mediante el trasplante intratímico de islotes pancreáticos[175,176] o es inhibida en ratones NOD mediante la administración intratímica de ácido glutámico descarboxilasa (GAD), un autoantígeno principal de islotes β en este modelo[177,178]. De forma similar, la EAE puede evitarse mediante la administración intratímica del antígeno inmunizante, la proteína básica de mielina, o de su epítopo encefalitógeno principal[179], y la producción de autoanticuerpos puede retrasarse en ratones propensos al lupus después de inyecciones intratímicas de polinucleosomas[180]. Considerados en su conjunto, estos datos apoyan el concepto de que la autoinmunidad puede ser causada por la activación de linfocitos frente a autoantígenos que tenían una tolerancia central incompleta. Este mecanismo es similar al mecanismo subyacente al síndrome de APECED causado por la

deficiencia de AIRE, pero en este caso no se sabe que la tolerancia central sea defectuosa.

La rotura de la tolerancia por los linfocitos ignorantes depende de muchos factores, como: 1) la naturaleza del autoantígeno; 2) el grado de exposición al antígeno; 3) la afinidad del receptor del antígeno; 4) la frecuencia de linfocitos autorreactivos; 5) los tipos y grados de expresión de moléculas coestimulantes; 6) los perfiles de citocinas y quimiocinas, y 7) la presencia de inflamación[30,181-187]. También se debe señalar que, a pesar de la presencia de linfocitos que reconocen el autoantígeno, en condiciones normales los mecanismos de tolerancia periférica son difíciles de superar. En consecuencia, aunque los modelos autoinmunitarios experimentales son altamente reproducibles, requieren cantidades suprafisiológicas de antígeno autógeno, un fuerte adyuvante, haplotipos específicos de MHC y un fondo proclive a la rotura de la tolerancia. Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que la autoinmunidad no se desarrolla en la mayoría de los individuos y se refiere a la robustez del proceso de tolerancia que debe superarse. Aunque es difícil demostrar cuáles de estos mecanismos son aplicables en los pacientes, proporcionan marcos para comprender cómo puede desarrollarse la autoinmunidad, junto con orientaciones para el diseño de intervenciones.

Al igual que las respuestas inmunitarias en general, los factores clave para la iniciación de la autoinmunidad son los factores coestimulantes e inflamatorios innatos que promueven la activación inicial y la proliferación de los linfocitos autorreactivos vírgenes. Se piensa que este mecanismo contribuye a la respuesta autoinmunitaria mediante la liberación de autoantígenos después del daño o la muerte celular, el aumento de la expresión de MHC-péptido, la regulación positiva de factores coestimulantes y la activación de CPA expertas[182,183,188]. De hecho, la necrosis tisular moderada o grave se asocia con frecuencia con alguna prueba de autorreactividad, aunque esta rara afección vez progresa a enfermedad autoinmunitaria[189,190]. En las enfermedades autoinmunitarias, la lesión crónica de células y tejidos y la liberación continua de autoantígenos en condiciones favorables para la presentación del antígeno y la coestimulación promueven la propagación de epítopos y la activación de un repertorio en proliferación de linfocitos que reconocen autoantígenos más allá del autoantígeno iniciador[191,192]. Se piensa que este proceso explica al menos parcialmente el curso a menudo progresivo de la autoinmunidad. En general, estos y otros hallazgos apoyan la teoría de que, en ciertas condiciones como la infección o el traumatismo, se liberan los autoantígenos y, en presencia de factores inflamatorios y un sistema inmunitario innato activado, se produce el desencadenamiento y la proliferación de linfocitos ignorantes que reconocen autoantígenos que puede conducir a la enfermedad autoinmunitaria.

Además de la liberación de autoantígenos secuestrados, se ha formulado la hipótesis de que la activación inicial de los linfocitos no tolerantes tiene lugar de varios modos distintos. Algunos investigadores han indicado que la respuesta inicial puede estar dirigida hacia ciertos determinantes[193,194] basados en el concepto de «encriptación», esencialmente la presencia de una jerarquía de epítopos dominantes y crípticos en una proteína debido a diferencias en la afinidad de unión al MHC, al procesamiento de la proteína, la preferencia en la presentación por diferentes CPA y el repertorio de linfocitos T específicos de epítopo[192,195]. Por tanto, se piensa que, durante la selección del timo, se eliminan linfocitos T que se unen a los pocos epítopos dominantes, mientras que los que reconocen a los epítopos crípticos menos antigénicos, pero más abundantes, son preservados. Estos últimos linfocitos T migran a la periferia, donde pueden ser activados por el correspondiente epítopo críptico bajo ciertas condiciones de inflamación.

Otro mecanismo mediante el cual los autoantígenos pueden activar los linfocitos no tolerantes es a través de la producción de nuevos autoantígenos tras modificaciones postraduccionales o químicas. Un ejemplo destacado de este mecanismo es la formación de proteínas citrulinadas producidas por la eliminación de residuos de arginina por las enzimas peptidilarginina deiminasa (PADI). Varias proteínas citrulinadas no solo son los principales objetivos de los autoanticuerpos en un subconjunto de AR, sino que se piensa que desempeñan una función importante en la patogenia de la enfermedad[196-198]. La deficiencia de *L*-isoaspartato *O*-metiltransferasa (PIMT), que cataliza la reparación de proteínas de isoaspartilo (isoAsp) formadas por la conversión espontánea de ácido aspártico en su derivado isoAsp, también provoca la acumulación de proteínas isoAsp y el desarrollo de lupus en un modelo de ratón[199]. Además, en el modelo PL/J de EAE, la acetilación del péptido encefalitógeno Ac1-11 de la proteína básica de mielina (MBP) es necesaria para la activación de los linfocitos T incluso aunque el péptido no modificado se una al MHC[200]. Estos y otros estudios indican que las modificaciones de proteínas pueden generar nuevos epítopos directamente mediante la creación de nuevas estructuras como citrulina o indirectamente mediante la alteración de la unión al MHC o modificación de los sitios de procesamiento del péptido para producir autopéptidos nuevos y/o crípticos[201].

Los autoantígenos nuevos también pueden surgir a partir de cambios en la estructura general (p. ej., mediante la formación de inmunocomplejos inmunógenos que contienen IgG a partir de IgG monomérica soluble), no antigénica, los cuales pueden inducir factores reumatoides, anticuerpos contra la porción Fc de la IgG que se encuentra formando complejos[202,203]. Asimismo, en la enfermedad de Goodpasture, un cambio de configuración del colágeno tipo IV debido a los enlaces sulfilimina produce un nuevo objetivo para los autoanticuerpos patógenos, un mecanismo llamado *conformeropatía*[204].

Otro posible mecanismo para desencadenar la autoinmunidad en personas susceptibles es la proliferación homeostática inducida por la linfopenia de los linfocitos T[205,206]. La proliferación se produce debido a una mayor disponibilidad de citocinas promotoras de la supervivencia (IL-7, IL-15) que, combinadas con una unión de baja afinidad del TCR al autopéptido-MHC, inducen una proliferación de bajo grado sin activación completa. Por tanto, se planteó la hipótesis de que el requisito de autorreactividad podría dar lugar, tras repetidas rondas de linfopenia, a la proliferación preferencial de linfocitos T autorreactivos y, por consiguiente, a la autoinmunidad[205]. Esta hipótesis se apoya en la presencia de linfopenia en personas con ciertas enfermedades autoinmunitarias, como LES y AR, las manifestaciones autoinmunitarias en algunas inmunodeficiencias primarias con linfopenia, y varios modelos autoinmunitarios experimentales.

Además de los autoantígenos, los antígenos extraños con suficiente secuencia o similitud estructural pueden activar de forma cruzada no tolerante los linfocitos T (y B) de autorreconocimiento, un mecanismo denominado *mimetismo molecular*[207]. Para los linfocitos T, varios hallazgos apoyan esta posibilidad: 1) la reactividad cruzada requiere únicamente longitudes peptídicas cortas de 8 a 15 aminoácidos; 2) el reconocimiento de los linfocitos T es muy ineficiente, depende solamente de unos pocos residuos de aminoácidos clave, y es posible tener mimótopos sin aminoácidos idénticos en cualquier posición[208,209]; 3) la estimación de que un único linfocito T, a pesar de necesitar residuos de anclaje para unirse al HLA, puede reaccionar con 10^4 a más de 10^8 péptidos diferentes[210]; 4) los linfocitos T específicos de MBP clonados de pacientes con EM pueden ser estimulados por diversos péptidos microbianos[211,212], y 5) la infección por un virus de Theiler modificado que expresa un péptido externo de reacción cruzada (proteína IV de la proteasa de *Haemophilus influenzae* que comparte solamente 6/13 aminoácidos) indujo a los linfocitos T contra una proteína de la mielina, proteína proteolipídica (PLP), dando como resultado enfermedad autoinmunitaria del SNC[213]. Sin embargo, hasta la fecha no existen pruebas convincentes para conectar un mimótopo microbiano específico de linfocitos T a ninguna enfermedad autoinmunitaria[214,215].

Por el contrario, pruebas bastante sólidas indican que la mimetización molecular afecta a los linfocitos B autorreactivos en unas pocas enfermedades autoinmunitarias. Los mejores ejemplos son la reactividad cruzada de: 1) la adhesina bacteriana FimH con la proteína 2 de membrana lisosómica (LAMP2) en la glomerulonefritis necrosante focal pauciinmunitaria con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos[216]; 2) epítopo de hidrato de carbono de los estreptococos del grupo A, N-acetilglucosamina y proteína M con miosina cardíaca en la fiebre reumática[217],

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y 3) lipooligosacárido de *Campylobacter jejuni* con ganglиósido GM1 en nervios periféricos en el subtipo agudo de neuropatía axónica motora del síndrome de Guillain-Barré debido a un determinante idéntico, Gal β1-3 GalNAc β1-4 (NeuAc α2-3) Galβ[218,219]. En general, sin embargo, aunque el mimetismo molecular es una hipótesis atractiva, faltan pruebas de apoyo para la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias. Si esta situación se debe a problemas técnicos que impiden la detección, como múltiples mimótopos de diversas fuentes, diversos haplotipos HLA y la considerable plasticidad del receptor de linfocitos T, o si la mimetización es una causa poco frecuente de enfermedad autoinmunitaria, sigue siendo una pregunta abierta.

Mecanismos inmunitarios de inflamación y disfunción tisular

Los mismos mecanismos efectores utilizados por el sistema inmunitario para neutralizar los patógenos son explotados en la autoinmunidad para infligir una amplia gama de efectos deletéreos sobre las automoléculas, las células y los tejidos. Estos mecanismos se han agrupado ampliamente en los tipos de hipersensibilidad II a IV, que abarcan procesos mediados por anticuerpos, complejos inmunitarios y linfocitos T, respectivamente (v. tabla 22.2).

En las reacciones tipo II, los autoanticuerpos patológicos se unen a autoantígenos ubicados principalmente en las superficies celulares o en los tejidos y provocan enfermedad autoinmunitaria por tres mecanismos generales: 1) la alteración de la función del antígeno objetivo; 2) la promoción de la lesión o la muerte celular, y 3) la inducción de inflamación. El bloqueo o la mejora de la función de la automolécula representan un tipo especial de respuesta de hipersensibilidad tipo II en la que los autoanticuerpos solos son suficientes para producir manifestaciones autoinmunitarias. Entre los ejemplos se encuentran los anticuerpos contra el receptor agonista de la hormona estimulante del tiroides (TSH) de la enfermedad de Graves, que estimulan el crecimiento de tirocitos y la producción de hormona tiroidea, los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina que bloquean la transmisión neuromuscular en la miastenia grave, y los anticuerpos contra la β_2-glucoproteína I del síndrome antifosfolípido que alteran la regulación de la actividad anticoagulante[220]. La lesión o la muerte celular directa están mediadas por la unión de IgM o IgG a antígenos de superficie, que conduce a la lisis celular directamente por la activación del complemento o a la fagocitosis a través de la interacción de los fragmentos de C3 depositados con los receptores CR1 y CR3. La IgG unida también promueve la fagocitosis a través de su interacción con los receptores Fc. Entre los ejemplos se encuentran la anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia idiopática y la neutropenia autoinmunitaria. Por último, los anticuerpos unidos a antígenos tisulares promueven la inflamación mediante la activación del complemento, que genera el quimiotáctico C5a y fragmentos de C3 activadores de leucocitos, y por unión a FcγR, que activa leucocitos migrantes como neutrófilos y macrófagos, así como mastocitos y basófilos residentes en los tejidos. Estas células producen factores proinflamatorios que expanden aún más la respuesta inflamatoria mediante el reclutamiento y luego la activación de otros leucocitos circulantes.

Las respuestas tipo III son causadas por el depósito anómalo de complejos inmunitarios de anticuerpos IgG y antígeno soluble en los tejidos. Tales complejos, que también contienen fragmentos de complemento C3 unidos, son normalmente eliminados de la circulación por receptores del complemento sobre los eritrocitos y por receptores del complemento y FcγR sobre fagocitos mononucleares y plaquetas. Sin embargo, esta eliminación puede saturarse bajo ciertas condiciones como la producción sobreabundante o complejos inmunitarios compuestos de exceso de antígeno, donde una menor cobertura de anticuerpos reduce el depósito del complemento y la agregación de las regiones Fc, dando lugar a una eliminación menos eficaz. Una vez depositados en los tejidos, los complejos inmunitarios inician, a través de la activación del complemento y la unión a FcγR, las mismas cascadas inflamatorias que las respuestas tipo II. El LES y la AR son enfermedades autoinmunitarias mediadas por este mecanismo.

La hipersensibilidad tipo IV comprende la lesión de células y tejidos mediada por linfocitos T activados a través de su actividad citolítica en el caso de los linfocitos T CD8 o la producción de factores proinflamatorios principalmente por el subconjunto CD4. Aparte de las pruebas directas de este mecanismo en modelos animales usando abordajes que no son factibles en estudios humanos, entre las pruebas indirectas que apoyan este mecanismo están una mayor frecuencia de linfocitos T autorreactivos con función efectora en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, hallazgos inmunopatológicos similares a los modelos autoinmunitarios mediados por linfocitos T y la inhibición con agentes bloqueadores de linfocitos T como ciclosporina A[221]. La DMT1 y la EM son ejemplos de reacciones tipo IV.

Debe mencionarse que estas clasificaciones son generales y, para algunas enfermedades, el mecanismo efector subyacente puede ser más complejo. En la AR, por ejemplo, el mecanismo responsable de la lesión o disfunción probablemente involucra a más de un tipo de hipersensibilidad[222,223], mientras que, en otras, como el LES, diferentes manifestaciones clínicas están mediadas por diferentes mecanismos; por ejemplo, la enfermedad del SNC mediada por anticuerpos antineuronales es un proceso tipo II, mientras que la glomerulonefritis es tipo III[224-227]. Finalmente, para enfermedades como la dermatomiositis y la esclerosis sistémica, el tipo de mecanismo de mediación de la lesión tisular está por definir.

Fisiopatología de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias

Aunque los principios generales subyacentes a la pérdida de tolerancia y la autoinmunidad proporcionan un fundamento conceptual útil, las fisiopatologías reales indicadas por las pocas enfermedades autoinmunitarias mejor definidas son probablemente también el empleo de mecanismos específicos y únicos. Dos ejemplos notables de este fenómeno son la fisiopatología de la producción de anticuerpos antinucleares en el LES y el desarrollo de la artritis en la AR. Estos ejemplos serán estudiados brevemente en el contexto de su amplia relevancia en las enfermedades autoinmunitarias.

Hallazgos recientes sugieren un modelo de fisiopatología del LES que proporciona un mecanismo que explicaría por qué los anticuerpos antinucleares están prácticamente siempre presentes en el lupus a pesar de su notable heterogeneidad genética y clínica[60,228]. Primero, los linfocitos B autorreactivos se activan cuando los BCR autorreactivos se unen a antígenos que contienen ácido nucleico (nucleosomas, ADN mitocondrial oxidado[229], o ribonucleoproteína [RNP]) y los internalizan en el compartimiento de los endolisosomas, donde los ácidos nucleicos liberados se unen a TLR7 y TLR9 y proporcionan una segunda señal. Dichos linfocitos B activados actúan como CPA potentes para los linfocitos T y, después de la recombinación de cambio de clase, producen autoanticuerpos IgG. A continuación, las DC plasmocitoides (pDC) y DC se activan por un mecanismo similar después de la captación de complejos que contienen autoanticuerpos y ácido nucleico por FcγRIIA (FcγRIII en ratones). Se cree que la elaboración de citocinas promotoras de lupus como IFN tipo I y BAFF por pDC y DC, así como la presentación mejorada del antígeno, conducirán adicionalmente a pérdida de tolerancia, activación de linfocitos B autorreactivos y producción de autoanticuerpos, dando como resultado un bucle de amplificación. Por tanto, en las personas sensibles al lupus, el confinamiento de TLR de unión a ácido nucleico en los endolisosomas no es suficiente barrera para bloquear su activación por cantidades normalmente inocuas de ácidos autonucleicos. Este mecanismo proporciona una explicación de la elevada prevalencia de autoanticuerpos en el LES que se unen a ácidos nucleicos, como ADN, así como a antígenos asociados físicamente con ácidos nucleicos, como histonas, RNP, mieloperoxidasa (ANCA) y moléculas de superficie en

muchos tipos celulares, como plaquetas, linfocitos, neutrófilos e incluso eritrocitos. Los autoanticuerpos contra dianas de la superficie celular probablemente se induzcan por cuerpos apoptóticos que contienen ácidos nucleicos[230]. Es importante destacar que esta explicación señala la posibilidad de que otras enfermedades autoinmunitarias también puedan ser mediadas por PRR específicos[231,232].

La fisiopatología de la AR también implica vías comunes y específicas que, de forma conjunta, promueven la sinovitis inflamatoria en aproximadamente tres fases[233-238]; ello se describe mejor en el subgrupo de pacientes con ACPA HLA-DR1*401 (DR4), con enfermedad más grave. Se cree que la fase preclínica inicial, que puede ocurrir años antes del inicio de la artritis, involucra la activación de linfocitos T y B en sitios inflamatorios extraarticulares en los que las proteínas citrulinadas cíclicas (CCP) se producen en parte por la liberación de PADI de los granulocitos y monocitos apoptóticos. Se piensa que el epítopo compartido HLA-DRB1, que se une específicamente y que presenta autopéptidos citrulinados, predispone a este tipo de respuesta. Entre las dianas de ACPA se encuentran fibrinógeno, vimentina, α-enolasa y otros, y se cree que estos anticuerpos desempeñan un papel importante en la patogenia de la enfermedad, aunque el mecanismo sigue siendo incierto. Los desencadenantes específicos de la respuesta de los ACPA tampoco están firmemente establecidos, pero hay pruebas sólidas de que la inflamación de la mucosa causada por factores ambientales como el tabaquismo, la silicosis, la enfermedad periodontal y el microbioma intestinal es responsable del inicio de una respuesta limitada de ACPA cuyo alcance se expande de forma consistente con la progresión clínica.

La siguiente fase de artritis temprana «clínicamente evidente» se caracteriza por la localización de la respuesta inmunitaria y la inflamación en las articulaciones. Los complejos inmunitarios resultantes y los linfocitos T activados conducen a una estimulación adicional de macrófagos, fibroblastos sinoviales, células endoteliales, mastocitos, osteoclastos y plaquetas[239], junto con la producción ocasional de factores proinflamatorios como TNF, IL-1, IFN-γ, IL-17A, IL-23, quimiocinas, metaloproteinasas de matriz, osteopontina y muchas otras que contribuyen a la sinovitis, la formación de *pannus,* la erosión ósea y la destrucción del cartílago. De hecho, se han identificado poblaciones específicas de linfocitos T CD4 PD-1^{alto}CXCR5^{-} en la membrana sinovial y en la sangre periférica que expresan factores que promueven la ayuda de los linfocitos B y probablemente contribuyen a este proceso[240]. Esta actividad conduce a la tercera fase de AR «establecida», predominantemente inflamatoria y de lesión tisular mediada en gran medida por sinoviocitos tipo fibroblastos activados, que producen una amplia gama de mediadores proinflamatorios que promueven el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias circulantes y residentes[241]. También se ha señalado que la propagación de la artritis a las articulaciones no afectadas podría, de hecho, estar mediada por la transmigración de estas células sinoviales activadas por fibroblastos[242]. La fisiopatología del subconjunto ACPA de AR proporciona otro ejemplo de la colaboración de los brazos innatos y adaptativos del sistema inmunitario en la enfermedad autoinmunitaria, pero también presenta dos características singulares. En primer lugar, el autoantígeno principal, la proteína citrulinada, es un neoantígeno dirigido específicamente a esta enfermedad y, en segundo lugar, el daño tisular está mediado en gran medida por sinoviocitos similares a fibroblastos.

Genética de las enfermedades autoinmunitarias

Durante las últimas tres décadas hemos adquirido, a partir de estudios en seres humanos y animales, una buena perspectiva del cuadro genético responsable de la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias. Este progreso se vio enormemente facilitado por la disponibilidad de secuencias genómicas, una mejor definición de las variaciones genéticas y de haplotipos entre las poblaciones humanas, consorcios con grupos de pacientes e individuos de control hasta el año 2000, y numerosos avances importantes técnicos y analíticos[243,244]. En concreto, los estudios genéticos han progresado desde las pruebas de unos pocos candidatos específicos a polimorfismos hasta el análisis de genoma completo de cientos de casos de familias, e incluso, a mayor escala, los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*), con miles de casos[245,246]; ello ha permitido no solamente verificar las asociaciones genéticas conocidas, sino también capturar variantes predisponentes a la enfermedad con efectos leves. Combinados, estos enfoques han identificado más de 100 genes o locus candidatos en el LES y la AR, así como en otras enfermedades reumáticas como la esclerosis sistémica, la enfermedad de Kawasaki, la enfermedad de Behçet, espondilitis y vasculitis asociadas a ANCA (v. una revisión en refs. 247-260; http://www.genome.gov/gwastudies). Estos candidatos abarcan toda la gama de sistemas inmunitarios innatos y adaptativos, pero también incluyen algunos locus con genes de función inmunitaria desconocida. Por ejemplo, en el LES —una de las mejor definidas en el plano genético de todas las enfermedades reumáticas—, los genes candidatos están involucrados en la presentación de antígenos (HLA-DR3), la señalización de los receptores de linfocitos B y T (*PTPN22, BANK1* y *BLK*), la regulación de los linfocitos T cooperadores CD4 (OX40L, *TNFSF4* y *CTLA4*), la regulación mediada por linfocitos T *(PDCD1),* la señalización de citocinas *(STAT4),* el IFN y la señalización TLR7/9 (*IRF5, TNFAIP3, IRAK1, IRF7* y *TYK2*), la función del receptor Fc, uno de los cuales *(FCGR2A)* se ha involucrado en el transporte de inmunocomplejos que contienen ácido nucleico a endosomas que contienen TLR7/9, la función de los neutrófilos *(ITGAM),* la eliminación de los autoanticuerpos (*C1Q, C2* y C4), la eliminación del ADN intracitoplasmático *(TREX1),* y también varios locus que contienen genes sin conexión conocida con el sistema inmunitario o el lupus. En conjunto, estos candidatos proporcionan pistas sobre las vías específicas involucradas en el LES, que de hecho encajan bien con los estudios genéticos en ratones[19].

A partir de GWAS y otros estudios, incluidos los de modelos animales, se puede llegar a varias conclusiones generales sobre la susceptibilidad genética en las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes. En primer lugar, las enfermedades autoinmunitarias están asociadas con un gran número de genes de susceptibilidad que tienen impacto sobre una amplia gama de funciones inmunitarias, celulares y de órganos finales en vías que mejoran, modifican o incluso suprimen procesos fisiopatológicos relevantes.

En segundo lugar, existe una heterogeneidad genética considerable tanto en el plano individual como en el poblacional, con independencia de si el fenotipo es relativamente uniforme, como en la AR, o diverso, como en el LES. Por tanto, aunque existe un gran número de genes predisponentes, la presentación aislada de un subconjunto de estos suele ser suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Se desconoce si esta heterogeneidad es causada por variantes que afectan a unas pocas vías comunes o a numerosas vías únicas.

En tercer lugar, la gran mayoría de genes o locus candidatos tienen solamente efectos leves en comparación con la mayoría de los cocientes de posibilidades (OR, *odds ratio*) menores de 1,5, aunque en algunas enfermedades, en concreto en el LES, algunas variantes infrecuentes como la deficiencia de *C1Q* asociado con una incidencia de LES mayor del 90% y las mutaciones *TREX1* que dan lugar al lupus con eritema pernio se han identificado como altamente penetrantes. Aunque son raras y a menudo tienen presentaciones clínicas no típicas del LES, las enfermedades monogénicas similares al lupus han proporcionado información valiosa sobre la complejidad de las asociaciones de variación genética-fenotipo y los mecanismos patológicos relacionados[261]. Otro hallazgo destacado derivado del análisis GWAS es que, para la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, los alelos HLA tienen de forma más constante las magnitudes de efectos más elevadas o entre las más elevadas. Este hallazgo coincide con la función central de la presentación de antígenos y los linfocitos T en la dirección de la respuesta inmunitaria adaptativa hacia antígenos específicos. En general, sin embargo, para la mayoría de las variaciones candidatas, la definición del mecanismo y la demostración de una función en la enfermedad autoinmunitaria se verán obstaculizadas por la escasa magnitud del efecto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En cuarto lugar, algunos de los genes y locus variantes son compartidos por enfermedades autoinmunitarias, lo que indica mecanismos subyacentes comunes[262]. Ejemplos notables son la asociación de *PTPN22* con una amplia gama de enfermedades autoinmunitarias, como DMT1, AR, LES, artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Graves, esclerosis sistémica, miastenia grave, vitíligo generalizado y granulomatosis con poliangitis, pero no con EM[263] y la asociación de *STAT4* con AR, LES, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren[264,265]. Este hallazgo apoya la función de estos factores genéticos, ampliamente predisponentes, en la conocida incidencia de muchas enfermedades autoinmunitarias diferentes en algunas familias.

En quinto lugar, las variantes definidas de polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) común representan solamente una parte de la herencia general en las enfermedades autoinmunitarias, es decir, aproximadamente del 20 al 60%[243,244,266], de las cuales la región HLA normalmente representa una parte importante. Se han sugerido varias razones para la falta de herencia: 1) detección fallida debido al alcance inadecuado del SNP o a la presencia de variaciones genómicas promotoras de la enfermedad no SNP, como las variantes en el número de copias; 2) un gran número de variantes comunes con efectos modestos o marginales (OR, <1,1 a 1,2) que son indetectables a pesar del gran tamaño de los estudios, dado que la potencia estadística se reduce tanto por el tamaño pequeño del efecto como por la menor frecuencia de la variante en la población, y 3) variantes poco frecuentes (1-5%) o alelos de riesgo asociados a enfermedades infrecuentes (<1% de frecuencia). Como muestra de los obstáculos que deben superarse para identificar estas variantes raras en la escala del genoma completo, se estimó que se necesitarían 25.000 casos, además de un conjunto de replicación para un estudio con suficiente potencia[267]. En particular, para muchos rasgos, se ha sugerido que las variaciones comunes de nucleótido único con tamaños de efecto pequeños, por debajo de lo detectable mediante GWAS cuando hay tamaños de efecto grandes, explican la mayoría de la heredabilidad que falta[268]. Esta situación presentaría notables desafíos a la hora de definir con mayor precisión la susceptibilidad genética y de incorporar programas específicos de variantes génicas a la asistencia del paciente[269].

En sexto lugar, las variantes de SNP más comunes asociadas con enfermedades no afectan a las regiones de codificación, por lo que es difícil determinar si la variante de SNP es el cambio real asociado con la enfermedad. No obstante, algunas de ellas se han identificado dentro de las regiones reguladoras de genes relacionados con enfermedades e incluyen un subconjunto de potenciadores, denominados *superpotenciadores* o *potenciadores de segmento,* que pueden funcionar como factores de transcripción maestros determinantes del linaje que regulan la identidad celular[270]. Un ejemplo es la asociación de SNP en la región superpotenciadora de BACH2, un regulador de la activación los linfocitos T, con varias enfermedades autoinmunitarias como la AR, la enfermedad de Crohn, la EM y la DMT1[270]. Además, el inhibidor de la cinasa Janus (JAK) tofacitinib aprobado para el tratamiento de la AR alteró la expresión de genes de riesgo de AR dentro de nodos reguladores superpotenciadores predichos. Por tanto, una caracterización más precisa de las regiones potenciadoras y superpotenciadoras no codificantes para diferentes tipos de células inmunitarias y otras enfermedades autoinmunitarias podría proporcionar nuevos conocimientos sobre las vías fundamentales de la patogenia y con potencial terapéutico.

En séptimo lugar, la aplicación de la transcriptómica, el perfilado de alto rendimiento de casi todos los ARN, para células o tejidos de pacientes, es un enfoque potente que ha permitido la identificación de anas terapéuticas como IFN tipo I, IL-1 e IL-17 para enfermedades autoinmunitarias[271,272]. Esta tecnología, al definir los patrones amplios de expresión génica asociados con varios estados patológicos, permite avanzar tanto en la comprensión de la patogénesis básica como en muchas áreas de la práctica clínica, como el diagnóstico, la estratificación de pacientes y el seguimiento[271].

Por último, la información obtenida de los estudios genéticos hasta la fecha no ha sido útil para identificar a las personas con riesgo, y se cree que esta situación seguirá siendo así debido a los pequeños tamaños del efecto y a la frecuencia relativamente elevada de los alelos de riesgo conocidos combinados con un alcance incompleto de la herencia[244]. Sin embargo, estos datos y los nuevos enfoques basados en la tecnología han ayudado a definir vías relevantes para la enfermedad y, en ese contexto, han proporcionado pistas y respaldo para desarrollar estrategias terapéuticas.

Sexo y autoinmunidad

El importante sesgo de sexo femenino en la autoinmunidad se identificó pronto y se consideró una pista importante para la patogenia de la enfermedad[273]. Sin embargo, la fuerza de esta predilección varía entre los trastornos autoinmunitarios, con una prevalencia femenina en el rango del 80-95% para la tiroiditis, el LES, el síndrome de Sjögren y el síndrome antifosfolípido; en el rango del 60-75% para la AR, la esclerodermia, la miastenia grave y la EM; y cercana al 50% para la DMT1 y la miocarditis autoinmunitaria[274]. El motivo por el cual algunas enfermedades autoinmunitarias tienen una afectación mayor según el sexo que otras no se conoce, pero la ausencia de características comunes o distintivas en enfermedades con mayor predominio femenino señala la posibilidad de múltiples mecanismos.

De hecho, en diferentes grados dependiendo de la enfermedad, tanto las hormonas sexuales como los cromosomas sexuales se han involucrado en esta dicotomía[275-279]. En términos de hormonas sexuales, pruebas sólidas de estudios *in vitro,* animales y clínicos apoyan una función de los esteroides sexuales femeninos y masculinos en la modificación de la incidencia y la gravedad de la autoinmunidad. Por ejemplo, en personas con LES, tanto los estrógenos como la prolactina agravan la enfermedad. En estudios en animales, promueven la pérdida de tolerancia y la proliferación de las poblaciones de linfocitos B, que, para los estrógenos, también se asociaban con mayor supervivencia y mayor expresión de la proteína del linfoma 2 de linfocitos B (Bcl-2)[280]. Es importante destacar que los estudios de ratones propensos al lupus que involucran combinaciones de castración y reemplazo hormonal demostraron convincentemente un efecto promotor de enfermedad de las hormonas femeninas sobre la autoinmunidad sistémica espontánea[281].

La evidencia también respalda una función de los cromosomas sexuales sobre la susceptibilidad de la enfermedad autoinmunitaria. Las personas con síndrome de Klinefelter (XXY) tienen una incidencia de LES más elevada de lo esperado, mientras que existe menor incidencia contrastada en el síndrome de Turner (XO)[282,283]. Además, utilizando la manipulación genética y gonadal en ratones que permitió la comparación directa de los efectos de uno o dos cromosomas X en la autoinmunidad, la susceptibilidad a EAE en ratones SJL y lupus inducido por TMPD se demostró que era más grave en ratones con XX[284.285]. Otro posible factor contribuyente es la expresión bialélica del gen de riesgo de lupus previamente mencionado, TLR7, en algunos linfocitos B, monocitos y pDC debido a la inactivación incompleta del cromosoma X a nivel de células individuales en las mujeres[286]. La expresión bialélica en linfocitos B se correlacionaba con la presencia de una mayor cantidad de proteína TLR7, mayor respuesta al ligando de TLR7 y una propensión al cambio de clase, hallazgos que respaldan una mayor predisposición al lupus.

La influencia del sexo en la respuesta inmunitaria al microbioma y otros factores ambientales también se ha implicado en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias[277,287]. Por tanto, la contribución aditiva de varias hormonas sexuales, el número o la magnitud de la inactivación de los cromosomas X y los tipos de interacción con el entorno, en lugar de un solo factor, modulan las diferencias globales de predisposición en función del sexo.

Microorganismos y otros desencadenantes ambientales

Como ya se ha comentado previamente, una evidencia considerable indica que los factores ambientales pueden ejercer diversos grados de influencia sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Se ha

documentado un claro efecto causal en algunos trastornos, mientras que la baja concordancia (del 20 al 50%) entre gemelos monocigóticos en enfermedades autoinmunitarias comunes apoya la presencia de un componente ambiental importante. Sin embargo, los factores ambientales específicos y la medida en que contribuyen a la inducción y agravamiento de la enfermedad siguen siendo en gran parte desconocidos para la mayoría de los trastornos autoinmunitarios. Los motivos de esta falta de conocimiento son muy variados y, en función de la enfermedad, pueden incluir factores causales ambientales insospechados o desconocidos, múltiples factores independientes, factores aditivos que contribuyen a pequeñas porciones acumulativas del efecto ambiental global, un intervalo muy variable o prolongado entre la exposición y el inicio de la enfermedad, y una baja incidencia de enfermedad autoinmunitaria después de la exposición. Además, otro impedimento general es la dificultad de probar la causalidad con datos epidemiológicos. Debido a estas dificultades, los estudios en animales han sido inestimables para permitir la experimentación controlada, y gran parte de lo que sabemos sobre los mecanismos lo hemos aprendido a través de este enfoque.

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, se ha involucrado a una amplia gama de factores ambientales, aunque con distintos grados de fiabilidad[288]. Particularmente, los más destacados son la infección y la exposición a los productos microbianos, que los modelos epidemiológicos y animales indican que pueden mejorar o inhibir la autoinmunidad en función del tipo de exposición y la enfermedad[289,290]. Entre los ejemplos reumáticos están la artritis reactiva después de ciertas infecciones entéricas, la artritis crónica de Lyme provocada por *Borrelia burgdorferi* y la asociación de *Porphyromonas gingivalis* oral (que expresa una PADI que puede citrulinar proteínas) con la AR. Varios mecanismos mediante los cuales se cree que los microorganismos inducen o agravan la autoinmunidad son: 1) mimetismo molecular[217]; 2) activación casual de linfocitos T autorreactivos por CPA activadas por patógenos[291,292]; 3) inflamación del tejido diana y liberación de autoantígenos inmunitariamente ocultos[293]; 4) producción de citocinas promotoras de la enfermedad, como IFN-α[60,294]; 5) la expansión de células inmunitarias patógenas, como linfocitos T Th17 y DC plasmocitoides[292,295-297], y 6) la liberación de metabolitos que afectan a las frecuencias de linfocitos T autorreactivos y reguladores o a la inflamación[298,299].

La inhibición de enfermedades autoinmunitarias por patógenos fue sugerida inicialmente por pruebas epidemiológicas en personas con DMT1 y EM de forma coherente con la «hipótesis de higiene» —es decir, la menor incidencia de carga infecciosa es responsable de una incidencia creciente de enfermedades alérgicas y autoinmunitarias en los países occidentales[300,301]—. Desde entonces, este concepto ha sido apoyado por datos epidemiológicos y experimentales adicionales, aunque los patógenos microbianos, el tipo de exposición y los mecanismos siguen siendo en gran medida desconocidos. Los estudios de DMT1 en ratones NOD, que empeoran en condiciones de limpieza y mejoran con la exposición a productos microbianos, demostraron que las alteraciones de la microbiota intestinal, que puede interactuar y modular el sistema inmunitario e inflamatorio del huésped, podrían justificar una parte importante de los efectos ambientales e incluso tener influencia en el sesgo del sexo femenino[302-305]. Muchos de estos mecanismos no requieren un patógeno específico, pero pueden ser mediados por un amplio espectro de organismos. Además, en algunos modelos animales, la enfermedad autoinmunitaria se desarrolla bajo condiciones libres de gérmenes, excluyendo así la necesidad absoluta del ambiente microbiano o la infección. En este caso, se podría deducir que el desencadenante es proporcionado por lo propio, probablemente los productos derivados de la lesión celular. Entre los ejemplos están la DMT1 en ratones NOD y BB, APECED en ratones deficientes en *Aire,* IPEX en presencia de deficiencia de Foxp3 y lupus en ratones MRL-lpr[306-310]. Curiosamente, sin embargo, en ratones MRL-lpr, la adición de una dieta filtrada que contiene menos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) reduce la gravedad de la enfermedad. Este hallazgo indica que los productos microbianos afectan al menos parcialmente a la susceptibilidad a la enfermedad en este modelo y apunta a la dificultad de excluir completamente una función de los microorganismos.

Por último, los estudios están descubriendo cada vez más relaciones sorprendentes entre el microbioma (los genomas colectivos de los microorganismos que viven en el interior y en la superficie del cuerpo), la alteración de la homeostasis del sistema inmunitario y las enfermedades autoinmunitarias[311,312]. Además de los ejemplos anteriores, los estudios han encontrado asociaciones de disbiosis intestinal en LES. El patobionte intestinal *Enterococcus gallinarum* se ha implicado en la promoción de la permeabilidad de la barrera de la mucosa intestinal, la colonización de órganos extraintestinales y el lupus tanto en pacientes con LES como en un modelo de ratón[292]. Sorprendentemente, el lupus se previno en ratones mediante el tratamiento con antibióticos o la vacunación contra *E. gallinarum*. En otro estudio, se detectó una representación cinco veces mayor de *Ruminococcus gnavus* en dos cohortes independientes de LES, y su presencia se correlacionó con una menor complejidad taxonómica del microbioma, anticuerpos contra *R. gnavus,* mayor actividad de la enfermedad y mayor gravedad[313].

En términos de otros factores ambientales no microbiológicos, algunos de los tipos generales que se han implicado son: 1) fármacos como la procainamida, sales de oro e IFN que normalmente causan una autoinmunidad leve que se resuelve después de su supresión; 2) traumatismos, con ejemplos como la oftalmia simpática causada por lesión penetrante en el globo ocular, y 3) diversas sustancias ambientales como el aceite adulterado (que causa el síndrome del aceite tóxico), la radiación ultravioleta (que agrava la autoinmunidad sistémica), el yodo (que causa la tiroiditis autoinmunitaria), el sílice (que se asocia con AR, LES y esclerosis sistémica) y el humo del tabaco (que se asocia con AR ACPA y HLA-DR4⁺)[198,288].

Conclusión

Desde 1904, cuando Donath y Landsteiner publicaron la primera prueba de autorreactividad en la hemoglobinuria paroxística[314], el campo de la autoinmunidad ha progresado enormemente tanto en el plano clínico como en el de la ciencia básica. Cabe destacar que se han realizado avances sustanciales desde la edición previa de este libro en cuanto a la susceptibilidad genética, los factores ambientales (en particular el microbioma) y la fisiopatología, sobre todo con el perfeccionamiento continuo de las numerosas vías que vinculan la causa con la inmunopatología. Los avances han seguido aportando más información de cómo la respuesta innata desempeña funciones clave tanto en el inicio de la autoinmunidad como en la determinación del tipo de respuesta autoinmunitaria adaptativa y de enfermedad autoinmunitaria. Los estudios genéticos se han convertido en proyectos más extensos de GWAS y con un enfoque más amplio en la identificación y descripción de los mecanismos subyacentes a las variantes causales. Los avances en la comprensión de la patogenia de la enfermedad, principalmente en las enfermedades reumáticas más frecuentes, han consolidado y extendido las estructuras existentes a partir de las cuales los investigadores pueden construir la identificación de las vías y las moléculas cruciales. De importancia para el cuidado del paciente ha sido el contexto de traslación con éxito desde el laboratorio a la práctica que ha dado como resultado la introducción de nuevos tratamientos en la práctica clínica. A pesar de este progreso, muchas facetas importantes de la autoinmunidad están sin resolver, y la atención al paciente sigue siendo subóptima. Es importante destacar que el muy buscado objetivo del restablecimiento específico de la tolerancia en los pacientes ha permanecido inasequible a pesar de un esfuerzo considerable[315] y, en la actualidad, los tratamientos con inmunodepresores generales son solo parcialmente eficaces y se asocian con efectos secundarios significativos. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad crucial de investigar los procesos básicos subyacentes a las enfermedades autoinmunitarias reumatológicas y de aprovechar esto para el desarrollo de tratamientos eficaces y seguros.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía seleccionada

1. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y: Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 6:468-476, 2010.
2. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC: Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases, *J Autoimmun* 33:197-207, 2009.
3. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al: Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States, *Clin Immunol Immunopathol* 84:223-243, 1997.
4. NIH progress in autoimmune diseases research, National Institutes of Health Publication No. 05-514 2005.
5. Silverstein AM: *A history of immunology*, ed 2, London, 2009, Elsevier Inc.
6. Olsen NJ, Karp DR: Autoantibodies and SLE: the threshold for disease, *Nat Rev Rheumatol* 10:181-186, 2014.
7. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al: Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*), *Annu Rev Immunol* 27:621-668, 2009.
8. Ombrello MJ, Kastner DL: Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons, *Nat Rev Rheumatol* 7:82-84, 2011.
9. Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes, *Cell* 140:821-832, 2010.
10. Martinon F, Aksentijevich I: New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases, *Nat Rev Rheumatol* 11:11-20, 2015.
11. van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EF, et al: Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation, *Nat Rev Rheumatol* 11:483-492, 2015.
12. Stoffels M, Kastner DL: Old dogs, new tricks: monogenic autoinflammatory disease unleashed, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 17:245-272, 2016.
13. Van Gorp H, Van Opdenbosch N, Lamkanfi M: Inflammasome-dependent cytokines at the crossroads of health and autoinflammatory disease, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 11, 2019.
14. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation, *Nat Immunol* 18:832-842, 2017.
15. Martinez-Quiles N, Goldbach-Mansky R: Updates on autoinflammatory diseases, *Curr Opin Immunol* 55:97-105, 2018.
16. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ: Self-awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies, *Annu Rev Immunol*, 2019.
17. Lee-Kirsch MA: The type I interferonopathies, *Annu Rev Med* 68:297-315, 2017.
18. Gell PGH, Coombs RRA: *Clinical aspects of immunology*, ed 1, Oxford, 1963, Blackwell.
19. Kono DH Theofilopoulos AN. Genetics of lupus in mice, in Systemic Lupus Erythematosus, eds. R. G. Lahita, Academic Press, San Diego, 2011, 63-105.
20. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al: Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice, *Nature* 426:454-460, 2003.
21. Yang Y, Santamaria P: Lessons on autoimmune diabetes from animal models, *Clin Sci (Lond)* 110:627-639, 2006.
22. Benson RA, McInnes IB, Garside P, et al: Model answers: rational application of murine models in arthritis research, *Eur J Immunol* 48:32-38, 2018.
23. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al: Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity, *Cell* 87:811-822, 1996.
24. Wipke BT, Wang Z, Kim J, et al: Dynamic visualization of a joint-specific autoimmune response through positron emission tomography, *Nat Immunol* 3:366-372, 2002.
25. Matsumoto I, Lee DM, Goldbach-Mansky R, et al: Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders, *Arthritis Rheum* 48:944-954, 2003.
26. van den Berg WB: Lessons from animal models of arthritis over the past decade, *Arthritis Res Ther* 11:250, 2009.
27. Goverman J, Woods A, Larson L, et al: Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity, *Cell* 72:551-560, 1993.
28. Lafaille JJ, Nagashima K, Katsuki M, et al: High incidence of spontaneous autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient anti-myelin basic protein T cell receptor transgenic mice, *Cell* 78:399-408, 1994.
29. Katz JD, Wang B, Haskins K, et al: Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis, *Cell* 74:1089-1100, 1993.
30. von Herrath MG, Evans CF, Horwitz MS, et al: Using transgenic mouse models to dissect the pathogenesis of virus-induced autoimmune disorders of the islets of Langerhans and the central nervous system, *Immunol Rev* 152:111-143, 1996.
31. Akkaraju S, Canaan K, Goodnow CC: Self-reactive B cells are not eliminated or inactivated by autoantigen expressed on thyroid epithelial cells, *J Exp Med* 186:2005-2012, 1997.
32. Rathmell JC, Cooke MP, Ho WY, et al: CD95 (Fas)-dependent elimination of self-reactive B cells upon interaction with CD4+ T cells, *Nature* 376:181-183, 1995.
33. Li Y, Li H, Ni D, et al: Anti-DNA B cells in MRL/lpr mice show altered differentiation and editing pattern, *J Exp Med* 196:1543-1552, 2002.
34. Heltemes-Harris L, Liu X, Manser T: Progressive surface B cell antigen receptor down-regulation accompanies efficient development of antinuclear antigen B cells to mature, follicular phenotype, *J Immunol* 172:823-833, 2004.
35. Clarke SH: Anti-Sm B cell tolerance and tolerance loss in systemic lupus erythematosus, *Immunol Res* 41:203-216, 2008.
36. Murakami M, Honjo T: Anti-red blood cell autoantibody transgenic mice: murine model of autoimmune hemolytic anemia. [Review] [43 refs], *Semin Immunol* 8:3-9, 1996.
37. Kim-Saijo M, Akamizu T, Ikuta K, et al: Generation of a transgenic animal model of hyperthyroid Graves' disease, *Eur J Immunol* 33:2531-2538, 2003.
38. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, et al: Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons, *Trends Immunol* 30:455-464, 2009.
39. Pollard KM, Hultman P, Kono DH: Immunology and genetics of induced systemic autoimmunity, *Autoimmun Rev* 4:282-288, 2005.
40. Via CS: Advances in lupus stemming from the parent-into-F1 model, *Trends Immunol* 31:236-245, 2010.
41. Yu X, Petersen F: A methodological review of induced animal models of autoimmune diseases, *Autoimmun Rev* 17:473-479, 2018.
42. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, et al: Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice, *J Exp Med* 205:967-979, 2008.
43. Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, et al: Immunization with Porphyromonas gingivalis enolase induces autoimmunity to mammalian alpha-enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice, *Arthritis Rheum* 63:3818-3823, 2011.
44. Burnet FM: Immunological recognition of self, *Science* 133:307-311, 1961.
45. Billingham RE, Brent L, Medawar PB: Actively acquired tolerance of foreign cells, *Nature* 172:603-606, 1953.
46. Bretscher P, Cohn M: A theory of self-nonself discrimination, *Science* 169:1042-1049, 1970.
47. Lafferty KJ, Cunningham AJ: A new analysis of allogeneic interactions, *Aust J Exp Biol Med Sci* 53:27-42, 1975.
48. Jenkins MK, Schwartz RH: Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo, *J Exp Med* 165:302-319, 1987.
49. Janeway CA Jr: Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 54(Pt 1):1-13, 1989.
50. Matzinger P: Tolerance, danger, and the extended family, *Annu Rev Immunol* 12:991-1045, 1994.
51. Ohashi PS, DeFranco AL: Making and breaking tolerance, *Curr Opin Immunol* 14:744-759, 2002.

52. Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, et al: Control systems and decision making for antibody production, *Nat Immunol* 11:681-688, 2010.
53. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, *Cell* 130:25-35, 2007.
54. Zikherman J, Parameswaran R, Weiss A: Endogenous antigen tunes the responsiveness of naive B cells but not T cells, *Nature* 489:160-164, 2012.
55. Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition, *Annu Rev Immunol* 20:197-216, 2002.
56. Piccinini AM, Midwood KS: DAMPening inflammation by modulating TLR signalling, *Mediators Inflamm*:2010, 2010.
57. Iwasaki A, Medzhitov R: Regulation of adaptive immunity by the innate immune system, *Science* 327:291-295, 2010.
58. Wu J, Chen ZJ: Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids, *Annu Rev Immunol* 32:461-488, 2014.
59. Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, et al: Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective, *Annu Rev Immunol*, 2015.
60. Theofilopoulos AN, Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, et al: Sensors of the innate immune system: their link to rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 6:146-156, 2010.
61. Wagner H: The sweetness of the DNA backbone drives Toll-like receptor 9, *Curr Opin Immunol* 20:396-400, 2008.
62. Maldonado RA, von Andrian UH: How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells, *Adv Immunol* 108:111-165, 2010.
63. Mayer CT, Berod L, Sparwasser T: Layers of dendritic cell-mediated T cell tolerance, their regulation and the prevention of autoimmunity, *Front Immunol* 3:183, 2012.
64. Ravichandran KS: Find-me and eat-me signals in apoptotic cell clearance: progress and conundrums, *J Exp Med* 207:1807-1817, 2010.
65. Colonna L, Lood C, Elkon KB: Beyond apoptosis in lupus, *Curr Opin Rheumatol* 26:459-466, 2014.
66. Nagata S, Hanayama R, Kawane K: Autoimmunity and the clearance of dead cells, *Cell* 140:619-630, 2010.
67. Rothlin CV, Lemke G: TAM receptor signaling and autoimmune disease, *Curr Opin Immunol* 22:740-746, 2010.
68. Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, et al: Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice, *Science* 304:1147-1150, 2004.
69. Peng Y, Elkon KB: Autoimmunity in MFG-E8-deficient mice is associated with altered trafficking and enhanced cross-presentation of apoptotic cell antigens, *J Clin Invest* 121:2221-2241, 2011.
70. Miyanishi M, Segawa K, Nagata S: Synergistic effect of Tim4 and MFG-E8 null mutations on the development of autoimmunity, *Int Immunol* 24:551-559, 2012.
71. Uderhardt S, Herrmann M, Oskolkova OV, et al: 12/15-lipoxygenase orchestrates the clearance of apoptotic cells and maintains immunologic tolerance, *Immunity* 36:834-846, 2012.
72. Botto M: Links between complement deficiency and apoptosis, *Arthritis Res* 3:207-210, 2001.
73. Chen Y, Khanna S, Goodyear CS, et al: Regulation of dendritic cells and macrophages by an anti-apoptotic cell natural antibody that suppresses TLR responses and inhibits inflammatory arthritis, *J Immunol* 183:1346-1359, 2009.
74. Ehrenstein MR, Notley CA: The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator, *Nat Rev Immunol* 10:778-786, 2010.
75. Ramirez-Ortiz ZG, Pendergraft 3rd WF, Prasad A, et al: The scavenger receptor SCARF1 mediates the clearance of apoptotic cells and prevents autoimmunity, *Nat Immunol* 14:917-926, 2013.
76. Cook HT, Botto M: Mechanisms of disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:330-337, 2006.
77. Ling GS, Crawford G, Buang N, et al: C1q restrains autoimmunity and viral infection by regulating CD8(+) T cell metabolism, *Science* 360:558-563, 2018.
78. Liu J, Miwa T, Hilliard B, et al: The complement inhibitory protein DAF (CD55) suppresses T cell immunity in vivo, *J Exp Med* 201:567-577, 2005.
79. Miwa T, Maldonado MA, Zhou L, et al: Deletion of decay-accelerating factor (CD55) exacerbates autoimmune disease development in MRL/lpr mice, *Am J Pathol* 161:1077-1086, 2002.
80. Knight JS, Kaplan MJ: Lupus neutrophils: 'NET' gain in understanding lupus pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 24:441-450, 2012.
81. McCaughtry TM, Hogquist KA: Central tolerance: what have we learned from mice? *Semin Immunopathol* 30:399-409, 2008.
82. Jenkins MK, Chu HH, McLachlan JB, et al: On the composition of the preimmune repertoire of T cells specific for peptide-major histocompatibility complex ligands, *Annu Rev Immunol* 28:275-294, 2010.
83. Zinkernagel RM, Pircher HP, Ohashi P, et al: T and B cell tolerance and responses to viral antigens in transgenic mice: implications for the pathogenesis of autoimmune versus immunopathological disease, *Immunological reviews* 122:133-171, 1991.
84. Weller RO, Galea I, Carare RO, et al: Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: Implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis, *Pathophysiology* 17:295-306, 2010.
85. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO: The movers and shapers in immune privilege of the CNS, *Nat Immunol* 18:123-131, 2017.
86. Louveau A, Harris TH, Kipnis J: Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege, *Trends Immunol* 36:569-577, 2015.
87. Kawakami N, Flugel A: Knocking at the brain's door: intravital two-photon imaging of autoreactive T cell interactions with CNS structures, *Semin Immunopathol* 32:275-287, 2010.
88. Niederkorn JY: See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege, *Nat Immunol* 7:354-359, 2006.
89. Caspi RR: A look at autoimmunity and inflammation in the eye, *J Clin Invest* 120:3073-3083, 2010.
90. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC: Tolerogenic dendritic cells, *Annu Rev Immunol* 21:685-711, 2003.
91. Smigiel KS, Srivastava S, Stolley JM, et al: Regulatory T-cell homeostasis: steady-state maintenance and modulation during inflammation, *Immunol Rev* 259:40-59, 2014.
92. Grant CR, Liberal R, Mieli-Vergani G, et al: Regulatory T-cells in autoimmune diseases: Challenges, controversies and-yet-unanswered questions, *Autoimmun Rev* 14:105-116, 2015.
93. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells, *Immunity* 38:414-423, 2013.
94. Liston A, Gray DH: Homeostatic control of regulatory T cell diversity, *Nat Rev Immunol* 14:154-165, 2014.
95. Dominguez-Villar M, Hafler DA: Regulatory T cells in autoimmune disease, *Nat Immunol* 19:665-673, 2018.
96. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S: Human FOXP3(+) regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer, *Immunity* 50:302-316, 2019.
97. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al: Regulatory T cells and immune tolerance, *Cell* 133:775-787, 2008.
98. Tarbell KV, Yamazaki S, Olson K, et al: CD25+ CD4+ T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes, *J Exp Med* 199:1467-1477, 2004.
99. Wing JB, Tekguc M, Sakaguchi S: Control of germinal center responses by T-follicular regulatory cells, *Front Immunol* 9:1910, 2018.
100. Zhou L, Chong MM, Littman DR: Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation, *Immunity* 30:646-655, 2009.
101. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al: Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis, *Nat Med* 20:62-68, 2014.
102. Levine AG, Mendoza A, Hemmers S, et al: Stability and function of regulatory T cells expressing the transcription factor T-bet, *Nature* 546:421-425, 2017.
103. Panduro M, Benoist C, Mathis D: Tissue Tregs, *Annu Rev Immunol* 34:609-633, 2016.
104. Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al: The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27, *Nat Immunol* 11:854-861, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

105. Blink SE, Miller SD: The contribution of gammadelta T cells to the pathogenesis of EAE and MS, *Curr Mol Med* 9:15-22, 2009.
106. Dinesh RK, Skaggs BJ, La Cava A, et al: CD8+ Tregs in lupus, autoimmunity, and beyond, *Autoimmun Rev* 9:560-568, 2010.
107. Jiang H, Chess L: Qa-1/HLA-E-restricted regulatory CD8+ T cells and self-nonself discrimination: an essay on peripheral T-cell regulation, *Hum Immunol* 69:721-727, 2008.
108. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K: The family of IL-10-secreting CD4+ T cells, *Adv Immunol* 105:99-130, 2010.
109. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al: Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells, *Sci Transl Med* 7, 2015, 315ra189.
110. Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Iwaszkiewicz-Grzes D, et al: Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes, *J Transl Med* 14:332, 2016.
111. Clemente-Casares X, Blanco J, Ambalavanan P, et al: Expanding antigen-specific regulatory networks to treat autoimmunity, *Nature* 530:434-440, 2016.
112. Wing K, Sakaguchi S: Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity, *Nat Immunol* 11:7-13, 2010.
113. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH: The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity, *Immunol Rev* 236:219-242, 2010.
114. Caspi RR: Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol Rev* 213:23-35, 2006.
115. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ: Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm, *Trends Immunol* 32:12-18, 2011.
116. Turley SJ, Fletcher AL, Elpek KG: The stromal and haematopoietic antigen-presenting cells that reside in secondary lymphoid organs, *Nat Rev Immunol* 10:813-825, 2010.
117. Streilein JW: Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature, *Nat Rev Immunol* 3:879-889, 2003.
118. Matzinger P, Kamala T: Tissue-based class control: the other side of tolerance, *Nat Rev Immunol* 11:221-230, 2011.
119. Finkelman FD: Relationships among antigen presentation, cytokines, immune deviation, and autoimmune disease, *J Exp Med* 182:279-282, 1995.
120. Grajewski RS, Hansen AM, Agarwal RK, et al: Activation of invariant NKT cells ameliorates experimental ocular autoimmunity by a mechanism involving innate IFN-gamma production and dampening of the adaptive Th1 and Th17 responses, *J Immunol* 181:4791-4797, 2008.

Bibliografía

1. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y: Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 6:468-476, 2010.
2. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC: Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases, *J Autoimmun* 33:197-207, 2009.
3. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al: Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States, *Clin Immunol Immunopathol* 84:223-243, 1997.
4. NIH progress in autoimmune diseases research, National Institutes of Health Publication No. 05-514 2005.
5. Silverstein AM: *A history of immunology*, ed 2, London, 2009, Elsevier Inc.
6. Olsen NJ, Karp DR: Autoantibodies and SLE: the threshold for disease, *Nat Rev Rheumatol* 10:181-186, 2014.
7. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al: Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*), *Annu Rev Immunol* 27:621-668, 2009.
8. Ombrello MJ, Kastner DL: Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons, *Nat Rev Rheumatol* 7:82-84, 2011.
9. Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes, *Cell* 140:821-832, 2010.
10. Martinon F, Aksentijevich I: New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases, *Nat Rev Rheumatol* 11:11-20, 2015.
11. van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EF, et al: Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation, *Nat Rev Rheumatol* 11:483-492, 2015.
12. Stoffels M, Kastner DL: Old dogs, new tricks: monogenic autoinflammatory disease unleashed, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 17:245-272, 2016.
13. Van Gorp H, Van Opdenbosch N, Lamkanfi M: Inflammasome-dependent cytokines at the crossroads of health and autoinflammatory disease, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 11, 2019.
14. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation, *Nat Immunol* 18:832-842, 2017.
15. Martinez-Quiles N, Goldbach-Mansky R: Updates on autoinflammatory diseases, *Curr Opin Immunol* 55:97-105, 2018.
16. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ: Self-awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies, *Annu Rev Immunol*, 2019.
17. Lee-Kirsch MA: The type I interferonopathies, *Annu Rev Med* 68:297-315, 2017.
18. Gell PGH, Coombs RRA: *Clinical aspects of immunology*, ed 1, Oxford, 1963, Blackwell.
19. Kono DH, Theofilopoulos AN: Genetics of lupus in mice. In Lahita RG, editor: *Systemic Lupus Erythematosus*, San Diego, 2011, Academic Press, pp 63-105.
20. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al: Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice, *Nature* 426:454-460, 2003.
21. Yang Y, Santamaria P: Lessons on autoimmune diabetes from animal models, *Clin Sci (Lond)* 110:627-639, 2006.
22. Benson RA, McInnes IB, Garside P, et al: Model answers: rational application of murine models in arthritis research, *Eur J Immunol* 48:32-38, 2018.
23. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al: Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity, *Cell* 87:811-822, 1996.
24. Wipke BT, Wang Z, Kim J, et al: Dynamic visualization of a joint-specific autoimmune response through positron emission tomography, *Nat Immunol* 3:366-372, 2002.
25. Matsumoto I, Lee DM, Goldbach-Mansky R, et al: Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders, *Arthritis Rheum* 48:944-954, 2003.
26. van den Berg WB: Lessons from animal models of arthritis over the past decade, *Arthritis Res Ther* 11:250, 2009.
27. Goverman J, Woods A, Larson L, et al: Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity, *Cell* 72:551-560, 1993.
28. Lafaille JJ, Nagashima K, Katsuki M, et al: High incidence of spontaneous autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient anti-myelin basic protein T cell receptor transgenic mice, *Cell* 78:399-408, 1994.
29. Katz JD, Wang B, Haskins K, et al: Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis, *Cell* 74:1089-1100, 1993.
30. von Herrath MG, Evans CF, Horwitz MS, et al: Using transgenic mouse models to dissect the pathogenesis of virus-induced autoimmune disorders of the islets of Langerhans and the central nervous system, *Immunol Rev* 152:111-143, 1996.
31. Akkaraju S, Canaan K, Goodnow CC: Self-reactive B cells are not eliminated or inactivated by autoantigen expressed on thyroid epithelial cells, *J Exp Med* 186:2005-2012, 1997.
32. Rathmell JC, Cooke MP, Ho WY, et al: CD95 (Fas)-dependent elimination of self-reactive B cells upon interaction with CD4+ T cells, *Nature* 376:181-183, 1995.
33. Li Y, Li H, Ni D, et al: Anti-DNA B cells in MRL/lpr mice show altered differentiation and editing pattern, *J Exp Med* 196:1543-1552, 2002.
34. Heltemes-Harris L, Liu X, Manser T: Progressive surface B cell antigen receptor down-regulation accompanies efficient development of antinuclear antigen B cells to mature, follicular phenotype, *J Immunol* 172:823-833, 2004.
35. Clarke SH: Anti-Sm B cell tolerance and tolerance loss in systemic lupus erythematosus, *Immunol Res* 41:203-216, 2008.
36. Murakami M, Honjo T: Anti-red blood cell autoantibody transgenic mice: murine model of autoimmune hemolytic anemia. [Review] [43 refs], *Semin Immunol* 8:3-9, 1996.
37. Kim-Saijo M, Akamizu T, Ikuta K, et al: Generation of a transgenic animal model of hyperthyroid Graves' disease, *Eur J Immunol* 33:2531-2538, 2003.
38. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, et al: Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons, *Trends Immunol* 30:455-464, 2009.
39. Pollard KM, Hultman P, Kono DH: Immunology and genetics of induced systemic autoimmunity, *Autoimmun Rev* 4:282-288, 2005.
40. Via CS: Advances in lupus stemming from the parent-into-F1 model, *Trends Immunol* 31:236-245, 2010.
41. Yu X, Petersen F: A methodological review of induced animal models of autoimmune diseases, *Autoimmun Rev* 17:473-479, 2018.
42. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, et al: Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice, *J Exp Med* 205:967-979, 2008.
43. Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, et al: Immunization with Porphyromonas gingivalis enolase induces autoimmunity to mammalian alpha-enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice, *Arthritis Rheum* 63:3818-3823, 2011.
44. Burnet FM: Immunological recognition of self, *Science* 133:307-311, 1961.
45. Billingham RE, Brent L, Medawar PB: Actively acquired tolerance of foreign cells, *Nature* 172:603-606, 1953.
46. Bretscher P, Cohn M: A theory of self-nonself discrimination, *Science* 169:1042-1049, 1970.
47. Lafferty KJ, Cunningham AJ: A new analysis of allogeneic interactions, *Aust J Exp Biol Med Sci* 53:27-42, 1975.
48. Jenkins MK, Schwartz RH: Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo, *J Exp Med* 165:302-319, 1987.
49. Janeway CA Jr: Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 54(Pt 1):1-13, 1989.
50. Matzinger P: Tolerance, danger, and the extended family, *Annu Rev Immunol* 12:991-1045, 1994.
51. Ohashi PS, DeFranco AL: Making and breaking tolerance, *Curr Opin Immunol* 14:744-759, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, et al: Control systems and decision making for antibody production, *Nat Immunol* 11:681-688, 2010.
53. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, *Cell* 130:25-35, 2007.
54. Zikherman J, Parameswaran R, Weiss A: Endogenous antigen tunes the responsiveness of naive B cells but not T cells, *Nature* 489:160-164, 2012.
55. Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition, *Annu Rev Immunol* 20:197-216, 2002.
56. Piccinini AM, Midwood KS: DAMPening inflammation by modulating TLR signalling, *Mediators Inflamm*:2010, 2010.
57. Iwasaki A, Medzhitov R: Regulation of adaptive immunity by the innate immune system, *Science* 327:291-295, 2010.
58. Wu J, Chen ZJ: Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids, *Annu Rev Immunol* 32:461-488, 2014.
59. Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, et al: Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective, *Annu Rev Immunol*, 2015.
60. Theofilopoulos AN, Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, et al: Sensors of the innate immune system: their link to rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 6:146-156, 2010.
61. Wagner H: The sweetness of the DNA backbone drives Toll-like receptor 9, *Curr Opin Immunol* 20:396-400, 2008.
62. Maldonado RA, von Andrian UH: How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells, *Adv Immunol* 108:111-165, 2010.
63. Mayer CT, Berod L, Sparwasser T: Layers of dendritic cell-mediated T cell tolerance, their regulation and the prevention of autoimmunity, *Front Immunol* 3:183, 2012.
64. Ravichandran KS: Find-me and eat-me signals in apoptotic cell clearance: progress and conundrums, *J Exp Med* 207:1807-1817, 2010.
65. Colonna L, Lood C, Elkon KB: Beyond apoptosis in lupus, *Curr Opin Rheumatol* 26:459-466, 2014.
66. Nagata S, Hanayama R, Kawane K: Autoimmunity and the clearance of dead cells, *Cell* 140:619-630, 2010.
67. Rothlin CV, Lemke G: TAM receptor signaling and autoimmune disease, *Curr Opin Immunol* 22:740-746, 2010.
68. Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, et al: Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice, *Science* 304:1147-1150, 2004.
69. Peng Y, Elkon KB: Autoimmunity in MFG-E8-deficient mice is associated with altered trafficking and enhanced cross-presentation of apoptotic cell antigens, *J Clin Invest* 121:2221-2241, 2011.
70. Miyanishi M, Segawa K, Nagata S: Synergistic effect of Tim4 and MFG-E8 null mutations on the development of autoimmunity, *Int Immunol* 24:551-559, 2012.
71. Uderhardt S, Herrmann M, Oskolkova OV, et al: 12/15-lipoxygenase orchestrates the clearance of apoptotic cells and maintains immunologic tolerance, *Immunity* 36:834-846, 2012.
72. Botto M: Links between complement deficiency and apoptosis, *Arthritis Res* 3:207-210, 2001.
73. Chen Y, Khanna S, Goodyear CS, et al: Regulation of dendritic cells and macrophages by an anti-apoptotic cell natural antibody that suppresses TLR responses and inhibits inflammatory arthritis, *J Immunol* 183:1346-1359, 2009.
74. Ehrenstein MR, Notley CA: The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator, *Nat Rev Immunol* 10:778-786, 2010.
75. Ramirez-Ortiz ZG: Pendergraft 3rd WF, Prasad A, , et al: The scavenger receptor SCARF1 mediates the clearance of apoptotic cells and prevents autoimmunity, *Nat Immunol* 14:917-926, 2013.
76. Cook HT, Botto M: Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:330-337, 2006.
77. Ling GS, Crawford G, Buang N, et al: C1q restrains autoimmunity and viral infection by regulating CD8(+) T cell metabolism, *Science* 360:558-563, 2018.
78. Liu J, Miwa T, Hilliard B, et al: The complement inhibitory protein DAF (CD55) suppresses T cell immunity in vivo, *J Exp Med* 201:567-577, 2005.
79. Miwa T, Maldonado MA, Zhou L, et al: Deletion of decay-accelerating factor (CD55) exacerbates autoimmune disease development in MRL/lpr mice, *Am J Pathol* 161:1077-1086, 2002.
80. Knight JS, Kaplan MJ: Lupus neutrophils: 'NET' gain in understanding lupus pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 24:441-450, 2012.
81. McCaughtry TM, Hogquist KA: Central tolerance: what have we learned from mice? *Semin Immunopathol* 30:399-409, 2008.
82. Jenkins MK, Chu HH, McLachlan JB, et al: On the composition of the preimmune repertoire of T cells specific for peptide-major histocompatibility complex ligands, *Annu Rev Immunol* 28:275-294, 2010.
83. Zinkernagel RM, Pircher HP, Ohashi P, et al: T and B cell tolerance and responses to viral antigens in transgenic mice: implications for the pathogenesis of autoimmune versus immunopathological disease, *Immunol Rev* 122:133-171, 1991.
84. Weller RO, Galea I, Carare RO, et al: Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: Implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis, *Pathophysiology* 17:295-306, 2010.
85. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO: The movers and shapers in immune privilege of the CNS, *Nat Immunol* 18:123-131, 2017.
86. Louveau A, Harris TH, Kipnis J: Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege, *Trends Immunol* 36:569-577, 2015.
87. Kawakami N, Flugel A: Knocking at the brain's door: intravital two-photon imaging of autoreactive T cell interactions with CNS structures, *Semin Immunopathol* 32:275-287, 2010.
88. Niederkorn JY: See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege, *Nat Immunol* 7:354-359, 2006.
89. Caspi RR: A look at autoimmunity and inflammation in the eye, *J Clin Invest* 120:3073-3083, 2010.
90. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC: Tolerogenic dendritic cells, *Annu Rev Immunol* 21:685-711, 2003.
91. Smigiel KS, Srivastava S, Stolley JM, et al: Regulatory T-cell homeostasis: steady-state maintenance and modulation during inflammation, *Immunol Rev* 259:40-59, 2014.
92. Grant CR, Liberal R, Mieli-Vergani G, et al: Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and-yet-unanswered questions, *Autoimmun Rev* 14:105-116, 2015.
93. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells, *Immunity* 38:414-423, 2013.
94. Liston A, Gray DH: Homeostatic control of regulatory T cell diversity, *Nat Rev Immunol* 14:154-165, 2014.
95. Dominguez-Villar M, Hafler DA: Regulatory T cells in autoimmune disease, *Nat Immunol* 19:665-673, 2018.
96. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S: Human FOXP3(+) regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer, *Immunity* 50:302-316, 2019.
97. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al: Regulatory T cells and immune tolerance, *Cell* 133:775-787, 2008.
98. Tarbell KV, Yamazaki S, Olson K, et al: CD25+ CD4+ T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes, *J Exp Med* 199:1467-1477, 2004.
99. Wing JB, Tekguc M, Sakaguchi S: Control of germinal center responses by T-follicular regulatory cells, *Front Immunol* 9:1910, 2018.
100. Zhou L, Chong MM, Littman DR: Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation, *Immunity* 30:646-655, 2009.
101. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al: Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis, *Nat Med* 20:62-68, 2014.
102. Levine AG, Mendoza A, Hemmers S, et al: Stability and function of regulatory T cells expressing the transcription factor T-bet, *Nature* 546:421-425, 2017.
103. Panduro M, Benoist C, Mathis D: Tissue Tregs, *Annu Rev Immunol* 34:609-633, 2016.
104. Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al: The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27, *Nat Immunol* 11:854-861, 2010.

105. Blink SE, Miller SD: The contribution of gammadelta T cells to the pathogenesis of EAE and MS, *Curr Mol Med* 9:15-22, 2009.
106. Dinesh RK, Skaggs BJ, La Cava A, et al: CD8+ Tregs in lupus, autoimmunity, and beyond, *Autoimmun Rev* 9:560-568, 2010.
107. Jiang H, Chess L: Qa-1/HLA-E-restricted regulatory CD8+ T cells and self-nonself discrimination: an essay on peripheral T-cell regulation, *Hum Immunol* 69:721-727, 2008.
108. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K: The family of IL-10-secreting CD4+ T cells, *Adv Immunol* 105:99-130, 2010.
109. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al: Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells, *Sci Transl Med* 7, 2015, 315ra189.
110. Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Iwaszkiewicz-Grzes D, et al: Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes, *J Transl Med* 14:332, 2016.
111. Clemente-Casares X, Blanco J, Ambalavanan P, et al: Expanding antigen-specific regulatory networks to treat autoimmunity, *Nature* 530:434-440, 2016.
112. Wing K, Sakaguchi S, Regulatory T: cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity, *Nat Immunol* 11:7-13, 2010.
113. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH: The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity, *Immunol Rev* 236:219-242, 2010.
114. Caspi RR: Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol Rev* 213:23-35, 2006.
115. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ: Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm, *Trends Immunol* 32:12-18, 2011.
116. Turley SJ, Fletcher AL, Elpek KG: The stromal and haematopoietic antigen-presenting cells that reside in secondary lymphoid organs, *Nat Rev Immunol* 10:813-825, 2010.
117. Streilein JW: Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature, 3:879–889, 2003.
118. Matzinger P, Kamala T: Tissue-based class control: the other side of tolerance, *Immunology* 11:221-230, 2011.
119. Finkelman FD: Relationships among antigen presentation, cytokines, immune deviation, and autoimmune disease, *J Exp Med* 182:279-282, 1995.
120. Grajewski RS, Hansen AM, Agarwal RK, et al: Activation of invariant NKT cells ameliorates experimental ocular autoimmunity by a mechanism involving innate IFN-gamma production and dampening of the adaptive Th1 and Th17 responses, *J Immunol* 181:4791-4797, 2008.
121. Gianchecchi E, Delfino DV, Fierabracci A: Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity, *Autoimmun Rev* 12:1091-1100, 2013.
122. Fallarino F, Grohmann U, Puccetti P: Indoleamine 2,3-dioxygenase: from catalyst to signaling function, *Eur J Immunol* 42:1932-1937, 2012.
123. Tocut M, Brenner R, Zandman-Goddard G: Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors, *Autoimmun Rev* 17:610-616, 2018.
124. Lund FE, Randall TD: Effector and regulatory B cells: modulators of CD4(+) T cell immunity, *Nat Rev Immunol* 10:236-247, 2010.
125. Getahun A, Cambier JC: Non-antibody-secreting functions of B cells and their contribution to autoimmune disease, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019.
126. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al: Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function, *N Engl J Med* 361:2143-2152, 2009.
127. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis, *N Engl J Med* 358:676-688, 2008.
128. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH: B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol*, 2019.
129. Tussiwand R, Bosco N, Ceredig R, et al: Tolerance checkpoints in B-cell development: johnny B good, *Eur J Immunol* 39:2317-2324, 2009.
130. Tiegs SL, Russell DM, Nemazee D: Receptor editing in self-reactive bone marrow B cells, *J Exp Med* 177:1009-1020, 1993.
131. Hippen KL, Schram BR, Tze LE, et al: In vivo assessment of the relative contributions of deletion, anergy, and editing to B cell self-tolerance, *J Immunol* 175:909-916, 2005.
132. Duty JA, Szodoray P, Zheng NY, et al: Functional anergy in a subpopulation of naive B cells from healthy humans that express autoreactive immunoglobulin receptors, *J Exp Med* 206:139-151, 2009.
133. Teague BN, Pan Y, Mudd PA, et al: Cutting edge: Transitional T3 B cells do not give rise to mature B cells, have undergone selection, and are reduced in murine lupus, *J Immunol* 178:7511-7515, 2007.
134. Monroe JG, Dorshkind K: Fate decisions regulating bone marrow and peripheral B lymphocyte development, *Adv Immunol* 95:1-50, 2007.
135. Cambier JC, Gauld SB, Merrell KT, et al: B-cell anergy: from transgenic models to naturally occurring anergic B cells? *Nat Rev Immunol* 7:633-643, 2007.
136. Duong BH, Ota T, Ait-Azzouzene D, et al: Peripheral B cell tolerance and function in transgenic mice expressing an IgD superantigen, *J Immunol* 184:4143-4158, 2010.
137. Lam KP, Rajewsky K: Rapid elimination of mature autoreactive B cells demonstrated by Cre-induced change in B cell antigen receptor specificity in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13171-13175, 1998.
138. Diamond B, Katz JB, Paul E, et al: The role of somatic mutation in the pathogenic anti-DNA response, *Annu Rev Immunol* 10:731-757, 1992.
139. Mietzner B, Tsuiji M, Scheid J, et al: Autoreactive IgG memory antibodies in patients with systemic lupus erythematosus arise from nonreactive and polyreactive precursors, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9727-9732, 2008.
140. Zhang J, Jacobi AM, Wang T, et al: Pathogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus are derived from both self-reactive and non-self-reactive B cells, *Mol Med* 14:675-681, 2008.
141. Cornall RJ, Goodnow CC, Cyster JG: The regulation of self-reactive B cells, *Curr Opin Immunol* 7:804-811, 1995.
142. Victora GD, Schwickert TA, Fooksman DR, et al: Germinal center dynamics revealed by multiphoton microscopy with a photoactivatable fluorescent reporter, *Cell* 143:592-605, 2010.
143. Schwickert TA, Victora GD, Fooksman DR, et al: A dynamic T cell-limited checkpoint regulates affinity-dependent B cell entry into the germinal center, *J Exp Med* 208:1243-1252, 2011.
144. Ait-Azzouzene D, Kono DH, Gonzalez-Quintial R, et al: Deletion of IgG-switched autoreactive B cells and defects in Fas(lpr) lupus mice, *J Immunol* 185:1015-1027, 2010.
145. Chan TD, Wood K, Hermes JR, et al: Elimination of germinal-center-derived self-reactive B cells is governed by the location and concentration of self-antigen, *Immunity* 37:893-904, 2012.
146. Cheng M, Anderson MS: Thymic tolerance as a key brake on autoimmunity, *Nat Immunol* 19:659-664, 2018.
147. Constantine GM, Lionakis MS: Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, *Immunol Rev* 287:103-120, 2019.
148. Husebye ES, Anderson MS, Kampe O: Autoimmune polyendocrine syndromes, *N Engl J Med* 378:2543-2544, 2018.
149. Yang S, Fujikado N, Kolodin D, et al: Immune tolerance. Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance, *Science* 348:589-594, 2015.
150. Berrih-Aknin S, Panse RL, Dragin N: AIRE: a missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases, *Y Acad Sci* 1412:21-32, 2018.
151. Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, et al: Fezf2 orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance, *Cell* 163:975-987, 2015.
152. Roberts NA, Adams BD, McCarthy NI, et al: Prdm1 regulates thymic epithelial function to prevent autoimmunity, *J Immunol* 199:1250-1260, 2017.
153. Sakaguchi S, Benham H, Cope AP, et al: T-cell receptor signaling and the pathogenesis of autoimmune arthritis: insights from mouse and man, *Immunol Cell Biol* 90:277-287, 2012.
154. Tanaka S, Maeda S, Hashimoto M, et al: Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function, *J Immunol* 185:2295-2305, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

155. Au-Yeung BB, Shah NH, Shen L, et al: ZAP-70 in signaling, biology, and disease, *Ann Rev Immunol* 36:127-156, 2018.
156. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al: Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus, *J Exp Med* 201:703-711, 2005.
157. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al: Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 201:1659-1667, 2005.
158. Meffre E, Wardemann H: B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity, *Curr Opin Immunol* 20:632-638, 2008.
159. Strasser A, Jost PJ, Nagata S: The many roles of FAS receptor signaling in the immune system, *Immunity* 30:180-192, 2009.
160. Turbyville JC, Rao VK: The autoimmune lymphoproliferative syndrome: a rare disorder providing clues about normal tolerance, *Autoimmun Rev* 9:488-493, 2010.
161. Yu D, Tan AH, Hu X, et al: Roquin represses autoimmunity by limiting inducible T-cell co-stimulator messenger RNA, *Nature* 450:299-303, 2007.
162. Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, et al: A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity, *Nature* 435:452-458, 2005.
163. Crow YJ, Rehwinkel J: Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity, *Hum Mol Genet* 18:R130-R136, 2009.
164. Kavanagh D, Spitzer D, Kothari PH, et al: New roles for the major human 3′-5′ exonuclease TREX1 in human disease, *Cell Cycle* 7:1718-1725, 2008.
165. Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, et al: Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity, *Cell* 134:587-598, 2008.
166. Yang YG, Lindahl T, Barnes DE: Trex1 exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpoint activation and autoimmune disease, *Cell* 131:873-886, 2007.
167. Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al: Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease, *Immunity* 36:120-131, 2012.
168. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al: Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing, *Immunity* 39:482-495, 2013.
169. Napirei M, Karsunky H, Zevnik B, et al: Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice, *Nat Genet* 25:177-181, 2000.
170. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, et al: Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 28:313-314, 2001.
171. Sisirak V, Sally B, D'Agati V, et al: Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity, *Cell* 166:88-101, 2016.
172. Crowl JT, Gray EE, Pestal K, et al: Intracellular nucleic acid detection in autoimmunity, *Annu Rev Immunol* 35:313-336, 2017.
173. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system, *Nat Rev Immunol* 10:490-500, 2010.
174. Littman DR, Rudensky AY: Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation, *Cell* 140:845-858, 2010.
175. Posselt AM, Barker CF, Friedman AL, et al: Prevention of autoimmune diabetes in the BB rat by intrathymic islet transplantation at birth, *Science* 256:1321-1324, 1992.
176. Gerling IC, Serreze DV, Christianson SW, et al: Intrathymic islet cell transplantation reduces beta-cell autoimmunity and prevents diabetes in NOD/Lt mice, *Diabetes* 41:1672-1676, 1992.
177. Tisch R, Yang XD, Singer SM, et al: Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulitis in non-obese diabetic mice, *Nature* 366:72-75, 1993.
178. Kaufman DL, Clare-Salzler M, Tian J, et al: Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes, *Nature* 366:69-72, 1993.
179. Khoury SJ, Sayegh MH, Hancock WW, et al: Acquired tolerance to experimental autoimmune encephalomyelitis by intrathymic injection of myelin basic protein or its major encephalitogenic peptide, *J Exp Med* 178:559-566, 1993.
180. Duncan SR, Rubin RL, Burlingame RW, et al: Intrathymic injection of polynucleosomes delays autoantibody production in BXSB mice, *Clin Immunol Immunopathol* 79:171-181, 1996.
181. von Herrath MG, Oldstone MBA: Interferon-gamma is essential for destruction of β cells and development of insulin-dependent diabetes mellitus, *J Exp Med* 185:531-540, 1997.
182. von Herrath MG, Guerder S, Lewicki H, et al: Coexpression of B7-1 and viral ("self") transgenes in pancreatic beta cells can break peripheral ignorance and lead to spontaneous autoimmune diabetes, *Immunity* 3:727-738, 1995.
183. Guerder S, Picarella DE, Linsley PS, et al: Costimulator B7-1 confers antigen-presenting-cell function to parenchymal tissue and in conjunction with tumor necrosis factor alpha leads to autoimmunity in transgenic mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:5138-5142, 1994.
184. Bradley LM, Asensio VC, Schioetz LK, et al: Islet-specific Th1, but not Th2, cells secrete multiple chemokines and promote rapid induction of autoimmune diabetes, *J Immunol* 162:2511-2520, 1999.
185. Falcone M, Sarvetnick N: The effect of local production of cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus, *Clin Immunol* 90:2-9, 1999.
186. Mueller DL: Mechanisms maintaining peripheral tolerance, *Nat Immunol* 11:21-27, 2010.
187. Parish IA, Heath WR: Too dangerous to ignore: self-tolerance and the control of ignorant autoreactive T cells, *Immunol Cell Biol* 86:146-152, 2008.
188. Guerder S, Meyerhoff J, Flavell R: The role of the T cell costimulator B7-1 in autoimmunity and the induction and maintenance of tolerance to peripheral antigen, *Immunity* 1:155-166, 1994.
189. Moraru M, Roth A, Keren G, et al: Cellular autoimmunity to cardiac myosin in patients with a recent myocardial infarction, *Int J Cardiol* 107:61-66, 2006.
190. Melguizo C, Prados J, Velez C, et al: Clinical significance of antiheart antibodies after myocardial infarction, *Jpn Heart J* 38:779-786, 1997.
191. Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, et al: Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen, *Nature* 358:155-157, 1992.
192. Vanderlugt CL, Miller SD: Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy, *Nat Rev Immunol* 2:85-95, 2002.
193. Moudgil KD, Sercarz EE: Understanding crypticity is the key to revealing the pathogenesis of autoimmunity, *Trends Immunol* 26:355-359, 2005.
194. Lanzavecchia A: How can cryptic epitopes trigger autoimmunity? *J Exp Med* 181:1945-1948, 1995.
195. Unanue ER, Turk V, Neefjes J: Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease, *Annu Rev Immunol* 34:265-297, 2016.
196. Goronzy JJ, Weyand CM: Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 11:249, 2009.
197. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al: Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis, *Immunol Rev* 233:34-54, 2010.
198. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW: Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives, *Ann Rheum Dis* 69:2062-2066, 2010.
199. Doyle HA, Gee RJ, Mamula MJ: A failure to repair self-proteins leads to T cell hyperproliferation and autoantibody production, *J Immunol* 171:2840-2847, 2003.
200. Zamvil SS, Mitchell DJ, Moore AC, et al: T-cell epitope of the autoantigen myelin basic protein that induces encephalomyelitis, *Nature* 324:258-260, 1986.
201. Doyle HA, Gee RJ, Mamula MJ: Altered immunogenicity of isoaspartate containing proteins, *Autoimmunity* 40:131-137, 2007.
202. Nemazee DA: Immune complexes can trigger specific, T cell-dependent, autoanti-IgG antibody production in mice, *J Exp Med* 161:242-256, 1985.
203. Posnett DN, Edinger J: When do microbes stimulate rheumatoid factor? *J Exp Med* 185:1721-1723, 1997.

204. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al: Molecular architecture of the goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis, *N Engl J Med* 363:343-354, 2010.
205. Baccala R, Theofilopoulos AN: The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity, *Trends Immunol* 26:5-8, 2005.
206. Datta S, Sarvetnick N: Lymphocyte proliferation in immune-mediated diseases, *Trends Immunol* 30:430-438, 2009.
207. Oldstone MB: Molecular mimicry and autoimmune disease [published erratum appears in Cell 518781987], *Cell* 50:819-820, 1987.
208. Wucherpfennig KW: Structural basis of molecular mimicry, *J Autoimmun* 16:293-302, 2001.
209. Wucherpfennig KW, Sethi D: T cell receptor recognition of self and foreign antigens in the induction of autoimmunity, *Semin Immunol* 23:84-91, 2011.
210. Mason D: A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor, *Immunol Today* 19:395-404, 1998.
211. Hausmann S, Martin M, Gauthier L, et al: Structural features of autoreactive TCR that determine the degree of degeneracy in peptide recognition, *J Immunol* 162:338-344, 1999.
212. Wucherpfennig KW, Strominger JL: Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein, *Cell* 80:695-705, 1995.
213. Olson JK, Ercolini AM, Miller SD: A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis, *Curr Top Microbiol Immunol* 296:39-53, 2005.
214. Rose NR, Mackay IR: Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases, *Cell Mol Life Sci* 57:542-551, 2000.
215. Benoist C, Mathis D: Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2:797-801, 2001.
216. Kain R, Exner M, Brandes R, et al: Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis, *Nat Med* 14:1088-1096, 2008.
217. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease, *Autoimmunity* 39:31-39, 2006.
218. Yuki N, Susuki K, Koga M, et al: Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and campylobacter jejuni lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:11404-11409, 2004.
219. Shahrizaila N, Yuki N: Guillain-Barre syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder, *J Biomed Biotechnol* 2011:829129, 2011.
220. de Laat B, Mertens K, de Groot PG: Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies-from clinical association to pathologic mechanism, *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:192-199, 2008.
221. Mahon JL, Dupre J, Stiller CR: Lessons learned from use of cyclosporine for insulin-dependent diabetes mellitus. The case for immunotherapy for insulin-dependent diabetics having residual insulin secretion, *Ann N Y Acad Sci* 696:351-363, 1993.
222. Cooles FA, Isaacs JD: Pathophysiology of rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:233-240, 2011.
223. Uysal H, Nandakumar KS, Kessel C, et al: Antibodies to citrullinated proteins: molecular interactions and arthritogenicity, *Immunol Rev* 233:9-33, 2010.
224. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al: Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:19854-19859, 2006.
225. Lu XY, Chen XX, Huang LD, et al: Anti-alpha-internexin autoantibody from neuropsychiatric lupus induce cognitive damage via inhibiting axonal elongation and promote neuron apoptosis, *PLoS One* 5:e11124, 2010.
226. Foster MH, Kelley VR: Lupus nephritis: update on pathogenesis and disease mechanisms, *Semin Nephrol* 19:173-181, 1999.
227. Oates JC, Gilkeson GS: Mediators of injury in lupus nephritis, *Curr Opin Rheumatol* 14:498-503, 2002.
228. Kono DH, Baccala R, Theofilopoulos AN: TLRs and interferons: a central paradigm in autoimmunity, *Curr Opin Immunol* 25:720-727, 2013.
229. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al: Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease, *Nat Med* 22:146-153, 2016.
230. Cline AM, Radic MZ: Apoptosis, subcellular particles, and autoimmunity, *Clin Immunol* 112:175-182, 2004.
231. Koh YT, Scatizzi JC, Gahan JD, et al: Role of nucleic acid-sensing TLRs in diverse autoantibody specificities and anti-nuclear antibody-producing B cells, *J Immunol* 190:4982-4990, 2013.
232. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R: The multiple pathways to autoimmunity, *Nat Immunol* 18:716-724, 2017.
233. Holmdahl R, Malmstrom V, Burkhardt H: Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation—the three stages of rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 44:1593-1599, 2014.
234. Arend WP, Firestein GS: Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis, *Nat Rev Rheumatol* 8:573-586, 2012.
235. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM: When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 26:64-71, 2014.
236. Turner JD, Filer A: The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol*, 2015.
237. Boissier MC, Semerano L, Challal S, et al: Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction, *J Autoimmun* 39:222-228, 2012.
238. Firestein GS, McInnes IB: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, *Immunity* 46:183-196, 2017.
239. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al: Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production, *Science* 327:580-583, 2010.
240. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, et al: Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis, *Nature* 542:110-114, 2017.
241. Bottini N, Firestein GS: Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors, *Nat Rev Rheumatol* 9:24-33, 2013.
242. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, et al: Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints, *Nat Med* 15:1414-1420, 2009.
243. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES: Genetic mapping in human disease, *Science* 322:881-888, 2008.
244. Lander ES: Initial impact of the sequencing of the human genome, *Nature* 470:187-197, 2011.
245. Hardy J, Singleton A: Genomewide association studies and human disease, *N Engl J Med* 360:1759-1768, 2009.
246. Xavier RJ, Rioux JD: Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases, *Nat Rev Immunol* 8:631-643, 2008.
247. Gul A: Genetics of Behcet's disease: lessons learned from genomewide association studies, *Curr Opin Rheumatol* 26:56-63, 2014.
248. Carmona FD, Martin J, Gonzalez-Gay MA: Genetics of vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 27:10-17, 2015.
249. Diogo D, Okada Y, Plenge RM: Genome-wide association studies to advance our understanding of critical cell types and pathways in rheumatoid arthritis: recent findings and challenges, *Curr Opin Rheumatol* 26:85-92, 2014.
250. Morris DL, Taylor KE, Fernando MM, et al: Unraveling multiple MHC gene associations with systemic lupus erythematosus: model choice indicates a role for HLA alleles and non-HLA genes in Europeans, *Am J Hum Genet* 91:778-793, 2012.
251. Deng Y, Tsao BP: Advances in lupus genetics and epigenetics, *Curr Opin Rheumatol* 26:482-492, 2014.
252. Armstrong DL, Zidovetzki R, Alarcon-Riquelme ME, et al: GWAS identifies novel SLE susceptibility genes and explains the association of the HLA region, *Genes Immun* 15:347-354, 2014.
253. Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J: The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA, *Rheumatology (Oxford)* 55:199-209, 2016.
254. Graham RR, Hom G, Ortmann W, et al: Review of recent genome-wide association scans in lupus, *J Intern Med* 265:680-688, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

255. Deng Y, Tsao BP: Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era, *Nat Rev Rheumatol* 6:683-692, 2010.
256. Kaiser R, Criswell LA: Genetics research in systemic lupus erythematosus for clinicians: methodology, progress, and controversies, *Curr Opin Rheumatol* 22:119-125, 2010.
257. Suzuki A, Kochi Y, Okada Y, et al: Insight from genome-wide association studies in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis, *FEBS Lett* 585:3627-3632, 2011.
258. Delgado-Vega A, Sanchez E, Lofgren S, et al: Recent findings on genetics of systemic autoimmune diseases, *Curr Opin Immunol* 22:698-705, 2010.
259. Sestak AL, Furnrohr BG, Harley JB, et al: The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy, *Ann Rheum Dis* 70(Suppl 1):i37-43, 2011.
260. Monach PA, Merkel PA: Genetics of vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 22:157-163, 2010.
261. Alperin JM, Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH: Monogenic lupus: a developing paradigm of disease, *Front Immunol* 9:2496, 2018.
262. Baranzini SE: The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective, *Curr Opin Immunol* 21:596-605, 2009.
263. Vang T, Miletic AV, Arimura Y, et al: Protein tyrosine phosphatases in autoimmunity, *Annu Rev Immunol* 26:29-55, 2008.
264. Agarwal SK, Reveille JD: The genetics of scleroderma (systemic sclerosis), *Curr Opin Rheumatol* 22:133-138, 2010.
265. Korman BD, Kastner DL, Gregersen PK, et al: STAT4: genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity, *Curr Allergy Asthma Rep* 8:398-403, 2008.
266. de Vries RR, van der Woude D, Houwing JJ, et al: Genetics of ACPA-positive rheumatoid arthritis: the beginning of the end? *Ann Rheum Dis* 70(Suppl 1):i51-i54, 2011.
267. Zuk O, Schaffner SF, Samocha K, et al: Searching for missing heritability: designing rare variant association studies, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E455-E464, 2014.
268. Shi H, Kichaev G, Pasaniuc B: Contrasting the genetic architecture of 30 complex traits from summary association data, *Am J Hum Genet* 99:139-153, 2016.
269. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK: An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic, *Cell* 169:1177-1186, 2017.
270. Vahedi G, Kanno Y, Furumoto Y, et al: Super-enhancers delineate disease-associated regulatory nodes in T cells, *Nature* 520:558-562, 2015.
271. Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, et al: Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics, *Annu Rev Immunol* 35:337-370, 2017.
272. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2610-2615, 2003.
273. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, et al: Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity, *Autoimmun Rev* 9:494-498, 2010.
274. Whitacre CC: Sex differences in autoimmune disease, *Nat Immunol* 2:777-780, 2001.
275. Libert C, Dejager L, Pinheiro I: The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference, *Nat Rev Immunol* 10:594-604, 2010.
276. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, et al: Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity, *J Autoimmun* 38:J109-J119, 2012.
277. Billi AC, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE: Sex bias in autoimmunity, *Curr Opin Rheumatol* 31:53-61, 2019.
278. Brown MA, Su MA: An inconvenient variable: sex hormones and their impact on T cell responses, *J Immunol* 202:1927-1933, 2019.
279. Markle JG, Fish EN: SeXX matters in immunity, *Trends Immunol* 35:97-104, 2014.
280. Bynoe MS, Grimaldi CM, Diamond B: Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:2703-2708, 2000.
281. Theofilopoulos AN, Dixon FJ: Murine models of systemic lupus erythematosus, *Adv Immunol* 37:269-390, 1985.
282. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al: Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome, *Arthritis Rheum* 58:2511-2517, 2008.
283. Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH: Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes, *J Autoimmun* 33:31-34, 2009.
284. Voskuhl R: Sex differences in autoimmune diseases, *Biol Sex Differ* 2(1), 2011.
285. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, et al: A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease, *J Exp Med* 205:1099-1108, 2008.
286. Souyris M, Cenac C, Azar P, et al: TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells, *Sci Immunol* 3, 2018.
287. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al: Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity, *Science* 339:1084-1088, 2013.
288. WHO Task Group on Environmental Health Criteria: *Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals*, Geneva, 2006, W.H. Organization.
289. Chervonsky AV: Influence of microbial environment on autoimmunity, *Nat Immunol* 11:28-35, 2010.
290. Shoenfeld Y, Rose NR: Infection and autoimmunity, *Elsevier, Amsterdam*, 2005.
291. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, et al: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease, *Clin Microbiol Rev* 19:80-94, 2006.
292. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al: Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans, *Science* 359:1156-1161, 2018.
293. Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, et al: Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry, *Nat Med* 4:781-785, 1998.
294. Gallo PM, Rapsinski GJ, Wilson RP, et al: Amyloid-DNA composites of bacterial biofilms stimulate autoimmunity, *Immunity* 42:1171-1184, 2015.
295. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al: Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria, *Cell* 139:485-498, 2009.
296. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, et al: The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses, *Immunity* 31:677-689, 2009.
297. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al: Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease, *Nature* 551:585-589, 2017.
298. Marino E, Richards JL, McLeod KH, et al: Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes, *Nat Immunol* 18:552-562, 2017.
299. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al: Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites, *Nature* 557:724-728, 2018.
300. Okada H, Kuhn C, Feillet H, et al: The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update, *Clin Exp Immunol* 160:1-9, 2010.
301. Bach JF: The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals, *Nat Rev Immunol* 18:105-120, 2018.
302. Maslowski KM, Mackay CR: Diet, gut microbiota and immune responses, *Nat Immunol* 12:5-9, 2011.
303. Belkaid Y, Hand TW: Role of the microbiota in immunity and inflammation, *Cell* 157:121-141, 2014.
304. Chervonsky AV: Microbiota and autoimmunity, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5, 2013, a007294.
305. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, et al: Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota, *Immunity* 39:400-412, 2013.
306. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al: Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes, *Nature* 455:1109-1113, 2008.
307. Rossini AA, Williams RM, Mordes JP, et al: Spontaneous diabetes in the gnotobiotic BB/W rat, *Diabetes* 28:1031-1032, 1979.
308. Gray DH, Gavanescu I, Benoist C, et al: Danger-free autoimmune disease in Aire-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18193-18198, 2007.

309. Chinen T, Volchkov PY, Chervonsky AV, et al: A critical role for regulatory T cell-mediated control of inflammation in the absence of commensal microbiota, *J Exp Med* 207:2323-2330, 2010.
310. Maldonado MA, Kakkanaiah V, MacDonald GC, et al: The role of environmental antigens in the spontaneous development of autoimmunity in MRL-lpr mice, *J Immunol* 162:6322-6330, 1999.
311. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, et al: The microbiome and innate immunity, *Nature* 535:65-74, 2016.
312. Dehner C, Fine R, Kriegel MA: The microbiome in systemic autoimmune disease: mechanistic insights from recent studies, *Curr Opin Rheumatol* 31:201-207, 2019.
313. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al: Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal, *Ann Rheum Dis*, 2019.
314. Donath J, Landsteiner K: Über paroxysmale hämoglobinurie, *Munchener Medizinische Wochenschrift* 51:1590-1593, 1904.
315. Bluestone JA, Bour-Jordan H: Current and future immunomodulation strategies to restore tolerance in autoimmune diseases, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4, 2012.
316. Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, et al: Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model, *Ann Rheum Dis* 71:448-454, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

23

El microbioma en la salud y en la enfermedad

ROB KNIGHT

PUNTOS CLAVE

- El microbioma humano es un ecosistema complejo que contiene más células que el cuerpo humano y al menos hasta 100 veces el número de genes que el genoma humano.
- Las distintas partes del cuerpo tienen distintos microbiomas, casi sin solapamiento de especies entre ellas; sin embargo, el microbioma intestinal, en particular, puede producir efectos químicos e inmunitarios en todo el organismo.
- A diferencia del genoma humano, que es casi idéntico entre las distintas personas, el microbioma humano es casi completamente diferente entre las distintas personas; sin embargo, en una única persona, es relativamente estable a lo largo del tiempo.
- Entre las causas de variación en el microbioma están la edad, la dieta a largo plazo, la ubicación geográfica, los fármacos (incluidos otros aparte de los antibióticos) y las enfermedades; sin embargo, la base génica humana tiene un impacto sorprendentemente modesto.
- Muchas enfermedades de todo el cuerpo, entre las que se incluyen la enfermedad intestinal inflamatoria, las enfermedades cardiovasculares, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y el autismo, se han asociado con el microbioma intestinal en el ser humano y se han estudiado en profundidad en modelos animales para determinar su mecanismo.
- El estudio del microbioma humano es muy interdisciplinario; combina ideas de la microbiología, la bioquímica, la biología molecular, la ecología, la estadística y la informática.
- Las relaciones entre la artritis inflamatoria y los microbiomas intestinal y oral en roedores y en seres humanos fueron unos de los primeros ejemplos de las interacciones de largo alcance que impulsaron este campo; otros mecanismos, que vinculan el microbioma con vías bioquímicas e inmunitarias específicas del huésped, señalan el camino para aplicar estos principios a las enfermedades reumáticas de forma general.

El microbioma humano

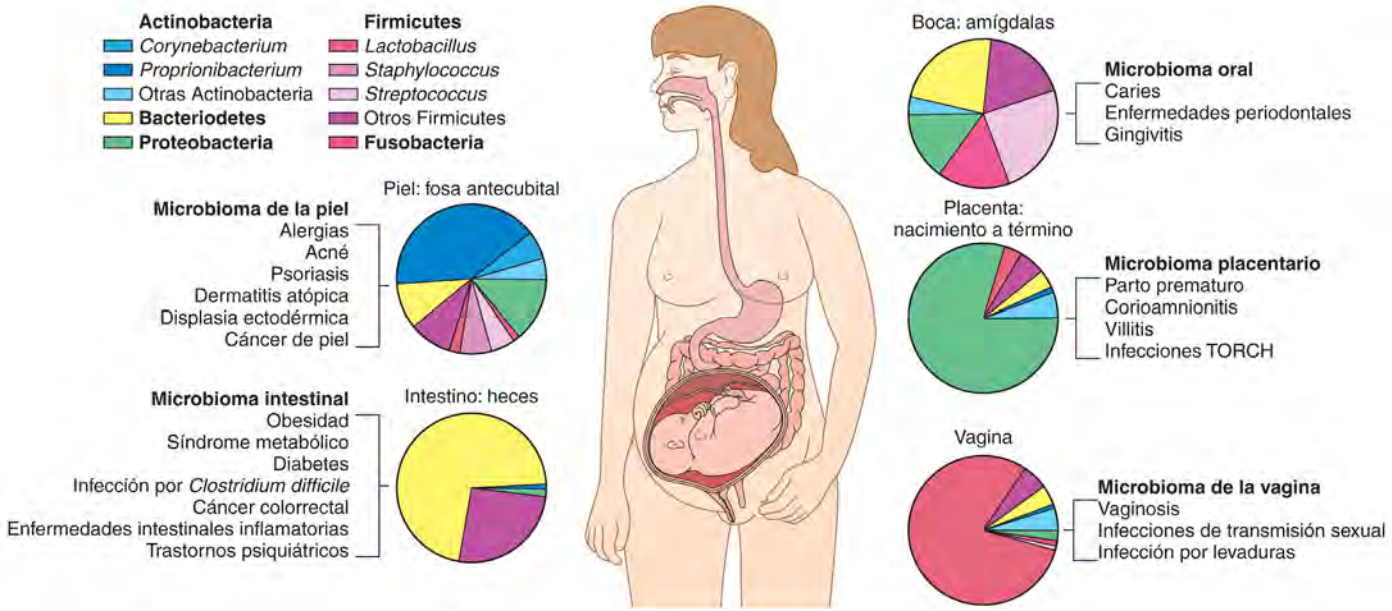
La idea de que cada persona es una unidad fisiológica individual especificada por el genoma humano está dando paso a la opinión de que cada uno de nosotros es un ecosistema, y el cuerpo humano alberga billones de microorganismos. Muchas funciones génicas, que se requieren para la salud, no están codificadas en nuestro propio genoma sino en estos genomas microbianos (el microbioma); por tanto, la amplia variación en el microbioma puede asociarse de forma más estrecha con enfermedades, sobre todo las relacionadas con el sistema inmunitario, que la variación del genoma humano. Además, a diferencia del genoma humano, que es fijo al nacer, el microbioma humano cambia durante el desarrollo y puede modificarse aún más mediante la dieta, los fármacos y los factores del estilo de vida, lo que proporciona nuevas vías para el tratamiento.

Hace 15 años, se sabía poco sobre el microbioma humano y se asumía de forma generalizada que las diferencias de colonización entre las distintas personas podían tener poca importancia para la salud. Este punto de vista se acentuó por la dificultad de cultivar la mayoría de los tipos de microorganismos asociados con el cuerpo humano en condiciones estándar de cultivo y por la dificultad de distinguir los microorganismos mediante el microscopio. Sin embargo, el auge de los métodos independientes de cultivo (las denominadas *técnicas de secuenciación de última generación* que redujeron el coste de obtener secuencias de ADN en órdenes de magnitud) y los avances de las herramientas informáticas dieron lugar a una explosión de estudios de asociación que relacionaban el microbioma humano con una amplia gama de enfermedades diferentes; estos enfoques se complementaron con estudios de laboratorio, incluido el potente modelo de ratón gnotobiótico, que permitía deducir los mecanismos clave que relacionan el microbioma con enfermedades de todo el cuerpo[1,2]. La artritis reumatoide (AR) fue una de las primeras enfermedades extraintestinales que se relacionaron con el microbioma intestinal utilizando estas técnicas[3]; sin embargo, el progreso a la hora de relacionar el microbioma intestinal ha sido más rápido en otras áreas de la medicina. En este capítulo se describe qué es el microbioma, los principios de las interacciones huésped-microorganismo, las técnicas experimentales e informáticas para evaluar los cambios en el microbioma, lo que se sabe de los efectos del microbioma en todo el cuerpo y el modo en el que estas técnicas probablemente serán aplicables en el futuro para comprender, diagnosticar y tratar las enfermedades reumáticas.

¿Qué es el microbioma?

El cuerpo de cada persona alberga unos 39 billones de células microbianas, lo que supera el número de alrededor de 30 billones de células humanas que consideramos «nosotros»[4]. Estas células microbianas constituyen lo que se denomina la *microbiota* y sus genes, el microbioma[5]. Sin embargo, en el uso coloquial, el término «microbioma» también suele utilizarse para describir a los microorganismos. Igual de sorprendente es que solo somos humanos en un 43% a nivel celular y la disparidad es incluso más profunda cuando consideramos genes específicos. Según las últimas cifras, el genoma humano contiene 21.306 genes codificadores de proteínas[6], pero las estimaciones del tamaño del catálogo génico del microbioma humano obtenido por distintos métodos han oscilado de forma constante entre 2 y 20 millones[5,7-10], lo que es varias órdenes de magnitud mayor. Aunque se han gastado

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 23.1** Distribución de los microorganismos a través del cuerpo y relación con enfermedades humanas. Muchos microbiomas, sobre todo el del intestino, tienen efectos en sitios distales. (Tomado de José E. Belizário y Mauro Napolitano: Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. Front. Microbiol., 6 de octubre de 2015.)

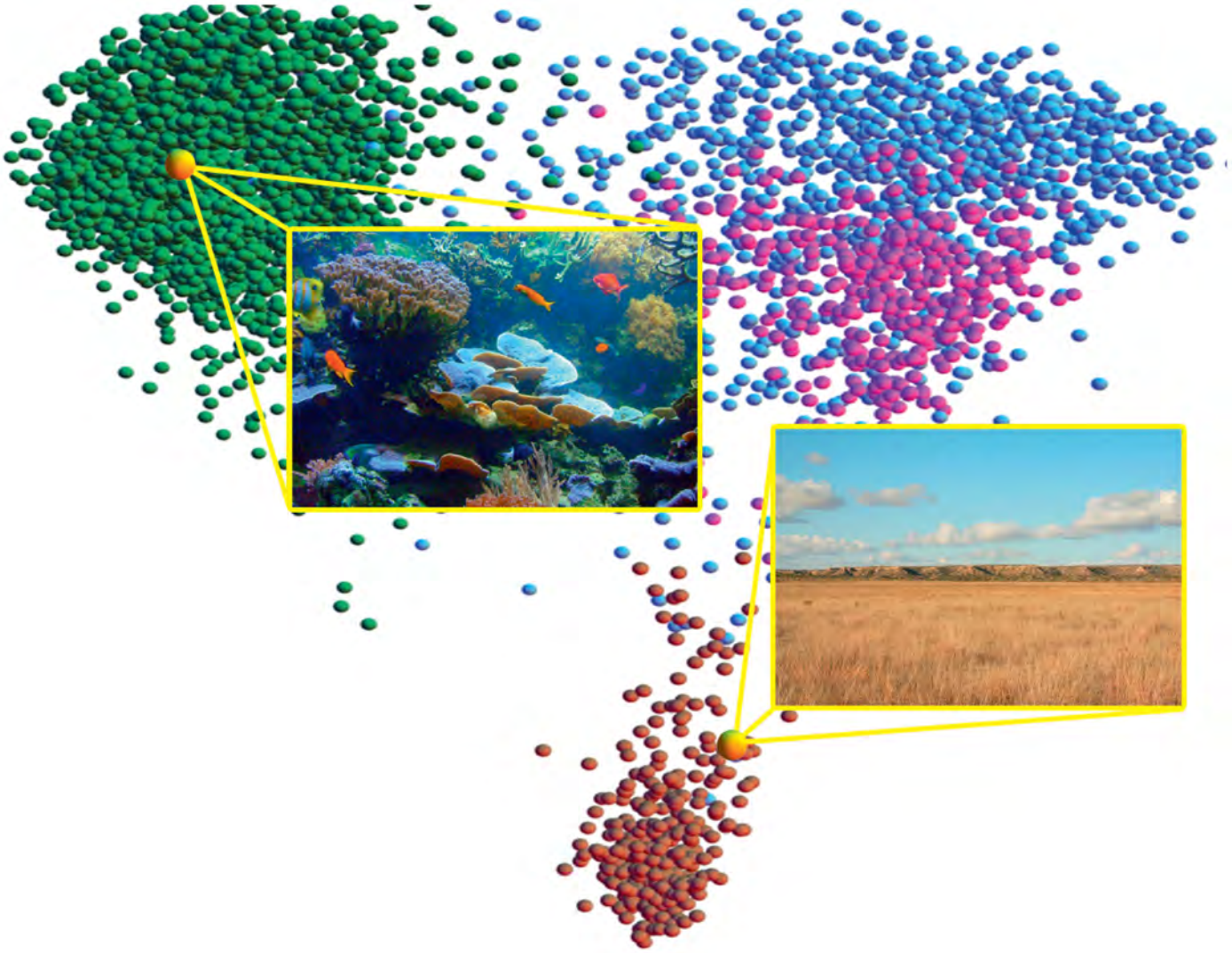
miles de millones de dólares para relacionar el genoma humano con las enfermedades, el número mucho mayor de genes individuales en el microbioma, con sus antígenos y actividades bioquímicas que están ausentes en el genoma humano han recibido mucha menos atención, aunque la evidencia reciente sugiere que tienen una relación al menos igual de estrechamente relacionada que los genes humanos con muchos parámetros clínicamente relevantes, como el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL) colesterol, el consumo de lactosa, el perímetro de la cintura y de la cadera, así como el índice de masa corporal (IMC)[11]. Además, los genes de cada persona están fijos en la concepción (salvo algunas mutaciones), pero los genes de los microorganismos de cada persona cambian profundamente durante los primeros 3 años de vida y siguen modificándose durante toda la vida. Por tanto, la posibilidad de abordajes terapéuticos fundamentalmente nuevos es enorme, aunque la posibilidad de ofrecer falsas esperanzas no basadas en la evidencia también es considerable.

Los microorganismos del cuerpo humano (fig. 23.1) tienen una amplia gama de efectos fisiológicos y proceden de los tres dominios de la vida celular: bacterias, arqueas y eucariotas, más los virus. La mayor atención se ha centrado en los agentes causales de enfermedades infecciosas como la bacteria *Escherichia coli* enteropatógena (ECEP), el hongo *Candida albicans,* o virus, como el virus herpes simple 1 (VHS-1). Sin embargo, la inmensa mayoría de las células de la microbiota y la inmensa mayoría de cepas y especies únicas son inofensivas o beneficiosas.

Dos mitos importantes sobre el microbioma fueron derribados por las técnicas moleculares de alto rendimiento que se describen más adelante en el capítulo. En primer lugar, se asumió en su momento que cada persona tiene «un microbioma» debido a la capacidad de los microorganismos de trasladarse a lo largo del cuerpo. En segundo lugar, se asumió que todos compartimos un «microbioma central» que consta de una fracción considerable del número total de especies, a la que se añaden variaciones relativamente poco importantes. Por ejemplo, en la reunión de planificación para el Proyecto Microbioma Humano financiado por los National Institutes of Health (NIH), celebrada en el Banbury Center, en Cold Spring Harbor en 2008, gran parte de la discusión se centró en la idea de que un proyecto microbioma humano sería parecido al proyecto genoma humano, en el que se secuencia en profundidad a una persona, tras lo que se realiza un estudio poblacional para identificar las variantes respecto a este trasfondo. Ambos conceptos resultaron ser completamente erróneos. Incluso en el Proyecto Microbioma Humano, el número de géneros compartidos disminuía drásticamente cuando el número de personas evaluadas aumentaba, y las distintas localizaciones en el cuerpo diferían de forma radical entre sí[8], de modo que la ecología microbiana entre la boca y el intestino de la misma persona era tan distinta entre sí como los microorganismos presentes en el agua de un arrecife de coral respecto a los existentes en el suelo de una pradera[12] (fig. 23.2). Los intentos de encontrar correlaciones entre las distintas localizaciones de microbioma en personas sanas han fracasado en gran medida, a pesar de esfuerzos considerables. Sin embargo, las observaciones clínicas de diferentes microbiomas como biomarcadores de enfermedad clínica en sitios distales, incluida la AR[3], sugieren que estas relaciones pueden existir en estados patológicos (v. fig. 23.1).

Principios de la interacción huésped-microbioma

Curiosamente, aunque el rango de composición taxonómica del microbioma en una localización corporal determinada varía drásticamente, el rango de funciones codificadas por sus productos génicos es mucho más homogéneo. En los datos del Proyecto Microbioma Humano, dos muestras intestinales que sean completamente diferentes en cuanto a las familias de microorganismos que contienen presentan un repertorio homogéneo de funciones génicas, que las diferencia de la boca o de la vagina[8]. Al igual que en otros sistemas ecológicos, unas asociaciones de especies completamente diferentes pueden converger en el mismo resultado funcional. Por ejemplo, las praderas o los bosques pluviales en Sudamérica y África pueden parecer notablemente similares entre los distintos continentes, aunque no existen especies compartidas entre las praderas o los bosques pluviales en ambos continentes. Debido a que resulta complejo comprender las interacciones de los numerosos genes en el microbioma, y dado que la mayoría de sus funciones no se conocen o solo se conocen a niveles muy elevados (p. ej., «proteína transportadora»), la mayoría de las investigaciones hasta la fecha se han centrado en asociar categorías particulares de funciones génicas con el estado fenotípico del huésped, o en estudios de las funciones



• **Fig. 23.2** Las diferencias de la ecología microbiana en distintas partes del cuerpo del mismo individuo son muy marcadas entre sí y, de hecho, son comparables a las diferencias entre distintos ambientes físicos. Esta gráfica de análisis de coordenadas principales, que se basa en las distancias UniFrac, integra los datos del Proyecto Microbioma Humano con los del Proyecto Microbioma Terrestre. Los distintos colores representan diferentes hábitats del cuerpo humano. El algoritmo de distribución calcula las distancias entre cada par de muestras utilizando un árbol filogenético que relaciona las bacterias en esas muestras *(UniFrac)*; dos puntos están más próximos si comparten más microorganismos similares y más alejados si sus microorganismos son más diferentes. La figura destaca la idea de que la distancia de la comunidad entre el microbioma oral y fecal de una persona *(puntos amarillos)* es comparable a la distancia de la comunidad microbiana entre los microorganismos presentes en el agua de un arrecife de coral y los presentes en el suelo de una pradera, medida por UniFrac.

de genes individuales en especies individuales de bacterias (sobre todo patógenas). Por consiguiente, aún queda mucho por descubrir acerca de estas relaciones funcionales y mecanismos que asocian genes microbianos específicos y sus productos moleculares con las enfermedades. Sin embargo, se pueden realizar progresos pese a esta complejidad. Una analogía es la nutrición: aunque el análisis de una muestra de la taza de café matutino con un espectrómetro de masas dará lugar a miles de picos de masas, de los que la mayoría representa moléculas que nunca se han caracterizado, sabemos que la cafeína es un ingrediente activo que explica muchos de sus efectos fisiológicos. De forma similar, ciertos microorganismos individuales en los microbiomas pueden tener efectos significativos, como sucede con *Prevotella copri* a la hora de inducir la AR[3], o *Christensenella* spp. para reducir la adiposidad[13]. En ambos casos, las cepas microbianas que tienen un efecto significativo se identificaron en estudios poblacionales, después se aislaron y se transfirieron a modelos de roedores para demostrar la actividad que explicaba los efectos.

Debido a que los genes microbianos son más numerosos y diversos que los genes humanos, proporcionan muchas funciones moleculares que no se llevan a cabo por proteínas codificadas en el genoma humano. Por ejemplo, pueden sintetizar vitaminas y aminoácidos de cadena ramificada (aunque no en cantidades suficientes para la salud), antibióticos, ácidos biliares secundarios y otros muchos compuestos. Ciertas especies individuales como *Clostridium sporogenes* metabolizan los aminoácidos aromáticos en compuestos que se acumulan en el plasma, como el ácido indolpropiónico[14]; otras clases de enzimas, como la trimetilamina liasa (TMA liasa) tienen una distribución más amplia en distintos grupos de bacterias y procesan la carnitina y la colina de la dieta en trimetilamina, que después se procesa en trimetilamina-N-óxido (TMAO) en el hígado y contribuye a la aterosclerosis mediante un proceso inflamatorio[15]. Se ha estimado incluso que alrededor del 10% de los metabolitos que circulan en la sangre de los mamíferos proceden de los microorganismos[16]. Los metabolitos derivados de los microorganismos pueden explicar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

interacciones complejas entre la dieta, el microbioma y la susceptibilidad a enfermedades tanto crónicas como infecciosas. Por ejemplo, la desaminotirosina, un compuesto producido a partir de flavonoides de la dieta por cepas particulares de bacterias, reduce la mortalidad de ratones expuestos a la gripe desde el 95 al 25% al estimular el bucle de amplificación de las señales del interferón tipo I, pero se requieren tanto los microorganismos como los precursores dietéticos de la molécula para lograr este efecto[17]. Debido a que este resultado era tanto inesperado como reciente, es probable que los trabajos adicionales en seres humanos descubran relaciones inesperadas entre la dieta, el microbioma, el sistema inmunitario y la susceptibilidad a la enfermedad.

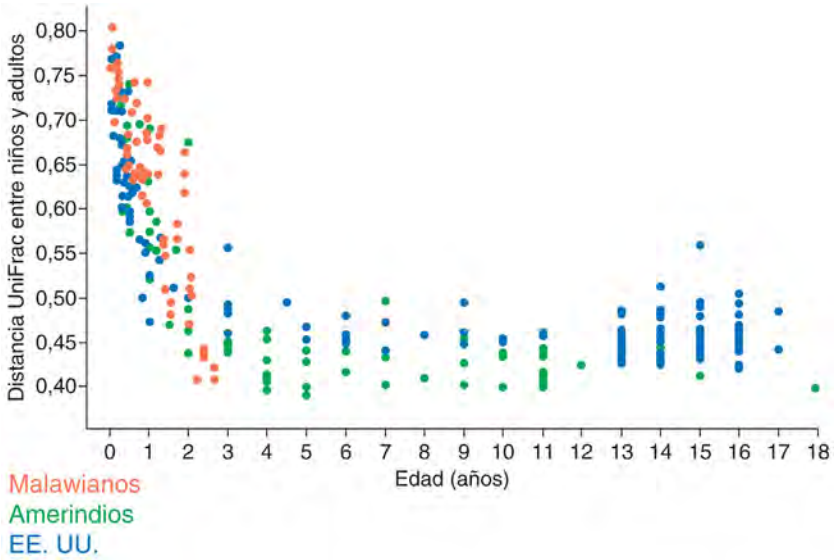
¿Qué afecta al microbioma?

El microbioma de una localización corporal se ve afectado por muchos factores y diversos estudios están empezando a coincidir en cuáles de estos factores tienen el efecto más significativo. A pesar del intenso interés por la cuestión de si la base génica del huésped moldea el microbioma humano, los efectos de los genes humanos sobre la composición del microbioma han sido notablemente modestos y explican menos del 2% de la variación global del microbioma intestinal en varios estudios, incluidos estudios en gemelos y otros que han evaluado directamente el genotipo humano[11,13,18,19]; los efectos de la base génica del huésped sobre el microbioma oral han sido también mínimos[20,21]. El impacto más profundo sobre el microbioma se debe a la edad de la persona; los recién nacidos tienen microbiomas en gran parte indiferenciados que dependen sobre todo del modo de parto. Los microbiomas en todos los hábitats corporales de los neonatos nacidos por vía vaginal se parecen al microbioma de la vagina de su madre, mientras que los nacidos por cesárea se parecen a los de la piel adulta[22]. A continuación, el microbioma intestinal se modifica para parecerse al estado adulto en los primeros 3 años de vida (fig. 23.3)[19-23], y el desarrollo de otros microbiomas aún no se ha estudiado al mismo nivel de resolución temporal.

En los adultos, el factor que tiene el mayor efecto individual sobre los microbiomas en todo el cuerpo es el estilo de vida. Los cazadores-recolectores, como los yanomami en la cuenca del Amazonas y los hadza en el Gran Valle del Rift en África, tienen microbiomas muy diferentes en el cuerpo, incluidos filos completos que no se encuentran en poblaciones que han adoptado la agricultura, y mucho menos en las personas que habitan en viviendas con aire acondicionado en entornos urbanizados[24-29]. Por ejemplo, las espiroquetas parecen haberse eliminado del intestino en la mayoría de las poblaciones humanas, excepto en quienes viven según estilos de vida más remotos; en cambio, Verrucomicrobia (principalmente *Akkermansia muciniphila*) y *Bacteroides* spp. son mucho más frecuentes en poblaciones más industrializadas[29].

El segundo efecto más intenso en el intestino, que se ha estudiado mejor que otros hábitats, es la dieta, donde la proporción proteínas/hidratos de carbono en particular tiene una gran influencia en la proporción de dos taxones principales, *Bacteroides* y *Prevotella*[30]; además, el número de especies diferentes de plantas y la frecuencia de consumo de tentempiés salados y azucarados también tiene efectos notables[31]. Sin embargo, la dieta a largo plazo parece tener el efecto más importante; los estudios que han tratado de modificar el microbioma utilizando intervenciones dietéticas incluso extremas a corto plazo han tenido tamaños de efecto sorprendentemente modestos, con cambios por lo general pequeños en comparación con las diferencias entre las personas y, a menudo, la misma intervención ha causado modificaciones distintas del microbioma en diferentes individuos[30,32].

Los fármacos, incluidos los antibióticos y los inhibidores de la bomba de protones, tienen efectos amplios sobre el microbioma en estudios de cohortes a gran escala[31,33,34], aunque la concordancia en los rangos de estos tamaños de efecto ha sido escasa por lo general. Sin embargo, los estudios *in vitro* demuestran que muchos fármacos que antes no se consideraban antimicrobianos, tienen efectos amplios sobre el crecimiento y la supervivencia de microorganismos intestinales humanos individuales, incluidos los antipsicóticos[35]. En los adultos, la edad tiene de forma constante un amplio impacto sobre el microbioma intestinal[19,23,31,33,34]; no es tan drástico como durante los primeros 3 años de vida, pero probablemente actúe como un factor de confusión importante en muchos estudios que buscan relaciones entre el microbioma humano y los fenotipos de enfermedad. El hogar tiene un efecto sorprendentemente grande, de modo que los adultos que cohabitan suelen converger en términos de su microbioma en múltiples localizaciones corporales, incluido el intestino, la boca y la piel[11,36]. De hecho, los propietarios de perros y sus canes llegan



● **Fig. 23.3** Aproximación del microbioma intestinal del lactante en desarrollo hacia el estado adulto durante los primeros 3 años de vida. Las distancias UniFrac entre los niños y los adultos disminuyen con la mayor edad de los niños en cada población. Cada punto indica la distancia media entre un niño y todos los adultos que son del mismo país pero que no tienen otra relación; la inmensa mayoría de la convergencia con el estado adulto se completa hacia los 3 años de edad. Los resultados proceden de los datos de amplicones de la región V4 del gen del ARN 16S bacteriano. (Tomado de Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al.: Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486(7402):222-227, 2012.)

a parecerse entre sí en términos de su microbioma. Esta observación es compatible con la constatación de que la jaula tiene unos efectos amplios sobre el microbioma en los ratones y, que, por tanto, los experimentos que relacionan factores específicos, como la inactivación de genes individuales, con el microbioma deben repetirse en muchas jaulas para que sean fiables[37] (aunque las tasas de coprofagia son presumiblemente menores en los seres humanos, la vía fecal-oral aún es importante en nuestra especie para la diseminación de microorganismos patógenos y también puede diseminar otros que no son patógenos). Curiosamente, según un caso clínico, la cirugía afectó de forma drástica al microbioma del intestino humano; en un día, una resección de 20 cm del colon sigmoide logró una diferencia en el paciente comparable a las mayores diferencias entre personas[31]. De forma similar, se ha descrito que los efectos de la cirugía bariátrica en el microbioma intestinal son muy grandes[38]. De forma sorprendente, en la cirugía bariátrica, el cambio del microbioma es muy rápido y se relaciona con modificaciones metabólicas en la pérdida de peso antes de que la reducción de la ingesta calórica pueda tener efecto; sin embargo, los mecanismos de estos cambios (y si la variación metabólica puede producirse sin cirugía) todavía son áreas activas de investigación en el momento de escribir este libro. Aún está por desarrollarse una teoría general de los efectos grandes frente a pequeños sobre el microbioma o del modo en el que remodelar el microbioma en direcciones específicas.

¿Cómo se determina el microbioma a partir de una muestra?

El estado actual de la ciencia del microbioma es que existen muchos estudios de asociación en el ser humano y trabajos mecanicistas causales sobre todo en modelos de ratón, pero pocos en forma de pruebas diagnósticas o tratamientos basados en el microbioma comercialmente disponibles y médicamente validados. Sin embargo, el potencial de estos tratamientos es elevado debido al estado avanzado de trabajos con modelos animales.

Hay varios enfoques diferentes para el estudio del microbioma y cada método tiene puntos fuertes y débiles específicos (fig. 23.4)[2,39,40]. Los trabajos microbiológicos tradicionales se basan en el cultivo de los microorganismos, por lo general en cultivos líquidos o en placas de Petri, pero esto se limita a la minoría de microorganismos que se pueden cultivar. Sin embargo, los ensayos basados en cultivos aún son el patrón oro para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Los enfoques independientes de los cultivos, que se basan en el análisis molecular directo de la muestra, pueden ofrecer más datos de la comunidad microbiana, incluidos los microorganismos que son difíciles o imposibles de cultivar, pero no suelen ser tan sensibles como los análisis basados en cultivos que, en algunos casos, pueden detectar una sola partícula del patógeno.

Uno de los enfoques independientes del cultivo más importantes es la secuenciación de amplicones génicos del ARNr 16S, que se basa en la universalidad del gen del ARNr 16S (cuyo producto forma la estructura central de la subunidad pequeña del ribosoma) y en la presencia de regiones tanto conservadas, que actúan de anclajes para los cebadores de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como variables, que se pueden utilizar como etiquetas para la identificación de determinados microorganismos. En este enfoque, se amplifica y se secuencia una región específica del gen del ARNr 16S, lo que proporciona una lectura de qué tipos de microorganismos están en una muestra específica. Sin embargo, el análisis del ARNr 16S presenta limitaciones, porque distintas especies pueden ser idénticas a lo largo de la longitud del fragmento amplificado, o incluso a lo largo de la longitud de todo el ARN 16S. Algunos marcadores alternativos, como la región espaciadora transcrita internamente (ITS *internally transcribed spacer*), pueden proporcionar identificaciones más específicas a expensas de la generalidad, porque esta región evoluciona tan deprisa en las bacterias que se deben diseñar cebadores de PCR diferentes para cada género. Sin embargo, la secuenciación de la región ITS fúngica se utiliza ampliamente para la identificación taxonómica fúngica, debido en parte a que el ARNr 18S es idéntico en familias enteras de hongos y, por tanto, no se puede utilizar para identificaciones específicas. El diseño de buenos cebadores de PCR es difícil, y el uso de pares de cebadores bien establecidos, como el par 515-806 (relativo al ARNr 16S de *E. coli*) utilizado por el Proyecto Microbioma Terrestre[12,41], es un plan mejor que diseñar nuevos cebadores desde cero.

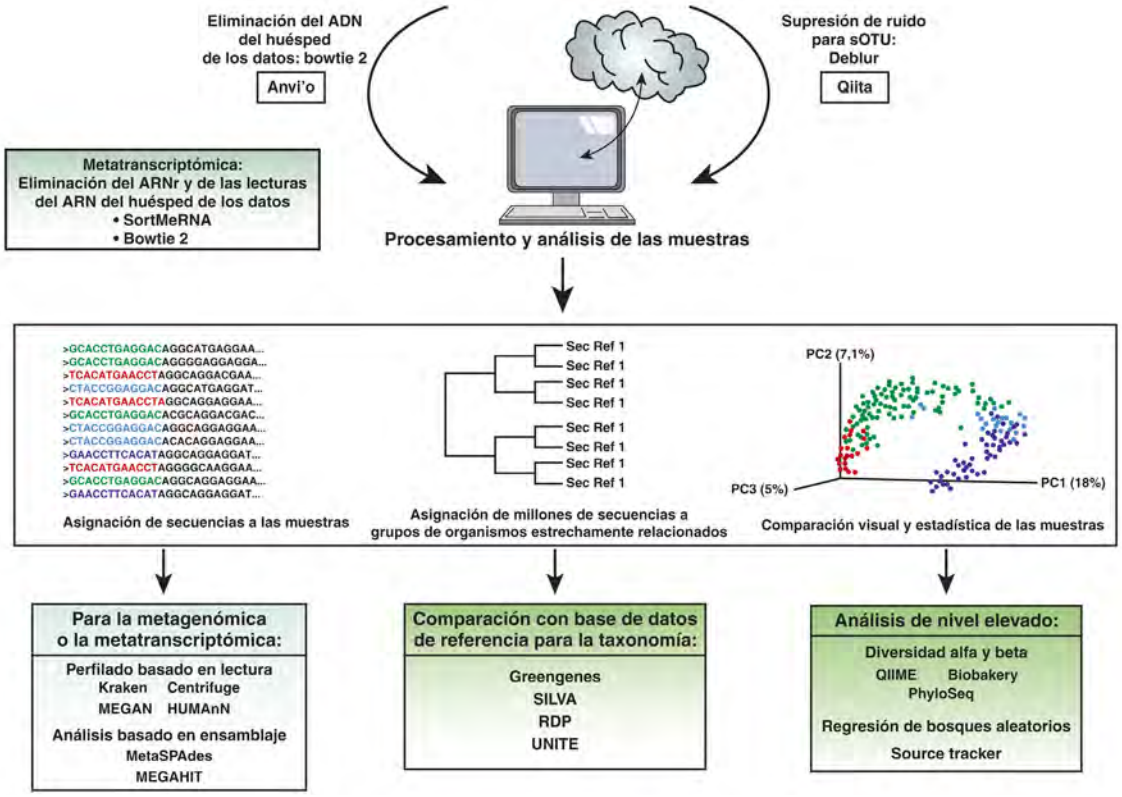
Otras formas de análisis de secuencia de ácidos nucleicos independientes del cultivo que se utilizan ampliamente son la metagenómica en escopetazo *(shotgun)* (análisis del ADN total en una muestra) y la metatranscriptómica en escopetazo (análisis del ARN total). La metagenómica *shotgun,* en principio, proporciona acceso a todos los microorganismos en una muestra, incluidos los virus y los hongos (que no pueden detectarse con la secuenciación de amplicones génicos del ARNr 16S, porque no tienen genes de dicho ARNr 16S), con una resolución que llega al nivel de variantes de un solo nucleótido. Sin embargo, esta mayor resolución se logra a expensas de un coste mucho mayor (por lo general, 100-1.000 veces el coste de la secuenciación) y de una dificultad informática mucho más elevada. Existen dos estrategias generales para analizar datos metagenómicos o metatranscriptómicos. La primera, basada en referencias, recurre al mapeo de secuencias respecto a una base de datos de referencia utilizando herramientas como Kraken[42] o Centrifuge[43]. Sin embargo, las secuencias que no están en la base de datos de referencia se pasan por alto, lo que es problemático sobre todo para tipos de hábitats corporales o poblaciones humanas que no se han estudiado ampliamente, y la tasa de coincidencias erróneas es lo bastante alta como para requerir un filtrado cuidadoso con el fin de evitar la falsa detección positiva de patógenos (o incluso de especies que no están en absoluto en la muestra, como el ornitorrinco de pico de pato[44]). La segunda se denomina *basada en ensamblaje,* y consiste en reunir un rompecabezas increíblemente complejo de decenas de millones a miles de millones de fragmentos de ADN (por lo general, de 150-250 pares de bases) en genomas completos, o, más habitualmente, *cóntigos*, que son fragmentos de genomas, con algoritmos, como MetaSPAdes[45]. Estos conjuntos más largos pueden asignarse a grupos taxonómicos particulares de forma más fiable que las secuencias de ADN de lectura corta, pero el procedimiento de unión es muy caro desde el punto de vista informático y no se puede realizar en un ordenador portátil o de sobremesa convencional.

Las tecnologías que ofrecen lecturas de secuencias de ADN más largas que la secuenciación Illumina (p. ej., PacBio u Oxford Nanopore), las tecnologías sintéticas de lectura larga (p. ej., Illumina TSLR [ahora interrumpida]) o 10X son muy prometedoras, porque las secuencias largas son mucho más fáciles de ensamblar que las cortas. Sin embargo, estas técnicas son caras y más propensas a los errores que la secuenciación Illumina, lo que limita su aplicabilidad actual. Cuando se han obtenido las secuencias, ensambladas o no ensambladas, el siguiente paso es asignar funciones a cada gen, habitualmente comparándolos con bases de datos de referencia de genes con funciones conocidas[46]. Un enfoque interesante reciente consiste en utilizar la secuenciación de lecturas cortas de ADN con cobertura superficial (1 millón de secuencias por muestra) con correcciones estadísticas para realizar la caracterización taxonómica en una muestra; el coste puede ser comparable al perfilado de amplicones de ARN 16S, pero la precisión no se afecta por los cebadores de ARN[47]. Las consideraciones con el análisis de ARN son similares a las del análisis de ADN, salvo que los transcritos no se pueden ensamblar en genomas completos. En principio, los transcritos proporcionan información útil sobre la expresión génica que no se puede obtener a nivel del ADN, pero el ARN se degrada muy deprisa (la semivida media de un ARNm de *E. coli* es de 2-5 minutos, dependiendo de la velocidad de crecimiento)[48], por lo que las muestras deben preservarse enseguida para evitar los artefactos de degradación. La interpretación de los datos de metatranscriptómica en muestras biológicas (p. ej., heces) no está clara.

Aparte del análisis de los ácidos nucleicos, la metaproteómica (análisis de las proteínas en una muestra compleja mediante cromatografía líquida multidimensional seguida de espectrometría de masas en tándem) y la metabolómica (análisis de las moléculas pequeñas, generalmente mediante cromatografía de gases o cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas en tándem) son muy prometedoras para el análisis del microbioma, pero estas técnicas aún están en sus etapas iniciales. Sin embargo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Visión general				Visión restringida	
Metabolómica (moléculas pequeñas no proteicas) Todas las moléculas pequeñas sintetizadas por todos los organismos presentes Dirigida: mejor para metabolitos conocidos (ácidos biliares) No dirigida: mejor para nuevos compuestos, descubrimiento Buena para evaluar cambios funcionales Sin relación con organismos específicos	**Metaproteómica** (proteína) **Metatranscriptómica** (ARN) Todas las proteínas o ARN elaborados por todos los organismos presentes Buenas para evaluar cambios funcionales No relación con organismos específicos	**Secuenciación *shotgun*** (genomas completos, «Metagenómica») Cada organismo presente tendrá la mayoría de los genomas secuenciados: todas las bacterias, hongos, virus, etc. Esto incluye al huésped/ paciente, comentar si utilizar muestras de biopsia Todos los microorganismos presentes No cambios funcionales	**Secuenciación de amplicones** (genomas parciales) Mayoría de organismos seleccionados presentes, dependiendo del método utilizado (no virus) Mayoría de organismos seleccionados presentes – utiliza 16S, 18S o ITS como «código de barras»	**Paneles de PCR** (PCRc, RT-PCR) Puede incluir un único tipo o una combinación seleccionada de microorganismos Por lo general, hasta alrededor de 24 por muestra Alcance limitado a microorganismos específicos conocidos en un panel seleccionado	**Cultivo** (método tradicional para bacterias; también algunas arqueas y virus) Un número pequeño de microorganismos conocidos que crecerán en medios específicos en condiciones aeróbicas Se pueden aislar y cultivar anaerobios, pero existen muchas dificultades Alcance limitado a microorganismos conocidos en condiciones específicas
Todos los microorganismos (incluido el huésped)	Virus de ARN y todos los microorganismos (incluido el huésped)	Todos los microorganismos (incluido el huésped)	Bacterias y algunas arqueas para 16S Eucariotas solo para 18S Hongos solo para ITS	Virus y otros micro-organismos seleccionados (depende del panel utilizado)	Bacterias, hongos, arqueas y virus (depende de los medios utilizados)
Alto rendimiento 96 muestras por ciclo ~48 h $$$	Alto rendimiento 96-384 muestras por ciclo ~48 h $$$$	Alto rendimiento 384 muestras por ciclo ~48 h $$$	Alto rendimiento 384 muestras por ciclo ~48 h $$	Bajo rendimiento Máx. 30 muestras agrupadas por ciclo 1-5 h $$	Bajo rendimiento 1 muestra-por medio utilizado 24-48 h $



• **Fig. 23.4** Cuando se recogen las muestras, se pueden analizar mediante preparaciones moleculares y secuenciación de ADN para generar datos sobre el microbioma. Dos tipos habituales de protocolos son la secuenciación de amplicones y la secuenciación en escopetazo *(shotgun).* En la secuenciación de amplicones, se utilizan cebadores de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para analizar una región específica de un gen particular, dirigiendo los esfuerzos de secuenciación solo a esos fragmentos. Uno de los protocolos más utilizados analiza la región V4 del gen del ARNr 16S. En la secuenciación *shotgun,* el ADN de la muestra se fragmenta y se secuencia, lo que genera datos de muchas partes diferentes del genoma. Los aspectos específicos del protocolo molecular utilizado antes de la secuenciación *shotgun* son importantes para determinar qué tipo de datos se están analizando. Este tipo de secuenciación de puede utilizar, por ejemplo, para estudios metagenómicos y metatranscriptómicos. El procesamiento inicial realizado sobre los datos después de la secuenciación depende del tipo de secuenciación efectuada. Para los estudios de amplicones, una estrategia habitual es cargar los datos en Qiita y utilizar Deblur para resolver los datos de secuencia en variantes de secuencia única denominadas *unidades taxonómicas suboperativas* (sOTU, *sub-operational taxonomic units*). Las asignaciones taxonómicas, por lo general, se realizan utilizando clasificadores bayesianos ingenuos *(naive Bayes classifiers)*, como el clasificador Ribosomal Database Project (RDP), tal y como se implementa en el *plugin* denominado *q2-feature-classifier* frente a bases de datos de referencia, como Greengenes, SILVA, RDP, o UNITE (espaciador transcrito interno [ITS] fúngico) dependiendo de la diana de amplicones. La secuenciación *shotgun* de muestras asociadas al huésped requiere en primer lugar el procesamiento previo para eliminar cualquier ADN del huésped antes del análisis. Por lo general, los datos *shotgun* se resumen a continuación con herramientas como Kraken, MEtaGenome ANalyzer (MEGAN), o HUMAnN2 para generar perfiles taxonómicos o funcionales, o se ensamblan con herramientas como metaSPAdes y MEGAHIT. Para ambos métodos de secuenciación, se utilizan a continuación análisis de mayor nivel (p. ej., diversidad α y β, perfilado taxonómico y aprendizaje automático) para analizar patrones de variación del microbioma en el contexto del diseño del estudio. Los conjuntos metagenómicos también se pueden analizar mediante plataformas, como Anvi'o. SourceTracker, un estimador bayesiano de las fuentes que componen cada comunidad desconocida, lo que es útil para clasificar las muestras microbianas según el entorno de origen. Las plataformas de Citizen Science, como el American Gut Project, estandarizan el trabajo molecular y el procesamiento bioinformático para generar un informe resumen básico del contenido de una muestra individual. En el caso del American Gut Project, las muestras también se ponen en el contexto de otros estudios populares sobre el microbioma mediante la integración de datos. (Tomado de Allaband C, McDonald D, Vazquez-Baeza Y, et al.: Microbiome 101: Studying,

la metabolómica está bien establecida para el análisis de muestras de orina o plasma y para relacionar los metabolitos resultantes, incluidos los producidos por microorganismos, con los fenotipos humanos.

¿Cómo se interpretan los datos del microbioma?

Una vez que se ha realizado el análisis molecular, el siguiente paso es relacionar las características (taxones, genes, transcritos, proteínas o metabolitos microbianos) con los fenotipos de interés del huésped. Esta estrategia general ha proporcionado muchos de los vínculos conocidos entre el microbioma intestinal humano y los fenotipos, que oscilan desde lo obvio (enfermedad intestinal inflamatoria [EII], síndrome del intestino irritable), hasta lo más sorprendente (obesidad, AR, enfermedad cardiovascular) y hasta fenotipos completamente insospechados hace una década (autismo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple) (v. fig. 23.1). Esto suele realizarse mediante el análisis de una tabla de características, que es una matriz donde se muestra el recuento o la proporción de cada característica en cada muestra. Existen numerosas dificultades estadísticas para realizar esto, porque los datos son escasos (es decir, muchas de las entradas en la tabla son cero porque la mayoría de los microorganismos no se encuentran en la mayoría de las muestras), composicionales (datos de abundancia relativa en lugar de absoluta) y muy multifactoriales. Como resultado, los enfoques estadísticos estándar para la asociación o correlación fracasan, porque se aplican demasiadas comparaciones diferentes para lograr significación estadística después de la corrección para múltiples comparaciones, o porque los modelos estadísticos que subyacen a las pruebas, como la familiar prueba de la t o el coeficiente de correlación de Pearson, no son apropiados y dan lugar a unas cifras elevadas de descubrimientos falsos[48a].

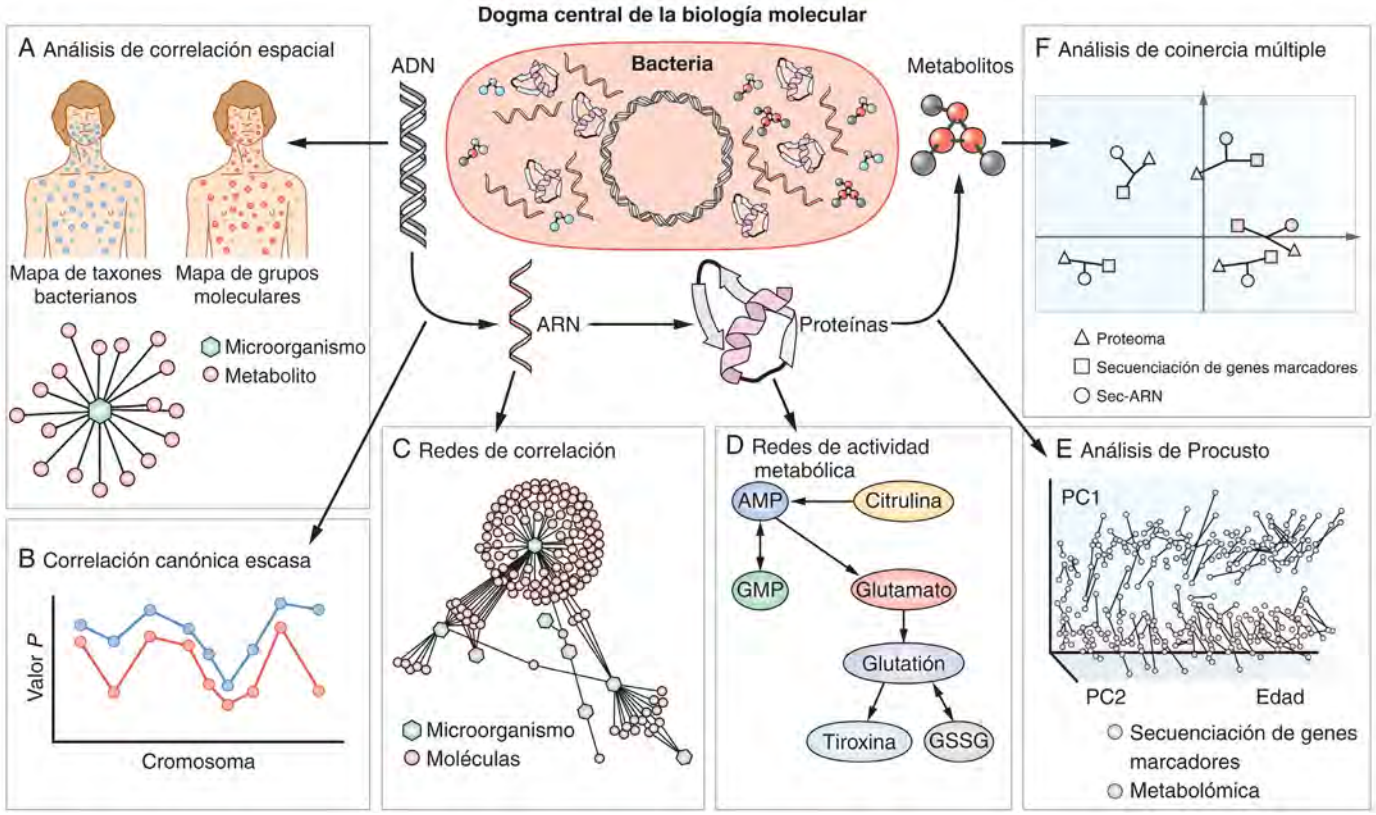
Los enfoques que son útiles para el análisis de datos del microbioma suelen proceder de la ecología, donde las técnicas para el análisis de comunidades complejas tienen una larga historia. Algunos de los conceptos importantes son la diversidad alfa, la diversidad beta y la taxonomía. La diversidad alfa es, esencialmente, la complejidad en una muestra individual, por lo general con componentes de abundancia (el número de tipos de microorganismos, genes, moléculas, etc.) y de uniformidad (si todas las entidades tienen una abundancia aproximadamente igual, o diferente). La diversidad beta es la disimilitud entre dos muestras diferentes, que pueden combinarse a través de muchas muestras para comprender los gradientes, los datos de series temporales, o la estructura poblacional a nivel de toda la comunidad. La taxonomía consiste en agregar las secuencias exactas de ADN en niveles superiores, como especies, géneros, filos, etcétera. Algunos de los enfoques más útiles para tratar este tipo de datos son los siguientes: pruebas estadísticas para la asociación entre microorganismos y grupos de microorganismos particulares con el fenotipo, que utilizan enfoques especializados, como ALDEx2 (expresión diferencial similar al análisis de la varianza [ANOVA])[49]; análisis de composiciones (ANCOM)[50]; relación logarítmica isométrica filogenética (PhILR)[51]; balances principales[52] en los que el análisis de coordenadas principales y el escalado multidimensional no métrico produce gráficos de una representación de dimensionalidad reducida de todo el conjunto de datos, que a continuación pueden analizarse para determinar su asociación con el fenotipo utilizando el análisis multifactorial permutacional de la varianza (PERMANOVA)[53] y la inferencia de redes de correlación entre microorganismos utilizando técnicas de correlación, como SparCC (correlaciones escasas para datos composicionales)[54] o CoNet[55] Las técnicas de aprendizaje automático, sobre todo los clasificadores de bosques aleatorios *(Random Forests)*, han resultado ser muy útiles para una amplia gama de tareas de clasificación y regresión en el microbioma y pueden tanto proporcionar modelos para separar los casos de los controles, como identificar listas optimizadas de microorganismos o genes para proporcionar esta clasificación[56], reduciendo en ocasiones miles de características a un modelo con solo un par de docenas, que se puede utilizar a continuación para diseñar un análisis dirigido. Muchas de estas herramientas están incluidas en plataformas de análisis, como Quantitative Insights Into Microbial Ecology (QIIME)[57], que toman los datos de secuencia en bruto o las tablas de recuento y realizan estos tipos de análisis estadísticos. Los recursos de bases de datos, como Qiita[58], facilitan la aplicación de estas herramientas a conjuntos de datos existentes, que abarcan cientos de miles de muestras biológicas de miles de estudios, incluidos los datos recopilados recientemente (fig. 23.5).

¿Para qué se puede utilizar el microbioma en la actualidad?

En el contexto de los estudios individuales, estos enfoques han sido muy satisfactorios a la hora de relacionar diferentes aspectos del microbioma (el patrón global de taxones o genes, o los taxones o genes individuales) con una amplia gama de fenotipos humanos. Tanto el microbioma intestinal como el oral se han implicado en la AR[3] y en el lupus eritematoso sistémico (LES)[59,60]. El microbioma intestinal también se ha implicado en la respuesta diferencial (eficacia y/o toxicidad) a muchos fármacos utilizados para la AR y el lupus, como el metotrexato[61], los inhibidores del factor de necrosis tumoral[62,63], los esteroides[64], los antiinflamatorios no esteroideos[65,66] y los analgésicos[67]. Sin embargo, a su vez, muchos de estos fármacos parecen influir en el microbioma, por lo que las relaciones causales suelen estar poco claras en la actualidad. Debido a que los microorganismos también metabolizan muchos fármacos, lo que les hace más o menos activos, también se deberán realizar estudios futuros de eficacia y toxicidad para tener en cuenta el microbioma. Además, la mayoría de estos fármacos se han estudiado en contextos no reumatológicos, por lo que la aplicabilidad de los resultados a la reumatología aún está por determinar, porque el mismo fármaco puede tener efectos diferentes o puede metabolizarse de forma distinta en un microbioma afectado por la enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha no se ha logrado generalizar los resultados en las distintas cohortes para producir una prueba válida en la clínica basada en el microbioma, bien para el diagnóstico de la enfermedad, bien como diagnóstico complementario. Los metaanálisis y los análisis combinados de los estudios sobre el microbioma han sido difíciles, porque las diferencias técnicas entre los estudios (p. ej., en los métodos de extracción del ADN, la elección de los cebadores de PCR o de otros «métodos de construcción de genotecas» para preparar el ADN con vistas a la secuenciación en instrumentos modernos, y en la bioinformática) suelen tener tamaños de efecto mucho mayores que las diferencias biológicas entre los casos y los controles[68,69]. Incluso en los estudios de cohortes en los que los métodos técnicos se han mantenido constantes, los marcadores del microbioma que distinguen los casos de los controles en una ciudad no se pueden generalizar a otra ciudad porque los mismos microorganismos que diferencian los casos de los controles en una ciudad también pueden diferenciar a los controles de esa ciudad de los controles de otra ciudad, lo que puede dar lugar a clasificaciones incorrectas[70]. Aunque se han realizado progresos en la identificación de las características de los microorganismos de otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo la EII, entre distintas poblaciones que se extienden incluso desde EE. UU. hasta China[71], aún se desconocen los límites de la aplicabilidad de estos enfoques.

En la actualidad, los estudios del microbioma son útiles sobre todo para obtener información sobre los posibles nuevos mecanismos patogénicos y las interacciones entre microorganismos, fármacos y el sistema inmunitario. Los estudios de casos y controles en seres humanos demuestran las diferencias entre casos y controles. Esto sugiere que existe una diferencia de interés en el microbioma. A continuación, esto se traslada a los estudios en ratones para determinar el mecanismo. Por ejemplo, los investigadores pueden trasplantar un microbioma humano completo o comunidades definidas de cepas microbianas de interés a ratones axénicos criados sin ningún microorganismo y, después, pueden estudiar en profundidad a los «ratones gnotobióticos» resultantes (p. ej., realizando inactivaciones génicas en el huésped o en los microorganismos para evaluar mecanismos específicos). A continuación, los resultados pueden aplicarse para diseñar ensayos de intervención en seres humanos que evalúen la aplicabilidad de estos mecanismos en entornos clínicos. Aunque los estudios de otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 23.5** El dogma central de la biología molecular, que concierne a la progresión desde los genes hasta los productos metabólicos subsiguientes, se refleja por el compendio de los correspondientes «-omas», que existen simultáneamente en la célula. La vinculación de los conocimientos de diferentes estudios -ómicos constituye un análisis multiómico. Los grupos alrededor de la célula representan algunos ejemplos de integración de diversos datos -ómicos con secuenciación de genes marcadores. (A) La visualización tridimensional de las características moleculares y microbianas (o cualquier otra) mapeadas nos ayuda a comprender su correlación espacial. (B) El análisis de correlación canónica escasa identifica combinaciones lineales de los dos conjuntos de variables que presentan una correlación elevada entre sí. (C) El análisis de red de correlación muestra la agrupación de un microorganismo particular con los metabolitos que puede producir y/o procesar. (D) Las redes de actividad metabólica ayudan a predecir la estructura y la función de la comunidad microbiana mediante modelado matemático de los mecanismos moleculares de microorganismos particulares. (E) El análisis de Procusto permite la comparación directa de diferentes conjuntos de datos -ómicos con la misma estructura interna en un único gráfico de análisis de coordenadas principales (CP) para mostrar tendencias en los datos. (F) El análisis de coincercia múltiple permite hacer comparaciones multidimensionales mediante una representación gráfica, de modo que la similitud de los distintos datos -ómicos pueda comprenderse con más facilidad. *GSSG*, glutatión oxidado; *Sec-ARN*, secuenciación del ARN. (Tomado de Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al.: Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol* 16(7):410-422, 2018.)

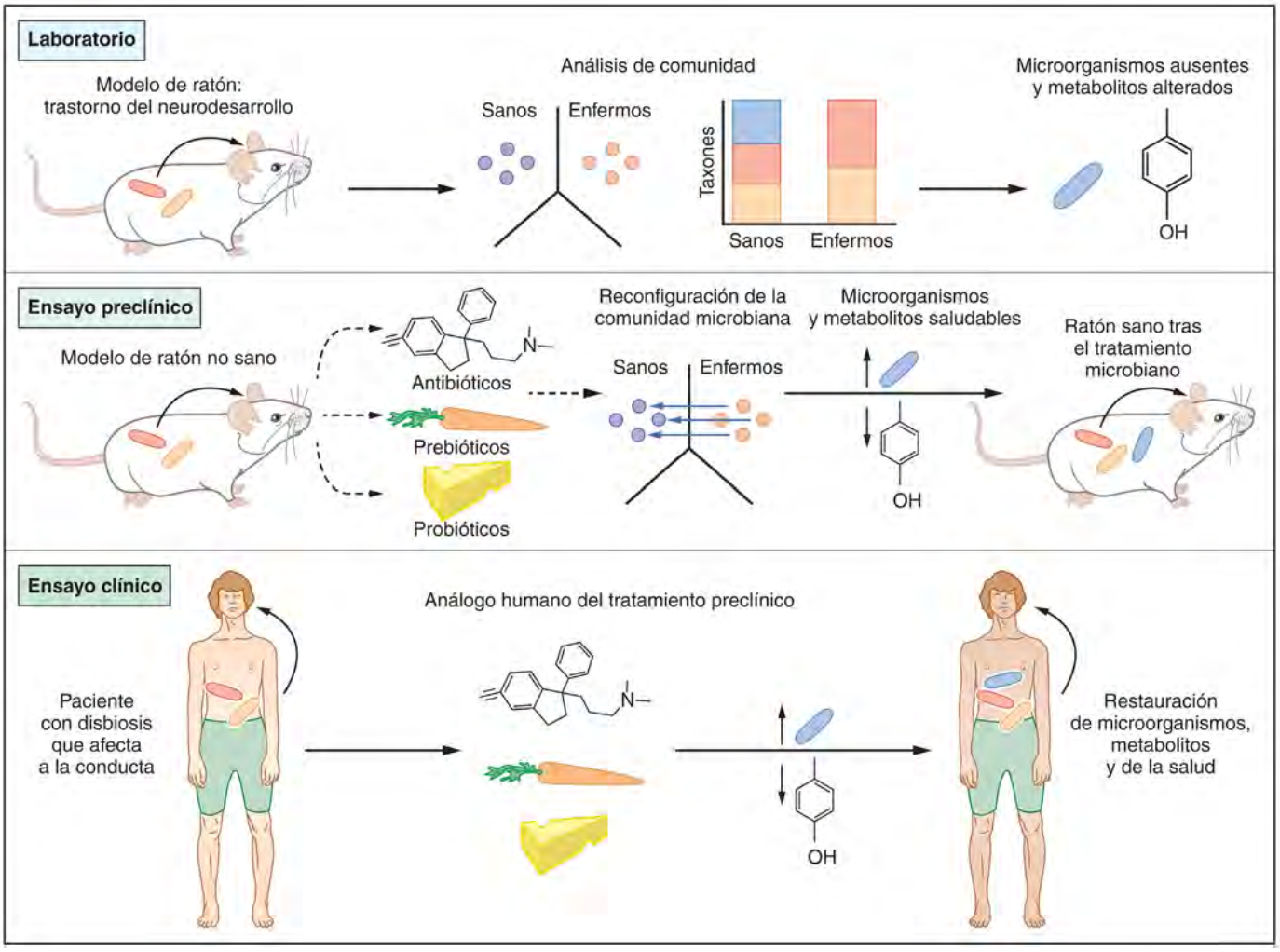
afecciones, como la EII o la obesidad, están muy avanzados en su campo, donde la estratificación de las intervenciones dirigida por el microbioma ya se está utilizando en contextos de investigación (aunque aún no en el ámbito clínico), estos enfoques aún no se han probado en la AR, el LES u otras enfermedades de interés para la reumatología; sin embargo, el camino está claro a partir de otros estudios (fig. 23.6).

¿Qué principios del microbioma de otras áreas de la medicina o de la biología pueden aplicarse a la reumatología?

Los estudios del microbioma relevantes para la reumatología aún están en sus primeras etapas, porque los investigadores descubrieron las asociaciones entre el microbioma y la AR 5 años después del descubrimiento de las asociaciones entre el microbioma y la obesidad o la EII; sin embargo, los estudios mecanicistas sobre el microbioma en la AR y la transferencia subsiguiente de aspectos del fenotipo del ser humano a animales axénicos a través del microbioma fueron de los primeros estudios de este tipo y sirvieron como paradigma para el campo. No obstante, estos tipos de estudios reciben menos financiación que otras áreas de investigación. Sin embargo, los estudios de otros aspectos de la ciencia del microbioma que están más adelantados, sobre todo las enfermedades metabólicas, el cáncer y otros tipos de análisis moleculares, apuntan con claridad a las direcciones que podrían beneficiar a muchos aspectos de la práctica de la reumatología.

En primer lugar, la mayoría de los estudios actuales sobre la AR, el LES, la espondilitis anquilosante (EA), el síndrome de Sjögren y otras enfermedades de interés para los reumatólogos se han realizado con tamaños muestrales pequeños. Debido a que el microbioma humano es muy individualizado y multifactorial, los estudios en docenas de pacientes suelen dar lugar a resultados inconstantes, sobre todo cuando se utilizan métodos diferentes para realizarlos. Se requerirán estudios sistemáticos a gran escala utilizando los mismos métodos en cientos a miles de sujetos sin tratamiento previo para obtener resultados sólidos, porque se han logrado en otras enfermedades, como la enfermedad de Crohn[72]. La elección de los controles también puede ser importante. Por ejemplo, debido a la convergencia en el estado del microbioma de las personas que viven juntas[11,36], los controles domiciliarios con discordancia respecto a la enfermedad pueden ser especialmente útiles para poner de manifiesto la asociación con la enfermedad en diseños de estudio de participantes emparejados.

En segundo lugar, la mayoría de los estudios actuales utilizan un paradigma de casos y controles, que analiza una enfermedad individual frente a controles sanos. Este enfoque suele mostrar signos generales de inflamación, como un aumento de Enterobacteriaceae y *Prevotella,*



● **Fig. 23.6** Evolución de una plataforma de análisis para las estrategias terapéuticas dirigidas a los trastornos del neurodesarrollo basada en el perfilado del microbioma y de los metabolitos. *(Arriba)* Los experimentos en los que se usan modelos de ratón (p. ej., un ratón MIA con síntomas del trastorno del espectro autista y posiblemente otros trastornos conductuales) y el perfilado subsiguiente de la comunidad pueden proporcionar una comprensión mecanicista de la importancia de microorganismos intestinales específicos y sus metabolitos a la hora de desencadenar el proceso patológico, sobre todo cuando se aplican compuestos cabeza de serie o microorganismos a ratones axénicos. *(Centro)* Los posibles tratamientos para restaurar el estado de salud del modelo de ratón (reposición de los microorganismos ausentes identificados y/o de las diferencias de metabolitos que causan) pueden evaluarse y validarse en ensayos preclínicos, incluidas distintas estrategias para modificar la comunidad microbiana y/o el perfil de metabolitos. Por ejemplo, la introducción de un microorganismo beneficioso, como las cepas probióticas de *Bacteroides fragilis* usadas por Hsaio y cols., puede disminuir un metabolito perjudicial en lugar de aumentar uno beneficioso. *(Abajo)* La formulación y la aplicación de tratamientos análogos en ensayos humanos puede dar lugar a nuevas formas de tratar los problemas conductuales y fisiológicos asociados con los trastornos del neurodesarrollo humano. Se necesitarán ensayos clínicos cuidadosos en el ser humano, porque los efectos de un microorganismo y metabolito en particular pueden diferir en las distintas especies. (Tomado de Gilbert JA et al.: Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders. *Cell* 55(7):1446-1448, 2013.)

en lugar de marcadores específicos de enfermedad individual. Debido a que, como se ha indicado antes, realizar un metaanálisis entre distintos estudios es difícil[68] (aunque es más fácil con las nuevas herramientas[58]), saber qué genes microbianos se comparten entre las diversas enfermedades y cuáles son particulares de enfermedades específicas será tan importante como saber qué alelos de riesgo humanos son específicos de enfermedades autoinmunitarias individuales, frente a cuáles se comparten entre muchas de ellas. Por ejemplo, aunque se han identificado muchos alelos de riesgo en el genoma humano para la AR[73], muchos se comparten con otras enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes tipo 1 o la enfermedad celíaca[74].

En tercer lugar, los estudios de casos y controles en los que se utiliza un único momento temporal presentan un inconveniente grave respecto a aquellos que analizan la enfermedad autoinmunitaria a lo largo de un periodo más largo, realizando un seguimiento de las asociaciones del microbioma con ciclos de episodio agudo y remisión. Cada vez es más evidente, a partir de los estudios longitudinales sobre la EII, que las dinámicas son importantes y tener en cuenta las dinámicas de la enfermedad a partir de múltiples muestras puede tanto ofrecer información sobre el propio proceso de enfermedad como proporcionar biomarcadores microbianos mejorados respecto a un único momento temporal[75,76]. La aplicación de estos conceptos a la reumatología podría ser de gran valor, debido a las similitudes en la dinámica de la enfermedad.

En cuarto lugar, las grandes diferencias en el microbioma entre poblaciones sanas plantean dificultades importantes a la hora de generalizar los resultados de estudios que analizan una población, porque los mismos microorganismos que distinguen los casos y los controles en una población pueden proporcionar modelos diagnósticos que no sean válidos en otras poblaciones[70]. Por consiguiente, los estudios multicéntricos que abarcan distintas regiones geográficas, diferentes niveles de urbanización y diversas dietas, junto con la caracterización cuidadosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de estos parámetros y de otras covariables que en la actualidad se sabe que tienen grandes efectos en el microbioma, incluidos fármacos para otras enfermedades, serán esenciales para ampliar las diferencias entre poblaciones encontradas en investigaciones de calidad con el fin de lograr diagnósticos sólidos que puedan guiar la práctica clínica. Estos estudios multicéntricos deben utilizar los mismos métodos técnicos[69]. La aplicación prematura de lo aprendido en estudios individuales a pequeña escala en pruebas comerciales basadas en el microbioma, que son ineficaces en otras áreas, proporciona un claro ejemplo importante. Por ejemplo, los primeros estudios en ratones[77] y en seres humanos[7,78] sugirieron que la proporción de dos filos (Firmicutes y Bacteroidetes) era importante para la obesidad. Aunque este resultado ha sido constante en los ratones, los resultados en las cohortes humanas han sido heterogéneos[79,80]. Sin embargo, estos resultados dispares no han disuadido a las compañías a la hora de vender pruebas para revelar la «obesidad basada en el microbioma» que subyace a esta proporción.

En quinto lugar, los estudios sobre el microbioma están comenzando a pasar de leer el estado actual a predecir el estado futuro. Por ejemplo, las personas con gingivitis son propensas a la reaparición de un estado del microbioma que se parece a su estado inicial específico si se trata su gingivitis, pero se deja que recidive[81]. De forma similar, las diferencias precoces en el microbioma en los primeros 2 años de vida se asocian con el IMC a los 12 años[82]. Los grandes estudios prospectivos de recogida de heces, como el estudio FINRISK 2002 de más de 7.500 personas en Finlandia, tienen un potencial considerable para definir los microorganismos y sus metabolitos, que predicen los resultados de salud futuros; las recogidas de heces que se están realizando actualmente tendrán una utilidad similar en el futuro siempre que se pueda seguir a las mismas personas a lo largo del tiempo.

En sexto lugar, los estudios tienen que pasar de ser observacionales a intervencionistas, como ha sucedido en otros campos. El primer paso, que ya se ha realizado para la AR, consiste en demostrar que los rasgos pueden transferirse de los seres humanos a modelos de ratón por la transferencia del microbioma[3]. La identificación de componentes hereditarios del microbioma, que se asocien con enfermedades, puede ser útil para restringir estos resultados desde el microbioma completo hasta microorganismos individuales con un gran efecto[13]. Asimismo, también puede ser útil el uso de recogidas de cultivos personalizadas, que demuestren que las cepas de bacterias que crecen en cultivo pueden reproducir los resultados de la transferencia de una muestra completa de heces[83]; ambos enfoques han sido útiles para estudiar el síndrome metabólico. Tomar muestras del microbioma, antes de una intervención clínica, y después evaluar si los pacientes se pueden estratificar según la respuesta en función del microbioma y/o si los ratones a los que se ha transferido el microbioma de pacientes individuales responden del mismo modo a esa intervención, ha sido un enfoque extraordinariamente fructífero, sobre todo para la inmunoterapia antineoplásica[84-86]. Sin embargo, hay que señalar que los biomarcadores actuales del microbioma de eficacia de la inmunoterapia diferían entre tres estudios muy similares. Los estudios sobre la respuesta a la insulina y el síndrome metabólico tuvieron mejores resultados; los investigadores predijeron las respuestas de la glucosa posprandial específicas de los sujetos mediante un modelo de aprendizaje automático, al que entrenaron en un conjunto de sujetos y lo validaron en otro conjunto independiente[87]. Este estudio ha sido replicado recientemente por investigadores independientes utilizando una cohorte en otro continente[88], señalando el camino hacia el modo en el que se podrían realizar estudios similares para las enfermedades reumáticas. Una diferencia importante es que la respuesta de la glucosa posprandial puede medirse en minutos mediante monitorización continua de la glucosa, lo que permite una evaluación muy detallada de los efectos de distintas intervenciones; el desarrollo de un sistema de monitorización continua comparable para la inflamación, aunque está fuera de la capacidad técnica actual, debería ser una prioridad alta para su desarrollo en el futuro como tecnología importante que permita realizar este tipo de estudios.

Por último, el conocimiento mecanicista detallado de la interrelación entre el microbioma, el metabolismo, el sistema inmunitario, así como de otros aspectos de la expresión génica del huésped y de la función permitirá la realización de investigaciones mucho menos empíricas y más basadas en hipótesis sobre los mecanismos del microbioma. Estos estudios serán paralelos a los trabajos sobre el autismo, donde el modelo murino de activación inmunitaria materna (una alteración del microbioma en las crías) produce un metabolito específico denominado *4-etilfenilsulfato* (4-EPS) que da lugar a conducta compulsiva, déficits de comunicación, déficits cognitivos y disfunción de la barrera intestinal; muchos de estos efectos pueden suprimirse mediante la introducción de un microorganismo beneficioso (p. ej., *Bacteroides fragilis*) del microbioma intestinal humano, que suprime la producción de 4-EPS[89] y después muestra la implicación de poblaciones específicas de linfocitos T cooperadores 17 (Th17) en el encéfalo fetal[90]. Esta demostración de la plausibilidad del mecanismo que relaciona el microbioma con una enfermedad compleja en una localización distal dio lugar a más investigaciones, que estudiaron si el trasplante de microbiota fecal (es decir, el trasplante de microorganismos intestinales de un donante sano a un paciente) mejoraba los síntomas digestivos y cognitivos asociados con el autismo en un ensayo clínico abierto a pequeña escala[91] y esto llevó a un ensayo controlado con placebo y con doble enmascaramiento sobre una intervención con un prebiótico, en el que se usaron galactooligosacáridos (azúcares que solo pueden metabolizar las bacterias), que también mejoró los síntomas digestivos y conductuales del autismo[92]. Aunque estos hallazgos se deben replicar en estudios adicionales, el concepto de que un trastorno tan complejo como el autismo pueda relacionarse con el microbioma intestinal y mejorarse mediante tratamientos dirigidos al microbioma ofrece esperanzas de que otros trastornos complejos relacionados con el sistema inmunitario puedan beneficiarse de enfoques similares. También se puede considerar que los microorganismos ocupan nichos ecológicos específicos, por lo que la colonización con microorganismos beneficiosos puede evitar que los patógenos que desencadenan procesos inflamatorios ganen terreno después. Por ejemplo, *Clostridium difficile* es desplazado por los microbiomas sanos y coloniza sobre todo a personas cuyos ecosistemas intestinales han sufrido eliminaciones por la clindamicina.

¿Cómo será útil el microbioma para los reumatólogos en el futuro?

Tomados en conjunto, estos principios de otras áreas de investigación sobre el microbioma indican que es plausible, aunque en absoluto cierto, que el microbioma pudiese aplicarse en reumatología de los siguientes modos, ordenados de más corto a más largo plazo:

- En modelos animales de enfermedad reumática, el microbioma puede explicar y reconciliar diferencias de resultados en animales obtenidos o alojados en distintas instalaciones con diferentes composiciones del microbioma.
- Las enfermedades reumáticas aún no relacionadas con el microbioma pueden asociarse en estudios de casos y controles con diferentes características del microbioma.
- Los pacientes se pueden estratificar para el tratamiento con diversos fármacos en función de sus microbiomas antes del tratamiento. Esta estratificación puede tener en cuenta la capacidad de los microorganismos intestinales (o, de forma más hipotética, de otras partes del cuerpo) de degradar un fármaco específico, modificarlo a una forma más o menos tóxica, o bien estimular o atenuar aspectos de la respuesta inmunitaria del huésped.
- Se pueden desarrollar modelos diagnósticos a partir de datos generados en una muestra de heces (o, de forma más hipotética, otra muestra del microbioma), una lectura del microbioma o sus productos que se introduzcan en un sistema de aprendizaje automático, entrenado con sujetos sanos y otros con una gama de indicaciones diferentes; esto permitiría identificar con rapidez una forma específica de enfermedad reumática. Sin embargo, la necesidad de poblaciones amplias y diversas, idealmente de varios

países, como datos para el entrenamiento limita en la actualidad este tipo de aplicación.

- Se puede realizar un seguimiento longitudinal del microbioma o sus productos para evaluar si un tratamiento es eficaz o para predecir un episodio agudo o la remisión. Una posibilidad interesante en este ámbito es que la adaptación del microbioma al tratamiento puede explicar su pérdida de eficacia. Sin embargo, el coste por cada análisis de la investigación sobre el microbioma y la dificultad de devolver las muestras seriadas recogidas en el domicilio, de un modo que las preserve, limita en la actualidad este tipo de aplicación.
- En los casos en los que una prueba indique que un paciente tiene pocas probabilidades de responder al tratamiento por el estado de su microbioma, o en los casos en los que el microbioma contribuya a la enfermedad, se podría modificar el microbioma mediante probióticos (añadiendo microorganismos), prebióticos (añadiendo un fertilizante para tipos particulares de microorganismos), simbióticos (la combinación de probióticos y prebióticos), antibióticos dirigidos, trasplantes de microbiota fecal, fármacos dirigidos contra enzimas microbianas en lugar de humanas u otros tratamientos dirigidos contra el microbioma. Sin embargo, nuestros conocimientos acerca de cómo modificar el microbioma de una manera específica todavía están en sus fases iniciales; aún se deben realizar numerosas investigaciones tanto sobre las estrategias empíricas para modificar el microbioma como sobre los mecanismos biológicos que subyacen a estos cambios. Además, existen barreras normativas considerables que frenan el progreso del trasplante de microbiota fecal y del uso de nuevos microorganismos aislados del cuerpo humano; la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense regula estos métodos como fármacos y los somete a toda la secuencia de ensayos clínicos.

En general, el microbioma es un campo muy prometedor para mejorar los conocimientos conceptuales, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades reumáticas; los investigadores han demostrado que el microbioma es útil para modificar la AR en modelos animales[3,93,94]. Aunque puede que estos resultados específicos no se trasladen al ser humano, la hoja de ruta para un programa de investigación conjunto que aproveche el progreso en otras áreas de la investigación sobre el microbioma está clara y tiene unas posibilidades excelentes de ofrecer beneficios con rapidez en algunas áreas de la asistencia al paciente (p. ej., sobre todo en las relacionadas con la estratificación del tratamiento).

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al: Current understanding of the human microbiome, *Nat Med* 24(4):392-400, 2018.
2. Knight R, Callewaert C, Marotz C, et al: The microbiome and human biology, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 18:65-86, 2017.
3. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al: Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis, *Elife* 2:e01202, 2013.
4. Sender R, Fuchs S, Milo R: Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans, *Cell* 164(3):337-340, 2016.
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al: The human microbiome project, *Nature* 449(7164):804-810, 2007.
6. Pertea M, Shumate A, Pertea G, et al: Thousands of large-scale RNA sequencing experiments yield a comprehensive new human gene list and reveal extensive transcriptional noise, *bioRxiv332825*, 2018.
7. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al: Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome, *Science* 312(5778):1355-1359, 2006.
8. Human Microbiome Project C: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome, *Nature* 486(7402):207-214, 2012.
9. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, et al: Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project, *Nature* 550(7674):61-66, 2017.
10. Qin J, Li R, Raes J, et al: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing, *Nature* 464(7285):59-65, 2010.
11. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al: Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota, *Nature* 555(7695):210-215, 2018.
12. Thompson LR, Sanders JG, McDonald D, et al: A communal catalogue reveals Earth's multiscale microbial diversity, *Nature* 551(7681):457-463, 2017.
13. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al: Human genetics shape the gut microbiome, *Cell* 159(4):789-799, 2014.
14. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, et al: A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites, *Nature* 551(7682):648-652, 2017.
15. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al: Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease, *Nature* 472(7341):57-63, 2011.
16. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al: Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(10):3698-3703, 2009.
17. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al: The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon, *Science* 357(6350):498-502, 2017.
18. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al: A core gut microbiome in obese and lean twins, *Nature* 457(7228):480-484, 2009.
19. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al: Human gut microbiome viewed across age and geography, *Nature* 486(7402):222-227, 2012.
20. Demmitt BA, Corley RP, Huibregtse BM: Genetic influences on the human oral microbiome, *BMC Genomics* 18(1):659, 2017.
21. Stahringer SS, Clemente JC, Corley RP, et al: Nurture trumps nature in a longitudinal survey of salivary bacterial communities in twins from early adolescence to early adulthood, *Genome Res* 22(11):2146-2152, 2012.
22. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(26):11971-11975, 2010.
23. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al: Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(Suppl 1):4578-4585, 2011.
24. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al: Distinct cutaneous bacterial assemblages in a sampling of South American Amerindians and US residents, *ISME J* 7(1):85-95, 2013.
25. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, et al: The microbiome of uncontacted Amerindians, *Sci Adv* 1(3), 2015.
26. Contreras M, Costello EK, Hidalgo G, et al: The bacterial microbiota in the oral mucosa of rural Amerindians, *Microbiology* 156(Pt 11):3282-3287, 2010.
27. Fragiadakis GK, Smits SA, Sonnenburg ED, et al: Links between environment, diet, and the hunter-gatherer microbiome, *Gut Microbes* 1-12, 2018.
28. Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, et al: Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes, *Nat Commun* 6:6505, 2015.
29. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al: Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania, *Science* 357(6353):802-806, 2017.
30. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes, *Science* 334(6052):105-108, 2011.
31. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, et al: American gut: an open platform for citizen science microbiome research, *mSystems* 3(3), 2018.
32. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome, *Nature* 505(7484):559-563, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al: Population-level analysis of gut microbiome variation, *Science* 352(6285):560-564, 2016.
34. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al: Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity, *Science* 352(6285):565-569, 2016.
35. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al: Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria, *Nature* 555(7698):623-628, 2018.
36. Song SJ, Lauber C, Costello EK, et al: Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs, *Elife* 2:e00458, 2013.
37. Goodrich JK, Di Rienzi SC, Poole AC, et al: Conducting a microbiome study, *Cell* 158(2):250-262, 2014.
38. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al: Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(7):2365-2370, 2009.
39. Allaband C, McDonald D, Vazquez-Baeza Y, et al: Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians, *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(2):218-230, 2019.
40. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al: Best practices for analysing microbiomes, *Nat Rev Microbiol* 16(7):410-422, 2018.
41. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, et al: Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms, *ISME J* 6(8):1621-1624, 2012.
42. Wood DE, Salzberg SL: Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments, *Genome Biol* 15(3):R46, 2014.
43. Kim D, Song L, Breitwieser FP: Centrifuge: rapid and sensitive classification of metagenomic sequences, *Genome Res* 26(12):1721-1729, 2016.
44. Gonzalez A, Vazquez-Baeza Y, Pettengill JB, et al: Avoiding pandemic fears in the subway and conquering the platypus, *mSystems* 1(3), 2016.
45. Nurk S, Meleshko D, Korobeynikov A, et al: metaSPAdes: a new versatile metagenomic assembler, *Genome Res* 27(5):824-834, 2017.
46. Franzosa EA, McIver LJ, Rahnavard G, et al: Species-level functional profiling of metagenomes and metatranscriptomes, *Nat Methods* 15(11):962-968, 2018.
47. Hillmann B, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, et al: Evaluating the information content of shallow shotgun metagenomics, *mSystems* 3(6), 2018.
48. Esquerre T, Laguerre S, Turlan C, et al: Dual role of transcription and transcript stability in the regulation of gene expression in Escherichia coli cells cultured on glucose at different growth rates, *Nucleic Acids Res* 42(4):2460-2472, 2014.

48a. Gloor GB, Wu JR, Pawlowsky-Glahn V, et al: It's all relative: analyzing microbiome data as compositions, *Ann Epidemiol* 26(5):322-329, 2016.

49. Fernandes AD, Reid JN, Macklaim JM, et al: Unifying the analysis of high-throughput sequencing datasets: characterizing RNA-seq, 16S rRNA gene sequencing and selective growth experiments by compositional data analysis, *Microbiome* 2:15, 2014.
50. Mandal S, Van Treuren W, White RA, et al: Analysis of composition of microbiomes: a novel method for studying microbial composition, *Microb Ecol Health Dis* 26:27663, 2015.
51. Silverman JD, Washburne AD, Mukherjee S, et al: A phylogenetic transform enhances analysis of compositional microbiota data, *Elife* 6, 2017.
52. Morton JT, Sanders J, Quinn RA, et al: Balance trees reveal microbial niche differentiation, *mSystems* 2(1), 2017.
53. Anderson M: A new method for non-parametric multivariate analysis of variance, *Austral Ecology* 26(1):32-46, 2001.
54. Friedman J, Alm EJ: Inferring correlation networks from genomic survey data, *PLoS Comput Biol* 8(9):e1002687, 2012.
55. Faust K, Raes J: CoNet app: inference of biological association networks using Cytoscape, *F1000Res* 5:1519, 2016.
56. Knights D, Parfrey LW, Zaneveld J, et al: Human-associated microbial signatures: examining their predictive value, *Cell Host Microbe* 10(4):292-296, 2011.
57. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al: QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data, *Nat Methods* 7(5):335-336, 2010.
58. Gonzalez A, Navas-Molina JA, Kosciolek T, et al: Qiita: rapid, web-enabled microbiome meta-analysis, *Nat Methods* 15(10):796-798, 2018.
59. Li Y, Wang H, Li X, et al: Disordered intestinal microbes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus, *Clin Sci (Lond)*, 2019.
60. van der Meulen TA, Harmsen HJM, Vila AV, et al: Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun* 97:77-87, 2019.
61. Zhou B, Xia X, Wang P, et al: Induction and amelioration of methotrexate-induced gastrointestinal toxicity are related to immune response and gut microbiota, *EBioMedicine* 33:122-133, 2018.
62. Bazin T, Hooks KB, Barnetche T, et al: Microbiota composition may predict anti-Tnf alpha response in spondyloarthritis patients: an exploratory study, *Sci Rep* 8(1):5446, 2018.
63. Picchianti-Diamanti A, Panebianco C, et al: Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept, *Int J Mol Sci* 19(10), 2018.
64. Jain R, Hoggard M, Zoing M, et al: The effect of medical treatments on the bacterial microbiome in patients with chronic rhinosinusitis: a pilot study, *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018.
65. Edogawa S, Peters SA, Jenkins GD, et al: Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota, *FASEB J*, 2018, 201800560R.
66. Maseda D, Zackular JP, Trindade B, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter the microbiota and exacerbate clostridium difficile colitis while dysregulating the inflammatory response, *MBio* 10(1), 2019.
67. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al: Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(34):14728-14733, 2009.
68. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, et al: Meta-analyses of studies of the human microbiota, *Genome Res* 23(10):1704-1714, 2013.
69. Sinha R, Abu-Ali G, Vogtmann E, et al: Microbiome Quality Control Project C et al: Assessment of variation in microbial community amplicon sequencing by the Microbiome Quality Control (MBQC) project consortium, *Nat Biotechnol* 35(11):1077-1086, 2017.
70. He Y, Wu W, Zheng HM, et al: Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models, *Nat Med* 24(10):1532-1535, 2018.
71. Zhou Y, Xu ZZ, He Y, et al: Gut microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction, *mSystems* 3(1), 2018.
72. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al: The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease, *Cell Host Microbe* 15(3):382-392, 2014.
73. Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J: The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA, *Rheumatology (Oxford)* 55(2):199-209, 2016.
74. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C: Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases, *Nat Rev Genet* 10(1):43-55, 2009.
75. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, et al: Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease, *Nat Microbiol* 2:17004, 2017.
76. Vazquez-Baeza Y, Gonzalez A, Xu ZZ, et al: Guiding longitudinal sampling in IBD cohorts, *Gut* 67(9):1743-1745, 2018.
77. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al: Obesity alters gut microbial ecology, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(31):11070-11075, 2005.
78. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity, *Nature* 444(7122):1022-1023, 2006.
79. Walters WA, Xu Z, Knight R: Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD, *FEBS Lett* 588(22):4223-4233, 2014.
80. Sze MA, Schloss PD: Looking for a signal in the noise: Revisiting obesity and the microbiome, *MBio* 7(4), 2016.
81. Huang S, Li R, Zeng X, et al: Predictive modeling of gingivitis severity and susceptibility via oral microbiota, *ISME J* 8(9):1768-1780, 2014.

82. Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, et al: Gut microbiota in the first 2 years of life and the association with body mass index at age 12 in a Norwegian birth cohort, *MBio* 9(5), 2018.
83. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al: Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice, *Science* 341(6150):1241214, 2013.
84. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients, *Science* 359(6371):97-103, 2018.
85. Matson V, Fessler J, Bao R, et al: The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients, *Science* 359(6371):104-108, 2018.
86. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al: Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors, *Science* 359(6371):91-97, 2018.
87. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al: Personalized nutrition by prediction of glycemic responses, *Cell* 163(5):1079-1094, 2015.
88. Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, et al: Assessment of a personalized approach to predicting postprandial glycemic responses to food among individuals without diabetes, *JAMA Netw Open* 2(2):e188102, 2019.
89. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al: Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders, *Cell* 155(7):1451-1463, 2013.
90. Choi GB, Yim YS, Wong H, et al: The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring, *Science* 351(6276):933-939, 2016.
91. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al: Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study, *Microbiome* 5(1):10, 2017.
92. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, et al: A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs), *Microbiome* 6(1):133, 2018.
93. Evans-Marin H, Rogier R, Koralov SB, et al: Microbiota-dependent involvement of Th17 cells in murine models of inflammatory arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(12):1971-1983, 2018.
94. Rogier R, Evans-Marin H, Manasson J, et al: Alteration of the intestinal microbiome characterizes preclinical inflammatory arthritis in mice and its modulation attenuates established arthritis, *Sci Rep* 7(1):15613, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

24

Regulación metabólica de la inmunidad

RUONING WANG, TINGTING WANG Y STEPHEN TAIT

PUNTOS CLAVE

- La señalización inmunitaria impulsa la reprogramación metabólica tanto en células inmunitarias innatas como adaptativas.
- El cambio metabólico hace que las células inmunitarias sean muy dependientes de ciertas vías metabólicas.
- Las mitocondrias sirven como centros de señalización para dirigir las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.
- La disponibilidad de metabolitos extracelulares media la interrelación metabólica intercelular que afecta a la respuesta inmunitaria.

Introducción

La evolución de la inmunidad en los vertebrados ha culminado en una reacción en cadena eficaz y compleja, que consta de una rápida activación de células inmunitarias innatas especializadas —principalmente neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (DC)— seguida por la explosión proliferativa y la polarización funcional de linfocitos B y T adaptativos. Debido a que los patógenos invasores de los vertebrados a menudo se reproducen rápidamente y se propagan dentro de su huésped, la respuesta inmunitaria eficaz mediada por el huésped debe ser rápida y enérgica. Una reprogramación metabólica dirigida por la señalización inmunitaria tanto de las células inmunitarias innatas como adaptativas es esencial para su activación, proliferación y polarización y para los sucesos posteriores provocados por estas células (figs. 24.1 y 24.2).

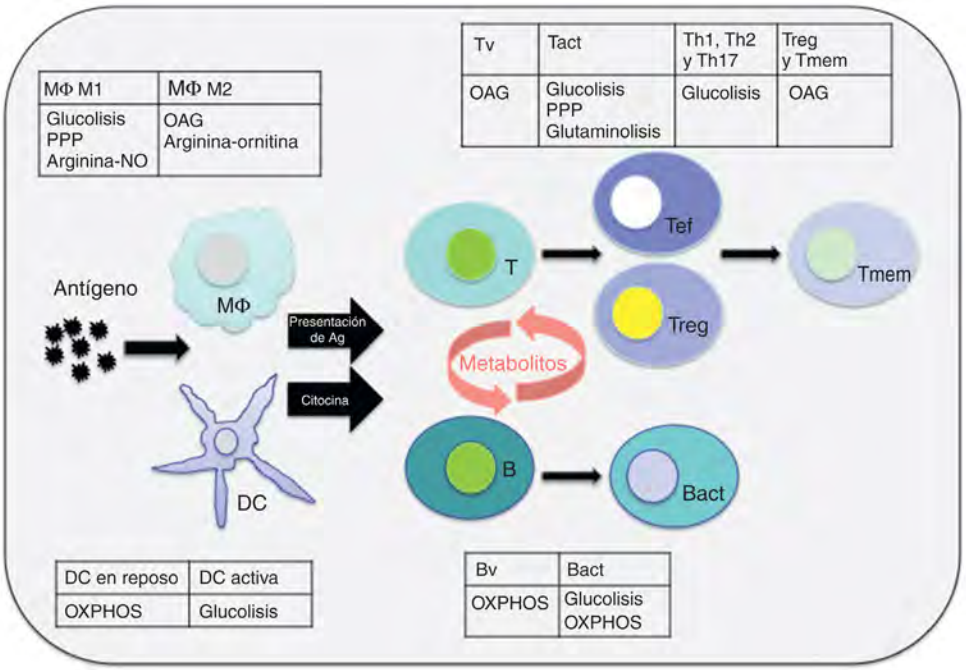
Reconexión metabólica en la inmunidad innata

Metabolismo de los macrófagos

Los macrófagos, junto con las DC, se consideran efectores de primera línea de la inmunidad innata. Dependiendo de sus actividades funcionales específicas después de la estimulación de patógenos o citocinas, los macrófagos pueden diferenciarse ampliamente en dos subtipos diferentes: el subgrupo de macrófagos activados por la vía clásica (M1) y el fenotipo de macrófagos activados por la vía alternativa (M2). La activación clásica de los macrófagos es a menudo inducida por una combinación de lipopolisacárido de productos bacterianos (LPS) y citocinas como interferón (IFN) γ, mientras que la polarización de macrófagos a través del programa de activación alternativo se desencadena por la exposición a las citocinas interleucina (IL) 4 o IL-13[1]. Los macrófagos M1 sintetizan óxido nítrico (NO), un producto de la degradación de la arginina mediada por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), de las especies reactivas de oxígeno (ERO), y de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1β, IL-6 e IL-12, lo que organiza una respuesta rápida y eficaz contra patógenos intracelulares muy proliferativos. Por el contrario, los macrófagos de fenotipo M2 sintetizan altas concentraciones del antagonista del receptor (IL-1ra) de IL-10 e IL-1, mientras que desplazan el catabolismo de arginina desde la producción de NO mediada por iNOS hacia una desintegración de la arginina medida por una arginasa I (Arg I) a urea y ornitina, por lo que actúa en respuestas a parásitos, en la promoción de la recuperación tisular y, en general, en la atenuación de la inflamación[2-4]. Por tanto, los macrófagos M1 promueven la inflamación, mientras que los macrófagos M2 suprimen la inflamación y promueven la reparación de los tejidos. Además de la participación diferente del programa de catabolismo de la arginina dependiente de iNOS o de Arg I, las diferencias entre los macrófagos M1 y M2 también se reflejan en otros perfiles metabólicos. Mientras que los macrófagos inflamatorios M1 intervienen en la glucolisis y el ciclo de las pentosas fosfato (PPP), los macrófagos antiinflamatorios M2 participan activamente en la oxidación lipídica[1,5].

Es necesario el aumento de la glucolisis para la síntesis de adenosina trifosfato (ATP) en los macrófagos M1; este aumento también proporciona muchos metabolitos intermedios de la glucolisis, que son precursores directos de la biosíntesis de lípidos y aminoácidos. Mientras que los lípidos recién sintetizados están involucrados en la drástica reorganización de la membrana intracelular después de la invasión de patógenos, son necesarios tanto los lípidos como los aminoácidos para la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias[6-9]. Mientras tanto, la vía PPP proporciona nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), que actúa en el mantenimiento del glutatión reducido y limita el estrés oxidativo en los macrófagos M1[10-12]. La glucolisis y la PPP intensificadas en los macrófagos M1 también provocan el agotamiento de la glucosa y un microambiente acidificado, lo que da lugar a un ambiente hostil que puede suprimir la proliferación de patógenos[13]. Se ha demostrado que la reprogramación metabólica de los macrófagos M1 está estrechamente coordinada por la regulación de las enzimas metabólicas transcripcional y postraduccional. La estimulación del LPS en macrófagos M1 conduce a una inducción transcripcional de enzimas glucolíticas como la fosfoglicerato cinasa (PGK), el transportador de glucosa 1 (GLUT-1), y la ubicua 6-fosfofructosa-2-cinasa/fructosa-2, 6-bisfosfatasa (uPFK2) para promover la glucolisis, mientras se suprime la expresión de enzimas mitocondriales[14,15]. Además, la estimulación del LPS provoca la síntesis enérgica de NO, que no solo desempeña una función indispensable en la destrucción de microorganismos

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 24.1** Reprogramación metabólica e interacción en la inmunidad. Las células dendríticas (DC) en reposo dependen principalmente de la vía metabólica de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), mientras que las DC activas cambian rápidamente desde OXPHOS hacia la glucolisis después de la activación. Los macrófagos (MΦ) M1 emplean la glucolisis, la derivación de las pentosas fosfato (PPP) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) mediada por el catabolismo de la arginina que genera óxido nítrico (NO), mientras que los MΦ M2 predominantemente emplean la oxidación de ácidos grasos (OAG) y la conversión de arginina en ornitina y urea. Después de la estimulación del antígeno y las citocinas, los linfocitos T vírgenes (Tv) se activan y presentan una reprogramación metabólica desde la OAG a la glucolisis, PPP y glutaminolisis. Los linfocitos T activos (Tact) se diferencian posteriormente en linfocitos T efectores (Tef) con glucolisis aumentada y linfocitos T reguladores (Treg) y de memoria (Tmem) que dependen de la OAG. A diferencia de los linfocitos T, los linfocitos B vírgenes (Bv) dependen de OXPHOS, mientras que los linfocitos B activos (Bact) muestran un aumento equilibrado de la glucolisis y OXPHOS. Más allá de esto, las diferentes poblaciones inmunitarias pueden interactuar entre sí a través de la competencia por los nutrientes o la formación de simbiosis metabólicas.

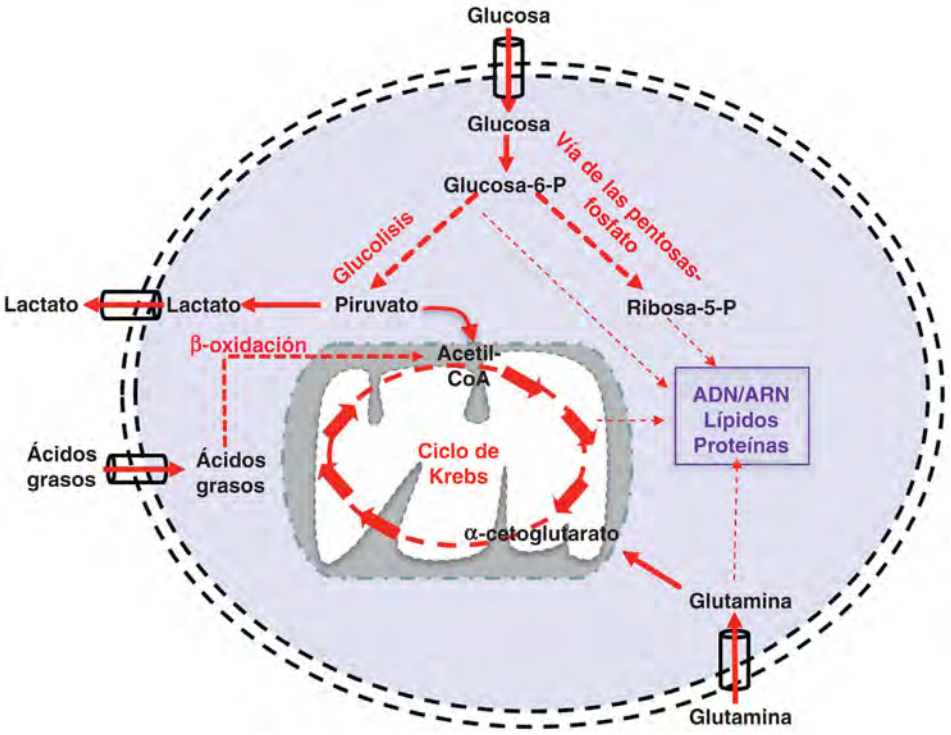
invasores, sino que también da lugar a la supresión de la fosforilación oxidativa mitocondrial, probablemente a través de la S-nitrosilación de enzimas metabólicas mitocondriales[16,17]. El factor transcripcional inducible por hipoxia llamado *factor 1α* (HIF-1α) también ha sido involucrado en la regulación de la glucolisis, además de su función en la promoción de la transcripción de factores proangiógenos y citocinas proinflamatorias en los macrófagos[14,18]. En respuesta a la estimulación por el LPS, se generan succinato e itaconato a través del ciclo de Krebs y sirven como importantes metabolitos de señalización en los macrófagos para modular la respuesta inmunitaria innata[19]. El succinato mejora la expresión de la citocina proinflamatoria IL-1β mediante la estabilización de HIF-1α, mientras que el itaconato actúa como metabolito antiinflamatorio[20-22].

Por otro lado, una rápida inhibición de la proteína del tipo cinasa de hidratos de carbono (CARKL) después de la estimulación por LPS es necesaria para derivar el catabolismo de la glucosa hacia el brazo oxidativo de la vía de PPP en los macrófagos M1. CARKL posee la misma actividad catalítica que la sedoheptulosa cinasa, que promueve el flujo metabólico a través de un brazo no oxidativo y, consecuentemente, reduce el flujo metabólico a través del brazo oxidativo de la PPP. El brazo no oxidativo de la PPP está diseñado para generar ribosa-5-fosfato (R5P), mientras que el brazo oxidativo de la PPP produce NADPH, con lo que se modula así el equilibrio redox. Curiosamente, los macrófagos M2 muestran una mayor expresión de CARKL que los macrófagos M1, lo que involucra a CARKL como un reóstato para la coordinación de las vías metabólicas y las polarizaciones funcionales de los macrófagos[23]. Más allá de esto, la IL-4, un estimulador de macrófagos M2, induce de forma drástica al transductor de señales y activador de la transcripción 6 (STAT6), que promueve la transcripción de Arg1, lo que cambia así el catabolismo de la arginina desde la síntesis de NO mediada por iNOS hacia la síntesis de urea y ornitina[24]. STAT6 también coopera con el coactivator 1β (PGC-1β) del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ) para inducir la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos (OAG) y en la biogénesis mitocondrial en macrófagos M2[25].

Metabolismo de la célula dendrítica

Las células dendríticas (DC, *dendritic cells*), que son actores clave en la inmunidad y la tolerancia, desempeñan una función crucial en el impulso de la activación y diferenciación de los linfocitos T a través de la presentación de antígenos y la producción de citocinas. Las DC pueden dividirse en varios subgrupos, entre los que se encuentran las DC convencionales (DCc), las DC inflamatorias (DCinf) y las DC plasmocíticas (DCp)[26-28]. Las DC en reposo, que son muy inmaduras y poco inmunógenas, se basan principalmente en la vía metabólica de la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS). Aunque las DC en reposo pueden consumir glucosa para obtener energía para la OXPHOS posterior, las DC también poseen un depósito de glucógeno, que desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis de los nutrientes y en la regulación de la función inmunitaria óptima de las DC[29,30]. Tras la estimulación por ligandos del receptor tipo Toll derivada del patógeno (TLR) derivado de los patógenos, las DC se vuelven activas e inmunógenas y sufren una cambio metabólico rápido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 24.2** Vista esquemática del metabolismo central del carbono. Las vías metabólicas centrales del carbono son vías ramificadas que se interconectan entre sí, lo que permite la producción de los productos metabólicos deseados a partir de diversas fuentes. La vía de las pentosas fosfato se ramifica a partir de la glucolisis para producir nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y ribosa en el paso de la glucosa-6-fosfato. Los carbonos de la glucosa se canalizan aún más hacia la producción de lactato (glucolisis aeróbica) o acetil-CoA (el ciclo de Krebs) en el paso del piruvato. La beta-oxidación de ácidos grasos genera acetil-CoA que entra en el ciclo de Krebs. Además de la acetil-CoA, el ciclo de Krebs en las mitocondrias está impulsado por sustratos anapleróticos, como el α-cetoglutarato (α-KG), derivado de la glutamina. En conjunto, la vía catabólica de la glucosa, la glutamina y los ácidos grasos libres se coordinan para sustentar la proliferación y la función celulares mediante la producción de energía, el mantenimiento de la homeostasis redox y el suministro de componentes biosintéticos de macromoléculas.

desde la OXPHOS hacia la glucolisis para satisfacer sus necesidades bioenergéticas[31-33]. Además, muchos metabolitos intermedios de la vía glucolítica proporcionan una fuente de carbono para la biosíntesis de aminoácidos y la síntesis *de novo* de ácidos grasos, la última de las cuales es necesaria para la síntesis de retículo endoplasmático (RE) y membranas de Golgi para promover la síntesis, el transporte y la secreción de proteínas relacionadas con la activación y la maduración de DC[31,34]. Desde el punto de vista funcional, la unión de los ligandos de TLR conduce a la activación de la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/proteína cinasa B (Akt), que puede promover directamente translocación de GLUT de la membrana y mejorar la captación de glucosa hacia las DC[31,35,36]. Como nodo esencial de señalización inductora de la vía de señalización PI3K/Akt, el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) también ha sido involucrado en la modulación de los programas metabólicos tanto en DCc como en DCinf[31,36,37]. La activación de mTOR da como resultado la expresión y estabilización del factor de transcripción HIF-1α, que regula la expresión de genes involucrados en la glucolisis. El factor de transcripción llamado *proteína de unión al elemento regulador de esterol* (SREBP) es otro objetivo inductor de mTOR y es responsable del control de genes relevantes en la síntesis lipídica[38,40]. De forma similar a los macrófagos M1, un NO derivado de iNOS puede desempeñar una función crucial en la supresión mitocondrial OXPHOS, promoviendo así el cambio metabólico desde el metabolismo dependiente de las mitocondrias hacia la glucolisis en las DC. Otros informes indicaron también que es necesaria la producción autocrina de IFN tipo I para el cambio metabólico en las DCc[32,33,41]. Considerando que es necesaria la participación de la glucolisis para la activación y la inmunogenicidad de las DC inducidas por TLR, la OXFHOS mitocondrial, es probable que participe en la tolerancia inmunitaria mediada por DC. De forma coherente con los hallazgos en otras células inmunitarias, estudios recientes indicaron que la proteína cinasa (AMPK) activada por adenosina monofosfato (AMP) y el coactivador del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PGC) 1α forman un eje de señalización para regular de forma coordinada la biogénesis mitocondrial, OXPHOS y otros metabolismos catabólicos en las DC, favoreciendo así la adquisición de DC tolerógenas[31,42-45].

Reconexión metabólica en la inmunidad adaptativa

Metabolismo de los linfocitos T

Como componentes esenciales de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T pueden reconocer el antígeno extraño y cambiar rápidamente de un estado inactivo a otro activo que coincide con el crecimiento (aumento del tamaño) y la proliferación celulares. Posteriormente, los linfocitos T activados que están proliferando pueden diferenciarse en varios subconjuntos funcionales, que están determinados por la naturaleza de la estimulación antigénica y el entorno de las citocinas circundantes. Después del pico de proliferación de linfocitos T y eliminación de antígenos, la gran mayoría de los linfocitos T morirán por muerte celular programada (apoptosis) durante una fase de contracción. La población restante vuelve a un estado de reposo y da lugar al subconjunto de memoria, que responde con más rapidez y

eficacia al encontrarse con el mismo patógeno. Para cumplir con sus demandas bioenergéticas y de biosíntesis acopladas a diversas etapas funcionales, los linfocitos T participan activamente en diversas vías de señalización y de moduladores transcripcionales para alterar sus programas metabólicos de forma consecuente.

Activación de los linfocitos T

Después de la unión del antígeno y las moléculas coestimulantes, los linfocitos T en reposo experimentan un rápido proceso de crecimiento y proliferación. Simultáneamente con este proceso, y como resultado de la activación de la señalización, los linfocitos T reprograman su perfil metabólico, pasando de la OAG al aumento de la glucolisis aerobia, PPP y glutaminolisis. Los linfocitos T vírgenes dependen de OXPHOS, generando energía para satisfacer las necesidades básicas de la función celular y de la supervivencia. El aumento de la glucolisis aerobia y la glutaminolisis en los linfocitos T activados no solamente sostienen la síntesis de ATP, sino que también proporcionan intermediarios biosintéticos a modo de bloques de construcción de aminoácidos, nucleótidos y lípidos para satisfacer las demandas de la biosíntesis del rápido crecimiento y proliferación celulares. Además, la glutaminolisis y la glucolisis en linfocitos T activados proporcionan carbono y nitrógeno para otras vías de biosíntesis asociadas al crecimiento y la proliferación, como la biosíntesis de hexosamina y poliaminas. La derivación de la glucosa hacia la vía PPP da como resultado la producción de R5P y NADPH. Mientras R5P es un precursor de la biosíntesis de ribonucleótidos, NADPH determina el balance redox celular y coordina la biosíntesis de FFA y colesterol mediante la provisión de equivalentes reductores[46-49].

La reconexión de las vías metabólicas después de la activación de los linfocitos T está regulada de forma coordinada por varias vías de señalización, como las cascadas de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)/cinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y de PI3K/Akt/mTOR[46,50]. La activación de la señalización de Akt promueve la expresión y el transporte de GLUT-1 hacia la superficie celular, lo que facilita la captación de glucosa[51,52]. Por otra parte, la señalización ERK promueve la captación de glutamina mediante la modulación de la expresión y el transporte por membranas celulares del transportador de aminoácidos neutros dependiente de sodio 2 (SNAT2)[53]. Más allá de la regulación de la captación de glucosa y glutamina, la activación de los linfocitos T impulsa una transcripción metabólica global, que incluye la mayoría de las principales enzimas metabólicas involucradas en las vías catabólicas y biosintéticas anteriormente mencionadas. El análisis de los promotores de estos genes y la posterior modulación genética de los factores de transcripción candidatos de los linfocitos T reveló que el protooncogén *Myc* es necesario para la activación de los linfocitos T impulsada por glucosa y por el catabolismo de glutamina[46,50]. Mientras tanto, los genes metabólicos involucrados en el metabolismo lipídico y en la biosíntesis *de novo* y el transporte de colesterol están regulados de forma dinámica por factores transcripcionales, receptores nucleares del receptor X hepático (LXR) y el receptor de esteroides huérfano relacionado con el receptor de estrógenos α (ERRα)[54-56].

Diferenciación de los linfocitos T

Después de una fase de crecimiento rápido inicial, los linfocitos T entran en una fase de proliferación y posteriormente se diferencian en varios subtipos fenotípicos y funcionales. Como respuesta a los diversos desafíos antigénicos y a la señal de citocinas extracelulares, los linfocitos T $CD4^+$ activados se diferencian en linfocitos T reguladores (Treg) supresores de la inmunidad o en linfocitos T efectores T inflamatorios, como T cooperadores (Th) 1, Th2 y Th17 (v. cap. 12). Los linfocitos Th1 intervienen en las respuestas a los patógenos intracelulares. Los linfocitos Th2 controlan las respuestas a bacterias extracelulares y helmintos. Los linfocitos Th17 son importantes en la defensa antifúngica y la inflamación[57-59]. A pesar de sus funciones distintas sobre la inmunidad, los linfocitos Th1, Th2 y Th17 mantienen una glucolisis aumentada, mientras que los linfocitos Treg muestran una disminución de la glucolisis[55,60]. Aunque el mecanismo regulador de la glucolisis de los linfocitos Th1 y Th2 es desconocido, HIF-1α es indispensable en la organización de la diferenciación de Th17 y el mantenimiento de la glucolisis elevada durante la diferenciación de Th17[55,60]. De forma coherente con la función crucial de mTOR sobre la regulación del desarrollo de los linfocitos T efectores[61,62], la expresión de HIF-1α depende de la función de mTOR durante la diferenciación de Th17. Mientras que la glucolisis aumentada es necesaria para la diferenciación y la función de Th17[60], el HIF-1α parece también regular directamente la diferenciación de Th17, al menos en parte mediante la activación transcripcional directa del factor de transcripción principal de Th17, el receptor γ huérfano relacionado con RAR (RORγt), favoreciendo así la diferenciación de Th17[63]. Por otro lado, HIF-1α suprime la diferenciación de Treg, en parte por el antagonismo de la proteína 3 forkhead box (Foxp3), un factor de transcripción maestro para la diferenciación de Treg[63]. Los linfocitos Treg actúan como supresores inmunitarios mediante la amortiguación de la activación de los linfocitos T y de la respuesta inflamatoria. A diferencia de otros linfocitos Th que participan activamente en programas glucolíticos, los linfocitos Treg muestran una dependencia de la oxidación lipídica dependiente de las mitocondrias para la producción de energía[55]. En consonancia con este mecanismo, los suplementos con ácidos grasos exógenos inhiben la diferenciación Th1, Th2 y Th17 a la vez que favorecen ligeramente la diferenciación de Treg[55]. Además, el butirato, un ácido graso de cadena corta derivado de un microorganismo comensal, induce preferentemente la diferenciación de Treg. Sin embargo, este efecto puede deberse a la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa por el butirato[64,65]. De forma similar a los linfocitos T CD4, los linfocitos T CD8 activados también cambian de la OAG a la glucolisis aerobia y mantienen la glucolisis y el metabolismo anabólico aumentados para el crecimiento de los linfocitos T CD8 y su diferenciación en linfocitos T citotóxicos[66]. Después del pico de proliferación y diferenciación celular, el perfil metabólico de los linfocitos T cambia desde la glucolisis a la OAG, en parte como resultado de la disminución de la señalización de mTOR[67-69]. Sorprendentemente, una parte significativa de los sustratos de la OAG se sintetizan *de novo* en los linfocitos T de memoria $CD8^+$[70]. Se piensa que el cambio metabólico es necesario para la generación de los linfocitos T CD8 de memoria. En conjunto, la activación y la diferenciación de los linfocitos T están estrechamente unidas a la reprogramación metabólica.

Metabolismo de los linfocitos B

Los linfocitos B, que producen anticuerpos frente a patógenos, constituyen otro componente crucial de la inmunidad adaptativa. Mientras que los linfocitos T activan rápidamente programas glucolíticos firmes tras la estimulación del antígeno, los linfocitos B muestran un aumento equilibrado de la glucolisis aerobia y la oxidación mitocondrial de la glucosa después de la activación del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) o de la activación de la señalización de TLR mediada por LPS. Este aumento equilibrado es probablemente debido a una potenciación proporcional de GLUT y de la masa mitocondrial[71,72]. Las pruebas acumuladas han indicado que el acoplamiento de la glucolisis está estrechamente regulado por vías de traducción de señales intracelulares después de la activación de los linfocitos B y es necesario para la proliferación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. Se ha publicado que la vía PI3K/Akt es indispensable para la captación y utilización de la glucosa, ya que la activación de Akt es suficiente para aumentar el metabolismo de la glucosa en los linfocitos B[73-75]. La diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas va acompañada de la expansión de la red de membranas intracelulares, donde se sintetizan y secretan inmunoglobulinas. Dicha expansión de la red de endomembranas necesita la participación de la lipogénesis *de novo*. La vía de señalización PI3K/Akt es necesaria para activar la ATP-citrato liasa (ACLY), una enzima clave que canaliza el carbono de la glucosa hacia los lípidos a través de la conversión de citrato en acetilcoenzima A (CoA) citosólica[76,77]. Además, la IL-4 promueve la supervivencia de los linfocitos B mediante la regulación del metabolismo de la glucosa a través de la cinasa Janus 1/3 (JAK1/3) vía de señalización STAT6[71]. La poli (adenosina difosfato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

[ADP]-ribosa) polimerasa 14 (PARP14), una ADP ribosiltransferasa, puede representar otro importante efector inductor de la señalización de IL-4, por la interacción con STAT6 y la modulación de la glucolisis en los linfocitos B[78]. Aunque HIF-1α es necesario para la regulación de la glucolisis durante el desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea[79], no es indispensable para organizar la glucolisis en los linfocitos B activos. Por el contrario, es necesaria una inhibición de GLUT1 dependiente de Myc y probablemente de otros genes glucolíticos para el aumento de la glucolisis después de la activación de los linfocitos B[72].

Mitocondrias e inmunidad

Las mitocondrias desempeñan múltiples funciones clave en la inmunidad. Además de su función biosintética crucial, las mitocondrias están íntimamente involucradas en la inmunidad, en la cual sirven como iniciadores y traductores de varias cascadas de señalización. La inmunidad se puede dividir en innata, preexistente o adquirida, de manera que se desarrolla después del desafío de patógenos. Las funciones de señalización directa de las mitocondrias se han descrito mejor en el contexto de la inmunidad innata. Las células inmunitarias innatas, como los macrófagos o las DC, detectan patógenos infecciosos o células dañadas a través de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR)[80]. Los PRR reconocen patrones moleculares preservados compartidos por microorganismos (patrones asociados a patógenos [PAMP] y lesión [DAMP]). La activación de la vía de los PRR conduce a la producción de diversas citocinas proinflamatorias y antimicrobianas, como IFN tipo I e IL-1. A través de su acción, estas citocinas simultáneamente crean un ambiente antimicrobiano y estimulan el desarrollo de la inmunidad adaptativa contra el patógeno invasor. Como analizaremos ahora, las mitocondrias regulan múltiples aspectos de la señalización de la inmunidad innata, donde sirven como iniciadores y efectores de la señalización de los PRR. Vamos a revisar las funciones de las mitocondrias sobre la traducción de señales obtenidas por tres familias separadas de PRR: receptores (RLR) del tipo del gen inducible por ácido retinoico (RIG-I), TLR y receptores (NLR) del tipo del dominio de oligomerización nuclear (NOD).

Mitocondrias y señalización del receptor tipo NOD

Muchos PAMP y DAMP activan complejos citoplasmáticos llamados *inflamasomas* (v. cap. 99)[81]. Después de la activación, los inflamasomas activan la proteasa caspasa 1, la cual, a su vez, escinde diversas citocinas proinflamatorias, lo que conduce a su maduración y liberación de la célula. El NLR citoplasmático mejor descrito es NLRP3. Los inflamasomas NLRP3 reclutan y activan la caspasa 1 a través de la proteína adaptadora ASC. Se han propuesto diversas funciones de las mitocondrias en la facilitación de la activación de NLRP3; por ejemplo, datos recientes involucran a la proteína mitocondrial MAVS en la activación del inflamasoma NLRP3. MAVS es un agente clave en la inmunidad antivírica relacionada con RLR; sin embargo, también interactúa con NLRP3, lo que conduce a la captación mitocondrial de NLRP3, facilitando así la unión y activación de NLRP3-inflamasoma[82,83]. Sin embargo, aunque facilita la activación de NRLP3, MAVS no es esencial porque las células con deficiencia de MAVS retienen la actividad de NRLP3[84].

En otro estudio separado, el transporte dependiente de los microtúbulos desde la mitocondria al RE facilita la activación del NLRP3-inflamasoma al reunir juntos el inflamasoma clave con la molécula adaptadora, ASC (presente en la mitocondria) con NLRP3 (presente en el RE)[85]. Este estudio es apoyado por el trabajo previo que ha demostrado que los inflamasomas activos de NLRP3 se encuentran en las uniones mitocondria-RE[86]. Es interesante observar que el transporte mitocondrial depende de la tubulina acetilada, lo que indica que el metabolismo mitocondrial (que sintetiza la acetil-CoA necesaria para la acetilación) también puede regular la actividad del inflamasoma. ¿Por qué la captación de NLRP3 hacia las mitocondrias, a través de MAVS o ASC, facilita la activación del inflamasoma? Posiblemente, las mitocondrias simplemente actúan como un andamio físico que promueve el ensamblaje del inflamasoma. Alternativamente, las mitocondrias pueden participar de forma activa en la activación del inflamasoma. A lo largo de estas líneas, diferentes estudios han demostrado que las ERO mitocondriales facilitan la actividad de NLRP3[86,87]. Varios DAMP y PAMP desencadenan ERO mitocondriales, y el bloqueo de la producción de ERO (utilizando limpiadores de ERO) puede bloquear eficazmente la activación de NLRP3-inflamasoma[86]. Se desconoce el modo en el que las ERO facilitan la activación del NLRP3-inflamasoma; de manera similar, se desconoce el modo en el cual esos estímulos diversos dan lugar a ERO. Además de las ERO mitocondriales, se ha propuesto que otras moléculas mitocondriales como la cardiolipina y el ADN mitocondrial (ADNmt) facilitan la activación de NLRP3[87,88]. Como hemos analizado, existen numerosos medios en los cuales las mitocondrias pueden facilitar la actividad de NLRP3; sin embargo, estos medios siguen siendo controvertidos. La pregunta de si las mitocondrias son necesarias para la activación de NLRP3 puede contestarse fácilmente utilizando un método recientemente descrito para generar células deficientes en mitocondrias[89].

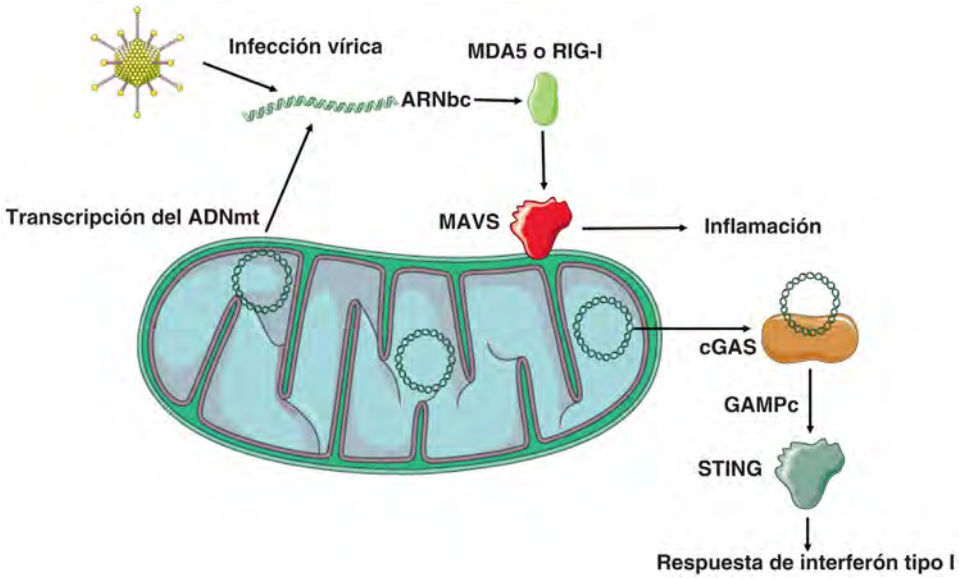
Mitocondrias y señalización tipo RIG-I

Los RLR son el principal medio por el cual se detecta el ARN bicatenario (ARNbc) vírico citoplasmático. La señalización RLR conduce en última instancia a la síntesis de IFN tipo 1 y citocinas proinflamatorias, lo que inhibe la replicación vírica y promueve la inmunidad adquirida. En términos simples, la unión del ARNbc vírico a RIG-I o a la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5) desencadena su unión a MAVS, que se encuentra en la membrana externa mitocondrial. MAVS luego presenta oligomerización, lo que permite su unión con la molécula adaptadora TRAF3 y TRAF6; estas moléculas activan posteriormente los factores de transcripción del factor regulador del IFN (IRF) y del factor nuclear κB (NF-κB), lo que lleva a la síntesis de IFN antivírico y de citocinas proinflamatorias[90]. MAVS es una proteína residente de la membrana externa mitocondrial, y varios estudios señalan una función activa de la dinámica mitocondrial en la regulación de la señalización dependiente de RLR y de MAVS (fig. 24.3).

Las mitocondrias sufren constantemente episodios de fisión y fusión entre sí, lo que facilita la homeostasis mitocondrial. Curiosamente, la señalización de RLR a través de MAVS necesita la fusión mitocondrial porque las células deficientes en mitofusinas (MFN) 1 y 2 o del gen de la atrofia óptica tipo 1 (OPA-1) —todas las proteínas que son necesarias para la fusión mitocondrial— son defectuosas en la señalización de MAVS[91,92]. De forma similar, la interrupción Ψ del potencial de la membrana mitocondrial (Ψ_m), que conduce a la fragmentación mitocondrial, también inhibe la señalización dependiente de MAVS[93]. Se desconoce el motivo por el cual una red mitocondrial intacta apoya la señalización MAVS, aunque, en la investigación que posiblemente aborda esta pregunta, la activación de MAVS se produce de forma similar a la de los priones, con lo que una molécula MAVS activada activa a otra[94,95]. Posiblemente, una red mitocondrial fusionada continua potencia la suficiente oligomerización de MAVS como para mantener la señalización anterógrada. Es importante señalar que, debido a sus efectos pleiotrópicos, la interrupción del potencial de la membrana mitocondrial puede afectar la señalización MAVS por medios adicionales más allá de la interrupción de la fusión mitocondrial. De manera similar, MFN2 tiene funciones adicionales independientes de fusión, como, por ejemplo, en el contacto mitocondria-RE[96].

Mitocondrias y señalización del receptor tipo Toll

Los TLR están localizados tanto en la membrana plasmática como en diversos orgánulos intracelulares como en lisosomas y endosomas. Esta familia de nueve miembros responde a varios PAMP derivados de bacterias, virus, hongos y parásitos, y traduce señales que finalmente conducen a la síntesis de citocinas proinflamatorias.



• **Fig. 24.3** Mecanismos de activación mitocondrial de la inmunidad innata. Las infecciones virales específicas y la transcripción de ADNmt circular dan lugar a ARNbc, que es detectado por receptores inmunitarios innatos citoplasmáticos, MDA5 y RIG-I. Tras la unión al ARNbc, MDA-5 y RIG-I se unen a la proteína MAVS localizada a nivel mitocondrial, lo que da lugar a una señalización inflamatoria posterior. El ADNmt también puede impulsar directamente la señalización inflamatoria. Después de la liberación mitocondrial, el ADNmt es detectado por el sensor de ADN cGAS, lo que da lugar a la síntesis del segundo mensajero GAMPc. El GAMPc activa la vía STING, lo que da lugar a una respuesta del interferón tipo 1.

Una faceta clave de la inmunidad innata es la destrucción de las bacterias intracelulares. Después de la fagocitosis, se producen ERO, lo que da lugar a la muerte de las bacterias intracelulares. La mayoría de las ERO producidas durante este proceso provienen de NADPH oxidasas; sin embargo, pruebas recientes también demuestran una función importante de las ERO mitocondriales dirigidas por TLR[97]. La generación de TLR específicos desencadena la translocación de la molécula adaptadora de TLR, TRAF6, hacia la mitocondria. En las mitocondrias, TRAF6 sufre ubicuitinación con el intermediario de señalización conservado evolutivamente de la vía Toll (ECSIT), una proteína involucrada en la unión del complejo I[98]. A través de medios desconocidos, ECSIT ubicuitinada desencadena la síntesis de ERO mitocondriales y la eliminación de patógenos. Más allá de estos efectos, la unión de TLR actúa sobre el metabolismo mitocondrial de otros modos. Por ejemplo, el LPS aumenta un metabolito intermedio del ciclo de Krebs mitocondrial, el succinato, que induce la expresión de IL-1β proinflamatoria[18].

Mitocondrias como fuente de señales de peligro

Hasta ahora hemos estudiado las mitocondrias como plataformas de señalización clave en varias cascadas innatas de señalización. Probablemente procedentes de su ascendencia bacteriana, las mitocondrias también constituyen una fuente rica de DAMP. El principal de ellos es el ADN, que contiene motivos de citosina-fosfatidilguanina (CpG) hipometilada similar al ADN bacteriano. En consonancia con una función proinflamatoria, la inyección directa de ADN mitocondrial, pero no de ADN nuclear, conduce a la inflamación[99]. Además, se ha propuesto que la liberación sistémica de ADN después de un traumatismo puede provocar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, una forma de *shock* séptico[100]. El ADNmt liberado durante la muerte celular apoptótica es un potente activador de la GMP-AMP cíclico sintasa (cGAS), que estimula la señalización de los genes de IFN (STING), lo que da lugar a una respuesta proinflamatoria del IFN tipo I[101,102]. El reconocimiento del ADNmt por la enzima de detección de ADN citosólico cGAS conduce a la producción del segundo mensajero GAMPc, que activa la señalización STING; durante la muerte celular, la permeabilización de la membrana interna mitocondrial permite la liberación de ADNmt al citosol, tras lo que se activa la señalización cGAS-STING[103,104] (v. fig. 24.3). La activación dependiente del ADNmt de la señalización cGAS-STING también sirve como un importante mecanismo inmunitario innato antivírico[105]. Además del ADNmt, otras moléculas mitocondriales también pueden actuar como DAMP. En estudios recientes también se ha observado que la lesión del ADN nuclear puede generar ADN monocatenario en el citoplasma, lo que da lugar a la activación de la vía cGAS-GAMPc-STING que determina los resultados inmunológicos de la lesión del ADN[106], y el ARNbc mitocondrial puede activar la vía de señalización antiviral que desencadena la respuesta de IFN tipo I[107]. De nuevo, de forma similar a las bacterias, las mitocondrias también utilizan *N*-formilmetionina como el residuo iniciador de la traducción. Ambas pueden estimular la producción de citocinas después de la unión de los receptores peptídicos formilo (FPR)[100]. Por último, debido a la transcripción bidireccional de su genoma de ADN circular, las mitocondrias son una fuente endógena de ARNbc[108]. El ARNbc puede activar varias vías de señalización inmunitaria innatas. Por consiguiente, en condiciones en las que se inhibe la degradación del ARNbc de las mitocondrias, puede activar la señalización antiviral dependiente de MDA5 (v. fig. 24.3).

Interacción metabólica en el microambiente inmunitario

La glucolisis aerobia, la glutaminolisis y otras vías catabólicas de aminoácidos son las vías metabólicas dominantes en muchas células inmunitarias que se encuentran con patógenos. De este modo, estas vías catabólicas aumentadas provocan el agotamiento local de nutrientes (p. ej., glucosa y glutamina) y la acumulación local de metabólicos finales o subproductos (p. ej., lactato, protones y NO) en la infección y en los lugares inflamados. La similitud de programas metabólicos entre algunas células inmunitarias puede conducir a un posible antagonismo metabólico de las fuentes con nutrientes limitados. Por el contrario, algunas células inmunitarias pueden utilizar preferentemente productos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

metabólicos de otras para formar una posible simbiosis metabólica (v. fig. 24.1).

Antagonismo metabólico en la inmunidad

La competencia metabólica entre los linfocitos T activos, los linfocitos B y las DC puede conducir a un rápido, aunque transitorio, agotamiento de nutrientes después de la activación inmunitaria. La escasez de glucosa y glutamina da lugar a estrés metabólico y, consecuentemente, provoca respuestas de señalización a través de AMPK y mTOR para modular las respuestas inmunitarias[47,62,109]. Además, el agotamiento de triptófano o de arginina extracelulares por las DC y los macrófagos que expresan enzimas catabólicas de aminoácidos como la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) y la Arg I da como resultado a menudo el agotamiento de aminoácidos locales y, consecuentemente, la activación de la proteína cinasa control general no reprimido 2 (GCN2, *general control nonrepressed 2*) en los linfocitos T[110-113]. Por tanto, se suprime la diferenciación de Th17, mientras que el desarrollo de Treg y la anergia de los linfocitos T se incrementan[111,114].

Los productos metabólicos secretados pueden cambiar drásticamente el entorno metabólico local y pueden constituir un antagonismo metabólico adicional para el moldeado de las funciones de las células inmunitarias. El lactato y el dióxido de carbono producidos por la glucolisis y la glutaminolisis conducen a la acidificación del microambiente, que suprime la proliferación de linfocitos T, inhibe la síntesis de citocinas por linfocitos T y NK *(natural killer),* y tiene un profundo impacto sobre la diferenciación de los monocitos[115-118]. Además, el transporte a través de la membrana de los iones de sodio está íntimamente acoplado con el transporte de protones y aminoácidos y tiene un profundo impacto sobre la función inmunitaria[119,120]. Estudios recientes han demostrado que las condiciones de alto contenido de cloruro sódico inducen el desarrollo de los linfocitos Th17 con liberación elevada de citocinas proinflamatorias (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF], TNF e IL-2) y, por tanto, favorecen la inflamación de los tejidos[121,122]. Además, la desintegración mediada por iNOS de la arginina en NO afecta tanto al equilibrio redox intracelular como extracelular y, consecuentemente, provoca efectos moduladores de la inmunidad[123,124].

Simbiosis metabólica en la inmunidad

El lactato actúa sobre una forma de simbiosis metabólica en el músculo, el cerebro y ciertos tumores[125-127]. Aunque no se ha demostrado, el metabolismo oxidativo dependiente de las mitocondrias prioritario en los linfocitos Treg indica la posibilidad de que los linfocitos Treg puedan utilizar el lactato y formar una simbiosis metabólica con otras células inmunitarias productoras de lactato. La concentración de lactato en el suero de los vertebrados oscila entre 1 y 30 mM en condiciones fisiológicas y patológicas[128]. Los primeros estudios han demostrado que el lactato potencia la diferenciación de Treg a través de la estimulación de la síntesis de IL-2 y, en otro caso, favorece el desarrollo de células supresoras derivadas mieloides (MDSC)[118,129,130]. Además, el lactato y los entornos ácidos ejercen un profundo impacto sobre los macrófagos asociados a tumores (TAM), lo que potencia la angiogénesis tumoral1[116,131-133]. Además, la escisión de triptófano a cinurenina y posiblemente otros metabolitos intermedios de las células presentadoras de antígenos da como resultado la acumulación de los ligandos naturales del receptor de arilhidrocarburo (AHR) en el microambiente local, lo que desempeña una función extensa sobre la modulación de la inmunidad[134,135]. Como tal, la acumulación extracelular de cinurenina provoca una respuesta mediada por AHR para mejorar recíprocamente la función de los linfocitos T reguladores y suprimir la función de los linfocitos T efectores (Tef) y la inmunogenicidad de las DC[136-138]. De este modo, la cinurenina puede actuar en otra forma de simbiosis metabólica sobre la inmunidad.

Conclusión

En este capítulo, mostramos los aspectos metabólicos relevantes de las células inmunitarias que se han descubierto recientemente. Además, se analiza el posible mecanismo regulador de la reprogramación metabólica y las consecuencias de la intervención metabólica sobre determinadas vías metabólicas de la respuesta inmunitaria. El cambio metabólico en las células inmunitarias durante la transición entre el reposo y la activación se asocia a menudo con un aumento drástico de las necesidades bioenergéticas y biosintéticas. Esto también puede hacer que las células inmunitarias activas se conviertan en «adictas» a ciertas vías metabólicas y que las células en reposo no lo sean. Por tanto, la modulación de dicha adicción, en términos de los efectos biológicos de potenciación o inhibición de vías específicas de las células inmunitarias, puede ofrecer nuevos regímenes terapéuticos para mejorar la falta de respuesta inmunitaria o para suprimir respuestas inmunitarias excesivas, respectivamente. Además de otros factores proteínicos solubles conocidos, como citocinas y quimiocinas, la disponibilidad de metabolitos específicos en el microambiente de infección/inflamación puede ser parte de un circuito de señalización proinflamatorio o antiinflamatorio que afecta a la respuesta inmunitaria. Esto es independiente de su función como combustibles bioenergéticos y puede representar una característica general de la interrelación metabólica intercelular mediada por metabolitos. El interés resurgido sobre el metabolismo celular ha revelado muchas perspectivas biológicas fundamentales y probablemente generará nuevas estrategias terapéuticas para las enfermedades inmunitarias en un futuro próximo.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Martinez J, Verbist K, Wang R, et al: The relationship between metabolism and the autophagy machinery during the innate immune response, *Cell Metab* 17:895-900, 2013.
2. Gordon S: Alternative activation of macrophages, *Nat Rev Immunol* 3:23-35, 2003.
3. Thompson RW, Pesce JT, Ramalingam T, et al: Cationic amino acid transporter-2 regulates immunity by modulating arginase activity, *PLoS Pathog* 4:e1000023, 2008.
4. Qualls JE, Subramanian C, Rafi W, et al: Sustained generation of nitric oxide and control of mycobacterial infection requires argininosuccinate synthase 1, *Cell Host Microbe* 12:313-323, 2012.
5. Mills E, O'Neill LA: Succinate: a metabolic signal in inflammation, *Trends Cell Biol* 24:313-320, 2014.
6. Stubbs M, Kuhner AV, Glass EA, et al: Metabolic and functional studies on activated mouse macrophages, *J Exp Med* 137:537-542, 1973.
7. Shapiro H, Lutaty A, Ariel A: Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism, *Scientific World Journal* 11:2509-2529, 2011.
8. Bordbar A, Mo ML, Nakayasu ES, et al: Model-driven multi-omic data analysis elucidates metabolic immunomodulators of macrophage activation, *Mol Syst Biol* 8:558, 2012.
9. Galvan-Pena S, O'Neill LA: Metabolic reprograming in macrophage polarization, *Front Immunol* 5:420, 2014.
10. Newsholme P, Costa Rosa LF, Newsholme EA, et al: The importance of fuel metabolism to macrophage function, *Cell Biochem Funct* 14:1-10, 1996.
11. Maeng O, Kim YC, Shin HJ, et al: Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase protects macrophages from LPS-induced nitric oxide and reactive oxygen species, *Biochem Biophys Res Commun* 317:558-564, 2004.
12. Pollak N, Dolle C, Ziegler M: The power to reduce: pyridine nucleotides—small molecules with a multitude of functions, *Biochem J* 402:205-218, 2007.

13. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, et al: Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation, *J Biol Chem* 273:5086-5092, 1998.
14. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al: HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation, *Cell* 112:645-657, 2003.
15. Rodriguez-Prados JC, Traves PG, Cuenca J, et al: Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation, *J Immunol* 185:605-614, 2010.
16. Moncada S, Erusalimsky JD: Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:214-220, 2002.
17. Doulias PT, Tenopoulou M, Greene JL, et al: Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation, *Sci Signal* 6:rs1, 2013.
18. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al: Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha, *Nature* 496:238-242, 2013.
19. Murphy MP, O'Neill LAJ: Krebs cycle reimagined: the emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers, *Cell* 174:780-784, 2018.
20. Mills EL, Kelly B, Logan A, et al: Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages, *Cell* 167, 2016, 457-470.e13.
21. Bambouskova M, Gorvel L, Lampropoulou V, et al: Electrophilic properties of itaconate and derivatives regulate the IkappaBzeta-ATF3 inflammatory axis, *Nature* 556:501-504, 2018.
22. Mills EL, Ryan DG, Prag HA, et al: Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1, *Nature* 556:113-117, 2018.
23. Haschemi A, Kosma P, Gille L, et al: The sedoheptulose kinase CARKL directs macrophage polarization through control of glucose metabolism, *Cell Metab* 15:813-826, 2012.
24. Sinha P, Clements VK, Miller S, et al: Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression, cancer immunology, immunotherapy, *CII* 54:1137-1142, 2005.
25. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al: Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation, *Cell Metab* 4:13-24, 2006.
26. Collin M, McGovern N, Haniffa M: Human dendritic cell subsets, *Immunology* 140:22-30, 2013.
27. Merad M, Sathe P, Helft J, et al: The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting, *Annu Rev Immunol* 31:563-604, 2013.
28. Mildner A, Jung S: Development and function of dendritic cell subsets, *Immunity* 40:642-656, 2014.
29. Pearce EJ, Everts B: Dendritic cell metabolism, *Nat Rev Immunol* 15:18-29, 2015.
30. Thwe PM, Pelgrom L, Cooper R, et al: Cell-intrinsic glycogen metabolism supports early glycolytic reprogramming required for dendritic cell immune responses, *Cell Metab* 26, 2017, 558-567.e5.
31. Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al: Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation, *Blood* 115:4742-4749, 2010.
32. Everts B, Amiel E, van der Windt GJ, et al: Commitment to glycolysis sustains survival of NO-producing inflammatory dendritic cells, *Blood* 120:1422-1431, 2012.
33. Pantel A, Teixeira A, Haddad E, et al: Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation, *PLoS Biol* 12:e1001759, 2014.
34. Everts B, Pearce EJ: Metabolic control of dendritic cell activation and function: recent advances and clinical implications, *Front Immunol* 5:203, 2014.
35. Weichhart T, Saemann MD: The PI3K/Akt/mTOR pathway in innate immune cells: emerging therapeutic applications, *Ann Rheum Dis* 67(Suppl 3), 2008, iii70-74.
36. Amiel E, Everts B, Freitas TC, et al: Inhibition of mechanistic target of rapamycin promotes dendritic cell activation and enhances therapeutic autologous vaccination in mice, *J Immunol* 189:2151-2158, 2012.
37. Wang Y, Huang G, Zeng H, et al: Tuberous sclerosis 1 (Tsc1)-dependent metabolic checkpoint controls development of dendritic cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:E4894-4903, 2013.
38. Land SC, Tee AR: Hypoxia-inducible factor 1alpha is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif, *J Biol Chem* 282:20534-20543, 2007.
39. Jantsch J, Chakravortty D, Turza N, et al: Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function, *J Immunol* 180:4697-4705, 2008.
40. Wobben R, Husecken Y, Lodewick C, et al: Role of hypoxia inducible factor-1alpha for interferon synthesis in mouse dendritic cells, *Biol Chem* 394:495-505, 2013.
41. Cleeter MW, Cooper JM, Darley-Usmar VM, et al: Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases, *FEBS Lett* 345:50-54, 1994.
42. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha, *Cell* 127:1109-1122, 2006.
43. Rangasamy T, Williams MA, Bauer S, et al: Nuclear erythroid 2 p45-related factor 2 inhibits the maturation of murine dendritic cells by ragweed extract, *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:276-285, 2010.
44. Svajger U, Obermajer N, Jeras M: Dendritic cells treated with resveratrol during differentiation from monocytes gain substantial tolerogenic properties upon activation, *Immunology* 129:525-535, 2010.
45. Carroll KC, Viollet B, Suttles J: AMPKalpha1 deficiency amplifies proinflammatory myeloid APC activity and CD40 signaling, *J Leukoc Biol* 94:1113-1121, 2013.
46. Wang R, Dillon CP, Shi LZ, et al: The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation, *Immunity* 35:871-882, 2011.
47. Wang R, Green DR: Metabolic checkpoints in activated T cells, *Nat Immunol* 13:907-915, 2012.
48. Wang R, Green DR: Metabolic reprogramming and metabolic dependency in T cells, *Immunol Rev* 249:14-26, 2012.
49. Wang R, Green DR: The immune diet: meeting the metabolic demands of lymphocyte activation, *F1000 Biol Rep* 4:9, 2012.
50. Grumont R, Lock P, Mollinari M, et al: The mitogen-induced increase in T cell size involves PKC and NFAT activation of Rel/NF-kappaB-dependent c-myc expression, *Immunity* 21:19-30, 2004.
51. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al: The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism, *Immunity* 16:769-777, 2002.
52. Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, et al: Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways, *J Immunol* 180:4476-4486, 2008.
53. Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al: Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation, *J Immunol* 185:1037-1044, 2010.
54. Bensinger SJ, Bradley MN, Joseph SB, et al: LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response, *Cell* 134:97-111, 2008.
55. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al: Cutting edge: Distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets, *J Immunol* 186:3299-3303, 2011.
56. Kidani Y, Elsaesser H, Hock MB, et al: Sterol regulatory element-binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity, *Nat Immunol* 14:489-499, 2013.
57. Romagnani S: Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease, *Int J Clin Lab Res* 21:152-158, 1991.
58. Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al: IL-17 and Th17 cells, *Annu Rev Immunol* 27:485-517, 2009.
59. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, et al: CD4(+)T cells: differentiation and functions, *Clin Dev Immunol* 2012:925135, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60. Shi LZ, Wang R, Huang G, et al: HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells, *J Exp Med* 208:1367-1376, 2011.
61. Peter C, Waldmann H, Cobbold SP: mTOR signalling and metabolic regulation of T cell differentiation, *Curr Opin Immunol* 22:655-661, 2010.
62. Chi H: Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions, *Nat Rev Immunol* 12:325-338, 2012.
63. Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al: Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1, *Cell* 146:772-784, 2011.
64. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al: Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation, *Nature* 504:451-455, 2013.
65. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells, *Nature* 504:446-450, 2013.
66. Finlay D, Cantrell DA: Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells, *Nat Rev Immunol* 11:109-117, 2011.
67. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, et al: mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation, *Nature* 460:108-112, 2009.
68. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al: Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism, *Nature* 460:103-107, 2009.
69. van der Windt GJ, Everts B, Chang CH, et al: Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development, *Immunity* 36:68-78, 2012.
70. O'Sullivan D, van der Windt GJ, Huang SC, et al: Memory CD8(+) T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development, *Immunity* 41:75-88, 2014.
71. Dufort FJ, Bleiman BF, Gumina MR, et al: Cutting edge: IL-4-mediated protection of primary B lymphocytes from apoptosis via Stat6-dependent regulation of glycolytic metabolism, *J Immunol* 179:4953-4957, 2007.
72. Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, et al: Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells, *J Immunol* 192:3626-3636, 2014.
73. Donahue AC, Fruman DA: Proliferation and survival of activated B cells requires sustained antigen receptor engagement and phosphoinositide 3-kinase activation, *J Immunol* 170:5851-5860, 2003.
74. Doughty CA, Bleiman BF, Wagner DJ, et al: Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth, *Blood* 107:4458-4465, 2006.
75. Woodland RT, Fox CJ, Schmidt MR, et al: Multiple signaling pathways promote B lymphocyte stimulator dependent B-cell growth and survival, *Blood* 111:750-760, 2008.
76. Bauer DE, Hatzivassiliou G, Zhao F, et al: ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation, *Oncogene* 24:6314-6322, 2005.
77. Dufort FJ, Gumina MR, Ta NL, et al: Glucose-dependent de novo lipogenesis in B lymphocytes: a requirement for atp-citrate lyase in lipopolysaccharide-induced differentiation, *J Biol Chem* 289:7011-7024, 2014.
78. Cho SH, Ahn AK, Bhargava P, et al: Glycolytic rate and lymphomagenesis depend on PARP14, an ADP ribosyltransferase of the B aggressive lymphoma (BAL) family, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:15972-15977, 2011.
79. Kojima H, Kobayashi A, Sakurai D, et al: Differentiation stage-specific requirement in hypoxia-inducible factor-1alpha-regulated glycolytic pathway during murine B cell development in bone marrow, *J Immunol* 184:154-163, 2010.
80. Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition, *Annu Rev Immunol* 20:197-216, 2002.
81. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al: Inflammasomes in health and disease, *Nature* 481:278-286, 2012.
82. Park S, Juliana C, Hong S, et al: The mitochondrial antiviral protein MAVS associates with NLRP3 and regulates its inflammasome activity, *J Immunol* 191:4358-4366, 2013.
83. Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy MR, et al: The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation, *Cell* 153:348-361, 2013.
84. Allam R, Lawlor KE, Yu EC, et al: Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming, *EMBO Rep* 15:982-990, 2014.
85. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al: Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome, *Nat Immunol* 14:454-460, 2013.
86. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al: A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature* 469:221-225, 2011.
87. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al: Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome, *Nat Immunol* 12:222-230, 2011.
88. Iyer SS, He Q, Janczy JR, et al: Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation, *Immunity* 39:311-323, 2013.
89. Tait SW, Oberst A, Quarato G, et al: Widespread mitochondrial depletion via mitophagy does not compromise necroptosis, *Cell Rep* 5:878-885, 2013.
90. Dixit E, Kagan JC: Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors, *Advances in immunology* 117:99-125, 2013.
91. Castanier C, Garcin D, Vazquez A, et al: Mitochondrial dynamics regulate the RIG-I-like receptor antiviral pathway, *EMBO Rep* 11:133-138, 2010.
92. Pourcelot M, Arnoult D: Mitochondrial dynamics and the innate antiviral immune response, *FEBS J* 281:3791-3802, 2014.
93. Koshiba T, Yasukawa K, Yanagi Y, et al: Mitochondrial membrane potential is required for MAVS-mediated antiviral signaling, *Sci Signal 4:ra7*, 2011.
94. Hou F, Sun L, Zheng H, et al: MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response, *Cell* 146:448-461, 2011.
95. Cai X, Chen J, Xu H, et al: Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation, *Cell* 156:1207-1222, 2014.
96. de Brito OM, Scorrano L: Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria, *Nature* 456:605-610, 2008.
97. West AP, Brodsky IE, Rahner C, et al: TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS, *Nature* 472:476-480, 2011.
98. Vogel RO, Janssen RJ, van den Brand MA, et al: Cytosolic signaling protein Ecsit also localizes to mitochondria where it interacts with chaperone NDUFAF1 and functions in complex I assembly, *Genes Dev* 21:615-624, 2007.
99. Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, et al: Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses, *J Leukoc Biol* 75:995-1000, 2004.
100. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury, *Nature* 464:104-107, 2010.
101. Rongvaux A, Jackson R, Harman CC, et al: Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA, *Cell* 159:1563-1577, 2014.
102. White MJ, McArthur K, Metcalf D, et al: Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production, *Cell* 159:1549-1562, 2014.
103. McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, et al: BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis, *Science* 359, 2018.
104. Riley JS, Quarato G, Cloix C, et al: Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis, *EMBO J* 37, 2018.
105. West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, et al: Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response, *Nature* 520:553-557, 2015.
106. Li T, Chen ZJ: The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer, *J Exp Med* 215:1287-1299, 2018.

107. Dhir A, Dhir S, Borowski LS, et al: Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans, *Nature* 560:238-242, 2018.
108. Young PG, Attardi G: Characterization of double-stranded RNA from HeLa cell mitochondria, *Biochem Biophys Res Commun* 65:1201-1207, 1975.
109. Waickman AT, Powell JD: mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function, *Immunol Rev* 249:43-58, 2012.
110. Nicholson LB, Raveney BJ, Munder M: Monocyte dependent regulation of autoimmune inflammation, *Curr Mol Med* 9:23-29, 2009.
111. Sundrud MS, Koralov SB, Feuerer M, et al: Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response, *Science* 324:1334-1338, 2009.
112. Bunpo P, Cundiff JK, Reinert RB, et al: The eIF2 kinase GCN2 is essential for the murine immune system to adapt to amino acid deprivation by asparaginase, *J Nutr* 140:2020-2027, 2010.
113. Huang L, Baban B, Johnson B,A 3rd, et al: Dendritic cells, indoleamine 2,3 dioxygenase and acquired immune privilege, *Int Rev Immunol* 29:133-155, 2010.
114. Munn DH, Sharma MD, Baban B, et al: GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase, *Immunity* 22:633-642, 2005.
115. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al: Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells, *Blood* 109:3812-3819, 2007.
116. Samuvel DJ, Sundararaj KP, Nareika A, et al: Lactate boosts TLR4 signaling and NF-kappaB pathway-mediated gene transcription in macrophages via monocarboxylate transporters and MD-2 up-regulation, *J Immunol* 182:2476-2484, 2009.
117. Dietl K, Renner K, Dettmer K, et al: Lactic acid and acidification inhibit TNF secretion and glycolysis of human monocytes, *J Immunol* 184:1200-1209, 2010.
118. Husain Z, Huang Y, Seth P, et al: Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells, *J Immunol* 191:1486-1495, 2013.
119. Estrella V, Chen T, Lloyd M, et al: Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion, *Cancer Res* 73:1524-1535, 2013.
120. Reshkin SJ, Cardone RA, Harguindey S: Na + -H+ exchanger, pH regulation and cancer, *Recent Patents Anticancer Drug Discov* 8:85-99, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Martinez J, Verbist K, Wang R, et al: The relationship between metabolism and the autophagy machinery during the innate immune response, *Cell Metab* 17:895-900, 2013.
2. Gordon S: Alternative activation of macrophages, *Nat Rev Immunol* 3:23-35, 2003.
3. Thompson RW, Pesce JT, Ramalingam T, et al: Cationic amino acid transporter-2 regulates immunity by modulating arginase activity, *PLoS Pathog* 4:e1000023, 2008.
4. Qualls JE, Subramanian C, Rafi W, et al: Sustained generation of nitric oxide and control of mycobacterial infection requires argininosuccinate synthase 1, *Cell Host Microbe* 12:313-323, 2012.
5. Mills E, O'Neill LA: Succinate: a metabolic signal in inflammation, *Trends Cell Biol* 24:313-320, 2014.
6. Stubbs M, Kuhner AV, Glass EA, et al: Metabolic and functional studies on activated mouse macrophages, *J Exp Med* 137:537-542, 1973.
7. Shapiro H, Lutaty A, Ariel A: Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism, *Scientific World Journal* 11:2509-2529, 2011.
8. Bordbar A, Mo ML, Nakayasu ES, et al: Model-driven multi-omic data analysis elucidates metabolic immunomodulators of macrophage activation, *Mol Syst Biol* 8:558, 2012.
9. Galvan-Pena S, O'Neill LA: Metabolic reprograming in macrophage polarization, *Front Immunol* 5:420, 2014.
10. Newsholme P, Costa Rosa LF, Newsholme EA, et al: The importance of fuel metabolism to macrophage function, *Cell Biochem Funct* 14:1-10, 1996.
11. Maeng O, Kim YC, Shin HJ, et al: Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase protects macrophages from LPS-induced nitric oxide and reactive oxygen species, *Biochem Biophys Res Commun* 317:558-564, 2004.
12. Pollak N, Dolle C, Ziegler M: The power to reduce: pyridine nucleotides—small molecules with a multitude of functions, *Biochem J* 402:205-218, 2007.
13. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, et al: Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation, *J Biol Chem* 273:5086-5092, 1998.
14. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al: HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation, *Cell* 112:645-657, 2003.
15. Rodriguez-Prados JC, Traves PG, Cuenca J, et al: Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation, *J Immunol* 185:605-614, 2010.
16. Moncada S, Erusalimsky JD: Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:214-220, 2002.
17. Doulias PT, Tenopoulou M, Greene JL, et al: Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation, *Sci Signal* 6:rs1, 2013.
18. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al: Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha, *Nature* 496:238-242, 2013.
19. Murphy MP, O'Neill LAJ: Krebs cycle reimagined: the emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers, *Cell* 174:780-784, 2018.
20. Mills EL, Kelly B, Logan A, et al: Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages, *Cell* 167, 2016, 457-470.e13.
21. Bambouskova M, Gorvel L, Lampropoulou V, et al: Electrophilic properties of itaconate and derivatives regulate the IkappaBzeta-ATF3 inflammatory axis, *Nature* 556:501-504, 2018.
22. Mills EL, Ryan DG, Prag HA, et al: Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1, *Nature* 556:113-117, 2018.
23. Haschemi A, Kosma P, Gille L, et al: The sedoheptulose kinase CARKL directs macrophage polarization through control of glucose metabolism, *Cell Metab* 15:813-826, 2012.
24. Sinha P, Clements VK, Miller S, et al: Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression, cancer immunology, immunotherapy, *CII* 54:1137-1142, 2005.
25. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al: Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation, *Cell Metab* 4:13-24, 2006.
26. Collin M, McGovern N, Haniffa M: Human dendritic cell subsets, *Immunology* 140:22-30, 2013.
27. Merad M, Sathe P, Helft J, et al: The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting, *Annu Rev Immunol* 31:563-604, 2013.
28. Mildner A, Jung S: Development and function of dendritic cell subsets, *Immunity* 40:642-656, 2014.
29. Pearce EJ, Everts B: Dendritic cell metabolism, *Nat Rev Immunol* 15:18-29, 2015.
30. Thwe PM, Pelgrom L, Cooper R, et al: Cell-intrinsic glycogen metabolism supports early glycolytic reprogramming required for dendritic cell immune responses, *Cell Metab* 26, 2017, 558-567.e5.
31. Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al: Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation, *Blood* 115:4742-4749, 2010.
32. Everts B, Amiel E, van der Windt GJ, et al: Commitment to glycolysis sustains survival of NO-producing inflammatory dendritic cells, *Blood* 120:1422-1431, 2012.
33. Pantel A, Teixeira A, Haddad E, et al: Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation, *PLoS Biol* 12:e1001759, 2014.
34. Everts B, Pearce EJ: Metabolic control of dendritic cell activation and function: recent advances and clinical implications, *Front Immunol* 5:203, 2014.
35. Weichhart T, Saemann MD: The PI3K/Akt/mTOR pathway in innate immune cells: emerging therapeutic applications, *Ann Rheum Dis* 67(Suppl 3), 2008, iii70-74.
36. Amiel E, Everts B, Freitas TC, et al: Inhibition of mechanistic target of rapamycin promotes dendritic cell activation and enhances therapeutic autologous vaccination in mice, *J Immunol* 189:2151-2158, 2012.
37. Wang Y, Huang G, Zeng H, et al: Tuberous sclerosis 1 (Tsc1)-dependent metabolic checkpoint controls development of dendritic cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:E4894-4903, 2013.
38. Land SC, Tee AR: Hypoxia-inducible factor 1alpha is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif, *J Biol Chem* 282:20534-20543, 2007.
39. Jantsch J, Chakravortty D, Turza N, et al: Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function, *J Immunol* 180:4697-4705, 2008.
40. Wobben R, Husecken Y, Lodewick C, et al: Role of hypoxia inducible factor-1alpha for interferon synthesis in mouse dendritic cells, *Biol Chem* 394:495-505, 2013.
41. Cleeter MW, Cooper JM, Darley-Usmar VM, et al: Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases, *FEBS lett* 345:50-54, 1994.
42. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha, *Cell* 127:1109-1122, 2006.
43. Rangasamy T, Williams MA, Bauer S, et al: Nuclear erythroid 2 p45-related factor 2 inhibits the maturation of murine dendritic cells by ragweed extract, *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:276-285, 2010.
44. Svajger U, Obermajer N, Jeras M: Dendritic cells treated with resveratrol during differentiation from monocytes gain substantial tolerogenic properties upon activation, *Immunology* 129:525-535, 2010.
45. Carroll KC, Viollet B, Suttles J: AMPKalpha1 deficiency amplifies proinflammatory myeloid APC activity and CD40 signaling, *J Leukoc Biol* 94:1113-1121, 2013.
46. Wang R, Dillon CP, Shi LZ, et al: The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation, *Immunity* 35:871-882, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Wang R, Green DR: Metabolic checkpoints in activated T cells, *Nat Immunol* 13:907-915, 2012.
48. Wang R, Green DR: Metabolic reprogramming and metabolic dependency in T cells, *Immunol Rev* 249:14-26, 2012.
49. Wang R, Green DR: The immune diet: meeting the metabolic demands of lymphocyte activation, *F1000 Biol Rep* 4:9, 2012.
50. Grumont R, Lock P, Mollinari M, et al: The mitogen-induced increase in T cell size involves PKC and NFAT activation of Rel/NF-kappaB-dependent c-myc expression, *Immunity* 21:19-30, 2004.
51. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al: The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism, *Immunity* 16:769-777, 2002.
52. Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, et al: Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways, *J Immunol* 180:4476-4486, 2008.
53. Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al: Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation, *J Immunol* 185:1037-1044, 2010.
54. Bensinger SJ, Bradley MN, Joseph SB, et al: LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response, *Cell* 134:97-111, 2008.
55. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al: Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets, *J Immunol* 186:3299-3303, 2011.
56. Kidani Y, Elsaesser H, Hock MB, et al: Sterol regulatory element-binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity, *Nat Immunol* 14:489-499, 2013.
57. Romagnani S: Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease, *Int J Clin Lab Res* 21:152-158, 1991.
58. Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al: IL-17 and Th17 cells, *Annu Rev Immunol* 27:485-517, 2009.
59. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, et al: CD4(+)T cells: differentiation and functions, *Clin Dev Immunol* 2012:925135, 2012.
60. Shi LZ, Wang R, Huang G, et al: HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells, *J Exp Med* 208:1367-1376, 2011.
61. Peter C, Waldmann H, Cobbold SP: mTOR signalling and metabolic regulation of T cell differentiation, *Curr Opin Immunol* 22:655-661, 2010.
62. Chi H: Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions, *Nat Rev Immunol* 12:325-338, 2012.
63. Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al: Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1, *Cell* 146:772-784, 2011.
64. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al: Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation, *Nature* 504:451-455, 2013.
65. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells, *Nature* 504:446-450, 2013.
66. Finlay D, Cantrell DA: Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells, Nature reviews, *Immunology* 11:109-117, 2011.
67. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, et al: mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation, *Nature* 460:108-112, 2009.
68. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al: Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism, *Nature* 460:103-107, 2009.
69. van der Windt GJ, Everts B, Chang CH, et al: Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development, *Immunity* 36:68-78, 2012.
70. O'Sullivan D, van der Windt GJ, Huang SC, et al: Memory CD8(+) T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development, *Immunity* 41:75-88, 2014.
71. Dufort FJ, Bleiman BF, Gumina MR, et al: Cutting edge: IL-4-mediated protection of primary B lymphocytes from apoptosis via Stat6-dependent regulation of glycolytic metabolism, *J Immunol* 179:4953-4957, 2007.
72. Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, et al: Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells, *J Immunol* 192:3626-3636, 2014.
73. Donahue AC, Fruman DA: Proliferation and survival of activated B cells requires sustained antigen receptor engagement and phosphoinositide 3-kinase activation, *J Immunol* 170:5851-5860, 2003.
74. Doughty CA, Bleiman BF, Wagner DJ, et al: Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth, *Blood* 107:4458-4465, 2006.
75. Woodland RT, Fox CJ, Schmidt MR, et al: Multiple signaling pathways promote B lymphocyte stimulator dependent B-cell growth and survival, *Blood* 111:750-760, 2008.
76. Bauer DE, Hatzivassiliou G, Zhao F, et al: ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation, *Oncogene* 24:6314-6322, 2005.
77. Dufort FJ, Gumina MR, Ta NL, et al: Glucose-dependent de novo lipogenesis in B lymphocytes: a requirement for atp-citrate lyase in lipopolysaccharide-induced differentiation, *J Biol Chem* 289:7011-7024, 2014.
78. Cho SH, Ahn AK, Bhargava P, et al: Glycolytic rate and lymphomagenesis depend on PARP14, an ADP ribosyltransferase of the B aggressive lymphoma (BAL) family, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:15972-15977, 2011.
79. Kojima H, Kobayashi A, Sakurai D, et al: Differentiation stage-specific requirement in hypoxia-inducible factor-1alpha-regulated glycolytic pathway during murine B cell development in bone marrow, *J Immunol* 184:154-163, 2010.
80. Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition, *Annu Rev Immunol* 20:197-216, 2002.
81. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al: Inflammasomes in health and disease, *Nature* 481:278-286, 2012.
82. Park S, Juliana C, Hong S, et al: The mitochondrial antiviral protein MAVS associates with NLRP3 and regulates its inflammasome activity, *J Immunol* 191:4358-4366, 2013.
83. Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy MR, et al: The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation, *Cell* 153:348-361, 2013.
84. Allam R, Lawlor KE, Yu EC, et al: Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming, *EMBO Rep* 15:982-990, 2014.
85. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al: Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome, *Nat Immunol* 14:454-460, 2013.
86. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al: A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature* 469:221-225, 2011.
87. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al: Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome, *Nat Immunol* 12:222-230, 2011.
88. Iyer SS, He Q, Janczy JR, et al: Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation, *Immunity* 39:311-323, 2013.
89. Tait SW, Oberst A, Quarato G, et al: Widespread mitochondrial depletion via mitophagy does not compromise necroptosis, *Cell Rep* 5:878-885, 2013.
90. Dixit E, Kagan JC: Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors, *Adv Immunol* 117:99-125, 2013.
91. Castanier C, Garcin D, Vazquez A, et al: Mitochondrial dynamics regulate the RIG-I-like receptor antiviral pathway, *EMBO Rep* 11:133-138, 2010.
92. Pourcelot M, Arnoult D: Mitochondrial dynamics and the innate antiviral immune response, *FEBS J* 281:3791-3802, 2014.
93. Koshiba T, Yasukawa K, Yanagi Y, et al: Mitochondrial membrane potential is required for MAVS-mediated antiviral signaling, *Sci Signal* 4, 2011, ra7.
94. Hou F, Sun L, Zheng H, et al: MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response, *Cell* 146:448-461, 2011.

95. Cai X, Chen J, Xu H, et al: Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation, *Cell* 156:1207-1222, 2014.
96. de Brito OM, Scorrano L: Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria, *Nature* 456:605-610, 2008.
97. West AP, Brodsky IE, Rahner C, et al: TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS, *Nature* 472:476-480, 2011.
98. Vogel RO, Janssen RJ, van den Brand MA, et al: Cytosolic signaling protein Ecsit also localizes to mitochondria where it interacts with chaperone NDUFAF1 and functions in complex I assembly, *Genes Dev* 21:615-624, 2007.
99. Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, et al: Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses, *J Leukoc Biol* 75:995-1000, 2004.
100. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury, *Nature* 464:104-107, 2010.
101. Rongvaux A, Jackson R, Harman CC, et al: Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA, *Cell* 159:1563-1577, 2014.
102. White MJ, McArthur K, Metcalf D, et al: Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production, *Cell* 159:1549-1562, 2014.
103. McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, et al: BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis, *Science* 359, 2018.
104. Riley JS, Quarato G, Cloix C, et al: Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis, *EMBO J* 37, 2018.
105. West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, et al: Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response, *Nature* 520:553-557, 2015.
106. Li T, Chen ZJ: The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer, *J Exp Med* 215:1287-1299, 2018.
107. Dhir A, Dhir S, Borowski LS, et al: Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans, *Nature* 560:238-242, 2018.
108. Young PG, Attardi G: Characterization of double-stranded RNA from HeLa cell mitochondria, *Biochem Biophys Res Commun* 65:1201-1207, 1975.
109. Waickman AT, Powell JD: mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function, *Immunol Rev* 249:43-58, 2012.
110. Nicholson LB, Raveney BJ, Munder M: Monocyte dependent regulation of autoimmune inflammation, *Curr Mol Med* 9:23-29, 2009.
111. Sundrud MS, Koralov SB, Feuerer M, et al: Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response, *Science* 324:1334-1338, 2009.
112. Bunpo P, Cundiff JK, Reinert RB, et al: The eIF2 kinase GCN2 is essential for the murine immune system to adapt to amino acid deprivation by asparaginase, *J Nutr* 140:2020-2027, 2010.
113. Huang L, Baban B, Johnson B,A 3rd, et al: Dendritic cells, indoleamine 2,3 dioxygenase and acquired immune privilege, *Int Rev Immunol* 29:133-155, 2010.
114. Munn DH, Sharma MD, Baban B, et al: GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase, *Immunity* 22:633-642, 2005.
115. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al: Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells, *Blood* 109:3812-3819, 2007.
116. Samuvel DJ, Sundararaj KP, Nareika A, et al: Lactate boosts TLR4 signaling and NF-kappaB pathway-mediated gene transcription in macrophages via monocarboxylate transporters and MD-2 up-regulation, *J Immunol* 182:2476-2484, 2009.
117. Dietl K, Renner K, Dettmer K, et al: Lactic acid and acidification inhibit TNF secretion and glycolysis of human monocytes, *J Immunol* 184:1200-1209, 2010.
118. Husain Z, Huang Y, Seth P, et al: Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells, *J Immunol* 191:1486-1495, 2013.
119. Estrella V, Chen T, Lloyd M, et al: Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion, *Cancer Res* 73:1524-1535, 2013.
120. Reshkin SJ, Cardone RA, Harguindey S: Na + -H+ exchanger, pH regulation and cancer, *Recent Patents Anticancer Drug Discov* 8:85-99, 2013.
121. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al: Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells, *Nature* 496:518-522, 2013.
122. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al: Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1, *Nature* 496:513-517, 2013.
123. Bogdan C: Nitric oxide and the immune response, *Nat Immunol* 2:907-916, 2001.
124. Wink DA, Hines HB, Cheng RY, et al: Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response, *J Leukoc Biol* 89:873-891, 2011.
125. Gladden LB: Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium, *J Physiol* 558:5-30, 2004.
126. Philp A, Macdonald AL, Watt PW: Lactate—a signal coordinating cell and systemic function, *J Exp Biol* 208:4561-4575, 2005.
127. Dhup S, Dadhich RK, Porporato PE, et al: Multiple biological activities of lactic acid in cancer: influences on tumor growth, angiogenesis and metastasis, *Curr Pharm Des* 18:1319-1330, 2012.
128. Merezhinskaya N, Fishbein WN: Monocarboxylate transporters: past, present, and future, *Histol Histopathol* 24:243-264, 2009.
129. Roth S, Droge W: Regulation of interleukin 2 production, interleukin 2 mRNA expression and intracellular glutathione levels in ex vivo derived T lymphocytes by lactate, *Eur J Immunol* 21:1933-1937, 1991.
130. Roth S, Gmunder H, Droge W: Regulation of intracellular glutathione levels and lymphocyte functions by lactate, *Cell Immunol* 136:95-104, 1991.
131. Crowther M, Brown NJ, Bishop ET, et al: Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors, *J Leukoc Biol* 70:478-490, 2001.
132. Shime H, Yabu M, Akazawa T, et al: Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway, *J Immunol* 180:7175-7183, 2008.
133. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al: Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid, *Nature* 513:559-563, 2014.
134. Veldhoen M, Hirota K, Christensen J, et al: Natural agonists for aryl hydrocarbon receptor in culture medium are essential for optimal differentiation of Th17 T cells, *J Exp Med* 206:43-49, 2009.
135. Nguyen NT, Hanieh H, Nakahama T, et al: The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses, *Int Immunol* 25:335-343, 2013.
136. Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, et al: An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells, *J Immunol* 185:3190-3198, 2010.
137. Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, et al: Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:19961-19966, 2010.
138. Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al: An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor, *Nature* 478:197-203, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

25

Genética de las enfermedades reumáticas

STEPHEN EYRE Y ANNE BARTON

PUNTOS CLAVE

- Las nuevas técnicas genómicas han permitido el descubrimiento de polimorfismos genéticos, que pueden contribuir a las enfermedades reumáticas.
- En muchos casos, los genes y variantes asociados con enfermedades aún no se han definido, aunque se ha identificado un locus de asociación.
- El uso de datos genéticos proporciona información sobre vías de riesgo clave importantes, los tipos celulares responsables de enfermedades y las dianas potenciales para el desarrollo de nuevos fármacos.
- Las pruebas genéticas no se han trasladado al contexto clínico para la mayoría de las enfermedades; se requieren más estudios para identificar características de respuesta a los fármacos y el pronóstico.

Introducción

Se considera que muchas de las enfermedades musculoesqueléticas observadas por los reumatólogos en consultas generales surgen como resultado de una agresión ambiental que desencadena la enfermedad en una persona genéticamente susceptible. Por tanto, se denominan *enfermedades complejas* porque tanto los genes como el ambiente contribuyen al riesgo de desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo genéticos son más fáciles de estudiar que los ambientales porque las variantes genéticas están presentes desde la concepción (y, por tanto, deben haber estado presentes antes de la aparición de la enfermedad y podrían contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad y a su gravedad), son estables durante toda la vida y son fáciles de medir. Esto contrasta con los factores de riesgo ambientales, en los que la información se recoge a menudo después de que el paciente haya desarrollado la enfermedad, aunque la exposición podría haber ocurrido muchos años antes de la aparición de la enfermedad, lo que introduce un sesgo de recuerdo; o la exposición se mide después de la aparición de los síntomas iniciales, lo que dificulta la separación entre la causa y el efecto. Además, los factores de riesgo ambientales a menudo no pueden ser medidos de manera fiable o continua. Por tanto, aunque la investigación ha identificado varios factores ambientales que predisponen a la enfermedad, se ha producido una explosión de conocimiento sobre la contribución genética a muchas enfermedades reumáticas.

Evidencias del componente genético en enfermedades reumáticas

Para justificar la investigación sobre la base genética de cualquier enfermedad, primero es necesario tener alguna evidencia de que los genes desempeñan una función. Esta evidencia proviene con mayor frecuencia de estudios de gemelos o familiares, aunque los estudios de adopción y migración también pueden respaldar un componente genético. Los estudios clásicos en gemelos comparan la incidencia de concordancia de la enfermedad en pares de gemelos monocigóticos (MC) y dicigóticos (DC). La mayor concordancia de enfermedad en gemelos MC apoya la causa genética y se puede utilizar para calcular la heredabilidad de la enfermedad. El porcentaje de concordancia de la enfermedad en gemelos MC en un momento dado subestimará la contribución genética al riesgo en enfermedades que son de inicio tardío, como muchos trastornos musculoesqueléticos. Esto se debe a que el índice de concordancia en gemelos MC probablemente aumenta a la vez que aumenta su edad. Así, el índice de concordancia de un estudio en gemelos en Reino Unido fue del 15% en los gemelos MC frente al 4% en los gemelos DC, lo que equivale a una heredabilidad del 60%[1].

Para las enfermedades reumáticas menos frecuentes, puede ser imposible recopilar suficientes datos sobre parejas de gemelos para interpretar los datos de forma fiable. Sin embargo, los estudios familiares también pueden indicar la contribución genética a la enfermedad. El índice de riesgo de recidiva del hermano se define como:

$$\lambda_s = \frac{\text{Riesgo de recidiva en un hermano de individuos afectados}}{\text{Riesgo de la población general}}$$

Las enfermedades que muestran una prevalencia más elevada en los miembros de una misma familia es probable que tengan un componente genético. La obtención de un valor fiable de λ_s depende de la disponibilidad de estimaciones precisas de la prevalencia de la enfermedad en los dos grupos de comparación. Esto no es una cuestión trivial. El diagnóstico firme de enfermedad reumática es difícil de alcanzar en encuestas de población grandes, con posibles errores en ambas direcciones. La subestimación puede ocurrir debido a la falta de notificación de una enfermedad que ya no está activa. La sobrestimación puede proceder de una distinción inadecuada entre diferentes formas de enfermedad reumática. La tabla 25.1 muestra las estimaciones de heredabilidad (donde están disponibles) y los índices de riesgo de recidiva en hermanos para algunas enfermedades reumáticas.

Si se dispone de datos sobre el genotipo completo, entonces también es posible estimar la heredabilidad a partir de estos datos mediante métodos estadísticos que suponen que los pacientes con una enfermedad son, en términos globales, genéticamente más parecidos que los controles y se dispone de varios de estos métodos[2]. Sin embargo, en algunos casos, los datos genéticos pueden indicar una heredabilidad inferior a las estimaciones originales de gemelos/familiares; por ejemplo, una estimación de comportamiento «insensible-impasible» basada en la metodología de estudios en gemelos arrojó una estimación

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 25.1 Estimaciones de riesgos de recidiva en hermanos y de heredabilidad para algunas enfermedades reumáticas frecuentes

Enfermedad reumática	Riesgo de recidiva en hermanos	Heredabilidad
Artritis reumatoide	3-19	60%
Artritis idiopática juvenil	15-20	
Artritis psoriásica	40	
Espondilitis anquilosante	54	>90%
Lupus eritematoso sistémico	20-40	66%
Artrosis		
Cadera	2-4	60%
Rodilla	2-5	40%
Mano	4	60%

de heredabilidad del 64%, en comparación con el análisis de rasgos complejos del genoma completo (GCTA, *genome wide complex traits analysis*), que produjo una estimación de heredabilidad del 7%[3].

Diseño del estudio

Existen varias consideraciones importantes cuando se diseña un estudio para la identificación de variantes genéticas que contribuyen a la enfermedad. Entre ellas, se encuentran el uso de ligamiento genético (tabla 25.2) frente a los enfoques de asociación, estudios de casos y controles frente a estudios de base familiar, elección del marcador utilizado como prueba, y métodos de gen candidato frente a los del genoma completo. La elección puede estar motivada por consideraciones de costes, potencia y/o disponibilidad de muestras. Los diferentes enfoques se describen con más detalle en las siguientes secciones.

Estudios de ligamiento genético

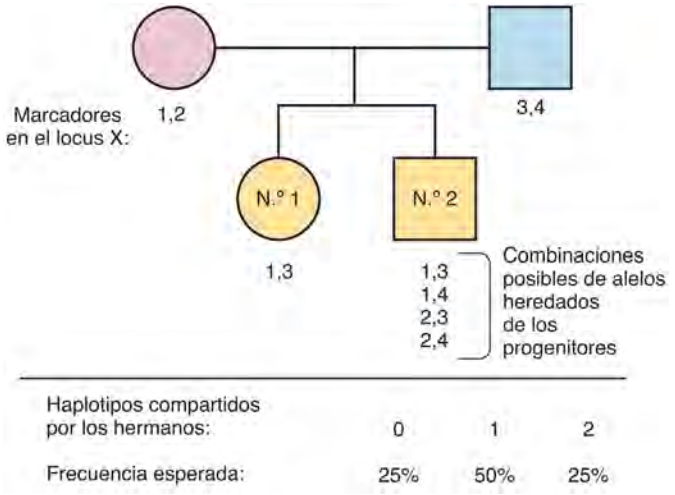
Los métodos de ligamiento dependen de la capacidad de vigilar marcadores polimórficos en las familias y demostrar que estos marcadores genéticos cosegregan el fenotipo de la enfermedad en las familias en las que hay varios miembros afectados. Por tanto, se requieren familias con varios miembros afectados para el análisis de ligamiento. Los detalles de los métodos estadísticos son complejos, pero en general se basan en el examen de la probabilidad de un patrón particular de coherencia de marcador y enfermedad (ligamiento) en comparación con la probabilidad de que no haya ligamiento (hipótesis nula). Una medida de esta probabilidad se conoce como *puntuación del logaritmo de las probabilidades* (LOD, *log of the odds*): una puntuación LOD superior a 3 generalmente se interpreta como indicación de pruebas significativa de ligamiento cuando se examinan los marcadores a través de todo el genoma[4].

El análisis de ligamiento se ha aplicado con gran éxito al análisis de enfermedades reumáticas que muestran un patrón de herencia mendeliano claro (p. ej., dominante o recesivo). Por ejemplo, en 1992, la fiebre familiar del Mediterráneo fue mapeada en el cromosoma 16[5], lo cual condujo a identificar que mutaciones del gen *MEFV* son un factor causal de esta enfermedad[6]. El gen *MEFV* codifica la proteína *pirina,* que se considera importante en la regulación de la respuesta inmunitaria innata, en particular en respuesta a la estimulación por interferón (IFN) γ. Además, una clase completamente nueva de síndromes de fiebre periódica familiar se han localizado en mutaciones en el gen del receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF) en el cromosoma 12[7]. Por tanto, para los trastornos mendelianos muy penetrantes con un patrón claro de herencia, el análisis de ligamiento clásico es un método potente para identificar las bases moleculares subyacentes de la enfermedad. Sin embargo, para las enfermedades complejas, se requieren enfoques alternativos basados en el método de pares de hermanos afectados (ASP, *affected sibling pair*)[8]. Este método se basa en una simple pregunta: cuando dos hermanos están afectados por una enfermedad, ¿comparten alelos en marcadores genéticos determinados con más frecuencia de lo que se esperaría al azar? La figura 25.1 ilustra este enfoque básico. En esta familia, dos hermanos se ven afectados y el primogénito (hermano 1) ha heredado los alelos 1 y 3 en un locus marcador, X. Según las leyes de la herencia mendeliana, el hermano 2 tiene un 25% de probabilidades de heredar los mismos dos alelos, un 25% de probabilidades de no heredar ninguno de estos alelos (es decir, el hermano 2 hereda 2,4 y no comparte ninguno con el hermano 1 en el locus X) y un 50% de probabilidades de heredar uno. Esta distribución 25:50:25 de compartir se espera si no hay ligamiento entre la enfermedad y el locus marcador. Sin embargo, si un gen que se encuentra cerca del locus marcador está involucrado

TABLA 25.2 Glosario de términos

Alelo	Forma alternativa, o variante, de un gen en un locus determinado
Aloantisuero	Antisuero que detecta diferencias antigénicas entre individuos de una población; el término se utiliza más a menudo para referirse a sueros que detectan diferencias antigénicas (p. ej., estructurales) entre moléculas del antígeno leucocítico humano portadas por diferentes individuos
Haplotipo	Un grupo de alelos en locus adyacentes o muy unidos del mismo cromosoma que habitualmente se heredan juntos como una unidad
Heterocigótico	Individuo que hereda dos alelos diferentes de un locus dado en dos cromosomas homólogos
Heterocigosidad	Una medida en un locus determinado de la frecuencia con la cual ocurren heterocigóticos en la población
Ligamiento	La tendencia hacia la transmisión hereditaria conjunta dentro de una familia de dos genes que se encuentran cercanos en el genoma; el ligamiento completo ocurre cuando progenitores que son heterocigóticos en cada locus no pueden producir gametos recombinantes
Desequilibrio de ligamiento	La asociación preferente en una población de dos alelos o mutaciones que ocurre con mayor frecuencia que la predicha por el azar; el desequilibrio de ligamiento se detecta estadísticamente, y, excepto en circunstancias inusuales, indica que los dos alelos están cercanos entre ellos en el genoma
Polimorfismo	El grado de variación alélica en un locus dentro de la población; los criterios específicos difieren, pero se dice que un locus tiene polimorfismo si el alelo más frecuente no ocurre en >98% de la población; ocasionalmente, el polimorfismo puede utilizarse como sinónimo de alelo para referirse a una variante genética concreta
Penetrancia	La probabilidad condicionada de enfermedad (o fenotipo) dada la presencia de un genotipo de riesgo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



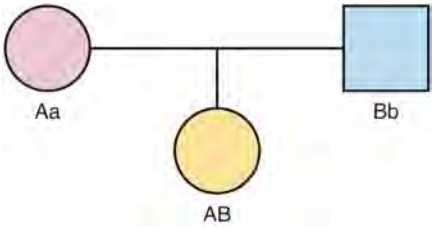
• **Fig. 25.1** Una familia nuclear con dos hijos afectados (par de hermanos afectados). La posible distribución de alelos en un locus autosómico, X, se muestra para el hermano 2, junto con la frecuencia prevista de haplotipos compartidos entre los hermanos. En estas familias, los investigadores pueden detectar el ligamiento mediante el análisis de pares de hermanos afectados (v. texto).

en el riesgo de enfermedad, se observará una desviación significativa hacia una mayor compartición entre los hermanos afectados. Cuanto más cercano esté el marcador al locus de la enfermedad, mayor será la desviación de la distribución 25:50:25. Mediante el examen de un gran número de pares de hermanos afectados de esta manera, el investigador puede desarrollar pruebas estadísticas de que este es el caso. El análisis de ASP tiene varias ventajas y desventajas. Solamente se emplean individuos afectados y se elimina el problema de asignar falsamente a un miembro de la familia como «no afectado». Esto es un problema importante en muchas enfermedades musculoesqueléticas en las que la enfermedad puede no expresarse hasta más adelante en la vida. El análisis de ASP se puede realizar sin asumir un modelo específico de herencia (es decir, recesivo o dominante). Al igual que con el ligamiento en general, los métodos de ASP adolecen de tener una potencia relativamente baja para detectar genes que confieren solo un riesgo modesto. Esto significa que es necesario un gran número de familias (cientos o miles) con hermanos afectados para obtener resultados estadísticamente significativos.

El análisis de ligamiento ASP ha dado lugar a algunos éxitos, sobre todo la identificación del gen *NOD2* como principal factor de riesgo de la enfermedad de Crohn[9,10]. Además, la presencia de un pico de ligamiento (puntuación LOD >3,5) en el cromosoma 2q en ASP de artritis reumatoide (AR)[11] llevó a la identificación del gen *STAT4* como gen de riesgo para la AR y el lupus eritematoso sistémico (LES)[12]. Así pues, aunque es difícil de llevar a cabo, el ligamiento a veces puede aplicarse con éxito en enfermedades complejas.

Estudios de asociación de poblaciones

La forma más frecuente de establecer si una variante genética (alelo) confiere riesgo para una enfermedad es la realización de un estudio de casos y controles. En este tipo de estudio, se identifican inicialmente los individuos que sufren la enfermedad, y las personas sin la enfermedad son los controles. El riesgo de la enfermedad en los portadores de una variante particular se describe utilizando el cociente de posibilidades (OR, *odds ratio*). Un OR de 1 indica que el factor genético no confiere ningún riesgo de enfermedad. Un OR menor de 1 indica que el factor genético en estudio está asociado negativamente con la enfermedad (es decir, es protector). Tradicionalmente, el OR se publica con respecto a la variante genética menos común (alelo menor), y, por tanto, un OR menor de 1 indica que el alelo principal confiere riesgo. A veces, sin embargo, se informa el OR con respecto a la variante de riesgo (el alelo mayor o el menor), y, en ese caso, los OR son siempre mayores de 1 si el resultado es estadísticamente significativo.



• **Fig. 25.2** Ilustración de un trío familiar utilizado para el análisis de la prueba de desequilibrio de transmisión.

Uno de los posibles inconvenientes de los estudios de asociación de casos y controles es que puede realizarse una asociación falsa si los casos y los controles no se toman de la misma población (estratificación de la población). Un ejemplo sería si todos los casos de enfermedad fueran muestras de una población escocesa y todos los controles fueran de una población española. La variante genética que confiere el color de pelo rojo es más frecuente en la población escocesa con o sin enfermedad. Por tanto, el gen del color del pelo rojo se asociaría con la enfermedad en un estudio de este tipo, pero la asociación sería un falso positivo. En realidad, si se dispone de información sobre un gran número de variantes genéticas a lo largo del genoma o de variantes que se sabe que difieren entre poblaciones de diversa ascendencia, existen métodos para corregir la estratificación de la población en el análisis, pero la mejor solución es considerar este posible factor de confusión en el diseño del estudio. Mientras que los diseños de asociación basados en familias, como el test de desequilibrio de transmisión (TDT)[13] (que calcula cualquier desviación de la probabilidad aleatoria 50:50 de transmitir un alelo específico de un progenitor a un hijo afectado [fig. 25.2]), utilizan genotipos control parentales para eliminar el riesgo de estratificación de la población, suele ser más caro recopilar y genotipificar familias de tríos, por lo que la mayoría de los estudios utilizan un enfoque de casos y controles.

Elección del marcador genético de la prueba

Se ha producido una explosión de nuevos conocimientos genéticos durante los últimos años, y es probable que continúe durante algún tiempo. Varias iniciativas han secuenciado a individuos de distintas ascendencias para crear un catálogo de referencia de la variación de secuencia común a lo largo del genoma humano (p. ej., www.uk10k.org). La forma más común de variación del genoma se produce donde ocurre un cambio de una sola base, por ejemplo, adenina (A) a guanina (G) en la secuencia de ADN. Estos cambios se denominan *polimorfismos de nucleótido único* (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*), y actualmente están referenciados más de 30 millones de SNP para *Homo sapiens* en dbSNP, una base de datos de referencia de SNP en internet (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/). Además de los SNP, hay decenas de miles de números variables de variantes de repetición en tándem (VNTR, *variable numbers of tandem repeats*), así como inserciones y deleciones[14] que proporcionan otras fuentes de variación genética individual que puede estar asociada con la enfermedad humana. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington es causada por un número variable de repeticiones de un triplete CAG dentro del gen de la huntingtina. Las inserciones y supresiones más pequeñas también son frecuentes y el número de estas variantes genéticas crecerá de forma notable a medida que se secuencian completamente más genomas humanos.

Estudios de asociación de genes candidatos frente a estudios de asociación de genoma completo

La primera oleada de estudios genéticos de enfermedades complejas se centró en estudios de genes candidatos. Los genes candidatos investigados

fueron seleccionados en función de la verisimilitud biológica, ya que se relacionaban con otra enfermedad, o en función de estudios en modelos animales. Sin embargo, la probabilidad previa de detectar una asociación con un gen entre los al menos 30.000 genes codificadores de proteínas conocidos es muy baja, especialmente cuando se probaban solamente uno o pocos marcadores en el locus genómico, como ocurría generalmente en estos estudios de gen candidato. Además, pocos estudios probaron grandes tamaños de muestra de casos y controles, y, por tanto, no obtuvieron la suficiente potencia estadística para generar resultados firmes. Sin embargo, se detectaron de forma firme y coherente varios genes de grandes tamaños de muestra de efectos, especialmente asociaciones genéticas entre *HLA* y *PTPN22* observadas en muchas enfermedades complejas.

La aceleración en el conocimiento de la variación genética a lo largo del genoma, junto con avances tecnológicos de barrido, ha significado que ahora es posible probar marcadores de SNP que cubren todo el genoma para probar la asociación, los denominados *estudios de asociación en todo el genoma* (GWAS, *genome-wide association studies*). La era de GWAS basada en SNP comenzó formalmente en al año 2005, cuando se identificó el factor H de la proteína reguladora del complemento como factor de riesgo importante de degeneración macular relacionada con la edad[15]. Se hizo un avance importante en el año 2007 con la conclusión de que, para las enfermedades más complejas, los tamaños de los efectos de las variantes individuales de la enfermedad serían modestos, por lo que serían necesarias muestras amplias para detectar de forma firme la asociación. Esto fue anunciado por el estudio pionero Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC)[16]. El estudio WTCCC fue el primero en utilizar un diseño de estudio de una potencia respetable, e incluyó 2.000 casos de siete enfermedades y 3.000 controles comunes; se probó la asociación de 500.000 marcadores SNP que abarcaban todo el genoma, y se aplicaron firmes umbrales estadísticos para afirmar la relevancia estadística confirmada. Fueron identificados nuevos locus y, consecuentemente, estudios de mayor potencia y mayores tamaños de muestra independientes identificaron más locus. En los últimos 10 años, los estudios de GWAS han demostrado ser especialmente fructíferos cuando se aplican a los trastornos autoinmunitarios. En conjunto, ahora existen cerca de 200 regiones cromosómicas distintas identificadas que contienen locus de riesgo de las enfermedades autoinmunitarias principales (http://www.genome.gov/multimedia/illustrations/GWAS). A medida que se ensamblan grandes conjuntos de datos para algunos de los trastornos autoinmunitarios más infrecuentes o menos estudiados, los GWAS continuarán desempeñando una función importante en el examen de la contribución genética a las enfermedades musculoesqueléticas.

Estudios de asociación del genoma completo

Comparado con el análisis de ligamiento, los métodos de asociación tienen una potencia estadística mucho mayor para detectar efectos genéticos[17]. Sin embargo, a diferencia del número relativamente modesto de marcadores utilizados para los estudios de ligamiento, actualmente se utilizan cientos de miles o incluso millones de marcadores genéticos para realizar GWAS. El problema de probar tantos marcadores aumenta la posibilidad de detectar asociación por azar solamente. Por tanto, la comunidad de especialistas en genética ha implementado umbrales para atribuciones de asociación confirmada, fundamentados en el hecho de que se estima que hay un millón de SNP independientes (no correlacionados) a través del genoma; la aplicación de una corrección de Bonferroni para un millón de marcadores equivale a superar un umbral estadístico $P < 5 \times 10^{-8}$ para informar de asociación confirmada. A su vez, esto tiene repercusiones sobre la potencia del estudio, que se relaciona con el tamaño del efecto del locus, el umbral estadístico y la frecuencia del alelo de riesgo, que influyen en el tamaño de la muestra necesario para detectar la asociación. Por tanto, cuanto menor sea el tamaño del efecto esperado, menor será el umbral de valor de *P* usado y, cuanto menor sea la frecuencia del alelo menor, mayor será el tamaño de la muestra necesario para poder detectar la asociación. El tamaño del efecto refleja la contribución de un locus particular a la susceptibilidad a la enfermedad y se mide por el OR. Los OR se sobrestiman a menudo en el primer estudio en el cual se ha informado de que un locus está asociado con una enfermedad debido al fenómeno de «maldición del ganador»[18]: dado que la mayoría de los estudios no tienen potencia suficiente como para detectar todos los locus de susceptibilidad, si se detecta asociación, es probable que, por casualidad, el alelo de riesgo esté enriquecido en la población analizada. En poblaciones independientes, la frecuencia real del alelo de riesgo será menor, por lo que es necesario un tamaño de la muestra mayor para reproducir la asociación.

El éxito de los GWAS depende de forma crucial del aprovechamiento de la estructura de haplotipos subyacente del genoma, que a su vez refleja la presencia generalizada de desequilibrio de ligamiento (LD, *linkage disequilibrium*) a través del genoma. El LD hace referencia al hecho de que las variantes genéticas en locus adyacentes a menudo tienden a encontrarse juntas con más frecuencia de lo esperado por el azar. Los LD a lo largo de amplias distancias son una característica particularmente prominente de la región del antígeno leucocítico humano (HLA).

Desequilibrio de ligamiento

El concepto de LD es fundamental para entender la importancia de cualquier asociación genética con la enfermedad. El LD existe cuando la frecuencia de dos alelos que ocurren juntos en el mismo haplotipo excede la prevista por el azar. Por ejemplo, un haplotipo común del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que presenta LD en la población de raza caucásica lleva una cierta combinación de alelos, A*0101-B*0801DRB1*03011, comúnmente denominado *haplotipo A1-B8-DR3* (también haplotipo «8.1»)[19]. Este haplotipo está presente en alrededor del 9% de la población danesa, un grupo típico de raza caucásica del norte de Europa. Para entender por qué esto refleja la presencia de LD, considere el hecho de que el alelo A1 está presente en el 17% de los daneses y el alelo B8 está presente en el 12,7%. Se podría esperar que se encontrasen juntos solo 12,7 × 17% = 2,1% de las veces, mucho menos de lo observado (9%).

Los mapas detallados de LD están ampliamente disponibles en internet para todo el genoma humano, con herramientas de visualización que son fáciles de usar (v. http://www.haplotype-reference-consortium.org/). La porción inferior de la figura 25.3 muestra una visualización de LD usando la medida D' para una región cercana al gen *PTPN22* del cromosoma 1. El valor D' entre dos marcadores cualesquiera se refleja en el mapa de calor (rojo D' = 1; blanco D' = 0). En este caso, LD se extiende mucho más allá del propio *PTPN22.* De hecho, como se indica en la figura, el marcador de SNP rs6679677 fue utilizado por el WTCCC[16] para detectar la asociación subyacente de AR con *PTPN22,* a pesar de que este marcador está a 100 kb de distancia del SNP causal en rs2476601, que se encuentra dentro del gen *PTPN22.*

Para entender cómo se produce el LD, es útil recordar que, durante la meiosis, se produce la recombinación, lo que provoca una mezcla del genoma. Una analogía sería barajar una baraja de cartas. Existen tres explicaciones posibles para el LD. En primer lugar, la población puede provenir de una mezcla de dos poblaciones, una de las cuales tenía una alta frecuencia de un haplotipo particular. Si esto ocurriera recientemente, no habría habido tiempo (es decir, un número suficiente de generaciones) para que los alelos se distribuyan al azar en locus estrechamente unidos por la recombinación en la meiosis; esto se conoce como *mezcla de poblaciones.* En la analogía de las cartas de juego, considere la situación de dos palos de cartas (p. ej., diamantes y picas) que se han mezclado menos de 10 veces para barajar. Cuando se reparten las cartas, habrá amplias tiradas de cartas secuenciales del mismo palo. Debido a que la historia humana está marcada por grandes migraciones de población, es probable que la mezcla de poblaciones explique muchos ejemplos de LD. Una segunda explicación, relacionada con la primera, se fundamenta en la observación de que ciertas regiones del genoma tienden a presentar grados relativamente bajos de recombinación meiótica (en la analogía de las cartas, por alguna razón algunas cartas nunca se separan al barajar, sino que quedan juntas) por razones relacionadas con la estructura

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

genómica subyacente. Por tanto, las variantes genéticas dentro de estas regiones tienden a permanecer juntas en el mismo haplotipo durante muchas generaciones, incluso aunque se hayan introducido haplotipos en una población en un pasado lejano. Una tercera explicación para el LD sostiene que los alelos en LD pueden mantenerse juntos debido a una ventaja selectiva. Por ejemplo, volviendo al haplotipo A1-B8-DR3 mencionado anteriormente, se podría afirmar una ventaja para la defensa inmunitaria cuando los alelos de este haplotipo son mantenidos y regulados juntos en el mismo individuo. Así, los individuos con este haplotipo pueden haber tenido una ventaja de supervivencia en los momentos en que las infecciones infantiles fueron la principal causa de muerte. El haplotipo se volvería más frecuente en la población, pero, ahora que la gente sobrevive hasta una edad avanzada, el mismo haplotipo puede predisponer a enfermedades autoinmunitarias como resultado de una respuesta inmunitaria aumentada. Aunque plausible, esta hipótesis es difícil de probar para un haplotipo concreto.

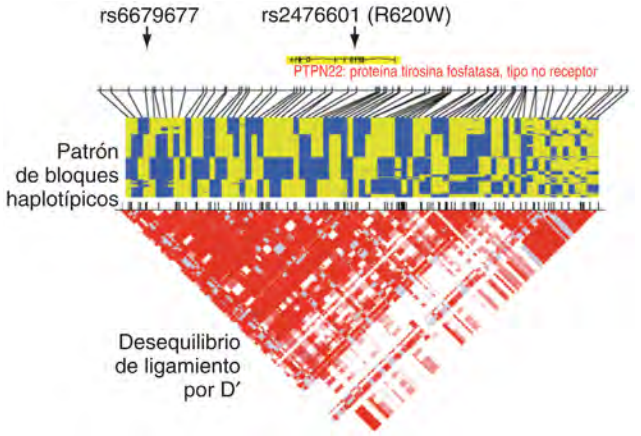
El LD es útil para mapear variantes asociadas porque, como muestra la figura 25.3, para la región cercana al gen *PTPN22* en el cromosoma 1, la variación frecuente en grandes segmentos de la mayoría de las regiones genéticas puede ser examinada usando solamente unos pocos marcadores que «identifican» los haplotipos frecuentes (v. fig. 25.3).

Variantes comunes frente a variantes infrecuentes

Continúa la controversia sobre la «estructura» genética general de la enfermedad humana[20]. Hasta hace poco, se suponía que las variantes alélicas comunes probablemente constituyen una gran parte del riesgo genético de enfermedades comunes en la población. Esto se basa en la hipótesis de «enfermedad común, variante común», que supone que las enfermedades frecuentes son causadas por variantes poblacionales que no tienen un gran efecto individual sobre el riesgo de enfermedad, no afectan a la aptitud reproductiva, por lo que persisten y son comunes en la población[21]. Si una variante tuviera un gran efecto sobre el riesgo de enfermedad, sería probable que redujera la capacidad reproductiva y, por tanto, no perduraría durante generaciones, por lo que la frecuencia de la enfermedad sería escasa. Por variantes comunes generalmente se entienden variantes que están presentes en la población con una frecuencia del 5% o mayor, y en cualquier caso no menor del 1%. Los hallazgos en numerosas enfermedades complejas apoyan parcialmente esta teoría; por ejemplo, los alelos HLA y la variante del gen *PTPN22* que están asociados con muchas enfermedades reumáticas son ejemplos en los cuales las variantes de riesgo se producen con una frecuencia razonable en la población. Sin embargo, las variantes comunes identificadas hasta la fecha no explican toda la contribución genética a la enfermedad y no existe una razón *a priori* para rechazar la hipótesis de que muchas variantes raras son responsables realmente de una fracción importante de la carga genética de la enfermedad. La principal razón por la que las variantes comunes han sido un foco de investigación es porque las tecnologías actuales son especialmente adecuadas para su investigación, lo que significa que la hipótesis de «enfermedad común, variante común» es una predicción autocumplida. Sin embargo, la aparición de nuevas tecnologías permite en la actualidad la secuenciación de todo el genoma, aunque pocos estudios han aplicado esto a enfermedades comunes hasta la fecha y los que lo han hecho han ofrecido resultados decepcionantes; por ejemplo, un estudio a gran escala de la enfermedad inflamatoria intestinal comparó la secuenciación del genoma completo de más de 4.000 casos y 3.600 controles, pero no identificó ninguna variante de baja frecuencia (frecuencia ~1%) que no se hubiese identificado antes utilizando métodos estándar[22].

Interpretación de la asociación estadística de los estudios de casos y controles

Casi todos los estudios de enfermedades complejas en los últimos años han publicado asociaciones estadísticas que se detectan mediante estudios retrospectivos de casos y controles. Es esencial la comprensión de los puntos fuertes y débiles de este método de análisis genético para juzgar el significado de estas asociaciones. En general, existen tres posibles razones para la detección de una asociación entre un alelo determinado y una enfermedad, una vez que se cumplen criterios estadísticos aceptables (v. sección previa). En primer lugar, el alelo investigado puede estar directamente involucrado en la patogenia de la enfermedad. Una segunda razón que debe considerarse es la posibilidad de que el resultado sea un artefacto de estratificación poblacional entre los pacientes y los controles. Los métodos para corregir la subestructura genética de la población subyacente son ahora ampliamente aceptados y, de hecho, a menudo son necesarios para la publicación en las principales revistas especializadas, por lo que debería ser menos problemático. Finalmente, una tercera (y frecuente) razón para observar una asociación genética es que el gen causante esté realmente en LD con el alelo marcador que se está probando. Por tanto, una vez que se detecta una señal de asociación, es necesario realizar un mapeo detallado adicional para localizar los marcadores con la mayor evidencia de asociación estadística y explorar si estas variantes pueden ser funcionales y, por tanto, causales.



● **Fig. 25.3** Mapa de la región adyacente del locus *PTPN22* en el cromosoma 1p13 que cubre aproximadamente 200.000 pares de bases. El patrón de haplotipos azul y amarillo en la parte central de la figura se generó mediante la observación de combinaciones de alelos de polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) en 90 individuos de raza caucásica del HapMap Project. A pesar del gran número de SNP, se observa un número limitado de patrones de haplotipos, lo que genera una especie de código de barras para cada individuo. La parte inferior de la figura muestra un mapa de calor en el que la intensidad del color rojo refleja el grado de correlación (desequilibrio de ligamiento [LD, *linkage disequilibrium*] medido por D′) entre SNP a lo largo de la región (indicada por *marcas verticales*). Obsérvese que SNP ampliamente separados están muy correlacionados. Se muestran en la parte superior dos marcadores asociados con la diabetes tipo 1 (y otras enfermedades autoinmunitarias). El marcador rs2476601 es probablemente la variante causal en esta región y da como resultado un cambio de aminoácido en el codón 620. Obsérvese que otro marcador (rs6679677) aproximadamente a una distancia de 100 kb también se asocia estrechamente con la diabetes, lo que resalta que es difícil la asignación del locus causal fundamentada solamente en asociaciones cuando existe un desequilibrio de ligamiento extenso en una región.

Genes de susceptibilidad a la artritis reumatoide

Antes de la era de los GWAS, solo había dos locus a los que se podía asignar con confianza una función en el riesgo de susceptibilidad a la AR. Siguen siendo los mayores factores de riesgo genéticos de AR conocidos hasta la fecha: los genes *HLA-DRB1* y *PTPN22*. Al igual que con la inmensa mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la región HLA confiere, con diferencia, el mayor riesgo genético de AR, y explica aproximadamente el 60% de la carga genética.

Isotipos del antígeno leucocítico humano clases I y II: correlaciones funcionales

Las moléculas de HLA clase II tienen una distribución tisular restringida, que suele limitarse a las células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario, como linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y algunos subconjuntos de linfocitos T. Esto refleja el hecho de que las moléculas HLA clase II están principalmente involucradas en la presentación de antígenos extraños a los linfocitos T $CD4^+$ durante el inicio y la propagación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, la expresión de moléculas de HLA clase II también puede ser inducida sobre otros tipos de células diferentes por citocinas inflamatorias como IFN-γ, lo que permite que estas células participen en la presentación de antígenos a los linfocitos T $CD4^+$. Por el contrario, las moléculas HLA clase I están ampliamente distribuidas sobre todas las células somáticas, con la excepción de los eritrocitos. Esta distribución refleja su función predominante en la presentación de antígenos a los linfocitos T $CD8^+$ efectores o citotóxicos. Otra diferencia funcional importante entre las moléculas clases I y II está relacionada con la fuente de antígenos peptídicos que se encuentran en la hendidura de unión al antígeno. En general, las moléculas clase I presentan antígenos peptídicos derivados de proteínas que se sintetizan activamente dentro del retículo endoplásmico, mientras que las moléculas HLA clase II presentan antígenos que se incluyen desde fuera de la célula por endocitosis. Estas diferencias se reflejan en la maquinaria de procesamiento de antígenos y en los diferentes patrones de transporte de moléculas clases I y II dentro de la célula. Este complejo proceso se detalla en los capítulos 10 y19.

Artritis reumatoide: asociaciones HLA-DRB1 y «epítopo compartido»

Stastny publicó las primeras asociaciones de AR con alelos HLA clase II en la década de 1970[23]. Esto se realizó utilizando reactivos celulares y de anticuerpos que ya no se utilizan habitualmente para tipificar el HLA; sin embargo, la nomenclatura de los alelos HLA todavía se deriva de estos métodos de tipificación iniciales. El alelo DRB1*0401 (correspondiente al tipo «Dw4» en el informe original de Stastny) fue el primer polimorfismo del HLA asociado con la AR. Numerosos estudios han confirmado generalmente que este alelo es el más firmemente asociado con la AR, al menos en las poblaciones de raza caucásica. Sin embargo, varios alelos HLA-DRB1 diferentes también se han asociado con la AR, aunque la firmeza de estas asociaciones varía. En algunos grupos étnicos, la AR no está asociada con los alelos *HLA-DR4,* sino con HLA-DR1[24] o HLA-DR10[25]. Los expertos ahora aceptan ampliamente que los siguientes alelos son los principales factores contribuyentes al riesgo de AR en el locus DRB1: DRB1*0401, *0404, *0405, *0101 y *1001. Además, las variantes menores de estos alelos y otros (p. ej., DRB1*1402) también pueden contribuir a la susceptibilidad, y DRB1*0901 es un alelo de susceptibilidad en los asiáticos, en quienes este alelo es frecuente. La mayoría de estos alelos de riesgo comparten una secuencia común: Q o K-R-R-A-A, que se ha denominado *epítopo compartido* (SE, *shared epitope*)[26]. Esta característica estructural se encuentra en la porción α helicoidal de la cadena β de DR en una posición en la que puede influir tanto sobre la unión de péptidos como con las interacciones del receptor de linfocitos T con la molécula DRB1. En el caso del alelo de riesgo DRB1*1001, un aminoácido varía de este consenso en un cambio conservador, con un R en la posición 70, al igual que DRB1*0901.

Se han propuesto varias hipótesis diferentes para explicar la asociación del SE con la AR. Dado que esta región del genoma codifica aminoácidos que se sitúan dentro e informan de la forma del surco de la proteína DRB1 responsable de la unión y la presentación de antígenos peptídicos al sistema inmunitario, una posibilidad obvia es que un antígeno específico de AR, probablemente un autoantígeno, sea presentado al sistema inmunitario de tal manera que desencadene una respuesta inmunitaria erróneamente controlada, conduciendo en última instancia a la destrucción inflamatoria del tejido articular. Muchos años de investigaciones no han podido demostrar de forma convincente el autoantígeno de la AR presentado por el epítopo compartido, aunque se han señalado como posibles muchos antígenos. En vista de la estrecha asociación de los alelos SE con los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA), es interesante que los péptidos citrulinados puedan tener una afinidad especial por los alelos DRB1*0401[27]. Una segunda hipótesis de importancia sostiene que estos alelos de riesgo regulan la formación del repertorio de linfocitos T periféricos actuando para seleccionar receptores de linfocitos T (TCR) particulares durante la selección tímica. Existen pruebas experimentales elegantes en seres humanos que apoyan la acción de los alelos DR4 sobre la formación del repertorio de linfocitos T periféricos[28]. Sin embargo, no está claro si este efecto sobre el repertorio TCR está realmente relacionado con la susceptibilidad a la enfermedad. Los investigadores han propuesto otras hipótesis interesantes, como el mimetismo molecular[29,30], diferencias específicas de alelos en el transporte intracelular[31], y la regulación de la producción de óxido nítrico[32], pero requieren la confirmación experimental adicional.

La hipótesis del SE se ha sometido a escrutinio en los últimos años porque está bastante claro que no ofrece una explicación completa de las asociaciones entre el *HLA* y la AR. Esto es evidente por el hecho de que no todos los alelos SE-positivos tienen el mismo grado de riesgo genético y la fuerza de la asociación varía entre diferentes poblaciones. En general, los alelos *DRB1*0101* conllevan grados menores de riesgo de AR que los alelos *DRB1*0401* y **0404*[33], y sin embargo *DRB1*0101* es el alelo de mayor riesgo en algunos grupos étnicos. El SE por sí mismo no parece asociarse firmemente con AR en poblaciones de raza afroamericana o hispanoamericana[34,35]. Además, ciertas combinaciones de alelos *DRB1* conllevan un riesgo especialmente elevado[36]. Por tanto, la combinación de *DRB1*0401* con **0404* conlleva un OR mayor de 30 en las poblaciones caucásicas[33]. Esto se compara con valores de OR en el rango de 4 a 5 para cualquiera de los alelos solos. La tabla 25.3 resume algunas de estas relaciones.

La idea de la participación del SE en la AR, sugerida por primera vez en 1987, sigue siendo en gran medida correcta, pero se ha modificado ligeramente en los últimos años. Utilizando tecnologías genéticas de alto rendimiento, junto con un análisis bioinformático y estadístico de gran potencia, la asociación con la AR del gen *HLA-DRB1* se ha reajustado a tres aminoácidos, asociados independientemente con la susceptibilidad a la AR, dos de ellos localizados en la región SE[37]. La comprensión actual de las asociaciones de la AR con el interior de la región HLA indica que un aminoácido en la posición 11 o 13 (las dos posiciones están en un LD elevado) del *HLA-DRB1* —todavía dentro del surco de unión peptídica pero no dentro del motivo SE clásico— está más asociado con la susceptibilidad a la enfermedad, seguido por dos asociaciones adicionales en los aminoácidos 71 y 74 dentro del SE. Además, los aminoácidos del *HLA-B* (en la posición 9) y *HLA-DPB1* (en la posición 9) también muestran una asociación robusta con la AR, incluso después de corregir la asociación con los aminoácidos de HLA-DRB1. En conjunto, estos cinco aminoácidos explican casi la

TABLA 25.3 Riesgos relativos genotípicos del genotipo DRB1 para la artritis reumatoide

Genotipo DRB1	Riesgo relativo	Valor de *P*
0101/DRX	2,3	10^{-3}
0401/DRX	4,7	10^{-11}
0404/DRX	5	10^{-9}
0101/0401	6,4	10^{-4}
0401/0404	31,3	10^{-32}

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

totalidad de la asociación observada en la región genómica del MHC en individuos europeos ACPA-positivos con AR.

El otro gen estrechamente asociado con la susceptibilidad a la AR en la era de la genética premoderna es *PTPN22.* En 2004, se publicó una asociación entre la fosfatasa intracelular, *PTPN22,* y varias enfermedades autoinmunitarias como diabetes tipo 1 (DT1)[38], AR[39], LES[40] y enfermedad tiroidea autoinmunitaria[41]. Con OR sistemáticamente en el rango de 1,5 a 2, esta fue la primera demostración convincente de que una variante alélica frecuente específica fuera de la región del gen *HLA* puede conferir el riesgo de múltiples fenotipos autoinmunitarios diferentes, y el hallazgo se ha repetido de forma constante[42]. En este caso, un cambio no sinónimo en uno de los varios sitios de unión SH3 en PTPN22 (una sustitución de triptófano por arginina en el codón 620) alteró la asociación normal de PTPN22 con la cinasa src citosólica (CsK, *cytosolic src kinase*), una tirosina cinasa intracelular[38,39]. Varias líneas de evidencia apoyan la idea de que la Csk es un importante regulador negativo de la función de los linfocitos T. Uno de los sustratos clave de Csk es una tirosina presente en Lck, una enzima esencial para la activación de los linfocitos T. Cuando Csk actúa sobre Lck, Lck ya no puede sustentar la señalización a través del receptor de antígeno de linfocitos T. Dado su papel en la regulación de Csk, no resultó sorprendente observar que la inactivación de *PTPN22* en roedores causa una hiperactividad drástica de los linfocitos T, pero la consecuencia funcional exacta del alelo de riesgo humano sigue siendo controvertida. Sin embargo, no hay duda de que PTPN22 está involucrado en el establecimiento de umbrales para la señalización de TCR a través de Lck[43,44], así como en la señalización del receptor de linfocitos B[45]. PTPN22 también se encuentra en muchas otras células hematopoyéticas y su función en estas células es en gran parte desconocida.

El alelo de riesgo de AR *PTPN22* es en realidad protector para la enfermedad de Crohn y no ejerce ninguna función sobre el riesgo de esclerosis múltiple, lo que indica la probable presencia de distintos mecanismos patógenos en estos trastornos[46]. Esto ofrece una fascinante visión del mecanismo de la enfermedad y obviamente tiene implicaciones en áreas tales como el desarrollo de fármacos, donde un agonista puede ser eficaz para la AR y otras enfermedades autoinmunitarias, pero exacerba la enfermedad de Crohn. Por tanto, *PTPN22* es un excelente ejemplo de cómo el descubrimiento de nuevas asociaciones de enfermedades con un efecto relativamente modesto puede redirigir la investigación basada en hipótesis en nuevas direcciones.

Era de los estudios de asociación del genoma completo de la genética de la artritis reumatoide

El punto de inflexión en los descubrimientos de los genes de susceptibilidad a la AR se logró en 2007 con el WTCCC[16] y se siguió de enormes avances en el conocimiento de la estructura genética del genoma humano y por enormes avances en tecnología de tipificación genética, permitiendo el diseño de conjuntos de chips capaces del análisis de más de 500.000 variantes en un solo experimento de manera rentable. También coincidió con el reconocimiento generalizado de que se requerirían tamaños de muestra grandes tanto de casos como de controles para obtener la potencia adecuada, y que se habrían desarrollado nuevas metodologías estadísticas sólidas para analizar los datos resultantes. Los enfoques de GWAS se han mejorado con el tiempo, con un número cada vez mayor de variantes genéticas analizadas en tamaños de muestra cada vez mayores, de modo que el último estudio genético de AR incluyó 29.880 casos de AR y 73.758 controles y concluyó que el total de locus genéticos confirmados involucrados en la susceptibilidad fue de 101[47].

Aunque aún queda mucho por descubrir en los datos genéticos, podemos aprender mucho de los 101 locus actualmente conocidos de AR:

- *Hay probablemente más locus genéticos asociados con la AR que no se han descubierto.* Es notoriamente difícil estimar el verdadero tamaño del componente genético de una enfermedad compleja, como la AR. Los estudios en gemelos utilizados para estimar la heredabilidad de la AR han sido relativamente pequeños y llevaron a estimaciones bastante dispares, pero, incluso utilizando las estimaciones más bajas, los actuales hallazgos genéticos confirmados solo representan alrededor del 60% del componente genético de la susceptibilidad a la AR. Se han sugerido muchas teorías sobre esta herencia genética «desaparecida»[48]. Esto incluye la función de la epistasia, una interacción multiplicativa entre genes, o entre genes y factores ambientales, que confiere mayores riesgos que el simple transporte aditivo. Otras teorías son la participación de variaciones genéticas, que todavía no han sido bien investigadas, como copias de suma de variantes y variantes raras; estos tipos de variantes generalmente no están bien capturados con el uso de las tecnologías actuales de genotipificación. La epigenética (los cambios no relacionados con la secuencia del ADN) también puede desempeñar una función. Parece probable, sin embargo, que una combinación de sobrestimación del componente genético de la AR y de la existencia de muchos más locus genéticos que contribuyen a la susceptibilidad de la AR con tamaños del efecto cada vez más decrecientes probablemente desempeñen la función principal. Hay un gran número de variantes genéticas que están estrechamente asociadas con la susceptibilidad a la enfermedad, pero con un grado de significación donde los hallazgos no pueden ser confirmados ($P < 10^{-5}$ pero $>10^{-8}$). Los estudios de otras enfermedades y rasgos (p. ej., altura, enfermedad inflamatoria intestinal) han ilustrado que cuantas más muestras se prueban, más locus confirmados se obtienen; un argumento encontrado y probablemente continuado en la AR[49,50].
- *No son necesarias todas las variantes de riesgo en todos los pacientes.* Las variantes genéticas que se está descubriendo que están asociadas con enfermedades suelen ser bastante comunes (presentes en más del 5% de la población). Por tanto, muchas personas sin enfermedad tienen una «puntuación de riesgo genético» y portan variantes de riesgo. Del mismo modo, todos los pacientes tendrán una puntuación de riesgo genético, que es generalmente mayor que la de los controles, pero que se basa en la posesión de un subconjunto de variantes de riesgo, nunca de todas. La determinación de las variantes específicas que son importantes en subgrupos de pacientes puede estratificar a los pacientes en un subgrupo más homogéneo, posiblemente con beneficios sobre el tratamiento y el pronóstico. El modelado estadístico ha indicado cuáles son los pacientes que portan un subconjunto de variantes de riesgo (*HLA, PTPN22* y *STAT4*) pueden tener un OR de desarrollo de AR superior a 15 en comparación con quienes no tienen estas variantes[51]. Este trabajo y otros esfuerzos continuos proporcionarán una visión de los grupos de mayor riesgo y su resultado final y su respuesta a diferentes tratamientos.
- *Las asociaciones con el HLA son distintas entre los serotipos de AR y, aunque son con diferencia la asociación genética más firme, no son ni necesarias ni suficientes para provocar la enfermedad.* La asociación ampliamente establecida de la AR con el locus *HLA* nos proporciona un gran patrimonio de información sobre la enfermedad. La frecuencia ampliamente extendida de un conjunto diferente de aminoácidos del locus *DRB1* del *HLA* indica que la presentación de un antígeno común es importante en la mayoría de los pacientes con AR, pero no en todos. Esto es claramente diferente a otras enfermedades autoinmunitarias, que pueden estar fuertemente asociadas con el locus HLA pero con diferentes genes o alelos. Además, existe una evidencia clara de que los pacientes seropositivos y seronegativos para anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (CCP) muestran asociaciones con diferentes aminoácidos dentro del gen *HLA-DRB1*[52]. De forma similar al panorama de la enfermedad seropositiva, la enfermedad seronegativa presenta asociaciones genéticas independientes con los genes HLA clase II *(HLA-DRB1)* y clase I *(HLA-B).* De nuevo, las asociaciones independientes se ven en la posición 11 en el *HLA-DRB1* y en la posición 9 en el *HLA-B,* ambas dentro de las hendiduras de unión a péptidos. Por tanto, estas posiciones de

aminoácidos tienen una asociación con ambas formas de la enfermedad, pero lo importante es que el riesgo de enfermedad seropositiva y seronegativa es de distintos residuos de aminoácidos, lo que indica que antígenos distintos pueden ser importantes en las diferentes formas de AR. Por ejemplo, la serina en la posición 11 protege de la enfermedad ACPA$^+$ pero confiere riesgo en la enfermedad ACPA$^-$[52].

Junto con otras pruebas de que los locus genéticos asociados con los serotipos de la enfermedad son diferentes en cuanto a fuerza y efecto[53], el locus HLA proporciona pruebas convincentes de que las dos formas de enfermedad son genéticamente distintas. Dentro del subgrupo seropositivo, existe una jerarquía de riesgo que depende del aminoácido presente en cada uno de los cinco sitios más importantes dentro del locus HLA, y esta jerarquía de riesgo también se correlaciona con la gravedad de la enfermedad[37,54].

- *Existen diferencias superpuestas y también claras entre los factores de riesgo genéticos de la AR en diferentes poblaciones y etnias.* El metaanálisis a gran escala más reciente, que informó de que hay 101 genes confirmados asociados con la AR, fue un estudio internacional que utilizó grandes muestras de cohortes de asiáticos y caucásicos[47]. El estudio mostró que muchos locus de AR son compartidos entre estos grupos. Entre ellos, se incluían genes inmunitarios clave como *IL6R, STAT4, TNFAIP3* e *IRF5.* Aunque estos locus son compartidos entre pacientes con AR de diferentes orígenes étnicos, todavía no se ha establecido si la misma variante genética es causal en ambas poblaciones. La asociación con diferentes variantes genéticas mapeadas en el mismo gen se observa en diferentes enfermedades autoinmunitarias; por ejemplo, diferentes variantes genéticas dentro y alrededor del gen *TNFAIP3* están asociadas con AR y LES, pero se desconoce si es así en AR en diferentes poblaciones[55,56]. Si se identificaron diferentes variantes causales de la misma enfermedad en diferentes poblaciones, ello indicaría que el gen es fundamental para la susceptibilidad a la enfermedad, pero que la mutación genética surgió en diferentes fondos ancestrales. Algunos locus genéticos son compartidos entre los dos grupos étnicos, pero todavía sin ningún gen candidato obvio como objetivo causal probable. Por ejemplo, se pueden encontrar estrechas asociaciones con la AR en la región promotora de *AFF3,* un factor de transcripción con una función desconocida en la enfermedad inmunitaria, tanto en las poblaciones asiáticas como en las caucásicas[47]. Existen también locus asociados que son específicos de la población y ofrecen una percepción fascinante de las diferentes vías, diferentes restricciones evolutivas y diferentes interacciones gen/ambiente que pueden actuar en el inicio de la enfermedad. Entre estos genes, sorprendentemente, se encuentran el gen *REL,* una subunidad del factor nuclear κB (NF-κB), un impulsor clave de la respuesta inmunitaria y una vía muy involucrada en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias. La asociación en *REL* solamente se encuentra en poblaciones europeas y está ausente en cohortes asiáticas. Otros locus de susceptibilidad solamente europeos son *IL2RA, PRKCQ, CD5, CD28* e *INGR2.* Locus restringidos a las poblaciones asiáticas son *PRKCH, CD83* e *IL3,* lo que señala tal vez vías inmunitarias dispares que conducen a la AR en las diferentes poblaciones.
- *Existe solapamiento entre las enfermedades autoinmunitarias.* Uno de los hallazgos notables en la era de los GWAS de la genética moderna ha sido la superposición inesperada e importante de los factores de riesgo genéticos entre diferentes enfermedades, especialmente entre las enfermedades autoinmunitarias. De hecho, esto provocó el inicio de un estudio con éxito para diseñar una matriz genotípica Illumina modificada —«inmunochip»— que mapease densamente los locus genéticos compartidos por una amplia gama de enfermedades autoinmunitarias, como AR, DT1, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celiaca[57,58]. Ese estudio es el punto de partida para investigaciones en profundidad sobre el alcance de la compartición genética entre enfermedades, ya sea la misma variante asociada con grupos de enfermedades o locus compartidos, o con diferentes variantes causales. Algunos de los puntos de vista más interesantes se pueden obtener mediante la comprensión de los locus que se asocian exclusivamente con una enfermedad concreta. El análisis ha ofrecido ya una fascinante visión del riesgo genético entre enfermedades cruzadas. Por ejemplo, aunque la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR, comparten una variante de riesgo dentro del gen *PTPN22,* la misma variante es protectora para la enfermedad de Crohn. De manera similar, en el gen *IL6R,* una variante genética protectora para la AR y la enfermedad cardiovascular confiere riesgo de asma. Curiosamente, esta variante está muy correlacionada con las concentraciones de IL-6R soluble y actúa mediante el incremento de la separación de IL-6R desde la membrana unida a la forma soluble. Este aumento de IL-6R soluble imita la acción de la sustancia terapéutica, tocilizumab, un fármaco soluble de IL-6R utilizado en el tratamiento de la AR, pero no se ha publicado evidencia sugestiva de que los fármacos exacerben el asma existente o precipiten nuevos casos. Para la AR, el mayor solapamiento con otra enfermedad parece darse actualmente con la DT1, aunque esto puede deberse a los tamaños de muestra más grandes probados en estas enfermedades, dando lugar a un mayor número de asociaciones confirmadas. Quizá el aspecto más interesante de la superposición genética entre las enfermedades son los genes que son únicos para una enfermedad. Para la AR, parece que solo hay dos genes de los 101 identificados hasta la fecha, que son únicos de la susceptibilidad a dicha enfermedad. El primero es el gen *PADI4,* que codifica una proteína responsable de la citrulinación de las proteínas y se espera que sea específico de la AR, dada la especificidad de los autoanticuerpos ACPA en la enfermedad. Más sorprendentemente, el gen que codifica una citocina general, *CCL21,* también parece estar asociado de manera única con la AR. Esta quimiocina, responsable de la formación de ganglios linfáticos, incluidos los ganglios terciarios y ectópicos, de la migración de los linfocitos T a través de los ganglios linfáticos, y que también ha sido involucrada en la angiogénesis, puede explicar bien la formación de *pannus* y la formación de los nódulos característicos de la AR.

- *La mayoría de las variantes genéticas asociadas con enfermedades musculoesqueléticas no se encuentran dentro de los genes.* A diferencia de lo que se esperaba antes de la era de los GWAS, de los 101 locus que se han asociado con la AR, solo 14 están dentro de las regiones codificantes de proteínas. Entre ellos se incluyen genes como *PTPN22, IL6R, TYK2* e *IRAK1,* que se sabe que son fundamentales en la inmunidad de los linfocitos T. Una variante codificante de proteína asociada con la AR también se encuentra en el gen *PAD14,* importante en la citrulinación de péptidos, con vínculos obvios con la enfermedad positiva para ACPA. En los restantes locus de AR, las variantes asociadas están fuera de los genes codificantes de proteínas, pero alrededor de 13 se han relacionado con genes causales probables mediante la correlación de la expresión. Entre estos genes, se incluyen *TRAF1, CD28, CD40* e *IRF5,* de nuevo todos ellos implicados con fuerza en la inmunidad de linfocitos T.

El hecho de que más del 80% de las variantes asociadas a enfermedades se encuentren fuera de las regiones codificantes de proteínas del genoma significa que es probable que los cambios genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades regulen la expresión génica en lugar de alterar fundamentalmente la estructura o la función de las proteínas. También sabemos que estas regiones reguladoras pueden actuar a largas distancias, a menudo «saltando» el gen más cercano, por lo que no siempre es obvio qué genes son la diana de las variantes genéticas asociadas[59]; por tanto, una tarea principal a la hora de interpretar los hallazgos de GWAS es asignar un gen y un mecanismo a las variantes asociadas. Se han producido avances importantes en la ingeniería genética desde el descubrimiento de productos bacterianos que pueden alterar o regular la secuencia del ADN, denominados *CRISPR/Cas9,* y que pueden dirigirse a áreas específicas del ADN mediante el uso de ARN guía; esto está revolucionando el estudio de cómo las variantes genéticas afectan a la función de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

genes (fig. 25.4). Al alterar las regiones reguladoras implicadas, ahora es posible determinar los genes, el mecanismo y los tipos de células que probablemente estén implicados en la enfermedad[60]. Esto es obviamente fundamental para la comprensión de la enfermedad y para la traducción completa de los resultados de GWAS.

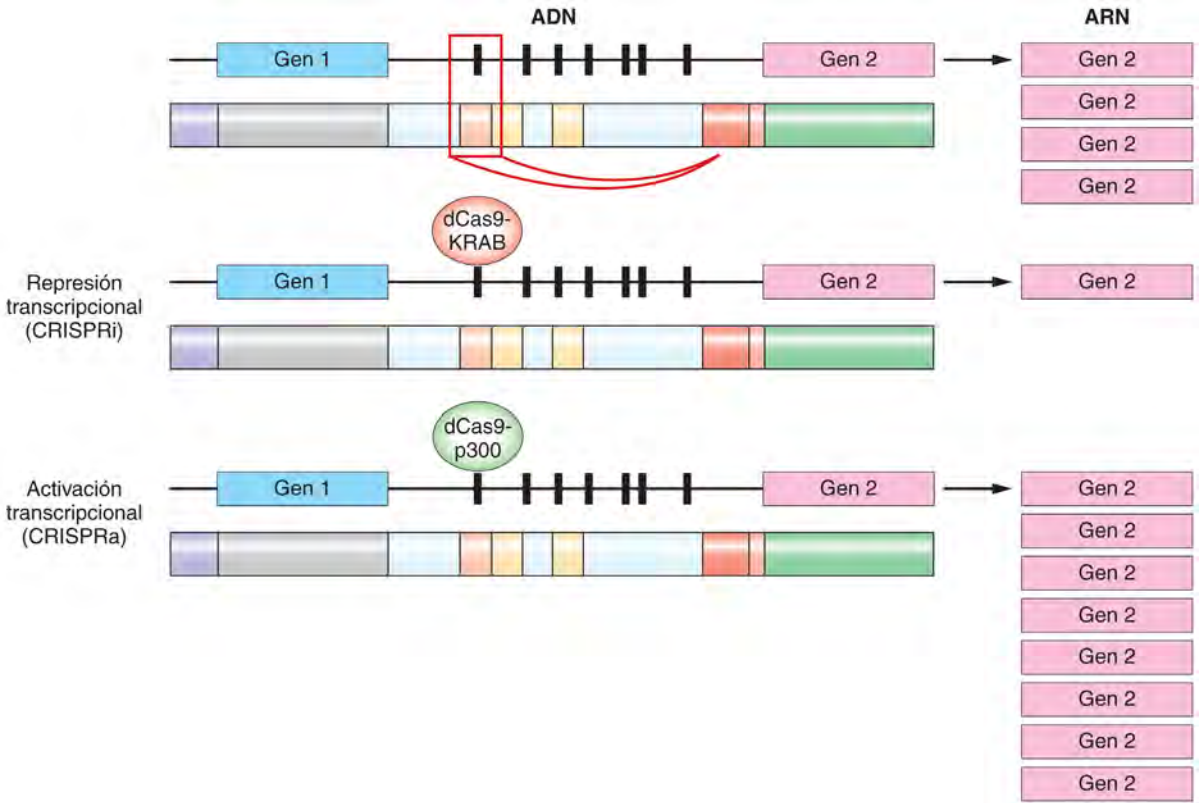
- *La genética puede proporcionar claves del modo mediante el cual se inicia y mantiene la enfermedad, incluido el tipo celular más importante en el inicio de la enfermedad.* Tanto los linfocitos T como los B se han involucrado como los principales impulsores de la AR. Mediante el estudio de las marcas epigenéticas que muestran regiones del genoma del ADN que están activas en cada tipo de célula, se ha publicado que hay un enriquecimiento de las asociaciones genéticas de la AR en las regiones ADN activas de los linfocitos T CD^+, lo que involucra a este tipo de células en la susceptibilidad[61]. Otros trabajos genómicos, en los que se ha utilizado la citometría de masas de célula única (CyTOF, *single-cell mass cytometry*), han demostrado cómo un subgrupo particular de linfocitos T $CD4^+$ con un contenido elevado de PD-1 es más abundante en el tejido sinovial de pacientes con AR, lo que respalda la evidencia genética del papel clave de los linfocitos T en la enfermedad[62]. La interpretación de las señales de GWAS es complicada.

Artritis idiopática juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es quizá el trastorno reumático complejo más heterogéneo. Se clasifica en varios subgrupos, que abarcan el número y la cronicidad de la participación articular, así como las enfermedades coexistentes y el estado de los autoanticuerpos. Aunque la subdivisión de la AIJ en clases puede ser controvertida, existe una delimitación clara entre las clases principales. Existen subgrupos que también tienen psoriasis, afectación de la médula espinal, una enfermedad sistémica y enfermedad con anticuerpos y sin ellos. Se puede suponer que son formas iniciales de artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), LES, AR y AIJ «verdadera». De hecho, la genética tiene una función clara en la comprensión de la superposición entre estas formas de enfermedad.

El locus genético principal en la susceptibilidad a la AIJ es la región *HLA*, que confiere hasta el 13% del riesgo genético total de padecer la enfermedad[63]. Cuando se realizó un análisis detallado de esa región, se demostró que cada categoría de AIJ puede tener una contrapartida en adultos; por ejemplo, la asociación de poliartritis FR-positiva en el aminoácido de la posición 11/13 de HLA-DRB1 refleja la asociación en la AR seropositiva del adulto, mientras que los conjuntos de datos de oligoartritis y poliartritis FR-negativa combinadas compartían la misma asociación con la AR seronegativa del adulto[64]. El hallazgo de similitud genética en la AR del adulto y la AIJ FR-positiva se extiende más allá de la región MHC[65]. Esto podría ayudar a seleccionar el tratamiento en la AIJ y ampliar la elección de tratamientos basándose en la enfermedad de los adultos.

Los estudios genéticos también han confirmado que la AIJ de inicio sistémico es diferente de otros subgrupos[66] y esto refleja el cuadro clínico en el que el tratamiento para la AIJ de inicio sistémico responde al bloqueo de la vía de la IL-1, a diferencia de otras formas de AIJ.



● **Fig. 25.4** Modulación transcripcional mediada por dCas9. El esquema muestra cómo se puede utilizar CRISPR/Cas9 para investigar regiones reguladoras que contienen polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) asociados a enfermedades. Aquí se plantea la hipótesis de que la región reguladora que contiene una variante asociada *(región naranja)* interactúa con el promotor del gen 2 *(región roja)* para afectar a la transcripción. Esta hipótesis se puede probar utilizando CRISPR, con dCas9-KRAB para reprimir la región diana, o dCas9-p300 para activar la región. El resultado sobre la expresión génica se mide mediante qPCR, o secuenciación de ARN, que miden el número de transcritos génicos producidos tras la alteración (número de secuencias del gen 2) para proporcionar evidencia empírica sobre la acción de la región reguladora asociada a la enfermedad.

Fuera de la región HLA, varios estudios GWAS y de chips inmunológicos han llevado a la identificación de 17 genes que se ha confirmado firmemente que están asociados con la susceptibilidad a la AIJ[63]. El conocimiento de estos genes ya ha proporcionado ideas sobre la patogenia de la enfermedad. Por ejemplo, aunque la AIJ comparte muchos locus con la forma adulta de la AR, la vía de IL-2 parece ser más prevalente en la forma juvenil de la enfermedad, e *IL2* e *IL2RA* confieren mayores efectos que en la AR, y otros genes de la vía también están asociados, como *PTPN2* y *RUNX1.* La vía *IL2* está incrementada en personas con DT1, una enfermedad que parece compartir más locus genéticos con la AIJ que con la AR.

Artritis psoriásica

Los estudios genealógicos y familiares indican que la contribución genética a la APs es mayor que a la de la psoriasis aislada. Los estudios familiares han calculado que el riesgo de recidiva en hermanos está en la región 40, aunque muchos de los locus de susceptibilidad identificados son compartidos con la psoriasis. Esto no es sorprendente, ya que la mayoría de los pacientes con APs padecerán psoriasis y los estudios GWAS se han realizado hasta ahora utilizando solo muestras pequeñas de pacientes con APs. Los primeros estudios GWAS identificaron que el gen *TRAF3IP2* se asociaba con la APs, con un tamaño de efecto mayor que el de la psoriasis[67]. Sin embargo, la asociación con este locus también se observó en muestras de pacientes con psoriasis, algunos de los cuales también podrían haber tenido APs, lo que muestra la dificultad para la demostración de la existencia de locus específicos de la APs. En un estudio de seguimiento que investigó 17 locus que no alcanzaron los grados de significación estadística del genoma en el GWAS original, la asociación con el gen *RUNX3* se confirmó tanto con la APs como con la psoriasis[68]. El estudio genético más grande realizado hasta la fecha utilizó la matriz de chips inmunológicos para probar casi 2.000 pacientes con APs y 9.000 controles[69]. Ocho locus mostraron pruebas confirmadas de asociación con grados de significación del genoma completo, siete de los cuales se había publicado anteriormente que estaban asociados con la psoriasis *(MHC, TRAF3IP2, IL12B, IL23R, IL23A-STAT2, TNIP1, TYK2).* Sin embargo, los SNP predisponentes a la enfermedad parecen ser diferentes entre la psoriasis y la APs para al menos un locus, *IL23R.* Este hallazgo se replicó después en conjuntos de datos independientes[70]. Además, fueron identificados dos locus específicos de APs: uno en el cromosoma 5q31 y el otro en el MHC *(HLA-B27).* La asociación con el MHC es compleja, y se han detectado tres asociaciones principales con la APs: la psoriasis clásica asociada a *HLA-C*0602, HLA-B27* y *HLA-A*02*[71]. Sin embargo, cuando se tuvo en cuenta la edad al inicio de la psoriasis en el análisis, se demostró que HLA*0602 se asociaba con enfermedad cutánea (psoriasis), pero no con artropatía (APs)[72]. Además, el aminoácido en la posición 97 (alelo de riesgo HLA-B27) diferencia la APs de la psoriasis cutánea. Esta es la misma posición que confiere riesgo de EA, pero distintos aminoácidos en la misma posición tienen efectos diferentes: la asparagina se asocia con ambas, pero la serina incrementa el riesgo de APS, pero no de EA. Es probable que, a medida que el tamaño de la muestra mejore para la APs, se identifiquen otros locus, y será posible diferenciar los locus compartidos y distintos para estas enfermedades superpuestas. Esto es importante, porque podría allanar el camino para el cribado de pacientes con psoriasis respecto al riesgo de desarrollar APs.

Espondilitis anquilosante

Los estudios familiares indican que la EA tiene un componente genético importante, con un riesgo de recidiva del hermano del 9,2% en comparación con del 0,1 al 0,4% de la población general[73]. A partir de estas cifras, se ha estimado que la heredabilidad supera el 95%.

El factor de susceptibilidad genética más fuerte para la EA es la presencia del alelo *HLA-B27.* En las poblaciones de raza caucásica, más del 90% de los pacientes con EA portan *HLA-B27,* en contraste con aproximadamente el 8% de las personas no afectadas, lo que arroja valores estimados de riesgo relativo (RR) de 50 a 100 o superior[74]. Sin embargo, solamente el 2% de las personas con *HLA-B27* positivo desarrollarán EA, lo que indica la presencia de otros riesgos genéticos, ambientales y aleatorios. La firmeza de la asociación con la EA en la mayoría de los grupos étnicos apoya la afirmación de que los alelos *HLA-B27* están directamente involucrados en la patogenia de la enfermedad[75,77]. El *HLA-B27* también se asocia con artritis reactiva y con la artritis observada en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal. La especificidad serológica de HLA-B27 abarca en realidad muchos alelos HLA clase I distintos. Estos alelos difieren entre sí en una serie de posiciones de aminoácidos, la mayoría de las cuales conllevan sustituciones de aminoácidos en y alrededor del compartimento de unión al péptido. Ello conduce a plantear el problema de si existen diferencias entre estos alelos B27 en términos de asociación con la enfermedad. La mayoría de los datos indican que este no es el caso, aunque pueden existir excepciones en algunas poblaciones[75]. Estas excepciones pueden proporcionar pistas sobre la función de la molécula del HLA-B27 en la patogenia. En general, sin embargo, parece que la mayoría de las diferencias estructurales entre los alelos *B27* no afectan al riesgo de enfermedad.

Fuera de la región del gen *HLA,* varios estudios genéticos han identificado 48 locus adicionales de riesgo hasta la fecha[76,77]. Estos hallazgos han puesto de relieve varios puntos de vista importantes sobre las vías y mecanismos subyacentes de la enfermedad. En primer lugar, la asociación de varios genes de aminopeptidasas (*ERAP1, ERAP2, LNPEP* y *NPEPPS*) ha reforzado la importancia de la presentación de antígenos en la patogenia de EA, ya que estos genes codifican proteínas que cortan los péptidos que se presentarán a las moléculas de HLA. Curiosamente, la asociación con *ERAP1* se encuentra solo en personas positivas para *HLA-B27* y fue uno de los primeros ejemplos de epistasia genética (es decir, la presencia de ambas variantes de riesgo *HLA-B27* y *ERAP1* aumentó el riesgo de enfermedad multiplicativamente)[78]. Por el contrario, *ERAP2* también está asociado con EA *HLA-B27* negativo. Estudios en ratones involucran a *ERAP1* en la generación y presentación de péptidos virales, específicamente. En segundo lugar, hay enriquecimiento de genes involucrados en la vía *IL23,* como *IL23R, IL12B* e *IL27.* La vía conduce a la diferenciación de los linfocitos Th17 $CD4^+$, que producen IL-17. De forma alentadora, los ensayos clínicos fase 3 de fármacos biológicos dirigidos a las vías de señalización IL-23 e IL-17 han demostrado resultados prometedores en pacientes con EA[79]. En tercer lugar, también se han identificado vías que conllevan la diferenciación de los linfocitos T (*EOMES, IL7R, RUNX3, ZMIZI, BACH2* y *SH2B3*) y receptores acoplados a la proteína G (*GPR35, GPR37, GPR65* y *GPR25*). Aunque el grupo de genes *IL1* se ha involucrado en algunos estudios, los hallazgos han sido inconsistentes y los ensayos de un fármaco biológico anti-IL-1, el anakinra, no tuvieron éxito para el tratamiento de la EA[80,81]. Por último, parece existir un solapamiento considerable entre los genes que predisponen a EA y a la enfermedad de Crohn. Dado que hasta el 60% de los pacientes con EA se ha informado de que muestran pruebas histopatológicas de inflamación intestinal y que se ha identificado en la enfermedad de Crohn una vía que comprende los genes involucrados en la defensa contra patógenos, ahora existe un interés considerable en la función del microbioma intestinal para predisponer a la EA[82].

Lupus eritematoso sistémico: identificación de la vía del interferón

En el año 2005, los investigadores demostraron que el factor regulador 5 del IFN *(IRF5)* se asociaba con la susceptibilidad al lupus sistémico[83] y replicaron este hallazgo poco después[84]. Esta observación fue satisfactoria porque la activación de las vías del IFN es claramente primordial en la patogenia del lupus y de los trastornos relacionados[85]. Desde estas primeras observaciones, ahora es evidente que múltiples genes de las vías del IFN están involucrados en la sus-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ceptibilidad al lupus[86]. El IFN ha surgido como un posible objetivo farmacológico, y hay un renovado reconocimiento e interés sobre la función de la regulación del IFN en la respuesta inmunitaria en general[87]. La participación de múltiples genes en las vías del IFN como factores de riesgo de enfermedades autoinmunitarias apoya de forma importante la continuación de los estudios biológicos en este campo, así como la posibilidad de nuevas perspectivas sobre los detalles del modo en el que se regula esta vía.

Los investigadores de la contribución genética al LES han sido pioneros en la forma de determinar las vías biológicas cruciales que conducen a la enfermedad. Estos avances han surgido de las líneas de GWAS y los chips inmunológicos habituales, pero también han incorporado resultados firmes de estudios familiares y de genes únicos, así como de estudios transétnicos. Los trastornos monogénicos, como el síndrome de Aicardi-Goutières, comparten muchos de los fenotipos de la forma genética compleja del LES[88]. Con la utilización de abordajes de vinculación familiar, en estos estudios se han descubierto genes clave y vías biológicas, como *TREX1,* importante en la síntesis de IFN-α, la deficiencia del complemento y el FasL, involucrado en la apoptosis.

La combinación de estos descubrimientos con los datos procedentes de estudios de asociación de casos y controles, han llevado a la identificación provisional de cuatro vías clave involucradas en la susceptibilidad al LES. Se trata de la vía del IFN tipo I, representada por la asociación de *IRF5, IFIH* y *TYK2;* la vía NF-κB *(TNFAIP3, IRAK1);* las vías de señalización de los linfocitos B y T *(PTPN22, BLK)* y la apoptosis *(ITGAM, FCGR2A)* (v. una revisión en ref. 89). Estos hallazgos innovadores son los primeros pasos hacia un enfoque estratificado de la medicina, lo que implica que el LES no es una única enfermedad y pone de manifiesto las vías clave que se pueden utilizar para designar subtipos de enfermedad. En los pacientes con LES clínico que presentan una enfermedad impulsada por señales de los linfocitos B, por ejemplo, podrían agruparse y responder mejor a un abordaje terapéutico específico.

Artrosis

La artrosis es el trastorno musculoesquelético más frecuente, pero, debido a su elevada prevalencia en las llamadas «poblaciones de control sanas», la identificación de los genes subyacentes a la enfermedad ha sido muy difícil porque un gran número de «controles» desarrollarán artrosis en el futuro. Además, los diferentes patrones de artropatía clínica son indiscutibles y se describieron antes de la era de la genética. Los estudios genéticos han confirmado que diferentes genes podrían contribuir a estos subgrupos fenotípicos. Los GWAS han confirmado la asociación de 30 intervalos genómicos con umbrales del genoma completo[90] y, aunque algunos locus se asocian con artrosis en una articulación específica, el último estudio de GWAS ha indicado un alto grado de genética compartida entre la artrosis de rodilla y de cadera[91].

Cabe señalar que, al igual que en otros GWAS, a menudo es una región cromosómica la que se asocia, en lugar de poder identificar un solo gen. El locus se nombra a menudo de acuerdo con el gen más cercano a la señal de asociación más fuerte o el candidato más probable según el conocimiento existente. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el gen que confiere el riesgo todavía no se ha identificado de manera concluyente. El locus mejor investigado hasta la fecha es el locus *GDF5* mapeado en el cromosoma 20. Curiosamente, esta es una de las dos regiones (*GDF5* y *DOT1L*) que también se asocian inversamente con la altura (es decir, el alelo de riesgo para la artrosis está asociado con ser más bajo)[92]. *GDF5* codifica una proteína de tipo factor de crecimiento, importante en la condrogénesis y el crecimiento óseo. De hecho, varios genes de susceptibilidad a la artrosis, como *RUNX2, SMAD3* y *PTHLH,* son importantes en el desarrollo esquelético y óseo, lo que destaca la importancia de la morfología ósea en la enfermedad, pero no se han identificado genes implicados en la inflamación. El GWAS más amplio realizado hasta la fecha sobre artrosis utilizó los datos de GWAS de UK Biobank de más de 300.000 personas. El estudio no solo añadió nueve asociaciones novedosas a la lista de locus de artrosis, sino que demostró un efecto causal, mediante aleatorización mendeliana, del índice de masa corporal en el aumento del riesgo de desarrollar artrosis.

Traslación a la clínica

Un GWAS es solamente un punto de partida para comprender la base genética de las enfermedades musculoesqueléticas. Como se ha descrito previamente, la técnica identifica a menudo una región de interés, pero en última instancia es necesaria la verificación experimental y estudios funcionales para identificar las variantes importantes y el gen que regula. Solo una vez que se definan los genes causales puede realizarse un análisis fiable de la vía. En el momento de redactar este texto, el gen causal dentro de un locus asociado solo se ha identificado de forma inequívoca en unos pocos casos[57]. Sin embargo, los estudios genéticos podrían usarse para informar la práctica clínica de otras maneras, como se ha apuntado.

Identificación de objetivos farmacológicos: lecciones de la genética

Tres de los genes identificados en GWAS de la AR son las dianas de fármacos muy eficaces para el tratamiento de la enfermedad: abatacept es un análogo de la molécula codificada por el gen *CTLA-4;* tocilizumab es un fármaco biológico que imita perfectamente la acción de la variante asociada a la AR dentro del gen *IL6R,* mientras que el tofacitinib actúa sobre la vía JAK/STAT en la que el gen asociado a la AR, *TYK2,* está crucialmente involucrado. De hecho, se ha publicado que los objetivos farmacológicos se han enriquecido en el análisis más amplio de los estudios genéticos de la AR, que identificó más de 100 genes de susceptibilidad a la AR[47]. Por tanto, los estudios genéticos pueden resaltar nuevos objetivos o vías para el desarrollo de fármacos. Con el respaldo de datos genéticos, varios fármacos dirigidos a las vías IL-17 e IL-23 en la APs y la EA están aprobados o se encuentran en fases precoces de ensayos clínicos, incluidos fármacos dirigidos a la vía del IFN en el LES. En la AIJ, se ha descrito que las variantes en el gen *IL1RN* se asocian con la AIJ de inicio sistémico y la IL-1 es la diana de anakinra, que se usa para tratar la AIJ de inicio sistémico[93]. De hecho, los alelos con una expresión elevada se correlacionaban con la ausencia de respuesta al anakinra y, si esto se replicase, podría usarse para basar la decisión sobre la selección del tratamiento en el futuro.

Pronóstico

Se sabe que existe una enorme variabilidad en el curso de las enfermedades musculoesqueléticas, pero aún se han identificado pocos factores predictivos fiables. En la AR, la presencia de ACPA medidos mediante el estado de anticuerpos anti-CCP predice mejor el desarrollo de erosiones que la presencia previa de factor reumatoide, pero no explica completamente las variaciones del desenlace[94]. Sin embargo, se espera que la gravedad de la enfermedad sea determinada genéticamente, y un estudio familiar en la AR temprana ha apoyado esta expectativa[95].

Se ha investigado si otros genes diferentes no HLA o locus genéticos pueden predecir la gravedad. Las pruebas más sólidas de asociación con la gravedad son las de los alelos de ES *HLA-DRB1.* El locus *TRAF1/C5* también se ha asociado con erosiones articulares en muchas poblaciones[96-99], pero no se ha reproducido en un estudio posterior[100]. Dos estudios han descrito la asociación del gen *IL4R* con el resultado[101,102]. Otros dos estudios han descrito la asociación del gen *IL2RA* con las erosiones[103,104]. Sin embargo, los resultados de muchos de ellos no se han reproducido en todos los estudios, y ninguna de las variantes proporciona una discriminación suficiente para ser de utilidad clínica de forma aislada.

Respuesta al tratamiento

Se dispone de varios tratamientos biológicos, especialmente para la AR, cuya diana son vías específicas. Sin embargo, con cada fármaco o clase de fármacos, menos de la mitad de los pacientes tratados alcanzan la remisión. En la actualidad, los fármacos se utilizan según criterios de ensayo y error, a menudo en el orden en que se comercializaron y no según criterios científicos. Sería tentador pensar que los índices de remisión mejorarían si el fármaco biológico inicial utilizado fuera seleccionado para dirigirse a la vía principal que actúa sobre la inflamación de cada paciente individual. Este es el concepto de medicina de precisión. El requisito previo es la definición de las vías involucradas en cada individuo. Actualmente, esto está limitado porque no se conoce el gen responsable de la mayoría de los locus asociados. Como se ha explicado anteriormente, los nombres de los genes se asignan a menudo a un locus basado en la verosimilitud biológica o porque constituyen el gen más cercano a la variante más asociada en una región. Sin embargo, existen muchos ejemplos en los que se ha demostrado que esta suposición es errónea. Por ejemplo, el SNP rs12740374, que está estrechamente asociado con las concentraciones de colesterol, se encuentra dentro del gen *CELSR2,* pero confiere de forma convincente su efecto funcional sobre las concentraciones de colesterol mediante el cambio de la expresión de *SORT1* en el hígado, un gen separado de *CELSR2* en el cromosoma por otros dos genes (*PSRC1* y *MYBPHL*)[105]. Si se asigna a un locus el gen equivocado, entonces el análisis consiguiente para diferenciar subgrupos de pacientes según la vía predominantemente involucrada puede peligrar de un modo catastrófico, y es poco probable que mejoren los índices de respuesta al tratamiento basados en estas agrupaciones. Por tanto, la medicina de precisión, con el uso de biomarcadores genéticos, solo es probable que se convierta en una realidad una vez se identifiquen los genes responsables de la señal de asociación en una región.

Mientras tanto, se están realizando esfuerzos para clasificar a los pacientes en estratos de acuerdo con su respuesta conocida al tratamiento farmacológico, esto es la medicina estratificada. En varios países se están llevando a cabo estudios longitudinales de cohortes en los que se generan datos globales de pacientes que han recibido un fármaco, generalmente un fármaco biológico, y cuya respuesta al tratamiento se ha registrado utilizando definiciones estandarizadas de respuesta. En Europa y, cada vez más, en EE. UU., la medida de resultado utilizada suele ser el cambio en la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (Disease Activity Scale [DAS] 28 [DAS-28]) o en los criterios de respuesta de la EULAR, que están basados en la DAS28[106,107]. Los estudios para la identificación de los factores genéticos predictivos de la respuesta van por detrás de los estudios de susceptibilidad por varias razones. En primer lugar, la diferencia entre los individuos que responden a un fármaco y los que no lo hacen es más sutil que entre los pacientes con una enfermedad y los individuos de control sin ella. Los problemas sobre el modo en el que se clasifican los individuos que responden moderadamente pueden dificultar la definición del fenotipo, por ejemplo. Además, la medida de resultado en sí misma es una puntuación compuesta que comprende tanto mediciones subjetivas (p. ej., recuento de articulaciones sensibles, puntuación de salud global del paciente) como mediciones objetivas (recuento de articulaciones inflamadas, velocidad de sedimentación de los eritrocitos o proteína C reactiva). Sin embargo, varios estudios han demostrado que los componentes subjetivos tienen unas estimaciones de heredabilidad bajas, por lo que en el mejor de los casos tendrán unas asociaciones genéticas débiles, aunque el recuento de articulaciones sensibles recibe el doble de peso que el recuento de articulaciones inflamadas a la hora de calcular la DAS28[108]. En segundo lugar, los estudios genéticos realizados hasta ahora han tenido tamaños de muestra modestos. Por ejemplo, uno de los primeros GWAS de respuesta al inhibidor del TNF (TNFi) se realizó en 566 muestras de pacientes, abarcando individuos que responden bien, mal o moderadamente, por lo que la potencia estadística del estudio ha sido una limitación importante[109]. Tercero, se han agrupado los fármacos biológicos que actúan sobre la misma vía, como en el estudio descrito, pero existe evidencia de que el etanercept tiene diferentes propiedades a las de los fármacos monoclonales tipo TNFi. Por tanto, el progreso en la medicina estratificada ha sido lento, pero la colaboración internacional condujo al primer GWAS de tamaño moderado, que identificó el gen *CD84* como cercano a los grados de significación del genoma para la asociación con la respuesta al etanercept[110]. Estudios independientes de Dinamarca y España han reproducido la asociación *PDE3A-SLCO1C1.* En un análisis combinado, la asociación estadística superó los umbrales del genoma completo[111], pero en un estudio británico posterior no se replicaron estos hallazgos[112]. En una revisión sistemática se han identificado seis locus con evidencia replicada de asociación, pero, incluso combinados, solo tenían una potencia moderada para predecir la respuesta/ausencia de respuesta a los TNFi[113]. Los esfuerzos continúan, pero ya podemos concluir que no existe un determinante genético importante de la respuesta a TNFi con un tamaño del efecto similar al de la región *HLA* con la AR. En su lugar, es probable que la respuesta esté mediada por un gran número de genes, cada uno con un pequeño efecto individual, y las características de la respuesta podrían ser más realistas.

Identificación de grupos de alto riesgo

Debido a la baja prevalencia de muchas enfermedades reumáticas (con excepción de la artrosis) y a los escasos tamaños del efecto para la mayoría de los locus de riesgo identificados, es poco probable que sea siempre factible la selección de la población para identificar grupos en riesgo de la enfermedad. Incluso para la degeneración macular relacionada con la edad, donde se han encontrado grandes tamaños de efecto en un número modesto de genes, la sensibilidad y la especificidad de la prueba conllevan que el cribado poblacional probablemente no será rentable. Sin embargo, las pruebas genéticas pueden ser de mayor utilidad en un grupo de alto riesgo; por ejemplo, en el caso de la AR, aquellos con antecedentes familiares de enfermedad o que son ACPA positivos. Puede ser más factible para la APs, donde los pacientes con psoriasis corren mayor riesgo de desarrollar APs que la población general. Esto podría allanar el camino para los tratamientos preventivos en personas de alto riesgo en el futuro, y varios estudios de cohortes están en marcha para identificar otros factores que pueden aumentar aún más el riesgo.

Nos encontramos actualmente en un momento muy emocionante para quienes estudian la genética de las enfermedades reumáticas. Los años de inversión y colaboración entre consorcios internacionales destacados han tenido un impacto tangible a la hora de descubrir cambios en las regiones genómicas que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades. La siguiente fase en la investigación sobre la genética reumática es desarrollar formas de traducir estos hallazgos en beneficios clínicos. Las grandes colecciones de muestras con relevancia biológica, junto con los avances en las metodologías (incluidas las técnicas unicelulares, la proteómica y la metabolómica) pueden vincular estos cambios genéticos de riesgo con un resultado fenotípico clínicamente significativo. Además, los genes y las vías genéticas, que son importantes en la enfermedad, son dianas de alta prioridad para tratamientos nuevos y redirigidos. Los avances en la ingeniería genética y la terapia genómica, que ya tienen un impacto en los trastornos monogénicos y el cáncer, pueden influir en las elecciones terapéuticas y los resultados de los pacientes. Por último, mediante la mejor comprensión del mecanismo genético que sustenta la enfermedad, con nuevas técnicas moleculares y de ADN nuclear, será posible estratificar mejor a los pacientes en tipos de enfermedades más homogéneos, lo que puede mejorar el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al: Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins, *Arthritis Rheum* 43(1):30-37, 2000.
2. Evans LM, Tahmasbi R, Vrieze SI, et al: Comparison of methods that use whole genome data to estimate the heritability and genetic architecture of complex traits, *Nat Genet* 50(5):737-745, 2018.
3. Viding E, Price TS, Jaffee SR, et al: Genetics of callous-unemotional behavior in children, *PLoS One* 8(7):e65789, 2013.
4. Ott J, Bhat A: Linkage analysis in heterogeneous and complex traits, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 8(Suppl 3):43-46, 1999.
5. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al: Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16, *N Engl J Med* 326(23):1509-1513, 1992.
6. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever: The International FMF Consortium, *Cell* 90(4):797-807, 1997, 1997.
7. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder, *Medicine (Baltimore)* 81(5):349-368, 2002.
8. Risch NJ: Searching for genetic determinants in the new millennium, *Nature* 405(6788):847-856, 2000.
9. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease, *Nature* 411(6837):599-603, 2001.
10. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease, *Nature* 411(6837):603-606, 2001.
11. Amos CI, Chen WV, Lee A, et al: High-density SNP analysis of 642 Caucasian families with rheumatoid arthritis identifies two new linkage regions on 11p12 and 2q33, *Genes Immun* 7(4):277-286, 2006.
12. Lee HS, Remmers EF, Le JM, et al: Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population, *Mol Med* 13(9–10):455-460, 2007.
13. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ: Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), *Am J Hum Genet* 52(3):506-516, 1993.
14. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al: Strong association of de novo copy number mutations with autism, *Science* 316(5823):445-449, 2007.
15. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration, *Science* 308(5720):385-389, 2005.
16. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls: *Nature* 447(7145):661-678, 2007.
17. Palmer LJ, Cardon LR: Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium, *Lancet* 366(9492):1223-1234, 2005.
18. Zollner S, Pritchard JK: Overcoming the winner's curse: estimating penetrance parameters from case-control data, *Am J Hum Genet* 80(4):605-615, 2007.
19. Price P, Witt C, Allcock R, et al: The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases, *Immunol Rev* 167:257-274, 1999.
20. Pritchard JK, Cox NJ: The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant…or not? *Hum Mol Genet* 11(20):2417-2423, 2002.
21. Peng B, Kimmel M: Simulations provide support for the common disease-common variant hypothesis, *Genetics* 175(2):763-776, 2007.
22. Luo Y, de Lange KM, Jostins L, et al: Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7, *Nat Genet* 49(2):186-192, 2017.
23. Stastny P: Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 298(16):869-871, 1978.
24. Nichol FE, Woodrow JC: HLA DR antigens in Indian patients with rheumatoid arthritis, *Lancet* 1(8213):220-221, 1981.
25. Sanchez B, Moreno I, Magarino R, et al: HLA-DRw10 confers the highest susceptibility to rheumatoid arthritis in a Spanish population, *Tissue Antigens* 36(4):174-176, 1990.
26. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 30(11):1205-1213, 1987.
27. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al: Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule, *J Immunol* 171(2):538-541, 2003.
28. Walser-Kuntz DR, Weyand CM, Weaver AJ, et al: Mechanisms underlying the formation of the T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis, *Immunity* 2(6):597-605, 1995.
29. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, et al: Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110, *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(13):5104-5108, 1989.
30. Albani S, Keystone EC, Nelson JL, et al: Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis, *Nat Med* 1(5):448-452, 1995.
31. Auger I, Toussirot E, Roudier J: HLA-DRB1 motifs and heat shock proteins in rheumatoid arthritis, *Int Rev Immunol* 17(5–6):263-271, 1998.
32. Ling S, Li Z, Borschukova O, et al: The rheumatoid arthritis shared epitope increases cellular susceptibility to oxidative stress by antagonizing an adenosine-mediated anti-oxidative pathway, *Arthritis Res Ther* 9(1):R5, 2007.
33. Hall FC, Weeks DE, Camilleri JP, et al: Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis, *QJM* 89(11):821-829, 1996.
34. McDaniel DO, Alarcon GS, Pratt PW, et al: Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope), *Ann Intern Med* 123(3):181-187, 1995.
35. Teller K, Budhai L, Zhang M, et al: HLA-DRB1 and DQB typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply, *J Rheumatol* 23(8):1363-1368, 1996.
36. Nepom BS, Nepom GT, Mickelson E, et al: Specific HLA-DR4-associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 74(1):287-291, 1984.
37. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al: Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 44(3):291-296, 2012.
38. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al: A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes, *Nat Genet* 36(4):337-338, 2004.
39. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al: A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis, *Am J Hum Genet* 75(2):330-337, 2004.
40. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, et al: Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE, *Am J Hum Genet* 75(3):504-507, 2004.
41. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, et al: Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes, *Am J Hum Genet* 76(4):561-571, 2005.
42. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, et al: PTPN22: setting thresholds for autoimmunity, *Semin Immunol* 18(4):214-223, 2006.
43. Vang T, Congia M, Macis MD, et al: Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant, *Nat Genet* 37(12):1317-1319, 2005.
44. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, et al: Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes, *J Immunol* 179(7):4704-4710, 2007.

45. Arechiga AF, Habib T, He Y, et al: Cutting edge: the PTPN22 allelic variant associated with autoimmunity impairs B cell signaling, *J Immunol* 182(6):3343-3347, 2009.
46. De Jager PL, Sawcer S, Waliszewska A, et al: Evaluating the role of the 620W allele of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in Crohn's disease and multiple sclerosis, *Eur J Hum Genet* 14(3):317-321, 2006.
47. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery, *Nature* 506(7488):376-381, 2014.
48. Eichler EE, Flint J, Gibson G, et al: Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease, *Nat Rev Genet* 11(6):446-450, 2010.
49. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, et al: Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height, *Nat Genet* 42(7):565-569, 2010.
50. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al: Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease, *Nature* 491(7422):119-124, 2012.
51. McClure A, Lunt M, Eyre S, et al: Investigating the viability of genetic screening/testing for RA susceptibility using combinations of five confirmed risk loci, *Rheumatology (Oxford)* 48(11):1369-1374, 2009.
52. Han B, Diogo D, Eyre S, et al: Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity, *Am J Hum Genet* 94(4):522-532, 2014.
53. Viatte S, Plant D, Bowes J, et al: Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients, *Ann Rheum Dis* 71(12):1984-1990, 2012.
54. Han B, Pouget JG, Slowikowski K, et al: A method to decipher pleiotropy by detecting underlying heterogeneity driven by hidden subgroups applied to autoimmune and neuropsychiatric diseases, *Nat Genet* 48(7):803-810, 2016.
55. Thomson W, Barton A, Ke X, et al: Rheumatoid arthritis association at 6q23, *Nat Genet* 39(12):1431-1433, 2007.
56. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al: Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 40(9):1059-1061, 2008.
57. Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, et al: High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 44(12):1336-1340, 2012.
58. Cortes A, Brown MA: Promise and pitfalls of the immunochip, *Arthritis Res Ther* 13(1):101, 2011.
59. Martin P, McGovern A, Orozco G, et al: Capture Hi-C reveals novel candidate genes and complex long-range interactions with related autoimmune risk loci, *Nat Commun* 6:10069, 2015.
60. Simeonov DR, Gowen BG, Boontanrart M, et al: Discovery of stimulation-responsive immune enhancers with CRISPR activation, *Nature* 549(7670):111-115, 2017.
61. Trynka G, Sandor C, Han B, et al: Chromatin marks identify critical cell types for fine mapping complex trait variants, *Nat Genet* 45(2):124-130, 2013.
62. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, et al: Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis, *Nature* 542(7639):110-114, 2017.
63. Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al: Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis, *Nat Genet* 45(6):664-669, 2013.
64. Hinks A, Bowes J, Cobb J, et al: Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases, *Ann Rheum Dis* 76(4):765-772, 2017.
65. Hinks A, Marion MC, Cobb J, et al: Brief report: the genetic profile of rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis resembles that of adult rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(6):957-962, 2018.
66. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al: Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications, *Ann Rheum Dis* 76(5):906-913, 2017.
67. Huffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al: Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis, *Nat Genet* 42(11):996-999, 2010.
68. Apel M, Uebe S, Bowes J, et al: Variants in RUNX3 contribute to susceptibility to psoriatic arthritis, exhibiting further common ground with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 65(5):1224-1231, 2013.
69. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al: Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis, *Nat Commun* 6:6046, 2015.
70. Budu-Aggrey A, Bowes J, Loehr S, et al: Replication of a distinct psoriatic arthritis risk variant at the IL23R locus, *Ann Rheum Dis* 75(7):1417-1418, 2016.
71. Okada Y, Han B, Tsoi LC, et al: Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes, *Am J Hum Genet* 95(2):162-172, 2014.
72. Bowes J, Ashcroft J, Dand N, et al: Cross-phenotype association mapping of the MHC identifies genetic variants that differentiate psoriatic arthritis from psoriasis, *Ann Rheum Dis* 76(10):1774-1779, 2017.
73. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, et al: The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis, *Appl Clin Genet* 7:105-115, 2014.
74. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al: Ankylosing spondylitis and HL-A 27, *Lancet* 1(7809):904-907, 1973.
75. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA: HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies, *Curr Opin Rheumatol* 13(4):265-272, 2001.
76. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al: Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci, *Nat Genet* 48(5):510-518, 2016.
77. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci, *Nat Genet* 45(7):730-738, 2013.
78. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al: Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci, *Nat Genet* 42(2):123-127, 2010.
79. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al: Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study, *Ann Rheum Dis* 76(6):1070-1077, 2017.
80. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al: Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks, *Ann Rheum Dis* 64(2):296-298, 2005.
81. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, et al: Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 67(9):1305-1309, 2008.
82. Van PL, Van den Bosch FE, Jacques P, et al: Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model, *Ann Rheum Dis* 72(3):414-417, 2013.
83. Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, et al: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus, *Am J Hum Genet* 76(3):528-537, 2005.
84. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al: A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 38(5):550-555, 2006.
85. Crow MK: Interferon pathway activation in systemic lupus erythematosus, *Curr Rheumatol Rep* 7(6):463-468, 2005.
86. Flesher DL, Sun X, Behrens TW, et al: Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus, *Expert Rev Clin Immunol* 6(3):461-479, 2010.
87. Crow MK: Interferon-alpha: a therapeutic target in systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin North Am* 36(1):173-186, 2010, x.
88. Rice GI, Kasher PR, Forte GM, et al: Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature, *Nat Genet* 44(11):1243-1248, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

89. Liu Z, Davidson A: Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances, *Nat Med* 18(6):871-882, 2012.
90. Gonzalez A: Osteoarthritis year 2013 in review: genetics and genomics, *Osteoarthritis Cartilage* 21(10):1443-1451, 2013.
91. Zengini E, Hatzikotoulas K, Tachmazidou I, et al: Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis, *Nat Genet* 50(4):549-558, 2018.
92. Sanna S, Jackson AU, Nagaraja R, et al: Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height, *Nat Genet* 40(2):198-203, 2008.
93. Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, et al: IL1RN variation influences both disease susceptibility and response to recombinant human interleukin-1 receptor antagonist therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(8):1319-1330, 2018.
94. Bukhari M, Thomson W, Naseem H, et al: The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register, *Arthritis Rheum* 56(9):2929-2935, 2007.
95. Knevel R, Grondal G, Huizinga TW, et al: Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 71(5):707-709, 2012.
96. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, et al: A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis, *PLoS Med* 4(9):e278, 2007.
97. Plant D, Thomson W, Lunt M, et al: The role of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the prediction of erosive disease in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register, *Rheumatology (Oxford)* 50(1):78-84, 2011.
98. Viatte S, Plant D, Lunt M, et al: Investigation of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the early rheumatoid arthritis study further replicates the TRAF1 association with radiological damage, *J Rheumatol* 40(2):144-156, 2013.
99. Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE: Influence of TRAF1/C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population, *Cell Immunol* 273(1):67-72, 2012.
100. Knevel R, de Rooy DP, Gregersen PK, et al: Studying associations between variants in TRAF1-C5 and TNFAIP3-OLIG3 and the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis in multiple cohorts, *Ann Rheum Dis* 71(10):1753-1755, 2012.
101. Krabben A, Wilson AG, de Rooy DP, et al: Association of genetic variants in the IL4 and IL4R genes with the severity of joint damage in rheumatoid arthritis: a study in seven cohorts, *Arthritis Rheum* 65(12):3051-3057, 2013.
102. Leipe J, Schramm MA, Prots I, et al: Increased Th17 cell frequency and poor clinical outcome in rheumatoid arthritis are associated with a genetic variant in the IL4R gene, rs1805010, *Arthritis Rheumatol* 66(5):1165-1175, 2014.
103. Knevel R, de Rooy DP, Zhernakova A, et al: Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65(7):1684-1693, 2013.
104. Ruyssen-Witrand A, Lukas C, Nigon D, et al: Association of IL-2RA and IL-2RB genes with erosive status in early rheumatoid arthritis patients (ESPOIR and RMP cohorts), *Joint Bone Spine* 81(3):228-234, 2014.
105. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al: From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus, *Nature* 466(7307):714-719, 2010.
106. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria, *Arthritis Rheum* 39(1):34-40, 1996.
107. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38(1):44-48, 1995.
108. Massey J, Plant D, Hyrich K, et al: Genome-wide association study of response to tumour necrosis factor inhibitor therapy in rheumatoid arthritis, *Pharmacogenomics J* 18:657-664, 2018.
109. Plant D, Bowes J, Potter C, et al: Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci, *Arthritis Rheum* 63(3):645-653, 2011.
110. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, et al: Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis, *PLoS Genet* 9(3), 2013.
111. Acosta-Colman I, Palau N, Tornero J, et al: GWAS replication study confirms the association of PDE3A-SLCO1C1 with anti-TNF therapy response in rheumatoid arthritis, *Pharmacogenomics* 14(7):727-734, 2013.
112. Smith SL, Plant D, Lee XH, et al: Previously reported PDE3A-SLCO1C1 genetic variant does not correlate with anti-TNF response in a large UK rheumatoid arthritis cohort, *Pharmacogenomics* 17(7):715-720, 2016.
113. Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, et al: Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis, *Pharmacogenomics J* 17(5):403-411, 2017.

26

Epigenética de las enfermedades reumáticas

AMR H. SAWALHA Y MATLOCK A. JEFFRIES

PUNTOS CLAVE

- Entre los mecanismos epigenéticos están la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la regulación del ARN no codificante. Colectivamente, estos mecanismos determinan la arquitectura de la cromatina, la accesibilidad de los locus genéticos a la maquinaria transcripcional y los grados de expresión génica.
- Los cambios epigenéticos son específicos del tipo celular y los mecanismos epigenéticos desempeñan una función importante en la regulación de la respuesta inmunitaria normal, como la diferenciación de linfocitos T.
- Se reconoce cada vez más que las alteraciones epigenéticas desempeñan una función importante en la patogenia de las enfermedades reumáticas.
- Los estudios del epigenoma completo en reumatología se han centrado principalmente en los cambios de metilación del ADN y esto ha dado lugar a la identificación de nuevos genes diana y mecanismos patógenos en las enfermedades mediadas por la inmunidad.
- El epigenoma es dinámico, lo que permite el desarrollo de nuevos biomarcadores de actividad de la enfermedad, manifestaciones específicas de la enfermedad y respuesta al tratamiento.
- Algunos cambios epigenéticos reflejan el efecto de desencadenantes ambientales que causan la enfermedad en un huésped genéticamente susceptible. Un enfoque «ómico» integrado ayudaría a comprender mejor la patogenia de la enfermedad en reumatología.
- El campo en desarrollo de la edición epigenética tiene el potencial tanto de demostrar la «causalidad» de los cambios epigenéticos asociados con las enfermedades reumáticas, como de poder revertir las modificaciones epigenéticas asociadas con estas enfermedades. Los enfoques de edición epigenética específicos del tipo celular pueden tener utilidad terapéutica en el futuro.

Introducción

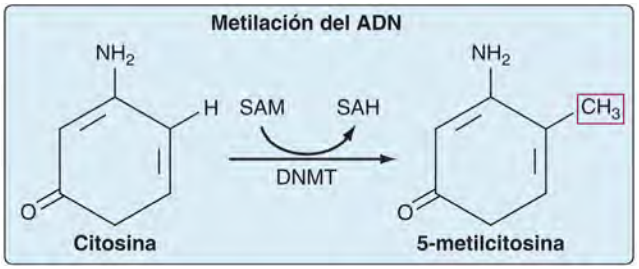
La *epigenética* hace referencia a cambios en la regulación génica sin cambios en la secuencia de ADN. Estos cambios se describen a menudo como «hereditarios», lo que indica una relativa estabilidad de los cambios epigenéticos durante la división celular. Se cree que intervienen de forma coordinada tres mecanismos epigenéticos principales para regular la arquitectura de la cromatina y, por consiguiente, la accesibilidad de las regiones reguladoras dentro del genoma a la maquinaria transcripcional. Por tanto, los cambios epigenéticos se describen a menudo como «silenciamiento» o «activación», lo que indica el efecto neto de un cambio epigenético dado en la expresión génica (transcripción). La metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los ARN reguladores (como los micro-ARN) han evolucionado en sistemas de mamíferos para proporcionar una compleja matriz de cambios epigenéticos que determinan la arquitectura de la cromatina específica en cualquier locus genético determinado para regular la expresión génica. Estos mecanismos epigenéticos son esenciales durante el desarrollo y la diferenciación de los tejidos, así como en dictar el conjunto de genes expresados por los diversos tipos de células y tejidos. Cada célula nucleada contiene el mismo conjunto de genoma humano; sin embargo, cada tipo de célula mantiene una selección específica de genes expresados que es necesario para su función, mientras que el resto del genoma se silencia. Este silenciamiento se consigue mediante cambios epigenéticos y la presencia o ausencia relativa de factores de transcripción. De hecho, tienen que coexistir dos factores para que cualquier gen sea expresado en cualquier tipo de célula: la accesibilidad a la cromatina y los factores de transcripción apropiados. Si cualquiera de los dos está ausente en un locus genético determinado, ese gen no puede expresarse.

Regulación epigenética

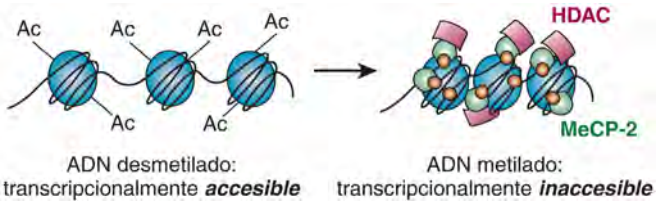
El material genético (ADN) que transporta el código genético dentro de las bases de nucleótidos está estrechamente empaquetado dentro del núcleo por proteínas histonas para formar la cromatina. Las unidades básicas de cromatina son conocidas como *nucleosomas,* que constan de unos 147 pares de bases de ADN enrolladas dos veces alrededor de un octámero de proteínas central que consiste en dos de alguna de las proteínas histonas, H2A, H2B, H3 y H4[1]. Esta disposición estructural obedece a dos propósitos principales: en primer lugar, permite que el material genómico se compacte de tal manera que encaje dentro del espacio ajustado del núcleo y, en segundo lugar, proporciona una vía para la regulación de la expresión génica a través de modificaciones epigenéticas, como se describirá con más detalle.

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más estudiado y se considera la piedra angular de la regulación epigenética. La *metilación del ADN* se refiere a la adición de un grupo metilo (–CH3) al quinto carbono de los anillos de citosina[2]. Esta reacción está mediada por un grupo de enzimas llamadas *ADN metiltransferasas* (DNMT). La DNMT3A y la DNMT3B se consideran DNMT *de novo* porque determinan y establecen los patrones de metilación del ADN en la vida intrauterina[3] y no se basan en copiar los patrones de metilación del ADN preexistentes. El ligando de DNMT3 (DNMT3L) es un miembro sin actividad catalítica de la familia DNMT descubierto recientemente que actúa en conjunto con la DNMT3A y la DNMT3B para establecer patrones genómicos de metilación[4]. La DNMT1 es la DNMT de «mantenimiento», ya que mantiene los patrones de metilación del ADN a través de la división celular fuera del útero[5-7]. Por supuesto, aunque esta es una regla general,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 26.1** *La metilación del ADN* se refiere a la adición de un grupo metilo al quinto carbono en los anillos de citosina. La mayor parte de la metilación del ADN se produce en los residuos de citosina dentro de los dinucleótidos citosina-guanosina (CG), aunque también se ha descrito recientemente metilación de citosina no CG. La metilación del ADN está mediada por las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT) que usan *S*-adenosilmetionina (SAM) como donante del grupo metilo. *SAH, S*-adenosilhomocisteína.



● **Fig. 26.2** La metilación del ADN reprime la expresión génica. Las regiones transcripcionalmente accesibles del genoma se caracterizan generalmente por la acetilación del ADN desmetilado y de la cola de histona. Cuando el ADN está metilado *(círculos anaranjados),* recluta un dominio de unión a metilo que incluye proteínas como MeCP-2 *(verde),* que a su vez recluta histona desacetilasas (HDAC) 1 y 2. Las HDAC separan el grupo acetilo de las colas de histonas, lo que aumenta la atracción de carga entre el ADN y los núcleos de histonas y así se incrementa la compactación de la cromatina y se reduce la accesibilidad a los factores de transcripción. La presencia de proteínas de unión a metilo y HDAC también impide físicamente la unión del factor de transcripción.

existen excepciones y se han descrito algunas redundancias dentro de las DNMT como grupo en situaciones y tipos de células específicas. El grupo metilo en las reacciones de metilación del ADN proviene de la *S*-adenosilmetionina, que se convierte en *S*-adenosilhomocisteína después de donar un grupo metilo (fig. 26.1). Por tanto, los cambios en la dieta que afectan a las concentraciones de micronutrientes en el metabolismo de la *S*-adenosilmetionina pueden alterar posiblemente la metilación del ADN y constituir un vínculo entre el metabolismo y los patrones de expresión génica[8]. La metilación del ADN ocurre con mayor frecuencia en los residuos de citosina dentro de los dinucleótidos citosina-guanosina (CG). Sin embargo, la metilación no CG, que es muy frecuente en las plantas, también se ha descrito en células de mamíferos. Esto suele ocurrir en las citosinas dentro de dinucleótidos de CA o CT y suele estar restringida a las células madre embrionarias y el tejido cerebral en desarrollo[9,10].

La metilación del ADN en secuencias promotoras o reguladoras dentro del genoma generalmente silencia la expresión génica. La desmetilación o hipometilación, por otra parte, está asociada con la transcripción activa. La metilación del ADN inhibe la expresión génica por varios mecanismos. Un mecanismo importante es la interacción y la inducción de la desacetilación de las histonas (fig. 26.2). El ADN metilado recluta las proteínas que se unen a metilos, que contienen dominios, como la proteína 2 de unión a la metil-CpG (MeCP-2). La MeCP-2 recluta y se une a desacetilasas de histonas (HDAC1 y HDAC2), y esta última escinde los grupos acetilo de las terminaciones de histonas acetiladas, aumentando así la atracción de carga entre el núcleo de la histona y las cadenas de ADN e induciendo una arquitectura de cromatina compacta que se vuelve inaccesible a la maquinaria transcripcional, lo que da lugar al silenciamiento de genes[11,12].

Por el contrario, la eliminación de las marcas de metilación del ADN da como resultado la activación génica y se produce mediante mecanismos tanto activos como pasivos[13]. La desmetilación pasiva se produce con un fallo del copiado normal del patrón de metilación del ADN (a través de DNMT1) en las cadenas de ADN recién sintetizadas durante la división celular. También se produce una desmetilación activa del ADN e implica una conversión de 5′-metilcitosina en 5′-hidroximetilcitosina mediada por miembros de la familia de genes 10-11-10 (TET). Después de este primer paso crítico y limitante de la velocidad, la hidroximetilcitosina se convierte en sustancias químicas intermedias subsiguientes y, por último, se somete a reparación por escisión de bases para producir citosina no metilada[14,15].

Hay varias modificaciones de la cola de la histona que desempeñan una función sobre la regulación epigenética. Como se ha mencionado, la acetilación de las histonas (principalmente de las histonas H3 y H4) se relaciona con la accesibilidad transcripcional y la expresión génica activa. La desacetilación de H3 y H4 silencia la expresión génica. Otras modificaciones de la cola de las histonas tienen efectos variables sobre la expresión génica, en función de la modificación y la localización específicas de estas modificaciones dentro de las proteínas histonas. Los detalles de estos cambios histónicos están fuera del alcance de este capítulo, pero generalmente incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubicuitinación y otras[16]. La complejidad de los efectos de los cambios histónicos en la arquitectura de la cromatina cada vez se conoce mejor. El mapeo de las modificaciones de la cromatina a través del genoma en múltiples tipos de células y tejidos ha dado lugar a una mejor comprensión de la regulación y la estructura de la cromatina, como ha demostrado recientemente el proyecto ENCODE[17].

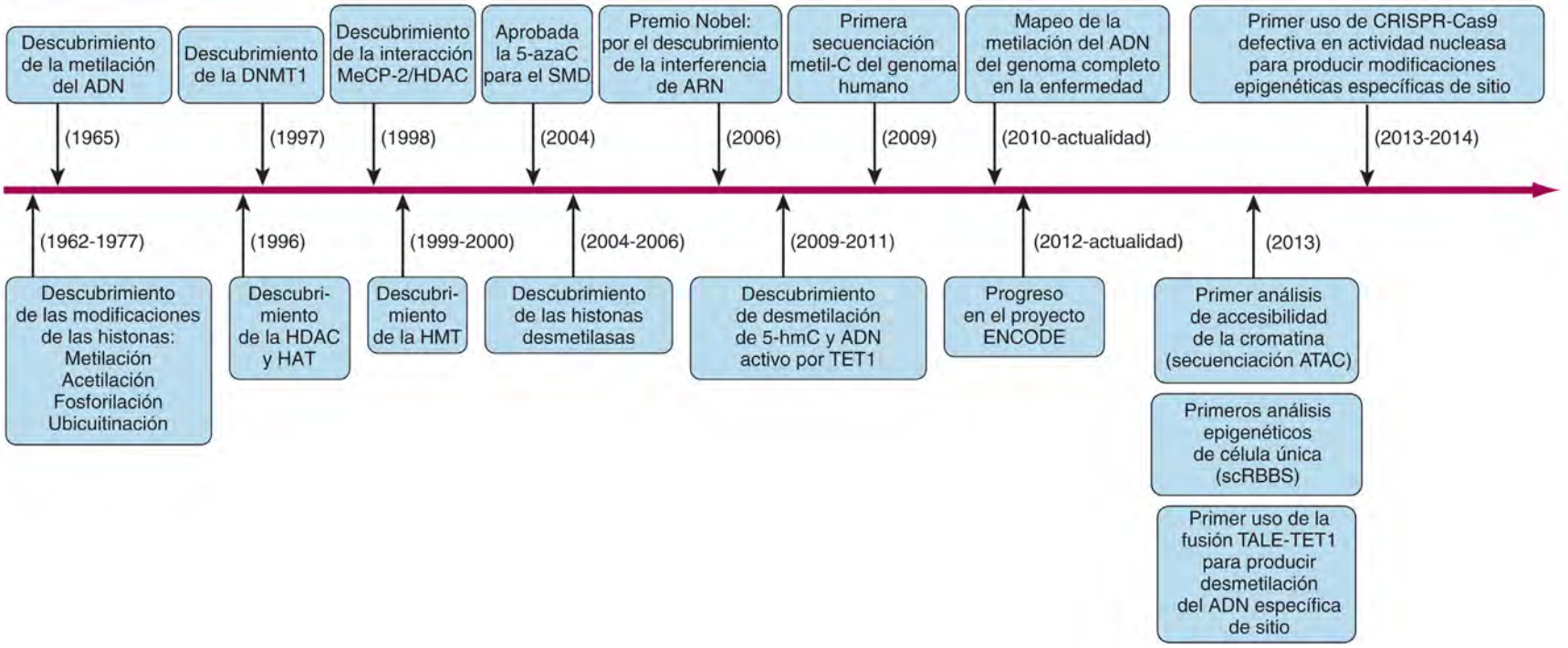
La importancia de la regulación génica por el ARN no codificante (como los micro-ARN) fue reconocida por el premio Nobel de Medicina y Fisiología otorgado en 2006. Los micro-ARN son pequeñas moléculas de ARN, generalmente de entre 19 y 25 nucleótidos, que regulan la expresión de genes diana al unirse a elementos reguladores dentro de sus genes diana específicos, como las regiones 3′ no traducidas (3′-UTR)[18]. Por ejemplo, la inactivación del cromosoma X se dirige parcialmente mediante el recubrimiento del cromosoma en un corto ARN no codificante denominado *transcrito específico del X inactivo* (X-ist)[19]. Los ARN largos no codificantes (ARNlnc) tienen una relación intrincada con la impronta paterna (proceso mediante que las copias redundantes de cada gen, ya sea de origen materno o paterno, se inactivan)[20,21]. Se han propuesto varias funciones novedosas de los miARN, y recientemente se han descrito varias clases nuevas de ARN no codificantes más grandes con una relevancia transcripcional importante, como los ARN que interactúan con Piwi (ARNpi), ARN nucleolares pequeños (ARNsno), ARN circulares (ARNcirc) y otros. Nuestros conocimientos de los distintos tipos de ARN reguladores, su biología y su potencial y función reguladores, así como las regiones y genes específicos que regulan, están en constante evolución. En este capítulo, nos centraremos en los micro-ARN como el ARN regulador más estudiado en el contexto de las enfermedades autoinmunitarias y reumáticas. En la figura 26.3 se muestra la cronología de los principales descubrimientos y avances epigenéticos.

Epigenética y respuesta inmunitaria

Los mecanismos epigenéticos están involucrados de forma crucial en la regulación de aspectos múltiples de la respuesta inmunitaria normal[22]. Aquí estudiaremos solamente algunos ejemplos para demostrar al lector dos puntos importantes: la relevancia de los cambios epigenéticos sobre las funciones normales de las células inmunitarias que se piensa que constituyen la clave en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, y la máxima importancia del estudio de tipos específicos de células (no una combinación de células) en estudios epigenéticos de enfermedades de mecanismo inmunitario.

La activación de los linfocitos T se relaciona con una producción rápida de IL-2, dando como resultado un bucle de retroalimentación de la expresión adicional del receptor alfa de IL-2 de alta afinidad (IL-2Rα o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 26.3** Cronograma de descubrimientos clave y progreso en epigenética. *DNMT1,* ADN metiltransferasa 1; *ENCODE,* Enciclopedia de los Elementos del ADN; *HAT,* histona acetiltransferasa; *HDAC,* histona desacetilasa; *HMT,* histona metiltransferasa; *SMD,* síndrome mielodisplásico; *TET1,* translocación 10-11 de metilcitosina dioxigenasa 1.

CD25) y mayor síntesis de IL-2 (mecanismo autocrino). Esta rápida y eficiente producción de IL-2 se asocia con una firme y rápida desmetilación de la secuencia del promotor *IL2*. De hecho, esta desmetilación comienza minutos después de la estimulación de los linfocitos T y, por tanto, es claramente independiente del ciclo celular o la división celular[23,24]. Esto era un argumento sólido de la presencia de un proceso de desmetilación activa del ADN, que se comentó en la sección previa[14,15].

La diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en linfocitos efectores Th1 y Th2 se acompaña de cambios epigenéticos esenciales y específicos del locus[22]. En los linfocitos T CD4⁺ vírgenes, el locus Th1 *(IFNG)* y el locus Th2 (región de control de locus común de *IL4, IL5* e *IL13*) son inaccesibles para la transcripción debido a que el ADN es metilado y las colas de histonas en estos dos locus están desacetiladas, lo que da lugar a una cromatina compacta que es transcripcionalmente represiva. Tras la diferenciación de Th1, el locus Th1 *(IFNG)* es desmetilado y las colas de las histonas son acetiladas, lo que conduce a la accesibilidad a la cromatina específica del locus y a la producción de la citocina clave del Th1 IFN-γ. Al mismo tiempo, la región de control del locus Th2 pasa a estar todavía más metilada en comparación con los linfocitos T CD4⁺ vírgenes para asegurar la producción de citocinas Th2[25,26]. Lo opuesto sucede exactamente en la región de control del locus Th2 y el locus *IFNG* Th1 sobre la diferenciación celular de linfocitos T CD4⁺ vírgenes en linfocitos efectores Th2[27-29]. Es importante destacar que estos cambios de metilación específicos del locus se mantienen durante la generación de linfocitos Th1 y Th2 de memoria para asegurar una respuesta rápida de clones de linfocitos T al volver a exponerse al mismo patógeno. De hecho, los 2 a 3 días que generalmente tarda la respuesta inmunitaria Th1 o Th2 inicial constituyen en gran parte el tiempo necesario para que ocurran los cambios de metilación específicos de los locus antes mencionados, y esto explica el motivo por el que la respuesta a la segunda exposición de linfocitos T de memoria es mucho más rápida[30]. El desarrollo de linfocitos Th17 productores de IL-17 se acompaña de forma similar de la remodelación de la cromatina en los locus *IL17A* e *IL17F*[31].

Los linfocitos T reguladores (Treg) desmetilan el locus genético *FOXP3,* lo que da lugar a la capacidad de producción de FOXP3, un factor de transcripción clave en la función inmunorreguladora de estas células[32]. De forma específica, el inicio y el mantenimiento de la expresión de *FOXP3* están muy estimulados por la desmetilación de secuencias no codificantes conservadas (o CNS, *conserved noncoding sequences*), que incluyen varios sitios de unión al factor de transcripción, dentro del primer exón. La desmetilación de estas regiones CNS se observa en los precursores de linfocitos Treg incluso antes de que se inicie la expresión de *Foxp3*, lo que demuestra el concepto de «equilibrio» epigenético. La desmetilación de estas regiones es fundamental para la expresión estable a largo plazo de *FOXP3* y un fenotipo Treg supresor[33]. Por tanto, los cambios epigenéticos específicos del locus desempeñan una función crucial en la diferenciación de linfocitos T en subconjuntos específicos con una función celular específica y capacidad de producción de citocinas.

Dificultades existentes en la investigación de la epigenética traslacional

Los mecanismos de control epigenéticos son fundamentales para establecer y mantener los patrones de expresión génica en el ser humano. Este ámbito tan amplio puede dificultar en parte el diseño de experimentos de investigación epigenética de un modo que se puedan extraer conclusiones sólidas. Por ejemplo, diferenciar los cambios epigenéticos «reales» en una población celular individual específica de las variaciones «artefactuales» en los patrones epigenéticos causados por cambios en la composición de subpoblaciones en una muestra de interés ha sido un obstáculo considerable para la investigación epigenética. De hecho, se han adoptado ampliamente enfoques informáticos para la estimación de subpoblaciones celulares en muestras de sangre completa, por ejemplo[34-36]. Este posible efecto de confusión de los patrones epigenéticos por las diferencias de composición lleva a los investigadores más concienzudos a seleccionar cuidadosamente su tejido de interés para los análisis del epigenoma completo con el fin de seleccionar la subpoblación más específica posible. Aunque durante algún tiempo se ha reconocido que la importancia de definir con precisión los tipos celulares que se van a estudiar es crucial en la fenotipificación epigenética, no ha sido hasta hace poco cuando los avances tecnológicos y el conocimiento científico han progresado lo suficiente para hacerlo realidad. Este posible efecto de confusión también se puede aplicar a los fenotipos de pacientes que se están analizando, pues la mayoría de los estudios se realizan (en la actualidad) en una mezcla de fenotipos de pacientes que se han definido como una única entidad de enfermedad reumática. Por ejemplo, los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presentan síntomas principalmente mucocutáneos o artríticos probablemente representen un fenotipo específico en comparación con los pacientes con lupus que presentan enfermedad hematológica y nefritis, y probablemente tendrán variaciones sustanciales de los patrones epigenéticos de los tejidos patológicos. De forma similar, también sería de esperar que los endofenotipos recién descritos (es decir, grupos de pacientes definidos por características moleculares, es decir el paciente con lupus que tiene «el interferón elevado») fuesen epigenéticamente distintos entre sí. De hecho, la agrupación de la variación epigenética se utiliza en ocasiones para definir nuevos endofenotipos *de novo,* como en el subtipo de condrocitos con «firma inflamatoria» de la artrosis que se describe más adelante. Aunque este fenómeno puede ser una limitación de los estudios epigenéticos dirigidos a relacionar los cambios epigenéticos con la fisiopatología, en realidad se puede considerar un beneficio en los estudios que aprovechan los cambios epigenéticos de los tejidos fácilmente accesibles para la investigación de biomarcadores, como se comenta después. El lector astuto observará que la mayoría de los estudios que se comentarán aquí se han realizado en poblaciones celulares más generales. Una discusión metodológica detallada de cada estudio está fuera de nuestro alcance; basta decir que los estudios en los que se prestó más atención a la fenotipificación cuidadosa tanto de los pacientes como de los tejidos de interés deberían ofrecer un nivel de confianza más alto que las poblaciones de estudio más generales y peor definidas.

Epigenética en las enfermedades reumáticas

Lupus eritematoso sistémico

La etiología del LES no se comprende por completo. Un conjunto creciente de sólidos estudios respalda una función de los cambios epigenéticos en la patogenia del LES[37-39]. La mayoría de estos estudios se centran en los linfocitos T, pues se ha demostrado que los linfocitos T desmetilados son suficientes para provocar LES en modelos animales. Los estudios iniciales sobre la epigenética del LES, y de enfermedades reumáticas en general, tuvieron su origen en el trabajo del Dr. Bruce Richardson de la University of Michigan. Como resultado de este trabajo y del trabajo posterior de otros, la epigenética está ahora en el centro del paradigma vigente de la patogenia del LES. De hecho, la epigenética proporciona un vínculo entre los desencadenantes ambientales y la susceptibilidad genética en las enfermedades autoinmunitarias.

Regulación de la metilación del ADN y estudios de genes candidatos en los linfocitos T del lupus

Los estudios iniciales demostraron que la procainamida y la hidralazina provocan LES inducido por fármacos mediante la desmetilación de los linfocitos T, lo que da lugar de este modo a la autorreactividad de los linfocitos T. Ambas inhiben la actividad de la ADN metiltransferasa de mantenimiento DNMT1. La procainamida inhibe directamente la DNMT1 en los linfocitos T, mientras que la hidralazina inhibe la señalización MEK/ERK, que regula y actúa sobre la expresión de DNMT1[40,41]. Los linfocitos T CD4⁺ tratados con procainamida o hidralazina, con el inhibidor de la metilación del ADN 5-azacitidina,

o con inhibidores de la vía MEK/ERK sobreexpresan ARNm y las proteínas codificadas por los genes sensibles a la metilación (como CD11a, CD70, perforina, CD40L y la familia del receptor tipo inmunoglobulina de las células asesinas [KIR]) y se convierten en autorreactivos y capaces de matar macrófagos autólogos y de estimular la producción de inmunoglobulina por los linfocitos B *in vitro*[37]. Los estudios *in vivo,* que utilizan la transferencia adoptiva de linfocitos T desmetilados y tratados de manera similar en ratones singénicos, causan la producción de autoanticuerpos y una enfermedad similar al LES[37]. Los linfocitos T aislados de pacientes con LES muestran una señalización MEK/ERK disminuida, una reducción de la expresión y actividad de la DNMT1 y desmetilación de las secuencias del promotor, lo que da como resultado una sobreexpresión de CD11a, CD70, perforina, CD40L y KIR, de forma similar a los linfocitos T tratados con 5-azaC[37]. Por tanto, los linfocitos T de pacientes con LES se asemejan a los linfocitos T normales tratados con inhibidores de la vía MEK/ERK o con inhibidores de la metilación del ADN. La extensión del defecto de la señalización MEK/ERK y la reducción de la expresión de DNMT1 en los linfocitos T del LES es proporcional a la actividad de la enfermedad, y los linfocitos T aislados de pacientes con LES activo muestran una desmetilación más extensa comparados con los de los pacientes con enfermedad inactiva[42].

Para proporcionar además una prueba de principio de que la reducción de la señalización MEK/ERK en los linfocitos T puede dar lugar a la desmetilación de linfocitos T y LES, en lugar de la posibilidad alternativa de que el defecto observado en la señalización MEK/ERK en el LES sea el resultado y no la causa de la enfermedad, se produjo un modelo de ratón transgénico con un defecto inducido de señalización MEK/ERK en los linfocitos T[43]. Estos ratones demostraron que la inducción de un defecto en la vía de señalización MEK/ERK provoca una expresión reducida de DNMT1, genes sensibles a la desmetilación o a la metilación y sobreexpresión de estos mismos genes, de forma similar a los linfocitos T aislados de pacientes con LES[43,44]. Además, este modelo de ratón desarrolló anticuerpos anti-ADN bicatenario y una firma de expresión de interferón (IFN) por los linfocitos T, lo que recuerda a la firma de IFN en los pacientes con LES[43]. En un fondo genético permisivo a la autoinmunidad, estos ratones también desarrollan enfermedades sintomáticas parecidas a las del LES, como glomerulonefritis[44]. Tomados juntos, la inducción de un defecto de metilación del ADN en los linfocitos T es suficiente para provocar la autoinmunidad en un fondo genético resistente a la autoinmunidad y un fenotipo clínico similar al LES en presencia de un fondo genético permisivo a la autoinmunidad. Esto se parece a la observación realizada en personas que toman hidralazina (que es un inhibidor de MEK/ERK), donde la mayoría de los pacientes desarrollan autoanticuerpos y solamente un pequeño porcentaje, presumiblemente aquellos con un fondo genético de LES, desarrollan una enfermedad clínica similar al LES. Además, las investigaciones han demostrado que la cepa de ratones propensos al LES MRL/*lpr* posee desmetilación de CD70 en los linfocitos T CD4⁺ que es similar a los pacientes humanos con LES[45]. Estas observaciones proporcionan una base para la interacción genética-epigenética en la patogenia del LES, de lo que se presenta otra evidencia en secciones posteriores.

En estudios subsiguientes se mapeó el origen del defecto de señalización de MEK/ERK en los linfocitos T del LES que provoca el defecto de metilación del ADN observado más arriba del defecto de señalización en la PKC-δ[46]. Curiosamente, el estrés oxidativo como en las especies de radicales libres de oxígeno puede inducir un defecto en la señalización de PKC-δ similar al observado en los linfocitos T del LES, dando como resultado la desmetilación del ADN de los linfocitos T[47,48]. Estos datos proporcionan un enlace entre los desencadenantes ambientales del estrés oxidativo, como las infecciones, y la autoinmunidad en el huésped susceptible. Se sabe que las infecciones inducen brotes en pacientes con LES, y esto podría estar mediado, al menos en parte, por un aumento del estrés oxidativo, lo que provoca la desmetilación de los linfocitos T. De hecho, se ha descubierto en los linfocitos T del LES la disfunción mitocondrial que provoca el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y disminución de las concentraciones del antioxidante glutatión[49]. El aumento del estrés oxidativo en los linfocitos T del LES también provoca la activación de la vía de señalización de mTOR, que también inhibe la DNMT1[49]. El tratamiento de los pacientes con LES mediante el antioxidante y precursor del glutatión *N*-acetilcisteína bloquea mTOR en los linfocitos T y mejora la actividad de la enfermedad[50].

Datos recientes también han proporcionado pruebas sobre mecanismos adicionales que actúan en la inducción del defecto de la metilación del ADN en los linfocitos T del LES. Por ejemplo, la proteína fosfatasa 2A (PP2A), que está involucrada en múltiples procesos celulares, como la proliferación y la activación, está sobreexpresada en los linfocitos T del LES. El aumento de la expresión y actividad de PP2A se ha relacionado con la reducción de la síntesis de IL-2, que es característica de los linfocitos T del LES[51]. Pruebas recientes indican que el aumento de PP2A podría inducir un defecto de metilación del ADN en los linfocitos T del LES al causar un defecto en la señalización MEK/ERK, lo que reduce la expresión de DNMT1. De hecho, la supresión de PP2A en los linfocitos T del LES aumentó la señalización MEK/ERK, aumentó la expresión de ARNm de *DNMT1* y redujo la expresión de genes sensibles a la metilación como *CD70*[52]. Además, el aumento de PP2A induce cambios epigenéticos en el locus *IL17,* lo que mejora la síntesis de IL-17 por los linfocitos T del LES. Los ratones transgénicos de la subunidad catalítica PP2A (PP2Ac) desarrollan una glomerulonefritis IL-17-dependiente[53].

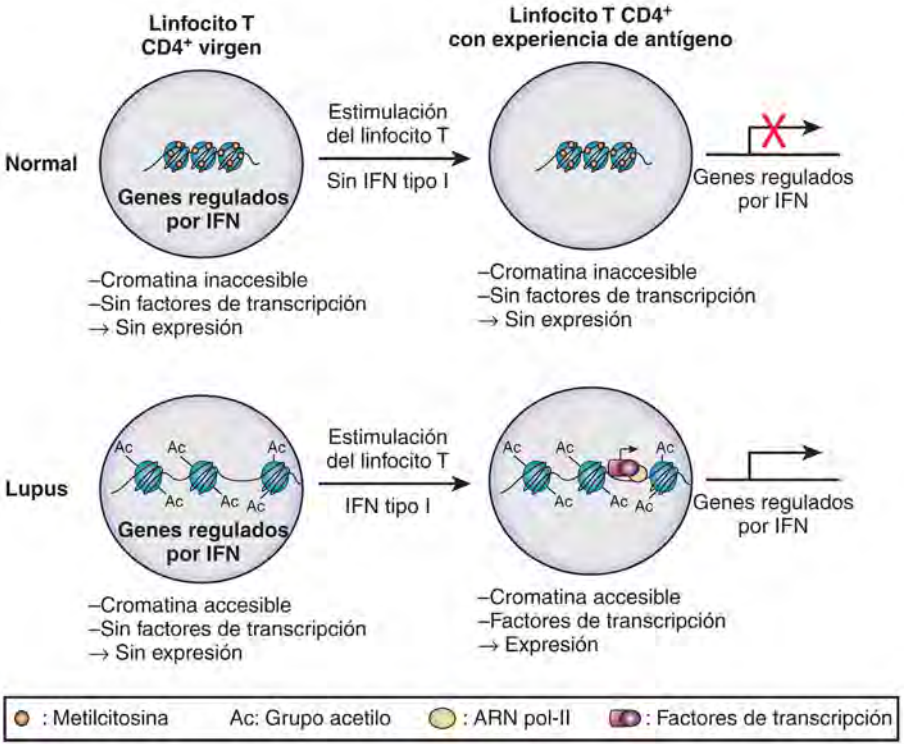
La proteína inducible por daño en el ADN y parada de crecimiento 45α (GADD45α), que actúa en la reparación y desmetilación del ADN, está sobreexpresada a los niveles del ARNm y proteico en los linfocitos T CD4⁺ del LES[54]. La inhibición de GADD45α en los linfocitos T CD4⁺ del LES mediante el uso de ARNsi dio lugar a un incremento de la metilación de *ITGAL* (que codifica CD11a) y de regiones promotoras de *TNFSF7* (que codifica CD70) y a una reducción de la expresión de ARNm de *ITGAL* y *TNFSF7,* una reducción de la proliferación de los linfocitos T, y reducción de la autorreactividad de los linfocitos T medida por la coestimulación de los linfocitos B[54].

Otro factor que contribuye al defecto de metilación del ADN y a la sobreexpresión de los genes sensibles a la metilación en los linfocitos T CD4⁺ del LES es la regulación negativa del factor regulador X1 (RFX1). RFX1 restablece DNMT1 y HDAC1 y suprime la expresión de CD11a y CD70, y la infraexpresión de RFX1 se asocia con desmetilación y aumento de la expresión de CD11a y CD70 en linfocitos T CD4⁺ del LES[55].

Estudios de metilación del ADN del genoma completo en el lupus eritematoso sistémico

Se han realizado recientemente varios estudios de metilación del genoma completo en el LES. Estos estudios proporcionan una visión no sesgada del ADN metilado y han identificado una serie de locus genéticos nuevos con metilación diferente que podrían ser importantes en la patogenia de esta enfermedad. Utilizando un grupo de gemelos discordantes para el LES, un grupo investigó los cambios de metilación del ADN asociados a LES en aproximadamente ~1.500 sitios CpG en los leucocitos de sangre periférica[56]. Este primer estudio genómico de la metilación del ADN en el LES fue pronto seguido por otro estudio que examina ~27.000 sitios CpG en los linfocitos T CD4⁺ de pacientes con LES en comparación con controles sanos emparejados por edad, sexo y grupo étnico[57]. Se identificaron varias regiones metiladas diferentes en los linfocitos T CD4⁺, como la hipometilación de *CD9* (molécula coestimulante de los linfocitos T), *MMP9* (metaloproteinasa de matriz involucrada en la autoinmunidad), *PDGFRA* (precursor del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa), *CASP1* (caspasa 1) y de genes regulados por IFN como *IFI44L* y *BST2*[57]. El trabajo posterior de otros investigadores[58] identificó cambios en la metilación del ADN del genoma completo entre más de 485.000 sitios de metilación en linfocitos T CD4⁺ vírgenes del LES. Este estudio incluyó una cohorte de detección y replicación para identificar y reproducir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 26.4** Los genes regulados por interferón (IFN) están epigenéticamente «equilibrados» en los linfocitos T CD4+ vírgenes del lupus, porque existe una metilación anómala del ADN en los linfocitos T del lupus antes de la activación. Se propone un modelo según el cual los genes regulados por IFN están epigenéticamente preparados para responder al IFN tipo I tras la activación de los linfocitos T del lupus. Estos datos proporcionan pruebas de una estructura epigenética que favorece y proporciona una explicación del aumento de respuesta al IFN tipo I en los linfocitos T del lupus.

con firmeza los cambios en la metilación del ADN, emparejados con el perfil de expresión génica en un subconjunto de las mismas muestras. Este estudio demostró por primera vez una hipometilación firme y coherente de los genes con firma de IFN en el LES, que da lugar a la expresión génica. Por tanto, parece que los linfocitos T CD4+ vírgenes en pacientes con LES están en equilibrio epigenético para producir genes regulados por IFN tipo I incluso antes de la activación de los linfocitos T (fig. 26.4). Estos datos proporcionaron una explicación mecanicista de la sensibilidad aumentada al IFN tipo I previamente publicada en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en el LES y añadieron un papel patogénico adicional para la metilación anómala del ADN en la patogenia del LES[58]. En 2014, un grupo[59] realizó un estudio de metilación del ADN del genoma completo junto con el análisis del transcriptoma y del micro-ARNoma en los linfocitos T CD4+ del LES e identificó cambios adicionales de la metilación en el LES, como la metilación diferencial y la sobreexpresión de nuevos genes diana, como *NLRP2* (gen del componente inflamasómico), *CD300LB* (receptor activador no clásico proinflamatorio de la superfamilia de las inmunoglobulinas) y *S1PR3* (un receptor acoplado a una proteína G proinflamatoria). Además, este estudio localizó algunos cambios en la metilación que son específicos de subgrupos de enfermedades clínicas en el LES, como la nefropatía y la enfermedad de la piel[59].

Se han investigado en análisis recientes los patrones de metilación del ADN genómico en subgrupos adicionales de células inflamatorias en pacientes con LES. En un estudio que evaluó los patrones de metilación en linfocitos T CD4+, linfocitos B CD19+ y monocitos CD14+ en el LES, se confirmaron las observaciones previas descritas en linfocitos T CD4+, se replicó una firma de hipometilación de IFN tipo I generalizada y sustancial en todos estos tipos celulares y se identificó un cambio de metilación del ADN en los genes relacionados con la señalización MAPK (en la vía MEK/ERK mencionada antes)[60].

Recientemente, varias líneas de evidencia han señalado un posible papel de los neutrófilos proinflamatorios anómalos en la patología del LES, incluido un subgrupo denominado *granulocitos de baja densidad* (LDG, *low-density granulocytes*). Se ha sugerido que los LDG en particular inducen lesión de órganos terminales en el LES, como enfermedad cutánea, glomerulonefritis y lesión endotelial[61]. En 2015, se evaluaron en un estudio[62] los patrones de metilación diferencial del ADN en los neutrófilos de pacientes con LES y se volvió a encontrar una firma sólida y generalizada de desmetilación del ADN tanto en los neutrófilos como en los LDG autólogos; de hecho, el patrón de hipometilación era casi idéntico en los dos subgrupos celulares, a excepción de la hipometilación en un gen regulador del citoesqueleto *(RAC1)* en los LDG. Los LDG son más propensos a producir trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extra-cellular traps*) compuestas por material extruido de cromatina[61], que puede, a su vez, simular varias señales citocínicas inflamatorias, incluida la producción de IFN-α por células dendríticas plasmocitoides[63]. Un grupo planteó la hipótesis de que esta producción de IFN a partir de NET extracelulares puede estar aumentada en el LES, debido a la mayor estimulación a través del TLR9 inducida por este ADN hipometilado de las NET en el LES.

Otro subgrupo celular relacionado con el LES que ha recibido una atención sustancial recientemente es el de las células $CD4^+CD28^+KIR^+CD11a^{alto+}$. La abundancia relativa de este subtipo celular se correlaciona con la actividad de la enfermedad lúpica y la expresión de *KIR* en las células $CD4^+CD28^+CD11a^{alto+}$ puede inducirse mediante el tratamiento con un agente desmetilante[64]. Este subtipo celular expresa varios genes que se sabe que están hipometilados en los linfocitos T CD4+ de pacientes con LES, como *CD70* y *CD40L*. En 2018, se evaluó exhaustivamente en un estudio[65] el epigenoma y el transcriptoma de este subtipo celular y se demostró de nuevo una hipometilación global del ADN, junto con la desmetilación específica

de 235 genes, incluidas varias citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, genes de receptores tipo Toll y metaloproteinasas de la matriz.

Interacción genética-epigenética en el lupus

MeCP-2 (codificado por *MECP2*) es un regulador transcripcional clave que está íntimamente involucrado en la represión transcripcional mediada por la metilación del ADN. Numerosos estudios han identificado y reproducido la asociación genética entre *MECP2* y el LES, lo que indica que las variantes genéticas dentro de *MECP2* se asocian con un mayor riesgo de LES[66-68]. Este fue el primer vínculo que señalaba una posible función de la interacción genética-epigenética sobre la patogenia del LES. Estudios posteriores indicaron que la variante de *MECP2* con riesgo de LES se asocia con el aumento de la expresión del ARNm de una variante de transcripción de *MECP2* en los linfocitos T estimulados, pero no en los no estimulados, y que los ratones que sobreexpresan MeCP-2 humano desarrollan anticuerpos antinucleares y un perfil de expresión génica caracterizado por una señal de IFN en los linfocitos T $CD4^+$ activados[69]. Es importante destacar que el metiloma de ADN de los linfocitos T estimulados de personas sanas portadoras de la variante de riesgo del LES en *MECP2* revela la hipometilación de varios genes regulados por IFN[69].

La interacción genética-epigenética desempeña una función en la gravedad de los brotes de los pacientes con LES. Existe una correlación positiva entre el riesgo genético y el porcentaje de metilación del ADN de los linfocitos T y la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES[70]. Además, los hombres con LES necesitan un mayor riesgo genético y/o menor metilación del ADN de los linfocitos T para alcanzar un brote de LES de igual gravedad que las mujeres[70]. El riesgo genético solo o la metilación del ADN de los linfocitos T por sí sola no podrían explicar la diferencia entre hombres y mujeres por lo que respecta a la gravedad de la inflamación del LES. Estos datos proporcionan pruebas adicionales de la interacción genética-epigenética en el LES e indican que, aunque el riesgo genético es relativamente estable en el tiempo, los cambios dinámicos en la metilación del ADN de los linfocitos T podrían desempeñar una función importante en los brotes de LES, en interacción con la susceptibilidad genética para el LES.

Los avances recientes de las metodologías de metilación del ADN en el genoma completo han permitido unos análisis más detallados de las interacciones entre modificaciones epigenéticas y el riesgo genético subyacente de enfermedades autoinmunitarias y reumáticas. Estas asociaciones, específicamente entre los cambios de metilación del ADN y los locus de susceptibilidad genética, se denominan *locus de rasgo cuantitativo de metilación* (meQTL). Imgenberg-Kreuz[71] publicó en 2017 un amplio análisis de meQTL en 548 pacientes con LES y 587 controles sanos utilizando una muestra tisular combinada de sangre completa. Al igual que los estudios anteriores de metilación del ADN del genoma completo, los autores observaron un patrón de hipometilación del ADN de los genes regulados por IFN. También identificaron siete meQTL, localizados en los genes que codifican CD45, *MHC clase III, HRF1BP1, IRF5, IRF7, IKZF3* y *UBE2L3*. Este estudio sugiere con fuerza que los alelos de riesgo de LES pueden ejercer su influencia patogénica, al menos en parte, al combinarse con los patrones epigenéticos locales.

Modificaciones de histonas en el lupus eritematoso sistémico

El estado de acetilación de histonas es el resultado del equilibrio entre las histonas acetiltransferasas y las histonas desacetilasas. Como su nombre indica, las primeras aumentan la acetilación de las histonas, mientras que las últimas conducen a su reducción. Como ya se ha analizado, la acetilación/desacetilación de las histonas determina la accesibilidad de la cromatina y está influenciada por el estado de metilación del ADN (v. fig. 26.2). Uno de los primeros informes relacionados con los cambios histológicos en el LES señala que los inhibidores de la histona desacetilasa pueden abolir la enfermedad tipo LES en modelos murinos. Los inhibidores de la histona desacetilasa inhibieron la síntesis de varias citocinas, como IFN-γ, IL-12, IL-10 e IL-6 en ratones MRL/*lpr*. Además, los ratones tratados con inhibidores de la histona desacetilasa mostraron un aumento global de la acetilación de las histonas H3 y H4 como se esperaba y, lo que es más importante, mostraron una mejoría significativa en las nefropatías[72]. De modo similar, los ratones propensos al LES NZB/W tratados con un inhibidor de la histona desacetilasa también mostraron mejoría de la nefropatía, reducción de los linfocitos Th17 y aumento de los linfocitos Treg y la acetilación del gen *FoxP3* del factor de transcripción clave de los Treg. Por tanto, los inhibidores de la histona desacetilasa podrían proporcionar un efecto terapéutico en el LES al alterar los subconjuntos de linfocitos T con reducción de los linfocitos Th17 patógenos a la vez que aumentan los Treg[73].

Los estudios específicos de genes en las enfermedades humanas demostraron la importancia de los cambios histónicos en la supresión de la IL-2 y la inducción de la producción de IL-17 en los linfocitos T del LES[74]. En los monocitos del LES, el locus *TNF* (que codifica TNF) está más acetilado que en los monocitos normales, y esta hiperacetilación está asociada con una mayor expresión del ARNm del *TNF*[75]. A nivel del genoma completo, y aunque las modificaciones histónicas en el LES no se han estudiado tan ampliamente como la metilación del ADN, los linfocitos T $CD4^+$ de pacientes con LES presentan una reducción global de la acetilación de H3 y H4[76]. Esto concuerda con el efecto beneficioso de los inhibidores de HDAC en ratones con LES descrito previamente. El mapeo de la acetilación de la histona H4 en monocitos con LES sugirió que la mayoría de los locus hiperacetilados están posiblemente regulados por IFN tipo 1[77].

Un área creciente de investigación epigenética en el LES, y un posible tratamiento, implica al potenciador regulador de la transcripción del homólogo de zeste 2 (EZH2) EZH2 es una histona lisina metiltransferasa y forma parte del complejo represor Polycomb (PRC2), que actúa mediante la trimetilación de la lisina 27 de la histona H3, lo que causa la represión de la expresión génica. Un estudio de 2016 demostró una mayor abundancia de sitios de unión a EZH2 en localizaciones genómicas con metilación diferencial que se correlacionaban con la actividad del LES[78]. Curiosamente, la expresión de EZH2 está regulada al menos en parte por otro nivel de control epigenético, los micro-ARN miR-26a y miR-101, en respuesta a la restricción de glucosa[79]. De hecho, la expresión de miR-26a mostraba una correlación positiva con las puntuaciones de actividad lúpica[78]. En un estudio de seguimiento de 2017, los investigadores confirmaron tanto la sobreexpresión de EZH2 como una menor expresión de miR-26a y miR-101 en el LES[80]. Además, evaluaron las consecuencias epigenómicas de la sobreexpresión de EZH2 en linfocitos T $CD4^+$ y observaron una metilación diferencial sustancial, en particular en los genes relacionados con la adhesión celular y la migración de los leucocitos. Al vincular estos hallazgos epigenéticos con el fenotipo celular, después demostraron una mayor capacidad de los linfocitos T que sobreexpresan EZH2 de adherirse a las células endoteliales, lo que sugiere una posible vía terapéutica futura para el tratamiento del LES[80].

Micro-ARN y patogenia del lupus

Se ha publicado la expresión diferencial de los micro-ARN en múltiples tipos de células en pacientes con LES[18,81]. Debido a que la expresión de micro-ARN está involucrada en la regulación de múltiples aspectos de la respuesta inmunitaria normal, no es sorprendente que los cambios en el contexto del micro-ARN puedan asociarse con la autoinmunidad. Algunos de los micro-ARN disregulados en el LES se relacionan con aspectos patógenos específicos y fiables de la enfermedad y, por tanto, pueden ser dirigidos como nuevos objetivos terapéuticos en el futuro. La sobreexpresión de varios micro-ARN en los linfocitos T $CD4^+$ del LES contribuye al defecto de metilación del ADN descrito previamente. La expresión de micro-ARN miR-126 y miR-148a se incrementa en los linfocitos T $CD4^+$ del LES, y ambos tienen como diana directa e inhiben *DNMT1*[82,83]. El miR-21, que también está potenciado en los linfocitos T $CD4^+$ del LES, inhibe la metilación del ADN mediante la acción sobre *RASGRP1,* un componente proximal de la vía de señalización MEK/ERK que regula la expresión de *DNMT1*[83]. Estos datos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

demuestran la interacción entre dos mecanismos epigenéticos distintos en el LES, la metilación del ADN y la regulación de micro-ARN.

Un ejemplo de micro-ARN regulado a la baja en el LES es miR-31. La regulación a la baja de miR-31, que está directamente dirigido al RhoA, y lo reprime, contribuye a alterar la producción de IL-2 por los linfocitos T en el LES[84]. Otro micro-ARN inhibido en el LES es miR-146a, que tiene como objetivos directos varios genes relacionados con el IFN, como *IRAK1, TRAF6, IRF5* y *STAT1*[85,86]. La inhibición de miR-146a provoca una mayor activación del IFN tipo I, un rasgo de la patogenia característico del LES[86]. Es interesante que se haya descrito una asociación genética entre el locus *miR146a* y el LES, y la variante de riesgo en este locus se asocia con la inhibición de miR-146a[87]. Este es otro ejemplo de interacción genética-epigenética en el LES, por la cual una variante genética podría contribuir a la patogenia del LES por afectación de la expresión de una molécula epigenética que la modifica. Otro ejemplo es el polimorfismo genético en la región 3'-UTR en *TLR7* en pacientes con LES, que se encuentra en un sitio de unión de miR-3148, lo que indica que esta variante genética en *TLR7* puede inducir patogenicidad mediante la alteración de la regulación epigenética de *TLR7*. De hecho, la variante asociada al LES en este locus se asocia con aumento de ARNm de TLR7 y de la expresión de la proteína, y los grados de expresión de ARNm de *TLR7* en el LES y las CMSP normales se correlacionaron de forma inversa con la expresión de miR-3148[88].

Los ARNlnc también se han estudiado en el contexto del LES. En un experimento, los investigadores demostraron una expresión diferencial de casi 2.000 ARNlnc en linfocitos T $CD3^+$ de pacientes con LES[89]. Dos en particular, uc001ykl.1 y ENST00000448942, presentaban una fuerte correlación con varios parámetros clínicos en estos pacientes, incluida la presencia de anticuerpos anti-Smith, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP). También se ha observado una expresión diferencial de pares de ARNlnc-ARNm emparejados en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES[90]. La expresión de ARNlnc en células dendríticas derivadas de monocitos también se ha correlacionado con las puntuaciones de actividad de la enfermedad (SLEDAI) en pacientes con LES[91].

Artritis reumatoide

Se cree que los sinoviocitos tipo fibroblastos (SSF) desempeñan una función importante en la artritis reumatoide (AR). Los SSF se activan y producen una serie de citocinas proinflamatorias en las articulaciones de los pacientes con AR. Además, este fenotipo proinflamatorio se asocia con un aumento de la producción de metaloproteinasas de matriz específicas dentro del líquido sinovial, lo que lleva a la destrucción de las articulaciones. Estudios anteriores mostraron que los SSF en pacientes con AR se caracterizan por la hipometilación global del ADN y, como resultado, expresan elementos retrotransponibles L1, y esta hipometilación global es presumiblemente debida a la disminución de la expresión de DNMT1[92]. El tratamiento de los SSF normales con inhibidores de la metilación del ADN da lugar a cambios fenotípicos que se asemejan a los de SSF activados de pacientes con AR y a la sobreexpresión de varios genes, como *miR-203,* que está aumentado en SSF de AR y se correlaciona con los grados de síntesis de IL-6[93]. Otros micro-ARN múltiples también están sobreexpresados en los SSF de la AR, como miR-155, que es potenciado de forma similar en las CMSP de la AR y en los macrófagos sinoviales[94,95]. MiR-155 es un micro-ARN proinflamatorio porque el ratón con deficiencia de miR-155 es resistente a la artritis inducida por colágeno[95]. MiR-223 está sobreexpresado en la sinovial, en linfocitos T $CD4^+$ vírgenes en la sangre periférica y en el suero de pacientes con AR, y sus grados de expresión sérica se correlacionan con la actividad de la enfermedad en el tratamiento de la AR precoz[96-98]. La función global de miR-223 como objetivo terapéutico en la AR sigue siendo controvertida. La sobreexpresión de miR-223 suprime la osteoclastogenia *in vitro,* lo que indica la posibilidad de un efecto terapéutico beneficioso de la sobreexpresión de miR-223[97]; sin embargo, la supresión de miR-223 *in vivo* mejora la artritis, las erosiones óseas y la osteoclastogenia en ratones con artritis inducida por colágeno[99], lo que indica un efecto patógeno de esta misma molécula de micro-ARN. Es interesante indicar que miR-146a está inhibido en los leucocitos de sangre periférica en el LES, pero está sobreexpresado en las CMSP y los SSF de pacientes con AR[94,100], aunque la función exacta de miR-146a en la AR no se conoce con exactitud.

Se han descrito en pacientes con AR reducciones globales de los grados de metilación del ADN de los linfocitos T y de la actividad de la ADN metiltransferasa, pero en menor medida de lo que se ha observado en el LES activo[101]. Además, un estudio de metilación del ADN genómico en leucocitos de sangre periférica de gemelos emparejados discordantes para la AR no demostró diferencias en la metilación del ADN, al contrario que el LES en el mismo estudio[56]. Un subgrupo de linfocitos T $CD4^+$ desmetilado y «senescente» (linfocitos T $CD4^+CD28^-$) es mayor en la AR y sobreexpresa varias proteínas codificadas por genes sensibles a la metilación como CD70, perforina y KIR[102]. Se desconoce el papel y la función causal de este subconjunto de linfocitos T en la AR en la actualidad, pero es poco probable que sea específico de la AR porque este subconjunto de linfocitos T aumenta en múltiples enfermedades inflamatorias crónicas. Curiosamente, sin embargo, este subconjunto de linfocitos T $CD4^+CD28^-$ se encuentra en lesiones ateroscleróticas y está involucrado en el desarrollo y la ruptura de la placa[103,104], porque la AR es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Los estudios de metilación del ADN del genoma completo en la AR se han centrado en esclarecer las diferencias de metilación del ADN entre los SSF de los pacientes en comparación con controles que padecían artrosis. En un estudio que analizó el ADN genómico aislado de SSF de seis pacientes con AR y cinco controles con artrosis, se revelaron varios genes metilados de forma diferencial que podrían desempeñar una función en la AR. Entre ellos, se incluyó la hipometilación de *CASP1, STAT3, MMP20, TRAF2* y *MEFV,* entre otros[105]. La hipometilación estaba aumentada en vías relacionadas con la migración celular, la adhesión y las interacciones de la matriz extracelular. Curiosamente, varios sitios CG en el gen que codifica el TNF *(TNF)* estaban hipometilados en las SSF de la AR[105]. Un estudio reciente ha respaldado estos datos, al demostrar diferencias en la metilación del ADN y las firmas de transcripción génica en SSF de la AR frente a SSF control de la artrosis, pero también unas diferencias sustanciales en los patrones epigenéticos y transcriptómicos en la rodilla en comparación con la cadera[106]. Estas diferencias entre la rodilla y la cadera se concentraban en las vías génicas inflamatorias, como la señalización de IL-6, la vía JAK-STAT, la señalización de IL-17A y la señalización del factor de crecimiento transformante (TGF) β. Estos datos sugieren que las diferencias específicas de articulaciones en cuanto a la historia natural y la respuesta a fármacos observadas en pacientes con AR pueden deberse, al menos en parte, a la variación epigenética en los tejidos articulares. Otro estudio examinó e integró los cambios en el metiloma de ADN con la expresión de micro-ARN y el análisis de la expresión génica en SSF de seis pacientes con AR y seis con artrosis[107]. Este estudio identificó la metilación diferencial de nuevos genes en la AR, como la hipometilación en *IL6R, CD74, TNFAIP8* y *CAPN8* y la hipermetilación en *DPP4, CCR6* y *HOXC4,* entre otros. Estos datos también demostraron una correlación inversa entre los grados de metilación del ADN y la expresión génica en más de 200 genes en la AR. Es importante destacar que se descubrieron varios micro-ARN disregulados nuevos en este estudio, como miR-503, miR-551b, miR-550 y miR-625*[107].

También se han realizado varios estudios de metilación del ADN del genoma completo en células de la sangre periférica de pacientes con AR. En 2014, un estudio determinó los patrones de metilación del ADN en linfocitos T $CD3^+$ y linfocitos B $CD19^+$ de pacientes con AR, utilizando tecnología de matrices Illumina 450k[108]. A diferencia de los hallazgos en el síndrome de Sjögren primario (comentados más adelante), observaron evidencia de más metilación diferencial en los linfocitos T de pacientes con AR en comparación con los linfocitos B, e identificaron una serie de 32 genes con una metilación diferencial concordante en ambos tipos celulares[108]. El mismo grupo publicó un estudio de seguimiento en 2016,

en el que analizaron linfocitos T y B de pacientes con AR inicial (que no habían recibido tratamiento)[109] y demostraron una firma de metilación específica en cada tipo celular, volvieron a demostrar más metilación diferencial en los linfocitos T que en los B e identificaron una «firma» de metilación consistente en 150 sitios CpG en los linfocitos T y 113 sitios CpG en los linfocitos B que permitían agrupar con precisión a todos los pacientes con AR, separándolos de los controles[109]. En 2017, un grupo[110] analizó linfocitos T CD4+ de una cohorte de pacientes chinos Han con AR y describió una metilación diferencial del ADN significativa de la región del antígeno leucocítico humano (HLA). Curiosamente, las reducciones globales de la metilación del ADN en subpoblaciones de células de sangre periférica en la AR parecen ser reversibles mediante tratamiento modificador de la enfermedad. En un estudio de 2015, otro grupo[111] analizó los niveles globales de metilación del ADN de cinco subpoblaciones sanguíneas principales (T, B, NK, monocitos y leucocitos polimorfonucleares) de pacientes con AR inicial antes y un mes después del tratamiento con metotrexato, un fármaco modificador de la enfermedad de primera línea en la AR. Después del tratamiento farmacológico, la metilación del ADN aumentó significativamente en los linfocitos T y los monocitos, hasta niveles indistinguibles de los controles; este cambio se acompañó de incrementos de las ADN metiltransferasas *de novo* y de mantenimiento DNMT1 y DNMT3A, respectivamente.

Los avances en la tecnología de secuenciación en los últimos años han dado lugar a mapas epigenéticos cada vez más amplios de las células implicadas en la patogenia de la AR. Por ejemplo, en un estudio de 2017 se identificaron transcriptomas y epigenomas distintos en genes *HOX* en SSF de diferentes articulaciones, lo que se traduce en que fenotipos de fibroblastos sinoviales específicos de articulación producen un microambiente único en cada articulación[111a]. Un análisis exhaustivo del panorama epigenético de los SSF de la AR se publicó en 2018[111b]. Este estudio empleó técnicas de vanguardia, como el análisis de la metilación del ADN del genoma completo y de la transcripción del ARN, las modificaciones histónicas y el análisis de cromatina abierta mediante análisis de secuenciación la cromatina accesible a transposasa (ATAC-Seq), junto con un método para la integración y la evaluación de las relaciones multidimensionales de estos diversos niveles de regulación epigenética. Aunque identificaron varias regiones asociadas a AR conservadas epigenéticamente, en particular entre potenciadores y promotores, se observaron varias vías inesperadas. Entre ellas, se incluyen la vía de señalización de la enfermedad de Huntington, en la que se sugirió que la proteína 1 de interacción con la huntingtina es un mediador de la invasión de la matriz por SSF.

Las interacciones genética-epigenética también se han demostrado en la AR. En un estudio a gran escala que incluyó datos genéticos y epigenéticos de varios cientos de casos de AR y controles emparejados, se observó que los niveles de metilación del ADN en dos grupos en la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) tenían una correlación fuerte tanto con la AR como con la secuencia genética subyacente en los linfocitos de la sangre periférica[112]. En 2015, un grupo[113] publicó un estudio a gran escala de «ómica» integradora para identificar las interacciones genética-epigenética en la AR. Los autores consideraron las localizaciones genómicas que cumplían tres criterios de relevancia patogénica: riesgo genético (basado en estudios de asociación en todo el genoma [GWAS, *genome-wide association studies*]), expresión génica diferencial en SSF de AR y riesgo epigenético mediante metilación diferencial del ADN en SSF de AR. Identificaron varios genes candidatos no relacionados previamente con la patogenia de la AR, como *AIRE, CASP8, CSF2, ELMO1, ETS1, HLA-DQA1* y *LBH*[113]. En 2016, este mismo grupo amplió su análisis para incluir sitios CpG con metilación diferencial localizados fuera de las regiones reguladoras del promotor «tradicionales»; en particular, incluyeron regiones potenciadoras en un nuevo análisis[114], en el que identificaron un nuevo potenciador asociado con el gen *LBH,* que presentaba hipometilación en SSF de AR y tenía un mayor contenido de marcas H3K4me1 activadoras de histonas. Además, demostraron un meQTL en esta localización, donde el alelo de riesgo genético subyacente asociado a AR se combinaba con la desmetilación del ADN asociada a AR para aumentar sustancialmente la expresión génica por encima de lo que se observaba en pacientes control sin alelo de riesgo. Estos datos sugieren con fuerza que la metilación del ADN puede actuar como intermediario del riesgo genético en la AR, a semejanza de los efectos potenciadores del riesgo de meQTL en el LES y la artrosis, que se comentan en otras secciones de este capítulo.

Síndrome de Sjögren primario

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica caracterizada por infiltración linfocítica de glándulas exocrinas, principalmente de las glándulas salivales y lagrimales, lo que provoca sequedad de los ojos y la boca. Los grados globales de metilación del ADN en las células epiteliales de las glándulas salivales vestibulares de pacientes con SSp disminuyen, y esta reducción se correlaciona con concentraciones menores de DNMT1 y aumento de la expresión del cofactor de desmetilación GADD45α[111]. La presencia y extensión del defecto de metilación del ADN en las células epiteliales de las glándulas salivales en el SSp se correlaciona con la presencia de infiltrados de linfocitos B, lo que se confirmó *in vitro* utilizando cocultivos de células epiteliales de la glándula salival/linfocitos B[115]. Sin embargo, no se detectó una reducción global en el grado de metilación de los linfocitos B o T periféricos[115]. Estudios de metilación de ADN específicos de genes en los linfocitos T CD4+ de sangre periférica en el SSp revelaron desmetilación y sobreexpresión de la molécula coestimulante CD70, de modo similar a lo que se había observado previamente en pacientes con LES[116]. Por el contrario, *FOXP3* está hipermetilado y transcripcionalmente reprimido en los linfocitos T CD4+ del SSp, lo que es compatible con el defecto funcional Treg publicado en el SSp[117].

El primer estudio de metilación de ADN del genoma completo sobre SSp, realizado en 2014, examinó las diferencias de metilación de ADN en más de 485.000 sitios de metilación en los linfocitos T CD4+ vírgenes en comparación con controles emparejados por edad, sexo y grupo étnico[118]. Este estudio identificó 753 sitios metilados diferencialmente, y la mayoría estaban hipometilados en el SSp en comparación con los controles. Entre los genes hipometilados de interés en SSp están *CD247, TNFRSF25, PTPRC, GSTM1* y *PDCD1*. Varios genes regulados por IFN también estaban hipometilados, lo que es compatible con una firma de IFN en el SSp[118]. *LTA,* que codifica la linfotoxina alfa (LTα o TNF-β) y promueve la síntesis de IFN, también estaba hipometilado en los linfocitos T CD4+ vírgenes del SSp. LTα está sobreexpresado en el suero y las glándulas salivales de pacientes con SSp, y está en marcha un estudio crucial para bloquear la vía de la linfotoxina como opción terapéutica en el SSp. Un grupo interesante de genes de la proteína portadora de soluto también estaban metilados de forma diferencial en los linfocitos T CD4+ vírgenes del SSp[118].

Se han realizado estudios posteriores de metilación del ADN del genoma completo en el SSp en otros subtipos celulares. En 2014, en un estudio[119] se determinaron cambios de los patrones de metilación del ADN utilizando la misma tecnología 450k que Altorok en linfocitos T CD4+ y linfocitos B CD19+ de pacientes con SSp, y se demostró una mayor frecuencia de alteraciones epigenéticas en linfocitos B, como que los genes con una metilación diferencial se agrupaban en vías de señalización relacionadas con las citocinas (IL-4 e IL-8), así como en la señalización de quimiocinas (CXCR4), y la señalización del receptor de linfocitos B. En 2016, Imgenberg-Kreuz[120] analizó linfocitos B CD19+ e identificó, a semejanza de los pacientes con LES, una firma de hipometilación en genes regulados por IFN, incluidos *MX1, IFI44L* y *PARP9,* y demostró que la mayor expresión génica de varios genes relacionados con el IFN se asociaba con la hipometilación del ADN génico. Curiosamente, estos autores mostraron diferencias similares de metilación del ADN en células obtenidas de biopsias de glándulas salivales menores e identificaron un meQTL en la región del HLA, así como dos alelos de susceptibilidad asociados al SSp localizados en el gen del factor regulador del IFN-5 *(IRF5).* También en 2016, un grupo[121] determinó que las reducciones de la metilación del ADN del promotor P1 del gen del sín-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

drome de Sjögren B (SSB) en el tejido de glándulas salivales menores se asociaban tanto con infiltración de linfocitos en las glándulas salivales como con títulos crecientes de autoanticuerpos anti-SSB (denominados también *anti-LA*) en pacientes con SSp. Otro grupo[122] ofreció, en 2016, una evidencia adicional de la alteración de la metilación del ADN en los tejidos de las glándulas salivales, al demostrar alteraciones persistentes de los patrones de metilación del ADN en cultivos a largo plazo de células epiteliales de glándulas salivales de pacientes con SSp, de nuevo sobre todo en genes regulados por IFN. En conjunto, estos estudios sugieren con fuerza que la disregulación epigenética de los genes regulados por IFN interviene en la patogenia del SSp, a semejanza de lo que sucede en el LES. Hay que subrayar que estas alteraciones se extienden a los tejidos diana de la fisiopatología del SSp: las glándulas salivales.

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por activación inmunitaria, vasculopatía con disfunción microvascular de las células endoteliales y producción excesiva de colágeno y fibrosis de la piel y de los órganos internos. Por tanto, los estudios epigenéticos en la esclerodermia se han centrado en los fibroblastos, las células endoteliales microvasculares y los linfocitos T $CD4^+$[123,124].

En los fibroblastos de pacientes con esclerodermia, se expresa menos FLi-1, un inhibidor de la síntesis de colágeno[125], que está hipermetilado en los fibroblastos de pacientes con esclerodermia en comparación con los controles[126]. Además, los grados de acetilación de H3 y H4 se reducen en la región promotora *FLI1,* lo que probablemente contribuye a su represión transcripcional. El tratamiento de los fibroblastos de la esclerodermia con inhibidores de la metilación del ADN combinados con inhibidores de la histona desacetilasa aumenta la expresión de *FLI1* y restaura la síntesis de colágeno en grados comparables con los de los fibroblastos normales[126]. Estos datos indican que la hipermetilación y la hipoacetilación de *FLI1* en los fibroblastos de la esclerodermia pueden actuar sobre la patogenia de esta enfermedad profibrótica. De hecho, se demostró que las concentraciones de proteína DNMT1 y de proteínas de las histonas desacetilasas HDAC1 y HDAC6 estaban elevadas en los fibroblastos de la esclerodermia[126], lo que podría explicar el estado represivo de hipermetilación e hipoacetilación de *FLI1*. Los datos recientes indican que los genes *DKK1* y *SFRP1* antagonistas de la vía de señalización Wnt están infraexpresados y silenciados por hipermetilación en los fibroblastos de la esclerodermia[127]. Es importante destacar que la inhibición de DNMT1 inhibe la vía de señalización clásica Wnt en los fibroblastos de la esclerodermia y reduce la fibrosis inducida por bleomicina en ratones[127]. Varios micro-ARN están disregulados en los fibroblastos de la esclerodermia en comparación con los controles, con varios componentes diana en la señalización del TGF-β. Por ejemplo, miR-21 y mir-146 están sobreexpresados, lo que supuestamente orienta hacia SMAD4 y SMAD7, de forma respectiva[124].

Un estudio reciente de metilación de ADN del genoma completo de los fibroblastos de la piel de pacientes con esclerodermia difusa y limitada identificó un gran número de genes diferenciadamente metilados entre pacientes y controles sanos emparejados por edad, sexo y grupo étnico[128]. Es interesante que, a pesar de informes previos que muestran una mayor expresión de DNMT1 en los fibroblastos de la esclerodermia, la mayoría de los cambios en la metilación del ADN observados con la utilización de este abordaje del genoma completo no sesgado fueron los cambios de hipometilación en los pacientes comparados con los controles sanos. Este informe reveló cambios en la metilación que son comunes entre la enfermedad difusa y la limitada, y también cambios en la metilación del ADN específicos de subgrupos. Entre los genes hipometilados en la esclerodermia, tanto difusa como limitada, se encuentran genes del colágeno como *COL4A2* y *COL23A1, PAX9, TNXB, ITGA9, ADAM12* y los miembros de la familia de transcripción RUNX: *RUNX1, RUNX2* y *RUNX3*. El aumento de los grados de expresión de ARNm en muchos de estos genes hipometilados también se demostró en el mismo estudio[128].

Los estudios de las células endoteliales microvasculares en la esclerodermia demostraron una metilación incrementada de *BMPRII,* que codifica el receptor de la proteína morfogénica ósea II, que actúa sobre la resistencia de las células endoteliales a la apoptosis. El BMPRII está subexpresado en las células endoteliales microvasculares de pacientes con esclerodermia, y el tratamiento *in vitro* con los inhibidores de la metilación de ADN/histona desacetilasa restaura los grados de expresión de BMPRII a los similares a los de controles sanos[129]. Los linfocitos T $CD4^+$ en los pacientes con esclerodermia expresan menos DNMT1 en comparación con los controles sanos[130] y sobreexpresan proteínas codificadas por genes sensibles a la metilación, como *CD70* y *CD40L,* y las secuencias promotoras de estos genes están hipometiladas[131,132]. Esto es muy parecido a lo que se ha observado previamente en los linfocitos T $CD4^+$ del LES. Se ha realizado al menos otro análisis de metilación del ADN del genoma completo en células inflamatorias circulantes en el contexto de la esclerosis sistémica. Un grupo publicó en 2018[133] un análisis de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ de pacientes con esclerodermia. A semejanza de lo que se ha observado en otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, identificaron una disregulación epigenética sustancial de la vía de señalización del IFN en linfocitos T tanto $CD4^+$ como $CD8^+$. Además, estos autores observaron unas elevaciones significativas de las proteínas IFN tipo I (α y β) en los sueros de pacientes con esclerodermia[133].

Varios estudios también han demostrado recientemente asociaciones entre los cambios de tipo modificación postraduccional de las histonas y la patología esclerodérmica. La histona desacetilasa 5 (HDAC5) es un efector enzimático de las modificaciones postraduccionales de las histonas y se relaciona con la angiogénesis; de forma específica, la expresión de HDAC5 presenta una correlación inversa con la actividad angiogénica en las células endoteliales[134,135]. En un estudio de 2016, un grupo[136] analizó el papel de HDAC5 en la alteración de la angiogénesis en las células endoteliales de pacientes con esclerodermia. Estos autores fueron los primeros en demostrar un aumento de la expresión del gen *HDAC5* en células endoteliales dérmicas aisladas de pacientes con esclerodermia, tras lo que demostraron que la inactivación del gen *HDAC5* mediante ARN de interferencia cortos (ARNsi) restaura la angiogénesis normal en las células endoteliales de la esclerodermia *in vitro.* Por último, estos autores demostraron que la inactivación del gen *HDAC5* produjo cambios epigenéticos generalizados, medidos por aumentos de regiones de cromatina abierta identificadas mediante secuenciación de cromatina accesible a transposasa (ATAC-seq). Hay que destacar que el análisis de la ontología génica de localizaciones «abiertas» después de la inactivación del gen *HDAC5* mostró 16 genes con una implicación conocida en la angiogénesis y 3 implicados en la fibrosis, de los que ocho presentaban una expresión diferencial después de la inactivación de *HDAC5*. Este estudio proporciona un buen ejemplo de los tipos de análisis epigenético-fenotipo celular que son cruciales para relacionar las asociaciones epigenéticas con la fisiopatología de las enfermedades.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria inmunomediada caracterizada por úlceras orales-genitales recidivantes, enfermedad ocular inflamatoria, afectación cutánea, afectación del sistema nervioso central y trombosis recidivante. La etiología de la enfermedad de Behçet no se conoce completamente, pero no es sorprendente que los factores genéticos y ambientales actúen en la patogenia de la enfermedad. Un estudio reciente de metilación del ADN del genoma completo en la enfermedad de Behçet esclareció la estructura epigenética de los linfocitos T $CD4^+$ y de los monocitos en pacientes con enfermedad de Behçet y enfermedad activa no tratada comparados con controles sanos emparejados por edad, sexo y grupo étnico[137]. El estudio identificó locus clave metilados de forma diferencial y vías a través del genoma completo en la enfermedad de Behçet que pueden ser el objetivo para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas en el futuro. Varios componentes reguladores y estructurales del citoesqueleto mostraron un cambio de la

metilación del ADN constante tanto en los linfocitos T $CD4^+$ como en los monocitos en esta enfermedad. Los genes metilados diferenciadamente en la enfermedad de Behçet son *RAC1, RGS14, FSCN2,* entre otros. Por otra parte, estos cambios epigenéticos fueron dinámicos, ya que el estudio demostró pruebas claras de reversibilidad de los cambios en la metilación del ADN cuando los mismos pacientes fueron examinados en un momento posterior después de la remisión de la enfermedad[137]. Por tanto, este estudio de la enfermedad de Behçet proporciona pruebas de que la metilación del ADN cambia a lo largo del curso de la enfermedad y que pueden estudiarse algunos de estos locus epigenéticamente alterados como nuevos biomarcadores de la enfermedad y objetivos terapéuticos.

La metilación diferencial del ADN de otros tipos celulares también se ha asociado con la enfermedad de Behçet. Por ejemplo, el factor regulador del IFN-8 *(IRF8)* está hipermetilado en las células dendríticas de los pacientes con Behçet ocular y se asocia con una menor expresión génica; la corrección de esta hipermetilación con 5-aza-2-desoxicitidina aumentó la expresión de *IRF8* y disminuyó la expresión de varias moléculas coestimuladoras e interleucinas, lo que sugiere una posible terapia epigenética para la enfermedad de Behçet[138].

Artrosis

Se han publicado varios estudios recientes de metilación del ADN del genoma completo en tejidos del cartílago articular. Estos estudios indican que el perfil epigenético puede identificar nuevos genes candidatos y aspectos de la enfermedad, dianas terapéuticas, subconjuntos de enfermedad y biomarcadores epigenéticos sobre la gravedad de la enfermedad en la artrosis[139,140]. En un estudio que analizó la metilación del ADN de ~27.000 sitios de metilación CG del tejido cartilaginoso de pacientes con artrosis de rodilla en comparación con controles en cadáver, se identificaron 91 sitios CG con metilación diferencial entre los dos grupos. Es importante destacar que los datos de metilación del genoma completo y el perfil de expresión génica identificaron un grupo de pacientes con artrosis que presentaban una metilación diferencial sustancial en genes inflamatorios[139]. Estos datos indicaron que el perfil epigenético y transcripcional puede identificar endofenotipos de enfermedad en la artrosis, lo que podría ayudar a apuntar a opciones terapéuticas específicas de modo más individualizado en el futuro. Otro estudio examinó los cambios en la metilación del ADN en la articulación de la cadera de la artrosis de más de 485.000 sitios de metilación utilizando un enfoque único al comparar el tejido cartilaginoso erosionado y no erosionado de la misma articulación[140]. Este enfoque elimina cualquier efecto de los factores de confusión de las variaciones genéticas entre los grupos. Sorprendentemente, el ~40% de las variantes de riesgo genético publicadas previamente en la artrosis mostraron pruebas de metilación diferencial en este estudio, lo que indica que la interacción genética-epigenética podría desempeñar una función en la patogenia de la artrosis y que la alteración genética o epigenética en estos mismos genes se asocia con el riesgo de artrosis. El estudio identificó un total de 550 genes metilados diferencialmente en la artrosis, y más de dos tercios de ellos estaban hipometilados. El análisis bioinformático para identificar factores reguladores comunes entre estos genes diferenciadamente metilados identificó TGF-β1 y varios micro-ARN como miR-128, mir-27a y mir-9. Es importante destacar que este estudio demostró una correlación entre la metilación del ADN en 20 sitios CG y las puntuaciones de gravedad histológica de la artrosis[140]. En estudios posteriores se han confirmado estos hallazgos previos en varias cohortes. Ha surgido un patrón constante, incluido el subgrupo inflamatorio mencionado previamente, así como unas diferencias sustanciales de metilación del ADN entre las muestras de artrosis de rodilla y de cadera[141].

Al igual que en el LES y la AR, los investigadores también han analizado la interacción de la variación epigenética y la susceptibilidad genética. en la artrosis. En un estudio se identificaron 31 genes en los que los cambios de metilación del ADN se veían afectados por la variación genética local, así como 26 genes en los que los cambios de la expresión génica se veían afectados tanto por los patrones epigenéticos locales como por la variación genética[142]. En un segundo estudio, publicado en 2015, se realizó un análisis de locus de rasgo cuantitativo de metilación (meQTL) en muestras de cartílago de artrosis de rodilla y cadera, centrado en 16 locus de susceptibilidad genética a la artrosis identificados previamente en poblaciones europeas[143]. Se identificaron cuatro meQTL, que constaban de nueve sitios CpG en los que la variación genética se asociaba con cambios de los patrones locales de metilación del ADN. Curiosamente, los datos de estas variaciones sobre los patrones de transcripción génica se observaron tanto en tejidos patológicos como sanos. En un estudio posterior, se confirmó un meQTL en la región *SUPT3H/RUNX2* y se demostró que las alteraciones de la expresión génica producidas por cambios en la metilación del ADN dentro de esta región se amplifican por la presencia de un alelo de riesgo genético de artrosis subyacente[144]. También se han observado efectos similares en el gen de la yodotironina desyodasa 2 *(DIO2),* donde los niveles de metilación del ADN median el efecto de susceptibilidad a la artrosis del locus SNP *rs225014*[145].

También ha habido interés por los cambios epigenéticos en el tejido articular no cartilaginoso, de forma específica, el hueso subcondral. El primer estudio sobre este tema caracterizó el metiloma del hueso subcondral situado bajo secciones de cartílago erosionado e intacto de articulaciones de pacientes con coxartrosis terminal[146]. En él se identificó que el número de sitios CpG metilados de forma diferencial en el hueso subcondral era un orden de magnitud mayor que en el cartílago suprayacente emparejado, y el 44% de los genes con metilación diferencial en el cartílago también presentaban metilación diferencial en el hueso subcondral. La ontología génica sugirió la metilación diferencial de los genes relacionados con el TGF- β y varias citocinas. En un segundo estudio de 2016, se dividió el hueso subcondral en tres regiones distintas de la meseta tibial, correspondientes a la enfermedad inicial, intermedia y tardía, y el cartílago suprayacente correspondiente[147]. Como dato interesante, los autores pudieron determinar que los cambios de metilación del ADN que se producen tanto en el hueso subcondral como en el cartílago aparecen primero en el compartimento del hueso subcondral. El análisis de la ontología génica demostró la metilación diferencial de los genes implicados tanto en el desarrollo como en la diferenciación de las células madre y de un grupo de genes de la familia de homeosecuencia (homeobox, *HOX*), así como una firma de TGF-β.

Modificaciones epigenéticas como biomarcadores de enfermedad reumática

Aparte de las contribuciones a la patogenia de la enfermedad, los cambios epigenéticos también pueden proporcionar biomarcadores de fácil acceso para diagnosticar, predecir la gravedad, o predecir la respuesta al tratamiento de muchas enfermedades reumáticas. En el LES, un estudio de 2015 analizó los patrones de metilación del ADN en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES, controles sanos, así como pacientes con artritis reumatoide autoinmunitaria no lúpica y síndrome de Sjögren en busca de posibles biomarcadores asociados a la enfermedad[148]. Los autores identificaron localizaciones con metilación diferencial en esta región en un grupo mucho mayor de pacientes como parte de una cohorte de descubrimiento utilizando un método de pirosecuenciación de bisulfito de alto rendimiento. Los autores confirmaron la utilidad de la metilación del ADN de estos dos sitios CpG en varias cohortes de validación, incluido en el mismo grupo étnico (chinos) y en un grupo étnico diferente (europeos). En los pacientes chinos, este análisis se realizó con una sensibilidad en el rango del 90%, mientras que en los europeos se efectuó en el rango del 70-90%. En un estudio posterior de 2016[149], se identificó que una metilación diferencial en linfocitos T vírgenes de un único CpG en el gen *CHST12* de pacientes con LES presentaba una asociación elevada con la presencia de nefritis lúpica, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 71%. En otros estudios se han observado asociaciones con una fuerza similar entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las alteraciones de la metilación del ADN y la actividad de la enfermedad en el LES. Entre ellas, se incluye una correlación de los genes *IL10* e *IL12* con la actividad de la enfermedad lúpica[150], así como correlaciones de la metilación del gen *IL6* con la actividad de la enfermedad lúpica, los brotes y los niveles séricos del complemento[151,152]. La metilación del ADN de *FOXP3* también se ha asociado con la actividad de la enfermedad lúpica[153] y la metilación del elemento retroviral *HERV-E* y *HERV-K* se ha asociado tanto con la actividad de la enfermedad como con varias especificidades de autoanticuerpos[154,155].

Perspectivas futuras

Se ha reconocido progresivamente que la disregulación epigenética es un factor importante en la patogenia de las enfermedades reumáticas. Los últimos años han sido testigos de un creciente interés en el estudio de diferencias epigenéticas entre pacientes con diversas enfermedades reumáticas autoinmunitarias, inflamatorias y no inflamatorias y controles sanos. La disponibilidad de enfoques del genoma completo no sesgados ha ampliado nuestro conocimiento y ha permitido la identificación de nuevos locus genéticos alterados epigenéticamente que nos pueden ayudar a comprender mejor la patogenia de la enfermedad e identificar nuevos objetivos terapéuticos.

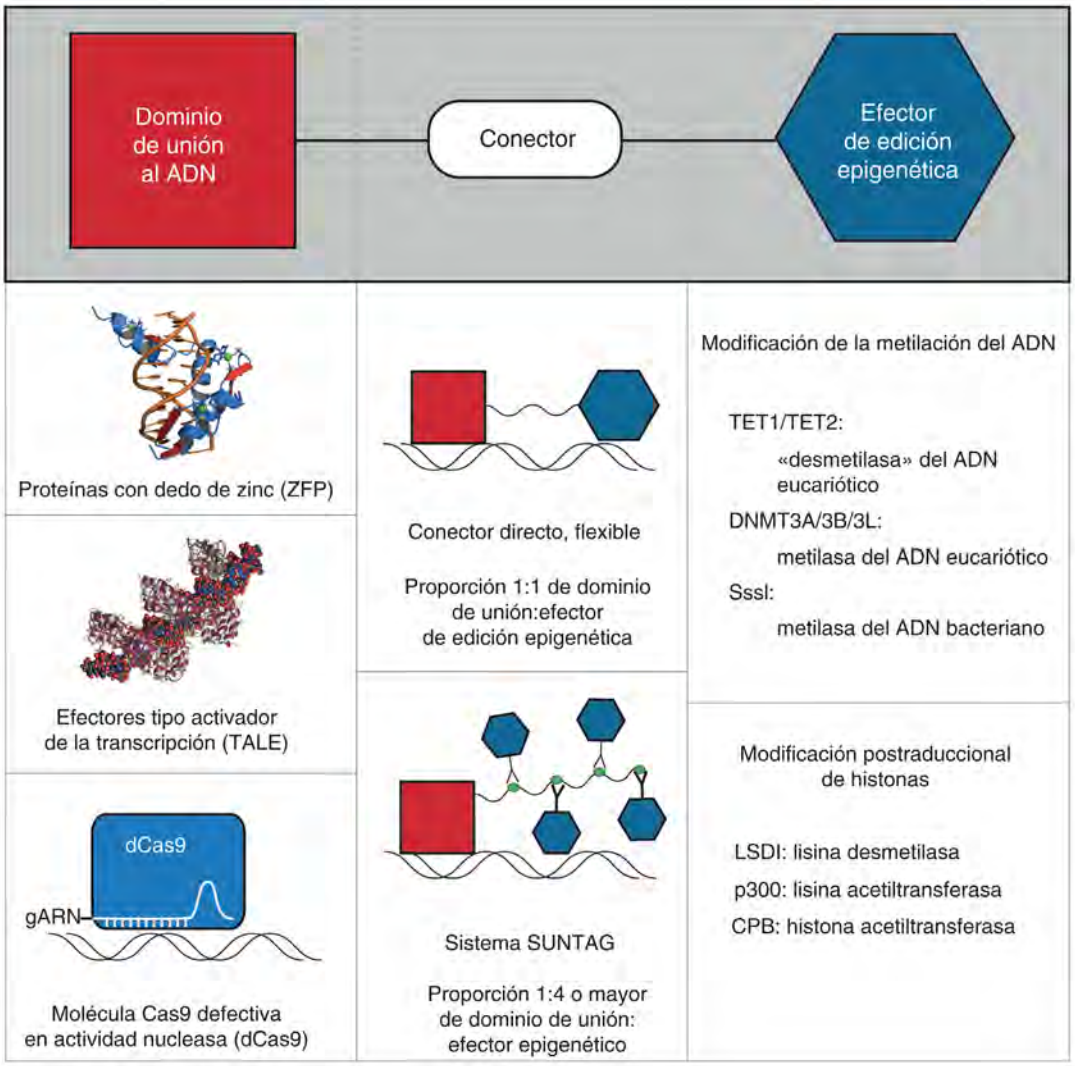
Con esta plétora de estudios epigenéticos y epigenómicos en reumatología, deben tenerse muy en cuenta varios aspectos. Los cambios epigenéticos son específicos del tipo celular y, por tanto, es muy importante que se examinen subconjuntos de células muy específicos para captar con precisión las diferencias epigenéticas entre los pacientes y los controles que representan diferencias realmente asociadas a la enfermedad y no un efecto de las diferencias en los constituyentes celulares o en el estado de activación celular entre los pacientes y los controles. Debe resaltarse la potencia adecuada de los estudios para abordar la heterogeneidad clínica de la enfermedad de interés, la realización cuidadosa del fenotipo de los pacientes y la selección cuidadosa de los sujetos sanos del grupo de control. Recientemente, han aparecido nuevas tecnologías que permiten una fenotipificación cada vez más detallada de subpoblaciones celulares, incluido lo último en fenotipificación[156]: los análisis de célula única, que pueden convertirse en la forma estándar de análisis epigenético en el futuro. Esta atención cuidadosa a la fenotipificación tanto de los pacientes como de los tejidos de interés debe convertirse en la norma en lugar de en la excepción si queremos extraer conclusiones bien razonadas sobre las asociaciones epigenéticas con la enfermedad.

Como se ha comentado en la sección previa, la naturaleza dinámica de los cambios epigenéticos puede permitir el desarrollo de nuevos biomarcadores de la enfermedad. De hecho, en reumatología hay escasez de biomarcadores fiables. Los estudios futuros se centrarían y ampliarían sobre cambios epigenéticos específicos de subconjuntos de la enfermedad. Esperamos poder responder preguntas como qué cambios específicos de la metilación del ADN podrían predecir la nefritis en pacientes con LES, qué cambios epigenéticos específicos podrían predecir el desarrollo de linfoma en un paciente con síndrome de Sjögren o la afectación pulmonar grave en pacientes con esclerodermia, qué cambios epigenéticos pueden predecir una progresión rápida de la enfermedad en pacientes con artrosis, etc. Algunos de los cambios epigenéticos que necesitamos descubrir y validar en estudios futuros también pueden ayudar en la evaluación de la actividad de la enfermedad, en la predicción de los brotes de enfermedad o en la determinación de la opción de tratamiento que debe utilizarse en un enfoque de la medicina cada vez más personalizado. Una forma de lograr esto es llevar a cabo estudios epigenéticos longitudinales en reumatología —es decir, siguiendo al mismo grupo de pacientes a lo largo del tiempo— en lugar del uso de un enfoque transversal más común. Un abordaje longitudinal también ayudaría a solucionar el aspecto de «causa» frente a «efecto» de los cambios epigenómicos que asociamos con las distintas enfermedades. Idealmente, un enfoque longitudinal siguiendo y recogiendo muestras biológicas de un grupo de personas antes de que desarrollen la enfermedad sería lo más esclarecedor en la disección de su causalidad.

Otra técnica que puede ser bastante potente para analizar la causalidad de los cambios epigenéticos es el campo emergente de la edición epigenética. Espoleados por el desarrollo de nuevas tecnologías de localización y unión al ADN, sobre todo las proteínas Cas9 defectivas en actividad nucleasa (dCas9, parte del sistema de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas, o CRISPR), los enfoques de edición epigenética se han utilizado ahora en varios tipos celulares. Un sistema de edición epigenética específico de secuencia suele constar de al menos tres partes: una molécula de unión al ADN, un conector flexible y un módulo de modificación epigenética con actividad catalítica (fig. 26.5). Hasta la fecha, la edición epigenética se ha demostrado utilizando varios efectores enzimáticos, como la «desmetilación» del ADN mediante la conversión de la 5-metilcitosina en 5-hidroximetilcitosina con las proteínas TET antes mencionadas[157], la metilación del ADN mediante la metiltransferasa del ADN de mamíferos DNMT3a[158,159] o la metiltransferasa bacteriana m.SssI[160], las histonas acetilasas como p300[161] y CBP[162], así como con la histona lisina desmetilasa LSD1[162]. Se han publicado dos estudios que han demostrado directamente la edición epigenética en enfermedades reumáticas. En el primero se usaron constructos de dCas9-TET1 y dCas9-p300 dirigidos a la región desmetilada específica de linfocitos T (TSDR) del gen *Foxp3* murino en una línea de linfocitos T de ratón *in vitro,* donde se demostró que tanto la desmetilación del ADN como la acetilación de histonas de esta región de *Foxp3* aumentaba y estabilizaba la expresión de este gen regulador clave e impedía parcialmente la pérdida de la expresión de *Foxp3* después de un estímulo inflamatorio, y aumentaba la capacidad de las células editadas epigenéticamente de suprimir la expansión de los linfocitos T efectores *in vitro*[163]. En el segundo estudio, se utilizó una versión perfeccionada del sistema dCas9-TET1 de desmetilación del ADN denominado *Suntag,* que permite fijar múltiples efectores TET1 en una única molécula dCas9 (se demostró primero en un estudio)[164]. Este estudio se dirigió a varias regiones del gen humano *FOXP3,* incluida la TDSR, el promotor proximal y la región CNS1 en la línea de linfocitos T Jurkat[165]. En el estudio, se demostraron unas reducciones sustanciales de la metilación del ADN tras la edición genética, asociadas con la sobreexpresión de *FOXP3* cuando se actuaba sobre cada una de las tres regiones. Además, demostraron la supresión de la expansión de linfocitos T efectores $CD4^+$ $CD25^-$ tras el cocultivo con linfocitos T editados epigenéticamente.

Un grupo publicó en 2018 un segundo estudio crucial en el campo de la edición epigenética[166]. En este artículo, los investigadores administraron 5-azacitidina, un inhibidor de la metilación del ADN, que se sabe que causa LES en ratones cuando se administra por vía sistémica, a linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ mediante una técnica novedosa de nanopoligel. Al contrario de lo esperado, observaron que la administración a cualquier subtipo celular suprimía la actividad de la enfermedad lúpica en ratones MRL*lpr* susceptibles al LES; de forma específica, la terapia dirigida redujo la proteinuria, los niveles de citocinas proinflamatorias, así como las manifestaciones cutáneas. Los autores demostraron que la acción de la 5-azacitidina sobre los linfocitos T $CD4^+$ aumenta el número de linfocitos T reguladores, probablemente por desmetilación de *Foxp3*. El uso de este fármaco en linfocitos T $CD8^+$ provocó una disminución significativa en los ratones del grupo de linfocitos T autorreactivos denominados «dobles negativos», que representan una población de células $CD4^-$ $CD8^-$ considerada patogénica en el LES murino, probablemente al reducir la menor expresión de *Cd8* dependiente de estimulación en linfocitos $CD8^+$[166]. Aunque aún está en sus comienzos, el campo de la edición epigenética, mediante acciones dirigidas genómicas específicas y su aplicación en subtipos celulares particulares, es muy prometedor para la corrección de muchas de las alteraciones epigenéticas en las que se ha demostrado una asociación con enfermedades autoinmunitarias.

Estudios futuros de epigenómica en reumatología también deben abordar de manera más exhaustiva la interacción genética-epigenética, así como la interacción entre los desencadenantes ambientales de la enfermedad, los cambios epigenómicos y el patrón genético de la enfermedad. Ya se han iniciado estudios para analizar cambios epigenéticos



● **Fig. 26.5** Las técnicas de edición epigenética se basan en la dirigir «efectores» epigenéticos a ubicaciones genómicas específicas. Estos sistemas tienen universalmente tres componentes: un dominio de unión al ADN, una región conectora y un efector de edición epigenética. Las mejoras recientes han incluido la introducción de dCas9 defectiva en actividad nucleasa como dominio de unión al ADN y el sistema Suntag como conector, lo que permite que múltiples dominios efectores epigenéticos se fijen a cada dominio de unión al ADN, de modo que aumenta tanto la especificidad como la eficiencia de las modificaciones epigenéticas inducidas.

específicos de alelos para entender cómo influyen en el riesgo algunas variantes genéticas asociadas con enfermedades. Estos esfuerzos deberán ampliarse al plano genómico. Un enfoque «ómico» integrado que incluya el genoma, el epigenoma, el transcriptoma y el exposoma (exposiciones ambientales) sería muy ilustrativo para la comprensión integral y el mejor tratamiento de las enfermedades reumáticas en un futuro muy cercano.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com.

Bibliografía seleccionada

1. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, et al: Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution, *Nature* 389:251-260, 1997.
2. Razin A, Riggs AD: DNA methylation and gene function, *Science* 210:604-610, 1980.
3. Okano M, Bell DW, Haber DA, et al: DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development, *Cell* 99:247-257, 1999.
4. Jurkowska RZ, Rajavelu A, Anspach N, et al: Oligomerization and binding of the Dnmt3a DNA methyltransferase to parallel DNA molecules: heterochromatic localization and role of Dnmt3L, *J Biol Chem* 286:24200-24207, 2011.
5. Riggs AD: X inactivation, differentiation, and DNA methylation, *Cytogenet Cell Genet* 14:9-25, 1975.
6. Bird AP, Southern EM: Use of restriction enzymes to study eukaryotic DNA methylation: I. The methylation pattern in ribosomal DNA from Xenopus laevis, *J Mol Biol* 118:27-47, 1978.
7. Holliday R, Pugh JE: DNA modification mechanisms and gene activity during development, *Science* 187:226-232, 1975.
8. Oaks Z, Perl A: Metabolic control of the epigenome in systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity* 47:256-264, 2014.
9. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al: Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences, *Nature* 462:315-322, 2009.
10. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, et al: Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development, *Science* 341:1237905, 2013.
11. Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al: Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex, *Nature* 393:386-389, 1998.

12. Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, et al: Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription, *Nat Genet* 19:187-191, 1998.
13. Wu H, Zhang Y: Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions, *Cell* 156:45-68, 2014.
14. Ito S, Shen L, Dai Q, et al: Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine, *Science* 333:1300-1303, 2011.
15. He Y-F, Li B-Z, Li Z, et al: Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA, *Science* 333:1303-1307, 2011.
16. Xu Y-M, Du J-Y, Lau ATY: Posttranslational modifications of human histone H3: an update, *Proteomics* 14:2047-2060, 2014.
17. ENCODE Project Consortium: An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome, *Nature* 489:57-74, 2012.
18. Shen N, Liang D, Tang Y, et al: MicroRNAs—novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 8:701-709, 2012.
19. Beard C, Li E, Jaenisch R: Loss of methylation activates Xist in somatic but not in embryonic cells, *Genes Dev* 9:2325-2334, 1995.
20. Sleutels F, Zwart R, Barlow DP: The non-coding Air RNA is required for silencing autosomal imprinted genes, *Nature* 415:810-813, 2002.
21. Thakur N, Tiwari VK, Thomassin H, et al: An antisense RNA regulates the bidirectional silencing property of the Kcnq1 imprinting control region, *Mol Cell Biol* 24:7855-7862, 2004.
22. Sawalha AH: Epigenetics and T-cell immunity, *Autoimmunity* 41:245-252, 2008.
23. Bruniquel D, Schwartz RH: Selective, stable demethylation of the interleukin-2 gene enhances transcription by an active process, *Nat Immunol* 4:235-240, 2003.
24. Bird A: Il2 transcription unleashed by active DNA demethylation, *Nat Immunol* 4:208-209, 2003.
25. Mullen AC, Hutchins AS, High FA, et al: Hlx is induced by and genetically interacts with T-bet to promote heritable T(H)1 gene induction, *Nat Immunol* 3:652-658, 2002.
26. Agarwal S, Rao A: Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation, *Immunity* 9:765-775, 1998.
27. Lee DU, Agarwal S, Rao A: Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene, *Immunity* 16:649-660, 2002.
28. Santangelo S, Cousins DJ, Winkelmann NEE, et al: DNA methylation changes at human Th2 cytokine genes coincide with DNase I hypersensitive site formation during CD4(+) T cell differentiation, *J Immunol* 169:1893-1903, 2002.
29. Young HA, Ghosh P, Ye J, et al: Differentiation of the T helper phenotypes by analysis of the methylation state of the IFN-gamma gene, *J Immunol* 153:3603-3610, 1994.
30. Cuddapah S, Barski A, Zhao K: Epigenomics of T cell activation, differentiation, and memory, *Curr Opin Immunol* 22:341-347, 2010.
31. Akimzhanov AM, Yang XO, Dong C: Chromatin remodeling of interleukin-17 (IL-17)-IL-17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation, *J Biol Chem* 282:5969-5972, 2007.
32. Kim H-P, Leonard WJ: CREB/ATF-dependent T cell receptor–induced FoxP3 gene expression: a role for DNA methylation, *J Exp Med* 204:1543-1551, 2007, Rockefeller University Press.
33. Janson PCJ, Winerdal ME, Marits P, et al: FOXP3 promoter demethylation reveals the committed Treg population in humans, *PLoS One* 3:e1612, 2008.
34. Jaffe AE, Irizarry RA: Accounting for cellular heterogeneity is critical in epigenome-wide association studies, *Genome Biol* 15:R31, 2014.
35. Houseman EA, Accomando WP, Koestler DC, et al: DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution, *BMC Bioinformatics* 13:86, 2012.
36. Bakulski KM, Feinberg JI, Andrews SV, et al: DNA methylation of cord blood cell types: Applications for mixed cell birth studies, *Epigenetics* 11:354-362, 2016.
37. Altorok N, Sawalha AH: Epigenetics in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 25:569-576, 2013.
38. Guo Y, Sawalha AH, Lu Q: Epigenetics in the treatment of systemic lupus erythematosus: potential clinical application, *Clin Immunol* 155:79-90, 2014.
39. Richardson BC, Patel DR: Epigenetics in 2013. DNA methylation and miRNA: key roles in systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 10:72-74, 2014.
40. Scheinbart LS, Johnson MA, Gross LA, et al: Procainamide inhibits DNA methyltransferase in a human T cell line, *J Rheumatol* 18:530-534, 1991.
41. Deng C, Lu Q, Zhang Z, et al: Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal–regulated kinase pathway signaling, *Arthritis and Rheum* 48:746-756, 2003, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
42. Zhang Y, Zhao M, Sawalha AH, et al: Impaired DNA methylation and its mechanisms in CD4+ T cells of systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun* 41:92-99, 2013, Elsevier.
43. Sawalha AH, Jeffries M, Webb R, et al: Defective T-cell ERK signaling induces interferon-regulated gene expression and overexpression of methylation-sensitive genes similar to lupus patients, *Genes Immun* 9:368-378, 2008.
44. Strickland FM, Hewagama A, Lu Q, et al: Environmental exposure, estrogen and two X chromosomes are required for disease development in an epigenetic model of lupus, *J Autoimmun* 38:J135-J143, 2012.
45. Sawalha AH, Jeffries M: Defective DNA methylation and CD70 overexpression in CD4+ T cells in MRL/lpr lupus-prone mice, *Eur J Immunol. Wiley Online Library*, 2007, Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.200636872.
46. Gorelik G, Fang JY, Wu A, et al: Impaired T cell protein kinase Cδ activation decreases ERK pathway signaling in idiopathic and hydralazine-induced lupus, *J Immunol Am Assoc Immunol* 179:5553-5563, 2007.
47. Gorelik GJ, Yarlagadda S, Patel DR, et al: Protein kinase Cδ oxidation contributes to ERK inactivation in lupus T cells, *Arthritis Rheum* 64:2964-2974, 2012.
48. Li Y, Gorelik G, Strickland FM, et al: Oxidative stress, T cell DNA methylation, and lupus, *Arthritis Rheumatol* 66:1574-1582, 2014.
49. Perl A: Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus, *Nat Rev Rheumatol* 9:674-686, 2013.
50. Lai Z-W, Hanczko R, Bonilla E, et al: N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis and Rheum* 64:2937-2946, 2012, Wiley Online Library.
51. Katsiari CG, Kyttaris VC: Juang Y-T, et al: Protein phosphatase 2A is a negative regulator of IL-2 production in patients with systemic lupus erythematosus, *J Clin Invest* 115:3193-3204, 2005.
52. Sunahori K, Nagpal K, Hedrich CM, et al: The catalytic subunit of protein phosphatase 2A (PP2Ac) promotes DNA hypomethylation by suppressing the phosphorylated mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase (MEK)/phosphorylated ERK/DNMT1 protein pathway in T-cells from controls and systemic lupus erythematosus patients, *J Biol Chem ASBMB* 288:21936-21944, 2013.
53. Apostolidis SA, Rauen T, Hedrich CM: Protein phosphatase 2A enables expression of IL-17 through chromatin remodeling, *J Biol Chem* 288:26775-26784, 2013, Disponible en: http://www.jbc.org/content/early/2013/08/05/jbc.M113.483743.short.
54. Li Y, Zhao M, Yin H, et al: Overexpression of the growth arrest and DNA damage—induced 45α gene contributes to autoimmunity by promoting DNA demethylation in lupus T cells, *Arthritis and Rheum* 62:1438-1447, 2010, Wiley Online Library.
55. Zhao M, Sun Y, Gao F, et al: Epigenetics and SLE: RFX1 downregulation causes CD11a and CD70 overexpression by altering epigenetic modifications in lupus CD4+ T cells, *J Autoimmun* 35:58-69, 2010.
56. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, et al: Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus, *Genome Res* 20:170-179, 2010.
57. Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, et al: Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, *Epigenetics* 6:593-601, 2011.

58. Coit P, Jeffries M, Altorok N, et al: Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poising of interferon-regulated genes in naive CD4+ T cells from lupus patients, *J Autoimmun* 43:78-84, 2013, Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841113000504.
59. Zhao M, Liu S, Luo S, et al: DNA methylation and mRNA and microRNA expression of SLE CD4+ T cells correlate with disease phenotype, *J Autoimmun* 54:127-136, 2014.
60. Absher DM, Li X, Waite LL, et al: Genome-wide DNA methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations, *PLoS Genet* 9:e1003678, 2013.
61. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al: Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187:538-552, 2011.
62. Coit P, Yalavarthi S, Ognenovski M, et al: Epigenome profiling reveals significant DNA demethylation of interferon signature genes in lupus neutrophils, *J Autoimmun* 58:59-66, 2015.
63. Knight JS, Kaplan MJ: Lupus neutrophils: "NET" gain in understanding lupus pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 24:441-450, 2012.
64. Strickland FM, Patel D, Khanna D, et al: Characterisation of an epigenetically altered CD4(+) CD28(+) Kir(+) T cell subset in autoimmune rheumatic diseases by multiparameter flow cytometry, *Lupus Sci Med* 3:e000147, 2016.
65. Gensterblum E, Renauer P, Coit P, et al: CD4 + CD28 + KIR + CD11ahi T cells correlate with disease activity and are characterized by a pro-inflammatory epigenetic and transcriptional profile in lupus patients, *J Autoimmun* 86:19-28, 2018.
66. Sawalha AH, Webb R, Han S, et al: Common variants within MECP2 confer risk of systemic lupus erythematosus, *PLoS One* 3:e1727, 2008.
67. Webb R, Wren JD, Jeffries M, et al: Variants within MECP2, a key transcription regulator, are associated with increased susceptibility to lupus and differential gene expression in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 60:1076-1084, 2009.
68. Kaufman KM, Zhao J, Kelly JA, et al: Fine mapping of Xq28: both MECP2 and IRAK1 contribute to risk for systemic lupus erythematosus in multiple ancestral groups, *Ann Rheum Dis* 72:437-444, 2013.
69. Koelsch KA, Webb R, Jeffries M, et al: Functional characterization of the MECP2/IRAK1 lupus risk haplotype in human T cells and a human MECP2 transgenic mouse, *J Autoimmun* 41:168-174, 2013.
70. Sawalha AH, Wang L, Nadig A, et al: Michigan Lupus Cohort, et al: Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity, *J Autoimmun* 38:J216-J222, 2012.
71. Imgenberg-Kreuz J, Carlsson Almlöf J, Leonard D, et al: DNA methylation mapping identifies gene regulatory effects in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 77:736-743, 2018.
72. Mishra N, Reilly CM, Brown DR, et al: Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL-lpr/lpr mouse, *J Clin Invest* 111:539-552, 2003.
73. Regna NL, Chafin CB, Hammond SE, et al: Class I and II histone deacetylase inhibition by ITF2357 reduces SLE pathogenesis in vivo, *Clin Immunol* 151:29-42, 2014.
74. Rauen T, Hedrich CM, Tenbrock K, et al: cAMP responsive element modulator: a critical regulator of cytokine production, *Trends Mol Med* 19:262-269, 2013.
75. Sullivan KE, Suriano A, Dietzmann K, et al: The TNFα locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus, *Clin Immunol* 123:74-81, 2007.
76. Hu N, Qiu X, Luo Y, et al: Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells, *J Rheumatol* 35:804-810, 2008.
77. Zhang Z, Song L, Maurer K, et al: Global H4 acetylation analysis by ChIP-chip in systemic lupus erythematosus monocytes, *Genes Immun* 11:124-133, 2010.
78. Coit P, Dozmorov MG, Merrill JT, et al: Epigenetic reprogramming in naive CD4+ T cells favoring T cell activation and non-Th1 effector T cell immune response as an early event in lupus flares, *Arthritis Rheumatol* 68:2200-2209, 2016.
79. Zhao E, Maj T, Kryczek I, et al: Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction, *Nat Immunol* 17:95-103, 2016.
80. Tsou P-S, Coit P, Kilian NC, et al: EZH2 modulates the DNA methylome and controls T cell adhesion through junctional adhesion molecule-A in lupus patients, *Arthritis Rheumatol*, 2017.
81. Zan H, Tat C, Casali P: MicroRNAs in lupus, *Autoimmunity* 47:272-285, 2014.
82. Zhao S, Wang Y, Liang Y, et al: MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1, *Arthritis and Rheum* 63:1376-1386, 2011, Wiley Online Library.
83. Pan W, Zhu S, Yuan M, et al: MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1, *J Immunol* 184:6773-6781, 2010.
84. Fan W, Liang D, Tang Y, et al: Identification of microRNA-31 as a novel regulator contributing to impaired interleukin-2 production in T cells from patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis and Rheum* 64:3715-3725, 2012, Wiley Online Library.
85. Taganov KD, Boldin MP: Chang K-J, et al: NF-κB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12481-12486, 2006.
86. Tang Y, Luo X, Cui H, et al: MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins, *Arthritis and Rheum* 60:1065-1075, 2009, Wiley Online Library.
87. Luo X, Yang W, Ye D-Q, et al: A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus, *PLoS Genet* 7:e1002128, 2011.
88. Deng Y, Zhao J, Sakurai D, et al: MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus, *PLoS Genet* 9:e1003336, 2013.
89. Li L-J, Zhao W: Tao S-S, et al: Comprehensive long non-coding RNA expression profiling reveals their potential roles in systemic lupus erythematosus, *Cell Immunol* 319:17-27, 2017.
90. Luo Q, Li X, Xu C, et al: Integrative analysis of long non-coding RNAs and messenger RNA expression profiles in systemic lupus erythematosus, *Mol Med Rep* 17:3489-3496, 2018.
91. Wang Y, Chen S, Chen S, et al: Long noncoding RNA expression profile and association with SLEDAI score in monocyte-derived dendritic cells from patients with systematic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther* 20:138, 2018.
92. Karouzakis E, Gay RE, Michel BA, et al: DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 60:3613-3622, 2009.
93. Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, et al: Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation, *Arthritis and Rheum* 63:373-381, 2011, Wiley Online Library.
94. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, et al: Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Res Ther* 10:R101, 2008.
95. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al: MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:11193-11198, 2011.
96. Fulci V, Scappucci G, Sebastiani GD, et al: miR-223 is overexpressed in T-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis, *Hum Immunol* 71:206-211, 2010.
97. Shibuya H, Nakasa T, Adachi N, et al: Overexpression of microRNA-223 in rheumatoid arthritis synovium controls osteoclast differentiation, *Mod Rheumatol* 23:674-685, 2013.
98. Filková M, Aradi B, Senolt L, et al: Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73:1898-1904, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

99. Li Y-T, Chen S-Y, Wang C-R, et al: Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223, *Arthritis Rheum* 64:3240-3245, 2012.
100. Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, et al: Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:1001-1009, 2008.
101. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, et al: Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 33:1665-1673, 1990.
102. Liu Y, Chen Y, Richardson B: Decreased DNA methyltransferase levels contribute to abnormal gene expression in "senescent" CD4+ CD28- T cells, *Clin Immunol* 132:257-265, 2009, Elsevier.
103. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al: Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes, *Circulation* 101:2883-2888, 2000.
104. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al: CD4 + CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients, *Circulation* 109:2744-2748, 2004.
105. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, et al: DNA methylome signature in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72:110-117, 2013.
106. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes, *Nat Commun* 7:11849, 2016.
107. de la Rica L, Urquiza JM, Gómez-Cabrero D, et al: Identification of novel markers in rheumatoid arthritis through integrated analysis of DNA methylation and microRNA expression, *J Autoimmun* 41:6-16, 2013.
108. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al: Genome-wide DNA methylation profiling in rheumatoid arthritis identifies disease-associated methylation changes that are distinct to individual T- and B-lymphocyte populations, *Epigenetics* 9:1228-1237, 2014.
109. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al: Genome-wide profiling in treatment-naive early rheumatoid arthritis reveals DNA methylome changes in T and B lymphocytes, *Epigenomics* 8:209-224, 2016.
110. Guo S, Zhu Q, Jiang T, et al: Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from Chinese Han patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* 27:441-447, 2017.
111. de Andres MC, Perez-Pampin E, Calaza M, et al: Assessment of global DNA methylation in peripheral blood cell subpopulations of early rheumatoid arthritis before and after methotrexate, *Arthritis Res Ther* 17:233, 2015.
112. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al: Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis, *Nat Biotechnol* 31:142-147, 2013.
113. Whitaker JW, Boyle DL, Bartok B, et al: Integrative omics analysis of rheumatoid arthritis identifies non-obvious therapeutic targets, *PLoS One* 10:e0124254, 2015.
114. Hammaker D, Whitaker JW, Maeshima K, et al: LBH gene transcription regulation by the interplay of an enhancer risk allele and DNA methylation in rheumatoid arthritis: genomic regulation of LBH in rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatol* 68:2637-2645, 2016.
115. Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, et al: Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells, *J Autoimmun* 41:175-181, 2013.
116. Yin H, Zhao M, Wu X, et al: Hypomethylation and overexpression of CD70 (TNFSF7) in CD4+ T cells of patients with primary Sjögren's syndrome, *J Dermatol Sci* 59:198-203, 2010.
117. Yu X, Liang G, Yin H, et al: DNA hypermethylation leads to lower FOXP3 expression in CD4+ T cells of patients with primary Sjögren's syndrome, *Clin Immunol* 148:254-257, 2013.
118. Altorok N, Coit P, Hughes T, et al: Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjögren's syndrome: DNA methylation in naive CD4+ T cells in primary SS, *Arthritis and Rheumatol* 66:731-739, 2014.
119. Miceli-Richard C, Wang-Renault S-F, Boudaoud S, et al: Overlap between differentially methylated DNA regions in blood B lymphocytes and genetic at-risk loci in primary Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 75:933-940, 2016.
120. Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Almlöf JC, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjögren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes, *Ann Rheum Dis* 75:2029-2036, 2016.

Bibliografía

1. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, et al: Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution, *Nature* 389:251-260, 1997.
2. Razin A, Riggs AD: DNA methylation and gene function, *Science* 210:604-610, 1980.
3. Okano M, Bell DW, Haber DA, et al: DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development, *Cell* 99:247-257, 1999.
4. Jurkowska RZ, Rajavelu A, Anspach N, et al: Oligomerization and binding of the Dnmt3a DNA methyltransferase to parallel DNA molecules: heterochromatic localization and role of Dnmt3L, *J Biol Chem* 286:24200-24207, 2011.
5. Riggs AD: X inactivation, differentiation, and DNA methylation, *Cytogenet Cell Genet* 14:9-25, 1975.
6. Bird AP, Southern EM: Use of restriction enzymes to study eukaryotic DNA methylation: I. The methylation pattern in ribosomal DNA from Xenopus laevis, *J Mol Biol* 118:27-47, 1978.
7. Holliday R, Pugh JE: DNA modification mechanisms and gene activity during development, *Science* 187:226-232, 1975.
8. Oaks Z, Perl A: Metabolic control of the epigenome in systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity* 47:256-264, 2014.
9. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al: Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences, *Nature* 462:315-322, 2009.
10. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, et al: Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development, *Science* 341:1237905, 2013.
11. Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al: Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex, *Nature* 393:386-389, 1998.
12. Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, et al: Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription, *Nat Genet* 19:187-191, 1998.
13. Wu H, Zhang Y: Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions, *Cell* 156:45-68, 2014.
14. Ito S, Shen L, Dai Q, et al: Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine, *Science* 333:1300-1303, 2011.
15. He Y-F, Li B-Z, Li Z, et al: Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA, *Science* 333:1303-1307, 2011.
16. Xu Y-M, Du J-Y, Lau ATY: Posttranslational modifications of human histone H3: an update, *Proteomics* 14:2047-2060, 2014.
17. ENCODE Project Consortium: An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome, *Nature* 489:57-74, 2012.
18. Shen N, Liang D, Tang Y, et al: MicroRNAs—novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 8:701-709, 2012.
19. Beard C, Li E, Jaenisch R: Loss of methylation activates Xist in somatic but not in embryonic cells, *Genes Dev* 9:2325-2334, 1995.
20. Sleutels F, Zwart R, Barlow DP: The non-coding Air RNA is required for silencing autosomal imprinted genes, *Nature* 415:810-813, 2002.
21. Thakur N, Tiwari VK, Thomassin H: An antisense RNA regulates the bidirectional silencing property of the Kcnq1 imprinting control region, *Mol Cell Biol* 24:7855-7862, 2004.
22. Sawalha AH: Epigenetics and T-cell immunity, *Autoimmunity* 41:245-252, 2008.
23. Bruniquel D, Schwartz RH: Selective, stable demethylation of the interleukin-2 gene enhances transcription by an active process, *Nat Immunol* 4:235-240, 2003.
24. Bird A: Il2 transcription unleashed by active DNA demethylation, *Nat Immunol* 4:208-209, 2003.
25. Mullen AC, Hutchins AS, High FA, et al: Hlx is induced by and genetically interacts with T-bet to promote heritable T(H)1 gene induction, *Nat Immunol* 3:652-658, 2002.
26. Agarwal S, Rao A: Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation, *Immunity* 9:765-775, 1998.
27. Lee DU, Agarwal S, Rao A: Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene, *Immunity* 16:649-660, 2002.
28. Santangelo S, Cousins DJ, Winkelmann NEE, et al: DNA methylation changes at human Th2 cytokine genes coincide with DNase I hypersensitive site formation during CD4(+) T cell differentiation, *J Immunol* 169:1893-1903, 2002.
29. Young HA, Ghosh P, Ye J, et al: Differentiation of the T helper phenotypes by analysis of the methylation state of the IFN-gamma gene, *J Immunol* 153:3603-3610, 1994.
30. Cuddapah S, Barski A, Zhao K: Epigenomics of T cell activation, differentiation, and memory, *Curr Opin Immunol* 22:341-347, 2010.
31. Akimzhanov AM, Yang XO, Dong C: Chromatin remodeling of interleukin-17 (IL-17)-IL-17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation, *J Biol Chem* 282:5969-5972, 2007.
32. Kim H-P, Leonard WJ: CREB/ATF-dependent T cell receptor–induced FoxP3 gene expression: a role for DNA methylation, *J Exp Med* 204:1543-1551, 2007, Rockefeller University Press.
33. Janson PCJ, Winerdal ME, Marits P, et al: FOXP3 promoter demethylation reveals the committed Treg population in humans, *PLoS One* 3:e1612, 2008.
34. Jaffe AE, Irizarry RA: Accounting for cellular heterogeneity is critical in epigenome-wide association studies, *Genome Biol* 15:R31, 2014.
35. Houseman EA, Accomando WP, Koestler DC, et al: DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution, *BMC Bioinformatics* 13:86, 2012.
36. Bakulski KM, Feinberg JI, Andrews SV, et al: DNA methylation of cord blood cell types: Applications for mixed cell birth studies, *Epigenetics* 11:354-362, 2016.
37. Altorok N, Sawalha AH: Epigenetics in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 25:569-576, 2013.
38. Guo Y, Sawalha AH, Lu Q: Epigenetics in the treatment of systemic lupus erythematosus: potential clinical application, *Clin Immunol* 155:79-90, 2014.
39. Richardson BC, Patel DR: Epigenetics in 2013. DNA methylation and miRNA: key roles in systemic autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 10:72-74, 2014.
40. Scheinbart LS, Johnson MA, Gross LA, et al: Procainamide inhibits DNA methyltransferase in a human T cell line, *J Rheumatol* 18:530-534, 1991.
41. Deng C, Lu Q, Zhang Z, et al: Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal–regulated kinase pathway signaling, *Arthritis Rheum* 48:746-756, 2003, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
42. Zhang Y, Zhao M, Sawalha AH, et al: Impaired DNA methylation and its mechanisms in CD4+ T cells of systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun. Elsevier* 41:92-99, 2013.
43. Sawalha AH, Jeffries M, Webb R, et al: Impaired DNA methylation and its mechanisms in CD4+ T cells of systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun. Elsevier* 41:92-99, 2013.
44. Strickland FM, Hewagama A, Lu Q, et al: Environmental exposure, estrogen and two X chromosomes are required for disease development in an epigenetic model of lupus, *J Autoimmun* 38:J135-J143, 2012.
45. Sawalha AH, Jeffries M: Defective DNA methylation and CD70 overexpression in CD4+ T cells in MRL/lpr lupus-prone mice, *Eur J Immunol. Wiley Online Library*, 2007, Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.200636872.
46. Gorelik G, Fang JY, Wu A, et al: Impaired T cell protein kinase Cδ activation decreases ERK pathway signaling in idiopathic and hydralazine-induced lupus, *J Immunol Am Assoc Immunol* 179:5553-5563, 2007.
47. Gorelik GJ, Yarlagadda S, Patel DR, et al: Protein kinase Cδ oxidation contributes to ERK inactivation in lupus T cells, *Arthritis Rheum* 64:2964-2974, 2012.
48. Li Y, Gorelik G, Strickland FM, et al: Oxidative stress, T cell DNA methylation, and lupus, *Arthritis Rheumatol* 66:1574-1582, 2014.
49. Perl A: Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus, *Nat Rev Rheumatol* 9:674-686, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Lai Z-W, Hanczko R, Bonilla E, et al: N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis and Rheum* 64:2937-2946, 2012, Wiley Online Library.
51. Katsiari CG, Kyttaris VC, Juang Y-T:: Protein phosphatase 2A is a negative regulator of IL-2 production in patients with systemic lupus erythematosus, *J Clin Invest* 115:3193-3204, 2005.
52. Sunahori K, Nagpal K, Hedrich CM, et al: The catalytic subunit of protein phosphatase 2A (PP2Ac) promotes DNA hypomethylation by suppressing the phosphorylated mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase (MEK)/phosphorylated ERK/DNMT1 protein pathway in T-cells from controls and systemic lupus erythematosus patients, *J Biol Chem. ASBMB* 288:21936-21944, 2013.
53. Apostolidis SA, Rauen T, Hedrich CM: Protein phosphatase 2A enables expression of IL-17 through chromatin remodeling, *J Biol Chem* 288:26775-26784, 2013, Disponible en: http://www.jbc.org/content/early/2013/08/05/jbc.M113.483743.short.
54. Li Y, Zhao M, Yin H, et al: Overexpression of the growth arrest and DNA damage—induced 45α gene contributes to autoimmunity by promoting DNA demethylation in lupus T cells, *Arthritis and Rheum* 62:1438-1447, 2010, Wiley Online Library.
55. Zhao M, Sun Y, Gao F, et al: Epigenetics and SLE: RFX1 downregulation causes CD11a and CD70 overexpression by altering epigenetic modifications in lupus CD4+ T cells, *J Autoimmun* 35:58-69, 2010.
56. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, et al: Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus, *Genome Res* 20:170-179, 2010.
57. Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, et al: Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, *Epigenetics* 6:593-601, 2011.
58. Coit P, Jeffries M, Altorok N, et al: Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poising of interferon-regulated genes in naive CD4+ T cells from lupus patients, *J Autoimmun* 43:78-84, 2013, Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841113000504.
59. Zhao M, Liu S, Luo S, et al: DNA methylation and mRNA and microRNA expression of SLE CD4+ T cells correlate with disease phenotype, *J Autoimmun* 54:127-136, 2014.
60. Absher DM, Li X, Waite LL, et al: Genome-wide DNA methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations, *PLoS Genet* 9:e1003678, 2013.
61. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al: Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187:538-552, 2011.
62. Coit P, Yalavarthi S, Ognenovski M, et al: Epigenome profiling reveals significant DNA demethylation of interferon signature genes in lupus neutrophils, *J Autoimmun* 58:59-66, 2015.
63. Knight JS, Kaplan MJ: Lupus neutrophils: "NET" gain in understanding lupus pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 24:441-450, 2012.
64. Strickland FM, Patel D, Khanna D, et al: Characterisation of an epigenetically altered CD4(+) CD28(+) Kir(+) T cell subset in autoimmune rheumatic diseases by multiparameter flow cytometry, *Lupus Sci Med* 3:e000147, 2016.
65. Gensterblum E, Renauer P, Coit P, et al: CD4 + CD28 + KIR + CD11ahi T cells correlate with disease activity and are characterized by a pro-inflammatory epigenetic and transcriptional profile in lupus patients, *J Autoimmun* 86:19-28, 2018.
66. Sawalha AH, Webb R, Han S, et al: Common variants within MECP2 confer risk of systemic lupus erythematosus, *PLoS One* 3:e1727, 2008.
67. Webb R, Wren JD, Jeffries M, et al: Variants within MECP2, a key transcription regulator, are associated with increased susceptibility to lupus and differential gene expression in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 60:1076-1084, 2009.
68. Kaufman KM, Zhao J, Kelly JA, et al: Fine mapping of Xq28: both MECP2 and IRAK1 contribute to risk for systemic lupus erythematosus in multiple ancestral groups, *Ann Rheum Dis* 72:437-444, 2013.
69. Koelsch KA, Webb R, Jeffries M, et al: Functional characterization of the MECP2/IRAK1 lupus risk haplotype in human T cells and a human MECP2 transgenic mouse, *J Autoimmun* 41:168-174, 2013.
70. Sawalha AH, Wang L, Nadig A, et al: Michigan Lupus Cohort, et al: Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity, *J Autoimmun* 38:J216-J222, 2012.
71. Imgenberg-Kreuz J, Carlsson Almlöf J, Leonard D, et al: DNA methylation mapping identifies gene regulatory effects in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 77:736-743, 2018.
72. Mishra N, Reilly CM, Brown DR, et al: Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL-lpr/lpr mouse, *J Clin Invest* 111:539-552, 2003.
73. Regna NL, Chafin CB, Hammond SE, et al: Class I and II histone deacetylase inhibition by ITF2357 reduces SLE pathogenesis in vivo, *Clin Immunol* 151:29-42, 2014.
74. Rauen T, Hedrich CM, Tenbrock K, et al: cAMP responsive element modulator: a critical regulator of cytokine production, *Trends Mol Med* 19:262-269, 2013.
75. Sullivan KE, Suriano A, Dietzmann K, et al: The TNFα locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus, *Clin Immunol* 123:74-81, 2007.
76. Hu N, Qiu X, Luo Y, et al: Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells, *J Rheumatol* 35:804-810, 2008.
77. Zhang Z, Song L, Maurer K, et al: Global H4 acetylation analysis by ChIP-chip in systemic lupus erythematosus monocytes, *Genes Immun* 11:124-133, 2010.
78. Coit P, Dozmorov MG, Merrill JT, et al: Epigenetic reprogramming in naive CD4+ T cells favoring T cell activation and non-Th1 effector T cell immune response as an early event in lupus flares, *Arthritis Rheumatol* 68:2200-2209, 2016.
79. Zhao E, Maj T, Kryczek I, et al: Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction, *Nat Immunol* 17:95-103, 2016.
80. Tsou P-S, Coit P, Kilian NC, et al: EZH2 modulates the DNA methylome and controls T cell adhesion through junctional adhesion molecule-A in lupus patients, *Arthritis Rheumatol*, 2017.
81. Zan H, Tat C, Casali P: MicroRNAs in lupus, *Autoimmunity* 47:272-285, 2014.
82. Zhao S, Wang Y, Liang Y, et al: MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1, *Arthritis and Rheum* 63:1376-1386, 2011, Wiley Online Library.
83. Pan W, Zhu S, Yuan M, et al: MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1, *J Immunol* 184:6773-6781, 2010.
84. Fan W, Liang D, Tang Y, et al: Identification of microRNA-31 as a novel regulator contributing to impaired interleukin-2 production in T cells from patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis and Rheum* 64:3715-3725, 2012, Wiley Online Library.
85. Taganov KD, Boldin MP: Chang K-J, et al: NF-κB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12481-12486, 2006.
86. Tang Y, Luo X, Cui H, et al: MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins, *Arthritis and Rheum* 60:1065-1075, 2009, Wiley Online Library.
87. Luo X, Yang W: Ye D-Q, et al: A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus, *PLoS Genet* 7:e1002128, 2011.
88. Deng Y, Zhao J, Sakurai D, et al: MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus, *PLoS Genet* 9:e1003336, 2013.

89. Li L-J, Zhao W: Tao S-S, et al: Comprehensive long non-coding RNA expression profiling reveals their potential roles in systemic lupus erythematosus, *Cell Immunol* 319:17-27, 2017.
90. Luo Q, Li X, Xu C, et al: Integrative analysis of long non-coding RNAs and messenger RNA expression profiles in systemic lupus erythematosus, *Mol Med Rep* 17:3489-3496, 2018.
91. Wang Y, Chen S, Chen S, et al: Long noncoding RNA expression profile and association with SLEDAI score in monocyte-derived dendritic cells from patients with systematic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther* 20:138, 2018.
92. Karouzakis E, Gay RE, Michel BA, et al: DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 60:3613-3622, 2009.
93. Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, et al: Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation, *Arthritis and Rheum* 63:373-381, 2011, Wiley Online Library.
94. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, et al: Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Res Ther* 10:R101, 2008.
95. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al: MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:11193-11198, 2011.
96. Fulci V, Scappucci G, Sebastiani GD, et al: miR-223 is overexpressed in T-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis, *Hum Immunol* 71:206-211, 2010.
97. Shibuya H, Nakasa T, Adachi N, et al: Overexpression of microRNA-223 in rheumatoid arthritis synovium controls osteoclast differentiation, *Mod Rheumatol* 23:674-685, 2013.
98. Filková M, Aradi B, Senolt L, et al: Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73:1898-1904, 2014.
99. Li Y-T, Chen S-Y, Wang C-R, et al: Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223, *Arthritis Rheum* 64:3240-3245, 2012.
100. Stanczyk J, Pedrioli DML, Brentano F, et al: Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:1001-1009, 2008.
101. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, et al: Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 33:1665-1673, 1990.
102. Liu Y, Chen Y, Richardson B: Decreased DNA methyltransferase levels contribute to abnormal gene expression in "senescent" CD4+ CD28- T cells, *Clin Immunol. Elsevier* 132:257-265, 2009.
103. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al: Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes, *Circulation* 101:2883-2888, 2000.
104. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al: CD4 + CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients, *Circulation* 109:2744-2748, 2004.
105. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, et al: DNA methylome signature in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72:110-117, 2013.
106. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes, *Nat Commun* 7:11849, 2016.
107. de la Rica L, Urquiza JM, Gómez-Cabrero D, et al: Identification of novel markers in rheumatoid arthritis through integrated analysis of DNA methylation and microRNA expression, *J Autoimmun* 41:6-16, 2013.
108. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al: Genome-wide DNA methylation profiling in rheumatoid arthritis identifies disease-associated methylation changes that are distinct to individual T- and B-lymphocyte populations, *Epigenetics* 9:1228-1237, 2014.
109. Glossop JR, Emes RD, Nixon NB, et al: Genome-wide profiling in treatment-naive early rheumatoid arthritis reveals DNA methylome changes in T and B lymphocytes, *Epigenomics* 8:209-224, 2016.
110. Guo S, Zhu Q, Jiang T, et al: Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from Chinese Han patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* 27:441-447, 2017.
111. de Andres MC, Perez-Pampin E, Calaza M, et al: Assessment of global DNA methylation in peripheral blood cell subpopulations of early rheumatoid arthritis before and after methotrexate, *Arthritis Res Ther* 17:233, 2015.
111a. Frank-Bertoncelj M, Trenkmann M, Klein K, et al: Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions, *Nat Commun* 8:14852, 2017.
111b. Ai R, Laragione T, Hammaker D, et al: Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Nat Commun* 9:1921, 2018.
112. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al: Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis, *Nat Biotechnol* 31:142-147, 2013.
113. Whitaker JW, Boyle DL, Bartok B, et al: Integrative omics analysis of rheumatoid arthritis identifies non-obvious therapeutic targets, *PLoS One* 10:e0124254, 2015.
114. Hammaker D, Whitaker JW, Maeshima K, et al: LBH gene transcription regulation by the interplay of an enhancer risk allele and DNA methylation in rheumatoid arthritis: genomic regulation of LBH in rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatol* 68:2637-2645, 2016.
115. Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, et al: Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells, *J Autoimmun* 41:175-181, 2013.
116. Yin H, Zhao M, Wu X, et al: Hypomethylation and overexpression of CD70 (TNFSF7) in CD4+ T cells of patients with primary Sjögren's syndrome, *J Dermatol Sci* 59:198-203, 2010.
117. Yu X, Liang G, Yin H, et al: DNA hypermethylation leads to lower FOXP3 expression in CD4+ T cells of patients with primary Sjögren's syndrome, *Clin Immunol* 148:254-257, 2013.
118. Altorok N, Coit P, Hughes T, et al: Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjögren's syndrome: DNA methylation in naive CD4+ T cells in primary SS, *Arthritis and Rheumatol* 66:731-739, 2014.
119. Miceli-Richard C, Wang-Renault S-F, Boudaoud S, et al: Overlap between differentially methylated DNA regions in blood B lymphocytes and genetic at-risk loci in primary Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 75:933-940, 2016.
120. Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Almlöf JC, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjögren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes, *Ann Rheum Dis* 75:2029-2036, 2016.
121. Konsta OD, Le Dantec C, Charras A, et al: Defective DNA methylation in salivary gland epithelial acini from patients with Sjögren's syndrome is associated with SSB gene expression, anti-SSB/LA detection, and lymphocyte infiltration, *J Autoimmun* 68:30-38, 2016.
122. Charras A, Konsta OD, Le Dantec C, et al: Cell-specific epigenome-wide DNA methylation profile in long-term cultured minor salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 76:625-628, 2017.
123. Luo Y, Wang Y, Wang Q, et al: Systemic sclerosis: genetics and epigenetics, *J Autoimmun* 41:161-167, 2013.
124. Altorok N, Almeshal N, Wang Y, et al: Epigenetics, the holy grail in the pathogenesis of systemic sclerosis, *Rheumatology* 54:1759-1770, 2015.
125. Kubo M, Czuwara-Ladykowska J, Moussa O, et al: Persistent down-regulation of Fli1, a suppressor of collagen transcription, in fibrotic scleroderma skin, *Am J Pathol* 163:571-581, 2003.
126. Wang Y, Fan P-S, Kahaleh B: Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts, *Arthritis Rheum* 54:2271-2279, 2006.
127. Dees C, Schlottmann I, Funke R, et al: The Wnt antagonists DKK1 and SFRP1 are downregulated by promoter hypermethylation in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 73:1232-1239, 2014.
128. Altorok N, Tsou P-S, Coit P, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies, *Ann Rheum Dis* 74:1612-1620, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

129. Wang Y, Kahaleh B: Epigenetic repression of bone morphogenetic protein receptor II expression in scleroderma, *J Cell Mol Med* 17:1291-1299, 2013.
130. Lei W, Luo Y, Lei W, et al: Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis, *Scand J Rheumatol* 38:369-374, 2009.
131. Lian X, Xiao R, Hu X, et al: DNA demethylation of CD40l in CD4+ T cells from women with systemic sclerosis: a possible explanation for female susceptibility, *Arthritis Rheum* 64:2338-2345, 2012.
132. Jiang H, Xiao R, Lian X, et al: Demethylation of TNFSF7 contributes to CD70 overexpression in CD4+ T cells from patients with systemic sclerosis, *Clin Immunol* 143:39-44, 2012.
133. Ding W, Pu W, Wang L, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in systemic sclerosis reveals hypomethylation of IFN-associated genes in CD4+ and CD8+ T cells, *J Invest Dermatol* 138:1069-1077, 2018.
134. Castronovo V, Peixoto P, Bellahcene A, et al: Histone deacetylases and cancer-associated angiogenesis: Current understanding of the biology and clinical perspectives, *Crit Rev Oncog* 20:119-137, 2015.
135. Urbich C, Rössig L, Kaluza D, et al: HDAC5 is a repressor of angiogenesis and determines the angiogenic gene expression pattern of endothelial cells, *Blood* 113:5669-5679, 2009.
136. Tsou P-S, Wren JD, Amin MA, et al: Histone deacetylase 5 is overexpressed in scleroderma endothelial cells and impairs angiogenesis via repression of proangiogenic factors, *Arthritis Rheumatol* 68:2975-2985, 2016.
137. Hughes T, Ture-Ozdemir F, Alibaz-Oner F, et al: Epigenome-wide scan identifies a treatment-responsive pattern of altered DNA methylation among cytoskeletal remodeling genes in monocytes and CD4+ T cells from patients with Behçet's disease: DNA methylation changes in Behçet's disease, *Arthritis and Rheumatol* 66:1648-1658, 2014.
138. Qiu Y, Zhu Y, Yu H, et al: Ocular Behcet's disease is associated with aberrant methylation of interferon regulatory factor 8 (IRF8) in monocyte-derived dendritic cells, *Oncotarget* 8:51277-51287, 2017.
139. Fernández-Tajes J, Soto-Hermida A, Vázquez-Mosquera ME, et al: Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes reveals a cluster of osteoarthritic patients, *Ann Rheum Dis* 73:668-677, 2014.
140. Jeffries MA, Donica M, Baker LW, et al: Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic cartilage, *Arthritis Rheumatol* 66:2804-2815, 2014.
141. Reynard LN: Analysis of genetics and DNA methylation in osteoarthritis: What have we learnt about the disease? *Semin Cell Dev Biol*, 2016.
142. den Hollander W, Ramos YFM, Bomer N, et al: Transcriptional associations of osteoarthritis mediated loss of epigenetic control in articular cartilage, *Arthritis Rheumatol*, 2015.
143. Rushton MD, Reynard LN, Young DA, et al: Methylation quantitative trait locus analysis of osteoarthritis links epigenetics with genetic risk, *Hum Mol Genet* 24:7432-7444, 2015.
144. Rice SJ, Aubourg G, Sorial AK, et al: Identification of a novel, methylation-dependent, RUNX2 regulatory region associated with osteoarthritis risk, *Hum Mol Genet* 27:3464-3474, 2018.
145. Bomer N, den Hollander W, Ramos YFM, et al: Underlying molecular mechanisms of DIO2 susceptibility in symptomatic osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 74:1571-1579, 2015.
146. Jeffries MA, Donica M, Baker L, et al: Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic subchondral bone and similarity to overlying cartilage, *Arthritis Rheumatol*, 2015.
147. Zhang Y, Fukui N, Yahata M, et al: Identification of DNA methylation changes associated with disease progression in subchondral bone with site-matched cartilage in knee osteoarthritis, *Sci Rep* 6:34460, 2016.
148. Zhao M, Zhou Y, Zhu B, et al: IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 75:1998-2006, 2016.
149. Coit P, Renauer P, Jeffries MA, et al: Renal involvement in lupus is characterized by unique DNA methylation changes in naïve CD4+ T cells, *J Autoimmun* 61:29-35, 2015.
150. Lin S-Y, Hsieh S-C, Lin Y-C, et al: A whole genome methylation analysis of systemic lupus erythematosus: hypomethylation of the IL10 and IL1R2 promoters is associated with disease activity, *Genes Immun* 13:214-220, 2012.
151. Mi X-B, Zeng F-Q:: Hypomethylation of interleukin-4 and -6 promoters in T cells from systemic lupus erythematosus patients, *Acta Pharmacol Sin* 29:105-112, 2008.
152. Tang C, Li Y, Lin X, et al: Hypomethylation of interleukin 6 correlates with renal involvement in systemic lupus erythematosus, *Cent Eur J Immunol* 39:203-208, 2014.
153. Horwitz DA: Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future, *Arthritis Res Ther* 10:227, 2008.
154. Okada M, Ogasawara H, Kaneko H, et al: Role of DNA methylation in transcription of human endogenous retrovirus in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 29:1678-1682, 2002.
155. Piotrowski PC, Duriagin S, Jagodzinski PP: Expression of human endogenous retrovirus clone 4-1 may correlate with blood plasma concentration of anti-U1 RNP and anti-Sm nuclear antibodies, *Clin Rheumatol* 24:620-624, 2005.
156. Clark SJ, Lee HJ, Smallwood SA: Single-cell epigenomics: powerful new methods for understanding gene regulation and cell identity, *Genome Biol* 17:72, 2016.
157. Xu X, Tao Y, Gao X, et al: A CRISPR-based approach for targeted DNA demethylation, *Cell Discovery* 2, 2016, Nature Publishing Group.
158. McDonald JI, Celik H, Rois LE, et al: Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation, *Biol Open* 5:866-874, 2016.
159. Vojta A, Dobrinić P, Tadić V, et al: Repurposing the CRISPR-Cas9 system for targeted DNA methylation, *Nucleic Acids Res* 44:5615-5628, 2016.
160. Lei Y, Zhang X, Su J, et al: Targeted DNA methylation in vivo using an engineered dCas9-MQ1 fusion protein, *Nat Commun* 8:16026, 2017.
161. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, et al: Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers, *Nat Biotechnol* 33:510-517, 2015.
162. Cheng AW, Jillette N, Lee P, et al: Casilio: a versatile CRISPR-Cas9-Pumilio hybrid for gene regulation and genomic labeling, *Cell Res* 26:254-257, 2016.
163. Okada M, Kanamori M, Someya K, et al: Stabilization of Foxp3 expression by CRISPR-dCas9-based epigenome editing in mouse primary T cells, *Epigenetics Chromatin* 10:24, 2017.
164. Morita S, Noguchi H, Horii T, et al: Targeted DNA demethylation in vivo using dCas9–peptide repeat and scFv–TET1 catalytic domain fusions, *Nat Biotechnol*, 2016.
165. Jeffries MA: Epigenetic editing: How cutting-edge targeted epigenetic modification might provide novel avenues for autoimmune disease therapy, *Clin Immunol*, 2018.
166. Li H, Tsokos MG, Bickerton S, et al: Precision DNA demethylation ameliorates disease in lupus-prone mice, *JCI Insight* 3, 2018.

27

Sistema del complemento

V. MICHAEL HOLERS Y LEENDERT A. TROUW

PUNTOS CLAVE

- El sistema del complemento es una cascada de activación de proteínas, de delicado equilibrio, que contiene muchos activadores y una serie de reguladores que impiden la activación no deseada y desproporcionada del complemento en condiciones fisiológicas.
- El complemento se activa en los tejidos lesionados en diversas formas de artritis, así como en vasculitis y otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias.
- El depósito de autoanticuerpos representa un estímulo importante para la activación del complemento.
- La determinación de los niveles del complemento y de los fragmentos activados resulta útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero no se ha validado de la misma manera en muchas otras enfermedades reumáticas.
- Las proteínas del complemento pueden desempeñar otras funciones aparte de las cascadas tradicionales de activación del complemento, como la eliminación de detritus y la promoción de procesos intracelulares importantes en la eliminación de patógenos, la polarización de citocinas y la regulación del metabolismo celular.

Introducción

La época en que se contemplaba el complemento ante todo como un mecanismo de defensa antibacteriano a través del complejo de ataque a la membrana (MAC, *membrane attack complex*), formador de poros, queda muy lejos. Además de los grandes avances en el conocimiento de las funciones moleculares de las proteínas del complemento, se han producido cambios sustanciales en las posibilidades de modulación terapéutica de la activación del complemento de los pacientes y hay más en el horizonte próximo. Por eso, el objetivo de este capítulo es proporcionar a los reumatólogos una revisión actualizada de las funciones fisiológicas y patológicas del sistema del complemento en el contexto de las enfermedades reumáticas y autoinmunitarias. Además, se ha desarrollado un gran número de pruebas funcionales y cuantitativas que están disponibles en la actualidad para vigilar los niveles del complemento y su activación, aunque la interpretación de los resultados no siempre resulte sencilla. Este capítulo proporcionará una guía para interpretar la activación del complemento y los resultados analíticos del laboratorio en el contexto de diversas enfermedades reumáticas.

Funciones del sistema del complemento

El sistema del complemento se descubrió hace más de un siglo y, hasta hace relativamente poco, se consideraba un mecanismo que participaba únicamente en la defensa frente a las infecciones. Los científicos que experimentaron para identificar el complemento comprendieron que la fracción acelular de la sangre contenía una sustancia con capacidad para destruir bacterias. La sustancia era termolábil, inestable y estaba presente en todas las personas, mientras que los anticuerpos eran termoestables y requerían, por ejemplo, la exposición previa a ciertas bacterias o la inmunización con ellas. Al final, el conjunto combinado de experimentos mostró que, para obtener el efecto citotóxico y lítico, se requerían tanto anticuerpos como esta sustancia. Al considerarse que esta sustancia «complementaba» la acción de los anticuerpos en la mediación de la lisis y la protección del huésped, se acuñó el nombre de *complemento*[1].

La identificación del complemento se basó en experimentos de lisis y destrucción de patógenos y, durante muchos años, las lecturas de la actividad del complemento en el laboratorio se basaron en ensayos de lisis de eritrocitos, por lo que se asumió que el complemento tenía un mecanismo efector importante para este proceso lítico. Sin embargo, hoy se sabe que, si bien la lisis mediada por el complemento ocurre *in vivo* y puede contribuir al daño tisular, la defensa contra las infecciones y la lesión de tejidos propios no depende de este mecanismo. Por tanto, el complemento posee otros mecanismos efectores que, en su conjunto, tienen un impacto mayor que la simple inserción de poros líticos. La opsonización y la activación inmunitaria generalizada mediante anafilotoxinas y posiblemente los efectos intracelulares del complemento representan mecanismos de mayor relieve utilizados por el sistema para mediar en la protección del huésped, de concierto con el resto del sistema inmunitario innato y adaptativo[1,2].

Además de la mediación de la defensa inmunitaria innata y la elaboración de las respuestas inmunitarias adaptativas, el complemento contribuye a la eliminación de los desechos, como las células apoptóticas y necróticas, y de los inmunocomplejos, priones y agregados de amiloide β. El complemento también participa en otras cascadas y procesos, como la coagulación, la reparación tisular, la angiogénesis, la placentación y la supervivencia de las células tumorales[3]. Estas actividades multifactoriales significan que desvelar la contribución de la activación del complemento a un trastorno clínico concreto, porque el depósito similar de C3b podría igualmente intervenir en el daño tisular y/o estimular otras actividades protectoras como la regeneración. Por ejemplo, la molécula C1q puede participar en el daño mediado por inmunocomplejos en personas con lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que la carencia de C1q representa el factor de riesgo genético más potente para la aparición de LES mediante actividades que pueden ser independientes de la activación subsiguiente del complemento[4]. En conjunto, estos ejemplos ilustran que no siempre resulta sencillo interpretar los datos de laboratorio, como los niveles de actividad de las vías, la presencia de fragmentos de activación circulantes o los depósitos tisulares. Pese a que nuestro conocimiento acerca de la función global del complemento de las enfermedades reumáticas dista de ser completo, en este capítulo se repasa la información actual.

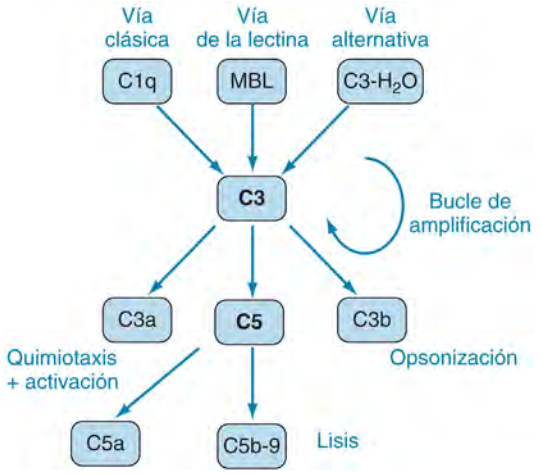
© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Terminología empleada para describir el complemento y sus fragmentos de activación

La nomenclatura empleada para describir los diferentes factores, en particular las convertasas y los productos de la activación, puede resultar confusa. Sin embargo, la nomenclatura no está exenta de cierta lógica[5]. Las proteínas del complemento se nombran, en su mayoría, con una letra mayúscula seguida de un número y una letra minúscula como sufijo (p. ej., C5a y C5b). La porción molecular designada por la letra «a» indica el fragmento molecular más pequeño, mientras que la «b» denota el fragmento de mayor tamaño. La única excepción a esta norma es C2, cuyo fragmento de escisión grande se denomina con la letra «a» mientras el pequeño lo hace con la letra «b». Aunque este punto particular sigue estando sometido a revisión, en este capítulo el fragmento más grande de C2 se denomina del modo original como *C2a*[5].

Las tres vías de activación del complemento —esto es, la vía clásica, la vía de la lectina y la vía alternativa— convergen en la escisión y activación del componente central C3 (fig. 27.1). Tras la escisión de C3, las tres vías usan la misma vía terminal que genera el MAC (v. fig. 27.1).

Las nueve proteínas de la primera vía descubierta, la vía clásica, se nombran con la letra mayúscula C, seguida de un número (p. ej., C2). La mayoría de estos números siguen un orden lógico, con una excepción —C4—, que se escinde secuencialmente con C2 y antes que C3. Los componentes de la vía de la lectina se parecen mucho a los de la vía clásica, si bien las proteínas propias de la vía de la lectina no tienen la misma nomenclatura lógica. En cuanto a la vía alternativa, sin embargo, la mayoría de las proteínas implicadas se denominan con el término «factor», seguido de una letra mayúscula (p. ej., factor B). El componente enzimático activo o los complejos proteínicos se suelen nominar colocando una raya encima del nombre (p. ej., C3B6). Tras la inactivación por los inhibidores del complemento, algunas proteínas del complemento dejan de participar en la activación posterior del complemento y se designan con una letra minúscula (prefijo) «i», que significa «inactivado» (p. ej., iC3b). Sin embargo, estos factores pueden mostrar actividades adicionales, por ejemplo, la interacción de iC3b con receptores específicos como el receptor 3 del complemento (CR3).



● **Fig. 27.1** Esquema de las vías de activación del complemento. Se destacan las moléculas de reconocimiento clave de la diana inicial de cada una de las vías y los componentes y productos de activación. *MBL,* lectina de unión a manosa.

Vías de activación

Tradicionalmente, se distinguen tres vías diferentes de activación del complemento: la clásica, la de la lectina y la alternativa (v. fig. 27.1). Aparte de estas tres vías, existen algunos «atajos» que se conocen de manera global como *activación extrínseca del complemento* y que se expondrán de forma breve.

La vía clásica se activa cuando la molécula de reconocimiento C1q se une a uno de sus ligandos. Así como al principio se creía que la inmunoglobulina (Ig) M de superficie y la IgG, unida en complejo, eran los principales ligandos de C1q, la lista de ligandos se ha ampliado en la actualidad y comprende, entre otros, la proteína C reactiva (CRP), el ADN, componentes microbianos, así como células apoptóticas y necróticas[4,6]. El C1q forma, en principio, parte del complejo C1, que también contiene dos moléculas C1r y dos C1s. Después de la unión de C1q a sus ligandos, ocurre la activación consecutiva de C1r y C1s[7]. La forma activada de C1s posee entonces la capacidad de desdoblar el C4 en C4a y C4b, exponiendo un residuo tioéter oculto que determina el acoplamiento covalente inmediato de C4b a las superficies próximas al lugar de unión de C1q a sus ligandos. Esta unión covalente y rápida garantiza una opsonización en el lugar correcto dirigida por sus ligandos unidos a la diana.

Luego, el C1s activado escinde asimismo el C2 unido a C4b, generando C2a y C2b. El resultado de esta escisión es la formación de la convertasa de C3, C4b2a, de la vía clásica. Como su propio nombre indica, la convertasa de C3 es un complejo proteínico enzimático con capacidad para desdoblar el C3 en sus fragmentos activos C3a (una anafilotoxina) y C3b (una opsonina), que, al igual que C4b, se unen de forma instantánea y covalente a las superficies vecinas. Se considera que el C3 es el componente central de la activación del complemento porque es el punto donde convergen las tres vías de activación para seguir la misma vía terminal de activación del complemento que lleva a la formación del MAC (v. fig. 27.1).

La vía de la lectina se parece a la vía clásica, salvo por el hecho de que emplea moléculas de reconocimiento diferentes (lectina de unión a manosa [MBL], ficolinas y colectinas) y proteasas de serina diferentes (la proteasa de serina asociada a MBL [MASP] (v. fig. 27.1)[8]. Aún más importante, los ligandos reconocidos por la vía de la lectina son distintos, y contienen, en esencia, patrones de hidratos de carbono modificados. Tras la unión del MBL, la MASP-2 escinde el C4 y el C2, generando exactamente la misma convertasa de C3 que en la vía clásica. MASP-1 escindirá MASP-2 y MASP3 desempeña un papel importante al escindir el profactor D en una molécula activa[9].

La vía alternativa se diferencia de las otras dos y cumple dos propósitos. Es una vía de activación importante por sí misma, que emplea un mecanismo «al ralentí» y sus componentes también actúan como bucle de amplificación de las vías clásica y alternativa. Esta activación «al ralentí» de la vía alternativa se refiere al hecho de que una pequeña fracción del C3 circulante se hidroliza hacia C3(H_2O). Esta forma hidrolizada de C3 expone un sitio de unión para el factor B. Tras la unión, el factor B es escindido por el factor D, generando una convertasa de C3 en fase líquida, C3(H_2O) Bb, que escinde el C3 nativo en C3a y C3b. Al igual que el C4b, este C3b también se une de manera covalente a la superficie y actúa como punto de partida para la generación de una nueva convertasa de C3, C3bBb. No obstante, en las células huésped, esta unión inicial de C3b es neutralizada enseguida por la acción de diversos inhibidores del complemento, en particular el factor H, mientras que en la superficie de las células extrañas ocurre una inhibición insuficiente de este comienzo de la vía alternativa, que da lugar a un depósito importante de C3b y convertasas de C3, estableciéndose así una diferencia entre lo propio y lo ajeno.

La properdina es una molécula que estabiliza la convertasa de C3 de la vía alternativa formando un complejo, C3bBbP, con una semivida

más larga. Sin embargo, en ciertas superficies diana, la properdina puede actuar también como una molécula de reconocimiento de patrones para focalizar la activación del complemento en la superficie de los patógenos o de las células muertas atrayendo el C3b, lo que facilita la formación de la convertasa de C3 de la vía alternativa[10]. La función amplificadora de la vía alternativa suele despreciarse, pero hasta un 80% del C3 depositado durante la activación del complemento por la vía clásica, o la de la lectina, o la propia iniciación de la vía alternativa, puede ser consecuencia de este bucle de amplificación[11]. Este bucle se activa simplemente con el depósito de C3b que, con independencia de la vía de generación, sirve de punto de partida para una activación mayor de la vía alternativa, ya que la convertasa de C3 de la vía alternativa se forma a partir de este C3b unido. En especial, recientemente varios estudios de relación entre la estructura y la función han dilucidado los mecanismos moleculares por los que estas proteínas interactúan y son reguladas[12].

La vía terminal de activación del complemento constituye la vía final común empleada por las tres vías de activación del complemento. A medida que se generan más fragmentos C3b por cualquiera de las vías (clásica, lectina o alternativa) o por el bucle de amplificación, las convertasas de C3 comienzan también a adquirir más moléculas C3b, C4b2aC3b y C3bBbC3b. Estos complejos adquieren una propiedad singular: a partir de ese momento, pueden actuar como convertasas de C5, escindiendo el C5 en C5a, una anafilotoxina potentísima, y C5b. El C5b interacciona con C6 y C7, y este complejo se adhiere a la superficie celular; luego, interacciona con C8. Sin embargo, hasta que no se insertan varias moléculas C9 en el complejo, no se forma verdaderamente el poro en la membrana celular. Este complejo final se denomina *MAC* o *C5b-9*. La inserción de muchas copias de MAC puede determinar una activación celular, apoptosis o lisis, dependiendo de la dosis y del tipo de células en cuestión[13].

Como se ha señalado antes, se han descrito otros procesos que dan lugar a la activación del complemento a través de mecanismos diferentes de las vías tradicionales del complemento. La *activación extrínseca del complemento* hace referencia a situaciones en las que se pueden escindir las proteínas del complemento y, en consecuencia, activarse, a través de proteína ajenas al complemento, como plasmina, trombina, elastasa y calicreína plasmática[14,15]. Por ejemplo, la escisión de C5 por estas proteasas puede dar C5a bioactiva[14,15].

Regulación de la activación del complemento

El sistema del complemento es muy agresivo y puede resultar extraordinariamente nocivo, así que no puede extrañar que el cuerpo humano cuente con un elevado número de reguladores e inhibidores del complemento (tabla 27.1). Estas proteínas garantizan una activación del complemento limitada en el tiempo y el espacio para obtener la máxima efectividad en la lucha contra las infecciones y en la eliminación de los residuos, al tiempo que se minimiza el daño colateral del tejido sano del huésped[16]. Otro aspecto importante para la regulación eficiente es el mantenimiento, fundamental, de niveles suficientes de fragmentos del complemento para combatir las infecciones. Cuando faltan los inhibidores del complemento en fase líquida factor I y factor H, el sistema del complemento se activa por la vía alternativa y no se detiene hasta que se consume todo el complemento, con la carencia secundaria subsiguiente de C3. Los inhibidores del complemento en fase líquida y unidos a la membrana actúan sobre todo a través de un mecanismo similar, frenando la activación no deseada del complemento en los distintos niveles de las cascadas: iniciación, formación de las convertasas de C3 e inserción de MAC.

Los reguladores en fase líquida circulan junto con las demás proteínas del complemento e impiden que se active el complemento en condiciones fisiológicas (fig. 27.2). La esterasa de C1 (C1-INH) inhibe varias enzimas de las vías clásica y de lectina: C1r, C1s y MASP, así como proteínas del sistema de contacto que generan compuestos vasoactivos. Uno de los inhibidores principales de la fase líquida es el factor H, que actúa como acelerador de la degradación (reduce la semivida de las convertasas de C3) y como cofactor en la degradación enzimática de C3b por el factor I[17]. Las actividades reguladoras de la superficie celular del factor H se contrarrestan por una serie de proteínas relacionadas con el factor H, que presentan muchos tipos de funciones, pero una de las más importantes es el bloqueo de la unión del factor H a superficies diana donde regularía las convertasas[18]. El factor I, una enzima degradante, está presente en la circulación y no se conoce ningún inhibidor, pero solo degrada el C3b en presencia de un cofactor[19]. Una vez que el C3b es ligado, por ejemplo, por el factor H, entonces el factor I entra en acción y escinde el C3b hacia el iC3b. El iC3b —es decir, el C3b inactivado— ya no puede actuar como punto de partida para formar una nueva convertasa de C3, pero, no obstante, es reconocido por los receptores del complemento. Así como el factor H es el principal regulador en fase líquida de la vía alternativa, la proteína de unión a C4b (C4BP) cumple una función parecida, sobre todo en las vías clásica y de la lectina[20]. La vitronectina y la clusterina son reguladores en fase líquida de la inserción del MAC. Por último, la carboxipeptidasa N convierte enseguida las potentes anafilotoxinas C3a y C5a en sus formas desarginadas menos activas.

Los reguladores unidos a la membrana confieren una protección importante frente al ataque excesivo del complemento contra las células huésped (v. fig. 27.2). La mayoría de los inhibidores unidos a la membrana actúan sobre las convertasas de C3 y de C5, con excepción de CD59, que inhibe la inserción del MAC en las membranas celulares. El factor acelerador de la degradación (DAF; CD55) y el receptor 1 del complemento (CR1; CD35) inhiben la acción de las convertasas de C3, reduciendo su semivida. La proteína del cofactor de membrana (MCP; CD46) y el CR1 actúan como cofactores de la acción del factor I.

Receptores para los fragmentos del complemento

Aunque el complemento sea conocido, sobre todo, por su capacidad para inducir la lisis a través del MAC, su capacidad de activar células (inmunitarias) a través de los receptores del complemento podría resultar mucho más importante en los estados de salud y enfermedad. Los receptores del complemento (tabla 27.2) están presentes en multitud de células inmunitarias y estromales, y las señales integradas determinan una amplia gama de procesos biológicos, como activación, diferenciación y apoptosis. Se distinguen tres tipos de receptores según el ligando: C1q, anafilotoxinas C3a y C5a, y productos de degradación de C3 y C4.

A lo largo de los años, se han propuesto diversos receptores de C1q (la mayoría de estas moléculas en realidad se unen al C1q), pero en ocasiones se ha debatido si constituyen moléculas señalizadoras esenciales del C1q. Está claro que el C1q puede tener efectos en las células, induciendo una migración y fagocitosis, así como la promoción de mecanismos de eliminación antiinflamatorios, pero la naturaleza o las combinaciones de receptores y proteínas de unión continúan siendo objeto de estudio.

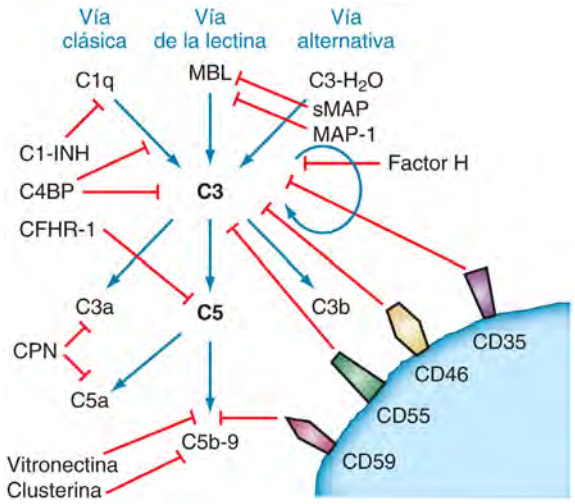
Los efectos biológicos de la anafilotoxina C3a están mediados a través del receptor de C3a (C3aR), presente en los mastocitos, las células del músculo liso, las células epiteliales y endoteliales y las células de la estirpe mieloide. La estimulación de este receptor da lugar a activación, desgranulación y quimiotaxia celulares. La señalización vía C3aR tiene un efecto pro- o antiinflamatorio, según el contexto. La detección de la anafilotoxina C5a está mediada por el receptor de C5a, C5aR1 (CD88). El receptor de C5a también se encuentra en multitud de células inmunitarias y no inmunitarias. Su estimulación determina una poderosa quimiotaxia, activación celular, desgranu-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 27.1 Reguladores del complemento conocidos

Reguladores negativos	Nombres alternativos	Función
C1-INH	SERPIN1	Inhibe C1r/s y MASP
sMAP	MAP19	Se une a MBL, compite con MASP
MAP-1	MAP44	Se une a MBL/ficolinas/colectinas; inhibe el depósito de C4
C4BP	Proteína de unión a C4b	Acelera la degradación de las convertasas LP/CP; cofactor de fI
Factor H	CFH	Reconoce las superficies propias; bloquea el ensamblaje de la convertasa; acelera la degradación de la convertasa; cofactor de fI
FHL-1	Reconectina, CFHL1	Acelera la degradación de la convertasa; cofactor de fI
MCP	CD46	Cofactor de fI unido a la membrana
DAF	CD55	Acelerador unido a la membrana de la degradación de convertasas
CD59	Protectina	Proteína unida a la membrana; se une a C8 y C9; impide el ensamblado de TCC
CFHR-1	FHR-1	Reconoce las superficies propias y C5; inhibe la escisión de C5 y la formación de TCC
Vitronectina	Proteína S	Se une a C5b-9; impide el ensamblado de TCC
Clusterina	Apolipoproteína J; SP-40,40	Se une a C7-C9; impide el ensamblado de TCC
Carboxipeptidasa N		Degrada C3a y C5a hacia las formas des-Arg
Reguladores/moduladores positivos		
Properdina	Factor P	Estabilización de las convertasas de C3 y C5 de la vía alternativa; reconocimiento de ligando de superficie (algunos contextos)
CFHR (proteínas del complemento relacionadas con el factor H)	FHR	Competencia con el factor H; otras funciones interrelacionadas

CFHR-1, proteína 1 del complemento relacionada con el factor H; *DAF,* factor acelerador de la degradación; *FHL-1,* proteína 1 similar al factor H; *fI,* factor I; *MAP-1,* proteína 1 asociada a MBL/ficolina; *MASP,* proteasa de serina asociada a MBL; *MBL,* lectina de unión a manosa; *MCP,* cofactor proteínico de la membrana; *sMAP,* proteína pequeña asociada a la lectina de unión a manosa; *TCC,* complejo terminal del complemento.



● **Fig. 27.2** Esquema de la acción de los diferentes inhibidores del complemento en la cascada del complemento. Se destacan los inhibidores del complemento bien caracterizados, junto con las partes de la cascada del complemento que inhiben de manera primaria. Obsérvese que el factor I no está indicado; el factor I es la enzima que, junto con alguno de los inhibidores destacados en el esquema, escinde e inactiva el C3b y el C4b. *CFHR-1,* proteína 1 del complemento relacionada con el factor H; *CPN,* carboxipeptidasa N; *MAP-1,* proteína 1 asociada a MBL/ficolina; *MBL,* lectina de unión a manosa; *sMAP,* proteína pequeña asociada a la lectina de unión a manosa.

lación y activación inmunitaria generalizada. Existe también otro receptor de C5a, C5aR2 (conocido asimismo como C5L2), que se une con fuerza a C5a y de manera débil a $C5a_{desarg}$, y que también interacciona con C3a/$C3a_{desarg}$. C5aR2 también presenta actividades pro- o antiinflamatorias dependientes del contexto. Recientemente, se ha identificado que los receptores 1 y 4 activados por proteasa son receptores del fragmento C4a[21].

El reconocimiento celular de los fragmentos de C3 y C4 está mediado por los receptores del complemento CR1, CR2, CR3 y CR4. Pese a la similitud de sus nombres, poseen estructuras, ligandos, perfiles de expresión y funciones diferentes. El CR1 (CD35), expresado por varias células inmunitarias y sobre los eritrocitos, potencia la fagocitosis por la unión a C3b y C4b, y actúa como regulador del complemento degradando sus ligandos a través del factor I[22]. El CR1 es el único cofactor que permite una segunda escisión del iC3b por el factor I, generando C3dg. El CR1 también cumple una misión esencial transportando los inmunocomplejos opsonizados por el complemento a través de los eritrocitos al sistema reticuloendotelial para su eliminación. Los inmunocomplejos opsonizados por C3b/C4b se unen, a través de CR1, a los eritrocitos (inmunoadherencia), que liberan inmunocomplejos al hígado y el bazo, lugares donde estos inmunocomplejos son eliminados por células macrófagas. Estos macrófagos no escinden los inmunocomplejos, sino que más bien rompen el CR1 liberando los inmunocomplejos de los eritrocitos[23]. Los eritrocitos que vuelven a entrar en la circulación expresan, por tanto, menos CR1 residual en su superficie, fenómeno que se observa en pacientes con lupus activo, en quienes este transporte y elimina-

TABLA 27.2 Esquema de los principales receptores del complemento

Receptor	Nombre alternativo	Función
CR1	CD35; receptor de C3b/C4b	Se une a C3b/iC3b; induce la fagocitosis: acelera la degradación de las convertasas; cofactor de fI; eliminación de inmunocomplejos
CR2	CD21; receptor de C3d	Se une a iC3b/C3dg/C3d; reduce el umbral de activación de los linfocitos B con el complejo CD19; receptor principal del virus de Epstein-Barr
CR3	CD11b/CD18; Mac-1; integrina αMβ2	Induce la fagocitosis a través de la interacción con iC3b; modula la familia de IL-12 en las CPA
CR4	CD11c/CD18; integrina αXβ2	Induce la fagocitosis a través de la interacción con iC3b
C3aR		Se une a C3a; desencadena la señalización pro-/antiinflamatoria
C5aR1	CD88	Se une a C5a; desencadena la señalización proinflamatoria e inmunomoduladora
C5aR2	C5L2, GPR77	Se une a C5a (fuertemente) y a C5adesArg (débilmente); se puede unir a C3a/C3adesArg; su función no está totalmente definida
PAR1/PAR4	Receptores 1 y 4 activados por proteasa	Se une a C4a y aumenta la activación y la permeabilidad de las células endoteliales
CRIg	Z93Ig, VSIG4	Induce la fagocitosis a través de la interacción con iC3b/C3c; efecto regulador en las convertasas de C5
cC1qR	Calreticulina	Reconoce el C1q unido; induce la señalización fagocítica a través de CD91
gC1qR	Proteína de unión a C1q	Reconoce el C1q; posible función en la fagocitosis y señalización; modula la IL-12 en las CPA
C1qRp	CD93 + proteína desconocida	Parte del complejo receptor que se une al C1q y media en la fagocitosis

CPA, célula presentadora de antígenos; *fI,* factor I; *IL,* interleucina.

Modificado de Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 11:785–797, 2010.

ción de los inmunocomplejos constituye un fenómeno importante y a menudo se altera de un modo que promueve el depósito inapropiado de complejos en tejidos como el pulmón. El CR1 situado sobre granulocitos y monocitos induce el internamiento y la degradación de los inmunocomplejos opsonizados por el complemento, mientras que el CR1 localizado sobre las células dendríticas foliculares da lugar al atrapamiento extracelular y la presentación de los inmunocomplejos y antígenos que contienen estas células.

El CR2 (CD21) es expresado sobre los linfocitos B y las células dendríticas foliculares. Sobre los primeros actúa como correceptor para la señalización a través del receptor de los linfocitos B. La presencia de C3d/C3dg sobre los antígenos reduce de manera significativa el umbral de activación de los linfocitos B y determina una amplificación de la activación y la diferenciación de estas células[24].

El CR3 (CD11b-CD18) y el CR4 (CD11c-CD18) son receptores de integrina expresados sobre las células mieloides y ambos se unen al iC3b[25]. Estos dos receptores potencian con intensidad la fagocitosis, y el CR3 modula además las respuestas citocínicas y la activación inmunitaria en general.

Funciones del sistema del complemento

Respuestas inmunitarias innatas

Como ya se ha indicado, el complemento cumple una misión fundamental en las defensas innatas frente a los microorganismos invasores. Mientras que el MAC se responsabiliza de la lisis mediada por el complemento de miles de dianas, las deficiencias de proteínas en el MAC de C5-C8 solo se asocian a infecciones por *Neisseria.* En cambio, la carencia de C3 se asocia a multitud de infecciones recurrentes. En conjunto, estos datos revelan que la destrucción microbiana no depende del MAC, salvo en el caso de *Neisseria.* Al parecer, para todos los demás gérmenes, la defensa inmunitaria innata se sirve de mecanismos, adicionales a los de la lisis mediada por el complemento, para destruir realmente los microbios. Este proceso está mediado, en gran parte, a través de la opsonización con C3b y la captación de las células por la vía de los receptores del complemento y, en paralelo, la activación de las células inmunitarias por la vía de C3a y C5a. El complemento interacciona además con otros sistemas de las defensas inmunitarias innatas, como los receptores celulares de tipo Toll (TLR)[26]. Entre estos sistemas ocurre una clara interacción bidireccional; así, la estimulación por la vía de C3aR o C5aR/C5L2 puede modificar la respuesta celular a los lipopolisacáridos (LPS) a través de TLR4.

Algunas proteínas del sistema del complemento también interaccionan con la cascada de la coagulación, reforzando, en conjunto, las reacciones locales de coagulación para impedir la diseminación de los posibles patógenos. Esta interacción bidireccional se da, por ejemplo, con el C5a, que refuerza la expresión del factor tisular (TF)[27] y estimula la coagulación, mientras que, en el otro sentido, la trombina escinde C5 y genera C5a[14].

Eliminación de los inmunocomplejos y del material apoptótico

La importante contribución del complemento a la eliminación de los inmunocomplejos y células muertas queda patente en los estudios de personas con carencia del complemento. La carencia de los componentes tempranos de la vía clásica se asocia a la aparición de LES, y el riesgo más alto lo comportan los componentes iniciales de la cascada del complemento (C1q–/– > C4–/– > C2–/–). Cuando se observó una acumulación de células apoptóticas entre ratones con carencia de C1q se propuso la hipótesis de la eliminación de desechos[28]. El C1q se puede unir a las células apoptóticas y necróticas y en ambos casos da lugar a la eliminación mediante receptores de C1q, además de activar la vía clásica[29,30]. Cuando faltan los componentes iniciales de la vía clásica, las células apoptóticas no se eliminan de un modo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eficiente[31]. Conviene destacar que, así como los componentes tempranos del complemento se unen a las células apoptóticas para reforzar la opsonización y la fagocitosis, la unión de los inhibidores en fase líquida confiere protección frente al ataque y lisis excesivos mediados por el complemento[32].

La eliminación de los inmunocomplejos a través del complemento depende de dos mecanismos. El primero es la eliminación de los inmunocomplejos para evitar su precipitación tisular[33], un proceso mediado sobre todo por la vía clásica y el transporte eritrocítico mediante interacciones con el receptor del complemento tipo 1 (CR1) unido a membrana, que interactúa con dianas unidas a C3b/C4b. El segundo mecanismo es la solubilización de los inmunocomplejos ya existentes, mediada, en esencia, por la vía alternativa. Aparte del material apoptótico y de los inmunocomplejos, muchos otros residuos se eliminan por una vía que implica la activación del complemento, por ejemplo, los depósitos de amiloide β, cristales de urato, cristales de colesterol, lípidos oxidados y ADN extracelular.

Regulación de las respuestas inmunitarias adaptativas

El sistema del complemento modula de manera esencial la respuesta inmunitaria adaptativa. Al principio, el foco se centraba, sobre todo, en los linfocitos B y en la respuesta de anticuerpos, pero se ha desplazado a la interfase entre los linfocitos T y las células dendríticas y, en la actualidad, al entorno intracelular de los linfocitos T. El C3dg, un producto de degradación de C3b, actúa como adyuvante natural, proporcionando señales coestimuladoras a los linfocitos B a través de la unión al CR2 en el complejo correceptor de los linfocitos B, lo que coasocia el receptor de linfocitos B con complejos CR2/CD19[34]. Además de activar los linfocitos B, el CR2 también interviene en la captación y presentación prolongada de antígenos opsonizados por el complemento sobre las células dendríticas foliculares[24]. El complemento también interviene en la rama efectora de anticuerpos, no solo por la vía clásica, sino modificando los niveles de expresión y las actividades de los receptores celulares de Fcγ. La estimulación de C5aR altera los niveles de expresión y las actividades de los receptores activadores e inhibidores de Fcγ de modo que las células son más propensas a responder a la formación de anticuerpos[35]. Curiosamente, la señalización a través del receptor Fcγ puede potenciar la síntesis de C5[36], reforzando la comunicación cruzada entre C5a y el receptor Fcγ[35,36].

Los experimentos con animales carentes de complemento, por ejemplo, en el contexto del rechazo del trasplante, permitieron inferir los efectos directos del complemento sobre la inmunidad mediada por los linfocitos T[37]. La producción local de las anafilotoxinas C3a y C5a en la sinapsis entre los linfocitos T y las células dendríticas prácticamente determina el resultado de estas interacciones afines[38]. Los niveles de expresión de las moléculas inhibidoras del complemento, como DAF (CD55), modifican el grado de activación del complemento y, por tanto, el grado de activación de las células dendríticas y de los linfocitos T. Además, la estimulación específica de moléculas inhibidoras del complemento, unidas a la membrana, como CD59 y DAF, puede limitar su activación o incluso inclinarla hacia un fenotipo regulador de células T[39,40].

Funciones no canónicas del complemento

Recientemente, se han identificado funciones importantes para los factores del complemento intracelular que parecen ampliar la influencia de este sistema fuera de sus acciones conocidas desde hace mucho tiempo. Entre ellas, se incluyen la promoción de las respuestas de los linfocitos T cooperadores 1 (Th1) humanos, así como la regulación de los procesos celulares a través de mecanismos fundamentales como la dirección de las vías metabólicas y la regulación de la autofagia[2]. La comprensión de estas actividades «no canónicas» del complemento debería proporcionar información adicional sobre cómo se puede modular la vía de un modo beneficioso para los pacientes.

Medición de la activación del complemento

Existen muchos análisis diferentes para controlar la actividad y la activación del complemento y los niveles antigénicos de las proteínas del complemento[41]. Los sustratos, los análisis o sus combinaciones dependen del entorno clínico. El depósito de fragmentos de complemento activados en los órganos diana (p. ej., los glomérulos renales), junto con evidencia de depleción sistémica de C3 y C4, aporta una información clínica esencial de la aparición de nefritis lúpica activa.

Los análisis más frecuentes empleados para medir la actividad funcional del complemento se basan en la hemólisis, que mide la actividad de las vías clásica y alternativa (CH50 y AP50, respectivamente). CH50 cuantifica la capacidad del suero para lisar eritrocitos ovinos opsonizados por anticuerpos. El análisis de la vía alternativa, AP50, registra la capacidad para lisar la mitad de los eritrocitos de conejo en un tampón que no permite que se active la vía clásica. El CH50 y el AP50 determinan la dilución del suero que se requiere para el 50% de la lisis y, como tales, estos análisis cuantifican la actividad global desde el comienzo de la vía hasta la inserción del MAC. Estos análisis sirven para cribar carencias, pero también para evaluar la actividad de la enfermedad y el consumo del complemento, por ejemplo, en el contexto de un brote de pacientes con LES. Las pruebas más modernas son variantes unidas a una placa de modo que se criba de forma individual la actividad de las vías clásica, alternativa y de lectina[42]. Se trata de análisis bastante más sencillos, pero suelen proporcionar una información menos cuantitativa y solo una de tipo más cualitativo, y, por eso, resultan más adecuados para detectar carencias que para supervisar la actividad de la enfermedad.

La presencia de una activación continua del complemento en los pacientes se puede inferir de la medición de los productos de activación del complemento, es decir, C3a, C5a, C4d, C3d, iC3b y C5b-9. La vigilancia de los niveles de estos marcadores a lo largo del tiempo facilita una evaluación de la actividad de la enfermedad de base. Sin embargo, en la práctica cotidiana se usan poco debido al precio, a la falta de disponibilidad de los laboratorios de rutina y a las dificultades de interpretación. Como sucede con los análisis del complemento en general, la calidad de la muestra y la capacidad del laboratorio de análisis determinan en gran medida la fiabilidad de la prueba. El complemento es un sistema termosensible, en el que ciertas enzimas pierden con bastante rapidez su actividad y, si no se manipulan correctamente las muestras, a veces se generan fragmentos de activación del complemento.

El cribado antigénico de las proteínas del complemento C3 y C4 es aplicado de forma periódica por la mayoría de los laboratorios de todo el mundo que realizan pruebas sistemáticas, basándose casi siempre en análisis nefelométricos o turbidimétricos. Estos análisis robustos suelen aplicarse al diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con LES en concreto.

Se han descrito diversos autoanticuerpos que reaccionan con proteínas del complemento[43]. En reumatología, se han descrito varios autoanticuerpos, como anti-C1-INH, anti-CR1 y antifactor H, pero la mayoría de los laboratorios que realizan pruebas diagnósticas sistemáticas solo ofrecen la detección de los autoanticuerpos anti-C1q. Estos autoanticuerpos anti-C1q, son especialmente relevantes en el contexto de la nefritis lúpica[44].

Carencia del complemento

Carencia primaria del complemento

Las carencias primarias se han descrito para casi todas las proteínas del complemento. Las más habituales se indican en la tabla 27.3. La mayoría se heredan como un rasgo autosómico recesivo, salvo las de

los genes de la properdina y del factor D ligados al cromosoma X, que presentan un patrón autosómico dominante, y las mutaciones somáticas adquiridas ligadas al cromosoma X del anclaje de glucofosfatidilinositol (GPI) que causan una carencia de DAF y de CD59[45]. Casi todas las carencias del factor circulante conllevan un mayor riesgo de infección bacteriana, pero, en algunos casos, la asociación solo se manifiesta si el huésped presenta inmunodepresión. En el momento de su descubrimiento, constituyó una sorpresa que la carencia de los componentes tempranos de la vía clásica —C1q, C4 y C2— se acompañara, con elevada frecuencia, de autoinmunidad clínica (síndromes parecidos al LES)[46]. Curiosamente, este fenómeno se restringe al LES, porque estas carencias no se han manifestado en forma de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide (AR) o vasculitis. Aunque el LES aparece en un alto porcentaje de personas con carencia de los componentes tempranos de la vía clásica, solo una fracción mínima de todos los pacientes con LES muestran una carencia genética de alguno de estos componentes iniciales de la vía clásica. Durante los brotes de la enfermedad, muchos pacientes con LES presentan niveles bajísimos de estos componentes de la vía clásica, pero este fenómeno se relaciona sobre todo con la activación y la disminución mediada por los inmunocomplejos y, en consecuencia, la carencia es secundaria, como se describe en el apartado siguiente. La carencia de C1q se asocia sobre todo a LES (90%), seguida de las carencias de C4 (70%) y C2 (15%). La carencia de C1q es rara y, en este momento, se conocen cerca de 70 casos[47]; las carencias de C1r y C1s también resultan raras[48]. Además del mayor riesgo de infecciones, estos enfermos muestran una frecuencia del LES superior al 90%.

Los genes que codifican el C4 son polimorfos y han sufrido duplicaciones y mutaciones ancestrales que originaron los dos genes designados *C4A* (codifica el C4A ácido) y *C4B* (codifica el C4B básico), que no deben confundirse con los productos de escisión C4a y C4b. Se ha propuesto que las diferencias funcionales entre *C4A* y *C4B* influyen en el riesgo de aparición del LES y en la gravedad de la enfermedad. La carencia homocigótica de C4A, la forma de C4 que más interacciona con los inmunocomplejos, constituye un factor de riesgo para LES[49]. Además de la carencia genética completa, la variante con un bajo número de copias también comporta un riesgo elevado de LES[50], pero esta asociación todavía no está bien establecida.

La carencia de C2 es bastante más común y la frecuencia estimada en las poblaciones blancas alcanza 1:20.000[51]. La frecuencia del LES entre personas con carencia de C2 se aproxima al 15% y la presentación clínica parece diferir de la del LES asociado a una carencia C1q o C4[51].

Las carencias de otros factores del complemento, como C3, factor B, factor D y properdina se asocian de manera especial a infecciones graves[52]. Las carencias de otros factores, como MBL, cuya frecuencia se estima en 1 de cada 10 personas caucásicas, se acompañan sobre todo de infecciones de sujetos, por otra parte, inmunodeprimidos[52]. Se sigue debatiendo si la carencia de MBL comporta más riesgo de LES y AR, pero, en caso de existir algún efecto, probablemente sea pequeño. Curiosamente, las carencias de componentes del MAC no aumentan el riesgo general de infecciones, sino solo de infecciones por *Neisseria*[52].

Carencia secundaria del complemento

La carencia secundaria adquirida del complemento es, sobre todo, la consecuencia de un mayor consumo a través de la activación, más que de una menor producción. La carencia secundaria puede obedecer a la falta de inhibición, por ejemplo, en ausencia del factor I o del factor H, lo que determina una anomalía en la regulación de la activación y un descenso de los componentes de la vía alternativa, lo cual produce una carencia secundaria de C3 con mayor riesgo de infección[53]. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos, la carencia secundaria (parcial) se debe a una activación del complemento que consume más proteínas de las que el hígado y otros tejidos pueden sintetizar. En concreto, en el LES se observa un descenso de CH50 y AP50 proporcional a la disminución de los niveles circulantes de C1q, C3 y C4[54]. La hipocomplementemia constituye un signo de mal pronóstico en el LES, porque se relaciona con el consumo del complemento a través de su activación en tejidos afectados, como los riñones[54]. Los niveles disminuidos de las proteínas de la vía clásica se dan también en subgrupos de pacientes con enfermedades del tipo de la crioglobulinemia mixta o el síndrome de Sjögren. En este último caso, la disminución de los niveles de C3 y de C4 se ha identificado de manera reiterada como marcadores de evolución desfavorable, por ejemplo, linfoma, manifestaciones graves de la enfermedad y muerte prematura[55].

TABLA 27.3 Esquema de las principales carencias del complemento de causa genética

Proteína	Frecuencia[a]	Asociación con enfermedad
C1q	Rara; <100 casos	LES; glomerulonefritis; infecciones
C1r o C1s	Rara; <50 casos	LES; glomerulonefritis
C2	1:20.000	LES; infecciones
C4	Rara; <50 casos	LES; glomerulonefritis; infecciones
C3	Rara; <50 casos	Infecciones recurrentes; LES; glomerulonefritis
MBL	Frecuente; 1:10	Riesgo de infecciones
Factor D	Rara; <20 casos	Infecciones por *Neisseria*
Properdina	Rara; <100 casos	Enfermedad meningocócica
C5/6/7/8	Rara; <100 casos	Habitualmente, sujeto sano; algunas infecciones por *Neisseria*
C9	1:1.000 en Japón	Habitualmente, sujeto sano; algunas infecciones por *Neisseria*
C1-INH	1:50.000	Angioedema hereditario
FHR-1/3	Varía según la población	DMAE/Nef IgA/riesgo de LES

[a]Frecuencia estimada en la población caucásica (con excepción de la proteína C9).

DMAE, degeneración macular asociada a la edad; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *MBL*, lectina de unión a manosa; *Nef IgA*, nefropatía por IgA.

Modificado de Sturfelt G, Truedsson L: Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 8:458–468, 2012.

Tratamiento dirigido contra el complemento

En las enfermedades reumáticas, la intervención terapéutica centrada en el complemento tiene como objetivo: 1) restablecer la función normal del complemento, reponiendo los componentes deficitarios, o 2) inhibir la activación del complemento.

Reponer la carencia primaria es un método que se ha utilizado a lo largo de muchos años. Se infunden proteínas del complemento purificadas, del tipo de MBL y C1-INH, o plasma fresco congelado para corregir el factor deficitario. El hígado produce muchos factores del complemento; conviene señalar que el trasplante de hígado puede revertir ciertos estados carenciales, como el de MBL[56], aunque desde luego no constituye ninguna opción terapéutica. No obstante, en el caso del C1q, producido fundamentalmente por células de origen hematopoyético, como macrófagos o células dendríticas[57], se puede revertir por completo el fenotipo deficitario mediante el trasplante de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

células hematopoyéticas precursoras. Esta técnica se ha aplicado con éxito y restablece los niveles circulantes de C1q, además de reducir los síntomas del lupus[58].

A pesar de la importante información científica que supone la asociación entre la carencia del complemento y las enfermedades reumáticas, conviene recordar que esta asociación representa una fracción diminuta de los casos. En consonancia con la denominada *paradoja lúpica,* la carencia del complemento produce LES, pero el complemento de la mayoría de los pacientes con LES contribuye al daño tisular y, en consecuencia, la inhibición del complemento podría resultar la intervención más adecuada. En la actualidad, se conocen diversas intervenciones clínicas autorizadas (se revisan en detalle en otro lugar)[59]. Un ejemplo es el CR1 soluble (sCR1). El CR1, expresado en particular sobre los eritrocitos, media en la inhibición del complemento al actuar como cofactor de la inactivación de C3b y C4b mediada por el factor I y como acelerador de la degradación de las convertasas de C3[22]. Curiosamente, la versión soluble de CR1 también conserva estas actividades y se ha sugerido la eficacia de formas modificadas de sCR1 para tratar el infarto de miocardio y otras indicaciones[60]. Otra diana terapéutica esencial es C5, bien la propia molécula C5, o la interacción de C5a con el receptor de C5a a través del uso de anticuerpos o péptidos bloqueadores. Se ha desarrollado un anticuerpo humanizado contra C5, empleado con éxito para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna, el síndrome urémico hemolítico atípico, la neuromielitis óptica y la miastenia grave, y en la actualidad se está evaluando en otros trastornos[59]. En este momento, los inhibidores del receptor de C5a se están estudiando en ensayos clínicos y han demostrado unos resultados beneficiosos en la vasculitis asociada a ANCA[61].

Complemento en las enfermedades reumáticas

Lupus eritematoso sistémico

La activación del complemento en el LES resulta fácil de reconocer; no solo existen tejidos afectados «decorados» con fragmentos del complemento activado, sino que los niveles séricos de algunos componentes esenciales del complemento disminuyen debido a su consumo[54]. Como ya se ha señalado, la paradoja lúpica dificulta saber si el complemento desempeña una misión esencial en el LES humano. De acuerdo con el depósito tisular de C1q y la extraordinaria disminución del C1q circulante durante los brotes, cabría suponer que el C1q contribuye de manera esencial uniéndose a los inmunocomplejos depositados y activando la vía clásica. Sin embargo, los pacientes con carencia de C1q no están protegidos frente al lupus, sino que, por el contrario, tienen una probabilidad muy alta de sufrir una enfermedad parecida al LES, lo que claramente indica que el C1q interviene en dos procesos diferentes. Uno se relaciona con el inicio/desarrollo del LES y el otro con las vías finales de destrucción tisular, en las que, como se sabe, interviene la activación de la vía clásica del complemento, aunque no dependan completamente de esta.

El LES se caracteriza, en esencia, por el quebrantamiento de la tolerancia de los componentes nucleares, como el ADN de doble hebra. Se forman inmunocomplejos entre estos anticuerpos antinucleares y sus antígenos, que son liberados por las células muertas. Estos inmunocomplejos se depositan en los tejidos, donde la activación del complemento contribuye al daño tisular a través de la formación del MAC y la liberación de mediadores proinflamatorios como C5a. Además, los inmunocomplejos alientan a las células dendríticas plasmocitoides (DCp) a producir interferones tipo I, que estimulan a su vez el proceso patológico[62]. La interacción de los ligandos con CR2 en las células dendríticas foliculares también puede promover la liberación de interferón en los pacientes con lupus[63]. La nefritis lúpica es un proceso complicado que se revisa con detalle en otro lugar[64]. Existe abundante información clínica sobre la nefritis lúpica y su relación con el depósito tisular de complemento, el descenso de los niveles circulantes de este y los brotes clínicos de nefritis.

Los niveles circulantes de C3 y de C4 se incluyen dentro del índice de actividad de la enfermedad SLEDAI[65]. La medición de los fragmentos de activación del complemento unidos a las células, más que el descenso de los niveles circulantes del complemento, es una vía más sensible propuesta para analizar la activación del complemento en el LES[54], pero de momento este método no ha reemplazado a los análisis ya establecidos en los laboratorios de todo el mundo que realizan pruebas sistemáticas.

Los autoanticuerpos anti-C1q se pueden detectar en el LES; su presencia se asocia a la nefritis lúpica[66]. En concreto, la ausencia de autoanticuerpos anti-C1q se asocia estrechamente a ausencia de daño renal[67]. Los autoanticuerpos anti-C1q pueden aparecer también en personas sanas sin patología renal y, por eso, durante muchos años no se sabía cómo estos anticuerpos anti-C1q podían contribuir al daño renal de los enfermos con lupus[44]. No obstante, los estudios con ratones han revelado que los anticuerpos anti-C1q solo contribuyen al daño renal si los glomérulos contienen suficientes inmunocomplejos con C1q[68].

Como el complemento parece intervenir de manera decisiva en la nefritis lúpica, se han efectuado estudios clínicos para averiguar si el bloqueo del complemento resulta beneficioso[69]. No obstante, el primer estudio de pequeñas dimensiones sobre el tema que se centró en C5 no reveló ningún efecto después de un periodo relativamente breve de seguimiento[69].

Artritis reumatoide

Del depósito de complemento observado en los tejidos[70] se infiere su contribución a la patogenia de la AR, al igual que del descenso de los componentes del complemento en el líquido sinovial[71] y de la presencia de los fragmentos de activación del complemento[72,73], como ya se ha señalado[74]. Sin embargo, la acusada hipocomplementemia sistémica detectada en los brotes de LES no ocurre en la AR. Además, las carencias de los componentes del complemento de la vía clásica que se asocian al LES pueden conllevar un cierto grado de artritis, pero no predisponen a la AR. A lo largo de los años, se han formulado diferentes teorías sobre la contribución de los autoanticuerpos, los linfocitos B, los linfocitos T y otros agentes inmunitarios, pero actualmente el énfasis se ha puesto en los linfocitos B y los autoanticuerpos producidos por estas células[75]. Además del sabido factor reumatoide (RF), se cree que en este proceso intervienen los anticuerpos contra la proteína citrulinada (ACPA)[76] y los anticuerpos recién detectados contra las proteínas carbamiladas (autoanticuerpos anti-CarP)[77].

Curiosamente, estos anticuerpos se pueden detectar en el suero mucho antes de que se diagnostique la AR[78,79]. Además, un subgrupo de pacientes presenta autoanticuerpos histoespecíficos, como los dirigidos contra el colágeno tipo II[80]. El papel de estos autoanticuerpos como factores contribuyentes se infiere de la asociación clínica entre su presencia y un mayor grado de lesión articular[77,80,81]. Además, la evidencia empírica en modelos animales sugiere un papel patógeno directo de estos autoanticuerpos[82,83].

Los ACPA pueden activar el complemento *in vitro*[84]. Es curioso que esta acción no esté mediada solo a través de la vía clásica esperada, sino también de la vía alternativa de activación del complemento[84]. En realidad, en los modelos murinos de artritis, parece que solo la vía alternativa y quizá la de las lectinas son imprescindibles para que aparezca una artritis mediada por anticuerpos sin que las proteínas de activación de la vía clásica aporten nada esencial[85].

Los fragmentos de activación del complemento se detectan entre personas con AR, pero su concentración es mucho más alta en el líquido sinovial que en el suero[72,86-88]. Estos datos indican que el complemento no se activa de forma generalizada, sino sobre todo de manera local en las articulaciones dañadas. La causa de esta activación local del complemento se desconoce, pero probablemente existen varias fuentes que no se excluyen de forma recíproca. Los inmunocomplejos formados

por los autoanticuerpos que se unen a antígenos articulares específicos, las células muertas acumuladas durante las reacciones inflamatorias crónicas en la articulación o los componentes matriciales liberados por el cartílago dañado podrían contribuir, todos ellos, a la activación observada del complemento[80,84,89,90]. La liberación de C3a y C5a y la inserción sublítica del MAC también activarían las células inmunitarias y los sinoviocitos. Además, la inserción de MAC podría contribuir a la producción de antígenos citrulinados en la articulación[91], probablemente aportando los antígenos a los que se unen los ACPA y con los que después forman inmunocomplejos.

De los modelos animales de artritis, se infiere que el complemento participa de manera esencial en la aparición de una artritis florida[74]. Sin embargo, en este momento se ignora si la activación del complemento desempeña un papel determinante en la artritis humana. En estos momentos, se han realizado o se encuentran en marcha diversos estudios de intervención clínica, dirigidos a bloquear la activación del complemento o a inhibir la señalización a través de los receptores del complemento. Hasta la fecha, la inhibición de la señalización por los receptores C5a-C5a no ha dado fruto[92]. Se ha comprobado en un estudio de fase I que los anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra C5 se toleran bien y, además, en un estudio de fase II surtieron efectos beneficiosos modestos[69]. Sin embargo, de momento, este preparado biológico no ha alcanzado el ámbito clínico, probablemente por razones económicas. En modelos preclínicos, se examinan multitud de tratamientos empíricos basados en distintos mecanismos de acción, como minicorpúsculos bloqueadores producidos a nivel local[93] o la inhibición selectiva de constructos compuestos por CR2 para su unión a fragmentos activadores del complemento, así como el uso de dominio del factor H para inhibir el complemento[94,95].

El volumen de evidencia a favor de la intervención del complemento en otros tipos de artritis inflamatoria es escaso[96]. Por ejemplo, en la artritis psoriásica se ha descrito una elevación de C3 sin ningún signo de activación, probablemente como consecuencia de una reacción de fase aguda[97]. Los autores de algunos estudios señalaron que, en la artrosis y en la espondiloartritis, la activación del complemento no se produce o bien es muy limitada y que, en la artritis reactiva, los niveles de activación resultan bastante bajos[70,97,98]. Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado la presencia de la activación del complemento en el líquido sinovial humano y un papel necesario de la activación del complemento en un modelo experimental de artrosis[99]. Sin embargo, en conjunto, está claro que se requieren más estudios para determinar la aportación relativa de la activación del complemento a estos procesos, sobre todo con pacientes.

Otras enfermedades reumáticas sistémicas

La intervención del complemento en muchas enfermedades reumáticas sistémicas, y quizá en todas, se puede inferir por la modificación de los niveles séricos o el depósito tisular de componentes activados del complemento[96]. Dentro de los criterios e índices de actividad de algunos trastornos se ha incluido la hipocomplementemia (es decir, C3 y/o C4 bajos)[46]. Sin embargo, todavía no se ha establecido el mecanismo que justifica los efectos observados sobre el complemento y de qué manera contribuye a la enfermedad reumática sistémica. Con el gran número de programas terapéuticos dirigidos al complemento que están en marcha, incluidos inhibidores de todos los componentes principales del sistema del complemento, es probable que en la próxima década se ponga de manifiesto que la activación del complemento contribuye a la patogenia de muchas enfermedades reumáticas durante la transición entre las fases preclínica y clínica de la enfermedad.

Conclusión

En este capítulo se repasan los conocimientos actuales sobre el papel desempeñado por el sistema del complemento en el estado de salud y en las enfermedades reumáticas. Durante muchos años, la función del complemento en las enfermedades reumáticas se limitaba, en esencia, a determinar el consumo del complemento como biomarcador de la actividad. Hoy, a medida que se dispone de los primeros medicamentos cuya diana es la activación del complemento, se inaugura una era en la que se empieza a entender hasta dónde la activación del complemento interviene de manera determinante en las enfermedades reumáticas. En virtud de todos los efectos positivos del complemento sobre el organismo, habrá que averiguar si la inhibición prolongada del complemento en las enfermedades reumáticas se erigirá como terapia de referencia o si se limitará a algunas situaciones clínicas concretas, como los brotes de nefritis lúpica. Además, el campo de los biomarcadores del complemento está avanzando a gran velocidad, y uno de los retos más interesante del futuro será elegir el biomarcador adecuado para cada problema clínico específico.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis, *Nat Immunol* 11:785-797, 2010.
2. Kolev M, Le Friec G, Kemper C: Complement—tapping into new sites and effector systems, *Nat Rev Immunol* 14:811-820, 2014.
3. Holers VM: Complement and its receptors: new insights into human disease, *Ann Rev Immunol* 32:433-459, 2014.
4. Lu J, Kishore U: C1 complex: an adaptable proteolytic module for complement and non-complement functions, *Front Immunol* 8:592, 2017.
5. Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z: Complement nomenclature 2014, *Mol Immunol* 61:56-58, 2014.
6. Nayak A, Pednekar L, Reid KB, et al: Complement and non-complement activating functions of C1q: a prototypical innate immune molecule, *Innate Immun* 18:350-363, 2012.
7. Gaboriaud C, Thielens NM, Gregory LA, et al: Structure and activation of the C1 complex of complement: unraveling the puzzle, *Trends Immunol* 25:368-373, 2004.
8. Garred P, Genster N, Pilely K, et al: A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond, *Immunol Rev* 274:74-97, 2016.
9. Takahashi M, Ishida Y, Iwaki D, et al: Essential role of mannose-binding lectin-associated serine protease-1 in activation of the complement factor D, *J Exp Med* 207:29-37, 2010.
10. Spitzer D, Mitchell LM, Atkinson JP, et al: Properdin can initiate complement activation by binding specific target surfaces and providing a platform for de novo convertase assembly, *J Immunol* 179:2600-2608, 2007.
11. Harboe M, Mollnes TE: The alternative complement pathway revisited, *J Cell Mol Med* 12:1074-1084, 2008.
12. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, et al: Complement component C3—The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense, *Immunol Rev* 274:33-58, 2016.
13. Cole DS, Morgan BP: Beyond lysis: how complement influences cell fate, *Clinical Science* 104:455-466, 2003.
14. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al: Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway, *Nat Med* 12:682-687, 2006.
15. Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, et al: Complement and coagulation: strangers or partners in crime? *Trends Immunol* 28:184-192, 2007.
16. Sjoberg AP, Trouw LA, Blom AM: Complement activation and inhibition: a delicate balance, *Trends Immunol*, 2009.
17. Zipfel PF, Skerka C: Complement regulators and inhibitory proteins, *Nat Rev Immunol* 9:729-740, 2009.
18. Medjeral-Thomas N, Pickering MC: The complement factor H-related proteins, *Immunol Rev* 274:191-201, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19. Nilsson SC, Sim RB, Lea SM, et al: Complement factor I in health and disease, *Mol Immunol* 48:1611-1620, 2011.
20. Blom AM, Villoutreix BO, Dahlback B: Complement inhibitor C4b-binding protein-friend or foe in the innate immune system? *Mol Immunol* 40:1333-1346, 2004.
21. Wang H, Ricklin D, Lambris JD: Complement-activation fragment C4a mediates effector functions by binding as untethered agonist to protease-activated receptors 1 and 4, *PNAS* 114:10948-10953, 2017.
22. Krych-Goldberg M, Atkinson JP: Structure-function relationships of complement receptor type 1, *Immunol Rev* 180:112-122, 2001.
23. Craig ML, Bankovich AJ, Taylor RP: Visualization of the transfer reaction: tracking immune complexes from erythrocyte complement receptor 1 to macrophages, *Clin Immunol* 105:36-47, 2002.
24. Roozendaal R, Carroll MC: Complement receptors CD21 and CD35 in humoral immunity, *Immunol Rev* 219:157-166, 2007.
25. Dustin ML: Complement receptors in myeloid cell adhesion and phagocytosis, *Microbiol Spec*, 2016, 10.1128/microbiolspec.MCHD-0034-2016.
26. Hajishengallis G, Lambris JD: Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system, *Trends Immunol* 31:154-163, 2010.
27. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al: A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways, *J Immunol* 177:4794-4802, 2006.
28. Manderson AP, Botto M, Walport MJ: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus, *Annu Rev Immunol* 22:431-456, 2004.
29. Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, et al: Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation, *Eur J Immunol* 32:1726-1736, 2002.
30. Navratil JS, Watkins SC, Wisnieski JJ, et al: The globular heads of C1q specifically recognize surface blebs of apoptotic vascular endothelial cells, *J Immunol* 166:3231-3239, 2001.
31. Gullstrand B, Martensson U, Sturfelt G, et al: Complement classical pathway components are all important in clearance of apoptotic and secondary necrotic cells, *Clin Exp Immunol* 156:303-311, 2009.
32. Trouw LA, Bengtsson AA, Gelderman KA, et al: C4b-binding protein and factor H compensate for the loss of membrane bound complement inhibitors to protect apoptotic cells against excessive complement attack, *J Biol Chem*, 2007.
33. Arason GJ, Steinsson K, Kolka R, et al: Patients with systemic lupus erythematosus are deficient in complement-dependent prevention of immune precipitation, *Rheumatology (Oxford)* 43:783-789, 2004.
34. Dempsey PW, Allison ME, Akkaraju S, et al: C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging innate and acquired immunity, *Science* 271:348-350, 1996.
35. Shushakova N, Skokowa J, Schulman J, et al: C5a anaphylatoxin is a major regulator of activating versus inhibitory FcgammaRs in immune complex-induced lung disease, *J Clin Invest* 110:1823-1830, 2002.
36. Kumar V, Ali SR, Konrad S, et al: Cell-derived anaphylatoxins as key mediators of antibody-dependent type II autoimmunity in mice, *J Clin Invest* 116:512-520, 2006.
37. Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH: Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection, *Nat Med* 8:582-587, 2002.
38. Strainic MG, Liu J, Huang D, et al: Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells, *Immunity* 28:425-435, 2008.
39. Kemper C, Chan AC, Green JM, et al: Activation of human CD4+ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype, *Nature* 421:388-392, 2003.
40. Longhi MP, Sivasankar B, Omidvar N, et al: Cutting edge: murine CD59a modulates antiviral CD4+ T cell activity in a complement-independent manner, *J Immunol* 175:7098-7102, 2005.
41. Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, et al: Complement analysis in the 21st century, *Mol Immunol* 44:3838-3849, 2007.
42. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al: Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA, *J Immunol Methods* 296:187-198, 2005.
43. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marinozzi MC, et al: Autoantibodies against complement components and functional consequences, *Mol Immunol* 56:213-221, 2013.
44. Mahler M, van Schaarenburg RA, Trouw LA: Anti-C1q autoantibodies, novel tests, and clinical consequences, *Front Immunol* 4:117, 2013.
45. Risitano AM: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders, *Immunobiology* 217:1080-1087, 2012.
46. Sturfelt G, Truedsson L: Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease, *Nat Rev Rheumatol* 8:458-468, 2012.
47. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, et al: Molecular basis of hereditary C1q deficiency—revisited: identification of several novel disease-causing mutations, *Genes Immun* 12:626-634, 2011.
48. Wu YL, Brookshire BP, Verani RR, et al: Clinical presentations and molecular basis of complement C1r deficiency in a male African-American patient with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20:1126-1134, 2011.
49. Sturfelt G, Truedsson L, Johansen P, et al: Homozygous C4A deficiency in systemic lupus erythematosus: analysis of patients from a defined population, *Clin Genet* 38:427-433, 1990.
50. Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al: Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans, *Am J Hum Genet* 80:1037-1054, 2007.
51. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al: Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis, *Adv Immunol* 76:227-324, 2000.
52. Skattum L, van DM, van der Poll T, et al: Complement deficiency states and associated infections, *Mol Immunol* 48:1643-1655, 2011.
53. Nilsson SC, Trouw LA, Renault N, et al: Genetic, molecular and functional analyses of complement factor I deficiency, *Eur J Immunol* 39:310-323, 2009.
54. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM: The complement system in systemic lupus erythematosus: an update, *Ann Rheum Dis* 73:1601-1606, 2014.
55. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT: Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study, *Arthritis Rheum* 50:1262-1269, 2004.
56. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, et al: Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation, *Gastroenterology* 129:408-414, 2005.
57. Castellano G, Woltman AM, Nauta AJ, et al: Maturation of dendritic cells abrogates C1q production in vivo and in vitro, *Blood* 103:3813-3820, 2004.
58. Arkwright PD, Riley P, Hughes SM, et al: Successful cure of C1q deficiency in human subjects treated with hematopoietic stem cell transplantation, *J Allergy Clin Immunol* 133:265-267, 2014.
59. Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders: therapeutic interventions, *J Immunol* 190:3839-3847, 2013.
60. Rioux P: TP-10 (AVANT Immunotherapeutics), *Curr Opin Investig Drugs* 2:364-371, 2001.
61. Thurman JM, Frazer-Abel A, Holers VM: The evolving landscape for complement therapeutics in rheumatic and autoimmune diseases, *Arth Rheum* 69:2102-2113, 2017.
62. Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, et al: Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG, *Arthritis Rheum* 50:1861-1872, 2004.
63. Das A, Heesters BA, Bialas A, et al: Follicular dendritic cell activation by TLR ligands promotes autoreactive B cell responses, *Immunity* 46:106-119, 2017.
64. Lech M, Anders HJ: The pathogenesis of lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 24:1357-1366, 2013.
65. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE, *Arthritis Rheum* 35:630-640, 1992.

66. Siegert C, Daha M, Westedt ML, et al: IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 18:230-234, 1991.
67. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al: Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients, *Arthritis Rheum* 42:187-188, 1999.
68. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al: Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes, *J Clin Invest* 114:679-688, 2004.
69. Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R: Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases, *Clin Immunol* 148:313-321, 2013.
70. Konttinen YT, Ceponis A, Meri S, et al: Complement in acute and chronic arthritides: assessment of C3c, C9, and protectin (CD59) in synovial membrane, *Ann Rheum Dis* 55:888-894, 1996.
71. Swaak AJ, van RA, Planten O, et al: An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases, *Clin Rheumatol* 6:350-357, 1987.
72. Jose PJ, Moss IK, Maini RN, et al: Measurement of the chemotactic complement fragment C5a in rheumatoid synovial fluids by radioimmunoassay: role of C5a in the acute inflammatory phase, *Ann Rheum Dis* 49:747-752, 1990.
73. Moxley G, Ruddy S: Elevated C3 anaphylatoxin levels in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 28:1089-1095, 1985.
74. Okroj M, Heinegard D, Holmdahl R, et al: Rheumatoid arthritis and the complement system, *Ann Med* 39:517-530, 2007.
75. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 376:1094-1108, 2010.
76. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies, *J Clin Invest* 101:273-281, 1998.
77. shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al: Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:17372-17377, 2011.
78. Nielen MM, van SD, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors, *Arthritis Rheum* 50:380-386, 2004.
79. shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al: Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73:780-783, 2014.
80. Mullazehi M, Wick MC, Klareskog L, et al: Anti-type II collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 14:R100, 2012.
81. Huizinga TW, Amos CI, vdH-vM AH, et al: Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins, *Arthritis Rheum* 52:3433-3438, 2005.
82. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al: Antibodies to citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental arthritis, *J Clin Invest* 116:961-973, 2006.
83. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al: Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody mediated inflammation in rheumatoid arthritis, *Arth Rheum* 66:813-821, 2015.
84. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways, *Arthritis Rheum* 60:1923-1931, 2009.
85. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, et al: Arthritis critically dependent on innate immune system players, *Immunity* 16:157-168, 2002.
86. Brodeur JP, Ruddy S, Schwartz LB, et al: Synovial fluid levels of complement SC5b-9 and fragment Bb are elevated in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 34:1531-1537, 1991.
87. Mollnes TE, Paus A: Complement activation in synovial fluid and tissue from patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:1359-1364, 1986.
88. Morgan BP, Daniels RH, Williams BD: Measurement of terminal complement complexes in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 73:473-478, 1988.
89. Happonen KE, Heinegard D, Saxne T, et al: Interactions of the complement system with molecules of extracellular matrix: relevance for joint diseases, *Immunobiology* 217:1088-1096, 2012.
90. Trouw LA, Blom AM, Gasque P: Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells, *Mol Immunol* 45:1199-1207, 2008.
91. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al: Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5, 2013, 209ra150.
92. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H: Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 46:1773-1778, 2007.
93. Durigutto P, Macor P, Ziller F, et al: Prevention of arthritis by locally synthesized recombinant antibody neutralizing complement component C5, *PLoS ONE* 8, 2013, e58696.
94. Banda NK, Levitt B, Glogowska MJ, et al: Targeted inhibition of the complement alternative pathway with complement receptor 2 and factor H attenuates collagen antibody-induced arthritis in mice, *J Immunol* 183:5928-5937, 2009.
95. Holers VM, Rohrer B, Tomlinson S: CR2-mediated targeting of complement inhibitors: bench-to-bedside using a novel strategy for site-specific complement modulation, *Adv Exp Med Biol* 735:137-154, 2013.
96. Ballanti E, Perricone C, Greco E, et al: Complement and autoimmunity, *Immunol Res* 56:477-491, 2013.
97. Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, et al: Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment, *Clin Exp Rheumatol* 30:23-30, 2012.
98. Sjoholm AG, Berglund K, Johnson U, et al: C1 activation, with C1q in excess of functional C1 in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 79:113-119, 1986.
99. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al: Identification of a central role for complement in osteoarthritis, *Nat Med* 17:1674-1679, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

28

Prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados

ROBERT B. ZURIER

PUNTOS CLAVE

- La biosíntesis de los eicosanoides está catalizada por ciclooxigenasas y lipoxigenasas.
- La conversión de la prostaglandina H_2, un endoperóxido intermedio, requiere la actividad de sintasas terminales específicas.
- Los eicosanoides y sus receptores regulan las respuestas inflamatoria e inmunitaria.
- La síntesis de eicosanoides se modifica con la administración de ácidos grasos precursores.

Introducción

La adición de oxígeno al ácido araquidónico y otros ácidos grasos poliinsaturados que no están unidos a los fosfolípidos de membrana da lugar, en casi todas las células humanas, a diversos grupos de productos bioactivos llamados *eicosanoides*. Los eicosanoides abarcan prostaglandinas (PG), la prostaciclina (PGI), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX). Todos estos compuestos resultan cruciales para regular la inmunidad y la inflamación, entre otros procesos fisiológicos y patológicos. Los eicosanoides derivan de los ácidos grasos poliinsaturados C20 (eicosa = 20), pero solo un pequeño porcentaje de estos ácidos polienoicos forman los eicosanoides: el ácido dihomo-γ-linolénico (DGLA), que es el ácido 8,11,14-eicosatrienoico; el ácido araquidónico (AA), que es el ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, y el ácido eicosapentaenoico (EPA), que es 5,8,11,14,17-EPA (fig. 28.1).

Hay dos grupos de ácidos grasos esenciales para el organismo: la serie omega (ω) 6 derivada del ácido linoleico (18:2 n-6) y la serie ω-3 derivada del ácido α-linolénico (18:3 n-3). La *n* hace referencia al número de átomos de carbono del extremo metilo (ω) de la cadena de ácidos grasos hasta el primer enlace doble (es decir, designaciones ω-3 y ω-6). Con esta anotación, *18* indica el número de átomos de carbono del ácido graso. El grado de insaturación (número de enlaces dobles carbono-carbono) sigue al número de átomos de carbono. Los ácidos grasos se metabolizan mediante una secuencia alternante de desaturación (eliminación de dos átomos de hidrógeno) y elongación (adición de dos átomos de carbono). Los fosfolípidos de la membrana son el almacén principal de los ácidos grasos poliinsaturados y contienen abundantes precursores eicosanoides, localizados en posición sn-2 (fig. 28.2). Las células mamíferas no pueden interconvertir los ácidos grasos n-3 y n-6, de modo que la composición de los fosfolípidos de la membrana depende de las fuentes exógenas de ácidos grasos.

Biosíntesis de los eicosanoides

Fosfolipasas

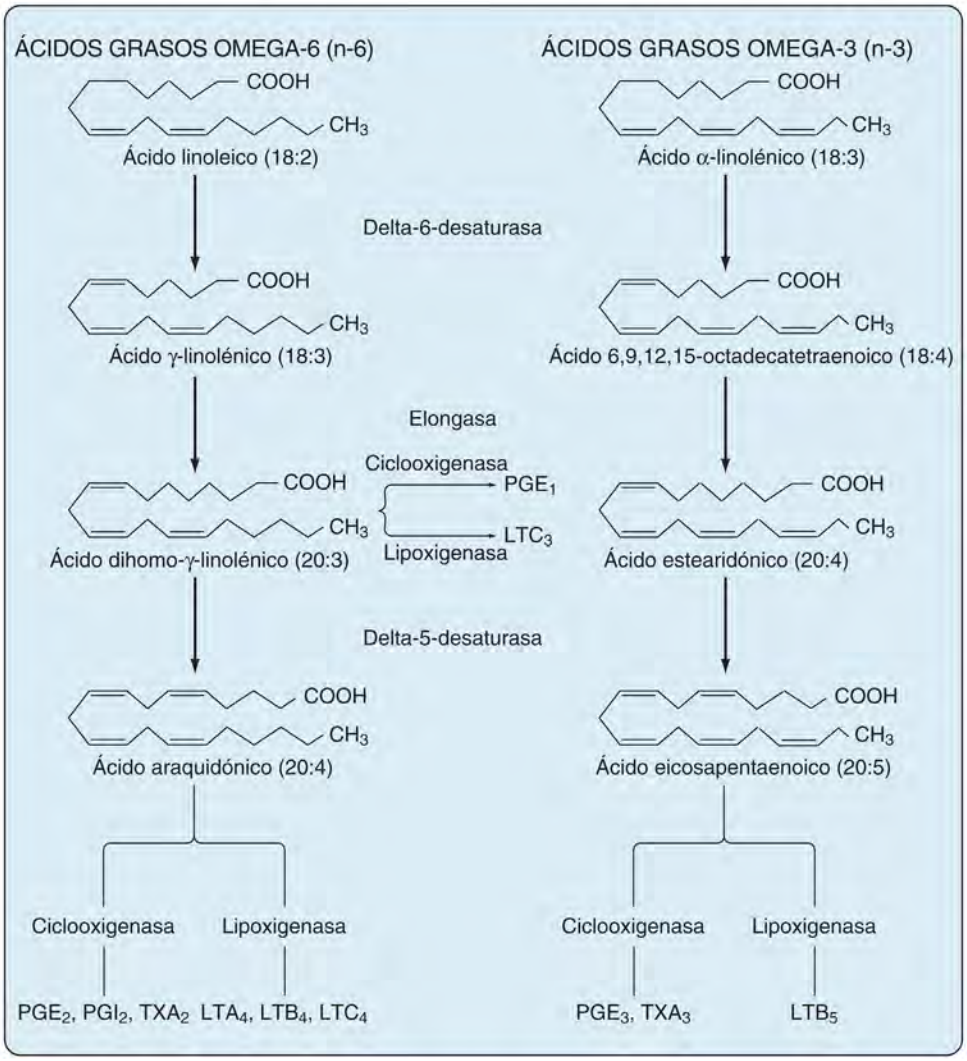
La presencia de la fosfolipasa A_2 (PLA_2) en los lisosomas o unida a las membranas celulares cataliza la rotura del enlace sn-2 y facilita la liberación de AA o de otros ácidos grasos poliinsaturados (v. fig. 28.2). Esta enzima es fundamental para regular la biosíntesis de los eicosanoides porque los precursores poliinsaturados entran en las cascadas que dan lugar a la formación de eicosanoides en un estado no esterificado. Solo ocurre una oxidación catalítica escasa del carbono 15 de AA cuando el ácido graso sigue unido de manera covalente como parte de un fosfolípido[1].

Se han identificado y agrupado un elevado número de isoformas de PLA_2 en función de la estructura primaria, los requerimientos de Ca^{2+} y la localización[2]. El grupo IV de la PLA_2 citosólica ($cPLA_2$) es el catalizador principal de la liberación de araquidonato, que da lugar a la producción de PG y LT. La estructura de $cPLA_2$ corresponde a una proteína citosólica monomérica con un peso molecular de 85 kDa. Los lisofosfolípidos «remanentes» tras la acción de la PLA_2 son precursores directos del factor activador de las plaquetas (PAF), un potente mediador de la inflamación generado por la acilación (es decir, adición de un ácido graso) en la posición sn-2 abierta del lisofosfolípido.

Cuatro actividades diferentes de PLA_2 hidrolizan los ácidos grasos esterificados en posición sn-2. La PLA_2 secretora ($sPLA_2$) tiene pequeñas proteínas con puentes disulfuro entrecruzados que requieren concentraciones milimolares de Ca^{2+} para una actividad óptima. La $cPLA_2$ posee proteínas mayores que requieren concentraciones micromolares de Ca^{2+}, muestran selectividad para el AA y pueden desacilar por completo los diacilfosfolípidos, impidiendo la acumulación de lisofosfolípidos potencialmente tóxicos. La PLA_2 independiente de Ca^{2+} ($iPLA_2$) exhibe especificidad por los sustratos de los plasmalógenos. Por último, la PAF acetilhidrolasa (PAF-PLA_2) tiene una serie de isoenzimas específicas para las cadenas cortas[3,4].

En condiciones basales, el AA es liberado por la $iPLA_2$ y luego se reincorpora (reacila) a la membrana celular. No se dispone de una cantidad adecuada para una biosíntesis importante de eicosanoides. Las enzimas acilasas inhiben de manera competitiva las isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX). Después de la activación de los receptores y de la estimulación celular, aumentan los niveles intracelulares de Ca^{2+},

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

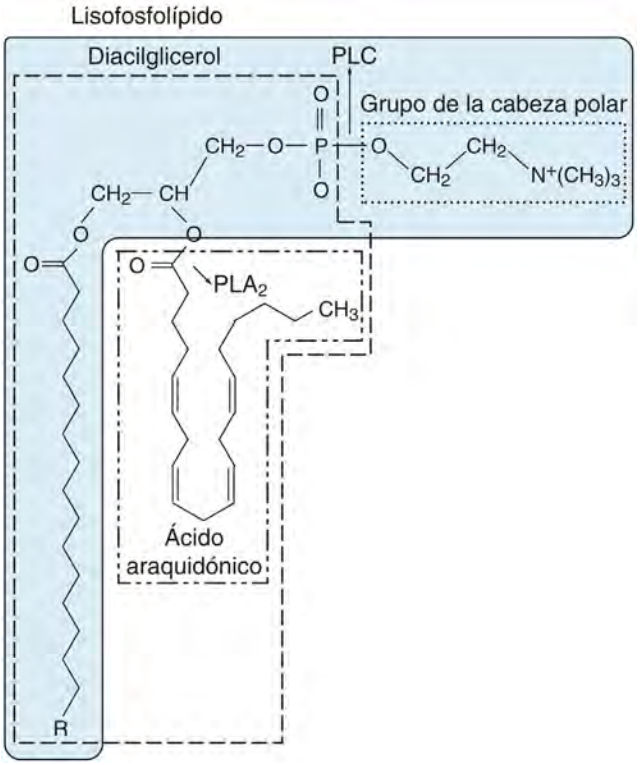


● **Fig. 28.1** Vías metabólicas de los ácidos grasos esenciales. Las vías implican la desaturación progresiva que alterna con la elongación. Los precursores eicosanoides son el ácido dihomo-γ-linolénico, el ácido araquidónico y el ácido eicosapentaenoico. *LT,* leucotrieno; *PG,* prostaglandina; *TX,* tromboxano.

y la $cPLA_2$ dependiente de Ca^{2+} libera araquidonato a una velocidad mayor que la velocidad de reacilación, haciendo que el araquidonato se metabolice por las isoenzimas COX y por las lipoxigenasas (LOX). Al parecer, la formación inicial de la PGE_2 se debe al acoplamiento preferente entre la $cPLA_2$, la COX-1 y la isomerasa PGH-PGE del citosol. La inflamación más intensa fomenta la participación de la $sPLA_2$ secretada y la amplificación de la biosíntesis de PGE_2 por la COX-2 inducible. Por tanto, resulta demasiado simplista considerar que la disponibilidad del AA es la única etapa que limita la velocidad de biosíntesis celular de los eicosanoides.

La fosfolipasa C (PLC) hidroliza el grupo de la cabeza polar (p. ej., inositol y colina) de los fosfolípidos para dar diacilglicerol (DAG) y el grupo de la cabeza polar. Los estudios de aislamiento directo de proteínas y de clonación molecular han revelado diversas isoenzimas de PLC en los tejidos mamíferos. La fosfatidilinositol-PLC está presente en forma citosólica (cPLC) y en forma secretada (sPLC), y se puede agrupar en tres grandes categorías (PLC-β, PLC-γ y PLC-δ) según la especificidad del sustrato. La PLC con especificidad para el fosfatidilinositol y el fosfatidilinositol fosforilado es un componente clave de las vías de señalización mediadas por el fosfatidilinositol. El DAG es un activador de la proteína cinasa C (PKC), y la producción rápida de este lípido por hidrólisis (mediada por la fosfatidilinositol PLC) de la reserva de fosfatidilinositol fosforilado es una etapa fundamental de la señalización. La disponibilidad de AA aumenta con las acciones secuenciales de la lipasa de diglicéridos y la lipasa de monoglicéridos[5]. También se conoce una PLC que actúa sobre la fosfatidilcolina. Los monocitos de la sangre periférica de pacientes con artritis reumatoide (AR) poseen una actividad PLA_2 y PLC mayor que las células de los voluntarios sanos. Las concentraciones de PLA_2 no se correlacionan con la actividad de la enfermedad, y los incrementos máximos en la actividad de la enzima PLC se detectan en células de pacientes con la enfermedad proliferativa persistente más grave, no en las de aquellos con una enfermedad más activa en el momento del estudio celular[6]. En consonancia con la necesidad de equilibrar la regulación de la respuesta inflamatoria, la $sPLA_2$, que posee nueve elementos en la especie humana, tiene capacidad tanto inflamatoria como antiinflamatoria. La $sPLA_2$ del grupo V contrarresta la actividad inflamatoria de la $sPLA_2$ del grupo IIA, al regular la síntesis de cisteinilo LT y fomentar la depuración de inmunocomplejos de acuerdo con un modelo murino de artritis inflamatoria erosiva autoinmunitaria. Es curioso que las concentraciones de la $sPLA_2$ IIA excedan en mucho las de la $sPLA_2$ V en el líquido sinovial de los pacientes con AR[7]. En consonancia con el hecho de que no hay nada sencillo en la biología y la patogenia de una enfermedad,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 28.2** Liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos. Se ilustra la fosfatidilcolina, el almacén membranario principal de ácidos grasos poliinsaturados. *PLA_2,* fosfolipasa A_2; *PLC,* fosfolipasa C.

el tratamiento de los pacientes aquejados de AR con inhibidores de sPLA(2)-IIA solo proporciona un beneficio pasajero, y la sPLA(2)-IIA muestra una actividad (inducción de COX-2) independiente de su actividad enzimática[8].

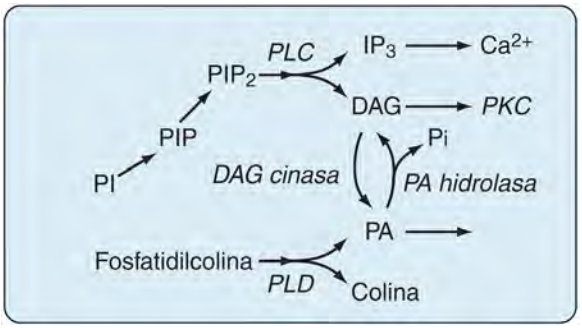
La hidrólisis de los fosfolípidos por la fosfolipasa D (PLD) produce el ácido fosfatídico (PA) y los grupos respectivos de la cabeza polar. La capacidad de las células para la interconversión de PA y DAG a través de la acción de fosfatasas y cinasas celulares específicas (fig. 28.3) sugiere que la actividad de PLD podría regular la liberación de AA a partir del DAG y una serie de acontecimientos de señalización intracelular y tráfico de proteínas. Se han identificado las dianas de la fosforilación dentro de la molécula PLD_2 que resultan claves para su regulación. La PLD se puede activar después de la activación de PLC o con independencia de ella[9].

El precursor tetraenoico (AA) es el más abundante de los tres ácidos grasos precursores de eicosanoides en las células de personas que siguen una dieta occidental típica. Los metabolitos de AA constituyen las PG de la serie «2» (dienoica) (dos enlaces dobles en la molécula), y la vía metabólica ha pasado a conocerse como «cascada del ácido araquidónico (AA)». Las dietas enriquecidas en EPA o γ-linolénico, los otros precursores eicosanoides, dan lugar a la formación de eicosanoides diferentes. La figura 28.4 ilustra las vías COX y 5-lipoxigenasa (5-LOX) de la cascada.

Dado que las fosfolipasas intervienen en la señalización celular y en la inflamación aguda, que a veces se escapa a regulación y resolución, se están desarrollando inhibidores de $sPLA_2$, $cPLA_2$ y PLD. Será importante mejorar la capacidad de selección de estos inhibidores[10].

Vía de la ciclooxigenasa

La primera etapa en la biosíntesis de «prostanoides» (p. ej., PG, TX y PGI) está catalizada por la isoenzima bifuncional PG endoperóxido sintasa 1 (también denominada *sintasa 1 de prostaglandina G/H* [PGHS-1] y *COX-1*) y la PGHS-2 (COX-2). La COX es una enzima



● **Fig. 28.3** Reacciones catalizadas por las fosfolipasas C y D, que ilustran la interconversión del diacilglicerol (DAG) y del ácido fosfatídico (PA). *IP_3,* inositol 1,4,5-trifosfato; *Pi,* fosfato inorgánico; *PI,* fosfatidilinositol; *PIP,* fosfatidilinositol fosfato; *PIP_2,* fosfatidilinositol-4,5-bisfosfonato; *PKC,* proteína cinasa C; *PLC,* fosfolipasa C; *PLD,* fosfolipasa D.

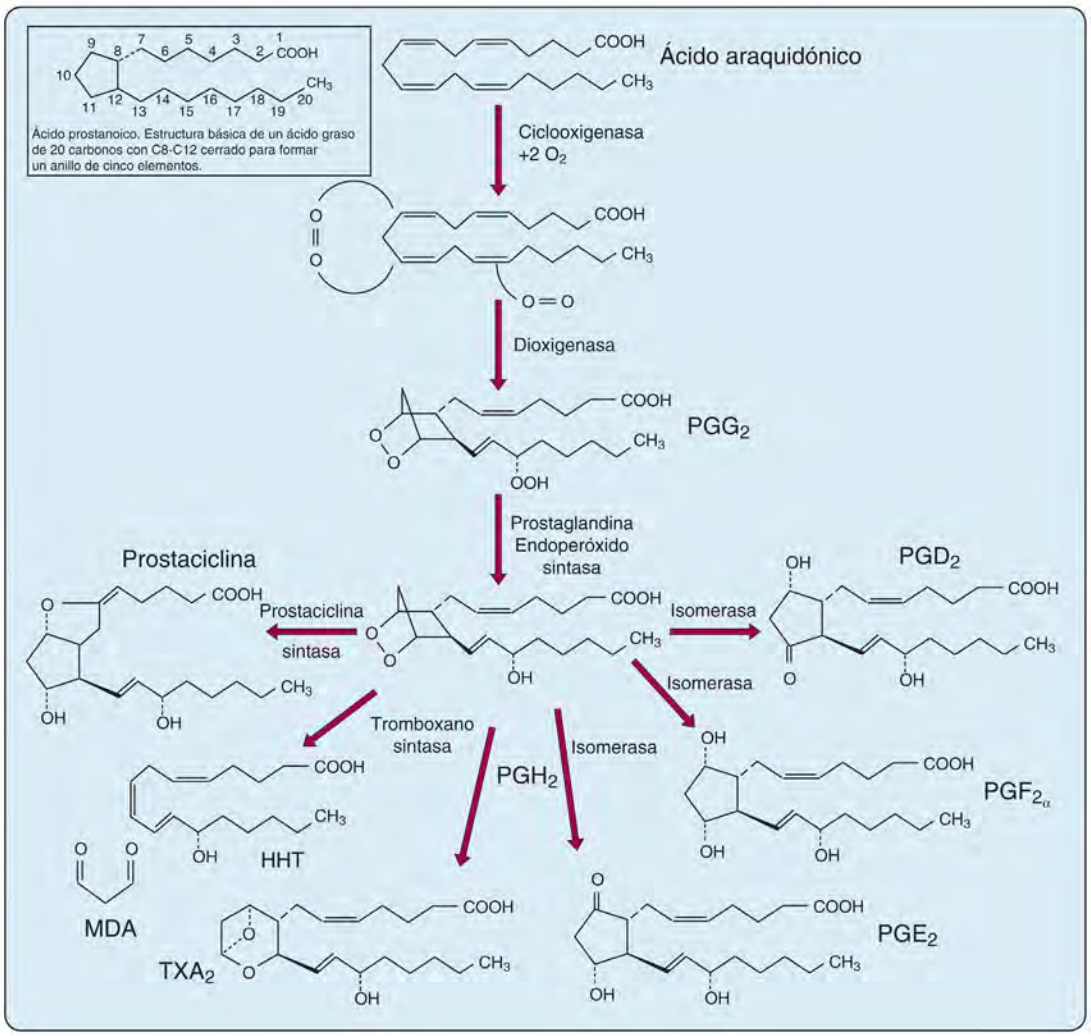
homodimérica que se integra solo en una hoja de la bicapa lipídica de la membrana celular. El sitio activo de COX es un canal hidrófobo largo. El ácido acetilsalicílico y la mayoría de los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINE) excluyen al araquidonato de la porción alta del canal[11]. Para que se forme la estructura característica del anillo de cinco carbonos (los TX contienen un anillo de seis miembros), los ácidos grasos precursores deben disponer de dobles enlaces en los carbonos 8, 11 y 14 (numerados a partir del grupo carboxilo). Cuando se inserta una molécula de oxígeno en los carbonos 9 y 11, el cierre del anillo se produce por vía enzimática en C8 y C12, lo que crea un endoperóxido inestable de PG, la PGG. La peroxidación posterior genera PGH y la formación del anillo ciclopentano. La PGH actúa como precursora común de las PG, la PGI y los TX que se forman bajo la influencia de sintasas terminales (v. fig. 28.4). Además de la actividad de las fosfolipasas, la síntesis de PG se encuentra también regulada por la expresión del gen PGHS. Los niveles de PGHS son aumentados por la interleucina (IL) 1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento epidérmico, compuestos que incrementan la síntesis de PG.

Las membranas celulares constituyen la fuente del sustrato de AA y el lugar de acción de las enzimas formadoras de eicosanoides. La síntesis de PG también se puede producir en los corpúsculos lipídicos, que son inclusiones citoplásmicas, ricas en lípidos, no unidas a la membrana que aparecen en las células con motivo de la inflamación. Los corpúsculos lipídicos aislados de monocitos humanos expresan actividad PGHS, constituyen reservorios de fosfolípidos araquidoníl-icos y pueden actuar como dominios de la síntesis de PG durante una reacción inflamatoria[12].

La PGHS, una conocida diana de los AINE, se encuentra en dos isoformas similares, por lo que respecta a la identidad de los aminoácidos (aproximadamente 60%), las propiedades catalíticas y la especificidad de sustratos, pero con una regulación genómica diferente[13].

Regulación de la expresión de la ciclooxigenasa 1

El gen que codifica la COX-1 *(PTGS1)* se expresa preferentemente de manera constitutiva, en cantidades elevadas en algunos linajes celulares, como los del endotelio, los monocitos, las plaquetas, las de los túbulos colectores renales y las de las vesículas seminales. Dado que la magnitud de expresión de la enzima no varía demasiado, ha resultado difícil el estudio de su regulación transcripcional. Este gen tiene un promotor sin TATA con varios sitios de inicio para la transcripción. Los elementos reguladores Sp1/Cis del promotor se unen al factor de transcripción Sp1, induciendo la expresión del gen COX-1. Además, las variantes de corte y empalme de COX-1 y COX-2 pueden actuar en procesos normales y patológicos propios de los tejidos y constituir nuevas dianas terapéuticas[14]. La localización de COX-1 en casi todos los tejidos, en condiciones basales, indica que su principal función es aportar eicosanoides para la regulación



● **Fig. 28.4** Vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. *HHT,* ácido hidroxiheptadecatrienoico; *MDA,* malondialdehído; *PG,* prostaglandina; *TX,* tromboxano.

fisiológica, como se ve con claridad en las plaquetas que no poseen núcleos y no pueden producir una enzima inducible tras la activación. Los TX se producen más bien de manera constitutiva a fin de completar la agregación plaquetaria.

Regulación de la expresión de la ciclooxigenasa 2

La formación regulada de eicosanoides significa que las células son capaces de aumentar la velocidad y la cuantía de la síntesis de eicosanoides. Diversos procesos contribuyen a esta regulación, como el silenciamiento de la expresión de $sPLA_2$ por la COX-2 y la autoinactivación («inactivación suicida») de la COX-2 y otras oxigenasas y sintasas. Además, el transcrito de COX-2 contiene, al menos, 12 copias del motivo AUUUA de ARN, que lo hacen inestable y vulnerable a una degradación rápida. Los factores que regulan la expresión de COX-2 son específicos de los procesos fisiológicos correspondientes. La expresión de COX-2 en la mácula densa del riñón depende de las concentraciones luminales de sal. La activación transcripcional del gen de COX-2 por los mediadores inflamatorios, como IL-1β y el factor de necrosis tumoral (TNF), probablemente está regulada por los factores de transcripción, el factor nuclear κB (NF-κB) y la proteína de unión al potenciador CCAAT (C/EBP). Quizá, la más crucial entre las diversas secuencias reguladoras confirmadas de las regiones flanqueadoras 5' del gen de la COX-2 sea el elemento de respuesta (ATF/CRE) al factor de transcripción activador/adenosina monofosfato cíclico (AMPc), un sitio activado por la proteína 1 activadora de la transcripción (AP-1) y la proteína reguladora de unión al AMPc. Actualmente, con la aplicación sistemática del análisis cuantitativo mediante reacción en cadena de la polimerasa para examinar la expresión génica, es evidente que la COX-2 se expresa de forma constitutiva, en condiciones basales, en cantidades demasiado bajas para su detección mediante el análisis con membrana de Northern[15]. Dependiendo de la especificidad celular y tisular, en la expresión de COX-2 intervienen diversas vías de señalización (cinasas, Rho, monofosfato de guanosina cíclico y Wnt) y factores de transcripción (NF-κB, AP-1 y NF de células T activadas [NFAT])[16].

La COX-1 y la COX-2 ejercen un equilibrio en distintas situaciones fisiológicas y patológicas. Especial interés merecen sus acciones sobre los riñones y el estómago. Durante los periodos de hipovolemia, el riñón libera angiotensina y otros factores para mantener la presión arterial a través de una vasoconstricción sistémica. La angiotensina también induce la síntesis de PG en los riñones. La COX-1, expresada por vasos, glomérulos y tubos colectores, produce PG vasodilatadoras que mantienen el flujo plasmático renal y la filtración glomerular durante los estados de vasoconstricción sistémica. En el antro gástrico, la COX-1 fomenta la síntesis de PG, que aumentan el flujo sanguíneo y la secreción de moco por el estómago. La inhibición de la COX-1 por los AINE impide estos mecanismos protectores, lo cual da lugar a isquemia y lesiones renales, así como úlceras gástricas (sobre todo, antrales) en las personas susceptibles. Estas observaciones llevaron al desarrollo de AINE que inhibían de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

manera selectiva la COX-2 y respetaban la COX-1. El AA accede al sitio activo de la COX vía un conducto hidrófobo, y este acceso es bloqueado por la inserción de un residuo acetilo en la serina 530 de COX-1 y en la serina 516 de COX-2. La irreversibilidad de la interacción y la expresión singular de COX-2 por la plaqueta anucleada explica la eficacia clínica del ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Los AINE no acetilados compiten con el araquidonato por el sitio activo y pueden interferir en los efectos sostenidos del ácido acetilsalicílico. A pesar de que las estructuras de las isoenzimas de la COX se parecen, la COX-2 se caracteriza por una prolongación, a modo de bolsa lateral, del conducto hidrófobo, por donde se unen los inhibidores selectivos de la COX-2[13].

Los efectos adversos principales de los AINE, el daño gastroduodenal y la alteración de la función renal, se deben a la inhibición de la COX-1, mientras que la promoción del infarto de miocardio y del ictus se basa en su capacidad para inhibir la COX-2. Sin embargo, la COX-2 también parece ejercer una función reguladora de los riñones, el cerebro, el tubo digestivo, los ovarios y los huesos. La COX-2 es asimismo expresada por las células endoteliales, y su inhibición suprime la síntesis de PGI por estas células[17]. La COX-2 actúa en el inicio y la resolución de la inflamación. Su expresión se eleva de forma pasajera y temprana en la pleuresía de las ratas inducida por la carragenina. En la fase posterior de la respuesta, la expresión de COX-2 aumenta aún más, dando lugar a la síntesis de PGD_2 y su producto de deshidratación 15-desoxi-δ12,14-PGJ_2 (15δPGJ_2). La expresión precoz de COX-2 se asocia con la producción de PG inflamatorias, mientras que el pico tardío determina la producción de PG que suprimen la inflamación[18]. La inflamación de los ratones con inactivación del gen de COX-2[19] nos recuerda, como señaló Lewis Thomas[20], que «la inflamación se produce a toda costa». Sin embargo, la búsqueda de una inhibición más selectiva y localizada de COX-2 prosigue. Una estrategia se basa en usar el mecanismo de interferencia del ARN (ARNi). Se aplican técnicas para que *Escherichia coli* no patógena invada las células tumorales (y quizá se podrían diseñar métodos de invasión de las células sinoviales) y genere moléculas de ARN de interferencia pequeño ARNip) anti-COX-2 (siCOX-2), que silencian, de este modo, la COX-2 sobreexpresada. La intervención de micro-ARN (miARN) en la regulación postranscripcional de COX-2 revela un posible mecanismo de silenciamiento endógeno que reduce la expresión de COX-2[21].

Ciclooxigenasa 3 y otras variantes

El paracetamol, como los AINE, alivia el dolor y la fiebre. Sin embargo, no es un antiinflamatorio y, a pesar de su uso generalizado, su mecanismo de acción no está tan claro. El descubrimiento de que el paracetamol inhibe más la actividad de la COX canina en homogeneizados cerebrales que esplénicos dio lugar a la idea de que existen variantes de la enzima COX con una sensibilidad diferencial al paracetamol. La COX-3 es una variante de corte y empalme de la COX-1 que conserva la secuencia génica del intrón 1 en el ARN mensajero (ARNm), que codifica una secuencia de 30 aminoácidos insertada en el péptido señalizador hidrófobo N-terminal de la enzima. La proteína y los transcritos del ARNm de COX-3 se han identificado en tejidos humanos y también de rata. Abundan de manera particular en la corteza cerebral y en el corazón, aunque el mecanismo de conversión del ARNm de COX-3 en la enzima activa no está claro[11,22]. Estos datos motivaron la búsqueda de otras variantes de COX. Se ha descubierto una variante de COX-2 inducida por el diclofenaco (0,5 mM) por vía de la estimulación del receptor nuclear γ activado por el proliferador peroxisómico (PPARγ) (el receptor de la 15-desoxi-δ12,14 PGJ_2 prorresolutiva). Así como la inducción de la COX-2 por los lipopolisacáridos (LPS) da lugar a la liberación de las citocinas inflamatorias IL-6 y TNF, la inducción de COX-2 por el diclofenaco determina la liberación de las citocinas antiinflamatorias factor de crecimiento transformador (TGF) β e IL-10.

Sintasas de prostaglandinas

La conversión de los productos del endoperóxido intermedio PGH_2 en PG requiere la actividad de sintasas terminales específicas. La sintasa hematopoyética PGD (H-PGDS) cataliza la isomerización de PGH_2 en PGD_2 en las células inmunitarias e inflamatorias. La sintasa PGE citosólica (cPGES) es responsable de la expresión constitutiva de PGE_2 y la sintasa 1 microsómica PGE (mPGES-1) induce la PGE en respuesta a los estímulos inflamatorios. Como mínimo, 10 enzimas transforman los precursores PG en PG con actividad biológica y las especies reactivas de oxígeno generadas durante la respuesta inflamatoria facilitan la expresión de mPGES-1[23,24]. La supresión de la actividad de la PG sintasa se podría considerar una estrategia alternativa entre el bloqueo global mediante inhibición de la COX y el bloqueo de un único receptor eicosanoide. La fibrosis progresiva se puede añadir hoy a los efectos secundarios, bien conocidos, de los AINE, incluidos los preparados con selectividad por COX-2[25]. Así pues, los esfuerzos se han dirigido hacia el desarrollo de medicamentos que inhiban la mPGES-1, más que la COX-2, suprimiendo de este modo la producción de PGE_2 y respetando la producción de PGI[26]. Como la PGE_2 también influye en la inducción de las metaloproteinasas matriciales (MMP) 3 y MMP-13, la supresión de la mPGES-1 podría contrarrestar la degradación del cartílago reticular de los pacientes con artritis inflamatoria[27].

Productos de la vía de la ciclooxigenasa

Prostaglandinas

La estructura básica de todas las PG es un esqueleto de «ácido prostanoico», que es un ácido graso con 20 carbonos y un anillo pentagonal entre C8 y C12 (v. fig. 28.4, *recuadro*). El término *prostaglandinas* se utiliza mucho, pero solo debería aplicarse para describir los productos de la oxigenación que contienen este anillo pentagonal de carbono. Esta familia de lípidos ácidos, detectada por primera vez en lípidos del fluido seminal humano, recibió erróneamente el nombre de *prostaglandinas,* ya que se pensaba que se producían en la glándula prostática más que en las vesículas seminales[28-30]. La nomenclatura alfabética de las PG (p. ej., PGE, PGF y PGD) guarda relación con la arquitectura química del anillo ciclopentano. La PGE y la PGF solo se diferencian en la presencia de una cetona o de un hidroxilo en C9 (v. fig. 28.4). Estos compuestos son sintetizados por distintas enzimas (p. ej., la PGE_2 y la PGD_2 se sintetizan por isomerasas y la $PGF_{2\alpha}$ por una reductasa). En la nomenclatura, el subíndice numeral que sigue a las letras indica el grado de insaturación de las cadenas laterales alquílica y carboxílica. El numeral *1* indica la presencia de un doble enlace en C13-C14 (PGE_1); *2,* la presencia de un doble enlace adicional en C5-C6 (PGE_2), y *3,* la de un tercer enlace doble en C17-C18 (PGE_3).

Las PG se producen a demanda y suelen ejercer sus efectos sobre la célula originaria o las vecinas. No se almacenan en las células, sino que son degradadas enseguida *in vivo* por la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH) a su paso por los pulmones. Abunda la evidencia empírica a favor de la contribución de las PG a la respuesta inflamatoria. La PGE_2 representa un componente central de la inducción de eicosanoides dependiente del inflamasoma que determina la pérdida intravascular de líquidos[31]. Sin embargo, las PG, más que inducir una inflamación directa, probablemente potencien los efectos de otros mediadores inflamatorios. Los compuestos PG y los hidroperóxidos intermedios de AA aumentan la sensibilidad dolorosa frente a la bradicinina y la histamina. Estos efectos de la PGE se acumulan en función de la concentración y del tiempo. Cantidades incluso reducidas de PG, si persisten en el foco de lesión, acaban ocasionando dolor.

La PGE_2 estimula la resorción ósea[32], y su derivado 13,14-dihidro es casi igual de potente, dato de interés porque se cree que los derivados de las PG con actividad biológica carecen de función. La adición de suero al medio de cultivo estimula la resorción ósea, proceso que depende del complemento y está mediado por PG. Este mecanismo quizá explique

la erosión de las articulaciones de los enfermos con AR, en los que el complemento se activa y las concentraciones de PGE_2 se elevan. La observación de que la PGE_1 puede estimular la formación de hueso[33] revela que las PG participan de manera fisiológica en la coordinación de la formación y resorción de hueso. Así, la osteoartropatía hipertrófica idiopática primaria, un trastorno familiar, se asocia con mutaciones de la PGDH y la alteración subsiguiente en la degradación de PG. Estos pacientes muestran una elevación crónica de la PGE, junto con acropaquia y signos de mayor formación y resorción de hueso en sus falanges[34]. Muchos de los efectos de la IL-1 y del TNF sobre las células se asocian con una estimulación de la producción de PG y con inflamación. Los explantes de cartílago de pacientes artrósicos expresan COX-2 (pero no COX-1) y liberan al cultivo una cantidad de PGE_2 50 veces mayor que el cartílago de las personas sanas y 18 veces mayor que el cartílago sano estimulado con citocinas más LPS. Los explantes de pacientes artrósicos liberan IL-1β, mientras que el cartílago normal no expresa el ARNm de pro-IL-1β ni libera espontáneamente IL-1β. Parece como si en la artrosis —y probablemente en la AR— la supraregulación de la IL-1β cartilaginosa y la producción subsiguiente de PGE_2 provocasen una degradación del cartílago[35,36].

Los mastocitos, cuya importancia en la respuesta inflamatoria a veces se pasa por alto, aparecen en gran cantidad en la membrana sinovial de los pacientes en las primeras etapas de la AR[37]. La PGD_2, la principal PG producida por los mastocitos, también se sintetiza en los eosinófilos y linfocitos T auxiliares tipo 2 (T cooperador [Th] 2). La PGD_2 induce una quimiotaxia de células Th2 por vía de la activación de una molécula quimiotáctica homóloga del receptor (CRTH2) expresada por los linfocitos Th2, y los antagonistas de CRTH2 bloquean esta acción y reducen la inflamación inducida por los alérgenos. La PGJ_2, derivada de la deshidratación de la PGD_2, actúa como freno de la respuesta inflamatoria: disminuye la activación macrófaga, reduce la producción de óxido nítrico por las células estimuladas e induce la apoptosis en las líneas de células tumorales. La PGJ_2 es metabolizada hacia 15-desoxi-δ12,14 PGJ_2 y δ12 PGJ_2, que también poseen actividad biológica[38]. La actividad biológica de la PGA, formada por la pérdida de agua del anillo ciclopentano, no está del todo clara. Sin embargo, en condiciones *in vitro,* la PGA_2 induce la apoptosis de células HL-60 y actúa a través del receptor nuclear aumentando la sensibilidad a la insulina[39].

Prostaciclina

La PGI, descubierta en 1976[40], ha sido purificada, y el ADN complementario (ADNc) de la PGI sintasa ha sido clonado. Aparte del anillo ciclopentano, existe un segundo anillo creado por un puente de oxígeno entre los carbonos 6 y 9. La PGI es generada a partir de la PGH_2 por una prostaciclina sintasa característica, miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P-450 (con un peso de 56 kDa) presente, sobre todo en las células endoteliales y del músculo liso vascular[15]. La producción de PGI es estimulada por la trombina o se genera por la transferencia de PGH_2 desde las plaquetas (secuestro de endoperóxidos) o también por contacto con leucocitos activados o por estiramiento de la pared arterial. La PGI es un potente vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria a través de la activación de la adenilato ciclasa, lo que eleva el AMPc intracelular. Se metaboliza enseguida (la semivida plasmática es inferior a un tiempo circulatorio) a 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, más estable y con menos actividad biológica. Los productos enzimáticos de su conversión (2,3-dinor-6-ceto $PGF_{1\alpha}$ y 6,15-di-ceto-2,3-dinor $PGF_{1\alpha}$) también muestran estabilidad química y poseen poca actividad biológica. Son los principales metabolitos de la PGI excretados en la orina, donde se pueden analizar como indicadores de la síntesis de PGI.

La PGI generada en la pared vascular ejerce acciones antiplaquetarias y vasodilatadoras, mientras que el TXA_2 generado por las plaquetas a partir de esos mismos precursores induce agregación plaquetaria y vasoconstricción. Estos dos eicosanoides representan los polos bioló-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gicos antagónicos de un mecanismo que regula la interacción entre las plaquetas y la pared vascular, así como la formación de tapones hemostáticos y trombos intraarteriales. Dada la función crucial de las plaquetas en la reacción inflamatoria, es importante un equilibrio adecuado entre PGI-TX para que se regule la inflamación. Este equilibrio se altera en los pacientes con el síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos, en los tratados con ciclosporina y en los tratados con AINE, sobre todo con inhibidores selectivos de COX-2. A pesar de que los inhibidores de la COX-2 disminuyen la recidiva de los adenomas colorrectales, aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares, como infartos de miocardio e ictus[41].

La infusión intravascular de PGI también reduce algunas de las alteraciones clínicas que acompañan a la embolia pulmonar. La inestabilidad de la PGI dificulta su administración terapéutica. No obstante, se ha aplicado, con poco éxito, en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Los nuevos preparados para tratar la hipertensión pulmonar, incluso de pacientes con sarcoidosis y esclerodermia, son análogos de la PGI y antagonistas del receptor de PGI[42,43]. Los análogos de la PGI en inhalación evitan algunos de los efectos adversos derivados de la administración intravenosa de estos medicamentos[44].

Tromboxanos

El endoperóxido PGH_2 se puede convertir en TX después de la acción de la enzima TX sintasa microsómica, de 60 kDa, de la familia del citocromo P-450, con bastante actividad en las plaquetas. Se ha clonado el gen que codifica la enzima. Los TX contienen un anillo oxano de seis elementos en lugar del anillo ciclopentano de las PG. La TX sintasa transforma la PGH_2 en cantidades iguales de TXA_2 y ácido 12L-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico. El TXA_2 estimula la activación plaquetaria, contribuye a la agregación intravascular de las plaquetas y contrae los músculos lisos arteriolar y bronquiolar. Se hidroliza con rapidez (la semivida es de 30 s) hacia un producto inactivo, estable y mensurable, el TXB_2 y sus acciones se limitan al microentorno donde se libera.

La celeridad extraordinaria con la que las plaquetas se adhieren al tejido dañado, se agregan y liberan poderosas sustancias con actividad biológica revela que la plaqueta representa un estímulo celular ideal de la inflamación. Las medidas destinadas a reducir la síntesis de TX y la agregación plaquetaria podrían limitar la respuesta inflamatoria, sobre todo en las arterias coronarias. La inhibición de la agregación plaquetaria quizá revista importancia para los efectos antiinflamatorios del ácido acetilsalicílico y otros AINE. La administración prolongada de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (40 mg/día, la dosis mínima teórica que inhibe por completo la formación de TX en el suero, según la modelación matemática) induce efectos inhibitorios de la función plaquetaria *ex vivo* que no se diferencian de los efectos causados por la administración de 325 mg/día[45]. La acetilación de la COX plaquetaria por el ácido acetilsalicílico ocurre en la vena porta, donde este ácido alcanza una concentración alta antes de metabolizarse en el hígado, lo que explica por qué la dosis de ácido acetilsalicílico de 81 mg previene con tanta eficacia los infartos de miocardio y los ictus. La capacidad de agregación de las plaquetas se pierde hasta que se forman, al cabo de 1 semana, nuevas plaquetas[11]. Sin embargo, la respuesta de las diferentes personas al ácido acetilsalicílico varía. Los riesgos asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico se pueden reducir mediante un análisis de los biomarcadores de producción de TX y evaluando la eficacia de este fármaco (que no se realiza con la periodicidad necesaria[46]. El elevado recambio plaquetario de algunos pacientes con inflamación crónica podría reducir la eficacia del ácido acetilsalicílico, fenómeno denominado *resistencia al ácido acetilsalicílico*[47].

La inhibición selectiva de la TX sintasa representa una vía utilizada para disminuir la síntesis de TXA_2 sin reducir la formación de PGI. El secuestro de endoperóxidos parece actuar *in vivo* cuando se administra un inhibidor de la TX sintasa. Se han desarrollado antagonistas

de los receptores compartidos por el endoperóxido y el TXA_2; estos compuestos inhiben la agregación plaquetaria de pacientes refractarios a la inhibición de la TX sintasa. Los nuevos fármacos dirigidos contra los receptores de TX y la TX sintasa han mejorado el tratamiento de la vasculitis y de las enfermedades cardiovasculares y renales[48]. Hoy, que se han clonado y caracterizado los receptores de TX, parece posible una inhibición más específica de la acción de TX[49].

Vías de la lipoxigenasa

A diferencia de la vía COX, en la que los productos estables cuentan con tres átomos de oxígeno unidos de manera covalente al AA a partir de 2 moles de oxígeno molecular, las LOX insertan un único átomo de oxígeno en la estructura molecular del AA. Existen diferentes LOX en determinadas células y poseen requerimientos estructurales rigurosos de sus sustratos. Las tres LOX mamíferas principales insertan sus átomos de oxígeno en las posiciones 5, 12 o 15 del AA, con la formación de un nuevo enlace doble y del grupo hidroperoxi. Los ácidos hidroxiperoxigrasos (ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico [HPETE]) disminuyen con las peroxidasas celulares para dar los ácidos hidroxigrasos correspondientes (ácido hidroxieicosatetraenoico [HETE]). El producto LOX exclusivo de la plaqueta humana es 12-HPETE, que, tras la reducción del grupo hidroperóxido, da 12-HETE. En cambio, el neutrófilo humano sintetiza sobre todo 5-HPETE, pero, si se añaden altas concentraciones de AA, las células presentan 15-LOX. Las LOX que actúan sobre el AA se encuentran en la fracción citosólica de la célula.

El gen humano de 5-LOX se ha aislado y caracterizado[50,51] y produce una enzima de 78 kDa. En las células mieloides, la vía de 5-LOX determina la formación de LT con actividad biológica (fig. 28.5), que se descubrieron en principio en los leucocitos y que contienen tres enlaces dobles conjugados (trienos). La activación celular origina una translocación de la 5-LOX desde el citosol hasta la membrana nuclear, donde se encuentra con la proteína activadora de 5-LOX (FLAP) de 18 kDa. Además, el AA se transloca hacia FLAP para su presentación a 5-LOX. Por otra parte, tras la estimulación celular, se activa la $cPLA_2$ y se asocia, además, a la membrana nuclear, cerca de FLAP. Así pues, la inhibición de FLAP representa una vía para reducir la inflamación[52]. La capacidad de los macrófagos y las células dendríticas para responder de forma adecuada durante la respuesta inmunitaria innata posiblemente esté regulada por la 5-LOX y la 12-LOX[53]. El HPETE inestable es el metabolito inicial de cada vía de LOX. El HPETE se reduce hacia el HETE más estable o es transformado en LTA_4 por la 5-LOX. El LTA_4 se puede convertir en LTB_4 (en neutrófilos y en macrófagos) o conjugar con el glutatión reducido para formar el LTC_4 (en eosinófilos, mastocitos, células endoteliales y macrófagos). A diferencia de la LOX, que se distribuye sobre todo en las células mieloides, la LTA_4 hidrolasa (ácido 5,12-dihidroxieicosatetraenoico), una enzima que requiere zinc y convierte el LTA_4 en LTB_4, se encuentra ampliamente distribuida. A partir de la secuencia del ADN, se ha propuesto que el ARNm de LTA_4 posee una semivida corta, lo que explica sus propiedades de producción y bloqueo extremadamente rápidos de LTB_4 y de biosíntesis de otros eicosanoides.

El LTA_4 se puede exportar desde la célula originaria y transformar en LTA_4 en otras células por acción de la LTB_4 hidrolasa. Esta variante del secuestro de endoperóxidos —posiblemente sería mejor hablar de *metabolismo transcelular*— se aplica también a la conversión de LTA_4 a LTC_4 por la LTC_4 sintasa, una glutatión *S*-transferasa[54]. A pesar de que las células endoteliales humanas no sintetizan productos terminales del sistema 5-LOX, generan LTC_4 a partir del LTA_4 aportado por los neutrófilos. El LTC_4 y sus productos, LTD_4 y LTE_4, constituyen la mezcla biológica conocida anteriormente como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia. El LTD_4 y el LTE_4 proceden del LTC_4, una vez que se ha eliminado de forma secuencial el ácido γ-glutámico y la glicina del LTC_4. La enzima γ-glutamiltranspeptidasa está presente en muchas células como parte de un sistema enzimático complejo que participa en la biosíntesis del glutatión y en el transporte de los aminoácidos. En muchos sistemas, el LT sulfopéptido principal parece ser el LTD_4 en vez de su precursor LTC_4. La eliminación de la glicina del LTD_4 da lugar al LTE_4 y a la pérdida concomitante de una cuantía significativa de actividad biológica. La vía de inactivación principal del LTB_4 es la oxidación ω.

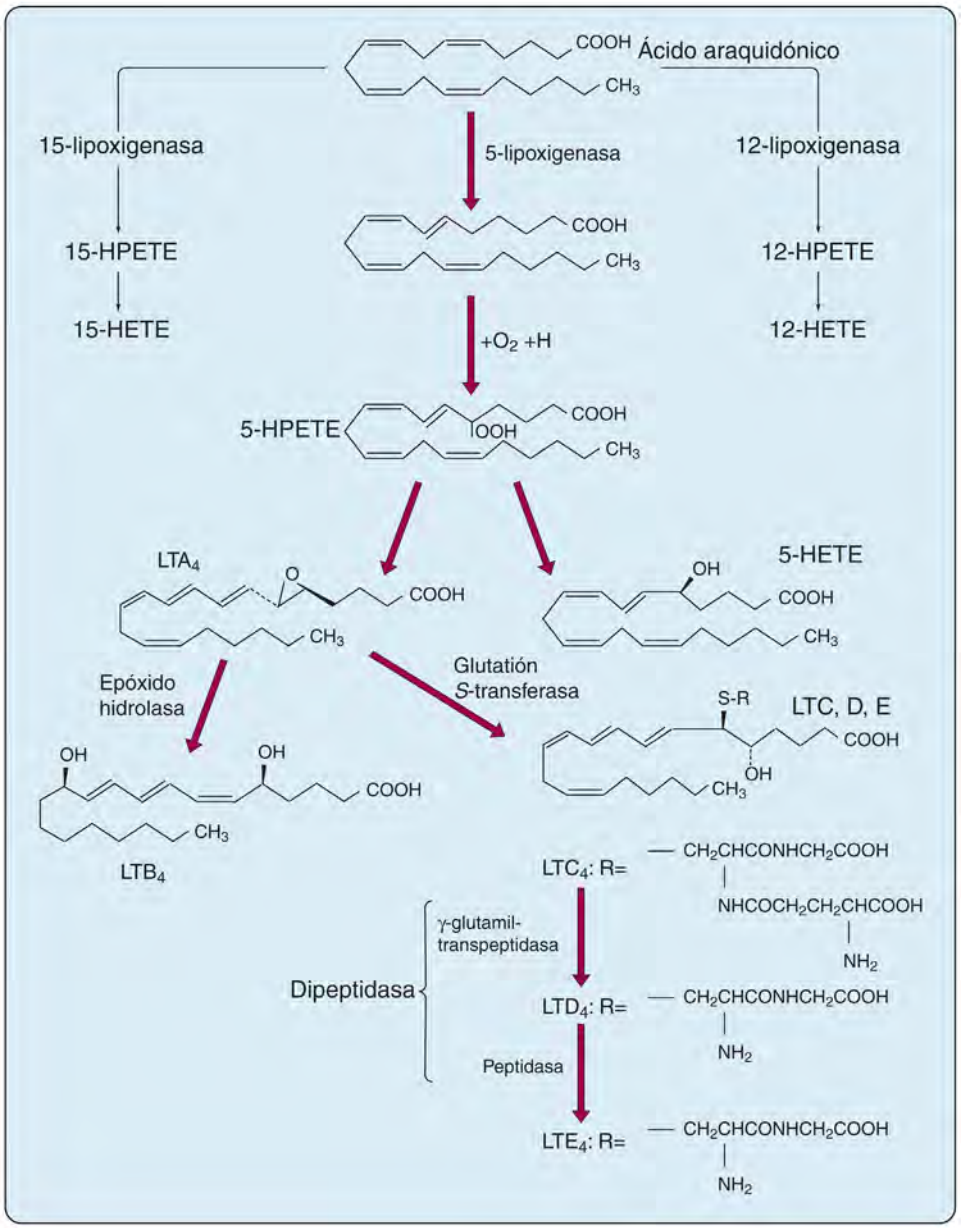
Productos de las vías de la lipoxigenasa

Los efectos biológicos de los compuestos producidos en la vía de LOX indican su importancia en las enfermedades inflamatorias[55]. Son los principales mediadores de la inflamación, formados por la oxigenación de AA y están implicados, como mediadores clave, en diversas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerodermia, la psoriasis y la AR.

El 5-HETE y el 5-HPETE estimulan la generación de superóxido en los neutrófilos humanos. Estos compuestos también aumentan los valores intracelulares de calcio, facilitando la activación del sistema generador de superóxido de los neutrófilos que depende de PKC. El LTB_4 puede aumentar la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales, respuesta que se amplifica tras la exposición de las células endoteliales al TNF. El LTB_4 no parece ejercer una acción vasoconstrictora directa porque carece de actividad en la preparación de la bolsa malar del hámster y en otros sistemas microvasculares. En la piel del conejo, la administración de LTB_4 con una PG vasodilatadora induce la exudación de plasma, lo que sugiere que el LTB_4 podría aumentar la permeabilidad vascular. El incremento de la permeabilidad en las vénulas ocurre en respuesta al LTC_4, LTD_4 y LTE_4. El LTB_4 es un factor quimiotáctico potente de los neutrófilos, y débil de los eosinófilos. El LTB_4 y, en menor medida, el 5-HETE fomentan la migración de los linfocitos T *in vitro.* Las células sinoviales producen 5-HETE, pero no cantidades significativas de LTB_4. No obstante, los macrófagos que invaden la membrana sinovial de los pacientes con AR generan cantidades sustanciales de los productos de la 5-lipoxigenación y 15-lipoxigenación, entre ellos el LTB_4. Aparte de los signos locales de inflamación inducidos por los productos de la vía de LOX, estos compuestos podrían contribuir al dolorimiento y el dolor habituales en los pacientes con AR. El LTB_4 también parece cumplir una función inmunorreguladora. Estimula la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$ más competentes a partir de los precursores carentes del marcador CD8. El LTB_4 también estimula la producción de interferón (IFN) γ e IL-2 por las células T y la biosíntesis de IL-1 por los monocitos[56].

La proliferación de células sinoviales y endoteliales es esencial para la propagación del daño reumatoide articular. El LTB_4 y los cisteinilo LT actúan como factores de crecimiento o diferenciación para diversos tipos de células *in vitro.* Estos compuestos también aumentan la proliferación de los fibroblastos cuando se inhibe la síntesis de PG[57]. Estos datos subrayan la importancia de las interacciones entre la vía de COX y LOX y limitan la eficacia del tratamiento con AINE en los pacientes con AR.

Las estrategias para inhibir la producción o antagonizar las acciones de los LT pasan por el desarrollo de antagonistas selectivos de receptores de LT y la inhibición de la producción de LT bloqueando la acción de 5-LOX. La inhibición de las enzimas distales en la cascada de LT, como la LTA_4 hidrolasa[58], también parece una estrategia prometedora para el desarrollo de antiinflamatorios. Un compuesto que inhibe la unión de 5-LOX a FLAP manifiesta efectos antiinflamatorios en modelos animales. Pese a que los inhibidores de LOX no hayan resultado demasiado útiles para tratar las enfermedades inflamatorias, el desarrollo de nuevos compuestos basado en un mayor conocimiento de los aspectos moleculares de las actividades inhibitorias resulta más alentador[59]. Además, los preparados actuales podrían dirigirse a la diana errónea. Los fibroblastos, como las células sinoviales, no sintetizan mucho LTB_4, pero sí 12-HETE, un factor de crecimiento, a través de la vía del citocromo P-450[60]. Es posible que los inhibidores del citocromo P-450 apunten más a la diana terapéutica[61].



• **Fig. 28.5** Vía de la 5-lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico. *HETE,* ácido hidroxieicosatetraenoico; *HPETE,* ácido hidroperoxieicosatetraenoico; *LT,* leucotrieno.

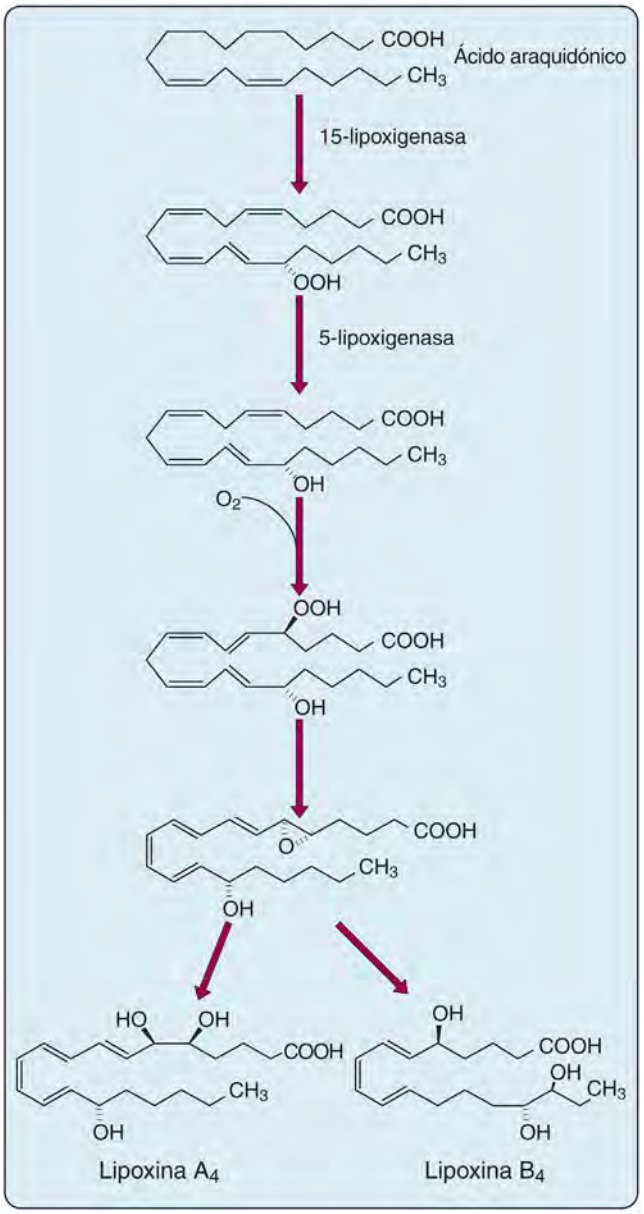
Las actividades de LOX no facilitan únicamente la producción de mediadores inflamatorios. El DGLA se transforma por la 15-LOX en 15-HETE, que se incorpora al DAG y ejerce efectos antiinflamatorios, en parte interfiriendo en la actividad de la PKC-β. Un producto LOX del ácido linoleico, el ácido 13-hidroxioctadecadienoico, suprime además la inflamación y la proliferación celular a través de un mecanismo parecido[62]. El EPA se transforma por la LOX en el ácido 15-hidroxieicosapentaenoico, que también muestra propiedades antiinflamatorias[63].

Lipoxinas y resolución de la inflamación

Otra familia importante de metabolitos de AA surge por la acción secuencial de las 5-LOX y las 15-LOX. La adición de 15-HPETE y de 15-HETE a los leucocitos humanos da lugar a que se formen un par de productos oxigenados que contienen un tetraeno conjugado singular. Uno de estos compuestos (LXA_4) se identificó como el ácido 5,6,15L-trihidroxi-7,9,11,13-eicosatetraenoico y se demostró que el otro es su isómero posicional (LXB_4), el ácido 5D-14,15-trihidroxi-6,8,10,12-eicosatetraenoico (fig. 28.6). Dado que estos dos compuestos pueden aparecer por la interacción entre las vías de LOX, se introdujo el nombre trivial de *lipoxinas* (es decir, productos de la interacción de la lipoxigenasa). La 12-LOX plaquetaria puede transformar el LTA_4 de los neutrófilos en LX. Se han establecido la estereoquímica completa y las vías múltiples de síntesis de LXA_4 y LXB_4 con actividad biológica[64].

El hecho de que los macrófagos de la trucha arco iris generen LX y no LT o PG como sus principales productos metabólicos del AA indica que las LX poseen una larga historia filogénica. En los peces, se puede generar LT y LX de manera paralela. En el ser humano, el proceso ha divergido hacia un sistema bicelular. La biosíntesis de los eicosanoides a través de las interacciones transcelulares e intercelulares se reconoce como una importante vía de producción y amplificación de los mediadores derivados de los lípidos. Las LX se pueden generar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

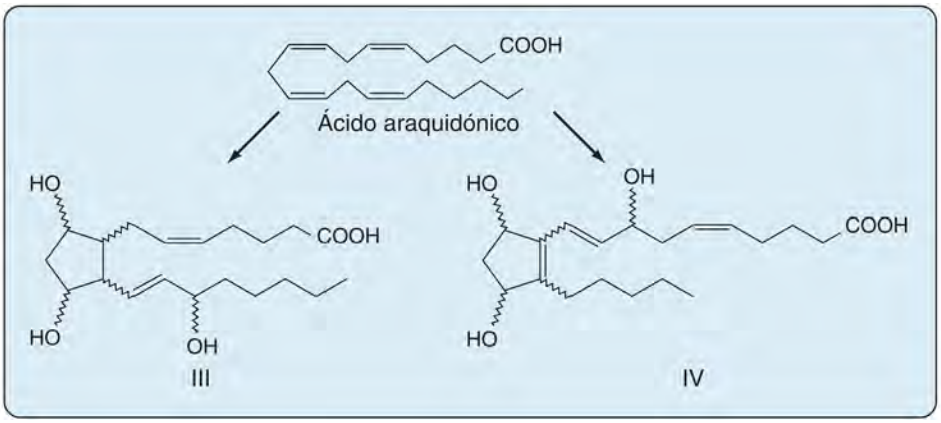


● **Fig. 28.6** Biosíntesis de lipoxinas. Las lipoxinas derivan de la acción secuencial de la 15-lipoxigenasa y la 5-lipoxigenasa sobre el ácido araquidónico.

dentro de la luz vascular durante las interacciones entre plaquetas y leucocitos y en la superficie mucosa a través de las interacciones entre los leucocitos y las células epiteliales. Las LX humanas se forman *in vivo* durante respuestas multicelulares, como inflamación, aterosclerosis o asma. Estos productos que contienen tetraenos actúan como señales de parada, porque impiden el daño tisular mediado por los leucocitos. La inflamación aguda es una respuesta protectora primitiva[65], mientras que la inflamación crónica supone el fracaso de los mecanismos destinados a detener la respuesta aguda. Un problema fundamental en las articulaciones de los pacientes con AR, y de pacientes con otros estados asociados a inflamación crónica y daño tisular, es que la inflamación no se resuelve. Las LX y las 15-epilipoxinas inducidas por el ácido acetilsalicílico son componentes endógenos de los episodios que gobiernan la resolución de la inflamación. La acetilación de la COX-2 de las células endoteliales por el ácido acetilsalicílico reduce la síntesis de PG, pero puede generar 15R-HETE a partir del AA, que se transforma en 15-epilipoxina por los leucocitos a través de una vía biosintética transcelular, en la que intervienen las células endoteliales vasculares o las células epiteliales. Estas 15-epilipoxinas manifiestan acciones antiinflamatorias y antiproliferativas *in vitro* e *in vivo.* Los análogos estables de la LXA_4 y de las LX inducidas por el ácido acetilsalicílico (ATL) también han suprimido la inflamación en modelos animales. Además, al actuar como antagonistas del receptor de $CysLT_1$, los análogos de ATL contrarrestan las acciones inflamatorias de los cisteinilo LT[66]. Estas observaciones podrían facilitar el desarrollo de nuevos antiinflamatorios. Por ejemplo, la inducción por el IFN de genes concretos reviste importancia en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES). Uno de los análogos sintéticos estables de LXA_4 suprimió varios genes inducidos por el IFN y disminuyó el daño renal en un modelo murino de nefritis de mediación inmunitaria[67].

Las LX bloquean la quimiotaxia de los leucocitos polimorfonucleares humanos, pero estimulan la quimiotaxia y adherencia de los monocitos. Sin embargo, los monocitos no liberan mediadores de la inflamación en respuesta a las LX, y las LX se transforman enseguida en sustancias inactivas dentro de los monocitos. Este efecto selectivo sobre la quimiotaxia señala que las LX podrían contribuir a la cicatrización de las heridas. La LXA_4 antagoniza la vasoconstricción inducida por el LTD_4 *in vivo* y bloquea la unión del LTD_4 a su receptor en las células mesangiales. La LXA_4 suprime la fuga plasmática y la migración leucocítica inducidas por el LTB_4 y bloquea la generación de trifosfato de inositol y la movilización del calcio de los neutrófilos inducidas por el LTB_4, pero no la producción de aniones superóxido. En cambio, la LXA_4 activa la PKC y, en este sentido, es más potente que el DAG y el AA. La LXA_4 parece resultar específica para la subespecie γ de PKC. Estos resultados indican que las LX regulan las acciones de los LT vasoconstrictores y hacen pensar que la LXA_4 podría constituir un modulador importante en la traducción intracelular de las señales.

Durante mucho tiempo se creyó que la inflamación remitía de forma pasiva. Contrariamente a esta suposición, la respuesta inflamatoria no se disipa, sino que está activamente mediada por los productos de COX y LOX y la acetilación de estas enzimas[68]. El descubrimiento de que los ácidos grasos poliinsaturados ω-6 y ω-3 también son sustrato de las reacciones de oxigenación enzimática que producen mediadores lipídicos con potentes acciones antiinflamatorias y prorresolutivas ha aumentado nuestros conocimientos sobre la respuesta inflamatoria. A partir de las LX se ha descubierto todo un espectro de mediadores prorresolutivos especializados (SPM). Estos SPM abarcan resolvinas, protectinas y maresinas[69]. Al igual que las LX, las resolvinas se forman a través de vías biosintéticas transcelulares específicas a partir de ácidos grasos n-6 y n-3. Los productos de interacción celular derivados de EPA (serie E), que se forman en los exudados en fase de resolución, se han denominado *resolvinas* (RvE1, RvE2 y RvE3). El ácido docosahexaenoico ω-3 (DHA) se puede catalizar por vía de la 15-LOX hacia productos dihidroxi (resolvinas de la serie D D1-D5) que también estimulan la remisión de la inflamación y potencian los mecanismos innatos de defensa del huésped. Las LX y las resolvinas actúan como agonistas de los receptores endógenos en concentraciones bajas (pM a nM), y en los receptores transmembrana específicos acoplados a la proteína G infrarregulan de manera activa los episodios inflamatorios y estimulan la resolución del exudado inflamatorio. Además, un solo tipo celular puede sintetizar mediadores lipídicos oxigenados con acciones contrarreguladoras. Por otro lado, el DHA se cataliza por la vía de 15-LOX hacia un producto dihidroxi denominado *protectina D1* (PD1), que protege frente al daño tisular y activa la remisión de la inflamación. En una segunda vía de oxigenación única, se forma un mediador lipídico denominado *maresina* (mediadores macrófagos para resolver la inflamación) a través de la acción de la 12-LOX humana. La vía de biosíntesis de la maresina se activa



● **Fig. 28.7** Estructuras del isoprostano $F_{2\alpha}$. Las *líneas en zigzag* indican que se desconoce la estereoquímica.

en los macrófagos durante la fagocitosis. La maresina 1 (MaR1) reduce la migración de los neutrófilos y aumenta la fagocitosis de las células apoptóticas por los macrófagos, manifestando los rasgos característicos de los SPM. Hoy parece claro que el fallo de los programas de resolución contribuye a la progresión de las enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica[70].

Isoeicosanoides

Los isoeicosanoides, isómeros de los eicosanoides derivados de las enzimas, proceden de la autooxidación (peroxidación) mediada por radicales libres de los ácidos ω-6 y ω-3[71]. Los isoeicosanoides abarcan miembros de los isoprostanos F, D y E, isotromboxanos e isoleucotrienos. El análisis de los isoprostanos refleja la peroxidación lipídica *in vivo* y, por tanto, estos compuestos sirven como marcadores del estrés oxidativo. Un isoprostano tipo F, el isoprostano $F_{2\alpha}$ III (anteriormente llamado 8-isoprostaglandina $F_{2\alpha}$), se ha investigado con detalle por su actividad biológica *in vitro.* El isoprostano $F_{2\alpha}$ III (fig. 28.7) es un potente vasoconstrictor y puede actuar como mitógeno; sus acciones son bloqueadas por los antagonistas de los receptores TX. Aunque los isoprostanos actúen como ligandos de los receptores TX o PG (p. ej., el 8,12-isoprostano $F_{2\alpha}$ III activa el receptor de $PGF_{2\alpha}$), también activan receptores específicos de isoprostanos.

Isoprostanos

La característica común a todos los isoprostanos y que los diferencia de las PG es que las cadenas laterales superior (α) e inferior (ω) son siempre «syn», es decir, se adicionan en el mismo lado del anillo ciclopentano. El requisito mínimo para producir un isoprostano es un ácido graso poliinsaturado con tres dobles enlaces contiguos interrumpidos por metileno; este requisito lo cumplen docenas de ácidos grasos poliinsaturados naturales. El tejido cerebral contiene niveles especialmente elevados de ácidos grasos formados a partir del DHA (C22:6 n-3). A través de la misma peroxidación que experimenta el AA, el DHA de la membrana de las células nerviosas se transforma en diversos neuroprostanos. De estos, el neuroprostano F4 es un biomarcador de diversas enfermedades neurodegenerativas. Un mecanismo parecido produciría fitoprostanos a partir del ácido α-linolénico en las plantas. A diferencia de las PG convencionales, derivadas de enzimas, que se forman dentro de la célula y se liberan de inmediato, los isoprostanos se sintetizan en la membrana celular, son escindidos por la fosfolipasa, circulan en el plasma y se excretan con la orina. Como productos terminales estables de la peroxidación lipídica, los isoprostanos endógenos constituyen valiosos marcadores del estrés oxidativo y marcadores de riesgo independientes de la enfermedad arterial coronaria. Se elevan en diversas enfermedades, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, en el que los leucocitos polimorfonucleares generan especies reactivas de oxígeno que dañan el epitelio pulmonar. Las células inmunitarias del tejido inflamado se exponen a productos intermedios reactivos del oxígeno producidos por los neutrófilos y otros fagocitos. Los oxidantes también se generan como mediadores de las vías de señalización intracelular a través de citocinas como IL-1β y TNF. Los isoprostanos revisten importancia en estados inflamatorios, como la vasculitis y la AR, de los que representan biomarcadores, y se pueden analizar en los líquidos y tejidos biológicos. Como los isoprostanos se liberan preformados, los AINE, que disminuyen el metabolismo del AA libre, no bloquean su producción. Es posible que las inflamaciones refractarias a los AINE puedan inhibir los isoprostanos. En consonancia con la idea de los eicosanoides como sustancias reguladoras, ciertos isoprostanos reducen la liberación de mediadores inflamatorios desde los macrófagos, y un fitoprostano (E1-fitoprostano) señaliza a través de PPARγ y NF-κB para reducir la producción de IL-12 por las células dendríticas activadas y la producción de citocinas por los linfocitos Th1 y Th2[72,73].

Endocannabinoides

Se conocen como *endocannabinoides* grupos de miembros naturales de la superfamilia eicosanoide que activan los receptores cannabinoides y derivan de ácidos grasos de cadena larga. No se almacenan en las células, sino que se sintetizan con rapidez, de igual manera que las PG y los LT, a partir de precursores lipídicos y se liberan desde las células del sistema inmunitario (entre otras) durante la respuesta inmunitaria/inflamatoria. Luego, activan los receptores cannabinoides de las mismas células o de otras adyacentes y se metabolizan enseguida por la serina hidrolasa específica, la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), o por la lipasa de monoglicéridos o la *N*-acetiletanolamina. Así pues, la inhibición de FAAH supone una estrategia para tratar el dolor inflamatorio crónico[74]. La anandamida (cuyo nombre proviene de una palabra sánscrita que significa «felicidad») es uno de los endocannabinoides más importantes, un conjugado amídico de AA y etanolamina (araquidoniletanolamida; fig. 28.8). Las anandamidas y otros endocannabinoides, como el 2-araquidonilglicerol y la virodamina, participan en multitud de funciones reguladoras, como la percepción del dolor y la modulación de las respuestas inmunitarias, acciones mediadas por los subtipos de los receptores cannabinoides 1 (CB1) y CB2, lo que da lugar a una activación de las proteínas G de la familia G(i/o). Especial relevancia para el daño del tejido articular merece la capacidad de la anandamida para reducir la activación de NF-κB por el TNF mediante la inhibición directa de la I-κ-B cinasa, acción independiente de la activación de CB1 o CB2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 28.8** Estructura química de la anandamida (araquidoniletanolamida).

Los congéneres ácidos de las anandamidas son lipoaminoácidos (ácidos elmíricos) que existen de manera endógena, regulan los niveles tisulares de la anandamida y ejercen efectos antiinflamatorios, así como la capacidad para fomentar la resolución de la inflamación. Uno de estos compuestos, la *N*-araquidonilglicina (NAGly), está presente en muchos tejidos en concentraciones superiores a las de la anandamida. Tiene propiedades analgésicas parecidas a las descritas para la anandamida, pero no manifiesta acción psicótropa. Se ha sintetizado una biblioteca de ácidos elmíricos (n-3 y n-6). Algunos de estos compuestos exhiben actividad antiinflamatoria, probablemente en parte porque aumentan la producción de PGJ_2 y, además, modulan la respuesta inmunitaria[75-77].

El descubrimiento de análogos naturales y sintéticos y de metabolitos de la anandamida hace pensar que existe esta familia de sustancias con actividad biológica. Las amidas poliinsaturadas dihomo-γ-linolenoílo (20:3 n-6) y adrenoílo (22:4 n-6) etanolamidas se han detectado en el cerebro de los mamíferos[78]. También existen n-3 etanolamidas de ácidos grasos en tejidos mamíferos. El que la anandamida pueda potenciar su propia síntesis en los macrófagos denota la presencia de una respuesta rápida para contrarrestar una reacción inflamatoria o inmunitaria excesiva. La anandamida se transforma por la COX-2 (pero no por la COX-1) en etanolamida de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ de manera directa, sin pasar por AA libre[78]. Estas nuevas PG («prostamidas») poseen actividad farmacológica[79]. Como la anandamida es sustrato de la COX-2, los inhibidores de la COX-2 podrían reducir el metabolismo de la anandamida, con el incremento subsiguiente en la concentración de esta. La combinación de anandamida y AINE reduce la lesión gástrica y produce analgesia sinérgica en modelos empíricos[80]. La NAGly, un lipoaminoácido natural, también es sustrato de la COX-2 y da lugar a conjugados aminoácidos de las PG[81].

Receptores eicosanoides

Durante muchos años se pensaba que los eicosanoides lipófilos —a diferencia de las moléculas peptídicas usadas para caracterizar por sistema los receptores— simplemente se «difundían» hacia la membrana celular o eran transportados por una proteína de unión. Este pensamiento cambió con el aislamiento y la clonación de los receptores eicosanoides[82].

Receptores prostaglandínicos

Las PG ejercen la mayoría de sus efectos a través de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Los receptores de los productos COX se designan como receptores P, dependiendo del prostanoide hacia el que más afinidad muestren. Estos receptores comprenden los receptores PGD (DP), cuatro subtipos del receptor de PGE (EP1 a EP4), el receptor de PGF (FP), el receptor de PGI_2 (IP) y el receptor de TX (TP). Los receptores IP, DP, EP2 y EP4 median en el aumento del AMPc celular, mientras que los receptores TP, FP y EP1 inducen la movilización de calcio. El EP2, el EP4 y el IP regulan la producción citocínica por los macrófagos de forma similar. Como cabría esperar, la señalización a través de estos receptores es más compleja. Los estudios diseñados para entender la señalización de la PGE_2 revelan la participación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), la proteína cinasa activada por los mitógenos (MAPK) y las vías Wnt en la regulación EP2R/EP4R del crecimiento, migración y apoptosis celulares[34]. La PGE_2 es el más abundante de los eicosanoides principales en el espacio articular de los enfermos con AR. Los mecanismos moleculares por los que cada subtipo EP media las acciones de la PGE_2 se han explicado con ratones carentes de cada uno de los subtipos[83]. La identificación de la PGD_2 como ligando del receptor de DP2 llevó al desarrollo de antagonistas de los receptores de DP2 para tratar el asma y la inflamación de la vía respiratoria[84].

La modificación de las funciones de las células inmunitarias y de las células vecinas por los prostanoides durante la respuesta inmunitaria o inflamatoria depende del repertorio variado de receptores de PG expresado por estas células. Se han producido ratones con carencia de cada subtipo de receptor EP, y se han desarrollado agonistas altamente selectivos de estos receptores. Como ya se ha indicado, la PGE puede reducir o inducir la formación de hueso[34]. Los ratones con inactivación de EP2 y EP4 manifiestan una resorción ósea inducida por la inflamación y una osteoclastogénesis anómala. El receptor que media en la formación de hueso inducida por la PGE se desconoce, pero se ha propuesto que el EP2R y el EP4R median en los efectos anabólicos de la PGE_2 sobre el hueso. En modelos de ratones con carencia de IP, no se detecta nunca ni inflamación ni dolor agudos. El perfil de formación de PG cambia a medida que la respuesta inflamatoria evoluciona hacia un estado más crónico, de manera que probablemente intervengan otros receptores. No parece posible que el bloqueo de un receptor detenga por completo la respuesta inflamatoria. El hecho de que las PG contribuyan a la alodinia, una respuesta dolorosa a estímulos habitualmente no dolorosos, parece más alentador. Sabiendo esta contribución de los receptores P a la alodinia, se podría brindar un mejor tratamiento del dolor neuropático y de los síndromes de dolor miofascial, como la fibromialgia.

La estimulación de los receptores de TX/endoperóxidos (TP) induce la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso vascular y fomenta la expresión de moléculas de adhesión con el desplazamiento subsiguiente de monocitos/macrófagos desde la circulación a los tejidos. Así pues, los antagonistas de TP reducen la inflamación vascular, ejercen una acción antitrombótica y mantienen la vasodilatación, acciones que los validan como posible tratamiento de estados caracterizados por una inflamación crónica[85].

La disponibilidad de receptores P clonados debería facilitar el desarrollo de compuestos más eficaces con actividad sobre el receptor. El análogo de la PGI_2 iloprost no resulta útil como tratamiento de la enfermedad vascular periférica y de la hipertensión pulmonar. Aunque el iloprost se une al IP con gran afinidad, también lo hace al EP1 y al EP3. Es posible que, si en la diana se ponen la activación, el bloqueo, o ambos, de un solo receptor P o de un conjunto específico de receptores P, se obtengan más ventajas que si se emplean compuestos que actúan «corriente arriba», como los inhibidores de COX-2 o los AINE tradicionales. Está claro, por ejemplo, que las PGE son los eicosanoides endógenos más importantes en la modulación de la función y de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La protección que ofrece la PGE_2 frente a la esofagitis por reflujo ácido y frente al daño de la mucosa gástrica inducido por el etanol y la indometacina la remedan los agonistas de EP1 y la atenúa un antagonista de EP1, mientras que el antagonismo EP4 no influye en la integridad de la mucosa gastrointestinal. Además, la PGE_2 no presenta la citoprotección gástrica en los ratones con inactivación de EP1. En el intestino delgado, el efecto protector de la PGE_2 sobre el daño inducido por la indometacina lo remedan tanto los agonistas de EP3 como de EP4.

Los experimentos con ratones carentes de receptores PG aportan más evidencia sobre la importancia de los eicosanoides en la función de las células inmunitarias y en la regulación de las respuestas inmunitarias: la PGE_2 ayuda y amplifica la diferenciación de los linfocitos Th1 mediada por la IL-12 y la expansión de las células Th17 mediada por la IL-23. Estas acciones de la PGE_2 y las de la PGD_2 y la PGI_2 —también descubiertas en ratones carentes de receptores— contribuyen a la aparición de las enfermedades inmunitarias[86]. Los ratones carentes del receptor de $PGF_{2\alpha}$ están protegidos frente a la fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina[87], lo cual tiene implicaciones para el tratamiento de la esclerodermia.

Las implicaciones del tratamiento derivadas de estos nuevos conocimientos son claras y atractivas, pero hay que desarrollar análogos prostanoides con propiedades selectivas de unión. Se han realizado algunos avances y parece que la eliminación de los receptores P, con excepción de EP4, no comporta graves problemas para el desarrollo fetal ni para la función fisiológica de los animales.

Receptores leucotriénicos

Los receptores de superficie para el LTB_4, denominados BLT1 y BLT2 (LTB_4 R-1 y LTB_4 R-2), y para los cisteinilo (cys) LT, producidos por las células del sistema inmunitario innato, entre ellas los linfocitos Th2, también ejercen sus acciones a través de GPCR transmembrana. Los receptores de LTB_4 de alta afinidad traducen las respuestas de quimiotaxia y adhesión, mientras que los de baja afinidad dan cuenta de la secreción del contenido granular y de la generación de superóxido. El reconocimiento de la importancia de los cysLT para la patogenia de las enfermedades caracterizadas por inflamación aguda y crónica propició el desarrollo de antagonistas selectivos de los receptores de cysLT[88,89]. Los ratones con inactivación de BLT2 expresan niveles normales de BLT1, pero se encuentran protegidos frente a la aparición de la enfermedad en el modelo K/BxN de artritis inflamatoria[90]. El ligando derivado del ácido COX-1 12(S)-hidroxiheptadeca-5Z,8E,10E-trienoico (12-HHT), producido durante la síntesis de TX, es un ligando endógeno de alta afinidad para BLT2 (hoy denominado BLT2/HHTR), otro ejemplo de la conexión entre las vías LOX y COX. En concreto, el LTB_4, entre todos los LT, contribuye al desarrollo de la aterosclerosis, que ha emergido como una preocupación seria para los pacientes con artritis inflamatoria y lupus. El receptor de cysLT contiene dos subtipos: $CysLT_1$ y $CysLT_2$. La estructura molecular de $CysLT_2$ se ha logrado construir. El $CysLT_1$ contiene 336 aminoácidos y el gen que codifica el receptor se encuentra en el cromosoma X. El $CysLT_2$ contiene 345 aminoácidos con una identidad de secuencia del 40% con $CysLT_1$. El $CysLT_1$ media en la movilización del calcio y en la inhibición de la adenilato ciclasa, mientras que el $CysLT_2$ lo hace en la movilización del calcio y aumenta las concentraciones de AMPc. Los ligandos preferidos de $CysLT_1$ son $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$. El $CysLT_2$ se une a LTC_4 y LTD_4 por igual, mientras que el LTE_4 presenta una baja afinidad por este receptor. Ambos receptores muestran una distribución tisular y celular amplia, como es su presencia en las células de la respuesta inmunitaria[3]. La mayoría de las acciones de los cysLT están mediadas por el $CysLT_1$. Se han identificado más de una docena de fármacos antagonistas químicamente diferentes, específicos y selectivos que bloquean la unión de LT a $CysLT_1$. En clínica, estos compuestos se han administrado, sobre todo, para tratar el asma. El desarrollo de antagonistas selectivos de los receptores de LTB_4, que resulta útil en los modelos preclínicos, podría llevar a su uso en la enfermedad inflamatoria[91]. Uno de los retos para el diseño del «tratamiento antirreceptor» es la variación genética en los GPCR que puede acompañar a la enfermedad[92]. A esta complejidad se suma el que las variantes pueden alterar la predisposición a la enfermedad más que su manifestación. Cada variante abre la oportunidad para entender la función del receptor, por ejemplo, el reciclado o la desensibilización, y mejorar la posibilidad del desarrollo terapéutico.

Receptores lipoxínicos

Las LX pueden actuar sobre sus propios receptores de LXA_4 y LXB_4, y LXA_4 puede interaccionar con un subtipo de receptores de LTD_4. Las LX también actúan como dianas intracelulares dentro de la célula originaria o después de su captación por otra célula. El receptor con siete dominios transmembrana de LXA_4 acoplado a la proteína G (ALX/FPR2) (Kd ~0,7 nM) se ha clonado y caracterizado. La señalización pasa por una nueva vía de poliisoprenilo fosfato que regula la fosfolipasa D[93]. Las acciones de las LX son específicas del tipo celular. Los receptores de LXA_4 de monocitos y neutrófilos muestran una secuencia de ADN idéntica, pero inducen respuestas diferentes, y el receptor de la LXA_4 de las células endoteliales posee, al parecer, una estructura distinta. La LXA_4 también se une al receptor humano huérfano GPR32, miembro de la familia de los receptores quimiotácticos. Como la LXA_4, la 15-epi-LXA_4 es un SPM antiinflamatorio que se une y activa ALX/FPR2 (Kd ~2 nM). La lipoxina B_4 (LXB_4) y la 15-epi LXB_4 inducida por el ácido acetilsalicílico también ejercen acciones inflamatorias cuando se administran por vía oral o tópica. Las acciones estereoselectivas de estos compuestos indican que disponen de receptores propios todavía no identificados. Las resolvinas, derivadas de los ácidos grasos ω-3, activan los receptores GPR32 y ChemR23.

Receptores nucleares

Los receptores nucleares son una superfamilia de factores de transcripción regulados por ligandos que interaccionan con otros factores de transcripción y con correguladores que potencian (coactivadores) o inhiben (correpresores) la transcripción. Los principales receptores nucleares que regulan la inflamación son los receptores de glucocorticoides (GR), los receptores activados por los proliferadores peroxisómicos, los receptores X del hígado (LXR) y la proteína 1 relacionada con el receptor nuclear del receptor huérfano (Nurr1). Otros miembros de la familia de receptores nucleares que intervienen en la regulación de la inflamación son los receptores estrogénicos, los receptores de la vitamina D y los receptores del ácido retinoico. La eficacia clínica de los glucocorticoides es bien conocida, pero se ha tardado en conocer su mecanismo de acción. La capacidad de los GR para reprimir la respuesta inflamatoria obedece, en parte, a la interferencia en otros factores de transmisión dependientes de la señal y a la alteración de los complejos activador/coactivador. Los PPAR pertenecen a la familia de receptores nucleares de los factores de transcripción, un grupo extenso y diverso de proteínas que median en la activación y represión de la transcripción dependientes del ligando. Los PPAR se clonaron primero como receptores nucleares que median en los efectos sobre la transcripción génica de compuestos sintéticos llamados *proliferadores peroxisómicos*. Varios mecanismos explican la acción antiinflamatoria del PPARγ, como la inhibición de NF-κB; la inhibición de la transcripción de los genes que codifican IL-1β, IL-12, MMP-9 y quimiocinas, y la estimulación de la expresión de mediadores antiinflamatorios, del tipo de IL-10 y LXR. El PPARγ se puede modular mediante modificaciones postrasduccionales (PTM). Por tanto, la regulación de las PTM podría constituir una técnica de tratamiento más adecuada que los activadores existentes de PPARγ[94]. El interés por los PPAR aumentó de manera espectacular cuando se activaron por compuestos de interés clínico, como los AINE y la PGD_2 y su metabolito 15-desoxi-δ12,14 PGJ_2[95]. Casi toda la información sobre la posible función de los PPAR en la inflamación se relaciona con PPARγ. Un agonista de PPARα, la palmitoiletanolamida, se ha mostrado alentador en el alivio del dolor crónico[96]. El PPARα se expresa, sobre todo, en tejidos con alto catabolismo de ácidos grasos, como el hígado y el sistema inmunitario. El LTB_4 es un activador y un ligando natural de PPARα. La activación de PPARα determina la inducción de los genes que participan en las vías de oxidación de los ácidos grasos que degradan los ácidos grasos y sus derivados, incluido el LTB_4. Así pues, existe un mecanismo de retroalimentación que controla la inflamación. Los mecanismos de las acciones antiinflamatorias de PPARβ/δ comprenden la inducción de una proteína antiinflamatoria correpresora, la inhibición de NF-κB y la inducción de mediadores antiinflamatorios. Los experimentos efectuados con ratones con inactivación de PPAR indican que el PPARα suprime la inflamación inducida por el LTB_4. Se están desarrollando agonistas más selectivos para la diana PPAR[97]. La sobreexpresión de los receptores Nurr reduce la expresión de citocinas inflamatorias y las mutaciones del gen Nurr1 se asocian a una menor contrarregulación de la inflamación[98].

Se han identificado varias cinasas que facilitan el recambio de correpresores. Estas cinasas representan dianas farmacológicas importantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

porque su inhibición debería bloquear la expresión génica de los mediadores inflamatorios y, al mismo tiempo, eludir los acontecimientos adversos clínicos importantes que se asocian a las acciones selectivas y directas sobre los receptores nucleares. Por ejemplo, la inhibición de una cinasa dependiente de la ciclina evita la degradación de la matriz cartilaginosa[98].

Factor activador de las plaquetas

El PAF (1-0-alquil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolina) es un mediador potente de la inflamación que activa los neutrófilos, aumenta la permeabilidad vascular, produce vasodilatación y vasoconstricción y, además, activa las plaquetas. El PAF es formado por un número menor de tipos celulares que los eicosanoides, en particular leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Dado el reparto extenso de estas células, las acciones del PAF se manifiestan, sin embargo, en casi todos los órganos y sistemas. A diferencia de los dos grupos acilos de cadena larga presentes en la fosfatidilcolina, el PAF contiene un grupo alquilo de cadena larga unido a un esqueleto glicerol con un enlace éter en posición 1 y un grupo acetilo en posición 2 (fig. 28.9). El PAF representa una familia de fosfolípidos (lípidos afines a PAF: PAF-LL) porque el grupo alquilo de la posición 1 posee una longitud que varía desde 12 hasta 18 átomos de carbono. El PAF, como los eicosanoides, no se almacena en las células, sino que se sintetiza cuando se estimulan las células y, en ese momento, modifica la composición del grupo alquilo. Los efectos inmediatos del PAF están mediados por un GPCR de la superficie celular, PAFR. El PAFR se acopla a Gi, Gq y G12/13. La activación del PAFR origina una inhibición del AMPc, una movilización de calcio y una activación de MAPK, mientras que las respuestas a largo plazo dependen de la activación del receptor intracelular[99].

A pesar de los potentes efectos inflamatorios del PAF, su inhibición en los modelos animales no reduce de manera notable la respuesta inflamatoria. La PAF acetilhidrolasa (PAF-AH) circula en la sangre asociada a lipoproteínas, se detecta en las lesiones ateroscleróticas e hidroliza el PAF, por lo que se consideró que tenía propiedades antiinflamatorias y que era un marcador de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, al mismo tiempo la PAF-AH también genera compuestos con actividad proinflamatoria, lo que explica, con toda probabilidad, por qué, en tres estudios clínicos, un inhibidor de PAF-AH no modificó los niveles de la proteína C reactiva, la aterosclerosis coronaria o el tiempo hasta la muerte de origen cardiovascular[100,101]. De cualquier modo, una vía prometedora para reducir la inflamación y la carcinogénesis consiste en utilizar el metabolismo, la señalización o el receptor de PAF como dianas, bien en monoterapia, o en combinación con otros compuestos[102].

Eicosanoides como reguladores de la inflamación y de las respuestas inmunitarias

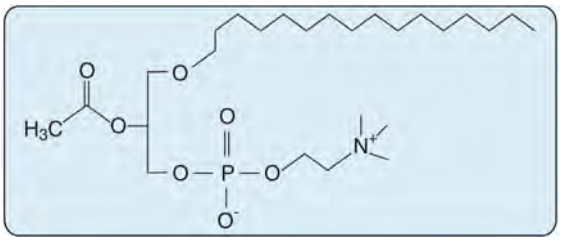
Además de su conocida acción como mediadores inflamatorios, las PG estables PGE_1 y PGI_2 ejercen acciones antiinflamatorias, inflamatorias e inmunomoduladoras[103,104]. Como se ha señalado[68-70], la PGJ, las LX y una serie de eicosanoides actúan como frenos, evitando una respuesta inflamatoria desmedida. Incluso el LTB_4 puede modular la inflamación y la respuesta inmunitaria[56]. Las observaciones de que la PGE_1 inhibe la agregación plaquetaria y suprime la inflamación aguda y crónica, así como el daño del tejido articular, en modelos animales[105] llevaron a proponer la idea de que los productos COX del metabolismo del AA podrían ejercer una actividad antiinflamatoria. A medida que quedó más claro que los AINE surten efectos antiinflamatorios distintos de su interferencia en la producción de COX y la inhibición posterior de PG[106], se prestó atención a los efectos protectores potenciales de las PG.

La PGE_1 ha continuado como huérfana entre los eicosanoides, básicamente por las ideas arraigadas de que las células humanas no producen una cantidad suficiente para resultar útil y de que sus efectos no se diferencian de los de la PGE_2 y la PGI_2. En contra de lo que suele creerse, la PGE_1 está presente en cantidades fisiológicas importantes en la especie humana. Perdidas entre la extensa bibliografía sobre la «cascada de AA» figuran las primeras observaciones de Bygdeman y Samuelsson[107], quienes (con un bioensayo) señalaron que la concentración de PGE_1 en el plasma seminal humano (16 μg/ml) era mayor que la de PGE_2 (13 μg/ml), PGE_3 (3 μg/ml), $PGF_{1\alpha}$ (2 μg/ml) y $PGF_{2\alpha}$ (12 μg/ml). Un grupo[108] describió que la PGE_1 era la única PGE del timo humano. Los inmunoanálisis de las PG no suelen diferenciar entre PGE_1 y PGE_2. Para detectar la PGE_1, hay que separarla primero de la PGE_2 mediante cromatografía en capa fina o de líquidos de alto rendimiento. Cuando se han aplicado estos métodos, la PGE_1 se ha identificado sistemáticamente en plaquetas, leucocitos, macrófagos, el conducto deferente, las trompas de Falopio, el útero, el corazón y la piel[109]. La evidencia de los experimentos *in vitro* e *in vivo* indica que las PG, en particular los compuestos PGE, pueden suprimir diversos sistemas efectores de la inflamación. La PGE puede potenciar y disminuir las respuestas inmunitarias celulares y humorales, hallazgos que refuerzan la tesis según la cual estos compuestos regulan la función celular. Las acciones de los eicosanoides dependen del estímulo inflamatorio, el eicosanoide predominante producido en un momento concreto durante la respuesta del huésped y el perfil de expresión de receptores eicosanoides[110,111].

Las PG de la serie «2» (es decir, E2, D2 e I2) también regulan la función de los linfocitos T y las respuestas inmunitarias. La PGE_2 reduce la producción de varias citocinas inflamatorias, entre otras TNF, IFN-γ e IL-12, y disminuye la producción de IFN-α por las células dendríticas plasmocitoides (DCp) de los pacientes con LES. Las DCp tratadas con PGE_2 de pacientes con LES también inducen la proliferación de linfocitos T $CD4^+$ e inclinan la producción de citocinas hacia el perfil[112]. Otro ejemplo del vínculo endógeno entre las vías COX y LOX es el hecho de que la PGE_2 mantiene la resolución de la inflamación en el modelo de artritis murina inducida por el colágeno al incrementar la producción de la LXA_4 prorresolutiva[113].

Modulación de la síntesis de eicosanoides mediante la administración de ácidos grasos precursores

La relación entre los ácidos grasos esenciales y las PG fue descubierta de manera simultánea e independiente por dos grupos[114,115]. Ambos grupos comunicaron que el AA se transformaba en la PGE_2 y, poco después, demostraron que la PGE_1 se forma a partir del DGLA[116]. Las tentativas para modificar la producción eicosanoide se han dirigido hacia la aportación de ácidos grasos distintos del AA como sustratos de las enzimas de oxigenación, con la idea de generar un perfil eicosanoide singular con efectos inmunodepresores y antiinflamatorios[63,117]. Los propios ácidos grasos, en virtud de su incorporación a los elementos traductores de la señal, también ejercen efectos independientes de las acciones eicosanoides sobre las células de la inflamación y de la respuesta inmunitaria[118].



● **Fig. 28.9** Estructura química del factor activador de las plaquetas.

Los experimentos dirigidos a reducir la síntesis de TX, potenciar la producción de PGI e inhibir la agregación plaquetaria tienen como propósito limitar la respuesta inflamatoria. El EPA no se detecta en cantidades apreciables en las células de las personas que siguen una dieta occidental. Los lípidos de los aceites de pescado, ricos en EPA (20:5 n-3), inhiben la formación de los productos de COX (p. ej., TXA_2 y PGE_2) derivados del AA, y el TXA_3 recién formado tiene una capacidad bastante menor que el TXA_2 para constreñir los vasos y agregar las plaquetas. La producción de PGI_2 (prostaciclina) por las células endoteliales no disminuye de forma apreciable cuando aumenta el contenido de EPA, y la activación fisiológica de la PGI_3 recién sintetizada se suma a la de la PGI_2. La administración de aceite de pescado a seres humanos reduce la producción de LTB_4 a través de la 5-LOX en los neutrófilos y monocitos estimulados e induce el LTB_5 derivado de EPA, que posee mucha menos actividad biológica que el LTB_4. El aceite de pescado también disminuye la producción de IL-1β, TNF y PAF por los monocitos activados de la sangre. En estudios controlados y aleatorizados, la administración de aceite de pescado a pacientes con AR redujo el número de articulaciones dolorosas y la duración de la rigidez matutina, así como el consumo de AINE. El tratamiento con aceite de pescado de pacientes con AR temprana (<12 meses) reduce la tasa de fracaso del triple tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y aumenta la tasa de remisión del American College of Rheumatology (ACR)[119]. Los AINE aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular se eleva entre los pacientes con AR, de manera que el aceite de pescado aporta un beneficio añadido a los enfermos con AR, al reducir directamente el riesgo de enfermedad vascular y el consumo de AINE[120]. Otro posible beneficio del incremento dietético de los ácidos grasos ω-3 podría ser la mayor formación, a partir de EPA y DHA, de resolvinas, protectinas y maresinas, pues todas ellas contribuyen a la remisión de la inflamación[66,68-70].

El otro ácido graso precursor eicosanoide «alternativo», DGLA (20:3 n-6), también se eleva con la administración de ciertos aceites de semillas vegetales, en particular los aceites extraídos de las semillas de *Oenothera biennis* (onagra vespertina) y de *Boragio officinalis* (borraja), que contienen una cantidad relativamente alta de GLA. El GLA se transforma en DGLA, el precursor inmediato de PGE_1, un eicosanoide con propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras conocidas[103]. La administración de GLA a voluntarios y pacientes con AR aumenta la producción de PGE_1 y disminuye la síntesis de los eicosanoides inflamatorios PGE_2, LTB_4 y LTC_4 por los monocitos estimulados de la sangre periférica. Aparte de competir con el AA por las enzimas oxidativas, el DGLA no se puede transformar en LT inflamatorios, sino que la 15-LOX lo convierte en el 15-hidroxi-DGLA, que posee capacidad para inhibir las actividades de 5-LOX y 12-LOX. El DGLA debería ejercer acciones antiinflamatorias, dada su capacidad para disminuir la síntesis de los productos de oxigenación de AA a través de las vías COX y LOX[117,121].

Además de su función como precursores de los eicosanoides, los ácidos grasos esenciales revisten importancia para mantener la estructura y la función y la membrana celular y protegen la mucosa gástrica frente al daño inducido por los AINE. El DGLA también puede modular la respuesta inmunitaria con independencia de los eicosanoides. El DGLA suprime la producción de IL-2 en los monocitos de sangre periférica humana *in vitro,* disminuye la proliferación de los linfocitos T de sangre periférica y de tejido sinovial humano dependiente de la IL-2, y reduce la expresión de los marcadores de activación de los linfocitos T de un modo directo e independiente de su conversión hacia eicosanoides. La administración oral de aceites enriquecidos con GLA, no así la de aceites enriquecidos con ácido linoleico (el ácido graso n-6 precursor) o de ácido α-linolénico (el ácido graso n-3 precursor), disminuye la proliferación de linfocitos humanos activados a través del complejo receptor de las células T[122].

La adición de GLA a células mononucleares de sangre periférica *in vitro* o la administración oral de GLA a voluntarios reduce la producción de IL-1β y de TNF a partir de las células estimuladas y también la autoinducción de IL-1β, conservando los efectos protectores de la IL-1β, al tiempo que suprime la producción excesiva de esta citocina[123]. El GLA ha suprimido la inflamación aguda y crónica, incluso en la artritis, en diversos modelos animales, y los estudios con GLA de carácter aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con AR y sinovitis activa indicaron que el tratamiento con GLA determina un descenso estadísticamente significativo y clínicamente relevante de los signos y síntomas de actividad de la enfermedad, en comparación con el periodo basal y con el placebo. El GLA también reduce la necesidad de tratamiento con AINE y corticoides[124,125].

El EPA suprime la conversión de DGLA en AA, y la combinación de aceites enriquecidos con EPA y GLA mostró sinergia a la hora de reducir la inducción de la sinovitis en modelos animales[126]. Además, la administración de aceite de semilla de grosella negra, que contiene el ácido graso n-3 α-linolénico (que se transforma en EPA) y el n-6 GLA, suprime la sinovitis activa de los pacientes con AR[127]. La sinergia detectada en modelos animales no se ha reproducido en un estudio doble ciego de 18 meses con una combinación de aceite de pescado y aceite de borraja, administrada a pacientes con AR. No obstante, el tratamiento con cada uno de estos aceites por separado y con la combinación produjo una respuesta clínica relevante equivalente al tratamiento con metotrexato, incluido un descenso del tratamiento farmacológico, superior a la descrita entre pacientes emparejados de un registro de AR. Además, los tres grupos de tratamiento manifestaron un descenso significativo del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos, un aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y una mejoría del índice aterógeno del plasma[128,129]. Se pueden suministrar cantidades mucho mayores de ácidos grasos poliinsaturados (GLA, EPA y DHA) en cápsulas bastante más pequeñas para acomodar los aceites naturales, estrategia que debería adoptarse para mejorar el cumplimiento terapéutico.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Brash AR: Specific lipoxygenase attack on arachidonic acid and linoleate esterified in phosphatidylcholine: precedent for an alternative mechanism in activation of eicosanoid biosynthesis, *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 1985.
2. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, et al: Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention, *Chem Rev* 111:6130, 2011.
3. Krizaj J: Roles of secreted phospholipases A2 in the mammalian immune system, *Protein Pept Lett* 21:1201-1208, 2014.
4. Sun GY, Chuang DY, Zong Y, et al: Role of cytosolic phospholipase A2 in oxidative and inflammatory signaling pathways in different cell types in the central nervous system, *Mol Neurobiol* 50:6-14, 2014.
5. Hasham SN, Pillarisetti S: Vascular lipases, inflammation, and atherosclerosis, *Clin Chim Acta* 372:179, 2006.
6. Bomalaski JS, Clark MA, Zurier RB: Enhanced phospholipase activity in peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:312, 1986.
7. Boillard E, Lai Y, Larabee K, et al: A novel anti-inflammatory role for phospholipase A2 in immune complex-mediated arthritis, *EMBO Mol Med* 2:172, 2010.
8. Bryant KJ, Bidgood MJ, Lei PW: A bifunctional role for group IIA secreted phospholipase A2 in human rheumatoid fibroblast-like synoviocyte arachidonic acid metabolism, *J Biol Chem* 286:2492, 2011.
9. Gomez-Cambronero J: New concepts in phospholipase D signaling in inflammation and cancer, *Sci World J* 10:1356, 2010.
10. Budd DC, Qian Y: Development of lysophosphatidic acid pathway modulators as therapies for fibrosis, *Future Med Chem* 5:2013, 1935.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

11. Botting RM: Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology, *Pharmacol Rep* 62:518, 2010.
12. Bozza PT, Yu W, Penrose JF, et al: Eosinophil lipid bodies: specific, inducible intracellular sites for enhanced eicosanoid formation, *J Exp Med* 186:909, 1997.
13. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM: Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology, *Annu Rev Biochem* 69:145, 2000.
14. Roos KL, Simmons DL: Cyclooxygenase variants: the role of alternative splicing, *Biochem Biophys Res Commun* 338:62, 2005.
15. Rouzer CA, Marnett LJ: Cyclooxygenases: structural and functional insights, *J Lipid Res* 50:S29, 2009.
16. Telliez A, Furman C, Pommery N, et al: Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity, *Anticancer Agents Med Chem* 6:187, 2006.
17. Debey S, Meyer-Kirchrath J, Schror K: Regulation of cyclooxygenase-2 expression in iloprost in human vascular smooth muscle cells: role of transcription factors CREB and ICER, *Biochem Pharmacol* 65:979, 2003.
18. Morris T, Stables M, Gilroy DW: New perspectives on aspirin and the endogenous control of acute inflammatory resolution, *Sci World J* 6:1048, 2006.
19. Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al: Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II, *Nature* 378:406, 1995.
20. Lewis T: *The lives of a cell*, New York, 1995, Penguin.
21. Cornett AL, Lutz CS: Regulation of COX-2 expression by miR-146a in lung cancer cells, *RNA*, 2014.
22. Snipes JA: Cloning and characterization of cyclooxygenase-1b (putative Cox-3) in rat, *J Pharm Exp Ther* 313:668, 2005.
23. Wu KK, Liou JY: Cellular and molecular biology of prostacyclin synthase, *Biochem Biophys Res Commun* 338:45, 2005.
24. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, et al: The effect of reactive oxygen species on the synthesis of prostanoids from arachidonic acid, *J Physiol Pharmacol* 64:409, 2013.
25. Liu F, Mih JD, Shea BS, et al: Feedback amplification of fibrosis through matrix stiffening and COX-2 suppression, *J Cell Biol* 190:693, 2010.
26. Koeberle A, Werz O: Inhibitors of the microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 as alternative to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—a critical review, *Curr Med Chem* 16:4274, 2009.
27. Gosset M, Pigenet A, Salvat C, et al: Inhibition of matrix metalloproteinase-3 and -13 synthesis induced by IL-1β in chondrocytes from mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1, *J Immunol* 185:6244, 2010.
28. Kurzrock R, Lieb CC: Biochemical studies of human semen, II: the action of semen on the human uterus, *Proc Soc Exp Biol Med* 28:268, 1930.
29. von Euler US: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin), *J Physiol (Lond)* 88:213, 1936.
30. Bergstrom S, Ryhage R, Samuelsson B: The structure of prostaglandins E1, F1, and F2, *Acta Chem Scand* 16:501, 1962.
31. Rodriguez M, Domingo E, Municio C, et al: Polarization of the innate immune response by prostaglandin E2: a puzzle of receptors and signals, *Mol Pharmacol* 85:187, 2014.
32. Raisz LG: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects, *J Clin Invest* 115:3318, 2005.
33. Marks SC, Miller SC: Prostaglandins and the skeleton: the legacy and challenges of two decades of research, *Endocr J* 1:337, 1993.
34. Blackwell CA, Raisz LG, Pilbeam CC: Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab* 21:294, 2010.
35. Abramson SB, Yazici Y: Biologics in development for rheumatoid arthritis: relevance to osteoarthritis, *Adv Drug Deliv Rev* 58:212, 2006.
36. Abramson SB: Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:227, 2009.
37. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al: Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 184:3336, 2010.
38. Scher JU, Pillinger MH: The anti-inflammatory effects of prostaglandins, *J Investig Med* 57:703, 2009.
39. Zhu X, Walton RG, Tian L, et al: Prostaglandin A2 enhances cellular insulin sensitivity via a mechanism that involves the orphan nuclear receptor NR4A3, *Horm Metab Res* 45:213, 2013.
40. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation, *Nature* 263:633, 1976.
41. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas, *N Engl J Med* 355:873, 2006.
42. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, et al: Current clinical management of pulmonary arterial hypertension, *Circ Res*, 2014.
43. Sharma M, Pinnamaneni S, Aronow WS, et al: Existing drugs and drugs under investigation for pulmonary arterial hypertension, *Cardiol Rev* 22:297-305, 2014.
44. Vorhies EE, Caruthers RL, Rosenberg H, et al: Use of inhaled iloprost for the management of postoperative pulmonary hypertension in congenital heart surgery patients: review of a transition protocol, *Pediatr Cardiol* 35:1337-1343, 2014.
45. Remuzzi G, Fitzgerald GA, Patrono C: Thromboxane synthesis and action within the kidney, *Kidney Int* 41:1483, 1992.
46. Neath SX, Jefferies JL, Berger JS, et al: The current and future landscape of urinary thromboxane testing to evaluate atherothrombotic risk, *Rev Cardiovasc Med* 15:119, 2014.
47. Floyd CN, Ferro A: Mechanisms of aspirin resistance, *Pharmacol Ther* 141(69), 2014.
48. Sakariassen KS, Alberts P, Fontana P, et al: Effect of pharmaceutical interventions targeting thromboxane receptors and thromboxane synthase in cardiovascular and renal diseases, *Future Cardiol* 5:479, 2009.
49. Shankar H, Kahner B, Kunapuli SP: G-protein dependent platelet signaling: perspectives for therapy, *Curr Drug Targets* 7:1253, 2006.
50. Osher E, Weisinger G, Limor R, et al: The 5 lipoxygenase system in the vasculature: emerging role in health and disease, *Mol Cell Endocrinol* 252:201, 2006.
51. Chang WC, Chen BK: Transcription factor Sp1 functions as an anchor protein in gene transcription of human 12(S)-lipoxygenase, *Biochem Biophys Res Commun* 338:117, 2005.
52. Corser-Jensen CE, Goodell DJ, Freund RK, et al: Blocking leukotriene synthesis attenuates the pathophysiology of traumatic brain injury and associated cognitive deficits, *Exp Neurol*, 2014.
53. Rådmark O, Werz O, Steinhilber D, et al: 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease, *Biochim Biophys Acta* 1851:331, 2015.
54. Folco G, Murphy RC: Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses, *Pharmacol Rev* 58:375, 2006.
55. Korotkova M, Lundberg IE: The skeletal muscle arachidonic acid cascade in health and inflammatory disease, *Nat Rev Rheumatol* 10:295, 2014.
56. Le Bel M, Brunet A, Gosselin J: Leukotriene B4, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens, *J Innate Immun* 6:159, 2014.
57. Kanaoka Y, Boyce JA: Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts, *Allergy Asthma Immunol Res* 6:288, 2014.
58. Caliskan B, Banoglu E: Overview of recent drug discovery approaches for new generation leukotriene A4 hydrolase inhibitors, *Expert Opin Drug Discov* 8(49), 2013.
59. Bukhari SN, Lauro G, Jantan I, et al: Pharmacological evaluation and docking studies of alpha,beta-unsaturated carbonyl based synthetic compounds as inhibitors of secretory phospholipase A2, cyclooxygenases, lipoxygenase and proinflammatory cytokines, *Bioorg Med Chem* 22:4151, 2014.
60. Nieves D, Moreno JJ: Hydroxyeicosatetraenoic acids released through cytochrome P450 pathway regulate 3T6 fibroblast growth, *J Lipid Res* 47:2681-2689, 2006.

61. Meirer K, Steinhilber D, Proschak E: Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways, *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 114:83, 2014.
62. Mani I, Iversen L, Ziboh VA: Upregulation of nuclear PKC and MAP-kinase during hyperproliferation of guinea pig epidermis: modulation by 13-(s) hydroxyoctadecadienoic acid (13-HODE), *Cell Signal* 10(143), 1998.
63. Calder PC: Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms, and clinical relevance, *Biochim Biophys Acta* 1851:469-484, 2014.
64. Serhan CN, Cish CB, Brannon J, et al: Anti-microinflammatory lipid signals generated from dietary N-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and N-3 PUFA therapeutic actions, *J Physiol Pharmacol* 51:643, 2000.
65. Ryan GB, Majno G: Acute inflammation. A review, *Am J Pathol* 86:185, 1977.
66. Serhan CN, Chiang N: Resolution phase mediators of inflammation: agonists of resolution, *Curr Opin Pharmacol* 13(1), 2013.
67. Ohse T, Ota T, Godson C, et al: Modulation of interferon induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis, *J Am Soc Nephrol* 15:919, 2004.
68. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN: Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation, *Immunity* 40:315, 2014.
69. Serhan CN: Levy: Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology, *Nature* 510(92), 2014.
70. Spite M, Claria J, Serhan CN: Resolvins, specialized pro-resolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases, *Cell Metab* 19:21, 2014.
71. Vigor C, Bertrand-Michel J, Pinot E, et al: Nonenzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of the metabolites from polyunsaturated fatty acids, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 964:65-78, 2014.
72. Leung KS, Galano JM, Durand T, et al: Current development in non-enzymatic lipid peroxidation products, isoprostanoids, and isofuranoids in novel biological samples, *Free Radic Res*, 2014.
73. Bauerova K, Acquaviva A, Ponist S, et al: Markers of inflammation and oxidative stress studied in adjuvant induced arthritis in the rat on systemic and local level affected by pinosylvin and methotrexate and their combination, *Autoimmunity* 48:46-56, 2014.
74. Pertwee RG: Elevating endocannabinoid levels: pharmacological strategies and potential therapeutic applications, *Proc Nutr Soc* 73:96, 2014.
75. Burstein S: The elmiric acids: biologically active anandamide analogs, *Neuropharmacology* 55:1259, 2008.
76. Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M: Role of endocannabinoid activation of peripheral CB1 receptors in the regulation of autoimmune diseases, *Int Rev Immunol* 34:403-414, 2014.
77. Witkampf R, Meijerink J: The endocannabinoid system: an emerging key player in inflammation, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17:130, 2014.
78. Alhouayek M, Muccioli GG: COX-2 derived endocannabinoid metabolites as novel inflammatory mediators, *Trends Pharmacol Sci* 35:284, 2014.
79. Davis MP: Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands, *Expert Opin Investig Drugs* 23:1123, 2014.
80. Cipriano M, Bjorklund E, Wilson AA, et al: Inhibition of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase by the N-(3-methylpyridin-2-yl)amide derivatives of flurbiprofen and naproxen, *Eur J Pharmacol* 720:383, 2013.
81. Kohno M, Hasegawa H, Inoue A, et al: Identification of N-arachidonylglycine as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR18, *Biochem Biophys Res Commun* 347:827, 2006.
82. Hata AN, Breyer RM: Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation, *Pharmacol Ther* 103:147, 2006.
83. Clark P, Rowland S, Denis D: MF498[N-{[4-(5,9-diethoxy-6-oxo-6,8-dihydro-7H-pyrrolo[3,4-g]quinolin-7-yl)-3-methylbenzyl] sulfonyl}-2-(2-methoxyphenyl)acetamide], a selective prostanoid receptor 4 antagonist, relieves joint inflammation and pain in rodent models of rheumatoid and osteoarthritis, *J Pharmacol Exp Ther* 325:425, 2008.
84. Norman P: Update on the status of DP2 receptor antagonists: from proof of concept through clinical failures to promising new drugs, *Expert Opin Investig Drugs* 23(55), 2014.
85. Capra V, Back M, Angiolillo DJ, et al: Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation, *J Thromb Haemost* 12:126, 2014.
86. Sakata D, Yao C, Narumiya S: Emerging roles of prostanoids in T cell-mediated immunity, *IUBMB Life* 62:591, 2010.
87. Oga T, Matsuoka T, Yao C, et al: Prostaglandin F(2alpha) receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta, *Nat Med* 15:1426, 2009.
88. Kanaoka Y, Boyce JA: Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts, *Allergy Asthma Immunol Res* 6:288, 2014.
89. Theron AJ, Steel HC, Tintiger GR, et al: Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function, *J Immunol Res*, 2014, 608930.
90. Mathis SP, Jala VR, Lee D, et al: Nonredundant roles for leukotriene receptors BLT1 and BLT2 in inflammatory arthritis, *J Immunol* 185:3049, 2010.
91. Di Gennaro A, Haeggstrom JZ: Targeting leukotriene B4 in inflammation, *Expert Opin Ther Targets* 18:79, 2014.
92. Thompson MD, Hendy GN, Percy ME, et al: G protein-coupled receptor mutations in human genetic disease, *Methods Mol Biol* 1175:153, 2014.
93. Back M, Powell WS, Dahlen S-E, et al: Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7, *Br J Pharmacol* 171:3551, 2014.
94. Choi SS, Park J, Choi JH: Revisiting PPARγ as a target for treatment of metabolic disorders, *BMB Rep* 47:599-608, 2014.
95. Ricote M, Li AC, Willson TM, et al: The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation, *Nature* 391(79), 1998.
96. Freitag CM, Miller RJ: Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate neuropathic pain: a link to chemokines? *Front Cell Neurosci* 8:238, 2014.
97. Wright MB, Bortolini M, Tadayyon M, et al: Minireview: Challenges and opportunities in development of PPAR agonists, *Mol Endocrinol* 28:1756-1768, 2014.
98. Yik JH, Hu Z, Kumari R, et al: Cyclin-dependent kinase 9 inhibition protects cartilage from the catabolic effects of proinflammatory cytokines, *Arthritis Rheumatol* 66:1537, 2014.
99. Xu H, Valenzuela N, Fai S, et al: Targeted lipidomics—advances in profiling lysophosphocholine and platelet-activating factor second messengers, *FEBS J* 280:5652, 2013.
100. Marathe GK, Pandit CL, Lakshmikanth VH, et al: To hydrolyse or not to hydrolyse: the dilemma of platelet activating factor acetyl hydrolase (PAF-AH), *J Lipid Res* 55:1847, 2014.
101. Stafforini DM, Zimmerman GA: Unraveling the PAF-AH/Lp-PLA2 controversy, *J Lipid Res* 55:1811, 2014.
102. Yu Y, Zhang M, Cai Q, et al: Synergistic effects of combined platelet-activating factor receptor and epidermal growth factor receptor targeting in ovarian cancer cells, *J Hematol Oncol* 7:39, 2014.
103. Zurier RB: Prostaglandins: then, now, and next, *Semin Arth Rheum* 33:137, 2003.
104. Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, et al: Adipose-derived mesenchymal stem cells exert anti-inflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritic patients through prostaglandin E2, *Arthritis Rheum* 65:1271, 2013.
105. Zurier RB, Hoffstein S, Weissmann G: Suppression of acute and chronic inflammation in adrenalectomized rats by pharmacologic amounts of prostaglandins, *Arthritis Rheum* 16:606, 1973.
106. Weissmann G, Montesinos MC, Pillinger M, et al: Non-prostaglandin effects of aspirin III and salicylate: inhibition of integrin-dependent human neutrophil aggregation and inflammation in COX2 and NF kappa B (P105)-knockout mice, *Adv Exp Med Biol* 507:571, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

107. Bygdeman M, Samuelsson B: Quantitative determination of prostaglandins in human semen, *Clin Chim Acta* 10:566, 1964.
108. Karim SMM, Soindler M, Williams ED: Distribution of prostaglandins in human tissues, *Br J Pharmacol Chemother* 31:340, 1967.
109. Horrobin DF: The roles of essential fatty acids in the development of diabetic neuropathy and other complications of diabetes mellitus, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 31:181, 1988.
110. Ricciotti E, Fitzgerald GA: Prostaglandins and inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:986, 2011.
111. Torres R, Herrerias A, Sera-Pages M, et al: Locally administered prostaglandin E2 prevents aeroallergen-induced airway sensitization in mice through immunomodulatory mechanisms, *Pharmacol Res* 70(50), 2013.
112. Fabricus D, Neubauer M, Mandel B, et al: Prostaglandin E2 inhibits IFN-α secretion and Th1 costimulation by human plasmacytoid dendritic cells via E-prostanoid 2 and E-prostanoid 4 receptor engagement, *J Immunol* 184:677, 2010.
113. Chan MM, Moore AR: Resolution of inflammation in murine autoimmune arthritis is disrupted by cyclooxygenase-2 inhibition and restored by prostaglandin E2-mediated lipoxin A4 production, *J Immunol* 184:6418, 2010.
114. van Dorp DA, Beer Thuis RK, Nugteren DH: The biosynthesis of prostaglandins, *Biochim Biophys Acta* 90:204, 1964.
115. Bergstrom S, Daniellson H, Samuelsson B: The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid, *Biochim Biophys Acta* 90:207, 1964.
116. Bergstrom S, Daniellson H, Klenberg D, et al: The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins, *J Biol Chem* 239:4006, 1964.
117. Yates CM, Calder PC, Rainger GE: Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease, *Pharmacol Ther* 141:272, 2014.
118. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al: Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes, *Biochem Pharmacol* 92:131-141, 2014.
119. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, et al: Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized, double blind controlled trial within algorithm-based drug use, *Ann Rheum Dis* 74(89–95), 2015.
120. Kremer JM: Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids, *Lipids* 31:S253, 1996.

Bibliografía

1. Brash AR: Specific lipoxygenase attack on arachidonic acid and linoleate esterified in phosphatidylcholine: precedent for an alternative mechanism in activation of eicosanoid biosynthesis, *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 1985.
2. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, et al: Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention, *Chem Rev* 111:6130, 2011.
3. Krizaj J: Roles of secreted phospholipases A2 in the mammalian immune system, *Protein Pept Lett* 21:1201-1208, 2014.
4. Sun GY, Chuang DY, Zong Y, et al: Role of cytosolic phospholipase A2 in oxidative and inflammatory signaling pathways in different cell types in the central nervous system, *Mol Neurobiol* 50:6-14, 2014.
5. Hasham SN, Pillarisetti S: Vascular lipases, inflammation, and atherosclerosis, *Clin Chim Acta* 372:179, 2006.
6. Bomalaski JS, Clark MA, Zurier RB: Enhanced phospholipase activity in peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:312, 1986.
7. Boillard E, Lai Y, Larabee K, et al: A novel anti-inflammatory role for phospholipase A2 in immune complex-mediated arthritis, *EMBO Mol Med* 2:172, 2010.
8. Bryant KJ, Bidgood MJ, Lei PW: A bifunctional role for group IIA secreted phospholipase A2 in human rheumatoid fibroblast-like synoviocyte arachidonic acid metabolism, *J Biol Chem* 286:2492, 2011.
9. Gomez-Cambronero J: New concepts in phospholipase D signaling in inflammation and cancer, *Sci World J* 10:1356, 2010.
10. Budd DC, Qian Y: Development of lysophosphatidic acid pathway modulators as therapies for fibrosis, *Future Med Chem* 5:2013, 1935.
11. Botting RM: Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology, *Pharmacol Rep* 62:518, 2010.
12. Bozza PT, Yu W, Penrose JF, et al: Eosinophil lipid bodies: specific, inducible intracellular sites for enhanced eicosanoid formation, *J Exp Med* 186:909, 1997.
13. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM: Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology, *Annu Rev Biochem* 69:145, 2000.
14. Roos KL, Simmons DL: Cyclooxygenase variants: the role of alternative splicing, *Biochem Biophys Res Commun* 338:62, 2005.
15. Rouzer CA, Marnett LJ: Cyclooxygenases: structural and functional insights, *J Lipid Res* 50:S29, 2009.
16. Telliez A, Furman C, Pommery N, et al: Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity, *Anticancer Agents Med Chem* 6:187, 2006.
17. Debey S, Meyer-Kirchrath J, Schror K: Regulation of cyclooxygenase-2 expression in iloprost in human vascular smooth muscle cells: role of transcription factors CREB and ICER, *Biochem Pharmacol* 65:979, 2003.
18. Morris T, Stables M, Gilroy DW: New perspectives on aspirin and the endogenous control of acute inflammatory resolution, *Sci World J* 6:1048, 2006.
19. Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al: Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II, *Nature* 378:406, 1995.
20. Thomas L: *The lives of a cell*, New York, 1995, Penguin.
21. Cornett AL, Lutz CS: Regulation of COX-2 expression by miR-146a in lung cancer cells, *RNA* 20:1419-1430, 2014.
22. Snipes JA: Cloning and characterization of cyclooxygenase-1b (putative Cox-3) in rat, *J Pharm Exp Ther* 313:668, 2005.
23. Wu KK, Liou JY: Cellular and molecular biology of prostacyclin synthase, *Biochem Biophys Res Commun* 338:45, 2005.
24. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, et al: The effect of reactive oxygen species on the synthesis of prostanoids from arachidonic acid, *J Physiol Pharmacol* 64:409, 2013.
25. Liu F, Mih JD, Shea BS, et al: Feedback amplification of fibrosis through matrix stiffening and COX-2 suppression, *J Cell Biol* 190:693, 2010.
26. Koeberle A, Werz O: Inhibitors of the microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 as alternative to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—a critical review, *Curr Med Chem* 16:4274, 2009.
27. Gosset M, Pigenet A, Salvat C, et al: Inhibition of matrix metalloproteinase-3 and -13 synthesis induced by IL-1β in chondrocytes from mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1, *J Immunol* 185:6244, 2010.
28. Kurzrock R, Lieb CC: Biochemical studies of human semen, II: the action of semen on the human uterus, *Proc Soc Exp Biol Med* 28:268, 1930.
29. von Euler US: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin), *J Physiol (Lond)* 88:213, 1936.
30. Bergstrom S, Ryhage R, Samuelsson B: The structure of prostaglandins E1, F1, and F2, *Acta Chem Scand* 16:501, 1962.
31. Rodriguez M, Domingo E, Municio C, et al: Polarization of the innate immune response by prostaglandin E2: a puzzle of receptors and signals, *Mol Pharmacol* 85:187, 2014.
32. Raisz LG: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects, *J Clin Invest* 115:3318, 2005.
33. Marks SC, Miller SC: Prostaglandins and the skeleton: the legacy and challenges of two decades of research, *Endocr J* 1:337, 1993.
34. Blackwell CA, Raisz LG, Pilbeam CC: Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab* 21:294, 2010.
35. Abramson SB, Yazici Y: Biologics in development for rheumatoid arthritis: relevance to osteoarthritis, *Adv Drug Deliv Rev* 58:212, 2006.
36. Abramson SB: Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:227, 2009.
37. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al: Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 184:3336, 2010.
38. Scher JU, Pillinger MH: The anti-inflammatory effects of prostaglandins, *J Investig Med* 57:703, 2009.
39. Zhu X, Walton RG, Tian L, et al: Prostaglandin A2 enhances cellular insulin sensitivity via a mechanism that involves the orphan nuclear receptor NR4A3, *Horm Metab Res* 45:213, 2013.
40. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation, *Nature* 263:633, 1976.
41. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas, *N Engl J Med* 355:873, 2006.
42. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, et al: Current clinical management of pulmonary arterial hypertension, *Circ Res*, 2014.
43. Sharma M, Pinnamaneni S, Aronow WS, et al: Existing drugs and drugs under investigation for pulmonary arterial hypertension, *Cardiol Rev* 22:297-305, 2014.
44. Vorhies EE, Caruthers RL, Rosenberg H, et al: Use of inhaled iloprost for the management of postoperative pulmonary hypertension in congenital heart surgery patients: review of a transition protocol, *Pediatr Cardiol* 35:1337-1343, 2014.
45. Remuzzi G, Fitzgerald GA, Patrono C: Thromboxane synthesis and action within the kidney, *Kidney Int* 41:1483, 1992.
46. Neath SX, Jefferies JL, Berger JS, et al: The current and future landscape of urinary thromboxane testing to evaluate atherothrombotic risk, *Rev Cardiovasc Med* 15:119, 2014.
47. Floyd CN, Ferro A: Mechanisms of aspirin resistance, *Pharmacol Ther* 141(69), 2014.
48. Sakariassen KS, Alberts P, Fontana P, et al: Effect of pharmaceutical interventions targeting thromboxane receptors and thromboxane synthase in cardiovascular and renal diseases, *Future Cardiol* 5:479, 2009.
49. Shankar H, Kahner B, Kunapuli SP: G-protein dependent platelet signaling: perspectives for therapy, *Curr Drug Targets* 7:1253, 2006.
50. Osher E, Weisinger G, Limor R, et al: The 5 lipoxygenase system in the vasculature: emerging role in health and disease, *Mol Cell Endocrinol* 252:201, 2006.
51. Chang WC, Chen BK: Transcription factor Sp1 functions as an anchor protein in gene transcription of human 12(S)-lipoxygenase, *Biochem Biophys Res Commun* 338:117, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Corser-Jensen CE, Goodell DJ, Freund RK, et al: Blocking leukotriene synthesis attenuates the pathophysiology of traumatic brain injury and associated cognitive deficits, *Exp Neurol*, 2014.
53. Rådmark O, Werz O, Steinhilber D, et al: 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease, *Biochim Biophys Acta* 1851:331-339, 2015.
54. Folco G, Murphy RC: Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses, *Pharmacol Rev* 58:375, 2006.
55. Korotkova M, Lundberg IE: The skeletal muscle arachidonic acid cascade in health and inflammatory disease, *Nat Rev Rheumatol* 10:295, 2014.
56. Le Bel M, Brunet A, Gosselin J: Leukotriene B4, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens, *J Innate Immun* 6:159, 2014.
57. Kanaoka Y, Boyce JA: Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts, *Allergy Asthma Immunol Res* 6:288, 2014.
58. Caliskan B, Banoglu E: Overview of recent drug discovery approaches for new generation leukotriene A4 hydrolase inhibitors, *Expert Opin Drug Discov* 8(49), 2013.
59. Bukhari SN, Lauro G, Jantan I, et al: Pharmacological evaluation and docking studies of alpha,beta-unsaturated carbonyl based synthetic compounds as inhibitors of secretory phospholipase A2, cyclooxygenases, lipoxygenase and proinflammatory cytokines, *Bioorg Med Chem* 22:4151, 2014.
60. Nieves D, Moreno JJ: Hydroxyeicosatetraenoic acids released through cytochrome P450 pathway regulate 3T6 fibroblast growth, *J Lipid Res* 47:2681-2689, 2006.
61. Meirer K, Steinhilber D, Proschak E: Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways, *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 114:83, 2014.
62. Mani I, Iversen L, Ziboh VA: Upregulation of nuclear PKC and MAP-kinase during hyperproliferation of guinea pig epidermis: modulation by 13-(s) hydroxyoctadecadienoic acid (13-HODE), *Cell Signal* 10(143), 1998.
63. Calder PC: Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms, and clinical relevance, *Biochim Biophys Acta* 1851:469-484, 2014.
64. Serhan CN, Cish CB, Brannon J, et al: Anti-microinflammatory lipid signals generated from dietary N-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and N-3 PUFA therapeutic actions, *J Physiol Pharmacol* 51:643, 2000.
65. Ryan GB, Majno G: Acute inflammation. A review, *Am J Pathol* 86:185, 1977.
66. Serhan CN, Chiang N: Resolution phase mediators of inflammation: agonists of resolution, *Curr Opin Pharmacol* 13(1), 2013.
67. Ohse T, Ota T, Godson C, et al: Modulation of interferon induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis, *J Am Soc Nephrol* 15:919, 2004.
68. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN: Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation, *Immunity* 40:315, 2014.
69. Serhan CN: Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology, *Nature* 510(92), 2014.
70. Spite M, Claria J, Serhan CN: Resolvins, specialized pro-resolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases, *Cell Metab* 19:21, 2014.
71. Vigor C, Bertrand-Michel J, Pinot E, et al: Nonenzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of the metabolites from polyunsaturated fatty acids, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014.
72. Leung KS, Galano JM, Durand T, et al: Current development in non-enzymatic lipid peroxidation products, isoprostanoids, and isofuranoids in novel biological samples, *Free Radic Res*, 2014.
73. Bauerova K, Acquaviva A, Ponist S, et al: Markers of inflammation and oxidative stress studied in adjuvant induced arthritis in the rat on systemic and local level affected by pinosylvin and methotrexate and their combination, *Autoimmunity*, 2014.
74. Pertwee RG: Elevating endocannabinoid levels: pharmacological strategies and potential therapeutic applications, *Proc Nutr Soc* 73:96, 2014.
75. Burstein S: The elmiric acids: Biologically active anandamide analogs, *Neuropharmacology* 55:1259, 2008.
76. Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M: Role of endocannabinoid activation of peripheral CB1 receptors in the regulation of autoimmune diseases, *Int Rev Immunol* 34:403-414, 2014.
77. Witkampf R, Meijerink J: The endocannabinoid system: an emerging key player in inflammation, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17:130, 2014.
78. Alhouayek M, Muccioli GG: COX-2 derived endocannabinoid metabolites as novel inflammatory mediators, *Trends Pharmacol Sci* 35:284, 2014.
79. Davis MP: Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands, *Expert Opin Investig Drugs* 23:1123, 2014.
80. Cipriano M, Bjorklund E, Wilson AA, et al: Inhibition of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase by the N-(3-methylpyridin-2-yl)amide derivatives of flurbiprofen and naproxen, *Eur J Pharmacol* 720:383, 2013.
81. Kohno M, Hasegawa H, Inoue A, et al: Identification of N-arachidonylglycine as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR18, *Biochem Biophys Res Commun* 347:827, 2006.
82. Hata AN, Breyer RM: Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation, *Pharmacol Ther* 103:147, 2006.
83. Clark P, Rowland S, Denis D: MF498[N-{[4-(5,9-diethoxy-6-oxo-6,8-dihydro-7H-pyrrolo[3,4-g]quinolin-7-yl)-3-methylbenzyl] sulfonyl}-2-(2-methoxyphenyl)acetamide], a selective prostanoid receptor 4 antagonist, relieves joint inflammation and pain in rodent models of rheumatoid and osteoarthritis, *J Pharmacol Exp Ther* 325:425, 2008.
84. Norman P: Update on the status of DP2 receptor antagonists: from proof of concept through clinical failures to promising new drugs, *Expert Opin Investig Drugs* 23(55), 2014.
85. Capra V, Back M, Angiolillo DJ, et al: Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation, *J Thromb Haemost* 12:126, 2014.
86. Sakata D, Yao C, Narumiya S: Emerging roles of prostanoids in T cell-mediated immunity, *IUBMB Life* 62:591, 2010.
87. Oga T, Matsuoka T, Yao C, et al: Prostaglandin F(2alpha) receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta, *Nat Med* 15:1426, 2009.
88. Kanaoka Y, Boyce JA: Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts, *Allergy Asthma Immunol Res* 6:288, 2014.
89. Theron AJ, Steel HC, Tintiger GR, et al: Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function, *J Immunol Res*, 2014, 608930.
90. Mathis SP, Jala VR, Lee D, et al: Nonredundant roles for leukotriene receptors BLT1 and BLT2 in inflammatory arthritis, *J Immunol* 185:3049, 2010.
91. Di Gennaro A, Haeggstrom JZ: Targeting leukotriene B4 in inflammation, *Expert Opin Ther Targets* 18:79, 2014.
92. Thompson MD, Hendy GN, Percy ME, et al: G protein-coupled receptor mutations in human genetic disease, *Methods Mol Biol* 1175:153, 2014.
93. Back M, Powell WS, Dahlen S-E, et al: Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR review 7, *Br J Pharmacol* 171:3551, 2014.
94. Choi SS, Park J, Choi JH: Revisiting PPARγ as a target for treatment of metabolic disorders, *BMB Rep* 47:599-608, 2014.
95. Ricote M, Li AC, Willson TM, et al: The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation, *Nature* 391(79), 1998.
96. Freitag CM, Miller RJ: Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate neuropathic pain: a link to chemokines? *Front Cell Neurosci* 8:238, 2014.
97. Wright MB, Bortolini M, Tadayyon M, et al: Minireview: Challenges and opportunities in development of PPAR agonists, *Mol Endocrinol* 28:1756-1768, 2014.

98. Yik JH, Hu Z, Kumari R, et al: Cyclin-dependent kinase 9 inhibition protects cartilage from the catabolic effects of proinflammatory cytokines, *Arthritis Rheumatol* 66:1537, 2014.
99. Xu H, Valenzuela N, Fai S, et al: Targeted lipidomics—advances in profiling lysophosphocholine and platelet-activating factor second messengers, *FEBS J* 280:5652, 2013.
100. Marathe GK, Pandit CL, Lakshmikanth VH, et al: To hydrolyse or not to hydrolyse: the dilemma of platelet activating factor acetyl hydrolase (PAF-AH), *J Lipid Res* 55:1847, 2014.
101. Stafforini DM, Zimmerman GA: Unraveling the PAF-AH/Lp-PLA2 controversy, *J Lipid Res* 55:1811, 2014.
102. Yu Y, Zhang M, Cai Q, et al: Synergistic effects of combined platelet-activating factor receptor and epidermal growth factor receptor targeting in ovarian cancer cells, *J Hematol Oncol* 7:39, 2014.
103. Zurier RB: Prostaglandins: then, now, and next, *Semin Arth Rheum* 33:137, 2003.
104. Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, et al: Adipose-derived mesenchymal stem cells exert anti-inflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritic patients through prostaglandin E2, *Arthritis Rheum* 65:1271, 2013.
105. Zurier RB, Hoffstein S, Weissmann G: Suppression of acute and chronic inflammation in adrenalectomized rats by pharmacologic amounts of prostaglandins, *Arthritis Rheum* 16:606, 1973.
106. Weissmann G, Montesinos MC, Pillinger M, et al: Non-prostaglandin effects of aspirin III and salicylate: inhibition of integrin-dependent human neutrophil aggregation and inflammation in COX2 and NF kappa B (P105)-knockout mice, *Adv Exp Med Biol* 507:571, 2002.
107. Bygdeman M, Samuelsson B: Quantitative determination of prostaglandins in human semen, *Clin Chim Acta* 10:566, 1964.
108. Karim SMM, Soindler M, Williams ED: Distribution of prostaglandins in human tissues, *Br J Pharmacol Chemother* 31:340, 1967.
109. Horrobin DF: The roles of essential fatty acids in the development of diabetic neuropathy and other complications of diabetes mellitus, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 31:181, 1988.
110. Ricciotti E, Fitzgerald GA: Prostaglandins and inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:986, 2011.
111. Torres R, Herrerias A, Sera-Pages M, et al: Locally administered prostaglandin E2 prevents aeroallergen-induced airway sensitization in mice through immunomodulatory mechanisms, *Pharmacol Res* 70(50), 2013.
112. Fabricus D, Neubauer M, Mandel B, et al: Prostaglandin E2 inhibits IFN-α secretion and Th1 costimulation by human plasmacytoid dendritic cells via E-prostanoid 2 and E-prostanoid 4 receptor engagement, *J Immunol* 184:677, 2010.
113. Chan MM, Moore AR: Resolution of inflammation in murine autoimmune arthritis is disrupted by cyclooxygenase-2 inhibition and restored by prostaglandin E2-mediated lipoxin A4 production, *J Immunol* 184:6418, 2010.
114. van Dorp DA, Beer Thuis RK, Nugteren DH: The biosynthesis of prostaglandins, *Biochim Biophys Acta* 90:204, 1964.
115. Bergstrom S, Daniellson H, Samuelsson B: The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid, *Biochim Biophys Acta* 90:207, 1964.
116. Bergstrom S, Daniellson H, Klenberg D, et al: The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins, *J Biol Chem* 239:4006, 1964.
117. Yates CM, Calder PC, Rainger GE: Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease, *Pharmacol Ther* 141:272, 2014.
118. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al: Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes, *Biochem Pharmacol* 92:131-141, 2014.
119. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, et al: Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized, double blind controlled trial within algorithm-based drug use, *Ann Rheum Dis* 74:89-95, 2015.
120. Kremer JM: Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids, *Lipids* 31:S253, 1996.
121. DeLuca P, Rothman D, Zurier RB: Marine and botanical lipids as immunomodulatory and therapeutic agents in the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 21:759, 1995.
122. Zurier RB, Rossetti RG, Seiler CM, et al: Human peripheral blood T lymphocyte proliferation after activation of the T cell receptor: effects of unsaturated fatty acids, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60:371, 1999.
123. Furse RK, Rossetti RG, Seiler CM, et al: Oral administration of gamma linolenic acid, an unsaturated fatty acid with antiinflammatory properties, modulates interleukin-1β production by human monocytes, *J Clin Immunol* 22:83, 2002.
124. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, et al: Gamma linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 39(1808), 1996.
125. Belch JF, Hill A: Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions, *Am J Clin Nutr* 71:352S, 2000.
126. Tate G, Mandell BF, Karmali RA, et al: Suppression of monosodium urate induced inflammation by diets enriched with gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid, *Arthritis Rheum* 31:1543, 1988.
127. Leventhal LG, Boyce EG, Zurier RB: Treatment of rheumatoid arthritis with black currant seed oil, *Br J Rheumatol* 33:847, 1994.
128. Reed GW, Leung K, Rossetti RG, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: an 18 month, randomized, and double blind trial, *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:857456, 2014.
129. Olendzki BC, Leung K, Van Buskirk S, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: influence on serum lipids, *Evid Based Complement Alternat Med* 2011:827286, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29 Quimiocinas y reclutamiento celular

GERARD GRAHAM

PUNTOS CLAVE

- Las quimiocinas son los principales reguladores de la migración *in vivo* de los leucocitos y se definen en función de la presencia de un motivo de cisteína conservado en sus secuencias maduras.
- Las quimiocinas se unen a receptores pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G, así como a receptores atípicos de quimiocinas.
- Estas proteínas quimiotácticas regulan el reclutamiento de leucocitos desde la vasculatura, así como su dinámica de migración intratisular.
- Las quimiocinas desempeñan un papel central en varias patologías clave, incluidas las enfermedades inmunitarias e inflamatorias, el VIH y el cáncer.

Introducción

Las quimiocinas son reguladores centrales de la migración *in vivo* de los leucocitos. En este capítulo, se revisa la familia de las quimiocinas, describiendo su origen evolutivo y sus funciones *in vivo,* tras lo que se resumen los conocimientos sobre las funciones de las quimiocinas en las enfermedades. A lo largo del capítulo, también se han destacado ciertos aspectos complejos asociados con la biología de las quimiocinas en términos de comprensión y focalización de sus funciones en la patología.

Definición de la pertenencia a la familia de las quimiocinas

La palabra *quimiocina* está compuesta por dos elementos: quimiotáctico y citocina. Por tanto, las quimiocinas son moléculas similares a citocinas que controlan la migración celular dirigida (quimiotaxis) *in vitro* e *in vivo.* Se debe destacar que no todas las citocinas que presentan una conducta quimiotáctica pertenecen a la familia de las quimiocinas. Por tanto, por ejemplo, la IL-2[1], la IL-18[2] y el factor de crecimiento transformante (TGF) β[3] pueden mostrar actividad quimiotáctica, pero no son quimiocinas. De hecho, la pertenencia a la familia de las quimiocinas se define estrictamente basándose en un motivo de cisteína conservado en la proteína secretada madura[4]. Como se muestra en la figura 29.1, la gran familia de las quimiocinas se divide en cuatro subfamilias según la naturaleza específica de este motivo. Una citocina que sea quimiotáctica, pero que carezca de una de estas variaciones en el motivo cisteína no pertenece a la familia de las quimiocinas. Asimismo, una proteína que tenga uno de estos motivos de cisteína, pero que no presente actividad quimiotáctica seguirá considerándose bioquímicamente una quimiocina. Por consiguiente, la familia de las quimiocinas se define estrictamente en función de la bioquímica y no de la función.

La mayor de las cuatro subfamilias es la subfamilia de quimiocinas CC, o beta, denominada así porque las primeras dos cisteínas están yuxtapuestas. Las cisteínas son esenciales para la formación del enlace disulfuro y establecen enlaces disulfuro entre las cisteínas 1 y 3 y las cisteínas 2 y 4[5], que son esenciales para el plegamiento correcto de la proteína quimiocina madura y resultan indispensables para la función[6]. En la actualidad, hay 28 miembros conocidos de la subfamilia de quimiocinas CC. La segunda subfamilia más amplia es la subfamilia de quimiocinas CXC, o alfa. Esta familia difiere de la familia de quimiocinas CC por la presencia de un aminoácido variable (designado X) entre las dos primeras cisteínas. De nuevo, se forma un enlace disulfuro entre las cisteínas 1 y 3 y las cisteínas 2 y 4. En la actualidad, se han identificado 17 miembros de la subfamilia de quimiocinas CXC. Además de las quimiocinas CC y CXC, hay otras dos subfamilias mucho más pequeñas: la subfamilia XC, que solo tiene dos de los residuos de cisteína conservados y consta de solo dos quimiocinas relacionadas, y la subfamilia CX3C, que tiene tres aminoácidos entre las dos primeras cisteínas y consta de un único miembro.

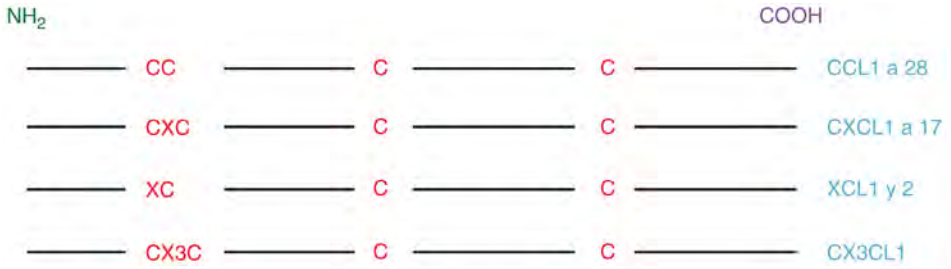
Las quimiocinas son proteínas secretadas clásicas que contienen péptidos señales en el extremo amino terminal, que después se escinden durante la secreción. Existen dos variaciones principales de este modelo de procesamiento básico. CX3CL1[7] y CXCL16[8] se producen con un tallo de mucina en el extremo carboxi terminal que las inserta en la membrana celular. Estas quimiocinas pueden producirse en una forma anclada a membrana, así como en una forma soluble tras la escisión del tallo de mucina, utilizando enzimas similares a la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral (TACE)[9]. Además, existe una variante específica murina de la quimiocina CCL27, que carece de péptido señal y se dirige para su translocación nuclear[10,11]. El papel de esta variante en la respuesta inmunitaria murina aún no está claro.

En última instancia, la familia de quimiocinas se define estrictamente en función de un motivo de cisteína conservado y se divide en cuatro subfamilias según la naturaleza específica de este motivo.

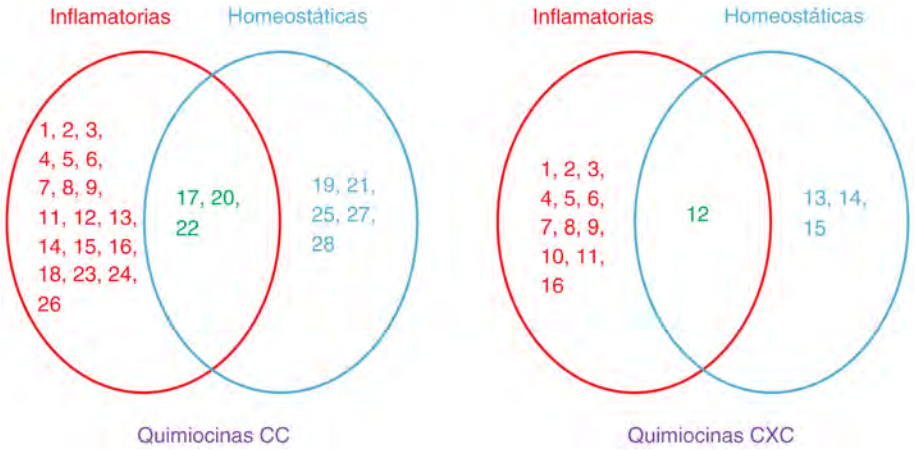
Sistema de nomenclatura de las quimiocinas

La nomenclatura de las quimiocinas ha sido una fuente de complejidad y confusión, tanto para los neófitos en el campo de las quimiocinas, como para aquellos que han trabajado con estas moléculas durante años. Desde el punto de vista histórico, uno de los problemas fue que algunas quimiocinas fueron identificadas por muchos laboratorios con poco tiempo de diferencia entre ellos y las bautizaron con nombres corrientes distintos en publicaciones clave. Esto fue particularmente

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 29.1** Diagrama que muestra la distribución relativa de los residuos de cisteína en las cuatro subfamilias de quimiocinas. Además, el diagrama resume la nomenclatura de las quimiocinas. Las quimiocinas CC se indican como CCL, las quimiocinas CXC como CXCL y las quimiocinas XC y CX3C, como XCL y CX3CL, respectivamente. Obsérvese que la *línea negra* mostrada a cada lado de los residuos de cisteína representa las secuencias de aminoácidos restantes de la proteína intacta.



● **Fig. 29.2** Representación mediante diagrama de Venn de la división de las quimiocinas CC y CXCL en los subconjuntos inflamatorio y homeostático, junto con una indicación de las que muestran una biología intermedia entre estos dos subconjuntos. Los números en los óvalos representan la quimiocina numerada (p. ej., CCL1, CCL19).

problemático durante la década de 1990, cuando la «minería de datos» permitió la identificación rápida como quimiocinas de nuevos miembros de familias estructuralmente definidas. Por tanto, por ejemplo, SLC, 6-Ckine, TCA4 y Ckb9 son nombres para la misma quimiocina y existen muchos otros ejemplos de esta complejidad nominativa. Además, otro ejemplo de la confusión existente sobre la nomenclatura de las quimiocinas es que la IL-8 no es una interleucina en absoluto, sino una quimiocina (que ahora se denomina CXCL8).

Por estos motivos, con el cambio de siglo, los expertos en quimiocinas decidieron establecer un modelo sistemático de nomenclatura para las moléculas[12]. El sistema de nomenclatura define las quimiocinas como ligandos. Por tanto, las quimiocinas se denominan ligandos CC, o CCL, los ligandos CXC son CXCL y los ligandos XC y CX3C son XCL y CX3CL El sistema de numeración simplemente se refiere al orden en el las secuencias de ADNc de las quimiocinas se incluyeron en las bases de datos genéticas. En otras palabras, CCL1 fue la primera quimiocina CC identificada y CCL28 ha sido la más reciente (y probablemente la última) de las quimiocinas CC. Según esta nomenclatura, la quimiocina que antes se denominaba SLC y 6-Ckine se denomina actualmente CCL21. El sistema de nomenclatura ha sido adoptado universalmente por los biólogos de quimiocinas, los inmunólogos y otros profesionales que trabajan con estas moléculas.

Modelo inflamatorio y homeostático de las quimiocinas

Las quimiocinas desempeñan papeles diversos y complejos en la regulación de la migración *in vivo* de los leucocitos (fig. 29.2). Para simplificar la biología de las quimiocinas, suelen clasificarse como inflamatorias u homeostáticas, según los contextos en los que actúan[12,13]. Las quimiocinas inflamatorias no se expresan en los tejidos en reposo, pero se pueden inducir unos niveles de expresión extremadamente elevados después de infecciones, heridas o agresiones a cualquier tejido corporal. De hecho, es posible que las quimiocinas inflamatorias puedan ser expresadas por cualquier tipo celular que sufra estrés, infección o daño. Las quimiocinas inflamatorias dirigen el reclutamiento de los leucocitos inflamatorios a la localización lesionada o infectada, tras lo que su transcripción se silencia como preludio de la resolución de la respuesta inflamatoria. La capacidad de las quimiocinas inflamatorias de sintetizarse en cualquier localización corporal que sufra un traumatismo permite un reclutamiento inmediato y dirigido de los leucocitos inflamatorios al lugar específico de lesión.

En cambio, las quimiocinas homeostáticas no suelen considerarse inducibles, sino que se expresan a niveles bajos y constantes por células específicas en tejidos individuales. Las quimiocinas homeostáticas intervienen en procesos de navegación tisular más precisos. Por ejemplo, la piel expresa la quimiocina CCL27, que, mediante su receptor CCR10, se ocupa de la migración de los linfocitos T específicamente a la piel[14]. En el intestino, se expresa CCL25 que interactúa con el receptor de quimiocina CCR9 en los linfocitos T que migran al intestino[15]. Las células madre hematopoyéticas expresan el receptor de quimiocina CXCR4, que se une a la quimiocina CXCL12 (que se expresa por las células estromales de la médula ósea) y permite el reclutamiento preciso de las células madre a nichos de la médula ósea[16-18].

La distinción inflamatoria-homeostática no está completamente clara y varias quimiocinas realizan funciones tanto inflamatorias como

homeostáticas. Sin embargo, sigue siendo una descripción útil de los extremos de la biología de las quimiocinas y proporciona un contexto para interpretar la función de las quimiocinas y de sus receptores.

Familia de receptores de quimiocinas

A pesar de las publicaciones ocasionales de lo contrario, los receptores de quimiocinas parecen pertenecer exclusivamente a la familia de receptores acoplados a proteína G con siete dominios transmembrana[19]. Hasta la fecha, se han identificado 19 receptores de quimiocinas responsables de señalización. Hay que destacar que, a diferencia de los ligandos, no es posible realizar una búsqueda exhaustiva de receptores específicos de quimiocinas en las bases de datos genómicas. Como resultado, sigue siendo posible que haya otros receptores de quimiocinas entre el conjunto existente de receptores acoplados a proteína G «huérfanos». Los receptores de quimiocinas también son objeto de una nomenclatura sistemática. Por fortuna, los receptores solo suelen unirse a quimiocinas de una u otra de las familias de ligandos. Por tanto, se pueden definir los receptores de quimiocinas CC (CCR), así como los receptores de quimiocinas CXC (CXCR), XCR y CX3CR. Al igual que sucede con los ligandos, la numeración de los receptores refleja el orden en el que se incluyeron los ADNc en las bases genómicas; CCR1 es el primer receptor de quimiocina CC identificado y CCR10 es el más reciente. Hasta la fecha, se han identificado 10 receptores de quimiocinas CC, 7 de quimiocinas CXC y un único receptor tanto para quimiocinas XC como CX3C. Al igual que sucede con los ligandos, los receptores de quimiocinas pueden clasificarse en inflamatorios o en homeostáticos, dependiendo de los tipos celulares en los que se expresan. Los receptores de quimiocinas inflamatorios, como CCR1 y CXCR2, suelen expresarse en leucocitos inflamatorios y fomentan el reclutamiento de células inmunitarias innatas a localizaciones de lesión o infección tisular. En cambio, los receptores homeostáticos, como CCR9 y CCR10, se expresan en subgrupos de linfocitos y les confieren tropismos tisulares específicos.

A pesar de ser específicos de una u otra de las subfamilias de ligandos, las interacciones entre las quimiocinas y sus receptores son extraordinariamente complejas[20,21]. Como se muestra en la tabla 29.1, aunque algunos receptores de quimiocinas se unen a relativamente pocos ligandos, varios de ellos (sobre todo los implicados en la inflamación, tal y como se describió en la sección previa) pueden unirse a muchos ligandos y muestran una amplia promiscuidad. Para complicar aún más las cosas, varios de los ligandos muestran una infidelidad a los receptores individuales. Por ejemplo, CCL3 no se une solo a CCR1, sino también a CCR3 y CCR5. La promiscuidad y la infidelidad de las interacciones receptor-ligando han causado mucha confusión a la hora de comprender la función de las quimiocinas y los receptores en el contexto de la inflamación. De hecho, este ha sido uno de los factores de confusión que ha dificultado la elaboración de un modelo claro de función de las quimiocinas en las enfermedades inflamatorias. Lo que no está claro, y es motivo de cierta controversia en este campo, es si la interacción promiscua de los ligandos con los receptores refleja una redundancia fundamental y extensa del sistema de quimiocinas[22-24]. Este aspecto aún no se ha resuelto, pero la demostración clara reciente de una señalización sesgada[25] mediante receptores acoplados a proteína G (es decir, señalización subsiguiente distinta de las interacciones de ligandos individuales con el mismo receptor) sugiere que es posible interpretar la promiscuidad como la base de una sutileza exquisita en lugar de ser simplemente una redundancia.

Receptores atípicos de quimiocinas

Además de los receptores de quimiocinas de señalización clásica, existe una pequeña subfamilia de receptores que muestran unas respuestas de señalización alternativas a los ligandos y que suelen expresarse en tipos de células estromales[26-28]. Son los receptores atípicos de quimiocinas (ACKR) y, hasta la fecha, se han identificado cuatro de ellos. Se detallan en la tabla 29.2, junto con sus perfiles de unión a ligando.

TABLA 29.1 Receptores de quimiocinas conocidos y sus ligandos quimiocinas identificados

Receptor	Ligandos
CCR1	CCL3, 5, 7, 8, 13, 14, 15, 16, 23
CCR2	CCL2, 7, 8, 13, 15
CCR3	CCL3, 4, 5, 7, 11, 13, 15, 24, 26, 28
CCR4	CCL17,22
CCR5	CCL,3,4,5,7 14, 16
CCR6	CCL20
CCR7	CCL19, 21
CCR8	CCL1, CCL18
CCR9	CCL25
CCR10	CCL27, 28
CXCR1	CXCL5, 6, 8
CXCR2	CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7, 8
CXCR3	CXCL9, 10, 11
CXCR4	CXCL12
CXCR5	CXCL13
CXCR6	CXCL16
CXCR8	CXCL17
XCR1	XCL1, 2
CX3CR1	CX3CL1

TABLA 29.2 Receptores atípicos de quimiocinas conocidos y sus ligandos quimiocinas identificados

Receptor	Ligandos
ACKR1	CCL2, 3, 4, 5, 7, 11, 13, 14, 17, CXCL5, 6, 8, 11
ACKR2	CCL2, 3, 4, 5, 7, 11, 13, 14, 17, 22
ACKR3	CXCL11, 12
ACKR4	CCL19, 21, 25

ACKR1 es un poco atípico en esta familia, porque se localiza en una región genómica que está lejos de los otros receptores de quimiocinas tanto clásicos como atípicos y presenta una escasa identidad estructural primaria con los otros receptores de quimiocinas. Es único entre los receptores de quimiocinas por su capacidad de unirse a quimiocinas de más de una subfamilia y puede unirse ampliamente a quimiocinas inflamatorias de las subfamilias tanto CC como CXC. Los datos sugieren un papel importante de ACKR1 en el transporte de quimiocinas a través de las células endoteliales vasculares[29], así como en la patogenia del paludismo[30] y en el desarrollo y la diferenciación de las células madre hematopoyéticas[31].

ACKR2, 3 y 4 están claramente relacionados con otros receptores de quimiocinas y se sitúan en los principales locus cromosómicos de receptores de quimiocinas[32]. Estos receptores son capaces de actuar como receptores para la eliminación de las quimiocinas[33-37] y desempeñan una función importante en el ajuste fino de la actividad de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quimiocinas en diversos contextos. ACKR2 se une exclusivamente a quimiocinas inflamatorias CC y desempeña un papel crucial en la resolución de las respuestas inflamatorias[38-41], la función placentaria[42,43] y la morfogénesis ramificante en el desarrollo[44,45]. ACKR3 se une a CXCL11 y CXCL12[46] y desempeña papeles esenciales en el desarrollo, como se ha puesto de manifiesto en estudios notables en el pez cebra[47] y por la letalidad perinatal de los ratones con inactivación génica homocigótica[48]. Por último, ACKR4 se une a las quimiocinas homeostáticas CCL19, CCL21 y CCL25[49]. Desempeña un papel importante a la hora de establecer gradientes para fomentar la regulación de la migración de las células dendríticas al parénquima de los ganglios linfáticos[50]. También se expresa en gran medida en el timo, aunque su función en este tejido sigue sin conocerse[51].

Quimiocinas en un contexto evolutivo

Las quimiocinas y sus receptores son moléculas específicas de los vertebrados; las especies de prevertebrados, como *Drosophila* no poseen quimiocinas. Las quimiocinas y sus receptores aparecieron por primera vez en la evolución hace unos 600 millones de años en los peces agnatos[52,53] y el papel primordial de las primeras quimiocinas era casi con certeza regular la migración de las células madre durante el desarrollo[54]. Una de las quimiocinas más antiguas y altamente conservadas que se conocen es CXCL12. En la embriogénesis de mamíferos, esta molécula es esencial para la migración de las células germinales primordiales a la cresta germinal[55,56], el movimiento de las células madre hematopoyéticas del hígado fetal a la médula ósea[57,58] y la migración de las células progenitoras vasculares y neurales[57,59,60]. Los ratones deficientes en CXCL12 mueren al nacer debido a una insuficiencia grave de la médula ósea[57,58]. Los estudios en pez cebra también han indicado que la interferencia con CXCL12 causa infertilidad en los peces adultos por un compromiso de la migración de las células germinales primordiales[55,61]. CXCL12 también es crucial para la migración de una población de células a lo largo de la línea lateral del pez cebra en desarrollo[62,63]. Por tanto, el antiguo papel (y altamente conservado) de las quimiocinas era regular la migración de las células madre durante la embriogénesis.

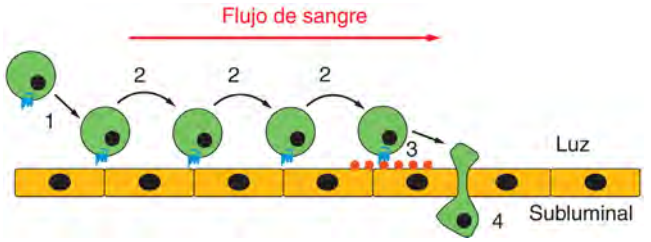
A partir de CXCL12, y mediante un proceso de duplicación génica, el sistema de quimiocinas se ha ampliado hasta el punto de que los mamíferos tienen alrededor de 45 quimiocinas diferentes, que intervienen de formas muy sutiles en la regulación *in vivo* de los leucocitos. Sin embargo, los mamíferos siguen teniendo una dependencia esencial de CXCL12 para el desarrollo embrionario satisfactorio. En términos de receptores, los más antiguos son casi con certeza el receptor de CXCL12 (CXCR4), que se expresa en poblaciones de células madre y es necesario para su migración en el embrión, y ACKR3, que ajusta con exactitud la expresión y la presentación de CXCL12 para definir con precisión el proceso de desarrollo.

Formas de atracción de las células a destinos particulares *in vivo* mediante las citocinas

Las quimiocinas presentadas deben realizar dos funciones distintas en términos de promover la migración leucocitaria a tejidos específicos. En primer lugar, tienen que informar a las células de que están en el lugar adecuado para salir de la circulación y entrar en el tejido en ciertas condiciones inflamatorias u homeostáticas. En segundo lugar, deben facilitar el movimiento de las células extravasadas en el tejido subluminal. Estas dos acciones se describirán por separado.

Quimiocinas en la cascada de adhesión leucocitaria

Los leucocitos utilizan combinaciones de moléculas para determinar, en el tiempo y el espacio, dónde salir de la vasculatura y entrar en los tejidos[64,65]. Como se resume en la figura 29.3, los leucocitos



● **Fig. 29.3** Esquema de la cascada de adhesión leucocitaria. Este diagrama muestra *1)* las interacciones débiles iniciales de los leucocitos *(células verdes)* con la cara luminal del endotelio *(células amarillas)* bajo flujo de cizallamiento; *2)* el rodamiento de los leucocitos dependiente de selectina a lo largo de la superficie endotelial; *3)* la unión estrecha a la superficie endotelial dependiente de integrina inducida por señalización del receptor de quimiocinas, y *4)* la migración transendotelial.

inicialmente ruedan sobre la superficie endotelial luminal mediante interacciones «intermitentes» con las selectinas. Cuando el leucocito en fase de rodamiento se encuentra con la quimiocina para la que tiene el receptor apropiado, dicha quimiocina induce la señalización «dentro-fuera», que activa las integrinas de la superficie celular y media la adhesión firme a la luz vascular[66,67]. Esto se sigue a continuación de la migración transendotelial, cuando los leucocitos atraviesan la capa endotelial y entran en el tejido subluminal. Se ha escrito mucho sobre la relevancia de los gradientes de quimiocinas para la quimiotaxis de las células *in vivo*. Sin embargo, en el contexto de la cascada de adhesión leucocitaria y la regulación de la salida de los leucocitos de la vasculatura, está claro que los gradientes de quimiocinas no pueden mantenerse en un sistema circulatorio vivo. De hecho, la mayoría de los análisis indican que las quimiocinas se presentan a los leucocitos en rodamiento unidas a moléculas de glucosaminoglucanos[68,69] en la capa de glicocáliz hidratada[70] de las células endoteliales. No se ha determinado con precisión cómo se presentan las quimiocinas, pero muchos estudios donde se han utilizado enzimas que causan una depleción de los componentes de glucosaminoglucanos del glicocáliz[71] han demostrado que la presentación de las quimiocinas en los proteoglucanos tiene un papel claramente importante a la hora de mediar la extravasación de los leucocitos en los tejidos subluminales.

Funciones de las quimiocinas en el tejido

Aunque el papel de las quimiocinas en el reclutamiento de células desde la vasculatura se comprende bastante bien, nuestros conocimientos sobre la participación de las quimiocinas en la migración intratisular no son tan detallados. Está claro que muchos ligandos de quimiocinas se expresan en los tejidos y, por tanto, es probable que contribuyan al movimiento de las células extravasadas en el compartimento tisular. Además, las quimiocinas intervienen en la salida de las células dendríticas desde los tejidos periféricos para permitirlas migrar a través del sistema linfático hacia los ganglios linfáticos y participar en la presentación de antígenos[72,73]. A este respecto, se ha demostrado que los gradientes de la quimiocina CCL21 surgen de las superficies endoteliales linfáticas y actúan para reclutar células dendríticas hacia la circulación linfática[34].

Curiosamente, puede que la migración intratisular no sea lo único que está regulado por las quimiocinas; existe evidencia de que las quimiocinas también aumentan la velocidad de movimiento celular en los tejidos[74]. En el ganglio linfático, se considera que esto es ventajoso en términos de mejorar la presentación de antígenos.

Aún se debe realizar un trabajo considerable para comprender por completo el papel de las quimiocinas en los tejidos. Este aspecto presenta una gran complejidad pues, en los tejidos inflamados, hay simultáneamente muchas citocinas que se unen a los mismos receptores. El modo en el que los leucocitos integran esta información

para facilitar respuestas cinéticas y dinámicas específicas aún no se conoce.

Quimiocinas y sus receptores en enfermedades

Las quimiocinas y sus receptores desempeñan papeles cruciales en tres clases principales de patologías: 1) enfermedades inmunitarias e inflamatorias; 2) patogenia del VIH, y 3) cáncer.

Enfermedades inmunitarias e inflamatorias

Prácticamente todas las patologías, tanto inflamatorias, como autoinmunitarias o alérgicas, en las que intervienen los leucocitos dependen fundamentalmente de las quimiocinas[21,75]. Por ejemplo, para que las células inflamatorias migren a las articulaciones reumatoideas[76-78], las placas psoriásicas[79,80], o las lesiones destructivas en la esclerosis múltiple (EM)[81,82], se requiere la producción local de quimiocinas y los sitios inflamatorios patológicos son fuentes abundantes de una diversidad de quimiocinas inflamatorias. Sobre todo en condiciones de inflamación, cuando los leucocitos llegan a los sitios, estos sitios suelen responder con la producción de más quimiocinas inflamatorias, lo que amplifica la respuesta inflamatoria. Además, en las enfermedades autoinmunitarias las quimiocinas son indispensables para la migración de las células dendríticas y de los linfocitos T a los órganos linfoides secundarios y para la presentación global de antígenos[83]. En las enfermedades alérgicas como el asma, ciertas quimiocinas específicas se han asociado con el reclutamiento de linfocitos T cooperadores (Th) 2, así como de mastocitos y eosinófilos[84,85]. También se ha demostrado una fuerte asociación entre las quimiocinas y sus receptores por una parte y el desarrollo de placas ateroscleróticas por otro en estudios preclínicos y clínicos[86,87]. De hecho, muchos polimorfismos en receptores clave de quimiocinas inflamatorias, como CCR2 y CX3CR1 presentan vinculaciones sólidas con la patogenia de la aterosclerosis. La asociación clara de las quimiocinas inflamatorias con las patologías inflamatorias destructivas ha subrayado la importancia de las quimiocinas y sus receptores como dianas terapéuticas importantes. Básicamente, todas las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias tienen una dependencia fundamental de las quimiocinas y sus receptores.

Patogenia del VIH

Aunque no se relacionan con una disfunción inflamatoria o inmunitaria, en la actualidad, se sabe que los receptores de quimiocinas son esenciales en la patogenia del VIH[88]. En particular, el receptor de quimiocinas CCR5 es el principal correceptor (junto con CD4) para la infección inicial por cepas de VIH con tropismo M[89]. Este descubrimiento se asocia con la observación de que las personas con linfocitos T que hiperproducen ligandos para este receptor han mostrado generalmente un tiempo más prolongado para la conversión de la infección por el VIH al sida totalmente declarado[90]. En la actualidad, se sabe que esto se debe directamente a que estas quimiocinas compiten con el VIH por su unión al CCR5. Además, las personas homocigotas para un polimorfismo en CCR5 denominado Δ32 son prácticamente refractarias a la infección por el VIH[91]. Este polimorfismo provoca la deleción de 32 pares de bases del locus genómico del CCR5, lo que da lugar a un receptor truncado inactivo. El polimorfismo surgió en habitantes del norte de Europa; en la actualidad, en personas de ascendencia noreuropea, está presente con una frecuencia del 15% de heterocigosidad y del 1% de homocigosidad[92]. Existe cierta confusión sobre el papel preciso *in vivo* de CCR5, porque las personas homocigotas para su inactivación no presentan deficiencias inmunológicas ni inflamatorias francas. De hecho, en publicaciones esporádicas, se sugiere que presentan unas respuestas inflamatorias reducidas en varias enfermedades, como la artritis reumatoide[93] y la EM[94].

Sin embargo, se sabe que las personas que son homocigotas para la inactivación de CCR5 son más propensas a desarrollar una encefalitis mortal en respuesta a la infección por el virus del Nilo occidental[95-97]. Por tanto, es probable que CCR5 desempeñe unos papeles muy específicos al menos en el contexto de las infecciones encefalíticas víricas.

Hay que destacar, en contraste con las enfermedades inflamatorias, que la actuación farmacológica dirigida sobre CCR5 ha tenido un gran éxito, y un bloqueante farmacológico de alta calidad denominado *maraviroc*[98] está aprobado para su uso como fármaco anti-VIH. Además de CCR5, otro correceptor prominente del VIH, CXCR4, interviene más adelante en la evolución *in vivo* de la enfermedad[99]. A medida que el virus evoluciona *in vivo,* desarrolla la capacidad de interactuar tanto con CCR5 como con CXCR4 y, al final, exclusivamente con CXCR4. El cambio al uso de CXCR4 es el desencadenante del desarrollo del sida totalmente declarado[100,101]. No se sabe por qué las personas no se pueden infectar directamente por el virus dependiente de CXCR4 y CCR5 sigue siendo casi exclusivamente el receptor requerido para la entrada viral.

Cáncer

Las quimiocinas también son contribuyentes principales a la oncogénesis[102,103]. Esta contribución comienza en los puntos muy iniciales del proceso oncogénico y varios estudios han demostrado que los sucesos genómicos oncogénicos son inductores potentes de la expresión de quimiocinas[104,105]. Es probable que esto sea una consecuencia de la respuesta de las células al estrés del suceso oncogénico por el envío de señales de «rescate». Estas quimiocinas tienen importancia patológica, pues reclutan subtipos de leucocitos, como macrófagos, que contribuyen directamente a la promoción tumoral[106]. Hasta la fecha, muchas citocinas se han implicado en el desarrollo del cáncer. En las metástasis, en la actualidad hay datos significativos que indican que varios cánceres usan receptores de quimiocinas para migrar a sus destinos metastáticos[107-109].

De forma global, las quimiocinas y sus receptores pueden ser dianas terapéuticas importantes en el cáncer.

Conclusión

En resumen, las quimiocinas son reguladores clave de la migración *in vivo* de los leucocitos. Constituyen una familia específica de los vertebrados y bioquímicamente definida, y desempeñan funciones biológicas y patológicas esenciales. Por tanto, son dianas terapéuticas importantes, sobre todo en el contexto de las enfermedades inflamatorias.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Wilkinson PC, Newman I: Chemoattractant activity of IL-2 for human lymphocytes: a requirement for the IL-2 receptor beta-chain, *Immunology* 82(1):134-139, 1994.
2. Komai-Koma M, Gracie JA, Wei X-q, et al: Chemoattraction of human T cells by IL-18, *J Immunol* 170(2):1084-1090, 2003.
3. Wahl SM, Hunt DA, Wakefield LM, et al: Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production, *P Natl Acad Sci USA* 84(16):5788-5792, 1987.
4. Rot A, von Andrian UH: Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokinese grammar for immune cells, *Annu Rev Immunol* 22:891-928, 2004.
5. Rajarathnam K, Sykes BD, Dewald B, et al: Disulfide bridges in interleukin-8 probed using non-natural disulfide analogues: dissocia-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tion of roles in structure from function, *Biochemistry* 38(24):7653-7658, 1999, Epub 1999/07/01.
6. Fernandez EJ, Lolis E: Structure, function, and inhibition of chemokines, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42(1):469-499, 2002.
7. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al: A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif, *Nature* 385(6617):640-644, 1997, Epub 1997/02/13.
8. Matloubian M, David A, Engel S, et al: A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo, *Nat Immunol* 1(4):298-304, 2000, Epub 2001/03/23.
9. Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, et al: Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1), *J Biol Chem* 276(41):37993-38001, 2001, Epub 2001/08/10.
10. Baird JW, Nibbs RJ, Komai-Koma M, et al: ESkine, a novel beta-chemokine, is differentially spliced to produce secretable and nuclear targeted isoforms, *J Biol Chem* 274(47):33496-33503, 1999.
11. Nibbs RJ, Graham GJ: CCL27/PESKY: a novel paradigm for chemokine function, *Expert Opin Biol Ther* 3(1):15-22, 2003.
12. Zlotnik A, Yoshie O: Chemokines: a new classification system and their role in immunity, *Immunity* 12(2):121-127, 2000.
13. Mantovani A: The chemokine system: redundancy for robust outputs, *Immunol Today* 20(6):254-257, 1999.
14. Homey B, Alenius H, Muller A, et al: CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation, *Nat Med* 8(2):157-165, 2002, Epub 2002/02/01.
15. Kunkel EJ, Campbell JJ, Haraldsen G, et al: Lymphocyte CC chemokine receptor 9 and epithelial thymus-expressed chemokine (TECK) expression distinguish the small intestinal immune compartment: epithelial expression of tissue-specific chemokines as an organizing principle in regional immunity, *J Exp Med* 192(5):761-768, 2000, Epub 2000/09/07.
16. Lapidot T, Dar A, Kollet O: How do stem cells find their way home? *Blood* 106(6):1901-1910, 2005.
17. Lapidot T, Petit I: Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells, *Exp Hematol* 30(9):973-981, 2002.
18. Wright DE, Bowman EP, Wagers AJ, et al: Hematopoietic stem cells are uniquely selective in their migratory response to chemokines, *J Exp Med* 195(9):1145-1154, 2002.
19. Bachelerie F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, et al: International union of pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors, *Pharmacol Rev* 66(1):1-79, 2014.
20. Schall TJ, Proudfoot AE. Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors. *Nat Rev Immunol*. 11(5):355-363.
21. Viola A, Luster AD: Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:171-197, 2008.
22. Schall TJ, Proudfoot AEI: Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors, *Nat Rev Immunol* 11(5):355-363, 2011.
23. Steen A, Larsen O, Thiele S, et al: Biased and G protein-independent signaling of chemokine receptors, *Front Immunol* 5:277, 2014.
24. Dyer DP, Medina-Ruiz L, Bartolini R, et al: Chemokine receptor redundancy and specificity are context dependent, *Immunity* 50(2):378-389, 2019.
25. Jorgensen AS, Rosenkilde MM, Hjorto GM: Biased signaling of G protein-coupled receptors—from a chemokine receptor CCR7 perspective, *Gen Comp Endocrinol* 258:4-14, 2018, Epub 2017/07/12.
26. Bachelerie F, Graham GJ, Locati M, et al: New nomenclature for atypical chemokine receptors, *Nat Immunol* 15(3):207-208, 2014.
27. Bachelerie F, Graham GJ, Locati M, et al: An atypical addition to the chemokine receptor nomenclature: IUPHAR Review 15, *Br J Pharmacol* 172(16):3945-3949, 2015, Epub 2015/05/12.
28. Nibbs RJB, Graham GJ: Immune regulation by atypical chemokine receptors, *Nat Rev Immunol* 13(11):815-829, 2013.
29. Middleton J, Neil S, Wintle J, et al: Transcytosis and surface presentation of IL-8 by venular endothelial cells, *Cell* 91(3):385-395, 1997.
30. Rot A: Contribution of Duffy antigen to chemokine function, *Cytokine Growth Factor Rev* 16(6):687-694, 2005.
31. Duchene J, Novitzky-Basso I, Thiriot A, et al: Atypical chemokine receptor 1 on nucleated erythroid cells regulates hematopoiesis, *Nat Immunol* 18(7):753-761, 2017.
32. Nomiyama H, Osada N, Yoshie O: A family tree of vertebrate chemokine receptors for a unified nomenclature, *Dev Comp Immunol* 35(7):705-715, 2011.
33. Fra AM, Locati M, Otero K, et al: Cutting edge: scavenging of inflammatory CC chemokines by the promiscuous putatively silent chemokine receptor D6, *J Immunol* 170(5):2279-2282, 2003.
34. Weber M, Blair E, Simpson CV, et al: The chemokine receptor D6 constitutively traffics to and from the cell surface to internalize and degrade chemokines, *Mol Biol Cell* 15(5):2492-2508, 2004.
35. Hoffmann F, Mueller W, Schuetz D, et al: Rapid uptake and degradation of CXCL12 depend on CXCR7 carboxyl-terminal serine/threonine residues, *J Biol Chem* 287(34):28362-28377, 2012.
36. Naumann U, Cameroni E, Pruenster M, et al. CXCR7 functions as a scavenger for CXCL12 and CXCL11, *PloS One* 5(2):e9175.
37. Bryce SA, Wilson RA, Tiplady EM, et al: ACKR4 on stromal cells Scavenges CCL19 to enable CCR7-dependent trafficking of APCs from inflamed skin to lymph nodes, *J Immunol* 196(8):3341-3353, 2016, Epub 2016/03/16.
38. Graham GJ: D6 and the atypical chemokine receptor family: novel regulators of immune and inflammatory processes, *Eur J Immunol* 39(2):342-351, 2009.
39. Martinez de la Torre Y, Locati M, Buracchi C, et al: Increased inflammation in mice deficient for the chemokine decoy receptor D6, *Eur J Immunol* 35(5):1342-1346, 2005.
40. Graham GJ: D6/ACKR2, *Front Immunol* 6:280, 2015, Epub 2015/06/23.
41. Jamieson T, Cook DN, Nibbs RJ, et al: The chemokine receptor D6 limits the inflammatory response in vivo, *Nat Immunol* 6(4):403-411, 2005.
42. Madigan J, Freeman DJ, Menzies F, et al: Chemokine scavenger D6 is expressed by trophoblasts and aids the survival of mouse embryos transferred into allogeneic recipients, *J Immunol* 184(6):3202-3212, 2010.
43. Martinez de la Torre Y, Buracchi C, Borroni EM, et al: Protection against inflammation- and autoantibody-caused fetal loss by the chemokine decoy receptor D6, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(7):2319-2324, 2007.
44. Lee KM, Danuser R, Stein JV: The chemokine receptors ACKR2 and CCR2 reciprocally regulate lymphatic vessel density, *Embo J* 33(21):2564-2580, 2014, Epub 2014/10/02.
45. Wilson GJ, Hewit KD, Pallas KJ, et al: Atypical chemokine receptor ACKR2 controls branching morphogenesis in the developing mammary gland, *Development* 144(1):74-82, 2017, Epub 2016/11/27.
46. Burns JM, Summers BC, Wang Y, et al: A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development, *J Exp Med* 203(9):2201-2213, 2006.
47. Boidajipour B, Mahabaleshwar H, Kardash E, et al: Control of chemokine-guided cell migration by ligand sequestration, *Cell* 132(3):463-473, 2008.
48. Sierro F, Biben C, Martinez-Munoz L, et al: Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(37):14759-14764, 2007.
49. Townson JR, Nibbs RJ: Characterization of mouse CCX-CKR, a receptor for the lymphocyte-attracting chemokines TECK/mCCL25, SLC/mCCL21 and MIP-3beta/mCCL19: comparison to human CCX-CKR, *Eur J Immunol* 32(5):1230-1241, 2002.
50. Ulvmar MH, Werth K, Braun A, et al: The atypical chemokine receptor CCRL1 shapes functional CCL21 gradients in lymph nodes, *Nat Immunol* 15(7):623-630, 2014.
51. Lucas B, White AJ, Ulvmar MH, et al: CCRL1/ACKR4 is expressed in key thymic microenvironments but is dispensable for T lymphopoiesis at steady state in adult mice, *Eur J Immunol* 45(2):574-583, 2015, Epub 2014/12/19.

52. Bajoghli B: Evolution and function of chemokine receptors in the immune system of lower vertebrates, *Eur J Immunol* 43(7):1686-1692, 2013.
53. Bird S, Tafalla C: Teleost chemokines and their receptors, *Biology* 4(4):756-784, 2015.
54. DeVries ME, Kelvin AA, Xu L, et al: Defining the origins and evolution of the chemokine/chemokine receptor system, *J Immunol* 176(1):401-415, 2006, Epub 2005/12/21.
55. Doitsidou M, Reichman-Fried M, Stebler J, et al: Guidance of primordial germ cell migration by the chemokine SDF-1, *Cell* 111(5):647-659, 2002.
56. Ara T, Nakamura Y, Egawa T, et al: Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(9):5319-5323, 2003.
57. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, et al: Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development, *Nature* 393(6685):595-599, 1998.
58. Ma Q, Jones D, Borghesani PR, et al: Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice, *P Natl Acad Sci USA* 95(16):9448-9453, 1998.
59. Killian ECO, Birkholz DA, Artinger KB: A role for chemokine signaling in neural crest cell migration and craniofacial development, *Dev Biol* 333(1):161-172, 2009.
60. Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, et al: The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract, *Nature* 393(6685):591-594, 1998.
61. Molyneaux KA, Zinszner H, Kunwar PS, et al: The chemokine SDF1/CXCL12 and its receptor CXCR4 regulate mouse germ cell migration and survival, *Development* 130(18):4279-4286, 2003.
62. Valentin G, Haas P, Gilmour D: The chemokine SDF1a coordinates tissue migration through the spatially restricted activation of Cxcr7 and Cxcr4b, *Curr Biol* 17(12):1026-1031, 2007.
63. Valentin G, Haas P, Gilmour D: The chemokine SDF1a coordinates tissue migration through the spatially restricted activation of Cxcr7 and Cxcr4b, *Current Biology* 17(12):1026-1031, 2007.
64. Nourshargh S, Alon R: Leukocyte migration into inflamed tissues, *Immunity* 41(5):694-707, 2014.
65. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated, *Nat Rev Immunol* 7:678, 2007.
66. Alon R, Ley K: Cells on the run: shear-regulated integrin activation in leukocyte rolling and arrest on endothelial cells, *Curr Opin Cell Biol* 20(5):525-532, 2008.
67. Montresor A, Toffali L, Constantin G, et al: Chemokines and the signaling modules regulating integrin affinity, *Front Immunol* 3:127, 2012.
68. Handel TM, Johnson Z, Crown SE, et al: Regulation of protein function by glycosaminoglycans—as exemplified by chemokines, *Annu Rev Biochem* 74(1):385-410, 2005.
69. Proudfoot AEI: Chemokines and glycosaminoglycans, *Front Immunol* 6:246, 2015.
70. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER: The structure and function of the endothelial glycocalyx layer, *Annu Rev Biomed Eng* 9(1):121-167, 2007.
71. Bao X, Moseman EA, Saito H, et al: Endothelial heparan sulfate controls chemokine presentation in recruitment of lymphocytes and dendritic cells to lymph nodes, *Immunity* 33(5):817-829, 2010.
72. Forster R, Braun A, Worbs T: Lymph node homing of T cells and dendritic cells via afferent lymphatics, *Trends in Immunology* 33(6):271-280, 2012.
73. Forster R, Schubel A, Breitfeld D, et al: CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs, *Cell* 99(1):23-33, 1999.
74. Worbs T, Mempel TR, Bolter J, et al: CCR7 ligands stimulate the intranodal motility of T lymphocytes in vivo, *J Exp Med* 204(3):489-495, 2007.
75. Gerard C, Rollins BJ: Chemokines and disease, *Nat Immunol* 2(2):108-115, 2001.
76. Haringman JJ, Ludikhuize J, Tak PP: Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann Rheum Dis* 63(10):1186-1194, 2004.
77. Koch AE: Chemokines and their receptors in rheumatoid arthritis: future targets? *Arthritis Rheum* 52(3):710-721, 2005.
78. Robinson E, Keystone EC, Schall TJ, et al: Chemokine expression in rheumatoid arthritis (RA): evidence of RANTES and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 beta production by synovial T cells, *Clin Exp Immunol* 101(3):398-407, 1995.
79. Homey B: Chemokines and chemokine receptors as targets in the therapy of psoriasis, *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3(2):169-174, 2004.
80. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, et al: The cytokine and chemokine network in psoriasis, *Clin Dermatol* 25(6):568-573, 2007.
81. Godiska R, Chantry D, Dietsch GN, et al: Chemokine expression in murine experimental allergic encephalomyelitis, *J Neuroimmunol* 58(2):167-176, 1995.
82. Zhang GX, Baker CM, Kolson DL, et al: Chemokines and chemokine receptors in the pathogenesis of multiple sclerosis, *Mult Scler* 6(1):3-13, 2000.
83. Forster R, Davalos-Misslitz AC, Rot A: CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance, *Nat Rev Immunol* 8(5):362-371, 2008.
84. Chantry D, Burgess LE: Chemokines in allergy, *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 1(1):109-116, 2002.
85. Schuh JM, Blease K, Kunkel SL, et al: Chemokines and cytokines: axis and allies in asthma and allergy, *Cytokine Growth Factor Rev* 14(6):503-510, 2003.
86. Barlic J, Murphy PM: Chemokine regulation of atherosclerosis, *J Leukoc Biol* 82(2):226-236, 2007.
87. Braunersreuther V, Mach F, Steffens S: The specific role of chemokines in atherosclerosis, *Thromb Haemost* 97(5):714-721, 2007.
88. Broder CC, Collman RG: Chemokine receptors and HIV, *J Leukoc Biol* 62(1):20-29, 1997.
89. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5, *Nature* 381(6584):667-673, 1996.
90. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, et al: Identification of RANTES, MIP-1α, and MIP-1β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells, *Science* 270(5243):1811-1815, 1995.
91. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al: Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene, *Nature* 382(6593):722-725, 1996.
92. Novembre J, Galvani AP, Slatkin M: The geographic spread of the CCR5 Δ32 HIV-resistance allele, *PLOS Biol* 3(11):e339, 2005.
93. Prahalad S: Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Genes Immun* 7(3):264-268, 2006, Epub 2006/03/17.
94. Song GG, Lee YH: A Meta-analysis of the relation between chemokine receptor 5 delta32 polymorphism and multiple sclerosis susceptibility, *Immunol Invest* 43(4):299-311, 2014.
95. Glass W, Lim J, Cholera R, et al: Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection, *J Exp Med* 202:1087-1098, 2005.
96. Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al: CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection, *J Exp Med* 203(1):35-40, 2006.
97. Suthar MS, Diamond MS, Gale M Jr: West Nile virus infection and immunity, *Nat Rev Microbiol* 11(2):115-128, 2013.
98. Meanwell NA, Kadow JF: Drug evaluation: Maraviroc, a chemokine CCR5 receptor antagonist for the treatment of HIV infection and AIDS, *Curr Opin Investig Drugs* 8(8):669-681, 2007.
99. Oberlin E, Amara A, Bachelerie F, et al: The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1, *Nature* 382(6594):833-835, 1996.
100. Kalinkovich A, Weisman Z, Bentwich Z: Chemokines and chemokine receptors: role in HIV infection, *Immunol Lett* 68(2–3):281-287, 1999.
101. Rowland-Jones S: The role of chemokine receptors in HIV infection, *Sex Transm Infect* 75(3):148-151, 1999.
102. Balkwill F: Cancer and the chemokine network, *Nat Rev Cancer* 4(7):540-550, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

103. Balkwill FR: The chemokine system and cancer, *J Pathol* 226(2):148-157, 2012.
104. Sparmann A, Bar-Sagi D: Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis, *Cancer Cell* 6(5):447-458, 2004, Epub 2004/11/16.
105. Yi F, Jaffe R, Prochownik EV: The CCL6 chemokine is differentially regulated by c-Myc and L-Myc, and promotes tumorigenesis and metastasis, *Cancer Res* 63(11):2923-2932, 2003, Epub 2003/06/05.
106. Noy R, Pollard JW: Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy, *Immunity* 41(1):49-61, 2014, Epub 2014/07/19.
107. Ben-Baruch A: Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors, *Clin Exp Metastasis* 25(4):345-356, 2008.
108. Muller A, Homey B, Soto H, et al: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis, *Nature* 410(6824):50-56, 2001.
109. Zlotnik A: Chemokines and cancer, *Int J Cancer* 119(9):2026-2029, 2006.

30 Angiogénesis

URSULA FEARON, ZOLTÁN SZEKANECZ Y DOUGLAS J. VEALE

PUNTOS CLAVE

- La angiogénesis es el brote de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.
- La angiogénesis sinovial facilita la extravasación leucocitaria hacia la articulación.
- El crecimiento y la migración de los vasos sanguíneos angiogénicos depende de la comunicación entre las células punta/tallo.
- La angiogénesis está estrechamente controlada por mediadores pro- y antiangiogénicos, que incluyen factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas y proteínas de remodelación de la matriz.
- Los cambios metabólicos de la célula endotelial determinan su destino fenotípico.

Introducción

La angiogénesis es un proceso dinámico multifásico que contribuye a los procesos fisiológicos normales, pero también es un mecanismo clave en varios cuadros patológicos que incluyen la artritis inflamatoria (AI)[1-4]. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la cual brotan nuevos capilares a partir de los vasos sanguíneos existentes. El desarrollo precoz de una red vascular profusa facilita la extravasación leucocitaria a la articulación, además de proporcionar los nutrientes necesarios para la expansión de las células residentes. La angiogénesis está estrechamente controlada por factores tanto pro- como antiangiogénicos y está dirigida por muchos factores de crecimiento y citocinas proinflamatorias en la articulación inflamada. La activación de las células endoteliales (CE) por estímulos proangiogénicos provoca la secreción de enzimas degradativas que disuelven la membrana basal de las CE y los componentes de la matriz extracelular (MEC). La migración de las CE a través de la matriz de tejido conjuntivo da lugar a la formación de brotes capilares primarios. Esto se sigue de la proliferación de CE, migración, selección de células punta/tallo *(tip/stalk)*, elongación del brote, síntesis de membrana basal y formación de la luz.

Células endoteliales

Permeabilidad endotelial

Las CE revisten las luces de los vasos sanguíneos, por lo que separan y conectan la sangre y la MEC de la pared vascular. La función principal de las CE es contener y distribuir la sangre, facilitar el intercambio de gases y líquido, regular las cascadas de la coagulación, interactuar con los leucocitos circulantes para facilitar la inflamación, así como interactuar con las células musculares lisas/pericitos para regular el tono vascular. El endotelio interviene en muchos mecanismos homeostáticos, así como en estados patológicos[1-4]. En los estados inflamatorios, como la artritis, las CE interactúan con otros tipos celulares, incluidos los leucocitos, los fibroblastos y los pericitos. Las CE expresan muchas moléculas de adhesión celular (CAM), se adhieren a los componentes de la MEC y secretan varios mediadores inflamatorios, como citocinas, óxido nítrico (NO), prostaglandinas, endotelina 1 (ET-1) y proteasas, por lo que regulan la inflamación en el tejido circundante. Las CE también responden de forma activa a estímulos externos, pues pueden convertirse en dianas de mediadores inflamatorios producidos por los leucocitos[1-10].

El endotelio vascular experimenta cambios morfológicos durante la respuesta inflamatoria, como vasodilatación y aumento de la permeabilidad (fugas), lo que se debe a varios mecanismos como la contracción y retracción de las CE, lesión vascular mediada por leucocitos o anticuerpos anti-CE (AACE) y regeneración[1,6,11,12]. Las CE liberan mediadores vasodilatadores, como prostaciclina (PGI_2), NO, y factor activador de plaquetas (PAF)[1,2,7,13]. Entre los factores que desencadenan la permeabilidad endotelial se incluyen la histamina, la serotonina, factores del complemento, la bradicinina, los leucotrienos, el PAF y los AACE. Después de la activación de las CE por citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF, o interferón γ (IFN-γ), se produce la adhesión de las CE acompañada de reorganización del citoesqueleto[1-3,13-15].

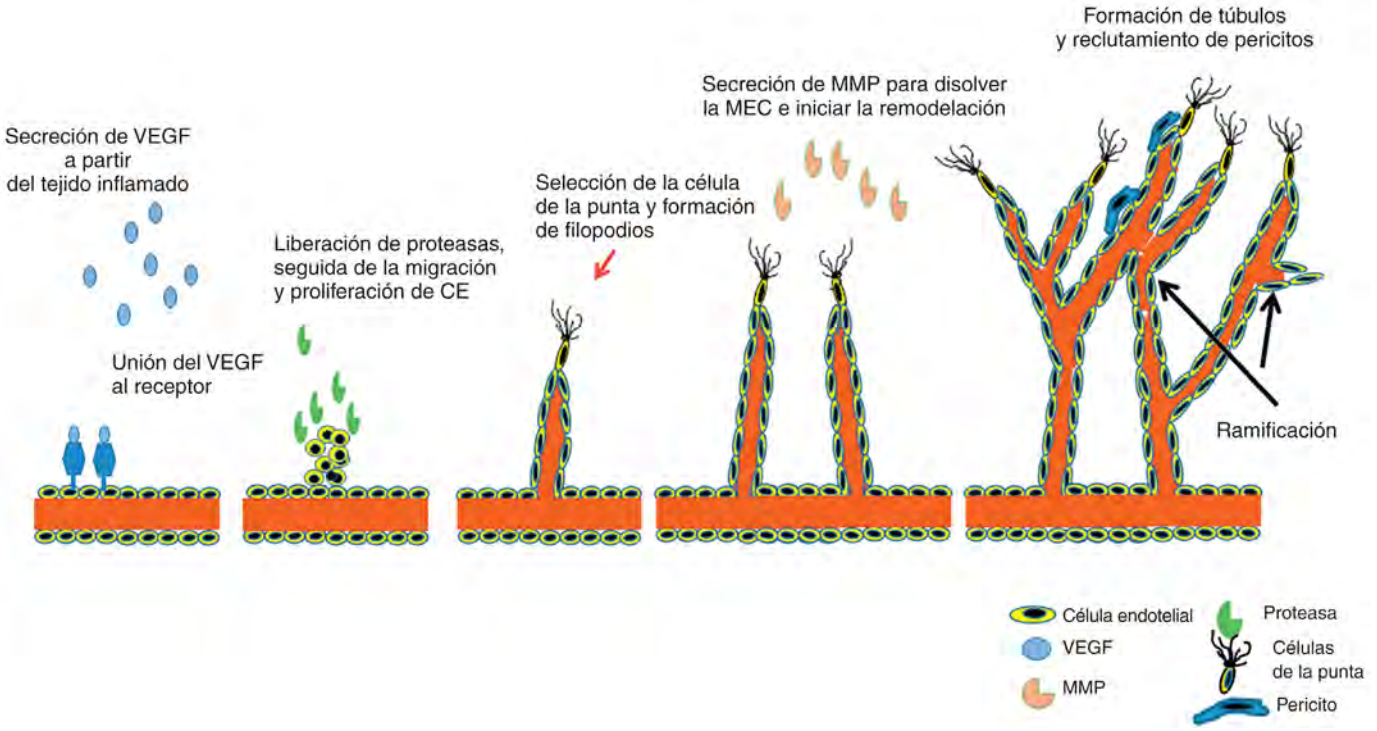
Lesión y regeneración endoteliales

En la inflamación, la lesión endotelial está causada por células inflamatorias y por mediadores solubles[3,16-18]. Varios mediadores producidos por las propias CE y otras células causan lesión endotelial. Las CE sintetizan NO, prostaglandinas, ET-1 y otras sustancias[1-3,10,18-20]. Durante la inflamación, las CE y los leucocitos producen grandes cantidades de NO[3,21], que interactúa con especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygene species*)[13,19,20]. En la lesión de la CE también intervienen las ROS y enzimas metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinase*) producidas por leucocitos inflamatorios[18,19,22-25]. La dimetilarginina asimétrica (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*) es un aminoácido producido de forma natural que circula en el plasma. El aumento de la producción de ADMA se asocia con lesión vascular, así como con enfermedades reumáticas inflamatorias[3,22,23]. La ET-1 es un péptido vasoconstrictor que activa la adhesión leucocitaria e interviene en la remodelación de la MEC y la lesión vascular[13,24].

Angiogénesis

La angiogénesis sinovial es una cascada de pasos estrechamente regulados, entre los que se incluyen la degradación enzimática de la membrana basal capilar, la activación y proliferación de las CE, la selección de células de la punta, la migración dirigida de las CE, la tubulogénesis,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



• **Fig. 30.1** Angiogénesis por brotación. Se produce y se secreta VEGF a partir del tejido inflamado. El VEGF se une (y activa) a receptores expresados en las células endoteliales que se encuentran en los vasos sanguíneos sinoviales preexistentes. La activación de las células endoteliales produce la liberación de enzimas denominadas *proteasas* que degradan la membrana basal para permitir que las células endoteliales escapen de las paredes del vaso original (progenitor). Gracias al gradiente de VEGF, se produce la selección de la célula de la punta y, a continuación, las CE proliferan hacia el estímulo angiogénico en el microambiente circundante, formando brotes sólidos que se conectan con sus vasos contiguos. Para sustentar aún más este proceso, las CE secretan enzimas MMP que degradan la matriz extracelular situada frente al vaso en brotación, lo que adapta aún más el crecimiento de los nuevos vasos en la arquitectura preexistente. A medida que el vaso se extiende, los brotes forman bucles para convertirse en una luz vascular totalmente constituida. A continuación, se reclutan pericitos para formar la capa externa del vaso sanguíneo.

la fusión vascular y la estabilización de los pericitos[25-28]. Aunque hay muchas formas diferentes de angiogénesis, como 1) brotación; 2) invaginación; 3) cooptación, y 4) mimetismo vascular, la mejor descrita en los cuadros inflamatorios es la angiogénesis por «brotación».

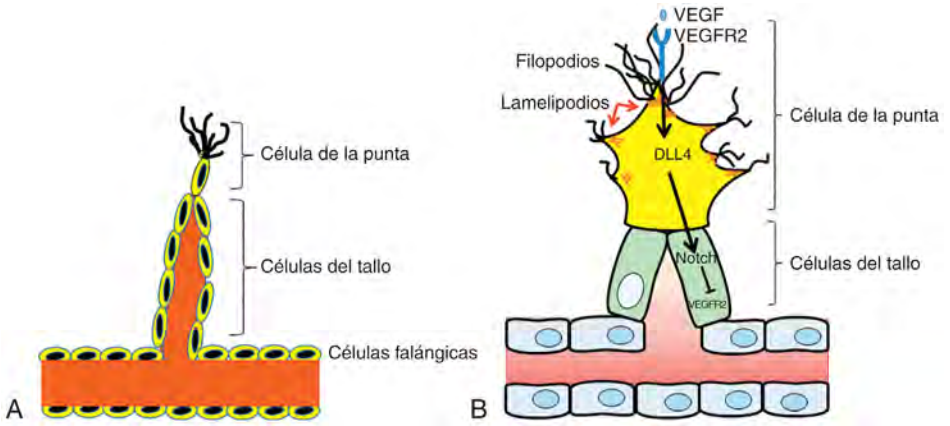
Angiogénesis por brotación

Los tejidos inflamados producen y liberan factores de crecimiento proangiogénicos (descritos más adelante), que se unen a receptores expresados en la CE de los vasos sanguíneos preexistentes próximos (fig. 30.1)[29,30]. Una vez activadas, las CE liberan enzimas denominadas *proteasas* que degradan la membrana basal circundante, lo que facilita la separación y el escape de las CE de la pared de su vaso de origen. A continuación, las CE proliferan hacia el estímulo angiogénico en el microambiente circundante, formando brotes sólidos que se conectan con sus vasos contiguos. Para sustentar aún más este proceso, las CE secretan enzimas MMP que degradan la MEC situada frente al vaso en brotación, lo que adapta aún más el crecimiento de los nuevos vasos en la arquitectura preexistente. A medida que el vaso se extiende, los brotes forman bucles para convertirse en una luz vascular totalmente constituida. A continuación, se reclutan pericitos para formar la capa externa del vaso sanguíneo. Por último, se crean uniones estrechas mediante la mayor expresión de moléculas de adhesión, seguida del depósito de la membrana basal.

Subtipos endoteliales

Los vasos sanguíneos están formados por CE relacionadas desde el punto de vista del desarrollo, pero funcionalmente distintas (fig. 30.2). Existen tres subgrupos de CE, células de la punta, células del tallo y células falángicas, que tienen distintos destinos y funciones celulares (migración, proliferación y quiescencia)[29-33]. Su función especializada es clave para el desarrollo de un vaso con un funcionamiento adecuado, que se define por su organización espacial en el microambiente inflamado y depende de las señales que percibe. Por tanto, la existencia de una respuesta coordinada por las CE es crucial para este proceso, y los tres tipos celulares de CE deben «conocer» el perfil fenotípico de sus células vecinas, lo que, a su vez, determinará su función. Para lograr un brote con un funcionamiento correcto, algunas CE migrarán (células de la punta), otras se dividirán y formarán las células seguidoras (células del tallo) y otras permanecerán quiescentes (falángicas).

El inicio de la brotación requiere que una CE responda a un estímulo y que detecte concentraciones mayores del estímulo en comparación con sus CE contiguas[34]. Esta CE se convierte en la célula de la punta en la zona de avance de la ramificación vascular y es muy polarizada y migratoria. Las células de la punta tienen una firma molecular específica caracterizada por el ligando 4 similar a Delta (DLL-4) —un ligando de Notch—, la glucoproteína de adhesión de la superficie celular CD34, el receptor de guiado del axón Unc5B, la neuropilina 1, CXCR4 y VEGFR-2/-3[35,36], cuya expresión está aumentada en las regiones vasculares de la membrana sinovial inflamada[37-40]. La formación de lamelipodios y de filopodios es esencial para el fenotipo de células de la punta. Los lamelipodios son proyecciones cortas de actina del citoesqueleto situadas en el borde de avance de la célula de la punta, mientras que los filopodios constan de protrusiones largas espiculares que se extienden más allá del borde de avance de la célula. Los lamelipodios y los filopodios analizan el ambiente, detectan gradientes de pistas de navegación e interpretan códigos mole-



● **Fig. 30.2** Subtipos de células endoteliales e inhibición lateral. (A) Los vasos sanguíneos están formados por células endoteliales (CE) relacionadas desde el punto de vista del desarrollo, pero funcionalmente distintas. Hay tres subgrupos de CE (células de la punta, células del tallo y células falángicas) que tienen distintos destinos y funciones celulares (migración, proliferación y quiescencia, respectivamente). (B) Inhibición lateral. La célula de la punta se selecciona basándose en el hecho de que detecta la máxima concentración de VEGF. La unión del VEGF al VEGFR en la célula de la punta induce la expresión de DLL-4 en dicha célula, que, a su vez, se une a Notch en la CE contigua. La activación de Notch inhibe la señalización del VEGFR, lo que hace que esta célula sea menos sensible a la estimulación por el VEGF y, por tanto, limita su capacidad de activar el DLL-4 en la célula contigua. Esto inhibe la formación de células de la punta y promueve el fenotipo de célula del tallo en esta célula. Una vez seleccionadas, las células de la punta migratorias forman extensiones de tipo lamelipodios y filopodios que crecen hacia el gradiente de VEGF, lo que refuerza aún más sus posiciones como célula de la punta. A continuación, la célula del tallo adyacente sigue a la célula de la punta que la guía y prolifera para fomentar la elongación del brote.

culares combinatorios que determinan la migración direccional de las células de la punta. Esto implica el reordenamiento del citoesqueleto de actina y la activación de la familia Rho de GTPasas, que incluye Cdc42, Rac1 y RhoA[41-46]. En respuesta a un estímulo positivo, Cdc42 induce la formación de filopodios y la polarización celular mediante la organización de los microtúbulos, Rac1 regula la formación de lamelipodios, mientras que RhoA induce la formación de fibras de estrés mediante la serina/treonina proteína cinasa asociada a Rho (ROCK), lo que promueve el movimiento anterógrado de la célula de la punta[41-46]. Los lamelipodios y los filopodios también forman puntos de adhesión focal mediante la activación de la cinasa de adhesión focal (FAK), que conecta el citoesqueleto con la MEC, lo que provoca el reordenamiento de las fibras de estrés de los filamentos de actina/miosina que traccionan de la célula hacia delante, de modo que inducen la migración. Los mediadores proinflamatorios, incluidos el TNF, la IL-17A y los agonistas del TLR, alteran la dinámica del citoesqueleto e inducen la expresión de integrinas (β1 y αvβv3), con la activación subsiguiente de Cdc42 y Rac1 *in vitro*[47-50], compatible con el aumento observado de la expresión de integrinas específicas y FAK en las regiones vasculares sinoviales de la AR[47-50]. Cuando la célula de la punta se selecciona, se impide que las CE contiguas se conviertan en células de la punta y serán células del tallo. Estas últimas proliferan para aumentar la masa y el área de superficie del vaso sanguíneo en crecimiento y, a diferencia de las células de la punta, no muestran extensiones de los filopodios[51,52]. Cuando la luz está totalmente formada y se establece el flujo de sangre, la actividad migratoria y la proliferación de las CE de la punta y del tallo se detienen y se revierten al fenotipo de CE quiescente (células falángicas)[53-55].

Inhibición lateral de las células de la punta/tallo

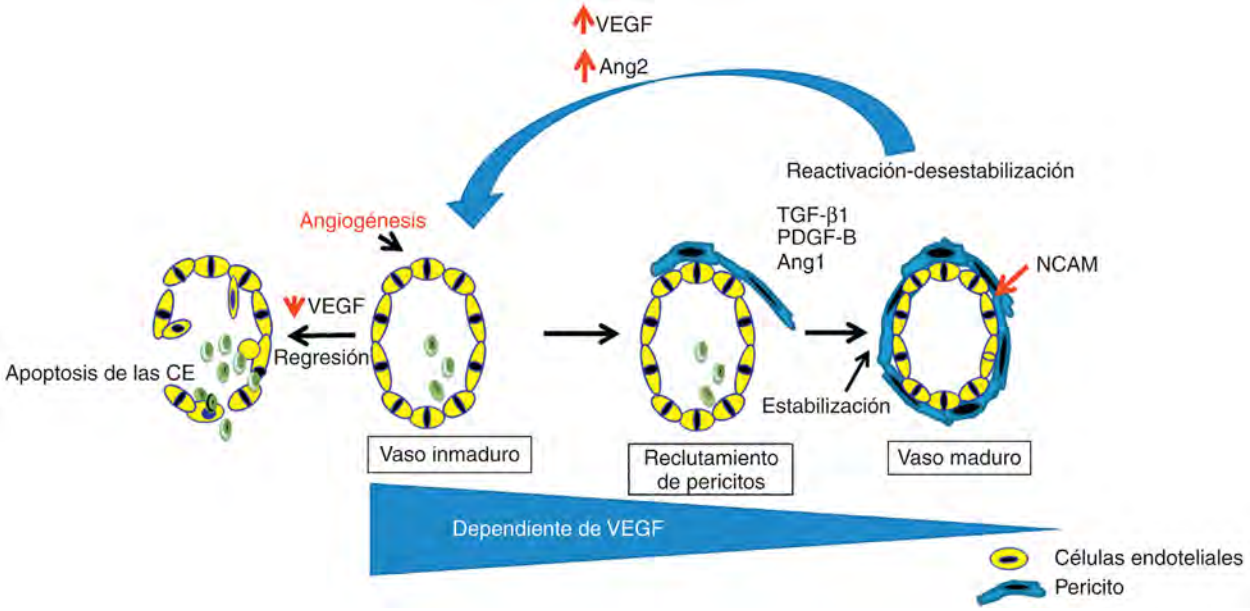
El modo en el que las CE se dirigen para convertirse en células de la punta, del tallo y falángicas depende de la comunicación entre las dos primeras, proceso dependiente a su vez de la vía de señalización de Notch (v. fig. 30.2), que desempeña un papel central en el desarrollo vascular y en la comunicación intercelular[56-59]. Los receptores Notch y sus ligandos son proteínas transmembrana, por lo que las señales Notch requieren contacto intercelular. Se han descrito cuatro receptores Notch en mamíferos, cuyos ligandos están codificados por los genes Jagged-1, 2 y similar a Delta 1, 3 y 4 (DLL-1, DLL-3, DLL-4)[60-67]. La escisión de los receptores Notch libera el dominio intracelular de Notch, que se transloca al núcleo[66,67], donde regula los genes diana subsiguientes Hrt (represores transcripcionales relacionados con Hes) y Hes (Hairy/Enhancer of Split)[57,67].

La señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el principal estimulador de la formación de células de la punta. La célula de la punta se selecciona en función del hecho de que detecta la máxima concentración de VEGF. La unión del VEGF al VEGFR en la célula de la punta induce la expresión de DLL-4 en dicha célula[68,69] (v. fig. 30.2). A su vez, DLL-4 se une a Notch en la CE contigua e inhibe la señalización del VEGFR, lo que hace que esta célula sea menos sensible a la estimulación por el VEGF y, por tanto, limita su capacidad de activar el DLL-4 en la célula contigua. Esto inhibe la formación de la célula de la punta y promueve el fenotipo de célula del tallo, lo que crea un bucle de retroalimentación que permite a la célula de la punta más adelantada mantener su posición[70]. Una vez seleccionadas, las células de la punta migratorias forman extensiones filopódicas y crecen hacia el gradiente de VEGF[71,72], lo que refuerza más su posición como «célula de la punta». La célula del tallo adyacente sigue a continuación a la célula de la punta que la guía y prolifera para fomentar la elongación del brote[72]. La expresión de Notch 1IC, su ligando DLL-4 y los componentes subsiguientes está aumentada en la membrana sinovial inflamada[37,69,73], se localiza en los vasos sanguíneos sinoviales y está regulada por la hipoxia y la acción complementaria de VEGF/Ang2[37,69,73]. Además, se cree que la señalización de Notch promueve las vías mediadas por integrina/FAK[74-76], que se sabe que están sobreexpresadas en la membrana sinovial inflamada[47-50,76].

Estabilización y madurez del vaso

Los pericitos son actores cruciales en la microcirculación, y la maduración y la estabilidad del vaso sanguíneo depende de su presencia y de su interacción con las CE. Los pericitos residen en la membrana basal, se alinean a lo largo de la pared vascular e interactúan con la CE mediante interdigitaciones directas[77]. Al nivel funcional, los pericitos intervienen en la regulación del diámetro de los vasos sanguíneos, la permeabilidad de los vasos, la proliferación de las CE, la angiogénesis y el reclutamiento de leucocitos[78-81]. La iniciación de nuevos vasos sanguíneos se produce en presencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 30.3** Maduración y estabilización del vaso sanguíneo. La iniciación de nuevos vasos sanguíneos se produce en presencia de niveles elevados de VEGF y angiopoyetina 2 (Ang2), que interactúan para inducir la angiogénesis. En esta fase inicial, el vaso inmaduro es vulnerable (sin cobertura de pericicitos) y, si se elimina la presencia de VEGF y Ang2, el vaso regresa y sufre apoptosis de las CE. A medida que el vaso madura, se vuelve menos dependiente del VEGF y otros factores pasan a ser importantes, incluidos el factor de crecimiento derivado de plaquetas B, (PDGF-B/PDGFR-β), Ang1 y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), que reclutan pericitos de sostén alrededor de la pared de CE. El alineamiento próximo de las CE y los pericitos también está mediado por la molécula de adhesión de células neurales (NCAM). Si las interacciones CE/pericito no están totalmente intactas, el vaso se puede volver a exponer a niveles elevados de VEGF y Ang2, lo que puede reactivar y desestabilizar el vaso de nuevo, lo que agrava aún más la enfermedad.

de niveles elevados de VEGF y angiopoyetina 2 (Ang2), que interactúan para inducir la angiogénesis[69]. Estos dos factores presentan una expresión significativa en la membrana sinovial inflamada en fases iniciales de la enfermedad[82-85] (fig. 30.3). En esta fase inicial, el vaso inmaduro es vulnerable (sin cobertura de pericicitos) y, si se elimina la presencia de VEGF y Ang2, el vaso regresará mediante apoptosis de las CE. A medida que el vaso madura, se vuelve menos dependiente del VEGF y otros factores pasan a ser importantes, incluidas las vías de señalización prominentes como el factor de crecimiento derivado de plaquetas-B, (PDGF-B/PDGFR-β), Ang1 y el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β)[86-89], que reclutan pericitos de sostén alrededor de la pared de CE. En el contexto de la AI, existe un número significativo de vasos inmaduros en la membrana sinovial inflamada[79,80], donde se han observado interacciones incompletas CE/pericito y se asocian con hipoxia y aumento del daño oxidativo[79,90]. La alineación próxima de las CE y los pericitos también está mediada por la molécula de adhesión de células neurales (NCAM)[91], cuya falta también se ha observado en las articulaciones de la AI[79]. Si las interacciones CE/pericito no están totalmente intactas, el vaso puede reexponerse a niveles elevados de VEGF y Ang2, que pueden reactivar y desestabilizar el vaso de nuevo, lo que exacerba aún más la enfermedad. Los pericitos también influirán en la MEC local para guiar la migración endotelial mediante la modulación del depósito de proteínas de la membrana basal[92,93]. Además, las interacciones celulares CE-pericito alteran la expresión de las integrinas de unión a la MEC por ambos tipos celulares, que se requieren para la matriz recién elaborada[94]. Una vez que se han formado los tubos vasculares, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 3 (TIMP-3) derivado de los pericitos inhibe la proteolisis de las proteínas de la matriz[95].

Reguladores de la angiogénesis

Varios mediadores inflamatorios, incluidos factores de crecimiento (GF), citocinas, quimiocinas y sus receptores, ciertas CAM, así como otros mediadores pueden modular la neovascularización en la AR (tabla 30.1)[26,96-99].

Factores de crecimiento

La hipoxia es un factor patogénico principal en la angiogénesis asociada a la artritis[79]. El VEGF se induce por la hipoxia y los factores inducibles por hipoxia (HIF-1α y HIF-2α) en la AR. Las interacciones entre el VEGF y Ang1/Ang2 se han implicado en la regulación de la maduración del vaso sanguíneo[100]. Ang1 desempeña un papel crucial en el reclutamiento de pericitos y la estabilización de los vasos. Por otra parte, Ang2 ejerce un efecto antagonista que provoca la regresión del vaso, aunque en presencia de VEGF promueve el brote capilar[98-100] Se ha detectado la presencia de VEGF, HIF-1α, HIF-2α, Ang1 y Tie2 en la membrana sinovial de la AR ya en la fase muy inicial de la enfermedad[26,69,82,96]. La expresión de Ang1, Ang2 y su receptor Tie2 se correlaciona con la progresión de la enfermedad en modelos de artritis inducida por colágeno (AIC). El bloqueo de Tie2 mejora la destrucción ósea[101,102]. Los estudios han demostrado que Tie2 media la angiogénesis inducida por el receptor tipo Toll 2 (TLR-2) en la AR[103]. Otros mediadores angiogénicos, como las citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-6, IL-17, IL-18), el factor inhibidor de la migración de monocitos/macrófagos (MIF), la endotelina 1 y otros también pueden estimular la angiogénesis mediante mecanismos dependientes del VEGF[96,104]. Más recientemente, el papel del factor de transcripción GATA4 se ha implicado en la angiogénesis dependiente del VEGF que subyace a la artritis y la formación del *pannus*[105].

Otros GF implicados en la angiogénesis sinovial son el GF fibroblástico (FGF-1 y FGF-2), el GF epidérmico (EGF), el GF hepatocítico (HGF), el GF queratinocítico (KGF), el GF insulínico I (IGF-I), el GF del tejido conjuntivo (CTGF), el GF placentario (PlGF), el GF derivado de plaquetas (PDGF), así como el GF transformante β (TGF-β). Todos estos GF se han implicado en la angiogénesis sinovial

TABLA 30.1 Algunos factores angiogénicos y angiostáticos en la artritis reumatoide

	Mediadores	Inhibidores
Quimiocinas	CXCL1, CXCL5, CXCL7, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL21, CCL23, CX3CL1	CXCL4, CXCL9, CXCL10, CCL21
Moléculas de la matriz	Colágeno tipo I, fibronectina, laminina, heparina, sulfato de heparano	Trombospondina, secuencia RGD
Moléculas de adhesión celular	β_1 y β_3 integrinas, selectina E, selectina P, CD34, VCAM-1, endoglina, PECAM-1, cadherina VE, Le^y/H, MUC18, galectina 9	Secuencia RGD (ligando de integrina)
Factores de crecimiento	VEGF, bFGF, aFGF, PDGF, EGF, IGF-I, HIF-1, TGF-β[a]	TGF-β[a]
Citocinas	TNF, IL-15, IL-18, CCN1	IL-4, IL-35, IFN-α, IFN-γ
Proteasas	MMP, activadores de plasminógeno	TIMP, inhibidores del activador del plasminógeno
Otros	Angiogenina, sustancia P, prolactina	FARME, infliximab, etanercept, angiostatina, endostatina

[a]Mediadores con efectos tanto pro- como antiangiogénicos.

aFGF, factor de crecimiento de fibroblastos ácido; *bFGF,* factor de crecimiento de fibroblastos básico; *CCN1,* proteína rica en cisteína 61; *EGF,* factor de crecimiento endotelial; *FARME,* fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; *HIF-1,* factor 1 inducible por la hipoxia; *IFN,* interferón; *IGF,* factor de crecimiento similar a la insulina; *IL,* interleucina; *MMP,* metaloproteinasas de la matriz; *MUC18,* proteína 18 afín a la mucina; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *PECAM,* molécula de adhesión células plaquetoendotelial; *RGD,* arginina-glicina-aspartato; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *TIMP,* inhibidores tisulares de la metaloproteinasa; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VCAM,* molécula de adhesión celular vascular; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular.

mediante mecanismos dependientes o independientes del VEGF. Además, muchos de estos factores de crecimiento están unidos a los proteoglucanos heparina y heparán sulfato en la MEC sinovial y se movilizan por proteasas durante la neovascularización sinovial[26,96,99,104-106].

Citocinas y quimiocinas

Las citocinas proinflamatorias pueden ejercer una actividad angiogénica directa o pueden actuar indirectamente mediante vías dependientes del VEGF. Entre estos mediadores, se ha implicado en la angiogénesis sinovial a los siguientes: TNF, IL-1α y β, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, oncostatina M, MIF, factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), así como proteína rica en cisteína 61 (CCN1)[26,48,96,107,108]. Por ejemplo, el TNF induce la producción de VEGF por varios tipos celulares, como los macrófagos y las CE[109,110]. Estas moléculas inflamatorias también incrementan la expresión de otros mediadores angiogénicos, como quimiocinas, CAM y MMP, y también pueden influir en el eje Ang1/Tie2[26,48,96,107,108]. Por ejemplo, la IL-17A induce la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular en la AR, mecanismos que están mediados en parte por vías dependientes de quimiocinas y del citoesqueleto[48]. Recientemente, en un estudio se observó que el CCN1, una citocina proinflamatoria importante, promovía la producción de VEGF por los osteoblastos y aumentaba la angiogénesis en la artritis[108]. Por otra parte, algunas citocinas, como el IFN-α, el IFN-γ, la IL-4, la IL-12 y el factor inhibidor de la leucemia (LIF) suprimen la angiogénesis, sobre todo al inhibir vías dependientes del VEGF[96]. Más recientemente, se ha observado que la IL-35 inhibe la angiogénesis sinovial al bloquear la señalización del VEGF y de STAT1[111].

Varias quimiocinas y receptores de quimiocinas se han implicado en la angiogénesis que subyace a la AR[96,112,113]. La naturaleza angiogénica de la mayoría de las quimiocinas CXC se ha asociado con la secuencia de aminoácidos glutamil-leucil-arginil (ELR). Entre las quimiocinas CXC angiogénicas más relevantes que contienen ELR se incluyen CXCL1, CXCL5, CXCL7 y CXCL8[96,112-114]. En cambio, la mayoría de las quimiocinas CXC que carecen de ELR (CXCL4, CXCL9, CXCL10) inhiben la angiogénesis[112]. Sin embargo, como excepción a la regla, CXCL12 es una quimiocina angiogénica que carece del motivo ELR[26,112]. El eje CXCL12/CXCR4 tiene una importancia fundamental en la vasculogénesis, pues atrae células progenitoras endoteliales (EPC) para revestir los vasos sanguíneos recién formados[26]. Entre las quimiocinas CC, CCL2 induce la quimiotaxis de las CE *in vitro* y la angiogénesis *in vivo.* CCL23 se ha implicado en la migración de las CE vasculares y en la producción de MMP. CX_3CL1 (fractalquina) interviene tanto en la angiogénesis como en la aterosclerosis que subyace a la AR[96,113]. Entre los receptores de quimiocina, CXCR2 puede ser el más relevante para las quimiocinas CXC angiogénicas que contienen ELR, como CXCL1, CXCL5, y CXCL8 en las CE. La importancia del eje CXCL12/CXCR4 en la vasculogénesis se ha subrayado previamente. Las interacciones CCR2-CCL2 y CCR7-CCL21 también intervienen en la neovascularización sinovial[96,112]. Las quimiocinas también pueden actuar indirectamente para fomentar la angiogénesis mediante la atracción de leucocitos a la membrana sinovial inflamada, lo que induce aún más la neovascularización. Por ejemplo, CCL2 es una sustancia quimiotáctica principal de los monocitos/macrófagos, que son una fuente principal de mediadores angiogénicos. CX3CL1 (fractalquina) también recluta leucocitos y promueve la angiogénesis de forma independiente[112,113].

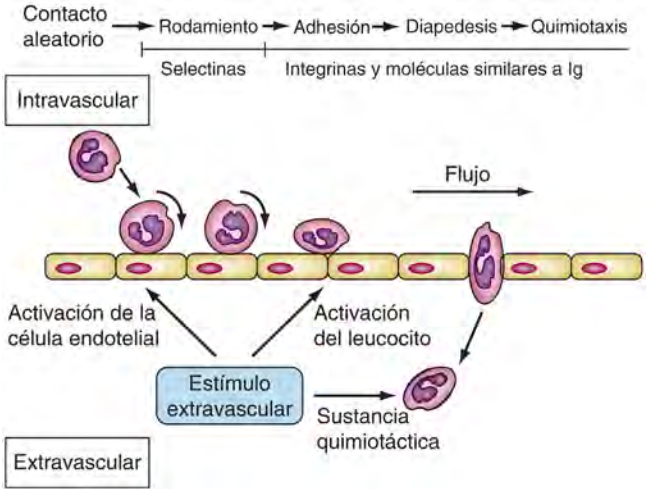
Remodelación de la matriz: papel de las moléculas de adhesión

En la remodelación de la MEC intervienen varios componentes de la MEC, CAM y proteasas, que también se han implicado en la angiogénesis inflamatoria[96,97,115,116]. Por ejemplo, el colágeno tipo I, la fibronectina, la laminina, la vitronectina, la tenascina y los proteoglucanos median, mientras que la trombospondina 1 (TSP-1) inhibe la adhesión de la CE y la neovascularización[96,115]. Como se ha descrito previamente, algunos GF se unen a proteoglucanos durante la angiogénesis[97,115]. Entre las CAM, la mayoría de las integrinas β_1 y β_3, la E-selectina, el ligando de la L-selectina CD34, los glucoconjugados relacionados con la selectina incluidos $Lewis^y$/H y MUC18, la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la CAM plaquetoendotelial 1 (PECAM-1), la endoglina y las moléculas de adhesión de unión (JAM) se expresan en la superficie de la EC y promueven la angiogénesis[26,96,97,116-118].

La evidencia reciente sugiere que las lectinas de mamíferos, como la galectina 9, se han implicado en la angiogénesis asociada a la artritis[119]. Las proteasas MMP, ADAM y ADAMTS digieren la MEC, liberan GF y otros mediadores angiogénicos y, por tanto, promueven la angiogénesis sinovial[96,97,115].

La remodelación de la MEC es un paso crítico durante el proceso de angiogénesis. Entre los factores que intervienen en la neovascularización sinovial descrita previamente, el eje TSP-1-TGF-β-CTGF es un buen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 30.4** Proceso de extravasación leucocitaria en la inflamación. Durante la adhesión y la migración transendotelial leucocitarias, se produce en primer lugar una adhesión débil inicial denominada *rodamiento.* En este paso intervienen sobre todo selectinas y sus ligandos, y da lugar a la activación de los leucocitos. En la adhesión firme intervienen sobre todo interacciones dependientes de integrinas-CAM, así como la secreción de muchas quimiocinas. Las quimiocinas atraen de forma preferente a leucocitos unidos al endotelio. Los leucocitos migran a través del lecho endotelial mediante un proceso denominado *diapedesis.*

ejemplo de interacción GF-MEC durante la angiogénesis[120]. Entre las CAM, las integrinas y sus ligandos y la E-selectina se han implicado en las interacciones célula-MEC durante la remodelación de la MEC, que tiene una importancia significativa en la angiogénesis, según se ha demostrado[26,50,96]. Entre las integrinas, la integrina αvβ3, así como el gen *ITGAV* desempeñan un papel crucial en la angiogénesis. Esta integrina se ha convertido en una diana principal para la terapia específica[26,47,96,121]. Las FAK intervienen en la señalización de la integrina αvβ3 que subyace a la inflamación sinovial y la angiogénesis[47,50] Además, las MMP y otras proteasas que digieren componentes de la MEC desempeñan un papel crucial en el proceso de remodelación[96,122,123].

Reclutamiento transendotelial de leucocitos durante la angiogénesis

Extravasación de los leucocitos en la inflamación

La adhesión de los leucocitos de la sangre periférica al endotelio da lugar al proceso de migración transendotelial leucocitaria hacia la articulación inflamada (fig. 30.4)[116,123]. Durante la adhesión y la migración transendotelial leucocitarias, en primer lugar, se produce una adhesión débil inicial, denominada *rodamiento.* En este paso intervienen sobre todo selectinas y sus ligandos, y da lugar a la activación de los leucocitos. En la adhesión firme intervienen sobre todo interacciones dependientes de integrinas, principalmente ICAM-1 y VCAM-1, así como la secreción de muchas quimiocinas. Las quimiocinas atraen de forma preferente a leucocitos unidos al endotelio. La migración transendotelial puede ser el punto de no retorno en la inflamación[116,124].

Regulación de la migración leucocitaria por quimiocinas durante la angiogénesis

Las quimiocinas pueden inducir la expresión de CAM y, por tanto, promover la adhesión celular y la angiogénesis. Por ejemplo, CCL2 regula la expresión de la integrina β_3 mediante el factor de transcripción Ets-1[125]. La estimulación de las vías dependientes de CXCR1 y CXCR2 en modelos de artritis produjo un aumento de la adhesión de los neutrófilos al endotelio[126]. Por tanto, varias quimiocinas y receptores de quimiocinas intervienen a la hora de impulsar la migración transendotelial de los leucocitos.

Como ya se ha descrito, muchas quimiocinas CXC que contienen ELR, quimiocinas CC, CX_3CL1 (fractalquina) y sus receptores se han implicado en la angiogénesis que subyace a la AR[96,112]. Las CAM pueden intervenir en la neovascularización inducida por quimiocinas. Por ejemplo, la angiogénesis puede producirse mediante integrinas β_3[126].

Hipoxia, metabolismo celular y angiogénesis

Hipoxia

La hipótesis de que la articulación inflamada es hipóxica se propuso inicialmente en función de estudios que demostraron un aumento de marcadores sustitutos de hipoxia en la cavidad sinovial o en el líquido sinovial (LS) de pacientes con AR[127,128]. Esto se confirmó en estudios posteriores en los que se usaron sondas de oxígeno específicas, que demostraron una hipoxia profunda en la membrana sinovial inflamada, con una asociación entre los niveles bajos de pO_2 y el aumento de la vascularidad sinovial, la expresión de factores de crecimiento y la lesión oxidativa, concomitante con una ausencia de expresión de NCAM[79,129,130]. Los estudios han demostrado que la hipoxia induce la expresión de VEGF, de su receptor VEGFR, de angiopoyetinas, así como de MCP-1, IL-8 y MMP de células/explantes sinoviales en condiciones de hipoxia[129]. Además, la hipoxia puede potenciar los efectos de la IL-17A, la IL-1β y el TNF sobre los mecanismos angiogénicos e invasivos en la AR mediante la activación de HIF-1α y NF-κB[131-133]. La activación de HIF-1α mediante el silenciamiento transitorio de prolil hidroxilasas (PHD) en los fibroblastos sinoviales induce la expresión de muchos mediadores proangiogénicos/inflamatorios[134]. Además, la expresión sinovial de componentes de señalización de Notch se asocia con niveles bajos de pO_2 sinovial[37] y se induce por la hipoxia y VEGF/Ang2 *in vitro*[27,69]. Curiosamente, el silenciamiento de Notch-1 inhibe la expresión de HIF-1α inducida por hipoxia, la angiogénesis, la migración/invasión de CE y la actividad de MMP-2 y MMP-9, lo que crea interacciones de señalización bidireccional complejas que regulan la angiogénesis sinovial[37].

Metabolismo celular

Ha surgido evidencia de un papel clave del metabolismo en la regulación de la inflamación, donde la proliferación y la activación rápida de las células inmunitarias y estromales requiere un cambio de su metabolismo celular desde la fosforilación oxidativa a la glucolisis[135,136]. Aunque en el contexto de la CE sinovial se sabe muy poco, los estudios en tumores han demostrado que los tres subgrupos de CE (células de la punta, del tallo y falángicas) difieren en cuanto a su energía, biomasa y requisitos redox[137-138]. Hoy en día, es evidente que los cambios metabólicos en la CE determinan su diferenciación fenotípica en células de la punta, del tallo o falángicas, de modo que las dos primeras presentan unas tasas glucolíticas mayores en comparación con las CE falángicas[139]. En la AI, los vasos sanguíneos sinoviales muestran una mayor expresión del transportador de glucosa GLUT1, de enzimas glucolíticas, de receptores de intermediarios metabólicos y de componentes de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, así como de NADPH oxidasa (NOX)[140-143]. En particular, dos enzimas glucolíticas limitantes de la velocidad (la 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bifosfatasa 3 [PFKFB3] y la hexocinasa 2 [HK2]), que regulan la angiogénesis de la CE, presentan un aumento significativo en las regiones vasculares sinoviales y median la formación de brotes inducida por el VEGF[141,142]. De hecho, los estudios sobre el cáncer han demostrado que estas enzimas glucolíticas están compartimentadas a la célula de la punta, con una expresión localizada elevada en los filopodios encargados de analizar el ambiente, lo que genera ATP con rapidez para la migración de la célula de la punta[137,139]. El bloqueo de la PFKFB3 inhibe la formación del tubo angiogénico, la secreción de mediadores proangiogénicos y vías de señalización claves en las células similares a fibroblastos de la artritis reumatoide y las CE[140]. En consonancia con estos estudios, la inhibición de PFKFB3 y/o de HK2 reduce la gravedad de la patología en modelos de enfermedad causada por angiogénesis

patogénica, como la AR, la psoriasis y la EII[137,141,142]. Recientemente, también se ha demostrado el aumento de la expresión vascular sinovial de otra enzima metabólica (glucosa-6-fosfato isomerasa, G6PI), que desempeña un papel crucial en la glucolisis y la gluconeogénesis. Los análisis de la pérdida de función de G6PI *in vitro* han demostrado la necesidad de G6PI para mediar la angiogénesis inducida por hipoxia en la AR[143]. Por último, en modelos animales de artritis, el intermediario metabólico succinato indujo angiogénesis sinovial mediante vías de HIF-1α dependientes de VEGF[144].

Actuación sobre la angiogénesis

En la actualidad, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como el rofecoxib, la dexametasona, la cloroquina, la sulfasalazina, el metotrexato, la azatioprina, la ciclofosfamida, la leflunomida, la talidomida, el tacrolimús, la minociclina y las terapias anti-TNF suprimen la angiogénesis de forma inespecífica[145-147]. El tocilizumab, un anticuerpo antirreceptor de IL-6, redujo la concentración sérica de VEGF[148] y la densidad microvascular en la AR[149]. Otra citocina que induce de forma directa e indirecta la angiogénesis sinovial es la IL-18, cuyo bloqueo disminuye la secreción de mediadores proangiogénicos a partir de las células sinoviales e inhibe la progresión de la enfermedad en un modelo de artritis inducida por colágeno[150]. Aunque los ensayos clínicos de fase 1 de anticuerpos neutralizantes humanizados dirigidos contra la IL-18pb mostraron una farmacocinética dependiente de la dosis sin efectos adversos en la AR moderada-grave, no se han realizado más ensayos[151]. Varios estudios han demostrado también que el tofacitinib (inhibidor de JAK-STAT), que está ampliamente aprobado para el tratamiento de la AR, reduce la secreción de mediadores proangiogénicos *in vitro* e *in vivo*[152,153]. Asimismo, las vías de señalización JAK-STAT también interactúan con la señalización tanto de HIF-1α como de Notch[154], además de con enzimas glucolíticas específicas[152].

Varios estudios han evaluado el bloqueo de vías angiogénicas, como el VEGF, sus receptores o las angiopoyetinas en modelos de artritis, tanto *in vitro* como *in vivo*[101,155,156]. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF[157], está aprobado para el cáncer de colon, riñón y pulmón, aunque no se ha observado que sea eficaz en la AR. Un transcrito del receptor de Tie2 soluble administrado mediante un vector adenovírico atenuó la incidencia y la gravedad en modelos de AIC[101] Una proteína antiangiogénica doble (DAAP, receptor señuelo dimérico) que se une con fuerza a Ang1, Ang2 y al VEGF, tenía mejores efectos protectores que VEGF-Trap o Tie2-Fc tanto en la inflamación como en la destrucción ósea en modelos AIC de artritis[158]. En este estudio también se demostró que la proteína DAAP tenía efectos combinados beneficiosos con TNFi, lo que sugiere que el bloqueo coordinado de las actividades angiogénicas mediante DAAP y TNFi podría ser un enfoque terapéutico prometedor para la AR.

Se han desarrollado inhibidores contra tirosina cinasas, la señalización de NF-κB, la señalización de MAPK-PI3K y la señalización de FAK[26]. El sunitinib, un inhibidor del receptor tirosina cinasa con múltiples dianas que está aprobado por la FDA para el tratamiento de cánceres específicos, inhibe la neoangiogénesis sinovial y la destrucción articular en modelos de AIC. Otros inhibidores de tirosina cinasa aprobados para el cáncer son el pazopanib y PD166866, aunque no se han evaluado en enfermedades inflamatorias[26]. Se han evaluado en estudios recientes vías del NF-κB no canónicas y se ha demostrado que los ratones con deficiencia de cinasa inductora de NF-κB (NIK) tienen una reducción de los vasos sanguíneos sinoviales, acompañada de una inflamación significativamente menor en el modelo de artritis inducida por adyuvante[159]. Los inhibidores de MAPK, incluidos el tacrolimús, el inhibidor de ERK FR180204 y un inhibidor de p38 reducen la proliferación y la migración de las CE, así como la secreción de factores de crecimiento, e inhiben la lesión radiográfica en modelos animales de artritis[26]. A pesar de estos datos, muchos de estos inhibidores fracasaron en ensayos clínicos de AR debido a la falta de eficacia o a los efectos tóxicos.

Dado el papel de la señalización de Notch en la selección de la célula de la punta y la protrusión de filopodios, los estudios también han evaluado la actuación sobre la señalización de Notch, además de sobre las vías mediadas por integrina-FAK. La inhibición de la señalización de Notch con inhibidores de γ-secretasa y la administración de nanopartículas redujo de forma significativa la expresión de citocinas/quimiocinas y factores de crecimiento, además de atenuar la gravedad de la enfermedad en modelos animales[160,161]. Varios estudios *in vitro* han demostrado que los inhibidores de FAK (Pf-573,228 e inhibidor de FAK 14) disminuyen la migración de las CE inducida por VEGF y la formación de tubos angiogénicos. Se han desarrollado varios inhibidores de FAK, como TAE226, PF-562,271 y GSK225-6098[26], aunque estos péptidos aún se deben evaluar en ensayos clínicos. La vitaxina (MEDI-522), un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina αvβ3 que se expresa en los vasos sanguíneos sinoviales en una etapa muy precoz de la enfermedad, inhibe la angiogénesis sinovial y la gravedad de la enfermedad en modelos animales de artritis[162]. Estos estudios preclínicos llevaron a un estudio clínico de fase II en la AR; sin embargo, su eficacia era limitada[163].

Como se ha destacado anteriormente, las quimiocinas intervienen en los mecanismos proangiogénicos en la AI y muchos estudios se han centrado en el eje de señalización CXCL12–CXCR4/CXCR7. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales o los antagonistas contra CXCL12, CXCR4, o CXCR7 producen una reducción significativa del número de vasos sanguíneos, de la infiltración por linfocitos T y de la inflamación articular en varios modelos animales de artritis[26,99]. La neutralización del MIF suprime la vascularización sinovial y la tumefacción articular en la artritis experimental[164]. El milatuzumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD74), que se dirige contra CD74, un componente del receptor de MIF, está actualmente en ensayos clínicos de fase I para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) (clinicaltrials.gov). Aunque varios inhibidores farmacológicos de este eje están en ensayos clínicos de fase I-II para distintos cánceres, aún no se han evaluado en la AR.

Por último, varias vías metabólicas se han implicado en la patogenia de la enfermedad. En particular, la inhibición de PFKFB3 y HK2 redujo los mediadores angiogénicos en las células sinoviales *in vivo/ex vivo,* además de reducir la gravedad de la enfermedad en modelos animales de artritis[141-143]. Además, la actuación sobre intermediarios metabólicos como el succinato es también una vía terapéutica prometedora, en la que su acumulación celular regula la angiogénesis sinovial y la invasividad de los fibroblastos sinoviales[141].

En resumen, la angiogénesis es uno de los eventos principales en la patogenia sinovial, cuya activación facilita la infiltración leucocitaria, que da lugar a la expansión del *pannus* y la invasión articular. Muchos enfoques terapéuticos han resuelto con éxito la vascularización de la articulación artrítica en modelos preclínicos, aunque esto no se ha trasladado de forma satisfactoria a la clínica. Es probable que las nuevas estrategias dirigidas a múltiples vías o que combinen terapias antiangiogénicas con los tratamientos actuales puedan utilizarse en las terapias futuras contra la AI.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Szekanecz Z, Koch AE: Vascular endothelium and immune responses: implications for inflammation and angiogenesis, *Rheum Dis Clin North Am* 30(1):97-114, 2004.
2. Szekanecz Z, Koch AE: Endothelial cells in inflammation and angiogenesis, *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4(3):319-323, 2005.
3. Tesfamariam B, DeFelice AF: Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders, *Vascul Pharmacol* 46(4):229-237, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

4. Szekanecz Z, Koch AE: Cell-cell interactions in synovitis. Endothelial cells and immune cell migration, *Arthritis Res* 2(5):368-373, 2000.
5. Lum H, Roebuck KA: Oxidant stress and endothelial cell dysfunction, *Am J Physiol Cell Physiol* 280(4):C719-C741, 2001.
6. Savage CO: Vascular biology and vasculitis, *APMIS* Sup pl(127):37-40, 2009.
7. Pober JS, Cotran RS: Cytokines and endothelial cell biology, *Physiol Rev* 70(2):427-451, 1990.
8. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al: The clinical implications of endothelial dysfunction, *J Am Coll Cardiol* 42(7):1149-1160, 2003.
9. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, et al: Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease, *Thromb Haemost* 93(2):228-235, 2005.
10. Giannotti G, Landmesser U: Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis, *Herz* 32(7):568-572, 2007.
11. Buckley CD, Rainger GE, Nash GB, et al: Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis, *Rheumatology (Oxford)* 44(7):860-863, 2005.
12. Zhang C: The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction, *Basic Res Cardiol* 103(5):398-406, 2008.
13. Brenner BM, Troy JL, Ballermann BJ: Endothelium-dependent vascular responses. Mediators and mechanisms, *J Clin Invest* 84(5):1373-1378, 1989.
14. Joris I, Majno G, Corey EJ, et al: The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction, *Am J Pathol* 126(1):19-24, 1987.
15. Bodolay E, Csipo I, Gal I, et al: Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms, *Clin Exp Rheumatol* 22(4):409-415, 2004.
16. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J: Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 24(2):115-117, 2006.
17. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1108:349-358, 2007.
18. Varani J, Ginsburg I, Schuger L, et al: Endothelial cell killing by neutrophils. Synergistic interaction of oxygen products and proteases, *Am J Pathol* 135(3):435-438, 1989.
19. Kvietys PR, Granger DN: Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation, *Free Radic Biol Med* 52(3):556-592, 2012.
20. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM: Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets, *Curr Hypertens Rep* 12(4):267-275, 2010.
21. Gunnett CA, Lund DD, McDowell AK, et al: Mechanisms of inducible nitric oxide synthase-mediated vascular dysfunction, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(8):1617-1622, 2005.
22. Kemeny-Beke A, Gesztelyi R, Bodnar N, et al: Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters, *Joint Bone Spine* 78(2):184-187, 2011.
23. Zsuga J: [Asymmetric dimethil-arginine (ADMA) as a link between insulin resistance and atherosclerosis], *Ideggyogy Sz* 61(5–6):183-192, 2008.
24. Zouki C, Baron C, Fournier A, et al: Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor, *Br J Pharmacol* 127(4):969-979, 1999.
25. Folkman J, Watson K, Ingber D, et al: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia, *Nature* 339(6219):58-61, 1989.
26. Tas SW, Maracle CX, Balogh E, et al: Targeting of proangiogenic signalling pathways in chronic inflammation, *Nat Rev Rheumatol* 12(2):111-122, 2016.
27. Szekanecz Z, Besenyei T, Paragh G, et al: New insights in synovial angiogenesis, *Joint Bone Spine* 77(1):13-19, 2010.
28. Leblond A, Allanore Y, Avouac J: Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis, *Autoimmun Rev* 16(6):594-601, 2017.
29. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, et al: VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia, *J Cell Biol* 161(6):1163-1177, 2003.
30. Eelen G, Cruys B, Welti J, et al: Control of vessel sprouting by genetic and metabolic determinants, *Trends Endocrinol Metab* 24(12):589-596, 2013.
31. Carmeliet P, De Smet F, Loges S, et al: Branching morphogenesis and antiangiogenesis candidates: tip cells lead the way, *Nat Rev Clin Oncol* 6(6):315-326, 2009.
32. Gerhardt H, Betsholtz C: How do endothelial cells orientate? *EXS*(94):3-15, 2005.
33. Dorrell MI, Aguilar E, Friedlander M: Retinal vascular development is mediated by endothelial filopodia, a preexisting astrocytic template and specific R-cadherin adhesion, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(11):3500-3510, 2002.
34. Ruhrberg C, Gerhardt H, Golding M, et al: Spatially restricted patterning cues provided by heparin-binding VEGF-A control blood vessel branching morphogenesis, *Genes Dev* 16(20):2684-2698, 2002.
35. del Toro R, Prahst C, Mathivet T, et al: Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes, *Blood* 116(19):4025-4033, 2010.
36. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M: Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching, *Blood* 115(24):5102-5110, 2010.
37. Gao W, Sweeney C, Connolly M, et al: Notch-1 mediates hypoxia-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(7):2104-2113, 2012.
38. Schubert T, Denk A, Mägdefrau U, et al: Role of the netrin system of repellent factors on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Int J Immunopathol Pharmacol* 22(3):715-722, 2009.
39. Ikeda M, Hosoda Y, Hirose S, et al: Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of RA, *J Pathol* 191(4):426-433, 2000.
40. Paavonen K, Mandelin J, Partanen T, et al: Vascular endothelial growth factors C and D and their VEGFR-2 and 3 receptors in blood and lymphatic vessels in healthy and arthritic synovium, *J Rheumatol* 29(1):39-45, 2002.
41. Tan W, Palmby TR, Gavard J, et al: An essential role for Rac1 in endothelial cell function and vascular development, *FASEB J* 22(6):1829-1838, 2008.
42. Connolly JO, Simpson N, Hewlett L: Rac regulates endothelial morphogenesis and capillary assembly, *Mol Biol Cell* 13(7):2474-2485, 2002.
43. Caron C, DeGeer J, Fournier P, et al: CdGAP/ARHGAP31, a Cdc42/Rac1 GTPase regulator, is critical for vascular development and VEGF-mediated angiogenesis, *Sci Rep* 7(6):27485, 2016.
44. Philippova M, Ivanov D, Allenspach R, et al: RhoA and Rac mediate endothelial cell polarization and detachment induced by T-cadherin, *FASEB J* 19(6):588-590, 2005.
45. Davis GE, Bayless KJ: An integrin and Rho GTPase-dependent pinocytic vacuole mechanism controls capillary lumen formation in collagen and fibrin matrices, *Microcirculation* 10(1):27-44, 2003.
46. Hoang MV, Whelan MC, Senger DR: Rho activity critically and selectively regulates endothelial cell organization during angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA* 101(7):874-947, 2004.
47. Connolly M, Veale DJ, Fearon U: Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70(7):1296-1303, 2011.
48. Moran EM, Connolly M, Gao W, et al: Interleukin-17A induction of angiogenesis, cell migration, and cytoskeletal rearrangement, *Arthritis Rheum* 63(11):3263-3273, 2011.
49. McGarry T, Veale DJ, Gao W, et al: Toll-like receptor 2 (TLR2) induces migration and invasive mechanisms in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 17:153, 2015.
50. Shahrara S, Castro-Rueda HP, Haines GK, et al: Differential expression of the FAK family kinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovial tissues, *Arthritis Res Ther* 9(5):R112, 2007.
51. Fantin A, Lampropoulou A, Gestri G, et al: NRP1 Regulates CDC42 activation to promote filopodia formation in endothelial tip cells, *Cell Rep* 11(10):1577-1590, 2015.

52. Bussmann J, Wolfe SA, Siekmann AF: Arterial-venous network formation during brain vascularization involves hemodynamic regulation of chemokine signaling, *Development* 138(9):1717-1726, 2011.
53. Eichmann A, Le Noble F, Autiero M, et al: Guidance of vascular and neural network formation, *Curr Opin Neurobiol* 15(1):108-115, 2005.
54. Iruela-Arispe ML, Davis GE: Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation, *Dev Cell* 16(2):222-231, 2009.
55. Stratman AN, Davis GE: Endothelial cell-pericyte interactions stimulate basement membrane matrix assembly: influence on vascular tube remodeling, maturation, and stabilization, *Microsc Microanal* 18(1):68-80, 2012.
56. Milner LA, Bigas A: Notch as a mediator of cell fate determination in hematopoiesis: evidence and speculation, *Blood* 93(8):2431-2448, 1999.
57. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ: Notch signaling: cell fate control and signal integration in development, *Science* 284(5415):770-776, 1999.
58. Gridley T: Notch signaling in vascular development and physiology, *Development* 134(15):2709-2718, 2007.
59. Iso T, Hamamori Y, Kedes L: Notch signaling in vascular development, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(4):543-553, 2003.
60. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C: Endothelial/pericyte interactions, *Circ Res* 97(6):512-523, 2005.
61. Li L, Huang GM, Banta AB, et al: Cloning, characterization, and the complete 56.8-kilobase DNA sequence of the human NOTCH4 gene, *Genomics* 51(1):45-58, 1998.
62. Uyttendaele H, Marazzi G, Wu G, et al: Notch4/int-3, a mammary proto-oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian Notch gene, *Development* 122(7):2251-2259, 1996.
63. Knust E, Dietrich U, Tepass U, et al: EGF homologous sequences encoded in the genome of Drosophila melanogaster, and their relation to neurogenic genes, *EMBO J* 6(3):761-766, 1987.
64. Fleming RJ, Scottgale TN, Diederich RJ, et al: The gene Serrate encodes a putative EGF-like transmembrane protein essential for proper ectodermal development in Drosophila melanogaster, *Genes Dev* 4(12A):2188-2201, 1990.
65. Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, et al: Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1, *Cell* 80(6):909-917, 1995.
66. Weinmaster G: Notch signaling: direct or what? *Curr Opin Genet Dev* 8(4):436-442, 1998.
67. Mumm JS, Kopan R: Notch signaling: from the outside in, *Dev Biol* 228(2):151-165, 2000.
68. Roca C, Adams RH: Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling, *Genes Dev* 21(20):2511-2524, 2007.
69. Gao W, Sweeney C, Walsh C, et al: Notch signalling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2, *Ann Rheum Dis* 72(6):1080-1088, 2013.
70. Hellström M, Phng LK, Hofmann JJ, et al: Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis, *Nature* 445(7129):776-780, 2007.
71. Lamalice L, Houle F, Jourdan G, et al: Phosphorylation of tyrosine 1214 on VEGFR2 is required for VEGF-induced activation of Cdc42 upstream of SAPK2/p38, *Oncogene* 23(2), 2004, 434-4.
72. Hoang MV, Whelan MC, Senger DR: Rho activity critically and selectively regulates endothelial cell organization during angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(7):1874-1879, 2004.
73. Choe JY, Hun Kim J, Park KY, et al: Activation of dickkopf-1 and focal adhesion kinase pathway by tumour necrosis factor α induces enhanced migration of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 55(5):928-938, 2016.
74. D'Souza B, Miyamoto A, Weinmaster G: The many facets of Notch ligands, *Oncogene* 27(38):5148-5167, 2008.
75. Redmond L, Ghosh A: The role of Notch and Rho GTPase signaling in the control of dendritic development, *Curr Opin Neurobiol* 11(1):111-117, 2001.
76. Nam EJ, Sa KH, You DW, et al: Up-regulated transforming growth factor beta-inducible gene h3 in rheumatoid arthritis mediates adhesion and migration of synoviocytes through alpha v beta3 integrin: regulation by cytokines, *Arthritis Rheum* 54(9):2734-2744, 2006.
77. Tilton RG, Kilo C, Williamson JR: Pericyte-endothelial relationships in cardiac and skeletal muscle capillaries, *Microvasc Res* 18(3):325-335, 1979.
78. Hirschi KK, D'Amore PA: Pericytes in the microvasculature, *Cardiovasc Res* 32(4):687-698, 1996.
79. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, et al: Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 62(3):711-721, 2010.
80. Izquierdo E, Cañete JD, Celis R, et al: Immature blood vessels in rheumatoid synovium are selectively depleted in response to anti-TNF therapy, *PLoS One* 4(12), 2009.
81. Ayres-Sander CE, Lauridsen H, Maier CL, et al: Transendothelial migration enables subsequent transmigration of neutrophils through underlying pericytes, *PLoS One* 8(3), 2013.
82. Fearon U, Griosios K, Fraser A, et al: Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis, *J Rheumatol* 30(2):260-268, 2003.
83. Fraser A, Fearon U, Reece R, et al: Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis, *Arthritis Rheum* 44(9):2024-2028, 2001.
84. van de Sande MG, de Launay D, de Hair MJ, et al: Local synovial engagement of angiogenic TIE-2 is associated with the development of persistent erosive rheumatoid arthritis in patients with early arthritis, *Arthritis Rheum* 65(12):3073-3083, 2013.
85. Salvador G, Sanmartí R, Gil-Torregrosa B, et al: Synovial vascular patterns and angiogenic factors expression in synovial tissue and serum of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 45(8):966-971, 2006.
86. Li LY, Barlow KD, Metheny-Barlow LJ: Angiopoietins and Tie2 in health and disease, *Pediatr Endocrinol Rev* 2(3), 2005, 399-40.
87. Biel NM, Siemann DW: Targeting the Angiopoietin-2/Tie-2 axis in conjunction with VEGF signal interference, *Cancer Lett* 380(2):525-533, 2016.
88. Folkman J, D'Amore PA: Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 87(7):1153-1155, 1996.
89. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P: Basic and therapeutic aspects of angiogenesis, *Cell* 146(6):873-887, 2011.
90. Balogh E, Veale DJ, McGarry T, et al: Oxidative stress impairs energy metabolism in primary cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 20(1):95, 2018.
91. Xian X, Håkansson J, Ståhlberg A, et al: Pericytes limit tumor cell metastasis, *J Clin Invest* 116(3):642-651, 2006.
92. Davis GE: Angiogenesis and proteinases: influence on vascular morphogenesis, stabilization and regression, *Drug Discov Today Dis Models* 8(1):13-20, 2011.
93. Stratman AN, Malotte KM, Mahan RD, et al: Pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly stimulates endothelial basement membrane matrix formation, *Blood* 114(24):5091-5101, 2009.
94. Davis GE, Norden PR, Bowers SL: Molecular control of capillary morphogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease, *Connect Tissue Res* 56(5):392-402, 2015.
95. Saunders WB, Bohnsack BL, Faske JB, et al: Coregulation of vascular tube stabilization by endothelial cell TIMP-2 and pericyte TIMP-3, *J Cell Biol* 175(1):179-191, 2006.
96. Szekanecz Z, Koch AE: Mechanisms of Disease: angiogenesis in inflammatory diseases, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(11):635-643, 2007.
97. Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease, *Nat Med* 1(1):27-31, 1995.
98. Veale DJ, Fearon U: Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(5):941-947, 2006.
99. Maracle CX, Tas SW: Inhibitors of angiogenesis: ready for prime time? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(4):637-649, 2014.
100. Asahara T, Chen D, Takahashi T, et al: Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization, *Circ Res* 83(3):233-240, 1998.
101. Chen Y, Donnelly E, Kobayashi H, et al: Gene therapy targeting the Tie2 function ameliorates collagen-induced arthritis and protects against bone destruction, *Arthritis Rheum* 52(5):1585-1594, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

102. Malik NM, Jin P, Raatz Y, et al: Regulation of the angiopoietin-Tie ligand-receptor system with a novel splice variant of Tie1 reduces the severity of murine arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 49(10):1828-1839, 2010.
103. Saber T, Veale DJ, Balogh E, et al: Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis, *PLoS One* 6(8):e23540, 2011.
104. Shibuya M: Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis, *BMB Rep* 41(4):278-286, 2008.
105. Jia W, Wu W, Yang D, et al: GATA4 regulates angiogenesis and persistence of inflammation in rheumatoid arthritis, *Cell Death Dis* 9(5):503, 2018.
106. Colville-Nash PR, Willoughby DA: Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential, *Mol Med Today* 3(1):14-23, 1997.
107. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al: Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev* 10(10):595-598, 2011.
108. Chen CY, Su CM, Hsu CJ, et al: CCN1 promotes vegf production in osteoblasts and induces endothelial progenitor cell angiogenesis by inhibiting mir-126 expression in rheumatoid arthritis, *J Bone Miner Res* 32(1):34-45, 2017.
109. Yoshida S, Ono M, Shono T, et al: Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis, *Mol Cell Biol* 17(7):4015-4023, 1997.
110. Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, et al: Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha, *Nature* 329(6140):630-632, 1987.
111. Wu S, Li Y, Yao L, et al: Interleukin-35 inhibits angiogenesis through STAT1 signalling in rheumatoid synoviocytes, *Clin Exp Rheumatol* 36(2):223-227, 2018.
112. Szekanecz Z, Koch AE: Chemokines and angiogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 13(3):202-208, 2001.
113. Szekanecz Z, Koch AE: Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 12(1):5-13, 2016.
114. Koch AE, Volin MV, Woods JM, et al: Regulation of angiogenesis by the C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in the rheumatoid joint, *Arthritis Rheum* 44(1):31-40, 2001.
115. Madri JA, Pratt BM: Endothelial cell-matrix interactions: in vitro models of angiogenesis, *J Histochem Cytochem* 34(1):85-91, 1986.
116. Agarwal SK, Brenner MB: Role of adhesion molecules in synovial inflammation, *Curr Opin Rheumatol* 18(3):268-276, 2006.
117. Isozaki T, Amin MA, Ruth JH, et al: Fucosyltransferase 1 mediates angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(8):2047-2058, 2014.
118. Naik TU, Naik MU, Naik UP: Junctional adhesion molecules in angiogenesis, *Front Biosci* 13:258-262, 2008.
119. O'Brien MJ, Shu Q, Stinson WA, et al: A unique role for galectin-9 in angiogenesis and inflammatory arthritis, *Arthritis Res Ther* 20(1):31, 2018.
120. Rico MC, Rough JJ, Del Carpio-Cano FE, et al: The axis of thrombospondin-1, transforming growth factor beta and connective tissue growth factor: an emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis, *Curr Vasc Pharmacol* 8(3):338-343, 2009.

Bibliografía

1. Szekanecz Z, Koch AE: Vascular endothelium and immune responses: implications for inflammation and angiogenesis, *Rheum Dis Clin North Am* 30(1):97-114, 2004.
2. Szekanecz Z, Koch AE: Endothelial cells in inflammation and angiogenesis, *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4(3):319-323, 2005.
3. Tesfamariam B, DeFelice AF: Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders, *Vascul Pharmacol* 46(4):229-237, 2007.
4. Szekanecz Z, Koch AE: Cell-cell interactions in synovitis. Endothelial cells and immune cell migration, *Arthritis Res* 2(5):368-373, 2000.
5. Lum H, Roebuck KA: Oxidant stress and endothelial cell dysfunction, *Am J Physiol Cell Physiol* 280(4):C719-C741, 2001.
6. Savage CO: Vascular biology and vasculitis, *APMIS* Sup pl(127):37-40, 2009.
7. Pober JS, Cotran RS: Cytokines and endothelial cell biology, *Physiol Rev* 70(2):427-451, 1990.
8. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al: The clinical implications of endothelial dysfunction, *J Am Coll Cardiol* 42(7):1149-1160, 2003.
9. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, et al: Circulating endothelial cells.Biomarker of vascular disease, *Thromb Haemost* 93(2):228-235, 2005.
10. Giannotti G, Landmesser U: Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis, *Herz* 32(7):568-572, 2007.
11. Buckley CD, Rainger GE, Nash GB, et al: Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis, *Rheumatology (Oxford)* 44(7):860-863, 2005.
12. Zhang C: The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction, *Basic Res Cardiol* 103(5):398-406, 2008.
13. Brenner BM, Troy JL, Ballermann BJ: Endothelium-dependent vascular responses. Mediators and mechanisms, *J Clin Invest* 84(5):1373-1378, 1989.
14. Joris I, Majno G, Corey EJ, et al: The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction, *Am J Pathol* 126(1):19-24, 1987.
15. Bodolay E, Csipo I, Gal I, et al: Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms, *Clin Exp Rheumatol* 22(4):409-415, 2004.
16. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J: Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 24(2):115-117, 2006.
17. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1108:349-358, 2007.
18. Varani J, Ginsburg I, Schuger L, et al: Endothelial cell killing by neutrophils. Synergistic interaction of oxygen products and proteases, *Am J Pathol* 135(3):435-438, 1989.
19. Kvietys PR, Granger DN: Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation, *Free Radic Biol Med* 52(3):556-592, 2012.
20. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM: Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets, *Curr Hypertens Rep* 12(4):267-275, 2010.
21. Gunnett CA, Lund DD, McDowell AK, et al: Mechanisms of inducible nitric oxide synthase-mediated vascular dysfunction, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(8):1617-1622, 2005.
22. Kemeny-Beke A, Gesztelyi R, Bodnar N, et al: Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters, *Joint Bone Spine* 78(2):184-187, 2011.
23. Zsuga J: [Asymmetric dimethil-arginine (ADMA) as a link between insulin resistance and atherosclerosis], *Ideggyogy Sz* 61(5–6):183-192, 2008.
24. Zouki C, Baron C, Fournier A, et al: Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor, *Br J Pharmacol* 127(4):969-979, 1999.
25. Folkman J, Watson K, Ingber D, et al: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia, *Nature* 339(6219):58-61, 1989.
26. Tas SW, Maracle CX, Balogh E, et al: Targeting of proangiogenic signalling pathways in chronic inflammation, *Nat Rev Rheumatol* 12(2):111-122, 2016.
27. Szekanecz Z, Besenyei T, Paragh G, et al: New insights in synovial angiogenesis, *Joint Bone Spine* 77(1):13-19, 2010.
28. Leblond A, Allanore Y, Avouac J: Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis, *Autoimmun Rev* 16(6):594-601, 2017.
29. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, et al: VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia, *J Cell Biol* 161(6):1163-1177, 2003.
30. Eelen G, Cruys B, Welti J, et al: Control of vessel sprouting by genetic and metabolic determinants, *Trends Endocrinol Metab* 24(12):589-596, 2013.
31. Carmeliet P, De Smet F, Loges S, et al: Branching morphogenesis and antiangiogenesis candidates: tip cells lead the way, *Nat Rev Clin Oncol* 6(6):315-326, 2009.
32. Gerhardt H, Betsholtz C: How do endothelial cells orientate? *EXS*(94):3-15, 2005.
33. Dorrell MI, Aguilar E, Friedlander M: Retinal vascular development is mediated by endothelial filopodia, a preexisting astrocytic template and specific R-cadherin adhesion, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(11):3500-3510, 2002.
34. Ruhrberg C, Gerhardt H, Golding M, et al: Spatially restricted patterning cues provided by heparin-binding VEGF-A control blood vessel branching morphogenesis, *Genes Dev* 16(20):2684-2698, 2002.
35. del Toro R, Prahst C, Mathivet T, et al: Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes, *Blood* 116(19):4025-4033, 2010.
36. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M: Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching, *Blood* 115(24):5102-5110, 2010.
37. Gao W, Sweeney C, Connolly M, et al: Notch-1 mediates hypoxia-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(7):2104-2113, 2012.
38. Schubert T, Denk A, Mägdefrau U, et al: Role of the netrin system of repellent factors on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Int J Immunopathol Pharmacol* 22(3):715-722, 2009.
39. Ikeda M, Hosoda Y, Hirose S, et al: Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of RA, *J Pathol* 191(4):426-433, 2000.
40. Paavonen K, Mandelin J, Partanen T, et al: Vascular endothelial growth factors C and D and their VEGFR-2 and 3 receptors in blood and lymphatic vessels in healthy and arthritic synovium, *J Rheumatol* 29(1):39-45, 2002.
41. Tan W, Palmby TR, Gavard J, et al: An essential role for Rac1 in endothelial cell function and vascular development, *FASEB J* 22(6):1829-1838, 2008.
42. Connolly JO, Simpson N, Hewlett L, et al: Rac regulates endothelial morphogenesis and capillary assembly, *Mol Biol Cell* 13(7):2474-2485, 2002.
43. Caron C, DeGeer J, Fournier P, et al: CdGAP/ARHGAP31, a Cdc42/Rac1 GTPase regulator, is critical for vascular development and VEGF-mediated angiogenesis, *Sci Rep* 7(6):27485, 2016.
44. Philippova M, Ivanov D, Allenspach R, et al: RhoA and Rac mediate endothelial cell polarization and detachment induced by T-cadherin, *FASEB J* 19(6):588-590, 2005.
45. Davis GE, Bayless KJ: An integrin and Rho GTPase-dependent pinocytic vacuole mechanism controls capillary lumen formation in collagen and fibrin matrices, *Microcirculation* 10(1):27-44, 2003.
46. Hoang MV, Whelan MC, Senger DR: Rho activity critically and selectively regulates endothelial cell organization during angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA* 101(7):874-947, 2004.
47. Connolly M, Veale DJ, Fearon U: Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70(7):1296-1303, 2011.
48. Moran EM, Connolly M, Gao W, et al: Interleukin-17A induction of angiogenesis, cell migration, and cytoskeletal rearrangement, *Arthritis Rheum* 63(11):3263-3273, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49. McGarry T, Veale DJ, Gao W, et al: Toll-like receptor 2 (TLR2) induces migration and invasive mechanisms in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 17:153, 2015.
50. Shahrara S, Castro-Rueda HP, Haines GK, et al: Differential expression of the FAK family kinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovial tissues, *Arthritis Res Ther* 9(5):R112, 2007.
51. Fantin A, Lampropoulou A, Gestri G, et al: NRP1 Regulates CDC42 Activation to Promote Filopodia Formation in Endothelial Tip Cells, *Cell Rep* 11(10):1577-1590, 2015.
52. Bussmann J, Wolfe SA, Siekmann AF: Arterial-venous network formation during brain vascularization involves hemodynamic regulation of chemokine signaling, *Development* 138(9):1717-1726, 2011.
53. Eichmann A, Le Noble F, Autiero M, et al: Guidance of vascular and neural network formation, *Curr Opin Neurobiol* 15(1):108-115, 2005.
54. Iruela-Arispe ML, Davis GE: Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation, *Dev Cell* 16(2):222-231, 2009.
55. Stratman AN, Davis GE: Endothelial cell-pericyte interactions stimulate basement membrane matrix assembly: influence on vascular tube remodeling, maturation, and stabilization, *Microsc Microanal* 18(1):68-80, 2012.
56. Milner LA, Bigas A: Notch as a mediator of cell fate determination in hematopoiesis: evidence and speculation, *Blood* 93(8):2431-2448, 1999.
57. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ: Notch signaling: cell fate control and signal integration in development, *Science* 284(5415):770-776, 1999.
58. Gridley T: Notch signaling in vascular development and physiology, *Development* 134(15):2709-2718, 2007.
59. Iso T, Hamamori Y, Kedes L: Notch signaling in vascular development, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(4):543-553, 2003.
60. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C: Endothelial/pericyte interactions, *Circ Res* 97(6):512-523, 2005.
61. Li L, Huang GM, Banta AB, et al: Cloning, characterization, and the complete 56.8-kilobase DNA sequence of the human NOTCH4 gene, *Genomics* 51(1):45-58, 1998.
62. Uyttendaele H, Marazzi G, Wu G, et al: Notch4/int-3, a mammary proto-oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian Notch gene, *Development* 122(7):2251-2259, 1996.
63. Knust E, Dietrich U, Tepass U, et al: EGF homologous sequences encoded in the genome of Drosophila melanogaster, and their relation to neurogenic genes, *EMBO J* 6(3):761-766, 1987.
64. Fleming RJ, Scottgale TN, Diederich RJ, et al: The gene Serrate encodes a putative EGF-like transmembrane protein essential for proper ectodermal development in Drosophila melanogaster, *Genes Dev* 4(12A):2188-2201, 1990.
65. Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, et al: Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1, *Cell* 80(6):909-917, 1995.
66. Weinmaster G: Notch signaling: direct or what? *Curr Opin Genet Dev* 8(4):436-442, 1998.
67. Mumm JS, Kopan R: Notch signaling: from the outside in, *Dev Biol* 228(2):151-165, 2000.
68. Roca C, Adams RH: Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling, *Genes Dev* 21(20):2511-2524, 2007.
69. Gao W, Sweeney C, Walsh C, et al: Notch signalling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2, *Ann Rheum Dis* 72(6):1080-1088, 2013.
70. Hellström M, Phng LK, Hofmann JJ, et al: Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis, *Nature* 445(7129):776-780, 2007.
71. Lamalice L, Houle F, Jourdan G, et al: Phosphorylation of tyrosine 1214 on VEGFR2 is required for VEGF-induced activation of Cdc42 upstream of SAPK2/p38, *Oncogene* 23(2):434-444, 2004.
72. Hoang MV, Whelan MC, Senger DR: Rho activity critically and selectively regulates endothelial cell organization during angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(7):1874-1879, 2004.
73. Choe JY, Hun Kim J, Park KY, et al: Activation of dickkopf-1 and focal adhesion kinase pathway by tumour necrosis factor α induces enhanced migration of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 55(5):928-938, 2016.
74. D'Souza B, Miyamoto A, Weinmaster G: The many facets of Notch ligands, *Oncogene* 27(38):5148-5167, 2008.
75. Redmond L, Ghosh A: The role of Notch and Rho GTPase signaling in the control of dendritic development, *Curr Opin Neurobiol* 11(1):111-117, 2001.
76. Nam EJ, Sa KH, You DW, et al: Up-regulated transforming growth factor beta-inducible gene h3 in rheumatoid arthritis mediates adhesion and migration of synoviocytes through alpha v beta3 integrin: regulation by cytokines, *Arthritis Rheum* 54(9):2734-2744, 2006.
77. Tilton RG, Kilo C, Williamson JR: Pericyte-endothelial relationships in cardiac and skeletal muscle capillaries, *Microvasc Res* 18(3):325-335, 1979.
78. Hirschi KK, D'Amore PA: Pericytes in the microvasculature, *Cardiovasc Res* 32(4):687-698, 1996.
79. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, et al: Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 62(3):711-721, 2010.
80. Izquierdo E, Cañete JD, Celis R, et al: Immature blood vessels in rheumatoid synovium are selectively depleted in response to anti-TNF therapy, *PLoS One* 4(12), 2009.
81. Ayres-Sander CE, Lauridsen H, Maier CL, et al: Transendothelial migration enables subsequent transmigration of neutrophils through underlying pericytes, *PLoS One* 8(3), 2013.
82. Fearon U, Griosios K, Fraser A, et al: Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis, *J Rheumatol* 30(2):260-268, 2003.
83. Fraser A, Fearon U, Reece R, et al: Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis, *Arthritis Rheum* 44(9):2024-2028, 2001.
84. van de Sande MG, de Launay D, de Hair MJ, et al: Local synovial engagement of angiogenic TIE-2 is associated with the development of persistent erosive rheumatoid arthritis in patients with early arthritis, *Arthritis Rheum* 65(12):3073-3083, 2013.
85. Salvador G, Sanmartí R, Gil-Torregrosa B, et al: Synovial vascular patterns and angiogenic factors expression in synovial tissue and serum of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 45(8):966-971, 2006.
86. Li LY, Barlow KD, Metheny-Barlow LJ: Angiopoietins and Tie2 in health and disease, *Pediatr Endocrinol Rev* 2(3), 2005, 399-340.
87. Biel NM, Siemann DW: Targeting the Angiopoietin-2/Tie-2 axis in conjunction with VEGF signal interference, *Cancer Lett* 380(2):525-533, 2016.
88. Folkman J, D'Amore PA: Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 87(7):1153-1155, 1996.
89. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P: Basic and therapeutic aspects of angiogenesis, *Cell* 146(6):873-887, 2011.
90. Balogh E, Veale DJ, McGarry T, et al: Oxidative stress impairs energy metabolism in primary cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 20(1):95, 2018.
91. Xian X, Håkansson J, Ståhlberg A, et al: Pericytes limit tumor cell metastasis, *J Clin Invest* 116(3):642-651, 2006.
92. Davis GE: Angiogenesis and proteinases: influence on vascular morphogenesis, stabilization and regression, *Drug Discov Today Dis Models* 8(1):13-20, 2011.
93. Stratman AN, Malotte KM, Mahan RD, et al: Pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly stimulates endothelial basement membrane matrix formation, *Blood* 114(24):5091-5101, 2009.
94. Davis GE, Norden PR, Bowers SL: Molecular control of capillary morphogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease, *Connect Tissue Res* 56(5):392-402, 2015.
95. Saunders WB, Bohnsack BL, Faske JB, et al: Coregulation of vascular tube stabilization by endothelial cell TIMP-2 and pericyte TIMP-3, *J Cell Biol* 175(1):179-191, 2006.
96. Szekanecz Z, Koch AE: Mechanisms of Disease: angiogenesis in inflammatory diseases, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(11):635-643, 2007.
97. Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease, *Nat Med* 1(1):27-31, 1995.

98. Veale DJ, Fearon U: Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(5):941-947, 2006.
99. Maracle CX, Tas SW: Inhibitors of angiogenesis: ready for prime time? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(4):637-649, 2014.
100. Asahara T, Chen D, Takahashi T, et al: Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization, *Circ Res* 83(3):233-240, 1998.
101. Chen Y, Donnelly E, Kobayashi H, et al: Gene therapy targeting the Tie2 function ameliorates collagen-induced arthritis and protects against bone destruction, *Arthritis Rheum* 52(5):1585-1594, 2005.
102. Malik NM, Jin P, Raatz Y, et al: Regulation of the angiopoietin-Tie ligand-receptor system with a novel splice variant of Tie1 reduces the severity of murine arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 49(10):1828-1839, 2010.
103. Saber T, Veale DJ, Balogh E, et al: Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis, *PLoS One* 6(8):e23540, 2011.
104. Shibuya M: Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis, *BMB Rep* 41(4):278-286, 2008.
105. Jia W, Wu W, Yang D, et al: GATA4 regulates angiogenesis and persistence of inflammation in rheumatoid arthritis, *Cell Death Dis* 9(5):503, 2018.
106. Colville-Nash PR, Willoughby DA: Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential, *Mol Med Today* 3(1):14-23, 1997.
107. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al: Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev* 10(10):595-598, 2011.
108. Chen CY, Su CM, Hsu CJ, et al: CCN1 Promotes VEGF production in osteoblasts and induces endothelial progenitor cell angiogenesis by inhibiting mir-126 expression in rheumatoid arthritis, *J Bone Miner Res* 32(1):34-45, 2017.
109. Yoshida S, Ono M, Shono T, et al: Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis, *Mol Cell Biol* 17(7):4015-4023, 1997.
110. Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, et al: Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha, *Nature* 329(6140):630-632, 1987.
111. Wu S, Li Y, Yao L, et al: Interleukin-35 inhibits angiogenesis through STAT1 signalling in rheumatoid synoviocytes, *Clin Exp Rheumatol* 36(2):223-227, 2018.
112. Szekanecz Z, Koch AE: Chemokines and angiogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 13(3):202-208, 2001.
113. Szekanecz Z, Koch AE: Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 12(1):5-13, 2016.
114. Koch AE, Volin MV, Woods JM, et al: Regulation of angiogenesis by the C-X-C chemokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in the rheumatoid joint, *Arthritis Rheum* 44(1):31-40, 2001.
115. Madri JA, Pratt BM: Endothelial cell-matrix interactions: in vitro models of angiogenesis, *J Histochem Cytochem* 34(1):85-91, 1986.
116. Agarwal SK, Brenner MB: Role of adhesion molecules in synovial inflammation, *Curr Opin Rheumatol* 18(3):268-276, 2006.
117. Isozaki T, Amin MA, Ruth JH, et al: Fucosyltransferase 1 mediates angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(8):2047-2058, 2014.
118. Naik TU, Naik MU, Naik UP: Junctional adhesion molecules in angiogenesis, *Front Biosci* 13:258-262, 2008.
119. O'Brien MJ, Shu Q, Stinson WA, et al: A unique role for galectin-9 in angiogenesis and inflammatory arthritis, *Arthritis Res Ther* 20(1):31, 2018.
120. Rico MC, Rough JJ, Del Carpio-Cano FE, et al: The axis of thrombospondin-1, transforming growth factor beta and connective tissue growth factor: an emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis, *Curr Vasc Pharmacol* 8(3):338-343, 2009.
121. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA: Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis, *Science* 264(5158):569-571, 1994.
122. Yoon SO, Park SJ, Yun CH, et al: Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis, *J Biochem Mol Biol* 36(1):128-137, 2003.
123. Szekanecz Z, Szegedi G, Koch AE: Cellular adhesion molecules in rheumatoid arthritis: regulation by cytokines and possible clinical importance, *J Investig Med* 44(4):124-135, 1996.
124. Butcher EC: Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity, *Cell* 67(6):1033-1036, 1991.
125. Stamatovic SM, Keep RF, Mostarica-Stojkovic M, et al: CCL2 regulates angiogenesis via activation of Ets-1 transcription factor, *J Immunol* 177(4):2651-2661, 2006.
126. Coelho FM, Pinho V, Amaral FA, et al: The chemokine receptors CXCR1/CXCR2 modulate antigen-induced arthritis by regulating adhesion of neutrophils to the synovial microvasculature, *Arthritis Rheum* 58(8):2329-2337, 2008.
127. Naughton DP, Haywood R, Blake DR, et al: A comparative evaluation of the metabolic profiles of normal and inflammatory knee-joint synovial fluids by high resolution proton NMR spectroscopy, *FEBS Lett* 332(3):221-225, 1993.
128. Treuhaft PS, McCarty DJ: Synovial fluid pH, lactate, oxygen and carbon dioxide partial pressure in various joint diseases, *Arthritis Rheum* 14(4):475-484, 1971.
129. Sivakumar B, Akhavani MA, Winlove CP, et al: Synovial hypoxia as a cause of tendon rupture in rheumatoid arthritis, *J Hand Surg Am* 33(1):49-58, 2008.
130. Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, et al: Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo, *Ann Rheum Dis* 69(1):1389-1395, 2010.
131. Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM: Hypoxia—a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8(3):153-162, 2012.
132. Li G, Zhang Y, Qian Y, et al: Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF-kappaB/HIF-1alpha pathway, *Mol Immunol* 53(3):227-236, 2013.
133. Lee YA, Choi HM, Lee SH, et al: Hypoxia differentially affects IL-1beta-stimulated MMP-1 and MMP-13 expression of fibroblast-like synoviocytes in an HIF-1alpha-dependent manner, *Rheumatology (Oxford)* 51(3):443-450, 2012.
134. Wu S, Nishiyama N, Kano MR, et al: Enhancement of angiogenesis through stabilization of hypoxia-inducible factor-1 by silencing prolyl hydroxylase domain-2 gene, *Mol Ther* 16(7):1227-1234, 2008.
135. Fearon U, Canavan M, Biniecka M, et al: Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 12(7):385-397, 2016.
136. Weyand CM, Goronzy JJ: Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 13(5):291-301, 2017.
137. De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, et al: Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting, *Cell* 154(3):651-663, 2013.
138. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, et al: Fatty acid carbon is essential or dNTP synthesis in endothelial cells, *Nature* 520(7546):192-197, 2015.
139. Cruys B, Wong BW, Kuchnio A, et al: Glycolytic regulation of cell rearrangement in angiogenesis, *Nat Commun* 7:12240, 2016.
140. Biniecka M, Canavan M, McGarry T, et al: Dysregulated bioenergetics: a key regulator of joint inflammation, *Ann Rheum Dis* 75(12):2192-2200, 2016.
141. Zou Y, Zeng S, Huang M, et al: Inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase suppresses fibroblast-like synoviocytes-mediated synovial inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis, *Br J Pharmacol* 174(9):893-908, 2017.
142. Bustamante MF, Oliveira PG, Garcia-Carbonell R, et al: Hexokinase 2 as a novel selective metabolic target for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 77(11):1636-1643, 2018.
143. Lu Y, Yu SS, Zong M, et al: Glucose-6-Phosphate Isomerase (G6PI) mediates hypoxia-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis, *Sci Rep* 9(7):40274, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

144. Li Y, Liu Y, Wang C, et al: Succinate induces synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through metabolic remodeling and HIF1a/VEGF axis, *Free Radic Biol Med* 26:1-14, 2018.
145. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al: Effective therapy with anti-TNF-α in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions, *Ann N Y Acad Sci* 1110:578-589, 2007.
146. Kennedy A, Ng CT, Chang TC, et al: Tumor necrosis factor blocking therapy alters joint inflammation and hypoxia, *Arthritis Rheum* 63(4):923-932, 2011.
147. Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, et al: Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor αtherapy with infliximab in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 50(5):1636-1641, 2004.
148. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al: Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy, *Mod Rheumatol* 19(1):12-19, 2009.
149. Hirohata S, Abe A, Murasawa T, et al: Differential effects of IL-6 blockade tocilizumab and TNF inhibitors on angiogenesis in synovial tissues from patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* 27(5):766-772, 2017.
150. Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, et al: Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis, *J Clin Invest* 108(12):1825-1832, 2001.
151. Tak PP, Bacchi M, Bertolino M: Pharmacokinetics of IL-18 binding protein in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis or plaque psoriasis, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 31(2):109-116, 2006.
152. McGarry T, Orr C, Wade S, et al: JAK/STAT Blockade Alters Synovial Bioenergetics, Mitochondrial Function, and Proinflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
153. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al: The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(6):1311-1316, 2015.
154. Gao W, McCormick J, Connolly M, et al: Hypoxia and STAT3 signalling interactions regulate pro-inflammatory pathways in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(6):1275-1283, 2015.
155. Sone H, Kawakami Y, Sakauchi M, et al: Neutralization of vascular endothelial growth factor prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease in mice, *Biochem Biophys Res Commun* 281(2):562-568, 2001.
156. De Bandt M, Ben Mahdi MH, Ollivier V, et al: Blockade of vascular endothelial growth factor receptor I (VEGF-RI), but not VEGF-RII, suppresses joint destruction in the K/BxN model of rheumatoid arthritis, *J Immunol* 171(9):4853-4859, 2003.
157. Wang Y, Da G, Li H, et al: Avastin exhibits therapeutic effects on collagen-induced arthritis in rat model, *Inflammation* 36(6):1460-1467, 2013.
158. Hah YS, Koh YJ, Lim HS, et al: Double-antiangiogenic protein DAAP targeting vascular endothelial growth factor A and angiopoetins attenuates collagen-induced arthritis, *Arthritis Res Ther* 15(4):R85, 2013.
159. Noort AR, van Zoest KP, Weijers EM, et al: NF-κB inducing kinase is a key regulator of inflammation-induced and tumor-associated angiogenesis, *J Pathol* 234(3):375-385, 2014.
160. Heo R, Park JS, Jang HJ, et al: Hyaluronan nanoparticles bearing γ-secretase inhibitor: in vivo therapeutic effects on rheumatoid arthritis, *J Control Release* 192:295-300, 2014.
161. Park JS, Kim SH, Kim K, et al: Inhibition of notch signalling ameliorates experimental inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(1):267-274, 2015.
162. Storgard CM, Stupack DG, Jonczyk A, et al: Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an alphavbeta3 antagonist, *J Clin Invest* 103:47-54, 1999.
163. Gerlag DM, Borges E, Tak PP, et al: Suppression of murine collagen-induced arthritis by targeted apoptosis of synovial neovasculature, *Arthritis Res* 3(6):357-361, 2001.
164. Kim KW, Kim HR: Macrophage migration inhibitory factor: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis, *Korean J Intern Med* 31(4):634-642, 2016.

31 Citocinas

IAIN B. MCINNES

PUNTOS CLAVE

- Las citocinas son péptidos esenciales para la comunicación dentro del sistema inmunitario y el intercambio de información entre las células del sistema inmunitario y las del huésped.
- Las citocinas actúan uniéndose a un receptor que, a su vez, envía una señal a la célula receptora, produciendo un cambio en la función o en el fenotipo. Estas cascadas de señales son complejas y en ellas intervienen diversos factores ambientales.
- Se conocen grandes familias de citocinas, emparentadas en su estructura, pero con una función diversa (p. ej., la superfamilia del TNF/receptores de TNF, la superfamilia de la interleucina [IL] 1 y la superfamilia de la IL-6).
- Las citocinas pueden contener subunidades compartidas, de modo que el tratamiento dirigido sobre una subunidad puede inhibir la actividad de dos citocinas específicas (p. ej., IL-12 [p35, p40], IL-23 [p19, p40]).
- El uso de las citocinas como diana terapéutica se ha mostrado eficaz en muchas enfermedades reumáticas, sobre todo para inhibir el TNF o la IL-6. En estos momentos, se investigan muchas más citocinas como dianas o sustancias terapéuticas.

Introducción

La función inmunitaria depende de las actividades biológicas de muchos pequeños mensajeros glucoproteicos, denominados *citocinas*. En su origen, se descubrieron y definieron sobre la base de su actividad funcional, pero hoy las citocinas se designan, sobre todo, por su estructura. Habitualmente, las citocinas muestran una amplia actividad funcional que no solo media en la función inmunitaria efectora y reguladora, sino que también ejerce efectos más extensos sobre multitud de tejidos y sistemas biológicos. Otras características son la capacidad de actuar sinérgicamente entre sí y de utilizar componentes de señalización compartidos[1]. Como tales, las citocinas contribuyen no solo a las defensas del huésped, sino a una serie de procesos fisiológicos y metabólicos normales. De esta manera, integran, de hecho, las defensas del huésped con las funciones metabólicas de este. El Proyecto Genoma Humano ha ayudado a descubrir numerosas citocinas y ha planteado retos considerables para resolver sus funciones respectivas y sinérgicas en tejidos complejos, tanto en estados de salud como de enfermedad. Con todo, estos conocimientos resultan esenciales ante la aplicación cada vez mayor de tratamientos clínicos dirigidos a las citocinas. En este capítulo, se revisan las características generales de la biología citocínica y las redes celulares y moleculares en las que operan las citocinas; nos centraremos en las funciones efectoras de las citocinas relevantes para la inflamación crónica y las enfermedades reumáticas.

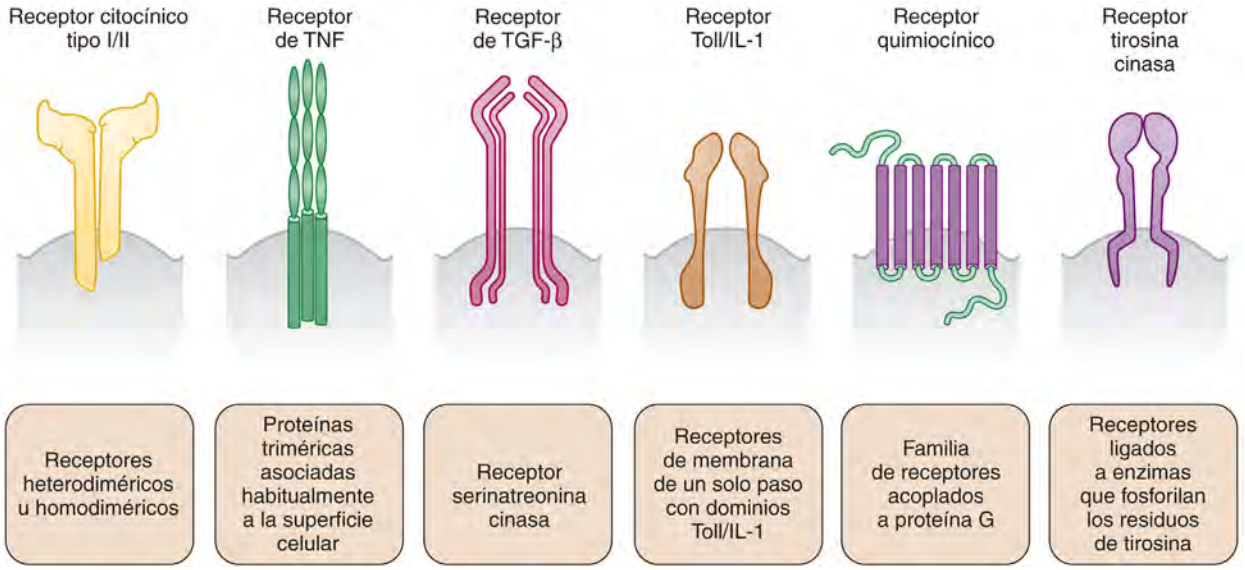
Clasificación de las citocinas

Ante la ausencia de un sistema unificado de clasificación, las citocinas se identifican de diferentes maneras: según el orden numérico de descubrimiento (IL-1 a IL-41 en la actualidad)[2], según la actividad funcional (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF] y factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), según el rol cinético o funcional en la respuesta inflamatoria (p. ej., temprana o tardía, innata o adaptativa, y proinflamatoria o antiinflamatoria), según la célula primaria de origen (p. ej., monocina = derivada de los monocitos, y linfocina = derivada de los linfocitos) y, más recientemente, según la homología estructural compartida con moléculas relacionadas. Las superfamilias de citocinas comparten una similitud de secuencia y presentan homología y cierta promiscuidad en sus sistemas receptores recíprocos (fig. 31.1). No necesariamente manifiestan una semejanza funcional. Las superfamilias de citocinas también contienen parejas reguladoras importantes de receptor-ligando en la membrana celular, que reflejan las presiones evolutivas y utilizan motivos estructurales comunes para las diversas funciones inmunitarias de los mamíferos superiores. La superfamilia del TNF/receptor de TNF[3] contiene citocinas inmunorreguladoras, del tipo de TNF, linfotoxinas, y ligandos celulares como CD40L, que media en la activación de los linfocitos B y T, y FasL (CD95), que fomenta la apoptosis. De la misma manera, la superfamilia de IL-1/receptor de IL-1[4] contiene citocinas como IL-1β, IL-1α, IL-18, IL-33 e IL-36 (α, β, γ); antagonistas de receptores, entre otros, IL-1RA, el antagonista del receptor de IL-36 e IL-38; y una citocina antiinflamatoria, en concreto IL-37, que media en las funciones fisiológicas y defensivas del huésped; no obstante, esta familia también incluye los receptores tipo Toll (TLR), una serie de moléculas mamíferas de reconocimiento de patrones con un papel crucial en el reconocimiento temprano de las especies microbianas durante las respuestas innatas.

Evaluación de la función citocínica *in vitro* e *in vivo*

Pese a que, en un origen, se identificaron a través de su bioactividad y se cuantificaron mediante bioensayo, la mayoría de las citocinas se identifican hoy a través de la unión al receptor homólogo o de la homología de secuencia en las bases génicas de datos. Se cuantifican en soluciones biológicas mediante el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas, tecnología múltiple o técnicas de plataforma meso; esta última permite medir muchas citocinas (de 25 a 360) en volúmenes pequeños y únicos de muestra (~20 µl). Las citocinas también se evalúan en sistemas experimentales por el ARN mensajero (ARNm), aplicando de ordinario métodos cuantitativos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o redes de baja densidad de Taqman (TLDA); estas últimas facilitan la identificación simultánea de numerosas citocinas en pequeñas muestras. La secuenciación del ARN también detecta las citocinas habitualmente en análisis complejos de biopsias tisulares. Sin embargo, la regulación postranscripcional de las citocinas es habitual, lo que obliga a una interpretación cuidadosa de los datos basados únicamente en el ARNm. Luego, la función se examina identificando la fuente celular de la citocina, determinando los estímulos nativos,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 31.1** Receptores citocínicos. Las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento se unen a muchos tipos de receptores en la superficie de la membrana celular. En la figura, se muestran diversas familias y ligandos representativos esenciales. Cada tipo de receptor se asocia a mecanismos característicos de señalización que orquestan e integran la respuesta celular tras la unión al ligando. *IL-1,* interleucina 1; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

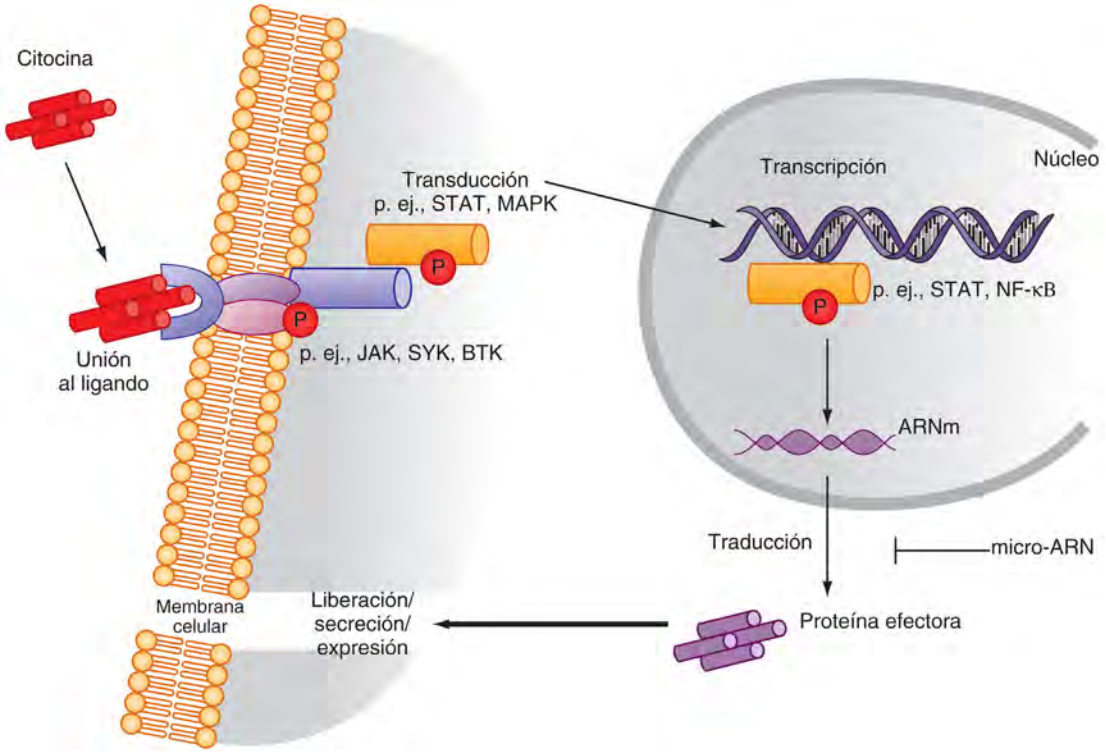
caracterizando la distribución de los receptores y averiguando la función en las células diana. Los modelos experimentales *in vivo* recurren a la adición de anticuerpos neutralizantes o receptores solubles específicos de las citocinas (a menudo, como fragmentos cristalizables o proteínas de fusión o pegiladas para prolongar la semivida y modular la interacción funcional con los leucocitos), a fin de modular la función citocínica. En este sentido, se han mostrado muy útiles los ratones con inactivación o inserción genéticamente modificada (citocina o receptor modificados mediante tecnología de células madre embrionarias) y los ratones transgénicos (sobreexpresión específica del linaje tisular/celular). Las técnicas condicionales, que toman como diana el gen (p. ej., el sistema Cre), permiten eludir las carencias embrionarias letales, o bien permiten una evaluación cinética de la contribución relativa de una citocina a la respuesta. Más aún, las recientes técnicas de microscopia multifotónica han posibilitado la evaluación adicional de la contribución de las citocinas con una orientación tisular tridimensional, así como en tiempo real *in vivo.* En condiciones normales, la función de las citocinas se examina *in vitro* con líneas celulares primarias o transformadas, estimuladas en presencia o en ausencia de citocinas recombinantes o anticuerpos anticitocínicos específicos o receptores solubles. Los métodos de inactivación génica basados en ARN de interferencia pequeños (ARNip) u oligonucleótidos antisentido también se utilizan cada vez más. Recientemente, CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas aglomeradas y espaciadas de forma regular) y TALEN (nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción) han facilitado el estudio altamente específico de la inactivación celular de las citocinas y de sus receptores.

Este enfoque general ha resultado crucial para la investigación de las enfermedades reumáticas. Los estudios de adición y neutralización de citocinas en explantes de tejido sinovial o poblaciones celulares desagregadas, explantes de condrocitos, modelos de cultivo óseo, explantes de piel y tejido renal y líneas celulares han aportado información. Entre los métodos *ex vivo* actuales se encuentran los métodos de clasificación celular activada por la fluorescencia intracelular, microscopia confocal, láser de barrido y la evaluación histológica cuantitativa con análisis automático de las imágenes. Estas modalidades, sobre todo si se aplican a estudios terapéuticos humanos de neutralización citocínica, en los que se obtienen tejidos inflamatorios a través de intervenciones terapéuticas, mejoran nuestros conocimientos sobre la función básica y patológica de las citocinas. El análisis de las muestras de biopsias sinoviales obtenidas antes y después de la administración de inhibidores de TNF, abatacept, rituximab, tocilizumab, IL-1RA, IL-10, interferón (IFN) β e inhibidor de cinasa Janus (JAK) a personas con artritis reumatoide (AR) proporciona la evidencia más robusta del éxito de este enfoque[5-7].

Receptores de citocinas

Los receptores de citocinas forman superfamilias estructuralmente relacionadas y comprenden complejos de señalización molecular de alta afinidad que facilitan la comunicación mediada por las citocinas (v. fig. 31.1). Estos complejos suelen ser estructuras heterodiméricas o heterotriméricas que utilizan receptores de reconocimiento únicos, específicos de las citocinas, junto con cadenas comunes de receptores compartidas por la superfamilia citocínica. Un ejemplo es el uso, por los miembros de la familia IL-6, del receptor con cadena γ común a IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 y la glucoproteína (gp) 130[8,9]. En otros casos, los distintos receptores emplean dominios de señalización compartidos. Muchos miembros de la familia de receptores de TNF presentan dominios de muerte homólogos. De manera similar, el dominio de señalización de IL-1 es común no solo a IL-1R, sino también a otros miembros de la superfamilia de IL-1R, como por ejemplo IL-18R, IL-33R y los TLR[4]. Los sistemas no relacionados de receptores citocínicos manifiestan una estrecha comunicación cruzada en la membrana celular que permite a la célula integrar diversos estímulos externos, optimizando las vías de señalización y la respuesta celular en tiempo real dentro de un entorno cambiante. Este mecanismo, que se ha estudiado principalmente con el sistema del receptor del factor de crecimiento epidérmico, se ha detectado también en otros miembros de la familia de señalización con la cadena γ común. Las vías de señalización que ejecutan estas respuestas se comentan en detalle en otro capítulo (v cap. 18; han adquirido una relevancia particular con la aparición de los inhibidores de JAK en reumatología).

Los receptores citocínicos operan a través de diferentes mecanismos. Los receptores de membrana, con dominios de señalización intracelular intactos, transmiten señales al núcleo de la célula diana después de que se une la citocina soluble e induce una función efectora (fig. 31.2). Los receptores de membrana pueden unirse a citocinas de la membrana celular, facilitando la comunicación cruzada entre



● **Fig. 31.2** Señalización y regulación de las citocinas. Después de la unión con el ligando, los receptores citocínicos activan una serie de moléculas señalizadoras que se asocian a la porción citoplasmática del receptor o a la membrana citoplasmática. En esta figura, se activan la cinasa Janus (JAK) o la tirosina cinasa esplénica (SYK), que, a su vez, fosforilan otras moléculas citoplasmáticas (transductor de la señal y activador de la transcripción [STAT] y proteína cinasa activada por mitógenos [MAPK]), que luego migran al núcleo y activan, de manera directa o a través de otras sustancias intermedias, la transcripción génica. Los niveles de ARN mensajero (ARNm) también se pueden regular por los micro-ARN después de la transcripción. En última instancia, las proteínas traducidas se procesan y liberan por la célula hacia el microentorno o son presentadas a otras células sobre la membrana citoplasmática. *BTK,* tirosina cinasa de Bruton; *NF-κB,* factor nuclear κB.

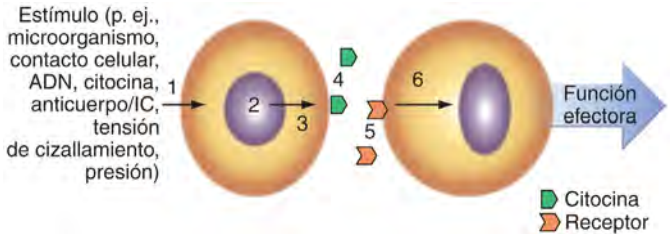
células adyacentes. Las citocinas unidas a la membrana y las solubles fomentan una función distinta en los receptores. Se conocen algunos ejemplos valiosos de interés para las enfermedades reumáticas. Así, el TNF se une con una afinidad similar al TNF-RI y al TNF-RII, pero la velocidad de disociación del primero es más lenta. El TNF soluble se disocia con rapidez del TNF-RII para unirse al TNF-RI, fomentando una señalización preferente a través de este último (paso del ligando)[3]. En cambio, durante el contacto entre una célula y otra se forman complejos estables TNF/TNF-RI y TNF/TNF-RII, que contribuyen a la señalización diferencial a través de TNF-RI y TNF-RII.

Los complejos entre los receptores de citocinas y las citocinas también pueden operar en *trans,* de manera que partes de los componentes del complejo ligando-receptor derivan de las células adyacentes. El complejo IL-15/IL-15Rα de una célula se puede unir al IL-15Rβ/γ de otra[10]. Existen también receptores solubles derivados de un procesamiento alternativo del ARNm, que genera receptores carentes de los dominios transmembrana o intracelulares, o de la escisión enzimática del receptor de la superficie celular (p. ej., TNF-R soluble [sTNF-R] e IL-1R1 soluble [sIL-1R1]). Los receptores solubles actúan antagonizando la función de las citocinas y, en consecuencia, regulando las respuestas. Los receptores solubles también pueden «preformar» complejos con la citocina y fomentar el ensamblado subsiguiente ligando-receptor en la membrana de la célula diana, potenciando su función. Los receptores solubles liberan la citocina a la membrana celular a través del paso de ligandos. La IL-6 constituye un ejemplo de particular importancia dada su función capital en una serie de enfermedades reumáticas. La IL-6 se une a un receptor heterodimérico (IL-6R y gp130) y provoca una activación celular a través de vías señalizadoras convencionales basadas en el transductor de señales y activador de la transcripción (STAT) 3. Así pues, la IL-6 activa una célula que expresa una combinación de IL-6 y gp130 a través de la señalización convencional (cis). Por otro lado, el IL-6R soluble circulante también puede formar complejos efectores funcionales gp130/IL-6R sobre cualquier célula que exprese la gp130 de membrana y, de este modo, conferir a la IL-6 circulante la capacidad de ejercer amplios efectos funcionales (señalización *trans*). Por último, hoy se admite que algunas citocinas, con capacidad propia de retención en la membrana, pueden actuar como moléculas señalizadoras (señalización inversa).

Regulación de la expresión citocínica

Las citocinas se sintetizan en el aparato de Golgi y pueden recorrer el retículo endoplasmático para ser liberadas como mediadores solubles o permanecer unidas a la membrana o ser procesadas hacia formas citosólicas que entran en el tráfico intracelular, retornando incluso hasta el núcleo, donde actúan como reguladoras de la transcripción. Las citocinas median en la función autocrina, bien a través de su liberación o expresión membranaria con unión inmediata al receptor de la célula originaria, bien desde el interior de la célula originaria. Otra posibilidad es la función paracrina de las citocinas en una comunicación celular que trasciende la establecida mediante el contacto local entre célula y célula. Sin embargo, la distancia y la cinética que propician una función eficiente[11] pueden verse limitadas por numerosos factores, como la naturaleza fisicoquímica de la propia estructura peptídica, la unión a la matriz extracelular (p. ej., al sulfato de heparano), la degradación enzimática o la presencia de receptores solubles o nuevas proteínas de unión a las citocinas en el medio inflamatorio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 31.3** Esquema de la función reguladora de las citocinas. Numerosos y diversos estímulos *(1)* fomentan la expresión de citocinas originadas a partir de una expresión génica nueva *(2)* o de la activación de una citocina ya formada *(3).* Las proteínas citocínicas se expresan luego en el citosol, sobre la membrana celular o en forma soluble en el entorno extracelular *(4).* Las citocinas se unen a receptores recíprocos que residen sobre la membrana de la célula diana o se encuentran en fase soluble *(5).* Los receptores de la membrana, tras la unión de la citocina, envían señales al núcleo de la célula receptora *(6)* para estimular una nueva expresión génica y fomentar la función efectora. Cada fase de la función citocínica ofrece un vasto potencial terapéutico. *IC,* inmunocomplejos.

Numerosos factores fomentan la expresión *in vivo* de citocinas (fig. 31.3), entre ellos el contacto entre una célula y otra, los inmunocomplejos/autoanticuerpos, la activación local del complemento, las especies microbianas y sus productos solubles (en particular a través de los TLR y los receptores tipo NOD [dominio de oligomerización de nucleótidos] [NLR]), marcadores moleculares de daño tisular (DAMP), especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, traumatismos, tensión de cizallamiento, isquemia, radiación, luz ultravioleta, componentes de la matriz extracelular, ADN (de mamíferos o microbios), proteínas del *shock* térmico, electrolitos (p. ej., K^+ por vía de los receptores P_2X7) y las propias citocinas actuando en bucles autocrinos. Algunos estímulos habituales usados *in vitro* comprenden muchos de estos factores y compuestos químicos, como ésteres de forbol, ionóforos de calcio, lectinas (p. ej., fitohemaglutinina) y anticuerpos específicos de los receptores, como anti-CD3 y anti-CD28 para la activación de linfocitos T o antiinmunoglobulina y anti-CD40 para los linfocitos B.

La regulación de las citocinas dentro de la célula se puede contemplar a varios niveles (v. fig. 31.2). La regulación transcripcional depende del reclutamiento de factores de transcripción concretos a la región promotora de citocinas. La unión del factor de transcripción permite que numerosas vías señalizadoras regulen la expresión citocínica dentro de un espectro amplio de estímulos. Varios factores de transcripción (p. ej., factor nuclear κB [NF-κB], proteína activadora [AP] 1 y factor nuclear del linfocito T activado) son cruciales para la producción de citocinas. El polimorfismo de secuencia dentro de los promotores de citocinas permite una expresión citocínica diferencial entre las personas que podría conferir una ventaja selectiva frente a las infecciones, pero también aumentar la vulnerabilidad frente a la autoinmunidad o la progresión de esta. En general, el efecto neto de los haplotipos quizá revista más importancia en el plano funcional o solo intervenga en el contexto de redes en las que los polimorfismos menores múltiples adquieren sinergia, sobre todo si se analiza su relevancia para las enfermedades. Por último, se han identificado varios micro-ARN que regulan la liberación de citocinas en el contexto de las enfermedades reumáticas[12].

La regulación postranscripcional resulta importante para establecer la longevidad de la expresión citocínica. Esta regulación opera mediante la promoción del inicio de la traducción, la estabilidad del ARNm y la poliadenilación. Los elementos ricos en AU (ARE) de las 52 o 32 regiones no traducidas (UTR) del ARNm citocínico resultan cruciales para la estabilidad[13]. Para el TNF, las proteínas reguladoras se unen a los ARE para mediar estos efectos. HuR y AUF1 ejercen efectos antagónicos, estabilizando y desestabilizando los transcritos que contienen ARE[14]. Se han identificado TIA-1 y TIAR como miembros de la familia del motivo de reconocimiento del ARN[15], que actúan como silenciadores de la traducción. Los macrófagos carentes de TIA-1 producen un exceso de TNF, mientras que los linfocitos carentes de TIA-1 muestran una liberación normal de TNF, lo que revela diferencias en la regulación del ARNm por los distintos tipos celulares[16]. De manera alternativa, las citocinas pueden generar *a priori* ARNm estable que facilita la respuesta subsiguiente rápida de los tejidos. Las 52 UTR del ARNm de la IL-15 contienen 12 tripletes AUG que reducen de manera significativa la eficiencia en la traducción de IL-15. La eliminación de esta secuencia permite la secreción de IL-15[17].

La regulación postraduccional también modula la expresión de citocinas a través de varios mecanismos. Los patrones de glucosilación son importantes para la función de las citocinas y pueden regular el tráfico intracelular[17]. Las secuencias líderes modificadas alteran el tráfico intracelular de las citocinas. Algunas citocinas se traducen sin una secuencia líder funcional. Su secreción depende de vías secretoras no convencionales que no se conocen bien. La IL-1β utiliza, entre otras vías, una vía dependiente de receptores de purinas (P_2X_7) para la liberación celular[18]. Es frecuente la activación enzimática de las citocinas, mediante la cual promoléculas no funcionales se escinden generando subunidades funcionales. Algunos ejemplos son la escisión por la caspasa 1 de la pro-IL-1β para dar IL-1β y, de manera análoga, la de pro-IL-18 para generar una especie activa de 18 kDa[19]. Este proceso organizado ocurre de manera secuencial (en el tiempo) y según la orientación dentro de la célula (en el espacio). El procesamiento de IL-1 tiene lugar dentro de un complejo proteínico del citosol llamado *inflamasoma.* Este último ha despertado un considerable interés como diana terapéutica en estados como la artritis inducida por cristales y enfermedades derivadas de las mutaciones de ciertos genes del inflamasoma (p. ej., criopirina; v. caps. 11 y 18).

Otras vías de procesamiento de las citocinas son las proteasas de serina, la proteinasa 3 y la elastasa, y los miembros de la familia de la adamalisina. Las vías de escisión enzimática operan dentro y fuera de las células proporcionando una activación extracelular de las citocinas. De forma análoga, las enzimas de la membrana celular actúan escindiendo la citocina expresada por la membrana. Los miembros de la familia de la adamalisina regulan la liberación de TNF; la enzima conversora de TNF escinde y media en la liberación de TNF y de sus receptores[20]. Existe una extensa maquinaria molecular que regula de forma rigurosa no solo la producción en la estabilidad del ARNm citocínico, sino también su traducción, expresión y distribución celulares. Se abren oportunidades, en cada uno de estos planos, para la intervención y la modulación terapéutica de las citocinas; sin embargo, hasta el momento no se ha desarrollado ningún fármaco satisfactorio mediante este enfoque.

Función efectora de las citocinas

Las citocinas poseen una función efectora pleiotrópica múltiple y potente en la respuesta inflamatoria aguda y crónica. En las tablas 31.1 a 31.8 se resumen la identidad, la especificidad por los receptores y los efectos esenciales de las citocinas conocidas de particular interés en la patogenia de la autoinmunidad e inflamación crónica humanas.

Las citocinas operan en todas las etapas de los acontecimientos iniciales fundamentales que inducen la inflamación aguda. Las células que elaboran la respuesta inmunitaria innata, como neutrófilos, linfocitos NK *(natural killer),* macrófagos, mastocitos y eosinófilos, producen y responden a las citocinas a los pocos segundos de la agresión tisular. Las citocinas fomentan la respuesta de los leucocitos a los estímulos microbianos y químicos, suprarregulan la expresión de moléculas de adhesión sobre los leucocitos migratorios y células endoteliales y amplían la liberación de especies intermedia reactivas de oxígeno, óxido nítrico, aminas vasoactivas y neuropéptidos, así como la activación de cininas y derivados del ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos, que regulan la liberación de citocinas. De manera análoga, las citocinas regulan la expresión de las moléculas de procesamiento del complemento y defensa de la membrana, receptores depuradores, NLR y TLR. Las citocinas, en particular IL-1, TNF e IL-6, resultan

TABLA 31.1 Citocinas de la superfamilia de la IL-1 que intervienen en las enfermedades reumáticas

Citocina	Tamaño (kDa)[a]	Receptores	Fuente celular principal	Funciones esenciales
IL-1β	35 (pro)	IL-1RI	Monocitos; linfocitos B; fibroblastos; condrocitos; queratinocitos	Citocina fibroblástica, quimiocina, MMP, iNOS, liberación de PG ↑
	17 (activa)	IL-1RAcP IL-1RII (señuelo)		Citocina monocítica, ROS, PG ↑ Activación osteoclástica Síntesis condrocítica de GAG ↓; iNOS, MMP y agrecanasa ↑ Expresión de moléculas de adhesión endotelial
IL-1α	35 (pro)[b]	IL-1RI	Monocitos; linfocitos B; PMN; células epiteliales; queratinocitos	Similar a la IL-1β
	17 (activa)	IL-1RAcP IL-1RII (señuelo)		Factor de crecimiento autocrino (p. ej., queratinocitos)
IL-1Ra	22	IL-1RI IL-1RAcP IL-1RII	Monocitos	Antagoniza los efectos de IL-1β e IL-1α
IL-18	23 (pro)	IL-18R	Monocitos; PMN; DC; plaquetas; células endoteliales	Polarización efectora de linfocitos T (Th1 con IL-12/Th2 con IL-4)
	18 (activa)	IL-18Rβα		Síntesis condrocítica de GAG ↓; expresión de iNOS Activación de NK; liberación de citocinas; citotoxicidad Liberación de citocinas monocíticas; expresión de moléculas de adhesión Activación de PMN; liberación de citocinas; migración Células endoteliales: proangiógeno
IL-36 (αβγ)	35	IL-1Rrp2 IL-1RAcP	Macrófagos, DC, linfocitos, células epiteliales (piel, bronquios), SSF	Activación de células inmunitarias innatas, producción de citocinas Proliferación de queratinocitos
IL-37	35	IL-18Rα	Mal definida	Función antiinflamatoria general: ratones transgénicos protegidos frente a colitis y daño por isquemia-reperfusión
IL-33	30 (pro)	ST2L	Células epiteliales; monocitos; células musculares lisas; queratinocitos	Fomenta la activación de linfocitos Th2, la activación de mastocitos y la producción de citocinas
	18 (activa)	IL-1RAcP		

[a]Las formas «pro» son escindidas hacia moléculas activas por proteasas, entre ellas, caspasa 1, calpaína, elastasa y catepsina G.

[b]Pro-IL-1α conserva la bioactividad antes de la escisión.

DC, células dendríticas; *GAG,* glucosaminoglucano; *IL,* interleucina; *iNOS,* sintasa inducible de óxido nítrico; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NK, natural killer; PG,* peptidoglucano; *PMN,* neutrófilo polimorfonuclear; *ROS,* especies reactivas de oxígeno; *SSF,* sinoviocitos similares a fibroblastos; *Th,* linfocito T cooperador.

cruciales en la respuesta de la fase aguda. Ciertas moléculas se denominan «alarminas» debido a su inducción muy rápida o expresión previa y contribución temprana y determinante al comienzo de la inflamación (p. ej., IL-33 y las proteínas de alta movilidad del grupo de la caja 1 [HMGB1]). Las tablas 31.1 a 31.8 describen la función de las citocinas expresadas durante la respuesta inflamatoria aguda.

Las citocinas modulan de manera crítica las interacciones celulares que caracterizan la inflamación crónica. Los estudios con técnicas analíticas de imagen en tiempo real, como la microscopia bifotónica y el barrido confocal, revelan una motilidad celular continuada durante la inflamación. Las lesiones inflamatorias deberían considerarse estados fluidos, en los que las diferentes células sometidas al control citocínico contribuyen de manera pasajera a subunidades funcionales organizadas —como el centro germinal ectópico, la capa de revestimiento sinovial o la nefritis intersticial renal— y siguen, no obstante, pudiendo migrar bajo el efecto de quimiocinas en la matriz extracelular (v. cap. 29). Además, las citocinas fomentan la muerte celular (apoptosis), bien mediante la retirada (p. ej., IL-2, IL-7, IL-15 e IFN tipo I), o la unión a receptores citocínicos que contienen dominios de muerte (p. ej., TNF-R1). Las citocinas contribuyen a cada etapa de la lesión inflamatoria en un equilibrio dinámico, más que de un modo estático o lineal. La inflamación crónica de las enfermedades reumáticas suele incluir actividades citocínicas que recuerdan a la respuesta inmunitaria innata y adquirida. Para mayor comodidad, se pueden analizar las citocinas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 31.2 Citocinas de la superfamilia del factor de necrosis tumoral[a] con una posible función en las enfermedades reumáticas

Citocina	Tamaño (kDa)	Receptores	Fuente celular principal	Algunas funciones
TNF	26 (pro)	TNF-RI (p55)	Monocitos; linfocitos T, B, NK; PMN; eosinófilos; mastocitos; fibroblastos; queratinocitos; células gliales; osteoblastos; músculo liso	Activación de monocitos, citocinas y PG ↑ Estimulación de PMN, apoptosis, estallido oxidativo ↑ Moléculas de adhesión a las células endoteliales, liberación de citocinas ↑; proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno ↓
		TNF-RII (p75)		MMP y citocinas ↑ Apoptosis de linfocitos T; (auto)regulación clonal; disfunción de TCR Liberación de AGL de adipocitos ↑ Efectos endocrinos: ACTH, prolactina ↑; TSH, FSH, GH ↓
LTα	22-26	TNF-RI	Linfocitos T; monocitos; fibroblastos; astrocitos; mieloma; células endoteliales; células epiteliales	Desarrollo linfático periférico
		TNF-RII		Por lo demás, bioactividades similares a las del TNF
Ligando de RANK	35	RANK	Células estromales; osteoblastos; linfocitos T	Estimula la resorción ósea a través de la maduración y activación de los osteoclastos Modulación de la interacción entre linfocitos T y DC
OPG	55	RANKL	Células estromales, osteoblastos	Receptor de señuelo soluble para RANKL
BLyS[b]	18-32	TACI BCMA	Monocitos; linfocitos T; DC	Proliferación de linfocitos B, secreción de Ig, cambio de isotipo, supervivencia
		BLyS-R		Coestimulación de linfocitos T
APRIL	—	TACI	Monocitos; linfocitos T, células tumorales	Proliferación de linfocitos B
		BCMA		Proliferación tumoral

[a]Otros miembros importantes son TRAIL, TWEAK, CD70, FasL y CD40L. Hasta hoy se han descrito, al menos, 18 miembros de la familia.

[b]También denominado *factor activador de linfocitos B* perteneciente a la familia del TNF (BAFF).

ACTH, corticotropina; *AGL,* ácidos grasos libres; *APRIL,* ligando inductor de proliferación; *BCMA,* proteína de maduración de los linfocitos B; *BLyS,* proteína estimuladora de los linfocitos B; *DC,* células dendríticas; *FSH,* hormona foliculoestimulante; *GH,* hormona del crecimiento; *Ig,* inmunoglobulina; *LT,* linfotoxina; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NK, natural killer; OPG,* osteoprotegerina; *PG,* peptidoglucano; *PMN,* neutrófilo polimorfonuclear; *RANKL,* receptor activador del ligando NF-κB; *TACI,* activador transmembrana y modulador del calcio y ligando de ciclofilina; *TCR,* receptor del linfocito T; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TRAIL,* ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF; *TSH,* tirotropina; *TWEAK,* inductor leve de la apoptosis afín al TNF.

según su efecto sobre las subpoblaciones celulares y las interacciones celulares (v. fig. 31.2, que describe el papel de la actividad citocínica en una lesión incipiente o crónica). Es imprescindible recordar que las citocinas pueden surtir efectos pro- y antiinflamatorios, que dependen del tiempo y del contexto de su expresión.

Los linfocitos T dependen de la función citocínica en cada etapa de su desarrollo, desde la maduración a partir de células madre de la médula ósea hasta la educación tímica, la determinación funcional y la maduración tras la exposición primaria o secundaria al antígeno. Esta última reviste una importancia crucial porque la reeducación de las respuestas fenotípicas de los linfocitos T se puede lograr alterando el medio citocínico ambiental. Las interacciones entre los receptores de los linfocitos T y los péptidos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) durante el contacto entre el linfocito T y la célula dendrítica dependen de la expresión de moléculas coestimuladoras y citocinas locales que determinan el resultado funcional (v. tablas 31.3 y 31.4). La IL-12, en presencia de la IL-18, fomenta el desarrollo fenotípico de tipo 1, caracterizado, en última instancia, por linfocitos T cooperadores (Th) efectores tipo I productores de IFN-γ[21]. El IFN-γ impulsa la estimulación y activación de los macrófagos y la expresión de moléculas de adhesión y facilita la formación de granulomas y la destrucción microbiana. Sin embargo, el IFN-γ desempeña una misión compleja en la destrucción tisular, y se han obtenido datos contradictorios en modelos de inflamación de ratones carentes de IFN-γ o carentes de receptores de IFN-γ. El IFN-γ podría retrasar, en última instancia, la destrucción tisular, reduciendo quizá la activación osteoclástica[22].

Las subpoblaciones de linfocitos T que secretan predominantemente IL-17A (células efectoras Th17), junto con IL-22 y TNF son cruciales en varias enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos tipo 17 ($CD4^+$ o $CD8^+$) se producen en presencia de IL-6 y del factor de crecimiento transformante (TGF) β, se expanden por efecto de la IL-1β y la IL-23 y son antagonizados por IL-25 (IL-17E), IL-10 y por IFN-γ. Se ha demostrado que la diferenciación de los linfocitos tipo 17 es bastante dinámica y plástica en términos de potencial patológico. La IL-17A proporciona una vía directa y rápida hacia la lesión tisular a través de medios como el reclutamiento y la activación de neutrófilos, la activación de condrocitos, la activación de queratinocitos, la activación de osteoclastos y la activación de sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF)[23]. Otras estirpes, como las células linfoides innatas, probablemente también contribuyan a la patogenia mediante la expresión

TABLA 31.3 Citocinas asociadas de forma predominante con una función efectora sobre los linfocitos T[a]

Citocina	Tamaño (kDa)	Receptores	Fuente celular principal	Funciones esenciales
Interferón tipo II				
IFN-γ	20-25	IFN-γR	Linfocitos Th/c1; linfocitos NK; linfocitos γδT; linfocitos B; macrófagos/DC	Activación de macrófagos, función de las DC como presentadoras de antígeno ↑ Moléculas de adhesión endotelial ↑ Expresión de moléculas MHC clase II ↑ Crecimiento de linfocitos T ↓; antagoniza las respuestas Th2 Resorción ósea ↓; síntesis fibroblástica de colágeno
Familia de la hélice 4α				
IL-2	15	IL-2Rα	Linfocitos Th/c; linfocitos NK	División de los linfocitos T; maduración; liberación de citocinas; citotoxicidad
		Cadena γ de IL-2/15Rβ		Liberación de citocinas de los linfocitos NK; citotoxicidad; activación de monocitos Apoptosis linfocítica ↓
IL-4	20	IL-4Rα/ cadena γ	Linfocitos Th/c (Th2); linfocitos NK	Diferenciación, maduración de Th2, apoptosis ↓
		IL-4Rα/ IL-13R1		Maduración de linfocitos B; cambio de isotipo (IgE) Migración de eosinófilos, apoptosis ↓ Activación endotelial; expresión de moléculas de adhesión
IL-5	Monómero 25	IL-5Rα	Linfocitos Th/c2; linfocitos NK; mastocitos; células epiteliales	Diferenciación de linfocitos B; producción de inmunoglobulinas (IgA)
	Homodímero 50	IL-5Rβ		Diferenciación y activación de eosinófilos Maduración de Th/c
Familia de IL-17[b]				
IL-17A/F	20-30	IL-17R	Linfocitos T (Th17); fibroblastos	Liberación de quimiocinas, liberación de citocinas fibroblásticas, liberación de MMP ↑ Osteoclastogénesis; hematopoyesis Síntesis condrocítica de GAG ↓ Producción leucocítica de citocinas ↑
IL-25 (IL-17E)	20-30	IL-17R	Linfocitos Th2	Liberación de citocinas Th2; síntesis de IgA e IgE por los linfocitos B; eosinofilia; hiperplasia de células epiteliales

[a]Otra citocina derivada de los linfocitos T, de posible relevancia, es IL-13, de los linfocitos Th2 y NK2.

[b]La familia de IL-17 también contiene IL-17B e IL-17C, cuyas funciones concretas no están por ahora claras.

DC, células dendríticas; *GAG,* glucosaminoglucano; *IFN,* interferón; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NK, natural killer; Th/c,* linfocito T cooperador/citotóxico.

de IL-17. Se están realizando ensayos clínicos con éxito en diversas enfermedades reumáticas, basados en la IL-17A como diana, y revelan con claridad un papel primordial en la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis. La importancia de la IL-17A en la AR está mucho menos clara porque los inhibidores selectivos proporcionan un beneficio limitado en esta enfermedad, aunque quizá haya un papel en la pre-AR.

El dominio de IL-4 durante las interacciones entre los linfocitos T y las células dendríticas en presencia de la IL-33 origina respuestas tipo 2, que fomentan la inmunidad humoral estimulada por los linfocitos Th2 que sintetizan, sobre todo, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. La patogenia resultante probablemente esté mediada por los linfocitos B. No se conocen bien las citocinas que predisponen al desarrollo de los linfocitos T reguladores, pero se ha propuesto la contribución, en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 31.4 Citocinas descritas inicialmente con una función principal en la regulación de los linfocitos T[a]

Citocina	Tamaño	Receptores	Fuente celular principal	Funciones esenciales
IL-12	IL-12/23p40	IL-12Rα	Macrófagos; DC	Proliferación, maduración de linfocitos Th1
	IL-12p35	IL-12Rβ1		Citotoxicidad de los linfocitos T
		IL-12Rβ2		Activación de linfocitos B
IL-15	15 kDa	IL-15Rα	Monocitos; fibroblastos; linfocitos B; PMN; DC	Quimiocinesia, activación, mantenimiento de la memoria de linfocitos T
		Cadena γ de IL-2/15Rβ		Maduración, activación, citotoxicidad de los linfocitos NK Activación, supresión (dependiente de la dosis) de macrófagos Activación de PMN, moléculas de adhesión, estallido oxidativo Activación fibroblástica Diferenciación y cambio de isotipo de los linfocitos B
IL-21	15 kDa	Cadena γ de IL-21R	Linfocitos T activados; otras (¿?)	Activación de linfocitos B
IL-23	59 kDa	IL-23R	Macrófagos; DC	Expansión y activación de linfocitos Th17; liberación de IL-17

[a]Las citocinas incluidas en esta tabla muestran una heterogeneidad funcional considerable, según se cree en la actualidad. Se han descrito otras citocinas reguladoras de los linfocitos T, como IL-27, cuyas funciones investigan en estos momentos.
DC, células dendríticas; *IL,* interleucina; *NK, natural killer; PMN,* neutrófilo polimorfonuclear; *Th,* linfocito T cooperador.

TABLA 31.5 Citocinas de la superfamilia de IL-10[a]

Citocina	Receptores	Fuentes celulares	Funciones esenciales
IL-10	IL-10R1	Monocitos; linfocitos T; linfocitos B; DC; células epiteliales; queratinocitos	Liberación de citocinas por los macrófagos, iNOS, ROS ↓; receptor soluble ↑
	IL-10R2		Liberación de citocinas de linfocitos T, expresión de MHC ↓; inducción de anergia Maduración de linfocitos Treg; función efectora (¿?) Activación de DC; liberación de citocinas ↓ Liberación de MMP y colágeno por los fibroblastos ↓; ningún efecto sobre TIMP Potencia el cambio de isotipo de los linfocitos B
IL-19	IL-20R1/IL-20R2	Monocitos; otras (¿?)	Liberación de citocinas y ROS por monocitos; apoptosis de monocitos
IL-20	IL-22R/IL-20R2 IL-20R1/IL-20R2	Queratinocitos; otras (¿?)	Regulación autocrina del crecimiento de queratinocitos
IL-22	IL-22R/IL-10R2	Linfocitos Th17; linfocitos T CD8; linfocitos T γδ; linfocitos NK	Respuesta de fase aguda, activación y proliferación de queratinocitos ↑
IL-24	IL-22R/IL-20R2 IL-20R1/IL-20R2	Monocitos; linfocitos T	Apoptosis tumoral; liberación de citocinas Th1 por PBMC

[a]Otros miembros son IL-26, IL-28 e IL-28A. Muchas funciones de la superfamilia de IL-10 se entienden todavía mal, pero probablemente tienen lugar más allá del sistema inmunitario.
DC, células dendríticas; *IL,* interleucina; *iNOS,* sintasa inducible de óxido nítrico; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NK, natural killer; PBMC,* células mononucleares de sangre periférica; *ROS,* especies reactivas de oxígeno; *Th,* linfocito T cooperador; *TIMP,* inhibidor tisular de la metaloproteinasa; *Treg,* linfocito T regulador.

este contexto, de niveles elevados de IL-10 o TGF-β[24]. Los linfocitos T efectores operan a través de la secreción de citocinas con patrones determinados por su estado previo de activación.

En el contexto de la enfermedad, es probable que los linfocitos T se activen por interacción con distintas sustancias, entre otras, componentes de la matriz extracelular y, en algunos estados patológicos, por autoantígenos. Además, los linfocitos T pueden activarse por contacto celular con macrófagos adyacentes y, posiblemente con células estromales[25-32] mediante bucles autocrinos dirigidos por citocinas. Por estos medios, las citocinas pueden fomentar la cronicidad activando los linfocitos T, que inducen una inflamación con independencia del reconocimiento local de (auto)antígenos; este mecanismo posee un enorme potencial terapéutico.

TABLA 31.6 Citocinas de la superfamilia de IL-6[a]

Citocina	Tamaño (kDa)	Receptores	Fuentes celulares principales	Funciones esenciales
IL-6	21-28	IL-6R[b] gp130	Monocitos; fibroblastos; linfocitos B; linfocitos T	Proliferación de linfocitos B; producción de inmunoglobulinas Hematopoyesis, trombopoyesis Proliferación, diferenciación, citotoxicidad de linfocitos T Respuesta hepática de fase aguda Eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales Efectos variables sobre la liberación de citocinas por los monocitos
Oncostatina M	28	OMR gp130	Monocitos; linfocitos T activados	Diferenciación de megacariocitos Fibroblastos, TIMP y liberación de citocinas Reactantes de fase aguda, inhibidores de la proteasa fibroblástica ↑ Liberación de TNF por monocitos ↓; función efectora de IL-1 ↓ Eje hipotálamo-hipófisis ↑; liberación de corticoides Efectos moduladores de los osteoblastos (¿?) Efectos proinflamatorios en algunos modelos (¿?)
Factor inhibidor de leucemia	58	LIFR gp130	Fibroblastos, monocitos, linfocitos, células mesangiales, células musculares lisas, células epiteliales, mastocitos	Reactantes de fase aguda ↑ Hematopoyesis, trombopoyesis Función en el desarrollo neuronal, función efectora neural, implantación Metabolismo óseo; regulación de la matriz extracelular Expresión de moléculas de adhesión leucocítica Estimulación de eosinófilos Efectos proinflamatorios y antiinflamatorios mixtos en diversos modelos

[a]Otros miembros de posible relevancia son IL-11, cardiotrofina 1 y factor neurotrófico ciliar. Obsérvese que dentro de la familia ocurren efectos solapados.

[b]La forma membranaria o soluble se puede dimerizar hacia gp130, fomentando una señalización que estimula la traducción de señales.

gp130, glucoproteína 130; *IL*, interleucina; *LIFR*, receptor del factor inhibidor de leucemia; *OMR*, receptor de oncostatina M; *TIMP*, inhibidor tisular de la metaloproteinasa; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Actividades agonistas/antagonistas de las citocinas en la inflamación crónica

Existen complejas interacciones reguladoras que suprimen la respuesta inflamatoria momentánea. A menudo, esta supresión se logra a través de la secreción paralela de citocinas antagonistas y receptores solubles que regulan las vías efectoras citocínicas. Las respuestas Th1 son suprimidas en parte por las citocinas tipo Th2 (p. ej., IL-4 e IL-10) y, en consecuencia, aparecen respuestas Th1 exageradas en modelos con una respuesta Th2 deficitaria[21]. Los linfocitos Th1 y Th2 limitan de manera análoga la expansión de los linfocitos Th17[23]. Existen circuitos reguladores similares para otros leucocitos, como ilustran, por ejemplo, los efectos *yin-yang* del TNF y de la IL-10 sobre la liberación macrofágica de citocinas y su función efectora[33].

Las actividades inhibitorias de las citocinas se suelen definir con relación a una citocina proinflamatoria y, en otros contextos, podrían ejercer funciones muy distintas que dificultarían la predicción de su contribución neta a la respuesta inflamatoria. La IL-10 y la IL-35 antagonizan muchos de los efectos proinflamatorios del TNF y de la IL-1β (p. ej., reduce la expresión de moléculas de adhesión, la expresión del MHC y la liberación de MMP, y activa los Treg, respectivamente), pero la IL-10 puede inducir potentemente la activación de los linfocitos B y la secreción de inmunoglobulinas[33]. De manera similar, el TNF puede tener un papel importante a la hora de regular la función de los linfocitos T porque los linfocitos T extraídos de los focos de inflamación crónica manifestaron una capacidad reducida de señalización a través de sus receptores de linfocitos T, que se recupera con la neutralización del TNF[34]. Esta regulación se complica aún más debido a la relación precisa entre citocinas y receptores solubles, por ejemplo, entre TNF y sTNF-R o entre IL-10 y sIL-10R, dentro del entorno local. En consonancia, la administración de citocinas antiinflamatorias, como IL-4, IL-10 e IL-11, suele resultar frustrante en el contexto de las enfermedades clínicas inflamatorias. Una salvedad importante que tener en cuenta es la posible necesidad de combinaciones de citocinas para suprimir la inflamación de forma óptima (p. ej., combinaciones de IL-4, IL-10 e IL-11). El antagonismo funcional adicional se ilustra por las actividades antagónicas de la IL-1β y la IL-1Ra y de la IL-18 y la proteína de unión a la IL-18 en la regulación de la activación de los macrófagos.

Linfocitos B y liberación de citocinas en la inflamación crónica

Las citocinas son esenciales para la maduración, la proliferación, la activación, el cambio de isotipo y la supervivencia de los linfocitos B. Se describen con detalle en el capítulo 13 y también se destacan en las tablas 31.1 a 31.8.

Estirpes celulares innatas en la inflamación crónica

Las citocinas activan de manera potente las células de la respuesta innata que contribuyen a la lesión inflamatoria crónica de una serie

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 31.7 Factores de crecimiento relevantes para las enfermedades reumáticas

Citocina	Receptores	Fuentes celulares	Funciones esenciales
TGF-β[a]	TGFβR tipo I	Amplias: abarcan fibroblastos, monocitos, linfocitos T, plaquetas	Reparación de las heridas, mantenimiento de la matriz y fibrosis
Isoformas 1-3[b]	TGFβR tipo II		Activación inicial y luego supresión de la respuesta inflamatoria
	Otros		Proliferación de linfocitos T (Treg y Th17) y linfocitos NK y función efectora ↓
			Quimiotaxia temprana de leucocitos, expresión de gelatinasa y de integrinas ↑
			Activación temprana de macrófagos y luego supresión, expresión reducida de iNOS
Familia BMP (BMP2-15)	BMPRI	Variada (p. ej., tejidos epiteliales y embrionarios mesenquimatosos); estirpes celulares derivadas del hueso	Regulación crítica de la quimiotaxia, mitosis y procesos de diferenciación durante la condrogénesis y osteogénesis, morfogénesis tisular (p. ej., corazón, piel, ojos)
	BMPRII		
PDGF	PDGFRα	Plaquetas; macrófagos; células endoteliales; fibroblastos; células gliales; astrocitos; mioblastos; células musculares lisas	Factor de crecimiento local, paracrino o autocrino, para diversas estirpes
	PDGFRβ		Cicatrización de las heridas
Familia de FGF	FGFR (varios)	Amplias	Crecimiento y diferenciación de células mesenquimatosas, epiteliales y neuroectodérmicas
	FGF básico		
	FGF ácido		

[a]Los miembros de la superfamilia TGF-β son BMP, factor de crecimiento y diferenciación, inhibina A, inhibina B, sustancia inhibidora mülleriana, factor neurotrófico derivado de la glía y citocina inhibidora de macrófagos.

[b]Se unen al péptido asociado a la latencia para formar el complejo de latencia menor y a la proteína de unión al TGF-β latente para formar el complejo latente mayor; activadas por las vías proteolítica y no proteolítica.

BMP, proteína morfogénica ósea; *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *iNOS,* sintasa inducible de óxido nítrico; *NK, natural killer; PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *TGF,* factor de crecimiento transformante; *Th,* linfocito T cooperador; *Treg,* linfocito T regulador.

de enfermedades reumáticas. En las tablas 31.1 a 31.8 se documentan ejemplos destacados, en los que la presencia de las combinaciones citocínicas adecuadas permite reclutar y activar neutrófilos, linfocitos NK, eosinófilos y mastocitos.

Factores de crecimiento en la inflamación crónica

Muchos datos documentan la importancia de las familias de los factores de crecimiento en la inflamación crónica. Los miembros de la superfamilia del TGF-β, incluidas las isoformas del TGF-β, y los miembros de la familia de la proteína morfogénica ósea merecen especial mención. El TGF-β interviene de manera crítica en los procesos de proliferación, diferenciación, inflamación y cicatrización de las heridas[35]. Las proteínas morfogénicas óseas, además de regular la respuesta inflamatoria, resultan decisivas para el desarrollo y la remodelación del tejido cartilaginoso y óseo[36]. Estas sustancias poseen un interés creciente en la patogenia de diversas enfermedades reumáticas.

Efectos de las citocinas más allá de la regulación inmunitaria

Un dato sorprendente en el campo de las citocinas es la pleiotropía funcional amplia, reflejada en los efectos de las citocinas sobre los procesos fisiológicos y adaptativos normales. Se detectan actividades citocínicas en los músculos, el tejido adiposo, el sistema nervioso central y el hígado, que median en la regulación normal de las vías metabólicas y en la modulación impuesta por las condiciones tisulares anómalas. Los ejemplos se encuentran no solo en la liberación de adipocinas que regulan las vías metabólicas adiposas, sino también en la liberación de citocinas convencionales por los cojinetes adiposos en la sinovitis inflamatoria. Dado que las citocinas posiblemente median en las actividades normales y fisiopatológicas de muchos tejidos, podrían explicar la comorbilidad observada en los tejidos vasculares, el sistema nervioso central y los tejidos óseos en diversas enfermedades reumáticas. En definitiva, las citocinas o sus receptores, originados en los tejidos diana primarios (p. ej., articulaciones y riñones), podrían «fugarse» a la circulación y fomentar un daño adicional en otros tejidos. En línea con esta fijación de dianas, dichas citocinas podrían modular este riesgo de comorbilidad, que se refleja actualmente en un descenso de la morbilidad vascular de los pacientes que reciben inhibidores de TNF. Sin embargo, se producen efectos paradójicos: el tocilizumab, por ejemplo, inhibe la IL-6R y, al hacerlo, eleva el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad. Las implicaciones a largo plazo de este efecto sobre el riesgo vascular aún no están claras, pero brindan considerable evidencia de las complejas interacciones entre las citocinas y el procesamiento metabólico.

Conclusión

Las citocinas representan una familia diversa de glucoproteínas con actividad en una amplia gama de tejidos. Estas funciones pleiotrópicas y la tendencia a interacciones sinérgicas y a una redundancia funcional las convierten en dianas terapéuticas fascinantes. Hasta la fecha, el uso de citocinas aisladas como diana ha resultado útil en algunas enfermedades reumáticas. Es probable que el estudio continuado de la biología y de las interacciones funcionales dentro de esta familia creciente de moléculas bioactivas aporte información para resolver la patogenia y opciones terapéuticas. En concreto, los preparados biológicos dirigidos contra dianas citocínicas desvelarán cada vez más una taxonomía molecular novedosa de las enfermedades reumáticas[37-39].

TABLA 31.8 Diversas citocinas con posible función en las enfermedades reumáticas

Citocina	Tamaño (kDa)	Receptores	Fuentes celulares	Funciones esenciales
MIF	12	Poco claro	Macrófagos; linfocitos T activados; fibroblastos (sinoviocitos)	Liberación de citocinas por macrófagos, fagocitosis, liberación de NO ↑ Activación de linfocitos T; DTH Proliferación de fibroblastos; expresión de COX; expresión de PLA_2 Actividad intrínseca de oxidorreductasa («citozima»)
HMGB1	30	RAGE, ADNbc	Expresión amplia; células necróticas; macrófagos; células hipofisarias	Factor de transcripción de unión al ADN
		Otros (¿?)		Inflamación inducida por necrosis Activación de macrófagos: citocina proinflamatoria diferida Quimiotaxia de músculo liso Rompe la función de barrera epitelial Bactericida (directo)
GM-CSF	14-35	GM-CSFRα	Linfocitos T; macrófagos; células endoteliales; fibroblastos	Maduración de granulocitos y monocitos; efectos hematopoyéticos
		GM-CSFRβ		Liberación de PG leucocítica; maduración de DC Recambio del surfactante pulmonar
G-CSF	19	G-CSFR	Monocitos; PMN; células endoteliales; fibroblastos; células tumorales diversas; células estromales	Maduración de granulocitos; estimula la función de PMN
M-CSF	28-44	G-CSFR	Monocitos; fibroblastos; células endoteliales	Activación, maduración de monocitos
IL-32α-δ	Desconocido	Desconocidos	Monocitos; linfocitos T; linfocitos NK; células epiteliales	Fomentan la liberación de citocinas proinflamatorias a partir de diversas células
Familia de interferones tipo I IFNα/β	Diverso	IFNαβR	Amplias	Respuesta antivírica Efectos inmunomoduladores amplios (fomenta la expresión del MHC) Activación de macrófagos; activación y supervivencia de linfocitos Antiproliferativa, alteración citoesquelética, diferenciación ↑

ADNbc, ADN bicatenario; *COX,* ciclooxigenasa; *DC,* células dendríticas; *DTH,* hipersensibilidad diferida; *G-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; *HMGB,* proteína cromosómica box del grupo de alta movilidad; *IFN,* interferón; *M-CSF,* factor estimulante de colonias de macrófagos; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *MIF,* factor inhibidor de macrófagos; *NO,* óxido nítrico; *PG,* prostaglandinas; *PLA,* fosfolipasa A; *PMN,* neutrófilo polimorfonuclear; *RAGE,* receptor para los productos finales de la glucación avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD: Cytokines in rheumatoid arthritis—shaping the immunological landscape, *Nat Rev Rheumatol* 12(1):63-68, 2016.
2. Catalan-Dibene J, McIntyre LL, Zlotnik A: Interleukin 30 to Interleukin 40, *J Interferon Cytokine Res* 38(10):423-439, 2018.
3. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology, *Cell* 104:487, 2001.
4. Garlanda C, Dinarello C, Mantovani A: The interleukin-1 family: back to the future, *Immunity* 39:1003, 2013.
5. Bresnihan B, Baeten D, Firestein GS, et al: OMERACT 7 Special Interest Group: synovial tissue analysis in clinical trials, *J Rheumatol* 32:2481, 2005.
6. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, et al: Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:834, 2005.
7. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al: The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(6):1311-1316, 2015.
8. Gadina M, Hilton D, Johnston JA, et al: Signaling by type I and II cytokine receptors: ten years after, *Curr Opin Immunol* 13:363, 2001.
9. Bravo J, Heath JK: Receptor recognition by gp130 cytokines, *EMBO J* 19:2399, 2000.
10. Dubois S, Mariner J, Waldmann TA, et al: IL-15Ralpha recycles and presents IL-15 in trans to neighboring cells, *Immunity* 17:537, 2002.

11. Francis K, Palsson BO: Effective intercellular communication distances are determined by the relative time constants for cyto/chemokine secretion and diffusion, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:12258, 1997.
12. Alivernini S, Gremese E, McSharry C, et al: MicroRNA-155-at the critical interface of innate and adaptive immunity in arthritis, *Front Immunol* 8:1932, 2018.
13. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, et al: Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies, *Immunity* 10(387), 1999.
14. Anderson P: Post-transcriptional regulation of tumour necrosis factor alpha production, *Ann Rheum Dis* 59(3), 2000.
15. Gueydan C, Droogmans L, Chalon P, et al: Identification of TIAR as a protein binding to the translational regulatory AU-rich element of tumor necrosis factor alpha mRNA, *J Biol Chem* 274:2322, 1999.
16. Saito K, Chen S, Piecyk M, et al: TIA-1 regulates the production of tumor necrosis factor in macrophages, but not in lymphocytes, *Arthritis Rheum* 44:2879, 2001.
17. Budagian V, Bulanova E, Paus R, et al: IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe, *Cytokine Growth Factor Rev* 17:259, 2006.
18. Ferrari D, Chiozzi P, Falzoni S, et al: Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages, *J Immunol* 159:1451, 1997.
19. Fantuzzi G, Dinarello CA: Interleukin-18 and interleukin-1 beta: two cytokine substrates for ICE (caspase-1), *J Clin Immunol* 19(1), 1999.
20. Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, et al: Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms, *Annu Rev Immunol* 17:331, 1999.
21. Liew FY: T(H)1 and T(H)2 cells: a historical perspective, *Nat Rev Immunol* 2(55), 2002.
22. Takayanagi H, Kim S, Taniguchi T: Signaling crosstalk between RANKL and interferons in osteoclast differentiation, *Arthritis Res* 4(Suppl 3):S227, 2002.
23. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al: Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties, *Immunity* 24:677, 2006.
24. Shevach EM, DiPaolo RA, Andersson J, et al: The lifestyle of naturally occurring CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells, *Immunol Rev* 212:60, 2006.
25. Yamamura Y, Gupta R, Morita Y, et al: Effector function of resting T cells: activation of synovial fibroblasts, *J Immunol* 166:2270, 2001.
26. Unutmaz D, Pileri P, Abrignani S: Antigen-independent activation of naive and memory resting T cells by a cytokine combination, *J Exp Med* 180(1159), 1994.
27. McInnes IB, Leung BP, Liew FY: Cell-cell interactions in synovitis: interactions between T lymphocytes and synovial cells, *Arthritis Res* 2(374), 2000.
28. Sebbag M, Parry SL, Brennan FM, et al: Cytokine stimulation of T lymphocytes regulates their capacity to induce monocyte production of tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-10: possible relevance to pathophysiology of rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 27:624, 1997.
29. Dayer JM, Burger D: Cytokines and direct cell contact in synovitis: relevance to therapeutic intervention, *Arthritis Res* 1(17), 1999.
30. Ribbens C, Dayer JM, Chizzolini C: CD40-CD40 ligand (CD154) engagement is required but may not be sufficient for human T helper 1 cell induction of interleukin-2- or interleukin-15-driven, contact-dependent, interleukin-1beta production by monocytes, *Immunology* 99:279, 2000.
31. Hayes AL, Smith C, Foxwell BM, et al: CD45-induced tumor necrosis factor alpha production in monocytes is phosphatidylinositol 3-kinase-dependent and nuclear factor-kappaB-independent, *J Biol Chem* 274:33455, 1999.
32. Foey A, Green P, Foxwell B, et al: Cytokine-stimulated T cells induce macrophage IL-10 production dependent on phosphatidylinositol 3-kinase and p70S6K: implications for rheumatoid arthritis, *Arthritis Res* 4(64), 2002.
33. Fickenscher H, Hor S, Kupers H, et al: The interleukin-10 family of cytokines, *Trends Immunol* 23:89, 2002.
34. Cope AP: Studies of T-cell activation in chronic inflammation, *Arthritis Res* 4(Suppl 3):S197, 2002.
35. Chen W, Wahl SM: TGF-beta: receptors, signaling pathways and autoimmunity, *Curr Dir Autoimmun* 5:62, 2002.
36. Abe E: Function of BMPs and BMP antagonists in adult bone, *Ann N Y Acad Sci* 1068:41, 2006.
37. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al: How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy, *Nat Med* 19:822, 2013.
38. McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 365:2205, 2011.
39. McInnes IB, Schett G: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat Rev Immunol* 7:429, 2007.

32

Modelos experimentales de artritis reumatoide

RIKARD HOLMDAHL

PUNTOS CLAVE

- Los modelos animales son métodos que permiten entender los mecanismos básicos que se cree que causan o perpetúan la artritis reumatoide (AR).
- Existen muchos modelos animales diferentes para la AR, algunos de ellos estándar, como el modelo de artritis inducida por colágeno (AIC), el de artritis inducida por anticuerpos contra el colágeno (AIAC) y el de artritis inducida por adyuvante (pristano) (AIP).
- En animales, la artritis puede inducirse mediante inmunización con componentes del cartílago, adyuvantes, componentes bacterianos o víricos, o modificación genética.
- Los modelos preclínicos tienen una evolución definida de la enfermedad y son útiles para el análisis de las fases individuales de la biología que median la AR: inducción, inicio de la enfermedad y cronicidad.
- Los modelos animales permiten experimentos controlados con variaciones específicas del ambiente y la genética.
- Los modelos experimentales aportan orientación para nuevos abordajes de tratamiento, como la inhibición de citocinas y la inducción de tolerancia.

Introducción

La utilización de modelos animales es imprescindible para adquirir un conocimiento más profundo de la complejidad de la patogenia de la artritis reumatoide (AR). Obviamente, en los animales no puede desarrollarse una enfermedad idéntica a la AR humana porque son de diferentes especies, con distinta genética y ambientes.

Las tres ventajas principales del uso de modelos animales son las siguientes:

1. Pueden modificarse genéticamente y controlarse ambientalmente líneas de animales endogámicos.
2. Pueden realizarse experimentos manipulativos. El genoma de líneas endogámicas puede modificarse mediante mutaciones, inserciones y deleciones. El ambiente también puede alterarse de forma controlada; pueden inmunizarse o infectarse, lo que puede conducir a artritis. Pueden realizarse experimentos controlados.
3. Es más ético usar animales que seres humanos.

Para evaluar y seleccionar los modelos animales adecuados para la AR, es útil poder reproducir algunas de las características fundamentales de la enfermedad. A continuación, se enumeran algunos de los rasgos distintivos de la patogenia de la AR (v. también cap. 75):

- *La patogenia de la enfermedad suele comenzar antes de que el diagnóstico clínico sea evidente.* Un proceso autoinmunitario e inflamatorio precede al inicio clínico hasta en varios años.
- *Especificidad tisular.* El inicio clínico se debe a un ataque inflamatorio específico a un tejido, que afecta a las articulaciones diartrodiales periféricas y cartilaginosas. Aunque generalmente están presentes respuestas inmunitarias sistémicas y sus manifestaciones, la inflamación se dirige principalmente a las articulaciones periféricas.
- *Cronicidad.* La inflamación no se logra reducir y se sigue produciendo en tejidos en los que, hasta el momento, no se han demostrado patógenos causantes. La afectación articular aguda es una manifestación frecuente tanto en la respuesta fisiológica a las infecciones como en relación con otros trastornos inflamatorios, pero la cronicidad es una característica esencial de la AR. La enfermedad puede evolucionar con recidivas identificables, pero generalmente existe una progresión constante de destrucción articular.
- *Autoanticuerpos.* El desarrollo de la AR está precedido y asociado con concentraciones elevadas de autoanticuerpos en el suero. Los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) son los que tienen mayor especificidad y sensibilidad, seguidos por los anticuerpos para inmunoglobulina (factor reumatoide [FR]), pero en ciertos subgrupos de pacientes pueden aparecer anticuerpos contra otros antígenos, como los anticuerpos contra el colágeno tipo II (CII), contra hnRNP-A2 y contra otros elementos modificados después de la traducción, como mediante carbamilación y acetilación (v. también cap. 74).
- *Asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II.* La influencia genética es significativa pero compleja. La mayor contribución genética es, con gran diferencia, la de los genes del MHC clase II. En particular, se asocian intensamente con la AR ciertas estructuras de las moléculas del receptáculo de unión peptídica del antígeno leucocítico humano (HLA) DR4. Varios locus más confirman la implicación de la inmunidad adaptativa (p. ej., locus que contienen *PTPN22, CTLA4, IL21*), lo que refuerza la idea de que la AR es una enfermedad autoinmunitaria.

Los datos acumulativos indican que la AR se desarrolla en tres fases diferenciadas: inducción, inicio y cronicidad (tabla 32.1). El proceso de inducción de la enfermedad comienza varios años antes del inicio clínico, con un aumento de las concentraciones de anticuerpos (ACPA y FR) y un incremento de marcadores inflamatorios. Por ello, es probable que los factores etiológicos ya estén actuando en este momento temprano[1]. El tabaquismo y diversas infecciones crónicas, como la periodontitis, se pueden asociar con el proceso patológico precoz[2]. Este fenómeno, sin embargo, no es específico de la articulación y, antes del inicio clínico de la artritis, es probable que se produzca una diseminación de la reactividad autoinmunitaria lejana a las estructuras articulares. Debido a que una clasificación de la AR requiere el desarrollo crónico de artritis y la afectación de varias articulaciones, el diagnóstico suele realizarse meses o años después del inicio de los episodios inflamatorios en las articulaciones. Por tanto, solo el estadio crónico se ha clasificado y estudiado hasta el momento en cohortes de pacientes. En cambio, los modelos animales se utilizan sobre todo para estudios de las etapas iniciales y no suelen usarse para describir el estado crónico establecido (v. tabla 32.1).

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 32.1 Las tres fases del desarrollo de la artritis reumatoide en el ser humano y en modelos animales

Fase de la enfermedad	Estudios en el ser humano	Estudios en modelos animales	Modelos adecuados a la fase
Pre-AR	Número limitado de estudios	Muchos estudios, pero no imitan la pre-AR	No hay modelos que imiten la pre-AR clásica con asociación al MHC clase II y respuesta de ACPA. Los modelos más prometedores implican la inducción de autoinmunidad mediante diversos componentes adyuvantes
Inicio clínico	Número limitado de estudios	Muchos estudios	La mayoría de los modelos son útiles. Cada modelo puede implicar vías específicas que conducen a los subtipos de artritis
Artritis crónica	Casi todos los estudios	Número limitado de estudios y solo unos pocos modelos	La rata DA o las líneas de ratón C57Bl pueden mostrar modelos crónicos recidivantes con la artritis inducida por adyuvante (pristano) o por cartílago/antígeno Varios modelos de artritis espontánea muestran artritis progresiva crónica

La AR se desarrolla en tres pasos diferenciados, pero el foco en las diferentes fases ha sido diferente en la AR en el ser humano y en los modelos animales.

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; *AR,* artritis reumatoide; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad.

En las tres fases un agente infeccioso puede desempeñar un papel crucial, pero por diferentes mecanismos. Se cree que la primera fase de inducción depende de la inflamación crónica en los tejidos de la mucosa, lo que da lugar a una exposición descontrolada de proteínas con modificación postraduccional, como las proteínas citrulinadas, a los linfocitos T y B. En personas con susceptibilidad genética, puede permitirse el desarrollo de una respuesta autoinmunitaria. De forma alternativa, la focalización inflamatoria articular y el patrón recidivante crónico también podrían explicarse por la pérdida de tolerancia a los antígenos articulares localizados.

Es probable que el sistema inmunitario adaptativo sea fundamental para la inducción y el inicio de la enfermedad, en especial porque estas fases parecen estar estrechamente asociadas con el MHC clase II y los genes de activación de linfocitos. Sin embargo, no existe evidencia sólida de que la fase recidivante crónica esté controlada por el sistema inmunitario adaptativo, porque los fibroblastos activados de forma crónica y los macrófagos también podrían llevar a la enfermedad.

Por tanto, la causa y los mecanismos de progresión de la AR aún no están claros, y probablemente intervengan de forma diferente en las distintas personas, lo que conducen al síndrome que llamamos *artritis reumatoide.*

Los modelos animales son instrumentos excelentes para comprender los mecanismos básicos del sistema inmunitario y cómo pueden causar y regular el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Los modelos de enfermedad permiten el análisis de las distintas vías y probablemente como reflejo de los diferentes subgrupos de enfermedad humana. Los recientes avances en modelos animales que imitan diversos aspectos de las enfermedades humanas y el perfeccionamiento de las técnicas genéticas han aumentado espectacularmente su utilidad. La presente revisión incluirá no solo modelos para la AR, sino que abordará también, brevemente, los de vías de enfermedades relacionadas, como la artritis psoriásica, la artritis reactiva, la espondiloartritis axial (EAAx), la enfermedad de Lyme y la artritis séptica (resumidas en la tabla 32.2). Sin embargo, nos centraremos en los modelos clásicos de AR que se usan frecuentemente tanto a nivel industrial como académico, el modelo de artritis adyuvante (AA) en la rata, el de la artritis inducida por colágeno (AIC) y el de la artritis inducida por anticuerpos contra el colágeno (AIAC).

Artritis causada por agentes infecciosos

Varios agentes infecciosos pueden invadir las articulaciones, donde perviven y causan artritis. Como con la mayoría de los microorganismos persistentes, se logra un equilibrio entre el germen y el huésped. Por ello, las consecuencias inflamatorias pueden no solo estar causadas directamente por el microorganismo, sino también por la respuesta inflamatoria anómala del huésped. Cuando los microorganismos se encuentran en el tejido diana, la autoinmunidad crónica podría mantenerse mediante diferentes mecanismos, como la activación de linfocitos T mediada por superantígeno, una respuesta inmunitaria con reacción cruzada o la presencia de sustancias adyuvantes que refuerzan la presentación de autoantígeno. En animales de experimentación se han descrito varios de estos agentes artritógenos, algunos de los cuales imitan la enfermedad infecciosa correspondiente en el hombre.

Mycoplasma arthritidis

La artritis asociada con infección por micoplasma es endémica en los animales de granja. También es posible inducir artritis en roedores tras la inoculación de *Mycoplasma arthritidis.* Sin embargo, las bacterias de esta especie no se encuentran en articulaciones con AR, aunque pueden causar artritis en individuos con deficiencia grave de linfocitos B. La inoculación en ratones induce una artritis crónica leve con persistencia del microorganismo, pero esto se debe a la activación inmunitaria por un superantígeno derivado de micoplasma[3]. En consonancia con las observaciones en el hombre, los ratones con eliminación de linfocitos B son más proclives a la artritis inducida por *Mycoplasma.*

Artritis de Lyme

Borrelia es una espiroqueta que puede persistir en las articulaciones y causar artritis. El cuadro clínico es crónico y se parece a la AR, pues también se asocia genéticamente con el MHC clase II DR4. Las bacterias vivas persisten en las articulaciones, pero en muchos pacientes ha sido difícil identificar la espiroqueta en las articulaciones artríticas. Los ratones infectados por *Borrelia* desarrollan una artritis similar a la forma humana de la enfermedad. De manera parecida al hombre, el MHC controla la susceptibilidad a la artritis, y la respuesta inmunitaria asociada el MHC clase II expresado en ratones se dirige contra los antígenos derivados de *Borrelia*[4]. La persistencia de la espiroqueta parece ser un requisito para el desarrollo de la artritis, aunque algunas líneas de ratón no la desarrollan a pesar de una concentración elevada de bacterias en las articulaciones.

Artritis estafilocócica

Habitualmente la artritis séptica es causada por una infección persistente por *Staphylococcus aureus.* Las bacterias tienden a encapsularse en

TABLA 32.2 Visión general de los modelos de artritis en animales

Modelo	Especies	Genética	Características de la enfermedad	Referencias
Artritis causada por infección				
Artritis inducida por *Mycoplasma*	Ratas y ratones	Más pronunciada en ratones con deficiencia de linfocitos B	Artritis crónica leve	3
Artritis inducida por *Borrelia*	Ratones	Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)	Artritis grave y erosiva con espiroquetas en las articulaciones	79
Artritis inducida por *Staphylococcus*	Ratas y ratones	MHC	Artritis grave	5
Artritis inducida por *Yersinia*	Ratas y ratones	Ratas Lewis (LEW) e hipertensas espontáneas (SHR) pero no agutí oscuras (DA) y pardas noruegas (BN)	Artritis grave con bacterias en las articulaciones	80
Artritis causada por fragmentos bacterianos				
Artritis inducida por *Mycobacterium* («artritis adyuvante» [AA])	Ratas	Genes MHC y no MHC (LEW > F344)	Enfermedad inflamatoria aguda y generalizada que incluye artritis erosiva	8
Artritis inducida por la pared celular estreptocócica	Ratones y ratas	Genes no MHC (LEW > F344), (DBA/1 = BalB/c > B10)	Artritis erosiva grave	81
Artritis inducida por adyuvante				
Artritis inducida por avridina (AIAv)	Ratas	MHC (f)	Artritis muy grave, erosiva y crónica	82
Artritis inducida por aceite (mineral) (AIO)	Ratas DA	Locus no MHC en cromosomas 4, 10	Inflamación aguda y autolimitada de las articulaciones periféricas	12
Artritis inducida por pristano (AIP)	Ratas	Locus MHC, no MHC en cromosomas 1, 4, 6,12, 14	Artritis crónica erosiva en articulaciones periféricas Puede transferirse pasivamente con linfocitos T	13, 20, 83
AIP	Ratones	¿MHC (q, d)? *¿Ncf1?* Líneas BalB/c, DBA y gen C3H	Enfermedad inflamatoria crónica y generalizada tipo lupus que también afecta a las articulaciones	22
Psoriasis y artritis psoriásica inducidas por manano	Ratones	B10.Q, B10.RIII Artritis aumentada por la mutación en *Ncf1*	La psoriasis y la artritis psoriásica se desarrollan unos pocos días después de la inyección de manano. Dependiente de macrófagos, linfocitos T γδ y neutrófilos	27
Artritis inducida por inmunización con proteínas del cartílago				
Artritis inducida por CII (CII heterólogo u homólogo en aceite mineral) (AIC)	Ratas	Locus MHC (a, l, f y u) y no MHC en cromosomas 1, 4, 7, 10	Artritis crónica erosiva en articulaciones periféricas	33
Artritis inducida por CII (CII heterólogo u homólogo en AFC) (AIC)	Ratones	Locus MHC (q y r) y no MHC en cromosomas 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 15	Artritis crónica erosiva en articulaciones periféricas	37
Artritis inducida por CXI (rata CXI en adyuvante de Freund incompleto)	Ratas	MHC (f, u)	Artritis crónica grave	31
Artritis inducida por proteoglucano humano (en adyuvante de Freund completo)	Ratones BalB/c	MHC (d), varios locus no MHC	Artritis crónica	30
Artritis inducida por proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP) (en aceite mineral)	Ratas, ratones	MHC (RT1u, H2q)	Artritis aguda y crónica	32, 59
Artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI)	Ratones	MHC (H2q)	Artritis autolimitada	62

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 32.2 Visión general de los modelos de artritis en animales *(cont.)*

Modelo	Especies	Genética	Características de la enfermedad	Referencias
Modelos de artritis inducida por anticuerpos				
Artritis inducida por anticuerpos contra el colágeno (AIAC)	Ratones	BalB/c > DBA/1 > C57Bl Ncf1	Los anticuerpos anti-CII inducen una artritis leve en 2 días. Si después se inyectan con lipopolisacárido (LPS), se desarrolla una artritis autolimitada más grave. Si se inyectan con manano, se desarrolla una artritis recidivante crónica grave, en particular en ratones con deficiencia de Ncf1	38, 84
Artritis inducida por suero (AIS) de K/BxN	Ratones		El suero de ratones K/BxN transgénicos induce artritis en 2 días, que se curará en unas semanas	85
Modelos de artritis «espontánea»				
Animales transgénicos HLA-B27	Rata	Transgén cadena pesada de B27	Espondilitis anquilosante, colitis, balanitis, artritis	6
Ratón MRL/lpr (mutación en el gen *Fas* que controla la apoptosis)	Ratones	Lpr	Inflamación generalizada que forma parte de enfermedad lúpica que también afecta a las articulaciones	68
Artritis inducida por estrés	Ratones DBA/1	Genes no MHC	Respuesta entesopática sin evidencia de implicación inmunitaria. Modelo para la artritis psoriásica	67, 86
Ratones transgénicos para el factor de necrosis tumoral (TNF) (hiperproducción de TNF)	Ratones	Transgén TNF	Artritis erosiva, así como inflamación tisular generalizada	69
Ratón deficitario en antagonista de IL-1R	Ratones BalB/c	Deficiencia de IL-1Ra	Artritis	72
Ratón mutado para IL-6R gp130	Ratones C57 negros	Mutación de IL-6R	Artritis	73
K/BxN	Ratones K/BxN	TCR transgénico específico para un péptido derivado de la GPI	Artritis grave con autorreactividad a GPI	74
Mutación de *Zap70*	Ratones BalB/c	Mutación espontánea en *Zap70*	Artritis grave con autorreactividad	25
Ratón con inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	Ratones	Inyección local de fibroblastos en ratón inmunodeprimido con SCID	Artritis destructiva persistente	75

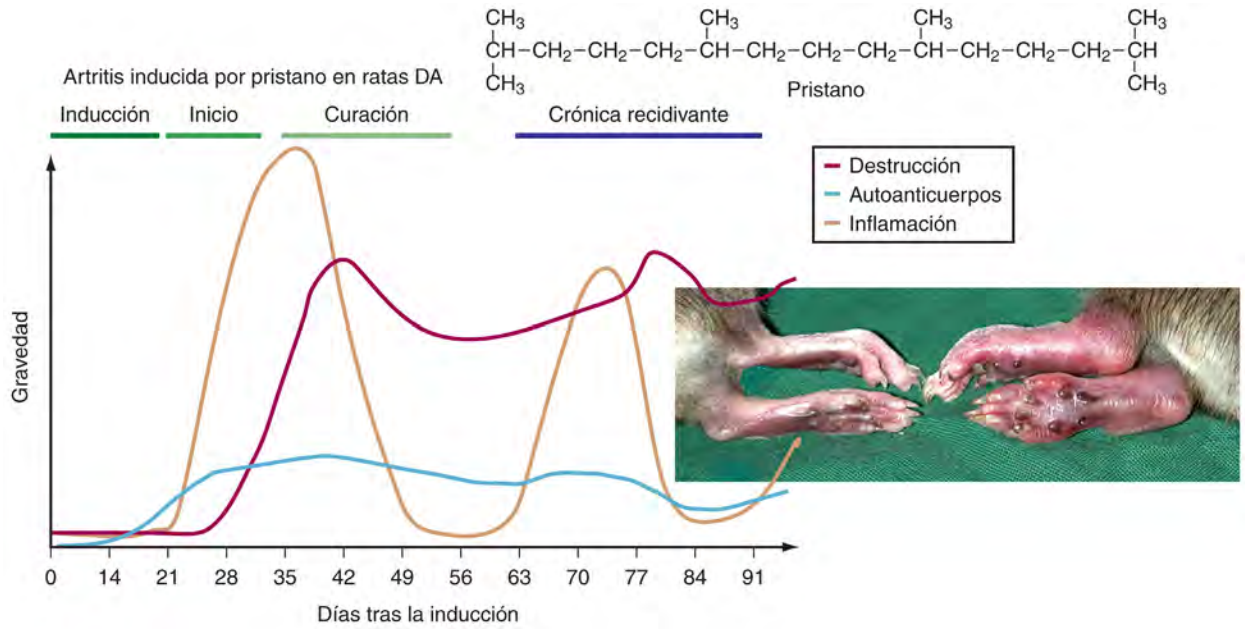
tejidos como el líquido sinovial y persisten durante años. La inoculación de ciertas cepas de *S. aureus* induce artritis séptica en muchas líneas de ratas y ratones[5]. En las articulaciones afectadas, se desarrolla artritis grave y prolongada similar a la situación humana. Es interesante que la protección del huésped dependa fundamentalmente de las defensas innatas, como los neutrófilos y el complemento, mientras que la respuesta inmunitaria adaptativa no es eficaz. De hecho, una respuesta inmunitaria adaptativa aparentemente anómala fomenta la artritis.

Artritis y espondilitis anquilosante inducidas por bacterias intracelulares

Se sabe que algunas bacterias con capacidad de invadir las células con la infección (p. ej., *Yersinia*) se relacionan con artritis postinfecciosas como artritis reactiva y espondilitis anquilosante. Estas enfermedades se asocian genéticamente con el HLA-B27, un alelo del locus B del MHC clase I. Se ha podido reproducir la enfermedad humana en gran medida en ratas y ratones transgénicos HLA-B27[6,7]. En las ratas transgénicas B27 aparecen espontáneamente espondilitis anquilosante, balanitis, colitis, dermatitis y artritis. Sin embargo, si las ratas quedan libres de gérmenes, las manifestaciones articulares no vuelven a presentarse. Este fenómeno indica la importancia de un agente infeccioso hasta ahora desconocido. Es importante señalar que el desarrollo de la artritis probablemente esté relacionado con el desencadenamiento de inflamación por fragmentos adyuvantes del patógeno.

Artritis causada por fragmentos bacterianos

Tras las infecciones bacterianas, puede desarrollarse una artritis postinfecciosa. La aparición de artritis puede depender de diferentes compuestos derivados de las bacterias, como fragmentos de la pared celular, ADN y proteínas de *shock* térmico. Los fragmentos de la pared celular bacteriana son difíciles de degradar por los macrófagos y pueden causar una activación prolongada de los macrófagos sinoviales. El primer modelo animal descrito para la AR fue la llamada *artritis adyuvante* (AA) inducida en ratas tras la inyección de paredes celulares de micobacterias suspendidas en aceite mineral (es decir, adyuvante de Freund completo [AFC])[8]. Solo las ratas (y no los ratones ni los primates) desarrollan artritis tras el estímulo con micobacterias, aunque en el hombre el tratamiento con vacunas que contienen *Mycobacterium* también puede



● **Fig. 32.1** Artritis inducida por pristano en ratas agutí oscuras. Inducida con pristano administrado por vía subcutánea. Desarrollo de artritis crónica recidivante grave de inicio a los 10-14 días tras la inyección.

producir formación de granuloma articular. El AFC es un potente adyuvante que activa multitud de receptores de reconocimiento de patrones, activando las células presentadoras de antígenos y aumentando la inmunidad de linfocitos T. La inyección subcutánea de AFC en ratas conduce a inflamación granulomatosa en muchos órganos, como el bazo, el hígado, la médula ósea, la piel y los ojos, y causa inflamación intensa en las articulaciones periféricas. La AA es grave pero autolimitada, y la inflamación remite después de 5 a 7 semanas. Lo más probable es que los fragmentos de la pared celular de las micobacterias se diseminen por todo el cuerpo y sean englobados por los macrófagos tisulares, que tienen dificultades para degradar las estructuras de la pared celular bacteriana y por tanto se transforman pasando a un estado de activación que puede desencadenar inflamación.

La AA puede abolirse mediante la eliminación de los linfocitos T tipo αβ clásicos, y los linfocitos T derivados del bazo pueden transferir la enfermedad. La especificidad de estos linfocitos T no se ha demostrado de forma reproducible, aunque se han apuntado algunas posibilidades, como estructuras bacterianas y componentes propios con reacción cruzada. Aunque no se ha confirmado su función como reguladoras en el desarrollo de la artritis, las proteínas de *shock* térmico actúan como antígenos de los linfocitos T. Una estructura artritógena mínima de la pared celular de las micobacterias es el peptidoglucano muramil dipéptido. Es interesante señalar que los linfocitos T no reconocen este componente, pero tiene una potente capacidad adyuvante ya que activa el inflamasoma mediante la estimulación de los receptores inmunitarios innatos (NOD2) y las células presentadoras de antígenos. Además, el ADN no metilado de las bacterias desencadena independientemente artritis en ratones y contribuye a la gravedad artrítica de la AA en ratas. El ADN bacteriano estimula los receptores tipo Toll en las células presentadoras de antígenos y en los macrófagos inflamatorios y, por tanto, interaccionará tanto con las vías dependientes de los linfocitos T como con las vías inflamatorias. Otra vía artritógena dependiente de linfocitos T es la desencadenada por el aceite mineral en el que están suspendidas las micobacterias, como se comenta después en más detalle. Así, esta artritis inducida por adyuvante (AIA) clásica es mediada por vías diferentes que interactúan entre sí, dependientes de distintos componentes micobacterianos como peptidoglucanos, ADN y proteínas de *shock* térmico, pero también de la actividad adyuvante mediada por el aceite usado para la suspensión de las micobacterias.

También se ha observado la aparición de artritis postinfecciosa tras infecciones estreptocócicas. Después de la inoculación sistémica de fragmentos de la pared celular estreptocócica en ratas y ratones, pero no en primates, se ha observado una forma de artritis de rápido desarrollo[9]. La inyección parenteral de peptidoglucanos produce su diseminación rápida por todo el cuerpo, incluidas las articulaciones. Estas estructuras son difíciles de degradar por los macrófagos y, como consecuencia, los macrófagos sinoviales están activados de forma persistente. Los linfocitos T son necesarios para el inicio y la perpetuación de la artritis.

Se ha señalado que la periodontitis crónica causada por *Porphyromonas gingivalis* está implicada en la iniciación de la AR[10], pero hasta ahora no ha podido inducirse en modelos animales usando bacterias vivas ni por inmunización con componentes derivados de *P. gingivalis*.

Artritis inducida por adyuvantes

Se descubrió que la inducción de artritis en ratas dependía no solo de las micobacterias, sino también del aceite en el que se suspendían los fragmentos micobacterianos[11]. Es interesante que algunos aceites permitían la inducción de artritis, mientras que otros no. Muchos años después se observó que los aceites minerales que permitían dicha inducción eran, de hecho, artritógenos por sí mismos[12]. También se vio que la administración subcutánea de compuestos adyuvantes no bacterianos como pristano, hexadecano y escualeno era muy eficaz en la inducción de artritis[13-15]. En la mayoría de los casos, estos compuestos adyuvantes producen inflamación limitada a las articulaciones y ofrecen modelos experimentales más adecuados para la AR que los utilizados anteriormente en el modelo de AA (es decir, artritis inducida por micobacterias en aceite).

La artritis inducida por aceite mineral (AIO), la artritis inducida por avridina (AIAv), la artritis inducida por pristano (AIP), la artritis inducida por hexadecano y la artritis inducida por escualeno en la rata comparten muchas características comunes, pero difieren en el grado de desarrollo crónico (fig. 32.1). Están provocadas por compuestos adyuvantes que carecen de capacidad inmunógena (es decir, no provocan respuestas inmunitarias específicas). En cambio, se diseminan rápidamente por todo el cuerpo tras una única inyección subcutánea, penetran en las células a través de la membrana citoplasmática e interaccionan con receptores de la superficie celular y proteínas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intracelulares hasta ahora desconocidos. Una o dos semanas después de la inyección se desarrolla artritis de forma súbita. La artritis aparece en las articulaciones periféricas, con una distribución similar a la observada en la AR. En ocasiones, afecta a otras articulaciones, pero hasta ahora no se han comunicado manifestaciones sistémicas en otros tejidos. En ciertas líneas de ratas, especialmente en el modelo de AIP, la artritis se desarrolla como una enfermedad crónica recidivante. Es interesante que se produce una respuesta inmunitaria sistémica que lleva a la producción de anticuerpos para RA33 y FR, pero no de ACPA, mientras que en la fase más crónica de la enfermedad aparece una respuesta inmunitaria contra las proteínas del cartílago[16]. Se observa una función de las proteínas del cartílago en la regulación de la actividad de la enfermedad, ya que esta puede prevenirse y, de hecho, se atenúa terapéuticamente mediante la vacunación nasal con diversas proteínas del cartílago. Curiosamente, la primera fase aguda de la enfermedad es dependiente de MHC clase II, y los linfocitos T αβ tienen una función fundamental en todas las fases de la enfermedad. La transferencia de la enfermedad con linfocitos T parece ser oligoclonal más que monoclonal, pero de momento no se han identificado linfocitos T específicos de antígeno[17]. No es probable la intervención de agentes infecciosos ambientales porque no se observó diferencia en la susceptibilidad a la enfermedad en ratas libres de gérmenes, aunque solo las ratas convencionales responden a las proteínas de *shock* térmico[18]. Hasta ahora, no hay evidencia de reconocimiento por los receptores de linfocitos ni los receptores implicados en el sistema inmunitario innato.

Sorprendentemente, algunos de los adyuvantes artritógenos son componentes ya presentes en el cuerpo antes de la inyección. Por ejemplo, el pristano es un componente de la clorofila y normalmente lo ingieren todos los mamíferos, incluidas las ratas de laboratorio. El pristano se absorbe en el intestino y se disemina por todo el organismo. Sin embargo, todos ellos comparten la capacidad de penetrar en las células, donde pueden cambiar la fluidez de la membrana y modular la regulación de la transcripción y, en dosis más elevadas, inducir apoptosis. La vía de inyección y la dosis son fundamentales (es decir, son decisivas para determinar qué célula es activada primero y en qué medida).

El modelo de AIP se ha sometido a análisis genético, demostrando que la enfermedad es poligénica[19], y los locus identificados controlan las distintas fases de esta como el inicio de la artritis, la gravedad clínica, la erosión articular y la cronicidad. Se han identificado algunos de los genes subyacentes. El efecto más intenso está mediado por un polimorfismo del gen *Ncf1* de las poblaciones de ratas, tanto endogámicas como salvajes[20]. El gen *Ncf1* codifica el componente p47phox del complejo NOX2 y controla la explosión oxidativa. Sorprendentemente, una capacidad menor de explosión oxidativa se asociaba con artritis más grave. Se descubrió que el efecto se producía antes de la activación de los linfocitos T y por ello también controla el grado de autoinmunidad, ligando la inmunidad innata y adaptativa. Es importante que otros genes, entre los que se incluyen los genes del MHC clase II, que controlan la respuesta adaptativa de los linfocitos T, y un grupo de genes de lectina tipo C *(APLEC),* que probablemente tiene importancia en la captación del antígeno por las células presentadoras de antígenos, también controlan la AIP[21].

La AA no puede inducirse fácilmente en otras especies aparte de las ratas. De los modelos de AIA anteriormente mencionados, en ratones solo se ha descrito la AIP[22]. Sin embargo, la inducción en ratones requiere inyecciones intraperitoneales repetidas de pristano, lo que desencadena una enfermedad inflamatoria diseminada de inicio tardío e insidioso. La enfermedad que se induce imita el lupus eritematoso sistémico más que la AR[23] y se denomina *lupus inducido por pristano.* La enfermedad es claramente diferente de la AIP en la rata; el mismo protocolo de inducción no produce la enfermedad en ratas y la evolución y las características de la enfermedad son diferentes. Otro modelo relacionado con adyuvante es la inducción de artritis leve tras inyección intraarticular de sustancias que activan los macrófagos, como ADN no metilado[24]. Recientemente se ha descubierto que varios modelos en ratón que antes se creía que eran espontáneos dependen fundamentalmente de adyuvantes, y por tanto deberían clasificarse como AIA.

A partir de la observación de que una sublínea BalB/c de Japón desarrolló artritis espontáneamente, se identificó una mutación causal en el gen *Zap70* por sustitución de un aminoácido[25]. La mutación *(W163C)* causaba una señalización mediada por receptor de linfocitos T (TCR) más débil, y una alteración de la selección de los linfocitos T en el timo. Esto causaba la activación de linfocitos T autorreactivos secretores de IL-17, que estimulaban los fibroblastos sinoviales para secretar factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y, de ese modo, iniciaba la artritis[26]. Sin embargo, la artritis no se desarrollaba en condiciones estériles y podía demostrarse que la inyección de β-glucano o manano sí la inducía. Por tanto, este modelo parece ser una AIA en ratones. No obstante, la artritis resultante puede diferir dependiendo de la sustancia inductora y del trasfondo genético. Por ejemplo, la inyección de manano en ciertas líneas de ratones con deficiencia de producción de especies reactivas del oxígeno da lugar a una enfermedad similar a la artritis psoriásica en lugar de a la AR clásica[27].

Otros modelos de artritis espontánea, como el modelo K/BxN o el del ratón deficitario en IL-1R, están mediados probablemente por un componente adyuvante, porque la artritis no se desarrolla o atenúa intensamente en condiciones estériles[28,29]. El efecto artritógeno causal está mediado por bacterias intestinales, bacterias filamentosas segmentadas (BFS)[28] y lactobacilos[29], respectivamente.

En conjunto, en la actualidad existe un grupo de modelos útiles de artritis tipo adyuvante tanto en ratones como en ratas.

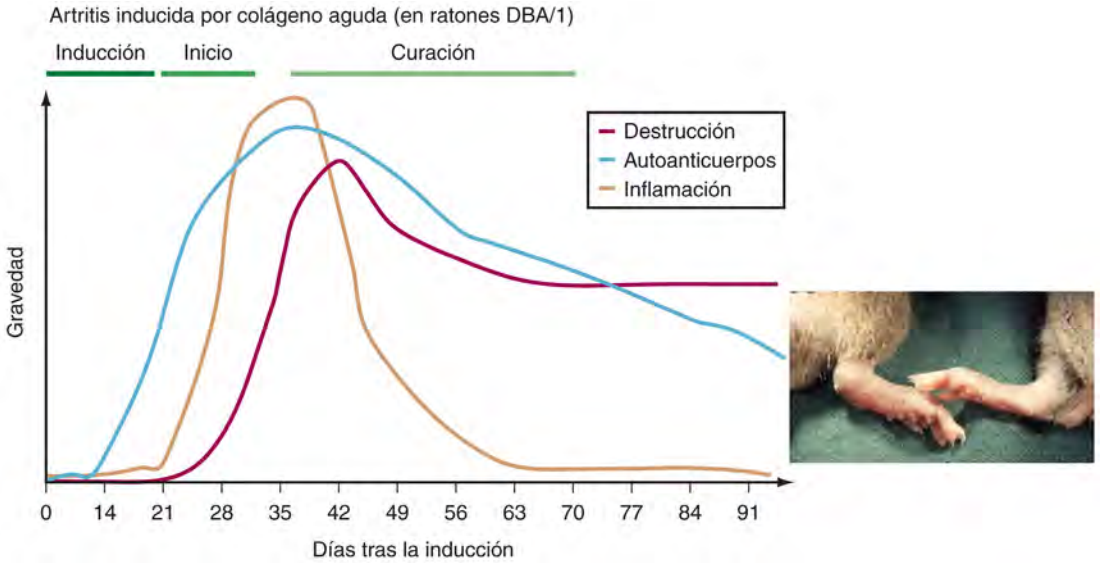
Artritis inducida por proteínas del cartílago

La artritis puede inducirse con varias proteínas del cartílago, como agrecano[30], colágeno tipo XI (CXI)[31], proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP)[32] y CII[33]. Estos modelos tienen diferentes características y diferente genética. La AIC debida a CII es el modelo más frecuentemente utilizado hoy para la AR; se demostró por primera vez en la rata[33] y posteriormente se describió en otras especies, como ratones[34] y primates[35].

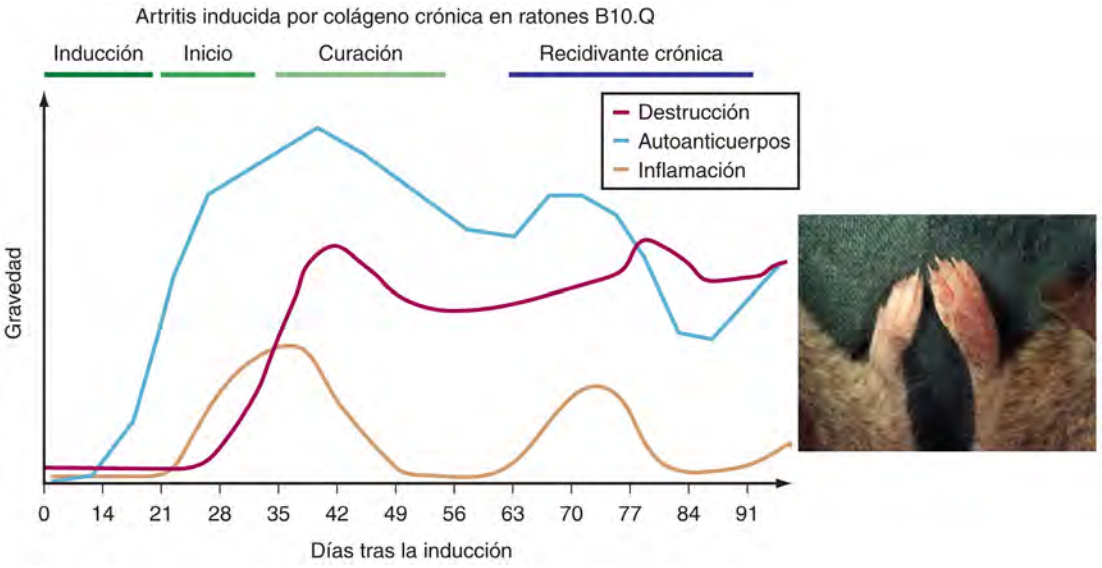
Artritis inducida por CII

La inmunización con el principal tipo de colágeno del cartílago, CII, conduce a una respuesta autoinmunitaria y, como consecuencia, a un inicio súbito de artritis grave. Generalmente es necesario emulsionar el CII en un adyuvante, como aceite mineral en la rata y AFC en el ratón, pero la enfermedad puede distinguirse de las diversas formas de AA. La susceptibilidad del modelo de AIC varía considerablemente dependiendo de la línea del animal experimental, del adyuvante utilizado y de si se usa CII de origen propio (CII homólogo) o no (CII heterólogo).

Tanto en ratas como en ratones inmunizados con CII heterólogo se desarrolla una poliartritis erosiva grave de 2 a 3 semanas después, pero generalmente remite en 3 a 4 semanas (fig. 32.2). Por ello, la línea DBA/1 usada con más frecuencia desarrolla una enfermedad grave pero solo aguda. Sin embargo, la influencia genética es obvia porque los ratones de la línea C57Bl menos susceptible desarrollan una artritis más leve que después puede evolucionar a una enfermedad crónica recidivante (fig. 32.3). En todos los modelos, la fase inflamatoria erosiva se sigue de una fase de curación, con formación pronunciada de cartílago y hueso nuevos, que clínicamente puede ser difícil de distinguir de la inflamación activa. La enfermedad depende fundamentalmente de la respuesta de los linfocitos T y B al CII, y los anticuerpos patógenos tienen una función en el ataque inflamatorio a las articulaciones[36]. Hay que destacar que el aislamiento de los anticuerpos monoclonales específicos del CII puede inducir artritis[37], lo que se ha convertido en un nuevo modelo animal útil denominado *modelo de AIAC*[38] (fig. 32.4). Estos anticuerpos específicos frente al CII se unen al cartílago y desestabilizan



● **Fig. 32.2** Artritis inducida por colágeno en ratones DBA/1. Inducida tras inmunización con colágeno tipo II heterólogo (bovino, de pollo, de rata) emulsionado en adyuvante de Freund completo. La artritis grave comienza 3-4 semanas después de la inmunización. Aunque la artritis es grave y causa erosiones y remodelación ósea notables, no existe evolución crónica recidivante de la enfermedad inflamatoria.

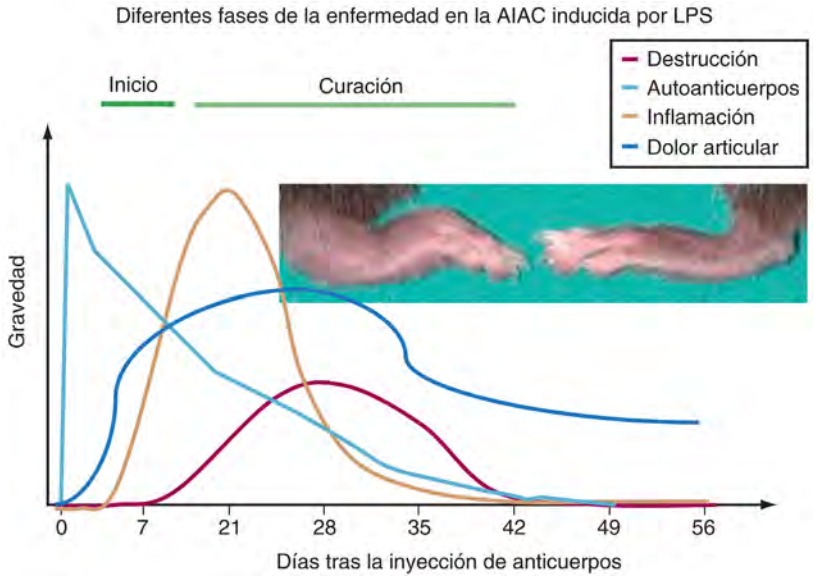


● **Fig. 32.3** Artritis inducida por colágeno en ratones B10.Q. Inducida tras inmunización con colágeno tipo II de rata emulsionado en adyuvante de Freund completo. La artritis leve comienza 3-5 semanas después de la inmunización. La artritis es leve, pero causa erosiones articulares inflamatorias y remodelación ósea. Sin embargo, a menudo sigue una enfermedad crónica con recidivas inflamatorias.

la matriz cartilaginosa. La formación de inmunocomplejos locales activa las neuronas e induce efectos similares al dolor[39,40]. Posteriormente, se desencadena la respuesta inflamatoria con fijación del complemento, atracción de granulocitos neutrófilos y activación de la expresión de FcR en las células inflamatorias en un proceso independiente del sistema inmunitario adaptativo[41]. Es interesante que los epítopos reconocidos en el CII contengan predominantemente argininas que pueden estar citrulinadas[42]. Los epítopos principales de CII que están citrulinados y los anticuerpos monoclonales con reactividad cruzada anticitrulinada inducen artritis, lo que indica una relación importante con la AR[43]. Sin embargo, la respuesta de anticuerpos a las proteínas citrulinadas en la AIC es mucho menos intensa y carece de las características importantes observadas en la respuesta humana de ACPA, como la promiscuidad de péptido citrulinado y la N-glucosilación en el dominio de unión a antígeno[44].

La enfermedad provocada después de la inmunización con CII homólogo tanto en ratas como en ratones no es tan fácil de inducir, pero una vez iniciada, es grave y tiende a ser más crónica que la inducida con CII heterólogo. Los fenómenos de la patogenia de la fase crónica de la enfermedad son en gran parte desconocidos, pero probablemente dependan de la actividad de linfocitos B y T autorreactivos. No obstante, el modelo de AIC es el más extensamente investigado para la AR y ha proporcionado una comprensión valiosa sobre el control genético del proceso artrítico y las interacciones autoinmunitarias con el cartílago. También ha sido útil para el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos y para la selección de fármacos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 32.4** Artritis inducida por anticuerpos contra el colágeno (AIAC) en ratones DBA/1. Inducida tras inyección intravenosa de un conjunto definido de anticuerpos monoclonales frente al colágeno tipo II. Los ratones cambian su conducta debido al dolor articular después de unas 24 h, la artritis leve comienza 48 h después de la inyección, y la artritis grave se inicia tras un estímulo adicional con inyección intraperitoneal de lipopolisacárido (LPS). La artritis es aguda con erosiones articulares leves, pero sin remodelación ósea. La enfermedad es aguda y se resuelve en unas pocas semanas.

Base genética de la artritis inducida por colágeno

La susceptibilidad a la AIC varía considerablemente entre diferentes líneas endogámicas. La AIC es una enfermedad poligénica compleja, de forma similar a los modelos de AA descritos anteriormente. En el modelo de AIC, el proceso autoinmunitario ya está determinado por la inducción a través de inmunización con un antígeno definido. No es sorprendente que el polimorfismo del MHC clase II sea importante para determinar la susceptibilidad, pero un gran número de genes fuera de la región del MHC también ejercen una influencia fundamental. Las principales regiones se han identificado mediante experimentos de segregación genética en ratones y ratas, los cuales han proporcionado un panorama global de la herencia genética de dicha susceptibilidad[45]. Al igual que en otras enfermedades complejas, estos genes actúan en conjunto y solo pueden identificarse mediante aislamiento en un entorno genético y ambiental controlado. Sin embargo, algunos de los genes principales se han localizado en ratas y ratones, como los genes del MHC clase II, el gen *Ncf1* y el factor C5 del complemento. El gen *Ncf1* se definió a través del análisis de la AIP y la AIC en ratas[20]. Cuando se combina una mutación espontánea del gen *Ncf1* con el alelo Aq del MHC clase II, proclive a la AIC, en un ratón C57Bl/10, se produce una forma crónica recidivante de AIC[46]. Además, estos ratones tienden a desarrollar una forma grave de artritis crónica en el periodo posparto, con desarrollo espontáneo de autoinmunidad al CII. En estudios posteriores, se ha identificado que *Ncf1* es un factor genético importante tanto en la AR como en el LES[47-49].

Otro polimorfismo genético de importancia es el complemento C5, que es deficiente en muchas líneas de ratones. La deficiencia conduce a una resistencia relativa a la AIC, lo que indica que existe una función de las vías del complemento en la artritis, que, de hecho, es lo opuesto a su función en la artritis inducida por micoplasma. Utilizando tanto modelos de AIC como de AIAC, se ha demostrado la intervención de las vías alternativas del complemento, así como de las vías mediadas por el receptor Fc[50,51]. El rápido progreso actual del análisis de asociación del genoma completo en grandes cohortes humanas aporta información directa sobre los genes y grupos de genes implicados en enfermedades frecuentes como la AR. Sin embargo, los modelos animales son necesarios para entender su relevancia funcional y, para ello, es preciso identificar los genes que controlan la enfermedad en animales.

Autoinmunidad asociada con el complejo mayor de histocompatibilidad en la artritis inducida por colágeno

Las primeras observaciones con el uso del modelo de AIC en ratas y ratones indicaban una función de la región del MHC. En el ratón, la AIC mediante CII heterólogo o bien homólogo se asocia más estrechamente con los haplotipos $H2^q$ y $H2^r$, mientras que la mayoría de los haplotipos restantes, como b, s, d y p, son relativamente resistentes[52]. El principal gen subyacente al haplotipo $H2^q$ se ha identificado como el gen $A^q\beta$[53]. Además, se ha descubierto que el péptido inmunodominante derivado de la molécula de CII unido a la variante q de la molécula A (A^q) asociado a la artritis se localiza entre las posiciones 259 y 271 del CII[54]. Este péptido puede estar glucosilado en el centro de la cadena lateral de lisina y es reconocido por la mayoría de los linfocitos T reactivos a CII. Resulta interesante que el péptido también se une a las moléculas DR4 (DRB1*0401/DRA) y DR1 (es decir, el epítopo compartido que se asocia con la AR). Los ratones que expresan DR4 o DR1 de forma transgénica son susceptibles a la AIC, responden al péptido CII259-271 y a los linfocitos T reactivos a CII de los pacientes con AR y parecen reconocer predominantemente las formas glucosiladas del péptido CII259-271[55]. Hay que destacar que el CII se expresa normalmente en el timo, pero no la modificación glucosilada, lo que da lugar a un escape de la tolerancia central[56]. Estos hallazgos señalan un modelo para los estudios de AR que no solo imita algunos procesos básicos de su patogenia, sino que también podría compartir algunas similitudes estructurales fundamentales.

La artritis también puede inducirse en líneas de ratón que no expresan q ni r. Un modelo utilizado con frecuencia consiste en provocar artritis con altas dosis de CII bovino o de pollo emulsionado

con AFC que contiene *Mycobacterium tuberculosis,* pero este no es un modelo de AIC, porque la artritis depende de varios contaminantes en la preparación del CII, como otra proteína de la matriz o la pepsina utilizada en su elaboración[57]. Esta reactividad de los linfocitos T podría ayudar a que los linfocitos B produzcan anticuerpos contra el CII, porque estos contaminantes se agregan con el CII, lo que podría explicar el desarrollo de artritis. Por tanto, si existen restricciones de cepa para un protocolo experimental determinado, es preferible utilizar en su lugar el modelo de AIAC.

Es importante enfatizar que la interacción estructural identificada entre los complejos péptido-MHC clase II y los linfocitos T no da respuesta a la patogenia de la AIC (ni la AR), sino que proporciona una mejor herramienta para continuar el análisis. Una cuestión importante es cómo interacciona el sistema inmunitario con las articulaciones periféricas (es decir, cómo se induce inmunotolerancia normal en los linfocitos T y B autorreactivos y qué ocurre en situaciones patológicas tras su activación mediante inmunización con CII). Muchos de los linfocitos T reactivos al péptido CII259-271 de la rata no tienen reacción cruzada con el péptido del CII correspondiente del ratón. La diferencia entre el péptido heterólogo y el homólogo está en la posición 266, en la que la rata tiene un ácido glutámico (E) y el ratón un ácido aspártico (D), lo que lleva a una unión más débil del péptido del ratón a A^q. La importancia de esta diferencia mínima se demostró en ratones transgénicos que presentaban un CII mutado al expresar un ácido glutámico en esta posición[58]. Cuando el CII mutado se expresaba en el cartílago, la respuesta de los linfocitos T al CII presentaba inmunotolerancia parcial, pero no completa. Los ratones eran proclives a la artritis, pero con una incidencia baja, similar a la observada en ratones inmunizados con CII homólogo. Este hallazgo muestra que una interacción normal entre el cartílago y los linfocitos T lleva a la activación de estos, pero con menor capacidad para inducir artritis o con menos propiedades reguladoras. Estos linfocitos T autorreactivos frente al CII pueden ser patógenos en circunstancias extremas (como en la inmunización con CII). En cambio, los linfocitos B reactivos al CII no presentan inmunotolerancia y, tan pronto como se activan los linfocitos T, incluso en un estado de inmunotolerancia parcial, pueden ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos autorreactivos y patógenos.

Inducción de artritis con otras proteínas del cartílago y relacionadas con la articulación

Artritis inducida por CXI

El CXI es estructuralmente similar al CII y en gran medida se localizan juntos. El CXI es un heterotrímero con tres cadenas α diferentes, una de ellas compartida con el CII (la cadena a3). Tanto el CXI heterólogo como el homólogo inducen artritis en líneas de ratas[31]. Es interesante que la inducción con CXI homólogo produzca una enfermedad crónica recidivante que es claramente diferente de la inducida por CXI heterólogo y de la AIC CII.

Artritis inducida por la proteína oligomérica de la matriz del cartílago

Otra proteína del cartílago es la proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP). La COMP homóloga induce artritis tanto en ratas como en ratones[32,59].

Artritis inducida por proteoglucanos (agrecano)

Otros componentes fundamentales del cartílago articular son los proteoglucanos, de los cuales el más abundante es el agrecano. La inmunización de ratones BalB/c con agrecano humano fetal induce artritis crónica[30]. En la patogenia, están implicados los linfocitos B y T. Se han aislado linfocitos T autorreactivos que responden al dominio G1 del agrecano, en el que se crean neoepítopos[60]. Los ratones transgénicos para el receptor de linfocitos T desarrollan artritis espontáneamente a edad avanzada. La enfermedad se ha mapeado genéticamente y comparte muchas regiones genéticas comunes con la AIC.

TABLA 32.3 Algunos efectos ambientales en los modelos de artritis

Efecto ambiental	Efecto sobre la artritis	Referencias
Agrupación en la jaula	+	67
Estrés acústico	++	87
Estrés predatorio	–	88
Gestación	–	89
Posparto	+	90
Estrógenos	–	91
Oscuridad	+	92
Infecciones	–/+	18, 28, 93, 94

–, disminución de artritis; +, aumento de artritis.

Artritis inducida por antígeno

La artritis inducida por antígeno es un modelo clásico de AR que se produce inmunizando los animales con un antígeno extraño, generalmente albúmina sérica bovina, y posteriormente inyectando el mismo antígeno en una articulación. Como resultado, se desarrolla una artritis destructiva mediada por complejos inmunitarios dependientes de linfocitos T. El modelo está muy bien controlado y se ha utilizado para entender la fase efectora de la inflamación articular y destrucción del cartílago[61].

Artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa

La inducción con éxito de artritis tras inmunización con glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI) recombinante en un adyuvante[62] deriva de la identificación del modelo K/BxN, en el que los linfocitos T transgénicos específicos para GPI causan artritis espontánea en ratones no obesos diabéticos (NOD)[63]. La artritis inducida por GPI es dependiente de MHC y se asocia con el haplotipo $H2^q$ (como la AIC), y los péptidos GPI con capacidad de unión a Aq pueden inducir artritis[64,65]. La GPI tiene una afinidad única por el cartílago porque se une con elevada apetencia a los proteoglucanos del cartílago[65], y la activación inmunitaria espontánea en el ratón K/BxN parece originarse principalmente en los ganglios linfáticos que drenan las articulaciones[66].

Artritis espontánea

Muchas de las líneas endogámicas clásicas de ratas y ratones tienden a desarrollar artritis espontáneamente, en especial bajo ciertas influencias ambientales (tabla 32.3). En algunas líneas, como DBA/1, la agrupación de los machos induce fácilmente agresividad entre ellos; este estrés parece asociarse con el desarrollo de artritis grave[67]. Esta artritis inducida por estrés es muy diferente de los modelos de artritis inflamatoria como la AIC y presenta menos infiltrado inflamatorio sinovial, pero sí entesopatía y formación de nuevo cartílago y hueso; en muchos aspectos, es más similar a la artritis psoriásica que a la AR. También existe una serie de mutaciones genéticas que favorecen en gran medida el desarrollo de artritis. Una de estas mutaciones tiene lugar en el gen *Fas,* que tiene una importancia fundamental en la apoptosis. En los ratones de la línea MRL, se desarrolla artritis junto con lupus grave[68]. Otros ejemplos son las mutaciones anteriormente mencionadas en los genes *Ncf1*[46] o *Zap70*[25].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Artritis espontánea en líneas modificadas genéticamente

Se debe destacar que se pueden crear modelos que desarrollan artritis espontánea mediante modificación genética de cepas de ratones. El principal ejemplo es la demostración de que la sobreexpresión del TNF conduce a artritis grave[69]. Este modelo ha sido extremadamente útil para delinear la función del TNF en la mediación de la artritis. Otras mutaciones genéticas que llevan a sobreexpresión de TNF también dan lugar al desarrollo espontáneo de artritis grave, como la deleción de un elemento regulador proximal que controla la secreción de TNF en el fibroblasto[70] o la deleción de DNasII[71], que conduce a una secreción anómala de TNF por los macrófagos estimulados de forma crónica. Los ratones que producen TNF en exceso pueden desarrollar artritis a pesar de un sistema inmunitario funcional, por lo que actúan por completo mediante mecanismos inflamatorios innatos. Otra importante lección aprendida de los ratones hiperproductores de TNF es que da lugar principalmente al desarrollo de artritis, aunque en algunas situaciones también se pueden desarrollar colitis y encefalomielitis.

Posteriormente, se han comunicado varias líneas más de ratones genéticamente modificados que desarrollan artritis. Un ratón deficitario en el antagonista de receptor de IL-1[72] desarrolló artritis que afectaba no solo a las funciones efectoras distales, sino que también dependía de la activación de linfocitos T.

Se observó que una mutación en el receptor de IL-6 gp130 conducía a artritis en ratones ancianos[73]. Es interesante que la mutación llevara a una acumulación de linfocitos T $CD4^+$ autorreactivos policlonales que secretaban citocinas inflamatorias, lo que indica una función reguladora del receptor de IL-6 en el sistema inmunitario adaptativo.

Otro tipo de artritis espontánea se observó en un ratón transgénico para el receptor de linfocitos T en el que TCR reconocía un péptido derivado de la proteína de aparición ubicua glucosa-6-fosfato isomerasa (G6PI) unida a la proteína Ag7 del MHC clase II en el ratón K/BxN[74]. Sin embargo, como se comentó en una sección precedente, la artritis requiere bacterias BFS en la flora intestinal, lo que indica que esta enfermedad no es estrictamente espontánea, sino más bien inducida por una estimulación adyuvante bacteriana. La vía efectora patógena en este modelo depende de anticuerpos reactivos a GPI. Esta artritis inducida por suero (AIS) puede transferirse con suero de ratones K/BxN y los anticuerpos se unen a la GPI precipitada en la superficie del cartílago, imitando a los anticuerpos anti-CII en la patogenia del modelo de la AIAC. El uso de la artritis inducida por anticuerpos contra GPI ha permitido descubrir los pasos iniciales de la inflamación durante el ataque articular, que consisten en activación del complemento por la vía alternativa e infiltración de neutrófilos. La diana específica de la enfermedad son las articulaciones y queda por determinar cómo reconocen los linfocitos T y los anticuerpos este autoantígeno expresado sistémicamente en un contexto articular específico.

Otro tipo de modelo es la inducción de artritis tras trasplante de fibroblastos sinoviales a ratones con inmunodeficiencia combinada grave[75,76]. El mismo tipo de artritis se desarrolla tras la transferencia de líneas celulares de fibroblastos murinos[77]. Es probable que este modelo refleje propiedades inherentes de los mecanismos mediados por los fibroblastos, mostrando características diferentes en comparación con otros modelos como la AIC y la AIP.

Estos modelos representan con más probabilidad diversos aspectos de los procesos que conducen a artritis, la cual vendrá determinada por el gen transgénico o defectivo, o por el trasplante de células específicas.

Uso de modelos animales

Aumento del conocimiento de las vías de la enfermedad

Un modelo ideal para la AR debería imitar la complejidad de la enfermedad humana siendo poligénica y dependiente de factores ambientales. Los modelos animales tienen la ventaja de que tanto la genética como el ambiente pueden controlarse mejor. Existen muchas formas de artritis, y las diferentes variantes clínicas probablemente forman un continuo para subdividirse tal como ha ocurrido con la AR + ACPA y la AR seronegativa, mientras que los modelos animales desde el principio representan vías y enfermedades muy divergentes que conducen a la artritis.

En condiciones ideales, los modelos animales deben imitar los diversos subtipos de AR. Con el aumento del conocimiento de la AR, por ejemplo, con la identificación de los ACPA como biomarcadores predictivos y de los nuevos genes asociados con la AR, habrá nuevas demandas en modelos animales. Por tanto, aún no existe un modelo animal que refleje la producción de ACPA[78] ni se ha desarrollado una línea de ratón adecuadamente humanizada que simule el polimorfismo genético identificado en el hombre. Para introducir los nuevos genes (p. ej., el MHC clase II humano) o factores ambientales (p. ej., el tabaquismo), es fundamental un contexto genético y ambiental bien controlado. Por ejemplo, la introducción como transgenes del MHC clase II humano en el ratón ha llevado a una serie de artefactos, algunos de ellos relacionados con las interacciones no fisiológicas entre genes humanos y murinos. Sin embargo, siempre y cuando los modelos en ratón se estudien en un entorno genético y ambiental bien controlado, contribuyen y contribuirán con información detallada sobre la patogenia molecular que conduce a la artritis. Para este trabajo, las posibilidades de modificar genéticamente ratas y ratones es una potente herramienta, y la posibilidad de hacer experimentos controlados es una ventaja fundamental.

Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas

Para probar nuevos fármacos y tratamientos, será necesario seleccionarlos a partir de los diferentes modelos disponibles. Obviamente, no existe un modelo óptimo para la AR, y nunca lo habrá. Sin embargo, los modelos descritos son útiles porque representan diferentes aspectos de su patogenia. Por ello, dependiendo de las cuestiones que se pregunten o de los síntomas que se pretenda tratar, pueden usarse distintos modelos. El utilizado más frecuentemente hoy en día para probar nuevos abordajes terapéuticos es el de la AIC, que debe considerarse como modelo de referencia. Su utilidad se ha confirmado con el tratamiento anti-TNF introducido posteriormente en la AR.

Recapitulando las tres fases de desarrollo de la AR —inducción, inicio y cronicidad—, los criterios razonables son que los modelos animales deben ser útiles para los estudios de las vías específicas de importancia en estas fases. Un error frecuente es usar solo modelos agudos y solo para la prevención de la enfermedad, y no establecer como modelo la enfermedad crónica establecida. También es de importancia fundamental ser consciente de las influencias ambientales específicas en el desarrollo de la artritis en roedores. Son particularmente importantes los efectos del estrés, que se reproducen con facilidad mezclando ratones de diferentes camadas en la misma jaula, lo que llevará a efectos dependientes de dicho factor. Otros factores significativos son las hormonas sexuales y, más probablemente, las neurohormonas, que tienen una función trascendental en la modulación de la actividad de la enfermedad; se observan efectos por el ciclo menstrual, la gestación y la acción de la luz. No solo deben controlarse los efectos ambientales, sino también los factores genéticos. El control de la genética generalmente se logra probando líneas endogámicas estandarizadas. El problema es que estas varían de forma considerable entre diferentes colonias, principalmente debido a contaminación genética. A pesar de estos problemas, no hay duda de que el ambiente y la genética pueden controlarse mejor en los modelos animales experimentales que en estudios que involucran directamente a la población humana.

Consideraciones éticas

Un inconveniente importante de la utilización de modelos experimentales para la AR es el sufrimiento de los animales. Sin embargo, a la luz

de las diversas actividades humanas que usan animales, su empleo en la investigación parece ser la más fácil de defender. De hecho, no sería ético no usarlos en investigación porque ello obstaculizaría el conocimiento futuro de las enfermedades humanas, dejando así al hombre sufrir por algo que sería posible curar o prevenir. También debe enfatizarse que el desarrollo reciente de modelos animales de AR los ha redefinido para un uso más específico que ha reducido el sufrimiento animal. Por ejemplo, el modelo más empleado históricamente, la AA inducida por micobacterias, es una enfermedad inflamatoria sistémica y grave, mientras que la AIP y la AIC son enfermedades más específicas de las articulaciones.

Conclusión

Los modelos animales experimentales son instrumentos esenciales no solo para la investigación de los mecanismos básicos que conducen a la AR, sino también para el desarrollo de nuevos tratamientos. Se han descrito muchos modelos, y cada uno de ellos representa diferentes aspectos de la enfermedad; por ello, es importante la utilización de varios de ellos. Se ha hecho hincapié en que los modelos empleados deben reflejar los marcadores clínicos esenciales de la AR y el hecho de que es una enfermedad poligénica desencadenada por factores ambientales desconocidos y multifactoriales.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Aho K, Palosuo T, Raunio V, et al: When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum* 28:485-489, 1985.
2. Klareskog L, Lundberg K, Malmstrom V: Autoimmunity in rheumatoid arthritis: citrulline immunity and beyond, *Adv Immunol* 118:129-158, 2013.
3. Cole BC, Knudtson KL, Oliphant A, et al: The sequence of the Mycoplasma arthritidis superantigen, MAM: identification of functional domains and comparison with microbial superantigens and plant lectin mitogens, *J Exp Med* 183(3):1105-1110, 1996.
4. Iliopoulou BP, Guerau-de-Arellano M, Huber BT: HLA-DR alleles determine responsiveness to Borrelia burgdorferi antigens in a mouse model of self-perpetuating arthritis, *Arthritis Rheum* 60(12):3831-3840, 2009.
5. Bremell T, Lange S, Yacoub A, et al: Experimental Staphylococcus aureus arthritis in mice, *Infect Immun* 59:2615-2623, 1991.
6. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta2m: An animal model of HLA-B27-associated human disorders, *Cell* 63:1099-1112, 1990.
7. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats, *J Exp Med* 180(6):2359-2364, 1994.
8. Pearson CM, Wood FD: Studies of polyarthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. I. General clinical and pathologic characteristics and some modifying factors, *Arthritis Rheum* 2:440-459, 1959.
9. Koga T, Kakimoto K, Hirofuji T, et al: Acute joint inflammation in mice after systemic injection of the cell wall, its peptidoglycan, and chemically defined peptidoglycan subunits from various bacteria, *Infection Immun* 50:27-34, 1985.
10. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, et al: Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase, *Arthritis Rheum* 58(10):3009-3019, 2008.
11. Holmdahl R, Lorentzen JC, Lu S, et al: Arthritis induced in rats with non-immunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis, *Immunol Rev* 184:184-202, 2001.
12. Holmdahl R, Goldschmidt TJ, Kleinau S, et al: Arthritis induced in rats with adjuvant oil is a genetically restricted, alpha beta T-cell dependent autoimmune disease, *Immunology* 76(2):197-202, 1992.
13. Vingsbo C, Sahlstrand P, Brun JG, et al: Pristane-induced arthritis in rats: a new model for rheumatoid arthritis with a chronic disease course influenced by both major histocompatibility complex and non-major histocompatibility complex genes, *Am J Pathol* 149:1675-1683, 1996.
14. Carlson BC, Jansson AM, Larsson A, et al: The endogenous adjuvant squalene can induce a chronic T-cell-mediated arthritis in rats, *Am J Pathol* 156(6):2057-2065, 2000.
15. Hultqvist M, Olofsson P, Gelderman KA, et al: A new arthritis therapy with oxidative burst inducers, *PLoS Med* 3(9):e348, 2006.
16. Tuncel J, Haag S, Carlsen S, et al: Class II major histocompatibility complex-associated response to type XI collagen regulates the development of chronic arthritis in rats, *Arthritis Rheum* 64(8):2537-2547, 2012.
17. Holmberg J, Tuncel J, Yamada H, et al: Pristane, a non-antigenic adjuvant, induces MHC class II-restricted, arthritogenic T cells in the rat, *J Immunol* 176(2):1172-1179, 2006.
18. Björk J, Kleinau S, Midtvedt T, et al: Role of the bowel flora for development of immunity to hsp 65 and arthritis in three experimental models, *Scand J Immunol* 40:648-652, 1994.
19. Vingsbo-Lundberg C, Nordquist N, Olofsson P, et al: Genetic control of arthritis onset, severity and chronicity in a model for rheumatoid arthritis in rats, *Nat Genet* 20(4):401-404, 1998.
20. Olofsson P, Holmberg J, Tordsson J, et al: Positional identification of Ncf1 as a gene that regulates arthritis severity in rats, *Nat Genet* 33(1):25-32, 2003.
21. Yau AC, Holmdahl R: Rheumatoid arthritis: identifying and characterising polymorphisms using rat models, *Dis Model Mech* 9(10):1111-1123, 2016.
22. Wooley PH, Seibold JR, Whalen JD, et al: Pristane-induced arthritis. The immunologic and genetic features of an experimental murine model of autoimmune disease, *Arthritis Rheum* 32:1022-1030, 1989.
23. Satoh M, Reeves WH: Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane, *J Exp Med* 180(6):2341-2346, 1994.
24. Deng GM, Nilsson IM, Verdrengh M, et al: Intra-articularly localized bacterial DNA containing CpG motifs induces arthritis, *Nat Med* 5(6):702-705, 1999.
25. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al: Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice, *Nature* 426(6965):454-460, 2003.
26. Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, et al: Autoimmune th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis, *Immunity* 48(6):1220-1232, 2018, e5.
27. Khmaladze I, Kelkka T, Guerard S, et al: Mannan induces ROS-regulated, IL-17A-dependent psoriasis arthritis-like disease in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(35):E3669-E3678, 2014.
28. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, et al: Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells, *Immunity* 32(6):815-827, 2010.
29. Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, Walgreen B, et al: Toll-like receptor 2 controls acute immune complex-driven arthritis in mice by regulating the inhibitory Fcgamma receptor IIB, *Arthritis Rheum* 65(10):2583-2593, 2013.
30. Zhang Y, Guerassimov A, Leroux JY, et al: Arthritis induced by proteoglycan aggrecan G1 domain in BALB/c mice. Evidence for T cell involvement and the immunosuppressive influence of keratan sulfate on recognition of T and B cell epitopes, *J Clin Invest* 101(8):1678-1686, 1998.
31. Cremer MA, Ye XJ, Terato K, et al: Type XI collagen-induced arthritis in the Lewis rat. Characterization of cellular and humoral immune responses to native types XI, V, and II collagen and constituent alpha-chains, *J Immunol* 153(2):824-832, 1994.
32. Carlsen S, Nandakumar KS, Backlund J, et al: Cartilage oligomeric matrix protein induction of chronic arthritis in mice, *Arthritis Rheum* 58(7):2000-2011, 2008.
33. Trentham DE, Townes AS, Kang AH: Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis, *J Exp Med* 146:857-868, 1977.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

34. Courtenay JS, Dallman MJ, Dayan AD, et al: Immunization against heterologous type II collagen induces arthritis in mice, *Nature* 283:666-667, 1980.
35. Yoo TJ, Kim SY, Stuart JM, et al: Induction of arthritis in monkeys by immunization with type II collagen, *J Exp Med* 168:777-782, 1988.
36. Stuart JM, Dixon FJ: Serum transfer of collagen induced arthritis in mice, *J Exp Med* 158:378-392, 1983.
37. Holmdahl R, Rubin K, Klareskog L, et al: Characterization of the antibody response in mice with type II collagen-induced arthritis, using monoclonal anti-type II collagen antibodies, *Arthritis Rheum* 29:400-410, 1986.
38. Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R: Collagen type II-specific monoclonal antibody-induced arthritis in mice: description of the disease and the influence of age, sex, and genes, *Am J Pathol* 163(5):1827-1837, 2003.
39. Nandakumar KS, Bajtner E, Hill L, et al: Arthritogenic antibodies specific for a major type II collagen triple-helical epitope bind and destabilize cartilage independent of inflammation, *Arthritis Rheum* 58(1):184-196, 2008.
40. Bas DB, Su J, Sandor K, et al: Collagen antibody-induced arthritis evokes persistent pain with spinal glial involvement and transient prostaglandin dependency, *Arthritis Rheum* 64(12):3886-3896, 2012.
41. Rowley MJ, Nandakumar KS, Holmdahl R: The role of collagen antibodies in mediating arthritis, *Mod Rheumatol* 18(5):429-441, 2008.
42. Haag S, Schneider N, Mason DE, et al: Identification of new citrulline-specific autoantibodies, which bind to human arthritic cartilage, by mass spectrometric analysis of citrullinated type II collagen, *Arthritis Rheumatol* 66(6):1440-1449, 2014.
43. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al: Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis, *J Exp Med* 206(2):449-462, 2009.
44. Ge C, Xu B, Liang B, et al: Structural basis of cross-reactivity of anti-citrullinated protein antibodies, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
45. Ahlqvist E, Ekman D, Lindvall T, et al: High-resolution mapping of a complex disease, a model for rheumatoid arthritis, using heterogeneous stock mice, *Hum Mol Genet* 20(15):3031-3041, 2011.
46. Hultqvist M, Olofsson P, Holmberg J, et al: Enhanced autoimmunity, arthritis, and encephalomyelitis in mice with a reduced oxidative burst due to a mutation in the Ncf1 gene, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(34):12646-12651, 2004.
47. Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK, et al: Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis, *Antioxid Redox Signal*, 2011.
48. Zhao J, Ma J, Deng Y, et al: A missense variant in NCF1 is associated with susceptibility to multiple autoimmune diseases, *Nat Genet* 49(3):433-437, 2017.
49. Olsson LM, Johansson AC, Gullstrand B, et al: A single nucleotide polymorphism in the NCF1 gene leading to reduced oxidative burst is associated with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 76(9):1607-1613, 2017.
50. Kleinau S, Martinsson P, Heyman B: Induction and suppression of collagen-induced arthritis is dependent on distinct fcgamma receptors, *J Exp Med* 191(9):1611-1616, 2000.
51. Banda NK, Takahashi K, Wood AK, et al: Pathogenic complement activation in collagen antibody-induced arthritis in mice requires amplification by the alternative pathway, *J Immunol* 179(6):4101-4109, 2007.
52. Wooley PH, Luthra HS, Stuart JM, et al: Type II collagen induced arthritis in mice. I. Major histocompatibility complex (I-region) linkage and antibody correlates, *J Exp Med* 154:688-700, 1981.
53. Brunsberg U, Gustafsson K, Jansson L, et al: Expression of a transgenic class II Ab gene confers susceptibility to collagen-induced arthritis, *Eur J Immunol* 24(7):1698-1702, 1994.
54. Michaëlsson E, Andersson M, Engström A, et al: Identification of an immunodominant type-II collagen peptide recognized by T cells in H-2q mice: self tolerance at the level of determinant selection, *Eur J Immunol* 22(7):1819-1825, 1992.
55. Bäcklund J, Carlsen S, Höger T, et al: Predominant selection of T cells specific for glycosylated collagen type II peptide (263-270) in humanized transgenic mice and in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(15):9960-9965, 2002.
56. Raposo B, Merky P, Lundqvist C, et al: T cells specific for post-translational modifications escape intrathymic tolerance induction, *Nat Commun* 9(1):353, 2018.
57. Bäcklund J, Li C, Jansson E, et al: C57BL/6 mice need MHC class II Aq to develop collagen-induced arthritis dependent on autoreactive T cells, *Ann Rheum Dis* 72(7):1225-1232, 2013.
58. Malmström V, Michaëlsson E, Burkhardt H, et al: Systemic versus cartilage-specific expression of a type II collagen-specific T-cell epitope determines the level of tolerance and susceptibility to arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(9):4480-4485, 1996.
59. Carlsén S, Hansson AS, Olsson H, et al: Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)-induced arthritis in rats, *Clin Exp Immunol* 114(3):477-484, 1998.
60. Boldizsar F, Kis-Toth K, Tarjanyi O, et al: Impaired activation-induced cell death promotes spontaneous arthritis in antigen (cartilage proteoglycan)-specific T cell receptor-transgenic mice, *Arthritis Rheum* 62(10):2984-2994, 2010.
61. van Lent PL, Hofkens W, Blom AB, et al: Scavenger receptor class A type I/II determines matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction and chondrocyte death in antigen-induced arthritis, *Arthritis Rheum* 60(10):2954-2965, 2009.
62. Schubert D, Maier B, Morawietz L, et al: Immunization with glucose-6-phosphate isomerase induces T cell-dependent peripheral polyarthritis in genetically unaltered mice, *J Immunol* 172(7):4503-4509, 2004.
63. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, et al: Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme, *Science* 286(5445):1732-1735, 1999.
64. Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka Y, et al: Arthritogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis, *Arthritis Res Ther* 10(6):R130, 2008.
65. Studelska DR, Mandik-Nayak L, Zhou X, et al: High affinity glycosaminoglycan and autoantigen interaction explains joint specificity in a mouse model of rheumatoid arthritis, *J Biol Chem* 284(4):2354-2362, 2009.
66. Mandik-Nayak L, Wipke BT, Shih FF, et al: Despite ubiquitous autoantigen expression, arthritogenic autoantibody response initiates in the local lymph node, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(22):14368-14373, 2002.
67. Holmdahl R, Jansson L, Andersson M, et al: Genetic, hormonal and behavioural influence on spontaneously developing arthritis in normal mice, *Clin Exp Immunol* 88(3):467-472, 1992.
68. Hang L, Theofilopoulos AN, Dixon FJ: A spontaneous rheumatoid arthritis-like disease in MRL/l mice, *J Exp Med* 155:1690-1701, 1982.
69. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al: Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predicitive genetic model of arthritis, *EMBO J* 10:4025-4031, 1991.
70. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, et al: Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies, *Immunity* 10(3):387-398, 1999.
71. Kawane K, Ohtani M, Miwa K, et al: Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages, *Nature* 443(7114):998-1002, 2006.
72. Horai R, Saijo S, Tanioka H, et al: Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice, *J Exp Med* 191(2):313-320, 2000.
73. Sawa S, Kamimura D, Jin GH, et al: Autoimmune arthritis associated with mutated interleukin (IL)-6 receptor gp130 is driven by STAT3/IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD4+ T cells, *J Exp Med* 203(6):1459-1470, 2006.
74. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al: Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity, *Cell* 87(5):811-822, 1996.
75. Geiler T, Kriegsmann J, Keyszer GM, et al: A new model for rheumatoid arthritis generated by engraftment of rheumatoid synovial tissue and normal human cartilage into SCID mice, *Arthritis Rheum* 37(11):1664-1671, 1994.

76. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, et al: Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints, *Nat Med* 15(12):1414-1420, 2009.
77. Lange F, Bajtner E, Rintisch C, et al: Methotrexate ameliorates T cell dependent autoimmune arthritis and encephalomyelitis but not antibody or fibroblast induced arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(4):599-605, 2005.
78. Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM, et al: Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48(9):2489-2500, 2003.
79. Schaible UE, Kramer MD, Wallich R, et al: Experimental Borrelia burgdorferi infection in inbred mouse strains: antibody response and association of H-2 genes with resistance and susceptibility to development of arthritis, *Eur J Immunol* 21(10):2397-2405, 1991.
80. Hill JL, Yu DT: Development of an experimental animal model for reactive arthritis induced by Yersinia enterocolitica infection, *Infect Immun* 55(3):721-726, 1987.
81. Dalldorf FG, Cromartie WJ, Anderle SK, et al: The relation of experimental arthritis to the distribution of streptococcal cell wall fragments, *Am J Pathol* 100:383-402, 1980.
82. Vingsbo C, Jonsson R, Holmdahl R: Avridine-induced arthritis in rats; a T cell-dependent chronic disease influenced both by MHC genes and by non-MHC genes, *Clin Exp Immunol* 99(3):359-363, 1995.
83. Tuncel J, Haag S, Hoffmann MH, et al: Animal Models of rheumatoid arthritis (i): pristane-induced arthritis in the rat, *PLoS One* 11(5), 2016.
84. Hagert C, Sareila O, Kelkka T, et al: chronic active arthritis driven by macrophages without involvement of t cells: a novel experimental model of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(8):1343-1353, 2018.
85. Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al: From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins, *Immunity* 10(4):451-461, 1999.
86. Corthay A, Hansson AS, Holmdahl R: T lymphocytes are not required for the spontaneous development of entheseal ossification leading to marginal ankylosis in the DBA/1 mouse, *Arthritis Rheum* 43(4):844-851, 2000.
87. Rogers MP, Trentham DE, Dynesius-Trentham R, et al: Exacerbation of collagen arthritis by noise stress, *J Rheumatol* 10:651-654, 1983.
88. Rogers MP, Trentham DE, McCune WJ, et al: Effect of psychological stress on the induction of arthritis in rats, *Arthritis Rheum* 23:1337-1341, 1980.
89. Waites GT, Whyte A: Effect of pregnancy on collagen-induced arthritis in mice, *Clin Exp Immunol* 67:467-476, 1987.
90. Mattsson R, Mattsson A, Holmdahl R, et al: Maintained pregnancy levels of oestrogen afford complete protection from post-partum exacerbation of collagen-induced arthritis, *Clin Exp Immunol* 85(1):41-47, 1991.
91. Jansson L, Mattsson A, Mattsson R, et al: Estrogen induced suppression of collagen arthritis. V: physiological level of estrogen in DBA/1 mice is therapeutic on established arthritis, suppresses anti-type II collagen T-cell dependent immunity and stimulates polyclonal B-cell activity, *J Autoimmunity* 3:257-270, 1990.
92. Hansson I, Holmdahl R, Mattsson R: Constant darkness enhances autoimmunity to type II collagen and exaggerates development of collagen-induced arthritis in DBA/1 mice, *J Neuroimmunol* 27(1):79-84, 1990.
93. Wing K, Klocke K, Samuelsson A, et al: Germ-free mice deficient of reactive oxygen species have increased arthritis susceptibility, *Eur J Immunol* 45(5):1348-1353, 2015.
94. Kohashi O, Kohashi Y, Takahashi T, et al: Suppressive effect of Escherichia Coli on adjuvant-induced arthritis in germ-free rats, *Arthritis Rheum* 29(4):547-553, 1986.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33

Regulación neuronal del dolor y la inflamación

CAMILLA I. SVENSSON Y LINDA S. SORKIN

PUNTOS CLAVE

- La inflamación amplifica la señal del dolor.
- Las neuronas sensitivas periféricas tienen funciones eferentes que contribuyen a la inflamación, como los reflejos axónicos y de la raíz dorsal.
- La inflamación neurógena da lugar a rubor, edema y aumento del dolor.
- La inflamación subclínica y otros mecanismos no inflamatorios pueden inducir y mantener el dolor antes y después de la inflamación clínica.
- El sistema nervioso simpático modula muchas funciones de las células inmunitarias y las terminaciones nerviosas somáticas periféricas a través de los receptores adrenérgicos.
- La estimulación del nervio vago atenúa la actividad de la enfermedad en muchos modelos de artritis inflamatoria.
- El control neural de la inflamación involucra muchos circuitos de retroalimentación que implican al sistema nervioso somático, simpático y parasimpático y al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Introducción

Históricamente, el dolor se ha considerado un síntoma de la inflamación y no como un factor que contribuye de forma activa al proceso inflamatorio. No obstante, a comienzos de 1900 los investigadores observaron que la estimulación de las neuronas de las raíces posteriores y de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) producía vasodilatación periférica[1], lo que hacía pensar que las neuronas sensitivas no solo conducían información a la médula espinal, sino que también tenían una función eferente. Esto sentó las bases para investigaciones futuras que demostraron que los cuatro signos cardinales de la inflamación —eritema, calor, tumefacción e hipersensibilidad— podían derivar de la activación neural, lo que en la actualidad se denomina *inflamación neurógena*. Por tanto, la activación del sistema nervioso por mediadores inflamatorios provoca un aumento de la excitabilidad de las fibras sensitivas nociceptivas periféricas, lo que causa dolor inflamatorio. A la inversa, el sistema nervioso retroalimenta el proceso inflamatorio periférico. Este efecto se consigue mediante sistemas de respuesta a múltiples niveles, como las fibras aferentes primarias (reflejo axónico), la médula espinal (reflejos de la raíz dorsal) y el encéfalo (funciones neuroendocrinas y activación autonómica). Por consiguiente, existe una relación bidireccional entre el proceso inflamatorio y la activación de las neuronas sensitivas.

Una comunicación de 1903 concluía que el nervio simpático influía en la evolución de la inflamación mediante funciones neurales diferentes a la vasoconstricción y la vasodilatación[2]. Desde entonces se han identificado varias interacciones entre el sistema nervioso simpático y el sistema inmunitario. Varios neuromediadores, como la norepinefrina, el neuropéptido Y (NPY) y el adenosina trifosfato (ATP), se liberan en las terminaciones simpáticas; sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han centrado en la norepinefrina. La mayoría de las células inmunitarias expresan receptores adrenérgicos y de NPY funcionales que traducen las señales neuronales a señales en las células inmunitarias[3]. También se ha demostrado una función del sistema nervioso parasimpático en la regulación inmunitaria, en particular del nervio vago (NV)[4], aunque la conexión eferente es motivo de un enconado debate[3,5,6].

Fibras aferentes primarias

Clásicamente se ha considerado que los nociceptores, es decir, los receptores periféricos que captan la señal dolorosa, transmiten información relacionada con una lesión tisular actual o inminente por fuentes externas. Los nociceptores suelen dividirse en grupos en función del tipo de estímulo que los activa. Por consiguiente, los nociceptores térmicos responden al calor o al frío y los nociceptores químicos a agentes exógenos, como irritantes químicos, o a ligandos endógenos, como el ATP o los protones. Los nociceptores mecánicos responden a estímulos nocivos de presión y distorsión tisular. Los nociceptores que responden a múltiples modalidades (p. ej., estímulos tanto térmicos como mecánicos se clasifican como nociceptores polimodales. Cada vez hay más evidencia de que, además de captar los cambios en la interfase con el medio externo, muchas fibras nociceptivas transmiten la señal de variaciones en la acidez, la temperatura, el dióxido de carbono y el estado metabólico del entorno interno a partir de un punto de ajuste predeterminado. Por tanto, también se puede pensar en los nociceptores como sensores homeostáticos y elementos de un circuito de retroalimentación[7,8]. Durante la inflamación crónica y los estados de dolor patológico, estos mecanismos de retroalimentación suelen alterarse y participan en la patología.

Los nociceptores se denominan *terminaciones nerviosas libres* porque no están encapsulados ni asociados con las estructuras receptoras tradicionales, aunque con frecuencia se encuentran en contacto íntimo con pequeños vasos sanguíneos distales, vasos linfáticos y células inmunitarias residentes en los tejidos[9]. Los nociceptores detectan estímulos nocivos y los transducen en potenciales de acción (PA) que se dirigen al sistema nervioso central (SNC). Además, algunos receptores se encuentran a lo largo de la longitud del axón y, cuando se activan por agonistas específicos, también generan PA y provocan la liberación de otros neurotransmisores[10,11]. Los nociceptores se asocian sobre todo con dos tipos axonales principales: axones de fibra Aδ (finamente mielinizados) y de fibra C (no mielinizados). En ocasiones, se utiliza una nomenclatura diferente para las fibras aferentes de las articulaciones y del músculo; el tipo III es aproximadamente equivalente a las fibras Aδ y el tipo IV es similar a las fibras C. Todas las fibras aferentes

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

primarias son glutamatérgicas, y muchas contienen uno o más neurotransmisores peptídicos como sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la somatostatina y la galanina. En las últimas décadas, los científicos han caracterizado y organizado las neuronas sensitivas en distintas categorías basadas en: 1) la expresión de marcadores, como fibras nerviosas receptor cinasa A de tropomiosina (TrkA)-positivas frente a TrkA-negativas isolectina B4 (IB4)-positivas[12]; 2) la funcionalidad (como se ha descrito en la sección previa), o 3) el agrupamiento del transcriptoma de célula única[13-15].

Piel

La piel está muy inervada con fibras nerviosas sensitivas, que pueden responder al dolor, la temperatura y el tacto. Las fibras Aδ finamente mielinizadas y C no mielinizadas comprenden la mayor parte de la inervación dérmica y epidérmica y se pueden activar por estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. Muchas de estas fibras son nociceptores polimodales y pueden responder a los tres estímulos[16-19]. También hay fibras eferentes simpáticas, aunque representan una minoría de las fibras nerviosas cutáneas. Estas fibras nerviosas autonómicas están confinadas a la dermis, donde inervan los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos, los folículos pilosos y las glándulas apocrinas y ecrinas[19,20].

Aferentes articulares

Aunque la mayoría de las estructuras articulares están inervadas, es importante señalar que no todas tienen una densidad de inervación equivalente. Los nociceptores inervan la membrana sinovial, las cápsulas fibrosas, los ligamentos, la almohadilla grasa infrarrotuliana y el hueso, pero no se encuentran en el cartílago adulto e inervan solo el tercio externo de los meniscos. Solo el 20% de las fibras de los nervios articulares están mielinizadas, y predominan las fibras nociceptivas Aδ (tipo III) finamente mielinizadas. Las fibras no mielinizadas se distribuyen entre fibras eferentes simpáticas (se describen en una sección posterior) y nociceptores C (grupo IV). Estos últimos constituyen casi la mitad de la población total[21,22]. Los nociceptores de la articulación pueden activarse por niveles nocivos de presión e hiperrotación articular. Durante la inflamación y después de la lesión tisular, estas fibras pueden sensibilizarse debido a la presencia de mediadores inflamatorios como citocinas y prostaglandina E2, tras lo que disparan PA en respuesta a estímulos previamente subliminales[23,24]. La sensibilización hace que los movimientos dentro del rango normal se perciban como dolorosos. Algunas fibras C no responden a ningún estímulo mecánico a menos que primero hayan estado sometidas a un ambiente inflamatorio; estas fibras se denominan *nociceptores silentes* (v. descripción posterior). Las fibras simpáticas regulan el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular articular en la articulación[25].

Hueso

El hueso está inervado por fibras Aδ, C y eferentes simpáticas, pero no por fibras Aβ[26,27]. Estas fibras se distribuyen en el periostio, el hueso mineralizado y la médula ósea[28-32]. A diferencia de la piel, que tiene un menor porcentaje de fibras sensitivas que expresan TrkA, el receptor TrkA se expresa en la mayoría de las fibras nerviosas sensitivas mielinizadas y no mielinizadas que inervan el periostio, la médula ósea y el hueso mineralizado[33,34]. La mayoría de las fibras nerviosas del hueso se asocian con vasos sanguíneos[32,35]. En el periostio, las fibras nerviosas se disponen en un entramado similar a una red de pesca, posiblemente para detectar lesiones mecánicas y proteger la estructura subyacente[36]. Por tanto, las fibras Aδ y C inervan distintas capas del hueso y es probable que contribuyan al dolor. Las fibras simpáticas se han implicado en la regulación de la destrucción y la formación óseas[37,38] y pueden contribuir al dolor mediante la alteración del metabolismo óseo[39].

Fascia

La fascia está inervada por fibras Aδ y C. Aunque la inervación se detecta con facilidad en las capas externas próximas a la piel, la capa media que contiene los haces gruesos de fibras de colágeno no parece estar inervada por nociceptores y la inervación descrita de la capa interna situada sobre el músculo difiere entre las distintas publicaciones[40-44]. En la fascia, las fibras Aδ son exclusivamente mecanorreceptores, mientras que las fibras C incluyen un gran porcentaje de nociceptores polimodales. En experimentos con voluntarios sanos, la estimulación nociva de la fascia lumbar provoca dolor[45]. Existe una mayor densidad de nociceptores en la fascia que en el músculo subyacente. Por consiguiente, las inyecciones de agentes causantes de dolor en la fascia son más dolorosas que las mismas inyecciones en la piel o en el músculo[43]. La inflamación inducida por el adyuvante completo de Freund (ACF) aumenta la densidad de fibras CGRP- y SP-positivas en las capas interna y externa de la fascia toracolumbar[46]. Por tanto, la fascia puede ser una fuente de dolor en la fascitis y en la lumbalgia inespecífica.

Músculo y tendón

El músculo esquelético y los tendones están inervados por fibras Aδ y C. La densidad de fibras nerviosas en el tejido conjuntivo que rodea los tendones, al menos del tendón calcáneo de rata, es varias veces mayor que en los músculos gastrocnemio y sóleo[47]. En cambio, los haces de fibras de colágeno del tendón están casi desprovistos de terminaciones nerviosas libres. La elevada densidad de fibras en el peritendón puede explicar la prevalencia de hipersensibilidad o dolor en el tejido que rodea el tendón y el sitio de inserción[48].

Sensibilización

La sensibilización se define como una reducción del umbral para la activación y un aumento de la respuesta, y ocurre a todos los niveles del neuroeje. Puede aparecer instantáneamente o tener mayor latencia y duración. La sensibilización a corto plazo puede derivar de fosforilación o desfosforilación de receptores, o del tráfico de receptores y canales al interior o exterior de la membrana plasmática. La sensibilización a largo plazo puede producirse por un aumento de la síntesis de receptores y canales iónicos[49].

Los factores como los eicosanoides proinflamatorios, las citocinas, los factores de crecimiento[50-53], el glutamato[54,55] y los protones (acidez)[56] que se liberan durante la inflamación y la lesión tisular pueden sensibilizar las neuronas sensitivas. Por tanto, la inflamación puede causar una activación aumentada y prolongada de neuronas de localización periférica en respuesta a estímulos tanto nocivos como inocuos, proceso denominado *sensibilización periférica.*

En circunstancias normales, las terminaciones nerviosas libres de los nociceptores tienen umbrales elevados a los estímulos mecánicos y térmicos[57]. La inducción hiperalgésica es otra forma de sensibilización. Una lesión inicial provoca la sensibilización del nociceptor, tras lo que se resuelve la hiperalgesia. Sin embargo, si se ha producido la inducción, una segunda lesión provocará una sensibilización prolongada y nocicepción en respuesta a lo que inicialmente eran estímulos subliminales[58,59].

Por último, en las articulaciones, el colon, la vejiga y la piel existe una población de fibras C que normalmente es insensible a la estimulación mecánica[60-65]. Estos nociceptores se denominan *aferentes mecánicamente insensibles,* o nociceptores silentes y se cree que no intervienen en la señalización del dolor mecánico en personas sanas. Sin embargo, durante la inflamación y después de la lesión tisular, los nociceptores silentes pueden «desilenciarse» y comenzar a responder a estímulos inocuos como el tacto leve y el movimiento articular normal, así como a estímulos nocivos. Aunque el mecanismo molecular que media la desilenciación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los nociceptores silentes aún se está investigando, los mediadores inflamatorios endógenos, como el factor de crecimiento neural (NGF), parecen impulsar este proceso[66,67]. La sensibilización periférica aumenta la magnitud y la duración de la transmisión de señales al SNC, que suele dar lugar a sensibilización central. Si esto se produce, la sensación dolorosa puede magnificarse y prolongarse.

La liberación de mediadores inflamatorios en el SNC contribuye a la sensibilización central, el dolor patológico y la conducta de enfermedad[68]. La sensibilización de la médula espinal se produce por varios procesos, incluido el aumento de la hiperexcitabilidad de las neuronas de la médula espinal por la activación del receptor de N-metil-D aspartato (NMDA)[69], la reducción de la activación de interneuronas inhibidoras[70], la expansión de los campos receptivos neuronales[71] y la activación de las células gliales en la médula espinal, que puede dar lugar a una mayor producción y liberación de mediadores inflamatorios y asociados al crecimiento, como TNF, IL-1β, IL-18, prostaglandinas y factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF). Estos factores pueden contribuir al ajuste fino de la integración sináptica tanto excitadora como inhibidora, que al final aumenta la transmisión de la señal dolorosa al cerebro[52,72]. La actividad aferente crónica desde la médula espinal puede dar lugar después a una reorganización de la corteza y a una mayor activación de la amígdala, facilitada por una disminución del control inhibidor a través de la desactivación de la corteza prefrontal medial relacionada con el dolor[73-75].

Dolor previo a la inflamación clínica

La artralgia (dolor articular sin evidencia clínica de inflamación) suele experimentarse antes del inicio de patología articular en cuadros como la artritis reumatoide (AR) y se puede desarrollar sin signos de sinovitis[76-78]. Aunque los síntomas en la fase preartrítica de la artralgia pueden ser considerables y causar limitaciones funcionales[79], el origen de los síntomas en esta fase no se conoce suficientemente. Los pacientes «pre-AR» con artralgia pueden ser positivos para anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) o antifactor reumatoide (FR)[80], pero también pueden mantenerse seronegativos para estos autoanticuerpos. En las personas ACPA-positivas pre-AR, el edema de la médula ósea se correlaciona con la hipersensibilidad articular y la sinovitis subclínica se correlaciona con la hipersensibilidad en las personas ACPA-negativas pre-AR[81], lo que sugiere que existen vías diferentes para el dolor en estas dos subcategorías de pacientes. Curiosamente, la transferencia de ACPA purificados de la sangre y el líquido sinovial de pacientes con AR a ratones induce una conducta de tipo doloroso prolongada sin la producción de signos visuales ni histológicos de inflamación[82] y la inyección de anticuerpos anticolágeno tipo II o la inmunización contra el colágeno tipo II provoca una conducta de tipo doloroso en ratones antes de la aparición de signos de inflamación articular. Además, los estudios preclínicos muestran que los inmunocomplejos pueden ejercer acciones directas sobre los nociceptores mediante receptores de Fcγ expresados en las neuronas antes de que se establezca la inflamación articular[83-85]. Por tanto, cada vez más datos sugieren que la inflamación subclínica y/o diversos procesos asociados en la articulación dan lugar a la liberación de factores que sensibilizan los nociceptores articulares.

Dolor persistente a pesar de la supresión de la inflamación

Aunque existe una relación estrecha y bidireccional entre la inflamación y el dolor, hay evidencia de que otros procesos también contribuyen a la cronicidad del dolor en cuadros como la AR. Aunque el inicio, la modificación o el aumento del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) puede dar lugar a reducciones del dolor que son tanto estadística como clínicamente significativas, el dolor sigue siendo problemático para un porcentaje sustancial de pacientes, a pesar de la ausencia de inflamación residual, evaluada por la inexistencia de articulaciones con tumefacción y una velocidad de sedimentación globular (VSG) normal[86,87]. Por tanto, puede que el dolor no esté únicamente mantenido por procesos inflamatorios incluso cuando el cuadro se considere sobre todo de carácter inflamatorio. En la artrosis y la AR, las regiones distales o alejadas de las articulaciones también pueden mostrar un aumento de la sensibilidad dolorosa[88-90], lo que indica un aumento del dolor por el SNC y/o una atenuación de la modulación antinociceptiva normal. Una revisión sistemática concluyó que la sensibilización central está presente en personas con AR[91]. La patología de los sistemas nerviosos periférico o central puede causar directamente dolor neuropático en ausencia de aferencias nociceptivas y de lesión tisular periférica. Varios estudios recientes que han usado el cuestionario painDETECT muestran que una subpoblación de pacientes con AR puede tener un componente neuropático[92-94] y las mediciones directas revelaron que el 33% de las personas con AR que referían síntomas neuropáticos mostraban evidencia clínica de neuropatología[95]. Los modelos preclínicos de artritis también sugieren que la conducta de tipo doloroso dura más que la inflamación articular[96,97] y que ciertos tipos de inflamación articular y de patologías articulares pueden impulsar cambios específicos en el sistema nervioso sensitivo que también se inician por la lesión nerviosa[61,98,99].

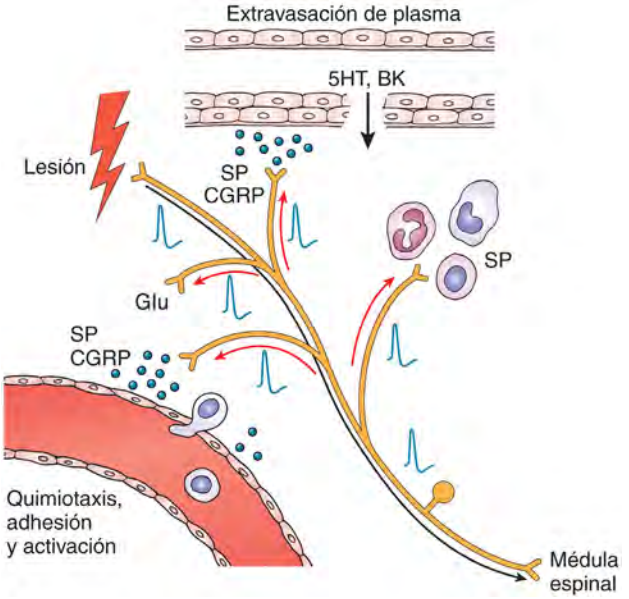
Funciones eferentes de las fibras aferentes primarias

Inflamación neurógena

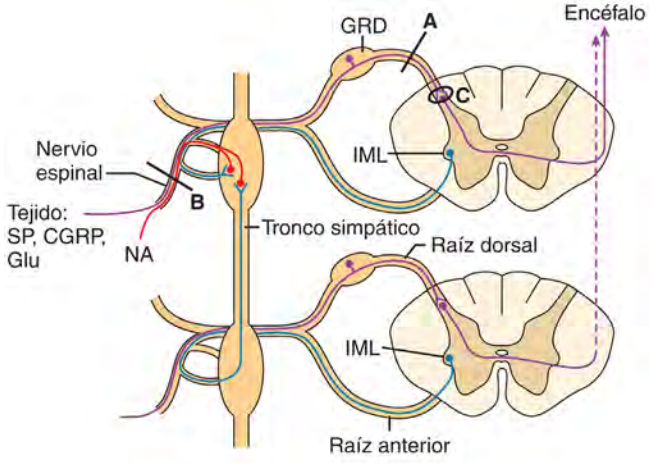
En ausencia de una lesión tisular real, la activación de los nervios periféricos o sus terminaciones da lugar a liberación periférica de los mismos neurotransmisores que se descargan en sus terminaciones centrales (medulares). Los potenciales de acción en los nociceptores que van hacia la médula espinal (ortodrómicos) producen sensaciones dolorosas. Los PA que viajan desde la médula espinal (antidrómicos) dan lugar a la liberación periférica de neurotransmisores en todas las ramas de esa fibra, proceso llamado «reflejo axónico» (fig. 33.1). La liberación periférica de los neuropéptidos SP y CGRP induce un aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular, respectivamente, y origina inflamación neurógena[100-103]. Esta inflamación «sin lesión» se manifiesta con un bajo grado de enrojecimiento (rubor) por aumento del flujo sanguíneo y vasodilatación, edema secundario a un incremento de extravasación de plasma y nocicepción/dolor por activación de terminaciones nociceptivas adicionales.

Las fibras C peptidérgicas y los eferentes simpáticos en la membrana sinovial tienen efectos tróficos sobre la densidad de los mastocitos, proporcionando una vía específica por la que el SNC podría influir en la inflamación neurógena y en otros estados inflamatorios. Curiosamente, los péptidos aferentes primarios activan los queratinocitos residentes e inducen la mayor producción de citocinas proinflamatorias y de factor de crecimiento neural[104]. Esto puede desempeñar un papel en algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis.

La capsaicina activa el receptor vaniloide de subtipo 1 (TRPV1), que se expresa en las fibras C que contienen péptidos; esto provoca una sensación de dolor urente y causa inflamación neurógena. La rizotomía posterior elimina el tráfico sensitivo entre la médula espinal y la periferia, mientras mantiene la integridad del sistema nervioso simpático y las terminaciones periféricas (fig. 33.2). Característicamente, la rizotomía sensitiva lumbar reduce el incremento del flujo sanguíneo y el edema inducidos por capsaicina intradérmica, lo que indica que existe una contribución activa de la médula espinal a la inflamación neurógena. Se observa una inhibición similar de los incrementos inducidos por capsaicina del flujo sanguíneo y del edema de las extremidades



• **Fig. 33.1** El reflejo axónico se inicia por la estimulación del nociceptor en el tejido periférico debido a lesión e inflamación. Cuando los estímulos nocivos activan las fibras aferentes primarias, se transmiten los potenciales de acción (PA) hacia la médula espinal *(flechas negras).* Cuando los ramos terminales o colaterales axónicos se fusionan, los PA discurren por cada rama, incluso de forma anterógrada *(flechas rojas).* Por tanto, se generan los reflejos axónicos antidrómicos, que inducen la liberación periférica de glutamato y neuropéptidos. La liberación del neurotransmisor emite señales a las células endoteliales vasculares incrementando el flujo sanguíneo e induciendo extravasación del plasma (salida de proteínas vasculares, 5-hidroxitriptamina [5HT] y bradicinina [BK]) y edema, lo cual da lugar a desgranulación de los mastocitos y activación de otras fibras nerviosas. Aunque el reflejo axónico por sí mismo no es suficiente para reclutar las células inmunitarias, en un sistema inducido facilita la captación de leucocitos inflamatorios. Estas acciones, en conjunto, producen el rubor alrededor de la zona de lesión. *CGRP,* péptido relacionado con el gen de la calcitonina; *Glu,* glutamato; *SP,* sustancia P.



• **Fig. 33.2** Diagramas de las redes neuronales en las lesiones usadas para valorar las vías de control neural de la inflamación. Se ilustra la sección transversal de dos segmentos secuenciales de la médula espinal torácica. En cada nivel se muestra una neurona sensitiva *(morado),* una neurona preganglionar simpática (*azul,* localizada en la columna celular intermediolateral [IML]) y una fibra posganglionar simpática (*rojo,* solo se muestra en un segmento). Las fibras preganglionares hacen sinapsis en los ganglios simpáticos a la altura de su entrada y también envían colaterales a otros ganglios simpáticos a lo largo de la cadena. La rizotomía torácica (lesión A) secciona solo las fibras aferentes sensitivas. La sección transversal del nervio espinal (lesión B) lesiona las fibras sensitivas y los axones posganglionares simpáticos eferentes, incluidos los que inervan los vasos. La capsaicina intratecal destruye (bilateralmente) las terminaciones centrales de las fibras C peptidérgicas (lesión C); es importante señalar que los cuerpos celulares de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) y las terminaciones periféricas quedan intactos. Si la administración de capsaicina es neonatal, se pierden todas las fibras peptidérgicas. *CGRP,* péptido relacionado con el gen de la calcitonina; *Glu,* glutamato; *NA,* noradrenalina; *SP,* sustancia P.

después de la pérdida inducida químicamente de fibras C peptidérgicas, de la depleción de sus neurotransmisores y de la administración de antagonistas del receptor de SP, manipulaciones que reducen el tráfico sensitivo desde la periferia hacia la médula espinal[100,105-108].

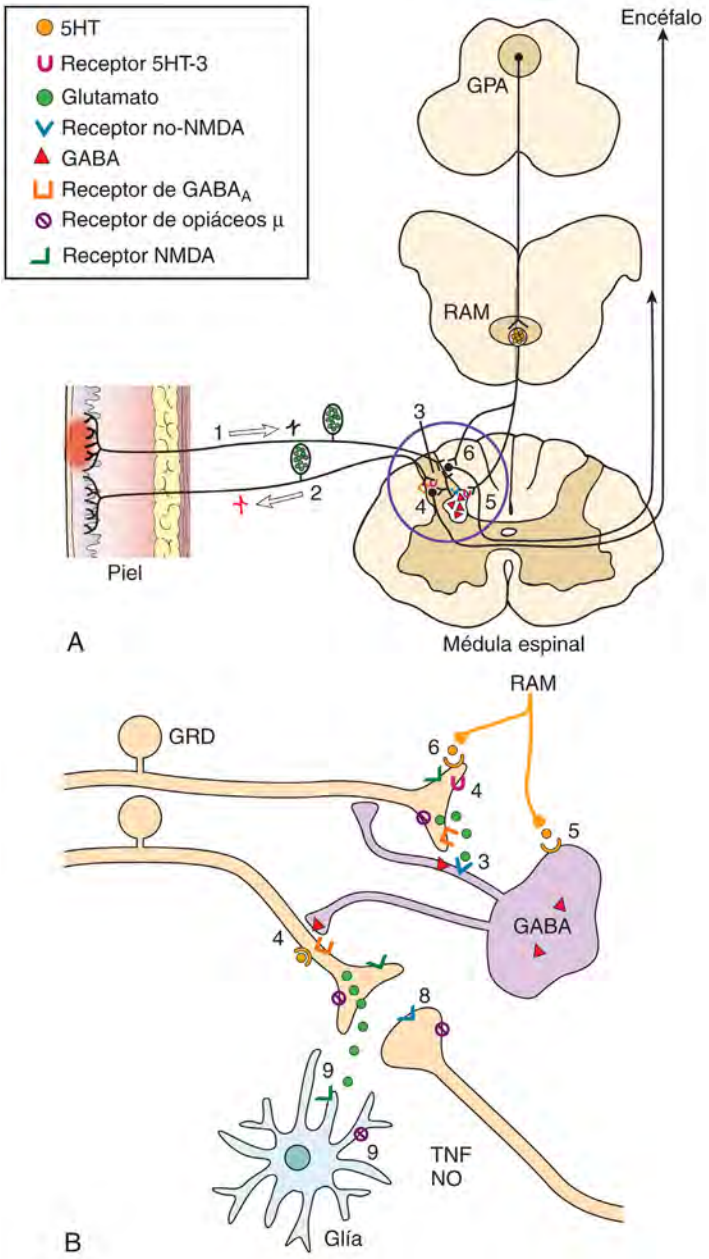
Antiinflamación neurógena

La actividad eferente en el nervio periférico también tiene una influencia antiinflamatoria. En condiciones de infección bacteriana, en la inflamación inducida por AFC y en la artritis inducida por transferencia de suero (modelo pasivo del ratón K/BxN), los nociceptores liberan neuropéptidos (somatostatina, galanina y CGRP) que modulan el drenaje de los ganglios linfáticos y pueden reducir la liberación de citocinas proinflamatorias por los macrófagos infiltrantes. La somatostatina y la galanina también inhiben directamente la liberación periférica de neuropéptidos sensitivos por las terminaciones peptidérgicas y, por tanto, frenan la extravasación plasmática[109,110]. No es sorprendente que los animales con una alteración genética que reduce la actividad de los nociceptores o los que tienen pérdida de fibras C peptidérgicas presenten una conducta ante el dolor reducida. Inesperadamente, en las condiciones inflamatorias (p. ej., infección bacteriana) antes señaladas, estos animales presentan aumento de edema e infiltración de células inmunitarias, así como linfadenopatía de los ganglios de drenaje[111-113]. Este cambio de signo puede deberse a una menor liberación de neuropéptidos antiinflamatorios por los nociceptores reducidos o alterados. Sin duda, la función antiinflamatoria de la somatostatina es una suposición razonable porque el tratamiento con un análogo de la somatostatina de acción prolongada produce una mejoría en los pacientes con AR refractaria[114]. Curiosamente, los pacientes con una concentración plasmática muy elevada de somatostatina presentan un rápido desarrollo de AR tras la resolución de la anomalía endocrina[115]. En consonancia con un papel prominente de la somatostatina liberada a nivel eferente, el tratamiento tópico con crema de capsaicina en pacientes con enfermedades raquídeas degenerativas provoca un aumento marcado de la somatostatina plasmática, junto con alivio del dolor[116]. Los factores que controlan el equilibrio final pro- y antiinflamatorio de los neurotransmisores aferentes primarios liberados por vía neurógena siguen sin definirse.

Reflejo de la raíz dorsal

El reflejo de la raíz dorsal (RRD) es un mecanismo de retroalimentación positiva estrictamente somático que genera inflamación neurógena tras intensa activación periférica de las fibras aferentes nociceptivas (fig. 33.3). Los PA ortodrómicos en las fibras Aδ y C activan las vías nociceptivas medulares ascendentes y las neuronas inhibidoras que contienen ácido γ-aminobutírico (GABA) de la médula espinal a través de conexiones glutamatérgicas. Las neuronas inhibidoras (GABA) tienen colaterales que hacen sinapsis con receptores $GABA_A$ en las terminaciones centrales de las fibras Aδ y C[117-120]. Las descargas de baja frecuencia en este sistema provocan inhibición presináptica de las fibras aferentes mediante despolarización aferente primaria (DAP) y disminuyen la liberación espinal de neurotransmisor, lo que causa una inhibición de la señal[121]. En cambio, una inflamación o lesión tisular importante provoca una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 33.3** (A) Reflejo de la raíz dorsal (RRD). (B) Ampliación del recuadro de (A). Un RRD se induce cuando *(1)* los potenciales de acción (PA) alcanzan la médula espinal y entonces se produce *(2)* propagación anterógrada de vuelta al tejido. Esto depende de las terminaciones centrales de las fibras aferentes que son estimuladas con una intensidad que causa despolarización aferente primaria (DAP) en un grado que supera el umbral del potencial de acción (PA). En la ilustración, el potencial de acción aferente activa *(3)* una conexión no N-metil-D-aspartato (NMDA) con una neurona de ácido γ-aminobutírico (GABAérgica). *(4)* El exceso de GABA actúa sobre un receptor de $GABA_A$ en la terminación central provocando una DAP. El antagonismo de los receptores de GABA y no-NMDA bloquea el RRD. *(5)* El sistema también puede desencadenarse a través de la liberación de 5-hidroxitriptamina (5HT) del sistema del rafe medular que actúa sobre los receptores de 5HT-3 de la interneurona inhibidora o *(6)* sobre las terminaciones nerviosas. La activación de los receptores medulares de opiáceos y el antagonismo del receptor NMDA también son eficaces en algunos modelos más duraderos. Estos fármacos pueden actuar *(7)* bloqueando la liberación presináptica de neurotransmisores, bien por inhibición directa, o bien por eliminación de la retroalimentación positiva glutamatérgica. De forma alternativa, pueden actuar *(8)* a nivel postsináptico sobre las neuronas que transmiten el dolor o *(9)* bloqueando la activación glial y la consiguiente liberación central de sustancias proinflamatorias como óxido nítrico (NO) y factor de necrosis tumoral (TNF). *GPA,* sustancia gris periacueductal; *GRD,* ganglios de la raíz dorsal; *RAM,* bulbo rostral anteromedial.

descarga excesiva de las fibras aferentes primarias y aumenta en gran medida la liberación espinal de GABA[122,123]. Esto da lugar a la generación de suficiente DAP para desencadenar PA en las fibras aferentes que viajan de forma anterógrada desde la médula espinal hasta el tejido lesionado. A continuación, se desencadena inflamación neurógena por la liberación periférica de neurotransmisores como glutamato, SP y CGRP.

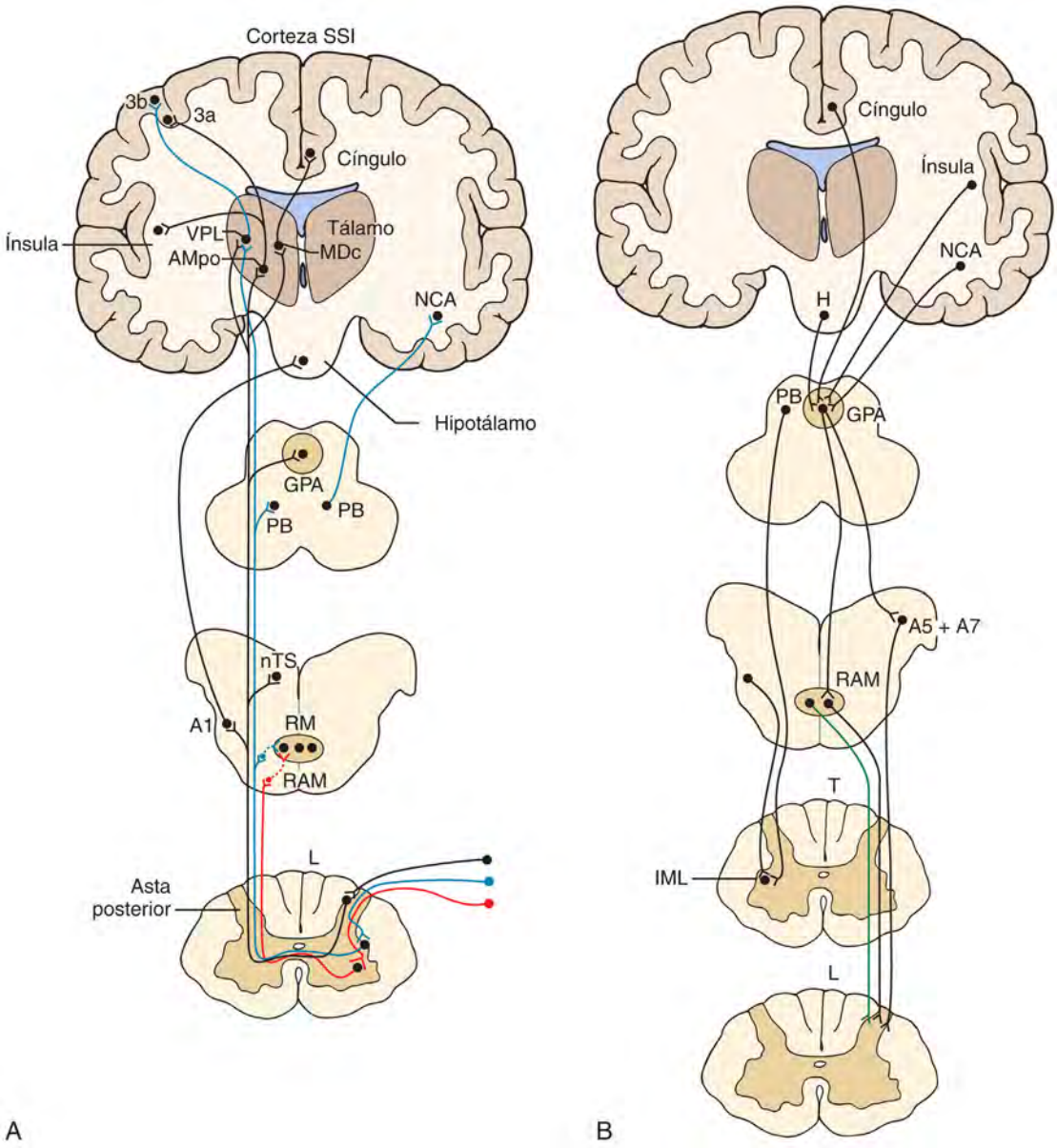
Es significativo que se hayan registrado RRD en los nervios contralaterales a la lesión tisular iniciadora[124-126]. Ello es coherente con el hecho de que la inflamación en una extremidad da lugar a inflamación en espejo en la extremidad contralateral[126-128]. Esto parece deberse a una vía neuronal polisináptica[128]. Es importante señalar que la monoartritis experimental puede producir un infiltrado celular y un aumento de temperatura que son específicos de la articulación contralateral en espejo[129]. Estos estudios proponen una función de las fibras eferentes simpáticas en el lado no lesionado.

Transmisión del dolor en el asta posterior

Las fibras aferentes primarias sensitivas nociceptivas viajan desde el tejido periférico hasta el asta posterior medular con independencia de la estructura inervada. No es sorprendente que las neuronas de proyección nociceptiva medulares reflejen el patrón de las terminaciones de los aferentes primarios. Las fibras Aδ y C se proyectan al asta posterior superficial (láminas I-II)[130-133], que es la zona con mayor concentración de neuronas nociceptivas específicas. Estas neuronas se subdividen en las que reciben impulsos predominantes de las fibras Aδ o C y transmiten información relacionada con el dolor agudo o urente, respectivamente[134]. Las neuronas del asta posterior profunda lateral (lámina V) reciben impulsos nociceptivos de los aferentes Aδ cutáneos y articulares[130] y también impulsos Aβ de bajo umbral.

Las neuronas de proyección que reciben información relacionada con el dolor y la inflamación transmiten esta información a muy diversas estructuras supramedulares. Estas neuronas contribuyen a los componentes de discriminación sensitiva, homeostático y afectivo del dolor, así como a las respuestas autónomas a los estímulos nociceptivos. El tracto espinotalámico (TET) clásico se proyecta hacia el tálamo ventral posterior contralateral y la corteza somatosensitiva. Esta vía tiene una función fundamental en la discriminación de los estímulos nociceptivos[135]. Un segundo TET (originado exclusivamente en neuronas de la lámina I) se proyecta al tálamo contralateral y después al cíngulo anterior, contribuyendo al componente afectivo del dolor, pero no al sensitivo. Una tercera vía del TET al tálamo medial también recibe una proyección exclusiva de la lámina I y se proyecta hacia la ínsula posterior contralateral, así como al área 3a cortical. Se piensa que esta área es la zona de procesamiento cortical de los impulsos homeostáticos, describiendo el entorno extracelular de las fibras C nociceptivas quimiosensibles y el dolor inflamatorio, respectivamente. Ambas desempeñan papeles aún no definidos en la discriminación sensitiva y el componente afectivo.

Los tractos espinomesencefálicos y espinorreticulares se proyectan por toda la formación reticular del tronco del encéfalo y el mesencéfalo. Es importante señalar que la vía espinorreticular tiene proyecciones bilaterales. La región parabraquial en el mesencéfalo tiene numerosas interconexiones bidireccionales con los centros de control autónomo del tronco del encéfalo[136] y se proyecta a estructuras límbicas como la amígdala. También existe una proyección de la lámina I del asta posterior a los núcleos noradrenérgicos bulbares que integra los impulsos autonómicos y se proyecta de vuelta hacia las neuronas preganglionares del asta intermedia, participando así en importantes circuitos de retroalimentación medulobulbomedulares simpáticos. El núcleo solitario del vago también es una zona de terminación de las neuronas de la lámina I, lo que implica también al sistema nervioso parasimpático (fig. 33.4A).



• **Fig. 33.4** (A) Vías ascendentes del dolor. Las fibras aferentes nociceptivas entran en la médula espinal a través de la raíz dorsal y activan las neuronas de las láminas I *(negro),* V *(azul)* y VII-VIII *(rojo).* Las neuronas de la lámina I tienen conexiones monosinápticas abundantes con las fibras C (dolor lento, urente) y se proyectan directamente hacia los núcleos vagales (nTS), la sustancia gris periacueductal (GPA), el núcleo parabraquial (PB) y los núcleos talámicos —núcleo talámico medial central (MDc) y núcleo anteromedial posterior (AMpo)—, con una proyección menor al tálamo ventral posterolateral (VPL). Hay que destacar que la conexión espinovagal se desencadena por estímulos viscerales, pero no por estimulación nociceptiva cutánea. La GPA se proyecta a la amígdala (NCA), mientras que el núcleo AMpo se dirige hacia la corteza de la ínsula y al área 3a de la corteza somatosensitiva primaria profunda (SSI). Por tanto, el área 3a recibe predominantemente impulsos de las fibras C, lo que quizá explique su asociación con el dolor urente y la inflamación. El núcleo MDc se proyecta hacia la circunvolución del cíngulo (área 24c). También existe una proyección de la lámina I hacia los diversos grupos de células catecolaminérgicas del bulbo anterolateral, como el núcleo del tracto solitario (nTS), y a A1, un núcleo de relevo del hipotálamo que participa en la liberación de hormona adrenocorticótropa (ACTH) inducida por estimulación nociceptiva. Las neuronas de las láminas V-VIII también se proyectan a la formación reticular del tronco del encéfalo y a la GPA y al tálamo VPL. Aunque todas las demás proyecciones medulares son principalmente contralaterales, el tracto espinorreticular es bilateral (no se muestra). Las *líneas discontinuas* indican las conexiones indirectas. (B) Vías moduladoras descendentes. Varias áreas corticales se proyectan hacia la GPA anterolateral, como la ínsula, el cíngulo, el lóbulo frontal y la amígdala. También existe una conexión prominente desde el hipotálamo. Las fibras de la GPA, a su vez, se dirigen hacia varios núcleos noradrenérgicos del tronco del encéfalo (incluidos A5 y A7) y a los núcleos del bulbo rostral anteromedial (RAM). Es importante señalar que estas neuronas del bulbo RAM contienen sustancia P y otros neurotransmisores, así como serotonina, y ejercen control bidireccional (excitador e inhibidor) sobre los impulsos dolorosos ascendentes. El control descendente sobre las neuronas preganglionares de la columna celular intermediolateral (IML) deriva del núcleo PB lateral y del bulbo anterolateral. *H,* hipotálamo; *L,* lumbar; *NCA,* núcleo central de la amígdala; *T,* torácico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Modulación descendente

Los primeros artículos sugerían que la modulación descendente selectiva del dolor era exclusivamente inhibidora[137]. El eje principal del sistema descendente mejor estudiado incluye una conexión desde las neuronas de proyección ascendente hacia la sustancia gris periacueductal (GPA). Una conexión descendente indirecta entre la GPA y la médula espinal mediante los núcleos del rafe, o mediante los núcleos noradrenérgicos del tronco del encéfalo (fig. 33.4B), completa el bucle de retroalimentación negativa. Partes de este bucle se han estudiado después de la inflamación articular donde la actividad en las aferentes primarias y en la rama descendente aumentan en paralelo, lo que provoca la inhibición de las neuronas de proyección nociceptivas y la mejoría de la actividad nociceptiva ascendente[138]. La GPA procesa los impulsos indirectos de las vías ascendentes del dolor, el sistema límbico y los centros corticales de procesamiento del dolor. La estimulación de la GPA anterolateral es intensamente analgésica[139]. Los núcleos del rafe tienen una proyección serotoninérgica prominente hacia el asta posterior svuperficial. La serotonina (5-hidroxitriptamina [5HT]) liberada en la médula espinal puede ser antinociceptiva 1) si actúa sobre los receptores 5HT-1 o 5HT-2 en las neuronas de proyección del dolor, o 2) si una baja cantidad de 5HT se une al receptor 5HT-3 excitador que se encuentra en las interneuronas inhibidoras GABAérgicas en el asta posterior superficial.

Sin embargo, bajo otras condiciones, la actividad ascendente en las neuronas de proyección provoca un bucle de retroalimentación positiva, que potencia la nocicepción[140]. La serotonina es proalgésica cuando actúa sobre los receptores 5HT-3 por dos motivos: 1) en presencia de inflamación, la activación adicional de alto nivel del receptor 5HT-3 de la neurona inhibidora actúa igual que un exceso de GABA y da lugar a la generación de un RRD, incremento de la inflamación y dolor[126], y 2) algunas neuronas de proyección nociceptivas también tienen receptores 5HT-3[141]. El aumento del dolor asociado con la inflamación articular y tisular, pero no con la incisión quirúrgica, está sometido a la influencia facilitadora de la región del rafe[142-144]. La vía noradrenérgica paralela GPA-medular tiene componentes similares de retroalimentación facilitadora e inhibidora. La inflamación de la piel vellosa pero no de la lampiña se debe a una inhibición descendente α2-adrenérgica mediada a través de esta vía[145]. Clínicamente, la administración intratecal de agonistas α2-adrenérgicos produce analgesia. Sin embargo, de forma muy parecida a la dicotomía del receptor observada en el sistema serotoninérgico, los antagonistas α1-adrenérgicos producen facilitación del dolor.

Regulación neuronal de la inflamación en modelos inflamatorios agudos

La inflamación aguda puede inducirse mediante la inyección de caolín y carragenano en la articulación de la rodilla. En este modelo se registraron RRD de las fibras Aβ, Aδ y C (tipo II, III y IV), lo que indica que se generan en las grandes fibras mielinizadas, así como en los aferentes nociceptivos finamente mielinizados y no mielinizados[146]. Si la inflamación aguda tiene un componente de RRD, entonces el bloqueo medular del receptor de glutamato (no-NMDA) en la interneurona inhibidora medular, o bien el antagonismo del receptor de $GABA_A$ presináptico localizado en la terminación central de la fibra aferente nociceptiva debería reducir los RRD y los signos periféricos de inflamación.

El pretratamiento con cualquiera de estas dos clases de sustancias es eficaz no solo para bloquear la transmisión anterógrada de los RRD[147], sino también para reducir el edema y el aumento de temperatura en la articulación o el tejido inflamado y la conducta hacia el dolor[148-150]. Los antagonistas de receptores NMDA o $GABA_B$ no tienen efecto en este modelo agudo simple. Estos datos son coherentes con la implicación del RRD originado en los aferentes articulares, descrita anteriormente. Por otro lado, van en contra de la necesidad de la glía medular, cuya activación está más íntimamente ligada a la sensibilización medular mediada por el receptor NMDA, que tiene una función importante en su actividad refleja. Sorprendentemente, el postratamiento medular con antagonistas no-NMDA y $GABA_A$ revertía parcialmente la tumefacción articular ya establecida de la rodilla, pero no reducía la elevación de la temperatura articular[151], indicando quizá que los diferentes aspectos de la inflamación están controlados separadamente y que, incluso en los modelos agudos, estos paradigmas cambian tras el inicio de la inflamación.

Los experimentos se repitieron usando la inyección de capsaicina en la piel en lugar de administrar caolín y carragenano en la articulación. La capsaicina intradérmica también inducía RRD anterógrados en las fibras Aδ y C, pero, al contrario que los aferentes articulares, no en las fibras Aβ más grandes[152,153]. El pre- y postratamiento con antagonistas del receptor medular de $GABA_A$ y no-NMDA de glutamato fueron eficaces en este modelo, pero, al contrario que en el paradigma previo, los antagonistas del receptor NMDA medular también bloqueaban el incremento de los RRD, reduciendo también el rubor y el edema circundante[152].

El sustrato anatómico de la teoría del RRD requiere la implicación de las fibras sensitivas que circulan a través de la raíz dorsal tanto para el brazo aferente como eferente del reflejo, además de interneuronas inhibidoras medulares. En teoría, no precisa del sistema nervioso autónomo, los centros supramedulares ni el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Ni los RRD ni el edema de la fase inflamatoria aguda del modelo caolín/carragenano se bloquean mediante simpatectomía quirúrgica ni sección transversal de la médula espinal alta, pero la separación funcional de los aferentes primarios del SNC por rizotomía posterior, la aplicación de lidocaína en el nervio periférico o la compresión nerviosa impiden su desarrollo[148,154]. Sin embargo, la reducción de la inflamación periférica debida a la pérdida funcional de las fibras aferentes primarias no indica si las fibras nerviosas son una parte necesaria del brazo aferente o eferente del reflejo o de ambos. Una consecuencia de la necesidad de la liberación de GABA por la interneurona inhibidora para los RRD es que cualquier factor que la hiperactive aumentará la inflamación neurógena, y los factores que inhiban la interneurona inhibidora disminuirán el efecto periférico. Como ya se ha comentado, la serotonina facilita la liberación de GABA actuando sobre los receptores 5HT-3 postsinápticos de la interneurona[155]. Por ello, aunque el circuito supramedular no es preciso para la inflamación neurógena inducida por el RRD, la activación de la GPA o de los núcleos del rafe puede intensificar los fenómenos[126,156].

Los resultados fueron algo diferentes cuando se inyectó zimosano en las rodillas de ratones. La inflamación periférica y la conducta dolorosa en este modelo se vieron potenciadas por los agonistas del receptor de $GABA_B$ medular, que, presumiblemente por su acción sobre las neuronas preganglionares simpáticas a través de una vinculación con p38, activaban las fibras eferentes simpáticas para estimular la infiltración de la articulación por neutrófilos, así como para incrementar los niveles locales de TNF e IL-1β, pero no de IL-10[157]. La administración medular de $GABA_B$ o de antagonistas de p38, la simpatectomía, o el antagonismo adrenérgico periférico bloqueaban las respuestas aumentadas al GABA medular.

Otro modelo de inflamación aguda de la rodilla, que se induce por la inyección de lipopolisacárido (LPS) en la articulación previamente inducida con carragenano, que genera una monoartritis reactiva con infiltración de leucocitos en el líquido sinovial, la síntesis de citocinas proinflamatorias y la tumefacción articular como índices de inflamación. Este modelo difiere básicamente del de caolín/carragenano, en que la administración medular de inhibidores gliales prevenía los signos de inflamación[158]. Este resultado es congruente con la observación previa de que la lesión y la inflamación articulares en este modelo dependen de la activación del receptor NMDA[159].

El pretratamiento medular con inhibidores o anticuerpos neutralizantes del TNF también reducía la extravasación de plasma en la rodilla y la infiltración de leucocitos polimorfonucleares en el líquido sinovial[158,160]. Un inhibidor medular de la DAP, que actúa mediante el bloqueo de los RRD, también bloqueaba con éxito los signos de inflamación periférica en este modelo[158]. La administración conjunta de inhibidores de la DAP y gliales no producía efecto aditivo, indicando que quizá actúan en serie en una vía común. Por tanto, en este tercer modelo de duración intermedia, los RRD están ligados a la modulación medular de la inflamación periférica en tándem con el requerimiento de la activación glial. Estos resultados no se veían afectados por los inhibidores de la síntesis de corticoides, lo que hace pensar en una ausencia de participación del eje HHS.

La administración medular de morfina también evitaba la tumefacción de la rodilla y preservaba la integridad articular en el modelo de monoartritis[159]. El opiáceo medular podría actuar a través de: 1) inhibición presináptica de la señal aferente nociceptiva, reducción de la liberación del transmisor aferente y bloqueo de activación de la interneurona GABAérgica, liberación de GABA y el RRD (bloqueando la rama aferente del reflejo), o 2) inhibición postsináptica de la glía o las neuronas a lo largo de la vía de transmisión nociceptiva. Dado que la glía activada libera TNF y óxido nítrico (NO), que contribuyen a la sensibilización medular, la activación de las vías ascendentes, y la posible implicación de las vías simpáticas, su inhibición inhibiría a su vez los sistemas eferentes del SNC (v. fig. 33.3).

En un cuarto tipo de modelo, la inflamación cutánea aguda se inducía mediante la inyección intradérmica o subcutánea de carragenano en la extremidad. El pretratamiento intratecal con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, morfina o sustancias que inhiben la vía del NO/guanosina monofosfato cíclico (GMPc) bloqueaba el edema sin reducir la infiltración de neutrófilos[161,162]. Desde un punto de vista mecanicista, estas sustancias en conjunto reducen la liberación de neurotransmisores desde el extremo medular por los nociceptores estimulados. En experimentos similares, el pretratamiento medular con agonistas del receptor 5HT-1 o antagonistas del receptor 5HT-2 reducía la tumefacción de la extremidad[162,163]. Este resultado encajaría con el bloqueo de los RRD, pero no con otros elementos que desencadenan la quimiotaxis de células inmunitarias.

En claro contraste, la administración medular de agonistas específicos de adenosina A1 (A1), pero no específicos de adenosina A2 (A2), inhibía la acumulación de neutrófilos debida a carragenano intradérmico[164,165]. El efecto de la adenosina se reproducía con un antagonista NMDA medular y se revertía con agonistas NMDA medulares. Este último experimento demostró que la relación con el NMDA es distal *(downstream)* al efecto de la adenosina[166]. La inhibición de los infiltrados celulares pone de relieve que el efecto protector medular A1 va más allá de un mero bloqueo de los RRD a través de inhibición directa de las terminaciones medulares. Es interesante señalar que el carragenano en la extremidad provoca una reducción masiva de adenosina periférica que está vinculada en el tiempo con la infiltración de neutrófilos. La pérdida de adenosina, así como el incremento en la acumulación de neutrófilos, se bloquean mediante pretratamiento medular con un antagonista NMDA.

Al actuar sobre los receptores A2, la adenosina periférica inhibe la infiltración neutrófila[167,168], por lo cual se cree que es la base de la actividad antialodínica medular tanto de los agonistas A1 de adenosina como de los antagonistas del receptor NMDA[164]. La modulación de la inflamación mediada por adenosina A1 medular también depende de una raíz dorsal (fibras sensitivas) intacta, pero no de las fibras eferentes simpáticas[165]. Al contrario que en los otros modelos cutáneos, la inflamación intradérmica inducida por carragenano no se vio afectada por la inhibición medular de los receptores glutamatérgicos no-NMDA ni por la eliminación funcional de las fibras C sensibles a capsaicina.

Los diversos modelos agudos distintos mencionados previamente difieren en lo que respecta a la fuente (piel frente a articulación) y al estímulo periférico (nociceptivo puro, como la capsaicina, frente a irritante o agente causante de inflamación), así como a la intensidad del estímulo y la homogeneidad de los elementos examinados. A pesar de la complejidad de comparar estos diversos paradigmas, se pueden extraer algunas conclusiones. La conducta dolorosa covariaba con los signos de inflamación, el edema y la infiltración por macrófagos. Todos los modelos, salvo los estudios con zimosano en la rodilla de ratón y los de carragenano en la extremidad donde no se examinaron los RRD, eran dependientes de los reflejos de la raíz posterior. Por definición, esto requiere unas fibras sensitivas nociceptivas aferentes y eferentes intactas y un aumento de la activación de las interneuronas inhibidoras mediante receptores de $GABA_A$ o serotoninérgicos. Aunque todos los modelos requerían la activación del receptor de glutamato medular, había diferencias evidentes entre los modelos. Las inyecciones de caolín/carragenano en la rodilla y de capsaicina en la extremidad dependían de la activación de receptores no-NMDA medulares. Debido a que se cree que la primera sinapsis glutamatérgica del aferente primario se produce por receptores no-NMDA, esto es compatible. Es más probable que los modelos que requieren la activación del receptor de NMDA impliquen la activación glial y, quizá, la sensibilización central. La dependencia del receptor de NMDA no parece correlacionarse con la localización de la inflamación ni con la sustancia inyectada.

Regulación neuronal de la inflamación en modelos de inflamación crónica

Los modelos animales con inflamación articular de semanas o más de duración se utilizan para estudiar el control de la inflamación periférica por la médula espinal en la AR, e incluyen la artritis inducida por adyuvante (AIA) en ratas, la artritis inducida por antígeno (AA) en ratones y la artritis inducida por colágeno (AIC) en ratones. Al igual que en los modelos inflamatorios agudos, la sección de troncos nerviosos lumbares principales disminuye considerablemente el desarrollo de estos síntomas en la extremidad denervada[169,170].

La administración de capsaicina en distintos cuadros es una herramienta que se usa con frecuencia para evaluar el mecanismo en estos modelos. Tras el primer contacto con la capsaicina inyectada localmente, las fibras C aferentes descargan PA; lo que a su vez provoca un dolor urente. La administración repetida o de dosis más altas de capsaicina desensibiliza las neuronas sensitivas, y finalmente la conducción nerviosa a través del segmento tratado se bloquea selectivamente en las fibras sensibles a capsaicina (una subpoblación de fibras C peptidérgicas). La inyección intratecal de dosis altas de capsaicina destruye las terminaciones axónicas en las regiones de las terminaciones aferentes primarias de la médula espinal (v. fig. 33.2). La administración sistémica de capsaicina a ratas neonatas destruye subpoblaciones de células de los GRD (incluidas las prolongaciones tanto centrales como periféricas), lo que se refleja en la pérdida de inmunorreactividad a SP y CGRP y déficits sensitivos. Cuando se usó pretratamiento con capsaicina neonatal intratecal o sistémica para eliminar solo las fibras sensitivas peptidérgicas centrales o tanto las terminaciones centrales como periféricas, respectivamente, la gravedad de la inflamación en el modelo de AIA se redujo de forma congruente, lo que indica que esta subpoblación de fibras aferentes sensitivas, y algún elemento que activan en la médula espinal, contribuye a la inflamación[128,171-173]. Es interesante señalar que el pretratamiento con capsaicina en dosis suficientes para reducir la actividad sensitiva también reducía la infiltración de linfocitos T en la membrana sinovial inducida por la AIA[173].

La característica que comparten las tres lesiones es la pérdida de conexión de las fibras aferentes peptidérgicas y la preservación de las fibras eferentes simpáticas[174]. Además, la función motora se preservó tras rizotomía y capsaicina (v. fig. 33.2). En el estudio de una lesión combinada en que se pretrató a animales neonatos con capsaicina para producir una pérdida bilateral de las fibras aferentes peptidérgicas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

junto con rizotomía unilateral, la lesión articular se redujo en el lado de la capsaicina solo, mientras que el lado de rizotomía más capsaicina sufrió una enfermedad más grave[128]. Estos resultados muestran que el efecto de la denervación periférica sobre la gravedad de la inflamación articular en la rata no depende solo de la pérdida de un subgrupo particular de neuronas, sino que más bien refleja los cambios en la actividad de las neuronas periféricas tanto aferentes como eferentes. Para explicar el sistema, además de la complejidad de la red neuronal, es necesario tener en cuenta los circuitos de retroalimentación autónomos y endocrinos adicionales.

De acuerdo con el efecto de los agonistas del receptor de adenosina A1 medular sobre la infiltración dérmica de neutrófilos en un modelo de inflamación aguda, su administración medular continua mejoró considerablemente todos los síntomas clínicos de la AIA. El tratamiento medular era beneficioso incluso si se iniciaba hasta 8 días después de la inmunización cuando los animales empezaban a manifestar signos clínicos, pero había un efecto mucho menor, no significativo, sobre la tumefacción de la extremidad cuando se establecía la pauta de tratamiento después de que los signos clínicos estuvieran bien establecidos (día 14)[175]. La estimulación nociva de las fibras aferentes producía un incremento de la expresión de c-Fos en los núcleos de las neuronas nociceptivas del asta posterior medular, que se cree que es un reflejo del aumento del grado de actividad[176].

A pesar de que, con el tratamiento con agonista de adenosina A1 intratecal, se observó un 80% de disminución de síntomas clínicos de AIA, la reducción simultánea de la expresión de c-Fos inducida por la AIA en el asta posterior superficial fue solo del 22%[175]. El agonista A1 no afectó a la disminución de expresión de c-Fos en láminas medulares más profundas. En conjunto, esto implica que el dolor solo se reduce ligeramente con el agonista de adenosina medular e ilustra la dicotomía entre el alivio satisfactorio de los síntomas clínicos de artritis y una reducción solo modesta del dolor. Al igual que en el modelo de carragenano intradérmico agudo, se observaron resultados antiinflamatorios y antinociceptores similares con la administración intratecal de un anticuerpo neutralizante de TNF o de un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) p38[177]. Además, estas sustancias también suprimían la infiltración sinovial de células inmunitarias y la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-6, y de TNF y la metaloproteinasa de la matriz (MMP) 3[159,177]. Curiosamente, la expresión medular de TNF y de interferón β, así como la conducta de dolor en los estadios tardíos, varía entre los ratones hembra y macho en el modelo K/BxN de artritis inducida por transferencia sérica, al igual que la eficacia de varios tratamientos administrados por vía medular[178].

La artritis induce un incremento relativo del tono simpático en comparación con el del sistema nervioso parasimpático; este cambio en la proporción de la respuesta autonómica también se evitaba mediante el bloqueo de los efectos del TNF medular[179]. La administración medular continua de morfina o del antagonista NMDA ketamina a lo largo de un ciclo de 3 semanas en la AIA causaba una gran disminución de la tumefacción articular y la infiltración sinovial de células inflamatorias[159]. Esto probablemente sea consecuencia de una pérdida de los RRD debida a las acciones presinápticas sobre los receptores μ de opioides y de NMDA, respectivamente. Sin embargo, dado que ambas manipulaciones bloquean la señal dolorosa ascendente, también podrían haber modificado las eferencias autonómicas. La reducción de la tumefacción asociada a opioides se mantuvo durante todo ese periodo y no se desarrolló tolerancia.

Los efectos simpáticos sobre la inflamación periférica son dependientes del tiempo

La mayor parte de las neuronas posganglionares simpáticas liberan noradrenalina cuando son estimuladas, activando los receptores adrenérgicos que se expresan en los tejidos diana periféricos. Existen dos tipos de receptores adrenérgicos (α y β), que tienen varios subtipos (α1, α2, α3, β1 y β2). Las células del sistema inmunitario innato parecen expresar los receptores α1, α2 y β2, mientras que las del sistema inmunitario adaptativo expresan principalmente el subtipo β2[3]. Es importante tener en cuenta que la estimulación de los distintos subtipos de receptores individuales puede provocar diferentes efectos funcionales. Por ejemplo, los macrófagos se pueden activar por estimulación del receptor α2, mientras que la estimulación de β2 tiene un efecto supresor[3]. Por tanto, la función del sistema nervioso simpático en el funcionamiento de las células inmunitarias es compleja, y los estudios farmacológicos dirigidos muestran resultados mixtos en modelos animales de artritis, tanto aminorando como reagudizando la gravedad de la enfermedad. Se ha señalado que durante la fase precoz de la inflamación existe «una desviación del equilibrio autónomo hacia un estado de predominio simpático»[179]. Esta relación puede ser bidireccional, pues los pacientes con AR crónica presentan un aumento del tono simpático[180], mientras que los pacientes con hipertensión crónica tienen un índice inflamatorio mayor[181]. Sorprendentemente, algunos estados inflamatorios parecen provocar una respuesta simpática a nivel sistémico, mientras que en otros la respuesta es relativamente local y se limita al área de la inflamación desencadenante.

Una discrepancia mejor explicada entre los modelos se debe a una posible pérdida funcional de la inervación simpática del tejido inflamado con el tiempo; esta pérdida se ha observado en pacientes con AR y en modelos animales de AR[182-184]. De hecho, se ha demostrado una relación inversa entre el número de fibras nerviosas positivas para tirosina hidroxilasa (TH) (un marcador catecolaminérgico de neuronas simpáticas) y tanto el índice de inflamación como los niveles de IL-6 liberada en el tejido sinovial de pacientes con AR[185]. Esta reducción de terminaciones nerviosas. adrenérgicas es específica y puede deberse a una mayor secreción de mediadores de repulsión del axón simpático, como la semaforina 3c, que no afectan a las fibras nerviosas sensitivas peptidérgicas[186].

En marcada diferencia con los hallazgos anatómicos previos, 4 semanas después de la inyección de ACF en la articulación tibiotarsiana de ratas macho, se produce un incremento marcado de la inervación simpática y peptidérgica de la membrana sinovial del tobillo. Esto se acompaña de un crecimiento de las fibras simpáticas hacia la capa dérmica superior que cubre la articulación, un área normalmente desprovista de inervación simpática[187]. El postratamiento tardío con guanetidina para bloquear las eferencias simpáticas bloqueó con éxito o atenuó la conducta dolorosa inducida por la estimulación cutánea en este modelo. De forma similar, la inyección de ACF en la rodilla de ratas hembra ancianas induce la brotación tanto sensitiva como simpática junto con una conducta dolorosa pronunciada y una infiltración intensa por macrófagos $CD68^+$ en la articulación[188]. Por tanto, aunque los datos clínicos parecen apoyar de forma constante la pérdida de inervación[25], sobre todo simpática, en las articulaciones artríticas, los datos preclínicos permiten señalar algunas diferencias que aún están por establecer.

Las sustancias liberadas por las terminaciones simpáticas contribuyen a incrementar la tumefacción articular y tisular en las primeras fases de la artritis. Los mecanismos pueden variar desde un incremento del flujo hasta redistribución sanguínea, migración y quimiotaxis de leucocitos hacia la zona de inflamación, y liberación de interleucinas y otras sustancias algésicas de los queratinocitos locales mediada por receptores β2[189]. La simpatectomía previa o en el momento de la inducción de la AIA, la AIC y la AA, con pérdida de las terminaciones simpáticas en la articulación inflamada, da lugar a una atenuación de la lesión ósea y un retraso en el inicio de los síntomas clínicos[128,190,191]. En cambio, cuando el sistema nervioso simpático se interrumpe tras las fases precoces de inflamación, la tumefacción articular y las puntuaciones histopatológicas no se alteran y no se agudiza la enfermedad. Estos estudios indican que el sistema simpático tiene una acción inmunomoduladora dependiente del tiempo en los modelos de artritis.

Antes de la fase de inmunización, o en la fase precoz de inflamación, tiene efectos proinflamatorios, y, después del inicio, puede tener efectos antiinflamatorios.

La naturaleza bifásica del sistema simpático es más importante en los modelos de poliartritis preclínica, en que la tumefacción y los signos inflamatorios están presentes a lo largo de toda la duración del experimento, generalmente cerca de 2 meses. En el modelo de monoartritis antes mencionado, la tumefacción articular aparece el día 1 y se resuelve en 7-10 días[192]. Al igual que en el modelo de poliartritis, la simpatectomía química previa a la presentación de síntomas disminuía la enfermedad en el modelo de monoartritis, y el postratamiento no tenía efecto. Sin embargo, si se induce de nuevo agudización mediante una segunda inyección de antígeno en la articulación tras la resolución del rubor inicial, la simpatectomía preinyección es eficaz una vez más. Este resultado implica que, en este modelo, y quizá en la AR clínica, las terminaciones simpáticas vuelven a ser funcionales entre agudizaciones.

El examen más detallado de los subtipos de receptor adrenérgico indica que los receptores β2-adrenérgicos tienen una función importante en el efecto inmunomodulador dependiente del tiempo del sistema nervioso simpático. La administración continua a ratas de un inhibidor de la recaptación de catecolaminas o un antagonista del receptor β2-adrenérgico antes de la inducción de enfermedad producía una presentación tardía de los signos clínicos y menos lesión articular grave que en los sujetos control[193]. Se obtuvieron efectos protectores menores de estos fármacos sobre la lesión articular cuando el tratamiento se limitaba al periodo anterior o posterior a la manifestación de la enfermedad clínica, lo que indica que la reducción de catecolaminas endógenas era beneficiosa a lo largo de los 28 días de evolución completa.

Los estudios posteriores de otros grupos confirmaron la función de la activación sistémica precoz del receptor β2 como contribución a la lesión articular y han comunicado que la administración de agonistas β2 al inicio de la enfermedad (o poco después) aumentaba su gravedad. Los estudios *in vivo* de la función de los subtipos de receptor α-adrenérgico en la artritis experimental han demostrado que la administración de un antagonista α1/2 no selectivo antes de la inmunización no tenía efecto, mientras que en el momento de la inmunización aumentaba la gravedad y, al inicio de la enfermedad, la reducía. Por tanto, en conjunto, el significado de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos en diferentes momentos no está claro, aunque parece que tanto los receptores α- como β-adrenérgicos contribuyen a la inflamación.

Además de estos mecanismos dependientes del sistema adrenérgico, hay componentes de la inflamación independientes de dicho sistema adrenérgico. La producción local de sustancias inflamatorias como bradicinina actúa directamente sobre las varicosidades de las terminaciones simpáticas, liberando prostaglandinas y adenosina[194]. Este proceso aún se produce después de la simpatectomía quirúrgica en el tronco simpático, que deja las fibras posganglionares y las terminaciones intactas, pero se elimina por las simpatectomías químicas (v. fig. 33.2). Muchas de las complejidades relacionadas con los efectos simpáticos derivan del hecho de que tanto la adenosina como la noradrenalina tienen preferencias por diferentes subtipos de receptores dependiendo de su concentración. Los distintos resultados (proinflamatorio o antiinflamatorio) son consecuencia de los subtipos activados.

La estimulación del nervio vago (ENV) y de la corteza parietal de ratas despiertas puede activar el locus coeruleus y la GPA, áreas conocidas por su modulación del sistema nervioso autónomo y de la conducta dolorosa. Varios trabajos recientes indican que esta estimulación también puede reducir la infiltración de neutrófilos inducida por zimosano en la rodilla, el edema y los niveles sinoviales locales de TNF, IL-1β e IL-6. Esta mejoría dependía de la integridad física del sistema nervioso simpático y se bloqueó por la administración periférica de antagonistas adrenérgicos[195,196].

Efectos parasimpáticos sobre la inflamación periférica

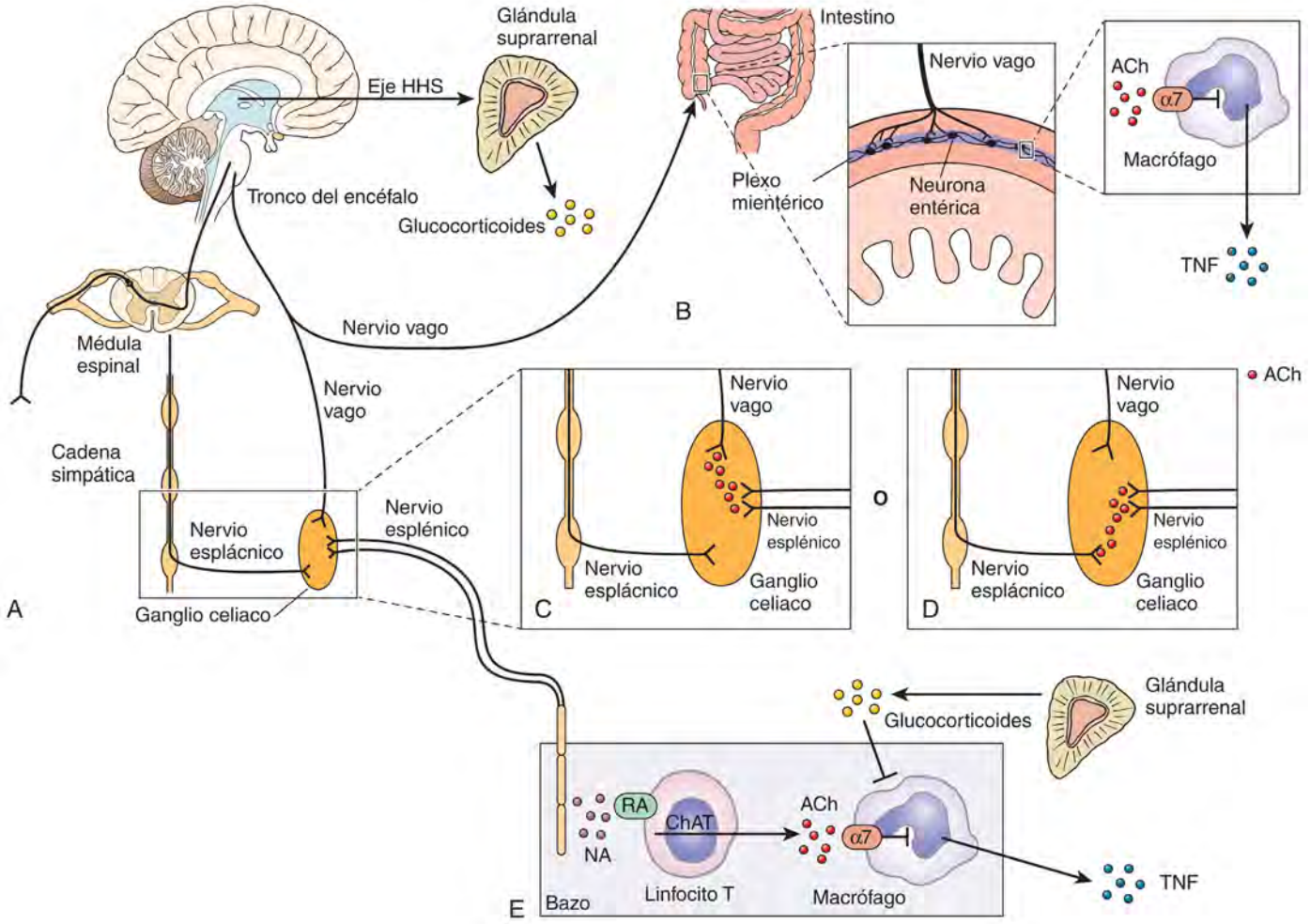
El NV desempeña un papel clave como interfase parasimpática entre el encéfalo y el resto del cuerpo. En las últimas dos décadas, se ha producido un avance drástico en nuestros conocimientos de los mecanismos neuroanatómicos, celulares y moleculares por los que la actividad del NV contribuye a la modulación de la función inmunitaria y la supresión de la inflamación. Las fibras vagales aferentes se originan en los órganos internos y se proyectan al núcleo del tracto solitario (NTS) en el bulbo raquídeo del tronco del encéfalo, con los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas vagales localizados en el ganglio nodoso. Las fibras eferentes del NV se originan en el núcleo motor dorsal en el bulbo raquídeo e inervan el tracto digestivo. Parte del intestino, incluido el recto, está inervado a través del núcleo parasimpático sacro[197]. El NV aferente es sensitivo respecto a mediadores inflamatorios, como la IL-1, la prostaglandina E2 (PGE2) y moléculas de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), por lo que transmite información importante respecto al estado inflamatorio a sitios supraespinales. El aumento de la actividad en las proyecciones del NV aferente al NTS se transmite a neuronas que contienen factor liberador de corticotropina (CRF), con la liberación subsiguiente de corticotropina en la hipófisis, lo que estimula las glándulas suprarrenales para que liberen glucocorticoides. Por tanto, la señalización del NV aferente provoca la activación del HHS y, por consiguiente, disminuye la inflamación periférica mediante la acción de los glucocorticoides (fig. 33.5A).

Además de la activación del eje HHS, la señalización del NV puede reducir la inflamación mediante un reflejo vasovagal en el que la activación de las aferentes vagales, en respuesta a la inflamación periférica, activan las fibras eferentes vagales, lo que da lugar a la supresión del proceso inflamatorio. Esta conexión se propuso por primera vez por un grupo basándose en su hallazgo de que la estimulación de los eferentes vagales (por estimulación eléctrica del extremo distal de un NV seccionado) impedía el *shock* séptico inducido por LPS[198]. Desde entonces, se ha demostrado que la estimulación eléctrica y farmacológica del NV controla la inflamación y mejora la supervivencia en varios modelos experimentales diferentes de trastornos infecciosos e inflamatorios[199]. Este reflejo se denomina *vía antiinflamatoria colinérgica* porque culmina en la liberación periférica de acetilcolina (ACh).

La acción antiinflamatoria de la ACh liberada implica su unión a la subunidad 7 del receptor nicotínico de ACh (α7nAChR), lo que reduce la liberación de citocinas, como el TNF[4,200,201]. Sin embargo, la interacción anatómica exacta en la vía antiinflamatoria colinérgica aún es motivo de debate. El NV no interactúa directamente con los macrófagos residentes en el bazo o el intestino y se han propuesto varias posibilidades. En el intestino, la modulación vagal de los macrófagos residentes intestinales parece producirse indirectamente por la activación de neuronas entéricas localizadas en la capa muscular intestinal. Las terminaciones nerviosas de estas neuronas mientéricas colinérgicas que reciben estimulación vagal se localizan en estrecha proximidad con las células similares a macrófagos residentes[202,203] (fig. 33.5B).

Una explicación probable define la modulación vagal de los macrófagos en el bazo como un proceso indirecto multifásico. En primer lugar, la actividad en el NV eferente envía señales al ganglio celiaco-mesentérico, donde activa el nervio simpático esplénico. Esto da lugar a la liberación de norepinefrina a partir de las terminaciones nerviosas esplénicas que finalizan en estrecha proximidad con células inmunitarias en el bazo. La NE se une a receptores β2-adrenérgicos en los linfocitos T esplénicos y estimula la liberación de ACh mediada por colina acetiltransferasa (ChAT), lo que activa a su vez el α7nAChR en los macrófagos y, por tanto, suprime la liberación de citocinas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 33.5** Reflejo inflamatorio. (A) Eje HHS. Después de la aferencia sensitiva al tronco del encéfalo, las señales también se reenvían a los núcleos que controlan la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Esto causa un aumento de la liberación de glucocorticoides desde la glándula suprarrenal y la subsiguiente supresión de la liberación de citocinas y de la inflamación, lo que conecta la red neuronal con los mecanismos antiinflamatorios humorales. (B) Vía antiinflamatoria vagal al intestino. El nervio vago eferente se proyecta a las neuronas mientéricas colinérgicas en los ganglios entéricos, que liberan ACh y esta estimula receptores α7nAChR en macrófagos residentes en las capas musculares del intestino. (C) Reflejo antiinflamatorio colinérgico. Las ilustraciones muestran la teoría vagal clásica del reflejo inflamatorio, donde la estimulación de la rama eferente del nervio vago que emerge del núcleo motor dorsal envía señales al ganglio celiaco, donde el nervio esplénico se activa por la acetilcolina (ACh) liberada por el nervio vago. La ACh activa receptores nAChRa7 en las neuronas esplénicas, lo que da lugar a la liberación de noradrenalina (NA) a partir del nervio esplénico hacia el bazo. La NA activa receptores β2-adrenérgicos de linfocitos T que expresan colina acetiltransferasa (ChAT). A continuación, estos linfocitos T producen y liberan ACh, que actúa sobre los receptores α7nACh (α7) en los macrófagos y otras células inmunitarias, y suprime la liberación de citocinas como el TNF. Estas células se estimulan para producir y secretar ACh, que activa los receptores de nAChRa7 en los macrófagos, lo que inhibe la liberación de TNF. Es posible que la NA actúe sobre receptores β-adrenérgicos en los macrófagos y suprima su producción de TNF. (D) En otra hipótesis, el aumento de actividad en las sinapsis entre las neuronas esplácnicas y esplénicas en el ganglio celiaco estimula la liberación de noradrenalina hacia el bazo (E). En esta hipótesis, los nervios simpáticos esplácnicos son la rama eferente en el reflejo inflamatorio, en lugar del nervio vago.

proinflamatorias y la inflamación (fig. 33.5C). Se ha sugerido que el aumento del tono vagal y la activación del α7nAChR incrementa los niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10 y, de forma simultánea, puede inducir el cambio de macrófagos M1 proinflamatorios a M2 antiinflamatorios[198,204-207]. A nivel molecular, la activación del α7nAChR en los macrófagos puede disminuir la producción de citocinas mediante la inhibición de las vías del factor nuclear (NF)-κB y de cinasa Janus (JAK)/transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT)[208,209].

La activación eléctrica y farmacológica del NV ha mostrado resultados prometedores como forma de reducir la respuesta inflamatoria en modelos animales de experimentación (p. ej., de endotoxemia, quemaduras, colitis, pancreatitis y artritis)[199]. Por ejemplo, la reducción de la actividad del NV aferente mediante vagotomía cervical bilateral o con atropina sistémica y el incremento de la actividad del NV eferente mediante estimulación eléctrica redujeron el edema previsto inducido por carragenano[198,210]. Se observaron beneficios similares con la estimulación vagal y el tratamiento sistémico con nicotina o con un

agonista específico del α7nAChR en el modelo de AIC (disminución del edema, de la formación de *pannus* y de la erosión ósea)[211-213]. Además, los ratones deficientes en α7 presentaban un incremento marcado de la inflamación sinovial en comparación con animales de la misma camada de tipo salvaje[214].

Se ha estudiado la inducción de citocinas en respuesta a la estimulación con LPS en cultivos de sangre completa establecidos a partir de voluntarios humanos sanos sujetos a ENV no invasiva o a estimulación con placebo. Los niveles de inducidos por LPS de TNF, IL-1β, IL-8 y MCP-1 eran menores y los de IL-10 eran mayores en hemocultivos de personas con ENV que de las que recibieron estimulación placebo[215]. El mismo grupo demostró que la ENV no invasiva bloquea la actividad inducida por estimulación térmica nociva a través de la matriz nociceptiva, incluidas las cortezas somatosensitiva, insular y cingulada[216], lo que sugiere que la ENV reduce la respuesta fisiológica a estímulos térmicos nocivos e influye en circuitos neurales importantes para el procesamiento del dolor y la respuesta autonómica.

En trabajos recientes se ha demostrado una reducción del tono vagal en pacientes con AR[217] y en pacientes con riesgo de desarrollar AR[218], lo que sugiere la posibilidad de que el desarrollo de la enfermedad se preceda de una alteración de la función vagal. Se han completado los primeros estudios con pacientes en los que se analizó el efecto de la ENV sobre los parámetros clínicos en la AR. Se usó un dispositivo implantado durante 6 semanas de ENV en dos cohortes de pacientes con AR refractaria a metotrexato o a varios FARME. Se observó una mejoría clínica que se correlacionó con una reducción de los niveles de TNF, aunque el estudio era de tipo abierto y se debe confirmar en un ensayo prospectivo de tipo doble ciego[201,218].

Se han obtenido hallazgos contradictorios respecto a la participación de nervios colinérgicos y noradrenérgicos dirigidos al bazo. En algunos estudios, la vagotomía no ha producido la modulación de la liberación de TNF inducida por LPS y, en el mismo contexto, la sección del nervio esplácnico generaba un aumento de los niveles de TNF[219,220]. Además, se ha cuestionado si los eferentes vagales tienen conexiones funcionales con el nervio esplénico en el ganglio celiaco[221]. Por tanto, se ha propuesto que, en lugar de unas proyecciones eferentes vagales al ganglio celiaco, la estimulación noradrenérgica del bazo está controlada por una estimulación simpática preganglionar tradicional desde la médula espinal (fig. 33.5D y E)[6]. Este concepto concuerda con la activación refleja del sistema nervioso simpático durante la inflamación, donde la rama eferente es el nervio esplácnico que inhibe la liberación excesiva de citocinas inflamatorias en el bazo y en otros órganos inervados por neuronas simpáticas posganglionares. Sin embargo, esto no explica la gran cantidad de datos experimentales que muestran respuestas antiinflamatorias a la estimulación selectiva de fibras nerviosas eferentes vagales. Por tanto, se necesitan estudios adicionales para determinar cuál es el componente neuronal exacto del reflejo inflamatorio.

Función del dolor en la enfermedad inflamatoria

La influencia de la activación del SNC en la regulación de la inflamación puede no ser obvia intrínsecamente. Además de la generación de sensaciones dolorosas, la activación de los nociceptores conduce a reflejos axónicos locales que causan liberación de neurotransmisores en las terminaciones sensitivas periféricas. Este mecanismo regula no solo los pequeños vasos sanguíneos, sino también la quimiotaxis y la activación de las células inmunitarias, principalmente de forma proinflamatoria y, lo que es importante, de manera limitada en el espacio. La activación de los nociceptores también puede generar reflejos de la raíz dorsal, que, además de conducir a inflamación neurógena en la zona de estimulación periférica, puede causar respuestas similares en la zona corporal en espejo.

En cambio, la estimulación autónoma tiene efectos tanto localizados como sistémicos en la inmunidad. Las eferencias simpáticas podrían influir en el proceso inflamatorio en tejidos o en órganos inmunitarios como los ganglios linfáticos y el bazo inervados específicamente por el simpático, o tener un impacto más general mediante la liberación sistémica de catecolaminas por la médula suprarrenal, afectando, por tanto, a las células inmunitarias. Aunque las conexiones que delimitan la vía inflamatoria vagal aún se están definiendo, la evidencia de una influencia parasimpática sobre el sistema inmunitario es sólida. Las interacciones neuroinmunitarias somatosensitivas y autonómicas son mucho más intrincadas de lo que se pensaba antes. Además, es bastante probable que no se trate de procesos y moléculas neurales individuales, sino más bien combinaciones específicas de señales neuronales activadoras y supresoras que influyen en las diferentes fases y tipos de respuestas inmunitarias.

La supresión o reducción de la actividad del sistema nervioso sensitivo es un objetivo terapéutico, centrado principalmente en el control del dolor. Sin embargo, puesto que la activación de los nociceptores dirige la liberación neuronal de factores que desencadenan la inflamación neurógena, el tratamiento de los trastornos inmunitarios puede precisar incluir las dianas de los nociceptores y también de las células inmunitarias. Por tanto, un mayor conocimiento de la interacción entre el sistema nervioso sensitivo y el sistema inmunitario y de la capacidad para regular la excitabilidad de las neuronas sensitivas puede tener consecuencias terapéuticas importantes en una serie de enfermedades, incluidas la migraña, la artritis, el asma y la enfermedad intestinal inflamatoria (entre otras).

La función del sistema nervioso autónomo en la inmunorregulación ha conducido a la introducción de nuevos abordajes terapéuticos antiinflamatorios para los trastornos inflamatorios crónicos. Basándose en los modelos animales anteriormente comentados, puede concebirse que la regulación de la actividad en el sistema nervioso simpático o parasimpático pueda controlar la inflamación. No se ha publicado ningún estudio clínico de fármacos adrenérgicos como estrategia de tratamiento para los pacientes con artropatía inflamatoria crónica. Dado que los datos sobre los receptores adrenérgicos obtenidos de los modelos animales son bastante variables, se necesitan investigaciones adicionales para entender completamente cómo influyen las catecolaminas en el estado funcional de las poblaciones específicas de células inmunitarias; sin esa información, es difícil obtener conclusiones definitivas sobre qué tratamiento sería beneficioso para cada grupo de pacientes.

En relación con el sistema nervioso parasimpático, las dos opciones principales de tratamiento son la activación farmacológica de α7nAChR o la estimulación vagal. La nicotina es un potente agonista α7nAChR, pero su valor terapéutico es limitado debido a la falta de especificidad y a su toxicidad. Los agonistas α7nAChR más específicos se toleran bien en voluntarios sanos y en pacientes con esquizofrenia[222,223]. Sin embargo, la respuesta inmunitaria innata inducida por LPS (liberación de TNF, IL-6, IL-10 y antagonista de receptor de IL-1) en el hombre no se reducía con la dosis más alta tolerable de GTS-21, un agonista α7nAChR, en comparación con placebo[224]. La estimulación vagal ya se utiliza clínicamente para el tratamiento de la epilepsia y la depresión resistentes[225,226]. Curiosamente, la estimulación vagal a largo plazo en pacientes con epilepsia causó una normalización de las concentraciones plasmáticas de citocinas y cortisol en comparación con el grupo de control[227]. La ENV en pacientes con AR parece inhibir la producción de citocinas y mejorar la puntuación clínica. No obstante, las dianas locales y sistémicas de las señales vagales pueden ser más complejas de lo previsto, al igual que la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático en el contexto de las acciones antiinflamatorias. Por tanto, se requieren más estudios preclínicos y clínicos que exploren el potencial y la seguridad de la utilización de la estimulación vagal como tratamiento en pacientes con trastornos inflamatorios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

3. Bellinger DL, Lorton D: Autonomic regulation of cellular immune function, *Auton Neurosci* 182:15-41, 2014.
4. Chavan SS, Tracey KJ: Essential Neuroscience in Immunology, *J Immunol* 198:3389-3397, 2017.
6. Martelli D, Farmer DGS, Yao ST: The splanchnic anti-inflammatory pathway: could it be the efferent arm of the inflammatory reflex? *Exp Physiol* 101:1245-1252, 2016.
8. Craig AD: Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Curr Opin Neurobiol* 13:500-505, 2003.
9. Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, et al: Fine sensory innervation of the knee joint capsule by group III and group IV nerve fibers in the cat, *J Comp Neurol* 351:415-428, 1995.
10. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, et al: Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres, *Neuroscience* 81:255-262, 1997.
11. Bernardini N, Neuhuber W, Reeh PW, et al: Morphological evidence for functional capsaicin receptor expression and calcitonin gene-related peptide exocytosis in isolated peripheral nerve axons of the mouse, *Neuroscience* 126:585-590, 2004.
15. Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, et al: Molecular architecture of the mouse nervous system, *Cell* 174:999-1014, 2018, e22.
16. Treede RD, Meyer RA, Campbell JN: Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties, *J Neurophysiol* 80:1082-1093, 1998.
18. Dubin AE, Patapoutian A: Nociceptors: the sensors of the pain pathway, *J Clin Invest* 120:3760-3772, 2010.
19. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al: Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ, *Physiol Rev* 86:1309-1379, 2006.
23. Schaible HG, Schmidt RF: Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E2, *J Physiol* 403:91-104, 1988.
24. Schaible H-G, Richter F, Ebersberger A, et al: Joint pain, *Exp Brain Res* 196:153-162, 2009.
25. Schaible H-G, Straub RH: Function of the sympathetic supply in acute and chronic experimental joint inflammation, *Auton Neurosci* 182:55-64, 2014.
29. Chartier SR, Mitchell SAT, Majuta A, et al: The changing sensory and sympathetic innervation of the young, adult and aging mouse femur, *Neuroscience* 387:178-190, 2018.
33. Castañeda-Corral G, Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, et al: The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A, *Neuroscience* 178:196-207, 2011.
34. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, et al: A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain, *Bone* 46:306-313, 2010.
41. Tesarz J, Hoheisel U, Wiedenhöfer B, et al: Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans, *Neuroscience* 194:302-308, 2011.
45. Schilder A, Hoheisel U, Magerl W, et al: Sensory findings after stimulation of the thoracolumbar fascia with hypertonic saline suggest its contribution to low back pain, *Pain* 155:222-231, 2014.
46. Mense S, Hoheisel U: Evidence for the existence of nociceptors in rat thoracolumbar fascia, *J Bodyw Mov Ther* 20:623-628, 2016.
49. Hucho T, Levine JD: Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology, *Neuron* 55:365-376, 2007.
52. Ji R-R, Chamessian A, Zhang Y-Q: Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation, *Science* 354:572-577, 2016.
53. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM: Nociceptor sensory neuron–immune interactions in pain and inflammation, *Trends Immunol* 38:5-19, 2017.
54. Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE: Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery, *Brain Res* 790:160-169, 1998.
55. Du J, Koltzenburg M, Carlton SM: Glutamate-induced excitation and sensitization of nociceptors in rat glabrous skin, *Pain* 89:187-198, 2001.
56. Steen KH, Reeh PW, Anton F, et al: Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro, *J Neurosci* 12:86-95, 1992.
57. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al: Cellular and molecular mechanisms of pain, *Cell* 139:267-284, 2009.
58. Reichling DB, Levine JD: Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain, *Trends Neurosci* 32:611-618, 2009.
59. Kandasamy R, Price TJ: The pharmacology of nociceptor priming, In Handbook of experimental pharmacology(vol 227. 2015, pp 15-37.
63. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, et al: Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin, *J Neurosci* 15:333-341, 1995.
65. Gold MS, Gebhart GF: Nociceptor sensitization in pain pathogenesis, *Nat Med* 16:1248-1257, 2010.
66. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, et al: Functional and molecular characterization of mechanoinsensitive "silent" nociceptors, *Cell Rep* 21:3102-3115, 2017.
67. Weinkauf B, Schultz C, Obreja O, et al: Nerve growth factor induces sensitization of nociceptors without evidence for increased intraepidermal nerve fiber density, *Pain* 154:2500-2511, 2013.
68. Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states, *Physiol Rev* 82:981-1011, 2002.
69. Latremoliere A, Woolf CJ: Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity, *J Pain* 10:895-926, 2009.
70. Todd AJ: Plasticity of inhibition in the spinal cord, *Handb Exp Pharmacol* 227:171-190, 2015.
71. Cervero F: Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia, *Exp Brain Res* 196:129-137, 2009.
72. Old EA, Clark AK, Malcangio M: The role of glia in the spinal cord in neuropathic and inflammatory pain, *In Handbook of experimental pharmacology* 227:145-170, 2015.
73. Bushnell MC, Ceko M, Low LA: Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain, *Nat Rev Neurosci* 14:502-511, 2013.
75. Thompson JM, Neugebauer V: Amygdala plasticity and pain, *Pain Res Manag* 2017:1-12, 2017.
78. Molendijk M, Hazes JMW, Lubberts E: From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis ? *RMD Open* 1-11, 2018.
79. Brinck RMten, Steenbergen HWvan, Mangnus L, et al: Functional limitations in the phase of clinically suspect arthralgia are as serious as in early clinical arthritis; a longitudinal study, *RMD Open* 3, 2017.
80. Rantapää-Dahlqvist S, Jong BAWDe, Berglin E, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and iga rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:2741-2749, 2003.
82. Wigerblad G, Bas DB, Fernades-Cerqueira C, et al: Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism, *Ann Rheum Dis* 75:730-7398, 2016.
84. Qu L, Zhang P, LaMotte RH, et al: Neuronal Fc-gamma receptor I mediated excitatory effects of IgG immune complex on rat dorsal root ganglion neurons, *Brain Behav Immun* 25:1399-1407, 2011.
85. Bersellini Farinotti A, Wigerblad G, Nascimeto D, et al: Cartilage bining antibodies induce pain through immune complex mediated stimulation of neurons, *J Exp Med* 216:1904-1924, 2019.

86. Altawil R, Saevarsdottir S, Wedrén S, et al: Remaining pain in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1061-1068, 2016.
87. McWilliams DF, Walsh DA: Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor-α-inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register, *BMC Musculoskelet Disord* 17:337, 2016.
89. Fridén C, Thoors U, Glenmark B, et al: Higher pain sensitivity and lower muscle strength in postmenonpausal women with early rheumatoid arthritis compared with age-matched healthy women—a pilot study, *Disabil Rehabil* 35:1350-1356, 2013.
90. Leffler A-S, Kosek E, Lerndal T, et al: Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis, *Eur J Pain* 6:161-176, 2002.
92. Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al: Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting, *J Pain Res* 7:579-588, 2014.
94. McWilliams DF, Walsh DA: Pain mechanisms in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 35:S94-S101, 2017.
96. Bas DB, Su J, Sandor K, et al: Collagen antibody-induced arthritis evokes persistent pain with spinal glial involvement and transient prostaglandin dependency, *Arthritis Rheum* 64:3886-3896, 2012.
97. Christianson CA, Corr M, Firestein GS, et al: Characterization of the acute and persistent pain state present in K/BxN serum transfer arthritis, *Pain* 151:394-403, 2010.
106. Lembeck F, Holzer P, Substance P: as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 310:175-183, 1979.
108. Willis W: Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword, *Exp Brain Res* 124:395-421, 1999.
111. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, et al: Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation, *Nature* 501:52-57, 2013.
112. É Borbély, Botz B, Bölcskei K, et al: Capsaicin-sensitive sensory nerves exert complex regulatory functions in the serum-transfer mouse model of autoimmune arthritis, *Brain Behav Immun* 45:50-59, 2015.
113. Helyes Z, Szabó A, Németh J, et al: Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat, *Arthritis Rheum* 50:1677-1685, 2004.
116. Horváth K, Boros M, Bagoly T, et al: Analgesic topical capsaicinoid therapy increases somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma, *Neuropeptides* 48:371-378, 2014.
119. Bernardi PS, Valtschanoff JG, Weinberg RJ, et al: Synaptic interactions between primary afferent terminals and GABA and nitric oxide-synthesizing neurons in superficial laminae of the rat spinal cord, *J Neurosci* 15:1363-1371, 1995.
122. Castro-Lopes JM, Tavares I, Tölle TR, et al: Carrageenan-induced inflammation of the hind foot provokes a rise of GABA-immunoreactive cells in the rat spinal cord that is prevented by peripheral neurectomy or neonatal capsaicin treatment, *Pain* 56:193-201, 1994.
125. Bagust J, Kerkut GA, Rakkah NI: The dorsal root reflex in isolated mammalian spinal cord, *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 93:151-160, 1989.
126. Peng YB, Wu J, Willis WD, et al: GABA(A) and 5-HT(3) receptors are involved in dorsal root reflexes: possible role in periaqueductal gray descending inhibition, *J Neurophysiol* 86:49-58, 2001.
129. Kidd BL, Mapp PI, Gibson SJ, et al: A neurogenic mechanism for symmetrical arthritis, *Lancet* 2:1128-1130, 1989.
132. Schaible HG, Grubb BD: Afferent and spinal mechanisms of joint pain, *Pain* 55:5-54, 1993.
133. Schaible HG, Schmidt RF, Willis WD: Responses of spinal cord neurones to stimulation of articular afferent fibres in the cat, *J Physiol* 372:575-593, 1986.
135. Vierck CJ, Whitsel BL, Favorov OV, et al: Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain, *Pain* 154:334-344, 2013.
138. Cervero F, Schaible HG, Schmidt RF: Tonic descending inhibition of spinal cord neurones driven by joint afferents in normal cats and in cats with an inflamed knee joint, *Exp Brain Res* 83:675-678, 1991.
140. Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, et al: Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat, *Pain* 87:265-273, 2000.
141. Suzuki R, Morcuende S, Webber M, et al: Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways, *Nat Neurosci* 5:1319-1326, 2002.
144. Pogatzki EM, Urban MO, Brennan TJ, et al: Role of the rostral medial medulla in the development of primary and secondary hyperalgesia after incision in the rat, *Anesthesiology* 96:1153-1160, 2002.
146. Sluka KA, Rees H, Westlund KN, et al: Fiber types contributing to dorsal root reflexes induced by joint inflammation in cats and monkeys, *J Neurophysiol* 74:981-989, 1995.
148. Sluka KA, Lawand NB, Westlund KN: Joint inflammation is reduced by dorsal rhizotomy and not by sympathectomy or spinal cord transection, *Ann Rheum Dis* 53:309-314, 1994.
149. Sluka KA, Westlund KN: Centrally administered non-NMDA but not NMDA receptor antagonists block peripheral knee joint inflammation, *Pain* 55:217-225, 1993.
150. Sluka K, Willis W, Westlund K: Joint inflammation and hyperalgesia are reduced by spinal bicuculline, *Neuroreport* 5:109-112, 1993.
152. Lin Q, Wu J, Willis WD: Dorsal root reflexes and cutaneous neurogenic inflammation after intradermal injection of capsaicin in rats, *J Neurophysiol* 82:2602-2611, 1999.
157. Bassi GS, Malvar D do C, Cunha TM, et al: Spinal GABA-B receptor modulates neutrophil recruitment to the knee joint in zymosan-induced arthritis, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:851-861, 2016.
159. Boettger MK, Weber K, Gajda M, et al: Spinally applied ketamine or morphine attenuate peripheral inflammation and hyperalgesia in acute and chronic phases of experimental arthritis, *Brain Behav Immun* 24:474-485, 2010.
161. Brock SC, Tonussi CR: Intrathecally injected morphine inhibits inflammatory paw edema: the involvement of nitric oxide and cyclic-guanosine monophosphate, *Anesth Analg* 106:965-971, 2008.
164. Bong GW, Rosengren S, Firestein GS: Spinal cord adenosine receptor stimulation in rats inhibits peripheral neutrophil accumulation. The role of N-methyl-D-aspartate receptors, *J Clin Invest* 98:2779-2785, 1996.
165. Sorkin LS, Moore J, Boyle DL, et al: Regulation of peripheral inflammation by spinal adenosine: role of somatic afferent fibers, *Exp Neurol* 184:162-168, 2003.
167. Cronstein BN, Levin RI, Philips M, et al: Neutrophil adherence to endothelium is enhanced via adenosine A1 receptors and inhibited via adenosine A2 receptors, *J Immunol* 148:2201-2206, 1992.
170. Kane D, Lockhart JC, Balint PV, et al: Protective effect of sensory denervation in inflammatory arthritis (evidence of regulatory neuroimmune pathways in the arthritic joint), *Ann Rheum Dis* 64:325-327, 2005.
174. Holzer P: Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons, *Pharmacol Rev* 43:143-201, 1991.
175. Boyle DL, Moore J, Yang L, et al: Spinal adenosine receptor activation inhibits inflammation and joint destruction in rat adjuvant-induced arthritis, *Arthritis Rheum* 46:3076-3082, 2002.
177. Boyle DL, Jones TL, Hammaker D, et al: Regulation of peripheral inflammation by spinal p38 map kinase in rats, *PLoS Med* 3:e338, 2006.
179. Boettger MK, Weber K, Grossmann D, et al: Spinal tumor necrosis factor alpha neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis: a role for spinal tumor necrosis factor alpha during induc-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tion and maintenance of peripheral inflammation, *Arthritis Rheum* 62:1308-1318, 2010.
180. Pongratz G, Straub RH: Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 9:117-126, 2013.
183. Mapp PI, Kidd BL, Gibson SJ, et al: Substance P-, calcitonin gene-related peptide- and C-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres are present in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis, *Neuroscience* 37:143-153, 1990.
184. Straub RH, Härle P: Sympathetic neurotransmitters in joint inflammation, *Rheum Dis Clin North Am* 31:43-59, 2005.
185. Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, et al: The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages, *FASEB J* 14:2097-2107, 2000.
186. Miller LE, Weidler C, Falk W, et al: Increased prevalence of semaphorin 3C, a repellent of sympathetic nerve fibers, in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:1156-1163, 2004.
187. Longo G, Osikowicz M, Ribeiro-da-Silva A: Sympathetic fiber sprouting in inflamed joints and adjacent skin contributes to pain-related behavior in arthritis, *J Neurosci* 33:10066-10074, 2013.
188. Jimenez-Andrade JM, Mantyh PW: Sensory and sympathetic nerve fibers undergo sprouting and neuroma formation in the painful arthritic joint of geriatric mice, *Arthritis Res Ther* 14:R101, 2012.
190. Härle P, Pongratz G, Albrecht J, et al: An early sympathetic nervous system influence exacerbates collagen-induced arthritis via CD4 + CD25+ cells, *Arthritis Rheum* 58:2347-2355, 2008.
192. Ebbinghaus M, Gajda M, Boettger MK, et al: The anti-inflammatory effects of sympathectomy in murine antigen-induced arthritis are associated with a reduction of Th1 and Th17 responses, *Ann Rheum Dis* 71:253-261, 2012.
194. Green PG, Miao FJ, Strausbaugh H, et al: Endocrine and vagal controls of sympathetically dependent neurogenic inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 840:282-288, 1998.
195. Bassi GS, Dias DPM, Franchin M, et al: Modulation of experimental arthritis by vagal sensory and central brain stimulation, *Brain Behav Immun* 64:330-343, 2017.
198. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin, *Nature* 405:458-462, 2000.
199. Hoover DB: Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation, *Pharmacol Ther*, 2017.
200. Wang H, Yu M, Ochani M, et al: Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation, *Nature* 421:384-388, 2003.
201. Levine YA, Grazio S, Miljko S, et al: Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci*, 2016.
202. Matteoli G, Gomez-Pinilla PJ, Nemethova A, et al: A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen, *Gut* 63:938-948, 2014.
204. Rasmussen SE, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM, et al: Vagal influences in rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 47:1-11, 2018.
206. Zhang Q, Lu Y, Bian H, et al: Activation of the α7 nicotinic receptor promotes lipopolysaccharide-induced conversion of M1 microglia to M2, *Am J Transl Res* 9:971-985, 2017.
210. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, et al: Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation, *Auton Neurosci* 85:141-147, 2000.
211. Levine YA, Koopman FA, Faltys M, et al: Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis, *PLoS One* 9:e104530, 2014.
212. Maanen MAvan, Lebre MC, Poll T van der, et al: Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice, *Arthritis Rheum* 60:114-122, 2009.
214. Maanen MAvan, Stoof SP, Larosa GJ, et al: Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit gene knockout mice, *Ann Rheum Dis* 69:1717-1723, 2010.
215. Lerman I, Hauger R, Sorkin L, et al: Noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation decreases whole blood culture-derived cytokines and chemokines: a randomized, blinded, healthy control pilot trial, *Neuromodulation* 19:283-290, 2016.
216. Lerman I, Davis B, Huang M, et al: Noninvasive vagus nerve stimulation alters neural response and physiological autonomic tone to noxious thermal challenge, *PLoS One* 14:e0201212, 2019.
217. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, et al: Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis, *J Neuroimmunol* 280:49-55, 2015.
218. Koopman FA, Maanen MAvan, Vervoordeldonk MJ, et al: Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis, *J Intern Med* 282:64-75, 2017.
219. Martelli D, Yao ST, McKinley MJ, et al: Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus, *J Physiol* 592:1677-1686, 2014.
221. Bratton BO, Martelli D, McKinley MJ, et al: Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons, *Exp Physiol* 97:1180-1185, 2012.
225. Mohr P, Rodriguez M, Slavíčková A, et al: The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression, *Neuropsychobiology* 64:170-181, 2011.

Bibliografía

1. Bayliss WM: On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres, *J Physiol* 26:173-209, 1901.
2. Meltzer SJ, Meltzer C: On a difference in the influence upon inflammation between the section of the sympathetic nerve and the removal of the sympathetic ganglion, *J Med Res* 10:135-141, 1903.
3. Bellinger DL, Lorton D: Autonomic regulation of cellular immune function, *Auton Neurosci* 182:15-41, 2014.
4. Chavan SS, Tracey KJ: Essential neuroscience in immunology, *J Immunol* 198:3389-3397, 2017.
5. Pereira MR, Leite PEC: The involvement of parasympathetic and sympathetic nerve in the inflammatory reflex, *J Cell Physiol* 231:1862-1869, 2016.
6. Martelli D, Farmer DGS, Yao ST: The splanchnic anti-inflammatory pathway: could it be the efferent arm of the inflammatory reflex? *Exp Physiol* 101:1245-1252, 2016.
7. Craig AD: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Nat Rev Neurosci* 3:655-666, 2002.
8. Craig AD: Interoception: the sense of the physiological condition of the body, *Curr Opin Neurobiol* 13:500-505, 2003.
9. Heppelmann B, Messlinger K, Neiss WF, et al: Fine sensory innervation of the knee joint capsule by group III and group IV nerve fibers in the cat, *J Comp Neurol* 351:415-428, 1995.
10. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, et al: Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres, *Neuroscience* 81:255-262, 1997.
11. Bernardini N, Neuhuber W, Reeh PW, et al: Morphological evidence for functional capsaicin receptor expression and calcitonin gene-related peptide exocytosis in isolated peripheral nerve axons of the mouse, *Neuroscience* 126:585-590, 2004.
12. Bergman E, Carlsson K, Liljeborg A, et al: Neuropeptides, nitric oxide synthase and GAP-43 in B4-binding and RT97 immunoreactive primary sensory neurons: normal distribution pattern and changes after peripheral nerve transection and aging, *Brain Res* 832:63-83, 1999.
13. Usoskin D, Furlan A, Islam S, et al: Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing, *Nat Neurosci* 18:145-153, 2015.
14. Li C-L, Li K-C, Wu D, et al: Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity, *Cell Res* 26:83-102, 2016.
15. Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, et al: Molecular architecture of the mouse nervous system, *Cell* 174:999-1014, 2018, e22.
16. Treede RD, Meyer RA, Campbell JN: Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties, *J Neurophysiol* 80:1082-1093, 1998.
17. Simone DA, Kajander KC: Responses of cutaneous a-fiber nociceptors to noxious cold, *J Neurophysiol* 77:2049-2060, 1997.
18. Dubin AE, Patapoutian A: Nociceptors: the sensors of the pain pathway, *J Clin Invest* 120:3760-3772, 2010.
19. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al: Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ, *Physiol Rev* 86:1309-1379, 2006.
20. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, et al: Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications, *Clin Auton Res* 13:256-270, 2003.
21. Langford LA, Schmidt RF: Afferent and efferent axons in the medial and posterior articular nerves of the cat, *Anat Rec* 206:71-78, 1983.
22. Ebinger M, Schmidt RF, Heppelmann B: Composition of the medial and posterior articular nerves of the mouse knee joint, *Somatosens Mot Res* 18:62-65, 2001.
23. Schaible HG, Schmidt RF: Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E2, *J Physiol* 403:91-104, 1988.
24. Schaible H-G, Richter F, Ebersberger A, et al: Joint pain, Exp, *Brain Res* 196:153-162, 2009.
25. Schaible H-G, Straub RH: Function of the sympathetic supply in acute and chronic experimental joint inflammation, *Auton Neurosci* 182:55-64, 2014.
26. Ivanusic JJ, Mahns DA, Sahai V, et al: Absence of large-diameter sensory fibres in a nerve to the cat humerus, *J Anat* 208:251-255, 2006.
27. Hill EL, Elde R: Distribution of CGRP-, VIP-, D beta H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat, *Cell Tissue Res* 264:469-480, 1991.
28. Milovanovic P, Đuric M: Innervation of bones: Why it should not be, *MedPodml* 69:25-32, 2018.
29. Chartier SR, Mitchell SAT, Majuta A, et al: The changing sensory and sympathetic innervation of the young, adult and aging mouse femur, *Neuroscience* 387:178-190, 2018.
30. Cooper RR: Nerves in cortical bone, *Science* 160:327-328, 1968.
31. Grönblad M, Liesi P, Korkala O, et al: Innervation of human bone periosteum by peptidergic nerves, *Anat Rec* 209:297-299, 1984.
32. Bjurholm A, Kreicbergs A, Terenius L, et al: Neuropeptide Y-, tyrosine hydroxylase- and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerves in bone and surrounding tissues, *J Auton Nerv Syst* 25:119-125, 1988.
33. Castañeda-Corral G, Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, et al: The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A, *Neuroscience* 178:196-207, 2011.
34. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, et al: A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain, *Bone* 46:306-313, 2010.
35. Badalamente MA, Cherney SB: Periosteal and vascular innervation of the human patella in degenerative joint disease, *Semin Arthritis Rheum* 18:61-66, 1989.
36. Martin CD, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, et al: Organization of a unique net-like meshwork of CGRP+ sensory fibers in the mouse periosteum: Implications for the generation and maintenance of bone fracture pain, *Neurosci Lett* 427:148-152, 2007.
37. Khosla S, Drake MT, Volkman TL, et al: Sympathetic β1-adrenergic signaling contributes to regulation of human bone metabolism, *J Clin Invest* 128:4832-4842, 2018.
38. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y: Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system, *Calcif Tissue Int* 94:140-151, 2014.
39. Mattia C, Coluzzi F, Celidonio L, et al: Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review, *Clin Cases Miner Bone Metab* 13:97-100, 2016.
40. Hoheisel U, Taguchi T: Treede R-D, et al: Nociceptive input from the rat thoracolumbar fascia to lumbar dorsal horn neurones, *Eur J Pain* 15:810-815, 2011.
41. Tesarz J, Hoheisel U, Wiedenhöfer B, et al: Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans, *Neuroscience* 194:302-308, 2011.
42. Taguchi T, Yasui M, Kubo A, et al: Nociception originating from the crural fascia in rats, *Pain* 154:1103-1114, 2013.
43. Wilke J, Schleip R, Klingler W, et al: The lumbodorsal fascia as a potential source of low back pain: a narrative review, *Biomed Res Int* 2017:1-6, 2017.
44. Schleip R, Klingler W: The posterior layer of lumbar fascia as a potential source of low back pain, *9th Interdiscip World Congr Low Back Pelvic Girdle Pain* 131-134, 1995.
45. Schilder A, Hoheisel U, Magerl W, et al: Sensory findings after stimulation of the thoracolumbar fascia with hypertonic saline suggest its contribution to low back pain, *Pain* 155:222-231, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Mense S, Hoheisel U: Evidence for the existence of nociceptors in rat thoracolumbar fascia, *J Bodyw Mov Ther* 20:623-628, 2016.
47. Reinert A, Kaske A, Mense S: Inflammation-induced increase in the density of neuropeptide-immunoreactive nerve endings in rat skeletal muscle, Exp, *Brain Res* 121:174-180, 1998.
48. Mense S: Functional anatomy of muscle: muscle, nociceptors and afferent fibers, *Muscle Pain Underst Mech* 17-48, 2010.
49. Hucho T, Levine JD: Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology, *Neuron* 55:365-376, 2007.
50. Junger H, Sorkin LS: C-nociceptor sensitization by isoprostanes is cyclooxygenase dependent, *Brain Res* 867:255-258, 2000.
51. Kress M, Koltzenburg M, Reeh PW, et al: Responsiveness and functional attributes of electrically localized terminals of cutaneous C-fibers in vivo and in vitro, *J Neurophysiol* 68:581-595, 1992.
52. Ji R-R, Chamessian A, Zhang Y-Q: Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation, *Science* 354:572-577, 2016.
53. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM: Nociceptor sensory neuron–immune interactions in pain and inflammation, *Trends Immunol* 38:5-19, 2017.
54. Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE: Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery, *Brain Res* 790:160-169, 1998.
55. Du J, Koltzenburg M, Carlton SM: Glutamate-induced excitation and sensitization of nociceptors in rat glabrous skin, *Pain* 89:187-198, 2001.
56. Steen KH, Reeh PW, Anton F, et al: Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro, *J Neurosci* 12:86-95, 1992.
57. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al: Cellular and molecular mechanisms of pain, *Cell* 139:267-284, 2009.
58. Reichling DB, Levine JD: Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain, *Trends Neurosci* 32:611-618, 2009.
59. Kandasamy R, Price TJ: The pharmacology of nociceptor priming, *In Handbook of experimental pharmacology* 227:15-37, 2015.
60. Wetzel C, Hu J, Riethmacher D, et al: A stomatin-domain protein essential for touch sensation in the mouse, *Nature* 445:206-209, 2007.
61. Jochmann E, Boettger MK, Anand P, et al: Antigen-induced arthritis in rats is associated with increased growth-associated protein 43-positive intraepidermal nerve fibres remote from the joint, *Arthritis Res Ther* 17:299, 2015.
62. Schaible HG, Schmidt RF: Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis, *J Neurophysiol* 60:2180-2195, 1988.
63. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, et al: Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin, *J Neurosci* 15:333-341, 1995.
64. Feng B, Gebhart GF: Characterization of silent afferents in the pelvic and splanchnic innervations of the mouse colorectum, *Am J Physiol Liver Physiol* 300:G170-G180, 2011.
65. Gold MS, Gebhart GF: Nociceptor sensitization in pain pathogenesis, *Nat Med* 16:1248-1257, 2010.
66. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, et al: Functional and molecular characterization of mechanoinsensitive "silent" nociceptors, *Cell Rep* 21:3102-3115, 2017.
67. Weinkauf B, Schultz C, Obreja O, et al: Nerve growth factor induces sensitization of nociceptors without evidence for increased intraepidermal nerve fiber density, *Pain* 154:2500-2511, 2013.
68. Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states, *Physiol Rev* 82:981-1011, 2002.
69. Latremoliere A, Woolf CJ: Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity, *J Pain* 10:895-926, 2009.
70. Todd AJ: Plasticity of inhibition in the spinal cord, *Handb Exp Pharmacol* 227:171-190, 2015.
71. Cervero F: Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia, Exp, *Brain Res* 196:129-137, 2009.
72. Old EA, Clark AK, Malcangio M: The role of glia in the spinal cord in neuropathic and inflammatory pain, *In Handbook of experimental pharmacology* 227:145-170, 2015.
73. Bushnell MC, Ceko M, Low LA: Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain, *Nat Rev Neurosci* 14:502-511, 2013.
74. Duvarci S, Pare D: Amygdala microcircuits controlling learned fear, *Neuron* 82:966-980, 2014.
75. Thompson JM, Neugebauer V: Amygdala plasticity and pain, *Pain Res Manag* 2017:1-12, 2017.
76. Sande MGH, van de, Hair MJH, de Leij C, van der, et al: Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase, *Ann Rheum Dis* 70:772-777, 2011.
77. Hair MJH de, Sande MGHvan de, Ramwadhdoebe TH, et al: Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:513-522, 2014.
78. Molendijk M, Hazes JMW, Lubberts E: From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis ? *RMD Open* 1-11, 2018.
79. Brinck RMten, Steenbergen HWvan, Mangnus L, et al: Functional limitations in the phase of clinically suspect arthralgia are as serious as in early clinical arthritis; a longitudinal study, *RMD Open* 3, 2017.
80. Rantapää-Dahlqvist S, Jong BAWDe, Berglin E, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:2741-2749, 2003.
81. Burgers LE, Brinck RM, Mil AHMVDH: Europe PMC funders group is joint pain in patients with arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis explained by subclinical inflammation ? —*A cross-sectional MRI-study* 58:86-93, 2019.
82. Wigerblad G, Bas DB, Fernades-Cerqueira C, et al: Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism, *Ann Rheum Dis* 75:730-7398, 2016.
83. Jiang H, Shen X, Chen Z, et al: Nociceptive neuronal Fc-gamma receptor I is involved in IgG immune complex induced pain in the rat, *Brain Behav Immun* 62:351-361, 2017.
84. Qu L, Zhang P, LaMotte RH, et al: Neuronal Fc-gamma receptor I mediated excitatory effects of IgG immune complex on rat dorsal root ganglion neurons, *Brain Behav Immun* 25:1399-1407, 2011.
85. Bersellini Farinotti A, Wigerblad G, Nascimeto D, et al: Cartilage bining antibodies induce pain through immune complex mediated stimulation of neurons, *J Exp Med* 216:1904-1924, 2019.
86. Altawil R, Saevarsdottir S, Wedrén S, et al: Remaining pain in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1061-1068, 2016.
87. McWilliams DF, Walsh DA: Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor-α-inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register, *BMC Musculoskelet Disord* 17:337, 2016.
88. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al: Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Osteoarthr Cartil* 20:1075-1085, 2012.
89. Fridén C, Thoors U, Glenmark B, et al: Higher pain sensitivity and lower muscle strength in postmenonpausal women with early rheumatoid arthritis compared with age-matched healthy women—a pilot study, *Disabil Rehabil* 35:1350-1356, 2013.
90. Leffler A-S, Kosek E, Lerndal T, et al: Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis, *Eur J Pain* 6:161-176, 2002.

91. Meeus M, Vervisch S, Clerck LS, et al: Central Sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review, *Semin Arthritis Rheum* 41:556-567, 2012.
92. Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al: Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting, *J Pain Res* 7:579-588, 2014.
93. Koop SMW, Klooster PMten, Vonkeman HE, et al: Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 17:237, 2015.
94. McWilliams DF, Walsh DA: Pain mechanisms in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 35:S94-S101, 2017.
95. Sim MK, Kim D-Y, Yoon J, et al: Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms, *Ann Rehabil Med* 38:249-255, 2014.
96. Bas DB, Su J, Sandor K, et al: Collagen antibody-induced arthritis evokes persistent pain with spinal glial involvement and transient prostaglandin dependency, *Arthritis Rheum* 64:3886-3896, 2012.
97. Christianson CA, Corr M, Firestein GS, et al: Characterization of the acute and persistent pain state present in K/BxN serum transfer arthritis, *Pain* 151:394-403, 2010.
98. Su J, Gao T, Shi T, et al: Phenotypic changes in dorsal root ganglion and spinal cord in the collagen antibody-induced arthritis mouse model, *J Comp Neurol* 523:1505-1528, 2015.
99. Inglis JJ, Notley CA, Essex D, et al: Collagen-induced arthritis as a model of hyperalgesia: Functional and cellular analysis of the analgesic actions of tumor necrosis factor blockade, *Arthritis Rheum* 56:4015-4023, 2007.
100. Carpenter SE, Lynn B: Vascular and sensory responses of human skin to mild injury after topical treatment with capsaicin, *Br J Pharmacol* 73:755-758, 1981.
101. Ferrell WR, Russell NJ: Plasma extravasation in the cat knee-joint induced by antidromic articular nerve stimulation, *Pflugers Arch* 404:91-93, 1985.
102. Ferrell WR, Russell NJ: Extravasation in the knee induced by antidromic stimulation of articular C fibre afferents of the anaesthetized cat, *J Physiol* 379:407-416, 1986.
103. Jänig W, Lisney SJ: Small diameter myelinated afferents produce vasodilatation but not plasma extravasation in rat skin, *J Physiol* 415:477-486, 1989.
104. Dallos A, Kiss M, Polyánka H, et al: Effects of the neuropeptides substance P, calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and galanin on the production of nerve growth factor and inflammatory cytokines in cultured human keratinocytes, *Neuropeptides* 40:251-263, 2006.
105. Gamse R, Posch M, Saria A, et al: Several mediators appear to interact in neurogenic inflammation, *Acta Physiol Hung* 69:343-354, 1987.
106. Lembeck F, Holzer P: Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 310:175-183, 1979.
107. Saria A, Lundberg JM, Skofitsch G, et al: Vascular protein linkage in various tissue induced by substance P, capsaicin, bradykinin, serotonin, histamine and by antigen challenge, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 324:212-218, 1983.
108. Willis W: Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword, *Exp Brain Res* 124:395-421, 1999.
109. Pintér E, Helyes Z, Németh J, et al: Pharmacological characterisation of the somatostatin analogue TT-232: effects on neurogenic and non-neurogenic inflammation and neuropathic hyperalgesia, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 366:142-150, 2002.
110. Xu XJ, Hao JX, Wiesenfeld-Hallin Z, et al: Spantide II, a novel tachykinin antagonist, and galanin inhibit plasma extravasation induced by antidromic C-fiber stimulation in rat hindpaw, *Neuroscience* 42:731-737, 1991.
111. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, et al: Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation, *Nature* 501:52-57, 2013.
112. É Borbély, Botz B, Bölcskei K, et al: Capsaicin-sensitive sensory nerves exert complex regulatory functions in the serum-transfer mouse model of autoimmune arthritis, *Brain Behav Immun* 45:50-59, 2015.
113. Helyes Z, Szabó A, Németh J, et al: Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat, *Arthritis Rheum* 50:1677-1685, 2004.
114. Paran D, Elkayam O, Mayo A, et al: A pilot study of a long acting somatostatin analogue for the treatment of refractory rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:888-891, 2001.
115. Grasland A, Pouchot J, Vinceneux P, et al: Onset of rheumatoid arthritis following curative treatment of a somatostatinoma, *Arthritis Rheum* 46:277-278, 2002.
116. Horváth K, Boros M, Bagoly T, et al: Analgesic topical capsaicinoid therapy increases somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma, *Neuropeptides* 48:371-378, 2014.
117. Alvarez FJ, Kavookjian AM, Light AR: Synaptic interactions between GABA-immunoreactive profiles and the terminals of functionally defined myelinated nociceptors in the monkey and cat spinal cord, *J Neurosci* 12:2901-2917, 1992.
118. Barber RP, Vaughn JE, Saito K, et al: GABAergic terminals are presynaptic to primary afferent terminals in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord, *Brain Res* 141:35-55, 1978.
119. Bernardi PS, Valtschanoff JG, Weinberg RJ, et al: Synaptic interactions between primary afferent terminals and GABA and nitric oxide-synthesizing neurons in superficial laminae of the rat spinal cord, *J Neurosci* 15:1363-1371, 1995.
120. Carlton SM, Hayes ES: Light microscopic and ultrastructural analysis of GABA-immunoreactive profiles in the monkey spinal cord, *J Comp Neurol* 300:162-182, 1990.
121. Schmidt RF: Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system, *Ergeb Physiol* 63:20-101, 1971.
122. Castro-Lopes JM, Tavares I, Tölle TR, et al: Carrageenan-induced inflammation of the hind foot provokes a rise of GABA-immunoreactive cells in the rat spinal cord that is prevented by peripheral neurectomy or neonatal capsaicin treatment, *Pain* 56:193-201, 1994.
123. Castro-Lopes JM, Tavares I, Tölle TR, et al: Increase in GABAergic Cells and GABA Levels in the Spinal Cord in Unilateral Inflammation of the Hindlimb in the Rat, *Eur J Neurosci* 4:296-301, 1992.
124. Bagust J, Forsythe ID, Kerkut GA: An investigation of the dorsal root reflex using an in vitro preparation of the hamster spinal cord, *Brain Res* 331:315-325, 1985.
125. Bagust J, Kerkut GA, Rakkah NI: The dorsal root reflex in isolated mammalian spinal cord, *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 93:151-160, 1989.
126. Peng YB, Wu J, Willis WD, et al: GABA(A) and 5-HT(3) receptors are involved in dorsal root reflexes: possible role in periaqueductal gray descending inhibition, *J Neurophysiol* 86:49-58, 2001.
127. Chahl LA, Ladd RJ: Local oedema and general excitation of cutaneous sensory receptors produced by electrical stimulation of the saphenous nerve in the rat, *Pain* 2:25-34, 1976.
128. Levine JD, Dardick SJ, Roizen MF, et al: Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis, *J Neurosci* 6:3423-3429, 1986.
129. Kidd BL, Mapp PI, Gibson SJ, et al: A neurogenic mechanism for symmetrical arthritis, *Lancet* 2:1128-1130, 1989.
130. Craig AD, Heppelmann B, Schaible H-G: The projection of the medial and posterior articular nerves of the cat's knee to the spinal cord, *J Comp Neurol* 276:279-288, 1988.
131. Mense BYS, Meyer H: Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon, *J Physiol* 403-417, 1985.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132. Schaible HG, Grubb BD: Afferent and spinal mechanisms of joint pain, *Pain* 55:5-54, 1993.
133. Schaible HG, Schmidt RF, Willis WD: Responses of spinal cord neurones to stimulation of articular afferent fibres in the cat, *J Physiol* 372:575-593, 1986.
134. Craig AD: Pain mechanisms : Labeled lines versus convergence in central processing, *Annu Rev Neurosci* 26:1-30, 2003.
135. Vierck CJ, Whitsel BL, Favorov OV, et al: Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain, *Pain* 154:334-344, 2013.
136. Chamberlin NL, Saper CB: Topographic organization of cardiovascular responses to electrical and glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat, *J Comp Neurol* 326:245-262, 1992.
137. Mayer DJ, Price DD: Central nervous system mechanisms of analgesia, *Pain* 2:379-404, 1976.
138. Cervero F, Schaible HG, Schmidt RF: Tonic descending inhibition of spinal cord neurones driven by joint afferents in normal cats and in cats with an inflamed knee joint, *Exp Brain Res* 83:675-678, 1991.
139. Keifer OP, Riley JP, Boulis NM, et al: Deep brain stimulation for chronic pain: intracranial targets, clinical outcomes, and trial design considerations, *Neurosurg Clin N Am* 25:671-692, 2014.
140. Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, et al: Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat, *Pain* 87:265-273, 2000.
141. Suzuki R, Morcuende S, Webber M, et al: Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways, *Nat Neurosci* 5:1319-1326, 2002.
142. Urban MO, Zahn PK, Gebhart GF: Descending facilitatory influences from the rostral medial medulla mediate secondary, but not primary hyperalgesia in the rat, *Neuroscience* 90:349-352, 1999.
143. Carr FB, Géranton SM, Hunt SP: Descending controls modulate inflammatory joint pain and regulate CXC chemokine and iNOS expression in the dorsal horn, *Mol Pain* 10:39, 2014.
144. Pogatzki EM, Urban MO, Brennan TJ, et al: Role of the rostral medial medulla in the development of primary and secondary hyperalgesia after incision in the rat, *Anesthesiology* 96:1153-1160, 2002.
145. Drake RAR, Hulse RP, Lumb BM, et al: The degree of acute descending control of spinal nociception in an area of primary hyperalgesia is dependent on the peripheral domain of afferent input, *J Physiol* 592:3611-3624, 2014.
146. Sluka KA, Rees H, Westlund KN, et al: Fiber types contributing to dorsal root reflexes induced by joint inflammation in cats and monkeys, *J Neurophysiol* 74:981-989, 1995.
147. Rees H, Sluka KA, Westlund KN, et al: The role of glutamate and GABA receptors in the generation of dorsal root reflexes by acute arthritis in the anaesthetized rat, *J Physiol* 484(Pt 2):437-445, 1995.
148. Sluka KA, Lawand NB, Westlund KN: Joint inflammation is reduced by dorsal rhizotomy and not by sympathectomy or spinal cord transection, *Ann Rheum Dis* 53:309-314, 1994.
149. Sluka KA, Westlund KN: Centrally administered non-NMDA but not NMDA receptor antagonists block peripheral knee joint inflammation, *Pain* 55:217-225, 1993.
150. Sluka K, Willis W, Westlund K: Joint inflammation and hyperalgesia are reduced by spinal bicuculline, *Neuroreport* 5:109-112, 1993.
151. Sluka KA, Jordan HH, Westlund KN: Reduction in joint swelling and hyperalgesia following post-treatment with a non-NMDA glutamate receptor antagonist, *Pain* 59:95-100, 1994.
152. Lin Q, Wu J, Willis WD: Dorsal root reflexes and cutaneous neurogenic inflammation after intradermal injection of capsaicin in rats, *J Neurophysiol* 82:2602-2611, 1999.
153. Lin Q, Zou X, Willis WD: Aδ and C primary afferents convey dorsal root reflexes after intradermal injection of capsaicin in rats, *J Neurophysiol* 84:2695-2698, 2000.
154. Rees H, Sluka KA, Westlund KN, et al: Do dorsal root reflexes augment peripheral inflammation? *Neuroreport* 5:821-824, 1994.
155. Fukushima T, Ohtsubo T, Tsuda M, et al: Facilitatory actions of serotonin type 3 receptors on GABAergic inhibitory synaptic transmission in the spinal superficial dorsal horn, *J Neurophysiol* 102:1459-1471, 2009.
156. Peng YB, Lin Q, Willis WD: Effects of GABA and glycine receptor antagonists on the activity and PAG-induced inhibition of rat dorsal horn neurons, *Brain Res* 736:189-201, 1996.
157. Bassi GS, Malvar D, do C, Cunha TM, et al: Spinal GABA-B receptor modulates neutrophil recruitment to the knee joint in zymosan-induced arthritis, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389:851-861, 2016.
158. Bressan E, Peres KC, Tonussi CR: Evidence that LPS-reactive arthritis in rats depends on the glial activity and the fractalkine-TNF-α signaling in the spinal cord, *Neuropharmacology* 62:947-958, 2012.
159. Boettger MK, Weber K, Gajda M, et al: Spinally applied ketamine or morphine attenuate peripheral inflammation and hyperalgesia in acute and chronic phases of experimental arthritis, *Brain Behav Immun* 24:474-485, 2010.
160. Bressan E, Mitkovski M, Tonussi CR: LPS-induced knee-joint reactive arthritis and spinal cord glial activation were reduced after intrathecal thalidomide injection in rats, *Life Sci* 87:481-489, 2010.
161. Brock SC, Tonussi CR: Intrathecally injected morphine inhibits inflammatory paw edema: the involvement of nitric oxide and cyclic-guanosine monophosphate, *Anesth Analg* 106:965-971, 2008.
162. Daher JB, Tonussi CR: A spinal mechanism for the peripheral anti-inflammatory action of indomethacin, *Brain Res* 962:207-212, 2003.
163. Daher JB, Melo MD de, Tonussi CR: Evidence for a spinal serotonergic control of the peripheral inflammation in the rat, *Life Sci* 76:2349-2359, 2005.
164. Bong GW, Rosengren S, Firestein GS: Spinal cord adenosine receptor stimulation in rats inhibits peripheral neutrophil accumulation. The role of N-methyl-D-aspartate receptors, *J Clin Invest* 98:2779-2785, 1996.
165. Sorkin LS, Moore J, Boyle DL, et al: Regulation of peripheral inflammation by spinal adenosine: role of somatic afferent fibers, *Exp Neurol* 184:162-168, 2003.
166. Pintér E, Thán M, Chu DQ, et al: Interaction between interleukin 1beta and endogenous neurokinin 1 receptor agonists in mediating plasma extravasation and neutrophil accumulation in the cutaneous microvasculature of the rat, *Neurosci Lett* 318:13-16, 2002.
167. Cronstein BN, Levin RI, Philips M, et al: Neutrophil adherence to endothelium is enhanced via adenosine A1 receptors and inhibited via adenosine A2 receptors, *J Immunol* 148:2201-2206, 1992.
168. Nolte D, Lorenzen A, Lehr HA, et al: Reduction of postischemic leukocyte-endothelium interaction by adenosine via A2 receptor, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 346:234-237, 1992.
169. Courtright LJ, Kuzell WC: Sparing effect of neurological deficit and trauma on the course of adjuvant arthritis in the rat, *Ann Rheum Dis* 24:360-368, 1965.
170. Kane D, Lockhart JC, Balint PV, et al: Protective effect of sensory denervation in inflammatory arthritis (evidence of regulatory neuroimmune pathways in the arthritic joint), *Ann Rheum Dis* 64:325-327, 2005.
171. Colpaert FC, Donnerer J, Lembeck F: Effects of capsaicin on inflammation and on the substance P content of nervous tissues in rats with adjuvant arthritis, *Life Sci* 32:1827-1834, 1983.
172. Cruwys SC, Garrett NE, Kidd BL: Sensory denervation with capsaicin attenuates inflammation and nociception in arthritic rats, *Neurosci Lett* 193:205-207, 1995.
173. Hood VC, Cruwys SC, Urban L, et al: The neurogenic contribution to synovial leucocyte infiltration and other outcome measures in a guinea pig model of arthritis, *Neurosci Lett* 299:201-204, 2001.

174. Holzer P: Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons, *Pharmacol Rev* 43:143-201, 1991.
175. Boyle DL, Moore J, Yang L, et al: Spinal adenosine receptor activation inhibits inflammation and joint destruction in rat adjuvant-induced arthritis, *Arthritis Rheum* 46:3076-3082, 2002.
176. Hunt SP, Pini A, Evan G: Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation, *Nature* 328:632-634, 1987.
177. Boyle DL, Jones TL, Hammaker D, et al: Regulation of peripheral inflammation by spinal p38 map kinase in rats, *PLoS Med* 3:e338, 2006.
178. Woller SA, Ocheltree C, Wong SY, et al: Neuraxial TNF and IFN-beta co-modulate persistent allodynia in arthritic mice, *Brain Behav Immun* 76:151-158, 2019.
179. Boettger MK, Weber K, Grossmann D, et al: Spinal tumor necrosis factor alpha neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis: a role for spinal tumor necrosis factor alpha during induction and maintenance of peripheral inflammation, *Arthritis Rheum* 62:1308-1318, 2010.
180. Pongratz G, Straub RH: Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 9:117-126, 2013.
181. Khraibi AA: Association between disturbances in the immune system and hypertension, *Am J Hypertens* 4:635-641, 1991.
182. Donnerer J, Amann R, Lembeck F: Neurogenic and non-neurogenic inflammation in the rat paw following chemical sympathectomy, *Neuroscience* 45:761-765, 1991.
183. Mapp PI, Kidd BL, Gibson SJ, et al: Substance P-, calcitonin gene-related peptide- and C-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres are present in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis, *Neuroscience* 37:143-153, 1990.
184. Straub RH, Härle P: Sympathetic neurotransmitters in joint inflammation, *Rheum Dis Clin North Am* 31:43-59, 2005.
185. Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, et al: The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages, *FASEB J* 14:2097-2107, 2000.
186. Miller LE, Weidler C, Falk W, et al: Increased prevalence of semaphorin 3C, a repellent of sympathetic nerve fibers, in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:1156-1163, 2004.
187. Longo G, Osikowicz M, Ribeiro-da-Silva A: Sympathetic fiber sprouting in inflamed joints and adjacent skin contributes to pain-related behavior in arthritis, *J Neurosci* 33:10066-10074, 2013.
188. Jimenez-Andrade JM, Mantyh PW: Sensory and sympathetic nerve fibers undergo sprouting and neuroma formation in the painful arthritic joint of geriatric mice, *Arthritis Res Ther* 14:R101, 2012.
189. Straub RH, Härle P: Sympathetic neurotransmitters in joint inflammation, *Rheum Dis Clin North Am* 31:43-59, 2005.
190. Härle P, Pongratz G, Albrecht J, et al: An early sympathetic nervous system influence exacerbates collagen-induced arthritis via CD4 + CD25+ cells, *Arthritis Rheum* 58:2347-2355, 2008.
191. Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AI: The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis, *J Immunol* 135:843s-847s, 1985.
192. Ebbinghaus M, Gajda M, Boettger MK, et al: The anti-inflammatory effects of sympathectomy in murine antigen-induced arthritis are associated with a reduction of Th1 and Th17 responses, *Ann Rheum Dis* 71:253-261, 2012.
193. Levine JD, Coderre TJ, Helms C, et al: Beta 2-adrenergic mechanisms in experimental arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:4553-4556, 1988.
194. Green PG, Miao FJ, Strausbaugh H, et al: Endocrine and vagal controls of sympathetically dependent neurogenic inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 840:282-288, 1998.
195. Bassi GS, Dias DPM, Franchin M, et al: Modulation of experimental arthritis by vagal sensory and central brain stimulation, *Brain Behav Immun* 64:330-343, 2017.
196. Bassi GS, Ulloa L, Santos VR, et al: Cortical stimulation in conscious rats controls joint inflammation, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 84:201-213, 2018.
197. Altschuler SM, Escardo J, Lynn RB, et al: The central organization of the vagus nerve innervating the colon of the rat, *Gastroenterology* 104:502-509, 1993.
198. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin, *Nature* 405:458-462, 2000.
199. Hoover DB: Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation, *Pharmacol Ther*, 2017.
200. Wang H, Yu M, Ochani M, et al: Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation, *Nature* 421:384-388, 2003.
201. Levine YA, Grazio S, Miljko S, et al: Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci*, 2016.
202. Matteoli G, Gomez-Pinilla PJ, Nemethova A, et al: A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen, *Gut* 63:938-948, 2014.
203. Cailotto C, Gomez-Pinilla PJ, Costes LM, et al: Neuro-anatomical evidence indicating indirect modulation of macrophages by vagal efferents in the intestine but not in the spleen, *PLoS One* 9, 2014.
204. Rasmussen SE, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM, et al: Vagal influences in rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 47:1-11, 2018.
205. Majoie HJM, Rijkers K, Berfelo MW, et al: Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood, *Neuroimmunomodulation* 18:52-56, 2011.
206. Zhang Q, Lu Y, Bian H, et al: Activation of the α7 nicotinic receptor promotes lipopolysaccharide-induced conversion of M1 microglia to M2, *Am J Transl Res* 9:971-985, 2017.
207. Han Z, Shen F, He Y, et al: Activation of a-7 nicotinic acetylcholine receptor reduces ischemic stroke injury through reduction of pro-inflammatory macrophages and oxidative stress, *PLoS One* 9:105711, 2014.
208. Peña G, Cai B, Deitch EA, et al: JAK2 inhibition prevents innate immune responses and rescues animals from sepsis, *J Mol Med* 88:851-859, 2010.
209. Peña G, Cai B, Liu J, et al: Unphosphorylated STAT3 modulates alpha7 nicotinic receptor signaling and cytokine production in sepsis, *Eur J Immunol* 40:2580-2589, 2010.
210. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, et al: Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation, *Auton Neurosci* 85:141-147, 2000.
211. Levine YA, Koopman FA, Faltys M, et al: Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis, *PLoS One* 9:e104530, 2014.
212. Maanen MAvan, Lebre MC, Poll T van der, et al: Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice, *Arthritis Rheum* 60:114-122, 2009.
213. Wu S, Luo H, Xiao X, et al: Attenuation of collagen induced arthritis via suppression on Th17 response by activating cholinergic anti-inflammatory pathway with nicotine, *Eur J Pharmacol* 735:97-104, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

214. Maanen MAvan, Stoof SP, Larosa GJ, et al: Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit gene knockout mice, *Ann Rheum Dis* 69:1717-1723, 2010.
215. Lerman I, Hauger R, Sorkin L, et al: Noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation decreases whole blood culture-derived cytokines and chemokines: a randomized, blinded, healthy control pilot trial, *Neuromodulation* 19:283-290, 2016.
216. Lerman I, Davis B, Huang M, et al: Noninvasive vagus nerve stimulation alters neural response and physiological autonomic tone to noxious thermal challenge, *PLoS One* 14:e0201212, 2019.
217. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, et al: Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis, *J Neuroimmunol* 280:49-55, 2015.
218. Koopman FA, Maanen MAvan, Vervoordeldonk MJ, et al: Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis, *J Intern Med* 282:64-75, 2017.
219. Martelli D, Yao ST, McKinley MJ, et al: Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus, *J Physiol* 592:1677-1686, 2014.
220. Martelli D, Yao ST, Mancera J, et al: Reflex control of inflammation by the splanchnic anti-inflammatory pathway is sustained and independent of anesthesia, *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 307:R1085-R1091, 2014.
221. Bratton BO, Martelli D, McKinley MJ, et al: Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons, *Exp Physiol* 97:1180-1185, 2012.
222. Kitagawa J, Takeda M, Suzuki I, et al: Mechanisms involved in modulation of trigeminal primary afferent activity in rats with peripheral mononeuropathy, *Eur J Neurosci* 24:1976-1986, 2006.
223. Umbricht D, Keefe RSE, Murray S, et al: A randomized, placebo-controlled study investigating the nicotinic α7 agonist, RG3487, for cognitive deficits in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 39:1568-1577, 2014.
224. Kox M, Pompe JC, Gordinou de Gouberville MC, et al: Effects of the α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist Gts-21 on the innate immune response in humans, *Shock* 36:5-11, 2011.
225. Mohr P, Rodriguez M, Slavíčková A, et al: The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression, *Neuropsychobiology* 64:170-181, 2011.
226. Chambers A, Bowen JM: Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis, *Ont Health Technol Assess Ser* 13:1-37, 2013.
227. Majoie HJM, Rijkers K, Berfelo MW, et al: Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood, *Neuroimmunomodulation* 18:52-56, 2011.

34 Métodos de investigación clínica en las enfermedades reumáticas

JEFFREY R. CURTIS, YVONNE M. GOLIGHTLY Y KENNETH G. SAAG

PUNTOS CLAVE

- La epidemiología es el estudio de la distribución de la enfermedad y sus determinantes en las poblaciones. Los métodos epidemiológicos pueden utilizarse para describir la frecuencia o el desarrollo de la enfermedad y para determinar los factores de riesgo.
- La prevalencia es la frecuencia de la enfermedad en la población en un momento determinado e incluye tanto los casos existentes como los nuevos. La incidencia mide el desarrollo de la enfermedad durante un periodo de tiempo especificado en una población inicialmente libre de enfermedad.
- El cociente de posibilidades (OR) compara la posibilidad de que se produzca la enfermedad en una población expuesta y en una población sin la exposición o el factor de riesgo que se está estudiando. El riesgo relativo (RR) es el riesgo de que se desarrolle la enfermedad durante un periodo de tiempo específico en una población expuesta en comparación con una población no expuesta.
- Lo que amenaza la validez de un estudio es el azar, el sesgo sistemático y la confusión. La confusión se produce cuando un factor extraño, asociado tanto a la exposición de interés como a la enfermedad, pero que no forma parte de la vía causal entre la exposición y la enfermedad, se superpone a la relación real entre el factor de riesgo y la enfermedad.
- En los estudios de casos y controles, se analizan las exposiciones en una población que ya tiene la enfermedad y se comparan con las exposiciones en sujetos de las mismas características y procedentes de la misma población de origen pero sin la enfermedad. En este diseño de estudio, puede producirse un sesgo de recuerdo, en el que los sujetos con la enfermedad son más propensos a recordar la exposición a los factores de riesgo que aquellos sin la enfermedad, pero puede ser el diseño de elección para las enfermedades poco frecuentes.
- En los estudios de cohortes, se hace el seguimiento de grupos de sujetos con y sin una exposición de interés para medir el desarrollo de la enfermedad con el tiempo. Puesto que la evaluación de la exposición precede a la enfermedad, el tiempo puede ayudar a determinar la causalidad.
- Los estudios aleatorizados y controlados se parecen más a los experimentos formales en los que el investigador manipula la exposición y la respuesta sobre la enfermedad se compara entre los grupos que reciben la intervención activa y los que reciben un placebo u otro comparador.
- Un estudio clínico pragmático proporciona evidencias de la eficacia en el mundo real, mientras que un estudio clínico adaptativo permite realizar cambios planeados en la intervención en momentos intermedios en función de unos objetivos de respuesta específicos.

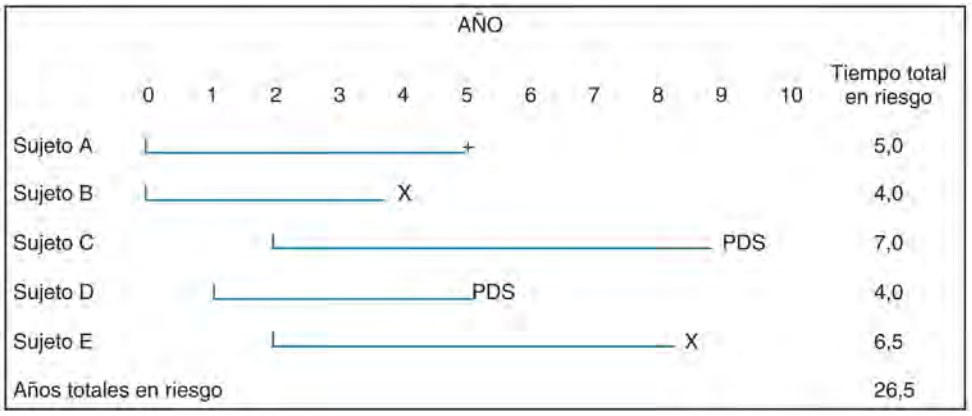
Introducción

La epidemiología es el estudio de la distribución de la enfermedad y sus determinantes en las poblaciones[1]. Su propósito es describir la frecuencia de la enfermedad y determinar los factores de riesgo y las causas responsables de la variación en la aparición de la enfermedad. La comparación de la importancia relativa de los factores de riesgo y la evaluación de su generalización permiten extraer conclusiones válidas para una población más amplia. Suele ser difícil discernir la causalidad en las investigaciones observacionales, especialmente si solo se tienen en cuenta los resultados de un único estudio. Los criterios propuestos para evaluar la probabilidad de una relación causa-efecto comprenden la consideración de la solidez de la asociación, la credibilidad biológica, la compatibilidad con otras investigaciones, la secuencia temporal y la relación dosis-respuesta[2]. En este capítulo se definen y explican los conceptos básicos de epidemiología; se describen los principales diseños de estudios epidemiológicos, sus puntos fuertes y débiles y su utilidad para extraer conclusiones sobre la causalidad, y se muestran aplicaciones específicas de estos principios al estudio de las enfermedades reumáticas. El término *enfermedad* se utiliza para hacer referencia a una enfermedad, a la muerte o a otro resultado de interés relativo a la salud, y el término *exposición,* para designar un factor de riesgo o de protección que se analiza por su asociación con la enfermedad.

Medidas de la prevalencia de la enfermedad

La frecuencia de una enfermedad en una población en un momento dado se conoce como *prevalencia.* La prevalencia es la proporción de individuos de la población total en estudio que tienen una enfermedad medida en un momento concreto. Es importante destacar que el numerador no hace distinción entre los casos nuevos y los establecidos. Suelen utilizarse múltiples estimaciones de la prevalencia de la enfermedad con el tiempo para determinar las tendencias de la aparición de la enfermedad o la necesidad de servicios sanitarios. La prevalencia puede verse afectada por los factores siguientes: que la enfermedad produzca mortalidad prematura y el número de casos nuevos que aparecen en la población (es decir, la incidencia).

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 34.1** Cálculo hipotético de tiempo-persona en riesgo para el estudio de la incidencia del lupus eritematoso sistémico durante 10 años. |, comienzo del periodo de observación; +, fallecidos; *PDS*, perdidos durante el seguimiento; *X*, se desarrolló la enfermedad.

Incidencia

Para calcular la probabilidad de que la enfermedad se desarrolle con el tiempo, es necesario hacer observaciones repetidas de las mismas personas para determinar en quién se desarrolla la enfermedad y en quién no. La proporción de la incidencia, o riesgo, es la frecuencia de nuevos casos durante un periodo determinado entre aquellos que al inicio del estudio están en riesgo de contraer la enfermedad pero no la padecen. Durante el periodo de observación, una persona puede manifestar la enfermedad en cuestión, morir debido a riesgos competitivos (p. ej., otra enfermedad) o perderse en el seguimiento. Todas estas situaciones hacen que esa persona ya no aporte tiempo en riesgo al denominador. El concepto de tiempo-persona es el tiempo real en riesgo que aporta cada individuo. Por ejemplo, considere el caso hipotético de la incidencia de lupus eritematoso sistémico (LES) durante un periodo de 10 años (fig. 34.1). Puede que la enfermedad no se desarrolle en la persona A durante el periodo de observación, pero puede morir a los 5 años debido a una causa competitiva; esta persona contribuye 5 años-persona en riesgo al denominador. El LES podría desarrollarse en la persona B 4 años después de que comience el estudio, cuando ya no está en riesgo; esta persona contribuye 4 años-persona en riesgo al denominador. La persona C se une al estudio en el año 2 y se pierde en el seguimiento en el año 9, de manera que contribuyen al riesgo con 7 años de tiempo. La persona D se une al estudio en el año 1 y se pierde en el seguimiento en el año 5, lo que supone un total de 4 años-persona en riesgo. La persona E se une al estudio en el año 2 y manifiesta LES a medio camino entre el año 8 y el año 9, lo que contribuye al riesgo con 6,5 años de tiempo. La tasa de incidencia se define de la siguiente forma[2]:

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Nuevos casos que se desarrollan durante el periodo de tiempo de observación}}{\text{Total tiempo-personas en riesgo por cada individuo sin la enfermedad al principio del estudio}}$$

En el ejemplo se observan dos nuevos casos de LES y el total de tiempo-persona de las personas A a E en riesgo es igual a 5,0 + 4,0 + 7,0 + 4,0 + 6,5 = 26,5 años-persona. Por tanto, la tasa de incidencia es de dos casos por 26,5 años-persona, o un caso por 13,25 años-persona. Esto puede expresarse como 0,0754 casos por años-persona o 7,54 casos por 100 años-persona. Al estimar una tasa de incidencia, por lo general se presupone que la tasa se mantiene constante durante el periodo de observación. En caso necesario, se puede realizar una estratificación en función de los factores fundamentales (p. ej., edad y cohorte de nacimiento) si se da la circunstancia de que la tasa de incidencia puede cambiar con el tiempo.

Medidas del efecto

La asociación entre la enfermedad y las exposiciones o los factores de riesgo puede ser incluso más importante que la descripción de la frecuencia de la enfermedad o su desarrollo. Una forma de analizar la asociación entre un factor de riesgo y un resultado es comparar la prevalencia o la incidencia de la enfermedad en grupos con una exposición determinada con grupos sin esa exposición. Para evaluar la asociación potencial exposición/enfermedad, es fundamental que los grupos expuestos y no expuestos sean comparables. Las medidas para delinear esta relación entre la aparición de la enfermedad y la exposición varían según el diseño del estudio. Los estudios transversales y los de casos y controles utilizan el cociente de posibilidades (OR), que es una medida de las posibilidades (posibilidades de prevalencia = prevalencia/1 – prevalencia; posibilidades de incidencia = incidencia/1 – incidencia) de que se produzca la enfermedad en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto. En los diseños longitudinales se puede calcular la relación de riesgo (RR) de la incidencia de la enfermedad o de un resultado en los grupos expuestos en comparación con los no expuestos. Si la duración del seguimiento durante el que puede aparecer la enfermedad o el desenlace es la misma en todos los grupos (p. ej., todos los pacientes han sido objeto de seguimiento durante exactamente un año), el riesgo se define simplemente como la probabilidad de que la enfermedad o el desenlace se produzcan en ese periodo de tiempo. El RR entre los individuos expuestos y los no expuestos describe la probabilidad relativa de que el acontecimiento se produzca en el grupo de sujetos expuestos en relación con el grupo de los no expuestos. Si la duración del seguimiento es desigual entre los pacientes, resulta más adecuado calcular la tasa de incidencia o riesgo por unidad de tiempo. Si se desea comparar las tasas de incidencia entre los individuos expuestos y los no expuestos, se puede calcular la razón de tasas de incidencia. Algunas técnicas estadísticas, como el análisis de riesgos proporcionales de Cox, estiman una razón de riesgos instantáneos *(hazard ratio),* que es una buena aproximación a la razón de tasas de incidencia.

Fuentes de datos para la investigación en reumatología

Cada vez se dispone de una mayor variedad (tabla 34.1).

Tradicionalmente, para este fin se han utilizado los registros específicos de las enfermedades, que podían estar localizados en un único centro médico universitario o repartidos entre varios centros[3,4]. Aunque los registros tradicionales pueden resolver una amplia variedad de cuestiones sobre la eficacia clínica y la seguridad, por lo general son laboriosos de crear y mantener y costosos y resulta difícil incluir un

TABLA 34.1 Comparación de los tipos de datos de interés para la investigación en reumatología

Tipo de datos	Ejemplos	Resultados clínicos	Seguridad	Utilización de recursos sanitarios y economía	Posibles limitaciones
Registro tradicional/ cohorte	Corrona	Excelentes	Excelentes	Aceptables	Costes operativos de creación y mantenimiento; tamaño; posible sesgo de selección (generalizabilidad)
Datos administrativos de seguros médicos	Medicare y seguros médicos comerciales (p. ej., Optum, HealthCore y Marketscan)	Por lo general inviables	Excelentes[a]	Excelentes	Ausencia de información sobre la gravedad y actividad de la enfermedad
HCE de una sola especialidad (retrospectivos[b])	Registro RISE de la ACR (reumatología) Base de datos THIN (atención primaria en Reino Unido)	Buenos (para parámetros habitualmente medidos por los médicos)	Por lo general inviables	Aceptables	Ausencia de información de otros profesionales sanitarios (p. ej., hospitalización)
HCE de varias especialidades	PCORnet	Aceptables	Buenos	Buenos (normalmente no son exhaustivos)	Acceso viable si hay varias partes encargadas del mantenimiento; ausencia de exhaustividad para el estudio de preguntas sobre seguridad
Registros de pacientes	ArthritisPower ARD	Buenos (para parámetros centrados en el paciente)	Aceptables	Por lo general inviables	En ausencia de enlaces a datos externos, la información es en gran medida notificada por los pacientes, con las posibles reservas asociadas, como la validez de algunos elementos de los datos
Fuentes de datos asociadas entre >1 de los diferentes tipos de datos anteriores	Por lo general inviables	Excelentes	Excelentes	Excelentes	Mayor claridad

[a]Para determinados resultados, se dispone de estudios de validación con un alto grado de calidad.

[b]Cuando sea posible la recogida de datos prospectivos, los resultados clínicos pueden registrarse con el mismo detalles que estén dispuestos a facilitar los médicos participantes.

ACR, American College of Rheumatology; *HCE*, historia clínica electrónica; *PCORnet*, National Patient-Centered Clinical Research Network; *RISE*, Rheumatology Informatics System for Effectiveness.

número suficiente de pacientes para resolver cuestiones de seguridad graves pero infrecuentes. Los registros tradicionales también pueden estar sujetos a sesgos de selección, tanto en cuanto a los participantes (p. ej., voluntarios sanos) como a los que permanecen en el registro (p. ej., pacientes con una enfermedad grave que tienen más probabilidades de abandonar con el tiempo).

Debido en parte a esto, se han utilizado los datos obtenidos a partir de los seguros médicos para estudiar los aspectos relativos a la seguridad y a la eficacia. Aunque estos datos suelen carecer de información sobre la actividad y la gravedad de la enfermedad, su naturaleza exhaustiva y la integridad del seguimiento resultan idóneas para el estudio de aspectos relativos a la seguridad, la utilización de servicios sanitarios y la economía sanitaria. Más recientemente se han utilizado fuentes de datos de historias clínicas electrónicas (HCE) a gran escala para crear grandes cohortes[5]. Tal vez el ejemplo mejor conocido de un registro basado en HCE a gran escala sea el registro RISE (Rheumatology Informatics System for Effectiveness, sistema informático sobre eficacia en reumatología) del American College of Rheumatology, que extrae elementos de datos de las HCE cumplimentadas por reumatólogos. En la actualidad, el registro RISE captura datos de más de 1.000 especialistas en reumatología y engloba los datos de más de un millón de pacientes reumáticos. La limitación de este tipo de cohorte basada en HCE de una sola especialidad es el problema inherente de que los reumatólogos tal vez no registren todas las comorbilidades de un paciente, sobre todo si se trata de enfermedades controladas por otros especialistas (p. ej., uveítis, controlada por los oftalmólogos). Además, una cohorte basada en HCE de una sola especialidad por lo general omitirá la asistencia externa a la consulta (p. ej., hospitalizaciones y visitas a urgencias), lo que dificulta el estudio exhaustivo de la seguridad. Como solución parcial, en EE. UU. la Ley de asistencia sanitaria asequible creó una infraestructura basada en HCE de múltiples especialidades y centros llamada *National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet),* que incluye datos de numerosos sistemas sanitarios y profesionales de atención primaria y especialistas[6]. La PCORnet actualmente incluye los datos de la HCE de más de 100 millones de personas y sigue en expansión, lo que permite estudiar diversos resultados de interés para la espondiloartritis (EspA). Sin embargo, es importante destacar que hasta el 80% de la información recogida en las HCE puede corresponder a datos sin estructurar (es decir, texto libre), y los métodos disponibles para transformar este texto en elementos de datos estructurados adecuados para el análisis son laboriosos y costosos de aplicar.

En la tabla 34.1 se resumen los puntos fuertes y débiles de cada una de las fuentes de datos mencionadas. Partiendo del hecho de que todas las fuentes de datos presentan posibles deficiencias, se pueden vincular las fuentes de datos entre sí y salvar las deficiencias de una fuente de datos con los puntos fuertes de otra. Se pueden utilizar diversos métodos para vincular los datos, que dependen de dos características importantes: 1) la disponibilidad de identificadores exclusivos (p. ej.,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

número de afiliación a la seguridad social, número de historia clínica e identificador del seguro de salud), y 2) la posibilidad de intercambiar directamente la información de identificación personal entre las partes interesadas[7,8]. No obstante, existen distintos métodos de vinculación de datos, con independencia de las limitaciones en cuanto a la disponibilidad de identificadores exclusivos o la cantidad de información susceptible de compartirse. De hecho, incluso en el caso de que no pueda intercambiarse directamente ningún dato, es posible combinar resultados de distintas fuentes de datos en una red de datos distribuida[9].

Diseño de los estudios de investigación clínica

Comprende las encuestas transversales y los estudios ecológicos, los estudios de casos y controles, los estudios de casos en una cohorte, los estudios de cohortes, los diseños de estudios con autocontroles, los diseños cuasiexperimentales y los estudios clínicos aleatorizados y controlados. Suele considerarse que este último es el diseño de estudio más riguroso y más representativo de un experimento formal. Cada diseño tiene sus propios puntos fuertes y débiles inherentes (tabla 34.2), y la elección del diseño del estudio depende de la cuestión que se vaya a investigar, lo poco frecuente que sea la enfermedad estudiada, la disponibilidad de poblaciones de estudio y de control comparables apropiadas, los recursos disponibles para llevar a cabo el estudio y la logística[10,11].

Estudios observacionales

En ellos la exposición no se distribuye aleatoriamente en una población. El investigador observa la exposición en lugar de seleccionar (es decir, mediante aleatorización) el estado de exposición de un individuo[12]. Los tipos de estudios observacionales son ecológico, transversal, de casos y controles y de cohortes.

Estudios ecológicos

En ellos la unidad de observación es un grupo, en vez de un individuo[13]. Los datos agregados sobre las tasas de la enfermedad y los factores de riesgo se comparan para examinar las asociaciones entre la frecuencia de la enfermedad y las exposiciones. El estudio ecológico suele ser un recurso de conveniencia que permite generar hipótesis de cara a pruebas más rigurosas en estudios de datos individuales[11]. Uno de sus principales inconvenientes es la alta sensibilidad a la confusión, que se produce cuando un factor extraño, no de la vía causal, enmascara la verdadera relación entre la exposición y la enfermedad debido a su asociación con ambas[14]. Además, las asociaciones en el agregado pueden no ser necesariamente ciertas para el individuo[11]. Este concepto se denomina *falacia ecológica.* Como ejemplo hipotético, las tasas de tipos específicos de cáncer pueden ser elevadas en los países en los que las ventas de cigarrillos también son altas. En este diseño no se sabe si las personas que compran los cigarrillos, y presumiblemente los fuman, son las mismas en las que se desarrolla el cáncer. Una variante de este tipo de estudio es el denominado *análisis de tendencias dentro de las tendencias,* que es un diseño de estudio que precisa un importante tiempo de exposición pero que permite realizar ajustes para evitar determinados tipos de sesgos[15].

Encuestas transversales

Generalmente, su objetivo es descriptivo, incluye a todos los individuos de la población, con y sin la enfermedad en estudio, o a una muestra representativa, en un momento determinado y sin un periodo de seguimiento. En una cohorte o registro poblacional, las encuestas pueden estimar la prevalencia de una enfermedad en particular en la población y determinar la necesidad de servicios sanitarios y de la asignación de recursos[11]. Por lo general, se obtiene información sobre los factores de riesgo simultáneamente. Estos datos sobre los factores de riesgo pueden representar o no el momento más relevante de la exposición, y no puede determinarse si la exposición precedió a la enfermedad o es su resultado[10].

Un ejemplo de una encuesta transversal, que se realiza aproximadamente cada 10 años en EE. UU., es la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Con ella se analiza a una proporción de los residentes en los 48 estados contiguos y se miden varios resultados y hábitos de salud, como la presión arterial, los lípidos séricos, la estatura, el peso, el consumo de tabaco y la ingesta dietética. Estas encuestas se han utilizado en reumatología para determinar la prevalencia de la artrosis radiológica de rodilla y de cadera, así como de espondiloartritis de acuerdo con los criterios de clasificación definidos en varios subgrupos de edad, sexo y raza/etnia[16].

Estudios de casos y controles

Muy criticado por los no iniciados debido a su sensibilidad al sesgo, puede ser el diseño de elección (o, a veces, el *único* diseño de estudio apropiado) en ciertas situaciones, en particular cuando se estudia una enfermedad poco frecuente. Generalmente, en este tipo de estudio participan menos sujetos y es mucho más barato y eficaz que los estudios de cohortes. Estas ventajas derivan del hecho de que los sujetos que participan ya tienen la enfermedad en estudio, en comparación con el estudio de cohortes, en el que los investigadores deben esperar a que la enfermedad se desarrolle con el tiempo en una pequeña proporción de una cohorte grande. Lo más importante del diseño de un estudio de casos y controles es: 1) la elección del grupo de control, que debe ser comparable al de los casos, y 2) el reconocimiento de los sesgos potenciales que pueden amenazar la validez. En general, un estudio de casos y controles es una aproximación al estudio de cohortes cuya realización no se considera viable.

Según su definición estricta, el estudio de casos y controles compara un grupo de individuos afectados por la enfermedad en estudio con una población de control sin la enfermedad. Ambos grupos derivan de la misma población de origen[1,14], que pueden ser la de los residentes de un área geográfica en particular o la base de pacientes de un hospital. El grupo de control sirve como una estimación de la distribución de la exposición en la población de origen, por lo que debe seleccionarse independientemente del estado de exposición[1,14]. Por ejemplo, si los investigadores están interesados en analizar la posible asociación entre el consumo de tabaco y la esclerosis sistémica progresiva (ESP), los controles deben proceder de la misma población de origen en la que se generaron los casos de los pacientes con ESP, si puede determinarse, y han de seleccionarse sin tener en cuenta si consumen tabaco o no.

Selección de controles para el estudio de casos y controles

Si el origen de los casos es una población bien definida, los controles pueden seleccionarse directamente de esa población. Si la población de origen es demasiado grande para permitir una enumeración completa, los controles pueden adaptarse a cada caso por residencia en el mismo vecindario. En el pasado se utilizaba la marcación de números de teléfono aleatorios para seleccionar controles, pero este método de trabajo intensivo omite a aquellos que no tienen teléfono fijo o a los que no pueden cogerlo; marcar números aleatorios ha dejado de ser práctica en los últimos años[1]. Si los casos se han extraído de un hospital o una clínica concretos, la población de origen debe representar a las personas que serían tratadas en ellos si desarrollaran la enfermedad en estudio, pero con frecuencia esta población de origen es difícil de identificar y se ve afectada por las prácticas de derivación[1]. Pueden utilizarse controles del hospital o la clínica, pero este método presenta dificultades específicas porque los controles podrían no seleccionarse independientemente de la exposición en la población de origen. Por ejemplo, en un estudio hospitalario sobre el consumo de tabaco en el LES, los pacientes hospitalizados por otras enfermedades, como infarto de miocardio o neumonía, podrían tener exposiciones diferentes a las de la población de origen en general, especialmente si la exposición, en este caso el consumo de tabaco, causa o previene la enfermedad

TABLA 34.2 **Diseños frecuentes de los estudios epidemiológicos y sus puntos fuertes y débiles**

Diseño del estudio	Definición	Medida del efecto	Puntos fuertes	Puntos débiles
Ecológico	Datos agregados sobre la exposición y la enfermedad; la unidad de análisis es un grupo, no un individuo	Cociente de posibilidades	Barato De corta duración Se generan hipótesis	Sensible a la confusión Falacia ecológica
Encuesta transversal	Se obtienen los datos sobre las exposiciones y la enfermedad, en un momento determinado, de todos los individuos de una zona (o de una muestra) con y sin la enfermedad	Prevalencia Cociente de posibilidades	Pueden estudiarse varios resultados De corta duración Pueden generarse estimaciones de la prevalencia de la enfermedad en la población y la distribución de los factores de riesgo	Puede que no sea posible determinar si la enfermedad precedió a la exposición No es práctico para las enfermedades poco frecuentes No se pueden hacer estimaciones de la incidencia o el riesgo relativo
Casos y controles	Estudio de la relación entre la exposición y la enfermedad en los casos con una enfermedad y los controles sin ella, que son seleccionados de la población de origen de la que surgieron los casos	Cociente de posibilidades	Mejor para el estudio de enfermedades poco frecuentes o con latencia larga De corta duración Muestra pequeña[a] Barato[a] El cociente de posibilidades puede ser una aproximación del riesgo relativo	Ineficaz para las exposiciones infrecuentes Sesgo potencial debido a la obtención de las muestras de casos y controles por separado Puede que no sea posible determinar si la enfermedad precedió a la exposición Sesgo de recuerdo potencial Sesgo de supervivencia potencial No se pueden hacer estimaciones de la prevalencia o la incidencia
Cohortes	Se hace el seguimiento de los individuos sin la enfermedad durante un periodo de tiempo para determinar qué características predicen quién tendrá la enfermedad y quién no	Incidencia Riesgo relativo	Puede determinarse la secuencia de acontecimientos Menos sensible al sesgo de supervivencia y al sesgo de la medición de los factores predictivos Pueden estudiarse múltiples resultados Pueden generarse la incidencia y el riesgo relativo en la población	Suelen requerirse muestras grandes No es factible para resultados poco frecuentes Más caro De larga duración
Prospectivo	El investigador selecciona la muestra de estudio y hace el seguimiento del desarrollo de la enfermedad a lo largo del tiempo	Incidencia Riesgo relativo	Control del investigador sobre la selección de los participantes y las medidas	Más caro De larga duración
Retrospectivo	La muestra del estudio y la medición de las exposiciones y la enfermedad durante un periodo de tiempo ya se han producido	Incidencia Riesgo relativo	Más barato Corta duración	Menos control sobre la selección de los participantes y las medidas
Casos y controles y casos y cohortes anidados	Estudio de casos y controles en el contexto de una cohorte prospectiva o retrospectiva	Incidencia Riesgo relativo	Diseño de cohortes subyacente Relativamente barato, en comparación con la medición en toda la cohorte	Puede requerir un banco de muestras que pueden estudiarse en una fecha posterior a cuando se produjeron los resultados
Estudio clínico aleatorizado	Exposición (farmacológica, dispositivo no farmacológico e intervención educativa) manipulada por el investigador	Riesgo relativo Cociente de riesgo	Emula más de cerca un experimento Diseño más sólido para obtener evidencias de causa y efecto La asignación aleatoria de la intervención reduce al mínimo la confusión Puede ser más rápido y barato para algunas cuestiones de investigación que los estudios observacionales	Costoso en tiempo y dinero No es adecuado para algunas cuestiones de investigación cuando la enfermedad es poco frecuente o debido a límites éticos Puede no ser generalizable si el entorno muy controlado no refleja la práctica habitual en el «mundo real» El alcance y las cuestiones de estudio pueden ser limitados
Estudio clínico pragmático	Eficacia de las intervenciones evaluadas en las condiciones de la práctica clínica habitual	Riesgo relativo Cociente de riesgo	Comprueba si la intervención funciona en el contexto práctico de la vida real Es más probable que los participantes representen a la mayoría de los individuos con el trastorno de interés Los resultados pueden ser más generalizables para la atención clínica y más relevantes para los pacientes que el estudio de la eficacia	Los participantes y los profesionales sanitarios pueden no estar enmascarados, por lo que es importante que los evaluadores lo estén al realizar la asignación de los grupos

[a]Relativo al diseño del estudio de cohortes.

Modificado de Hennekens CH, Buring JE: Epidemiology in medicine, Little Brown and Company, 1987; y Hulley SB, Cummings SR: Designing clinical research: an epidemiologic approach, Williams & Wilkins, 1988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de «control» seleccionada. Una manera de evitar esto es excluir las enfermedades que se sabe que están asociadas a la exposición en estudio, pero esto puede crear otros sesgos. Otra táctica posible consistiría en seleccionar controles hospitalarios con enfermedades que se cree que no están relacionadas con la enfermedad o las exposiciones en estudio, como fracturas de pierna por traumatismos[1], o utilizar varios grupos de control seleccionados por diferentes métodos[11]. Por ejemplo, los controles de muestra podrían elegirse entre los pacientes hospitalizados con enfermedades distintas de la que se está estudiando, los pacientes no hospitalizados del mismo sistema sanitario o las personas no hospitalizadas de la población general, y comparar cada grupo de control de forma independiente con el grupo afectado por la enfermedad.

Puntos débiles del diseño de casos y controles

No es posible derivar las estimaciones de la incidencia o la prevalencia. La mayor amenaza a la validez es la sensibilidad inherente al sesgo que puede tener este diseño, ya que los casos y los controles se seleccionan por separado, y la evaluación de las variables de la exposición es retrospectiva[11]. La correspondencia entre los casos y los controles respecto a factores como la edad, el sexo o la raza/origen étnico puede ayudar a asegurar la comparabilidad de los casos y los controles hasta cierto punto. Como se ha mencionado antes, puede usarse más de un grupo de control, seleccionándolos de diferentes formas, para ver si los hallazgos son coherentes entre los grupos de control con diferentes sesgos de muestreo. Un diseño de casos y controles anidado (que se describe más adelante), en el que se realiza un estudio de casos y controles dentro de un estudio de cohortes más amplio, tiene la ventaja de minimizar el sesgo de muestreo porque los casos y los controles se han seleccionado previamente de manera idéntica en el estudio de cohortes de origen[11].

La otra fuente principal de sesgo en el estudio de casos y controles es el sesgo de recuerdo, que se produce cuando los controles y los casos informan de las exposiciones anteriores a la enfermedad de forma diferente; los casos pueden tener incentivos para recordar las exposiciones e informar sobre ellas. Esto puede prevenirse en parte utilizando los datos de la exposición medidos antes de que se produjera la enfermedad, si están disponibles, y cegando al observador y al participante respecto a la exposición bajo investigación o, si es posible, cegándolos incluso respecto a la enfermedad específica que se estudia y, por tanto, al estado de caso o de control. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles en el que se analiza la variación racial/étnica como la variable de la exposición de interés en el LES, la raza/etnia es inmutable y, por tanto, no está sujeta a sesgos de recuerdo. Por el contrario, si los participantes del estudio saben o sospechan que la exposición previa al tinte para el pelo, por ejemplo, es la exposición de interés en el mismo estudio de casos y controles, los pacientes con la enfermedad pueden ser más propensos a «recordar» su exposición que los que no tienen la enfermedad. Los investigadores pueden obtener información sobre múltiples exposiciones potenciales o incluso incluir varias exposiciones «falsas» para enmascarar la hipótesis real e intentar minimizar este tipo de sesgo, aunque es probable que esto solo detectara la aparición de ese tipo de sesgo y no lo corrigiera necesariamente[17].

Estudios de cohortes

En ellos se hace el seguimiento de grupos de individuos sin la enfermedad en cuestión durante un periodo de tiempo para describir el desarrollo o la incidencia de la propia enfermedad o de resultados relacionados con ella o con la exposición y para comparar la incidencia de la enfermedad entre grupos con diferentes factores de riesgo o exposiciones. Las cohortes pueden ser prospectivas o retrospectivas[1,11].

Estudio de cohortes prospectivas

Las cohortes prospectivas se caracterizan por la selección de la cohorte y la medición de los factores de riesgo o las exposiciones antes de que se produzca el resultado, estableciendo así la secuencia temporal o la temporalidad, un factor importante en la determinación de la causalidad. Este diseño proporciona una clara ventaja frente al estudio de casos y controles, ya que la exposición y la enfermedad se evalúan simultáneamente.

El principal inconveniente del estudio de cohortes es el coste. Requiere hacer el seguimiento de un gran número de sujetos, posiblemente durante largos periodos de tiempo. Pueden producirse sesgos, especialmente si hay una pérdida significativa de seguimiento. El diseño de este estudio es muy ineficaz e inadecuado para el estudio de enfermedades poco frecuentes, pero su eficacia aumenta a medida que lo hace la frecuencia de la enfermedad en la población[11]. Por ejemplo, un estudio de cohortes prospectivo sería inapropiado para estudiar la ESP (porque es muy infrecuente), pero es excelente para estudiar un trastorno frecuente, como la artrosis[18,19]. Una cohorte prospectiva es más adecuada para identificar los posibles factores de riesgo de aparición de la enfermedad (p. ej., casos incidentes) que puedan diferir de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad entre aquellos con enfermedad prevalente. También es fundamenta considerar con cuidado las relaciones causales y temporales esperadas entre los factores de riesgo, la aparición de la enfermedad y los desenlaces posteriores.

Estudio de cohortes retrospectivas

En él se hace el seguimiento de los sujetos durante un periodo de tiempo, pero la selección de la cohorte y la recopilación de los datos ya se han producido, a veces con un propósito diferente respecto a la enfermedad actualmente en estudio. Por ejemplo, podría haberse identificado una cohorte de pacientes con vasculitis de vasos pequeños observada en un hospital entre 1990 y 1992, y los datos respecto a la serología de referencia, los hallazgos de la exploración física y los resultados de la biopsia podrían haberse obtenido cuando los pacientes fueron evaluados por primera vez. Después, el análisis, de resultados, como accidentes cerebrovasculares o el desarrollo de nefropatía dependiente de diálisis podría evaluarse en 2000, revisando los historiales clínicos o volviendo a contactar con los sujetos identificados. Puesto que la evaluación de la exposición o del factor de riesgo precede a la evaluación del resultado, este diseño puede establecer la temporalidad, como en una cohorte prospectiva, y está menos sujeto al sesgo de memoria que puede obstaculizar los estudios de casos y controles. Al seleccionar los casos y los controles de la misma población de origen, este diseño también evita algunos de los sesgos de selección de los estudios de casos y controles, en los que los casos y los controles se seleccionan por separado. El diseño de cohortes retrospectivas es más barato y más eficaz que una cohorte prospectiva pero, debido a que los datos ya se han obtenido, las inferencias de este estudio dependen en gran medida de la calidad, la exhaustividad y la adecuación de las evaluaciones de los factores de riesgo originales para estudiar su asociación con la enfermedad en cuestión[11].

Estudios de casos y controles, de casos en una cohorte y de casos y cohortes anidados

Son estudios de casos y no casos que se producen dentro del contexto de una cohorte prospectiva o retrospectiva y resultan especialmente útiles para evaluar las variables del factor de riesgo que resultaría demasiado costoso medir en todos los miembros de la cohorte, como las determinaciones biológicas o genéticas[11]. En estos diseños se seleccionan todos los miembros de una cohorte que han experimentado un resultado en particular durante el periodo de observación (casos) y se comparan con un subconjunto de sujetos de esa misma cohorte. A continuación, se recoge información sobre la exposición completa o el factor de riesgo. El muestreo de estos no casos difiere entre los diseños de casos y controles y de casos y cohortes anidados. En los estudios de casos y controles anidados, los controles se seleccionan entre individuos que corren el riesgo de presentar el resultado (es decir, que todavía no tienen el resultado pero podrían tenerlo en el futuro) al mismo tiempo que se identifican los casos. Los controles pueden ser seleccionados para que coincidan con los casos en cuanto a las posibles variables de confusión (v. apartado «Confusión» más adelante), formando conjuntos emparejados

de casos y controles. En la muestra de casos y controles anidados (es decir, casos y controles seleccionados para cada caso), se observan variables de exposición y covariables. En los estudios de casos y cohortes, los controles derivan de una subcohorte seleccionada a partir de la cohorte de referencia[20]. Esta subcohorte es una muestra aleatoria de la cohorte completa, lo que significa que la selección de esta subcohorte es independiente de si un individuo se convierte en un caso o no; la subcohorte puede contener casos aleatorios. Después, se obtienen y se observan los datos sobre las exposiciones y las covariables de los casos y de la muestra de la subcohorte. Aunque el análisis es algo más complicado, una posible ventaja del diseño de estudio de casos en una cohorte es que la misma cohorte de comparación puede utilizarse repetidamente para estudiar distintos resultados, en vez de tener que seleccionar varios grupos de controles (es decir, no casos) específicos para cada resultado.

Diseños de estudios con autocontroles

Una familia de diseños de estudios que ha adquirido una popularidad cada vez mayor para el estudio de exposiciones intermitentes es la de los métodos con autocontroles. Estos abarcan diversas opciones, como las series de estudios de casos cruzados con autocontroles, los estudios de casos cruzados con controles sincronizados, y otras variantes[21-23]. Todas permiten que una persona actúe como su propio control, siempre que la pregunta formulada como parte de la hipótesis del estudio no sea «¿por qué se produjo el acontecimiento en este paciente?» sino «¿por qué se ha producido el acontecimiento AHORA en este paciente?». Se utilizan diversos periodos de control en bloques de tiempo remoto previos a una exposición o a un desenlace para medir los factores de riesgo de interés, comparando la aparición del factor de riesgo en un periodo de riesgo y en uno o más periodos de control. La ventaja principal de estos métodos es que permiten controlar de manera eficaz la confusión intrapersona para factores invariables con el tiempo, ya que los individuos se comparan únicamente consigo mismos en un momento diferente (anterior o posterior). Incorporan suposiciones que resultan útiles porque a menudo son distintas de las de otros diseños de estudios, como las del estudio de cohortes. Es importante tener en cuenta que un requisito crucial de los diseños de estudios con autocontroles es que la exposición debe ser intermitente, tener un efecto residual mínimo e, idealmente, contar con un periodo de latencia corto y bien definido entre la exposición y el desenlace. Por ejemplo, la asociación entre los acontecimientos de hipersensibilidad aguda y la exposición a fármacos biológicos se ha evaluado en pacientes con artritis reumatoide (AR) mediante un diseño de casos cruzados. Este diseño de estudio se consideró más adecuado, ya que es previsible que las reacciones por hipersensibilidad se produzcan en las 24 h siguientes a la administración intravenosa. Se observó que el rituximab y el infliximab conllevaban un riesgo significativamente mayor de reacciones de hipersensibilidad en comparación con el abatacept intravenoso[24].

Estudios clínicos

Principios generales del diseño de los estudios clínicos

Los diseños de los estudios descritos antes en este capítulo son todos observacionales y no incluyen manipulación experimental de la exposición o el resultado. Los diseños o intervenciones de los estudios experimentales comprenden los estudios clínicos, de campo, pragmáticos y de intervención comunitaria[13]. Las conclusiones obtenidas a partir de estos estudios de tratamientos asignados aleatoriamente a una muestra lo suficientemente grande son mucho menos propensas a sufrir sesgos y otros factores de distorsión que las de los diseños observacionales. En teoría, la asignación aleatoria debería eliminar la mayor parte de la confusión, aunque pueden producirse por azar algunas variaciones de los factores de riesgo entre los grupos de intervención y de control. Esto es más probable si el tamaño del estudio es pequeño, y esta posibilidad siempre debe comprobarse y mencionarse en el análisis si es necesario. La validez de las conclusiones de un estudio aleatorizado y controlado (EAC) depende en parte de la evitación de la pérdida de seguimiento o del abandono de los participantes.

Los EAC pueden realizarse para intervenciones farmacológicas o no farmacológicas, como la dieta, la actividad física, los dispositivos de asistencia o las intervenciones educativas. Los estudios pueden incluir dosis únicas o múltiples de la intervención de estudio, controles con placebo, controles con comparadores activos en los que la intervención de interés se compara con otra sustancia cuya eficacia se conoce y combinaciones de intervenciones. Por ejemplo, en el Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT), los efectos sobre los síntomas de la artrosis de la rodilla del clorhidrato de glucosamina solo, el sulfato de condroitina solo y la combinación de glucosamina y condroitina se compararon con un placebo y un comparador activo (es decir, celecoxib)[25-28]. El estudio Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) fue una intervención rigurosa de pérdida de peso no farmacológica en la que se compararon la restricción dietética intensiva, el ejercicio y la combinación de dieta y ejercicio[29]. Estos estudios no farmacológicos pueden incluir una «atención-control» en la que el grupo de control no recibe la intervención específica de interés pero obtiene al menos una cantidad mínima de atención por parte del investigador porque se sabe que incluso el contacto mínimo con los participantes de un estudio puede mejorar los resultados[30]. La atención-control también facilitará el análisis por subgrupos de los pacientes más implicados en la intervención y del grupo de control, aunque ya no se beneficien de la aleatorización. Lo ideal para minimizar el sesgo es que el estudio sea doble ciego, en el que los participantes y la persona que recoge los datos y evalúa la respuesta de los participantes no conocen cómo se ha asignado el tratamiento. Un diseño cruzado es un diseño del propio paciente que permite que cada participante sea su propio control y reciba la intervención activa seguida de un periodo de «lavado» en el que no se le administra tratamiento activo ni inactivo y después se le dé el tratamiento de control, o viceversa. Este diseño tiene algunas ventajas, en particular en los requisitos del tamaño de la muestra, pero puede estar sesgado si el tratamiento activo tiene un efecto de continuidad durante el periodo de observación de «control»[13]. La respuesta al tratamiento también puede ser diferente dependiendo de si el tratamiento activo se recibe antes o después del placebo o de otro comparador[31,32]. En situaciones en las que el lavado de un efecto es relativamente rápido, puede utilizarse un diseño de estudio en un solo sujeto[33], en el que los pacientes son aleatorizados a distintas secuencias de tratamientos con el tiempo. Este diseño de estudio se ha utilizado con éxito en estudios previos sobre la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el paracetamol en la artrosis[34].

Otras consideraciones importantes en los EAC son la selección y los medios de evaluación de los resultados primarios y secundarios, que deben especificarse previamente. Los resultados pueden incluir medidas de la modificación de la enfermedad, la modificación de los síntomas y la frecuencia de efectos secundarios u otros resultados negativos. Cada vez más, los organismos reguladores y los consumidores de dichos estudios quieren ver resultados notificados por el paciente (RNP) (v. más adelante). Los estudios de modificación de los síntomas suelen ser de corta duración y más baratos que los estudios de modificación de la enfermedad, en los que generalmente interesan los resultados a más largo plazo. Por ejemplo, en los EAC de productos biológicos para la AR, los efectos sobre los síntomas suelen medirse en semanas o meses, mientras que los efectos sobre la prevención o la curación de las erosiones radiológicas pueden requerir tiempos de seguimiento más largos[35]. Los estudios de la modificación de la enfermedad en la artrosis en los que se utilizan las radiografías generalmente requieren el seguimiento de un gran número de sujetos durante al menos 2 años; esto se debe principalmente a que la capacidad de respuesta a los cambios en la anchura mínima del espacio articular mejora en los estudios de 2 años de duración[36,37]. Los resultados basados en resonancia magnética muestran evidencias moderadas del concepto y la validez predictiva y evidencias sólidas de la fiabilidad y la capacidad de respuesta, lo que probablemente permite utilizar muestras de tamaño menor y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

periodos de observación más breves para demostrar una respuesta eficaz[38]. En 2011 la Osteoarthritis Research Society International hizo recomendaciones a la Federal Drug Administration sobre el diseño del estudio, las pruebas de imagen de elección y otras cuestiones relativas a la modificación de la estructura en la artrosis[38].

Otros diseños de los estudios pueden aplicar intervenciones a comunidades enteras o a profesionales sanitarios midiendo los resultados en sus pacientes. Un ejemplo de esto último sería el estudio Patient and Provider Interventions for Managing Osteoarthritis in Primary Care[39], en el que se les entregaron a los profesionales unas recomendaciones específicas para pacientes acerca del tratamiento conductual y clínico de la artrosis de la rodilla y la cadera (p. ej., control del peso y actividad física) en el momento de proporcionar atención. Los médicos reciben la intervención; para medir si se prescribe una intervención en concreto y si los síntomas del paciente mejoran, se evalúa al paciente. Las intervenciones conductuales a menudo adoptan la forma de estudios de «mejora de la calidad». Su consideración como investigación ha sido objeto de controversia en el pasado pero, gracias a los cambios introducidos en 2019 con el convenio federal, se han simplificado los mecanismos de consentimiento informado para estos estudios, que conllevan un riesgo mínimo[40].

Aunque los EAC representan el diseño de estudio «definitivo» más cercano a un experimento controlado, existen importantes amenazas potenciales a su validez. Es importante destacar que no todos los trastornos son susceptibles de aleatorización. Por ejemplo, al estudiar la asociación entre el consumo de tabaco y la AR, no sería ético asignar aleatoriamente a los participantes al consumo de tabaco, por lo que solo son posibles los estudios observacionales. Otro ejemplo sería la evaluación de impacto del cumplimiento terapéutico. No es viable aleatorizar a los pacientes para que cumplan el tratamiento, y puede haber varios factores no medidos asociados a las conductas de cumplimento[41]. Otro problema de los EAC es que generalmente son demasiado breves para evaluar adecuadamente la seguridad terapéutica de muchos fármacos y dispositivos cuyos resultados a largo plazo son de interés para la salud pública. Uno de los sesgos más importantes se produce cuando hay grandes pérdidas de seguimiento. Para minimizar este tipo de sesgo, debe hacerse todo lo posible para seguir obteniendo información sobre los resultados de todos los participantes, incluso de aquellos en los que se suspende la asignación a tratamiento. Puesto que no pueden conocerse todos los factores predictivos del abandono y debido a que los que abandonan pueden diferenciarse de los sujetos que permanecen en un estudio de maneras que no pueden controlarse, los análisis convencionales del estado del tratamiento probablemente son confusos[13]. Los datos pueden analizarse en forma de intención de tratar, en la que todos los participantes asignados al azar se analizan como un miembro del grupo al que se asignaron aleatoriamente al principio, con independencia de que realmente se adhirieran a la asignación del grupo, pero en este método analítico puede producirse un sesgo por incumplimiento que conduce a una clasificación errónea del estado del tratamiento[13]. Un método para manejar el incumplimiento del tratamiento sugerido por Mark y Robins[42] consiste en convertir el tratamiento asignado en una covariable fija y el tratamiento recibido en una exposición dependiente del tiempo en un modelo estructural de fracaso-tiempo. También suelen realizarse análisis de acabado, o «por el protocolo», en los que solo se incluyen en el análisis los que se han adherido al grupo de tratamiento asignado. Generalmente, los análisis por protocolo no son el análisis primario de la eficacia en los estudios terapéuticos, pero pueden ser el más importante para valorar los resultados sobre la seguridad. El cribado y los periodos de rodaje antes de la aleatorización pueden ayudar a evitar la asignación aleatoria de los que probablemente no se adhieran o no completen el protocolo, minimizando así el gasto y la dilución de los efectos[43,44]. Otras cuestiones que deben tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados de los EAC son la generalización y la diferencia entre la eficacia en un entorno controlado y la eficacia en el mundo real de la práctica diaria (v. apartado dedicado a los estudios clínicos pragmáticos). Con frecuencia, las observaciones posteriores a la comercialización pueden revelar efectos secundarios o consecuencias no deseadas de las intervenciones que pueden no ser evidentes en el contexto de los estudios relativamente pequeños y muy regulados.

Estudios de no inferioridad

El tipo de EAC más frecuente es el estudio de superioridad, en el que los investigadores determinan si un nuevo tratamiento es más eficaz que el placebo, ningún tratamiento, una dosis más baja del tratamiento de prueba o un tratamiento establecido que se utiliza ampliamente o cuya eficacia se conoce. Por otra parte, los estudios de no inferioridad se utilizan para determinar si el efecto de un nuevo tratamiento no es peor que un tratamiento de referencia[45-47]. Son diferentes de los estudios de equivalencia, que tienen como objetivo demostrar que el efecto de un nuevo tratamiento es similar al del tratamiento de referencia[46].

El diseño y la interpretación de los estudios de no inferioridad puede ser un desafío debido a sus puntos débiles en comparación con los estudios de superioridad. El análisis de intención de tratar (un abordaje de uso frecuente en los estudios de superioridad en el que es posible que no todos los participantes hayan completado el protocolo de tratamiento) no es posible en los estudios de no inferioridad. La intención de tratar tiende a sesgar los resultados hacia el valor nulo (equivalencia de tratamiento), que en un estudio de no inferioridad daría como resultado que un tratamiento inferior fuera etiquetado incorrectamente como no inferior[45,46]. Así pues, un análisis por protocolo en general debe acompañar a un análisis de intención de tratar más tradicional. Además, ha de predeterminarse un margen de inferioridad, que puede basarse subjetivamente en la expectativa de un efecto mínimamente importante o, de manera más objetiva, en el efecto del tratamiento de referencia en estudios previos[45,47]. En este último caso, la suposición es que el efecto del tratamiento de referencia en el estudio de no inferioridad es similar a su efecto en los estudios previos, lo que puede no ser cierto si los estudios actual y previos difieren en factores críticos (p. ej., la población de estudio)[45,46]. Recientemente se han publicado varios ejemplos de estudios de no inferioridad en el campo de la reumatología, en los que el límite de no inferioridad se ha especificado como la anchura a media altura de la diferencia entre un tratamiento activo (p. ej., un tratamiento biológico) y el placebo[48]. Otro inconveniente de los estudios de no inferioridad es que suelen ser mucho más grandes y costosos que los de superioridad, dependiendo del límite de no inferioridad elegido.

Estudios clínicos pragmáticos y de diseño adaptativo

Los estudios pragmáticos evalúan la eficacia de las intervenciones en las condiciones de la práctica clínica habitual[49]. Se diferencian de los estudios de la eficacia (fig. 34.2), que prueban las intervenciones en condiciones ideales entre participantes que cumplen estrictamente los criterios de inclusión y exclusión. Existe continuidad entre los diseños de los estudios pragmáticos y de eficacia[50], y un diseño de estudio estrictamente pragmático es infrecuente. En los estudios de eficacia se analiza si la intervención funciona en pacientes con características clínicas y demográficas específicas bajo ciertas condiciones, mientras que en los estudios se analiza si la intervención funciona en entornos prácticos de la vida real de una forma relevante para los pacientes y generalizable a condiciones habituales. Por tanto, los estudios pragmáticos ofrecen mayor validez externa, mientras que los de eficacia cuentan con mayor validez interna. Debido a que los criterios de exclusión son intencionalmente menos rigurosos (p. ej., solamente se excluye a personas cuya participación no es posible por problemas significativos de seguridad), los participantes seleccionados para los estudios pragmáticos probablemente representan a la mayoría de los individuos con el trastorno o la enfermedad de interés. Por ejemplo, en el estudio Benefits of Effective Exercise for Knee Pain (BEEP)[51], los investigadores decidieron deliberadamente no utilizar el diagnóstico radiológico de la artrosis de rodilla como criterio para la inclusión en el estudio porque querían que los participantes fueran representativos de los pacientes que acuden habitualmente a la consulta de atención primaria.

● **Fig. 34.2** Estudios clínicos: continuo de explicativo a pragmático.

Los diseños adaptativos hacen que los estudios sean más eficientes y menos costosos al permitir la introducción de cambios programados (establecidos *a priori*) en la estrategia del estudio una vez iniciado[52]. Estos diseños de estudios se desarrollaron para el campo de la oncología, pero se han ampliado a enfermedades de otras áreas, incluidas las enfermedades cardiovasculares y la reumatología. Habitualmente, el uso de estos diseños tiene como finalidad reducir el tamaño de la muestra, los recursos necesarios y los costes, al tiempo que se mantienen la validez y la fiabilidad del estudio. Antes de comenzar el estudio, el diseño adaptativo exige la elaboración de un protocolo en el que se describen reglas de decisiones acerca de la intervención, lo que incluye los casos en los que se aplica la intervención, la forma de aplicarla y las modificaciones o adaptaciones que pueden realizarse en la intervención (p. ej., tipo e intensidad) para un participante específico. Estos cambios podrán aplicarse si un participante no alcanza cierto objetivo de respuesta en un punto temporal intermedio[53]. A partir de los resultados de los análisis intermedios, se pueden interrumpir rápidamente los tratamientos o dosis ineficaces, así como alterar las proporciones de participantes en los grupos de tratamiento. Un tipo de intervención adaptativa es el estudio aleatorizado de asignación múltiple secuencial (SMART), que incluye varias etapas en las que los participantes son aleatorizados a distintos componentes del tratamiento[54]. Por ejemplo, los investigadores utilizaron un diseño SMART con dos etapas en un estudio con 99 participantes con artrosis de rodilla y depresión subsindrómica para comparar diferentes secuencias de terapia cognitivo-conductual (TCC) y fisioterapia en cuanto a la prevención de nuevos episodios de depresión o ansiedad[55]. En la etapa 1 se determinó la eficacia relativa de la TCC (ocho sesiones), la fisioterapia (ocho sesiones) y el tratamiento habitual. Los participantes que no respondieron a la intervención de la etapa 1 fueron aleatorizados a otra intervención o recibieron cuatro sesiones adicionales de la intervención que habían recibido en la etapa 1.

Estudios de aplicación de la aleatorización por agrupaciones (o conglomerados)

No se asignan al azar a nivel individual, sino por grupos (p. ej., clínicas o centros hospitalarios). Este tipo de diseño es especialmente útil en los estudios comparativos de la eficacia y la aplicación, sobre todo si la intervención se lleva a cabo a nivel de agrupación[56], como entre los equipos de profesionales sanitarios o en médicos individuales. Además, el diseño aleatorizado grupal puede ayudar a prevenir la contaminación del grupo de tratamiento mediante la separación de los grupos por localización o tiempo[56]. Por ejemplo, se realizó un estudio con aleatorización por agrupaciones de una intervención conductual para un enfoque de tratar por objetivos en pacientes con AR, y se eligió la aleatorización por agrupaciones para minimizar la influencia de la intervención en las conductas de los médicos[57]. Sin embargo, en estos estudios puede producirse contaminación si hay desbordamiento de la exposición a las condiciones de tratamiento y de control entre las agrupaciones. Por ejemplo, podría aplicarse una intervención educativa a nivel de paciente cuyo objetivo sea «activar» a los pacientes en un intento de influir en la comunicación médico-paciente sobre la prescripción de un tratamiento eficaz para la osteoporosis. Debido a que los médicos realizan la prescripción, la asignación aleatoria se lleva a cabo a nivel de médico y los pacientes se anidan dentro de las agrupaciones de los médicos. Si un médico se asigna al azar al agrupamiento de control, pero algunos de sus pacientes se exponen de forma accidental a la intervención educativa, esta contaminación podría afectar al abordaje de sus otros pacientes en el grupo de control del estudio y afectar negativamente a la validez interna de los resultados. Para reducir el riesgo de sesgo de reclutamiento, los participantes o los reclutadores de participantes deben ser ciegos en cuanto a la asignación de las agrupaciones en el momento de la inscripción[58], o la asignación aleatoria de las agrupaciones puede producirse después de la inscripción de los grupos. Los abordajes estándar para el cálculo del tamaño de la muestra darían una subestimación. Para tener en cuenta la falta de independencia entre los individuos dentro de la misma agrupación, deben considerarse el tamaño promedio de la agrupación y el grado de correlación dentro de las agrupaciones, ha de incluirse el «efecto del diseño» (factor de inflación) en los cálculos del tamaño de la muestra y harán falta más pacientes en un diseño de este tipo[49]. La potencia se ve más afectada por el número de agrupaciones que por su tamaño[59]. Además, los abordajes analíticos deben tener en cuenta la unidad de análisis (la agrupación)[59], como los modelos lineales mixtos, el modelado lineal jerárquico y las ecuaciones de estimación generalizadas.

Investigación de la eficacia comparativa e investigación de resultados centrada en el paciente

Aunque todos los diseños de estudios anteriormente mencionados cumplen una función en la promoción de la investigación médica, su objetivo final es el siguiente: generar nuevas evidencias acerca de la eficacia en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

condiciones reales o ideales de los tratamientos para la toma de decisiones médicas informadas por parte de los distintos interesados (es decir, médicos, pacientes y cuidadores), reducir los costes sanitarios y mejorar los resultados. La investigación de la eficacia comparativa (IEC) genera datos sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos en la práctica real con el objetivo de determinar qué tratamiento es mejor para grupos concretos de personas con ciertas enfermedades y mejorar así la calidad de los tratamientos y los resultados[60]. Pueden realizarse revisiones sistemáticas y metaanálisis, en los que se recopilan todos los resultados de los estudios existentes y se evalúan los beneficios y los riesgos de los tratamientos en diferentes poblaciones. Como alternativa, pueden realizarse nuevos estudios para analizar la eficacia de los tratamientos, que comprendan sus beneficios, sus efectos secundarios y el coste en comparación con otros tratamientos disponibles para un resultado determinado en una población específica. El Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization del Institute of Medicine (IOM) seleccionó 100 temas de salud que requieren la IEC, entre ellos la artrosis (trastornos musculoesqueléticos) y la AR y la artritis psoriásica (trastornos del sistema inmunitario, el tejido conjuntivo y las articulaciones), teniendo en cuenta las aportaciones de las partes interesadas públicas y privadas[60]. Para obtener más información sobre las prioridades nacionales de las IEC, se pueden consultar las Initial National Priorities on Comparative Effectiveness Research del IOM, disponibles en la página web de la National Academies Press (www.nap.edu).

Una variante más reciente de IEC es la investigación de resultados centrados en el paciente (IRCP), que se impulsó en EE. UU. en 2010 mediante la creación del Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente (PCORI). La IRCP insiste en la importancia de las preguntas de investigación dirigidas a los pacientes y fomenta su intervención como parte activa en el proceso de investigación, no simplemente como participantes en la investigación. Uno de los objetivos principales del PCORI es aprovechar la potencia de los sistemas de datos regionales y nacionales derivados de las HCE, así como los datos orientados al paciente de 20 registros de pacientes, mediante la creación de una infraestructura de IEC nacional llamada *PCORnet*[61].

Resultados notificados por el paciente

En la IRCP es fundamental medir los resultados más importantes para los pacientes. Los esfuerzos internacionales, apoyados y avalados por organizaciones como el United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y el German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)[62], han promocionado la participación de los pacientes para definir y mejorar la calidad de los criterios del cuidado para enfermedades específicas, y se han producido grandes avances en reumatología en torno a los RNP (se analizan en el cap. 33). Tanto los RNP más antiguos (como el Health Assessment Questionnaire [HAQ]) como otros más nuevos (como el Routine Assessment of Patient Index Data 3 [RAPID 3]) son fundamentales para el estudio de muchos estados patológicos. En cuanto a los RNP todavía más recientes, el campo se está desplazando hacia las pruebas adaptadas informatizadas (PAI), que utilizan la teoría de respuesta a la pregunta (TRP)[63]. El principio de esta nueva forma de RNP es el uso de la respuesta a una pregunta inicial para guiar la siguiente pregunta. Por ejemplo, a un paciente que puede correr 1,5 km no se le pregunta sobre su capacidad para recorrer dos manzanas, sino que se le asignan preguntas de la encuesta seleccionadas en función de su nivel de rendimiento. Los datos normativos poblacionales están creciendo debido a estos abordajes, y una iniciativa llamada *Patient-Reported Outcomes Information System* (PROMIS)[64] ha conseguido el reconocimiento internacional como una medida novedosa de los RNP. El sistema PROMIS ha contado con el respaldo del NIH, ha sido evaluado y perfeccionado por numerosos investigadores y no es específico de ninguna enfermedad, por lo que permite realizar comparaciones entre distintas enfermedades. El sistema PROMIS engloba múltiples dominios integrales de salud que se ven afectados por las enfermedades crónicas (p. ej., el dolor y su efecto en la actividad, la fatiga y la participación en funciones sociales), y las puntuaciones se han normalizado, tomando como referencia la población general. Se ha evaluado el rendimiento de numerosos instrumentos PROMIS y se ha observado un grado aceptable de validez en poblaciones con enfermedades reumáticas[65,66], lo que permite ahorrar tiempo en comparación con las medidas de RNP preexistentes[67].

Biosensores en la investigación clínica

Los avances tecnológicos han permitido que los resultados de los pacientes puedan incluir en la actualidad datos biológicos registrados mediante dispositivos «ponibles». Los dispositivos popularizados por empresas de productos de consumo (p. ej., Fitbit, de Apple) han adquirido una importancia considerable en la investigación médica y también han hallado un punto de apoyo en los estudios de pacientes con enfermedades reumáticas, en los que la medición regular de la función física, como el número de pasos y otras medidas de movilidad, el gasto energético, la actividad y el sueño nocturno, pueden proporcionar unas valiosas medidas indirectas de la función. No solo permiten registrar pasivamente la actividad sin necesidad de que los pacientes tengan que cumplimentar cuestionarios una y otra vez, sino que también se correlacionan con las determinaciones clínicas (p. ej., reagudización de la artritis)[68-70] y tal vez incluso puedan predecir futuros acontecimientos relacionados con la salud, lo que ofrece una oportunidad sin precedentes de respaldar la investigación médica y mejorar la asistencia. La transmisión de datos procedentes de estos dispositivos a menudo está disponible con una precisión de 1 min de resolución o incluso mayor. Las limitaciones de estos dispositivos son: necesidad habitual de vinculación a plataformas informáticas portátiles (p. ej., aplicaciones de *smartphone,* sobre todo de terceros); los algoritmos utilizados por el algoritmo están patentados (p. ej., fórmulas matemáticas para analizar las actividades [p. ej., sueño]; las dificultades inherentes a la motivación de los pacientes para seguir utilizando estos dispositivos como parte de un estudio de investigación o registro[71], y la interpretación de los datos transmitidos para obtener un resultado médico a partir de ellos. Estos problemas hacen que el campo de los dispositivos ponibles y los biosensores sea un nuevo dominio prometedor para los métodos de investigación, aunque todavía plantea dificultades.

Sesgos en el diseño del estudio

Los errores de un estudio pueden ser aleatorios (por azar) o sistemáticos (sesgo). Los sesgos pueden deberse a errores en la selección de los participantes, errores en la medición de una variable o confusión. Pueden dar lugar a conclusiones erróneas sobre la asociación entre una exposición y la enfermedad.

Sesgo de selección

Los métodos utilizados para seleccionar a los participantes o los factores relacionados con la participación en el estudio pueden dar lugar a una asociación entre la exposición y la enfermedad diferente entre los participantes y los no participantes. El sesgo de selección puede producirse en cualquier diseño, pero sobre todo en los estudios retrospectivos de casos y controles, en los que la exposición y el resultado se producen antes de la selección de los participantes. La participación diferencial puede producirse en los estudios de cohortes o en los estudios clínicos con pérdidas de seguimiento, sobre todo si los participantes abandonan el estudio por razones relacionadas con la exposición o la enfermedad.

Sesgos de información y de recuerdo

Pueden producirse errores en la medición o la recogida de información. Si se mide una variable categóricamente, la información sobre un participante puede introducirse en la categoría incorrecta o clasificarse erróneamente. La clasificación errónea no diferencial de una exposición se produce cuando la clasificación errónea no está relacionada con la presencia de la enfermedad[1]. La clasificación errónea es diferencial si

la exposición se diferencia por el estado de la enfermedad[1]. Del mismo modo, la clasificación errónea de una enfermedad es no diferencial si no difiere según el estado de exposición; y diferencial si varía según el estado de exposición. La clasificación errónea no diferencial sesga una asociación entre la exposición y la enfermedad hacia el valor nulo, excepto si la asociación es la nula. La clasificación errónea diferencial puede sesgar la asociación en cualquier dirección.

En los estudios de casos y controles, los casos pueden tener un recuerdo diferente de sus antecedentes de exposición que los controles. Esta diferencia en el recuerdo puede introducir un sesgo que exagera la asociación entre exposición y enfermedad. El sesgo de memoria es una clasificación errónea diferencial porque la exposición se clasifica erróneamente de forma diferente entre los casos y los controles[1]. Por ejemplo, las mujeres que tienen un hijo con un defecto congénito pueden presentar una probabilidad muy distinta de recordar los medicamentos que tomaron durante el embarazo y otras exposiciones potencialmente dañinas. Los métodos para reducir el sesgo de memoria comprenden preguntas de estructuración para mejorar el recuerdo en ambos grupos, la selección de un grupo de control con más probabilidades de recordar los antecedentes de la exposición o el uso de otra información además de las entrevistas simultáneas, como las historias clínicas[1].

Sesgo de colisión en la estratificación

Una variable se considera de colisión cuando presenta una relación causal con otras dos variables. En los diagramas de causalidad, las flechas que parten de las dos variables apuntan hacia la variable de colisión, que se diferencia de un factor de confusión en que ambas flechas apuntan hacia fuera de la variable de confusión. Por tanto, se pueden generar asociaciones falsas mediante un condicionamiento inadecuado sobre una variable de colisión durante el análisis estadístico, la estratificación o la selección de una muestra. Un ejemplo notorio es el condicionamiento sobre una artrosis radiográfica inicial preexistente en un estudio observacional acerca de la asociación entre obesidad y progresión de la artrosis radiográfica. En este ejemplo, existe un factor genético que aumenta el riesgo de artrosis radiográfica tanto incidente como progresiva, pero no es un factor de confusión porque no se asocia a la obesidad antes de la aparición de la artrosis radiográfica[72]. La artrosis radiográfica inicial preexistente probablemente se deba tanto a la obesidad como al factor genético; por tanto, es una variable de colisión. Al limitar la población de estudio a sujetos con artrosis radiográfica inicial preexistente (acontecimiento índice), se introduce un sesgo de acontecimiento índice, que genera una relación errónea entre la obesidad y el factor genético, a pesar de que ambos no estén relacionados. Esto da lugar a una estimación sesgada de la obesidad y la progresión de la artrosis radiográfica, posiblemente hacia el valor cero. Otro ejemplo es la falsa asociación inversa entre tabaquismo y progresión de la AR que se observa cuando la población de estudio se limita a sujetos con AR inicial (sesgo de acontecimiento índice)[73]. Los factores de riesgo desconocidos o no medidos (FRDNM) no se asocian al tabaquismo antes de la AR incidente; por tanto, no son factores de confusión. Sin embargo, si se limita el análisis a los sujetos con AR, se crea una relación falsa entre el tabaquismo y los FRDNM. Si el tabaquismo parece mostrar una correlación inversa con los FRDNM en los análisis, la estimación de la asociación entre tabaquismo y progresión de la AR se dirigirá hacia el valor cero o hacia un valor negativo (fig. 34.3). Algunas estrategias para reducir este sesgo consisten en considerar detenidamente, mediante diagramas de causalidad, la secuencia temporal de todas las variables relacionadas con una pregunta de investigación específica, utilizar exposiciones incidentes en lugar de prevalentes y analizar el empeoramiento de la enfermedad en toda la muestra en vez de la progresión en una muestra limitada a los pacientes que presentan la enfermedad en el momento inicial[72,73].

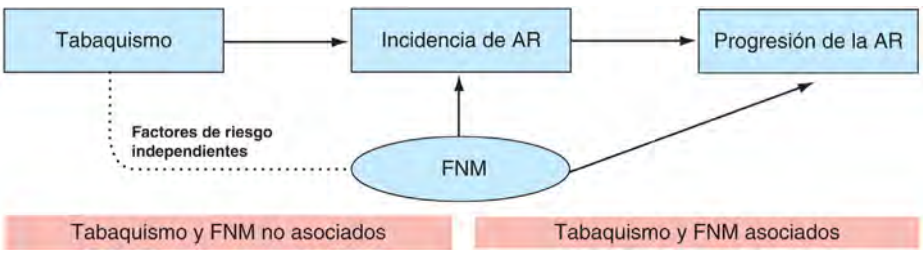
Confusión

Se produce cuando hay una «mezcla de efectos» entre la exposición, el resultado y un tercer factor[74]. Específicamente, una variable de confusión es un factor de riesgo de la enfermedad o del desenlace; se asocia a la exposición principal y no es un paso intermedio en la vía causal de la exposición a la enfermedad[13]. Por ejemplo, cuando se analiza la desigualdad de la longitud de las piernas como un factor de riesgo para la artrosis de las extremidades inferiores en un estudio de cohortes, una variable de confusión podría ser una lesión de la extremidad inferior. La lesión es un factor de riesgo para la artrosis; se asocia a la desigualdad de la longitud de las piernas (es decir, una lesión grave en una extremidad inferior puede ocasionar su acortamiento) y precede tanto a la artrosis como a la desigualdad de la longitud de las piernas. Los métodos utilizados para controlar la confusión comprenden la estratificación de los datos por la variable de confusión o la inclusión de la variable como una covariable en modelos estadísticos de múltiples variables. La correspondencia puede reducir la confusión en los estudios de casos y controles. En los estudios experimentales, la asignación aleatoria es una estrategia para reducir la confusión y cabría esperar que permitiera equilibrar el factor de confusión en muestras grandes.

El grado de confusión es una consideración importante para decidir si esta debe controlarse en los análisis[13]. Si la estimación de una asociación cambia mínimamente después de ajustar por una variable de confusión potencial (p. ej., >10%, OR no ajustado = 2,62, OR ajustado = 2,58), puede no ser necesaria la inclusión de la variable como una covariable en un modelo de múltiples variables. Sin embargo, si la estimación cambia mucho (p. ej., OR no ajustado = 2,62, OR ajustado = 1,05), deben utilizarse métodos para controlar la confusión para reducir el sesgo en la asociación. No obstante, la observación de que el ajuste de una covariable da lugar a una diferencia significativa en una estimación del efecto como el OR no garantiza necesariamente que se trate de un factor de confusión; por lo general, es preciso recurrir a expertos en la materia para fundamentar esta conclusión.

Confusión por indicación y canalización en estudios observacionales de tratamientos

En estudios observacionales de tratamientos, la administración del tratamiento no es aleatoria, y el motivo del tratamiento puede obedecer al riesgo del desenlace[75,76]. Debido a que los perfiles de riesgo entre



● **Fig. 34.3** Diagrama de la relación temporal y causal entre el tabaquismo y los factores no medidos en la artritis reumatoide (AR). *FNM,* factores no medidos. (Adaptado con autorización de Springer Nature: Nature Reviews Rheumatology. Choi, H. et al. *Nat Rev Rheumatol* 10[7]:403–412, 2014.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los grupos tratados y de comparación pueden diferir, los resultados pueden estar sesgados. La canalización se produce en los estudios observacionales cuando se prescriben (es decir, *se canalizan*) fármacos a los pacientes de manera diferente según las características del pronóstico (p. ej., actividad de la enfermedad) o la gravedad de la enfermedad[77]. La canalización puede hacer que los resultados del estudio relacionados con un fármaco parezcan mejores o peores de lo que realmente son, atribuyendo al fármaco incorrectamente beneficios para la salud o efectos adversos. La confusión por indicación es un tipo de sesgo de canalización que se produce cuando la indicación para la que se prescribe un fármaco (exposición al fármaco) es un factor de riesgo independiente para el resultado[75,76]. Por ejemplo, en la AR ha habido una considerable controversia sobre la función de los glucocorticoides a dosis bajas y su asociación con resultados adversos, como infecciones y enfermedades cardiovasculares. Está claro que hay una confusión considerable por indicación o gravedad en torno al uso de glucocorticoides, por lo que es más probable que se prescriban glucocorticoides a los pacientes con AR más activa/grave. Estos mismos pacientes, a su vez, también son el grupo más propenso a experimentar un resultado adverso que puede no ser totalmente atribuible a los glucocorticoides a dosis bajas, sino a la gravedad de la enfermedad subyacente[78].

Métodos analíticos para abordar la confusión por indicación

Los métodos disponibles para controlar la confusión por indicación en los estudios observacionales comprenden las puntuaciones de propensión, las variables instrumentales (VI) y los modelos estructurales marginales (MEM). Por medio del contraste con modelos multivariantes tradicionales, en los que las covariables se ajustan en función de su influencia sobre un resultado, se obtiene una puntuación de propensión, que es la probabilidad de que un participante reciba un tratamiento (exposición)[79]. En un EAC, la puntuación de la propensión de cada participante debería ser 0,5 si la asignación se determinara lanzando una moneda. En los estudios observacionales, no se conoce la puntuación de la propensión, y se estima en función de características de los participantes, medidas característicamente al inicio y utilizando información previa. Por lo general no se utiliza la información recogida después de haber iniciado el tratamiento, ya que es probable que estos «efectos en sentido descendente» puedan haberse visto influidos por el tratamiento, por lo que no sería adecuado realizar un ajuste en función de ellos, ya que se encuentran en la vía causal. La puntuación de propensión puede utilizarse de manera analítica de diferentes formas para ayudar a equilibrar los grupos de comparación para que sean análogos. Los métodos que utilizan puntuaciones de propensión para controlar el sesgo son el emparejamiento (en proporción 1:1 o en una proporción 1:n variable), la ponderación (p. ej., ponderación de la probabilidad inversa del tratamiento) y la estratificación (p. ej., quintiles o deciles). Al tener en cuenta los estratos creados en función de la puntuación de propensión, el estudio observacional se asemeja a un estudio de bloques aleatorizado, en el que cada bloque representa a un grupo de participantes con la misma probabilidad de recibir el tratamiento. Sin embargo, a pesar del uso cada vez más extendido de las puntuaciones de propensión en las publicaciones médicas, solo permiten equilibrar los factores de confusión medidos. A diferencia de la aleatorización, las puntuaciones de propensión no garantizan que los factores de confusión no medidos estén equilibrados. Se ha propuesto, con el debido apoyo empírico, que el uso de un conjunto de datos «de alta dimensión», como los que podrían encontrarse en extensas fuentes de datos administrativos de seguros médicos o de HCE, podría servir como medida indirecta de los factores de confusión no medidos y controlaría la confusión mejor que al seleccionar las covariables en función exclusivamente de la experiencia en el tema[80]. Tanto las simulaciones como la evidencia empírica indican que las puntuaciones de propensión de alta dimensión pueden lograr un mejor control de la confusión que las puntuaciones de propensión tradicionales en determinados contextos; no obstante, no siempre es así[81].

El uso de VI es otro abordaje para controlar la confusión por indicación. El objetivo general es seleccionar un factor o instrumento que se asocie estrechamente al tratamiento pero no tenga ninguna otra asociación independiente con el resultado o con los posibles factores de confusión (covariables). En las publicaciones médicas se han utilizado diversos instrumentos, como la distancia en coche hasta un recurso necesario, la disponibilidad de un tipo particular de servicio médico en una población o la predilección del médico por determinados tipos de tratamientos, con independencia de las características del paciente. Al usar este instrumento como «sustituto» de la variable de exposición principal, se puede controlar mejor la confusión y reducir los sesgos introducidos. Un ejemplo en reumatología es un estudio observacional de la asociación de los AINE selectivos de la ciclooxigenasa (COX) 2 (también conocidos como *coxibs*) con la hemorragia gastrointestinal (GI)[82]. En este estudio, la receta más reciente de AINE prescrita por un médico determinado (sea un AINE selectivo tradicional o un coxib) para un paciente previo se utilizó como instrumento para ajustar los factores de confusión por indicación asociados a la elección preferente de los coxibs para los pacientes con mayor riesgo de hemorragia GI. Debido a que los métodos de VI utilizan una estrategia en dos etapas para realizar la estimación, la precisión de la estimación (es decir, la amplitud de los intervalos de confianza) es por lo general menor que cuando se utilizan los métodos tradicionales. Por este motivo, los análisis de VI no se utilizan para los análisis principales, sino para los secundarios o confirmatorios. Por último, un método aún más reciente son los MEM con ponderación de probabilidad inversa, que proporcionan un sistema analítico sofisticado y abordan parcialmente los problemas de la confusión variable con el tiempo. A pesar de que los MEM se han utilizado en estudios anteriores para evaluar los efectos de la exposición a productos biológicos y a glucocorticoides sobre la mortalidad y otros resultados, la necesidad de utilizar un programa estadístico más complicado y las dificultades asociadas a la interpretación de los resultados podrían obstaculizar el uso de este método para el análisis rutinario[83,84].

Modificación de la medida del efecto

Dos factores se consideran independientes si la combinación de sus efectos es igual a sus efectos conjuntos. Si el efecto de un factor depende del efecto de otro, existe una modificación de la medida del efecto. Este concepto también se conoce como *interacción estadística.* El examen de la modificación de la medida del efecto permite a los investigadores estudiar si la asociación entre la exposición y la enfermedad difiere entre los subgrupos. Por ejemplo, en un estudio[85] se observó una estrecha asociación entre los antecedentes de consumo de tabaco y la AR en los hombres (OR, 2,0; IC del 95%, 1,2-3,2), pero no en las mujeres (OR, 0,9; IC del 95%, 0,6-1,3). Tras una exploración más exhaustiva, esta asociación solo se observó en los hombres con AR y factor reumatoide positivo. Si no se considera la modificación de la medida del efecto, los resultados podrían estar sesgados o podrían pasarse por alto grupos importantes para las intervenciones dirigidas.

Cribado

Es una importante estrategia de salud pública para reducir la morbilidad y la mortalidad[74]. Las pruebas de cribado determinan si es probable o improbable que una persona asintomática desarrolle una enfermedad. Esto difiere de las pruebas de diagnóstico, que determinan si una persona con signos o síntomas de una enfermedad realmente la tiene. Si una prueba de cribado indica una alta probabilidad de enfermedad, puede realizarse una evaluación diagnóstica más completa para confirmar su presencia. Aunque no es aplicable a todas las enfermedades, se considera que el tratamiento es más eficaz cuando la enfermedad se detecta precozmente y la persona es asintomática que cuando la enfermedad se detecta más tarde, ya con síntomas de enfermedad avanzada[74]. Para determinar la validez de una prueba de cribado o de diagnóstico, debe

TABLA 34.3 Distribución hipotética de los pacientes según la enfermedad y los resultados de la prueba

	Enfermedad	Sin enfermedad	Total
Prueba positiva	37	4	41
Prueba negativa	6	62	68
Total	43	66	109

establecerse su sensibilidad o su especificidad. Con frecuencia, una nueva prueba puede compararse con un «patrón de referencia» de la definición de una enfermedad, aunque es posible que este patrón no abarque todos los signos y síntomas de esa enfermedad.

Sensibilidad

Es la probabilidad de que una prueba clasifique correctamente un caso entre los que presentan la enfermedad. Se expresa como una proporción entre el número de casos identificados por la prueba y el número total de personas con la enfermedad. En el cribado, la sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a una persona como un caso preclínico detectable. Por ejemplo, si el resultado de una prueba es positivo correctamente en 37 de 43 personas con la enfermedad, la sensibilidad de la prueba es del 86% (tabla 34.3).

Especificidad

Es la probabilidad de que una prueba clasifique correctamente un no caso. Se expresa como la proporción entre el número de personas sin la enfermedad identificadas por la prueba como negativas y el número total de personas sin la enfermedad. Si el resultado de una prueba es negativo correctamente para 62 de 66 personas sin la enfermedad, la especificidad de la prueba es del 94% (v. tabla 34.3).

Valor predictivo

Se utiliza para interpretar los resultados de una prueba analizando la clasificación correcta de los individuos según el resultado de dicha prueba. Esta medida es útil porque puede ser difícil saber si una persona es verdaderamente un caso o no lo es (para determinar la sensibilidad o especificidad), pero el resultado positivo o negativo de una prueba sí se conoce. El valor predictivo positivo es una proporción entre el número de casos verdaderos identificados entre todos los individuos con resultados positivos de la prueba. Por ejemplo, si 37 personas realmente tienen la enfermedad de entre 41 con un resultado positivo, el valor predictivo positivo es del 90% (v. tabla 34.3). Un valor predictivo negativo es la proporción de individuos que corresponden a no casos identificados entre todos aquellos con resultados negativos de la prueba. Si 62 personas realmente no tienen la enfermedad de las 68 con un resultado negativo de la prueba, el valor predictivo negativo es del 94% (v. tabla 34.3). A diferencia de la sensibilidad y la especificidad de una prueba, que por lo general se consideran independientes de la prevalencia de la enfermedad en la población, los valores predictivos positivo y negativo de una prueba de cribado dependen de la prevalencia en la población. Una enfermedad con una prevalencia baja hará que incluso una prueba con una elevada especificidad tenga un valor predictivo positivo bajo. Por ejemplo, si la prevalencia de espondilitis anquilosante (EA) no diagnosticada en una población es del 0,5% (5 por cada 1.000), incluso una prueba razonablemente sensible y específica como el HLA B27+ (que es positiva en el 90% de los pacientes con EA y negativa en aproximadamente el 93% de las personas que no tienen EA) daría lugar a un valor predictivo positivo de tan solo el 6%.

Conclusión

Los métodos epidemiológicos pueden utilizarse para medir la frecuencia o el desarrollo de la enfermedad o la aparición de un desenlace y evaluar los factores de riesgo o protectores que afectan a la aparición de la enfermedad. La elección del diseño del estudio depende de múltiples factores, como la pregunta de investigación, la enfermedad en estudio, la disponibilidad de poblaciones de estudio adecuadas y los recursos disponibles. Cada diseño tiene sus ventajas e inconvenientes, y el estudio clínico se considera el más riguroso.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Rothman K: *Epidemiology: an introduction*, New York, 2002, Oxford University Press, Inc.
2. Bradford Hill A: The environment and disease: association or causation ? *Proc R Soc Med* 58:295-300, 1965.
3. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al: Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1692-1699, 2017.
4. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al: Clinical and patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis (PSA) by body surface area affected by psoriasis: results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry, *J Rheumatol* 44:1151-1158, 2017.
5. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al: Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), *J Drugs Dermatol* 14:706-714, 2015.
6. Yazdany J, Bansback N, Clowse M, et al: Rheumatology informatics system for effectiveness: a national informatics-enabled registry for quality improvement, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1866-1873, 2016.
7. Agiro A, Chen X, Eshete B, et al: Data linkages between patient-powered research networks and health plans: a foundation for collaborative research, *J Am Med Inform Assoc*, 2019.
8. Curtis JR, Chen L, Bharat A, et al: Linkage of a de-identified United States rheumatoid arthritis registry with administrative data to facilitate comparative effectiveness research, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:1790-1798, 2014.
9. Li X, Fireman BH, Curtis JR, et al: Validity of privacy-protecting analytical methods that use only aggregate-level information to conduct multivariable-adjusted analysis in distributed data networks, *Am J Epidemiol* 188:709-723, 2019.
10. Hennekens CH, Buring JE: *Epidemiology in medicine*, Boston-Toronto, 1987, Little Brown and Company.
11. Hulley S, Cummings S: *Designing clinical research*, Philadelphia, 1988, Lippincott Williams & Wilkins.
12. Koepsell T, Weiss N: *Epidemiologic methods: studying the occurrence of illness*, New York, 2003, Oxford University Press.
13. Rothman K, Greenland S: *Modern epidemiology*, Philadelphia, 1998, Lippincott Williams & Wilkins.
14. Rothman K: *Modern epidemiology*, Boston/Toronto, 1986, Little Brown and Company.
15. Ji X, Small DS, Leonard CE, et al: The Trend-in-trend research design for causal inference, *Epidemiology (CambridgeMass)* 28:529-536, 2017.
16. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al: Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94, *J Rheumatol* 33:2271-2279, 2006.
17. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al: Smoking and use of hair treatments in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 28:2653-2656, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

18. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 40:728-733, 1997.
19. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, et al: Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project, *J Rheumatol* 34:172-180, 2007.
20. Ganna A, Reilly M, de Faire U, et al: Risk prediction measures for case-cohort and nested case-control designs: an application to cardiovascular disease, *Am J Epidemiol* 175:715-724, 2012.
21. Consiglio GP, Burden AM, Maclure M, et al: Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22:1146-1153, 2013.
22. Petersen I, Douglas I, Whitaker H: Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs, *BMJ* 354:i4515, 2016.
23. Suissa S: The case-time-control design: further assumptions and conditions, *Epidemiology* 9:441-445, 1998.
24. Yun H, Xie F, Beyl RN, et al: Risk of hypersensitivity to biologic agents among medicare patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1526-1534, 2017.
25. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al: The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial, *Arthritis Rheum* 58:3183-3191, 2008.
26. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis, *N Engl J Med* 354:795-808, 2006.
27. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al: Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT, *Ann Rheum Dis* 69:1459-1464, 2010.
28. The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT): *J Pain Palliat Care Pharmacother* 22:39-43, 2008.
29. Messier SP, Legault C, Mihalko S, et al: The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: design and rationale, *BMC Musculoskelet Disord* 10:93, 2009.
30. Rene J, Weinberger M, Mazzuca SA, et al: Reduction of joint pain in patients with knee osteoarthritis who have received monthly telephone calls from lay personnel and whose medical treatment regimens have remained stable, *Arthritis Rheum* 35:511-515, 1992.
31. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B: Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses >/ = 15 mg may be overcome with subcutaneous administration, *Ann Rheum Dis* 73:1549-1551, 2014.
32. Trudeau J, Van Inwegen R, Eaton T, et al: Assessment of pain and activity using an electronic pain diary and actigraphy device in a randomized, placebo-controlled crossover trial of celecoxib in osteoarthritis of the knee, *Pain Pract* 15:247-255, 2015.
33. Gabler NB, Duan N, Vohra S, et al: N-of-1 trials in the medical literature: a systematic review, *Med Care* 49:761-768, 2011.
34. Wegman ACM, van der Windt DAWM, de Haan M, et al: Switching from NSAIDs to paracetamol: a series of n of 1 trials for individual patients with osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 62:1156-1161, 2003.
35. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial, *Arthritis Rheum* 54:1063-1074, 2006.
36. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, et al: Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review, *Osteoarthritis Cartilage* 19:550-556, 2011.
37. Brandt KD, Mazzuca SA, Conrozier T, et al: Which is the best radiographic protocol for a clinical trial of a structure modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *J Rheumatol* 29:1308-1320, 2002.
38. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, et al: Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group, *Osteoarthritis Cartilage* 19:606-610, 2011.
39. Allen KD, Bosworth HB, Chatterjee R, et al: Clinic variation in recruitment metrics, patient characteristics and treatment use in a randomized clinical trial of osteoarthritis management, *BMC Musculoskelet Disord* 15:413, 2014.
40. U.S. Department of Health and Human Services (HHS): Federal policy for the protection of human subjects: six month delay of the general compliance date of revisions while allowing the use of three burden-reducing provisions during the delay period: *Federal Register* 83(118):28497-28520, 2018.
41. Curtis JR, Larson JC, Delzell E, et al: Placebo adherence, clinical outcomes, and mortality in the Women's Health initiative randomized hormone therapy trials, *Medical Care* 49:427-435, 2011.
42. Mark SD, Robins JM: A method for the analysis of randomized trials with compliance information: an application to the Multiple Risk Factor Intervention Trial, *Control Clin Trials* 14:79-97, 1993.
43. Brandt KD, Mazzuca SA: Lessons learned from nine clinical trials of disease-modifying osteoarthritis drugs, *Arthritis Rheum* 52:3349-3359, 2005.
44. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al: Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial, *Arthritis Rheum* 52:2015-2025, 2005.
45. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al: Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement, *JAMA* 295:1152-1160, 2006.
46. Snapinn SM: Noninferiority trials, *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 1:19-21, 2000.
47. D'Agostino RB Sr, Massaro JM, Sullivan LM: Non-inferiority trials: design concepts and issues—the encounters of academic consultants in statistics, *Stat Med* 22:169-186, 2003.
48. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study, *Arthritis Rheum* 65:28-38, 2013.
49. Friedman L, Furberg C: *Fundamentals of clinical trials*, New York, 2010, Springer.
50. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al: A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers, *J Clin Epidemiol* 62:464-475, 2009.
51. Foster NE, Healey EL, Holden MA, et al: A multicentre, pragmatic, parallel group, randomised controlled trial to compare the clinical and cost-effectiveness of three physiotherapy-led exercise interventions for knee osteoarthritis in older adults: the BEEP trial protocol (ISRCTN: 93634563), *BMC Musculoskelet Disord* 15:254, 2014.
52. Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA, et al: Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities, *Trials* 13:145, 2012.
53. Lei H, Nahum-Shani I, Lynch K, et al: A "SMART" design for building individualized treatment sequences, *Annu Rev Clin Psychol* 8:21-48, 2012.
54. Collins LM, Murphy SA, Strecher V: The multiphase optimization strategy (MOST) and the sequential multiple assignment randomized trial (SMART): new methods for more potent eHealth interventions, *Am J Prev Med* 32:S112-S118, 2007.
55. Karp JF, Dew MA, Wahed AS, et al: Challenges and solutions for depression prevention research: methodology for a depression prevention trial for older adults with knee arthritis and emotional distress, *Am J Geriatr Psychiatry* 24:433-443, 2016.
56. Hutton JL: Are distinctive ethical principles required for cluster randomized controlled trials? *Stat Med* 20:473-488, 2001.
57. Harrold LR, Reed GW, John A, et al: Cluster-randomized trial of a behavioral intervention to incorporate a treat-to-target approach to care of us patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:379-387, 2018.
58. Allen KD, Bosworth HB, Brock DS, et al: Patient and provider interventions for managing osteoarthritis in primary care: protocols for two randomized controlled trials, *BMC Musculoskelet Disord* 13:60, 2012.
59. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, et al: Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials, *BMJ* 345:e5661, 2012.
60. Medicine Io: *Initial national priorities for comparative effectiveness research*, Washington, DC, 2009, The National Academies Press.
61. Collins FS, Hudson KL, Briggs JP, et al: PCORnet: turning a dream into reality, *J Am Med Inform Assoc* 21:576-577, 2014.

62. Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG: Patient reported outcomes: looking beyond the label claim, *Health Qual Life Outcomes* 8:89, 2010.
63. Jette AM, McDonough CM, Ni P, et al: A functional difficulty and functional pain instrument for hip and knee osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R107-R, 2009.
64. Cella D, Riley W, Stone A, et al: The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008, *J Clin Epidemiol* 63:1179-1194, 2010.
65. Bingham Iii CO, Gutierrez AK, Butanis A, et al: PROMIS Fatigue short forms are reliable and valid in adults with rheumatoid arthritis, *J Patient Rep Outcomes* 3:14, 2019.
66. Katz P, Pedro S, Michaud K: Performance of the patient-reported outcomes measurement information system 29-item profile in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, and systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1312-1321, 2017.
67. Yun H, Nowell WB, Curtis D, et al. Assessing RA Disease Activity with PROMIS Measures using Digital Technology. *Arthritis Care Res*; 0.
68. Jacquemin C, Molto A, Servy H, et al: Flares assessed weekly in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis and relationship with physical activity measured using a connected activity tracker: a 3-month study, *RMD Open* 3:e000434, 2017.
69. Jacquemin C, Servy H, Molto A, et al: Physical activity assessment using an activity tracker in patients with rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: prospective observational study, *JMIR Mhealth Uhealth* 6:e1, 2018.
70. Gossec L, Guyard F, Leroy D, et al: Detection of flares by decrease in physical activity, collected using wearable activity trackers, in rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: an application of Machine-Learning analyses in rheumatology, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018.
71. Nowell WB, Curtis D, Thai M, et al: Digital interventions to build a patient registry for rheumatology research, *Rheum Dis Clin North Am* 45:173-186, 2019.
72. Zhang Y, Niu J, Felson DT, et al: Methodologic challenges in studying risk factors for progression of knee osteoarthritis, *Arthritis Care Res* 62:1527-1532, 2010.
73. Choi HK, Nguyen US, Niu J, et al: Selection bias in rheumatic disease research, *Nat Rev Rheumatol* 10:403-412, 2014.
74. Aschengrau A III: *GRS: essentials of epidemiology in public health*, Sudbury, MA, 2008, Jones and Bartlett Publishers.
75. Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, et al: Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics, *Am J Ther* 9:199-205, 2002.
76. Salas M, Hotman A, Stricker BH: Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology, *Am J Epidemiol* 149:981-983, 1999.
77. Blais L, Ernst P, Suissa S: Confounding by indication and channeling over time: the risks of beta 2-agonists, *Am J Epidemiol* 144:1161-1169, 1996.
78. van Sijl AM, Boers M, Voskuyl AE, et al: Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study, *PloS One* 9, 2014, e87965-e.
79. Austin PC: An Introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies, *Multivariate Behav Res* 46:399-424, 2011.
80. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, et al: High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data, *Epidemiology* 20:512-522, 2009.
81. Guertin JR, Rahme E, Dormuth CR, et al: Head to head comparison of the propensity score and the high-dimensional propensity score matching methods, *BMC Med Res Methodol* 16:22, 2016.
82. Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, et al: Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable, *Epidemiology* 17:268-275, 2006.
83. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, et al: Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor-alpha-directed therapy for inflammatory bowel disease, *Am J Gastroenterol* 113:405-417, 2018.
84. Robins JM, Hernan MA, Brumback B: Marginal structural models and causal inference in epidemiology, *Epidemiology* 11:550-560, 2000.
85. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P: Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 5:R158-R162, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35

Impacto económico de la artritis y las enfermedades reumáticas

LOUISE B. MURPHY

PUNTOS CLAVE

- En enfermedades con unas tasas de mortalidad bajas, como la artritis y las enfermedades reumáticas, las estimaciones del coste de la enfermedad (CDE) proporcionan evidencias de su influencia en la calidad de vida.
- El CDE se describe mediante costes directos e indirectos; los directos son los gastos médicos, mientras que los indirectos corresponden a la pérdida de ganancias y otras medidas de pérdida de productividad.
- En las dos últimas décadas han tenido lugar varios acontecimientos que han influido en los costes médicos y las pérdidas de ganancias, como la introducción de los fármacos biológicos, el mayor número de prótesis articulares implantadas, el envejecimiento de la población y el correspondiente aumento del número de adultos con artritis y otras enfermedades reumáticas.
- El uso creciente de fármacos biológicos para la artritis reumatoide (AR) ha llevado a un aumento rápido de los costes directos asociados a este trastorno; los costes de estos fármacos por sí mismos superan los costes directos e indirectos totales de la AR durante la época anterior a la aparición de los biológicos.
- En 2013 los costes nacionales totales directos e indirectos por cualquier causa para la artritis fueron de 609.800 millones de dólares, lo que equivale a casi el 4% del producto interior bruto (PIB) de EE. UU. en 2013 y representa la mitad de los 1,2 billones de dólares de gastos médicos nacionales identificados en la encuesta Medical Expenditure Panel Survey (MEPS).
- En 2013 el coste total atribuible a la artritis fue de 304.000 millones de dólares (140.000 millones de dólares en gastos médicos y 164.000 millones de dólares en pérdidas de ganancias).
- Las comorbilidades, que son muy habituales entre los adultos con artritis y enfermedades reumáticas, constituyen un porcentaje considerable de los costes por todas las causas, especialmente los directos.
- Están aumentando los costes pagados por los propios pacientes con artritis, lo que en último término podría neutralizar parte de los avances logrados en los resultados de los pacientes.

Introducción

Los estudios del coste de la enfermedad (CDE) se realizan para describir el impacto económico de las enfermedades. Las estimaciones obtenidas a partir de estos estudios se utilizan para expresar el impacto personal y social de la enfermedad. El CDE se describe mediante costes directos e indirectos; los primeros son los gastos médicos y los costes indirectos corresponden a las pérdidas de ganancias y otras medidas de pérdida de productividad. Para las enfermedades con unas tasas de mortalidad bajas, como la artritis y las enfermedades reumáticas, las estimaciones del CDE proporcionan evidencias de su influencia en la calidad de vida.

Las publicaciones sobre el CDE empezaron a proliferar en la década de 1960 con la aparición de una nueva disciplina, la economía sanitaria. Actualmente existe una cantidad considerable de publicaciones sobre la artritis y enfermedades reumáticas, incluidos trastornos específicos como la artritis, la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Estos estudios proceden de diversos contextos y distintas fuentes, como los centros clínicos, que se describen en este capítulo, y los sistemas sanitarios y los registros administrativos, como datos de facturación, registros y encuestas de salud pública. La mayoría de estos estudios se basan en datos clínicos, y muchos proceden de centros asistenciales terciarios. La convergencia de múltiples acontecimientos en las dos últimas décadas ha influido en los costes directos e indirectos; algunos de estos acontecimientos son la introducción de los fármacos biológicos, el mayor número de prótesis articulares implantadas, el envejecimiento de la población y el aumento correspondiente del número de adultos con artritis y otras enfermedades reumáticas y la gran recesión de 2008-2009 y sus secuelas, según las cuales las personas con artritis tuvieron más probabilidades de perder su trabajo y menos de encontrar un trabajo que aquellas sin artritis[1]. La evolución de los costes de la AR asociados a los fármacos biológicos es especialmente impresionante, ya que los costes médicos totales actuales son considerablemente superiores a los costes médicos combinados y a las pérdidas salariales durante la época anterior a la aparición de los biológicos[2]. Aunque los estudios dedicados a los costes directos representan una proporción mayor de las publicaciones sobre CDE que los dedicados a los costes indirectos, estos últimos son un componente esencial, ya que la artritis y otras enfermedades reumáticas pueden ser sumamente incapacitantes, obligar a la retirada prematura de la vida laboral y, en último término, provocar unas pérdidas de ganancias anuales y vitalicias considerables[2].

La economía sanitaria integra los principios y métodos de la economía con disciplinas que miden y mejoran la salud, como la medicina, las ciencias sociales y conductuales, la política sanitaria y la epidemiología. Los economistas sanitarios tratan de identificar el uso más eficiente, coste-efectivo y equitativo de los recursos sanitarios. Teóricamente, el gasto sanitario garantiza una asignación equitativa y un uso eficiente de los recursos sanitarios[3]. Esto significa que las personas que presentan un estado de salud similar tienen un acceso relativamente idéntico a los ser-

Los hallazgos y conclusiones que aquí se recogen son los de los autores y no necesariamente representan la postura oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

vicios asistenciales basados en la evidencia y que estos recursos se utilizan de manera eficiente para obtener los resultados de salud deseados. El uso eficiente de los recursos sanitarios podría aumentar la probabilidad de ampliar la disponibilidad de los recursos a un mayor número de personas.

El acceso equitativo a los recursos sanitarios en EE. UU. es un objeto constante de atención por parte de los profesionales sanitarios, los investigadores y las autoridades responsables de formular políticas[4] y ha impulsado la reforma sanitaria[5]. En los últimos años ha aumentado el interés por modificar las políticas de reparto de costes (es decir, hacer que los consumidores paguen un mayor porcentaje de los costes sanitarios)[6] y por los efectos resultantes sobre el acceso a los tratamientos médicos y los posibles efectos adversos[6]. En el caso de las personas con artritis, el interés se ha centrado en el acceso a medicamentos como los biológicos, ya que esto conllevaría un coste considerable[7]. El acceso a otros tipos de asistencia especializada, como las prótesis articulares[8] y la fisioterapia o la terapia ocupacional[9], también es motivo de preocupación.

La estimación del CDE puede ser un paso importante de las deliberaciones de los economistas sanitarios para identificar a personas y grupos cuyo estado y resultados de salud reciben el mayor impacto económico, tanto a nivel personal como social, y que por tanto presentan una mayor necesidad de intervenciones eficientes, accesibles y que mejoren su salud y bienestar (tabla 35.1). Por ejemplo, en EE. UU., los gobiernos federales, estatales y locales proporcionan un seguro público de salud, como Medicare[10], del que son beneficiaros todos los ciudadanos estadounidenses y los residentes permanentes de 65 años o más, y las estimaciones del CDE específicas de los tipos de pagadores pueden ser especialmente importantes[11]. Unos gastos médicos elevados no necesariamente son indicativos de ineficiencia o compromiso del acceso a la asistencia. Los economistas sanitarios parten del concepto de que la salud es un bien, es decir, algo que satisface las necesidades humanas y que proporciona una utilidad. Determinados análisis, como los estudios de coste-efectividad, examinan si la inversión en salud a través de los gastos médicos depara beneficios basados en la evidencia a un coste aceptable para los pagadores, los individuos y la sociedad. Por ejemplo, aunque los costes médicos de las prótesis articulares son relativamente elevados, los investigadores que realizan estudios de coste-efectividad concluyen que los beneficios económicos y para la calidad de vida (p. ej., reducción de la discapacidad) derivados de esta intervención justifican la cuantiosa inversión (tabla 35.2)[12].

Las estimaciones del CDE a partir de datos poblacionales representan los costes para todos los individuos de la población. Este capítulo se centra en las estimaciones poblacionales (es decir, estimaciones obtenidas a partir de una fuente de datos representativa del país o de un estudio que representa un área geográfica definida, como estimaciones derivadas del Rochester Epidemiology Project, que representa a todos los residentes del condado de Olmstead, en Minnesota). En este capítulo se describe el impacto económico de la artritis y las enfermedades reumáticas y se incluyen estudios de todos los contextos. Como se muestra en este capítulo, existe un número limitado de estudios poblacionales y se dispone de una cantidad considerablemente mayor procedente de otras fuentes de datos, que proporcionan detalles complementarios para la interpretación de las estimaciones poblacionales.

Los métodos utilizados para generar estimaciones del CDE en las poblaciones han avanzado en las últimas décadas; dos motivos importantes para ello son la mayor disponibilidad de datos a nivel individual y el desarrollo y perfeccionamiento de métodos estadísticos. Uno de los primeros métodos usados para estimar los costes médicos, que sigue utilizándose actualmente, consiste en multiplicar la prevalencia de la enfermedad por la estimación del coste obtenidos a partir de registros médicos, como los de las hospitalizaciones y la asistencia ambulatoria, en determinados grupos de individuos. Un

TABLA 35.1 Métodos principales para valorar los costes de la enfermedad

Hay dos métodos principales para valorar los costes de la enfermedad: 1) Enfoque del capital humano, desarrollado por Dorothy Rice cuando trabajó en la Social Security Administration de EE. UU. y, posteriormente, en el National Center for Health Statistics[122,124] 2) Enfoque de disposición a pagar[125]
Los dos métodos no se diferencian en el modo en el que valoran los costes directos de la asistencia médica. Respecto a los costes indirectos asociados a la pérdida de función y las consecuencias intangibles de la enfermedad, el enfoque del capital humano usa el valor de mercado del trabajo para reducir su peso (p. ej., por contratar a un sustituto)
En una variante del enfoque del capital humano llamada *método de fricción*[126], las pérdidas se estiman desde la perspectiva del empleador y solo se mantienen hasta que se contrata al trabajador sustituto y este alcanza la misma productividad que el trabajador que abandonó por la enfermedad
En ese momento se consideraría que un empleador no incurriría en costes adicionales desde la aparición de la enfermedad del titular anterior. El enfoque de disposición a pagar valora la pérdida de función como la cantidad que la persona afectada pagaría para restablecer la función, que puede ser más, menos o igual que la cantidad que cuesta sustituir al trabajador en el mercado de trabajo
El enfoque del capital humano es, sin duda, más fiable para estimar el impacto económico de la productividad perdida de las personas afectadas porque el coste del trabajo está bien establecido en todas las sociedades avanzadas y resulta por tanto sencillo de calcular
El enfoque del capital humano, no obstante, solo suele enumerar los impactos intangibles de la enfermedad (p. ej., carga asociada a la experiencia de un dolor intenso), pero no los traduce a términos económicos. El enfoque de disposición a pagar puede incorporar teóricamente todos los costes de la enfermedad en esos términos, aunque en la práctica hay problemas asociados al intento de hacerlo así[127]

Tomado de Yelin E: Economic burden of rheumatic diseases. In: Firestein GS, et al, editors: *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. Philadelphia, 2017, Elsevier.

TABLA 35.2 Métodos económicos para evaluar el valor de las intervenciones sanitarias

Existen revisiones resumidas de los métodos existentes para estimar la relación entre los gastos en asistencia sanitaria y el rendimiento de esos gastos en términos de calidad de vida relacionada con la salud, incluido uno de sus dominios, el empleo[128]
Cuando los niveles alternativos de gastos sanitarios conducen a mejores resultados, es necesario intentar reducir el despilfarro del gasto sanitario, objeto de los «estudios de minimización de costes»
Cuando existen tratamientos alternativos para un trastorno, se usa el «análisis de coste-efectividad», que muestra los rendimientos relativos de esas alternativas en un parámetro natural habitual (p. ej., longevidad)
A la hora de comparar inversiones alternativas en los trastornos, es necesaria una medida de resultados que se aplique a todos igualmente; con frecuencia, el resultado más fácil de medir en términos habituales es el valor en dólares de los salarios perdidos, objeto del «análisis de coste-efectividad». No obstante, hay problemas intrínsecos en la traducción de resultados a dólares
Los economistas han desarrollado medidas comunes, como años de vida ajustados por la calidad, que tienen en cuenta el valor que las personas en la sociedad ponen en lograr un resultado común (los economistas usan el término *utilidad* para estas evaluaciones y la expresión *análisis de coste-utilidad* para valorar los rendimientos de gastos sanitarios alternativos)

Modificado de Yelin E: Economic burden of rheumatic diseases. In: Firestein GS, et al, editors: *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. Philadelphia, 2017, Elsevier.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

método equivalente para realizar estimaciones indirectas es aplicar la prevalencia estimada de las personas que no trabajan a los salarios. Aunque existen reservas metodológicas en torno a este método, como la posibilidad de contabilizar los costes por duplicado[13], podría ser la única opción cuando no se dispone de datos individuales para estimar el impacto económico[14]. Como reconocen Finkelstein y Corso[14], «incluso con estos defectos, los estudios de CDE bien documentados son ciertamente más valiosos que la alternativa, que consiste en no proporcionar ninguna información sobre la carga económica asociada a enfermedades y lesiones particulares».

Teniendo en cuenta las limitaciones en la interpretación de estimaciones obtenidas a partir de datos a nivel de grupos, en 1997 el gobierno estadounidense comenzó a realizar una encuesta anual continua, la Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), que recoge extensa información a nivel individual sobre una serie de aspectos, como características sociodemográficas y del estado de salud, utilización de todos los tipos de asistencia sanitaria, medidas de acceso a la asistencia y vida laboral[15,16]. La MEPS permite a los investigadores generar unas estimaciones estandarizadas del CDE directo y de los costes indirectos para enfermedades específicas a nivel nacional e individual y se ha convertido en la fuente de datos utilizada con más frecuencia para generar estimaciones de costes directos e indirectos poblacionales en EE. UU. Los datos de la MEPS se recogen sistemáticamente a partir de la población estadounidense y se utilizan técnicas estadísticas para hacer estimaciones representativas de la población civil no institucionalizada del país. La naturaleza continua de la MEPS permite calcular estimaciones para enfermedades bastante raras, como la AR, ya que la uniformidad de los datos recogidos de una vez a lo largo de varios años permite a los analistas combinar los datos de varios años para obtener un tamaño de la muestra suficiente para realizar estimaciones fiables[17]. Además, para algunos datos notificados por los propios encuestados, como los relativos a medicamentos, diagnósticos y cobertura de los seguros, la MEPS valida la información en al menos un subgrupo de encuestados, comparando la proporcionada por los encuestados con la información de los registros médicos y farmacéuticos y los datos de facturación. La mayoría de los estudios sobre costes, incluidos los basados en la MEPS, proporcionan estimaciones de los costes o gastos reales, no de las tarifas; el primer caso se refiere al dinero intercambiado por un servicio, mientras que las tarifas son la cantidad solicitada por un prestador de asistencia sanitaria.

La única faceta del CDE que no puede evaluarse mediante la MEPS es la de los costes indirectos debidos a la mortalidad prematura. En el caso de enfermedades, como las enfermedades inflamatorias reumáticas, con un elevado aumento de la mortalidad[18-21], la descripción del CDE sin tener en cuenta la pérdida de ganancias entre aquellos que fallecen de forma prematura da lugar a una subestimación de los costes. Sin embargo, esta subestimación no se produce al considerar los costes globales del conjunto de enfermedades compuesto por la AR y las enfermedades reumáticas y los trastornos musculoesqueléticos. Los resultados de un estudio realizado en Canadá que incluyó las estimaciones de la mortalidad prematura en los costes indirectos indican que la mortalidad prematura solo representaba el 4% de los costes indirectos; el resto se debía a la discapacidad a largo plazo[22].

A partir de la MEPS se han generado estimaciones del CDE en la artritis y las enfermedades reumáticas en conjunto, así como en enfermedades específicas, como la AR y las enfermedades musculoesqueléticas[17,23-26]. Este capítulo se centra en la artritis y otras enfermedades reumáticas en conjunto y en tipos específicos de artritis y también comenta el impacto económico de las enfermedades musculoesqueléticas.

Estudios de coste de la enfermedad en la artritis y las enfermedades reumáticas

Artritis y enfermedades reumáticas

Una serie de estudios recientes basados en la MEPS sobre la artritis y las enfermedades reumáticas en los últimos 20 años demuestra los costes directos e indirectos persistentemente elevados de la artritis. Cabe señalar que estos estudios de costes poblacionales, como se comenta más adelante, utilizaban variantes de una definición de artritis y enfermedades reumáticas que reflejan a individuos con enfermedades consideradas como artritis o tratadas por un reumatólogo, como artrosis, AR, LES, gota y fibromialgia[27]. Esta definición, que aparece en muchas encuestas de salud poblacional realizadas en EE. UU. y en el resto del mundo, forma parte de la estrategia de salud pública para la artritis[28,29], que intenta complementar y ampliar los beneficios de la asistencia sanitaria. Es decir, los individuos identificados por esta definición podrían beneficiarse de intervenciones basadas en la evidencia que reducen los efectos adversos (como el dolor, la pérdida de función física y la alteración de la salud mental), frecuentes entre todos los tipos de artritis. Las intervenciones de salud pública que han demostrado beneficios para los individuos con artritis se describen más adelante en este apartado.

Costes directos

En 2013 los costes directos nacionales totales de la artritis por cualquier causa fueron de 609.800 millones de dólares, lo que equivale a casi el 4% del producto interior bruto (PIB) de EE. UU. en 2013 y corresponde a casi la mitad de los 1,2 billones de dólares de gastos médicos nacionales identificados en la MEPS[30]. En este estudio basado en la MEPS, los costes por cualquier causa equivalen a la suma de todos los costes de los individuos que padecen una enfermedad; en los adultos con artritis, representan los costes médicos totales derivados de toda su utilización de los recursos sanitarios, con independencia de la causa. Aparte de las estimaciones por cualquier causa, están las «atribuibles a la enfermedad», que, en los adultos con artritis, representan los costes específicos atribuibles a la artritis y que se interpretan como la cantidad de dólares que no se gastarían en caso de evitarse la enfermedad. En 2013 aproximadamente una quinta parte de los costes directos asociados a los adultos con artritis (139.800 millones de dólares) se atribuyó a la artritis. Tres de cada cuatro adultos estadounidenses con artritis también refieren una o más enfermedades crónicas distintas, y una proporción considerable del resto de los costes por cualquier causa se atribuye a las comorbilidades[30].

Los costes nacionales totales por todas las causas de los adultos con artritis aumentaron aproximadamente un 10% entre 2008 y 2014, mientras que los costes nacionales totales atribuibles a la artritis se elevaron, pero después descendieron hasta los niveles de 2008[31]. El incremento del número de adultos con artritis de 56,1 millones en 2008 a 65,1 millones en 2014 contribuyó en gran medida a estos aumentos; en 2014 había 9 millones más de personas con artritis en la población general, mientras que los costes medios por persona por todas las causas y atribuibles a la artritis descendieron un 5 y un 36%, respectivamente, en ese mismo periodo. El importante papel que desempeña el aumento del número de adultos con artritis y de los costes observado en este estudio coincide con los resultados de dos estudios previos en los que se compararon tendencias en los costes entre adultos con artritis[32,33].

En los distintos estudios realizados a lo largo del tiempo, la mayor proporción de gastos médicos por todas las causas y atribuibles a la artritis en las categorías de utilización de los recursos sanitarios corresponde a los servicios de asistencia ambulatoria, que representan entre un tercio y la mitad de los gastos médicos[27,31-34]. Desde 2002 los costes de los medicamentos han hecho que los costes atribuibles a la artritis ocupen el segundo puesto, de manera que el coste medio por persona asciende a 500 dólares[30,31]; en 1997, antes de la comercialización del primer fármaco biológico (etanercept), los medicamentos constituían la proporción más pequeña de los costes atribuibles a la artritis[34]. Tanto en 2013 como en 2014, los costes hospitalarios atribuibles a la artritis ocupaban el tercer puesto, seguidos por los costes de otros servicios (visitas al servicio de urgencias, asistencia domiciliaria, atención oftalmológica y dental y productos sanitarios).

También se pueden generar estimaciones de los costes atribuibles de las razones subyacentes a los costes, como el dolor o las limitaciones

funcionales. Por ejemplo, un análisis de los costes directos entre adultos con artritis o dolor articular registrados en la MEPS de 2011 reveló que las limitaciones funcionales explicaban casi la cuarta parte de los costes médicos del promedio de costes por persona (1.638 dólares de 6.773), lo que indica que la prevención de las limitaciones funcionales reduciría los costes médicos[35]. La prevención y la reducción de las limitaciones funcionales son objetivos fundamentales de los profesionales sanitarios a la hora de tratar la artritis y otras enfermedades reumáticas, al igual que para los investigadores de la artritis como problema de salud pública, quienes, basándose en el enfoque de salud pública de la artritis, recomiendan intervenciones de salud pública de bajo coste y basadas en la evidencia, como perder o controlar el peso, realizar ejercicio físico con regularidad y participar en programas educativos de autogesión[28,29]. Los beneficios de estas intervenciones, que se han evaluado entre adultos con distintos tipos de artritis y enfermedades reumáticas, incluidas las recogidas en la definición, comprenden la disminución del dolor y la mejoría de la función física y la salud mental[36-40]. Estas intervenciones de autogestión basadas en la evidencia, desarrolladas para individuos con una amplia variedad de enfermedades crónicas, mejoran los resultados en otras enfermedades crónicas (p. ej., disminución de la disnea entre pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)[39]. Sin embargo, a pesar de la evidencia de que estos programas logran mejorías considerables de la calidad de vida, hasta la fecha no se ha demostrado que reduzcan los costes directos e indirectos.

Copago

Los costes médicos asociados a los adultos con artritis corren a cargo de los pagadores y de los propios pacientes; en 2014, por término medio, cada persona con artritis pagó de su bolsillo 1.099 dólares en gastos médicos, lo que casi duplica al gasto en el que incurrieron las personas sin artritis (531 dólares)[31]. El copago puede tener consecuencias no deseadas. En un estudio realizado en Canadá sobre adultos con pocos recursos y ancianos se evaluaron los resultados de salud antes y después de la implantación de una política de copago del coste de los medicamentos[9]. Las tasas de acontecimientos adversos graves y visitas al servicio de urgencias aumentaron, al igual que los gastos pagados del bolsillo de los pacientes. Estos resultados desfavorables se asociaban al autorracionamiento de los medicamentos (p. ej., tomarlos con menos frecuencia de lo prescrito o comprar solo los que el paciente se podía permitir, que no necesariamente correspondían a los más esenciales). La reducción del acceso asociada al copago ha sido reconocida por organizaciones profesionales como el American College of Rheumatology, que, en su declaración acerca del acceso de los pacientes a los medicamentos biológicos, defiende que deben evitarse unos copagos excesivos para garantizar un acceso equitativo a estos medicamentos[41]. De todos los pacientes adultos con artritis de EE. UU. (2009-2011), uno de cada siete refirió que no podía permitirse comprar los medicamentos prescritos debido a su coste[42].

Costes indirectos

En 2013 las pérdidas de ganancias atribuibles a la artritis alcanzaron una media de 4.040 dólares por personas y 163.700 millones de dólares a nivel nacional; se estima que 9,4 millones de adultos con artritis entre 18 y 64 años no estaban trabajando. Actualmente, los costes indirectos nacionales totales atribuibles a la artritis representan un mayor porcentaje de los costes nacionales atribuibles a la artritis en comparación con estimaciones anteriores; en 2013 representaban el 54% de los costes nacionales totales atribuibles a la artritis, en comparación con el 41 y el 42% en 1997 y 2003, respectivamente[30,33,34]. La diferencia en el porcentaje de adultos con artritis que trabajaban en 1997 en comparación con 2013 aumentó (en 1997 y 2003 la diferencia era de 11 y 14 puntos porcentuales, respectivamente)[30,34]. Parte de este incremento podría atribuirse a los efectos persistentes de la gran recesión de 2008-2009. Es decir, en comparación con las personas sin artritis, los adultos con artritis tenían menos probabilidades de volver a la vida laboral a medida que la economía empezaba a recuperarse después de esta recesión[1]; después las tasas de empleo en la población general tardaron varios años en recuperarse[44], y el regreso a la vida laboral podría haberse demorado más aún en el caso de los adultos con artritis al verse afectados por el fenómeno de ser «los últimos en contratar y los primeros en despedir»[45]. La intervención temprana, como las adaptaciones laborales, que son obligatorias en EE. UU. en virtud de la Ley para Estadounidenses con Discapacidades, y las mejoras de la gestión laboral (p. ej., reducción del ritmo de trabajo y de las horas laborales) podrían ser una estrategia prometedora para que las personas con artritis sigan formando parte de la población activa[46].

Enfermedades musculoesqueléticas

El grupo de enfermedades musculoesqueléticas comprende la osteoporosis, los trastornos raquídeos, las lesiones y la artritis y otras enfermedades reumáticas. El impacto económico cada vez mayor de las enfermedades musculoesqueléticas en EE. UU. y el resto del mundo, sobre todo en países con rentas medias o bajas, está bien documentado[25,47]. El estudio Global Burden of Disease estimó que en 2016 había 1.300 millones de personas en todo el mundo con una enfermedad musculoesquelética, que estas enfermedades eran la principal causa de discapacidad en todo el mundo y que cada año explican 138.000 millones de años de vida ajustados por años de discapacidad[48]. Entre 2012 y 2014 los costes directos e indirectos de las enfermedades musculoesqueléticas representaron el 5,8% (en dólares de 2014) del PIB de EE. UU., lo que constituye un aumento de aproximadamente dos puntos porcentuales respecto a la mitad y el final de la década de 1990, cuando representaban el 3,4% del PIB (1996-1998)[25]. Las enfermedades musculoesqueléticas distintas de la artritis son costosas y muy frecuentes entre los adultos con artritis[49-51].

En la MEPS de 2012 a 2014 se estimó que cada año hubo 108 millones de adultos estadounidenses que refirieron padecer una enfermedad musculoesquelética. El promedio anual de gastos médicos por cualquier causa por persona fue de 8.206 dólares, con un total nacional de 882.500 millones de dólares[25]. Los costes médicos atribuibles a enfermedades musculoesqueléticas representaron el 18% de los costes por cualquier causa, es decir, 162.400 millones de dólares. Los costes médicos nacionales por todas las causas y los atribuibles a las enfermedades musculoesqueléticas han aumentado de manera constante y, al igual que la artritis, esto refleja un número cada vez mayor de personas que padecen estas enfermedades. Por ejemplo, mientras que los costes médicos medios por persona atribuibles a las enfermedades musculoesqueléticas han disminuido con el tiempo (2.243 dólares en 2008-2010 en comparación con 1.520 dólares en 2012-2014), el número de adultos de 18 años o más con enfermedades musculoesqueléticas aumento en 6,4 millones durante este periodo de tiempo, pasando de 101,1 millones en 2008-2010 a 107,5 millones en 2012-2014. Es interesante destacar que el ligero aumento de los costes médicos por enfermedades musculoesqueléticas por cualquier causa entre los adultos con artritis en este periodo fue el principal motivo por el que los costes médicos por cualquier causa por persona disminuyeron en este periodo, y estos descensos neutralizan los aumentos del coste de los otros cuatro grupos de enfermedades (osteoporosis, trastornos raquídeos, lesiones y otras enfermedades musculoesqueléticas). En estos grupos de enfermedades, en el periodo 2012-2014 el promedio máximo de costes anuales por persona correspondió a la osteoporosis (13.000 dólares aproximadamente), y los mínimos, a las lesiones (unos 8.000 dólares).

Igual que en la artritis, en las cuatro categorías de utilización de recursos sanitarios evaluadas, la asistencia ambulatoria acaparó el mayor porcentaje de costes médicos por cualquier causa y atribuibles a las enfermedades musculoesqueléticas; en el periodo de 2012 a 2014 representó el 34 y el 50% de los costes directos nacionales totales por cualquier causa y atribuibles a las enfermedades musculoesqueléticas, respectivamente[25]. En cuanto a las enfermedades musculoesqueléticas, la segunda categoría más costosa fue la asistencia hospitalaria, que representó el 27% de los costes. Las prescripciones ocuparon el tercer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puesto (24%), seguidas de otros costes (15%), que incluyen visitas al servicio de urgencias, atención oftalmológica y dental y asistencia domiciliaria. En lo que respecta a los costes atribuibles a las enfermedades musculoesqueléticas, los costes nacionales de cada uno de los grupos de asistencia no ambulatoria representaron una proporción similar de los costes (del 15 al 29%).

Los costes indirectos por cualquier causa para las enfermedades musculoesqueléticas representaron únicamente el 10% (97.500 millones de dólares) de los costes totales directos e indirectos por cualquier causa (980.000 millones de dólares). A diferencia de otras enfermedades comentadas en este capítulo, las pérdidas de ganancias por persona atribuibles a las enfermedades musculoesqueléticas fueron mayores que las pérdidas de ganancias por cualquier causa (2.432 y 1.490 dólares). Un grupo de investigadores[25] refirió que «las personas con enfermedades musculoesqueléticas experimentan una mayor pérdida salarial de lo que cabría esperar de acuerdo con sus características, sin tener en cuenta la vida laboral».

Estimaciones internacionales de las enfermedades musculoesqueléticas, incluidas la artritis y las enfermedades reumáticas

Se han llevado a cabo estudios sobre el impacto económico de la artritis y otras enfermedades musculoesqueléticas en varios países, entre ellos Australia[52], Canadá[22,53], Países Bajos[54], Reino Unido[13] y Suecia[55]. Los métodos utilizados en estos estudios poblacionales difieren de los empleados en los análisis de la MEPS, y los hallazgos de estos estudios complementan los conocimientos acerca del impacto económico adquiridos a partir de los estudios estadounidenses.

Un problema a la hora de comparar los costes de la artritis con los de otras enfermedades crónicas es que los métodos usados para estimar los costes pueden variar considerablemente, haciendo que los estudios no sean comparables. Sin embargo, un estudio realizado en Países Bajos utilizó métodos similares en los distintos grupos y se observó que los trastornos musculoesqueléticos ocupaban el segundo lugar de todos los grupos diagnósticos principales en cuanto a los costes médicos, superando a las enfermedades coronarias y otras enfermedades vasculares, y solo por detrás del «retraso mental»[54].

Aunque hay muchos estudios de costes indirectos que presentan estimaciones de las pérdidas salariales, dos estudios canadienses y uno británico demuestran la importancia de estimar los costes asociados a la discapacidad a largo plazo y a la pérdida de productividad. En el primer estudio canadiense, que utilizaba datos de 2000 (en dólares canadienses de 2008), los costes directos e indirectos de la artritis por cualquier causa fueron de 7.700 millones de dólares, lo que equivale al 29% de los costes totales de las enfermedades musculoesqueléticas por cualquier causa (22.300 millones de dólares); estos últimos representaban aproximadamente el 2,9% del PIB de Canadá (748.998 millones de dólares) en 2000[22,22a]. En cuanto a los costes de la artritis por cualquier causa, los costes indirectos (representados por la discapacidad a largo plazo [4.969 millones de dólares] y la mortalidad prematura [213,6 millones de dólares]) fueron considerablemente mayores que los costes directos de la artritis, lo que indica que, al no incluir los costes de la discapacidad a largo plazo y la muerte prematura, pueden subestimarse los costes a nivel poblacional. El segundo estudio canadiense estimó que las pérdidas de productividad derivadas del desempleo, la disminución del rendimiento y los cambios de ocupación en el entorno laboral fueron, por término medio, de 11.553 dólares (dólares canadienses de 2000) para cada persona con artritis[56]. El estudio de Reino Unido que evaluó los costes anuales de la artritis (notificados en 2008) observó que los costes totales de la artritis por cualquier causa (es decir, combinación de artrosis y AR) fueron de 30.700 millones de libras; los costes directos representaron el 20% (6.100 millones), los costes indirectos fueron de 14.800 millones de libras (incluidos los costes derivados de no poder trabajar, el absentismo, la disminución de la productividad y los cuidadores informales) y los costes asociados a la calidad de vida (es decir, el valor de la pérdida de una vida saludable) fueron de 9.800 millones de libras, equivalentes al 32%[13]. En un apartado anterior de este capítulo se indica que el gasto sanitario en EE. UU. es considerablemente superior al de otros países, lo que podría explicar en parte la proporción mucho menor entre las estimaciones indirectas y las directas en EE. UU. en comparación con estos análisis internacionales; no obstante, si se incluyen otras medidas de los costes indirectos que reflejan la discapacidad, la pérdida de productividad y los costes de los cuidadores informales en los futuros estudios poblacionales realizados en EE. UU., se obtendrá un conocimiento más profundo acerca de la elevada influencia de la artritis y de otras enfermedades musculoesqueléticas en la sociedad.

La estructura demográfica de los países desarrollados que se representan en estos estudios es similar; muchos países desarrollados han previsto una pandemia de artritis y otras enfermedades musculoesqueléticas, y la evidencia derivada de los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. y Canadá indica que estas previsiones se están cumpliendo[57,57a,58,58a]. Las proyecciones se han utilizado para estimar futuros costes; por ejemplo, un estudio reciente realizado en Australia proyectó un aumento del 38% de los costes sanitarios entre 2015 y 2013, que se corresponde con el incremento proyectado en el número de adultos con artritis en ese periodo (5.500 millones de dólares en 2015, que se estima que llegarán a 7.600 millones de dólares en 2030)[52].

El aumento de la prevalencia del sedentarismo podría desempeñar un papel en el aumento de los costes de la artritis y otras enfermedades musculoesqueléticas. Por ejemplo, la obesidad es un factor de riesgo de varios tipos de artritis y otras enfermedades musculoesqueléticas y podría elevar el número de individuos con estos trastornos[59,60]. También es un factor de riesgo para las prótesis articulares, que son costosas[61] y, al igual que el sedentarismo, también aumenta el riesgo de comorbilidades, como diabetes, cardiopatía y cáncer[62]. Por lo que sabemos, de momento no se han realizado estudios concluyentes que demuestren relación entre los costes y el incremento de estos factores de riesgo.

Coste de los tipos específicos de artritis

De los tipos específicos de artritis y enfermedades reumáticas, los primeros estudios de CDE fueron realizados sobre la AR, enfermedad que sigue siendo objeto de numerosos estudios, sobre todo desde la introducción de los fármacos biológicos. Sin embargo, existe una notable bibliografía sobre el impacto económico del LES y la artrosis, y al menos unos cuantos estudios sobre los costes asociados a espondilitis anquilosante, artritis psoriásica (APs), gota y fibromialgia.

Artritis reumatoide

Las publicaciones sobre sus costes son abundantes y los reflejan desde diversas perspectivas (la persona que padece la enfermedad y los costes totales pagados de su bolsillo; el pagador y la parte pagada por planes aseguradores sanitarios o seguros de salud nacionales; la sociedad, que se centra en el total de los recursos dedicados a la asistencia sanitaria de esa enfermedad, independientemente de quién los pague, así como las pérdidas de productividad), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (casos prevalentes o incidentes) y los efectos de tratamientos específicos, incluidos los biológicos[63-70].

En los estudios previos a la introducción de los biológicos, que típicamente incluían casos prevalentes (sobre todo pacientes con una larga evolución de la enfermedad), el promedio de los costes directos en la mayoría de los estudios se situaba entre 5.000 y 7.000 dólares al año, mientras que los costes indirectos eran, de media, del doble al triple de los directos. Aunque las hospitalizaciones entre los pacientes con AR eran infrecuentes (<10%), aproximadamente dos tercios de los costes directos correspondían a ingresos hospitalarios; las intervenciones quirúrgicas, principalmente implantaciones de prótesis articulares, representaban el principal motivo de estos costes.

En la época anterior a los biológicos, los costes médicos resultaban en general bajos entre los pacientes con AR que no eran hospitalizados.

En 1995 un estudio determinó que el coste medio en la mayoría de los pacientes era de 5.919 dólares al año, y la mediana de los costes era de 2.715 dólares; sin embargo, un pequeño porcentaje de los pacientes de este estudio presentaron unos gastos considerables (los percentiles 90 y 95 eran superiores a 8.000 y 30.000 dólares, respectivamente)[71].

Los costes indirectos fueron considerablemente más altos que los directos, principalmente debido a la elevada frecuencia de discapacidad laboral (con una prevalencia entre el 34 y el 59% en los distintos estudios)[72]. Estudios realizados en diferentes países indican que la discapacidad laboral puede aparecer poco después del inicio de los síntomas: entre el 20 y el 70% de las personas con AR presentaban incapacidad laboral a los 5-10 años del inicio de los síntomas (el 50% de los pacientes padecían discapacidad laboral al cabo de 4,5-22 años)[73]. Los pacientes con AR podrían encontrarse en riesgo de pobreza. Un estudio sobre sujetos con AR con edades comprendidas entre los 55 y los 64 años observó que, en comparación con los que seguían trabajando, la mediana de los ingresos familiares entre los que habían dejado de trabajar prematuramente era 20.000 dólares más baja (50.000 y 30.000 dólares) y presentaban más probabilidades de tener unos ingresos por debajo del umbral de pobreza en comparación con los que seguían trabajando (11 y 2%)[74].

Aunque históricamente los costes indirectos han sido más altos que los directos, en la actualidad los gastos de la atención médica de la AR debido únicamente a los fármacos biológicos superan los costes directos e indirectos totales descritos en los estudios realizados en la época anterior a la aparición de los biológicos. La MEPS proporciona importantes estimaciones poblacionales que complementan los conocimientos adquiridos a partir de los estudios basados en la clínica. Un estudio poblacional reciente sobre los gastos médicos y las pérdidas de ganancias actuales asociados a la AR revela la relación entre costes directos e indirectos[17]. En la MEPS de 2008 a 2012, los gastos médicos nacionales anuales directos e indirectos por cualquier causa fueron de 46.000 millones de dólares, de los cuales 32.600 millones de dólares correspondían a gastos médicos y 13.100 millones, a pérdidas de ganancias[17]. Esta relación entre costes directos e indirectos se mantuvo para los costes atribuibles a la AR, aunque en menor magnitud (13.800 y 7.900 millones de dólares, respectivamente).

En este estudio realizado a partir de la MEPS, en el que los costes directos anuales por persona por cualquier causa eran de 19.040 dólares, el gradiente más notorio en los costes directos medios por persona por cualquier causa entre los adultos con AR correspondía al nivel educativo, de manera que los gastos aumentaron al hacerlo el nivel educativo; se observó una diferencia de 9.000 dólares entre los que no habían cursado la educación secundaria (16.527 dólares) y los titulados universitario (25.526 dólares)[17].

Las diferencias en materia de empleo siguen siendo un importante motivo de preocupación entre los adultos con artritis; entre los adultos con AR en edad laboral (de 18 a 64 años) se observó una diferencia de aproximadamente 30 puntos porcentuales en la prevalencia de empleo anual: 56,1 y 87,9% entre personas con y sin AR, respectivamente[17]. Cada año las personas con AR ganaron, por término medio, aproximadamente 15.000 dólares menos que las personas sin AR.

Una ventaja de este estudio poblacional es que incluyó a sujetos que presentaban distintos grados de gravedad de la AR, mientras que es probable que los estudios sobre individuos atendidos en centros terciarios o con datos de los seguros de salud no incluyan a pacientes con un grado más leve de AR. Cabe señalar que, incluso con estudios poblacionales de gran tamaño, como la MEPS (p. ej., en 2016 se recogieron datos de más de 33.000 niños y adultos), no suele ser posible generar unas estimaciones exactas y fiables de algunas enfermedades al haber un número insuficiente de personas con esas enfermedades. Sin embargo, dado que la MEPS es una encuesta que se ha realizado de forma continua y ha utilizado unos métodos uniformes de recogida de datos durante la última década, los autores del estudio pudieron generar unas estimaciones anuales a partir de los datos del periodo 2008-2012. Un aspecto importante a la hora de interpretar muchos de los estudios sobre costes de la AR es el método empleado para identificar a los individuos con AR; en el caso de enfermedades como la AR, cuando no se dispone de información sobre el diagnóstico clínico (como en las encuestas cumplimentadas por los pacientes y los estudios con datos administrativos), los analistas utilizan un algoritmo para identificar a las personas con más probabilidades de presentar la enfermedad. En cambio, en el estudio con datos de la MEPS que se acaba de describir, los sujetos que respondieron a la encuesta y que cumplían los siguientes criterios se clasificaron como pacientes con AR: los que referían tener AR y contaban con al menos cinco recetas o visitas a consultas ambulatorias en relación con la AR.

Las estimaciones basadas en la MEPS ilustran el importante impacto económico de esta enfermedad infrecuente pero, dadas las limitadas estimaciones poblacionales disponibles, otras fuentes de datos facilitan la deconstrucción de estas estimaciones. A comienzos de la década de 2000, en algunos grupos de pacientes con AR casi la mitad recibieron tratamiento con biológicos[75]; teniendo en cuenta las tasas anuales de inicio de tratamiento con biológicos entre los adultos con AR beneficiarios de seguros de salud públicos y privados, se ha sugerido que la prevalencia actual del uso podría alcanzar al menos esta proporción[76]. Varios estudios han descrito los costes de los biológicos o atribuibles a su uso; en uno de ellos se comunicaron unos costes anuales por persona de los biológicos (es decir, etanercept, adalimumab e infliximab) de 26.000 dólares, aunque otros estudios los han descrito más bajos[77]. En un metaanálisis reciente en el que se evaluaron los costes médicos directos totales se observó que los costes médicos totales de los pacientes con AR tratados con biológicos eran casi el triple que los de todos los pacientes con AR (36.053 y 12.509 dólares)[67], un patrón que se había descrito poco después de la introducción de los biológicos[78]. Un estudio relativamente inicial realizado ya en la época de los biológicos proyectó que la posible influencia del uso de biológicos sobre el sistema sanitario de Dinamarca aumentaría los costes médicos nacionales de un 50 a un 500%[79]. En la actualidad, los biológicos constituyen el 38% del gasto en prescripciones en EE. UU. y el 70% del crecimiento de gasto en medicamentos entre 2010 y 2015[80].

Se espera que el menor coste de los biosimilares ralentice el incremento de los costes asociados a los medicamentos y reduzca el gasto en biológicos en 54.000 millones de dólares entre 2017 y 2026[80,81]. Los resultados de un análisis de la cobertura de medicamentos por el sistema Medicare en 2017 indican que los biosimilares podrían no ahorrar costes para los beneficiarios de dicha cobertura, teniendo en cuenta la estructura y los elementos de copago de estos planes[82]. En el estudio se compararon los costes totales y los pagados por los pacientes de su bolsillo derivados del tratamiento con biológicos y biosimilares para la AR (infliximab e infliximab-dyyb, respectivamente), de acuerdo con la cobertura estándar de Medicare de 2017. En ese año, los beneficiarios de la cobertura de medicamentos del sistema Medicare disponían de un deducible de 400 dólares, tras lo cual pasaban a una fase con una cobertura de 3.700 dólares (en la que debían asumir el 25% de los costes). Una vez que los individuos alcanzaban el límite superior de esta cobertura, pasaban a un tramo en el que debían asumir un mayor porcentaje del copago; aunque los biosimilares eran más baratos que los biológicos, el porcentaje de los costes que los individuos debían asumir era menor para los biológicos que para los biosimilares (40 y 51%). Además, el cupón de descuento del fabricante (50%) no podía aplicarse a los biosimilares, a diferencia de lo que ocurría con los biológicos. En último término, los pacientes asumieron mayores gastos de su bolsillo con los biosimilares que con los biológicos. Este análisis indica que, en ausencia de los beneficios de los descuentos para los fármacos no cubiertos, el gasto anual proyectado de un biosimilar (infliximab-dyyb) que debe asumir el paciente de su bolsillo es mayor que el del infliximab (5.118 y 3.432 dólares, respectivamente).

Aunque el tratamiento médico de la AR ha cambiado drásticamente en las dos últimas décadas, los problemas laborales siguen siendo frecuentes y empiezan poco después del inicio de la enfermedad, con el consiguiente aumento de los costes indirectos. Además de las pérdidas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de ganancias, los costes derivados del absentismo son elevados[83]. Existen evidencias ambiguas acerca de que el mayor uso de biológicos guarde relación con una disminución de la discapacidad laboral, el absentismo (días de trabajo perdidos), sobre todo en los estadios iniciales de la AR, y el presentismo (ir a trabajar estando enfermo), pero muchos de los patrones previos relativos al empleo, comunicados antes y al principio del uso de los biológicos, siguen siendo aplicables[46,83,84]. Por ejemplo, un estudio realizado en 2001 mostró que los costes indirectos del absentismo eran máximos en los 3 primeros años de la enfermedad y que después disminuían, pero en última instancia los costes indirectos debidos a la discapacidad laboral acaban neutralizando parte de la reducción del coste asociado al absentismo[84].

Los elevados costes de la asistencia médica asociada a la AR tienen implicaciones para las decisiones terapéuticas a nivel del paciente y para los pagadores. Varios estudios, algunos de los cuales evalúan la relación coste-efectividad de los biológicos, demuestran que las personas que reciben biológicos presentan menor grado de discapacidad y mejor calidad de vida[85,85a]. Resulta verosímil que el inicio del tratamiento con biológicos en todos los que los necesitan pueda reducir los costes al hacerlo la necesidad de utilizar otros recursos costosos, como los costes médicos derivados de las prótesis articulares y los costes indirectos asociados a la pérdida salarial. Hasta la fecha no existen datos concluyentes que indiquen si el mayor uso de biológicos ha reducido el número de prótesis articulares implantadas para la AR y la incidencia de discapacidad laboral. En lo que respecta a la discapacidad laboral, no está claro si este cambio es un artefacto o se debe al aumento del uso de biológicos simultáneo a la recuperación de la gran recesión de 2008[1]. Cada vez hay más publicaciones dedicadas a la relación coste-efectividad, con conclusiones desiguales acerca de los biológicos entre los distintos estudios. Una revisión sistemática reciente sobre estudios de coste-efectividad pone de manifiesto un importante problema a la hora de interpretar estos estudios[85]: el criterio utilizado para determinar la coste-eficacia, la razón incremental de coste-eficacia (RICE), varía dependiendo del país o la jurisdicción o puede que no se utilice; por ejemplo, la Ley de protección de los pacientes y asistencia sanitaria asequible estadounidense no permite el uso de RICE por temor a que provoque el racionamiento por parte del gobierno de los costes sanitarios altos[5,86]. Un grupo de investigadores[85] llegó a la conclusión de que la relación coste-efectividad de los biológicos estaba determinada en último término por el umbral de RICE utilizado.

Lupus eritematoso sistémico

Mientras que los primeros estudios que evaluaron los costes de la AR aparecieron a mediados de la década de 1970, los estudios sobre los costes del LES lo hicieron dos décadas más tarde. En la actualidad se dispone de una bibliografía sustancial que abarca varios continentes y que va más allá de los estudios sobre LES indiferenciado para centrarse en la influencia de los niveles de actividad de la enfermedad[87] y de las manifestaciones orgánicas[88-90] sobre los costes directos e indirectos. En lo que se refiere a los costes directos, la afectación orgánica, en especial la insuficiencia renal y las alteraciones neuropsiquiátricas, han dado lugar a unos elevados costes directos debido a las hospitalizaciones[91].

Antes de la introducción de los biológicos en el tratamiento de la AR, los costes directos del LES eran ligeramente superiores a los de la AR, pero los costes ambulatorios asociados al LES eran más bajos[88-91]. Para las personas con LES, los costes medios de la asistencia sanitaria eran de unos 7.000 dólares al año, con un intervalo desde poco más de 4.000 dólares hasta algo menos de 14.000 dólares. Por término medio, las hospitalizaciones fueron responsables de bastante menos de la mitad de los costes, a pesar de los elevados costes hospitalarios del pequeño porcentaje de pacientes hospitalizados, mientras que los medicamentos explicaban una cuarta parte. Los costes de la asistencia ambulatoria y de los medicamentos eran equiparables.

En un estudio internacional realizado hace dos décadas, que sigue resultando instructivo, se evaluaron los patrones de los costes en tres países: EE. UU., Reino Unido y Canadá[92]. Para garantizar que los precios de los servicios no afectaban a sus cálculos, los autores usaron los mismos precios unitarios en todos los países. Los costes del LES en Canadá y Reino Unido tenían una magnitud similar, pero ambos eran cerca del 10-15% menores que en EE. UU. Este grado extra de gasto en EE. UU. no se siguió de mejores resultados.

En los estudios que evalúan el impacto de grados específicos de actividad de la enfermedad y de manifestaciones concretas de sistemas orgánicos sobre los costes directos e indirectos, resulta evidente que la nefritis lúpica tiene una elevada influencia. Otros factores asociados a unos costes elevados son el daño renal, las manifestaciones neuropsiquiátricas, incluyendo la alteración de la memoria, y las medidas globales de actividad y la gravedad de la enfermedad y de la aparición de brotes. Por ejemplo, en un estudio se observó que los pacientes con LES con un brote incurrían en el doble de los costes totales del LES que aquellos sin brotes; los que sufrían brotes renales o neuropsiquiátricos presentaban el nivel más alto de coste[91]. En otro estudio, la mayor gravedad se asoció a un aumento de la utilización y de los costes asociados a muchos aspectos de la asistencia clínica, como el mayor uso de medicamentos (concretamente, corticoides, inmunodepresores y antihipertensivos)[93]. Un tratamiento eficaz para prevenir la lesión acumulativa de órganos específicos o para reducir la frecuencia y gravedad de los brotes podría conducir a una reducción sustancial de los costes del LES. Los costes directos del LES podrían aumentar en los próximos años debido a los biológicos, aunque su eficacia para el tratamiento del LES se ha puesto en duda debido a la heterogeneidad clínica de este trastorno[94,95]. En la actualidad, los biológicos disponibles se usan también para tratar el LES; a excepción de uno, el belimumab, estos biológicos se utilizan para una indicación no recogida en la ficha técnica[96,97]. Hay varios biológicos dirigidos al LES que se encuentran en fase de desarrollo.

Los costes indirectos se han medido utilizando métodos más heterogéneos que los empleados para los costes directos, pero en los estudios realizados con métodos similares los costes indirectos superaron a los directos en una proporción media de 2:1[98]. Los costes indirectos del LES son elevados debido a las altas tasas de desempleo; entre los que estaban trabajando en el momento de inicio de la enfermedad, se estima que el 15% podrían dejar de trabajar en los 5 años siguientes al diagnóstico, el 40% en los 10 años siguientes y el 63% en los 20 años siguientes[99]. Estas tasas de desempleo resultan preocupantes. Otro factor que contribuye a estos datos laborales desfavorables entre las personas con LES es que la presencia de fatiga, dolor y déficits neurocognitivos podría enmascarar la detección de otras enfermedades con síntomas similares[100].

Los costes asociados a las pérdidas laborales pueden llegar a ser considerables en las personas con LES debido a la edad de inicio de la enfermedad, por término medio 10 años antes que en la AR, y se observa un alto índice de desempleo temporal o permanente entre los pacientes con LES[100,101]. Al igual que los costes directos, los costes indirectos aumentan con la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad[101]. Los brotes son un importante factor predictivo de una mayor frecuencia y duración de las bajas laborales. La naturaleza impredecible de la enfermedad puede influir en la capacidad para reanudar la actividad laboral, y son más frecuentes los resultados desfavorables de salud mental entre los que no están trabajando. El lupus puede aparecer a una edad tan temprana que limite el rendimiento escolar y, en consecuencia, condicionar la trayectoria laboral y los ingresos a lo largo de la vida, lo que en último término reduce la capacidad de adquirir un patrimonio de cara a la jubilación[101]. Hasta la fecha no se ha estudiado el impacto económico del reciente aumento de la supervivencia.

Enfermedad del tejido conjuntivo (incluido el lupus eritematoso sistémico)

Las estimaciones recientes de los costes directos de la enfermedad del tejido conjuntivo por cualquier causa en EE. UU., obtenidas a partir de la MEPS de 2008 a 2014, fueron de 15.800 millones de dólares (coste medio por persona: 19.702 dólares)[24]. Entre todas las personas con enfermedad del tejido conjuntivo, la asistencia ambulatoria acaparó un tercio de estos costes, seguida de la asistencia hospitalaria (28%),

las prescripciones (25%) y otros costes (15%), que incluían visitas al servicio de urgencias, asistencia domiciliaria y atención oftalmológica y dental. El acceso a la asistencia es un problema considerable en el LES, y las demoras asistenciales pueden tener importantes repercusiones en los resultados de la enfermedad; en este estudio, los grupos con unos costes más bajos por persona fueron los correspondientes a los pacientes no asegurados (5.631 dólares) y a los pacientes negros no hispanos (14.564 dólares). En estudios previos, los pacientes no asegurados y los blancos no hispanos con LES recibieron una asistencia de peor calidad y presentaron mayores tasas de resultados desfavorables, como abortos, insuficiencia orgánica y mortalidad entre prematuros[102-105].

En el estudio basado en la MEPS anteriormente descrito, los autores evaluaron a sujetos con enfermedad del tejido conjuntivo (código CM710 de la CIE-9). Debido a la rareza de la enfermedad, incluso después de combinar los datos de 7 años correspondientes a los pacientes con LES (código CM710.0 de la CIE-9), no se alcanzó un tamaño de la muestra suficiente para generar unas estimaciones estadísticamente fiables; de hecho, no fueron capaces de generar estimaciones de la pérdida de ganancias para la enfermedad del tejido conjuntivo debido al pequeño tamaño de la muestra al limitarla a los adultos en edad laboral[24].

Artrosis

Se han realizado pocos estudios poblacionales acerca de su impacto económico. No obstante, resulta evidente que, debido al aumento de las prótesis articulares implantadas, para las que la artrosis es la principal indicación, la artrosis explica cada año una porción cada vez mayor de la utilización general de los servicios sanitarios y de los costes sanitarios en EE. UU. y otros países. En EE. UU. las hospitalizaciones asociadas a la implantación de prótesis articulares casi se cuadruplicó entre 1993 (323.804 altas) y 2016 (1.205.651 altas), y en 2013 la artrosis fue la segunda enfermedad más costosa tratada en los hospitales de EE. UU. (el coste de las hospitalizaciones ascendió a 16.500 millones de dólares)[106,107]. Estas hospitalizaciones resultaron costosas para los pagadores tanto privados como públicos, ya que fue la principal fuente de gastos por hospitalización para las aseguradoras privadas y la segunda para Medicare[106,107]. En la década de 1990, la mayoría de los costes de las prótesis articulares corrían a cargo de Medicare, ya que los adultos de edad avanzada (≥65 años) acaparaban casi toda la utilización sanitaria asociada a las prótesis articulares, pero el aumento de dicha utilización entre adultos de edad media (45-64 años) ha causado un incremento de los costes para los pagadores privados[108].

Aunque las prótesis articulares son un importante componente de los costes de la artrosis, el dolor y las comorbilidades muestran una fuerte asociación con los costes directos e indirectos de la artrosis[51,109]. En EE. UU. los gastos médicos y las pérdidas de ganancias anuales por cualquier causa fueron de 486.400 millones de dólares entre los 32,5 millones de adultos estadounidenses que se estima que tenían artrosis entre 2008 y 2014[26]. Los costes nacionales totales directos e indirectos atribuibles a la artrosis, que ascendían a 136.800 millones de dólares, correspondían aproximadamente a la cuarta parte de los costes por cualquier causa.

Los costes directos (373.200 millones de dólares), calculados para todos los adultos a partir de 18 años, representaron tres cuartas partes (77%) de los costes directos e indirectos por cualquier causa entre los adultos con artrosis (486.400 millones de dólares)[26]. El promedio de los costes directos de cada adultos con artrosis fue de 11.502 dólares, observándose un fuerte gradiente en función de la edad en los costes medios por persona (de 7.988 dólares entre los adultos jóvenes [18-44 años] a 12.714 dólares entre los adultos mayores [≥65 años]). En todos los grupos de edad, el promedio de los costes médicos por persona era máximo entre los que presentaban alguna limitación para trabajar, estudiar o realizar las tareas domésticas (17.136 dólares).

En cuanto a los costes atribuibles a la artrosis, los costes nacionales totales indirectos (71.300 millones de dólares; promedio por persona: 4.274 dólares) fueron ligeramente superiores a los costes nacionales totales directos (65.500 millones de dólares; promedio por persona: 2.018 dólares). Además, mientras que los costes nacionales totales directos atribuibles a la artrosis representaban aproximadamente el 18% de los costes por cualquier causa, los costes nacionales totales indirectos atribuibles a la artrosis comprendían el 63% de los costes indirectos por cualquier causa. La considerable diferencia entre los costes directos por cualquier causa y los atribuibles a la artrosis se debe en gran medida al ajuste estadístico en función del coste de las comorbilidades; la menor diferencia entre los costes indirectos por cualquier causa y los atribuibles a la artrosis, que se calcularon entre los adultos en edad laboral, se debe a que probablemente tengan menos comorbilidades. Los costes nacionales indirectos de la artrosis por cualquier causa (113.200 millones de dólares), calculados para los adultos de 18 a 64 años, fueron considerablemente menores porque se considera que solo la mitad de todos los adultos con artrosis se encuentran en edad laboral.

Un problema notable a la hora de utilizar información sobre el diagnóstico referida por los propios pacientes en encuestas como la MEPS puede ser la inexactitud de dicho diagnóstico; la artrosis referida por los propios pacientes es un ejemplo de ello, ya que numerosos estudios, incluidos los que utilizan los datos de la MEPS, demuestran que la exactitud de la artrosis referida por los propios pacientes es baja. Por ejemplo, en un estudio basado en la MEPS, solo el 10% de las personas que habían sido diagnosticadas de artrosis (código 715 de la CIE-9) refirieron padecerla[109a]. Por este motivo, las personas con artritis incluidas en este estudio basado en la MEPS se identificaron mediante un algoritmo que tenía en cuenta los posibles errores del diagnóstico referido por los pacientes. Un componente de este algoritmo era la exclusión de los individuos que refirieron que habían sido diagnosticados en alguna ocasión de AR porque a menudo las personas con artrosis refieren erróneamente que padecen AR en vez de artrosis. Por esta razón, los estudios del CDE que solo utilizan el diagnóstico referido por los pacientes para identificar a las personas con artrosis podrían presentar un sesgo de infranotificación, lo que limita la capacidad de generalización de estos estudios a la población general[110].

Gota

Un análisis de los datos de la MEPS de 2008 a 2012 halló que en EE. UU. los costes anuales por cualquier causa entre las personas con gota eran de 26.000 millones de dólares[111]. Los costes directos totales eran de 36.600 millones de dólares, con unos costes medios por persona de 11.936 dólares; la mayor parte de los costes por cualquier causa probablemente se debían al tratamiento de comorbilidades, como obesidad, hipertensión, diabetes tipo II y cardiopatía, que son muy habituales entre los pacientes con gota[111a]. Como se describe más adelante, los costes totales fueron menores que los costes totales directos porque las personas con gota ganaban 10.000 millones de dólares más que las personas sin gota. Es probable que las hospitalizaciones y la atención de larga duración representen un porcentaje considerable de los costes porque en 2013 el diagnóstico de gota se asoció al 2,9% de las visitas hospitalarias por cualquier diagnóstico y al 3,3% de todos los gastos hospitalarios facturados. Las personas con gota no controlada y ataques frecuentes son las que suponen unos costes más elevados[112,113]. En cambio, la gota solo explicó el 0,5% de las visitas de asistencia ambulatoria por cualquier diagnóstico. Entre 1993 y 2011 aumentaron las hospitalizaciones asociadas a un diagnóstico de gota, lo que se cree que se debe al aumento de la obesidad y la hipertensión[114].

La prevalencia anual de actividad laboral entre 2008 y 2012 solo fue ligeramente mayor entre las personas sin gota (85 y 88% para las personas con y sin gota, respectivamente)[111]. Dado que cada persona con gota ganó, por término medio, 6.810 dólares más que aquellas sin gota, los adultos con gota ganaron 10.000 millones de dólares más que los adultos sin gota.

Trastornos de la espalda

Los datos de la MEPS son adecuados para estimar el impacto económico asociado a los problemas de espalda porque no requieren el diagnóstico específico de un profesional sanitario y puede referirlos una persona con un problema de espalda. Utilizando la MEPS, Yelin[2] estimó que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la prevalencia de personas con problemas de espalda autorreferidos aumentó un 19%, lo que equivale a 6 millones más de personas entre 1996-1998 (27,4 millones) y 2002-2004 (32,9 millones). La prevalencia aumentó un 12% en este periodo de tiempo, hasta el 11,3%.

Los costes totales directos por cada persona con problemas de espalda se incrementaron en cerca de un 25% durante este periodo, de 4.756 a 5.923 dólares (dólares estadounidenses de 2004); este incremento se debió en gran medida a un aumento del 88% en el coste de los medicamentos prescritos por problemas de espalda[2]. Entre 1996-1998 y 2002-2004 los costes directos de los problemas de espalda aumentaron el equivalente del 1,2 al 1,7% del PIB debido al aumento de los costes directos por persona y de la prevalencia. Las pérdidas de ganancias en personas con problemas de espalda fueron bajas, con una media de 1.871 dólares por cada uno de los 24,3 millones de adultos en edad laboral (18-64 años) con problemas de espalda; en total, las pérdidas de ganancias por problemas de espalda fueron equivalentes al 0,4% del PIB de 2004 de EE. UU. Aunque los problemas de espalda son una causa frecuente de baja laboral, las pérdidas de ganancias son relativamente bajas porque la mayoría de las personas con problemas de espalda tienen incapacidad temporal en vez de dejar de trabajar definitivamente.

Espondilitis anquilosante

Al igual que en las otras enfermedades inflamatorias anteriormente descritas, los costes directos e indirectos de los pacientes con ella son elevados. En una revisión realizada en 2005 se comunicó que los costes totales asociados a la espondilitis anquilosante, incluidos los directos, oscilaban entre 7.243 y 11.840 dólares, cantidades comparables al coste de la AR en la etapa prebiológicos[115]. De manera análoga con lo que sucede con la transición a la etapa de los fármacos biológicos para la AR, cabe esperar que los costes directos aumenten con el mayor uso de biológicos para la espondilitis anquilosante (las estimaciones del uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral en 15 países varían entre el 0% [Hong Kong, Chile y Uruguay) y el 55% [EE. UU.])[115,116]. Los pacientes con espondilitis anquilosante tienen una necesidad especialmente elevada de dispositivos de ayuda y cuidadores, lo que contribuye de manera significativa a los costes directos[117].

La distribución entre los grupos de costes varía según el país. En EE. UU. los pacientes con espondilitis anquilosante pueden presentar necesidades asistenciales no cubiertas porque la cobertura de fisioterapia y las hospitalizaciones por parte de los seguros médicos es variable; a consecuencia de ello, la proporción de los costes totales del trastorno atribuibles a pérdidas de salarios es mayor que en otros países.

Fibromialgia

A pesar de que se publicó hace una década, el resumen de la bibliografía realizado en un estudio[118] es la revisión más exhaustiva disponible de su impacto económico. La fibromialgia es un síndrome de dolor generalizado crónico cuyos síntomas incluyen alteraciones del sueño y depresión. La fibromialgia afecta a las mujeres desproporcionadamente[119]. Los estudios sobre fibromialgia no tienen en cuenta la pérdida de las funciones de cuidador y de responsable de las tareas domésticas, por lo que los costes de asistencia médica directa, de 5.000 a 6.000 dólares de promedio en los estudios revisados por un grupo de investigadores, son muy superiores a los costes indirectos debidos a pérdidas de ganancias (2.000-3.000 dólares de media). Esto se produce a pesar de que un porcentaje relativamente alto de los que están trabajando al inicio del trastorno dejan de hacerlo, reducen las horas o pasan por un periodo de incapacidad de corta duración. Conviene señalar que los pacientes con fibromialgia a menudo recurren a estrategias de gestión laboral (modificación de las actividades laborales o cambio de trabajo para adaptarse a los síntomas) para mantenerse en la población activa. Los estudios revisados refieren que los costes directos asociados a la fibromialgia son más altos antes del diagnóstico debido a los costes del estudio diagnóstico; después del diagnóstico, la asistencia ambulatoria y los medicamentos dirigidos a controlar los síntomas (como el dolor y la depresión) explican la mayor parte del gasto en costes directos.

Hasta la fecha no se han publicado estimaciones del coste poblacional de la fibromialgia en EE. UU. En un estudio basado en la MEPS que evaluó la sensibilidad del código CM de la CIE-9 para la fibromialgia referida por los propios encuestados, de manera que el diagnóstico de referencia se consideraba un registro realizado por un profesional sanitario, se observó una baja sensibilidad (≤0,34) (Miriam Cisternas, comunicación personal, 2014). Esto indica que la estimación de la fibromialgia a partir de la MEPS no era viable, pero podría serlo a partir del cambio a los códigos CM de la CIE-10, ya que utiliza unos códigos diagnósticos más específicos para la fibromialgia (Miriam Cisternas, comunicación personal, 2014).

Artritis psoriásica

El limitado número de estudios internacionales que evalúan sus costes directos e indirectos indica que son incluso más altos que los costes de otros trastornos inflamatorios, ya que en estos pacientes es preciso controlar dos enfermedades complejas simultáneamente, la psoriasis y la propia APs, y es más probable que presenten otras comorbilidades[120]. Aunque los costes directos e indirectos comunicados de esta enfermedad han sido sistemáticamente altos, la introducción relativamente reciente de los biológicos para el tratamiento de la APs ha modificado, al igual que en la AR, la distribución de los costes totales entre los pacientes con APs, de manera que los costes directos superan actualmente a los indirectos. Se ha llegado a la conclusión de que las mejoras en la productividad logradas gracias al uso de los biológicos compensan parte de los costes de los biológicos.

Resumen

En conjunto, los estudios de CDE reflejan el impacto de los costes directos e indirectos asociados y atribuibles a la artritis y las enfermedades reumáticas para las personas, los sistemas sanitarios y la sociedad en general. Se espera que los costes aumenten al hacerlo el número de personas que padecen estos trastornos y el uso de medicamentos (p. ej., biológicos) y procedimientos (p. ej., prótesis articulares) costosos[52]. El incremento de los gastos por parte del propio paciente y del coste de los medicamentos, como los biológicos, puede obstaculizar el acceso a la asistencia de los adultos con artritis y enfermedades reumáticas. Por ejemplo, en una revisión sistemática de 2018 se observó que los aumentos de los gastos por parte del paciente se asociaban a una disminución del cumplimiento terapéutico entre las personas con AR[121]; los pacientes que no están trabajando y experimentan pérdidas de ganancias pueden ser incluso más vulnerables. Los tratamientos médicos como los biológicos y las prótesis articulares pueden mejorar la calidad de vida y prolongar la vida laboral. El mayor acceso a estos tratamientos podría facilitar que haya más adultos con artritis y enfermedades reumáticas que puedan experimentar estos beneficios.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Theis KA, Roblin D, Helmick CG, et al: Employment exit and entry among U.S. adults with and without arthritis during the great recession. A longitudinal study: 2007-2009, *NHIS/MEPS, Work* 60(2):303-318, 2018.
2. Yelin E: Economic burden of rheumatic diseasess. In Firestein GS, Gabriel SE, Mcinnes IB, et al, editors: *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*, Philadephia, 2017, Elsevier.
3. Gold MR, Spiegel JE, Russell LB, et al: *Cost-effectiveness in health and medicine*, New York, 1996, Oxford University Press.
4. National Prevention Council, National Prevention Strategy. 2011, U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General: Washington, D.C. p. 125. https://www.hhs.gov/sites/default/files/disease-prevention-wellness-report.pdf.

5. 11th US Congress (2009-2010) H.R. 3590 Patient Protection and Affordable Care Act.
6. Crowley R, Daniel H, Cooney TG, et al: Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians., et al. Envisioning a better U.S. health care system for all: coverage and cost of care, *Ann Intern Med* 172(supp 2):S7-S32, 2020.
7. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al: Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries, *Ann Rheum Dis* 73(1):198-206, 2014.
8. Hausmann LRM, Brandt CA, Carroll CM, et al: Racial and ethnic differences in total knee arthroplasty in the Veterans Affairs Healthcare System (2001-2013), *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1171-1178, 2017.
9. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 72(2):149-162, 2020.
10. Centers for Medicaid and Medicare Services: Original Medicare (Part A and B) eligibility and enrollment. Disponible en: https://cms.gov/Medicare/Eligibility-and-Enrollment/OrigMedicarePartABEligEnrol, 2020.
11. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al: Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries, *Ann Rheum Dis* 73(1):198-206, 2014.
12. Kamaruzaman H, Kinghorn P, Oppong R: Cost-effectiveness of surgical interventions for the management of osteoarthritis: a systematic review of the literature, *BMC Musculoskelet Disord* 18(1):183, 2017.
13. Oxford Economics: The economic costs of arthritis for the US economy 2010. Disponible en: https://www.oxfordeconomics.com/publication/download/222531.
14. Finkelstein E, Corso P: Cost-of-illness analyses for policy making: a cautionary tale of use and misuse, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 3(4):367-369, 2003.
15. Cohen JW, Cohen SB, Banthin JS: The medical expenditure panel survey: a national information resource to support healthcare cost research and inform policy and practice, *Med Care* 47(7 Suppl 1):S44-50, 2009.
16. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey 2019. Disponible en: https://meps.ahrq.gov/mepsweb/.
17. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Rheumatoid arthritis. 2018. In The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib21/rheumatoid-arthritis.
18. Widdifield J, Paterson JM, Huang A, et al: Causes of Death in rheumatoid arthritis: how do they compare to the general population? *Arthritis Care Res* 70(12):1748-1755, 2018.
19. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al: Trends in excess mortality among patients with rheumatoid arthritis in Ontario, Canada, *Arthritis Care Res* 67(8):1047-1053, 2015.
20. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al: Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register, *Arthritis Care Res* 66(9):1296-1301, 2014.
21. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, et al: Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014), *Rheumatology (Oxford, England)* 57(2):337-344, 2018.
22. O'Donnell S, Lagacé C, Diener A, Roberge H, Tanguay S. Life with arthritis in Canada: a personal and public health challenge. 2011. Public Health Agency of Canada. Disponible en: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/arthritis-arthrite/lwaic-vaaac-10/pdf/arthritis-2010-eng.pdf.
23. Yelin E, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Impact of Musculoskeletal Diseases on the US Economy: US Bone and Joint Initiative; 2014 [cited 2019]. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/2013-report/impact-musculoskeletal-diseases-us-economy/x5.
24. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Connective Tissue Disorders. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib23/connective-tissue-disorders.
25. Yelin E, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Burden from Musculoskeletal Conditions in the US Economy. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/2014-report/xd0/musculoskeletal-medical-care-expenditures.
26. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Osteoarthritis. 2018 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib10/osteoarthritis.
27. Murphy LB, Cisternas MG, Greenlund KJ, et al: Defining arthritis for public health surveillance: methods and estimates in four US population health surveys, *Arthritis Care Res* 69(3):356-367, 2017.
28. Ellis BM, Conaghan PG: Reducing arthritis pain through physical activity: a new public health, tiered approach, *Br J Gen Pract* 67(663):438-439, 2017.
29. Hootman JM, Helmick CG, Brady TJ: A public health approach to addressing arthritis in older adults: the most common cause of disability, *Am J Public Health* 102(3):426-433, 2012.
30. Murphy LB, Cisternas MG, Pasta DJ, et al: Medical expenditures and earnings losses among US adults with arthritis in 2013, *Arthritis Care Res* 70(6):869-876, 2018.
31. Raval AD, Vyas A: Trends in healthcare expenditures among individuals with arthritis in the United States from 2008 to 2014, *J Rheumatol* 45(5):705-716, 2018.
32. Cisternas MG, Murphy LB, Yelin EH, et al: Trends in medical care expenditures of US adults with arthritis and other rheumatic conditions 1997 to 2005, *J Rheumatol* 36(11):2531-2538, 2009.
33. Yelin E, Murphy L, Cisternas MG, et al: Medical care expenditures and earnings losses among persons with arthritis and other rheumatic conditions in 2003, and comparisons with 1997, *Arthritis Rheum* 56(5):1397-1407, 2007.
34. Yelin E, Cisternas MG, Pasta DJ, et al: Medical care expenditures and earnings losses of persons with arthritis and other rheumatic conditions in the United States in 1997: total and incremental estimates, *Arthritis Rheum* 50(7):2317-2326, 2004.
35. Williams EM, Walker RJ, Faith T, et al: The impact of arthritis and joint pain on individual healthcare expenditures: findings from the Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), 2011, *Arthritis Care Res* 19(1):38, 2017.
36. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM: Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials, *Arthritis Care Res* 17:21, 2015.
37. Kelley GA, Kelley KS, Callahan LF: Community-deliverable exercise and anxiety in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ Open* 8(2):e019138, 2018.
38. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, et al: Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis, *Arthritis Care Res* 63(1):79-93, 2011.
39. Brady TJ, Murphy L, O'Colmain BJ, et al: A meta-analysis of health status, health behaviors, and health care utilization outcomes of the chronic disease self-management program, *Prev Chronic Dis* 10:120112, 2013.
40. Atukorala I, Makovey J, Lawler L, et al: Is there a dose-response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res* 68(8):1106-1114, 2016.
41. American College of Rheumatology: Position Statement: patient Access to BIologics. Disponible en: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Patient%20Access%20to%20Biologics%20aka%20Model%20Biologics.pdf, 2017.
42. Murphy LB, Yelin E, Theis KA: Compromised access to prescriptions and medical care because of cost among US adults with arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(5):677-694, 2012.
43. Deleted in review.
44. Center on Budget and Policy Priorities. Chart Book: The Legacy of the Great Recession 2019. Disponible en: https://www.cbpp.org/research/economy/chart-book-the-legacy-of-the-great-recession.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Kaye HS: *The Impact of the 2007-2009 Recession on Workers with Disabilities*, 2019. Disponible en: http://www.tilrc.org/assests/news/publications/recession_impact_on_workers_with_disabilities_10-2011.pdf.
46. Verstappen SM, Boonen A, Bijlsma JW, et al: Working status among Dutch patients with rheumatoid arthritis: work disability and working conditions, *Rheumatology (Oxford, England)* 44(2):202-206, 2005.
47. Briggs AM, Woolf AD, Dreinhofer K, et al: Reducing the global burden of musculoskeletal conditions, *Bull World Health Organ* 96(5):366-368, 2018.
48. Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016: *Lancet (London, England)* 390(10100):1211-1259, 2017.
49. Strine TW, Hootman JM: US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults, *Arthritis Rheum* 57(4):656-665, 2007.
50. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ: Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain, *Arch Phys Med Rehabil* 95(5), 2014, 986-995. e1.
51. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al: Direct medical costs unique to people with arthritis, *J Rheumatol* 24(4):719-725, 1997.
52. Ackerman IN, Bohensky MA, Pratt C, et al: Counting the Costs. Part 1: Healthcare costs. The current and future burden of arthritis. 2016. Melbourne EPi Center at the University of Melbourne. Disponible en: https://arthritisaustralia.com.au/wordpress/wp-content/uploads/2017/09/Final-Counting-the-Costs_Part1_MAY2016.pdf.
53. Badley EM: The economic burden of musculoskeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and may be higher, *J Rheumatol* 22(2):204-206, 1995.
54. Meerding WJ, Bonneux L, Polder JJ, et al: Demographic and epidemiological determinants of healthcare costs in Netherlands: cost of illness study, *BMJ* 317(7151):111-115, 1998.
55. Jonsson D, Husberg M: Socioeconomic costs of rheumatic diseases. Implications for technology assessment, *Int J Technol Assess Health Care* 16(4):1193-1200, 2000.
56. Li X, Gignac MA, Anis AH: The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work, *Med Care* 44(4):304-310, 2006.
57. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, et al: Vital Signs: prevalence of Doctor-diagnosed arthritis and arthritis-Attributable Activity Limitation—United States, 2013-2015, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66(9):246-253, 2017.

57a. Hootman JM, Helmick CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations, *Arthritis Rheum* 54(1):226-229, 2006.

59. Hussain SM, Urquhart DM, Wang Y, et al: Fat mass and fat distribution are associated with low back pain intensity and disability: results from a cohort study, *Arthritis Res Ther* 19(1):26, 2017.
60. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, et al: Number of persons with Symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity, *Arthritis Care Res* 68(12):1743-1750, 2016.
61. George J, Klika AK, Navale SM, et al: Obesity epidemic: is its impact on total joint arthroplasty underestimated? An analysis of national trends, *Clin Orthop Relat Res* 475(7):1798-1806, 2017.
62. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al: The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis, *BMC Public Health* 9:88, 2009.
63. Cooper NJ: Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review, *Rheumatology (Oxford, England)* 39(1):28-33, 2000.
64. Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al: The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view, *Semin Arthritis Rheum* 29(5):305-320, 2000.
65. Chevat C, Pena BM, Al MJ, et al: Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity, *A multinational perspective, PharmacoEconomics* 19(Suppl 1):17-32, 2001.
66. Lubeck DP: A review of the direct costs of rheumatoid arthritis: managed care versus fee-for-service settings, *PharmacoEconomics* 19(8):811-818, 2001.
67. Hresko A, Lin TC, Solomon DH: Medical care costs associated with rheumatoid arthritis in the US: a systematic literature review and meta-analysis, *Arthritis Care Res* 70(10):1431-1438, 2018.
68. Hunsche E, Chancellor JV, Bruce N: The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment, *A European literature review, PharmacoEconomics* 19(Suppl 1):1-15, 2001.
69. Rat AC, Boissier MC: Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs, *Joint Bone Spine* 71(6):518-524, 2004.
70. Bansback N, Ara R, Karnon J, et al: Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States, *PharmacoEconomics* 26(5):395-408, 2008.
71. Yelin E, Wanke LA: An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline, *Arthritis Rheum* 42(6):1209-1218, 1999.
72. Felts W, Yelin E: The economic impact of the rheumatic diseases in the United States, *J Rheumatol* 16(7):867-884, 1989.
73. Verstappen SM: Rheumatoid arthritis and work: the impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and presenteeism, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29(3):495-511, 2015.
74. Allaire S, Wolfe F, Niu J, et al: Work disability and its economic effect on 55-64-year-old adults with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 53(4):603-608, 2005.
75. Wolfe F, Michaud K: Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study, *Arthritis Rheum* 56(9):2886-2895, 2007.
76. Desai RJ, Solomon DH, Jin Y, et al: Temporal trends in use of biologic DMARDs for rheumatoid arthritis in the United States: a cohort study of publicly and privately insured patients, *J Manag Care Spec Pharm* 23(8):809-814, 2017.
77. Gu T, Shah N, Deshpande G, et al: Comparing biologic cost per treated patient across indications among adult US managed care patients: a retrospective cohort study, *Drugs Real World Outcomes* 3(4):369-381, 2016.
78. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al: Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients, *Arthritis Rheum* 48(10):2750-2762, 2003.
79. Sorensen J, Andersen LS: The case of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a budget impact analysis, *PharmacoEconomics* 23(3):289-298, 2005.
80. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR: Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential, *Rand Health Q* 7(4):3, 2018.
81. Dorner T, Strand V, Cornes P, et al: The changing landscape of biosimilars in rheumatology, *Ann Rheum Dis* 75(6):974-982, 2016.
82. Yazdany J, Dudley RA, Lin GA, et al: Out-of-Pocket costs for infliximab and its biosimilar for rheumatoid arthritis under Medicare Part D, *Jama* 320(9):931-933, 2018.
83. Hallert E, Husberg M, Jonsson D, et al: Rheumatoid arthritis is already expensive during the first year of the disease (the Swedish TIRA project), *Rheumatology (Oxford, England)* 43(11):1374-1382, 2004.
84. Merkesdal S, Ruof J, Schoffski O, et al: Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease, *Arthritis Rheum* 44(3):528-534, 2001.
85. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, et al: The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review, *PloS One* 10(3):e0119683, 2015.
86. Neumann PJ, Ganiats TG, Russell LB, et al: *Cost effectiveness in health and medicine*, ed 3, New York, 2017, Oxford.
87. Lacaille D, Clarke AE, Bloch DA, et al: The impact of disease activity, treatment and disease severity on short-term costs of systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 21(3):448-453, 1994.

88. Carls G, Li T, Panopalis P, et al: Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis, *J Occup Environ Med* 51(1):66-79, 2009.
89. Clarke AE, Panopalis P, Petri M, et al: SLE patients with renal damage incur higher health care costs, *Rheumatology (Oxford, England)* 47(3):329-333, 2008.
90. Pelletier EM, Ogale S, Yu E, et al: Economic outcomes in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus with versus without nephritis: results from an analysis of data from a US claims database, *Clin Ther* 31(11):2653-2664, 2009.
91. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, et al: The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 61(9):1159-1167, 2009.
92. Clarke AE, Petri MA, Manzi S, et al: An international perspective on the well being and health care costs for patients with systemic lupus erythematosus, *Tri-Nation Study Group, J Rheumatol* 26(7):1500-1511, 1999.
93. Clarke AE, Urowitz MB, Monga N, et al: Costs associated with severe and nonsevere systemic lupus erythematosus in Canada, *Arthritis Care Res* 67(3):431-436, 2015.
94. Aytan J, Bukhari MA: Use of biologics in SLE: a review of the evidence from a clinical perspective, *Rheumatology (Oxford, England)* 55(5):775-779, 2016.
95. He J, Li Z: An era of biological treatment in systemic lupus erythematosus, *Clin Rheumatol* 37(1):1-3, 2018.
96. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, et al: In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus, *BMC Med* 12:30, 2014.
97. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al: Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe, *Lupus Sci Med* 3(1):e000163, 2016.
98. Sutcliffe N, Clarke AE, Taylor R, et al: Total costs and predictors of costs in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 40(1):37-47, 2001.
99. Yelin E, Trupin L, Katz P, et al: Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 57(1):56-63, 2007.
100. Scofield L, Reinlib L, Alarcon GS, et al: Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: a review, *Arthritis Rheum* 59(10):1475-1479, 2008.
101. Agarwal N, Kumar V: Burden of lupus on work: issues in the employment of individuals with lupus, *Work* 55(2):429-439, 2016.
102. Krishnan E, Hubert HB: Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US, *Ann Rheum Dis* 65(11):1500-1505, 2006.
103. Yazdany J, Feldman CH, Liu J, et al: Quality of care for incident lupus nephritis among Medicaid beneficiaries in the United States, *Arthritis Care Res* 66(4):617-624, 2014.
104. Barber MRW, Clarke AE: Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 29(5):480-485, 2017.
105. Mendoza-Pinto C, Mendez-Martinez S, Soto-Santillan P, et al: Socioeconomic status and organ damage in Mexican systemic lupus erythematosus women, *Lupus* 24(11):1227-1232, 2015.
106. Torio CM, Moore BJ: National Inpatient Hospital Costs: the Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs, Rockville, MD, 2016, Agency for Healthcare Research and Quality (US).
107. Agency for Healthcare Research and Quality. HCUPnet. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), 1993 to 2016. 2019. Disponible en: https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.jsp.
108. Losina E, Thornhill TS, Rome BN, et al: The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic, *J Bone Joint Surg Am* 94(3):201-207, 2012.
109. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al: Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls, *J Rheumatol* 24(1):43-48, 1997.
110. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, et al: Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: evidence from national survey data, *Arthritis Rheum* 60(12):3546-3553, 2009.
111. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Gout. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib30/gout.
112. Lee YY, Kuo LN, Chen JH, et al: Prescribing patterns and healthcare costs of gout, *Curr Med Res Opin1-18*, 2018.
113. Flores NM, Nuevo J, Klein AB, et al: The economic burden of uncontrolled gout: how controlling gout reduces cost, *J Med Economics* 22(1):1-6, 2019.
114. Lim SY, Lu N: Trends in gout and rheumatoid arthritis hospitalizations in the United States, 1993-2011, *JAMA* 315(21):2345-2347, 2016.
115. Boonen A, van der Heijde D: Review of the costs of illness of ankylosing spondylitis and methodologic notes, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5(2):163-181, 2005.
116. Reveille JD, Ximenes A, Ward MM: Economic considerations of the treatment of ankylosing spondylitis, *Am J Med Sci* 343(5):371-374, 2012.
117. Woolf AD: Economic burden of rheumatic diseasess, In Firestein GS, Gabriel SE, Mcinnes IB, et al: Kelley and Firestein's textbook of rheumatology, ed 8, Philadephia, 2009, Saunders-Elsevier.
118. Annemans L, Le Lay K, Taieb C: Societal and patient burden of fibromyalgia syndrome, *PharmacoEconomics* 27(7):547-559, 2009.
119. Clauw DJ: Fibromyalgia: a clinical review, *JAMA* 311(15):1547-1555, 2014.
120. D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, et al: Cost and cost effectiveness of treatments for psoriatic arthritis: a systematic literature review, *PharmacoEconomics* 36(5):567-589, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Theis KA, Roblin D, Helmick CG, et al: Employment exit and entry among U.S. adults with and without arthritis during the Great Recession. A longitudinal study: 2007-2009, *Work (Reading, Mass)* 60(2):303-318, 2018.
2. Yelin E: *Economic burden of rheumatic diseasess, In Firestein GS, Gabriel SE, Mcinnes IB, et al.* Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Philadephia, 2017, Elsevier.
3. Gold MR, Spiegel JE, Russell LB, et al: *Cost-effectiveness in health and medicine*, New York, 1996, Oxford University Press.
4. National Prevention Council, National Prevention Strategy. 2011, U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General: Washington, D.C. p. 125. https://www.hhs.gov/sites/default/files/disease-prevention-wellness-report.pdf.
5. 11th US Congress (2009-2010) H.R. 3590 Patient Protection and Affordable Care Act.
6. Crowley R, Daniel H, Cooney TG, et al: Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians., et al. Envisioning a better U.S. health care system for all: coverage and cost of care, *Ann Intern Med* 172(supp 2):S7-S32, 2020.
7. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al: Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries, *Ann Rheum Dis* 73(1):198-206, 2014.
8. Hausmann LRM, Brandt CA, Carroll CM, et al: Racial and ethnic differences in total knee arthroplasty in the Veterans Affairs Healthcare System (2001-2013), *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1171-1178, 2017.
9. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 72(2):149-162, 2020.
10. Centers for Medicaid and Medicare Services: Original Medicare (Part A and B) eligibility and enrollment. Disponible en: https://cms.gov/Medicare/Eligibility-and-Enrollment/OrigMedicarePartABEligEnrol, 2020.
11. Trogdon JG, Murphy LB, Khavjou OA, et al: Costs of chronic diseases at the state level: the chronic disease cost calculator, *Prev Chronic Dis* 12:E140, 2015.
12. Kamaruzaman H, Kinghorn P, Oppong R: Cost-effectiveness of surgical interventions for the management of osteoarthritis: a systematic review of the literature, *BMC Musculoskelet Disord* 18(1):183, 2017.
13. Oxford Economics : The economic costs of arthritis for the US economy 2010. Disponible en: https://www.oxfordeconomics.com/publication/download/222531.
14. Finkelstein E, Corso P: Cost-of-illness analyses for policy making: a cautionary tale of use and misuse, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 3(4):367-369, 2003.
15. Cohen JW, Cohen SB, Banthin JS: The medical expenditure panel survey: a national information resource to support healthcare cost research and inform policy and practice, *Med Care* 47(7 Suppl 1):S44-50, 2009.
16. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey 2019. Disponible en: https://meps.ahrq.gov/mepsweb/.
17. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Rheumatoid arthritis. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib21/rheumatoid-arthritis.
18. Widdifield J, Paterson JM, Huang A, et al: Causes of Death in rheumatoid arthritis: how do they compare to the general population? *Arthritis Care Res* 70(12):1748-1755, 2018.
19. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al: Trends in excess mortality among patients with rheumatoid arthritis in Ontario, Canada, *Arthritis Care Res* 67(8):1047-1053, 2015.
20. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al: Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the norfolk arthritis register, *Arthritis Care Res* 66(9):1296-1301, 2014.
21. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, et al: Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014), Rheumatology (Oxford, *England)* 57(2):337-344, 2018.
22. O'Donnell S, Lagacé C, Diener A, Roberge H, Tanguay S: Life with arthritis in Canada: a personal and public health challenge, *Public Health Agency of Canada*, 2011. Disponible en: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/arthritis-arthrite/lwaic-vaaac-10/pdf/arthritis-2010-eng.pdf.

22a. OECD. Gross Domestic Product (GDP) 2020. Disponible en: https://data.oecd.org/gdp/gross-domestic-product-gdp.htm.

23. Yelin E, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Impact of Musculoskeletal Diseases on the US Economy: US Bone and Joint Initiative; 2014 [cited 2019]. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/2013-report/impact-musculoskeletal-diseases-us-economy/x5.
24. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Connective Tissue Disorders. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib23/connective-tissue-disorders.
25. Yelin E, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Burden from Musculoskeletal Conditions in the US Economy. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/2014-report/xd0/musculoskeletal-medical-care-expenditures.
26. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Osteoarthritis. 2018 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib10/osteoarthritis.
27. Murphy LB, Cisternas MG, Greenlund KJ, et al: Defining arthritis for public health surveillance: methods and estimates in four US population health surveys, *Arthritis Care Res* 69(3):356-367, 2017.
28. Ellis BM, Conaghan PG: Reducing arthritis pain through physical activity: a new public health, tiered approach, *Br J Gen Pract* 67(663):438-439, 2017.
29. Hootman JM, Helmick CG, Brady TJ: A public health approach to addressing arthritis in older adults: the most common cause of disability, *Am J Public Health* 102(3):426-433, 2012.
30. Murphy LB, Cisternas MG, Pasta DJ, et al: Medical expenditures and earnings losses among US adults with arthritis in 2013, *Arthritis Care Res* 70(6):869-876, 2018.
31. Raval AD, Vyas A: Trends in healthcare expenditures among individuals with arthritis in the United States from 2008 to 2014, *J Rheumatol* 45(5):705-716, 2018.
32. Cisternas MG, Murphy LB, Yelin EH, et al: Trends in medical care expenditures of US adults with arthritis and other rheumatic conditions 1997 to 2005, *J Rheumatol* 36(11):2531-2538, 2009.
33. Yelin E, Murphy L, Cisternas MG, et al: Medical care expenditures and earnings losses among persons with arthritis and other rheumatic conditions in 2003, and comparisons with 1997, *Arthritis Rheum* 56(5):1397-1407, 2007.
34. Yelin E, Cisternas MG, Pasta DJ, et al: Medical care expenditures and earnings losses of persons with arthritis and other rheumatic conditions in the United States in 1997: total and incremental estimates, *Arthritis Rheum* 50(7):2317-2326, 2004.
35. Williams EM, Walker RJ, Faith T, et al: The impact of arthritis and joint pain on individual healthcare expenditures: findings from the Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), 2011, *Arthritis Care Res* 19(1):38, 2017.
36. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM: Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials, *Arthritis Care Res* 17:21, 2015.
37. Kelley GA, Kelley KS, Callahan LF: Community-deliverable exercise and anxiety in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ Open* 8(2):e019138, 2018.
38. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, et al: Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis, *Arthritis Care Res* 63(1):79-93, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

39. Brady TJ, Murphy L, O'Colmain BJ, et al: A meta-analysis of health status, health behaviors, and health care utilization outcomes of the chronic disease self-management program, *Prev Chronic Dis* 10:120112, 2013.
40. Atukorala I, Makovey J, Lawler L, et al: Is there a dose-response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res* 68(8):1106-1114, 2016.
41. American College of Rheumatology. Position Statement: Patient Access to BIologics 2017. Disponible en: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Patient%20Access%20to%20Biologics%20aka%20Model%20Biologics.pdf.
42. Murphy LB, Yelin E, Theis KA: Compromised access to prescriptions and medical care because of cost among US adults with arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(5):677-694, 2012.
43. Deleted in review.
44. Center on Budget and Policy Priorities. Chart Book: The Legacy of the Great Recession 2019. Disponible en: https://www.cbpp.org/research/economy/chart-book-the-legacy-of-the-great-recession.
45. Kaye HS. The Impact of the 2007-2009 Recession on Workers with Disabilities. 2019. Disponible en: http://www.tilrc.org/assests/news/publications/recession_impact_on_workers_with_disabilities_10-2011.pdf.
46. Verstappen SM, Boonen A, Bijlsma JW, et al: Working status among Dutch patients with rheumatoid arthritis: work disability and working conditions, *Rheumatology (Oxford, England)* 44(2):202-206, 2005.
47. Briggs AM, Woolf AD, Dreinhofer K, et al: Reducing the global burden of musculoskeletal conditions, *Bull World Health Organ* 96(5):366-368, 2018.
48. Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016: *Lancet (London, England)* 390(10100):1211-1259, 2017.
49. Strine TW, Hootman JM: US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults, *Arthritis Rheum* 57(4):656-665, 2007.
50. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ: Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain, *Arch Phys Med Rehabil* 95(5), 2014, 986-995. e1.
51. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al: Direct medical costs unique to people with arthritis, *J Rheumatol* 24(4):719-725, 1997.
52. Ackerman IN, Bohensky MA, Pratt C, Gorelik A, Liew D. Counting the Costs. Part 1: Healthcare costs. The current and future burden of arthritis. 2016. Melbourne EPi Center at the University of Melbourne. Disponible en: https://arthritisaustralia.com.au/wordpress/wp-content/uploads/2017/09/Final-Counting-the-Costs_Part1_MAY2016.pdf.
53. Badley EM: The economic burden of musculoskeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and may be higher, *J Rheumatol* 22(2):204-206, 1995.
54. Meerding WJ, Bonneux L, Polder JJ, et al: Demographic and epidemiological determinants of healthcare costs in Netherlands: cost of illness study, *BMJ (Clinical Research Ed)* 317(7151):111-115, 1998.
55. Jonsson D, Husberg M: Socioeconomic costs of rheumatic diseases. Implications for technology assessment, *Int J Technol Assess Health Care* 16(4):1193-1200, 2000.
56. Li X, Gignac MA, Anis AH: The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work, *Medical Care* 44(4):304-310, 2006.
57. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, et al: Vital Signs: prevalence of Doctor-diagnosed arthritis and arthritis-Attributable Activity Limitation—United States, 2013-2015, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66(9):246-253, 2017.

57a. Hootman JM, Helmick CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations, *Arthritis Rheum* 54(1):226-229, 2006.
58. Badley EM, Goulart CM, Millstone DB, et al: An update on arthritis in Canada–national and provincial data regarding the past, present, and future, *J Rheumatol* 46(6):579-586, 2019.

58a. Perruccio AV, Power JD, Badley EM, et al: Revisiting arthritis prevalence projections–it's more than just the aging of the population, *J Rheumatol* 9:1856-1862, 2006.
59. Hussain SM, Urquhart DM, Wang Y, et al: Fat mass and fat distribution are associated with low back pain intensity and disability: results from a cohort study, *Arthritis Res Ther* 19(1):26, 2017.
60. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, et al: Number of persons with Symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity, *Arthritis Res Ther* 68(12):1743-1750, 2016.
61. George J, Klika AK, Navale SM, et al: Obesity epidemic: is its impact on total joint arthroplasty underestimated? An analysis of national trends, *Clin Orthop Relat Res* 475(7):1798-1806, 2017.
62. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al: The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis, *BMC Public Health* 9:88, 2009.
63. Cooper NJ: Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review, *Rheumatology (Oxford, England)* 39(1):28-33, 2000.
64. Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al: The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view, *Semin Arthritis Rheum* 29(5):305-320, 2000.
65. Chevat C, Pena BM, Al MJ, et al: Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity, *A multinational perspective, Pharmacoeconomics* 19(Suppl 1):17-32, 2001.
66. Lubeck DP: A review of the direct costs of rheumatoid arthritis: managed care versus fee-for-service settings, *Pharmacoeconomics* 19(8):811-818, 2001.
67. Hresko A, Lin TC, Solomon DH: Medical care costs associated with rheumatoid arthritis in the US: a systematic literature review and meta-analysis, *Arthritis Care Res* 70(10):1431-1438, 2018.
68. Hunsche E, Chancellor JV, Bruce N: The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment. A European literature review, *PharmacoEconomics* 19(Suppl 1):1-15, 2001.
69. Rat AC, Boissier MC: Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs, *Joint Bone Spine* 71(6):518-524, 2004.
70. Bansback N, Ara R, Karnon J, et al: Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States, *PharmacoEconomics* 26(5):395-408, 2008.
71. Yelin E, Wanke LA: An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline, *Arthritis Rheum* 42(6):1209-1218, 1999.
72. Felts W, Yelin E: The economic impact of the rheumatic diseases in the United States, *J Rheumatol* 16(7):867-884, 1989.
73. Verstappen SM: Rheumatoid arthritis and work: the impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and presenteeism, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29(3):495-511, 2015.
74. Allaire S, Wolfe F, Niu J, et al: Work disability and its economic effect on 55-64-year-old adults with rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 53(4):603-608, 2005.
75. Wolfe F, Michaud K: Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study, *Arthritis Rheum* 56(9):2886-2895, 2007.
76. Desai RJ, Solomon DH, Jin Y, et al: Temporal trends in use of biologic DMARDs for rheumatoid arthritis in the United States: a cohort study of publicly and privately insured patients, *J Manag Care Spec Pharm* 23(8):809-814, 2017.
77. Gu T, Shah N, Deshpande G, et al: Comparing biologic cost per treated patient across indications among adult US managed care patients: a retrospective cohort study, *Drugs Real World Outcomes* 3(4):369-381, 2016.
78. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al: Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients, *Arthritis Rheum* 48(10):2750-2762, 2003.

79. Sorensen J, Andersen LS: The case of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a budget impact analysis, *PharmacoEconomics* 23(3):289-298, 2005.
80. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR: Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential, *Rand Health Q* 7(4):3, 2018.
81. Dorner T, Strand V, Cornes P, et al: The changing landscape of biosimilars in rheumatology, *Ann Rheum Dis* 75(6):974-982, 2016.
82. Yazdany J, Dudley RA, Lin GA, et al: Out-of-Pocket costs for infliximab and its biosimilar for rheumatoid arthritis under Medicare Part D, *Jama* 320(9):931-933, 2018.
83. Hallert E, Husberg M, Jonsson D, et al: Rheumatoid arthritis is already expensive during the first year of the disease (the Swedish TIRA project), *Rheumatology (Oxford, England)* 43(11):1374-1382, 2004.
84. Merkesdal S, Ruof J, Schoffski O, et al: Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease, *Arthritis Rheum* 44(3):528-534, 2001.
85. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, et al: The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review, *PloS One* 10(3):e0119683, 2015.
85a. Kingsley G, Scott IC, Scott DL, et al: Quality of life and the outcome of established rheumatoid arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25(4):585, 2011.
86. Neumann PJ, Ganiats TG, Russell LB, et al: *Cost effectiveness in health and medicine*, ed 2, New York, 2017, Oxford.
87. Lacaille D, Clarke AE, Bloch DA, et al: The impact of disease activity, treatment and disease severity on short-term costs of systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 21(3):448-453, 1994.
88. Carls G, Li T, Panopalis P, et al: Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis, *J Occup Environ Med* 51(1):66-79, 2009.
89. Clarke AE, Panopalis P, Petri M, et al: SLE patients with renal damage incur higher health care costs, *Rheumatology (Oxford, England)* 47(3):329-333, 2008.
90. Pelletier EM, Ogale S, Yu E, et al: Economic outcomes in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus with versus without nephritis: results from an analysis of data from a US claims database, *Clin Ther* 31(11):2653-2664, 2009.
91. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, et al: The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 61(9):1159-1167, 2009.
92. Clarke AE, Petri MA, Manzi S, et al: An international perspective on the well being and health care costs for patients with systemic lupus erythematosus, *Tri-Nation Study Group, J Rheumatol* 26(7):1500-1511, 1999.
93. Clarke AE, Urowitz MB, Monga N, et al: Costs associated with severe and nonsevere systemic lupus erythematosus in Canada, *Arthritis Care Res* 67(3):431-436, 2015.
94. Aytan J, Bukhari MA: Use of biologics in SLE: a review of the evidence from a clinical perspective, *Rheumatology (Oxford, England)* 55(5):775-779, 2016.
95. He J, Li Z: An era of biological treatment in systemic lupus erythematosus, *Clin Rheumatol* 37(1):1-3, 2018.
96. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, et al: In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus, *BMC Med* 12:30, 2014.
97. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al: Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe, *Lupus Sci Med* 3(1):e000163, 2016.
98. Sutcliffe N, Clarke AE, Taylor R, et al: Total costs and predictors of costs in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford, England)* 40(1):37-47, 2001.
99. Yelin E, Trupin L, Katz P, et al: Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 57(1):56-63, 2007.
100. Scofield L, Reinlib L, Alarcon GS, et al: Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: a review, *Arthritis Rheum* 59(10):1475-1479, 2008.
101. Agarwal N, Kumar V: Burden of lupus on work: issues in the employment of individuals with lupus, *Work (Reading, Mass)* 55(2):429-439, 2016.
102. Krishnan E, Hubert HB: Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US, *Ann Rheum Dis* 65(11):1500-1505, 2006.
103. Yazdany J, Feldman CH, Liu J, et al: Quality of care for incident lupus nephritis among Medicaid beneficiaries in the United States, *Arthritis Care Res* 66(4):617-624, 2014.
104. Barber MRW, Clarke AE: Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 29(5):480-485, 2017.
105. Mendoza-Pinto C, Mendez-Martinez S, Soto-Santillan P, et al: Socioeconomic status and organ damage in Mexican systemic lupus erythematosus women, *Lupus* 24(11):1227-1232, 2015.
106. Torio CM, Moore BJ: National Inpatient Hospital Costs: the Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #204. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs, Rockville, MD, 2016, Agency for Healthcare Research and Quality (US).
107. Agency for Healthcare Research and Quality. HCUPnet. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), 1993 to 2016. 2019. Disponible en: https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.jsp.
108. Losina E, Thornhill TS, Rome BN, et al: The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic, *J Bone Joint Surg Am* 94(3):201-207, 2012.
109. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, et al: Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls, *J Rheumatol* 24(1):43-48, 1997.
109a. Machlin S, Cohen J, Elixhauser A, et al: Sensitivity of household reported medical conditions in the medical expenditure panel survey, *Med Care* 47(6):618-625, 2009.
110. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, et al: Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: evidence from national survey data, *Arthritis Rheum* 60(12):3546-3553, 2009.
111. Hochberg MC, Cisternas MG, Watkins-Castillo SI. Gout. 2018. In: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States [Internet]. 4th. Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib30/gout.
111a. Bardin T, Richette P: Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options, *BMC Med* 15(1):123, 2017.
112. Lee YY, Kuo LN, Chen JH, et al: Prescribing patterns and healthcare costs of gout, *Curr Med Res Opin1-18*, 2018.
113. Flores NM, Nuevo J, Klein AB, et al: The economic burden of uncontrolled gout: how controlling gout reduces cost, *J Med Econ* 22(1):1-6, 2019.
114. Lim SY, Lu N: Trends in gout and rheumatoid arthritis hospitalizations in the United States, 1993-2011, *JAMA* 315(21):2345-2347, 2016.
115. Boonen A, van der Heijde D: Review of the costs of illness of ankylosing spondylitis and methodologic notes, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5(2):163-181, 2005.
116. Reveille JD, Ximenes A, Ward MM: Economic considerations of the treatment of ankylosing spondylitis, *Am J Med Sci* 343(5):371-374, 2012.
117. Woolf AD: Economic burden of rheumatic diseasess. In Firestein GS, Gabriel SE, Mcinnes IB, et al, editors: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, ed 8, Philadephia, 2009, Saunders-Elsevier.
118. Annemans L, Le Lay K, Taieb C: Societal and patient burden of fibromyalgia syndrome, *PharmacoEconomics* 27(7):547-559, 2009.
119. Clauw DJ: Fibromyalgia: a clinical review, *JAMA* 311(15):1547-1555, 2014.
120. D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, et al: Cost and cost effectiveness of treatments for psoriatic arthritis: a systematic literature review, *PharmacoEconomics* 36(5):567-589, 2018.
121. Heidari P, Cross W, Crawford K: Do out-of-pocket costs affect medication adherence in adults with rheumatoid arthritis? A systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 48(1):12-21, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Rice DP: Estimating the cost of illness, *Am J Public Health* 57(3):424-440, 1967.
123. Deleted during review.
124. Rice DP, Hodgson TA, Kopstein AN: The economic costs of illness: a replication and update, *Health Care Financ Rev* 7(1):61-80, 1985.
125. Robinson JC: Philosophical origins of the economic valuation of life, *Milbank Q* 64(1):133-155, 1986.
126. van den Hout WB: The value of productivity: human-capital versus friction-cost method, *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 1):i89-91, 2010.
127. Olsen JA, Smith RD: Theory versus practice: a review of 'willingness-to-pay' in health and health care, *Health Econ* 10(1):39-52, 2001.
128. Drummond M, Stoddart G, Torrance G: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, New York, 1987, Oxford University Press.

36

Evaluación de los resultados sanitarios

DORCAS E. BEATON, MAARTEN BOERS, PETER TUGWELL Y LARA MAXWELL

PUNTOS CLAVE

- La decisión acerca de qué medir como resultados sanitarios y cómo medirlo es una elección que definirá lo que se puede observar en cuanto a la influencia de una enfermedad y los beneficios y perjuicios derivados de las intervenciones.
- Para elegir el instrumento adecuado es necesario acumular suficiente evidencia que indique que puede utilizarse en el contexto previsto. Hay que tener en cuenta tanto la evidencia práctica de su viabilidad y contenido como la evidencia matemática de sus propiedades de medición. Se han desarrollado métodos para facilitar esta toma de decisiones.
- Los conjuntos básicos de resultados definen un pequeño grupo de resultados importantes que se recomienda utilizar. Proporcionan un buen punto de partida para tomar decisiones acerca de los resultados y sus medidas.

Introducción

Los resultados sanitarios, que son los resultados que reflejan las repercusiones previstas e inesperadas de una enfermedad o de su tratamiento[1], y su medición exacta son cada vez más importantes en esta época en la que se da una gran importancia a la transparencia, la orientación centrada en el paciente y la calidad de nuestros sistemas sanitarios[2]. Aunque los resultados en sí no son ninguna novedad, sí se ha observado un claro movimiento dirigido a garantizar que se consigue aquello que a menudo se pasa por alto, es decir, lo que importa a los pacientes[3-6]. Cada resultado es como una ventana que ofrece una vista particular del impacto de una enfermedad, por lo que la elección de unos resultados influye inevitablemente en la información disponible para los pacientes, los investigadores, los médicos, los comités encargados de elaborar directrices y los responsables de formular políticas a la hora de responder a las preguntas más acuciantes. El objetivo de la evaluación de resultados sanitarios es disponer de ventanas dirigidas en la dirección adecuada para obtener una perspectiva completa de los resultados de nuestra asistencia, y esas ventanas deben contar con un vidrio transparente y de buena calidad para poder funcionar correctamente. La evaluación de resultados sanitarios consiste en colocar vistas relevantes ante las personas clave responsables de tomar decisiones de manera que puedan utilizarlas[3,4,7]. En este capítulo se proporcionan consejos prácticos acerca de cómo elegir lo que debe medirse y cómo medirlo, aprovechando la información de las organizaciones dedicadas a garantizar la disponibilidad de los resultados correctos para la toma de decisiones.

Aprovecharemos la experiencia en reumatología adquirida a través del grupo de consenso internacional establecido en 1992, Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)[8-10], que colabora con las comunidades que intervienen en la artritis (es decir, médicos, investigadores, pacientes, pagadores, reguladores e industria), para definir los dominios e instrumentos de importancia para las diferentes enfermedades reumáticas. También se comentará la labor llevada a cabo por otros grupos internacionales, centrados principalmente en los resultados, que a menudo colaboran con OMERACT para promover métodos dirigidos al desarrollo de conjuntos básicos de resultados. Los conjuntos básicos o conjuntos de resultados básicos se mencionarán a lo largo del capítulo y hacen referencia a un conjunto de resultados previamente acordado que se usará en todas las iniciativas de investigación o práctica clínica, proporcionando un número reducido de ventanas que sabemos que habrá en cada estudio. También se pueden elegir otros resultados para necesidades específicas, pero estos resultados básicos siempre permitirán realizar comparaciones entre los estudios. Los componentes esenciales de la evaluación de resultados sanitarios son similares entre todas estas organizaciones.

Evaluaciones de resultados sanitarios

En la última parte del siglo XX se crearon numerosos instrumentos para recoger resultados, como la calidad de vida relacionada con la función y con la salud, y en los últimos 10 a 15 años se ha avanzado hacia un acuerdo acerca de los resultados e instrumentos que deben utilizarse en la investigación y en la práctica clínica para poder comparar esos resultados y así fundamentar la toma de decisiones. Tal vez los mayores logros de la última década hayan sido el reconocimiento de la perspectiva del paciente y las iniciativas internacionales de resultados notificados por los pacientes y la asistencia centrada en el paciente.

Existen numerosas directrices y declaraciones orientativas diferentes relacionadas con la selección de cualquier resultado, en especial de los resultados notificados por el paciente[11]. Algunos estándares, como la declaración de directrices de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense (actualmente en proceso de revisión)[12,13] y la extensión del filtro de OMERACT[9,14-16], definen qué evidencias son necesarias para poder confiar en un instrumento para realizar ciertas mediciones[17]. Otros estándares, como los Core Outcome Measurement in Effectiveness Trials (COMET), se centran en determinar los dominios de resultados de importancia en un conjunto básico mediante la propuesta de estrategias de consenso[18,19]. Muchos se centran en la valoración y la síntesis de los estudios sobre el funcionamiento de los instrumentos, en

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

esfuerzos dirigidos por grupos como la Evaluation of the Measurement of Patient-Reported Outcomes (EMPRO)[20] y los Consensus-Based Standards for the Selection of Health Status Measurement Instruments (COSMIN)[21,22], que resumen los métodos para las revisiones sistemáticas (búsqueda, evaluación y síntesis) de los estudios sobre las propiedades de medición (www.cosmin.nl). El sistema PRO Measurement Information System (PROMIS), una iniciativa de financiación federal en EE. UU. (www.healthmeasures.net), ha creado un extenso banco de elementos calibrados respecto a la población general que puede aplicarse mediante evaluación adaptativa informatizada (CAT). Permite realizar evaluaciones más cortas al evitar elementos cuya respuesta es predecible (p. ej., si puedes correr 1.600 m, probablemente puedes dar la vuelta a la manzana, por lo que esta última pregunta se omite). También se puede emplear con distintas enfermedades. Actualmente se están recogiendo datos sobre el funcionamiento de este sistema en diferentes contextos clínicos y de investigación y sobre su comparabilidad y calibración con numerosos instrumentos anteriores o ampliamente utilizados[23]. Están disponibles versiones en papel o abreviadas de los bancos de elementos para obtener unos resultados comparables. Por último, varias organizaciones intentan reunir toda esta información relativa a los resultados e instrumentos para ponerla a disposición de las personas a través de la creación de lo que consideran unos conjuntos de resultados idóneos: lo que debería medirse y cómo. En el campo de la reumatología destacan especialmente dos organizaciones: OMERACT, que analiza los conjuntos de resultados básicos para la investigación, y el International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM), que se centra en los resultados básicos dirigidos a la práctica clínica y a la mejora de la calidad. Ambas organizaciones trabajan para definir un conjunto reducido de dominios de resultados priorizados y unos instrumentos acordes de gran calidad que deben usarse para evaluar los resultados. Estas dos organizaciones se mencionarán de nuevo en un apartado posterior. Estas y otras organizaciones se crearon para hacer frente al número cada vez mayor de instrumentos, a la cantidad creciente de publicaciones sobre propiedades de las mediciones y a una serie de estudios y ensayos que no podían compararse porque no medían los mismos resultados o utilizaban herramientas distintas. El acuerdo sobre un conjunto de resultados básicos conlleva que al menos esos resultados básicos serán los mismos durante todo el trabajo, lo que permite incluir un mayor número de investigaciones de gran calidad y a menudo costosas en las revisiones sistemáticas, el desarrollo de directrices y estudios de eficacia comparativa.

Lo ideal es el solapamiento y la colaboración entre estas organizaciones, y se han observado la aportación de puntos fuertes específicos de cada una y una mayor convergencia entre los distintos grupos, sobre todo en los últimos años[15,22,24].

Qué es necesario medir: definición de las necesidades de medición

El proceso de decidir qué resultados deben incluirse en un contexto de investigación o clínico comienza por definir la necesidad específica[15,17,25]. Esta definición tiene tres partes: ¿quién?, ¿por qué? y ¿qué?

La población objetivo

Es crucial definirla y tenerla presente durante todo el proceso de evaluación de resultados sanitarios. Aunque los profesionales clínicos «saben» esto como parte de sus conocimientos acerca de la enfermedad, a menudo se pasa por alto a la hora de tomar decisiones acerca de una evaluación de resultados de salud y de la importancia de un dominio o instrumento. Por ejemplo, un instrumento concreto puede funcionar muy bien en la artrosis de cadera grave, pero no ser sensible para los síntomas iniciales de la enfermedad. Los pacientes que se encuentran en esas dos situaciones también pueden tener ideas distintas sobre lo que es importante en términos de resultados. Es igualmente importante considerar si se necesita un instrumento para evaluar a pacientes individuales (p. ej., en la práctica clínica) o para describir a uno o a varios grupos de pacientes (p. ej., para describir la variación media en un grupo de un ensayo clínico). En el primer caso es preciso contar con un grado mucho mayor de fiabilidad y precisión[26].

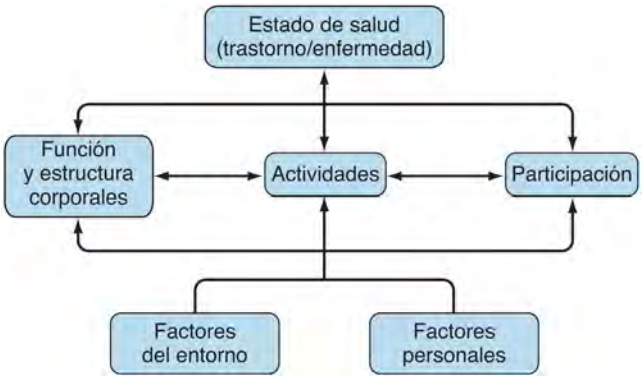
Definición del motivo de la medición

Para definir los atributos a los que es necesario dar prioridad en la toma de decisiones es preciso tener claro cómo se pretenden utilizar las puntuaciones obtenidas a partir de un instrumento o índice, o la finalidad de la medición. Kirshner y Guyatt describen tres tipos de finalidad: descriptiva (medición de un dominio para obtener una imagen instantánea de él únicamente en un momento puntual), predictiva (uso de un instrumento de resultados para obtener información acerca de otro resultado futuro, como la capacidad del Health Assessment Questionnaire [HAQ] para predecir la mortalidad en la artritis) y evaluativa (medición de la variación con el tiempo, como el beneficio o el perjuicio derivado de un tratamiento), de manera que la importancia radica en la magnitud del cambio más que en la puntuación absoluta obtenida en la escala en cualquier momento determinado[27]. Este capítulo se centra en dos de las finalidades más importantes para la manera en la que las evaluaciones de resultados sanitarios se utilizan para capturar el efecto de las intervenciones en la investigación y en la práctica: las descriptivas (el grado del estado del resultado sanitario en un momento dado) y las evaluativas (los cambios observados en los resultados sanitarios)[27]. Los usos predictivos son asimismo válidos, pero es menos probable que se describan como un resultado en una evaluación de resultados sanitarios. Un uso predictivo sería medir el domino en una visita inicial para predecir la evolución probable y tomar una decisión sobre el tratamiento del paciente. Cada finalidad, sea descriptiva, evaluativa o predictiva, requiere unos tipos de evidencia ligeramente diferentes para respaldar el argumento de que un instrumento funcionará bien en ese contexto. Las finalidades evaluativas, por ejemplo, insisten mucho más en los elementos que rodean al cambio, como la respuesta a los cambios clínicos y la fiabilidad de prueba y comprobación. Estos elementos no son tan importantes para las aplicaciones descriptivas, que no están centradas en el cambio. El hecho de conocer nuestras finalidades de antemano nos orientará hacia el tipo adecuado de evidencia al pensar en la calidad de un instrumento.

¿Qué se quiere medir?

Tal vez el paso más importante de esta etapa sea definir el concepto de lo que se quiere o se necesita medir (el qué). La evaluación de resultados sanitarios ha tendido a centrarse en aspectos provechosos y pertinentes para el médico o investigador. En las dos últimas décadas, distintas organizaciones internacionales, organismos reguladores y grupos de práctica clínica han empezado a centrarse en la experiencia del paciente como clave para identificar qué medir en las evaluaciones de resultados sanitarios[3,4,28]. El hecho de escuchar a los pacientes y sus experiencias ha dado lugar a un mejor conocimiento de conceptos como la fatiga[29] o los brotes de artritis reumatoide (AR)[30]. También nos ha ayudado a definir nuevos dominios, como la disfunción cognitiva en muchos grupos de enfermedades inflamatorias o la sensación de recuperación por parte del paciente[31]. Han surgido nuevos instrumentos para abordar los nuevos conocimientos acerca del dolor intermitente y constante simultáneo al dolor asociado a la artrosis[32]. Para saber lo que los pacientes consideran importante es preciso recurrir a la escucha activa. La experiencia del paciente a menudo se registra mediante estrictos métodos cualitativos dirigidos a conocer la experiencia vivida en torno a la enfermedad o el dominio de interés. Se usan entrevistas individuales o sesiones de grupo para escuchar esa voz colectiva y determinar las maneras específicas en las que los pacientes hablan acerca de cuestiones como el dolor o la función. La intervención de los pacientes en este proceso de decisión sobre los resultados es la mejor forma de garantizar que los resultados que se están utilizando reflejan exactamente su experiencia. Cuanto más eficaces sean los dominios e instrumentos para captar las experiencias de los pacientes, más cerca estaremos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 36.1** Marco conceptual de la International Classification of Functioning (ICF) que muestra las relaciones hipotéticas entre los dominios de deterioro, limitaciones de la actividad y restricciones en la participación, y la influencia directa de los factores del entorno y personales en estos dominios.

disponer del conjunto adecuado de herramientas en nuestra evaluación de resultados para la investigación o la práctica clínica.

La generación de ideas acerca de lo que debería medirse también puede verse facilitada por el uso de un marco conceptual. Estos marcos no solo definen la extensión de las áreas que se pueden medir para adquirir un conocimiento aceptable de la influencia de una enfermedad, sino que también plantean hipótesis sobre la relación entre esas áreas sanitarias y otros factores que pueden influir en ellas. La ventaja de utilizar un marco es que, por lo general, cubre una amplia gama de manifestaciones de la influencia de una enfermedad y puede ampliar la perspectiva sobre los resultados[33]. Uno de estos marcos, la International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF), que recibió el respaldo de la Organización Mundial de la Salud en 2001[34,35], describe tres conceptos principales (fig. 36.1): 1) deterioros (síntomas y limitaciones estructurales); 2) limitaciones de la actividad (dificultades para realizar tareas), y 3) restricciones en la participación (dificultades para participar en un rol social, como la paternidad o el trabajo). Se pueden imaginar varios dominios o resultados dentro de cada uno, como dolor y amplitud de movimiento, función física y función del rol laboral. En torno a estas áreas principales, la ICF añade la importancia de los factores ambientales (demandas laborales, obstáculos ambientales y clima) y los factores personales (predisposiciones y estrategias de afrontamiento). OMERACT utilizó los conceptos de la ICF al formular su marco para el desarrollo de conjuntos de dominios básicos; definió cuatro áreas básicas para la evaluación de resultados: manifestaciones fisiopatológicas, consecuencias para la vida (que incluye las limitaciones de la actividad y las restricciones en la participación), utilización de recursos y acontecimientos adversos (incluida la muerte)[9]. Al igual que el de la ICF, el modelo de OMERACT tiene en cuenta los factores contextuales importantes, tanto ambientales como personales[9]. El marco OMERACT fue recientemente adoptado por el grupo COMET en su taxonomía de posibles resultados[23]. Durante el desarrollo del conjunto de dominios básicos, OMERACT exige a los grupos la inclusión de al menos un dominio de cada una de las tres áreas básicas, mientras que el uso de los recursos sigue considerándose opcional. Esto garantiza una validez mínima del contenido de los conjuntos de dominios básicos, lo que significa que se tendrán en cuenta todos los posibles resultados[8,9,16].

Un buen punto de partida para identificar resultados es realizar una búsqueda de publicaciones recientes sobre dominios que se hayan utilizado, como todos los ensayos clínicos sobre una enfermedad de interés[36]. No obstante, esta estrategia refuerza las prácticas actuales y podría pasar por alto la importante perspectiva del paciente o un área básica de un marco[8,28]. Por tanto, para la revisión de las prácticas actuales lo ideal es contar con el complemento de enfoques cualitativos inductivos.

Una vez generados varios dominios, no resultaría práctico medirlos todos. Los grupos deben determinar la manera de ponerse de acuerdo en los resultados más cruciales para la investigación o la práctica. A menudo se utilizan métodos de consenso, como una encuesta Delphi, para evaluar los resultados que son cruciales para todas las evaluaciones de resultados[37]. OMERACT utiliza métodos de consenso, incluida esta encuesta, pero al interpretar los resultados se separan las perspectivas de los pacientes de las de los médicos. Un estudio sobre los brotes en la AR, por ejemplo, demostró que los pacientes y los médicos no siempre ven la importancia de la misma manera y que eran las perspectivas de los pacientes las que se pasaban por alto en las baterías de resultados[30]. Es fundamental garantizar la identificación de los aspectos en lo que los pacientes están de acuerdo o en desacuerdo con otras partes, ya que su representación en los grupos de toma de decisiones suele ser inferior a la de los investigadores y médicos, por lo que es fácil que sus aportaciones se pierdan. La participación de los pacientes como socios en la investigación durante todo el proceso de selección de dominios puede ofrecer una valiosa perspectiva de las experiencias vividas por las personas que padecen la enfermedad en cada paso del proceso de toma de decisiones[16,38]. Cuando la opinión de los pacientes se considera igual de valiosa a la hora de decidir lo que se debe incluir en un conjunto básico, los resultados probablemente estarán más centrados en el paciente y serán más exhaustivos.

La selección de dominios no acaba aquí; hacen falta unas definiciones y unas descripciones detalladas de la experiencia vivida. Las citas textuales procedentes de trabajos cualitativos son una manera de garantizar que los futuros usuarios comprenderán su alcance (la extensión y la profundidad del dominio de resultados y cómo sería experimentarlo a un nivel alto, moderado o bajo). Este tipo de detalle pasa a ser la referencia para evaluar cómo encaja un futuro instrumento con ese concepto y ese contenido[16].

Llegados a este punto, se debe definir la medición: en quién se va a realizar la medición, por qué se está realizando (¿se está describiendo un estado de salud en un momento puntual, una variación del estado en el contexto de un ensayo aleatorizado o una variación del estado en la práctica clínica?) y qué se va a medir. Hay que considerar estas cuestiones detenidamente y de manera explícita antes de seleccionar un instrumento, de manera que este satisfaga la necesidad y no al contrario.

Medidas de resultados en la artritis

La artritis cuenta con la ventaja de encabezar la disciplina en lo que respecta a la medición de resultados centrados en el paciente con algunas de las primeras escalas sobre discapacidad y dolor. También ha formado parte de la organización de conjuntos básicos a lo largo de varias décadas a través de OMERACT. Unos conjuntos de resultados básicos bien diseñados deben ser capaces de captar las áreas sanitarias clave desde la perspectiva de los pacientes, los médicos, los investigadores, los líderes de la industria y los responsables de formular políticas. En OMERACT se han elaborado varios conjuntos básicos, muchos de los cuales se encuentran actualmente en proceso de revisión. En las tablas 36.1A y 36.1B se enumeran los conjuntos de dominios básicos (lo que debería medirse en cada ensayo) para varias enfermedades reumáticas, muchos de los cuales se revisaron y fueron avalados en la reunión de OMERACT de 2018[39-57].

En la primera columna se presentan las áreas y los dominios básicos que aparecen al menos en un conjunto básico cada uno. Las áreas básicas corresponden a los encabezados generales sugeridos por el filtro 2.1 OMERACT más reciente, que se utilizan para garantizar que se tienen en cuenta en su totalidad al evaluar la influencia de la enfermedad[8,9]. La intención de OMERACT es garantizar que se cubra al menos un dominio de resultados en cada área básica (consecuencias para la vida, manifestaciones fisiopatológicas, efectos adversos, muerte y, opcionalmente, utilización de recursos). En las columnas restantes se muestran selecciones de conjuntos básicos en distintas enfermedades reumáticas en el presente. Hay muchos aspectos en común; por ejemplo, la mayoría de los conjuntos contienen o recomiendan incluir el dolor, la función física, alguna forma de evaluación global de las consecuencias de la enfermedad y los marcadores de inflamación. Muchos también incluyen la necesidad de medir la actividad de la enfermedad o el

daño a las propias estructuras. Algunos conjuntos contienen dominios que reflejan los aspectos únicos de la enfermedad (p. ej., movilidad vertebral en la espondilitis anquilosante)[48] o el objetivo específico del estudio (p. ej., tofos en la determinación de la respuesta en pacientes con gota)[57] (v. tablas 36.1A y 36.1B).

Decisión de un instrumento para una evaluación de resultados sanitarios

Una vez articulada correctamente una necesidad (saber en quién se desea medir, por qué se quiere medir y qué se puede registrar exactamente), la decisión acerca de cómo medir ese resultado (selección de un instrumento) es un proceso con varios pasos. En OMERACT se pide a las personas que se aseguren de que el instrumento que han elegido satisface los requisitos del filtro 2.1. Esto significa que ha de existir una evidencia suficiente y de calidad de que se ajusta a los tres pilares del filtro OMERACT original. Dicho de otro modo, debe ser verídico y discriminatorio (capaz de detectar diferencias entre los grupos del estudio) y su uso tiene que ser viable (en términos de carga y tiempo)[10]. Durante el desarrollo del filtro 2.1, OMERACT reorganizó estos pilares en un conjunto de cuatro preguntas de señalización en orden creciente de dificultad para reflejar la dedicación de una mayor cantidad de tiempo y esfuerzo. Los dos primeros pasos consisten en decidir si el instrumento se ajusta al concepto objetivo y, posteriormente, si su empleo es viable en el contexto previsto. Las otras dos preguntas están más orientadas a las propiedades de la medición. En total se utilizan tres pilares, cuatro preguntas de señalización y siete propiedades de la medición para obtener una respuesta. Lo que describimos aquí es un proceso de toma de decisiones que puede usarse para evaluar si un determinado instrumento se ajusta a la necesidad de medición articulada. Este proceso, que se representa en la figura 36.2, se basa en los trabajos de Law[58], Lohr[59], Kirshner[60], Mokkink[20] y Reeve[11], las orientaciones de la FDA[12], así como en varios años de experiencia en OMERACT, y constituye el núcleo del filtro 2.1 de OMERACT para la selección de un instrumento[10,15]. Se pueden consultar más detalles en la guía de OMERACT, que incluye un cuaderno de trabajo para cumplimentar (https://omeract.org/handbook/) que facilita el avance a través del proceso.

El algoritmo para la selección del instrumento (v. fig. 36.2) tiene tres características clave que merecen atención. En primer lugar, siempre comienza con una declaración firme de la necesidad de medición (quién, por qué y qué, como se ha descrito en el apartado anterior). En segundo lugar, gran parte del trabajo inicial debe realizarse a través del grupo (médicos, investigadores y representante del paciente), que ofrece reflexiones guiadas sobre lo que piensa del propio instrumento, los aspectos prácticos relativos a su uso y si le parece que cubre un contenido suficiente antes de fijarse en los datos más estadísticos de fiabilidad y validez de la correlación (es decir, correlaciones y estadísticas del tamaño del efecto)[61,62]. Esto nos lleva al tercer punto, que consiste en que la incapacidad para confirmar cualquiera de las dos primeras preguntas de señalización indica un desajuste irreconciliable (que da lugar al resultado «no» en el algoritmo de selección del instrumento) y sugiere que es mejor encontrar otro instrumento. Por el contrario, si ya se ha hecho la apreciación preestadística y se ha obtenido un resultado «sí» firme (marcado en verde; indica que se puede seguir adelante) o «quizá» (hay algunos problemas, pero aún se puede seguir adelante; marcado en ámbar o con una puntuación de advertencia), es probable que se esté utilizando un buen instrumento en el que merezca la pena invertir para revisar o crear evidencias de su posible rendimiento en esta situación. Vamos a ver el proceso teniendo en cuenta estos puntos generales.

Pregunta de señalización 1: ¿se ajusta bien al dominio objetivo?

Piense en su concepto o dominio y luego decida, teniendo en cuenta la descripción del instrumento candidato, la naturaleza de las preguntas o los elementos evaluados y las categorías de respuestas o escalas utilizadas, si hay una concordancia entre el concepto del instrumento y la necesidad de la medida (concepto, población y objetivo)[25]. En esta etapa, la aportación de los pacientes resulta crucial, ya que pueden revisar el contenido, comprobar si su experiencia se ve completamente plasmada por este instrumento de resultados e indicar si la puntuación tiene sentido. Los pacientes pueden realizar aportaciones en distintos niveles, dependiendo de si el instrumento es un cuestionario, un instrumento basado en el rendimiento, una evaluación de signos físicos basada en el observador o un biomarcador (soluble, tisular o de imagen). En lo que se refiere a los cuestionarios, los entrevistadores cognitivos pueden ser de ayuda para saber cómo los pacientes formulan sus respuestas y entienden un elemento. Se pueden incorporar procedimientos similares para otros tipos de instrumentos. La recogida de un conjunto de respuestas al instrumento en un grupo de pacientes/encuestados permite poner de manifiesto aquellos elementos con un alto grado de valores ausentes (que tal vez hacen referencia a un asunto sensible) o efectos de suelo/techo, que indicarían que un instrumento no es capaz de ir más allá en esa dirección[12,59]. Si el instrumento no se ajusta bien, empiece con otro instrumento candidato[63].

Pregunta de señalización 2: ¿es factible utilizarlo?

La factibilidad abarca los aspectos prácticos del uso del instrumento en el contexto previsto[10,58,59]. ¿Requiere demasiado tiempo? ¿Los costes de licencia son demasiado altos? ¿Requiere equipo especial? ¿Es demasiado fatigoso para sus pacientes (p. ej., lenguaje, alfabetización, aceptabilidad de las preguntas, duración del procedimiento y molestias físicas) o laborioso para los observadores (formación)? Para los resultados notificados por los pacientes y observados por el médico es importante tener en cuenta el formato y las categorías de respuesta. Por ejemplo, ¿están claras las instrucciones del procedimiento y de calibración para un resultado de imagen? ¿Los resultados de la puntuación son fáciles de interpretar? Una respuesta negativa a cualquiera de estas preguntas podría dirigirle a otro instrumento más factible. La factibilidad, o los aspectos prácticos del uso del instrumento, puede hacer que se tome una decisión a favor o en contra de un instrumento candidato[10,59,61,62]. Muchas de estas preguntas pueden responderse a través de una revisión exhaustiva del instrumento real y de la información sobre su administración por parte de un equipo clínico o de investigación, con aportaciones del paciente. Los representantes del paciente son de gran ayuda en este momento, sobre todo en lo que se refiere a su opinión acerca del significado de un elemento, la claridad de la redacción y la exhaustividad del contenido del instrumento[38].

Pregunta de señalización 3: ¿las puntuaciones numéricas tienen sentido?

Después de haberse convencido del contenido y la viabilidad práctica de la escala, el siguiente paso comienza con una evaluación más intensiva de los datos. Los instrumentos se evalúan para determinar si existen evidencias suficientes que respalden su uso en la aplicación prevista (sus necesidades de medición)[15,64,65]. Esta evidencia debe proceder de contextos lo suficientemente parecidos al suyo propio (en cuanto a pacientes, gravedad y cultura).

Comprobación del ajuste de los elementos a la escala deseada

Los instrumentos que consisten en cuestionarios o en un conjunto de elementos que se combinan para ofrecer una puntuación final a menudo se evalúan para determinar su validez estructural. Es decir, se comprueba si confirman la estructura de los elementos/componentes de sus escalas de acuerdo con la intención de quien los desarrolló. La validez estructural se evalúa a través de abordajes como el análisis de factores si el instrumento fue diseñado para tener múltiples preguntas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 36.1A **Dominios avalados para su inclusión en OMERACT de los conjuntos de resultados básicos de trastornos articulares organizados por áreas básicas (manifestaciones, consecuencias en la vida, social/uso de recursos y longevidad/muerte)**

Áreas y dominios básicos[8,9,39]	Artritis reumatoide[30,40-42]	Artritis psoriásica[43]	GOTA		ARTROSIS		Espondilitis anquilosante[47]	Polimialgia reumática[48]	Hombro[49]	Artritis idiopática juvenil[50]
			Aguda[44]	Crónica[44]	Cadera y rodilla[45]	Mano[46]				
Manifestaciones/anomalías										
Síntomas										
Dolor	■		■	■	■	■	■	■	■	■
Fatiga	■	■					■	▒		▒
Sueño					▒				▒	
Signos musculoesqueléticos								▒	▒	▒
Dolor a la palpación/dolor	■	■	■	▒		■				■
Tumefacción	■	■	■	▒		■	■			■
Combinación		■		■			■			
Rigidez							■	■		▒
Función			▒	▒		■	■			
Signos en otras localizaciones										
Piel/tejido subcutáneo		■	▒	■						
Otros/varios									▒	■
Evaluación global (actividad de la enfermedad)										
Paciente	■	■	■	■	■	■	■	▒	■	■
Médico	■		▒	▒						▒
Biomarcadores										
De imagen	■	▒		▒	■	■	■			▒
Solubles	■	■	▒	■			■	■		▒
Consecuencias en la vida										
CdV relacionada con la salud		■		■	■	■				
Función física/discapacidad	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bienestar emocional		▒							▒	▒
Impacto psicosocial					▒					
Participación en roles		▒		▒	▒				▒	▒
Social/uso de recursos										
Costes/URS		▒		▒	▒					
Discapacidad laboral como coste			▒	▒					▒	
Longevidad/muerte										
Número de muertes		■			■				■	■

■ Dominio obligatorio; debe medirse en todos los ensayos clínicos o en las circunstancias específicas definidas

▒ Dominio importante pero opcional

Nota: Las enfermedades incluidas en esta tabla son una forma de separar las enfermedades en dos tablas, lo que no implica ninguna definición formal de *trastornos articulares*.

Para obtener más detalles sobre los conjuntos de dominios, consultar las referencias 30 y 39-50.

CdV, calidad de vida; *URS*, utilización de recursos sanitarios.

sobre un rasgo que se suman para dar un total, o la teoría de respuesta a la pregunta (TRP)[66,67] para evaluar si las preguntas diseñadas para captar niveles consecutivos del rasgo a lo largo del continuo funcionan de forma satisfactoria. La elección depende del enfoque que se utilice para obtener la puntuación del instrumento. Por ejemplo, las escalas con puntuaciones basadas en la TRP, en las que cada pregunta está ponderada en función del nivel del atributo al que representa, a menudo están asociadas a una plataforma CAT, que permite abreviar las evaluaciones sin perder eficiencia. PROMIS es un excelente ejemplo de esto (www.healthmeasurements.net). Este capítulo no pretende ofrecer detalles de la realización de un análisis de factores o análisis basados en la TRP, pero los lectores deben conocer su utilidad para verificar que los elementos se pueden introducir en la escala con seguridad según lo recomendado[66,67].

Evidencia que respalda la validez de la puntuación numérica en el contexto

Para elaborar un instrumento es necesario comprender un concepto para después identificar los elementos, las respuestas y los sistemas de puntuación que permitan plasmarlo correctamente. A partir de ese momento, se puede utilizar la puntuación para cuantificar directamente el concepto. Al seleccionar un instrumento, hay que asegurarse de que existe suficiente evidencia que respalde la validez de su uso (es decir, que la puntuación es una buena representación de ese dominio de

TABLA 36.1B Dominios respaldados para su inclusión en OMERACT de los conjuntos de resultados básicos de enfermedades con manifestaciones sistémicas organizados por áreas básicas (manifestaciones, consecuencias en la vida, social/uso de recursos y longevidad/muerte)

Áreas y dominios básicos[8,9,39]	Lupus eritematoso sistémico[51]	Vasculitis asociada a ANCA[52]	Síndrome de fibromialgia[53]	Osteoporosis[54]	ETC-EPI[55]	Miositis[56]	Behçet[57]
Manifestaciones/anomalías							
Síntomas							
Dolor			■	▒		■	
Fatiga			■			■	
Sueño			■				
Otros					■	■	
Signos musculoesqueléticos							
Dolor a la palpación/dolor			■				
Deformidad				■			
Signos en otras localizaciones							
Piel/tejido subcutáneo						■	
Otros/varios	■	■					■
Evaluación global (actividad de la enfermedad)							
Paciente			■				
Biomarcadores							
De imagen				■	■		
Solubles				■			
Otros/varios	■	■		■	■		■
Consecuencias en la vida							
CdV relacionada con la salud	■	■	■	▒	■		■
Función física/discapacidad			■	▒	■	■	
Depresión			▒				
Alteraciones cognitivas			▒				
Social/uso de recursos							
Costes/URS				▒			
Longevidad/muerte							
Número de muertes	■	■			■	■	■

■ Dominio obligatorio; debe medirse en todos los ensayos clínicos o en las circunstancias específicas definidas

▒ Dominio importante pero opcional

Nota: Las enfermedades incluidas en esta tabla son una forma de separar las enfermedades en dos tablas, lo que no implica ninguna definición formal de *enfermedades reumáticas sistémicas.*

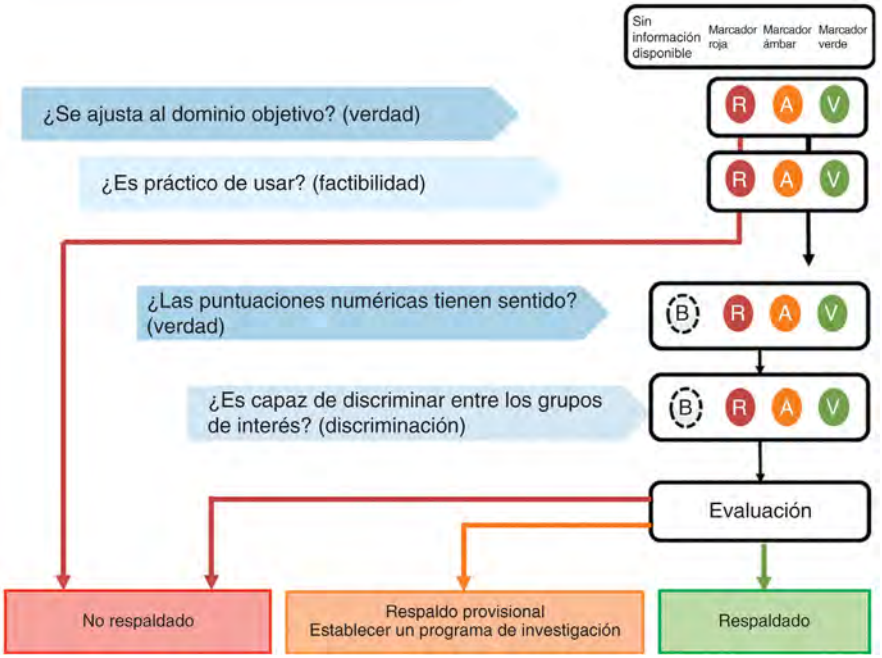
Para obtener más detalles sobre los conjuntos de dominios, consultar las referencias 51-57.

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *CdV,* calidad de vida; *ETC-EPI,* enfermedad del tejido conjuntivo-enfermedad pulmonar intersticial; *URS,* utilización de recursos sanitarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

interés en sus pacientes y en su contexto). Esta evidencia proviene de la aplicación del instrumento en diferentes situaciones para comprobar si las puntuaciones se comportan como debería hacerlo una medida excelente del dominio[17,65,68].

Una estrategia consiste en hacer comparaciones con escalas similares o principios relacionados (p. ej., se pueden comparar grados altos y bajos de dolor con una medida de impacto del dolor, y las estimaciones de la sinovitis pueden proceder de diferentes pruebas de imagen), y a menudo recibe el nombre de *validez del principio.* Los argumentos lógicos o las situaciones se establecen antes del análisis, se declaran la dirección y la magnitud de la relación esperada y después se comprueba la relación[15,25,59,64]. Idealmente, la prueba debe realizarse en situaciones en las que las comparaciones con elementos estrechamente relacionados (correlaciones elevadas) y las comparaciones en las que no se espera encontrar ninguna relación (correlaciones bajas o falta de correlación) proporcionen más confianza en lo que la herramienta es capaz de medir. También deben hacerse comparaciones entre grupos que se sabe que son diferentes en cuanto al dominio objetivo (p. ej., cabría esperar que las personas que trabajan y las que no pueden trabajar presenten una función física diferente); esta comparación se denomina *de grupos conocidos.* Una vez más, se propone un argumento lógico (p. ej., los índices de actividad de la enfermedad deben tener unas puntuaciones mayores en una persona con un brote que en una persona en remisión) y a continuación se comprueba la puntuación para ver si se ajusta a la teoría. Si no existe suficiente evidencia que se ajuste a su tipo de necesidad o a su grupo de pacientes, puede buscar otro instrumento (porque no se ha podido identificar un argumento que respalde su validez) o llevar a cabo un estudio para crear esas evidencias y después seguir avanzando en los conocimientos acerca del instrumento y de cómo puede utilizarlo.



● **Fig. 36.2** Algoritmo de selección de un instrumento que muestra el proceso de toma de decisiones para el ajuste de una medida candidata a las necesidades de medición objetivo de acuerdo con el filtro 2.1 OMERACT. Las dos primeras preguntas de señalización pueden completarse valorando el propio instrumento con el aporte de los pacientes. Las dos últimas requieren datos de la bibliografía. Muchos instrumentos se descartan debido a un mal ajuste en las preguntas 1 y 2. Los instrumentos que superan ese nivel a menudo funcionan bien, y se anima a los grupos de investigación a crear evidencias de no haberlas en la bibliografía. *A,* ámbar; *B,* blanco; *R,* rojo; *V,* verde. (@2018 OMERACT Handbook; www.omeract.org.)

También es importante conocer la precisión de la medición. En los cuestionarios de preguntas múltiples se puede evaluar la uniformidad de las respuestas entre las distintas preguntas (p. ej., coeficiente alfa de Cronbach para determinar la consistencia interna, que varía entre 0 y 1, siendo preferible obtener una puntuación lo más alta posible, hasta 0,95). En cuanto a las técnicas de imagen, hay que tener en cuenta la calibración de los aparatos y, si hay más de una persona que realiza la prueba o la observación, también hay que determinar la fiabilidad interobservador.

Esta última es especialmente importante para los resultados observados por el médico, como la amplitud de movimiento o la fuerza de prensión, o para los resultados de pruebas de imagen en los que varios evaluadores interpretan algo, como el espacio articular en una imagen. En estas situaciones, el evaluador es una importante fuente de variabilidad en la puntuación, y es preciso estimar cualquier error entre los evaluadores. El parámetro estadístico de elección es uno que busque exactamente el mismo número, igual puntuación o la misma evaluación procedente de las distintas fuentes (evaluadores y dispositivos). El coeficiente de correlación intraclase (ICC) y el κ ponderado son adecuados para buscar una concordancia exacta y no simplemente la tendencia capturada cuando se utiliza únicamente un coeficiente de correlación[69].

Pregunta de señalización 4: ¿permite discriminar entre los grupos de interés?

Después de alcanzar una idea general de la evidencia que respalda la validez y la fiabilidad transversales del instrumento, a veces queremos saber si este resultado es capaz de medir los cambios durante un periodo de tiempo. Esto solo es importante si se va a medir y hacer afirmaciones acerca de un cambio en la puntuación (p. ej., si se observó un cambio de 20 puntos). Si su objetivo es describir el estado de un resultado en un punto temporal, como el grado de dolor después de un tratamiento o la presencia de un hallazgo, no es necesario responder a la pregunta de señalización 4. No obstante, cuando nuestro uso del instrumento se centra en analizar el cambio, hacen falta otras evidencias. Estaremos buscando cosas diferentes: 1) ¿se dispone de evidencias que demuestren que las puntuaciones seguirán siendo las mismas cuando el concepto objetivo no ha cambiado durante un periodo de tiempo (fiabilidad de prueba y comprobación); 2) cuando cambia el concepto, ¿lo hace también la puntuación en el instrumento (capacidad de respuesta y sensibilidad al principio objetivo del cambio)?, y 3) ¿se dispone de evidencia que respalde cómo utilizar las puntuaciones de cambio como umbrales de significación? A continuación se analiza cada una de estas preguntas.

Fiabilidad de prueba y comprobación (test-retest)

Requiere aplicar dos veces el instrumento durante un periodo de tiempo en el que no se haya producido ningún cambio en el concepto objetivo. Como lector de estudios de fiabilidad, debe estar convencido de que no se han producido cambios en el dominio objetivo (p. ej., dolor, función o actividad de la enfermedad) en los pacientes entre los momentos de evaluación[59,60]. En esta situación, lo deseable es que no se observe ninguna variación en las puntuaciones del instrumento. Con frecuencia las personas que realizan estudios de fiabilidad de prueba y comprobación establecerán una situación clínica en la que no deberían producirse cambios o utilizarán un ancla externa (p. ej., una pregunta sobre si el dolor del paciente es igual que la última vez) para identificar a los pacientes que no han cambiado. Para determinar la fiabilidad de prueba y comprobación, solo se usan las respuestas de los pacientes estables. De forma similar a la fiabilidad entre observadores, el ICC es el valor estadístico que se prefiere para las puntuaciones continuas, y el κ ponderado, su equivalente, es el valor estadístico de elección para las puntuaciones categóricas[69]. Los valores de corte son los mismos, y un coeficiente puede convertirse en un «cambio detectable mínimo»[70] = $1{,}96 \times s\,(2[1 - r])^{1/2}$, donde s = desviación estándar y r = fiabilidad de prueba-comprobación (ICC)[26,70]. El 95% de las personas estables tendrán puntuaciones del cambio inferiores a este valor; por tanto, no es probable que se produzca un cambio mayor en un paciente estable. Esto se convierte en un posible límite inferior del cambio significativo en un individuo. Puede que los individuos evalúen cambios más pequeños como significativos, pero

nuestro instrumento no sea lo suficientemente sensible para detectarlos de manera fiable. Cualquier valor por debajo de ese límite también podría representar un error aleatorio.

Capacidad de respuesta

Quizá sea mejor considerarla como una validez del principio longitudinal. Se define como la capacidad de detectar un cambio cuando se ha producido y conlleva la organización de una situación de cambio para después evaluar la capacidad de un instrumento para registrarlo. De forma similar a la validez del principio, depende de una situación *a priori* que permite identificar a los pacientes/respondedores que han experimentado un cambio (p. ej., evolución natural de la enfermedad, tratamiento de eficacia conocida o cambio indicado por un ancla externa). Varias situaciones en las que se prevé un cambio se entrelazan en un estudio y con suerte mostrarán una dirección y una magnitud similares a las que se desea capturar al utilizar el instrumento. Para resumir la capacidad de respuesta se emplean parámetros estadísticos que capturan la señal (puntuación del cambio) sobre un ruido de fondo (alguna estimación de la variabilidad de las puntuaciones, como la desviación estándar). Resulta fácil centrarse en la cantidad de cambio registrada, y un efecto de gran magnitud puede resultar impresionante; sin embargo, es fundamental hacer coincidir el cambio de las puntuaciones del instrumento con el tipo o la cantidad de cambio que realmente se esperaba en esa situación de prueba. Un gran cambio no es útil si esperábamos uno pequeño; solo indica un exceso de señal y de ruido. La cantidad de cambio esperada en un estudio de la capacidad de respuesta debe describirse con cuidado en la publicación dirigida a los lectores. Posteriormente, los usuarios de la publicación deberán asegurarse de que es lo bastante parecida a sus propias necesidades como para utilizarla como evidencia[71].

Como ya se ha mencionado, la capacidad de respuesta se resume a menudo con estadísticas de la señal (cambio) respecto al ruido (error), como la respuesta normalizada media (cambio medio/desviación estándar del cambio), el estadístico *t* (cambio medio/error estándar) o el tamaño del efecto (cambio medio sobre la desviación estándar del valor de referencia)[69,72]. Deyo y Centor también describen el abordaje correlacional (correlación entre el cambio y otro indicador del cambio) como una paralela directa de las puntuaciones de cambio correlacionadas con la validez del principio transversal y un marcador externo (otra estimación verosímil del cambio)[72]. También señalaron un abordaje con una curva característica de receptor-operador (varias puntuaciones del cambio frente a un marcador externo [criterio en la curva de eficacia diagnóstica o ROC] de que la persona ha cambiado). Esto ofrece información sobre la sensibilidad y la especificidad de las diferentes puntuaciones de cambio para su aplicación a las personas, así como un resumen general de la capacidad de la puntuación total para discriminar entre grupos que han cambiado o no[72]. Todos estos abordajes dependen del ancla externa, que consiste en una pregunta o en una forma de saber que se ha producido un cambio. La decisión de cuál debe ser esta ancla es una parte importante del estudio. Como lector de las publicaciones, ha de estar convencido de que el ancla de cambio utilizada era creíble y de que tanto ella como toda la situación de cambio son lo bastante próximos a su aplicación prevista para poder usar la evidencia.

Discriminación entre los grupos de tratamiento en un ensayo/cohorte

En OMERACT un tipo de cambio importante es la capacidad de detectar el cambio en un ensayo clínico parecido a los ensayos clínicos para los que estemos preparando un conjunto de resultados básicos. Esto aumenta la complejidad de la capacidad de respuesta al hacer que no solo sea importante elegir un cambio, sino que también deba hacerse lo suficientemente bien como para detectar la diferencia relativa en ese cambio entre el grupo de tratamiento y el grupo de control. Los ensayos controlados con placebo rara vez se utilizan una vez que un tratamiento ha sido aprobado para una indicación. Los ensayos emplearán el tratamiento consolidado como elemento de comparación (lo que se conoce como *investigación de la eficacia comparativa*) con un diseño de no inferioridad, por lo que la capacidad de respuesta de un instrumento deberá ser sensible al comparar un tratamiento activo con otro o para demostrar que el nuevo tratamiento es equivalente a otro. Esto podría realizarse mediante comparaciones en cohortes extensas. Por ejemplo, podrían usarse cohortes de personas con dos tratamientos diferentes o personas dentro de una cohorte que puede subdividirse entre las que mejoraron algo y las que mostraron una mejoría espectacular. A continuación, podría compararse el cambio relativo entre estos subgrupos. Puede ser necesario recurrir a varias de estas pruebas para adquirir confianza en el rendimiento del instrumento. Los estadísticos descriptivos de magnitud del efecto se pueden adaptar para realizar una comparación directa del cambio en dos grupos, como ilustran Buchbinder[73] o Verhoeven[74], mediante el ajuste del numerador para que corresponda a un cambio relativo y del denominador para que corresponda a una desviación estándar agrupada.

Umbrales significativos

El paso final de esta pregunta de señalización, que suele considerarse el más difícil, consiste en determinar unos umbrales que sean significativos a partir de la puntuación. Los análisis de la respuesta que cuantifican el resultado como la proporción de pacientes que han mejorado, se han recuperado o han respondido al tratamiento dependen de que se hayan establecido unos umbrales significativos. Por tanto, es preciso asegurarse de que estos umbrales sean exactos, de manera que permitan evitar clasificar erróneamente a alguien como mejor o peor de lo que está. Los dos umbrales significativos más frecuentes consisten en la determinación de unos niveles significativos o valores de referencia en un estado (grado de dolor y función) que tenga un significado y la determinación de unos umbrales significativos del cambio (p. ej., un cambio pequeño pero importante). A continuación se comentan las principales características de cada uno.

Umbrales relacionados con un estado determinado. Los médicos quieren saber si el dolor es tolerable o si un paciente presenta un grado leve de la enfermedad, para lo que debemos ser capaces de comprender las puntuaciones y compararlas con unas referencias. Se han llevado a cabo algunos trabajos en este campo, sobre todo en el ámbito de la reumatología. Los estados de síntomas aceptables para el paciente (PASS, *patient acceptable symptom states*)[75,76], que corresponden a lo que los pacientes consideran unos niveles tolerables de los síntomas (es decir, un grado de dolor inferior a 2 sobre 10), y las estimaciones de los estados que reflejan unas puntuaciones bajas de actividad de la enfermedad (LDAS, *low disease activity scores*)[77,78] son ejemplos de este tipo de umbral. Los pacientes a menudo formulan una respuesta importante al tratamiento en forma de consecución de estos tipos de umbrales. Como ha descrito un grupo de investigadores, la evaluación comparativa nos permite preguntar a alguien si se encuentra bien en vez de preguntar si se encuentra mejor[79].

Umbrales significativos sobre cambios en el estado. Los umbrales a menudo se establecen para facilitar la interpretación de cambios en el estado. En ocasiones esto se basa en la experiencia, las reflexiones acerca de las tendencias observadas en los datos, estudios de casos o un consenso. La idea es llegar a saber cuándo un cambio en la puntuación indica una mejoría o un deterioro dignos de atención; para ello hay que fijarse en la magnitud del cambio.

El American College of Rheumatology (ACR) tomó las medidas del conjunto básico y determinó que, si se observa un cambio del 20% en el recuento de articulaciones, en el número de articulaciones inflamadas y en al menos tres de los siguientes: 1) velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (CRP); 2) global para el médico, global para el paciente, dolor, o 3) discapacidad física, hay una respuesta clínica y el individuo se clasificaría como que responde. Posteriormente, en la investigación también se han utilizado los umbrales del 50 y el 70%. El ACR20, que se utiliza mucho, define las respuestas en una amplia variedad de dominios y tiene buena capacidad discriminativa en los estudios clínicos[74].

Otro umbral de interés es la mínima diferencia importante (MDI) en la puntuación (mejoría o deterioro). Existen muchas maneras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diferentes de determinarla, pero en los últimos tiempos, los médicos, investigadores y organismos reguladores han dado más valor a los métodos que utilizan un ancla externa para determinar en primer lugar quién ha experimentado un cambio pequeño pero importante[13]. El ancla podría ser una valoración del cambio notificada por el paciente, un acuerdo entre el médico y el paciente acerca de lo que constituye el cambio o un cambio en otro marcador estrechamente relacionado. Se elige cuidadosamente un nivel determinado del ancla que refleje cuándo se ha producido un cambio importante. De esta manera, se convierte en la referencia para determinar la MDI. Al igual que gran parte de las pruebas relativas a las mediciones, la calidad de la MDI resultante depende de la calidad del ancla. Para mejorar la calidad, se pueden usar varias anclas y triangular los resultados para adquirir una mayor confianza en el valor de la MDI. Cuando el instrumento guarde relación con las consecuencias para la vida, los síntomas o la función de roles, los pacientes resultan sumamente valiosos en el desarrollo o la selección de estas anclas y de los umbrales que deberían indicar un cambio pequeño pero importante. Se dispone de numerosas opciones para comparar el resultado de una referencia con el de los instrumentos candidatos, pero una predomina sobre las demás: considerar un valor numérico correspondiente a la puntuación del cambio como una prueba diagnóstica y determinar la sensibilidad (tasa de verdaderos positivos) y la especificidad (tasa de verdaderos negativos) de cada una en comparación con el ancla elegida. Las ROC pueden ayudar a determinar la puntuación del cambio en el instrumento que mejor represente la del ancla (es decir, la que ofrezca una mejor sensibilidad y especificidad para la finalidad en cuestión).

Los valores de la MDI variarán dependiendo del ancla empleada o del enfoque elegido, la situación basal de los pacientes y según se refieran a mejorías o a empeoramientos[80-85]. Es importante la transparencia acerca de esta variabilidad. Farrar[86] propone representar gráficamente la distribución de las puntuaciones del cambio (siendo lo ideal una distribución acumulada) y posteriormente mostrar visualmente la ubicación de las puntuaciones del cambio que reflejan las MDI calculadas. Esto tiene el impacto de mostrar inmediatamente las diferencias en la proporción que se describirían como mejorías entre los diferentes valores de la MDI. También podría utilizarse para presentar la comparación entre los grupos de tratamiento de un ensayo que demuestren cualquier variación en la descripción de las diferencias entre los grupos. La triangulación de las MDI proporciona una mayor confianza en los resultados de un ensayo[84,86].

Se pueden estratificar unos gráficos similares en función de los grupos definidos en el ancla (es decir, mejoría, sin cambios o empeoramiento). Si disponemos de un ancla de confianza, no deberían verse solapamientos en las distribuciones. En caso de solaparse, indicaría que el ancla no proporciona una separación nítida de las puntuaciones de cambio. Si da lugar a una clasificación errónea de las personas en cuanto a si han mejorado o no, debería utilizarse otro ancla que sea capaz de generar una MDI umbral más clara[13]. Se anima a los lectores a explorar esta referencia bibliográfica para obtener más información acerca de este método emergente.

Estas dos técnicas de representación gráfica muestran los datos de una manera que facilita su interpretación y la detección de limitaciones en la interpretación[86].

Abordajes combinados: cambio y estado. Una opción atractiva, aunque suele pasarse por alto, es la combinación de los dos últimos abordajes. Por ejemplo, en 1996 la European League Against Rheumatism (EULAR) definió la respuesta clínica como un cambio en la puntuación de la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) de más de 1,2 (cambio), además de una DAS-28 final de menos de 2,4 (estado final)[87]. Al hacerlo se pusieron de manifiesto tanto la necesidad de un cambio como la de que la puntuación final de la actividad de la enfermedad sea muy baja para poder clasificarlo como una respuesta clínica. Jacobson hizo lo mismo en la definición de la respuesta de un individuo a la psicoterapia cuando el cambio por sí solo no era suficientemente bueno para considerarlo un resultado satisfactorio; era necesario inducir un cambio que fuera capaz de hacer que una persona pasase a un estado bueno (es decir, sin depresión ni ansiedad). Jacobson operacionalizó el uso del cambio mayor que la variabilidad diaria en la puntuación para indicar el cambio inducido por la psicoterapia (cambio > error [cambio mínimo detectable determinado a partir de los análisis de fiabilidad]), y la puntuación final de la persona debía ser normal[88]. Los estudios acerca de cómo suelen definir los pacientes que están «mejor» reproducen esta combinación de cambio y estado final de salud[31,79].

¿Es el instrumento lo bastante bueno?

Existe un elemento de juicio en cada una de las preguntas de señalización anteriores, y es muy improbable encontrar una evidencia perfecta en todas.

En el proceso de toma de decisiones OMERACT se utilizan los colores verde, ámbar y rojo para la lectura sintética. El verde significa que proporciona un respaldo fiable, el rojo indica lo contrario y el ámbar sugiere que existen algunas dudas y que hay que ser cauto a la hora de considerar el rendimiento del instrumento para cada pregunta de señalización (v. fig. 36.2)[15]. Al final se realiza un juicio global en cuanto a si el instrumento está respaldado por una evidencia suficiente en los conjuntos básicos de OMERACT o en los programas de vigilancia y valor de la asistencia, como recomiendan grupos como el ICHOM[89].

Ejemplos de instrumentos para la artritis

Los estudios de investigación en reumatología han utilizado una amplia variedad de instrumentos. Aunque solo algunos de ellos se han evaluado plenamente de acuerdo con los procesos descritos con anterioridad, proporcionan una extensa evidencia que los usuarios pueden considerar y constituyen sólidos ejemplos de tipos de instrumentos que podrían emplearse en este campo. A continuación se revisan brevemente algunos de los instrumentos más utilizados para la artritis, organizados de acuerdo con las cuatro áreas básicas previamente descritas.

Indicadores de las manifestaciones fisiopatológicas de la enfermedad

La actividad de la enfermedad es uno de los indicadores más comunes de las manifestaciones fisiopatológicas de los trastornos reumáticos. Dos de los indicadores de actividad de la enfermedad más utilizados (indicadores de la actividad inflamatoria) son la DAS[87] y la DAS-28[90] en la AR, en los que un conjunto de los resultados básicos (es decir, reactantes de fase aguda, recuento articular y puntuaciones globales) se combinan para obtener una puntuación ponderada de 2 a 10 (DAS) o de 0 a 9 (DAS-28). A partir de estas puntuaciones se establecieron unos valores de corte para definir unos niveles alto, moderado y bajo de la enfermedad. En 2010 se propusieron unos nuevos criterios de remisión en la AR. Estos nuevos criterios reconocen que la actividad de la enfermedad no siempre es un parámetro lo bastante sensible como para ofrecer un buen rendimiento en presencia de niveles extremadamente bajos de función, lo que ha llevado a otros grupos a perfeccionar las escalas existentes o a desarrollar escalas nuevas para aumentar su alcance[91]. Otro ejemplo de índice de actividad de la enfermedad (DAI, *disease activity index*) es el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)[92]. Cuando hay más de uno disponible, resulta útil buscar comparaciones directas entre los instrumentos. Los grupos de estudio también están trabajando en aspectos como el empeoramiento y se están alejando del uso de la remisión como umbral clave de significación para los índices de actividad de la enfermedad[30,93].

Los índices de lesión son indicadores de daño articular estructural, que se demuestra característicamente por estrechamiento del espacio articular, erosiones, quistes subcondrales u osteofitos. En la AR este es un tema al que van der Heijde ha prestado una atención especial al revisar tres abordajes (Sharp, Larsen/Scott y Van der Heijde) que se utilizan para evaluar la lesión articular y su progresión empleando un cambio mayor que el menor cambio detectable alrededor del error[47].

Síntomas

Otra manifestación fisiopatológica de la enfermedad sería la intensidad de los síntomas, como el dolor. Por lo general, el dolor se mide mediante una escala analógica visual de 10 cm o una escala numérica de 0 a 10 para evaluar su intensidad[94]. Este sencillo instrumento se ha probado suficientemente y es fácil de entender para los pacientes. Hawker dirigió una iniciativa para comprender mejor el dolor en la artritis de la cadera; observó que los pacientes describían diferencias analógicas visuales cualitativas en su dolor intermitente y constante. Esto dio lugar a que se considerara un nuevo instrumento para el dolor[32,95]. La fatiga es otro síntoma importante, y muchos pacientes sienten que es muy distinta a «estar cansado»[29,96,97]. En el área del sueño, el trabajo realizado a través de OMERACT sobre la medida del problema proporciona un buen ejemplo reciente de cómo analizar y definir un concepto (deterioro del sueño) para centrarse a continuación en las escalas disponibles que lo captan y su definición[98,99].

Consecuencias de la enfermedad en la vida

Estado general de salud

Los resultados sanitarios genéricos proporcionan información sobre un aspecto de la salud en muchos trastornos. Así, teóricamente pueden hacerse comparaciones de la carga de dolor lumbar entre la artritis o la diabetes. Esto depende de lo bien que un instrumento capte el impacto en cada grupo de enfermedad. Además de esta comparabilidad, los instrumentos genéricos tienen las ventajas de abarcar una gama más amplia de problemas de salud que, de otra forma, podrían pasarse por alto (p. ej., salud mental o función de rol). Sin embargo, los instrumentos genéricos, debido a su amplitud, tienden a no ahondar en la experiencia de ninguna enfermedad, por lo que tienen una capacidad menor para detectar impactos específicos, y es necesario comprobar su sensibilidad a diferentes grados de impacto o de cambio del impacto. Algunos ejemplos populares de instrumentos genéricos son el Short Form (SF) 36 y el Euroqol (EQ-5D)[100]. Aunque muchos instrumentos muestran evidencia de validez en poblaciones reumáticas[100], los resultados de los distintos estudios podrían no ser comparables si en cada uno se ha utilizado una escala diferente del estado de la enfermedad[101,102].

Utilidades: valor del estado de salud

Mientras que las escalas del estado de salud describen el estado de salud de una persona, las de utilidades intentan plasmar el valor de ese estado de salud estableciendo un valor de 0 para la muerte y de 1 para un estado de plena salud[103]. La importancia no está en describir el estado, sino en asignar un valor, una estimación o una preferencia a ese estado[103,104]. Las utilidades desempeñan un papel crucial para determinar los años de vida ajustados por la calidad (AVAC) y el coste según la estimación de los AVAC. Se pueden usar distintos métodos para medir las utilidades, desde la estimación directa del valor de la vida actual (riesgo estándar y compensación temporal) hasta ponderaciones indirectas que se aplican a escalas con múltiples elementos o atributos, como la EQ-5D, el subconjunto de preguntas del SF-36 y el Health Utility Index (HUI)[103-105]. Este complejo resultado es un área de trabajo actual de OMERACT[105].

Escalas de función física

La función física es un resultado importante para muchos pacientes con artritis que se centran en la capacidad de llevar a cabo muchas de las tareas cotidianas. Suele medirse utilizando el Health Assessment-Disability Index (HAQ-DI)[100], que consta de 20 preguntas que analizan diferentes dominios de la función diaria. Los pacientes puntúan cada pregunta en una escala de 0 a 3, en la que 3 representa el grado más elevado de discapacidad. Se obtienen puntuaciones de cada dominio y después se combinan para obtener una puntuación total expresada en la misma escala de 0 a 3. Las puntuaciones se ajustan por peor estado de salud (2/3) si se ha utilizado ayuda para realizar una tarea. Existe mucha información impresa y en Internet sobre el HAQ-DI.

Las medidas sanitarias PROMIS ofrecen un instrumento para determinar la función física, que puede utilizarse directamente introduciendo datos en la plataforma CAT y en papel (www.healthmeasures.net), y que se ha evaluado en los trastornos musculoesqueléticos y comparado con varias escalas para la artritis, como la HAQ-DI[21]. Existen otras escalas o subescalas que evalúan la función física, descritas por un grupo de investigadores[106].

Autoeficacia/usuario eficaz

La autogestión se está convirtiendo en una parte de los programas para personas con múltiples enfermedades crónicas[107]. Se ha demostrado que estos programas mejoran los niveles de autoeficacia en los pacientes con artritis: la confianza que uno tiene en su propia capacidad para controlar el dolor y la enfermedad de forma eficaz. La Self-Efficacy Scale de Lorig es uno de los instrumentos más utilizados para este tipo de estudio[108]. El grupo de Tugwell ha desarrollado una «escala del usuario eficaz» que capta el grado en el que el paciente está gestionando con eficacia sus propias decisiones sobre atención sanitaria, las interacciones con el equipo de atención sanitaria y el seguimiento de la enfermedad[109]. Es un instrumento de fiabilidad, validez y sensibilidad demostradas en la artritis y ha sido de ayuda para los usuarios con esta enfermedad[110].

Función de rol social

Al cambiar el centro de atención hacia un tratamiento más eficaz de la enfermedad reumática inicial, habrá más personas con artritis que podrán seguir trabajando o desempeñando otros roles. Los resultados deben desplazarse para ajustarse a la experiencia vivida a causa de la enfermedad, y al pensar en estos ejemplos laborables como ejemplo, en la actualidad no es necesario fijarse tanto en el absentismo o el abandono de la vida laboral, sino que se puede prestar más atención a la función laboral de las personas[40,96,111]. Del mismo modo, es necesario centrarse en cómo encuentran un equilibrio entre sus múltiples roles dentro y fuera del trabajo (conciliación de la vida laboral y personal) o funcionan en actividades valiosas de la vida ajenas al trabajo (ocio o voluntariado). Los resultados de la función de rol social plantean especial dificultad porque van asociados a factores contextuales que deben tenerse en cuenta. Por ejemplo, ¿se trata de un trabajo a tiempo parcial o completo? ¿Conlleva la actividad de ocio valorada un alto grado de actividad física o es más bien sedentaria? Estos factores pueden repercutir en la función de una persona en sus roles de ocio o laborales y reducir la comparabilidad de las puntuaciones numéricas obtenidas mediante una escala global de ocio o productividad si no se tienen en cuenta. Estos conceptos deberán considerarse detenidamente, y en el futuro será necesario probar o desarrollar instrumentos que los reflejen.

Índices específicos del paciente

Las escalas específicas del paciente le permiten proponer sus propias preguntas, creando así su propia escala personalizada de resultados. La mayoría de los investigadores animan a proponer de tres a cinco preguntas, con frecuencia las que suponen un mayor desafío para la persona. Se ha desarrollado un número sorprendente de estas escalas, que han sido revisadas por varios investigadores[112]. Todas incorporan contenido muy relevante para los pacientes, por lo que pueden ser muy sensibles a los cambios[73]. El reto está en las matemáticas y en la forma de analizar la puntuación numérica generada por los diferentes conjuntos de preguntas para cada persona. Probablemente es mejor el análisis que se centra en la cuantificación a nivel individual (p. ej., el porcentaje de personas que alcanzan su objetivo o mejoran en las actividades que han seleccionado). Otro reto que plantean estos índices es que, con el tiempo, determinadas preguntas pasan a ser menos importantes y a menudo no hay manera de sustituirlas por otras. Cada vez se reconoce más que la duración de la vida debería incorporarse en nuestros marcos de resultados.

Utilización de recursos y costes

Los costes de los componentes del tratamiento (fármacos, equipo y visitas médicas) son importantes para considerar el beneficio de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento frente a otro. Así, el filtro 2.1 de OMERACT incluye la utilización de los recursos como un área importante pero opcional que debe tenerse en cuenta al desarrollar conjuntos de resultados básicos[9]. Esto incluye los costes directos y los indirectos (p. ej., la pérdida de productividad y los cuidados). La armonización es importante para obtener una estimación comparable del coste entre los estudios.

Toxicidad/efectos adversos

Los tratamientos médicos y no médicos de muchas enfermedades reumáticas conllevan un riesgo de efectos adversos[113], muchos inesperados. Puesto que los pacientes, los médicos y los responsables de las políticas sanitarias necesitan equilibrar los beneficios y los daños cuando consideran la intervención, es importante contar con una documentación exhaustiva de los eventos adversos en la evaluación de los resultados de forma separada de los beneficios del tratamiento[8,9,12]. Las enfermedades reumáticas se asocian a un aumento de la mortalidad, y dado que esta es un acontecimiento de notificación obligatoria en cualquier ensayo clínico, debe tenerse en cuenta al evaluar los resultados sanitarios en la artritis.

Áreas de crecimiento en la evaluación de los resultados sanitarios

Revisiones sistemáticas de las propiedades de medición

Al aumentar el número de artículos publicados sobre las propiedades de medición para una herramienta determinada, se está produciendo un crecimiento del número de revisiones y, más recientemente, de revisiones sistemáticas sobre las propiedades de medición en la bibliografía ($n > 1.000$, www.cosmin.nl). Por *sistemáticas* entendemos métodos estandarizados para la búsqueda de la bibliografía, la selección de artículos considerados importantes, la evaluación crítica del riesgo de sesgo y la síntesis. Hay varios abordajes recomendados para la etapa de la evaluación crítica en estas revisiones, pero COSMIN es el recurso más frecuentemente utilizado tanto para las estrategias de búsqueda como para elegir un instrumento de valoración crítica puntuado (que recientemente se ha centrado más en el riesgo de sesgo)[114].

De forma similar a una revisión sistemática de los estudios de eficacia, se requiere mucho trabajo para la revisión sistemática de los artículos y para tomar una decisión. Para un instrumento resulta eficaz llevar a cabo una «minirrevisión» de cada propiedad. Los resultados se consideran en conjunto para obtener una idea global de la capacidad del instrumento para captar y representar el dominio objetivo en la aplicación prevista. En la actualidad se usan muchos enfoques diferentes, que pueden dar lugar a conclusiones distintas. No obstante, confiamos en que los diversos grupos serán capaces de colaborar en los elementos esenciales y llegar a las mismas conclusiones acerca de la calidad de un instrumento.

Adaptación a una enfermedad en curso

En este capítulo nos hemos centrado en la medición de los estados de salud y en su mejora o deterioro con el tiempo. Sin embargo, las personas con enfermedades crónicas pueden adaptarse con éxito a la enfermedad mediante estrategias conductuales o modificando cognitivamente su idea de lo que significa «buena salud»[115,116]. Estas adaptaciones pueden alterar la forma en la que una persona responde a una encuesta, de manera que un resultado podría plasmar un afrontamiento satisfactorio en lugar de la respuesta a un tratamiento. En algunos círculos esto se llama *ajuste* y en otros, *cambio de respuesta*[115,116]. Se está trabajando para captar correctamente esta adaptación y decidir la mejor manera de integrarla en nuestros conocimientos acerca de los resultados de un paciente.

Conclusión

Las iniciativas de atención centrada en el paciente han aumentado el interés por los temas tratados en este capítulo. Un compromiso con los resultados que importan y el aumento del rigor de los estándares de estas medidas que debe conseguirse para poder utilizarlas en la atención clínica o el etiquetado significa que, en los próximos años, se van a producir aún más avances y opciones en la medición de los resultados sanitarios. Se han desarrollado conjuntos de resultados básicos para garantizar que los estudios miden una serie de dominios de resultados con unos instrumentos adecuados para mejorar las revisiones sistemáticas y el desarrollo de guías. Estos conjuntos básicos no pretenden restringir la elección de resultados del investigador, sino aumentar la comparabilidad entre los estudios, las intervenciones y las experiencias del paciente. Nuestra experiencia en la AR, en la que el uso del conjunto básico está ampliamente aceptado, ha sido muy positiva, de manera que en la actualidad más del 70% de los ensayos emplean el conjunto básico de resultados, lo que permite una mayor comparabilidad entre estos estudios[117].

En el futuro se captará un número cada vez mayor de resultados mediante formatos electrónicos. Actualmente ya se dispone de la capacidad de hacerlo, lo que ofrece más oportunidades de simplificar las evaluaciones a través de aplicaciones de plataformas CAT, como las herramientas PROMIS (www.healthmeasurements.net). La capacidad de asociar estas puntuaciones de resultados electrónicos a las historias clínicas o con bases de datos administrativos aumenta la probabilidad de que las medidas notificadas por los pacientes y otras evaluaciones importantes de los resultados clínicos formen parte de las decisiones acerca de los programas asistenciales, la formulación de políticas o la toma de decisiones clínicas. Pasarán a formar parte de lo que está disponible en forma de *big data* o macrodatos. No obstante, estas iniciativas requieren la colaboración y cooperación entre las distintas iniciativas de medidas, siguiendo el consejo de Cano de lograr un consenso internacional en torno a la medición y la metrología[6]. Sigue habiendo muchos retos a los que hacer frente juntos, siendo uno de los más importantes la interpretabilidad de las puntuaciones. ¿Cómo de baja debe ser una puntuación de dolor para considerarse aceptable o tolerable? ¿Cuándo comienza un brote? ¿Cuándo debemos considerar que una mejoría de la salud es un éxito o una justificación de nuevos recursos?

La evaluación de resultados sanitarios se encuentra bastante avanzada en el campo de la asistencia de la artritis, y reconocemos los años de trabajo y el compromiso de muchos grupos de profesionales y pacientes/usuarios. Seguirán produciéndose avances en el uso de la tecnología, la extensión y la profundidad de nuestros resultados y la calidad de los métodos de medición. Las aportaciones de los principales interesados, es decir, pacientes, investigadores, pagadores y responsables de formular políticas, seguirán fomentando este avance, así como las actualizaciones en lo que se mide durante la evaluación de resultados, ya que el hecho de medir aquello que importa es la clave para dar sentido a nuestra investigación y a nuestra asistencia.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Last JM: *A dictionary of epidemiology*, ed 4, Toronto, 2001, Oxford University Press.
2. Orszag PR, Emanuel EJ: Health care reform and cost control, *N Engl J Med* 363(7):601-603, 2010.
3. Frank L, Basch E, Selby JV: The PCORI perspective on patient-centered outcomes research, *JAMA* 312(15):1513-1514, 2014.
4. Gabriel SE, Normand SL: Getting the methods right–the foundation of patient-centered outcomes research, *N Engl J Med* 367(9):787-790, 2012.
5. Coulter A: Measuring what matters, *BMJ* 356:j816, 2017.

6. Cano SJ, Pendrill LR, Barbic SP, et al: Patient-centred outcome metrology for healthcare decision-making, *J Phys1044*, 2018, Epublication.
7. Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI): Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective, *JAMA* 307(15):1636-1640, 2012.
8. Boers M, Kirwan JR, Wells G, et al: Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT filter 2.0, *J Clin Epidemiol* 67(7):745-753, 2014.
9. Boers M, Beaton D, Shea BJ, et al: OMERACT Filter 2.1: elaboration of the conceptual framework for outcome measurement in health intervention studies, *J Rheumatol* 46(8):1021-1027, 2019.
10. Boers M, Brooks P, Strand V, et al: The OMERACT Filter for outcome measures in rheumatology, *J Rheumatol* 25(2):198-199, 1998.
11. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, et al: ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research, *Qual Life Res* 22(8):1889-1905, 2013.
12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. http://www.fdagov/cder/gdlns/prolbl.htm, 2009.
13. United States Food and Drug Administration. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 3: Select, develop or modify fit for purpose clinical outcome assessments. Workshop October 15-16 2018. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM620708.pdf. [fecha de última consulta: 31 de diciembre de 2018].
14. Tugwell P, Boers M, D'Agostino MA, et al: Updating the OMERACT filter: implications of filter 2.0 to select outcome instruments through assessment of "truth": content, face, and construct validity, *J Rheumatol* 41(5):1000-1004, 2014.
15. Beaton DE, Maxwell L, Shea B, et al: Instrument selection using the OMERACT Filter 2.1: The OMERACT Methodology, *J Rheumatology* 46(8):1028-1035, 2019.
16. Maxwell LJ, Beaton DE, Shea BJ, et al: Core domain set selection according to OMERACT Filter 2.1: The 'OMERACT Methodology', *J Rheumatol* 46(8):1014-1020, 2019.
17. Kane MT: Validating the interpretations and uses of test scores, *J Educ Meas* 50(1):1-73, 2013.
18. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al: Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider, *Trials* 213(132), 2012.
19. Kirkham JJ, Davis K, Altman DG, et al: CoreOutcome Set-STAndards for Development: the COS-STAD recommendations, *PLoS Med* 14(11):e1002447, 2017.
20. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, et al: Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures, *Value Health* 11(4):700-708, 2008.
21. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al: The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study, *Qual Life Res* 19(4):539-549, 2010.
22. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, et al: How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set"—a practical guide, *Trials* 17(1):449, 2016.
23. Witter JP: Introduction: PROMIS a first look across diseases, *J Clin Epidem* 73:87-88, 2016.
24. Dodd S, Clarke M, Becker L, et al: A taxonomy has been developed for outcomes in medical research to help improve knowledge discovery, *J Clin Epidem* 96:84-92, 2018.
25. Kane MT: Validation as a pragmatic, scientific activity, *J Educ Meas* 50(1):115-122, 2013.
26. McHorney CA, Tarlov AR: Individual patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* 4:293, 1995.
27. Kirshner B, Guyatt GH: A methodological framework for assessing health indices, *J Chronic Dis* 38(1):27-36, 1985.
28. El Miedany Y, El Gaafary M, El Aroussy N, et al: Patient centricity: Can PROM's fill the gap between the physician perspective and the dynamtic pattern of atient perceived remission in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol Arthritic Dis* 3(2):1-7, 2018.
29. Hewlett S, Choy E, Kirwan J: Furthering our understanding of fatigue in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 39(9):1775-1777, 2012.
30. Bykerk VP, Lie E, Bartlett SJ, et al: Establishing a Core Domain Set to measure rheumatoid arthritis flares: report of the OMERACT 11 RA Flare Workshop, *J Rheumatol* 41(4):799-809, 2014.
31. Beaton DE, Tarasuk V, Katz JN, et al: Are you better? A qualitative study of the meaning of being better, *Arthritis Care Res* 7(3):313-320, 2001.
32. Hawker GA, Davis AM, French MR, et al: Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure–an OARSI/OMERACT initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 16(4):409-414, 2008.
33. Mayo NE, Figueiredo S, Ahmed S, et al: Montreal Accord on Patient-reported outcomes (PROs) use series—Paper 2: terminology proposed to measure what matters in health, *J Clin Epidemiol* 89:119-124, 2017.
34. World Health Organization: *International Classification of functioning, disabilty and health*, Geneva, 2001, World Health Organization.
35. Stucki G, Boonen A, Tugwell P, et al: The World Health Organisation International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): a conceptual model and interface for the OMERACT process, *J Rheumatol* 34:600-606, 2007.
36. Page MJ, McKenzie JE, Green SE, et al: Core domain and outcome measurement sets for shoulder pain trials are needed: systematic review of physical therapy trials, *J Clin Epidemiol* 68(11):1270-1281, 2015.
37. Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR: Using the delphi technique to determine which outcomes to measure in clinical trials: recommendations for the future based on a systematic review of existing studies, *PLoS Med* 8(1):e1000393, 2011.
38. de Wit M, Kirwan JR, Tugwell P, et al: Successful stepwise development of patient research partnership: 14 years' experience of actions and consequences in outcome measures in rheumatology (OMERACT) Patient, 10:141-152, 2017.
39. Wolfe F, Lassere M, van der Heijde D, et al: Preliminary core set of domains and reporting requirements for longitudinal observational studies in rheumatology, *J Rheumatol* 26:484-489, 1999.
40. Boers M, Tugwell P, Felson DT, et al: World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials, *J Rheumatol* 21(Suppl 41):86-89, 1994.
41. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials, The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Arthritis Rheum, 36(6):729-740, 1993.
42. Kirwan J, Minnock P, Abebajo A, et al: Patient perspective: fatigue as a recommended patient-cetnred outcome measure in rheumatoid arthritis, *J Rheum* 34(5):1174-1177, 2007.
43. Orbai AM, Mease PJ, deWit M, et al: Report of the GRAPPA-OMERACT Psoriatic Arthritis Working Group from the GRAPPA 2015 Annual Meeting, *J Rheumatol* 43(5):965-969, 2016.
44. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, et al: Outcome domains for studies of acute and chronic gout, *J Rheumatol* 36:2342-2345, 2009.
45. Smith TO, Hawker GA, Hunter DJ, et al: The OMERACT-OARSI core domain set for measurement in clinical trials of hip and/or knee osteoarthritis, *J Rheumatol* 46(8):981-989, 2019.
46. Kloppenburg M, Boyesen P, Visser AW, et al: Report from the OMERACT Hand Osteoarthritis Working Group: set of core domains and preliminary set of instruments for use in clinical trials and observational studies, *J Rheumatol* 42:2190-2197, 2015.
47. van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, et al: Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments, *J Rheumatol* 26:1003-1005, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Mackie SL, Twohig H, Neill LM, et al: The OMERACT Core domain set for outcome measures for clinical trials in polymyalgia rheumatica, *J Rheumatol* 44:1515-1521, 2017.
49. Ramiro S, Page M, Whittle S, et al: The OMERACT core domain set for clinical trials of shoulder disorders, *J Rheumatol* 46(8):969-975, 2019.
50. Morgan E, Munro J, Horonjeff J, et al: Establishing an updated core domain set for studies in juvenile idiopathic arthritis: a report from the OMERACT 2018 JIA Workshop, *J Rheumatol* 46(8):1006-1013, 2019.
51. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, et al: Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains, *J Rheumatol* 26(2):504-507, 1999.
52. Merkel PA, Aydin SZ, Boers M, et al: The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-Associated Vasculitis, *J Rheumatol* 38:1480-1486, 2011.
53. Mease P, Arnold LM, Choy EH, et al: Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct, *J Rheumatol* 36(10):2318-2329, 2009.
54. Sambrook PN, Cummings SR, Eisman JA, et al: Guidelines of osteoporosis trials, *J Rheumatol* 24:1234-1236, 1997.
55. Khanna D, Mitto S, Aggarwal R, et al: Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases–report from OMERACT CTD-ILD working group, *J Rheumatol* 42:2168-2171, 2015.
56. Regardt M, Mecoli C, Park JK, et al: OMERACT 2018 modified patient-reported outcome domain core set in the life impact area for adult idiopathic inflammatory myopathies, *J Rheumatol* 46(10):1351-1354, 2019.
57. Hatemi G. Personal communication (domains endorsed at OMERACT2018 but manuscript not yet published).
58. Law M: Measurement in occupational therapy: scientific criteria for evaluation, *CJOT* 54(3):133-138, 1987.
59. Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, et al: Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria, *Clin Ther* 18(5):979-992, 1996.
60. Kirshner B, Guyatt G: A methodological framework for assessing health indices, *J Chron Dis* 38(1):27-36, 1985.
61. Tang K, Beaton DE, Lacaille D, et al: Sensibility of five at-work productivity measures was endorsed by patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis, *J Clin Epidemiol* 66(5):546-556, 2013.
62. Auger C, Demers L, Swaine B: Making sense of pragmatic criteria for the selection of geriatric rehabilitation measurement tools, *Arch Gerontol Geriatr* 43(1):65-83, 2006.
63. McDowell I, Jenkinson C: Development standards for health measures, *J Health Serv Res Policy* 1(4):238-246, 1996.
64. Hawkins M, Elsworth GR, Osborne RH: Application of validity theory and methodology to patient-reported outcome measures (PROMs): building an argument for validity, *Qual Life Res* 27(7):1695-1710, 2018.
65. Edwards MC, Slagle A, Rubright JD: Fit for purpose and modern validity theory in clinical outcomes assessment, *Qual Life Res* 27:1711-1720, 2018.
66. Tennant A, Conaghan PG: The Rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? *Arthritis Rheum* 57(8):1358-1362, 2007.
67. Edelen MO, Reeve BB: Applying item response theory (IRT) modelling to questionnaire development, evaluation and refinement, *Qual Life Res* 16:5-18, 2007.
68. Sawatzky R, Chan EKH, Zumbo BD, et al: Montreal Accord on patient reported outcomes (PORs) use series—Paper 7: modern perspectives on measurement validation emphasize justification of internces based on patient–reported outcome scores, *J Clin Epidemiol* 89:154-159, 2017.
69. Hays RD, Revicki D: Reliability and validity (including responsiveness). In Fayers P, Hays R, editors: *Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice*, ed 2, New York, 2005, Oxford University Press, pp 25-39.
70. Stratford PW, Binkley JM: Applying the results of self-report measures to individual patients: an example using the Roland-Morris Questionnaire, *J Orthop Sports Phys Ther* 29(4):232-239, 1999.
71. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, et al: A taxonomy for responsiveness, *J Clin Epidemiol* 54(12):1204-1217, 2001.
72. Deyo RA, Centor RM: Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change: an analogy to diagnostic test performance, *J Chronic Dis* 39(11):897-906, 1986.
73. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, et al: Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis Rheum* 38(11):1568-1580, 1995.
74. Verhoeven A, Boers M, van der Linden S: Responsiveness of the core set, response criteria, and utilities in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 59:966-974, 2000.
75. Tubach F, Wells GA, Ravaud P, et al: Minimal clinically important difference, low disease activity state and patient acceptable symptom state: methodological issues, *J Rheumatol* 32(10):2025-2029, 2005.
76. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al: Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthrits: the patient acceptable symptom state, *Ann Rheum Dis* 64:34-37, 2005.
77. Wells GA, Boers M, Shea B, et al: Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition, *J Rheumatol* 32(10):2016-2024, 2005.
78. Boers M, Anderson JJ, Felson D: Deriving an operational definition of low disease activity state in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 30(5):1112-1114, 2003.
79. Tubach F, Dougados M, Falissard B, et al: Feeling good rather than feeling better matters more to patients, *Arthritis Rheum* 55(4):526-530, 2006.
80. Beaton DE, Boers M, Wells GA: Many faces of the minimal clinically important difference (MCID): a literature review and directions for future research, *Curr Opin Rheumatol* 14:109-114, 2002.
81. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al: Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement, *Ann Rheum Dis* 64:29-33, 2005.
82. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, et al: Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measures on a numerical rating scale, *Eur J Pain* 8:283-291, 2004.
83. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G: Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities, *Arthritis Care Res* 45:384-391, 2001.
84. Wyrwich KW, Norquist JM, Lenderking WR, et al: Methods for interpreting change over time in patient-reported outcome measures, *Qual Life Res* 22:475-483, 2013.
85. Copay AG, Eyberg B, Chung AS, et al: Minimum clinically important difference: current trends in the orthopaedic literature part ii: lower extremity, *J Bone Joint Surg Rev* 6(9):e1, 2018.
86. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB: Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable, *J Pain Symp Management* 31(4):369-377, 2006.
87. Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, et al: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:34-40, 1996.
88. Jacobson NS, Roberts LJ, Berns SB, et al: Methods for defining and determining the clinical significance of treatment effects: description, application, alternatives, *J Consult Clin Psychol* 67(3):300-307, 1999.
89. Oude Voshaar MAH, Das Gupta Z, Bijlmsa JWJ, et al: The International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM) Set of outcomes for people living with inflammatory arthritis: consensus from an international working group, *Arthritis Care Res*, 2018, electronic publication ahead of print.
90. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38(1):44-48, 1995.
91. Felson DT, Smolen J, Wells G: American College of Rheumatology/European League against Rheumatism preliminary definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Ann Rheum Dis*, 2010.

92. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the BATH ankylosing spondylitis disease activity index, *J Rheumatol* 21(12):2286-2291, 1994.
93. Bingham CO, Pohl C, Woodworth TG, et al: Developing a standardized definition for disease "flare" in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group), *J Rheumatol* 36(10):2335-2341, 2009.
94. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al: Defining the clinically important difference in pain outcome measures, *Pain* 88(3):287-294, 2000.
95. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al: Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS Pain), numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill pain questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP), *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(Suppl 11):S240-S252, 2011.
96. Kirwan JR, Newman S, Tugwell PS, et al: Progress on incorporating the patient perspective in outcome assessment in rheumatology and the emergence of life impact measures at OMERACT 9, *J Rheumatol* 36(9):2071-2076, 2009.
97. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, et al: Elaboration of the preliminary Rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score: a EULAR initiative, *Ann Rheum Dis* 68(11):1680-1685, 2009.
98. Kirwan JR, Newman S, Tugwell PS, et al: Patient perspective on outcomes in rheumatology—a position paper for OMERACT 9, *J Rheumatol* 36(9):2067-2070, 2009.
99. Wells GA, Li T, Kirwan JR, et al: Assessing quality of sleep in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 36(9):2077-2086, 2009.
100. Linde L, Sorensen J, Osterfaard M, et al: Health related quality of life: validity, reliability and responsiveness of the SF-36, 15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 35(8):1528-1537, 2008.
101. Beaton DE, Bombardier C, Hogg-Johnson SA: Measuring health in injured workers: a cross-sectional comparison of five generic health status instruments in workers with musculoskeletal injuries, *Am J Ind Med* 29(6):618-631, 1996.
102. Beaton DE, Hogg-Johnson S, Bombardier C: Evaluating changes in health status: reliability and responsiveness of five generic health status measures in workers with musculoskeletal disorders, *J Clin Epidemiol* 50(1):79-93, 1997.
103. Feeny D: Preference-based measures: utility and quality-adjusted life years. In Fayers P, Hays R, editors: *Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice*, ed 2, New York, 2005, Oxford University Press, pp 405-429.
104. Brazier J, Roberts J, Deverill M: The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36, *J Health Econ* 21(2):271-292, 2002.
105. Trenaman L, Boonen A, Guillemin F, et al: OMERACT quality-adjusted life years (QALY) working group: Do current QALY measures capture what matters to patients? *J Rheumatol* 44(12):1899-1903, 2017.
106. White DK, Wilson JC, Keysor JJ: Measures of adult general functional status: SF-36 physical functioning subscale (PF-10), health assessment questionnaire (HAQ), modified health assessment questionnaire (MHAQ), Katz index of independence in activities of daily living, functional independence measure (FIM), and osteoarthritis-function-computer adaptive test (OA-Function-CAT), *Arth Care and Res* 63(S11):S308-S324, 2011.
107. Lorig KR, Holman HR: Self-management education: history, definitions, outcomes, and mechanisms, *Ann Behav Med* 26(1):1-7, 2003.
108. Lorig K, Chastain RL, Ung E, et al: Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis, *Arthritis Rheum* 32(1):37-44, 1989.
109. Kristjansson E, Tugwell PS, Wilson AJ, et al: Development of the effective musculoskeletal consumer scale, *J Rheumatol* 34:1392-1400, 2007.
110. Santesso N, Rader T, Wells GA, et al: Responsiveness of the Effective Consumer Scale (EC-17), *J Rheumatol* 36(9):2087-2091, 2009.
111. Beaton D, Bombardier C, Escorpizo R, et al: Measuring worker productivity: frameworks and measures, *J Rheumatol* 36(9):2100-2109, 2009.
112. Jolles BM, Buchbinder R, Beaton DE: A study compared nine patient-specific indices for musculoskeletal disorders, *J Clin Epidemiol* 58(8):791-801, 2005.
113. Lassere M, Johnson K, Van Santen S, et al: Generic patient self-report and investigator report instruments of therapeutic safety and tolerability, *J Rheumatol* 32:2033-2036, 2005.
114. Mokkink LB, deVet HCW, Prinsen CAC, et al: COSMIN risk of bias checklist for systematic reviews of patient-reported outcome measures, *Qual Life Res* 27(5):1171-1179, 2018.
115. Sajobi TT, Brahmbatt R, Lix LM, et al: Scoping review of response shift methods: current reporting practices and recommendations, *Qual Life Res* 27(5):1133-1146, 2018.
116. Schwartz C, Sprangers M, Fayers P: Response shift: you know it's there but how do you capture it? Challenges for the next phase of research. In Fayers P, Hays R, editors: *Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice*, ed 2, New York, 2005, Oxford University Press, pp 275-290.
117. Kirkham JJ, Clarke M, Williamson PR: A methodological approach for assessing the uptake of core outcome sets using ClinicalTrials.gov: findings from a review of randomized controlled trials of rheumatoid arthritis, *BMJ* 357:j2262, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

37

Biomarcadores en reumatología

MICHAEL J. TOWNSEND, SALOUMEH K. FISCHER Y ANDREW C. CHAN

PUNTOS CLAVE

- Los biomarcadores son determinaciones objetivas que facilitan el diagnóstico (p. ej., anticuerpos contra proteínas citrulinadas en la artritis reumatoide [AR]), el pronóstico (p. ej., número de copias del epítopo compartido de la subregión DR del antígeno leucocítico humano [HLA] en la AR) y el seguimiento de la actividad de las enfermedades (p. ej., complemento o autoanticuerpos contra el ADN bicatenario en el lupus eritematoso sistémico [LES]).
- Los biomarcadores a menudo se utilizan como complemento del desarrollo de tratamientos para evaluar sus efectos sobre la modulación de las vías diana, como criterios de valoración indirectos de la eficacia clínica o como predictores de los acontecimientos adversos.
- El descubrimiento y desarrollo de biomarcadores para uso clínico es un proceso complejo y exigente que requiere la consideración de muchos factores que influyen en su fiabilidad y reproducibilidad.
- El desarrollo conjunto de pruebas diagnósticas y terapéuticas exige un alto grado de coordinación para poder disponer con puntualidad de ensayos cualificados y validados para cada fase del desarrollo terapéutico.
- En la artrosis el uso de biomarcadores que permitan identificar a los pacientes con un riesgo elevado de pérdida de cartílago y predecir su futura pérdida facilitará enormemente el desarrollo de fármacos modificadores de la artrosis.
- En la AR los biomarcadores dirigidos a identificar a pacientes con alto riesgo de padecer AR clínica antes de su aparición, a identificar subgrupos de pacientes que obtendrán un mayor beneficio clínico de los tratamientos dirigidos y a predecir qué pacientes presentarán una mayor pérdida ósea y de cartílago permitirán avanzar en el conocimiento de la enfermedad y el desarrollo de tratamientos.
- En el LES los biomarcadores que predicen la actividad de la enfermedad y la afectación de órganos específicos facilitarán enormemente la asistencia de estos pacientes.

Definiciones y aplicaciones de los biomarcadores

Los biomarcadores o marcadores biológicos representan medidas directas de un paciente en un momento determinado. Se utilizan ampliamente en medicina para determinar el diagnóstico, el pronóstico y la actividad de la enfermedad. En el ámbito del descubrimiento y desarrollo de medicamentos, a menudo se utilizan para predecir el grado de actividad farmacológica de un candidato terapéutico y como criterios de valoración indirectos de la posible toxicidad y de la eficacia clínica. El uso de biomarcadores indirectos para establecer la eficacia terapéutica en los ensayos clínicos para el registro también es una vía aceptada para obtener la aprobación acelerada en el contexto del registro farmacéutico[1].

La definición de *biomarcador* ha evolucionado a lo largo de las pasadas décadas. En 1993 el International Programme on Chemical Safety lo definió como «cualquier determinación que refleje una interacción entre un sistema biológico y un posible riesgo químico, físico o biológico, lo que incluye las interacciones funcionales, fisiológicas o bioquímicas a nivel celular y las interacciones moleculares»[2]. En 2001 un grupo de trabajo para la definición de los biomarcadores encomendado por los National Institutes of Health (NIH) amplió esta definición, que se estableció como «una característica que se mide y evalúa de manera objetiva como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica»[3]. Los biomarcadores han evolucionado hasta convertirse en importantes herramientas con un potencial considerable para orientar el manejo clínico y el desarrollo de tratamientos. En 2016 la colaboración entre la Food and Drug Administration (FDA) y los NIH publicó el glosario de recursos BEST (**B**iomarkers, **E**ndpoint**S**, and other **T**ools [Biomarcadores, criterios de valoración y otras herramientas]) para promover el uso uniforme de los términos y conceptos en torno a los biomarcadores[4]. Según BEST, un biomarcador es «una característica definida que se mide como indicador de procesos biológicos normales, proceso patogénicos o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas». Los biomarcadores facilitan el diagnóstico de las enfermedades (diagnóstico), determinan la posibilidad de que aparezca una enfermedad (predisposición/riesgo), evalúan el estado de la enfermedad (vigilancia), predicen la futura evolución de la enfermedad (pronóstico), evalúan la respuesta prevista a un tratamiento (respuesta farmacodinámica), identifican a los respondedores y no respondedores (predicción y funciones complementarias) y determinan la seguridad. Las definiciones de cada categoría de biomarcador se enumeran en la tabla 37.1 y se resumen en forma de esquema en la figura 37.1.

Definición de la heterogeneidad de los pacientes

Uno de los principales retos del descubrimiento de biomarcadores y su aplicación a la práctica clínica es la heterogeneidad de las enfermedades. La mayoría de las enfermedades reumáticas, consideradas históricamente monotípicas, en realidad consisten de numerosas vías patogénicas con determinantes moleculares, aunque tengan una presentación clínica común. En cambio, las enfermedades monogénicas hereditarias, como la hemofilia A, tienen una causa patogénica común, la deficiencia del factor VIII (fVIII), y se pueden diagnosticar de manera uniforme mediante

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 37.1 Definición de biomarcadores según el glosario BEST[4]

Categorías de biomarcadores	Definición
Diagnóstico	Detecta o confirma la presenciad de una enfermedad
Propensión/riesgo	Predice la posibilidad de que aparezca una enfermedad en un paciente actualmente asintomático
Seguimiento	Evalúa en serie el estado de la enfermedad o la exposición a un medicamento o a un agente ambiental
Pronóstico	Identifica la probabilidad de un acontecimiento clínico, de recurrencia de la enfermedad o de progresión de la enfermedad
Respuesta farmacodinámica	Demuestra que se ha producido una respuesta biológica o bioquímica en un individuo que ha estado expuesto a un medicamento o a un agente ambiental
Predictivo	Identifica a los individuos que presentan una probabilidad mayor que los individuos sin el biomarcador de experimentar un efecto derivado de la exposición a un medicamento o a un agente ambiental
Seguridad	Predice la probabilidad, la presencia o la extensión de un efecto adverso

la determinación de los niveles de fVIII y tratarse con fVIII sustitutivo. Además, el concepto de que un biomarcador puede ser predictivo en cuanto a la definición de una población de pacientes en el contexto de síndromes clínicos heterogéneos tal vez deba ser sustituido por un enfoque integrador que incluya múltiples biomarcadores, para los que posiblemente sea necesario utilizar más de una plataforma tecnológica. Por ejemplo, la artritis reumatoide (AR) es una enfermedad reumática frecuente. El hecho de que solo un tercio de los pacientes logren una mejoría de la puntuación ACR50 con el tratamiento dirigido pone de manifiesto la complejidad y diversidad de las causa patogénicas de esta enfermedad[5]. En consecuencia, se han llevado a cabo numerosas investigaciones centradas en conocer la heterogeneidad de la enfermedad en los pacientes, identificar marcadores asociados a subgrupos de pacientes que puedan reflejar la patogenia subyacente de la enfermedad, así como biomarcadores que permitan predecir las respuestas al tratamiento. La capacidad de emparejar el tratamiento con el paciente, que se ha acuñado como *medicina personalizada* o *de precisión,* puede tener profundos beneficios para los pacientes, ya que reciben el tratamiento más eficaz para ellos y evitan las posibles toxicidades asociadas a los tratamientos ineficaces, así como para la economía sanitaria. Sin embargo, el descubrimiento de este tipo de biomarcadores y su aplicación en la práctica clínica sigue constituyendo un considerable reto.

Obstáculos para la aplicabilidad del descubrimiento de biomarcadores en utilidades clínicas

Dificultades asociadas al descubrimiento y cualificación de biomarcadores

El descubrimiento y la implementación de biomarcadores en la práctica clínica requieren una validación del método analítico y una cualificación clínica. La validación del método analítico es el proceso de evaluar el ensayo, sus características de funcionamiento y las condiciones óptimas en las que garantiza la reproducibilidad y la exactitud del ensayo. La cualificación clínica es el proceso de asociar un biomarcador a unos procesos biológicos y unos criterios de valoración clínicos[6]. Los avances en la introducción de nuevos biomarcadores en la práctica clínica han sido lentos y subrayan las numerosas dificultades asociadas al descubrimiento, la validación analítica y la cualificación clínica de los biomarcadores.

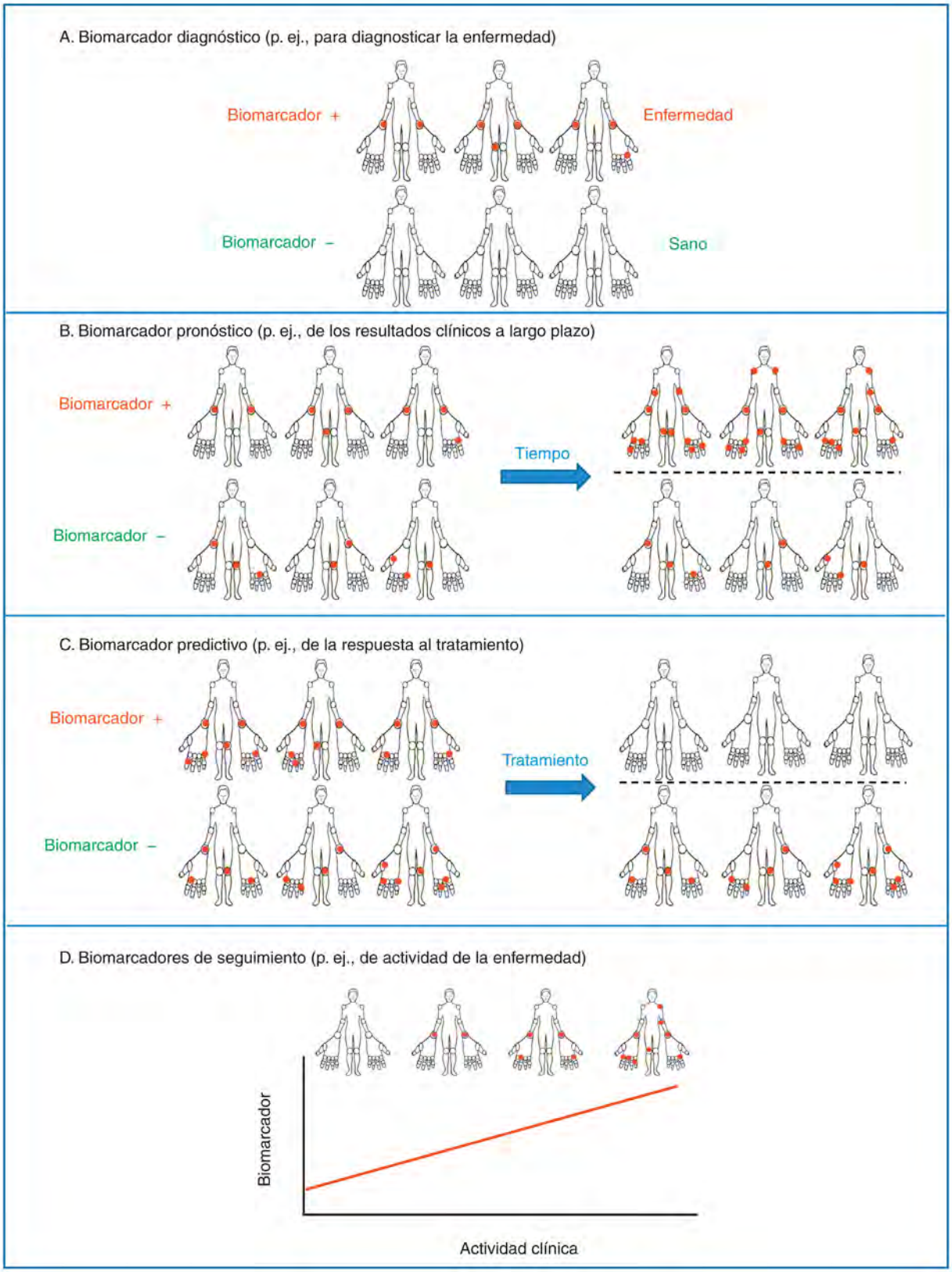
Aunque se ha propuesto una infinidad de biomarcadores, solo unos pocos biomarcadores útiles se han validado con éxito para la práctica clínica habitual[7]. A esta elevada tasa de fracaso contribuyen las deficientes características clínicas y de cualificación de los biomarcadores de interés. Un biomarcador cualificado debe tener un grado suficiente de sensibilidad (ser capaz de identificar correctamente una proporción elevada de la tasa de verdaderos positivos) y especificidad (ser capaz de identificar correctamente una proporción elevada de la tasa de verdaderos negativos). Para la cualificación no solo son necesarios unos métodos bioanalíticos adecuados, sino también un tamaño de la muestra suficiente, un análisis estadístico, la disponibilidad de muestras emparejadas por edad, sexo y grupo étnico, información sobre la recogida, el procesamiento y la conservación de las muestras y conocimientos detallados acerca de la duración de la enfermedad, su gravedad y los medicamentos asociados a cada muestra. Cada uno de estos parámetros se comenta con detalle más adelante.

Cualificación y validación de los ensayos de biomarcadores

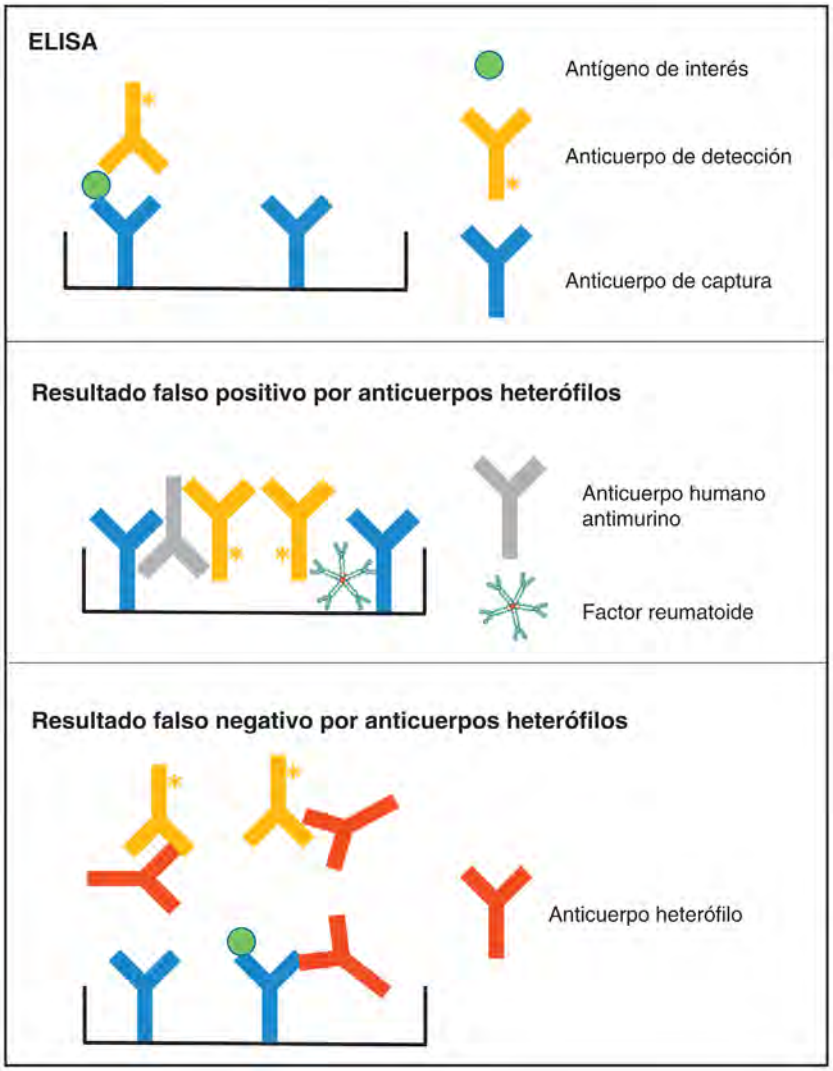
Un componente crucial del desarrollo de biomarcadores es la disponibilidad de ensayos de biomarcadores fiables. El desarrollo de biomarcadores a menudo fracasa en las etapas iniciales del descubrimiento no debido a los aspectos científicos subyacentes, sino a la elección de un ensayo inadecuado y a una validación incorrecta del ensayo[7]. La cualificación y validación de ensayos es compleja, depende del contexto del uso del biomarcador y requiere una estrategia adaptada a la finalidad. Además, el grado de validación o cualificación del ensayo de biomarcadores puede variar entre los biomarcadores predictivos destinados a la toma de decisiones clínicas y los destinados a labores de investigación para respaldar el desarrollo de fármacos. Tanto la cualificación como la validación de los métodos analíticos están diseñadas para demostrar que el método es idóneo para el fin previsto, pero difieren en cuanto a la profundidad y robustez de la evaluación. A menudo las cualificaciones son suficientes para los métodos utilizados para evaluaciones de investigación. Sin embargo, si el biomarcador va a utilizarse para la toma de decisiones clínicas o como método diagnóstico asociado a un tratamiento (p. ej., decisiones acerca de la posología, evaluaciones de la seguridad o selección de pacientes, como sucede con los marcadores diagnósticos), el método también debe validarse.

Existen varios factores que pueden influir en la calidad de los ensayos bioanalíticos y que contribuyen a dificultar el descubrimiento de biomarcadores y su aplicación clínica. Por consiguiente, es crucial que la cualificación del ensayo utilizada incluya la evaluación de los parámetros siguientes: 1) precisión o proximidad de los datos procedentes de determinaciones repetidas de la misma muestra en las condiciones analíticas normales; 2) intervalo analítico de la determinación, que corresponde a las concentraciones del analito o a los valores del ensayo comprendidos entre los límites inferior y superior de cuantificación para los que existe un grado adecuado de precisión, exactitud y linealidad; 3) sensibilidad, que es la mínima concentración del analito que puede medirse de manera exacta y precisa; 4) paralelismo, que es la evaluación de los efectos de dilución sobre la cuantificación de analitos endógenos y la confirmación de un rendimiento similar de los calibradores y del analito endógeno en el ensayo; 5) selectividad/especificidad, que es la capacidad para evaluar el analito objetivo en matrices (p. ej., suero, plasma, líquido sinovial u orina) sin interferencias procedentes de los componentes de la matriz. Se dice que es específico un método que sea selectivo para un analito o grupo de analitos; 6) exactitud, que es el grado de proximidad del valor determinado al valor nominal o al valor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 37.1** Representación esquemática de distintos tipos de biomarcadores. El color *rojo* indica inflamación articular activa en los diagramas de recuento de articulaciones afectadas. (A) Los biomarcadores diagnósticos se utilizan para facilitar el diagnóstico de una enfermedad al diferenciar entre pacientes positivos para el biomarcador y sujetos sanos negativos para el biomarcador (o pacientes con una enfermedad distinta). (B) Los biomarcadores pronósticos identifican al inicio de la enfermedad a aquellos pacientes que en su momento padecerán un grado más grave de la enfermedad. (C) Los biomarcadores predictivos identifican antes del tratamiento a aquellos pacientes que obtendrán un mayor beneficio con un tratamiento específico. (D) Los biomarcadores de seguimiento se correlacionan con la actividad de la enfermedad.



● **Fig. 37.2** Ensayo de interferencia por anticuerpos heterófilos. *Parte superior:* esquema habitual del enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). *Parte central:* los anticuerpos heterófilos (p. ej., anticuerpos humanos antimurinos o factor reumatoide) pueden unirse a los dominios Fc del ELISA, capturando y detectando anticuerpos, dando lugar a un resultado falso positivo del ensayo. *Parte inferior:* los anticuerpos heterófilos pueden unirse a los dominios Fab del ELISA, capturando o detectando anticuerpos que interfieren con la unión del antígeno o con el anticuerpo de detección, dando lugar a un resultado falso negativo del ensayo.

verdadero conocido, y 7) estabilidad de los analitos y los componentes del ensayo para garantizar la reproducibilidad a corto y a largo plazo.

Para la cualificación de biomarcadores es preciso establecer las características de rendimiento analítico de un biomarcador que se consideran aceptables para el contexto del uso propuesto. Esto incluye la consideración antes del análisis de aspectos como el tipo de muestra, los momentos de recogida de muestras, la estabilidad de las muestras, el diseño del estudio y la variabilidad biológica del biomarcador en las poblaciones de interés. En la fase de descubrimiento de biomarcadores se utilizan por lo general ensayos de calidad para investigación, que disponen de reactivos bien caracterizados, aunque suelen ser caros, laboriosos y normalmente no están automatizados, lo que dificulta su comercialización para uso clínico. Los kits comerciales son una opción atractiva, pero actualmente no existen unos criterios armonizados de cualificación entre sus fabricantes.

Matrices de muestras e interferencia en el ensayo

Los biomarcadores a menudo se miden en matrices fácilmente disponibles, como suero, plasma y líquido sinovial, por lo que deben estar cualificados para la matriz específica de la enfermedad en lugar de para tampones o muestras de voluntarios sanos. La *interferencia de la matriz* se define como «el efecto de una sustancia presente en la muestra que altera el valor correcto del resultado»[8]. Estas interferencias se deben a las interacciones entre los componentes de la muestra y los de uno o varios reactivos y pueden ser dependientes del analito (causadas por los componentes de la matriz) o independientes del analito (causadas por los componentes del ensayo).

La interferencia dependiente del analito suele deberse a sustancias endógenas, como anticuerpos naturales polirreactivos, autoanticuerpos (heterófilos) como el factor reumatoide (FR) o anticuerpos humanos dirigidos contra animales (p. ej., anticuerpos humanos antimurinos [AHAM]). Estas interferencias pueden alterar la unión de los anticuerpos, dando lugar a resultados erróneos[9-11]. Al utilizar sueros con títulos altos de anticuerpos heterófilos (AH) reactivos a Fc, 21 de los 170 kits de inmunoanálisis evaluados, incluidos ensayos comercializados para su uso clínico que cubren 19 analitos, fueron sensibles a las interferencias procedentes de los anticuerpos heterófilos[9]. La presencia de FR o AH puede aumentar (interferencia positiva) o inhibir (interferencia negativa) la detección de antígenos al unirse al anticuerpo de captura o de detección (fig. 37.2). Se han descrito interferencias por FR en numerosas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

determinaciones de inmunoanálisis, incluidas las del tacrolimús, citocinas (interleucinas [IL] 1β, 4, 6 y 8), la hormona estimulante del tiroides, tiroxina libre, triptasa de mastocitos, antígeno prostático específico y CA19-9[11-14]. La interferencia de los AH puede reducirse o eliminarse mediante el uso de inhibidores de AH, como HeteroBlock, un reactivo inhibidor de inmunoglobulinas que inactiva los AH[12], o la eliminación del dominio Fc de los anticuerpos de captura o de detección a través del uso de fragmentos $F(ab')_2$[15] o fragmentos monocatenarios (scFv).

La interferencia independiente del analito también puede comprometer la integridad del ensayo de biomarcadores. Como ejemplo reciente, la biotina o vitamina B_7 es un suplemento alimenticio habitual del que se puede superar la dosis diaria recomendada (30 μg) en más de 300 veces, y que también se administra a una dosis diaria de 300 mg en los ensayos clínicos sobre la esclerosis múltiple progresiva. La presencia de biotina puede interferir en los inmunoanálisis diagnósticos basados en biotina-estreptavidina[16]. La interferencia por biotina puede dar lugar a unos resultados falsamente elevados o falsamente bajos y se ha descrito que actúa como factor de confusión de las determinaciones de las pruebas de función tiroidea (T_3 libre, T_4 libre y hormona estimulante de la tiroides [TSH]), estradiol, progesterona, prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, digoxina y troponina[17]. La FDA emitió recientemente un comunicado sobre seguridad[18] dirigido a concienciar acerca de esta interferencia dependiente del analito, a menudo poco reconocida, que compromete el rendimiento de los inmunoanálisis.

Influencia de la selección de pacientes sobre la validación de biomarcadores

Después del descubrimiento de un biomarcador, el rigor en su validación mediante un conjunto de datos de validación en pacientes, independiente y bien diseñado, es un requisito necesario para poder aplicarlo con éxito en el contexto clínico. Al elegir a la población de pacientes para la validación es preciso garantizar que se trate de una población diversa que refleje el uso previsto del biomarcador y que esté equilibrada en cuanto a edad, sexo y grupo étnico; además se deben tener en cuenta variables como el consumo de alcohol y de tabaco, el índice de masa corporal, la actividad física y el uso de medicamentos. El impacto de la edad y el sexo en los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (CRP) es bien conocido en el ámbito de la reumatología[19-21]. Estos factores pueden tener un importante impacto en la cualificación e interpretación del biomarcador o a la hora de establecer unos límites para el diagnóstico.

Variables preanalíticas

También es necesario controlarlas cuidadosamente, sobre todo en las primeras fases del desarrollo de biomarcadores. Algunas de estas variables son recogida, procesamiento, conservación, envío y manipulación de muestras, que pueden introducir incoherencias en los resultados del ensayo, de manera sistemática o aleatoria, poniendo en peligro su reproducibilidad. Un ejemplo clásico destaca la importancia de la temperatura durante la manipulación, el procesamiento y la conservación de muestras de sangre al evaluar la función y los niveles del complemento[22]. Todos estos parámetros deben establecerse, mantenerse constantes durante todas las fases del desarrollo de biomarcadores y posibilitar la aplicación a la práctica real.

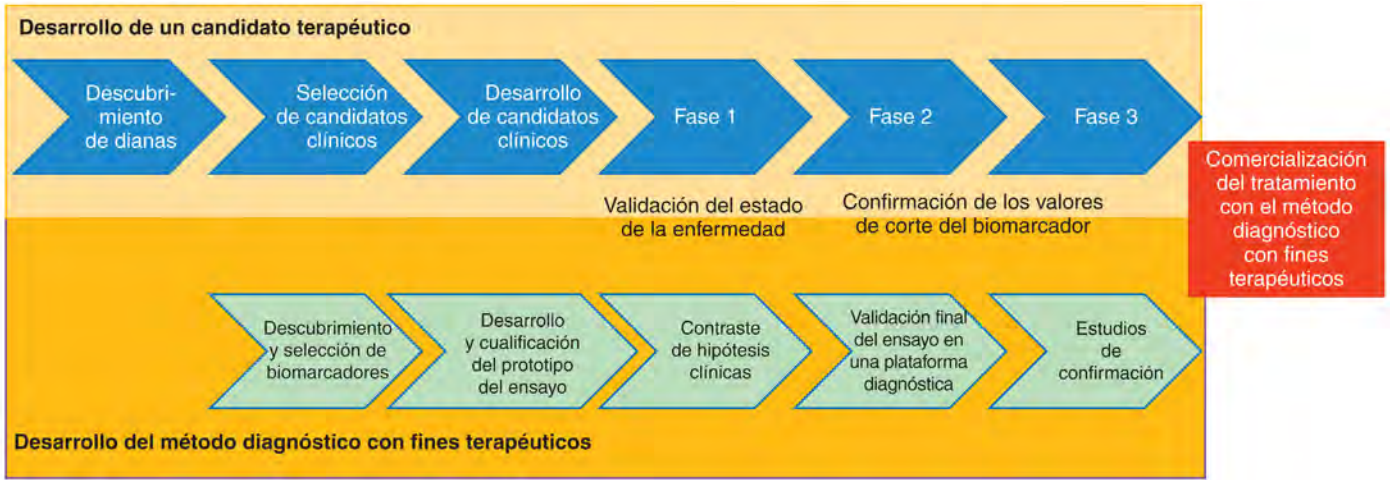
Biomarcadores indirectos

Los criterios de valoración principales se utilizan habitualmente para establecer la eficacia clínica de los tratamientos en investigación. En la AR los criterios principales de valoración de la eficacia en cuanto a la respuesta clínica y la función física se pueden evaluar mediante los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR), la puntuación de la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) y el Health Assessment-Disability Index (HAQ-DI), respectivamente. Otros criterios de valoración son la prevención de la progresión del daño estructural según los signos radiográficos y la remisión clínica basada en la duración de la respuesta de remisión[23]. En el lupus eritematoso sistémico (LES), los criterios principales de valoración de la eficacia en cuanto a la respuesta clínica utilizados para respaldar el desarrollo de tratamientos son la reducción de la actividad de la enfermedad determinada mediante un índice de actividad de la enfermedad, la respuesta clínica completa/remisión, la disminución de los brotes o el aumento del tiempo transcurrido entre ellos, la reducción del uso concomitante de corticoides y el tratamiento de las manifestaciones clínicas agudas[24]. Muchos de estos criterios de valoración requieren un estudio clínico prolongado. Una alternativa a estos criterios es el uso de criterios de valoración «indirectos», que son biomarcadores usados como medidas indirectas, como los signos físicos de la enfermedad, las determinaciones analíticas y las pruebas radiográficas que previsiblemente predicen un beneficio clínico o un perjuicio. El empleo de biomarcadores indirectos como criterios de valoración plantea numerosas ventajas, como la posibilidad de reducir el tamaño de las muestras o la duración de los estudios clínicos, con el consiguiente ahorro de costes y tiempo, así como la naturaleza más cuantitativa de muchos biomarcadores indirectos en comparación con los criterios de valoración clínicos.

Aunque los biomarcadores indirectos ofrecen importantes ventajas, su capacidad para predecir de manera fiable la eficacia clínica añade incertidumbre al proceso de registro farmacéutico. Los biomarcadores indirectos que muestran una fuerte correlación con determinadas medidas de eficacia clínica pero que no se encuentran en la vía causal de la enfermedad plantean dificultades a la hora de traducirlos en criterios de valoración de la eficacia clínica. Para validar un criterio de valoración indirecto es preciso aportar evidencias, a menudo procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que demuestren que predice con fiabilidad un criterio de valoración de trascendencia clínica[25]. Los criterios de valoración indirectos son una vía aceptada para la aprobación del registro farmacéutico por la FDA. A modo de ejemplo, el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS1) es un marcador indirecto aceptado para la aprobación del registro de fármacos para el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis quística. Entre los trastornos reumáticos, el ácido úrico sérico es un indicador indirecto aceptado para los hipouricemiantes en pacientes con gota. Es más probable que los criterios de valoración indirectos se traduzcan y correlacionen con criterios de valoración clínicos cuando se cuenta con un amplio conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y cuando está claro el mecanismo de acción del tratamiento en investigación. Sin embargo, incluso cuando un biomarcador forme parte de la vía fisiopatológica de la enfermedad, su uso no permite prever las toxicidades colaterales de la intervención. Un ejemplo clásico es el empleo de las extrasístoles ventriculares como indicador indirecto de mortalidad cardiovascular asociada a los antiarrítmicos. Mientras que la FDA aprobó la ecainida y la flecainida por su capacidad para reducir las arritmias, posteriormente el Cardiac Arrhythmia Suppression Trial demostró que fallecieron más pacientes en los grupos de tratamiento que en el de placebo[26,27]. Por tanto, las aprobaciones para el registro que utilizan evaluaciones de la eficacia basadas en criterios de valoración indirectos muestran una mayor tendencia a fracasar al traducir esos criterios en una relación beneficio-riesgo aceptable del tratamiento.

Pruebas diagnósticas con fines terapéuticos frente a las vías de registro CLIA

Los productos de diagnóstico *in vitro* para uso clínico están regulados por la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos o las Enmiendas para la Mejora de los Laboratorios Clínicos (CLIA) de 1988. En ambos casos, la vía de registro se basa en la complejidad diagnóstica y en el grado de control necesario para garantizar su seguridad y eficacia. La complejidad se clasifica en función de los conocimientos operativos, la formación y experiencia necesarias, la estabilidad de los reactivos y materiales de diagnóstico, la complejidad de los pasos operativos, la estabilidad y disponibilidad de los materiales de calibración, la facilidad



● **Fig. 37.3** Esquema del desarrollo paralelo de un tratamiento *(arriba)* y el método diagnóstico con fines terapéuticos *(abajo).* Durante cada fase del desarrollo clínico, las actividades paralelas del método diagnóstico con fines terapéuticos deben cronometrarse debidamente para que el desarrollo, la cualificación y la verificación del ensayo estén listos para los estudios preclínicos y clínicos y la presentación a las autoridades del registro farmacéutico. La falta de armonización en la preparación y cronología de este proceso causará retrasos en el desarrollo del tratamiento o del método diagnóstico.

de la resolución de problemas y de mantenimiento del equipo y el grado de interpretación y criterio necesarios.

Una prueba diagnóstica *in vitro* con fines terapéuticos (IVCDx), como los biomarcadores, predice la respuesta al tratamiento y que se desarrolla conjuntamente con un producto terapéutico. El primer IVCDx fue HercepTest™, que mide la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) en el cáncer de mama, que permitía identificar a las pacientes con más probabilidades de lograr una respuesta al tratamiento con trastuzumab. Hasta la fecha la FDA ha aprobado menos de 50 pruebas de IVCDx asociadas a un tratamiento. Para que sea posible el desarrollo conjunto del IVCDx y el tratamiento, hay que identificar el biomarcador diagnóstico en etapas iniciales y hacer la validación clínica del biomarcador propuesto en estudios de fase II y la posterior confirmación del biomarcador en ensayos clínicos de fase III o de registro (fig. 37.3). Además, de manera paralela, son precisos el desarrollo de pruebas prototípicas, la validación analítica y la confirmación clínica del desarrollo de la prueba de IVCDx. La importancia del desarrollo coordinado del tratamiento y la prueba diagnóstica acompañante ha sido reconocida por la FDA en su reciente publicación orientativa sobre los dispositivos de diagnóstico *in vitro* con fines terapéuticos[28].

Biomarcadores de seguridad

Las reacciones adversas (RA) se producen con todos los medicamentos y son una de las principales causas de enfermedad y muerte asociada a los medicamentos de venta con receta. Se estima que las RA se producen en una minoría significativa de todos los pacientes hospitalizados; cada año se dan más de dos millones de casos de RA en EE. UU., entre las que se incluyen aproximadamente 100.000 fallecimientos[29]. Aunque los factores que predisponen a las personas a experimentar RA se desconocen en gran medida en la mayoría de los casos, se cree que existe cierta predisposición genética. Se han emprendido importantes iniciativas para comprender las diferencias genéticas interindividuales con el objetivo de desarrollar métodos personalizados basados en la genética que permitan optimizar y mejorar la seguridad de los tratamientos[30]. Algunos ejemplos son la anemia hemolítica inducida por primacina, la prolongación del intervalo QT inducida por la tioridazina, la hepatotoxicidad inducida por el voriconazol, las lesiones cutáneas inducidas por la carbamazepina y la toxicidad muscular inducida por las estatinas[31,32]. En el caso de estas, un pequeño porcentaje de los pacientes experimentan miopatía, miositis y, en raras situaciones, rabdomiolisis[33]. La dosis de estatinas, la edad del paciente y los medicamentos concomitantes, como inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el gemfibrozilo y la amiodarona, se asocian a un mayor riesgo. Mediante estudios farmacogenéticos se han identificado polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) del gen *SLCO1B1,* que codifica OATP1B1, un componente del sistema transportador de iones orgánicos portadores de solutos, que controla el metabolismo de las estatinas y aumenta el riesgo de miositis[34]. La oportunidad relativa *(odds ratio)* de miopatía es de 4,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,6-7,7) por copia del alelo C (prevalencia de 0,15) y de 16,9 (IC del 95%, 4,7-61,1) para los homocigotos CC en comparación con los homocigotos TT. Estos datos han dado lugar a recomendaciones formales sobre la prescripción de simvastatina de acuerdo con las categorías de riesgo de miopatías definidas por el genotipo SLCO1B1[35]. También se han identificado polimorfismos de otros genes, como *ABCB1, ABCG2, CYP3A4, HMGCR, CETP, GATM* y *COQ2,* y las investigaciones en curso podrían evolucionar hacia la creación de modelos de puntuación del riesgo de múltiples genes en cuanto a las toxicidades asociadas a las estatinas[36,37].

A pesar de la dilatada experiencia clínica con el metotrexato en dosis bajas en la AR, aproximadamente el 4% de los pacientes experimentan un grado considerable de toxicidad gastrointestinal y hepatobiliar[38]. Por consiguiente, se han dedicado importantes esfuerzos a evaluar biomarcadores que permitan predecir las toxicidades asociadas al metotrexato[39]. Hasta la fecha los biomarcadores clínicos y analíticos no han logrado predecir aceptablemente la toxicidad del metotrexato, aunque la obesidad y las comorbilidades orgánicas preexistentes contribuyen al riesgo de toxicidad. Se han realizado amplios estudios farmacogenéticos sobre variantes de numerosos genes que intervienen en el transporte y el metabolismo del metotrexato, pero hasta ahora no se ha logrado reproducir con éxito estas variantes para respaldar su aplicación en el contexto clínico[39].

Biomarcadores en enfermedades reumáticas

En lo que resta de capítulo se hablará sobre la aplicación de los biomarcadores en tres enfermedades: artrosis, AR y LES. En cada enfermedad los biomarcadores pueden estar dirigidos a cubrir una necesidad diferente. En la artrosis la disponibilidad de biomarcadores pronósticos para identificar a los pacientes en alto riesgo de pérdida condral y de marcadores indirectos fiables de pérdida condral a largo plazo facilitará enormemente el desarrollo de fármacos modificadores de la artrosis. En la AR los biomarcadores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pronósticos que identifiquen a los pacientes presintomáticos, permitan conocer mejor su heterogeneidad o faciliten la predicción de aquellos con mayor riesgo de progresión radiográfica aumentarían considerablemente los conocimientos acerca de la enfermedad y favorecerían el desarrollo de tratamientos (v. fig. 37.1B). Los biomarcadores predictivos de una mayor respuesta terapéutica mejorarían los resultados de los pacientes (v. fig. 37.1C). En el LES los biomarcadores que permitan predecir la actividad de la enfermedad y la afectación de órganos específicos facilitarían en gran medida la asistencia clínica (v. fig. 37.1A y D).

Biomarcadores en la artrosis

La artrosis es un síndrome clínico inflamatorio progresivo y degenerativo que afecta a todos los componentes de las diartrosis, cartílagos orgánicos, meniscos, ligamentos periarticulares, membrana sinovial y hueso subcondral (v. caps. 104-106). La enfermedad progresiva provoca el colapso de la diartrosis, dolor y discapacidad física. No obstante, el diagnóstico actual sigue estando lejos de fundamentarse en aspectos celulares, moleculares o bioquímicos; más bien se basa en los signos radiográficos de la enfermedad y en los síntomas clínicos. Además, las orientaciones de las autoridades de registro acerca del desarrollo de fármacos modificadores de la artrosis siguen centrándose en la demostración de beneficios en la ralentización del estrechamiento del espacio articular de la rodilla o la cadera mediante radiografía convencional y en la mejoría del dolor y la función[40].

El desarrollo y la validación de biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la artrosis tienen una gran importancia. Al ser un proceso lentamente «degenerativo», y dado que los fármacos modificadores de la artrosis probablemente sean más eficaces en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que se haya producido un daño importante de las diartrosis, los biomarcadores pronósticos que identifican a los pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad y de daño articular constituirían un avance significativo (v. fig. 37.1B). La cuantificación de biomarcadores de inflamación sinovial, del metabolismo del cartílago y del estado de salud subcondral y de la médula ósea que se correlacionen longitudinalmente con la progresión de la enfermedad (v. fig. 37.1D) permitiría desarrollar marcadores indirectos de progresión clínica para vigilar el progreso del paciente y la respuesta a la intervención terapéutica. La elevada prevalencia de la artrosis proporciona una extensa población de pacientes que facilita el descubrimiento de biomarcadores, pero esto se ve contrarrestado por las dificultades asociadas a la naturaleza gradual de la progresión de la enfermedad y a la heterogeneidad de los pacientes.

Para facilitar y acelerar esta labor, el consorcio Foundation of the National Institutes of Health/OsteoArthritis Initiative (FNIH/OAI) creó en 2002 el Consortium OA Biomarkers Project para identificar marcadores pronósticos que permitieran medir los cambios estructurales y sintomáticos iniciales en la artrosis de rodilla y predecir la respuesta al tratamiento. El OAI fue un estudio observacional de 4 años de duración sobre la artrosis de rodilla en el que se realizaron determinaciones anuales de la situación clínica, pruebas de imagen de la rodilla y recogida de muestras para biomarcadores bioquímicos. Se incluyó a unos 4.800 participantes con edades comprendidas entre los 45 y los 79 años y se recogieron datos de seguimiento durante 8 años[41]. Se eligieron 12 biomarcadores descubiertos, que posteriormente se aumentaron a 18, para evaluar la síntesis y la degradación de hueso y cartílago (tabla 37.2)[42,43].

Para facilitar más todavía la utilización de los biomarcadores, la Biomarkers Network, financiada por los NIH/NIAMS, propuso la

TABLA 37.2 Biomarcadores analizados por el FNIH/OAI Biomarker Consortium

Biomarcador	Fuente	Proceso biológico
Degradación del colágeno		
Colágeno I (CI), colágeno 2 (2C) y colágeno IIC (2C)	Suero y orina	Neoepítopo de los colágenos tipos I y II generados en sus extremos C-terminales tras la escisión por colagenasas
Colágeno 2-1 NO2	Suero y orina	Forma nitrada del colágeno α1 tipo II relacionada con la oxidación, que refleja la inflamación y la degradación del colágeno
CTX-I	Suero	Degradación del colágeno tipo I
NTX-1	Suero y orina	Degradación del colágeno tipo I
PIIANP	Suero	N-propéptido del colágeno tipo IIA, presente en el cartílago y el humor vítreo del ojo
CTX-II	Orina	Degradación del colágeno tipo II, un componente principal del cartílago
α CTX-1	Orina	Degradación del colágeno óseo no isomerizado recién formado
CTX-1β	Orina	Degradación del colágeno tipo I
Vías de síntesis		
CPII	Suero	Síntesis de colágeno tipo II
CS846	Suero	Síntesis de agrecano
Matriz extracelular		
COMP	Suero	Proteína de la matriz extracelular presente en el cartílago, la membrana sinovial y el tendón
Ácido hialurónico	Suero	Glucosaminoglucano presente en el tejido conjuntivo
MMP-3	Suero	MMP dependiente de zinc que interviene en la degradación de las proteínas de la MEC

α CTX-1, telopéptido C-terminal no isomerizado del colágeno tipo I; *COMP,* proteína de la matriz oligomérica del cartílago; *CPII,* C-propéptido del procolágeno II; *CS846,* condroitín sulfato 846; *CTX,* telopéptido C-terminal del colágeno; *CTX-1β,* fragmento β-isomerizado del colágeno tipo I; *MEC,* membrana extracelular; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NTX1,* telopéptido N-terminal de colágeno; *PIIANP,* propéptido del colágeno tipo IIA.

clasificación de biomarcadores BIPED, que hace referencia a las diferentes categorías de biomarcadores que evalúan la carga de la enfermedad (gravedad o extensión de la enfermedad), los marcadores en investigación (biomarcadores de los que se dispone de datos insuficientes para permitir su inclusión en una de las otras categorías), el pronóstico (capacidad de predecir la futura aparición de artrosis con un diagnóstico establecido), la eficacia de la intervención (marcadores asociados a un resultado clínico o radiográfico de la artrosis) y el diagnóstico (marcadores que permiten clasificar a los sujetos con artrosis). Posteriormente se añadió la categoría de biomarcadores de seguridad, indicativos de las toxicidades, dando lugar a la clasificación BIPEDS[44,45].

Biomarcadores bioquímicos

Se han dedicado importantes esfuerzos a descubrir biomarcadores bioquímicos que permitan evaluar la carga de la enfermedad, el pronóstico y el diagnóstico de progresión de la enfermedad. Los marcadores de recambio óseo (osteocalcina sérica total, CTX-I en la orina y CTX-I en el suero), de recambio condral (PIIANP sérico, CTX-II en la orina y proteína de la matriz oligomérica del cartílago [COMP] en el suero) y de los componentes sinoviales (derivados de Glc-Gal-PYD en la orina y ácido hialurónico en el suero) se asocian a la artrosis de rodilla y de cadera. Además, los cambios en estos biomarcadores también se asocian a progresión radiográfica de la artrosis de rodilla y de cadera[46-53]. En un estudio de casos y controles anidados de 194 casos de artrosis de rodilla con progresión clínicamente significativa (evaluada mediante el dolor y el estrechamiento del espacio articular) y 406 sujetos de comparación sin progresión (sin dolor ni estrechamiento del espacio articular en las rodillas de estudio o en las contralaterales), los valores iniciales de CTX-II y CTX-Iα en la orina se asociaron al estado de la rodilla afectada durante los 48 meses del estudio[43]. Además, las concentraciones integradas en el tiempo (CIT) de ocho biomarcadores (CTX-I, AH y NTX-I en el suero y C2C-HUSA, CTX-II, NTX-I, CTX-Iα y CTX-Iβ en la orina) a lo largo de 24 meses se asociaron al estado de la rodilla de estudio, pero la combinación de las CIT de CTX-II en la orina y AH y NTX-I en el suero a lo largo del periodo de 24 meses fueron las que demostraron una mayor capacidad de predicción[43].

Como complemento del descubrimiento de biomarcadores bioquímicos, las pruebas de imagen han sido objeto de intensa investigación como plataforma para el diagnóstico de la artrosis (v. cap. 61). Aunque el criterio de valoración actualmente aprobado por la FDA es el estrechamiento del espacio articular evaluado mediante radiografía convencional, este método se ve limitado por su disminución lenta, mínima y variable en los estudios poblacionales, así como por su falta de sensibilidad para detectar pequeños cambios en el cartílago. En etapas iniciales de la enfermedad, sin embargo, la evaluación inicial del estrechamiento del espacio articular y los osteofitos mediante radiografía convencional no predicen de manera independiente la pérdida de volumen condral durante un periodo de 10 años tras realizar ajustes en función de trastornos concomitantes determinados mediante resonancia magnética (RM)[54]. Otros perfeccionamientos, como el ángulo femorotibial ajustado para el alineamiento mecánico, se han mostrado prometedores en la predicción de la pérdida condral a lo largo de 1 o 2 años y podrían mejorar el uso de la radiografía convencional como método diagnóstico predictivo[55].

Pruebas de imagen

La capacidad de la RM para evaluar la morfología de toda la articulación, incluida la cuantificación morfométrica del cartílago (es decir, el área y el espesor), las lesiones subcondrales de la médula ósea (LSMO) indicativas de un recambio óseo elevado, los osteofitos que pueden ocultarse en la fosa intercondílea del fémur en la artrosis de rodilla y que no son detectados por la radiografía convencional, la morfología del menisco y la sinovitis proporciona una mayor sensibilidad en la detección de los cambios iniciales asociados a la artrosis en comparación con la radiografía convencional. En el estudio observacional Framingham Osteoarthritis, de 710 participantes con radiografías posteroanteriores de rodilla en carga «normales», de los que el 29% referían dolor de rodilla en el mes previo a la inclusión, el 89% de las rodillas presentaban al menos una anomalía en la RM, siendo los tres hallazgos más frecuentes los osteofitos, el daño condral y las LSMO[56]. La mayor sensibilidad y capacidad cuantitativa de la RM para evaluar numerosos procesos articulares ha motivado su inclusión en el OA Biomarker Consortium del FNIH[57,58]. La aportación de cada componente estructural determinada mediante RM es un campo objeto de numerosos estudios que pretenden identificar factores predictivos de artrosis radiográfica y progresión de la enfermedad en etapas iniciales. En la artrosis de rodilla se ha descrito una asociación entre la presencia de sinovitis, derrames, lesiones y extrusiones de menisco, LSMO o disminución del volumen/espesor condral y la pérdida de volumen condral y la aparición de artrosis radiográfica incidente con el tiempo[54,59-64]. Además, se ha demostrado que la carga total de la lesión predice mejor la aparición de artrosis radiográfica que cualquier característica estructural específica[65].

También se han estudiado intensamente las correlaciones entre los marcadores bioquímicos y los cambios observados en la RM, ya que podrían aportar información importante acerca de los procesos celulares patogénicos subyacentes a la artrosis. En un estudio en el que participaron 600 pacientes con artrosis, los seis marcadores bioquímicos determinados (CTX-I y NTX-I en el suero y NTX-I, CTX-II, CTX-Iα y CTX-1β en la orina) se asociaron a la presencia de LSMO. Sin embargo, ninguno logró predecir la aparición de cambios en las LSMO o los osteofitos durante un periodo de 24 meses[66]. Además, en la cohorte de Róterdam se observó que los valores de COMP en el suero, CRP y CTX-II en la orina, así como de los nuevos biomarcadores recambio del colágeno tipo I del tejido conjuntivo (C1M) en el suero y degradación de la proteína C reactiva dependiente de las metaloproteinasas de la matriz (CRPM) en el suero, mostraban una asociación con la incidencia y progresión de la artrosis radiográfica durante un periodo de 5 años[67].

Por último, la aplicación de biomarcadores bioquímicos y de imagen al desarrollo farmacológico se ha visto limitada, en parte, por la escasez de fármacos modificadores de la artrosis potentes y eficaces. Los estudios en curso y futuros para definir y validar marcadores bioquímicos y de imagen que permitan predecir la progresión de la enfermedad serán cruciales para el éxito del desarrollo de medicamentos para la artrosis.

Biomarcadores en la artritis reumatoide

Dado que la AR es una enfermedad progresiva que causa daño articular, se ha dedicado un considerable esfuerzo a identificar a los pacientes en riesgo de padecer la enfermedad clínica, así como a definir las manifestaciones clínicas y los biomarcadores de los pacientes que presentan un mayor riesgo de erosión ósea y daño condral[68]. Varios de estos biomarcadores están avalados por numerosos estudios clínicos, disponen de ensayos bien validados y, por tanto, se utilizan ampliamente en la práctica clínica. La identificación de la enfermedad y el inicio del tratamiento en estadios iniciales se asocian a un menor grado estructural y a una mayor probabilidad de lograr la remisión clínica[69]. Por consiguiente, también se ha centrado gran parte del interés en determinar el estado preclínico de la enfermedad, en ocasiones llamado *pre-AR,* en el que los procesos patológicos ya se encuentran activos aunque el paciente todavía no cumpla los criterios formales para el diagnóstico clínico de AR. También se han realizado estudios en paralelo sobre el control de la actividad de la enfermedad mediante biomarcadores en el contexto del tratamiento farmacológico, así como para comprender la heterogeneidad de la enfermedad mediante la identificación de biomarcadores que predigan la respuesta a los tratamientos dirigidos en subgrupos de pacientes.

Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

Desde hace mucho tiempo se sabe que los autoanticuerpos son un rasgo diagnóstico predominante en la AR. Se remite al lector al capítulo 59, donde se recogen las descripciones detalladas del FR, los anticuerpos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contra proteínas citrulinadas (ACPA), anticuerpos contra proteínas carbamiladas (CarP) y autoanticuerpos contra la vimentina mutada citrulinada (anti-MCV) como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de la AR y la pre-AR. Además de su asociación con el riesgo, el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, los autoanticuerpos se han evaluado en cuanto a su relación con los resultados del tratamiento. Se observó que la respuesta clínica al metotrexato era mayor entre los pacientes ACPA-positivos que entre los pacientes con AR indiferenciada ACPA-negativos[69]. Se han obtenido resultados desiguales al evaluar la capacidad de los autoanticuerpos para predecir la respuesta a los fármacos biológicos. La positividad del FR se asocia a unos mejores resultados clínicos con el rituximab (anticuerpo anti-CD20) y el tocilizumab (anticuerpo anti-IL-6), pero no se ha observado ninguna relación con los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) ni con el abatacept (CTLA4-Fc, anticuerpo inhibidor de la coestimulación)[70,71]. Asimismo, en varios estudios se ha evaluado el estado de los ACPA para predecir la respuesta a la inhibición del TNF, pero no se ha identificado ningún efecto uniforme.

Se han obtenido unos resultados más instructivos a partir de los estudios sobre el rituximab y el abatacept. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de los ensayos fundamentales para el registro de rituximab indicaron que las respuestas clínicas eran más robustas en los pacientes seropositivos para FR y/o anticuerpos ACPA, aunque este efecto fue mayor en los pacientes que además eran resistentes al tratamiento con inhibidores del TNF[72-74]. También se han obtenido resultados uniformes a partir de los estudios realizados con registros, en los que la presencia de autoanticuerpos se asoció a unas mayores respuestas clínicas al rituximab[75]. También se ha descrito una mayor respuesta clínica al abatacept entre pacientes ACPA-positivos[76]. El estudio Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate (AMPLE) demostró que la mayor disminución de las puntuaciones de la DAS-28-CRP después del tratamiento con abatacept, pero no con adalimumab, se observaron en los pacientes que presentaban unos títulos más altos de ACPA[77]. Varios estudios en pacientes tratados con abatacept también indican la existencia de una relación entre la disminución de los ACPA después del tratamiento y la respuesta clínica[72]. En cambio, mientras que el rituximab reduce los títulos de FR y ACPA, así como la cifra de células plasmáticas sinoviales[78], la disminución de los valores de FR/ACPA no se correlacionó con los resultados clínicos[72].

Biomarcadores pronósticos y diagnósticos de daño estructural en la artritis reumatoide

Una importante consecuencia de la reacción inflamatoria en la AR es la erosión del hueso y la destrucción del cartílago. El objetivo a largo plazo del tratamiento de la AR es la conservación de la integridad y la función articular. El método de referencia actual para medir el daño óseo y condral es la radiografía convencional, que permite la evaluación binaria de la presencia de enfermedad erosiva, la evaluación cuantitativa de las erosiones óseas por parte de un radiólogo y el estrechamiento del espacio articular determinado con los métodos validados y aprobados por las autoridades sanitarias (puntuación de Sharp o sus modificaciones: puntuación de van der Heijde-Sharp [vdH-S] o puntuación de Genant-Sharp [G-S])[79]. No obstante, la velocidad de progresión del daño estructural varía ampliamente entre los pacientes, por lo que la identificación de aquellos con enfermedad articular rápidamente progresiva es crucial en la práctica clínica y para el diseño de estudios clínicos de tratamientos en los que se evalúa la salud articular. Dado que menos del 50% de los pacientes presentan un empeoramiento de la puntuación de Sharp a lo largo de 1 año[80], la evaluación del efecto de los tratamientos sobre la progresión radiográfica requiere de forma característica extensos ensayos clínicos que se prolongan durante varios años. Por este motivo, se ha intentado identificar biomarcadores, como marcadores genéticos, proteínas en sangre u orina o signos de la RM que reflejen el recambio óseo y condral. Un grupo de trabajo Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ha propuesto unos estrictos criterios para estos biomarcadores de daño estructural, entre los que se incluyen la demostración de que el biomarcador refleje el remodelado tisular derivado de modelos preclínicos, la producción del biomarcador en el tejido articular y la correlación entre los biomarcadores y otros marcadores indirectos de daño óseo y condral[81].

TABLA 37.3 Lista de variantes genéticas asociadas a progresión radiográfica de la artritis reumatoide

	Gen	Variantes	Efecto de los alelos menores en la gravedad de la afectación articular radiográfica
Genes de inmunidad	*HLA-DRB1*[86-88]	Alelos SE	Destrucción
	CD40[89]	rs4810485	Destrucción
	IL2RA[90]	rs2104286	Protección
	IL4R[91,92]	rs1119132 rs1805011	Destrucción
	IL10[83,93,94]	rs1800896	Protección
	IL15[95]	rs7667746 rs7665842 rs4371699	Destrucción
Recambio óseo y condral	*OPG*[96]	rs1485305	Destrucción
	DKK1[85]	rs1896368 rs1896367 rs1528873	Destrucción Protección Destrucción
	GRZB[97]	rs8192916	Destrucción
	MMP3[98,99]	5A/6A	Destrucción
	MMP9[100]	rs11908352	Destrucción

Genética

Debido a que el riesgo de progresión del daño estructural es en parte (~50%) heredable genéticamente[82,83], las variantes genéticas identificadas solo tienen unos pocos efectos reproducibles sobre el riesgo de progresión del daño estructural. El «epítopo compartido» (EC) HLA-DRB se asocia al riesgo de AR, a la gravedad de la enfermedad, a la enfermedad erosiva y a la presencia de ACPA. Por el contrario, el análisis de pacientes ACPA-negativos no permitió identificar variantes del HLA como factores de riesgo[84], lo que plantea la posibilidad de que la relación observada entre los alelos del EC y el riesgo radiográfico sea indirecta y se deba en parte a su asociación con el estado en cuanto a los ACPA. Se han estudiado otras muchas variantes genéticas como parte de los estudios de asociación pangenómicos o mediante el método de un gen candidato, pero los demás estudios no han reproducido esa relación o solo han demostrado un pequeño efecto sobre el riesgo de daño articular. Los resultados de varios metaanálisis han identificado asociaciones estadísticamente significativas y reproducibles con la progresión radiográfica en varios genes asociados a la inflamación y la autoinmunidad, así como al recambio óseo y condral (tabla 37.3)[83].

Cabe señalar que se observó una interacción genética entre *DKK1* y *SOST* (esclerostina, un regulador negativo de la vía Wnt), de manera que los portadores de variantes en ambos genes presentaban una progresión radiográfica más grave. Además, las variantes de *DKK1* también se asociaron a locus del rasgo cuantitativo de proteínas (pQTL), ya

que afectaban a las concentraciones sanguíneas de la proteína correspondiente[85]. No obstante, en la actualidad lo más probable es que el escaso tamaño del efecto de estas variantes sobre la progresión impida su uso clínico como herramientas para la toma de decisiones.

Biomarcadores proteicos

También se han dedicado muchos esfuerzos a evaluar los biomarcadores proteicos del riesgo de progresión radiográfica. Entre ellos se incluyen indicadores de inflamación y de recambio óseo/condral. Como ya se ha comentado, los autoanticuerpos (en concreto, los ACPA) muestran una asociación sistemática con el riesgo de progresión. Los biomarcadores generales de inflamación, como los reactantes de fase aguda CRP y VSG, se asocian a un riesgo de progresión pequeño (~20%)[101]. También se ha observado la elevación de una amplia variedad de otras proteínas inmunitarias e inflamatorias en situaciones de enfermedad y su correlación con los parámetros de actividad de la enfermedad[102], pero su utilidad clínica para evaluar la actividad de la enfermedad y los resultados del tratamiento no está clara. Por ejemplo, los valores séricos iniciales de TNF, IL-6 o IL-1 entre los receptores de tratamientos dirigidos contra esas citocinas respectivas no permitieron predecir la respuesta clínica[103]. Se ha adoptado un enfoque más sistémico para definir una puntuación de biomarcadores compuesta por 12 proteínas séricas que se correlacionan con los componentes de la puntuación de la DAS-28, una evaluación de la inflamación articular basada en pruebas de imagen que predice la progresión radiográfica[104]. Sin embargo, una evaluación reciente de estos biomarcadores en el ensayo AMPLE reveló una escasa correlación con la actividad de la enfermedad clínica evaluada mediante el Clinical Disease Activity Index (CDAI), el Simplified Disease Activity Index (SDAI) y el DAS-28-CRP[105]. Así pues, actualmente sigue sin demostrarse una utilidad clínica sólida de la determinación de las proteínas inflamatorias en la sangre más allá de los reactantes de fase aguda.

También se ha prestado especial interés a los biomarcadores de recambio óseo y condral, aunque ninguno ha demostrado un grado suficiente de sensibilidad, especificidad e intervalo analítico para la toma de decisiones clínicas. La elevación de la MMP-3 sérica, que interviene en la destrucción de cartílago y hueso, se asocia a progresión del daño articular y aumenta más aún a medida que avanza la enfermedad[83,106]. El valor de CTX-II en la orina se ha asociado a la predicción de daño articular en el contexto de la MMP3[107], mientras que la COMP sérica, un marcador de los condrocitos, se encuentra elevada en los pacientes con enfermedad erosiva grave[108]. El marcador PYD del colágeno está elevado en las articulaciones y en el suero de los pacientes con AR y predice la destrucción articular en la AR inicial y establecida[109]. La proporción entre RANKL (una citocina activadora de los osteoclastos) y OPG (un receptor señuelo de RANKL) ofrece una indicación del equilibrio entre osteoblastos y osteoclastos, y se ha demostrado que predice un mayor grado de destrucción articular[110,111]. El CTX-I en la orina, un marcador de recambio del colágeno, se ha asociado al grado de daño óseo en numerosos estudios y, lo que resulta de gran interés, predice la gravedad independientemente de otros factores conocidos, como los autoanticuerpos y los reactantes de fase aguda[112,113]. El CTX-I en el suero también es superior a la determinación de COMP, el cociente RANKL/OPG y otros biomarcadores condrales, ya que se asocia a los cambios producidos en las puntuaciones radiográficas a lo largo de 10 años[114]. Se han descrito muchos otros biomarcadores, como los productos de la proteolisis, pero hacen falta más estudios para determinar su utilidad clínica[115].

Pruebas de imagen

Al igual que sucede en la artrosis, otras pruebas de imagen distintas de la radiografía convencional, como la RM y la ecografía Doppler potencia, están ampliamente implantadas en la práctica clínica y en los ensayos sobre tratamientos[83]. El edema de la médula ósea evaluado mediante RM predice sistemáticamente una progresión radiográfica a lo largo de varios años[83]. Se han dedicado considerables esfuerzos a estandarizar un sistema de puntuación validado mediante RM para su uso en estudios clínicos (sistema de puntuación de RM en la artritis reumatoide de OMERACT [RAMRIS])[116], y el uso de esta tecnología podría influir en el diseño de los futuros ensayos sobre AR para evaluar nuevos tratamientos. Como en la artrosis, el hallazgo de un método más sensible a corto plazo que permita predecir la progresión radiográfica a largo plazo acortaría la duración de los estudios clínicos y reduciría al mínimo la exposición al placebo de los pacientes que participan en los ensayos clínicos.

Biomarcadores emergentes en la artritis reumatoide

Biomarcadores en biopsias sinoviales

Más allá de los biomarcadores séricos, se está investigando cada vez más en otras medidas de actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento mediante nuevas tecnologías centradas específicamente en el tejido sinovial[117]. La biopsia sinovial se ha incorporado recientemente al arsenal tecnológico para el descubrimiento de biomarcadores en la AR; tiene el potencial de facilitar el diagnóstico de la enfermedad, determinar el pronóstico y obtener una interpretación temprana del beneficio terapéutico del tratamiento. Estas biopsias, a menudo guiadas por ecografía, junto con los análisis histológicos, celulares, inmunohistoquímicos y transcriptómicos, han aportado importantes conocimientos sobre la fisiopatología de la AR. Se remite al lector al capítulo 56, donde se ofrece una explicación más detallada de la tecnología utilizada en las biopsias sinoviales.

La evaluación de los tejidos sinoviales de pacientes con AR preclínica positivos para autoanticuerpos indica que el aumento de la infiltración de la membrana sinovial de la rodilla por linfocitos T $CD3^+$ podría predecir la aparición de síntomas clínicos[118]. El estudio de la membrana sinovial de pacientes con AR en fases iniciales ha aportado pruebas de expansión oligoclonal de linfocitos T, la presencia de cambios epigenéticos en los sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) y la elevación de las quimiocinas asociadas a macrófagos, todo lo cual es indicativo de inflamación evolutiva en el tejido sinovial[119,120]. Consecuentemente, los linfocitos T vírgenes de sangre periférica comparten sitios de hipermetilación en su ADN genómico con los observados en los SSF, lo que podría favorecer el desarrollo de biomarcadores epigenéticos en la sangre periférica que reflejen la patología sinovial[121]. La elevación de marcadores de linfocitos B y macrófagos sinoviales, así como de la actividad de la vía de la cinasa Jun-N-terminal (JNK), resultan útiles para distinguir a los pacientes con AR de los pacientes con artritis distinta de la AR o indiferenciada[119]. La elevación de los factores proangiogénicos sinoviales y de sus receptores también ha permitido diferenciar a los pacientes con AR erosiva de aquellos con AR no erosiva[119]. Los signos histológicos observados en la membrana sinovial, como presencia de agregados de linfocitos o aumento de los infiltrados de linfocitos T, no definen claramente por sí solos un subgrupo clínico de la AR, pero se asocian a una mayor actividad de la enfermedad, como la puntuación de la DAS-28, la presencia de autoanticuerpos y la elevación de la expresión de citocinas[122]. Mientras que los agregados linfoides sinoviales iniciales se asocian a una mayor duración de la enfermedad y a un menor grado de mejoría clínica con el tratamiento, la reducción de los agregados linfoides sinoviales producida tras el tratamiento con anti-TNF se asoció a una mejor respuesta clínica[123].

Los estudios también han asociado la heterogeneidad celular y molecular sinovial con la respuesta a los tratamientos[124]. Los pacientes que presentan infiltración sinovial por linfocitos B y T, acompañada por la presencia de agregados linfoides sinoviales (lo que se denomina *fenotipo linfoide*), muestran unas respuestas clínicas mayores al rituximab. A la inversa, los pacientes con infiltración significativa por células mieloides *(fenotipo mieloide)* muestran una mayor mejoría clínica con los inhibidores del TNF[125]. En cambio, los pacientes con un bajo grado de infiltrados inflamatorios (linfocíticos o mieloides) en el tejido sinovial *(fenotipo fibroide)* evidencian una escasa respuesta al tratamiento dirigido a los linfocitos B y se caracterizan por unos valores más bajos de los reactantes de fase aguda[126]. Numerosos estudios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

han subrayado también la importancia de los macrófagos sinoviales como biomarcadores de actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. La presencia de macrófagos $CD68^+$ bajo el revestimiento sinovial se correlaciona con la actividad de la enfermedad, y su disminución muestra una fuerte asociación con la mejoría clínica debida a numerosos tratamientos[127]. Estos hallazgos, unidos a la robustez de este biomarcador tisular en distintos centros de estudio, indican que la expresión de CD68 en el tejido sinovial podría actuar como marcador indirecto de la eficacia terapéutica de los nuevos fármacos antirreumáticos en pacientes con AR[128].

Los análisis del tejido sinovial también se han utilizado para evaluar la respuesta farmacodinámica a los tratamientos experimentales. El tratamiento con tofacitinib, un inhibidor de las cinasas Janus (JAK), reduce la concentración en el tejido sinovial de las formas fosforiladas de STAT1 y STAT3 (sustratos de las JAK), y estas disminuciones se correlacionan con la mejoría clínica[129]. Los avances recientes y futuros en tecnologías como el aislamiento de células únicas, la transcriptómica y la proteómica permitirán profundizar en los conocimientos acerca de la patogenia y heterogeneidad de la enfermedad en los pacientes[130]. Al aumentar el acceso y la posible adaptación de las biopsias sinoviales a la práctica clínica, estas biopsias podrán evolucionar para convertirse en una rica fuente de biomarcadores en la práctica clínica[117].

Biomarcadores transcriptómicos sanguíneos

También se ha investigado la evaluación del transcriptoma en la sangre completa de pacientes con AR. Estos análisis están plagados de dificultades, ya que la fisiopatología de los tejidos sinoviales afectados se diluye en la sangre, dando lugar a señales más débiles. Sin embargo, algunos ejemplos de biomarcadores transcripcionales sanguíneos han tenido un efecto uniforme en los resultados clínicos de numerosos estudios. En la AR preclínica se puede detectar un biomarcador característico consistente en genes inducidos por interferones (IFN) tipo I, llamado *firma genética del interferón* (IGS; se describe más adelante, en el apartado dedicado a los biomarcadores en el LES), que también se encuentra elevado en el 20-65% de los pacientes con AR establecida[131,132], aunque la variabilidad de la IGS en función del estadio y la evolución de la enfermedad, así como de los medicamentos concomitantes, dificulta su interpretación en la AR[133]. En la AR establecida se ha descrito una asociación entre la elevación de la IGS y una peor respuesta clínica al tratamiento inicial en pacientes sin tratamiento previo, una buena respuesta clínica al tratamiento con inhibidores del TNF o tocilizumab y, en cambio, una mala respuesta clínica al rituximab[134-138]. Un biomarcador transcripcional indirecto de la cifra de plasmablastos, la IgJ, también definió un subgrupo constituido por el 25% de los pacientes con AR que presentan una menor respuesta clínica al rituximab, lo que se observó en numerosos estudios[139]. Los perfiles transcripcionales podrían resultar útiles para vigilar la respuesta al tratamiento farmacológico. Los módulos genéticos, que reflejan las estirpes y los perfiles del sistema inmunitario, disminuyen de manera reproducible en respuesta al tratamiento con inhibidores del TNF y se correlacionan con los resultados clínicos[140]. Sin embargo, hasta la fecha estos módulos no han logrado predecir el resultado del tratamiento y, en general, los biomarcadores transcripcionales en sangre completa no han ofrecido una robustez y una reproducibilidad suficientes para considerarlos útiles para la toma de decisiones clínicas.

Biomarcadores en el lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad compleja y heterogénea que afecta a numerosos órganos, aparatos y sistemas, con una progresión variable e irregular y brotes episódicos de la enfermedad. Se ha prestado una atención considerable a definir biomarcadores que sean diagnósticos de los subfenotipos de la enfermedad y que permitan controlar la actividad de la enfermedad, predecir los brotes y evaluar la respuesta al tratamiento. Se remite al lector a los capítulos 58, 84 y 85, donde podrá consultar descripciones detalladas. Aunque desde hace mucho se sabe que la presencia de numerosos autoanticuerpos son un rasgo distintivo de la enfermedad, ningún autoanticuerpo exclusivo es absolutamente predictivo de la actividad de la enfermedad o de la respuesta al tratamiento. En dos ensayos de fase 3 de belimumab (un anticuerpo terapéutico contra BAFF, un factor de supervivencia de los linfocitos B), los títulos elevados de anticuerpos anti-ADN bicatenario (ADNbc) se asociaron a brotes de LES en el transcurso de 1 año en el grupo que recibió placebo[141]. La respuesta clínica al belimumab fue mayor entre los pacientes con anticuerpos anti-ADNbc y el tratamiento con belimumab redujo los títulos de estos anticuerpos[142]. Los corticoides también reducen los títulos de anticuerpos anti-ADNbc y disminuyen la incidencia de brotes[143]. En cambio, mientras que el rituximab también redujo los autoanticuerpos anti-ADNbc y anticuerpos anticardiolipina y normalizó los valores séricos de complemento en los pacientes con nefritis lúpica, estos efectos no se asociaron a una mejoría clínica[144].

Biomarcadores de la vía del interferón tipo I en el lupus eritematoso sistémico

Otro rasgo característico del LES es la elevación de la actividad sistémica de la vía del IFN tipo I. Los IFN tipo I comprenden una familia de citocinas relacionadas (12 subtipos de IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-κ e IFN-ω) que actúan a través del complejo del receptor de IFN-α (IFNAR) y principalmente amplifican las respuestas importantes para la inmunidad frente a los patógenos. Dos tipos celulares principales que producen grandes cantidades de IFN tipo I, sobre todo IFN-α e IFN-β, son las células dendríticas plasmocitoides y los monocitos. En el LES la producción continua de IFN tipo I está estimulada por la activación de sensores de ácidos nucleicos intracelulares, como los receptores tipo Toll (TLR) y otros receptores de reconocimiento de patrones que normalmente se utilizan ante las infecciones microbianas, pero que en el LES probablemente sean activados por inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos propios[145]. Además, los locus genéticos asociados a la vía del IFN, *IRF5, TYK2, STAT4* y *TLR7,* se asocian al riesgo de LES[146]. Se observa una expresión elevada de IGS en el 50-75% de los adultos con LES y en aproximadamente el 90% de los niños con LES, así como en la AR (como se ha descrito con anterioridad), el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica (ES) y los primeros estadios de la artritis[147-149]. La IGS disminuyó después del tratamiento dirigido contra los IFN tipo I y, en el caso del anifrolumab (anti-IFN-αR1), el mayor beneficio clínico se observó en pacientes con LES y unos niveles elevados de IGS[150,151]. Inicialmente se comunicó que la IGS guardaba relación con la gravedad de la enfermedad, en concreto con las manifestaciones del sistema nervioso central y renales[152]. Sin embargo, las publicaciones posteriores no hallaron una relación firme entre la IGS y las determinaciones de actividad clínica como SELENA-SLEDAI o BILAG; sí se observó una asociación con los anticuerpos anti-ADNbc, la hipocomplementemia y la elevación de los niveles de BAFF[153]. Las evaluaciones longitudinales de la IGS han demostrado que este biomarcador es bastante estable con el tiempo pero no han demostrado una utilidad clínica firme en la predicción de brotes de la enfermedad, y tampoco refleja cambios agudos en la actividad de la enfermedad[154,155]. Además de la IGS, también se ha descrito que las quimiocinas séricas reguladas por IFN tipo I CXCL10, CCL2 y CCL19 presentan una asociación más firme con la actividad y los brotes de la enfermedad, aunque la concordancia varía en los distintos pacientes, lo que plantea la posibilidad de que los biomarcadores posteriores a la activación del IFN puedan tener alguna utilidad clínica para el seguimiento de los pacientes con LES[156].

Biomarcadores emergentes en el lupus eritematoso sistémico

Además de la IGS, las características transcriptómicas determinadas a partir de la sangre periférica de 158 pacientes pediátricos con LES

definieron unos módulos genéticos de estirpes inmunitarias específicas que siguen una evolución paralela a la actividad de la enfermedad[157]. Una firma genética de los plasmablastos, que refleja elevaciones de esta estirpe inmunitaria en la sangre de los pacientes, mostró una correlación óptima con la actividad de la enfermedad definida mediante SLEDAI, mientras que una firma genética de los neutrófilos se correlacionó específicamente con la nefritis. Por tanto, la evaluación de una «huella molecular» en los pacientes con LES podría definir el estado de la enfermedad y la afectación orgánica asociada, lo que resultaría útil en el seguimiento y tratamiento de los pacientes con LES.

Un paradigma emergente en relación con la fisiopatología del lupus son las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN), que son estructuras producidas por los neutrófilos que experimentan una forma especial de muerte celular en respuesta a la inflamación. Las TEN desempeñan un papel crucial en la defensa frente a los patógenos, pero también intervienen en numerosas enfermedades autoinmunitarias, como el LES, siendo producidas por los granulocitos de baja densidad (GBD), cuya cifra se encuentra elevada en los pacientes con LES[158]. Estas TEN contienen una gran cantidad de autoantígenos y moléculas estimulantes del sistema inmunitario, capaces de desencadenar un alto grado de inflamación autoinmunitaria en los órganos donde se depositan las TEN, como la piel y el riñón. Los componentes de las TEN o los GBD podrían actuar como biomarcadores que reflejan la actividad de los neutrófilos patógenos en los pacientes con LES, sobre todo si se tiene en cuenta la relación anteriormente descrita entre las firmas genéticas de los neutrófilos y la afectación renal.

Los biomarcadores determinados en la orina, añadidos a las evaluaciones clínicas habituales, como la filtración glomerular y el estudio histológico de las biopsias renales, han sido un campo objeto de intensa investigación. Las concentraciones de MCP1 y TWEAK en la orina, que son biomarcadores que reflejan inflamación, se correlacionan con la actividad de la enfermedad y con las exacerbaciones renales posteriores. Los marcadores de activación y daño del epitelio renal, como la lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo y la molécula 1 de adhesión de la célula vascular (VCAM-1), también se encuentran elevados en la nefritis lúpica y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Las concentraciones urinarias de proteínas modificadas postraduccionalmente, podocitos desprendidos y micro-ARN también se están investigando en la actualidad[159-161]. No obstante, estos marcadores aún no se han implantado en la práctica clínica habitual, para lo cual harán falta más estudios de validación con ensayos normalizados.

Perspectivas futuras de los biomarcadores

Los biomarcadores, como se ha analizado en este capítulo, influirán cada vez más en el diagnóstico, el pronóstico, la respuesta terapéutica y los conocimientos acerca de la patogenia de las enfermedades reumáticas.

Reclasificación de la enfermedad

Los biomarcadores que reflejan la fisiopatología de la enfermedad subyacente pueden modificar la actual forma de definir las enfermedades reumáticas, pasando de basarse en una multitud de síntomas clínicos y biomarcadores diagnósticos a una reclasificación molecular de las enfermedades. A modo de ejemplo, aunque la IGS, como ya se ha comentado, se encuentra elevada en un subgrupo de pacientes con LES y AR, también lo está en pacientes con ES no cutánea, en un subgrupo de pacientes con ES inicial, en la ES cutánea limitada y en la ES cutánea difusa[148]. En la ES la IGS también se encuentra elevada en los pacientes sin fibrosis clínica y se asocia a elevación de los niveles de BAFF y de la síntesis de colágeno tipo III[148]. Un grupo de trastornos monogénicos infrecuentes denominados *interferonopatías tipo I,* que cursan con una activación constitutiva de la vía del IFN tipo I, pueden manifestarse con numerosas y variadas manifestaciones autoinflamatorias y autoinmunitarias sistémicas[162]. La elevación de la IGS podría reflejar la existencia de una vía fisiopatológica común entre numerosos trastornos reumáticos diferentes pero que presentan características clínicas solapadas. A su vez, la elevación de la IGS podría permitir la reclasificación de las enfermedades clínicas (p. ej., pacientes con AR, LES y ES e IGS elevada) en un espectro de trastornos moleculares que ponen de manifiesto la desregulación de los IFN tipo I y que va más allá de las interferonopatías tipo I, de manera que no solo se obtendría una definición molecular de los trastornos inducidos por el IFN, sino que también se podría identificar a los posibles respondedores a los tratamientos dirigidos al IFN.

Facilitación de una asistencia sanitaria personalizada

Los avances logrados en las metodologías para aumentar la sensibilidad de los ensayos, junto con las nuevas plataformas tecnológicas y ómicas, incrementan y seguirán incrementando nuestra capacidad para determinar biomarcadores basados en proteínas, metabolitos, la genética, la epigenética, la transcriptómica y el bioma a partir de muestras de sangre, heces, tejidos o líquidos de los órganos diana. Los avances y la estandarización de las técnicas de imagen y los sensores móviles emergentes en materia sanitaria potenciarán más todavía nuestra capacidad diagnóstica. El panorama normativo en relación con los tratamientos basados en biomarcadores probablemente evolucionará con estos avances tecnológicos. Como complemento de estos avances tecnológicos, está la implantación generalizada de las historias clínicas electrónicas (HCE), que ofrecen la oportunidad de recoger y analizar datos sobre el fenotipo clínico, epidemiológicos, sobre biomarcadores, medicamentos y resultados de manera longitudinal en extensas poblaciones de pacientes. Además, están en marcha varias iniciativas en proyectos y colaboraciones de intercambio de datos que permitirán responder a muchas preguntas que de otro modo serían difíciles de resolver a partir de los conjuntos de datos de cada empresa o laboratorio aislado. Para aprovechar esta abundancia de datos es preciso recurrir a nuestra capacidad para generar, comentar y estandarizar datos de gran calidad, así como para desarrollar programas informáticos adecuados y prestaciones en los buscadores dirigidas al usuario final que permitan a los médicos y científicos responder a las preguntas clínicas y científicas. Sin duda, el aprendizaje automático también tendrá una importante función en el descubrimiento y la gestión de la asistencia clínica. Como ejemplo reciente, los modelos generados mediante aprendizaje automático a partir de fotografías de la retina son capaces de predecir el sexo y la edad con una exactitud sumamente elevada, y el hábito tabáquico, la presión arterial sistólica y los acontecimientos adversos cardiacos importantes con una exactitud algo menor[163]. Estas prestaciones emergentes procedentes de diversos ámbitos permitirán a los médicos y científicos indagar en las enfermedades y controlar a los pacientes con herramientas antes inimaginables.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. The Food and Drug Modernization Act of 1997, Title 21 Code of Federal Regulations, 1997.
2. WHO: WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers and risk assessment: concepts and principles, http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm. 1993.
3. Group BDW: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin Pharmacol Ther* 69(3):89-95, 2001.
4. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD); 2016.
5. Bluett J, Barton A: Precision medicine in rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 43(3):377-387, 2017.
6. Wagner JA: Overview of biomarkers and surrogate endpoints in drug development, *Dis Markers* 18(2):41-46, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7. Drucker E, Krapfenbauer K: Pitfalls and limitations in translation from biomarker discovery to clinical utility in predictive and personalised medicine, *EPMA J* 4(1):7, 2013.
8. Kroll MH, Elin RJ: Interference with clinical laboratory analyses, *Clin Chem* 40(11 Pt 1):1996-2005, 1994.
9. Bolstad N, Warren DJ, Bjerner J, et al: Heterophilic antibody interference in commercial immunoassays; a screening study using paired native and pre-blocked sera, *Clin Chem Lab Med* 49(12):2001-2006, 2011.
10. Mongolu S, Armston AE, Mozley E, et al: Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: Is it due to rheumatoid factor? *Scand J Clin Lab Invest* 76(3):240-242, 2016.
11. Bartels EM, Falbe Watjen I, Littrup Andersen E, et al: Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions, *Arthritis* 2011:741071, 2011.
12. Todd DJ, Knowlton N, Amato M, et al: Erroneous augmentation of multiplex assay measurements in patients with rheumatoid arthritis due to heterophilic binding by serum rheumatoid factor, *Arthritis Rheum* 63(4):894-903, 2011.
13. Emerson JF, Lai KKY: Endogenous antibody interferences in immunoassays, *Lab Med* 44(1):69-73, 2013.
14. Barcelo Martin B, Marquet P, Ferrer JM, et al: Rheumatoid factor interference in a tacrolimus immunoassay, *Ther Drug Monit* 31(6):743-745, 2009.
15. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, et al: Immunometric assay interference: incidence and prevention, *Clin Chem* 48(4):613-621, 2002.
16. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, et al: Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults, *JAMA* 318(12):1150-1160, 2017.
17. Willeman T, Casez O, Faure P, et al: Evaluation of biotin interference on immunoassays: new data for troponin I, digoxin, NT-Pro-BNP, and progesterone, *Clin Chem Lab Med* 55(10):e226-e229, 2017.
18. Communication FS: *The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication*, 2017, https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm586505.htm [fecha de última consulta: 28 de noviembre de 2017].
19. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al: How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis, *BMC Musculoskelet Disord* 15:368, 2014.
20. Bennett MR, Ma Q, Ying J, et al: Effects of age and gender on reference levels of biomarkers comprising the pediatric Renal Activity Index for Lupus Nephritis (p-RAIL), *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):74, 2017.
21. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al: Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis, *Ann Rheum Dis* 67(6):801-807, 2008.
22. Yang S, McGookey M, Wang Y, et al: Effect of blood sampling, processing, and storage on the measurement of complement activation biomarkers, *Am J Clin Pathol* 143(4):558-565, 2015.
23. Guidance for Industry. Rheumatoid Arthritis: Developing Drug Products for Treatment. 2013. Docket Number FDA-2013-D-0571.
24. Guidance for Industry. Systemic Lupus Erythematosus—Developing Medical Products for Treatment. 2010. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf [fecha de última consulta: 20 de noviembre de 2018].
25. Fleming TR, Powers JH: Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials, *Stat Med* 31(25):2973-2984, 2012.
26. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction: *N Engl J Med* 321(6):406-412, 1989.
27. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, *N Engl J Med* 324(12):781-788, 1991.
28. In vitro companion diagnostic devices: *Guidance for industry and food and drug administration staff*, 2014.
29. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, *JAMA* 279(15):1200-1205, 1998.
30. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, et al: Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice, *Clin Pharmacol Ther* 92(4):467-475, 2012.
31. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, et al: Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges, *Nat Rev Drug Dis* 6(11):904-916, 2007.
32. Becquemont L: Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives, *Pharmacogenomics* 10(6):961-969, 2009.
33. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins, *Circulation* 106(8):1024-1028, 2002.
34. Group SC, Link E, Parish S, et al: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359(8):789-799, 2008.
35. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al: The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy, *Clin Pharmacol Ther* 92(1):112-117, 2012.
36. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE: Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review, *Genet Med* 16(11):810-819, 2014.
37. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, et al: Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects, *Pharmgenomics Pers Med* 9:97-106, 2016.
38. Salliot C, van der Heijde D: Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research, *Ann Rheum Dis* 68(7):1100-1104, 2009.
39. Romao VC, Lima A, Bernardes M, et al: Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res* 60(2–3):289-310, 2014.
40. Guidance for Industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). Guidance for Industry Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). Rockville, MD; 1999.
41. Lester G: Clinical research in OA—the NIH Osteoarthritis Initiative, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 8(4):313-314, 2008.
42. Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, et al: Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(1):61-71, 2014.
43. Kraus VB, Collins JE, Hargrove D, et al: Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium, *Ann Rheum Dis* 76(1):186-195, 2017.
44. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, et al: Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach, *Osteoarthritis Cartilage* 14(8):723-727, 2006.
45. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, et al: Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 19(5):515-542, 2011.
46. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al: Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage, *Ann Rheum Dis* 60(6):619-626, 2001.
47. Sharif M, George E, Shepstone L, et al: Serum hyaluronic acid level as a predictor of disease progression in osteoarthritis of the knee, *Arthritis Rheum* 38(6):760-767, 1995.
48. Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, et al: Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis, *A community-based cohort of middle-aged women, Biomarkers* 20(8):557-564, 2015.
49. Sasaki E, Tsuda E, Yamamoto Y, et al: Serum hyaluronic acid concentration predicts the progression of joint space narrowing in normal knees and established knee osteoarthritis—a five-year prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 17:283, 2015.
50. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al: Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 62(10):939-943, 2003.

51. Van Spil WE, Welsing PM, Bierma-Zeinstra SM, et al: The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK, *Osteoarthritis Cartilage* 23(8):1388-1397, 2015.
52. Sharif M, Kirwan J, Charni N, et al: A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis—association with disease progression, *Rheumatology (Oxford)* 46(6):938-943, 2007.
53. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, et al: A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach, *Arthritis Rheum* 50(8):2471-2478, 2004.
54. McBride A, Khan HI, Aitken D, et al: Does cartilage volume measurement or radiographic osteoarthritis at baseline independently predict ten-year cartilage volume loss? *BMC Musculoskelet Disord* 17:54, 2016.
55. Moyer R, Wirth W, Duryea J, et al: Anatomical alignment, but not goniometry, predicts femorotibial cartilage loss as well as mechanical alignment: data from the Osteoarthritis Initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 24(2):254-261, 2016.
56. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al: Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study), *BMJ* 345:e5339, 2012.
57. Peterfy CG, Schneider E, Nevitt M: The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee, *Osteoarthritis Cartilage* 16(12):1433-1441, 2008.
58. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, et al: Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group, *Osteoarthritis Cartilage* 19(5):606-610, 2011.
59. Felson DT, Niu J, Neogi T, et al: Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study, *Osteoarthritis Cartilage* 24(3):458-464, 2016.
60. Niu J, Felson DT, Neogi T, et al: Patterns of Coexisting Lesions Detected on Magnetic Resonance Imaging and Relationship to Incident Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3158-3165, 2015.
61. Roubille C, Raynauld JP, Abram F, et al: The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study, *Arthritis Res Ther* 16(6):507, 2014.
62. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, et al: Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study, *Arthritis Rheum* 52(9):2822-2829, 2005.
63. Stefanik JJ, Gross KD, Guermazi A, et al: The relation of MRI-detected structural damage in the medial and lateral patellofemoral joint to knee pain: the Multicenter and Framingham Osteoarthritis Studies, *Osteoarthritis Cartilage* 23(4):565-570, 2015.
64. Eckstein F, Collins JE, Nevitt MC, et al: Brief report: cartilage thickness change as an imaging biomarker of knee osteoarthritis progression: data from the foundation for the national institutes of health osteoarthritis biomarkers consortium, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3184-3189, 2015.
65. Roemer FW, Kwoh CK, Hannon MJ, et al: What comes first? Multitissue involvement leading to radiographic osteoarthritis: magnetic resonance imaging-based trajectory analysis over four years in the osteoarthritis initiative, *Arthritis Rheumatol* 67(8):2085-2096, 2015.
66. Deveza LA, Kraus VB, Collins JE, et al: Association between biochemical markers of bone turnover and bone changes on imaging: data from the osteoarthritis initiative, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(8):1179-1191, 2017.
67. Hosnijeh FS, Siebuhr AS, Uitterlinden AG, et al: Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort, *Arthritis Research & Therapy* 18:81-90, 2016.
68. Mankia K, Emery P: Preclinical rheumatoid arthritis: progress toward prevention, *Arthritis Rheumatol* 68(4):779-788, 2016.
69. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 56(5):1424-1432, 2007.
70. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, et al: Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 43(1):9-17, 2013.
71. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, et al: Rheumatoid factor and response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies, *Joint Bone Spine* 81(1):41-50, 2014.
72. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, et al: Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review, *Rheumatol Int* 36(8):1043-1063, 2016.
73. Lal P, Su Z, Holweg CT, et al: Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment, *Arthritis Rheum* 63(12):3681-3691, 2011.
74. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 72(3):329-336, 2013.
75. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al: Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries, *Ann Rheum Dis* 70(9):1575-1580, 2011.
76. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al: Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry, *Ann Rheum Dis* 71(11):1815-1819, 2012.
77. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al: Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial, *Ann Rheum Dis* 75(4):709-714, 2016.
78. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response, *Ann Rheum Dis* 67(7):917-925, 2008.
79. Strand V, Kingsbury SR, Woodworth T, et al: OMERACT 10 Sharp Symposium: important findings in examination of imaging methods for measurement of joint damage in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 38(9):2009-2013, 2011.
80. van der Heijde D: Impact of imaging in established rheumatoid arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(5):783-790, 2003.
81. Syversen SW, Landewe R, van der Heijde D, et al: Testing of the OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage in rheumatoid arthritis: a systematic literature search on 5 candidate biomarkers, *J Rheumatol* 36(8):1769-1784, 2009.
82. Knevel R, Grondal G, Huizinga TW, et al: Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 71(5):707-709, 2012.
83. Krabben A, Huizinga TW, Mil AH: Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis, *Curr Pharm Des* 21(2):147-169, 2015.
84. de Rooy DP, Tsonaka R, Andersson ML, et al: Genetic factors for the severity of ACPA-negative rheumatoid arthritis in 2 cohorts of early disease: a genome-wide study, *J Rheumatol* 42(8):1383-1391, 2015.
85. de Rooy DP, Yeremenko NG, Wilson AG, et al: Genetic studies on components of the Wnt signalling pathway and the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(5):769-775, 2013.
86. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, et al: Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50(1):43-54, 2004.
87. Kaltenhauser S, Wagner U, Schuster E, et al: Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity, *J Rheumatol* 28(4):735-744, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

88. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM, et al: An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility, *Arthritis Rheum* 52(9):2637-2644, 2005.
89. van der Linden MP, Feitsma AL, le Cessie S, et al: Association of a single-nucleotide polymorphism in CD40 with the rate of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(8):2242-2247, 2009.
90. Knevel R, de Rooy DP, Zhernakova A, et al: Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65(7):1684-1693, 2013.
91. Krabben A, Wilson AG, de Rooy DP, et al: Association of genetic variants in the IL4 and IL4R genes with the severity of joint damage in rheumatoid arthritis: a study in seven cohorts, *Arthritis Rheum* 65(12):3051-3057, 2013.
92. Marinou I, Till SH, Moore DJ, et al: Lack of association or interactions between the IL-4, IL-4Ralpha and IL-13 genes, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 10(4):R80, 2008.
93. Huizinga TW, Keijsers V, Yanni G, et al: Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage? *Rheumatology (Oxford)* 39(11):1180-1188, 2000.
94. Marinou I, Healy J, Mewar D, et al: Association of interleukin-6 and interleukin-10 genotypes with radiographic damage in rheumatoid arthritis is dependent on autoantibody status, *Arthritis Rheum* 56(8):2549-2556, 2007.
95. Knevel R, Krabben A, Brouwer E, et al: Genetic variants in IL15 associate with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis: a multicohort study, *Ann Rheum Dis* 71(10):1651-1657, 2012.
96. Knevel R, de Rooy DP, Saxne T, et al: A genetic variant in osteoprotegerin is associated with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 16(3):R108, 2014.
97. Knevel R, Krabben A, Wilson AG, et al: A genetic variant in granzyme B is associated with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65(3):582-589, 2013.
98. Dorr S, Lechtenbohmer N, Rau R, et al: Association of a specific haplotype across the genes MMP1 and MMP3 with radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 6(3):R199-207, 2004.
99. Mattey DL, Nixon NB, Dawes PT, et al: Association of matrix metalloproteinase 3 promoter genotype with disease outcome in rheumatoid arthritis, *Genes Immun* 5(2):147-149, 2004.
100. de Rooy DP, Zhernakova A, Tsonaka R, et al: A genetic variant in the region of MMP-9 is associated with serum levels and progression of joint damage in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(6):1163-1169, 2014.
101. Knevel R, van Nies JA, le Cessie S, et al: Evaluation of the contribution of cumulative levels of inflammation to the variance in joint destruction in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(2):307-308, 2013.
102. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, et al: Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthitis: a systematic review, *Curr Rheumatol Rev* 13(3):170-179, 2017.
103. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al: Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability, *Rheumatology (Oxford)* 55(5):826-839, 2016.
104. Segurado OG, Sasso EH: Vectra DA for the objective measurement of disease activity in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 32(5 Suppl 85), 2014.
105. Fleischmann R, Connolly SE, Maldonado MA, et al: Brief report: estimating disease activity using multi-biomarker disease activity scores in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept or adalimumab, *Arthritis Rheumatol* 68(9):2083-2089, 2016.
106. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J, et al: Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 62(11):1094-1099, 2003.
107. Young-Min S, Cawston T, Marshall N, et al: Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers, *Arthritis Rheum* 56(10):3236-3247, 2007.
108. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al: Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(2):196-201, 2005.
109. Krabben A, Knevel R, Huizinga TW, et al: Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 40(8):1303-1306, 2013.
110. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, et al: The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction, *Arthritis Rheum* 54(6):1772-1777, 2006.
111. van Tuyl LH, Voskuyl AE, Boers M, Baseline RANKL: et al: OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(9):1623-1628, 2010.
112. Garnero P, Gineyts E, Christgau S, et al: Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46(1):21-30, 2002.
113. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma I, Lems WF, et al: Serological bone markers and joint damage in early polyarthritis, *J Rheumatol* 31(8):1491-1496, 2004.
114. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al: Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression, *J Rheumatol* 36(2):266-272, 2009.
115. Karsdal MA, Woodworth T, Henriksen K, et al: Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis—current and future applications, limitations and opportunities, *Arthritis Res Ther* 13(2):215, 2011.
116. Ostergaard M, Peterfy CG, Bird P, et al: The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) scoring system: updated recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group, *J Rheumatol* 44(11):1706-1712, 2017.
117. Humby F, Romao VC, Manzo A, et al: A multicenter retrospective analysis evaluating performance of synovial biopsy techniques in patients with inflammatory arthritis: arthroscopic versus ultrasound-guided versus blind needle biopsy, *Arthritis Rheumatol* 70(5):702-710, 2018.
118. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhdoebe TH, et al: Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(3):513-522, 2014.
119. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al: Synovial tissue research: a state-of-the-art review, *Nat Rev Rheumatol* 13(10):630, 2017.
120. Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, et al: An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype, *Genome Med* 5(4):40, 2013.

Bibliografía

1. The Food and Drug Modernization Act of 1997. Title 21 Code of Federal Regulations; 1997.
2. WHO. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers and risk assessment: Concepts and principles, http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm. 1993.
3. Group BDW: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin Pharmacol Ther* 69(3):89-95, 2001.
4. FDA-NIH Biomarker Working Group: BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource, *Silver Spring (MD)*, 2016.
5. Bluett J, Barton A: Precision medicine in rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 43(3):377-387, 2017.
6. Wagner JA: Overview of biomarkers and surrogate endpoints in drug development, *Dis Markers* 18(2):41-46, 2002.
7. Drucker E, Krapfenbauer K: Pitfalls and limitations in translation from biomarker discovery to clinical utility in predictive and personalised medicine, *EPMA J* 4(1):7, 2013.
8. Kroll MH, Elin RJ: Interference with clinical laboratory analyses, *Clin Chem* 40(11 Pt 1):1996-2005, 1994.
9. Bolstad N, Warren DJ, Bjerner J, et al: Heterophilic antibody interference in commercial immunoassays; a screening study using paired native and pre-blocked sera, *Clin Chem Lab Med* 49(12):2001-2006, 2011.
10. Mongolu S, Armston AE, Mozley E, et al: Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: is it due to rheumatoid factor? *Scand J Clin Lab Invest* 76(3):240-242, 2016.
11. Bartels EM, Falbe Watjen I, Littrup Andersen E, et al: Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions, *Arthritis* 2011:741071, 2011.
12. Todd DJ, Knowlton N, Amato M, et al: Erroneous augmentation of multiplex assay measurements in patients with rheumatoid arthritis due to heterophilic binding by serum rheumatoid factor, *Arthritis Rheum* 63(4):894-903, 2011.
13. Emerson JF, Lai KKY: Endogenous antibody interferences in immunoassays, *Laboratory Medicine* 44(1):69-73, 2013.
14. Barcelo Martin B, Marquet P, Ferrer JM, et al: Rheumatoid factor interference in a tacrolimus immunoassay, *Ther Drug Monit* 31(6):743-745, 2009.
15. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, et al: Immunometric assay interference: incidence and prevention, *Clinical Chemistry* 48(4):613-621, 2002.
16. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, et al: Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults, *JAMA* 318(12):1150-1160, 2017.
17. Willeman T, Casez O, Faure P, et al: Evaluation of biotin interference on immunoassays: new data for troponin I, digoxin, NT-Pro-BNP, and progesterone, *Clin Chem Lab Med* 55(10):e226-e229, 2017.
18. Communication FS. The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication. 2017. https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm586505.htm [fecha de última consulta: 28 de noviembre de 2017].
19. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al: How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis, *BMC Musculoskelet Disord* 15:368, 2014.
20. Bennett MR, Ma Q, Ying J, et al: Effects of age and gender on reference levels of biomarkers comprising the pediatric Renal Activity Index for Lupus Nephritis (p-RAIL), *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):74, 2017.
21. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al: Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis, *Ann Rheum Dis* 67(6):801-807, 2008.
22. Yang S, McGookey M, Wang Y, et al: Effect of blood sampling, processing, and storage on the measurement of complement activation biomarkers, *Am J Clin Pathol* 143(4):558-565, 2015.
23. Guidance for Industry. Rheumatoid Arthritis: Developing Drug Products for Treatment. 2013. Docket Number FDA-2013-D-0571.
24. Guidance for Industry. Systemic Lupus Erythematosus—Developing Medical Products for Treatment. 2010. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf [fecha de última consulta: 20 de noviembre de 2018].
25. Fleming TR, Powers JH: Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials, *Stat Med* 31(25):2973-2984, 2012.
26. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction: *N Engl J Med* 321(6):406-412, 1989.
27. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, *N Engl J Med* 324(12):781-788, 1991.
28. In vitro companion diagnostic devices. Guidance for industry and food and drug administration staff. 2014.
29. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, *JAMA* 279(15):1200-1205, 1998.
30. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, et al: Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice, *Clin Pharmacol Ther* 92(4):467-475, 2012.
31. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, et al: Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges, *Nat Rev Drug Discov* 6(11):904-916, 2007.
32. Becquemont L: Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives, *Pharmacogenomics* 10(6):961-969, 2009.
33. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins, *Circulation* 106(8):1024-1028, 2002.
34. Group SC, Link E, Parish S, et al: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359(8):789-799, 2008.
35. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al: The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy, *Clin Pharmacol Ther* 92(1):112-117, 2012.
36. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE: Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review, *Genet Med* 16(11):810-819, 2014.
37. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, et al: Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects, *Pharmgenomics Pers Med* 9:97-106, 2016.
38. Salliot C, van der Heijde D: Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research, *Ann Rheum Dis* 68(7):1100-1104, 2009.
39. Romao VC, Lima A, Bernardes M, et al: Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res* 60(2–3):289-310, 2014.
40. Guidance for Industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). Guidance for Industry Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). Rockville, MD; 1999.
41. Lester G: Clinical research in OA—the NIH osteoarthritis initiative, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 8(4):313-314, 2008.
42. Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, et al: Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(1):61-71, 2014.
43. Kraus VB, Collins JE, Hargrove D, et al: Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium, *Ann Rheum Dis* 76(1):186-195, 2017.
44. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, et al: Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach, *Osteoarthritis Cartilage* 14(8):723-727, 2006.
45. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, et al: Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 19(5):515-542, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al: Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage, *Ann Rheum Dis* 60(6):619-626, 2001.
47. Sharif M, George E, Shepstone L, et al: Serum hyaluronic acid level as a predictor of disease progression in osteoarthritis of the knee, *Arthritis Rheum* 38(6):760-767, 1995.
48. Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, et al: Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis, *A community-based cohort of middle-aged women, Biomarkers* 20(8):557-564, 2015.
49. Sasaki E, Tsuda E, Yamamoto Y, et al: Serum hyaluronic acid concentration predicts the progression of joint space narrowing in normal knees and established knee osteoarthritis—a five-year prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 17:283, 2015.
50. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al: Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 62(10):939-943, 2003.
51. Van Spil WE, Welsing PM, Bierma-Zeinstra SM, et al: The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK, *Osteoarthritis Cartilage* 23(8):1388-1397, 2015.
52. Sharif M, Kirwan J, Charni N, et al: A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis—association with disease progression, *Rheumatology (Oxford)* 46(6):938-943, 2007.
53. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, et al: A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach, *Arthritis Rheum* 50(8):2471-2478, 2004.
54. McBride A, Khan HI, Aitken D, et al: Does cartilage volume measurement or radiographic osteoarthritis at baseline independently predict ten-year cartilage volume loss? *BMC Musculoskelet Disord* 17:54, 2016.
55. Moyer R, Wirth W, Duryea J, et al: Anatomical alignment, but not goniometry, predicts femorotibial cartilage loss as well as mechanical alignment: data from the Osteoarthritis Initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 24(2):254-261, 2016.
56. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al: Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study), *BMJ* 345:e5339, 2012.
57. Peterfy CG, Schneider E, Nevitt M: The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee, *Osteoarthritis Cartilage* 16(12):1433-1441, 2008.
58. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, et al: Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis assessment of structural change working group, *Osteoarthritis Cartilage* 19(5):606-610, 2011.
59. Felson DT, Niu J, Neogi T, et al: Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study, *Osteoarthritis Cartilage* 24(3):458-464, 2016.
60. Niu J, Felson DT, Neogi T, et al: Patterns of coexisting lesions detected on magnetic resonance imaging and relationship to incident knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3158-3165, 2015.
61. Roubille C, Raynauld JP, Abram F, et al: The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study, *Arthritis Res Ther* 16(6):507, 2014.
62. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, et al: Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study, *Arthritis Rheum* 52(9):2822-2829, 2005.
63. Stefanik JJ, Gross KD, Guermazi A, et al: The relation of MRI-detected structural damage in the medial and lateral patellofemoral joint to knee pain: the Multicenter and Framingham Osteoarthritis Studies, *Osteoarthritis Cartilage* 23(4):565-570, 2015.
64. Eckstein F, Collins JE, Nevitt MC, et al: Brief report: cartilage thickness change as an imaging biomarker of knee osteoarthritis progression: data from the foundation for the national Institutes of health osteoarthritis biomarkers consortium, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3184-3189, 2015.
65. Roemer FW, Kwoh CK, Hannon MJ, et al: What comes first? Multitissue involvement leading to radiographic osteoarthritis: magnetic resonance imaging-based trajectory analysis over four years in the osteoarthritis initiative, *Arthritis Rheumatol* 67(8):2085-2096, 2015.
66. Deveza LA, Kraus VB, Collins JE, et al: Association between biochemical markers of bone turnover and bone changes on imaging: data from the osteoarthritis initiative, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(8):1179-1191, 2017.
67. Hosnijeh FS, Siebuhr AS, Uitterlinden AG, et al: Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort, *Arthritis Research & Therapy* 18:81-90, 2016.
68. Mankia K, Emery P: Preclinical rheumatoid arthritis: progress toward prevention, *Arthritis Rheumatol* 68(4):779-788, 2016.
69. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 56(5):1424-1432, 2007.
70. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, et al: Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 43(1):9-17, 2013.
71. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, et al: Rheumatoid factor and response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies, *Joint Bone Spine* 81(1):41-50, 2014.
72. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, et al: Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review, *Rheumatol Int* 36(8):1043-1063, 2016.
73. Lal P, Su Z, Holweg CT, et al: Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment, *Arthritis Rheum* 63(12):3681-3691, 2011.
74. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 72(3):329-336, 2013.
75. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al: Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries, *Ann Rheum Dis* 70(9):1575-1580, 2011.
76. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al: Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry, *Ann Rheum Dis* 71(11):1815-1819, 2012.
77. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al: Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial, *Ann Rheum Dis* 75(4):709-714, 2016.
78. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response, *Ann Rheum Dis* 67(7):917-925, 2008.
79. Strand V, Kingsbury SR, Woodworth T, et al: OMERACT 10 Sharp Symposium: important findings in examination of imaging methods for measurement of joint damage in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 38(9):2009-2013, 2011.
80. van der Heijde D: Impact of imaging in established rheumatoid arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(5):783-790, 2003.
81. Syversen SW, Landewe R, van der Heijde D, et al: Testing of the OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage in rheumatoid arthritis: a systematic literature search on 5 candidate biomarkers, *J Rheumatol* 36(8):1769-1784, 2009.
82. Knevel R, Grondal G, Huizinga TW, et al: Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 71(5):707-709, 2012.

83. Krabben A, Huizinga TW, Mil AH: Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis, *Curr Pharm Des* 21(2):147-169, 2015.
84. de Rooy DP, Tsonaka R, Andersson ML, et al: Genetic factors for the severity of ACPA-negative rheumatoid arthritis in 2 cohorts of early disease: a genome-wide study, *J Rheumatol* 42(8):1383-1391, 2015.
85. de Rooy DP, Yeremenko NG, Wilson AG, et al: Genetic studies on components of the Wnt signalling pathway and the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(5):769-775, 2013.
86. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, et al: Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50(1):43-54, 2004.
87. Kaltenhauser S, Wagner U, Schuster E, et al: Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity, *J Rheumatol* 28(4):735-744, 2001.
88. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM, et al: An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility, *Arthritis Rheum* 52(9):2637-2644, 2005.
89. van der Linden MP, Feitsma AL, le Cessie S, et al: Association of a single-nucleotide polymorphism in CD40 with the rate of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(8):2242-2247, 2009.
90. Knevel R, de Rooy DP, Zhernakova A, et al: Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65(7):1684-1693, 2013.
91. Krabben A, Wilson AG, de Rooy DP, et al: Association of genetic variants in the IL4 and IL4R genes with the severity of joint damage in rheumatoid arthritis: a study in seven cohorts, *Arthritis Rheum* 65(12):3051-3057, 2013.
92. Marinou I, Till SH, Moore DJ, et al: Lack of association or interactions between the IL-4, IL-4Ralpha and IL-13 genes, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 10(4):R80, 2008.
93. Huizinga TW, Keijsers V, Yanni G, et al: Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage? *Rheumatology (Oxford)* 39(11):1180-1188, 2000.
94. Marinou I, Healy J, Mewar D, et al: Association of interleukin-6 and interleukin-10 genotypes with radiographic damage in rheumatoid arthritis is dependent on autoantibody status, *Arthritis Rheum* 56(8):2549-2556, 2007.
95. Knevel R, Krabben A, Brouwer E, et al: Genetic variants in IL15 associate with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis: a multicohort study, *Ann Rheum Dis* 71(10):1651-1657, 2012.
96. Knevel R, de Rooy DP, Saxne T, et al: A genetic variant in osteoprotegerin is associated with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 16(3):R108, 2014.
97. Knevel R, Krabben A, Wilson AG, et al: A genetic variant in granzyme B is associated with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65(3):582-589, 2013.
98. Dorr S, Lechtenbohmer N, Rau R, et al: Association of a specific haplotype across the genes MMP1 and MMP3 with radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 6(3):R199-207, 2004.
99. Mattey DL, Nixon NB, Dawes PT, et al: Association of matrix metalloproteinase 3 promoter genotype with disease outcome in rheumatoid arthritis, *Genes Immun* 5(2):147-149, 2004.
100. de Rooy DP, Zhernakova A, Tsonaka R, et al: A genetic variant in the region of MMP-9 is associated with serum levels and progression of joint damage in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(6):1163-1169, 2014.
101. Knevel R, van Nies JA, le Cessie S, et al: Evaluation of the contribution of cumulative levels of inflammation to the variance in joint destruction in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(2):307-308, 2013.
102. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, et al: Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: a systematic review, *Curr Rheumatol Rev* 13(3):170-179, 2017.
103. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al: Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability, *Rheumatology (Oxford)* 55(5):826-839, 2016.
104. Segurado OG, Sasso EH: Vectra DA for the objective measurement of disease activity in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 32(5 Suppl 85), 2014.
105. Fleischmann R, Connolly SE, Maldonado MA, et al: Brief report: estimating disease activity using multi-biomarker disease activity scores in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept or adalimumab, *Arthritis Rheumatol* 68(9):2083-2089, 2016.
106. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J, et al: Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 62(11):1094-1099, 2003.
107. Young-Min S, Cawston T, Marshall N, et al: Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers, *Arthritis Rheum* 56(10):3236-3247, 2007.
108. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al: Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(2):196-201, 2005.
109. Krabben A, Knevel R, Huizinga TW, et al: Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 40(8):1303-1306, 2013.
110. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, et al: The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction, *Arthritis Rheum* 54(6):1772-1777, 2006.
111. van Tuyl LH, Voskuyl AE, Boers M, Baseline RANKL: et al: OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(9):1623-1628, 2010.
112. Garnero P, Gineyts E, Christgau S, et al: Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46(1):21-30, 2002.
113. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma I, Lems WF, et al: Serological bone markers and joint damage in early polyarthritis, *J Rheumatol* 31(8):1491-1496, 2004.
114. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al: Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression, *J Rheumatol* 36(2):266-272, 2009.
115. Karsdal MA, Woodworth T, Henriksen K, et al: Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis—current and future applications, limitations and opportunities, *Arthritis Res Ther* 13(2):215, 2011.
116. Ostergaard M, Peterfy CG, Bird P, et al: The OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging (MRI) scoring system: updated recommendations by the OMERACT MRI in arthritis working group, *J Rheumatol* 44(11):1706-1712, 2017.
117. Humby F, Romao VC, Manzo A, et al: A multicenter retrospective analysis evaluating performance of synovial biopsy techniques in patients with inflammatory arthritis: arthroscopic versus ultrasound-guided versus blind needle biopsy, *Arthritis Rheumatol* 70(5):702-710, 2018.
118. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhdoebe TH, et al: Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(3):513-522, 2014.
119. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al: Synovial tissue research: a state-of-the-art review, *Nat Rev Rheumatol* 13(10):630, 2017.
120. Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, et al: An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype, *Genome Med* 5(4):40, 2013.
121. Rhead B, Holingue C, Cole M, et al: Rheumatoid arthritis naive T cells share hypermethylation sites with synoviocytes, *Arthritis Rheumatol* 69(3):550-559, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al: The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study, *Arthritis Rheum* 60(11):3217-3224, 2009.
123. Canete JD, Celis R, Moll C, et al: Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68(5):751-756, 2009.
124. Townsend MJ: Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: clinical correlates of synovitis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(4):539-549, 2014.
125. Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al: Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics, *Arthritis Res Ther* 16(2):R90, 2014.
126. Hogan VE, Holweg CT, Choy DF, et al: Pretreatment synovial transcriptional profile is associated with early and late clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, *Ann Rheum Dis* 71(11):1888-1894, 2012.
127. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, et al: Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(6):834-838, 2005.
128. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, et al: Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers, *J Rheumatol* 36(8):1800-1802, 2009.
129. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al: The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(6):1311-1316, 2015.
130. Donlin LT, Rao DA, Wei K, et al: Methods for high-dimensonal analysis of cells dissociated from cyropreserved synovial tissue, *Arthritis Res Ther* 20(1):139, 2018.
131. Lubbers J, Brink M, van de Stadt LA, et al: The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(5):776-780, 2013.
132. van der Pouw Kraan TC, van Baarsen LG, Wijbrandts CA, et al: Expression of a pathogen-response program in peripheral blood cells defines a subgroup of rheumatoid arthritis patients, *Genes Immun* 9(1):16-22, 2008.
133. Rodriguez-Carrio J, Alperi-Lopez M, Lopez P, et al: Heterogeneity of the type I interferon signature in rheumatoid arthritis: a potential limitation for its use as a clinical biomarker, *Front Immunol* 8:2007, 2018.
134. Cooles FAH, Anderson AE, Lendrem DW, et al: The interferon gene signature is increased in patients with early treatment-naive rheumatoid arthritis and predicts a poorer response to initial therapy, *J Allergy Clin Immunol* 141(1), 2018, 445-448 e4.
135. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al: Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 62(12):3607-3614, 2010.
136. Raterman HG, Vosslamber S, de Ridder S, et al: The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Res Ther* 14(2):R95, 2012.
137. Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, et al: Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial, *Arthritis Rheumatol* 66(8):2015-2025, 2014.
138. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al: Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray, *Arthritis Rheumatol* 66(6):1421-1431, 2014.
139. Owczarczyk K, Lal P, Abbas AR, et al: A plasmablast biomarker for nonresponse to antibody therapy to CD20 in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 3(101):101ra92, 2011.
140. Oswald M, Curran ME, Lamberth SL, et al: Modular analysis of peripheral blood gene expression in rheumatoid arthritis captures reproducible gene expression changes in tumor necrosis factor responders, *Arthritis Rheumatol* 67(2):344-351, 2015.
141. Petri M, Singh S, Tesfasyone H, et al: Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study, *J Rheumatol* 36(11):2476-2480, 2009.
142. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al: Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response, *Ann Rheum Dis* 71(8):1343-1349, 2012.
143. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, et al: The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 54(11):3623-3632, 2006.
144. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, et al: Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 19(2):146-157, 2010.
145. Bengtsson AA, Ronnblom L: Role of interferons in SLE, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(3):415-428, 2017.
146. Bronson PG, Chaivorapol C, Ortmann W, et al: The genetics of type I interferon in systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Immunol* 24(5):530-537, 2012.
147. Ronnblom L, Eloranta ML: The interferon signature in autoimmune diseases, *Curr Opin Rheumatol* 25(2):248-253, 2013.
148. Brkic Z, van Bon L, Cossu M, et al: The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis, *Ann Rheum Dis* 75(8):1567-1573, 2016.
149. de Jong TD, Lubbers J, Turk S, et al: The type I interferon signature in leukocyte subsets from peripheral blood of patients with early arthritis: a major contribution by granulocytes, *Arthritis Res Ther* 18:165, 2016.
150. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuca R, et al: A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE), *Ann Rheum Dis* 75(1):196-202, 2016.
151. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al: Anifrolumab, an anti-interferon-alpha receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheumatol* 69(2):376-386, 2017.
152. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2610-2615, 2003.
153. Kennedy WP, Maciuca R, Wolslegel K, et al: Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE, *Lupus Sci Med* 2(1), 2015.
154. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, et al: Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 68(9):1440-1446, 2009.
155. Petri M, Singh S, Tesfasyone H, et al: Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 18(11):980-989, 2009.
156. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al: Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study, *Arthritis Rheum* 60(10):3098-3107, 2009.
157. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al: Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients, *Cell* 165(6):1548-1550, 2016.
158. Gupta S, Kaplan MJ: The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases, *Nat Rev Nephrol* 12(7):402-413, 2016.
159. Wei R, Gao B, Shih F, et al: Alterations in urinary collagen peptides in lupus nephritis subjects correlate with renal dysfunction and renal histopathology, *Nephrol Dial Transplant* 32(9):1468-1477, 2017.

160. Cardenas-Gonzalez M, Srivastava A, Pavkovic M, et al: Identification, confirmation, and replication of novel urinary MicroRNA biomarkers in lupus nephritis and diabetic nephropathy, *Clinical Chemistry* 63(9):1515-1526, 2017.
161. Ikuma D, Hiromura K, Kajiyama H, et al: The correlation of urinary podocytes and podocalyxin with histological features of lupus nephritis, *Lupus* 27(3):484-493, 2018.
162. Lee-Kirsch MA: The type I interferonopathies, *Annu Rev Med* 68:297-315, 2017.
163. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, et al: Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning, *Nat Biomed Eng* 2(3):158-164, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

38

Trastornos musculoesqueléticos de origen profesional y recreativo

RICHARD S. PANUSH

PUNTOS CLAVE

- Algunas actividades profesionales y recreativas se han relacionado con síndromes o trastornos musculoesqueléticos que se manifiestan por dolor cervical; dolor o tendinitis del hombro, el codo, la mano o la muñeca; síndrome del túnel carpiano, y síndrome de vibración mano-brazo.
- Los conceptos intuitivos de los llamados *trastornos por traumatismo acumulativo* y *trastornos por distensión repetitiva* tienen poco respaldo en la bibliografía médica. Las relaciones causales entre la mayor parte de profesiones o actividades y estos «síndromes» no han sido bien establecidas.
- Algunas actividades y tensiones mecánicas se han asociado a artrosis en ciertas localizaciones. Por ejemplo, las caderas en los agricultores, las rodillas en los trabajadores cuyo empleo implica doblarlas con frecuencia y las manos de los que realizan tareas manuales repetitivas.
- Ciertos trastornos reumáticos se han relacionado con riesgos ambientales o laborales.
- En un individuo sano, someter a una articulación a su amplitud de movimiento fisiológico normal no es necesariamente perjudicial. Sin embargo, si la articulación, su movimiento, su tensión o su biomecánica no son normales, puede existir riesgo de lesión.
- La mayoría de las personas sanas que participan con facilidad en actividades recreativas razonables pueden hacerlo sin evidencia de una lesión duradera de articulaciones o tejidos blandos. Un ejemplo de este principio lo ofrecen los corredores, que son los mejor estudiados. Por el contrario, las personas que hacen ejercicio con dolor, derrames, patologías articulares subyacentes o una biomecánica anómala o aberrante, o los deportistas profesionales o de élite, pueden correr mayor riesgo de lesión articular.
- Los artistas escénicos, cantantes, bailarines y músicos tienen un riesgo de lesión articular y de tejidos blandos análogo al de los deportistas.

«Las enfermedades que inciden en las personas con este oficio se originan en tres causas: primero estar sentadas constantemente, segundo el movimiento incesante de la mano de la misma forma y tercero la atención y el interés mental [...] La escritura continuada también fatiga considerablemente la mano y todo el brazo.»

RAMAZZINI, 1713[1]

«Cuando las demandas laborales [...] superaron repetidamente la capacidad biomecánica del trabajador, las actividades indujeron traumatismos. Por tanto, los traumatógenos son fuentes de distensión biomecánica en el lugar de trabajo que contribuyen al inicio de lesiones que afectan al sistema musculoesquelético.»

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 1986[2]

Introducción

Las posibles asociaciones de ciertas actividades profesionales y recreativas con trastornos musculoesqueléticos no son tan claras como se había pensado. La creencia popular era que el «desgaste por el uso», al menos debido a algunas actividades, conducía a una lesión reversible o irreversible del sistema musculoesquelético[2-5]. A pesar de la intuición de que el trabajo o las actividades recreativas podrían causar síndromes reumáticos y musculoesqueléticos, esta supuesta relación es controvertida y probablemente adolece de importantes defectos. Muchos de los datos disponibles presentan aspectos confusos, como se comenta en este capítulo.

Trastornos musculoesqueléticos relacionados con la profesión

Se han descrito muchos trastornos supuestamente relacionados con el trabajo, algunos de los cuales se presentan en la tabla 38.1[1-8]. Aunque sus atractivos y sugerentes nombres invitan a conclusiones sobre una asociación causal, estas no han sido demostradas[1-8]. Las lesiones musculoesqueléticas relacionadas con el trabajo constituyen al menos un 50% de los casos de lesión no mortal que da lugar a días de baja laboral[9]. El coste de la discapacidad laboral por trastornos musculoesqueléticos ha sido equivalente a aproximadamente un 1% del producto nacional bruto de EE. UU., lo cual hace que dichos trastornos tengan un interés social considerable[10]. Se ha calculado que la discapacidad ergonómica (profesional) en todo el mundo por dolor lumbar en 2010 afectó hasta a un 26% de la población[11]. Las industrias con frecuencia más alta de trastornos musculoesqueléticos fueron las de empaquetamiento de productos cárnicos, fabricación de ropa interior, fabricación de automóviles, procesamiento de aves de corral, distribución de correo y mensajería, valoración y tratamiento sanitario, construcción, carnicería, procesamiento de alimentos, manejo de maquinaria, higiene dental y odontología, grabación de datos, molido y pulido manuales, carpintería, conducción de camiones y tractores industriales, cuidado de enfermos, limpieza de casas y, en todo el mundo, la agricultura. La

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 38.1 Síndromes musculoesqueléticos profesionales comunicados

Pulgar del deshuesador de cerezas	Pulgar del guardabosques
Síndrome del túnel carpiano de la «pistola de grapas»	Muñeca de la máquina de café exprés
Hombro de albañil	Codo de café exprés
Codo de carpintero	Parálisis del pizzero
Codo de conserje	Pulgar del presentador de pósteres
Muñeca de tejedor	Mano «en garra» del cordelero
Mano del hilador de algodón	Calambre del telegrafista
Calambre del escribiente	Hombro del camarero
Pulgar del jugador de bolos	Espinillas de la escalera de mano
Pulgar del joyero	Muñeca del cosechador de tabaco
	Rodilla del instalador de moquetas

Tomado de Mani L, Gerr F: Work-related upper extremity musculoskeletal disorders. *Primary Care* 27:845-864, 2000; y Colombini D, Occhipinti E, Delleman N, et al. Exposure assessment of upper limb repetitive movements: a consensus document developed by the Technical Committee on Musculoskeletal Disorders of International Ergonomics Association endorsed by International Commission on Occupation Health. *G Ital Med Lav Ergon* 23:129–142, 2000.

TABLA 38.2 Bibliografía médica seleccionada que describe los síndromes musculoesqueléticos profesionales regionales

Síndrome	N.° de estudios epidemiológicos	Cociente de posibilidades/ riesgo relativo
Dolor cervical	26	0,7-6,9
Tendinitis de hombro	22	0,9-13
Tendinitis de codo	14	0,7-5,5
Tendinitis de mano-muñeca	16	0,6-31,7
Síndrome del túnel carpiano	22	1-34
Síndrome de vibración mano-brazo	8	0,5-41

asociación entre síndromes musculoesqueléticos laborales y la edad, el sexo, el estado físico y el peso es poco precisa[6-8,11].

Se han descrito diversos síndromes musculoesqueléticos regionales relacionados con el trabajo, que consisten en trastornos del cuello, el hombro, el codo, la mano y la muñeca, la columna lumbar y las extremidades inferiores[7] (tabla 38.2); algunos se tratan con mayor detalle en otros capítulos. Los trastornos musculoesqueléticos cervicales se asocian al esfuerzo forzado repetitivo y a las posturas obligadas o estáticas[12]. Los trastornos del hombro aparecen con trabajos a la altura o por encima del hombro, elevación de cargas pesadas, posturas estáticas, vibración mano-brazo y movimientos repetitivos. Los factores de riesgo para la epicondilitis del codo son el sobreesfuerzo de los extensores de los dedos y la muñeca con el codo en extensión, así como la postura. La tendinitis de la mano-muñeca y el síndrome del túnel carpiano laborales se relacionaron con trabajos repetitivos, actividades forzadas, muñeca flexionada y esfuerzo continuado[1,7]. El síndrome de vibración mano-brazo (fenómeno tipo Raynaud)[13] se ha relacionado con la intensidad y la duración de la exposición a la vibración. Los trastornos lumbares relacionados con el trabajo se asocian a la repetición, el peso de los objetos levantados, la torsión, una mala biomecánica de la elevación y particularmente a la agricultura[11,14]. Otros factores de riesgo para los trastornos musculoesqueléticos laborales relacionados con la espalda son posturas incómodas, elevada carga muscular estática, esfuerzo de alta potencia en manos y muñecas, aplicación súbita de fuerza, trabajo en ciclos cortos de tiempo, poca variedad de tareas, fechas límite ajustadas frecuentes, periodos de reposo o recuperación insuficientes, alta demanda cognitiva, poco control sobre el trabajo, ambiente de trabajo frío, tensiones mecánicas localizadas en los tejidos y mal sostén de la columna[1].

La rehabilitación de los llamados *trastornos musculoesqueléticos profesionales* requiere la colaboración de los trabajadores, los empresarios, las aseguradoras y los profesionales sanitarios. El proceso se ha dividido en fases de protección y resolución de los síntomas, restablecimiento de la fuerza y la estabilidad dinámica y reincorporación al trabajo.

No hace mucho la opinión prevalente era que muchos trastornos musculoesqueléticos estaban relacionados con el trabajo de manera congruente y predecible. Esa visión se ha cuestionado y ahora se percibe de forma más crítica[2,15-21]. Actualmente mucha de la información publicada (v. tabla 38.2) sobre estos trastornos profesionales se considera imperfecta. La calidad de esta información era inconsistente y quizá pobre en algunos casos. Las definiciones de los trastornos musculoesqueléticos eran imprecisas y los diagnósticos, según los estándares reumáticos, infrecuentes. Los estudios generalmente no eran prospectivos y existían sesgos de selección y recuperación. Se hicieron observaciones por inferencia, y los investigadores tuvieron dificultades para cuantificar las actividades y definir los efectos en la salud. Las medidas de los resultados eran variables. La calidad de las observaciones comunicadas no fue uniforme. A menudo se ignoró la influencia psicológica y de beneficio secundario. Con frecuencia se usaron afirmaciones y datos anecdóticos y de encuestas sin validación de los síntomas subjetivos. La cuantificación de los aparentes factores causales era difícil. De hecho, una revisión de estas publicaciones concluyó que ninguno de los estudios publicados establecía satisfactoriamente una relación causal entre el trabajo y las distintas entidades médicas[18]. En realidad, ciertas experiencias argumentaron poderosamente contra la noción de los trastornos musculoesqueléticos profesionales. Por ejemplo, en Lituania, donde los seguros eran limitados y la discapacidad no era una expectativa ni un derecho social, no existía el «latigazo cervical» por accidentes de tráfico[17]. De forma similar, cuando en Australia la legislación sobre compensaciones se hizo más estricta, amainó una epidemia de lesiones por latigazo cervical y distensión repetitiva[19,20]. En EE. UU., los síntomas manifestados también se correlacionaban de cerca con la probabilidad de obtención de indemnizaciones[22]. En otros casos, se observó que las intervenciones ergonómicas no tenían efecto sobre los síntomas referidos relacionados con el trabajo, y un análisis detallado de la epidemiología de los trastornos musculoesqueléticos profesionales reveló importantes contradicciones[15]. Un estudio japonés no encontró relación entre la actividad física y el dolor musculoesquelético[23]. Es interesante que otra comunicación describiera una vinculación familiar con el dolor musculoesquelético crónico[24]. Por ello, el Industrial Injuries Committee de la American Society for Surgery of the Hand y la propia American Society for Surgery of the Hand, el Working Group of the British Orthopaedic Association y la Organización Mundial de la Salud[2,15,18,19] han afirmado que los datos actuales no respaldan la relación causal entre actividades laborales específicas y el desarrollo de entidades patológicas bien reconocidas; además, han señalado que estas se han convertido en problemas sociopolíticos y han instado a restricciones al considerar las regulaciones relacionadas con estas enfermedades[16]. Hadler también ha escrito de forma particularmente contundente que las ideas populares acerca de los trastornos musculoesqueléticos laborales se han basado en conceptos científicos deficientes[2,15].

Ha comenzado a apreciarse la importancia de los factores psicosociales que influyen en la discapacidad laboral. Entre ellos se encuentran la falta de control del empleo, el temor al despido, la monotonía e insatisfacción en el trabajo, la valoración insatisfactoria del rendimiento, problemas y descontento con los compañeros o supervisores, las tareas repetitivas, la duración de la jornada laboral, una mala calidad del sueño, la percepción de la calidad del aire y la ergonomía, poca capacidad de superación de las dificultades, el divorcio, los bajos ingresos, el bajo nivel educativo, el poco apoyo social, la presencia de enfermedad crónica, la percepción de una mala calidad del aire y una mala ergonomía del puesto de trabajo[2,15-22,25,26]. Esta situación recuerda la historia de los implantes mamarios de silicona y su supuesta asociación con enfermedad reumática, en la que –como parece el caso de los trastornos musculoesqueléticos relacionados con el trabajo– hubo una combinación de suposiciones ingenuamente simplistas, hipótesis no probadas, confusión entre la repetición de hipótesis y su validación científica, exageración de los medios de comunicación y la influencia de grupos de opinión en los organismos de regulación política y gubernamental, recompensas por indemnizaciones equívocas, litigios y una ciencia deficiente. Todos estos elementos pervirtieron la historia de los implantes mamarios de silicona[27] y también pueden haber confundido la interpretación de los trastornos musculoesqueléticos laborales basados en la evidencia. Es necesaria una investigación estandarizada de mejor calidad para aprender acerca de estos trastornos e identificar claramente las circunstancias en las que aparecen. Los trastornos musculoesqueléticos relacionados con el trabajo existen, pero son menos generalizados y nocivos de lo que se había pensado.

Enfermedades reumáticas relacionadas con la profesión

La asociación entre trastornos reumáticos bien definidos y algunas profesiones es más clara que en el caso de los trastornos musculoesqueléticos más generales. Esta explicación recapitula la percepción simplista de que las articulaciones se deterioran con el uso. Sin embargo, esta noción no es necesariamente lógica ni correcta.

Artrosis

¿La causa al menos en parte la tensión mecánica? La artrosis se presenta en los capítulos 104 a 106; sin embargo, dentro de los límites de esta exposición, se considera brevemente el papel de ciertas actividades profesionales y recreativas. Un método analítico para determinar la posible relación entre la actividad y la artropatía consiste en considerar la evidencia epidemiológica de que la artrosis puede aparecer tras traumatismos repetitivos. La mayoría de las investigaciones acerca de la patogenia de la artrosis tienen en cuenta el papel de la «tensión»[28-41]. Varios estudios han señalado un aumento de prevalencia de la artrosis de codos, rodillas y columna vertebral en los mineros[32-34]; de las rodillas en soladores y en otras ocupaciones que requieren trabajar arrodillado; de rodillas en trabajadores de astilleros y diversas profesiones que implican ponerse de rodillas; de los hombros, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas en manipuladores de martillo neumático[35]; de los discos intervertebrales, articulaciones interfalángicas distales, codos y rodillas en estibadores[33]; de las manos en trabajadores del algodón[36], talladores de diamantes[32,37], costureros[37] y obreros textiles[15,38]; de las rodillas y las caderas en agricultores, y de la columna en trabajadores de fundiciones[40,41] (tabla 38.3). Los estudios poblacionales han apreciado un aumento de la artrosis de cadera en agricultores, bomberos, molineros, estibadores, mujeres repartidoras de correo, trabajadores manuales no especializados, pescadores y mineros, y de la artrosis de rodilla en agricultores, bomberos, trabajadores de la construcción, limpiadores de casas y hoteles, artesanos, jornaleros y trabajadores de servicios[40,41]. Las actividades que conducen a un mayor riesgo de artrosis prematura implicaban prensión potente, transporte, levantamiento, aumento de carga física,

TABLA 38.3 Actividades físicas profesionales y posibles asociaciones con artrosis

Profesión	Articulaciones afectadas	Riesgo de artrosis
Mineros[33,34,40,41]	Codo, cadera, rodilla y columna vertebral	Aumentado
Trabajadores con martillo neumático[35,47]	Hombro, codo, muñeca y articulación MCF	Aumentado/nulo
Estibadores[33,39-41]	Disco intervertebral, articulación IFD, codo, cadera y rodilla	Aumentado
Trabajadores de fábricas de algodón[36]	Mano	Aumentado
Trabajadores de diamantes[32,37]	Mano	Aumentado
Trabajadores de astilleros[40,41]	Rodilla	Aumentado
Trabajadores de fundiciones[40,41]	Columna lumbar	Aumentado
Costureros[37]	Mano	Aumentado
Trabajadores textiles[38]	Mano	Aumentado
Trabajadores manuales[39-41,45]	Articulación MCF y cadera	Aumentado
Profesiones que requieren doblar las rodillas[39-41,45]	Rodilla	Aumentado
Agricultores[39-41]	Cadera y rodilla	Aumentado
Bomberos[39-41]	Cadera y rodilla	Aumentado
Molineros[39-41]	Cadera	Aumentado
Repartidoras de correo[39-41]	Cadera	Aumentado
Pescadores[39-41]	Cadera	Aumentado
Trabajadores de la construcción[39-41]	Rodilla	Aumentado
Limpiadores de casas y hoteles[39-41]	Rodilla	Aumentado
Artesanos[39-41]	Rodilla	Aumentado
Personal de servicios[39-41]	Rodilla	Aumentado
Levantadores de pesos[42]	Cadera y rodilla	Aumentado
Profesiones que implican arrastrarse[42]	Cadera y rodilla	Aumentado
Profesiones que implican ponerse de rodillas[45]	Rodilla	Aumentado
Profesiones que implican ponerse en cuclillas[45]	Rodilla	Aumentado
Levantar/llevar cargas[45]	Rodilla	Aumentado
Subir escaleras[45]	Rodilla	Aumentado
Trabajo en bipedestación[45]	Rodilla	Aumentado

IFD, interfalángica distal; *MCF*, metacarpofalángica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aumento de carga estática, arrodillarse, caminar, ponerse en cuclillas e inclinarse[40,41]. Los últimos estudios y revisiones sistemáticas han confirmado que levantar y arrastrar pesos y en ocasiones subir escaleras se asociaban a artrosis de cadera y rodilla; los estudios individuales eran variables, a menudo pequeños y con limitaciones de interpretación[42]. El efecto del índice de masa corporal (IMC) en la artrosis relacionada con el trabajo parecía predisponer al desarrollo de artrosis de rodilla, principalmente con mala alineación en valgo[43,44]. Una revisión sistemática y metaanálisis concluyó que los datos apoyaban el riesgo de artrosis por actividades que implican trabajo pesado o manual (riesgo relativo [RR] medio, 1,45; límites, 1,20 a 1,76), deportes de élite (RR, 1,72; límites, 1,35 a 2,20), trabajar de rodillas (RR, 1,30; límites, 1,03 a 1,63), trabajar en cuclillas (RR, 1,40; límites, 1,21 a 1,61), levantar/llevar pesos (RR, 1,58; límites, 1,28 a 1,94), subir escaleras (RR, 1,29; límites, 1,08 a 1,55), trabajo de pie (RR, 1,11; límites, 0,81 a 1,51) y arrodillarse/distensión de rodilla (RR, 1,60; límites, 1,15 a 2,21)[45]. Un problema frecuente en las actividades laborales que conducía a artrosis de rodilla era la carga articular acumulativa[46]. La inclinación se asociaba a anomalías del cartílago en la resonancia magnética en personas asintomáticas[47], al igual que la actividad física, valorada mediante medidas objetivas[48-50]; las lesiones aceleraban la progresión de la artrosis de rodilla[51].

Los estudios del esqueleto de varias poblaciones han señalado que la edad de inicio, la frecuencia y la localización de los cambios artrósicos se relacionaban directamente con la naturaleza y el grado de las actividades físicas[52]. Sin embargo, no todos estos estudios se adherían a las normas contemporáneas ni han sido confirmados. Una comunicación, por ejemplo, no consiguió encontrar un aumento de incidencia de artrosis en usuarios de martillo neumático y criticó el tamaño inadecuado de las muestras, la falta de análisis estadísticos y la omisión de poblaciones de control adecuadas en las publicaciones previas[34]. Además, los investigadores comentaron que los trabajos anteriores fueron «frecuentemente malinterpretados» y que sus estudios indicaban que «el impacto, sin lesión ni anomalía previa del contorno articular o los ligamentos, tiene poca probabilidad de producir artrosis»[35].

¿Los estudios epidemiológicos de la artrosis implican que los factores físicos o mecánicos se relacionan con la predisposición a la enfermedad o su desarrollo? El primer sondeo nacional Health And Nutrition Examination Survey de 1971 a 1975 (HANES I) y los estudios de Framingham exploraron las asociaciones transversales entre la artrosis radiográfica de rodilla y los posibles factores de riesgo[39-44,53]. Se apreció una estrecha asociación entre la artrosis de rodilla y la obesidad y con las profesiones que implican la tensión de arrodillarse, pero no con las actividades físicas habituales y las actividades físicas del tiempo libre (p. ej., correr, caminar, deportes de equipo, deportes de raqueta y otras)[28-30,54-56]; de hecho, determinadas actividades o pautas de ejercicio podrían ser protectoras[57-59] (v. en el cap. 104 una explicación más detallada de la patogenia de la artrosis).

Otros trastornos reumáticos profesionales

Ciertas enfermedades reumáticas, aparte de los trastornos por distensión repetitiva o traumatismo acumulativo, se asocian a riesgos profesionales. Se han publicado comunicaciones de distrofia simpática refleja tras traumatismo; fenómeno de Raynaud con la vibración o la exposición a sustancias químicas (en particular, cloruro de polivinilo); enfermedad autoinmunitaria debida a enseñanza en un colegio, en la agricultura, profesiones con exposición a animales y pesticidas, minería, uso de maquinaria textil y trabajos de decoración[41,60]; esclerodermia por exposición a sustancias químicas, sílice y disolventes y con el uso de herramientas vibratorias[61,62]; síndromes esclerodermiformes por exposición a aceite de colza y L-triptófano[62,63]; lupus eritematoso sistémico (LES) por exposición al sol o a sílice, mercurio, pesticidas, esmalte de uñas, pinturas, tintes, canavanina, hidracina, disolventes[64,65], traumatismos y trastorno por estrés postraumético[66], anticonceptivos orales, tabaquismo[67-69] y con los trabajos por turnos y el contacto con pacientes[70]; lupus, esclerodermia y enfermedad de Paget por contacto con mascotas[71]; vasculitis granulomatosa por exposición a mercurio, plomo[72] y antígenos inhalados[73]; vasculitis sistémica primaria en la agricultura, exposición a sílice y disolventes y alergias[74]; síndrome antisintetasa por exposición a polvo, gases y humos[75]; en pacientes con psoriasis, artritis por infecciones que requieren antibióticos y en personas que han realizado levantamiento de pesos[76] o han sufrido traumatismos[77]; espondiloartropatía por episodios estresantes[78]; gota (saturnina) e hiperuricemia con la intoxicación por plomo[79]; artritis idiopática juvenil con la exposición al humo de cigarrillos durante el embarazo[80]; dermatomiositis juvenil con la exposición al tabaco y a la contaminación atmosférica durante el embarazo[81], y artritis reumatoide (síndrome de Caplan) con la exposición a sílice, en la agricultura, la minería, la cantería, los trabajos eléctricos, los trabajos de construcción y motores, la enfermería, los trabajos religiosos, los jurídicos y otros relacionados con las ciencias sociales, el tabaquismo, el tráfico y la polución, los insecticidas, la enfermedad periodontal[82-84] y posibles agentes nocivos de transmisión aérea[85] (tabla 38.4).

TABLA 38.4 Otras enfermedades reumáticas comunicadas relacionadas con la profesión

Enfermedad o síndrome	Profesión o factor de riesgo
Distrofia simpática refleja	Traumatismo
Fenómeno de Raynaud	Vibración Sustancias químicas (cloruro de polivinilo)
Enfermedad autoinmunitaria[41,60]	Enseñanza en un colegio
Esclerodermia[61,62]	Hidrocarburos clorados Disolventes orgánicos Sílice
Vasculitis[72-74]	Mercurio, plomo, sílice, disolventes, alergia y antígenos inhalados
Síndromes esclerodermiformes[62,63]	Aceite de colza L-triptófano
Síndrome antisintetasa[75]	Exposición a polvo, gas y humo
Lupus eritematoso sistémico[65-71]	Canavanina, hidracina, mercurio, pesticidas, disolventes, trabajo por turnos, contacto con pacientes, traumatismos, trastorno por estrés postraumático, anticonceptivos orales y tabaquismo
Lupus, esclerodermia y enfermedad de Paget[71]	Dueños de mascotas
Artritis reumatoide (síndrome de Caplan)[82,83,85]	Sílice, insecticidas, tráfico, polución, tabaquismo, enfermedad periodontal y posibles agentes nocivos de transmisión aérea
Artritis en personas con psoriasis[76,77]	Levantamiento de pesos, infección que requiere tratamiento antibiótico y traumatismos
Espondiloartritis[78]	Episodios estresantes
Gota (saturnina)[79]	Plomo
Artritis idiopática juvenil[80]	Exposición al humo de cigarrillos durante el embarazo
Dermatomiositis juvenil[81]	Tabaco y contaminación atmosférica durante el embarazo

Trastornos musculoesqueléticos relacionados con actividades recreativas y deportivas

¿Las actividades recreativas o relacionadas con los deportes conducen a trastornos musculoesqueléticos?[86-111] Algunos autores defienden que la participación en deportes que tienen un alto grado de impacto con carga de torsión aumenta el riesgo de degeneración articular. La presencia de lesión, cirugía, artritis, inestabilidad y/o mala alineación articular previa, alteraciones neuromusculares y debilidad muscular también predispone a un mayor riesgo de lesión de la articulación durante la participación en deportes[84]. Las personas con lesiones deportivas de los ligamentos cruzado anterior y lateral interno (p. ej., por esquí de pista y fútbol americano) presentaban con frecuencia condromalacia rotuliana y anomalías radiográficas de artrosis (del 20 al 52%)[28-30]. Los estudios retrospectivos encontraron que la artrosis se asociaba a deformidad en varo, meniscectomía previa y peso corporal relativo[86,87,112]. Las meniscectomías parciales y totales se han relacionado con cambios degenerativos. La estabilización articular y la cirugía de reparación meniscal directa realizadas precozmente pueden reducir la incidencia de artrosis prematura. Observaciones como estas respaldan la idea de que las fuerzas biomecánicas anómalas, sea congénitas o secundarias a la lesión articular, son factores importantes en el desarrollo de artrosis relacionada con el ejercicio[28-30]. Otras observaciones son ciertas características físicas del individuo, factores biomecánicos y bioquímicos, la edad, el sexo, influencias hormonales, la nutrición, características de la superficie de juego (cuando es aplicable), rasgos distintivos del deporte en particular y la duración e intensidad del ejercicio en el que se participa, como se ha revisado extensamente en otras partes[28-30]. Cada vez se reconoce más que los factores biomecánicos tienen una importante función en la patogenia de la artrosis, como se ha señalado.

¿La participación habitual en la actividad física se asocia a artropatía degenerativa? Varios estudios en animales (de relevancia científica incierta, pero interesantes) han indicado una posible relación entre el ejercicio y la artrosis. Por ejemplo, se ha afirmado que en la raza de perro *husky* ha aumentado la artritis de cadera y hombro asociada al arrastre de trineos, que los tigres y los leones desarrollan artrosis de las extremidades anteriores en relación con el *sprint* y la carrera y que los caballos de carreras y de tiro presentan artrosis en las extremidades anteriores y posteriores, respectivamente, todo lo cual es coherente con sus patrones de tensión física[28,30]. En conejos con artritis inducida experimentalmente en una extremidad posterior no se presentó artrosis progresiva cuando se ejercitaban en cintas de correr, pero en ovejas sanas que caminaban sobre hormigón sí se desarrollaba. Otros estudios descubrieron que en perros (raza *beagle*) que corrían de 4 a 20 km al día no se desarrollaba artrosis[28-30], que la actividad física (carrera) a lo largo de la vida protegía a los ratones de la artrosis[113], que correr 30 km en 3 semanas o 55 km en 6 semanas inducía artrosis en ratas[114], que la carrera reagudizaba la artrosis inducida en otras ratas[115] y que la carrera resultaba saludable para las ratas con artritis inducida por colágeno[116]. Aunque estas observaciones no fueron totalmente congruentes, indicaban que en algunas circunstancias las actividades físicas podrían predisponer a artropatía degenerativa.

Los estudios en el ser humano han aportado observaciones pertinentes[28-30] (tabla 38.5). Se comunicó que los luchadores tenían una mayor incidencia de artrosis de columna lumbar, columna cervical y rodillas; los boxeadores, de las articulaciones carpometacarpianas; los paracaidistas, de rodillas, tobillos y columna, que no fue confirmada; los ciclistas, de la rótula; los jugadores de críquet, de los dedos de la mano, y los jugadores de baloncesto y voleibol, de las rodillas[28-30,43]. Además, se comunicó que los deportistas que realizan deportes que requieren lanzamientos repetitivos por encima de la cabeza, como béisbol, tenis, voleibol y natación, tenían un aumento de incidencia de artritis glenohumeral precoz[90]; las personas con lesiones meniscales y del ligamento cruzado anterior adquiridas en deportes practicados durante la juventud tuvieron una mayor incidencia de artrosis de rodilla[91]; se informó que los jugadores de fútbol tenían un aumento de incidencia de artrosis de la articulación astragalina, del tobillo, de la columna cervical, la rodilla y la cadera[28-30,92-95,112], y en los deportistas de élite de deportes de impacto, artrosis de caderas y rodillas[96]. Los estudios de los jugadores de fútbol americano han indicado que son susceptibles de artrosis de rodilla, en particular aquellos que han sufrido lesiones mientras jugaban[31]. Entre los jugadores de fútbol americano (media de edad: 23 años) que compiten por una plaza en un equipo profesional, el 90% tenían anomalías radiográficas del pie o el tobillo en comparación con un 4% de la población control apareada por edad; los linieros

TABLA 38.5 Participación en deportes y supuestas asociaciones con artrosis

Deporte	Localización (articulación)	Riesgo
Ballet[28-30]	Astrágalo Tobillo Columna cervical Cadera Rodilla Articulación metatarsofalángica	De posible a probablemente aumentado dependiendo del tipo, la intensidad y la duración de la participación
Béisbol[28-30]	Codo Hombro	
Boxeo[28-30]	Mano (articulaciones carpometacarpianas)	
Críquet[28-30]	Dedos de la mano	
Ciclismo[28-30]	Dedos de la mano	
Fútbol americano[28-30,112]	Tobillo Pie Rodilla Columna vertebral	
Gimnasia[28-30,112]	Codo Hombro Muñeca Cadera Rodilla	
Lacrosse[28-30]	Tobillo Rodilla	
Artes marciales[28-30]	Columna vertebral	
Paracaidismo[28-30]	Tobillo Rodilla Columna vertebral	
Rugby[28-30]	Rodilla	
Carrera (v. tabla 38.6)[28-30,96,98,104,105,110-112,118,119]	Rodilla Cadera Tobillo	Bajo
Fútbol[28-30,95,96,110,112]	Tobillo-pie Cadera Rodilla Astrágalo Astragaloperonea	
Levantamiento de peso[28-30]	Columna vertebral	
Lucha libre[28-30]	Columna cervical Codo Rodilla	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tenían más cambios que los que llevan el balón o los apoyadores, que a su vez tenían más alteraciones que los alas defensivos o los defensas. Todos los deportistas que habían jugado al fútbol durante 9 años o más tenían hallazgos radiológicos anómalos[28-31,91]. La mayoría de estos estudios eran deficientes en varios aspectos: los criterios de artrosis («artrosis», «artropatía degenerativa» o «anomalía») no siempre eran claros, específicos o coherentes; a menudo no se indicaba la duración del seguimiento o era inadecuada para determinar el riesgo de problemas musculoesqueléticos a una edad posterior; la intensidad y duración de la actividad física era variable y difícil de cuantificar; no se sopesaron los sesgos de selección entre las personas que hacían ejercicio o participaban en un deporte frente a las que no; fue infrecuente que se consideraran otros posibles factores de riesgo y predisponentes a los trastornos musculoesqueléticos; los estudios no siempre se controlaron adecuadamente y las exploraciones no siempre fueron «ciegas»; se disponía de poca información relacionada con los deportistas no profesionales que realizaban deporte de forma recreativa, y se proporcionó poca información clínica acerca del estado funcional[28-30,88,89,112].

Una serie de estudios han examinado la posible relación entre correr y la artrosis. Las observaciones no controladas generalmente hacían pensar que los corredores sin problemas biomecánicos subyacentes de las articulaciones de la extremidad inferior no desarrollaban artrosis con una frecuencia diferente de una población normal de no corredores. Sin embargo, las personas que tenían anomalías biomecánicas articulares de base en una articulación previamente lesionada (y quizá los deportistas de élite, en particular las mujeres) parecían tener un mayor riesgo de desarrollo posterior de artrosis. Los primeros estudios mostraron que los grupos de corredores de fondo de alto kilometraje y los sujetos control que no corrían tenían una prevalencia comparable (y baja) de artrosis, e indicaban que la carrera recreativa no tenía por qué conducir inevitablemente a artrosis[117]. En general, estas observaciones han sido confirmadas en la actualidad por los autores originales en estudios con seguimiento a largo plazo[98] y por otros investigadores[28-30,88,89,92,97-99,104,111,117] y en revisiones extensas[101,112,118] (tabla 38.6). Las observaciones a 8 y 9 años de seguimiento fueron confirmatorias; la mayor parte de los corredores originales aún siguen corriendo, con una prevalencia de artrosis comparable con la de los sujetos control[89]. Quizá incluso más significativa fue la evidencia creciente de que correr y otros ejercicios aerobios protegían contra el desarrollo de discapacidad y mortalidad precoz[97]. En otro estudio[98] se compararon los corredores de fondo con los nadadores del antiguo equipo universitario; no se encontró asociación entre el grado moderado de carrera o el número de años corriendo y desarrollo de artrosis sintomática. Otros autores han concluido que la carrera en sí y por sí misma no causa artrosis; en cambio, las lesiones previas y las variantes anatómicas eran directamente responsables de algunos de los cambios[28-30,117]. Los estudios prospectivos han descubierto que los corredores no tenían riesgo de desarrollo de artrosis prematura de las rodillas[98-103]. Además, tenían artroplastia de cadera con menos frecuencia que otras personas (quizá en relación con un IMC más bajo)[104]. Sin embargo, otro estudio reciente encontró que correr 32 km a la semana se asociaba a un cociente de riesgo de 2,4 para artrosis en hombres de menos de 50 años[105]. Los estudios más recientes confirman que no hay un mayor riesgo de artrosis de rodilla sintomática entre la población autoseleccionada de corredores en comparación con los no corredores[119-121].

Los estudios que examinaron la artrosis de cadera en antiguos deportistas[106-110] señalaron que los antiguos campeones de carrera de fondo no tenían más evidencia clínica ni radiográfica de artrosis que los no corredores[106]. Sin embargo, otro estudio encontró más cambios radiológicos debidos a artropatía degenerativa de cadera en corredores de fondo del antiguo equipo nacional que en competidores de trineos y en sujetos control[122]. En todos los sujetos estudiados, la edad y el número de kilómetros recorridos en 1973 fueron potentes factores predictivos de evidencia radiográfica de artrosis de cadera; en los corredores el ritmo de la carrera en 1973 fue el factor predictivo más potente de evidencia radiológica posterior de artrosis de cadera en 1988. Estos autores concluyeron que la carrera de alta intensidad y grandes distancias no debería desestimarse como factor de riesgo de artrosis prematura de la cadera. Otras comunicaciones hallaron que los antiguos jugadores de fútbol y levantadores de peso de alto nivel, pero no los corredores, tenían riesgo de desarrollo de artrosis de rodilla[92,109], pero en otra parte se indicaba que los antiguos deportistas parecían estar desproporcionadamente representados en los ingresos hospitalarios por artrosis de cadera, rodilla o tobillo[109]. Un cuestionario de antiguos deportistas de élite y de atletismo observó que mostraban una incidencia incrementada de artrosis de cadera[108]. De forma similar, se comunicó artrosis radiográfica de cadera y rodilla en mujeres que anteriormente habían sido corredoras y jugadoras de tenis[109]. Otros investigadores comunicaron que no había correlación entre la artrosis y la carrera, pero sí con otros deportes, en particular fútbol y tenis (en los que las lesiones de rodilla eran prevalentes)[110]. Se especuló que la carga máxima por unidad de distancia (zancada y poca duración de contacto con el suelo) puede explicar el menor número de lesiones y la menor prevalencia de artrosis en la carrera en comparación con otros deportes[111].

Cabe señalar que actualmente se recomienda la actividad física como una valiosa modalidad terapéutica en determinadas personas con enfermedades reumáticas[123,124]. Sería conveniente señalar el efecto de confusión ejercido por la obesidad en la expresión de algunos trastornos reumáticos, como la artritis reumatoide y el LES (v. cap. 39)[125,126].

Los estudios transversales sobre el efecto de los ejercicios con carga del peso sobre el desarrollo de la artrosis de la cadera, la rodilla o el tobillo y el pie deben interpretarse con precaución. Los métodos de clasificación radiológicos usados difieren en cada grupo de investigadores, y su fiabilidad no ha sido probada adecuadamente. Esta información es importante cuando las variables principales de los estudios son las características radiográficas de artrosis.

Trastornos musculoesqueléticos relacionados con las artes escénicas

Los problemas musculoesqueléticos son frecuentes entre los artistas escénicos. Estos, particularmente los músicos y los bailarines, tienen trastornos médicos y musculoesqueléticos diferenciados que merecen consideración especial. Lesiones que podrían ser triviales para otras personas pueden ser catastróficas para estos artistas. Estas lesiones generalmente se asocian a sobreutilización a consecuencia de la tensión de los tejidos más allá de sus límites anatómicos o físicos normales. El conocimiento de los requerimientos técnicos y de la biomecánica necesaria para la realización de un oficio artístico, así como el estilo de vida que se precisa para seguir una carrera exitosa en estos campos, ayudará a los médicos a apreciar los factores causales que conducen a estas lesiones.

Para tratar a estos pacientes, son importantes los siguientes principios:

- Los trastornos musculoesqueléticos ocupan un lugar preeminente entre los problemas de salud de estas personas.
- Los artistas escénicos generalmente son reacios a consultar a los médicos y escépticos en relación con su pericia.
- Debe llevar a cabo una evaluación adecuada alguien conocedor de los requerimientos técnicos y biomecánicos del oficio del paciente. La valoración ha de tener en cuenta los instrumentos, su uso y si viaja con ellos, el calzado, la superficie y el escenario de actuación, las rutinas de ensayo y actuación, el repertorio, los *coaches* y entrenadores y el estilo de vida y los factores psicológicos, según sea el caso.
- Deben evaluarse con atención la laxitud articular y otras características físicas del artista, así como su relación con la actuación, considerando las enfermedades que se enumeran en la tabla 38.7[122,127-130]. La exploración ha de valorar la tensión y la fatiga muscular. Los pacientes deben demostrar cómo usan un instrumento mientras se exploran tanto las partes corporales con movimiento activo como las relativamente inmovilizadas[122,131,132].
- Hay que preguntar sobre todo tratamiento, tanto prescrito como sin receta, prácticas nutricionales y de ejercicio y tratamientos no convencionales (los llamados *complementarios* y/o *alternativos*).

TABLA 38.6 Estudios sobre la carrera y el riesgo de desarrollo de artrosis

N.° de corredores	Media de edad (años)	Media del n.° de años corriendo	km/semana	Observaciones
319	ND	ND	ND	Artrosis observada más frecuentemente en antiguos corredores (con anomalías anatómicas subyacentes por «inclinación»-epifisiolisis) que en no deportistas[27-29]
74	56	21	ND	Los campeones de carreras de fondo no tenían más artrosis de cadera que los no corredores en la sexta década de la vida[27-29]
32	ND	ND	ND	Los hallazgos radiográficos en las caderas y rodillas de los corredores eran similares a los de los sujetos control[27-29]
20	35	13	48	La artrosis apareció en corredores con anomalías anatómicas subyacentes (biomecánicas)[107]
504	57	9-15	18-19	No hubo asociación entre la carrera de fondo moderada y el desarrollo futuro de artrosis (de cadera y rodillas)[101]
17	53	12	28	Baja prevalencia comparable de artrosis de extremidades inferiores en corredores y no corredores[97]
41	58	9	5 h/semana	No hubo diferencias entre corredores y sujetos control en pérdida de cartílago, crepitación, estabilidad articular ni síntomas[88]
498	59	12	27	No hubo diferencias entre los grupos en los trastornos que se pensó que predisponían a artrosis y discapacidad musculoesquelética[27-29]
27	42	ND	61	Más cambios radiográficos de artrosis de cadera en el antiguo equipo nacional suizo de corredores de fondo que en tripulantes de trineos de carreras y sujetos control; pocos corredores tuvieron síntomas clínicos de artrosis; no hubo diferencia en las articulaciones del tobillo[106,107]
30	58	40	12-24	No hubo diferencias clínicas ni radiográficas en caderas, rodillas ni tobillos entre corredores y no corredores[102]
114	50-80	ND	ND	El sondeo no validado comunicó un aumento triple de artrosis de cadera en antiguos deportistas[108]
342	ND	ND	ND	Más antiguos deportistas hospitalizados con artrosis de cadera de lo esperado[103]
28	60	32	ND	Las mujeres futbolistas y los levantadores de pesos, no corredores, tenían riesgo de artrosis prematura[92]
16	63	22	22	El seguimiento a 8 años de las observaciones originales realizadas en 1986 no encontró diferencias entre corredores y no corredores[117]
35	60	10-13	23-28	La carrera no parecía influir en el desarrollo de artrosis radiográfica (con la posible excepción de la formación de espolones en mujeres)[89]
16.691 sujetos	40% >50	Variable		>32 km/semana se asociaron (2000) a un cociente de riesgo de 2,4 para artrosis en hombres[105]
1/45	58	18	3,5 h/semana	No hubo aumento de artrosis en corredores[98]
ND	ND	ND	ND	Revisión extensa de la bibliografía médica de estudios *in vitro,* en animales y en el hombre; «Los corredores de baja y moderada intensidad parecen no tener mayor riesgo de desarrollo de artrosis que los no corredores. La bibliografía existente no es concluyente [en...] la carrera de alta intensidad»[118]
74.752	46	13	<1,8->5,4 MET h/día	Menos artroplastias de cadera y rodilla en corredores[104]
778	62	ND	ND	No hubo aumento de artrosis sintomática de rodilla en los corredores en comparación con los no corredores[119]

MET, equivalente metabólico de la tarea; *ND,* no disponible.

- Los profesionales clínicos deben conocer las expectativas individuales de estos artistas y simpatizar con ellas, y ser experto en la valoración de sus problemas médicos y el desarrollo de planes de tratamiento.
- Ha de hacerse énfasis en la prevención: garantizar la capacidad de actuación, fomentar la resistencia y el acondicionamiento, facilitar una buena postura, proteger las articulaciones, mantener una ergonomía apropiada y establecer pautas de ejercicio adecuadas[131,132].
- Las intervenciones terapéuticas generalmente serán conservadoras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 38.7 Trastornos musculoesqueléticos y reumáticos asociados a sobreutilización en artistas escénicos

Instrumento	Trastorno (nombre habitual)
Piano y teclado[135]	Mialgias Tendinitis Sinovitis Contracturas Atrapamiento nervioso Nervio mediano (síndrome del túnel carpiano-pronador) Nervio cubital Plexo braquial Rama interósea posterior del nervio radial Síndromes del desfiladero torácico Parálisis motoras Artrosis
Cuerda	
Violín y viola[135]	Mialgias Tendinitis Epicondilitis Espondilosis cervical Desgarros del manguito de los rotadores Síndrome del desfiladero torácico Síndrome de la articulación temporomandibular Parálisis motoras Nódulos de Garrod Atrapamiento nervioso Cubital Interóseo
Violoncelo[135]	Mialgias Tendinitis Epicondilitis Dolor lumbar Atrapamiento nervioso Parálisis motoras Síndrome del desfiladero torácico
Contrabajo[135]	Dolor lumbar Mialgias Tendinitis Parálisis motoras
Viola de gamba[135]	Compresión del nervio safeno («pie de gamba»)
Arpa[135]	Tendinitis Atrapamiento nervioso
Viento	
Clarinete y oboe[135]	Distensión muscular en el primer espacio interdigital Tendinitis Parálisis motoras
Flauta[135]	Mialgias Dolor de espalda Síndrome de la articulación temporomandibular Tendinitis Atrapamiento nervioso Digital Interóseo posterior Síndrome del desfiladero torácico
Metal	
Trompeta y corneta[135]	Parálisis motoras Rotura del orbicular de los labios (síndrome de Satchmo)
Corno inglés[135]	Tenosinovitis de De Quervain
Trompa[135]	Parálisis motoras
Saxofón[135]	Síndrome del desfiladero torácico
Percusión	
Tambores[135]	Artrosis Tendinitis Mialgias Atrapamiento nervioso
Címbalos[135]	Tenosinovitis bicipital (hombro del cimbalista)
Otros	
Guitarra y cuerda pulsada[135]	Tendinitis Sinovitis Parálisis motoras
Conga[135]	Pigmenturia
Cucharas criollas[135]	Fractura tibial por sobrecarga (tibia del tocador de cucharas)

Instrumentistas

La frecuencia de problemas musculoesqueléticos en los músicos compite con la frecuencia de discapacidad en los deportistas. Hasta un 82% de los músicos de orquesta han presentado problemas médicos (principalmente musculoesqueléticos) relacionados con su profesión. Hasta un 76% de los músicos han referido algún trastorno musculoesquelético lo suficientemente grave para influir en su capacidad para actuar[122,133]. Los músicos que tocan instrumentos de viento y las mujeres instrumentistas parecen verse afectados más a menudo en comparación con otros instrumentos y con los artistas masculinos, respectivamente. Las más frecuentes son las lesiones por sobreutilización musculotendinosa o por tensión repetitiva, los problemas de atrapamiento nervioso y las distonías focales (v. tabla 38.7)[122,127].

Las causas, los mecanismos y el tratamiento de estos problemas están poco claros. La sobreutilización, la tendinitis, el trastorno por traumatismo acumulativo y por movimientos repetitivos, el trastorno cervicobraquial profesional y el síndrome de dolor regional se han considerado factores de riesgo críticos en el desarrollo de laxitud articular en los músicos[133]. La laxitud articular disminuía con la edad y se asociaba al sexo, comenzando antes en los hombres pero persistiendo en las mujeres hasta alrededor de los 45 años. La presencia o ausencia de hipermovilidad en ciertas zonas se asociaba a los síntomas asociados que referían los músicos. En estos, la hipermovilidad podría tener ventajas y desventajas dependiendo de la localización de la laxitud y del instrumento que toquen[134]. Paganini, que tenía dedos largos e hiperextensibilidad, podía extender más la mano al tocar el violín que sus contemporáneos, pero ello pudo haberle predispuesto a la artrosis. Fue interesante y aparentemente inexplicable la elevada frecuencia de síntomas entre las mujeres (del 68 al 84%); quizá este hallazgo esté relacionado con una mayor incidencia de hipermovilidad[133]. Probablemente la tensión también contribuye a problemas de función motora, como los calambres profesionales; el abordaje de estos trastornos suele requerir el esfuerzo de un equipo de médicos y fisioterapeutas[133-136].

Cantantes

Sus problemas musculoesqueléticos no se han abordado extensamente. La frecuencia de estos trastornos fue la misma en instrumentistas y en cantantes de ópera. Sin embargo, los cantantes tenían más síntomas articulares en la cadera, la rodilla y el pie, quizá debido a tener que estar mucho tiempo de pie[135].

Bailarines

La danza se considera un arte muy exigente. El *ballet* clásico se clasificó como la primera entre las actividades que generan tensión física y mental, seguido del fútbol americano profesional y el *hockey* profesional. Los bailarines y los deportistas tienen mucho en común, pero hay diferencias importantes en las técnicas de entrenamiento y ejecución que influyen en la naturaleza de sus lesiones. En su atención también intervienen otras diferencias socioculturales. Tradicionalmente, los bailarines profesionales (así como los músicos y los vocalistas) no han creído que la mayoría de los médicos sepan cómo abordar eficazmente los problemas exclusivos del baile y la música. A menudo a los bailarines lesionados que buscan atención se les dice que el tratamiento consiste en dejar de bailar. A otros que buscan ayuda para controlar su peso se les dice que lo aumenten. Frecuentemente los bailarines no comunican sus lesiones y buscan atención en terapeutas no médicos.

La incidencia comunicada de lesiones relacionadas con el baile osciló entre un 17 y un 95%[137]. La mayoría afectaban al pie, el tobillo y la rodilla. Es difícil generalizar acerca de las lesiones del baile porque la danza y su entrenamiento, ejecución y escenarios son muy variables. La mayor parte de las lesiones son por sobreutilización y es infrecuente que sean catastróficas, independientemente del estilo o el escenario[133]. La distribución de las lesiones está sumamente influenciada por el tipo y el estilo de danza y por la edad y el sexo[134,138]. Para apreciar el tipo de lesiones que pueden sufrir los bailarines, es necesario familiarizarse con los requerimientos técnicos y estéticos del baile, así como con la biomecánica implicada en su ejecución. Por ejemplo, los bailarines de compañías cuyas coreografías hacen hincapié en el virtuosismo, con grandes saltos y equilibrios, tienen más probabilidades de sufrir tendinitis del tendón de Aquiles que otros tipos de bailarines. Los hombres tienen más probabilidad de sufrir lesiones de espalda debido a la necesidad de saltar y levantar, mientras que las mujeres que bailan de puntas son más propensas a los problemas de los dedos, pies y tobillos. Además, en el *ballet* la posición básica llamada *turn-out* requiere la rotación externa máxima de la extremidad inferior, lo cual puede dar lugar a hiperlordosis de la columna lumbar, valgo del talón con pronación del antepié y rotación externa de la rodilla[137,139].

La tendinitis del flexor largo del dedo gordo, frecuentemente conocida como *tendinitis del bailarín,* puede confundirse con una tendinitis del tibial posterior debido a la localización del dolor en el tobillo posteromedial. Otros factores relacionados con el bailarín y con el ambiente que aumentan el riesgo de lesiones relacionadas con la danza son el estado nutricional, un soporte inadecuado del calzado y el suelo y los horarios de ensayos y actuaciones[137,139]. La mayoría de los zapatos de baile no tienen una suela que absorba los impactos, y algunos artistas bailan descalzos[139]. Las puntas de *ballet,* tradicionalmente fabricadas con papel, pegamento y satén, lona o piel, tienden a ablandarse una vez que se amoldan, contribuyendo a las lesiones del tobillo. En la atención a los bailarines también deben considerarse los ensayos intensivos antes y durante los meses de estreno de una temporada y las presiones para volver al trabajo rápidamente tras una lesión[133,139]. Las compañías que van de gira pueden encontrarse con superficies no flexibles, como hormigón, lo que predispone al astillamiento de la espinilla y las fracturas por sobrecarga. Estas pueden relacionarse con la presión para mantener un cierto peso corporal, asociándose a amenorrea, trastornos alimentarios y baja densidad ósea. Los médicos que atienden a los bailarines, en particular a los de *ballet* de cualquier nivel, deben ser conscientes de las presiones estéticas para mantener una delgadez extrema y las posibles consecuencias sobre la salud. Lamentablemente, el mundo de la danza no carece de otros problemas médicos graves, entre ellos la enfermedad mental, la drogodependencia y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana[133].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Buckle PW: Work factors and upper limb disorders, *BMJ* 315:1360, 1997.
2. Hadler NM: Repetitive upper-extremity motions in the workplace are not hazardous, *J Hand Surg [Am]* 22(19), 1997.
3. Yassi A: Work-related musculoskeletal disorders, *Curr Opin Rheumatol* 12:124-130, 2000.
4. Schouten SAG, de Bie RA, Swaen G: An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee, *Curr Opin Rheumatol* 14:89-92, 2002.
5. Mani L, Gerr F: Work-related upper extremity musculoskeletal disorders, *Prim Care* 27:845-864, 2000.
6. Colombini D, Occhipinti E, Delleman N, et al: Exposure assessment of upper limb repetitive movements: a consensus document developed by the technical committee on musculoskeletal disorders of International Ergonomics Association endorsed by International Commission on Occupation Health, *G Ital Med Lav Ergon* 23:129-142, 2000.
7. Hales TR, Bernard BP: Epidemiology of work-related musculoskeletal disorders, *Orthop Clin North Am* 27:679, 1996.
8. Malchaire N, Cook N, Vergracht S: Review of the factors associated with musculoskeletal problems in epidemiologic studies, *Arch Occup Environ Health* 74:79-90, 2001.
9. American Academy of Orthopedic Surgeons: *The burden of musculoskeletal diseases in the United States: prevalence, societal and economic cost,* Rosemont, Ill, *American Academy of Orthopedic Surgeons*130-137, 2008.
10. Harrington JM: Occupational medicine and rheumatic diseases, *Br J Rheumatol* 36:153, 1997.
11. Driscoll T, Jacklyn G, Orchard J, et al: The global burden of occupationally related low back pain: estimates from the global Burden of Disease 2010 study, *Ann Rheum Dis* 73:975-981, 2013.
12. Descatha A, Albo F, Leclerc A, et al: Lateral epicondylitis and physical exposure at work? A review of prospective studies and meta-analysis, *Arthritis Care Res* 68:1681-1687, 2016.
13. Hadler NM: Vibration white finger revisited, *J Occup Environ Med* 41:772, 1998.
14. Viikari-Juntura ERA: The scientific basis for making guidelines and standards to prevent work-related musculoskeletal disorders, *Ergonomics* 40(1097), 1997.
15. Hadler NM: *Occupational musculosketal disorders*, ed 3, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
16. Lister GD: Ergonomic disorders [editorial], *J Hand Surg [Am]* 353(20), 1995.
17. Schrader H, Obelieniene D, Bovim G, et al: Natural evolution of late whiplash syndrome outside the medicolegal context, *Lancet* 347:1207, 1996.
18. Vender MI, Kasdan ML, Truppa KL: Upper extremity disorders: a literature review to determine work-relatedness, *J Hand Surg [Am]* 20:534, 1995.
19. Reilly PA, Travers R, Littlejohn GO: Epidemiology of soft tissue rheumatism: the influence of the law [editorial], *J Rheumatol* 18:1448, 1991.
20. Bell DS: Repetition strain injury": an iatrogenic epidemic of simulated injury, *Med J Aust* 151:280, 1989.
21. Davis TR: Do repetitive tasks give rise to musculoskeletal disorders? *Occup Med* 49:257-258, 1999.
22. Higgs PE, Edwards D, Martin DS, et al: Carpal tunnel surgery outcomes in workers: effect of workers' compensation status, *J Hand Surg [Am]* 20:354, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

23. Kamada M, Kitayuguchi J, Lee IM, et al: Relationship between physical activity and chronic musculoskeletal pain among community-dwelling Japanese adults, *J Epidemiol* 24:474-483, 2014.
24. Lier R, Nilsen TIL, Mork PJ: Parental chronic pain in relation to chronic pain in their adult offspring: family-linkage within the HUNT study, Norway, *BMC Public Health* 14:797, 2014.
25. Macfarlane GJ, Pallewatte N, Paudyal P, et al: Evaluation of work-related psychosocial factors and regional musculoskeletal pain: results from a EULAR task force, *Ann Rheum Dis* 68:885-891, 2009.
26. Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, et al: Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers, *Arthritis Rheum* 50:1655-1664, 2004.
27. Angell M: *Science on trial: the clash of medical evidence and the law in the breast implant case*, New York, 1997, Norton.
28. Panush RS, Lane NE: Exercise and the musculoskeletal system, *Baillieres Clin Rheumatol* 8:79, 1994.
29. Panush RS: Physical activity, fitness and osteoarthritis. In Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors: *Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement*, Champaign, Ill, 1994, Human Kinetics, pp 712-723.
30. Panush RS: Does exercise cause arthritis? Long-term consequences of exercise on the musculoskeletal system, *Rheum Dis Clin North Am* 16:827, 1990.
31. Golightly YM, Marshall SW, Callahan LF, et al: Early-onset arthritis in retired National Football League players, *J Phys Act Health* 6:638, 2009.
32. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthrosis, *Ann Rheum Dis* 16:494, 1957.
33. Lawrence JS: Rheumatism in coal miners. III. Occupational factors, *Br J Ind Med* 12:249, 1955.
34. Kellgren JH, Lawrence JS: Osteoarthritis and disc degeneration in an urban population, *Ann Rheum Dis* 12(5), 1958.
35. Burke MJ, Fear EC, Wright V: Bone and joint changes in pneumatic drillers, *Ann Rheum Dis* 36:276, 1977.
36. Lawrence JS: Rheumatism in cotton operatives, *Br J Ind Med* 18:270, 1961.
37. Tempelaar HHG, Van Breeman J: Rheumatism and occupation, *Acta Rheumatol* 4:36, 1932.
38. Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR: Hand structure and function in an industrial setting: the influence of the three patterns of stereotyped, repetitive usage, *Arthritis Rheum* 21:210, 1978.
39. Anderson J, Felson DR: Factors associated with knee osteoarthritis (OA) in the HANES I survey: evidence for an association with overweight, race and physical demands of work, *Am J Epidemiol* 128:179, 1988.
40. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 40:728, 1997.
41. Felson DT, Zhang Y: An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention, *Arthritis Rheum* 41:1343, 1998.
42. Allen KD, Chen JC, Callahan LF, et al: Associations of occupational tasks with knee and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project, *J Rheumatol* 37:842-850, 2010.
43. Vrezas I, Elsner G, Bolm-Audorff U, et al: Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload, *Int Arch Occup Environ Health* 83:291-300, 2010.
44. Niu J, Zhang YQ, Torner J, et al: Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 61:329-335, 2009.
45. McWilliams DF, Leeb SG, Doherty M, et al: Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 19:829-839, 2011.
46. Exxat AM, Cibere J, Koehoorn M, et al: Association between cumulative joint loading from occupational activities and knee osteoarthritis, *Arthritis Care Res* 65:1634-1642, 2013.
47. Virayavanich W, Alizai H, Baum T, et al: Association of frequent knee bending activity with focal knee lesions detected with 3T magnetic resonance imaging: data from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 65:1441-1448, 2013.
48. Dore DA, Winzenberg TM, Ding C, et al: The association between objectively measured physical activity and knee structural change using MRI, *Ann Rheum Dis* 72:1170-1175, 2013.
49. Lin W, Alizai H, Joseph GB, et al: Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1558-1566, 2013.
50. Mosher TJ, Liu Y, Torok CM, et al: Functional cartilage MRI T2 mapping: evaluating the effect of age and training on knee cartilage response to running, *Osteoarthritis Cartilage* 18:358-364, 2009.
51. Driban JB, Eaton CB, Lo GH, et al: Knee injuries are associated with accelerated knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 66:1673-1679, 2014.
52. Molleson T: The eloquent bones of Abu Hureyra, *Sci Am* 271:70-75, 1994.
53. Felson DT: Developments in the clinical understanding of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:203, 2009.
54. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, et al: Is physical activity a risk factor for primary knee or hip replacement due to osteoarthritis? A prospective cohort study, *J Rheumatol* 38:350-357, 2011.
55. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, et al: Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study, *Ann Rheum Dis* 68:490-496, 2009.
56. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al: Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults of different weights: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 57(6–12), 2007.
57. Abbasi J: Can exercise prevent knee osteoarthritis, *JAMA* 318(22): 2169-2171, 2017.
58. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al: Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century, *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(35):9332-9336, 2017.
59. Qin J, Barbour KE, Nevitt MC, et al: Objectively measured physical activity and risk of knee osteoarthritis, *Med Sci Sports Exerc* 50, 2018, 377-283.
60. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, et al: Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures, *Arthritis Rheum* 56:3189-3201, 2007.
61. Mora GF: Systemic sclerosis: environmental factors, *J Rheumatol* 36:2383-2396, 2009.
62. Nietert PJ, Silver RM: Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors, *Curr Opin Rheumatol* 12:520-526, 2000.
63. Dospinescu P, Jones GT, Basu N: Environmental risk factors in systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 25:179-183, 2013.
64. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, et al: Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States, *Arthritis Rheum* 46:1840-1850, 2002.
65. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, et al: Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents, *Rheumatology (Oxford)* 49:2172-2180, 2010.
66. Roberts AL, Malspeis S, Bubzansky LD, et al: Association of trauma and posttraumatic stress disorder with incident systemic lupus erythematosus in a longitudinal cohort of women, *Arthritis Rheum* 69(11):2162-2169, 2017.
67. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, et al: Cigarette smoking and the risk of systemic lupus eryuthematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts, *Ann Rheum Dis* 77:196-202, 2018.
68. Orione MAM, Silva CA, Sallum AME, et al: Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy, *Arthritis Care Res* 66:1571-1575, 2014.
69. Gulati G, Brunner HI: Environmental triggers in systemic lupus erythematosus, *Seminars Arthritis Rheum* 47:710-717, 2018.

70. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, et al: Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 31:1928-1933, 2004.
71. Panush RS, Levine ML, Reichlin M: Do I need an ANA? Some thoughts about man's best friend and the transmissibility of lupus, *J Rheumatol* 27:287-291, 2000.
72. Albert D, Clarkin C, Komoroski J, et al: Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis, *Arthritis Rheum* 51:656-664, 2004.
73. Stamp L, Chapman PT, Francis J, et al: Association between environmental exposures and granulomatosis with polyangiitis in Canterbury, New Zealand, *Arthritis Res Ther* 17:333-340, 2015.
74. Lane SE, Watts RA, Bentham G, et al: Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case control study, *Arthritis Rheum* 48:814-823, 2003.
75. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Zock JP, et al: Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome, *Clin Rheumatol* 33:221-225, 2014.
76. Eder L, Law T, Chandran V, et al: Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis, *Arthritis Care Res* 63:1091-1097, 2011.
77. Thorarensen SM, Lu N, Agdie A, et al: Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis, *Ann Rheum Dis* 76(3):521-525, 2016.
78. Zeboulon-Ktorza N, Boelle PY, Nahal RS, et al: Influence of environmental factors on disease activity in spondyloarthritis: a prospective cohort study, *J Rheumatol* 40:469-475, 2013.
79. Shadick NA, Kim R, Weiss S, et al: Effect of low level lead exposure on hyperuicemia and gout among middle-aged and elderly men, *J Rheumatol* 27:1708-1712, 2000.
80. Franca CMP, Sallum AME, Braga ALF, et al: Risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis: exposure to cigarette smoke and air pollution from pregnancy to disease diagnosis, *J Rheumatol* 45(2):248-256, 2018.
81. Orione MAM, Silva CA, Sallum AME, et al: Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy, *Arthritis Care Res* 66:1571-1575, 2014.
82. Sverdrup B, Kallberg H, Bengtsson C, et al: Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study, *Arthritis Res Ther* 7:R1296-R1303, 2005.
83. Li X, Sundquist J, Sundquist K: Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden, *J Rheumatol* 35:986-991, 2008.
84. Karlson EW, Deane K: Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin N Am* 38:405-426, 2012.
85. Ilar A, Alfredsson L, Wieberyt P, et al: Occupation and risk of developing rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study, *Arthritis Care Res* 70:499-509, 2018.
86. Buckwalter JA, Martin JA: Sports and osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 16:634-639, 2004.
87. Videman T: The effect of running on the osteoarthritic joint: an experimental matched-pair study with rabbits, *Rheumatol Rehabil* 21(1):1-8, 1982.
88. Lane NE, Bloch DA, Jones HH, et al: Long-distance running, bone density and osteoarthritis, *JAMA* 255:1147-1151, 1986.
89. Lane NE, Oehlert JW, Bloch DA, et al: The relationship of running to osteoarthritis of the knee and hip and bone mineral density of the spine: 9 year longitudinal study, *J Rheumatol* 25:334-341, 1998.
90. Reineck JR, Krishnan SG, Burkhead WZ: Early glenohumeral arthritis in the competing athlete, *Clin Sports Med* 27:803-819, 2008.
91. Maffulli N, Longo UG, Gougoulias N, et al: Long-term health outcomes of youth sports injuries, *Br J Sports Med* 44:21-25, 2010.
92. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, et al: Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters, *Arthritis Rheum* 38:539-546, 1995.
93. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, et al: High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury, *Arthritis Rheum* 50:3145-3152, 2004.
94. Elleuch MH, Guermazi M, Mezghanni M, et al: Knee osteoarthritis in 50 former top-level soccer players: a comparative study, *Ann Readapt Med Phys* 51:174-178, 2008.
95. Kuijt MT, Inklaar H, Gouttebarge V, et al: Knee and ankle osteoarthritis in former elite soccer players: a systematic review of the recent literature, *J Sci Med Sport* 15:480-487, 2012.
96. Tveit M, Rosengren BE, Nilsson JA, et al: Former male elite athletes have a higher prevalence of osteoarthritis and arthoplasty in the hip and knee than expected, *Am J Sports Med* 40:527-533, 2012.
97. Panush RS, Schmidt C, Caldwell J, et al: Is running associated with degenerative joint disease? *JAMA* 255:1152-1154, 1986.
98. Chakravarty F, Hubert HB, Lingala V, et al: Long distance running and knee osteoarthritis. A prospective study, *Am J Prev Med* 35:133-138, 2008.
99. Wang WE, Ramey DR, Schettler JD, et al: Postponed development of disability in elderly runners: a 13-year longitudinal study, *Arch Intern Med* 162:2285-2294, 2002.
100. Fries JF, Singh G, Morfeld D, et al: Running and the development of disability with age, *Ann Intern Med* 121:502-509, 1994.
101. Sohn RS, Micheli LJ: The effect of running on the pathogenesis of osteoarthritis of the hips and knees, *Clin Orthop Relat Res* 198:106-109, 1985.
102. Konradsen L, Hansen EM, Søndergaard L: Long distance running and osteoarthrosis, *Am J Sports Med* 18:379-381, 1990.
103. Kujala UM, Kapriio J, Samo S: Osteoarthritis of weight-bearing joints in former elite male athletes, *BMJ* 308:231-234, 1994.
104. Williams PT: Effects of running and walking on osteoarthritis and hip replacement risk, *Med Sci Sports Exerc* 45:1292-1297, 2013.
105. Cheng Y, Macera CA, Davis DR, et al: Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol* 53:315-322, 2000.
106. Marti B, Knobloch M, Tschopp A, et al: Is excessive running predictive of degenerative hip disease? Controlled study of former elite athletes, *BMJ* 299:91-93, 1989.
107. Marti B, Biedert R, Howald H: Risk of arthrosis of the upper ankle joint in long distance runners: controlled follow-up of former elite athletes, *Sportverletz Sportschaden* 4:175-179, 1990.
108. Vingard E, Sandmark H, Alfredsson L: Musculoskeletal disorders in former athletes. A cohort study in 114 track and field champions, *Acta Orthop Scand* 66:289-291, 1995.
109. Specter TD, Harris PA, Hart DJ, et al: Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports, *Arthritis Rheum* 39:988-995, 1996.
110. Thelin N, Holmberg S, Thelin A: Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis, *Scand J Med Sci Sports* 16:329-333, 2006.
111. Miller RJ, Edwards WB, Brandon SCE, et al: Why don't most runners get knee osteoarthritis. A case for per-unit-distance loads, *Med Sci Sports Exerc* 46:572-579, 2014.
112. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, et al: Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis. A systematic review, *J Orthop Sports Phys Ther* 43:515-533, 2013.
113. Hubbard-Turner T, Guderian S, Turner MJ: Lifelong physical activity and knee osteoarthritis development in mice, *Int J Rheum Dis* 18:33-39, 2015.
114. Beckett J, Schultz M, Tolbert D, et al: Excessive running induces cartilage degeneration in knee joints and alters gait of rats, *J Orthop Res* 30:1604-1610, 2012.
115. Siebelt M, Groen HC, Koelwijn SJ, et al: Increased physical activity severely induces osteoarthritic changes in knee joints with papain induced sulfate-glycosaminoglycan depleted cartilage, *Arthritis Res Ther* 16:R32, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

116. Shimonumura S, Inoue H, Nakagawa S, et al: Treadmill running ameliorates destruction of articular cartilage and subchondral bone, not only synovitis, in a rheumatoid arthritis rat model, *Int J Mol Sci* 19(6), 2018, pii: E1653.
117. Panush RS, Hanson CS, Caldwell JR, et al: Is running associated with osteoarthritis? An eight-year follow-up study, *J Clin Rheum* 1(35), 1995.
118. Hansen P, English M, Willick SE: Does running cause osteoarthritis in the hip or knee? *PM&R* 4:S117-S121, 2012.
119. Lo GH, Dribabn JB, Kriska AM, et al: Is there an association between a history of running and symptomatic knee osteoarthritis? A cross-sectional study from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 69:183-191, 2017.
120. Roberts WO: Running causes knee osteoarthritis: myth or misunderstanding, *Br J Sports Med* 52:900142, 2018.

Bibliografía

1. Buckle PW: Work factors and upper limb disorders, *BMJ* 315:1360, 1997.
2. Hadler NM: Repetitive upper-extremity motions in the workplace are not hazardous, *J Hand Surg [Am]* 22(19), 1997.
3. Yassi A: Work-related musculoskeletal disorders, *Curr Opin Rheumatol* 12:124-130, 2000.
4. Schouten SAG, de Bie RA, Swaen G: An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee, *Curr Opin Rheumatol* 14:89-92, 2002.
5. Mani L, Gerr F: Work-related upper extremity musculoskeletal disorders, *Prim Care* 27:845-864, 2000.
6. Colombini D, Occhipinti E, Delleman N, et al: Exposure assessment of upper limb repetitive movements: a consensus document developed by the technical committee on musculoskeletal disorders of International Ergonomics Association endorsed by International Commission on Occupation Health, *G Ital Med Lav Ergon* 23:129-142, 2000.
7. Hales TR, Bernard BP: Epidemiology of work-related musculoskeletal disorders, *Orthop Clin North Am* 27:679, 1996.
8. Malchaire N, Cook N, Vergracht S: Review of the factors associated with musculoskeletal problems in epidemiologic studies, *Arch Occup Environ Health* 74:79-90, 2001.
9. *American Academy of Orthopedic Surgeons: The burden of musculoskeletal diseases in the United States: prevalence, societal and economic cost*, Rosemont, Ill, American Academy of Orthopedic Surgeons130-137, 2008.
10. Harrington JM: Occupational medicine and rheumatic diseases, *Br J Rheumatol* 36:153, 1997.
11. Driscoll T, Jacklyn G, Orchard J, et al: The global burden of occupationally related low back pain: estimates from the global Burden of Disease 2010 study, *Ann Rheum Dis* 73:975-981, 2013.
12. Descatha A, Albo F, Leclerc A, et al: Lateral epicondylitis and physical exposure at work? A review of prospective studies and meta-analysis, *Arthritis Care Res* 68:1681-1687, 2016.
13. Hadler NM: Vibration white finger revisited, *J Occup Environ Med* 41:772, 1998.
14. Viikari-Juntura ERA: The scientific basis for making guidelines and standards to prevent work-related musculoskeletal disorders, *Ergonomics* 40(1097), 1997.
15. Hadler NM: *Occupational musculosketal disorders*, ed 3, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
16. Lister GD: Ergonomic disorders [editorial], *J Hand Surg [Am]* 353(20), 1995.
17. Schrader H, Obelieniene D, Bovim G, et al: Natural evolution of late whiplash syndrome outside the medicolegal context, *Lancet* 347:1207, 1996.
18. Vender MI, Kasdan ML, Truppa KL: Upper extremity disorders: a literature review to determine work-relatedness, *J Hand Surg [Am]* 20:534, 1995.
19. Reilly PA, Travers R, Littlejohn GO: Epidemiology of soft tissue rheumatism: the influence of the law [editorial], *J Rheumatol* 18:1448, 1991.
20. Bell DS: Repetition strain injury": an iatrogenic epidemic of simulated injury, *Med J Aust* 151:280, 1989.
21. Davis TR: Do repetitive tasks give rise to musculoskeletal disorders? *Occup Med* 49:257-258, 1999.
22. Higgs PE, Edwards D, Martin DS, et al: Carpal tunnel surgery outcomes in workers: effect of workers' compensation status, *J Hand Surg [Am]* 20:354, 1995.
23. Kamada M, Kitayuguchi J, Lee IM, et al: Relationship between physical activity and chronic musculoskeletal pain among community-dwelling Japanese adults, *J Epidemiol* 24:474-483, 2014.
24. Lier R, Nilsen TIL, Mork PJ: Parental chronic pain in relation to chronic pain in their adult offspring: family-linkage within the HUNT study, Norway, *BMC Public Health* 14:797, 2014.
25. Macfarlane GJ, Pallewatte N, Paudyal P, et al: Evaluation of work-related psychosocial factors and regional musculoskeletal pain: results from a EULAR task force, *Ann Rheum Dis* 68:885-891, 2009.
26. Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, et al: Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers, *Arthritis Rheum* 50:1655-1664, 2004.
27. Angell M: *Science on trial: the clash of medical evidence and the law in the breast implant case*, New York, 1997, Norton.
28. Panush RS, Lane NE: Exercise and the musculoskeletal system, *Baillieres Clin Rheumatol* 8:79, 1994.
29. Panush RS: Physical activity, fitness, and osteoarthritis. In Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors: *Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement*, Champaign. Ill, 1994, Human Kinetics, pp 712-723.
30. Panush RS: Does exercise cause arthritis? Long-term consequences of exercise on the musculoskeletal system, *Rheum Dis Clin North Am* 16:827, 1990.
31. Golightly YM, Marshall SW, Callahan LF, et al: Early-onset arthritis in retired National Football League players, *J Phys Act Health* 6:638, 2009.
32. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthrosis, *Ann Rheum Dis* 16:494, 1957.
33. Lawrence JS: Rheumatism in coal miners. III. Occupational factors, *Br J Ind Med* 12:249, 1955.
34. Kellgren JH, Lawrence JS: Osteoarthritis and disc degeneration in an urban population, *Ann Rheum Dis* 12(5), 1958.
35. Burke MJ, Fear EC, Wright V: Bone and joint changes in pneumatic drillers, *Ann Rheum Dis* 36:276, 1977.
36. Lawrence JS: Rheumatism in cotton operatives, *Br J Ind Med* 18:270, 1961.
37. Tempelaar HHG, Van Breeman J: Rheumatism and occupation, *Acta Rheumatol* 4:36, 1932.
38. Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR: Hand structure and function in an industrial setting: the influence of the three patterns of stereotyped, repetitive usage, *Arthritis Rheum* 21:210, 1978.
39. Anderson J, Felson DR: Factors associated with knee osteoarthritis (OA) in the HANES I survey: evidence for an association with overweight, race and physical demands of work, *Am J Epidemiol* 128:179, 1988.
40. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 40:728, 1997.
41. Felson DT, Zhang Y: An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention, *Arthritis Rheum* 41:1343, 1998.
42. Allen KD, Chen JC, Callahan LF, et al: Associations of occupational tasks with knee and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project, *J Rheumatol* 37:842-850, 2010.
43. Vrezas I, Elsner G, Bolm-Audorff U, et al: Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload, *Int Arch Occup Environ Health* 83:291-300, 2010.
44. Niu J, Zhang YQ, Torner J, et al: Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 61:329-335, 2009.
45. McWilliams DF, Leeb SG, Doherty M, et al: Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 19:829-839, 2011.
46. Exxat AM, Cibere J, Koehoorn M, et al: Association between cumulative joint loading from occupational activities and knee osteoarthritis, *Arthritis Care Res* 65:1634-1642, 2013.
47. Virayavanich W, Alizai H, Baum T, et al: Association of frequent knee bending activity with focal knee lesions detected with 3T magnetic resonance imaging: data from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 65:1441-1448, 2013.
48. Dore DA, Winzenberg TM, Ding C, et al: The association between objectively measured physical activity and knee structural change using MRI, *Ann Rheum Dis* 72:1170-1175, 2013.
49. Lin W, Alizai H, Joseph GB, et al: Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1558-1566, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Mosher TJ, Liu Y, Torok CM, et al: Functional cartilage MRI T2 mapping: evaluating the effect of age and training on knee cartilage response to running, *Osteoarthritis Cartilage* 18:358-364, 2009.
51. Driban JB, Eaton CB, Lo GH, et al: Knee injuries are associated with accelerated knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 66:1673-1679, 2014.
52. Molleson T: The eloquent bones of Abu Hureyra, *Sci Am* 271:70-75, 1994.
53. Felson DT: Developments in the clinical understanding of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:203, 2009.
54. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, et al: Is physical activity a risk factor for primary knee or hip replacement due to osteoarthritis? A prospective cohort study, *J Rheumatol* 38:350-357, 2011.
55. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, et al: Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study, *Ann Rheum Dis* 68:490-496, 2009.
56. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al: Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults of different weights: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 57:6-12, 2007.
57. Abbasi J: Can exercise prevent knee osteoarthritis, *JAMA* 318(22):2169-2171, 2017.
58. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al: Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century, *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(35):9332-9336, 2017.
59. Qin J, Barbour KE, Nevitt MC, et al: Objectively measured physical activity and risk of knee osteoarthritis, *Med Sci Sports Exerc* 50, 2018, 377-283.
60. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, et al: Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures, *Arthritis Rheum* 56:3189-3201, 2007.
61. Mora GF: Systemic sclerosis: environmental factors, *J Rheumatol* 36:2383-2396, 2009.
62. Nietert PJ, Silver RM: Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors, *Curr Opin Rheumatol* 12:520-526, 2000.
63. Dospinescu P, Jones GT, Basu N: Environmental risk factors in systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 25:179-183, 2013.
64. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, et al: Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States, *Arthritis Rheum* 46:1840-1850, 2002.
65. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, et al: Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents, *Rheumatology (Oxford)* 49:2172-2180, 2010.
66. Roberts AL, Malspeis S, Bubzansky LD, et al: Association of trauma and posttraumatic stress disorder with incident systemic lupus erythematosus in a longitudinal cohort of women, *Arthritis Rheum* 69(11):2162-2169, 2017.
67. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, et al: Cigarette smoking and the risk of systemic lupus eryuthematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts, *Ann Rheum Dis* 77:196-202, 2018.
68. Orione MAM, Silva CA, Sallum AME, et al: Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy, *Arthritis Care Res* 66:1571-1575, 2014.
69. Gulati G, Brunner HI: Environmental triggers in systemic lupus erythematosus, *Seminars Arthritis Rheum* 47:710-717, 2018.
70. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, et al: Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 31:1928-1933, 2004.
71. Panush RS, Levine ML, Reichlin M: Do I need an ANA? Some thoughts about man's best friend and the transmissibility of lupus, *J Rheumatol* 27:287-291, 2000.
72. Albert D, Clarkin C, Komoroski J, et al: Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis, *Arthritis Rheum* 51:656-664, 2004.
73. Stamp L, Chapman PT, Francis J, et al: Association between environmental exposures and granulomatosis with polyangiitis in Canterbury, New Zealand, *Arthritis Res Ther* 17:333-340, 2015.
74. Lane SE, Watts RA, Bentham G, et al: Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case control study, *Arthritis Rheum* 48:814-823, 2003.
75. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Zock JP, et al: Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome, *Clin Rheumatol* 33:221-225, 2014.
76. Eder L, Law T, Chandran V, et al: Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis, *Arthritis Care Res* 63:1091-1097, 2011.
77. Thorarensen SM, Lu N, Agdie A, et al: Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis, *Ann Rheum Dis* 76(3):521-525, 2016.
78. Zeboulon-Ktorza N, Boelle PY, Nahal RS, et al: Influence of environmental factors on disease activity in spondyloarthritis: a prospective cohort study, *J Rheumatol* 40:469-475, 2013.
79. Shadick NA, Kim R, Weiss S, et al: Effect of low level lead exposure on hyperuicemia and gout among middle-aged and elderly men, *J Rheumatol* 27:1708-1712, 2000.
80. Franca CMP, Sallum AME, Braga ALF, et al: Risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis: exposure to cigarette smoke and air pollution from pregnancy to disease diagnosis, *J Rheumatol* 45(2):248-256, 2018.
81. Orione MAM, Silva CA, Sallum AME, et al: Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy, *Arthritis Care Res* 66:1571-1575, 2014.
82. Sverdrup B, Kallberg H, Bengtsson C, et al: Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study, *Arthritis Res Ther* 7:R1296-R1303, 2005.
83. Li X, Sundquist J, Sundquist K: Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden, *J Rheumatol* 35:986-991, 2008.
84. Karlson EW, Deane K: Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin N Am* 38:405-426, 2012.
85. Ilar A, Alfredsson L, Wieberyt P, et al: Occupation and risk of developing rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study, *Arthritis Care Res* 70:499-509, 2018.
86. Buckwalter JA, Martin JA: Sports and osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 16:634-639, 2004.
87. Videman T: The effect of running on the osteoarthritic joint: an experimental matched-pair study with rabbits, *Rheumatol Rehabil* 21(1):1-8, 1982.
88. Lane NE, Bloch DA, Jones HH, et al: Long-distance running, bone density and osteoarthritis, *JAMA* 255:1147-1151, 1986.
89. Lane NE, Oehlert JW, Bloch DA, et al: The relationship of running to osteoarthritis of the knee and hip and bone mineral density of the spine: 9 year longitudinal study, *J Rheumatol* 25:334-341, 1998.
90. Reineck JR, Krishnan SG, Burkhead WZ: Early glenohumeral arthritis in the competing athlete, *Clin Sports Med* 27:803-819, 2008.
91. Maffulli N, Longo UG, Gougoulias N, et al: Long-term health outcomes of youth sports injuries, *Br J Sports Med* 44:21-25, 2010.
92. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, et al: Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters, *Arthritis Rheum* 38:539-546, 1995.
93. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, et al: High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury, *Arthritis Rheum* 50:3145-3152, 2004.
94. Elleuch MH, Guermazi M, Mezghanni M, et al: Knee osteoarthritis in 50 former top-level soccer players: a comparative study, *Ann Readapt Med Phys* 51:174-178, 2008.
95. Kuijt MT, Inklaar H, Gouttebarge V, et al: Knee and ankle osteoarthritis in former elite soccer players: a systematic review of the recent literature, *J Sci Med Sport* 15:480-487, 2012.
96. Tveit M, Rosengren BE, Nilsson JA, et al: Former male elite athletes have a higher prevalence of osteoarthritis and arthoplasty in the hip and knee than expected, *Am J Sports Med* 40:527-533, 2012.

97. Panush RS, Schmidt C, Caldwell J, et al: Is running associated with degenerative joint disease? *JAMA* 255:1152-1154, 1986.
98. Chakravarty F, Hubert HB, Lingala V, et al: Long distance running and knee osteoarthritis. A prospective study, *Am J Prev Med* 35:133-138, 2008.
99. Wang WE, Ramey DR, Schettler JD, et al: Postponed development of disability in elderly runners: a 13-year longitudinal study, *Arch Intern Med* 162:2285-2294, 2002.
100. Fries JF, Singh G, Morfeld D, et al: Running and the development of disability with age, *Ann Intern Med* 121:502-509, 1994.
101. Sohn RS, Micheli LJ: The effect of running on the pathogenesis of osteoarthritis of the hips and knees, *Clin Orthop Relat Res* 198:106-109, 1985.
102. Konradsen L, Hansen EM, Søndergaard L: Long distance running and osteoarthrosis, *Am J Sports Med* 18:379-381, 1990.
103. Kujala UM, Kapriio J, Samo S: Osteoarthritis of weight-bearing joints in former elite male athletes, *BMJ* 308:231-234, 1994.
104. Williams PT: Effects of running and walking on osteoarthritis and hip replacement risk, *Med Sci Sports Exerc* 45:1292-1297, 2013.
105. Cheng Y, Macera CA, Davis DR, et al: Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol* 53:315-322, 2000.
106. Marti B, Knobloch M, Tschopp A, et al: Is excessive running predictive of degenerative hip disease? Controlled study of former elite athletes, *BMJ* 299:91-93, 1989.
107. Marti B, Biedert R, Howald H: Risk of arthrosis of the upper ankle joint in long distance runners: controlled follow-up of former elite athletes, *Sportverletz Sportschaden* 4:175-179, 1990.
108. Vingard E, Sandmark H, Alfredsson L: Musculoskeletal disorders in former athletes. A cohort study in 114 track and field champions, *Acta Orthop Scand* 66:289-291, 1995.
109. Specter TD, Harris PA, Hart DJ, et al: Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports, *Arthritis Rheum* 39:988-995, 1996.
110. Thelin N, Holmberg S, Thelin A: Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis, *Scand J Med Sci Sports* 16:329-333, 2006.
111. Miller RJ, Edwards WB, Brandon SCE, et al: Why don't most runners get knee osteoarthritis. A case for per-unit-distance loads, *Med Sci Sports Exerc* 46:572-579, 2014.
112. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, et al: Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis. A systematic review, *J Orthop Sports Phys Ther* 43:515-533, 2013.
113. Hubbard-Turner T, Guderian S, Turner MJ: Lifelong physical activity and knee osteoarthritis development in mice, *Int J Rheum Dis* 18:33-39, 2015.
114. Beckett J, Schultz M, Tolbert D, et al: Excessive running induces cartilage degeneration in knee joints and alters gait of rats, *J Orthop Res* 30:1604-1610, 2012.
115. Siebelt M, Groen HC, Koelwijn SJ, et al: Increased physical activity severely induces osteoarthritic changes in knee joints with papain induced sulfate-glycosaminoglycan depleted cartilage, *Arthritis Res Ther* 16:R32, 2014.
116. Shimonumura S, Inoue H, Nakagawa S, et al: Treadmill running ameliorates destruction of articular cartilage and subchondral bone, not only synovitis, in a rheumatoid arthritis rat model, *Int J Mol Sci* 19(6), 2018, pii: E1653.
117. Panush RS, Hanson CS, Caldwell JR, et al: Is running associated with osteoarthritis? An eight-year follow-up study, *J Clin Rheum* 1(35), 1995.
118. Hansen P, English M, Willick SE: Does running cause osteoarthritis in the hip or knee? *PM&R* 4:S117-S121, 2012.
119. Lo GH, Dribabn JB, Kriska AM, et al: Is there an association between a history of running and symptomatic knee osteoarthritis? A cross-sectional study from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 69:183-191, 2017.
120. Roberts WO: Running causes knee osteoarthritis: myth or misunderstanding, *Br J Sports Med* 52:142, 2018.
121. Alentorn-Gell E, Samuelsson K, Musahi V, et al: The association of recreational and competitive running with hip and knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *J Orthop Sports Phys Ther* 47(6):373-390, 2017.
122. Brandfonbrener AG: Musculoskeletal problems of instrumental musicians, *Hand Clin* 19:231-239, 2003.
123. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, et al: Physical activity and autoimmune diseases: get moving and manage the disease, *Autoimmun Rev* 17(1):53-72, 2018.
124. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, et al: 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis, 2018 Jul 11. pii: annrheumdis-2018-213585. [Epub ahead of print].
125. Finckh A, Turesson C: The impact of obesity on the development and progression of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(11):1911-1913, 2014.
126. Patterson SL, Schmajuk G, Jafri K, et al: Obesity independently associates with worse patient-reported outcomes in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res*, 2018 [Epub ahead of print].
127. Shafer-Crane GA: Repetitive stress and strain injuries: preventive exercises for the musician, *Phys Med Rehabil Clin North Am* 17:827-842, 2006.
128. Tubiana R: Musician's focal dystonia, *Hand Clin* 19:303-308, 2003.
129. Lederman RJ: Focal peripheral neuropathies in instrumental musicians, *Phys Med Rehabil Clin North Am* 17:761-779, 2006.
130. Rasker JJ, Bird HA: Introductory editorial: a themed issue on performing arts medicine, *Clin Rheum* 32:419-535, 2013.
131. Storm SA: Assessing the instrumentalist interface: modifications, ergonomics and maintenance of play, *Phys Med Rehabil Clin North Am* 17:893-903, 2006.
132. Hansen PA, Reed K: Common musculoskeletal problems in the performing artist, *Phys Med Rehabil Clin North Am* 17:789-801, 2006.
133. Baum J, Calabrese LH, Greer JM, et al: Performing arts rheumatology, *Bull Rheum Dis* 44:5-8, 1995.
134. Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS, et al: Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians, *N Engl J Med* 329:1079-1082, 1993.
135. Greer JM, Panush RS: Musculoskeletal problems of performing artists, *Baillieres Clin Rheumatol* 8:103-135, 1994.
136. Hoppman RA: Instrumental musicians' hazards, *Occup Med* 16:619-631, 2001.
137. Motta-Valencia K: Dance-related injury, *Phys Med Rehabil Clin North Am* 17:697-723, 2006.
138. Zaza C: Playing-related musculoskeletal disorders in musicians: a systematic review of incidence and prevalence, *CMAJ* 158(1019), 1998.
139. Kadel NJ: Foot and ankle injuries in dance, *Phys Med Rehabil Clin North Am* 17:813-826, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

39

Riesgo cardiovascular en la enfermedad reumática inflamatoria

CYNTHIA S. CROWSON, SHERINE E. GABRIEL Y ANNE GRETE SEMB

PUNTOS CLAVE

- Se han comunicado unas mayores tasas de enfermedad cardiovascular (ECV) entre pacientes con distintas enfermedades reumáticas inflamatorias.
- La mortalidad y la morbilidad por ECV –en particular por cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca– son significativamente mayores en personas con artritis reumatoide (AR) y/o lupus eritematoso sistémico (LES), y también con otros trastornos autoinmunitarios, cuando se comparan con las de personas de la misma edad de la población general que no presentan estas enfermedades.
- Aunque la prevalencia de algunos factores de riesgo tradicionales de ECV está aumentada en las personas con enfermedades reumáticas inflamatorias, esta elevación por sí sola es insuficiente para explicar el riesgo incrementado de ECV.
- La inflamación sistémica y la disfunción inmunitaria que caracterizan las enfermedades reumáticas parecen ser un factor fundamental del mayor riesgo de ECV en estos pacientes.
- La relación entre fármacos antirreumáticos y riesgo de ECV es difícil de desentrañar debido a la confusión por indicación/contraindicación.

Introducción

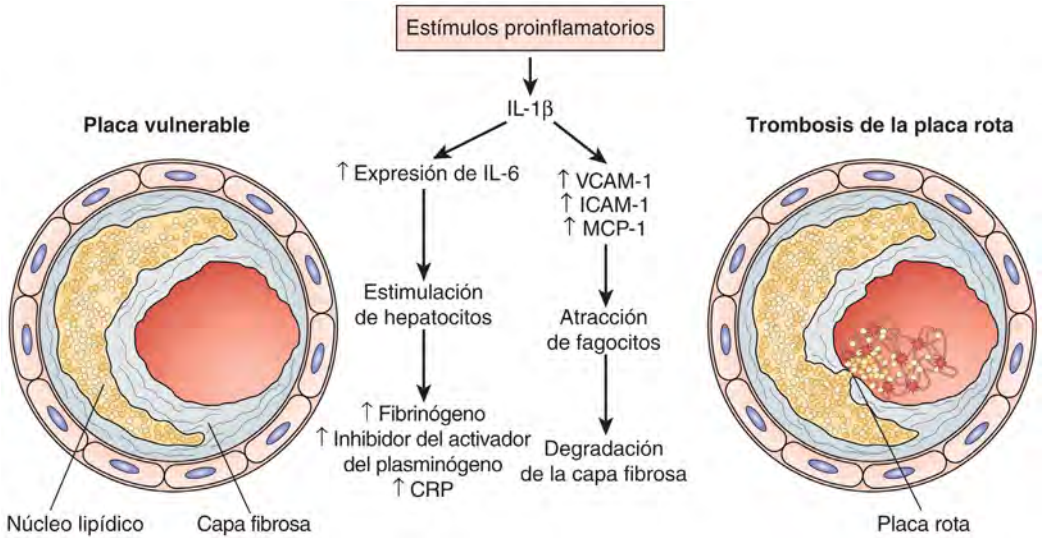
Durante cerca de medio siglo se ha informado de una frecuencia excesiva de enfermedad cardiovascular (ECV) en las personas con enfermedades reumáticas inflamatorias[1-3]. Más recientemente, el descubrimiento de los mecanismos inflamatorios e inmunitarios que constituyen la base de la aterosclerosis ha suscitado un interés renovado en la asociación entre el riesgo de ECV y las enfermedades reumáticas. En este capítulo revisamos los mecanismos biológicos subyacentes a la comorbilidad por ECV en las enfermedades reumáticas y comentamos los riesgos que las acompañan, especialmente de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). También explicamos la contribución de los factores de riesgo de ECV (FRECV) tradicionales y no tradicionales al riesgo incrementado de ECV que se ha observado.

Mecanismos biológicos: relación entre inflamación y enfermedad cardiovascular

Durante las dos últimas décadas se han acumulado datos que respaldan la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis. Se han implicado numerosas citocinas, como las interleucinas (IL) 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral (TFN). Por ejemplo, la citocina proinflamatoria IL-1β desempeña numerosos papeles en la formación de placas de aterosclerosis, como la inducción de actividad procoagulante, la promoción de la adhesión de los monocitos y leucocitos a las células endoteliales vasculares y la proliferación de las células de músculo liso vascular[4-6]. La activación de la IL-1β estimula las etapas posteriores de la vía de señalización del receptor de IL-6, que también se ha señalado como posible vía causal de la aterotrombosis (fig. 39.1)[7,8]. El Canakinumab ANnti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) es un estudio reciente que aportó pruebas clínicas de la intervención de la inflamación en la patogenia de la aterotrombosis[9]. En CANTOS 10.061 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM) y un nivel de proteína C reactiva (CRP) de alta sensibilidad (hsCRP) de 2 mg/l o más fueron asignados aleatoriamente para recibir una de tres dosis posibles de canakinumab (un inhibidor de la IL-1) o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 3,7 años, los resultados mostraron que el tratamiento antiinflamatorio dirigido a la IL-1β mediante canakinumab redujo significativamente la hsCRP y que la dosis de 150 mg se asociaba a una incidencia significativamente menor de episodios cardiovasculares (CV) recurrentes en comparación con el placebo. Así pues, a pesar de la falta de uniformidad de la respuesta a la dosis, los resultados de CANTOS respaldan el papel causal de la inflamación en la aterotrombosis.

Las enfermedades reumáticas se han contemplado desde hace mucho tiempo como un «experimento natural» de la interacción entre la inflamación crónica y la ECV. Por tanto, el estudio de la ECV en reumatología podría aclarar los mecanismos fundamentales por los cuales la inflamación acelera el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía. La AR es la más frecuente y mejor estudiada de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. El respaldo inmunitario de la ECV y de la AR comparte muchas similitudes. Los reactantes de fase aguda circulantes, como la CRP, están elevados en personas con AR y son marcadores de riesgo para cardiopatía en la población general. Las evidencias que están emergiendo indican que los linfocitos T desempeñan una función patógena crucial tanto en la AR como en la ECV[10,11]. El principal gen de riesgo para la AR, *HLA-DRB1,* predispone al paciente a la enfermedad al inducir la selección y la supervivencia de los linfocitos T $CD4^+$ autorreactivos. Los alelos HLA-DRB1 también se asocian a un mayor riesgo de IM y diversas formas de cardiopatía no asociadas a AR. Los linfocitos T aislados de las articulaciones de pacientes con AR presentan un aumento de la producción de interferón (IFN) γ y de IL-17, que probablemente median la inflamación crónica[12,13]. La

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 39.1** Papel de la inflamación en la rotura de las placas: en la aterosclerosis, las células inflamatorias y la acumulación de lípidos pueden dar lugar a la formación de un núcleo rico en lípidos en el interior de la capa íntima de las arterias. A medida que este núcleo lipídico se expande, la íntima se adelgaza, creando una capa fibrosa vulnerable entre el núcleo y la luz de la arteria. Los estímulos proinflamatorios inician una cascada de acontecimientos que activan la interleucina (IL) 1β, que estimula las moléculas de adhesión celular, entre las que se incluyen la molécula de adhesión intercelular (ICAM) 1 y la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM) 1, así como quimiocinas, como la proteína quimiotáctica del monocito (MCP) 1, que intervienen en la enfermedad cardiovascular (ECV) inflamatoria. La IL-1β también induce la expresión de IL-6, que estimula a los hepatocitos para que sinteticen reactantes de fase aguda protrombóticos, como fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y proteína C reactiva (CRP). Los fagocitos atraídos por la MCP-1 disgregan la placa aterosclerótica mediante la producción de enzimas proteolíticas, que degradan el colágeno que sirve de soporte a la capa fibrosa que protege la placa, favoreciendo su rotura. Cuando la placa se rompe, la sangre entra en contacto con los factores protrombóticos y se coagula. La activación de la cascada de coagulación, a través del contacto con el espacio de la íntima, induce la formación de trombos. Si el vaso muestra un grado suficiente de oclusión por el trombo durante un tiempo suficiente, pueden producirse episodios vasculares, como un infarto de miocardio (IM). (Tomado de Martinez BK, White CM. The Emerging Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Annals Pharmacotherapy* 52(8):801-809, 2018.)

eficacia probada del antagonismo de la coestimulación de los linfocitos T es quizá la evidencia más convincente de que estos son patógenos en la AR[14]. De forma similar, las endoprótesis vasculares percutáneas farmacoactivas que liberan inhibidores de los linfocitos T (p. ej., sirolimús) previenen la reestenosis en la endoprótesis y la revascularización repetida en personas con arteriopatía coronaria (AC)[15].

En pacientes con AR o ECV, los linfocitos T $CD4^+$ característicamente pierden la expresión de la molécula coestimuladora, CD28, que normalmente proporciona la «segunda señal» necesaria para la activación de los linfocitos T. Se cree que los llamados *linfocitos T* $CD28^{nulos}$ han sufrido reprogramación, que conduce a senescencia prematura[16,17]. La diseminación de estos linfocitos T senescentes en las personas con AR se asocia a manifestaciones inflamatorias extraarticulares, entre ellas vasculitis, neumopatía y AC[16,17]. En el seno de una cardiopatía, los linfocitos T $CD28^{nulos}$ se identifican en la placa ateroesclerótica, donde se cree que contribuyen al proceso inflamatorio produciendo citocinas y matando las células musculares lisas vasculares[18]. Es interesante que *HLA-DRB1,* el gen de riesgo de AR previamente mencionado, también predisponga a la diseminación de los linfocitos T $CD28^{nulos}$ en la AR y en la AC[19].

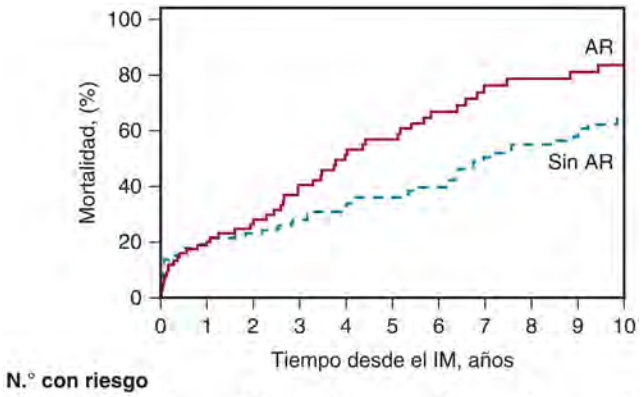
La senescencia prematura de los linfocitos T en la AR parece estar causada por defectos fundamentales en el sistema hematopoyético. Las células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ presentan erosión acelerada del telómero, un signo de senescencia[20]. Los linfocitos T primitivos de personas con AR también envejecen prematuramente, con mayor fragilidad y lesión de su ADN debido a la actividad insuficiente de las enzimas básicas de reparación[21]. De forma similar, el acortamiento del telómero en las células progenitoras hematopoyéticas se correlaciona con disfunción miocárdica en personas con AC[22]. El inicio de la AR y la ECV coincide con la pérdida de migración de los linfocitos T primitivos desde el timo en la quinta década, lo que indica que la senescencia de los linfocitos T puede contribuir a estos dos trastornos asociados a la edad. En un futuro predecible, el rejuvenecimiento de los linfocitos T senescentes con el uso de nuevos fármacos que restablezcan la reparación y la integridad genómica tendrá el potencial de convertirse en una estrategia eficaz para la prevención y el tratamiento de las ECV[23].

Morbilidad y mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico

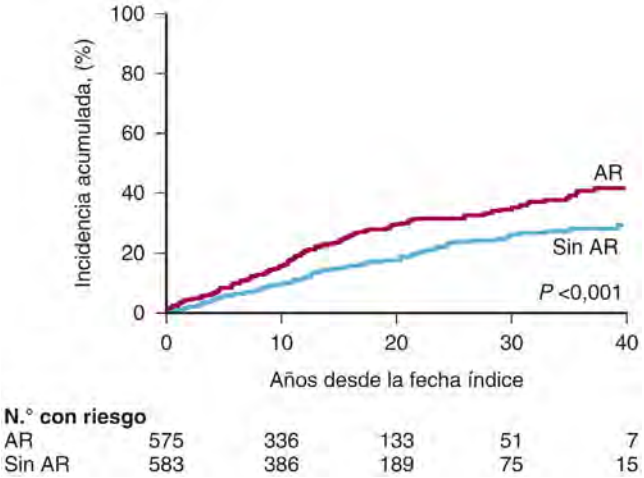
Artritis reumatoide

Cardiopatía isquémica en la artritis reumatoide

Los pacientes con AR corren mayor riesgo de cardiopatía isquémica (CI)[3,24-26]. Los datos del Rochester Epidemiology Project han mostrado que, en los 2 años inmediatamente anteriores al cumplimiento de los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1987, las personas con AR tenían más probabilidad de sufrir hospitalización por IM (cociente de posibilidades [OR], 3,17; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,16-8,68) e IM no reconocido («silente») (OR, 5,86; IC del 95%, 1,29-26,64) que los sujetos control apareados por edad y sexo. El aumento de riesgo de IM silente persistía tras el diagnóstico de AR (cociente de riesgo [HR], 2,13; IC del 95%, 1,13-4,03). Un grupo de investigadores[27] no consiguió demostrar un incremento significativo de IM, angina o insuficiencia cardiaca (ICa) antes del inicio de los síntomas en dos grandes cohortes suecas, aunque se había comunicado una tendencia a dicha elevación. Al igual que en los estudios de mortalidad, estos



● **Fig. 39.2** Incidencia acumulada de mortalidad tras infarto de miocardio (IM) entre 77 pacientes con artritis reumatoide (AR) y 154 pacientes sin AR (55 muertes en pacientes con AR; 85 muertes en pacientes sin AR; rango logarítmico $p = 0,036$). (Tomado de McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al: Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 40:605-610, 2013.)



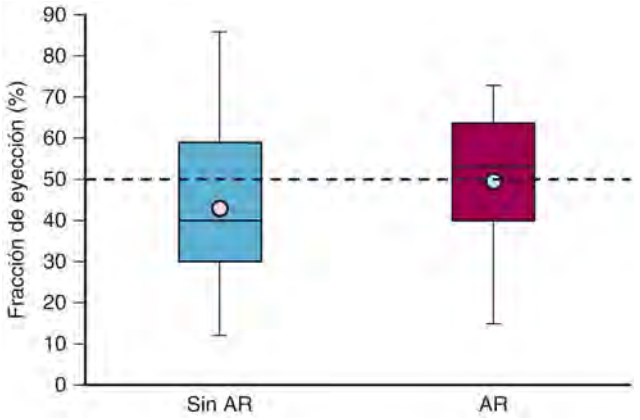
● **Fig. 39.3** Comparación de la incidencia acumulada de insuficiencia cardiaca congestiva en la cohorte de artritis reumatoide (AR) y en la cohorte sin AR de acuerdo con el número de años desde la fecha índice y tras ajustar según el riesgo competitivo de muerte. (Tomado de Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al: The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 52:412-420, 2005. Autorización para reimpresión de John Wiley & Sons.)

resultados indican que la aterosclerosis acelerada comienza al inicio de los síntomas de AR, o incluso antes, y no en el momento del diagnóstico ni más tarde durante la evolución de la enfermedad. En un estudio reciente en el que participaron 11.782 pacientes con AR y 57.973 controles de la población general emparejados por edad y sexo, el riesgo de CI fue significativamente mayor entre los pacientes con AR que entre los controles, con independencia de los factores de riesgo CV tradicionales[28].

Los patrones de atención clínica y resultados después del IM en personas con AR pueden diferir de los de la población general. Algunas evidencias señalan que, aunque los pacientes con AR reciban una atención similar a la de los pacientes sin AR, presentan una mayor frecuencia de ICa y muerte tras sufrir un IM (fig. 39.2)[26,29,30]. Sin embargo, otros investigadores han comunicado que los pacientes con AR que sufren IM reciben reperfusión aguda y fármacos de prevención secundaria (p. ej., betabloqueantes e hipolipidemiantes) con menos frecuencia que los sujetos control[31]. Entre los pacientes con IM, es más probable que los que tienen AR sean sometidos a trombolisis e intervención coronaria percutánea (ICP), pero menos probable que reciban tratamiento médico y/o derivación arterial coronaria con injerto[32]. Los pacientes con AR pueden tener ventajas en relación con la supervivencia intrahospitalaria, en particular los que se someten a tratamiento médico e ICP, aunque no pudieron excluirse posibles factores de confusión.

Insuficiencia cardiaca en la artritis reumatoide

Las personas con AR tienen un mayor riesgo de desarrollo de ICa en comparación con la población general[33,34]. En la cohorte de AR de Rochester, la incidencia acumulada de ICa (definida de acuerdo con los criterios de Framingham) a los 30 años de seguimiento fue del 34% en comparación con un 25% en la cohorte sin AR (fig. 39.3)[34]. Incluso tras ajuste demográfico de los factores de riesgo CV y la CI, los pacientes con AR tenían un riesgo de desarrollo de ICa casi dos veces mayor que los sujetos sin AR (HR, 1,87; IC del 95%, 1,47-2,39). Este aumento del riesgo de ICa parecía predominar en el subgrupo de pacientes con factor reumatoide (FR)$^+$; el HR en pacientes FR$^+$ fue de 2,59 con un IC del 95% de 1,95-3,43, mientras que el HR en pacientes FR$^-$ fue de 1,28 con un IC del 95% de 0,93 a 1,78. Estos resultados se confirmaron en un extenso análisis reciente de dos cohortes contemporáneas de pacientes suecos con AR formadas por 45.982 pacientes con AR establecida y 12.943 pacientes con AR de reciente aparición emparejados en una proporción de 1:10 con sujetos de comparación de la población general[35]. Los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de ICa que no puede explicarse por el mayor riesgo de CI; este aumento del riesgo se observó en estadios iniciales y se asoció a la gravedad de la AR. La actividad de la enfermedad y la evaluación del estado de salud se han asociado a una disminución de la función miocárdica sistólica del ventrículo izquierdo en los pacientes con AR[36].

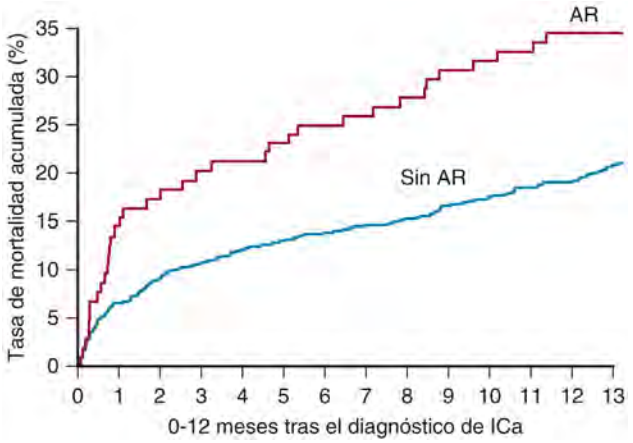


● **Fig. 39.4** Distribución de la fracción de eyección (FE) entre pacientes con y sin artritis reumatoide (AR) al inicio de la insuficiencia cardiaca. Los datos se presentan en gráficos de cuadros, y los *cuadros* representan los percentiles del 25 al 75.°; las *líneas verticales,* los percentiles 10.° y 90.°; los *círculos* representan las medias; las *líneas dentro de las cajas,* las medianas, y la *línea discontinua,* la referencia de FE del 50%. (Tomado de Davis JM, Roger VL, Crowson CS, et al: The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in general population. *Arthritis Rheum* 58:2603-2611, 2008. Autorización para reimpresión de John Wiley & Sons.)

La presentación clínica de ICa en pacientes con AR difiere de la ICa en pacientes sin ella[37]. Los pacientes con AR que tienen ICa presentan menos probabilidades de ser obesos o hipertensos y de tener CI clínica. Además, los pacientes con AR que tienen ICa presentan con menos probabilidad signos y síntomas característicos. Es importante que la proporción de pacientes con ICa que han preservado la fracción de eyección (ICpFE) (FE >50%) sea significativamente mayor entre los casos de AR en comparación con los pacientes sin AR (fig. 39.4)[37].

Los pacientes con AR que tienen ICa tienden a someterse a estudios y tratamientos menos intensivos que los pacientes sin AR[37]. Por último,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 39.5** Mortalidad a lo largo de 1 año después del inicio de insuficiencia cardiaca (ICa) en las cohortes con artritis reumatoide (AR) y sin AR. (Tomado de Davis JM, Roger VL, Crowson CS, et al: The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in general population. *Arthritis Rheum* 58:2603-2611, 2008. Autorización para reimpresión de John Wiley & Sons.)

los pacientes con AR e ICa también parecen tener peores resultados (fig. 39.5), pues presentan aproximadamente un riesgo de muerte dos veces mayor en el periodo inmediatamente posterior a la identificación de la ICa en comparación con los pacientes sin AR[38].

Mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide

La mortalidad de los pacientes con AR establecida es mayor que la de la población general. Un metaanálisis de 24 estudios de mortalidad en personas con AR publicados entre 1970 y 2005 comunicó un índice de mortalidad estándar (IME) compensado de todas las causas combinadas de 1,50 (IC del 95%, 1,39-1,61), con un incremento similar para la CI (IME, 1,59; IC del 95%, 1,46-1,73) y el ictus (IME, 1,52; IC del 95%, 1,40-1,67), y para hombres (IME, 1,45) y mujeres (IME, 1,58)[39-41]. Aproximadamente el 50% de todas las muertes de sujetos con AR son atribuibles a causas CV, como CI e ictus[42], y la ECV aparece más precozmente en pacientes con AR. En un extenso estudio prospectivo de cohortes extrahospitalarias que utilizó los datos del biobanco de Reino Unido se confirmaron unas mayores tasas de mortalidad relacionada con la ECV asociadas a numerosas enfermedades inflamatorias, entre ellas la AR, en la que, una vez más, se comunicó que estos episodios podían producirse en estadios iniciales de la enfermedad[43]. Esta última observación es coherente con la hipótesis reciente de envejecimiento acelerado en personas con AR[44]. Además, estos pacientes presentan con frecuencia CI «silente» y/o IM silente. Es decir, no muestran síntomas en absoluto antes de la muerte súbita de origen cardiaco. Esta es dos veces más frecuente en personas con AR que en la población general (HR, 1,99; IC del 95%, 1,06-3,55)[24].

El exceso de mortalidad por ECV relacionada con la AR puede confinarse a sujetos FR$^+$, o al menos es considerablemente más elevada en ellos[45-47]. La relación puede ser incluso más estrecha con la positividad de los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA)[48]. Como sería de esperar, el riesgo relativo (RR) de mortalidad por ECV es más alto en los grupos de edad más jóvenes (es decir, <55 años) y en las mujeres, mientras que el riesgo atribuible es más alto en los grupos de edad más avanzada y en hombres[25,46,49].

Persiste el debate sobre con qué precocidad se hace evidente el exceso de riesgo de mortalidad por ECV tras el inicio de los síntomas y/o si en las personas con AR (como se observa en la población general) existe una tendencia mantenida a largo plazo a la mejoría de dicha mortalidad. Esta controversia puede explicarse en parte por las diferencias en el periodo de seguimiento (es decir, comienzo del control desde el momento de inicio de los síntomas, desde el diagnóstico médico del ACR o desde la fecha de cumplimiento de los criterios de AR o de otros criterios diagnósticos). Esto último puede no ocurrir hasta varios años después de la aparición de los primeros síntomas. En el NOrfolk Arthritis Register (NOAR), el exceso de mortalidad por ECV es detectable y comienza alrededor de 7 años después del inicio de los síntomas[45]. En una cohorte de inicio holandesa de 1.049 pacientes con AR reclutados entre 1985 y 2007, el exceso de mortalidad se hizo evidente aproximadamente a los 10 años del diagnóstico (cuando todos los sujetos tenían una duración de síntomas <1 año)[50]. La evidencia incipiente indica que, entre las personas con AR, puede estar mejorando la mortalidad, pero que la mortalidad CV también ha mejorado en la población general; por tanto, el incremento relativo de mortalidad CV no ha cambiado con el tiempo[51]. Un metaanálisis que incluyó 17 estudios (91.916 pacientes) también demostró que no existía tendencia a la mejoría de la mortalidad por ECV con el tiempo[52].

Lupus eritematoso sistémico

Cardiopatía isquémica en el lupus eritematoso sistémico

La aterosclerosis acelerada y el mayor riesgo de AC están bien establecidos en el LES[53-58]. La prevalencia de episodios vasculares ateroscleróticos varía desde un 1,8% al inicio de la enfermedad hasta más de un 27% al final de la evolución del LES[57]. La mayoría de los estudios comunicaron un aumento del riesgo de IM que varía desde 2 hasta más de 10 veces superior en diversos grupos de pacientes con LES en comparación con la población general[56,57,59]. Este RR aumentado de IM es particularmente evidente en los pacientes más jóvenes con LES. El ejemplo más notable procede de la cohorte de lupus de la University of Pittsburgh, en la que las mujeres con LES entre 35 y 44 años tenían una probabilidad más de 50 veces mayor de tener un IM en comparación con las mujeres sin LES del estudio Framingham Offspring (RR, 52,43; IC del 95%, 21,6-98,5)[57]. Además, la mayoría de las mujeres con LES (67%) eran <55 años en el momento del primer episodio cardiaco. Asimismo, en mujeres jóvenes con LES entre 18 y 44 años se ha comunicado un aumento doble del riesgo de hospitalizaciones por IM en comparación con personas sin LES (OR, 2,7; IC del 95%, 1,08-3,46)[60,61]. Al igual que en la AR, parece que el aumento de riesgo de ECV entre personas con LES puede comenzar antes del diagnóstico (OR, 3,7; IC del 95%, 1,8-7,9); recientemente un estudio poblacional de 70 pacientes que tenían LES en comparación con 2.565 pacientes que no lo tenían comunicó unos resultados similares[62]. Un estudio reciente mostró unos resultados prometedores de la resonancia magnética cardiaca (RMC) como herramienta para detectar afectación cardiaca subclínica en el LES[63]. El riesgo de ECV y mortalidad aumentaba 10 veces en las mujeres con LES que tenían partos a buen término, a pesar de lo infrecuente de la ECV entre mujeres en edad reproductiva[64].

En un estudio reciente de pacientes sometidos a intervenciones de revascularización coronaria, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje medio de estenosis coronaria y oclusión total en sujetos con y sin LES[65]. Excepto por un aumento de probabilidad de lesiones limitadas a la arteria descendente anterior izquierda en pacientes con LES frente a los sujetos sin LES (42 frente al 19%; p = 0,003), el patrón de afectación coronaria, incluida la dominancia arterial y la prevalencia de afectación de múltiples vasos, parecía similar en sujetos con y sin LES. Sin embargo, el estudio comunicó resultados CV significativamente peores 1 año después de la ICP en pacientes con LES frente a los sujetos sin LES, entre ellos un riesgo más alto de IM (16 frente al 5%; p = 0,01) y de ICP repetida (31 frente al 12%; p = 0,009) en personas con LES, incluso tras el ajuste de covariantes importantes[60,65]. Dada la mayor vulnerabilidad de la placa ateroesclerótica en pacientes con LES, que se asocia a riesgo de episodios oclusivos independientemente del tamaño de la placa, estos hallazgos son indicativos de un mayor riesgo de episodios CV desfavorables en personas que tienen LES en comparación con las personas sin LES que presentan un patrón similar de afectación coronaria[66].

Un gran estudio poblacional de 1996 a 2000 en pacientes hospitalizados en California con IM agudo mostró que la mortalidad intrahospitalaria y la duración del ingreso eran esencialmente similares en pacientes con LES en comparación con pacientes sin LES; en el estudio se realizaron ajustes por edad, raza, etnicidad, tipo de seguro médico e índice de Charlson[61]. En cambio, los datos de la Nationwide Inpatient Sample de EE. UU. de 1993-2002 mostraron una frecuencia significativamente mayor de mortalidad intrahospitalaria (RR, 1,46; IC del 95%, 1,31-1,61) y de hospitalización prolongada (RR, 1,68; IC del 95%, 1,43-2,04) en el IM agudo para personas con LES en comparación con sujetos control; en este estudio se realizaron ajustes por edad, sexo, raza/etnicidad, ingresos e ICa[60]. Estos resultados contradictorios pueden explicarse al menos en parte por las diferencias en la metodología (p. ej., menor tamaño de la muestra, mayor edad de los pacientes y de los controles en el primer estudio, posible sesgo de determinación y menor periodo de observación en el último estudio)[67]. Considerando la presencia de afectación miocárdica, inflamación sistémica crónica, vasculitis y síndrome de hiperviscosidad en el LES, pueden esperarse resultados razonablemente peores tras los episodios coronarios agudos y las intervenciones asociadas[67]. Se requieren estudios adicionales.

Insuficiencia cardiaca en el lupus eritematoso sistémico

El riesgo de ICa y hospitalización relacionada parece estar considerablemente aumentado en personas con LES[60,61]. En particular, las mujeres jóvenes con LES entre 18 y 44 años tienen un riesgo más de 2,5 veces superior de hospitalización por ICa en comparación con personas sin LES, incluso tras ajuste por edad, raza, cobertura de seguro médico, características del hospital y presencia de hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM) e insuficiencia renal crónica[69]. La naturaleza de la ICa en el LES probablemente es multifactorial y solo en parte atribuible a la aterosclerosis[70,71]. La presentación de la ICa en personas con LES puede variar desde una afectación miocárdica insidiosa hasta ICa manifiesta grave[70-74]. Por último, la mortalidad en pacientes con LES que tienen ICa es significativamente mayor que en pacientes sin ICa (18 frente al 6%, $p < 0{,}001$) y es aproximadamente 3,5 veces mayor que la de los pacientes con ICa de la población general[60,70].

Mortalidad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico

La mortalidad en el LES parece seguir un patrón bimodal, con un máximo precoz (en el primer año tras el diagnóstico) y un pico tardío que aparece más de 5 años después de haber sido diagnosticado. La supervivencia comunicada en los primeros 5 años del LES ha mejorado considerablemente, desde cerca de un 50% en la década de 1950 hasta más del 90% en la de 1990[75]. Sin embargo, esta mejoría puede ser debida, al menos en parte, al diagnóstico más precoz y una mejor constatación de los casos leves. En la cohorte de lupus de Toronto de 1.241 pacientes reclutados entre 1970 y 2005, el IME durante 1970-1978 para los que entraron en la cohorte en esa década mejoró desde 13,84 (IC del 95%, 9,78-19,76) hasta 3,81 (IC del 95%, 1,98-7,32) durante 1997-2005 para las personas que entraron en ese periodo[76]. El IME entre 1997 y 2005 fue muy similar en los pacientes independientemente de la duración de su enfermedad; varió desde 3,23 para los que entraron en la cohorte en 1970-1978 hasta 3,93 para los que habían entrado en 1988-1996. De forma parecida, la evidencia del condado de Olmsted mostró un IME de 2,70, con mejoría significativa de la supervivencia en las últimas décadas[77]. En un estudio de 434 mujeres con LES de Seúl, Corea, que fueron seguidas desde 1992 hasta 2002, el IME fue de 3,02 (IC del 95%, 1,45-5,55)[78]. Otro estudio de cohortes poblacional reciente de 70 pacientes con LES incidental entre 1991 y 2008 comunicó un incremento de la mortalidad cercano al doble y un aumento de la frecuencia de ECV. Además, se encontró un incremento de la mortalidad y la frecuencia perioperatoria de episodios CV en mujeres con LES que fueron sometidas a intervenciones quirúrgicas, incluso de bajo riesgo (OR, 1,54; IC del 95%, 1,00-2,37)[79]. Un estudio prospectivo de cohortes extrahospitalarias realizado en Reino Unido demostró una mayor mortalidad por causas CV en el LES y puso de manifiesto el valor que tienen para la salud pública el cribado precoz y las estrategias preventivas eficaces[43].

Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

La evidencia de la función primordial de la inflamación como impulsora del aumento de riesgo de ECV en personas con AR es convincente. Incluso a pesar de un mejor control de la inflamación, en los pacientes con AR dicho riesgo permanece elevado. Además, la identificación de biomarcadores clínicos valiosos del riesgo de ECV en la AR sigue siendo imprecisa[80]. En los siguientes apartados subrayamos las últimas evidencias y explicaciones relacionadas con la contribución relativa de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales (p. ej., marcadores de inflamación y características de la AR) al exceso de riesgo de ECV en estos pacientes y señalamos orientaciones para la investigación futura[81].

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales en la artritis reumatoide: prevalencia e impacto

En la población general hay cinco FRECV (HTA, elevación de los niveles de colesterol total [CT], tabaquismo, obesidad y DM) que explican el 80% del riesgo de IM[82] y la mitad de la mortalidad CV[83]. Además, un metaanálisis reciente reveló que estos cinco FRECV principales también aumentaban el riesgo de ECV en personas con AR[84]. Una posible explicación del incremento de ECV que se ha observado en pacientes con AR podría ser que los FRECV tradicionales son más frecuentes o que son igual de frecuentes pero más deletéreos. Los cinco FRECV mencionados fueron equiparables entre los pacientes con AR, espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs), a excepción de una mayor prevalencia de HTA y obesidad en las categorías de mayor edad[85]. Además, el riesgo incrementado también puede explicarse por el impacto adverso de los cambios inflamatorios e inmunitarios de la AR en la pared vascular. Sin embargo, es más probable que los factores de riesgo tradicionales y la inflamación estén íntimamente interconectados y quizá actúen de manera sinérgica (fig. 39.6)[86]. De hecho, un estudio mostró que la progresión de un nuevo episodio de ECV en sujetos con AR precoz puede predecirse por los FRECV tradicionales pero precipitarse por una actividad elevada de la enfermedad[87].

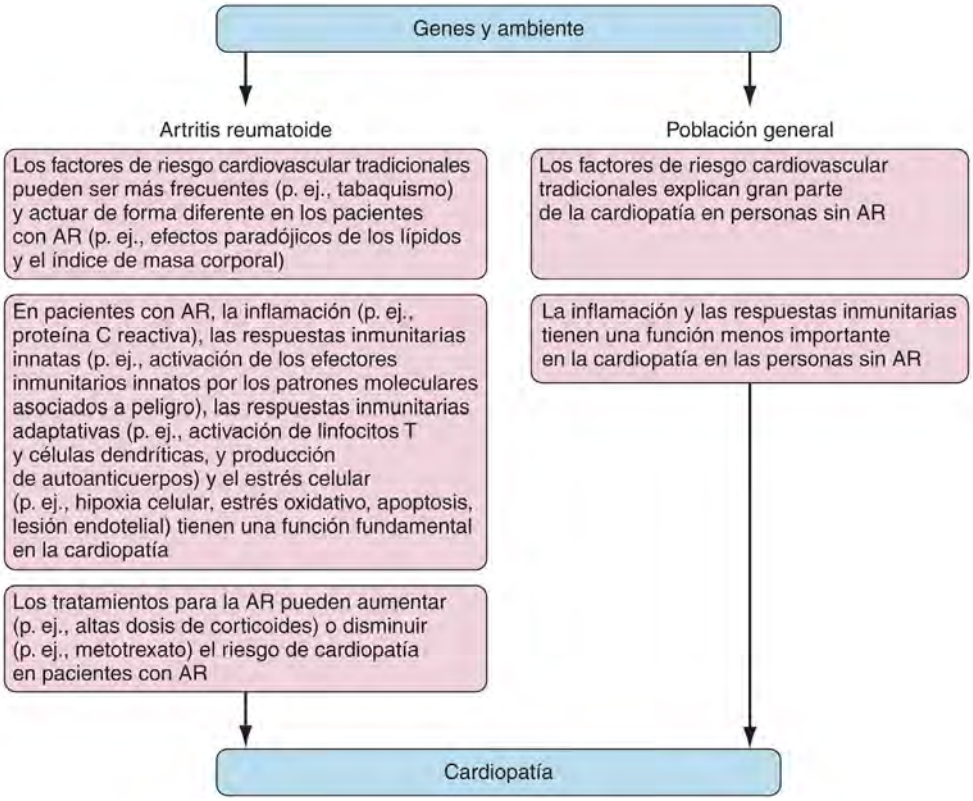
Tabaquismo en personas con artritis reumatoide

La asociación entre el tabaquismo y los episodios de ECV es bien conocida y se ha identificado tanto en la población general como en pacientes con AR[84,88]. El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de AR, en particular de la AR con FR^+ y $ACPA^+$[89]. En un metaanálisis de cuatro estudios de casos y controles de los FRECV tradicionales en la AR que incluían a 1.415 pacientes se halló que la prevalencia de tabaquismo era significativamente más alta que en sujetos control (OR, 1,56; IC del 95%, 1,35-1,80)[90]. Existe una interacción conocida entre el tabaquismo, los alelos del epítopo compartido (EC) de *HLA-DR1* y la producción de ACPA[91], y entre fumar, los ACPA y el EC y la mortalidad prematura por ECV en la AR[92].

Hipertensión en la artritis reumatoide

La HTA es frecuente en personas con AR, pero sigue estando poco claro si es más común que en la población general. Aunque algunos estudios han encontrado que la HTA es un factor de riesgo importante para ECV en personas con AR[93], un metaanálisis reciente de siete estudios de casos y controles (1.053 pacientes con AR) observó que la prevalencia de HTA era la misma en pacientes con AR que en sujetos control (OR, 1,09; IC del 95%, 0,91-1,31)[90]. Sin embargo, existe evidencia de que en la AR la HTA está infradiagnosticada y tratada insuficientemente[94]. Hay otros muchos factores que pueden influir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 39.6** ¿Por qué los pacientes con artritis reumatoide (AR) desarrollan cardiopatía? Los determinantes de cardiopatía en pacientes con AR difieren de los de la población general. (Tomado de Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al: Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 166:622-628, 2013. Autorización para reimpresión de Elsevier.)

en el control de la presión arterial en las personas con AR, como la inactividad física, la obesidad, polimorfismos genéticos específicos, tabaquismo y algunos fármacos antirreumáticos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides, la leflunomida y la ciclosporina.

Lípidos en personas con artritis reumatoide

Existe una compleja relación entre el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el riesgo de ECV; en los pacientes con AR esta relación es no lineal y no difiere respecto a las personas sin AR[95] (fig. 39.7A). Los pacientes con AR presentan unos valores lipídicos más bajos en relación con la actividad de la enfermedad/inflamación (fig. 39.7B)[96]. El tratamiento eficaz de la AR tiene un efecto «adverso» sobre los lípidos, que se manifiesta mediante elevaciones de los valores[97] (fig. 39.7C). Teniendo en cuenta que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo importante para padecer ECV en el futuro y tiene un importante peso en las calculadoras de riesgo de ECV, resulta difícil predecir el riesgo de futura ECV en los pacientes con AR[98]. Las concentraciones séricas de CT y C-LDL disminuyen durante el periodo de 3 a 5 años previo a la incidencia de la AR[99], y unas concentraciones más bajas de CT y C-LDL se asocian a un mayor riesgo de ECV[98]. La supresión de las concentraciones de CT y C-LDL durante la inflamación aguda o crónica de alto grado está bien descrita, así como la supresión proporcionalmente mayor del C-HDL, lo que da lugar a un cociente CT:C-HDL desventajoso[100]. Este fenómeno puede explicar por qué la hiperlipidemia (es decir, CT o C-LDL elevado) parece ser menos frecuente en personas que tienen AR en comparación con los sujetos sin AR[96,101,102]. De hecho, incluso entre los pacientes que han sufrido un IM previo, aquellos con AR tenían valores significativamente más bajos de CT y C-LDL que aquellos sin AR[103]. La dislipidemia (es decir, alteraciones de los componentes lipídicos individuales y sus cocientes, definidas por criterios específicos) puede afectar hasta a la mitad de todos los pacientes con AR[104]. Un metaanálisis reciente mostró que la AR se asocia a un patrón lipídico anómalo, principalmente con concentraciones bajas de C-HDL[105]. Los estudios *in vitro,* los modelos animales y los estudios humanos *in vivo* demuestran claramente que la interacción entre inflamación y componentes lipídicos es mucho más compleja que las simples alteraciones de sus valores séricos (fig. 39.8)[106].

Las alteraciones de la estructura y la función de las moléculas lipídicas inducidas por la inflamación requieren más estudio, específicamente en personas con AR y en el contexto de su control mediante fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (FARME) no biológicos y biológicos[107]. Varios estudios indican que el tratamiento antirreumático tiene efectos sobre las concentraciones lipídicas, como los glucocorticoides, la hidroxicloroquina, el oro y la ciclosporina, así como las sustancias biológicas, como los inhibidores del TNF, el rituximab y el tocilizumab[108]. Sin embargo, estos estudios son de corta duración y se requiere más investigación. Otros factores que están implicados en la regulación y la función lipídica incluyen actividad física, adiposidad, dieta, ingesta de alcohol y tabaquismo. Sin embargo, sus efectos no se han valorado con suficiente detalle en personas con AR. En la población con AR tampoco se ha abordado la importancia de la regulación genética del metabolismo lipídico, particularmente en el contexto de las interacciones genes-ambiente. Este factor puede ser particularmente importante porque las alteraciones lipídicas parecen preceder al diagnóstico de la enfermedad[109]. Aunque las relaciones entre lípidos y ECV en la AR son complejas, el valor de la detección sistemática lipídica primaria en personas con AR es indiscutible. Por desgracia, la evidencia señala una frecuencia inaceptablemente baja de dicha detección y del uso de estatinas en personas con AR[104,110-112].

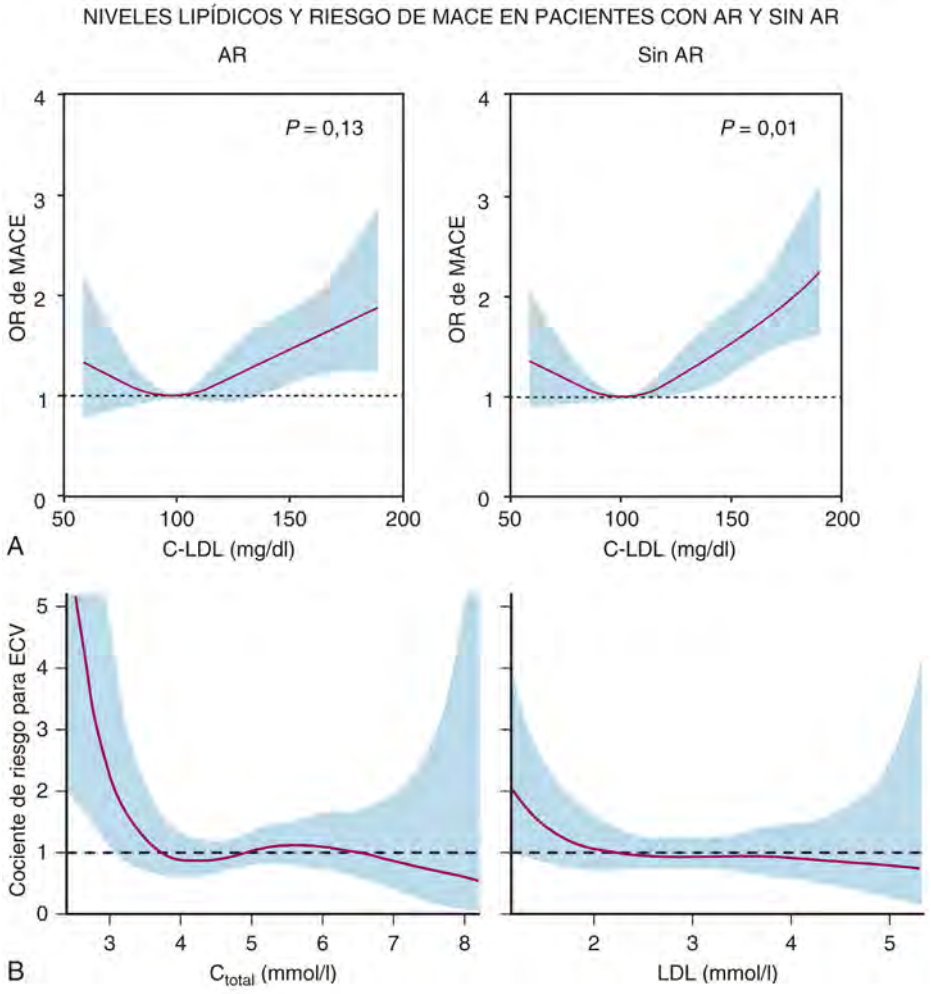
Diabetes mellitus y síndrome metabólico en la artritis reumatoide

La prevalencia de DM se encuentra aumentada en los pacientes con AR en comparación con los sujetos de control[90]. Asimismo, los pacientes con AR tenían una probabilidad significativamente mayor de presentar síndrome metabólico que los sujetos sin AR[113,114]. La obesidad abdominal, la medicación hipotensora, la actividad de la enfermedad y el uso de corticoides afectan al metabolismo de la glucosa en la AR[115]. Por otra parte, el tratamiento con hidroxicloroquina reduce el riesgo de desarrollo de DM en personas con AR aproximadamente en un 77%[116]. Los estudios epidemiológicos con sujetos con y sin AR indican que los pacientes con AR y DM tienen el doble de riesgo de ECV que las personas sin DM ni AR, y que la DM explica el 3-10% de los episodios de ECV[117-119].

Composición corporal/obesidad en la artritis reumatoide

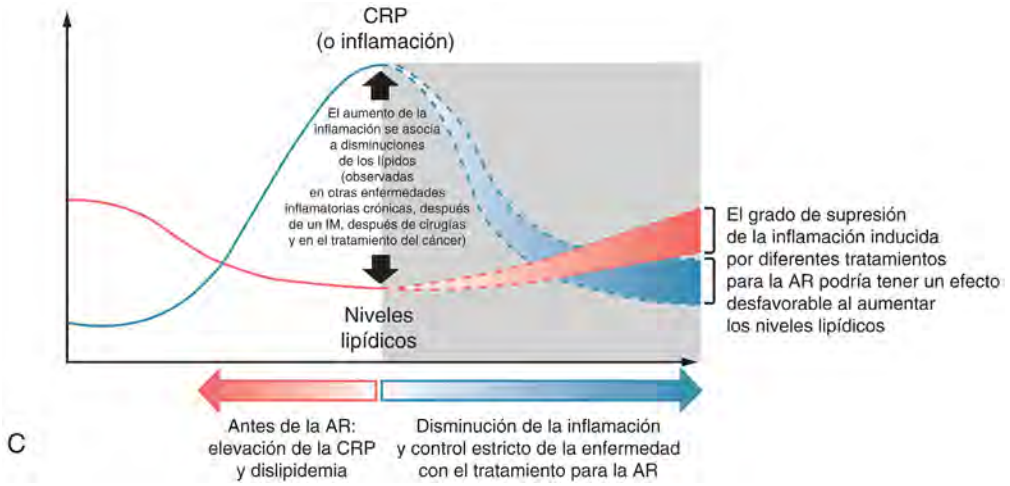
Un índice de masa corporal (IMC) elevado implica un exceso de peso y es un indicador indirecto de una cantidad alta de tejido adiposo. La definición convencional de sobrepeso y obesidad corresponde a un IMC ≥25 kg/m^2 y ≥30 kg/m^2, respectivamente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2016 había 650 millones de adultos obesos en todo el mundo (el 13% de la población mundial)[120]. Cabe destacar que existen importantes diferencias entre las distintas regiones, ya que la prevalencia de obesidad varía entre el 5% en las poblaciones del Sudeste Asiático y hasta el 20% en EE. UU.[121]. Según parece, los pacientes con artropatía inflamatoria presentan un mayor riesgo de aumento de peso indeseado debido a la inactividad física y al uso prolongado de corticoides[122].

En un estudio[123] se comunicó un «efecto paradójico del IMC sobre la supervivencia en personas con AR» al demostrar que, a medida que disminuía el IMC, se reducía la probabilidad de supervivencia en los sujetos del estudio. En personas sin AR, un IMC bajo no se asocia a un mayor riesgo de muerte CV. Sin embargo, en los pacientes con AR, un IMC bajo, que puede indicar una inflamación sistémica activa no controlada, se asocia a un riesgo de muerte CV tres veces mayor[124], incluso tras el ajuste de antecedentes cardiacos, tabaquismo, DM, HTA y neoplasia maligna.

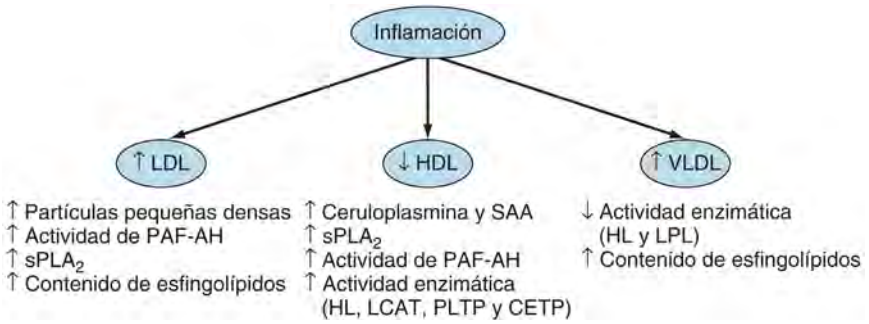


● **Fig. 39.7** (A) La compleja relación entre lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) fue no lineal en los pacientes con artritis reumatoide (AR) y no fue distinto del observado en los sujetos sin AR. Los valores de *p* indican el grado de significación de la asociación en las pruebas de linealidad en las cohortes con y sin AR. (Tomado de Liao K, et al. Association Between Lipid Levels and Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Compared to Non-Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2004-10.) (B) Cocientes de riesgo de ECV en la AR *(líneas continuas)* de acuerdo con el colesterol total (C_{total}; *gráfica izquierda*) y el colesterol de C-LDL *(gráfica derecha).* Las zonas sombreadas representan los intervalos de confianza del 95%. *MACE,* eventos cardiovasculares adversos mayores. *OR, odds ratio.* (Tomado de Myasoedova E, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al: Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheumatic Dis* 70:482-487, 2011. Autorización para reimpresión de BMJ Publishing Group LTD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 39.7 *(cont.)*** (C) Representación de la relación inversa entre los cambios en los parámetros inflamatorios y lipídicos. El paradigma por el que un aumento de la carga inflamatoria en la AR se asocia a la disminución de los niveles lipídicos también se ha observado en otras enfermedades inflamatorias crónicas, después de un infarto de miocardio (IM), tras una cirugía y en el tratamiento del cáncer. En la AR la reducción de la inflamación inducida por el tratamiento con fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (FARME) tradicionales y/o biológicos se refleja en la elevación de los niveles lipídicos. Aunque limitados, los datos indican que la medida en la que los niveles lipídicos varían podría variar en función del tratamiento de la AR; no obstante, hacen falta más estudios para determinar por completo la relación entre la supresión de la inflamación, las elevaciones de los niveles lipídicos y el riesgo cardiovascular (CV) futuro. *CRP,* proteína C reactiva. (Tomado de Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* Dec;53(12):2143-54, 2014.)



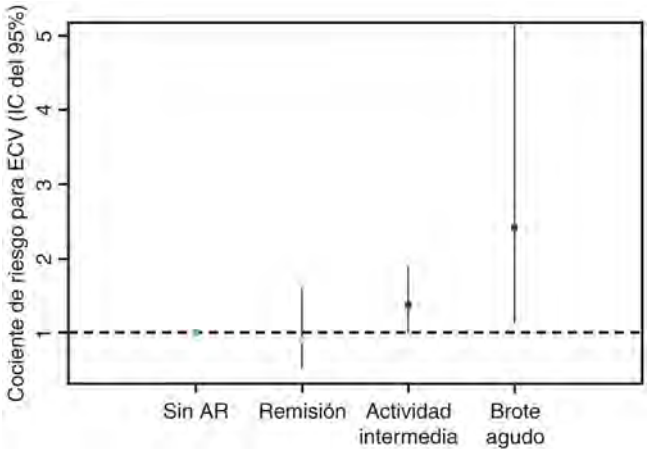
● **Fig. 39.8** Efectos de la inflamación sobre los lípidos y su función. *CETP,* proteína transportadora de ésteres de colesterol; *HDL,* lipoproteína de alta densidad; *HL,* lipasa hepática; *LCAT,* lecitina colesterol aciltransferasa; *LDL,* lipoproteína de baja densidad; *LPL,* lipoproteína lipasa; *PAF-AH,* acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas; *PLTP,* proteína transportadora de fosfolípidos; *SAA,* amiloide A sérico; *sPLA$_2$,* fosfolipasa A secretora; *VLDL,* lipoproteína de muy baja densidad. (Tomado de Toms TE, Symmons DP, Kitas GD: Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol* 8:301-326, 2010. Reproducido con permiso de BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD. en el formato de libro a través del Copyright Clearance Center.)

La obesidad se asocia al desarrollo de AR[125,126]. También se relaciona con un aumento de frecuencia de los factores de riesgo CV tradicionales en pacientes con AR[127]. En particular, la grasa abdominal se relaciona con resistencia a la insulina y carga inflamatoria, y las últimas evidencias indican que en estos pacientes la grasa abdominal se distribuye de forma diferente entre el compartimento visceral y subcutáneo, y que la grasa visceral se asocia más estrechamente a riesgo cardiometabólico[128,129]. El tejido adiposo es activo metabólicamente y regula no solo el ingreso y el gasto de energía, sino también la inflamación a través de un sistema de adipocitocinas.

Aun así, es imperativo controlar la obesidad en las enfermedades reumáticas inflamatorias, ya que la obesidad aumenta el riesgo de padecer otros FRECV (p. ej., HTA, DM e hipercolesterolemia)[130-132] e induce un estado proinflamatorio caracterizado por un deterioro de la respuesta al tratamiento antiinflamatorio[133,134]. En los pacientes con AR no se han estudiado adecuadamente las intervenciones que revierten la caquexia y controlan la obesidad.

Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales en la artritis reumatoide: prevalencia e impacto

En la población general se ha relacionado cada vez más el riesgo CV con características reológicas como la viscosidad sanguínea total, la viscosidad del plasma, la capacidad de deformación de los eritrocitos, la agregación y la producción eritrocítica de óxido nítrico (NO)[135-137]; un estudio reciente describe unas observaciones similares en los pacientes



● **Fig. 39.9** Riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) dependiendo del grado de actividad de la artritis reumatoide (AR) en pacientes con AR y en sujetos sin AR tras realizar ajustes en función de la edad, el sexo, el año natural y los factores de riesgo cardiovascular (CV). *IC,* intervalo de confianza. (Tomado de Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al: The role of rheumatoid arthritis [RA] flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 75:560-565, 2016.)

con AR[138]. Asimismo, pueden tener una función las citocinas, como IL-17, IL-6 y TNF[139,140], así como perfiles citocina/quimiocina más amplios[141]. La hiperuricemia y la deficiencia de vitamina D también podrían ser factores de riesgo de ECV independientes en los pacientes con AR, pero no está claro si los tratamientos hipouricemiantes o los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de ECV[142,143]. La hiperhomocisteinemia es dos veces más frecuente entre los pacientes con AR que en la población general y puede aumentar el riesgo de ECV en la AR[144]. Los suplementos de ácido fólico previenen la elevación de los niveles de homocisteína, pero no han logrado prevenir la ECV en la población general ni en los pacientes con AR[145]. La insuficiencia renal crónica y las fracturas osteoporóticas también se asociaron a un mayor riesgo de ECV entre los pacientes con AR[146,147].

Impacto de la actividad y de la gravedad de la artritis reumatoide sobre la enfermedad cardiovascular concomitante

Una serie de estudios han relacionado el riesgo de ECV con los marcadores de actividad de la AR, como la CRP y la velocidad de sedimentación globular (VSG)[24,148]. En un estudio de 231 veteranos de guerra de sexo masculino con AR, una puntuación basal en la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) ≥5,1 predecía episodios CV (HR, 1,3; IC del 95%, 1,1-1,6)[149]. Los marcadores de gravedad de la enfermedad, como FR, ACPA, discapacidad física, cambios destructivos de las articulaciones en las radiografías, nódulos reumatoides, vasculitis y neumopatía reumatoidea, son estadísticamente significativos y se asocian a un mayor riesgo de episodios y/o muerte CV incluso tras el ajuste de los factores tradicionales[48,150-154]. Los brotes de AR se han asociado a un mayor riesgo de ECV, mientras que se ha observado que los pacientes en remisión presentan un riesgo de ECV similar al de los sujetos sin AR (fig. 39.9)[150]. Una extensa cohorte internacional de pacientes con AR demostró que el 30% de los episodios de ECV eran atribuibles a las características de la AR[151]. Por tanto, las características de la AR deberían tener un peso importante en las iniciativas dirigidas a reducir el riesgo de ECV en la AR.

Fármacos y riesgo cardiovascular

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas también pueden influir en el riesgo CV. Debido al uso frecuente de AINE y los problemas relacionados con dicho riesgo, este tema se ha estudiado extensamente. Aunque ciertas evidencias indican que el tratamiento con AINE no se asocia a un aumento del riesgo CV en personas con AR[155], un metaanálisis de 31 ensayos en 116.429 pacientes concluyó que existía poca evidencia que indicase que cualquiera de los fármacos investigados (es decir, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib o lumiracoxib) no fueran seguros en relación con la ECV[156]. En cambio, se ha señalado que el uso de FARME (en particular metotrexato e hidroxicloroquina) y/o fármacos biológicos podría reducir el riesgo de ECV[157-162]. Este resultado probablemente refleja el control eficaz a largo plazo de la inflamación sistémica. Aunque estos hallazgos son fascinantes, no pueden considerarse como prueba definitiva de que estas sustancias reduzcan el riesgo de ECV debido a la confusión por indicación y/o contraindicación. Los efectos descritos de los corticoides sobre el riesgo de ECV son contradictorios, aunque en dosis bajas (<7,5 mg/día) podrían resultar beneficiosos y en dosis altas podrían ser perjudiciales[163-165]. Las estatinas tienen una eficacia establecida en la prevención primaria de episodios CV en la población general y en subpoblaciones de riesgo (p. ej., pacientes con DM). Estos fármacos tienen efectos tanto hipolipidemiantes como antiinflamatorios[166]. El ensayo The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) demostró unos mejores resultados en relación con la ECV en pacientes con elevación de la CRP y unos valores lipídicos normales[167].

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales en el lupus eritematoso sistémico

Los pacientes con LES tienen una mayor prevalencia de varios FRCVE tradicionales, como estilo de vida sedentario, elevación del colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) y triglicéridos, tabaquismo, menopausia prematura, nefropatía crónica, HTA, hiperhomocisteinemia, síndrome metabólico y resistencia a la insulina[168-173]. No obstante, los factores de riesgo CV tradicionales por sí solos no pueden explicar el riesgo incrementado de ECV prematura y acelerada que se ha observado en los pacientes con LES. Los factores de riesgo no tradicionales también contribuyen de manera fundamental a este exceso de riesgo. Los FRECV no tradicionales más reproducibles en pacientes con LES son la actividad de la enfermedad, su duración y el uso de corticoides. La genética de la ECV en pacientes con LES no se ha determinado con claridad, aunque los polimorfismos de nucleótido único como elementos de predicción, que también confieren riesgo de trombosis en la población general, podrían desempeñar un papel en este sentido[174]. Existen varios biomarcadores que se han asociado a riesgo de ECV en el LES, como los anticuerpos antifosfolípidos (aPL), autoanticuerpos dirigidos contra la apolipoproteína A, el C-HDL, la proteína de *shock* térmico[175-178], el C-HDL proinflamatorio y la CRP de alta sensibilidad. Los IFN han recibido atención como mediadores de la patogenia de la enfermedad e incluso como dianas terapéuticas en el LES. Ahora se está reconociendo cada vez más que los IFN también pueden tener un peso importante en el riesgo de ECV mediante la inducción de lesión endotelial y la alteración de su reparación durante los brotes del LES[179,180]. El tratamiento del LES probablemente tenga efectos contradictorios sobre el riesgo de ECV. Aunque se sabe que el uso de corticoides a largo plazo aumenta el riesgo de ECV en pacientes con LES, también está claro que un tratamiento inmunodepresor y antiinflamatorio enérgico se correlaciona con una reducción de la carga de ECV[58]. Entre todos los tratamientos del LES, la evidencia más clara de efecto protector vascular es la de los fármacos antipalúdicos[181]. Estos se asocian a una reducción de la rigidez vascular y de la placa carotídea y menores concentraciones de colesterol. También ejercen un efecto protector contra los episodios trombóticos[182,183]. Aunque ciertas evidencias indican que el micofenolato de mofetilo también puede proteger contra la ECV en pacientes con LES, estos hallazgos son menos coherentes que los comunicados con los antipalúdicos[184].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A pesar de este conjunto extenso y creciente de evidencias en relación con los factores de riesgo de ECV en pacientes con LES, no se han realizado ensayos aleatorizados y controlados (EAC) para probar estrategias de prevención CV en esta población de pacientes. Por tanto, el tratamiento debe individualizarse en cada paciente con LES mediante el abordaje de los factores de riesgo tradicionales modificables (como el uso de estatinas cuando estén indicadas), un cuidadoso control terapéutico y el tratamiento del proceso patológico subyacente.

Mortalidad, morbilidad y factores de riesgo cardiovascular en otras enfermedades reumáticas

Espondilitis anquilosante

Aunque el riesgo de ECV en personas con EA no está tan definido como en la AR, se ha descrito una mayor mortalidad en hombres y mujeres con EA, y los factores que predicen la muerte dentro de la cohorte de EA fueron el nivel socioeconómico, las comorbilidades generales y la artroplastia de cadera[185-187]. Además, los pacientes con EA tienen entre un 30 y un 50% más de riesgo de episodios CV incidentes. En comparación con los pacientes con AR, este aumento fue similar para el ictus, pero solo la mitad respecto a los episodios de síndrome coronario agudo (SCA) y trombosis[188]. El registro de los FRECV y la prevención de la ECV son bajos en los pacientes con EA[189].

Psoriasis y artritis psoriásica

Tanto la psoriasis como la APs se asocian a un aumento del riesgo de ECV en relación con la población general. La prevalencia de los factores de riesgo CV tradicionales ha demostrado ser más alta entre los pacientes con psoriasis pero, incluso tras el ajuste de estas variables, el riesgo de CI sigue siendo elevado (OR, 1,78; IC del 95%, 1,51-2,11); los últimos estudios indican que la psoriasis puede ser un factor de riesgo independiente para IM[190-192]. Las personas con APs tienen más probabilidad de presentar evidencia de aterosclerosis preclínica y un mayor riesgo de ECV en relación con la población general[193-196]. De los 648 pacientes con APs incluidos en la base de datos de la University of Toronto, el riesgo de IM (razón de prevalencia estandarizada, 2,57; IC del 95%, 1,73-3,80) y angina (razón de prevalencia estandarizada, 1,97; IC del 95%, 1,24-3,12) fue significativamente más alto que el de la población general, y se observó un mayor riesgo en pacientes con psoriasis más grave[197].

Los pacientes con EA, APs y espondiloartropatía (EspA) presentan un mayor riesgo de episodios de SCA e ictus, lo que pone de manifiesto la importancia de identificar los factores de riesgo CV e introducir las intervenciones pertinentes en los pacientes con EspA[198]. Es preciso aumentar la concienciación acerca de las arritmias cardiacas en los pacientes con EspA.

Arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu y polimialgia reumática

Está menos claro que el riesgo de ECV esté aumentado en los pacientes con arteritis de células gigantes. Dos estudios poblacionales comunicaron un aumento del riesgo de dos a tres veces mayor, y otros dos estudios poblacionales indicaron que no estaba elevado[199-202]. El riesgo de ECV entre los pacientes con arteritis de Takayasu no ha sido bien estudiado. Los factores de riesgo CV son más frecuentes y las tasas de episodios CV parecen ser más elevadas entre los pacientes con arteritis de Takayasu[203]. Unos pocos estudios han comunicado un mayor riesgo en pacientes con polimialgia reumática en un grado similar al informado en otras enfermedades inflamatorias[204,205]. Sin embargo, dos revisiones sistemáticas recientes encontraron una elevada heterogeneidad entre los estudios, señalando que se necesita más investigación para determinar definitivamente si en los pacientes con polimialgia reumática está incrementado el riesgo de ECV[206,207].

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

La vasculitis asociada a ANCA es un grupo heterogéneo de enfermedades que comprenden la granulomatosis con poliangitis (GPA, anteriormente llamada *granulomatosis de Wegener*), la poliangitis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA, anteriormente llamada *síndrome de Churg-Strauss*). Un estudio poblacional demostró un riesgo tres veces mayor de ECV y ocho veces mayor de episodios cerebrovasculares entre los pacientes con vasculitis asociada a ACA sin una mayor prevalencia de factores de riesgo CV en comparación con la población general[208]. Otros estudios también han descrito un mayor riesgo de ECV entre los pacientes con vasculitis asociada a ANCA[209-211].

Dermatomiositis y polimiositis

Dado que se carece de grandes estudios epidemiológicos sobre el riesgo de ECV en pacientes con miositis, la frecuencia de ECV en estos casos no está clara, pero la afectación cardiaca está bien reconocida como una manifestación clínicamente importante de la enfermedad[212]. Una comunicación reciente que utilizó datos del Nationwide Inpatient Sample halló que una quinta parte de las hospitalizaciones por dermatomiositis en EE. UU. se asociaban a un diagnóstico o una intervención CV ateroescleróticos; esta comunicación también observó que los pacientes con dermatomiositis y ECV tienen un riesgo dos veces mayor de muerte intrahospitalaria en comparación con sujetos control y con los pacientes con dermatomiositis sin ECV[213]. Dos estudios canadienses identificaron mayores tasas de IM entre los pacientes con dermatomiositis y polimiositis en comparación con la población general de Canadá[214,215].

Artrosis

Aunque es la enfermedad reumática más frecuente, se conoce muy poco sobre la relación entre artrosis y ECV. La artrosis puede asociarse a un mayor riesgo de ECV debido a la inflamación sinovial asociada y la debilidad muscular o porque conduce a una menor actividad física y al uso de AINE, todo lo cual se relaciona con un aumento del riesgo de ECV[216]. Aunque en un estudio[216] se observó que la artrosis aumentaba moderadamente el riesgo de CI (RR, 1,30; IC del 95%, 1,19-1,42) y de ICa (RR, 1,15; IC del 95%, 1,04-1,28) en pacientes con artrosis, otro estudio no halló pruebas de un mayor riesgo de ECV e indicó que era la discapacidad, y no la artrosis, la responsable del mayor riesgo de ECV entre los pacientes con artrosis[217]. Un grupo de investigadores[218] descubrió que los pacientes con artrosis más grave tenían un mayor riesgo de episodios CV que los que presentaban enfermedad más leve.

Enfermedades reumáticas de inicio pediátrico

La ECV ha sido difícil de estudiar en pacientes con enfermedad reumática de inicio pediátrico, como la artritis idiopática infantil, el LES de inicio pediátrico y la dermatomiositis infantil: esto se debe a que los episodios CV son infrecuentes a edades juveniles[219]. Recientemente se han utilizado medidas sustitutivas para la exploración CV en niños con enfermedades reumáticas, como la dilatación mediada por flujo, el grosor íntima-media carotídeo y la velocidad de la onda del pulso. Los estudios de estas determinaciones de ECV subclínica y de los lípidos han mostrado valores aumentados en los niños con artritis idiopática infantil, LES de inicio pediátrico y dermatomiositis infantil[220-224]. Es probable que estos pacientes sufran una morbilidad y una mortalidad CV significativas en la vida adulta, a pesar de que un estudio sobre

artritis idiopática juvenil, con un promedio de 29 años de seguimiento, no logró demostrar un riesgo significativamente aumentado de episodios CV[225]. Se requieren más estudios para definir mejor el incremento de riesgo CV en los pacientes con enfermedades reumáticas de inicio pediátrico, para diseñar estrategias de prevención que eludan esta eventualidad y para mejorar los resultados a largo plazo en estos pacientes. Aunque aún están emergiendo datos sobre el aumento de riesgo CV entre pacientes con enfermedades reumáticas estudiadas menos extensamente, se admite que la ECV contribuye de forma importante al aumento de la mortalidad y la morbilidad en esta población de pacientes y constituye un campo abierto de investigación[226].

Control del riesgo cardiovascular en las enfermedades reumáticas

Coordinación asistencial: cardiología y reumatología

A pesar del notable y creciente conjunto de datos que demuestran un riesgo aumentado de ECV en personas con AR y otras enfermedades reumáticas, incluso cuando se controlan los factores tradicionales[56,227], esto apenas se ha traducido en cambios en la práctica clínica. En el proceso ateroesclerótico subyacen inflamación y mecanismos inmunitarios[228]. Debido a que los factores de riesgo tradicionales por sí solos no explican el riesgo elevado de ECV en los pacientes con enfermedades reumáticas, es esencial abordar el control de la inflamación para reducirlo[97].

Por ello, es vital una colaboración estrecha entre el reumatólogo y el cardiólogo[229-231]. No solo debe tratarse enérgicamente el trastorno reumático para reducir la carga inflamatoria, sino que también han de identificarse y tratarse los factores de riesgo tradicionales. Las clínicas CV especializadas que abordan específicamente las necesidades de los pacientes reumáticos permiten su seguimiento longitudinal de forma más rigurosa y con una evaluación más uniforme. Son ejemplos de estas clínicas la consulta cardiorreumatológica preventiva del servicio de Reumatología del Diakonhjemmet Hospital de Noruega y la consulta cardiorreumatológica de la sección de Enfermedades Cardiovasculares de la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota. Ambos modelos representan una colaboración seria y continuada entre las disciplinas clínicas de la reumatología y la cardiología preventiva. En ambos son fundamentales: 1) la educación del paciente y el profesional en relación con el riesgo de ECV en el contexto singular de enfermedades autoinmunitarias como la AR; 2) la evaluación exhaustiva del riesgo CV mediante la anamnesis, la exploración física y el uso de escalas de valoración del riesgo, así como técnicas de medida no invasivas y (cuando esté indicado) invasivas, y 3) el desarrollo y el control de un programa enérgico de reducción del riesgo de ECV, considerando no solo los factores de riesgo tradicionales, sino también un estrecho control de la inflamación sistémica y del tratamiento de la AR. Todo programa incluye también un componente de investigación clínica orientado a la evaluación y la mejora continuadas de los paradigmas de atención preventiva.

Evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular

Calculadoras de riesgo

Como se señaló anteriormente, los factores de riesgo, tanto tradicionales como no tradicionales, influyen en el desarrollo de ECV en personas con AR y LES. Los factores de riesgo CV tradicionales por sí solos no pueden explicar el incremento en estos pacientes[56,232]. Esta información, junto con los hallazgos de que los factores de riesgo CV tradicionales se comportan de forma diferente en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas en comparación con la población general, indican que las escalas de riesgo basadas solo en los factores tradicionales probablemente no calculan de forma precisa el riesgo de ECV en estos pacientes. De hecho, las calculadoras de riesgo (p. ej., Framingham) han subestimado el riesgo de ECV en pacientes con AR en casi el doble[227]. Los métodos Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), QRISK II y Reynolds también subestiman posibles episodios CV futuros en los pacientes con AR, excepto en los de grupos de riesgo más alto[226,227,233]. En las últimas directrices de la European Society of Cardiology para la prevención de ECV[234], las enfermedades inmunitarias como la AR se mencionaron por primera vez y se clasificaron como un factor de riesgo CV, habiéndose incluido asimismo en la última versión del método de cálculo de riesgo utilizado en Reino Unido, el QRISK II[235]. La EUropean League Against Rheumatism (EULAR) reconoce que los pacientes con artropatías inflamatorias corren un mayor riesgo de ECV y hace recomendaciones para el tratamiento de los factores de riesgo, que se basan principalmente en el consenso de los especialistas[226]. El equipo de trabajo de EULAR recomendó multiplicar por 1,5 el riesgo de ECV calculado mediante el SCORE en todos los pacientes con AR. Ni este multiplicador ni otras calculadoras de riesgo específicas de la AR han demostrado una mayor exactitud en la predicción en comparación con las calculadoras de riesgo utilizadas en la población general[236,237]. Es preciso el desarrollo adicional de instrumentos de valoración del riesgo que permitan la incorporación de factores inflamatorios y relacionados con la enfermedad que puedan predecir la ECV en estos pacientes.

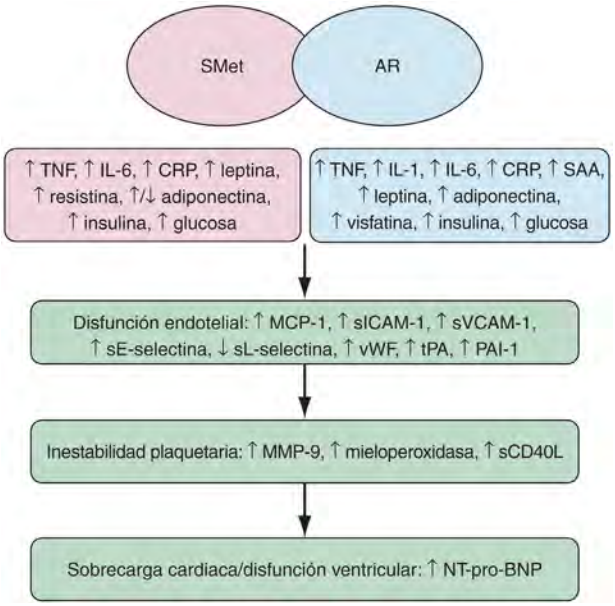
Escalas de riesgo y marcadores de riesgo: biomarcadores y pruebas para la enfermedad subclínica

Una razón de la subestimación del riesgo de ECV en personas con AR puede ser la elevada frecuencia de aterosclerosis asintomática[238-241], que se visualiza fácilmente mediante ecografía de las arterias carótidas. Además, las placas de la arteria carótida en pacientes con AR son factores predictivos de SCA[242]. Algunos factores específicos de la AR, como la duración y la actividad de la enfermedad, se han asociado al tamaño y a la vulnerabilidad de las placas en pacientes con AR. Al mismo tiempo, en las últimas directrices europeas sobre prevención[234], la presencia de placas carotídeas se considera equivalente a ECV, lo que sugiere que la inclusión de la ecografía carotídea en la evaluación del riesgo CV (clase: IIa, nivel de evidencia: B, GRADE: recomendación fuerte) aumentaría la proporción de estratificación correcta del riesgo[240,243]. Debido a la elevada probabilidad pretest para la detección de placas en las arterias carotídeas mediante ecografía en pacientes con AR, y teniendo en cuenta la consecuencia clínica de indicación de tratamiento con estatinas en caso de hallarse una placa carotídea, este procedimiento aportaría un valor añadido en la evaluación del riesgo de ECV. El uso de la ecografía de las arterias carotídeas para identificar la aterosclerosis ha permitido reclasificar una proporción considerable de pacientes con AR en un grupo de riesgo de ECV más adecuado, de conformidad con las directrices actuales[244].

Otras pruebas para la enfermedad subclínica que podrían ser útiles para la valoración del riesgo CV en pacientes con AR son la velocidad de la onda del pulso aórtico y la lipoproteína(a)[245]. Los biomarcadores solubles también son atractivos porque normalmente resultan menos costosos y tienen una disponibilidad más amplia[80]. Sin embargo, también pueden ser más difíciles de interpretar en pacientes con enfermedad reumática debido a su doble asociación con la enfermedad reumática y con la ECV (fig. 39.10)[80].

En conclusión, los métodos disponibles de cálculo del riesgo de ECV desarrollados para la población general son inexactos a la hora de estimar el riesgo de ECV en pacientes con AR, pero actualmente siguen siendo la mejor herramienta de evaluación disponible en estos pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 39.10** Biomarcadores solubles clave que se asocian a las diferentes fases de la vía ateroesclerótica en el síndrome metabólico y la artritis reumatoide (AR). *CRP,* proteína C reactiva; *IL,* interleucina; *MCP,* proteína quimiotáctica de monocitos; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz; *NT-pro-BNP,* N-terminal del propéptido natriurético cerebral; *PAI-1,* inhibidor 1 del activador del plasminógeno; *SAA,* amiloide A sérico; *sICAM,* molécula de adhesión intercelular soluble; *SMet,* síndrome metabólico; *sVCAM,* molécula de adhesión celular vascular soluble; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *tPA,* activador del plasminógeno tisular; *vWF,* factor von Willebrand. (Tomado de Kozera L, Andrews J, Morgan AW: Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis-the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation. *Rheumatology* 50:1944-1954, 2011. Autorización para reimpresión de Oxford University Press.)

Tratamiento de los riesgos de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad reumática

Tanto en Europa como en EE. UU. los pacientes con AR tienen una probabilidad significativamente menor de ser objeto de medidas preventivas para la ECV en comparación con la población general[246]. Un estudio mostró que, a pesar de recibir un tratamiento similar, los pacientes con AR que tuvieron IM presentaban peores resultados a largo plazo que los pacientes con IM que no tenían AR[30]. Esta deficiencia en el tratamiento del riesgo CV se confirma ampliamente en una investigación sobre el control de los factores de riesgo CV en 836 pacientes con AR[247]. Entre las observaciones más llamativas se encuentra el hecho de que, en los 644 pacientes sin ECV establecida ni DM, se confirmó un control inadecuado de la presión arterial y los lípidos en el 36 y el 55% de los participantes, respectivamente. Los hallazgos de una consulta cardiorreumatológica preventiva revelaron que el 63% de los pacientes derivados necesitaban intervención médica preventiva de ECV[241].

En adición a las incertidumbres que rodean el control del riesgo de ECV, no se dispone de evidencia en relación con los efectos del tratamiento preventivo en pacientes con AR. Hasta la fecha no hay publicaciones de EAC prospectivos de AR que comparen las diferentes estrategias de prevención primaria (p. ej., medicamentos hipolipidemiantes o hipotensores) y los efectos de los distintos fármacos antirreumáticos usando los resultados CV como variable primaria. Estos ensayos requieren el control de un elevado número de pacientes durante periodos prolongados y tienen un alto coste. Los resultados prometedores de un análisis *post hoc* de dos grandes ensayos con estatinas y variables de ECV mostraron que los efectos sobre la reducción de los lípidos y los episodios CV por las estatinas eran comparables en los pacientes con y sin artropatías inflamatorias, incluida la AR[248]. Un gran EAC relacionado con estatinas frente a placebo, el Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of CVD Events in patients with RA (TRACE RA), que incluía a más de 3.000 pacientes con AR, finalizó recientemente de forma prematura debido a la baja incidencia de la variable CV primaria y a una potencia inadecuada para alcanzar una conclusión clara.

Un importante factor de riesgo CV en la población general es la concentración de lípidos, aunque esta parece ser menos significativa en los pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas[98]. No obstante, los metaanálisis de EAC han mostrado que los pacientes de la población general se benefician del tratamiento hipolipidemiante independientemente de los valores lipídicos basales[249]. La experiencia clínica en relación con el uso de fármacos preventivos de ECV en las artropatías inflamatorias es escasa. La experiencia de una consulta cardiorreumatológica preventiva para pacientes con artropatías inflamatorias reveló que las metas de valores lipídicos se lograban con menos de tres citas en el 90% de los pacientes sin fenómenos adversos graves[241]. Estos resultados indican que tratar a los pacientes que tienen AR con estatinas y obtener los valores recomendados de lípidos es seguro. Se necesitan datos longitudinales prospectivos para demostrar si los individuos con AR requieren conseguir las mismas concentraciones bajas de lípidos que las personas sin AR o si una reducción relativamente mayor o menor dará lugar a la misma protección CV.

El tratamiento moderno de la AR y los múltiples trastornos concomitantes conduce a la polifarmacia, incrementando así la posibilidad de interacciones farmacológicas con medicamentos preventivos de ECV como las estatinas. La interacción entre tratamientos antirreumáticos, como los AINE y los FARME sintéticos o biológicos con los medicamentos preventivos CV, también es un área de incertidumbre. No se ha demostrado que la inflamación (determinada mediante los niveles de CRP o VSG) ni los medicamentos antirreumáticos, como AINE, prednisolona o FARME sintéticos o biológicos, influyan en la dosis de estatinas necesaria para alcanzar los objetivos lipídicos recomendados[250]. La influencia de las estatinas en la respuesta clínica y en la depleción de linfocitos B tras el tratamiento con rituximab en pacientes con AR no es concluyente[251,252]. El aumento de riesgo de ECV asociado al uso de AINE está reconocido en la población general[156,253], pero en un reciente estudio danés a nivel nacional el riesgo CV asociado a AINE en pacientes con AR fue moderado y significativamente menor que en personas sin ella[254]. Además, los AINE interfieren en el efecto inhibidor del ácido acetilsalicílico, lo que complica la prevención CV secundaria[255]. Los estudios observacionales han indicado que el uso de los FARME sintéticos y biológicos se asocia a una reducción del riesgo de ECV en personas con AR[158,160]. Sin embargo, no se sabe si este efecto se relaciona con la reducción de la inflamación que se opone al aumento de las concentraciones de lípidos aterógenos, que ocurre con los FARME biológicos, y la mejoría de función de las HDL[256]. Se necesitan estudios que aclaren estos temas.

La prevención de la ECV en los pacientes con AR está cargada de problemas relacionados con la complejidad de los fármacos y de la enfermedad. Los tratamientos de los trastornos reumáticos han evolucionado enormemente en las últimas dos décadas, al igual que las estrategias de prevención de la ECV. La bibliografía médica disponible señala una infrautilización considerable de la farmacoterapia preventiva de la ECV en la población general[257,258]. Más de la mitad de los pacientes no alcanzan los objetivos de tratamiento en cuanto a la LDL en la práctica clínica. Estos hallazgos también tienen el respaldo de la comunicación Eurospire IV, que indica que la aplicación clínica de los tratamientos preventivos secundarios sigue siendo subóptima[259]. En los pacientes con AR se ha descrito asimismo un infratratamiento y la ausencia de consecución de los objetivos recomendados en cuanto a valores lipídicos y de presión arterial[260]. Los esfuerzos para abordar el alto riesgo de ECV en pacientes con enfermedad reumática deben constituir un objetivo de la comunidad cardiológica y entre los reu-

matólogos. Se espera que esta meta tenga como resultado un mayor número de pacientes con AR evaluados para el riesgo de ECV y la instauración de medidas preventivas cuando sean necesarias.

Existen varios medicamentos nuevos para prevenir la ECV; los más prometedores son el alirocumab/evolocumab (inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 [PCSK9]), cuyo uso se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia primaria que no logran alcanzar los objetivos lipídicos con estatinas[261]. Una indicación clínica interesante es la intolerancia a las estatinas, pero hasta ahora el alirocumab solo se ha evaluado añadido al tratamiento con estatinas.

Concienciación del paciente sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular

Uno de los mayores retos de la interacción profesional sanitario/paciente es la comunicación del riesgo futuro y la necesidad de tratamiento preventivo. La concienciación de los pacientes acerca del riesgo de ECV es importante para aplicar con éxito las estrategias preventivas que conciernen a los factores de riesgo CV relacionados con su estilo de vida[262]. Aunque se han desarrollado programas de valoración del riesgo de ECV en personas con AR, llevará un gran trabajo difundirlos completamente. Estas estrategias incluyen la educación de los profesionales de la salud, material escrito y educación *online* y en grupo de los pacientes y sus familiares. Comenzar con una información sencilla y folletos como preámbulo de la puesta en marcha de un programa educativo completo es un paso adelante. Es de importancia fundamental que los pacientes con enfermedades reumáticas entiendan que el tratamiento eficaz del riesgo de ECV comprende no solo tratar adecuadamente los factores tradicionales, sino también un estrecho control de la actividad de la enfermedad reumática.

Conclusión

La ECV sigue siendo un problema fundamental para las personas con enfermedades inflamatorias sistémicas. La inflamación sistémica y su interacción con los factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales parecen tener una función esencial. Los trabajos futuros deben enfocarse en seguir delineando los mecanismos biológicos subyacentes implicados, en el desarrollo y la evaluación de instrumentos y biomarcadores de riesgo y en el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento específicas para las poblaciones con enfermedad reumática. El control óptimo de los factores de riesgo tradicionales es imperativo pero insuficiente para reducir el riesgo de ECV en personas con enfermedades reumáticas. Para unos resultados óptimos, se requerirá un control estrecho de la inflamación sistémica.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Cobb S, Anderson F, Bauer W: Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 249:553-556, 1953.
2. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 60:221-225, 1976.
9. Ridker PM, Everettt BM, Thuren T, et al: for the CANTOS group: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease, *N Engl J Med* 377:1119-1131, 2017.
11. McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 365:2205-2219, 2011.
12. Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al: Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells, *Circulation* 119:1424-1432, 2009.
14. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 144:865-876, 2006.
15. Schomig A, Dibra A, Windecker S, et al: A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease, *J Am Coll Cardiol* 50:1373-1380, 2007.
16. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al: CD4 + CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients, *Circulation* 109:2744-2748, 2004.
18. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al: T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes, *Circulation* 105:570-575, 2002.
19. Sun W, Cui Y, Zhen L, et al: Association between HLA-DRB1, HLA-DRQB1 alleles, and CD4(+)CD28(null) T cells in a Chinese population with coronary heart disease, *Mol Biol Rep* 38:1675-1679, 2011.
20. Colmegna I, Diaz-Borjon A, Fujii H, et al: Defective proliferative capacity and accelerated telomeric loss of hematopoietic progenitor cells in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:990-1000, 2008.
21. Shao L, Fujii H, Colmegna I, et al: Deficiency of the DNA repair enzyme ATM in rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 206:1435-1449, 2009.
22. Spyridopoulos I, Hoffmann J, Aicher A, et al: Accelerated telomere shortening in leukocyte subpopulations of patients with coronary heart disease: role of cytomegalovirus seropositivity, *Circulation* 120:1364-1372, 2009.
23. Weyand CM, Fujii H, Shao L, et al: Rejuvenating the immune system in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 5:583-588, 2009.
24. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al: Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study, *Arthritis Rheum* 52:402-411, 2005.
27. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al: No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts, *Arthritis Rheum* 60:2861-2869, 2009.
30. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al: Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 40:605-610, 2013.
31. Van Doornum S, Brand C, Sundararajan V, et al: Rheumatoid arthritis patients receive less frequent acute reperfusion and secondary prevention therapy after myocardial infarction compared with the general population, *Arthritis Res Ther* 12:R183, 2010.
32. Francis ML, Varghese JJ, Mathew JM, et al: Outcomes in patients with rheumatoid arthritis and myocardial infarction, *Am J Med* 123:922-928, 2010.
34. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al: The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years, *Arthritis Rheum* 52:412-420, 2005.
37. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, et al: The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population, *Arthritis Rheum* 58:2603-2611, 2008.
38. Davis JM, Crowson CS, Maradit Kremers H, et al: Mortality following heart failure is higher among rheumatoid arthritis subjects compared to non-RA subjects, *Arthritis Rheum* 54:S387, 2006.
39. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies, *Arthritis Rheum* 59:1690-1697, 2008.
42. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study, *Arthritis Rheum* 52:722-732, 2005.
44. Crowson CS, Liang KP, Therneau TM, et al: Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 62:378-382, 2010.
45. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al: Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients, *Arthritis Rheum* 46:2010-2019, 2002.
46. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, et al: The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum* 58:985-989, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al: Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor, *J Rheumatol* 35:1009-1014, 2008.
48. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al: Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum* 58:359-369, 2008.
50. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, et al: Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:362-370, 2010.
51. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al: Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis, *Joint Bone Spine* 80:29-33, 2013.
52. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al: Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Rheumatology (Oxford)* 48:1309-1313, 2009.
56. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 44:2331-2337, 2001.
57. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study, *Am J Epidemiol* 145:408-415, 1997.
60. Shah MA, Shah AM, Krishnan E: Poor outcomes after acute myocardial infarction in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 36:570-575, 2009.
61. Ward MM: Outcomes of hospitalizations for myocardial infarctions and cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 50:3170-3176, 2004.
62. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al: Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort, *J Rheumatol* 41:680-687, 2014.
64. Wu LS, Tang CH, Lin YS, et al: Major adverse cardiovascular events and mortality in systemic lupus erythematosus patients after successful delivery: a population-based study, *Am J Med Sci* 347:42-49, 2014.
65. Maksimowicz-McKinnon K, Selzer F, Manzi S, et al: Poor 1-year outcomes after percutaneous coronary interventions in systemic lupus erythematosus: report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry, *Circ Cardiovasc Interv* 1:201-208, 2008.
66. Von Feldt J: Premature atherosclerotic cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus from bedside to bench, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 66:184-187, 2008.
68. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD: Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Curr Rheumatol Rep* 11:248-254, 2009.
69. Ward MM: Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 42:338-346, 1999.
75. Haque S, Bruce IN: Cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus: big studies for big questions, *J Rheumatol* 36:467-469, 2009.
76. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, et al: Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 35:2152-2158, 2008.
77. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al: Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE)—1950-1992, *Arthritis Rheum* 42:46-50, 1999.
78. Chun BC, Bae SC: Mortality and cancer incidence in Korean patients with systemic lupus erythematosus: results from the Hanyang lupus cohort in Seoul, Korea, *Lupus* 14:635-638, 2005.
79. Yazdanyar A, Wasko MC, Scalzi LV, et al: Short-term perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res* 65:986-991, 2013.
80. Kozera L, Andrews J, Morgan AW: Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis—the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 50:1944-1954, 2011.
82. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
86. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al: Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease, *Am Heart J* 166:622-628, 2013.
90. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al: Traditional risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Joint Bone Spine* 78:179-183, 2011.
91. Klareskog L, Catrina AI, Paget S: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 373:659-672, 2009.
94. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al: Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 46:1477-1482, 2007.
98. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease, *Ann Rheum Dis* 70:482-487, 2011.
99. Myasoedova E, Maradit Kremers H, Fitz-Gibbon P, et al: Lipid profile improves with the onset of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68(Suppl 3):78, 2009.
100. Hahn BH, Grossman J, Chen W, et al: The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia, *J Autoimmun* 28:69-75, 2007.
103. Semb AG, Holme I, Kvien TK, et al: Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: an explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial, *Rheumatology (Oxford)* 50:324-329, 2011.
104. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al: Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis* 69:683-688, 2010.
105. Steiner G, Urowitz MB: Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment, *Semin Arthritis Rheum* 38:372-381, 2009.
106. Toms TE, Symmons DP, Kitas GD: Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors, *Curr Vasc Pharmacol* 8:301-326, 2010.
107. Kitas GD, Gabriel SE: Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives, *Ann Rheum Dis* 70:8-14, 2011.
108. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al: The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 41:393-400, 2011.
111. Bartels CM, Kind AJ, Everett C, et al: Low frequency of primary lipid screening among Medicare patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 63:1221-1230, 2011.
113. Crowson CS, Myasoedova E: Davis 3rd JM, et al: Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease, *J Rheumatol* 38:29-35, 2011.
115. Dessein PH, Joffe BI: Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:2765-2775, 2006.
116. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al: Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis, *JAMA* 298:187-193, 2007.
123. Escalante A, Haas RW, del Rincon I: Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation, *Arch Intern Med* 165:1624-1629, 2005.
124. Maradit Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al: Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:3450-3457, 2004.
125. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al: Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheuma-

toid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England, *Arthritis Rheum* 40:1955-1961, 1997.
127. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al: Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:242-245, 2009.
129. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al: Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics, *Arthritis Rheum* 62:3173-3182, 2010.
135. Koenig W, Sund M, Filipiak B, et al: Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:768-772, 1998.
138. Santos MJ, Pedro LM, Canhao H, et al: Hemorheological parameters are related to subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients, *Atherosclerosis* 219:821-826, 2011.
139. Marder W, Khalatbari S, Myles JD, et al: Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70:1550-1555, 2011.
149. Banerjee S, Compton AP, Hooker RS, et al: Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis, *Am J Cardiol* 101:1201-1205, 2008.
155. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients, *Ann Rheum Dis* 68:367-372, 2009.
156. Trelle S, Reichenbach S, Wandael S, et al: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, *Br Med J* 342:c7086, 2011.
173. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, et al: Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 14:R46, 2012.
174. Kaiser R, Li Y, Chang M, et al: Genetic risk factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 39:1603-1610, 2012.
175. Ames PR, Margarita A, Alves JD: Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol* 37:29-35, 2009.
178. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, et al: Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis, *Arthritis Rheum* 64:2975-2985, 2012.
181. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, et al: Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus, *Hypertension* 37:1075-1082, 2001.
183. Jung H, Bobba R, Su J, et al: The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 62:863-868, 2010.
184. van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, et al: Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis, *Atherosclerosis* 211:231-236, 2010.
192. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis, *JAMA* 296:1735-1741, 2006.
196. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al: Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 72:211-216, 2013.
197. Gladman DD, Ang M, Su L, et al: Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:1131-1135, 2009.
199. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, et al: Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study, *Ann Intern Med* 160:73-80, 2014.
200. Uddhammar A, Eriksson AL, Nystrom L, et al: Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden, *J Rheumatol* 29:737-742, 2002.
201. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al: Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population based retrospective cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:396-402, 2015.
204. Hancock AT, Mallen CD, Muller S, et al: Risk of vascular events in patients with polymyalgia rheumatica, *CMAJ* 186:495-501, 2014.
206. Hancock AT, Mallen CD, Belcher J, et al: Association between polymyalgia rheumatica and vascular disease: a systematic review, *Arthritis Care Res* 64:1301-1305, 2012.
213. Linos E, Fiorentino D, Lingala B, et al: Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey, *Arthritis Res Ther* 15:R7, 2013.
214. Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau CA: Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis, *J Rheumatol* 36:1943-1946, 2009.
216. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, et al: Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study, *Arthritis Care Res* 65:1951-1958, 2013.
218. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al: All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study, *PLoS One* 9, 2014.
219. Barsalou J, Bradley TJ, Silverman ED: Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological diseases, *Arthritis Res Ther* 15:212, 2013.
221. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al: Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort, *Arthritis Rheum* 60:1496-1507, 2009.
226. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update, *Ann Rheum Dis* 76:17-28, 2017.
227. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al: Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *Am J Cardiol* 110:420-424, 2012.
228. Hansson GK, Inflammation, atherosclerosis: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 352:1685-1695, 2005.
230. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, et al: Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1014-1026, 2010.
231. Friedewald VE, Ganz P, Kremer JM, et al: AJC editor's consensus: rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 106:442-447, 2010.
234. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *Atherosclerosis* 223:1-68, 2012.
235. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al: Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2, *BMJ* 336:1475-1482, 2008.
241. Rollefstad S, Kvien TK, Holme I, et al: Treatment to lipid targets in patients with inflammatory joint diseases in a preventive cardiorheuma clinic, *Ann Rheum Dis* 72:1968-1974, 2013.
246. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al: Initiation and adherence to secondary prevention pharmacotherapy after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study, *Ann Rheum Dis* 71:1496-1501, 2012.
247. Primdahl J, Clausen J, Horslev-Petersen K: Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations, *Ann Rheum Dis* 72:1771-1776, 2013.
248. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al: Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease, *Arthritis Rheum* 64:2836-2846, 2012.
249. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials, *Lancet* 380:581-590, 2012.
251. Arts EE, Jansen TL, Den Broeder A, et al: Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry, *Ann Rheum Dis* 70:877-878, 2011.
252. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S, et al: Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72:463-464, 2013.
254. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study, *Ann Rheum Dis* 73:1515-1521, 2014.
255. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, et al: Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study, *Eur J Clin Pharmacol* 69:365-371, 2013.
258. Reiner Z, De Bacquer D, Kotseva K, et al: Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey, *Atherosclerosis* 231:300-307, 2013.

Bibliografía

1. Cobb S, Anderson F, Bauer W: Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 249:553-556, 1953.
2. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 60:221-225, 1976.
3. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA: All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database, *J Rheumatol* 30:1196-1202, 2003.
4. Dinarello CA: Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases, *Blood* 117:372-432, 2011.
5. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM: Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, *Nat Rev Drug Discov* 11:633-652, 2012.
6. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, et al: Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells, *Am J Pathol* 124:179-185, 1986.
7. The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomization Analysis (IL6R MR) Consortium: The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomization analysis, *Lancet* 379:1214-1225, 2012.
8. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factor Collaboration: Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease, a collaborative meta-analysis of 82 studies, *Lancet* 379:1205-1213, 2012.
9. Ridker PM, Everettt BM, Thuren T, et al: for the CANTOS group: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease, *N Engl J Med* 377:1119-1131, 2017.
10. Martinez BK, White CM: The emerging role of inflammation in cardiovascular disease, *Ann Pharm* 52(8):801-809, 2018.
11. McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 365:2205-2219, 2011.
12. Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al: Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells, *Circulation* 119:1424-1432, 2009.
13. Nistala K, Adams S, Cambrook H, et al: Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14751-14756, 2010.
14. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 144:865-876, 2006.
15. Schomig A, Dibra A, Windecker S, et al: A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease, *J Am Coll Cardiol* 50:1373-1380, 2007.
16. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al: CD4 + CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients, *Circulation* 109:2744-2748, 2004.
17. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, et al: Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1106-1114, 1997.
18. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al: T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes, *Circulation* 105:570-575, 2002.
19. Sun W, Cui Y, Zhen L, et al: Association between HLA-DRB1, HLA-DRQB1 alleles, and CD4(+)CD28(null) T cells in a Chinese population with coronary heart disease, *Mol Biol Rep* 38:1675-1679, 2011.
20. Colmegna I, Diaz-Borjon A, Fujii H, et al: Defective proliferative capacity and accelerated telomeric loss of hematopoietic progenitor cells in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:990-1000, 2008.
21. Shao L, Fujii H, Colmegna I, et al: Deficiency of the DNA repair enzyme ATM in rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 206:1435-1449, 2009.
22. Spyridopoulos I, Hoffmann J, Aicher A, et al: Accelerated telomere shortening in leukocyte subpopulations of patients with coronary heart disease: role of cytomegalovirus seropositivity, *Circulation* 120:1364-1372, 2009.
23. Weyand CM, Fujii H, Shao L, et al: Rejuvenating the immune system in rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 5:583-588, 2009.
24. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al: Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study, *Arthritis Rheum* 52:402-411, 2005.
25. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al: Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 65:1608-1612, 2006.
26. Sodergren A, Stegmayr B, Lundberg V, et al: Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:263-266, 2007.
27. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al: No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts, *Arthritis Rheum* 60:2861-2869, 2009.
28. Houri Levi E, Watad A, Whitby A, et al: Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients—A case control study, *Autoimmunity Reviews* 15:393-396, 2016.
29. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al: Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome, *Ann Rheum Dis* 65:348-353, 2006.
30. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al: Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 40:605-610, 2013.
31. Van Doornum S, Brand C, Sundararajan V, et al: Rheumatoid arthritis patients receive less frequent acute reperfusion and secondary prevention therapy after myocardial infarction compared with the general population, *Arthritis Res Ther* 12:R183, 2010.
32. Francis ML, Varghese JJ, Mathew JM, et al: Outcomes in patients with rheumatoid arthritis and myocardial infarction, *Am J Med* 123:922-928, 2010.
33. Wolfe F, Michaud K: Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy, *Am J Med* 116:305-311, 2004.
34. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al: The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years, *Arthritis Rheum* 52:412-420, 2005.
35. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, et al: Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure, *J Am Coll Cardiol* 69:1275-1285, 2017.
36. Midtbø H, Semb AG, Matre K, et al: Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(2):371-376, 2017.
37. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, et al: The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population, *Arthritis Rheum* 58:2603-2611, 2008.
38. Davis JM, Crowson CS, Maradit Kremers H, et al: Mortality following heart failure is higher among rheumatoid arthritis subjects compared to non-RA subjects, *Arthritis Rheum* 54:S387, 2006.
39. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies, *Arthritis Rheum* 59:1690-1697, 2008.
40. Sokka T, Abelson B, Pincus T: Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update, *Clin Exp Rheumatol* 26(5 Suppl 51):S35-S61, 2008.
41. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al: The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population, *Arthritis Rheum* 56:3583-3587, 2007.
42. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study, *Arthritis Rheum* 52:722-732, 2005.
43. Dregan A, Chowienczyk P, Molokhia M: Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders, *Heart* 103:1867-1873, 2017.
44. Crowson CS, Liang KP, Therneau TM, et al: Could accelerated aging explain the excess mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 62:378-382, 2010.
45. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al: Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients, *Arthritis Rheum* 46:2010-2019, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, et al: The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum* 58:985-989, 2008.
47. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al: Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor, *J Rheumatol* 35:1009-1014, 2008.
48. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al: Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum* 58:359-369, 2008.
49. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al: Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006, *J Intern Med* 268:578-585, 2010.
50. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, et al: Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:362-370, 2010.
51. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al: Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis, *Joint Bone Spine* 80:29-33, 2013.
52. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al: Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Rheumatology (Oxford)* 48:1309-1313, 2009.
53. Li H, Tong S, Guo L, et al: Risk of coronary artery diseases in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *Am J Med Sci* 356(5):451-463, 2018, 30.
54. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al: Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:2407-2415, 2003.
55. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, et al: Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 14:683-686, 2005.
56. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 44:2331-2337, 2001.
57. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study, *Am J Epidemiol* 145:408-415, 1997.
58. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al: Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:2399-2406, 2003.
59. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH: The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 43:77-95, 2013.
60. Shah MA, Shah AM, Krishnan E: Poor outcomes after acute myocardial infarction in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 36:570-575, 2009.
61. Ward MM: Outcomes of hospitalizations for myocardial infarctions and cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 50:3170-3176, 2004.
62. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al: Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort, *J Rheumatol* 41:680-687, 2014.
63. Burkard T, Trendelenburg M, Daikeler T, et al: The heart in systemic lupus erythematosus—A comprehensive approach by cardiovascular magnetic resonance tomography, *PLoS ONE* 13(10):e0202105, 2018.
64. Wu LS, Tang CH, Lin YS, et al: Major adverse cardiovascular events and mortality in systemic lupus erythematosus patients after successful delivery: a population-based study, *Am J Med Sci* 347:42-49, 2014.
65. Maksimowicz-McKinnon K, Selzer F, Manzi S, et al: Poor 1-year outcomes after percutaneous coronary interventions in systemic lupus erythematosus: report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry, *Circ Cardiovasc Interv* 1:201-208, 2008.
66. Von Feldt J: Premature atherosclerotic cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus from bedside to bench, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 66:184-187, 2008.
67. Michet CJ III, Crowson CS, Achenbach SJ: The detection of rheumatic disease through hospital diagnoses with examples of rheumatoid arthritis and giant cell arteritis: what are we missing? *J Rheum* 42:2071-2074, 2015.
68. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD: Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Curr Rheumatol Rep* 11:248-254, 2009.
69. Ward MM: Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 42:338-346, 1999.
70. van der Laan-Baalbergen NE, Mollema SA, Kritikos H: Heart failure as presenting manifestations of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus, *Neth J Med* 67:295-301, 2009.
71. Woo SI, Hwang GS, Kang SJ, et al: Lupus myocarditis presenting as acute congestive heart failure: a case report, *J Korean Med Sci* 24:176-178, 2009.
72. Buss SJ, Wolf D, Korosoglou G: : Myocardial left ventricular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: new insights from tissue Doppler and strain imaging, *J Rheumatol* 37:79-86, 2010.
73. Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, et al: Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus, *Am J Cardiol* 69:1629-1634, 1992.
74. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, et al: Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease, *Eur Heart J* 30:1837-1843, 2009.
75. Haque S, Bruce IN: Cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus: big studies for big questions, *J Rheumatol* 36:467-469, 2009.
76. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, et al: Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 35:2152-2158, 2008.
77. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al: Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE)—1950-1992, *Arthritis Rheum* 42:46-50, 1999.
78. Chun BC, Bae SC: Mortality and cancer incidence in Korean patients with systemic lupus erythematosus: results from the Hanyang lupus cohort in Seoul, Korea, *Lupus* 14:635-638, 2005.
79. Yazdanyar A, Wasko MC, Scalzi LV, et al: Short-term perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res* 65:986-991, 2013.
80. Kozera L, Andrews J, Morgan AW: Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis—the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 50:1944-1954, 2011.
81. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al: Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity, *Ann Rheum Dis* 69:1920-1925, 2010.
82. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
83. Patel SA, Winkel M, Ali MK, et al: Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data, *Ann Intern Med* 163(4):245-253, 2015.
84. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, et al: The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 10(2):e0117952, 2015.
85. Wibetoe G, Ikdahl E, Rollefstad S, et al: Cardiovascular disease risk profiles in inflammatory joint disease entities, *Arthritis Res Ther* 19(1):153, 2017.
86. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al: Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease, *Am Heart J* 166:622-628, 2013.

87. Innala L, Moller B, Ljung L, et al: Cardiovascular events in early rheumatoid arthritis (RA) are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study, *Arthritis Res Ther* 13:R131, 2011.
88. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/255874, 2017.
89. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, et al: Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 50:2005-2013, 2011.
90. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A: Traditional risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Joint Bone Spine* 78:179-183, 2011.
91. Klareskog L, Catrina AI, Paget S: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 373:659-672, 2009.
92. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, et al: Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, *Semin Immunol* 23:92-98, 2011.
93. Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, et al: Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a Greek cohort study, *J Rheumatol* 38:236-241, 2011.
94. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al: Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 46:1477-1482, 2007.
95. Liao KP, Liu J, Lu B, et al: Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheumatol* 67(8):2004-2010, 2015.
96. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, et al: Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISk (AMORIS) Study, *Ann Rheum Dis* 69:1996-2001, 2010.
97. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment, *Rheumatology (Oxford)* 53(12):2143-2154, 2014.
98. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease, *Ann Rheum Dis* 70:482-487, 2011.
99. Myasoedova E, Maradit Kremers H, Fitz-Gibbon P, et al: Lipid profile improves with the onset of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68(Suppl 3):78, 2009.
100. Hahn BH, Grossman J, Chen W, et al: The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia, *J Autoimmun* 28:69-75, 2007.
101. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, et al: Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 67:64-69, 2008.
102. Choi HK, Seeger JD: Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *J Rheumatol* 32:2311-2316, 2005.
103. Semb AG, Holme I, Kvien TK, et al: Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: an explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial, *Rheumatology (Oxford)* 50:324-329, 2011.
104. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al: Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis* 69:683-688, 2010.
105. Steiner G, Urowitz MB: Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment, *Semin Arthritis Rheum* 38:372-381, 2009.
106. Toms TE, Symmons DP, Kitas GD: Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors, *Curr Vasc Pharmacol* 8:301-326, 2010.
107. Kitas GD, Gabriel SE: Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives, *Ann Rheum Dis* 70:8-14, 2011.
108. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al: The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 41:393-400, 2011.
109. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al: Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:184-188, 2007.
110. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al: EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic, *Biomed Res Int* 2015:515280, 2015.
111. Bartels CM, Kind AJ, Everett C, et al: Low frequency of primary lipid screening among Medicare patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 63:1221-1230, 2011.
112. Akkara Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al: Use of lipid-lowering agents in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study, *J Rheumatol* 40:1082-1088, 2013.
113. Crowson CS, Myasoedova E, Davis 3rd JM, et al: Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease, *J Rheumatol* 38:29-35, 2011.
114. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al: Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis, *Atherosclerosis* 196:756-763, 2008.
115. Dessein PH, Joffe BI: Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:2765-2775, 2006.
116. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al: Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis, *JAMA* 298:187-193, 2007.
117. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al: The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study, *Ann Rheum Dis* 70:929-934, 2011.
118. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, et al: Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 77(1):48-54, 2018.
119. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al: Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study, *Lancet* 388(10046):761-775, 2016.
120. WHO: *Obesity and overweight. Fact sheet N°311,* http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/, 2017.
121. WHO. Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30, age-standardized. Estimates by WHO region 2017. (http://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en).
122. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al: Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects, *Ann Rheum Dis* 68(7):1119-1124, 2009.
123. Escalante A, Haas RW, del Rincon I: Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation, *Arch Intern Med* 165:1624-1629, 2005.
124. Maradit Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al: Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:3450-3457, 2004.
125. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al: Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England, *Arthritis Rheum* 40:1955-1961, 1997.
126. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, et al: Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res* 65:71-77, 2013.
127. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al: Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:242-245, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

128. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al: Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 34:681-688, 2007.
129. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al: Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics, *Arthritis Rheum* 62:3173-3182, 2010.
130. Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, et al: Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men, *Bmj* 299(6702):767-770, 1989.
131. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes, *Nature* 444(7121):840-846, 2006.
132. Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al: Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia, *Obesity Research* 8(9):605-619, 2000.
133. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al: Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(2):157-165, 2017.
134. Sandberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al: Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(11):2029-2033, 2014.
135. Koenig W, Sund M, Filipiak B, et al: Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:768-772, 1998.
136. Szapary L, Horvath B, Marton Z, et al: Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases, *Clin Hemorheol Microcirc* 31:1-9, 2004.
137. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, et al: Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3321-3325, 1997.
138. Santos MJ, Pedro LM, Canhao H, et al: Hemorheological parameters are related to subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients, *Atherosclerosis* 219:821-826, 2011.
139. Marder W, Khalatbari S, Myles JD, et al: Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70:1550-1555, 2011.
140. Rodriguez-Rodriguez L, Gonzalez-Juanatey C, Palomino-Morales R, et al: TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *Atherosclerosis* 216:125-130, 2011.
141. Davis JM 3rd, Knutson KL, Strausbauch MA, et al: A signature of aberrant immune responsiveness identifies myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 63:1497-1506, 2011.
142. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, et al: Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 46:1466-1470, 2007.
143. Oma I, Andersen JK, Lyberg T, et al: Plasma vitamin D levels and inflammation in the aortic wall of patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease, *Scand J Rheum* 46:198-205, 2017.
144. Berglund S, Wållberg Jonsson S, Rantapää DS: Atherothrombotic events in rheumatoid arthritis are predicted by homocysteine—a six-year follow-up study, *Clin Exp Rheumatol* 27(5):822-825, 2009.
145. Essouma M, Noubiap JJ: Therapeutic potential of folic acid supplementation for cardiovascular disease prevention through homocysteine lowering and blockade in rheumatoid arthritis patients, *Biomark Res* 3:24, 2015.
146. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al: Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis, *Am J Kidney Dis* 63:206-213, 2014.
147. Ni Mhuircheartaigh O, Crowson CS, Gabriel SE, et al: Fragility fractures are associated with an increased risk for cardiovascular events in women and men with rheumatoid arthritis: A population-based study, *J Rheumatol* 44:558-564, 2017.
148. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, et al: Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset, *J Rheumatol* 26:2562-2571, 1999.
149. Banerjee S, Compton AP, Hooker RS, et al: Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis, *Am J Cardiol* 101:1201-1205, 2008.
150. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al: The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease, *Ann Rheum Dis* 75:560-565, 2016.
151. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, et al: Impact of risk factors associated with cardiovascular outcome in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum dis* 77:48-54, 2018.
152. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al: Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61:419-424, 2009.
153. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al: Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61:1580-1585, 2009.
154. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, et al: Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register, *Ann Rheum Dis* 66:486-492, 2007.
155. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients, *Ann Rheum Dis* 68:367-372, 2009.
156. Trelle S, Reichenbach S, Wandael S, et al: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, *Br Med J* 342:c7086, 2011.
157. Rempenault C, Combe B, Bernetche T, et al: Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 77:98-103, 2018.
158. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al: The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review, *Rheumatology (Oxford)* 49:295-307, 2010.
159. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al: Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study, *Arthritis Res Ther* 10:R30, 2008.
160. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al: Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review, *Rheumatology* 50:518-531, 2018.
161. Xie F, Yun H, Levitan EB, et al: Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients, *Arth Care Res* 71(8):1004-1018, 2019.
162. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al: No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study, *Semin Arth Rheum* 48(3):399-405, 2018.
163. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I, et al: Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial, *BMJ Oopen* 4, 2014.
164. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al: Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, *Arth Rheum* 66:264-272, 2014.
165. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al: Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort, *Ann Rheum Dis* 76:1797-1802, 2017.
166. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al: Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 363:2015-2021, 2004.
167. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein, *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.

168. Bruce IN: Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19:823-838, 2005.
169. Bruce IN: 'Not only…but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 44:1492-1502, 2005.
170. Parker B, Ahmad Y, Shelmerdine J, et al: An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20:1459-1465, 2011.
171. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, et al: Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort, *Ann Rheum Dis* 72:1308-1314, 2013.
172. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, et al: Longitudinal evolution of risk of coronary heart disease in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 39:968-973, 2012.
173. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, et al: Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 14:R46, 2012.
174. Kaiser R, Li Y, Chang M, et al: Genetic risk factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 39:1603-1610, 2012.
175. Ames PR, Margarita A, Delgado Alves J, et al: Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies, *Lupus* 11:208-214, 2002.
176. Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, et al: Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data, *Ann Rheum Dis* 64:315-317, 2005.
177. Ames PR, Margarita A, Alves JD: Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol* 37:29-35, 2009.
178. O'Neill SG, Giles I, Lambrianides A, et al: Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 62:845-854, 2010.
179. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, et al: Type I;1; interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis, *Arthritis Rheum* 64:2975-2985, 2012.
180. Lee PY, Li Y, Richards HB, et al: Type I;1; interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 56:3759-3769, 2007.
181. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, et al: Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus, *Hypertension* 37:1075-1082, 2001.
182. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al: The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs, *J Rheumatol* 26:325-330, 1999.
183. Jung H, Bobba R, Su J, et al: The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 62:863-868, 2010.
184. van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, et al: Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis, *Atherosclerosis* 211:231-236, 2010.
185. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al: Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study, *Ann Rheum Dis* 75(8):1466-1472, 2016.
186. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M: Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 44(5):551-555, 2015.
187. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al: Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 76(8):1396-1404, 2017.
188. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, et al: Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 76(2):364-370, 2017.
189. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, et al: Feasibility of cardiovascular disease risk assessments in rheumatology outpatient clinics: experiences from the nationwide NOCAR project, *RMD Open* 4(2):e000737, 2018.
190. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al: Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality, *Arch Dermatol* 145:700-703, 2009.
191. Kaye JA, Li L, Jick SS: Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis, *Br J Dermatol* 159:895-902, 2008.
192. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis, *JAMA* 296:1735-1741, 2006.
193. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al: Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 33:2167-2172, 2006.
194. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al: Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 37:1386-1394, 2010.
195. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al: Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 36:203-209, 2007.
196. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al: Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 72:211-216, 2013.
197. Gladman DD, Ang M, Su L, et al: Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:1131-1135, 2009.
198. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al: Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study, *Arthritis Res Ther* 19(1):102, 2017.
199. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, et al: Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study, *Ann Intern Med* 160:73-80, 2014.
200. Uddhammar A, Eriksson AL, Nystrom L, et al: Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden, *J Rheumatol* 29:737-742, 2002.
201. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al: Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population based retrospective cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:396-402, 2015.
202. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, et al: Associations between polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and 12 cardiovascular diseases, *Heart* 102:383-389, 2016.
203. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Unal AU, et al: Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteristis, *Rheumatology (Oxford)* 56:1939-1944, 2017.
204. Hancock AT, Mallen CD, Muller S, et al: Risk of vascular events in patients with polymyalgia rheumatica, *CMAJ* 186:495-501, 2014.
205. Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, et al: Direct medical costs of polymyalgia rheumatica, *Arthritis Rheum* 53:578-584, 2005.
206. Hancock AT, Mallen CD, Belcher J, et al: Association between polymyalgia rheumatica and vascular disease: a systematic review, *Arthritis Care Res* 64:1301-1305, 2012.
207. Ungprasert P, Koster MJ, Warrington KJ, et al: Polymyalgia rheumatica and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Rheumatol Int* 37:143-149, 2017.
208. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, et al: Risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism among patients with incident anca-associated vasculitis: a 20 year population-based cohort study, *Mayo Clin Proc* 93:597-606, 2018.
209. Avina-Zubieta JA, Mai A, Amiri N, et al: Risk of myocardial infarction and stroke in patients with granulomatosis with polyangiitis (wegener's): a population-based study, *Arthritis Rheumatol* 68:2752-2759, 2016.
210. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al: Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study, *Arthritis Rheum* 60:3493-3500, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

211. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, et al: Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 60:1187-1192, 2009.
212. Lundberg IE: The heart in dermatomyositis and polymyositis, *Rheumatology* 45(Suppl 4):iv18-iv21, 2006.
213. Linos E, Fiorentino D, Lingala B, et al: Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey, *Arthritis Res Ther* 15:R7, 2013.
214. Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau CA: Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis, *J Rheumatol* 36:1943-1946, 2009.
215. Rai SK, Choi HK, Sayre EC, et al: Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study, *Rheumatology (Oxford)* 55:461-469, 2016.
216. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, et al: Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study, *Arthritis Care Res* 65:1951-1958, 2013.
217. Hoeven TA, Leening MJ, Bindels PJ, et al: Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study, *Ann Rheum Dis* 74:752-756, 2015.
218. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al: All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study, *PLoS One* 9, 2014.
219. Barsalou J, Bradley TJ, Silverman ED: Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological diseases, *Arthritis Res Ther* 15:212, 2013.
220. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Daskas N, et al: Distensibility and pulse wave velocity of the thoracic aorta in patients with juvenile idiopathic arthritis: an MRI study, *Clin Exp Rheumatol* 21:794-797, 2003.
221. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al: Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort, *Arthritis Rheum* 60:1496-1507, 2009.
222. Boros CA, Bradley TJ, Cheung MM, et al: Early determinants of atherosclerosis in paediatric systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheumatol* 29:575-581, 2011.
223. Tyrrell PN, Beyene J, Benseler SM, et al: Predictors of lipid abnormalities in children with new-onset systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 34:2112-2119, 2007.
224. Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, et al: Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis, *J Pediatr* 159:795-801, 2011.
225. Anderson JH, Anderson KR, Aulie HA, et al: Juvenile idiopathic arthritis and future risk for cardiovascular disease: a multicenter study, *Scand J Rheumatol* 45:299-303, 2016.
226. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update, *Ann Rheum Dis* 76:17-28, 2017.
227. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al: Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *Am J Cardiol* 110:420-424, 2012.
228. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 352:1685-1695, 2005.
229. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al: Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine, *J Am Soc Echocardiogr* 21:93-111, 2008.
230. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, et al: Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1014-1026, 2010.
231. Friedewald VE, Ganz P, Kremer JM, et al: AJC editor's consensus: rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 106:442-447, 2010.
232. Bessant R, Hingorani A, Patel L, et al: Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 43:924-929, 2004.
233. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et al: Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74:668-674, 2015.
234. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *Atherosclerosis* 223:1-68, 2012.
235. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al: Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2, *BMJ* 336:1475-1482, 2008.
236. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, et al: Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk calculators are not superior to general risk calculators: a validation analysis of patients from 7 countries, *Rheumatology (Oxford)* 56:1102-1110, 2017.
237. Crowson CS, Rollefstad S, Kitas GD, et al: Challenges of developing a cardiovascular disease risk calculator for patients with rheumatoid arthritis, *PLOS ONE* 12(3), 2017.
238. Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al: Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 144:249-256, 2006.
239. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, et al: Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:1702-1708, 2009.
240. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, et al: Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 40:359-368, 2013.
241. Rollefstad S, Kvien TK, Holme I, et al: Treatment to lipid targets in patients with inflammatory joint diseases in a preventive cardiorheuma clinic, *Ann Rheum Dis* 72:1968-1974, 2013.
242. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, et al: Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 63:1211-1220, 2011.
243. Semb AG, Rollefstad SPS, Eirheim A, et al: Preventive treatment misclassification by SCORE when carotid atherosclerosis is present in patients with rheumatoid athritis, *Ann Rheum Dis* 70:693, 2011.
244. Semb AG, Ikdahl E, Hisdal J, et al: Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory joint diseases, *Int J Cardiol* 15:331-336, 2016, 223.
245. Kullo IJ, Trejo-Gutierrez JF, Lopez-Jimenez F, et al: A perspective on the new American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for cardiovascular risk assessment, *Mayo Clin Proc* 89:1244-1256, 2014.
246. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al: Initiation and adherence to secondary prevention pharmacotherapy after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study, *Ann Rheum Dis* 71:1496-1501, 2012.
247. Primdahl J, Clausen J, Horslev-Petersen K: Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations, *Ann Rheum Dis* 72:1771-1776, 2013.
248. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al: Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease, *Arthritis Rheum* 64:2836-2846, 2012.
249. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials, *Lancet* 380:581-590, 2012.
250. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al: Systemic inflammation in patients with inflammatory joint diseases does not influence statin dose needed to obtain LDL cholesterol goal in cardiovascular prevention, *Ann Rheum Dis* 74(8):1544-1550, 2015.
251. Arts EE, Jansen TL, Den Broeder A, et al: Statins inhibit the anti-rheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from

the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry, *Ann Rheum Dis* 70:877-878, 2011.
252. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S, et al: Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72:463-464, 2013.
253. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison, *Lancet* 368:1771-1781, 2006.
254. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study, *Ann Rheum Dis* 73:1515-1521, 2014.
255. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, et al: Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study, *Eur J Clin Pharmacol* 69:365-371, 2013.
256. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, et al: Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 71:1157-1162, 2012.
257. Devroey D, Radermecker RP, Van der Schueren BJ, et al: Prevalence of persistent lipid abnormalities in statin-treated patients: Belgian results of the Dyslipidaemia International Study (DYSIS), *Int J Clin Pract* 68:180-187, 2014.
258. Reiner Z, De Bacquer D, Kotseva K, et al: Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey, *Atherosclerosis* 231:300-307, 2013.
259. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, et al: Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions, *Eur J Prev Cardiol* 23(18):2007-2018, 2016.
260. Ikdahl E, Wibetoe G, Rollefstad S, et al: Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases, *Int J Cardiol* 274:311-318, 2019.
261. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease, *N Engl J Med* 376(18):1713-1722, 2017.
262. John H, Carroll D, Kitas GD: Cardiovascular education for people with rheumatoid arthritis: what can existing patient education programmes teach us? *Rheumatology* 50:1751-1759, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40

Riesgo de cáncer en las enfermedades reumáticas

ERIC L. MATTESON

PUNTOS CLAVE

- El riesgo de neoplasias malignas, especialmente linfoproliferativas, aumenta en las enfermedades reumáticas autoinmunitarias.
- La aparición de cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas afecta negativamente a la calidad y la esperanza de vida en comparación con la población general.
- Este riesgo está relacionado con la biopatología de la enfermedad reumática subyacente, que comprende la carga inflamatoria, los defectos inmunitarios (como la sobreexpresión de oncogenes *Bcl-2*), los factores de riesgo tradicionales (como el consumo de tabaco) y, en algunos casos, la infección vírica asociada.
- Varios de los tratamientos inmunomoduladores que se utilizan en las enfermedades autoinmunitarias, especialmente los quimioterapéuticos, se asocian a un mayor riesgo de cáncer.
- La decisión de utilizar tratamientos inmunomoduladores en pacientes con enfermedades reumáticas debe tener en cuenta los factores de riesgo de cáncer del huésped y del entorno. Las estrategias eficaces de cribado y de seguimiento pueden reducir notablemente el riesgo de cáncer en estos pacientes.

Introducción

Las enfermedades reumáticas sistémicas se asocian a un aumento del riesgo de desarrollo de neoplasias malignas, que es el resultado de los efectos inmunitarios principales subyacentes de la autoinmunidad sobre el riesgo de cáncer y sobre el riesgo de cánceres asociados a los tratamientos farmacológicos para las enfermedades reumáticas.

El crecimiento acelerado de las células cancerosas en ratones inmunodeficientes y el aumento del riesgo de cáncer en pacientes trasplantados muy inmunodeprimidos han dado lugar a la percepción del sistema inmunitario como una potente barrera contra las neoplasias[1,2]. Podría esperarse que el tratamiento inmunodepresor inevitablemente tuviera efectos que favorecen el crecimiento de las células malignas. Sin embargo, nuevas evidencias respaldan la idea, aparentemente paradójica, y quizá formulada por primera vez por Rudolf Virchow en 1863, de que la inflamación es un componente crucial del inicio y la progresión del cáncer y la reducción de la inflamación sistémica puede reducir el riesgo de cáncer en estas alteraciones[3].

La evaluación del riesgo de cáncer en las enfermedades reumáticas debe sopesarse frente al riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de toda la vida, que es aproximadamente del 20% en Europa occidental y Norteamérica, donde el 5% de la población general tiene cáncer en este momento o antecedentes de cáncer[4]. Se desarrollará cáncer de mama en aproximadamente 1 de cada 10 mujeres, cáncer de próstata en hasta 1 de cada 8 hombres, cáncer colorrectal en 1 de cada 25 personas, cáncer de pulmón en 1 de cada 40, y aproximadamente 1 de cada 100 personas desarrollarán linfoma u otra neoplasia maligna linfoproliferativa[4].

La combinación del aumento del riesgo de algunos tipos de cáncer y de la disminución del riesgo de padecer otros tipos de cáncer en diferentes enfermedades reumáticas puede dar lugar a un efecto neutro para las neoplasias malignas en general, lo que subraya la importancia, desde un punto de vista clínico, de identificar los riesgos relacionados con ciertos tipos de cáncer, que pueden ser poco frecuentes. El empleo de un abordaje estadístico para detectar diferencias entre datos de casos dispersos, sobre todo cuando no se ha especificado previamente la neoplasia maligna como resultado de estudio, así como en partir de modelos de riesgo proporcionales y frecuencias estables de acontecimientos en el tiempo para un riesgo no lineal, como el cáncer, pueden conducir a errores importantes en la interpretación.

Neoplasias malignas en las enfermedades reumáticas autoinmunitarias

Varias de las enfermedades reumáticas parecen estar asociadas a un mayor riesgo de neoplasias malignas, especialmente trastornos linfoproliferativos. En la tabla 40.1 se proporciona una lista de las enfermedades reumáticas que se han asociado a neoplasias malignas. En una evaluación global de la sensibilidad al linfoma de Hodgkin en la que se utilizaron los datos vinculados del registro poblacional de Suecia y Dinamarca, se identificó un aumento significativo del riesgo de linfoma de Hodgkin asociado a antecedentes personales de trastornos autoinmunitarios, que comprendían la artritis reumatoide (AR) (cociente de posibilidades [OR], 2,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,9-4,0), el lupus eritematoso sistémico (LES) (OR, 5,8; IC del 95%, 2,2-15,1), la sarcoidosis (OR, 14,0,1; IC del 95%, 5,4-36,8) y la púrpura trombocitopénica inmunitaria (OR, ∞; p = 0,022)[5]. Un aumento estadísticamente significativo del riesgo de linfoma de Hodgkin se asoció a antecedentes familiares de sarcoidosis (OR, 1,8; IC del 95%, 1,01-3,1) y colitis ulcerosa (OR, 1,6; IC del 95%, 1,02-2,6)[5].

El cáncer tiene un profundo efecto sobre la ya afectada calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas y puede influir en la supervivencia y en las decisiones de tratamiento. Un estudio poblacional de la supervivencia en el cáncer en pacientes con artritis inflamatoria realizado en Gran Bretaña indica una disminución de la supervivencia en comparación con la población general[6]. En esta

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 40.1 Enfermedades reumáticas asociadas a neoplasias malignas

Enfermedad del tejido conjuntivo	Neoplasia maligna	Factores asociados	Alerta clínica
Dermatomiositis	Trastornos linfoproliferativos; cáncer de ovario, de pulmón y gástrico en poblaciones occidentales; carcinoma nasofaríngeo en poblaciones asiáticas	Personas de edad avanzada, concentraciones normales de creatina cinasa, presencia de vasculitis cutánea; anticuerpos específicos frente al factor intermediario de la transcripción 1γ y a la proteína 2 de la matriz nuclear	La evaluación de las neoplasias malignas debe adaptarse a la edad, los síntomas y los signos de cada paciente
Artritis reumatoide	Trastornos linfoproliferativos y cáncer de pulmón	Presencia de paraproteinemia, enfermedad más grave, mayor duración de la enfermedad, inmunodepresión y síndrome de Felty	Progresión rápida; un brote resistente de la enfermedad reumatoide de larga duración puede indicar una neoplasia subyacente
Espondiloartritis seronegativa	La mayoría de los estudios no indican aumento del riesgo. El riesgo de trastornos linfoproliferativos es mayor en Taiwán	Máximo riesgo en los 3 primeros años de la enfermedad (Taiwán)	
LES	Trastornos linfoproliferativos, tumores malignos sólidos, incluido el cáncer tiroideo y de células renales; cáncer de piel		Debe considerarse el linfoma no hodgkiniano en los pacientes con LES que desarrollan adenopatías o masas; el linfoma esplénico es otra causa de la hipertrofia del bazo en el LES
Esclerosis sistémica (esclerodermia)	Carcinoma de células alveolares Cáncer de piel no melanoma Adenocarcinoma esofágico	Fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial Áreas de esclerodermia y fibrosis de la piel Metaplasia de Barrett Presencia de anti-ARN polimerasa III	Radiografía torácica anual después de detectar fibrosis Deben evaluarse los cambios de las características cutáneas o las lesiones de difícil cicatrización Si están indicadas, esofagoscopia y biopsia de las lesiones constrictivas distales del esófago
Vasculitis asociada a ANCA	Trastornos linfoproliferativos y cáncer de vejiga, hígado y pulmón		Puede haber hematuria o hemoptisis secundarias a la actividad de la enfermedad o al cáncer, sobre todo en asociación con el tratamiento con ciclofosfamida

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *LES*, lupus eritematosos sistémico.

población la supervivencia relacionada con la aparición de cáncer no estaba relacionada con la exposición a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)[6].

Artritis reumatoide

PUNTOS CLAVE

- La AR se asocia a un aumento de más del doble del riesgo de linfoma. Este riesgo es mayor en pacientes con enfermedad más grave y más activa, con afectación extraarticular.
- El riesgo de neoplasias malignas sólidas es variable, con un aumento del riesgo de cáncer de pulmón y probablemente del melanoma, con una disminución del riesgo de cáncer colorrectal y cánceres del aparato urogenital en hombres y en mujeres.

Una cantidad considerable de datos apoya el papel de la AR como factor patógeno en el desarrollo de linfoma. Se describió una tasa de incidencia normalizada (SIR) de 2,4 para el linfoma en una población de más de 20.000 pacientes daneses, así como una duplicación del riesgo en pacientes estadounidenses[7-9].

En muchos estudios el riesgo de cáncer aumenta sobre todo en el curso inicial de la enfermedad, y parece ser mayor en pacientes con enfermedad persistentemente muy activa, elevada actividad acumulada y mayor gravedad y en los que tienen factor reumatoide positivo (SIR, 3,6; IC del 95%, 1,3-7,8)[10,11]. En un estudio de casos y controles sueco, el OR no ajustado para la actividad de la enfermedad media, comparando el cuartil inferior con el superior, fue de 71,3 (IC del 95%, 24,1-211,4), y el OR para la actividad de la enfermedad acumulativa del décimo decil frente al primer decil fue de 61,6 (IC del 95%, 21,0-181,0)[11].

En la AR, la enfermedad extraarticular, en particular el síndrome de Felty y el síndrome de Sjögren, aumenta aún más el riesgo de linfoma no hodgkiniano; un estudio de 906 hombres con AR reveló un incremento de dos veces la incidencia total de cáncer en los pacientes con AR que padecían síndrome de Felty[12]. Aunque es poco frecuente, puede producirse leucemia de linfocitos T grandes granulares (LGG-T) asociada a la AR[13]. Generalmente, la LGG-T en la AR es crónica, y en casos infrecuentes se vuelve agresiva.

Los estudios contemporáneos siguen demostrando que los pacientes con AR corren un mayor riesgo de padecer determinados cánceres. En un metaanálisis de 21 publicaciones de 1990 a 2007 combinado con un análisis actualizado de nueve estudios de 2008 a 2014 se resumió el riesgo de neoplasia maligna en pacientes con AR[9]. El riesgo de

linfoma se incrementó entre casi el doble (SIR, 1,7) y 12 veces, siendo mayor el riesgo de linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano. La SIR total agrupada (IC del 95%) de todos los estudios durante este periodo fue de 2,08 (1,80-2,39) para el linfoma maligno, de 3,29 (2,56-4,22) para el linfoma de Hodgkin y de 1,95 (1,70-2,24) para el linfoma no hodgkiniano[9]. El riesgo de cáncer de pulmón aumentó, con una SIR de 1,64 (IC del 95%, 1,51-1,79), al igual que el de melanoma (SIR de 1,23; IC del 95%, 1,01-1,49)[14]. El riesgo de cáncer colorrectal disminuyó (SIR, 0,78; IC del 95%, 0,71-0,86), así como el riesgo de cáncer de mama (SIR, 0,86; IC del 95%, 0,73-1,01). El riesgo global de neoplasias malignas es aproximadamente un 10% más alto que en la población general, con una SIR de 1,09 (IC del 95%, 1,06-1,13). El menor riesgo de cáncer colorrectal puede atribuirse al uso de antiinflamatorios no esteroideos a largo plazo en los pacientes con AR[14]. El mayor riesgo global de cáncer entre los pacientes con AR se debía en gran medida al mayor riesgo de neoplasias malignas linfoproliferativas.

En resumen, el cáncer es frecuente en la población general y al menos igual de frecuente en los pacientes con AR. Después de un diagnóstico de AR, típicamente a los 55 años, a uno de cada cinco pacientes se le diagnosticará cáncer; sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes el cáncer no puede relacionarse con la AR o con su tratamiento, sino que refleja el riesgo de cáncer habitual.

Lupus eritematoso sistémico

PUNTOS CLAVE

- El riesgo de linfoma aumenta al menos dos veces en el lupus eritematoso sistémico (LES).
- Los riesgos de neoplasias malignas sólidas, como los cánceres de pulmón, tiroides, riñón y piel, aumentan en general en el LES, aunque las tasas de cáncer de cuello uterino y de próstata parecen ser algo más bajas. Se ha observado que el riesgo de cáncer de mama ha aumentado en algunos estudios y ha disminuido en otros.

En los pacientes con LES parece que aumenta el riesgo de al menos ciertas neoplasias malignas. En un gran estudio multinacional en el que participaron 30 centros se observó a 16.049 pacientes durante 121.283 (promedio: 7,4) años-persona y se notificaron 644 casos de cáncer[15]. En general se estimó que existía un pequeño aumento de la incidencia de todos los cánceres (SIR, 1,14; IC del 95%, 1,05-1,23). El riesgo de neoplasias malignas hematológicas aumentó (SIR, 3,02; IC del 95%, 2,48-363), especialmente de linfoma no hodgkiniano (SIR, 4,39; IC del 95%, 3,46-5,49) y de leucemia. Este riesgo es especialmente elevado para el linfoma difuso de linfocitos B grandes, a menudo con subtipos agresivos[16]. Además, se indicó que podría haber un aumento del riesgo de cáncer de vulva (SIR; 3,78; IC del 95%, 1,52-7,78), de pulmón (SIR, 1,30; IC del 95%, 1,04-1,60), de tiroides (SIR, 1,76; IC del 95%, 1,13-2,61) y posiblemente de pulmón (SIR, 1,87; IC del 95%, 0,97-3,27). El riesgo fue menor para el cáncer de mama (SIR, 0,73; IC del 95%, 0,61-0,88), de endometrio (SIR, 0,44; IC del 95%, 0,23-0,77) y posiblemente de ovario (SIR, 0,64; IC del 95%, 0,34-1,10)[17].

Se hizo el seguimiento de los enfermos con LES de una base de datos del alta hospitalaria de pacientes de todo el estado de California de 1991 a 2001 usando datos del registro del cáncer para comparar el número de cánceres observado frente al esperado según la edad, el sexo y las tasas de incidencia específicas de la población de California[18]. Hubo 30.478 pacientes con LES para 157.969 años-persona y 1.273 cánceres, con un aumento significativo del riesgo de cáncer global (SIR, 1,14, IC del 95%, 1,07-1,20). Los pacientes con LES tuvieron un riesgo mayor de cáncer de vagina/vulva (SIR, 3,27; IC del 95%, 2,41-4,31) y de cáncer hepático (SIR, 2,70; IC del 95%, 1,54-4,24). También se observó un riesgo elevado de cáncer de pulmón, renal y tiroideo y de neoplasias malignas hematopoyéticas, con tasas más bajas de los cánceres que pueden cribarse, como el de mama, cuello uterino y próstata. No se evaluaron los efectos de los fármacos[18].

El origen del riesgo de desarrollar trastornos malignos en el LES sigue estando poco claro, aunque no parece guardar relación con el uso de fármacos inmunodepresores o citotóxicos; la mayoría de las cohortes son demasiado pequeñas para poder detectar un aumento del riesgo estadísticamente significativo en acontecimientos infrecuentes durante periodos cortos de observación. La raza y el origen étnico no se han identificado como factores principales en el riesgo de cáncer en el LES[19]. El uso de fármacos contra el paludismo no parece afectar al riesgo relativo (RR) de neoplasia maligna, como se postuló en los primeros estudios[17].

Los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas hematológicas pueden relacionarse con la carga inflamatoria y la actividad de la enfermedad, con los defectos inmunitarios y la sobreexpresión de oncogenes *Bcl-2* y con virus, especialmente el de Epstein-Barr (VEB)[20]. En un estudio de casos y controles anidado en el que participaron 6.438 pacientes con LES vinculado al registro nacional del cáncer en Suecia, se observó que la leucopenia, independiente del tratamiento inmunodepresor, era un factor de riesgo para padecer estas leucemias. Se recomendó la investigación de la médula ósea en los pacientes con LES con leucopenia y anemia de larga duración[21]. Las características de la enfermedad que predisponen al linfoma no hodgkiniano comprenden la duración y el aumento de la actividad de la enfermedad con lesión moderadamente grave del órgano diana[22].

Las mujeres con LES, probablemente debido a la preocupación por los efectos secundarios del tratamiento y los efectos del embarazo sobre el control de la enfermedad, están menos expuestas a los anticonceptivos orales y son más propensas a ser nulíparas, lo que puede afectar a su riesgo de neoplasias malignas. Por otro lado, el posible aumento del riesgo de cáncer de mama indica que otros factores poco comprendidos pueden elevar este riesgo en las mujeres con LES, mientras que al menos un estudio señaló que estas pacientes son menos propensas que las mujeres sanas a someterse al cribado del cáncer de mama[23]. Las pacientes con LES también parecen estar menos dispuestas a someterse a las pruebas de Papanicolaou habituales. El aumento de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano y la inmunodepresión se han relacionado con el aparente aumento de la prevalencia de anomalías en las pruebas de Papanicolaou y de displasia cervical en las pacientes con LES[24].

Las mujeres con LES pueden presentar un mayor riesgo de cáncer de pulmón, para el cual el consumo de tabaco es un factor predictivo[20]. Al igual que en la AR, el consumo de tabaco es un factor de riesgo para padecer tanto LES como cáncer de pulmón, lo que refleja una compleja interacción entre los factores de sensibilidad a la enfermedad.

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

PUNTOS CLAVE

- Los riesgos de linfoma, cáncer de piel y cáncer de pulmón aumentan notablemente en la esclerodermia.
- Los factores de riesgo de neoplasia maligna relacionados con la esclerodermia son la enfermedad esofágica relacionada con el esófago de Barrett y el cáncer de pulmón relacionado con la fibrosis pulmonar.

En la mayoría de las revisiones y los informes parece que el riesgo de neoplasia maligna aumenta en los pacientes con esclerodermia, aunque al menos en un estudio poblacional no se pudo detectar un mayor riesgo[25,26]. Un metaanálisis de seis estudios poblacionales de cohortes comunicó una SIR de 1,41 (IC del 95%, 1,18-1,68) para el cáncer en general, sin que se observaran diferencias entre la esclerodermia cutánea limitada y la difusa[27]. Las SIR más altas para cánceres concretos son las correspondientes al cáncer de pulmón, con una tasa de incidencia hasta del 7,8, y la del linfoma no hodgkiniano, con una razón de tasas de incidencia (IRR) de 9,6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En un estudio sueco de cohortes retrospectivas que empleaba registros poblacionales de enfermedad y de cáncer, con un seguimiento de los pacientes de 1965 a 1983, se observó una SIR de 1,5 para el cáncer general, con las tasas más altas de cáncer de pulmón (SIR, 4,9), cáncer de piel (SIR, 4,2), hepatoma (SIR, 3,3) y neoplasias malignas hematopoyéticas (SIR, 2,3)[28]. En un estudio de cohortes en el que se hizo el seguimiento de los pacientes de 1987 a 2002 se detectó una magnitud similar del aumento del riesgo general de neoplasias malignas (SIR, 1,55) y se observó un incremento notable del riesgo de cánceres orofaríngeo (SIR, 9,63; IC del 95%, 2,97-16,3) y esofágico (SIR, 15,9; IC del 95%, 4,2-27,6)[28]. Probablemente la enfermedad esofágica asociada a la esclerosis sistémica es la razón del aumento de la incidencia de esófago de Barrett, cuya presencia se ha comunicado en el 12,7% de los pacientes con esclerodermia[29].

Se ha registrado una alta tasa de pruebas de Papanicolaou positivas en las mujeres en las que la esclerodermia se inicia antes de los 50 años, con una prevalencia durante toda la vida notificada por las pacientes del 25,4% (IC del 95%, 20,9-30,4), en comparación con una prevalencia notificada por las pacientes de las pruebas de Papanicolaou positivas en la población general de Canadá del 13,8% (IC del 95%, 11,6-16,4). Se observó una relación significativa entre las pruebas de Papanicolaou positivas notificadas por las pacientes y la enfermedad difusa y de inicio a edad más temprana[30].

Se ha registrado que el cáncer de pulmón representa hasta el 30% de todos los cánceres en los pacientes con esclerodermia, y se cree que está relacionado con la fibrosis. La relación con el consumo de tabaco es incierta y los estudios, contradictorios: en algunos se ha observado una relación y en otros no[26,28,31].

Gran parte de los mecanismos de la neoplasia maligna en la esclerodermia no se han investigado. Los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en los pacientes con esclerodermia pueden estar relacionados con la inflamación y la fibrosis de los órganos afectados. La relación con el consumo de tabaco es controvertida[27,31]. Como en otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias, el riesgo parece mayor al principio de la enfermedad, y los pacientes que tienen una edad avanzada en el momento del diagnóstico también pueden presentar mayor riesgo[28,32]. La presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III en el momento del diagnóstico de la esclerodermia se asocia a una duplicación del riesgo de cáncer en comparación con los anticuerpos anticentrómero. Algunos enfermos con esclerodermia albergan autoanticuerpos contra RPC1, una subunidad de la ARN polimerasa codificada por el gen *POLR3A* que pueden conducir tanto al cáncer como a la enfermedad[33]. En contraste con la esclerosis sistémica, la esclerodermia localizada, incluidas la esclerodermia morfea y la lineal, no se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer[34].

Miopatía inflamatoria idiopática

PUNTOS CLAVE

- El riesgo de cáncer en los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática es aproximadamente de cinco a siete veces mayor que en la población general.
- La neoplasia maligna está muy asociada a la dermatomiositis y, si está presente, suele ser detectable al inicio de la enfermedad. Los anticuerpos específicos contra TIF1γ y NXP-2 muestran una fuerte asociación con el riesgo de cáncer.
- Las neoplasias malignas más frecuentes en la miositis inflamatoria son los adenocarcinomas.
- La sospecha de cáncer debe ser elevada, especialmente en pacientes con inflamación activa de los músculos y la piel, pero con concentraciones normales de creatina cinasa, edad >50 años y eritema periungueal.

Tanto la dermatomiositis como la polimiositis que se desarrollan en adultos se han asociado a neoplasias malignas. La relación con la neoplasia maligna en los pacientes con un diagnóstico nuevo de dermatomiositis es más sólida, aunque en ninguno de los dos trastornos se entiende bien el origen de esta asociación. La relación entre la neoplasia maligna y la polimiositis y la miositis de cuerpos de inclusión es menos sólida.

La incidencia de cáncer en pacientes con miositis inflamatoria es aproximadamente de dos a cinco veces mayor que en la población general[35]. En un metaanálisis de 20 publicaciones se comunicó un RR agrupado de neoplasia maligna de 1,62 (IC del 95%, 1,19-2,04) en los pacientes con polimiositis, de 5,50 (4,31-6,70) en los pacientes con dermatomiositis y de 4,07 (3,02-5,12) en los pacientes con dermatomiositis/polimiositis[36]. La prevalencia de neoplasias malignas es de aproximadamente el 25%; los cánceres se registran con más frecuencia en la dermatomiositis, en el 6-60% de los pacientes, y en el 0-28% de los enfermos con polimiositis. En la dermatomiositis más del 80% de los pacientes con neoplasias malignas presentan autoanticuerpos específicos frente a la proteína 2 de la matriz nuclear (NXP-2) o el factor intermediario de la transcripción 1γ (TIF 1γ), cuya presencia confiere un riesgo 27 veces mayor de cáncer; sin embargo, en una proporción considerable de los pacientes no se manifiesta ningún cáncer[37].

En la mayoría de los estudios, los cánceres se manifiestan en los 2 años anteriores o posteriores al diagnóstico inicial de miopatía inflamatoria[38,39]. Esta puede manifestarse inicialmente por la recidiva de un cáncer previamente diagnosticado. Una miopatía inflamatoria previamente diagnosticada pero inactiva puede reactivarse por la aparición de un cáncer, lo que apoya la hipótesis de que los autoantígenos impulsan la enfermedad inflamatoria.

La intensidad de la asociación entre la neoplasia maligna y la miositis inflamatoria varía. En un estudio más antiguo realizado en la Mayo Clinic no se observó un aumento del riesgo de neoplasias malignas en pacientes con miopatía inflamatoria, y un estudio más reciente de 788 pacientes del registro de Suecia diagnosticados con dermatomiositis o polimiositis entre 1963 y 1987 reveló que en el 15% de 392 pacientes con dermatomiositis se había formulado un diagnóstico de cáncer a la vez o después del diagnóstico de dermatomiositis, con un RR de cáncer de 2,4 (IC del 95%, 1,6-3,6) para los hombres y de 3,4 (IC del 95%, 2,4-4,7) para las mujeres[38,40]. De 396 pacientes con polimiositis, el 9% tenían cáncer en el momento del diagnóstico de polimiositis o lo tuvieron después, con un RR de 1,8 para el desarrollo de cáncer (IC del 95%, 1,1-2,7) en los hombres y de 1,7 (IC del 95%, 1,0-2,5) en las mujeres.

En un estudio de cohortes retrospectivo poblacional de Victoria, Australia, de 537 pacientes con dermatomiositis y polimiositis confirmadas mediante biopsia, se registró un RR de neoplasia maligna en la dermatomiositis en comparación con la polimiositis de 2,4 (IC del 95%, 1,3-4,2), con una SIR más alta para la dermatomiositis que para la polimiositis (6,2 frente a 2,0)[39]. Por último, en un gran metaanálisis se registró una SIR de 4,4 para la asociación entre el cáncer y la dermatomiositis, y de 2,1 para la polimiositis[41].

Una amplia gama de neoplasias malignas se asocian a dermatomiositis y polimiositis. Las neoplasias malignas más frecuentes en las poblaciones procedentes del norte de Europa son los adenocarcinomas del cuello uterino, el pulmón, el ovario, el páncreas, la vejiga y el estómago, que representan más de dos tercios de estos cánceres[36,40,41]. En los pacientes del sudeste de Asia es mayor la proporción de cánceres nasofaríngeos, seguidos por el cáncer de pulmón[42].

La asociación con el cáncer es menos conocida para las formas más inusuales de miopatías inflamatorias. La dermatomiositis amiopática, una forma infrecuente de dermatomiositis con afectación cutánea típica pero no muscular, puede asociarse al desarrollo de cáncer, pero este trastorno es infrecuente, por lo que no se dispone de estimaciones estables del riesgo de cáncer[43]. La miositis con cuerpos de inclusión no se ha estudiado bien por las mismas razones, aunque el riesgo general de cáncer de 2,4 indica una posible relación[39].

Es probable que los antígenos relevantes se expresen en el tumor subyacente y el músculo afectado. Los antígenos específicos de la miositis se desarrollan durante el proceso de regeneración en los pacientes

con miositis; son los mismos antígenos que se expresan en algunos cánceres que se sabe que se asocian al desarrollo de miopatías inflamatorias[44]. Esta relación se basa en el hallazgo de que los anticuerpos contra NXP-2 o TIF 1γ están presentes en la mayoría (83%) de los pacientes con dermatomiositis asociada a cáncer[35]. La relación entre la neoplasia maligna y la miositis inflamatoria también se apoya en la observación de que en muchos casos la miositis mejora una vez que se elimina la neoplasia maligna[45].

Las características clínicas de la enfermedad que pueden presagiar un mayor riesgo de neoplasia maligna son la enfermedad inflamatoria activa con concentraciones séricas normales de creatina cinasa, la debilidad de la extremidad distal, la afectación faríngea y diafragmática y la vasculitis leucocitoclásica[46,47]. En un estudio de 92 pacientes, otros factores de riesgo independientes para el desarrollo de cáncer en pacientes que tenían dermatomiositis fueron una edad en el momento del diagnóstico >52 años (cociente de riesgos [HR], 7,24; IC del 95%, 2,35-22,41), inicio rápido de síntomas cutáneos y/o musculares (HR, 3,11; IC del 95%, 1,7-9,02), eritema periungueal (HR, 3,93; IC del 95%, 1,16-13,24), valor de referencia bajo del factor del complemento C4 (HR, 2,74, IC del 95%, 1,11-6,75) y, posiblemente, la topoisomerasa I[48,49]. Un bajo recuento basal de linfocitos fue un factor protector frente a neoplasia maligna (HR, 0,33; IC del 95%, 0,14-0,80), aunque el número de pacientes evaluados fue pequeño[48].

Síndrome de Sjögren

PUNTOS CLAVE

El riesgo de cáncer linfoproliferativo, especialmente de diversos tipos de linfoma, es al menos seis veces mayor en los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Las alteraciones inmunitarias, como las mutaciones en *p53* y la activación de los linfocitos B, así como *Helicobacter pylori,* probablemente son factores de riesgo predisponentes.

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan un mayor riesgo de enfermedades linfoproliferativas. Una revisión sistemática de 14 estudios con más de 14.523 pacientes con síndrome de Sjögren primario comunicó un aumento significativo del riesgo general de cáncer (RR combinado, 1,53; IC del 95%, 1,17-1,88), linfoma no hodgkiniano (RR combinado, 13,76; IC del 95%, 8,53-18,99) y cáncer tiroideo (RR combinado, 2,58; IC del 95%, 1,14-4,03)[50]. El RR para el desarrollo de trastornos linfoproliferativos en estos pacientes varía de 6 a 44 en los estudios individuales, y en un metaanálisis de estudios de cohortes se observó una SIR agrupada de 18,8[51]. Los trastornos linfoproliferativos pueden producirse entre el 4 y el 10% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, con un riesgo de por vida de linfoma no hodgkiniano de aproximadamente el 5%[8,51-54].

Además del linfoma no hodgkiniano, las formas de enfermedad linfoproliferativa que se observan en los pacientes con síndrome de Sjögren son el linfoma de linfocitos B de bajo grado y el linfoma difuso de linfocitos B grandes, que comprende el linfoma centrofolicular. Las enfermedades linfoproliferativas menos frecuentes son la leucemia linfocítica, la macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma múltiple[53]. El riesgo de otros tipos de cáncer no parece ser especialmente alto en los pacientes con síndrome de Sjögren[53,54]. El desarrollo de linfoma y neoplasias malignas en los pacientes con este síndrome no parece afectar a la mortalidad ni ser su causa[8,54].

La etiopatogenia de las enfermedades linfoproliferativas que ocurren en los pacientes con síndrome de Sjögren no está clara. Es probable que la activación de linfocitos B característica del síndrome de Sjögren sea un factor de riesgo predisponente. En este síndrome, la mayoría de los linfomas parecen originarse a partir de sialoadenitis linfoepitelial o lesiones benignas linfoepiteliales, quizá asociadas a mutaciones de *p53*[55]. Algunos microorganismos infecciosos, como el virus de la hepatitis C y el VEB, se han relacionado con la enfermedad, aunque la naturaleza de esta relación sigue siendo motivo de especulación. *Helicobacter pylori* se asocia al linfoma MALT (tejido linfoide asociado a la mucosa) en el síndrome de Sjögren[56].

En este contexto, la evaluación correcta de los pacientes sintomáticos debe incluir pruebas de diagnóstico para *H. pylori*[57]. Todavía no se ha definido claramente la relación del cáncer con la translocación del protooncogén *Bcl-2* en el síndrome de Sjögren, pero puede ser útil para la detección precoz de las neoplasias malignas[58].

Vasculitis

PUNTO CLAVE

No está claro si el riesgo de desarrollar cáncer aumenta en la vasculitis de forma independiente de los efectos del tratamiento farmacológico.

La vasculitis como síndrome paraneoplásico puede estar presente en alrededor del 8% de los pacientes con neoplasias malignas[59]. El riesgo de neoplasias primarias en pacientes con vasculitis no se ha estudiado en la misma medida. La mayoría de los casos parecen estar relacionados con el tratamiento, aunque un estudio en el que se utilizó el Danish Cancer Registry indicó un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma en los 2 años siguientes al diagnóstico de vasculitis en la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (VAA) (granulomatosis con poliangitis [GPA]) (OR, 4,0; IC del 95%, 1,4-12)[60].

Los datos actuales no apoyan una relación entre la VAA (GPA) y la neoplasia maligna como desencadenante de la vasculitis o la propia vasculitis como desencadenante de la neoplasia maligna, independiente de los efectos del tratamiento. Sin embargo, los datos de varios estudios indican una tasa de incidencia normalizada de cáncer en la VAA de 1,6 a 2,0 en comparación con la población general y un riesgo posiblemente mayor en la GPA que en la poliangitis microscópica[61].

En un estudio poblacional de 204 pacientes con arteritis de células gigantes y 407 controles de sexo y edades comparables, el riesgo de neoplasias malignas no aumentó en estos pacientes[62].

Espondiloartritis seronegativa

PUNTO CLAVE

No parece que el riesgo general de cáncer aumente en las espondiloartropatías seronegativas.

El riesgo de cáncer en los pacientes con espondiloartropatías no se ha estudiado tanto como en los enfermos con AR y otras enfermedades del tejido conjuntivo. En un estudio de cohortes canadiense de 665 pacientes con artritis psoriásica se registró una SIR para todos los cánceres de 0,98 (IC del 95%, 0,77-1,24), sin evidencia de aumento de la SIR específica del tipo de cáncer para el cáncer hematológico, de pulmón o de mama[63].

En la mayoría de los estudios sobre pacientes con espondilitis anquilosante no se ha descrito un mayor riesgo de cáncer. Algunos son una cohorte nacional sueca y un estudio poblacional de cohortes de pacientes con espondilitis anquilosante realizado en Australia[64,65]. En contraste, se registró un aumento de la tasa de cáncer en los asiáticos con espondilitis anquilosante usando los datos del sistema nacional de seguros sanitarios de Taiwán. Al comparar a cada uno de los 5.452 pacientes con cuatro comparadores, la SIR para todos los cánceres fue de 1,15 (IC del 95%, 1,03-1,27)[66].

La SIR fue máxima para las neoplasias malignas, con un valor de 2,10 (1,32-3,19). Se describió que el riesgo de cáncer era más alto en los 3 primeros años después del diagnóstico de espondilitis anquilosante[66].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Riesgo de cáncer asociado a la farmacoterapia antirreumática

PUNTOS CLAVE

- El efecto sobre el riesgo de cáncer de las terapias utilizadas en el tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias puede ser difícil de separar del riesgo subyacente de las propias enfermedades.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los glucocorticoides no se han asociado a un mayor riesgo de cáncer.
- El riesgo de cáncer con quimioterapéuticos es más elevado en los pacientes con una mayor exposición acumulada a estos fármacos.
- La inflamación activa crónica está relacionada con el aumento del riesgo de linfoma en la AR. El tratamiento eficaz de la enfermedad subyacente puede reducir este riesgo.

La evaluación del riesgo asociado a los FARME, tanto biológicos como no biológicos, es un reto debido a la carga global de cáncer en la población, elevada en términos generales, al riesgo variable de cáncer relacionado con las enfermedades reumáticas y al riesgo potencial de cáncer asociado a los fármacos utilizados para tratarlas. La gravedad de la enfermedad puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer al introducir sesgos de confusión o de canalización si los pacientes con enfermedad grave se tratan de forma más intensiva con inmunomoduladores. El uso secuencial y combinado de inmunomoduladores complica aún más la evaluación del riesgo relacionado con los fármacos individuales. Otro problema, igual que con todos los inmunodepresores, es el potencial oncógeno del tratamiento inmunodepresor en los pacientes que tienen un cáncer preexistente o concurrente, y si estos pacientes deben ser tratados con FARME y, en caso afirmativo, cuál debe administrársele. Las principales directrices para el tratamiento de las enfermedades reumáticas carecen de recomendaciones para el uso de FARME en pacientes con neoplasias malignas preexistentes[67,68].

Al parecer, los antiinflamatorios no esteroideos y los glucocorticoides no se asocian a un mayor riesgo de neoplasias malignas en pacientes con AR ni otras enfermedades reumáticas[69]. En un gran estudio poblacional de cohortes sueco, la duración total del tratamiento con corticoides orales inferior a 2 años no se asoció a riesgo de linfoma (OR, 0,87; IC del 95%, 0,51-1,5), mientras que el tratamiento con una duración superior a 2 años se asoció a un riesgo de linfoma inferior (OR, 0,43; IC del 95%, 0,26-0,72)[70]. La duración de la AR desde el inicio de los corticoides orales no afectó al riesgo de linfoma. No está claro si esta disminución observada del riesgo de linfoma puede deberse a la disminución de la actividad de la enfermedad, es un efecto genérico de los corticoides o es específica de la AR[70].

Tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos

PUNTOS CLAVE

- Los FARME nb, a saber, oro, hidroxicloroquina, penicilamina y sulfasalazina, no se asocian a un mayor riesgo de cáncer.
- El metotrexato puede aumentar el riesgo de linfoma, especialmente de linfocitos B. Algunos pacientes pueden experimentar regresión cuando se suspende el metotrexato.
- El uso de la azatioprina se asocia a mayor riesgo de linfoma, y los alquilantes, especialmente a mayor riesgo de varios tipos de neoplasias malignas, como el cáncer de vejiga y de pulmón y la leucemia en pacientes tratados con ciclofosfamida.

Los FARME no biológicos (nb) sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro y penicilamina no parecen estar asociados a mayor riesgo de cáncer. La radiación ya no se utiliza para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, por lo que no la abordaremos. Aunque no se ha registrado ningún aumento de la incidencia de cáncer, hay pocos datos disponibles sobre los riesgos de neoplasias malignas a largo plazo que produce la leflunomida[71].

Todos los antimetabolitos utilizados en la prevención del rechazo de trasplantes y en el tratamiento del cáncer tienen un potencial de oncogénesis y, en general, pueden o no aumentar el riesgo de neoplasias malignas. El riesgo de cáncer aumenta con los FARME no biológicos quimioterapéuticos, en particular la ciclofosfamida, y el riesgo de ciertos tipos de cáncer, en particular los trastornos linfoproliferativos, puede elevarse con el uso de otros FARME no biológicos, como azatioprina, metotrexato y ciclosporina, aunque los datos son relativamente escasos. Hay pocos datos sobre el riesgo de cáncer en las enfermedades reumáticas en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, aunque claramente se producen cánceres en los pacientes tratados con este fármaco[72].

En una revisión de 3.771 pacientes de la British Society for Rheumatology Biologics Register se observó que el riesgo global de cáncer en pacientes con AR tratados con FARME no biológicos era un 28% superior en comparación con la población general[73]. El riesgo de cáncer parece ser mayor en los pacientes con la mayor exposición acumulativa a los FARME en comparación con los pacientes con menos de 1 año de exposición (SIR, 4,82)[74]. La exposición a la azatioprina, la ciclosporina o la ciclofosfamida aumentó un 65% el RR de cáncer en el estudio británico, aunque solo 367 enfermos habían tomado uno de estos fármacos[73].

Metotrexato

El riesgo global de neoplasias malignas atribuible a su tratamiento en pacientes con enfermedades reumáticas no parece aumentar, aunque numerosos estudios indican que el riesgo de enfermedad linfoproliferativa sí puede incrementarse.

La mayoría de los casos de linfomas asociados al metotrexato registrados en la bibliografía son linfomas de linfocitos B, con frecuencia con afectación extraganglionar[75]. En un estudio las pruebas del VEB revelaron que 7 de 17 pacientes (41%) eran positivos[75]. Otras evidencias que apoyan una relación entre el uso de metotrexato y el desarrollo de linfoma provienen de la remisión espontánea del linfoma de linfocitos B en 8 de 50 casos, entre ellos 4 que fueron positivos para el VEB[75]. Esto indica que el metotrexato puede potenciar la estimulación inmunitaria persistente, la selección clonal y la transformación maligna de los linfocitos B por la acción oncógena directa y la disminución de la apoptosis de los linfocitos B infectados y de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales[75].

Azatioprina

Su uso puede asociarse a mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos. Los estudios realizados en un registro de azatioprina canadiense revelaron un aumento de las tasas de trastornos linfoproliferativos en pacientes con AR en comparación con la población general (SIR, 8,05)[76]. En un estudio realizado en Gran Bretaña también se observó un marcado incremento del riesgo de desarrollo de linfoma en pacientes con AR tratados con azatioprina, con una estimación de un caso de linfoma por 1.000 años-paciente de tratamiento con azatioprina[77]. El riesgo fue más alto en los pacientes con dosis diarias más altas, de hasta 300 mg/día.

En general, se ha observado que el riesgo de leucemia en los pacientes con LES tratados con azatioprina no aumenta, aunque en un estudio se registró un incremento del riesgo[78]. Después de un seguimiento longitudinal de hasta 24 años, el 5,4% de los pacientes tratados con azatioprina desarrollaron neoplasias malignas, ninguna de las cuales era un linfoma, en comparación con el 6,7% de los pacientes que nunca habían recibido azatioprina, tres de los cuales desarrollaron linfoma[78].

Ciclosporina

Relativamente pocos pacientes con enfermedades reumáticas tratados con ella se han sometido a un seguimiento prolongado, por lo que es difícil evaluar el riesgo de neoplasia maligna en estos pacientes. De forma similar al metotrexato, la ciclosporina se ha relacionado con el desarrollo de linfomas asociados al VEB en algunos pacientes con AR[79]. En un estudio retrospectivo que sumaba la experiencia de los estudios clínicos de más de 1.000 pacientes con AR tratados con ciclosporina, no se pudo demostrar un aumento del riesgo de neoplasias malignas, al menos no superior a lo observado con otros FARME[80].

Alquilantes

Su empleo en los pacientes con AR, LES y vasculitis se ha asociado al aumento de linfoma no hodgkiniano, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga y neoplasias malignas sólidas[81,82]. En estas enfermedades se ha documentado una experiencia considerablemente mayor con la ciclofosfamida que con el clorambucilo.

El uso de ciclofosfamida en las enfermedades reumáticas se asocia a un incremento del riesgo general de neoplasias malignas entre 1,5 y 4,1 en comparación con los controles. Este riesgo se estudia mejor en la VAA (especialmente en la GPA necrosante), en la que el riesgo es más alto para el cáncer de vejiga (SIR, 4,8), la leucemia (SIR, 5,7) y el linfoma (SIR, 4,2). El cáncer de vejiga supone un problema especial; los pacientes que han sido tratados con dosis más altas durante periodos más largos y los fumadores parecen tener un riesgo especialmente alto[82]. El cáncer de vejiga relacionado con el uso de ciclofosfamida puede aparecer durante el primer año de tratamiento o hasta 15 años o más después de suspenderlo[82].

El aumento del riesgo de cistitis hemorrágica o de cáncer de la vejiga urinaria está causado por los metabolitos de la ciclofosfamida, especialmente la acroleína. Por esta razón, las recomendaciones actuales son intentar restringir el uso de ciclofosfamida a 6 meses o menos y utilizarla solo en las enfermedades potencialmente mortales o que pueden suponer la pérdida de un órgano. El riesgo de cáncer de vejiga, aunque probablemente no el de neoplasias malignas en general, puede ser menor si se utilizan pulsos intravenosos de ciclofosfamida en lugar de la administración oral diaria. Algunos autores defienden la administración concomitante de mesna, que inactiva la acroleína en la orina. El mesna puede administrarse por vía intravenosa en el momento del tratamiento con pulsos de ciclofosfamida o por vía oral diariamente, aunque esto no suele hacerse debido a su desagradable sabor.

Modificadores de la respuesta biológica

PUNTOS CLAVE

- El riesgo global de un primer o segundo cáncer asociado a los fármacos biológicos utilizados en el tratamiento de la AR no parece aumentar notablemente respecto al riesgo basal de cáncer en estos pacientes.
- El riesgo de cáncer de piel, especialmente no melanoma, parece incrementarse aproximadamente 1,5 veces en los pacientes tratados con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF).

Los modificadores de la respuesta biológica tienen como diana vías específicas que participan en la patogenia de algunas enfermedades reumáticas, como la AR y la espondiloartritis. El término *diana* no implica que estos fármacos seleccionen de forma absoluta entre procesos fisiológicos y patológicos. Se especula que el riesgo de neoplasias malignas cuando se utilizan tratamientos biológicos puede estar relacionado con los mecanismos biológicos específicos del fármaco. Sin embargo, en una revisión de 63 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de 29.423 pacientes tratados con abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab y tocilizumab durante al menos 6 meses, no se observó un aumento significativo del riesgo de neoplasias malignas[83]. Un aspecto importante de todos los ECA de los productos biológicos es la exclusión de los pacientes con antecedentes de cáncer, exceptuando a veces el cáncer de piel no melanoma (CPNM).

Fármacos antifactor de necrosis tumoral

Desde su introducción, los productos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) se han estudiado en una amplia gama de indicaciones. El problema respecto al cáncer surge a partir de modelos animales de la actividad del TNF, estudios *in vitro* y estudios en humanos que indican que el TNF es importante en el inicio y la propagación del cáncer; de hecho, los fármacos anti-TNF pueden ser incluso beneficiosos para los pacientes con cáncer, aunque no hay evidencias clínicas[84]. Se ha registrado una observación interesante de la regresión del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que recibía tratamiento anti-TNF, lo que se suma a la plausibilidad biológica de una conexión entre los tratamientos anti-TNF y los tumores malignos en pacientes determinados que pueden tener una sensibilidad particular[85].

Cuando se compara a los pacientes tratados con anti-TNF con los enfermos tratados con FARME no biológicos, el cáncer no es más frecuente[86-90]. El linfoma tampoco es más frecuente[87-91]. El CPNM no se produce con mayor frecuencia[88,90,92,93], mientras que el melanoma puede ser más frecuente[9,94]. En la tabla 40.2 se ofrece una lista de los metaanálisis y los estudios de cohortes realizados para explorar el tratamiento anti-TNF y los cánceres sólidos, el linfoma, el CPNM y el melanoma en la AR.

El posible aumento del riesgo de cáncer poco después del inicio del tratamiento anti-TNF puede ser un factor en los metaanálisis de ECA, que indican un posible aumento del riesgo de cáncer en los pacientes con AR tratados con estos productos. En un metaanálisis de nueve ECA que incluían el infliximab y el adalimumab se registró un OR de 2,4 para el desarrollo de cualquier neoplasia maligna en los pacientes que recibieron infliximab o adalimumab en comparación con los pacientes que recibieron un placebo[95]. En un metaanálisis de ECA en el que participaron 15.418 pacientes tratados con anti-TNF y 7.486 aleatorizados a comparadores no se pudo refutar ni confirmar que los tratamientos concretos con anti-TNF afecten a la aparición clínica a corto plazo de cáncer[96].

En un análisis agrupado de ECA en los que se utilizaron etanercept, infliximab o adalimumab se intentó diferenciar los efectos de las dosis recomendadas frente a dosis más altas de anti-TNF respecto al desarrollo de neoplasias malignas, excluido el CPNM. El análisis ajustado por la exposición reveló unos OR de 1,21 (IC del 95%, 0,79-4,28) y de 3,04 (IC del 95%, 0,05-9,68) en pacientes tratados con las dosis recomendadas y con dosis elevadas de anti-TNF, respectivamente[97].

Los resultados de estudios observacionales más grandes no han reproducido el aumento del riesgo de neoplasias malignas observado con los abordajes metaanalíticos. En el registro de fármacos biológicos sueco, el riesgo general de cáncer fue similar en los pacientes tratados con anti-TNF con AR en comparación con tres cohortes de control diferentes[86]. En esta base de datos no se observó una tendencia hacia el aumento de la incidencia de cáncer con una mayor duración de las exposiciones al TNF. En los estudios de otras bases de datos, como los registros de fármacos biológicos alemán y británico, y las bases de datos administrativas y las cohortes norteamericanas, no se ha detectado ninguna señal de la seguridad significativa respecto al riesgo de cáncer en general[88,89,98,99].

El uso de anti-TNF puede asociarse a mayor riesgo de CPNM. En la National Databank of Rheumatic Diseases estadounidense se registró un OR para el cáncer de piel no melanoma de 1,5 (IC del 95%, 1,2-1,8)[98]. En un estudio de cohortes de esta población, se observó que la combinación de anti-TNF más metotrexato frente al control se asociaba a mayor riesgo de CPNM (HR, 1,97; IC del 95%, 1,51-2,58) en comparación con un HR de 1,24 (IC del 95%, 0,97-1,58) en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 40.2 **Resumen de los estudios observacionales de las neoplasias malignas que se han desarrollado en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos antifactor de necrosis tumoral**

Estudio y n.° de referencia bibliográfica	Registro	Intervención	Control FARME nb	Control población general	Cociente de riesgo ajustado (intervención frente a comparador/ control)	Cociente de riesgo ajustado (intervención frente a población general)	Riesgo de sesgo
Todos los tipos de cáncer							
Askling, 2009[91]	ARTIS	3 TNFi	FARME nb	Población general	TNFi frente a pacientes empezando con MTX: 1,0 (0,8; 1,2); TNFi frente a terapia de combinación con FARME nb: 1,0 (0,7; 1,4)	1,1 (1,0; 1,3)	Bajo
Strangfeld, 2010[89]	RABBIT	3 TNFi + anakinra	FARME nb	Población general	TNFi frente a FARME nb: 0,7 (0,4;1,1); ANA frente a FARME nb: 1,4 (0,6; 3,5)	0,8 (0,5; 1,0)	Bajo
Carmona, 2011[87]	BIOBADASER	3 TNFi	FARME nb	Población general	0,5 (0,1; 2,5)	0,7 (0,5; 0,9)	Bajo
Haynes, 2013[88]	Base de datos de reclamación	3 TNFi	FARME nb	ND	0,8 (0,6; 1,1); en constante análisis: 0,9 (0,8; 1,1)	ND	Moderado
Pacientes con antecedentes de cáncer							
Dixon, 2010[99]	BSRBR	3 TNFi	FARME nb	ND	0,5 (0,1; 2,2); censurado después del primer cáncer: 0,5 (0,1; 2,2)	ND	Bajo
Dreyer, 2018[101]	DANBIO	5 TNFi + rituximab, abatacept o tocilizumab	FARME nb	Registro de cáncer danés	1,11 (0,74; 1,67) en constante análisis; 1,13 (0,71; 1,80) después del primer cáncer	ND	Bajo
Linfoma							
Askling, 2009[64]	ARTIS	3 TNFi	FARME nb	Población general	1,4 (0,8; 2,1)	2,7 (1,8; 4,1)	Bajo
Carmona, 2011[87]	BIOBADASER	3 TNFi	FARME nb	Población general	ND	De Hodgkin: 5,3 (0,1; 29,5); no hodgkiniano: 1,5 (0,31; 4,4)	Bajo
Haynes, 2013[88]	Base de datos de reclamación	3 TNFi	FARME nb	ND	0,8 (0,3; 2,1), en constante análisis: 1,3 (0,7; 2,2); cualquier linfoma o leucemia: 0,7 (0,3; 1,5); en constante análisis: 1,0 (0,6; 1,6)	ND	Moderado
Cáncer de piel no melanoma							
Amari, 2011[92]	Base de datos de reclamación	3 TNFi	FARME nb	ND	1,4 (1,2; 1,6); TNFi frente a MTX: 1,4 (1,2; 1,7)	ND	Moderado
Mercer, 2012[73]	BSRBR	3 TNFi	FARME nb	Población general	CCB: 1,0 (0,5; 1,7), CCE: 1,2 (0,4; 3,8); primer cáncer por sujeto CCB: 0,8 (0,5; 1,5)	1,7 (1,4; 2,0)	Bajo

TABLA 40.2 Resumen de los estudios observacionales de las neoplasias malignas que se han desarrollado en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos antifactor de necrosis tumoral *(cont.)*

Estudio y n.° de referencia bibliográfica	Registro	Intervención	Control FARME nb	Control población general	Cociente de riesgo ajustado (intervención frente a comparador/ control)	Cociente de riesgo ajustado (intervención frente a población general)	Riesgo de sesgo
Haynes, 2013[88]	Base de datos de reclamación	3 TNFi	FARME nb	ND	0,8 (0,5; 1,4); en constante análisis: 1,1 (0,8; 1,5)	ND	Moderado
Solomon, 2014[112]	CORRONA	3 TNFi, rituximab y abatacept	MTX	ND	0,4 (0,1; 1,2); 0,7 (0,0; 13,6); 15,3 (2,1; 114)[a]	ND	Bajo
Melanoma							
Raaschou, 2013[94]	ARTIS	5 TNFi	FARME nb	ND	1,5 (1,0; 2,2)	ND	Bajo

[a]Basado en dos casos.

ANA, anakinra; *ARTIS,* registro de fármacos biológicos sueco; *BIOBADASER,* registro de fármacos biológicos español; *BSRBR,* British Society of Rheumatology Biologics Register; *CCB,* carcinoma de células basales; *CCE,* carcinoma de células escamosas; *CORRONA,* Consortium of Rheumatology Researchers of North America; *DANBIO,* registro de fármacos biológicos danés; *FARME nb,* fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos no biológicos convencionales; *MTX,* metotrexato; *ND,* no disponible; *RABBIT,* registro de fármacos biológicos alemán; *TNFi,* inhibidor del factor de necrosis tumoral.

Modificado de Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1093, 2017.

pacientes que recibieron monoterapia anti-TNF frente a los controles, mientras que en un estudio que utilizó una extensa base de datos clínica no se apreciaron diferencias en el riesgo de CPNM entre los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con los tratados con metotrexato[98,100]. Los posibles efectos potenciadores de los tratamientos combinados para el desarrollo del cáncer quizá estén subrayados por las observaciones de un ECA de 180 pacientes con vasculitis asociada a ANCA (GPA). La aparición de neoplasias malignas sólidas y de la piel en el grupo asignado a etanercept aumentó por encima de lo esperado con un tratamiento con ciclofosfamida sola[100].

Los resultados discordantes respecto al riesgo de cáncer probablemente se expliquen por las diferencias de las poblaciones de pacientes y de las exposiciones a los fármacos. Por lo general, los metaanálisis de estudios clínicos reflejan efectos relativamente a corto plazo, pero ofrecen la ventaja de la asignación al azar, que debe neutralizar en gran medida la variabilidad introducida por las enfermedades concomitantes individuales y las exposiciones anteriores a fármacos; los estudios observacionales a largo plazo destacan más los resultados a medio y largo plazo. En cualquier caso, si los acontecimientos del cáncer tienen lugar de forma no lineal y se produce un abandono temprano de personas con riesgo de cáncer, podría ser imposible captar una señal de este tipo en un análisis concluyente, incluso después de varios años de seguimiento.

Una pregunta clínica crucial es si los pacientes con cánceres preexistentes deben exponerse a los anti-TNF o a otros tratamientos inmunomoduladores. Generalmente, los pacientes con neoplasias malignas preexistentes se excluyen de los estudios clínicos y, en la práctica clínica, los médicos pueden ser reacios a tratar a estos pacientes con anti-TNF, lo que da lugar a la canalización del tratamiento con estos fármacos hacia las cohortes de bajo riesgo. Hasta el momento en dos estudios de registros y dos estudios poblacionales no se ha logrado detectar ningún incremento del riesgo de cáncer recidivante o de segundos cánceres en pacientes tratados con anti-TNF[86,99,101,102]. Sin embargo, en estos análisis se incluyeron relativamente pocos acontecimientos, por lo que no pueden extraerse conclusiones concretas sobre los riesgos generales o específicos de cáncer en pacientes individuales, si bien en el estudio poblacional más reciente realizado en Suecia no solo no se ha observado ningún aumento del riesgo global de cáncer, sino que tampoco se ha detectado diferencia en la mortalidad entre los pacientes con cánceres previos que habían estado expuestos a anti-TNF en comparación con los pacientes sin exposición previa a anti-TNF[102].

Rituximab

Parece que los linfocitos B participan en la generación de respuestas antitumorales y son importantes en el mantenimiento de los estados inflamatorios, que promueven la carcinogénesis y el crecimiento tumoral. La ausencia de linfocitos B (p. ej., en la hipogammaglobulinemia) no se asocia a una mayor sensibilidad al cáncer, y la disminución de linfocitos B causada por el rituximab retrasa el crecimiento de tumores murinos no hematopoyéticos sólidos[103].

El análisis agrupado de los datos sobre la seguridad en pacientes con AR tratados con rituximab en ECA con más de 5.000 años-paciente de exposición reveló una incidencia de neoplasias malignas, excluidos los CPNM, de 0,84 por cada 1.000 años-paciente (SIR, 1,05; IC del 95%, 0,76-1,42)[104]. Parece que la incidencia fue estable durante varios ciclos de rituximab, y no se observó ningún patrón inusual del tipo de neoplasia maligna.

Abatacept

Es una proteína de fusión que consta del dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unido a la porción Fc de la inmunoglobulina humana. Se ha señalado que la supresión de linfocitos T mediada por CTLA-4 es importante en la patogenia de varios tipos de neoplasias malignas, especialmente el melanoma maligno[105]. Puesto que el abatacept bloquea la misma señal que se está intentando aumentar con los nuevos tratamientos contra el cáncer basados en esta interacción, en teoría podría observarse un incremento del riesgo de neoplasias malignas con el uso de este biológico. Sin embargo, hasta ahora no se han registrado indicios de un mayor riesgo de neoplasias malignas, incluido el cáncer de pulmón, en pacientes tratados con este fármaco[83,106].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de interleucina (IL) 6. La IL-6 tiene una función importante en la inflamación y en la promoción de diversos tipos de neoplasias malignas, incluidas la supresión de la apoptosis, la promoción de la angiogénesis y la inducción de genes que median la proliferación celular[107].

Hasta ahora los datos procedentes de los estudios de la AR, la enfermedad en la que la experiencia con este fármaco es más extensa, no han revelado indicios de mayor incidencia de cáncer[83]. El prospecto del tocilizumab incluye la siguiente afirmación general: «El tratamiento con inmunodepresores puede aumentar el riesgo de cáncer», pero no advertencias específicas.

Anakinra

Este antagonista del receptor de IL-1 se ha estudiado mejor en la AR. Como ocurre en la mayoría de los estudios de los modificadores de la respuesta biológica, por lo general se ha administrado metotrexato de forma concomitante. La tasa de casos de linfoma maligno con anakinra es de 0,12 casos por cada 100 años-paciente; se produjeron ocho casos de linfoma entre 5.300 pacientes con AR tratados con este fármaco en estudios clínicos durante un promedio de 15 meses[108]. Esto representa una tasa de linfoma 3,6 veces superior a lo esperado en comparación con la población general. La SIR para el linfoma en este estudio (3,71, IC del 95%, 0,77-11,0) es compatible con el OR de otros estudios de pacientes con AR. También se ha registrado cierto número de tumores sólidos con este fármaco[83].

Tofacitinib

Al igual que ocurre con la mayoría de los FARME, la Food and Drug Administration estadounidense asigna un recuadro negro de advertencia al inhibidor de la cinasa Janus 3, tofacitinib, por el riesgo potencial de neoplasia maligna. Hasta la fecha no se han detectado indicios de mayor riesgo de neoplasias malignas en 19 ensayos con 6.194 pacientes[109,110].

Cribado del cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas

La evidencia del riesgo de cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas forma la base de las recomendaciones de utilidad clínica en relación con el cribado del cáncer. En primer lugar, respecto al tratamiento de la enfermedad inflamatoria, es imperativo conseguir un control óptimo de la enfermedad y el menor grado posible de actividad clínica usando el tratamiento menos intensivo disponible. En segundo lugar, los pacientes en los que se contempla el tratamiento inmunomodulador, incluidos los FARME no biológicos y los FARME biológicos, deben someterse al cribado del cáncer apropiado según edad, sexo, carga de cáncer familiar y factores de riesgo, como el consumo de tabaco. En tercer lugar, puesto que los cánceres pueden desarrollarse a un ritmo acelerado desde los primeros meses hasta el primer año o más de tratamiento, hay que observar a los pacientes a intervalos frecuentes, interrogarles estrechamente y realizarles una exploración en busca de signos y síntomas de neoplasias malignas, sobre todo durante este periodo inicial de tratamiento, y durante todo el curso de la enfermedad.

Hay que realizar recuentos sanguíneos habituales y recuentos diferenciales cuando se inicia el tratamiento y cuando sea apropiado según la farmacoterapia específica utilizada. Se recomienda el cribado del cáncer colorrectal, de próstata, de mama y de cuello uterino apropiado según el sexo y la edad. En los pacientes con riesgo especialmente elevado de cáncer, como los que tienen dermatomiositis, puede ser adecuado evaluar los marcadores tumorales, como CA-125, y realizar pruebas de imagen radiológicas del tórax, el abdomen y la pelvis cada año durante los primeros 1 o 2 años de la enfermedad, y después según esté indicado clínicamente[111].

Los pacientes que toman alquilantes, como ciclofosfamida, pueden correr un riesgo particularmente alto de cáncer. Deben someterse sin duda a la prueba de Papanicolaou de forma habitual para el cribado del cáncer y realizarse análisis de orina durante al menos 15 años desde el tratamiento con ciclofosfamida. Con estas consideraciones, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con enfermedades reumáticas pueden gestionarse de forma favorable.

Conclusión

La evaluación del riesgo de neoplasias malignas en los pacientes con enfermedades reumáticas es compleja. Parece que algunas enfermedades reumáticas, como la dermatomiositis y el síndrome de Sjögren, confieren un riesgo particularmente alto de cáncer, en particular de trastornos linfoproliferativos. Muchas de estas enfermedades son relativamente infrecuentes, por lo que no se dispone de las grandes cohortes de pacientes necesarias para la evaluación más precisa del riesgo, o deben estudiarse durante largos periodos de tiempo para desarrollar estimaciones del riesgo estables.

Las neoplasias malignas y los síndromes paraneoplásicos han de considerarse cuando los pacientes presentan síntomas musculoesqueléticos causados por una neoplasia maligna subyacente o identificarse como síntomas y signos asociados a la presencia de neoplasia subyacente en un paciente con enfermedad autoinmunitaria preexistente.

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades se usan a propósito para modular la respuesta inmunitaria y algunos, como los alquilantes, son carcinógenos conocidos. Otros pueden modular la respuesta inmunitaria disminuyendo la vigilancia tumoral. Para complicar aún más la evaluación, los factores de sensibilidad individual del huésped, como la presencia de oncogenes como *Blc-2,* y los antecedentes familiares y los factores del entorno, como los virus, pueden aumentar el potencial carcinógeno de los tratamientos.

Las recomendaciones de tratamiento deben incluir los conocimientos generales sobre la enfermedad y las neoplasias malignas relacionadas con el tratamiento y el análisis individualizado con el paciente sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, ya que están relacionados con la actividad y la gravedad de la enfermedad y, lo más importante, con las preferencias del paciente.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al: IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity, *Nature* 410:1107, 2001.
2. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al: Cancer incidence before and after kidney transplantation, *JAMA* 296:2823, 2006.
3. Balkwill F, Mantovani A: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357:539, 2001.
4. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, et al: *Cancer incidence in Sweden 2005*, Stockholm, 2007, National Board of Health and Welfare.
5. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al: Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia, *J Natl Cancer Inst* 98:1321, 2006.
6. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al: Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival: results from a community-based prospective study, *Arthritis Rheum* 56:790, 2007.
7. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, et al: Rheumatoid arthritis and cancer risk, *Eur J Cancer* 32:1753, 1996.
8. Wolfe F, Michaud K: Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients, *Arthritis Rheum* 50:1740, 2004.

9. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al: Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Arthritis Res Ther* 17:212, 2015.
10. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al: Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis, *Ann Rheum Dis* 65:617, 2006.
11. Baecklung E, Iliadou A, Askling J, et al: Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:692, 2006.
12. Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, et al: Incidence of cancer among men with Felty syndrome, *Ann Intern Med* 120:35, 1994.
13. Lamy T, Loughran TP Jr: Current concepts: large granular lymphocyte leukemia, *Blood Rev* 13:230, 1999.
14. Berkel H, Holcombe RF, Middlebrooks M, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer, *Epidemiol Rev* 18:205, 1996.
15. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al: Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study, *J Autoimmun* 42:130, 2013.
16. Lofstrom B, Backlin C, Sundstrom C, et al: A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study, *Ann Rheum Dis* 66:1627, 2007.
17. Xu Y, Wiernik PH: Systemic lupus erythematosus and B-cell hematologic neoplasm, *Lupus* 10:841, 2001.
18. Parikh-Patel AR, White H, Allen M, et al: Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California, *Cancer Causes Control* 19:887, 2008.
19. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al: Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 53:781, 2005.
20. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al: Lupus and cancer, *Lupus* 18:479, 2009.
21. Lofstrom B, Backlin C, Sundstrom C, et al: Myeloid leukemia in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study based on Swedish registers, *Rheumatology* 48:1222, 2009.
22. King JK, Costenbader KH: Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL), *Clin Rheumatol* 26:1491, 2007.
23. Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, et al: Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 33:45, 2006.
24. Dhar JP, Kmak D, Bhan R, et al: Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: a retrospective cohort study, *Gynecol Oncol* 82(4), 2001.
25. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, et al: Scleroderma and malignancy: an epidemiological study, *Ann Rheum Dis* 52:531, 1993.
26. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, et al: Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study, *Arthritis Rheum* 52:2415, 2005.
27. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al: Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies, *Arthritis Rheum* 65:1913, 2013.
28. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, et al: A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 33:1113, 2006.
29. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al: Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 52:2882, 2005.
30. Bernatsky S, Hudson M, Pope J, et al: Reports of abnormal cervical cancer screening tests in systemic sclerosis, *Rheumatology* 48:149, 2009.
31. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P: Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study, *Ann Rheum Dis* 66:551, 2007.
32. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al: Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma, *Arthritis Res Ther* 16:R53, 2014.
33. Joseph CG, Farah E, Shah AA: Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer, *Science* 343:152, 2014.
34. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, et al: Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis, *Cancer* 76:910, 1995.
35. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al: Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ, *Arthritis Rheum* 65:2954, 2013.
36. Yang Z, Lin F, Qin B, et al: Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study, *J Rheumatol* 42:282, 2015.
37. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A: Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases, *Arthritis Rheumatol* 67:317, 2015.
38. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, *N Engl J Med* 326:363, 1992.
39. Buchbinder F, Forbes A, Hall S, et al: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy, *Ann Intern Med* 134:1087, 2001.
40. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, et al: Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 61:645, 1986.
41. Zantos D, Zhang Y, Felson D, et al: The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis, *J Rheumatol* 21:1855, 1994.
42. Huang YL, Chen YJ, Lin MW, et al: Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study, *Br J Dermatol* 161:854, 2009.
43. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, et al: Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, *Arch Dermatol* 146:26, 2010.
44. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al: Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy, *J Exp Med* 201:591, 2005.
45. Hidano A, Kaneko K, Arai Y, et al: Survey of the prognosis for dermatomyositis with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis, *J Dermatol* 13:233, 1986.
46. Fudman EJ, Schnitzer TJ: Dermatomyositis without creatine kinase elevation: a poor prognostic sign, *Am J Med* 80:329, 1986.
47. Hunger RE, Durr C, Brand CU: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy, *Dermatology* 202:123, 2001.
48. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al: Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis, *Medicine* 88:91, 2009.
49. Rothfield N, Kurtzman S, Vazquez-Abad D, et al: Association of anti-topoisomerase I with cancer, *Arthritis Rheum* 35:724, 1992.
50. Liang Y, Yang Z, Qin B, et al: Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 73:1151, 2014.
51. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al: Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin's lymphoma by subtype, *J Natl Cancer Inst* 98:51, 2006.
52. Nocture G, Mariette X: Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management, *Br J Haematol* 168:317, 2015.
53. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, et al: A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects, *Ann Rheum Dis* 60:467, 2001.
54. Theander E, Henriksson G, Ljungbery O, et al: Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 65:796, 2006.
55. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM, et al: Lymphoma development in Sjögren's syndrome: novel p53 mutations, *Arthritis Rheum* 42:1466, 1999.
56. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis, *Rheum Dis Clin N Am* 34:921, 2008.
57. Raderer M, Osterreicher C, Machold K, et al: Impaired response of gastric MALT-lymphoma to Helicobacter pylori eradication in patients with autoimmune disease, *Ann Oncol* 12:937, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

58. Takacs I, Zeher M, Urban L, et al: Frequency and evaluation of (14;18) translocations in Sjögren's syndrome, *Ann Hematol* 79:444, 2000.
59. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Salvarani C, et al: Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach, *Clin Exp Rheumatol* 18:305, 2000.
60. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, et al: Cancer preceding Wegener's granulomatosis: a case-control study, *Rheumatology* 48:421, 2009.
61. Shang W, Ning Y, Xu X, et al: Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies, *PLoS One* 10:e0126016, 2015.
62. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al: Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study, *Arthritis Care Res* 62:149, 2010.
63. Rohekar S, Tom B, Hassa A, et al: Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 58:82, 2007.
64. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, et al: Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study, *Ann Rheum Dis* 65:1184, 2006.
65. Oldroyd J, Schachna L, Buchbinder R, et al: Ankylosing spondylitis patients commencing biologic therapy have high baseline levels of comorbidity: a report from the Australian Rheumatology Association database, *Int J Rheumatol* 10:1155, 2009.
66. Chang C-C, Chang C-W, Nguyen P-AA, et al: Anklyosing spondylitis and the risk of cancer, *Oncology Let* 14:1315, 2017.
67. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al: American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(1):2016, 2015.
68. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, *Ann Rheum Dis* 76(9), 2017.
69. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E, et al: Non-Hodgkin's lymphoma-meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories, *Rheumatology (Oxford)* 46:690, 2007.
70. Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R, et al: Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study, *Ann Rheum Dis* 69:654, 2010.
71. Initial scientific discussion for the approval of Arava (PDF file), www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000235/WC500026286.pdf.
72. Dasgupta N, Gelber AC, Racke F, et al: Central nervous system lymphoma associated with mycophenolate mofetil in lupus nephritis, *Lupus* 14:910, 2005.
73. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, et al: Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population, *Rheumatology* 52:91, 2013.
74. Asten P, Barrett J, Symmons D, et al: Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases, *J Rheumatol* 26:1705, 1999.
75. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, et al: Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment, *Semin Arthritis Rheum* 26:794, 1997.
76. Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, et al: Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD registry: rheumatoid arthritis azathioprine registry Steering Committee, *J Rheumatol* 18:809, 1991.
77. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, et al: Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20-year follow-up study, *Ann Rheum Dis* 47:988, 1988.
78. Nero P, Rahman A, Isenberg DA, et al: Does long-term treatment with azathioprine predispose to malignancy and death in patients with systemic lupus erythematosus? *Ann Rheum Dis* 63:325, 2004.
79. Zijlmans JM, van Rijthoven AW, Kluin PM, et al: Epstein-Barr virus-associated lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with cyclosporine, *N Engl J Med* 326:1363, 1992.
80. Arellano F, Krupp P: Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A, *Br J Rheumatol* 32(Suppl 1):72, 1993.
81. Vasquez S, Kavanaugh AF, Schneider NR, et al: Acute non-lymphocytic leukemia after treatment of systemic lupus erythematosus with immunosuppressive agents, *J Rheumatol* 19:1625, 1992.
82. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival in patients with rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up study, *Arthritis Rheum* 38:1120, 1995.
83. Lopez-Olivo MA, Tayar JH: Martinez-Lopez, et al: Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis, *JAMA* 308:898, 2012.
84. Madhusudan S, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, et al: Study of etanercept, a tumor necrosis factor-alpha inhibitor, in recurrent ovarian cancer, *J Clin Oncol* 23:5950, 2005.
85. Lees CW, Ironside J, Wallace WA, et al: Resolution of non-small-cell lung cancer after withdrawal of anti-TNF therapy, *N Engl J Med* 359:320, 2008.
86. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al: Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 60(3180):87, 2009.
87. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, et al: Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists, *Semin Arthritis Rheum* 41:71, 2011.
88. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, et al: Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases, *Arthritis Rheum* 65:48, 2013.
89. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al: Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German Biologics register RABBIT, *Arthritis Res Ther* 12:R5, 2010.
90. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:1093, 2017.
91. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al: Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register, *Ann Rheum Dis* 68:648, 2009.
92. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, et al: Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 50:1431, 2011.
93. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al: The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Ann Rheum Dis* 71:869, 2012.
94. Raaschou P, Simaard JF, Holmqvist M, et al: Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden, *BMJ* 346:f1939, 2013.
95. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials, *JAMA* 295:2275, 2006.
96. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, et al: Cancer risk with numor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data, *Pharmacoepi Drug Safety* 20:119, 2011.
97. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC, et al: The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events, *Ann Rheum Dis* 68:1136, 2009.
98. Wolfe F, Michaud K: Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study, *Arthritis Rheum* 56:2886, 2007.
99. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al: The influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from

the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Arthritis Rheum* 62:775, 2010.
100. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al: Solid malignancies among patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial, *Arthritis Rheum* 54:1608, 2006.
101. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, et al: Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study, *Ann Rheum Dis* 77:510, 2018.
102. Raashow P, Söderling J, Turesson C, et al: Tumor necrosis factor inhibitors and cancer recurrence in Swedish patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study, *Ann Intern Med* 169:291, 2018.
103. Kim S, Fridlender ZG, Dunn R, et al: B-cell depletion using an anti-CD20 antibody augments anti-tumor immune responses and immunotherapy in non-hematopoietic murine tumor models, *J Immunother* 31:446, 2008.
104. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al: Long term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials, *J Rheumatol* 37:558, 2010.
105. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ, et al: Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies, *Cancer* 110:2614, 2007.
106. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, et al: Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment, *Ann Rheum Dis* 68:1819, 2009.
107. Becker C, Fantini MC, Schramm C, et al: TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling, *Immunity* 21:491, 2004.
108. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al: Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 65:1006, 2006.
109. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X: Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials, *Ann Rheum Dis* 76:1253, 2017.
110. Mariette X, Chen C, Biswas P, et al: Lymphoma in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical development program, *Arthritis Care Res* 70:685, 2018.
111. Chow WH, Gridley G, Mellemkjaer L, et al: Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark, *Cancer Causes Control* 6(9), 1995.
112. Solomon DH, Kremer JM, Fisher m, et al: Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, *Semin Arthritis Rheum* 43:489, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41

Introducción a la medicina física y rehabilitación

SARA J. CUCCURULLO, JACLYN JOKI Y OFURE LUKE

PUNTOS CLAVE

- La medicina física y rehabilitación (MFR) utiliza un enfoque multidisciplinario para maximizar la calidad de vida y mejorar la función.
- La asistencia del paciente reumático debe coordinarse entre los equipos de especialistas médicos y de rehabilitación.
- Los objetivos de la rehabilitación son aliviar el dolor, prevenir la deformidad articular, conservar la energía y restablecer y/o mantener la función.
- El reposo, el ejercicio, las modalidades físicas y las ortesis son opciones de tratamiento dirigidas a reducir el dolor y mejorar la función.
- Los dispositivos de ayuda y de adaptación, así como las adaptaciones del entorno doméstico, pueden facilitar las actividades de la vida diaria y la integración en la sociedad.
- Una asistencia integral y centrada en el paciente y que incluya recursos educativos es fundamental para que los pacientes alcancen sus objetivos individuales.

Introducción

La medicina física y rehabilitación (MFR), también conocida como *fisiatría,* es una especialidad médica reconocida dedicada a mejorar y restablecer la capacidad funcional y la calidad de vida. Los especialistas en MFR tratan a personas con deterioros físicos o discapacidades que afectan a los sistemas neurológico, musculoesquelético y cardiopulmonar. Los objetivos de la MFR son maximizar la independencia en las actividades de la vida diaria (AVD) y la movilidad, optimizar la calidad de vida, reducir al mínimo la disfunción y prevenir un mayor deterioro funcional.

Los especialistas en MFR, junto con un extenso equipo de rehabilitación, pueden ofrecer una asistencia integral y centrada en el paciente dirigida a la prevención, la detección temprana y el tratamiento de las disfunciones. Las enfermedades reumáticas a menudo alteran la función musculoesquelética. Desde las etapas iniciales de muchos procesos reumáticos, la inflamación y el dolor pueden limitar la movilidad articular. A medida que transcurre el tiempo, la inestabilidad articular, la debilidad y la deformidad aumentan el grado de discapacidad, lo que repercute en la movilidad funcional, los cuidados personales y las actividades profesionales y recreativas. La asistencia está orientada a unos objetivos, es individualizada y utiliza un equipo multidisciplinario compuesto por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, trabajadores sociales y psicólogos, entre otros. La educación tanto del paciente como de sus cuidadores es fundamental.

Intervenciones de rehabilitación

Sus objetivos son controlar el dolor, conservar las articulaciones y mantener la función y la movilidad. El dolor se puede controlar mediante intervenciones que reducen la inflamación y estabilizan las articulaciones. Los programas de ejercicio individualizados permiten mantener y restablecer la fuerza y la amplitud de movimiento (ADM). Las medidas de protección de las articulaciones contribuyen a reducir al mínimo la inflamación y favorecen la participación en las AVD. El equipo de rehabilitación puede realizar adaptaciones a las alteraciones funcionales y facilitar la integración en la sociedad. Los fisioterapeutas intervienen en restablecer la función a través de ejercicios de ADM, fortalecimiento y resistencia, así como del entrenamiento del equilibrio, las transferencias y la deambulación. Los terapeutas ocupacionales proporcionan servicios adicionales para las actividades de cuidado personal, las habilidades de gestión doméstica, modificaciones en el domicilio, formación profesional y educación dirigida a conservar la energía.

Reposo

En general se han utilizado tres formas para las personas con enfermedades artríticas. Dependiendo de la gravedad y la intensidad de la inflamación o lesión, puede estar indicado el reposo en cama completo (sistémico), el reposo local de una articulación o periodos breves de reposo a lo largo del día. El reposo en cama completo durante días o semanas, en combinación con analgésicos, era una pauta de tratamiento ampliamente aceptada para la artritis reumatoide (AR) desde la década de 1950 hasta mediados de la década de 1980[1,2]. Sin embargo, el enfoque terapéutico ha evolucionado hasta introducir el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) desde estadios iniciales de la enfermedad, así como el ejercicio y la movilización adecuados para prevenir los efectos adversos de un encamamiento prolongado. El reposo local de las articulaciones inflamadas asociado al uso de férulas nocturnas e inmovilizadores puede contribuir a reducir la inflamación y el dolor[3]. Los periodos breves de reposo a lo largo del día, con una duración de 20-30 min cada vez, pueden utilizarse para controlar la inflamación articular y la fatiga generalizada en pacientes con artritis inflamatoria[4].

Ejercicio

La inmovilización secundaria a la artritis puede reducir la fuerza muscular hasta en un 40% después de una semana[5]. En los pacientes con artritis y trastornos inflamatorios se prescriben programas de ejercicio para desarrollar la fuerza y la resistencia muscular, mejorar la capacidad

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

aeróbica, aumentar y conservar la ADM, incrementar la densidad ósea y mejorar la función y el bienestar general.

En el caso de articulaciones con inflamación aguda, se pueden realizar ejercicios pasivos de ADM dos veces al día dentro del intervalo tolerable para prevenir la contractura articular. Las pautas más activas comprenden ejercicios isométricos, isotónicos e isocinéticos. Durante el ejercicio isométrico, la fuerza muscular se genera sin movimiento articular apreciable (p. ej., planchas). Los ejercicios isométricos son los que causan un menor grado de inflamación intraarticular, destrucción ósea y presión[6]. Por este motivo, el fortalecimiento isométrico es el de elección durante un brote agudo. Durante el ejercicio isotónico, se genera fuerza muscular con un movimiento visible de las articulaciones, una velocidad variable y un peso constante mediante ejercicios de ADM (p. ej., levantar pesas libres). Las contracciones isotónicas pueden incorporarse en pacientes sin inflamación aguda, ya que son capaces de tolerar cambios en la longitud del músculo y la posición de las articulaciones con una carga fija. Durante el ejercicio isocinético, se genera fuerza muscular con un movimiento articular visible, una velocidad constante y una resistencia externa variable (p. ej., aparatos Nautilus y Cybex). La contracción isocinética no se recomienda en pacientes con artritis, a menos que exista una conservación excelente de la articulación, ya que por lo general requiere una fuerza de contracción máxima.

Los pacientes con AR pueden experimentar pérdida muscular y de la resistencia de hasta el 50%[7]. Estudios recientes han demostrado que un programa de entrenamiento que combine fuerza y resistencia puede mejorar significativamente la resistencia cardiorrespiratoria y la fuerza muscular en pacientes con AR[8]. La mejora de la forma física gracias a estos programas también da lugar a una mejor capacidad funcional y a cambios positivos en la composición corporal.

Los estiramientos se utilizan para mantener y/o aumentar la ADM y prevenir las contracturas. Los estiramientos pasivos se recomiendan en pacientes gravemente debilitados por la enfermedad activa. Los estiramientos activos con ayuda, en los que el paciente inicia la contracción muscular y recibe la ayuda de un fisioterapeuta o dispositivo de ayuda, se pueden utilizar una vez que haya disminuido el grado de dolor e inflamación. Los estiramientos pasivos deben realizarse cuando no haya dolor.

El tratamiento acuático aporta numerosos beneficios en esta población de pacientes. Algunos son el aumento del soporte articular y muscular asociado a la flotabilidad en el agua y de la resistencia al movimiento secundario a la viscosidad del agua y los estímulos sensitivos procedentes de la temperatura y la presión del agua, que pueden reducir el dolor[9].

Modalidades físicas

El calor terapéutico puede aplicarse mediante diversos dispositivos y técnicas para aliviar el dolor. Suele utilizarse en procesos subagudos y crónicos. Las modalidades de calentamiento superficial incluyen compresas calientes, baños de parafina (fig. 41.1), almohadillas térmicas, hidroterapia, fluidoterapia y calor radiante. Las modalidades de calentamiento profundo incluyen ultrasonidos, diatermia de onda corta y diatermia de microondas. El calor aumenta la extensibilidad del tejido colágeno a mayores temperaturas y puede mejorar la movilidad articular[10]. Las contraindicaciones del calor terapéutico son isquemia (insuficiencia arterial), trastornos hemorrágicos (hemofilia) o hemorragias, deterioro de la sensibilidad, incapacidad de comunicarse o de responder al dolor, neoplasias malignas, traumatismos o inflamación agudos, formación de tejido cicatricial, edema, piel atrófica y termorregulación deficiente.

El frío terapéutico es la modalidad de elección en las articulaciones con inflamación aguda. Entre sus ventajas se incluyen la disminución de la respuesta inflamatoria, la espasticidad[11], el dolor y los espasmos musculares. Esto se consigue mediante compresas frías, masajes con hielo y baños fríos. Las precauciones y contraindicaciones del tratamiento con frío son la intolerancia o hipersensibilidad al frío (fenómeno de Raynaud), la insuficiencia arterial, el deterioro de la sensibilidad y los déficits cognitivos y de comunicación.

● **Fig. 41.1** Baño de parafina.

Algunos usos clínicos de la electroterapia son el control del dolor y la estimulación muscular. La electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS) utiliza un dispositivo de bolsillo programable para aplicar una señal eléctrica a través de unos cables y electrodos fijados a la piel del paciente en la zona afectada por el dolor. Proporciona alivio sintomático del dolor al estimular las fibras nerviosas. La electroestimulación neuromuscular (NMES) consiste en aplicar estímulos eléctricos por encima del umbral motor para inducir una contracción muscular. Fortalece los músculos y mantiene la masa muscular después de un periodo de inmovilización[4].

Ortesis

Una ortesis o aparato ortopédico es un dispositivo externo que se aplica a determinadas partes del cuerpo para aportar beneficios, como reducir el dolor, prevenir o corregir una deformidad, proporcionar soporte o estabilidad y mejorar la función.

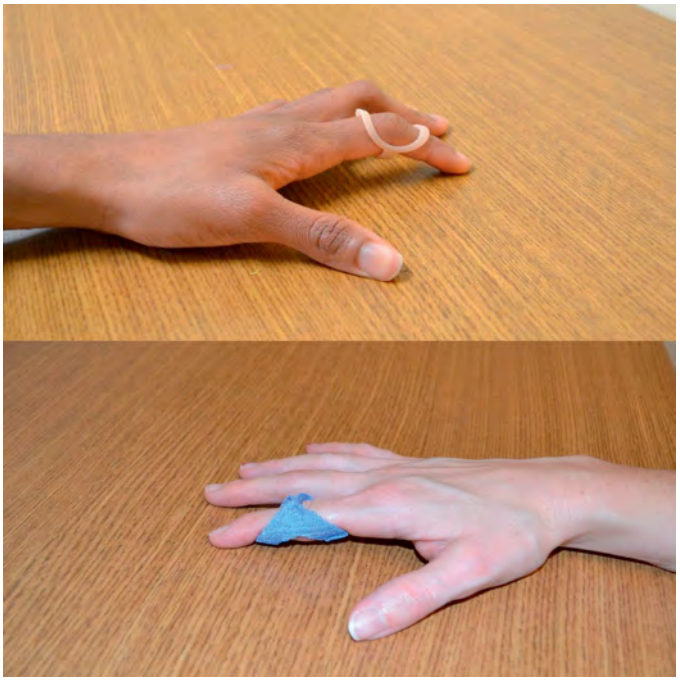
Las ortesis de la extremidad superior se utilizan en la mano y la muñeca para inmovilizar articulaciones dolorosas en estadios iniciales de la AR, síndrome del túnel carpiano, artrosis de la articulación carpometacarpiana (CMC) del primer dedo y tenosinovitis de los extensores de De Quervain[4]. Estas ortesis están diseñadas para aliviar el dolor y reducir la inflamación[12] de las articulaciones afectadas al tiempo que permiten la movilidad de las articulaciones próximas no afectadas (figs. 41.2 y 41.3).

Las ortesis de la extremidad inferior se utilizan para controlar anomalías de la rodilla, el pie y el tobillo, como inestabilidad de la rodilla, debilidad del cuádriceps, laxitud de ligamentos, pronación excesiva de la articulación subtalar y fascitis plantar. Se pueden realizar modificaciones del calzado para adaptarlo a las deformidades articulares de los dedos del pie, como *hallux valgus.*

Las ortesis de columna se utilizan para proporcionar soporte y limitar el movimiento con objeto de reducir el dolor y varían en cuanto a la restricción del movimiento, dependiendo del grado de inestabilidad de la columna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 41.2** Ortesis para muñeca y mano. *Arriba, de izquierda a derecha:* ortesis oponentes cortas a medida y ortesis de mano de neopreno blando prefabricada. *Abajo, de izquierda a derecha:* ortesis de reposo para muñeca y mano, férula funcional de muñeca, férula para las actividades de la vida diaria con mango para utensilios/manguito universal y férula de corrección de desviación cubital.



● **Fig. 41.3** Ortesis de dedo. *Arriba,* férula para deformidad en «cuello de cisne». *Abajo,* férula para deformidad en «ojal».

Dispositivos de ayuda y modificaciones en el domicilio/entorno

Muchos pacientes con enfermedades reumáticas contraen cierto grado de discapacidad. El uso de dispositivos de ayuda para la deambulación (bastones y andadores), realizar transferencias con seguridad y para las AVD (mangos incorporados para comer, ganchos para abrochar botones, calzado de cierre con velcro y sin cordones) compensa la limitación de la ADM y el dolor al tiempo que favorece la independencia en los pacientes con artritis. Las modificaciones en el domicilio, como la instalación de barras de sujeción en el baño, salvaescaleras y rampas, pueden ser necesarias para garantizar la seguridad (figs. 41.4 a 41.7).

● **Fig. 41.4** Ayudas para la deambulación. *De izquierda a derecha,* bastón recto, bastón de cuatro apoyos con base estrecha, bastón de cuatro apoyos con base amplia y andador con ruedas.

● **Fig. 41.5** Utensilios con mangos adaptados o incorporados para facilitar las actividades de la vida diaria. (A) Cuchillo mecedora. (B) Pelador de verduras con mango incorporado. (C) Tenedor con mango incorporado. (D) Cuchara con mango incorporado. (E) Cuchara de ángulo ajustable. (F) Tenedor con mango de espuma incorporado. (G) Cuchillo angulado a la derecha. (H) Cuchillo mecedora con mango incorporado. (I) Pelador de verduras con mango incorporado. (J) Abridor de tarros. (K) Bolígrafo con mango de espuma incorporado. (L) Tubo de espuma que puede usarse con utensilios normales (disponible en distintos tamaños).

Procedimientos intervencionistas

Los pacientes con dolor secundario a enfermedades articulares pueden beneficiarse de procedimientos mínimamente invasivos, como las inyecciones intraarticulares de corticoides y/o anestésicos[13]. Además, el drenaje terapéutico de los derrames puede proporcionar alivio a corto plazo. Las intervenciones quirúrgicas, como artroplastias totales, sinoviectomías y artrodesis, pueden estar indicadas tras el fracaso de medidas conservadoras menos invasivas.

Educación del paciente

Una comunicación clara y coherente entre los médicos, los pacientes y sus familiares es crucial para una asistencia óptima. Los pacientes deben recibir

● **Fig. 41.6** *Arriba,* un dispositivo de gancho para botones facilita la independencia para abotonar la ropa en caso de merma de la destreza. *Abajo a la izquierda,* calzador de mango largo. *Abajo a la derecha,* alcanzador de mango largo.

● **Fig. 41.7** Equipos de ayuda y adaptación, modificaciones en el domicilio. *Arriba a la izquierda,* tabla de transferencia. *Arriba a la derecha,* dispositivo de adaptación utilizado para facilitar las transferencias para entrar y salir de un vehículo. *Abajo a la izquierda,* inodoro «tres en uno», que puede utilizarse como orinal junto a la cama, como asiento elevador para el inodoro o como silla de ducha. *Abajo en el centro,* banco de ducha y barandilla extraíble/ajustable para bañera. *Abajo a la derecha,* ducha a ras de suelo con silla de ducha. Obsérvense las barras de seguridad añadidas y los cabezales de ducha manuales extraíbles que se han incorporado en los cuartos de baño.

educación sobre una actividad física adecuada, métodos para proteger las articulaciones de un mayor daño y técnicas para conservar la energía y así maximizar la función y reducir la fatiga al mínimo. Es importante atender las secuelas psicosociales de la enfermedad, como la ansiedad, la depresión, la imagen negativa de uno mismo y el ajuste sexual.

Aspectos laborales

Los pacientes que deseen volver a trabajar o empezar a buscar empleo podrían beneficiarse de realizar evaluaciones del lugar de trabajo para garantizar la máxima eficiencia. Una evaluación de rehabilitación laboral han de tener en cuenta el nivel educativo, la función física, la experiencia laboral y la situación social y psicológica, lo que facilitará la reincorporación satisfactoria al entorno laboral.

Trastornos específicos

Artritis reumatoide

Es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica que afecta a las articulaciones y a las estructuras que las rodean. También puede cursar con manifestaciones extraarticulares. Dependiendo de la gravedad de la progresión, el proceso patológico puede provocar diversos grados de pérdida funcional, discapacidad y deterioro psicológico. Los resultados clínicos mejoran con un tratamiento farmacológico agresivo temprano, una evaluación funcional inicial y un enfoque con un equipo de rehabilitación multidisciplinario[14].

Antes de iniciar una pauta de tratamiento, es importante conocer las comorbilidades que pueden determinar el tipo, la frecuencia y la intensidad de la actividad. Algunas son la subluxación atlantoaxoidea, la sepsis articular, las complicaciones cardiopulmonares, la vasculitis difusa, el síndrome de Felty y la neuropatía. Una vez evaluadas y correctamente tratadas, se puede prescribir de manera segura un programa integral de rehabilitación, que puede incluir reposo, ejercicio, modalidades físicas, ortesis, dispositivos de adaptación y de ayuda, procedimientos intervencionistas y educación.

Artritis reumatoide del hombro

Provoca daños de la articulación glenohumeral y los tendones circundantes, las bolsas sinoviales, los ligamentos y la cápsula. La limitación de la rotación interna secundaria a artritis glenohumeral es un hallazgo inicial en la AR, mientras que la subluxación de la cabeza del húmero constituye un signo más tardío[15]. Las lesiones del manguito de los rotadores, como subluxación superior, desgarros y fragmentación de los tendones, se producen a consecuencia de la erosión de la tuberosidad mayor. La capsulitis adherente o acortamiento y fibrosis de la cápsula de la articulación glenohumeral puede aparecer a consecuencia de dolor, inflamación y limitación del movimiento de la articulación del hombro. En la AR del hombro también pueden producirse bursitis subacromial y subdeltoidea y tendinitis bicipital.

Se puede indicar reposo localizado durante la inflamación aguda de la articulación, consistente en inmovilización y ejercicios de ADM pasivos (ADMP) completos y lentos dos veces al día para prevenir la contractura articular y la pérdida de movilidad. Una vez controlados el dolor y la inflamación, los ejercicios de Codman o péndulo y de «caminar» con la mano por la pared pueden favorecer la flexión y la rotación interna y externa del hombro. Se pueden añadir a la pauta ejercicios de fortalecimiento isométrico centrados en el deltoides, el bíceps y el tríceps. El uso de la TENS aumenta la ADM más que el calor combinado con ejercicio y manipulación[16]. Para controlar el dolor se puede considerar recurrir a inyecciones intraarticulares de corticoides. La combinación de inyección de corticoides y un programa de fisioterapia parece ser más eficaz que cada una de estas modalidades por separado para recuperar la ADM[17]. Por último, la artroplastia puede ser una opción antes de que se produzca la erosión terminal de la articulación y la contracción de partes blandas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Artritis reumatoide del codo

Varios estudios han demostrado que entre el 51 y el 61% de las personas con AR presentan afectación del codo, con destrucción y erosiones de las articulaciones humerocubital y humerorradial[18]. Esto afecta enormemente a la función y a las AVD, ya que pueden verse comprometidas la flexión, la extensión y la estabilidad lateral del codo. El diagnóstico de epicondilitis lateral y medial es más frecuente en esta población de pacientes[4]. Los pacientes pueden experimentar una marcada deformidad en codo valgo que provoca neuropatía cubital y, en casos poco frecuentes, rotura por abrasión del nervio cubital[19]. Los nódulos subcutáneos y la bursitis del olécranon son afecciones asociadas.

Aunque es necesario guardar reposo relativo en presencia de inflamación aguda de la articulación, una pauta de ejercicio de fisioterapia consistente en estiramientos excéntricos puede reducir el dolor en pacientes afectados por epicondilitis lateral. Las publicaciones indican que el calor profundo mediante ultrasonidos proporciona una reducción moderada del dolor en el plazo de 1 a 3 meses[20]. El uso de 10-20 sesiones de iontoforesis durante 2-4 semanas, asociado a la administración tópica de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), también ha aportado cierto beneficio en cuanto a la función subjetiva y la reducción del dolor[21]. El uso de una banda no elástica y no articulada en la parte proximal del antebrazo (ortesis para epicondilitis) puede reducir el dolor. En los pacientes con bursitis del olécranon, la presión puede aliviarse con una almohadilla que se adapta al contorno del codo. Antes de recurrir a la inyección de corticoides para la bursitis del olécranon, es importante obtener un cultivo para descartar una infección[4]. La inyección local de corticoides para la epicondilitis lateral ha demostrado ser beneficiosa en cuanto a la reducción del dolor y a la fuerza de prensión durante 2 a 6 semanas[20]. La sinoviectomía abierta o artroscópica puede ser necesaria en caso de afectación grave del codo si el tratamiento médico y conservador fracasa. La artroplastia total de codo es una intervención eficaz en estadios terminales[22], y la transposición anterior del nervio cubital, con o sin artroplastia de codo, debe plantearse en los pacientes con neuropatía cubital[19].

Artritis reumatoide de la muñeca

La proliferación de las membranas sinoviales en la muñeca aumenta la presión y provoca daños en los ligamentos, tendones y cartílagos que la rodean. La debilidad del extensor cubital del carpo y de los ligamentos colaterales cubital y radial hace que la muñeca se desvíe en sentido radial. El aumento del par de torsión de los flexores cubitales de los dedos, que presentan un mayor grado de fuerza, da lugar a la desviación cubital de los dedos a la altura de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF)[15]. La inflamación sinovial en la apófisis estiloides del cúbito puede causar la destrucción del ligamento colateral cubital, lo que ocasiona que la cabeza del cúbito sobresalga en sentido dorsal y quede «flotando»[4]. La tenosinovitis de los flexores en estadios iniciales de la AR puede producir un grado considerable de dolor y debilidad de las manos y confundirse con la enfermedad de De Quervain. La compresión del nervio mediano puede dar lugar a un síndrome del túnel carpiano bilateral.

En la fase aguda, la muñeca se puede inmovilizar con una férula de reposo. Los estiramientos y los ejercicios de ADM suaves previenen las contracturas y fortalecen la musculatura que rodea la articulación para favorecer una estabilidad óptima[23]. La crioterapia local provoca un descenso transitorio de la temperatura intraarticular, dura hasta 3 h y alivia el dolor en pacientes con enfermedad activa[24]. Aunque no se dispone de datos suficientes que demuestren la eficacia de las ortesis de muñeca en la reducción del dolor o el aumento de la fuerza de prensión en la AR, muchos pacientes prefieren usarlas como estabilizante externo[25]. Se puede utilizar una férula que corrija la desviación cubital para limitarla a la altura de las articulaciones MCF, al tiempo que permite la flexión y extensión de estas articulaciones (v. fig. 41.2). Las inyecciones de corticoides en la muñeca proporcionan un alivio transitorio del dolor. La *artrodesis* o inmovilización quirúrgica de una articulación mediante la fusión de estructuras óseas adyacentes es el último recurso tras el fracaso del tratamiento conservador.

Artritis reumatoide de la mano

La AR puede causar varios tipos de deformidad de las manos. La deformidad en «ojal» se debe inicialmente a la sinovitis de las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y aparece en presencia de debilidad o rotura de la porción terminal de la aponeurosis de los extensores, que mantiene en posición las bandas laterales, a la altura de las articulaciones IFP. A continuación, las bandas laterales se subluxan hacia abajo desde encima del eje de la articulación IFP hasta por debajo del eje y se convierten en flexores en la articulación IFP. Esta sobresale a través del tendón dividido y se produce una hiperextensión de la falange distal. El resultado final es la hiperextensión MCF, la flexión IFP y la hiperextensión de la articulación interfalángica distal (IFD). El tratamiento consiste en el uso de una férula de anillo para deformidad en «ojal», que inmoviliza la IFP en extensión y evita su flexión mediante un sistema de presión en tres puntos (v. fig. 41.3).

La deformidad en «cuello de cisne» suele ser secundaria a sinovitis de las articulaciones MCF, IFP o IFD (infrecuente). La tenosinovitis de los flexores da lugar a una contractura en flexión de la articulación MCF, y la contractura de los músculos lumbricales e interóseos de la mano provoca la flexión de la IFD. Esto provoca una contractura en flexión de la MCF, hiperextensión IFP y flexión IFD. El tratamiento consiste en una férula de anillo para deformidad en «cuello de cisne», que evita la hiperextensión de la articulación IFP mediante un sistema de presión en tres puntos al tiempo que permite la flexión completa de las articulaciones IFP e IFD (v. fig. 41.3).

Otras complicaciones de la AR de la mano son debilidad de los músculos intrínsecos de la mano, que reduce la fuerza de prensión, y artropatía por resorción, en la que los dedos se acortan y las falanges adoptan un aspecto retraído y con pliegues cutáneos.

La rehabilitación se centra en un programa de ejercicios de ADM para estirar los músculos intrínsecos de la mano afectados y una pauta de ejercicios dirigidos a aumentar la fuerza de prensión, como ejercicios de movilidad y de fortalecimiento contra resistencia, que pueden realizarse con masilla terapéutica, bandas o pelotas[26]. La aplicación de frío con compresas frías, hielo o crioterapia es preferible en caso de inflamación activa de la articulación. En las articulaciones con inflamación activa se debe evitar el calor húmedo superficial, ya que aumenta la actividad enzimática de la colagenasa, con el consiguiente incremento de la destrucción articular. La termoterapia puede aplicarse mediante compresas calientes, baños de parafina (v. fig. 41.1), fluidoterapia o hidroterapia. La evidencia indica que la aplicación de parafina una vez superada la fase aguda podría aportar beneficios, incluida la reducción del dolor, antes de comenzar los ejercicios en los pacientes con AR de la mano[27]. El uso nocturno de una férula de posicionamiento para la mano reduce el dolor y aumenta la fuerza de pinza y de prensión en pacientes con AR[3]. Aunque no se ha demostrado que el uso de férulas detenga el avance de las deformidades de la mano, la estabilización MCF combinada con un programa de ejercicios podría prevenir o ralentizar la progresión[15]. Los pacientes con afectación grave de las manos podrían precisar instrumentos con mango incorporado para incrementar la destreza y reducir el esfuerzo (v. fig. 41.5). También se pueden emplear manguitos universales para facilitar las AVD (v. fig. 41.2).

Artritis reumatoide de la cadera

Aproximadamente el 50% de los pacientes con AR presentan afectación de la cadera[28]. Mientras que la sinovitis de la cadera puede causar un dolor que se irradia hacia la ingle, la bursitis trocantérea produce dolor sobre la cara lateral del muslo que se irradia hacia la nalga, la cara anterior del muslo, la rodilla o la región lumbar. En el 5% de los pacientes con AR se ha observado protrusión del acetábulo o colapso de la cabeza del fémur, de manera que el acetábulo protruye hacia el interior de la cavidad pélvica[4]. Los derrames de cadera, los quistes sinoviales y el daño articular contribuyen a reducir la rotación interna, que constituye un signo inicial.

Durante la inflamación aguda, la articulación de la cadera debe mantenerse en posición de reposo funcional, con al menos 45° de

abducción y sin flexión[29]. Los ejercicios de ADM y los estiramientos se orientan a los rotadores internos y externos, extensores, abductores y tensor de la fascia lata, que se encuentran contraídos. Se pueden añadir al programa ejercicios isométricos para fortalecer los abductores y extensores de la cadera. El uso de calentamiento profundo con ultrasonidos debe evitarse en la fase aguda de la enfermedad, ya que puede aumentar la temperatura de la articulación y agravar el proceso inflamatorio. Los dispositivos de ayuda se utilizan para mantener la independencia y la autoeficacia. El uso correcto de un bastón en el lado contralateral puede reducir en un 50% la carga a la que se somete la articulación de la cadera[29]. Las inyecciones de corticoides proporcionan alivio en caso de bursitis trocantérea. La sinoviectomía puede resultar útil si la enfermedad se limita a la membrana sinovial. Si fracasan las medidas conservadoras, se puede plantear la artroplastia total de cadera para aliviar el dolor y restablecer la ADM de la articulación.

Artritis reumatoide de la rodilla

Es habitual la afectación simétrica de las rodillas, que puede causar atrofia del cuádriceps, que a su vez aumenta la fuerza a la que se ve sometida la rótula. Este incremento de la fuerza da lugar a un aumento de la presión intraarticular, que empuja el líquido sinovial hacia fuera del espacio poplíteo y provoca la formación de un quiste poplíteo o de Baker. Se puede perder la capacidad de extensión completa de la rodilla, con la consiguiente contractura en flexión de la rodilla. La afectación de los ligamentos y tendones próximos puede producir inestabilidad de la articulación y deformidad en varo y valgo.

El reposo de la articulación de la rodilla debe hacerse en posición funcional, con las rodillas totalmente extendidas para evitar la contractura por flexión, y con realización de ejercicios suaves de ADM al menos una vez al día[29]. Es importante estirar los músculos isquiotibiales con regularidad. El cuádriceps puede fortalecerse mediante ejercicios isométricos mientras la articulación presenta inflamación activa y con ejercicios isotónicos con pesos ligeros si la actividad de la enfermedad es baja. Existen indicios de que la hidroterapia o la terapia acuática pueden reducir el dolor y mejorar el estado general de salud en los pacientes con AR en comparación con la ausencia de intervención[30]. La terapia acuática aporta beneficios como la mejoría de la función y la fuerza muscular gracias a la flotabilidad y la resistencia proporcionadas por el agua. Las modalidades de aplicación de frío se pueden aplicar en las fases agudas, y el calor se reserva para el control de la enfermedad en las fases subaguda y crónica. Se pueden usar ortesis o aparatos ortopédicos de rodilla para controlar el edema, la inestabilidad de los ligamentos, la debilidad importante del cuádriceps o la hiperextensión de la rodilla. La inyección intraarticular de corticoides en la rodilla es un procedimiento habitual para mitigar el dolor. Se puede programar una sinoviectomía si las medidas conservadoras resultan ineficaces. Aunque la artroplastia total de rodilla ha demostrado ser la intervención con mayor éxito para reducir el dolor y mejorar la función física de la rodilla, pueden producirse complicaciones postoperatorias secundarias a la tendencia a una cicatrización deficiente de las partes blandas y a la deformidad grave de la articulación después de la intervención[31].

Artritis reumatoide del pie y el tobillo

La AR del pie y el tobillo puede causar deformidades articulares dolorosas e incapacitantes, patrones de marcha antiálgica y dificultades para llevar a cabo las AVD. Los pacientes con AR pueden presentar deformidad en pie plano valgo, que puede aumentar la tracción sobre el nervio tibial o producir su atrapamiento, con el consiguiente síndrome del túnel del tarso. Pueden aparecer deformidades dolorosas en *hallux valgus,* así como subluxación de la cabeza de los metatarsianos y malformaciones de dedo «en martillo». Puede haber dolor en la región del talón secundario a espolones calcáneos, bursitis retrocalcánea y/o bursitis calcánea superficial. Los nódulos reumatoides suprayacentes a una protuberancia ósea o al tendón de Aquiles pueden causar irritación de la piel por fricción contra el calzado. Otros trastornos asociados son la fascitis plantar y la tenosinovitis.

Durante la inflamación aguda se debe guardar reposo de la articulación con el pie en una posición neutra. Los ejercicios de ADM y los estiramientos con movimientos pasivos o activos de la articulación del tobillo son adecuados en caso de contractura del tendón de Aquiles y de las articulaciones metatarsofalángicas (MTF) e interfalángicas (IF). Se ha demostrado que la hidroterapia reduce el dolor y mejora la función y la calidad de vida relacionada con la salud[32]. Las modalidades de termoterapia, como baños de contraste y de parafina, se pueden aplicar localmente o mediante inmersión de todo el cuerpo junto con otros tratamientos. En casos dolorosos de subluxación de la cabeza de un metatarsiano, deformidad en *hallux valgus* y malformaciones de dedo «en martillo», es esencial utilizar un calzado adecuado, como zapatos con punteras extraprofundas para el primer dedo y un contrafuerte firme del talón, zapatos de cordones con anudado alto y plantillas a medida. La fascitis plantar puede tratarse con férulas nocturnas e inyecciones de corticoides. Los riesgos asociados a las inyecciones de corticoides son rotura del tendón, necrosis del panículo adiposo y osteonecrosis. Puede ser necesario el desbridamiento del tejido hiperqueratósico o de callos duros suprayacentes a los dedos «en martillo», los nódulos reumatoides y las cabezas de los metatarsianos subluxadas. En casos de enfermedad avanzada, dos opciones quirúrgicas son la artrodesis de tobillo y la artroplastia total de tobillo. Las fusiones del retropié limitan los movimientos laterales del pie, lo que dificulta la deambulación en superficies irregulares. Los pacientes con deformidades del antepié pueden ser candidatos al tratamiento quirúrgico de las deformidades en *hallux valgus* o dedo «en martillo».

Artritis reumatoide de la columna cervical

La anomalía más frecuente de la columna en la AR es la subluxación ventral de la articulación atlantoaxoidea (AA), cuyo diagnóstico se establece si el intervalo atlantoodontoideo (IAO), correspondiente a la distancia horizontal entre el arco anterior del atlas y la apófisis odontoides del axis, es superior a 3 mm en adultos o 4 mm en niños[33]. Se produce a consecuencia de la formación de un tejido de granulación inflamatorio, destrucción de ligamentos y reblandecimiento óseo. Los pacientes pueden presentar dificultades para levantar la cabeza hasta la posición neutra después de haber estado mirando hacia abajo. La inestabilidad atlantoaxoidea puede causar dolor y daño neurológico progresivo secundario a mielopatía. En estos pacientes está indicada la reducción y fijación quirúrgica de la AA.

En los pacientes con AR, incluidos aquellos sin indicios de afectación de la columna cervical, es preciso obtener radiografías preoperatorias de la columna cervical en flexión-extensión para descartar la presencia de inestabilidad cervical antes de someterlos a anestesia general[15]. Los signos de lesión medular, como dolor, parestesias y síntomas neurológicos, deben vigilarse estrechamente en los pacientes con AR y subluxación AA y, de aparecer, es necesario intervenir cuanto antes mediante una interconsulta con el neurocirujano para evitar que se produzca un compromiso neurológico aún más grave.

Artrosis

Es la forma más frecuente de artritis. La artrosis puede afectar a cualquier articulación, pero es más habitual en la rodilla, la cadera, la mano, el pie y la columna[34]. A menudo se asocia a síntomas como dolor, debilidad muscular, pérdida de ADM y deterioro de la movilidad funcional y de las AVD. Estos síntomas pueden limitar la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades cotidianas como subir escaleras, caminar y realizar las tareas domésticas[35]. En las personas de edad avanzada, la artrosis es la causa más frecuente de discapacidad[36].

Una biomecánica de la articulación alterada o anormal aumenta su vulnerabilidad a la artrosis. Los cambios biomecánicos pueden deberse a anomalías de la superficie articular, displasia, inestabilidad o alineación incorrecta, alteraciones de la inervación articular (propiocepción), problemas asociados a los ligamentos y músculos y limitaciones de la fuerza y resistencia musculares[37]. Un programa de rehabilitación integral para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los pacientes con artrosis debe incluir intervenciones dirigidas a reducir el dolor articular, mantener y mejorar la movilidad articular, reducir la discapacidad física, mejorar la calidad de vida, limitar la progresión del daño articular y educar a los pacientes acerca de la naturaleza del trastorno y su tratamiento[38].

Artrosis de la cadera y la rodilla

La afectación por la artrosis de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores que soportan una mayor carga puede causar un grado considerable de dolor, limitación de la movilidad y deterioro funcional. El dolor y la debilidad muscular pueden provocar anomalías de la marcha. Una marcha antiálgica (cojera) es un patrón de marcha anormal en el que el tiempo de apoyo sobre la extremidad dolorosa disminuye, la longitud de la zancada de la extremidad contralateral se acorta y el tiempo de apoyo sobre las dos extremidades aumenta. La depresión y la ansiedad pueden repercutir en la experiencia del dolor de una persona y en su capacidad de afrontar el dolor, la debilidad y el deterioro de la función física[37]. Además, los pacientes pueden tratar de evitar el movimiento y la actividad por miedo al dolor, lo que puede derivar en resultados adversos, como disminución de la masa muscular, aumento del dolor y la inactividad, desacondicionamiento generalizado, deterioro funcional y mal estado general de salud.

El tratamiento óptimo de la artrosis de cadera y rodilla requiere una evaluación inicial, un tratamiento individualizado y una atención integral[36]. El reposo relativo con reducción de los factores mecánicos adversos, así como la evitación de cargas excesivas y movimientos dolorosos de la articulación, pueden resultar útiles al principio, pero en la artrosis no se recomienda el reposo completo ni la inmovilización de la articulación. El ejercicio terapéutico, incluida la fisioterapia, es una de las intervenciones más eficaces para la artrosis. Es preciso determinar si existen obstáculos relacionados con la disposición o la capacidad para participar en estos ejercicios para mejorar la adhesión y optimizar la respuesta al tratamiento.

Se debe promover la realización de ejercicio con regularidad, como ejercicios cardiovasculares aeróbicos de bajo impacto, de fortalecimiento muscular y de ADM o flexibilidad[38,39]. El ejercicio puede utilizarse para prevenir la aparición de artrosis o para tratar la artrosis en personas con un diagnóstico establecido. Los déficits de ADM articular son habituales en la artrosis. En la cadera la pérdida de rotación interna es el signo más temprano, seguido de la restricción de la abducción y la flexión. En la rodilla suele haber una pérdida de la extensión terminal, aunque la flexión también puede verse limitada. Es importante evaluar y tratar las articulaciones situadas por encima y por debajo de la articulación afectada, así como la contralateral, para descartar posibles defectos de ADM. Un programa de flexibilidad a menudo comienza con movimientos suaves de las articulaciones dentro de la ADM actual para prevenir su pérdida. Los estiramientos tienen como finalidad aumentar la ADM. Se debe enseñar a los pacientes un programa de estiramientos adecuado (lentos, suaves y mantenidos) en el que han de evitarse los estiramientos bruscos, con sacudidas o balísticos[37].

Los cuádriceps tienen una gran importancia en la artrosis. La debilidad del cuádriceps, que predice limitaciones funcionales y discapacidad de la extremidad inferior[40], se asocia a un mayor riesgo de empeoramiento del dolor de rodilla y de estrechamiento del espacio articular de la rodilla en las mujeres[41,42]. El fortalecimiento del cuádriceps es un objetivo terapéutico que puede alcanzarse mediante ejercicios isométricos o isotónicos. Estos últimos y los ejercicios de cadena cerrada permiten conseguir mayor resistencia y fortalecimiento; sin embargo, deben realizarse dentro del intervalo sin dolor. Puede que sea necesario empezar con ejercicios isométricos e ir progresando hacia ejercicios isotónicos y funcionales[37].

En los pacientes con artrosis se recomienda el ejercicio cardiovascular aeróbico con un impacto mínimo, como caminar, el ciclismo o la terapia acuática. Esta actividad puede comenzarse inicialmente como parte de un programa formal de fisioterapia, pero el objetivo es que se continúe como parte del programa de ejercicios domiciliarios a largo plazo, de manera que se realicen al menos 30 min de actividad moderada la mayoría de los días. Si no se toleran los ejercicios sobre suelo debido a los síntomas, se valorará la terapia acuática. El agua reduce las fuerzas de carga a las que se ven sometidas las articulaciones y las fuerzas mecánicas sobre la cadera y la rodilla, mejorando la tolerabilidad al ejercicio y la participación, lo que permite obtener beneficios como el control del síndrome metabólico y la mejoría de la función muscular y la mejoría del índice de artrosis[43]. A la hora de elaborar un programa de ejercicios hay que tener en cuenta las preferencias del paciente para facilitar su adhesión. El ejercicio debe iniciarse a un nivel apto para la capacidad del paciente, y la intensidad se irá aumentando en función de la tolerabilidad. Al comenzar un programa de ejercicios se precisa una instrucción inicial; 12 o más sesiones supervisadas son más eficaces que un número menor[36]. Los estudios sobre los efectos del ejercicio en personas con artrosis de cadera y rodilla han revelado mejorías del dolor y de la función física. En la artrosis de rodilla también se demostró que el ejercicio mejoraba la calidad de vida[44,45]. Los ejercicios aeróbicos de acondicionamiento de alto impacto, como correr y las carreras suaves en tierra firme, no se recomiendan en pacientes con artritis de las extremidades inferiores, ya que implican el movimiento repetitivo y la carga de las articulaciones y ofrecen unas ventajas limitadas en cuanto a la mejoría de la fuerza y la función en las AVD[4].

El calor y la crioterapia se utilizan ampliamente en el tratamiento de la artrosis y se recomiendan a menudo en las guías vigentes; sin embargo, la evidencia que respalda su eficacia es limitada[38]. El calor terapéutico puede aplicarse mediante hidroterapia, bolsas de agua caliente o parafina. El calor mejora la flexibilidad de músculos y tendones, potencia el estiramiento, favorece la relajación y alivia el dolor[37]. Los masajes con hielo y las compresas frías mejoran la ADM, la función y la fuerza de la rodilla y reducen la hinchazón, pero no tanto el dolor[46]. La TENS proporciona eficacia a corto plazo, durante 2-4 semanas, y un alivio considerable del dolor en pacientes con artrosis de rodilla[38]. Las publicaciones científicas apenas avalan el uso de la electroestimulación, la iontoforesis o el ultrasonido terapéutico en los pacientes con artrosis.

Las opciones de ortesis para la artrosis de rodilla incluyen rodilleras y plantillas con cuña lateral para la artrosis de rodilla sintomática del compartimento medial, que es la localización afectada con más frecuencia. Las ortesis para artrosis de la extremidad inferior proporcionan soporte y estabilidad a la articulación al tiempo que intentan aliviar el dolor y evitar que se agrave la lesión articular. Una rodillera para la artrosis del compartimento medial es un sistema con tres puntos en el que se aplica una fuerza en valgo que descarga el compartimento medial[37]. Las plantillas con cuña lateral para el tratamiento de la artrosis medial de la rodilla se asociaron a menor uso de AINE y a mayor cumplimiento terapéutico en comparación con el grupo de control[47]. La evidencia acerca de los beneficios de las rodilleras y las cuñas laterales en la artrosis de rodilla es limitada[48].

Los dispositivos de ayuda, como bastones y andadores, se utilizan para descargar las articulaciones de la extremidad inferior afectada. Los bastones deben usarse con la mano contralateral y los andadores suelen ser preferibles en pacientes con afectación bilateral (v. fig. 41.4). Es importante evaluar e instruir al paciente en el uso de las ayudas para la deambulación por parte de fisioterapeutas o terapeutas ocupacionales, ya que así se garantiza que el paciente está utilizando el dispositivo más adecuado y que se ha ajustado a la altura adecuada y que las extremidades superiores no reciben una carga excesiva. Los pacientes con artrosis de rodilla y cadera también pueden beneficiarse de la terapia ocupacional en caso de que las tareas de vestirse, bañarse o la seguridad en el domicilio se vean afectadas por la limitación de la ADM de las extremidades inferiores. La terapia ocupacional contribuye a maximizar la independencia y la función para vestirse al enseñar al paciente el uso correcto de dispositivos de ayuda, como alcanzadores con mangos largos, ayudas para ponerse los calcetines, calzadores de mango largo y cordones elásticos para los zapatos (v. fig. 41.6). Los terapeutas ocupacionales pueden recomendar modificaciones en la vivienda y equipos duraderos que proporcionen ventajas y aumenten la seguridad, como asientos elevadores para el inodoro, barandillas en

cuartos de baño y escaleras y bancos para el baño, duchas a ras de suelo y sillas para ducha (v. fig. 41.7).

Si los síntomas no se controlan suficientemente con métodos no invasivos y medicamentos, se puede plantear la realización de procedimientos mínimamente invasivos, como drenaje de derrames, inyecciones de corticoides y lidocaína o inyecciones de ácido hialurónico (viscosuplementación). Los tratamientos quirúrgicos, como artroplastias y artrodesis, se pueden considerar en pacientes en los que hayan fracasado las opciones más conservadoras.

La educación es fundamental en el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla. La obesidad se asocia a la artrosis, por lo que perder peso puede prevenir la aparición de artrosis y aliviar los síntomas. Algunas intervenciones eficaces para perder peso son las modificaciones de la dieta, los programas de ejercicio, el refuerzo conductual, los programas de mantenimiento de peso, el apoyo del médico y los grupos de ayuda para la pérdida de peso[37]. La discapacidad física se reduce considerablemente en los pacientes con sobrepeso y artrosis de rodilla que consiguen una pérdida de peso superior al 5% en un periodo de 20 semanas (reducción >0,25%/semana)[49]. Los fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales también pueden contribuir a la educación del paciente mediante modificaciones de la actividad y estrategias de protección de las articulaciones. La Arthritis Foundation es una organización sin ánimo de lucro que cuenta con excelentes recursos educativos para la población general, los pacientes y sus cuidadores. Este grupo ayuda a las personas a mejorar su calidad de vida y les brinda apoyo a través de sus programas educativos y extrahospitalarios.

Artrosis del hombro

Suele asociarse a dolor, limitación de la ADM y debilidad muscular en esta articulación. Es característica la pérdida de rotación externa y abducción. Por lo general, el dolor empeora en los extremos de la ADM. Se observan restricciones de la articulación tanto con los ejercicios de ADM activos como con los pasivos. También puede haber artrosis de la articulación acromioclavicular (AC). Los cambios degenerativos del hombro, una biomecánica subóptima y las actividades repetitivas por encima de la cabeza pueden asociarse a otros trastornos del hombro, como el síndrome de pinzamiento subacromial y roturas de espesor parcial y completo del manguito de los rotadores. La artrosis del hombro y otros trastornos degenerativos de esta articulación pueden reducir la fuerza, la resistencia y la flexibilidad de la extremidad superior. Las limitaciones en la capacidad de levantar los brazos por encima de la cabeza y de realizar la rotación interna o externa pueden repercutir negativamente en actividades cotidianas, como peinarse, lavarse los dientes, vestirse la parte superior del cuerpo y alcanzar objetos situados en alto[50].

Los programas de rehabilitación están diseñados para aliviar el dolor y mantener y restablecer la función. El tratamiento debe iniciarse al principio de la enfermedad para evitar llegar a una pérdida importante de la ADM y a la atrofia muscular que puede producirse debido a la inhibición y a la falta de uso asociadas al dolor. En la fase aguda se utiliza el reposo relativo y han de evitarse actividades que exacerban los síntomas. La finalidad es reducir el dolor y la inflamación. Para contribuir al control del dolor se pueden utilizar ultrasonidos terapéuticos e iontoforesis. Los programas de rehabilitación deben estar diseñados para estabilizar y fortalecer la musculatura del hombro y así establecer la ADM escapulohumeral sin dolor y retrasar la atrofia muscular de toda la extremidad superior. La fisioterapia o la terapia ocupacional supervisadas se centran en mejorar la ADM de la extremidad superior y la propiocepción, fortalecer el manguito de los rotadores y los músculos estabilizadores de la escápula y abordar la cadena cinética de toda la extremidad superior[51].

En los pacientes que sigan presentando síntomas importantes a pesar del tratamiento no invasivo, las inyecciones pueden aportar cierto beneficio. Se puede obtener un mayor control del dolor y, por consiguiente, mejorar la función mediante el uso de inyecciones periarticulares en caso de bursitis subacromial y tendinopatía del manguito de los rotadores, e inyecciones intraarticulares para la artritis glenohumeral y de la articulación AC. Si las opciones de tratamiento conservadoras fracasan en el intento de aliviar el dolor, pueden estar indicadas opciones quirúrgicas como el desbridamiento de la articulación o la artroplastia de hombro[50].

Artrosis de la mano

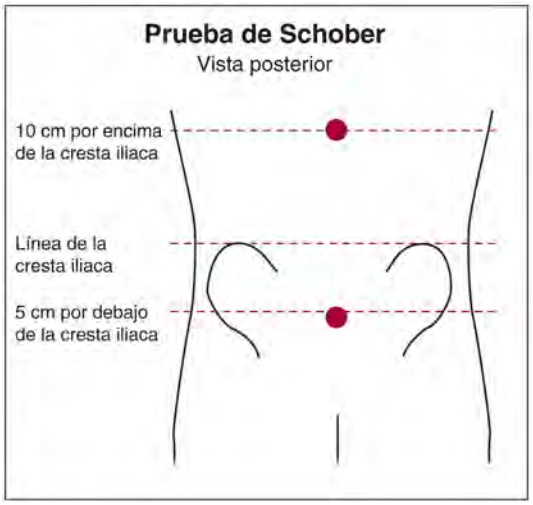
Puede afectar a las articulaciones IFP, IFD y CMC. En las articulaciones IFP pueden observarse nódulos de Bouchard, y en las IFD, aparecer nódulos de Heberden. La primera articulación CMC es la localización más habitual de artrosis sintomática del primer dedo, ya que se trata de la articulación principal de movilización del pulgar. El reposo con inmovilización de esta articulación puede mejorar el dolor y permitir su uso funcional. El tratamiento mediante ortesis del pulgar estabiliza la base del primer metacarpiano e impide el movimiento de la articulación CMC durante las actividades de prensión y pinza. Algunos de los tratamientos con ortesis para este trastorno son las ortesis oponentes largas de muñeca y mano (OMM), las OMM con espica para el pulgar, ortesis oponentes cortas de mano hechas con material termoplástico y moldeado a medida y ortesis de mano blandas de neopreno blando prefabricadas con resistencia al movimiento de la articulación CMC (v. fig. 41.2). Todas estas férulas estabilizan la articulación CMC en abducción y permiten el movimiento de la articulación IF del primer dedo. Las ortesis pueden ser una opción de tratamiento eficaz para reducir el dolor y mantener un uso funcional[52]. Se ha descrito que la ortesis oponente corta de la mano, que permite la movilidad de la muñeca y de la articulación MCF, es más eficaz para aliviar el dolor que la OMM oponente larga tradicional, que estabiliza e impide el movimiento de la muñeca y de la articulación MCF. En un estudio en el que se comparaban las férulas oponentes cortas de material termoplástico hechas a medida con las férulas oponentes cortas de neopreno prefabricadas, se demostró que ambas opciones eran técnicas de tratamiento eficaces para aliviar el dolor, controlar las fuerzas de subluxación y mejorar las AVD. No obstante, los pacientes prefirieron la férula blanda de neopreno a la rígida personalizada, ya que percibían que proporcionaba mayor soporte y alivio del dolor al tiempo que ofrecía más libertad de movimiento al tratarse de un material más blando y menos restrictivo[53].

La rehabilitación para la artrosis de la mano supone la utilización de recursos de terapia ocupacional para hacer frente al dolor, la discapacidad y la debilidad asociados a la artrosis de la mano. Los terapeutas pueden hacer recomendaciones y entrenar a los pacientes en el uso de los dispositivos de adaptación y ayuda, que aumentan la independencia en actividades que requieren fuerza de prensión o destreza, como abrir frascos, abrochar y desabrochar botones y sujetar utensilios (v. figs. 41.5 y 41.6). Las modificaciones ergonómicas en el lugar de trabajo y en el domicilio pueden resultar útiles para evitar lesiones por uso excesivo de la extremidad superior[37]. También pueden recomendarse modificaciones en el hogar, como cambiar los pomos de las puertas por manillas. Las modalidades terapéuticas, como los baños de parafina, los baños de contraste y los masajes con hielo, pueden aportar cierto alivio de los síntomas. Las inyecciones articulares pueden contribuir a reducir la inflamación y mitigar el dolor en la fase de inflamación aguda, y la artrodesis quirúrgica puede estar indicada cuando han fracasado las opciones terapéuticas conservadoras[54].

Artrosis del pie

Entre los pacientes con artrosis son habituales los problemas en los pies; los más frecuentes son los que afectan a la primera articulación MTF, como *hallux valgus* (o juanete), *hallux rigidus* (rigidez del dedo gordo) y callos en la cabeza del metatarsiano[4]. Las medidas educativas, lo que incluye la adaptación de un calzado adecuado, pueden ayudar a prevenir complicaciones secundarias, como dolor, excoriaciones y heridas por deformidades, uso de calzado inadecuado, pérdida de la sensibilidad y dificultades de cicatrización asociadas a comorbilidades, como vasculopatía periférica o diabetes. Algunas modificaciones que pueden realizarse en el calzado son el uso de punteras altas para el dedo «en martillo», punteras anchas para juanetes/*hallux valgus* o punteras blandas que se adapten a las deformidades[55].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 41.8** Prueba de Schober. (Tomado de Cuccurullo, S. J. [Ed.]: [2019]. *Physical Medicine and Rehabilitation Board Review*, Fourth Edition. New York, NY: Demos Medical Publishing, impreso por Springer Publishing Company.)

Las intervenciones sobre el calzado se asocian a mejorías del dolor y la función del pie en personas con artrosis de la primera articulación MTF. El calzado con suela «en mecedora» permite una progresión más suave del centro de gravedad al pie de apoyo y reduce la carga sobre las articulaciones del antepié y la cantidad necesaria de dorsiflexión de la primera articulación MTF. Se han demostrado mejorías de los resultados percibidos por los pacientes con el uso de calzado con suela «en mecedora»[56]. Las inyecciones y las opciones quirúrgicas se han de considerar en pacientes que sigan teniendo dificultades a pesar de las intervenciones más conservadoras.

Espondiloartropatías

Las espondiloartritis son un grupo de trastornos al que pertenecen la espondilitis anquilosante (EA), la artritis reactiva, la artritis psoriásica, la artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y la espondiloartritis indiferenciada. La afectación del esqueleto axial, la entesopatía y las manifestaciones extraarticulares son frecuentes en estos trastornos. Muchos producen discapacidad debido a la pérdida de movilidad de la columna y a la reducción de la función pulmonar. Aunque se dispone de tratamientos como AINE, FARME y fármacos antifactor de necrosis tumoral, se han utilizado diversas intervenciones de rehabilitación para reducir el dolor, fomentar la independencia funcional y conservar la alineación de la articulación y la postura[4].

La EA es el tipo más frecuente de espondiloartritis seronegativa. La sacroilitis es el rasgo distintivo de esta enfermedad, que también cursa con disminución de la lordosis lumbar, aumento de la cifosis torácica y anquilosis cervical. La prueba de Schober se utiliza para detectar la limitación de la flexión anterior y la hiperextensión de la columna lumbar. Con el paciente erguido, se traza una marca de referencia en un punto medio situado 5 cm por debajo de una línea que une ambas crestas iliacas y otra marca 10 cm por encima de dicha línea. Al realizar la flexión anterior, la marca debe desplazarse más de 5 cm, con un total de 20 cm o más (respecto a los 15 cm). Un aumento inferior a 5 cm se considera una restricción (fig. 41.8). También puede existir restricción respiratoria con limitación de la expansión torácica secundaria a la anquilosis de las articulaciones costocondrales en presencia de afectación de la columna torácica, lo que comprende las articulaciones costovertebrales, costoesternales, manubrioesternal y esternoclaviculares, lo que da lugar a una afectación pulmonar restrictiva. La expansión torácica normal después de una inspiración máxima es de 7 a 8 cm, medida a la altura del pezón[15]. En pacientes con EA, si la expansión torácica es inferior a 7-8 cm, existe riesgo de afectación pulmonar restrictiva. Una vez que aparece este patrón pulmonar, la expansión torácica disminuye y los pacientes corren riesgo de desarrollar una respiración diafragmática.

Es preciso animar a los pacientes a mantener una postura adecuada, dormir en decúbito prono y usar un colchón firme para prevenir las contracturas en flexión de la columna[15]. Una revisión Cochrane de 2008 y la ulterior actualización en 2012 sobre los efectos de las intervenciones de fisioterapia sobre el dolor, la rigidez, la movilidad de la columna y la función física concluyeron que un programa de ejercicio domiciliario o supervisado es mejor que ninguna intervención y que la fisioterapia en grupo supervisada lo es mejor que el ejercicio domiciliario[57,58]. Otras intervenciones terapéuticas están dirigidas a aumentar la movilidad de la columna mediante ejercicios basados en la extensión y la natación para lograr un acondicionamiento aeróbico global. En un estudio controlado y aleatorizado realizado en 2009 se demostró que nadar y caminar incrementaban la capacidad funcional y tenían efectos beneficiosos sobre la calidad de vida y la función pulmonar de los pacientes con EA[59]. También se debe fomentar la práctica de ejercicios de respiración profunda para mantener la expansión torácica, así como la adopción de medidas para dejar de fumar. Los dispositivos de ayuda como alcanzadores y calzadores con mangos largos pueden resultar útiles para realizar las AVD a pacientes con limitación del movimiento del cuello y la columna (v. fig. 41.6).

Las inyecciones intraarticulares de corticoides guiadas por radioscopia para la sacroilitis se consideran seguras, rápidas y eficaces[60]. En los pacientes con enfermedad avanzada, las intervenciones quirúrgicas como la artroplastia total de cadera o la artroplastia de resuperficialización *(resurfacing)* han demostrado un alivio significativo del dolor y un buen restablecimiento de la función y la movilidad[57]. La osteotomía de la columna vertebral para resolver las deformidades en cifosis puede lograr unos resultados funcionales excelentes al restablecer el equilibrio y la visión horizontal, aunque entraña importantes riesgos[57].

Es preciso educar a los pacientes acerca del riesgo de fractura de la columna cervical y la consiguiente lesión medular (LM), ya que la probabilidad de LM es 11,4 veces mayor en los pacientes con EA que en la población general[4]. Hay que insistir en el asesoramiento para prevenir las caídas, evitar los deportes de contacto e introducir las modificaciones adecuadas en el domicilio para reducir los riesgos al mínimo.

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica en la que el dolor articular y la artritis suelen afectar a articulaciones periféricas más pequeñas (dedos de manos y pies, muñeca, codo, tobillo y rodilla) y se asocian a síntomas sistémicos más generalizados, como fatiga, depresión y disminución de la resistencia.

Las deformidades de la mano son secundarias a la laxitud de los ligamentos con subluxación cubital de las articulaciones MCF e hiperextensión del primer dedo en la articulación IF (artritis de Jaccoud). La sinovitis puede contribuir al dolor y a la hinchazón de la articulación. También puede haber osteonecrosis, que puede aparecer en las cabezas de las articulaciones MCF o en otras articulaciones, como el hombro, la cadera y la rodilla. Asimismo, es posible la presencia de afectación muscular, consistente en miositis o miopatía con inhibición de la contracción y el movimiento de los músculos proximales, debilidad y músculos dolorosos o fácilmente fatigables. El lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia a aterosclerosis prematura, estados de hipercoagulabilidad, vasculitis y complicaciones secundarias de la enfermedad, como pérdida visual, enfermedad pulmonar intersticial, infarto de miocardio, insuficiencia renal e ictus[61]. Las manifestaciones extraarticulares deben tenerse en cuenta al iniciar un programa de rehabilitación integral.

En casos de LES grave de inicio reciente o brotes agudos sistémicos graves, puede estar indicado el reposo en cama durante varios días. No obstante, en general, el reposo local con ferulización de las articulaciones con inflamación aguda o subaguda reduce el dolor y minimiza

el desacondicionamiento generalizado y la pérdida de masa muscular asociados al encamamiento completo. Los pacientes con LES pueden experimentar fatiga, debilidad muscular, alteración del ciclo de sueño-vigilia, dificultades cognitivas, ralentización psicomotora y depresión, con un grado importante de deterioro funcional y discapacidad[62,63]. La fatiga, el desacondicionamiento y la discapacidad pueden mejorar con las intervenciones de rehabilitación. El ejercicio es una parte importante de las medidas de rehabilitación en pacientes con LES y fatiga. El ejercicio cardiovascular gradual supervisado es especialmente importante, y se recomienda el ciclismo, caminar, el entrenamiento por intervalos y el ejercicio aeróbico. Los beneficios que aporta son mejorías en la resistencia, la capacidad aeróbica, la fatiga, la función física, la calidad de vida y la depresión[64].

En presencia de edema se pueden usar bombas de compresión y prendas compresivas. Las modalidades para controlar el dolor comprenden calor, frío, TENS y acupuntura o digitopresión. La derivación a un terapeuta ocupacional o a un especialista en terapia de mano puede ser útil en los pacientes con LES que presentan alteraciones de la función de la mano que interfieren en las AVD. Los ejercicios de estiramiento de los músculos intrínsecos contribuyen a prevenir las deformidades. Se pueden emplear ortesis para reducir subluxaciones articulares, estabilizar las articulaciones y prevenir la aparición de contracturas y dispositivos de ayuda, como un bastón, en el lado contralateral para descargar las articulaciones de la cadera y la rodilla con necrosis avascular. En el LES las superficies articulares están característicamente conservadas, y el tratamiento se dirige a las partes blandas, por ejemplo, mediante inyecciones de corticoides. Puede estar indicada la artroplastia para el tratamiento de la necrosis en caso de que fracase el tratamiento conservador.

La fatiga es habitual y las intervenciones educativas, como el entrenamiento de la conservación de la energía y los métodos para mejorar los ciclos de sueño-vigilia, pueden resultar útiles para controlarla. La adopción de posturas funcionales es importante para reducir al mínimo las contracturas. La logopedia puede emplearse para informar sobre estrategias para potenciar la memoria. La educación de la familia y los grupos de apoyo pueden mejorar la adhesión a los programas de tratamiento[4].

Artritis idiopática juvenil

Los niños y adolescentes pueden verse afectados por enfermedades artríticas, que pueden tener importantes repercusiones en sus actividades cotidianas. La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una artritis de etiología desconocida que engloba diversas enfermedades heterogéneas que pueden provocar osteopenia/osteoporosis, estrechamiento del espacio articular, pérdida condral, erosiones óseas, anquilosis óseas intraarticulares, alteraciones del crecimiento, subluxaciones articulares, tumefacción de partes blandas, engrosamiento sinovial y derrames. Entre las manifestaciones extraarticulares se incluyen la erupción cutánea, el derrame pericárdico, la disminución de la capacidad aeróbica, la iritis y la ceguera.

Los niños afectados corren riesgo de padecer rigidez de la columna cervical, contracturas en flexión de la columna, fusión y pérdida de extensión[65]. Puede haber restricción de la movilidad del hombro, contracturas en flexión de codos y muñecas y afectación de las articulaciones pequeñas de la mano[66]. Los pacientes pueden experimentar espasmos musculares agudos en las extremidades inferiores, formación rápida de contracturas en flexión de la cadera, deformidad de la rodilla en valgo y discrepancia entre la longitud de ambas piernas, que provoca basculación pélvica y escoliosis en la edad adulta[67]. Puede haber afectación del cóndilo mandibular y de la articulación temporomandibular (ATM), con limitación de la apertura de la boca y micrognatia[68]. Es necesario realizar una evaluación preoperatoria mediante radiografías dinámicas de la ATM y de la columna vertebral para detectar limitaciones de la ADM.

El reposo no está recomendado específicamente, sino que se debe fomentar la continuidad de las actividades, a excepción de los deportes de contacto, durante los brotes de actividad de la enfermedad. Los pacientes y sus familias han de recibir educación acerca del mantenimiento de una postura adecuada por la noche mediante el uso de una sola almohada baja para evitar las contracturas en flexión del cuello y periodos en decúbito prono para conservar la extensión de la cadera[4]. El ejercicio, incluidas la fisioterapia y la terapia ocupacional, está dirigido a controlar el dolor y optimizar la función musculoesquelética para mantener y mejorar la flexibilidad, el equilibrio, la fuerza y la calidad de vida[69]. Los ejercicios de ADM y los estiramientos previenen las contracturas articulares. Se ha descubierto que los pacientes con AIJ tienen menor capacidad cardiopulmonar durante el ejercicio que los controles sanos, y la evidencia indica que la combinación de ejercicios de ADM y ejercicio aeróbico regular puede mejorar esta capacidad cardiopulmonar[70].

Las ortesis pueden usarse para prevenir las contracturas y mejorar la ADM. Para las contracturas en flexión de la muñeca, se pueden utilizar férulas nocturnas de reposo en dorsiflexión o escayolados seriados. Se puede emplear una férula de reposo que abarque la mano y la muñeca si existe afectación de las articulaciones IFP; no obstante, este tipo de férula es pasiva y no está diseñada para su uso durante actividades funcionales[4] (v. fig. 41.2). En presencia de contracturas de la articulación IF se puede utilizar una férula dinámica tipo *outrigger* durante el día, y una férula con bisagras ajustable para la etapa de inflamación aguda de la articulación del codo. En caso de inflamación aguda de la articulación de la rodilla, el uso nocturno de una férula posterior de reposo puede contribuir a prevenir la contractura. La discrepancia entre la longitud de ambas piernas debe corregirse con una plantilla o con calzado ortopédico si corrección necesaria es superior a 9,5 mm[4]. El uso de un escritorio con el tablero inclinado puede facilitar el mantenimiento de la postura ideal de la columna y reducir el dolor cervical.

Las inyecciones intraarticulares de corticoides se emplean casi siempre en la AIJ oligoarticular; sin embargo, pueden usarse en otros subtipos de AIJ durante periodos de actividad[71]. El tratamiento quirúrgico en casos que no responden a las medidas conservadoras consiste en artroplastia de resuperficialización articular para las deformidades graves, sinoviectomía, corrección de la uveítis, cirugía para corregir la discrepancia de longitud entre ambas piernas y osteotomía mandibular y de las extremidades.

Métodos terapéuticos alternativos, innovadores y emergentes

El dolor articular, la rigidez, las molestias musculares, la debilidad, la fatiga y la depresión asociados a diversas enfermedades reumáticas a menudo reducen el nivel de actividad y la participación en el ejercicio y pueden dar lugar a problemas de la marcha y de equilibrio. El diagnóstico, control y tratamiento en fases iniciales puede reducir la naturaleza debilitante de muchas de estas enfermedades reumáticas. Es importante favorecer y mantener una actividad física regular siempre que sea posible.

Además de los métodos tradicionales de rehabilitación, pueden resultar útiles algunas modalidades alternativas de ejercicio. Por ejemplo, el taichí utiliza movimientos corporales lentos y controlados e incorpora los componentes de la postura y la fuerza para alcanzar un estado de equilibrio[72]. Varios estudios han demostrado sus efectos beneficiosos, como el aumento del equilibrio, la estabilidad dinámica y la fuerza, la mejor capacidad para realizar las AVD y mejorías generales del bienestar psicológico[73]. El yoga se centra en el uso de la respiración, las posturas del cuerpo y la meditación para mejorar el equilibrio y la fuerza, y también podría ser beneficioso para reducir el dolor. En concreto, los estudios han demostrado que los pacientes con artrosis experimentaron una disminución del dolor de rodilla después de participar en sesiones de yoga[73].

El uso de diversas formas de tecnología permite mejorar la marcha y el equilibrio para prevenir complicaciones secundarias, como lesiones y caídas. Cada vez se publican más trabajos centrados en el uso de sensores ponibles y ambientales para la detección temprana de los deterioros funcionales y la discapacidad en adultos de edad avanzada y personas con enfermedades crónicas[74]. Dichos sensores pueden adoptar la forma de muñequeras y plantillas que transmiten información sobre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la vibración para favorecer la percepción de la postura, mejorar la marcha y el equilibrio y prevenir caídas[75,76].

El uso de la tecnología informática y de los juegos para hacer ejercicio permite realizar intervenciones eficientes en el domicilio del paciente dirigidas a mejorar el equilibrio, las habilidades motoras y la forma física en adultos de edad avanzada[72]. Los dispositivos robóticos y de realidad virtual crean entornos simulados que proporcionan a los usuarios retroinformación visual y táctil y estrategias para mejorar el movimiento. Los avances tecnológicos futuros tal vez deparen más opciones terapéuticas.

Otra estrategia terapéutica emergente en el tratamiento de la artrosis es el uso de calzado modificado para mejorar la función en pacientes con dolor de rodilla secundario a artrosis de cadera. Un ensayo clínico en curso está investigando el uso de un calzado especializado que promueve el ejercicio y mejora la biomecánica anómala para reducir el dolor de rodilla asociado a la artrosis. Este programa domiciliario se evaluará como opción conservadora que podría complementar o sustituir a las modalidades tradicionales de tratamiento para la artrosis de rodilla dolorosa. La continuación de este ensayo clínico determinará la eficacia de esta estrategia terapéutica[77].

Se espera que se siga avanzado en los campos de la medicina y la tecnología para minimizar la discapacidad causada por las enfermedades reumáticas. El objetivo es que las personas puedan mantener la actividad y la función en un intento por prevenir la atrofia muscular, el desacondicionamiento y otras complicaciones de la inmovilidad.

Conclusión

Los pacientes con enfermedades reumáticas pueden beneficiarse de un enfoque terapéutico multidisciplinario que incorpore las aportaciones y la asistencia coordinada del equipo médico y el de rehabilitación. Para obtener unos resultados satisfactorios, los planes de rehabilitación deben individualizarse y precisan la evaluación clínica del estado médico y funcional. El objetivo de la rehabilitación es mejorar la calidad de vida a través del alivio del dolor, la prevención de las deformidades articulares y la maximización de la función. Las intervenciones de rehabilitación que se recomienda añadir al tratamiento farmacológico son reposo, ejercicio, modalidades físicas, ortesis, dispositivos de ayuda y de adaptación e inyecciones articulares. Para conseguir unos resultados óptimos es fundamental educar a los pacientes y proporcionarles apoyo continuo durante todo el tratamiento.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Upchurch K, Kay J: Evolution of treatment for rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 51(6):vi28-vi36, 2012.
2. Sokka T, Envalds M, Pincus T, et al: Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs, *Mod Rheumatol* 18(3):228-239, 2008.
3. Silva AC, Jones A, Silva PG, et al: Effectiveness of a night-time hand positioning splint in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial, *J Rehabil Med* 40(9):749-754, 2008.
4. Joe GO, Hicks JE, Gerber LH, et al: Rehabilitation of the patient with rheumatic diseases, ed 5, Frontera WR, DeLisa JA, Gans BM, et al: editors: *Physical medicine and rehabilitation: principles and practice*, vol I., Philadelphia, 2010, Lippincott Williams & Wilkins Health, pp 1034-1065.
5. Topp R, Ditmyer M, King K, et al: The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit, *AACN Clinical Issues* 13(2):263-276, 2002.
6. Anwer S, Alghadir A: Effect of isometric quadriceps exercise on muscle strength, pain, and function in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled study, *J Phys Ther Sci* 26(5):745-748, 2014.
7. Ekdahl C, Broman G: Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects, *Ann Rheum Dis* 51(1):35-40, 1992.
8. Strasser B, Leeb G, Strehblow C, et al: The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 30(5):623-632, 2011.
9. Wang T, Belza B, Thompson E, et al: Effects of aquatic exercise on flexibility, strength and aerobic fitness in adults with osteoarthritis of the hip or knee, *J Adv Nurs* 57(2):141-152, 2007.
10. Oosterveld F, Rasker J: Treating arthritis with locally applied heat or cold, *Semin Arthritis Rheum* 24(2):82-90, 1994.
11. Price R, Lehmann J, Boswell-Bessette S, et al: Influence of cryotherapy on spasticity at the human ankle, *Arch Phys Med Rehabil* 74(3):300-304, 1993.
12. Stenger AA, vanLeeuwen MA, Houtman PM, et al: Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiologic progression, *Br J Radiol* 37:1157-1163, 1998.
13. Maarse W, Watts A, Bain G, et al: Medium-term outcome following intra-articular corticosteroid injection in first cmc joint arthritis using fluoroscopy, *Hand Surg* 14(2n03):99-104, 2009.
14. Scholten C, Brodowicz T, Graninger W, et al: Persistent functional and social benefit 5 years after a multidisciplinary arthritis training program, *Arch Phys Med Rehabil* 80(10):1282-1287, 1999.
15. Nucatola TR, Freeman ED, Brown DP, et al: Rheumatology. In Cuccurullo SJ, editor: *Physical medicine and rehabilitation board review*, ed 3, New York, 2015, Demos Medical, pp 101-147.
16. Page P, Labbe A: Adhesive capsulitis: use the evidence to integrate your interventions, *N Am J Sports Phys Ther* 5(4):266-273, 2010.
17. D'Orsi GM, Via AG, Frizziero A, et al: Treatment of adhesive capsulitis: a review, *Muscles Ligaments Tendons J* 2(2):70-78, 2012.
18. Lehtinen JT, Kaarela K, Ikavalko M, et al: Incidence of elbow involvement in rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study, *J Rheumatol* 28(1):70-74, 2001.
19. Ochi K, Ikari K, Momohara S, et al: Attrition rupture of ulnar nerve in an elbow of a patient with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 41(10):2085, 2014.
20. Johnson GW, Cadwaller K, Scheffel SB, et al: Treatment of lateral epicondylitis, *Am Fam Physician* 76:843-853, 2007.
21. Bisset L, Paungmali A, Vicenzino B, et al: A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia, *Br J Sports Med* 39:411-422, 2005.
22. Dyer G, Blazar PE: Rheumatoid elbow, *Hand Clin* 27(1):43-48, 2011.
23. Cooney JK, Law R, Matschke V, et al: Benefits of exercise in rheumatoid arthritis, *J Aging Res* 14, 2011, Article ID: 681640.
24. Hirvonen HE, Mikkelsson MK, Kautiainen H, et al: Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomized single blinded controlled trial, *Clin Exp Rheumatol* 24:295-301, 2006.
25. Egan M, Brosseau L, Farmer M, et al: Splints and orthosis for treating rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2001.
26. Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, et al: Exercises to improve function of the rheumatoid hand (sarah), *a randomised controlled trial* 385(9966):421-429, 2014.
27. Ayling J, Marks R: Efficacy of paraffin wax baths for rheumatoid arthritic hands, *Physiotherapy J* 86(4):190-201, 2000.
28. Duthie RB, Harris CM: A radiographic and clinical survey of the hip joint in sero-positive arthritis, *Acta Orthop Scand* 40:346-364, 1969.
29. Kavuncu V, Evcik D: Physiotherapy in rheumatoid arthritis, *MedGenMed* 6(2):3, 2004.
30. Al-Qubaeissy KY, Fatoye FA, Goowin PC, et al: The effectiveness of hydrotherapy in the management of rheumatoid arthritis: as systematic review, *Musculoskeletal Care* 11(1):3-18, 2012.
31. Lee JK, Choi CH: Total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis, *Knee Surg Relat Res* 24(1):1-6, 2012.
32. Anain JM, Bojrab AR, Rhinehart FC, et al: Conservative treatments for rheumatoid arthritis in the foot and ankle, *Clin Podiatr Med Surg* 27:193-207, 2010.
33. Heary RF, Yanni DS, Halim AY, et al: Rheumatoid arthritis. In Benzel EC, Steinmetz MP, editors: *Benzel's spine surgery: techniques, complication avoidance, and management*, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier, pp 843-859.

34. Woolf AD, Pfleger B: Burden of major musculoskeletal conditions, *Bull World Health Organ* 81:646-656, 2003.
35. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP, et al: Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice, *Lancet* 377:2115-2126, 2011.
36. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, et al: EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 72:1125-1135, 2013.
37. Stitik TP, Kim JH, Stiskal D, et al: Osteoarthritis, ed 5, Frontera WR, DeLisa JA, Gans BM, et al: editors: *Physical medicine and rehabilitation: principles and practice*, vol I., Philadelphia, 2010, Lippincott Williams & Wilkins Health, pp 782-809.
38. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines, *Osteoarthritis Cartilage* 16:137-162, 2008.
39. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009, *Osteoarthritis Cartilage* 18:476-499, 2010.
40. McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, et al: Determinants of disability in osteoarthritis of the knee, *Ann Rheum Dis* 52(4):258-262, 1993.
41. Segal NA, Glass NA, Torner J, et al: Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohortOsteoarthritis and Cartilage, *18* 6:769-775, 2010.
42. Glass NA, Torner JC, Frey Law LA, et al: The relationship between quadriceps muscle weakness and worsening of knee pain in the MOST cohort: a 5-year longitudinal study, *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1154-1159, 2013.
43. Ha GC, Yoon JR, Yoo CG, et al: Effects of 12-week aquatic exercise on cardiorespiratory fitness, knee isokinetic function, and Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index in patients with knee osteoarthritis women, *J Exerc Rehabil* 14(5):870-876, 2018.
44. FransenM, McConnell S, Harmer AR, et al: Exercise for osteoarthritis of the knee, *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2015, CD004376.
45. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, et al: Exercise for osteoarthritis of the hip, *Cochrane Database Syst Rev*(4), 2014, Art. No: CD007912.
46. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, et al: Thermotherapy for treatment of osteoarthritis, *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2003, CD004522.
47. Pham T, Maillefert JF, Hudry C, et al: Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis. A two-year prospective randomized controlled study, *Osteoarthritis Cartilage* 12:46-55, 2004.
48. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, et al: Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee, *Cochrane Database Syst Rev*(1), 2005, CD004020.
49. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, et al: Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 66:433-439, 2007.
50. Stretanski MF: Shoulder arthritis. In Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, editors: *Essentials of physical medicine and rehabilitation: musculoskeletal disorders, pain, and rehabilitation*, ed 3, Philadelphia, PA, 2015, Elsevier Saunders, pp 97-102.
51. Brown DP, Freeman ED, Cuccurullo SJ, et al: Musculoskeletal medicine. In Cuccurullo SJ, editor: *Physical medicine and rehabilitation board review*, ed 3, New York, 2015, Demos Medical, pp 149-340.
52. Hovorka C, Acker D: Orthotic treatment considerations for arthritis and overuse syndromes in the upper Limb. In Webster JB, Murphy DP, editors: *Atlas of orthoses and assistive devices*, ed 5, Philadelphia, 2019, Elsevier, pp 176-197.
53. Weiss S, Lastayo P, Mills A, et al: Splinting the degenerative basal joint: custom-made or prefabricated neoprene? *J Hand Ther* 17(4):401-406, 2004.
54. Ring D: Hand osteoarthritis. In Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, editors: *Essentials of physical medicine and rehabilitation: musculoskeletal disorders, pain, and rehabilitation*, ed 4, Philadelphia, PA, 2015, Elsevier Saunders, pp 160-164.
55. Uustal H, Baerga E, Joki J, et al: Prosthetics and Orthotics. In Cuccurullo SJ, editor: *Physical medicine and rehabilitation board review*, ed 3, New York, 2015, Demos Medical, pp 471-549.
56. Frecklington M, Dalbeth N, McNair P, et al: Footwear interventions for foot pain, function, impairment and disability for people with foot and ankle arthritis: a literature review, *Semin Arthritis Rheum* 47(6):814-824, 2018.
57. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB, et al: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, CD002822.
58. Van den Berg Rosaline, Xenofon Baraliakos, Braun Jürgen, et al: First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis, *Rheumatology* 51(8):1388-1396, 2012.
59. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, et al: Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study, *Eur J Phys Rehabil Med* 45(4):449-457, 2009.
60. Karabacakoglu A, Karaköse S, Ozerbil OM, et al: Fluoroscopy-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with ankylosing spondylitis, *Acta Radiol* 43(4):425-427, 2002.
61. Chinratanalab S, Sergent J: Systemic lupus erythematosus. In Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, editors: *Essentials of physical medicine and rehabilitation: musculoskeletal disorders, pain, and rehabilitation*, ed 3, Philadelphia, PA, 2015, Elsevier Saunders, pp 878-884.
62. Tayer WG, Nicassio PM, Weisman MH, et al: Disease status predicts fatigue in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 28(9):1999-2007, 2001.
63. Tench C, Bentley D, Vleck V, et al: Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 29(3):474-481, 2002.
64. Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, et al: Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 53(6):838-844, 2005.
65. Hospach T, Maier J: Peter Muller-Abt, et al: Cervical spine involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis-mri follow-up study, *Pediatric Rheumatol* 12(9), 2014.
66. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al: The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis, *Arthrit Rheumatol* 46(10):2708-2715, 2002.
67. Davidson J, Cleary AG, Bruce C, et al: Disorders of bones, joints and connective tissues. In McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, et al, editors: *Forfar & Arneil's textbook of pediatrics*, ed 7, Edinburgh, 2008, Churchill Livingstone Elsevier, pp 1385-1415.
68. Ringold S, Cron RQ: The temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: frequently used and frequently arthritic, *Pediatric Rheumatol* 7(11), 2009.
69. Kuntze G, Nesbitt C, Whittaker J, et al: Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis, *Arch Phys Med Rehabil* 99(1):178-193, 2016.
70. Apti MD, Kasapçopur Ö, Mengi M, et al: Regular aerobic training combined with range of motion exercises in juvenile idiopathic arthritis, *BioMed Res Int*:2014, 2014, Article ID 748972 6 pages.
71. Ruth NM, Passo MH: Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 4(2):99-110, 2012.
72. Khanuja K, Joki J, Bachman G, et al: Gait and balance in the aging population: fall prevention using innovation and technology, *Maturitas* 110:51-56, 2018.
73. Field T: Knee osteoarthritis pain in the elderly can be reduced by massage therapy, yoga and tai chi: a review, *Complement Ther Clin Pract* 22:87-92, 2016.
74. Patel S, Hyung P, Paolo B, et al: A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation, *J Neuroeng. Rehabil* 9:21, 2012.
75. Danielsen A, Olofsen H, Bremdal BA, et al: Increasing fall risk awareness using wearables: a fall risk awareness protocol, *J Biomed Inf* 63:184-194, 2016.
76. Lipsitz L, Lough M, Niemi J, et al: A shoe insole delivering subsensory vibratory noise improves balance and gait in healthy elderly people, *Arch Phys Med Rehabil* 96:432-439, 2015.
77. The Effect of AposTherapy on Knee Pin (AposKnee). (2017). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2 (Identification No. NCT03171168).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42

Gestación y enfermedades reumáticas

LISA R. SAMMARITANO Y BONNIE L. BERMAS

PUNTOS CLAVE

- Con una planificación cuidadosa y un abordaje en equipo, la mayoría de las mujeres con enfermedades reumáticas pueden llevar sus gestaciones a buen término.
- Para lograr los mejores resultados maternos y fetales, las pacientes con enfermedades reumáticas tienen que concebir en periodos de baja actividad de la enfermedad y cuando sigan tratamiento con medicamentos considerados compatibles con la gestación.
- Las pacientes reumáticas deberían someterse a una evaluación pregestacional para valorar la gravedad y la actividad de la enfermedad, la seguridad de la medicación y los autoanticuerpos relevantes.
- No todos los fármacos antirreumáticos pueden usarse en la gestación o la lactancia, pero contamos con datos recientes que sirven de guía para muchos medicamentos de uso habitual.
- El uso de una anticoncepción segura y eficaz es crucial para las pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente aquellas en tratamiento con fármacos teratógenos o que presentan enfermedad grave o activa.

Introducción

El predominio de muchas enfermedades reumáticas en mujeres durante sus años fértiles convierte el manejo de la gestación en una parte importante de su asistencia global. Los avances en los tratamientos y la identificación de factores de riesgo de malos resultados de la gestación permiten que muchas más pacientes intenten quedarse embarazadas de forma segura. Para ofrecer el mejor asesoramiento y controlar a las pacientes embarazadas con enfermedades reumáticas, los reumatólogos deben estar familiarizados con los cambios básicos asociados al embarazo y su interacción con las manifestaciones de la enfermedad, así como con el uso de medicamentos compatibles con el embarazo y la lactancia.

Interacciones entre enfermedad reumática y fisiología de la gestación

PUNTOS CLAVE

- La gestación normal induce múltiples cambios fisiológicos que a menudo afectan a las manifestaciones de las enfermedades reumáticas.
- Los trastornos hipertensivos de la gestación pueden complicar una enfermedad reumática preexistente y ser difíciles de distinguir de la enfermedad reumática activa.

El conocimiento de las posibles interacciones entre gestación y enfermedad reumática requiere un conocimiento básico de la fisiología de la gestación. La gestación afecta al sistema inmunitario materno de múltiples formas para garantizar la supervivencia del feto. En resumen, la inmunidad mediada por células disminuye, la secreción de inmunoglobulinas aumenta y ciertas proteínas específicas de la gestación suprimen la función linfocítica. El perfil de citocinas de linfocitos T cooperadores 2 dominante podría tener distintas implicaciones en las diferentes enfermedades autoinmunitarias[1].

Durante la gestación normal, la mayoría de los sistemas de órganos experimentan cambios en algún grado. El volumen intravascular aumenta en un 30-50%, lo cual puede ser mal tolerado por pacientes con compromiso renal o cardiaco importante. La filtración glomerular aumenta en un 50%; como resultado, las pacientes con proteinuria previa presentan mayor excreción de proteínas en la orina. La gestación induce un estado protrombótico, y la combinación de hipercoagulabilidad inducida por estrógenos, estasis venosa y compresión por el útero grávido quintuplica el riesgo de tromboembolia venosa. La masa de eritrocitos aumenta en menor grado que el volumen plasmático, resultando en anemia secundaria a hemodilución. Las concentraciones elevadas de progesterona reducen la motilidad digestiva y el tono del esfínter y, junto con la compresión por el útero, estos cambios provocan reflujo gástrico en el 80% de las mujeres embarazadas. La ralentización del tránsito intestinal contribuye al empeoramiento del estreñimiento en enfermedades como la esclerosis sistémica. Los exantemas relacionados con la gestación se confunden en ocasiones con manifestaciones cutáneas de enfermedades autoinmunitarias. Un problema más frecuente es el eritema facial y palmar causado por la vasodilatación secundaria a la gestación que recuerda un exantema inflamatorio. El cloasma gravídico, una hiperpigmentación facial inducida por los estrógenos, también puede simular un exantema malar. La laxitud ligamentosa inducida por las hormonas causa con frecuencia artralgias. Por último, en la gestación y la lactancia tiene lugar una pérdida de hueso reversible, que resulta especialmente problemática en pacientes con osteopenia u osteoporosis previa[2] (tabla 42.1).

Los trastornos hipertensivos complican hasta el 10% de las gestaciones en la población obstétrica general y son más frecuentes en mujeres con trastornos reumáticos. Constituyen una causa fundamental de complicaciones maternas, fetales y neonatales. La hipertensión gestacional y la preeclampsia son más frecuentes en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) y en aquellas con enfermedad renal de cualquier etiología. La hipertensión, la proteinuria, la insuficiencia renal y el edema asociados a la preeclampsia pueden imitar un brote de una enfermedad reumática. La eclampsia, que cursa con crisis epilépticas y rara vez accidente cerebrovascular, se confunde en ocasiones con inflamación o isquemia del sistema nervioso central. El síndrome

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 42.1 Síntomas y complicaciones de la gestación que pueden imitar o exacerbar una enfermedad reumática

Manifestaciones de la gestación	LES	SAF	Artritis inflamatoria	Esclerosis sistémica	Vasculitis
Gestación normal					
Piel					
Hipervascularidad (eritema malar o palmar)	Rubefacción malar y vasculitis cutánea			Telangiectasias	Vasculitis cutánea
Cloasma gravídico	Exantema malar				
Edema	Síndrome nefrótico	TVP	Inflamación periarticular	Edema en etapas iniciales	Nefritis/vasculitis renal
Renal					
Proteinuria, disminución de la FG	Nefritis	SAF Nefropatía		Crisis renal	Nefritis/vasculitis renal
Sangre					
Leucocitosis	Infección (sobre todo con tratamiento inmunodepresor)				Vasculitis activa
Anemia	Enfermedad activa				
VSG elevada	Enfermedad activa				
Hipercoagulabilidad	Aumenta el riesgo ya existente, sobre todo en el SAF				
Aparato digestivo					
Retraso de la motilidad				Empeoramiento de los síntomas digestivos	
Musculoesquelético					
Artralgia por laxitud de los ligamentos	Artralgia por enfermedad activa		Artralgia por enfermedad activa		
Dolor en articulación sacroiliaca/lumbar			Imita/empeora el dolor de la artritis axial		
Disminución de la densidad ósea	Exacerba la disminución de la densidad ósea asociada a la enfermedad o al tratamiento				
Alteración de la gestación					
Osteoporosis transitoria de la cadera	Necrosis avascular o artritis de cadera				
Exantema	Enfermedad activa				Enfermedad activa
HT	Enfermedad activa			Enfermedad activa	
Preeclampsia	Nefritis	Nefropatía SAFC		Crisis renal	Nefritis/vasculitis
HELLP	Brote	SAFC		Crisis renal	Brote
Eclampsia	SNC Lupus	Trombosis del SNC SAFC			Vasculitis del SNC

FG, filtración glomerular; *HELLP,* hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas; *HT,* hipertensión; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *SAF,* síndrome antifosfolípido; *SAFC,* síndrome antifosfolípido catastrófico; *SNC,* sistema nervioso central; *TVP,* trombosis venosa profunda; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HELLP (hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas), una variante de la preeclampsia grave, también puede producir un cuadro indicativo de enfermedad inflamatoria activa.

Principios generales de la gestación y la enfermedad reumática: evaluación pregestacional

PUNTOS CLAVE

- Siempre que sea posible, las mujeres con enfermedad reumática deben intentar quedarse embarazadas durante un periodo de enfermedad inactiva para lograr un resultado óptimo de la gestación.
- La evaluación preconcepcional incluye valoración del daño de la enfermedad, actividad actual de la enfermedad, seguridad de los medicamentos en la gestación y anticuerpos antifosfolípidos (aPL), anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.

Los principios generales del manejo de la gestación en pacientes con enfermedad reumática incluyen una valoración estructurada, previa a la gestación, del riesgo de complicaciones maternas y obstétricas, comunicación del riesgo y pronóstico mediante asesoramiento y tratamiento reumático y obstétrico coordinados. La valoración de las pacientes con enfermedad reumática que estén considerando la gestación deberían seguir el mismo protocolo independientemente del diagnóstico específico (tabla 42.2). La determinación del riesgo incluye identificar daño grave de órganos asociado a la enfermedad que pueda afectar a la capacidad de la paciente de mantener la gestación con seguridad, una evaluación de la actividad de la enfermedad reciente y presente, una revisión de la seguridad de la medicación y la búsqueda de autoanticuerpos asociados a resultados adversos maternos, fetales o neonatales.

Daño grave debido a la enfermedad

Las manifestaciones graves del daño debido a la enfermedad pueden imposibilitar la gestación. Incluyen miocardiopatía grave, valvulopatía cardiaca, hipertensión arterial pulmonar (HAP), manifestaciones neurológicas e insuficiencia renal. Los factores predictivos más importantes de enfermedad renal permanente en mujeres gestantes con enfermedad renal crónica son filtración glomerular menor de 40 ml/min/1,73 m^2 y proteinuria superior a 1 g/24 h[3]. Las complicaciones potenciales asociadas a las manifestaciones de enfermedad crónica grave confieren un riesgo extremadamente alto a la gestación en estas pacientes. Si insisten en tener un hijo biológico, podría ser apropiado considerar la seguridad de una fecundación *in vitro* (FIV) con una gestación subrogada.

TABLA 42.2 Lista de comprobación para la evaluación previa a la gestación

Ausencia de daños graves relacionados con la enfermedad (p. ej., renales, cardiacos y vasculares)
Enfermedad inactiva
Estable durante 6 meses con medicamentos compatibles con la gestación
Detección de aPL
Detección de anti-SS-A/Ro, SS-B/La
Asesoramiento sobre los riesgos de la enfermedad, los autoanticuerpos, los medicamentos y los posibles riesgos a largo plazo

aPL, anticuerpo antifosfolípido.

Actividad de la enfermedad

La enfermedad activa aumenta el riesgo de desenlaces adversos del embarazo en casi todas las enfermedades reumáticas de origen inmunitario. Las pacientes con enfermedad activa deberían retrasar la gestación si es posible, usar una anticoncepción adecuada y recibir un tratamiento intensivo: cuando la enfermedad lleve aproximadamente 6 meses inactiva, volverían a ser evaluadas[4]. Incluso en la artritis reumatoide (AR) la actividad de la enfermedad en la gestación se asocia a un pequeño incremento en el riesgo de peso bajo al nacer y parto prematuro[5].

Revisión de la medicación

Si la enfermedad está inactiva y no hay indicación de daño grave, lo siguiente es valorar el régimen médico actual de la paciente. Cuando los medicamentos estén contraindicados en la gestación, una opción es suspenderlos gradualmente, dejando un intervalo suficiente para que el organismo elimine los medicamentos de alto riesgo y la enfermedad demuestre haberse estabilizado. La otra opción es cambiar a fármacos compatibles con la gestación y confirmar la estabilización con el nuevo régimen.

Determinación de autoanticuerpos

La medición de los autoanticuerpos pertinentes ayuda a determinar el tipo y la frecuencia de seguimiento de la gestación y la necesidad de posibles tratamientos adicionales; también contribuye a informar al médico y a la paciente sobre el riesgo. En todas las pacientes con LES y en cualquier paciente con una enfermedad reumática que presente antecedentes obstétricos adversos o antecedentes de trombosis hay que evaluar la presencia de aPL. En las pacientes con LES, AR, enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo (EITC) y síndrome de Sjögren es necesario determinar la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y La/SS-B.

Asesoramiento

Hay que revisar todos los aspectos de la reproducción, desde la fertilidad hasta la lactancia, durante la consulta previa a la concepción. La educación debe incluir los riesgos de la gestación para cada paciente dado su perfil clínico particular y el diagnóstico subyacente y basarse en el daño, la actividad de la enfermedad, la función renal, aPL, anti-Ro/SS-A, La/SS-B y la medicación. Todas las pacientes y sus parejas tienen que conocer el riesgo para su salud, el resultado previsto de la gestación y el riesgo potencial para los hijos (con más frecuencia nacimiento prematuro o tamaño pequeño para la edad gestacional, que pueden tener consecuencias para la salud a largo plazo). Se han de plantear el seguimiento y la vigilancia necesarios durante la gestación, así como garantizar un tratamiento de soporte neonatal si surgen complicaciones. Los resultados a largo plazo de hijos de mujeres con enfermedad reumática han sido objeto de atención recientemente. Se cree que los hijos de pacientes con LES y síndrome antifosfolípido (SAF) corren un riesgo ligeramente mayor de discapacidad del desarrollo, por lo cual tienen que someterse a los controles precisos[6].

Lupus eritematoso sistémico

PUNTOS CLAVE

- Hay un riesgo mayor de preeclampsia, parto prematuro, pérdida fetal y lactantes con bajo peso al nacer en las pacientes con LES.
- Se puede producir un brote de LES durante la gestación, especialmente en pacientes con enfermedad renal preexistente y enfermedad muy activa en el momento de la concepción.
- El tratamiento antipalúdico debe continuarse en la gestación; la prednisona y la prednisolona pueden usarse en caso necesario, al igual que la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimús.

El LES tiene su máxima incidencia en mujeres de edad fértil, de modo que la gestación concomitante en esta población de pacientes es un fenómeno frecuente. La fertilidad no suele verse afectada en las pacientes con LES en ausencia de actividad grave de la enfermedad o administración de ciclofosfamida (CIC).

Consecuencias maternas

Durante muchos años se creyó que las pacientes con LES empeorarían durante la gestación, por lo que a la mayoría se les desaconsejaba el embarazo. Los avances recientes en el tratamiento y un mayor conocimiento de la evaluación del riesgo durante la gestación han modificado drásticamente las recomendaciones y la perspectiva para las pacientes con LES. En el momento actual, la mayoría de las mujeres con LES pueden esperar gestaciones con éxito que culminan en bebés sanos. A pesar de todo, son posibles los brotes durante la gestación y las pacientes sufren mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la gestación. Los datos sobre si el LES empeora significativamente en la gestación o se mantiene estable son variables[7,8], lo que probablemente refleja la falta de uniformidad en la definición de «brote» de la enfermedad, poblaciones desiguales de pacientes, ausencia de grupos control y uso de diferentes medicamentos. La mayoría está de acuerdo en que las pacientes con enfermedad activa en los 6 meses previos a la concepción corren el máximo riesgo de brotes durante la gestación, y es probable que los brotes durante la gestación cursen con las mismas manifestaciones de la enfermedad que antes de la concepción[9]. La tasa de brotes global en pacientes con enfermedad activa se estima en un 60%, mientras que puede ser de tan solo un 10% en aquellas con enfermedad quiescente[10].

En el PROMISSE (Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus), un estudio observacional prospectivo multicéntrico en el que participaron pacientes embarazadas con LES estable en el momento de la concepción, la tasa de brotes leves o moderados del lupus fue del 15% y el riesgo de brotes graves, del 5%[11].

Las mujeres con LES tienen de dos a cuatro veces más complicaciones de la gestación. Aparecerá preeclampsia hasta en el 25% de las mujeres con LES[12], y la preeclampsia de aparición temprana (≤34 semanas de gestación) es casi ocho veces más frecuente en las mujeres con LES que en la población general[13]. Resulta complicado diferenciar un brote de lupus de la preeclampsia. Por lo general, cabe esperar muestras analíticas y clínicas indicativas de enfermedad activa en un brote de lupus, mientras que la preeclampsia se asocia más a menudo a parámetros de enfermedad estable y orina acelular a pesar de la presencia de proteinuria (tabla 42.3). Es importante diferenciarlos porque la preeclampsia se trata con conducta expectante, mientras que los brotes de lupus lo hacen con medicación. En realidad, el manejo a menudo consiste en tratar ambos procesos, ya que puede ser imposible diferenciarlos; de hecho en ocasiones coexisten brotes y preeclampsia. Además de la tasa mayor de preeclampsia, un tercio de las gestaciones de pacientes con LES se complican con nacimientos prematuros, y una tercera parte de los partos son por cesárea[12].

Consecuencias fetales y neonatales

La tasa de pérdida fetal en las gestaciones con LES, manifestada por la combinación de las tasas de aborto y muerte fetal tardía, se aproxima al 20%[14]. Los factores de riesgo para un desenlace adverso del embarazo, como muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino y parto prematuro, son diversos, pero numerosos estudios indican que pertenecen a una de las categorías siguientes: presencia de LES activo, de afectación renal y de aPL (tabla 42.4)[11,12,15]. Además, las pacientes de raza distinta a la blanca presentan mayor riesgo de desenlace adverso del embarazo[11]. Las pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B corren riesgo de dar a luz niños con lupus neonatal y bloqueo cardiaco completo congénito[16].

TABLA 42.3 Diferencias entre brote de lupus eritematoso sistémico en la gestación y preeclampsia

Brote de LES	Preeclampsia o HELLP
Recuento de leucocitos bajo	Recuento de leucocitos normal o alto
Trombocitopenia ocasional	Posible trombocitopenia
Pruebas de función hepática normales	Pruebas de función hepática elevadas
Presión arterial elevada	Presión arterial elevada
Proteinuria	Proteinuria
Orina celular con eritrocitos y cilindros	Orina acelular
Ácido úrico normal	Ácido úrico elevado
Concentraciones del complemento bajas	Concentraciones del complemento normales o altas
Aumento de las concentraciones de anti-ADNbc	Sin cambios en las concentraciones de anti-ADNbc
Otros signos clínicos de actividad de la enfermedad (exantema, artritis, etc.)	Ausencia de signos adicionales de actividad de la enfermedad

ADNbc, ADN bicatenario; *HELLP,* hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas; *LES,* lupus eritematoso sistémico.

TABLA 42.4 Factores de riesgo de desenlaces adversos de la gestación en pacientes con lupus eritematoso sistémico

LES activo	
Alto grado de actividad del lupus (PGA)	Uso de prednisona
ADN alto/complemento bajo	Trombocitopenia
Enfermedad renal	
Nefritis previa o activa	Proteinuria >1 g
Hipertensión	
Anticuerpo antifosfolípido (ACL)	

ACL, anticoagulante lúpico; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *PGA,* evaluación global del paciente.

Tratamiento

Las pacientes con LES deben ser tratadas conjuntamente por un reumatólogo y un médico especialista en medicina maternofetal. Antes de la gestación hay que realizar una evaluación basal que incluya anamnesis, exploración física y pruebas analíticas, como recoge la tabla 42.5. Las pruebas analíticas deben repetirse al menos una vez cada tres meses, excepto los anticuerpos aPL, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Las pacientes con LES han de recibir antipalúdicos durante toda la gestación porque hay estudios que indican beneficios tanto para la madre como para el neonato[17]. Se desaconseja la gestación a las pacientes con enfermedad activa o daños graves asociados a la enfermedad. Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en todas las pacientes con LES como profilaxis de la preeclampsia, ya que el LES se considera un factor de riesgo importante de preeclampsia[18]. Las pacientes con SAF concomitante se tratan como se indica más adelante. Lo ideal es que mantengan su

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 42.5 Evaluación analítica pregestacional para el lupus eritematoso sistémico

Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas
Panel metabólico completo
Análisis de orina, incluido el análisis microscópico
Cociente de proteínas/creatinina en orina puntual o recogida de orina de 24 h para determinar proteínas[a]
Concentraciones del complemento (C3 y C4)
Concentraciones de anti-ADNbc
Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B
Anticuerpos antifosfolípidos; anticuerpos anticardiolipina, antiglucoproteína I β2 y anticoagulante lúpico
Ácido úrico

[a]Según sea apropiado.
ADNbc, ADN bicatenario.

enfermedad bien controlada con medicamentos de bajo riesgo durante 6 meses antes de intentar quedarse embarazadas. Los brotes de enfermedad se tratan con glucocorticoides no fluorados y, en caso necesario, con la introducción de inmunodepresores compatibles con la gestación.

Síndromes de solapamiento y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo

PUNTO CLAVE

Las pacientes con síndromes de solapamiento o enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo probablemente tendrán gestaciones no complicadas a menos que se acompañen de hipertensión pulmonar o progresión a una enfermedad reumática sistémica más definida.

Los síndromes de solapamiento, en ocasiones también llamados *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* (EMTC), tiene muchas características clínicas en común con el LES. *Enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo* (EITC) es un término aplicado a pacientes que tienen autoanticuerpos y hallazgos clínicos indicativos de enfermedad reumática pero que no pueden adscribirse a un trastorno concreto. La fertilidad no está reducida en mujeres con síndromes de solapamiento o EITC.

Consecuencias maternas

Apenas hay datos sobre resultados gestacionales en mujeres con estos trastornos. En una serie de 10 pacientes con síndromes de solapamiento, tres tuvieron brotes durante la gestación[19]. Los brotes se acompañaron de proteinuria, miositis, sinovitis y serositis. Las pacientes con síndromes de solapamiento embarazadas pueden presentar HAP; por este motivo, se debe plantear la evaluación ecocardiográfica en busca de HAP antes de la gestación. De 25 gestaciones con EITC descritas, seis pacientes sufrieron brotes y una desarrolló síntomas que cumplían criterios de un diagnóstico nuevo de LES[20].

Consecuencias fetales y neonatales

No se ha descrito un aumento de pérdidas fetales en mujeres con síndromes de solapamiento[21]. Por lo general, las pacientes con EMTC y EITC tienen buenos resultados gestacionales, aunque es necesario controlar la aparición de brotes y vigilar la progresión a otras enfermedades reumáticas.

Síndrome de Sjögren

PUNTO CLAVE

Se recomienda que las madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-L/SS-B se sometan a ecocardiogramas fetales seriados para vigilar el posible desarrollo de bloqueo cardiaco congénito; la hidroxicloroquina podría tener un efecto protector.

Aunque no hay descripciones de fertilidad reducida en pacientes con síndrome de Sjögren, algunas mujeres sufren dispareunia por sequedad vaginal relacionada con la disfunción endocrina.

Consecuencias maternas

Aunque hay casos descritos de enfermedad renal y pericarditis de nuevo inicio en mujeres con síndrome de Sjögren durante la gestación[22], no se dispone de estudios a gran escala que documenten un aumento en la actividad de la enfermedad asociado a la gestación.

Consecuencias fetales y neonatales

Los estudios de casos y controles apuntaban un riesgo mayor de desenlace adverso del embarazo, incluida la pérdida fetal, en mujeres con síndrome de Sjögren, pero no todos los estudios lo han corroborado[23,24]. El 60% de los pacientes con síndrome de Sjögren tienen anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Estos anticuerpos confieren riesgo de desarrollar bloqueo cardiaco completo (BCC) congénito (2%) y manifestaciones de lupus neonatal, como trombocitopenia o leucopenia reversible, transaminitis y exantema fotosensible en los hijos (7-16%)[25].

Tratamiento

Las mujeres con anticuerpos deberían someterse a ecocardiogramas fetales de detección sistemática entre las semanas 16 y 26 de la gestación para vigilar el desarrollo de BCC. No se dispone de datos que respalden una frecuencia específica de monitorización, pero se ha recomendado la monitorización semanal en las mujeres con mayor riesgo, como aquellas con antecedentes de afectación en un hijo anterior, ya que el riesgo de BCC en un embarazo ulterior es del 18%[25]. Se han usado glucocorticoides fluorados e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) para intentar prevenir el desarrollo de BCC cuando se detecta un bloqueo cardiaco de primer o segundo grado, pero los estudios controlados no han logrado demostrar su eficacia. Hay datos preliminares que indican que la hidroxicloroquina (HCQ) podría reducir el riesgo de BCC[26] y retrasar o disminuir el de manifestaciones cutáneas[27]. Se está llevando a cabo un estudio prospectivo.

Anticuerpos antifosfolípidos

PUNTOS CLAVE

La presencia de anticoagulante lúpico es el factor de riesgo más importante de resultados adversos de la gestación en mujeres con aPL.
El tratamiento profiláctico habitual para el SAF obstétrico es una combinación de ácido acetilsalicílico y heparina en dosis bajas (heparina de bajo peso molecular [HBPM] o heparina no fraccionada [HNF]).

La presencia de aPL es un factor de riesgo de pérdida de la gestación y otros resultados gestacionales adversos, especialmente cuando también existe LES. Los criterios clínicos del SAF obstétrico (SAF-OB) son pérdida de la gestación (tres o más abortos consecutivos con menos de 10 semanas de gestación o uno o más en la semana 10 o después) o parto con menos de 34 semanas de gestación por preeclampsia, RCIU

o dificultades fetales. Los criterios analíticos incluyen anticoagulante lúpico (ACL) persistente o un título persistentemente moderado o alto de isotipos IgG o IgM de anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anti-β-2-glucoproteína I (aβ2GPI)[28]. Es crucial descartar otras causas de pérdida de la gestación con la evaluación correcta. A la hora de considerar un diagnóstico de SAF-OB, hay que comprobar los tres aPL de los criterios (ACL, aCL y aβ2GPI). No está clara la utilidad de las determinaciones alternativas (no incluidas en los criterios) de aPL.

El efecto potencial de los aPL sobre la fertilidad ha sido objeto de debate, ya que existe la duda sobre si podrían interferir en la implantación, especialmente después de una FIV. Sin embargo, el comité de práctica de la American Society for Reproductive Medicine ha publicado directrices basadas en una extensa revisión de la bibliografía que aseguran que no está indicado determinar los aPL como parte del estudio de fertilidad ni tratar a mujeres con aPL con el fin de mejorar el resultado de un ciclo de FIV[29].

Consecuencias maternas

Las complicaciones maternas asociadas a SAF-OB incluyen pérdida de la gestación, preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP. Los aPL asociados a síndrome HELLP suelen presentarse tempranamente (28-36 semanas) con infarto hepático en un tercio de los casos y progresión frecuente a otras complicaciones trombóticas[30]. Otras complicaciones maternas son trombosis (incluido el SAF catastrófico) y trombocitopenia grave del tercer trimestre.

Consecuencias fetales y neonatales

Las complicaciones neonatales más frecuentes son nacimiento prematuro y RCIU. Los nacimientos prematuros son más frecuentes en pacientes que tienen SAF y LES a la vez. En gestaciones con SAF primario, los factores de riesgo de malos resultados neonatales son similares a los factores predictivos de resultados adversos de la gestación de forma global y consisten en ACL, positividad para los tres anticuerpos (definida como presencia de ACL, aCL y aβ2GPI) y antecedentes de trombosis vascular. Las pacientes con morbilidad en gestaciones previas sin antecedentes de manifestaciones trombóticas podrían tener un resultado neonatal más favorable[31]. Se ha documentado el paso transplacentario de anticuerpos anticardiolipina, pero las trombosis en fetos o neonatos son infrecuentes. Se ha descrito SAF neonatal en menos de 20 lactantes, y muchos tenían factores de riesgo trombótico adicionales, como catéteres permanentes[32].

Tratamiento

El tratamiento eficaz de las pacientes con aPL durante la gestación requiere una evaluación del riesgo de resultados adversos y una monitorización fetal adecuada en el tercer trimestre. En el estudio prospectivo multicéntrico PROMISSE, el ACL fue identificado como el factor de riesgo más importante de resultados adversos de la gestación en 144 mujeres con aPL. Un análisis multivariable mostró que el riesgo relativo de resultados adversos de la gestación en presencia de ACL era de 12,15 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,92-50,54; $p = 0{,}0006$)[33]. Otros factores de riesgo independientes identificados en este estudio fueron menor edad, antecedentes de trombosis y LES. Un dato muy importante es que el estatus de aCL y aβ2GPI no se asociaba independientemente a resultados gestacionales adversos. Sin embargo, la positividad triple para aPL ha sido planteada como factor de riesgo importante en otras cohortes[31], y la presencia de concentraciones bajas de complemento también podría asociarse a un riesgo mayor[34].

Un estudio prospectivo de 1992 realizado por un grupo de investigadores mostró que la heparina en dosis bajas más ácido acetilsalicílico en dosis bajas es igual de eficaz que el tratamiento previo con corticoides y ácido acetilsalicílico en dosis bajas y tiene menos efectos secundarios[35]. Esta combinación sigue siendo el tratamiento de referencia, junto con HBPM o HNF. Los metaanálisis de estudios de tratamiento confirman el beneficio del tratamiento de combinación; no obstante, sigue habiendo controversia sobre los detalles de la eficacia de este tratamiento. Un análisis de cinco estudios que sumaban 334 pacientes con SAF primario indicaba tasas de éxito del 75% para el tratamiento de combinación comparado con el 56% para el ácido acetilsalicílico en dosis bajas en monoterapia[36]; otro metaanálisis encontró que el tratamiento de combinación era eficaz para las pérdidas precoces, pero no las tardías, y detectó que la HNF, pero no la HBPM, mejora los resultados[37]. El tratamiento de segunda línea en caso de fracaso suele ser la adición de IGIV de acuerdo con descripciones de casos, aunque los estudios de tratamiento aleatorizados no respaldan su beneficio[38]. Los datos preliminares indican un posible beneficio de la adición de HCQ al tratamiento habitual en pacientes con SAF primario[39]. Otros tratamientos basados en modelos murinos podrían incluir inhibidores del complemento[40] o del factor de necrosis tumoral (TNF)[41]. Hasta la fecha no hay datos sólidos que respalden el tratamiento con ácido acetilsalicílico más heparina en pacientes obstétricas con anticuerpos aPL asintomáticas, pero en general se recomienda el tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas en todas las pacientes con aPL positivos como profilaxis de la preeclampsia[18]. Las pacientes que han sufrido trombosis previa requieren dosis terapéuticas de heparina durante toda la gestación, pasando de warfarina a heparina antes de la concepción o antes de la 6.ª semana de gestación para evitar la embriopatía por warfarina. La dosis de heparina suele requerir ajustes en etapas posteriores de la gestación dado que aumenta su eliminación, y a menudo la HBPM se sustituye por HNF cerca del término debido a la semivida más corta de esta última. La monitorización fetal con pruebas sin estrés, Doppler o ecografías seriadas es universal en el tercer trimestre. En las pacientes con SAF-OB hay que mantener la anticoagulación posparto durante 6-12 semanas. Carecemos de recomendaciones sobre la profilaxis antitrombótica a largo plazo en pacientes con SAF-OB sin antecedentes de trombosis, aunque un gran estudio observacional de cohortes recogió un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y accidente cerebrovascular posterior en estas mujeres[42].

Artritis inflamatorias

PUNTOS CLAVE

- La AR tiende a mejorar durante la gestación.
- Una AR activa en la gestación puede resultar en neonatos con menor peso al nacer.
- La planificación pregestacional para las pacientes con artritis inflamatorias puede requerir ajustes de la medicación: es posible que se suspendan los antipalúdicos; la sulfasalacina, el metotrexato y la leflunomida tienen que interrumpirse, y datos recientes apuntan a que los inhibidores del TNF pueden mantenerse en caso necesario.

Artritis reumatoide

A menudo se pide a los reumatólogos que la traten durante la gestación y, con menos frecuencia, que aborden la gestación en mujeres con artritis psoriásica y espondiloartropatías. Se ha descrito que las familias de mujeres con AR diagnosticadas antes de tener hijos son de menor tamaño[43]. Dicho tamaño familiar reducido es probablemente multifactorial y podría deberse también a retrasos en la concepción debidos a actividad de la enfermedad o a ajustes de medicación. La fertilidad reducida no parece estar relacionada con la función ovárica porque las concentraciones de hormona antimülleriana (marcador de reserva ovárica) son normales[44]. Las pacientes con AR pueden tardar más en quedarse embarazadas, lo que se asocia a las que tienen mayor edad o son nulíparas, las que presentan mayor actividad de la enfermedad, las que utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o las que reciben más de 7,5 mg/día de prednisona[45].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Consecuencias maternas

Puede ser difícil definir una remisión clínicamente significativa de la AR durante la gestación, en parte porque los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están elevados en gestaciones sanas y no constituyen un buen reflejo de la actividad de la enfermedad. Aunque las primeras descripciones indicaban que cerca del 70% de las pacientes con AR entraban en remisión durante la gestación[46], un estudio de 2008 que empleó la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) encontró que solo el 48% de las pacientes con AR mejoraban[47]. Las pacientes negativas para los anticuerpos antiproteínas citrulinadas y factor reumatoide tienen más probabilidades de remitir[48].

Consecuencias fetales y neonatales

La AR no parece aumentar la tasa de pérdida fetal durante la gestación[49]. Sin embargo, incluso una vez controlado por el uso de medicación, las mujeres con AR activa durante la gestación corren mayor riesgo de tener hijos pequeños para su edad gestacional y de parto prematuro[5,50].

Minimizar la actividad de la enfermedad durante la gestación parece ser importante para un resultado fetal óptimo.

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Algunas series de casos, aunque no todas, indican que las tasas de remisión de artritis psoriásica son similares a las de AR[51]. Los resultados son más dispares para la gestación en las espondiloartropatías. Un estudio de 649 mujeres con espondilitis anquilosante encontró que aproximadamente un tercio de las pacientes empeoraron, otro tercio no experimentaron cambios y el tercio restante mejoraron durante la gestación[52]. Las tasas de cesárea pueden llegar al 58% en las espondiloartropatías, con una tasa de aborto descrita del 15% y una tasa ligeramente aumentada de parto a término[53,54].

Tratamiento

Hay que suspender los fármacos teratógenos, como el metotrexato y la leflunomida, antes de la gestación; los datos científicos actuales indican que otros medicamentos (p. ej., los antipalúdicos y la sulfasalacina) podrían mantenerse. Hay indicios recientes que apuntan a que sería posible mantener los inhibidores del TNF durante el segundo trimestre de la gestación en mujeres con enfermedad activa. Los AINE y glucocorticoides pueden usarse con cautela en la gestación, pero los AINE deben interrumpirse durante el tercer trimestre para evitar el cierre prematuro del conducto arterioso. Se recomienda evaluar la estabilidad de la columna cervical y el arco articular de la cadera antes del parto.

Miositis inflamatorias

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad quiescente en el momento de la concepción se asocia a mejores resultados gestacionales en las pacientes con miopatía inflamatoria idiopática.
- Los corticoides, las inmunoglobulinas intravenosas y la azatioprina son útiles para los brotes de miopatía inflamatoria idiopática durante la gestación.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM), la miositis infantil (MI) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Dado que la edad de inicio sigue una distribución bimodal, en la infancia o en la mediana edad, no es frecuente que las pacientes se queden embarazadas después de un diagnóstico de miositis de inicio adulto, y los datos son limitados. Una serie encontró que la miositis se desarrollaba solo en el 14% de las pacientes antes o después de los años fértiles[55]; otra serie reciente halló a 8 de 51 pacientes con gestaciones después del diagnóstico[56]. No hay datos sobre la fertilidad de pacientes con MII.

Consecuencias maternas

Se han descrito gestaciones en periodos quiescentes y activos de la enfermedad, y hay varios casos de enfermedad de nueva aparición durante la gestación o inmediatamente después[55,57]. La enfermedad que aparece por primera vez en la gestación suele ser aguda y grave, y se han descrito rabdomiolisis y mioglobinuria[57]. El riesgo de brotes durante la gestación en pacientes en remisión antes de la concepción es bajo[56]. Aunque la enfermedad de inicio en la gestación tiene una evolución más grave, el resultado materno es globalmente bueno para las pacientes con MII, y la mortalidad materna resulta infrecuente.

Consecuencias fetales y neonatales

Las pacientes con enfermedad preexistente que están en remisión en el momento de la concepción son las que tienen mejores resultados neonatales, sin riesgo incrementado de pérdida fetal. La enfermedad activa al inicio de la gestación tiene efectos adversos sobre los resultados fetales y neonatales, pero por lo general esto no sucede con los brotes en etapas más tardías. Los peores resultados neonatales se observan en pacientes con enfermedad de inicio en la gestación, con una tasa de supervivencia de tan solo un 38%. Además de pérdida fetal, prematuridad y RCIU, se han descrito otros resultados fetales menos frecuentes. Dos hijos de pacientes con MII mostraron concentraciones elevadas de creatinina cinasa (CK) al nacer[58].

Tratamiento

Las pacientes con MII tienen más probabilidades de lograr gestaciones con éxito si la enfermedad está quiescente antes de la concepción[59]. No hay indicios a favor del tratamiento profiláctico con corticoides, pero un seguimiento minucioso con tratamiento inmediato de los brotes de enfermedad, incluso leves, podría mejorar el resultado gestacional. Se ha usado IGIV con éxito en la enfermedad de comienzo en el primer trimestre[60]. Puede plantearse azatioprina, sola o combinada con IGIV.

Esclerosis sistémica

PUNTOS CLAVE

- Las pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad renal activa, HAP o compromiso cardiaco significativo deberían evitar la gestación por su alto riesgo de malas consecuencias maternas.
- En general, las pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad difusa precoz deberían retrasar la gestación debido a un riesgo más alto de crisis renales esclerodérmicas.

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad infrecuente de predominio en mujeres durante la quinta o la sexta décadas de la vida; en consecuencia, apenas hay información sobre este trastorno durante la gestación. Sin embargo, a medida que más mujeres han comenzado a tener hijos en la cuarentena, los problemas de la gestación en la ES se han vuelto más relevantes. Los datos sobre si la ES afecta a la fertilidad son contradictorios. Un estudio retrospectivo recoge una incidencia mayor del doble de infertilidad antes del diagnóstico[61], pero otro estudio no encontró menor fertilidad[62].

Consecuencias maternas

El fenómeno de Raynaud en la gestación con ES suele mejorar debido al mayor flujo sanguíneo a la periferia, mientras que el reflujo gastroesofágico empeora con frecuencia por la relajación del diafragma. La enfermedad de la piel no progresa[63]. Las pacientes con ES difusa precoz

y engrosamiento activo de la piel podrían correr un riesgo mayor de crisis renales esclerodérmicas durante la gestación[64]. El tratamiento de las crisis renales en la gestación es complicado porque los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) están contraindicados; no obstante, hay que usar estos fármacos cuando aparecen problemas potencialmente mortales. En ocasiones resulta difícil diferenciar entre crisis renal esclerodérmica y preeclampsia. Las pacientes con HAP previa tienen un riesgo muy alto de complicaciones graves de la gestación: los desplazamientos de líquidos durante la gestación y especialmente en el parto pueden provocar insuficiencia cardiaca derecha y, en algunos casos, la muerte. En general, hay que recomendar a estas pacientes que eviten la gestación.

Consecuencias fetales

Los estudios retrospectivos revelan un aumento del doble en la tasa de aborto espontáneo en mujeres que posteriormente se diagnostican de ES[65], y las mujeres con ES tienen tasas más altas de parto prematuro. Otras complicaciones descritas son RCIU y bajo peso al nacer[63].

Tratamiento

Por el potencial de crisis renales, las pacientes con ES deben ser seguidas por un reumatólogo y un especialista en medicina maternofetal. A las pacientes con HAP hay que asesorarlas sobre el alto riesgo de morbimortalidad materna. Aquellas con enfermedad renal previa deben tener bien controlada la enfermedad con fármacos compatibles con la gestación.

Vasculitis

PUNTOS CLAVE

- Las consecuencias de la gestación en pacientes con arteritis de Takayasu están determinadas en gran medida por la presencia de hipertensión y daño vascular previo. La valvulopatía aórtica y la presencia de aneurismas aórticos o renales son contraindicaciones para la gestación.
- Las pacientes con vasculitis de vasos pequeños y medianos probablemente tendrán gestaciones seguras y exitosas si la concepción se produce en un periodo de remisión de la enfermedad.
- La gestación en la enfermedad de Behçet tiene un efecto variable sobre la actividad de la enfermedad, pero globalmente los resultados fetales/neonatales son buenos.
- El tratamiento médico para las pacientes con vasculitis durante la gestación puede consistir en corticoides, azatioprina, IGIV y rara vez CIC en el segundo o tercer trimestre en caso de enfermedad potencialmente mortal. También puede plantearse el uso de rituximab para tratar brotes graves de la enfermedad.

El número de casos descritos de gestación en las vasculitis sistémicas es limitado, lo que se debe en parte a que se trata de enfermedades de edad de inicio avanzada y predominio masculino. La bibliografía existente indica que la enfermedad activa en el momento de la concepción o la aparición de la enfermedad durante la gestación conllevan peor pronóstico para la salud materna y el resultado gestacional. La presencia de actividad de la vasculitis y la lesión de los órganos diana pueden afectar al resultado de la gestación. No hay datos sobre fertilidad en estas pacientes. Por lo general, las mujeres que se quedan embarazadas después del diagnóstico de cualquier vasculitis describen tasas mayores de pérdida de la gestación y parto prematuro[66]. Los brotes de actividad de la vasculitis durante la gestación oscilan entre el 18 y el 50%[66,67]. Una serie prospectiva señaló que las tasas de aborto eran del 20%, de rotura prematura de membranas (RPM) del 33% y de parto prematuro del 50%[67].

Vasculitis de grandes vasos: arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu es la única vasculitis que afecta con más frecuencia a mujeres jóvenes. Las complicaciones de la gestación se deben casi siempre al daño vascular más que a la actividad de la enfermedad, y los resultados gestacionales y maternos son mejores en las pacientes con menos vasos dañados. El riesgo de hipertensión, preeclampsia y RCIU es elevado, pero la probabilidad de recaída de una vasculitis activa es baja. En una gran revisión sistemática de 214 gestaciones en pacientes con Takayasu, se produjo preeclampsia en el 45% y parto prematuro en el 16% de las gestaciones. Aunque la gestación no afectó a la actividad de la enfermedad, la valvulopatía aórtica previa y los aneurismas de la arteria renal conferían un riesgo alto de mortalidad materna[68]. Otra serie de casos recogió complicaciones maternas graves de insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal y hemorragia cerebral. El tabaquismo y la actividad de la enfermedad se asociaron significativamente a un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y maternas[69]. En un estudio, las pacientes con afectación de la arteria renal mostraron menos probabilidades de desenlace adverso del embarazo si la intervención (angioplastia o derivación con injerto) se realizaba antes del embarazo[70]. Los efectos sobre el neonato incluyeron bajo peso al nacer, prematuridad y RCIU hasta en el 40% de los recién nacidos, pero se observó un resultado favorable global en el 85%[71].

El riesgo de complicaciones como hemorragia o infarto cerebral en pacientes con arteritis de Takayasu es máximo en el parto por las fluctuaciones del flujo sanguíneo regional. Se recomienda monitorizar la presión arterial aórtica central en pacientes con enfermedad vascular grave, con un uso cauteloso de la anestesia epidural a fin de evitar oscilaciones de presión arterial.

Vasculitis de vasos medianos: panarteritis nudosa

Las primeras descripciones de panarteritis nudosa (PAN) en la gestación indicaban tasas elevadas de mortalidad materna. La enfermedad que comienza durante la gestación se parecía a la preeclampsia, y el diagnóstico se retrasaba en la mayoría de los casos[72]. Las descripciones recientes de gestaciones en casos de enfermedad establecida indican mejores resultados durante los periodos de remisión[73]. El resultado fetal global es bueno. Dado que la enfermedad de nuevo inicio aparece con más frecuencia en el tercer trimestre o posparto, el riesgo para la gestación consiste principalmente en prematuridad o bajo peso al nacer más que en pérdida fetal. Se han descrito casos de recién nacidos con vasculitis cutánea transitoria[74]. El tratamiento consiste en corticoides y fármacos inmunodepresores.

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

En la granulomatosis con poliangitis hay una tasa de recaída del 25% en la gestación, pero una proporción elevada de éxito gestacional. Al igual que en la PAN, los resultados adversos son más probables en casos de enfermedad activa o de nueva aparición durante la gestación. Dado que la mayoría de los nuevos diagnósticos se producen en el tercer trimestre, la mayoría de estas gestaciones resultan en recién nacidos vivos pero prematuros. La enfermedad quiescente en la concepción da lugar a los mejores resultados[75-77]. Los informes de casos de éxito describen el uso de IGIV, azatioprina y plasmaféresis. En raras ocasiones se ha tratado a pacientes con enfermedad crítica con CIC en el segundo o tercer trimestre, con buen resultado neonatal[75]. La estenosis subglótica grave puede complicar el parto y precisar una traqueotomía temporal para proteger las vías respiratorias.

Las descripciones de casos de granulomatosis eosinófila con poliangitis indican que la morbilidad materna es menor que en la PAN[78]. Hay unas pocas descripciones de poliangitis microscópica en la gestación, incluido un neonato con anticuerpos (transplacentarios) contra mieloperoxidasa (MPO), hemorragia pulmonar y afectación renal[79].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Enfermedad de Behçet

Hay descripciones contradictorias de los efectos de la gestación sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con esta enfermedad. Una revisión bibliográfica que incluía 220 gestaciones encontró mejoría de la actividad de la enfermedad en el 63% de los casos y recaída en el 28%[80]. Se ha descrito vasculitis neutrófila necrosante en dos placentas[81]. El resultado global de la gestación es bueno, con una tasa de abortos del 20%. Hay descripciones de recién nacidos con lesiones cutáneas pustulonecróticas[82], y existe un riesgo elevado de trombosis[83].

Medicamentos durante la gestación y la lactancia

PUNTOS CLAVE

- El uso de AINE debe ser mínimo al inicio de la gestación y deben suspenderse después de la semana 30 de la gestación por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.
- Los glucocorticoides no fluorados prednisona y la prednisolona son los corticoides preferidos en la gestación porque apenas atraviesan la placenta. Debe utilizarse la dosis más baja posible que permita controlar la actividad de la enfermedad.
- La hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la azatioprina, la 6-mercaptopurina, la ciclosporina, las IGIV y el tacrolimús son compatibles con la gestación.
- Los inhibidores del TNF pueden usarse en caso necesario para controlar una artritis inflamatoria activa. Tienen que suspenderse después del segundo trimestre, si es posible, para reducir al mínimo la inmunodepresión del recién nacido. No se administran vacunas vivas durante los primeros 6 meses a los lactantes expuestos a biológicos durante la gestación.
- Otros biológicos, como el abatacept, el tocilizumab, el belimumab y el rituximab, pueden utilizarse hasta el momento de la concepción.
- El metotrexato, la leflunomida, la talidomida, el micofenolato de mofetilo y la CIC deben evitarse durante la gestación y la lactancia.
- En cuanto a otras moléculas pequeñas, como los inhibidores de las cinasas, se dispone de pocos datos acerca de su seguridad durante la gestación y la lactancia, por lo que deben evitarse hasta que se disponga de suficientes datos de seguridad.

El manejo de la medicación durante el periodo previo a la concepción en hombres y mujeres y durante la gestación y la lactancia en las mujeres es complejo, ya que no todos los medicamentos pueden utilizarse de manera segura. En las mujeres con enfermedades reumáticas que deseen quedarse embarazadas y necesiten recibir tratamiento médico, los riesgos potenciales de la medicación para el feto en desarrollo y el recién nacido tienen que contrapesarse con los beneficios del control de la enfermedad. A la hora de valorar cualquier medicamento, hay que medir el riesgo respecto a la tasa de anomalías congénitas global descrita de aproximadamente el 3%. Apenas hay información sobre la seguridad de los fármacos en la gestación. En un intento por resolver esta carencia, la Food and Drug Administration (FDA) modificó recientemente su sistema de clasificación. En el sistema de graduación antiguo se utilizaba la secuencia alfabética A, B, C, D y X, que implicaba incorrectamente un riesgo creciente en lugar de lo que realmente representaba: el tipo de datos (observados en animales o en humanos) y su calidad. El nuevo formato de clasificación refleja con mayor claridad los datos disponibles e incluye información relativa a mujeres y hombres con capacidad de reproducirse durante el periodo previo a la concepción, la gestación y la lactancia[84]. Lo ideal sería ajustar el tratamiento médico en las mujeres antes de que se queden embarazadas, pero en la realidad se producen exposiciones involuntarias a medicamentos teratógenos. En caso de que esto suceda, la paciente debe derivarse a especialistas en medicina maternofetal o genética para que reciba asesoramiento, y se le debe animar a participar en los registros pertinentes, como el de la Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) (http://www.mothertobaby.org/). Debe practicarse una ecografía fetal de alta resolución, si se dispone del equipo adecuado, para evaluar la presencia de anomalías detectables.

Aunque los beneficios de la lactancia materna se extienden a madres e hijos, los fármacos pasan a la leche materna por difusión: los compuestos no unidos a proteínas, de bajo peso molecular, no ionizados y liposolubles tienen más probabilidades de llegar a la leche materna[85]. Se dispone de pocos datos sobre la seguridad de la exposición paterna a los medicamentos, pero la mayoría de los fármacos son compatibles con la exposición de los hombres en el periodo previo a la concepción. No hay pruebas que indiquen que el uso paterno de medicamentos a partir de la concepción conlleve riesgo para el desarrollo fetal[86]. En la tabla 42.6 se muestra un resumen del posible uso de medicamentos en hombres y mujeres que deseen concebir y en mujeres durante la gestación y la lactancia.

Ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la ciclooxigenasa 2

El ácido acetilsalicílico y los AINE a dosis altas son teratógenos en animales, pero no se han descrito anomalías congénitas en seres humanos[87]. Los AINE pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso en el tercer trimestre y deberían suspenderse antes de la semana 30 de gestación. Tanto los AINE como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) pueden interferir en la implantación y la ovulación y tienen que evitarse en un ciclo de fecundación[88]. Algunos datos indican que los AINE y los inhibidores de la COX-2 aumentan el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre[89]. Aunque los hallazgos no son concluyentes, parece razonable minimizar el uso de estos fármacos durante la gestación. Los AINE pasan a la leche materna en concentraciones muy bajas; por este motivo, se considera que son compatibles con la lactancia. Las madres de bebés con ictericia deben evitar los medicamentos metabolizados en el hígado, y las madres cuyos hijos tengan trombocitopenia tienen que abstenerse de todos los AINE.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides no fluorados, como la prednisona y la prednisolona, usados habitualmente en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, atraviesan la placenta en concentraciones bajas. Por el contrario, los glucocorticoides fluorados, como la betametasona, atraviesan sin problemas la placenta y llegan al feto en desarrollo[90]. Indicios recientes indican que no hay una tasa mayor de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a glucocorticoides[91]. El uso de estos compuestos durante toda la gestación aumenta el riesgo de parto prematuro, recién nacidos pequeños para su edad gestacional, hipertensión materna y diabetes gestacional. La prednisona y la prednisolona pasan a la leche materna en concentraciones muy bajas[92] y pueden administrarse a madres lactantes. Cuando la dosis es superior a 20 mg al día, se recomienda evitar la lactancia en las 4 h siguientes a la administración del fármaco.

Antipalúdicos

Los estudios no han puesto de manifiesto un riesgo mayor de teratogénesis en la gestación humana[93]. Es importante señalar que no se encontró toxicidad ocular en el examen de 588 neonatos expuestos a estos fármacos *in utero*[94]. Los antipalúdicos pasan a la leche materna en concentraciones bajas, pero los neonatos expuestos no mostraron toxicidad ocular[95]. Por tanto, estos medicamentos se consideran compatibles con la lactancia materna.

Sulfasalacina

Aunque la sulfasalacina y sus metabolitos atraviesan la placenta, las grandes series de casos no han mostrado signos de teratogénesis[96]. La sulfasalacina interfiere en la absorción de ácido fólico, por lo cual las

TABLA 42.6 Riesgos de los medicamentos para enfermedades reumáticas en la gestación y la lactancia

Fármaco	Materno	Fetal	Lactancia
Riesgo mínimo			
Hidroxicloroquina	Ninguno	Ninguno	Compatible
Sulfasalacina	Es preciso ácido fólico adicional porque la absorción disminuye	Ninguno	Compatible; se ha descrito un caso de diarrea sanguinolenta en un neonato
IGIV	Riesgo de hepatitis C	Riesgo de hepatitis C	Compatible
HNF	Hemorragias	Ninguno	Compatible
HBPM	Hemorragias	Ninguno	Compatible
Ácido acetilsalicílico (dosis bajas)	Hemorragias	Ninguno	Compatible
Riesgo bajo-moderado			
AINE	Interfieren en la ovulación e implantación; posible incremento en abortos del primer trimestre	Seguros; suspender después de la semana 30 de la gestación por un mayor riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso	Compatibles, pero hay que evitar los AINE de semivida larga y circulación enterohepática
Prednisona y prednisolona	RPM, diabetes gestacional e hipertensión	Posible Sin aumento de anomalías congénitas	Compatibles, pero en dosis superiores a 20 mg/día, hay que descartar la leche materna en las 4 h siguientes a la dosis
Azatioprina 6-mercaptopurina Ciclosporina A Tacrolimús	Ninguno Ninguno Insuficiencia renal Ninguno	La bibliografía médica sobre trasplantes y EII respalda la seguridad de estos inmunodepresores en la gestación. Todos aumentan el riesgo de RPM, PEG y RCIU	Riesgo bajo Riesgo bajo Riesgo bajo Riesgo bajo
Etanercept Adalimumab Infliximab Golimumab Certolizumab	Ninguno Ninguno Ninguno Ninguno Ninguno		Inhibidores del TNF: concentraciones bajas en leche materna-riesgo bajo
Colchicina	Ninguno	Un número limitado de estudios en la FMF indican que este fármaco puede usarse en la gestación	
Riesgo alto			
Metotrexato		Embriotóxico y teratógeno	Evitar
Leflunomida		Hay anomalías congénitas descritas	Evitar
Ciclofosfamida	Infección materna	Teratógeno	Evitar
Micofenolato de mofetilo		Hay anomalías congénitas descritas	Evitar
Warfarina	Hemorragias	Teratógeno	Evitar
Riesgo desconocido			
Rituximab			Evitar
Abatacept			Evitar
Tocilizumab			Evitar
Anakinra			Evitar
Belimumab			Evitar
Tofacitinib			Evitar

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *EII,* enfermedad inflamatoria intestinal; *FMF,* fiebre mediterránea familiar; *HBPM,* heparina de bajo peso molecular; *HNF,* heparina no fraccionada; *IGIV,* inmunoglobulinas intravenosas; *PEG,* recién nacido pequeño para su edad gestacional; *RCIU,* retraso del crecimiento intrauterino; *RPM,* rotura prematura de membranas; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Modificado de Bermas BL: The medical management of the rheumatology patient during pregnancy. In *Contraception and Pregnancy in Patients with Rheumatic Disease.* New York, Springer, 2014, p. 275.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mujeres gestantes en tratamiento con este fármaco deben tomar suplementos de dicho ácido. La sulfasalacina aparece en la leche materna en concentraciones significativas. Se ha descrito un solo caso de diarrea sanguinolenta en un lactante amamantado[97], pero esta medicación se considera compatible con la lactancia materna. Dado que el metabolito de la sulfasalacina puede desplazar la bilirrubina, las madres lactantes de prematuros y los lactantes con hiperbilirrubinemia deben evitar este fármaco.

Tratamientos inmunomoduladores

El metotrexato es teratógeno y causante de abortos y está contraindicado en la gestación. En los seres humanos, la exposición al metotrexato en la gestación, especialmente entre las semanas 6 y 8, puede provocar malformaciones craneofaciales y de las extremidades, así como importantes retrasos del desarrollo[98]. En las mujeres, el metotrexato tiene que ser interrumpido entre 1 y 3 meses antes de la concepción. Unos pocos datos indican que el metotrexato pasa mal a la leche materna; no obstante, la recomendación actual es evitar su uso en mujeres lactantes.

La CIC es extremadamente teratógena y, por tanto, está contraindicada en la gestación, aunque hay unas pocas descripciones de casos exitosos de su uso durante el tercer trimestre para tratar la vasculitis[99]. Está contraindicada en mujeres lactantes.

Aunque la leflunomida se considera un potente teratógeno en roedores, estudios recientes indican que la exposición precoz provoca escasas anomalías en seres humanos[100]. Las recomendaciones actuales son suspender este fármaco 2 años antes de la concepción o administrar a la paciente colestiramina para eliminar metabolitos activos en previsión de la gestación. No existen datos sobre si la leflunomida llega a la leche materna en concentraciones significativas. No obstante, por su larga semivida, la leflunomida debe evitarse en mujeres con lactancia.

Grandes registros de trasplantes han seguido miles de gestaciones en las que la madre estaban tomando azatioprina y 6-mercaptopurina, y no se ha observado una tasa mayor de anomalías congénitas en los recién nacidos expuestos[101]. En la leche materna aparecen concentraciones mínimas de estos fármacos[102]; por este motivo, el uso de estos fármacos en madres que amamantan a bebés a término es de bajo riesgo, aunque podría plantearse determinar las concentraciones de tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT) en el recién nacido. La ciclosporina no conlleva un riesgo incrementado de anomalías congénitas. Aunque solo se han encontrado concentraciones bajas de este fármaco en la leche materna, en un solo lactante se encontraron concentraciones terapéuticas tras la toma[103]. El tacrolimús se ha empleado en el tratamiento de la nefritis lúpica; este medicamento se considera compatible con la gestación[104]. Apenas pasa a la leche materna y, por tanto, la lactancia materna podría ser de riesgo bajo para el neonato[105]. El micofenolato de mofetilo, aunque es una pieza central en el tratamiento de la nefritis lúpica, se ha asociado a patrones de anomalías congénitas y está contraindicado en la gestación y la lactancia materna[106].

Inmunoglobulinas intravenosas

Se dispone de información limitada sobre su seguridad durante la gestación, pero no se han descrito casos de anomalías congénitas; se consideran compatibles con la gestación y la lactancia.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

La mayoría de los inhibidores del TNF no son transportados activamente a través de la placenta hasta las 15 semanas de gestación, momento en el cual se detectan concentraciones elevadas en la sangre del cordón. Aunque inicialmente se publicaron casos que sugerían un posible patrón de anomalías congénitas en mujeres expuestas a inhibidores del TNF durante la gestación, los datos posteriores no corroboran estos hallazgos. Existen datos significativos que respaldan el uso de estos medicamentos durante los dos primeros trimestres de la gestación[91]. Las formas pegiladas (unidas a una cadena de polietilenglicol [PEG]) apenas atraviesan la placenta y podrían utilizarse durante toda la gestación[107]. Un bebé de 3 meses cuya madre había sido tratada con infliximab en la gestación falleció por una infección diseminada tras la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)[108], de modo que se recomienda suspender el conjunto IgG1-inhibidores del TNF antes del tercer trimestre de la gestación y evitar las vacunas vivas durante 6 meses en los lactantes expuestos. El paso de inhibidores del TNF a la leche materna es mínimo. Estos fármacos se consideran compatibles con la lactancia[109].

Otros fármacos biológicos

Apenas hay información sobre la seguridad de otros medicamentos biológicos durante la gestación. Una gran serie de 153 gestaciones en fetos expuestos al rituximab demostró que la tasa de malformaciones congénitas era similar a la tasa global[110]. Las recomendaciones de los fabricantes respecto a cuándo deben suspenderse estos medicamentos antes de la gestación van desde unos meses (belimumab, abatacept y tocilizumab) hasta 1 año (rituximab); sin embargo, como la IgG apenas atraviesa la placenta antes de la semana 12 de gestación, parece improbable que lleguen cantidades significativas de compuestos biológicos al feto si se suspendiera la medicación en el momento de la concepción.

Otros medicamentos

La anticoagulación es el tratamiento fundamental del SAF durante la gestación. Aunque la warfarina está contraindicada en la gestación por su teratogénesis, la heparina y la HBPM se consideran compatibles con la gestación y la lactancia. Existe muy poca información sobre los nuevos anticoagulantes para valorar su seguridad en estos periodos. La colchicina casi nunca se emplea en la gestación; no obstante, los datos existentes indican que su uso en la gestación no causa anomalías congénitas[111]. Los IECA y los ARA están contraindicados en la gestación y la lactancia por el riesgo de oligoamnios e insuficiencia renal en el recién nacido; se recomienda cambiar a otro antihipertensivo antes de la concepción.

Uso paterno de medicamentos

PUNTO CLAVE

La CIC y la talidomida deben evitarse en los hombres que estén planificando un embarazo con su pareja. La sulfasalacina puede afectar a la espermatogénesis, por lo que debe valorarse la realización de un espermiograma si se producen retrasos en la concepción.

En la exposición paterna a los medicamentos hay que tener en cuenta dos situaciones principales. La primera es el uso de medicamentos por padres que tengan previsto concebir y la segunda, el de medicamentos una vez que se ha producido la concepción. En general se considera que el segundo aspecto es hipotético y no plantea un riesgo significativo; la dosis de medicamentos que se transfiere a la madre a través del semen y que podría llegar a atravesar la placenta es insignificante[86]. Hay dos medicamentos que están contraindicados en los hombres que están tratando de concebir: la talidomida y la CIC. Se han medido niveles detectables de talidomida en el semen, por lo que su uso por parte del padre se desaconseja debido a sus potentes propiedades teratógenas para el ser humano. La CIC induce daños en las células germinales en animales, por lo que se recomienda suspender su administración en los hombres que estén planificando un embarazo con su pareja[112]. La sulfasalacina puede alterar el número y la función de los espermatozoides, por lo que debe plantearse la realización de un espermiograma si se producen retrasos en la concepción; no obstante, no se ha asociado

a teratogénesis[91]. Otros medicamentos, como los AINE, los antipalúdicos, los inhibidores del TNF, los inmunosupresores azatioprina y 6-mercaptopurina, la ciclosporina, el micofenolato de mofetilo y el tacrolimús, se consideran compatibles con el uso paterno[91]. Recientemente se han publicado datos tranquilizadores que indican que la exposición paterna al metotrexato no causa teratogénesis; por tanto, no es necesario interrumpir este medicamento en los hombres que deseen concebir[113,114]. No se dispone de datos sobre la seguridad del abatacept, el belimumab, el tocilizumab, el ustekinumab, el secukinumab ni de moléculas pequeñas como tofacitinib, baracitinib y apremilast en hombres que estén tratando de concebir.

Aspectos relacionados con la gestación en pacientes con enfermedades reumáticas

Anticoncepción

PUNTOS CLAVE

- Hay que comentar las opciones anticonceptivas con todas las pacientes en edad fértil, con recomendaciones ajustadas a la situación médica y social de cada paciente.
- Pueden usarse anticonceptivos hormonales combinados en pacientes con LES estable, pero están contraindicados en mujeres con aPL.
- Los dispositivos intrauterinos (DIU) con levonorgestrel o los implantes subdérmicos de progesterona son buenas alternativas para la mayoría de las pacientes con aPL.

Se recomienda encarecidamente a las pacientes con enfermedad reumática el uso de anticoncepción para evitar gestaciones si sufren lesión grave relacionada con la enfermedad, enfermedad activa o están tomando fármacos teratógenos. En la práctica, sin embargo, las pacientes con enfermedad reumática hacen un uso insuficiente de anticonceptivos eficaces. En una serie de 97 pacientes con LES en riesgo de gestación, el 23% tenían relaciones sexuales sin protección «la mayoría de las veces»[115]. En otra serie el 55% de las que usaban anticonceptivos estaban empleando métodos de barrera menos eficaces, incluso las tratadas con fármacos teratógenos[116]. Las actividades destinadas a formalizar la educación de los pacientes, concienciando tanto a médicos como a pacientes, sobre métodos eficaces de anticoncepción incluyen materiales educativos, uso de indicadores de calidad institucional y cumplimiento de las recomendaciones de la FDA.

Métodos anticonceptivos

Los anticonceptivos existentes en la actualidad comprenden métodos de barrera, anticonceptivos hormonales, dispositivos intrauterinos (DIU) e implantes subdérmicos. Por lo general, los anticonceptivos reversibles de acción prolongada, como el DIU o los implantes subdérmicos, son los más eficaces, seguidos de otros anticonceptivos hormonales; los anticonceptivos de barrera y los métodos naturales de anticoncepción son los menos eficaces, aunque los métodos de barrera pueden reducir el riesgo de enfermedades de transmisión sexual.

Los DIU contienen habitualmente progesterona (levonorgestrel) o cobre. Su riesgo de infección es bajo para la mayoría de las pacientes; no obstante, no se ha estudiado específicamente a las pacientes tratadas con inmunodepresores. Para nuestra tranquilidad, los estudios no muestran un mayor riesgo de infección en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana[117].

Los anticonceptivos hormonales pueden ser combinaciones de estrógenos y progesterona o solo progesterona. Los anticonceptivos hormonales combinados son la píldora, el parche transdérmico y el anillo vaginal. Sus efectos secundarios más graves son un riesgo de tres a cinco veces mayor de tromboembolia venosa y doble riesgo de accidente cerebrovascular. Medicamentos habituales, como la warfarina y el micofenolato, pueden interaccionar con estos compuestos. En el pasado, las dudas sobre brotes inducidos por estrógenos limitaron el uso de los anticonceptivos orales combinados en pacientes con LES; sin embargo, los estudios prospectivos y controlados en mujeres con actividad de la enfermedad leve o estable no mostraron un mayor riesgo de brotes con el uso de anticonceptivos orales combinados (ACOC)[118,119]. Los anticonceptivos orales que contienen el progestágeno drospirenona podrían aumentar las concentraciones de potasio y deben usarse con cautela en pacientes con nefritis o IECA. Aunque el anillo vaginal proporciona concentraciones de estrógenos iguales o menores que la píldora, el parche logra concentraciones de estrógenos un 60% superiores, por lo que se cree que podría aumentar el riesgo de trombosis. No se recomiendan los anticonceptivos con estrógenos en mujeres con aPL.

Los anticonceptivos con progesterona exclusivamente incluyen preparaciones orales e intramusculares, DIU y el implante subdérmico de etonogestrel. El acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA) prolongado podría reducir la densidad ósea debido a la inhibición de la ovulación; es mejor evitarlo en pacientes tratadas con corticoides o una densidad ósea baja. Los anticonceptivos con progesterona exclusivamente son una buena opción en pacientes con aPL: el riesgo de tromboembolia es bajo y por lo general reducen las hemorragias menstruales, un beneficio potencial para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. La anticoncepción urgente es una opción para todas las pacientes con enfermedades reumáticas y consiste en DIU de cobre, moduladores del receptor de progesterona prescritos con receta y levonorgestrel vendido sin receta. El levonorgestrel es eficaz, cómodo y no está contraindicado en pacientes con trombofilia o enfermedad cardiovascular.

La elección del anticonceptivo en pacientes con enfermedad reumática es compleja pero importante. El DIU o el implante subdérmico con progesterona son preferibles para la mayoría de las pacientes. En última instancia, las decisiones referentes al método anticonceptivo deben tener en cuenta no solo el riesgo del método, sino también el riesgo de una gestación no planificada, la sencillez de uso, la eficacia de cada método y los valores y preferencia de la paciente (tabla 42.7).

Fertilidad y técnicas de reproducción asistida

PUNTOS CLAVE

- Las medidas destinadas a conservar la fertilidad en pacientes reumáticas incluyen el uso de leuprolida durante el tratamiento con CIC y criopreservación de ovocitos o embriones.
- El riesgo de brote lúpico y trombosis son problemas en pacientes con LES y SAF/aPL sometidas a inducción ovárica/FIV; un manejo cuidadoso suele traducirse en buenos resultados.

Por lo general, la fertilidad no se ve alterada en las enfermedades reumáticas, con algunas excepciones importantes. Las pacientes tratadas con CIC están en riesgo de sufrir insuficiencia gonadal, especialmente a mayor edad y dosis acumulada[120]. La enfermedad activa, los corticoides a dosis altas y la insuficiencia renal crónica podrían afectar adversamente al eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las pruebas de reserva ovárica son la hormona estimulante de los folículos (FSH), el recuento de folículos antrales y la concentración de hormona antimülleriana.

Es importante prevenir la infertilidad secundaria a medicación. El tratamiento concomitante con un análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de acción prolongada (p. ej., leuprolida) podría reducir el riesgo de insuficiencia ovárica prematura en pacientes tratadas con CIC, aunque los datos a largo plazo son limitados[121]. La criopreservación de embriones y ovocitos son buenas opciones para conservar la fertilidad en pacientes lo suficientemente estables para someterse a una hiperestimulación ovárica que no son capaces o no desean una gestación. En los pacientes masculinos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 42.7 Beneficios y riesgos de los métodos anticonceptivos para las pacientes con enfermedad reumática

	DIU de cobre	DIU de LNG	Píldora de progesterona	DMPA	Implante de progestágeno	ACOC	Anillo vaginal	Parche
Frecuencia	10 años; inserción por el médico	3-5 años; inserción por el médico	Diaria oral; toma a la misma hora del día	Cada 3 meses; inyectado por el médico	3 años; inserción por el médico	Diaria oral	Mensual	Semanal
Efectos secundarios relevantes	Aumento de dolor abdominal/ hemorragia	Apenas hay efectos sistémicos del progestágeno Reducción del dolor abdominal, hemorragia	Hemorragia extemporánea	Retorno retrasado de la fertilidad Menor densidad ósea	Retorno rápido de la fertilidad Sin efectos sobre la densidad ósea	Efecto protrombótico Interacciones frecuentes con fármacos Podrían aumentar la densidad ósea		
Aspectos de interés para las enfermedades reumáticas	Riesgo incierto pero improbable de aumento de infecciones en pacientes inmunodeprimidas[a] El DIU de LNG reduce la hemorragia menstrual en pacientes anticoaguladas No hay riesgo significativo de trombosis ni brotes de lupus		Reducción de la hemorragia menstrual No hay riesgo significativo de trombosis ni brotes de lupus	Reducción de la hemorragia menstrual No hay riesgo significativo de brotes de lupus Riesgo significativo de osteoporosis; evitar en pacientes con AR o tratadas con corticoides; posible trombosis	Reducción de la hemorragia menstrual No hay riesgo significativo de trombosis ni brotes de lupus	Sin aumento del riesgo de brotes en LES estable Mayor riesgo de trombosis: evitar con aPL (+)	Concentraciones de estrógenos similares a ACO Mayor riesgo de trombosis: evitar con aPL (+)	Concentraciones de estrógenos mayores que con ACO Mayor riesgo de trombosis: evitar con aPL (+)

[a]Evitar si la paciente tiene múltiples parejas sexuales.

ACO, anticonceptivo oral; *ACOC*, anticonceptivo oral combinado; *aPL*, anticuerpos antifosfolípidos; *AR*, artritis reumatoide; *DIU*, dispositivo intrauterino; *LNG*, levonorgestrel; *DMPA*, acetato de medroxiprogesterona depot; *LES*, lupus eritematoso sistémico.

se aconseja la crioconservación del esperma antes del tratamiento con CIC.

Las técnicas de reproducción asistida habituales son la inducción ovárica (IO) con o sin FIV y la transferencia de embriones. Los ciclos de FIV requieren una hiperestimulación más intensa con extracción quirúrgica de ovocitos, fecundación y reimplante. Aunque no es frecuente, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) es una complicación importante que conduce a extravasación capilar con derrame pleural y ascitis; un SHEO grave aumenta el riesgo de trombosis y alteraciones renales, problemas especialmente notables en las pacientes reumáticas. Los riesgos más importantes están relacionados con las concentraciones elevadas de estrógenos e incluyen brotes de lupus y trombosis[122-124]. Las pacientes con LES y brote inducido por IO/FIV suelen obtener buenos resultados.

La trombosis en pacientes con aPL o SAF sometidas a IO/FIV parece ser infrecuente, aunque en la mayoría de los casos las pacientes habían recibido tratamiento empírico con ácido acetilsalicílico o HBPM. Los datos no respaldan los aPL como causa de fracaso de una FIV o infertilidad, de modo que no está indicada la anticoagulación para mejorar el resultado del ciclo de FIV, aunque debe plantearse su uso como profilaxis de la trombosis[29]. La evaluación previa a la FIV será idéntica a la pregestacional para las pacientes con enfermedad reumática. Hay que planear la IO/FIV en pacientes con enfermedad inactiva estable con medicamentos compatibles con la gestación. La anticoagulación profiláctica con heparina o HBPM es obligatoria en las pacientes con SAF confirmado; los especialistas en medicina reproductiva pueden modificar el protocolo hormonal para limitar los valores máximos de estrógenos alcanzados.

Conclusión

La asistencia a mujeres con enfermedad reumática a lo largo de la edad reproductiva es a la vez difícil y gratificante. El American College of Rheumatology ha publicado una guía exhaustiva sobre salud reproductiva en pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas; las recomendaciones detalladas se basan en la metodología GRADE y ofrecen orientación para la toma de decisiones relativas a la anticoncepción, las técnicas de reproducción asistida, la preservación de la fertilidad con el uso de CIC, el uso de tratamiento hormonal sustitutivo y el manejo y uso de medicamentos en la gestación y la lactancia[125]. En resumen, hay que asesorar a todas las pacientes de enfermedad reumática en edad fértil tratadas con fármacos potencialmente teratógenos sobre los métodos anticonceptivos eficaces. Es importante comentar las estrategias destinadas a preservar la fertilidad antes de iniciar un tratamiento con CIC. Los principios comunes de la asistencia reproductiva a las pacientes con enfermedad reumática que se plantean quedarse embarazadas, independientemente del diagnóstico específico, consisten en identificar el número limitado de pacientes con lesión grave relacionada con la enfermedad que deberían evitar la gestación, recomendar a las pacientes que se queden embarazadas cuando la enfermedad esté estable e inactiva, con fármacos considerados de bajo riesgo para la gestación, y valorar los factores de riesgo específicos, como aPL y anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Por último, la paciente y el clínico responsable deben acordar un plan de uso de medicación en caso de que surja un brote de enfermedad durante o después de la gestación al principio del embarazo. Con una planificación detallada, la mayoría de las mujeres con trastornos reumáticos pueden esperar una gestación exitosa.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Betz AG: Immunology: tolerating pregnancy, *Nature* 490(7418):47-48, 2012.
2. Branch DW, Wong LF: Normal pregnancy, pregnancy complications, and obstetric management. In Sammaritano LR, Bermas BL, editors: *Contraception and pregnancy in patients with rheumatic disease*, New York, 2014, Springer, pp 31-62.
3. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al: Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes, *Am J Kidney Dis* 49(6):753-762, 2007.
4. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al: Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus, *Am J Obstet Gynecol* 192(6):1897-1904, 2005.
5. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al: Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth, *Arthritis Rheum* 63(6):1534-1542, 2011.
6. Nalli C, Iodice A, Reggia R, et al: Long-term outcome of children of rheumatic disease patients. In Sammaritano LR, Bermas BL, editors: *Contraception and pregnancy in patients with rheumatic disease*, New York, 2014, Springer, pp 289-303.
7. Lockshin MD: Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen, *Arthritis Rheum* 32(6):665-670, 1989.
8. Petri M, Howard D, Repke J: Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins lupus pregnancy center experience, *Arthritis Rheum* 34(12):1538-1545, 1991.
9. Tedeschi SK, Guan H, Fine A, et al: Organ-specific systemic lupus erythematosus activity during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes, *Clin Rheumatol* 35(7):1725-1732, 2016.
10. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al: Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies, *Br J Rheumatol* 35(2):133-138, 1996.
11. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al: Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study, *Ann Intern Med* 163(3):153-163, 2015.
12. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al: A national study of the complications of lupus in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 199(2):127.e1-127.e6, 2008.
13. Simard JF, Arkema EV, Nguyen C, et al: Early-onset preeclampsia in lupus pregnancy, *Paediatr Perinat Epidemiol* 31(1):29-36, 2017.
14. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al: Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus, *J Matern Fetal Med* 10(2):91-96, 2001.
15. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, et al: Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies, *Ann Rheum Dis* 77(4):549-555, 2018.
16. Mendez B, Saxena A, Buyon JP: Neonatal lupus. In Sammaritano LR, Bermas BL, editors: *Contraception and pregnancy in patients with rheumatic disease*, New York, 2014, Springer, pp 251-272.
17. Clowse MEB, Magder L, Witter F, et al: Hydroxychloroquine in lupus pregnancy, *Arthritis Rheum* 54(11):3640-3647, 2006.
18. ACOG Committee Opinion No. 743: *Obstet Gynecol* 132(1):e44-e52, 2018.
19. Kitridou RC: Pregnancy in mixed connective tissue disease, *Rheum Dis Clin North Am* 31(3):497-508, 2005, vii.
20. Mosca M, Neri R, Strigini F, et al: Pregnancy outcome in patients with undifferentiated connective tissue disease: a preliminary study on 25 pregnancies, *Lupus* 11(5):304-307, 2002.
21. Lundberg I, Hedfors E: Pregnancy outcome in patients with high titer anti-RNP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies, *J Rheumatol* 18(3):359-362, 1991.
22. Mutsukura K, Nakamura H, Iwanaga N, et al: Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with pericarditis during pregnancy, *Intern Med* 46(14):1143-1147, 2007.
23. De Carolis S, Salvi S, Botta A, et al: The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature, *Autoimmun Rev* 13(2):103-107, 2014.
24. Ballester C, Grobost V, Roblot P, et al: Pregnancy and primary Sjögren's syndrome: management and outcomes in a multicentre retrospective study of 54 pregnancies, *Scand J Rheumatol* 46(1):56-63, 2017.
25. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP: Neonatal lupus syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 33(2):267-285, 2007.
26. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al: Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine, *Ann Rheum Dis* 69(10):1827-1830, 2010.
27. Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A, et al: Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 77(12):1742-1749, 2018.
28. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J Thromb Haemost* 4(2):295-306, 2006.
29. Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine: Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success, *Fertil Steril* 90:S172-S173, 2008.
30. Appenzeller S, Souza FHC, Wagner Silva de Souza A, et al: HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies, *Semin Arthritis Rheum* 41(3):517-523, 2011.
31. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, et al: Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study, *Rheumatology (Oxford)* 50(9):1684-1689, 2011.
32. Boffa M-C, Lachassinne E: Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review, *Lupus* 16(8):634-641, 2007.
33. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al: Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum* 64(7):2311-2318, 2012.
34. De Carolis S, Botta A, Santucci S, et al: Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome, *Lupus* 21(7):776-778, 2012.
35. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment, *Am J Obstet Gynecol* 166(5):1318-1323, 1992.
36. Mak A, Cheung MWL, Cheak AAC, et al: Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipi dantibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression, *Rheuatology* 49(2):281-288, 2010.
37. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M: Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis, *Obstet Gynecol* 115(6):1256-1262, 2010.
38. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al: A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group, *Am J Obstet Gynecol* 182(1 Pt 1):122-127, 2000.
39. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, et al: Effect of additional treatments combined with conventional therapies in pregnant patients with high-risk antiphospholipid syndrome: a multicentre study, *Thromb Haemost* 118(4):639-646, 2018.
40. Salmon JE, Girardi G, Holers VM: Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss, *Lupus* 12(7):535-538, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Berman J, Girardi G, Salmon JE: TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss, *J Immunol* 174(1):485-490, 2005.
42. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, et al: Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study, *Blood* 119(11):2624-2632, 2012.
43. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, et al: Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(5):668-674, 2012.
44. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, et al: Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(9):1534-1538, 2013.
45. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, et al: Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication, *Ann Rheum Dis* 74(10):1836-1841, 2015.
46. Persellin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 27(9):922-927. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/799947.
47. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, et al: Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study, *Arthritis Rheum* 59(9):1241-1248, 2008.
48. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Gorberth CM, et al: Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy, *Ann Rheum Dis* 69(2): 420-423, 2010.
49. Ostensen MHG: A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 26(9):1155-1159, 1983.
50. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, et al: Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the organization of teratology information specialists autoimmune diseases in pregnancy project, *J Rheumatol* 42(8):1376-1382, 2015.
51. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, et al: Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 44(1):128-129, 2017.
52. Ostensen M, Ostensen H: Ankylosing spondylitis—the female aspect, *J Rheumatol* 25(1):120-124, 1998.
53. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, et al: Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study, *Ann Rheum Dis* 75(10):1838-1842, 2016.
54. Zbinden A, van den Brandt S, Østensen M, et al: Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters, *Rheumatology (Oxford)* 57(7):1235-1242, 2018.
55. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA: Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy, *Rheumatology (Oxford)* 42(10):1168-1172, 2003.
56. Iago PF, Albert SOC, Andreu FC, et al: Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. Report from a cohort of myositis patietns from a single center, *Semin Arthritis Rheum* 44(2):234-240, 2014.
57. Kofteridis DP, Malliotakis PI, Sotsiou F, et al: Acute onset of dermatomyositis presenting in pregnancy with rhabdomyolysis and fetal loss, *Scand J Rheumatol* 28(3):192-194, 1999.
58. Messina S, Fagiolari G, Lamperti C, et al: Women with pregnancy-related polymyositis and high serum CK levels in the newborn, *Neurology* 58(3):482-484, 2002.
59. Zhong Z, Lin F, Yang J, et al: Pregnancy in polymyositis or dermatomyositis: retrospective results from a tertiary centre in China, *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1272-1275, 2017.
60. Williams L, Chang PY, Park E, et al: Successful treatment of dermatomyositis during pregnancy with intravenous immunoglobulin monotherapy, *Obstet Gynecol* 109(2 Pt2):561-563, 2007.
61. Englert H, Brennan P, McNeil D, et al: Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma, *J Rheumatol* 19(10):1575-1579, 1992.
62. Steen VD, Medsger TA: Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 42(4):763-768, 1999.
63. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al: Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study, *Arthritis Rheum* 64(6):1970-1977, 2012.
64. Steen VD, Conte C, Day N, et al: Pregnancy in women with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 32(2):151-157, 1989.
65. Silman AJ, Black C: Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study, *Ann Rheum Dis* 47(6):441-444, 1988.
66. Clowse MEB, Richeson RL, Pieper C, et al:, ; Vasculitis Clinical Research Consortium., et al: Pregnancy outcomes among patients with vasculitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(8):1370–1374, 2013.
67. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, et al: Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies, *Rheumatology (Oxford)* 50(5):953-961, 2011.
68. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, et al: Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature, *Autoimmun Rev* 11(6–7):A447-A459, 2012.
69. Comarmond C, Mirault T, Biard L, et al: Takayasu arteritis and pregnancy, *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 67(12):3262-3269, 2015.
70. Singh N, Tyagi S, Tripathi R, et al: Maternal and fetal outcomes in pregnant women with Takayasu aortoarteritis: does optimally timed intervention in women with renal artery involvement improve pregnancy outcome? Taiwan, *J Obstet Gynecol* 54(5):597-602, 2015.
71. Khandelwal M, Lal N, Fischer RL, et al: Takayasu arteritis and pregnancy, *Obstet Gynecol Surv* 64(4):258-272, 2009.
72. Burkett G, Richard R: Polyarteritis nodosa and pregnancy, *Obs Gynecol* 59(2):252-254, 1982.
73. Owen J, Hauth JC: Polyarteritis nodosa in pregnancy: a case report and brief literature review, *Am J Obstet Gynecol* 160(3):606-607, 1989.
74. Stone MS, Olson RR, Weismann DN, et al: Cutaneous vasculitis in the newborn of a mother with cutaneous polyarteritis nodosa, *J Am Acad Dermatol* 28(1):101-105, 1993.
75. Auzary C, Huong DT, Wechsler B, et al: Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women, *Ann Rheum Dis* 59(10):800-804, 2000.
76. Tuin J, Sanders JSF, de Joode AAE, et al: Pregnancy in women diagnosed with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: outcome for the mother and the child, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(4):539-545, 2012.
77. Croft AP, Smith SW, Carr S, et al: Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated small vessel vasculitis, *Kidney Int* 87(4):807-811, 2015.
78. Priori R, Tomassini M, Magrini L, et al: Churg-Strauss syndrome during pregnancy after steroid withdrawal, *Lancet (London, England)* 352(9140):1599-1600, 1998.
79. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, et al: Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs, *Am J Kidney Dis* 45(4):758-761, 2005.
80. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, et al: Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis, *Rheumatology (Oxford)* 47(Suppl 3), 2008.
81. Hwang I, Lee CK, Yoo B, et al: Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet disease, *Hum Pathol* 40(1):135-138, 2009.
82. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, et al: Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease, *Ann Rheum Dis* 40(5):509-512, 1981.
83. Iskender C, Yasar O, Kaymak O, et al: Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome, *J Obstet Gynaecol Res* 40(6):1598-1602, 2014.

84. Bermas BL, Tassinari M, Clowse M, et al: The new FDA labeling rule: impact on prescribing rheumatological medications during pregnancy, *Rheumatology (Oxford)* 57(Suppl 5):v2-v8, 2018.
85. Neville MC: Anatomy and physiology of lactation, *Pediatr Clin North Am* 48(1):13-34, 2001.
86. Colie CF: Male mediated teratogenesis, *Reprod Toxicol* 7(1):3-9, 1993. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8448413.
87. van Gelder MMHJ, Roeleveld N, Nordeng H: Exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study, *PLoS One* 6(7):e22174, 2011.
88. Pall M, Fridén BE, Brännström M: Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study, *Hum Reprod* 16(7):1323-1328, 2001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425807.
89. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, et al: Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion, *CMAJ* 183(15):1713-1720, 2011.
90. Blanford AT, Murphy BE: In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta, *Am J Obstet Gynecol* 127(3):264-267, 1977. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/835623.
91. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al: BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids, *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1693-1697, 2016.
92. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, et al: Prednisolone excretion in human milk, *J Pediatr* 106(6):1008-1011, 1985. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3998938.
93. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT, et al: Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature, *Autoimmun Rev* 4(2):111-115, 2005.
94. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G: Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature, *J Rheumatol* 38(12):2504-2508, 2011.
95. Motta M, Tincani A, Faden D, et al: Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation, *J Perinatol* 25(2):86-89, 2005.
96. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, et al: Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome, *Gastroenterology* 80(1):72-76, 1981. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6108894.
97. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea-a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5(2):316-317.
98. Feldkamp M, Carey JC: Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy, *Teratology* 47(6):533-539, 1993.
99. Fields CL, Ossorio MA, Roy TM, et al: Wegener's granulomatosis complicated by pregnancy. A case report, *J Reprod Med* 36(6):463-466, 1991. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1865405.
100. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al: Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy, *Arthritis Rheum* 64(7):2085-2094, 2012.
101. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE, et al: Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients, *Transplant Proc* 27(1):1089-1090, 1995.
102. Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, et al: Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs, *Br J Clin Pharmacol* 62(4):453-456, 2006.
103. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al: Cyclosporine excretion into breast milk, *Transplantation* 75(12):2144-2146, 2003.
104. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, et al: Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus, *Transpl Int* 13(Suppl 1):S299-300, 2000. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112018.
105. Bramham K, Chusney G, Lee J, et al: Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants, *Clin J Am Soc Nephrol* 8(4):563-567, 2013.
106. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al: In Utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 146A(1):1-7, 2008.
107. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al: Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(3):286-292, 2013.
108. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al: Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease, *J Crohns Colitis* 4(5):603-605, 2010.
109. Raja H, Matteson EL, Michet CJ, et al: Safety of tumor necrosis factor inhibitors during pregnancy and breastfeeding, *Transl Vis Sci Technol* 1(2):6, 2012.
110. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al: Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab, *Blood* 117(5):1499-1506, 2011.
111. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al: Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine, *Am J Obstet Gynecol* 203(2):144.e1-144.e6, 2010.
112. Anderson D, Bishop JB, Garner RC, et al: Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks, *Mutat Res* 330(1–2):115-181, 1995.
113. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al: No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):757-763, 2014.
114. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, et al: Risk of adverse pregnancy outcome after paternal exposure to methotrexate within 90 days before pregnancy, *Obstet Gynecol* 129(4):707-714, 2017.
115. Schwarz EB, Manzi S: Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 59(6):863-866, 2008.
116. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al: Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(3):358-365, 2011.
117. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al: A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus, *Am J Obstet Gynecol* 197(2):e1-8, 2007, 144.
118. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 353(24):2550-2558, 2005.
119. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al: A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 353(24):2539-2549, 2005.
120. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, et al: Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy, *Ann Intern Med* 119(5):366-369, 1993. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338289.
121. Dooley MA, Nair R: Therapy insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease, *Nat Clin Pract Rheumatol* 4(5):250-257, 2008.
122. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al: Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum* 43(3):550-556, 2000.
123. Bellver J, Pellicer A: Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

and antiphospholipid syndrome, *Fertil Steril* 92(6):1803-1810, 2009.
124. Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V, et al: In vitro fertilization in 37 women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a series of 97 procedures, *J Rheumatol* 44(5):613-618, 2017.
125. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al: 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, *Arthritis Rheumatol*, 2020.

43 Anamnesis y exploración física del sistema musculoesquelético

JOHN M. DAVIS III, KEVIN G. MODER Y GENE G. HUNDER

PUNTOS CLAVE

- En los pacientes con enfermedades musculoesqueléticas, es fundamental realizar una anamnesis detallada y precisa para establecer un diagnóstico correcto.
- Los principales síntomas de la enfermedad musculoesquelética son el dolor, la rigidez articular, la tumefacción, la limitación de la movilidad, la debilidad, el cansancio y la pérdida de función.
- Para realizar un diagnóstico físico adecuado de las enfermedades musculoesqueléticas, es imprescindible un buen conocimiento de la anatomía, de los planos de movimiento y, sobre todo, de la configuración del revestimiento del líquido sinovial.
- Es importante registrar los aspectos cualitativos y cuantitativos de la exploración articular para controlar la actividad de la enfermedad en pacientes con artropatías inflamatorias.
- El reconocimiento temprano de cómo los factores psicosociales de los pacientes afectan a sus síntomas musculoesqueléticos y a la exploración musculoesquelética mejora la evaluación clínica.

Anamnesis en un paciente con enfermedad musculoesquelética

Para realizar el diagnóstico correcto, es fundamental una anamnesis rigurosa y exhaustiva de los síntomas musculoesqueléticos del paciente. Esta anamnesis debe incluir una comprensión precisa de lo que el paciente quiere decir con su descripción de los síntomas. El médico tiene que obtener un informe detallado del inicio, la localización, los patrones de evolución y la intensidad de los síntomas, así como de los factores que los agravan y alivian y de los síntomas asociados. La relación de los síntomas con los factores estresantes psicosociales es importante y debería determinarse. El impacto de los síntomas sobre todos los aspectos del funcionamiento del paciente ha de evaluarse para orientar el tratamiento.

Los efectos del tratamiento actual o anterior en la evolución de la enfermedad son útiles en los esfuerzos para comprender los síntomas actuales. La respuesta a medicamentos antiinflamatorios o glucocorticoides puede indicar un origen inflamatorio. Sin embargo, tales respuestas no son específicas de las enfermedades reumáticas inflamatorias y deben considerarse a la luz de la anamnesis y la exploración física completas. El médico tiene que evaluar el cumplimiento del tratamiento para las enfermedades musculoesqueléticas. El incumplimiento del tratamiento recomendado debe diferenciarse del fracaso del tratamiento como la explicación de la falta de mejoría del paciente.

Mientras el médico realiza la anamnesis del paciente, este proporciona pistas verbales y no verbales sobre la naturaleza de la enfermedad y cómo ha respondido a ella. Los pacientes con artritis reumatoide (AR) inicial pueden mantener las manos en una postura flexionada para minimizar la presión intraarticular y el dolor. Algunos pacientes pueden preocuparse en exceso, mientras que otros pueden parecer indiferentes a sus síntomas. El médico debe estimar el conocimiento que el paciente tiene de la enfermedad y sus actitudes hacia ella para comenzar un tratamiento eficaz.

Dolor

Es el síntoma más frecuente que lleva a un paciente con enfermedades musculoesqueléticas al médico. Se trata de una sensación o experiencia subjetiva de sufrimiento que se describe con diversos términos, a menudo de daño físico real o percibido. El dolor es una sensación compleja de definir, calificar y medir que puede ser modificada por factores emocionales y experiencias anteriores.

Por lo general, el carácter del dolor se define mejor al principio de la entrevista porque puede resultar útil a la hora de clasificar los síntomas del paciente. El dolor en un área articular hace pensar en un trastorno artrítico, mientras que la sensación de quemazón o adormecimiento en una extremidad puede indicar una neuropatía. Las descripciones del dolor como «insoportable» o «intolerable» cuando por lo demás el paciente es capaz de funcionar proporcionan una pista sobre qué factores emocionales o psicosociales están contribuyendo o intensificando los síntomas.

El médico debe determinar la distribución del dolor que describe el paciente y comprobar si cuadra con las estructuras anatómicas. Los pacientes describen la localización del dolor refiriéndose a partes del cuerpo, pero con frecuencia los términos se utilizan de forma no anatómica. A menudo refieren dolor de «cadera» cuando en realidad quieren decir dolor en la región lumbar, la nalga o el muslo. El entrevistador ha de intentar aclarar este síntoma pidiendo al paciente que señale la zona con el dedo. El dolor localizado en la distribución de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

una articulación o articulaciones probablemente refleja un trastorno articular. El dolor puede localizarse en bolsas, tendones, ligamentos o nervios, lo que implica trastornos de estas estructuras. A diferencia de las estructuras superficiales, las profundas suelen dar lugar a un dolor mal localizado. Del mismo modo, el dolor que se origina en las pequeñas articulaciones periféricas es, con frecuencia, más focal que el que proviene de articulaciones proximales grandes, como los hombros o las caderas. Por lo general, cuando el dolor es extenso, se describe con imprecisión o no respeta las distribuciones anatómicas, nos hallamos ante el síndrome de dolor crónico, como fibromialgia o trastorno psiquiátrico.

Debería evaluarse la intensidad del dolor. Un abordaje común es pedir al paciente que describa el grado de dolor en una escala numérica de intensidad de 0 (sin dolor) a 10 (dolor muy intenso). Para controlar la actividad de la enfermedad de la artritis inflamatoria, puede resultar útil medir el dolor en una escala analógica visual haciendo que el paciente marque la intensidad del dolor durante la última semana en una línea de 100 mm. Escalas similares se utilizan en instrumentos validados, como el cuestionario de dolor de McGill.

El médico ha de determinar qué factores agravan y alivian el dolor. El dolor articular presente en reposo que empeora con el movimiento hace pensar en un proceso inflamatorio, mientras que el dolor que se produce principalmente con la actividad y se alivia con el reposo suele indicar un trastorno mecánico, como la artrosis degenerativa. El momento de los síntomas de dolor durante el día y la noche también proporciona información importante, como se analiza en la sección siguiente.

Rigidez

Es un síntoma común entre los pacientes con artritis. No obstante, lo que se entiende por *rigidez* varía de un paciente a otro. Algunos pacientes pueden usar el término *rigidez* para referirse a dolor, inflamación, debilidad, cansancio o limitación del movimiento[1]. Los reumatólogos suelen usar el término *rigidez* para describir el malestar y la limitación cuando el paciente intenta mover las articulaciones tras un periodo de inactividad. Este fenómeno de «gel» se produce, por lo general, tras 1 h o más de inactividad. La duración de la rigidez relacionada con la inactividad varía: la rigidez leve dura minutos, mientras que la intensa puede durar horas.

La rigidez matutina es una característica inicial de las artropatías inflamatorias y se observa, sobre todo, en la AR y la polimialgia reumática, en las que puede durar varias horas. La ausencia de rigidez matutina no descarta la artritis inflamatoria, pero resulta infrecuente. Una pregunta útil para evaluar la rigidez matutina es: «Por la mañana, ¿cuánto tiempo tardan sus articulaciones en entrar en calor hasta llegar al nivel que van a tener durante el día?». La rigidez matutina asociada a artropatías no inflamatorias, como la artrosis degenerativa, suele ser de corta duración (por lo general <30 min) y menos intensa que la rigidez de la artropatía inflamatoria. Además, el grado de rigidez en las artropatías no inflamatorias se relaciona con el grado de uso de la articulación dañada: la rigidez es peor tras el uso excesivo y, por lo general, mejora unos días después de la situación inicial. La rigidez matutina no es específica de las artropatías inflamatorias y puede ser descrita por pacientes con fibromialgia o síndromes de dolor crónico idiopático, trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson (aunque generalmente sin entrar en calor), y trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

Limitación del movimiento

Es un síntoma frecuente entre los pacientes con trastornos articulares. Este síntoma debe diferenciarse de la rigidez, que suele ser pasajera y variable, mientras que la limitación del movimiento secundaria a artropatía suele resultar fija y varía menos con el tiempo. El entrevistador debería determinar el grado de incapacidad resultante de la restricción del movimiento articular. La duración de esta predice, con frecuencia, la probabilidad de la mejora con intervenciones como los glucocorticoides orales e intraarticulares o la fisioterapia. En el diagnóstico diferencial puede resultar útil determinar la rapidez del inicio de la limitación del movimiento; su inicio brusco hace pensar en un trastorno estructural, como una rotura tendinosa o un desgarro del cartílago de la rodilla, mientras que el inicio insidioso del movimiento articular restringido es más frecuente con la artropatía inflamatoria.

Tumefacción

La tumefacción articular es un síntoma importante en los pacientes con enfermedades reumáticas. La presencia de una verdadera tumefacción articular reduce el diagnóstico diferencial en un paciente con artralgia. Para determinar si la tumefacción se relaciona con sinovitis articular en vez de con procesos de los tejidos blandos, resulta clave aclarar la localización y distribución anatómica de la tumefacción. La tumefacción difusa de los tejidos blandos puede producirse por una obstrucción venosa o linfática, una lesión de los tejidos blandos u obesidad. La descripción de la tumefacción en los pacientes con tales enfermedades suele estar mal definida o no se encuentra en una distribución de articulaciones, bolsas o tendones concretos. Los pacientes obesos pueden interpretar el tejido adiposo normal sobre la cara interna del codo, la rodilla o la cara externa del tobillo como tumefacción articular. Por el contrario, los pacientes con artritis inflamatoria pueden describir la tumefacción de las articulaciones en una distribución típica de una enfermedad específica (tumefacción simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas [MCF] y muñecas en la AR o tumefacción de varios dedos de los pies y una rodilla en la artritis psoriásica).

Es útil describir el inicio y la evolución de la tumefacción y los factores que influyen sobre ella. La tumefacción de una articulación como consecuencia de una sinovitis o bursitis se asocia a malestar con el movimiento debido a la tensión de los tejidos inflamados. Sin embargo, si los tejidos con tumefacción son periarticulares, puede que no exista malestar con el movimiento de la articulación ya que los tejidos inflamados no están sometidos a tensión. La tumefacción de una estructura limitada, como una cavidad o bolsa sinovial, es más dolorosa cuando se ha desarrollado de forma aguda, mientras que un grado similar de tumefacción que se ha desarrollado lentamente suele resultar mucho más tolerable.

Debilidad

La debilidad o astenia es otro síntoma común que puede asociarse a multitud de significados subjetivos. La debilidad verdadera es la pérdida de fuerza muscular. Cuando está presente, es demostrable en la exploración física.

La evolución temporal de la astenia es importante en el diagnóstico diferencial. La debilidad de inicio repentino sin traumatismo suele indicar un trastorno neurológico, como un accidente cerebrovascular agudo, que, por lo general, produce un déficit fijo y no progresivo. La debilidad de inicio insidioso más a menudo hace pensar en una miopatía, como una miopatía inflamatoria (p. ej., polimiositis). Esta última tiende a ser continua y progresiva. La debilidad intermitente indica un trastorno de la unión neuromuscular, como miastenia grave. Los pacientes con esta enfermedad pueden describir cansancio muscular con la actividad en vez de auténtica debilidad.

El médico debería determinar la distribución de la debilidad del paciente. La debilidad proximal bilateral y simétrica indica una miopatía inflamatoria. Por el contrario, la miositis de cuerpos de inclusión produce una debilidad asimétrica y más distal. La presencia de un déficit unilateral o aislado por lo general indica un origen neurógeno. En ausencia de hallazgos articulares, la debilidad distal apunta generalmente hacia trastornos neurológicos, como neuropatía periférica. Los pacientes con neuropatías periféricas también refieren dolor y síntomas

sensitivos, como parestesias. Por el contrario, los pacientes con miopatía inflamatoria a menudo presentan debilidad indolora.

Preguntar por los antecedentes familiares del paciente puede proporcionar información valiosa. Un antecedente de otros familiares con síntomas similares puede aumentar la probabilidad de que el paciente presente un trastorno hereditario, como distrofia muscular o neuropatía familiar.

También es importante revisar la medicación tomada reciente o actualmente. Muchos medicamentos, como los corticoides y los hipolipidemiantes, pueden producir daño muscular. Con menor frecuencia, la exposición ambiental puede dar lugar a síntomas de astenia. La intoxicación por metales pesados provoca una neuropatía periférica. También se debería investigar la exposición alimentaria, como comer carne de cerdo mal cocinada como fuente de triquinosis. El consumo excesivo de alcohol se ha asociado a neuropatía y miopatía.

Para evaluar a un paciente con debilidad, es útil obtener una revisión completa de los sistemas. Los síntomas inespecíficos, como la pérdida de peso y los sudores nocturnos, pueden indicar la presencia de una neoplasia maligna como la causa de la debilidad generalizada. La erupción cutánea, las artralgias o el fenómeno de Raynaud pueden dar lugar a nuevas pruebas para detectar una enfermedad del tejido conjuntivo.

Cansancio

Los pacientes con trastornos musculoesqueléticos suelen referir cansancio, que puede definirse como una inclinación al descanso aun cuando el dolor y la debilidad no son factores limitantes. El cansancio tras distintos grados de actividad que se alivia con el reposo es normal. Los pacientes con enfermedades reumáticas experimentan cansancio incluso sin actividad. Por lo general, el cansancio mejora a medida que lo hace la enfermedad reumática sistémica. Con frecuencia el cansancio se acompaña de malestar general, pero no son sinónimos. El malestar general indica la incomodidad que a menudo se produce al inicio de una enfermedad. El cansancio y el malestar general pueden ocurrir en ausencia de enfermedad identificable, y los factores psicosociales, la ansiedad o la depresión pueden explicar los síntomas.

Pérdida de función

La anamnesis exhaustiva debería constar de una evaluación de la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida cotidiana, ya que la pérdida de función es una manifestación frecuente de enfermedad musculoesquelética con graves repercusiones sobre la salud y la calidad de vida. El grado de incapacidad puede variar desde la pérdida de la capacidad para usar una articulación de un dedo debido a la artritis a una incapacitación física completa como consecuencia de una poliartritis inflamatoria grave. Con independencia de la causa, la pérdida de la función física a menudo tiene un profundo impacto sobre las actividades sociales, la rutina de ejercicios, la capacidad de trabajo e incluso los autocuidados básicos del paciente. La valoración de la presencia y el grado de incapacidad funcional es importante para evaluar la gravedad de la enfermedad y para realizar las recomendaciones de tratamiento, sobre todo en la AR, en la que la incapacidad se encuentra entre los factores predictivos más potentes de desenlaces a largo plazo y mortalidad[2-4].

La capacidad funcional se evalúa en primer lugar haciendo preguntas generales sobre la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas, como arreglarse, vestirse, bañarse, comer, caminar, subir escaleras, abrir puertas o transportar objetos. Se debería dejar constancia de pérdidas funcionales específicas, como la dificultad para abrir un envase de leche, para determinar en detalle por qué la tarea resulta difícil; esto dará pistas de cara al diagnóstico diferencial y orientará el examen clínico. Esta información también proporcionará datos importantes para el tratamiento, como oportunidades para fisioterapia y terapia ocupacional, el uso de férulas/dispositivos ortopédicos, etc. La capacidad funcional global puede evaluarse con el uso de un instrumento como el cuestionario de evaluación de la salud (v. cap. 36), que se emplea ampliamente en investigación y en la clínica para controlar los cambios en la función física en respuesta al tratamiento en los pacientes con AR y otras enfermedades reumáticas.

Método sistemático de exploración

La exploración musculoesquelética debería ser una evaluación sistemática y completa del estado de las articulaciones, los tejidos blandos periarticulares, los tendones, los ligamentos, las bolsas y los músculos. Los reumatólogos generalmente comienzan explorando las extremidades superiores, seguidas del tronco y las extremidades inferiores, pero muchas rutinas pueden ser eficaces, siempre que se utilice un abordaje sistemático y coherente. La manipulación suave de las articulaciones sensibles y doloridas mejora la cooperación del paciente y permite una evaluación precisa de las articulaciones.

El objetivo general de la exploración de las articulaciones es detectar anomalías en la estructura y la función. Los signos clave de la artropatía son, entre otros, la tumefacción, el dolor a la palpación, la limitación del movimiento, la crepitación, la deformidad y la inestabilidad.

Observación general

Hay que llevar a cabo una exploración general del paciente en busca de cualquier signo de enfermedad sistémica y tendría que constar de la exploración de la piel, observando signos de palidez (que pueden apuntar hacia anemia), nódulos (que pueden indicar AR o gota) o erupciones cutáneas (que pueden indicar lupus, vasculitis o dermatomiositis). El paciente debería desvestirse según sea preciso para realizar la exploración. El médico tendría que evaluar la marcha pidiendo al paciente que camine por la sala de exploración o por el pasillo, ya que se puede ver una marcha antiálgica en diversos trastornos musculoesqueléticos de la columna y las extremidades inferiores, y en las enfermedades neuromusculares pueden producirse diferentes trastornos de la marcha. También se debería evaluar la capacidad del paciente para levantarse y desplazarse a la camilla de exploración, ya que ello proporcionará información sobre el dolor, la fuerza muscular proximal y la función física general. Habría que evaluar el aspecto de los músculos del paciente, como la masa, el tono y el dolor a la palpación. Se debería comparar la masa muscular de ambos lados del cuerpo en busca de cualquier asimetría, hipertrofia o atrofia. La actitud y el lenguaje corporal del paciente pueden proporcionar información sobre su estado de ánimo y de ansiedad, que merece tenerse en cuenta a la hora de evaluar el dolor y la sensibilidad.

Tumefacción

La tumefacción alrededor de una articulación puede estar producida por un derrame intraarticular, una proliferación de líquido sinovial, una inflamación del tejido subcutáneo periarticular, una bursitis, una tendinitis, un ensanchamiento óseo o almohadillas adiposas extraarticulares. Para diferenciar una tumefacción de tejidos blandos secundaria a un derrame de líquido sinovial de una tumefacción de tejidos periarticulares, es fundamental un buen conocimiento de la configuración anatómica de la membrana sinovial de cada articulación. En primer lugar, el examinador debería inspeccionar las articulaciones para detectar signos visibles de edema, como pérdida de los puntos de referencia o contornos normales. Con frecuencia es útil comparar visualmente las mismas articulaciones en ambos lados del cuerpo para detectar signos sutiles de tumefacción y apreciar la posible falta de simetría.

En segundo lugar, el examinador tendría que palpar cada articulación. La membrana sinovial normal es demasiado delgada para palparse, mientras que la engrosada en muchas artritis inflamatorias crónicas, como la AR, puede tener una consistencia «pastosa» o «esponjosa». En algunas articulaciones, como la rodilla, la extensión de la cavidad de líquido sinovial puede definirse en la exploración física comprimiendo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el líquido contra uno de los recesos sinoviales de los extremos. El borde del bulto resultante puede palparse más fácilmente. Si está dentro de los límites anatómicos de la membrana sinovial y desaparece al soltar la compresión, la distensión generalmente representa un derrame de líquido sinovial; si persiste, es una indicación de una membrana sinovial engrosada. Sin embargo, la diferenciación exacta entre el engrosamiento y el derrame de la membrana sinovial no siempre resulta posible mediante la exploración física. Cada vez más, se usa la ecografía como una extensión de la exploración física, lo que permite al examinador diferenciar entre proliferación y derrame de líquido sinovial.

Dolor a la palpación

En la exploración musculoesquelética, la sensibilidad o dolor a la palpación es una sensación infrecuente de malestar cuando el médico palpa y presiona los tejidos articulares y periarticulares. La localización del dolor a la palpación puede ayudar al examinador a determinar si la enfermedad es de ubicación intraarticular o periarticular, como una almohadilla grasa, una inserción tendinosa, un ligamento, una bolsa, un músculo o la piel. Puede resultar útil palpar estructuras no afectadas para evaluar la importancia de la sensibilidad. Encontrar articulaciones dolorosas a la palpación en un paciente que también presenta otros numerosos puntos miofasciales sensibles es menos un problema de artritis que encontrar articulaciones dolorosas a la palpación en un paciente sin sensibilidad extraarticular.

Limitación del movimiento

Es una manifestación frecuente de artropatía; el examinador debe conocer el tipo y la amplitud de movimiento normales de cada articulación. La comparación de la articulación afectada con una no afectada de la extremidad contraria es útil para evaluar la variación individual. Un movimiento articular restringido puede estar producido por cambios en la propia articulación o en estructuras periarticulares. Para distinguir estas posibilidades, es fundamental comparar la amplitud de movimiento pasiva con la activa. Si la amplitud de movimiento pasiva es mayor que la activa, la restricción puede ser consecuencia del dolor, la debilidad o el estado de las estructuras articulares o periarticulares. También es importante distinguir la tensión muscular de una verdadera limitación del movimiento articular, enfatizando la importancia de asegurar la relajación del paciente. El dolor que se produce con los intentos para mover una articulación de forma pasiva al límite de la amplitud de movimiento en un plano se denomina *dolor de estrés*. El dolor en la articulación con el intento de amplitud de movimiento activa o pasiva generalmente indica una anomalía en la articulación.

Crepitación

Es una sensación chirriante o de crujido palpable o audible producida por el movimiento. Esta sensación puede ir acompañada o no de malestar. La crepitación se produce cuando las superficies articulares o extraarticulares rugosas friccionan entre sí por un movimiento activo o por compresión manual. La crepitación fina a menudo es palpable sobre las articulaciones afectadas por artritis inflamatoria crónica y, por lo general, indica rugosidad de las superficies cartilaginosas opuestas como consecuencia de la erosión o la presencia de tejido de granulación. La crepitación áspera puede ser producida por artritis inflamatoria o no inflamatoria. La crepitación de hueso sobre hueso produce un chirrido de mayor frecuencia, palpable y audible. La crepitación procedente del interior de una articulación debería diferenciarse de los sonidos de chasquido o estallido producidos por el deslizamiento de los ligamentos o tendones sobre las superficies óseas durante el movimiento. Los últimos fenómenos suelen contribuir menos al diagnóstico de artropatía y pueden oírse sobre articulaciones normales. En la esclerodermia una crepitación distinta, áspera, chirriante, similar al cuero, puede ser palpable o audible sobre las vainas tendinosas.

Deformidad

La deformidad de las articulaciones puede manifestarse como un ensanchamiento óseo, una subluxación articular, una contractura o una anquilosis en posiciones no anatómicas. Las articulaciones deformadas generalmente no funcionan con normalidad, con frecuencia limitan las actividades y pueden asociarse a dolor, sobre todo con el uso excesivo. En ocasiones una articulación deformada puede funcionar bien, pero plantea un problema estético. Las deformidades articulares pueden ser reversibles o irreversibles. Las múltiples deformidades en «cuello de cisne» de los dedos que pueden corregirse con la manipulación pueden indicar la artropatía de Jaccoud del lupus. Por el contrario, las deformidades de las manos en la AR, por lo general, no son corregibles.

Inestabilidad

La inestabilidad articular se presenta cuando la articulación tiene un movimiento más amplio del normal en cualquier plano. La *subluxación* se refiere a una articulación en la que existe un desplazamiento parcial de las superficies articulares, pero todavía contacta algo de superficie a superficie articular. Una articulación luxada ha perdido todo el contacto de cartílago de superficie a superficie. La inestabilidad se determina mejor sosteniendo la articulación entre las manos del examinador y sometiendo a tensión los huesos adyacentes en direcciones en las que la articulación normal no se mueve. El paciente debe estar relajado durante la exploración porque la tensión muscular puede estabilizar una articulación por lo demás inestable. Una rodilla con un ligamento deficiente puede parecer estable si el paciente contrae los cuádriceps durante la evaluación.

Otros aspectos de la exploración

Las exploraciones de la columna cervical y la región lumbar se analizan en los capítulos 48 y 50.

Registro de la exploración articular

La documentación de la exploración articular es importante a la hora de adoptar decisiones sobre el tratamiento, controlar la actividad de la artritis y determinar la eficacia de las intervenciones. Se han descrito muchos métodos de registro. Se pueden utilizar abreviaturas para cada articulación, como *IFP* para las articulaciones interfalángicas proximales. Históricamente se ha utilizado el sistema T-D-M para registrar el grado de tumefacción (T), dolor a la palpación (D) y limitación del movimiento (M) de cada articulación según una estimación cuantitativa de gradación[5]. Este método sigue siendo útil, pero en la actualidad se utiliza menos habitualmente debido a la confianza, cada vez mayor, depositada en los registros médicos electrónicos. Es más fácil describir los hallazgos articulares en forma narrativa, por ejemplo, «existe una tumefacción 2+ de la segunda y tercera articulaciones MCF», donde el grado 0 indica que no hay tumefacción, el grado 1, engrosamiento sinovial palpable, el grado 2, pérdida de los contornos articulares normales y el grado 3, tumoración quística franca de la articulación MCF. Un método alternativo es registrar los resultados de la exploración articular usando un esqueleto u homúnculo esquemático.

Los recuentos de articulaciones son evaluaciones estándar para controlar la actividad de las artritis inflamatorias en la práctica y en ensayos clínicos[6]. A fin de controlar la actividad de la enfermedad de la AR, se ha recomendado un recuento de 28 articulaciones respecto al dolor a la palpación y la tumefacción. Para evaluar el recuento de articulaciones sensibles, el examinador documenta las articulaciones que el paciente indica que duelen al ser palpadas con suficiente presión para hacer palidecer el lecho ungueal de los dedos pulgar e índice del examinador. Para evaluar el recuento de articulaciones inflamadas, el examinador documenta qué articulaciones presentan tumefacción o fluctuación palpable del tejido blando, descartando las articulaciones afectadas solo

por deformidad o hipertrofia ósea. El recuento de 28 articulaciones[7] consta de los hombros, los codos, las muñecas, de la primera a la quinta articulaciones MCF, de la primera a la quinta articulaciones IFP y las rodillas de ambas partes del cuerpo. En comparación con recuentos articulares más extensos, el recuento de 28 articulaciones presenta la ventaja de ser rápido y fácil de realizar; sin embargo, está limitado por el hecho de que los tobillos y las articulaciones metatarsofalángicas no están incluidos, de forma que la enfermedad activa en los pies puede subestimarse. El recuento de 28 articulaciones se utiliza para calcular la puntuación de la Disease Activity Scale 28 (DAS-28)[8], que es un instrumento validado usado para controlar la actividad de la enfermedad.

La función de las articulaciones en uso normal no es captada por las evaluaciones del dolor a la palpación, la tumefacción o la amplitud del movimiento, de forma que se requieren otras técnicas de exploración. Se dispone de otras pruebas que intentan medir la función articular evaluando la capacidad del paciente para realizar una tarea coordinada (p. ej., arco de movimiento del hombro, midiendo el tiempo empleado en caminar 15 m). Sin embargo, los resultados de tales pruebas funcionales pueden variar. Factores biológicos, como los cambios circadianos en el tamaño de la articulación y la fuerza de prensión entre los pacientes observados durante un intervalo de 24 h, contribuyen a la variabilidad.

Interpretación de la exploración articular

El médico debe comprender el significado de los hallazgos articulares específicos, tanto su presencia como su ausencia, para adoptar decisiones de tratamiento adecuadas. Como con cualquier evaluación diagnóstica, la precisión y la fiabilidad de la exploración articular son consideraciones importantes. Respecto a la precisión a la hora de detectar signos físicos de sinovitis inflamatoria, numerosos estudios han demostrado que la exploración articular es mucho menos sensible para detectar la sinovitis o los derrames que la ecografía de alta resolución o la resonancia magnética[9-11]. Aunque es cierto que las articulaciones inflamadas son más específicas de sinovitis activa, recientes estudios clínicos han indicado que el dolor a la palpación de la articulación presenta un valor similar en comparación con la tumefacción a la hora de predecir la progresión del daño articular radiológico[12]. Los signos físicos demostrables de artritis pueden ser especialmente sutiles en pacientes con enfermedad inicial[13]. Teniendo en cuenta que el edema de la médula ósea en la resonancia magnética es un factor predictivo de daño radiológico, cabe destacar que un estudio comunicó que del 35 al 57% de las articulaciones con edema de la médula ósea fueron negativas para signos físicos de sinovitis[14]. Por el contrario, en los pacientes con obesidad es menos probable que el hallazgo de una articulación clínicamente inflamada refleje una sinovitis verdadera en comparación con las pruebas de imagen como prueba de referencia, lo que podría llevar a una sobreestimación de la actividad de la enfermedad entre los pacientes obesos[15]. Por tanto, el examinador debe considerar los hallazgos físicos en vista de la anamnesis completa de los síntomas articulares para realizar un diagnóstico exacto, evaluar el pronóstico y prescribir el tratamiento. La exploración ecográfica también puede resultar útil para aclarar la interpretación de la artropatía y aumentar la confianza en las decisiones clínicas sobre los tratamientos (v. cap. 44)[16].

La exploración articular también se ve afectada por la variabilidad. Para observaciones como el dolor a la palpación de la articulación o la fuerza de prensión, la variabilidad interobservador generalmente es mayor que la variabilidad intraobservador. Puede apreciarse una considerable variabilidad intraobservador en observaciones del mismo paciente, incluso durante un intervalo corto. La fiabilidad interobservador, en general, es más alta para la sensibilidad del revestimiento articular que para la tumefacción y se relaciona de forma específica con la enfermedad subyacente, como una mayor fiabilidad de la exploración para la tumefacción articular en la AR que en la artritis psoriásica[11].

Exploración de articulaciones específicas

Articulación temporomandibular

Está formada por el cóndilo de la mandíbula y la fosa del hueso temporal justo por delante del conducto auditivo externo. La inflamación de esta articulación es difícil de visualizar. El examinador puede palpar la articulación colocando un dedo justo por delante del conducto auditivo externo y pidiendo al paciente que abra y cierre la boca y mueva la mandíbula de lado a lado[17]. La presencia de engrosamiento o tumefacción sinovial de grado mínimo o moderado puede detectarse con mayor facilidad si la sinovitis es unilateral o asimétrica en comparación con el otro lado. Para evaluar el movimiento vertical de la articulación temporomandibular, el examinador debería pedir al paciente que abra la boca al máximo y luego medir la distancia entre los incisivos superiores e inferiores, normalmente de 3 a 6 cm. El movimiento lateral puede determinarse usando los incisivos como puntos de referencia. En los pacientes con o sin pruebas de artritis grave puede existir crepitación o chasquido audible o palpable.

Muchas artritis pueden afectar a las articulaciones temporomandibulares, como la AR juvenil y del adulto. En los niños en los que estas articulaciones están afectadas se puede desarrollar micrognatia como consecuencia de la detención del crecimiento óseo de la mandíbula. En los pacientes con artritis inflamatoria pueden desarrollarse artralgias de la articulación temporomandibular, compatibles con el síndrome de la articulación temporomandibular (v. cap. 54). Algunos investigadores piensan que este síndrome es consecuencia del bruxismo y es probable que sea una forma de dolor miofascial, similar a la fibromialgia.

Articulaciones cricoaritenoideas

Las articulaciones cricoaritenoideas pareadas están formadas por la articulación de la base del pequeño cartílago piramidal aritenoideo y el borde posterolateral superior del cartílago cricoides. Los ligamentos vocales (cuerdas vocales verdaderas) se insertan en los cartílagos aritenoides. Las articulaciones cricoaritenoideas son diartrosis que normalmente se mueven hacia dentro y hacia fuera y rotan durante la apertura y el cierre de las cuerdas vocales. La exploración de estas articulaciones se lleva a cabo mediante laringoscopia directa o indirecta. La inflamación de estas articulaciones puede dar lugar a eritema, tumefacción y pérdida de la movilidad durante la fonación. Las articulaciones cricoaritenoideas pueden estar afectadas en la AR, los traumatismos y las infecciones. La afectación en la AR es más frecuente de lo que puede parecer desde el punto de vista clínico. Los síntomas pueden consistir en ronquera o sensación de plenitud o malestar en la garganta, que empeora al hablar o deglutir. En casos excepcionales puede producirse una obstrucción grave de las vías respiratorias.

Articulaciones esternoclaviculares, manubrioesternal y costoesternales

Los extremos internos de las clavículas se articulan a cada lado del extremo superior del esternón para formar las articulaciones esternoclaviculares. Las articulaciones de las primeras costillas y el esternón (articulaciones costoesternales) están inmediatamente por debajo. La articulación del manubrio y el cuerpo del esternón se encuentra a nivel de la inserción del segundo cartílago costal con el esternón. Las articulaciones costoesternales de tercera a séptima se articulan distalmente a lo largo de los bordes laterales del esternón. Las articulaciones esternoclaviculares son las únicas articulaciones de este grupo que son siempre diartrosis; las otras son anfiartrosis o sincondrosis. Las articulaciones esternoclaviculares son los únicos puntos verdaderos de articulación de la cintura escapular con el tronco. Estas articulaciones se encuentran justo por debajo de la piel; por lo general, la sinovitis es visible y palpable. Estas articulaciones solo presentan un movimiento ligero, que no puede medirse con exactitud.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las articulaciones esternoclaviculares se ven afectadas con frecuencia por la espondilitis anquilosante, la AR y la artrosis degenerativa, aunque esta afectación suele ser subclínica. La articulación esternoclavicular puede ser localización de artritis séptica, sobre todo en usuarios de drogas inyectadas. Estas articulaciones deberían examinarse en busca de sensibilidad, tumefacción y anomalías óseas. El dolor a la palpación de las articulaciones manubrioesternal o costoesternales es mucho más frecuente que la tumefacción verdadera. El dolor a la palpación de estas articulaciones sin tumefacción verdadera se ha denominado *costocondritis;* si existe una verdadera tumefacción, puede usarse el término *síndrome de Tietze*.

Articulación acromioclavicular

Está formada por el extremo externo de la clavícula y el borde interno del acromion de la escápula. La artritis de la articulación acromioclavicular se atribuye con mayor frecuencia a un traumatismo que da lugar a una artrosis degenerativa. Normalmente se observa un ensanchamiento óseo de esta articulación, pero la tumefacción del tejido blando no suele ser visible o palpable. El dolor a la palpación o el dolor con la aducción del brazo hacia el tórax indican una enfermedad de la articulación acromioclavicular. El movimiento de esta articulación se produce con el movimiento del hombro, pero es difícil de medir con precisión. La articulación acromioclavicular puede verse afectada por AR o espondiloartropatías, aunque a menudo estas no son lo suficientemente graves para llamar la atención clínica.

Hombro

Véase en el capítulo 49 una descripción detallada.

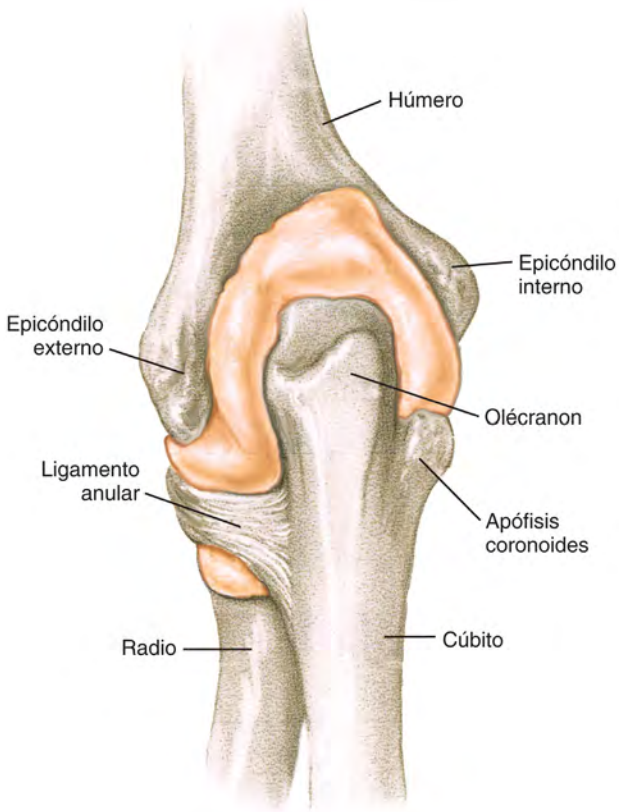
Codo

La articulación del codo está compuesta por tres articulaciones óseas (fig. 43.1). La articulación principal es la humerocubital, que es una articulación de bisagra. Las articulaciones radiohumeral y radiocubital proximal permiten la rotación del antebrazo.

Para explorar la articulación del codo, el examinador sitúa el pulgar entre el epicóndilo lateral y el olécranon del paciente en el canal lateral paraolecraniano y uno o dos dedos en el correspondiente canal medial al olécranon. El examinador relaja y mueve de forma pasiva el codo mediante flexión, extensión y rotación. También debería explorar con cuidado la piel alrededor de la articulación del codo, observando anomalías como placas psoriásicas, nódulos reumatoides o tofos. Resulta útil palpar con cuidado la bolsa olecraniana para descartar la presencia de pequeños nódulos o tofos. Tendría que observarse la limitación del movimiento y la crepitación. La tumefacción sinovial se palpa con mayor facilidad porque sobresale bajo el pulgar del examinador cuando el codo se extiende de forma pasiva. A veces se puede palpar la membrana sinovial sobre la cara posterior de la articulación entre el olécranon y el húmero distal. Por lo general, la sinovitis o el derrame dan lugar a una limitación de la extensión del codo.

La bolsa olecraniana cubre el olécranon del cúbito. Tras traumatismos locales crónicos y en enfermedades reumáticas, como la AR y la gota, es frecuente que se produzca una bursitis olecraniana. También puede producirse una bursitis olecraniana séptica. Un paciente que presenta una bursitis olecraniana suele consultar por tumefacción sobre el olécranon, que a menudo duele a la palpación y puede estar eritematoso. En ocasiones una gran colección de líquido sobre la zona es palpable como una masa quística que, a menudo, requiere aspiración y drenaje. Por lo general, no existe dolor con el movimiento del codo.

Los epicóndilos medial y lateral del húmero son los lugares de inserción de los tendones flexor y extensor común de los dedos, que controlan el movimiento de la mano y la muñeca. El dolor a la palpación de los epicóndilos sin tumefacción u otros signos de inflamación



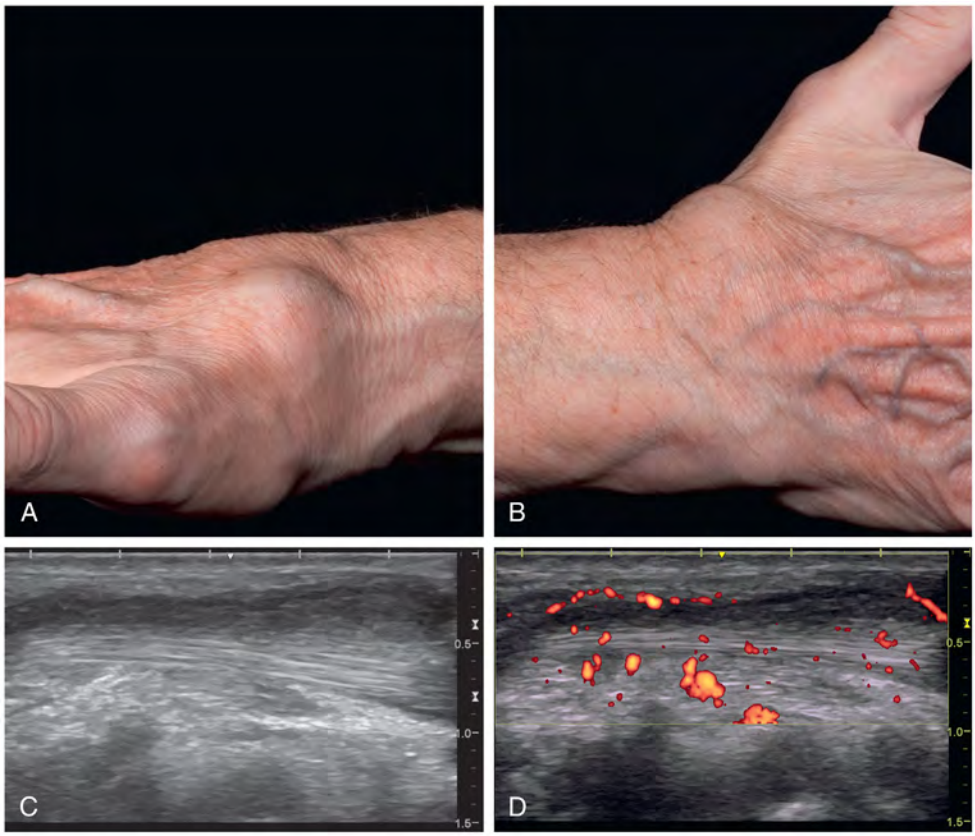
● **Fig. 43.1** Diagrama del codo. La cara posterior de la articulación del codo muestra el radio y el cúbito en extensión y la distribución de la membrana sinovial en distensión. (Tomado de Polley HF, Hunder GG: *Rheumatologic interviewing and physical examination of the joints,* ed 2, Philadelphia, 1978, WB Saunders. Con autorización de la Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

puede indicar una tendinopatía por uso excesivo, denominada *epicondilitis lateral* (codo de tenista) y *epicondilitis medial* (codo de golfista). En la epicondilitis lateral se puede provocar malestar mediante la supinación con resistencia del antebrazo o la extensión con resistencia de la muñeca en pronación[18]. En la epicondilitis medial se puede provocar malestar mediante la flexión con resistencia de la muñeca en supinación.

Para valorar la función motora del codo, se pueden evaluar la flexión y la extensión. Los principales flexores del codo son los músculos bíceps braquial (raíces nerviosas C5 y C6), braquial anterior (C5 y C6) y braquiorradial o supinador largo (C5 y C6). El principal extensor del codo es el músculo tríceps braquial (C7 y C8). De forma ocasional, un paciente puede sufrir una rotura del lugar de inserción de una de las cabezas del bíceps, lo que da lugar a una tumefacción muscular visible y palpable de la parte anterosuperior del brazo.

Articulaciones de la muñeca y del carpo

La muñeca es una articulación compleja formada por muchas articulaciones entre el radio, el cúbito y los huesos del carpo. La muñeca verdadera o articulación radiocarpiana es una articulación elipsoide biaxial formada en la parte proximal por el extremo distal del radio y el cartílago fibroso triangular, y en la parte distal por una fila de tres huesos carpianos: escafoides (navicular), semilunar y piramidal (triangular). La articulación radiocubital distal es una articulación de giro uniaxial. Las articulaciones mediocarpianas están formadas por la unión de las filas proximal y distal de los huesos del carpo. Las cavidades articulares mediocarpianas y carpometacarpianas (trapeciometacarpia-



● **Fig. 43.2** Tenosinovitis de la muñeca. Vistas radial (A) y dorsal (B) de la muñeca en un paciente con artritis reumatoide. Obsérvese la tumefacción localizada de la cara dorsorradial de la muñeca. La evaluación ecográfica (C) de este paciente reveló signos de engrosamiento hipoecoico del tercer compartimento extensor dorsal con hiperemia detectada por la señal de Doppler potenciado (D), compatible con tenosinovitis inflamatoria activa.

nas) a menudo se comunican. Las articulaciones intercarpianas son las articulaciones entre los huesos carpianos.

Los movimientos de la muñeca consisten en flexión (flexión palmar), extensión (dorsiflexión), desviación radial, desviación cubital y circunducción. La pronación y la supinación de la mano y el antebrazo se producen fundamentalmente en las articulaciones radiocubitales proximal y distal. La única articulación carpometacarpiana que se mueve con un grado considerable es la articulación carpometacarpiana del pulgar. Esta articulación tiene forma de silla de montar y se mueve en tres planos. La crepitación de esta articulación es común porque con frecuencia está afectada en la artrosis degenerativa.

Normalmente la muñeca puede extenderse de 70 a 80° y flexionarse de 80 a 90°. La desviación cubital y radial debería permitir unos 50° (cubital) y de 20 a 30° (radial) de movimiento. La pérdida de la extensión es la afectación funcional más incapacitante del movimiento de la muñeca.

Los tendones flexores largos de la musculatura del antebrazo cruzan la cara palmar de la muñeca y están contenidos en la vaina tendinosa flexora bajo el retináculo flexor (ligamento transverso del carpo). El retináculo flexor y los huesos carpianos subyacentes forman el túnel del carpo. El nervio mediano pasa a través del túnel del carpo superficial a los tendones flexores. Los tendones extensores de la musculatura del antebrazo están acotados por seis compartimentos revestidos de líquido sinovial.

La aponeurosis palmar (fascia) se extiende hasta la palma de la mano desde el retináculo flexor. La contractura de Dupuytren, un proceso fibrosante, afecta a la aponeurosis palmar, que se hace gruesa y se contrae y puede provocar que uno o más dedos se flexionen a nivel de la articulación MCF. Con frecuencia el cuarto dedo es el primero en verse afectado.

La tumefacción de la muñeca puede producirse por derrame, proliferación de líquido sinovial o ambos de las vainas tendinosas (tenosinovitis), la articulación de la muñeca o una combinación. Cuando la tumefacción es atribuible a tenosinovitis, se localiza en la distribución de una vaina o compartimento tendinoso en particular (es decir, tumefacción cubital atribuible a tenosinovitis del tendón flexor cubital del carpo), tiende a ser más localizada y se mueve con la flexión y la extensión de los dedos (fig. 43.2). La tumefacción articular tiende a ser más difusa y sobresale de forma anterior y posterior desde debajo de los tendones (fig. 43.3).

La sinovitis de la muñeca se detecta mejor mediante palpación de la cara posterior de la articulación. La localización precisa de los bordes sinoviales es difícil debido a las estructuras que cubren las caras palmar y dorsal de la muñeca. Para explorar la muñeca el examinador tendría que palpar con suavidad la articulación entre los pulgares hacia la parte posterior y los dedos en la cara palmar. Se debería notar un engrosamiento o proliferación sinovial franca de la membrana sinovial. Cuando es grave, la amplitud de movimiento de la articulación de la muñeca con frecuencia está limitada y se asocia a dolor de estrés.

Un ganglión es un agrandamiento quístico que se origina en una cápsula articular. De forma característica, los gangliones se producen en la cara palmar o dorsal de la muñeca entre los tendones.

Como consecuencia de una artritis inflamatoria crónica grave se puede desarrollar una subluxación del cúbito. El cúbito subluxado se manifiesta como una prominencia en la parte dorsomedial de la muñeca. La irritación crónica de los tendones extensores, fundamentalmente los tendones extensores del cuarto y del quinto dedos, puede provocar su rotura.

Los dedos «en gatillo» secundarios a una tenosinovitis estenosante pueden detectarse palpando la crepitación o los nódulos a lo largo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los tendones en la palma de la mano mientras el paciente flexiona y extiende lentamente los dedos[19]. A menudo refiere un antecedente de bloqueo incompleto o completo del dedo afectado con el movimiento.

La tenosinovitis del compartimento del primer extensor, que contiene los músculos abductor largo y extensor corto del pulgar, se conoce como *tenosinovitis de De Quervain.* El paciente refiere dolor en la cara radial de la muñeca. Se puede provocar el dolor a la palpación cerca de la apófisis estiloides del radio. El examinador lleva a cabo la maniobra de Finkelstein para la tenosinovitis de De Quervain pidiendo al paciente que forme un puño con el pulgar metido en la palma de la mano y luego mueva la muñeca con desviación cubital. El dolor intenso sobre la apófisis estiloides radial es un resultado positivo que a menudo indica un estiramiento de los tendones del pulgar en una vaina tendinosa estenosada.

El síndrome del túnel carpiano se produce por la presión sobre el nervio mediano en el túnel del carpo. Esta enfermedad se analiza en detalle en el capítulo 53.

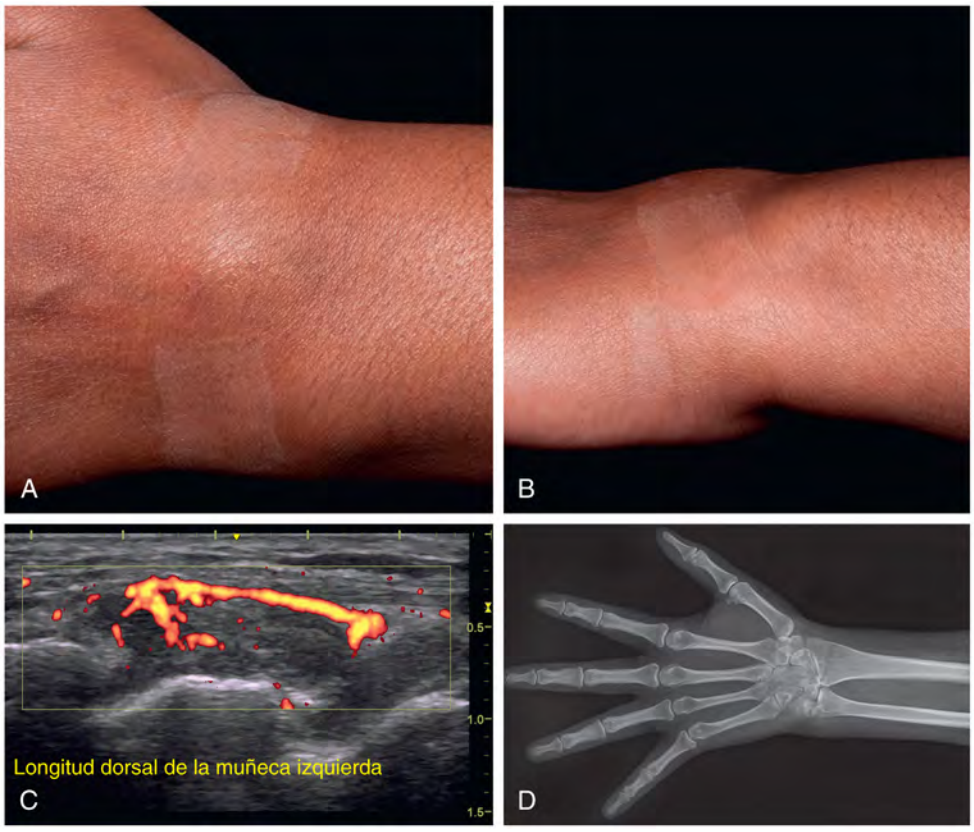
La función muscular de la muñeca puede medirse examinando la flexión y extensión y la supinación y pronación del antebrazo. Los principales flexores de la muñeca son los músculos flexor radial del carpo (raíces nerviosas C6 y C7) y flexor cubital del carpo (C8 y D1). Cada uno de estos músculos puede examinarse por separado. Este examen puede realizarse si el examinador ofrece resistencia a la flexión en la base del segundo hueso metacarpiano en la dirección de la extensión y desviación cubital en el caso del músculo flexor radial del carpo, y resistencia en la base del quinto metacarpiano en la dirección de la extensión y desviación radial en el caso del músculo flexor cubital del carpo. Los principales extensores de la muñeca son los músculos extensor radial largo del carpo (C6 y C7), extensor radial corto del carpo (C6 y C7) y extensor cubital del carpo (C7 y C8). Los músculos extensores radial y cubital pueden examinarse por separado. Los principales supinadores del antebrazo son los músculos bíceps braquial (C5 y C6) y supinador (C6). Los principales pronadores del antebrazo son los músculos pronador redondo (C6 y C7) y pronador cuadrado (C8 y D1).

Articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales

Las articulaciones MCF son articulaciones de bisagra. Los ligamentos colaterales externos que están laxos en extensión se tensan en flexión, evitando el movimiento lateral de los dedos. Los tendones extensores que cruzan el dorso de cada articulación tensan la cápsula articular. Cuando el tendón extensor del dedo alcanza el extremo distal de la cabeza metacarpiana, está unido por fibras de los músculos interóseos y lumbricales y se expande por todo el dorso de la articulación MCF y sobre el dorso de la falange adyacente. Esta expansión del mecanismo extensor se conoce como *capucha extensora*.

Las articulaciones IFP y distales (IFD) también son articulaciones de bisagra. Los ligamentos de las articulaciones interfalángicas se parecen a los de las articulaciones MCF. Cuando los dedos están flexionados, las bases de las falanges proximales se deslizan hacia el lado palmar de las cabezas de los huesos metacarpianos. Las cabezas metacarpianas forman las prominencias redondeadas de los nudillos, y los espacios de las articulaciones metacarpianas están situados aproximadamente 1 cm distales a la cúspide de las prominencias.

Para explorar las articulaciones MCF, el examinador puede emplear una técnica de dos o cuatro dedos. En la técnica de dos dedos emplea ambos pulgares para palpar los aspectos medial y lateral de la línea



● **Fig. 43.3** Sinovitis de la muñeca. Vistas dorsal (A) y radial (B) de la muñeca en un paciente con artritis reumatoide. Obsérvese la tumefacción difusa a través del receso dorsal de la muñeca. (C) La evaluación ecográfica revela un engrosamiento hipoecoico y el Doppler potenciado, hiperemia. (D) La radiografía simple correspondiente a la muñeca demuestra las erosiones del carpo y el estrechamiento del espacio articular.

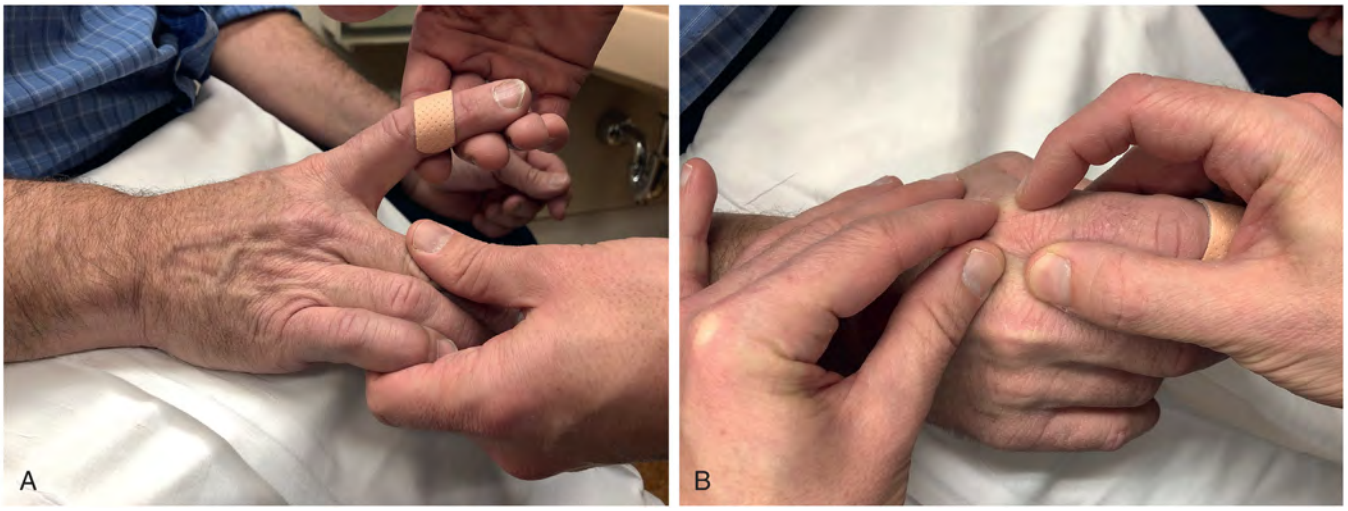
articular dorsal y los recesos de cada articulación en 30 a 45° de flexión (fig. 43.4)[20]. La piel de la superficie palmar de la mano es gruesa y cubre una almohadilla grasa entre ella y la articulación MCF. Esto hace que la palpación de la superficie palmar de la articulación resulte difícil, pero algunos examinadores también palpan la cara palmar de la articulación con uno o dos dedos de cada mano. En la técnica dorsal con cuatro dedos el examinador sostiene un dedo cada vez usando sus dedos de tercero a quinto de la mano dominante (fig. 43.5)[20]. A continuación el examinador palpa los recesos dorsales de la articulación MCF con el pulgar y el índice de ambas manos para evaluar la presencia de consistencia esponjosa o peloteo de partes blandas. La técnica dorsal de cuatro dedos puede tener mayor sensibilidad y valor predictivo negativo para la sinovitis clínica en comparación con la técnica histórica de dos dedos y se correlaciona mejor con los hallazgos ecográficos[20]. A la hora de explorar las pequeñas articulaciones, es especialmente útil comparar una con otra para detectar sinovitis sutil. La compresión lateral suave con la fuerza aplicada en la base de la segunda a la quinta articulaciones MCF («prueba del apretón») suele provocar dolor si existe sinovitis.

● **Fig. 43.4** La técnica de dos dedos es la técnica convencional para la palpación de las articulaciones metacarpofalángicas para la sinovitis. Se realiza con la articulación metacarpofalángica en 30 a 45° de flexión. Los pulgares del examinador palpan las caras medial y lateral de la línea articular dorsal, mientras que los dedos índices lo hacen con las caras palmares de la articulación.

Las articulaciones IFP e IFD se exploran mejor palpando suavemente las caras lateral y medial de la articulación, donde los tendones flexores y extensores no interfieren en la evaluación de la membrana sinovial. De forma alternativa, la articulación puede ser comprimida de modo anteroposterior por el pulgar y el índice de una de las manos del examinador, mientras que el otro pulgar e índice palpan la distensión sinovial de modo medial y lateral. La prueba de Bunnell es útil para diferenciar la sinovitis de las articulaciones IFP de la contractura de los músculos intrínsecos (v. cap. 53).

La tumefacción de los dedos puede producirse por causas articulares o periarticulares. La tumefacción sinovial produce un ensanchamiento simétrico de la propia articulación, mientras que la tumefacción extraarticular puede ser difusa y extenderse más allá del espacio articular. Un ensanchamiento asimétrico, que afecta solo a un lado del dedo o a la articulación, es menos frecuente y, por lo general, indica un proceso extraarticular. La tumefacción difusa de todo un dedo, conocida como *dactilitis* (dedo «en salchicha»), puede ser consecuencia de una tenosinovitis y se ve con mayor frecuencia en las espondiloartropatías, como la artritis reactiva o la artritis psoriásica. Los nódulos reumatoides son tumoraciones periarticulares firmes que con frecuencia cubren las articulaciones o las prominencias óseas en los pacientes con enfermedad reumatoide crónica. La tumefacción crónica con distensión de las articulaciones MCF tiende a producir estiramiento y laxitud de la cápsula articular y los ligamentos. Esta laxitud, combinada con el desequilibrio muscular y otras fuerzas, finalmente da lugar a que los tendones extensores de los dedos se resbalen de las cabezas metacarpianas a los lados cubitales de las articulaciones. El tirón anómalo de los tendones desplazados es uno de los factores que produce la desviación cubital de los dedos en la artritis inflamatoria crónica (fig. 43.6).

La deformidad en «cuello de cisne» describe un dedo con una contractura de flexión de la articulación MCF, hiperextensión de la articulación IFP y flexión de la articulación IFD. Estos cambios son producidos por la contracción de los músculos interóseos y otros que flexionan las articulaciones MCF y extienden las articulaciones IFP. Esta deformidad es característica de la AR, pero puede verse en otras artritis crónicas (fig. 43.7).



● **Fig. 43.5** La técnica dorsal de cuatro dedos es una técnica alternativa para la palpación de las articulaciones metacarpofalángicas para la sinovitis. (A) El dedo se sostiene con el tercer al quinto dedo de la mano dominante del examinador en aproximadamente 45° de extensión. (B) Los dedos pulgar e índice de ambas manos palpan las superficies dorsales de la articulación metacarpofalángica tanto en la línea de la articulación distal como en el receso sinovial proximal, siguiendo una forma de «diamante». El examinador valora el engrosamiento y el derrame sinovial mediante la técnica de «peloteo».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 43.6** Artritis reumatoide destructiva. La formación de *pannus* sinovial crónico afecta a las articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos y ambas articulaciones de las muñecas. En las articulaciones metacarpofalángicas de la mano derecha se encuentran una subluxación y una desviación cubital. Las deformidades en «cuello de cisne» están presentes del tercer al quinto dedos derechos y del segundo al cuarto dedos izquierdos.

● **Fig. 43.7** Deformidad en «cuello de cisne» en una paciente con artritis psoriásica. Obsérvense la hiperextensión de la articulación interfalángica proximal y la hiperflexión de la distal del segundo dedo, y también los cambios psoriásicos de las uñas del tercer y cuarto dedos.

La deformidad en ojal describe un dedo con una contractura de flexión de la articulación IFP asociada a hiperextensión de la articulación IFD. La deformidad es común en la AR y se produce cuando la lengüeta central del tendón extensor de la articulación IFP se desprende de la base de la falange media, lo que permite la luxación palmar de las bandas laterales. Las bandas luxadas cruzan el punto de apoyo de la articulación y actúan como flexores en vez de extensores de la articulación.

Otra anomalía es la retracción o acortamiento de los dedos producida por la resorción de los extremos de las falanges secundaria a una artropatía destructiva. Esto puede verse en la forma de artritis mutilante de la artritis psoriásica. El acortamiento de los dedos se asocia a la formación de arrugas en la piel sobre las articulaciones afectadas y se denomina *opera-glass hand* (dedos «en telescopaje») o *main en lorgnette*.

Un dedo de mazo se produce por la avulsión o rotura del tendón extensor a nivel de la articulación IFD. Con esta deformidad el paciente es incapaz de extender la falange distal, que permanece en una posición flexionada. Con frecuencia esta deformidad es consecuencia de lesiones traumáticas.

El signo de Murphy es una prueba para la luxación del semilunar. Se pide al paciente que cierre el puño. Por lo general, la cabeza del tercer metacarpiano resulta más prominente que la del segundo y el cuarto. Si el tercer metacarpiano se encuentra a nivel del segundo y el cuarto, el resultado es positivo para luxación del semilunar.

La afectación de las articulaciones IFD en la AR es infrecuente. Sin embargo, en pacientes con artrosis se observan con frecuencia hipertrofia ósea y formación de osteofitos en las articulaciones IFP e IFD. Las articulaciones IFD ensanchadas, de consistencia ósea e hipertróficas se denominan *nódulos de Heberden,* mientras que los cambios similares en las articulaciones IFP se llaman *nódulos de Bouchard*. Habitualmente se diferencian con facilidad de la sinovitis de la artritis inflamatoria porque a la palpación el ensanchamiento es duro y de consistencia ósea. Además, los signos de inflamación son mínimos. Los nódulos de Heberden y Bouchard se deberían distinguir con facilidad de los reumatoides, pero en ocasiones los pacientes los confunden cuando describen las hinchazones sobre las articulaciones. El examinador tendría que considerar otras causas de ensanchamiento o nódulos articulares en las manos, como la gota tofácea (fig. 43.8) y, raras veces, la reticulohistiocitosis multicéntrica. A menudo la articulación carpometacarpiana también está afectada en la artrosis (fig. 43.9).

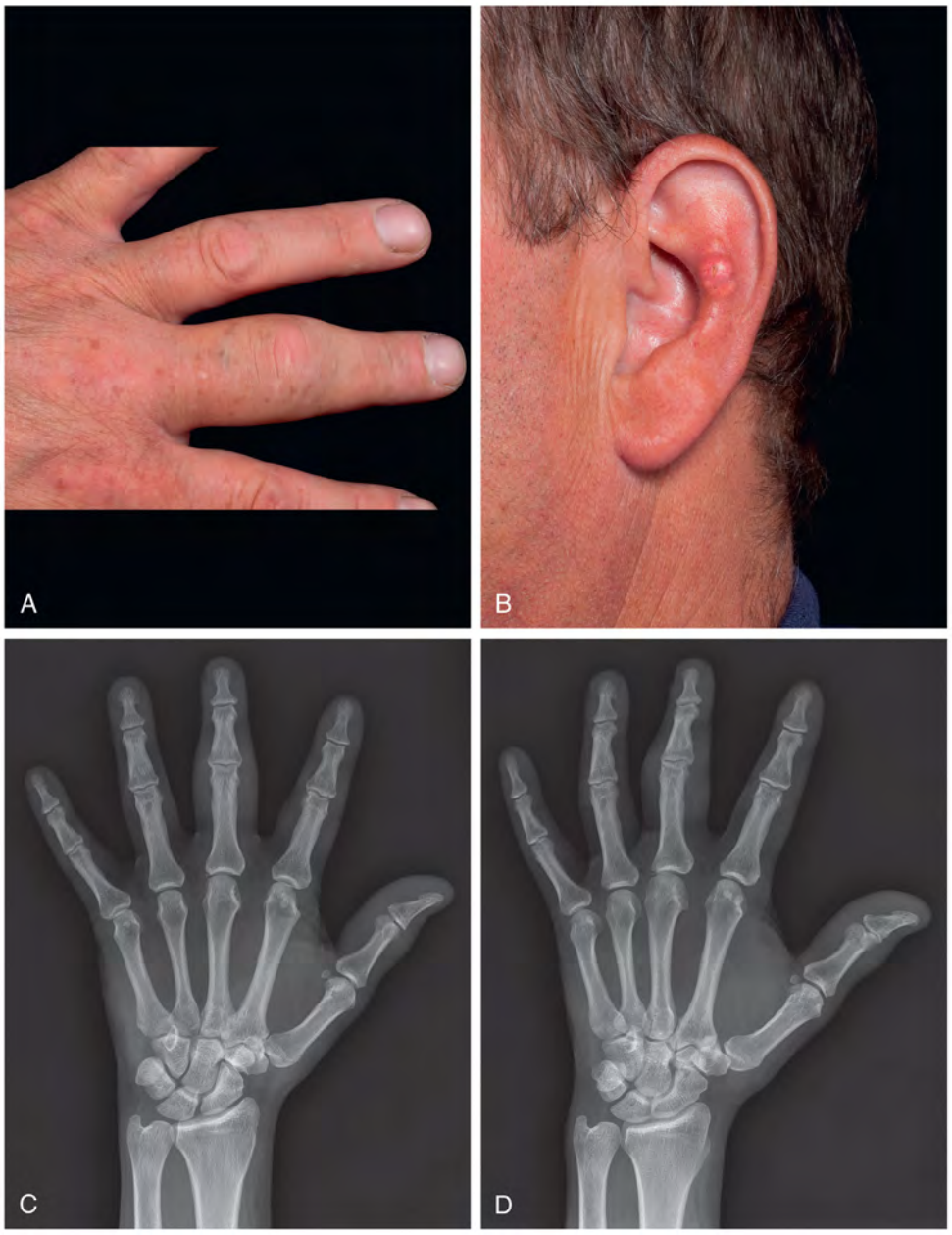
Se deberían inspeccionar las uñas de los dedos en busca de signos de acropaquia (dedos «en palillos de tambor») u otras anomalías. En pacientes con artritis psoriásica frecuentemente existen estriaciones, onicolisis o lesiones punteadas de la uña. En ocasiones los pacientes con artrosis desarrollan una deformidad en canal de la uña en un dedo con un nódulo de Heberden. (Esta deformidad ungueal se ha denominado *uña con nódulo de Heberden.*) Se cree que la anomalía se produce de forma secundaria a la invasión por un quiste sinovial del lecho ungueal por el proceso evolutivo de la artrosis. Con el tiempo la uña puede volver a la normalidad.

Puede hacerse una evaluación grosera, aunque a veces útil, de la función de la mano pidiendo al paciente que cierre el puño. Se puede registrar una estimación de la capacidad del paciente para cerrar el puño completo como un porcentaje del puño, siendo el 100% un puño completo. Un puño del 75% indica que el paciente puede tocar la palma de la mano con la punta de los dedos. La capacidad para oponer los dedos, sobre todo el pulgar, es fundamental para la función de la mano debido a la necesidad de asir o al menos pellizcar los objetos. Si el paciente es incapaz de cerrar el puño completo, se puede demostrar la capacidad o incapacidad para pellizcar u oponer los dedos pidiendo al paciente que recoja un objeto pequeño.

Se puede evaluar de forma grosera la fuerza de las manos pidiendo al paciente que agarre con firmeza dos o más dedos del examinador. Se pueden realizar medidas más precisas de la fuerza de prensión usando un dinamómetro o haciendo que el paciente apriete un esfigmomanómetro parcialmente inflado (a 20 mmHg). A veces es útil examinar la fuerza de los dedos por separado. Los motores principales de flexión de la segunda a la quinta articulaciones MCF son los músculos interóseos dorsal y palmar (raíces nerviosas C8 y D1). Los músculos lumbricales (C6, C7 y C8) flexionan las articulaciones MCF cuando las articulaciones falángicas proximales están extendidas. Los flexores de las articulaciones IFP son los músculos flexores superficiales de los dedos (C7, C8 y D1), y el flexor de las articulaciones IFD es el músculo flexor profundo de los dedos (C7, C8 y D1).

Los principales extensores de las articulaciones MCF e interfalángicas del segundo al quinto dedos son los músculos extensor común de los dedos (raíces nerviosas C6, C7 y C8), extensor propio del índice (C6, C7 y C8) y extensor propio del meñique (C7). Los músculos interóseos y lumbricales, de forma simultánea, flexionan las articulaciones MCF y extienden las interfalángicas. Los músculos interóseos dorsales (C8 y D1) y el abductor del meñique (C8) abducen los dedos, mientras que los músculos interóseos palmares los aducen.

El pulgar es movido por varios músculos. El principal flexor de la primera articulación MCF es el músculo flexor corto del pulgar (raíces



● **Fig. 43.8** Gota. (A) Obsérvense la tumefacción y el ensanchamiento de la tercera articulación interfalángica proximal izquierda en un paciente con gota por cristales confirmada. (B) Se encontró que el mismo paciente presentaba un tofo en la oreja izquierda. (C) y (D) Las correspondientes radiografías posteroanterior y oblicua de las manos demuestran una tumefacción del tejido blando y un aumento de la densidad alrededor de la tercera articulación interfalángica proximal izquierda, probablemente debidos a los depósitos tofáceos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nerviosas C6, C7, C8 y D1). El principal flexor de la articulación interfalángica es el músculo flexor largo del pulgar (C8 y D1). La articulación MCF del pulgar es extendida por el músculo extensor corto del pulgar, y el principal extensor de la articulación interfalángica es el músculo extensor largo del pulgar (C6, C7, C8 y C9).

Los principales abductores del pulgar son los músculos abductor largo del pulgar (raíces nerviosas C6 y C7) y abductor corto del pulgar (C6 y C7). El movimiento se produce fundamentalmente en la articulación carpometacarpiana. El principal aductor del pulgar es el músculo aductor del pulgar (C8 y D1). El movimiento se produce fundamentalmente en la articulación carpometacarpiana. Los principales motores en la oposición del pulgar y los quintos dedos son los músculos oponente del pulgar (C6 y C7) y oponente del meñique (C8 y D1).

Cadera

Es una articulación esferoide o de rótula (enartrosis) formada por la cabeza redondeada del fémur y el acetábulo con forma de copa (v. cap. 51). La estabilidad de la articulación es asegurada por el borde fibrocartilaginoso del rodete *(labrum)* glenoideo, la cápsula articular densa y los ligamentos circundantes, entre otros, los iliofemorales, pubofemorales e isquiocapsulares, que refuerzan la cápsula. También proporcionan apoyo los potentes grupos musculares que rodean la cadera. El principal flexor de la cadera es el músculo psoas iliaco ayudado por los músculos sartorio y recto del fémur. La aducción de la cadera se realiza por la acción de los tres músculos aductores (largo, corto y mayor) más el recto interno y el pectíneo. El glúteo medio es el principal abductor de la cadera, mientras que el glúteo mayor y los

● **Fig. 43.9** Artrosis de las manos. Obsérvese el ensanchamiento hipertrófico avanzado en la base de ambos pulgares. Las dos segundas articulaciones interfalángicas distales se caracterizan por un ensanchamiento óseo avanzado, y se ven cambios más moderados en las otras articulaciones interfalángicas.

músculos isquiotibiales extienden la cadera. Alrededor de la articulación de la cadera se encuentran varias bolsas clínicamente importantes. En la parte anterior, la bolsa del psoas iliaco yace entre el músculo psoas y la superficie articular. La bolsa trocantérea descansa entre el músculo glúteo mayor y el trocánter mayor posterolateral, y la bolsa isquioglútea cubre la tuberosidad isquiática.

La exploración de la cadera debería comenzar con la observación de la postura y la marcha del paciente, quien tendría que permanecer de pie frente al examinador de forma que las espinas iliacas anteriores sean visibles. Puede existir una inclinación u oblicuidad pélvica que se relaciona con escoliosis estructural, discrepancia anatómica de la longitud de la pierna o enfermedad de la cadera.

Las contracturas de la cadera pueden dar lugar a deformidades en abducción o aducción. Para compensar la contractura en aducción, la pelvis se inclina hacia arriba en el lado de la contractura. Esto permite que las piernas se encuentren paralelas durante la marcha y al soportar el peso. Con una deformidad fija en abducción, la pelvis se eleva en el lado normal durante la posición de pie o la marcha. Esta elevación provoca un aparente acortamiento de la pierna normal y fuerza al paciente a permanecer de pie o a caminar sobre los dedos de los pies del lado normal o a flexionar la rodilla de la pierna anómala. Visto desde atrás con las piernas en paralelo, el paciente con enfermedad de la cadera y contractura de cadera en aducción puede presentar pliegues glúteos asimétricos secundarios a la inclinación pélvica, con el lado enfermo elevado. En esta situación, el paciente es incapaz de permanecer de pie con el pie de la pierna afectada apoyado en el suelo. En la contractura en abducción, los resultados se invierten; con ambas piernas extendidas y en paralelo, el lado no afectado está elevado.

En las enfermedades de la cadera suele producirse una deformidad de la cadera en flexión. La flexión unilateral de la cadera en la posición de pie reduce el soporte del peso del lado afectado y relaja la cápsula articular, lo que produce menos dolor. Esta postura se aprecia mejor observando al paciente de lado. Una curva hiperlordótica de la columna lumbar compensa la falta de extensión completa de la cadera.

En el paciente con posible enfermedad de la articulación de la cadera, se debería evaluar la marcha. Con una marcha normal, los abductores de la pierna que soporta el peso se contraen para mantener el nivel de la pelvis o elevar ligeramente el lado que no soporta el peso. En los pacientes con enfermedad de la cadera, se pueden observar con frecuencia dos anomalías de la marcha. La que se ve con más frecuencia, con una cadera dolorosa, es la marcha antiálgica (cojeando). Con esta marcha, el paciente se inclina sobre la cadera enferma durante la fase de carga de peso en esa cadera, colocando el peso corporal directamente sobre la articulación para evitar la contracción dolorosa de los abductores de la cadera. Con una marcha de Trendelenburg, con carga de peso en el lado afectado, la pelvis se cae y el tronco se desplaza al lado normal. Aunque la marcha antiálgica se observa con frecuencia con caderas dolorosas y la de Trendelenburg se ve en pacientes con abductores de cadera débiles, estas marchas no son específicas y cualquiera de ellas puede ocurrir como consecuencia del dolor de cadera de una de varias posibles causas. Una marcha de Trendelenburg leve se ve a menudo en personas sanas.

La prueba de Trendelenburg evalúa la estabilidad de la cadera, junto con la capacidad del músculo abductor de la cadera para estabilizar la pelvis sobre el fémur[21]. Es una medida de la potencia del abductor de la cadera del glúteo medio. Se pide al paciente que permanezca de pie mientras soporta el peso en una sola pierna. Normalmente los abductores mantienen el nivel de la pelvis o del lado no apoyado ligeramente elevado. Si el lado que no soporta el peso se cae, la prueba es positiva para debilidad de los abductores de la cadera laterales que soportan el peso, sobre todo el músculo glúteo medio. Esta prueba es inespecífica y puede usarse en trastornos neurológicos o musculares primarios y en enfermedades de la cadera que provocan debilidad de los abductores de la cadera.

El movimiento de la cadera debería evaluarse con el paciente en decúbito supino. La amplitud de movimiento de la cadera consta de flexión, extensión, abducción, aducción, rotación interna y externa y circunducción. El grado de flexión permitido varía con la forma en la que se evalúa. Cuando la rodilla se mantiene flexionada a 90°, normalmente la cadera flexiona a un ángulo de 120° entre el muslo y el eje largo del cuerpo. Si la rodilla se mantiene en extensión, los músculos isquiotibiales limitan la flexión de la cadera a aproximadamente 90°. La presencia de una contractura de flexión de la cadera viene indicada por la persistencia de la lordosis lumbar y la inclinación pélvica, que enmascara la contractura al permitir que la pierna afectada siga en contacto con la mesa de exploración. La prueba de Thomas muestra la contractura de flexión. Con esta prueba, la cadera contraria está completamente flexionada para aplanar la lordosis lumbar y fijar la pelvis. La pierna afectada del paciente debería extenderse hacia la mesa de exploración tanto como sea posible. La contractura de flexión de la cadera enferma se hace más patente y puede estimarse en grados desde la extensión completa. La medición de la discrepancia de la longitud de la pierna se realiza con el paciente en decúbito supino y las piernas completamente extendidas. Cada pierna se mide desde la espina iliaca anterosuperior al maleolo interno. Una diferencia de 1 cm o menos es poco probable que produzca alguna anomalía de la marcha y puede considerarse normal. Además de las asimetrías verdaderas de la longitud de la pierna, se pueden producir discrepancias aparentes de la longitud de la pierna por inclinación pélvica o contracturas de abducción o aducción de la cadera.

La abducción se mide con el paciente en decúbito supino y la pierna en extensión, perpendicular a la pelvis. El examinador lleva a cabo la estabilización pélvica colocando un brazo a través de la pelvis con la mano en la espina iliaca anterior contraria. Con la otra mano, el examinador sujeta el tobillo del paciente y abduce la pierna hasta que la pelvis comienza a moverse. La abducción a aproximadamente 45° es normal. Es útil comparar un lado con el otro porque la amplitud normal de movimiento puede variar. De forma alternativa, el examinador podría permanecer al pie de la mesa de exploración, agarrar los dos tobillos del paciente y, de forma simultánea, abducir ambas piernas. Por lo general, la abducción está limitada en la artropatía de la cadera. El examinador evalúa la aducción sujetando el tobillo del paciente y levantando la pierna fuera de la mesa de exploración flexionando la cadera lo suficiente para permitir que la pierna examinada cruce sobre la pierna contraria. La aducción normal es aproximadamente de 2 a 30°. La rotación de la cadera puede examinarse con la cadera y la rodilla flexionadas a 90° o con la pierna extendida. Las rotaciones

externa e interna normales de la cadera se observan a 45 y 40°, respectivamente. La diferencia en rotación entre la cadera flexionada y extendida es atribuible al aumento de la estabilización de la articulación por los ligamentos circundantes en la posición extendida. La rotación disminuye con la extensión. Para examinar la rotación de la cadera, el examinador sujeta la pierna extendida por encima del tobillo y la gira hacia fuera y hacia dentro desde la posición neutra. La limitación de la rotación interna de la cadera es un indicador sensible de artropatía de la cadera.

La extensión se examina con el paciente en decúbito prono. La estimación de la extensión de la cadera puede resultar difícil porque parte del movimiento aparente resulta de la columna lumbar, la rotación de la pelvis, el movimiento del tejido blando de la nalga y la flexión de la cadera contraria. La pelvis y la columna lumbar pueden ser parcialmente inmovilizadas por el examinador colocando un brazo a través de la cresta iliaca posterior y la columna lumbar inferior. El examinador coloca la otra mano debajo del muslo con la rodilla flexionada e hiperextiende el muslo. La extensión normal oscila entre 10 y 20°. La limitación de la extensión a menudo se produce de forma secundaria a una contractura de flexión de la cadera.

Solo en raras ocasiones se puede distinguir la tumefacción alrededor de la cadera en la exploración. La prueba de flexión, abducción y rotación externa (FABER, *flexion abduction external rotation*), también conocida como *prueba de Patrick,* es una prueba de cribado usada con frecuencia para la enfermedad intraarticular de la cadera[22]. Para llevarla a cabo, el examinador tiene al paciente tumbado en decúbito supino con el pie del mismo lado de la cadera a examen apoyado sobre la rodilla contralateral. A continuación, el examinador baja lentamente la pierna a examen del paciente hacia la mesa de exploración aplicando una presión suave a la rodilla de la cadera a examen y la espina iliaca anterosuperior contralateral. Normalmente la pierna examinada caerá al menos paralela a la pierna contraria. La prueba de FABER se considera positiva cuando la maniobra reproduce el dolor del paciente. Aunque es muy sensible para la artropatía de la cadera, esta prueba es inespecífica porque un resultado positivo puede indicar una contractura del psoas iliaco o una artropatía sacroiliaca.

La cintilla iliotibial forma parte de la fascia lata que se extiende desde la cresta iliaca, el sacro y el isquion por encima del trocánter mayor hasta el cóndilo femoral externo, el cóndilo tibial y la cabeza del peroné y a lo largo del sistema intermuscular lateral, separando los músculos isquiotibiales del músculo vasto externo. El músculo tensor de la fascia lata puede producir un chasquido audible mientras se desliza sobre el trocánter mayor si la pierna que soporta el peso se mueve desde la flexión y aducción de la cadera a una posición neutra, como al subir escaleras. Mayormente observado en mujeres jóvenes, el chasquido de cadera no suele producir dolor intenso. La prueba de Ober evalúa la contractura de la cintilla iliotibial. El paciente se tumba de lado con la pierna flexionada en la cadera y la rodilla. El examinador abduce y extiende la parte superior de la pierna con la rodilla flexionada a 90°. Las caderas deberían estar ligeramente extendidas para permitir que la cintilla iliotibial pase sobre el trocánter mayor. El examinador baja lentamente la extremidad del paciente con los músculos relajados. Se produce un resultado positivo de la prueba indicativo de una contractura de la cintilla iliotibial si la pierna no cae de nuevo al nivel de la mesa.

Una causa frecuente de dolor de la cara lateral de la cadera es la bursitis trocantérea. Los pacientes con este trastorno a menudo refieren dolor y sensibilidad cuando intentan acostarse sobre el lado afectado o subir escaleras. Debería palparse el trocánter mayor en busca de sensibilidad y compararlo con el del lado contrario. En la bursitis trocantérea generalmente esta zona es muy sensible. El dolor de la bursitis trocantérea se ve agravado por la abducción de la cadera resistida de forma activa. El dolorimiento y la sensibilidad sobre la zona de la nalga pueden ser secundarios a una bursitis isquiática. Otra causa de malestar de las caras externa y posterior de la cadera (nalga) es, entre otras, el dolor en los lugares de inserción de los músculos y los tendones.

El dolor anterior de la cadera y la ingle puede ser secundario a una anomalía de la cadera, más habitualmente una artrosis degenerativa. El examinador debería tomar nota de la disminución de amplitud de movimiento en estos pacientes. Otra causa es la bursitis del psoas iliaco, en la que pueden apreciarse tumefacción y sensibilidad en el tercio medio del ligamento inguinal por fuera del pulso femoral. Este dolor se ve agravado por la extensión de la cadera y se reduce con la flexión. La bursitis puede ser un problema localizado o representar la extensión de una sinovitis de cadera. Por lo general, es imposible distinguir entre una bursitis localizada y una extensión de la sinovitis de cadera en la exploración física. Si el paciente presenta dolor a la palpación en la región de la bolsa del psoas iliaco pero no se palpa tumefacción, el examinador debería considerar una tendinitis del músculo psoas iliaco. Se tendría que palpar la región inguinal para descartar otras anomalías, como hernias, aneurismas femorales, adenopatías, tumores y abscesos o masas del psoas.

El examen de la fuerza muscular debería hacerse sobre los flexores, los extensores, los abductores y los aductores de la cadera. El principal flexor de la cadera es el músculo psoas iliaco (raíces nerviosas L2 y L3). La flexión se puede examinar con el paciente sentado en el borde de la mesa de exploración. El examinador ejerce presión hacia abajo contra el muslo en la parte proximal a la rodilla mientras el paciente intenta flexionar la cadera. La pelvis puede ser estabilizada por la otra mano del examinador colocada en la cresta iliaca ipsilateral. De forma alternativa, con el paciente en decúbito supino y manteniendo la pierna en 90° de flexión, el examinador puede intentar enderezar la cadera.

La extensión de la cadera se examina con el paciente tumbado boca abajo. El principal extensor de la cadera es el músculo glúteo mayor (L5 y S1). Con la rodilla del paciente flexionada para eliminar la acción de los isquiotibiales, se le indica al paciente que extienda la cadera y el muslo fuera de la superficie de la mesa de exploración mientras el examinador coloca un antebrazo a través de la cresta iliaca posterior para estabilizar la pelvis y aplica presión hacia abajo para evitar que los músculos laterales del tronco eleven la pelvis y la pierna fuera de la mesa de exploración.

La abducción se puede examinar con el paciente en decúbito prono o supino. El paciente debería abducir el muslo y la pierna contra resistencia del examinador aplicada a nivel de la mitad del muslo.

El principal aductor es el músculo aductor largo (raíces nerviosas L3 y L4). El examinador sostiene la parte superior de la pierna proximal a la rodilla en ligera abducción mientras el paciente resiste e intenta aducir la pierna. El examen de la abducción y la aducción también se puede hacer en las dos piernas al mismo tiempo. El paciente está recostado en decúbito supino con las piernas completamente extendidas y las caderas moderadamente abducidas. Para examinar la abducción, el paciente empuja de forma activa contra la resistencia del examinador contra los maleolos externos. La aducción se examina mediante el movimiento contra resistencia en los maleolos internos.

Rodilla

Es una articulación condílea compuesta por tres articulaciones: la femorrotuliana y los cóndilos femorotibiales externo e interno con sus meniscos fibrocartilaginosos. La rodilla es estabilizada por su cápsula articular, el ligamento rotuliano, los ligamentos colaterales interno y externo y los ligamentos cruzados anterior y posterior. Los ligamentos colaterales proporcionan estabilidad interna y externa, mientras que los cruzados dan estabilidad anteroposterior y rotatoria. El movimiento normal de la rodilla es una combinación de flexión o extensión y rotación. Con la flexión la tibia gira internamente, y con la extensión, lo hace externamente sobre el fémur. La membrana sinovial circundante es la más grande de las articulaciones del cuerpo; se extiende 6 cm proximal a la articulación, como la bolsa suprarrotuliana por debajo del músculo cuádriceps femoral. Alrededor de la rodilla se encuentran varias bolsas importantes, como la prerrotuliana superficial, las infrarrotulianas superficial y profunda, la de la «pata de ganso» distal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la meseta tibial interna y las posteromedial del semimembranoso y posterolateral de los músculos gemelos. La extensión de la rodilla viene mediada fundamentalmente por el músculo cuádriceps femoral y la flexión por los isquiotibiales. El músculo bíceps femoral gira externamente la pierna sobre el fémur, mientras que los músculos poplíteo y semitendinoso median la rotación interna.

Al realizar la anamnesis de un paciente con síntomas de la rodilla, el examinador debería preguntarle sobre los síntomas de bloqueo completo, bloqueo incompleto o fallo de la rodilla. El denominado *bloqueo completo* es la pérdida súbita de la capacidad para extender la rodilla; generalmente resulta doloroso y puede asociarse a un ruido audible, como un clic o chasquido. A menudo implica una anomalía intraarticular extensa, como cuerpos libres o desgarros cartilaginosos. El llamado *bloqueo incompleto* se refiere a la sensación subjetiva del paciente de que la rodilla podría bloquearse; el paciente puede experimentar una interrupción momentánea en la amplitud de movimiento fluida de la articulación pero es capaz de continuar con el movimiento normal tras esta breve vacilación. Habitualmente el bloqueo incompleto implica menor anomalía que el verdadero y puede producirse en diversas enfermedades. El fallo verdadero indica que la rodilla realmente se dobla y falla en ciertas posiciones o con ciertas actividades. Es importante obtener detalles de la anamnesis del paciente para verificar este frecuente síntoma subjetivo. A menudo los pacientes experimentan la sensación de que la rodilla va a fallar cuando en realidad no lo hace. Otros pacientes dicen que sus rodillas están «fallando» para describir un dolor intenso que exige detener una actividad. El fallo verdadero implica una anomalía intraarticular grave, como una articulación inestable por una lesión o incompetencia ligamentosa.

La exploración de las rodillas debería constar siempre de la observación del paciente mientras está de pie y caminando (v. cap. 51). La desviación de las rodillas, incluidos el *genu* varo (desviación externa de la articulación de la rodilla con desviación interna de la pierna), el *genu* valgo (desviación interna de la rodilla con desviación externa de la pierna) y el *genu recurvatum* (deformidad de hiperextensión de la rodilla), es más fácil de evaluar con el paciente de pie. También habría que observarle deambulando en busca de anomalías de la marcha.

Debería hacerse una inspección con el paciente de pie y en decúbito supino. Es fundamental comparar un lado con el otro y observar cualquier asimetría que pueda estar producida por tumefacción o atrofia muscular. La tumefacción suprarrotuliana con dilatación de la porción anterodistal del muslo que borra los contornos deprimidos normales a lo largo de los lados de la rótula indica por lo general un derrame o una sinovitis de la articulación de la rodilla. La tumefacción localizada sobre la superficie de la rótula generalmente es secundaria a una bursitis prerrotuliana. Se debería observar la alineación rotuliana, incluidas las rótulas desplazadas hacia arriba o hacia afuera. El examinador también tendría que inspeccionar la rodilla desde atrás para identificar la tumefacción poplítea provocada por un quiste poplíteo o de Baker, más habitualmente producido por la inflamación de la bolsa interna del semimembranoso. Si las pantorrillas parecen asimétricas, debería medirse la circunferencia de la pantorrilla y compararla con la del otro lado. Los quistes poplíteos pueden romperse y disecar hacia abajo los músculos de la pantorrilla, dando lugar a ensanchamiento y amplitud palpable. Si el quiste provoca una obstrucción venosa o linfática secundaria, puede existir edema. La rotura aguda y la disección de un quiste poplíteo pueden simular una tromboflebitis, con dolor, calor, eritema y tumefacción locales. Probablemente esta es una causa más frecuente de tumefacción unilateral de la pantorrilla en pacientes con AR que de trombosis venosa profunda. Puede resultar difícil distinguir los dos procesos solo con la exploración física.

En la artritis crónica de la rodilla suele desarrollarse la atrofia del músculo cuádriceps femoral. La atrofia del músculo vasto interno es el cambio más temprano y puede apreciarse comparando los dos muslos en cuanto a la asimetría interna y la circunferencia. La medida de la circunferencia del muslo debería realizarse 15 cm por encima de la rodilla para evitar falsos resultados debido a derrames suprarrotulianos.

La palpación de la rodilla debería realizarse con la articulación relajada. Esto habitualmente se consigue mejor con el paciente en decúbito supino y las rodillas completamente extendidas y sin tocarse. La palpación tendría que comenzar sobre el muslo anterior aproximadamente 10 cm por encima de la rótula. Para identificar el borde superior de la bolsa suprarrotuliana, que es una extensión de la cavidad de la articulación de la rodilla, el examinador debería palpar la parte anterior del muslo moviéndose distalmente hacia la rodilla. Se tendría que observar tumefacción, engrosamiento, nódulos, cuerpos libres, dolor a la palpación y calor. Una membrana sinovial engrosada presenta una consistencia pastosa y esponjosa que difiere de la del tejido blando y el músculo circundantes. Por lo general, se palpa antes sobre la cara interna de la bolsa suprarrotuliana y la articulación femorotibial interna. Para mejorar la detección del líquido de la rodilla, se comprime cualquier líquido de la bolsa suprarrotuliana con la palma de la mano colocada justo proximal a la rótula. El líquido sinovial forzado al interior de la cavidad articular inferodistal se palpa con los dedos pulgar e índice contrarios hacia fuera y hacia dentro de la rótula. Si el examinador alterna compresión y liberación de la bolsa suprarrotuliana, se puede diferenciar un engrosamiento de la membrana sinovial de un derrame sinovial. Un derrame distiende de forma intermitente la cápsula articular bajo el pulgar y el índice de la mano contraria, mientras que el engrosamiento de la membrana sinovial no lo hace.

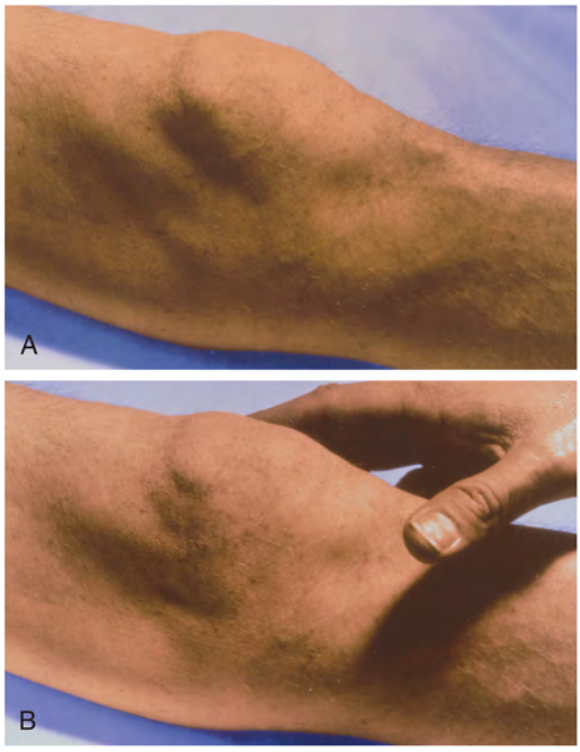
El examinador no debería comprimir la bolsa suprarrotuliana con demasiada firmeza ni empujar los tejidos distalmente porque la rótula o el tejido blando normal, como las almohadillas grasas, rellenan el espacio palpado y podría ser interpretado erróneamente como una sinovitis o una tumefacción articular. Con un derrame voluminoso se puede «pelotear» la rótula empujándola hacia atrás contra el fémur con el índice derecho a la vez que se mantiene la compresión suprarrotuliana con la mano izquierda.

En el otro extremo, se pueden detectar derrames de 4 a 8 ml obteniendo el signo de la joroba. Esta prueba se realiza con la rodilla del paciente extendida y relajada. El examinador frota suavemente o comprime la cara interna de la rodilla de forma proximal y lateral con la palma de una mano para movilizar el líquido de la zona. Se golpea o frota suavemente la cara externa de la rodilla y aparece en la parte interna una onda o giba de líquido (fig. 43.10). Se produce un denominado *signo de joroba espontánea* si, a la compresión a lo largo del lado interno del espacio articular, el líquido se vuelve a acumular sin presión o compresión a lo largo de la cara externa de la articulación.

Los bordes interno y externo de la articulación femorotibial se palpan en busca de sensibilidad y espolones óseos o exostosis, como puede verse en la artropatía degenerativa. Los bordes articulares pueden palparse fácilmente con la cadera flexionada a 45°, la rodilla flexionada a 90° y el pie apoyado sobre la mesa de exploración. El dolor a la palpación localizado sobre los bordes articulares interno o externo puede representar una enfermedad del cartílago articular, una anomalía del menisco interno o externo o una lesión del ligamento colateral interno o externo. Otra causa de dolor a la palpación corresponde a enfermedades de las estructuras óseas subyacentes.

La bursitis es otra causa de dolor a la palpación localizado alrededor de la rodilla; los dos sitios más frecuentes son las bolsas de la «pata de ganso» y prerrotuliana. Si existe una bursitis, por lo general se puede provocar un dolor intenso mediante palpación local. También se puede apreciar una tumefacción ligera. En ocasiones la bolsa prerrotuliana puede hincharse bastante. Es importante no interpretar esta tumefacción de forma errónea como una sinovitis de la articulación de la rodilla. Pueden diferenciarse porque los bordes de las bolsas se pueden perfilar por palpación; otras características de derrame articular verdadero, como el signo de la joroba, están ausentes.

La alineación femorrotuliana defectuosa es otra causa frecuente de dolor de rodilla. Es más común en las mujeres debido al ángulo Q



● **Fig. 43.10** Demostración del signo de la joroba de un pequeño derrame sinovial de la rodilla. (A) Se ha frotado suavemente la cara interna de la rodilla para movilizar el líquido sinovial de esta zona *(área deprimida sombreada).* (B) Prominencia en la zona anteriormente deprimida después de haber golpeado la cara externa de la rodilla.

más amplio producido por la pelvis femenina más ancha. El ángulo Q es el ángulo formado entre el cuádriceps y el tendón rotuliano. Los pacientes con enfermedad femororrotuliana pueden referir rigidez en la rodilla después de un periodo de flexión (el signo del espectador) o presentar especial dificultad al subir escaleras. Algunos pacientes pueden experimentar una sensación de bloqueo incompleto a medida que la rótula se mueve sobre la porción distal del fémur. La palpación de la rótula se realiza mejor con la rodilla extendida y relajada. Se comprime y mueve la rótula de modo que toda su superficie articular entre en contacto con el fémur subyacente. En muchas rodillas que funcionan normalmente puede observarse una ligera crepitación. El dolor con crepitación puede indicar una artrosis femororrotuliana degenerativa o una condromalacia rotuliana.

El dolor retrorrotuliano que se produce con la flexión y extensión activas de la rodilla y secundario a enfermedad femororrotuliana puede diferenciarse del dolor articular femorotibial. Para comprobarlo, el examinador debería intentar levantar la rótula lejos de la rodilla, a la vez que mueve la rodilla de forma pasiva a través de la amplitud del movimiento. El movimiento indoloro durante esta maniobra indica que la articulación femororrotuliana es probablemente el origen del dolor. Además, la prueba de la «rótula rechinante» es útil en pacientes con una anomalía femororrotuliana extensa. En esta prueba el examinador comprime la rótula de manera distal lejos de los cóndilos femorales a la vez que indica al paciente que contraiga el cuádriceps de forma isométrica. El dolor repentino de la rótula y la relajación del cuádriceps indican un resultado positivo de la prueba. Sin embargo, esta prueba presenta frecuentes resultados falsos positivos.

Se debería evaluar la estabilidad rotuliana. La prueba de aprensión de Fairbanks se hace con el paciente en decúbito supino, el cuádriceps relajado y la rodilla en 30° de flexión. El examinador empuja la rótula lentamente hacia afuera. Una contracción repentina del cuádriceps y una reacción de angustia del paciente constituyen un resultado positivo de la prueba de aprensión. Un paciente que ha presentado luxaciones rotulianas previas generalmente muestra un resultado positivo de la prueba de aprensión. También se puede examinar la rótula en busca de subluxación mientras se mueve la rodilla a través de una amplitud de movimiento desde la flexión completa hasta la extensión.

La amplitud normal de movimiento de la rodilla debería ir de extensión completa (0°) a flexión completa de 120 a 150°. Algunas personas pueden hiperextender hasta 15°. La pérdida de la extensión completa que, por lo general, es reversible y el dolor con la extensión o cuando se estira la rodilla se producen con frecuencia con un derrame de la articulación de la rodilla, una sinovitis o ambos[23]. Sin embargo, la pérdida permanente de la extensión producida por la contractura de flexión es un hallazgo común que acompaña a la artritis crónica de la rodilla. En la artritis avanzada, como en algunos casos de AR, se puede observar una subluxación posterior de la tibia sobre el fémur.

Las pruebas para las alteraciones ligamentosas o meniscales se tratan en el capítulo 51.

Las pruebas de fuerza muscular consisten en el examen de la flexión proporcionada por los isquiotibiales (es decir, el bíceps femoral, el semitendinoso y el semimembranoso) (raíces nerviosas L5 a S3) y la extensión proporcionada por el cuádriceps femoral (L2, L3 y L4). Los isquiotibiales se examinan mejor con el paciente en decúbito prono e intentando mover la rodilla de 90° a la flexión máxima. Se debería mantener el tobillo en posición neutra o flexionado hacia atrás para eliminar la acción de los músculos gemelos. Con la pierna rotada hacia afuera, se examina principalmente el bíceps femoral, que se inserta en el peroné y la porción externa de la tibia, mientras que la flexión con rotación interna examina los músculos semitendinoso y semimembranoso, que se insertan en la cara interna de la tibia. La extensión se examina con el paciente sentado en posición vertical con la rodilla completamente extendida. El examinador estabiliza el muslo con una presión hacia abajo justo proximal a la rodilla y ejerce presión hacia abajo en el tobillo para examinar los extensores de la rodilla.

Tobillo

Es una articulación de bisagra cuyo movimiento se limita a la flexión plantar y dorsal. Está formado por los extremos distales de la tibia y el peroné y la cara proximal del cuerpo del astrágalo. La inversión y la eversión se producen en la articulación subastragalina (v. cap. 52). La tibia forma la porción que soporta el peso de la articulación del tobillo, mientras que el peroné se articula en el lado de la tibia. Los maleolos de la tibia y el peroné se extienden hacia abajo más allá de la parte que soporta el peso de la articulación y se articulan con los lados del astrágalo. Los maleolos proporcionan estabilidad interna y externa al envolver el astrágalo en forma de mortaja. La cápsula articular del tobillo es laxa en las caras anterior y posterior de la articulación, lo que permite la extensión y flexión, pero está estrechamente unida de forma bilateral por los ligamentos. La membrana sinovial del tobillo del interior de la cápsula por lo general no se comunica con otras articulaciones, bolsas o vainas tendinosas.

Los ligamentos interno y externo que rodean el tobillo contribuyen a la estabilidad medial y lateral de la articulación. El ligamento triangular, el único ligamento de la cara interna del tobillo, es una banda fibrosa de forma triangular que resiste la eversión del pie. Puede romperse en los esguinces de eversión del tobillo. Los ligamentos laterales del pie constan de tres bandas distintas que forman los ligamentos peroneoastragalino posterior, peroneocalcáneo y peroneoastragalino anterior. Estos ligamentos pueden lesionarse en los esguinces de inversión del tobillo.

Todos los tendones que cruzan la articulación del tobillo discurren superficiales a la cápsula articular y están contenidos en las vainas sinoviales durante parte de su trayecto a través del tobillo. En la cara anterior del tobillo, los tendones y las vainas tendinosas sinoviales de los músculos tibial anterior, extensor largo de los dedos, peroneo anterior y extensor largo del dedo gordo cubren la cápsula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 43.11** Diagrama del tobillo. La cara interna del tobillo muestra la relación entre tendones, ligamentos, arteria y nervio. (Tomado de Polley HF, Hunder GG: *Rheumatologic interviewing and physical examination of the joints,* ed 2, Philadelphia, 1978, WB Saunders. Con autorización de la Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

articular y la membrana sinovial. En la cara interna del tobillo, por detrás y debajo del maleolo interno, se sitúan los tendones flexores y las vainas tendinosas de los músculos tibial posterior, flexor largo de los dedos y flexor largo del dedo gordo (fig. 43.11). Los tres músculos flexionan la planta y supinan el pie. El tendón del flexor largo del dedo gordo se localiza más hacia atrás que los otros tendones flexores y se sitúa por debajo del tendón de Aquiles en parte de su trayecto. El tendón calcáneo (tendón de Aquiles), tendón común de los músculos gemelos y sóleo, se inserta en la superficie posterior del calcáneo, donde está sometido a traumatismos externos, diversas reacciones inflamatorias e irritaciones de espolones óseos por debajo de él. En la cara externa del tobillo, posterior e inferior al maleolo externo, una vaina sinovial contiene los tendones del peroneo largo y el peroneo corto. Estos músculos extienden el tobillo (flexión plantar) y everten (pronan) el pie. Cada uno de los tendones adyacentes al tobillo puede verse afectado por separado en procesos traumáticos o patológicos.

La tumefacción sinovial de la articulación del tobillo es más probable que produzca dilatación sobre la cara anterior o anterolateral de la articulación porque la cápsula es más laxa en esta zona. La tumefacción leve de la articulación puede no resultar patente en la inspección debido a las múltiples estructuras que cruzan la articulación de forma superficial. Se deberían realizar esfuerzos para diferenciar la tumefacción lineal superficial localizada en la distribución de las vainas tendinosas de la dilatación y tumefacción más difusas atribuibles a la afectación de la articulación del tobillo. La tumefacción de los talones puede observarse desde detrás del paciente mientras este permanece de pie y producirse por entesitis de la inserción del tendón de Aquiles, que puede ocurrir en la espondiloartritis (fig. 43.12).

Es difícil observar sinovitis en las articulaciones intertarsianas. La sinovitis de estas puede producir una tumefacción o dilatación eritematosa sobre el dorso del pie.

Desde la posición normal de reposo en la que existe un ángulo recto entre la pierna y el pie, calificado de 0°, el tobillo normalmente permite alrededor de 20° de flexión dorsal y unos 45° de flexión plantar. La inversión y eversión del pie se producen fundamentalmente en las articulaciones subastragalina y otras intertarsianas. Desde la posición normal del pie, la articulación subastragalina generalmente permite alrededor de 20° de eversión y 30° de inversión. Para examinar la articulación subastragalina, el examinador sujeta el calcáneo con una mano e intenta invertirlo y evertirlo, manteniendo el tobillo inmóvil.

● **Fig. 43.12** Inflamación difusa de la parte posterior de los pies, incluidos los tobillos y los tendones tibial posterior, peroneal y de Aquiles, en un niño de 12 años con espondiloartritis indiferenciada. (Tomado de Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. In: Weisman MH, van der Heijde D, Reveille JD, editors. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. St. Louis: Mosby; 2006.)

Se puede obtener una evaluación de la fuerza muscular del tobillo pidiendo al paciente que camine sobre los dedos de los pies y los talones. Si puede caminar de forma satisfactoria sobre los dedos de los pies y los talones, la fuerza muscular de los flexores y extensores del tobillo puede considerarse normal. Si no lo puede lograr, es deseable examinar los músculos de forma individual.

Los principales flexores del tobillo son los músculos gemelos (raíces nerviosas S1 y S2) y el sóleo (S1 y S2). El principal extensor (flexores dorsales) del tobillo es el músculo tibial anterior (L4, L5 y S1). El músculo tibial posterior (L5 y S1) es el principal inversor. Para examinar el músculo tibial posterior, el pie debería encontrarse en flexión plantar. El examinador aplica una resistencia gradual sobre el borde interno del antepié a la vez que el paciente intenta invertir el pie. Los principales eversores del pie son los músculos peroneo largo (L4, L5 y S1) y peroneo corto (L4, L5 y S1).

Pie

Véase una descripción detallada en el capítulo 52.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Woolf AD: How to assess musculoskeletal conditions: history and physical examination, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:381-402, 2003.
2. Leigh JP, Fries JF: Mortality predictors among 263 patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 18:1307-1312, 1991.
3. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, et al: Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:1530-1542, 2003.
4. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, et al: Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register, *Ann Rheum Dis* 66:486-492, 2007.
5. Polley HF, Hunder GG: *Rheumatologic interviewing and physical examination of the joints*, ed 2, Philadelphia, 1978, WB Saunders.
6. Sokka T, Pincus T: Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 23:S58-S62, 2005.
7. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, et al: A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 32:531-537, 1989.
8. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38(44–48), 1995.
9. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al: Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression, *Arthritis Rheum* 54:3761-3773, 2006.
10. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al: Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination, *Arthritis Res Ther* 8:R52, 2006.
11. Stone MA, White LM, Gladman DD, et al: Significance of clinical evaluation of the metacarpophalangeal joint in relation to synovial/bone pathology in rheumatoid and psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging, *J Rheumatol* 36:2751-2757, 2009.
12. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Heijde DM, et al: Clinical synovitis in a particular joint is associated with progression of erosions and joint space narrowing in that same joint, but not in patients initially treated with infliximab, *Ann Rheum Dis* 69:2107-2113, 2010.
13. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al: Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease, *Ann Rheum Dis* 63:382-385, 2004.
14. Krabben A, Stomp W, Huizinga TW, et al: Concordance between inflammation at physical examination and on MRI in patients with early arthritis, *Ann Rheum Dis* 74:506-512, 2015.
15. Bauer EM, Ben-Artzi A, Duffy EL, et al: Joint-specific assessment of swelling and power Doppler in obese rheumatoid arthritis patients, *BMC Musculoskeletal Disorders* 18(1):99, 2017.
16. Ceponis A, Onishi M, Bluestein HG, et al: Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res* 66:236-244, 2014.
17. Doherty M, Hazleman BL, Hutton CW, et al: *Rheumatology examination and injection techniques*, ed 2, London, 1999, WB Saunders.
18. Malanga GA, Nadler SF: *Musculoskeletal physical examination: an evidence-based approach*, Philadelphia, 2006, Mosby.
19. Moore G: *Atlas of the musculoskeletal examination*, Philadelphia, 2003, American College of Physicians.
20. Omair MA, Akhavan P, Naraghi A, et al: The dorsal 4-finger technique: a novel method to examine metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis, *The Journal of Rheumatology* 45(3):329-334, 2018.
21. Waldman SD: *Physical diagnosis of pain: an atlas of signs and symptoms*, Philadelphia, 2006, Saunders.
22. Maslowski E, Sullivan W, Forster Harwood J, et al: The diagnostic validity of hip provocation maneuvers to detect intra-articular hip pathology, *PM R* 2:174-181, 2010.
23. Berlinberg A, Ashbeck EL, Roemer FW, et al: Diagnostic performance of knee physical exam and participant-reported symptoms for MRI-detected effusion-synovitis among participants with early or late stage knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 27:80-89, 2019.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44

Ecografía en reumatología

EUGENE Y. KISSIN, PAUL J. DEMARCO Y AMY C. CANNELLA

PUNTOS CLAVE

- Los reumatólogos utilizan la ecografía reumatológica (ER) tanto de forma diagnóstica como terapéutica.
- La ER puede evaluar patologías inflamatorias y no inflamatorias de las articulaciones y las estructuras periarticulares.
- El Doppler potencia y el Doppler color (DP/DC) permiten la detección de cambios inflamatorios que no son evidentes en el examen físico y pueden guiar las decisiones terapéuticas.
- La ER está evolucionando para incluir otros sistemas de órganos involucrados en las enfermedades reumáticas, como las glándulas salivales y los vasos sanguíneos.
- El uso de la ER para procedimientos invasivos, como la aspiración e inyección de articulaciones, bolsas sinoviales y vainas tendinosas, permite una mayor precisión y aumenta la satisfacción del paciente.
- La ER es una alternativa segura, fiable y económica a otras modalidades de diagnóstico por imagen.

Introducción

La ecografía utiliza ondas sonoras no ionizantes para producir imágenes en escala de grises bidimensionales o tridimensionales (3D). Las primeras descripciones ecográficas de tejidos musculoesqueléticos normales y anormales se publicaron en 1958 y 1972, respectivamente[1,2]. El uso del Doppler color (DC) para la sinovitis se describió por primera vez en 1994[3]. Las publicaciones anuales sobre ecografía musculoesquelética han aumentado exponencialmente en las últimas tres décadas[4].

Al igual que con otras especialidades, como Ortopedia, Medicina Física y Rehabilitación, Radiología y Podología, el uso de la ecografía ha ganado una aceptación cada vez mayor en el campo de la reumatología[5,6]. La ecografía en reumatología o ecografía reumatológica (ER) tiene varias ventajas definidas sobre otras modalidades de imagen. Si se emplea correctamente, la ER es rápida, segura (sin radiación ionizante ni medios de contraste), no invasiva y relativamente económica. Se pueden obtener imágenes de múltiples regiones y tipos de tejido de forma estática o dinámica, con una comparación inmediata con el lado contralateral. La tecnología de los equipos ecográficos y la calidad de la imagen han mejorado rápidamente, lo que permite una mejor visualización de las estructuras y la detección de la señal Doppler. La utilización de la ER tiene una buena aceptabilidad y altos índices de satisfacción tanto para los pacientes como para los profesionales remitentes[7].

La ER ha evolucionado más allá del sistema musculoesquelético para incluir sistemas de órganos adicionales involucrados en la enfermedad reumática, como los pulmones, los vasos sanguíneos, la piel y las glándulas salivales. La ER a pie de cama permite al reumatólogo combinar un conocimiento profundo de la patobiología de las enfermedades reumáticas con imágenes dinámicas en tiempo real, lo que posibilita la confirmación diagnóstica inmediata, la intervención o el seguimiento terapéutico[8]. La ER se ha convertido en una parte importante del arsenal diagnóstico y terapéutico del reumatólogo. Las aplicaciones de la ER incluyen el diagnóstico de las enfermedades reumáticas inflamatorias y no inflamatorias, la evaluación de la respuesta de un individuo al tratamiento y la orientación para los procedimientos[9-11].

A pesar de los beneficios conocidos de la ER, los resultados dependen del profesional que la realice, con costes iniciales relativamente altos por el equipo y la formación. Aunque la competencia en ER no es actualmente un requisito para la formación en reumatología en EE. UU. o la mayoría de los países europeos[12,13], ha habido un marcado aumento en las oportunidades educativas con la incorporación de la ER en los programas de formación y la práctica clínica[14-19].

Aspectos técnicos

La ecografía es una técnica dependiente del operador. La calidad de la imagen y su interpretación dependen significativamente de las características del equipo, las condiciones técnicas del examen y las habilidades y la experiencia del ecografista. La ecografía 3D y cuatridimensional, la elastosonografía y las técnicas de fusión de imágenes son prometedoras para una mejora adicional en la utilidad[20]. La ecografía 3D tiene el potencial de mejorar la estandarización y reducir la duración del examen. En unos pocos segundos se pueden adquirir planos longitudinal, transversal y coronal, con reconstrucción 3D del área objetivo[21]. La elastosonografía evalúa la elasticidad de los tejidos, con aplicaciones potenciales en la evaluación de la piel (esclerosis sistémica), la integridad y rigidez de los tendones, la infiltración de tejidos blandos (glándulas salivales) y los nódulos subcutáneos. Las fusión de imágenes compara y mapea simultáneamente una imagen ecográfica con otras modalidades adquiridas previamente, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM).

Física

El sonido se mueve mejor a través de sólidos y líquidos y menos eficazmente a través del gas (aire). La conducción adecuada del sonido se basa en la presencia de un medio líquido continuo (gel) entre la superficie del transductor y la superficie de la piel. Una onda de sonido viajará a un punto donde se encuentra con un objeto y es absorbida o reflejada hacia la fuente o alejándose de ella, dependiendo de la profundidad y del tipo de tejido. El transductor ecográfico inicia una imagen enviando un «pulso» de sonido, según la frecuencia elegida. Cuanto más viaja la onda de sonido, menos energía mantiene a lo largo de la distancia. Este fenómeno se conoce como *atenuación del sonido.* Los diferentes tipos

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

de tejidos tienen distintas capacidades para absorber, dispersar y reflejar el sonido. Además, las estructuras de tejido particulares crearán señales de eco distintas o ecotexturas[22]. Las frecuencias de los ultrasonidos utilizados para las imágenes médicas se reflejan completamente en el hueso o en otras estructuras cargadas de calcio, de modo que no se puede discernir la anatomía pasadas dichas estructuras, de forma que resultan en un artefacto.

En realidad, un transductor de ultrasonidos dedica más tiempo a «escuchar» los ecos de retorno de sonido que a generar el pulso de sonido inicial. La variación en el retorno de los ecos diferencia entre el tipo de tejido y el componente de *software* del equipo «descodifica» esta información para generar una imagen bidimensional o 3D en la pantalla. El evento compuesto de generación de sonido, reflexión de sonido y detección de las ondas sonoras que regresan permite la construcción de imágenes, mapeando cambios anatómicos e histológicos en la región de interés[23].

La piel y los tejidos blandos son el estándar de ecogenicidad, se observan como de color gris medio y se describen como *isoecoicos.* Un objeto que refleje fuertemente una onda de sonido, como el hueso, se denomina *hiperecoico* y se identifica en la escala de grises como imágenes brillantes, más intensas que los tejidos blandos. Por el contrario, un objeto que no refleja el sonido en absoluto, o más bien permite que pase a través de él esencialmente sin reflejarse, se llama *anecoico* en la escala de grises y proporciona imágenes oscuras. Las estructuras llenas de líquido, como los derrames articulares simples, los vasos sanguíneos y los quistes ganglionares, no reflejan el sonido y se observan como estructuras anecoicas. Los objetos que tienen una menor capacidad para reflejar el sonido, como la grasa, se denominan *hipoecoicos* y se observan como un gris más oscuro.

Configuración

Comprender las opciones de configuración básicas en el equipo estándar de ecografía resulta fundamental para generar imágenes diagnósticas de calidad. A continuación se proporciona a modo de resumen una descripción general de los términos[24].

La ***frecuencia*** se refiere a los ciclos de las ondas sonoras por segundo o hercios. La frecuencia del transductor se puede ajustar y se elige en función del grosor y de la ubicación del tejido de interés, incluida la profundidad de penetración necesaria de la onda de sonido. Una frecuencia más alta viajará una distancia más corta, requerirá menos energía y proporcionará una resolución superior. Se puede utilizar una frecuencia más baja para penetrar más en una estructura, pero se sacrificará la resolución. Por tanto, la obtención de imágenes de las estructuras superficiales de la piel se realiza mejor con un rango de frecuencias más alto (de 14 a 25 MHz). Los transductores de baja frecuencia (de 2 a 5 MHz) se usan para explorar estructuras profundas (p. ej., la cadera y las articulaciones sacroiliacas), mientras que los de frecuencia media (de 6 a 13 MHz) son la mejor opción para explorar grandes articulaciones (el hombro, la rodilla y el codo).

La ***ganancia,*** en escala de grises, se refiere al brillo o a la oscuridad de la imagen en la pantalla del ordenador y es solo una mejora de la imagen ya adquirida. La ganancia también se puede aplicar al uso de DC o Doppler potencia (DP) para regular el alcance y la amplitud del movimiento del tejido. La ganancia es similar al interruptor de volumen de un amplificador. Por ejemplo, cuando aumenta la ganancia, puede crear distorsión del sonido (y de la imagen), pero cuando disminuye, puede fracasar la proyección del sonido (o la creación de una imagen) y se pueden perder detalles. Durante el estudio ecográfico, la ganancia generalmente se mantiene mejor en un rango medio, alrededor del 50%, para una generación de imagen óptima.

La ***compensación de ganancia-tiempo*** es una variante del control de ganancia y ajusta el brillo en una región específica de la imagen mientras compensa el efecto de atenuación en el tejido a medida que el sonido se mueve a través del tejido y regresa al transductor de ultrasonidos.

El control de ***profundidad*** predice la distancia visualizada. El sonido puede continuar a una profundidad más allá del alcance del campo de visión elegido. La profundidad siempre debe ajustarse para localizar la estructura hiperecoica más profunda. En la ER el ecografista generalmente busca orientar la imagen localizando el hueso. El control de profundidad creará un campo «superficial» o «profundo» y mostrará el nivel visualizado en la pantalla del ecógrafo. Algunos equipos ajustarán la frecuencia en función de la profundidad elegida, mientras que otros «detectarán» el sonido a la profundidad elegida.

El ***foco*** es la región de resolución maximizada para distinguir dos objetos en el nivel o en la región de interés. Cada nivel de interés se denomina comúnmente *punto focal.* Algunos ecógrafos permiten la colocación de múltiples puntos focales en la misma imagen. La designación de múltiples puntos focales sacrificará la velocidad de fotogramas y puede resultar en una resolución temporal más baja, y por tanto, debe limitarse a uno o dos.

Las ecografía ***DC*** y ***DP*** exploran la perfusión sanguínea y pueden desempeñar un papel clave en el seguimiento de la actividad de la enfermedad inflamatoria y la evaluación de la respuesta al tratamiento[25]. El DP tiene mayor sensibilidad que el DC para detectar el flujo sanguíneo, pero solo este último proporciona información sobre la dirección y la velocidad del flujo. Los agentes de contraste ecográficos pueden mejorar la detección de la vascularización tisular con la ecografía Doppler y pueden mejorar la detección de la sinovitis subclínica[26].

El rendimiento del Doppler depende del ajuste de la frecuencia de repetición de pulso (FRP) del equipo. Por lo general, se elige un rango de FRP medio a alto para la obtención de imágenes estándar de la vasculatura. Sin embargo, en ER se usa una FRP más baja, entre 400 y 1.000 Hz o 0,4 y 1,0 kHz, para detectar estados de flujo sanguíneo bajo observados en la microvasculatura de la membrana sinovial inflamada. Las imágenes de DP de un equipo individual requieren la estandarización de la señal y el control, lo que se puede lograr ajustando la configuración para demostrar el flujo sanguíneo de la pulpa del dedo.

Artefactos

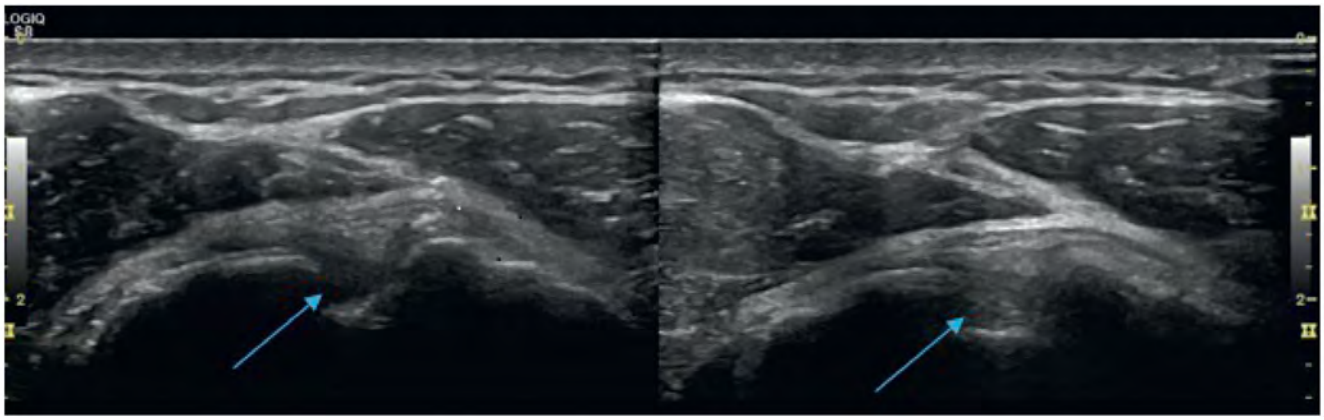
La interpretación de la ecografía requiere que el ecografista comprenda la física del sonido, reconozca la anatomía del paciente e interprete una imagen de la pantalla basada en el proceso de adquisición. Los ***artefactos*** son variaciones no anatómicas en la imagen de la pantalla que resultan del proceso de generación de imágenes. La capacidad de evitar o utilizarlos resulta fundamental para la correcta generación e interpretación de imágenes. Los siguientes términos describen artefactos ecográficos comunes[27].

La ***anisotropía*** (fig. 44.1) resulta de la redirección de ondas sonoras que viajan a una estructura pero no se reflejan directamente al transductor, lo que sugeriría que no hay estructura en la región de interés. Las imágenes del tendón se ven afectadas clásicamente por este artefacto, ya que la estructura altamente ordenada del tendón reflejará las ondas sonoras hacia el transductor solo cuando las ondas sonoras son perpendiculares. La orientación del tendón en ángulo con la superficie del transductor alejará el sonido del tendón y no lo devolverá al transductor «receptor», lo que dará como resultado un área de apariencia anecoica donde debería estar el tendón. Este reaparecerá después de reposicionar el transductor paralelo al tendón, dando como resultado una onda de sonido perpendicular.

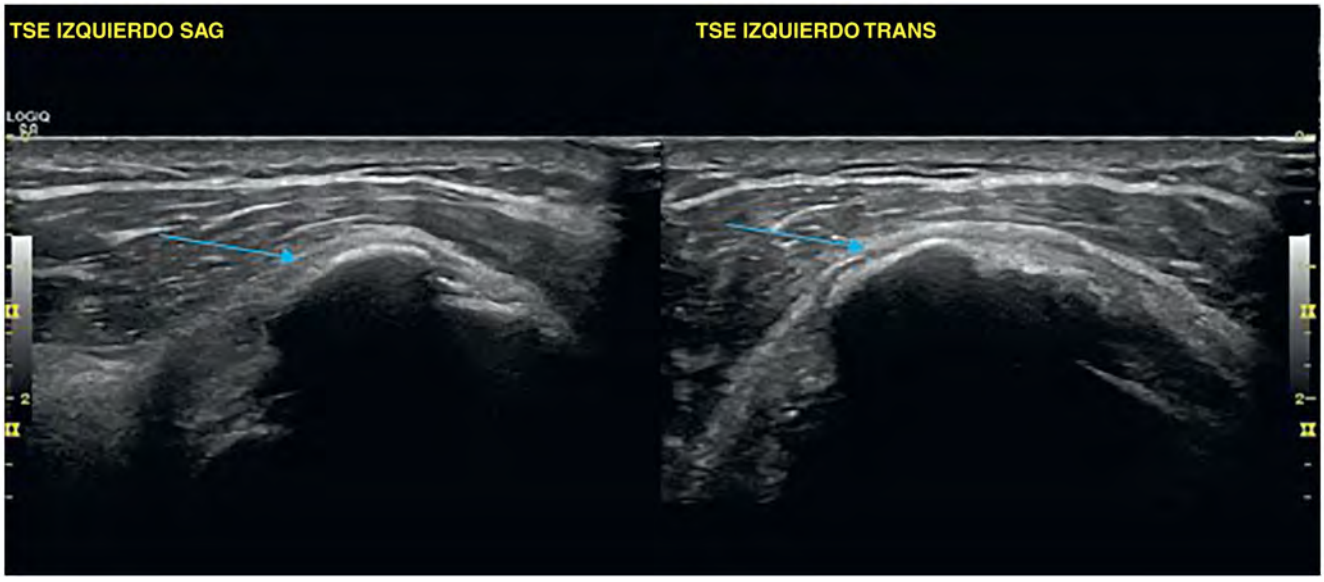
La ***sombra*** (fig. 44.2) es un fenómeno en el que una onda de ultrasonidos no puede penetrar a través de un objeto, con una reflexión completa hacia la sonda. El área profunda o posterior a un objeto impenetrable está sombreada y aparece anecoica y oculta a la vista. Los huesos o los tendones calcificados muestran clásicamente sombreado.

Esta ***sombra acústica posterior*** también se conoce como ***artefacto de atenuación.*** Cuando se obtienen imágenes de una estructura redondeada, como un tendón, se produce una variación de este efecto. Los bordes del tendón pueden parecer anecoicos cuando se siguen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 44.1** Anisotropía del tendón del bíceps en vista transversal. Estas imágenes se tomaron con los mismos parámetros. El tendón de la izquierda muestra anisotropía, aparece anecoico *(flecha)* y puede interpretarse incorrectamente como ausente; el tendón de la derecha es normal *(flecha).*



● **Fig. 44.2** Sombra por depósito de calcio en el tendón del supraespinoso *(flechas).* El tendón se observa a los lados del depósito de calcio. La región posterior o profunda al tendón es anecoica por la sombra. Los bordes óseos de la parte inferior de la pantalla definen la cabeza humeral. *SAG,* sagital; *TRANS,* transversal; *TSE,* tendón del supraespinoso.

profundamente en el área de la imagen, lo que se denomina ***sombreado del borde lateral.***

El ***aumento de la velocidad de transmisión*** es lo opuesto al sombreado. Este fenómeno ocurre cuando una estructura llena de líquido permite una mayor transmisión de sonido y da como resultado que las estructuras profundas de la región parezcan más intensas, hiperecoicas o más brillantes que el tejido adyacente a la misma profundidad. También se conoce como ***realce acústico posterior.***

El ***artefacto de reverberación*** (fig. 44.3) ocurre cuando un objeto refleja el sonido con tanta fuerza que la onda sonora rebota entre la sonda y el objeto repetidamente. El diferencial de tiempo requerido para este evento da como resultado que los ultrasonidos creen una imagen de la misma estructura a profundidades crecientes, en paralelo a la estructura inicial. Una aguja de inyección, una prótesis articular metálica o el material protésico pueden crear artefactos de reverberación.

El artefacto de reverberación es similar al ***artefacto en espejo.*** El efecto de imagen especular se observa cuando el Doppler refleja sonido

● **Fig. 44.3** Esta imagen muestra un lavado con aguja *(flecha)* de un depósito de calcio en el tendón del supraespinoso. Las imágenes lineales en serie que aparecen debajo de la aguja corresponden a un artefacto de reverberación. *INY,* inyección; *SAG,* sagital; *TSE,* tendón del supraespinoso.

● **Fig. 44.4** Vista transversal de la muñeca en la que se observa tenosinovitis del compartimento IV, y los vasos sanguíneos adyacentes en el lado radial de la imagen presentan señal de color por fuera de los vasos sanguíneos. El vaso más a la derecha muestra flujo de color en el tendón del extensor radial corto del carpo (ERCC), que solo está presente debido a un artefacto de sobresaturación. *TRANS,* transversal.

con la fuerza suficiente para permitir ecos repetidos entre el transductor y el objeto, y el retardo de tiempo permite que el equipo genere la misma imagen Doppler cerca o debajo del objeto. Esto se puede ver cuando aparece una imagen Doppler debajo del hueso.

El ***signo de la interfase*** es una región delgada y brillante en una zona donde coexisten planos de tejido con diferente impedancia, como tejido blando o líquido con cartílago. La región brillante normal resultante se conoce como ***signo de la interfase del cartílago,*** que a menudo se confunde con el «signo de doble contorno» de la gota.

El ***artefacto de sobresaturación*** **(blooming)** (fig. 44.4) se produce cuando la ganancia en una imagen Doppler aumenta hasta el punto en el que el color o el flujo de potencia aparecen fuera de la región de movimiento, lo que hace que el área de interés, como un vaso sanguíneo, parezca más grande. La sobresaturación se produce cuando el equipo asigna una señal de color directamente debajo (o encima) de un vaso, oscureciendo sus paredes y bordes. El artefacto de sobresaturación se minimiza reduciendo la ganancia Doppler, lo que da como resultado una interpretación Doppler del movimiento únicamente en la estructura de interés.

Técnica de examen

La técnica de exploración ecográfica se basa en la posición adecuada del paciente, el examinador y el transductor ecográfico. Si no se presta atención a los tres factores, es posible que las imágenes resultantes no demuestren de manera óptima los tejidos que se están estudiando.

Colocación del transductor

El transductor debe sostenerse en la base, la parte del transductor que toca la piel del paciente, para mantener la mano del ecografista en contacto con el paciente. Anclar la mano de exploración al paciente permite la estabilización y el uso de la propiocepción para minimizar los movimientos involuntarios del transductor mientras el examinador mira el monitor del equipo. Al tocar simultáneamente el transductor y la piel del paciente, el ecografista puede controlar la cantidad de presión aplicada y evitar la compresión accidental de estructuras, como las vainas superficiales del tendón y las bolsas sinoviales. La ecopalpación, por medio de la variación de la presión del transductor sobre una estructura, puede permitir distinguir la mayoría de las acumulaciones de líquido del tejido hipoecoico circundante.

Ciertas manipulaciones de la sonda ultrasónica, como las técnicas en «cola de pez», «balanceo» y «puntera-talón», ayudan a superar las dificultades de obtención de imágenes. En la maniobra de «cola de pez» se mantiene un borde del transductor fijo en su lugar, mientras que con el otro se realiza un barrido de lado a lado para alinear el transductor con una estructura. En la maniobra de «balanceo» se inclina a lo largo de su eje corto, mientras que en la maniobra «puntera-talón» se inclina el transductor a lo largo de su eje largo. Ambas maniobras se utilizan para dirigir las ondas de ultrasonidos a 90° en relación con superficies lisas como huesos y tendones para maximizar la reflexión del sonido hacia el transductor, evitando así el artefacto anisotrópico.

Convenciones para la orientación de imágenes

Existen convenciones para la orientación de la imagen que pueden variar según la especialidad. La mayoría de ecografistas de reumatología colocan el transductor de modo que el lado izquierdo de la imagen se corresponda con la porción proximal o medial del cuerpo en posición anatómica. Por ejemplo, el cúbito es medial y el radio es lateral. Las convenciones para la orientación del barrido reducen el tiempo requerido para el etiquetado de imágenes, la confusión en la revisión de imágenes y la interpretación de las imágenes en un momento posterior. Si no se utilizan las convenciones de barrido, se debe mostrar una leyenda sobre la orientación de la imagen.

Posición del examinador

Los movimientos sutiles del transductor pueden provocar cambios significativos en la imagen. Los ecografistas deben colocar la estructura que se va a estudiar entre ellos y el monitor de ultrasonidos a fin de reducir cualquier movimiento de cabeza o cuerpo necesario para mirar del paciente al monitor. Esta posición también conduce a un posicionamiento ergonómico saludable para el ecografista, lo que reduce las molestias en el cuello, los brazos y la espalda. Para disminuir los tirones del cable del transductor, se puede enrollar alrededor de la mano con la que se realiza el estudio, mientras se deja la otra mano libre para la manipulación del equipo o del paciente. Alternativamente, se puede colgar el cable del transductor alrededor del cuello del examinador, pero esta práctica se considera menos higiénica. Siempre que sea posible, la mano con la que se realiza la exploración debe estar debidamente apoyada sobre una superficie sólida en la muñeca y el codo para minimizar los movimientos finos no deseados, reduciendo así el artefacto Doppler y permitiendo ajustes Doppler más sensibles.

Colocación del paciente

Depende del objetivo de la exploración. Por ejemplo, un tendón se ha de explorar en la longitud máxima para identificar un desgarro, pero se debe relajar para detectar hiperemia a través de Doppler.

Existen técnicas de posicionamiento específicas para cada región del cuerpo y estructura objeto de estudio. Por ejemplo, las imágenes dinámicas, con flexión y extensión, pueden localizar anomalías de la vaina del tendón flexor y constricción de la polea en las manos. La rotación externa del hombro puede ayudar a visualizar tanto los derrames de la articulación glenohumeral como la subluxación del tendón del bíceps.

También hay algunas posiciones especializadas durante el estudio ecográfico para mejorar la ventana acústica en una estructura de interés. Por ejemplo, la posición de Crass (brazo girado internamente con la mano del paciente contra la parte baja de la espalda) permite obtener imágenes de la región más larga del tendón supraespinoso en una vista longitudinal, pero puede ser incómoda y ocultar las fibras más mediales del tendón. La posición de Crass modificada (brazo en aducción y hombro flexionado con el codo hacia atrás) generalmente se tolera mejor y permite visualizar el intervalo del manguito de los rotadores y las fibras mediales del tendón supraespinoso en la vista transversal.

Estudios limitados frente a completos

Las exploraciones ecográficas pueden subdividirse en exámenes parciales o completos. Se realizan exploraciones limitadas para identificar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anomalías de una sola estructura, como compresión nerviosa o desgarro tendinoso. Las exploraciones completas suponen un estudio más integral de una región, como para la identificación de la causa del dolor de muñeca. Un estudio completo puede incluir la evaluación de múltiples tipos de tejidos, incluidos la membrana sinovial, el tendón, el hueso, el ligamento, el músculo, el nervio y los vasos sanguíneos, con múltiples vistas en planos ortogonales. Un estudio limitado solo puede evaluar un tipo de tejido y contiene menos vistas. La patología siempre debe mostrarse en vistas ortogonales.

Definiciones de ultrasonido en reumatología

En 2005 el grupo de trabajo sobre ecografía Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) estableció seis definiciones provisionales para las lesiones ecográficas consideradas un conjunto básico de las manifestaciones fisiopatológicas de la enfermedad reumática[28] que se han convertido en fundamentales para su metodología para desarrollar y validar la ecografía como instrumento de medición de los resultados de la enfermedad en los dominios del daño inflamatorio y estructural. La ecografía se utiliza cada vez más en muchas enfermedades reumáticas, y en 2019 el grupo de trabajo sobre ecografía del OMERACT refinó las definiciones y los sistemas de puntuación originales ecográficos en la sinovitis, la entesitis, la tenosinovitis y las lesiones tendinosas[29] (tabla 44.1).

La definición de 2005 de sinovitis incluyó tanto el derrame sinovial como la hipertrofia sinovial, y la presencia de uno o ambos podría indicar sinovitis[28]. La definición revisada de sinovitis detectada por ecografía delinea la hipertrofia sinovial en una característica de modo B graduada semicuantitativa y una característica de modo Doppler graduada. Para definir la sinovitis detectada por ecografía y graduar la actividad Doppler, debe existir hipertrofia sinovial hipoecoica. La nueva definición elimina el derrame sinovial, ya que no era fiable y se detectaba con frecuencia en sujetos sanos. Sin embargo, la definición de sinovitis en niños incluye la hipertrofia sinovial hipoecoica o la presencia de derrame sinovial.

El término *entesopatía* se utilizó en las definiciones de 2005, pero en la actualidad se reserva exclusivamente para la tendinopatía relacionada mecánicamente. La definición actual de entesitis incluye la inserción hipoecoica y/o engrosada del tendón cerca del hueso que presenta señal Doppler si está activa y que puede mostrar erosiones, entesofitos y calcificaciones como signo de daño estructural.

La tenosinovitis se define como un ensanchamiento anormal de la vaina tendinosa, anecoico o hipoecoico (en relación con las fibras del tendón), que puede estar relacionado con un líquido tenosinovial anormal y/o hipertrofia. Si se observa un ensanchamiento de la vaina en las imágenes en modo B, se debe emplear Doppler y, cuando esté presente, visible en dos planos perpendiculares dentro de las vainas sinoviales peritendinosas, hay que excluir vasos nutricios normales. El daño tendinoso es una lesión estructural de la morfología del tendón y solo se define en el modo B.

No se actualizó la definición original de erosión ósea, que sigue siendo una discontinuidad intra- y/o extraarticular de la superficie ósea y debe observarse en planos perpendiculares. Para refinar la etiología de la lesión se deben emplear pruebas adicionales.

Como parte de este trabajo, también se desarrollaron sistemas de puntuación para la sinovitis, la entesitis, la tenosinovitis y el daño tendinoso. Además de la validación de las definiciones originales de patología detectadas mediante ecografía, la actualización del OMERACT de 2019 definió las lesiones elementales inflamatorias y estructurales más comunes, que se resumen en la tabla 44.1.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) puede provocar inflamación sinovial y tenosinovial, así como daño a huesos y tendones. Como la mayor parte de la patología se encuentra en las articulaciones y estructuras periféricas, la ecografía es particularmente adecuada para ayudar con el diagnóstico y la evaluación de esta enfermedad. La resolución tisular submilimétrica que se puede obtener con la ecografía en las articulaciones superficiales de las manos y los pies permite al ecografista identificar las anomalías de la cavidad sinovial y distinguir la hipertrofia sinovial del derrame. La ecografía es más sensible y específica para las anomalías sinoviales que el examen clínico y puede, mediante el Doppler, detectar hiperemia subclínica, un marcador de la actividad de la enfermedad. Esta mayor sensibilidad puede conducir a un diagnóstico más temprano de la AR[30]. Además, la ecografía puede identificar signos de daño óseo y tisular debidos al proceso inflamatorio antes que en las radiografías simples[31,32]. Sin embargo, la mayor sensibilidad debe tratarse con consideración para evitar la atribución excesiva de vasos nutricios como erosiones óseas[33]. Además, la evaluación ecográfica se ha empleado para valorar la actividad de la AR, especialmente cuando existe una discrepancia entre los síntomas referidos por el paciente y los hallazgos del examen físico. Por último, la ecografía puede ayudar a establecer la remisión de la enfermedad o su falta en pacientes con cuadros clínicamente inactivos.

Diagnóstico

La identificación ecográfica de la hipertrofia e hiperemia sinovial o tenosinovial subclínica en un paciente seropositivo asintomático predice el desarrollo de sinovitis clínica en los próximos 2 años (cociente de posibilidades de 13) (fig. 44.5)[34]. En pacientes seronegativos, la señal Doppler de la mano y la muñeca aumenta las posibilidades de un diagnóstico clínico de AR dentro de 1 año. La evaluación basal con ecografía Doppler de la sinovitis de la muñeca es mejor predictor de AR que los criterios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2010[35] y puede incrementar la precisión de estos criterios en comparación con el examen clínico de las articulaciones[36]. Por otro lado, un tercio de los pacientes con un diagnóstico clínico de artritis inflamatoria no presentan signos ecográficos de sinovitis[37].

La ecografía puede detectar tenosinovitis en la AR. En más del 50% de los pacientes con AR temprana antes del diagnóstico se observan alteraciones en la escala de grises del extensor cubital del carpo y la ecografía Doppler en comparación con menos del 20% en los que tenían un diagnóstico alternativo o cuya artritis se resolvió[38]. Sin embargo, la señal Doppler en las vainas tendinosas o las articulaciones de los dedos predice el desarrollo de AR con menos potencia que la positividad del anticuerpo antipéptido citrulinado.

El tamaño y la ubicación de las erosiones pueden ayudar en el diagnóstico de AR. Las erosiones >2,5 mm son un 68% específicas de AR en comparación con artritis psoriásica (APs), gota, osteoartritis y controles sanos. Si las erosiones ocurren en la articulación estiloides cubital, segunda metacarpofalángica (MCF) o quinta metatarsofalángica, la especificidad aumenta al 87%[39]. Las erosiones pierden especificidad cuando el tamaño es ≤2 mm[40].

La ecografía puede ayudar en el diagnóstico de nódulos subcutáneos. Mediante estudio ecográfico se han observado nódulos tendinosos de los dedos hasta en el 16% de los pacientes con AR[41]. Los nódulos de la AR tienden a ser homogéneos, con un área hipoecoica central bien definida que representa necrosis. Esto contrasta con los tofos, que pueden ser multilobulillares con una ecotextura heterogénea y un borde hipoecoico o anecoico. Los tofos también pueden presentar erosiones óseas adyacentes[42].

La ecografía ayuda en el diagnóstico de dolor de hombro. A diferencia de las afecciones degenerativas del hombro, en los pacientes con AR se detecta con frecuencia señal de DP dentro de la vaina del tendón del bíceps[43]. En los pacientes con polimialgia reumática (PMR) se observan derrames sinoviales, tenosinoviales o de la bolsa sinovial bilaterales en el 76% de los casos en comparación con el 12% de los pacientes con AR, mientras que el derrame en un hombro y al menos

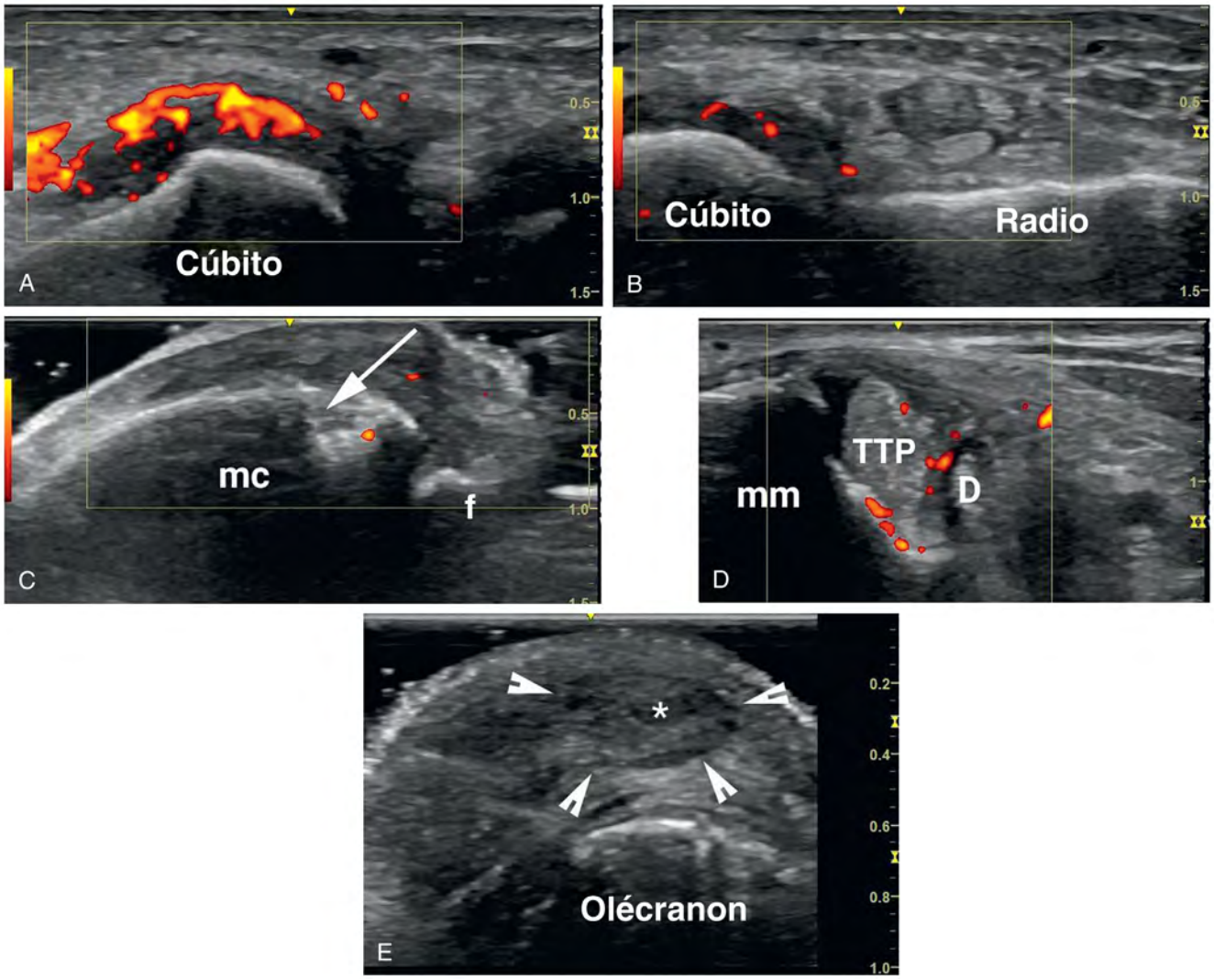
TABLA 44.1 Definiciones del OMERACT 2019 de patologías detectadas por ecografía con lesiones inflamatorias y estructurales elementales (LIE y LEE)

Patología	Definición
Sinovitis	Definición: Presencia de hipertrofia sinovial hipoecoica independientemente de la presencia de derrame o cualquier grado de señal Doppler **LIE:** La HS es la presencia de tejido sinovial hipoecoico anormal dentro de la cápsula que no es desplazable, es poco compresible y puede mostrar señal Doppler
Entesitis	Definición: Inserción hipoecoica y/o engrosada del tendón cerca del hueso que presenta señal Doppler si está activa y que puede mostrar erosiones y entesofitos/calcificaciones como signo de daño estructural **LIE:** Aumento del grosor del tendón en la entesis; tendón hipoecoico en la entesis; señal Doppler <2 mm desde la superficie ósea **LEE:** Calcificaciones/entesofitos en la entesis; erosiones en la entesis
Tenosinovitis	Definición: Ensanchamiento anormal de la vaina del tendón anecoico y/o hipoecoico (relativo a las fibras del tendón) que puede estar relacionado con líquido tenosinovial anormal y/o hipertrofia; la señal Doppler se puede considerar si se observa en dos planos perpendiculares, dentro de la vaina sinovial peritendinosa, excluyendo los vasos nutricios normales; el modo Doppler debe usarse solo si el tendón muestra ensanchamiento de la vaina sinovial peritendinosa en el modo B **LIE:** La hipertrofia tenosinovial es la presencia de tejido hipoecoico anormal (relativo a las fibras del tendón) dentro de la vaina sinovial que no es desplazable y poco compresible y que se observa en dos planos perpendiculares; puede mostrar señal Doppler
Lesión tendinosa	Definición: defecto del tendón focal interno y/o periférico (es decir, ausencia de fibras) en la región englobada por la vaina del tendón, visto en dos planos perpendiculares; el grado de daño tendinoso debe evaluarse en ambos planos
Erosión	Definición: Discontinuidad intra- y/o extraarticular de la superficie ósea (visible en dos planos perpendiculares)
Sinovitis pediátrica	Definición: presencia de hipertrofia sinovial hipoecoica o de derrames sinoviales
Osteofitos artrósicos	**LEE:** Prominencia ósea escalonada en el margen óseo que es visible en dos planos perpendiculares
Daño del cartílago hialino en artrosis	**LEE:** Pérdida de estructura anecoica y/o adelgazamiento de la capa de cartílago e irregularidades y/o afilamientos de al menos un borde de un cartílago
Signo del doble contorno de la gota	**LEE:** Banda hiperecoica anormal sobre el margen superficial del cartílago hialino articular, independiente del ángulo de insonación; puede ser irregular o regular, continuo o intermitente, y distinguirse del signo de la interfase del cartílago
Tofo gotoso	**LEE:** Agregación circunscrita, heterogénea, hiperecoica y/o hipoecoica (con o sin sombra acústica posterior) que puede estar rodeada por un pequeño borde anecoico
Agregados gotosos	**LEE:** Focos hiperecoicos heterogéneos que mantienen su alto grado de reflectividad con minimización de ganancia o cambio de ángulo de insonación; ocasionalmente puede generar sombra acústica posterior
DPFC en el fibrocartílago	**LEE:** Depósitos hiperecoicos de forma variable localizados en el fibrocartílago, que permanecen fijos o se mueven con él durante la evaluación dinámica
DPFC en el cartílago hialino	**LEE:** Depósitos hiperecoicos de tamaño y forma variables, sin sombra posterior, ubicados en el cartílago hialino que permanecen fijos y se mueven con él durante la evaluación dinámica
DPFC en el tendón	**LEE:** Estructuras lineales hiperecoicas generalmente sin sombra posterior localizadas dentro del tendón que permanecen fijas y se mueven con él durante la evaluación dinámica
DPFC en el líquido sinovial	**LEE:** Depósitos hiperecoicos de tamaño variable localizados en el líquido sinovial, sin sombra posterior y móviles junto con el movimiento articular y la presión de la sonda
Signo del halo	**LIE:** Engrosamiento homogéneo, hipoecoico de la pared, bien delimitado hacia el lado luminal, visible en dos planos perpendiculares y más comúnmente concéntrico en la exploración transversal
Signo de la compresión	**LIE:** La pared arterial engrosada permanece visible bajo compresión, es decir, la ecogenicidad contrasta la hipoecogenicidad debido al engrosamiento de la pared de los vasos vasculíticos en comparación con el tejido circundante medio/hiperecoico

DPFC, depósito de pirofosfato de calcio; *HS,* hipertrofia sinovial; *LEE,* lesión estructural elemental; *LIE,* lesión inflamatoria elemental.

Adaptado de las definiciones del OMERACT para patología ecográfica y lesiones elementales de las enfermedades reumáticas[29].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 44.5** Hallazgos ecográficos en la artritis reumatoide. (A) Vista dorsal longitudinal y transversal (B) del cúbito distal con tejido sinovial hipoecoico y señal Doppler prominente que indica hiperemia grave. (C) Vista longitudinal de la articulación matacarpofalángica que muestra una erosión *(flecha)* de la cara dorsal del metacarpiano (mc) distal, justo proximal a la falange (f); la señal Doppler positiva sugiere que el proceso erosivo permanece activo. (D) Vista transversal del tendón tibial posterior (TTP) y flexor de los dedos (D) sobre el maleolo medial (mm) de la tibia en la que se observa hiperemia de tejido inflamado. (E) Nódulo reumatoide *(puntas de flecha)* sobre el olécranon con centro necrótico hipoecoico (*), una característica ecográfica distintiva de un nódulo reumatoide.

una cadera ocurre en el 48% de los pacientes con PMR, pero solo en el 4% de los pacientes con AR[44].

Seguimiento

La ecografía se ha validado como una medida de la actividad de la AR[45]. Una evaluación de 12 articulaciones para detectar derrame, sinovitis y señal de DP es el número más pequeño de articulaciones, lo que maximizará la correlación con las medidas clínicas de la actividad de la enfermedad[46].

Sin embargo, la evaluación ecográfica de siete articulaciones puede reflejar de manera fiable el efecto terapéutico de un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad o una terapia biológica para la AR[47]. Todas las evaluaciones ecográficas de 22, 12 o 7 articulaciones tienen una sensibilidad similar a los cambios[48]. La ecografía muestra una reducción del *pannus* de la AR en respuesta al tratamiento[49]. Por último, la ecografía puede detectar la actividad continua de la enfermedad medida por el aumento de la señal Doppler en la membrana sinovial de los pacientes en remisión clínica[50]. Por tanto, la definición más sensible de remisión del Simplified Disease Activity Index (SDAI) se correlaciona mejor con la falta de señal Doppler por ecografía que la Disease Activity Scale 28 (DAS-28), menos sensible[50].

La ecografía puede ayudar a evaluar la actividad de la AR cuando las medidas estándar son menos útiles. Por ejemplo, la terapia con inhibidores de interleucina (IL) 6 reduce la proteína C reactiva (CRP) y puede disminuir artificialmente la CRP de la DAS-28. La ecografía DP puede medir los cambios en la inflamación articular después del tratamiento con inhibidores de IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), lo que permite una comparación válida entre fármacos[51].

En pacientes tratados con terapia combinada anti-IL-6, la señal de DP persistente se asocia al desarrollo de erosiones, incluso si mejoran las características clínicas de la sinovitis medidas por la DAS-28[52,53].

La fibromialgia (FM) concomitante puede sesgar las medidas de la actividad de la AR, pero una evaluación ecográfica Doppler de siete articulaciones se correlaciona con las puntuaciones de actividad de la enfermedad clínica en los pacientes con AR, aunque no en los pacientes con AR y FM[54,55]. En pacientes con signos objetivos de actividad de AR similares, la DAS-28, el SDAI y el índice de actividad de la enfermedad de Crohn fueron más altos en el grupo de AR más FM, pero entre los dos grupos no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de escala de grises US7 o los índice de DP US7.

El uso de la ecografía para determinar la actividad de la AR y ayudar a determinar la intensificación de la terapia duplicó el porcentaje de pacientes que recibieron terapia combinada con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o tratamiento con un inhibidor del TNF[56]. De manera similar, más pacientes aleatorizados a estrategias estrictas de control de la enfermedad guiadas por ecografía recibieron terapia biológica en comparación con placebo (29 frente al 17%), pero la actividad de la enfermedad, la remisión y la evolución de las erosiones fueron similares en los dos grupos[57]. Por tanto, no se ha establecido el uso rutinario de la evaluación ecográfica para guiar las decisiones terapéuticas en la AR.

Predicción del resultado

Los hallazgos ecográficos en la membrana sinovial pueden ayudar a predecir la actividad futura de la enfermedad y el daño tisular resultante. En pacientes sintomáticos con AR que reciben metotrexato, tanto la hipertrofia sinovial como la señal Doppler en la membrana sinovial predicen la progresión en las puntuaciones totales agudas[58]. La correlación entre la puntuación Doppler articular y el IAE al año es mayor que la existente con la velocidad de sedimentación globular, la CRP o el número de articulaciones dolorosas o inflamadas. La señal de DP también predice la progresión radiográfica[59] y puede ser superior al edema de médula ósea en la RM[60]. Sin embargo, en pacientes en tratamiento con inhibidores anti-TNF la actividad Doppler basal no predice la erosión futura[59].

En pacientes en remisión clínica se ha observado que la señal Doppler persistente se asocia a un deterioro estructural continuo[61]. De hecho, el eco Doppler es un mejor predictor de progresión radiográfica que la RM de campo bajo. Sin embargo, el grado de progresión estructural en pacientes en remisión clínica pero con señal Doppler persistente es leve, y menos del 2% de las articulaciones de pacientes en remisión clínica desarrollaron erosiones en general[62].

La ecografía de los pacientes en remisión clínica también puede ayudar a predecir la pérdida del control de la enfermedad. Varios estudios han demostrado que la señal Doppler en la remisión de la AR indica un riesgo mayor del doble de pérdida del control de la enfermedad en comparación con los pacientes que no tienen señal Doppler[63,64]. Un metaanálisis de cinco estudios que utilizaron la positividad de la señal Doppler para predecir un brote de AR encontró un cociente de posibilidades de 3,2[65]. Otros han observado que, si bien la ecografía puede ayudar a predecir un brote de la enfermedad en un grupo determinado, fue de poca ayuda para hacerlo en un brote a nivel individual. La ecografía no aumentó la capacidad del médico para predecir qué individuo sufriría un brote después de suspender un inhibidor del TNF[66].

Artrosis

Tiene múltiples definiciones basadas en el sitio de afectación y la etiología del daño. Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y radiográficos convencionales, los criterios de clasificación ACR para la artrosis de rodilla y cadera no se han revisado desde 1986 y 1991, respectivamente[67,68]. En una revisión de 2008 de 25 estudios de criterios de clasificación diferentes para la artrosis de rodilla, se encontró que la mayoría utiliza síntomas y signos clínicos con pruebas de laboratorio y radiografías convencionales (RC), mientras que ningún estudio utiliza RM o ecografía[69]. Las anomalías ecográficas que pueden observarse en la artrosis incluyen cambios en el cartílago, osteofitos, derrame sinovial y proliferación sinovial[70]. La capacidad de la ecografía para identificar anomalías articulares características de la artrosis que no se pueden detectar con la RC la convierte en una técnica particularmente adecuada para su uso en el diagnóstico del dolor y los síntomas mecánicos en múltiples regiones articulares[10].

Diagnóstico

La ecografía puede proporcionar información fiable sobre los cambios estructurales del cartílago articular[70]. El cartílago hialino normal es una capa homogénea hipoecoica o anecoica delimitada por dos márgenes delgados, nítidos e hiperecoicos, y resulta similar en todos los sitios anatómicos. El grosor del cartílago, que puede medirse de forma reproducible mediante la ecografía, es variable según la región articular. Las características ecográficas de la artrosis en las etapas más tempranas incluyen la pérdida del contorno delgado y nítido del borde exterior del cartílago y un aumento de la ecogenicidad del cartílago con pérdida de claridad irregular o difusa[71]. Los cambios variables en el grosor del cartílago son detectables en pacientes en diferentes etapas de la enfermedad, y la cuantificación del grosor del cartílago puede tener valor diagnóstico y pronóstico.

Los derrames articulares se observan comúnmente en los pacientes con artrosis y pueden detectarse fácilmente como una acumulación de líquido anecoico. La ecogenicidad no homogénea del líquido puede dar pistas sobre la duración y la etiología. Por ejemplo, los puntos ecoicos con o sin sombra acústica pueden sugerir material proteináceo, fragmentos de cartílago, agregados de cristales o cuerpos sueltos calcificados. Se pueden ver partículas finas después de derrames articulares repetidos o de larga duración o tras inyecciones de corticoides intraarticulares[70]. Los quistes poplíteos pueden observarse en la artrosis de rodilla, y la ecografía proporciona detalles estructurales sobre el contenido del quiste, su comunicación con el espacio articular, su arquitectura y la posible compresión de estructuras vasculares adyacentes[70]. La ecografía es particularmente útil en la aspiración del quiste para asegurar el respeto de la arteria poplítea y la navegación a través de una anatomía que puede ser multiloculada.

La alteración del hueso subcondral, que varía desde una pequeña irregularidad del perfil óseo hasta múltiples erosiones, puede detectarse en áreas que parecen normales en la RC tanto en la artrosis erosiva como en la no erosiva. Los osteofitos son las anomalías más frecuentes y características del perfil óseo en los pacientes con artrosis, y se detectan fácilmente como irregularidades del contorno óseo con sombra acústica posterior[70].

En 2018 la EULAR publicó recomendaciones para el uso de pruebas de imagen en el manejo clínico de la artrosis de articulaciones periféricas[74]. Concluyó que las pruebas de imagen, incluida la ecografía, no son necesarias para hacer un diagnóstico en pacientes con una presentación clínica típica de artrosis. En una presentación atípica, se recomiendan pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico de artrosis y/o para hacer un diagnóstico alternativo o adicional. La ecografía puede desempeñar un papel importante en esta última recomendación, ya que puede diferenciar los cuadros inflamatorios de los no inflamatorios.

Seguimiento

Está ampliamente aceptado que la ecografía puede demostrar cambios en el grosor sinovial, el tamaño del derrame y el tamaño del quiste poplíteo[75]. Sin embargo, los datos de reproducibilidad son escasos y no existe consenso sobre los sistemas de puntuación. La evaluación cuantitativa del cartílago se limita al grosor, ya que no se pueden medir los volúmenes totales. Se requiere avanzar en el desarrollo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

definiciones estandarizadas de patologías y demostrar la validez de la ecografía en la artrosis[76].

La EULAR ha concluido que las pruebas de imagen no están justificadas de rutina para el seguimiento de la artrosis a menos que haya una progresión rápida de los síntomas o un cambio en las características clínicas que indique un diagnóstico adicional[74]. Muy pocos estudios que incluyan ecografías han examinado la correlación entre el cambio en las características de las pruebas de imagen y síntomas o resultados clínicos o terapéuticos relevantes. La EULAR recomendó además que, si se necesitan pruebas de imagen, se use la RC antes que otras modalidades. La ecografía se puede utilizar si se requieren imágenes adicionales de tejidos blandos.

Predicción del resultado

Se desconoce el papel de la ecografía en la predicción de la historia natural de la progresión de la artrosis y la respuesta al tratamiento, excluyendo la inyección intraarticular. En los pacientes con artrosis de la mano, la presencia de características inflamatorias, como señal DP, engrosamiento sinovial y derrames, se asocia estrechamente a progresión radiológica en los 2 años siguientes[73]. Sin embargo, debido a que los datos de los múltiples ensayos son insuficientes e inconsistentes, la EULAR recomienda no utilizar características de las pruebas de imagen para predecir la respuesta al tratamiento no intervencionista[74].

En la artrosis, los procedimientos guiados por ecografía mejoran la precisión de la inyección en comparación con los procedimientos a ciegas, pero no los resultados. Por tanto, la EULAR recomienda la ayuda por pruebas de imagen, particularmente la ecografía, para mejorar la precisión de las terapias intraarticulares en articulaciones que son difíciles de evaluar debido a su ubicación, grado de deformidad o a la obesidad[74]. Aunque la ecografía puede ser una herramienta eficaz en el diagnóstico de la artrosis cuando existen otras posibilidades diagnósticas, su valor añadido para el seguimiento y el pronóstico de esta enfermedad aún está por definir.

Artropatía cristalina

La ecografía se utiliza cada vez más para identificar trastornos asociados al depósito de cristales que afectan al cartílago, la membrana sinovial y los tendones. Debido a su alta resolución y reflectividad sónica, incluso pequeños depósitos de cristales de urato monosódico (UMS) y pirofosfato de calcio pueden ser detectados por ecografía en un paciente con una RC por lo demás normal [77,78]. El potencial de la ecografía en la artropatía cristalina está relacionado con la experiencia del técnico y la calidad del equipo, y su configuración adecuada resulta fundamental[79].

Gota

Diagnóstico

La apariencia ecográfica de los agregados de cristales de urato puede variar desde densidades homogéneamente puntiformes hasta densidades hiperecoicas claramente definidas de tamaño variable, apareciendo finalmente como material tofáceo denso con sombras acústicas posteriores[77,80]. Los cristales de UMS se depositan en la superficie del cartílago articular y dan como resultado un refuerzo hiperecoico del margen superficial. Este engrosamiento homogéneo o áreas de depósito focal se conoce como *signo de doble contorno*[77]. A diferencia de la interfase normal del cartílago, la ecogenicidad de las capas de cristales de UMS no depende del ángulo de insonación y se puede observar la interfase condrosinovial completa. Cuando se producen agregados de UMS, la ecopalpación puede hacer que se muevan y dar lugar a una apariencia de «tormenta de nieve»[77]. Las erosiones óseas son comunes en la gota y se diferencian de la AR por su ubicación, forma (ovalada), bordes bien definidos y materiales tofáceos adyacentes[81].

Cuando hay tofos, pueden ser blandos o duros según la ecopalpación. Los tofos blandos varían en ecogenicidad, mientras que los tofos duros generan una banda hiperecoica y una sombra acústica. El UMS también puede depositarse en los tendones como microdepósitos, que se observan como densidades hiperecoicas de forma ovoide, o como tofos, que se identifican como agregados hipoecoicos con zonas hiperecoicas ocasionales y que pueden evolucionar a bandas hiperecoicas con sombra acústica[77] (fig. 44.6).

A pesar del consenso general sobre las definiciones de las lesiones gotosas, el depósito de UMS tiene predilección por ciertos tipos de tejidos y estructuras. La evaluación de los tendones de la articulación radiocarpiana, de la rótula y del tríceps en busca de agregados hiperecogénicos, y del cartílago del primer metatarsiano, astrágalo, segundo metacarpiano y femoral en busca del signo de doble contorno, se acompañan de una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 83,3% para el diagnóstico de gota[82]. Sin embargo, todavía se necesita una técnica de exploración estandarizada universalmente adoptada para las diversas articulaciones[83].

Como los agregados de UMS son radiotransparentes, la ecografía es superior a la RC para su detección. La tomografía computarizada de doble energía (TCDE) tiene una sensibilidad comparable para la detección de la artritis gotosa[84]. En 2015 se publicaron los criterios de clasificación de la gota del ACR/EULAR[85]. Las características de las pruebas de imagen de estos criterios incluyeron el depósito de uratos identificado por ecografía como el signo de doble contorno o mediante TCDE o como erosiones identificadas por la RC. A todos se les dio un valor de 4, siendo necesaria una puntuación total ≥8 para clasificar a un individuo como gotoso.

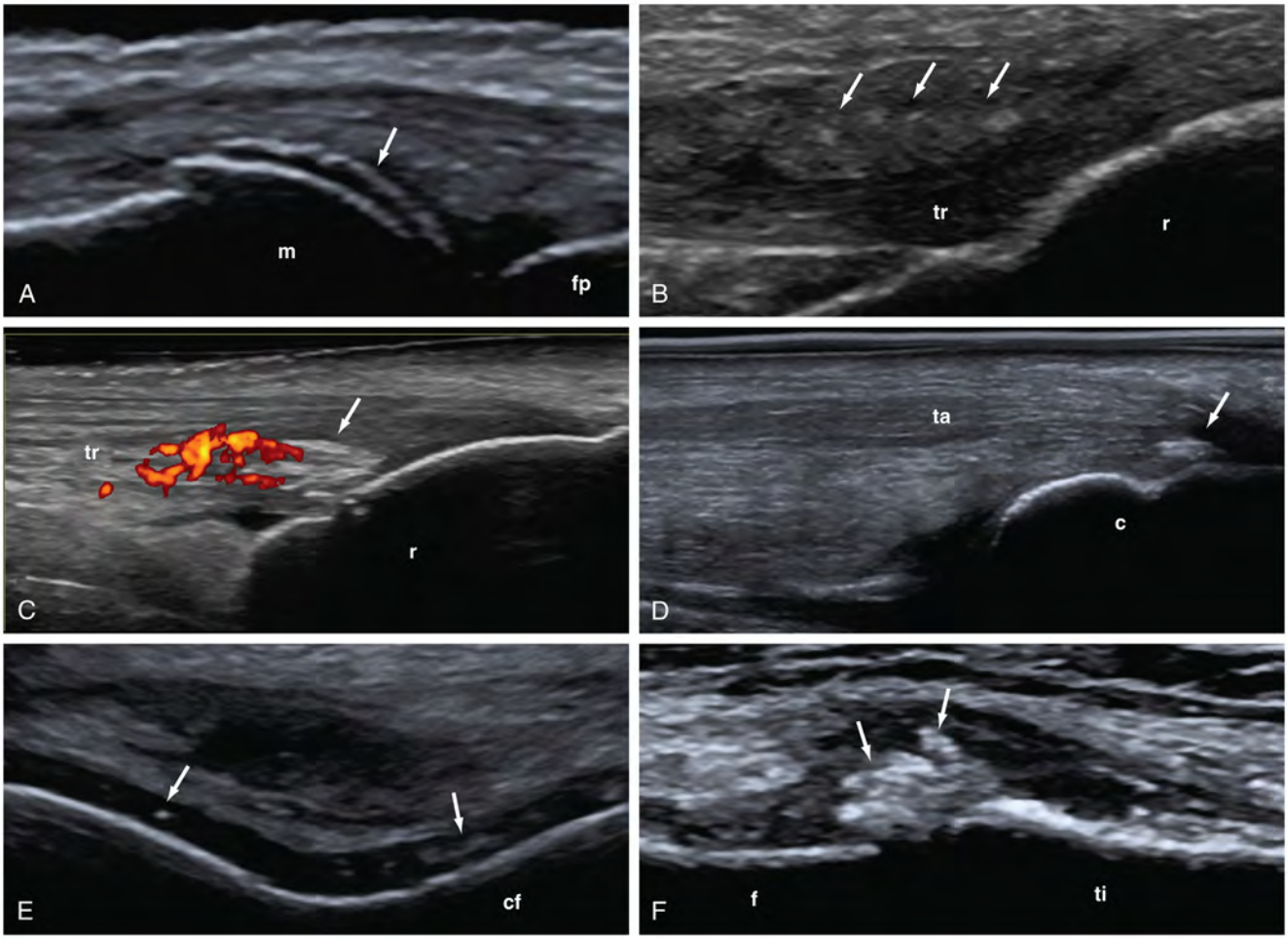
Aunque la ecografía es una herramienta valiosa en el diagnóstico de la gota, quedan dudas sobre su validación como una medida de resultado del OMERACT[83]. En 2016 se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática para definir las modalidades de imagen como posibles medidas de resultado OMERACT en la gota basada en la detección de tres dominios: depósito de uratos, daño articular e inflamación. Se identificaron 78 artículos que incluían RC, ecografía, TC convencional, TCDE y RM[86]. Veintinueve artículos evaluaron la ecografía en busca de depósito de uratos (signo de doble contorno y tofos), daño (erosión) e inflamación (hipertrofia sinovial y señal Doppler). La ecografía fue la única modalidad de imagen que identificó de forma clara y fiable el signo de doble contorno, y fue comparable a la TCDE y la RM para la identificación de los tofos. La ecografía identificó más erosiones que la RC, pero menos que la RM cuando la RC era normal. No se encontraron datos para evaluar la inflamación y la señal Doppler en la gota; sin embargo, la RM identificó más *pannus* sinovial en comparación con la ecografía. Los autores concluyeron que ninguna modalidad de imagen cumplía todos los aspectos del filtro del OMERACT para todos los dominios; sin embargo, la ecografía resultó muy prometedora para la detección de depósitos de uratos y daño articular.

Supervisión

El tamaño del tofo se puede definir por el diámetro más largo y el volumen total, y la medición ecográfica es comparable a la RM[80]. A diferencia de las técnicas de medición física, la ecografía puede evaluar los tofos subcutáneos e intraarticulares[80,87]. La medición del tofo mediante ecografía es sensible a los cambios, observándose reducción en el tamaño de los tofos en los pacientes en los que se normalizan los niveles de urato sérico[80]. También se ha descrito la desaparición del signo del doble contorno tras la normalización de los niveles de urato sérico[88,89].

Predicción del resultado

Se desconoce el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos en la gota.



● **Fig. 44.6** Gota y enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidrato (ecografía). (A-C) Gota. (A) Gota crónica. Articulación metacarpofalángica (exploración longitudinal con dedos en flexión completa): realce hiperecoico de la interfase condrosinovial *(flecha)* causado por el depósito de cristales de urato monosódico. B) Entesis rotuliana distal (exploración anterior longitudinal): depósitos intratendinosos de urato monosódico *(flechas).* (C) Entesis rotuliana distal (exploración anterior longitudinal): depósitos tofáceos *(flecha)* rodeados de señal Doppler potencia. (D-F) Enfermedad por depósito de cristales de cristales de pirofosfato cálcico dihidrato. (D) Tendón de Aquiles *(ta)* (exploración longitudinal): depósitos hiperecoicos lineales intratendinosos sin sombra acústica *(flecha).* (E) Cartílago hialino femoral (exploración transversal): depósitos de pirofosfato cálcico dentro del cartílago hialino *(flechas).* (F) Rodilla (exploración lateral longitudinal): calcificación meniscal difusa *(flechas). c,* calcáneo; *cf,* cóndilo femoral; *f,* fémur; *fp,* falange proximal; *m,* cabeza metacarpiana; *r,* rótula; *ti,* tibia; *tr,* tendón rotuliano.(Tomado de Østergaard M, et al. Imaging in rheumatic diseases. In: Firestein GF, et al. (eds): *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology, 10 ed*. Elsevier, Philadelphia, 2017.)

Depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado

Diagnóstico

La apariencia ecográfica de los agregados de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (PFCD) varía desde pequeños puntos hiperecoicos circunscritos hasta depósitos extensos con o sin sombra acústica[77,78,90]. Los agregados de PFCD difieren de los de UMS, ya que se encuentran principalmente dentro del centro geométrico del cartílago hialino y pueden alcanzar grandes dimensiones. Se caracterizan por una reflectividad brillante, lo que permite la visualización de cantidades mínimas de agregados en el cartílago. En el fibrocartílago se observan como agregados redondeados o amorfos hiperecoicos que se correlacionan con su apariencia radiográfica. También se pueden observar agregados hiperecogénicos en el líquido sinovial, que suelen tener una forma redondeada con un borde bien definido (v. fig. 44.6). El PFCD se deposita linealmente dentro de la ecotextura fibrilar de los tendones, pero puede ser puntiforme y puede dar lugar a sombra acústica posterior.

En 2011 la EULAR nombró un grupo de trabajo para elaborar recomendaciones basadas en la evidencia sobre la terminología y el diagnóstico de la enfermedad por depósito de PFCD[91]. Una de las 11 recomendaciones finales fue que la ecografía puede demostrar PFCD en las articulaciones periféricas con excelente sensibilidad y especificidad, posiblemente mejor que las de la RC. La ecografía de la rodilla tenía una sensibilidad y especificidad del 87 y el 96%, respectivamente, para los cristales de PFCD en el líquido sinovial[92]. Aunque no existe una evaluación sistemática estandarizada para el depósito de PFCD, algunos autores abogan por incluir la rodilla, ya que tiene la mayor probabilidad de ser positiva para agregados de PFCD[79]. Considerando la identificación de cristales de líquido sinovial como el método de referencia, la ecografía tiene una sensibilidad del 100% en comparación con el 82% de la RC[78]. Se observó que la ecografía no es tan útil para identificar PFCD en estructuras profundas como la columna vertebral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Más recientemente, un metaanálisis revisó estudios publicados que buscaban validar las definiciones ecográficas de hallazgos elementales y evaluar la precisión diagnóstica de la ecografía en la enfermedad por depósito de PFCD[90]. Se eligieron 31 artículos para definir las lesiones elementales y las definiciones se incluyen en los párrafos anteriores. Se eligieron 13 estudios para evaluar la precisión diagnóstica. En los estudios que realizaron una exploración completa del paciente, la ecografía tuvo una sensibilidad combinada del 89% (intervalo de confianza [IC] del 95%: del 72 al 97%) y una especificidad combinada del 94% (IC del 95%: del 87 al 98%). Estos valores cambiaron al valorar articulaciones, tejidos y estándares de referencia individuales.

También se ha evaluado la fiabilidad de las definiciones ecográficas del OMERACT para la enfermedad por depósito de PFCD[93]. El uso de un ejercicio basado en la web que califica las imágenes estáticas arrojó valores kappa altos para los valores intra- e interobservador para todos los sitios examinados. Sin embargo, con un ejercicio basado en el paciente, el acuerdo entre evaluadores solo fue aceptable para la articulación acromioclavicular y el fibrocartílago triangular. Estos resultados sugieren que las definiciones ecográficas son fiables, pero el método de exploración debe perfeccionarse aún más.

Seguimiento

No se dispone de datos para evaluar el papel de la ecografía en el seguimiento de la artropatía por PFCD.

Predicción del resultado

Se desconoce el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos.

Espondiloartropatía

La evaluación ecográfica puede ser incluso más útil en pacientes con espondiloartropatías (EsA) seronegativas que en pacientes con AR, ya que la técnica ofrece evidencia objetiva adicional de la enfermedad cuando falta confirmación serológica[94]. Si bien la función de la ecografía en la evaluación de la enfermedad axial es mínima, otras características, como entesitis periférica, inflamación del tendón extensor y anomalías de la articulación interfalángica distal, pueden detectarse con seguridad (fig. 44.7). La entesitis se observa como un tendón hipoecoico y/o engrosado en su inserción ósea que presenta señal Doppler si está activa y que puede mostrar erosiones y entesofitos/calcificaciones como signos de daño estructural[95]. El grosor tendinoso, la hiperemia, la bursitis, la erosión y los entesofitos son aspectos valorados por la mayoría de los sistemas de puntuación de entesitis, con evaluaciones realizadas en el tendón del cuádriceps, polo inferior de la rótula, tuberosidad tibial, calcáneo superior (Aquiles) y aponeurosis plantar. Algunos incluyen los epicóndilos lateral y medial y la inserción del tríceps[96].

La señal Doppler en la entesis puede clasificarse en una escala semicuantitativa y existen numerosas escalas de calificación Doppler[97,98].

Diagnóstico

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante casi todos (97%) tendrán al menos una anomalía entésica ecográfica en comparación con el 64%, según el examen clínico[99]. En pacientes con espondilitis anquilosante se observan erosiones en el 10% de las entesis. Es importante destacar que la entesitis no es específica de las EsA, que también se observa en enfermedades degenerativas/metabólicas[100], pero puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico si se observa en un paciente joven con dolor de espalda.

La entesitis aislada y la señal Doppler en el paratenon del tendón extensor de la articulación MCF de la mano pueden ayudar a distinguir a los pacientes con APs de aquellos con AR[101-103]. La entesitis con deslizamiento central, el edema de tejidos blandos alrededor del tendón flexor y la hiperemia del paratenon son cuatro veces más comunes en la APs que en la AR. Por el contrario, las erosiones de las articulaciones MCF o IFP son tres veces más frecuentes en la AR seropositiva inicial que en las fases tempranas de la APs[103].

Si bien tanto la APs como la AR afectan las estructuras sinoviales y tenosinoviales de los dedos, es más probable que la APs afecte a las estructuras extrasinoviales, como el tendón extensor, la cápsula y el periostio[104]. El Belgrade Ultrasound Enthesis Score (BUSES), un sistema de puntuación acumulativo que tiene en cuenta el grosor de la entesis, la ecogenicidad y el patrón fibrilar, los entesofitos, la señal Doppler y la erosión en seis localizaciones, fue capaz de diferenciar la entesitis de la EsA frente a la AR y/o las patologías mecánicas[105].

Si bien la evaluación ecográfica puede ayudar a diferenciar la APs de la AR, no se ha observado que distinga los cambios de la articulación interfalángica distal de la APs de la artrosis nodal[106].

Seguimiento

Existe falta de consenso sobre qué índice diseñado es más útil para evaluar la APs, pero se ha observado que el APsSon22 es sensible a los cambios con el tiempo[107]. La entesitis ecográfica medida con el Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI) se correlaciona tanto con el daño periférico como con el axial en la RC y puede ayudar a diferenciar la APs de los controles sanos[108]. La inhibición del TNF reduce las puntuaciones de sinovitis semicuantitativa en escala de grises y Doppler[109]. Se necesitan más investigaciones para disponer de medidas ecográficas estandarizadas, fiables y sensibles para la APs.

Predicción del resultado

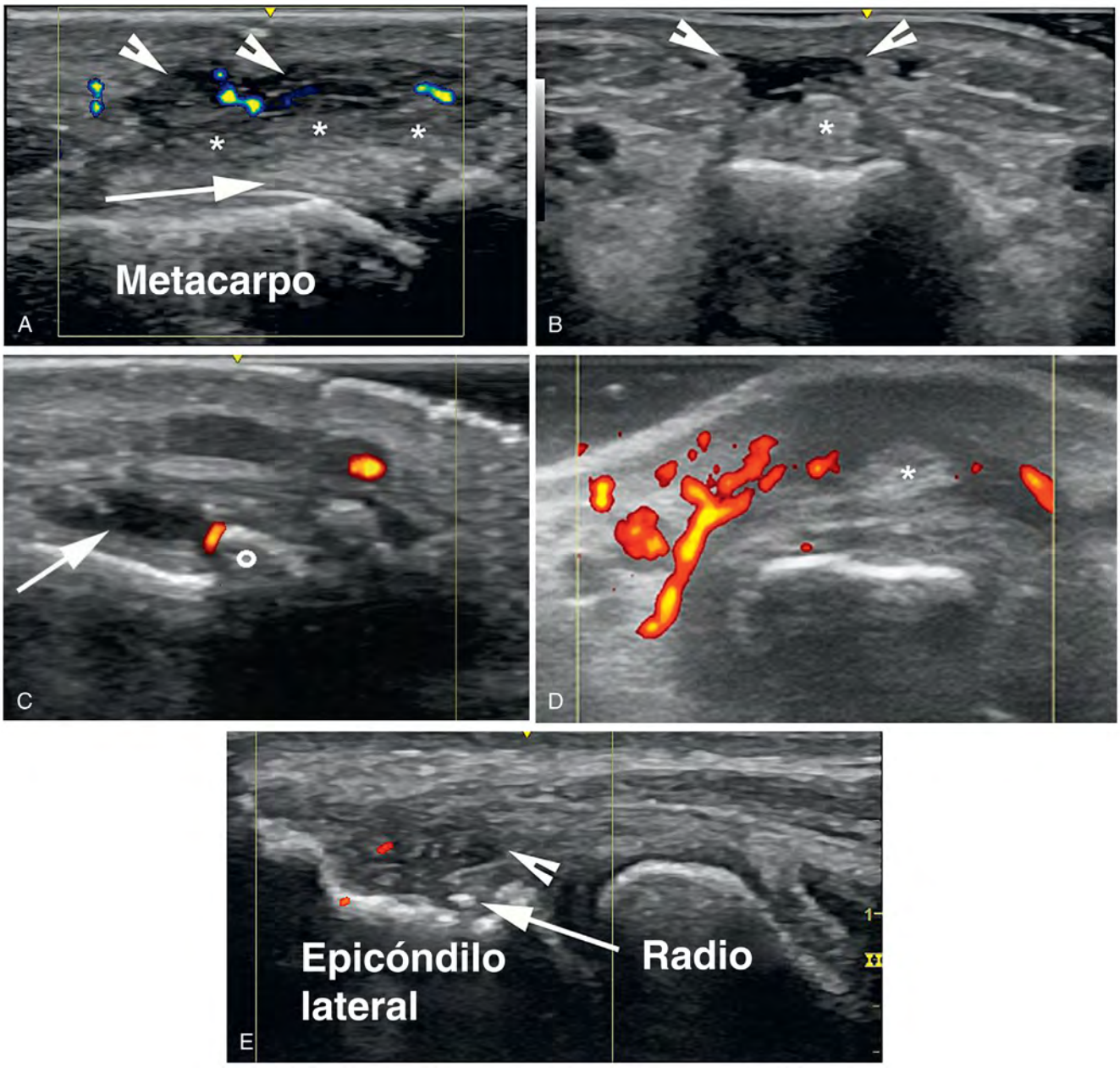
En comparación con los controles sanos, en los pacientes con psoriasis la puntuación compuesta de entesitis subclínica es mayor, pero no se ha observado que sea predictivo del desarrollo de APs en 3,5 años[110]. Sin embargo, la ecografía puede ser útil para predecir el mantenimiento de la remisión de la enfermedad en pacientes con APs. En casi una cuarta parte de los pacientes con APs en remisión clínica pero con señal Doppler subclínica en al menos una articulación se produjo un brote dentro de los 6 meses, en comparación con menos del 10% de los pacientes sin Doppler subclínico[111]. Aunque la ecografía no predice de manera fiable el desarrollo de APs en pacientes con psoriasis, puede tener un papel en la predicción de brotes en aquellos con APs en remisión.

Polimialgia reumática

Se caracteriza por dolor y rigidez matutina de la cintura escapular y la cadera secundarios a bursitis y sinovitis. La PMR se asocia a la arteritis de células gigantes (ACG), de modo que del 40 al 60% de los pacientes con ACG sufren PMR y entre el 16 y el 21% de los pacientes con PMR presentan ACG[112]. Por tanto, resulta fundamental realizar una evaluación completa del estado inflamatorio en los pacientes con PMR[113]. La evaluación ecográfica en la PMR debe incluir las regiones del hombro y la cadera. Las estructuras del hombro que deben examinarse incluyen la articulación glenohumeral (GH), la bursa subacromial/subdeltoidea (SAD) y el tendón de la porción larga del bíceps. La evaluación de la cadera debe incluir la articulación de la cadera y las estructuras bursales periarticulares.

Diagnóstico

En la PMR se han descrito múltiples hallazgos inflamatorios alrededor de la cintura escapular y la cadera[114]. Una revisión reciente de 12 estudios publicados identificó sinovitis GH, bursitis SAD, tenosinovitis en la porción larga del bíceps, sinovitis de cadera y bursitis trocantérea



• **Fig. 44.7** Hallazgos ecográficos en la artritis psoriásica (APs). (A) Vista longitudinal dorsal de la articulación metacarpofalángica (MCF) en la que se observa tumefacción hipoecoica del paratenon *(puntas de flecha)* dorsal al tendón extensor (*) con señal Doppler grado 1 y reflejo sinovial no distendido *(flecha)* de la articulación MCF. (B) Vista transversal dorsal de la articulación MCF en (A) con edema y derrame del paratenon *(punta de flecha)* dorsal al tendón (*). (C) La vista longitudinal de la articulación interfalángica distal muestra señal Doppler en el osteofito proximal (o), así como un pequeño derrame articular *(flecha),* que podría verse en la APs o en la artrosis erosiva. (D) En la vista transversal de la articulación MCF se observan señal Doppler más extensa en los tejidos blandos y paratenon suprayacente y lateral al tendón extensor (*). (E) Proyección lateral longitudinal del codo que muestra epicondilitis lateral en un paciente con APs con transición de fibras de entesis normales a hipoecoicas *(punta de flecha),* señal Doppler poco intensa en la entesis y en la superficie ósea y una calcificación que proyecta una sombra sobre el epicóndilo *(flecha);* la superficie del epicóndilo es irregular pero sin erosión definitiva.

como principales hallazgos inflamatorios[113]. La bursitis SAD es el principal signo inflamatorio. En comparación con la RM como método de referencia para la bursitis SAD y trocantérea, la ecografía tuvo una sensibilidad del 96 y del 100%, respectivamente[115,116].

En 2012 se desarrolló un criterio de clasificación provisional para la PMR mediante una iniciativa de colaboración entre la EULAR y el ACR[117]. Este grupo desarrolló un algoritmo de criterios de clasificación teniendo en cuenta una puntuación con y sin valoración ecográfica. Cuando se dispone y se incluye el estudio ecográfico, el diagnóstico se realiza con un total de ≥5 de 8 puntos posibles. Dos puntos corresponden a los hallazgos ecográficos de la siguiente manera: un punto se otorga cuando existen hallazgos unilaterales del hombro y al menos un hallazgo en la cadera y un punto se otorga cuando existen hallazgos bilaterales del hombro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Seguimiento

La ecografía ha mostrado una disminución en la afectación de la bursa SAD tras iniciar terapia con glucocorticoides[114,118]. Aunque se observa una disminución paralela en los parámetros clínicos, de laboratorio y ecográficos, los hallazgos inflamatorios en la ecografía tienen una sensibilidad al cambio similar o mejor que los parámetros clínicos o de laboratorio. La ecografía puede ser una valiosa herramienta adicional para evaluar la respuesta al tratamiento.

Predicción del resultado

La ecografía con DP puede identificar a los pacientes que tendrán una enfermedad recurrente[118]. Los pacientes con una señal de DP inicial positiva tienen niveles de reactantes de fase aguda y una frecuencia de recaída más altos en comparación con aquellos sin señal de DP. Este efecto es mayor cuando la señal de DP es positiva bilateralmente y resulta independiente de otros parámetros clínicos, demográficos y de laboratorio. Más de la mitad de los pacientes considerados en remisión clínica pueden tener inflamación persistente según los criterios ecográficos, principalmente en las estructuras sinoviales extraarticulares de los hombros. Este hallazgo predice una recaída de la enfermedad similar a una señal DP basal positiva.

Arteritis de células gigantes

Causa inflamación de las arterias medianas y grandes[119]. El diagnóstico se alcanza tradicionalmente por los hallazgos clínicos y de laboratorio y se apoya en la biopsia de la arteria temporal. La biopsia de arteria temporal depende de la longitud del segmento obtenido, el momento de la biopsia en relación con el inicio del tratamiento y si la biopsia es unilateral o bilateral. La prueba diagnóstica de referencia es la biopsia, que puede tener resultados falsos negativos si se biopsia una zona sin lesiones y está asociada a una morbilidad significativa[120].

El primer estudio ecográfico de las arterias temporales como sustituto de la biopsia de la arteria temporal se publicó en 1997[121]. Las recomendaciones actuales de la EULAR enfatizan la obtención de pruebas de imagen tempranas en caso de alta sospecha clínica como sustituto de la biopsia y que la ecografía sea la primera modalidad de imagen[122]. Cuando se emplea correctamente, la ecografía vascular puede rivalizar con la utilidad diagnóstica de la biopsia de la arteria temporal[123].

La ecografía vascular se basa en configuraciones específicas para optimizar la obtención de imágenes, incluidos la escala de grises (frecuencia, enfoque, profundidad, ganancia de modo B, densidad de línea, velocidad de fotogramas, etc.) y el DC (frecuencia, FRP, filtro de pared, cuadro de colores, color ganancia de flujo y dirección de flujo)[124]. Una sonda lineal estándar con una frecuencia de escala de grises de 15 MHz o más y una frecuencia DC con un preajuste vascular es un requisito mínimo. Las ramas de la arteria temporal se observan mejor con una frecuencia más alta (≥15 MHz), y se recomienda una sonda lineal compacta o en «palo de hockey».

Diagnóstico

En los pacientes con ACG se observan cuatro características ecográficas de cambio vascular fundamentales: 1) engrosamiento de la pared o signo del halo; 2) falta de compresibilidad; 3) estenosis, y 4) oclusión[125]. El engrosamiento de la pared (signo del halo) aparece como un borde hipoecoico y se considera que representa infiltrados celulares y edema en la media vascular, la íntima y la adventicia (figs. 44.8 a 44.10), que se observan tanto en la biopsia como en la TC-tomografía por emisión de positrones correlacionadas. Esta respuesta inflamatoria da como resultado rigidez de la pared del vaso, resistencia al colapso durante la ecopalpación directa y ausencia de compresibilidad del segmento arterial.

Múltiples estudios han confirmado la utilidad de la ecografía para el diagnóstico de la ACG con una sensibilidad del 68 al 87% y una especificidad del 82 al 96%. La especificidad se acerca al 100% en presencia de signos de halo bilaterales[126-128]. La positividad del signo de compresión presenta una excelente concordancia entre observadores y tiene una sensibilidad del 75 al 79% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de ACG[129]. La estenosis y la oclusión del vaso también se pueden observar en la ecografía, pero no suman a la sensibilidad y especificidad diagnósticas del signo del halo, junto con la falta de compresibilidad de la arteria estudiada[124].

La ecografía para la ACG se basa en la obtención de imágenes de vasos distintos a la arteria temporal. Una evaluación bilateral típica incluye las arterias temporales, con las ramas frontal y parietal, las carótidas y las axilares. Las imágenes deben incluir planos ortogonales, y la maniobra de compresión se realiza típicamente en la vista transversal[130] (fig. 44.11). La obtención de imágenes de múltiples vasos bilaterales conduce a mejoras notables tanto de la sensibilidad como de la especificidad en comparación con el diagnóstico clínico o anatomopatológico[123,131].

El concepto de una clínica ambulatoria de vía rápida para la identificación temprana de la ACG mediante la ecografía se ha probado en algunos centros y ha sido eficaz en el diagnóstico temprano, con una pérdida de visión menos permanente[132].

Seguimiento

El papel de la ecografía en la detección de la remisión y los brotes de la enfermedad aún no se ha definido. La duración de los hallazgos ecográficos después del inicio del tratamiento con corticoides es variable[133]. Dadas las diferencias en los sitios vasculares evaluados, se puede observar evidencia ecográfica de inflamación de los vasos con una pérdida gradual de la respuesta de halo hasta 16-56 días después de la exposición a esteroides, con una duración promedio aproximadamente de 21 días[124,134].

Los datos subrayan el apasionante potencial de la evaluación ecográfica en el diagnóstico temprano de la ACG, pero como modalidad relativamente nueva está infrautilizada[124].

Predicción del resultado

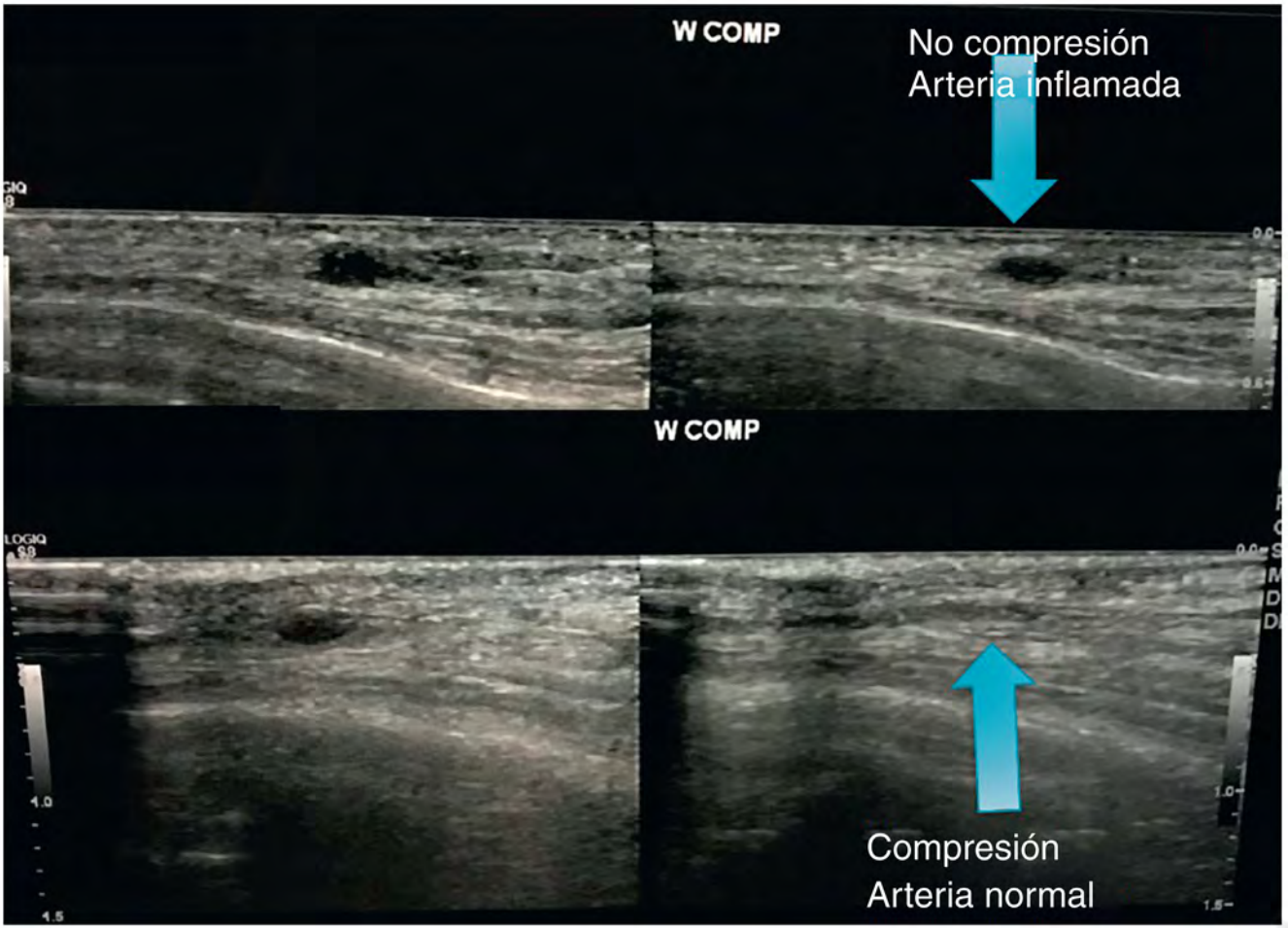
El papel de la ecografía en la predicción de resultados en la ACG aún no se ha definido.

Síndrome de Sjögren

La ecografía se ha reconocido como una modalidad útil para evaluar los tejidos blandos de la cabeza y el cuello, incluidas las glándulas salivales[135-137]. La ecografía de las glándulas salivales para el diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS) tiene un nivel de evidencia de grado B[10]. Se compara favorablemente con la gammagrafía, la RM y la TC, pero el papel de la ecografía de las glándulas salivales en la práctica clínica y en la investigación clínica continúa evolucionando[138].

El enfoque general para la obtención de imágenes de las glándulas salivales (figs. 44.12 y 44.13) se centra en una evaluación bilateral de las glándulas parótidas y submandibulares[137]. La glándula parótida se encuentra anterior al oído externo y al esternocleidomastoideo y se extiende a lo largo de la mandíbula hasta la fosa retromandibular. La glándula submandibular es rostral a la fosa retromandibular, así como al ángulo de la mandíbula, y se encuentra más caudalmente, más profunda en los tejidos blandos del cuello.

Las glándulas salivales sin patología poseen una ecoestructura homogénea con una ecogenicidad parenquimatosa similar a la de la glándula tiroides. Los hallazgos patológicos en una glándula salival incluyen infiltrados esféricos y dilataciones tubulares, y deben obtenerse proyecciones ortogonales para caracterizar la naturaleza geométrica de las anomalías visualizadas. Los preajustes convencionales de los equipos



● **Fig. 44.8** Compresión de la arteria temporal. Las imágenes superiores muestran la compresión de la arteria temporal antes y después de la ecopalpación, donde la arteria mantiene su luz, lo que representa una arteria inflamada (en este caso, confirmado por biopsia). Las imágenes inferiores demuestran el efecto opuesto: se observa cómo la arteria es comprimida durante la ecopalpación, lo que representa una arteria no afectada (en este caso, también confirmado por biopsia).

ecográficos para obtener imágenes del tejido tiroideo proporcionan una calidad de imagen máxima, y la mayoría de los autores sugieren un transductor lineal de 5 a 12 MHz para la obtención de imágenes[135-137]. La ecografía de las glándulas salivales evalúa la homogeneidad parenquimatosa y la presencia o ausencia de aumento del flujo sanguíneo. Las glándulas salivales suelen estar asociadas a los ganglios linfáticos, que también deben evaluarse durante la exploración.

Al medir la velocidad de conducción del sonido a través del tejido, la elastografía proporciona una medida visual o cuantitativa cualitativa de la distensibilidad, la compresibilidad o la «elasticidad» del tejido y puede proporcionar nuevos conocimientos sobre la función de las glándulas salivales[139,140]. Las propiedades elásticas de un tejido se pueden evaluar mediante compresión directa del tejido, deformación o elastografía de onda de corte. Se ha postulado que este última es útil para evaluar trastornos infiltrativos, como la infiltración glandular observada en el SS[141] (fig. 44.14).

Diagnóstico

Los hallazgos típicos que se observan en las imágenes en modo B en el SS son un parénquima glandular heterogéneo con múltiples regiones pequeñas ovaladas, hipoecoicas o anecoicas dispersas (fig. 44.15)[135]. Un estudio encontró bandas ecogénicas como característica diferenciadora entre el SS primario y el secundario[142]. Las áreas hipoecoicas o anecoicas visualizadas pueden representar infiltrados linfocíticos, conductos dilatados o vasos, lo que sugiere un papel del Doppler durante la evaluación de rutina[135]. Las glándulas salivales inflamadas o sintomáticas agudas en el SS pueden mostrar un aumento del patrón vascular (v. fig. 44.15).

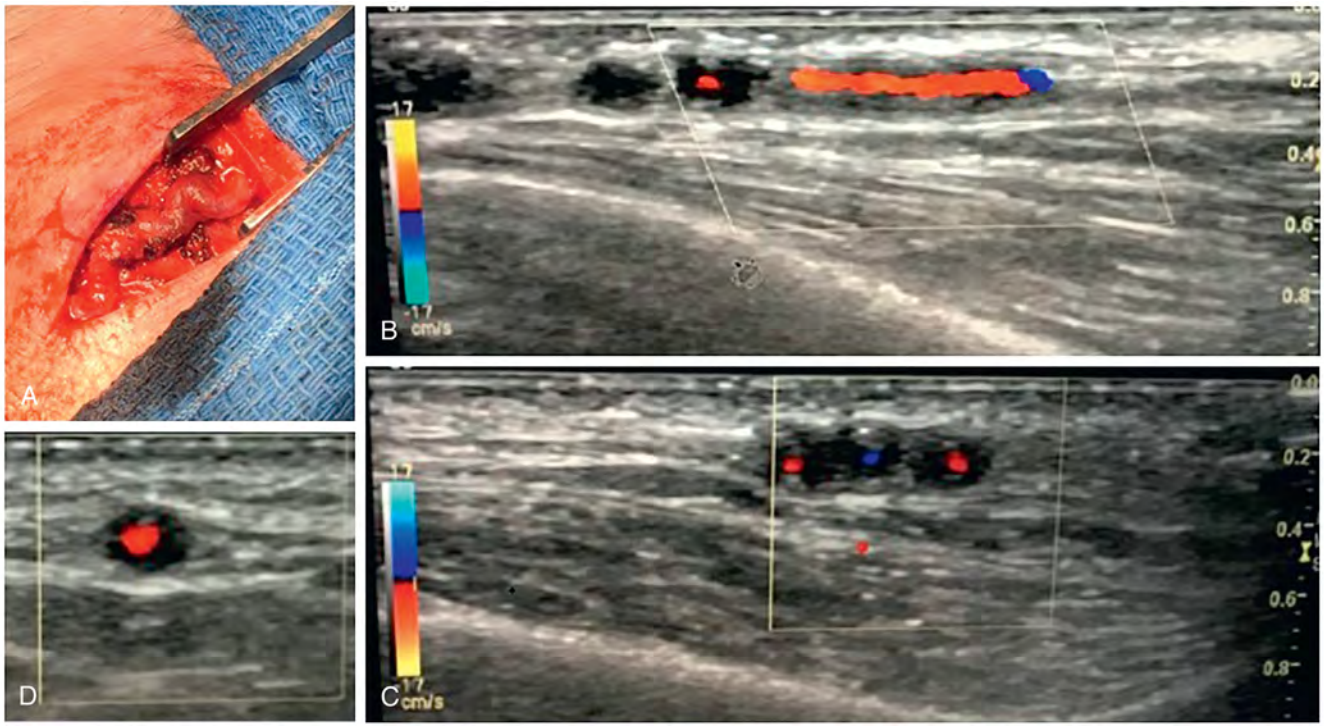
Los cambios glandulares con regiones heterogéneas, hipoecoicas y anecoicas pueden observarse en una variedad de estados patológicos además de en el SS[135]. Los pacientes con SS pueden desarrollar infecciones de las glándulas salivales y sialolitos, que pueden observarse durante la evaluación ecográfica de rutina.

En comparación con los controles, la ecografía tiene una sensibilidad y una especificidad diagnóstica del 88,8 y 84,6%, respectivamente, para el SS primario y del 53,8 y 92,2%, respectivamente, para el SS secundario, con una fiabilidad moderada entre evaluadores[143,144].

Una revisión de 31 estudios realizada por el US-pSS Study Group concluyó que la ecografía ha demostrado su utilidad para detectar anomalías estructurales típicas en el SS y puede convertirse en una herramienta de diagnóstico por imagen de primera línea[145]. No se han adoptado definiciones ecográficas uniformes sobre patologías ni sistemas de puntuación basados en consenso, aunque se han publicado muchos y se comparan favorablemente con los criterios diagnósticos actuales[142,143,146,147].

La inflamación aguda del SS puede aumentar la vascularización de las glándulas salivales y dar como resultado una señal Doppler positiva[148]. Las puntuaciones de elastografía más altas se correlacionan mejor con la disfunción de la glándula que la ecografía en modo B

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 44.9** Estudio de una arteria temporal tortuosa. (A) Vista de la arteria temporal durante la escisión quirúrgica para biopsia. (B) Proyección longitudinal y transversal, resultado del incurvamiento en la base de la arteria, con signo de halo. (C) Serie de tres signos de halo resultantes del incurvamiento de la región media de la arteria tortuosa. (D) Signo de halo, región aislada de la arteria.

en sujetos con SS en comparación con sujetos asintomáticos[141]. También se han registrado patrones de ondas de compresión más altos en las glándulas parótidas de sujetos con SS en comparación con controles[149-151]. Las puntuaciones de la elastografía y de la ecografía en modo B se correlacionan con la duración de la enfermedad[152]. La combinación de lecturas de modo B y ondas de cizallamiento con fines diagnósticos proporciona una capacidad mejorada para distinguir el SS de la xerostomía aislada[153].

Seguimiento

La monitorización de las intervenciones terapéuticas puede ser posible con la ecografía, que identifica una mejora en la ecotextura glandular y los índices de resistencia Doppler en pacientes tratados con rituximab en comparación con placebo[154-156].

Predicción del resultado

Las puntuaciones de las glándulas salivales se han asociado a enfermedades sistémicas que incluyen vasculitis cutánea, mayor actividad de la enfermedad y linfopenia CD4 y pueden ser un marcador del desarrollo de linfomas en pacientes con SS primario[157]. En la AR los cambios ecográficos de las glándulas salivales se correlacionaron con síntomas de xerostomía, medidas más activas de la actividad de la AR y peor salud bucal[158].

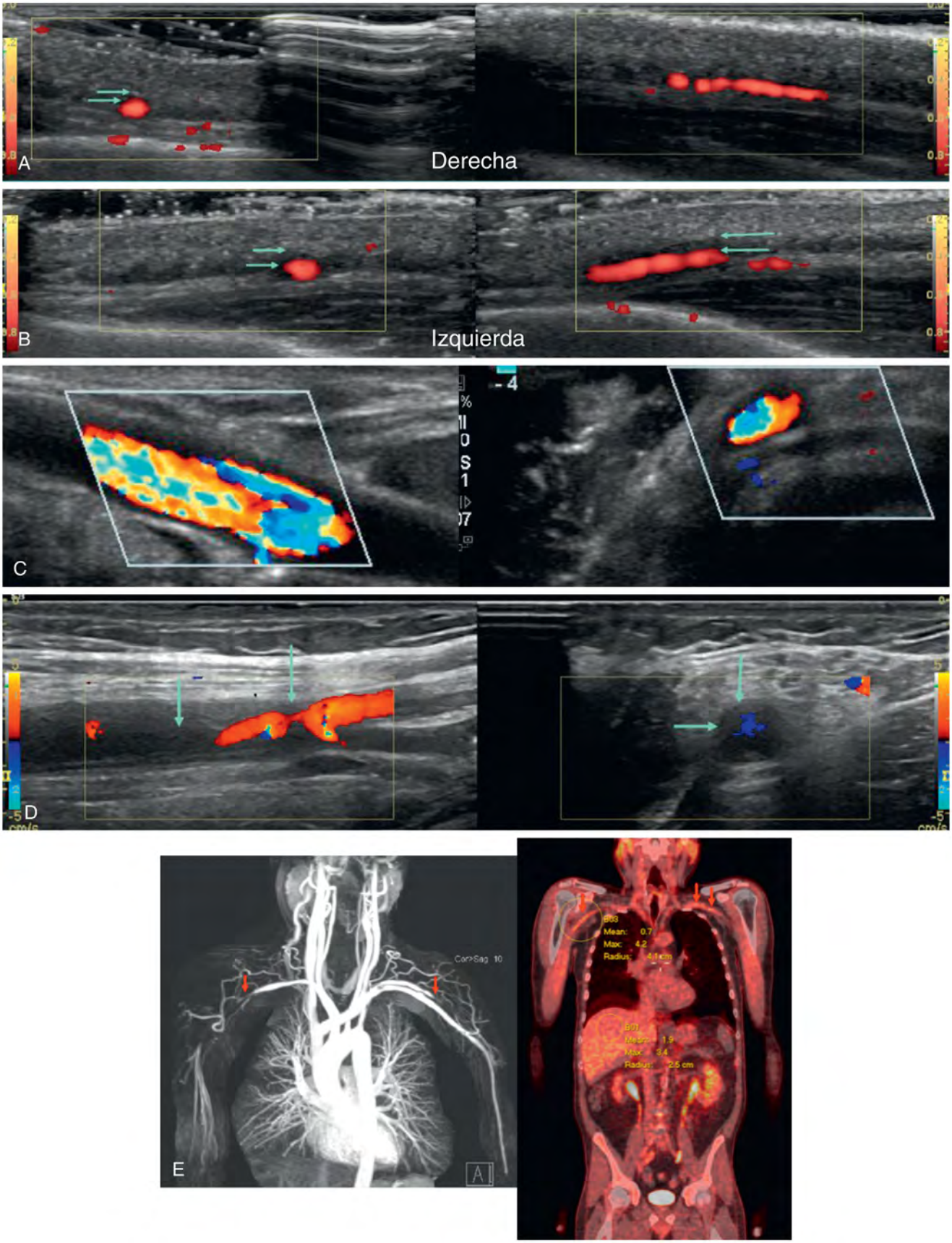
Enfermedades esclerosantes

Durante las últimas décadas se ha investigado el uso de la ecografía en la evaluación de enfermedades fibrosantes, incluidas la esclerodermia, la fascitis eosinofílica y las complicaciones de la diabetes mellitus, ya que esta tecnología permite la visualización de la acumulación de matriz extracelular típica de estas patologías.

Uso en diagnóstico, seguimiento y predicción de resultados

Las complicaciones diabéticas del síndrome del túnel carpiano (STC), la tenosinovitis estenosante, la contractura de Dupuytren y la queiroartropatía se pueden evaluar con ecografía. En el STC el nervio mediano está típicamente inflamado proximal al punto de pinzamiento y presenta un aplanamiento profundo al retináculo flexor, con arqueamiento del propio retináculo[159]. En la tenosinovitis estenosante los hallazgos ecográficos incluyen engrosamiento nodular de la polea A1, desorganización de las fibras del tendón flexor, engrosamiento del tendón distal a la polea y pérdida del deslizamiento normal del tendón con la flexión de los dedos en las imágenes dinámicas[160,161]. En pacientes con síndrome de la mano diabética (queiroartropatía), las vainas del tendón flexor de las manos también son un promedio de tres veces más gruesas que en los controles sanos de la misma edad[162], mientras que la piel de los brazos es un 50% más gruesa que en los controles[163].

La piel medida por ecografía también está engrosada en la esclerodermia, y este grosor se correlaciona con las puntuaciones clínicas de la piel[164-166]. Con una mayor duración de la enfermedad, aumentan el grosor de la piel y la ecogenicidad dérmica[165]. La esclerodermia produce una tenosinovitis esclerótica característica, con un tenosinovio hiperecogénico característico. A diferencia de los pacientes con AR, se caracteriza por un patrón alternante hipo- e hiperecoico[167,168]. A diferencia de otras formas inflamatorias de artritis, los tendones extensores (78%) se ven afectados con mayor frecuencia que los tendones flexores (22%)[168]. Si bien la sinovitis y la calcinosis son comunes, se han descrito erosiones articulares en solo del 2 al 11% de los pacientes con esclerosis sistémica[169]. Por tanto, en comparación con la AR, la esclerodermia es más probable que cause tenosinovitis esclerosante del tendón extensor y menos probable que provoque sinovitis, especialmente con una señal Doppler alta y erosión asociada (fig. 44.16). La ecografía también se puede emplear para detectar la oclusión de



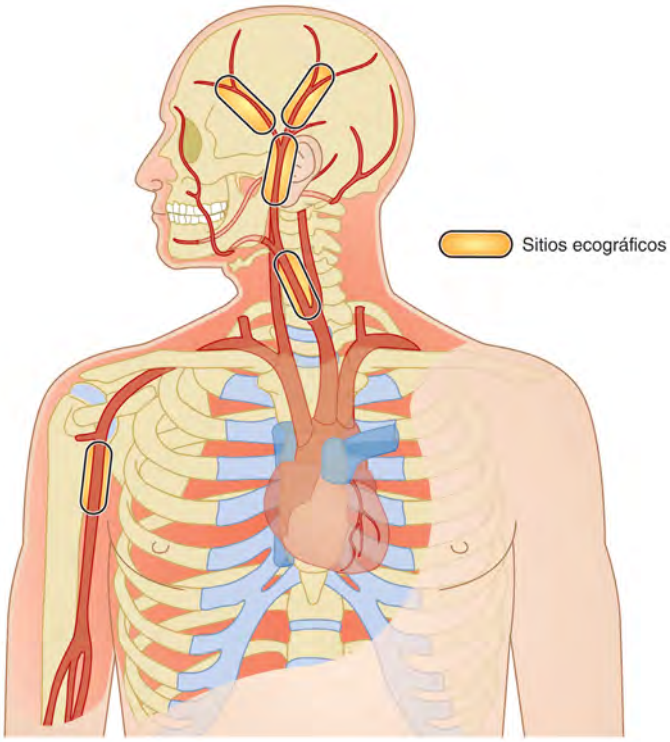
• **Fig. 44.10** Estudio de la afectación vascular difusa en la arteritis de células gigantes. (A y B) Arteria temporal derecha normal, dos proyecciones (A), y arteria temporal izquierda, dos proyecciones, ambas con signo de halo positivo, confirmado como vasculitis en la biopsia (B). (C y D) Arteria axilar derecha normal, dos proyecciones (C), y arteria axilar derecha, dos proyecciones, que muestra estenosis y signo de halo (D). (E) Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada del paciente en B y D con captación de FDG (inflamación) en la región de la arteria axilar identificada por ecografía *(flechas rojas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

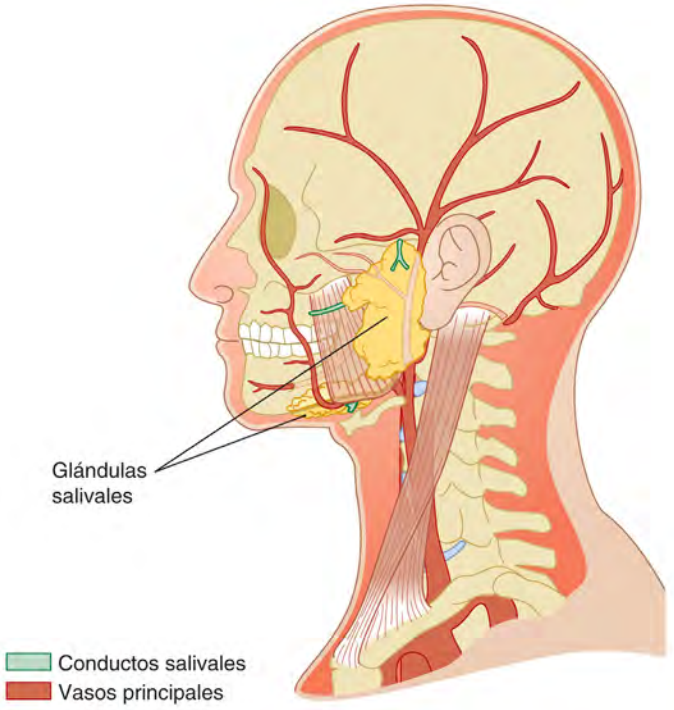
la arteria cubital, un factor de riesgo para el desarrollo de ulceración digital en la esclerodermia[170].

La ecografía se puede usar para la evaluación de la enfermedad pulmonar por esclerodermia. En comparación con la TC de alta resolución y la RC, la ecografía tiene una sensibilidad del 92 y el 48% y una especificidad del 71 y el 91%, respectivamente, para la detección de la enfermedad pulmonar intersticial[171]. Muchos otros trabajos han publicado resultados similares, pero no se han realizado estudios que demuestren que la ecografía se puede utilizar para evaluar la respuesta al tratamiento o para distinguir las opacidades en vidrio esmerilado (inflamatorias) de los cambios en forma de «panal de miel» (fibróticos), como se ve en la TC[172].

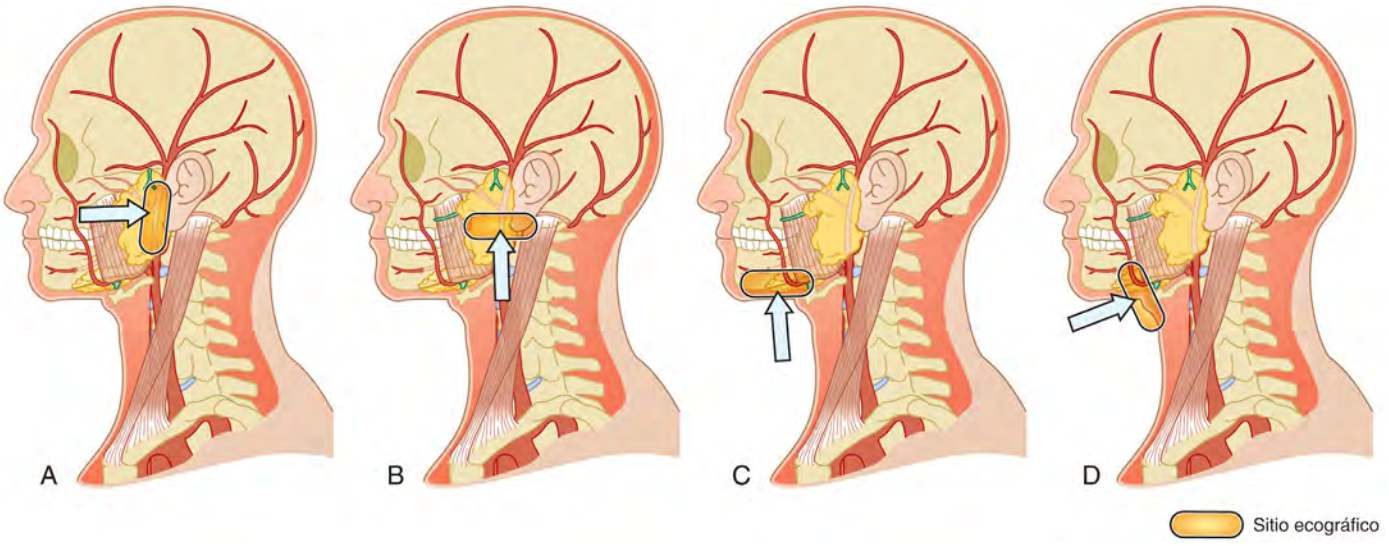
La fascitis eosinofílica también puede evaluarse con ecografía y se caracteriza por pérdida de compresibilidad de la capa de grasa hipodérmica[173]. Numerosos casos clínicos describen engrosamiento de las fibras de la fascia subdérmica, hiperecogenicidad del tejido dérmico profundo y bordes hipoecoicos alrededor de los tendones afectados[174].



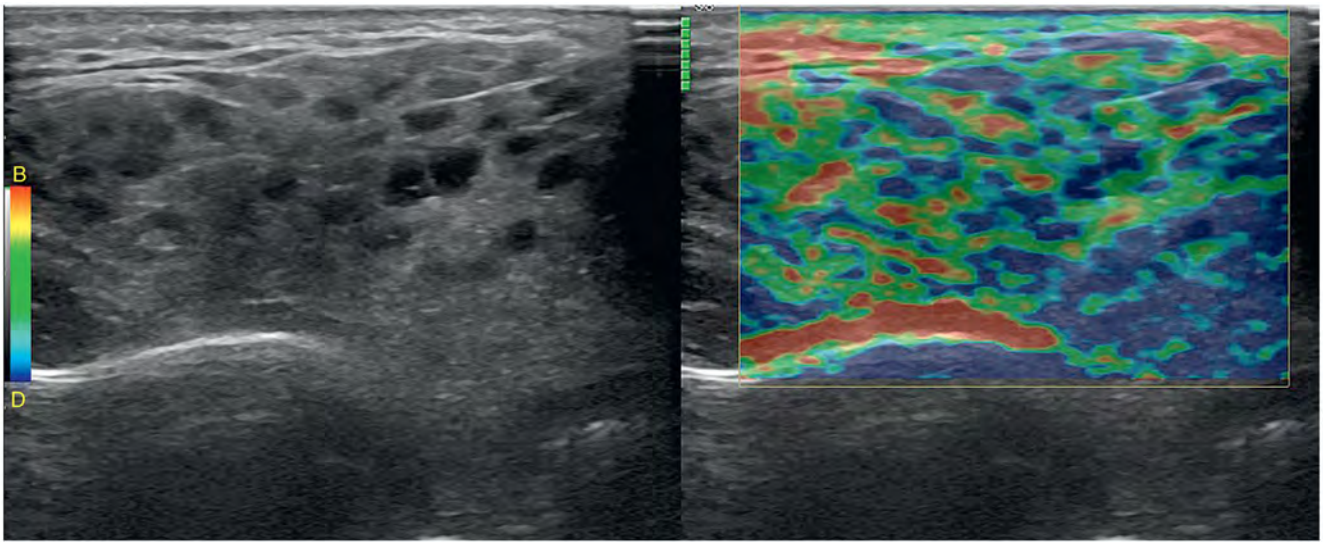
● **Fig. 44.11** Ilustración de los sitios ecográficos para la evaluación de la vasculitis. La posición de la sonda se demuestra solo en el plano longitudinal, pero se recomiendan planos ortogonales para demostrar todos los hallazgos normales y anormales. Se muestran tres ramas de la arteria temporal (principal, frontal y parietal) y las arterias carótida y axilar. Se muestra el estudio unilateral, pero se recomiendan exploraciones bilaterales.



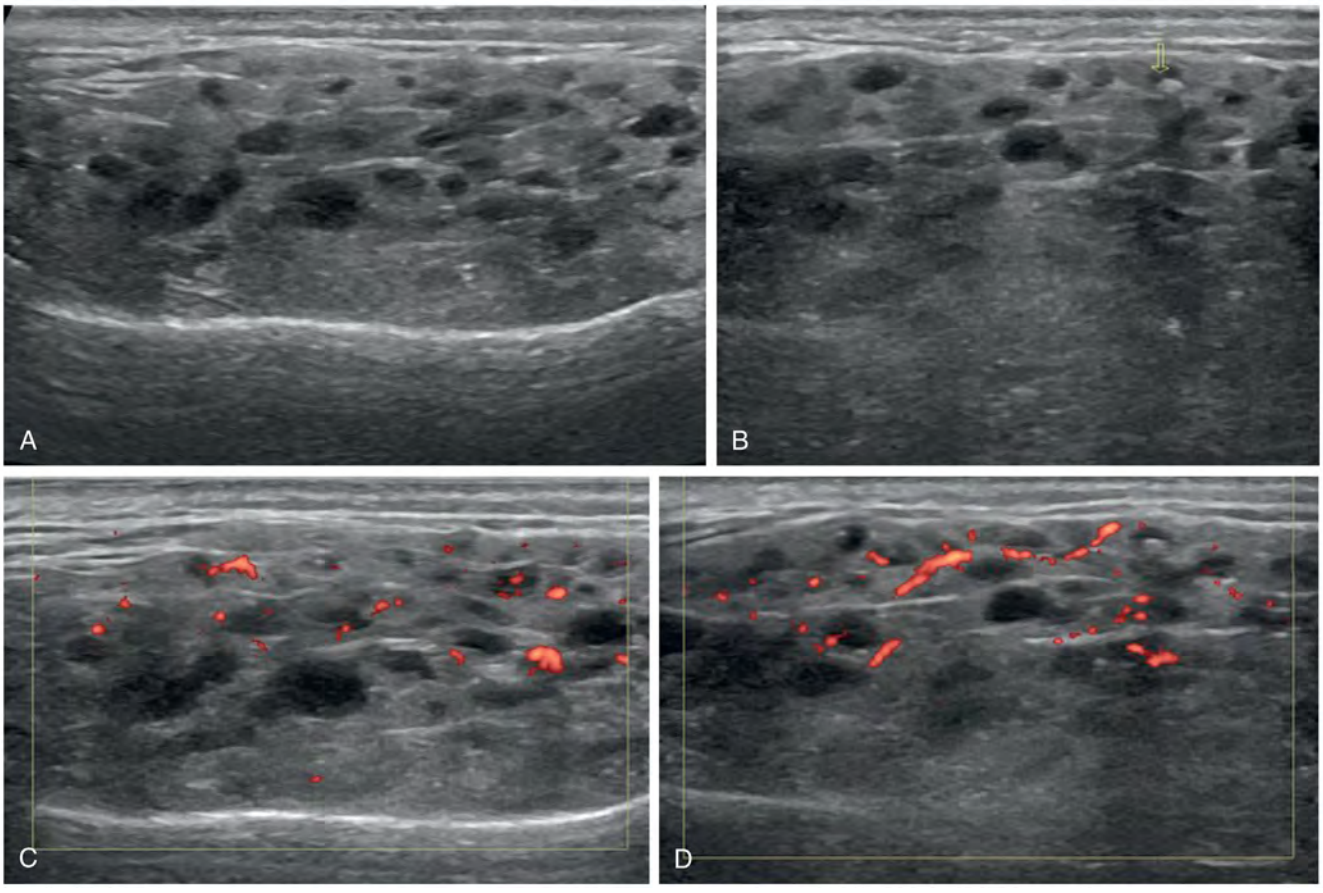
● **Fig. 44.12** Anatomía de las glándulas salivales. En *amarillo* se representan las glándulas salivales principales y en *verde* los conductos de las glándulas. En *rojo* se muestran los vasos principales.



● **Fig. 44.13** Posición de la sonda durante la obtención de imágenes de las glándulas salivales. (A) Glándula parótida, proyección longitudinal. (B) Glándula parótida, proyección transversal. (C) Glándula submandibular, proyección longitudinal. (D) Glándula submandibular, proyección transversal.

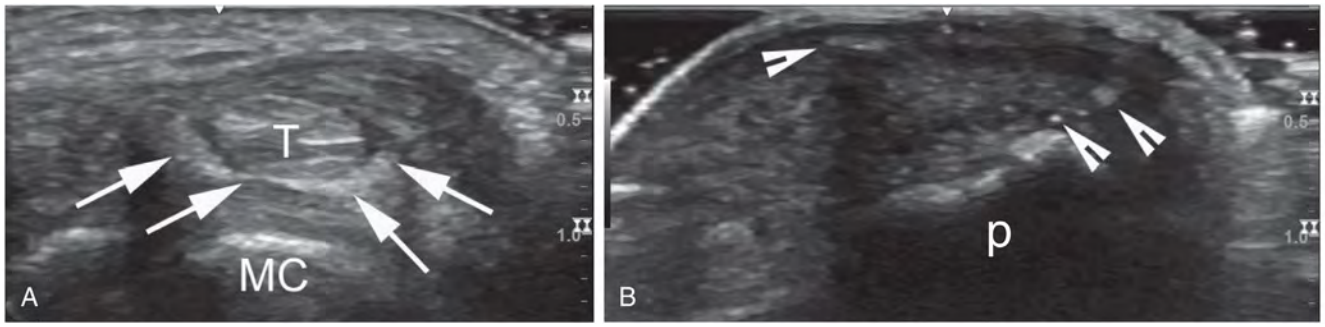


● **Fig. 44.14** Glándula parótida izquierda en vista transversal con elastografía de onda de corte. La imagen de la *izquierda* es en escala de grises y la imagen de la *derecha* es del mismo sitio con elastografía. El *azul* representa las áreas de menor compresibilidad («duras» o «D» en la escala adjunta) y el *rojo,* las de mayor compresibilidad («blandas» o «B» en la escala adjunta). Hay que tener en cuenta que las áreas *azules* se corresponden con áreas anecoicas en esta figura, pero también con áreas fuera de la glándula salival, cerca del hueso; esto subraya la importancia de una imagen en escala de grises para una comparación inmediata con el elastograma de ondas de corte.



● **Fig. 44.15** La glándula parótida muestra cambios ovalados anecoicos característicos que son una combinación de conductos dilatados e infiltrados inmunitarios en un paciente que cumple los criterios del American College of Rheumatology para el síndrome de Sjögren. (A) Vista longitudinal de la parótida izquierda. (B) Vista longitudinal de la glándula parótida derecha con evidencia de un sialolito *(flecha)* dentro de un conducto dilatado de la glándula salival con artefacto de sombra característico. (C) Vista longitudinal de la parótida izquierda con Doppler potencia que muestra actividad dispersa, sugestiva de inflamación parenquimatosa. (D) Vista longitudinal de la glándula parótida derecha con Doppler potencia que muestra una señal difusa más característica de la inflamación por sialolito en contraste con C.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 44.16** Cambios ecográficos característicos de la esclerodermia. (A) Vista transversal palmar de la articulación metacarpofalángica (MC) donde el tendón flexor (T) está rodeado por un tenosinovio hiperecoico grueso *(flechas).* (B) En la vista transversal palmar del penacho digital (p) se observan depósitos hiperecogénicos de tamaño variable *(puntas de flecha)* debido a calcificaciones, la mayor de las cuales causa sombra en los tejidos blandos profundos a la lesión.

Patologías no inflamatorias

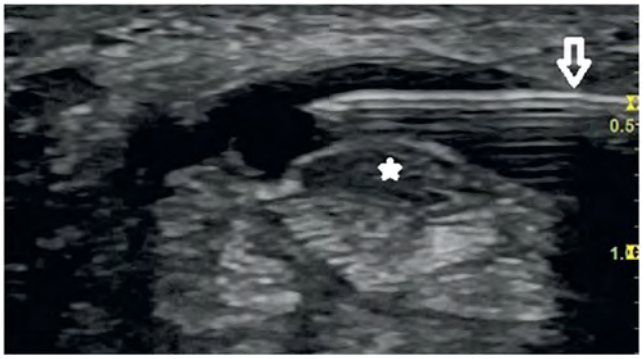
La ecografía se ha mostrado muy prometedora en el diagnóstico de múltiples patologías musculoesqueléticas inflamatorias y no inflamatorias localizadas, como neuropatías por atrapamiento, enfermedades de tendones y ligamentos, bursitis, fascitis plantar y nódulos.

Nervios

Los evaluados con mayor frecuencia por ecografía incluyen el mediano, cubital, supraescapular y peroneo, aunque la evaluación ecográfica no se limita a estos cuatro nervios. El STC es causado por la compresión del nervio mediano por el retináculo flexor de la muñeca y se puede observar en patologías inflamatorias y mecánicas. Clásicamente diagnosticado mediante estudios de electrodiagnóstico (ED), la ecografía ha surgido como una herramienta diagnóstica potencial que permite la visualización del nervio inflamado inmediatamente proximal a la compresión mecánica. Se han publicado varios estudios que muestran una sensibilidad de la ecografía hasta del 94% y una especificidad hasta del 98% para el diagnóstico de STC al medir el área de la sección transversal del nervio mediano a nivel de la entrada del túnel carpiano[175]. Sin embargo, la amplia variación de la sensibilidad y la especificidad publicada en la bibliografía ha impedido un análisis concluyente de la ecografía como herramienta de detección o confirmación en el diagnóstico de STC en comparación con los estudios de ED. Tanto la ecografía como los estudios de ED dependen en gran medida del técnico y, aunque el ED se considera el método de referencia, es normal en el 16-34% de los pacientes con enfermedad clínicamente definida y posee una sensibilidad y especificidad del 69 y 97%, respectivamente[176,177].

En 2011 y 2012 se realizaron metaanálisis para evaluar la precisión diagnóstica del estudio ecográfico en comparación con el ED[175,178]. Los metaanálisis de 2011 incluyeron un grupo de referencia variado (pruebas clínicas frente a pruebas de ED), el área transversal (AT) del nervio mediano medida por ecografía y la ubicación de la medición. Aunque la ecografía logró buenos resultados, con una sensibilidad y una especificidad compuestas del 77,6 y el 86,8%, respectivamente, no fue superior al ED o al examen clínico. Por tanto, la ecografía no puede reemplazar por completo al ED, pero puede considerarse una alternativa como prueba de confirmación de primera línea.

El metaanálisis de 2012 comparó el AT del nervio mediano con el ED[178]. Para un AT de 9,5 a 10,5 mm^2 se encontró que la sensibilidad y la especificidad combinadas eran del 84 y el 78%, respectivamente. Para un AT de 7,0 a 8,5 mm^2, la sensibilidad combinada fue del 94%, y para un AT de 11,5 a 13,0 mm^2, la especificidad combinada fue del 97%. Los autores concluyeron que la ecografía no podía reemplazar al ED, sino que era un estudio complementario.



● **Fig. 44.17** Esta vista transversal de la cara palmar de la muñeca muestra una inyección en el túnel carpiano con la aguja *(flecha)* justo por encima del nervio mediano *(asterisco)* y profunda al retináculo flexor. La aguja muestra un artefacto de reverberación posterior.

No existe un método de consenso como un estándar de referencia para el diagnóstico ecográfico del STC, y los estudios han examinado el diagnóstico ecográfico basado en mediciones de la entrada y salida del nervio mediano[179]. La medición del nivel de salida se definió como la ubicación en el gancho del ganchoso y el nivel de entrada se definió como la ubicación en el pisiforme o en el borde proximal del retináculo flexor. Se descubrió que la medición ecográfica del AT del nervio mediano a nivel de entrada es una estrategia útil para el diagnóstico de STC y tiene mejor precisión que las mediciones a nivel de salida. La sensibilidad y la especificidad combinadas de la medición de entrada fueron del 81 y 84%, respectivamente. Los autores no pudieron identificar un umbral de corte óptimo para el AT pero presentaron un IC del 95% de 9,0 a 12,6 mm^2 para el diagnóstico del nivel de entrada. La ecografía es una prueba de primera línea razonable en pacientes con síntomas clínicos de STC y puede ayudar en el diagnóstico de la compresión del nervio mediano y de etiologías potenciales del STC (p. ej., sinovitis de muñeca) y guiar intervenciones terapéuticas (inyección), todo con la misma configuración (fig. 44.17).

La ecografía se ha utilizado para estudiar el atrapamiento del nervio cubital. El síndrome del túnel cubital se refiere a la compresión del nervio cubital en el codo. Los sitios de compresión incluyen la entrada del túnel cubital, el epicóndilo medial y la salida del túnel cubital. Los hallazgos ecográficos de neuropatía cubital en el codo incluyen cambios en la ecotextura, el diámetro del AT y el índice de inflamación[180]. La subluxación del nervio cubital también puede ocurrir en el área y se observa en la exploración dinámica hasta en el 23% de los controles sanos[181].

No está claro dónde se debe medir el AT del nervio cubital en el codo y no hay consenso sobre el AT diagnóstica. Un metaanálisis reciente mostró que el AT del nervio cubital rara vez excedía los 10 mm^2

en los controles sanos[182]. Las diferencias entre grupos en el AT en pacientes con síndrome del túnel cubital son más significativas en el epicóndilo medial, justo antes de la salida del túnel cubital. En general, se observó que la ecografía tenía una sensibilidad y una especificidad combinadas del 85 y el 91%, respectivamente cuando se usaba un AT del nervio cubital ≥10 mm^2.

La ecografía también se puede utilizar para el diagnóstico de atrapamientos nerviosos menos comunes. El atrapamiento del nervio tibial puede ocurrir en el túnel tarsal posteromedial, un túnel fibroso y óseo situado posterior e inferiormente al maleolo medial con un suelo proximal y distal. La ecografía identifica de manera fiable la patología del túnel tarsal, incluida la compresión nerviosa de diversas etiologías[183].

El nervio supraescapular se origina de las raíces C5 y C6 y se desplaza profundo al trapecio hacia el hombro posterior a lo largo del borde de la escápula. Es visible en la ecografía a medida que atraviesa la escotadura supraescapular y profundo al ligamento escapular transverso superior y discurre con la arteria y la vena. Proporciona inervación motora a los músculos supra- e infraespinoso e inervación sensorial a las articulaciones acromioclavicular y GH. La inyección guiada por ecografía en esta área se puede usar para tratar el dolor de hombro intratable o puede ser precisa la aspiración de un quiste paralabral que produzca compresión nerviosa[184].

Tendón

La patología del tendón inflamatoria y no inflamatoria se puede identificar de manera fiable tanto con ecografía en modo B como con ecografía DP e incluye tendinopatía, desgarros totales o parciales y tenosinovitis. Los trastornos del manguito rotador (MR) son frecuentes y se asocian a una discapacidad importante. Algunas patologías del MR requieren intervención quirúrgica, mientras que otras se tratan de forma conservadora. La ecografía brinda la posibilidad de una evaluación inmediata junto a la cabecera del paciente, que es significativamente más rentable que la RM. La ecografía es igual de efectiva que la RM y la artrografía por RM en el diagnóstico de desgarros de espesor total del MR, con una sensibilidad del 90 al 91% y una especificidad del 86 al 90%[185]. Para el desgarro del MR de espesor parcial, la ecografía y la RM fueron similares, con una sensibilidad del 67 al 68%, pero la artrografía por RM tuvo una sensibilidad del 83%. No se observaron diferencias en la especificidad entre las tres modalidades, que fue del 93 al 94%. La evaluación ecográfica de la tendinopatía del MR tuvo una sensibilidad global del 79% y una especificidad del 94%.

La tendinitis calcificante del hombro es un trastorno doloroso caracterizado por depósitos de cristales de hidroxiapatita cálcica o carbonato apatita en los tendones del MR o en la bolsa SAD. La enfermedad puede remitir espontáneamente con tratamiento conservador o prolongarse y requerir intervención, incluidas la cirugía, la punción/lavado guiado por ecografía (PGE) o la litotricia extracorpórea por ondas de choque[186]. La ecografía tiene un papel doble en el diagnóstico y tratamiento de la tendinitis calcificante del hombro. Los depósitos de calcio en la fase de reposo, localizados con mayor frecuencia en el tendón del supraespinoso, aparecen como hiperecogénicos y en forma de arco con sombra acústica posterior, y en la fase de resolución como fragmentados/puntiformes, quísticos y nodulares con aumento de la señal Doppler[187].

La PGE implica el uso de anestesia local y la posterior punción repetida del depósito de calcio con lavado y eliminación de calcio simultáneos. La PGE puede conseguir la desaparición del calcio y un alivio significativo del dolor, con pocos efectos secundarios informados[188].

Bolsa

Una bolsa (o *bursa*) es un saco extraarticular que existe en áreas de alta fricción para favorecer el movimiento de los tejidos y puede clasificarse en tipos nativos y no nativos[189]. La bolsa nativa tiene una membrana sinovial y la bolsa no nativa o adventicia es secundaria a fricción y no tiene un revestimiento sinovial, pero puede inflamarse debido al aumento de la permeabilidad vascular. La distensión de la bolsa puede ser causada por un líquido simple, que aparece anecoico en la ecografía, o un líquido complejo, de aspecto heterogéneo y ecogenicidad variable. La bolsa también puede estar distendida por sinovitis, que carece de compresibilidad en comparación con el líquido. De manera similar a los derrames articulares y la sinovitis, la ecografía de la bolsa no tiene características distintivas, por lo que deben usarse los hallazgos clínicos y de laboratorio en combinación con las pruebas de imagen para guiar el diagnóstico[189].

La bolsa superficial y los recesos articulares son más susceptibles de evaluación ecográfica, incluidos los recesos suprarrotuliano y gastrocnemio-semimembranoso de la articulación de la rodilla. Cuando está distendida, esta última bolsa se conoce como *quiste de Baker.* Al evaluar la bolsa en busca de patología, es esencial comprender la anatomía y explorar cualquier articulación asociada en busca de patología primaria. Por ejemplo, el derrame de la bolsa SAD puede verse como resultado de una patología GH con desgarro completo del manguito rotador.

Fascia

La fascitis plantar es una causa común de dolor en el talón y es el resultado de microtraumatismos debidos a la sobrecarga repetitiva del tejido conjuntivo plantar, que con el tiempo conduce a respuesta inflamatoria, dolor e incomodidad[190]. Los hallazgos ecográficos incluyen engrosamiento de la fascia plantar, considerándose anormal todo grosor >4,0 mm. Otros hallazgos incluyen ecogenicidad y vascularización anormales, espolones óseos, líquido perifascial y bioconvexidad de la fascia en el origen en comparación con el tercio medio y distal. La ecografía posee un alto nivel de concordancia con la RM y la elastografía en el diagnóstico de fascitis plantar[190].

Nódulos

Se describen en el apartado de la AR.

Reumatología pediátrica

Debido a que la ecografía puede visualizar tejidos blandos sin radiación, es una modalidad ideal para la evaluación del paciente pediátrico. Los hitos anatómicos y fisiológicos cambiantes del desarrollo musculoesquelético exigen una comprensión integral de la apariencia ecográfica anatómica normal por grupo de edad antes del diagnóstico de patología en la población pediátrica[191].

Se deben considerar la apariencia ecográfica única del cartílago articular, la epífisis, la metáfisis, las placas de crecimiento y el espacio articular por grupo de edad[192]. Los miembros del OMERACT han realizado un trabajo fundamental en este campo para definir los hallazgos ecográficos en niños sanos[192]. El centro de osificación epifisaria aparece como una estructura hiperecoica que puede tener una superficie lisa o irregular dentro del cartílago. La cápsula articular se presenta como una estructura hiperecoica que puede aparecer (aunque no obligatoriamente) sobre el hueso, el cartílago y otros tejidos intraarticulares de la articulación. La membrana sinovial de un niño sano no se visualiza mediante ecografía convencional. La porción osificada del hueso articular se detecta como una región lineal hiperecoica que puede presentar interrupciones en las placas de crecimiento y en las uniones del centro de osificación. El cartílago hialino se presenta como una estructura anecoica no comprimible bien definida que puede contener ecos o puntos brillantes, que son los canales vasculares del cartílago en desarrollo[193]. Se han establecido proyecciones estandarizadas para la rodilla, el tobillo, la muñeca y la segunda articulación MCF[194].

En la población pediátrica, la almohadilla adiposa es una estructura intraarticular con una ecotextura heterogénea y una vascularidad potencial normal[193]. El flujo sanguíneo intraarticular también se ha establecido en niños más pequeños, particularmente en el cartílago epifisario, así como alrededor de la articulación sana[194]. Los patrones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

varían según el sitio y la vista. En la región de la rodilla, por ejemplo, esta vasculatura podría verse paralela al periostio, dentro de la fisis femoral, así como rodeando el receso pararrotuliano. Las definiciones iniciales del OMERACT se revisaron para reconocer la vascularización fisiológica que se puede detectar en cualquier edad durante el crecimiento y el desarrollo y distinguir el patrón vascular normal del flujo vascular patológico que se puede observar en un paciente adulto[193]. También se han evaluado el grado de fiabilidad intraobservador de los patrones vasculares y la osificación articular[195].

Se ha establecido que la sinovitis se caracteriza tanto por el líquido sinovial como por la hipertrofia, y las señales Doppler deben localizarse solo en la región de la hipertrofia sinovial[196]. Los vasos nutricios pueden tener mayor presencia durante la hiperemia articular, pero esta observación requiere que se incorporen más estudios en la evaluación de rutina. El derrame articular demuestra compresibilidad. En la artritis idiopática juvenil, la ecografía demuestra que las articulaciones clínicamente inactivas tienen sinovitis, pero no predice los brotes[197].

La afectación de la entesis es característica de algunas formas de AIJ[198]. El grosor normal de la entesis es simétrico y se correlaciona más con el peso que con la edad. Los hallazgos asimétricos pueden ser útiles en los síntomas unilaterales. La elastografía puede resultar beneficiosa en la evaluación de las patologías de la entesis, pero se requieren más estudios[199].

Ecografía en la reumatología intervencionista

El uso de la ecografía para guiar la colocación de agujas se describió por primera vez en 1981 para la aspiración de un hombro séptico y es una de las ventajas más obvias de la ER[200]. La colocación de agujas guiada por ecografía es una técnica de inyección de mayor precisión, eficacia y humanidad. Esto último se refiere a la menor incomodidad del paciente gracias a que la visualización inmediata del objetivo permite la colocación precisa de la aguja.

Tradicionalmente, la mayoría de las inyecciones de articulaciones y tejidos blandos se guían por palpación de puntos de referencia. Las excepciones notables incluyen la articulación de la cadera y los quistes poplíteos. Con la guía ecográfica, estos procedimientos pueden ser realizados por el médico en la cabecera del paciente, sin exposición a la radiación. La decisión de utilizar la guía ecográfica en lugar de por palpación para otras localizaciones puede determinarse por la probabilidad de éxito según los factores del paciente, la eficacia adicional de una inyección precisa de la medicación y la probabilidad de causar menos dolor.

La preparación para una intervención guiada por ecografía requiere el posicionamiento adecuado del paciente, el equipo y el profesional para minimizar el esfuerzo requerido para el procedimiento y maximizar la comodidad tanto para el paciente como para el profesional.

Existen varias técnicas para los procedimientos guiados por ecografía.

Para una guía directa en el plano, el ecografista debe encontrar el objetivo, estabilizar el transductor e introducir la aguja en la misma dirección y profundamente en el eje mayor del transductor. De este modo se observa toda la longitud de la aguja mientras atraviesa los tejidos, hasta que la punta penetra en el objetivo (fig. 44.18). Para una guía directa fuera del plano, el ecografista ha de encontrar el objetivo, estabilizar la sonda e introducir la aguja perpendicular a la dirección del transductor. En esta modalidad la aguja se observa como un punto brillante en el tejido cuando atraviesa el plano del transductor (v. fig. 44.18). Para la guía indirecta, el ecografista tiene que encontrar el objetivo y marcar su ubicación en la piel suprayacente mientras registra la profundidad del objetivo. Tras retirar el transductor, se inserta la aguja hasta la profundidad marcada.

La técnica directa en el plano puede ser preferible, ya que permite la visualización de la aguja a lo largo de todo el trayecto desde el tejido subcutáneo hasta el tejido diana. La trayectoria de la aguja se puede ajustar a medida que avanza para ayudar a garantizar una colocación precisa con una sola pasada a través de los tejidos. La técnica directa fuera del plano puede confirmar la colocación precisa de la aguja, pero no puede garantizar que la aguja no dañe otros tejidos sensibles antes de alcanzar el objetivo ni permite el ajuste de la trayectoria en tiempo real. La técnica indirecta puede ayudar a alcanzar el tejido de interés, pero no ayuda a dirigir la aguja alrededor de tejidos sensibles ni a confirmar que la aguja se está colocando con precisión. Los métodos indirectos y directos fuera del plano requieren menos entrenamiento y habilidad que la técnica directa en el plano.

Dificultades

Los ecografistas inexpertos centran la atención de manera imprecisa y preferente en la pantalla del ecógrafo y, por tanto, no establecen una alineación correcta entre la aguja y el transductor (v. fig. 44.18). La aguja y el transductor deben estar alineados en dos direcciones, incluida una «visión panorámica» y una «visión dirigida» antes de mirar la pantalla y hacer avanzar la aguja. Un movimiento sutil no intencionado del transductor puede resultar en la pérdida de visualización de la aguja y/o el objetivo. Es fundamental que la mano del transductor esté anclada en el paciente mientras se observa el objetivo para el beneficio de la propiocepción del ecografista y para mantener el transductor sobre la piel, evitando movimientos no deseados y contaminación del sitio.

Cuando se comienza a utilizar la ecografía guiada, pensar en un espacio tridimensional mientras se mira una pantalla bidimensional puede ser un desafío, lo que resulta en ajustes inexactos para situar la aguja. Este problema puede superarse practicando la manipulación de agujas bajo guía ecográfica en sistemas modelo, como tofu firme, tazas de gelatina, pollo u otra carne.

Las dificultades de visualización de la aguja pueden deberse a la angulación incorrecta del haz. Si la aguja está alineada exactamente con el transductor pero este se halla inclinado («balanceándose») unos grados hacia un lado, la aguja no se verá. Es mejor apuntar el transductor hacia adentro/hacia abajo (perpendicular a la piel) para evitar este problema potencial.

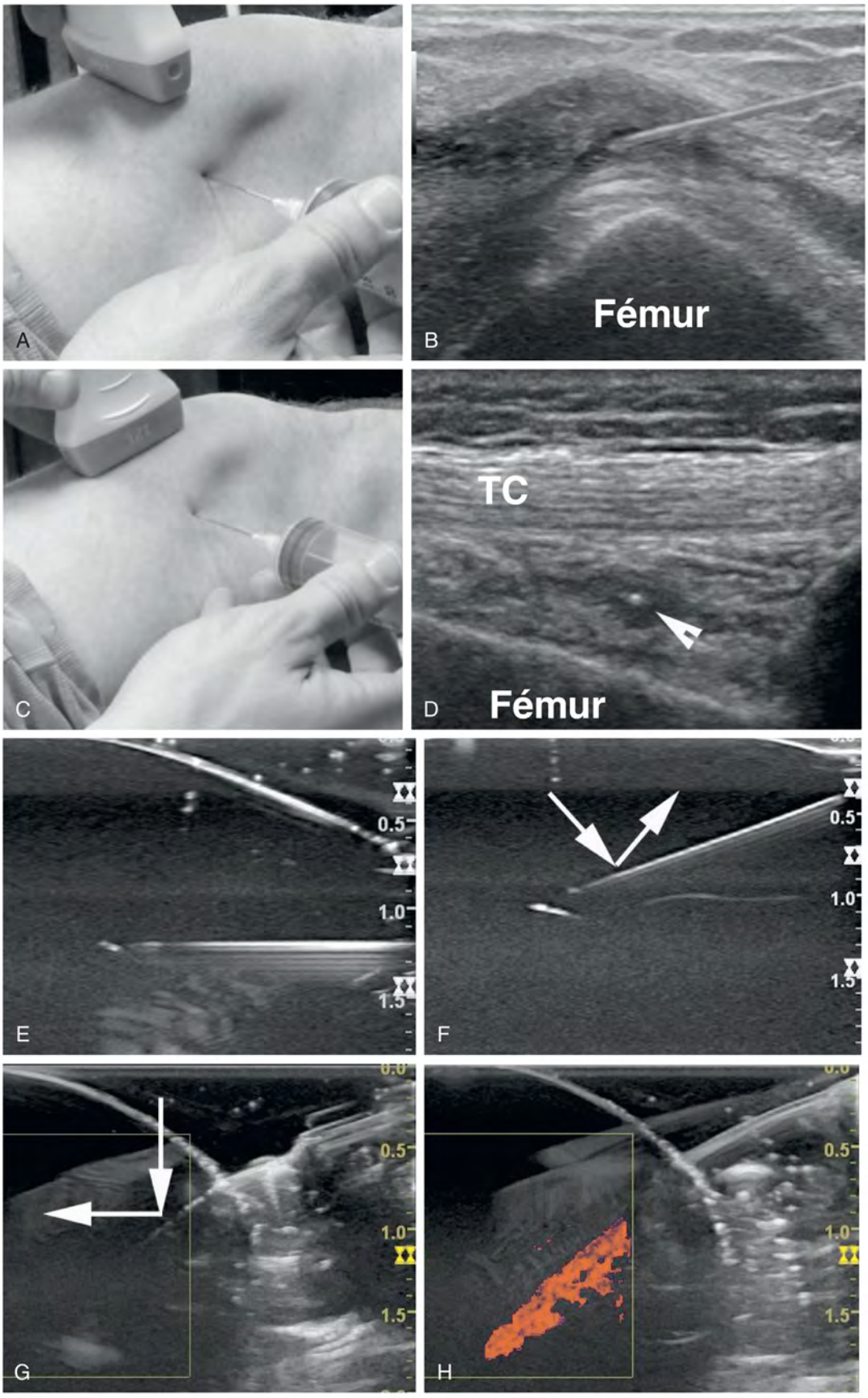
Si el ángulo de introducción de la aguja en los tejidos es mayor de 45°, los haces de sonido pueden reflejarse en dirección contraria al transductor y reducir la visualización de la aguja (v. fig. 44.18). Existen varios mecanismos para facilitar la visualización de la aguja para inyecciones de trayectoria pronunciada. El movimiento del tejido se puede utilizar como sustituto de la aguja. El Doppler puede identificar el movimiento de la aguja durante el avance, independientemente de la trayectoria, y acentuar el flujo de salida de medicación por la punta de la aguja (v. fig. 44.18). Existen agujas «ecogénicas» especiales, pero son relativamente caras. Una aguja de igual ecogenicidad pero de calibre más grueso puede ser más fácil de alinear que una más delgada. Finalmente, existen configuraciones de dirección del haz en muchos ecógrafos que dirigen las ondas sonoras hacia la aguja con los ecos resultantes más propensos a reflejarse hacia el transductor.

Cuando la aguja entra en contacto con el revestimiento sinovial o tenosinovial que rodea un derrame, puede producirse invaginación del tejido y dar una apariencia falsa de penetración de la aguja. Una inyección de prueba con lidocaína ayudará a verificar la situación precisa de la aguja.

Minimizar el ajuste de profundidad en algunos ecógrafos reduce el campo de visión en los bordes y puede resultar en dificultades para encontrar la punta de la aguja. El equipo debe probarse para determinar el ajuste de profundidad en el que aún se visualiza el borde más lateral del transductor.

Precisión

Las inyecciones de rodilla guiadas por ecografía son más precisas que las guiadas por palpación (96 frente al 80%, respectivamente)[201]. Las inyecciones acromioclaviculares y GH guiadas por ecografía también son más precisas que las guiadas por palpación[202-204]. Para las inyecciones de tobillo, la precisión varió de 58 al 100% para las guiadas por



• **Fig. 44.18** Técnicas de inyección habituales. Relación entre la aguja y el transductor durante la guía directa de la aguja en el plano (A) y la guía indirecta fuera del plano (C) con la imagen resultante del eje longitudinal de la aguja (B) y la sección de la aguja *(punta de flecha)* (D) entrando en la cavidad sinovial de la rodilla por encima del fémur dentro de la cavidad sinovial profunda al tendón del cuádriceps (TC) y superficial al fémur (E-F). La aguja paralela al transductor se observa con facilidad (E), mientras que si se aumenta el ángulo de penetración de la aguja en el tejido se dificulta su visualización, ya que los haces de sonido son reflejados por la aguja alejándose del transductor (G) (las *flechas* representan la dirección del sonido); el empleo de la dirección del haz (F) ayuda a solucionar este problema. (H) Las imágenes Doppler pueden ayudar a visualizar una aguja que se introduce con demasiada angulación para verse fácilmente de otra manera.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puntos de referencia, en comparación con el 100% para las guiadas por ecografía[205].

Eficacia

Existen evidencias positivas de que las inyecciones guiadas por ecografía son más eficaces que las guiadas por puntos de referencia[206]. Un metaanálisis sobre estudios aleatorizados de inyecciones de rodilla mostró una disminución en las puntuaciones de dolor (en un 16%) 2 semanas después de la inyección guiada por ecografía en comparación con las inyecciones guiadas por puntos de referencia[201]. Comparando tres estudios sobre la eficacia de las inyecciones para el dolor después de las inyecciones de la bolsa SAD, la diferencia media estándar fue de 1,47 a favor del grupo guiado por ecografía[202]. De manera similar, en un metaanálisis de cuatro estudios que compararon la eficacia de las inyecciones de corticoides para las articulaciones de la muñeca, la reducción media del dolor en la escala visual analógica fue de 1,0 punto adicional para las inyecciones guiadas por ecografía en comparación con las guiadas por puntos de referencia anatómicos[207]. En resumen, las inyecciones articulares guiadas por ecografía parecen mejorar la eficacia y la precisión, con una mejora en la eficacia en torno al 20%.

Dolor del procedimiento

La realización de inyecciones guiadas por ecografía, especialmente aquellas con abordaje directo en el plano, puede reducir el dolor durante el procedimiento de varias formas. Primero, la aguja puede alejarse de estructuras sensibles, como nervios y vasos de pequeño calibre que se encuentran entre la piel y la estructura objetivo. En segundo lugar, el médico inyecta anestésico local antes de las punciones sensibles de la membrana sinovial. En tercer lugar, la aguja se puede pasar a través del revestimiento sinovial rápidamente y sin «sobrepasar» la capa posterior de la membrana sinovial o el hueso cercano. La puntuación del dolor en los procedimientos guiados por ecografía entre tres estudios que investigaron este tema fue 2,24 puntos más baja que la de los procedimientos guiados por puntos de referencia en una escala de 10 puntos[201].

Varias sociedades han evaluado la bibliografía disponible respecto a la guía ecográfica para la colocación de agujas en procedimientos de articulaciones y tejidos blandos. La American Medical Society for Sports Medicine emitió una declaración de posición en la que afirmaba que «las inyecciones guiadas por ecografía en articulaciones inflamadas o dolorosas son más precisas, menos dolorosas, más eficaces y menos costosas que las inyecciones guiadas por puntos de referencia anatómicos»[206]. De modo similar, el informe del ACR sobre uso razonable de la ecografía declaró que «es razonable utilizar la ecografía musculoesquelética para guiar la aspiración o inyección articular y periarticular en puntos como las regiones sinovial, tenosinovial, bursal y peritendinosa y en la entesis», con un nivel de evidencia de grado A[10].

Conclusión

El estudio mediante pruebas de imagen de la enfermedad reumática ha experimentado un cambio significativo en las últimas 2 décadas. La RC, que era la base de las imágenes de diagnóstico, ha mejorado y, en ciertos casos, se ha reemplazado por nuevas modalidades de imagen. Una revisión reciente de las pruebas de imagen en la enfermedad reumática resumió la bibliografía actual para tres patologías comunes[208]. En la AR, tanto la ecografía como la RM son más sensibles que el examen clínico para identificar una sinovitis mínima y pueden predecir la progresión a la AR clínica en pacientes con anticuerpos antipéptido citrulinado positivos y detectar sinovitis subclínica para predecir brotes. Ambas modalidades pueden usarse para predecir la respuesta al tratamiento y la actividad de la enfermedad. En la APs la ecografía puede visualizar las articulaciones periféricas y las entesis mejor que el examen clínico, mostrar entesitis y sinovitis subclínicas en pacientes con psoriasis pero sin artritis y predecir el daño estructural basado en cambios en la sinovitis o entesitis después del tratamiento. En la artrosis la ecografía muestra cambios característicos, pero en la actualidad añade poco a la práctica clínica actual, a menos que haya una presentación atípica o el diagnóstico no esté claro.

Con frecuencia aparecen nuevas aplicaciones de la ecografía y su uso se ha expandido más allá del sistema musculoesquelético. La inclusión de criterios ecográficos en los criterios de diagnóstico y clasificación está aumentando, y se está formando a una masa crítica de reumatólogos para utilizar y aprovechar el potencial de esta prueba de imagen rápida, segura, económica y potente.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

4. Thiele R: Ultrasonography applications in diagnosis and management of early rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin N Am* 38:259-275, 2012.
8. Cannella A, Kissen E, Torralba K, et al: Evolution of musculoskeletal ultrasound in the United States: implementation and practice in rheumatology, *Arthritis Care Res* 66:7-13, 2014.
9. Klauser A, Tagliafico A, Allen G, et al: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology, *Eur Radiol* 22:1140-1148, 2012.
10. McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, et al: American College of Rheumatology report on reasonable use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice, *Arthritis Care Res* 64:1625-1640, 2012.
11. Naredo E, Bijlsma J: Becoming a musculoskeletal ultrasonographer, *Best Prac Res Clin Rheum* 23:257-267, 2009.
22. Smith J, Finnoff JT: Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound: part 2. Clinical applications, *PM R* 1:162-177, 2009.
23. Smith J, Finnoff JT: Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound: part 1. Fundamentals, *PM R* 1:64-75, 2009.
24. Brull R, Macfarlane AJ, Tse CC: Practical knobology for ultrasound-guided regional anesthesia, *Reg Anesth Pain Med* 35:S68-S73, 2010.
27. Taljanovic MS, Melville DM, Scalcione LR, et al: Artifacts in musculoskeletal ultrasonography, *Semin Musculoskelet Radiol* 18:3-11, 2014.
28. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al: Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology, *J Rheumatol* 32:2485-2487, 2005.
29. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, et al: OMERACT definitions for ultrasonographic pathology and elementary lesions of rheumatic disorders fifteen years on, *J Rheumatol*, 2019.
35. Ji L, Deng X, Geng Y, et al: The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, *Clini Rheumatol* 36:261-267, 2017.
44. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, et al: Performance of the new 202 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study, *Ann Rheum Dis* 73:1190-1193, 2014.
48. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, et al: Responsiveness in rheumatoid arthritis. A report from the OMERACT 11 ultrasound workshop, *J Rheumatol* 41:379-382, 2014.
60. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al: An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2958-2967, 2008.
62. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, et al: Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion, *Rheumatology (Oxford)* 53:562-569, 2014.

65. Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al: Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 53:2110-2118, 2014.
74. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 76:1484-1494, 2017.
77. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, et al: Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease, *Semin Arthritis Rheum* 36:197-202, 2006.
79. Grassi W, Okano T, Filippucci E: Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies, *Curr Opin Rheumatol* 27:147-155, 2015.
82. Naredo E, Uson J, Jimenez-Palop M, et al: Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis* 73:1522-1528, 2014.
83. Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, et al: Ultrasound as an outcome measure in gout. A validation process by the OMERACT Ultrasound Working Group, *J Rheumatol* 42:2177-2181, 2015.
85. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al: 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 74:1789-1798, 2015.
86. Durcan L, Grainger R, Keen HI, et al: Imaging as a potential outcome measure in gout studies: a systematic literature review, *Semin Arthritis Rheum* 45:570-579, 2016.
90. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al: Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 24:973-981, 2016.
91. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: European League against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis, *Ann Rheum Dis* 70:563-570, 2011.
93. Filippou G, Scire CA, Adinolfi A, et al: Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force, *Ann Rheum Dis* 77:1194-1199, 2018.
97. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al: Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative, *Ann Rheum Dis* 77:1730-1735, 2018.
102. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, et al: Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level, *Ann Rheum Dis* 70:1111-1114, 2011.
106. Yumusakhuylu Y, Kasapoglu-Gunal E, Murat S, et al: A preliminary study showing that ultrasonography cannot differentiate between psoriatic arthritis and nodal osteoarthritis based on enthesopathy scores, *Rheumatology (Oxford)* 55:1703-1704, 2016.
110. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, et al: Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis, *J Rheumatol* 38:2691-2692, 2011.
113. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, et al: Musculoskeletal ultrasound in the evaluation of polymyalgia rheumatica, *Med Ultrason* 17:361-366, 2015.
117. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al: 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 64:943-954, 2012.
121. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis, *N Engl J Med* 337:1336-1342, 1997.
122. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice, *Ann Rheum Dis* 77:636-643, 2018.
124. Monti S, Floris A, Ponte C, et al: The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist, *Rheumatology (Oxford)* 57:227-235, 2018.
125. Schmidt WA: Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis, *Rheumatology (Oxford)* 57:ii22-ii31, 2018.
129. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, et al: The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement, *Clin Exp Rheumatol* 33, 2015, S-113–S-115.
131. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, et al: Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series, *Arthritis Care Res* 66:113-119, 2014.
132. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, et al: The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 55:66-70, 2016.
138. Luciano N, Ferro F, Bombardieri S, et al: Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 114):159-164, 2018.
140. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, et al: Latest advances in ultrasound assessment of salivary glands in Sjogren syndrome, *J Clin Rheumatol* 24:218-223, 2018.
141. Dejaco C, De Zordo T, Heber D, et al: Real-time sonoelastography of salivary glands for diagnosis and functional assessment of primary Sjogren's syndrome, *Ultrasound Med Biol* 40:2759-2767, 2014.
142. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, et al: Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum* 65:216-225, 2013.
144. Damjanov N, Milic V, Nieto-Gonzalez JC, et al: Multiobserver reliability of ultrasound assessment of salivary glands in patients with established primary Sjogren syndrome, *J Rheumatol* 43:1858-1863, 2016.
145. Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson MV, et al: Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjogren's syndrome? A systematic review, *Rheumatology (Oxford)* 55:789-800, 2016.
155. Fisher BA, Everett CC, Rout J, et al: Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjogren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy, *Ann Rheum Dis* 77:412-416, 2018.
164. Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB, et al: Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 55:603-609, 2006.
167. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, et al: Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings, *Arthritis Care Res* 64:1244-1249, 2012.
169. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, et al: Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1414-1417, 2009.
171. Vizioli L, Ciccarese F, Forti P, et al: Integrated use of lung ultrasound and chest x-ray in the detection of interstitial lung disease, *Respiration* 93:15-22, 2017.
173. Kissin EY, Garg A, Grayson PC, et al: Ultrasound assessment of subcutaneous compressibility: a potential adjunctive diagnostic tool in eosinophilic fasciitis, *J Clin Rheumatol* 19:382-385, 2013.
175. Fowler JR, Gaughan JP, Ilyas AM: The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis, *Clin Orthop Relat Res* 469:1089-1094, 2011.
178. Descatha A, Huard L, Aubert F, et al: Meta-analysis on the performance of sonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 41:914-922, 2012.
179. Torres-Costoso A, Martinez-Vizcaino V, Alvarez-Bueno C, et al: Accuracy of ultrasonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Arch Phys Med Rehabil* 99:758-765, 2018, e10.
182. Chang KV, Wu WT, Han DS, et al: Ulnar nerve cross-sectional area for the diagnosis of cubital tunnel syndrome: a meta-analysis of ultrasonographic measurements, *Arch Phys Med Rehabil* 99:743-757, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

184. Strakowski JA: Ultrasound-guided peripheral nerve procedures, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 27:687-715, 2016.
185. Roy JS, Braen C, Leblond J, et al: Diagnostic accuracy of ultrasonography, MRI and MR arthrography in the characterisation of rotator cuff disorders: a systematic review and meta-analysis, *Br J Sports Med* 49:1316-1328, 2015.
186. Merolla G, Singh S, Paladini P, et al: Calcific tendinitis of the rotator cuff: state of the art in diagnosis and treatment, *J Orthop Traumatolo* 17:7-14, 2016.
190. Radwan A, Wyland M, Applequist L, et al: Ultrasonography, an effective tool in diagnosing plantar fasciitis: a systematic review of diagnostic trials, *Int J Sports Phys Ther* 11:663-671, 2016.
191. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, et al: The OMERACT ultrasound Working Group 10 years on: update at OMERACT 12, *J Rheumatol* 42:2172-2176, 2015.
192. Roth J, Jousse-Joulin S, Magni-Manzoni S, et al: Definitions for the sonographic features of joints in healthy children, *Arthritis Care Res* 67:136-142, 2015.
193. Collado P, Windschall D, Vojinovic J, et al: Amendment of the OMERACT ultrasound definitions of joints' features in healthy children when using the Doppler technique, *Pediatr Rheumatol Online J* 16:23, 2018.
194. Collado P, Vojinovic J, Nieto JC, et al: Toward standardized musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology: normal age-related ultrasound findings, *Arthritis Care Res* 68:348-356, 2016.
196. Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, et al: Preliminary definitions for the sonographic features of synovitis in children, *Arthritis Care Res* 69:1217-1223, 2017.
201. Wu T, Dong Y, Song H, et al: Ultrasound-guided versus landmark in knee arthrocentesis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 45:627-632, 2016.
206. Finnoff JT, Hall MM, Adams E, et al: American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) position statement: interventional musculoskeletal ultrasound in sports medicine, *PM R* 7:151-168, 2015, e12.
207. Dubreuil M, Greger S, LaValley M, et al: Improvement in wrist pain with ultrasound-guided glucocorticoid injections: a meta-analysis of individual patient data, *Semin Arthritis Rheum* 42:492-497, 2013.

Bibliografía

1. Dussik K, Fritch D, Kyriazidou M, et al: Measurements of articular tissues with ultrasound, *Am J Phys Med* 37:160-257, 1958.
2. McDonald D, Leopold G: Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis, *Br J Radiol* 45:729-732, 1972.
3. Newman J, Adler R, Bude R, et al: Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography, *Am J Roentgenol* 163:385-389, 1994.
4. Thiele R: Ultrasonography applications in diagnosis and management of early rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin N Am* 38:259-275, 2012.
5. Kane D, Balint P, Sturrock R, et al: Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 1: current controversies and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology, *Rheumatology* 43:823-828, 2004.
6. Kane D, Grassi W, Sturrock R, et al: Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 2: clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology, *Rheumatology* 43:829-838, 2004.
7. Acebes C, Harvie JP, Wilson A, et al: Clinical usefulness and patient satisfaction with a musculoskeletal ultrasound clinic: results of a 6-month pilot service in a rheumatology unit, *Rheumatology International* 36:1677-1681, 2016.
8. Cannella A, Kissen E, Torralba K: Evolution of musculoskeletal ultrasound in the United States: implementation and practice in rheumatology, *Arthritis Care Res* 66:7-13, 2014.
9. Klauser A, Tagliafico A, Allen G: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology, *Eur Radiol* 22:1140-1148, 2012.
10. McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, et al: American College of Rheumatology report on reasonable use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice, *Arthritis Care Res* 64:1625-1640, 2012.
11. Naredo E, Bijlsma J: Becoming a musculoskeletal ultrasonographer, *Best Prac Res Clin Rheum* 23:257-267, 2009.
12. Bolster M, Brown C, Criscione-Schreiber L, et al: *Core Curriculum Outline for Rheumatology Fellowship Programs Updated June 2015*, Atlanta, GA, 2015, American College of Rheumatology.
13. Training Requirements for the Specialty of Rheumatology: *European Standards of Postgraduate Medical Specialist Training*, 2014 ([fecha de última consulta: 22 de febrero de 2019, en https://www.uems.eu/).
14. Whorton Marketing and Research: 2010 Musculoskeletal ultrasound research: training directors survey (Nov 23-Dec 10 2010). Survey: American College of Rheumatology MSUS Certification Task Force; 2010.
15. Cannella A, Kissen E, Kaeley G, et al: Preliminary entrustable professional activities in musculoskeletal ultrasound for rheumatology fellowship training, *Arthritis Rheum* 65:S1205, 2013.
16. Cannella AC, Torralba KD, Lin C, et al: *2019 Rheumatologic Ultrasound Curriculum Supplement to the American College of Rheumatology 2015 Core Curriculum Outline*, Atlanta, GA, 2019, American College of Rheumatology.
17. Higgs J: *American College of Rheumatology 2013 Program Director Survey in Musculoskeletal Ultrasound*, Chicago, IL, 2013, American College of Rheumatology Program Directors Meeting.
18. Samuels J, Abramson SB, Kaeley GS: The use of musculoskeletal ultrasound by rheumatologists in the United States, *Bull Hosp Jt Dis* 68:292-298, 2010.
19. Torralba KD, Cannella AC, Kissin EY, et al: Musculoskeletal ultrasound instruction in adult rheumatology fellowship programs, *Arthritis Care Res*, 2017.
20. Kang T, Lanni S, Nam J, et al: The evolution of ultrasound in rheumatology, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 4:399-411, 2012.
21. Filippucci E, Meenagh G, Epis O, et al: Ultrasound imaging for the rheumatologist. XIII. New trends. Three-dimensional ultrasonography, *Clin Exp Rheumatol* 26:1-4, 2008.
22. Smith J, Finnoff JT: Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound: part 2. Clinical applications, *PM R* 1:162-177, 2009.
23. Smith J, Finnoff JT: Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound: part 1. Fundamentals, *PM R* 1:64-75, 2009.
24. Brull R, Macfarlane AJ, Tse CC: Practical knobology for ultrasound-guided regional anesthesia, *Reg Anesth Pain Med* 35:S68-73, 2010.
25. Grassi W, Filippucci E: Is power Doppler sonography the new frontier in therapy monitoring? *Clin Exp Rheumatol* 21:424-428, 2003.
26. Salaffi F, Carotti M, Manganelli P, et al: Contrast-enhanced power Doppler sonography of knee synovitis in rheumatoid arthritis: assessment of therapeutic response, *Clin Rheumatol* 23:285-290, 2004.
27. Taljanovic MS, Melville DM, Scalcione LR: Artifacts in musculoskeletal ultrasonography, *Semin Musculoskelet Radiol* 18:3-11, 2014.
28. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al: Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology, *J Rheumatol* 32:2485-2487, 2005.
29. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, et al: OMERACT definitions for ultrasonographic pathology and elementary lesions of rheumatic disorders fifteen years on, *J Rheumatol*, 2019.
30. Filer A, de Pablo P, Allen G, et al: Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis, *Ann Rheum Dis* 70:500-507, 2011.
31. Grassi W, Filippucci E, Farina A, et al: Ultrasonography in the evaluation of bone erosions, *Ann Rheum Dis* 60:98-103, 2001.
32. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al: Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination, *Arthritis Rheum* 50:2103-2112, 2004.
33. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, et al: Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints, *Arthritis Res Ther* 8:R110, 2006.
34. van de Stadt LA, Bos WH, Meursinge Reynders M, et al: The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 12:R98, 2010.
35. Ji L, Deng X, Geng Y, et al: The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, *Clin Rheumatol* 36:261-267, 2017.
36. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, et al: Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 65:890-898, 2013.
37. Agrawal S, Bhagat SS, Dasgupta B: Improvement in diagnosis and management of musculoskeletal conditions with one-stop clinic-based ultrasonography, *Mod Rheumatol* 19:53-56, 2009.
38. Sahbudin I, Pickup L, Nightingale P, et al: The role of ultrasound-defined tenosynovitis and synovitis in the prediction of rheumatoid arthritis development, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
39. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, et al: The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74:897-903, 2015.
40. Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, et al: Summary findings of a systematic literature review of the ultrasound assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 43:12-21, 2016.
41. Kotob H, Kamel M: Identification and prevalence of rheumatoid nodules in the finger tendons using high frequency ultrasonography, *J Rheumatol* 26:1264-1268, 1999.
42. Nalbant S, Corominas H, Hsu B, et al: Ultrasonography for assessment of subcutaneous nodules, *J Rheumatol* 30:1191-1195, 2003.
43. Strunk J, Lange U, Kurten B, et al: Doppler sonographic findings in the long bicipital tendon sheath in patients with rheumatoid arthritis as compared with patients with degenerative diseases of the shoulder, *Arthritis Rheum* 48:1828-1832, 2003.
44. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M: Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheuma-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tica: comparison with the previous criteria in a single-centre study, *Ann Rheum Dis* 73:1190-1193, 2014.
45. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al: Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 64:375-381, 2005.
46. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, et al: Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 59:515-522, 2008.
47. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al: Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project, *Arthritis Rheum* 61:1194-1201, 2009.
48. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, et al: Responsiveness in rheumatoid arthritis. A report from the OMERACT 11 ultrasound workshop, *J Rheumatol* 41:379-382, 2014.
49. Hau M, Kneitz C, Tony HP, et al: High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept), *Ann Rheum Dis* 61:55-58, 2002.
50. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al: Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard, *Rheumatology (Oxford)* 49:683-690, 2010.
51. Chiu WC, Lai HM, Ko CH, et al: Ultrasound is more reliable than inflammatory parameters to evaluate disease activity in patients with RA receiving tocilizumab therapy, *J Investig Med* 66:1015-1018, 2018.
52. Kamishima T, Tanimura K, Shimizu M, et al: Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger, *Skeletal Radiol* 40:745-755, 2011.
53. Hama M, Uehara T, Takase K, et al: Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab—preliminary data, *Rheumatol Int* 32:1327-1333, 2012.
54. da Silva Chakr RM, Brenol JC, Behar M, et al: Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in rheumatoid arthritis with fibromyalgia? A case-control study, *PloS One* 10:e0118620, 2015.
55. Ghib LJ, Tamas MM, Damian LO, et al: The role of ultrasonography in assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis and associated fibromyalgia, *Med Ultrason* 17:339-344, 2015.
56. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al: Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 75:1043-1050, 2016.
57. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, et al: Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial, *BMJ* 354:i4205, 2016.
58. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al: Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:1107-1116, 2004.
59. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al: Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression, *Arthritis Rheum* 57:116-124, 2007.
60. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al: An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2958-2967, 2008.
61. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al: Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity, *Arthritis Rheum* 64:67-76, 2012.
62. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, et al: Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion, *Rheumatology (Oxford)* 53:562-569, 2014.
63. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al: Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse, *Rheumatology (Oxford)* 48:1092-1097, 2009.
64. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al: Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70:172-175, 2011.
65. Nguyen H, Ruyssen-Witrand A, Gandjbakhch F: Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 53:2110-2118, 2014.
66. Lamers-Karnebeek FB, Luime JJ, Ten Cate DF, et al: Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors, *Rheumatology (Oxford)* 56:1560-1565, 2017.
67. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip, *Arthritis Rheum* 34:505-514, 1991.
68. Altman R, Asch E, Bloch D, et al: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association, *Arthritis Rheum* 29:1039-1049, 1986.
69. Schiphof D, de Klerk BM, Koes BW, et al: Good reliability, questionable validity of 25 different classification criteria of knee osteoarthritis: a systematic appraisal, *J Clin Epidemiol* 61:1205-1215, 2008.
70. Grassi W, Filippucci E, Farina A: Ultrasonography in osteoarthritis, *Semin Arthritis Rheum* 34:19-23, 2005.
71. Grassi W, Lamanna G, Farina A, et al: Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage, *Semin Arthritis Rheum* 28:398-403, 1999.
72. Beitinger N, Ehrenstein B, Schreiner B, et al: The value of colour Doppler sonography of the knee joint: a useful tool to discriminate inflammatory from non-inflammatory disease? *Rheumatology (Oxford)* 52:1425-1428, 2013.
73. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnierse M, et al: Inflammatory ultrasound features show independent associations with progression of structural damage after over 2 years of follow-up in patients with hand osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 74:1720-1724, 2015.
74. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 76:1484-1494, 2017.
75. Keen HI, Mease PJ, Bingham 3rd CO, et al: Systematic review of MRI, ultrasound, and scintigraphy as outcome measures for structural pathology in interventional therapeutic studies of knee arthritis: focus on responsiveness, *J Rheumatol* 38:142-154, 2011.
76. Keen HI, Conaghan PG: Ultrasonography in osteoarthritis, *Radiol Clin North Am* 47:581-594, 2009.
77. Grassi W, Meenagh G, Pascual E: Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease, *Semin Arthritis Rheum* 36:197-202, 2006.
78. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al: Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed, *Ann Rheum Dis* 64:638-640, 2005.
79. Grassi W, Okano T, Filippucci E: Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies, *Curr Opin Rheumatol* 27:147-155, 2015.
80. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B: Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout, *J Rheumatol* 34:1888-1893, 2007.
81. Ventura-Rios L, Hernandez-Diaz C, Sanchez-Bringas G, et al: A descriptive, cross-sectional study characterizing bone erosions in rheumatoid arthritis and gout by ultrasound, *Clini Rheumatol* 35:2269-2276, 2016.

82. Naredo E, Uson J, Jimenez-Palop M, et al: Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis* 73:1522-1528, 2014.
83. Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, et al: Ultrasound as an outcome measure in gout. A validation process by the OMERACT Ultrasound Working Group, *J Rheumatol* 42:2177-2181, 2015.
84. Gruber M, Bodner G, Rath E, et al: Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout, *Rheumatology (Oxford)* 53:173-179, 2014.
85. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al: 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 74:1789-1798, 2015.
86. Durcan L, Grainger R, Keen HI: Imaging as a potential outcome measure in gout studies: a systematic literature review, *Semin Arthritis Rheum* 45:570-579, 2016.
87. Dalbeth N, Schauer C, Macdonald P, et al: Methods of tophus assessment in clinical trials of chronic gout: a systematic literature review and pictorial reference guide, *Ann Rheum Dis* 70:597-604, 2011.
88. Ottaviani S, Gill G, Aubrun A, et al: Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy, *Joint Bone Spine* 82:42-44, 2015.
89. Thiele RG, Schlesinger N: Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved, *Rheumatol Int* 30:495-503, 2010.
90. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al: Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 24:973-981, 2016.
91. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: European League against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis, *Ann Rheum Dis* 70:563-570, 2011.
92. Filippou G, Frediani B, Gallo A, et al: A "new" technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 66:1126-1128, 2007.
93. Filippou G, Scire CA, Adinolfi A, et al: Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force, *Ann Rheum Dis* 77:1194-1199, 2018.
94. Iqbal K, Lendrem DW, Hargreaves B, et al: Routine musculoskeletal ultrasound findings impact diagnostic decisions maximally in autoantibody-seronegative early arthritis patients, *Rheumatology (Oxford)*, 2019.
95. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al: Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy, *Ann Rheum Dis* 61:905-910, 2002.
96. Kaeley GS, Bakewell CJ: The ultrasound imaging module: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting, *J Rheumatol* 39:404-407, 2012.
97. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al: Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative, *Ann Rheum Dis* 77:1730-1735, 2018.
98. Bureau NJ, Destrempes F, Acid S, et al: Diagnostic accuracy of echo envelope statistical modeling compared to B-mode and power Doppler ultrasound imaging in patients with clinically diagnosed lateral epicondylosis of the elbow, *J Ultrasound Med* 38:2631-2641, 2019.
99. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, et al: Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)* 50:2080-2086, 2011.
100. Abate M, Di Carlo L, Salini V, et al: Metabolic syndrome associated to non-inflammatory Achilles enthesopathy, *Clini Rheumatol* 33:1517-1522, 2014.
101. Frediani B, Falsetti P, Storri L, et al: Ultrasound and clinical evaluation of quadricipital tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 21:203-206, 2002.
102. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F: Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level, *Ann Rheum Dis* 70:1111-1114, 2011.
103. Zabotti A, Errichetti E, Zuliani F, et al: Early psoriatic arthritis versus early seronegative rheumatoid arthritis: role of dermoscopy combined with ultrasonography for differential diagnosis, *J Rheumatol* 45:648-654, 2018.
104. Fournie B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, et al: Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-Doppler study versus rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine* 73:527-531, 2006.
105. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, et al: Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study, *Clin Exp Rheumatol* 33:812-817, 2015.
106. Yumusakhuylu Y, Kasapoglu-Gunal E, Murat S, et al: A preliminary study showing that ultrasonography cannot differentiate between psoriatic arthritis and nodal osteoarthritis based on enthesopathy scores, *Rheumatology (Oxford)* 55:1703-1704, 2016.
107. Ficjan A, Husic R, Gretler J, et al: Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in psoriatic arthritis (PsASon-Score), *Arthritis Res Ther* 16:476, 2014.
108. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al: Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy, *Ann Rheum Dis* 68:169-174, 2009.
109. Fiocco U, Ferro F, Vezzu M, et al: Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept, *Ann Rheum Dis* 64:899-905, 2005.
110. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, et al: Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis, *J Rheumatol* 38:2691-2692, 2011.
111. Ruta S, Marin J, Acosta Felquer ML, et al: Utility of power Doppler ultrasound-detected synovitis for the prediction of short-term flare in psoriatic patients with arthritis in clinical remission, *J Rheumatol* 44:1018-1023, 2017.
112. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis, *Lancet (London, England)* 372:234-245, 2008.
113. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F: Musculoskeletal ultrasound in the evaluation of polymyalgia rheumatica, *Med Ultrason* 17:361-366, 2015.
114. Jimenez-Palop M, Naredo E, Humbrado L, et al: Ultrasonographic monitoring of response to therapy in polymyalgia rheumatica, *Ann Rheum Dis* 69:879-882, 2010.
115. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study, *J Rheumatol* 28:1049-1055, 2001.
116. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al: Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia rheumatica, *Clin Exp Rheumatol* 23:462-468, 2005.
117. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al: 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 64:943-954, 2012.
118. Macchioni P, Catanoso MG, Pipitone N, et al: Longitudinal examination with shoulder ultrasound of patients with polymyalgia rheumatica, *Rheumatology (Oxford)* 48:1566-1569, 2009.
119. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.
120. Davies CG, May DJ: The role of temporal artery biopsies in giant cell arteritis, *Ann R Coll Surg Engl* 93:4-5, 2011.
121. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis, *N Engl J Med* 337:1336-1342, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice, *Ann Rheum Dis* 77:636-643, 2018.
123. Luqmani R, Lee E, Singh S, et al: The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study, *Health Technol Assess* 20:1-238, 2016.
124. Monti S, Floris A, Ponte C, et al: The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist, *Rheumatology (Oxford)* 57:227-235, 2018.
125. Schmidt WA: Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis, *Rheumatology (Oxford)* 57:ii22-ii31, 2018.
126. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, et al: Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis, *Br J Sur* 97:1765-1771, 2010.
127. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, et al: Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis, *Ann Intern Med* 142:359-369, 2005.
128. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, et al: The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis, *BMC Musculoskelet Disord* 11:44, 2010.
129. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, et al: The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement, *Clin Exp Rheumatol* 33, 2015, S-113–S-115.
130. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, et al: Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis, *Rheumatology (Oxford)* 47:96-101, 2008.
131. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H: Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series, *Arthritis Care Res* 66:113-119, 2014.
132. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A: The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 55:66-70, 2016.
133. Monti S, Agueda AF, Luqmani R: The use of ultrasound in the management of large-vessel vasculitis: an evolving concept, *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 114):96-102, 2018.
134. Hauenstein C, Reinhard M, Geiger J, et al: Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis, *Rheumatology (Oxford)* 51:1999-2003, 2012.
135. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, et al: US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls, *Radiographics* 26:745-763, 2006.
136. Samper Wamba J, Sobrino Castro U, Molnar Fuentes S, et al: Ultrasound of the major salivary glands: anatomy and pathology, *Eur Soc Radiol*, 2013.
137. Zengel P, Schrotzlmair F, Reichel C, et al: Sonography: the leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands, *Semin Ultrasound CT MR* 34:196-203, 2013.
138. Luciano N, Ferro F, Bombardieri S, Baldini C: Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 114):159-164, 2018.
139. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ: Ultrasound elastography for musculoskeletal applications, *Br J Radiol* 85:1435-1445, 2012.
140. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T: Latest advances in ultrasound assessment of salivary glands in Sjogren syndrome, *J Clin Rheumatol* 24:218-223, 2018.
141. Dejaco C, De Zordo T, Heber D, et al: Real-time sonoelastography of salivary glands for diagnosis and functional assessment of primary Sjogren's syndrome, *Ultrasound Med Biol* 40:2759-2767, 2014.
142. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, et al: Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum* 65:216-225, 2013.
143. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, et al: Salivary gland echography in primary and secondary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 10:351-356, 1992.
144. Damjanov N, Milic V, Nieto-Gonzalez JC, et al: Multiobserver reliability of ultrasound assessment of salivary glands in patients with established primary Sjogren syndrome, *J Rheumatol* 43:1858-1863, 2016.
145. Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson MV, et al: Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjogren's syndrome? A systematic review, *Rheumatology (Oxford)* 55:789-800, 2016.
146. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, et al: Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system, *Rheumatology (Oxford)* 44:768-772, 2005.
147. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, et al: Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity, *Scand J Rheumatol* 39:160-166, 2010.
148. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, et al: Color Doppler sonography of salivary glands, *AJR Am J Roentgenol* 163:933-941, 1994.
149. Knopf A, Hofauer B, Thurmel K, et al: Diagnostic utility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging in primary Sjoegren's syndrome, *Eur Radiol* 25:3027-3034, 2015.
150. Samier-Guerin A, Saraux A, Gestin S, et al: Can ARFI elastometry of the salivary glands contribute to the diagnosis of Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine* 83:301-306, 2016.
151. Zhang S, Zhu J, Zhang X, et al: Assessment of the stiffness of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome through quantitative Acoustic Radiation Force Impulse imaging, *Ultrasound Med Biol* 42:645-653, 2016.
152. Gunes Tatar I, Altunoglu H, Kurt A, et al: The role of salivary gland elastosonography in Sjogren's syndrome: preliminary results, *Int J Rheum Dis* 17:904-909, 2014.
153. Chen S, Wang Y, Zhang G, et al: Combination of salivary gland ultrasonography and Virtual Touch Quantification for diagnosis of Sjogren's syndrome: a preliminary study, *Biomed Res Int* 2016:2793898, 2016.
154. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, et al: Brief report: ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheumatol* 67:1623-1628, 2015.
155. Fisher BA, Everett CC, Rout J, et al: Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjogren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy, *Ann Rheum Dis* 77:412-416, 2018.
156. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, et al: Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab: quantitative and Doppler waveform analysis, *Biologics* 1:311-319, 2007.
157. Theander E, Mandl T: Primary Sjogren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system, *Arthritis Care Res* 66:1102-1107, 2014.
158. Das S, Huynh D, Yang H, et al: Salivary gland ultrasonography as a diagnostic tool for secondary Sjogren syndrome in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 42:1119-1122, 2015.
159. Mallouhi A, Pulzl P, Trieb T, et al: Predictors of carpal tunnel syndrome: accuracy of gray-scale and color Doppler sonography, *AJR Am J Roentgenol* 186:1240-1245, 2006.
160. Kim HR, Lee SH: Ultrasonographic assessment of clinically diagnosed trigger fingers, *Rheumatol Int* 30:1455-1458, 2010.
161. Serafini G, Derchi LE, Quadri P, et al: High resolution sonography of the flexor tendons in trigger fingers, *J Ultrasound Med* 15:213-219, 1996.
162. Ismail AA, Dasgupta B, Tanqueray AB, et al: Ultrasonographic features of diabetic cheiroarthropathy, *Br J Rheumatol* 35:676-679, 1996.
163. Collier A, Matthews DM, Kellett HA, et al: Change in skin thickness associated with cheiroarthropathy in insulin dependent diabetes mellitus, *BMJ* 292:936, 1986.

164. Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB, et al: Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 55:603-609, 2006.
165. Akesson A, Hesselstrand R, Scheja A, et al: Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 63:791-796, 2004.
166. Moore TL, Lunt M, McManus B, et al: Seventeen-point dermal ultrasound scoring system—a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 42:1559-1563, 2003.
167. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, et al: Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings, *Arthritis Care Res* 64:1244-1249, 2012.
168. Freire V, Bazeli R, Elhai M, et al: Hand and wrist involvement in systemic sclerosis: US features, *Radiology* 269:824-830, 2013.
169. Cuomo G, Zappia M, Abignano G: Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1414-1417, 2009.
170. Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, et al: Vascular evaluation of the hand by power Doppler ultrasonography and new predictive markers of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: results of a prospective pilot study, *Arthritis Care Res* 69:543-551, 2017.
171. Vizioli L, Ciccarese F, Forti P, et al: Integrated use of lung ultrasound and chest x-ray in the detection of interstitial lung disease, *Respiration* 93:15-22, 2017.
172. Wang Y, Gargani L, Barskova T, et al: Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review, *Arthritis Res Ther* 19:206, 2017.
173. Kissin EY, Garg A, Grayson PC, et al: Ultrasound assessment of subcutaneous compressibility: a potential adjunctive diagnostic tool in eosinophilic fasciitis, *J Clin Rheumatol* 19:382-385, 2013.
174. Mazori DR, Femia AN, Vleugels RA: Eosinophilic fasciitis: an updated review on diagnosis and treatment, *Curr Rheumatol Rep* 19:74, 2017.
175. Fowler JR, Gaughan JP, Ilyas AM: The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis, *Clin Orthop Relat Res* 469:1089-1094, 2011.
176. Graham B: The value added by electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome, *J Bone Joint Surg Am* 90:2587-2593, 2008.
177. Jablecki CK, Andary MT, So YT, et al: Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome, *AAEM Quality Assurance Committee Muscle Nerve* 16:1392-1414, 1993.
178. Descatha A, Huard L, Aubert F, et al: Meta-analysis on the performance of sonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 41:914-922, 2012.
179. Torres-Costoso A, Martinez-Vizcaino V, Alvarez-Bueno C: Accuracy of ultrasonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Arch Phys Med Rehabil* 99:758-765, 2018, e10.
180. Beekman R, Visser LH, Verhagen WI: Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review, *Muscle Nerve* 43:627-635, 2011.
181. Ozturk E, Sonmez G, Colak A, et al: Sonographic appearances of the normal ulnar nerve in the cubital tunnel, *J Clin Ultrasound* 36:325-329, 2008.
182. Chang KV, Wu WT, Han DS: Ulnar nerve cross-sectional area for the diagnosis of cubital tunnel syndrome: a meta-analysis of ultrasonographic measurements, *Arch Phys Med Rehabil* 99:743-757, 2018.
183. Fantino O: Role of ultrasound in posteromedial tarsal tunnel syndrome: 81 cases, *J Ultrasound* 17:99-112, 2014.
184. Strakowski JA: Ultrasound-guided peripheral nerve procedures, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 27:687-715, 2016.
185. Roy JS, Braen C, Leblond J, et al: Diagnostic accuracy of ultrasonography, MRI and MR arthrography in the characterisation of rotator cuff disorders: a systematic review and meta-analysis, *Br J Sports Med* 49:1316-1328, 2015.
186. Merolla G, Singh S, Paladini P, et al: Calcific tendinitis of the rotator cuff: state of the art in diagnosis and treatment, *J Orthopaed Traumatol* 17:7-14, 2016.
187. Lin CH, Chao HL, Chiou HJ: Calcified plaque resorptive status as determined by high-resolution ultrasound is predictive of successful conservative management of calcific tendinosis, *Eur J Radiol* 81:1776-1781, 2012.
188. Del Castillo-Gonzalez F, Ramos-Alvarez JJ, Rodriguez-Fabian G, et al: Treatment of the calcific tendinopathy of the rotator cuff by ultrasound-guided percutaneous needle lavage. Two years prospective study, *Muscles Ligaments Tendons J* 4:407-412, 2014.
189. Ruangchaijatuporn T, Gaetke-Udager K, Jacobson JA, et al: Ultrasound evaluation of bursae: anatomy and pathological appearances, *Skelet Radiol* 46:445-462, 2017.
190. Radwan A, Wyland M, Applequist L: Ultrasonography, an effective tool in diagnosing plantar fasciitis: a systematic review of diagnostic trials, *Int J Sports Phys Ther* 11:663-671, 2016.
191. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, et al: The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years on: update at OMERACT 12, *J Rheumatol* 42:2172-2176, 2015.
192. Roth J, Jousse-Joulin S, Magni-Manzoni S, et al: Definitions for the sonographic features of joints in healthy children, *Arthritis Care Res* 67:136-142, 2015.
193. Collado P, Windschall D, Vojinovic J, et al: Amendment of the OMERACT ultrasound definitions of joints' features in healthy children when using the Doppler technique, *Pediatric Rheumatol Online J* 16:23, 2018.
194. Collado P, Vojinovic J, Nieto JC, et al: Toward standardized musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology: normal age-related ultrasound findings, *Arthritis Care Res* 68:348-356, 2016.
195. Windschall D, Collado P, Vojinovic J, et al: Age-related vascularization and ossification of joints in children: an international pilot study to test multi-observer ultrasound reliability, *Arthritis Care Res*, 2017.
196. Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, et al: Preliminary definitions for the sonographic features of synovitis in children, *Arthritis Care Res* 69:1217-1223, 2017.
197. Zhao Y, Rascoff NE, Iyer RS, et al: Flares of disease in children with clinically inactive juvenile idiopathic arthritis were not correlated with ultrasound findings, *J Rheumatol* 45:851-857, 2018.
198. Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet (London, England)* 369:767-778, 2007.
199. Lin C. Personal communication. 2018.
200. Gompels BM, Darlington LG: Septic arthritis in rheumatoid disease causing bilateral shoulder dislocation: diagnosis and treatment assisted by grey scale ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 40:609-611, 1981.
201. Wu T, Dong Y, Song H: Ultrasound-guided versus landmark in knee arthrocentesis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 45:627-632, 2016.
202. Aly AR, Rajasekaran S, Ashworth N: Ultrasound-guided shoulder girdle injections are more accurate and more effective than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis, *Br J Sports Med* 49:1042-1049, 2015.
203. Patel DN, Nayyar S, Hasan S, et al: Comparison of ultrasound-guided versus blind glenohumeral injections: a cadaveric study, *J Shoulder Elbow Surg* 21:1664-1668, 2012.
204. Raeissadat SA, Rayegani SM, Langroudi TF, et al: Comparing the accuracy and efficacy of ultrasound-guided versus blind injections of steroid in the glenohumeral joint in patients with shoulder adhesive capsulitis, *Clini Rheumatol* 36:933-940, 2017.
205 Daniels EW, Cole D, Jacobs B, et al: Existing evidence on ultrasound-guided injections in sports medicine, *Orthopaed J Sports Med* 6, 2018, 2325967118756576.
206. Finnoff JT, Hall MM, Adams E, et al: American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) position statement: interventional musculoskeletal ultrasound in sports medicine, *PM R* 7:151-168, 2015, e12.
207. Dubreuil M, Greger S, LaValley M: Improvement in wrist pain with ultrasound-guided glucocorticoid injections: a meta-analysis of individual patient data, *Semin Arthritis Rheum* 42:492-497, 2013.
208. Baraliakos X, Conaghan PG, D'Agostino MA, et al: Imaging in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, and osteoarthritis: an international viewpoint on the current knowledge and future research priorities, *Eur J Rheumato* l1-10, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45

Evaluación de la artritis monoarticular y poliarticular

RONALD F. VAN VOLLENHOVEN

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico diferencial de la artritis es amplio.
- El diagnóstico de la artritis se basa en los antecedentes personales patológicos precisos, una exploración física completa y las pruebas complementarias analíticas y de imagen adecuadamente seleccionadas.
- La causa de la artritis puede inferirse a partir de los síntomas y signos asociados en otros órganos y sistemas.
- En la monoartritis aguda, el análisis del líquido sinovial es la prueba de laboratorio más valiosa.
- Cuando se utilizan de forma correcta, las pruebas analíticas y de imagen pueden conducir a un diagnóstico rápido y certero en muchos casos.
- Un diagnóstico precoz (de presunción) y un abordaje adecuado contribuirán a mejores desenlaces.

«Para el médico, es esencial identificar qué enfermedades hay y de dónde proceden; cuáles son duraderas y cuáles breves; cuáles se encuentran en proceso de cambio a otras; cuáles son graves y cuáles leves.»

HIPÓCRATES

Introducción

El diagnóstico de pacientes con síntomas musculoesqueléticos es una de las principales responsabilidades del reumatólogo. Aunque se han hecho importantes avances en el campo general de la medicina gracias al uso de sofisticados análisis de laboratorio y modalidades de imagen, realizar diagnósticos correctos sigue teniendo tanto de arte como de ciencia, hoy no menos que en época de Hipócrates. En caso de presentación monoarticular con una importante sospecha de artritis infecciosa (séptica), la evaluación es urgente para prevenir un daño articular permanente. Pero incluso en los pacientes con poliartritis, es importante disponer de pruebas diagnósticas eficaces y rápidas, ya que se han identificado los beneficios de intervenciones tempranas para algunos diagnósticos específicos, sobre todo la artritis reumatoide (AR).

Este capítulo revisa el estado actual del arte del diagnóstico de la monoartritis y la poliartritis en los adultos (la evaluación de los niños con síntomas articulares se aborda en el cap. 113), con especial referencia al uso adecuado de las pruebas analíticas y de imagen pero sin menoscabo del papel central de una anamnesis detallada y una exploración física exhaustiva.

Abordaje del paciente con artritis

Monoartritis frente a oligo- y poliartritis

En la práctica, el abordaje del paciente que presenta signos de inflamación en una sola articulación (monoartritis) es a menudo bastante diferente del abordaje adoptado cuando se inflaman simultáneamente varias articulaciones (oligo- o poliartritis). Esto es particularmente cierto en los casos agudos, donde la consideración de la artritis infecciosa (séptica) es primordial, pues un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede tener consecuencias graves para el paciente: curso prolongado de la enfermedad, daño irreversible de la articulación, otras morbilidades e incluso la muerte. Por tanto, la aparición repentina de monoartritis en una articulación sinovial es un evento clínico importante, y cada caso de monoartritis requiere una investigación y un tratamiento inmediatos para limitar el dolor y prevenir la destrucción de la articulación. Por este motivo, y debido a que la diferenciación inicial entre inflamación e infección a veces puede no ser clara, la responsabilidad de la atención de los pacientes con monoartritis puede organizarse de manera distinta a la atención de aquellos con múltiples articulaciones inflamadas. Por ejemplo, los primeros pacientes pueden derivarse principalmente al servicio de urgencias traumatológicas y los segundos a un servicio de urgencias médicas. Sin embargo, las distinciones no son absolutas. Una monoartritis aguda puede ser la primera manifestación de una enfermedad reumática sistémica, mientras que una oligo- o poliartritis en raras ocasiones pueden ser sépticas. Por ello a continuación se discute simultáneamente el diagnóstico diferencial de mono-, oligo- y poliartritis, señalando cómo la presentación influye en la probabilidad de cada posible diagnóstico.

Anamnesis

La obtención de una anamnesis exhaustiva sigue siendo indispensable para el diagnóstico, incluso en la época de pruebas complementarias de alta tecnología. Las «siete dimensiones» de la anamnesis de una enfermedad en curso según las directrices de documentación (localización, cualidad, cantidad, duración, contexto, factores modificadores y asociaciones) proporcionan pistas para el diagnóstico. La localización de los síntomas deja claro si se trata de una enfermedad monoarticular, oligoarticular o poliarticular, pero a veces los pacientes se pueden centrar solo en una articulación especialmente molesta, incluso aunque otras también estén inflamadas. La calidad de los síntomas puede proporcionar cierta información; por ejemplo, el dolor asociado a rigidez

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

matutina persistente es una característica destacada de inflamación, mientras que el fenómeno de gel (una rigidez de menor duración cuando se empieza a mover por primera vez) es típico de la artrosis. Obviamente, es importante determinar la intensidad de los síntomas. Las preguntas obvias al paciente son sobre la duración de los síntomas, cómo empezaron, cómo varían durante el día y qué ha hecho para encontrar alivio. Puede resultar menos intuitivo, pero igual de importante, preguntar específicamente por otros síntomas, como fiebre y pérdida de peso, síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas y lesiones mucosas, problemas oftalmológicos y síntomas urogenitales. La causa probable de la artritis con frecuencia se hace patente después de que el médico haya establecido características asociadas que el paciente a menudo no cree que sean importantes. Del mismo modo, se deben investigar los factores de riesgo de causas infecciosas de artritis, como posibles exposiciones a microorganismos patógenos, riesgo de infecciones de transmisión sexual y viajes recientes a países tropicales o a zonas donde la enfermedad de Lyme es endémica. Investigar de forma rutinaria sobre estos tipos de exposiciones minimiza el riesgo de pasar por alto una pista importante. Muchos médicos utilizan actualmente un formulario estandarizado para recoger esta información antes del encuentro con el paciente.

Exploración física

Los reumatólogos se enorgullecen de su capacidad para detectar inflamación por medios clínicos sencillos, pero deben perfeccionar esta habilidad continuamente. Una articulación inflamada suele estar hinchada y, a la palpación, la tumefacción es blanda más que dura. Esta tumefacción sinovial puede ser bastante patente en algunos casos, pero es más difícil de establecer en otros. Incluso evaluadores articulares experimentados no siempre estarán de acuerdo en dónde trazar la línea entre inflamado y no inflamado. En un estudio, seis reumatólogos alcanzaron un acuerdo completo solo en alrededor del 70% de los casos[1], y otros estudios también han puesto de manifiesto la falta de acuerdo completo entre especialistas experimentados. Por fortuna, uno de esos estudios también demostró que la formación específica mejora la coherencia[2]. Dado que definir las articulaciones como «hinchadas» en los casos dudosos puede no revertir en beneficio del paciente, suelo enseñar a mis compañeros a ser comedidos al evaluar la tumefacción articular. Un estudio señaló que la «prueba del apretón» (es decir, dolor a la compresión lateral de las articulaciones metacarpofalángicas [MCF] o metatarsofalángicas) era más específica que otras para la artritis, pero un estudio reciente encontró una baja sensibilidad para esta prueba[3,4].

Además de la tumefacción y el dolor a la palpación, las articulaciones inflamadas pueden mostrar otros signos clásicos de inflamación. Con frecuencia se observa eritema sobre las articulaciones afectadas por inflamación muy aguda, como en la artritis séptica o en la gota, pero solo se ve en raras ocasiones en la AR y otras inflamaciones autoinmunitarias. El calor se evalúa con mayor seguridad en las articulaciones más grandes que en las más pequeñas, pero puede ser una pista útil, sobre todo en las rodillas, donde el gradiente normal de temperatura (estando la rodilla ligeramente más fría que la musculatura proximal) puede estar invertido. Por último, el deterioro de la función es casi un hallazgo universal en las articulaciones inflamadas, y aquí es importante distinguir entre limitaciones verdaderas en la amplitud del movimiento (contracturas) y limitaciones únicamente producidas por el dolor.

La técnica apropiada para examinar la tumefacción articular ha sido objeto de discusión. La European League Against Rheumatism (EULAR) ha publicado un conjunto de recomendaciones para explorar las articulaciones, junto con imágenes didácticas; su manual puede ser un buen punto de partida para aprender la exploración articular o conseguir la estandarización. Las articulaciones grandes inflamadas suelen presentar derrames palpables, y en la rodilla se pueden obtener los signos de «la oleada» y «el peloteo» en el caso de derrames moderados o voluminosos. En el estudio inicial del paciente con poliartritis, serán necesarias la exploración y la documentación de las articulaciones inflamadas de forma individual, incluidas las de los pies, para registrar la amplitud de movimiento (previsiblemente disminuida en la articulación inflamada) o los cambios anatómicos iniciales. Además, cuando se evalúa al paciente por primera vez, hay que realizar una exploración articular completa, mientras que para fines de seguimiento se recomienda una exploración articular más limitada pero estandarizada. En los pacientes con poliartritis, puede ser práctico emplear el recuento estandarizado de 28 articulaciones, donde se exploran la articulaciones MCF e interfalángicas proximales (IFP) de ambas manos, la muñeca, los codos, los hombros y las rodillas[5]. Es una buena práctica clínica registrar esa exploración articular estandarizada en la historia clínica para visitas sucesivas. En la práctica, rara vez se utilizan el recuento más extenso de 44 articulaciones o el recuento articular sistemático incluso más completo basado en 68 articulaciones para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con artritis.

Tal vez los dos datos más útiles obtenidos de la exploración física de las articulaciones afectadas son la naturaleza de la posible tumefacción y el patrón de afectación articular. La inflamación sinovial se palpa como una tumefacción blanda, pastosa, alrededor de la línea articular, lo que dificulta la posibilidad de tocar los dos bordes óseos yuxtapuestos. Por el contrario, la hipertrofia que procede de estos bordes óseos, como ocurre en la artrosis, se palpa como una estructura dura. Los patrones de afectación articular que se reconocen con facilidad y, por lo general, apuntan al diagnóstico correcto son la afectación simétrica de muñecas, articulaciones MCF e IFP de las manos y las correspondientes articulaciones en los pies, que hacen pensar en la AR; y la afectación asimétrica de las articulaciones más grandes de predominio en las extremidades inferiores en la artritis reactiva y la espondiloartritis y la afectación de múltiples articulaciones interfalángicas distales en la artrosis pero también en algunos pacientes con artritis psoriásica (APs), que también pueden presentar cambios ungueales prominentes. En la tabla 45.1 se resume el patrón típico de afectación articular en diversas enfermedades. La importante distinción entre AR y artrosis se ilustra además en la figura 45.1.

Para detectar signos iniciales de afectación axial en la espondiloartritis, se debe explorar la columna vertebral incluso aunque no se hayan comunicado síntomas. La palpación profunda de los grandes grupos musculares alrededor de los hombros y las caderas a veces revela un dolor a la palpación muy intenso que, junto con la edad del paciente de 50 años o más y una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, podría hacer pensar en un diagnóstico de polimialgia reumática, en cuyo caso también puede existir artritis de alguna articulación periférica.

Además, habría que realizar una exploración general con especial atención a la piel y los tegumentos (psoriasis y lesiones punteadas de la uña en la APs), membranas mucosas (úlceras en la artritis reactiva, enfermedad de Behçet o lupus eritematoso sistémico [LES]), ganglios linfáticos, glándulas salivales, tiroides, corazón, pulmones, ojos y otros órganos según la sospecha específica.

Pruebas analíticas

Tras una anamnesis y exploración física completas, es muy probable que se necesite un estudio de laboratorio. Aunque se pueden pedir algunas pruebas de forma «rutinaria», muchas se deberían solicitar claramente según el posible diagnóstico diferencial en esta etapa, momento en el cual la mayoría de las veces las posibilidades ya se han reducido de forma considerable.

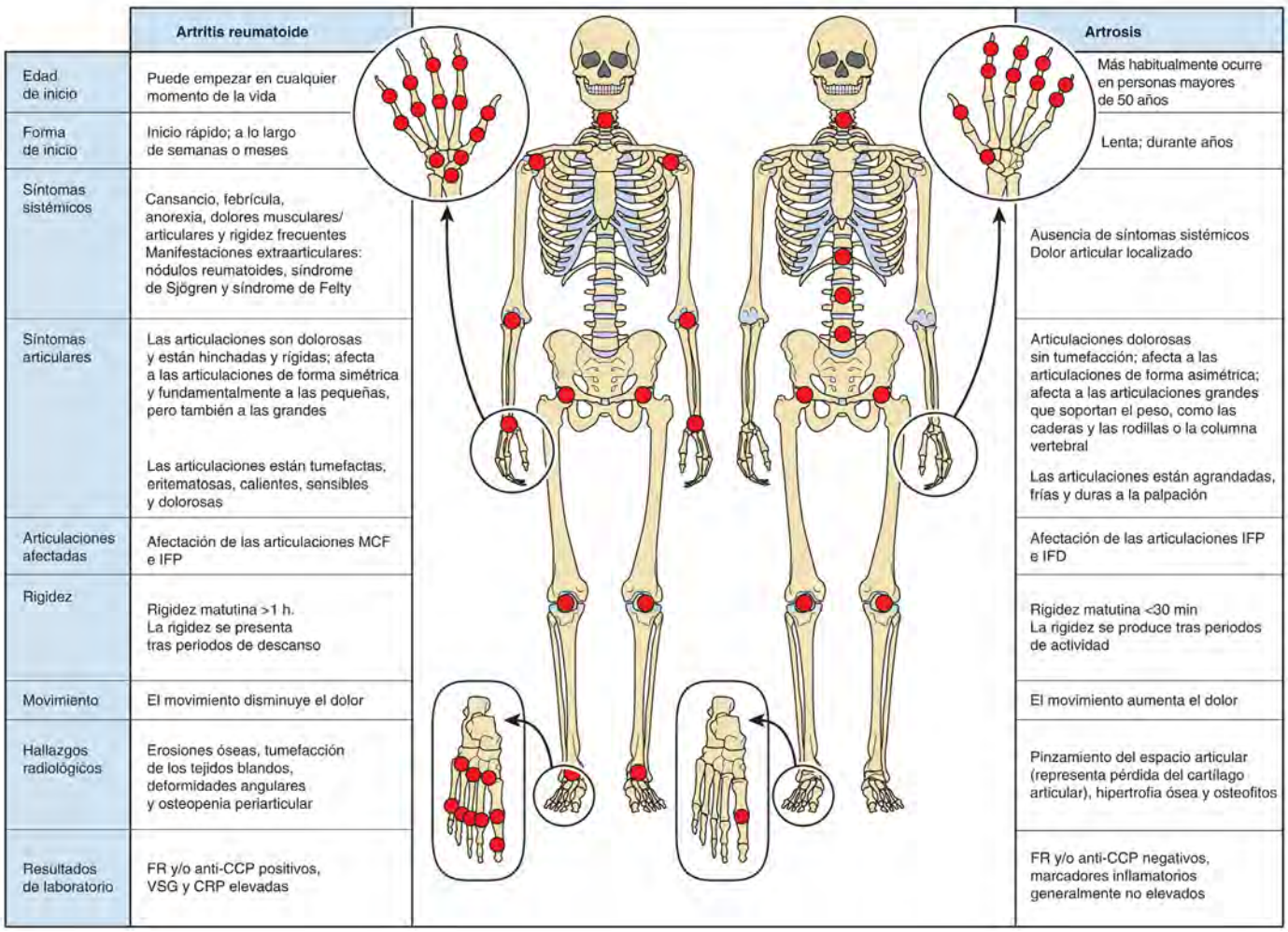
La inflamación puede verse reflejada en varios parámetros de rutina, como la leucocitosis y la neutrofilia, la anemia normocítica («de la enfermedad crónica») y la trombocitosis. Esta última en particular puede ser un potente indicador de inflamación sistémica de duración e intensidad considerables. La afectación de la enfermedad sistémica se evalúa mediante cribado bioquímico renal, hepático, muscular u óseo y electroforesis de proteínas. Los niveles elevados de ácido úrico sugieren un diagnóstico de gota. En la hemartrosis aguda, está indicado obtener

recuento de plaquetas, índice internacional normalizado y estudios de coagulación. Normalmente la VSG está elevada en los pacientes con inflamación, aunque carece de especificidad o sensibilidad para cualquier diagnóstico individual, y lo mismo se aplica a la proteína C reactiva (CRP). Una VSG o una CRP normales irían en contra de causas infecciosas, pero no excluyen un diagnóstico reumático, mientras que valores de VSG o CRP extremadamente elevados deberían hacer sospechar una enfermedad más grave subyacente a la artritis.

TABLA 45.1 Distribución típica de la afectación articular en las formas de poliartritis encontradas con frecuencia

	Artritis reumatoide	Artrosis	Artritis psoriásica	Gota/pseudogota
Articulaciones de soporte de peso grandes	Rodillas y tobillos, generalmente simétricos; caderas rara vez	Caderas, rodillas y tobillos	Rodillas y tobillos, generalmente asimétricos	Rodillas y tobillos; muñecas en la pseudogota
Articulaciones pequeñas	Articulaciones MCF e IFP en las manos; articulaciones MTF en los pies	Articulaciones IFD, IFP y TMC en las manos; primera articulación MTF en los pies	Con frecuencia, articulaciones IFD junto con afectación ungueal; otras articulaciones pequeñas	Articulaciones pequeñas de los pies; articulaciones MCF en la pseudogota
Columna vertebral	Columna cervical	Columna cervical y columna LS	Columna LS y articulaciones SI	No

IFD, interfalángicas distales; *IFP,* interfalángicas proximales; *LS,* lumbosacra; *MCF,* metacarpofalángicas; *MTF,* metatarsofalángica; *SI,* sacroiliacas; *TMC,* trapeciometacarpiana.



● **Fig. 45.1** Distribución típica de la afectación articular en la artritis reumatoide y la artrosis. Las caderas también pueden verse afectadas en la artritis reumatoide tardía. *CCP,* péptido citrulinado cíclico; *CRP,* proteína C reactiva; *FR,* factor reumatoide; *IFD,* interfalángica distal; *IFP,* interfalángica proximal; *MCF,* metacarpofalángica; *VSG,* velocidad de sedimentación globular. (De O'Dell JR. Rheumatoid arthritis: the clinical picture. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001 p. 1154.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los hemocultivos son obligatorios en pacientes con sospecha de artritis séptica y deben preceder a la prescripción de antibióticos. Las pruebas para detectar causas infecciosas específicas de poliartritis también pueden y han de realizarse sobre la base de la sospecha clínica y solo en situaciones relevantes. En el contexto apropiado, se podrían incluir pruebas para los virus de las hepatitis y de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus (anticuerpos inmunoglobulina [Ig] G e IgM), la prueba antiestreptolisina O y pruebas serológicas para la enfermedad de Lyme o para patógenos entéricos y urogenitales.

Las pruebas serológicas de autoanticuerpos son uno de los dominios más apreciados por los reumatólogos. La demostración de los factores reumatoides (FR), anticuerpos IgM que se unen a la porción Fc de una IgG, en la década de 1940 fue uno de los primeros signos de que la AR era una enfermedad autoinmunitaria[6,7] (un concepto considerado inadmisible durante décadas). Los FR se ven, de hecho, con mayor frecuencia en la AR, pero no muestran una sensibilidad mayor del 60 al 70% y, en el contexto de una poliartritis no diagnosticada, la prueba debe interpretarse con cautela porque varias infecciones víricas y bacterianas pueden producir poliartritis con un FR positivo, como parvovirus y hepatitis B y C. Además, el FR puede ser positivo en una amplia gama de enfermedades reumáticas (no solo la AR, sino también el síndrome de Sjögren, la esclerodermia, el LES y la vasculitis, por ejemplo). No obstante, en la artritis indiferenciada temprana, la presencia de FR confirió un riesgo considerablemente mayor de desarrollar enfermedad persistente y daño radiológico[8-12]. En otras palabras, aunque el FR es útil en el proceso diagnóstico, no se debe confiar en él a ciegas; y, una vez establecido el diagnóstico de AR, la presencia de FR conlleva peor pronóstico.

Más recientemente se ha convertido en estándar examinar los anticuerpos contra las proteínas citrulinadas usando un análisis basado en los péptidos citrulinados cíclicos (CCP). A menudo la prueba se denomina, por tanto, *prueba anti-CCP,* pero los anticuerpos que se detectan deberían llamarse más adecuadamente *anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA)* porque la CCP es un constructo de laboratorio que no existe en la naturaleza. En cualquier caso, los anti-CCP o ACPA son casi igualmente sensibles para la AR como el FR, pero mucho más específicos[11,13]. La prueba combinada de FR y ACPA es el estándar actual para evaluar a un paciente con poliartritis cuando la AR es un posible diagnóstico, y la especificidad de la positividad combinada fue del 100% en un estudio[13], aunque, por supuesto, la sensibilidad se redujo.

Otras pruebas serológicas pueden ser útiles en la evaluación del paciente con poliartritis, pero han de interpretarse con mayor cautela si cabe. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en muchas enfermedades autoinmunitarias, así como en diversas infecciones, neoplasias malignas, procesos relacionados con el uso de fármacos, etc. Cuando se examinan los ANA mediante inmunofluorescencia en las líneas celulares humanas, pueden ser útiles en el sentido de que una prueba negativa proporciona un argumento sólido contra un diagnóstico de LES, mientras que una prueba positiva permitirá realizar más pruebas para detectar autoanticuerpos más específicos (pero no demuestra que el paciente presente ninguna enfermedad en particular). Los ANA por métodos de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) pueden presentar más resultados falsos negativos. Los anticuerpos contra los antígenos nucleares extraíbles (ENA) pueden apuntar en la dirección de diversas enfermedades inflamatorias sistémicas, mientras que los anti-Ro/La (SS-A/SS-B) lo harán hacia el síndrome de Sjögren, y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), hacia la vasculitis sistémica. Otros análisis de sangre relevantes pueden incluir pruebas de función tiroidea, ferritina, enzima convertidora de angiotensina y niveles de vitamina D.

Orina

El tracto urinario puede ser una fuente de bacterias gramnegativas en la artritis séptica en los ancianos. La proteinuria y/o hematuria importantes y los cilindros de eritrocitos indican daño renal en el LES, la vasculitis o la endocarditis bacteriana subaguda.

Pruebas genéticas

El marcador genético HLA-B27 se encuentra aproximadamente en el 3 al 8% de la población, pero en más del 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante y en el 50 al 80% de los pacientes con otras espondiloartritis. Se ha argumentado que la prueba del HLA-B27 no es útil dada la prevalencia de este marcador genético en personas sanas, pero este argumento no hace justicia al sutil proceso «probabilístico» de diagnóstico; en el contexto clínico adecuado, una prueba del HLA-B27 positiva puede elevar la probabilidad diagnóstica de moderada a alta. Además, solo es necesario realizar la prueba del HLA-B27 una vez durante la vida del paciente, lo que la convierte en una forma bastante coste-efectiva de obtener una pista diagnóstica adicional.

Pocas otras pruebas genéticas han demostrado utilidad en la práctica de la reumatología. Determinar si el paciente presenta el «epítopo compartido» (una constelación de genes *HLA-DR* que confieren un riesgo elevado de AR) no forma parte todavía de la asistencia estándar. El gen *HFE* se relaciona con la hemocromatosis hereditaria y esta prueba puede llevarse a cabo en el contexto clínico adecuado. Las enfermedades genéticas raras se asocian a síndromes febriles o enfermedades que imitan a vasculitis en las que la artritis es parte del cuadro clínico. Sin ninguna duda la lista de estas enfermedades aumentará en el futuro.

Análisis del líquido sinovial

Si es posible, se debería obtener y analizar en el estudio inicial de la artritis, más aún en las presentaciones agudas y/o en las monoartritis. En el fluido hay que analizar el color y la turbidez (tabla 45.2). Se ha de utilizar microscopia para caracterizar las células predominantes. La artritis por cristales se puede diagnosticar definitivamente mediante el análisis de luz polarizada para demostrar los cristales intracelulares de ácido úrico o pirofosfato cálcico dihidratado, aunque este último puede ser difícil de detectar. La identificación de bacterias en el cultivo de líquido sinovial puede proporcionar resultados incluso cuando la tinción de Gram es negativa. Los microorganismos *Neisseria* son exigentes, con bajos rendimientos en el cultivo, pero la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar ADN específico de *Neisseria.*

La mayoría de los reumatólogos miden el recuento de glóbulos blancos en el líquido sinovial, lo que puede ayudar a diferenciar las presentaciones inflamatorias de las no inflamatorias, pero no diferencia de manera fiable entre inflamación e infección. Así, el líquido de una articulación inflamada pero aséptica normalmente es amarillo y turbio y contiene de 5.000 a 50.000 leucocitos/mm^3, en su mayoría neutrófilos. Cifras más altas de leucocitos hacen pensar en una infección bacteriana, pero también pueden aparecer en enfermedades por cristales, mientras que en enfermedades degenerativas cabría esperar cifras más bajas. En el líquido sinovial de la artritis séptica se encuentran niveles bajos de glucosa y altos de lactato y procalcitonina, pero la evidencia de que pueden distinguir la artritis infecciosa de la inflamatoria de una manera clínicamente significativa es limitada. La identificación bacteriana en el líquido sinovial de pacientes con artritis séptica puede inhibirse con el uso previo de antibióticos y, por tanto, debe obtenerse una anamnesis farmacológica cuidadosa.

La presencia de grandes cantidades de sangre en el líquido sinovial (hemartrosis) sugiere traumatismo o, más raramente, anomalías hereditarias/adquiridas de la coagulación, hemangiomas intraarticulares o sinovitis villonodular pigmentada (SVNP).

Pruebas de imagen y técnicas diagnósticas adicionales

Aunque la radiografía convencional no suele ser la clave para realizar un diagnóstico en el paciente con artritis, puede resultar útil solicitar radiografías simples de algunas de las articulaciones afectadas. Las radiografías simples identifican inflamación de los tejidos blandos, calcio en los tejidos periarticulares, fracturas, enfermedad ósea local y cuerpos sueltos, así como cambios destructivos en las artritis de

TABLA 45.2 Características del líquido sinovial en situaciones clínicas con pruebas de imagen y complementarias para identificar la causa

Diagnóstico	Células	Microorganismos	Aspecto	Técnica de imagen	Comentarios
Artritis bacteriana	Neutrófilos, 10.000->100.000	Tinción de Gram generalmente positiva	Turbio/purulento	Puede precisar ecografía para aspirar	Síntomas sistémicos, tinción de Gram, hemocultivo y cultivo de líquido sinovial
Artritis gonocócica	Neutrófilos, 10.000-100.000	Tinción de Gram generalmente positiva	Turbio/purulento	Puede precisar ecografía para aspirar	Síntomas sistémicos, tinción de Gram, hemocultivo y cultivo de líquido sinovial
Artritis por cristales	Neutrófilos, 10.000->100.000	—	Turbio/purulento	Radiografíasy DPFC	Presencia de cristales específicos; el urato sérico agudo no es fiable
Artritis tuberculosa	Mononucleares 5.000-50.000	Tinción ácido-resistente a menudo negativa, puede ser preciso cultivar tejido sinovial	Turbio/purulento		Población de riesgo; la tinción de Ziehl-Neelsen puede ser necesaria en biopsia
Monoartropatías inflamatorias	Neutrófilos 5.000-50.000	—	Ligeramente turbio	Ecografía/RM para erosiones y sinovitis incipiente	Autoanticuerpos séricos como FR, ACPA y ANA
Artrosis	Mononucleares 0-2.000	—	Transparente	Cambios radiográficos	Generalmente pueden existir DPFC no inflamatorios
Trastorno interno	Eritrocitos	—	Transparente/ turbio	RM	Puede ser necesaria una artroscopia
Traumatismo	Eritrocitos	—	Transparente/ turbio	Radiografías	La gammagrafía ósea con Tc puede ayudar al diagnóstico si la radiografía es normal
Necrosis isquémica		—		RM en etapas tempranas	RX anormal solo en casos avanzados
Etiologías poco frecuentes					
Sarcoidosis	Mononucleares, 5.000-20.000	—		RXT	
SVNP	Eritrocitos	—	Turbio	Ecografía y RM	La biopsia sinovial es fundamental
Articulación de Charcot	Mononucleares, 0-2.000	—		Radiografías	Pueden existir DPFC
Enfermedad de Lyme	Neutrófilos, 0-5.000	—	Transparente/ turbio		Puede existir eosinofilia en el LS Serología para *Borrelia*
Amiloidosis	Mononucleares, 2.000-10.000	—	Turbio		Biopsia sinovial para tinción con rojo Congo

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; *ANA,* anticuerpo antinuclear; *DPFC,* depósito de pirofosfato de calcio deshidratado; *FR,* factor reumatoide; *LS,* líquido sinovial; *RM,* resonancia magnética; *RX,* radiografía; *RXT,* radiografía de tórax; *SVNP,* sinovitis villonodular pigmentada; *Tc,* tecnecio.

larga duración. Dichos hallazgos proporcionan pistas diagnósticas y, además, las radiografías pueden ofrecer una muestra de la intensidad de la inflamación (osteopenia yuxtaarticular) y constituir un punto de referencia para una futura evaluación. En algunos casos, pueden establecer el diagnóstico, como cuando se encuentran erosiones típicas y se puede realizar el diagnóstico de AR. Las «pistas» típicas en las radiografías simples se resumen en la tabla 45.3.

La tomografía computarizada (TC) identifica mejor las fracturas, las enfermedades óseas y la patología intraabdominal y torácica. Es útil cuando la resonancia magnética (RM) está contraindicada. En la artritis aguda, la TC puede mostrar osteomielitis además de inflamación aguda.

La RM se ha convertido en una importante prueba diagnóstica en las enfermedades musculoesqueléticas y ha sustituido en gran medida a la TC, la tomografía convencional y la gammagrafía en este contexto. La RM combina varios atributos favorables: no es invasiva y conlleva un riesgo mínimo; ofrece un detalle estructural incomparable en los tejidos blandos, y puede adaptarse para demostrar inflamación, como por la secuenciación T2 ponderada de recuperación de la inversión atenuada de líquido (FLAIR), y el uso de medios de contraste. Las desventajas de la RM son que lleva tiempo y puede asociarse a malestar físico y psicológico (p. ej., permanecer inmóvil en una posición incómoda, claustrofobia); que las imágenes que proporciona no son tan buenas para el hueso como para otros tejidos; que solo se pueden obtener imágenes de una región relativamente limitada de una sola vez, y que los costes tanto de la adquisición como de la transferencia son muy altos. Algunas de estas desventajas se reducen para la RM portátil de baja intensidad magnética[14]. Con el uso de un dispositivo que se puede manejar con facilidad en un entorno de medicina general, se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pueden obtener imágenes de calidad razonable y a un coste más bajo. Sin embargo, la región que se puede visualizar es pequeña, y el tiempo de adquisición de las imágenes resulta mucho más largo. Sobre la base de todas estas consideraciones, al evaluar inicialmente a un paciente con poliartritis, solo está indicado el uso de la RM en raras ocasiones.

El uso de la ecografía musculoesquelética (EME) ha aumentado rápidamente en los últimos años. La EME combina varias características atractivas: se acomoda con facilidad en el entorno de la consulta e incluso contribuye a la interacción médico-paciente, se pueden obtener y evaluar imágenes de buena calidad en tiempo real según la situación clínica, la inflamación se detecta fácilmente con el uso de la tecnología Doppler y los costes son asumibles. La inflamación se identifica con facilidad usando la EME, como se demuestra en la figura 45.2. Las diferentes desventajas de la EME son que requiere un médico o un ayudante experimentados para llevar a cabo la técnica, sigue siendo bastante más subjetiva en comparación con la RM y las estructuras de tejidos blandos pueden ser «ocultadas» a la vista por el hueso que las recubre. No obstante, la EME se ha convertido cada vez más en una herramienta valiosa en la práctica de la reumatología. Se ha demostrado que la sensibilidad y la especificidad son similares a las de la RM[15-17]. Además, al evaluar a los pacientes con poliartritis, la EME ha demostrado utilidad para aumentar la certeza diagnóstica por parte del reumatólogo, tanto en términos de establecer que la poliartritis está verdaderamente presente[18] en casos donde pueden existir dudas como en establecer un diagnóstico más definitivo[19].

La artrografía (es decir, obtener imágenes de las estructuras internas de la articulación después de la inyección de una solución radiopaca) rara vez se usa en la actualidad, pero cuando la RM no es posible, puede ser útil para demostrar las estructuras dañadas de las articulaciones más grandes.

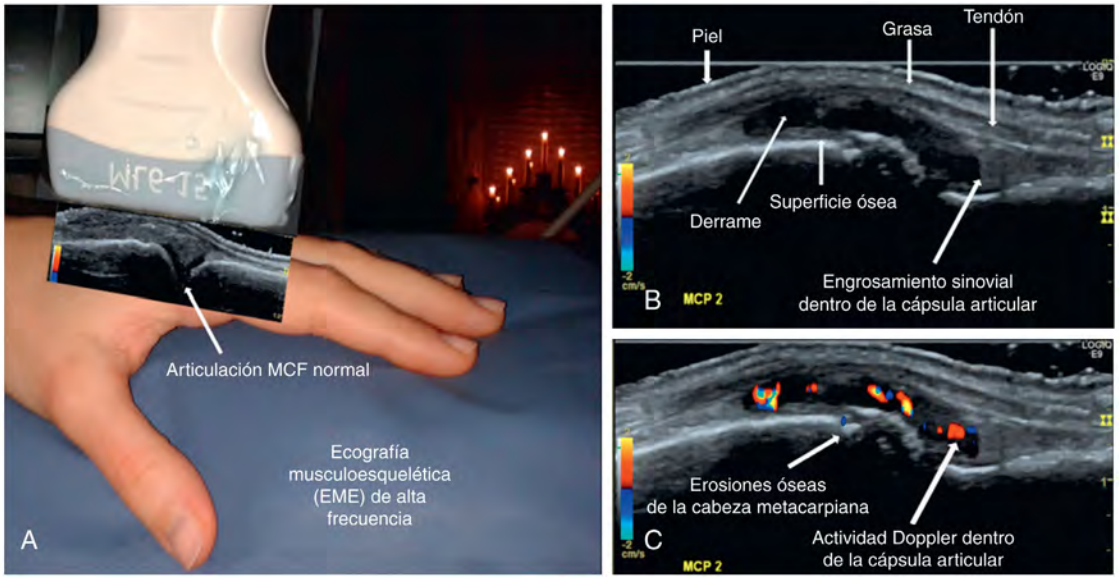
La gammagrafía ósea con difosfonato de metileno marcado con tecnecio identifica osteomas osteoides, sarcomas óseos, metástasis óseas, osteomielitis y fracturas por sobrecarga que no se observan en las radiografías simples. La gammagrafía ósea es útil para descartar trastornos óseos y articulares en pacientes con síndromes de dolor crónico. Aunque no es específico de la artritis aguda, las gammagrafías óseas muestran diferencias en el patrón de afectación articular entre las condiciones inflamatorias y la artrosis. Las exploraciones con glóbulos blancos marcados pueden identificar áreas de infección, especialmente cuando la fuente de infección resulta incierta en pacientes con artritis séptica.

Las pruebas de imagen ópticas, que emplean luz en el rango de longitud de onda visible o cerca de él, se han desarrollado como una herramienta de diagnóstico para evaluar las manos. La técnica de imágenes ópticas por fluorescencia (RheumaScan) se basa en la inyección intravenosa de un fluorocromo que emite luz ultravioleta, tras la cual se toman imágenes de las manos en falso color, que indican las áreas con aumento de la perfusión. Se ha usado en algunos centros europeos y varios estudios han demostrado que presenta sensibilidad y especificidad similares a las de la EME[20-22]. Sin embargo, su empleo se limita a las manos, y la inyección puede producir reacciones alérgicas en raras ocasiones. La transmisión espectral óptica (HandScan) utiliza luz visible, cuya dispersión se analiza para medir el aumento de la perfusión (es decir, la inflamación) de las articulaciones pequeñas. El análisis de las articulaciones IFP con este dispositivo se correlacionó bien con la evaluación clínica[23], y tuvo un rendimiento similar al de la ecografía en la evaluación de las articulaciones IFP y MCF de los dedos[24]. También se utilizó para guiar el tratamiento en un estudio con control estricto[25]. Este procedimiento es fácil para el paciente y muy seguro. Ninguno de estos dos dispositivos está todavía disponible en EE. UU.

TABLA 45.3 Indicios para el diagnóstico en las radiografías simples

Hallazgo	Enfermedad que sugiere
Osteopenia yuxtaarticular	AR inicial
Pinzamiento del espacio articular	AR, APs o A
Esclerosis subcondral	A
Osteosclerosis	A
Calcificaciones de las entesis	APs o EA
Erosiones óseas	AR o gota
Osteofitos	A
Condrocalcinosis	Pseudogota

A, artrosis; *APs*, artritis psoriásica; *AR*, artritis reumatoide; *EA*, espondiloartritis.



● **Fig. 45.2** La ecografía musculoesquelética puede complementar el examen clínico (v. cap. 44). (A) Articulación metacarpofalángica normal. (B) Engrosamiento sinovial en modo de «escala de grises» y un derrame. (C) Una señal de Doppler distinta en la membrana sinovial, lo que indica inflamación. (Fotografías originales por cortesía de Mr. Yogan Kisten, Karolinska Institutet.)

Biopsia sinovial u ósea

La biopsia sinovial artroscópica rara vez se necesita, pero en tuberculosis, sarcoidosis, amiloidosis, SVNP, lipoma arborescens y sinovitis por cuerpo extraño se requiere para el diagnóstico. Los ensayos proteómicos y genómicos han comenzado a mostrar diferencias entre pacientes en la membrana sinovial de las artritis crónicas, lo que genera esperanzas de que la biopsia sinovial pueda usarse para respaldar un tratamiento más personalizado en el futuro. La biopsia ósea puede precisarse para identificar tumores y puede demostrar anomalías subyacentes en la osteomielitis que no termina de curar.

Diagnóstico diferencial

El de la artritis es amplio; sin embargo, la información disponible en la presentación inicial en muchos casos restringirá el diagnóstico a un número limitado de posibilidades. Por tanto, cuando a principios de la primavera se observa poliartritis de reciente aparición en una mujer joven y se asocia a síntomas febriles y una erupción maculopapular, es probable un diagnóstico vírico, y la infección por parvovirus B19 es una buena suposición. Por el contrario, si un hombre de mediana edad en tratamiento con hemodiálisis se despierta una noche con una sola articulación caliente, eritematosa e inflamada en la base del dedo gordo del pie, no hace falta ser un médico experto para sospechar de gota. No obstante, las sorpresas son posibles, y sigue siendo importante considerar todo el espectro de posibles diagnósticos al evaluar por primera vez al paciente. En la tabla 45.4 se expone el diagnóstico diferencial integral de la artritis. Las categorías de enfermedades más importantes que hay que considerar se describen en las siguientes secciones.

Infecciones bacterianas

Las de las articulaciones (es decir, artritis séptica) constituyen una de las principales consideraciones en un cuadro de aparición repentina con un importante componente inflamatorio en una sola articulación. Se trata de una urgencia médica porque la tasa de mortalidad está entre el 7 y el 15%[26,27]. Las articulaciones grandes de las extremidades son las más frecuentemente afectadas, generalmente asociadas a artrosis o artropatías inflamatorias subyacentes, especialmente la AR[28]. Los pacientes tienen un riesgo especial tras la cirugía articular, como artroplastia e inyecciones intraarticulares, al igual que los pacientes con infecciones a distancia[29]. Los pacientes con enfermedades subyacentes que afectan la respuesta inmunitaria o los que toman fármacos que deterioran la función inmunitaria también están en riesgo[30], al igual que los ancianos y los que viven en circunstancias socioeconómicas desfavorecidas.

La mayoría de los pacientes sufren una monoartritis con tumefacción dolorosa y aguda, pero hasta el 10% de los pacientes con artritis séptica pueden presentar una infección poliarticular. En el momento de la presentación se puede encontrar un sitio de infección distante identificable, la fiebre ocurre en más del 50% de los casos, y sudoración/escalofríos en aproximadamente el 30%[26]. Cuando los pacientes se ven por primera vez, la VSG y la CRP se encuentran elevadas casi invariablemente, pero aproximadamente el 35% de todos los pacientes con artritis séptica no presentan leucocitosis. Cuando la infección se produce en el contexto de una AR subyacente, esta cifra aumenta al 50%. La afectación de la función renal y hepática en el momento del diagnóstico predice una peor evolución. Las radiografías simples pueden mostrar inflamación de los tejidos blandos, pero suelen ser normales en el primer examen. La ecografía puede localizar la sinovitis y la acumulación de líquido para guiar la aspiración, mientras que puede precisarse una RM para demostrar la osteomielitis.

El líquido sinovial suele ser turbio o incluso purulento. Se observan niveles elevados de leucocitos sinoviales, pero no logran diferenciar entre artritis séptica e inflamatoria de otras causas. Se han realizado estudios que evalúan el uso de otros marcadores séricos y de líquido sinovial, como procalcitonina, interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) con éxito variable[31]. Debe realizarse inmediatamente una tinción de Gram del líquido sinovial y enviarse una muestra de líquido para cultivo[32]. Sin embargo, estas pruebas solo detectan el microorganismo en aproximadamente el 50% de los casos. Debido a que los hemocultivos pueden identificar bacterias en pacientes en los que el cultivo del líquido sinovial es negativo, estos siempre deben realizarse en paralelo y, si la sospecha clínica de infección es alta, hay que iniciar el tratamiento con antibióticos antes de disponer de los resultados del cultivo. Los microorganismos detectados con mayor frecuencia incluyen estafilococos (*Staphylococcus aureus,* con una prevalencia creciente de cepas resistentes a la meticilina[33], y especies de *Staphylococcus*), estreptococos y bacterias gramnegativas. Una intervención rápida puede reducir la mortalidad[34]; la articulación ha de aspirarse diariamente hasta que se seque, lo que puede requerir una intervención traumatológica.

Es importante destacar que no se observan diferencias en el resultado de los pacientes con artritis séptica demostrada por cultivo en comparación con los pacientes en los que se realiza un diagnóstico clínico de artritis séptica pero en los que no se pueden aislar bacterias[33]. Por tanto, las investigaciones normales en el primer examen no deben retrasar el tratamiento en presencia de una fuerte sospecha clínica.

Algunas infecciones bacterianas de las articulaciones se comportan de manera atípica, incluidas aquellas por *Neisseria gonorrhoeae* y la artritis de Lyme. Estas infecciones pueden causar poliartritis de articulaciones pequeñas en una fase relativamente temprana, que se cree que es el resultado de la diseminación de inmunocomplejos en las articulaciones más que de una infección directa[35].

Debe sospecharse infección por *Neisseria* en pacientes sexualmente activos que presentan artritis o artralgias migratorias de pequeñas articulaciones, tenosinovitis, erupciones cutáneas y vesículas. La infección por *Neisseria* no tratada también puede provocar artritis destructiva. La mayoría de los pacientes presentan fiebre con una respuesta de fase aguda elevada y leucocitosis sanguínea pero, como ocurre con otras causas bacterianas de artritis séptica, pueden estar ausentes en el momento de la presentación[36]. Las investigaciones deben incluir frotis de uretra, cuello uterino, faringe y recto, inoculados inmediatamente en el medio Thayer-Martin. A diferencia de otras infecciones bacterianas, la PCR se ha utilizado en el líquido sinovial para mejorar los resultados diagnósticos[37].

Enfermedad de Lyme

Los pacientes con enfermedad de Lyme habitualmente viven o viajan a través de áreas geográficas de riesgo y pueden presentar erupciones eritematosas en expansión (típicamente eritema migratorio) después de una picadura de garrapata resultante de una infección por *Borrelia,* generalmente *Borrelia burgdorferi.* El exantema puede estar ausente hasta en un 30% de los pacientes[38]. La infección puede causar poliartritis en una fase temprana de la infección; al igual que con *Neisseria,* pueden influir tanto la infección directa de las articulaciones por *Borrelia burgdorferi* como una reacción autoinmunitaria desencadenada por ese microorganismo. La monoartritis de grandes articulaciones se desarrolla pocas semanas después de la infección inicial[39], asociada a VSG y CRP elevadas.

Los anticuerpos IgG específicos, detectados 4 semanas después de la infección, son diagnósticos. Se pueden detectar niveles bajos de FR y ANA. El líquido sinovial contiene polimorfos y los organismos de *Borrelia* pueden cultivarse, pero la PCR del líquido sinovial para el ADN de *Borrelia* es una prueba superior[40].

Sinovitis por espina vegetal

Los cuerpos extraños, incluidas las espinas de las plantas, pueden causar inflamación en el tejido sinovial intraarticular y tendinoso de las manos o los pies. A veces no existe un antecedente de lesión penetrante. La ecografía, la TC y la RM son útiles para localizar cuerpos extraños, y la biopsia sinovial puede establecer el diagnóstico[41]. El líquido sinovial

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 45.4 Diagnóstico diferencial de la poliartritis

Categoría de enfermedad	Enfermedad específica	Mono-, oligo- o poliartritis (presentación más común)
Infecciones		
Víricas	Parvovirus B19	Poliartritis
	Virus de la rubéola	Poliartritis
	Hepatitis A, B y C	Poliartritis
	VIH	Oligo- y poliartritis
	Alfavirus, como la infección por chikungunya	Poliartritis
Bacterianas	Infecciones por grampositivos y gramnegativos	Monoartritis y ocasionalmente oligo-/poliartritis
	Fase inicial de la gonorrea	Poliartritis
	Fase tardía de la gonorrea	Monoartritis
	Fase temprana de la artritis de Lyme	Poliartritis
	Fase tardía de la artritis de Lyme	Oligo- y monoartritis
Enfermedades desencadenadas por infección pero que se supone que son autoinmunitarias		
Artritis reactiva	Tras infecciones urogenitales (*Chlamydia* y *Ureaplasma*) o gastrointestinales (*Yersinia, Shigella, Campylobacter* y *Salmonella*)	Mono-, oligo- y poliartritis
Fiebre reumática aguda	Tras infección por estreptococos del grupo A	Oligoartritis
Enfermedades autoinmunitarias		
Artritis primarias	Artritis reumatoide	Poliartritis
	Artritis psoriásica	Oligo- y poliartritis
	Espondiloartritis	Oligo- y poliartritis
	Artritis inflamatoria juvenil	Mono-, oligo- y poliartritis
Poliartritis pasajeras y recurrentes	Reumatismo palindrómico	Poliartritis
	Sinovitis seronegativa simétrica recurrente con edema con fóvea (síndrome RS3PE)	Poliartritis
Enfermedad autoinmunitaria sistémica	Lupus eritematoso sistémico	Poliartritis
	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	Poliartritis
	Síndrome de Sjögren primario	Poliartritis
	Esclerosis sistémica progresiva y esclerodermia limitada	Poliartritis
	Enfermedad de Behçet	Oligo- y poliartritis
	Sarcoidosis	Oligo- y poliartritis
	Vasculitis	Poliartritis
Enfermedades autoinflamatorias	Enfermedad de Still de inicio en el adulto	Oligo- y poliartritis
	Fiebre mediterránea familiar y otros síndromes de fiebre asociados a criopirina	Poliartritis
	Diversos procesos autoinflamatorios genéticos por lo general manifestados inicialmente en la infancia	Poliartritis
Enfermedades degenerativas	Incluida la artrosis inflamatoria erosiva	Poliartritis
Artrosis		
Osteoartropatía hipertrófica		Poliartritis
Osteonecrosis		Mono- y oligoartritis
Enfermedades metabólicas		
Enfermedades tiroideas	Hipotiroidismo	Mono- y oligoartritis
Hemocromatosis	Hipertiroidismo (enfermedad de Graves; fase temprana de la enfermedad de Hashimoto)	Oligo- y poliartritis
Hemoglobinopatías	Anemia drepanocítica	Oligo- y poliartritis
Hemocromatosis	Talasemias	Oligo- y poliartritis

TABLA 45.4 Diagnóstico diferencial de la poliartritis *(cont.)*

Categoría de enfermedad	Enfermedad específica	Mono-, oligo- o poliartritis (presentación más común)
Enfermedades por cristales	Gota Pseudogota	Monoartritis (inicialmente), oligo- y poliartritis (fase tardía) Mono-, oligo- y poliartritis
Tesaurismosis	Glucogenosis; depósito de amiloide en la amiloidosis primaria; mucopolisacaridosis; enfermedades por depósito de cadenas ligeras y pesadas; otros	Oligo- y poliartritis
Enfermedades medicamentosas		
Reacciones medicamentosas vasculíticas, enfermedad del suero		Poliartritis

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

puede ser escaso y, aunque normalmente es estéril, puede estar infectado con *Enterobacter agglomerans,* un bacilo gramnegativo que se encuentra comúnmente en el suelo[42].

Micobacterias

La monoartritis resultante de la tuberculosis, que con frecuencia incluye formas atípicas[43], debe considerarse en poblaciones de riesgo y personas con antecedentes sociales relevantes. El líquido sinovial contiene células mononucleares, pero puede precisarse realizar una biopsia y un cultivo sinovial para identificar los microorganismos. Lo mismo es válido para la infección articular por micobacterias atípicas, que se observa principalmente en individuos inmunodeprimidos. La artritis reactiva (enfermedad de Poncet) puede ocurrir después de una infección por tuberculosis en otro lugar y también tras infecciones víricas y fúngicas.

Enfermedad de Whipple

Hasta un 60% de los pacientes con enfermedad de Whipple experimentan monoartritis u oligoartritis migratoria de grandes articulaciones[44]. Los análisis de sangre muestran una respuesta de fase aguda alta con leucopenia, mientras que el líquido sinovial suele evidenciar un recuento alto de leucocitos. El diagnóstico se basa en el análisis histológico de la biopsia yeyunal o sinovial y en las pruebas de biología molecular para *Tropheryma whippeli*[44].

Otras infecciones bacterianas también pueden causar síndromes reumáticos a través de mecanismos distintos a la infección directa de las articulaciones. Un hallazgo clásico en la fiebre reumática tras una infección por estreptococos del grupo A es una artritis aséptica migratoria de las grandes articulaciones (que se describe con más detalle en el cap. 122), y diversas infecciones por gramnegativos del sistema gastrointestinal (p. ej., *Shigella* y *Campylobacter*) y del tracto genitourinario (p. ej., *Chlamydia* y *Ureaplasma*) pueden desencadenar artritis reactiva (v. cap. 81).

Infecciones víricas

Muchas pueden causar poliartritis transitoria y autolimitada. Se puede sospechar que la ocurrencia relativamente común de poliartritis transitoria sin una explicación adicional generalmente representa una infección vírica, incluso si no se diagnostica así. La artritis vírica suele ser una poliartritis simétrica de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies y, por tanto, puede desencadenar un estudio diagnóstico para descartar una AR temprana. Como se indicó anteriormente, las infecciones víricas y algunas bacterianas pueden causar un FR falso positivo, lo que se suma al desafío del diagnóstico; el hecho de que la prueba anti-CCP sea más específica para la AR puede ayudar en estos casos.

Es importante tener en cuenta las siguientes infecciones víricas en la evaluación de la poliartritis:

- Parvovirus B19: se presenta estacionalmente y a menudo afecta a adolescentes o adultos jóvenes. A veces es lo suficientemente grave para suscitar sospechas de AR. El descubrimiento de que esta infección puede estar asociada a una positividad transitoria para FR llevó a especular que el parvovirus podría ser la causa de la AR[45]. Estudios posteriores descartaron claramente esa posibilidad[46,47]. La evolución de la artritis por parvovirus es autolimitada, pero el tratamiento puede requerirse durante varios días o semanas[48].
- Infección por el virus de la rubéola: aunque se ha vuelto poco común como resultado de la vacunación, es posible encontrarla ocasionalmente en adultos jóvenes. La infección por el virus de la rubéola es autolimitada y generalmente leve, pero el diagnóstico es importante en el contexto del embarazo[49].
- Infección por el virus de la hepatitis: todos los virus de la hepatitis pueden causar poliartritis como primera y, a veces, única manifestación clínica[50-52]. El hecho de que el FR pueda ser positivo en personas con hepatitis vírica puede confundir incluso a los médicos experimentados[53].
- Infección por VIH: puede causar poliartritis, que puede ser la primera manifestación del VIH[54]. Dado que el diagnóstico y el tratamiento tempranos son muy importantes, esta enfermedad siempre debe considerarse. A diferencia de la mayoría de los tipos de artritis vírica, la poliartritis relacionada con el VIH puede ser grave[55].
- Infecciones por alfavirus, incluida la artritis por chikungunya: en los países tropicales no es infrecuente encontrar diversos alfavirus (es decir, virus que pertenecen a la familia de los togavirus y la clase de arbovirus que son transmitidos por mosquitos). Estas infecciones con nombres originales, como chikungunya[56] («doblarse por el dolor» en la lengua makonde), Sindbis[57] y O'nyong-nyong[58] (que significa «dolor articular intenso» en la lengua acholi de África Oriental), no siempre son autolimitadas y a veces pueden ser destructivas. La artritis por virus Ross River en Australia también la causa un alfavirus[59]. Hasta hace poco estos tipos de artritis vírica rara vez se encontraban en la práctica fuera de las regiones tropicales, pero se está produciendo un cambio notable en la epidemiología de la artritis por virus del chikungunya. Tan recientemente como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en 2013, este virus se afianzó en la región del Caribe, donde se estima que desde entonces se han infectado más de un millón de personas[60]. Los viajes frecuentes entre esa región y América del Norte están haciendo que la infección por chikungunya en general, y la artritis por chikungunya más específicamente, sean un diagnóstico que haya que tener en cuenta en la práctica diaria en EE. UU. y Canadá. Además, la evidencia indica que el virus se está adaptando a las cepas de mosquitos que son ubicuos en EE. UU., por lo que la infección también puede volverse endémica en este país. La infección por chikungunya casi invariablemente causa mialgias y artralgias moderadas o graves que con frecuencia persisten semanas o meses después de que hayan desaparecido otros signos de la infección aguda[61-63]. También se puede observar artritis franca, generalmente en un patrón de articulaciones pequeñas que es difícil de diferenciar de la AR seronegativa[64]. Estudios recientes han puesto de relieve el desarrollo frecuente de síntomas de larga duración en estos pacientes[65].

Poliartritis asociada a neoplasias malignas

Aunque la invasión directa de la articulación por células tumorales o metástasis es muy rara, la poliartritis puede ser un fenómeno paraneoplásico[66]. Se conoce relativamente poco sobre la epidemiología o fisiopatología de esta entidad. Las pistas diagnósticas pueden ser el inicio rápido de una poliartritis fulminante y síntomas asociados, como pérdida de peso y dolor difuso; en ausencia de una pista obvia, estos casos pueden ser muy difíciles de diagnosticar[67].

Poliartritis asociada a cristales

Gota

La podagra es la monoartritis clásica de la primera articulación metatarsofalángica. Los pacientes suelen ser hombres obesos de 45 a 60 años con hipertensión y consumidores de alcohol en exceso[68]. Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas con estrógenos bajos y que toman diuréticos de asa para la hipertensión también están predispuestas a la gota. Por lo general, la gota progresa de episodios monoarticulares recurrentes a fases oligoarticulares (de dos a tres articulaciones) y luego poliarticulares, especialmente cuando no se trata. Las localizaciones iniciales del ataque de gota suelen ser los pies, los tobillos y las rodillas, pero las manifestaciones poliarticulares posteriores también pueden afectar a las extremidades superiores. Por tanto, la gota en la fase poliarticular a veces puede simular una AR, lo que puede ser particularmente importante de considerar si los pacientes se tratan parcialmente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

La fiebre está presente en el 34% de los pacientes, especialmente en las presentaciones poliarticulares[69]. En situaciones agudas, cursa con leucocitosis y elevación de la VSG y la CRP y, en estos casos, la gota simula la artritis séptica. El ácido úrico sérico puede estar elevado, pero los niveles son normales en el 33% de los pacientes durante los ataques agudos[70]. Se debe evaluar la función renal y hepática. La presencia de cristales de ácido úrico en forma de aguja birrefringentes negativos localizados intracelularmente en los leucocitos del líquido sinovial (o en los aspirados de tofos) confirman el diagnóstico[71]. El líquido sinovial debe examinarse en busca de bacterias para descartar artritis séptica concomitante.

Las radiografías de rutina no suelen mostrar anomalías óseas, pero pueden identificar erosiones después de ataques repetidos o prolongados. La ecografía y la TC de doble energía son técnicas de imagen superiores en comparación con las radiografías convencionales[72]. El signo ecográfico del doble contorno que recubre el cartílago sugiere el diagnóstico de gota. Las erosiones corticales, sin embargo, pueden identificarse más claramente en la RM[73].

La pseudogota, más propiamente llamada *artritis aguda por cristales de pirofosfato cálcico,* se presenta principalmente en personas de edad avanzada y afecta a las rodillas y los tobillos, pero también a las articulaciones de los dedos de los pies e incluso a las de las muñecas y las manos; por tanto, puede imitar muchas otras enfermedades. Es poco común en pacientes menores de 50 años y el síntoma inicial suele ser una inflamación monoarticular, más común en las rodillas y muñecas, a menudo con artrosis concomitante. Los ataques agudos a menudo se producen después de un desencadenante como una infección, un traumatismo o una cirugía[74]. También pueden ocurrir en relación con enfermedades metabólicas específicas, como la hemocromatosis y el hiperparatiroidismo primario. La calcinosis del cartílago y los tejidos periarticulares se puede observar en la radiografía y la ecografía, siendo esta última la modalidad más sensible. La microscopia del líquido sinovial muestra cristales en forma de romboide con un aumento de ×400, y esta sigue siendo la prueba diagnóstica de referencia[75]. Se debe realizar un cultivo para descartar artritis séptica coexistente. Puede ser necesario repetir las pruebas de imagen (p. ej., mediante RM) para excluir formalmente la lesión ósea si existe sospecha clínica.

Artritis por cristales de fosfato de calcio

Los depósitos intraarticulares de cristales de fosfato cálcico básico, sobre todo hidroxiapatita cálcica, pueden causar una artritis inflamatoria aguda o crónica en mujeres de edad avanzada con artrosis, con destrucción grave generalmente en el lado dominante (hombro de Milwaukee)[76]. El derrame no es inflamatorio, pero el líquido sinovial puede ser viscoso y estar teñido de sangre y contener agregados de calcio y fragmentos de cartílago. Las radiografías simples muestran una luxación superior del hombro. La TC es superior a la radiografía para identificar calcificaciones.

El depósito de hidroxiapatita de calcio en los tejidos periarticulares también puede causar periartritis calcificante aguda o tendinitis, manifestaciones clínicas raras que incluyen compresión de nervios periféricos y médula espinal y depósito pseudotumoral[77].

Artritis por cristales de colesterol

Se ha descrito la presencia de cristales de colesterol en el líquido sinovial, aunque en raras ocasiones y a menudo en asociación con artropatías inflamatorias. Se desconoce si estos cristales romboides de gran tamaño son realmente una causa separada de inflamación sinovial.

Artritis degenerativa

Aunque la artrosis se considera una enfermedad degenerativa, a menudo se detecta algo de inflamación en la articulación afectada. Con menos frecuencia, hay inflamación clínica manifiesta y se utiliza el término no muy bien definido de *artrosis erosiva-inflamatoria*[78,79]. La presentación en este caso puede ser una verdadera poliartritis, aunque el médico experimentado tendrá pocas dificultades para reconocer esta entidad si se basa en la distribución (predominantemente las articulaciones IFP y las interfalángicas distales y con frecuencia la primera articulación carpometacarpiana) y la hipertrofia ósea típica alrededor de las articulaciones afectadas.

El antecedente de fractura intraarticular o lesión ocupacional recurrente (p. ej., rodilla de instalador de moqueta) puede causar una artrosis más localizada. En pacientes más jóvenes con artrosis de cadera, la epífisis deslizada, la luxación congénita o la necrosis avascular pueden ser anteriores a la enfermedad. Los análisis de sangre suelen ser normales y, siempre que no haya patologías adicionales, el líquido sinovial muestra un nivel de leucocitos no inflamatorio. Las radiografías simples generalmente confirman el diagnóstico en la enfermedad establecida, pero la ecografía y la RM pueden informar sobre la extensión de la inflamación. En presencia de síntomas inflamatorios, es importante excluir el depósito de cristales y/o la infección.

Debe sospecharse artropatía neuropática (articulación de Charcot) en pacientes en los que existe una monoartritis en la parte distal de la extremidad inferior con artrosis grave en la radiografía simple en asociación con neuropatía periférica demostrable. La menor incidencia de sífilis significa que la diabetes mellitus es la causa más común de neuropatía periférica en el mundo occidental[80].

Tumores benignos que causan artritis

Los pacientes con tumores primarios o secundarios en los tejidos periarticulares presentan monoartritis y generalmente se diagnostican mediante radiografías de rutina y/o RM. El lipoma arborescente es un tumor benigno que a menudo se presenta con tumefacción de la rodilla, en la que la membrana sinovial es reemplazada por células grasas maduras. Este tumor se diagnostica más con el mayor uso de la RM, donde se observa una proliferación de vellosidades y rasgos característicos similares a la grasa subcutánea[81].

Los pacientes con osteocondromatosis sinovial a menudo presentan síntomas de dolor y bloqueo de las articulaciones grandes, predominantemente caderas y rodillas. El líquido sinovial es de color pálido con pocas células. Las radiografías simples muestran calcificación en los tejidos sinoviales, y la anatomía patológica sinovial después de la biopsia evidencia la formación de cuerpos osteocartilaginosos en la membrana sinovial[82].

La SVNP es un tumor benigno de la membrana sinovial que puede causar artritis. Si la sospecha clínica se suscita por la presencia de derrames sanguinolentos recurrentes que son resistentes a intervenciones locales como la inyección de glucocorticoides, se pueden realizar pruebas adicionales, como la RM, pero la biopsia sinovial resulta esencial para la confirmación anatomopatológica[83].

Traumatismos y trastornos internos

Los traumatismos, sea agudos o después de una lesión repetida, son la causa más común de dolor monoarticular agudo, especialmente en la rodilla y el tobillo. En la rodilla, la rotura de menisco o los cuerpos libres en el líquido sinovial pueden encajarse entre las superficies articulares y provocar un bloqueo repentino y doloroso y debilidad al caminar, lo que el paciente describe como «ceder». Es importante realizar pruebas de estabilidad del ligamento cruzado o colateral de la rodilla para detectar otros daños en los ligamentos. La atención cuidadosa a la estabilidad de la inversión y eversión del tobillo también es esencial para evaluar el dolor monoarticular en esa área. Las radiografías simples pueden demostrar arquitectura anormal, luxación o cuerpos sueltos, pero la RM resulta superior desde el punto de vista diagnóstico y por lo general establecerá la causa de un diagnóstico relacionado con el trauma. Si la RM es imposible, puede requerirse una artrografía para evaluar la cadera en busca de daño, en particular para establecer desgarros en el rodete glenoideo *(labrum)* acetabular.

Las fracturas por estrés pueden causar dolor monoarticular o periarticular al soportar peso y ocurrir después de un traumatismo menor repetido (p. ej., fractura de la marcha del metatarsiano) o pueden ocurrir como consecuencia de una enfermedad ósea local o sistémica subyacente, particularmente en individuos sedentarios y en aquellos en tratamiento prolongado con bisfosfonatos[84]. Estas fracturas pueden pasar desapercibidas en las radiografías estándar; por tanto, la TC, la RM o la gammagrafía ósea son útiles en el contexto del dolor articular regional localizado persistente.

La osteonecrosis puede ocurrir en pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo, particularmente cuando reciben glucocorticoides en dosis altas. Otras causas de osteonecrosis incluyen enfermedad por descompresión, hemoglobinopatías y pacientes con hiperlipidemia, hiperuricemia o consumo elevado de alcohol. El cuadro clínico es de dolor monoarticular y el examen puede ser normal, pero la RM temprana resulta diagnóstica, mientras que las radiografías simples a menudo son normales.

Enfermedades metabólicas

Las enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, pueden causar cambios degenerativos e inflamatorios progresivos en múltiples articulaciones[85]. La función hepática anormal y las pruebas de saturación de hierro se encuentran asociadas a variaciones de secuencia en el gen *HFE,* que regula el transporte de hierro, y en casos más crónicos se observan osteofitos en las articulaciones MCF del segundo y tercer dedos. La artropatía asociada a la alcaptonuria afecta a la columna y a las articulaciones grandes con artritis degenerativa en las radiografías. La coloración del cartílago de la oreja y la esclerótica es diagnóstica. En ocasiones se puede encontrar una presentación poliarticular en la amiloidosis primaria[86] y también en otras enfermedades por depósito[87-89]. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden estar asociados a una variedad de síntomas musculoesqueléticos[90,91]; la artritis monoarticular u oligoarticular de las grandes articulaciones con grandes derrames es más típica del hipotiroidismo[92], y los síntomas musculares del hipertiroidismo[93]; sin embargo, ocasionalmente se puede observar una poliartritis franca en ambas condiciones. Una artritis erosiva seronegativa con líquido sinovial inflamatorio e infiltrado linfocítico en la biopsia puede observarse después de una cirugía yeyunoileal por obesidad[94], pero hasta la fecha las artropatías no son un problema significativo después de una cirugía de banda gástrica menos invasiva[95].

Queiroartropatía diabética

La diabetes mellitus se asocia a un síndrome doloroso de las manos, caracterizado por engrosamiento del tejido conjuntivo y restricción del rango de movimiento en lugar de artritis verdadera. La fibrosis resultante de la enfermedad microvascular es la patología subyacente más probable. Si se presentan síntomas similares en el hombro, también se denomina *síndrome diabético mano-hombro.*

Enfermedades autoinmunitarias

La inflamación autoinmunitaria de las articulaciones es la preocupación más importante para el reumatólogo al evaluar a un paciente con poliartritis de nueva aparición. Además de las enfermedades en las que la artritis es la manifestación dominante, como la AR, la APs y la EsA periférica, deben tenerse en cuenta enfermedades inflamatorias sistémicas en las que la artritis puede ser la primera manifestación de presentación, como el LES, la vasculitis sistémica, el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica progresiva, la enfermedad de Behçet y la sarcoidosis. En estas enfermedades suele observarse una oligo- o poliartritis con signos inflamatorios moderados principalmente en las articulaciones pequeñas y con dolor, que puede ser más pronunciado de lo que sugieren los hallazgos físicos. Rara vez se observan deformidades en el LES (artropatía de Jaccoud). Algunos pacientes con enfermedad celiaca pueden presentar oligoartritis articular periférica de corta duración[96].

Los síndromes transitorios en los que la poliartritis prominente es autolimitada pero recurrente incluyen el reumatismo palindrómico[97] y el síndrome de sinovitis seronegativa simétrica recurrente con edema periférico (síndrome RS3PE)[98].

Las enfermedades autoinflamatorias con fiebre alta, erupciones cutáneas, linfadenopatía y poliartritis se diagnostican con mayor frecuencia en la población pediátrica, pero en ocasiones pueden manifestarse primero en adultos. Las consideraciones importantes en el paciente con poliartritis y fiebre son la enfermedad de Still del adulto y los síndromes periódicos asociados a criopirina, incluida la fiebre mediterránea familiar.

Artritis y enfermedad del suero inducidas por fármacos

Las descripciones clásicas de vasculitis inducida por fármacos o «enfermedad del suero» incluyen poliartritis, un cuadro inflamatorio variable que puede ser oligoarticular o poliarticular[99]. El contexto clínico suele ser suficiente para establecer el diagnóstico, y la evolución es autolimitada. Los inhibidores de punto de control, que en los últimos años han

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

surgido como fármacos altamente efectivos en algunos tipos de cáncer, están asociados a una plétora de manifestaciones autoinmunitarias, incluida la poliartritis en un patrón similar a la AR[100,101].

Criterios formales y su función en el diagnóstico clínico

Se han desarrollado «criterios de clasificación» para muchas enfermedades reumáticas, quizá de forma más destacada para la AR. Estos criterios se desarrollaron originalmente para lograr uniformidad entre los médicos en diferentes entornos asistenciales, regiones o países y fundamentalmente con fines epidemiológicos o de investigación. No se desarrollaron explícitamente como criterios diagnósticos. No obstante, su existencia ha llevado a cambios en la forma en la que se perciben la AR y otras enfermedades reumáticas, y muchos médicos, de hecho, confían en los criterios de clasificación para realizar diagnósticos clínicos. Los criterios de clasificación más recientes para la AR, que fueron desarrollados a nivel internacional bajo los auspicios del American College of Rheumatology (ACR) y la EULAR, eran bastante diferentes de las versiones anteriores[102] (tabla 45.5). En primer lugar, se reconocía que, si una radiografía mostraba signos indiscutibles de AR, se podría hacer el diagnóstico y no se requería otra prueba. Por desgracia, los criterios no aclaraban por completo lo exactos que debían ser los signos radiográficos, y muchos radiólogos están de acuerdo en que pueden existir considerables variaciones en las interpretaciones de los hallazgos radiográficos.

Cuando no existen signos radiográficos, la clasificación de la AR se basa en un sistema de puntos, donde el número y la naturaleza de las articulaciones inflamadas, en combinación con otras características, determinan si el paciente presenta o no una AR. Sigue siendo extremadamente importante destacar que estos criterios fueron evaluados por comparación con las opiniones de médicos expertos y se demostró que presentaban una sensibilidad y una especificidad en el intervalo del 90%, lo que indica que, en 1 de cada 10 pacientes, un médico experto no estará de acuerdo con los criterios. Esto no supone menospreciar su importancia, sino subrayar que su uso no debería sustituir el juicio clínico de un especialista competente.

Consideraciones similares se aplican a otros diagnósticos reumáticos, con la advertencia añadida de que los criterios de clasificación para enfermedades como la APs[103], la espondilitis anquilosante[104] y la gota[105] suelen lograr una sensibilidad y una especificidad más bajas que los de la AR.

TABLA 45.5 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de 2010 del American College of Rheumatology (ACR)/la European League against Rheumatism (EULAR)[a]

Criterios	Puntuación
Afectación articular	
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (con al menos una articulación pequeña)	5
Serología (para la clasificación se necesita al menos el resultado de una prueba)	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR positivo-bajo o ACPA positivo-bajo	2
FR positivo-alto o ACPA positivo-alto	3
Reactantes de fase aguda	
CRP normal y VSG normal	0
CRP anómala o VSG anómala	1
Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Se necesita una puntuación de 6 o mayor para la clasificación de un paciente con diagnóstico de artritis reumatoide definida.

[a]Población de referencia (pacientes que pueden ser evaluados usando estos criterios): aquellos que presentan *al menos una articulación con sinovitis clínica definida* (tumefacción), y la sinovitis no se explica mejor por otra enfermedad.

Si existen signos radiológicos indiscutibles de artritis reumatoide, puede realizarse el diagnóstico incluso si los criterios proporcionados no se cumplen.

Si un paciente ha cumplido los criterios para artritis reumatoide con anterioridad, se mantiene el diagnóstico incluso si los criterios no se cumplen en el nuevo examen actual.

ACPA, anticuerpos antiproteína citrulinada; *CRP*, proteína C reactiva; *FR*, factor reumatoide; *VSG*, velocidad de sedimentación globular.

Diagnósticos preliminares, diagnósticos básicos, tratamientos provisionales, reevaluaciones y perspectivas futuras

Incluso tras aplicar toda la perspicacia diagnóstica posible y realizar cada una de las pruebas disponibles, el diagnóstico puede no ser concluyente. Todos los médicos están familiarizados con el hecho de que el diagnóstico médico sigue siendo, en cierta medida, un ensayo probabilístico. No obstante, llega un momento en el que debe realizarse un diagnóstico preliminar, el paciente ha de ser informado y hay que elegir tratamiento. Esta situación plantea algunos retos en términos de comunicación médico-paciente. Es comprensible que los médicos no quieran transmitir inseguridad al hablar con sus pacientes, pero puede resultar mejor ser franco y decir algo como: «Creo que es probable que usted tenga X, pero no podemos estar seguros. No existen más pruebas que podamos hacer en este momento. Le propongo que comencemos el tratamiento con Y. Volveremos a evaluar en unos pocos meses o semanas».

Lo más importante es establecer un plazo temporal para la revaluación. Este plazo puede ser de unas semanas o de varios meses, dependiendo de la situación, pero, al definirlo de forma explícita, el paciente aceptará mejor que se revise un diagnóstico preliminar.

Los diagnósticos reumáticos modernos, aplicados en el marco de un consultorio con especialistas experimentados, lograrán un diagnóstico final del 60 al 90% de los pacientes que consulten por una poliartritis de inicio reciente[106,107]. Parece probable que puedan hacerse más avances en el diagnóstico temprano de trastornos reumáticos específicos, sobre todo la AR; el interés en esta posibilidad se basa no solo en el deseo de lograr un diagnóstico ágil, sino también en el potencial de una intervención muy temprana, aprovechando una presunta «ventana de oportunidad» y, por tanto, consiguiendo resultados a largo plazo para el paciente[108]. Sin embargo, si se tiene que lograr este diagnóstico más temprano, puede que tenga que hacerse en la fase preclínica, antes de que el paciente presente realmente una artritis clínicamente detectable.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Gormley G, Steele K, Gilliland D, et al: Can rheumatologists agree on a diagnosis of inflammatory arthritis in an early synovitis clinic? *Ann Rheum Dis* 60:638-639, 2001.
2. Grunke M, Antoni CE, Kavanaugh A, et al: Standardization of joint examination technique leads to a significant decrease in variability among different examiners, *J Rheumatol* 37:860-864, 2010.
3. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, et al: How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 15:49-66, 2001.
4. van den Bosch WB, Mangnus L, Reijnierse M, et al: The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: a cross-sectional cohort study, *Ann Rheum Dis* 74:1886-1889, 2015.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al: Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity, *Arthritis Rheum* 38:38-43, 1995.
6. Rose HM, Ragan C, et al: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis, *Proc Soc Exp Biol Med* 68:1-6, 1948.
7. Pike RM, Sulkin SE, Coggeshall HC: Concerning the nature of the factor in rheumatoid-arthritis serum responsible for increased agglutination of sensitized sheep erythrocytes, *J Immunol* 63:447-463, 1949.
8. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis, *Arthritis Rheum* 46:357-365, 2002.
9. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, et al: Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:924-927, 2001.
10. Hulsemann JL, Zeidler H: Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic, *Clin Exp Rheumatol* 13:37-43, 1995.
11. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:2741-2749, 2003.
12. Tunn EJ, Bacon PA: Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic, *Br J Rheumatol* 32:97-103, 1993.
13. Raza K, Breese M, Nightingale P, et al: Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis, *J Rheumatol* 32:231-238, 2005.
14. Schiff MH, Hobbs KF, Gensler T, et al: A retrospective analysis of low-field strength magnetic resonance imaging and the management of patients with rheumatoid arthritis, *Curr Med Res Opin* 23:961-968, 2007.
15. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al: Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination, *Arthritis Rheum* 50:2103-2112, 2004.
16. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al: Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination, *Arthritis Res Ther* 8:R52, 2006.
17. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, et al: A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 31:663-675, 2004.
18. Matsos M, Harish S, Zia P, et al: Ultrasound of the hands and feet for rheumatological disorders: influence on clinical diagnostic confidence and patient management, *Skeletal Radiol* 38:1049-1054, 2009.
19. Rezaei H, Torp-Pedersen S, Af Klint E, et al: Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis—a probabilistic approach, *Arthritis Res Ther* 16:448, 2014.
20. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, et al: Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology, *Ann Rheum Dis* 71:504-510, 2012.
21. Werner SG, Langer HE, Schott P, et al: Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 65:3036-3044, 2013.
22. Kisten Y, Gyori N, Af Klint E, et al: Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging, *RMD Open* 1:e000106, 2015.
23. Meier AJ, Rensen WH, de Bokx PK, et al: Potential of optical spectral transmission measurements for joint inflammation measurements in rheumatoid arthritis patients, *J Biomed Opt* 17:081420, 2012.
24. van Onna M, Ten Cate DF, Tsoi KL, et al: Assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis using optical spectral transmission measurements, a non-invasive imaging technique, *Ann Rheum Dis* 75:511-518, 2016.
25. Nair SC, Welsing PM, Jacobs JW, et al: Economic evaluation of a tight-control treatment strategy using an imaging device (handscan) for monitoring joint inflammation in early rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 33:831-838, 2015.
26. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, et al: Does this adult patient have septic arthritis? *Jama* 297:1478-1488, 2007.
27. Gupta MN, Sturrock RD, Field M: A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 40:24-30, 2001.
28. Goldenberg DL: Septic arthritis, *Lancet* 351:197-202, 1998.
29. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, et al: Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991, *Ann Rheum Dis* 58:214-219, 1999.
30. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, et al: The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 57:1151-1157, 2007.
31. Talebi-Taher M, Shirani F, Nikanjam N, et al: Septic versus inflammatory arthritis: discriminating the ability of serum inflammatory markers, *Rheumatol Int* 33:319-324, 2013.
32. Coakley G, Mathews C, Field M, et al: BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults, *Rheumatology (Oxford)* 45:1039-1041, 2006.
33. Gupta MN, Sturrock RD, Field M: Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis, *Ann Rheum Dis* 62:327-331, 2003.
34. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al: Bacterial septic arthritis in adults, *Lancet* 375:846-855, 2010.
35. Lightfoot RW Jr, Gotschlich EC: Gonococcal disease, *Am J Med* 56:327-356, 1974.
36. Wise CM, Morris CR, Wasilauskas BL, et al: Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Presentations and outcomes in 41 recent cases (1985-1991), *Arch Intern Med* 154:2690-2695, 1994.
37. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al: Identification of Neisseria gonorrhoeae in synovial fluid using the polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 37:702-709, 1994.
38. Schutzer SE, Berger BW, Krueger JG, et al: Atypical erythema migrans in patients with PCR-positive Lyme disease, *Emerg Infect Dis* 19:815-817, 2013.
39. Steere AC: Lyme disease, *N Engl J Med* 345:115-125, 2001.
40. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al: Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis, *N Engl J Med* 330:229-234, 1994.
41. Tung CH, Chen YH, Lan HH, et al: Diagnosis of plant-thorn synovitis by high-resolution ultrasonography: a case report and literature review, *Clin Rheumatol* 26:849-851, 2007.
42. Baskar S, Mann JS, Thomas AP, et al: Plant thorn tenosynovitis, *J Clin Rheumatol* 12:137-138, 2006.
43. Hsiao CH, Cheng A, Huang YT, et al: Clinical and pathological characteristics of mycobacterial tenosynovitis and arthritis, *Infection* 41:457-464, 2013.
44. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al: Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment, *Lancet Infect Dis* 8:179-190, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Luzzi GA, Kurtz JB, Chapel H: Human parvovirus arthropathy and rheumatoid factor, *Lancet* 1:1218, 1985.
46. Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, et al: Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs, *Ann Rheum Dis* 53:137-139, 1994.
47. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al: Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis, *Ann Rheum Dis* 57:375-377, 1998.
48. Gran JT, Johnsen V, Myklebust G, et al: The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Report of seven adult cases and review of the literature, *Scand J Rheumatol* 24:174-179, 1995.
49. Smith CA, Petty RE, Tingle AJ: Rubella virus and arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 13:265-274, 1987.
50. Inman RD: Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection, *Semin Arthritis Rheum* 11:406-420, 1982.
51. Ramos-Casals M, Font J: Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Curr Opin Rheumatol* 17:447-455, 2005.
52. Schiff ER: Atypical clinical manifestations of hepatitis A, *Vaccine* 10(Suppl 1):S18-S20, 1992.
53. Holborow EJ, Asherson GL, Johnson GD, et al: Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases, *Br Med J* 1:656-658, 1963.
54. Brancato L, Itescu S, Skovron ML, et al: Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's syndrome and related disorders associated with HIV infection, *Rheumatol Int* 9:137-141, 1989.
55. Calabrese LH: The rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus, *Semin Arthritis Rheum* 18:225-239, 1989.
56. Ali Ou Alla S, Combe B: Arthritis after infection with Chikungunya virus, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25:337-346, 2011.
57. Laine M, Luukkainen R, Toivanen A: Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease, *J Intern Med* 256:457-471, 2004.
58. Rwaguma EB, Lutwama JJ, Sempala SD, et al: Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in southwestern Uganda, after an absence of 35 years, *Emerg Infect Dis* 3:77, 1997.
59. Fraser JR: Epidemic polyarthritis and Ross River virus disease, *Clin Rheum Dis* 12:369-388, 1986.
60. Weaver SC, Lecuit M: Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease, *N Engl J Med* 372:1231-1239, 2015.
61. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al: Chikungunya: a re-emerging virus, *Lancet* 379:662-671, 2012.
62. Burt F, Chen W, Mahalingam S: Chikungunya virus and arthritic disease, *Lancet Infect Dis* 14:789-790, 2014.
63. Javelle E, Ribera A, Degasne I, et al: Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012, *PLoS Negl Trop Dis* 9:e0003603, 2015.
64. Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, et al: Brief report: chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 67:1214-1220, 2015.
65. Chang AY, Encinales L, Porras A, et al: Frequency of chronic joint pain following chikungunya virus infection: a Colombian cohort study, *Arthritis Rheumatol* 70:578-584, 2018.
66. Libera I, Gburek Z, Klus D: [Pseudorheumatoid paraneoplastic syndrome], *Reumatologia* 19:305-309, 1981.
67. Meyer B, Goldsmith E, Mustapha M: An internist's dilemma: differentiating paraneoplastic from primary rheumatologic disease, *Minn Med* 97:47, 2014.
68. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al: EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT), *Ann Rheum Dis* 65:1301-1311, 2006.
69. Ho G Jr, DeNuccio M: Gout and pseudogout in hospitalized patients, *Arch Intern Med* 153:2787-2790, 1993.
70. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al: The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis, *J Rheumatol* 29:1950-1953, 2002.
71. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al: British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout, *Rheumatology (Oxford)* 46:1372-1374, 2007.
72. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al: Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative, *Ann Rheum Dis* 73:328-335, 2014.
73. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, et al: Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74:1868-1874, 2015.
74. Richette P, Bardin T, Doherty M: An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *Rheumatology (Oxford)* 48:711-715, 2009.
75. Ivorra J, Rosas J, Pascual E: Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent, *Ann Rheum Dis* 58:582-584, 1999.
76. Dieppe PA, Doherty M, Macfarlane DG, et al: Apatite associated destructive arthritis, *Br J Rheumatol* 23:84-91, 1984.
77. Ea HK, Liote F: Diagnosis and clinical manifestations of calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate crystal deposition diseases, *Rheum Dis Clin North Am* 40:207-229, 2014.
78. Utsinger PD, Resnick D, Shapiro RF, et al: Roentgenologic, immunologic, and therapeutic study of erosive (inflammatory) osteoarthritis, *Arch Intern Med* 138:693-697, 1978.
79. Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, et al: Inflammatory osteoarthritis of the hand, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24:301-312, 2010.
80. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, et al: The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic, *Diabet Med* 14:357-363, 1997.
81. Vilanova JC, Barcelo J, Villalon M, et al: MR imaging of lipoma arborescens and the associated lesions, *Skeletal Radiol* 32:504-509, 2003.
82. Davis RI, Hamilton A, Biggart JD: Primary synovial chondromatosis: a clinicopathologic review and assessment of malignant potential, *Hum Pathol* 29:683-688, 1998.
83. Sharma H, Rana B, Mahendra A, et al: Outcome of 17 pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee at 6 years mean follow-up, *Knee* 14:390-394, 2007.
84. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al: Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report, *Osteoporos Int* 22:373-390, 2011.
85. de Seze S, Solnica J, Mitrovic D, et al: Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis, *Semin Arthritis Rheum* 2:71-94, 1972.
86. Katoh N, Tazawa K, Ishii W, et al: Systemic AL amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis, *Intern Med* 47:1133-1138, 2008.
87. McAdam LP, Pearson CM, Pitts WH, et al: Papular mucinosis with myopathy, arthritis, and eosinophilia. A histopathologic study, *Arthritis Rheum* 20:989-996, 1977.
88. Rivest C, Turgeon PP, Senecal JL: Lambda light chain deposition disease presenting as an amyloid-like arthropathy, *J Rheumatol* 20:880-884, 1993.
89. Husby G, Blichfeldt P, Brinch L, et al: Chronic arthritis and gamma heavy chain disease: coincidence or pathogenic link? *Scand J Rheumatol* 27:257-264, 1998.
90. Dux S, Pitlik S, Rosenfeld JB: Pseudogouty arthritis in hypothyroidism, *Arthritis Rheum* 22:1416-1417, 1979.
91. Vague J, Codaccioni JL: [Rheumatic manifestations developing in association with hyperthyroidism; 5 case reports on scapulohumeral periarthritis], *Ann Endocrinol (Paris)* 18:737-744, 1957.
92. Dorwart BB, Schumacher HR: Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study, *Am J Med* 59:780-790, 1975.

93. Segal AM, Sheeler LR, Wilke WS: Myalgia as the primary manifestation of spontaneously resolving hyperthyroidism, *J Rheumatol* 9:459-461, 1982.
94. Delamere JP, Baddeley RM, Walton KW: Jejuno-ileal bypass arthropathy: its clinical features and associations, *Ann Rheum Dis* 42:553-557, 1983.
95. Brancatisano A, Wahlroos S, Brancatisano R: Improvement in comorbid illness after placement of the Swedish Adjustable Gastric Band, *Surg Obes Relat Dis* 4:S39-46, 2008.
96. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al: The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients, *Br J Rheumatol* 35:1314-1318, 1996.
97. Wingfield A: Palindromic rheumatism, *Br Med J* 2:157, 1945.
98. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, et al: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema, RS3PE syndrome, *Jama* 254:2763-2767, 1985.
99. Keith JR: The treatment of serum sickness occurring in diphtheria, *Br Med J* 2:105, 1911.
100. Smith MH, Bass AR: Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71:362-366, 2019.
101. Tocut M, Brenner R, Zandman-Goddard G: Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors, *Autoimmun Rev* 17:610-616, 2018.
102. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 69(2010):1580-1588, 2010.
103. Tillett W, Costa L, Jadon D, et al: The ClASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria—a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study, *J Rheumatol* 39:154-156, 2012.
104. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-1008, 2005.
105. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, et al: Performance of classification criteria for gout in early and established disease, *Ann Rheum Dis*, 2014.
106. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, et al: Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care, *Br J Rheumatol* 37:1084-1088, 1998.
107. Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, et al: The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients, *J Rheumatol* 20:2005-2009, 1993.
108. Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M: Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 17:S59-S65, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46

Piel y enfermedades reumáticas

DAVID D. FIORENTINO Y VICTORIA P. WERTH

PUNTOS CLAVE

- La piel se ve afectada a menudo en las enfermedades reumáticas, y muchos pacientes presentan manifestaciones cutáneas.
- El diagnóstico preciso de las lesiones cutáneas requiere un conocimiento del diagnóstico diferencial y de cuándo realizar estudios adicionales (p. ej., biopsia) y la capacidad para interpretar los resultados en el contexto de la presentación clínica.
- Los resultados de la biopsia cutánea de procesos inflamatorios no son a menudo diagnósticos con carácter definitivo.

Diagnóstico de las lesiones cutáneas asociadas a enfermedades reumáticas

La piel es un órgano muy visible que, con frecuencia, se ve afectado en las enfermedades reumáticas, y la presencia de lesiones cutáneas puede resultar útil desde el punto de vista diagnóstico. Ciertas advertencias son dignas de mención antes de analizar los detalles. En primer lugar, uno de los principales escollos para el médico no dermatólogo al evaluar las lesiones cutáneas es el conocimiento incompleto de las enfermedades en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, el eritema malar aparece con frecuencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pero el diagnóstico diferencial del eritema malar es bastante extenso y comprende enfermedades que son mucho más prevalentes que el lupus (p. ej., la rosácea), así como procesos que son bastante menos prevalentes (p. ej., el síndrome de Rothmund-Thomson). Con frecuencia los pacientes presentan más de un trastorno cutáneo, lo que a menudo hace el diagnóstico más difícil.

Otra advertencia para el no dermatólogo está relacionada con la biopsia cutánea. La capacidad para determinar cuándo podría resultar útil desde el punto de vista diagnóstico requiere un conocimiento muy especializado, al igual que la interpretación de los informes de anatomía patológica. Con los trastornos cutáneos inflamatorios a menudo se da el caso de que los hallazgos microscópicos son, de hecho, menos específicos desde el punto de vista diagnóstico que el examen clínico. Por desgracia, es frecuente que un informe de anatomía patológica registre un diagnóstico sin proporcionar un contexto que ayude al médico a valorar lo definitivo de los hallazgos. Por ejemplo, un informe de biopsia cutánea puede registrar psoriasis como diagnóstico final pero, dependiendo del caso específico, otras posibilidades no mencionadas pueden comprender la dermatitis numular, la dermatitis atópica, la dermatitis seborreica, el liquen simple crónico, la dermatofitosis o la erupción medicamentosa. Particularmente respecto a los trastornos cutáneos inflamatorios, puede precisarse un conocimiento básico tanto de dermatohistopatología como de dermatología, así como la valoración de los resultados histológicos en el contexto de su presentación clínica, para que el médico llegue al diagnóstico correcto.

No obstante las consideraciones anteriores, es útil para el médico que atiende a pacientes con enfermedades reumáticas tener un amplio conocimiento sobre sus manifestaciones cutáneas. En este capítulo proporcionamos una sinopsis de ellas, así como una perspectiva sobre el diagnóstico y el diagnóstico diferencial. Se analiza brevemente la terapia en procesos en los que el tratamiento puede dirigirse específicamente hacia las lesiones cutáneas. La etiología y la patogenia de estas enfermedades se abordan en otro lugar.

Psoriasis

PUNTOS CLAVE

- La psoriasis se asocia a múltiples comorbilidades más allá de la piel y las articulaciones, incluida la aterosclerosis.
- Los principales fenotipos de la psoriasis son crónica en placas, en gotas, pustulosa localizada, pustulosa generalizada y eritrodérmica. Los fenotipos más frecuentes son crónica en placas y en gotas.
- Es probable que la psoriasis pustulosa, la psoriasis inestable/en evolución y la psoriasis en placas tengan diferentes vías patogénicas y puedan responder de manera distinta a las terapias dirigidas.
- La psoriasis en gotas puede aparecer pocas semanas después de una infección estreptocócica.
- Los cambios ungueales son comunes pero no específicos de psoriasis.
- Si es posible, en la psoriasis se deberían evitar los corticoides sistémicos porque puede ocurrir una exacerbación grave al reducirlos de forma gradual.
- Las manifestaciones cutáneas de la artritis reactiva comprenden balanitis circinada, queratodermia blenorrágica, erosiones de la mucosa oral y placas psoriasiformes.
- La biopsia cutánea no puede distinguir entre psoriasis y artritis reactiva.

La psoriasis es una de las enfermedades inflamatorias de la piel más frecuentes; afecta aproximadamente al 2% de la población general[1]. Las mujeres y los hombres se ven afectados por igual. La psoriasis puede manifestarse a cualquier edad, pero el inicio suele ocurrir entre los 18 y los 39 años o entre los 50 y los 69 años. La psoriasis es menos común en los niños que en los adultos y el inicio en la niñez presagia una enfermedad más grave. Existe un amplio abanico de intensidad de las

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

● **Fig. 46.1** (A) La psoriasis en gotas se asemeja a «gotas» de pápulas escamosas separadas con eritema, a menudo en el tronco. (B) Psoriasis en placas con gruesas escamas micáceas en los muslos. (A, por cortesía de la Dra. Nicole Rogers, Tulane University School of Medicine, New Orleans. B, por cortesía de la Dra. Abby Van Voorhees, University of Pennsylvania.)

lesiones cutáneas, desde unas pocas placas relativamente asintomáticas hasta una enfermedad extensa e incapacitante. El inicio puede ocurrir a cualquier edad. Una vez presente, puede mostrar agudizaciones y remisiones, pero no tiende a resolverse de forma permanente.

La psoriasis es claramente más que una enfermedad de la piel y se ha asociado a mayor prevalencia de aterosclerosis e inflamación sistémica y vascular, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte[2]. Otras comorbilidades incluyen artritis psoriásica, enfermedades autoinmunitarias asociadas, hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, depresión, hábitos adictivos como el tabaquismo y el consumo de alcohol y esteatosis hepática no alcohólica.

Existen tres vías inflamatorias que controlan las diferentes expresiones clínicas de la psoriasis: el eje interleucina (IL) 17/23, el más importante en la psoriasis en placas; la vía del interferón (IFN), que está activa en la psoriasis temprana/aguda e inestable, y la vía IL-36/IL-1, importante en la psoriasis pustulosa[3]. Por ejemplo, las mutaciones en el gen del antagonista del receptor de IL-36 (IL-36RN) se asocian a la psoriasis pustulosa, pero no a la psoriasis en placa típica[4].

De forma característica, las lesiones cutáneas de psoriasis son placas marcadamente delimitadas con escamas plateadas y eritema subyacente, aunque puede existir escasez de escamas si las lesiones han sido parcialmente tratadas o si aparecen en áreas intertriginosas. Cuando se elimina la escama, puede observarse una hemorragia puntiforme (signo de Auspitz). Las lesiones pueden aparecer en zonas de traumatismo (fenómeno de Koebner), por ejemplo, en cicatrices quirúrgicas. En algunos casos, las lesiones contienen pequeñas pústulas.

Los fenotipos generales de la psoriasis son crónicas en placas y en gotas, pustulosas localizada y generalizada y eritrodérmica[1]. Las psoriasis crónicas en placas y en gotas son las más frecuentes, y la psoriasis pustulosa generalizada y la eritrodérmica son normalmente las más incapacitantes e incluso potencialmente mortales. Las lesiones de psoriasis crónica en placas suelen tener un diámetro relativamente grande y aparecen preferentemente en los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, los genitales, la región lumbar y el surco interglúteo, aunque pueden ocurrir en muchos otros lugares. Es muy común que solo se vea afectada un área de la piel, como el cuero cabelludo. Las lesiones en gotas tienen un diámetro relativamente pequeño y, por lo general, son numerosas y se distribuyen de modo preferente por el tronco y las extremidades proximales (fig. 46.1). La psoriasis en gotas ocurre de forma relativamente común en niños y adultos jóvenes y a menudo se manifiesta pocas semanas después de una infección estreptocócica.

Los cambios ungueales son frecuentes, ocurren aproximadamente en la mitad de los pacientes y con frecuencia se confunden con una infección fúngica. Los hallazgos comprenden punteado, onicolisis («manchas de aceite»), distrofia de las uñas y pérdida de la lámina ungueal. Estos cambios no son específicos de la psoriasis. Cabe destacar que el punteado puede aparecer como consecuencia de un traumatismo. Los cambios ungueales son más frecuentes en los pacientes con artritis de las articulaciones interfalángicas distales[5].

La artritis se produce más a menudo en pacientes con enfermedad cutánea grave, pero no es necesario en absoluto que la enfermedad cutánea esté presente. Las remisiones y agudizaciones de la artritis no se correlacionan bien con las remisiones y agudizaciones de la enfermedad cutánea. La presencia de lesiones cutáneas psoriásicas puede resultar útil para respaldar un diagnóstico de artritis psoriásica, aunque muchos pacientes con psoriasis presentan artropatía no relacionada con la psoriasis.

El médico suele realizar el diagnóstico de enfermedad cutánea psoriásica solo por razones clínicas, en gran medida en función de la morfología y la distribución de las lesiones. El diagnóstico diferencial puede ser amplio y comprende, en casos seleccionados, eccema numular, dermatitis seborreica, candidiasis (en áreas intertriginosas), pitiriasis roja pilar, enfermedad de Bowen o enfermedad de Paget (para placas aisladas), erupción medicamentosa, pitiriasis rosada, pitiriasis liquenoide, dermatofitosis, liquen plano, sífilis secundaria, parapsoriasis, lupus cutáneo (especialmente lupus eritematoso cutáneo subagudo [LECS]) y dermatomiositis (DM). En los casos en los que el diagnóstico no está claro, la biopsia puede resultar útil. Los hallazgos histológicos pueden variar desde prácticamente diagnóstico de psoriasis hasta simplemente compatible pero no diagnóstico. Desde el punto de vista histológico, por lo general la psoriasis no se puede distinguir de las lesiones cutáneas observadas en la artritis reactiva.

Los tratamientos tópicos frecuentes comprenden corticoides, análogos de vitamina D, ácido salicílico, inhibidores de calcineurina y, menos frecuentemente, alquitrán, antralina y retinoides[1]. La fototerapia con luz solar, rayos ultravioleta B de banda estrecha (UVB), láser excímer de 308 nm o, con menor frecuencia, gama de ultravioleta A con psoralenos (PUVA) sigue siendo un tratamiento efectivo para muchos pacientes. Los tratamientos sistémicos tradicionales comunes comprenden metotrexato, acitretina y fumaratos (en Europa), mientras que la ciclosporina se usa con menos frecuencia y solo para obtener un control rápido de la enfermedad[6]. El apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que se usa tanto para manifestaciones cutáneas como articulares. Las terapias biológicas han surgido como las más efectivas para las enfermedades de la piel y las articulaciones e incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidores duales de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 46.2** Artritis reactiva con queratodermia blenorrágica de los pies.

IL-12/23, antagonistas de IL-17 e inhibidores de IL-23[6]. Aunque los corticoides tópicos representan un tratamiento aceptable para muchos pacientes, para el tratamiento de la enfermedad cutánea se evitan los corticoides sistémicos debido a la observación de exacerbaciones intensas de psoriasis tras su retirada.

Artritis reactiva

La balanitis circinada es la más frecuente de las lesiones mucocutáneas características de la artritis reactiva, y se observa en más del 50% de los hombres[7]. Pequeñas pápulas y pústulas eritematosas indoloras se unen para formar placas serpiginosas erosivas bien delimitadas o con costra en el glande del pene y alrededor del meato uretral. En los hombres no circuncidados, el aspecto es más a menudo de erosión que de costra, ya que la humedad y el traumatismo minimizan la formación de costra. En los hombres circuncidados, la costra puede ser más patente que la erosión. Las mujeres desarrollan lesiones similares de vulvitis ulcerosa, con placas eritematosas bien delimitadas.

Uno o dos meses después de la artritis reactiva, en aproximadamente el 10% de los pacientes se pueden desarrollar lesiones en las palmas de las manos y, en especial, en las de los pies, que son inicialmente similares a las pequeñas pápulas, vesículas y pústulas eritematosas de la región genital[7]. Con el tiempo estas lesiones, denominadas *queratodermia blenorrágica,* tienden a hacerse marcadamente hiperqueratósicas (fig. 46.2). Pueden unirse en grandes placas o hiperqueratosis generalizada que afectan a toda la superficie plantar o permanecer como pápulas separadas hiperqueratósicas y eritematosas de unos pocos milímetros de diámetro.

En otras partes de la piel, como en el escroto, el cuero cabelludo, los codos y las rodillas, pueden aparecer placas eritematoescamosas indistinguibles de la psoriasis. Cuando las lesiones se producen alrededor de las uñas, es común que haya hiperqueratosis debajo de ellas. El punteado no es típico de la artritis reactiva, pero pueden producirse engrosamiento, estriaciones o desprendimiento de la lámina ungueal. Las erosiones, máculas y pápulas indoloras de la mucosa oral son relativamente frecuentes en la lengua, la mucosa bucal y el paladar, con lesiones circinadas similares a las de la lengua geográfica. El eritema nudoso es una manifestación poco común que ocurre con mayor frecuencia en mujeres y está especialmente relacionado con infecciones por *Yersinia.*

El diagnóstico de las lesiones cutáneas se suele hacer sobre una base clínica. La biopsia cutánea puede resultar útil a la hora de descartar muchas enfermedades en el diagnóstico diferencial pero, en general, no puede excluir la psoriasis. Por desgracia, la principal enfermedad en el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas suele ser la psoriasis. Una característica histológica bastante distintiva es que las lesiones más antiguas de la queratodermia blenorrágica pueden presentar un estrato córneo considerablemente engrosado, lo que corresponde con las pápulas marcadamente hiperqueratósicas observadas de forma macroscópica.

Para las lesiones genitales, los procesos que se deben considerar en el diagnóstico diferencial comprenden candidiasis, psoriasis, dermatitis, enfermedad de Bowen, enfermedad de Paget, carcinoma epidermoide, balanitis de Zoon, liquen plano erosivo, liquen escleroso (balanitis xerótica obliterante), aftosis, erupción medicamentosa fija y ciertas enfermedades infecciosas. El diagnóstico diferencial de las lesiones en las plantas de los pies y las palmas de las manos puede comprender la psoriasis, la hiperqueratosis hereditaria o adquirida de las palmas y las plantas, la erupción pustulosa de las palmas y las plantas, la dishidrosis, la sarna y la dermatofitosis. El diagnóstico diferencial de las lesiones orales puede comprender la lengua geográfica, el liquen plano, la candidiasis, las aftas y las enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

El abordaje del tratamiento de las lesiones cutáneas es similar al de la psoriasis, especialmente en los casos en los que las lesiones son persistentes. La elección de los tratamientos tópicos puede ser algo limitada debido a los sitios afectados. La mucosa oral es un sitio difícil para administrar la medicación de forma tópica, y el área genital puede desarrollar reacciones irritantes a ciertos medicamentos tópicos. A menudo se prefieren los corticoides tópicos para ambas áreas debido a su bajo potencial de irritación y a la disponibilidad de preparados tópicos diseñados para estos sitios, pero también pueden emplearse inhibidores de la calcineurina tópicos. En el área genital puede producirse una infección secundaria por *Candida* y en ocasiones puede precisarse un tratamiento simultáneo con un anticandidiásico tópico o sistémico.

Artritis reumatoide

PUNTOS CLAVE

- Los hallazgos cutáneos asociados a la artritis reumatoide (AR) son característicamente granulomatosos o por infiltrado de neutrófilos.
- El principal hallazgo cutáneo granulomatoso es el nódulo reumatoide. Los principales procesos neutrofílicos son la vasculitis, el síndrome de Sweet y la piodermia gangrenosa.
- El síndrome de Sweet y la piodermia gangrenosa forman parte de un grupo de procesos inflamatorios no infecciosos denominados ***dermatosis neutrofílicas***. Estos procesos pueden asociarse a enfermedades internas, como las enfermedades reumáticas.
- La dermatitis granulomatosa intersticial y la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada (DGNE) son trastornos infrecuentes que pueden asociarse a la AR o a otras enfermedades reumáticas. No está claro si la dermatitis granulomatosa intersticial y la DGNE son entidades distintas o variantes del mismo trastorno.
- Las erupciones cutáneas de la artritis idiopática juvenil y de la de Still de inicio en el adulto pueden ser similares a exantemas víricos o erupciones medicamentosas, pero se diferencian porque desaparecen por completo entre episodios.

Las principales manifestaciones cutáneas asociadas a la AR generalmente son lesiones granulomatosas, ejemplificadas por el nódulo reumatoide, y lesiones neutrofílicas, como la vasculitis y la piodermia gangrenosa.

● **Fig. 46.3** Nódulo reumatoide sobre el tendón extensor de la articulación interfalángica distal.

Los nódulos reumatoides son las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la AR[8]. Se producen más a menudo en pacientes seropositivos y se correlacionan hasta cierto punto con valores más altos del factor reumatoide, artritis más grave y mayor riesgo de vasculitis. Los nódulos suelen ser relativamente profundos, firmes e indoloros y tienden a desarrollarse sobre áreas de presión y traumatismo, como la cara extensora de los antebrazos, los dedos, los olécranon, las tuberosidades isquiáticas, el sacro, las rodillas, los tobillos y la parte posterior del cuero cabelludo (fig. 46.3). En los pacientes que llevan gafas pueden desarrollarse nódulos bajo el puente o las plaquetas nasales. En la mayoría de los casos los nódulos reumatoides se encuentran en el tejido subcutáneo y/o la dermis profunda, pero en ocasiones pueden aparecer más profundos o más superficialmente.

Desde el punto de vista clínico y dependiendo de la presentación, en el diagnóstico diferencial pueden considerarse numerosas enfermedades, como infecciones, trastornos inflamatorios y tumores benignos. Si es necesario, la biopsia de un nódulo puede resultar bastante útil a la hora de establecer el diagnóstico. Los nódulos reumatoides presentan un hallazgo histológico característico denominado *necrobiosis,* una degeneración fibrinoide del tejido conjuntivo rodeada por histiocitos en empalizada. Los nódulos reumatoides y la membrana sinovial contienen cantidades significativas de peptidil arginina deiminasas 2, 3 y 4 citrulinadas y enzimas mieloperoxidasa de neutrófilos que facilitan la homocitrulinación. Esto podría explicar los niveles de citrulina y homocitrulina en el tejido necrótico de los nódulos reumatoides de la AR seropositiva[9]. La necrobiosis es también un rasgo característico del granuloma anular y la necrobiosis lipoidea de la diabetes. Aunque clínicamente esta se distingue con facilidad del nódulo reumatoide, la variante subcutánea del granuloma anular puede resultar difícil de distinguir, tanto desde el punto de vista clínico como histológico.

Se ha usado el término *nodulosis reumatoide* para describir un cuadro clínico caracterizado por nódulos reumatoides subcutáneos, lesiones óseas quísticas, positividad del factor reumatoide y artralgias en pacientes con escasas o nulas manifestaciones sistémicas de AR o artropatía erosiva[10]. Los hombres de edad avanzada se ven más afectados.

Varios observadores han advertido el desarrollo de nódulos en pacientes con AR sometidos a tratamiento con metotrexato y los han denominado *nodulosis reumatoide acelerada*[11]. Los nódulos son de nueva aparición y se producen con carácter preferente en las manos. También existen casos clínicos del fenómeno en pacientes con AR tratados con etanercept y tocilizumab[12].

El otro tipo principal de lesión cutánea asociada a AR es de predominio neutrofílico. La vasculitis reumatoide se produce con mayor frecuencia en pacientes seropositivos y con nódulos reumatoides y, a menudo, aparece relativamente tarde en la evolución de la enfermedad[13]. Pueden verse afectados vasos de cualquier tamaño. En la piel, la vasculitis puede manifestarse como pápulas y máculas purpúricas, nódulos, úlceras o infartos. Las lesiones de Bywaters son pápulas purpúricas periungueales o de la yema de los dedos que representan una vasculitis de vaso pequeño pero no se asocian necesariamente a lesiones vasculíticas en otras localizaciones. La incidencia de vasculitis reumatoide está disminuyendo con un tratamiento más temprano y terapias más efectivas para la AR, pero la tasa de mortalidad sigue siendo alta[14].

El diagnóstico diferencial de las lesiones purpúricas o petequiales puede comprender dermatitis de estasis, púrpura de Schamberg, disfunción plaquetaria, erupciones medicamentosas petequiales, exantemas víricos, émbolos, trombosis y formación de arenilla. De estas, la púrpura de Schamberg, un trastorno relativamente común no asociado a enfermedad sistémica, es probablemente la que con mayor frecuencia se confunde con la vasculitis de vaso pequeño. La biopsia cutánea puede resultar útil para establecer el diagnóstico de vasculitis, especialmente si se obtiene una muestra de una lesión inicial, aunque la vasculitis reumatoide no puede distinguirse desde el punto de vista histológico de muchas otras causas de vasculitis de vaso pequeño. El examen inmunofluorescente de una lesión inicial puede resultar útil a la hora de descartar la vasculitis de predominio de inmunoglobulina (Ig) A. El diagnóstico diferencial de las úlceras y los infartos es amplio. La biopsia es a menudo irrelevante porque los cambios inespecíficos presentes en las lesiones establecidas pueden dificultar la interpretación, pero en ocasiones la biopsia de úlceras o infartos puede dar lugar a un diagnóstico definitivo de vasculitis.

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo de enfermedades inflamatorias no infecciosas, representadas por la piodermia gangrenosa y el síndrome de Sweet. Estos trastornos se han asociado a una variedad de enfermedades extracutáneas, como la AR. La lesión clásica de piodermia gangrenosa es una úlcera grande, destructiva y de rápida aparición en la que el borde está excavado. La lesión clásica del síndrome de Sweet es una placa eritematosa y edematosa, con una superficie a menudo descrita como con forma de pezón, pseudovesicular o microvesicular. Se han descrito presentaciones clínicas intermedias entre ambas. Para la piodermia gangrenosa, el diagnóstico diferencial suele ser el del proceso que produce la úlcera de la pierna, y el diagnóstico es fundamentalmente clínico, mientras que la biopsia sirve principalmente para descartar algunos de los otros cuadros clínicos en estudio. Para el síndrome de Sweet, el diagnóstico diferencial puede comprender infecciones, halogenoderma y otras dermatosis neutrofílicas. A menudo la biopsia proporciona pruebas de apoyo útiles. El pilar del tratamiento de las lesiones agudas de ambos procesos lo constituyen los corticoides sistémicos. Para las lesiones más resistentes, pueden considerarse diversas opciones, entre las que la ciclosporina y el infliximab son dos de las más comunes. La colchicina, la dapsona o el yoduro potásico pueden ser tratamientos de elección en pacientes con infecciones o contraindicaciones para los corticoides[15].

Se ha acuñado el término *dermatitis neutrofílica reumatoide* para describir las placas crónicas y eritematosas urticariformes que aparecen principalmente en la parte distal de los brazos[16]. Desde los puntos de vista clínico e histológico, la dermatitis neutrofílica reumatoide es similar al síndrome de Sweet y puede ser una variante de este.

La DGNE de la enfermedad del tejido conjuntivo es un trastorno o grupo de trastornos infrecuentes para los que todavía no existe una terminología coherente. Como su nombre indica, las principales bases para el diagnóstico de este cuadro clínico son el aspecto histológico y la aparición en un paciente con enfermedad del tejido conjuntivo, a menudo la AR[17]. El aspecto clínico varía desde pápulas eritematosas o de color carne que aparecen principalmente en los dedos y los codos hasta cordones lineales eritematosos o de color carne en el tronco. Algunos autores clasifican estos últimos como dermatitis granulomatosa intersticial con cordones cutáneos o dermatitis granulomatosa intersticial con artritis (DGIA). El tratamiento de la DGNE y de la DGIA puede ser difícil. La DGNE puede responder a la dapsona o la sulfapiridina. La DGIA puede tratarse con antipalúdicos o inmunosupresores, pero la evidencia se basa en casos clínicos y pequeñas series de casos. Los pacientes pueden evolucionar a una artritis deformante grave. En algunos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

casos el granuloma anular y el nódulo reumatoide pueden encontrarse en el diagnóstico diferencial.

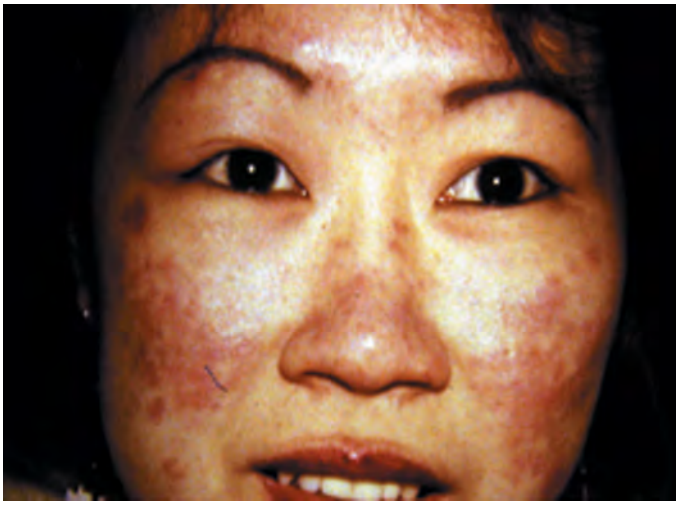
Artritis reumatoide juvenil/enfermedad de Still

La mayoría de los pacientes con la enfermedad de Still clásica manifiestan una erupción exantemática que coincide con picos febriles diarios[18]. Las lesiones son máculas eritematosas evanescentes, generalmente no pruriginosas, que aparecen en el tronco, las extremidades y la cara. El diagnóstico diferencial comprende el exantema vírico, la erupción medicamentosa, los síndromes de fiebre periódica familiar y la fiebre reumática. No es extraordinario que los exantemas de cualquier tipo sean más prominentes durante la fiebre, pero no se espera que los exantemas víricos y las erupciones medicamentosas desaparezcan por completo entre los picos febriles. Sin embargo, se debería tener en cuenta que la erupción del eritema infeccioso (quinta enfermedad) debida al parvovirus B19 puede resolverse por completo pero reaparecer cuando la temperatura cutánea aumenta, como con los baños calientes o el ejercicio. La enfermedad de Still de inicio en el adulto también se caracteriza por una erupción eritematosa evanescente, en ocasiones de color salmón, en el tronco y las extremidades, asociada a fiebre alta. La biopsia cutánea puede ser inespecífica. Algunos pacientes con enfermedad de Still de inicio en el adulto presentan lesiones pruriginosas más persistentes. Se han descrito las lesiones crónicas como placas hiperpigmentadas con una morfología lineal y ondulada. Estas lesiones pueden mostrar una histología característica que consiste en queratinocitos disqueratósicos en la epidermis superior, con aumento de la mucina dérmica[19]. Tanto en la enfermedad de Still de inicio juvenil como en la de inicio en el adulto pueden desarrollarse nódulos subcutáneos. Las lesiones tienden a aparecer en los mismos sitios del cuerpo en los que lo hacen los nódulos reumatoides en la AR pero, desde el punto de vista histológico, parecen similares a los nódulos de la fiebre reumática. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea, especialmente para las manifestaciones musculoesqueléticas y la fiebre. El metotrexato, la azatioprina y la leflunomida se utilizan a menudo como agentes ahorradores de esteroides. Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y los agentes anti-TNF y anti-IL-6 controlan la enfermedad en los que no responden a la terapia convencional. El tratamiento con inhibidores de IL-1 ha resultado exitoso[20].

Lupus eritematoso

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con lupus eritematoso (LE) pueden presentar muy diversas lesiones cutáneas específicas e inespecíficas del lupus.
- Las lesiones cutáneas inespecíficas se ven con mayor frecuencia en los pacientes que padecen LES o síndromes de solapamiento.
- El lupus eritematoso cutáneo agudo se asocia a mayor riesgo de enfermedad sistémica importante.
- Los pacientes que presentan otras lesiones cutáneas específicas del lupus tienen un riesgo bajo de enfermedad sistémica moderada o grave.
- El LECS se asocia a anticuerpos contra Ro/SS-A y con frecuencia puede ser medicamentoso. Puede cursar con autoanticuerpos SS-A/SS-B+ independientemente de presentar síndrome de Sjögren.
- El lupus neonatal se asocia a autoanticuerpos IgG maternos contra Ro/SS-A. Los hallazgos clínicos pueden consistir en lesiones cutáneas, enfermedad cardiaca (por lo general, bloqueo cardiaco completo), enfermedad hepatobiliar o citopenias hematológicas.
- Las principales manifestaciones cutáneas en pacientes con síndrome de Sjögren consisten en sequedad y secuelas de sequedad de la piel y las membranas mucosas. La vasculitis es también un hallazgo relativamente común.
- Algunos pacientes con síndrome de Sjögren presentan lesiones de lupus cutáneo subagudo o una erupción eritematosa anular.



● **Fig. 46.4** Erupción cutánea malar aguda en una distribución en vespertilio en el lupus eritematoso sistémico.

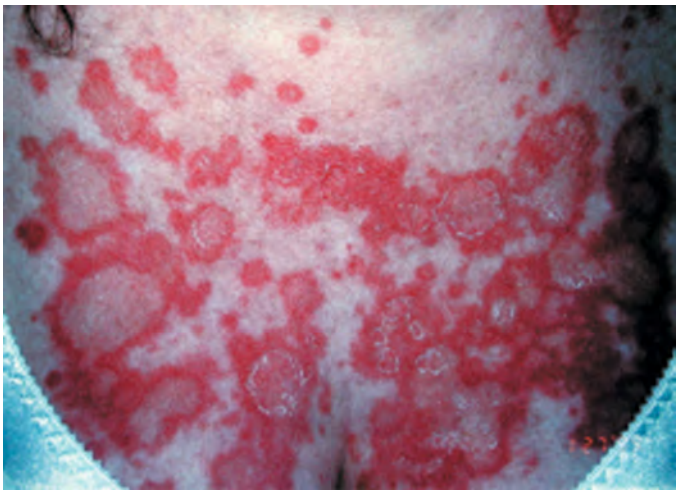
En la mayoría de los pacientes con LE la piel se ve afectada en algún momento de la evolución de la enfermedad, y las lesiones cutáneas pueden ser importantes a la hora de establecer el diagnóstico. Es muy probable que algunas lesiones cutáneas se asocien a enfermedad «sistémica» (es decir, extracutánea), mientras que otras pueden asociarse o no a enfermedad extracutánea. Algunos autores han denominado con anterioridad *lupus discoide* al fenómeno de las lesiones cutáneas del lupus que se produce en ausencia de enfermedad sistémica. Sin embargo, los dermatólogos utilizan este término para designar un tipo específico de lesión cutánea, con independencia de la presencia o ausencia de enfermedad sistémica. Es este último significado de lupus discoide al que nos referimos en este capítulo.

Lesiones cutáneas específicas del lupus

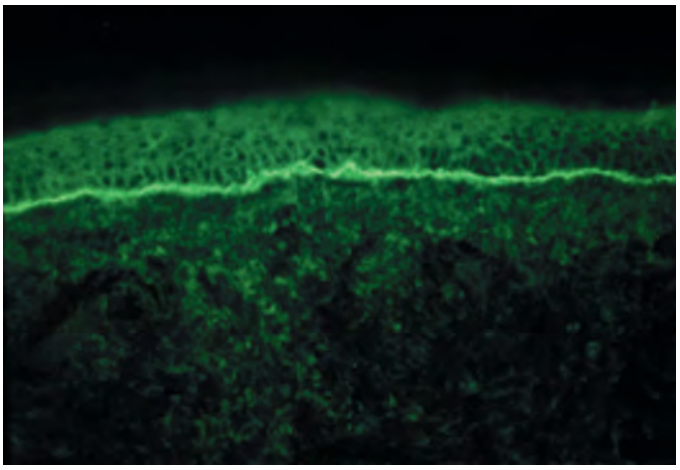
James Gilliam clasificó las lesiones cutáneas como específicas o inespecíficas del lupus; las lesiones del lupus discoide son un ejemplo de las primeras, y la púrpura palpable, de las segundas[21]. Aunque esta división resulta útil, a veces se produce una lesión específica del lupus en un paciente que presenta una enfermedad autoinmunitaria primaria distinta al LE. Por ejemplo, se pueden producir lesiones de LECS en pacientes cuyo trastorno primario es el síndrome de Sjögren, y se pueden observar lesiones discoides en una serie de trastornos, como la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Muchas de las lesiones cutáneas específicas del lupus pueden aparecer en pacientes que no presentan signos de enfermedad extracutánea.

Las morfologías características de las diversas lesiones cutáneas específicas del lupus son, en gran medida, consecuencia de la profundidad e intensidad del infiltrado inflamatorio, la presencia o ausencia de daño de las células basales epidérmicas, la afectación de los folículos pilosos, la abundancia de mucina dérmica y la tendencia a cicatrizar. En la práctica, puede existir cierta superposición de estas características, y puede haber más de un tipo de lesión presente en un paciente dado, lo que dificulta la clasificación. Además, el subtipo exacto puede no estar claro al principio de la enfermedad. Dado que el tratamiento de la mayor parte de las lesiones específicas del lupus es similar, no siempre es importante distinguir entre los diversos tipos de lesiones. Sin embargo, puede resultar útil identificar los procesos más propensos a cicatrizar para dirigir un tratamiento más intensivo e identificar los trastornos que es muy probable o muy improbable que se asocien a enfermedad sistémica.

Las lesiones de lupus cutáneo agudo (LCA) se caracterizan por eritema malar, el clásico eritema vespertilio (fig. 46.4). La inflamación tiende a ser superficial, con escasa propensión a cicatrizar. La



● **Fig. 46.5** Lupus eritematoso cutáneo subagudo: tipo policíclico-anular.



● **Fig. 46.6** Inmunofluorescencia directa (prueba de la banda lúpica) que muestra depósitos de inmunoglobulina G en la unión dermoepidérmica.

precipitación o el agravamiento de las lesiones por la exposición al sol es común, y las lesiones tienden a distribuirse en las partes expuestas al sol de la cara, el cuello, la cara extensora de los brazos y las caras dorsales de las manos, si bien la piel de los nudillos está relativamente respetada. Muchas veces las lesiones son bastante pasajeras, pero pueden ser persistentes. Cuando la cara se ve muy afectada, el edema facial puede ser prominente. Las lesiones orales suelen estar presentes de forma simultánea. Las erupciones agudas con considerable daño focal de las células basales pueden dar lugar a pápulas eritematosas con centros oscuros que, desde el punto de vista clínico, imitan el eritema multiforme. La mayor importancia del reconocimiento del LCA es su estrecha asociación con la enfermedad sistémica. El diagnóstico diferencial de la erupción malar puede englobar varios trastornos. En algunos casos la erupción facial del LCA puede resultar difícil de distinguir de la rosácea. También pueden tenerse en cuenta la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y las erupciones fotosensibles, como la erupción polimorfa lumínica y la fotosensibilidad medicamentosa. La DM puede provocar un eritema facial fotosensible con edema similar al LCA, aunque el eritema tiende a ser más violáceo. Las lesiones persistentes en el cuello y los brazos pueden ser indistinguibles del LCA. Las lesiones de lupus discoide aparecen en ocasiones en una distribución en vespertilio, dando lugar a cicatrices desfigurantes. No se suele realizar una biopsia cutánea del eritema malar debido a su carácter pasajero, la cicatriz resultante de la biopsia y la disponibilidad de otros medios para establecer el diagnóstico de LES. Si se hace la biopsia, se debería tener en cuenta que la DM y el LECS no pueden distinguirse del LCA por histología y, además, que los resultados de la biopsia cutánea pueden ser inespecíficos.

El LECS es una erupción fotosensible generalmente asociada a autoanticuerpos anti-Ro/SS-A[22]. La morfología de las lesiones es de dos tipos principales: placas eritematosas anulares y placas psoriásicas eritematoescamosas. Las lesiones se distribuyen sobre la piel expuesta al sol de los brazos, la parte superior del tronco, el cuello y los lados de la cara (fig. 46.5). De forma inexplicable, el área central de la cara no suele verse afectada. Las personas de piel clara se ven más afectadas. Las lesiones pueden resolverse con hipopigmentación o incluso despigmentación, pero rara vez cicatrizan. Se ha comunicado que varios fármacos, sobre todo la hidroclorotiazida, los inhibidores de la bomba de protones y la terbinafina, provocan LECS[23,24]. El riesgo de desarrollar una enfermedad sistémica no se conoce por completo, pero tal vez el 15% de los pacientes con LECS presentan o desarrollarán una enfermedad sistémica importante, a menudo LES, síndrome de Sjögren o una superposición de estos dos trastornos. Dependiendo de la morfología de las lesiones y de la presentación clínica, el diagnóstico diferencial puede comprender la psoriasis, la tiña, la erupción polimorfa lumínica, el eritema reactivo y el eritema multiforme. La biopsia cutánea para la histología de rutina suele ser útil a la hora de establecer el diagnóstico. El hallazgo característico de la biopsia cutánea para inmunofluorescencia es un depósito de partículas de IgG en la epidermis (fig. 46.6), tanto en las lesiones como en la piel no afectada[25]. Este patrón puede ser reproducido en modelos animales mediante la infusión de anti-Ro y, por tanto, los resultados de la inmunofluorescencia proporcionan información que duplica las pruebas serológicas para anti-Ro[26]. El patrón epidérmico de partículas observado en la piel normal no indica mayor riesgo de LES. Sin embargo, el aumento del riesgo viene indicado por el hallazgo de depósitos granulares de IgG en la unión dermoepidérmica de la piel normal (la prueba de la banda lúpica no lesional). Se debería tener en cuenta que muchos laboratorios de inmunofluorescencia no comunican de forma rutinaria la tinción epidérmica de partículas.

Las lesiones del lupus eritematoso discoide (LED) son las más comunes de las lesiones cutáneas persistentes del lupus. Los estudios poblacionales indican que el lupus cutáneo, incluso el LED y el LECS, presenta una incidencia similar a la del LES[27,28]. Las lesiones del LED activo son pápulas y placas eritematosas que, cuando se palpan, pueden notarse induradas debido al considerable número de células inflamatorias que infiltran la dermis. La afectación de los folículos pilosos puede ser muy evidente, como los tapones foliculares y la alopecia cicatricial. Los trastornos de la pigmentación son frecuentes, a menudo con hipopigmentación o incluso despigmentación en el centro e hiperpigmentación en la periferia (fig. 46.7). Son frecuentes las escamas visibles y en ocasiones la epidermis se encuentra engrosada en una variante clínica denominada *LED hipertrófico*. En las lesiones establecidas, la cicatrización ser desfigurante. Las lesiones tienden a aparecer en el cuero cabelludo, las orejas y la cara, pero pueden extenderse y, en ocasiones, afectar a las superficies mucosas. Es excepcional presentar lesiones por debajo del cuello en ausencia de lesiones por encima de este. La exposición solar puede agravar el LED en algunos casos, pero la presencia de lesiones en áreas del cuero cabelludo y las orejas protegidas del sol y la frecuente ausencia de antecedentes de fotosensibilidad indican que probablemente la exposición solar no es un desencadenante en todos los casos. Existen casos clínicos de carcinoma epidermoide que se desarrollan en pacientes con lesiones de LED establecido. En un paciente que solo presenta lesiones de LED, el riesgo de desarrollar síntomas sistémicos de moderados a intensos es probablemente de alrededor del 5 al 10%, aunque son relativamente frecuentes los síntomas sistémicos leves, como las artralgias. Hasta del 15 al 20% pueden cumplir los criterios de LES, pero muchos solo lo hacen en función de las manifestaciones mucocutáneas[29]. El diagnóstico diferencial de las lesiones de LED suele ser el de los trastornos que muestran intensos infiltrados linfocíticos o granulomatosos, como la sarcoidosis, el infiltrado linfocítico de Jessner, el granuloma facial, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

• **Fig. 46.7** Lupus eritematoso discoide del cuero cabelludo, con alopecia cicatricial e hipopigmentación central. (Por cortesía de la Dra. Nicole Rogers, Tulane University School of Medicine, New Orleans.)

• **Fig. 46.8** Lupus profundo (paniculitis) con atrofia extensa.

erupción polimorfa lumínica, el linfocitoma cutis y el linfoma cutis. En el cuero cabelludo, pueden tenerse en cuenta el liquen plano pilar y otras alopecias cicatriciales. La biopsia cutánea para histología rutinaria a menudo establece el diagnóstico de forma definitiva. En los casos más difíciles, la biopsia para inmunofluorescencia puede proporcionar información diagnóstica de apoyo adicional. Se espera que las lesiones presenten depósitos granulares de Ig en la unión dermoepidérmica. A menos que exista una enfermedad sistémica concomitante, se espera que la piel normal no presente depósitos de Ig.

Las lesiones cutáneas del lupus túmido (LET) son similares a las del LED en el sentido de que son pápulas y placas eritematosas induradas con un considerable infiltrado linfocítico. A diferencia del LED, sin embargo, las lesiones no muestran anomalías epidérmicas, afectación folicular o cicatrices. En la dermis se halla una considerable cantidad de mucina, lo que da a las lesiones un aspecto y un tacto algo pastosos. En algunos informes, las lesiones son más comunes en la cara y pueden reproducirse mediante pruebas de provocación con radiación[30]. El riesgo de desarrollar LES parece ser bajo, y los depósitos de Ig no suelen estar presentes en las biopsias cutáneas. El infiltrado linfocítico de Jessner y otros trastornos linfocíticos y granulomatosos infiltrantes (v. anteriormente) forman parte del diagnóstico diferencial. La biopsia cutánea para la histología de rutina es valiosa a la hora de establecer el diagnóstico, con la excepción de distinguir con fiabilidad el LET del infiltrado linfocítico de Jessner. Algunos autores han argumentado que son lo mismo, y se podría argumentar de forma razonable que lo que se llama *LET* no se clasifica adecuadamente como una forma de LE cutáneo crónico, sino más bien como un cuadro clínico independiente. Sin embargo, la presencia de lesiones de LET en algunos pacientes con lupus demuestra lo contrario.

Las lesiones de paniculitis lúpica (LEP) presentan inflamación en el tejido subcutáneo, lo que da lugar a placas induradas profundas que quedan deprimidas y son desfigurantes (fig. 46.8). Los sitios habituales de afectación son la cara, el cuero cabelludo, la parte superior del tronco, las mamas, la parte superior de los brazos, las nalgas y los muslos. El riesgo de desarrollar LES no se conoce con precisión, pero claramente algunos pacientes con LEP presentan o desarrollarán LES. El diagnóstico diferencial es el de las paniculitis, pero la distribución mostrada en el LEP resulta inusual en la mayoría de los otros trastornos que ocasionan paniculitis. La correlación de los hallazgos clínicos con los histológicos suele establecer el diagnóstico. La paniculitis por lupus debe diferenciarse del linfoma paniculítico, que puede ser un imitador[31].

Algunas variantes infrecuentes del lupus cutáneo son el lupus pernio (placas rojas u oscuras en las áreas más frías de la piel, como los dedos de las manos y de los pies, la nariz, los codos, las rodillas y las piernas), la superposición lupus cutáneo/liquen plano y una erupción ampollosa asociada a autoanticuerpos contra el colágeno tipo VII u otras proteínas de zona de la membrana basal. Sin embargo, no todas las ampollas relacionadas con el lupus se deben a autoanticuerpos contra las proteínas de la membrana basal. No es extraordinario que se desarrollen ampollas en el paciente simplemente por destrucción intensa de la capa de células basales en el LCA, el LECS o, rara vez, el LED.

El tratamiento de las lesiones específicas del lupus es relativamente similar para la mayoría de los subtipos, con algunas excepciones y modificaciones[32]. La protección solar es fundamental para las lesiones que se inician o agravan por la exposición al sol. Muchos o la mayoría de los pacientes subestiman la cantidad de protector solar que necesitan aplicarse, el daño potencial de la exposición aparentemente mínima que se recibe en el transcurso de las actividades cotidianas y el valor de la ropa protectora. El consumo de tabaco parece ser un factor agravante y puede impedir la respuesta al tratamiento[33]. El tratamiento tópico se suele usar para evitar los efectos secundarios de los medicamentos sistémicos o para proporcionar un tratamiento complementario, aunque es poco probable que los fármacos tópicos resulten beneficiosos si el proceso de enfermedad es profundo, como en la paniculitis. Los corticoides tópicos o intralesionales son el tratamiento local usado con mayor frecuencia, pero existen algunos informes del beneficio de los inhibidores tópicos de la calcineurina y los retinoides tópicos. El medicamento sistémico de elección para el lupus cutáneo es el tratamiento antipalúdico, la mayoría de las veces la hidroxicloroquina. Para la enfermedad cutánea resistente a la hidroxicloroquina, cambiar a cloroquina o añadir quinacrina ha resultado útil en algunos pacientes[34]. Para la enfermedad cutánea resistente a los antipalúdicos, se han usado una amplia variedad de medicamentos, pero no existe un tratamiento de segunda elección claro cuando los pacientes no han respondido a los antipalúdicos. Al evaluar la respuesta al tratamiento, es importante para el médico distinguir la enfermedad activa, manifestada por eritema o el desarrollo de nuevas lesiones, del «daño», ejemplificado por las cicatrices o los trastornos de la pigmentación. Aunque la dapsona no resulta útil en la mayoría de los tipos de lupus cutáneo, puede serlo en las erupciones ampollosas de predominio neutrofílico[35]. En el lupus pernio, pueden resultar útiles las medidas para mantener la piel caliente.

Lesiones cutáneas inespecíficas

Se han comunicado muy diversas lesiones cutáneas inespecíficas del lupus. Muchas, como las lesiones vasculíticas, pueden ser indicios cutáneos de una enfermedad extracutánea. En este sentido, cabe destacar la livedo reticular *(livedo reticularis)*. El eritema reticular de la

livedo reticular es un fenómeno vascular ocasionado por una menor oxigenación en la periferia del área irrigada por un vaso en particular. Esto puede deberse simplemente a vasoconstricción, como ocurre en un ambiente frío y, por tanto, puede ser un hallazgo benigno. Si la livedo es más prominente de lo habitual, no se corrige con el calentamiento y es persistente, puede indicar un flujo disminuido provocado por enfermedades como la vasculitis, la enfermedad ateroesclerótica o la formación de depósitos. En el lupus, la livedo reticular puede ser un signo de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos[36].

Otras lesiones cutáneas inespecíficas del lupus son el fenómeno de Raynaud, el eritema palmar, la telangiectasia periungueal, la alopecia, la eritromelalgia, la mucinosis papulonodular y la anetodermia. Se han comunicado esclerodactilia, calcinosis y nódulos reumatoides, pero pueden ser más probables en los síndromes de solapamiento que en el LES.

Síndrome de lupus neonatal

El lupus eritematoso neonatal (LEN) se asocia a autoanticuerpos IgG maternos contra Ro/SS-A, La/SS-B y raramente U1RNP[37,37a]. Los niños afectados pueden presentar lesiones cutáneas, cardiopatía (de forma destacada, bloqueo cardiaco completo y/o miocardiopatía), enfermedad hepatobiliar o citopenias hematológicas. La mayoría de los niños presentan solo una o dos características de la enfermedad. De manera similar al LECS asociado a anti-Ro/SS-A de los adultos, las lesiones cutáneas suelen ser fotosensibles, presentan infiltrados inflamatorios relativamente superficiales y no tienden a cicatrizar. Las lesiones suelen aparecer en lactantes de pocas semanas, pero se han observado en el momento del nacimiento en varios casos. La evolución natural de la enfermedad cutánea es que las lesiones duran semanas o meses y se resuelven de forma espontánea, habitualmente sin dejar residuo. En unos pocos casos, se han observado telangiectasias permanentes. Las lesiones individuales se manifiestan como pápulas o placas anulares eritematosas. Las lesiones suelen ser más numerosas y más intensamente inflamadas en la cara y el cuero cabelludo, pero pueden aparecer además en el tronco y las extremidades del paciente. El eritema periorbitario concurrente, que da el aspecto de una máscara eritematosa, es común y, desde el punto de vista diagnóstico, útil. A pesar de que la enfermedad cutánea se resuelve y la mayoría de los niños sin afectación extracutánea permanecen, por lo demás, sanos, existe la posibilidad de que los niños que han tenido un LEN presenten mayor riesgo de enfermedad autoinmunitaria más tarde en su infancia[38].

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas puede comprender el eritema reactivo, la erupción medicamentosa, el eritema multiforme y la urticaria. Por lo general, las lesiones anulares del LEN presentan pocas o nulas escamas, a diferencia de las lesiones anulares de la tiña. En las áreas donde existe una destrucción intensa de la capa de células basales, las lesiones pueden ser costrosas y mostrar un aspecto similar al impétigo ampolloso. El tratamiento de las lesiones cutáneas consiste, en gran medida, en protección solar y esteroides tópicos suaves.

La patogenia del lupus se analiza en otra parte, pero cabe destacar que pueden ocurrir lesiones cutáneas similares al LECS, asociadas a anti-Ro/SS-A, en los neonatos, si bien otras lesiones cutáneas específicas del lupus no parece que se puedan transmitir a través de la madre.

Síndrome de Sjögren

Sus manifestaciones mucocutáneas más comunes se relacionan con la disfunción glandular[39]. La disfunción de las glándulas lagrimales ocasiona sequedad e irritación de los ojos y puede dar lugar a queratitis y úlcera corneal. La disfunción de las glándulas salivales produce boca seca y puede provocar queilitis angular y numerosas caries dentales. La xerosis vaginal puede provocar sensación de quemazón y dispareunia. La piel puede estar seca, agrietada y pruriginosa. En un porcentaje considerable de personas sanas que viven en climas secos, pueden aparecer membranas mucosas ligeramente secas e incluso piel muy seca, por lo que los hallazgos deberían interpretarse en el contexto del entorno. En pacientes japoneses con síndrome de Sjögren se ha descrito un eritema anular que recuerda algo al LECS anular o a las lesiones anulares del LEN, aunque más indurado[40].

La vasculitis es un hallazgo relativamente frecuente. En una serie de 558 pacientes con síndrome de Sjögren primario, 52 presentaron vasculitis, que típicamente afectó a los vasos pequeños. En la mayoría de los casos, las lesiones fueron purpúricas pero, en algunos, la vasculitis urticarial fue la presentación clínica. Los pacientes con signos cutáneos de vasculitis generalmente presentaron una enfermedad sistémica más grave[41].

Dermatomiositis

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con DM pueden presentar solo afectación cutánea o afectación cutánea y pulmonar en ausencia de enfermedad muscular.
- Las biopsias cutáneas son importantes para descartar otras enfermedades que pueden imitar la DM, como la psoriasis, el eccema, el acné rosácea u otras patologías fotosensibles, como la erupción polimorfa lumínica. La correlación anatomoclínica es fundamental porque las biopsias cutáneas del lupus cutáneo y la DM pueden ser idénticas.
- Los anticuerpos asociados a la DM pueden ser útiles para hacer un diagnóstico de DM, estratificar el riesgo de neoplasia maligna y enfermedad pulmonar intersticial y asesorar a los pacientes sobre el curso de la enfermedad.
- Los pacientes con «manos de mecánico» son más propensos a presentar enfermedad pulmonar intersticial. Todos los pacientes con DM deberían someterse a pruebas de detección sistemática de la función pulmonar.
- Los pacientes con anticuerpos anti-MDA-5 tienen un fenotipo cutáneo característico de pápulas palmares (pápulas de Gottron inversas), úlceras cutáneas y alopecia y deben reconocerse porque tienen un alto riesgo de enfermedad pulmonar intersticial.
- Todos los pacientes con un diagnóstico reciente de DM deben someterse a pruebas de detección de neoplasias malignas, y los pacientes con necrosis cutánea, anticuerpos anti-TIF1-γ o anti-NXP2 presentan mayor riesgo de malignidad.

Los hallazgos cutáneos en la DM son importantes para el diagnóstico, la subclasificación de pacientes y la evaluación del riesgo sistémico. Los criterios de clasificación publicados más recientemente para la miositis reconocen la importancia de la enfermedad de la piel en el diagnóstico de DM y también incluyen a pacientes con DM clínicamente amiopáticos (DMCA)[42]. La DMCA se refiere al grupo de pacientes con hallazgos cutáneos de DM comprobados por biopsia que nunca manifiestan debilidad clínica o elevación de las enzimas musculares pero pueden presentar anomalías musculares subclínicas en el electromiograma, la resonancia magnética (RM) o la biopsia muscular[43]. Se estima que los pacientes con DMCA representan el 20% de la población total de DM.

Manifestaciones cutáneas de dermatomiositis

La inflamación cutánea de la DM abarca una amplia variedad de manifestaciones, muchas de las cuales a menudo se diagnostican erróneamente o se pasan por alto[44]. El hallazgo principal es el eritema violáceo macular y/o papular, que a menudo ocurre en sitios estereotipados, muchos en áreas fotodistribuidas. Las más comunes son las pápulas de Gottron (fig. 46.9), que son pápulas y/o placas sobre las articulaciones interfalángicas y/o metacarpofalángicas. El signo de Gottron se refiere a lesiones similares, a menudo maculares, sobre superficies extensoras óseas (p. ej., codos, rodillas y maleolos). Otras áreas características del eritema violáceo de la DM son la región periorbitaria, el tórax y la parte superior de la espalda en relación con la erupción en heliotropo (fig. 46.10), en forma de V en el cuello y el signo del chal, respectiva-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

• **Fig. 46.9** Pápulas de Gottron sobre las articulaciones interfalángicas en la dermatomiositis.

• **Fig. 46.10** Erupción en heliotropo de la dermatomiositis con edema característico.

mente, que representan el eritema macular. Otras áreas comunes en las que se puede observar el eritema incluyen la parte lateral del brazo, la parte inferior de la espalda lateral (a menudo reticulado), la muñeca medial y la zona lateral de los muslos (el llamado *signo de la pistolera*). Algunos pacientes pueden presentar un eritema difuso fotodistribuido e incluso eritrodermia.

Otros hallazgos cutáneos en la DM son la alopecia, que suele ser difusa y no cicatrizante, pero también puede ser focal. A menudo se observan crecimiento cuticular excesivo y/o hemorragias y edema periungueal y/o telangiectasias, y los pacientes con frecuencia se quejan de dolor periungueal. Se puede observar hiperqueratosis de las superficies palmar y lateral de los dedos, las llamadas *manos de mecánico,* y se asocia a autoanticuerpos antisintetasa y enfermedad pulmonar intersticial[45]. En raras ocasiones los pacientes pueden tener una paniculitis, que se presenta como placas y nódulos subcutáneos que a menudo se calcifican. Puede apreciarse una vasculopatía, con livedo reticular, ulceración o pápulas palmares dolorosas. El prurito puede resultar en excoriaciones y liquenificación y afecta particularmente al cuero cabelludo. Otros hallazgos morfológicos incluyen rojo sobre blanco, que representa máculas eritematosas telangiectásicas (a menudo foliculares) sobre un fondo de piel de color blanco marfil[46]. Se observan comúnmente lesiones orales, incluido el parche palatino ovoide, que es un parche eritematoso semicircular a cada lado de la línea media del paladar posterior, característicamente asociado a una coloración macular blanca[47]. Otros hallazgos en la mucosa oral incluyen telangiectasias gingivales (mencionadas anteriormente), así como lesiones más clásicas similares al liquen plano alrededor de la encía y/o mucosa bucal.

Varios hallazgos cutáneos representan un daño a largo plazo. Estas lesiones incluyen hiperpigmentación postinflamatoria, poiquilodermia, calcinosis, lipoatrofia y cicatrices hundidas[44]. En la DM la calcinosis es más frecuente en las extremidades, en contraste con la esclerosis sistémica, en la que es más frecuente la calcinosis digital[48]. *Poiquilodermia* es un término descriptivo para un patrón de áreas blancas finamente moteadas y pigmentación marrón, telangiectasia y atrofia.

La biopsia cutánea de un paciente con DM cutánea puede ser idéntica a la observada en el lupus eritematoso cutáneo, aunque clásicamente las lesiones suelen tener menos inflamación y mayor daño vascular y dilatación[49]. Los estudios de inmunofluorescencia pueden ser útiles para diferenciarla del lupus cutáneo; en la DM los componentes del complemento C5b-9 (que forman el complejo de ataque a la membrana) se depositan en los vasos dérmicos y alrededor de ellos, y no se observa una banda lúpica prominente (depósito lineal intenso de IgG, IgM y complemento a lo largo de la membrana basal)[50].

Autoanticuerpos en dermatomiositis

En los últimos años se han caracterizado las dianas de varios autoanticuerpos circulantes en los pacientes con DM (tabla 46.1)[51]. Estos anticuerpos tienden a ser mutuamente excluyentes, están presentes en al menos el 80% de los pacientes con DM, generalmente no se encuentran en otros trastornos reumáticos o en controles sanos y se asocian a características clínicas y de laboratorio concretas. Los anticuerpos antisintetasa (p. ej., anti-Jo-1) están asociados a la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), la enfermedad de Raynaud y la artritis, y la erupción tiende a ser leve en estos pacientes, con afectación predominantemente leve de la cara, el cuello y las manos. Los anticuerpos anti-Mi-2 se asocian a enfermedad muscular, concentración elevada de creatina cinasa, ausencia de EPI y exposición a los rayos UV[51]. La erupción suele ser grave con características «clásicas» fotodistribuidas que también incluyen hemorragia cuticular; responde al tratamiento, pero suele recidivar tras su suspensión.

Los anticuerpos anti-TIF-1γ comprenden el subgrupo serológico más común en EE. UU. y se asocian a mayor riesgo de neoplasias malignas. Estos pacientes pueden ser clínicamente amiopáticos, pero incluso con afectación muscular grave suelen tener valores de creatina cinasa relativamente modestos. El exantema suele ser grave y crónico, a menudo fotodistribuido, y puede afectar a todas las localizaciones cutáneas clásicas; el parche palatino ovoide y la coloración rojo sobre blanco se observan con frecuencia en este subgrupo. Los anticuerpos anti-NXP2 también se asocian de forma variable al cáncer, así como a una mialgia característica, disfagia (que a menudo es grave), edema periférico, debilidad distal y calcinosis. Por último, los anticuerpos anti-MDA-5 se asocian a mayor riesgo de EPI (que puede ser rápidamente progresiva y mortal y ocurre con mayor frecuencia en asiáticos), así como de artritis, que a menudo es grave y crónica. Estos pacientes presentan un fenotipo mucocutáneo distintivo que incluye pápulas palmares dolorosas (también llamadas *pápulas de Gottron inversas*), ulceración cutánea, alopecia grave y sensibilidad y úlceras orales.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de DM se realiza por la correlación anatomoclínica y no necesita incluir la enfermedad muscular. En términos de los hallazgos cutáneos, el diagnóstico diferencial incluye el lupus eritematoso, la psoriasis, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la dermatitis seborreica, el acné rosácea, la erupción fototóxica/fotoalérgica por fármacos y la erupción polimorfa lumínica. Actualmente no existen criterios cutáneos validados para el diagnóstico de la DM, y la presencia de uno de los autoanticuerpos asociados a la DM puede ser

TABLA 46.1 Autoanticuerpos asociados a la dermatomiositis[51]

AUTOANTÍGENO			AUTOANTICUERPO	
Símbolo	**Nombre**	**Localización celular**	**Prevalencia**	**Características clínicas asociadas**
Mi-2	Complejo desacetilasa remodelador de nucleosomas	Nuclear	2-38% (DM del adulto) 4-10% (DMJ)	Erupción fotodistribuida clásica
MDA-5 CADM-140 IFIH1	Gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma	Citoplasmática	0-13% (caucásicos) 11-57% (asiáticos) 7-12% (DMJ)	Enfermedad pulmonar intersticial Alopecia Artritis Clínicamente amiopático Úlceras cutáneas «Manos de mecánico» Pápulas palmares dolorosas
NXP2 MJ MORC3	Proteína de matriz nuclear	Nuclear	14-25% (caucásicos) 2-5% (asiáticos) 20-25% (DMJ)	Neoplasia maligna Edema periférico Disfagia/mialgia/debilidad distal Calcinosis
Tlf-1γ 155/140 TRIM33	Factor intermediario de transcripción 1γ	Nuclear	38-41% (caucásicos) 7-14% (asiáticos) 20-32% (DMJ)	Neoplasia maligna Erupción fotodistribuida clásica Parche palatino ovoide Rojo sobre blanco
SAE1/2	Enzima activadora del pequeño modificador 1 similar a la ubiquitina	Nuclear	5-10% (caucásicos) 1-3% (asiáticos) <1% (DMJ)	Disfagia Erupción fotodistribuida clásica Úlceras cutáneas Erupción de color rojo oscuro/violáceo
ASAs	Aminoacil-ARNt sintetasas	Citoplasmática		Enfermedad pulmonar intersticial
Jo-1	Histidil-ARNt sintetasa		5-20%	Artritis
PL-12	Alanil-ARNt sintetasa		~3%	«Manos de mecánico»
PL-7	Treonil-ARNt sintetasa		~2%	
EJ	Glicil-ARNt sintetasa		~1%	
OJ	Isoleucil-ARNt sintetasa		~1%	
KS	Asparaginil-ARNt sintetasa		<1%	
Zo	Fenilalanil-ARNt sintetasa		<1%	
Ha/γRS	Tirosil-ARNt sintetasa		<1%	

DM, dermatomiositis; *DMJ,* dermatomiositis juvenil.

útil para realizar el diagnóstico. Los pacientes con DM con frecuencia experimentan un retraso en la obtención de un diagnóstico, y la presencia de fotosensibilidad, erupción malar, úlceras orales y una prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) positiva a menudo da como resultado un diagnóstico erróneo de LES[43]. Una vez establecido el diagnóstico, el médico debe realizar un cribado de EPI y neoplasias malignas. La EPI está presente en el 15 al 50% de los pacientes, puede ser leve, crónica o rápidamente progresiva y por lo general se presenta en el primer o segundo año después del inicio de los síntomas de la DM[52]. Los pacientes han de someterse a pruebas de detección de EPI con pruebas de función pulmonar seguidas de tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución en cualquier paciente con una capacidad vital forzada o capacidad de difusión menor del 70 al 80% de la predicha. El riesgo de neoplasia maligna es elevado en la DM, con la mayor parte del riesgo alrededor de los primeros 1 a 3 años en torno al inicio de la DM[53]. Actualmente no existen pautas oficiales sobre cómo detectar las neoplasias malignas en los pacientes con DM, aunque los estudios sugieren que el cribado apropiado para la edad, si bien es adecuado, probablemente no resulta lo suficientemente sensible; se podrían considerar la TC o, alternativamente, la tomografía por emisión de positrones (TC-PET), al menos una vez en todo paciente con diagnóstico de DM en los últimos 1 a 3 años[54]. Cabe destacar que los pacientes con DMA parecen tener una incidencia similar de afectación pulmonar y neoplasias malignas que aquellos con DM clásica.

Ciertos hallazgos cutáneos pueden indicar riesgo sistémico en la DM. Las «manos de mecánico» (mencionadas anteriormente) se asocian a EPI, especialmente cuando la afectación de la mano es difusa y cursa con descamación manifiesta de las palmas y los dedos[55]. Las úlceras cutáneas pueden asociarse a enfermedad pulmonar intersticial, principalmente debido a su asociación con anticuerpos anti-MDA-5. Sin embargo, este hallazgo no es específico, aunque la presencia de úlceras dentro del grupo anti-MDA-5 aumenta el riesgo de EPI[56]. Las pápulas palmares (pápulas de Gottron inversas), especialmente las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dolorosas y/o ulceradas, tienen una fuerte asociación con los anticuerpos anti-MDA-5 y por tanto con la EPI. También se debe sospechar que los pacientes con estos hallazgos, con o sin artritis grave y alopecia concomitantes, tienen un mayor riesgo de anticuerpos anti-MDA-5 y EPI. La necrosis cutánea se ha asociado comúnmente a neoplasias malignas, al igual que la enfermedad cutánea fulminante o de inicio rápido, además de los factores de riesgo tradicionales de edad avanzada, sexo masculino y disfagia grave[57]. Curiosamente, las «manos de mecánico» (junto con los anticuerpos Jo-1, el fenómeno de Raynaud, la artritis y la EPI) protegen contra las neoplasias malignas[57].

Los pacientes con enfermedad tanto cutánea como muscular con frecuencia experimentan la resolución de su enfermedad muscular después de un tratamiento agresivo con glucocorticoides, con o sin inmunosupresores[58]. Los inmunosupresores como el metotrexato, la azatioprina o el micofenolato de mofetilo pueden ser de beneficio adicional para los pacientes con enfermedad cutánea resistente. La IGIV es una terapia eficaz para la enfermedad de la piel y los músculos. Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimús, se utilizan con frecuencia, especialmente en pacientes con EPI[59]. El rituximab se puede usar para tratar la enfermedad muscular resistente y actualmente se está estudiando para la EPI. Publicaciones recientes sugieren que la inhibición de la cinasa Janus (JAK) puede ser un tratamiento útil para la enfermedad cutánea, muscular y/o articular[60]. Los pacientes con DMCA o enfermedad cutánea residual después del tratamiento a menudo se benefician de la hidroxicloroquina, aunque debe tenerse en cuenta que se ha descrito mayor riesgo de hipersensibilidad cutánea a la hidroxicloroquina en la población con DM[61]. Los pacientes que no mejoran con un solo antipalúdico pueden beneficiarse de la adición de quinacrina o del cambio de hidroxicloroquina a cloroquina[62].

Morfea, esclerosis sistémica y otros procesos esclerosantes

PUNTOS CLAVE

- La morfea se presenta en formas circunscritas, generalizadas, lineales o mixtas.
- Las formas lineales de la enfermedad ocurren con mayor frecuencia en los niños y en la cabeza pueden presentarse como atrofia hemifacial o en *coup de sabre.*
- En la morfea es importante distinguir la actividad (eritema, expansión del crecimiento y prurito) del daño (esclerosis, hiperpigmentación y atrofia).
- La induración cutánea de la esclerosis sistémica, especialmente la esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl), puede ser muy sutil, y otras características cutáneas (cambios en el pliegue capilar ungueal, cicatrices digitales punteadas y telangiectasias dispersas), así como otras características clínicas y de laboratorio, pueden precisarse para el diagnóstico.
- La fascitis eosinofílica (FE) afecta a la fascia situada por debajo de la grasa y puede asociarse a eosinófilos en el tejido y es más sensible a los glucocorticoides que otros trastornos cutáneos esclerosantes.
- Algunos procesos fibrosantes, como el escleromixedema y el escleredema, se asocian a gammapatías monoclonales.
- La fibrosis sistémica nefrogénica se relaciona con la exposición al gadolinio en pacientes con disminución de la función renal. La histología es indistinguible del escleromixedema.

Existen múltiples escenarios en los que los pacientes pueden presentar placas esclerosantes de la piel (tabla 46.2)[63]. Una anamnesis cuidadosa, que incluya el historial de infecciones, exposiciones ambientales (radiación, medicación u otras toxinas) y cáncer, suele ayudar con el diagnóstico. Las entidades más comunes se analizan a continuación.

TABLA 46.2 Trastornos esclerosantes de la piel[63]

Inflamatorios/ inmunomediados	Fascitis eosinofílica Enfermedad de injerto contra huésped
Mucinosis esclerodermiformes	Escleromixedema Escleredema del adulto de Buschke Fibrosis sistémica nefrogénica (o dermopatía fibrosante nefrogénica)
Genéticos	Trastornos progeroides (progeria, acrogeria y síndrome de Werner) Síndrome escleroatrófico de Huriez (OMIM 181600) Síndrome de piel rígida (o distrofia facial congénita) (OMIM 184900) Síndrome de Winchester (OMIM 277950) Síndrome de GEMSS (OMIM 137765) Paquidermoperiostosis (OMIM 167100)
Inducidos por fármacos y tóxicos	Bleomicina Pentazocina Síndrome de eosinofilia-mialgia (L-triptófano) Síndrome del aceite tóxico (aceite de colza desnaturalizado con anilina) Fibrosis posradiación Docetaxel (taxotere) Melfalán Uracilo-tegafur Inyección local de vitamina K, corticoides y vitamina B_{12} Inyección intramuscular de pentazocina Aminas: bromocriptina, supresores del apetito; carbidopa; resina epoxi: bis (4-amino-3-metil-ciclohexilo); metano Disolventes Sílice Enfermedad por cloruro de vinilo
Metabólico	Porfiria cutánea tarda Síndrome diabético de la mano rígida (queiroartropatía diabética)
Paniculitis/vascular	Lipodermatosclerosis
Trastornos paraneoplásicos	Síndrome de POEMS Cáncer de pulmón, carcinoide, discrasia de células plasmáticas, cáncer de ovario, cuello uterino, mama, esófago, estómago, nasofaringe, melanoma y sarcoma

GEMSS, glaucoma, ectopia, microesferofaquia, rigidez articular y baja estatura; *OMIM,* herencia mendeliana en el hombre en línea; *POEMS,* polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y alteraciones cutáneas.

Morfea

También llamada *esclerodermia localizada,* se clasifica en formas lineales, generalizadas, en placa (circunscritas) y mixtas. El tipo lineal es la forma más común en los niños y resulta típicamente crónica, mientras que las formas en placa y las generalizadas se observan comúnmente en adultos y a menudo pueden presentar remisiones en 3 a 5 años[64]. La hemiatrofia facial, también conocida como *síndrome de Parry-Romberg* (SPR), y la variante en «golpe de sable» *(coup de sabre)* (ECDS) (fig. 46.11) son dos trastornos que a menudo se consideran variantes de la esclerodermia lineal (y son más comunes en

● **Fig. 46.11** Esclerodermia lineal de la frente. (Por cortesía de la Dra. Victoria Werth, University of Pennsylvania Department of Dermatology and Philadelphia Veterans Administration Medical Center, Philadelphia.)

niños). Tanto el SPR como la variante ECDS pueden ir acompañados de anomalías neurológicas, oculares y dentales. Algunos consideran que la FE es una forma más profunda de morfea, que típicamente comienza de forma aguda (a menudo después del ejercicio) con un cuadro de induración simétrica y profunda de la fascia que afecta a las extremidades y con menos frecuencia al cuello y al tronco, pero respetando las manos y los pies[65]. Si no se acompaña de afectación dérmica más superficial, la piel suprayacente en sí misma suele ser blanda, con dureza en el plano muscular y fascial.

Las lesiones de morfea activa se presentan con inflamación en forma de eritema e induración, a menudo acompañadas de dolor y prurito[66]. Las lesiones inactivas revelan esclerosis, hiperpigmentación y/o atrofia que pueden afectar a la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. El daño de la actividad no controlada en la morfea puede causar secuelas antiestéticas como pérdida de cabello y atrofia subcutánea, así como deterioro funcional, incluida la contractura articular. La morfea puede afectar a la dermis («morfea superficial») o a estructuras más profundas del tejido celular subcutáneo e incluso a la fascia y al músculo (morfea profunda). Las lesiones inflamatorias profundas son placas eritematosas mal delimitadas con cantidades variables de edema e induración. La morfea puede manifestar diferentes presentaciones, como una superposición con el liquen escleroso y atrófico, en la que puede haber atrofia en «papel de cigarrillo», taponamiento folicular y/o pápulas aplanadas que se unen para formar una placa blanca, a veces combinada con una lesión de morfea más profunda. La morfea a menudo aparece después de un traumatismo cutáneo; entre los desencadenantes se encuentran la radiación, la cirugía, las picaduras de insectos y las inyecciones.

La esclerodermia lineal se localiza con frecuencia en las extremidades inferiores, las extremidades superiores, el área frontal de la cabeza y la parte anterior del tronco. A menudo es unilateral y puede dar lugar a deformidad articular, contracturas articulares y atrofia de las extremidades. Algunos casos se asocian a convulsiones y otros síntomas neurológicos focales. El SPR puede ocurrir en la primera o la segunda década de la vida y conduce a una atrofia facial unilateral en el 95% de los casos, y puede afectar a músculos subcutáneos más profundos y estructuras óseas, pero la piel suprayacente es móvil. La variante ECDS ocurre como una placa indurada lineal a lo largo de la frente y/o el cuero cabelludo paramediano. Los pacientes pueden presentar convulsiones, dolores de cabeza, cambios visuales, neuralgia del trigémino, atrofia de las glándulas salivales y hemiatrofia de la lengua en el mismo lado de la atrofia facial. Cualquier tratamiento quirúrgico reparador debería programarse para que ocurra no antes de 1 año tras el cese del proceso atrófico en marcha.

La morfea debe diferenciarse de la esclerosis sistémica (ES), que no suele ser un problema en la mayoría de los casos. Los pacientes con morfea no presentan esclerodactilia, úlceras digitales y/o cicatrices con punteado, calcinosis, telangiectasias periungueales, cambios pigmentarios en «sal y pimienta», fenómeno de Raynaud o autoanticuerpos específicos de ES, que se observan típicamente en la ES. También suelen carecer de la afectación interna de la ES, aunque algunos pacientes sufren artralgia/artritis, incluida una sinovitis «seca» (no inflamatoria) que puede provocar fibrosis de la cápsula articular, la fascia y el tendón. Existen muchas otras patologías imitadoras de la morfea[66]. En las etapas inflamatorias tempranas, entre ellas se incluyen el liquen escleroso, la micosis fungoide, la dermatitis por estasis y la lipodermatosclerosis, mientras que la enfermedad esclerótica posterior puede confundirse con la morfea inducida por radiación, las lesiones similares a morfea inducidas por inyección, la enfermedad de Lyme similar a la morfea (observada en Europa), el síndrome de eosinofilia-mialgia, el síndrome de aceite tóxico, el escleredema, el escleromixedema y la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). En etapas tardías, tanto la enfermedad atrófica como el SPR se pueden confundir con la atrofia grasa traumática, la lipodistrofia e incluso formas atróficas tardías de paniculitis (p. ej., paniculitis lúpica).

Los ANA son positivos entre el 18 y el 68% de las ocasiones en la morfea, pero su valor clínico no está claro[66]. Pueden observarse eosinofilia periférica e hipergammaglobulinemia, especialmente en aquellos con FE concomitante[65]. El factor reumatoide puede ser positivo y se asocia a mayor riesgo de artritis. La biopsia de piel no es un requisito imprescindible para establecer el diagnóstico en los casos típicos, pero mostrará un infiltrado perivascular superficial y profundo compuesto por linfocitos y células plasmáticas, y también haces de colágeno típicamente engrosados y homogeneizados en la dermis papilar y reticular. El papel de la RM se está valorando cada vez más para evaluar la extensión de la enfermedad (y descartar miositis subyacente), así como para buscar afectación del sistema nervioso central en las formas lineales que afectan a la cabeza y el cuello[66].

El tratamiento de la morfea puede incluir corticoides tópicos y o inhibidores de la calcineurina, o calcipotrieno para la enfermedad localizada que se limita a la dermis. La enfermedad dérmica más extendida requerirá otras modalidades, incluida la fototerapia (se prefieren los UVA1 a los UVB) y, para lesiones lineales o más profundas, metotrexato con o sin corticoides sistémicos o micofenolato de mofetilo[66].

Esclerosis sistémica

Teniendo en cuenta que el grado de fibrosis cutánea en la ES a menudo puede ser muy sutil, en 2013 se publicaron nuevos criterios de clasificación que incluían los tres aspectos cardinales de la enfermedad (vasculopatía, fibrosis y autoanticuerpos) y se diseñaron para clasificar a los pacientes con EScl que de otro modo no se habrían diagnos-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 46.12** Esclerodactilia con contracturas en flexión.

ticado[67]. Los pacientes con EScl presentan esclerosis cutánea limitada a las extremidades, distal a los codos y rodillas y la cara[68]. La afectación de la piel puede variar de la esclerodactilia grave (fig. 46.12) y la esclerosis cutánea hasta un cuadro muy sutil consistente solo en dedos hinchados o incluso casi ausencia clínica de induración. En estos pacientes a menudo se encuentran autoanticuerpos anticentrómero, pero también pueden detectarse anticuerpos anti-Scl70 y nucleolares (Th/To, PM-Scl). Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd) presentan induración de la piel que se extiende proximal a los codos y las rodillas, también típicamente en el tronco, así como afectación facial[68]. Los pacientes con EScd temprana con frecuencia cursan con un cuadro de inicio reciente de fenómeno de Raynaud, aparición aguda, fricción tendinosa y prurito grave y a menudo presentan anticuerpos anti-Scl-70, anti-ARN polimerasa III o anti-fibrilarina (U3RNP)[68]. Se observan úlceras digitales en el 32 al 58% de los pacientes (más comúnmente en aquellos con enfermedad temprana o difusa), sea en la pulpa digital (que a menudo se presenta como una lesión dolorosa hiperqueratósica, similar a una verruga que se resuelve con una cicatriz punteada) o sobre las articulaciones interfalángicas o metacarpofalángicas[68]. Las úlceras digitales también pueden presentarse como lesiones hiperqueratósicas bajo la placa ungueal distal que a menudo se resuelven con una cicatriz (el llamado *pterigión inverso*). La isquemia digital también puede ser sutil, manifestándose solo como sensibilidad pulpar distal con hiperqueratosis («endurecimiento») sutil de la piel. A menudo se pueden observar telangiectasias dispersas (en cuadrado) en las palmas, el tórax, la cara, los labios y la lengua, y un número elevado puede indicar mayor riesgo de hipertensión arterial pulmonar. Con frecuencia existen alteraciones de la pigmentación, que pueden variar desde una hiperpigmentación difusa o fotoacentuada hasta áreas similares al vitíligo con hiperpigmentación folicular (en «sal y pimienta»), o hiperpigmentación en rayas o reticulada. La calcinosis se observa en el 10 al 25% de los pacientes, comúnmente en las manos y los codos, pero puede ser más generalizada y presentarse en áreas de traumatismo (pulgar > quinto dedo) y se asocia a isquemia digital, calcinosis y osteoporosis[68].

Las terapias utilizadas para la esclerosis cutánea en la ES incluyen metotrexato y micofenolato de mofetilo, mientras que la ciclofosfamida se reserva típicamente para aquellos con enfermedad pulmonar grave. Existen datos contradictorios sobre el éxito del rituximab y las IGIV en la esclerosis cutánea. Recientemente la inmunoablación de rescate con células madre autólogas ha demostrado efectos beneficiosos sobre la esclerosis y la mortalidad[69]. Se están realizando ensayos para evaluar el papel de abatacept, tocilizumab y lenabasum (agonista cannabinoide).

El tratamiento del fenómeno de Raynaud se aborda en otra parte. Los pacientes con úlceras digitales pueden beneficiarse de los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, como el sildenafilo, los antagonistas de los receptores de endotelina (p. ej., bosentán o ambrisentán), así como iloprost intravenoso u otras prostaciclinas en los casos graves[68]. La simpatectomía digital puede ser muy útil para las úlceras digitales en manos de un cirujano de mano experimentado[70]. Además, la toxina botulínica se ha utilizado con éxito para el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales[71]. La calcinosis sigue siendo un cuadro difícil de tratar, y se han descrito resultados exitosos con warfarina, bloqueadores de los canales de calcio, minociclina, bisfosfonatos, IGIV, colchicina y tiosulfato de sodio.

Fascitis eosinofílica

Implica la inflamación de la fascia que cubre el músculo y da lugar a la aparición repentina de edema e induración profunda de las extremidades[65]. Por lo general, es simétrica y afecta a las cuatro extremidades, pero rara vez al tronco. En la fase edematosa, la piel puede tener un aspecto de «piel de naranja» y se puede observar un «signo de surco» con la elevación del brazo, indicativo del colapso de las venas superficiales. También pueden estar afectadas la dermis y la grasa subcutánea. A diferencia de la ES, los dedos generalmente no están afectados, no se observan fenómeno de Raynaud ni cambios capilares del pliegue ungueal y los ANA suelen ser negativos. A menudo hay un inicio rápido de la actividad de la enfermedad, particularmente después de un esfuerzo físico. Un contaminante del L-triptófano se asoció a una enfermedad similar a la FE a principios de la década de 1990. Aproximadamente el 30-40% de los pacientes con FE presentan placas de morfea al mismo tiempo.

El diagnóstico se suele basar en una biopsia profunda, habitualmente escisional, de la piel que incluye la fascia. Se encuentran células inflamatorias entre haces de colágeno, engrosamiento de colágeno, esclerosis de la dermis y la grasa/fascia y ausencia de glándulas sudoríparas y cabello. La RM de la FE activa demuestra el engrosamiento de la fascia que recubre el músculo, la señal hiperintensa dentro de la fascia en las secuencias sensibles al líquido y el realce fascial tras el contraste intravenoso. La evidencia respalda el tratamiento temprano para prevenir la fibrosis y las contracturas[65]. Los corticoides sistémicos son la terapia de primera línea, con al menos 3 a 6 meses de tratamiento con dosis de moderadas a altas. Los agentes como el metotrexato y el micofenolato de mofetilo son agentes ahorradores de esteroides eficaces para el tratamiento a largo plazo.

Escleromixedema

Es una mucinosis cutánea primaria, un trastorno raro de pacientes de mediana edad[63]. Tiene un inicio gradual y se caracteriza por pápulas difusas de color piel de 2 a 3 mm, que pueden unirse. Casi siempre afecta a las manos y la cara, especialmente la glabela y las orejas, dando lugar a una «facies leonina», que finalmente se generaliza. Se asocia a trastornos sistémicos, que incluyen disfagia y alteraciones de la motilidad esofágica, artralgia en el 25%, miopatía en el 10 al 50% y fenómeno de Raynaud en el 10% de los pacientes. La afectación del sistema nervioso periférico puede causar síndrome del túnel carpiano o una neuropatía sensitivomotora periférica, mientras que la afectación del sistema nervioso central se manifiesta como convulsiones, pérdida de memoria, marcha inestable o accidentes cerebrovasculares. Se puede observar un síndrome dermatoneurológico en pacientes con encefalopatía manifiesta. El 90% de los pacientes tienen una gammapatía monoclonal, con mayor frecuencia IgGλ, pero en ocasiones IgGκ[63].

La biopsia de piel muestra depósito de mucina y proliferación de fibroblastos en la dermis superior. El tratamiento incluye en la actualidad IGIV como terapia de primera línea, con talidomida o lenalidomida y prednisona como alternativas comunes. Históricamente, la

enfermedad también se ha tratado con PUVA, retinoides sistémicos, plasmaféresis, fotoféresis, melfalán en dosis bajas y dexametasona en dosis altas. Se ha descrito el tratamiento exitoso con bortezomib y trasplante autólogo de células madre[63].

Escleredema

Es otro trastorno primario del depósito de mucina en la dermis[72]. Por lo general, comienza como una induración leñosa asintomática y sin punteado en la parte posterior del cuello, que luego se extiende a la parte superior de la espalda y los hombros, pero puede extenderse hacia abajo y afectar a gran parte del tronco y la parte superior de los brazos y el cuello. Rara vez afecta a la cara y no afecta a las manos ni los pies. Este cuadro puede ser uno de los trastornos esclerosantes más restrictivos, y los pacientes se quejan de restricción de movimiento, incluidos los músculos de la masticación. Clásicamente, la enfermedad se divide en tres tipos: el primero es el más común, supone el 25 al 50% de los casos y se presenta en el contexto de la diabetes (generalmente mal controlada y más comúnmente en los hombres); el segundo sigue un inicio agudo y se asocia a infecciones del tracto respiratorio superior (a menudo estreptocócicas) y generalmente se resuelve con el tiempo, y el tercero se asocia a discrasias sanguíneas (generalmente una paraproteinemia) y sigue un curso crónico y progresivo[72]. La biopsia cutánea muestra un aumento del depósito de mucina dérmica, pero también haces de colágeno anormalmente inflamados que también pueden afectar al tejido celular subcutáneo; no hay proliferación de fibroblastos o células inflamatorias. Los pacientes rara vez experimentan síntomas sistémicos, más comúnmente esofágicos (disfagia) y cardiacos. El tratamiento es notoriamente infructuoso, con informes irregulares de éxito con fototerapia (UVA o UVB), terapia de haz de electrones, fotoféresis extracorpórea, fármacos modificadores de enfermedad (FAME) tradicionales, tamoxifeno, colchicina o IVIG.

Fibrosis sistémica nefrogénica

Es una enfermedad descrita relativamente hace poco que ocurre en pacientes con nefropatía; la mayoría de los pacientes se han sometido a diálisis por insuficiencia renal[73]. La FSN se manifiesta como una enfermedad morfeiforme o como una esclerosis acra más difusa. Las presentaciones morfeiformes consisten en placas induradas mal definidas, con áreas respetadas y proyecciones digitiformes que afectan a las extremidades inferiores más que a las superiores. Puede producirse una esclerosis acra confluente más difusa, a veces con afectación troncal. A menudo se encuentran placas amarillas en la conjuntiva. Los pacientes pueden experimentar dolor, prurito intenso, contracturas articulares, fibrosis y calcificación de piel, tejido subcutáneo, fascia, músculo, miocardio, pulmones, túbulos renales y testículos. Normalmente los pacientes no presentan fenómeno de Raynaud. La biopsia cutánea es idéntica a la que se observa con el escleromixedema, con fibroblastos estrellados, glucosaminoglucanos y engrosamiento del colágeno[73,74]. No existe un tratamiento de eficacia demostrada, y el pronóstico depende de la extensión, la rapidez de la afectación cutánea y la gravedad de la enfermedad sistémica. Los tratamientos que se ha comunicado que posiblemente ayuden son, entre otros, la plasmaféresis, la IGIV, los inmunodepresores, los glucocorticoides, el IFN-α, la talidomida, los PUVA, UVA1, la fotoféresis y el mesilato de imatinib[73]. En la actualidad, la exposición a agentes de contraste basados en gadolinio (ACBG) inestables se asocia claramente a la FSC[75]. Se han establecido pautas profesionales y reguladoras más actualizadas que incluyen el cribado de insuficiencia renal en todos los pacientes en los que se contempla el uso de agentes de contraste basados en gadolinio, y se recomienda evitar ciertos agentes inestables en pacientes de alto riesgo. Los datos respaldan que el uso combinado del cribado y la evitación de tipos inestables de ACBG ha reducido la incidencia de FSN[76].

Vasculitis primaria que afecta a la piel

PUNTOS CLAVE

- En las enfermedades cutáneas, el término ***vasculitis*** se reserva normalmente para las lesiones que histológicamente muestran daño a las paredes de los vasos y un infiltrado neutrofílico.
- La vasculitis cutánea puede ser una manifestación cutánea de una enfermedad predominantemente sistémica, una forma cutánea limitada de una enfermedad que es típicamente sistémica o uno de varios trastornos únicos descritos solo en la piel sin afectación sistémica.
- El principal determinante del aspecto clínico de la vasculitis cutánea es el tamaño del vaso afectado.
- Una lesión característica de vasculitis cutánea de vasos pequeños es una púrpura palpable en las partes declives del cuerpo. Es habitual que la mayoría de las lesiones no sean palpables.
- La vasculitis de vasos de tamaño mediano puede presentarse con livedo reticular, púrpura retiforme, nódulos subcutáneos, úlceras o necrosis/gangrena cutánea.
- La vasculitis de vasos pequeños incluye tanto la vasculitis asociada a ANCA (VAA) como la vasculitis por inmunocomplejos, que pueden ser sistémicas o predominantemente cutáneas.
- La VAA y la vasculitis crioglobulinémica, aunque clasificadas como vasculitis de vasos pequeños, también pueden afectar a vasos de tamaño mediano.
- Los corticoides sistémicos no están indicados de forma rutinaria para la enfermedad limitada a la piel.

La vasculitis primaria de la piel, o vasculitis cutánea, puede presentarse de tres formas: 1) manifestaciones cutáneas de una vasculitis sistémica; 2) una forma de vasculitis sistémica reconocida con afectación única o predominantemente cutánea, y 3) una vasculitis de un solo órgano (SOV), que representa una enfermedad sin afectación sistémica conocida en términos de manifestaciones clínicas y/o de laboratorio.

Nomenclatura y clasificación de la vasculitis cutánea

La Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) de 2012 elaboró el sistema de clasificación de las vasculitis adoptado más ampliamente, que se analiza en otra parte de este texto. Debido a que este sistema no se ocupó de formas especiales de vasculitis cutánea o de las versiones predominante y exclusivamente cutáneas de las formas sistémicas, un grupo de consenso internacional, integrado en su mayoría por dermatólogos, propuso un anexo al sistema de la CHCC que proporciona un marco para la subclasificación y nomenclatura de las vasculitis que afectan a la piel (tabla 46.3)[77].

Vasculitis cutánea que afecta principalmente a vasos de tamaño pequeño

La vasculitis que afecta a los vasos pequeños (arteriolas, vénulas poscapilares y/o capilares) suele presentarse con púrpura (a veces palpable) y/o petequias, aunque también puede cursar con urticaria y/o vesículas. Aunque afectan predominantemente a vasos pequeños, algunas formas pueden afectar más raramente a las arterias pequeñas e incluso rara vez a las arterias de tamaño mediano de la dermis/del tejido celular subcutáneo profundo. Presenta hallazgos histológicos característicos de necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, un infiltrado de predominio neutrofílico y leucocitoclasia (es decir, núcleos fragmentados como consecuencia de la degeneración de los neutrófilos)[78]. Las lesiones se describen típicamente como palpables, pero en la práctica la mayoría de las lesiones no son palpables[79]. El diámetro habitual de las pápulas purpúricas es aproximadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 46.3 Clasificación de las vasculitis cutáneas[77]

Categoría de vasculitis de la CHCC 2012, nombre	ESTADO DE AFECTACIÓN CUTÁNEA	
	Componente cutáneo de la vasculitis sistémica	Variante limitada a la piel o predominantemente de la piel
Vasculitis de grandes vasos		
Arteritis de Takayasu	No	No
Arteritis de células gigantes	Raro	No
Vasculitis de vasos medianos		
Panarteritis nudosa	Sí	Sí
Enfermedad de Kawasaki	No	No
Vasculitis de vasos pequeños		
Poliangitis microscópica	Sí	Sí
Granulomatosis con poliangitis	Sí	Sí
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis	Sí	Sí
Enfermedad antimembrana basal glomerular	No	No
Vasculitis crioglobulinémica	Sí	Sí
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)	Sí	Sí
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)	Sí	Sí
Vasculitis de vasos variables		
Enfermedad de Behçet	Sí	Sí
Síndrome de Cogan	Raro	No
Vasculitis asociada a enfermedad sistémica		
LES, artritis reumatoide, sarcoidosis, etc.	Sí	Sí
Vasculitis asociada a etiología probable		
Drogas, infecciones, sepsis, enfermedades autoinmunitarias, etc.	Sí	Sí
SOV cutánea (no incluida en la CHCC 2012)		
Vasculitis IgM/IgG	No (no observado todavía)	Sí (como SOV)
Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)	No	Sí (como SOV)
Eritema elevado persistente	No	Sí (como SOV)
Vasculitis macular hipergammaglobulinémica	No	Sí (como SOV)
Vasculitis urticarial normocomplementémica	No	Sí (como SOV)

CHCC, Chapel Hill Consensus Conference; *Ig,* inmunoglobulina; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *SOV,* vasculitis de un solo órgano.

de 0,3 a 0,6 cm, aunque se pueden observar lesiones más pequeñas y más grandes (fig. 46.13). Las lesiones separadas presentan una forma redonda y el centro puede parecer oscuro, pustuloso o ulcerado, o puede mostrarse como una vesícula hemorrágica. Cuando las lesiones se juntan, pueden producirse úlceras más grandes. Especialmente en las lesiones más grandes, el tejido desvitalizado puede ser un foco de infección bacteriana secundaria.

El diagnóstico diferencial de las lesiones purpúricas o petequiales puede incluir dermatitis de estasis, dermatosis purpúrica pigmentada, disfunción o deficiencia plaquetaria, erupciones petequiales medicamentosas, exantemas víricos, émbolos (colesterol, séptico), trombosis y formación de arenilla[79]. La biopsia cutánea suele ser útil a la hora de establecer el diagnóstico de la vasculitis de vasos pequeños, sobre todo si se obtiene una muestra de una lesión inicial. La inmunofluorescencia de una lesión inicial puede establecer si la vasculitis es de predominio de IgA.

En el tratamiento de todos los tipos de vasculitis de vasos pequeños pueden resultar útiles la elevación de la pierna, las medias de compresión y la reducción de la actividad. A veces se utilizan AINE y antihistamínicos. Los corticoides sistémicos no están indicados de forma rutinaria para la enfermedad limitada a la piel. Para los pacientes con enfermedad persistente limitada a la piel, se han utilizado la colchicina y la dapsona con cierto éxito[79].

En la clasificación de las vasculitis de vasos pequeños se incluyen dos grupos principales: la VAA y la vasculitis por inmunocomplejos (v. tabla 46.3)[77].

● **Fig. 46.13** Vasculitis leucocitoclástica o alérgica que demuestra máculas purpúricas no blanqueadoras.

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Las VAA se han tratado anteriormente en el texto y todas pueden estar asociadas a hallazgos cutáneos, con mayor frecuencia púrpura palpable, pero se puede observar afectación de vasos de tamaño pequeño o mediano[80]. La granulomatosis con poliangitis puede afectar a la mucosa oral y causar «gingivitis en fresa», y la afectación nasal puede causar deformidad en «silla de montar». La histología de todas las lesiones cutáneas de VAA puede mostrar enfermedad de vasos de tamaño pequeño o mediano, así como inflamación granulomatosa extravascular no vasculítica (para granulomatosis con poliangitis y granulomatosis eosinofílica con poliangitis). Es más probable que la inflamación granulomatosa extravascular se manifieste como pápulas o nódulos no purpúricos que como púrpura palpable. Los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis presentan de forma característica síntomas respiratorios, pero las lesiones cutáneas son frecuentes durante la fase vasculítica de la enfermedad[80]. Son más comunes las lesiones hemorrágicas que van desde petequias a púrpura palpable y equimosis, los nódulos cutáneos con o sin úlceras, los nódulos subcutáneos y las erupciones eritematosas inespecíficas.

El síndrome hipereosinofílico puede compartir características clínicas y analíticas con la granulomatosis eosinofílica con poliangitis, pero la vasculitis no es característica. Además, muchas VAA con afectación cutánea exclusivamente corresponden a casos inducidos por fármacos, entre los que se encuentran con mayor frecuencia el propiltiouracilo, la minociclina, la hidralazina o la cocaína adulterada con levamisol.

Vasculitis por inmunocomplejos

Incluye la vasculitis crioglobulinémica (VC), la vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein) y la vasculitis urticarial hipocomplementémica (VUH). Estas lesiones suelen presentarse en áreas dependientes (p. ej., parte inferior de las piernas), con la excepción de la VUH. A veces se observa un fenómeno de Koebner, es decir, la aparición de lesiones a lo largo de líneas de traumatismos, como arañazos. La afectación extensa de vasos distintos de los vasos pequeños (p. ej., vénulas poscapilares) no se observa en las vasculitis cutáneas por inmunocomplejos, excepto en la VC[77].

La vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) es la forma más común de vasculitis en los niños, pero se puede observar en los adultos. Por lo general, se presenta con pápulas purpúricas redondas, pero también puede asociarse a púrpura retiforme[81]. En este último caso se deben considerar otras formas de vasculitis o vasculopatía oclusiva en el diagnóstico diferencial. Las biopsias cutáneas muestran depósito de IgA1 en los vasos, y la presencia de eosinófilos se asocia a menor riesgo de enfermedad renal[82]. La vasculitis urticarial con niveles normales del complemento (VUN) ahora se considera una SOV limitada a la piel[77]. Los pacientes presentan pápulas y placas urticariales, típicamente en el tronco y las extremidades. A menudo pueden diferenciarse de las de la urticaria clásica porque están presentes durante más de 24 h, dejan pigmentación y/o eritema purpúrico leve y pueden acompañarse de quemazón en lugar de prurito. Este cuadro a menudo se asocia a LES o enfermedad de Sjögren, así como a hepatitis C, gammapatía monoclonal u otras neoplasias linfoides malignas. La VUH presenta los mismos hallazgos cutáneos, pero se asocia a mayor riesgo de síntomas sistémicos. En el extremo más grave de este espectro se encuentra el síndrome de VUH, en el que los pacientes presentan muchas características de LES, pero también angioedema, enfermedad pulmonar obstructiva y anticuerpos anti-C1q. La entidad que en la actualidad se denomina *vasculitis por inmunocomplejos IgM/IgG* representa una enfermedad de vasos pequeños que rara vez o nunca se asocia a enfermedad sistémica[77]. Esta enfermedad se ha denominado anteriormente *vasculitis por hipersensibilidad* o *vasculitis leucocitoclástica cutánea idiopática*.

La VC puede ser sistémica o limitada a la piel y a menudo se asocia a infección por hepatitis C. Se observa con mayor frecuencia en la crioglobulinemia mixta tipo II (y con menos frecuencia en la tipo III), mientras que los pacientes con crioglobulinemia monoclonal tipo I pueden tener con mayor frecuencia púrpura causada por vasculopatía oclusiva en lugar de una vasculitis verdadera. La VC se presenta típicamente con púrpura palpable con predilección por las extremidades inferiores, pero con menos frecuencia también puede afectar a vasos de tamaño mediano, lo que resulta en livedo reticular, acrocianosis, úlceras en las piernas y úlceras digitales o gangrena. El síndrome de Raynaud está presente en el 20 al 50% de los casos, y también se observan comúnmente artralgia y debilidad.

El eritema elevado persistente *(eritema elevatum diutinum)* es una forma inusual de vasculitis de vasos pequeños (considerada en la actualidad una vasculitis de un solo órgano por la CHCC) que se caracteriza por pápulas, placas y nódulos eritematosos o violáceos sobre la cara dorsal de las manos, las orejas, las rodillas, los talones y las nalgas[83]. En el diagnóstico diferencial clínico se deben incluir el síndrome de Sweet, la reticulohistiocitosis multicéntrica, la sarcoidosis y el linfoma, entre otros. Con el tiempo a menudo se produce fibrosis. Las lesiones establecidas pueden producir desfiguración y tener un aspecto que recuerda algo a los queloides. Aunque no se espera una afectación extracutánea significativa y muchos pacientes por lo demás se encuentran bien, se ha descrito la asociación del eritema elevado persistente con diversos trastornos autoinmunitarios, infecciosos y hematológicos, como infección estreptocócica, paraproteinemia, enfermedad inflamatoria intestinal, AR, LES y VIH. Para las lesiones cutáneas activas, la dapsona es el tratamiento habitual[83]. Los corticoides intralesionales se utilizan en ocasiones para las lesiones fibróticas.

La vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin), otra SOV de la piel, es una paniculitis lobulillar con vasculitis en la grasa subcutánea. Se asocia a tuberculosis en muchos casos y afecta tanto a vasos pequeños como a medianos. La púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström también es una SOV que se caracteriza por brotes episódicos recurrentes de púrpura de las extremidades inferiores. Se asocia a hipergammaglobulinemia (generalmente policlonal), así como a otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente el síndrome de Sjögren.

El edema hemorrágico agudo de la infancia es una forma de vasculitis infrecuente, pero generalmente benigna y autolimitada, que suele presentarse en niños menores de 2 años, y suele estar precedida por una infección de las vías respiratorias superiores o por la toma de un medicamento[84]. El aspecto clínico puede ser alarmante, con grandes placas purpúricas en la cara, las orejas y las extremidades. En función

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del aspecto de las lesiones cutáneas, a veces se sospecha una meningococemia, pero el niño con un edema hemorrágico agudo parece relativamente sano. Por lo general no hay afectación extracutánea. El tratamiento es sintomático.

Vasculitis cutánea con afectación predominante de vasos de tamaño mediano: panarteritis nudosa

Este grupo de enfermedades se caracteriza por la afectación de arterias predominantemente de tamaño mediano, aunque las arterias pequeñas y grandes se ven afectadas con menor frecuencia. Las manifestaciones clínicas de la afectación de vasos de tamaño mediano incluyen livedo reticular, púrpura retiforme, nódulos dérmicos, úlceras y necrosis cutánea/infartos digitales. Incluye tanto las manifestaciones cutáneas de la panarteritis nudosa clásica (PAN) como la PAN cutánea. La PAN cutánea (también llamada *arteritis cutánea*) es una vasculitis crónica y recidivante que suele afectar a las extremidades, con mayor frecuencia piernas, tobillos y pies[85]. Por lo general, se presenta con nódulos dérmicos discretos, más raramente ulceraciones, a menudo sobre un fondo de livedo reticular localizado centrado en la parte anterior de la pierna o los tobillos. Aunque se asocia a la enfermedad de Crohn, infecciones estreptocócicas (especialmente en niños) y hepatitis B y C, con mayor frecuencia es idiopática[85]. Quizá el 80% de los pacientes tienen anticuerpos IgM antifosfatidilserina-complejo protrombina circulantes[86]. La PAN cutánea puede afectar a los nervios periféricos adyacentes a las lesiones cutáneas (a diferencia de la PAN clásica, en la que la afectación del sistema nervioso es difusa), aunque no está claro si se debe a una afectación vasculítica directa. Recientemente se ha descrito una forma macular (arteritis linfocítica macular), aunque es motivo de controversia si representa una entidad separada o es una forma reparadora de PAN cutánea[87]. La PAN cutánea se diferencia de las manifestaciones cutáneas de la PAN clásica en que es más crónica y las manifestaciones cutáneas resultan más típicas[77]. Los casos de PAN cutánea que se convierte en PAN clásica son extraordinariamente raros. Recientemente, los pacientes con mutaciones con pérdida de función en el gen de la adenosina desaminasa 2 (ADA2) presentan manifestaciones cutáneas similares a las de la PAN cutánea, y los pacientes tienen vasculitis tanto limitada a la piel como sistémica, así como signos de inmunodeficiencia y alteraciones hematológicas[88]. No está claro qué porcentaje de pacientes con PAN cutánea presentan mutaciones ADA2, pero es razonable considerar el cribado de los pacientes con PAN cutánea (especialmente aquellos con infecciones recurrentes o citopenias) para descartar esta anomalía.

El principal diagnóstico diferencial de las vasculitis cutáneas de tamaño mediano depende de las manifestaciones clínicas. Con la presentación más típica de livedo y nódulos o ulceraciones, la entidad diagnóstica más importante que hay que descartar es una vasculopatía oclusiva. Este grupo de trastornos es extenso e incluye la vasculopatía livedoide, las enfermedades trombóticas genéticas (como la deficiencia de proteína C/S), la calcifilaxis, la enfermedad de Burger, la crioglobulinemia tipo I, los anticuerpos antifosfolípidos, la arteriosclerosis y la enfermedad venosa. La ulceración predominante sin livedo también debe motivar la consideración de una infección atípica o fúngica, enfermedad venosa o arterial y pioderma gangrenoso. Desde el punto de vista clínico, se pueden considerar las paniculitis como el eritema nudoso y el eritema indurado en casos limitados a nódulos sin livedo.

Normalmente el tratamiento es conservador y puede consistir en corticoides intralesionales, AINE, dosis bajas de metotrexato, dapsona o, en ocasiones, corticoides sistémicos.

Vasculitis de vasos grandes

Las manifestaciones cutáneas de la arteritis temporal (arteritis de células gigantes) consisten fundamentalmente en arterias temporales palpables, sensibilidad cutánea en la zona y nódulos o úlceras del cuero cabelludo. Las lesiones cutáneas en los pacientes con arteritis de Takayasu pueden consistir en fenómeno de Raynaud, livedo reticular, nódulos ulcerados, nódulos subcutáneos y úlceras similares a la piodermia gangrenosa. En estos trastornos no se suele realizar biopsia cutánea.

Infecciones

PUNTOS CLAVE

- Con frecuencia se producen infecciones cutáneas que pueden imitar enfermedades autoinmunitarias de la piel.
- Las biopsias cutáneas pueden ayudar a confirmar algunos tipos de infecciones cutáneas; algunas requieren una biopsia cutánea para cultivo y determinación del microorganismo y la sensibilidad a los fármacos.

Los pacientes con múltiples enfermedades infecciosas manifiestan hallazgos tanto cutáneos como reumáticos[89]. Esta sección abordará algunos ejemplos.

Enfermedad de Lyme

Borrelia burgdorferi, la bacteria causal de la enfermedad de Lyme en Norteamérica, se asocia a eritema migratorio (EM). En Europa la genoespecie relacionada *Borrelia afzelii* se asocia tanto a EM como a acrodermatitis crónica atrófica (ACA), y varios estudios europeos han encontrado pruebas convincentes de la infección por *B. afzelii* en pacientes con morfea[90]. No ha habido ninguna asociación similar de *Borrelia* con morfea en EE. UU. y otros países o ha sido rara[91]. Se cree que la diseminación hematógena desde el sitio inicial de la piel provoca lesiones cutáneas secundarias y manifestaciones extracutáneas, y solo ciertos subtipos de *B. burgdorferi* se asocian a la diseminación.

El EM es la primera manifestación de la enfermedad de Lyme en el 60-80% de las personas y se produce en el sitio de la picadura de garrapata[92]. En el momento de la lesión cutánea, que ocurre en el plazo de unos días a 1 mes tras la picadura, las espiroquetas penetran en la circulación y se diseminan. Las manifestaciones cutáneas pueden estar asociadas a fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, rigidez cervical, mialgias, artralgias, conjuntivitis, garganta eritematosa y linfoadenopatía regional o generalizada. Las lesiones del EM comienzan como máculas rojas que se vuelven papulosas y luego se expanden en una placa anular eritematosa (fig. 46.14). Existen dos formas de EM. En la primera hay una placa roja en expansión con diferentes intensidades de eritema dentro de la placa. En la segunda existe una lesión en forma de diana, con una placa roja central rodeada por piel de aspecto normal, que a su vez está rodeada por otra banda de eritema. Puede aumentar de tamaño rápidamente, y en el 17% de los casos se observan múltiples lesiones resultantes de la diseminación hematógena. A medida que la lesión aumenta de tamaño, el eritema central puede desaparecer. La porción central de la lesión puede ser edematosa, vesicular, urticarial o costrosa. Se han descrito lesiones triangulares y ovales alargadas, pero las lesiones circulares son las más frecuentes. Las localizaciones más comunes son las ingles, las axilas, el abdomen y detrás de las rodillas. Las lesiones del EM suelen ser asintomáticas, pero pueden ser pruriginosas o dolorosas. Las lesiones del EM no tratadas se resuelven en una mediana de 28 días, con un intervalo desde 1 día a 14 meses. La resolución se produce a los pocos días tras el tratamiento con antibióticos como doxiciclina o penicilina.

La ACA se asocia a la enfermedad de Lyme de fase tardía. Ocurre principalmente en mujeres de 40 a 70 años. Las lesiones comienzan en una extremidad, habitualmente la pierna o el pie, como una placa edematosa de color rojo azulado. Pueden desarrollarse bandas fibrosas, sobre todo en las regiones del cúbito y la tibia, y formarse nódulos fibrosos cerca de las articulaciones. Suele existir una linfoadenopatía regional. A lo largo de muchos años la piel se hace atrófica[93]. Se ha aislado *B. burgdorferi* de la piel de pacientes con ACA[94].

● **Fig. 46.14** Enfermedad de Lyme con placas anulares eritematosas características. (Por cortesía del Dr. Joshua Levin, University of Pennsylvania Department of Dermatology, Philadelphia.)

Parvovirus

Las manifestaciones cutáneas de los pacientes con parvovirus B19 consisten en un aspecto eritematoso de «mejillas abofeteadas», una erupción cutánea como de encaje reticulado de la extremidad proximal, una erupción petequial febril y el síndrome papulopurpúrico en «guante y calcetín». La infección es autolimitada y, por lo general, se resuelve de forma espontánea en 1 a 2 semanas. Los resultados analíticos pueden consistir en leucopenia leve o grave, neutropenia o neutrofilia relativa pasajera, eosinofilia y trombocitopenia leve. Los adultos que se infectan a menudo contraen el virus de niños infectados y con frecuencia presentan una enfermedad sistémica, como una artropatía o una enfermedad pseudogripal, y con lesiones cutáneas añadidas alrededor de las flexuras y púrpura[95].

Infecciones atípicas: *Mycobacterium marinum*

Muchos tipos de micobacterias, micobacterias atípicas e infecciones fúngicas profundas pueden afectar a la piel y las articulaciones. *Mycobacterium marinum* es un ejemplo; se puede adquirir a través de la exposición a agua dulce, agua salada, peceras, piscinas, exposiciones a peces o acuáticas, cortes de madera o astillas. El periodo de incubación suele ser de unas 3 semanas, aunque puede ser mucho más largo. A menudo la enfermedad se produce tras la inoculación en abrasiones o lesiones penetrantes en los dedos o las manos. Es una enfermedad indolora, con nódulos o placas ulceradas, en ocasiones con extensión al tejido profundo. Las áreas frecuentes de afectación son los dedos, el dorso de las manos y las rodillas. Las lesiones pueden ser localizadas o esporotricoides (25%), con diseminación el 2% de las veces.

Paniculitis

PUNTOS CLAVE

Existen muchos tipos y causas de paniculitis. Algunas se asocian a trastornos sistémicos y requieren una cuidadosa anamnesis y exploración física, junto con una biopsia cutánea, para determinar la causa.

Enfermedades como la amiloidosis y la sarcoidosis pueden afectar a la piel y diagnosticarse con la ayuda de una biopsia cutánea. El diagnóstico de estas enfermedades en la piel debería hacer investigar una posible afectación sistémica. El tratamiento viene determinado por la causa de la enfermedad y los órganos afectados.

La paniculitis se refiere a un grupo de enfermedades que se manifiestan como inflamación o alteraciones en la grasa subcutánea. La complejidad de las etiologías incluso de una forma de paniculitis, como el eritema nudoso, la relativa rareza de la mayoría de las formas de paniculitis y el número de diferentes paniculitis han frenado el progreso a la hora de dilucidar la patogenia. La etiología de muchas paniculitis todavía no está bien establecida.

La paniculitis puede ser primaria, sin una causa identificable, o secundaria. Las causas secundarias frecuentes de paniculitis engloban las infecciones, los traumatismos, la enfermedad pancreática, los estados de inmunodeficiencia, las neoplasias malignas y la enfermedad del tejido conjuntivo. El eritema nudoso sigue siendo la forma más común de paniculitis y, aunque existe una larga lista de enfermedades y medicamentos con los que se asocia, muchas veces no hay un trastorno subyacente identificable. Algunos padecimientos subyacentes asociados al eritema nudoso comprenden la enfermedad inflamatoria intestinal, la sarcoidosis, las neoplasias malignas como la leucemia y el linfoma, las infecciones (enfermedad por bacterias, *Yersinia,* rickettsias, clamidias, espiroquetas y protozoos), el embarazo, fármacos (sulfamidas y anticonceptivos) y enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad de Behçet (EB), el síndrome de Sjögren, la artritis reactiva y el LES[96].

Aunque se ha ampliado el conocimiento de la paniculitis lobulillar, actualmente se reconoce que casos que fueron englobados en el diagnóstico de cajón de sastre de enfermedad de Weber-Christian son cuadros clínicos claramente definibles e independientes, como paniculitis lúpica, paniculitis histiocítica citofágica, linfoma de linfocitos T pseudopaniculitis subcutánea, deficiencia de α_1-antitripsina, paniculitis simulada, paniculitis traumática, calcifilaxis y medicamentosa[97,98]. Se sabe que las infecciones pueden desencadenar paniculitis, como ejemplifica el eritema nudoso provocado por infección estreptocócica; la hepatitis B o C asociada a la panarteritis nudosa; las paniculitis infecciosas, a menudo en huéspedes inmunodeprimidos y, más recientemente, algunos casos de eritema indurado/vasculitis nodular asociados a *Mycobacterium tuberculosis*[99]. Además, las infecciones atípicas pueden, por sí mismas, provocar lesiones que se asemejan a la paniculitis.

El conocimiento de la heterogeneidad de los linfomas que afectan a la grasa sigue evolucionando, pero se están produciendo avances en la diferenciación de diversas consecuencias histológicas y clínicas[100]. Algunos pacientes que, a juzgar por la citopenia y las pruebas analíticas parecían padecer paniculitis lúpica, son diagnosticados correctamente de linfoma subcutáneo tras revisar con atención la anatomía patológica[100,101].

Los pacientes con paniculitis suelen presentar nódulos eritematosos dolorosos a la palpación y muchas veces la presentación clínica no es lo suficientemente específica para permitir la determinación del subtipo exacto de paniculitis sin una biopsia. Los pacientes con paniculitis pueden presentar síntomas asociados, como febrícula, cansancio, artralgias y mialgias.

Una biopsia cutánea adecuada, a menudo mediante una escisión elíptica, es esencial para diagnosticar correctamente los diversos cuadros clínicos que entran dentro de la categoría de paniculitis (tabla 46.4). Normalmente la paniculitis se clasifica en cuatro subgrupos principales: del tabique, lobulillar, paniculitis mixta y paniculitis con vasculitis. La naturaleza exacta del infiltrado celular también contribuye al diagnóstico. No hay duda de que estas clasificaciones generales ayudan a reducir el diferencial en un caso dado, pero en ocasiones existen características de solapamiento o patrones reactivos que no permiten un diagnóstico específico. Es importante la correlación anatomoclínica, como enfatiza una revisión publicada que presenta una útil clasificación ampliada de la paniculitis[102].

Existen casos anecdóticos sobre la eficacia de la combinación de antipalúdicos, como la hidroxicloroquina y la quinacrina, en el tratamiento de la sarcoidosis subcutánea, pero no hay estudios que respalden recomendaciones definitivas. Los informes sobre el uso de nuevos tratamientos, como el micofenolato de mofetilo y la talidomida, para tratar causas inflamatorias de paniculitis, como la paniculitis nodular y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 46.4 Clasificación de la paniculitis

I. Sin vasculitis prominente
   A. Inflamación del tabique
      1. Linfocítica y mixta: eritema nudoso y variantes
      2. Granulomatosa: enfermedades granulomatosas en empalizada, sarcoidosis e infección subcutánea: tuberculosis y sífilis
      3. Esclerótica: esclerodermia, fascitis eosinofílica, lipodermatosclerosis y toxinas
   B. Inflamación lobulillar
      1. Neutrofílica: infección, foliculitis y quistes rotos y necrosis de la grasa pancreática
      2. Linfocítica: paniculitis lúpica, paniculitis postesteroides y linfoma/leucemia
      3. Macrofágica: paniculitis histiocítica citofágica
      4. Granulomatosa: eritema indurado/vasculitis nodular, enfermedades granulomatosas en empalizada, sarcoidosis y enfermedad de Crohn
      5. Inflamación mixta con muchas células espumosas: deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Weber-Christian y necrosis grasa traumática
      6. Eosinofílica: paniculitis eosinofílica y picaduras de artrópodos y parásitos
      7. Necrosis grasa enzimática: paniculitis por enzimas pancreáticas
      8. Depósito de cristales: esclerema del recién nacido, necrosis grasa subcutánea del recién nacido, gota y oxalosis
      9. Patrón de grasa embrionario: lipoatrofia y lipodistrofia

II. Con vasculitis prominente (del tabique o lobulillar)
   A. Neutrofílica: vasculitis leucocitoclástica, panarteritis nudosa subcutánea, tromboflebitis y ENL
   B. Linfocítica: vasculitis nodular, sabañones y linfomas angiocéntricos
   C. Granulomatosa: vasculitis nodular/eritema indurado ENL, granulomatosis con poliangitis y granulomatosis alérgica de Churg-Strauss

III. Patrones mixtos

ENL, eritema nudoso leproso.

el eritema nudoso, se encuentran ya en la bibliografía médica e indican que estos fármacos probablemente evolucionarán para ser útiles para estos trastornos[103,104]. Se necesita estudiar la eficacia de estos y otros fármacos más establecidos, como los AINE, los antipalúdicos y el metotrexato, y se espera que los resultados se evalúen de una forma más sistemática.

Policondritis recidivante

El diagnóstico de policondritis recidivante se basa en las típicas manifestaciones clínicas, con hallazgos auriculares observados en el 90% de los pacientes. Pueden producirse condritis nasal y de las vías respiratorias, junto con artritis inflamatoria no erosiva, insuficiencia de las válvulas cardiacas, vasculitis y afectación ocular y audiovestibular. La prevalencia estimada de 3,5 por 1.000.000 hace que los ensayos controlados sean casi imposibles. La etiología es desconocida, pero la patogenia parece estar mediada por una reacción inmunitaria contra el colágeno tipo II. Las manifestaciones clínicas de la piel consisten en inflamación de la oreja, respetándose el lóbulo. El diagnóstico comprende la presencia de una prueba positiva de anticuerpos séricos contra el colágeno tipo II y una biopsia en cuña que muestra necrosis condral e inflamación pericondral con linfocitos e histiocitos. Debería evaluarse la afectación de otras áreas condrales, como las vías respiratorias altas. Los glucocorticoides son la elección terapéutica para reducir el proceso inflamatorio en los pacientes con policondritis recidivante. En los pacientes con enfermedad persistente, se han utilizado múltiples inmunodepresores como fármacos ahorradores de esteroides. Ha habido informes de respuesta a inhibidores del TNF, rituximab, tocilizumab y abatacept en pacientes, por otra parte, resistentes al tratamiento[105].

Enfermedades infiltrantes

Amiloidosis

La tipo AL (amiloidosis primaria) es infrecuente, con una incidencia de menos de 1 por 100.000 individuos. Las lesiones cutáneas pueden ocurrir hasta en el 40% de estos pacientes. Las lesiones cutáneas pueden ser un signo temprano de esta enfermedad y consistir en púrpura, petequias y equimosis provocadas por la infiltración de los vasos sanguíneos por el amiloide. Otras manifestaciones cutáneas son alopecia, placas y nódulos, a menudo hallados en las superficies flexoras, la cara o la mucosa bucal. En ocasiones se observan ampollas y distrofia ungueal. El diagnóstico se confirma mediante biopsia de la piel lesional y no lesional, junto con orina y suero para inmunoelectroforesis a fin de confirmar la presencia de una proteína monoclonal circulante. La biopsia cutánea muestra depósitos fibrilares, hialinos, homogéneos y rojo Congo positivos. El tratamiento consiste en el trasplante autólogo de células madre; aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzan la remisión prolongada con dicho tratamiento. Otros tratamientos eficaces consisten en la combinación de melfalán con dosis altas de dexametasona, talidomida, inhibidores de proteasomas y trasplante de células madre junto con melfalán[106,107]. El pronóstico depende del estadio en el momento del diagnóstico, lo que subraya la importancia de identificar correctamente la enfermedad.

Sarcoidosis

La afectación cutánea ocurre en el 20 al 25% de los casos de sarcoidosis, y es más probable que se observe al principio de la enfermedad. Las lesiones cutáneas pueden clasificarse como inespecíficas, típicamente el eritema nudoso, y específicas o granulomatosas. El eritema nudoso ocurre con frecuencia como parte del síndrome de Löfgren, con linfoadenopatía hiliar bilateral e iridociclitis aguda. Esta variante presenta un buen pronóstico y se resuelve en el 80% de los pacientes en un plazo de 2 años. Por lo general, las lesiones cutáneas de sarcoidosis no tienen importancia en cuanto al pronóstico ni correlación con la actividad de la enfermedad. La afectación cutánea carece de efecto sobre la evolución de la enfermedad, y el número de lesiones cutáneas no se correlaciona con la enfermedad sistémica. Las placas cutáneas tienden a ser más persistentes y muchas veces se asocian a formas crónicas de la enfermedad. El lupus pernio (fig. 46.15), con placas violáceas en la nariz, las orejas, las mejillas, los labios y los dedos, se observa a menudo en la sarcoidosis de larga duración y se asocia a afectación de las vías respiratorias altas y fibrosis pulmonar[108]. Otras formas de sarcoidosis cutánea consisten en pápulas, pápulas foliculares, nódulos subcutáneos, lesiones ulceradas, alopecia e ictiosis. La sarcoidosis cutánea puede aparecer en las cicatrices. Debido a los muchos tipos de presentación, el diagnóstico puede resultar difícil y, para confirmar la sospecha clínica, se necesita una biopsia cutánea. Los imitadores de las placas son, entre otros, el xantelasma, la rosácea, el tricoepitelioma, la sífilis, el LE y el granuloma anular. Las placas pueden parecerse al lupus vulgar, la necrobiosis lipoidea, la morfea, la lepra, *Leishmania* o el LE. Los nódulos pueden parecerse al linfoma u otros tipos de paniculitis. El tratamiento de la sarcoidosis cutánea depende del grado de afectación sistémica. Claramente, los pacientes que necesitan prednisona para la enfermedad sistémica a menudo experimentan mejoría de su sarcoidosis cutánea. Los pacientes con enfermedad cutánea aislada o enfermedad sistémica que no requiere un tratamiento intensivo pueden beneficiarse de corticoides tópicos

• **Fig. 46.15** Sarcoidosis con placas de «gelatina de manzana» en la cara y lupus pernio, o lesiones en el borde nasal.

o intralesionales, tacrolimús tópico, minociclina, hidroxicloroquina, combinación de antipalúdicos con hidroxicloroquina y quinacrina o cloroquina. Si los antipalúdicos no son adecuados, se pueden utilizar metotrexato o retinoides orales. Ha habido casos clínicos y pequeñas series de casos de tratamiento satisfactorio con talidomida e inhibidores del TNF, así como remodelación con láser del lupus pernio. Existe cierta preocupación por que los inhibidores del TNF y el tratamiento con IFN-α puedan provocar sarcoidosis.

Diversas enfermedades cutáneas y artritis

PUNTO CLAVE

Existen una serie de enfermedades autoinflamatorias, como la EB, la fiebre mediterránea familiar y los síndromes periódicos asociados a criopirina que implican mutaciones del inflamasoma y pueden tratarse con inhibidores de las citocinas.

Enfermedad de Behçet

Es más prevalente en Oriente Medio y en el Extremo Oriente. Los genes del antígeno leucocítico humano (HLA) B5 y HLA-B51 son importantes en la patogenia de la enfermedad. Los criterios para la EB consisten en úlceras orales y genitales recurrentes, lesiones oculares (uveítis o vasculitis retiniana), lesiones cutáneas características y una prueba de patergia positiva[109]. La prueba de patergia implica el uso de una aguja estéril para pinchar el antebrazo. Los resultados son positivos cuando el pinchazo provoca un nódulo o pústula eritematosos asépticos con un diámetro de más de 2 mm a las 24 a 48 h. Se realiza el diagnóstico si los pacientes presentan una úlcera oral recurrente más al menos dos de los otros hallazgos sin otras causas clínicas. Las lesiones cutáneas son, entre otras, eritema nudoso, pseudofoliculitis, o lesiones papulopustulosas o nódulos acneiformes en los postadolescentes. Las úlceras orales son dolorosas y aparecen en las encías, la lengua y las mucosas bucal y labial. Las úlceras genitales, por lo general más grandes y profundas que las orales, se encuentran típicamente en el escroto y el pene en los hombres y en la vulva en las mujeres. Puede producirse una afectación venosa, como tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda. En la biopsia cutánea es frecuente la vasculitis de vaso pequeño. El tratamiento de las úlceras consiste en corticoides tópicos, colchicina, talidomida, IFN-α, inhibidores de TNF o apremilast, y existen algunos informes que apuntan a la utilidad de agentes biológicos como los inhibidores de IL-1 e IL-12/23[110]. Los corticoides sistémicos se prescriben para el eritema nudoso resistente.

Fiebre mediterránea familiar

Es una enfermedad autosómica recesiva que tiende a afectar a ciertos grupos étnicos, como los judíos sefardíes, los árabes, los armenios y los turcos. Existe una mutación en el brazo corto del cromosoma 16, y la proteína mutante pirina probablemente desempeña una función inhibidora en el control de la inflamación[111,112]. Se caracteriza por crisis recurrentes y autolimitadas de peritonitis, pleuritis y sinovitis. El eritema erisipeloide es la manifestación cutánea patognomónica. Se caracteriza por placas bien delimitadas, eritematosas y dolorosas a la palpación, generalmente localizadas en las piernas[113]. Pueden ser activadas por el esfuerzo físico y disminuir espontáneamente en 48 a 72 h de reposo en cama, y acompañarse de fiebre y leucocitosis Otras manifestaciones cutáneas asociadas son la púrpura de Henoch-Schönlein, la púrpura inespecífica, el eritema de la cara, el tronco o las palmas de las manos, el edema angioneurótico, el fenómeno de Raynaud, la piodermia y los nódulos subcutáneos. La amiloidosis generalizada secundaria puede llevar a una insuficiencia renal crónica y la muerte si no se reconoce. La biopsia cutánea muestra edema de la dermis superficial y un escaso infiltrado perivascular compuesto de unos pocos linfocitos, neutrófilos y polvo nuclear, sin vasculitis. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de C3 en la pared de los pequeños vasos superficiales. El tratamiento temprano con colchicina, que previene o disminuye la frecuencia y la intensidad de los episodios inflamatorios, puede resultar beneficioso. Los pacientes resistentes pueden beneficiarse del bloqueo de la IL-1[114].

Reticulohistiocitosis multicéntrica

Es un trastorno infrecuente de etiología desconocida que, con mayor frecuencia, ocurre en mujeres caucásicas en las décadas quinta y sexta de la vida. Existe una artritis simétrica destructiva, con artritis mutilante, que se desarrolla aproximadamente en el 45% de los casos, asociada a lesiones cutáneas papulonodulares. Las manifestaciones cutáneas consisten en pápulas o nódulos de color de rojo a marrón, típicamente en la cara, el dorso de los dedos y sobre las articulaciones interfalángicas proximales y distales, pero pueden encontrarse en una distribución más generalizada. Una presentación más infrecuente consiste en el eritema fotodistribuido, a menudo con orientación sobre las articulaciones, que se hace pasar por una DM[115]. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia cutánea, que muestra infiltración de histiocitos y células gigantes multinucleadas. Estos cambios pueden verse en diversos tejidos, como el corazón, los pulmones, el músculo esquelético y el tubo digestivo. El diagnóstico diferencial de la enfermedad cutánea engloba otros procesos infiltrantes, como la sarcoidosis e incluso la lepra. Las recomendaciones de tratamiento, basadas principalmente en pequeños casos clínicos, consisten en glucocorticoides y metotrexato, ciclofosfamida y, por último, clorambucilo si el trastorno es resistente[116]. También se han utilizado la ciclosporina, los inhibidores del TNF y los bisfosfonatos con beneficio comunicado[117]. En aproximadamente un tercio de los pacientes, la reticulohistiocitosis multicéntrica puede preceder o seguir a una neoplasia maligna subyacente. Las neoplasias malignas asociadas comunicadas son de mama, cérvix, colon, estómago, pulmón, laringe, ovario, linfoma, leucemia, sarcoma, melanoma, mesotelioma y cáncer metastásico de primario desconocido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndromes periódicos asociados a criopirina

Son trastornos autoinflamatorios hereditarios caracterizados por episodios recurrentes de inflamación sistémica relacionada con la activación inapropiada del sistema inmunitario innato. El síndrome abarca un espectro continuo de tres enfermedades. La más leve es el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío. Los pacientes con este síndrome presentan episodios recurrentes provocados por el frío de fiebre, erupción cutánea urticariforme, artralgias y conjuntivitis. Los pacientes con el síndrome de Muckle-Wells (MWS) tienen un fenotipo intermedio. En este síndrome la enfermedad tiende a ser crónica, con fiebre, erupción cutánea y artritis o artralgias, hipoacusia neurosensitiva y amiloidosis AA en la edad adulta. La más grave es la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), también conocida como *síndrome articular cutáneo neurológico infantil crónico* (CINCA). En el CINCA/la NOMID, la fiebre es infrecuente. Los pacientes presentan una erupción cutánea urticariforme, intermitente y de inicio temprano y afectación neurosensitiva. En los pacientes gravemente afectados por CINCA/NOMID, puede ocurrir una artropatía hipertrófica con contracturas y deformidad ósea. Los síndromes periódicos asociados a criopirina los producen mutaciones predominantemente hereditarias o de ganancia de función *de novo* dentro del gen *NLRP3*. Recientemente se han descrito mutaciones somáticas en pacientes negativos para mutación en la línea germinal CINCA/NOMID. El *NLRP3* codifica la criopirina, un complejo de proteínas citosólicas que controla la activación de la caspasa 1, que luego activa la IL-1β. Las mutaciones en el *NLRP3* se asocian a sobreactivación del inflamasoma y, por consiguiente, sobreexpresión de la IL-1β. La inhibición de la IL-1β puede mejorar de forma espectacular todas las manifestaciones clínicas relacionadas con este tipo de inflamación[118]. Informes aislados también señalan que los inhibidores del TNF y la talidomida pueden resultar beneficiosos desde el punto de vista terapéutico en estos pacientes.

Síndromes genéticos asociados a interferón

Los IFN modulan efectos innatos (autoinflamatorios). Los pacientes con estos síndromes presentan defectos monogénicos que conducen a un aumento de los IFN tipo I y comparten características clínicas, histológicas y funcionales. En estos síndromes se incluyen la enfermedad autoinflamatoria asociada al defecto del proteasoma CANDLE, el síndrome de Aicardi-Goutières, el lupus pernio familiar mediado por *TREX1* y la vasculopatía asociada a estimuladores de genes de IFN con inicio en la infancia. Los pacientes con estos cuadros presentan una vasculopatía en una etapa temprana de la vida, precursores de granulocitos en la piel y una impronta genética prominente de respuesta al IFN en la sangre periférica y con activación variable de células B[119].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al: Psoriasis, *Nat Rev Dis Primers* 2:16082, 2016.
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al: Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology, *J Am Acad Dermatol* 76(3):377-390, 2017.
3. Conrad C, Gilliet M: Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies, *Clin Rev Allergy Immunol* 54(1):102-113, 2018.
4. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med* 365(7):620-628, 2011.
5. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al: The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study, *Rheumatology (Oxford)* 46(2):253-256, 2007.
6. Kaushik SB, Lebwohl MG: Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies, *Int J Dermatol* 58(6):649-658, 2019.
7. Chua-Aguilera CJ, Moller B, Yawalkar N: Skin manifestations of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritides, *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):371-393, 2017.
8. Sayah A, English JC 3rd: Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations, *J Am Acad Dermatol* 53(2):191-209, 2005.
9. Turunen S, Huhtakangas J, Nousiainen T, et al: Rheumatoid arthritis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue, *Arthritis Res Ther* 18(1):239, 2016.
10. Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, et al: Rheumatoid nodulosis: is it a different subset of rheumatoid arthritis? *J Clin Rheumatol* 9(5):296-305, 2003.
11. Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, et al: The HLA-DRB1*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 Caucasian patients with rheumatoid arthritis, *Medicine (Baltimore)* 80(4):271-278, 2001.
12. Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A, et al: Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a case series, *J Med Case Rep* 12(1):154, 2018.
13. Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ, et al: Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors, *Medicine (Baltimore)* 65(6):365-375, 1986.
14. Watts RA, Scott DG: Vasculitis and inflammatory arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30(5):916-931, 2016.
15. Schadt CR, Callen JP: Management of neutrophilic dermatoses, *Dermatol Ther* 25(2):158-172, 2012.
16. Brown TS, Fearneyhough PK, Burruss JB, et al: Rheumatoid neutrophilic dermatitis in a woman with seronegative rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 45(4):596-600, 2001.
17. Sangueza OP, Caudell MD, Mengesha YM, et al: Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 47(2):251-257, 2002.
18. Schneider R, Passo MH: Juvenile rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 28(3):503-530, 2002.
19. Woods MT, Gavino AC, Burford HN, et al: The evolution of histopathologic findings in adult Still disease, *Am J Dermatopathol* 33(7):736-739, 2011.
20. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al: Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective observational study, *Front Pharmacol* 8:369, 2017.
21. Gilliam JN, Sontheimer RD: Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus, *J Am Acad Dermatol* 4(4):471-475, 1981.
22. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, et al: Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus, *Ann Intern Med* 97(5):664-671, 1982.
23. Gronhagen CM, Fored CM, Linder M, et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden, *Br J Dermatol* 167(2):296-305, 2012.
24. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A: Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus, *Br J Dermatol* 170(2):342-351, 2014.
25. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, et al: Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus, *JInvestDermatol* 99:251, 1992.
26. Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, et al: Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice, *J Clin Invest* 83(5):1556-1562, 1989.
27. Durosaro O, Davis MD, Reed KB, et al: Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study, *Arch Dermatol* 145(3):249-253, 2009.

28. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, et al: Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden, *Br J Dermatol* 164(6):1335-1341, 2011.
29. Wieczorek IT, Propert KJ, Okawa J, et al: Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus, *JAMA Dermatol* 150(3):291-296, 2014.
30. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, et al: Lupus erythematosus tumidus—a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases.[see comment], *ArchDermatol* 136:1033, 2005.
31. Bosisio F, Boi S, Caputo V, et al: Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: a conceptual and practical dilemma, *Am J Surg Pathol* 39(2):206-211, 2015.
32. Chang J, Werth VP: Therapeutic options for cutaneous lupus erythematosus: recent advances and future prospects, *Expert Rev Clin Immunol* 12(10):1109-1121, 2016.
33. Piette EW, Foering KP, Chang AY, et al: Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus, *Arch Dermatol* 148(3):317-322, 2012.
34. Chang AY, Piette EW, Foering KP, et al: Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis, *Arch Dermatol* 147(11):1261-1267, 2011.
35. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, et al: Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy, *Ann Intern Med* 97(2):165-170, 1982.
36. Frances C, Piette JC: The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun* 15(2):139-143, 2000.
37. Lee LA: Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus, *Autoimmun Rev* 4(4):207-213, 2005.
38. Martin V, Lee LA, Askanase AD, et al: Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings, *Arthritis Rheum* 46(9):2377-2383, 2002.
39. Jhorar P, Torre K, Lu J: Cutaneous features and diagnosis of primary Sjogren syndrome: an update and review, *J Am Acad Dermatol* 79(4):736-745, 2018.
40. Nishikawa T, Provost TT: Differences in clinical, serologic, and immunogenetic features of white versus Oriental anti-SS-A/Ro-positive patients, *J Am Acad Dermatol* 25(3):563-564, 1991, PubMed PMID:1918496.
41. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al: Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients, *Medicine (Baltimore)* 83(2):96-106, 2004.
42. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al: International Myositis Classification Criteria Project Consortium, The Euromyositis Register, and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository: 2017 European League against rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups, *Ann Rheum Dis* 76(12):1955-1964, 2017.
43. Concha JSS, Tarazi M, Kushner CJ, et al: The diagnosis and classification of amyopathic dermatomyositis: a historical review and assessment of existing criteria, *Br J Dermatol* 180(5):1001-1008, 2019.
44. Sontheimer RD: Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis, *CurrOpinion Rheumatol* 11:475, 1999, PubMed PMID:2659.
45. Zhang L, Wu G, Gao D, et al: Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 11:e0155381, 2016.
46. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al: Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1gamma antibodies in adults with dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 72(3):449-455, 2015.
47. Bernet LL, Lewis MA, Rieger KE, et al: Ovoid palatal patch in dermatomyositis: a novel finding associated with anti-TIF1gamma (p155) antibodies, *JAMA Dermatol* 152(9):1049-1051, 2016.
48. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, et al: Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009, *Arch Dermatol* 148(4):455-462, 2012.
49. Crowson AN, Magro CM: The role of microvascular injury in the pathogenesis of cutaneous lesions of dermatomyositis, *Hum Pathol* 27(1):15-19, 1996.
50. Magro CM, Crowson AN: The immunofluorescent profile of dermatomyositis: a comparative study with lupus erythematosus, *J Cutan Pathol* 24(9):543-552, 1997.
51. Wolstencroft PW, Fiorentino DF: Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies, *Curr Rheumatol Rep* 20(5):28, 2018.
52. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al: Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 138(6):1464-1474, 2010.
53. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, et al: Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies, *Am J Clin Dermatol* 16(2):89-98, 2015.
54. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al: Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: data from 2 large US dermatology cohorts, *Medicine (Baltimore)* 97(2):e9639, 2018.
55. Sato Y, Teraki Y, Izaki S, et al: Clinical characterization of dermatomyositis associated with mechanic's hands, *J Dermatol* 39(12):1093-1095, 2012.
56. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, et al: Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(5):667-672, 2015.
57. Lu X, Yang H, Shu X, et al: Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyostis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 9(4):e94128, 2014.
58. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP: Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations, *Am J Clin Dermatol* 14(4):291-313, 2013.
59. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, et al: The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, *Lupus* 24(1):3-9, 2015.
60. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM: JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis, *Int J Dermatol* 57(8):1007-1014, 2018.
61. Pelle MT, Callen JP: Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus, *Arch Dermatol* 138(9):1231-1233, 2002.
62. Ang GC, Werth VP: Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study, *Arch Dermatol* 141(7):855-859, 2005.
63. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, et al: Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review, *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):306-336, 2017.
64. Fett N, Werth VP: Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis, *J Am Acad Dermatol* 64(2):217-228, 2011.
65. Mazori DR, Femia AN, Vleugels RA: Eosinophilic fasciitis: an updated review on diagnosis and treatment, *Curr Rheumatol Rep* 19(12):74, 2017.
66. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT, et al: Current concepts, *Clin Dermatol* 36(4):475-486, 2018.
67. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 65(11):2737-2747, 2013.
68. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L: Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations, *Clin Dermatol* 36(4):459-474, 2018.
69. Spierings J, van Rhijn-Brouwer FCC, van Laar JM: Hematopoietic stem-cell transplantation in systemic sclerosis: an update, *Curr Opin Rheumatol* 30(6):541-547, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

70. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, et al: Surgical treatment of systemic sclerosis—is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery* 35(6):441-446, 2015.
71. Motegi SI, Uehara A, Yamada K, et al: Efficacy of botulinum toxin B injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis, *Acta Derm Venereol* 97(7):843-850, 2017.
72. Yaqub A, Chung L, Rieger KE, et al: Localized cutaneous fibrosing disorders, *Rheum Dis Clin North Am* 39(2):347-364, 2013.
73. Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J: Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(4):489-503, 2012.
74. Kucher C, Xu X, Pasha T, et al: Histopathologic comparison of nephrogenic fibrosing dermopathy and scleromyxedema, *J Cutan Pathol* 32(7):484-490, 2005.
75. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, et al: Current status of nephrogenic systemic fibrosis, *Clinical Radiology* 69:661-668, 2014.
76. Bruce R, Wentland AL, Haemel AK, et al: Incidence of nephrogenic systemic fibrosis using Gadobenate Dimeglumine in 1423 patients with renal insufficiency compared with Gadodiamide, *Invest Radiol* 51(11):701-705, 2016.
77. Sunderkotter CH, Zelger B, Chen KR, et al: Nomenclature of cutaneous vasculitis: Dermatologic addendum to the 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheumatol* 70(2):171-184, 2018.
78. Carlson JA: The histological assessment of cutaneous vasculitis, *Histopathology* 56(1):3-23, 2010.
79. Fiorentino DF: Cutaneous vasculitis, *J Am Acad Dermatol* 48(3):311-340, 2003.
80. Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, et al: Cutaneous manifestations of ANCA-associated small vessels vasculitis, *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):428-438, 2017.
81. Piette WW, Stone MS: A cutaneous sign of IgA-associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schonlein purpura), *Arch Dermatol* 125(1):53-56, 1989, PubMed PMID:2642681.
82. Poterucha TJ, Wetter DA, Gibson LE, et al: Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Schonlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic, *J Am Acad Dermatol* 68(3):420-424, 2013, e3.
83. Momen SE, Jorizzo J, Al-Niaimi F: Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(12):1594-1602, 2014.
84. Fiore E, Rizzi M, Simonetti GD, et al: Acute hemorrhagic edema of young children: a concise narrative review, *Eur J Pediatr* 170(12):1507-1511, 2011.
85. Morgan AJ, Schwartz RA: Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review, *Int J Dermatol* 49(7):750-756, 2010.
86. Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, et al: High titer of antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa, *Arthritis Rheum* 57(8):1507-1513, 2007.
87. Buffiere-Morgado A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, et al: Relationship between cutaneous polyarteritis nodosa (cPAN) and macular lymphocytic arteritis (MLA): Blinded histologic assessment of 35 cPAN cases, *J Am Acad Dermatol* 73(6):1013-1020, 2015.
88. Meyts I, Aksentijevich I: Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment, *J Clin Immunol* 38(5):569-578, 2018.
89. Khan-Sabir SM, Werth VP: Infectious diseases that affect the skin and joint. In Sontheimer RD, Provost TT, editors: *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, pp 242.
90. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, et al: Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients, *Arch Dermatol* 133(1):41-44, 1997, PubMed PMID:9006371.
91. Tolkki L, Hokynar K, Meri S, et al: Granuloma annulare and morphea: correlation with Borrelia burgdorferi infections and Chlamydia-related bacteria, *Acta Derm Venereol* 98(3):355-360, 2018.
92. Steere AC: Diagnosis and treatment of Lyme arthritis, *Med Clin North Am* 81(1):179-194, 1997, PubMed PMID:9012760.
93. Aberer E, Breier F, Stanek G, et al: Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans, *Infection* 24(1):85-87, 1996.
94. Asbrink E, Hovmark A: Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans, *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 93(2):161-163, 1985.
95. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, et al: Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults, *J Am Acad Dermatol* 71(1):62-69, 2014.
96. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, et al: Erythema nodosum: the underlying conditions, *Clin Rheumatol* 19(3):212-216, 2000.
97. White JW Jr, Winkelmann RK: Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis, *J Am Acad Dermatol* 39(1):56-62, 1998.
98. Borroni G, Torti S, D'Ospina RM, et al: Drug-induced panniculitides, *G Ital Dermatol Venereol* 149(2):263-270, 2014.
99. Magalhaes TS, Dammert VG, Samorano LP, et al: Erythema induratum of Bazin: Epidemiological, clinical and laboratorial profile of 54 patients, *J Dermatol* 45(5):628-629, 2018.
100. LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, et al: Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis, *Am J Surg Pathol* 40(6):745-754, 2016.
101. Arps DP, Patel RM: Lupus profundus (panniculitis): a potential mimic of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, *Arch Pathol Lab Med* 137(9):1211-1215, 2013.
102. Peters MS, Su WP: Panniculitis, *Dermatol Clin* 10(1):37-57, 1992.
103. Enk AH, Knop J: Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mycophenolate mofetil, *J Am Acad Dermatol* 39(3):508-509, 1998.
104. Calderon P, Anzilotti M, Phelps R: Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug, *Int J Dermatol* 36(12):881-887, 1997, PubMed PMID:9466191.
105. Rednic S, Damian L, Talarico R, et al: Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines, *RMD Open* 4(Suppl 1):e000788, 2018.
106. Vaxman I, Gertz M: Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis, *Acta Haematol* 141(2):93-106, 2019.
107. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al: Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis, *Nat Rev Dis Primers* 4(1):38, 2018.
108. Wanat KA, Rosenbach M: Cutaneous sarcoidosis, *Clin Chest Med* 36(4):685-702, 2015.
109. Criteria for diagnosis of Behcet's disease: International study group for Behcet's disease, *Lancet* 335(8697):1078-1080, 1990.
110. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, et al: Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 48(4):752-762, 2019.
111. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever: The International FMF Consortium, *Cell* 90(4):797-807, 1997.
112. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al: Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16, *N Engl J Med* 326(23):1509-1513, 1992.
113. Azizi E, Fisher BK: Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever, *Arch Dermatol* 112(3):364-366, 1976.
114. Ozen S, Bilginer Y: A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin, *Nat Rev Rheumatol* 10(3):135-147, 2014.

115. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, et al: Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 48(Suppl 2):S11-S14, 2003.
116. Liang GC, Granston AS: Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. Case report, review of the literature, and proposal for treatment, *Arthritis Rheum* 39(1):171-174, 1996.
117. Selmi C, Greenspan A, Huntley A, et al: Multicentric reticulohistiocytosis: a critical review, *Curr Rheumatol Rep* 17(6):511, 2015.
118. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al: Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry, *Ann Rheum Dis* 74(11):2043-2049, 2015.
119. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371(6):507-518, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al: Psoriasis, *Nat Rev Dis Primers* 2:16082, 2016.
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al: Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology, *J Am Acad Dermatol* 76(3):377-390, 2017.
3. Conrad C, Gilliet M: Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies, *Clin Rev Allergy Immunol* 54(1):102-113, 2018.
4. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med* 365(7):620-628, 2011.
5. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al: The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study, *Rheumatology (Oxford)* 46(2):253-256, 2007.
6. Kaushik SB, Lebwohl MG: Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies, *Int J Dermatol* 58(6):649-658, 2019.
7. Chua-Aguilera CJ, Moller B, Yawalkar N, et al: Skin manifestations of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritides, *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):371-393, 2017.
8. Sayah A, English 3rd JC: Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations, *J Am Acad Dermatol* 53(2):191-209, 2005.
9. Turunen S, Huhtakangas J, Nousiainen T, et al: Rheumatoid arthri tis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue, *Arthritis Res Ther* 18(1):239, 2016.
10. Maldonado I, Eid H, Rodriguez GR, et al: Rheumatoid nodulosis: is it a different subset of rheumatoid arthritis? *J Clin Rheumatol* 9(5):296-305, 2003.
11. Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, et al: The HLA-DRB1*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 Caucasian patients with rheumatoid arthritis, *Medicine (Baltimore)* 80(4):271-278, 2001.
12. Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A, et al: Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a case series, *J Med Case Rep* 12(1):154, 2018.
13. Vollertsen RS, Conn DL, Ballard DJ, et al: Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors, *Medicine (Baltimore)* 65(6):365-375, 1986.
14. Watts RA, Scott DG: Vasculitis and inflammatory arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30(5):916-931, 2016.
15. Schadt CR, Callen JP: Management of neutrophilic dermatoses, *Dermatol Ther* 25(2):158-172, 2012.
16. Brown TS, Fearneyhough PK, Burruss JB, et al: Rheumatoid neutrophilic dermatitis in a woman with seronegative rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 45(4):596-600, 2001.
17. Sangueza OP, Caudell MD, Mengesha YM, et al: Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 47(2):251-257, 2002.
18. Schneider R, Passo MH: Juvenile rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 28(3):503-530, 2002.
19. Woods MT, Gavino AC, Burford HN, et al: The evolution of histopathologic findings in adult Still disease, *Am J Dermatopathol* 33(7):736-739, 2011.
20. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al: Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective observational study, *Front Pharmacol* 8:369, 2017.
21. Gilliam JN, Sontheimer RD: Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus, *J Am Acad Dermatol* 4(4):471-475, 1981.
22. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, et al: Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus, *Ann Intern Med* 97(5):664-671, 1982.
23. Gronhagen CM, Fored CM, Linder M, et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden, *Br J Dermatol* 167(2):296-305, 2012.
24. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A, et al: Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus, *Br J Dermatol* 170(2):342-351, 2014.
25. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, et al: Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus, *JInvestDermatol* 99:251, 1992.
26. Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, et al: Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice, *J Clin Invest* 83(5):1556-1562, 1989.
27. Durosaro O, Davis MD, Reed KB, et al: Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study, *Arch Dermatol* 145(3):249-253, 2009.
28. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, et al: Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden, *Br J Dermatol* 164(6):1335-1341, 2011.
29. Wieczorek IT, Propert KJ, Okawa J, et al: Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus, *JAMA Dermatol* 150(3):291-296, 2014.
30. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, et al: Lupus erythematosus tumidus—a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases.[see comment], *ArchDermatol* 136:1033, 2005.
31. Bosisio F, Boi S, Caputo V, et al: Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: a conceptual and practical dilemma, *Am J Surg Pathol* 39(2):206-211, 2015.
32. Chang J, Werth VP: Therapeutic options for cutaneous lupus erythematosus: recent advances and future prospects, *Expert Rev Clin Immunol* 12(10):1109-1121, 2016.
33. Piette EW, Foering KP, Chang AY, et al: Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus, *Arch Dermatol* 148(3):317-322, 2012.
34. Chang AY, Piette EW, Foering KP, et al: Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis, *Arch Dermatol* 147(11):1261-1267, 2011.
35. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, et al: Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy, *Ann Intern Med* 97(2):165-170, 1982.
36. Frances C, Piette JC: The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun* 15(2):139-143, 2000.
37. Lee LA: Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus, *Autoimmun Rev* 4(4):207-213, 2005.

37a. Izmirly P, Saxena A, Buyon JP: Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus, *Curr Opin Rheumatol* 29(5):467-472, 2017.

38. Martin V, Lee LA, Askanase AD, et al: Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings, *Arthritis Rheum* 46(9):2377-2383, 2002.
39. Jhorar P, Torre K, Lu J: Cutaneous features and diagnosis of primary Sjogren syndrome: an update and review, *J Am Acad Dermatol* 79(4):736-745, 2018.
40. Nishikawa T, Provost TT: Differences in clinical, serologic, and immunogenetic features of white versus Oriental anti-SS-A/Ro-positive patients, *J Am Acad Dermatol* 25(3):563-564, 1991, PubMed PMID:1918496.
41. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al: Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients, *Medicine (Baltimore)* 83(2):96-106, 2004.
42. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al: International Myositis Classification Criteria Project Consortium, The Euromyositis Register, and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository: 2017 European League against rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups, *Ann Rheum Dis* 76(12):1955-1964, 2017.
43. Concha JSS, Tarazi M, Kushner CJ, et al: The diagnosis and classification of amyopathic dermatomyositis: a historical review and assessment of existing criteria, *Br J Dermatol* 180(5):1001-1008, 2019.
44. Sontheimer RD: Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis, *CurrOpinion Rheumatol* 11:475, 1999.
45. Zhang L, Wu G, Gao D, et al: Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 11(5):e0155381, 2016.
46. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al: Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1gamma antibodies in adults with dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 72(3):449-455, 2015.
47. Bernet LL, Lewis MA, Rieger KE, et al: Ovoid palatal patch in dermatomyositis: a novel finding associated with anti-TIF1gamma (p155) antibodies, *JAMA Dermatol* 152(9):1049-1051, 2016.
48. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, et al: Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009, *Arch Dermatol* 148(4):455-462, 2012.
49. Crowson AN, Magro CM: The role of microvascular injury in the pathogenesis of cutaneous lesions of dermatomyositis, *Hum Pathol* 27(1):15-19, 1996.
50. Magro CM, Crowson AN: The immunofluorescent profile of dermatomyositis: a comparative study with lupus erythematosus, *J Cutan Pathol* 24(9):543-552, 1997.
51. Wolstencroft PW, Fiorentino DF: Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies, *Curr Rheumatol Rep* 20(5):28, 2018.
52. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al: Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 138(6):1464-1474, 2010.
53. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, et al: Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies, *Am J Clin Dermatol* 16(2):89-98, 2015.
54. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al: Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: data from 2 large US dermatology cohorts, *Medicine (Baltimore)* 97(2):e9639, 2018.
55. Sato Y, Teraki Y, Izaki S, et al: Clinical characterization of dermatomyositis associated with mechanic's hands, *J Dermatol* 39(12):1093-1095, 2012.
56. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, et al: Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(5):667-672, 2015.
57. Lu X, Yang H, Shu X, et al: Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyostis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 9(4):e94128, 2014.
58. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP, et al: Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations, *Am J Clin Dermatol* 14(4):291-313, 2013.
59. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, et al: The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, *Lupus* 24(1):3-9, 2015.
60. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM, et al: JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis, *Int J Dermatol* 57(8):1007-1014, 2018.
61. Pelle MT, Callen JP: Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus, *Arch Dermatol* 138(9):1231-1233, 2002.
62. Ang GC, Werth VP: Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study, *Arch Dermatol* 141(7):855-859, 2005.
63. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, et al: Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review, *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):306-336, 2017.
64. Fett N, Werth VP: Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis, *J Am Acad Dermatol* 64(2):217-228, 2011.
65. Mazori DR, Femia AN, Vleugels RA, et al: Eosinophilic fasciitis: an updated review on diagnosis and treatment, *Curr Rheumatol Rep* 19(12):74, 2017.
66. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT, et al: Current concepts, *Clin Dermatol* 36(4):475-486, 2018.
67. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 65(11):2737-2747, 2013.
68. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L, et al: Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations, *Clin Dermatol* 36(4):459-474, 2018.
69. Spierings J, van Rhijn-Brouwer FCC, et al: Hematopoietic stem-cell transplantation in systemic sclerosis: an update, *Curr Opin Rheumatol* 30(6):541-547, 2018.
70. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, et al: Surgical treatment of systemic sclerosis—is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery* 35(6):441-446, 2015.
71. Motegi SI, Uehara A, Yamada K, et al: Efficacy of botulinum toxin B injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis, *Acta Derm Venereol* 97(7):843-850, 2017.
72. Yaqub A, Chung L, Rieger KE, et al: Localized cutaneous fibrosing disorders, *Rheum Dis Clin North Am* 39(2):347-364, 2013.
73. Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J, et al: Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(4):489-503, 2012.
74. Kucher C, Xu X, Pasha T, et al: Histopathologic comparison of nephrogenic fibrosing dermopathy and scleromyxedema, *J Cutan Pathol* 32(7):484-490, 2005.
75. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, et al: Current status of nephrogenic systemic fibrosis, *Clinical Radiology* 69:661-668, 2014.
76. Bruce R, Wentland AL, Haemel AK, et al: Incidence of nephrogenic systemic fibrosis using Gadobenate Dimeglumine in 1423 patients with renal insufficiency Compared with Gadodiamide, *Invest Radiol* 51(11):701-705, 2016.
77. Sunderkotter CH, Zelger B, Chen KR, et al: Nomenclature of cutaneous vasculitis: Dermatologic addendum to the 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheumatol* 70(2):171-184, 2018.
78. Carlson JA: The histological assessment of cutaneous vasculitis, *Histopathology* 56(1):3-23, 2010.
79. Fiorentino DF: Cutaneous vasculitis, *J Am Acad Dermatol* 48(3):311-340, 2003.
80. Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, et al: Cutaneous manifestations of ANCA-associated small vessels vasculitis, *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):428-438, 2017.
81. Piette WW, Stone MS: A cutaneous sign of IgA-associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schonlein purpura), *Arch Dermatol* 125(1):53-56, 1989.
82. Poterucha TJ, Wetter DA, Gibson LE, et al: Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Schonlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic, *J Am Acad Dermatol* 68(3):420-424, 2013, e3.
83. Momen SE, Jorizzo J, Al-Niaimi F, et al: Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(12):1594-1602, 2014.
84. Fiore E, Rizzi M, Simonetti GD, et al: Acute hemorrhagic edema of young children: a concise narrative review, *Eur J Pediatr* 170(12):1507-1511, 2011.
85. Morgan AJ, Schwartz RA: Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review, *Int J Dermatol* 49(7):750-756, 2010.
86. Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, et al: High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with

cutaneous polyarteritis nodosa, *Arthritis Rheum* 57(8):1507-1513, 2007.
87. Buffiere-Morgado A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, et al: Relationship between cutaneous polyarteritis nodosa (cPAN) and macular lymphocytic arteritis (MLA): Blinded histologic assessment of 35 cPAN cases, *J Am Acad Dermatol* 73(6):1013-1020, 2015.
88. Meyts I, Aksentijevich I: Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment, *J Clin Immunol* 38(5):569-578, 2018.
89. Khan-Sabir SM, Werth VP: Infectious diseases that affect the skin and joint. In Sontheimer RD, Provost TT, editors: *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, pp 242.
90. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, et al: Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients, *Arch Dermatol* 133(1):41-44, 1997.
91. Tolkki L, Hokynar K, Meri S, et al: Granuloma annulare and morphea: correlation with Borrelia burgdorferi infections and Chlamydia-related bacteria, *Acta Derm Venereol* 98(3):355-360, 2018.
92. Steere AC: Diagnosis and treatment of Lyme arthritis, *Med Clin North Am* 81(1):179-194, 1997, PubMed PMID:9012760.
93. Aberer E, Breier F, Stanek G, et al: Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans, *Infection* 24(1):85-87, 1996.
94. Asbrink E, Hovmark A: Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans, *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 93(2):161-163, 1985.
95. Mage V, Lipsker D, Barbarot S, et al: Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults, *J Am Acad Dermatol* 71(1):62-69, 2014.
96. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, et al: Erythema nodosum: the underlying conditions, *Clin Rheumatol* 19(3):212-216, 2000.
97. White JW Jr, Winkelmann RK: Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis, *J Am Acad Dermatol* 39(1):56-62, 1998.
98. Borroni G, Torti S, D'Ospina RM, et al: Drug-induced panniculitides, *G Ital Dermatol Venereol* 149(2):263-270, 2014.
99. Magalhaes TS, Dammert VG, Samorano LP, et al: Erythema induratum of Bazin: Epidemiological, clinical and laboratorial profile of 54 patients, *J Dermatol* 45(5):628-629, 2018.
100. LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, et al: Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis, *Am J Surg Pathol* 40(6):745-754, 2016.
101. Arps DP, Patel RM: Lupus profundus (panniculitis): a potential mimic of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, *Arch Pathol Lab Med* 137(9):1211-1215, 2013.
102. Peters MS, Su WP: *Panniculitis. Dermatol Clin* 10(1):37-57, 1992, PubMed PMID:1730172.
103. Enk AH, Knop J: Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mycophenolate mofetil, *J Am Acad Dermatol* 39(3):508-509, 1998.
104. Calderon P, Anzilotti M, Phelps R, et al: Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug, *Int J Dermatol* 36(12):881-887, 1997.
105. Rednic S, Damian L, Talarico R, et al: Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines, *RMD Open* 4(Suppl 1):e000788, 2018.
106. Vaxman I, Gertz M: Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis, *Acta Haematol* 141(2):93-106, 2019.
107. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al: Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis, *Nat Rev Dis Primers* 4(1):38, 2018.
108. Wanat KA, Rosenbach M: Cutaneous sarcoidosis, *Clin Chest Med* 36(4):685-702, 2015.
109. Criteria for diagnosis of Behcet's disease: International study group for Behcet's disease, *Lancet* 335(8697):1078-1080, 1990.
110. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, et al: Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 48(4):752-762, 2019.
111. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever: The International FMF Consortium, *Cell* 90(4):797-807, 1997.
112. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al: Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16, *N Engl J Med* 326(23):1509-1513, 1992.
113. Azizi E, Fisher BK: Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever, *Arch Dermatol* 112(3):364-366, 1976.
114. Ozen S, Bilginer Y: A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin, *Nat Rev Rheumatol* 10(3):135-147, 2014.
115. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, et al: Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 48(Suppl 2):S11-S14, 2003.
116. Liang GC, Granston AS: Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. Case report, review of the literature, and proposal for treatment, *Arthritis Rheum* 39(1):171-174, 1996.
117. Selmi C, Greenspan A, Huntley A, et al: Multicentric reticulohistiocytosis: a critical review, *Curr Rheumatol Rep* 17(6):511, 2015.
118. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al: Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry, *Ann Rheum Dis* 74(11):2043-2049, 2015.
119. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371(6):507-518, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47

Ojo y enfermedades reumáticas

JAMES T. ROSENBAUM

PUNTOS CLAVE

- Los síntomas de la uveítis varían ampliamente según la localización de la inflamación dentro del ojo y lo repentino del inicio.
- La espondilitis anquilosante es la enfermedad reumática sistémica que con mayor frecuencia se asocia a uveítis en Norteamérica y Europa.
- Durante toda la vida la uveítis anterior aguda se desarrolla en alrededor del 40% de los pacientes con espondilitis anquilosante.
- La uveítis asociada al antígeno leucocítico humano (HLA) B27 tiende a ser unilateral, recidivante y de inicio repentino. Las recidivas afectan en ocasiones al ojo contrario.
- La sarcoidosis se manifiesta con frecuencia como una uveítis.
- La mayoría de los pacientes con vasculitis retiniana no presentan vasculitis sistémica.
- Muchos pacientes con escleritis presentan una enfermedad sistémica, como la artritis reumatoide.
- La prueba de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos ayuda a identificar a un subgrupo de pacientes con escleritis grave.
- La granulomatosis con poliangitis es la enfermedad reumática que con mayor frecuencia afecta a la órbita.
- La neuropatía óptica isquémica anterior es la manifestación ocular más frecuente de la arteritis de células gigantes.
- La mayoría de los pacientes con pérdida visual derivada de la isquemia del nervio óptico no presentan arteritis.

Introducción

Prácticamente todas las enfermedades inflamatorias sistémicas que requieren asistencia reumatológica afectan al ojo o a sus estructuras circundantes. La tabla 47.1 presenta las manifestaciones oculares prototípicas de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, las espondiloartritis, las vasculitis como la granulomatosis con poliangitis y arteritis de células gigantes (también conocida como *arteritis temporal*), la esclerodermia, la enfermedad de Behçet, la policondritis recidivante y la dermatomiositis. Cada una de estas enfermedades se aborda en otra parte de este texto. Este capítulo se centra en las estructuras oculares específicas (la úvea, la córnea, la órbita y el nervio óptico) e ilustra cómo la inflamación de cada una podría relacionarse con un proceso autoinmunitario o inflamatorio.

Anatomía y fisiología del ojo

En la figura 47.1 se muestra un diagrama del ojo. El ojo es una estructura pequeña pero elegantemente compleja. El segmento anterior del ojo consta de la córnea, que es avascular y transparente cuando está sana. El cristalino también es una estructura avascular. La cámara anterior está llena de humor acuoso, que presenta homología con el líquido cefalorraquídeo. Cuando la barrera hematoacuosa está intacta, el humor acuoso no contiene leucocitos y muy pocas proteínas. La barrera hematoacuosa, que se asemeja a la barrera hematosinovial, está alterada en la uveítis anterior. En este caso, una exploración no invasiva y rutinaria biomicroscópica o con lámpara de hendidura revelaría los leucocitos y el aumento de proteínas en la cámara anterior. Un oftalmólogo tiene la oportunidad de observar dos signos universales distintivos de inflamación de forma no invasiva.

El término *úvea* deriva de una palabra latina que significa «uva». La úvea anterior consta del iris y el cuerpo ciliar. El humor acuoso es sintetizado por el cuerpo ciliar. La parte posterior de la úvea es la membrana coroidea, que es un tejido muy vascular justo por detrás de la retina. Cualquier porción de la úvea puede llegar a inflamarse y con frecuencia el tejido adyacente también lo hace. Los subtipos anatómicos de uveítis comprenden la uveítis anterior, que consiste en iritis o iridociclitis (inflamación del cuerpo ciliar); la uveítis intermedia, en la que se encuentran leucocitos dentro del humor vítreo, y la uveítis posterior, en la que la coroides y la retina están inflamadas. Se produce una *panuveítis* cuando todas las partes de la úvea están inflamadas. El Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group[1] ha intentado uniformar la nomenclatura utilizada para describir la uveítis, aunque persisten ambigüedades porque en la actualidad aún no todos los oftalmólogos siguen estas definiciones.

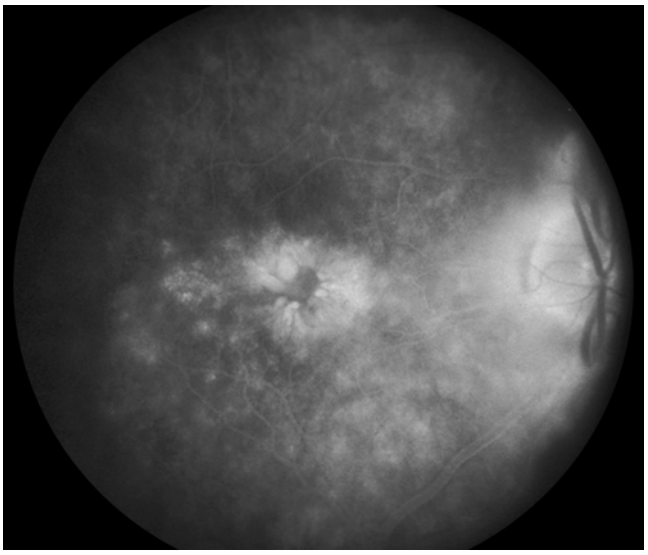
Los signos y síntomas de la uveítis dependen de la porción de la úvea afectada. Una uveítis anterior, sobre todo si comienza de forma repentina, se asocia a eritema, dolor y fotofobia. La pérdida visual varía y a menudo se debe al edema macular si está presente (figs. 47.2 y 47.3). Una uveítis intermedia suele ocasionar «moscas volantes» como consecuencia de los leucocitos que entran en el eje visual, aunque la mayoría de las «moscas volantes» se deben al envejecimiento o a otros cambios dentro del humor vítreo. La uveítis posterior por sí sola no suele producir dolor o eritema. La pérdida visual depende de la localización y del grado del proceso inflamatorio.

La capa externa del ojo se conoce como *esclerótica*. En la parte anterior del ojo, la esclerótica se une a la córnea a través de un tejido conocido como *limbo*. La capa más interna del ojo, denominada *retina,* es una extensión del cerebro que responde a las señales visuales. El ojo comparte algunas características comunes con las articulaciones, como la existencia de ácido hialurónico principalmente en el humor vítreo y la presencia de colágeno tipo II, aunque la inflamación ocular no es un acompañante descrito de artritis provocada por colágeno. El agrecano es un proteoglucano presente tanto en el ojo como en las articulaciones. Una respuesta inmunitaria al agrecano en ratones BALB/c puede producir tanto artritis como uveítis[2].

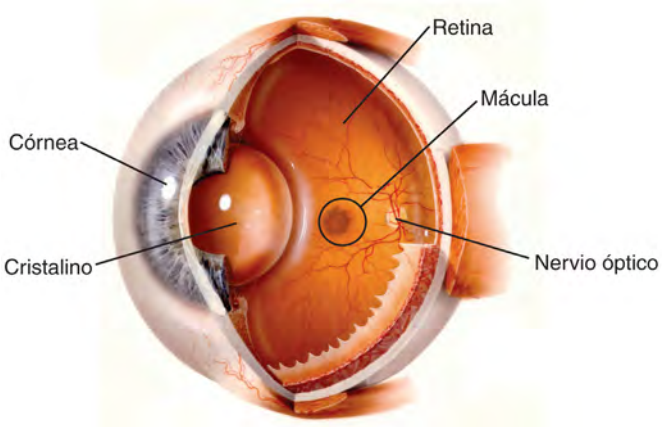
© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 47.1 Hallazgos oculares más característicos de algunas enfermedades reumáticas

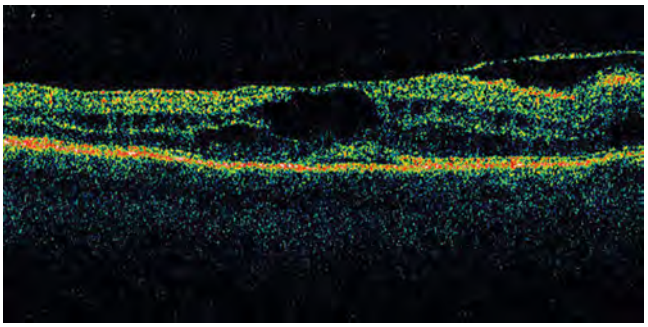
Enfermedad	Hallazgos oculares más característicos
Artritis reumatoide	Síndrome seco Escleritis
Lupus eritematoso sistémico	Síndrome seco Manchas algodonosas
Síndrome de Sjögren	Síndrome seco
Espondiloartritis	Uveítis anterior aguda
Granulomatosis con poliangitis	Escleritis Inflamación orbitaria
Arteritis de células gigantes	Neuropatía óptica isquémica anterior
Esclerodermia	Síndrome seco
Enfermedad de Behçet	Uveítis y arteritis retiniana
Policondritis recidivante	Escleritis, epiescleritis y uveítis
Dermatomiositis	Párpados en heliotropo



● **Fig. 47.2** Angiografía con fluoresceína. La mácula normal es avascular y no se tiñe con la tinción de fluoresceína. Este paciente presenta un edema macular, como se indica por el patrón en forma de dónut del tinte en el *centro de la foto*. El nervio óptico se encuentra en la *posición de las tres en punto*. El edema macular puede complicar la uveítis, incluso la uveítis anterior.



● **Fig. 47.1** Diagrama del ojo.



● **Fig. 47.3** La tomografía de coherencia óptica genera imágenes precisas de la estructura retiniana. El agujero negro ovoide en el *centro de la imagen* se debe a un edema macular, una causa importante de pérdida visual en los pacientes con uveítis.

Dado que la uveítis y la artritis coexisten en múltiples enfermedades, es lógico buscar el mecanismo de su coexistencia. Es probable que el mecanismo de una enfermedad, como la espondilitis anquilosante, pueda diferir del que explica la coexistencia de la enfermedad ocular y articular en el síndrome de Blau o en la artritis idiopática juvenil (AIJ). En una enfermedad como la artritis reactiva, los productos bacterianos podrían quedar atrapados en la membrana sinovial, donde se convierten en el destinatario de una respuesta inmunitaria. Resulta difícil demostrar una patogenia similar en el iris debido a la relativa incapacidad para obtener una muestra de biopsia del tejido uveal mientras está inflamado, pero muchos productos microbianos son inflamatorios dentro del ojo[3]. Dado que el ojo y las articulaciones comparten antígenos específicos como el agrecano, una respuesta autoinmunitaria también podría explicar la inflamación simultánea de la úvea y las articulaciones.

Respuesta inmunitaria ocular

Por lo general, el ojo se considera un sitio inmunitario privilegiado[4]. Desde una perspectiva teleológica, muchos científicos creen que el ojo ha desarrollado mecanismos para evitar inflamarse debido a las consecuencias que la inflamación conlleva para la agudeza visual. Al igual que el cerebro, la parte interna del ojo carece de vasos linfáticos, aunque la conjuntiva de la superficie ocular presenta drenaje linfático. Ciertas partes del ojo (la córnea y el cristalino) son avasculares. El humor acuoso contiene varios factores que se sabe que son inmunodepresores, como el factor de crecimiento transformante β y la hormona estimuladora de melanocitos α. Varios tejidos del interior del ojo expresan ligandos que promueven la apoptosis, como el ligando inductor de apoptosis (TRAIL) relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNF) y el ligando Fas. Si se inyecta un antígeno soluble en la cámara anterior, se suprime la respuesta inmunitaria celular. Este fenómeno se conoce como *desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior*. Es importante tener en cuenta estos factores en el esfuerzo por entender por qué a veces el ojo forma parte de una enfermedad inmunitaria o inflamatoria.

En varios modelos de ratón[5,6] el microbioma es un factor importante que contribuye a la uveítis. Los científicos sospechan que el microbioma también contribuye al desarrollo de causas no infecciosas de uveítis en humanos[3].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 47.2 Diagnóstico diferencial de la uveítis

Infecciones: toxoplasmosis, sífilis, herpes simple, herpes zóster y citomegalovirus
Enfermedades sistémicas mediadas por mecanismos inmunitarios
Síndromes de mascarada, como el linfoma
Síndromes limitados al ojo, como inflamación de la *pars plana,* coriorretinopatía en perdigonada y coroiditis serpiginosa

TABLA 47.3 Enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios con mayor frecuencia asociadas a uveítis

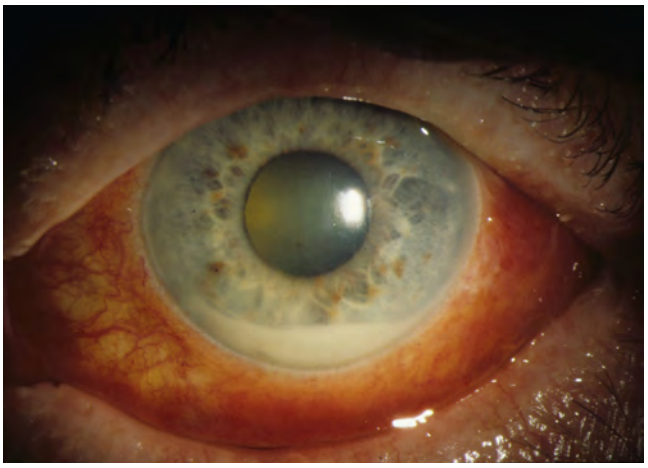
Artritis idiopática juvenil
Artritis psoriásica
Artritis reactiva
Enfermedad de Behçet
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal
Esclerosis múltiple
Espondilitis anquilosante
Lupus eritematoso sistémico
Nefritis intersticial
Reacciones farmacológicas/hipersensibilidad
Sarcoidosis
Síndrome de Sweet
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Sinovitis granulomatosa familiar
Vasculitis, sobre todo síndrome de Cogan y enfermedad de Kawasaki

Uveítis

Se puede consultar a los reumatólogos para identificar una enfermedad sistémica en un paciente con uveítis y a menudo se pide a un reumatólogo que ayude en el tratamiento de la inmunodepresión en pacientes seleccionados con uveítis. En algunos consultorios de derivación para pacientes con uveítis, el 40% de los pacientes podrían presentar una enfermedad sistémica asociada. La tabla 47.2 enumera los diagnósticos diferenciales de la uveítis. En la tabla 47.3 se enumeran las enfermedades inmunitarias que con mayor probabilidad se asocian a uveítis.

La enfermedad sistémica más común asociada a la uveítis en la mayoría de los consultorios de Norteamérica es la espondilitis anquilosante. Desde una perspectiva epidemiológica, la uveítis anterior es más frecuente que la posterior o la intermedia[7].

Alrededor del 50% de las personas con uveítis anterior aguda son positivas para el antígeno leucocítico humano (HLA) B27[8]. La uveítis asociada al HLA-B27 es casi siempre unilateral, recidivante, de duración relativamente corta (<3 meses por crisis), se resuelve por completo entre crisis y se asocia a disminución de la presión intraocular (a diferencia del herpes simple, que puede producir una uveítis anterior recidivante asociada a aumento de la presión intraocular)[9]. En pacientes con uveítis asociada al HLA-B27, puede existir en ocasiones



● **Fig. 47.4** El material cremoso en la parte inferior de la pupila es una acumulación de leucocitos, también conocida como *hipopión.*

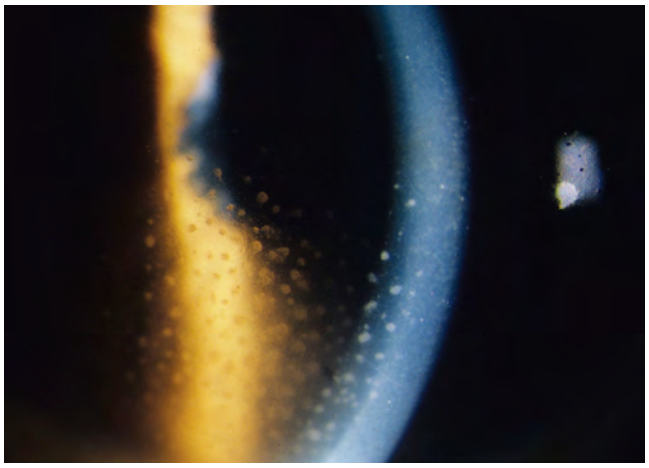
un hipopión o pus en la cámara anterior (fig. 47.4). Los episodios recidivantes pueden afectar al ojo contralateral, pero la afectación bilateral simultánea es poco frecuente. Muchos estudios han intentado abordar la pregunta de con qué frecuencia un paciente con uveítis anterior asociada al HLA-B27 presenta una espondiloartritis asociada. Se han dado muy diversas respuestas, y el porcentaje depende de la definición de espondiloartritis, pero una estimación razonable es que el 80% de los pacientes con HLA-B27+ con uveítis anterior unilateral y aguda presentan espondiloartritis asociada[10]. Un estudio del servicio de urgencias de Dublín, Irlanda[11], y una colaboración entre reumatólogos y oftalmólogos en España[12] demostraron de forma convincente que la espondiloartropatía asociada a la uveítis anterior aguda no suele diagnosticarse.

La uveítis asociada a la artritis reactiva es indistinguible de la uveítis asociada a la espondilitis anquilosante. En cualquiera de estas enfermedades, se desarrolla una uveítis anterior aguda en alrededor del 40% de los pacientes durante toda la vida. Aunque la conjuntivitis forma parte de la tríada clásica de artritis reactiva (en asociación con artritis y uretritis no gonocócica), la conjuntivitis es infrecuente en la espondilitis anquilosante. Un estudio del genoma completo para susceptibilidad de genes de la uveítis anterior aguda identificó locus que predisponen a la espondilitis anquilosante y locus que parecen no estar asociados a la susceptibilidad a la espondilitis anquilosante[13].

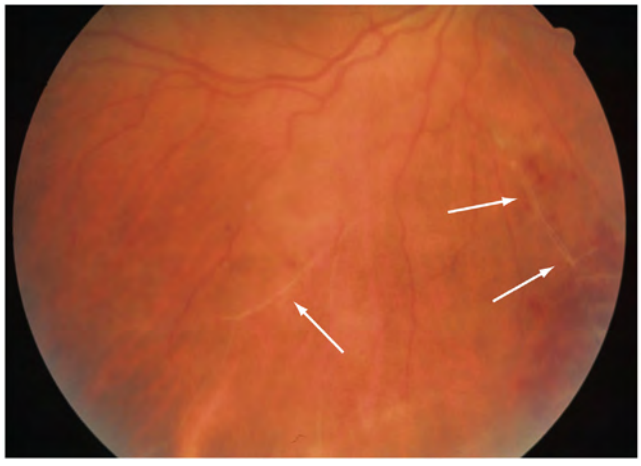
La uveítis se desarrolla aproximadamente en el 5% de las personas con enfermedad inflamatoria intestinal y en el 7% de las personas con artritis psoriásica. Aunque algunas de estas personas presentan una enfermedad unilateral, anterior y recidivante, muchas la tienen bilateral, de duración crónica y por detrás del cristalino[14,15]. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn o artritis psoriásica y uveítis son positivos para el HLA-B27.

La sarcoidosis es la segunda enfermedad sistémica más frecuente asociada a la uveítis, al menos en Norteamérica, y en algunas áreas geográficas podría ser más común que la espondiloartritis. La sarcoidosis es heterogénea dentro del ojo, lo que significa que puede afectar a una amplia gama de estructuras, como la órbita, la glándula lagrimal, la úvea anterior, el humor vítreo, la coroides, la retina o el nervio óptico. Con frecuencia la inflamación ocular con la sarcoidosis se denomina *granulomatosa* porque en la parte posterior de la córnea se depositan grandes colecciones de células (fig. 47.5). Una vasculitis retiniana puede ser una característica destacada de la sarcoidosis, incluso aunque la vasculitis sistémica no es una característica típica de la enfermedad; este fenómeno se produce en parte por la forma en la que se diagnostica la vasculitis en la retina.

Rara vez se obtienen signos histológicos de destrucción de la pared vascular dada la morbilidad asociada a una biopsia de la retina. En



● **Fig. 47.5** Precipitados corneales. Los puntos blancos son consecuencia de las concreciones de células que se depositan contra el endotelio corneal. Estos precipitados corneales son grandes y por lo general se describen como granulomatosos aun cuando, desde el punto de vista histológico, no existe un granuloma.



● **Fig. 47.6** Vasculitis retiniana. Las *flechas* indican áreas de recubrimiento u oclusión vascular.

su lugar, la vasculitis retiniana se diagnostica en función del revestimiento perivascular a lo largo de un vaso como se ve en la exploración oftalmoscópica (fig. 47.6), las hemorragias intrarretinianas que deben ser secundarias a la lesión vascular y la angiografía con fluoresceína que indica mayor permeabilidad vascular[16]. La mayoría de los reumatólogos consideran que el término *vasculitis retiniana* es erróneo, ya que indica un trastorno de la pared del vaso. Además, las vasculitis sistémicas clásicas, como la panarteritis nudosa y la granulomatosis con poliangitis, rara vez se asocian a vasculitis retiniana[17].

Inicialmente, la sarcoidosis suele manifestarse como un problema ocular[18]. Los síntomas oculares son la manifestación inicial casi con tanta frecuencia como los pulmonares. A menudo la sarcoidosis afecta a la conjuntiva, que es un tejido accesible para la confirmación del diagnóstico con biopsia. En la mayoría de las series de pacientes con uveítis, alrededor del 30% de los pacientes la presentan de forma que dificulta la colocación dentro de una categoría diagnóstica[19]. Muchos de estos pacientes pueden presentar sarcoidosis que resulta difícil encontrar fuera del ojo. Se desconoce la sensibilidad y la especificidad de estudios (p. ej., la concentración sérica de enzima convertidora de la angiotensina o la gammagrafía con galio para la sarcoidosis primariamente ocular). Considero la obtención de una tomografía computarizada (TC) de tórax para buscar adenopatías hiliares simétricas en cualquier paciente que presenta uveítis de origen desconocido[20]. Las

● **Fig. 47.7** La queratopatía en banda es ilustrada por parches calcificados que se extienden a través de la córnea.

implicaciones terapéuticas del resultado de la prueba deben equilibrarse con el coste y el daño potencial de la exposición a la radiación. Varios estudios evaluaron el ritmo cardiaco después de establecer el diagnóstico de sarcoidosis ocular[20a]. Estos estudios concluyeron que la identificación de la sarcoidosis ocular en ocasiones permitía instaurar intervenciones que potencialmente podían salvar la vida del paciente al prevenir arritmias secundarias a la sarcoidosis cardiaca[4].

La AIJ comprende varias enfermedades. Los pacientes con espondilitis anquilosante juvenil se asemejan a sus homólogos adultos en que se puede desarrollar una uveítis anterior unilateral de inicio repentino. El subgrupo de AIJ que clásicamente más se asocia a uveítis tiende a ser femenino, con inicio de la artritis entre los 2 y los 8 años[22]. La artropatía es oligoarticular, y la mayoría de los pacientes son positivos para los anticuerpos antinucleares. La uveítis tiende a presentar un inicio insidioso, de tal manera que el dolor y el eritema están casi siempre ausentes. La artropatía también puede ser mínima, y algunos pacientes no se diagnostican hasta que se realiza un examen colectivo de la vista al comenzar el colegio. La enfermedad ocular suele ser bilateral y muy persistente, aunque las remisiones han sido bien descritas. La queratopatía en banda, que es la precipitación de calcio superficialmente en la córnea, es una complicación frecuente y bien conocida de esta forma de uveítis (fig. 47.7). Los pacientes también pueden experimentar glaucoma y *sinequias* posteriores, un término que describe las adherencias del iris al cristalino.

Otras formas de uveítis asociadas a artropatía comprenden la enfermedad de Behçet, la policondritis recidivante y vasculitis (p. ej., el síndrome de Cogan y la enfermedad de Kawasaki). En la enfermedad de Behçet la uveítis suele ser el síntoma que «dirige» el tratamiento, ya que suele ser la manifestación que más a menudo requiere inmunoterapia sistémica[23]. La inflamación del ojo suele ser bilateral y recidivante. A diferencia de las recidivas típicas de la espondilitis anquilosante, las de la uveítis con la enfermedad de Behçet por lo general no presentan una resolución completa entre las crisis. Un signo distintivo de la uveítis asociada a la enfermedad de Behçet es una vasculitis retiniana. Las arterias retinianas son especialmente propensas a afectarse. El pronóstico visual de la enfermedad de Behçet puede ser malo, y la ceguera es una consecuencia frecuente de la enfermedad ocular no tratada.

La policondritis recidivante puede tener un impacto sobre casi cualquier porción del ojo, como la epiesclera, la esclerótica y la úvea[24]. Es frecuente la inflamación ocular.

El síndrome de Cogan se define clásicamente como pérdida auditiva neurosensitiva con enfermedad corneal, sobre todo queratitis intersticial. Esta definición suele ampliarse para incluir cualquier proceso inflamatorio ocular, como uveítis o escleritis. Aunque la uveítis puede ocurrir con panarteritis o con granulomatosis con poliangitis, es típica la enfermedad escleral. Por el contrario, la uveítis anterior en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 47.4 Algunas causas de ojos rojos: comparación

	Conjuntivitis	Episcleritis	Escleritis
Malestar	Picor o escozor	Picor o escozor	Dolor
Eritema	Difuso, incluso en la conjuntiva palpebral	Difuso o a sectores; respeta la conjuntiva palpebral	Difuso o a sectores; respeta la conjuntiva palpebral
Causas	Alergia, vírica e irritantes químicos	Por lo general idiopática, pero se supone una respuesta inmunitaria	Por lo general idiopática, pero se supone una respuesta inmunitaria; puede ser una infección
Relación con la enfermedad sistémica	Infrecuente	Infrecuente	Frecuente (aproximadamente el 40%)

asociación con conjuntivitis está presente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.

En ocasiones pueden producirse uveítis y artritis como consecuencia de una infección como la enfermedad de Whipple o la de Lyme. Se ha descrito la afectación uveal con la enfermedad de Lyme, pero es extremadamente infrecuente.

Algunas enfermedades autoinflamatorias se asocian a uveítis. Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por una inflamación extensa en ausencia de autoanticuerpos detectables. Muchos síndromes autoinflamatorios responden radicalmente a la inhibición con interleucina (IL) 1. El síndrome de Blau, también conocido como *sinovitis granulomatosa familiar,* se produce por un cambio de una única base en el dominio de unión de nucleótidos del gen *NOD2,* que solía conocerse como *CARD15* o *NLRC2*[25]. Polimorfismos en otras partes de este mismo gen predisponen a la enfermedad de Crohn. El síndrome de Blau se caracteriza por inicio en la infancia de uveítis, artritis y dermatitis. También se ha descrito la inflamación en más sistemas orgánicos. La enfermedad es autosómica dominante. La histopatología de la piel o la articulación afectada puede mostrar granulomas no caseificantes, como en la sarcoidosis. Sin embargo, no se ha descrito la afectación pulmonar en el síndrome de Blau. La secuenciación genética ha demostrado que muchos pacientes que se creía que padecían la llamada *sarcoidosis de inicio temprano* tienen en realidad nuevas mutaciones en el gen *NOD2*[26].

La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, también conocida como *síndrome articular cutáneo neurológico infantil crónico,* es un síndrome autoinflamatorio autosómico dominante. La afectación ocular en la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal es más variable que en el síndrome de Blau. Los hallazgos característicos consisten en papiledema y uveítis[21].

El tratamiento de la uveítis depende de múltiples factores, como la gravedad, la localización dentro del ojo, la preferencia del paciente y el diagnóstico específico (p. ej., la enfermedad de Behçet podría ser especialmente sensible al infliximab[27] o al interferón α[27]). Para las causas no infecciosas de uveítis que afectan a la porción anterior del ojo, el tratamiento suele comenzar con corticoides tópicos y a menudo gotas dilatadoras para prevenir las sinequias posteriores y aliviar el espasmo del músculo ciliar. Las inyecciones perioculares o intraoculares con corticoides, generalmente con triamcinolona, se administran para la inflamación de detrás del cristalino que no responde a la medicación tópica. Los corticoides locales pueden aumentar la presión intraocular, provocar cataratas, interferir en la respuesta a la infección y retrasar la cicatrización de la herida. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado un implante quirúrgico de corticoides de larga duración que contiene fluocinolona[28]. En todos los pacientes que eligen recibir este tipo de tratamiento, se desarrolla una catarata si el cristalino no ha sido extirpado quirúrgicamente todavía, y en la mayoría de los pacientes se desarrolla glaucoma; muchas personas requieren cirugía para controlar la presión intraocular. También se puede administrar tratamiento intravítreo con corticoides en forma de dexametasona o fluocinolona en una formulación de liberación lenta o triamcinolona.

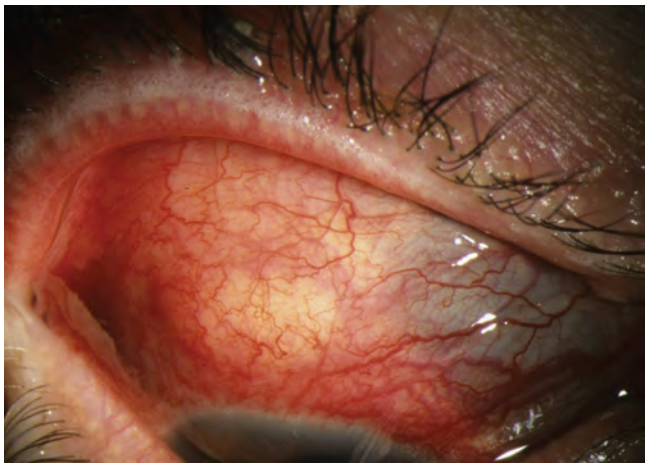
Por lo general, el tratamiento inmunodepresor sistémico se reserva para pacientes con causas de inflamación activa no infecciosas. Para que esté indicada la inmunodepresión sistémica, la inflamación debe ser bilateral y lo suficientemente intensa como para interferir en las actividades de la vida diaria. Con el fin de tratar la inflamación intraocular, se han intentado una variedad de medicamentos inmunomoduladores[29], como azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, infliximab, metotrexato, micofenolato de mofetilo y tacrolimús. En 2017 el adalimumab se convirtió en el primer medicamento distinto a los corticoides aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la uveítis. Se aprobó para la uveítis intermedia, posterior o panuveítis no infecciosa sobre la base de dos ensayos clínicos bien diseñados: Visual I y Visual II[30,31]. El infliximab es especialmente útil en el tratamiento de la enfermedad de Behçet y está aprobado para esta indicación en Japón[27]. Un tercer estudio con adalimumab estableció su eficacia en el tratamiento de la uveítis anterior crónica que puede acompañar a la AIJ[32]. En la mayoría de los casos los médicos tratan la uveítis con un producto biológico indicado solo si se han probado otras terapias, como corticoides locales, corticoides orales y/o antimetabolitos, y han fracasado[33]. La elección óptima del tratamiento depende de muchos factores, el no menos importante de los cuales es el resultado empírico de cualquier abordaje terapéutico. Generalmente el mantenimiento de un tratamiento para la uveítis requiere cierta eficacia junto con buena tolerabilidad. En este sentido, al menos un estudio encontró que el metotrexato era superior a otros antimetabolitos[34]. Dada la gama de enfermedades que están siendo tratadas y el abanico de respuestas clínicas, existe espacio para muchas opciones en el arsenal terapéutico de un consultorio de uveítis.

El tratamiento óptimo para la uveítis presumiblemente depende de su causa subyacente. El abordaje de la uveítis en asociación con la AIJ debería diferir del de la uveítis que es consecuencia del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Sin embargo, la rareza relativa de la uveítis es tal que se han llevado a cabo pocos estudios sobre formas específicas. Para la uveítis asociada a AIJ, muchos médicos siguen el algoritmo de usar tratamiento tópico con acetato de prednisolona inicialmente y añadir metotrexato si la inflamación no se controla con las gotas usadas hasta tres veces al día. Si el metotrexato no ayuda a controlar la inflamación, generalmente se agrega al régimen un anticuerpo monoclonal contra el TNF, como se mencionó anteriormente.

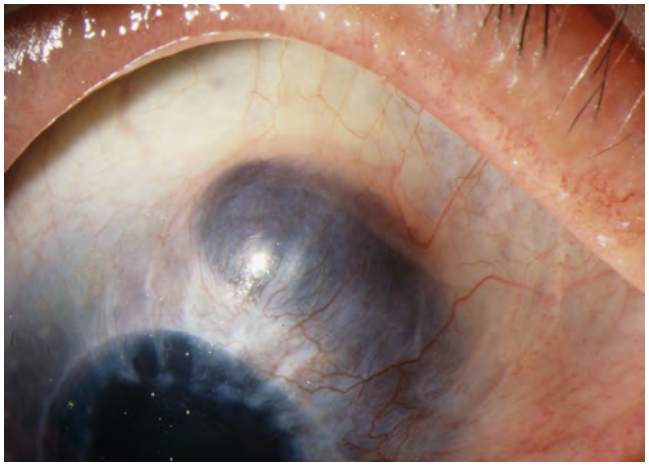
Escleritis y queratolisis

Muchas enfermedades pueden producir ojo rojo, como conjuntivitis, queratitis, iritis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, episcleritis y escleritis. La conjuntivitis se compara con la episcleritis y la escleritis en la tabla 47.4. Un reumatólogo ha de derivar a los pacientes con ojos rojos a un oftalmólogo si el problema se asocia a dolor, fotofobia o un cambio en la agudeza visual. Los pacientes con eritema persistente también deberían ser derivados.

A menudo la escleritis se divide en cinco categorías: anterior difusa, nodular, necrosante, escleromalacia perforante y posterior (fig. 47.8).



● **Fig. 47.8** Nódulo escleral. Existe una escleritis activa por encima del limbo. En este paciente la escleritis ha adoptado una configuración nodular.



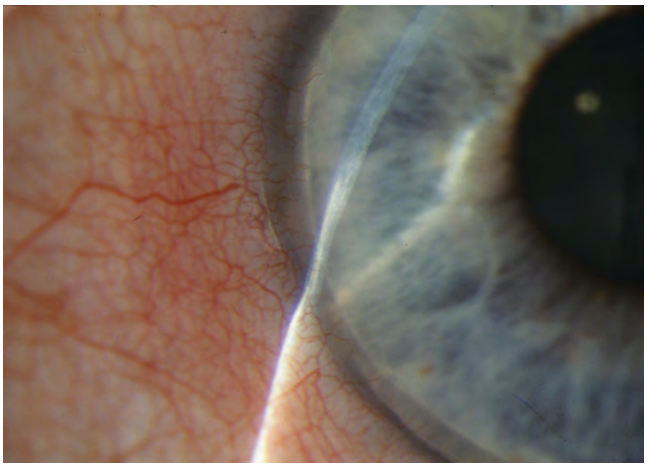
● **Fig. 47.9** La escleromalacia ha dado lugar a una úlcera de la esclerótica y a un aspecto azulado.

Las tres primeras producen un ojo rojo y doloroso. El dolor es más variable en la escleromalacia perforante, en la que se forma un nódulo en la esclerótica similar desde el punto de vista anatomopatológico a un nódulo reumatoide (fig. 47.9). El dolor también varía con la escleritis posterior y, dado que la esclerótica se extiende por detrás del nervio óptico, la escleritis posterior puede producirse de una forma localizada que no da lugar a un ojo rojo. Debido al riesgo de perforación, normalmente la esclerótica no se biopsia, pero los estudios de biopsias han indicado que la escleritis suele ser una vasculitis del tejido escleral[35].

Los pacientes con escleritis pueden experimentar complicaciones dentro del ojo, como uveítis, glaucoma, edema del nervio óptico y distorsión retiniana o coroidea. En personas con una escleritis grave en ocasiones se desarrolla una queratolisis o adelgazamiento periférico de la córnea, que representa una complicación, potencialmente productora de ceguera, de la enfermedad (fig. 47.10).

Alrededor del 40% de los pacientes con escleritis presentan una enfermedad sistémica asociada[35,36]. Las más frecuentes son la granulomatosis limitada con poliangitis y la artritis reumatoide. Por lo general, la artritis reumatoide asociada es de larga duración y seropositiva. Los pacientes pueden presentar nódulos, vasculitis o pleuropericarditis asociados. Tienen una esperanza de vida acortada en comparación con otros pacientes con artritis reumatoide[37]. Es infrecuente que la escleritis sea una manifestación inicial de la artritis reumatoide.

La granulomatosis con poliangitis se asocia con frecuencia a la escleritis. A diferencia de la artritis reumatoide, la escleritis puede ser la manifestación inicial de la granulomatosis con poliangitis. Es



● **Fig. 47.10** Queratolisis. La luz blanca del haz de la lámpara de hendidura se estrecha sobre la córnea periférica, donde el tejido es delgado.

adecuado obtener una serología de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en cualquier paciente que presente escleritis sin una asociación evidente con una enfermedad sistémica. Otras asociaciones sistémicas con escleritis comprenden la enfermedad inflamatoria intestinal, la policondritis recidivante, otras vasculitis, como la arteritis de células gigantes, y la espondilitis anquilosante. Las infecciones son una causa infrecuente pero posible de escleritis. También se ha comunicado la gota tofácea como una causa infrecuente de escleritis.

La escleritis tiende a ser una enfermedad dolorosa y persistente que a menudo dura años. Por el contrario, la epiescleritis afecta a un tejido más superficial y por lo general es pasajera. La epiescleritis puede ser una característica de la artritis reumatoide, aunque muchos pacientes con epiescleritis pueden no presentar ninguna enfermedad sistémica asociada. Las complicaciones del interior del ojo, como glaucoma o uveítis, están ausentes. El malestar leve, más que el dolor patente, es el síntoma habitual de presentación. A diferencia de la escleritis, los pacientes con epiescleritis presentan vasos que se estrechan por completo tras la aplicación de fenilefrina al 2,5% sobre la superficie del ojo[37a].

Algunos pacientes con escleritis, sobre todo los que no presentan una enfermedad sistémica asociada, son tratados de forma adecuada con un antiinflamatorio no esteroideo oral. Algunos expertos tratan la escleritis con corticoides inyectados localmente, pero se debería evitar este abordaje si la esclerótica es delgada (un signo de enfermedad necrosante). Además, los corticoides presentan el riesgo teórico de promover el adelgazamiento. La opción habitual para los pacientes que no responden a los antiinflamatorios no esteroideos es la prednisona oral. Algunos pacientes pueden tratarse de forma eficaz con dosis bajas de prednisona, pero muchos pacientes requieren la adición de un antimetabolito como fármaco ahorrador de esteroides. La escleritis suele responder al tratamiento de la enfermedad subyacente si existe una enfermedad asociada. Por tanto, el control de la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal generalmente da como resultado el control de la escleritis asociada. Se ha informado que el rituximab es eficaz para la mayoría de los pacientes con escleritis que no responden al tratamiento con antimetabolitos[38].

Enfermedad orbitaria

La enfermedad de Graves, la enfermedad inflamatoria orbitaria más frecuente, generalmente da lugar a una miositis orbitaria que puede ser identificada en pruebas de imagen como la TC, la ecografía o la resonancia magnética (RM). Desde una perspectiva reumatológica, la granulomatosis con poliangitis es la enfermedad que con mayor frecuencia afecta a la órbita. La inflamación puede ser extremadamente dolorosa y puede producir ceguera. A veces la inflamación orbitaria es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

más resistente al tratamiento que otros aspectos de la granulomatosis con poliangitis. Una serie pequeña indicó que el rituximab puede resultar beneficioso en pacientes con granulomatosis con poliangitis, incluso en aquellos con afectación orbitaria[39].

El pseudotumor orbitario, una enfermedad inflamatoria orbitaria inespecífica, es un diagnóstico de exclusión que se realiza según la tumefacción orbitaria objetiva documentada por pruebas de imagen y una biopsia que demuestra un proceso inflamatorio que no puede atribuirse a otro proceso, como la enfermedad de Graves. No siempre se obtiene una muestra de biopsia de la órbita, pero puede resultar útil para descartar un linfoma o una neoplasia maligna metastásica como causa de la proptosis. El metotrexato es una opción terapéutica para tratar la inflamación orbitaria inespecífica[40]. Otra enfermedad sistémica que afecta con frecuencia a la órbita es la sarcoidosis. Se ha usado con éxito el rituximab para tratar la inflamación orbitaria resistente al tratamiento con antimetabolitos[36].

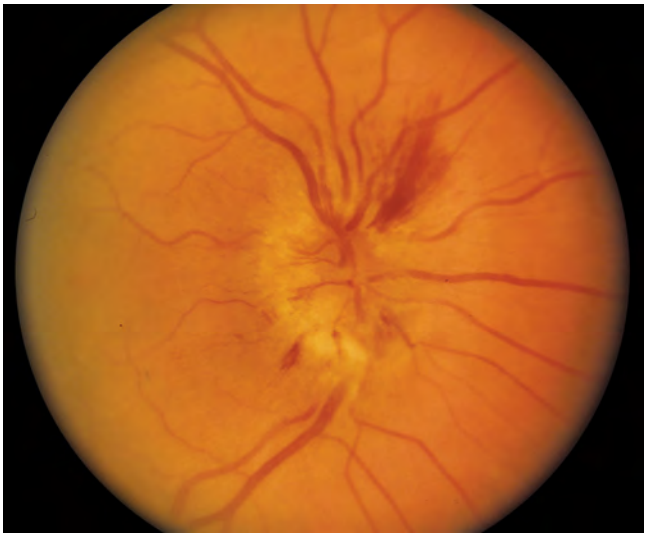
Neuritis óptica

La enfermedad del nervio óptico puede producirse por muchas agresiones, como toxinas (algunas de las cuales son medicamentos), insuficiencia vascular (como la insuficiencia que ocurre como consecuencia de la enfermedad ateroesclerótica o la arteritis de células gigantes) y daño inmunitario. La enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios que con mayor frecuencia afecta al nervio óptico es la esclerosis múltiple. Este proceso desmielinizante generalmente empieza de forma súbita en un ojo con dolor, un defecto pupilar aferente, pérdida de la visión del color y pérdida del campo visual típica de la enfermedad del nervio óptico. Al principio el nervio óptico puede mostrar papiledema, o puede parecer normal si la inflamación es retrobulbar. Durante varias semanas el nervio afectado suele palidecer.

La enfermedad desmielinizante que afecta al nervio óptico no la trata generalmente un reumatólogo. Sin embargo, en raras ocasiones los pacientes con enfermedad del nervio óptico presentan inflamación que podría requerir inmunodepresión a largo plazo. Estos pacientes portan un diagnóstico calificado de diversas formas, como *neuropatía óptica autoinmunitaria* o, en ocasiones, *neuropatía óptica sensible a esteroides*. Este diagnóstico es clínicamente distinto de la neuritis óptica asociada a la esclerosis múltiple en el que la RM de la cabeza no debería indicar un proceso desmielinizante, la enfermedad es a menudo bilateral, la cinética de la inflamación resulta diferente de la de la esclerosis múltiple y la enfermedad suele responder a los corticoides orales. En la mayoría de los centros un neurooftalmólogo contribuiría a establecer este diagnóstico[40a]. El lupus eritematoso sistémico y la sarcoidosis pueden afectar al nervio óptico en este sentido, pero muchos pacientes con el diagnóstico de neuropatía óptica sensible a corticoides no presentan una enfermedad sistémica asociada. El tratamiento con un fármaco alquilante o un antimetabolito puede resultar beneficioso para muchos pacientes con esta enfermedad[41,42].

Los reumatólogos también deben estar familiarizados con el síndrome de neuromielitis óptica. Este cuadro generalmente se asocia a anticuerpos detectables contra la acuaporina 4[43]. El síndrome clásico se manifiesta como una neuropatía óptica en asociación con mielitis transversa[44]. La afectación de la médula espinal debe abarcar una longitud de tres o más cuerpos vertebrales.

La ceguera súbita es posiblemente la consecuencia más temida de la arteritis de células gigantes. Esta enfermedad se caracteriza por inflamación granulomatosa de múltiples vasos por encima de la cintura. Muchas veces estos vasos comprenden la arteria temporal y las arterias ciliares posteriores. La inflamación en estos últimos vasos conduce a una neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), que es la isquemia del nervio óptico que se manifiesta como pérdida súbita de la visión (fig. 47.11). La arteritis de células gigantes también puede afectar a la arteria central de la retina, lo que puede dar lugar a ceguera. En esta enfermedad el aspecto oftalmoscópico del ojo muestra una reducción marcada del flujo arteriolar y una mancha de color rojo cereza en la mácula. La arteritis de células gigantes puede producir diplopía al afectar a la circulación de los músculos extraoculares.



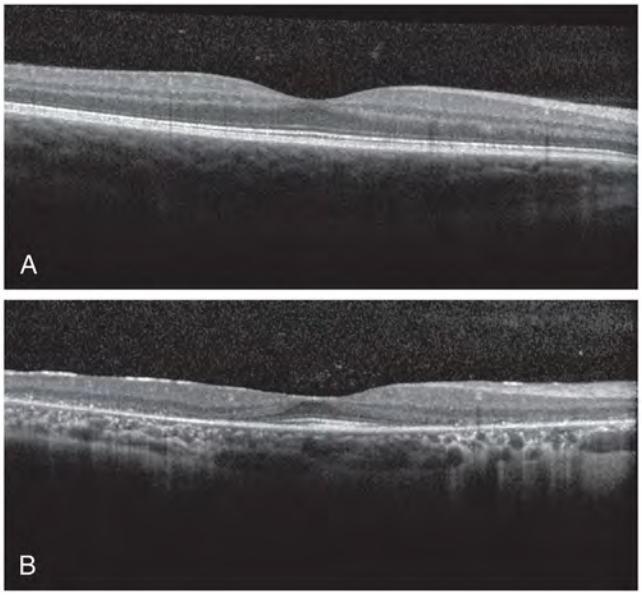
● **Fig. 47.11** Neuropatía óptica isquémica anterior como consecuencia de una arteritis de células gigantes. El nervio óptico está hinchado, y son evidentes las hemorragias circundantes.

La pérdida visual asociada a la arteritis de células gigantes se califica con frecuencia de NOIA para distinguirla de la NOIA más común, no relacionada con la arteritis, que generalmente es atribuible a aterosclerosis de pequeños vasos[44a]. Los pacientes con NOIA relacionada con la arteritis normalmente son mayores de 50 años y presentan una velocidad de sedimentación globular mayor de 50 mm/h. Muchos pacientes con NOIA relacionada con la arteritis presentan síntomas asociados de polimialgia reumática, claudicación mandibular, sensibilidad del cuero cabelludo o dolor a la palpación de la arteria temporal. La muestra de biopsia de la arteria temporal muestra vasculitis en aproximadamente el 80% de los pacientes con arteritis de células gigantes si se obtiene una muestra de la longitud adecuada del vaso. Aproximadamente el 15% de los pacientes con arteritis de células gigantes podrían presentar una muestra de biopsia de la arteria que es negativa debido a que la enfermedad ha respetado este vaso o lo ha afectado en una distribución lo suficientemente irregular para que la muestra de biopsia no revelara la enfermedad[40a]. Los pacientes con NOIA no relacionada con la arteritis tienden a presentar pequeñas excavaciones del nervio óptico[44a,44b].

Toxicidad ocular relacionada con los medicamentos

Diversos medicamentos pueden provocar uveítis, entre ellos la rifabutina[45], los bisfosfonatos administrados por vía intravenosa[46], el moxifloxacino[47], los inhibidores del TNF[48] y el ipilumumab[49].

Los reumatólogos deben ser especialmente conscientes de la posibilidad de que los fármacos antipalúdicos provoquen toxicidad retiniana. El uso generalizado de la tomografía de coherencia óptica (TCO) ha dado como resultado la capacidad de obtener imágenes de las capas retinianas de forma precisa, rápida y no invasiva. Aunque en otro tiempo se consideró que la hidroxicloroquina era una causa infrecuente de toxicidad retiniana, los estudios de TCO muestran ahora que la toxicidad retiniana es de aproximadamente el 7,5% en las personas que toman hidroxicloroquina (fig. 47.12)[43]. La American Academy of Ophthalmology ha revisado sus recomendaciones para controlar la toxicidad antipalúdica[50]. La probabilidad de toxicidad se relaciona tanto con la dosis como con la duración del tratamiento[51]. La dosis debe reducirse en el contexto de terapia concomitante con tamoxifeno o si hay enfermedad renal[50] y no ha



● **Fig. 47.12** Tomografía de coherencia óptica que demuestra cambios característicos de toxicidad antipalúdica. (A) Tomografía de coherencia óptica de una retina normal. El «valle» en el centro de la imagen es la mácula. (B) Cambios característicos de la toxicidad por hidroxicloroquina. El adelgazamiento de la capa nuclear externa en la fóvea da lugar a una configuración a veces llamada *signo del «platillo volante»*. (Fotografía por cortesía de Mark Pennesi.)

de exceder los 5 mg/kg de peso corporal real/día[52]. Tras un examen inicial, los exámenes rutinarios se pueden aplazar hasta los 5 años de administración. Para controlar la toxicidad a menudo se realizan exploración del fondo de ojo con dilatación pupilar, exploración del campo visual y TCO[52].

Conclusión

De alguna manera, desde la perspectiva de un reumatólogo el ojo es un microcosmos del cuerpo. Sus complejas estructuras reflejan con frecuencia una inflamación en otra localización. El tratamiento de muchas formas de inflamación ocular requiere la colaboración entre un reumatólogo y un oftalmólogo.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT: Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop, *Am J Ophthalmol* 140(3):509-516, 2005, PMID:16196117.
2. Rosenzweig HL, Martin TM, Planck SR, et al: Anterior uveitis accompanies joint disease in a murine model resembling ankylosing spondylitis, *Ophthalmic Res* 40(3–4):189-192, 2008, PMID:18421237.
3. Allensworth JJ, Planck SR, Rosenbaum JT, et al: Investigation of the differential potentials of TLR agonists to elicit uveitis in mice, *J Leukoc Biol* 90(6):1159-1166, 2011, Epub 2011/09/22. PMID:21934069; PMC3236551.
4. Niederkorn JY: See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege, *Nat Immunol* 7(4):353-359, 2006.
5. Horai R, Zarate-Blades CR, Dillenburg-Pilla P, et al: Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site, *Immunity* 43(2):343-353, 2015, PMID:26287682; 4544742.
6. Nakamura YK, Metea C, Karstens L, et al: Gut microbial alterations associated with protection from autoimmune uveitis, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57(8):3747-3758, 2016, PMID:27415793; PMC4960998.
7. Gritz DC, Wong IG: Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study, *Ophthalmology* 111(3):491-500, 2004.
8. Brewerton DA, Webley M, Ward AM: Acute anterior uveitis and the fourteenth chromosome, *Advances Inflam Res* 9:225-229, 1985.
9. Rosenbaum JT: Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis, *J Rheumatol* 16(6):792-796, 1989, Epub 1989/06/01. PMID: 2778762.
10. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al: Acute anterior uveitis and HL-A 27, *Lancet* 302(7836):994-996, 1973, Epub 1973/11/03. PMID: 4127279.
11. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al: A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool), *Ann Rheum Dis* 74(11):1990-1995, 2015, PMID: 24928841.
12. Juanola X, Loza Santamaria E, Cordero-Coma M, et al: Description and prevalence of spondyloarthritis in patients with anterior uveitis: The SENTINEL interdisciplinary collaborative project, *Ophthalmology* 123(8):1632-1636, 2016, PMID: 27084561.
13. Martin TM, Zhang G, Luo J, et al: A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease, *Arthritis Rheum* 52(1):269-274, 2005, PMID: 15641041.
14. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, et al: Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 59(1):67-70, 2000, Epub 2000/01/11. PMID:10627431; PMC1752985.
15. Lyons JL, Rosenbaum JT: Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy, *Arch Ophthalmol* 115(1):61-64, 1997, PMID: 9006426.
16. Rosenbaum JT, Robertson JE, Watzke RC: Retinal vasculitis: a primer, *West J Med* 154:182-185, 1991.
17. Rosenbaum JT, Ku J, Ali A, et al: Patients with retinal vasculitis rarely suffer from systemic vasculitis, *Semin Arthritis Rheum* 41(6):859-865, 2012, Epub 2011/12/20. PMID: 22177107.
18. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, et al: Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations, *Am J Ophthalmol* 86(5):648-655, 1978, PMID: 568886.
19. Rosenbaum JT: Uveitis. An internist's view, *Arch Intern Med* 149(5):1173-1176, 1989, Epub 1989/05/01. PMID: 2719509.
20. Kaiser PK, Lowder CY, Sullivan P, et al: Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women, *Am J Ophthalmol* 133(4):499-505, 2002.

20a. Han YS, Rivera-Grana E, Salek S, et al: Distinguishing uveitis secondary to sarcoidosis from idiopathic disease: cardiac implications, *JAMA Ophthalmol* 136(2):109-115, 2018.

21. Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM, et al: Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood, *Arch Ophthalmol* 118(10):1386-1392, 2000, PMID: 11030821.
22. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT: Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective, *Am J Ophthalmol* 135(6):879-884, 2003.
23. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al: A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome, *N Engl J Med* 322(5):281-285, 1990, PMID: 2404204.
24. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ Jr: Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis, *Ophthalmology* 93(5):681-689, 1986, PMID: 3523358.
25. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al: CARD15 mutations in Blau syndrome, *Nat Genet* 29(1):19-20, 2001, PMID: 11528384.
26. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G, et al: Blau syndrome mutation of CARD15/NOD2 in sporadic early onset granulomatous arthritis, *J Rheumatol* 32(2):373-375, 2005, PMID: 15693102.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

27. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al: Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease, *Lancet* 358(9278):295-296, 2001.
28. Lim LL, Smith JR, Rosenbaum JT: Retisert (Bausch & Lomb/Control Delivery Systems), *Curr Opin Investig Drugs* 6(11):1159-1167, 2005, Epub 2005/11/30. PMID: 16312138.
29. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al: Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel, *Am J Ophthalmol* 130:492-513, 2000.
30. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al: Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis, *N Engl J Med* 375(10):932-943, 2016, PMID: 27602665.
31. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al: Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 388(10050):1183-1192, 2016, PMID: 27542302.
32. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al: Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 376(17):1637-1646, 2017, PMID: 28445659.
33. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al: Fundamentals of care for uveitis international consensus G. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative, *Ophthalmology* 125(5):757-773, 2018, Epub 2018/01/10. PMID: 29310963.
34. Baker KB, Spurrier NJ, Watkins AS, et al: Retention time for corticosteroid-sparing systemic immunosuppressive agents in patients with inflammatory eye disease, *Br J Ophthalmol* 90(12):1481-1485, 2006, PMID:16914474; 1857545.
35. Riono WP, Hidayat AA, Rao NA: Scleritis: a clinicopathologic study of 55 cases, *Ophthalmology* 106(7):1328-1333, 1999.
36. Akpek EK, Thorne JE, Qazi FA, et al: Evaluation of patients with scleritis for systemic disease, *Ophthalmology* 111(3):501-506, 2004, PMID: 15019326.
37. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA: Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis, *Ophthalmology* 91:1253-1263, 1984.

37a. Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT: Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(4):219-226, 2007.

38. Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, et al: Rituximab therapy for refractory scleritis: results of a phase i/ii dose-ranging, randomized, clinical trial, *Ophthalmology*, 2014, PMID: 24953794.
39. Keogh KA, Wylam ME, Stone JM, et al: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum* 52(1):262-268, 2005.
40. Smith JR, Rosenbaum JT: A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease, *Br J Ophthalmol* 85(10):1220-1224, 2001.

40a. Petzold A, Plant GT: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported, *J Neurol* 261(1):17-26, 2014.

41. Maust HA, Foroozan R, Sergott RC, et al: Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy, *Ophthalmology* 110(3):559-563, 2003, Epub 2003/03/08. PMID: 12623821.
42. Rosenbaum JT, Simpson J, Neuwelt EM: Successful treatment of optic neuritis in association with systemic lupus erythematosus using intravenous cyclophosphamide, *Br J Ophthalmol* 81:130-132, 1997.
43. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al: What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients, *J Neurol* 264(10):2088-2094, 2017, Epub 2017/08/26. PMID:28840314; PMC5617862.
44. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al: Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders—An update, *Autoimmun Rev* 17(3):195-200, 2018, Epub 2018/01/18. PMID: 29339316.

44a. Hayreh SS: Ischemic optic neuropathy, *Prog Retin Eye Res* 28(1):34-62, 2009.

44b. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Llorca J, et al: Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy, *Semin Arthritis Rheum* 30(4):249-256, 2001.

45. Havlir D, Torriani F, Dube M: Uveitis associated with rifabutin prophylaxis, *AnncInt Med* 121:510-512, 1994.
46. Macarol V, Fraunfelder FT: Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions, *Am J Ophthalmol* 118:220-224, 1994.
47. Eadie B, Etminan M, Mikelberg FS: Risk for uveitis with oral moxifloxacin: a comparative safety study, *JAMA Ophthalmol*, 2014, PMID: 25275293.
48. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, et al: Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature, *Ocul Immunol Inflamm* 14(3):145-150, 2006, Epub 2006/06/13. PMID: 16766397.
49. Della Vittoria Scarpati G, Fusciello C, Perri F, et al: Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events, *OncoTargets and therapy* 7:203-209, 2014, PMID:24570590; 3933725.
50. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision), *Ophthalmology* 123(6):1386-1394, 2016, PMID:26992838.
51. Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy, *JAMA Ophthalmol* 132(12):1453-1460, 2014, PMID:25275721.
52. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmol* 118(2):415-422. PMID:21292109.

48 Dolor cervical

JENNIFER KOSTY, RANI NASSER, RAUL A. VASQUEZ, CYRUS C. WONG Y JOSEPH S. CHENG

PUNTOS CLAVE

- El dolor cervical es un trastorno omnipresente asociado a enormes costes médicos y legales.
- Los médicos necesitan diferenciar las causas del dolor cervical que pueden ser abordadas de forma conservadora de las que requieren tratamientos más intensivos.
- El conocimiento de la anatomía ayuda en el diagnóstico y la diferenciación de los síntomas de causa osteomuscular, neurógena o vascular.
- La anamnesis y la exploración física contribuyen a centrar el diagnóstico diferencial y a identificar el origen del dolor cervical en función de la anatomía y la fisiología.
- Las pruebas de imagen, las técnicas neurofisiológicas y las pruebas analíticas indicadas ayudan en el diagnóstico y en la determinación de un plan terapéutico para los síntomas del paciente.
- En ausencia de inestabilidad de la columna, déficit neurológico o procesos infecciosos o neoplásico, el paciente puede beneficiarse de un tratamiento conservador con una recuperación esperada con el tiempo.

Epidemiología

El dolor es un mecanismo evolutivo de protección para evitar un daño tisular más extenso. El dolor de cuello es un trastorno omnipresente, con una prevalencia de por vida del 67-71%[1]. El coste total anual del dolor cervical y lumbar corresponde al 1% del producto nacional bruto de Suecia; los costes de servicios sanitarios directos solo representan una pequeña parte de este porcentaje[2-4]. Los gastos médicos y legales asociados al dolor de cuello pueden ser enormes, como en las lesiones de latigazo cervical, que pueden dar lugar a unos costes de 29.000 millones de dólares anualmente solo en EE. UU[5].

El dolor cervical puede originarse a partir de diversas estructuras anatómicas, como los tejidos blandos paravertebrales, las articulaciones y los discos intervertebrales, la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas y el dolor visceral referido. La causa del dolor cervical presenta un amplio diagnóstico diferencial, que puede comprender traumatismos, cambios degenerativos, infecciones, trastornos autoinmunitarios y factores modificables del estilo de vida, como el tabaquismo[6-11].

La percepción y la consiguiente comunicación de este dolor varían de forma importante en función de las circunstancias culturales y sociales. Honeyman y Jacobs[12] observaron que los aborígenes australianos comunican el dolor mucho menos y rara vez están incapacitados por él. Las circunstancias sociales también desempeñan una importante función en la capacidad de un individuo para afrontar y superar el dolor cervical. Los estudios han demostrado peores resultados tras una discectomía en pacientes que han reclamado una indemnización laboral o cuando el dolor se produce en el curso de un litigio[13]. Estos estudios indican contribuciones no orgánicas al dolor de cuello para la obtención de una ganancia secundaria. Por fortuna, la mayoría de los episodios de dolor cervical agudo se resuelven con el tiempo y la educación del paciente.

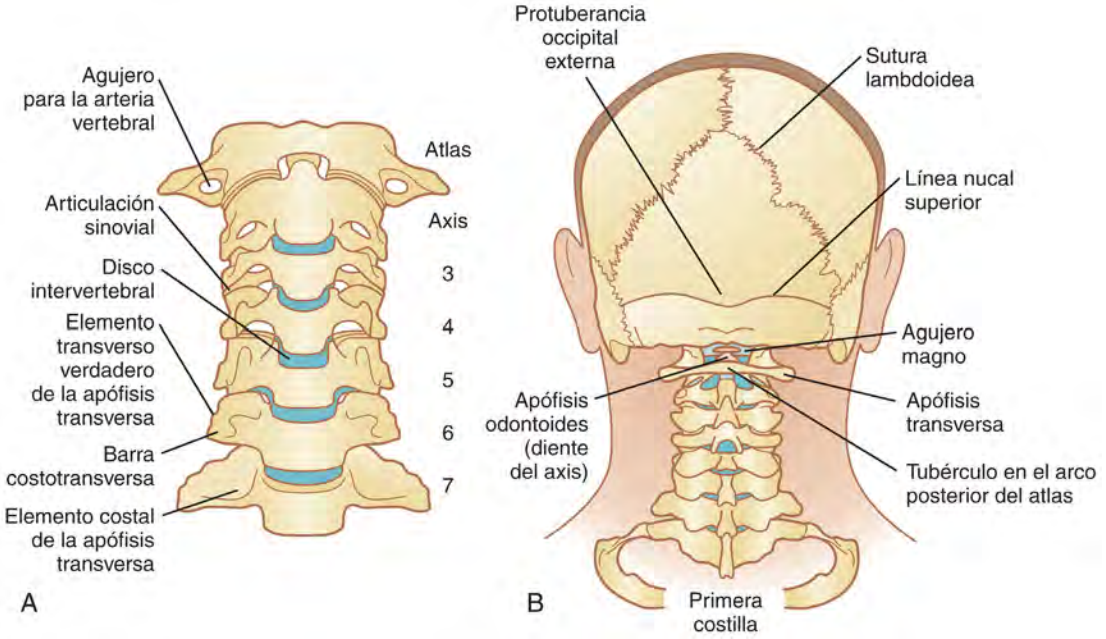
Los médicos deben ser capaces de diferenciar las causas del dolor cervical que pueden ser abordadas de forma conservadora de las que requieren tratamientos más intensivos. Un conocimiento de la anatomía y la fisiología y su asociación a la patogenia del dolor de cuello proporciona la base para obtener una anamnesis, una exploración física y unos datos complementarios exhaustivos con el objetivo de ofrecer un tratamiento eficaz.

Anatomía

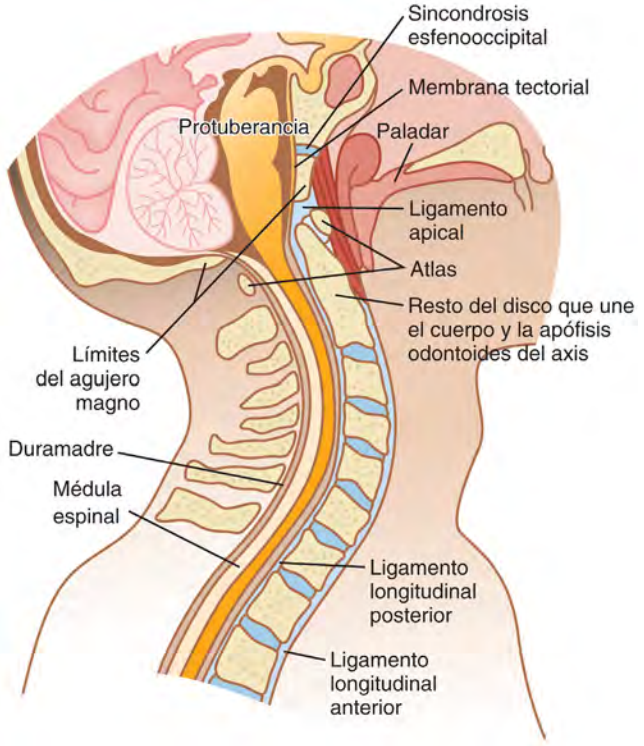
La columna cervical consta de siete vértebras (de C1 a C7; fig. 48.1). La anatomía ósea del atlas (C1) y del axis (C2) es única, mientras que de C3 a C7 muestran una anatomía bastante constante[1]. El atlas carece de cuerpo vertebral; sus masas laterales se articulan con los cóndilos occipitales del cráneo y forman las articulaciones atlooccipitales, que están sostenidas por las membranas occipitales anterior y posterior[14]. La articulación atlooccipital es responsable de aproximadamente el 50% de la flexión y la extensión totales del cuello y del 50% del movimiento de rotación. En el axis (C2) está la apófisis odontoides, que sobresale hacia arriba y adelante para articularse con la cara posterior del arco anterior del atlas. El principal estabilizador que ofrece la apófisis odontoides al arco anterior del atlas es el ligamento transverso, mientras que los ligamentos alar y apical actúan como estabilizadores secundarios. La C2 es una verdadera articulación sinovial y, por tanto, susceptible de sufrir procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide (AR). Las articulaciones atlooccipital y atloaxoidea carecen de disco intervertebral, lo que aumenta excepcionalmente su propensión a la inestabilidad por artropatías inflamatorias destructivas[15].

La columna cervical subaxial consta de las vértebras de C3 a C7, que muestran una anatomía bastante similar. Cada vértebra se compone de un cuerpo, dos pedículos interconectados, dos masas laterales, dos apófisis transversas, dos láminas y una apófisis espinosa. Las apófisis transversas y espinosas sobresalen hacia fuera, lo que proporciona inserción a los ligamentos y músculos y crea un brazo de momento para facilitar el movimiento. Las apófisis espinosas de C3 a C6 son bífidas, mientras que la de C7 generalmente no lo es. La apófisis espinosa de C7 es grande, la más prominente y fácilmente palpable por debajo de C2.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 48.1** Anatomía de la columna cervical. (A) Vista anterior. (B) Vista posterior.



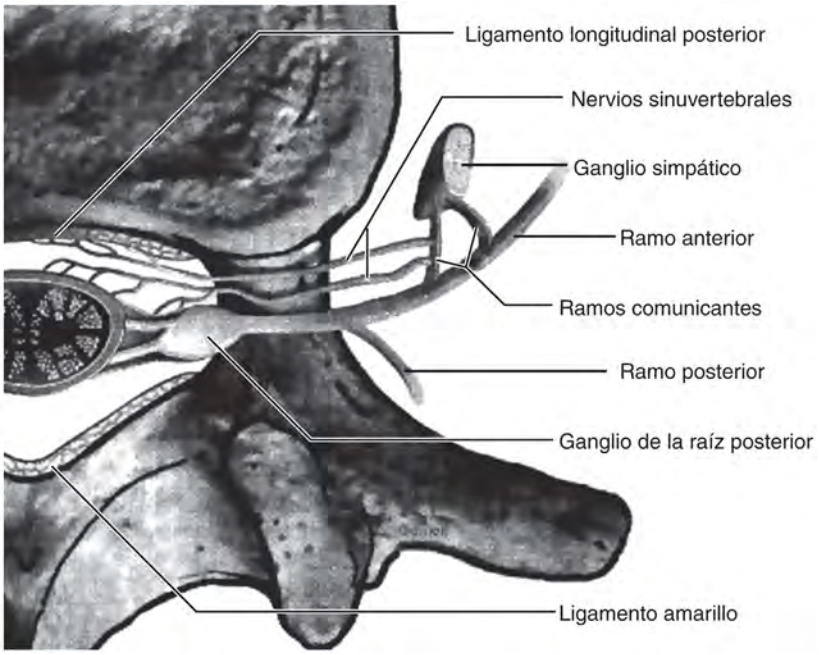
● **Fig. 48.2** Anatomía de la columna cervical: vista sagital.

Entre cada vértebra desde C2 hasta C7 se encuentran cinco articulaciones, que constan del disco intervertebral, dos articulaciones uncovertebrales y dos articulaciones de las carillas (cigapofisarias). Estas últimas son verdaderas articulaciones apofisarias con cartílago hialino, meniscos interpuestos, revestimiento sinovial y una cápsula articular. Esta composición las hace susceptibles de cambios degenerativos y artropatías sistémicas. El cartílago y el revestimiento sinovial carecen de nervios, mientras que la cápsula articular está muy inervada por el ramo primario posterior. Las articulaciones cigapofisarias están inclinadas aproximadamente 45° desde el plano transverso y se articulan de forma coordinada con las uncovertebrales y los ligamentos.

Los discos intervertebrales aumentan de tamaño desde C2 hacia abajo, lo que da a la columna cervical su forma lordótica característica. Cada disco consta de un anillo fibroso externo y un núcleo pulposo interno, así como de un platillo vertebral superior y de otro inferior. El anillo fibroso se compone de colágeno tipo I, que da forma al disco y proporciona resistencia a la tracción. Está inervado por el nervio sinuvertebral, formado por ramas de la raíz nerviosa anterior y el plexo simpático[16]. El núcleo pulposo se compone de colágeno tipo II y proteoglucanos, que interactúan con el agua para resistir la tensión por compresión. La presión dentro del disco es mayor con la flexión, lo que puede explicar por qué las personas con una hernia discal encuentran esta posición más incómoda[17]. La degeneración del disco con el envejecimiento conlleva pérdida del contenido de agua, con la disminución de la altura, desgarros anulares y los cambios mixomatosos consiguientes, lo que aumenta el riesgo de hernia discal. Este proceso normalmente se produce en la cara posterolateral del disco, medial a las articulaciones uncovertebrales, donde no existe ligamento longitudinal posterior y se encuentra el punto más débil del anillo fibroso.

La columna vertebral se sostiene por la interacción de ligamentos y músculos (fig. 48.2). Los ligamentos longitudinales anterior y posterior discurren a lo largo de las caras anterior y posterior de los cuerpos vertebrales; el ligamento longitudinal anterior resiste la hiperextensión, y el posterior, la hiperflexión. El ligamento amarillo une las láminas de las vértebras adyacentes y, con la degeneración, puede torcerse y engrosarse, lo que da lugar a una estenosis del conducto vertebral y la posibilidad de una compresión medular. De forma similar, el ligamento interespinoso se une a las apófisis espinosas de las vértebras adyacentes. El ligamento supraespinoso se origina como el ligamento de la nuca en el occipucio y se extiende caudalmente como una aponeurosis hasta que se inserta en el extremo de la apófisis espinosa de C7 y luego continúa hacia la región lumbar. Catorce pares de músculos anteriores, laterales y posteriores ayudan a orquestar los complejos movimientos del cuello.

Es beneficiosa una breve revisión de la médula espinal y de las raíces nerviosas, ya que ayudará a realizar una evaluación exhaustiva. En general, la médula espinal se divide en los cordones posterior, lateral y anterior. El cordón posterior media las sensaciones propioceptiva, vibratoria y táctil; el lateral conduce las fibras motoras, junto con la sen-



● **Fig. 48.3** Anatomía de la columna cervical. (Tomado de Levin KH, editor: *Neck and back pain: continuum 7 [No. 1].* Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, p 9.)

sación al dolor y la temperatura del lado contralateral del cuerpo, y el anterior transmite la sensación táctil grosera. Los seres humanos poseen ocho raíces nerviosas cervicales, ya que las raíces posterior y anterior convergen para formar el nervio espinal dentro del agujero vertebral. Las raíces nerviosas cervicales penetran en los agujeros intervertebrales pasando sobre la parte superior del correspondiente pedículo, excepto el nervio cervical C8, que se encuentra entre la C7 y la D1. Por tanto, una hernia discal posterolateral de C5-C6 afectará a la raíz nerviosa C6. La raíz nerviosa ocupa aproximadamente un tercio del agujero (fig. 48.3). El espacio disponible para la raíz nerviosa disminuye con la extensión del cuello y los cambios degenerativos y aumenta con la flexión del cuello.

La arteria espinal anterior surge de las arterias vertebrales e irriga la mayor parte de la médula espinal, excepto los cordones posteriores. Estos reciben su aporte sanguíneo de las dos arterias espinales posteriores, que provienen de la arteria cerebelosa inferior o de las arterias vertebrales, que se originan de las arterias subclavias y discurren en dirección superior a través del agujero transverso de C6, pasando por delante de la raíz nerviosa cervical que emerge a cada nivel. Pasan por detrás de la masa lateral de C1 y entran en el agujero magno. Enfermedades como la disección arterial pueden asociarse a dolor cervical intenso y afectación del flujo sanguíneo a través de la arteria vertebral y dar lugar a signos de circulación posterior, como nistagmo, vértigo, crisis de caída, disartria y afectación visual. Estos síntomas se suelen asociar a la posición de la cabeza y, si se produce una reducción crítica del flujo sanguíneo, pueden provocar un infarto cerebeloso.

La columna cervical es el segmento más móvil de la columna vertebral; presenta aproximadamente 90° de movimiento en flexión y extensión, con tres cuartas partes de su movilidad debidas a la extensión (tabla 48.1). La amplitud máxima de movimiento en el plano sagital dentro de la columna subaxial se encuentra a la altura de C5-C6, lo que la convierte en una localización frecuente de degeneración discal. La rotación abarca aproximadamente 80-90° de movimiento, el 50% del cual se produce en la articulación atloaxoidea. Al igual que la extensión, la rotación también reduce el área transversal del conducto vertebral. La columna cervical muestra 30° de movilidad lateral en cada dirección, que normalmente se produce con cierto grado de rotación como consecuencia de la orientación de las articulaciones de las carillas.

Dolor cervical axial

Puede originarse de cualquier tejido que reciba inervación, como las articulaciones cigapofisarias, los discos cervicales, el periostio vertebral, los músculos cervicales posteriores, la duramadre cervical, las articulaciones occipitoatloaxoideas y la arteria vertebral. Entre las causas del dolor cervical pueden encontrarse procesos degenerativos, traumáticos, malignos, infecciosos e inflamatorios sistémicos, así como el tabaquismo. Los datos de respaldo más directos disponibles vinculan las articulaciones cigapofisarias y los discos cervicales con el origen del dolor cervical axial. Las inyecciones de provocación en la articulación de las carillas en voluntarios asintomáticos producen un patrón reproducible de dolor cervical occipital o axial[18]. Este patrón puede diagnosticarse y tratarse con precisión, al menos durante un breve periodo, con inyecciones anestésicas en la propia cápsula articular o bloqueando su respectivo ramo primario posterior[19-21]. La artropatía degenerativa de la columna cervical superior puede manifestarse con cefaleas suboccipitales, denominadas *cefaleas cervicógenas,* que se cree que se producen por la irritación del nervio occipital mayor. Normalmente la artritis de las articulaciones atlooccipitales se agrava con la flexión y la extensión provocadora del cuello, mientras que la artritis atloaxoidea empeora con la rotación. Este fenómeno está respaldado por un estudio que encontró que este patrón de dolor se reproducía cuando los voluntarios asintomáticos eran sometidos a inyecciones en las articulaciones atlooccipital y atloaxoidea[22]. Se puede obtener alivio del dolor suboccipital mediante la inyección guiada por vía radioscópica de corticoides en la articulación enferma o la fusión de estas articulaciones en los casos resistentes.

El disco cervical es una fuente más controvertida de dolor cervical axial, y el dolor se produce como consecuencia de la lesión del anillo fibroso, muy inervado. Esta idea se basa en la discografía de provocación, a través de la cual se inyecta un disco enfermo por vía radioscópica a una presión dada. La prueba es positiva cuando el dolor se reproduce con un patrón fiable. Para ser un resultado positivo verdadero, conocido también como *un estudio concordante,* un disco normal adyacente no debería producir dolor cuando se inyecta. Utilizando este método, varios estudios han implicado a los discos cervicales como una fuente de dolor cervical axial[16,23,24]. Incluso con una técnica cuidadosa, puede producirse un resultado falso positivo, y no es infrecuente obtener un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 48.1 Edad y movimiento cervical normal

Edad (años)	Flexión-extensión (grados)	Rotación lateral (grados)	Flexión lateral (grados)
< 30	90	90	45
31-50	70	90	45
> 50	60	90	30

estudio no concordante con múltiples discos que provocan una respuesta de dolor a pesar de ser normales[16]. Se ha encontrado que las intervenciones dirigidas al tratamiento del disco para el dolor cervical axial aislado son impredecibles, a pesar de que el disco cervical probablemente contribuya al dolor cervical axial.

El dolor miofascial debido a la irritación de los músculos de la región del cuello puede contribuir al dolor cervical axial. Los pacientes con dolor miofascial crónico presentan una concentración más baja de fosfatos de alta energía en el tejido muscular afectado[25]. El dolor miofascial puede ser la causa original del dolor cervical o, más habitualmente, una manifestación de adaptaciones posturales, de un excesivo uso compensador del tejido normal restante tras la curación de la estructura lesionada y de hábitos como el tabaquismo. Una forma más generalizada de dolor miofascial es la fibromialgia, un trastorno extenso definido por dolor difuso que afecta a los cuatro cuadrantes del cuerpo y en el que son positivos al menos 11 de los 18 puntos de presión. Los pacientes presentan síntomas asociados de cansancio, dificultades cognitivas, síndrome del intestino irritable y un patrón no dermatómico de disestesias, debilidad y parestesias[26].

Las artropatías inflamatorias sistémicas que producen dolor cervical normalmente muestran un patrón clásico de rigidez matutina, afectación poliarticular, hipertonía y manifestaciones cutáneas asociadas. A menudo la AR afecta a la columna cervical; inicialmente ocasiona rigidez y más tarde dolor, con la posibilidad de conducir a inestabilidad. Después de las manos y los pies, la columna cervical es la localización más frecuente de afectación de la enfermedad en la AR[27]. La columna cervical superior es el lugar que con mayor frecuencia se ve afectado (desde el occipucio hasta C2), seguido de la columna cervical subaxial (de C3 a C7). La probabilidad de desarrollar enfermedad de la columna cervical puede predecirse por la cantidad de cambios reumatoides observados en las manos y los pies. La invaginación o impresión basilar es una de esas manifestaciones, en la que las masas laterales de C1 se erosionan, lo que permite que la apófisis odontoides se acomode en el agujero magno y presione el tronco del encéfalo, con la posibilidad de que esto provoque una muerte instantánea. La articulación atloaxoidea también puede mostrar inestabilidad, con la posibilidad de una lesión neurológica. Dadas estas posibles complicaciones catastróficas, se deberían obtener radiografías dinámicas de la columna cervical antes de proceder a cualquier técnica que requiera la intubación del paciente. Las espondiloartropatías seronegativas que pueden manifestarse con dolor cervical son, entre otras, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis reactiva. La artritis psoriásica se manifestará con lesiones cutáneas antes del desarrollo de la artritis en el 70% de los pacientes, y la artritis reactiva rara vez afecta a la columna cervical.

La espondilitis anquilosante afecta a menudo a todo el esqueleto axial, con limitación del movimiento lumbar y de la expansión torácica, con posterior afectación de la columna cervical. En patrones evolutivos, la columna cervical adoptará una deformidad cifótica y, a medida que la columna se fusione, desde el punto de vista biomecánico se volverá similar a un hueso largo. En consecuencia, en estos pacientes se deberían tomar muy en serio los traumatismos pequeños con dolor cervical. Incluso a pesar de obtenerse radiografías simples negativas, estos pacientes deberían someterse a un estudio extenso con tomografía computarizada (TC), observar precauciones estrictas con alineación neutral adecuada según su curvatura vertebral inicial y someterse a frecuentes evaluaciones neurológicas para valorar el desarrollo de un hematoma epidural.

Las infecciones y las neoplasias pueden producir dolor cervical axial a través de la destrucción ósea, con irritación de los nervios periósticos de los cuerpos vertebrales y alteración de la biomecánica de las articulaciones de las carillas y los discos cervicales. El médico tiene la responsabilidad de identificar a estos pacientes en la visita inicial porque un retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias catastróficas. Los signos de alarma del dolor cervical axial que requieren pruebas diagnósticas adicionales en la presentación inicial comprenden a los pacientes ancianos o a los pacientes con antecedentes de tumores malignos o inmunodeprimidos, con fiebre, escalofríos, pérdida de peso inexplicada, cansancio, despertar nocturno, bacteriemia previa reciente y dolor cervical intenso de características no mecánicas[26].

Debería evaluarse a los pacientes que han sido sometidos a cirugía previa de la columna cervical en busca de una pseudoartrosis o de inestabilidad yatrógena. Una pseudoartrosis es el fracaso de un intento de artrodesis o de una fractura para consolidar por completo con hueso en puente. Estos pacientes describen un periodo de «luna de miel» en el que se encuentran bien durante 3-6 meses después de la cirugía, tras el cual experimentaron un empeoramiento del dolor cervical e interescapular con cefaleas asociadas. La pseudoartrosis puede diagnosticarse en las radiografías simples con signos de aflojamiento o movimiento de los materiales implantados en las imágenes dinámicas. Se debería obtener una TC con reconstrucciones frontales y sagitales para diagnosticar una pseudoartrosis con carácter más definitivo. Una vez que se haya diagnosticado una pseudoartrosis, habría que obtener una consulta quirúrgica, realizar un estudio metabólico óseo y aconsejar al paciente que deje de fumar, dado el efecto dañino de la nicotina y del monóxido de carbono sobre la consolidación ósea. Una causa adicional de dolor cervical tras la cirugía es la inestabilidad yatrógena, en la que la propia cirugía crea un movimiento patológico. Este trastorno requiere una consulta quirúrgica para determinar si está justificada la estabilización.

Radiculopatía y mielopatía

El médico debe determinar si existen signos de compresión de las raíces nerviosas, denominada *radiculopatía,* frente a una compresión de la médula espinal, llamada *mielopatía*. La espondilosis cervical y los cambios en el interior del disco pueden ocasionar pérdida de altura, con posterior hernia discal en el conducto y el agujero vertebrales. A medida que el disco se colapsa, las estructuras posteriores de tejidos blandos, como el ligamento amarillo y la cápsula de la articulación de las carillas, se doblan hacia dentro, con lo que el conducto vertebral y el agujero de conjunción resultan más afectados. La presión que antes se dispersaba por todo el disco se transfiere entonces a las articulaciones de las carillas y las apófisis unciformes, lo que da lugar al desarrollo de proliferaciones óseas u osteofitos, que genera una presión extrínseca sobre la raíz nerviosa o la médula espinal.

La radiculopatía es una alteración del sistema nervioso periférico que afecta a la raíz nerviosa saliente. En la radiculopatía se produce una distorsión mecánica del nervio que lleva a una mayor permeabilidad vascular y da lugar a un edema crónico y, finalmente, a fibrosis. Este trastorno conduce a hipersensibilidad de la raíz nerviosa con una respuesta inflamatoria mediada por sustancias químicas liberadas de los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas y el disco cervical[28]. Se cree que la compresión del ganglio de la raíz posterior es especialmente importante en la producción de dolor radicular[29]. Desde el punto de vista clínico, esta compresión se presenta con dolor en una distribución dermatómica, que es fácilmente identificable para las raíces C5-D1. Los dermatomas para las raíces nerviosas cervicales más altas, como C3 y C4, se encuentran a lo largo de la escápula posterior y no deberían

confundirse con un dolor cervical axial aislado[30]. Los síntomas leves, que son tolerables, pueden tratarse de forma conservadora, pero la compresión persistente de una raíz nerviosa puede provocar pérdida sensitiva y debilidad. Los déficits incapacitantes deberían tratarse quirúrgicamente, dado que la compresión nerviosa prolongada puede dar lugar a cambios irreversibles. En los pacientes sin déficit neurológico, es razonable esperar un buen desenlace con tratamiento conservador[31].

La mielopatía es un problema relacionado con el sistema nervioso central y se presenta clínicamente con signos de vías largas por compresión de la médula espinal. Los factores que contribuyen al desarrollo de la mielopatía comprenden un conducto raquídeo congénitamente estrecho, una compresión y un engrosamiento dinámicos de la médula espinal y cambios vasculares. Para un adulto normal, el diámetro anteroposterior en la columna subaxial mide 17-18 mm; se consideran congénitamente estenóticos los diámetros de menos de 13 mm. La médula mide 10 mm. La forma de la deformidad de la médula espinal presenta una importante asociación con el desarrollo de mielopatía porque los pacientes con una médula en forma de plátano en las proyecciones axiales presentaron signos de mielopatía el 98% de las veces[32]. Ono y cols.[33] describieron un cociente en el que el diámetro anteroposterior de la médula espinal se divide por su diámetro transversal. Los pacientes con un cociente de menos de 0,40 tendían a presentar déficits neurológicos graves[33]. Algunos pacientes pueden presentar una compresión dinámica de la médula con signos y síntomas de mielopatía solo durante la flexión y la extensión del cuello. El espacio disponible para la médula está disminuido durante la extensión del cuello debido a la plicatura del ligamento amarillo y a la superposición de la lámina. También durante la extensión, la médula espinal se acorta a medida que se alarga la distancia desde la base del cráneo hasta la columna cervical; esto hace que aumente de forma eficaz el diámetro de la médula, haciéndola más propensa a la compresión por las estructuras posteriores. En flexión, la médula se alarga y cubre los discos degenerados y los osteofitos anteriores[34].

La mielopatía puede agravarse por una alteración de la biomecánica de los segmentos degenerados. Por ejemplo, cuando un determinado nivel presenta rigidez, el nivel inmediatamente superior puede volverse hipermóvil[35]. Algún subgrupo de pacientes puede experimentar mielopatía en ausencia de compresión mecánica, lo que se ha atribuido a una lesión isquémica[36]. A pesar de la teoría prevalente de la isquemia, no se conocen por completo los mecanismos moleculares exactos que contribuyen al desarrollo de la mielopatía. Algunos estudios han debatido el papel de la isquemia al proponer que sería una compleja cascada de acontecimientos biomoleculares lo que conduciría a la enfermedad[37]. Los pacientes con una mielopatía leve que no afecta a sus actividades de la vida diaria pueden controlarse de cerca[38]. Aquellos con déficits más graves o progresivos tienden a deteriorarse con el tiempo con el tratamiento conservador, y se recomienda que se sometan a cirugía para descomprimir la médula espinal[39].

Infecciones y neoplasias

Aparte de la cascada degenerativa, las infecciones y las neoplasias pueden ser la fuente de dolor cervical axial o déficit neurológico. Desde el punto de vista de la infección, a menudo se observan varios cuadros clínicos: discitis, osteomielitis y absceso epidural. Los factores de riesgo para infecciones de la columna vertebral son, entre otros, la inmunodepresión, el uso de drogas intravenosas y el abuso de alcohol. La infección también se puede diseminar tras la punción lumbar o la anestesia epidural.

Los síntomas más frecuentes de la infección vertebral comprenden el dolor atroz y el dolor a la palpación, acompañados por síntomas inespecíficos, como fiebre, sudoración nocturna y letargia. La progresión de la enfermedad puede, al final, llevar a déficits neurológicos, como déficits motores, pérdida sensitiva y disfunción intestinal/vesical. Los déficits neurológicos son más frecuentes con los abscesos epidurales y se ven con menos frecuencia con la osteomielitis y la discitis. Si se realiza una TC o una resonancia magnética (RM), se necesita contraste en el contexto de la infección. La RM evalúa mejor los abscesos epidurales, pero si no se observa ningún déficit, la TC puede ayudar a evaluar la destrucción ósea y la inestabilidad mecánica.

Los microorganismos más frecuentes observados en las infecciones vertebrales son, entre otros, *Staphylococcus aureus,* estreptococos, *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* (sobre todo en usuarios de drogas intravenosas) y *Haemophilus influenzae* (discitis pediátrica). En el 29-50% de los casos no se identifica ningún microorganismo, sobre todo cuando se ha iniciado un tratamiento con antibióticos[40].

La discitis y la osteomielitis a menudo pueden tratarse sin cirugía. El tratamiento a largo plazo con antibióticos en combinación con dispositivos ortopédicos puede tratar la infección subyacente y evitar la deformidad progresiva[40]. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia son, entre otros, la vancomicina, la rifampicina y una cefalosporina de tercera generación durante 4-6 semanas con o sin un fármaco oral. Estos pacientes se vigilan de cerca para detectar progresión de la enfermedad (es decir, empeoramiento del dolor o del déficit neurológico) y también se controlan con marcadores inflamatorios seriados, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva. Dada la naturaleza de los antibióticos y el tiempo de tratamiento prolongado, también se ha de controlar la función renal. Las infecciones resistentes y/o los casos sospechosos de inestabilidad deberían derivarse para una consulta quirúrgica.

Dada su proximidad a la médula espinal y la alta probabilidad de deterioro neurológico rápido, los abscesos epidurales presentan un umbral menor para el tratamiento quirúrgico, y siempre habría que considerar una consulta a cirugía[40-43]. El abordaje no quirúrgico está indicado en el paciente neurológicamente intacto con un pequeño absceso o en pacientes demasiado inestables para la cirugía[40]. En el contexto de un déficit progresivo o un absceso grande, los principales objetivos de la cirugía son descomprimir los elementos nerviosos y dividir la cápsula del absceso, lo que facilita la penetración de los antibióticos y el control de la infección.

Las neoplasias representan otra fuente de dolor cervical. De forma similar a la infección, los procesos neoplásicos producen dolor cervical axial mediante la destrucción ósea, la irritación de los nervios periósticos y la alteración de la biomecánica de las articulaciones de las carillas y del cordón anterior, lo que conduce a una cifosis cervical progresiva. La columna vertebral es el lugar más frecuente de metástasis óseas, y las metástasis vertebrales se desarrollarán en el 5-10% de los pacientes con cáncer[44-47]. Los tumores más habituales que metastatizan a la columna vertebral son los de pulmón, mama y próstata. El mieloma múltiple también puede afectar a la columna. Un porcentaje más pequeño de neoplasias de la columna cervical son los tumores primarios de la columna. Los tumores de la columna se suelen clasificar según su ubicación: extradural, intradural-extramedular o intramedular. Los tumores extramedulares incluyen schwannomas y neurofibromas; los tumores intradural-extramedulares abarcan ependimomas mixopapilares, meningiomas y schwannomas, y los tumores intramedulares son astrocitomas, gangliogliomas y ependimomas. Los tumores pueden originarse también de las vértebras e incluyen plasmocitomas, tumores de células gigantes, osteocondromas, osteomas osteoides, osteoblastomas, hemangiomas, quistes óseos aneurismáticos, condrosarcomas, osteosarcomas y sarcomas de Ewing. La RM con contraste es la modalidad de imagen de elección para visualizar el tumor. En todos los casos de neoplasias se debería solicitar una consulta con un cirujano de columna.

El tratamiento de los tumores vertebrales depende de la enfermedad neoplásica, de la compresión nerviosa y de la presencia de inestabilidad. Desde el punto de vista de la biología tumoral, el principal motor del tratamiento es la radiosensibilidad. Los tumores radiosensibles pueden tratarse de forma incipiente con radiación, incluso en el contexto de una compresión de elementos nerviosos. Los tumores radiosensibles más frecuentes son el linfoma y el mieloma múltiple. La radiación estereotáctica se está empleando cada vez más como método para maximizar la radiación al tumor circundante sin dañar los elementos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

medulares sensibles[48-51]. Para los tumores metastásicos de la columna que producen compresión de la médula espinal, el estándar de tratamiento es la descompresión quirúrgica seguida de radiación[52].

Características clínicas

Desde el punto de vista de las vías anatómicas funcionales, el dolor cervical es mediado a través de vías somáticas o autónomas[53]. El dolor somático, el más frecuente, es percibido en los dermatomas, miotomas o esclerotomas. El dolor que se origina en la vía autónoma, en el sistema nervioso simpático, puede originarse en distribuciones segmentarias somáticas, distribuciones de irrigación vascular, distribuciones de nervios periféricos o patrones heterodoxos. Dado que las vías de mediación del dolor pueden presentar una superposición importante, la información clínica adicional respecto a las características del dolor cervical, junto con los estudios diagnósticos, complementarán la determinación del origen del dolor.

Anamnesis del paciente

El dolor cervical es el síntoma más frecuente de enfermedad de la columna cervical, y su correcta caracterización ayuda a identificar los procesos que requieren tratamiento inmediato. Las características importantes que deben tenerse en cuenta son, entre otras, el inicio, la distribución, la frecuencia, la duración, la calidad, los factores agravantes y la presencia de síntomas neurológicos. En general, el dolor que está presente solo de forma intermitente puede ser indicativo de inestabilidad o movimiento, mientras que el dolor constante y creciente es una fuente de problemas por un efecto de masa. El inicio de un nuevo dolor cervical generalizado de duración relativamente corta probablemente esté relacionado con una enfermedad benigna, como una distensión muscular, mientras que una duración más larga de los síntomas indica una enfermedad importante o progresiva. Un dolor bien localizado señala la irritación de una raíz nerviosa específica, mientras que uno mal definido puede provenir de la irritación de estructuras profundas de tejido conjuntivo, como un músculo, una articulación, un hueso o un disco. Los factores agravantes y aliviadores pueden ayudar a dilucidar los cambios biomecánicos en la columna cervical que están contribuyendo a la sintomatología.

Normalmente se refiere que el dolor cervical axial localizado se origina en la parte posterior, con extensión al hombro o al occipucio. El dolor localizado de origen miofascial puede empeorar con la flexión del cuello, mientras que el dolor cervical discógeno empeorará con la extensión o la rotación del cuello. El dolor irradiado al occipucio generalmente indica cambios patológicos en la columna cervical superior y puede irradiarse hacia abajo por el cuello y hacia el oído. El dolor de la cintura escapular se desarrolla como consecuencia de las adaptaciones posturales a partir del dolor cervical inicial. No es extraordinario que el dolor sea irradiado desde el hombro o la articulación temporomandibular o referido desde el corazón, los pulmones u otras vísceras hasta la región cervical debido a la distribución nerviosa superpuesta. Los síntomas pueden surgir como consecuencia de la irritación o activación de los receptores directamente, como el dolor articular, pseudoarticular o vascular, las cefaleas cervicógenas, la pseudoangina de pecho y los síntomas oculares, auditivos o de garganta.

Los síntomas articulares se originan en la inervación a las articulaciones de las carillas y unciformes, lo que provoca dolor y rigidez locales. A menudo los pacientes afirman que sus síntomas se agravan con la inactividad y describen sensaciones de chasquido, chirrido o «arena» en el cuello. El dolor pseudoarticular puede sentirse en el hombro y el codo, pero la enfermedad verdadera se origina en el cuello. Los síntomas vasculares se producen por la compresión de la arteria vertebral por osteofitos o una hernia discal. Los síntomas pueden intensificarse con el movimiento del cuello o ciertas posturas. La tenosinovitis y la tendinitis pueden afectar al manguito de los rotadores y a los tendones alrededor del codo, la muñeca o la mano. Pueden existir una estenosis o fibrosis de las vainas tendinosas o la fascia palmar, junto con puntos dolorosos sobre las articulaciones afectadas, lo que da una falsa impresión de enfermedad local[54].

Localización de generadores de dolor

El dolor puede ser somático o autónomo y no siempre se percibe en zonas anatómicas precisas. Pueden existir fuentes sensitivas solapadas, así como irradiación en segmentos medulares por reclutamiento dentro de la columna vertebral, lo que dificulta su localización. El dolor somático está provocado por la irritación de la raíz nerviosa cervical. Es el tipo más frecuente de dolor, y los diabéticos son más susceptibles a esta irritación de la raíz nerviosa. Los déficits neurológicos se corresponden con el nivel del disco lesionado en el 80% de los pacientes[55].

El dolor neurálgico y el miálgico describen los síntomas producidos por la compresión de diferentes áreas de la raíz nerviosa. El dolor neurálgico se origina por la irritación de la raíz sensitiva posterior y consiste en una sensación «fulgurante» o «eléctrica» que tiende a ser dermatómica y se asocia a entumecimiento y parestesias. El dolor tiende a presentarse de forma más proximal, y las parestesias de manera más distal. El dolor miálgico se produce por la irritación de la raíz motora anterior y se describe como una sensación profunda, terebrante y desagradable que tiende a estar mal localizada debido a su irradiación a áreas esclerotómicas. Estas sensaciones se ajustan a las áreas de los músculos que son inervados por la raíz nerviosa comprimida. Los síntomas mediados por el sistema autónomo producen mareo, visión borrosa, acúfenos, dolor facial retroocular y dolor mandibular.

Es importante determinar si el dolor cervical axial es aislado o se acompaña de dolor irradiado, debilidad, cambios sensitivos o alteraciones en la propiocepción asociados. La compresión de una raíz nerviosa a menudo puede localizarse identificando la distribución del dolor, las parestesias o la debilidad, ya que sigue la distribución segmentaria de esa raíz nerviosa respectiva (tabla 48.2). La pérdida sensitiva puede ser descrita por el paciente en términos precisos como entumecimiento. De forma alternativa, el paciente puede presentar síntomas imprecisos de tumefacción o sensación pastosa cutánea. Si están involucradas la cara, la cabeza o la lengua, pueden estar afectadas las tres raíces nerviosas superiores del plexo cervical. El entumecimiento del cuello, del hombro, del brazo, del antebrazo o de los dedos indica afectación de C5-D1. Dependiendo del grado de compresión sobre la raíz nerviosa, se produce debilidad de forma gradual, como con los cambios sensitivos. Desde el punto de vista clínico, esta debilidad se manifiesta con un déficit funcional patente o con hallazgos más sutiles, que se harán obvios solo tras pruebas de repetición. El médico debe estar acostumbrado a estos síntomas sutiles de debilidad, que pueden ser descritos por el paciente como una sensación de pesadez de las extremidades, cansancio temprano o fuerza insuficiente en la empuñadura. Si existe una atrofia patente en un músculo, está afectada más de una raíz nerviosa debido al beneficio evolutivo de múltiples niveles de inervación para un músculo dado. Las alteraciones en la propiocepción se deben a la compresión del cordón dorsal de la médula espinal, y el paciente las describirá como síntomas de torpeza y dirá que se tropieza o que se le caen los objetos. Esta presentación despierta alarma por la amenaza de una mielopatía, que es secundaria a la compresión de la médula espinal.

Clásicamente, la enfermedad de la columna cervical produce un dolor cervical axial aislado o un dolor radicular que se irradia al hombro o hacia abajo por la extremidad superior (tabla 48.3). Con menor frecuencia puede ser la causa de cefalea, pseudoangina de pecho y alteraciones sensitivas otorrinolaringológicas. Las cefaleas occipitales cervicógenas pueden resultar agravadas por cambios adaptativos en los músculos occipitales posteriores y a menudo se extienden a la región del ojo, donde se manifiestan como un dolor sordo más que pulsátil. Estas cefaleas son únicas en el sentido de que son agravadas por los movimientos del cuello. Normalmente presentan síntomas similares a los migrañosos, como fonofobia o fotofobia.

TABLA 48.2 Segmentos de la raíz nerviosa cervical y síntomas clínicos correspondientes

Raíz nerviosa	Síntoma	Correlación
C3	Dolor suboccipital con extensión a la parte posterior de la oreja	Si están afectadas C3, C4 y C5, podría ocurrir una respiración paradójica
C4	Dolor desde la cara inferior del cuello hasta la cara superior del hombro	
C5	Adormecimiento sobre el hombro y hacia abajo por la cara externa del brazo hasta la porción media; el músculo deltoides puede estar débil, y el reflejo bicipital, afectado	
C6	Dolor y adormecimiento irradiados hacia abajo por la cara externa del brazo y del antebrazo hasta el pulgar y el índice («revólver»); debilidad en la extensión de la muñeca, flexión del codo y supinación; disminución del reflejo braquiorradial y bicipital	El componente sensitivo puede simular el síndrome del túnel carpiano
C7	Adormecimiento y dolor hacia abajo por la cara posterior del brazo y del antebrazo hasta el tercer dedo; debilidad en el tríceps, flexión de la muñeca y extensores de los dedos	La más frecuente; la compresión del nervio interóseo posterior puede simular el componente motor, pero no existen déficits sensitivos
C8 D1	Dolor y adormecimiento hacia abajo por la cara interna del brazo y del antebrazo hasta el cuarto y el quinto dedos; debilidad en el flexor profundo de los dedos para los dedos índice y medio y el FLP	La compresión del NIA puede simular el componente motor de C8 o D1; sin embargo, no existirán cambios sensitivos ni afectación de los músculos tenares; la compresión del nervio cubital respetará los músculos tenares cortos, a excepción del aductor del pulgar; no afecta al FLP ni al FPD para los dedos índice y medio

FLP, flexor largo del pulgar; *FPD*, flexor profundo de los dedos; *NIA*, nervio interóseo anterior.

TABLA 48.3 Vías de irradiación del dolor de la raíz nerviosa cervical

Localización del dolor	Origen
Región cervical posterolateral superior	C0-C1, C1-C2 y C2-C3
Región occipital	C2-C3 y C3
Región cervical posterosuperior	C2-C3, C3-C4 y C3
Región cervical posterior media	C3-C4, C4-C5 y C4
Región cervical posteroinferior	C4-C5, C5-C6, C4 y C5
Región supraescapular	C4-C5, C5-C6 y C4
Ángulo superior de la escápula	C6-C7, C6 y C7
Región escapular media	C7-D1 y C7

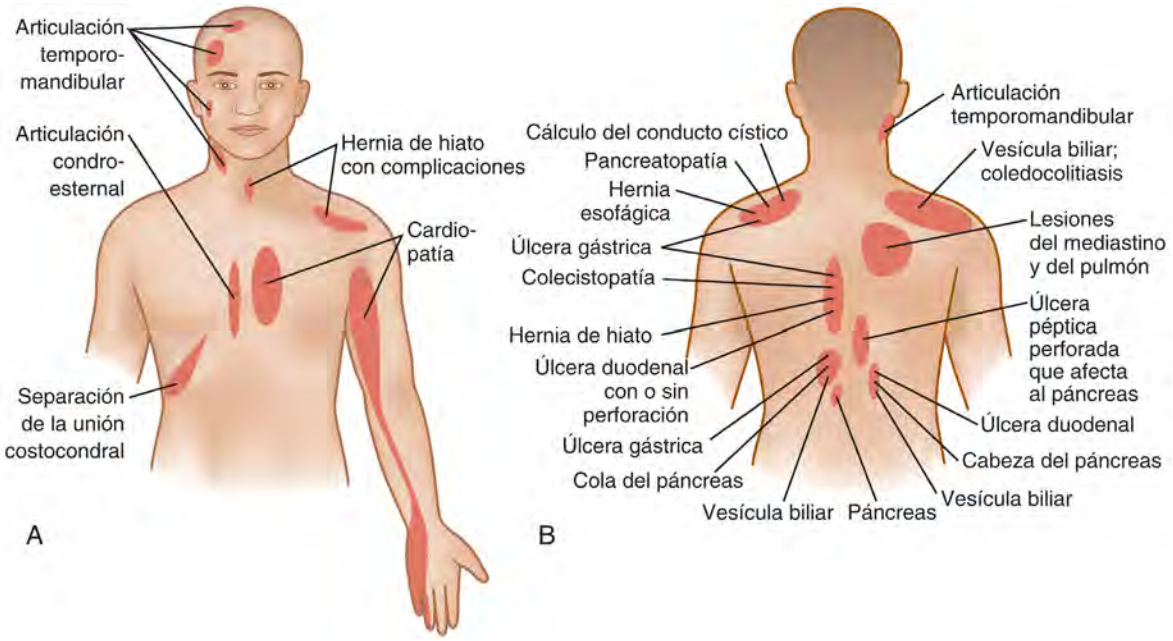
Se ha comunicado una pseudoangina como consecuencia de la enfermedad de la columna cervical que puede confundirse con la angina de pecho o el dolor mamario en las mujeres (fig. 48.4). En presencia de una lesión de C6-C7, puede existir un dolor neurálgico o miálgico, junto con dolor a la palpación en la región precordial o escapular. La diferenciación de la cardiopatía de los síntomas asociados a la disfunción de C6-C7 se realiza en función de la debilidad muscular, las fasciculaciones, los cambios sensitivos o los cambios reflejos. La diferenciación de estas dos enfermedades puede resultar difícil cuando coexisten en el mismo paciente una angina verdadera y una pseudoangina[56].

La enfermedad de la columna cervical puede manifestarse en forma de síntomas oculares, auditivos o de garganta (v. fig. 48.3). Los síntomas oculares y auditivos pueden surgir de la irritación de los plexos que rodean las arterias vertebrales y las carótidas internas. Los síntomas oculares pueden manifestarse con visión borrosa que se alivia al cambiar la posición del cuello, así como con aumento del lagrimeo, presencia de dolor orbitario y retroorbitario y ojos «hundidos» o «saltones». Puede producirse una alteración del equilibrio con trastornos de la marcha asociados por irritación del plexo simpático circundante o insuficiencia vertebral. Puede verse afectada la audición, con acúfenos y alteración de la agudeza auditiva. Los síntomas de la garganta, como disfagia, pueden estar relacionados con los osteofitos vertebrales anteriores, que producen una compresión directa, así como con comunicaciones de los nervios craneales y simpáticos.

Los síntomas de disnea y arritmia cardiaca y las crisis de caída brusca pueden tener su origen en la columna cervical. La disnea puede estar relacionada con un déficit en la inervación C3-C5 del diafragma. Las palpitaciones cardiacas y la taquicardia resultantes de la enfermedad de la columna cervical pueden diferenciarse de otras causas por el hecho de que estos síntomas se asocian a posiciones extraordinarias o hiperextensión del cuello. Esta presentación está producida por la irritación de la inervación C4 del diafragma y el pericardio o la irritación del suministro nervioso simpático cardiaco. Las crisis de caída brusca indican una insuficiencia de la circulación posterior, lo que da lugar a una pérdida repentina de la propiocepción, sin pérdida de conciencia.

La mielopatía, o compresión de la médula espinal, se manifiesta inicialmente con síntomas sutiles de torpeza de la mano o dificultad con el equilibrio. Los pacientes refieren un empeoramiento de la escritura en los últimos meses o dificultad para abotonarse. También pueden presentar náuseas y vómitos provocados por una disfunción del equilibrio. Pueden existir parestesias y disestesias, que a menudo afectan a las dos extremidades superiores y no siguen una distribución dermatómica. Esta presentación se suele confundir con la de la neuropatía periférica o con la del síndrome del túnel carpiano, pero debería tenerse en cuenta cuando existen síntomas de ambas extremidades. A medida que la enfermedad progresa, se producen manifestaciones más avanzadas, como, con mayor frecuencia, debilidad en el tríceps, los músculos intrínsecos de la mano y los flexores de la cadera. Las manifestaciones tardías consisten en espasticidad, así como en disfunción intestinal y vesical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 48.4** Patrones de dolor irradiado y referido. (A) Distribución anterior. (B) Distribución posterior.

Por último, el dolor cervical puede manifestarse de forma concomitante con una enfermedad sistémica con síntomas variados que requieren pruebas adicionales. Los ejemplos son artritis inflamatoria, infecciones o tumores, esclerosis múltiple, degeneración combinada subaguda o siringomielia. Las artritis inflamatorias a menudo se presentan con rigidez matutina, afectación poliarticular o manifestaciones cutáneas. La fiebre, la pérdida de peso o el dolor nocturno apuntan a una causa infecciosa o neoplásica. Un tumor de Pancoast es un proceso neoplásico de la porción apical del pulmón que puede provocar un efecto de masa sobre las raíces nerviosas cervicales inferiores. Este tumor siempre se debería tener en cuenta en una persona con síntomas radiculares y antecedentes de tabaquismo, y el estudio tendría que incluir una radiografía de tórax. La neuritis idiopática del plexo braquial, anteriormente conocida como *síndrome de Parsonage-Turner,* es ocasionada por una infección vírica del plexo braquial que se manifiesta por dolor intenso del brazo que involucra a múltiples raíces nerviosas. La presentación clásica consiste en debilidad y déficits variables una vez que se resuelve la fase aguda de dolor intenso. Cuando existe mayor déficit sensitivo en las extremidades inferiores, hay que tener en cuenta la degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B_{12}.

Exploración física

Cuando es cuidadosa proporciona un enfoque adicional al diagnóstico diferencial. La exploración física comienza observando, en líneas generales, la marcha del paciente, así como su postura de cabeza y cuello. Se evalúan los resultados de la palpación adicional, la prueba de amplitud de movimiento y la exploración neurológica en busca de signos motores, reflejos, sensitivos, autónomos y articulares (tabla 48.4).

La palpación cuidadosa con conocimiento de los puntos de referencia anatómicos óseos clave y de tejidos blandos en la columna cervical puede permitir la localización del dolor a un nivel cervical concreto. En la cara anterior o anterolateral, se palpa la apófisis transversa de C1 entre el ángulo de la mandíbula y la apófisis estiloides. C3 se identifica por palpación del hueso hioides. C4-C5 se encuentra a nivel del cartílago tiroideo, y C6, a nivel del anillo cricoideo y del tubérculo carotídeo. En el proceso de exploración del cuello, también debería observarse el equilibrio sagital con retención o pérdida de la lordosis cervical normal. En las caras posterior y posterolateral, son palpables el occipucio, el inion, la línea nucal superior, las apófisis mastoideas y las apófisis espinosas de C2 y C7-D1.

Se examinan los tejidos blandos alrededor de los triángulos anterior y posterior del cuello, la región occipital y los músculos paravertebrales posteriores. El músculo esternocleidomastoideo se ve afectado en las lesiones de latigazo cervical, en las que se produce una hiperextensión brusca del cuello. El músculo puede ser sensible a la palpación, o el paciente puede presentar inmovilización antiálgica del cuello con la cabeza inclinada de forma contralateral al músculo lesionado. Esta postura del cuello se denomina *tortícolis,* y el médico debería recordar que la cabeza se inclina hacia el lado contrario del esternocleidomastoideo afectado. Las lesiones por flexión pueden ocasionar un traumatismo del músculo trapecio. El dolor a la palpación de la línea media cervical es más un problema de una lesión ligamentosa, mientras que el dolor a la palpación de los músculos paravertebrales es normalmente un proceso más benigno[57]. Los nervios occipitales mayores están situados a los lados del inion y pueden verse implicados en la inflamación traumática asociada a las lesiones por flexión o extensión que dan lugar a cefaleas suboccipitales. En este momento se deberían observar marcas cutáneas o traumatismos visibles.

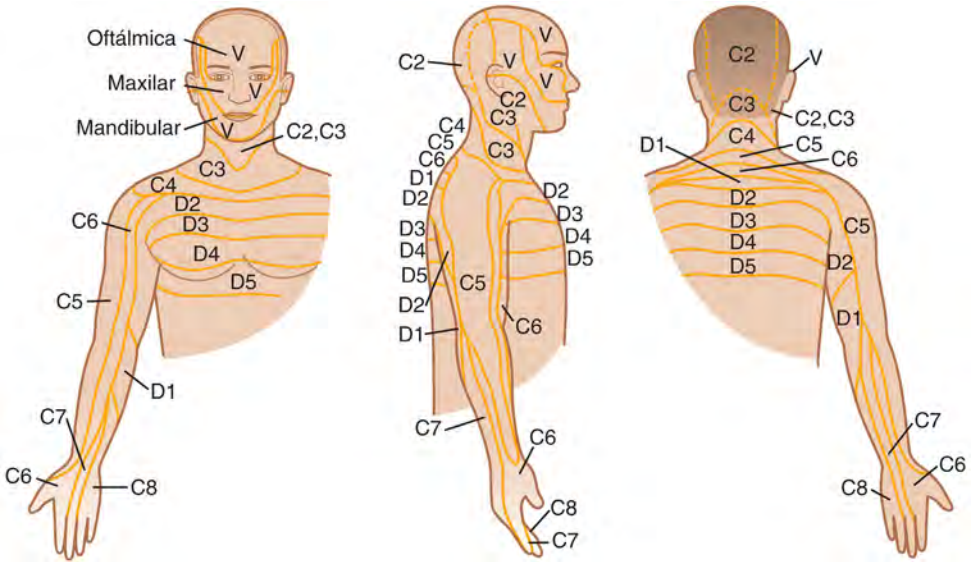
La exploración de la amplitud de movimiento puede revelar dolor o limitaciones en la flexoextensión, la flexión lateral y la rotación. La limitación de la flexión puede evaluarse colocando los dedos entre el mentón del paciente y el esternón a la máxima flexión, produciéndose el 50% del movimiento en la articulación occipital-C1 y el 50% restante distribuido sobre C2-C7. Si el paciente es incapaz de descender el mentón hasta tocar el pecho, debería medirse el intervalo. La anchura de un dedo muestra una limitación de 10°, mientras que la de tres dedos indica una limitación de 30° en la flexión. Con la extensión, debería medirse la distancia entre la base del occipucio y la apófisis espinosa de D1. La flexión lateral tendría que permitir que la oreja toque el hombro, estando el movimiento compartido a través de todas las vértebras cervicales. Con la rotación, el mentón debería tocar el hombro, produciéndose el 50% de la rotación en C1-C2 y el 50% restante distribuido en la columna subaxial entre C3 y C7. Con la edad, incluso en personas sanas, se produce una disminución natural en la amplitud del movimiento[58].

La amplitud del movimiento examina los ligamentos, las cápsulas y la fascia; está reducida en presencia de espasmo muscular o dolor en la columna cervical. Los pacientes con cambios degenerativos de la columna cervical presentan dorsalgia, con disminución de la amplitud de movilización de la columna cervical sin resistencia. Las manifestaciones más frecuentes debidas a cambios en las articulaciones de la columna cervical son (en orden decreciente) las siguientes: restricción del movimiento con o sin dolor, dolor al moverse y dolor local a la

TABLA 48.4 **Nervios y pruebas para la exploración de los principales músculos**

Nervio	Raíces nerviosas	Músculo	Prueba
Accesorio	Espinal	Trapecio	Elevación de los hombros
			Abducción de la escápula
	Espinal	Esternocleidomastoideo	Inclinación de la cabeza hacia el mismo lado con rotación hacia el lado opuesto
Plexo braquial		Pectoral mayor	
	C5 y C6	Parte clavicular	Aducción del brazo
	C7, C8 y D1	Parte esternocostal	Aducción y desplazamiento hacia delante del brazo
	C5, C6 y C7	Serrato anterior	Fijación de la escápula durante el impulso hacia delante del brazo
	C4 y C5	Romboides	Elevación y fijación de la escápula
	C4, C5 y C6	Supraespinoso	Abducción del brazo ya iniciada
	C4, C5 y C6	Infraespinoso	Rotación externa del brazo
	C6, C7 y C8	Dorsal ancho	Aducción del brazo horizontal, rotado hacia fuera, y tos
Axilar	C5 y C6	Deltoides	Elevación hacia fuera y hacia delante del brazo a la posición horizontal
Musculocutáneo	C5 y C6	Bíceps	Flexión del antebrazo supinado
		Braquial	
Radial	C6, C7 y C8	Tríceps	Extensión del antebrazo
	C5 y C6	Braquiorradial	Flexión del antebrazo semipronado
	C6 y C7	Extensor radial largo del carpo	Extensión de la muñeca al lado radial
Interóseo posterior	C5 y C6	Supinador	Supinación del antebrazo extendido
	C7 y C8	Extensor de los dedos	Extensión de las falanges proximales
	C7 y C8	Extensor cubital del carpo	Extensión de la muñeca al lado cubital
	C7 y C8	Extensor del índice	Extensión de la falange proximal del índice
	C7 y C8	Abductor largo del pulgar	Abducción del primer metacarpiano en un plano en ángulo recto con la palma
	C7 y C8	Extensor largo del pulgar	Extensión de la primera articulación interfalángica
	C7 y C8	Extensor corto del pulgar	Extensión de la primera articulación metacarpofalángica
Mediano	C6 y C7	Pronador redondo	Pronación del antebrazo extendido
	C6 y C7	Flexor radial del carpo	Flexión de la muñeca al lado radial
	C7, C8 y D1	Flexor superficial de los dedos	Flexión de las falanges medias
	C8 y D1	Flexor profundo de los dedos (parte externa)	Flexión de las falanges terminales, del índice y del dedo medio
	C8 y D1	Flexor largo del pulgar (nervio interóseo anterior)	Flexión de la falange distal del pulgar
	C8 y D1	Abductor corto del pulgar	Abducción del primer metacarpiano en un plano en ángulo recto con la palma
	C8 y D1	Flexor corto del pulgar	Flexión de la falange proximal del pulgar
	C8 y D1	Oponente del pulgar	Oposición del pulgar contra el quinto dedo
	C8 y D1	Primer y segundo lumbricales	Extensión de las falanges medias con las falanges proximales fijas en extensión
Cubital	C7 y C8	Flexor cubital del carpo	Observación de los tendones durante la prueba del abductor del meñique
	C8 y D1	Flexor profundo de los dedos (parte interna)	Flexión de las falanges distales de los dedos anular y meñique
	C8 y D1	Músculos hipotenares	Abducción y oposición del meñique
	C8 y D1	Tercer y cuarto lumbricales	Extensión de las falanges medias con las falanges proximales fijas en extensión
	C8 y D1	Aductor del pulgar	Aducción del pulgar contra la superficie palmar del índice
	C8 y D1	Flexor corto del pulgar	Flexión de la falange proximal del pulgar
	C8 y D1	Interóseos	Abducción y aducción de los dedos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 48.5** Distribuciones dermatómicas. Distribución dermatómica de las fibras nerviosas desde C1 hasta D5, que llevan la sensibilidad a dolor, calor, frío, vibración y tacto de cabeza, cuello, brazo, mano y área torácica. Los esclerotomas y los miotomas son similares, pero muestran cierto solapamiento. El dolor que se origina en las estructuras profundas a la fascia profunda (miotoma y esclerotoma) no sigue la distribución dermatómica de forma precisa.

palpación. La flexión lateral es el movimiento más temprano y alterado en las enfermedades degenerativas, con disminución, en primer lugar, de la rotación en la AR debido a la afectación de la apófisis odontoides. Una rigidez generalizada puede estar ocasionada por una hiperostosis esquelética idiopática difusa, que está presente en una cuarta parte de los pacientes ancianos, pero también puede deberse a la espondilosis anquilosante o a un traumatismo reciente del cuello[59]. Si se hallan signos articulares, el examinador debe evaluar toda la columna vertebral y las articulaciones periféricas para detectar signos de otras artritis y posibles manifestaciones extraarticulares.

La prueba de movimiento contra resistencia se realiza una vez que se establecen las amplitudes de movimiento activo y pasivo. Los grupos musculares examinados comprenden los flexores y los extensores del cuello. Al examinar los músculos flexores, se coloca una mano entre la frente y el pecho. El principal flexor es el músculo esternocleidomastoideo, y los flexores secundarios son los tres músculos escalenos y los pequeños músculos prevertebrales. Los músculos extensores se examinan colocando una mano en el hombro y la cabeza para evaluar la resistencia. Los principales extensores son, entre otros, la masa extensora paravertebral, el músculo esplenio, el músculo semiespinoso de la cabeza y el trapecio. Los extensores secundarios comprenden los pequeños músculos intrínsecos del cuello. Los rotadores se examinan colocando una mano en el hombro y el mentón para evaluar la resistencia. El músculo esternocleidomastoideo y los músculos intrínsecos del cuello proporcionan fuerza rotacional. La prueba de movimiento contra resistencia debería constar de una prueba de resistencia al máximo esfuerzo activo a la flexión, extensión y rotación extremas para evaluar la fuerza muscular. Las causas de disminución de la amplitud de movimiento de la columna cervical comprenden el bloqueo articular y la anquilosis ósea por cambios degenerativos o artritis, las contracturas fibrosas, los espasmos musculares y la inmovilización de las articulaciones dolorosas, así como la compresión o irritación de las raíces nerviosas o la médula espinal. Una disminución en la amplitud de movimiento en presencia de dolor o debilidad justifica una investigación adicional.

Hay que realizar una determinación de la sensibilidad táctil ligera o fina, al pinchazo, a la temperatura y propioceptiva. Estas pruebas son ciertamente subjetivas y, por tanto, se deberían comparar ambas extremidades para evaluar las diferencias en la sensibilidad. También puede resultar útil la comparación de un área no afectada, como la cara, con la zona de sensibilidad disminuida. El pinchazo puede llevarse a cabo usando una aguja estéril, y la sensibilidad a la temperatura mediante la aplicación de una torunda impregnada en alcohol; estos métodos evalúan el funcionamiento del haz espinotalámico que atraviesa la cara anterolateral de la médula espinal. El tacto ligero y la propiocepción evalúan el funcionamiento del cordón medular posterior.

Los dermatomas se distribuyen de forma anatómica, como se observa en la figura 48.5. Las extremidades inferiores muestran un mapa dermatómico diferente que se correlaciona con el desarrollo embriológico, en el que la extremidad empieza en una posición supina y da la vuelta con el crecimiento longitudinal. Es importante explorar la sensibilidad perineal y el tono rectal porque su anomalía puede indicar compresión de la médula espinal o la cola de caballo, que requieren intervención quirúrgica inmediata. En ocasiones puede resultar difícil aislar el nivel en el que se localiza la enfermedad. Las raíces nerviosas con compresión proximal son también más susceptibles de compresión distal. Cuando el nervio está comprimido tanto de forma proximal como distal, se denomina *fenómeno de doble aplastamiento.* En pacientes que presentan síntomas de síndrome del túnel carpiano o cubital y neuropatía periférica siempre se tendría que considerar la columna cervical como una posible etiología. Las pruebas de imagen complementarias y los estudios de conducción nerviosa pueden ayudar a dilucidar la causa.

Tras la palpación, la prueba de amplitud de movimiento y evaluación de la sensibilidad se continúa con una prueba de resistencia muscular para la localización de cualquier hallazgo positivo. La enfermedad de la motoneurona inferior viene indicada por la presencia de debilidad, hipotonía y fasciculaciones, y la de la motoneurona superior por espasticidad. La función motora se debería clasificar usando la nomenclatura estándar de 0-5: grado 0, ninguna función; 1, función mínima; 2, amplitud completa de movimiento articular con la gravedad eliminada; 3, función contra la gravedad; 4, función contra resistencia ligera, y 5, fuerza normal contra resistencia (tabla 48.5). Si existe debilidad, habría que realizar una exploración más centrada para observar otros músculos inervados por la misma raíz nerviosa.

Se deberían examinar los reflejos de estiramiento tendinoso profundos y clasificarlos de 0 a 3 como sigue: 0, sin respuesta; 1, hiporreflexia; 2, normal, y 3, hiperreflexia. La C5 se examina golpeando el tendón del bíceps; la C6, del braquiorradial; la C7, del tríceps; la L4, el tendón rotuliano, y la S1, el tendón de Aquiles. Para facilitar la exploración de

TABLA 48.5 Clasificación de la fuerza en la exploración motora

0	Ninguna función, parálisis completa
1	Movimiento mínimo con contracción palpable o visible
2	Amplitud completa del movimiento de la articulación eliminando la gravedad
3	Movimiento activo contra la gravedad
4	Movimiento activo contra resistencia ligera
5	Fuerza normal

los reflejos, puede resultar útil usar la maniobra de carga muscular o de Jendrassik (que se realiza pidiendo al paciente que flexione los dedos de ambos manos en forma de gancho, entrelace las manos y luego las separe). Esta técnica crea una distracción para ayudar al paciente a relajarse y, de este modo, evaluar mejor los reflejos de las extremidades inferiores. Si persiste la dificultad en la valoración de los reflejos, hay que asegurarse de que no existe una neuropatía periférica. Además de los reflejos tendinosos profundos, también habría que evaluar los reflejos abdominales, de Babinski y bulbocavernosos.

Las pruebas de provocación que pueden resultar útiles para confirmar una monorradiculopatía extradural compresiva son, entre otras, la de Spurling, la de abducción del brazo y la de compresión y tracción axial. Todas están destinadas a cambiar el diámetro del agujero de conjunción, aumentando o disminuyendo los síntomas, respectivamente. La prueba de Spurling se realiza pidiendo al paciente que extienda el cuello y lo gire hacia el lado del dolor. Es positiva si el dolor radicular empeora en esta posición e indica una estenosis del agujero de conjunción con posible compresión de una raíz nerviosa. El signo de abducción del brazo es positivo si el dolor del paciente se alivia colocando la mano en el lado afecto, en la parte superior de la cabeza[60]. La prueba de compresión axial se realiza presionando en la parte superior de la cabeza del paciente con el cuello en posición neutra, y el resultado es positivo si los síntomas radiculares se agravan mediante esta maniobra y se alivian al colocar tracción en la cabeza y abrir los agujeros.

Las pruebas de provocación que resultan útiles a la hora de diagnosticar una mielopatía consisten en la presencia del signo de Hoffmann y del signo del escape del dedo, la prueba anómala de prensión y liberación y la presencia del signo de Lhermitte. El signo de Hoffmann es positivo (patológico) si al mantener el dedo medio extendido y extender bruscamente la articulación interfalángica distal se produce flexión del índice y del pulgar. Un signo del escape del dedo positivo se produce cuando una persona no puede mantener todos los dedos en una posición aducida y extendida sin que los dos dedos cubitales caigan en flexión y abducción con el tiempo. La prueba de prensión y liberación revela la incapacidad para abrir y cerrar con rapidez un puño debido a la debilidad y espasticidad de la mano. El signo de Lhermitte evalúa los cambios en la propia médula espinal y se produce cuando el cuello del paciente se flexiona con fuerza, lo que da lugar a una especie de descargas eléctricas que recorren brazos y piernas. Esta reacción indica cambios en la sustancia blanca de la médula espinal que pueden ser consecuencia de una mielopatía cervical o una esclerosis múltiple.

Evaluación diagnóstica

Tras completar la anamnesis y la exploración física, realizar pruebas de imagen, técnicas neurofisiológicas y las pruebas analíticas indicadas puede ayudar a establecer el diagnóstico diferencial y el plan terapéutico para el dolor cervical del paciente. Las radiografías cervicales a menudo muestran cambios degenerativos en personas asintomáticas mayores de 60 años[61]. En ausencia de traumatismos, síntomas inespecíficos o empeoramiento de un déficit neurológico, para el dolor cervical se indican 4-6 semanas de tratamiento conservador antes de obtener radiografías[62]. También se deberían usar radiografías dinámicas para el cribado de pacientes con AR antes de la intubación endotraqueal, dado el riesgo de inestabilidad cervical. Un estudio demostró que el 61% de los pacientes con AR presentaron signos de inestabilidad, definida por una subluxación atloaxoidea de al menos 3 mm en las radiografías de cribado preoperatorio[63].

En presencia de cambios degenerativos importantes y osteofitos en los platillos vertebrales, puede resultar útil una mielografía por TC para caracterizar en mayor detalle la afectación ósea. Esta técnica debería considerarse una prueba complementaria de la RM[64]. Solo se debería usar como prueba primaria para evaluar la afectación nerviosa cuando la RM está contraindicada porque esta última es superior a la hora de evaluar los cambios de la médula espinal, como siringomielia, mielomalacia o neoplasias[65]. La RM está indicada en los casos de déficit neurológico progresivo, debilidad incapacitante o signos de vías largas, y su uso se recomienda en pacientes con radiculopatía cervical persistente después de 6 semanas de tratamiento conservador[62]. La incorporación de realce con gadolinio es útil a la hora de evaluar las infecciones y las neoplasias, así como para diferenciar las cicatrices de hernias discales recidivantes en pacientes que han sido sometidos a cirugía previa de columna. Los resultados de la RM se deben correlacionar con los hallazgos de la exploración física, dado que se ha encontrado que voluntarios asintomáticos presentan hallazgos anómalos en la RM de columna cervical[53]. El aumento de la señal en la secuencia T2 puede ser representativo de un espectro de enfermedad desde edema hasta mielomalacia y formación de siringomielia. Por tanto, la presencia de una señal aumentada dentro de la médula espinal justifica una consulta quirúrgica y una intervención, si la exploración y la anamnesis se correlacionan, o un seguimiento de cerca como mínimo. Si los resultados de la RM no se han de correlacionar con la anamnesis y los hallazgos de la exploración física, pueden requerirse estudios adicionales, como una mielografía por TC. Esta técnica es superior a la hora de detectar la estenosis ósea del agujero de conjunción. Se han usado técnicas nucleares óseas, como la TC por emisión de fotón único, para identificar y caracterizar la precisión en las fracturas ocultas, la lesión perióstica y la artrosis postraumática en ausencia de resultados radiológicos positivos[66].

Las técnicas neurofisiológicas están indicadas cuando la exploración física y las pruebas de imagen no se correlacionan o existen datos contradictorios. La EMG, los estudios de conducción nerviosa y las respuestas evocadas somatosensitivas ayudan a diferenciar los trastornos de la columna cervical de los síndromes de compresión de nervios periféricos, así como la enfermedad articular intrínseca de una radiculopatía. Estas pruebas son complementarias de las radiografías simples y de una RM o una mielografía por TC.

Normalmente el dolor cervical es consecuencia de causas mecánicas y, por lo general, las pruebas analíticas no resultan útiles en su diagnóstico. Sin embargo, pueden ser fundamentales para descartar una infección, una neoplasia y artritis sistémicas. De forma indirecta, la VSG mide la respuesta de fase aguda con alta sensibilidad, pero baja especificidad. Los pacientes menores de 50 años deberían presentar una VSG menor de 20 mm/h; el intervalo normal aceptado aumenta conforme lo hace la edad del paciente. Se observan valores mayores de 100 con infecciones y neoplasias, mientras que elevaciones menos importantes se ven con la AR y tras la cirugía[67]. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda sintetizado por el hígado, con elevaciones que alcanzan su punto máximo al segundo día del suceso provocador y que regresan a la normalidad a los 3-7 días de eliminar la lesión[68]. Si se sospecha una meningitis, también pueden resultar útiles un hemograma completo con fórmula leucocitaria y una punción lumbar.

Diagnóstico diferencial y tratamiento

El uso de la combinación de la anamnesis, la exploración física y los estudios diagnósticos es perjudicial para establecer el diagnóstico diferencial de dolor cervical axial benigno, radiculopatía, mielopatía, infección, neoplasia, artritis sistémicas y dolor referido (tabla 48.6).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 48.6 Diagnóstico diferencial de causas frecuentes de dolor cervical axial

Etiología	Causa	Características	Exploración física	Tratamiento
Traumatismos	Irritación de músculos, carillas, discos intervertebrales y ligamentos (p. ej., «latigazo cervical») Fracturas óseas	Antecedentes de traumatismos Rigidez cervical El dolor empeora con el movimiento Puede acompañarse de déficits neurológicos	Espasmos de los músculos cervicales que conducen a una limitación de la amplitud de movimiento Dolor intenso a la palpación en la línea media con las fracturas Dolor a la palpación moderado con las lesiones tipo latigazo Déficit neurológico	La terapia física y los antiinflamatorios pueden ser beneficiosos en el caso de los latigazos En las fracturas menores pueden necesitarse ortesis Puede necesitarse una intervención quirúrgica por inestabilidad o compresión neurológica
Cambios degenerativos (no neuropáticos)	Irritación de articulaciones cigoapofisarias (carillas) Irritación de discos cervicales	A menudo tienen una naturaleza crónica El dolor se irradia a los hombros Cefaleas suboccipitales El dolor de las carillas mejora con inyecciones dirigidas a la cápsula articular o al bloqueo del ramo primario dorsal	Amplitud de movimiento cervical limitada El dolor facetario empeora con la palpación de la región paraespinal El dolor discógeno empeora con la palpación de la línea media El dolor discógeno empeora con la extensión y la rotación del cuello	Terapia física y antiinflamatorios Bloqueos de ramas mediales o ablación por radiofrecuencia para el dolor facetario Puede considerarse una intervención quirúrgica en presencia de inestabilidad o deformidad
Radiculopatía cervical	Hernia discal cervical Espondilosis Patologías no compresivas (diabetes, herpes zóster, etc.)	Dolor agudo, lancinante Irradiación hacia el dermatoma asociado	Signo de Spurling positivo Entumecimiento, hormigueo y/o dolor en los dermatomas asociados Debilidad en los miotomas asociados	Terapia física, antiinflamatorios, corticoides orales e inyecciones de corticoides epidurales Cirugía cuando fracasa el tratamiento conservador o en caso de debilidad
Estenosis cervical	Espondilosis Estrechamiento congénito del canal Posquirúrgica Traumática Reumática	Suele acompañarse de mielopatía (deterioro de habilidades motoras finas, alteraciones de la marcha y el equilibrio, incontinencia, etc.)	Marcha espástica con base amplia Hiperreflexia Debilidad Signo de Hoffmann positivo	El tratamiento sintomático puede ser beneficioso en ausencia de déficit neurológico La intervención quirúrgica está justificada en presencia de déficit neurológico o hiperreflexia
Dolor miofascial	Irritación crónica de los músculos cervicales Puede deberse a desequilibrio postural o biomecánico, traumatismos, estrés emocional o anomalías endocrinas u hormonales	Dolor sordo y persistente, sin factores claros que lo exacerban o lo alivian A veces empeora con flexión cervical Puede asociarse a fibromialgia	El paciente puede tener puntos gatillo o bandas musculares palpables, por lo que refiere dolor cuando se aplica presión	Terapia física y antiinflamatorios Psicoterapia Inyecciones de los puntos gatillo
Enfermedad reumática EA Otras	Inflamación articular Estenosis cervical Distensión osteomuscular por deformidad cifótica en la EA	Agarrotamiento y rigidez matutinos La AR puede producir inestabilidad atloaxoidea La EA puede dar lugar a lordosis cervicotorácica	Síntomas adicionales relacionados con trastorno sistémico	Pueden plantearse la terapia física y los antiinflamatorios para aliviar los síntomas La cirugía puede ser necesaria para solucionar la inestabilidad o la deformidad
Infección Osteomielitis Discitis Absceso epidural	Destrucción ósea Irritación de nervios periósticos Inestabilidad Alteración biomecánica	Dolor cervical intenso presente en reposo y que empeora con el movimiento Signos/síntomas de infección Pacientes con antecedentes de drogodependencia parenteral o inmunodepresión	Dolor intenso que empeora con el movimiento Los déficits neurológicos pueden deberse a un absceso epidural Estigmas de bacteriemia	Antibióticos i.v. La cirugía puede ser necesaria en presencia de un absceso epidural Las ortesis pueden ofrecer alivio sintomático

TABLA 48.6 Diagnóstico diferencial de causas frecuentes de dolor cervical axial *(cont.)*

Etiología	Causa	Características	Exploración física	Tratamiento
Neoplasias Metástasis tumorales Mieloma múltiple/ plasmocitoma Tumores óseos primarios	Destrucción ósea Irritación de nervios periósticos Inestabilidad mecánica	El dolor cervical empeora con el movimiento El dolor despierta al paciente de su sueño Síntomas sistémicos, como pérdida de peso inexplicada, anorexia, malestar general, etc.	Dolor cervical intenso a la palpación El dolor cervical empeora con el movimiento Presencia de déficits neurológicos por tumor epidural	Tratamiento sintomático con antiinflamatorios o medicación analgésica Radiación La intervención quirúrgica puede estar justificada para descompresión y/o estabilización
Vasculares Disección carotídea cervical	Desgarro traumático o espontáneo en la túnica íntima La sangre penetra en el espacio entre la pared interna y externa	Inicio súbito Sensación de desgarro Cefaleas Dolor facial u ocular Acúfenos pulsátiles Episodios isquémicos	Síndrome de Horner Soplo carotídeo Hematoma en expansión Déficit neurológico	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y endoprótesis
Posquirúrgicas Pseudoartrosis (fracaso de fusión) Inestabilidad iatrogénica posquirúrgica	Holgura del material de osteosíntesis Inestabilidad secundaria a alteración de discos y articulaciones	Mejoría del dolor cervical después de la cirugía («periodo de luna de miel») con empeoramiento del dolor cervical e interescapular	Arco de movilidad doloroso en el cuello Antecedentes de cirugía cervical	Procedimiento de revisión quirúrgica

AR, artritis reumatoide; *EA*, espondilitis anquilosante.

La mayoría de los dolores cervicales axiales son autolimitados y se resolverán con tratamiento conservador apropiado[69]. El dolor cervical axial con radiculopatía asociada también presenta una evolución bastante benigna; así, el 75% de los pacientes solo tienen una recaída o síntomas leves a los 19 años de seguimiento con tratamiento conservador[70]. Es mejor tratar a los pacientes con dolor cervical aislado y pruebas de imagen y analíticas negativas con un abordaje multimodal. Durante la fase aguda los pacientes pueden ser tratados con un collarín blando para reducir la inflamación, pero no deberían llevarlo durante más de 2 semanas para evitar la falta de acondicionamiento. Los tratamientos multimodales han demostrado ser los más eficaces para tratar el dolor cervical axial, como el entrenamiento propioceptivo, los ejercicios con fortalecimiento resistido, los relajantes musculares y los antiinflamatorios no esteroideos[71-76]. Las pruebas en cuanto a la eficacia de la desnervación por radiofrecuencia de las articulaciones de las carillas, la acupuntura, la unidad de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la iontoforesis, la biorretroalimentación con EMG o las inyecciones locales para el tratamiento del dolor cervical axial no son concluyentes[77-80].

Puede prescribirse tracción cervical, con un régimen típico de 3,5-4,5 kg para sesiones de 15-20 min con el dispositivo a 20-25° de flexión. Sin embargo, este tratamiento solo ha demostrado un alivio de los síntomas radiculares a corto plazo[81]. La administración de corticoides epidurales interlaminares y transforaminales guiada por vía radioscópica es eficaz para tratar la radiculopatía lumbar, pero no en la columna cervical[82]. Las inyecciones cervicales conllevan un mayor riesgo, con complicaciones hasta en el 16% de los pacientes, por ejemplo, con déficits neurológicos[83,84]. Dados estos riesgos aumentados con las inyecciones de corticoides epidurales en la columna cervical, se debería adoptar un abordaje más conservador al prescribir esta modalidad de tratamiento. La artrosis atloaxoidea de la articulación de las carillas puede tratarse de forma satisfactoria con un bloqueo facetario y AINE. Si el tratamiento conservador con AINE fracasa, puede estar indicada una fusión.

Además de los cambios degenerativos en la columna cervical, los traumatismos y la hernia discal aguda, existen causas más insidiosas de dolor cervical, como los schwannomas, el tumor de Pancoast, la neuritis del plexo braquial y el síndrome de dolor regional complejo. Los schwannomas, si son intradurales, pueden afectar a una raíz nerviosa sensitiva y ocasionar dolor dermatómico, junto con una mielopatía o una radiculopatía por compresión. El tumor de Pancoast, que afecta al vértice del pulmón, puede producir cambios simpáticos y de una raíz nerviosa cervical inferior, además de la compresión de la raíz nerviosa o del plexo braquial. La neuritis del plexo braquial (síndrome de Parsonage-Turner), de origen vírico, provoca un dolor intenso del brazo, seguido de debilidad y, luego, resolución del dolor, seguida de una recuperación de la fuerza del brazo. En un pequeño número de casos, este trastorno puede evolucionar a un síndrome de dolor regional complejo asociado a un dolor urente difuso, junto con cambios autónomos, como cambios de coloración de la piel.

Se precisan seguimiento y vigilancia porque un déficit neurológico progresivo, una inestabilidad segmentaria o síntomas radiculares persistentes durante al menos 6 semanas pueden ser indicaciones de una intervención quirúrgica. En un estudio prospectivo aleatorizado que comparó la cirugía, la fisioterapia y el uso de un collarín cervical para tratar una radiculopatía cervical de larga duración no se encontró ninguna diferencia entre los tres grupos a los 12 meses[85]. La mielopatía cervical con déficits muy leves puede ser seguida de cerca; sin embargo, la evolución natural de la enfermedad es de largos periodos de estabilidad con episodios de deterioro. Las indicaciones definitivas de cirugía comprenden la presencia de mielopatía durante 6 meses o más, la progresión de los signos o síntomas, la dificultad para caminar o cambios en la función intestinal o vesical. La cirugía se dirige a descomprimir la médula espinal y a prevenir un mayor deterioro más que a mejorar los déficits neurológicos.

Las artritis sistémicas, las infecciones y los tumores pueden afectar a la columna cervical con síntomas neurológicos e inespecíficos variables. Normalmente la AR produce una subluxación e impactación atloaxoidea y una subluxación subaxial (tabla 48.7). La estabilización quirúrgica está indicada en caso de déficit neurológico progresivo, dolor cervical

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 48.7 Trastornos reumáticos que producen dolor cervical

Artritis reumatoide
• Sin enfermedad de la articulación C1-C2
• Con anomalías cervicales estructurales
  • Subluxación C1-C2
  • Afectación de las carillas C1-C2

Espondiloartropatías • Espondilitis anquilosante • Artritis reactiva • Artritis psoriásica • Artritis enteropática
Polimialgia reumática
Artrosis
Fibromialgia
Dolor osteomuscular inespecífico
Espondiloartropatías diversas • Enfermedad de Whipple • Enfermedad de Behçet • Enfermedad de Paget • Acromegalia • Osificación del ligamento longitudinal posterior • Hiperostosis esquelética idiopática difusa

axial persistente con signos radiológicos de inestabilidad, diámetro del conducto de 14 mm o menos (intervalo atloodontoideo posterior) y desplazamiento de la apófisis odontoides de 5 mm o más por encima de la línea de McGregor. En el contexto de una subluxación atloaxoidea o subaxial, los niveles afectados se fusionan de forma posterior y la impactación atloaxoidea debería tratarse con fusión occipitocervical[15]. Los pacientes con enfermedad reumatoide que presentan signos de inestabilidad muestran progresión radiológica con el tiempo, pero se correlaciona mal con la evolución neurológica[86]. Sin embargo, estos pacientes requieren seguimiento riguroso, dado que, una vez que se desarrolla la mielopatía, la mayoría fallecen al año[87].

Generalmente la espondilitis anquilosante afecta a la columna cervical y con el tiempo da lugar a una deformidad cifótica con alteración de la biomecánica, lo que tiene implicaciones en el contexto de un traumatismo. La deformidad cifótica puede tener importantes implicaciones funcionales a medida que la mirada de la persona se desplaza hacia el suelo, lo que dificulta su interacción con su entorno. Se dispone de osteotomías correctoras, pero conllevan el riesgo de déficit neurológico y hemorragia intraoperatoria. No obstante, el diagnóstico y el tratamiento más temprano con fármacos bloqueantes del factor de necrosis tumoral puede reducir la eventualidad de deformidad cervical en esta enfermedad[88].

Tanto las infecciones como los procesos neoplásicos pueden ocasionar destrucción con dolor cervical mecánico o no mecánico, síntomas inespecíficos y déficit neurológico variable. El objetivo es similar con la erradicación de la infección o del tumor: la descompresión, si existe un déficit neurológico, y la estabilización de la columna vertebral.

En resumen, una anamnesis, una exploración física y unas pruebas complementarias meticulosas pueden ayudar a llegar a un diagnóstico diferencial bastante estrecho. En ausencia de inestabilidad de la columna, déficit neurológico o un proceso infeccioso o neoplásico, el paciente puede beneficiarse de un tratamiento conservador con recuperación expectante.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Nachemson AL, Jonsson E, editors: *Neck and back pain: the scientific evidence of causes, diagnosis, and treatment*, Philadelphia, 2000, Lippincott Williams, Wilkins.
2. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, et al: Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization, *Clin J Pain* 9:174-182, 1993.
3. Hansson EK, Hansson TH: The costs for persons sick-listed more than one month because of low back or neck problems. A two-year prospective study of Swedish patients, *Eur Spine J* 14:337-345, 2005.
4. Mäkelä M, Heliövaara M, Sievers K, et al: Prevalence, determinants, and consequences of chronic neck pain in Finland, *Am J Epidemiol* 134:1356-1367, 1991.
5. Freeman MD, Croft AC, Rossignol AM, et al: A review and methodologic critique of the literature refuting whiplash syndrome, *Spine* 24:86-96, 1999.
6. Boshuizen HC, Verbeek JH, Broersen JP, et al: Do smokers get more back pain? *Spine* 18:35-40, 1993.
7. Andersson H, Ejlertsson G, Leden I: Widespread musculoskeletal chronic pain associated with smoking. An epidemiological study in a general rural population, *Scand J Rehabil Med* 30:185-191, 1998.
8. Zvolensky MJ, McMillan K, Gonzalez A, et al: Chronic pain and cigarette smoking and nicotine dependence among a representative sample of adults, *Nicotine Tob Res* 11:1407-1414, 2009.
9. McLean SM, May S, Klaber-Moffett J, et al: Risk factors for the onset of non-specific neck pain: a systematic review, *J Epidemiol Community Health* 64:565-572, 2010.
10. Mitchell MD, Mannino DM, Steinke DT, et al: Association of smoking and chronic pain syndromes in Kentucky women, *J Pain* 12:892-899, 2011.
11. Gill DK, Davis MC, Smith AJ, et al: Bidirectional relationships between cigarette use and spinal pain in adolescents accounting for psychosocial functioning, *Br J Health Psychol* 19:113-131, 2014.
12. Honeyman PT, Jacobs EA: Effects of culture on back pain in Australian Aboriginals, *Spine* 21:841-843, 1996.
13. Klekamp J, McCarty E, Spengler DM: Results of elective lumbar discectomy for patients involved in the workers' compensation system, *J Spinal Disord* 11:277-282, 1998.
14. Daniels DL, Williams AL, Haughton VM: Computed tomography of the articulations and ligaments at the occipito-atlantoaxial region, *Radiology* 146:709-716, 1983.
15. Kim DH, Hilibrand AS: Rheumatoid arthritis in the cervical spine, *J Am Acad Orthop Surg* 13:463-474, 2005.
16. Bogduk N, Aprill C: On the nature of neck pain, discography and cervical zygapophysial joint pain, *Pain* 54:213-217, 1993.
17. Nachemson AL: Disc pressure measurements, *Spine* 6:93-97, 1981.
18. Dwyer A, Aprill C, Bogduk N: Cervical zygapophyseal joint pain patterns: I. A study in normal volunteers, *Spine* 15:453-457, 1990.
19. Aprill C, Dwyer A, Bogduk N: Cervical zygapophyseal joint pain patterns: II. A clinical evaluation, *Spine* 15:458-461, 1990.
20. Bogduk N, Marsland A: The cervical zygapophyseal joints as a source of neck pain, *Spine* 13:610-617, 1988.
21. Cavanaugh JM, Lu Y, Chen C, et al: Pain generation in lumbar and cervical facet joints, *J Bone Joint Surg Am* 88(Suppl 2):63-67, 2006.
22. Dreyfuss P, Michaelsen M, Fletcher D: Atlantooccipital and lateral atlanto-axial joint pain patterns, *Spine* 19:1125-1131, 1994.
23. Grubb SA, Kelly CK: Cervical discography: clinical implications from 12 years of experience, *Spine* 25:1382-1389, 2000.
24. Schellhas KP, Smith MD, Gundry CR, et al: Cervical discogenic pain: prospective correlation of magnetic resonance imaging and discography in asymptomatic subjects and pain sufferers, *Spine* 21:300-311, 1996, discussion 311-312.
25. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J: Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 29:817-821, 1986.
26. Dreyer SJ, Boden SD: Laboratory evaluation in neck pain, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:589-604, 2003.

27. Crockard HA: Surgical management of cervical rheumatoid problems, *Spine* 20:2584-2590, 1995.
28. Cooper RG, Freemont AJ, Hoyland JA, et al: Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration, *Spine* 20:591-598, 1995.
29. Chabot MC: The pathophysiology of axial and radicular neck pain, *Semin Spine Surg* 7:2-8, 1995.
30. An HS, Riley LH III, editors: *An atlas of surgery of the spine*, London, 1998, Martin Dunitz Ltd.
31. Truumees E: Cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy, *Instr Course Lect* 29:339-360, 2000.
32. Houser OW, Onofrio BM, Miller GM, et al: Cervical spondylotic stenosis and myelopathy: evaluation with computed tomographic myelography, *Mayo Clin Proc* 69:557-563, 1994.
33. Ono K, Tada K, Yamamoto T: Cervical myelopathy secondary to multiple spondylotic protrusions: a clinicopathologic study, *Spine* 2:109-125, 1977.
34. Breig A, Turnbull I, Hassler O: Effects of mechanical stresses on the spinal cord in cervical spondylosis, *J Neurosurg* 25:45-56, 1966.
35. Mihara H, Ohnari K, Hachiya M, et al: Cervical myelopathy caused by C3-C4 spondylosis in elderly patients: a radiographic analysis of pathogenesis, *Spine* 25:796-800, 2000.
36. Ferguson RJ, Caplan LR: Cervical spondylotic myelopathy, *Neurol Clin* 3:373-382, 1985.
37. Karadimas SK, Gatzounis G, Fehlings MG: Pathobiology of cervical spondylotic myelopathy, *Eur Spine J* 24(Suppl 2):132-138, 2015.
38. Nurick S: The pathogenesis of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis, *Brain* 95:87-100, 1972.
39. Sampath P, Bendebba M, Davis JD, et al: Outcome of patients treated for cervical myelopathy: a prospective, multicenter study with independent clinical review, *Spine* 25:670-676, 2000.
40. Vaccaro AR, Anderson D: *Decision making in spinal care*, New York, 2007, Thieme.
41. Byrne TN, Waxman SG, Benzel EC: *Diseases of the spine and spinal cord*, Oxford, 2000, Oxford UP.
42. Darouiche RO: Spinal epidural abscess, *N Engl J Med* 355:2012-2020, 2006.
43. Shah NH, Roos KL: Spinal epidural abscess and paralytic mechanisms, *Curr Opin Neurol* 26:314-317, 2013.
44. Aebi M: Spinal metastasis in the elderly, *Eur Spine J* 12(Suppl 2):S202-S213, 2003.
45. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 49:33-64, 1999.
46. Patil CG, Lad SP, Santarelli J, et al: National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993-2002, *Cancer* 110:625-630, 2007.
47. Yoshihara H, Yoneoka D: Trends in the surgical treatment for spinal metastasis and the in-hospital patient outcomes in the United States from 2000 to 2009, *Spine* 14:1844-1849, 2014.
48. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y: Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine* 34:S78-S92, 2009.
49. Harel R, Angelov L: Spine metastases: current treatments and future directions, *Eur J Cancer* 46:2696-2707, 2010.
50. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, et al: Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients, *J Neurosurg Spine* 18:207-214, 2013.
51. Sahgal A, Bilsky M, Chang EL, et al: Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: current status, with a focus on its application in the postoperative patient, *J Neurosurg Spine* 14:151-166, 2011.
52. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial, *Lancet* 366:643-648, 2005.
53. Romanelli P, Esposito V: The functional anatomy of neuropathic pain, *Neurosurg Clin N Am* 15:257-268, 2004.
54. Mackley RJ: Role of trigger points in the management of head, neck, and face pain, *Funct Orthod* 7:4-14, 1990.
55. Henderson CM, Hennessy RG, Shuey HM Jr, et al: Posterior-lateral foraminotomy as an exclusive operative technique for cervical radiculopathy: a review of 846 consecutively operated cases, *Neurosurgery* 13:504-512, 1983.
56. Frøbert O, Fossgreen J, Søndergaard-Petersen J, et al: Musculo-skeletal pathology in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms, *J Intern Med* 245:237-246, 1999.
57. Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, et al: National Emergency X-Radiography Utilization Study Group validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma, *N Engl J Med* 343:94-99, 2000.
58. Sforza C, Grassi G, Fragnito N, et al: Three-dimensional analysis of active head and cervical spine range of motion: effect of age in healthy male subjects, *Clin Biomech* 17:611-614, 2002.
59. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations, *Skeletal Radiol* 26:222-225, 1997.
60. Davidson RI, Dunn EJ, Metzmaker JN: The shoulder abduction test in the diagnosis of radicular pain in cervical extradural compressive monoradiculopathies, *Spine* 6:441-446, 1981.
61. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM: Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people, *Spine* 11:521-524, 1986.
62. Levine MJ, Albert TJ, Smith MD: Cervical radiculopathy: diagnosis and nonoperative management, *J Am Acad Orthop Surg* 4:305-316, 1996.
63. Collins DN, Barnes CL, FitzRandolph RL: Cervical spine instability in rheumatoid patients having total hip or knee arthroplasty, *Clin Orthop Relat Res* 272:127-135, 1991.
64. Modic MT, Masaryk TJ, Mulopulos GP, et al: Cervical radiculopathy: prospective evaluation with surface coil MR imaging, CT with metrizamide, and metrizamide myelography, *Radiology* 161:753-759, 1986.
65. Modic MT, Ross JS, Masaryk TJ: Imaging of degenerative disease of the cervical spine, *Clin Orthop Relat Res* 239:109-120, 1989.
66. Seitz JP, Unguez CE, Corbus HF, et al: SPECT of the cervical spine in the evaluation of neck pain after trauma, *Clin Nucl Med* 20:667-673, 1995.
67. Waddell G: An approach to backache, *Br J Hosp Med* 28:187-190, 1982.
68. Kushner HL: Acute phase response, *Clin Aspects Autoimmunity* 3:20-30, 1989.
69. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM, et al: Neck pain: a long-term follow-up of 205 patients, *Spine* 12:1-5, 1987.
70. Saal JS, Saal JA, Yurth EF: Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy, *Spine* 21:1877-1883, 1996.
71. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S: A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions, *Am J Ther* 12:151-171, 2005.
72. Bronfort G, Evans R, Nelson B, et al: A randomized clinical trial of exercise and spinal manipulation for patients with chronic neck pain, *Spine* 26:788-797, 2001, discussion 798-799.
73. Gross AR, Kay T, Hondras M, et al: Manual therapy for mechanical neck disorders: a systematic review, *Man Ther* 7:131-149, 2002.
74. Kay TM, Gross A, Goldsmith C, et al: Exercises for mechanical neck disorders, *Cochrane Database Syst Rev* 3, 2005, CD004250.
75. Taimela S, Takala EP, Asklof T, et al: Active treatment of chronic neck pain, *Spine* 25:1021-1027, 2000.
76. Waling K, Sundelin G, Ahlgren C, et al: Perceived pain before and after three exercise programs: a controlled clinical trial of women with work-related trapezius myalgia, *Pain* 85:201-207, 2000.
77. Dagenais S, Haldeman S, Wooley JR: Intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for spinal pain: a critical review of the literature, *Spine J* 5:310-328, 2005.
78. Irnich D, Behrens N, Molzen H, et al: Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain, *BMJ* 322:1574-1578, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

79. Kroeling PL, Gross AR, Goldsmith CH, et al: A Cochrane review of electrotherapy for mechanical neck disorders, *Spine* 30:E641-E648, 2005.
80. Niemisto L, Kalso E, Malmivaara A, et al: Radiofrequency denervation for neck and back pain. A systematic review of randomized controlled trials, *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2003, CD004058.
81. Carette S, Fehlings MG: Clinical practice. Cervical radiculopathy, *N Engl J Med* 353:392-399, 2005.
82. Riew KD, Yin Y, Gilula L, et al: The effect of nerve-root injections on the need for operative treatment of lumbar radicular pain: a prospective, randomized, controlled, double-blind study, *J Bone Joint Surg Am* 82-A:1589-1593, 2000.
83. Abbasi AL, Malhotra G, Malanga G, et al: Complications of interlaminar cervical epidural steroid injections: a review of the literature, *Spine* 32:2144-2151, 2007.
84. Malhotra GL, Abbasi A, Rhee M: Complications of transforaminal cervical epidural steroid injections, *Spine* 34:731-739, 2009.
85. Truumees E: Cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy, *Instr Course Lect* 29:339-360, 2000.
86. Pellicci PM, Ranawat CS, Tsairis P, et al: A prospective study of the progression of rheumatoid arthritis of the cervical spine, *J Bone Joint Surg Am* 63:342-350, 1981.
87. Marks JS, Sharp J: Rheumatoid cervical myelopathy, *Q J Med* 50:301-319, 1989.
88. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, et al: Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment, *Semin Arthritis Rheum* 36:210-223, 2007.

49

Dolor de hombro

SCOTT DAVID MARTIN Y THOMAS S. THORNHILL

PUNTOS CLAVE

- El conocimiento de la anatomía funcional permite diagnosticar la mayoría de las causas del dolor de hombro tras una exploración física.
- La anamnesis y la exploración física ayudadas por pruebas complementarias generalmente orientan la aplicación del tratamiento más adecuado para el dolor de hombro.
- El diagnóstico diferencial del dolor de hombro comprende no solo los trastornos locales frecuentes (p. ej., de los tendones y las estructuras adyacentes), sino que también debería tener en cuenta las causas que surgen de sitios anatómicos distantes a través de vías mediadas por dolor referido.
- En el diagnóstico del dolor de hombro pueden ayudar enormemente diversas pruebas diagnósticas específicas.
- La mayoría de las causas del dolor de hombro pueden tratarse con un programa estructurado de fisioterapia. Los programas satisfactorios de tratamiento pueden beneficiar a posibles candidatos quirúrgicos, como los que no responden al tratamiento conservador.
- En ocasiones, las artropatías sistémicas se manifiestan con enfermedad del hombro; con el paso del tiempo, suelen afectar al hombro. En tales pacientes es fundamental una evaluación temprana.

Introducción

El dolor de hombro, que es una de las enfermedades osteomusculares más frecuentes, puede originarse por diversas causas. El diagnóstico exacto del dolor de hombro está dificultado por la anatomía y la posición únicas del hombro, que sirve de unión entre la extremidad superior y el tórax. Una de las articulaciones más complejas y móviles del cuerpo, el hombro, es atravesada por músculo, tendón y hueso y está rodeada por importantes estructuras vasculonerviosas, todas las cuales pueden ser fuentes de dolor local y referido.

La determinación de la fuente del dolor de hombro es esencial para recomendar el método adecuado de tratamiento. El médico que explora debe ser capaz de diferenciar la aparición del dolor de hombro producido por factores intrínsecos o locales, factores extrínsecos o remotos o una combinación de los dos. Los factores intrínsecos se originan en la cintura escapular y comprenden los trastornos glenohumerales y periarticulares, mientras que los factores extrínsecos ocurren fuera de la cintura escapular con referencia secundaria del dolor al hombro (tabla 49.1). Un ejemplo de factor extrínseco es el dolor de hombro izquierdo como presentación inicial de una cardiopatía isquémica. La hepatopatía, la colecistopatía y la enfermedad esplénica también pueden manifestarse inicialmente como dolor de hombro.

La evaluación, el diagnóstico y el tratamiento precisos requieren un conocimiento profundo de la anatomía del hombro, incluidos los distintos tipos de dolor referido. Una exploración física completa y sistemática es fundamental para llegar a un diagnóstico exacto. Durante la evaluación inicial, hay que tener en cuenta todas las causas posibles del dolor de hombro. El diagnóstico final puede requerir exploraciones repetidas en la consulta y correlación de las pruebas diagnósticas con los síntomas, junto con la respuesta a inyecciones selectivas. Las mejoras en las pruebas diagnósticas, como la resonancia magnética (RM), la artrografía por tomografía computarizada (TC), la ecografía y la electromiografía (EMG), han facilitado el diagnóstico temprano del dolor de hombro y han proporcionado un mejor conocimiento de la enfermedad del hombro. Este capítulo ofrece directrices prácticas para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos dolorosos del hombro que pueden encontrarse en una consulta de reumatología o de medicina general. Un análisis detallado de los problemas del hombro y la información sobre el tratamiento de traumatismos importantes están fuera del alcance de este capítulo y los abordan otros autores.

Anatomía y función

Debido a la complejidad del hombro, los médicos que tratan el dolor de hombro deben tener un buen conocimiento de la anatomía estructural y funcional de esta articulación. El hombro es la articulación más móvil del cuerpo, aunque esta movilidad se obtiene a expensas de la estabilidad. Solo el 25% de la superficie de la cabeza humeral tiene contacto con la cavidad glenoidea en un momento dado. El rodete glenoideo *(labrum)* aumenta el área de contacto de la superficie articular y confiere estabilidad a la articulación[1]. Las lesiones del rodete glenoideo pueden ser consecuencia de la inestabilidad, y el tipo de lesión puede indicar el tipo de inestabilidad. Las roturas del rodete glenoideo también pueden ser una fuente de dolor por una alteración interna del hombro[2]. La estabilidad del hombro depende de una delgada cápsula y de los ligamentos glenohumerales, que son engrosamientos en la cara anterior, posterior e inferior de la cápsula[1]. La estabilidad anterior depende de forma predominante de la banda anterior del ligamento glenohumeral inferior.

El manguito de los rotadores, que proporciona estabilidad dinámica a la articulación, está compuesto por cuatro unidades miotendinosas: el supraespinoso, el infraespinoso y el redondo menor por detrás y el subescapular por delante. El hombro consta de tres articulaciones: acromioclavicular (AC), esternoclavicular y glenohumeral, y dos planos de deslizamiento, las superficies escapulotorácica y subacromial.

La figura 49.1 muestra la localización musculoesquelética y topográfica del dolor asociado a los trastornos frecuentes del hombro. La figura 49.2 muestra la relación de los tres músculos posteriores del manguito de los rotadores que discurren por delante y debajo del acromion para insertarse en la tuberosidad mayor. El subescapular, el único músculo anterior del manguito de los rotadores, se inserta en la tuberosidad menor. Al comprender la relación entre el manguito de los rotadores y la región subacromial, limitada por abajo por la cabeza humeral y por arriba por la superficie inferior del acromion, el médico puede visualizar los problemas del síndrome de pinzamiento y administrar una inyección dentro de este espacio con precisión. El

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 49.1 Causas frecuentes del dolor de hombro

Causas intrínsecas

Trastornos periarticulares
- Tendinitis del manguito de los rotadores o síndrome de pinzamiento
- Tendinitis cálcica
- Rotura del manguito de los rotadores
- Tendinitis bicipital
- Artritis acromioclavicular

Trastornos glenohumerales
- Artritis inflamatoria
- Artrosis
- Osteonecrosis
- Artropatía del manguito
- Artritis séptica
- Roturas del rodete glenoideo
- Capsulitis adhesiva
- Inestabilidad glenohumeral

Causas extrínsecas

Trastornos regionales
- Radiculopatía cervical
- Neuritis braquial
- Síndromes de compresión nerviosa
- Artritis esternoclavicular
- Distrofia simpática refleja
- Fibrositis
- Neoplasias

Diversas
- Colecistopatía
- Traumatismo esplénico
- Absceso subfrénico
- Infarto de miocardio
- Tiroidopatía
- Diabetes mellitus
- Osteodistrofia renal

conocimiento del recorrido del tendón de la cabeza larga del bíceps a través del surco bicipital y sobre la cara superior de la cavidad glenoidea ayuda a entender la tendinitis bicipital. Antes de intentar diagnosticar y tratar el dolor de hombro, el médico debería repasar en detalle las relaciones estructurales y funcionales de la cintura escapular[3,4].

Diagnóstico

Evaluación clínica del hombro

El diagnóstico preciso y el tratamiento satisfactorio de un trastorno del hombro comienzan con una anamnesis y una exploración física completas. La mayor parte de la información necesaria para realizar un diagnóstico correcto puede obtenerse con habilidades clínicas básicas, en lugar de pruebas complementarias caras y muy tecnológicas cuando no afecta al plan de tratamiento[5]. Las pruebas diagnósticas solo se deberían utilizar para confirmar un diagnóstico conocido o ayudar en los casos con una presentación difícil.

Anamnesis

Al hacer un diagnóstico, es importante tener en cuenta la edad del paciente y el motivo principal de consulta. El diagnóstico diferencial del dolor de hombro en una persona sedentaria de 70 años es completamente diferente del de un deportista de 20 años. ¿Apareció el dolor lentamente con el tiempo o de forma súbita tras un acontecimiento en particular? El inicio gradual del dolor sobre la región anterolateral o deltoidea que aumenta con la elevación hacia delante del hombro, junto con el dolor nocturno, hace pensar en pinzamiento con tendinopatía del manguito de los rotadores. La presencia de debilidad importante y dolor al realizar acciones por encima de la cabeza indica un pinzamiento con rotura del manguito de los rotadores. El dolor y la debilidad también se observan al alcanzar por detrás la espalda con el hombro en extensión y rotación externa, como al alcanzar el asiento trasero de un coche. Se deberían obtener los factores iniciadores relativos al comienzo de los síntomas y confirmar con atención cualquier antecedente de dolor o traumatismo del hombro.

Se deberían evaluar la intensidad, el carácter, la localización y la periodicidad del dolor y sus factores agravantes o atenuantes. Habría que graduar el dolor en una escala visual analógica de 0 a 10, en la que 0 indica que no existe dolor y 10 el peor dolor que el paciente haya experimentado. Otra indicación de la intensidad es la interrupción del sueño; se debería preguntar al paciente si el dolor le impide dormir o le despierta y si puede acostarse sobre el hombro afectado. También habría que preguntar al paciente si el dolor es agudo o sordo. El dolor agudo y urente en la parte superior del hombro indica un origen neurógeno, mientras que un dolor sordo en la parte externa del deltoides hace pensar en una enfermedad del manguito de los rotadores con pinzamiento. Se debería identificar la localización o distribución del dolor: ¿es local alrededor de la cintura escapular o se irradia hacia la extremidad superior? ¿Existe una pérdida simultánea de sensibilidad o debilidad? Habría que determinar el ritmo del dolor como constante o intermitente, junto con los factores que lo agravan o alivian. El dolor producido por una tendinopatía del manguito de los rotadores suele agravarse por actividades repetitivas con el codo separado del cuerpo.

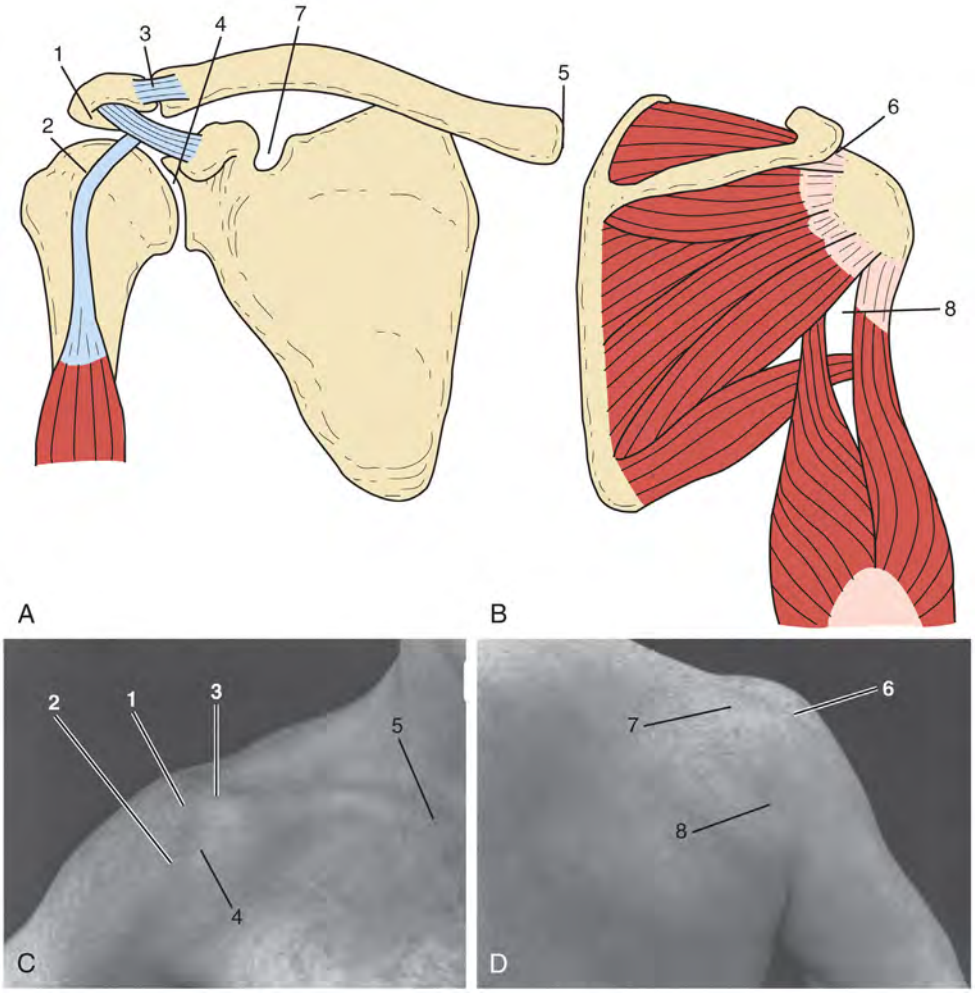
Habría que tener en cuenta cualquier antecedente de dolor cervical, junto con un antecedente de dolor radicular. El dolor tipo radicular con frecuencia se extiende por debajo del codo y se asocia a pérdida sensitiva y debilidad. El dolor localizado en la región paracervical puede indicar un origen cervical o puede localizarse en el trapecio. El dolor del trapecio se suele asociar a dolor de hombro y se produce porque el paciente intenta protegerlo. Se cree que la posición militar conocida como *brace position* (firmes con los hombros hacia atrás y el cuello hacia delante) puede producir cansancio, espasmo y puntos dolorosos de los músculos trapecio y elevador de la escápula.

Debería tenerse en cuenta cualquier antecedente médico pertinente, como un antecedente de neoplasia maligna. Algunas enfermedades neurológicas, viscerales y vasculares pueden producir dolor referido al hombro y siempre hay que tenerlas en cuenta, sobre todo en un paciente con una amplitud de movimiento indolora.

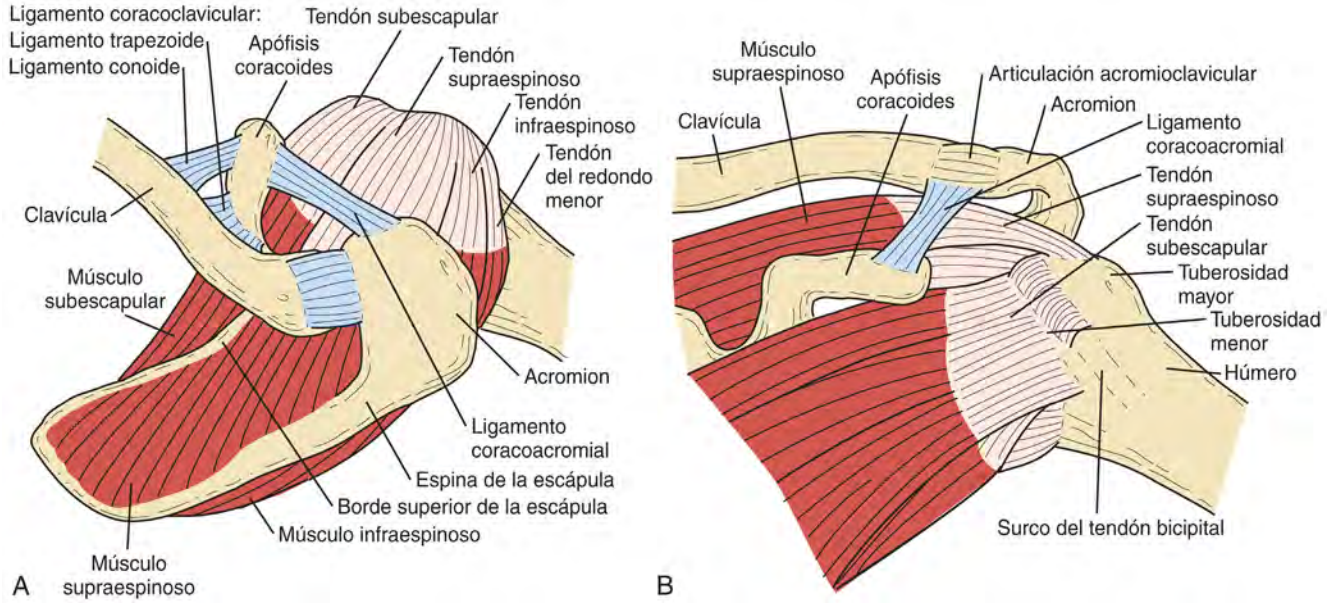
Exploración física

Ha de constar de una inspección minuciosa de la cintura escapular por delante y por detrás. La evaluación se inicia colocándose detrás del paciente, que tiene los dos hombros expuestos. Siempre se inspecciona el hombro normal y se compara con el lesionado. La exploración puede llevarse a cabo con el paciente en la posición sentada o de pie. Se observan y comparan el contorno y la simetría entre los hombros, y se evalúa cualquier atrofia o asimetría en la posición o nivel del hombro. La atrofia del músculo espinoso puede ser consecuencia de inactividad, de una rotura crónica del manguito o de una neuropatía supraescapular o braquial[6]. Si es patente una escápula alada, se debería pedir al paciente que realice una flexión en la pared, lo que acentúa la deformidad.

Habría que registrar con cuidado la amplitud de movimiento, junto con la anotación de cualquier ausencia de movilidad rítmica del hombro o excesiva movilidad escapulotorácica que pueda compensar la falta de movilidad glenohumeral. La rotación interna del hombro se examina haciendo que el paciente llegue a su espalda con el pulgar mientras que el examinador observa el nivel vertebral. La pérdida de rotación interna se ve pronto con el dolor de hombro y, por lo general, indica cierta retracción de la cápsula posterior del hombro, conocida también como *déficit de rotación interna glenohumeral.* Se palpan el tendón del bíceps, la apófisis coracoides, las tuberosidades menor y mayor y el manguito posterior, y se explora el dolor a la palpación



● **Fig. 49.1** Áreas anatómicas (A y B) y topográficas (C y D) del dolor espontáneo y a la palpación por trastornos específicos del hombro. *1*. Espacio subacromial (tendinitis del manguito de los rotadores/síndrome de pinzamiento, tendinitis cálcica y rotura del manguito de los rotadores). *2*. Surco bicipital (tendinitis bicipital, subluxación y rotura del tendón del bíceps). *3*. Articulación acromioclavicular. *4*. Articulación glenohumeral anterior (artritis glenohumeral, osteonecrosis, roturas del rodete glenoideo y capsulitis adhesiva). *5*. Articulación esternoclavicular. *6*. Borde posterior del acromion (tendinitis del manguito de los rotadores, tendinitis cálcica y rotura del manguito de los rotadores). *7*. Escotadura supraescapular (compresión del nervio supraescapular). *8*. Espacio cuadrilátero (compresión del nervio circunflejo). Estas zonas de dolor espontáneo y a la palpación se superponen con frecuencia.



● **Fig. 49.2** (A). Vista superior de la musculatura del manguito de los rotadores en su trayecto anterior debajo del arco coracoacromial para insertarse en la tuberosidad mayor. (B). La vista anterior del hombro que muestra el subescapular, que es el único músculo anterior del manguito de los rotadores que se inserta en la tuberosidad menor. Este músculo realiza la rotación interna del húmero y proporciona estabilidad dinámica anterior al hombro. (Tomado de Ciba Collection of Medical Illustrations, Volume 8, Part I. Netter Illustration a partir de www.netterimages.com. Copyright Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(fig. 49.3A). El dolor a la palpación de la cabeza larga del bíceps se asocia con frecuencia a tendinopatía del manguito de los rotadores y a dolor a la palpación de la tuberosidad mayor. El espasmo o el dolor a la palpación del trapecio o el elevador de la escápula pueden asociarse a enfermedad del manguito de los rotadores o de la columna cervical. Se evalúa la amplitud de movimiento cervical y se palpan los músculos paracervicales. El dolor a la palpación paracervical y la limitación de la amplitud de movimiento del cuello pueden indicar una espondiloartrosis cervical o una enfermedad neurógena. Se realiza una prueba de Spurling mediante flexión lateral del cuello a la vez que se aplica compresión axial del cráneo. El dolor que se irradia al hombro ipsilateral se considera un resultado positivo de la prueba e indica radiculopatía.

Para provocar el signo del pinzamiento, se eleva el hombro de forma pasiva en flexión hacia delante a la vez que se baja la escápula con la mano contraria, forzando la tuberosidad mayor contra la parte anterior del acromion y produciendo dolor en los casos de pinzamiento (fig. 49.3B)[7]. Esta maniobra también puede resultar dolorosa en presencia de procesos como capsulitis adhesiva, artritis glenohumeral y AC, inestabilidad glenohumeral y tendinitis cálcica. Una prueba de pinzamiento dinámico, conocida como *maniobra de circunducción-aducción del hombro* (también llamada *prueba de Clancy*), tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95% para diagnosticar la tendinopatía del manguito de los rotadores, incluidas las roturas parciales[8]. La prueba se realiza con el paciente en posición de pie, con la cabeza girada hacia el hombro contralateral. El hombro afectado realiza circunducción y aducción por delante del cuerpo a la altura del hombro mientras que el codo se mantiene en extensión, el hombro se encuentra en rotación interna y el pulgar está apuntando hacia el suelo (fig. 49.3C). En esta posición, se pide al paciente que resista al máximo a medida que el examinador aplica una fuerza uniforme hacia abajo sobre la extremidad superior extendida. El resultado de la prueba se considera positivo si provoca dolor o debilidad durante la maniobra; el dolor está localizado en la cara anterolateral del hombro. Con una rotura completa del manguito se observa una correlación muy positiva de dolor y debilidad[8].

Se deberían observar las articulaciones esternoclavicular y AC en busca de prominencias y palpar para detectar estabilidad y dolor a palpación. Muchos pacientes con pinzamiento presentan dolor a la palpación directa hacia abajo de la articulación AC como consecuencia del pinzamiento del manguito por osteofitos en la cara inferior de la clavícula distal[3,6].

El dolor a la palpación de la articulación AC también puede producirse por artrosis primaria de dicha articulación y se debería diferenciar por la exploración física mediante la prueba de aducción por delante del tórax y la prueba de O'Brien[9]. Los signos radiográficos de artrosis de la articulación AC son frecuentes en los pacientes mayores de 40 años, pero este trastorno generalmente no es doloroso[10].

La prueba de aducción por delante del tórax o prueba de aducción horizontal se realiza flexionando hacia delante el hombro 90° seguido de aducción de la extremidad superior por delante del tórax (fig. 49.3D). El dolor localizado en la articulación AC se considera un resultado positivo de la prueba. Si el dolor aparece en la cara posterior del hombro, se sospecha una cápsula posterior tensa con pinzamiento. La prueba de O'Brien se realiza flexionando hacia delante la extremidad superior 90° y aduciendo la extremidad superior 10° fuera del plano sagital del cuerpo. La primera parte de la prueba se realiza con la mano en máxima pronación con el pulgar apuntado hacia abajo. En esta posición, se pide al paciente que resista a medida que el examinador aplica una fuerza hacia abajo sobre la extremidad superior. Si la prueba provoca dolor, se pregunta al paciente si se produce en la parte superior del hombro o en profundidad. El dolor localizado en la parte superior del hombro indica un dolor de la articulación AC, y el dolor en la profundidad del hombro indica una lesión anteroposterior del rodete glenoideo superior (SLAP). En la segunda parte de la prueba, se pide al paciente que realice una supinación de la mano al máximo, mientras el examinador aplica una fuerza hacia abajo a la extremidad superior. Si el paciente nota bastante menos dolor, el resultado de la prueba es positivo para una lesión SLAP. Si el dolor permanece inalterado y se localiza en la parte superior del hombro, el resultado de la prueba es positivo para artropatía AC[9].

Si persisten dudas sobre la causa del dolor a la palpación de la articulación AC, se debería administrar una inyección de lidocaína. El médico tendría que evitar con cuidado inyectar la lidocaína en el espacio subacromial avanzando la aguja demasiado inferior a través de la articulación AC, lo que puede dar lugar a una interpretación falsa. Pueden coexistir cambios degenerativos dolorosos de la articulación AC con pinzamiento subacromial, que se deberían evaluar a fondo cuando se esté considerando el tratamiento quirúrgico (es decir, la escisión de la clavícula distal)[11].

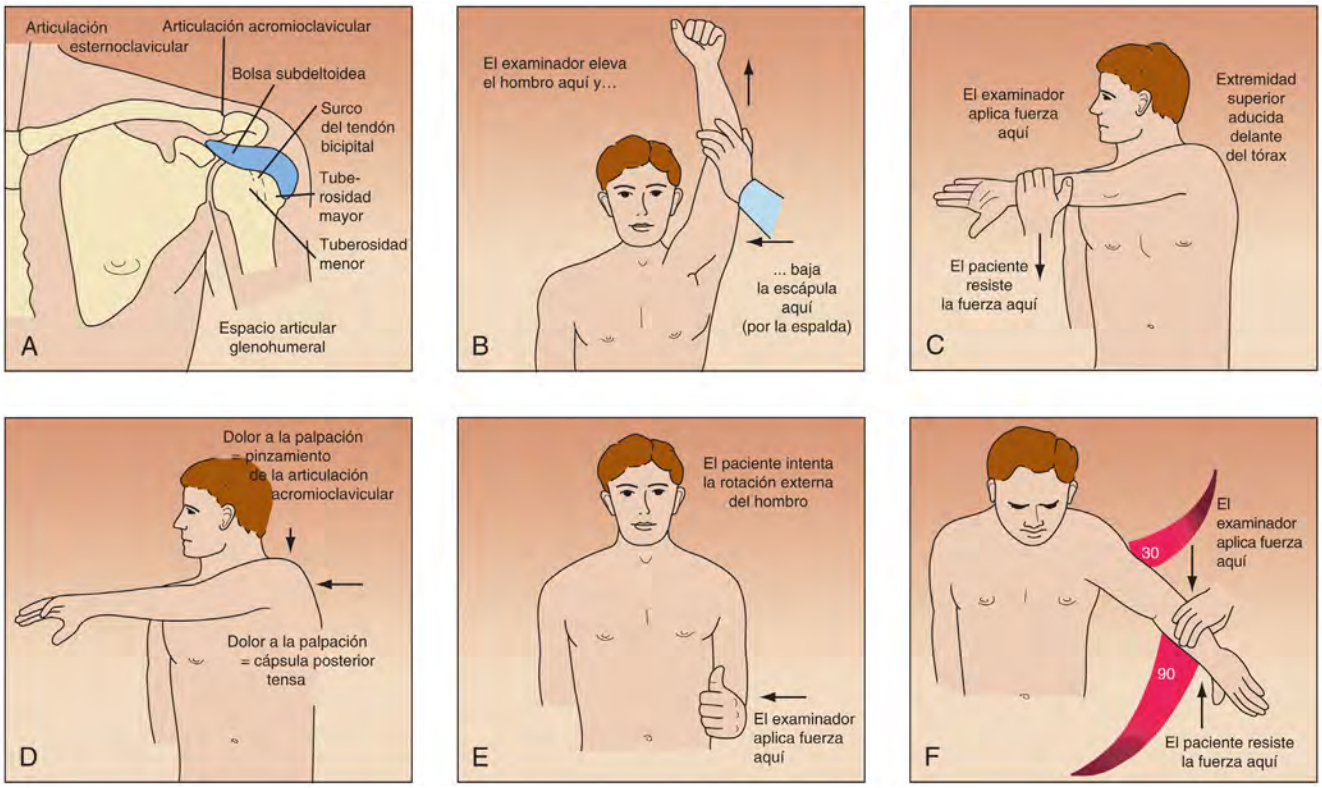
En pacientes con dolor desproporcionado con los hallazgos objetivos, había que buscar otras causas del dolor de hombro, como tendinitis cálcica, infección, distrofia simpática refleja y fractura. Los pacientes con atrofia importante de los músculos supraespinoso e infraespinoso y dolor en la región posterior del hombro, sobre todo pacientes más jóvenes, pueden presentar una neuropatía supraescapular o una neuropatía braquial (síndrome de Parsonage-Turner)[6,12].

Los pacientes con enfermedad crónica del manguito presentan con frecuencia una atrofia variable de los músculos de las fosas supraespinosa e infraespinosa por inactividad. En las roturas crónicas masivas del manguito, la atrofia y la debilidad pueden ser intensas. La evaluación de la fuerza de rotación externa debería realizarse con el codo junto al tronco y sostenido por el examinador; se pide al paciente que intente la rotación externa del hombro desde una posición neutra (0° de aducción) mientras el examinador aplica resistencia (fig. 49.3E)[13]. La debilidad en esta posición puede indicar una rotura del tendón infraespinoso. La prueba de fuerza de abducción contra resistencia se realiza con el hombro en 30° de flexión hacia delante y 90° de abducción y con el pulgar apuntado hacia el suelo (fig. 49.3F)[14,15]. La debilidad en esta posición puede indicar una rotura del tendón supraespinoso. Se debería realizar una prueba de separación con el hombro en rotación interna; se pide al paciente que trate de mantener su mano lejos de la espalda. La incapacidad para hacerlo indica rotura del subescapular.

Si tras una exploración física exhaustiva se sospecha un pinzamiento, habría que realizar una prueba de pinzamiento mediante inyección de 5 ml de un anestésico local en el espacio subacromial[16,17]. Antes de realizar esta prueba, se pide al paciente que califique el dolor durante los signos de pinzamiento en una escala visual analógica de 0 a 10, en la que 0 corresponde a ausencia de dolor y 10 indica el dolor más intenso que el paciente haya experimentado. La inyección puede administrarse por vía anterior, externa o posterior, dependiendo de la preferencia del médico. Diez minutos después de la inyección de un anestésico local en el espacio subacromial, se debería volver a explorar al paciente y pedirle que califique el dolor de nuevo en la misma escala visual analógica. Se piensa que una reducción del 50% o más en el dolor es un resultado positivo de la prueba para pinzamiento; de lo contrario, se tendría que buscar una causa alternativa del dolor de hombro o sospechar una colocación inadecuada del anestésico. Si se piensa que la articulación AC está contribuyendo al dolor de hombro, se deberían inyectar 1-2 ml de anestésico local en la articulación y volver a explorar el hombro. Cuando se piensa que el pinzamiento subacromial y la articulación AC contribuyen al dolor de hombro, pueden requerirse inyecciones seriadas durante visitas separadas a la consulta para evaluar el hombro a la vez que se limita la incomodidad al paciente[10].

En casos de sospecha de tendinitis bicipital, se realiza la prueba de Speed haciendo que el paciente flexione el hombro y extienda el codo mientras se aplica una fuerza hacia abajo sobre la extremidad superior. La producción de dolor sobre la cabeza larga del bíceps es un resultado positivo de la prueba e indica una tendinitis bicipital.

Habría que realizar una evaluación de la fuerza de la extremidad superior y compararla con el lado contralateral de modo que se detecte cualquier atrofia. Se examina la fuerza de agarre y se exploran las manos con cuidado en busca de signos de atrofia intrínseca. Se examinan los



● **Fig. 49.3** (A) El dolor a la palpación de los puntos dolorosos puede ayudar a localizar la patología. El dolor a la palpación de la cabeza larga del bíceps y la tuberosidad mayor indica pinzamiento con posible tendinopatía del manguito. (B) Para provocar el signo del pinzamiento, se eleva el hombro en flexión hacia delante mientras se baja la escápula con la mano contraria, forzando la tuberosidad mayor y el manguito de los rotadores contra la porción anterior del acromion y produciendo dolor cuando existe pinzamiento. El alivio del dolor tras la inyección de anestésico local (es decir, prueba del pinzamiento) proporciona indicios adicionales de patología subacromial. (C) La prueba de Clancy se realiza con el paciente de pie y con la cabeza girada hacia el hombro contralateral. Se realizan circunducción y aducción de la extremidad superior afectada por delante del tórax a la altura del hombro, manteniendo el codo en extensión con la extremidad superior en rotación interna con el pulgar apuntado hacia el suelo. En esta posición, se pide al paciente que resista al máximo a medida que el examinador aplica una fuerza uniforme descendente a la extremidad superior extendida. La aparición de dolor o la debilidad localizada en la región anterolateral del hombro se considera un resultado positivo. (D) La prueba se realiza mediante flexión hacia delante de la extremidad superior a 90° seguida de aducción cruzando la extremidad superior delante del tórax. El dolor localizado en la articulación acromioclavicular se considera un resultado positivo. (E) La prueba se realiza con el codo del paciente flexionado a 90° y junto al cuerpo. Se le pide que intente realizar una rotación externa del hombro desde una posición neutra (0° de aducción) a medida que el examinador aplica resistencia al antebrazo. Se compara la fuerza con la de la extremidad superior contralateral. (F) La prueba de fuerza de abducción se realiza con el hombro del paciente en 30° de flexión hacia delante y 90° de abducción y con el pulgar apuntado hacia el suelo. Se le pide que resista a medida que el examinador ejerce una fuerza hacia abajo sobre la extremidad superior en abducción. Se compara la fuerza con la del hombro contralateral. (Tomado de Martin TL, Martin SD: Rotator cuff tendinopathy. *Hosp Med* 12:23-31, 1998.)

reflejos bicipital (C5), tricipital (C7) y braquiorradial (C6) en busca de simetría e intensidad de la respuesta.

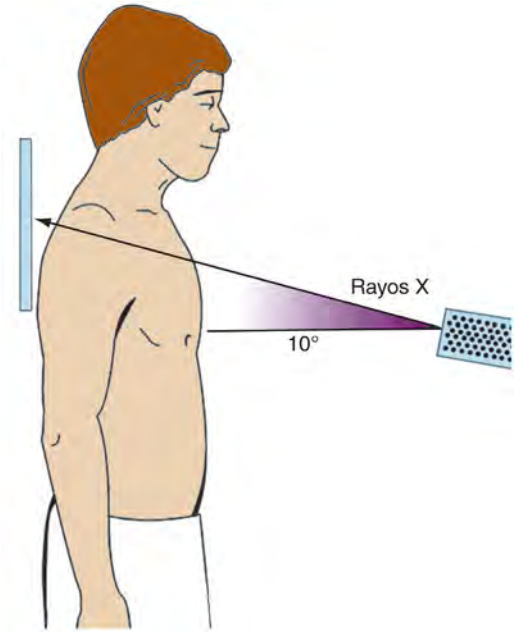
Se deberían llevar a cabo pruebas de sensibilidad de tacto ligero e identificar la distribución dermatómica de cualquier déficit que pueda indicar radiculopatía cervical. Se deberían palpar las regiones cervical, supraclavicular, axilar y epitroclear en busca de adenopatías que puedan indicar neoplasia maligna.

Pruebas de imagen

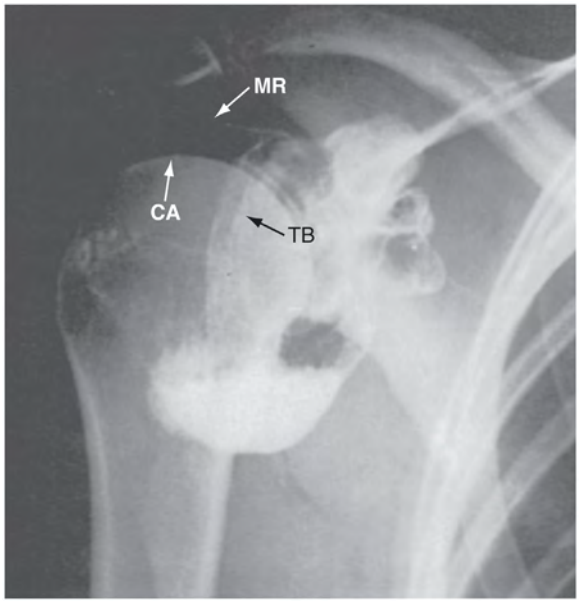
Evaluación radiográfica

Para la evaluación del hombro doloroso no traumático se utilizan perfiles radiográficos estándar. Se debería obtener una serie de pinzamiento, que consta de proyecciones anteroposteriores con una inclinación inferior de 30° (proyección de Rockwood), una proyección de salida (escapular en Y con una inclinación inferior de 10-15°) y una proyección axilar. Si se sospecha una tendinitis cálcica o inestabilidad, se pueden obtener proyecciones en rotación interna y externa. La proyección de Rockwood puede revelar cualquier osteofito de la parte anterior del acromion y de la articulación AC[18]. En los casos de lesión traumática, se obtiene una serie para traumatismos que consta de una proyección anteroposterior verdadera, una proyección escapular en Y y una proyección axilar. Esta última es útil para evaluar la subluxación posterior o anterior de la cabeza humeral y el estrechamiento del espacio articular. Si el diagnóstico de inestabilidad suscita dudas, para ayudar en la evaluación pueden obtenerse proyecciones adicionales, como la proyección de West Point, que evalúa la cavidad glenoidea en busca de signos de una lesión ósea de Bankart, o la proyección de la escotadura de Stryker, que evalúa la cabeza humeral en busca de una lesión de Hill-Sachs. La tendinitis del manguito de los rotadores secundaria a pinzamiento puede estar producida por un aumento de la traslación anterior con subluxación de la cabeza humeral. En tales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 49.4** La proyección de Zanca de la articulación acromioclavicular se obtiene con una inclinación superior de 10° y una penetrancia del 50%. (Tomado de Rockwood CA Jr, Young DC: Disorders of the acromioclavicular joint. In: Rockwood CA Jr, Matsen TA III, editors: *The shoulder.* Philadelphia, 1985, WB Saunders, pp 413-476.)



● **Fig. 49.5** La artrografía normal con doble contraste muestra el borde inferior del manguito de los rotadores (MR) a medida que discurre a través del espacio subacromial hasta la tuberosidad mayor, el tendón de la cabeza larga del bíceps (TB) y el cartílago articular de la cabeza humeral (CA).

casos, una proyección axilar o una radioscopia pueden ayudar a mostrar la subluxación[19,20].

Cuando se sospecha una artropatía AC, se debería obtener una proyección con inclinación superior de 10° de la articulación AC y una penetrancia del 50%, como describió Zanca[21] (fig. 49.4). Pueden obtenerse proyecciones de la articulación AC en carga atando pesos de 2,2 a 4,5 kg a los antebrazos del paciente para determinar la separación AC. Puede resultar útil comparar la distancia coracoclavicular de ambos hombros. Cuando esté clínicamente indicado, habría que obtener radiografías de la columna cervical para descartar espondiloartrosis cervical como causa del dolor de hombro, especialmente cuando hay síntomas radiculares de tumefacción u hormigueo.

Gammagrafía

El difosfonato de metileno marcado con tecnecio 99m (Tc 99m) o con galio puede resultar de ayuda diagnóstica a la hora de evaluar las lesiones óseas en el área de la articulación del hombro. Por lo general, las gammagrafías óseas no son útiles en el diagnóstico de las enfermedades no neoplásicas o no infecciosas del hombro.

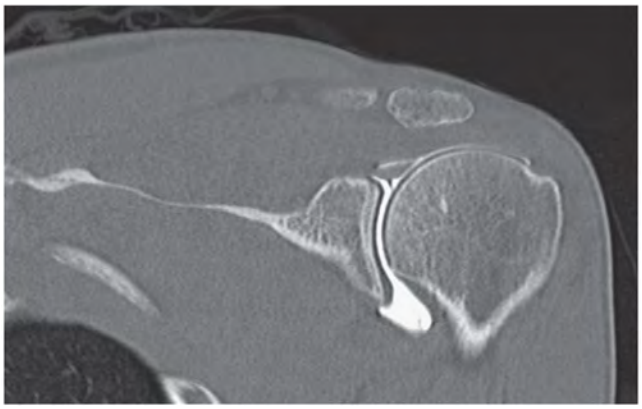
La gammagrafía puede desempeñar un papel en la identificación de los pacientes con roturas completas del manguito de los rotadores que evolucionaron a una artropatía por rotura del manguito. Esta distinción es importante porque los pacientes con roturas completas del manguito de los rotadores pueden evolucionar bien, mientras que los que experimentan cambios progresivos de artropatía por rotura del manguito presentan una artrosis progresiva, dolor y deterioro funcional importante. La sinovitis o la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico pueden ser un factor importante en la patogenia de la artropatía por rotura del manguito. En tales casos, la gammagrafía puede mostrar el aumento del flujo sanguíneo y la acumulación de sangre asociados a la sinovitis crónica.

Artrografía

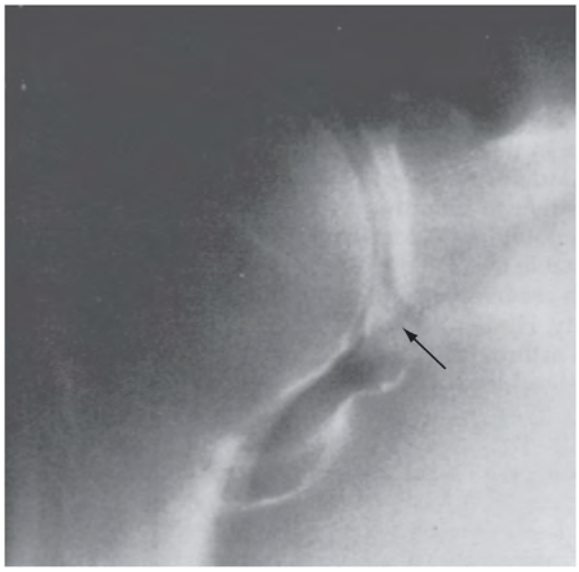
Para evaluar los problemas del manguito de los rotadores, el rodete glenoideo, el tendón del bíceps y la cápsula del hombro, puede utilizarse la artrotomografía de doble contraste (DCAT)[22-25]. La figura 49.5 muestra una DCAT normal del hombro. Las roturas del manguito de los rotadores pueden demostrarse mediante estudios con un solo contraste o con contraste doble. Los defensores de la artrografía de doble contraste creen que la extensión de la rotura, el abordaje quirúrgico preferido y la calidad del tejido del manguito de los rotadores se determinan mejor mediante estudios de doble contraste[22-27]. La artrografía sin RM o TC puede ser engañosa y dar lugar a una subestimación de la extensión de una rotura del manguito de los rotadores. La TC multidetector o multicorte puede mejorar la precisión del diagnóstico de las roturas del rodete y del manguito de los rotadores, sobre todo en pacientes para los que la RM no es posible (fig. 49.6).

Las roturas del rodete glenoideo sin luxación de hombro producen dolor anterior del hombro en los deportistas[2]. Las roturas del rodete glenoideo (fig. 49.7), con o sin subluxación glenohumeral asociada, a menudo pueden ser identificadas mediante DCAT[25,26]. En un estudio[28] se evaluó a 55 pacientes a los que se les realizó una DCAT seguida de una artroscopia diagnóstica del hombro. La DCAT pronosticó los hallazgos artroscópicos en el 76% de los estudios de la porción anterior del rodete glenoideo y en el 96% de los estudios de la porción posterior del rodete glenoideo. Esta prueba logró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94% en el diagnóstico de las roturas completas del manguito de los rotadores. Las roturas parciales del manguito de los rotadores identificadas en la artroscopia pasaron desapercibidas en el 83% de los pacientes a los que se les realizó una DCAT. Los investigadores concluyeron que la DCAT fue más eficaz para diagnosticar las lesiones intraarticulares y del manguito en los casos de inestabilidad que en los pacientes que solo tenían dolor[28].

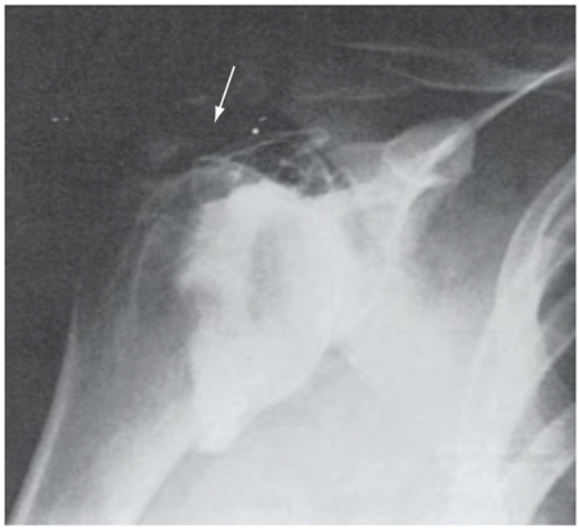
La artrografía de hombro puede confirmar un diagnóstico de capsulitis adhesiva al mostrar una cápsula contraída con un receso axilar cerrado (fig. 49.8). El uso de la bursografía subacromial ha resultado beneficioso en la visualización de la superficie externa del manguito de los rotadores y del espacio subacromial en casos de pinzamiento[29,30]. Fukuda y cols.[31] publicaron una pequeña serie de pacientes jóvenes (media de edad: 41,8 años) a los que realizaron una bursografía subacromial tras un resultado artrográfico glenohumeral negativo. Presentaban acumulación de medio de contraste en el lado bursal de una rotura, que se confirmó en el momento de la cirugía. La bursografía subacromial no se usa de forma rutinaria con fines diagnósticos y, en nuestra opinión, es de escaso valor a la hora de planificar las intervenciones quirúrgicas.



● **Fig. 49.6** La tomografía computarizada multidetector revela una rotura superior del rodete glenoideo del hombro.



● **Fig. 49.7** La artrotomografía de doble contraste muestra una rotura de la porción anteroinferior del rodete glenoideo *(flecha).*



● **Fig. 49.8** Artrografía de doble contraste de un paciente con tendinitis cálcica *(flecha)* y capsulitis adhesiva. Obsérvese la cápsula contraída con disminución del espacio sinovial y obliteración del receso axilar.

Tomografía computarizada

Resulta útil en la evaluación del aparato locomotor, y combinada con la artrografía de contraste (artrografía por TC) se ha convertido en una herramienta diagnóstica importante para la evaluación de roturas del rodete glenoideo, cuerpos libres y lesiones condrales (fig. 49.9). Un estudio[32] mencionaba el uso de la artrografía por TC en una evaluación del trastorno del hombro y encontró una precisión del 95% de la artrografía por TC para investigar lesiones del rodete glenoideo y la superficie articular[33]. Más recientemente se ha usado la artrografía por TC multidetector para evaluar roturas parciales del manguito (fig. 49.10A), lesiones quísticas (fig. 49.10B) y tendinopatía cálcica (fig. 49.10C).

Ecografía

Los avances tecnológicos en los ecógrafos han mejorado la evaluación ecográfica del manguito de los rotadores. Es una técnica no invasiva, rápida y que no conlleva exposición a la radiación[28-30,34]. El manguito se examina en los planos horizontal y transversal con la extremidad superior en diferentes posiciones para permitir la visualización de diversas áreas. Estas técnicas generalmente ofrecen visualización de la porción distal del manguito, donde se encuentran la mayoría de las roturas del manguito de los rotadores. La figura 49.11 muestra imágenes ecográficas normales y anómalas del manguito de los rotadores en los planos longitudinal y transversal.

Varios estudios han mostrado una sensibilidad y una especificidad altas para el diagnóstico de una rotura del manguito de los rotadores mediante ecografía[30-32,34]. Se ha señalado que la especificidad y la sensibilidad de la técnica son mayores del 90% determinadas mediante correlaciones artrográficas y quirúrgicas[32,34]. Esta técnica también se ha utilizado para la evaluación postoperatoria de la reparación de un manguito de los rotadores y para la evaluación de las anomalías del tendón del bíceps[33,35-38].

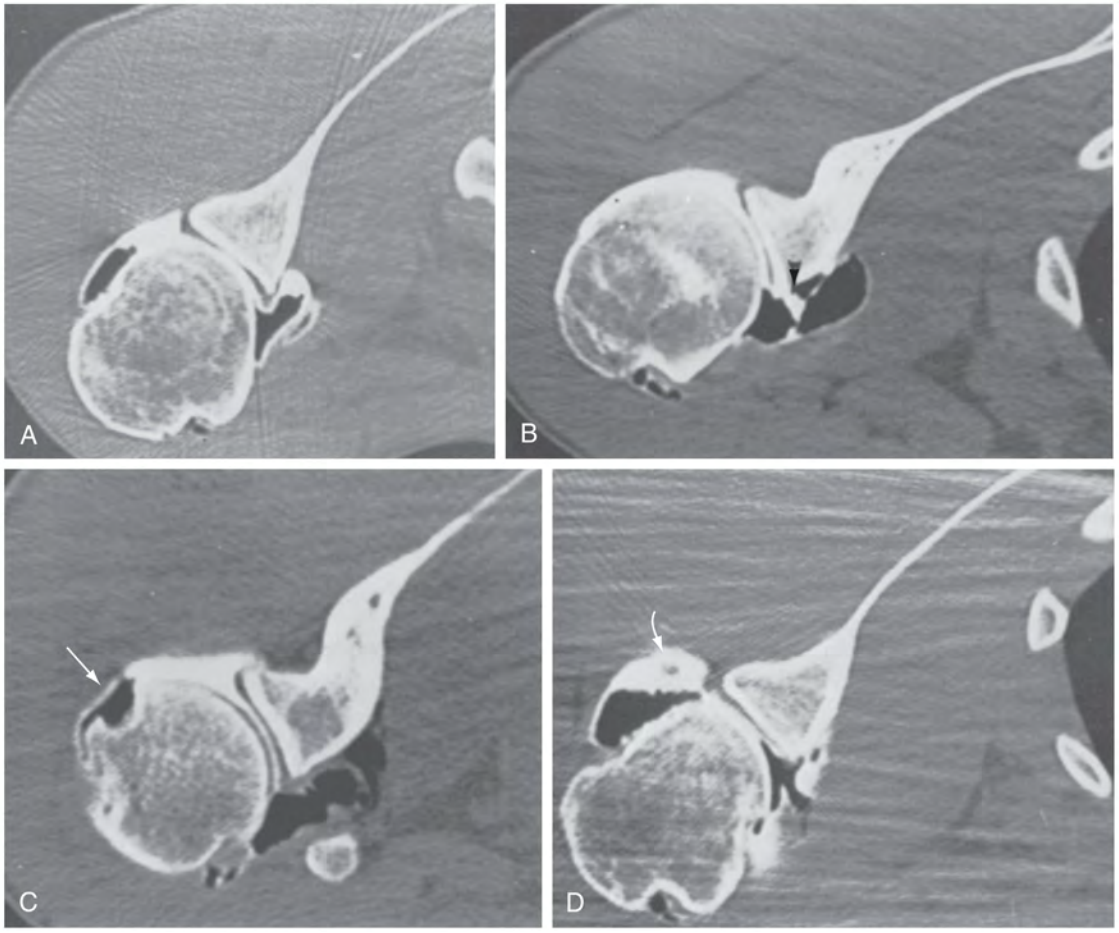
Gardelin y Perin[39] observaron que la ecografía tenía una sensibilidad del 96% para determinar la patología del manguito de los rotadores y del tendón del bíceps. Mack y cols.[35] encontraron que la ecografía era muy útil para evaluar a los pacientes operados con recidiva de los síntomas del hombro. Un estudio prospectivo[37] comparó la ecografía con la RM y la artrografía en la evaluación de las lesiones del manguito de los rotadores en 24 hombros. La ecografía identificó 14 de 15 manguitos rotos, la RM, 10 de 15 y la artrografía, 15 de 15[37]. La ecografía identificó 7 de 9 manguitos de los rotadores intactos, mientras que la RM fue precisa en 8 de 9 manguitos intactos[37]. En otro estudio[40] se comprobó que la ecografía era tan precisa como la RM en el diagnóstico de los defectos de la cabeza humeral y los derrames articulares, pero inferior a la RM en el diagnóstico de las lesiones del rodete glenoideo, las lesiones del manguito de los rotadores, los espolones subacromiales y la enfermedad inflamatoria sinovial. En las manos de un ecografista experimentado, la ecografía puede ser la prueba más coste-efectiva para la evaluación inicial de una lesión del manguito de los rotadores, pero la mayoría de los traumatólogos-cirujanos ortopédicos necesitan una confirmación mediante artrografía por TC o RM antes de comenzar la exploración quirúrgica[35,37,39-41].

Resonancia magnética

Se ha utilizado para diagnosticar roturas de espesor parcial y completo del manguito de los rotadores (fig. 49.12), roturas del tendón bicipital, pinzamiento del manguito de los rotadores, sinovitis, daño del cartílago articular y patología del rodete glenoideo asociada a inestabilidad glenohumeral[42-44]. En la artritis reumatoide (AR) la RM es más sensible que las radiografías simples para determinar las anomalías de los tejidos blandos y las anomalías óseas de la cavidad glenoidea y la cabeza humeral[45].

La RM es especialmente valiosa para diagnosticar la patología del manguito de los rotadores. Morrison y Offstein[46] estudiaron a 100 pacientes con síndrome de pinzamiento subacromial crónico usando artrografía y RM. La RM logró una sensibilidad del 100%, pero una especificidad tan solo del 88% para confirmar las roturas del manguito de los rotadores comprobadas mediante artrografía. Nelson y cols.[47]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 49.9** Artrografía por tomografía computarizada del hombro. (A) Resultados normales. (B) Rotura del rodete glenoideo anterior. (C) Gran defecto de la superficie articular en la región posterior de la cabeza humeral (lesión de Hill-Sachs) *(flecha).* (D) Cuerpo libre en el receso posterior *(flecha).*

estudiaron a 21 pacientes con dolor de hombro y encontraron que la RM fue más precisa que la artrografía por TC o la ecografía para identificar las roturas parciales del espesor del manguito. Estos investigadores concluyeron también que la RM era tan precisa como la artrografía por TC en el diagnóstico de las anomalías del rodete glenoideo[47].

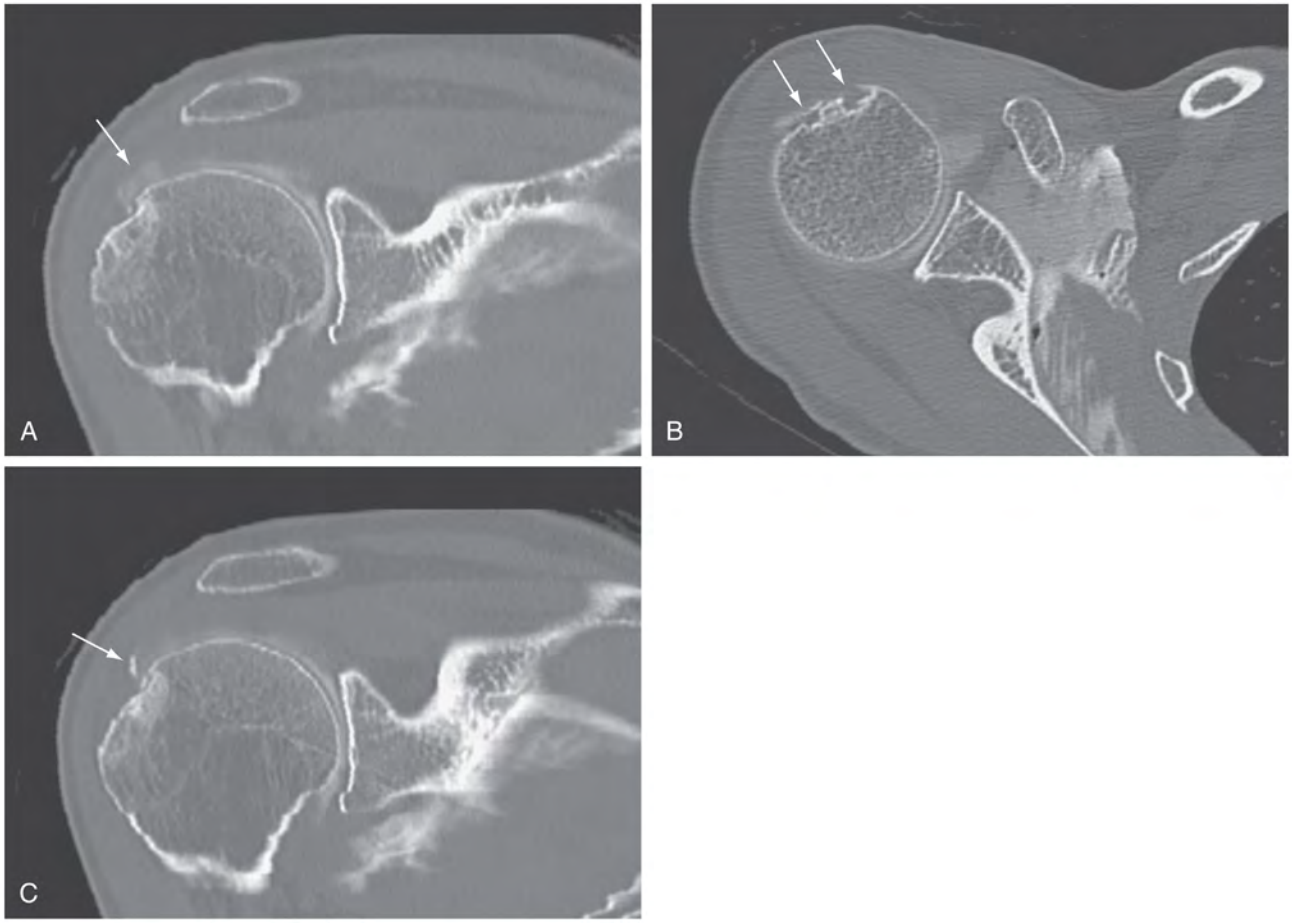
Los hallazgos característicos en la RM en personas con roturas del manguito de los rotadores consisten en un defecto hipointenso en el espesor del complejo tendinoso del músculo supraespinoso en las imágenes en T1, ausencia del tendón supraespinoso con pinzamiento del espacio subacromial y aumento de la señal dentro del tendón supraespinoso en las imágenes en T2[48]. Un informe[49] de los hallazgos de 170 RM comprobó que las imágenes en T1 eran mucho más sensibles para identificar las anomalías dentro del tendón supraespinoso, pero que se necesitaban imágenes en T2 para diferenciar la tendinitis de una rotura pequeña del tendón supraespinoso. Sin embargo, las roturas grandes de espesor completo podrían identificarse en las imágenes en T1 y T2. La figura 49.13 muestra imágenes de RM de las lesiones más frecuentes del hombro. En comparación con la gammagrafía, la RM es casi tan sensible y más específica para diagnosticar osteonecrosis y lesiones neoplásicas en la región del hombro.

Artroscopia

Su uso para el diagnóstico de la patología del hombro aumentó en la década de 1980, en parte debido a su precisión, que fue bastante mayor que la de la exploración física y mejor que la de otras modalidades diagnósticas de la época. Con los avances tecnológicos en fibra óptica, señales de vídeo e instrumental artroscópico, el empleo de la artroscopia para diagnosticar y tratar problemas del hombro aumentó de forma exponencial para incorporar intervenciones previamente usadas solo para técnicas abiertas[50].

En comparación con la DCAT, la artroscopia es más precisa en el diagnóstico de lesiones intraarticulares asociadas a un hombro doloroso[28]. Un beneficio adicional es que la artroscopia puede utilizarse para diagnosticar y tratar problemas del hombro de la articulación glenohumeral y la región subacromial. El incremento de la precisión de la artrografía por RM para detectar roturas parciales del manguito y lesiones del rodete glenoideo ha disminuido el uso de la artroscopia diagnóstica del hombro en ausencia de indicaciones claras y planes terapéuticos específicos. En combinación con una anamnesis y una exploración física detalladas, y junto con la exploración con anestesia, la artroscopia de hombro ha resultado útil para diagnosticar distintos tipos de inestabilidad crónica de la articulación glenohumeral[50-53].

Las indicaciones y la utilidad de la artroscopia del hombro en el tratamiento de los procesos patológicos más frecuentes han seguido aumentando a medida que mejora la tecnología y el conocimiento de la fisiopatología de los problemas del hombro. La artroscopia del hombro se ha utilizado de forma rutinaria para confirmar y tratar las lesiones SLAP, las roturas del rodete glenoideo, las roturas parciales del manguito, la capsulitis adhesiva resistente, las roturas parciales del tendón bicipital y la inestabilidad multidireccional. Otros trastornos tratados de forma rutinaria mediante artroscopia son las roturas del manguito de los rotadores, la inestabilidad glenohumeral, la artropatía AC, los cuerpos libres, las infecciones, la osteocondritis disecante, la sinovitis, las lesiones condrales, el pinzamiento subacromial y la tendinitis cálcica[2,11,50,53].



● **Fig. 49.10** Artrografía por tomografía computarizada multidetector. (A) Rotura parcial del manguito de los rotadores (proyección frontal) *(flecha).* (B) Erosiones quísticas de la cabeza humeral con calcificación (proyección axial) *(flechas).* (C) Calcificación dentro del tendón del manguito de los rotadores (proyección frontal) *(flecha).*

Electromiografía y estudios de velocidad de conducción nerviosa

Pueden ayudar a diferenciar el dolor de hombro del dolor neurógeno. También pueden resultar beneficiosos a la hora de determinar la localización del dolor neurógeno en una raíz cervical concreta, en el plexo braquial o en un nervio periférico[54,55].

Inyección

La de anestésicos y glucocorticoides locales es una técnica útil para el diagnóstico y el tratamiento del dolor de hombro[56]. El médico debe tener un conocimiento profundo de la anatomía de la cintura escapular y un diagnóstico de sospecha para dirigir la inyección adecuadamente. La inyección en las zonas de dolor referido puede ser engañosa. En un paciente con dolor en la cara externa del brazo como consecuencia de la afectación de la bolsa deltoidea por tendinitis cálcica del tendón supraespinoso, se debería dirigir la inyección al espacio subacromial, no a la zona de dolor referido en el músculo deltoides. A menudo es mejor usar una vía subacromial posterior o externa cuando se administra una inyección para la tendinitis del manguito de los rotadores en un paciente con síntomas de pinzamiento anterior porque es más fácil entrar en la región subacromial por vía posterior o externa y porque esta vía es menos traumática para las estructuras anteriores contraídas.

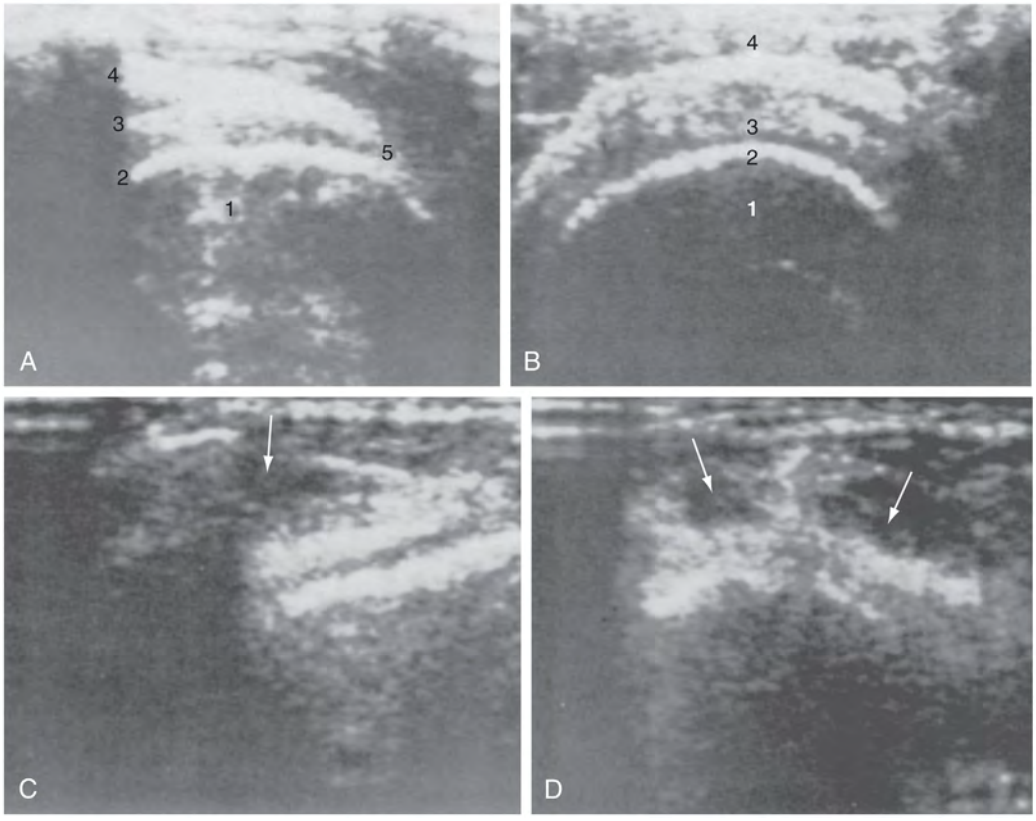
La inyección de anestésicos locales de acción rápida puede resultar beneficiosa para determinar el origen del dolor de hombro. La eliminación del dolor mediante la inyección de un anestésico local a lo largo del surco bicipital puede confirmar un diagnóstico de tendinitis bicipital. El uso de anestésicos locales es menos útil cuando se inyecta el espacio subacromial debido a su amplia comunicación con el resto de la cintura escapular, pero el alivio de los síntomas tras esa inyección puede descartar el dolor por trastornos como la radiculopatía cervical o la neuropatía por compresión.

Posibles pruebas diagnósticas

La tabla 49.2 enumera el reembolso y los cargos por diversas pruebas diagnósticas del hombro según los planes de tarifas de Medicare de 2014 y los cargos de 2014 en un solo centro. La elección de una prueba específica depende de su sensibilidad, especificidad y análisis de coste-efectividad. La anamnesis y la exploración física son los factores más importantes para hacer el diagnóstico del hombro doloroso. Las radiografías simples (tres proyecciones) deberían ser las primeras pruebas radiológicas en llevarse a cabo. Aunque no son tan sensibles como las pruebas más complejas, pueden identificar cambios artríticos, tendinitis cálcica, osteonecrosis avanzada y la mayoría de las neoplasias.

Si se sospecha patología intraarticular (p. ej., rotura del rodete glenoideo, rotura capsular, cuerpo libre o defecto condral), es preferible una artrografía por RM a una artrografía por TC. En el diagnóstico de las roturas agudas del manguito de los rotadores en un paciente más joven, la ecografía es la prueba más coste-efectiva para confirmar una sospecha clínica. En el síndrome de pinzamiento, la RM es sensible, pero resulta difícil diferenciar la tendinitis, las roturas parciales y las roturas completas pequeñas sin la artrografía por RM. Los cirujanos ortopédicos prefieren la artrografía por RM para verificar las roturas del rodete o las roturas parciales del manguito de los rotadores. En el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 49.11** (A) Una proyección ecográfica longitudinal normal del manguito de los rotadores muestra la cabeza humeral *(1),* la superficie articular superior *(2),* el manguito de los rotadores *(3),* el tendón deltoides *(4)* y la disminución progresiva del manguito hasta su inserción en la tuberosidad mayor *(5).* (B) Proyección transversal de un manguito de los rotadores intacto normal que cubre la cabeza humeral. (C) Rotura del manguito de los rotadores que muestra un área hipoecógena *(flecha)* en una proyección longitudinal. (D) Rotura del manguito de los rotadores que muestra un área hipoecógena *(flechas)* en una proyección transversal.

caso de sospecha de una rotura de espesor completo del manguito de los rotadores, se prefiere la RM para determinar el tamaño de la rotura, el grado de atrofia muscular y de retracción tendinosa y la calidad del tejido restante para la reparación.

Factores intrínsecos que producen dolor de hombro

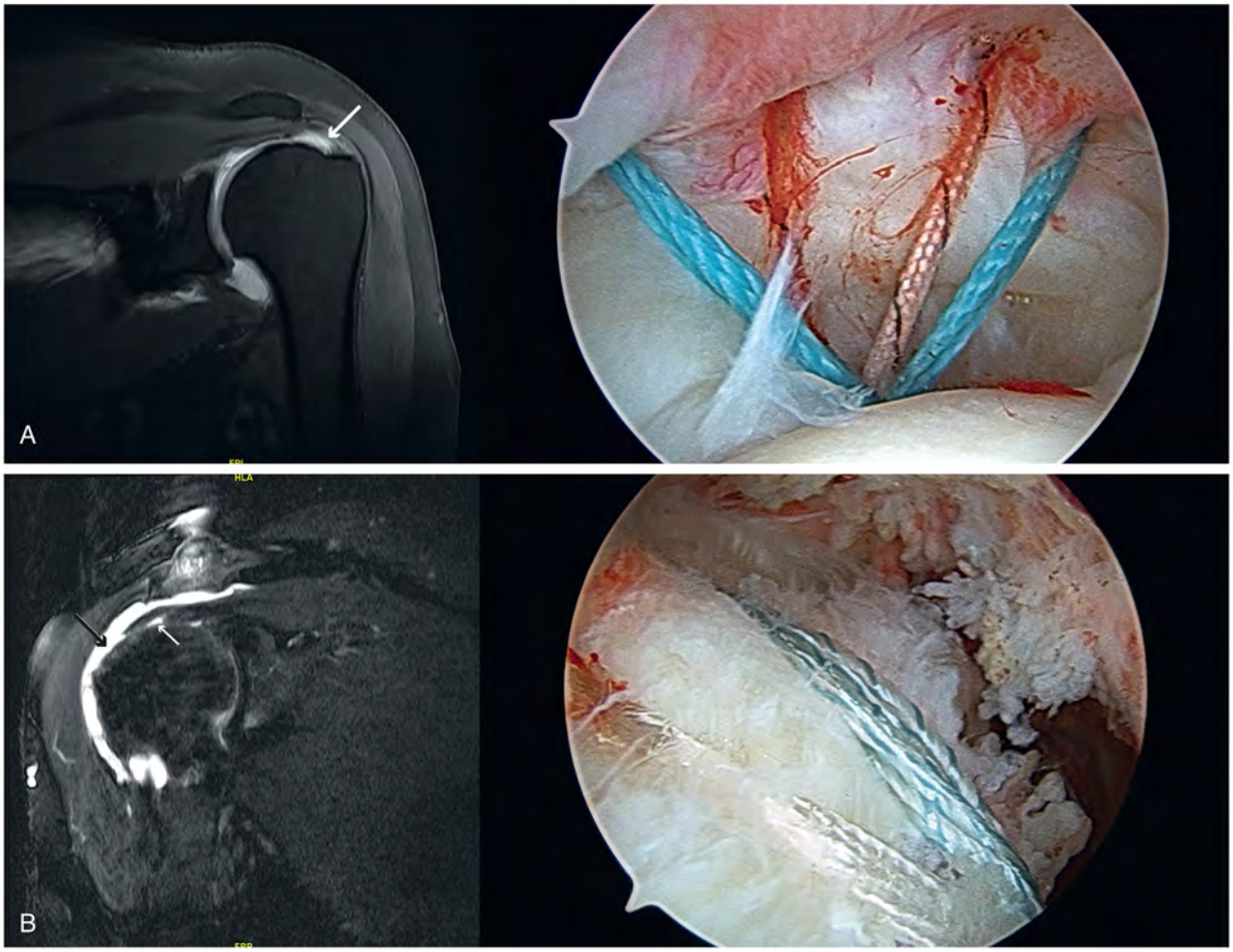
Trastornos periarticulares

Pinzamiento del hombro y tendinopatía del manguito de los rotadores

Una de las causas no traumáticas más frecuentes del dolor de hombro es el pinzamiento con tendinopatía del manguito de los rotadores. En 1972 Neer[7] describió sus hallazgos en 100 disecciones anatómicas del hombro y acuñó el término *síndrome de pinzamiento*. El pinzamiento puede definirse como la compresión ejercida por el acromion, el ligamento coracoacromial, la apófisis coracoides o la articulación AC sobre el manguito de los rotadores a su paso por debajo de estas estructuras durante la movilidad glenohumeral. La función del manguito posterior de los rotadores es la abducción y la rotación externa del húmero. El manguito, con el tendón bicipital, desciende la cabeza humeral para mantenerla centrada dentro de la fosa glenoidea como el manguito y permite usar el deltoides para elevar la extremidad superior[57-59].

Sin embargo, continúa la controversia respecto a la causa exacta del pinzamiento, es decir, si es un fenómeno primario, intrínseco y degenerativo dentro del tendón con migración superior de la cabeza al elevar la extremidad superior y pinzamiento secundario sobre el acromion o un desgaste exclusivamente mecánico del tendón por pinzamiento primario contra el acromion. El pinzamiento mecánico del manguito de los rotadores puede estar influido por variaciones en la forma y la inclinación del acromion[60,61]. La salida del supraespinoso puede estrecharse por la formación de un espolón proliferativo del acromion o cambios degenerativos en la articulación AC. Estos cambios, junto con los cambios degenerativos intrínsecos del manguito de los rotadores, pueden conducir a una rotura del manguito de los rotadores, pero la patogenia exacta sigue siendo controvertida. Muchos estudios han encontrado una correlación intensa entre la formación de un espolón hipertrófico degenerativo, con el consiguiente estrechamiento de la salida del supraespinoso, y la presencia de roturas de espesor completo del manguito[7,17,62-69], pero los estudios clínicos no han podido confirmar si los cambios hipertróficos en el arco coracoacromial están causados por las lesiones del manguito o si son estos cambios los que provocan las lesiones.

Neer[7] desarrolló un sistema de estadificación para la descripción de las lesiones de pinzamiento del hombro. Una lesión en estadio I implica edema y hemorragia del manguito de los rotadores y normalmente se encuentra en personas menores de 25 años que practican actividades deportivas repetitivas por encima de la cabeza. El trastorno suele responder al tratamiento conservador, que consiste en reposo, medicamentos antiinflamatorios y fisioterapia. Las lesiones en estadio II generalmente ocurren en personas entre 30 y 40 años y representan una respuesta biológica de fibrosis y engrosamiento del tendón tras episodios repetidos de pinzamiento mecánico con el tiempo. Las lesiones se tratan de modo conservador, como en el estadio I, pero las crisis pueden recidivar. Si los síntomas persisten a pesar de un tratamiento conservador adecuado durante más de 6 a 12 meses, está justificada la



● **Fig. 46.12** (A, *izquierda*) Proyección coronal de artrografía de resonancia magnética de un desgarro parcial del manguito de los rotadores *(flecha blanca).* (A, *derecha*) Reparación transtendinosa de un desgarro parcial del manguito de los rotadores desde el lado articular. (B, *izquierda*) Proyección coronal de artrografía de resonancia magnética de un desgarro total del manguito de los rotadores *(flecha negra).* Todavía se observa que parte del tendón está unido a la huella del tendón anterior *(flecha blanca).* (B, *derecha*) Reparación de un desgarro total del manguito de los rotadores vista desde el lado de la bolsa.

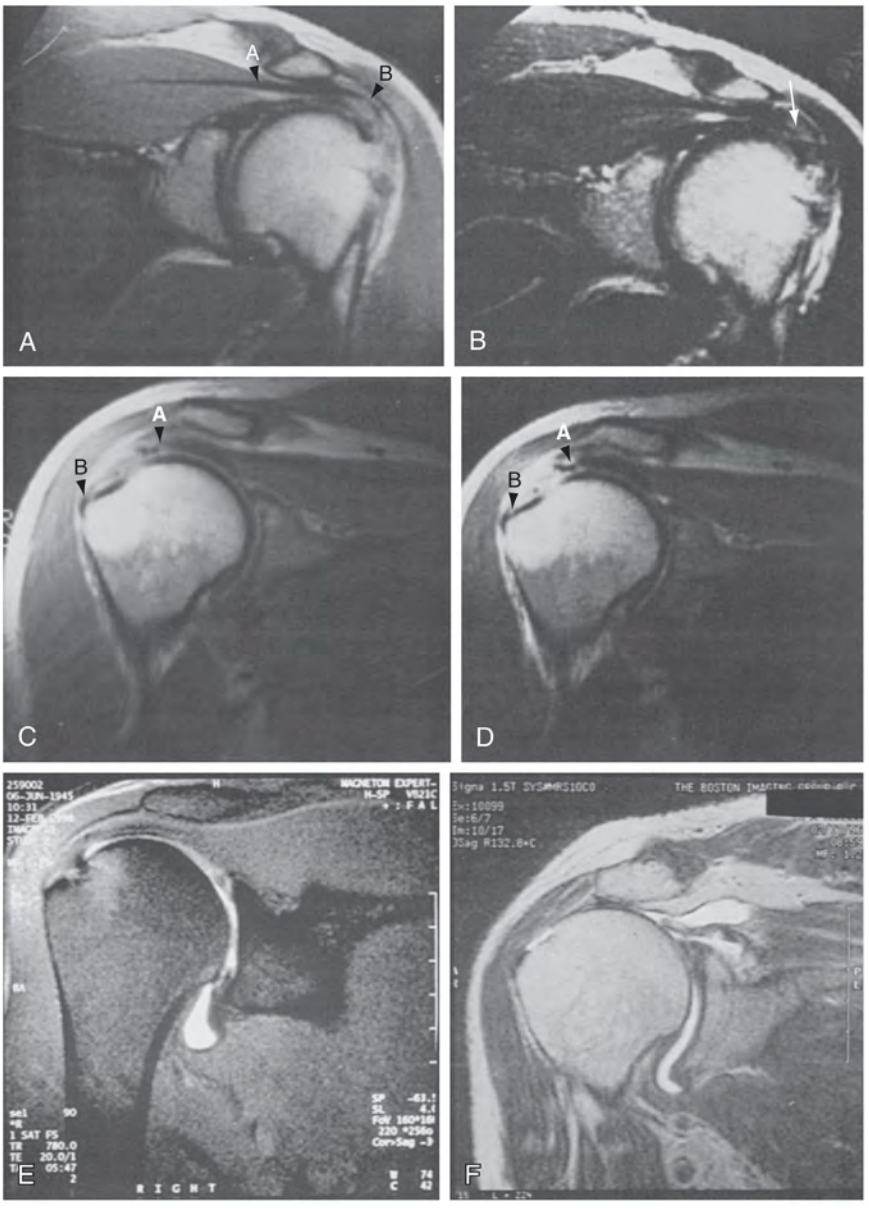
intervención quirúrgica. Las lesiones en estadio III implican roturas del manguito de los rotadores, rotura del tendón bicipital y cambios óseos y son infrecuentes antes de los 40 años de vida. Los pacientes pueden presentar dolor, debilidad o atrofia del supraespinoso, dependiendo de la cronicidad de la rotura. El tratamiento quirúrgico depende de la edad del paciente, la pérdida de función, la debilidad y el dolor.

Por lo general, los pacientes acuden al médico por dolor persistente tras un periodo variable. El dolor puede ser súbito e incapacitante en los pacientes con roturas traumáticas del manguito o, con más frecuencia, puede ser un dolor sordo en los pacientes con un pinzamiento crónico. Generalmente el dolor se localiza en las caras anterior y externa del hombro y puede irradiar a la región externa del deltoides. Puede empeorar después de dormir sobre la extremidad afectada y empeora por actividades por encima de la cabeza. Se puede provocar dolor a la palpación sobre la tuberosidad mayor y la cabeza larga del bíceps dentro del surco bicipital, lo que indica una tendinitis bicipital asociada. En los pacientes con cambios degenerativos concomitantes en la articulación AC, se puede apreciar dolor a la palpación sobre dicha articulación porque un osteofito comprime el manguito de los rotadores que pasa por debajo.

El signo de pinzamiento descrito por Neer[7] (fig. 49.14) es útil en el diagnóstico de la tendinopatía del manguito de los rotadores. El paciente suele describir un bloqueo completo a medida que se sitúa la extremidad superior por encima de la cabeza. Se puede observar al paciente levantar la extremidad superior mediante abducción y rotación externa para separar la tuberosidad mayor del acromion, evitando el área dolorosa. Habitualmente, se produce un arco doloroso típico entre 70 y 110° de abducción. Neer[7] también describió una prueba de pinzamiento mediante inyección de lidocaína en la bolsa subacromial. El alivio del dolor es un resultado positivo de la prueba de pinzamiento, y por lo general indica que el origen del dolor de hombro está en el manguito de los rotadores.

En las etapas iniciales de la tendinopatía del manguito, las radiografías pueden ser normales o pueden revelar un acromion ganchudo. A medida que la enfermedad avanza, pueden observarse esclerosis, formación de quistes y esclerosis del tercio anterior del acromion y la tuberosidad mayor. En la cara inferior del acromion, por fuera de la articulación AC, puede aparecer un espolón acromial anterior por tracción que representa la contractura del ligamento coracoacromial. Los hallazgos radiográficos tardíos son estrechamiento del espacio acromiohumeral, subluxación superior de la cabeza humeral en relación con la cavidad glenoidea y cambios erosivos en la región anterior del acromion[70]. La artrografía, la RM y la ecografía pueden resultar útiles para diagnosticar una rotura de espesor completo del manguito de los rotadores asociada a un estadio III de pinzamiento. En algunos pacientes con roturas crónicas grandes del manguito de los rotadores,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 49.13** (A) Una proyección coronal de resonancia magnética (RM) en densidad protónica muestra el tendón supraespinoso como una banda negra *(A)* que presenta una señal aumentada a medida que se acerca a la inserción en la tuberosidad mayor *(B).* (B) Una proyección similar de una imagen ponderada en T2 muestra una señal aumentada de color gris *(flecha),* lo que indica una rotura de espesor parcial o una tendinitis. (C) Una proyección frontal de RM en densidad protónica muestra un final súbito del tendón supraespinoso a medida que discurre de derecha a izquierda *(A).* Desde *A* hasta *B* existe una zona de señal aumentada seguida de una porción corta de tendón *(B)* que se inserta en la tuberosidad mayor. (D) Una proyección similar de una imagen ponderada en T2 muestra una señal aumentada de color blanco (densidad de líquido), lo que indica líquido en el defecto de una rotura completa del manguito de los rotadores. (E) La artrografía por RM muestra un manguito de los rotadores normal. (F) La artrografía por RM muestra una rotura crónica del manguito con retracción.

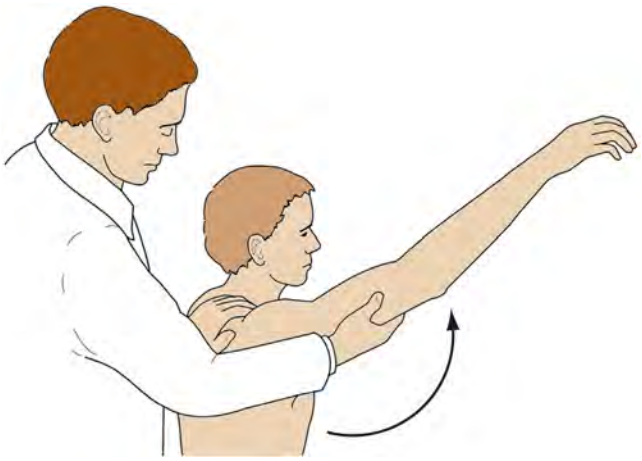
la migración proximal de la cabeza humeral provoca un tipo de artritis degenerativa denominada *artropatía por rotura del manguito*.

La elección del tratamiento y, con frecuencia, su resultado dependen del estadio de pinzamiento y de la respuesta al dolor. En el estadio I, en el que se produce un pinzamiento mecánico ligero, la mayoría de los pacientes responden al reposo. Es importante evitar la inmovilización del hombro durante periodos de tiempo porque la contracción de la cápsula del hombro y de las estructuras periarticulares puede producir una capsulitis adhesiva. Tras un periodo de reposo, un programa progresivo de ejercicios de estiramiento y fortalecimiento por lo general recupera la función normal del hombro. El uso de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede acortar el periodo sintomático. Algunas técnicas de fisioterapia, como los ultrasonidos, la neurosonda y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea no resultan útiles por lo general. Los pacientes con pinzamiento en estadios I o II pueden presentar una respuesta espectacular a la inyección local de glucocorticoides y anestésicos locales. En el estadio II, con fibrosis y engrosamiento en la porción anterior, con frecuencia es mejor administrar la inyección por vía posterior. Preferimos una combinación de 3 ml de lidocaína al 1%, 3 ml de bupivacaína al 0,5% y 20 mg de triamcinolona. Esta inyección contiene un anestésico de acción corta para ayudar a confirmar

TABLA 49.2 Costes relativos de los procedimientos diagnósticos del hombro en 2014 en EE. UU.

Procedimiento	Tarifa inicial ($)	Tarifa técnica ($)	Tarifa por interpretación ($)
Plan de tarifas de Medicare B			
Visita inicial a la consulta (30 min)	108,18		
Radiografía simple (tres proyecciones)		91,36	29,36
Artrografía		340,49	72,78
RM		492,63	86,33
TC		287,65	61,79
Cargos institucionales			
Visita inicial a la consulta (30 min)	394,00		
Radiografía simple (tres proyecciones)		436,00	35,00
Artrografía		625,00	302,00
RM		4.785,00	350,00
TC		2.184,00	181,00

RM, resonancia magnética; *TC,* tomografía computarizada.



● **Fig. 49.14** El signo del pinzamiento es provocado por una elevación forzada hacia delante de la extremidad superior. El dolor se produce cuando la tuberosidad mayor choca con el acromion. La mano del examinador impide la rotación escapular. Esta maniobra puede resultar positiva en otros trastornos periarticulares. (Tomado de Neer CS II: Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res* 173:70, 1983.)

el diagnóstico, un anestésico de acción más prolongada con fines analgésicos y un corticoide de liberación lenta.

Un programa integrado de terapia ocupacional y fisioterapia evita a menudo la necesidad de cirugía en pacientes con pinzamiento en estadio II. La modificación del trabajo para personas con síndrome de pinzamiento provocado por el uso excesivo puede aliviar los síntomas. Las empresas son cada vez más conscientes de los ahorros de costes asociados a una ergonomía del trabajo adecuada[71,72].

La rehabilitación inicial en el pinzamiento en estadio II consiste en el cese de las actividades repetitivas por encima de la cabeza. También puede resultar beneficioso el uso de hielo, AINE e inyecciones locales. La fisioterapia inicial comprende ejercicios de amplitud de movimiento pasiva, activa asistida y activa combinada con ejercicios de estiramiento y movilización para evitar las contracturas. A medida que el dolor y la inflamación disminuyen, se usan ejercicios isométricos o isotónicos para fortalecer la musculatura del manguito de los rotadores. El entrenamiento isocinético a velocidades variables y en posiciones variables empieza antes de permitir al paciente regresar a la actividad plena. Para los pacientes con una lesión laboral, es fundamental analizar y modificar la mecánica del trabajo para prevenir episodios recidivantes que puedan producir mayor incapacidad y precipitar la necesidad de cirugía[71].

Neer[17] señaló que un paciente con pinzamiento en estadio II resistente al tratamiento no quirúrgico puede responder a la sección del ligamento coracoacromial y la bursectomía subacromial. La acromioplastia anterior abierta descrita por Neer se ha aceptado como la técnica de elección para las lesiones de pinzamiento en estadios II y III, y muchos investigadores han publicado altas tasas de éxito en el tratamiento del síndrome de pinzamiento y de las roturas del manguito de los rotadores[70,73-75]. Los resultados publicados muestran una mejoría buena y excelente de los síntomas en el 71-87% de los pacientes tratados mediante cirugía abierta[76-79].

En 1985 Ellman[51] describió la técnica de descompresión subacromial artroscópica. Sus resultados iniciales[52] y los resultados de otros autores son parecidos a los de las técnicas de cirugía abierta[53,80]. La descompresión subacromial artroscópica se ha convertido en un tratamiento ampliamente aceptado para las lesiones de pinzamiento en estadios II y III resistentes al tratamiento no quirúrgico. La técnica puede realizarse como cirugía ambulatoria y, dado que no se desinserta el deltoides como en la técnica abierta, la intervención facilita la rehabilitación y aumenta las tasas globales de recuperación. Una revisión Cochrane reciente no apoyaba la descompresión subacromial para el tratamiento del pinzamiento[81].

Tendinitis cálcica

Es un proceso doloroso alrededor del manguito de los rotadores que se asocia a depósito de sales de calcio, fundamentalmente hidroxiapatita[82-84]. Se desconoce la causa de la tendinitis cálcica. La causa comúnmente aceptada es la degeneración del tendón, que conduce a la calcificación a través de un proceso distrófico[84]. Una correlación anatomoclínica frecuente se observa en tres fases del proceso de enfermedad: la precálcica o formativa, que puede ser relativamente indolora; la cálcica, que tiende a ser latente y puede durar meses a años, y la de reabsorción o poscálcica, que tiende a ser dolorosa, a medida que los cristales de calcio se reabsorben[82]. Aunque la tendinitis cálcica es más frecuente en el hombro derecho, se ha comunicado una incidencia de bilateralidad de al menos el 6%. Los pacientes con afectación de los dos hombros presentan a menudo un síndrome de periartritis cálcica, con cristales de hidroxiapatita cálcica en varias localizaciones[85]. Los pacientes suelen presentar dolor tipo pinzamiento en el hombro afectado durante las actividades por encima de la cabeza. El dolor puede parecer desproporcionado respecto a los hallazgos físicos objetivos. El paciente puede describir dificultad para dormir sobre el hombro y problemas para conciliar el sueño. Los síntomas pueden durar varias semanas o meses.

La incidencia de tendinitis cálcica en personas asintomáticas es del 2,7-20% en la bibliografía médica. La mayoría se localizan en el tendón supraespinoso, y el 57-76,7% de los pacientes son mujeres. La media de edad de los pacientes es de 40 a 50 años[82,86].

Codman[87] señaló la localización de la calcificación dentro del tendón del supraespinoso. Hizo una descripción detallada de los síntomas y de la evolución natural de este trastorno. Al describir las fases de dolor, espasmo, limitación de la movilidad y atrofia, observó la falta de correlación entre los síntomas y el tamaño del depósito cálcico. Según Codman[87], la evolución natural consiste en degeneración del tendón supraespinoso, calcificación y rotura final en la bolsa subacromial. Durante la última fase, el dolor y la disminución de la movilidad pueden conducir a una capsulitis adhesiva (v. fig. 49.8).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Varios factores pueden afectar a la localización del calcio dentro del supraespinoso. Muchos pacientes presentan un estadio inicial de pinzamiento que comprime el tendón supraespinoso bajo la porción anterior del acromion[7,17]. Este pinzamiento de larga duración puede conducir a una degeneración local de las fibras tendinosas. En los pacientes sin pinzamiento, la localización del calcio dentro del supraespinoso puede estar relacionada con el aporte sanguíneo del manguito de los rotadores, que normalmente procede de una red anastomótica de vasos de la tuberosidad mayor o de los vientres de los músculos rotadores cortos[83]. La zona de vascularización marginal se encuentra justo medial a la inserción tendinosa del supraespinoso[88]. Rathburn y Macnab[89] se refirieron a esta zona marginal como *zona crítica* y señalaron que, durante la abducción, sufre isquemia.

El tratamiento de la tendinitis cálcica depende de la presentación clínica y de la presencia de pinzamiento asociado. Los pacientes pueden presentar una reacción inflamatoria aguda que puede parecerse a la gota. La inflamación aguda puede tratarse con una inyección local de glucocorticoides, AINE o ambos. Los ultrasonidos pueden tener un efecto favorable. Si se asocia a pinzamiento, el tratamiento depende del estadio en el momento de la presentación. El aspecto radiográfico de la calcificación puede dirigir y tal vez pronosticar la respuesta al tratamiento. En la fase de reabsorción, los depósitos aparecen floculares, lo que indica que el proceso se encuentra en fase de reparación y que está indicado un tratamiento conservador.

Los pacientes con una calcificación aislada y quizá asociada a capsulitis adhesiva (v. fig. 49.8) pueden encontrarse en una fase estable, en la que el calcio produce un bloqueo mecánico y es poco probable que se reabsorba. En estos pacientes puede ser necesaria la eliminación mecánica de los depósitos cálcicos y la corrección de las lesiones asociadas[90-92]. La destrucción percutánea de las áreas calcificadas puede llevarse a cabo usando una aguja dirigida por radioscopia. Esta técnica permite el lavado y la inyección, pero no trata el pinzamiento asociado. La artroscopia subacromial permite el desbridamiento mecánico de los depósitos cálcicos bajo visualización directa. Esta técnica puede combinarse con la eliminación artroscópica de la bolsa inflamada y la descompresión del pinzamiento asociado. Se han observado mejores resultados con eliminación completa de los depósitos cálcicos[93]. En muchos casos de tendinitis cálcica resistente al tratamiento no quirúrgico asociada a pinzamiento, están indicadas la acromioplastia abierta o artroscópica, la bursectomía subacromial y la descompresión.

Rotura del manguito de los rotadores

Fisiopatología. La rotura espontánea del manguito de los rotadores en una persona por lo demás sana es infrecuente[17]. Puede ocurrir en pacientes con AR o lupus eritematoso sistémico como parte del proceso patológico con invasión desde el tejido de granulación sinovial subyacente. En ocasiones las roturas del manguito están relacionadas con procesos metabólicos, como la osteodistrofia renal, o con fármacos, como los glucocorticoides. La mayoría de los pacientes refieren un episodio traumático, como caerse sobre la extremidad superior extendida o levantar un objeto pesado. Los síntomas habituales de presentación son dolor y debilidad para la abducción y la rotación externa. La rotura puede producir crepitación e incluso un defecto palpable. Las roturas de larga duración se asocian por lo general a atrofia de los músculos supraespinoso e infraespinoso. Puede resultar difícil diferenciar la tendinitis dolorosa de una rotura del manguito de espesor parcial o de espesor completo pequeña.

La causa exacta de la tendinopatía del manguito sigue siendo controvertida[88,92,94,95]. Lo más probable es que la fisiopatología implique una combinación de factores, como disminución de la vascularidad y la celularidad del tendón, junto con cambios en las fibras de colágeno del tendón que se producen con el envejecimiento.

La pérdida de movilidad con la consiguiente retracción capsular, sobre todo en la cápsula posterior, puede conducir a la migración superior de la cabeza humeral, con el consiguiente pinzamiento del manguito bajo el arco coracoacromial[96]. Los ejercicios de rehabilitación se centran en recuperar una amplitud de movimiento normal. Para conseguir una movilidad completa e indolora, se debe lograr una relación normal entre la movilidad glenohumeral y la escapulotorácica[14,15,97].

Diagnóstico: anamnesis. Los pacientes con roturas no traumáticas del manguito de los rotadores refieren síntomas de pinzamiento crónico. A menudo se observan una pérdida de movilidad y una sensación de rigidez en los extremos de la movilidad, con dificultad durante las actividades de la vida cotidiana, como peinarse, abrochar el sujetador, ponerse una camisa o un abrigo y alcanzar el bolsillo de atrás. En los casos crónicos de tendinopatía del manguito, habitualmente se produce una pérdida de movilidad. Inicialmente se produce una limitación de la rotación interna ocasionada por la contractura capsular posterior y a menudo se asocia a dolor en la cara posterior del hombro con la aducción del hombro ipsilateral. Con la flexión hacia delante se produce un mayor pinzamiento del hombro debido a la migración superior de la cabeza humeral contra la porción anteroinferior del acromion. Este desplazamiento hacia arriba es análogo a la acción de un yoyó que sube por una cuerda[96,98]. Con el tiempo se produce la pérdida de flexión hacia delante, abducción y rotación externa con la movilidad pasiva y activa del hombro.

Diagnóstico: pruebas de imagen. En los casos agudos puede existir un antecedente de traumatismo, como una caída sobre el hombro afectado. En los casos que implican una luxación anterior del hombro seguida de debilidad profunda del manguito de los rotadores, se debería sospechar una rotura amplia del manguito o una avulsión de la tuberosidad mayor, además de una parálisis del nervio circunflejo. En pacientes más jóvenes, el fallo traumático del manguito por sobrecarga en tensión puede dar lugar a un fallo del manguito por abducción forzada del hombro afectado o por abducción activa contra resistencia, y puede ser consecuencia de una luxación traumática. La sobrecarga en tensión repetitiva también puede dar lugar a roturas parciales del manguito de los rotadores en un deportista que realiza movimientos repetitivos por encima de la cabeza.

En la evaluación inicial del dolor de hombro por pinzamiento con tendinopatía del manguito se utilizan radiografías simples. Se debería solicitar una serie de pinzamiento, con una radiografía anteroposterior con inclinación superior de 30° (proyección de Rockwood), que puede revelar osteofitos en la porción anterior del acromion y de la articulación AC; una proyección escapular en Y con una inclinación superior de 10° (proyección de la salida del supraespinoso), que puede evaluar el tipo de acromion y revelar osteofitos anteriores y AC, y una proyección axilar para detectar un posible *os acromiale*. Los depósitos cálcicos dentro del tendón del manguito de los rotadores pueden visualizarse mejor con las radiografías anteroposteriores en rotación. Se tendría que sospechar una artropatía del manguito si la distancia acromiohumeral es menor de 7 mm o por la presencia de quistes dentro de la tuberosidad mayor, osteopenia de la cabeza humeral, esclerosis alrededor de la tuberosidad mayor o colapso de la cabeza humeral. En estadios avanzados de la artropatía por rotura del manguito, se puede observar una pérdida completa del espacio articular glenohumeral con migración superior y choque de la cabeza humeral contra la cara inferior del acromion[57].

En el pasado se consideraba la artrografía del hombro como la «prueba de referencia» para el diagnóstico de las roturas de espesor completo y de espesor parcial del manguito de los rotadores, con sensibilidad y especificidad superiores al 90%[31,99]. En la actualidad la artrografía por TC o RM se utiliza de forma rutinaria para diagnosticar la patología del manguito de los rotadores, incluidas las roturas de espesor completo y parcial.

La ecografía ha sido precisa en el diagnóstico de las roturas de espesor completo del manguito de los rotadores[37,100-103]. Ofrece las ventajas de ser barata y no invasiva, pero una las desventajas principales es, entre otras, la eficacia no demostrada para detectar el pinzamiento subacromial, las anomalías de la cápsula y del rodete glenoideo y las roturas parciales del manguito. La prueba y sus resultados dependen del técnico. La ecografía puede tener un papel útil para evaluar la

integridad postoperatoria de la reparación del manguito o el seguimiento en el tiempo de la progresión de un desgarro del manguito[36].

La RM ha sido inestimable en la evaluación de las roturas del manguito de los rotadores. La sensibilidad y la especificidad de la RM para el diagnóstico de las roturas de espesor completo son del 100 y 95%, respectivamente[104]. Con el uso de gadolinio o suero salino, pueden detectarse las roturas parciales difíciles de verse con las pruebas de imagen convencionales.

El diagnóstico de las roturas del manguito suele basarse en la discontinuidad del tendón en las imágenes en T1 y en una señal de líquido en las imágenes en T2. Los hallazgos secundarios son la presencia de líquido en el espacio subacromial en las imágenes en T2, la desaparición del plano graso subacromial en las imágenes en T1 y la formación de un espolón proliferativo en el acromion o en la articulación AC. Las roturas crónicas grandes del manguito también pueden asociarse a migración superior de la cabeza humeral y a atrofia grasa del músculo supraespinoso. Pueden examinarse con detalle los tejidos blandos periarticulares, como el complejo cápsula-rodete glenoideo y el tendón bicipital, así como el manguito de los rotadores. Pueden evaluarse el grado de retracción de la rotura y del tendón y los signos de atrofia muscular, todos los cuales son fundamentales en la planificación preoperatoria para la posible reparación del manguito.

Tratamiento no quirúrgico. Codman y Akerson[62] recomendaron la reparación quirúrgica temprana de las roturas agudas de espesor completo del manguito de los rotadores y publicaron la primera reparación documentada en 1911. McLaughlin[64] recomendó la reparación temprana en las fracturas de la tuberosidad muy desplazadas o en las roturas masivas. Otros estudios clínicos han apoyado el concepto de que una rotura de espesor completo no impide una buena función del hombro. DePalma[105] informó que el 90% de los pacientes con roturas del manguito de los rotadores respondieron a medidas conservadoras, como reposo, analgésicos, antiinflamatorios y fisioterapia.

El porcentaje publicado en la bibliografía médica de pacientes que responden al tratamiento no quirúrgico es del 33-90%[4,16,106]. El tratamiento conservador consiste en neutralizar el dolor con AINE, ultrasonidos, aplicación de calor antes del estiramiento y del ejercicio del hombro y aplicar hielo tras la actividad por encima de la cabeza. La terapia con masaje profundo se utiliza para disminuir el dolor en los puntos dolorosos en el trapecio, el elevador de la escápula y los músculos periescapulares. Los pacientes que toman antiinflamatorios a largo plazo precisan una evaluación periódica para descartar signos de hemorragia digestiva y efectos secundarios hepáticos o renales. Los opiáceos se usan solo en la fase aguda, como tras una caída, o en el periodo perioperatorio.

Las inyecciones de corticoides y anestésicos locales se utilizan cuando el paciente presenta un dolor importante que imposibilita la rehabilitación. Las inyecciones pueden repetirse una vez cada 3 meses si es necesario; se debe evitar la inyección en el tendón del manguito. Si el paciente no mejora después de 3 meses de tratamiento conservador o no sigue mejorando después de tres inyecciones secuenciales, se deberían analizar las opciones quirúrgicas.

El pilar del tratamiento conservador es el ejercicio. La rehabilitación hace hincapié en el alivio del dolor con ejercicios dirigidos a recuperar la movilidad del hombro y fortalecer el resto de los músculos del manguito, los músculos deltoides y los estabilizadores escapulares. La terapia puede dividirse en tres fases. Los objetivos de la fase inicial del tratamiento son aliviar el dolor y restablecer la movilidad del hombro. La terapia de movilidad consiste en ejercicios de péndulo, movilidad pasiva con el uso de una barra con ayuda del hombro sano y un sistema de polea por encima de la cabeza y estiramiento capsular posterior. El arco de movilidad se incrementa de forma gradual según el malestar del paciente para evitar arcos de pinzamiento dolorosos.

La segunda fase de la terapia comienza cuando el paciente ha recuperado la movilidad y tiene poco dolor con la actividad por encima de la cabeza. Se pone énfasis en el fortalecimiento de la musculatura restante del manguito de los rotadores y de los músculos deltoides y periescapulares. El fortalecimiento con cintas elásticas utiliza grados variables de resistencia, dependiendo del tamaño de la cinta. El fortalecimiento inicial se realiza fuera del arco de pinzamiento (con 70-120° de flexión del hombro). El objetivo de esta fase es fortalecer el hombro para evitar la migración humeral proximal dinámica con pinzamiento durante la elevación activa del hombro[57,60]. La cinemática normal del hombro depende de la flexión glenohumeral y la rotación escapular combinadas y sincronizadas[58,92]. Además de fortalecer el manguito y el deltoides, se pone énfasis en los rotadores escapulares, incluidos los músculos trapecio y serrato anterior[107].

Una vez que el paciente ha completado con éxito la segunda fase del programa de rehabilitación con síntomas mínimos y buena función del hombro, se inicia la fase final. La tercera fase se caracteriza por un regreso gradual a las actividades normales por encima de la cabeza, laborales y deportivas. Esta parte del programa de rehabilitación debería adaptarse a las necesidades individuales del paciente y a las exigencias puestas en el hombro.

Tratamiento quirúrgico. Una revisión Cochrane de la efectividad de la cirugía para la patología del manguito de los rotadores no logró llegar a conclusiones firmes sobre la efectividad o seguridad de la cirugía del manguito de los rotadores[108].

La intensidad y duración del dolor son las principales indicaciones para la intervención quirúrgica en una rotura del manguito de los rotadores. Otros factores importantes en la toma de decisiones quirúrgicas son, entre otros, la dominancia del hombro, el nivel de actividad, la edad fisiológica, el tiempo de evolución de la rotura, el grado de rotura, la pérdida de función, la retracción tendinosa y la atrofia grasa de la musculatura restante del manguito.

Una revisión sistemática de las indicaciones para la cirugía del manguito de los rotadores encontró que puede requerirse una intervención quirúrgica más temprana para los pacientes con roturas del manguito que presentan debilidad e incapacidad funcional importante. Además, la edad cronológica más avanzada no era un factor pronóstico de peores resultados; sin embargo, las demandas pendientes de indemnización del trabajador afectaron negativamente a los resultados del tratamiento[109].

Roturas agudas. Las roturas agudas del manguito de los rotadores pueden tratarse con medidas conservadoras de fortalecimiento periescapular y del manguito junto con estiramiento capsular para recuperar la movilidad. Se debería considerar la intervención quirúrgica temprana en un paciente joven, sobre todo un deportista que realiza acciones repetitivas por encima de la cabeza. La rehabilitación conservadora del hombro debería mantenerse durante 3 a 6 meses antes de adoptar una decisión quirúrgica en un paciente sedentario de edad avanzada, en el que los resultados funcionales sin cirugía pueden ser aceptables. Muchos pacientes de edad avanzada funcionan bien con roturas crónicas del manguito, pero pueden empeorar bastante si una rotura aguda se superpone a los cambios crónicos. En estos casos puede necesitarse una intervención quirúrgica para recuperar la función inicial mediante la reparación de la rotura aguda y el intento de reparar la rotura crónica, si es posible.

Roturas crónicas. En los pacientes de edad avanzada cuyo dolor y debilidad no crean un problema funcional, es preferible un programa conservador. El dolor que no responde al tratamiento conservador es la principal indicación para cirugía en un paciente de edad avanzada con una rotura crónica del manguito de los rotadores. En estos casos se debería considerar la cirugía de manera individualizada, después de 3 meses como mínimo de tratamiento conservador, que incluya la inyección subacromial de corticoides. En una revisión sistemática reciente se apreciaba una mejoría favorable en las escalas de desenlace clínico y de satisfacción del paciente para la reparación del manguito de los rotadores en pacientes mayores de 65 años[110].

Si la rotura del manguito es masiva e irreparable, el desbridamiento y la descompresión subacromial pueden proporcionar un buen alivio del dolor sin cirugía extensa e inmovilización prolongada[52,80,111-115]. En un paciente más joven con una rotura crónica y debilidad, puede estar indicada una reparación quirúrgica del manguito para mejorar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 49.15** Artroplastia total invertida de hombro en un hombre de 72 años que presentaba una artropatía grave por rotura del manguito.

la fuerza y prevenir la extensión de la rotura[113]. En los casos de artropatía por rotura del manguito de los rotadores con degeneración de la articulación glenohumeral, puede estar indicada una artroplastia total invertida de hombro. Este tipo de artroplastia invierte la relación normal entre los componentes escapular y humeral, desplazando el centro de rotación en dirección medial y distal para aumentar el brazo de palanca del músculo deltoides. El deltoides compensa el manguito de los rotadores defectuoso, permitiendo una función lo más normal posible (fig. 49.15). La artroplastia total inversa de hombro puede plantearse para el tratamiento de la rotura irreparable del manguito de los rotadores con incapacidad y sin artrosis glenohumeral[116].

Aspectos económicos de la reparación del manguito de los rotadores. Con el reciente cambio de la gestión de la asistencia sanitaria hacia la reducción de costes y el tratamiento eficiente, las reparaciones del manguito de los rotadores se han convertido en un área que se debe tener en cuenta. Los precios de la evaluación, incluidos los honorarios de la visita y las pruebas de imagen, han aumentado de forma gradual en los últimos años, lo que ha generado una mayor carga tanto para el sistema sanitario como para la economía en general. Un aspecto frecuente de los costes de la asistencia sanitaria que no se considera es el coste de oportunidad al que se enfrentan los pacientes cuando optan por buscar y seguir consejo médico. Para entender completamente el alcance del impacto financiero de la reparación del manguito de los rotadores, se deben añadir a la ecuación los costes indirectos, como los de los viajes hacia y desde los centros médicos, los salarios perdidos, la reducción de las horas de trabajo y de la productividad y el apoyo a la discapacidad. Los costes indirectos, combinados con los costes mayores reflejados en la tabla 49.2, pueden mostrar la importancia fiscal real.

En los debates subsiguientes se ha discutido si el tratamiento quirúrgico es superior al no quirúrgico, utilizando ambas partes los costes ocultos como factor decisivo. Un grupo[117] publicó un estudio que muestra este dilema exacto del tratamiento quirúrgico frente al no quirúrgico en la reducción de costes y el beneficio social. Los investigadores utilizaron un marco de optimización semialeatorio basado en decisiones, el proceso de decisión de Markov, para comparar la reparación de las roturas de espesor completo con el tratamiento no quirúrgico tras un supuesto fracaso de un periodo de terapia no quirúrgica. A los pacientes en el modelo se les reembolsó mediante los estándares de los pagos promedio de Medicare en ese momento y, como puntos de medición, se usaron varios costes indirectos, como los mencionados anteriormente. Los resultados mostraron una buena relación coste/efectividad a cualquier edad con la reparación, con un impacto considerable en los pacientes menores de 40 años debido a su mayor potencial de ingresos y actividad financiera[117]. Aunque el margen de ahorro se incrementó para todas las edades, fue mucho más reducido en personas mayores de 70 años. El ahorro total calculado fue aproximadamente de 3.440 millones de dólares, y los autores comentaron que la cirugía bajó los costes globales del tratamiento de la rotura del manguito de los rotadores, aunque no está indicada en todos los casos.

En un estudio de nivel I más reciente llevado a cabo en Noruega participaron 103 pacientes asignados al azar a tratamiento no quirúrgico o quirúrgico tanto para las roturas de espesor completo como de espesor parcial que no superaran los 3 cm[118]. Aunque este estudio no se centró en el aspecto económico de la asistencia, los resultados fueron favorables al tratamiento quirúrgico e indicaban ciertos beneficios económicos. Las dos principales áreas en las que destacaba el tratamiento quirúrgico y que tenían una influencia importante eran la calidad de vida evaluada con distintos indicadores de resultados y la tasa de nuevas roturas y roturas persistentes durante un periodo de 5 años. Se puede asumir que, debido al aumento de la calidad de vida y a la prevención de nuevas roturas sintomáticas, lo más probable es que los pacientes tuvieran periodos de incapacidad más cortos y se asignaran menos recursos a la evaluación y al tratamiento de los síntomas.

Aunque estos estudios destacan ciertos aspectos económicos de la reparación del manguito de los rotadores, se deben tener en cuenta varias limitaciones, como el tamaño de la muestra, las premisas para elaborar el modelo lógico y la motivación económica. En la actualidad sigue habiendo pocos análisis del entorno fiscal relacionado con los costes de la asistencia a las personas que reciben tratamiento por una rotura sintomática del manguito de los rotadores.

Tendinitis y rotura bicipital

La cabeza larga del bíceps discurre en el surco bicipital, cruza por encima la cabeza humeral y se inserta en el borde superior de la cavidad glenoidea (v. fig. 49.1A)[119]. El tendón del bíceps ayuda en la flexión del antebrazo, en la supinación del antebrazo en pronación si el codo está flexionado y en la elevación hacia delante del hombro[4]. La tendinitis bicipital, la subluxación o luxación del tendón del bíceps en el surco bicipital y la rotura de la cabeza larga del bíceps se asocian, por lo general, a dolor en la cara anterior del hombro.

En ocasiones la tendinitis bicipital se asocia a rotura del manguito de los rotadores, que altera el centrado de la cabeza humeral en la cavidad glenoidea. Esta alteración se traduce en un aumento de la carga mecánica de la cabeza larga del bíceps, que inicia una tendinitis hipertrófica[120].

La luxación de la cabeza larga del bíceps se suele combinar con una lesión del tendón subescapular[10]. La rotura aislada del tendón de la cabeza larga del bíceps es infrecuente si el manguito de los rotadores está intacto. Sin embargo, la rotura de la cabeza larga del bíceps es frecuente en presencia de una rotura del manguito de los rotadores[121]. Los efectos de esta rotura y la rotura concomitante del tendón del bíceps sobre la fuerza pueden ser considerables[10].

Las primeras fases de la tendinitis bicipital se asocian a hipervascularidad, edema del tendón y tenosinovitis[122]. La persistencia de este proceso conduce a adherencias entre el tendón y su vaina, junto con deterioro del mecanismo normal de deslizamiento en el surco. El estiramiento de las adherencias puede asociarse a tendinitis bicipital crónica[123]. El diagnóstico de tendinitis bicipital se basa en la localización del dolor a la palpación. A menudo se confunde con síntomas de pinzamiento y con frecuencia se observa con un síndrome de pinzamiento[22]. La tendinitis bicipital aislada puede diferenciarse por el hecho de que el área sensible migra con el surco bicipital a medida que la extremidad superior realiza abducción y rotación externa, Muchos epónimos están

asociados a pruebas para identificar la tendinitis bicipital[4]. El signo de la supinación de Yergason se refiere al dolor en el surco bicipital cuando el examinador resiste la supinación del antebrazo en pronación con el codo a 90°. El signo de Ludington se refiere al dolor en el surco bicipital cuando el paciente entrelaza los dedos en la parte superior de la cabeza y abduce las extremidades superiores de forma activa.

El tendón del bíceps puede romperse en algunos pacientes que no presentan antecedentes del dolor de hombro. A menudo refieren un inicio agudo de dolor, equimosis alrededor de la cara anterior del hombro y flacidez del vientre muscular del bíceps. En estos casos se debería descartar mediante exploración física una lesión concomitante del manguito de los rotadores. Más a menudo la rotura del tendón del bíceps viene precedida por síntomas dolorosos del hombro que, con frecuencia, mejoran o desaparecen tras la rotura[123].

Por lo general, el tratamiento es conservador y consiste en reposo, analgésicos, AINE e inyección local de glucocorticoides. El uso de ultrasonidos y de una neurosonda es más beneficioso en este proceso que en la tendinitis aislada del manguito de los rotadores. Los pacientes con tendinitis bicipital resistente al tratamiento no quirúrgico y síntomas recidivantes de subluxación se tratan mediante tenodesis artroscópica del bíceps o tenodesis abierta (es decir, abriendo el surco bicipital y resecando la porción proximal del tendón con tenodesis de la porción distal en el surco o debajo del tendón pectoral).

Trastornos acromioclaviculares

La articulación AC es un origen frecuente del dolor de hombro. Las causas agudas de dolor de esta articulación suelen estar relacionadas con un traumatismo directo del hombro afectado que puede dar lugar a una lesión de la porción distal de la clavícula con una fractura condral intraarticular o a una inestabilidad de la articulación AC por rotura ligamentosa.

La osteolisis postraumática con reabsorción de la porción distal de la clavícula puede ocurrir 4 semanas después de una lesión del hombro, con dolor en la articulación AC[124]. La osteolisis puede producirse por la microfractura del hueso subcondral y los consiguientes intentos de reparación[125]. Otros autores creen que la causa es una disfunción neurovegetativa que afecta a la vascularización de la clavícula. El aumento de la vascularización conduce a reabsorción de hueso de la porción distal de la clavícula[126]. Más habitualmente se produce una osteolisis crónica por microtraumatismos repetitivos de la articulación AC por actividades como levantamiento de pesas, gimnasia y natación[125,127,128].

Se cree que la fisiopatología subyacente es un proceso inflamatorio ocasionado por una fractura por sobrecarga del hueso subcondral con reabsorción hiperémica de la porción distal de la clavícula[125,129]. Otras causas de osteolisis son la AR, el hiperparatiroidismo y la sarcoidosis, que deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial, sobre todo en los casos bilaterales[124]. A los pacientes con osteolisis atraumática de la porción distal de la clavícula se les debería advertir de que puede producirse una afectación bilateral; un estudio con seguimiento a largo plazo halló una incidencia del 70%[130]. Otras causas crónicas de dolor AC son las lesiones idiopáticas del disco intraarticular, la artrosis postraumática por incongruencia articular, la artrosis primaria y la AR.

La evaluación debería constar siempre de una anamnesis, una exploración física y una evaluación radiográfica detalladas. Puede identificarse un antecedente de traumatismo en la articulación AC por una caída o un golpe directo en el hombro ipsilateral. Con menos frecuencia la lesión puede ser indirecta, como una caída sobre la extremidad superior extendida con transmisión de las fuerzas a la articulación AC a través de la extremidad superior[131]. Los pacientes con osteolisis de la porción distal de la clavícula a veces refieren un antecedente de traumatismo agudo, aunque la causa más frecuente es el microtraumatismo de repetición en la articulación AC producido por actividades como levantamiento de pesas o gimnasia[124,127,128].

Muchos pacientes sienten dolor en la articulación AC al realizar una aducción del hombro ipsilateral, como durante un *swing* de golf o cuando se abrochan el cinturón de seguridad. A menudo el dolor aparece cuando el paciente duerme sobre el hombro afectado. Los deportistas pueden experimentar dolor en la articulación AC cuando hacen ejercicios en banco o realizan flexiones y fondos[130,132,133]. La flexión hacia delante y la aducción de la extremidad superior pueden causar también dolor y debilidad del hombro.

En la exploración física se puede observar un escalón entre la porción interna del acromion y la externa de la clavícula, lo que indica una probable separación AC. Por lo general, la palpación directa de la articulación AC produce dolor que aumenta con la maniobra de aducción con la extremidad superior cruzando sobre el tórax. Esta prueba se realiza mediante rotación interna de la extremidad superior y aducción máxima por delante del tórax y se considera positiva si produce dolor en la articulación AC (v. fig. 49.3D). El dolor también puede provocarse moviendo la extremidad superior de una posición de abducción horizontal a la posición extendida y con máxima rotación interna del hombro[132,134]. Estas pruebas producen rotación y compresión de la articulación AC y son sensibles, pero menos específicas. También pueden resultar positivas con otros trastornos del hombro, como la rigidez capsular posterior[135].

Con frecuencia el dolor de la articulación AC coexiste con pinzamiento subacromial y patología del manguito de los rotadores. En estos casos, los signos de pinzamiento son positivos, y puede existir debilidad del manguito de los rotadores. De lo contrario, no debería detectarse debilidad muscular en la prueba de resistencia manual ni haber ningún signo de atrofia muscular[130,135,136]. La articulación AC y el espacio subacromial pueden requerir una inyección en distintos momentos para determinar el origen verdadero de los síntomas. Algunos médicos han observado una asociación entre síntomas de la articulación AC e inestabilidad del hombro[130]. La movilidad glenohumeral puede variar, dependiendo de la cronicidad y la localización del problema en la articulación AC. En algunos pacientes el dolor puede provocar cierta pérdida de rotación interna del hombro.

Las radiografías han de incluir proyecciones anteroposteriores del hombro en el plano escapular en rotación neutra, interna y externa; una proyección transescapular en Y; una proyección axilar, y una proyección con inclinación superior de 15° de la articulación AC y una penetrancia del 50%, como describió Zanca (v. fig. 49.4)[21]. Las proyecciones en carga pueden obtenerse atando pesos de 2,2-4,5 kg a los antebrazos y determinando la separación AC. También puede resultar útil comparar la distancia coracoclavicular de ambos hombros. Cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, se deberían obtener radiografías de la columna cervical para descartar espondiloartrosis cervical.

La evaluación radiográfica puede revelar artrosis de la articulación AC con cambios microquísticos en el hueso subcondral, esclerosis, reborde de osteofitos y pinzamiento del espacio articular[137]. En casos de osteolisis, las radiografías pueden revelar pérdida del detalle óseo subcondral con imágenes microquísticas en la región subcondral de la porción distal de la clavícula y osteopenia del tercio distal de esta[124,125,127,128]. En las últimas etapas de la osteolisis, la reabsorción del extremo distal de la clavícula da lugar a un marcado ensanchamiento de la articulación AC y en ocasiones reabsorción completa de la porción distal de la clavícula. La separación AC puede resultar patente, con ensanchamiento de la distancia coracoclavicular y osificación postraumática de los ligamentos coracoclaviculares.

Los síntomas AC no siempre se correlacionan con el aspecto radiográfico de la articulación. DePalma[138] encontró que la degeneración de la articulación AC era un proceso relacionado con la edad, con síntomas que no siempre se correlacionan con los hallazgos radiológicos de artrosis de la articulación AC[21]. Puede aparecer dolor en la articulación AC a pesar de unas radiografías normales[139].

Una gammagrafía ósea con difosfonato de Tc 99m puede ayudar en el diagnóstico, revelando un aumento de la captación en la porción distal de la clavícula y en la porción interna del acromion[125]. En los casos de osteolisis atraumática de la porción distal de la clavícula, el aumento de la captación puede estar confinado a la porción distal

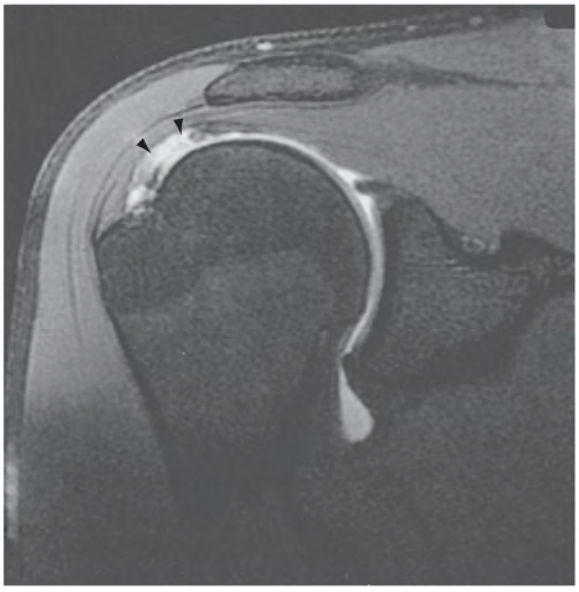
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la clavícula, pero en el 50% de los casos aproximadamente está aumentada la actividad gammagráfica en la porción interna adyacente del acromion[130]. La gammagrafía puede revelar cambios patológicos en la articulación AC cuando las radiografías simples son normales.

En casos seleccionados la RM puede ser útil para confirmar el diagnóstico y evaluar las regiones glenohumeral y subacromial en busca de patología coexistente (fig. 49.16). La afectación de la articulación AC provoca aumento de líquido con sinovitis y del tamaño de los tejidos blandos y osificaciones periarticulares con invasión en el tejido de la bolsa y el manguito subyacente.

Los pacientes con dolor en la articulación AC suelen responder bien al tratamiento no quirúrgico; sin embargo, el alivio completo de los síntomas puede requerir un periodo prolongado. El tratamiento conservador consiste en la aplicación de calor, el uso de AINE, inyecciones de corticoides, rehabilitación del hombro y evitación de posturas y actividades dolorosas. Las inyecciones de corticoides se repiten a intervalos de 3 meses si persisten los trastornos dolorosos.

La resección abierta de la porción distal de la clavícula por dolor crónico de la articulación AC fue publicada inicialmente por Gurd[140] y por Mumford[141], ambos con buenos resultados. Desde entonces otros traumatólogos-cirujanos ortopédicos han conseguido buenos resultados similares con la resección abierta; sin embargo, puede producir bastante morbilidad, como la rotura de la fascia deltotrapecial y la rotura anterior del deltoides[124,137,139,142]. La resección artroscópica de la porción distal de la clavícula logra resultados similares a los de la resección abierta y con menos complicacioones[11,129,134,136,143-146].



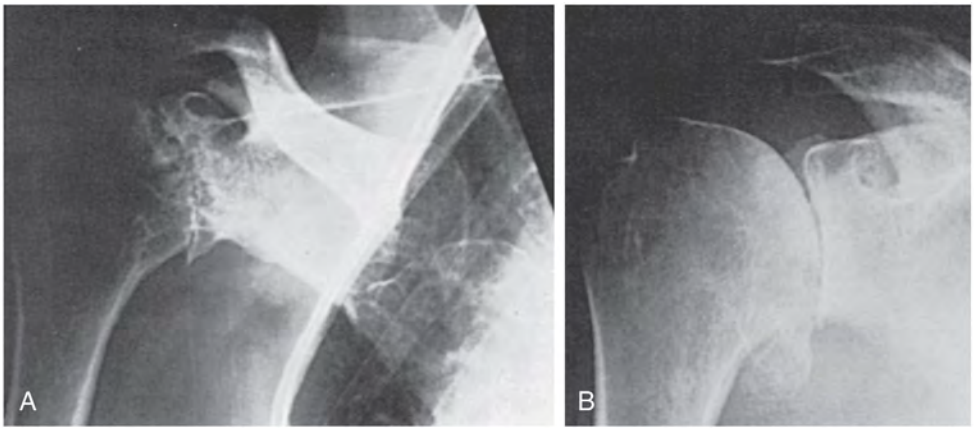
● **Fig. 49.16** Proyección sagital de resonancia magnética del hombro en un levantador de pesas de 32 años con dolor de hombro. Una imagen con eco de espín rápido en densidad protónica con supresión de grasa muestra una rotura parcial del manguito de alto grado en la superficie bursal *(puntas de flecha).*

Trastornos glenohumerales

Las diversas artritis que afectan a la articulación del hombro se analizan en detalle en otros capítulos. Se presentan aquí para abordar aspectos específicos de la articulación glenohumeral. La presentación habitual de los trastornos intraarticulares consiste en dolor con la movilidad y síntomas de patología intraarticular, como bloqueo parcial y chasquido. El dolor es generalizado por toda la cintura escapular y a veces se refiere al cuello, la espalda y la extremidad superior. La respuesta habitual al dolor consiste en disminución de la movilidad glenohumeral y sustitución con mayor movilidad escapulotorácica. Los pacientes con una movilidad adecuada del codo y escapulotorácica requieren escasa movilidad glenohumeral para las actividades de la vida diaria, y los pacientes con artrodesis glenohumeral pueden logar una función adecuada[147,148]. La respuesta al dolor consiste en la disminución de la movilidad y contracturas secundarias de los tejidos blandos con atrofia muscular. La creciente debilidad y la afectación de las articulaciones adyacentes, el dolor, la limitación de la movilidad y la debilidad pueden ocasionar un déficit funcional considerable.

Artritis inflamatoria

Aunque la más frecuente que afecta a la articulación del hombro es la AR, otros trastornos sistémicos, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva y la esclerodermia, pueden producir degeneración glenohumeral. La movilidad está limitada por la rigidez de la articulación con contracturas secundarias de los tejidos blandos o por la afectación primaria de los tejidos blandos con fibrosis o rotura. Las radiografías simples confirman la afectación glenohumeral (fig. 49.17A). Puede producirse un pinzamiento del espacio articular glenohumeral, con erosión y formación de quistes, sin esclerosis u osteofitos importantes. A medida que la



● **Fig. 49.17** Radiografías simples. (A) Artritis reumatoide con desaparición del espacio articular, formación de quistes, erosión glenohumeral y subluxación proximal temprana del húmero, lo que indica una rotura del manguito de los rotadores. (B) Artrosis con pinzamiento del espacio articular glenohumeral, esclerosis y formación de osteofitos. Obsérvese la preservación del espacio subacromial, lo que hace pensar en un manguito de los rotadores intacto.

enfermedad avanza, puede aparecer una erosión superior y posterior de la cavidad glenoidea con subluxación proximal de la cabeza humeral. Finalmente, pueden producirse cambios degenerativos secundarios e incluso osteonecrosis de la cabeza humeral.

El tratamiento es conservador inicialmente y se dirige a neutralizar el dolor, conseguir una remisión sistémica y conservar la movilidad articular mediante fisioterapia. Los glucocorticoides intraarticulares pueden resultar beneficiosos para mejorar la sinovitis local. En la AR la afectación de estructuras periarticulares con bursitis subacromial y rotura del manguito de los rotadores amplía el déficit funcional. Cuando las interacciones entre el cartílago y la membrana sinovial producen síntomas y cambios radiográficos importantes que no mejoran con tratamiento convencional, puede estar indicada una artroplastia glenohumeral.

Al realizar el seguimiento de un paciente con AR que presenta afectación del hombro, el reumatólogo debería evaluar la amplitud de movimiento con cuidado y obtener radiografías de forma periódica. Los pacientes con pérdida progresiva de la movilidad o destrucción radiográfica tendrían que ser derivados para un posible tratamiento quirúrgico. El tratamiento de elección es una artroplastia total de hombro no constreñida[149,150], que ha de realizarse a los pacientes con AR antes de que aparezcan erosiones óseas y contracturas de tejidos blandos[151,152]. La artritis inflamatoria aguda de la articulación glenohumeral puede asociarse a gota, pseudogota, depósito de hidroxiapatita de la osteodistrofia renal y hemartros hemofílicos recidivantes.

Artrosis

La glenohumeral es menos frecuente que la de la cadera, su equivalente en la extremidad inferior. Este trastorno está causado por las características sin apoyo en carga de la articulación del hombro y por la distribución de las fuerzas en la cintura escapular. La artrosis se divide en trastornos asociados a una sobrecarga del cartílago articular y aquellos en los que una anomalía intrínseca del cartílago provoca un desgaste anormal con cargas normales. Dado que en principio el hombro es una articulación que no soporta peso y no suele someterse a cargas elevadas de modo habitual, la presencia de artrosis de la articulación glenohumeral debería alertar al médico para considerar otros factores. ¿Ha participado el paciente en actividades inusuales, como boxeo, halterofilia con cargas pesadas, construcción o uso prolongado de un martillo neumático? ¿Presenta trastornos como displasia epifisaria o incongruencia articular con carga unitaria elevada del cartílago articular? ¿Se trata de un proceso neuropático por diabetes, siringomielia o lepra? ¿Han alterado la hemocromatosis, la hemofilia o la gota asociadas la capacidad del cartílago articular para soportar una carga normal? ¿Es responsable una luxación crónica desapercibida?

El dolor es la presentación habitual pero por lo general no es tan agudo o puede asociarse al espasmo que se observa en los procesos inflamatorios. Las radiografías simples muestran pinzamiento de la articulación glenohumeral, formación de osteofitos, esclerosis y algunos quistes (fig. 49.17B). Dado que el manguito de los rotadores suele estar intacto, se observa menos erosión ósea de la cavidad glenoidea y subluxación proximal del húmero. Los pacientes con artrosis glenohumeral evolucionan bien con modificaciones funcionales y tratamiento conservador. Los analgésicos y los AINE pueden proporcionar alivio sintomático. Las inyecciones de glucocorticoides resultan menos beneficiosas, a menos que se observen signos de sinovitis. En los pacientes con afectación grave que no responden al tratamiento conservador está indicada una artroplastia del hombro.

Osteonecrosis

La del hombro se refiere a la necrosis de la cabeza humeral asociada a diversos trastornos. Los síntomas se deben a la sinovitis y a la incongruencia articular resultante de la reabsorción, la reparación y la remodelación.

La causa más frecuente de osteonecrosis del hombro es la alteración de la vascularización resultante de una fractura del cuello anatómico del húmero[153]. Una fractura en esta localización altera la vascularización intramedular y capsular de la cabeza humeral[154]. Otra causa habitual de osteonecrosis del hombro es el tratamiento oral con corticoides por trasplante de órgano, lupus eritematoso sistémico o asma. Otras enfermedades asociadas a osteonecrosis de la cabeza humeral son las hemoglobinopatías, la pancreatitis y el hiperbarismo.

El diagnóstico precoz es difícil porque los síntomas suelen retrasarse. En las fases iniciales puede resultar útil la gammagrafía ósea, antes de que los cambios radiográficos sean patentes. La RM es muy sensible y más específica que la gammagrafía. Las radiografías simples muestran fases progresivas de necrosis y reparación. En las etapas iniciales las radiografías pueden ser normales o mostrar osteopenia o esclerosis ósea. Durante el proceso reparador aparece un signo de «cuarto creciente» que representa una fractura subcondral o una delimitación del segmento necrótico. Los pacientes que no presentan remodelación muestran colapso de la cabeza humeral con cambios degenerativos secundarios. A menudo se observa una discrepancia considerable entre los síntomas y las imágenes radiográficas. Los pacientes con cambios óseos extensos pueden encontrarse asintomáticos. El tratamiento debe estar guiado por los síntomas del paciente más que por las radiografías y es similar al empleado en la artrosis. En ocasiones la artroscopia resulta útil al extraer los fragmentos condrales libres y desbridar las incongruencias condrales[155]. En los pacientes con síntomas intensos resistentes a las medidas conservadoras están indicadas una artroplastia de hombro no constreñida, una hemiartroplastia o una artroplastia de superficie[149].

Artropatía por rotura del manguito de los rotadores

En 1873, Adams describió los cambios anatomopatológicos que caracterizan la AR del hombro y un trastorno que desde entonces se ha denominado *hombro de Milwaukee* o *artropatía por rotura del manguito de los rotadores*[156]. McCarty llamó a este trastorno hombro de Milwaukee y señaló que los factores predisponentes eran depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, traumatismo directo, uso excesivo crónico de la articulación, insuficiencia renal crónica y desnervación[157,158]. Los pacientes con hombro de Milwaukee presentan actividad 5-nucleotidasa alta en el líquido sinovial, concentración alta de pirofosfato inorgánico y actividad alta de la nucleótido pirofosfohidrolasa en el líquido sinovial[159].

En un estudio[158] se observaba un trastorno similar en el que roturas masivas no tratadas del manguito de los rotadores con migración proximal de la cabeza humeral se asociaban a erosión de la cabeza humeral. Esta erosión difiere de la observada en otras artritis y se supone que está producida por una combinación de factores mecánicos y nutricionales que actúan sobre el cartílago glenohumeral superior.

Los pacientes con artropatía por rotura del manguito de los rotadores plantean un problema terapéutico difícil porque la erosión ósea y la rotura del manguito ponen en peligro el resultado funcional de una prótesis no constreñida[151]. Puede estar indicada una hemiartroplastia o una artroplastia total invertida de hombro[160,161]. La dificultad principal para tratar la artropatía por rotura del manguito de los rotadores es determinar qué pacientes con roturas masivas del manguito de los rotadores evolucionarán al síndrome de artropatía por rotura del manguito de los rotadores. Los pacientes con roturas masivas del manguito de los rotadores que presentan una enfermedad localizada por pirofosfato cálcico pueden estar predispuestos a una mayor migración proximal y una mayor destrucción articular. Esta situación plantea un dilema para el médico clínico. Muchos pacientes con roturas masivas del manguito de los rotadores permanecen estables y requieren poco o ningún tratamiento. En ocasiones los pacientes sintomáticos pueden tratarse mediante desbridamiento artroscópico del manguito de los rotadores. En un estudio reciente los pacientes que presentaban roturas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

masivas del manguito de los rotadores sin artrosis evolucionaron bien con artroplastia total invertida de hombro[116]. Es fundamental definir al paciente que evolucionará al síndrome de artropatía del manguito de los rotadores. Si la enfermedad por precipitación de cristales predispone a los pacientes a la migración proximal y la destrucción articular, la aspiración articular con análisis de los cristales y la gammagrafía para determinar la reacción sinovial pueden resultar herramientas diagnósticas útiles.

En un estudio[162] se realizó un seguimiento a 22 pacientes con roturas masivas del manguito de los rotadores con tratamiento conservador. Los hallazgos radiográficos fueron pinzamiento del intervalo acromiohumeral y cambios degenerativos en la cabeza humeral, las tuberosidades, el acromion, la articulación AC y la articulación glenohumeral. Cinco de los siete pacientes con un seguimiento de más de 8 años evolucionaron a una artropatía por rotura del manguito de los rotadores. Los investigadores concluyeron que los cambios radiográficos progresivos estaban asociados a uso repetitivo de la extremidad superior en elevación, rotura de la cabeza larga del bíceps, pinzamiento de la cabeza humeral contra el acromion y debilidad para la rotación externa[162].

Artritis séptica

Puede manifestarse como cualquiera de las enfermedades clasificadas como trastornos periarticulares o glenohumerales. La infección debe estar presente siempre en el diagnóstico diferencial del dolor de hombro porque, para lograr un buen resultado funcional, son necesarios un diagnóstico precoz y un tratamiento inmediato. El diagnóstico se confirma mediante artrocentesis con análisis y cultivo del líquido sinovial. Han de realizarse cultivos aerobios, anaerobios, micobacterianos y fúngicos.

Roturas del rodete glenoideo

El rodete glenoideo aumenta la profundidad de la cavidad glenoidea y sirve como ancla para la inserción de los ligamentos glenohumerales. Clásicamente, las roturas del rodete glenoideo han sido difíciles de diagnosticar. Los hallazgos de exploración física pueden confundirse con el pinzamiento, la tendinopatía del manguito de los rotadores y la tendinitis bicipital. El diagnóstico puede confirmarse con artrografía por RM, artrografía por TC y DCAT[25]. La artroscopia ha aumentado mucho nuestro conocimiento del rodete glenoideo en situaciones normales y patológicas y ha ayudado a los médicos en el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones del rodete glenoideo.

Las roturas del rodete glenoideo pueden dividirse en las asociadas a síntomas de patología intraarticular y las asociadas a inestabilidad anterior o posterior. Una lesión de Bankart de tejidos blandos se asocia a rotura de la banda anterior del ligamento glenohumeral inferior y a inestabilidad anterior. Las roturas aisladas del rodete sin desinserción de los ligamentos pueden producir una lesión intraarticular y presentar un aspecto artroscópico similar al de la rotura meniscal de la rodilla.

Andrews y cols.[2] describieron por primera vez las lesiones del rodete glenoideo anterosuperior en deportistas de lanzamiento; muchas de estas lesiones estaban asociadas a roturas del tendón del bíceps (10%), que pueden producirse por la tracción del tendón del bíceps. En otro estudio[163] se introdujo el término *lesión SLAP* en 1990 para describir una lesión que afecta al tendón de la cabeza larga del bíceps y la porción superior del rodete glenoideo.

El tendón de la cabeza larga del bíceps se origina en el tubérculo supraglenoideo y el rodete glenoideo en la porción más superior de la cavidad glenoidea. La mayor parte del tendón se fusiona con la cara posterosuperior del rodete glenoideo. El mecanismo habitual de una lesión SLAP es una caída sobre la extremidad superior extendida con el hombro en abducción y ligera flexión hacia delante[163]. La lesión también se puede producir por una tracción aguda de la extremidad superior y por un mecanismo de abducción y rotación externa[164,165].

Generalmente los pacientes refieren dolor con las actividades por encima de la cabeza y una sensación frecuente de bloqueo o de chasquido en el hombro. La prueba diagnóstica más fiable es la de O'Brien, que se realiza contra resistencia con la extremidad superior en flexión hacia delante, con el codo extendido y el antebrazo en pronación. En la segunda parte de la prueba el antebrazo se encuentra en supinación. La disminución del dolor durante la última parte de la prueba indica una lesión SLAP[163]. La prueba diagnóstica más precisa es la artrografía por RM con gadolinio[166]. El tratamiento de las lesiones SLAP sintomáticas es quirúrgico en los deportistas jóvenes sintomáticos y conservador en los que no son deportistas.

Capsulitis adhesiva

También llamada *síndrome del hombro rígido (SHR),* es un trastorno caracterizado por disminución de la movilidad de la articulación del hombro con dolor en los extremos de movilidad. La describió por primera vez Putman[167] en 1882 y más tarde Codman[87]. La presentación inicial es el dolor, que resulta generalizado y está referido al brazo, la espalda y el cuello. A medida que el dolor aumenta, disminuye la movilidad articular. Por lo general, el proceso es autolimitado y en la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea en el plazo de 10 meses, a menos que exista un problema subyacente.

La causa exacta del SHR se desconoce[92,168]. Con frecuencia se asocia a enfermedades como diabetes mellitus, parkinsonismo, tiroidopatías y enfermedades cardiovasculares. Cuando existe alguno de estos trastornos, a menudo hay un antecedente de traumatismo leve que inició el hombro rígido. El SHR puede coexistir con traumatismos y lesiones de tejidos blandos relevantes. También se puede observar con una variedad de otros procesos, como tumor del vértice pulmonar, tuberculosis pulmonar y radiculopatía cervical, así como con infarto de miocardio[169-171]. En una revisión de SHR, 3 de 140 pacientes con este síndrome presentaban neoplasias invasivas primarias locales[172]. En otro estudio con tres pacientes con capsulitis adhesiva se descubrió más adelante una lesión neoplásica de la diáfisis del húmero[173]. En un paciente de alto riesgo con un trastorno subyacente incluso la cirugía menor o un traumatismo en otra región, como la mano, pueden precipitar el SHR.

La fisiopatología implica una sinovitis inflamatoria difusa seguida de adherencia de la cápsula y pérdida de la bolsa axilar normal y del volumen articular, que conduce a una importante pérdida de movilidad. Se piensa que la contractura capsular se produce por la adherencia de las superficies capsulares o por la proliferación fibroblástica en respuesta a la producción de citocinas[168,174,175]. El proceso es frecuente en mujeres de 40 a 60 años. Normalmente el paciente refiere un antecedente de dolor sordo y difuso alrededor del hombro, con debilidad y pérdida de movilidad que aparecen a lo largo de varios meses.

Por lo general, pueden identificarse tres etapas clínicas distintas del síndrome. La primera es la fase inflamatoria dolorosa o de bloqueo. Durante esta etapa, el dolor es intenso, se agrava por cualquier intento de movilidad y habitualmente dura unas semanas o meses. El paciente suele sentirse más cómodo con la extremidad superior junto al cuerpo en aducción y rotación interna. La segunda fase, adhesiva o de rigidez, generalmente dura de 4 a 12 meses. El dolor suele ser mínimo, aunque pueden desarrollarse síntomas periescapulares por la movilidad compensadora para lograr la elevación de la extremidad superior. La tercera fase es la de resolución o relajación, que puede durar de 5 a 26 meses. Durante este periodo el dolor disminuye y la movilidad mejora lentamente, aunque algunos pacientes pueden mejorar de forma espectacular en un periodo corto[176].

En las primeras etapas cualquier intento de movilidad puede producir un dolor intenso y debilidad asociada. Por lo general, el síndrome se asocia a un periodo prolongado de inmovilización[177]. El dolor nocturno es frecuente, junto con una incapacidad para dormir sobre el hombro afectado; estos hallazgos son similares a los del síndrome de pinzamiento.

En pacientes con antecedente de traumatismo mínimo o sin antecedente traumático y SHR, se debería descartar una causa metabólica. Las pruebas analíticas de cribado son hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, bioquímica sérica y pruebas funcionales tiroideas. Si los resultados indican que el paciente puede presentar una enfermedad sistémica, se llevan a cabo pruebas adicionales. Deben realizarse radiografías simples en proyecciones anteroposterior verdadera, axilar y escapular en Y del hombro. En los pacientes sin enfermedad subyacente detectable y pruebas diagnósticas negativas, una gammagrafía con pertecnetato de Tc 99m puede mostrar un aumento de captación en el SHR, pero es útil sobre todo para descartar lesiones o metástasis ocultas[178].

Una revisión de la bibliografía médica revela una multitud de opciones terapéuticas, junto con déficits importantes en la notificación precisa de la estadificación de la enfermedad con respuesta al tratamiento[179].

El tratamiento del SHR es principalmente conservador y consiste en inyecciones intraarticulares, aplicación de calor, estiramiento suave, AINE y modalidades como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. La enfermedad suele ser autolimitada y, tras la fase dolorosa, no es muy incapacitante. Resulta esencial una buena comunicación entre el médico y el paciente, junto con una explicación completa del trastorno, porque la resolución del síndrome se produce lentamente. La manipulación cerrada y la cirugía (abierta y artroscópica) se reservan para los pacientes que no responden a las medidas conservadoras o en los que hay dudas diagnósticas. En la prevención del SHR, es primordial evitar la inmovilización excesiva con una lesión leve del hombro, además de la identificación meticulosa de los pacientes en riesgo de sufrir este problema.

Fareed y Gallivan[180] lograron buenos resultados mediante distensión hidráulica de la articulación glenohumeral con anestésicos locales. Rizk y cols.[181] llevaron a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado para evaluar los efectos de la inyección de corticoides o anestésicos locales en 48 pacientes con SHR y no apreciaron diferencias importantes en el resultado entre las personas que recibieron una inyección en el interior de la bolsa o en el interior de la articulación. El corticoide con lidocaína no fue más efectivo que la lidocaína sola para recuperar la movilidad del hombro. Sin embargo, se produjo un alivio pasajero del dolor en dos tercios de los pacientes tratados con corticoides[181].

En ocasiones, está indicada la anestesia general para una manipulación cerrada. Hill y Bogumill[182] publicaron los resultados de la manipulación de 17 hombros rígidos en 15 pacientes que no respondieron a la fisioterapia. Alrededor del 78% de las personas que trabajaban antes de sus problemas de hombro regresaron al trabajo 2,6 meses después de la manipulación. Los investigadores concluyeron que la manipulación permitió a los pacientes recuperar un estilo de vida normal y trabajar antes que con la evolución natural de la enfermedad[182]. La intervención quirúrgica para la capsulitis adhesiva debería limitarse al tratamiento del problema subyacente, como una tendinitis cálcica o un síndrome de pinzamiento, y ante el fracaso de la respuesta a un periodo prolongado de tratamiento conservador.

Inestabilidad glenohumeral

Es un trastorno que se manifiesta por dolor asociado a desplazamiento excesivo de la cabeza humeral en la cavidad glenoidea durante la movilidad del hombro. La inestabilidad puede oscilar entre una laxitud excesiva con episodios de subluxación y una luxación franca de la articulación. La luxación traumática de la articulación glenohumeral tiene características clínicas y radiográficas que están fuera del alcance de este capítulo y se han analizado en detalle en otros textos[183]. El tipo más frecuente de inestabilidad es anterior, aunque cada vez está más claro que la laxitud posterior y multidireccional del hombro causa dolor de hombro. La luxación anterior generalmente se produce con la extremidad superior en abducción y rotación externa, y el diagnóstico suele ser obvio. La luxación posterior se asocia con frecuencia a trastornos convulsivos o traumatismos inusuales con la extremidad en una posición flexionada hacia delante y en rotación interna. El diagnóstico suele pasar desapercibido y siempre se debería sospechar en el paciente que no puede realizar la rotación externa de la extremidad superior tras el traumatismo.

La subluxación recidivante sin luxación puede ser difícil de diagnosticar e identificarse erróneamente como un pinzamiento con tendinitis crónica del manguito. Un deportista que realiza movimientos por encima de la cabeza puede experimentar sobrecargas repetitivas del hombro, lo que provoca microtraumatismos de los estabilizadores estáticos. En un estudio[19] se describía un síndrome del dolor de hombro en deportistas que realizan actividades por encima de la cabeza o lanzamiento que se manifiesta como un pinzamiento, pero está ocasionado por la subluxación anterior de la articulación, que comprime la cabeza humeral contra la cara anterior del arco coracoacromial. Otro estudio[184] subrayaba esta distinción dividiendo las causas de tendinitis del manguito de los rotadores en pinzamiento primario del tendón contra el arco coracoacromial y subluxación anterior con pinzamiento secundario en deportistas jóvenes que realizan movimientos por encima de la cabeza. Otro estudio[185] describía el pinzamiento intraarticular entre la cara inferior del manguito de los rotadores (supraespinoso e infraespinoso) y el borde posterosuperior y el rodete de la cavidad glenoidea. Este «pinzamiento interno» se suele observar en deportistas que realizan actividades por encima de la cabeza y presentan una inestabilidad glenohumeral anterior mínima, y da lugar a tendinitis o roturas parciales del manguito de los rotadores (v. fig. 49.17).

El diagnóstico de inestabilidad glenohumeral con subluxación en una o varias direcciones se realiza mediante combinación de una anamnesis y exploración física detalladas y el uso de pruebas complementarias, como la artrografía, la TC, la RM y la artroscopia con exploración bajo anestesia. Se ha identificado un síndrome de inestabilidad multidireccional en pacientes con inestabilidad inferior sintomática, además de inestabilidad anterior o posterior. Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados presentan signos de laxitud generalizada. Con frecuencia este síndrome afecta a deportistas jóvenes que tienen articulaciones laxas: afecta a menudo al brazo dominante de los lanzadores de béisbol, los jugadores de deportes de raqueta y los nadadores. En estos deportistas los microtraumatismos repetitivos pueden provocar estiramiento del hombro, con aumento de volumen capsular sin desinserción del rodete glenoideo. Un suceso traumático puede dañar el hombro, lo que da como resultado un síndrome de inestabilidad multidireccional y una lesión de Bankart[186].

La manifestación más frecuente en estos pacientes es el dolor, que a menudo se considera erróneamente una tendinitis del manguito de los rotadores. El paciente puede referir un antecedente de traumatismo leve con dolor agudo y un síndrome de «extremidad superior muerta» de varios minutos u horas de duración. Otros síntomas asociados son sensación de inestabilidad, debilidad y síntomas radiculares que hacen pensar en una neuropatía. La subluxación crónica o la inestabilidad multidireccional pueden provocar pocos signos físicos o ninguno. El paciente puede presentar signos de laxitud ligamentosa generalizada, y el dolor reproducirse subluxando la articulación glenohumeral en varias direcciones. Un signo especialmente útil de laxitud inferior es el «signo del surco», que se refiere a la depresión subacromial que se produce cuando se aplica tracción longitudinal al húmero con la extremidad superior junto al cuerpo. Este signo se produce con desplazamiento inferior de la cabeza humeral. Dado que este síndrome se observa habitualmente en deportistas con musculatura muy desarrollada alrededor de la cintura escapular, los hallazgos físicos de subluxación pueden ser difíciles de reproducir en la consulta.

Por lo general las radiografías simples son normales, aunque en las radiografías en carga obtenidas con el uso de pesos se puede demostrar cierta subluxación inferior. Las radiografías especiales, como se analizó anteriormente, pueden mostrar una lesión de Bankart (es decir, avulsión del borde glenoideo anteroinferior) o de Hill-Sachs (es decir, un defecto osteocondral en la región posterior de la cabeza humeral) con subluxación de la cabeza humeral delante del borde glenoideo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anterior. La artrografía por TC o la artrografía por RM pueden mostrar aumento del volumen capsular, desinserción del rodete glenoideo o lesión de Hill-Sachs (v. fig. 49.9). Cuando está indicada la cirugía, la exploración con anestesia y la artroscopia del hombro pueden ayudar a diagnosticar la dirección principal de inestabilidad en el síndrome de inestabilidad multidireccional. En pacientes seleccionados con luxación anterior traumática sin antecedentes de inestabilidad multidireccional, puede realizarse una estabilización artroscópica del complejo cápsula-rodete glenoideo.

El tratamiento de los pacientes con subluxación crónica o síndrome de inestabilidad multidireccional se dirige, en primer lugar, a la rehabilitación prolongada. Se evitan las actividades que sobrecargan el hombro y producen síntomas. Los ejercicios de fortalecimiento de la cintura escapular pueden evitar los síntomas, estabilizando de forma dinámica la articulación glenohumeral, y también la necesidad de intervención quirúrgica. Si el programa de tratamiento conservador fracasa, se realiza la cirugía en el lado con más inestabilidad clínica. La estabilización se consigue mediante retensado de las estructuras capsulares para estabilizar la articulación glenohumeral[186,187].

Factores extrínsecos o regionales que producen dolor de hombro

Dado que la cintura escapular conecta el tórax con la extremidad superior y las principales estructuras vasculonerviosas pasan cerca de la articulación, el dolor de hombro puede ser un signo distintivo de muchos procesos extraarticulares.

Radiculopatía cervical

La patología cervical puede manifestarse con dolor de hombro asociado. El área del dolor referido tiene un patrón dermatómico, compatible con la distribución de las raíces nerviosas dermatómicas. La delimitación del dolor suele definir la ubicación exacta de la patología cervical asociada. El dolor puede diferenciarse del dolor de hombro mediante anamnesis, exploración física, EMG, radiografías cervicales y mielografía o RM cuando estén indicadas. En muchos pacientes resulta difícil distinguir qué lesión es responsable de los síntomas porque pueden coexistir enfermedades que producen dolor cervical y otras que provocan dolor de hombro, como la tendinitis cálcica y la radiculopatía cervical. A menudo estas enfermedades pueden diferenciarse mediante la inyección de anestésicos locales para bloquear ciertos componentes del dolor.

La salida torácica es un intervalo creado por los músculos escalenos anterior y medio y la primera costilla a través de la cual pasan el plexo braquial y los vasos hacia la extremidad superior. En el síndrome de la salida torácica, la compresión de estos nervios y vasos a menudo se manifiesta como un dolor vago del hombro con entumecimiento de los dedos cuarto y quinto ipsilaterales. La costilla cervical o la hipertrofia de los músculos escalenos pueden estar relacionadas con el inicio del dolor[188-190]. La aparición de dolor también se ha relacionado con ptosis escapular, postura inadecuada y fractura de clavícula con consolidación defectuosa o abundante formación de callo.

Neuritis braquial

En la década de 1940 Spillane[191] y Parsonage y Turner[192,193] describieron un proceso doloroso del hombro asociado a disminución de la movilidad. A medida que el dolor disminuyó y la movilidad mejoró, la debilidad y la atrofia musculares se hicieron patentes. Los músculos afectados con mayor frecuencia son el deltoides, el supraespinoso, el infraespinoso, el bíceps y el tríceps[194], aunque también se ha observado parálisis diafragmática[193,195]. La causa no está clara, pero el agrupamiento de casos hace pensar en un síndrome vírico o posvírico[192,193]. En ocasiones se ha identificado un síndrome pseudogripal o una vacunación previa asociados[194].

Un estudio[196] describía una neuropatía braquial aguda en deportistas. Los hallazgos que hacen pensar en este problema son inicio agudo del dolor sin traumatismo, dolor persistente e intenso que continúa a pesar del reposo y signos neurológicos irregulares. El diagnóstico se confirma mediante EMG y estudios de conducción nerviosa[196]. El pronóstico para la recuperación es excelente, aunque la recuperación completa puede tardar de 2 a 3 años. Tsairis y cols.[197] publicaron un 80% de recuperación en 2 años y más del 90% de recuperación al final de los 3 años.

Síndromes de compresión nerviosa

Las neuropatías periféricas por compresión de las extremidades superiores pueden producir dolor referido al hombro. Las neuropatías distantes por compresión, como los síndromes del túnel carpiano (nervio mediano) y del túnel cubital (nervio cubital), pueden manifestarse con pinzamiento concomitante y distinto del hombro con patología del manguito de los rotadores. El entumecimiento y las parestesias asociadas a la distribución dermatómica y a neuropatía periférica a menudo orientan al examinador al diagnóstico apropiado. Los pacientes suelen relatar antecedente de caída de objetos y sensación de torpeza con la mano afectada. Se puede provocar un signo de Tinel sobre la región de compresión en el codo o la muñeca. Las maniobras de provocación, como la prueba de Phalen, pueden ser positivas y, por lo general, indican una compresión del nervio mediano en la muñeca. La disminución de la sensibilidad vibratoria es un hallazgo temprano en este trastorno fácilmente reproducible[198,199], mientras que el deterioro de la discriminación de dos puntos y la atrofia intrínseca son hallazgos tardíos de neuropatía periférica por compresión[198].

El diagnóstico suele hacerse mediante exploración física con exclusión de otras posibles causas. Las pruebas de EMG y de velocidad de conducción nerviosa pueden revelar conducción y latencia lentas en los puntos de compresión adecuados para ayudar al diagnóstico. La lesión del nervio espinal con la subsiguiente desnervación del trapecio puede ocasionar debilidad y dolor en el hombro compatible con pinzamiento. El daño puede producirse por una lesión por tracción del cuello o por un golpe o una presión directos en la base del cuello. La lesión nerviosa yatrógena puede ser consecuencia de intervenciones quirúrgicas en el cuello, como una biopsia de un ganglio linfático[200]. La lesión produce debilidad para la abducción del hombro con dolor asociado que irradia del cuello al trapecio y al hombro. La subsiguiente atrofia del trapecio puede conducir a asimetría y descensos del hombro afectado, con estrechamiento de la salida del supraespinoso y pinzamiento secundario con dolor de hombro. El diagnóstico definitivo puede realizarse mediante exploración EMG.

El tratamiento inicial es conservador. Si no se recupera la función a los 6 meses, puede estar indicada una exploración quirúrgica del nervio con posibles transferencias tendinosas[201].

La lesión del nervio torácico largo (quinta, sexta y séptima raíces cervicales) puede conducir a una escápula alada. La asincronía y la debilidad escapulares resultantes pueden dar lugar a un hombro doloroso que puede imitar la patología del manguito de los rotadores[200]. Los pacientes también refieren dolor e incomodidad con la flexión activa hacia delante del hombro. Los pacientes que permanecen sintomáticos tras un tratamiento conservador pueden requerir cirugía para artrodesis escapulotorácica o transferencia tendinosa del pectoral mayor o menor para estabilizar la escápula[202,203].

En el síndrome del espacio cuadrilátero, el nervio circunflejo está comprimido por bandas fibrosas en el espacio cuadrilátero[200,204,205]. Normalmente este síndrome ocurre cuando se mantiene la extremidad superior en abducción y rotación interna, con aumento de tensión de las bandas fibrosas sobre del nervio[206]. Se observa con mayor frecuencia en el hombro dominante de deportistas jóvenes como lanzadores de béisbol, tenistas y nadadores que realizan movimientos repetitivos por encima de la cabeza. Puede aparecer dolor en toda la cintura escapular e irradiarse hacia abajo por la extremidad superior con una distribución

no dermatómica. Los resultados de las pruebas neurológicas y de EMG pueden ser normales. A menudo el diagnóstico se realiza mediante una arteriografía de la arteria subclavia. Una arteriografía positiva revela la compresión de la arteria circunfleja humeral posterior a medida que atraviesa el espacio cuadrangular con la extremidad superior en abducción y rotación externa. Si el paciente no responde al tratamiento conservador, puede precisarse una intervención quirúrgica para liberar las bandas fibrosas o el tendón del redondo menor[200,207].

El síndrome de compresión del nervio supraescapular puede estar provocado por una lesión por tracción como consecuencia de actividades repetitivas por encima de la cabeza, una lesión compresiva o ambas que afectan al nervio; está producido por el anclaje del nervio en la escotadura supraescapular por el ligamento supraescapular o en la escotadura espinoglenoidea por el ligamento transverso. El síndrome de compresión del nervio supraescapular también puede producirse mediante compresión directa por una lesión ocupante de espacio, como un ganglión o un lipoma. En un estudio[208] se describían variaciones en el tamaño y la forma de la escotadura supraescapular que pueden predisponer al nervio a la compresión. Varios autores han observado una asociación entre neuropatía supraescapular y roturas masivas del manguito de los rotadores, presumiblemente como consecuencia de una lesión por tracción del nervio[209,210].

La neuropatía supraescapular resultante produce dolor en la cara posterolateral del hombro que puede irradiarse a la extremidad ipsilateral, al hombro o a la región lateral del cuello. Aunque esta enfermedad es poco frecuente, puede presentar una evolución prolongada e incapacitante si no se diagnostica. Este trastorno no produce entumecimiento, hormigueo ni parestesias porque el nervio supraescapular no inerva la piel. La debilidad suele observarse en abducción y rotación externa y es frecuente una atrofia importante en el momento del diagnóstico. Con frecuencia, el dolor se describe como ardor o dolor sordo profundo que puede estar bien localizado y a menudo puede provocarse mediante palpación de la región de la escotadura supraescapular. Cualquier actividad con desplazamiento anterior de la escápula, como el alcance por delante del tórax, puede agravar el dolor[211]. La localización del dolor y otros síntomas pueden imitar cuadros clínicos más frecuentes, como pinzamiento subacromial, patología del manguito de los rotadores, discopatía cervical, neuropatía braquial, tendinitis bicipital, síndrome de la salida torácica, patología AC e inestabilidad del hombro[212].

En un estudio[213] se comprobó la eficacia de la RM en el diagnóstico de la compresión del nervio supraescapular por lesiones ocupantes de espacio. El diagnóstico definitivo se realiza con EMG y estudios de conducción nerviosa. Los cambios EMG generalmente revelan actividad espontánea en el músculo en reposo y fibrilaciones que indican atrofia motora y desnervación. Los estudios de conducción nerviosa pueden revelar ralentización en la zona de la compresión. Igual que la compresión del nervio circunflejo, este síndrome es más frecuente en deportistas jóvenes que realizan una actividad repetitiva por encima de la cabeza[214]. También se ha asociado a traumatismos[212,215,216].

No hay unanimidad respecto al tratamiento óptimo de la neuropatía supraescapular[1,212,214,217-219]. Post y Grinblat[217] lograron resultados de buenos a excelentes en 25 de 26 casos con tratamiento quirúrgico. Sin embargo, no hubo diferencias en la atrofia residual ni en los déficits de fuerza entre tratamiento quirúrgico y no quirúrgico. En otro estudio[214] se evaluó a 96 jugadores de voleibol de alto nivel del Campeonato Europeo de 1985 y se encontró que 12 presentaban una neuropatía supraescapular aislada con atrofia del infraespinoso del hombro dominante. Sin embargo, todos los jugadores desconocían esta alteración y jugaron sin limitaciones. Una vez descartada una lesión ocupante de espacio, en algunos pacientes puede estar indicado un tratamiento conservador durante 6 meses. Si la compresión no mejora o si los síntomas empeoran con el tratamiento conservador, está justificada la descompresión quirúrgica para aliviar el dolor; sin embargo, la resolución de la atrofia y la recuperación de la fuerza son dispares[212].

Artritis esternoclavicular

En ocasiones diversos trastornos traumáticos, no traumáticos o infecciosos pueden producir dolor en la región de la articulación esternoclavicular (v. fig. 49.1). El problema más frecuente es una lesión ligamentosa y una subluxación o luxación dolorosa, que pueden diagnosticarse por inestabilidad y crepitación palpables sobre la articulación esternoclavicular. Las proyecciones radiográficas esternoclaviculares pueden mostrar una luxación[220].

La artritis inflamatoria esternoclavicular se ha asociado a AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y artritis séptica. La artritis esternoclavicular puede asociarse a pustulosis palmoplantar[221]. Siete de los 15 pacientes con este trastorno a los que se les realizó una biopsia tenían cultivos positivos para *Propionibacterium acnes,* lo que indica un origen infeccioso de la enfermedad[221].

Otros dos trastornos que afectan a la articulación esternoclavicular son el síndrome de Tietze, una tumefacción dolorosa y no supurativa de la articulación y las uniones condroesternales adyacentes, y el síndrome de Friedrich, una osteonecrosis dolorosa del extremo esternal de la clavícula[4]. La osteítis condensante de la clavícula es una lesión idiopática benigna infrecuente del tercio interno de la clavícula. Este trastorno, que en realidad es una osteosclerosis aséptica hipertrófica de la clavícula, es más frecuente en mujeres de mediana edad y se manifiesta como una tumefacción dolorosa en el tercio interno de la clavícula[222].

Distrofia simpática refleja

Desde su descripción original por Mitchell[223] en 1864, la algodistrofia o distrofia simpática refleja (DSR) sigue siendo un proceso poco conocido y con frecuencia desapercibido. Su causa es desconocida, pero puede estar relacionada con hiperactividad simpática o cortocircuito de impulsos a través del sistema simpático. Cualquier médico que se ocupe de los trastornos dolorosos debe estar familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La excelente reevaluación de Bonica[224] abarca la presentación clínica, diversas etapas de la enfermedad y la importancia de la intervención temprana para conseguir un resultado satisfactorio.

La DSR se ha llamado *causalgia, síndrome hombro-mano* y *atrofia de Sudeck,* lo que ha generado cierta confusión. Por lo general, se asocia a un traumatismo leve y ha de distinguirse de la causalgia, que implica un traumatismo de las raíces nerviosas principales[223]. La DSR se divide en tres fases, que son importantes para determinar el tratamiento adecuado[224]. La primera se caracteriza por hiperactividad simpática con tumefacción difusa, dolor, aumento de la vascularización y signos radiográficos de desmineralización. Si no se trata durante 3 a 6 meses, el trastorno puede avanzar a la segunda fase, que se caracteriza por atrofia. La extremidad puede entonces estar fría y brillante, con atrofia de la piel y los músculos. La tercera fase se refiere a la progresión de los cambios tróficos, con contractura en flexión irreversible y una extremidad pálida, fría y dolorosa. Se ha propuesto que la primera fase se relaciona con el cortocircuito periférico de los impulsos nerviosos, la segunda representa el cortocircuito a través del grupo de interneuronas en la médula espinal y la tercera está regulada por centros talámicos superiores[224,225].

Steinbrocker[226] señaló que es posible la recuperación si la actividad vasomotora con tumefacción e hiperemia resulta notoria. Una vez iniciada la segunda o la tercera fase trófica, el pronóstico para la recuperación es malo. Es importante un diagnóstico precoz del síndrome porque para neutralizar el dolor es obligatoria una intervención temprana. Resulta fundamental una supervisión estricta y tranquilizar al paciente porque muchos son emocionalmente lábiles como consecuencia del dolor o de un problema subyacente. El síndrome puede corregirse en un grado considerable mediante un bloqueo simpático. En los pacientes que obtienen un alivio pasajero mediante bloqueo simpático puede ser útil la simpatectomía quirúrgica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Neoplasias

Las neoplasias primarias y las metástasis pueden provocar dolor de hombro por invasión directa del aparato locomotor o por compresión con dolor referido[2,227]. En las personas más jóvenes son más probables los tumores primarios. Las lesiones más frecuentes presentan una distribución típica, como la predilección de un condroblastoma por la epífisis proximal del húmero o la de un osteosarcoma por la metáfisis[228]. El diagnóstico diferencial del dolor de hombro de inicio espontáneo en personas de edad avanzada debe incluir las metástasis y el mieloma. Las neoplasias se identifican mejor mediante radiografías simples, RM, gammagrafía difosfonato de metileno Tc 99m y TC.

Las neoplasias también pueden afectar a la región del hombro en forma de metástasis. Un antecedente de carcinoma ha de alertar al examinador sobre la posibilidad de un tumor óseo, sobre todo en pacientes con neoplasias malignas con predilección por las metástasis óseas (p. ej., cáncer de tiroides, riñón, pulmón, próstata y mama). Es frecuente el dolor en reposo que empeora por la noche. La distribución atípica del dolor, que no se alivia con la inyección, sin distribución dermatómica específica, debería alertar al examinador sobre otras posibilidades subyacentes. Las radiografías simples tienen que examinarse minuciosamente en busca de destrucción cortical y lesiones líticas.

El síndrome de Pancoast o tumor del vértice pulmonar puede causar dolor de hombro o radiculitis cervical por invasión del plexo braquial o invasión de las raíces C8 o D1[229-231]. Si invade la cadena simpática cervical, el paciente también puede presentar síndrome de Horner.

Enfermedades diversas

El aumento del número de pacientes que reciben hemodiálisis de mantenimiento a largo plazo ha permitido identificar un síndrome doloroso denominado *artropatía de hombro por diálisis,* que consiste en dolor de hombro, debilidad, pérdida de movilidad y limitación funcional. La causa y la patogenia de este síndrome no están claras, aunque pueden ser factores causantes la patología del manguito de los rotadores, la fractura patológica, la bursitis y el depósito local de amiloide[232]. Los datos quirúrgicos o de necropsia son insuficientes para confirmar un diagnóstico específico. Por lo general, los pacientes responden mal a las medidas locales, como inyección, aplicación de calor y AINE, pero la enfermedad puede mejorar al corregir los trastornos metabólicos subyacentes, como la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario.

En los pacientes mayores de 50 años con dolor de hombro y rigidez bilateral, hay que sospechar una polimialgia reumática. Esta enfermedad es dos veces más frecuente en las mujeres y casi exclusivamente en personas blancas[233]. La mayoría de los pacientes presentan una velocidad de sedimentación globular superior a 40 mm/h y responden a dosis bajas de corticoides[234].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. O'Brien SJ, Arnoczky SP, Warren RF: Developmental anatomy of the shoulder and anatomy of the glenohumeral joint. In Rockwood CA, Matsen FA III, editors: *The shoulder*, Philadelphia, 1990, WB Saunders.
2. Andrews JR, Carson W, McLeod W: Glenoid labrum tears related to the long head of the biceps, *Am J Sports Med* 13:337, 1985.
3. Bateman E: *The shoulder and neck*, ed 2, Philadelphia, 1978, WB Saunders.
4. Post M: *The shoulder: surgical and non-surgical management*, Philadelphia, 1988, Lea & Febiger.
5. Cortes A, Quinlan NJ, Nazal MR, et al: A value-based care analysis of magnetic resonance imaging in patients with suspected partial rotator cuff tears and the implicated role of conservative management, *J Shoulder and Elbow Surg* 28(11):2153-2160, 2019.
6. Martin SD, Warren RF, Martin TL, et al: The non-operative management of suprascapular neuropathy, *J Bone Joint Surg Am* 79:1159, 1997.
7. Neer IICS: Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report, *J Bone Joint Surg Am* 54:41, 1972.
8. Martin SD, Al-Zahrani SM, Andrews JR, et al: The circumduction adduction shoulder test, Atlanta, February 22, 1996, Presented at Sixty-Third Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
9. O'Brien SJ, Pagnani MJ, McGlynn SR, et al: A new and effective test for diagnosing labral tears and AC joint pathology, Atlanta, February 22, 1996, Presented at Sixty-Third Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
10. DePalma AF: Surgical anatomy of the acromioclavicular and sternoclavicular joints, *Surg Clin North Am* 43:1540, 1963.
11. Martin SD, Baumgarten T, Andrews JR: Arthroscopic subacromial decompression with concomitant distal clavicle resection, *J Bone Joint Surg Am* 85:328, 2001.
12. Dillin L, Hoaglund FT, Scheck M: Brachial neuritis, *J Bone Joint Surg Am* 67:878, 1985.
13. Kelly BT, Kadrmas WR, Speer KP: The manual muscle examination for rotator cuff strength, *Am J Sports Med* 24:581, 1996.
14. Saha AK: *Theory of shoulder mechanism*, Springfield, IL, 1961, Charles C Thomas.
15. Saha AK: Mechanics of elevation of glenohumeral joint: its application in rehabilitation of flail shoulder in upper brachial plexus injuries and poliomyelitis and in replacement of the upper humerus by prosthesis, *Acta Orthop Scand* 44:668, 1973.
16. Brown JT: Early assessment of supraspinatus tears: procaine infiltration as a guide to treatment, *J Bone Joint Surg Br* 31:423, 1949.
17. Neer CS: Impingement lesions, *Clin Orthop Relat Res* 173:70, 1983.
18. Rockwood CA: The role of anterior impingement in lesions of the rotator cuff, *J Bone Joint Surg Am* 62:274, 1980.
19. Jobe FW, Kvitne RS, Giangarra CE: Shoulder pain in the overhead or throwing athlete: the relationship of anterior instability and rotator cuff impingement, *Orthop Rev* 18:963, 1989.
20. Dalton SE, Snyder SJ: Glenohumeral instability, *Baillieres Clin Rheumatol* 3:511, 1989.
21. Zanca P: Shoulder pain, involvement of the acromioclavicular joint (analysis of 1000 cases), *AJR Am J Roentgenol* 112:493, 1971.
22. Goldman AB: *Shoulder arthrography*, Boston, 1982, Little, Brown.
23. Goldman AB, Ghelman B: The double contrast shoulder arthrogram: a review of 158 studies, *Radiology* 127:655, 1978.
24. Mink J, Harris E: Double contrast shoulder arthrography: its use in evaluation of rotator cuff tears, *Orthop Trans* 7:71, 1983.
25. Braunstein EM, O'Connor G: Double-contrast arthrotomography of the shoulder, *J Bone Joint Surg Am* 64:192, 1982.
26. Ghelman B, Goldman AB: The double contrast shoulder arthrogram: evaluation of rotator cuff tears, *Radiology* 124:251, 1977.
27. Goldman AB, Ghelman B: The double contrast shoulder arthrogram, *Cardiology* 127:665, 1978.
28. Kneisl JS, Sweeney HJ, Paige ML: Correlation of pathology observed in double contrast arthrotomography, *Arthroscopy* 4:21, 1988.
29. Strizak AM, Danzig L, Jackson DW, et al: Subacromial bursography, *J Bone Joint Surg Am* 64:196, 1982.
30. Lie S: Subacromial bursography, *Radiology* 144:626, 1982.
31. Fukuda H, Mikasa M, Yamanaka K: Incomplete thickness rotator cuff tears diagnosed by subacromial bursography, *Clin Orthop Relat Res* 223:51, 1987.
32. Rafii M, Minkoff J, Bonana J, et al: Computed tomography (CT) arthrography of shoulder instabilities in athletes, *Am J Sports Med* 16:352, 1988.
33. Crass JR, Craig EV, Bretzke C, et al: Ultrasonography of the rotator cuff, *Radiographics* 5:941, 1985.
34. el Khoury GY, Kathol MH, Chandler JB, et al: Shoulder instability: impact of glenohumeral arthrotomography on treatment, *Radiology* 160:669, 1986.

35. Mack LA, Matsen FA, Kilcoyne RF, et al: US evaluation of the rotator cuff, *Radiology* 157:206, 1985.
36. Harryman DT, Mack LA, Wang KA, et al: Integrity of the post-operative cuff: ultrasonography and function, New Orleans, February 9, 1990, Presented at Fifty-Seventh Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
37. Hodler J, Fretz CJ, Terrier F, et al: Rotator cuff tears: correlation of sonic and surgical findings, *Radiology* 169:791, 1988.
38. Middleton WD, Edelstein G, Reinus WR, et al: Ultrasonography of the rotator cuff: technique and normal anatomy, *J Ultrasound Med* 3:549, 1984.
39. Gardelin G, Perin B: Ultrasonics of the shoulder: diagnostic possibilities in lesions of the rotator cuff, *Radiol Med (Torino)* 74:404, 1987.
40. Vestring T, Bongartz G, Konermann W, et al: The place of magnetic resonance tomography in the diagnosis of diseases of the shoulder joint, *Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 154:143, 1991.
41. Ahovuo J, Paavolainen P, Slatis P: Diagnostic value of sonography in lesions of the biceps tendon, *Clin Orthop Relat Res* 202:184, 1986.
42. Zlatkin MB, Reicher MA, Kellerhouse LE, et al: The painful shoulder: MRI imaging of the glenohumeral joint, *J Comput Assist Tomogr* 12:995, 1988.
43. Meyer SJ, Dalinka MK: Magnetic resonance imaging of the shoulder, *Orthop Clin North Am* 21:497, 1990.
44. Seeger LL, Gold RH, Bassett LW: Shoulder instability: evaluation with MR imaging, *Radiology* 168:696, 1988.
45. Kieft GJ, Dijkmans BA, Bioem JL, et al: Magnetic resonance imaging of the shoulder in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 49(7), 1990.
46. Morrison DS, Offstein R: The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of rotator cuff tears, *Orthopedics* 13(633), 1990.
47. Nelson MC, Leather GP, Nirschl RP, et al: Evaluation of the painful shoulder: a prospective comparison of magnetic resonance imaging, computerized tomographic arthrography, *J Bone Joint Surg Am* 73:707, 1991.
48. Reeder JD, Andelman S: The rotator cuff tear: MR evaluation, *Magn Reson Imaging* 5:331, 1987.
49. Seeger LL, Gold RH, Bassett LW, et al: Shoulder impingement syndrome: MR findings in 53 shoulders, *AJR Am J Roentgenol* 150:343, 1988.
50. Ogilvie-Harris DJ, D'Angelo G: Arthroscopic surgery of the shoulder, *Sports Med* 9:120, 1990.
51. Ellman H: Arthroscopic subacromial decompression, *Orthop Trans* 9(49), 1985.
52. Ellman H: Arthroscopic subacromial decompression: analysis of one- to three-year results, *Arthroscopy* 3(173), 1987.
53. Paulos LE, Franklin JL: Arthroscopic shoulder decompression development and application: a five year experience, *Am J Sports Med* 17:235, 1990.
54. Nakano KK: *Neurology of musculoskeletal and rheumatic disorders*, Boston, 1979, Houghton Mifflin.
55. Leffert RD: Brachial plexus injuries, *N Engl J Med* 291:1059, 1974.
56. Buchbinder R, Gren S, Youd J: Corticosteroid injections for shoulder pain, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004016, 2003.
57. Altchek DW, Schwartz E, Warren RF, et al: Radiologic measurement of superior migration of the humeral head in impingement syndrome, New Orleans, February 11, 1990, Presented at the Sixth Open Meeting of the American Shoulder and Elbow Surgeons.
58. Inman VT, Saunders JB, Abbott LC: Observations on the functions of the shoulder joint, *J Bone Joint Surg Am* 26(1), 1944.
59. Poppen NK, Walker PS: Normal and abnormal motion of the shoulder, *J Bone Joint Surg Am* 58:195, 1976.
60. Bigliani LU, Morrison D, April EW: The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears, *Orthop Trans* 10(228), 1986.
61. Morrison DS, Bigliani: LU: The clinical significance of variations in acromial morphology, *Orthop Trans* 11:234, 1987.
62. Codman E, Akerson TB: The pathology associated with rupture of the supraspinatus tendon, *Ann Surg* 93:354, 1911.
63. Fukuda H, Hamada K, Yamanaka K: Pathology and pathogenesis of bursal side rotator cuff tears: views from enbloc histological sections, *Clin Orthop Relat Res* 254:75, 1990.
64. McLaughlin HL: Lesions of the musculotendinous cuff of the shoulder. I. The exposure and treatment of tears with retraction, *J Bone Joint Surg Am* 26:31, 1944.
65. Neer II CS, Flatow EL, Lech O: Tears of the rotator cuff: long term results of anterior acromioplasty and repair, Atlanta, February 1988, Presented at Fourth Open Meeting of the American Shoulder and Elbow Surgeons.
66. Ogata S, Uhthoff HK: Acromial enthesopathy and rotator cuff tears: a radiographic and histologic postmortem investigation of the coracoacromial arch, *Clin Orthop Relat Res* 254:39, 1990.
67. Olsson O: Degenerative changes in the shoulder joint and their connection with shoulder pain: a morphological and clinical investigation with special attention to the cuff and biceps tendon, *Acta Chir Scand* 181(Suppl:1), 1953.
68. Ozaki J, Fujimoto S, Nakagawa Y, et al: Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathologic changes of the acromion: a study in cadavers, *J Bone Joint Surg Am* 70:1224, 1988.
69. Skinner HA: Anatomical consideration relative to ruptures of the supraspinatus tendon, *J Bone Joint Surg Br* 19(137), 1937.
70. Jackson DW: Chronic rotator cuff impingement in the throwing athlete, *Am J Sports Med* 4:231, 1976.
71. Ellman H: Occupational supraspinatus tendinitis: the rotator cuff syndrome, *Ugeskr Laeger* 151:2355, 1989.
72. Scheib JS: Diagnosis and rehabilitation of the shoulder impingement syndrome in the overhand and throwing athlete, *Rheum Dis Clin North Am* 16:971, 1990.
73. Hawkins RJ, Kennedy JC: Impingement syndrome in athletes, *Am J Sports Med* 8:151, 1980.
74. McShane RB, Leinberry CF, Fenlin JM: Conservative open anterior acromioplasty, *Clin Orthop Relat Res* 223:137, 1987.
75. Rockwood CA, Lyons FA: Shoulder impingement syndrome: diagnosis, radiographic evaluation, and treatment with a modified Neer acromioplasty, *J Bone Joint Surg Am* 75:1593, 1993.
76. Hawkins RJ, Brock RM, Abrams JS, et al: Acromioplasty for impingement with an intact rotator cuff, *J Bone Joint Surg Br* 70:797, 1988.
77. Stuart MJ, Azevedo AJ, Cofield RH: Anterior acromioplasty for treatment of the shoulder impingement syndrome, *Clin Orthop Relat Res* 260(195), 1990.
78. Bigliani LU, D'Alesandro DF, Duralde XA, et al: Anterior acromioplasty for subacromial impingement in patients younger than 40 years of age, *Clin Orthop Relat Res* 246:111, 1988.
79. Bjorkheim JM, Paavolainen P, Ahovuo J, et al: Surgical repair of the rotator cuff and the surrounding tissues: factors influencing the results, *Clin Orthop Relat Res* 236:148, 1988.
80. Levy HJ, Gardner RD, Lemak LJ: Arthroscopic subacromial decompression in the treatment of full-thickness rotator cuff tears, *Arthroscopy* 7(8), 1991.
81. Karjalainen TV, et al: *Chochrane database of systematic reviews*, 2019.
82. McKendry RJR, Uhthoff HK, Sarkar K, et al: Calcifying tendinitis of the shoulder: prognostic value of clinical, histologic, and radiographic features in 57 surgically treated cases, *J Rheumatol* 9:75, 1982.
83. Uhthoff HK, Sarkar K, Maynard JA: Calcifying tendinitis, a new concept of its pathogenesis, *Clin Orthop Relat Res* 118:164, 1976.
84. Sarkar K, Uhthoff HK: Ultrastructure localization of calcium in calcifying tendinitis, *Arch Pathol Lab Med* 102:266, 1978.
85. Hayes CW, Conway WF: Calcium hydroxyapatite deposition disease, *Radiographics* 10(1031), 1990.
86. Vebostad A: Calcific tendinitis in the shoulder region: a review of 43 operated shoulders, *Acta Orthop Scand* 46:205, 1975.
87. Codman EA: *The shoulder: rupture of the supraspinatus tendon and other lesions in or about the subacromial bursa*, Boston, 1934, Thomas Todd.
88. Moseley HF, Goldie I: The arterial pattern of the rotator cuff of the shoulder, *J Bone Joint Surg Br* 45:780, 1963.
89. Rathburn JB, Macnab I: The microvascular pattern of the rotator cuff, *J Bone Joint Surg Br* 52:540, 1970.
90. Bosworth BM: Calcium deposits in the shoulder and subacromial bursitis: a survey of 12,122 shoulders, *JAMA* 116:2477, 1941.
91. Bosworth BM: Examination of the shoulder for calcium deposits, *J Bone Joint Surg Am* 23:567, 1941.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

92. DePalma AF, Kruper JS: Long term study of shoulder joints afflicted with and treated for calcified tendonitis, *Clin Orthop Relat Res* 20:61, 1961.
93. Rizzello G, Franceschi F, Ruzzini L, et al: Arthroscopic management of calcific tendinopathy of the shoulder, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 67:330, 2009.
94. Linblom K: Arthrography and roentgenography in ruptures of the tendon of the shoulder joint, *Acta Radiol* 20:548, 1939.
95. Swiontkowski M, Iannotti JP, Herrmann HJ, et al: Intraoperative assessment of rotator cuff vascularity using laser Doppler flowmetry. In Post M, Morrey BE, Hawkins RJ, editors: *Surgery of the shoulder*, St Louis, 1990, Mosby, pp 208-212.
96. Matsen FA III, Arntz CT: Subacromial impingement. In Rockwood CA Jr, Matsen FA III, editors: *The shoulder*, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 623-646.
97. Neer CS II, Poppen NK: Supraspinatus outlet, *Orthop Trans* 11:234, 1987.
98. Clark J, Sidles JA, Matsen FA: The relationship of the glenohumeral joint capsule to the rotator cuff, *Clin Orthop Relat Res* 254:29, 1990.
99. Samilson RL, Raphael RL, Post L, et al: Arthrography of the shoulder, *Clin Orthop Relat Res* 20:21, 1961.
100. Collins RA, Gristina AG, Carter RE, et al: Ultrasonography of the shoulder, *Orthop Clin North Am* 18:351, 1987.
101. Crass JR, Craig EV, Feinberg SB: Ultrasonography of rotator cuff tears: a review of 500 diagnostic studies, *J Clin Ultrasound* 16:313, 1988.
102. Crass JR, Craig EV, Feinberg SB: The hyperextended internal rotation view in rotator cuff ultrasonography, *J Clin Ultrasound* 15:415, 1987.
103. Mack LA, Gannon MK, Kilcoyne RF, et al: Sonographic evaluation of the rotator cuff: accuracy in patients without prior surgery, *Clin Orthop Relat Res* 234:21, 1988.
104. Iannotti JP, Zlatkin MB, Esterhai JL, et al: Magnetic resonance imaging of the shoulder: sensitivity, specificity, and predictive value, *J Bone Joint Surg Am* 73(17), 1991.
105. DePalma AF: *Surgery of the shoulder*, ed 2, Philadelphia, 1973, JB Lippincott.
106. Wolfgang GL: Surgical repair of tears of the rotator cuff of the shoulder: factors influencing the result, *J Bone Joint Surg Am* 56(14), 1974.
107. Jobe FW, Moynes DR: Delineation of diagnostic criteria and a rehabilitation program for rotator cuff injuries, *Am J Sports Med* 10:336, 1982.
108. Coghlan JA, Buchbinder R, Green S, et al: Surgery for rotator cuff disease, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005619, 2009.
109. Oh L, Wolf B, Hall M, et al: Indications for rotator cuff repair, *Clin Orthop Relat Res* 455:52, 2007.
110. Silva BM, Cartucho A, Sarmento M, et al: Surgical treatment of rotator cuff tears after 65 years of age: a systematic review, *Acta Med. Port* 30(4), 2017.
111. Earnshaw P, Desjardins D, Sakar K, et al: Rotator cuff tears: the role of surgery, *Can J Surg* 25:60, 1982.
112. Rockwood CA, Williams GR, Burkhead WZ: *Debridement of massive, degenerative lesions of the rotator cuff*, Anaheim, CA, March 10, 1991, Presented at Seventh Open Meeting of the American Shoulder and Elbow Society Surgeons.
113. Martin SD, Andrews JR: The rotator cuff: open and miniopen repairs. Presented at American Orthopaedic Society for Sports Medicine 20th Annual Meeting, June 26, 1994. Palm Desert, CA.
114. Rockwood CA Jr: The shoulder: facts, confusion and myths, *Int Orthop* 15:401, 1991.
115. Steffens K, Konermann H: Rupture of the rotator cuff in the elderly, *Z Gerontol* 20:95, 1987.
116. Mulieri P, Dunning P, Klein S, et al: Reverse shoulder arthroplasty for the treatment of irreparable rotator cuff tear without glenohumeral arthritis, *J Bone Joint Surg Am* 92:2544, 2010.
117. Mather RC, Koenig L, Acevedo D, et al: The societal and economic value of rotator cuff repair, *J Bone Joint Surg Am* 95:1993-2000, 2013.
118. Moosmayer S, Lund G, Seljom US, et al: Tendon repair compared with physiotherapy in the treatment of rotator cuff tears: a randomized controlled study in 103 cases with a five-year follow-up, *J Bone Joint Surg* 96:1504-1514, 2014.
119. Goss CM: *Gray's anatomy of the human body*, ed 28, Philadelphia, 1966, Lea & Febiger.
120. Neer CS, Craig EV, Fukuda H: Cuff tear arthropathy, *J Bone Joint Surg Am* 65:1232, 1983.
121. Neer CS II, Bigliani LU, Hawkins RJ: Rupture of the long head of the biceps related to subacromial impingement, *Orthop Trans* 1:111, 1977.
122. Crenshaw AH, Kilgore WE: Surgical treatment of bicipital tendonitis, *J Bone Joint Surg Am* 48:1496, 1966.
123. Hitchcock HH, Bechtol CO: Painful shoulder: observations on the role of the tendon of the long head of the biceps brachii in its causation, *J Bone Joint Surg Am* 30:263, 1948.

Bibliografía

1. O'Brien SJ, Arnoczky SP, Warren RF: Developmental anatomy of the shoulder and anatomy of the glenohumeral joint. In Rockwood CA, Matsen FA III, editors: *The shoulder*, Philadelphia, 1990, WB Saunders.
2. Andrews JR, Carson W, McLeod W: Glenoid labrum tears related to the long head of the biceps, *Am J Sports Med* 13:337, 1985.
3. Bateman E: *The shoulder and neck*, ed 2, Philadelphia, 1978, WB Saunders.
4. Post M: *The shoulder: surgical and non-surgical management*, Philadelphia, 1988, Lea & Febiger.
5. Cortes A, Quinlan NJ, Nazal MR, et al: A value-based care analysis of magnetic resonance imaging in patients with suspected partial rotator cuff tears and the implicated role of conservative management, *J Shoulder and Elbow Surg* 28(11):2153-2160, 2019.
6. Martin SD, Warren RF, Martin TL, et al: The non-operative management of suprascapular neuropathy, *J Bone Joint Surg Am* 79:1159, 1997.
7. Neer IICS: Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report, *J Bone Joint Surg Am* 54:41, 1972.
8. Martin SD, Al-Zahrani SM, Andrews JR, et al: The circumduction adduction shoulder test, Atlanta, February 22, 1996, Presented at Sixty-Third Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
9. O'Brien SJ, Pagnani MJ, McGlynn SR, et al: A new and effective test for diagnosing labral tears and AC joint pathology, Atlanta, February 22, 1996, Presented at Sixty-Third Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
10. DePalma AF: Surgical anatomy of the acromioclavicular and sternoclavicular joints, *Surg Clin North Am* 43:1540, 1963.
11. Martin SD, Baumgarten T, Andrews JR: Arthroscopic subacromial decompression with concomitant distal clavicle resection, *J Bone Joint Surg Am* 85:328, 2001.
12. Dillin L, Hoaglund FT, Scheck M: Brachial neuritis, *J Bone Joint Surg Am* 67:878, 1985.
13. Kelly BT, Kadrmas WR, Speer KP: The manual muscle examination for rotator cuff strength, *Am J Sports Med* 24:581, 1996.
14. Saha AK: *Theory of shoulder mechanism*, Springfield, IL, 1961, Charles C Thomas.
15. Saha AK: Mechanics of elevation of glenohumeral joint: its application in rehabilitation of flail shoulder in upper brachial plexus injuries and poliomyelitis and in replacement of the upper humerus by prosthesis, *Acta Orthop Scand* 44:668, 1973.
16. Brown JT: Early assessment of supraspinatus tears: procaine infiltration as a guide to treatment, *J Bone Joint Surg Br* 31:423, 1949.
17. Neer CS: Impingement lesions, *Clin Orthop Relat Res* 173:70, 1983.
18. Rockwood CA: The role of anterior impingement in lesions of the rotator cuff, *J Bone Joint Surg Am* 62:274, 1980.
19. Jobe FW, Kvitne RS, Giangarra CE: Shoulder pain in the overhead or throwing athlete: the relationship of anterior instability and rotator cuff impingement, *Orthop Rev* 18:963, 1989.
20. Dalton SE, Snyder SJ: Glenohumeral instability, *Baillieres Clin Rheumatol* 3:511, 1989.
21. Zanca P: Shoulder pain: involvement of the acromioclavicular joint (analysis of 1000 cases), *AJR Am J Roentgenol* 112:493, 1971.
22. Goldman AB: *Shoulder arthrography*, Boston, 1982, Little, Brown.
23. Goldman AB, Ghelman B: The double contrast shoulder arthrogram: a review of 158 studies, *Radiology* 127:655, 1978.
24. Mink J, Harris E: Double contrast shoulder arthrography: its use in evaluation of rotator cuff tears, *Orthop Trans* 7:71, 1983.
25. Braunstein EM, O'Connor G: Double-contrast arthrotomography of the shoulder, *J Bone Joint Surg Am* 64:192, 1982.
26. Ghelman B, Goldman AB: The double contrast shoulder arthrogram: evaluation of rotator cuff tears, *Radiology* 124:251, 1977.
27. Goldman AB, Ghelman B: The double contrast shoulder arthrogram, *Cardiology* 127:665, 1978.
28. Kneisl JS, Sweeney HJ, Paige ML: Correlation of pathology observed in double contrast arthrotomography, *Arthroscopy* 4:21, 1988.
29. Strizak AM, Danzig L, Jackson DW, et al: Subacromial bursography, *J Bone Joint Surg Am* 64:196, 1982.
30. Lie S: Subacromial bursography, *Radiology* 144:626, 1982.
31. Fukuda H, Mikasa M, Yamanaka K: Incomplete thickness rotator cuff tears diagnosed by subacromial bursography, *Clin Orthop Relat Res* 223:51, 1987.
32. Rafii M, Minkoff J, Bonana J, et al: Computed tomography (CT) arthrography of shoulder instabilities in athletes, *Am J Sports Med* 16:352, 1988.
33. Crass JR, Craig EV, Bretzke C, et al: Ultrasonography of the rotator cuff, *Radiographics* 5:941, 1985.
34. el Khoury GY, Kathol MH, Chandler JB, et al: Shoulder instability: impact of glenohumeral arthrotomography on treatment, *Radiology* 160:669, 1986.
35. Mack LA, Matsen FA, Kilcoyne RF, et al: US evaluation of the rotator cuff, *Radiology* 157:206, 1985.
36. Harryman DT, Mack LA, Wang KA, et al: Integrity of the post-operative cuff: ultrasonography and function, New Orleans, February 9, 1990, Presented at Fifty-Seventh Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
37. Hodler J, Fretz CJ, Terrier F, et al: Rotator cuff tears: correlation of sonic and surgical findings, *Radiology* 169:791, 1988.
38. Middleton WD, Edelstein G, Reinus WR, et al: Ultrasonography of the rotator cuff: technique and normal anatomy, *J Ultrasound Med* 3:549, 1984.
39. Gardelin G, Perin B: Ultrasonics of the shoulder: diagnostic possibilities in lesions of the rotator cuff, *Radiol Med (Torino)* 74:404, 1987.
40. Vestring T, Bongartz G, Konermann W, et al: The place of magnetic resonance tomography in the diagnosis of diseases of the shoulder joint, *Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 154:143, 1991.
41. Ahovuo J, Paavolainen P, Slatis P: Diagnostic value of sonography in lesions of the biceps tendon, *Clin Orthop Relat Res* 202:184, 1986.
42. Zlatkin MB, Reicher MA, Kellerhouse LE, et al: The painful shoulder: MRI imaging of the glenohumeral joint, *J Comput Assist Tomogr* 12:995, 1988.
43. Meyer SJ, Dalinka MK: Magnetic resonance imaging of the shoulder, *Orthop Clin North Am* 21:497, 1990.
44. Seeger LL, Gold RH, Bassett LW: Shoulder instability: evaluation with MR imaging, *Radiology* 168:696, 1988.
45. Kieft GJ, Dijkmans BA, Bioem JL, et al: Magnetic resonance imaging of the shoulder in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 49(7), 1990.
46. Morrison DS, Offstein R: The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of rotator cuff tears, *Orthopedics* 13:633, 1990.
47. Nelson MC, Leather GP, Nirschl RP, et al: Evaluation of the painful shoulder: a prospective comparison of magnetic resonance imaging, computerized tomographic arthrography, *J Bone Joint Surg Am* 73:707, 1991.
48. Reeder JD, Andelman S: The rotator cuff tear: MR evaluation, *Magn Reson Imaging* 5:331, 1987.
49. Seeger LL, Gold RH, Bassett LW, et al: Shoulder impingement syndrome: MR findings in 53 shoulders, *AJR Am J Roentgenol* 150:343, 1988.
50. Ogilvie-Harris DJ, D'Angelo G: Arthroscopic surgery of the shoulder, *Sports Med* 9:120, 1990.
51. Ellman H: Arthroscopic subacromial decompression, *Orthop Trans* 9:49, 1985.
52. Ellman H: Arthroscopic subacromial decompression: analysis of one- to three-year results, *Arthroscopy* 3:173, 1987.
53. Paulos LE, Franklin JL: Arthroscopic shoulder decompression development and application: a five year experience, *Am J Sports Med* 17:235, 1990.
54. Nakano KK: *Neurology of musculoskeletal and rheumatic disorders*, Boston, 1979, Houghton Mifflin.
55. Leffert RD: Brachial plexus injuries, *N Engl J Med* 291:1059, 1974.
56. Buchbinder R, Gren S, Youd J: Corticosteroid injections for shoulder pain, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004016, 2003.
57. Altchek DW, Schwartz E, Warren RF, et al: Radiologic measurement of superior migration of the humeral head in impingement syndrome,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

New Orleans, February 11, 1990, Presented at the Sixth Open Meeting of the American Shoulder and Elbow Surgeons.
58. Inman VT, Saunders JB, Abbott LC: Observations on the functions of the shoulder joint, *J Bone Joint Surg Am* 26(1), 1944.
59. Poppen NK, Walker PS: Normal and abnormal motion of the shoulder, *J Bone Joint Surg Am* 58:195, 1976.
60. Bigliani LU, Morrison D, April EW: The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears, *Orthop Trans* 10:228, 1986.
61. Morrison DS, Bigliani: LU: The clinical significance of variations in acromial morphology, *Orthop Trans* 11:234, 1987.
62. Codman E, Akerson TB: The pathology associated with rupture of the supraspinatus tendon, *Ann Surg* 93:354, 1911.
63. Fukuda H, Hamada K, Yamanaka K: Pathology and pathogenesis of bursal side rotator cuff tears: views from enbloc histological sections, *Clin Orthop Relat Res* 254:75, 1990.
64. McLaughlin HL: Lesions of the musculotendinous cuff of the shoulder. I. The exposure and treatment of tears with retraction, *J Bone Joint Surg Am* 26:31, 1944.
65. Neer II CS, Flatow EL, Lech O: Tears of the rotator cuff: long term results of anterior acromioplasty and repair, Atlanta, February 1988, Presented at Fourth Open Meeting of the American Shoulder and Elbow Surgeons.
66. Ogata S, Uhthoff HK: Acromial enthesopathy and rotator cuff tears: a radiographic and histologic postmortem investigation of the coracoacromial arch, *Clin Orthop Relat Res* 254:39, 1990.
67. Olsson O: Degenerative changes in the shoulder joint and their connection with shoulder pain: a morphological and clinical investigation with special attention to the cuff and biceps tendon, *Acta Chir Scand* 181(Suppl:1), 1953.
68. Ozaki J, Fujimoto S, Nakagawa Y, et al: Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathologic changes of the acromion: a study in cadavers, *J Bone Joint Surg Am* 70:1224, 1988.
69. Skinner HA: Anatomical consideration relative to ruptures of the supraspinatus tendon, *J Bone Joint Surg Br* 19:137, 1937.
70. Jackson DW: Chronic rotator cuff impingement in the throwing athlete, *Am J Sports Med* 4:231, 1976.
71. Ellman H: Occupational supraspinatus tendinitis: the rotator cuff syndrome, *Ugeskr Laeger* 151:2355, 1989.
72. Scheib JS: Diagnosis and rehabilitation of the shoulder impingement syndrome in the overhand and throwing athlete, *Rheum Dis Clin North Am* 16:971, 1990.
73. Hawkins RJ, Kennedy JC: Impingement syndrome in athletes, *Am J Sports Med* 8:151, 1980.
74. McShane RB, Leinberry CF, Fenlin JM: Conservative open anterior acromioplasty, *Clin Orthop Relat Res* 223:137, 1987.
75. Rockwood CA, Lyons FA: Shoulder impingement syndrome: diagnosis, radiographic evaluation, and treatment with a modified Neer acromioplasty, *J Bone Joint Surg Am* 75:1593, 1993.
76. Hawkins RJ, Brock RM, Abrams JS, et al: Acromioplasty for impingement with an intact rotator cuff, *J Bone Joint Surg Br* 70:797, 1988.
77. Stuart MJ, Azevedo AJ, Cofield RH: Anterior acromioplasty for treatment of the shoulder impingement syndrome, *Clin Orthop Relat Res* 260:195, 1990.
78. Bigliani LU, D'Alesandro DF, Duralde XA, et al: Anterior acromioplasty for subacromial impingement in patients younger than 40 years of age, *Clin Orthop Relat Res* 246:111, 1988.
79. Bjorkheim JM, Paavolainen P, Ahovuo J, et al: Surgical repair of the rotator cuff and the surrounding tissues: factors influencing the results, *Clin Orthop Relat Res* 236:148, 1988.
80. Levy HJ, Gardner RD, Lemak LJ: Arthroscopic subacromial decompression in the treatment of full-thickness rotator cuff tears, *Arthroscopy* 7:8, 1991.
81. Karjalainen TV, et al: *Chochrane database of systematic reviews*, 2019.
82. McKendry RJR, Uhthoff HK, Sarkar K, et al: Calcifying tendinitis of the shoulder: prognostic value of clinical, histologic, and radiographic features in 57 surgically treated cases, *J Rheumatol* 9:75, 1982.
83. Uhthoff HK, Sarkar K, Maynard JA: Calcifying tendinitis, a new concept of its pathogenesis, *Clin Orthop Relat Res* 118:164, 1976.
84. Sarkar K, Uhthoff HK: Ultrastructure localization of calcium in calcifying tendinitis, *Arch Pathol Lab Med* 102:266, 1978.
85. Hayes CW, Conway WF: Calcium hydroxyapatite deposition disease, *Radiographics* 10:1031, 1990.
86. Vebostad A: Calcific tendinitis in the shoulder region: a review of 43 operated shoulders, *Acta Orthop Scand* 46:205, 1975.
87. Codman EA: *The shoulder: rupture of the supraspinatus tendon and other lesions in or about the subacromial bursa*, Boston, 1934, Thomas Todd.
88. Moseley HF, Goldie I: The arterial pattern of the rotator cuff of the shoulder, *J Bone Joint Surg Br* 45:780, 1963.
89. Rathburn JB, Macnab I: The microvascular pattern of the rotator cuff, *J Bone Joint Surg Br* 52:540, 1970.
90. Bosworth BM: Calcium deposits in the shoulder and subacromial bursitis: a survey of 12,122 shoulders, *JAMA* 116:2477, 1941.
91. Bosworth BM: Examination of the shoulder for calcium deposits, *J Bone Joint Surg Am* 23:567, 1941.
92. DePalma AF, Kruper JS: Long term study of shoulder joints afflicted with and treated for calcified tendonitis, *Clin Orthop Relat Res* 20:61, 1961.
93. Rizzello G, Franceschi F, Ruzzini L, et al: Arthroscopic management of calcific tendinopathy of the shoulder, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 67:330, 2009.
94. Linblom K: Arthrography and roentgenography in ruptures of the tendon of the shoulder joint, *Acta Radiol* 20:548, 1939.
95. Swiontkowski M, Iannotti JP, Herrmann HJ, et al: Intraoperative assessment of rotator cuff vascularity using laser Doppler flowmetry. In Post M, Morrey BE, Hawkins RJ, editors: *Surgery of the shoulder*, St Louis, 1990, Mosby, pp 208-212.
96. Matsen FA III, Arntz CT: Subacromial impingement. In Rockwood CA Jr, Matsen FA III, editors: *The shoulder*, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 623-646.
97. Neer CS II, Poppen NK: Supraspinatus outlet, *Orthop Trans* 11:234, 1987.
98. Clark J, Sidles JA, Matsen FA: The relationship of the glenohumeral joint capsule to the rotator cuff, *Clin Orthop Relat Res* 254:29, 1990.
99. Samilson RL, Raphael RL, Post L, et al: Arthrography of the shoulder, *Clin Orthop Relat Res* 20:21, 1961.
100. Collins RA, Gristina AG, Carter RE, et al: Ultrasonography of the shoulder, *Orthop Clin North Am* 18:351, 1987.
101. Crass JR, Craig EV, Feinberg SB: Ultrasonography of rotator cuff tears: a review of 500 diagnostic studies, *J Clin Ultrasound* 16:313, 1988.
102. Crass JR, Craig EV, Feinberg SB: The hyperextended internal rotation view in rotator cuff ultrasonography, *J Clin Ultrasound* 15:415, 1987.
103. Mack LA, Gannon MK, Kilcoyne RF, et al: Sonographic evaluation of the rotator cuff: accuracy in patients without prior surgery, *Clin Orthop Relat Res* 234:21, 1988.
104. Iannotti JP, Zlatkin MB, Esterhai JL, et al: Magnetic resonance imaging of the shoulder: sensitivity, specificity, and predictive value, *J Bone Joint Surg Am* 73(17), 1991.
105. DePalma AF: *Surgery of the shoulder*, ed 2, Philadelphia, 1973, JB Lippincott.
106. Wolfgang GL: Surgical repair of tears of the rotator cuff of the shoulder: factors influencing the result, *J Bone Joint Surg Am* 56(14), 1974.
107. Jobe FW, Moynes DR: Delineation of diagnostic criteria and a rehabilitation program for rotator cuff injuries, *Am J Sports Med* 10:336, 1982.
108. Coghlan JA, Buchbinder R, Green S, et al: Surgery for rotator cuff disease, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005619, 2009.
109. Oh L, Wolf B, Hall M, et al: Indications for rotator cuff repair, *Clin Orthop Relat Res* 455:52, 2007.
110. Silva BM, Cartucho A, Sarmento M, et al: Surgical treatment of rotator cuff tears after 65 years of age: a systematic review, *Acta Med. Port* 30(4), 2017.
111. Earnshaw P, Desjardins D, Sakar K, et al: Rotator cuff tears: the role of surgery, *Can J Surg* 25:60, 1982.

112. Rockwood CA, Williams GR, Burkhead WZ: *Debridement of massive, degenerative lesions of the rotator cuff,* Anaheim, CA, March 10, 1991, Presented at Seventh Open Meeting of the American Shoulder and Elbow Society Surgeons.
113. Martin SD, Andrews JR: The rotator cuff: open and miniopen repairs, Palm Desert, CA, June 26, 1994, Presented at American Orthopaedic Society for Sports Medicine 20th Annual Meeting.
114. Rockwood CA Jr: The shoulder: facts, confusion and myths, *Int Orthop* 15:401, 1991.
115. Steffens K, Konermann H: Rupture of the rotator cuff in the elderly, *Z Gerontol* 20:95, 1987.
116. Mulieri P, Dunning P, Klein S, et al: Reverse shoulder arthroplasty for the treatment of irreparable rotator cuff tear without glenohumeral arthritis, *J Bone Joint Surg Am* 92:2544, 2010.
117. Mather RC, Koenig L, Acevedo D, et al: The societal and economic value of rotator cuff repair, *J Bone Joint Surg Am* 95:1993-2000, 2013.
118. Moosmayer S, Lund G, Seljom US, et al: Tendon repair compared with physiotherapy in the treatment of rotator cuff tears: a randomized controlled study in 103 cases with a five-year follow-up, *J Bone Joint Surg* 96:1504-1514, 2014.
119. Goss CM: *Gray's anatomy of the human body*, ed 28, Philadelphia, 1966, Lea & Febiger.
120. Neer CS, Craig EV, Fukuda H: Cuff tear arthropathy, *J Bone Joint Surg Am* 65:1232, 1983.
121. Neer CS II, Bigliani LU, Hawkins RJ: Rupture of the long head of the biceps related to subacromial impingement, *Orthop Trans* 1:111, 1977.
122. Crenshaw AH, Kilgore WE: Surgical treatment of bicipital tendonitis, *J Bone Joint Surg Am* 48:1496, 1966.
123. Hitchcock HH, Bechtol CO: Painful shoulder: observations on the role of the tendon of the long head of the biceps brachii in its causation, *J Bone Joint Surg Am* 30:263, 1948.
124. Murphy OB, Bellamy R, Wheeler W, et al: Post-traumatic osteolysis of the distal clavicle, *Clin Orthop Relat Res* 109:108, 1975.
125. Cahill RB: Osteolysis of the distal part of the clavicle in male athletes, *J Bone Joint Surg Am* 64:1053, 1982.
126. Maden B: Osteolysis of the acromial end of the clavicle following trauma, *Br J Radiol* 36:822, 1963.
127. Scavenius M, Iversen BF: Nontraumatic clavicular osteolysis in weight lifters, *Am J Sports Med* 20:463, 1992.
128. Slawski DP, Cahill BR: Atraumatic osteolysis of the distal clavicle, *Am J Sports Med* 22:267, 1994.
129. Meyers JF: Arthroscopic debridement of the acromioclavicular joint and distal clavicle resection, In McGinty JB, Caspari RB, Jackson RW, et al: Operative arthroscopy, New York, 1991, Raven Press, p 557.
130. Cahill BR, Lee MT: Atraumatic osteolysis of the distal clavicle. In Torg JS, Shephard RJ, editors: *Current therapy in sports medicine*, St Louis, 1995, Mosby, pp 177.
131. Rockwood CA Jr: Disorders of the acromioclavicular joint. In Rockwood CA Jr, Matsen FA III, editors: *The shoulder*, Philadelphia, 1985, WB Saunders, pp 449.
132. Gartsman GM Jr, Combs AH, Davis PF, et al: Arthroscopic acromioclavicular joint resection: an anatomic study, *Am J Sports Med* 19(2), 1991.
133. Fink EP: Injuries to the acromioclavicular joint. In Torg JS, Shephard RJ, editors: *Current therapy in sports medicine*, St Louis, 1995, Mosby, pp 174.
134. Gartsman GM: Arthroscopic resection of the acromioclavicular joint, *Am J Sports Med* 21:71, 1993.
135. Flatow EL, Cordasco FA, Bigliani LU: Arthroscopic resection of the outer end of the clavicle from a superior approach: a critical, quantitative, radiographic assessment of bone removal, *Arthroscopy* 8:55, 1992.
136. Flatow EL, Duralde XA, Nicholson GP, et al: Arthroscopic resection of the distal clavicle with a superior approach, *J Shoulder Elbow Surg* 4:41, 1995.
137. Worcester JN, Green DP: Osteoarthritis of the acromioclavicular joint, *Clin Orthop Relat Res* 58:69, 1987.
138. DePalma AF: The role of the disks of the sternoclavicular and acromioclavicular joints, *Clin Orthop Relat Res* 13:222, 1959.
139. Novack PJ, Bach BB, Romeo AA, et al: Surgical resection of the distal clavicle, *J Shoulder Elbow Surg* 4:35, 1995.
140. Gurd FB: The treatment of complete dislocation of the outer end of the clavicle: a hitherto undescribed operation, *Ann Surg* 63:1094, 1941.
141. Mumford EB: Acromioclavicular dislocation: a new operative treatment, *J Bone Joint Surg Am* 23:799, 1941.
142. Cook FF, Tibone JE: The Mumford procedure in athletes: an objective analysis of function, *Am J Sports Med* 16:97, 1988.
143. Bigliani LU, Nicholson GP, Flatow EL: Arthroscopic resection of the distal clavicle, *Orthop Clin North Am* 24:133, 1993.
144. Gartsman GM, Combs AH, Davis PF, et al: Arthroscopic acromioclavicular joint resection: an anatomic study, *Am J Sports Med* 19(2), 1991.
145. Kay SP, Ellman H, Harris E: Arthroscopic distal clavicle resection: technique and early results, *Clin Orthop Relat Res* 301:181, 1994.
146. Tolin BS, Snyder SJ: Our technique for the arthroscopic Mumford procedure, *Orthop Clin North Am* 24:143, 1993.
147. Cofield RH, Briggs BT: Glenohumeral arthrodesis, *J Bone Joint Surg Am* 61:668, 1979.
148. Rowe CR: Arthrodesis of the shoulder used in treating painful conditions, *Clin Orthop Relat Res* 173:92, 1983.
149. Neer CS II, Watson KC, Stanton FJ: Recent experience in total shoulder replacement, *J Bone Joint Surg Am* 64:319, 1982.
150. Cofield RH: Unconstrained total shoulder prosthesis, *Clin Orthop Relat Res* 173:97, 1983.
151. Thornhill TS, Karr MJ, Averill RM, et al: *Total shoulder arthroplasty, the Brigham experience*, Anaheim, CA, 1983, Presented at Fiftieth Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
152. Thornhill TS, Barrett WP: Total shoulder arthroplasty. In Rowe CR, editor: *The shoulder*, New York, 1988, Churchill Livingstone.
153. Neer CS II: Fractures and dislocations of the shoulder. In Rockwood CA, Green DP, editors: *Fractures*, Philadelphia, 1975, JB Lippincott.
154. Ficat RP, Arlet J: *Ischemia and necrosis of the bone*, Baltimore, 1980, Williams & Wilkins.
155. Hayes JM: Arthroscopic treatment of steroid induced osteonecrosis of the humeral head, *Arthroscopy* 5:218, 1989.
156. McCarty DJ: Robert Adams' rheumatic arthritis of the shoulder: "Milwaukee shoulder" revisited, *J Rheumatol* 32:668, 1989.
157. Halverson PB, Carrera GF, McCarty DJ: Milwaukee shoulder syndrome: fifteen additional cases and a description of contributing factors, *Arch Intern Med* 150:677, 1990.
158. Neer CS II, Craig EV, Fukada H, et al: *Cuff tear arthropathy*, New Orleans, 1982, Exhibit at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons.
159. Wortmann RL, Veum JA, Rachow JW: Synovial fluid 5-nucleotidase activity: relationship to other purine catabolic enzymes and to arthropathies associated to calcium deposition disease, *Arthritis Rheum* 34:1014, 1991.
160. Post M, Haskell SS, Jablon M: Total shoulder replacement with a constrained prosthesis, *J Bone Joint Surg Am* 62:327, 1980.
161. Post M, Jablon M: Constrained total shoulder arthroplasty: long term follow-up observations, *Clin Orthop Relat Res* 173:109, 1983.
162. Hamada K, Fukuda H, Mikasa M, et al: Roentgenographic findings in rotator cuff tears: a long-term observation, *Clin Orthop Relat Res* 254:92, 1990.
163. Snyder SJ, Karzel RP, Del Pizzo W, et al: SLAP lesions of the shoulder, *Arthroscopy* 6:274, 1990.
164. Burkhart SS, Fox DL: SLAP lesions in association with complete tears of the long head of the biceps tendon: a report of two cases, *Arthroscopy* 8:31, 1992.
165. Maffet MW, Gartsman GM, Moseley B: Superior labrum-biceps tendon complex lesions of the shoulder, *Am J Sports Med* 23:93, 1995.
166. Grauer JD, Paulos LE, Smutz WP: Biceps tendon and superior labral injuries, *Arthroscopy* 8:488, 1992.
167. Putman JJ: The treatment of a form of painful periarthritis of the shoulder, *Boston Med Surg J* 107:536, 1882.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

168. Neviaser JS: Adhesive capsulitis of the shoulder: study of the pathologic findings in periarthritis of the shoulder, *J Bone Joint Surg Am* 27:211, 1945.
169. McLaughlin HL: The "frozen shoulder", *Clin Orthop Relat Res* 20:126, 1961.
170. Johnson JTH: Frozen shoulder syndrome in patients with pulmonary tuberculosis, *J Bone Joint Surg Am* 41:877, 1959.
171. Dee PE, Smith RG, Gullickson MJ, et al: The orthopedist and apical lung carcinoma, *J Bone Joint Surg Am* 42:605, 1960.
172. Demaziere A, Wiley AM: Primary chest wall tumor appearing as frozen shoulder: review and case presentations, *J Rheumatol* 18:911, 1991.
173. Smith CR, Binder AI, Paice EW: Lesions of the mid-shaft of the humerus presenting as shoulder capsulitis, *Br J Rheumatol* 29:386, 1990.
174. Dickson JA, Crosby EH: Periarthritis of the shoulder: an analysis of two hundred cases, *JAMA* 99:2252, 1932.
175. Lundberg BJ: The frozen shoulder, *Acta Orthop Scand* 119:59, 1969.
176. Rowe CR, Leffert RD: Idiopathic chronic adhesive capsulitis. In Rowe CR, editor: *The shoulder*, New York, 1988, Churchhill Livingstone, pp 155.
177. Coventry MB: Problem of the painful shoulder, *JAMA* 151:177, 1953.
178. Waldburger M, Meier JL, Gobelet C: The frozen shoulder: diagnosis and treatment, *Clin Rheumatol* 11:364, 1992.
179. Neviaser AS, Hannafin JA: Adhesive capsulitis: a review of current treatment, *Am J Sports Med* 38:2346, 2010.
180. Fareed DO, Gallivan WR Jr: Office management of frozen shoulder syndrome: treatment with hydraulic distention under local anesthesia, *Clin Orthop Relat Res* 242:177, 1989.
181. Rizk TE, Pinalls RA, Talaiver AS: Corticosteroid injections in adhesive capsulitis: investigation of their value and site, *Arch Phys Med Rehabil* 72:20, 1991.
182. Hill JJ Jr, Bogumill H: Manipulation in the treatment of frozen shoulder, *Orthopedics* 11:1255, 1988.
183. Rowe CR: Dislocations of the shoulder. In Rowe CR, editor: *The shoulder*, New York, 1988, Churchill Livingstone.
184. Fu FH, Harner CD, Klein AH: Shoulder impingement syndrome: a clinical review, *Clin Orthop Relat Res* 269:162, 1991.
185. Walch G, Bioleau P, Noel E: Impingement of the deep surface of the supraspinatus tendon on the posterosuperior glenoid rim: an arthroscopic study, *J Shoulder Elbow Surg* 1:238, 1992.
186. Altchek DW, Warren RF, Ortiz G: T-plasty: a technique for treating multidirectional instability in the athlete, *Orthop Trans* 13:560, 1989.
187. Neer CS, Foster CR: Inferior capsular shift for involuntary and multidirectional instability of the shoulder: a preliminary report, *J Bone Joint Surg Am* 62:897, 1980.
188. Roos DB: Congenital anomalies associated with thoracic outlet syndrome: anatomy, symptoms, diagnosis and treatment, *Am J Surg* 132:771, 1976.
189. Leffert RD: Thoracic outlet syndrome. In Gelberman RH, editor: *Operative nerve repair and reconstruction*, Philadelphia, 1991, JB Lippincott, pp 1177.
190. Urschel HC, Paulson DL, MacNamara JJ: Thoracic outlet syndrome, *Ann Thorac Surg* 6(1), 1968.
191. Spillane JD: Localized neuritis of the shoulder girdle: a report of 46 cases in the MEF, *Lancet* 2:532, 1943.
192. Parsonage MJ, Turner JWA: Neurologic amyotrophy: the shoulder girdle syndrome, *Lancet* 1:1948, 1973.
193. Turner JWA, Parsonage MJ: Neurologic amyotrophy (paralytic brachial neuritis): with special reference to prognosis, *Lancet* 2:209, 1957.
194. Bacevich BB: Paralytic brachial neuritis, *J Bone Joint Surg Am* 58:262, 1976.
195. Walsh NE, Dumitru D, Kalantri A, et al: Brachial neuritis involving the bilateral phrenic nerves, *Arch Phys Med Rehabil* 68:46, 1987.
196. Hershman EB, Wilbourn AJ, Bergfield JA: Acute brachial neuropathy in athletes, *Am J Sports Med* 17:655, 1989.
197. Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW: Natural history of brachial plexus neuropathy, *Arch Neurol* 27:109, 1972.
198. Szabo RM: Carpal tunnel syndrome—general. In Gelberman RH, editor: *Operative nerve repair and reconstruction*, Philadelphia, 1991, JB Lippincott, pp 869.
199. Slater RR, Bynum DK: Diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome, *Orthop Rev* 22:1095, 1993.
200. Narakas AO: Compression and traction neuropathies about the shoulder and arm. In Gelberman RH, editor: *Operative nerve repair and reconstruction*, Philadelphia, 1991, JB Lippincott, pp 1147.
201. Bigliani L, Perez-Sanz JR, Wolfe IN: Treatment of trapezius paralysis, *J Bone Joint Surg Am* 67:871, 1985.
202. Chavez JP: Pectoralis minor transplanted for paralysis of the serratus anterior, *J Bone Joint Surg Br* 33:21, 1951.
203. Marmor L, Bechtal CO: Paralysis of the serratus anterior due to electric shock relieved by transplantation of the pectoralis major muscle: a case report, *J Bone Joint Surg Am* 45:156, 1983.
204. Cahill BR, Palmer RE: Quadrilateral space syndrome, *J Hand Surg* 8:65, 1983.
205. Jobe FW, Tibone JE: The shoulder in sports. In Rockwood CA, Matsen FA, editors: *The shoulder*, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 961.
206. Cahill BR: Quadrilateral space syndrome. In Omer GE Jr, Spinner MD, editors: *Management of peripheral nerve problems*, Philadelphia, 1980, WB Saunders, pp 56.
207. Bretzke CA, Crass JR, Craig EV, et al: Ultrasonography of the rotator cuff: normal and pathologic anatomy, *Invest Radiol* 20:311, 1985.
208. Rengachary SS, Neft JP, Singer PA, et al: Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical and comparative study, *Neurosurgery* 5:441, 1979.
209. Mallon WJ, Wison RJ, Basamania CJ: The association of suprascapular neuropathy with massive rotator cuff tears: a preliminary report, *J Shoulder Elbow Surg* 15:395, 2006.
210. Costouros JG, Porramatikul M, Lie DT, et al: Reversal of suprascapular neuropathy following arthroscopic repair of massive supraspinatus and infraspinatus rotator cuff tears, *Arthroscopy* 23:1152, 2007.
211. Habermeyer P, Rappaport D, Wiedermann E, et al: Incisura scapulae syndrome, *Handchir Mikrochir Plast Chir* 22:120, 1990.
212. Martin SD, Warren RF, Martin TL, et al: Suprascapular neuropathy, *J Bone Joint Surg Am* 79:1159, 1997.
213. Fritz RC, Helms CA, Steinbach LS, et al: Suprascapular nerve entrapment: evaluation with MR imaging, *Radiology* 182:437, 1992.
214. Ferretti A, Cerullo G, Russo G: Suprascapular neuropathy in volleyball players, *J Bone Joint Surg Am* 69:260, 1987.
215. Rask MR: Suprascapular nerve entrapment: a report of two cases treated with suprascapular notch resection, *Clin Orthop Relat Res* 123:73, 1977.
216. Solheim LF, Roaas A: Compression of the suprascapular nerve after fracture of the suprascapular notch, *Acta Orthop Scand* 49:338, 1978.
217. Post M, Grinblat E: Suprascapular nerve entrapment: diagnosis and results of treatment, *J Shoulder Elbow Surg* 2:197, 1993.
218. Hadley MN, Sonntag VK, Pittman HW: Suprascapular nerve entrapment: a summary of seven cases, *J Neurosurg* 64:843, 1986.
219. Boykin RE, et al: Current concepts review: suprascapular neuropathy, *J Bone Joint Surg Am* 92:2348, 2010.
220. Rockwood CA Jr: Fractures and dislocations of the shoulder, part II. In Rockwood CA Jr, Green DP, editors: *Fractures*, Philadelphia, 1975, JB Lippincott, pp 262.
221. Edlund E, Johnsson U, Lidgren L, et al: Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthroosteitis, *Ann Rheum Dis* 47:809, 1988.
222. Lissens M, Bruyninckx F, Rossele N: Condensing osteitis of the clavicle: report of two cases and review of the literature, *Acta Belg Med Phys* 13:235, 1990.
223. Mitchell SW: Phantom limbs, *Popular Lit Sci* 8:563, 1871.
224. Bonica JJ: Causalgia and other reflex dystrophies. In Bonica JJ, editor: *Management of pain*, Philadelphia, 1979, Lea & Febiger, pp 139.

225. Evans JA: Reflex sympathetic dystrophy, *Surg Gynecol Obstet* 82:36, 1946.
226. Steinbrocker O: The shoulder-hand syndrome: present perspective, *Arch Phys Med* 49:388, 1968.
227. Brown C: Compressive invasive referred pain to the shoulder, *Clin Orthop Relat Res* 173:55, 1983.
228. Dahlin DC: *Bone tumors*, Springfield, IL, 1978, Charles C Thomas.
229. DePalma AF: Loss of scapulohumeral motion, *Ann Surg* 135:193, 1952.
230. Pancoast HK: Importance of careful roentgen ray investigation of apical chest tumors, *JAMA* 83:1407, 1923.
231. Vargo MM, Flood KM: Pancoast tumor presenting as cervical radiculopathy, *Arch Phys Med Rehabil* 71:606, 1990.
232. Brown EA, Arnold LR, Gower PE: Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with haemodialysis, *BMJ* 292:163, 1986.
233. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991, *Arthritis Rheum* 39:369, 1995.
234. Ytterberg S: Polymyalgia rheumatica: clinical features and management, *Primary Care Case Rev* 4:89, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50 Dolor lumbar

RAJIV DIXIT

PUNTOS CLAVE

- El dolor lumbar (DL) afecta hasta a un 80% de los individuos. La causa más frecuente consiste en los cambios degenerativos de la columna lumbar.
- Más del 90% de estos pacientes están prácticamente libres de dolor a las 8 semanas.
- La evaluación inicial debe centrarse en la identificación de los escasos pacientes con afectación neurológica, fractura o posible enfermedad sistémica (infección, neoplasia maligna o espondiloartritis) porque pueden requerir intervención urgente o específica.
- Han de valorarse los factores psicosociales y de otro tipo que predicen el riesgo de DL incapacitante crónico.
- Las pruebas de imagen precoces no suelen estar indicadas en ausencia de afectación neurológica significativa, traumatismo o sospecha de enfermedad sistémica.
- Las anomalías en las pruebas de imagen, que a menudo son resultado de cambios degenerativos relacionados con la edad, tienen que interpretarse con cautela porque a menudo están presentes en individuos asintomáticos.
- Hasta en el 85% de los pacientes no puede hacerse un diagnóstico anatomopatológico preciso con identificación de los generadores del dolor.
- El DL persistente debe tratarse mediante un programa confeccionado de forma individual que incluya analgesia, fortalecimiento central, estiramientos, acondicionamiento aerobio, pérdida del exceso de peso y educación del paciente.
- Si las medidas conservadoras fracasan, ha de considerarse seriamente rehabilitación interdisciplinaria intensiva con énfasis en la terapia cognitivo-conductual.
- No existe evidencia de la eficacia de las infiltraciones de corticoides epidurales en pacientes sin radiculopatía secundaria a hernia discal.
- Un gran número de técnicas de infiltración, modalidades de fisioterapia y tratamientos intervencionistas no quirúrgicos carecen de evidencia que respalden su eficacia.
- La principal indicación de la cirugía de columna es la presencia de un déficit neurológico grave o progresivo.
- En ausencia de déficits neurológicos, la cirugía de columna no es más eficaz que el tratamiento conservador, especialmente la fusión vertebral para los cambios degenerativos.

Epidemiología

El dolor lumbar (DL) es uno de los trastornos que se encuentran más frecuentemente en la medicina clínica. Afecta a la zona entre el borde costal inferior y los pliegues glúteos.

El DL es infrecuente en la primera década de la vida, pero la prevalencia aumenta de forma acusada durante la adolescencia. Aproximadamente el 40% de las personas de 9-18 años refieren DL[1]. La prevalencia aumenta con la edad hasta los 60-69 años y luego disminuye gradualmente[1,2]. El DL es más frecuente en las mujeres.

Se calcula que el 65-80% de la población experimentará DL durante su vida. En 2015 la prevalencia puntual global de DL que limitaba la actividad era del 7,3%, lo que supone que 540 millones de personas estaban afectadas en un momento puntual. El DL es actualmente la causa principal de discapacidad a nivel mundial, el síndrome de dolor crónico más prevalente y la causa principal de limitación de la actividad en pacientes menores de 45 años. En EE. UU. el DL genera más días de baja laboral que cualquier otra afección ocupacional[1].

La evolución natural del DL, especialmente su duración y cronicidad, es en cierto modo controvertida. El dolor de espalda se concibe cada vez más como un cuadro de larga duración, con una evolución variable, en lugar de episodios de cuadros sin relación. El DL agudo mejora considerablemente en la mayoría de los pacientes en el plazo de 4 semanas y más del 90% se encuentran mejor a las 8 semanas[3,4]. Sin embargo, dos tercios de los pacientes siguen refiriendo molestias leves a los 3 y 12 meses[1]. Las recurrencias del DL agudo son frecuentes, pero también suelen ser breves. Se calcula que cerca de un tercio de las personas padecerán una recurrencia en el transcurso de 1 año tras recuperarse de un episodio previo[5]. El DL persistente y crónico, a veces invalidante (en ocasiones influenciado por factores biofísicos, psicológicos y sociales), aparece en el 7-10% restante. Estos individuos con dolor crónico son los principales responsables de los altos costes asociados al DL.

Los gastos por trastornos de la columna vertebral en EE. UU. han aumentado significativamente en los últimos años a pesar de los escasos cambios en el estado de salud entre las personas que sufren estas enfermedades[6]. Hay un acuerdo general en que cada año se gastan aproximadamente 90.000 millones de dólares en diagnóstico y tratamiento del DL, y de 10.000 millones a 20.000 millones más se atribuyen a las pérdidas económicas en productividad[6-8].

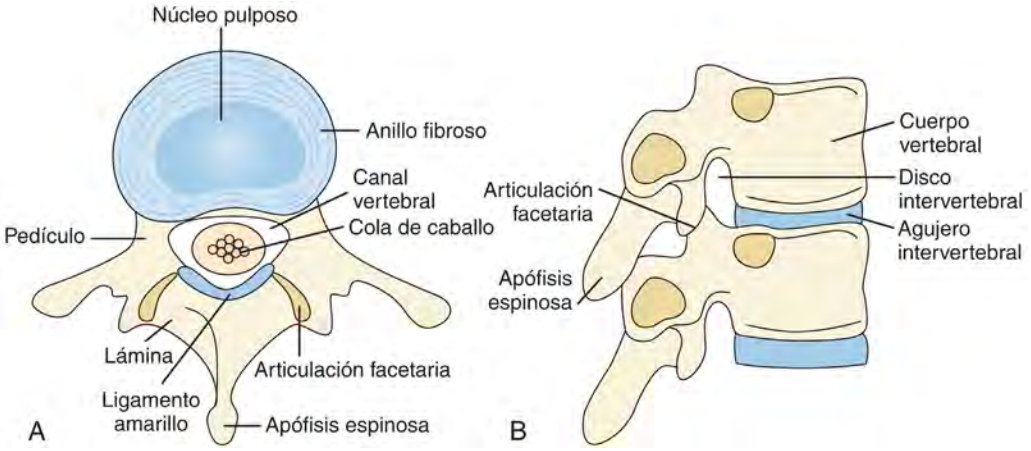
Los factores de riesgo que se han asociado al DL incluyen herencia (con la reciente identificación de variantes genéticas asociadas al DL crónico[9]), factores psicosociales, levantamiento de cargas pesadas, obesidad, embarazo, menor fortaleza del tronco, tabaquismo y renta y nivel educativo bajos[10]. La persistencia del DL incapacitante se ha relacionado con la presencia de conducta maladaptativa al dolor, signos no orgánicos, afectación funcional, mal estado de salud general y trastornos psiquiátricos concomitantes[11].

Anatomía

La columna lumbar está compuesta por cinco vértebras. Cada vértebra consta de un cuerpo situado anteriormente y un arco vertebral que rodea el canal vertebral posteriormente (fig. 50.1). Los platillos vertebrales cartilaginosos cubren las superficies superior e inferior del cuerpo vertebral.

Las vértebras adyacentes están unidas por un disco intervertebral. La circunferencia externa del disco está formada por capas concéntricas de tejido fibroso denso resistente, el anillo fibroso, que envuelve un núcleo pulposo gelatinoso que absorbe los choques. Además de la

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 50.1** Anatomía de la columna lumbar. (A) Vista transversal a través de una vértebra lumbar. (B) Vista lateral de la columna lumbar.

articulación vertebral discal situada anteriormente (formada por el disco intervertebral y las vértebras adyacentes), en cada nivel de la columna lumbar existen dos articulaciones sinoviales de las carillas o facetarias (apofisarias) situadas posterolateralmente. Estas están formadas por la articulación de las apófisis articulares superior e inferior de las vértebras adyacentes.

La columna vertebral se estabiliza además por los ligamentos y músculos paravertebrales (erector de la columna y músculos del tronco y abdomen). Los ligamentos longitudinales anterior y posterior circulan por toda la longitud de la columna. Se anclan a la superficie anterior y posterior del cuerpo vertebral y a los discos intervertebrales. El ligamento amarillo interconecta las láminas, mientras que los ligamentos interespinosos y supraespinosos unen las apófisis espinosas. Los ligamentos intertransversos conectan las apófisis transversas.

Las articulaciones sacroiliacas unen la columna vertebral con la pelvis. La parte anterior e inferior de la articulación está revestida de membrana sinovial, mientras que la porción posterior y superior es fibrosa. La articulación sacroiliaca presenta poco o ningún movimiento.

El canal vertebral en la región lumbar contiene la cola de caballo (el fascículo de raíces nerviosas lumbares y sacras que lo ocupan por debajo de la médula), vasos sanguíneos y grasa. Puesto que la médula espinal termina a la altura de L1, generalmente la compresión medular no es una característica de patología lumbar. A cada nivel vertebral salen del canal vertebral un par de raíces nerviosas a través de los agujeros intervertebrales.

Evaluación clínica

El DL es un síntoma, no una enfermedad, y puede deberse a diferentes anomalías o enfermedades conocidas o desconocidas. El espectro de manifestaciones clínicas resulta amplio. Muchos individuos tendrán episodios autolimitados de DL agudo que se resuelven sin tratamiento específico, mientras que otros pueden presentar DL crónico con periodos de exacerbaciones agudas. Una anamnesis extensa es la parte más importante de la evaluación clínica de estos pacientes. A menudo las pruebas de imagen son innecesarias.

Anamnesis

La evaluación inicial de un paciente con DL se centra principalmente en identificar el pequeño porcentaje de sujetos[12] (<5%) que pueden tener compresión nerviosa, fractura o una enfermedad sistémica subyacente (infección, neoplasia maligna o espondiloartritis) como causa del dolor de espalda. Estos requieren pruebas diagnósticas precoces (principalmente de imagen) y pueden precisar tratamiento específico (p. ej., antibióticos en la osteomielitis vertebral) o urgente (p. ej., descompresión quirúrgica en un paciente con compresión neural grave o progresiva). Como tales, estas claves de la presencia de los trastornos previamente mencionados[13-15] (tabla 50.1), que suelen denominarse *señales de alarma,* deben investigarse meticulosamente. La prevalencia de trastornos graves de la columna es baja, y la sensibilidad y la especificidad de la mayor parte de las señales de alarma individuales para detectarlos también lo son. Como consecuencia, los últimos estudios han hecho hincapié en el valor predictivo limitado de las señales de alarma individuales y han indicado que la realización de pruebas de imagen en presencia de cualquiera de ellas daría lugar a una frecuencia innecesariamente elevada de dichas técnicas. Por tanto, se ha señalado que el uso de pruebas de imagen debe estar orientado por el cuadro clínico completo y la observación a lo largo del tiempo más que por el uso poco crítico de señales de alarma individuales. Tiene mayor valor

TABLA 50.1 Señales de alarma de causas subyacentes de dolor lumbar potencialmente graves

Fractura vertebral
Traumatismo significativo
Uso prolongado de glucocorticoides
Edad >50 años
Infección o cáncer
Antecedentes de cáncer
Pérdida de peso inexplicada
Inmunodepresión
Consumo intravenoso de drogas
Dolor nocturno
Edad >50 años
Síndrome de cola de caballo
Retención urinaria
Incontinencia por rebosamiento
Incontinencia fecal
Déficit motor bilateral o progresivo
Anestesia en «silla de montar»
Espondiloartritis
Rigidez matutina intensa
Dolor que mejora con el ejercicio, no con reposo
Dolor durante la segunda mitad de la noche
Dolor alternante en los glúteos
Edad <40 años

predictivo la presencia de signos de alarma múltiples[16]. También es importante explorar cualquier alteración social o psicológica, como insatisfacción laboral, búsqueda de compensación por discapacidad y depresión, que pueden amplificar o prolongar el dolor[15].

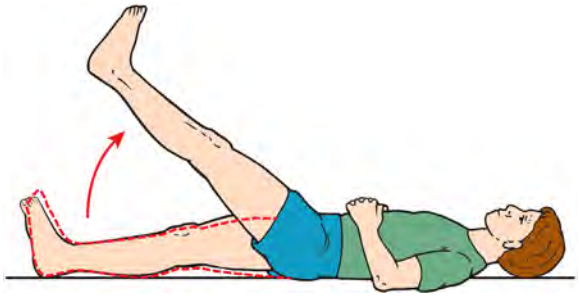
El DL mecánico se debe a anomalías anatómicas o funcionales de la columna y no se asocia a enfermedad inflamatoria, infecciosa ni neoplásica. Aumenta característicamente con la actividad física y la postura erecta y tiende a aliviarse con el reposo y en decúbito. Más del 95% de los casos de DL son mecánicos[12] y la causa más frecuente se refiere a los cambios degenerativos en la columna lumbar[13]. El dolor mecánico agudo e intenso en una mujer posmenopáusica hace pensar en una fractura por compresión vertebral secundaria a osteoporosis. El dolor nocturno es indicativo de infección o neoplasia subyacente como causa del DL.

El DL inflamatorio, como el que se observa en las espondiloartritis, suele tener un inicio insidioso y es más frecuente en pacientes menores de 40 años[17]. Se asocia a rigidez matutina llamativa que generalmente dura más de 30 min. El dolor mejora con frecuencia con el ejercicio, pero no con el reposo. Suele empeorar durante la segunda mitad de la noche y algunos pacientes refieren dolor alternante en los glúteos. Sin embargo, hay que señalar que el dolor de espalda inflamatorio nuevo solo progresa a espondiloartritis en una minoría de pacientes. El hecho de que el dolor de espalda inflamatorio se resuelva a menudo puede explicar la diferencia entre la prevalencia del dolor de espalda inflamatorio (3-6%) y la prevalencia de la espondiloartritis (0,4-1,3%)[18]. Datos recientes señalan también que la asociación entre una historia de dolor de espalda inflamatorio y el hallazgo de una inflamación axial en la resonancia magnética (RM) es débil. Hasta cierto punto, esto compromete la utilización de la historia del dolor de espalda inflamatorio como marcador de inflamación axial[19].

Es importante preguntar al paciente si el dolor de espalda se irradia a las extremidades inferiores, lo que indica claudicación neurógena (pseudoclaudicación) secundaria a estenosis del canal, o ciática (generalmente secundaria a hernia discal o estenosis del canal). En adultos jóvenes es más probable observar el síndrome clínico de hernia discal, y en pacientes ancianos, ver características clínicas de estenosis del canal. La ciática es consecuencia de la compresión de la raíz nerviosa y produce dolor radicular. A menudo no hay un acontecimiento precipitante concreto. Se ha propuesto que, dado que el término *ciática* se ha utilizado de forma inconstante para diferentes tipos de dolor de la pierna y de la espalda, debe sustituirse por el término *dolor radicular*. El dolor tiene una distribución dermatómica, con un dolor en la pierna que generalmente es peor que el de espalda. El dolor (acompañado a menudo de parestesias) suele irradiarse por debajo de la rodilla, y a menudo hasta el pie o el tobillo. Puede ser lancinante, punzante y agudo y con frecuencia empeora al toser, estornudar y con la maniobra de Valsalva, y la prueba de elevación de la pierna estirada casi siempre es positiva. El dolor radicular puede acompañarse de radiculopatía, caracterizada por una combinación variable de hallazgos, entre los que destacan la presencia de debilidad, pérdida de sensibilidad o pérdida de reflejos en el territorio de una raíz nerviosa concreta. El dolor radicular debe distinguirse del esclerotómico no neurógeno. Este dolor puede originarse por patología en el disco, la carilla articular o los músculos y ligamentos paravertebrales lumbares. El dolor esclerotómico, de forma similar al dolor radicular, suele irradiarse a las extremidades inferiores pero, al contrario que el dolor radicular, no tiene una distribución dermatómica, generalmente es sordo y no suele irradiarse por debajo de la rodilla ni asociarse a parestesias. La mayoría de los dolores irradiados son esclerotómicos[13]. La disfunción intestinal o vesical ha de hacer pensar en la posibilidad de un síndrome de cola de caballo.

Exploración física

Generalmente no lleva a un diagnóstico específico. No obstante, si incluye una exploración neurológica cuidadosa, puede ayudar a identificar los pocos casos de DL críticamente importantes que son secundarios a enfermedad sistémica o que tienen afectación neurológica clínicamente significativa (v. tabla 50.1).



● **Fig. 50.2** Prueba de elevación de la pierna extendida, muy sensible para el atrapamiento de la raíz nerviosa a la altura de L4-L5 o L5-S1.

La inspección puede revelar la presencia de escoliosis, que puede ser estructural o funcional. La primera se asocia a cambios estructurales de la columna vertebral y también en ocasiones de la caja costal. En los adultos generalmente es secundaria a cambios degenerativos, aunque algunos pueden tener antecedentes de escoliosis idiopática en la adolescencia. La escoliosis estructural persiste con la flexión hacia delante. En cambio, la escoliosis funcional, que habitualmente resulta secundaria a espasmo de la musculatura paravertebral o discrepancia de longitud de las extremidades inferiores, suele desaparecer. Un mechón de pelo en la región de la columna lumbar puede indicar una anomalía estructural congénita, como espina bífida oculta.

La palpación puede detectar un espasmo de la musculatura paravertebral, que conduce a menudo a pérdida de la lordosis lumbar normal. La sensibilidad puntual a la percusión sobre la columna es sensible para osteomielitis vertebral, pero no específica. Un escalón palpable entre las apófisis espinosas adyacentes hace pensar en espondilolistesis.

La limitación de movilidad de la columna (flexión, extensión, inclinación lateral y rotación) no se asocia a un diagnóstico específico porque el DL de cualquier causa puede limitar el movimiento. Sin embargo, las determinaciones de la amplitud de movimiento pueden ayudar a controlar el tratamiento[10]. Una expansión torácica menor de 2,5 cm tiene especificidad pero no sensibilidad para la espondilitis anquilosante[17].

Deben explorarse las articulaciones de la cadera para determinar cualquier reducción de la amplitud de movimiento debida a artritis, que normalmente causa dolor inguinal y ocasionalmente puede irradiarse a la espalda. La bursitis trocantérea con dolor sobre el trocánter mayor del fémur puede confundirse con DL. La presencia de puntos dolorosos diseminados, especialmente en una mujer, puede ser indicativa de la posibilidad de DL secundario a fibromialgia.

Ha de realizarse una exploración neurológica completa porque las anomalías en las extremidades superiores, como hiperreflexia, pueden indicar una etiología más proximal de los síntomas en la extremidad inferior del paciente. En sujetos con antecedentes de DL irradiado a las extremidades inferiores (dolor radicular, pseudoclaudicación o dolor esclerotómico irradiado), hay que hacer la prueba de elevación de la pierna extendida (fig. 50.2). Con el paciente tumbado sobre la espalda, el examinador coloca el talón en la palma de su mano y eleva progresivamente la pierna del paciente con la rodilla completamente extendida. Este movimiento pone en tensión el nervio ciático (que se origina en L4, L5, S1, S2 y S3) y por tanto estira las raíces nerviosas (especialmente L5, S1 y S2). Si ya está irritada cualquiera de estas raíces nerviosas, por ejemplo por atrapamiento por una hernia discal, la tensión adicional sobre la raíz nerviosa debida a la elevación de la pierna recta dará lugar a dolor radicular que se extiende más allá de la rodilla. La prueba es positiva si se produce dolor radicular cuando se eleva la pierna 30-70°. La dorsiflexión del tobillo extiende aún más el nervio ciático y aumenta la sensibilidad de la prueba. El dolor en la parte posterior del muslo o la rodilla durante la elevación de la pierna extendida generalmente se debe a la tensión de los músculos isquiotibiales y no representa una prueba positiva. La prueba es sensible (91%) pero no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Dermatoma de la extremidad inferior	Disco	Raíz nerviosa	Pérdida motora	Pérdida sensitiva	Pérdida refleja
	L3-4	L4	Dorsiflexión del pie	Cara medial del pie	Rodilla
	L4-5	L5	Dorsiflexión del dedo gordo	Cara dorsal del pie	Ninguna
	L5-S1	S1	Flexión plantar del pie	Cara lateral del pie	Tobillo

● **Fig. 50.3** Características neurológicas de la radiculopatía lumbosacra.

específica (26%) de hernia discal clínicamente significativa a la altura de L4-L5 o L5-S1 (las zonas de hernia discal clínicamente significativa en el 95%). Las pruebas falsas negativas se observan más frecuentemente en las hernias por encima de L4-L5. La prueba suele ser negativa en pacientes con estenosis del canal. La prueba cruzada de elevación de la pierna extendida (el dolor radicular se reproduce cuando se eleva la pierna opuesta) es muy específica, pero no sensible, para hernia discal clínicamente significativa[10,15,20,21].

La evaluación neurológica (fig. 50.3) de las extremidades inferiores en un paciente con dolor radicular puede identificar a menudo la raíz nerviosa específica afectada. Como norma general, cuando una hernia discal provoca la compresión de una raíz nerviosa, suele pinzarse la raíz nerviosa más caudal. Por tanto, en una hernia discal L4-L5, resulta más probable que esté pinzada la raíz L5 que la L4. La exploración ha de incluir pruebas motoras enfocadas en la dorsiflexión del pie (L4), la dorsiflexión del dedo gordo (L5) y la flexión plantar del pie (S1); la determinación de los reflejos tendinosos profundos rotuliano (L4) y aquíleo (S1), y las pruebas para detectar pérdida sensitiva dermatómica. La incapacidad para la marcha de puntillas (principalmente S1) y de talones (principalmente L5) indica debilidad muscular. La atrofia muscular puede detectarse mediante la medición de la circunferencia de la pantorrilla y el muslo bilateralmente a la misma altura[10].

Las hernias de disco clínicamente significativas en L1-2, L2-3 o L3-4 son poco frecuentes. Pueden identificarse mediante la prueba de estiramiento del nervio femoral. Con el paciente en decúbito prono, se flexiona pasivamente la rodilla al máximo y luego se extiende pasivamente la cadera. La prueba es positiva si el paciente experimenta dolor en la cara anterior del muslo. Es importante realizar la prueba en ambos lados y comparar los síntomas, dado que un recto femoral tenso puede producir también dolor en la cara anterior del muslo con esta maniobra.

Los pacientes implicados en litigios o con trastornos psicológicos en ocasiones exageran sus síntomas. Pueden presentar signos no orgánicos en los que los hallazgos objetivos no se corresponden con las quejas subjetivas, como pérdidas motoras o sensitivas no anatómicas. En un estudio[22] se han descrito pruebas para detectar estos casos. Las más fácilmente reproducibles son presencia de sensibilidad a la palpación superficial, reacción excesiva durante la exploración y observación de discrepancias en la prueba de elevación de la pierna extendida realizada en posición sentada y supina.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de imagen

Existe inquietud acerca del uso excesivo de las pruebas de imagen de la columna lumbar, especialmente en EE. UU., donde la capacidad para efectuar estas técnicas es elevada. La realización indiscriminada de pruebas de imagen de la columna vertebral lleva a un bajo rendimiento de hallazgos clínicamente útiles y a una gran cantidad de hallazgos confusos, alta exposición a la radiación y costes elevados[16]. La principal función de las pruebas diagnósticas, especialmente de las de imagen, es la identificación precoz de patología en los pocos pacientes que tienen evidencia de un déficit neurológico grave o progresivo y en aquellos en los que se sospecha una enfermedad sistémica subyacente o una fractura vertebral (v. tabla 50.1). En caso contrario, las pruebas de imagen no son necesarias a menos que persistan síntomas significativos más de 6 a 8 semanas. Este abordaje evita pruebas precoces innecesarias porque más del 90% de los pacientes se habrán recuperado en gran medida hacia las 8 semanas[10,12]. Además, ni la RM ni las radiografías simples realizadas al inicio de la evolución del DL mejoran el resultado clínico, predicen el curso de la recuperación ni reducen los costes globales de la atención[2,23].

Un problema significativo con todos los estudios de imagen es que muchas de las anomalías anatómicas identificadas en pacientes con DL también están presentes a menudo en individuos asintomáticos y frecuentemente no se relacionan con el dolor de espalda[13]. A menudo estas anomalías derivan de cambios degenerativos relacionados con la edad que comienzan a aparecer incluso al inicio de la edad adulta y se encuentran entre las alteraciones degenerativas más precoces del cuerpo[24]. Aunque es clínicamente exigente y en ocasiones imposible, hay que abstenerse de hacer inferencias causales basadas únicamente en las anomalías de imagen en ausencia de los hallazgos clínicos correspondientes porque esto puede conducir a intervenciones innecesarias, invasivas y costosas[25,26].

Dada la débil asociación entre las anomalías en las pruebas de imagen y los síntomas, no es sorprendente que hasta en un 85% de los pacientes no pueda hacerse un diagnóstico anatomopatológico preciso con identificación del generador del dolor[15]. Los pacientes tienen que entender que la razón para realizar pruebas de imagen es excluir trastornos graves y que cabe esperar hallazgos degenerativos habituales. Los intentos apresurados de hacer un diagnóstico sobre la base de los estudios de imagen pueden reforzar falsamente la sospecha de una enfermedad grave (llevando a una conducta de «miedo-evitación»), magnificar la importancia de hallazgos inespecíficos y formular diagnósticos erróneos.

Las principales modalidades utilizadas en la evaluación de los pacientes con DL son las radiografías simples y la RM. En pacientes con DL persistente de más de 6-8 semanas de duración a pesar del tratamiento estándar, la radiografía puede ser una primera opción razonable si no existen síntomas indicativos de radiculopatía o estenosis del canal[27]. Generalmente son adecuadas las proyecciones anteroposteriores

y laterales en bipedestación. Las proyecciones oblicuas aumentan considerablemente la exposición a la radiación y añaden poca información diagnóstica adicional. Con la radiografía de la columna lumbar en dos proyecciones, la radiación gonadal en una mujer es equivalente a la exposición con una radiografía de tórax diaria durante más de 1 año[27].

Las anomalías radiográficas como degeneración de un único disco, degeneración de articulaciones facetarias, nódulos de Schmorl (protrusión del núcleo pulposo al hueso esponjoso de una vértebra), espondilolisis, espondilolistesis leve, vértebras de transición («lumbarización» de S1 o «sacralización» de L5), espina bífida oculta y escoliosis leve son igualmente prevalentes en individuos con y sin DL[12,13,28].

Normalmente la RM sin contraste es la mejor prueba de imagen inicial en pacientes con DL que requieren estudios avanzados. Es la modalidad preferible para la detección de infección y cáncer vertebral, hernia discal y estenosis del canal[12]. La RM en el DL debe limitarse principalmente a los pacientes en los que existe sospecha de enfermedad sistémica (como infección o neoplasia maligna), a la evaluación preoperatoria de los candidatos quirúrgicos en el contexto clínico[15,27] (p. ej., por presencia de un déficit neurológico significativo o progresivo) o a aquellos con radiculopatía candidatos a corticoides epidurales[27]. Las anomalías discales se aprecian frecuentemente en los estudios de RM, pero a menudo tienen poca o ninguna relación con los síntomas del paciente. Una protuberancia discal es una extensión circunferencial simétrica del material discal más allá del interespacio. Una hernia discal es una extensión focal o asimétrica. Las hernias se subdividen en protrusiones y extrusiones. Las protrusiones tienen base amplia, mientras que las extrusiones tienen un «cuello», de modo que la base resulta más estrecha que el material extruido. Las protuberancias (52%) y protrusiones (27%) son frecuentes en adultos asintomáticos, pero las extrusiones son infrecuentes[12]. La RM con el medio de contraste intravenoso gadolinio puede ser útil para la evaluación de los pacientes con cirugía previa de columna (sin presencia de implantes metálicos) para ayudar a la diferenciación del tejido cicatricial de una hernia discal recidivante.

La presencia de edema de la médula ósea en la RM de las articulaciones sacroiliacas suele considerarse un rasgo distintivo de espondiloartritis axial. Sin embargo, puede observarse un edema de médula ósea de bajo grado (que cumple las definiciones existentes de sacroilitis) en personas sanas (25,5%), pacientes con DL mecánico crónico (10,6%), corredores de larga distancia (16,7%) y mujeres con dolor de espalda en el puerperio (57,1%). No obstante, la presencia de un edema intenso de la médula ósea y erosiones articulares resulta notablemente más específica de espondiloartritis axial[29,30].

Generalmente la RM es preferible a la tomografía computarizada (TC) en la evaluación de los pacientes con DL. Sin embargo, la TC es superior cuando la anatomía ósea es crítica. Esto es particularmente cierto cuando se sospecha espondilolisis, ya que puede que no se aprecie bien en la RM. Al contrario que la RM, la TC puede hacerse con seguridad en pacientes con implantes ferromagnéticos, como un marcapasos cardiaco. En pacientes con implantes quirúrgicos metálicos (fusión vertebral anterior o posterior), la TC (o la mielo-TC) suele ser superior a la RM para evaluar la posición de dichos implantes o de fracturas cercanas a ellos.

La gammagrafía ósea con tecnecio 99 se utiliza principalmente para detectar infección, metástasis óseas o fracturas ocultas. Las gammagrafías óseas tienen una especificidad limitada debido a su escasa resolución espacial, y por ello los hallazgos anómalos a menudo requieren pruebas de imagen de confirmación, como una RM.

Pruebas electrodiagnósticas

Pueden ser útiles para la evaluación de algunos pacientes con radiculopatía lumbosacra. Las principales técnicas son la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa. Cuando se combinan, proporcionan información sobre la integridad de las raíces nerviosas raquídeas y sus conexiones con los músculos que inervan. Estas pruebas pueden confirmar la compresión de raíces nerviosas y definir la distribución y la gravedad de la afectación. Mientras que otras pruebas, como la RM, solo aportan información anatómica, los estudios electrodiagnósticos proporcionan información fisiológica que puede apoyar o refutar los hallazgos en las pruebas de imagen. Por tanto, las pruebas electrodiagnósticas se consideran principalmente en pacientes con síntomas incapacitantes persistentes de radiculopatía en los que existe discordancia entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa también pueden ser útiles para diferenciar el dolor en la extremidad debido a radiculopatía L5 de una parálisis del nervio peroneo o una plexopatía lumbosacra. Estos estudios pueden ser valiosos asimismo para evaluar una posible debilidad facticia. El electrodiagnóstico no es necesario en un paciente con radiculopatía obvia. Debe tenerse en cuenta que los cambios electromiográficos dependen del desarrollo de desnervación muscular tras la lesión nerviosa y pueden no detectarse hasta 2-3 semanas después. En cambio, los estudios de conducción se alteran inmediatamente tras la lesión del nervio. Otra limitación radica en que las anomalías electromiográficas pueden persistir durante más de 1 año después de la cirugía descompresiva[31].

Pruebas analíticas

Se utilizan principalmente para identificar a los pacientes con causas sistémicas de DL. Es poco probable que un paciente con recuento sanguíneo, velocidad de sedimentación globular y radiografías de columna lumbar normales tenga una infección o neoplasia maligna subyacentes como causa del DL[32].

Diagnóstico diferencial

El DL generalmente se origina en una patología de la columna lumbar o de los músculos y ligamentos asociados (tabla 50.2). Es infrecuente que el dolor localizado en la espalda constituya un dolor referido de origen visceral. En la inmensa mayoría de los pacientes con DL, es de origen mecánico[15]. Los cambios degenerativos de la columna lumbar son los principales factores que contribuyen a las causas mecánicas de DL[12] (v. tabla 50.2) y, de hecho, el motivo más frecuentemente identificado de dolor de espalda.

Espondilosis lumbar

Actualmente el uso habitual del término *espondilosis lumbar* abarca los cambios degenerativos tanto en las articulaciones intervertebrales discales situadas anteriormente como en las articulaciones facetarias posterolaterales[10]. Estos cambios degenerativos o artrósicos se observan radiográficamente como estrechamientos de los discos o del espacio articular, esclerosis subcondral y osteofitosis (fig. 50.4).

La evidencia de espondilosis lumbar en las pruebas de imagen es frecuente en la población general, aumenta con la edad y puede no relacionarse con síntomas en la espalda. Las anomalías radiográficas, como degeneración de un único disco, degeneración de articulaciones facetarias, nódulos de Schmorl, espondilolistesis y escoliosis leves, son igualmente prevalentes en personas con y sin dolor de espalda[33]. La situación se complica aún más por la observación de que los pacientes con DL mecánico intenso pueden tener cambios radiológicos mínimos y, al contrario, los pacientes con cambios avanzados pueden estar asintomáticos.

El espectro clínico del DL mecánico es amplio. Los pacientes pueden presentar DL agudo (en algunos con crisis recidivantes), mientras que en otros aparece DL crónico (a menudo con periodos de reagudización). La irradiación somática puede conducir a dolor esclerotómico en los glúteos y las extremidades inferiores. La espondilosis lumbar predispone a hernias discales, espondilolistesis y estenosis del canal. Globalmente, los cambios degenerativos de la columna lumbar son la causa más frecuente de patología y dolor de espalda.

En algunos pacientes con artrosis de las articulaciones facetarias, el dolor puede irradiar al glúteo y la parte posterior del muslo, aliviarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 50.2 Causas de dolor lumbar

Mecánicas
Espondilosis lumbar[a]
Hernia discal[a]
Espondilolistesis[a]
Estenosis del canal[a]
Fracturas (en su mayoría osteoporóticas)
Inespecífico (idiopático)

Neoplásicas
Primario
Metastásico

Inflamatorias
Espondiloartritis

Infecciosas
Osteomielitis vertebral
Absceso epidural
Discitis séptica
Herpes zóster

Metabólicas
Fracturas por compresión osteoporóticas
Enfermedad de Paget

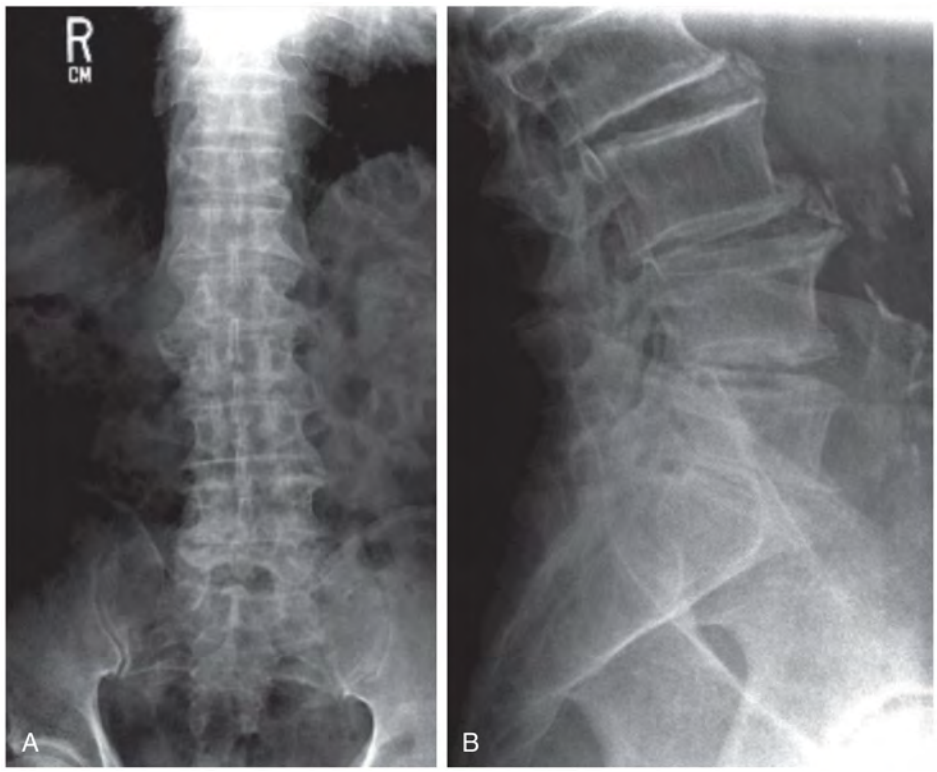
Dolor referido a la columna
Dolor de vísceras principales, estructuras retroperitoneales, aparato urogenital, aorta o cadera

[a]Relacionado con cambios degenerativos.

con la flexión hacia delante y reagudizarse con la inclinación ipsilateral hacia la articulación afectada o por hiperextensión lumbar (síndrome facetario). Las articulaciones facetarias están inervadas por ramas mediales de los ramos dorsales. La prevalencia del síndrome facetario en los pacientes con DL usando un bloqueo con anestésicos locales (bloqueo de rama medial) y el alivio del dolor como criterio estándar es del 25-40%[34]. Sin embargo, en la práctica clínica resulta difícil aislar específicamente los síntomas de una artrosis de la articulación facetaria, y su prevalencia verdadera como generador del dolor sigue siendo controvertida.

Los términos *rotura discal interna* y *DL discógeno* se utilizan indistintamente y siguen siendo diagnósticos controvertidos[20] cuando se realizan mediante discografía de provocación. Tras la inyección de contraste en varios discos de forma secuencial, se valoran el aspecto radiológico y el dolor inducido en cada nivel. Si la inyección en un disco reproduce el DL habitual del paciente, la prueba se considera positiva. Los partidarios de esta técnica interpretan que un discograma positivo es definitorio del disco concreto como principal generador del dolor y con frecuencia recomiendan fusión vertebral o artroplastia discal[2]. Sin embargo, la inyección en un disco puede simular las características y la localización del dolor conocido y no originarse en ese disco[35]. Además, las anomalías discográficas y el dolor inducido se observan con frecuencia en personas asintomáticas y, lo que es más importante, el dolor discógeno atribuido a rotura discal suele mejorar espontáneamente[12,15]. Por último, el seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a esta prueba ha llevado a pensar que la propia técnica puede conducir a una degeneración acelerada del disco y la hernia discal[36]. Por tanto, la importancia clínica y el tratamiento adecuado de este trastorno cuando se diagnostica mediante discografía siguen estando poco claros.

Los grados de Modic son cambios de señal relacionados con degeneración espinal en el platillo vertebral y la médula ósea adyacente, que se informan con frecuencia en la RM lumbar. Los cambios de Modic tipo I son secundarios a edema e inflamación de la médula, los tipo II representan sustitución grasa de la médula y los tipo III reflejan



● **Fig. 50.4** Espondilosis lumbar. Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) de la columna lumbar que muestran las características esenciales con estrechamiento del espacio discal, osteofitos marginales y esclerosis del platillo vertebral. (Por cortesía del Dr. John Crues, University of California, San Diego.)

esclerosis ósea subcondral[37,38]. La prevalencia de estas alteraciones, que pueden progresar o regresar con el tiempo, aumenta con la edad y parece asociarse a los cambios discales degenerativos[39]. Los cambios de Modic están presentes en el 20-40% de los pacientes con DL, pero pueden observarse hasta en un 10% de adultos asintomáticos[37,38]. La utilidad clínica de estos cambios de señal en relación con la selección de las opciones de tratamiento no está clara[40].

El aumento de señal focal en el anillo fibroso posterior que se observa en la RM ponderada en T2, en ocasiones denominada *zona de alta intensidad,* se cree que representa desgarros del anillo fibroso y que se correlaciona con los hallazgos positivos en la discografía de provocación[12]. La elevada prevalencia de estas zonas de alta intensidad en individuos asintomáticos limita su utilidad clínica[41].

En algunos pacientes con espondilosis lumbar se observa inestabilidad de la columna. Se identifica por la demostración de una movilidad vertebral anómala (desplazamiento anteroposterior o cambio angular excesivo de vértebras adyacentes) en las radiografías laterales en flexión y extensión. Sin embargo, dicha movilidad puede observarse en personas asintomáticas, y su evolución natural y relación con la causa del DL no está clara. Por ello, el diagnóstico de inestabilidad de la columna (en ausencia de fracturas, infección, enfermedad neoplásica o espondilolistesis) como causa de DL y su tratamiento mediante fusión vertebral siguen siendo controvertidos.

Hernia discal

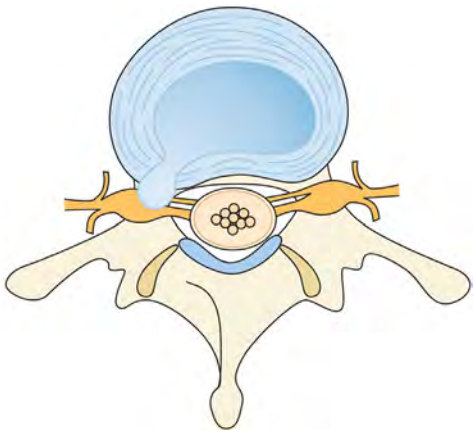
La intervertebral se produce cuando el núcleo pulposo degenerado prolapsa y empuja el anillo fibroso debilitado, generalmente en sentido posterolateral, donde el anillo fibroso es más delgado. La evidencia de anomalías discales en las pruebas de imagen tiene una elevada prevalencia en la población general, y las protrusiones y hernias discales son frecuentes en adultos asintomáticos[42]. En ocasiones, sin embargo, el disco herniado puede causar atrapamiento de la raíz nerviosa produciendo una radiculopatía lumbosacra (figs. 50.5 y 50.6). La hernia discal es la causa más frecuente de dolor radicular en adultos jóvenes[12]. Los estudios neurorradiológicos sostienen que el 85% de los casos de dolor radicular se asocian a un disco intervertebral herniado[43].

La columna lumbosacra es susceptible de hernia discal debido a su movilidad. El 75% de la flexión y extensión tiene lugar en la articulación lumbosacra (L5-S1) y el 20%, en L4-L5[44] (con mayor torsión a la altura de L4-L5). Probablemente, el hecho de que el 90-95% de las radiculopatías compresivas clínicamente significativas aparezcan en estos dos niveles se relaciona con esto[15].

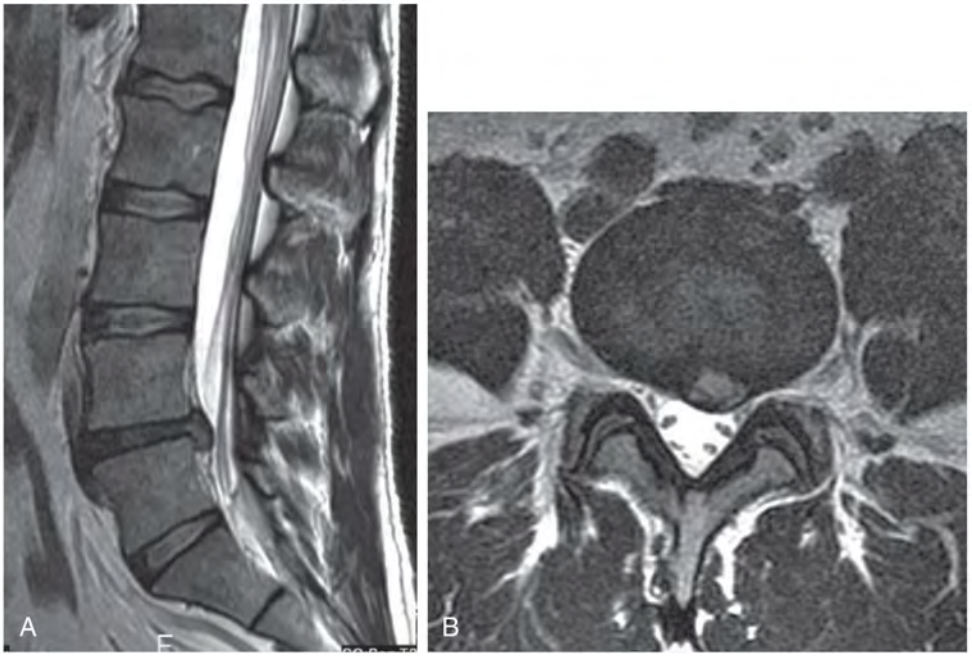
La frecuencia de hernia discal aumenta con la edad. La frecuencia máxima de hernia L5-S1 y L4-L5 se da entre los 44 y los 50 años, con una disminución progresiva posteriormente[45].

Se piensa que la génesis de la ciática tiene un componente tanto mecánico (pinzamiento de la raíz nerviosa por el material discal) como biológico. Se han implicado la inflamación, la invasión vascular, respuestas inmunitarias y la diversidad de citocinas.

Las características clínicas de la hernia discal que da lugar a radiculopatía lumbosacra ya se han comentado (v. «Anamnesis», «Exploración física» y fig. 50.3). Debe tenerse en cuenta que las pruebas de imagen inmediatas son innecesarias en pacientes sin un déficit neurológico



● **Fig. 50.5** Ilustración esquemática que muestra una hernia discal posterolateral que da lugar a atrapamiento de la raíz nerviosa.



● **Fig. 50.6** Extrusión de disco lumbar. (A) La resonancia magnética sagital ponderada en T2 muestra un disco extruido a la altura de L4-L5. (B) La proyección axial a la altura de L4-L5 muestra extrusión discal hacia el lado izquierdo del canal vertebral con compresión de la raíz nerviosa L5 que la atraviesa en el receso lateral izquierdo. (Por cortesía del Dr. John Crues, University of California, San Diego.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 50.3 Espectro de signos y síntomas del síndrome de cola de caballo

Sensibilidad urinaria alterada/reducida
Pérdida del deseo de vaciamiento o chorro débil
Disfunción sexual
Anestesia en «silla de montar»
Ciática bilateral (o unilateral)
Debilidad motora en las extremidades inferiores
Incontinencia urinaria y/o fecal
Pérdida de tono rectal
Ausencia de contracción anal voluntaria

clínicamente significativo ni señales de alarma que indiquen una patología sistémica subyacente (v. tabla 50.1). La radiculopatía L1 es infrecuente, y los pacientes presentan síntomas de dolor, parestesias y pérdida sensitiva en la región inguinal[46]. Las radiculopatías L2, L3 y L4 son poco habituales, y es más probable que se observen en pacientes de edad avanzada con estenosis del canal lumbar.

La evolución natural de la hernia discal es favorable, y en la mayoría de los pacientes cabe esperar una mejoría progresiva. Los estudios secuenciales de RM revelan que la porción herniada del disco regresa con el tiempo y existe resolución parcial o completa en la mayoría de los casos después de 6-12 meses[15,47,48]. El estado de los pacientes con déficits motores secundarios a discos herniados también mejora con el tiempo. En un estudio, el 81% de los pacientes con paresia inicial se habían recuperado sin cirugía después de 1 año[49]. Incluso un fragmento secuestrado (trozo de material herniado que se desprende y queda libre en el espacio epidural) tiende a reabsorberse con el tiempo[50]. Aproximadamente solo un 10% de los pacientes tienen suficiente dolor después de 6 semanas de tratamiento conservador para considerar la cirugía descompresiva[15].

Infrecuentemente, una gran hernia discal en la línea media, generalmente en L4-L5[13], comprime las raíces caudales produciendo un síndrome de cola de caballo. Generalmente los pacientes presentan DL, dolor radicular bilateral y déficits motores bilaterales con debilidad en las extremidades inferiores. Los hallazgos en la exploración física suelen ser asimétricos. Es frecuente la pérdida sensitiva perineal (anestesia en «silla de montar»)[15]. La característica clínica cardinal es la retención urinaria con incontinencia por rebosamiento (sensibilidad del 90% y especificidad del 95%)[51]. También puede existir incontinencia fecal. En la tabla 50.3 se presenta el conjunto de signos y síntomas. Otras causas de síndrome de cola de caballo son neoplasias, absceso epidural, hematoma y menos frecuentemente estenosis del canal lumbar. El síndrome de cola de caballo es una urgencia médica porque los resultados neurológicos dependen del tiempo hasta la descompresión[10]. Siempre que sea posible, debe reconocerse antes del establecimiento de la incontinencia, ya que una vez que ha aparecido retención urinaria empeora el pronóstico[52].

Espondilolistesis

Es el desplazamiento anterior de una vértebra sobre la que se encuentra debajo de ella. Existen dos tipos fundamentales: ístmica y degenerativa. Otros tipos menos frecuentes son la traumática (tras un traumatismo de gran impacto) y la patológica (como la secundaria a un tumor lítico).

La espondilolistesis ístmica (fig. 50.7), que se observa más frecuentemente a la altura de L5-S1, está causada por espondilolisis bilateral. La espondilolisis es un defecto unilateral o bilateral del istmo y aparece más a menudo en L5. Resulta característicamente una fractura por fatiga adquirida al inicio de la vida y se da con más frecuencia en niños. Suele ser una lesión por sobreuso, aunque puede manifestarse después de una sobrecarga aguda. Aparece con más frecuencia en deportistas cuyo deporte suponga cargas vertebrales repetitivas. Basándose en la TC, la prevalencia de espondilolisis en adultos es del 11,5%, casi el doble de la basada en estudios con radiografía simple[53]. La espondilolisis progresa a espondilolistesis aproximadamente en un 15% de los casos[54].

La espondilolistesis degenerativa (fig. 50.8) se desarrolla en algunos pacientes con cambios degenerativos graves y subluxación de las articulaciones facetarias que permite el movimiento anterior o posterior de una vértebra sobre otra. Generalmente se observa en un grupo de edad más avanzada (normalmente mayores de 60 años), es más frecuente en mujeres, suele afectar sobre todo a L4-L5 y resulta infrecuente que supere el 30% de la anchura vertebral[13].

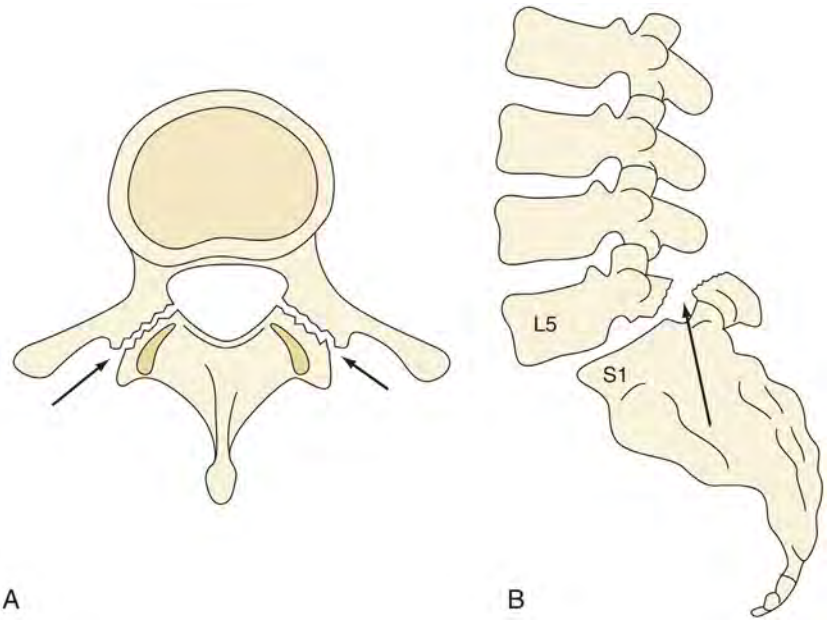
La mayoría de los pacientes, especialmente aquellos con un grado menor de espondilolistesis, son asintomáticos. Algunos pueden referir DL mecánico sordo. En algunos con grados mayores de espondilolistesis pueden aparecer complicaciones neurológicas. El atrapamiento de la raíz nerviosa es más probable en pacientes con espondilolistesis ístmica (especialmente de la raíz L5), mientras que en la degenerativa la presentación clínica más frecuente resulta la estenosis del canal. Es más infrecuente que el deslizamiento extremo dé lugar a un síndrome de cola de caballo. En vista de su naturaleza potencialmente dinámica, la espondilolistesis puede pasar desapercibida si no se realizan radiografías en bipedestación.

Estenosis del canal

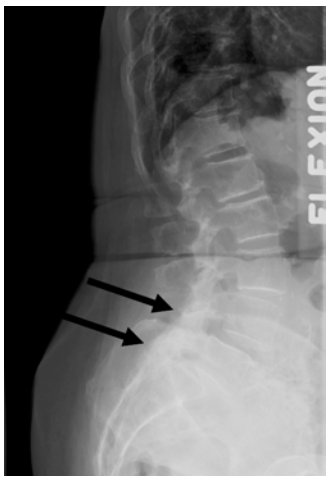
El diagnóstico del síndrome clínico de la estenosis del canal lumbar exige la presencia de síntomas y signos característicos, así como la confirmación por imagen de estrechamiento del canal raquídeo o de los agujeros[55]. La estenosis del canal lumbar radiográfica se define como un estrechamiento del canal vertebral central, sus recesos laterales y los agujeros neurales que disminuye el espacio disponible para los elementos nerviosos y vasculares. Puede dar lugar a compresión de las raíces nerviosas lumbosacras. La estenosis del canal puede ocurrir a uno o múltiples niveles, y el estrechamiento puede resultar asimétrico. Es importante reconocer que el 20-30% de los adultos asintomáticos mayores de 60 años tienen evidencia de estenosis del canal en las pruebas de imagen[56]. La prevalencia de estenosis lumbar sintomática no está establecida. En un estudio japonés de personas de una media de edad de 66 años se mencionaba que la prevalencia de la estenosis del canal sintomática era del 9,3%[57]. La estenosis del canal lumbar es la indicación más frecuente de cirugía de columna en pacientes mayores de 65 años.

La estenosis del canal idiopática congénita (tabla 50.4) no es infrecuente y se debe a la presencia de pedículos cortos congénitos. Estos pacientes tienden a presentar síntomas precoces (en la tercera a la quinta décadas de la vida) cuando se superponen los cambios degenerativos leves que normalmente se tolerarían, dando lugar a un estrechamiento del canal suficiente para causar síntomas[56].

En la inmensa mayoría de los casos, la causa de la estenosis del canal son los cambios degenerativos. El disco intervertebral pierde altura a medida que degenera, lo que produce una protuberancia o un plegamiento del ligamento amarillo de la parte posterior del canal que ahora es redundante y suele estar hipertrofiado. Una hernia de un disco degenerado estrecha la porción anterior del canal, mientras que las carillas hipertrofiadas y los osteofitos pueden comprimir las raíces nerviosas en el receso lateral o el agujero intervertebral (figs. 50.9 y 50.10). Cualquier grado de espondilolistesis agudizará aún más el estrechamiento del canal. Hay indicios de que algunos factores genéticos influyen sobre la degeneración del disco y en las dimensiones del canal raquídeo y, por tanto, contribuyen al desarrollo de estenosis del canal lumbar[58].



● **Fig. 50.7** (A) Espondilolisis con defectos bilaterales en el istmo *(flechas).* (B) Espondilolisis de la vértebra L5 *(flecha)* resultante en espondilolistesis ístmica en L5-S1.



● **Fig. 50.8** Espondilolistesis lumbar. Radiografía lateral de la columna lumbar que muestra una anterolistesis de grado 1 en L4-5 y L5-S1 *(flechas)* en relación con cambios degenerativos graves de las articulaciones facetarias. (Por cortesía de Thomas Link, MD, University of California, San Francisco.)

TABLA 50.4 Causas de estenosis del canal lumbar

Congénitas

Idiopática
Acondroplásica

Adquiridas

Degenerativas

Hipertrofia de articulaciones facetarias
Hipertrofia del ligamento amarillo
Hernia discal
Espondilolistesis
Escoliosis

Yatrógenas

Poslaminectomía
Fusión posquirúrgica

Otras

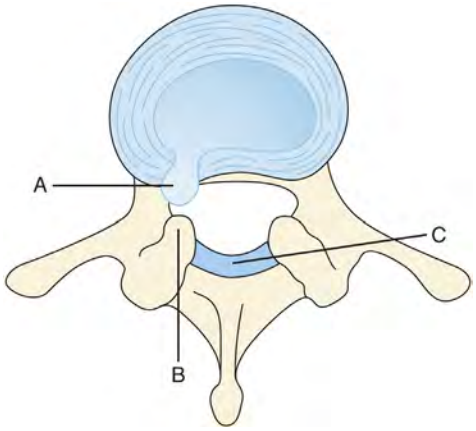
Enfermedad de Paget
Fluorosis
Hiperostosis esquelética idiopática difusa
Espondilitis anquilosante

El marcador de la estenosis del canal es la claudicación neurógena (pseudoclaudicación). Generalmente los síntomas de claudicación neurógena son bilaterales, pero a menudo asimétricos. El síntoma principal del paciente es el dolor en glúteos, muslos y piernas. El dolor glúteo se describe en ocasiones como sensación urente. El dolor puede acompañarse de parestesias. La claudicación neurógena se desencadena al permanecer de pie erecto o caminar y se alivia sentado o con la flexión hacia delante. Esta flexión anterior aumenta las dimensiones del canal vertebral y puede llevar al paciente a adoptar una postura simiesca. Por ello, no es sorprendente que estos pacientes a menudo sientan alivio al inclinarse hacia delante cuando se apoyan en el carrito de la compra («signo del carro de la compra») y que puedan presentar una resistencia sorprendente pedaleando en una bicicleta estática. Los síntomas de claudicación neurógena probablemente representen una alteración mecánica e isquémica intermitente de la función de las raíces nerviosas lumbosacras[59]. Los pacientes también tienen sensación de debilidad en las extremidades inferiores. La inestabilidad de la marcha, relacionada con compresión de las fibras propioceptivas, es un síntoma frecuente. El hallazgo de una marcha con aumento de la base de sustentación en un paciente con DL tiene una especificidad mayor del 90% para estenosis del canal lumbar[60]. Se ha descrito priapismo intermitente con la marcha[61]. Los factores a favor del diagnóstico de claudicación neurógena frente a claudicación vascular son la preservación de los pulsos pedios, la provocación de los síntomas al ponerse de pie tan fácilmente como al caminar, el alivio de los síntomas con la flexión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la columna y la localización de máximo malestar en los muslos en lugar de en las pantorrillas. Mientras que la estenosis del canal central provoca claudicación neurogénica, la estenosis del canal lateral puede causar radiculopatía.

A menudo la exploración física de un paciente con estenosis del canal lumbar no es llamativa[10]. Los déficits neurológicos son infrecuentes. La amplitud de movimiento lumbar puede ser normal o estar reducida, y el resultado de la prueba de elevación de la pierna extendida suele ser negativo. En algunos pacientes se observa una prueba de Romberg anómala. Los reflejos tendinosos profundos y la sensibilidad vibratoria pueden estar reducidos. Otros pueden presentar debilidad difusa leve en las extremidades inferiores. El significado de estos hallazgos a menudo es difícil de determinar en pacientes ancianos. Sin embargo, en unos pocos pacientes con estenosis del canal, puede aparecer una lesión fija de una raíz nerviosa que dé lugar a radiculopatía lumbosacra o, infrecuentemente, a síndrome de cola de caballo.



● **Fig. 50.9** Estenosis del canal secundaria a una combinación de hernia discal *(A)*, hipertrofia de la articulación facetaria *(B)* e hipertrofia del ligamento amarillo *(C)*.

Una presentación infrecuente, secundaria a estenosis del canal entre T12 y L2, es el síndrome del cono medular, que produce un cuadro mixto de mielopatía y compresión radicular nerviosa por una afectación de la motoneurona superior e inferior (a diferencia del síndrome de cola de caballo, que se debe a déficit de la motoneurona inferior). La disfunción intestinal y vesical normalmente está presente tanto en el síndrome de cola de caballo como en el del cono medular. En ambos casos se necesita una consulta quirúrgica urgente.

El diagnóstico de estenosis del canal lumbar se sospecha más a menudo cuando se obtienen los antecedentes de claudicación neurógena en la anamnesis. Se confirma principalmente mediante RM.

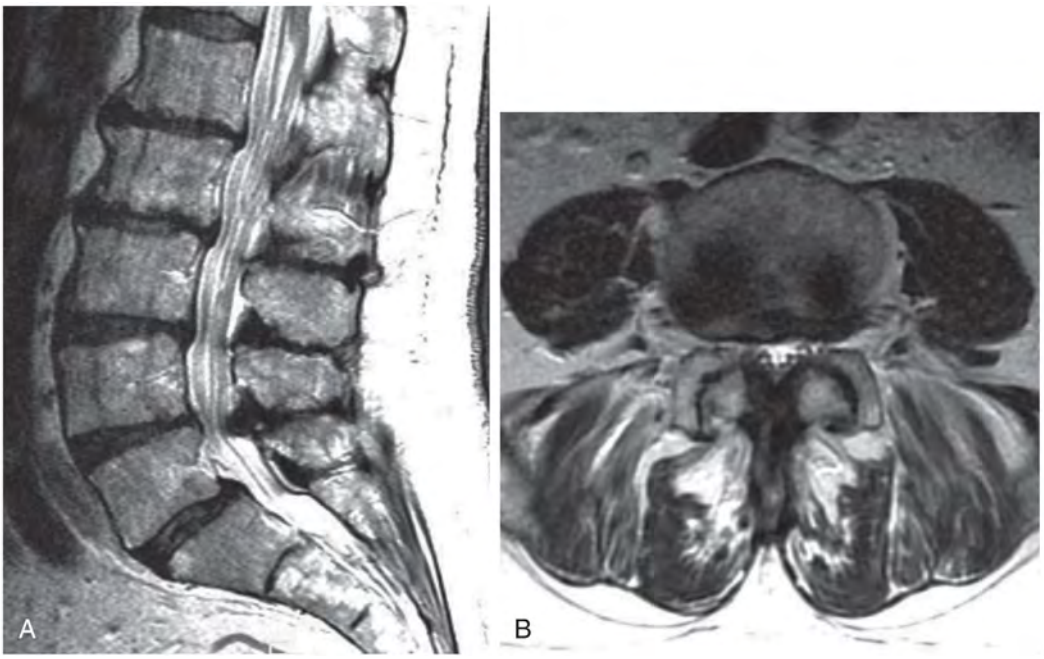
La estenosis del canal suele ser un trastorno indolente cuyos síntomas se desarrollan gradualmente; su evolución natural es benigna. En un estudio de pacientes con estenosis lumbar seguidos durante 49 meses sin intervención quirúrgica, los síntomas permanecieron sin cambios en el 70%, mejoraron en el 15% y empeoraron en el 15%[62]. La intervención quirúrgica profiláctica como tal no está justificada[56].

Hiperostosis esquelética idiopática difusa

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) se caracteriza por calcificación y osificación de los ligamentos y las entesis paravertebrales[63]. Es un trastorno no inflamatorio de etiología desconocida que no se asocia a positividad del antígeno leucocítico humano (HLA) B27.

La HEID se ha relacionado con obesidad, diabetes mellitus y acromegalia[64]. Es infrecuente que se diagnostique antes de los 30 años, se observa más a menudo en hombres y su prevalencia aumenta con la edad[65].

La más frecuente es la afectación de la columna dorsal, aunque también puede afectar a la región cervical y a la lumbar. La osificación



● **Fig. 50.10** Estenosis del canal degenerativa. (A) La resonancia magnética sagital ponderada en T2 muestra disminución del diámetro anteroposterior del canal vertebral a la altura de L4-L5 debido a redundancia del ligamento amarillo. (B) La proyección axial a través del disco L4-L5 muestra disminución del área transversal del saco tecal por cambios hipertróficos en las articulaciones facetarias posterolaterales al saco. (Por cortesía del Dr. John Crues, University of California, San Diego.)

del ligamento longitudinal anterior se observa mejor en una radiografía lateral de la columna dorsal. La osificación, junto con los entesofitos en puente en la columna, da un aspecto de cera derretida (fig. 50.11) a la cara anterior y lateral derecha de la columna. La afectación de la cara lateral izquierda en pacientes con *situs inversus* ha llevado a especular que la aorta descendente tendría una función en la localización de la calcificación. Los espacios discales intervertebrales y las articulaciones facetarias están preservados (a menos que coexista espondilosis lumbar) y las articulaciones sacroiliacas tienen aspecto normal. Esto ayuda a diferenciar la HEID de la espondilosis y las espondiloartritis. La hiperostosis esquelética parecida a la HEID se ha descrito en pacientes con exposición prolongada a retinoides (hiperostosis retinoide), como el tratamiento con isotretinoína para el acné[66]. Puede estar afectada casi cualquier zona ósea o articular extravertebral[67]. La formación de hueso nuevo irregular («desflecado») se observa mejor en crestas iliacas, tuberosidades isquiáticas y trocánteres femorales. También puede verse osificación de los tendones y ligamentos en sus zonas de inserción (como la rótula, la apófisis del olécranon y el calcáneo) y osteofitos periarticulares (en la pared lateral del acetábulo y la porción inferior de la articulación sacroiliaca en las radiografías pélvicas). Se ha descrito que en pacientes con HEID puede existir calcificación ligamentosa grave en los ligamentos sacrotuberosos e iliolumbares y formación de hueso heterotópico tras sustitución con prótesis de cadera[68].

La HEID puede ser totalmente asintomática. Los síntomas más frecuentes son dolor y rigidez en la columna, a menudo en la región dorsal. Generalmente solo existe una limitación moderada de movilidad. La pérdida de flexión lateral de la columna es particularmente notable en algunos pacientes. La osificación extensa del ligamento longitudinal anterior, junto con los grandes entesofitos anteriores, en ocasiones puede comprimir el esófago y causar disfagia[63]. La osificación del ligamento longitudinal posterior se observa predominantemente en la columna cervical y puede aparecer como un trastorno independiente o formando parte de la HEID. Es infrecuente que dé lugar a mielopatía cervical. En las entesis pueden estar presentes dolor y sensibilidad local, y estos pacientes pueden tener hallazgos de epicondilitis humeral lateral o medial, tendinitis aquílea o fascitis plantar.

Si es necesario tratamiento de la HEID en algún momento, es sintomático. La mayoría de los pacientes responden a paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y uso sensato de infiltraciones de glucocorticoides para la entesopatía dolorosa.

● **Fig. 50.11** Hiperostosis esquelética idiopática difusa. Radiografía lateral de la columna torácica que muestra puentes de sindesmofitos, espacios discales mantenidos y ausencia de fusión de las articulaciones facetarias. (Por cortesía de Thomas Link, MD, University of California, San Francisco.)

Dolor lumbar inespecífico

Se define como un dolor en la zona lumbar sin una causa identificable (identificación de un generador del dolor) y sin una asociación clara a un deterioro anatómico o a un proceso patológico subyacente grave o específico[69].

Este trastorno también se denomina *DL idiopático.* Como se mencionó anteriormente, hasta en un 85% de los pacientes no puede hacerse un diagnóstico anatomopatológico preciso con identificación del generador del dolor. Esto se debe en gran medida a la naturaleza inespecífica de los síntomas en los pacientes con DL y a la débil relación de estos con los hallazgos en las pruebas de imagen. Por ello, han llegado a utilizarse términos como *lumbago, distensión y esguince lumbar*. La distensión y el esguince nunca se han caracterizado histológicamente. Por ello, la etiqueta de DL inespecífico en estos casos es más exacta para estos pacientes que tienen un síndrome básicamente autolimitado de DL mecánico agudo. La intensidad del dolor puede variar desde leve hasta grave y, mientras que en ocasiones el dolor de espalda se desarrolla inmediatamente tras el fenómeno traumático, como la elevación de un objeto pesado o una lesión por torsión, otros pacientes simplemente pueden despertarse con el DL. La mayoría mejoran en 1-4 semanas[4], pero siguen siendo proclives a episodios futuros similares. El DL inespecífico crónico se desarrolla en menos del 10% de los pacientes. No obstante, estas personas son las responsables de la mayor parte de los gastos asociados al DL.

Los pacientes con DL inespecífico se tratan de manera conservadora, fijando como meta el alivio del dolor y la recuperación funcional.

Neoplasia

Constituye una causa infrecuente pero importante de DL. En el contexto de atención primaria, las neoplasias suponen menos del 1% de los casos de DL[15].

En un gran estudio prospectivo de pacientes de una clínica sin cita previa, los antecedentes de cáncer, la pérdida de peso inexplicada, la ausencia de mejoría tras 1 mes de tratamiento conservador y la edad superior a 50 años se asociaron de manera independiente a mayor probabilidad de cáncer[70]. Con mucho, el factor predictivo más importante para la probabilidad de neoplasia maligna subyacente como causa de DL era el antecedente de cáncer.

El paciente característico con DL secundario a neoplasia maligna de columna presenta dolor persistente y progresivo que no se alivia con el reposo y a menudo empeora durante la noche. En algunos casos la masa en la columna puede producir una radiculopatía lumbosacra o un síndrome de cola de caballo. El DL agudo puede ser la forma de presentación en un paciente con una fractura por compresión patológica. Es menos frecuente que la carcinomatosis leptomeníngea (en pacientes con cáncer de mama o de pulmón, linfoma o leucemia) se manifieste con una polirradiculopatía lumbosacra[71].

La mayoría de los casos se deben a afectación de la columna por carcinoma metastásico (especialmente de próstata, pulmón, mama, tiroides, digestivo o de riñón) o por mieloma múltiple. Las metástasis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vertebrales aparecen en el 3-5% de las personas con cáncer y el 97% de los tumores vertebrales son metástasis. Las lesiones vertebrales metastásicas se observan con más frecuencia en la columna torácica y suponen un 39% de las metástasis óseas en pacientes con neoplasias primarias[72]. Los tumores de la médula espinal, los tumores vertebrales primarios y los tumores retroperitoneales pueden ser causa de DL en casos infrecuentes[15].

El osteoma osteoide, un tumor benigno del hueso, normalmente se manifiesta con DL en la segunda o tercera décadas de la vida. El dolor suele acompañarse de escoliosis funcional secundaria a espasmo paravertebral. Los pacientes pueden acudir con dolor incluso antes de que el osteoma osteoide sea visible radiográficamente. Estos tumores afectan de forma predominante a los elementos posteriores de la columna, generalmente al arco vertebral. Una lesión esclerótica que mide menos de 1,5 cm con un nido radiotransparente es patognomónica[73]. Deben realizarse gammagrafía, TC o RM óseas si se sospecha osteoma osteoide pero no se detecta en la radiografía. A menudo los síntomas pueden controlarse con AINE, posiblemente porque el nido produce niveles elevados de prostaglandinas. La resección quirúrgica es una opción cuando el dolor resulta intolerable. Los osteomas osteoides se resuelven espontáneamente en el curso de varios años[74].

La radiografía simple es menos sensible que otras pruebas de imagen para la detección de lesiones neoplásicas porque antes de que una lesión lítica sea visible debe perderse aproximadamente el 50% del hueso trabecular[12]. Las lesiones metastásicas pueden ser líticas (radiotransparentes), blásticas (radiodensas) o mixtas. La mayoría de las metástasis son osteolíticas. Afectan principalmente a los cuerpos vertebrales (fig. 50.12) debido a su profusa irrigación asociada a la médula ósea y, al contrario que en las infecciones, generalmente se preserva el espacio discal. Hay que tener en cuenta que una lesión puramente lítica, como el mieloma múltiple, no se detectará mediante gammagrafía. La RM ofrece la más alta sensibilidad y especificidad para la evaluación de los tumores de columna y generalmente representa la modalidad de elección.

La radioterapia suele ser útil para controlar el dolor relacionado con metástasis esqueléticas. A menudo se requiere cirugía descompresiva si la masa de la columna produce un síndrome de compresión de raíces nerviosas.

● **Fig. 50.12** Metástasis vertebrales. Imagen sagital de una secuencia eco de espín rápido saturada de grasa y potenciada en T2 de la columna lumbar que muestra una metástasis ósea vertebral en L1 *(flecha)* localizada típicamente en la cara posterior del cuerpo vertebral, con un borde posterior convexo. (Por cortesía de Thomas Link, MD, University of California, San Francisco.)

Infección

La osteomielitis vertebral (osteomielitis espinal o espondilodiscitis) puede ser aguda (generalmente piógena) o crónica (piógena, fúngica o granulomatosa). La osteomielitis vertebral aguda evoluciona durante un periodo de unos pocos días o semanas y es el principal objetivo de esta explicación.

La osteomielitis vertebral generalmente deriva de siembra hematógena, inoculación directa en el momento de la cirugía de la columna o diseminación contigua desde una infección de los tejidos blandos adyacentes. La columna lumbar es la zona más frecuente de osteomielitis vertebral, seguida de la dorsal y la cervical[75]. El principal microorganismo causal es *Staphylococcus aureus* (supone más del 50% de los casos), seguido de *Escherichia coli.* Los estafilococos coagulasa-negativos y *Propionibacterium acnes* casi siempre son la causa de osteomielitis exógena tras cirugía de columna, en particular si se utilizan dispositivos de fijación interna[75].

El origen de la infección se detecta aproximadamente en la mitad de los casos, y hasta en un tercio de las osteomielitis vertebrales se diagnostica endocarditis[75]. Otras zonas frecuentes del foco primario de infección son las vías urinarias, la piel, los tejidos blandos, una vía vascular, bursitis o artritis séptica[76]. La mayoría de los pacientes con osteomielitis vertebral piógena hematógena tienen trastornos médicos subyacentes, como diabetes, arteriopatía coronaria, enfermedades con inmunodepresión, neoplasias malignas e insuficiencia renal[75,76]. El uso de drogas intravenosas también es un factor de riesgo para osteomielitis vertebral.

La osteomielitis vertebral puede complicarse con absceso epidural o paravertebral, lo que puede dar lugar a complicaciones neurológicas. El dolor de espalda representa el síntoma inicial en la mayoría de los pacientes.

El dolor de espalda suele comenzar de forma insidiosa y progresiva y empeora a lo largo de varias semanas. Tiende a ser persistente, está presente en reposo, se reagudiza con la actividad y en ocasiones se encuentra bien localizado. La sensibilidad puntual a la percusión sobre la columna es un signo sensible pero no específico de osteomielitis vertebral. Solo aparece fiebre aproximadamente en la mitad de los pacientes[75], en parte debido a que la mayoría están utilizando analgésicos. Puesto que la mayor parte de los casos son secundarios a diseminación hematógena, las manifestaciones iniciales predominantes pueden ser las de la infección primaria. Un absceso epidural también puede dar lugar a radiculopatía o síndrome de cola de caballo.

Se observa leucocitosis aproximadamente en dos tercios de los casos. Sin embargo, casi todos los pacientes tienen aumento de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, y esta última es la que mejor se correlaciona con la respuesta clínica al tratamiento[76]. Los hemocultivos son positivos hasta en el 50-70% de los pacientes. Si son negativos en un paciente con sospecha de osteomielitis vertebral, está indicada la biopsia ósea (guiada con TC o abierta) con los cultivos y análisis histopatológicos adecuados.

Generalmente el estudio de imagen inicial es la radiografía simple. Los cambios radiológicos, sin embargo, aparecen relativamente tarde y son inespecíficos. Normalmente existe pérdida de la altura del disco y de la definición cortical, seguida de lisis ósea de los cuerpos vertebrales adyacentes. La RM es la técnica de imagen más sensible y específica para detectar infecciones de la columna. El hallazgo clásico en la osteomielitis piógena consiste en la afectación de dos cuerpos

● **Fig. 50.13** Osteomielitis vertebral lumbar. Imagen sagital de una secuencia eco de espín rápido saturada de grasa y potenciada en T2 que demuestra una osteomielitis L5-S1 grave, con discitis *(flecha),* con destrucción de las placas terminales, líquido en el espacio discal y extensión de la infección. Obsérvese también el patrón del edema de la médula ósea en la totalidad de los cuerpos vertebrales L5 y S1. (Por cortesía de Thomas Link, MD, University of California, San Francisco.)

● **Fig. 50.14** Fracturas osteoporóticas. Imagen sagital de una secuencia eco de espín rápido saturada de grasa y potenciada en T1 que muestra fracturas crónicas en L1 y L4 *(cabezas de flechas)* y una fractura más aguda en L3 *(flecha),* con patrón de edema de la médula ósea. (Por cortesía de Thomas Link, MD, University of California, San Francisco.)

vertebrales adyacentes con su disco intermedio (fig. 50.13)[12]. En un paciente con alteraciones neurológicas debe realizarse RM precozmente para excluir un absceso epidural. Siempre que sea posible, el tratamiento antimicrobiano ha de dirigirse contra el patógeno identificado sensible. En los casos con compromiso neurológico y sepsis está justificado el tratamiento antibiótico empírico, a la espera de los resultados de los cultivos. El tratamiento empírico, basado en el patógeno con mayores probabilidades de provocar la infección, también está justificado cuando los cultivos son negativos, pero el índice de sospecha es alto. No existen datos de ensayos controlados aleatorizados para orientar las decisiones acerca de las pautas antibióticas específicas o la duración del tratamiento[76]. Generalmente se recomienda tratamiento intravenoso durante al menos 4-6 semanas, y posiblemente antibióticos orales adicionales. Puede precisarse cirugía para los abscesos, aunque el drenaje con catéter guiado por TC puede ser suficiente en algunos casos. El desbridamiento quirúrgico siempre es necesario cuando la infección se asocia a implantes en la columna y se tienen que retirar siempre que sea posible[76].

La tuberculosis y las infecciones granulomatosas no tuberculosas (blastomicosis, criptococosis, actinomicosis, coccidioidomicosis y brucelosis) de la columna vertebral deben tenerse en cuenta en el contexto clínico y geográfico apropiado.

En pacientes con herpes zóster a menudo se ven afectadas las raíces nerviosas lumbares. En la mayoría de los casos está afectado un único dermatoma unilateral. El dolor suele ser intenso y puede preceder a la aparición de exantema maculopapular, que evoluciona hasta formar vesículas y pústulas.

La sacroilitis piógena es infrecuente. Los pacientes, a menudo niños o adultos jóvenes, presentan dolor lumbar que puede irradiarse al glúteo o a la parte posterior del muslo. Generalmente, las articulaciones sacroiliacas son sensibles a la palpación. La RM representa la modalidad de imagen más sensible. Habitualmente la biopsia con aguja guiada con TC y el cultivo, seguidos de tratamiento antibiótico adecuado, tienen un resultado excelente[77].

Inflamación

Las espondiloartritis causan DL inflamatorio (v. tabla 50.1) y se comentan en detalle en otras partes (v. caps. 79 a 83).

Enfermedad metabólica

En este grupo merece especial consideración el DL mecánico agudo secundario a fractura por compresión vertebral (fig. 50.14) en pacientes con osteoporosis (v. cap. 107). En la mayoría de los casos se trata de mujeres posmenopáusicas.

La enfermedad de Paget del hueso (v. cap. 107) se detecta más a menudo en pacientes asintomáticos por el hallazgo incidental de una elevación de la fosfatasa alcalina o por una anomalía radiológica característica. La columna es la segunda localización más frecuentemente afectada después de la pelvis. En la columna las vértebras en las que más a menudo existen lesiones son L4 y L5[78]. La enfermedad de Paget de la columna puede afectar a uno o a múltiples niveles. El cuerpo vertebral casi siempre está alterado junto con una porción variable del arco vertebral. Radiológicamente se observan zonas de aumento de tamaño del hueso con trabéculas engrosadas y rugosas. Generalmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se encuentra un cuadro mixto de enfermedad de Paget esclerótica y lítica. Las vértebras pueden aumentar de tamaño, debilitarse y fracturarse. El DL puede aparecer debido al propio proceso pagético (con estiramiento del periostio e ingurgitación vascular) o a microfracturas, fracturas manifiestas, artrosis secundaria de las articulaciones facetarias, espondilolisis con o sin espondilolistesis o transformación sarcomatosa (infrecuente)[78]. Las complicaciones neurológicas secundarias a enfermedad de Paget de la columna lumbar pueden consistir en ciática debida a atrapamiento de la raíz nerviosa, estenosis del canal y, menos frecuentemente, síndrome de cola de caballo.

Patología visceral

Las enfermedades de los órganos que comparten inervación segmentaria con la columna pueden causar dolor referido en la columna. En general las enfermedades pélvicas producen dolor referido a la zona sacra, las abdominales bajas a la columna lumbar y las abdominales altas a la zona dorsal baja. No hay signos de afectación local, como sensibilidad a la palpación, espasmo muscular paravertebral y aumento del dolor al movilizar la columna.

En ocasiones la patología vascular, digestiva, urogenital o retroperitoneal puede causar DL. Entre las causas se encuentran aneurisma aórtico en expansión, pielonefritis, obstrucción ureteral debida a cálculos nefríticos, prostatitis crónica, endometriosis, quistes ováricos, trastornos intestinales inflamatorios, neoplasias de colon y hemorragia retroperitoneal (generalmente en un paciente en tratamiento con anticoagulantes).

La mayor parte de los aneurismas aórticos abdominales son asintomáticos, pero pueden hacerse dolorosos a medida que se expanden. El dolor aneurismático generalmente es presagio de rotura. Es infrecuente que el aneurisma presente una fuga. Esto produce dolor intenso con sensibilidad a la palpación abdominal. La mayoría de los pacientes con disección presentan dolor intenso «desgarrador» de inicio súbito en el tórax o la parte superior de la espalda. El dolor de origen en las vísceras huecas, como el uréter o el colon, suele ser tipo cólico.

Otros trastornos

El DL puede formar parte del espectro clínico de numerosos trastornos. No sería práctico ni útil comentar aquí todas estas entidades. A continuación se consideran algunas de las causas más importantes o controvertidas de DL.

El síndrome del piriforme se considera una neuropatía por atrapamiento del nervio ciático relacionada con variaciones anatómicas de la relación músculo-nervio o por sobreutilización. El piriforme es un músculo estrecho que se origina en la cara anterior del sacro y se inserta en el trocánter mayor. Es un rotador externo de la cadera. El nervio ciático discurre por debajo del músculo piriforme. Sin embargo, existe controversia acerca del estatus del síndrome del piriforme como entidad independiente debido a la falta de pruebas objetivas, validadas y estandarizadas. El diagnóstico es clínico. Los pacientes refieren dolor y parestesias en la región glútea que se pueden irradiar por la pierna hasta el pie. Algunos pacientes describen un empeoramiento del dolor tras sentarse. Al contrario que la ciática por compresión de la raíz nerviosa lumbosacra, el dolor no se limita a un dermatoma específico. La prueba de elevación de la pierna extendida suele ser negativa. Puede existir sensibilidad a la palpación sobre el agujero ciático. Las maniobras de exploración física para el diagnóstico se basan en la noción de que el estiramiento del músculo piriforme irritado puede provocar compresión del nervio ciático. Esto puede hacerse mediante rotación interna de la cadera (signo de Freiburg) o con la flexión, aducción y rotación interna de la cadera (maniobra FAIR). Los tratamientos ofrecidos generalmente son fisioterapia, que se centra en el estiramiento del músculo piriforme, y AINE. En los pacientes resistentes a veces se han realizado infiltraciones en el músculo bajo guía radioscópica o ecográfica. Se han utilizado infiltraciones locales de anestésicos, corticoides y toxina botulínica. Los apoyos para cualquiera de estos tratamientos son débiles[43].

El diagnóstico de las articulaciones sacroiliacas como fuente del DL en pacientes sin espondiloartritis sigue siendo controvertido. La disfunción de la articulación sacroiliaca es un diagnóstico controvertido. Es un término que se utiliza para describir el dolor en la región sacroiliaca relacionado con movimiento o alineación anómalos de la articulación. Sin embargo, las pruebas de simetría pélvica o de movimiento articular tienen baja fiabilidad entre examinadores, y las infiltraciones en la articulación sacroiliaca con guía radioscópica han sido poco fiables para el diagnóstico y el tratamiento[43,79]. En la evaluación de los pacientes con DL a menudo se aprecian cambios degenerativos radiográficos de la articulación sacroiliaca. Sigue sin aclararse si estos cambios son la causa principal del dolor de espalda[80].

Las vértebras de transición lumbosacras incluyen la sacralización del cuerpo vertebral lumbar inferior (integración de L5 en el sacro, lo que da lugar a cuatro vértebras lumbares y a un segmento sacro aumentado de tamaño) y la lumbarización del segmento sacro superior (integración de S1 en la columna lumbar, lo que origina seis vértebras lumbares y un segmento sacro acortado). Estas variantes frecuentes pueden observarse en el 15-35% de la población general[81]. Su asociación con DL sigue siendo controvertida.

El «ratón de la espalda» es un nódulo fibroadiposo subcutáneo móvil en la zona lumbosacra que puede ser sensible a la palpación. Aunque hay comunicaciones de casos con dolor y «ratones de la espalda»[82], la asociación con DL sigue sin demostrarse.

La lipomatosis epidural puede observarse en pacientes obesos, pero es más frecuente como efecto secundario poco habitual del uso a largo plazo de corticoides. Existe un incremento del tejido adiposo epidural que causa un estrechamiento del canal vertebral. Generalmente se trata de un hallazgo incidental, aunque puede conducir a compresión de estructuras neurales.

El DL durante el embarazo resulta frecuente y habitualmente comienza entre el quinto y el séptimo mes de gestación[83]. La etiología del DL en el embarazo está poco clara. Se han implicado factores biomecánicos, hormonales y vasculares. La mayoría de las mujeres presentan resolución tras el parto.

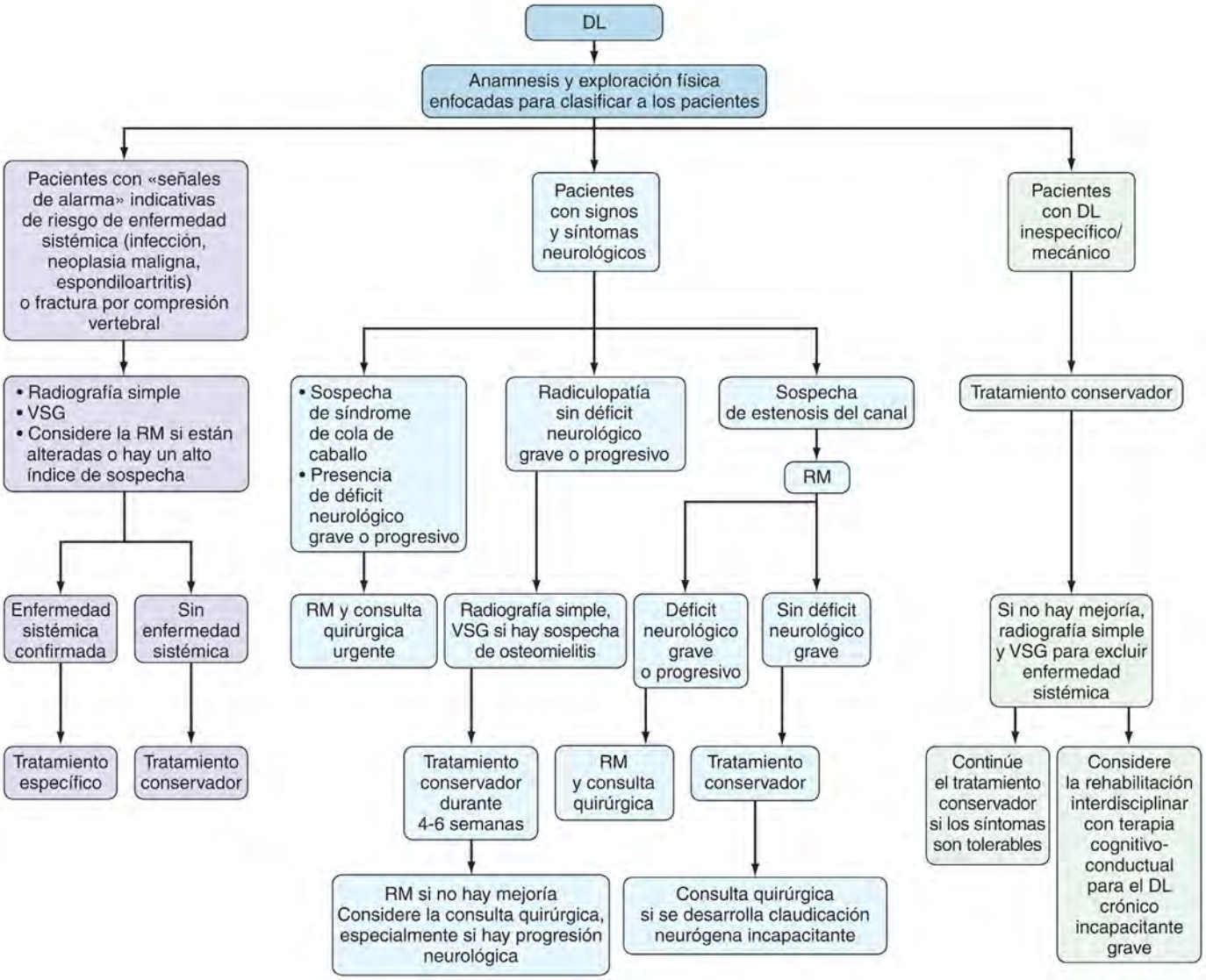
La fibromialgia (v. cap. 55) y la polimialgia reumática (v. cap. 93) son dos trastornos reumatológicos frecuentes en los que el DL puede ser una característica llamativa del síndrome clínico.

Tratamiento

Solo se dispone de tratamiento específico para el pequeño porcentaje de pacientes con DL que tienen evidencia de compresión neural clínicamente significativa o una enfermedad sistémica subyacente (cáncer, infección, trastorno visceral y espondiloartritis). En la inmensa mayoría de los casos de DL no puede determinarse la causa anatomopatológica precisa (es decir, el generador del dolor) o cuando se ha determinado, no se dispone de tratamiento específico. Estos pacientes se tratan con un programa conservador centrado en analgesia, educación y fisioterapia. En la actualidad se ha hecho gran hincapié en la educación, el cuidado personal, terapias físicas y psicológicas y menos énfasis en procedimientos farmacológicos, intervencionistas invasivos y quirúrgicos. La meta del tratamiento es el alivio del dolor y el restablecimiento de la función. Resulta infrecuente que precisen cirugía (fig. 50.15).

Hay que ser consciente de la proliferación de tratamientos médicos, quirúrgicos y alternativos no probados. La mayoría no se han probado rigurosamente en ensayos controlados aleatorizados bien diseñados. Los estudios no controlados pueden producir una impresión errónea de eficacia debido a la fluctuación de los síntomas y la evolución natural, en su mayor parte favorable, del DL en la mayoría de los pacientes.

Con propósitos terapéuticos, se considera que los pacientes tienen DL agudo (duración <3 meses), DL crónico (duración >3 meses) o un síndrome de compresión de raíces nerviosas.



● **Fig. 50.15** Algoritmo para el diagnóstico diferencial y el tratamiento del dolor lumbar (DL). *RM,* resonancia magnética; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Dolor lumbar agudo

El paciente característico busca atención médica por inicio súbito de DL mecánico intenso. La exploración generalmente revela espasmo muscular paravertebral que a menudo da lugar a pérdida de la lordosis lumbar normalmente presente y disminución grave de la amplitud de movimientos secundaria al dolor. El pronóstico del DL agudo es excelente. De hecho, aproximadamente solo un tercio de estos pacientes buscan atención médica y más del 90% se recuperan de forma sustancial o completa en 8 semanas o menos[84].

A los pacientes con DL agudo se les aconseja que permanezcan activos y continúen las actividades diarias habituales dentro de los límites que les permita el dolor. Esto lleva a una recuperación más rápida que el reposo en cama[85]. Este se desaconseja durante más de 1 o 2 días.

El tratamiento farmacológico se utiliza para el alivio sintomático y no influye en el tiempo de recuperación. Lamentablemente, ningún medicamento consigue consistentemente un gran promedio de beneficios sobre el dolor, y la evidencia de los efectos positivos sobre la función es aún más reducida[8]. A pesar de su eficacia limitada, resulta razonable emplear los AINE como analgésicos de primera línea, teniendo en cuenta la edad del paciente y su riesgo de toxicidad digestiva, hepática y cardiaca-renal. El paracetamol es un analgésico ineficaz en los pacientes con DL[86-88]. El uso de opioides de acción corta durante un plazo breve es razonable en pacientes con DL incapacitante grave o en aquellos con alto riesgo de complicaciones debidas a los AINE. En los pacientes con DL agudo generalmente se recomiendan opioides de acción corta. Los relajantes musculares, como la ciclobenzaprina y la tizanidina, pueden probarse como fármacos de segunda línea para el alivio sintomático a corto plazo, pero tienen una elevada prevalencia de efectos adversos, como somnolencia y mareo[8]. No está claro si estos medicamentos relajan verdaderamente los músculos o si sus efectos están relacionados con la sedación u otras acciones inespecíficas. Las benzodiazepinas tienen una eficacia similar a la de los relajantes musculares para el alivio a corto plazo del dolor, pero se asocian a alto riesgo de consumo, adicción y tolerancia[27]. No hay pruebas convincentes de la eficacia de los corticoides sistémicos en los pacientes con DL agudo con o sin síntomas radiculares[89].

Los ejercicios de espalda no son útiles en la fase aguda, y generalmente la derivación a fisioterapia resulta innecesaria en el primer mes. Posteriormente se recomienda un programa diseñado individualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para prevenir las recidivas y centrado en fortalecimiento central, ejercicios de estiramiento, acondicionamiento aerobio, restablecimiento funcional, pérdida del exceso de peso y educación[10,15,86]. El propósito de los ejercicios de espalda es estabilizar la columna fortaleciendo los músculos del tronco. Los ejercicios de flexión fortalecen los músculos abdominales y los de extensión, los músculos paravertebrales. Se han desarrollado numerosos programas de ejercicios que parecen ser igualmente eficaces.

La mayoría de las directrices recomiendan la educación del paciente, incluido el uso de folletos de formación[27]. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado reciente en adultos con DL agudo la incorporación de la educación del paciente (una estrategia eficaz en los pacientes con DL crónico) para el tratamiento de primera línea de los pacientes no lograba mejoría de los resultados del dolor respecto al placebo (que, no obstante, incluía consejos y educación breves)[89]. La información que aporten debe incluir las causas del DL, la anatomía básica, la evolución natural favorable, el mínimo valor de las pruebas diagnósticas, la importancia de permanecer activo, las opciones eficaces de autocuidado y las técnicas para sobrellevar el dolor.

La manipulación de la columna la efectúan principalmente quiroprácticos y osteópatas. Puede consistir en movilización a baja velocidad o manipulación con un impulso de alta velocidad estirando las estructuras de la columna más allá del límite normal, lo que se acompaña frecuentemente de un sonido de chasquido o crujido. En el DL agudo las evidencias actuales indican que el tratamiento de manipulación no es más eficaz que el tratamiento médico convencional[27]. No hay evidencia de que la manipulación continuada reduzca el riesgo de recidiva del DL[90].

Dado que la mayoría de los pacientes con DL agudo mejoran con el tiempo, independientemente del tratamiento, parece razonable seleccionar el tratamiento no farmacológico con calor superficial (evidencia de calidad moderada), masajes, acupuntura o manipulación vertebral (evidencia de baja calidad)[87].

Existe evidencia insuficiente para recomendar la aplicación de frío, fajas y ortesis[27]. La tracción no aporta beneficios significativos para los pacientes con DL con o sin ciática[91].

Las inyecciones de corticoides epidurales han ganado una popularidad considerable, aunque injustificada. El fundamento para su utilización es que la génesis del dolor radicular, cuando una hernia discal comprime una raíz nerviosa, está relacionada al menos en parte con inflamación inducida localmente. Existe evidencia de un pequeño beneficio terapéutico de la infiltración en comparación con el placebo para el alivio a corto plazo del dolor en la extremidad en pacientes con radiculopatía resultante de herniación del núcleo pulposo[92,93]. Sin embargo, las infiltraciones de corticoides epidurales no aportan un beneficio funcional significativo ni reducen la necesidad de cirugía. Es importante señalar que no existe evidencia significativa de eficacia en el DL en pacientes sin radiculopatía, en pacientes con estenosis del canal y claudicación neurógena[94,95] y en el síndrome de cirugía fallida de columna. No obstante, la mayoría de las infiltraciones epidurales de corticoides se realizan en estas situaciones de beneficio cuestionable[96]. La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. no ha aprobado su utilización. En abril de 2014 la FDA publicó una comunicación sobre seguridad farmacológica con el requerimiento de introducir cambios de etiquetado para advertir de problemas neurológicos infrecuentes pero graves tras las inyecciones de corticoides epidurales (como pérdida de visión, ictus y muerte). Este informe de seguridad no se relacionó con la contaminación de los productos elaborados para las infiltraciones de corticoides que se comunicó en 2012.

En individuos con DL con o sin dolor radicular y otros síntomas en la extremidad se usan otros tratamientos de infiltración con glucocorticoides o anestésicos, a menudo en combinación. Entre ellos se encuentran la inyección en puntos desencadenantes, ligamentos, articulaciones sacroiliacas y articulaciones facetarias y las infiltraciones de esteroides intradiscales. No existen pruebas convincentes de la eficacia de estas técnicas[97,98]. Tampoco se recomiendan el bloqueo de la rama medial en el supuesto dolor articular facetario ni los bloqueos de raíces nerviosas con propósitos terapéuticos o diagnósticos[98]. Lamentablemente estas técnicas, invasivas y caras, son frecuentes en las clínicas del dolor intervencionistas.

Actualmente se están utilizando modalidades fisioterapéuticas en el tratamiento de los pacientes con DL subagudo y crónico. Entre ellas se encuentran las estimulaciones nerviosas eléctricas transcutánea y percutánea, el tratamiento interferencial y con láser de bajo nivel, la diatermia de onda corta y los ultrasonidos. No hay evidencia suficiente sobre su eficacia para recomendar su uso.

Las fracturas por compresión vertebrales secundarias a osteoporosis son frecuentes. El dolor se resuelve con la curación de la fractura en unas pocas semanas en la mayoría de los pacientes. La vertebroplastia y la cifoplastia con globo son intervenciones invasivas y caras que se utilizan para tratar el dolor persistente asociado a estas fracturas. Ambas técnicas implican la colocación percutánea de agujas en el cuerpo vertebral a través de los pedículos o lateralmente a ellos, así como la inyección de cemento óseo para estabilizar la fractura. La cifoplastia difiere de la vertebroplastia en que el cemento se inyecta en un vacío creado en el cuerpo vertebral al inflar un globo. Varios estudios iniciales han indicado un efecto positivo del tratamiento mediante vertebroplastia[99]. Sin embargo, dos ensayos aleatorizados, ciegos, controlados con placebo de vertebroplastia para fracturas osteoporóticas dolorosas no encontraron beneficio adicional en comparación con una intervención simulada[100,101]. El análisis de un subgrupo de datos de estos ensayos y los resultados de otro ensayo clínico controlado aleatorizado y simulado confirmaron que la ausencia de beneficio de la vertebroplastia se extendía a los pacientes con dolor de inicio reciente (0-9 semanas) y a los que sufrían dolor intenso[102,103]. Por tanto, basándose en la evidencia actual, no puede justificarse el empleo rutinario de vertebroplastia o cifoplastia para el alivio del dolor por fracturas por compresión osteoporóticas[104].

Dolor lumbar crónico

El espectro clínico en los pacientes con DL crónico es amplio. Algunos refieren dolor intenso constante, pero la mayoría presentan DL mecánico molesto que puede irradiar a los glúteos y a la porción superior de los muslos. Los pacientes con DL crónico pueden presentar periodos de reagudización. Estas reagudizaciones se tratan de acuerdo con los principios antes expuestos. Un número significativo de pacientes con DL crónico permanecen funcionales y continúan trabajando, pero globalmente los resultados del tratamiento son poco satisfactorios y el alivio completo del dolor es una utopía en la mayoría. Existen evidencias de que en un subgrupo de pacientes con DL crónico está presente un patrón de incremento del procesamiento del dolor en el sistema nervioso central (similar al de la fibromialgia), lo que indica un componente de «dolor centralizado»[105]. Una revisión sistemática identificó una evidencia moderada de que los pacientes con DL crónico muestran diferencias cerebrales estructurales en regiones corticales y subcorticales concretas y una alteración de la conectividad funcional en zonas relacionadas con el dolor después de la estimulación dolorosa[106]. Estos pacientes probablemente tengan peores resultados con el tratamiento. Los individuos con dolor crónico son en gran medida responsables de los altos costes asociados al DL. Por ello, corresponde a los médicos que los tratan usar con sensatez tratamientos de eficacia probada.

En los pacientes con DL crónico los médicos deben seleccionar inicialmente un tratamiento no farmacológico con educación, ejercicio (centrado en el fortalecimiento y la flexibilidad del tronco), acondicionamiento aeróbico y pérdida del exceso de peso. La rehabilitación multidisciplinar, incluida la terapia cognitiva-conductual, ha de plantearse cuando fracasan las medidas conservadoras.

En la mayoría de los casos las primeras opciones terapéuticas farmacológicas son los AINE. Pueden aportar cierto grado de analgesia, pero la evidencia de su eficacia a largo plazo no resulta convincente.

El paracetamol es ineficaz. Los ensayos clínicos aleatorizados no apoyan la instauración de un tratamiento con opioides para el DL crónico de moderado a intenso. El tratamiento con opioides no es mejor que con medicación no opioide (principalmente AINE) para mejorar el dolor relacionado con la función a lo largo de 12 meses[107]. Los analgésicos opioides representan una opción cuando se usan con sensatez en una minoría de pacientes con dolor intenso e incapacitante. Los beneficios y perjuicios potenciales de los analgésicos opioides han de sopesarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento debido a sus considerables riesgos, entre ellos conductas anómalas relacionadas con el fármaco con el uso a largo plazo en pacientes vulnerables al consumo o la adicción[27,108]. Debe evitarse la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas. No existe evidencia de que la dosificación diaria de acción prolongada sea más eficaz que la de acción corta o a demanda, y la exposición continuada a opioides podría inducir tolerancia y llevar a una escalada de las dosis[8]. El tramadol (un opioide débil) y la duloxetina (un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina) pueden considerarse como terapia de segunda línea. Hay una evidencia de calidad moderada de que estos fármacos consiguen una mejoría de pequeña a moderada en la intensidad del dolor y en la función en comparación con el placebo[89,109,110]. Los relajantes musculares no se recomiendan para su empleo a largo plazo en pacientes con DL crónico estable. Los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas tienen efectos inconsistentes en los pacientes con DL crónico, y los efectos colaterales adversos son frecuentes[8]. No existen datos sobre la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el DL. Sin embargo, la depresión es frecuente en los pacientes con DL crónico y tiene que tratarse. La duloxetina puede tener una eficacia mínima en los pacientes con DL crónico. No hay evidencia suficiente para recomendar los fármacos antiepilépticos, como gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y topiramato, para el alivio del dolor en pacientes con DL con o sin radiculopatía[8,111,112].

Aspectos particularmente importantes en el tratamiento de un individuo con DL crónico son un programa de fisioterapia a medida y la educación del paciente, como se comentó en la sección anterior sobre el tratamiento del DL agudo. Las modalidades de fisioterapia (comentados previamente) tampoco se recomiendan en los pacientes con DL crónico. Los correctores lumbares y la tracción son ineficaces. En la mayoría de los pacientes con DL un colchón de firmeza media o que se adapte a la espalda (colchón de agua o de espuma) puede ser superior a uno duro[113,114].

Se ha evaluado un gran número de tratamientos no farmacológicos para el DL crónico. Los estudios ponen de relieve que la acupuntura y la reducción del estrés basada en el *mindfulness* (evidencia de calidad moderada), el taichí, el yoga, los ejercicios de control motor, la relajación progresiva, la retroalimentación de electromiografía, la terapia con láser de baja intensidad, la terapia operante y la manipulación vertebral (evidencia de baja calidad) tienen un efecto de pequeño a moderado sobre el dolor y el rendimiento funcional[88,115-119].

Se ha producido una proliferación de tratamientos intervencionistas no quirúrgicos para el dolor de espalda. No existen pruebas convincentes que respalden la eficacia de los diversos tratamientos de infiltración comentados en el tratamiento del DL agudo (como inyecciones en los puntos desencadenantes y las articulaciones facetarias y bloqueos de la raíz nerviosa), por lo cual tampoco se recomiendan en el tratamiento de los pacientes con DL crónico.

La desnervación por radiofrecuencia se dirige a prevenir la conducción de impulsos nociceptivos mediante una corriente eléctrica que daña el nervio que conduce el dolor. Se ha utilizado sobre todo para el tratamiento del supuesto dolor de la articulación facetaria después de una respuesta positiva a un bloqueo diagnóstico de la rama medial. En EE. UU., las intervenciones sobre la articulación facetaria en los beneficiarios de Medicare aumentaron aproximadamente de 425.000 intervenciones en 2000 a 2,2 millones en 2013[120]. No hay evidencias convincentes acerca de la eficacia a largo plazo de esta técnica invasiva[98]. En un ensayo clínico aleatorizado reciente se llegaba a la conclusión de que la desnervación por radiofrecuencia, combinada con un programa de ejercicio estandarizado, no conseguía una mejoría clínicamente importante en el DL crónico si se comparaba solamente con un programa de ejercicio estandarizado[120]. El tratamiento electrotérmico intradiscal y la termocoagulación por radiofrecuencia intradiscal percutánea consisten en la colocación de un electrodo en el disco intervertebral de los pacientes con supuesto dolor discógeno y el uso de una corriente eléctrica o de radiofrecuencia para producir calor y termocoagular y encoger el tejido intradiscal y destruir los nervios. Las evidencias actuales no apoyan el uso del tratamiento electrotérmico intradiscal ni de la termocoagulación por radiofrecuencia intradiscal percutánea[98,121]. La proloterapia (también denominada *escleroterapia*) implica la inyección repetida de una sustancia irritante en las inserciones de ligamentos y tendones. Se basa en la hipótesis de que en algunos pacientes el dolor de espalda deriva de un debilitamiento de los ligamentos y las inyecciones repetidas de una sustancia esclerosante fortalecerán los ligamentos reduciendo el dolor. Basándose en los datos de ensayos, una directriz de la American Pain Society rechaza la proloterapia en el DL crónico[98].

La estimulación de la médula espinal es una técnica consistente en la colocación de electrodos, por vía percutánea o mediante laminotomía, en el espacio epidural adyacente a la zona de la columna que supuestamente es la fuente del dolor y la aplicación de una corriente eléctrica con el fin de conseguir efectos neuromoduladores[98]. La potencia del estimulador medular depende de una batería implantada o transcutáneamente a través de un transmisor de radiofrecuencia externo. La estimulación medular se asocia a mayor probabilidad de alivio del dolor en comparación con la reintervención o el tratamiento médico convencional en pacientes con síndrome de cirugía fallida con radiculopatía persistente[98]. En la actualidad no hay pruebas sólidas sobre el empleo de la estimulación medular para el DL crónico no relacionado con fracaso de la cirugía de columna con radiculopatía. Aproximadamente un tercio de los pacientes incluidos en estudios han tenido alguna complicación tras la implantación del estimulador medular, como migración de electrodos, infección, dehiscencia de la herida y complicaciones relacionadas con el cable y el bolsillo de la batería[98].

Los sistemas de perfusión intramedular de fármacos, con una bomba subcutánea que lleva un catéter insertado, se han usado en algunos pacientes con DL crónico intratable para la administración intratecal de analgésicos, generalmente morfina. No se dispone de evidencias que apoyen esta intervención.

El DL crónico es un trastorno complejo que implica factores biológicos, psicológicos y ambientales. En los pacientes con DL no radicular persistente e incapacitante pese a los tratamientos no multidisciplinares recomendados, el médico debe considerar enfáticamente la rehabilitación multidisciplinar intensiva haciendo énfasis en la terapia cognitivo-conductual[99]. La rehabilitación multidisciplinar (también llamada *tratamiento interdisciplinar*) es una intervención que combina y coordina los componentes físico, vocacional y conductual y proporcionan múltiples profesionales sanitarios con diferente experiencia clínica. La terapia cognitivo-conductual es una intervención psicoterapéutica que consiste en trabajar con las percepciones para cambiar las emociones, los pensamientos y las conductas. Con los programas de rehabilitación multidisciplinares intensivos existe evidencia sólida de mejoría en la función y moderada de mejoría del dolor[35,87]. El problema radica en que los programas de rehabilitación multidisciplinares tienen limitada su disponibilidad y asequibilidad. El restablecimiento funcional (también llamado *acondicionamiento laboral*) es una intervención que implica actuar de forma simulada o real en un entorno supervisado para reforzar las habilidades de ejecución en el trabajo y mejorar la fortaleza, la resistencia, la flexibilidad y el buen estado cardiovascular de los trabajadores con lesiones. Cuando se combina con el componente cognitivo-conductual, el restablecimiento funcional es más eficaz para reducir el tiempo de trabajo perdido que los cuidados estándar solos[116].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Como ya se ha comentado, generalmente no es posible la identificación precisa del generador del dolor en un paciente con DL con cambios degenerativos en la columna lumbar y sin dolor radicular, en contraposición con el paciente con síntomas radiculares. Por ello no es sorprendente que, como normal general, los resultados de la cirugía de columna sean decepcionantes cuando la meta es el alivio del dolor más que de los síntomas radiculares resultantes de la compresión nerviosa. Como tal, la función del tratamiento quirúrgico en el DL incapacitante crónico sin afectación neurológica en pacientes con enfermedad degenerativa sigue siendo controvertida. La cirugía que se realiza con más frecuencia es la fusión vertebral. A pesar de su eficacia poco clara, la frecuencia de la cirugía de fusión para esta indicación está aumentando rápidamente. La fusión intercorporal se consigue desde un abordaje posterior o anterior, o ambos combinados, para una fusión circunferencial. Todas las técnicas de fusión implican la colocación de un injerto óseo entre las vértebras. La instrumentación se refiere al uso de implantes metálicos, como tornillos, placas o cajas, que sirven de férula interna mientras cura el injerto óseo. Para acelerar la fusión en ocasiones se emplean proteínas morfógenas del hueso. El fundamento de la fusión se basa en su utilización con éxito en las articulaciones periféricas dolorosas.

La evidencia actual es que, para el dolor de espalda no radicular con cambios degenerativos, la fusión no resulta más eficaz que la rehabilitación interdisciplinaria eficaz, pero se asocia a beneficios escasos o moderados cuando se compara con el tratamiento no quirúrgico estándar[122]. Además, la mayoría de los pacientes que se someten a cirugía no presentan un resultado óptimo, definido como ausencia de dolor, retirada o uso ocasional de la medicación para el dolor y recuperación del grado de función[99].

La sustitución de un disco lumbar por una prótesis es una alternativa más moderna a la fusión. La sustitución del disco se aprobó en EE. UU. para pacientes con enfermedad limitada a un disco entre L3 y S1 sin espondilolistesis ni déficit neurológico. La aprobación se basó en datos que mostraban una eficacia igual a la de la fusión vertebral. Esto no es decir gran cosa, dada la controversia en relación con la eficacia de la fusión para la enfermedad discal lumbar. No hay datos que apoyen la hipotética ventaja de que, al contrario que la fusión vertebral, los discos protésicos protegerán los niveles adyacentes de degeneración posterior al preservar la movilidad. Por el momento existen evidencias insuficientes en relación con los beneficios y riesgos a largo plazo de la sustitución del disco para apoyar su recomendación.

La mayoría de los pacientes con DL, incluidos los que presentan signos y síntomas neurológicos, no requieren tratamiento quirúrgico.

Ensayos de investigación de los resultados en pacientes de columna

La función precisa de la cirugía en la atención de los pacientes con DL y signos y síntomas neurógenos a menudo es poco clara y controvertida. Esto estimuló la creación de tres grandes estudios aleatorizados paralelos (Spine Patient Outcomes Research Trial [SPORT]) por el National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS)[123-126] en un esfuerzo para valorar los resultados de la cirugía en pacientes con hernia discal lumbar, espondilolistesis degenerativa lumbar con estenosis del canal o estenosis del canal lumbar. Es importante reseñar que, en cada uno de estos estudios que marcan un hito, todos los pacientes tenían dolor radicular en la pierna con signos neurológicos asociados o claudicación neurógena. Los pacientes con déficits neurológicos graves o progresivos requieren descompresión quirúrgica urgente y, por tanto, se excluyeron de todos los estudios SPORT. Cada uno incluía una cohorte asignada aleatoriamente y otra observacional. Los pacientes de la cohorte observacional rehusaron ser asignados de forma aleatoria a favor de la designación de su propio tratamiento, pero estuvieron de acuerdo en el seguimiento según el mismo protocolo. Los principales resultados del estudio eran la medida del dolor, la función física y la discapacidad durante 2 años. La elevada frecuencia de cruzamiento (hasta un 50%) entre el tratamiento asignado, quirúrgico o no quirúrgico, en ambas cohortes comprometió los tres estudios. Esto ha causado cierta preocupación por la validez de las conclusiones.

El primer estudio[123,124] en pacientes con hernia discal lumbar observó el tratamiento quirúrgico (discectomía) frente al no quirúrgico (fisioterapia, educación y AINE si eran tolerados) en pacientes con síntomas radiculares persistentes a pesar del tratamiento no operatorio durante al menos 6 semanas. Ambos grupos mejoraron considerablemente; el análisis de la intención de tratar no mostró diferencia significativa en la cohorte asignada aleatoriamente[123]. En la cohorte observacional se comunicó mayor mejoría con cirugía[124]. Sin embargo, las comparaciones asignadas no aleatoriamente de los resultados propios de los pacientes son objeto de posible confusión y deben interpretarse con precaución.

En el segundo estudio, en pacientes con espondilolistesis degenerativa lumbar y estenosis del canal, con síntomas neurológicos persistentes durante al menos 12 semanas, los análisis de la intención de tratar en la cohorte asignada aleatoriamente no mostraron diferencias significativas entre el tratamiento quirúrgico (laminectomía descompresiva con o sin fusión) y el no quirúrgico habitual. La comparación asignada no aleatoriamente de «tratados» que combinaba ambas cohortes mostró un mayor grado de mejoría en el grupo quirúrgico. Los análisis de pacientes «tratados» son bastante confusos y han de interpretarse con cautela[127].

En el último estudio[126] en pacientes con estenosis del canal lumbar sin espondilolistesis y con síntomas neurológicos persistentes durante al menos 12 semanas, los análisis de intención de tratar y «tratados» mostraron una ventaja significativa en favor de la cirugía (laminectomía posterior descompresiva).

Los datos de los estudios SPORT también revelaron que, en general, la cirugía de columna mejora el dolor en la extremidad más que el DL y que los beneficios de la cirugía disminuyen con el tiempo[128-130].

Hernia discal

Los pacientes con hernia discal y dolor radicular secundario a compresión de raíces nerviosas deben tratarse de forma no quirúrgica, como se describió en la sección de DL agudo, a menos que tengan un déficit neurológico grave o progresivo. Aproximadamente solo un 10% de los pacientes presentan dolor suficiente para considerar la cirugía después de 6 semanas de tratamiento conservador[15]. La decisión de continuar con tratamiento no quirúrgico después de las 6 semanas en estos casos no aumenta el riesgo de parálisis ni síndrome de cola de caballo[99]. En ellos, la cirugía se asocia a beneficios moderados a corto plazo (durante 6 a 12 semanas) en comparación con el tratamiento conservador, aunque las diferencias en los resultados disminuyen con el tiempo y generalmente ya no están presentes después de 1-2 años[92,99].

Las técnicas quirúrgicas habituales realizadas en pacientes con déficit neurológico grave o progresivo son la discectomía abierta o la microdiscectomía (actualmente es el procedimiento quirúrgico estándar), que también son de elección en casos con dolor incapacitante persistente secundario a radiculopatía (tabla 50.5). La discectomía abierta generalmente implica una laminectomía, mientras que la microdiscectomía, con una incisión más pequeña y microscopio quirúrgico, requiere una hemilaminectomía unilateral para extraer el fragmento discal que comprime la raíz nerviosa. No existen diferencias claras en el resultado entre la discectomía abierta y la microdiscectomía. Las estrategias mínimamente invasivas más novedosas muestran una tendencia hacia un alivio del dolor más precoz y mejor, pero los tiempos quirúrgicos son más prolongados y se asocian a una tasa más alta de nueva rotura del disco[78,122,131].

Las infiltraciones de corticoides epidurales pueden ofrecer una pequeña ventaja terapéutica para el alivio a corto plazo del dolor radicular, pero no aportan beneficios funcionales significativo ni reducen la necesidad de cirugía[93].

TABLA 50.5 Indicaciones de derivación quirúrgica

Hernia discal

Síndrome de cola de caballo (de urgencia)
Déficit neurológico grave
Déficit neurológico progresivo
Más de 6 semanas de radiculopatía incapacitante (electiva)

Estenosis del canal

Déficit neurológico grave
Déficit neurológico progresivo
Pseudoclaudicación persistente e incapacitante (electiva)

Espondilolistesis

Déficit neurológico grave o progresivo

No hay pruebas convincentes de la eficacia de los corticoides sistémicos o de los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) en pacientes con radiculopatía.

Se ha investigado el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral en pacientes con radiculopatía lumbar.

Su potencial eficacia en la ciática tiene credibilidad biológica porque el factor de necrosis tumoral es un importante mediador de la inflamación de la raíz nerviosa, de la sensibilización central y del dolor neuropático[132]. Sin embargo, los resultados en pequeños ensayos controlados aleatorizados de pacientes con radiculopatía han sido confusos. En los pacientes con ciática aguda, la adición de un ciclo corto de adalimumab subcutáneo a la pauta de tratamiento dio lugar a una pequeña disminución del dolor en la extremidad y a menos intervenciones quirúrgicas[133]. Sin embargo, otro ensayo no encontró diferencia entre el infliximab intravenoso y una perfusión de salino[134]. En un ensayo con tres grupos, el dolor en la pierna parecía reducirse más con esteroides epidurales que con etanercept o salino epidurales[135]. Los resultados en el grupo con etanercept no fueron mejores que en el grupo con salino. Otro ensayo más que utilizó el abordaje transforaminal para administrar el etanercept epidural concluyó que este disminuía el dolor en la pierna y en la espalda en comparación con el placebo[132].

Estenosis del canal

Antes de tomar decisiones terapéuticas es fundamental entender la evolución natural de la estenosis del canal lumbar degenerativa. Los síntomas de la estenosis del canal permanecen estables durante años en la mayor parte de los pacientes y en algunos pueden mejorar. Es infrecuente una mejoría espectacular. Incluso aunque los síntomas progresen, existe poca probabilidad de deterioro rápido de la función neurológica. Por tanto, la elección racional en la mayoría de los casos es el tratamiento no quirúrgico conservador.

Hay pocos datos sólidos para orientar el tratamiento conservador de la estenosis del canal. La fisioterapia es el pilar fundamental, pero no se dispone de evidencia de la eficacia de pautas estandarizadas específicas. La mayoría consisten en fortalecimiento central, estiramientos, acondicionamiento aerobio, pérdida del exceso de peso y educación del paciente. Los ejercicios que implican flexión lumbar, como el ciclismo, se toleran mejor. El fortalecimiento de los músculos abdominales puede ser útil para fomentar la flexión lumbar y reducir la lordosis. Las fajas lumbares que mantienen una ligera flexión pueden proporcionar alivio sintomático. Solo deben utilizarse un número limitado de horas al día para evitar la atrofia de los músculos paravertebrales.

Para el alivio sintomático del dolor se utilizan a menudo AINE y tramadol.

Las infiltraciones lumbares de corticoides epidurales se usan asumiendo que los síntomas pueden ser secundarios a inflamación en la interfase entre la raíz nerviosa y los tejidos que la comprimen[56]. Para valorar su potencial de eficacia se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo[95] en pacientes con estenosis del canal lumbar y dolor asociado en la extremidad de moderado a intenso. No hubo diferencia significativa entre los pacientes asignados a las infiltraciones epidurales de glucocorticoides más lidocaína y los asignados a lidocaína sola en relación con los resultados principales de discapacidad funcional e intensidad del dolor. Basándose en este riguroso estudio, no puede recomendarse el uso rutinario de corticoides epidurales en pacientes con estenosis del canal lumbar.

La cirugía está indicada en los pocos casos de estenosis del canal lumbar con un déficit neurológico grave o progresivo. Sin embargo, la cirugía de la estenosis del canal lumbar es electiva en la mayoría de los pacientes. La indicación de la cirugía electiva consiste en aliviar los síntomas persistentes e incapacitantes de claudicación neurógena que no han respondido a los cuidados conservadores. En pacientes sin déficits neurológicos fijos, la cirugía tardía produce beneficios similares a los de la intervención seleccionada como tratamiento inicial[56,136]. La meta quirúrgica radica en descomprimir el canal vertebral central y los agujeros neurales para eliminar la presión sobre las raíces nerviosas. Esto se consigue mediante laminectomía, facetectomía parcial de las articulaciones facetarias hipertrofiadas y escisión del ligamento amarillo hipertrófico y del material discal protruido. Dos estudios controlados aleatorizados recientes demuestran claramente que, en la mayoría de los pacientes con estenosis del canal lumbar, con o sin espondilolistesis degenerativa, la cirugía debe limitarse a la descompresión[137,138]. La incorporación de una fusión instrumentada para el tratamiento de la estenosis del canal ya no es la mejor práctica. Su realización ha de limitarse a los pacientes con una inestabilidad vertebral demostrada, confirmada mediante radiografías en flexión-extensión[139]. Lamentablemente, existe un aumento alarmante de la cirugía de fusión de la columna, con uso de técnicas complejas en ausencia de evidencia de mayor eficacia. Las intervenciones incluyen instrumentación, aumento de injerto óseo con cemento y proteínas morfógenas de hueso humano y fusión combinada anterior y posterior (a menudo a múltiples niveles). Estas técnicas se asocian a mayor mortalidad perioperatoria, complicaciones mayores, reingresos y mayores costes en ausencia de evidencia de mayor eficacia[140-142].

En términos generales, existen ciertas evidencias que apoyan la efectividad de la laminectomía descompresiva para reducir el dolor y mejorar la función durante 1-2 años en pacientes con estenosis del canal, con o sin espondilolistesis, que tienen síntomas incapacitantes de claudicación neurógena a pesar del tratamiento conservador[56,99,122,126]. Más allá de este periodo de tiempo, los beneficios parecen disminuir y es frecuente la necesidad de reintervención. Debido a todo esto, las preferencias del paciente deben tener un gran peso en la decisión de operar una estenosis del canal lumbar[143].

Una alternativa menos invasiva a la laminectomía descompresiva consiste en la implantación de un espaciador de titanio interespinoso en uno o dos niveles vertebrales. Este espaciador separa las apófisis espinosas adyacentes y, por tanto, impone una flexión lumbar que, a su vez, incrementa potencialmente las dimensiones del canal vertebral. Existen evidencias preliminares de eficacia en pacientes con estenosis del canal a uno o dos niveles, sin espondilolistesis y con antecedentes de alivio de la claudicación neurógena con la flexión[122]. No está clara actualmente la comparativa entre este nuevo procedimiento y la estrategia quirúrgica estándar.

Espondilolistesis

La inmensa mayoría de los pacientes con espondilolistesis y DL crónico se tratan de manera conservadora. Es infrecuente que un paciente requiera cirugía de descompresión por el desarrollo de un déficit neurológico grave o progresivo debido a atrapamiento de raíces nerviosas o pseudoclaudicación incapacitante secundaria a estenosis del canal. Un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con espondilolistesis ístmica y DL incapacitante aislado o ciática durante al menos 1 año

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

señaló que la cirugía de fusión producía mejores resultados que la atención no quirúrgica[144], aunque las diferencias en el resultado se limitaron a un periodo de seguimiento de 5 años[145]. Como ya se ha mencionado, en la mayoría de los pacientes con espondilolistesis lumbar degenerativa y estenosis del canal, el tratamiento quirúrgico recomendado es la mera cirugía descompresiva de la estenosis del canal sin fusión instrumentada.

Evolución

La evolución natural de la mayoría de los pacientes con DL agudo es favorable. En la mayor parte existe una mejoría considerable del dolor y la función en 1 mes, aunque dos tercios de los pacientes siguen refiriendo molestias leves a los 3 y 12 meses[4], y más del 90% mejoran a las 8 semanas[5]. Aproximadamente solo un tercio de los pacientes con DL agudo buscan atención médica. Supuestamente, el resto mejoran por sí solos. Las recidivas, que también tienden a ser breves, son frecuentes y pueden afectar hasta a un 40% de los casos en 6 meses.

En los pacientes con ciática secundaria a hernia discal, la mejoría también es la norma[146]. Un tercio de los casos mejoran significativamente en 2 semanas, y el 75% después de 3 meses[12]. Solo cerca del 10% de estos pacientes son sometidos finalmente a cirugía.

Los síntomas de estenosis del canal tienden a permanecer estables en el 70% de los casos, mejoran en el 15% y empeoran en otro 15%[62]. Los síntomas invalidantes de claudicación neurógena secundarios a la estenosis del canal pueden aliviarse mediante cirugía descompresiva, pero normalmente los beneficios de la cirugía van disminuyendo con el paso del tiempo.

El 7-10% de los pacientes en los que se desarrolla dolor crónico son responsables en gran medida de los altos costes asociados al DL y siguen constituyendo un importante reto. Los factores que predicen la persistencia de DL crónico incapacitante son conducta maladaptativa al dolor, presencia de signos no orgánicos, afectación funcional, mal estado de salud general, enfermedades psiquiátricas concomitantes, insatisfacción laboral, litigios en reclamaciones de indemnización y alto grado de «miedo-evitación» (temor exagerado al dolor que lleva a evitar actividades beneficiosas)[35,147].

Conclusión

Un 80% de la población general experimentará DL. De estos pacientes, el 90% estarán libres de dolor en gran medida a las 8 semanas. Los cambios degenerativos de la columna lumbar son la causa más frecuentemente identificada de DL. La evaluación inicial del DL debe centrarse en identificar a los pocos pacientes con afectación neurológica significativa, fractura o enfermedad sistémica (infección, neoplasia maligna o espondiloartritis) porque pueden necesitar una intervención urgente o específica. La indicación de pruebas de imagen precoces es infrecuente en ausencia de traumatismo, afectación neurológica significativa o sospecha de enfermedad sistémica. Las anomalías en las pruebas de imagen, que a menudo son consecuencia de cambios degenerativos relacionados con la edad, deben interpretarse cuidadosamente porque están presentes con frecuencia en individuos asintomáticos. En el 85% de los casos, no puede hacerse un diagnóstico anatomopatológico preciso que identifique el origen del dolor. En cualquier caso, la mayoría de los pacientes con síndrome de DL agudo, en su mayor parte autolimitado, solo requerirán reconfirmación, educación y analgésicos simples. El tratamiento de los pacientes con DL crónico sigue siendo un desafío, y el alivio completo del dolor, una meta poco realista en la mayoría. Los pacientes con DL crónico se benefician de un programa inicial de fortalecimiento central, estiramiento, acondicionamiento aerobio, pérdida del exceso de peso y educación. Se desaconseja firmemente el tratamiento prolongado con opioides. La rehabilitación interdisciplinaria intensiva con énfasis en la terapia cognitivo-conductual ha de considerarse encarecidamente si fracasan las medidas conservadoras. Los corticoides epidurales tienen poco beneficio terapéutico, y su uso tiene que restringirse a los pacientes con radiculopatía debida a hernia discal. Gran número de técnicas de infiltración, modalidades fisioterapéuticas y tratamientos intervencionistas no quirúrgicos carecen de evidencias en relación con su eficacia. La cirugía descompresiva está indicada en los déficits neurológicos graves o progresivos y raramente es necesaria.

La frecuencia de cirugía de la espalda (incluida la fusión vertebral) en EE. UU. es la más alta del mundo y sigue aumentando rápidamente[122]. Este incremento continúa a pesar del hecho de que la función de la cirugía en el tratamiento de los pacientes sin déficits neurológicos graves o progresivos sigue siendo controvertida. Los ensayos aleatorizados que incluyen una operación simulada pueden ser la única forma de resolver la controversia. Estos ensayos pueden ser justificables porque existe equiponderación clínica genuina entre los clínicos sobre las ventajas de la intervención, la cirugía no suele realizarse para un trastorno mortal, los resultados principales son subjetivos y la frecuencia de complicaciones resulta alta[127,142].

Continúa existiendo una proliferación y utilización creciente de tratamientos intervencionistas y alternativos costosos, pero no probados. Siempre que sea posible, deben someterse a ensayos aleatorizados controlados con placebo. Este es el único método válido para valorar la eficacia de técnicas para resultados subjetivos como el dolor. Una vez establecida la eficacia, posteriormente estos tratamientos han de someterse a «investigación comparativa de la efectividad» para determinar cómo comparar entre sí las intervenciones que son efectivas[148].

La protección frente a estrategias no demostradas o nocivas para el tratamiento del DL obliga a los gobiernos y a los responsables sanitarios a acometer estrategias de reembolso arraigadas y contraproducentes, a conceder derechos y a incentivos financieros y profesionales para mantener el estado existente[149]. Una de las barreras más importantes para cambiar las vías clínicas guarda relación con los modelos actuales de reembolsos asistenciales, que recompensan el volumen más que la calidad, proporcionando de forma perversa una remuneración, no para tratar de forma eficaz a los pacientes, sino la magnitud del tratamiento[150].

Un nuevo abordaje prometedor para el DL en atención primaria consiste en el tratamiento estratificado de acuerdo con el riesgo estimado de mal pronóstico, usando un método de detección sistemática validado y sencillo que supone la utilización de cuestionarios breves rellenados por el propio paciente. Los pacientes se distribuyen en tres grupos de riesgo definidos (bajo, medio y alto) y se tratan de acuerdo con tres vías terapéuticas correspondientes a cada grupo. Esto producía mejores resultados clínicos y económicos que la atención convencional no estratificada[151]. Esta estrategia ha de explorarse y confirmarse adicionalmente en diferentes contextos.

En muchos países existen directrices para la práctica clínica basada en la evidencia en relación con las indicaciones de pruebas o tratamientos en los pasos específicos de la atención de pacientes con DL. Están destinados a proporcionar una hoja de ruta coste-eficaz para una atención racional y eficiente. La aplicación de estas directrices, sin embargo, sigue siendo un reto. Deben explorarse las vías que facilitarán su puesta en marcha.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al: What low back pain is and why we need to pay attention, *The Lancet* 391:2356-2367, 2018.
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al: The epidemiology of low back pain, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24:769-781, 2010.
4. Dunn KM, Hestback L, Cassidy JD: Low back pain across the life course, *Best Pract Res Clin Rheum* 27:591-600, 2013.
5. daSilva T, Mills K, Brown BT, et al: Risk of recurrence of low back pain, a systematic review, *J Orthop Sports Phys Ther* 47:305-313, 2017.

6. Martin B, Deyo R, Mirza S, et al: Expenditures and health status among adults with back and neck problems, *JAMA* 299:656-664, 2008.
7. Davis M, Onega T, Weeks W, et al: Where the United States spends its spine dollars, *Spine* 37:1693-1701, 2012.
8. Chou R: Pharmacological management of low back pain, *Drugs* 70(4):384-402, 2010.
9. Suri P, Palmer MR, Tsepilov YA, et al: Genome-wide meta-analysis of 158,000 individuals of European ancestry indentifies three loci associated with chronic back pain, *PLoS Genet* 14(9):e1007601, 2018.
10. Dixit RK: Approach to the patient with low back pain. In Imboden J, Hellmann D, Stone J, editors: *Current diagnosis and treatment in rheumatology*, ed 2, New York, 2007, McGraw-Hill, pp 100-110.
11. Chou R, Shekelle P: Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 303(13):1295-1302, 2010.
12. Jarvik JG, Deyo RA: Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging, *Ann Intern Med* 137:586-597, 2002.
13. Dixit RK, Schwab JH: Low back and neck pain. In Stone JH, editor: *A clinician's pearls and myths in rheumatology*, New York, 2009, Springer.
14. Dixit RK, Dickson DJ: Low back pain. In Adebajo A, editor: *ABC of rheumatology*, ed 4, Hoboken, NJ, 2010, Wiley-Blackwell.
16. Deyo R, Jarvik J, Chou R: Low back pain in primary care, *BMJ* 349:4266-4271, 2014.
17. Gran JT: An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 4:161-169, 1985.
18. Wang R, Crowson CS, Wright K, et al: Clinical evolution in patients with new onset inflammatory back pain: a population-based cohort study, *Arthritis Rheumatol* 70(7):1049-1055, 2018.
19. Arnbak B, Jurik AG, Jensen TS, et al: Association between inflammatory back pain characteristics and magnetic resonance imaging findings in the spine and sacroiliac joints, *Arthritis Care Res* 70(2):244-251, 2018.
23. Chou R, Fu R, Carrino JA, et al: Imaging strategies for low back pain: systematic review and meta-analysis, *Lancet* 373:463-472, 2009.
25. Chou R, Qaseem A, Owens D, et al: Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians, *Ann Intern Med* 154:181-189, 2011.
26. Webster B, Choi Y, Bauer A, et al: The cascade of medical services and associated longitudinal costs due of nonadherent magnetic resonance imaging for low back pain, *Spine* 39:1433-1440, 2014.
27. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al: Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society, *Ann Intern Med* 147(7):478-491, 2007.
29. Winter J, Hooge M, Sande M, et al: Magnetic resonance imaging of the sacroiliac jonts indicating sacroiliitis according to the assessment of spondyloarthritis international society definition in healthy individuals, runners, and women with postpartum back pain, *Arthritis Rheumatol* 70(7):1042-1048, 2018.
30. Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al: Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes. Exploring 'background noise' toward a data driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(5):736-745, 2018.
34. Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, et al: The diagnostic validity and therapeutic value of lumbar facet joint nerve blocks with or without adjuvant agents, *Current Review of Pain* 4(5):337-344, 2000.
35. Carragee EJ: Persistent low back pain, *N Engl J Med* 352(18):1891-1898, 2005.
36. Carragee E, Don A, Hurwitz E, et al: 2009 ISSLS Prize Winner: does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc. A ten-year matched cohort study, *Spine* 34:2338-2345, 2009.
37. Zhang Y, Zhao C, Jiang L, et al: Modic changes: a systematic review of the literature, *Eur Spine J* 17:1289, 2008.
38. Jensen T, Karppineu J, Sorensen J, et al: Vertebral end plate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain, *Eur Spine J* 17:1407, 2008.
39. Hulton M, Bayer G, Powell J: Modic vertebral body changes: the natural history as assessed by consecutive magnetic resonance imaging, *Spine* 36:2304, 2011.
40. Jensen R, Leboeuf-Yde C: Is the presence of modic changes associated with the outcomes of different treatments? A systematic critical review, *BMC Musculoskelet Disord* 12:183-191, 2011.
43. Ropper AH, Zafonte RD: Sciatica, *N Engl J Med* 372:1240-1248, 2015.
46. Tarulli AW, Raynor EM: Lumbosacral radiculopathy, *Neurol Clin* 25:387, 2007.
48. Panagopoulos J, Hush J, Steffens D, et al: Do MRI findings change over a period of up to 1 year in patients with low back pain? *Spine* 42(7):504-512, 2017.
49. Deyo RA, Mirza SK: Herniated lumbar intervertebral disk, *N Engl J Med* 374:1763-1772, 2016.
50. Oegema TR: Intervertebral disc herniation: does the new player up the ante? *Arthritis Rheum* 62:1840-1842, 2010.
51. Abraham JL: Assessment and treatment of patients with malignant spinal cord compression, *J Support Oncol* 2:88-91, 2004.
52. Lavy C, James A, Wilson-MacDonald J, et al: Cauda equine syndrome, *BMJ* 338:b936, 2009.
53. Kalichman L, Kim D, Guermazi A, et al: Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population, *Spine* 34(2):199-205, 2009.
55. Tomkins-Lane C, Melloh M, Lurie J, et al: Consensus on the clinical diagnosis of lumbar spinal stenosis: results of an international Delphi study, *Spine* 41:1239-1246, 2016.
56. Katz JN, Harris MB: Lumbar spinal stenosis, *N Engl J Med* 358(8):818-825, 2008.
57. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, et al: Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study, *Osteoarthritis Cartilage* 20(10):1103-1108, 2012.
58. Battie MC, Ortega-Alonso A, Niemelainen R, et al: Lumbar spinal stenosis is a highly genetic condition partly mediated by disc degeneration, *Arthritis Rheumatol* 66(12):3505-3510, 2014.
61. Suri P, Rainville J, Kalichman L, et al: Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? *JAMA* 304:2628-2636, 2010.
65. Kiss C, O'Neill TW, Mituszova M, et al: The prevelance of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a population-based study in Hungary, *Scand J Rheumatol* 31:226, 2002.
69. O'Connell NE, Cook CE, Wand BM, et al: Clinical guidelines for low back pain: a critical review of concensus and inconsistencies across three major guidelines, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30:968-980, 2016.
75. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, et al: Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systemic review of clinical characteristics, *Semin Arthritis Rheum* 39:10-17, 2009.
76. Zimmerli W: Vertebral osteomyelitis, *N Engl J Med* 362(11):1022-1029, 2010.
77. Attarian D: Septic sacroiliitis: the overlooked diagnosis, *J South Orthop Assoc* 10(1):57-60, 2001.
78. Dell'Atti C, Cassar-Pullicino VN, Lalam RK, et al: The spine in Paget's disease, *Skeletal Radiol* 36:609-626, 2007.
80. Riddle DL, Freburger JK: Evaluation of the presence of sacroiliac joint region dysfunction using a combination of tests: a multicenter intertester reliability study, *Phys Ther* 82:772, 2002.
81. O'Shea FD, Boyle E, Salonen DC, et al: Inflammatory and degenerative sacroiliac joint disease in a primary back pain cohort, *Arthritis Care Res* 62:447-454, 2010.
82. Konin G, Walz D: Lumbosacral transitional vertebrae: classification, imaging findings, and clinical relevance, *Am J Neuroradiol* 31(10):1778-1786, 2010.
83. Curtis P, Gibbons G, Price F: Fibro-fatty nodules and low back pain. The back mouse masquerade, *J Fam Pract* 49:345, 2000.
85. Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen deLara A, et al: Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice, *BMJ* 308:577, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

86. Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, et al: The treatment of acute low back pain—bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 332(6):351-355, 1995.
87. Williams C, Maher C, Latimer J, et al: Efficacy of paracetamol for acute low back pain: a double blind, randomized controlled trial, *Lancet* 384:1586-1596, 2014.
88. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al: Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, *Ann Intern Med* 166(7):514-530, 2017.
89. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al: Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline, *Ann Intern Med* 166(7):480-492, 2017.
90. Traeger AC, Lee H, Hubscher M, et al: Effect of intensive patient education versus placebo patient education on outcomes in patients with acute low back pain, JAMA Neurol. Published Online November 5, 2018.
91. Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, et al: A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain, *N Engl J Med* 339:1021-1029, 1998.
92. Clarke JA, van Tulder MW, Blomberg SE, et al: Traction for low back pain with or without sciatica, *Cochrane Database Syst Rev* 23:CD003010, 2007.
93. Carette S, Leclaire R, Marcouxs S, et al: Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus, *N Engl J Med* 336(23):1634-1640, 1997.
94. Pinto R, Maher C, Ferreira M, et al: Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica. A systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 157:865-877, 2012.
95. Friedly J, Comstock B, Turner J, et al: A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis, *N Engl J Med* 371:11-21, 2014.
96. Chou R, Hashimoto R, Friedly F, et al: Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 163(5):373-381, 2015.
97. Friedly J, Deyo R: Imaging and uncertainty in the use of lumbar epidural steroid injections, *Arch Intern Med* 172(2):142-143, 2012.
98. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al: Nonsurgical interventional therapies for low back pain. A review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline, *Spine* 34(10):1078-1093, 2009.
99. Chou R, Loeser JD, Owens DK, et al: Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain. An evidence based clinical practice guideline from the American Pain Society, *Spine* 34(10):1066-1077, 2009.
100. Weinstein JN: Balancing science and informed choice in decisions about vertebroplasty, *N Engl J Med* 361(6):619-621, 2009.
101. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al: A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures, *N Engl J Med* 361(6):569-579, 2009.
102. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al: A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures, *N Engl J Med* 361(6):557-568, 2009.
103. Staples M, Kallmes D, Comstock B, et al: Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomized placebo controlled trials: meta-analysis, *BMJ* 343:d3952, 2011.
104. Firanescu CE, deVries J, Lodder P, et al: Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV) randomized sham controlled clinical trial, *BMJ* 361:k1551, 2018.
105. McCullough B, Comstock B, Deyo R, et al: Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy, *JAMA Intern Med* 173(16):1514-1521, 2013.
106. Brummett C, Goesling J, Tsodikov A, et al: Prevalence of the fibromyalgia phenotype in patients with spine pain presenting to a tertiary care pain clinic and the potential treatment implications, *Arthritis Rheum* 65(12):3285-3292, 2013.
107. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al: Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 45:229-237, 2015.
108. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al: Effect of opioid vs non-opioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip pain or knee osteoarthritis pain. The SPACE randomized clinical trial, *JAMA* 319(9):872-882, 2018.
109. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al: Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction, *Ann Intern Med* 146:116-127, 2007.
110. Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al: Efficacy and safety of duloxetine in chronic low back pain, *Spine* 35(13):E578-E585, 2010.
111. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al: A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain, *Eur J Neurol* 16(9):1041-1048, 2009.
112. Mathieson S, Chiro M, Maher CG, et al: Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica, *N Engl J Med* 376(12):1111-1120, 2017.
113. Attal N, Barrot M: Is pregabalin ineffective in acute or chronic sciatica? *N Engl J Med* 376(12):1169-1170, 2017.
114. Kovacs FM, Abraira V, Pena A, et al: Effect of firmness of mattress on chronic non-specific low back pain: randomized, double-blind, controlled, multicentre trial, *Lancet* 362:1599, 2003.
115. Bergholdt K, Fabricius RN, Bendix T: Better backs by better beds? *Spine* 33:703, 2008.
116. Chou R, Huffman LH: Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline, *Ann Intern Med* 147(7):492-514, 2007.
117. Franke H, Franke J, Fryer G: Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis, *BMC Musculoskelet Disord* 15:286, 2014.
118. Tilbrook H, Cox H, Hewitt C, et al: Yoga for chronic low back pain. A randomized trial, *Ann Intern Med* 155:569-578, 2011.
119. Sherman K, Cherkin D, Wellman R, et al: A randomized trial comparing yoga, stretching, and a self-care book for chronic low back pain, *Arch Intern Med* 171(22):2019-2026, 2011.
120. Juch JNS, Maas ET, Ostelo RWJG, et al: Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the mint randomized clinical trials, *JAMA* 318(1):68-81, 2017.
121. Urrutia G, Kovacs F, Nishishinya MD, et al: Percutaneous thermocoagulation intradiscal techniques for discogenic low back pain, *Spine* 32:1146, 2007.
122. Chou R, Baisden J, Carragee EJ, et al: Surgery for low back pain. A review of the evidence for an American pain society clinical practice guideline, *Spine* 34(10):1094-1109, 2009.
123. Weinstein J, Tosteson T, Lurie J, et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial, *JAMA* 296:2441-2450, 2006.
124. Weinstein J, Lurie J, Tosteson T, et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): observational cohort, *JAMA* 296:2451-2459, 2006.
125. Weinstein J, Lurie J, Tosteson T, et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis, *N Engl J Med* 356(22):2257-2270, 2007.
126. Weinstein J, Tosteson T, Lurie J, et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar spinal stenosis, *N Engl J Med* 358(8):794-810, 2008.
127. Flum D: Interpreting surgical trials with subjective outcomes, *JAMA* 296(20):2483-2485, 2006.
128. Freedman MK, Hilibrand AS, Blood EA, et al: The impact of diabetes on the outcome of surgical and nonsurgical treatment of patients in the spine patients outcome research trial, *Spine* 36(4):290-307, 2011.
129. Pearson A, Blood E, Lurie J, et al: Predominant leg pain is associated with better surgical outcomes in degenerative spondylolisthesis and spinal stenosis: results from the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT), *Spine* 36(3):219-229, 2011.
130. Lurie JD, Toste4son TD, Abdu WA, et al: Long-term outcomes of lumbar spinal stenosis: eight-year results of the spine patient outcome research trial (SPORT), *Spine* 40(2):63-76, 2015.

131. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al: Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica, *N Engl J Med* 356:2245-2256, 2007.
132. Freeman B, Ludbrook G, Hall S, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of transforaminal epidural etanercept for the treatment of symptomatic lumbar disc herniation, *Spine* 38(23):1986-1994, 2013.
133. Genevay S, Viatte S, Finckh A, et al: Adalimumab in severe and acute sciatica, *Arthritis Rheum* 62:2339-2346, 2010.
134. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al: The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial, *Spine* 31(24):2759-2766, 2006.
135. Cohen S, White R, Kurihara C, et al: Epidural steroids, etanercept, or saline subacute sciatica, *Ann Intern Med* 156:551-559, 2012.
136. Amundsen T, Weber H, Nordal JH, et al: Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management? A prospective 10 year study, *Spine* 25:1424, 2000.
137. Forsth P, Olafsson G, Carlsson T, et al: A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis, *N Engl J Med* 374(15):1413-1423, 2016.
138. Ghogawala Z, Dziura J, Butler WE, et al: Laminectomy plus fusion versus laminectomy alone for lumbar spondylolisthesis, *N Engl J Med* 374(15):1424-1434, 2016.
139. Peul WC, Moojen WA: Fusion for lumbar spinal stenosis—safeguard or superfluous surgical implant? *N Engl J Med* 374(15):1478-1479, 2016.
140. Carragee EJ: The increasing morbidity of elective spinal stenosis surgery, *Is it necessary?, JAMA* 303(13):1309-1310, 2010.
141. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et al: Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults, *JAMA* 303(13):1259-1265, 2010.
142. Deyo RA, Nachemson A, Mirza S: Spinal fusion surgery—the case for restraint, *N Engl J Med* 350(7):722-726, 2004.
143. Katz JN: Surgery for lumbar spinal stenosis: informed patient preferences should weigh heavily, *Ann Intern Med* 162:518-519, 2015.
144. Moller H, Hedlund R: Surgery versus conservative management in adult isthmic spondylolisthesis—a prospective randomized study: part 1, *Spine* 25:1711-1715, 2000.
145. Ekman P, Moller H, Hedlund R: The long-term effect of posterolateral fusion in adult isthmic spondylolisthesis: a randomized controlled study, *Spine J* 5(1):36-44, 2005.
146. Vroomen P, deKrom M, Knottnerus JA: Predicting the outcome of sciatica at short-term follow-up, *Br J Gen Pract* 52:119, 2002.
147. Chou R, Shekelle P: Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 303(13):1295-1302, 2010.
148. Carey T: Comparative effectiveness studies in chronic low back pain, *Arch Intern Med* 171(22):2026-2027, 2011.
149. Buchbinder R, Van Tulder Mauritis, Oberg B, et al: Low back pain: a call for action, *The Lancet* 391:2384-2389, 2018.
150. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, et al: Prevention and treatment of low back pain: evidence challenges, and promising directions, *Lancet* 391:2368-2383, 2018.
151. Hill J, Whitehurst D, Lewis M, et al: Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (Star T back): a randomized controlled trial, *Lancet* 378:1560-1571, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al: What low back pain is and why we need to pay attention, *The Lancet* 391:2356-2367, 2018.
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al: The epidemiology of low back pain, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24:769-781, 2010.
3. Pengel LH, Herbert RD, Maher GC, et al: Acute low back pain, systematic review of its prognosis, *BMJ* 7410:323-327, 2003.
4. Dunn KM, Hestback L, Cassidy JD: Low back pain across the life course, *Best Pract Res Clin Rheum* 27:591-600, 2013.
5. daSilva T, Mills K, Brown BT, et al: Risk of recurrence of low back pain: a systematic review, *J Orthop Sports Phys Ther* 47:305-313, 2017.
6. Martin B, Deyo R, Mirza S, et al: Expenditures and health status among adults with back and neck problems, *JAMA* 299:656-664, 2008.
7. Davis M, Onega T, Weeks W, et al: Where the United States spends its spine dollars, *Spine* 37:1693-1701, 2012.
8. Chou R: Pharmacological management of low back pain, *Drugs* 70(4):384-402, 2010.
9. Suri P, Palmer MR, Tsepilov YA, et al: Genome-wide meta-analysis of 158,000 individuals of European ancestry indentifies three loci associated with chronic back pain, *PLoS Genet* 14(9):e1007601, 2018.
10. Dixit RK: Approach to the patient with low back pain. In Imboden J, Hellmann D, Stone J, editors: *Current diagnosis and treatment in rheumatology*, ed 2, New York, 2007, McGraw-Hill, pp 100-110.
11. Chou R, Shekelle P: Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 303(13):1295-1302, 2010.
12. Jarvik JG, Deyo RA: Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging, *Ann Intern Med* 137:586-597, 2002.
13. Dixit RK, Schwab JH: Low back and neck pain. In Stone JH, editor: *A clinician's pearls and myths in rheumatology*, New York, 2009, Springer.
14. Dixit RK, Dickson DJ: Low back pain. In Adebajo A, editor: *ABC of rheumatology*, ed 4, Hoboken, NJ, 2010, Wiley-Blackwell.
15. Deyo RA, Weinstein DO: Low back pain, *N Engl J Med* 344(5):363-370, 2001.
16. Deyo R, Jarvik J, Chou R: Low back pain in primary care, *BMJ* 349:4266-4271, 2014.
17. Gran JT: An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 4:161-169, 1985.
18. Wang R, Crowson CS, Wright K, et al: Clinical evolution in patients with new onset inflammatory back pain, a population-based cohort study, *Arthritis Rheumatol* 70(7):1049-1055, 2018.
19. Arnbak B, Jurik AG, Jensen TS, et al: Association between inflammatory back pain characteristics and magnetic resonance imaging findings in the spine and sacroiliac joints, *Arthritis Care Res* 70(2):244-251, 2018.
20. Deyo RA, Rainville J, Kent DL: What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 268:760-765, 1992.
21. Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA: Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of sciatica due to disk herniation: a systematic review, *J Neurol* 246:899-906, 1999.
22. Waddell G, McCullogh JA, Kummel E, et al: Non-organic physical signs in low back pain, *Spine* 5:117-125, 1980.
23. Chou R, Fu R, Carrino JA, et al: Imaging strategies for low back pain: systematic review and meta-analysis, *Lancet* 373:463-472, 2009.
24. Deyo RA: Diagnostic evaluation of LBP, *Arch Intern Med* 162:1444-1447, 2002.
25. Chou R, Qaseem A, Owens D, et al: Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians, *Ann Intern Med* 154:181-189, 2011.
26. Webster B, Choi Y, Bauer A, et al: The cascade of medical services and associated longitudinal costs due of nonadherent magnetic resonance imaging for low back pain, *Spine* 39:1433-1440, 2014.
27. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al: Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society, *Ann Intern Med* 147(7):478-491, 2007.
28. Frymoyer JW, Newberg A, Pope MH, et al: Spine radiographs in patients with low back pain: an epidemiological study in men, *J Bone Joint Surg Am* 66:1048-1055, 1984.
29. Winter J, Hooge M, Sande M, et al: Magnetic resonance imaging of the sacroiliac jonts indicating sacroiliitis according to the assessment of spondyloarthritis international society definition in healthy individuals, runners, and women with postpartum back pain, *Arthritis Rheumatol* 70(7):1042-1048, 2018.
30. Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al: Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes. Exploring 'background noise' toward a data driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(5):736-745, 2018.
31. Tullberg T, Svanborg E, Issacsson J, et al: A preoperative and postoperative study of the accuracy and value of electrodiagnosis in patients with lumbosacral disc herniation, *Spine* 18:837-842, 1993.
32. Deyo RA: Early diagnostic evaluation of low back pain, *J Gen Intern Med* 1:328-338, 1986.
33. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, et al: Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies, *Spine* 22:427-434, 1997.
34. Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, et al: The diagnostic validity and therapeutic value of lumbar facet joint nerve blocks with or without adjuvant agents, *Current Review of Pain* 4(5):337-344, 2000.
35. Carragee EJ: Persistent low back pain, *N Engl J Med* 352(18):1891-1898, 2005.
36. Carragee E, Don A, Hurwitz E, et al: 2009 ISSLS Prize Winner: does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc. A ten-year matched cohort study, *Spine* 34:2338-2345, 2009.
37. Zhang Y, Zhao C, Jiang L, et al: Modic changes: a systematic review of the literature, *Eur Spine J* 17:1289, 2008.
38. Jensen T, Karppineu J, Sorensen J, et al: Vertebral end plate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain, *Eur Spine J* 17:1407, 2008.
39. Hulton M, Bayer G, Powell J: Modic vertebral body changes: the natural history as assessed by consecutive magnetic resonance imaging, *Spine* 36:2304, 2011.
40. Jensen R, Leboeuf-Yde C: Is the presence of modic changes associated with the outcomes of different treatments? A systematic critical review, *BMC Musculoskelet Disord* 12:183-191, 2011.
41. Carragee EJ, Paragiondakis SJ, Khurana S: 2000 Volvo Award winner in clinical studies: lumbar high-intensity zone and discography in subjects without low back problems, *Spine* 25:2987-2992, 2000.
42. Jensen MC, Brandt-Zawadski MN, Obuchowski N, et al: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain, *N Engl J Med* 331:69-73, 1994.
43. Ropper AH, Zafonte RD: Sciatica, *N Engl J Med* 372:1240-1248, 2015.
44. Winstein PR: Anatomy of the lumbar spine. In Hardy RW, editor: *Lumbar disc disease*, ed 2, New York, 1993, Raven Press, pp 5.
45. Dammers R, Koehler PJ: Lumbar disc herniation: level increases with age, *Surg Neurol* 58:209-212, 2002.
46. Tarulli AW, Raynor EM: Lumbosacral radiculopathy, *Neurol Clin* 25:387, 2007.
47. Bozzao A, Gallucci M, Masciocchi C, et al: Lumbar disc herniation: MR imaging assessment of natural history in patients treated without surgery, *Radiology* 185:135-141, 1992.
48. Panagopoulos J, Hush J, Steffens D, Hancock MJ: Do MRI findings change over a period of up to 1 year in patients with low back pain? *Spine* 42(7):504-512, 2017.
49. Deyo RA, Mirza SK: Herniated lumbar intervertebral disk, *N Engl J Med* 374:1763-1772, 2016.
50. Oegema TR: Intervertebral disc herniation: does the new player up the ante? *Arthritis Rheum* 62:1840-1842, 2010.
51. Abraham JL: Assessment and treatment of patients with malignant spinal cord compression, *J Support Oncol* 2:88-91, 2004.
52. Lavy C, James A, Wilson-MacDonald J, et al: Cauda equine syndrome, *BMJ* 338:b936, 2009.
53. Kalichman L, Kim D, Guermazi A, et al: Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population, *Spine* 34(2):199-205, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

54. Fredrickson BE, Baker D, McHolick WJ, et al: The natural history of spondylosis and spondylolisthesis, *J Bone Joint Surg Am* 66:699, 1984.
55. Tomkins-Lane C, Melloh M, Lurie J, et al: Consensus on the clinical diagnosis of lumbar spinal stenosis: results of an international Delphi study, *Spine* 41:1239-1246, 2016.
56. Katz JN, Harris MB: Lumbar spinal stenosis, *N Engl J Med* 358(8):818-825, 2008.
57. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, et al: Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study, *Osteoarthritis Cartilage* 20(10):1103-1108, 2012.
58. Battie MC, Ortega-Alonso A, Niemelainen R, et al: Lumbar spinal stenosis is a highly genetic condition partly mediated by disc degeneration, *Arthritis Rheumatol* 66(12):3505-3510, 2014.
59. Rydevik B: Neurophysiology of cauda equina compression, *Acta Orthop Scand Suppl* 251:52, 1993.
60. Katz JN, Dalgas M, Stucki G, et al: Degenerative lumbar spinal stenosis: diagnostic value of the history and physical examination, *Arthritis Rheum* 38:1236-1241, 1995.
61. Suri P, Rainville J, Kalichman L, et al: Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? *JAMA* 304:2628-2636, 2010.
62. Johnsson KE, Rosen I, Uden A: The natural course of lumbar spinal stenosis, *Clin Orthop Relat Res82-86*, 1992.
63. Utsinger PD: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheum Dis* 11:325, 1985.
64. Julkunen H, Heinonen OP, Pyorala K: Hyperostosis of the spine in an adult population: its relation to hyperglycemia and obesity, *Ann Rheum Dis* 30:605, 1971.
65. Kiss C, O'Neill TW, Mituszova M, et al: The prevelance of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a population-based study in Hungary, *Scand J Rheumatol* 31:226, 2002.
66. Pittsley RA, Yoder FW: Retinoid hyperostosis. Skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis, *N Engl J Med* 308(17):1012-1014, 1983.
67. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol], *Semin Arthritis Rheum* 7:153, 1978.
68. Bundrick TJ, Cook DE, Resnik CS: Heterotopic bone formation in patients with DISH following total hip replacement, *Radiology* 155:595, 1985.
69. O'Connell NE, Cook CE, Wand BM, et al: Clinical guidelines for low back pain: a critical review of concensus and inconsistencies across three major guidelines, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 30:968-980, 2016.
70. Deyo RA, Diehl AK: Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies, *J Gen Intern Med* 3:230-238, 1988.
71. Grossman SA, Krabak MJ: Leptomeningeal carcinomatosis, *Cancer Treat Rev* 25:103, 1999.
72. Olson DO, Shields AF, Scheurich CJ, et al: Imaging of tumors of the spinal canal and cord, *Radiol Clin North Am* 26:965, 1988.
73. Klein MH, Shankman S: Osteoid osteoma: radiologic and pathologic correlation, *Skeletal Radiol* 21:23, 1992.
74. Aboulafia A, Kennon R, Jelinek J: Benigh bone tumors of childhood, *J Am Acad Orthop Surg* 7:377, 1999.
75. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, et al: Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systemic review of clinical characteristics, *Semin Arthritis Rheum* 39:10-17, 2009.
76. Zimmerli W: Vertebral osteomyelitis, *N Engl J Med* 362(11):1022-1029, 2010.
77. Attarian D: Septic sacroiliitis: the overlooked diagnosis, *J South Orthop Assoc* 10(1):57-60, 2001.
78. Dell'Atti C, Cassar-Pullicino VN, Lalam RK, et al: The spine in Paget's disease, *Skeletal Radiol* 36:609-626, 2007.
79. Slipman CW, Sterenfeld EB, Chou LH, et al: The predictive value of provocative sacroiliac joint stress maneuvers in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome, *Arch Phys Med Rehabil* 79:288, 1998.
80. Riddle DL, Freburger JK: Evaluation of the presence of sacroiliac joint region dysfunction using a combination of tests: a multicenter intertester reliability study, *Phys Ther* 82:772, 2002.
81. O'Shea FD, Boyle E, Salonen DC, et al: Inflammatory and degenerative sacroiliac joint disease in a primary back pain cohort, *Arthritis Care Res* 62:447-454, 2010.
82. Konin G, Walz D: Lumbosacral transitional vertebrae: classification, imaging findings, and clinical relevance, *Am J Neuroradiol* 31(10):1778-1786, 2010.
83. Curtis P, Gibbons G, Price F: Fibro-fatty nodules and low back pain. The back mouse masquerade, *J Fam Pract* 49:345, 2000.
84. Fast A, Shapiro D, Docommun EJ, et al: Low back pain in pregnancy, *Spine* 12:368, 1987.
85. Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen deLara A, et al: Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice, *BMJ* 308:577, 1994.
86. Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, et al: The treatment of acute low back pain—bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 332(6):351-355, 1995.
87. Williams C, Maher C, Latimer J, et al: Efficacy of paracetamol for acute low back pain: a double blind, randomized controlled trial, *Lancet* 384:1586-1596, 2014.
88. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al: Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, *Ann Intern Med* 166(7):514-530, 2017.
89. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al: Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline, *Ann Intern Med* 166(7):480-492, 2017.
90. Traeger AC, Lee H, Hubscher M, et al: Effect of intensive patient education versus placebo patient education on outcomes in patients with acute low back pain, JAMA Neurol. Published Online November 5, 2018.
91. Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, et al: A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain, *N Engl J Med* 339:1021-1029, 1998.
92. Clarke JA, van Tulder MW, Blomberg SE, et al: Traction for low back pain with or without sciatica, *Cochrane Database Syst Rev* 23:CD003010, 2007.
93. Carette S, Leclaire R, Marcouxs S, et al: Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus, *N Engl J Med* 336(23):1634-1640, 1997.
94. Pinto R, Maher C, Ferreira M, et al: Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica. A systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 157:865-877, 2012.
95. Friedly J, Comstock B, Turner J, et al: A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis, *N Engl J Med* 371:11-21, 2014.
96. Chou R, Hashimoto R, Friedly F, et al: Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 163(5):373-381, 2015.
97. Friedly J, Deyo R: Imaging and uncertainty in the use of lumbar epidural steroid injections, *Arch Intern Med* 172(2):142-143, 2012.
98. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al: Nonsurgical interventional therapies for low back pain. A review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline, *Spine* 34(10):1078-1093, 2009.
99. Chou R, Loeser JD, Owens DK, et al: Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain. An evidence based clinical practice guideline from the American Pain Society, *Spine* 34(10):1066-1077, 2009.
100. Weinstein JN: Balancing science and informed choice in decisions about vertebroplasty, *N Engl J Med* 361(6):619-621, 2009.
101. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al: A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures, *N Engl J Med* 361(6):569-579, 2009.
102. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al: A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures, *N Engl J Med* 361(6):557-568, 2009.

103. Staples M, Kallmes D, Comstock B, et al: Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomized placebo controlled trials: meta-analysis, *BMJ* 343:d3952, 2011.
104. Firanescu CE, deVries J, Lodder P, et al: Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV) randomized sham controlled clinical trial, *BMJ* 361:k1551, 2018.
105. McCullough B, Comstock B, Deyo R, et al: Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy, *JAMA Intern Med* 173(16):1514-1521, 2013.
106. Brummett C, Goesling J, Tsodikov A, et al: Prevalence of the fibromyalgia phenotype in patients with spine pain presenting to a tertiary care pain clinic and the potential treatment implications, *Arthritis Rheum* 65(12):3285-3292, 2013.
107. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al: Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 45:229-237, 2015.
108. Krebs E, Gravely A, Nugent S, et al: Effect of opioid vs non-opioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip pain or knee osteoarthritis pain. The SPACE randomized clinical trial, *JAMA* 319(9):872-882, 2018.
109. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al: Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction, *Ann Intern Med* 146:116-127, 2007.
110. Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al: Efficacy and safety of duloxetine in chronic low back pain, *Spine* 35(13):E578-E585, 2010.
111. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al: A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain, *Eur J Neurol* 16(9):1041-1048, 2009.
112. Mathieson S, Chiro M, Maher CG, et al: Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica, *N Engl J Med* 376(12):1111-1120, 2017.
113. Attal N, Barrot M: Is pregabalin ineffective in acute or chronic sciatica? *N Engl J Med* 376(12):1169-1170, 2017.
114. Kovacs FM, Abraira V, Pena A, et al: Effect of firmness of mattress on chronic non-specific low back pain: randomized, double-blind, controlled, multicentre trial, *Lancet* 362:1599, 2003.
115. Bergholdt K, Fabricius RN, Bendix T: Better backs by better beds? *Spine* 33:703, 2008.
116. Chou R, Huffman LH: Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline, *Ann Intern Med* 147(7):492-514, 2007.
117. Franke H, Franke J, Fryer G: Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis, *BMC Musculoskelet Disord* 15:286, 2014.
118. Tilbrook H, Cox H, Hewitt C, et al: Yoga for chronic low back pain. A randomized trial, *Ann Intern Med* 155:569-578, 2011.
119. Sherman K, Cherkin D, Wellman R, et al: A randomized trial comparing yoga, stretching, and a self-care book for chronic low back pain, *Arch Intern Med* 171(22):2019-2026, 2011.
120. Juch JNS, Maas ET, Ostelo RWJG, et al: Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the mint randomized clinical trials, *JAMA* 318(1):68-81, 2017.
121. Urrutia G, Kovacs F, Nishishinya MD, et al: Percutaneous thermocoagulation intradiscal techniques for discogenic low back pain, *Spine* 32:1146, 2007.
122. Chou R, Baisden J, Carragee EJ, et al: Surgery for low back pain. A review of the evidence for an American pain society clinical practice guideline, *Spine* 34(10):1094-1109, 2009.
123. Weinstein J, Tosteson T, Lurie J, et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial, *JAMA* 296:2441-2450, 2006.
124. Weinstein J, Lurie J, Tosteson T, et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): observational cohort, *JAMA* 296:2451-2459, 2006.
125. Weinstein J, Lurie J, Tosteson T, et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis, *N Engl J Med* 356(22):2257-2270, 2007.
126. Weinstein J, Tosteson T, Lurie J, et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar spinal stenosis, *N Engl J Med* 358(8):794-810, 2008.
127. Flum D: Interpreting surgical trials with subjective outcomes, *JAMA* 296(20):2483-2485, 2006.
128. Freedman MK, Hilibrand AS, Blood EA, et al: The impact of diabetes on the outcome of surgical and nonsurgical treatment of patients in the spine patients outcome research trial, *Spine* 36(4):290-307, 2011.
129. Pearson A, Blood E, Lurie J, et al: Predominant leg pain is associated with better surgical outcomes in degenerative spondylolisthesis and spinal stenosis: results from the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT), *Spine* 36(3):219-229, 2011.
130. Lurie JD, Toste4son TD, Abdu WA, et al: Long-term outcomes of lumbar spinal stenosis: eight-year results of the spine patient outcome research trial (SPORT), *Spine* 40(2):63-76, 2015.
131. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al: Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica, *N Engl J Med* 356:2245-2256, 2007.
132. Freeman B, Ludbrook G, Hall S, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of transforaminal epidural etanercept for the treatment of symptomatic lumbar disc herniation, *Spine* 38(23):1986-1994, 2013.
133. Genevay S, Viatte S, Finckh A, et al: Adalimumab in severe and acute sciatica, *Arthritis Rheum* 62:2339-2346, 2010.
134. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al: The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial, *Spine* 31(24):2759-2766, 2006.
135. Cohen S, White R, Kurihara C, et al: Epidural steroids, etanercept, or saline subacute sciatica, *Ann Intern Med* 156:551-559, 2012.
136. Amundsen T, Weber H, Nordal JH, et al: Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management? A prospective 10 year study, *Spine* 25:1424, 2000.
137. Forsth P, Olafsson G, Carlsson T, et al: A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis, *N Engl J Med* 374(15):1413-1423, 2016.
138. Ghogawala Z, Dziura J, Butler WE, et al: Laminectomy plus fusion versus laminectomy alone for lumbar spondylolisthesis, *N Engl J Med* 374(15):1424-1434, 2016.
139. Peul WC, Moojen WA: Fusion for lumbar spinal stenosis—safeguard or superfluous surgical implant? *N Engl J Med* 374(15):1478-1479, 2016.
140. Carragee EJ: The increasing morbidity of elective spinal stenosis surgery, *Is it necessary?, JAMA* 303(13):1309-1310, 2010.
141. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et al: Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults, *JAMA* 303(13):1259-1265, 2010.
142. Deyo RA, Nachemson A, Mirza S: Spinal fusion surgery—the case for restraint, *N Engl J Med* 350(7):722-726, 2004.
143. Katz JN: Surgery for lumbar spinal stenosis: informed patient preferences should weigh heavily, *Ann Intern Med* 162:518-519, 2015.
144. Moller H, Hedlund R: Surgery versus conservative management in adult isthmic spondylolisthesis—a prospective randomized study: part 1, *Spine* 25:1711-1715, 2000.
145. Ekman P, Moller H, Hedlund R: The long-term effect of posterolateral fusion in adult isthmic spondylolisthesis: a randomized controlled study, *Spine J* 5(1):36-44, 2005.
146. Vroomen P, deKrom M, Knottnerus JA: Predicting the outcome of sciatica at short-term follow-up, *Br J Gen Pract* 52:119, 2002.
147. Chou R, Shekelle P: Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 303(13):1295-1302, 2010.
148. Carey T: Comparative effectiveness studies in chronic low back pain, *Arch Intern Med* 171(22):2026-2027, 2011.
149. Buchbinder R, Van Tulder Mauritis, Oberg B, et al: Low back pain: a call for action, *The Lancet* 391:2384-2389, 2018.
150. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, et al: Prevention and treatment of low back pain: evidence challenges, and promising directions, *Lancet* 391:2368-3283, 2018.
151. Hill J, Whitehurst D, Lewis M, et al: Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (Star T back): a randomized controlled trial, *Lancet* 378:1560-1571, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

51

Dolor en la cadera y la rodilla

JAMES I. HUDDLESTON, III Y STUART GOODMAN

PUNTOS CLAVE

- Después de hacer la anamnesis y la exploración física, el médico debe ser capaz de limitar el diagnóstico diferencial a dos o tres patologías. Para confirmar el diagnóstico, han de realizarse pruebas de imagen.
- El estudio de imagen inicial solicitado corresponde a radiografías simples.
- Muchas de las estructuras vitales de la rodilla pueden palparse fácilmente o explorarse mediante pruebas de provocación.
- El derrame en la rodilla se asocia a menudo a un trastorno estructural interno.
- El médico ha de sospechar un desgarro de menisco si el paciente tiene un derrame, sensibilidad a la palpación en la línea articular y dolor con la hiperextensión e hiperflexión.
- Los pacientes con artrosis suelen referir rigidez y dolor con la actividad.
- Hay que considerar la artritis inflamatoria cuando el paciente continúa presentando dolor a pesar del reposo de la articulación.
- El dolor inguinal con la rotación interna de la cadera se considera debido a coxopatía mientras no se demuestre lo contrario.
- El dolor lumbosacro y de cadera concomitante es frecuente.

Introducción

El dolor osteomuscular afecta de un tercio a la mitad de la población general[1,2]. En la próxima década se espera un aumento considerable en la carga de enfermedades osteomusculares a medida que las personas del *baby boom* alcancen la mediana edad y en adelante. Un ejemplo de esta mayor carga es el aumento de prevalencia de las artroplastias de cadera y rodilla. En la última actualización sobre previsiones en EE. UU. se calculaba que durante 2020 se realizarían más de 500.000 artroplastias totales primarias de cadera y más de 1.300.000 artroplastias totales primarias de rodilla[3]. La prevalencia de intervenciones de revisión de artroplastias totales de cadera y total de rodilla también está aumentando[4]. Las articulaciones de la cadera y la rodilla son dos de las localizaciones más frecuentemente afectadas por dolor osteomuscular; la prevalencia de coxalgia es del 8-30% en personas de 60 años en adelante[5,6] y la de la gonalgia del 20-52% en personas de 55 años o más. En general las mujeres presentan más dolor osteomuscular que los hombres[7]. También existen variaciones geográficas y étnicas en la frecuencia del dolor de cadera y rodilla. Por ejemplo, hay una tendencia significativamente menor al dolor de ambas articulaciones al disminuir la latitud, así como menor dolor y artrosis de cadera en China que en EE. UU.[8-15].

Cuando se evalúa a un paciente que refiere dolor de rodilla o cadera, es necesario un conocimiento de la anatomía de estas articulaciones para formular un diagnóstico diferencial. Dada la fina cubierta de tejidos blandos alrededor de la rodilla y el hecho de que es infrecuente que el dolor se irradie, alrededor de esta articulación a menudo se puede aclarar el origen del dolor realizando una anamnesis completa y una exploración física extensa. El diagnóstico del dolor de cadera puede ser más problemático porque la articulación es más profunda y no resulta infrecuente que la cadera sea una localización de dolor irradiado desde la columna. El entendimiento de la biomecánica básica de estas articulaciones también es importante para la formulación de un diagnóstico diferencial porque resulta probable que ciertas actividades causen lesiones específicas.

Dolor en la rodilla

Anamnesis

La anamnesis detallada es quizá el paso más importante para diagnosticar exactamente la causa del dolor de rodilla. Los síntomas de rodilla generalmente se incluyen en dos categorías amplias: dolor o inestabilidad. El dolor puede originarse en una lesión de las superficies articulares (p. ej., artrosis, artritis inflamatoria, defectos osteocondrales y osteocondritis disecante), desgarros meniscales, desgarros del tendón del cuádriceps y rotuliano, bursitis, lesión nerviosa, fracturas, neoplasias o infección. El dolor irradiado desde la cadera o la columna resulta menos frecuente. La inestabilidad generalmente es episódica y deriva de lesiones del mecanismo extensor del cuádriceps-rótula, los ligamentos colaterales o los ligamentos cruzados. Es importante distinguir la inestabilidad verdadera del síntoma frecuente de «capitulación» porque generalmente este último se debe a una respuesta intensa al dolor más que a una enfermedad estructural específica.

Las personas de ciertos grupos de edad tienden a experimentar lesiones similares. Las lesiones ligamentosas, los desgarros agudos de menisco y los problemas femororrotulianos se encuentran con frecuencia en pacientes menores de 40 años. En cambio, los trastornos degenerativos, como artrosis y lesiones meniscales degenerativas, tienden a aparecer más a menudo en personas de edad avanzada.

La localización y las características del dolor son particularmente importantes cuando se evalúa la rodilla porque muchas de las estructuras vitales para su función adecuada son subcutáneas y pueden palparse fácilmente. La rodilla se puede conceptualizar en tres compartimentos separados: medial, lateral y femororrotuliano. Cada compartimento ha de explorarse por separado. El paciente debería ser capaz de señalar la zona exacta donde el dolor es más intenso. Hay que determinar el momento de inicio del dolor. La artrosis y la artritis inflamatoria tienden a presentar un inicio insidioso, mientras que las lesiones de meniscos y ligamentos generalmente se asocian a un fenómeno traumático. Conocer los detalles del episodio traumático será útil. Por ejemplo, una lesión de torsión, especialmente producida con la rodilla flexionada, hace pensar en un desgarro de menisco, mientras que una lesión sin contacto de la rodilla asociada a un cambio de dirección produce con más probabilidad un desgarro del ligamento cruzado anterior (LCA). El dolor de la artropatía degenerativa tiende a asociarse a rigidez, generalmente empeora con la actividad continuada durante el día y se reagudiza con actividades como el ejercicio, subir escaleras, levantarse de una silla y entrar y salir de un coche.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La presencia o ausencia de tumefacción en la rodilla es una parte importante de la anamnesis porque los derrames de la rodilla (es decir, líquido en la articulación) generalmente acompañan a una alteración estructural interna. También puede existir derrame en caso de sinovitis, artrosis, artritis inflamatoria, fracturas, infección y neoplasias. La distinción entre tumefacción de tejidos blandos alrededor de la rodilla, engrosamiento sinovial y un derrame verdadero es fundamental y se describe en la siguiente sección. El momento de inicio de la tumefacción también resulta importante para la determinación del diagnóstico. Una lesión aguda del ligamento cruzado o colateral o una fractura osteocondral se manifiestan con hemartrosis aguda (se produce en 1 h), mientras que un derrame asociado a artritis tiende a ser de naturaleza más insidiosa.

Un síntoma frecuente es el *bloqueo.* En los pacientes jóvenes puede deberse a desgarro meniscal desplazado y en los pacientes mayores con artrosis, a cuerpos libres. Es importante distinguir el verdadero bloqueo de la disminución de la amplitud de movimiento debida al dolor (llamada *pseudobloqueo*) porque esta diferenciación determinará los estudios de imagen más apropiados.

El momento de aparición del dolor con la actividad también es importante para hacer el diagnóstico correcto. Los desgarros meniscales y las lesiones ligamentosas que producen inestabilidad serán particularmente problemáticos con actividades como caminar sobre superficies irregulares o subir y bajar escaleras, movimientos que requieren la flexión de la rodilla y el pivote. La artrosis tiende a reagudizarse con todas las actividades que implican llevar cargas y se alivia con el reposo.

El clínico también debe explorar la tolerancia del paciente al ejercicio y su capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Estos detalles pueden permitir entender la gravedad de la lesión y también orientarán el tratamiento. Entre los datos importantes se encuentran el uso de sistemas de apoyo para la deambulación (p. ej., bastón, muletas, andador, ortesis o silla de ruedas), la tolerancia a la marcha y la capacidad para otros ejercicios (p. ej., fisioterapia).

También han de registrarse los antecedentes de cualquier tratamiento previo. La respuesta de un paciente a la fisioterapia, los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los suplementos nutricionales (como glucosamina y condroitina), las infiltraciones intraarticulares de corticoides o derivados del ácido hialurónico y cualquier tratamiento quirúrgico aportarán una visión adicional para el diagnóstico exacto y tendrán implicaciones terapéuticas una vez confirmado.

Después de realizar una anamnesis detallada, el clínico tiene que ser capaz de formular un diagnóstico diferencial con un listado breve de posibles trastornos. Después, esta información debería permitirle centrarse en aspectos específicos de una exploración física enfocada que conducirá a confirmar el diagnóstico.

Exploración física

General

Después de una breve valoración global del paciente, la exploración física debe comenzar con la observación de la alineación frontal de las extremidades inferiores y la longitud de las piernas del paciente. Los pacientes deben estar de pie con las piernas ligeramente separadas mirando al examinador (fig. 51.1). Después se utiliza un goniómetro para medir la alineación en varo/valgo de las rodillas. La evaluación de la longitud de las piernas ha de realizarse con bloques de un tamaño conocido. La altura total de los bloques necesaria para nivelar las crestas iliacas en relación con el suelo es equivalente a la discrepancia de longitud de las piernas (fig. 51.2).

A continuación se explora la marcha. Aunque una explicación extensa del análisis de la marcha está más allá de los límites de este capítulo, todos los clínicos deben hacer unas pocas observaciones rutinarias cuando evalúan a los pacientes con un problema de rodilla. Frecuentemente se observa *marcha antiálgica* (es decir, con una fase postural acortada) con impulsos. Cualquier trastorno que cause dolor en la extremidad inferior puede producir una marcha antiálgica.

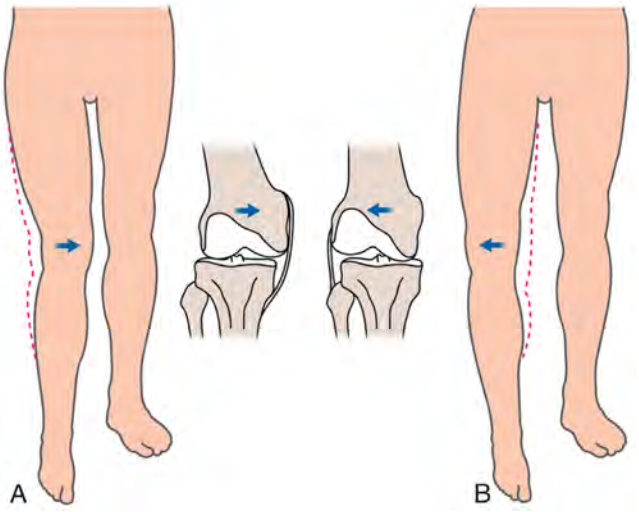
● **Fig. 51.1** Valoración de la alineación frontal.

● **Fig. 51.2** La altura total de los bloques necesaria para nivelar las crestas iliacas es igual a la discrepancia de longitud.

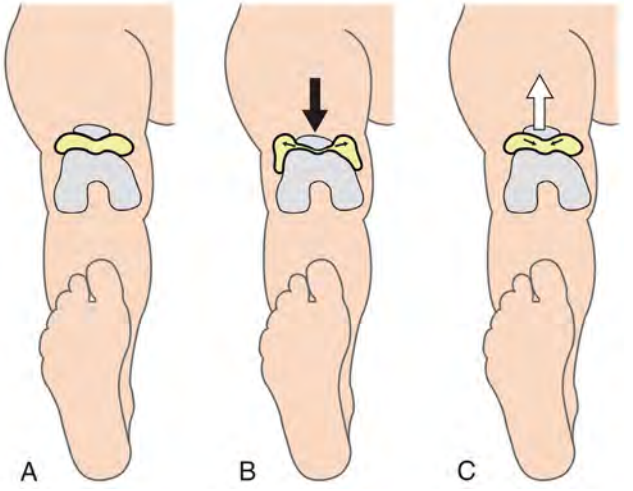
Cuando se observan en la fase postural de la marcha, los impulsos pueden deberse a una deformidad angular progresiva como resultado de cambios degenerativos o de inestabilidad ligamentosa crónica. Los impulsos mediales derivan de laxitud del ligamento colateral medial y/o de la cápsula posteromedial. Los impulsos laterales se originan en una laxitud del ligamento colateral lateral o del ángulo posterolateral (fig. 51.3). Los pacientes también pueden presentar impulso en recurvatura (la llamada *deformidad de la rodilla hacia atrás*) como resultado de laxitud capsular posterior o debilidad del cuádriceps.

Después el paciente tiene que colocarse en la mesa de exploración en posición supina cómoda. La valoración debe continuar con la inspección y la palpación antes de realizar cualquier maniobra de provo-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 51.3** El fémur se desplaza medialmente durante el impulso medial (A) y lateralmente durante el impulso lateral (B).



● **Fig. 51.4** Los derrames grandes pueden detectarse por el «bazuqueo» de la rótula con la rodilla en extensión.

cación. Si la extensión completa no es posible debido al dolor (p. ej., como consecuencia de fracturas, desgarros de menisco desplazados o un gran derrame), se colocará una almohada bajo la rodilla. Si el paciente no tiene enfermedad preexistente conocida, la rodilla contralateral puede servir como referencia adecuada. La extremidad inferior ha de inspeccionarse en busca de cualquier lesión cutánea, zonas de equimosis o cicatrices quirúrgicas. Debería apreciarse una atrofia del cuádriceps y utilizarse una cinta métrica para anotar la circunferencia del muslo. Es una buena práctica medirla a la misma distancia de la rótula o la línea articular en ambas rodillas. También puede apreciarse la presencia de un derrame, que se observará como plenitud o tumefacción en la bolsa suprarrotuliana. El derrame debe confirmarse por el «bazuqueo» de la rótula (fig. 51.4). Los derrames pequeños requerirán «ordeñar» el líquido hacia arriba hasta la bolsa suprarrotuliana, lo que permitirá la cuantificación del volumen de líquido (fig. 51.5). Hay que registrar la amplitud de movimientos activos y pasivos de ambas rodillas con un goniómetro.

Después el examinador palpará todas las estructuras de la rodilla. Es importante hacerlo de forma sistemática para asegurarse de que se efectúa una palpación completa. La palpación debe ser suave pero lo suficientemente firme para detectar trastornos sutiles. Las estructuras que hay que palpar son el tendón del cuádriceps, la rótula (polos superior e inferior), la bolsa de la «pata de ganso», las líneas articulares

● **Fig. 51.5** Los derrames pequeños pueden apreciarse «ordeñando» el líquido hacia la bolsa suprarrotuliana.

● **Fig. 51.6** Palpación de la línea articular medial (A) y lateral (B).

medial (fig. 51.6A) y lateral (fig. 51.6B), los orígenes e inserciones de los ligamentos colaterales, la tuberosidad tibial y la fosa poplítea. La plenitud en la cara posterior de la rodilla puede ser indicativa de un quiste de Baker.

Ligamentos

Las lesiones de los ligamentos colaterales o cruzados pueden conducir a inestabilidad de la rodilla. Es importante mencionar que para cada

● **Fig. 51.7** La prueba del cajón anterior se realiza subluxando la tibia anteriormente con la rodilla flexionada 90°. Se aprecia el grado de traslación anterior (mm). El tope final se caracteriza como «blando» o «duro».

● **Fig. 51.8** La prueba de Lachman se realiza aplicando una fuerza anterior sobre la tibia mientras se estabiliza el fémur con la rodilla flexionada 30°.

movimiento de traslación y rotación de la rodilla existen restricciones tanto primarias como secundarias. Cuando se altera una restricción primaria, el movimiento estará limitado por la restricción secundaria. Si se lesiona una restricción secundaria y la primaria permanece intacta, el movimiento no será anómalo. Por ejemplo, el LCA es la restricción primaria para la traslación anterior de la tibia, y el menisco medial es la restricción secundaria. La alteración del LCA conducirá a un aumento significativo de la traslación tibial anterior. Esta traslación estará aumentada si el paciente se ha sometido a una meniscectomía medial previa[16].

Los ligamentos colaterales pueden explorarse aplicando una fuerza en el plano frontal. Este examen debe hacerse en extensión completa y a 30° de flexión para eliminar la influencia de los ligamentos cruzados y las restricciones capsulares. Con el paciente en posición supina, se aplica una fuerza en varo a través de la rodilla para valorar el ligamento colateral lateral y una fuerza en valgo para evaluar el ligamento colateral medial.

El LCA es una de las estructuras que más a menudo se lesionan en la rodilla. La insuficiencia del LCA también es frecuente en pacientes con artrosis avanzada. Un mecanismo frecuente de lesión es un impacto directo en la cara lateral de la rodilla (la lesión por «recorte» en el fútbol que causa la tríada de lesión del ligamento colateral medial, el LCA y el menisco medial[17]), así como lesiones sin contacto que ocurren durante acciones como el recorte, el pivote y el salto[18]. Los pacientes suelen referir un «pop» audible acompañado por un inicio agudo de tumefacción en la rodilla. Se han descrito múltiples pruebas para evaluar el LCA. Las más sensibles para el diagnóstico de una lesión del LCA son las pruebas de cajón anterior, de Lachman[19] y de desplazamiento del pivote[20,21]. Las tres pruebas se llevan a cabo con el paciente en posición supina. La prueba del cajón anterior se realiza con la rodilla flexionada 90°. El examinador coloca sus manos en la superficie posterior de la tibia proximal produciendo una subluxación tibial anterior (fig. 51.7). Se considera anómalo cualquier movimiento grosero de la tibia diferente del lado contralateral. La prueba de Lachman se efectúa con la rodilla flexionada 30° (para eliminar la contribución de las restricciones secundarias). El examinador aplica una fuerza anterior sobre la tibia estabilizando el fémur con su mano contralateral. Se considera anómalo cualquier aumento de traslación tibial anterior en relación con el lado contralateral (fig. 51.8). La prueba de desplazamiento del pivote se realiza con la rodilla en extensión. El examinador sujeta la tibia en ligera rotación interna y aplica una fuerza en valgo mientras flexiona lentamente la rodilla. Esta combinación de fuerzas debería producir una subluxación anterior de la tibia si está lesionado el LCA. La prueba es positiva si la tibia se reduce con un sonido sordo tipo «clac» entre los 20 y 40° de flexión (fig. 51.9).

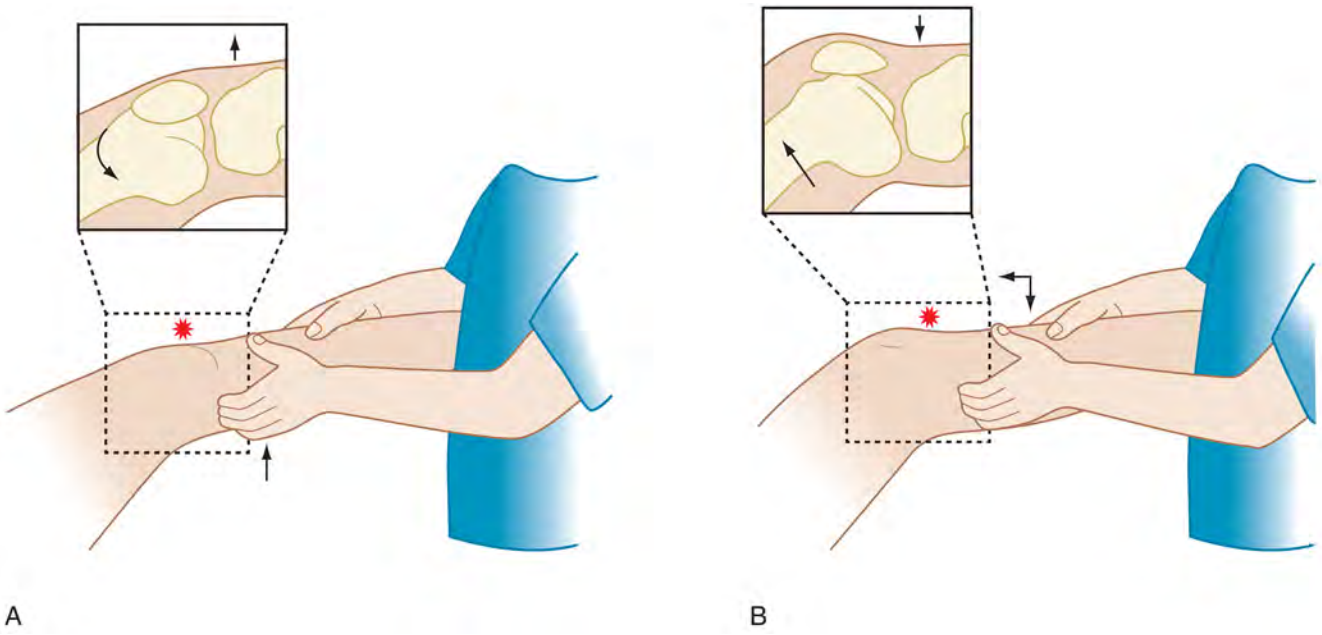
El ligamento cruzado posterior (LCP) es el más potente de la rodilla[22,23], y por ello las lesiones generalmente son consecuencia de un traumatismo importante. Un mecanismo habitual es la «lesión del salpicadero» durante un accidente de tráfico, cuando la rodilla flexionada se golpea contra el salpicadero (fig. 51.10). El LCP puede evaluarse con las pruebas del cajón posterior, de hundimiento posterior y activa del cuádriceps. Todas se realizan con el paciente en posición supina. La prueba del cajón posterior se lleva a cabo con la rodilla flexionada 90°. El examinador aplica una fuerza en la tibia dirigida posteriormente. La colocación de la punta de un pulgar en la línea articular anterior permite la cuantificación de una traslación anómala (fig. 51.11). La prueba de hundimiento posterior es positiva cuando la tibia presenta subluxación posterior con la rodilla en flexión a 90°. La pérdida del escalón tibial medial en la línea articular debe alertar al examinador en relación con una lesión del LCP (fig. 51.12)[22]. Generalmente esta prueba es positiva en un contexto crónico o después de inducir la anestesia en los casos agudos. La prueba activa del cuádriceps se realiza con la rodilla en flexión a 60°. Se pide al paciente que la extienda manteniendo el pie sobre la mesa de exploración. La prueba es positiva si se observa reducción de la tibia[24].

Las lesiones del LCP a menudo se acompañan de afectación del ángulo posterolateral, una estructura compleja que funciona como estabilizador tanto estático como dinámico de la rodilla[23]. Está formado por el ligamento colateral lateral, el ligamento poplíteo-peroneo, la inserción poplíteo-meniscal, el ligamento arqueado y el tendón y el músculo poplíteos[25]. Las lesiones del ángulo posterolateral y/o del LCP pueden explorarse con la «prueba del dial» (fig. 51.13). Las estructuras del ángulo posterolateral limitan la rotación externa a 30° de flexión, mientras que el LCP limita la rotación externa a 90°. Un aumento de la rotación externa a 90° de flexión sin incremento de la rotación externa a 30° de flexión indica una lesión aislada del LCP. Un aumento de la rotación externa a 30° de flexión sin incremento a 90° de flexión indica una lesión aislada del ángulo posterolateral. El aumento de la rotación externa tanto a 30 como a 90° de flexión es indicativo de lesión combinada del LCP y del ángulo posterolateral.

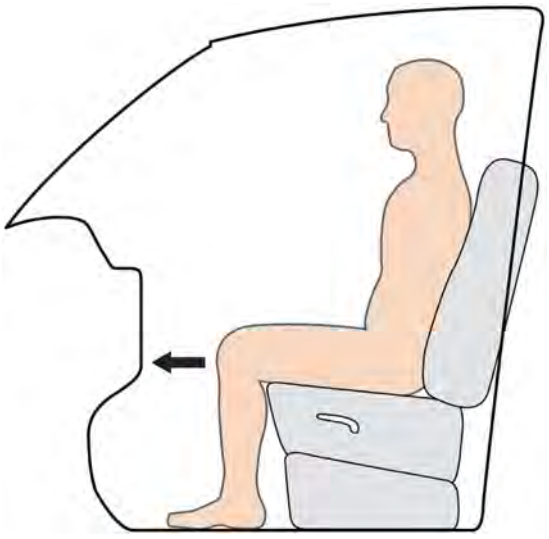
Meniscos

Las lesiones meniscales traumáticas y degenerativas se encuentran entre las más frecuentes de la rodilla. Los meniscos se consideran los cartílagos amortiguadores de los impactos de la rodilla y además aportan una limitación a la rotación y la traslación. El menisco medial tiende a presentar forma de judía y es más grande y menos móvil que el lateral, que suele tener más forma de C. Estas diferencias anatómicas tienen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 51.9** La prueba de desplazamiento del pivote es positiva si la tibia se reduce con un «clac» a 20-40° de flexión.



• **Fig. 51.10** La lesión del ligamento cruzado posterior puede ocurrir cuando la tibia choca con el salpicadero, produciéndose una subluxación posterior en el fémur.

• **Fig. 51.11** La prueba del cajón posterior se realiza subluxando la tibia posteriormente con la rodilla flexionada 90°. Se aprecia el grado de traslación posterior (mm). El tope final se caracteriza como «blando» o «duro».

implicaciones en los diferentes patrones de lesión que se observan en estas dos estructuras.

Los desgarros meniscales generalmente se producen por rotación de la rodilla flexionada al extenderse. Los desgarros del menisco medial son más frecuentes que los del lateral, probablemente debido a la falta relativa de movilidad del primero[26]. Los pacientes generalmente refieren «bloqueo» y «chasquido o crujido» o la sensación de que algo no está bien en la rodilla, normalmente como resultado del desplazamiento del menisco desgarrado durante el movimiento. Los hallazgos físicos habituales consisten en dolor con la hiperflexión y la hiperextensión, sensibilidad a la palpación en la línea articular y derrame. Para diagnosticar los desgarros meniscales, se han descrito muchas pruebas de provocación. Es frecuente la realización de las pruebas de McMurray[27] y de compresión de Apley[28], aunque carecen de sensibilidad y especificidad. La prueba de McMurray en flexión se efectúa con el paciente en supino y la cadera y la rodilla flexionadas 90°. Se aplica una fuerza de compresión y rotación a la rodilla mientras se extiende. La prueba es positiva si el paciente refiere dolor (fig. 51.14). La prueba de compresión de Apley se lleva a cabo con el paciente en decúbito prono con la rodilla flexionada 90°. Cuando es positiva, el paciente refiere dolor con la rotación de la tibia. La fotografía artroscópica de la figura 51.15 muestra un desgarro en el asta posterior del menisco medial.

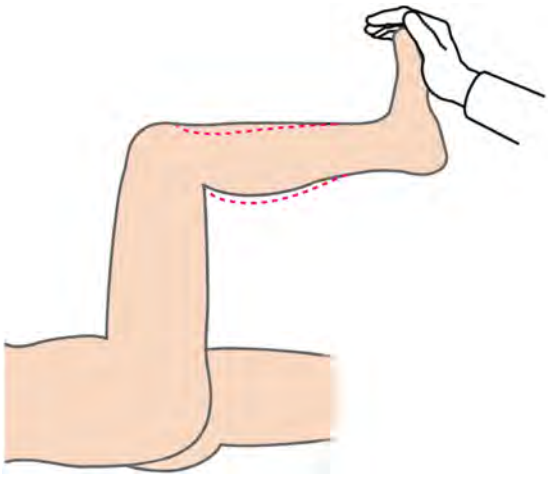
Tendón del cuádriceps

Su lesión es más frecuente en la sexta y la séptima décadas de la vida. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal, endocrinopatías, diabetes y otras enfermedades inflamatorias y metabólicas sistémicas tienden a presentar mayor riesgo. La rotura del tendón del cuádriceps después de una artroplastia total de rodilla es

una complicación infrecuente (con una incidencia del 0,1%), pero cuando ocurre es devastadora[29]. Generalmente los pacientes presentan dolor intenso en la cara anterior de la rodilla después de experimentar una contracción excéntrica del cuádriceps durante una caída o una lesión por torsión. La exploración física revela defecto palpable en el tendón, derrame resultante de hemartrosis e hipermovilidad de la rótula. Normalmente no son capaces de extender completamente la rodilla (fig. 51.16).

Tendón rotuliano

Los problemas del tendón infrarrotuliano incluyen tendinitis y rotura. La tendinitis generalmente es una lesión por sobreutilización y suele asociarse a saltos, cambios en el grado de actividad y contracciones excéntricas durante caídas. Los pacientes presentan sensibilidad a la palpación en la tuberosidad tibial o en el polo inferior de la rótula. La rotura del tendón rotuliano ocurre habitualmente en pacientes menores de 40 años y se relaciona con tendinitis crónica. Suelen presentar dolor en la cara anterior de la rodilla e incapacidad para extenderla.



● **Fig. 51.12** La prueba de hundimiento posterior es positiva cuando la tibia presenta subluxación posterior con la rodilla flexionada 90°.

Dolor femororrotuliano

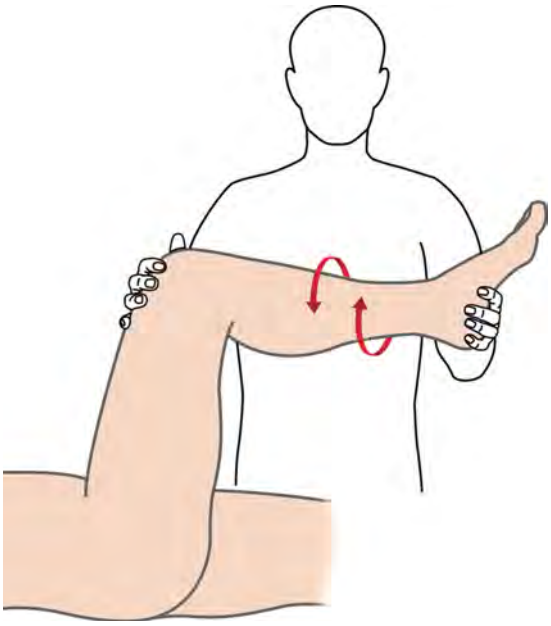
Las personas que refieren dolor anterior de rodilla son valoradas habitualmente por cirujanos ortopédicos. Es más frecuente en las mujeres y representa hasta un 25% de todas las lesiones deportivas de la rodilla[30]. Existen diversos factores que contribuyen a la biomecánica de la articulación femororrotuliana, como la sobreutilización, la profundidad de la tróclea, la forma de la rótula, la potencia del cuádriceps, la línea de tracción del cuádriceps en relación con el tendón rotuliano (ángulo Q), la longitud del tendón rotuliano, la forma de los cóndilos femorales y el cartílago articular. Las anomalías de cualquiera de estos factores pueden contribuir a este síndrome doloroso, y un tratamiento eficaz solo es posible con la identificación correcta de cualquier factor que lo favorezca.

La exploración física de la articulación femororrotuliana comienza con un análisis de la alineación frontal de la rodilla porque una deformidad en valgo puede contribuir a una subluxación lateral. Debe valorarse la altura de la rótula en relación con la tuberosidad tibial (rótula alta o baja). El signo de la J consiste en el deslizamiento lateral de la rótula al final de la extensión, lo que indica una tracción excesiva del vasto lateral. El vasto medial oblicuo es el principal estabilizador frente a la tracción lateral por parte del vasto lateral. Con la rodilla extendida y el cuádriceps relajado, el examinador debe apreciar cualquier inclinación de la rótula. También ha de observar si existe crepitación audible o palpable, frecuente en personas con artrosis. Un ángulo Q mayor de 15° en mujeres y mayor de 8 a 10° en hombres se considera anómalo[30]. La movilidad rotuliana tiene que valorarse usando un sistema de cuadrantes para evaluar el desplazamiento mediolateral pasivo de la rótula en relación con el surco troclear. La rótula normal no ha de desplazarse medial ni lateralmente más allá del segundo cuadrante. Una alteración de la movilidad puede deberse a cambios en la tensión del retináculo. La prueba de aprehensión se realiza intentando subluxar la rótula con la rodilla en extensión. Es positiva cuando desencadena dolor y un rechazo que permite al examinador mover la rótula lateralmente (fig. 51.17).

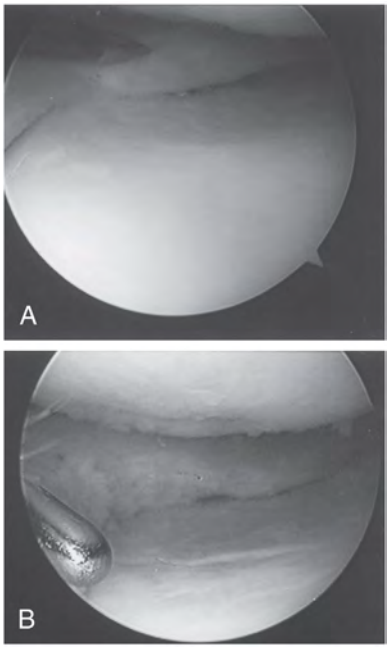
Al finalizar la anamnesis y la exploración física, un clínico sagaz debe haber formulado una lista breve de posibles diagnósticos. Teniéndola en mente, pueden realizarse las pruebas de imagen apropiadas. El objetivo de los estudios iniciales es confirmar el diagnóstico con el estudio más adecuado y menos costoso. Las pruebas más especializadas no deben reemplazar una anamnesis y una exploración física exhaustivas.

● **Fig. 51.13** El grado de rotación externa tibial se determina con la «prueba del dial».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 51.14** Una prueba de McMurray en flexión positiva puede indicar un desgarro meniscal.

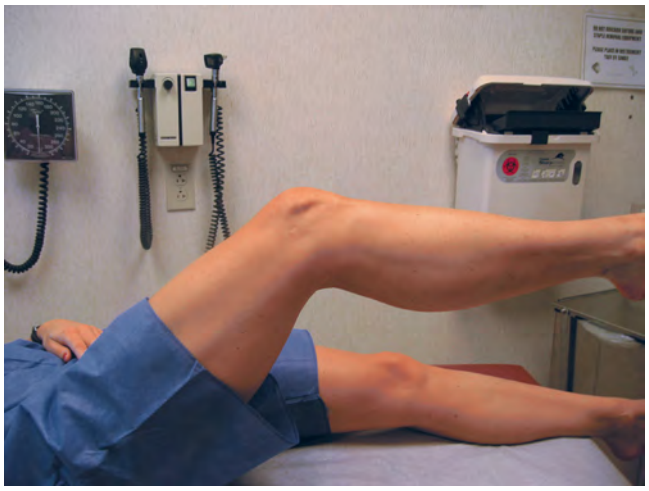


● **Fig. 51.15** Fotografía artroscópica de un desgarro en el asta posterior del menisco medial antes (A) y después (B) del desbridamiento.

Pruebas de imagen

Radiografías simples

Generalmente constituyen el primer estudio realizado tras una lesión de rodilla y deben leerse de forma sistemática. Antes de examinar las estructuras óseas han de evaluarse los tejidos blandos. Los hallazgos se describirán en términos de líneas radiotransparentes y radiopacas. La fase de interpretación tiene que comenzar solo después de haber descrito los hallazgos. Existe una tendencia natural a evitar la descripción y proceder directamente a la interpretación pero, si se sigue esta inclinación, es probable que se pasen por alto o se descarten de forma prematura ciertos hallazgos.

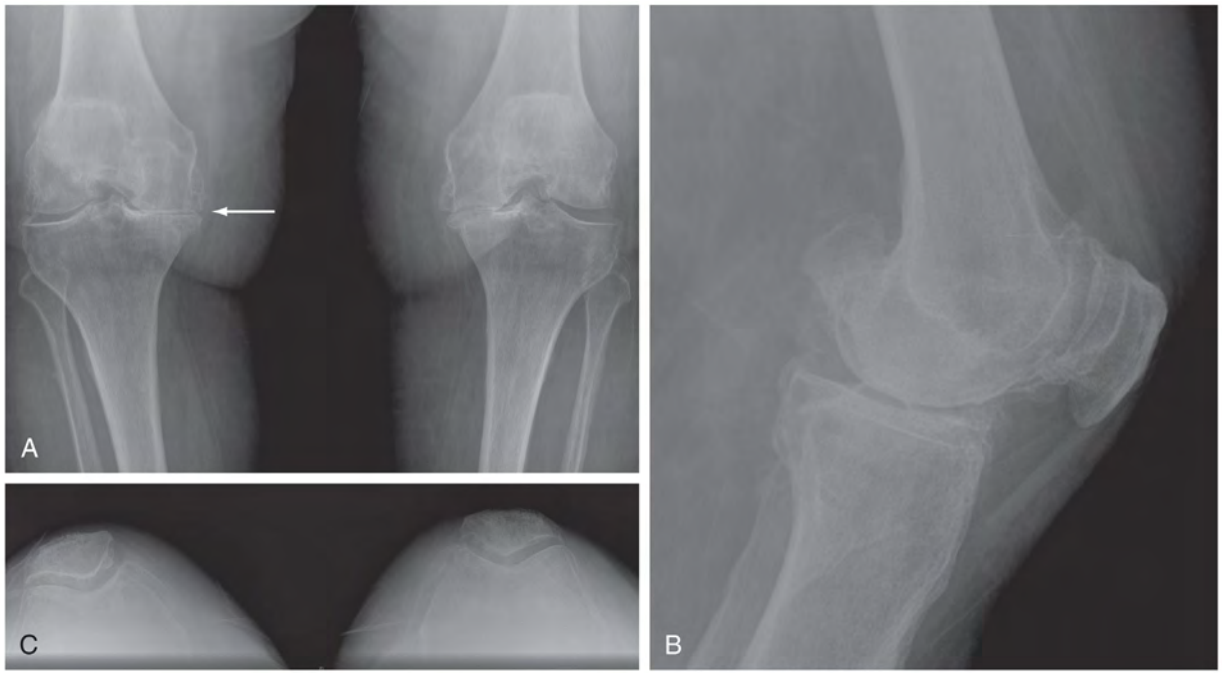


● **Fig. 51.16** Retraso extensor debido a desgarro completo en el tendón del cuádriceps.

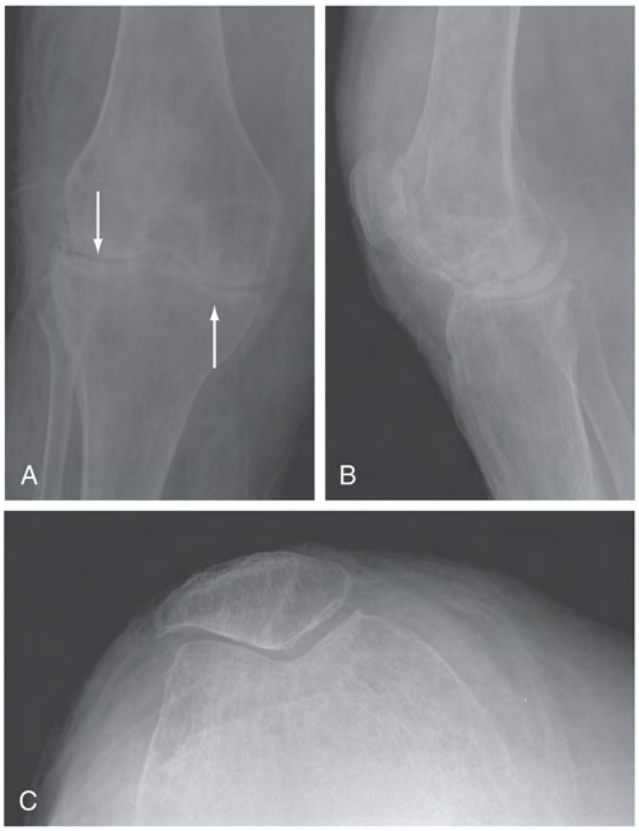
● **Fig. 51.17** La prueba de aprehensión es positiva cuando la subluxación de la rótula causa dolor.

La evaluación radiográfica básica de la rodilla consta de proyecciones en bipedestación anteroposteriores (AP) cargando el peso, laterales y de Merchant. La proyección AP permite la evaluación de la alineación frontal y la altura de los espacios articulares femorotibiales. La alineación frontal normal de la rodilla debe ser de 5 a 7° de valgo anatómico (femorotibial). En una rodilla normal el espacio articular femorotibial lateral es más ancho que el medial. En presencia de artrosis pueden observarse osteofitos marginales, estrechamiento del espacio articular, esclerosis subcondral y cambios quísticos (fig. 51.18). La osteopenia periarticular con estrechamiento concéntrico del espacio articular y escasez de osteofitos se observa frecuentemente en personas con artritis inflamatoria (fig. 51.19). La radiografía lateral permite la evaluación de derrames y de la longitud de los tendones rotuliano y del cuádriceps. La proyección de Merchant, que se toma tangencial a la articulación femorrotuliana[31], facilita la detección de artritis femorrotuliana y mala alineación.

Otras proyecciones adicionales son la posteroanterior en bipedestación con las rodillas flexionadas aproximadamente 45°, la del túnel o de la escotadura intercondílea y la proyección en bipedestación AP bilateral de las extremidades inferiores en formato de 90 cm. La proyección en bipedestación posteroanterior con flexión de las rodillas se realiza con el rayo en 10° de angulación hacia caudal de anterior a posterior,



● **Fig. 51.18** Proyecciones en bipedestación anteroposterior (A), lateral (B) y de Merchant (C) de una rodilla artrósica.



● **Fig. 51.19** Proyecciones en bipedestación anteroposterior (A), lateral (B) y de Merchant (C) de la rodilla en un paciente con artritis reumatoide.

lo que permite la evaluación de los cóndilos femorales posteriores si existe un estrechamiento del espacio articular[32]. La proyección del túnel se obtiene con la rodilla flexionada y el rayo dirigido hacia abajo con un ángulo perpendicular a la meseta tibial. Es útil para la detección de estrechamiento del espacio articular femorotibial posterior, fracturas de la espina tibial, cuerpos libres y lesiones osteocondrales de la cara medial de los cóndilos femorales. La proyección en bipedestación de 90 cm se utiliza para la determinación del eje mecánico de la extremidad inferior, así como para la evaluación de cualquier deformidad que pueda existir. El eje mecánico normal es una línea recta que une el centro de las articulaciones de la cadera, la rodilla y el tobillo. Los cirujanos la utilizan en la planificación preoperatoria y la valoración postoperatoria de la artroplastia total de rodilla, así como para la programación de osteotomías femorales distales y tibiales proximales en la cirugía de la artritis.

Tomografía computarizada

Se ha sustituido en gran medida por la resonancia magnética (RM) para la evaluación rutinaria de los problemas de rodilla. Ahora la tomografía computarizada (TC) se utiliza principalmente para la valoración de tumores óseos y en el contexto de los traumatismos para la detección de fracturas sutiles que no se visualizan fácilmente con la radiografía simple, así como para la evaluación más exhaustiva de fracturas intraarticulares. En los casos de fractura femoral distal o tibial proximal, la TC es útil para ayudar al cirujano a planificar el tratamiento quirúrgico. También se emplea para valorar la alineación axial de los componentes femoral y tibial en casos de artroplastia total de rodilla dolorosa[33,34].

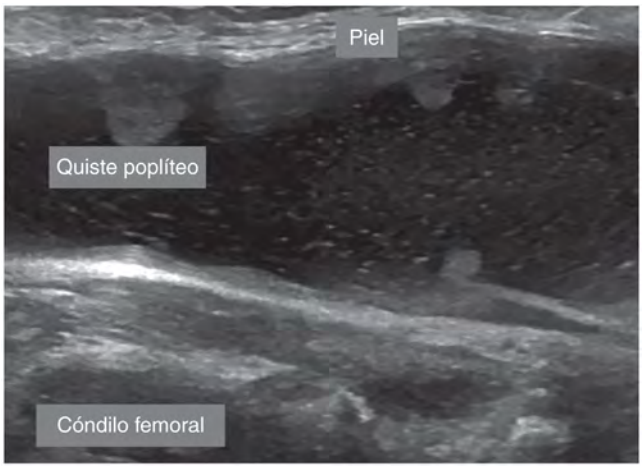
Ecografía

Su uso se ha hecho más habitual en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de rodilla. Algunos médicos la utilizan de forma rutinaria, tanto en el contexto hospitalario como en la consulta, como auxiliar en la artrocentesis de rodilla. Se trata de una prueba de imagen atractiva por su bajo coste, su capacidad en tiempo real y su portabilidad. Es particularmente interesante por la posibilidad de realizar maniobras de provocación durante su realización. La ecografía puede detectar de forma fácil y fiable derrames articulares y quistes poplíteos (fig. 51.20), así como alteraciones del tendón del cuádriceps y rotuliano. Supuestamente la ecografía puede detectar un incremento del líquido articular de 1 mm[35].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gammagrafía

Es muy sensible pero no específica y se utiliza para detectar zonas de aumento de remodelación ósea. Requiere correlación clínica y debe utilizarse junto con otras pruebas de imagen. Se inyecta por vía intravenosa un compuesto de fosfato de tecnecio. Aproximadamente el 50% del marcador se excreta por vía renal y el resto es captado por las zonas con incremento de recambio óseo. Normalmente las imágenes esqueléticas se obtienen de 2 a 3 h después de la inyección porque esta demora permite un máximo contraste entre los tejidos blandos y las estructuras esqueléticas y al mismo tiempo proporciona un recuento fotónico adecuado[36].

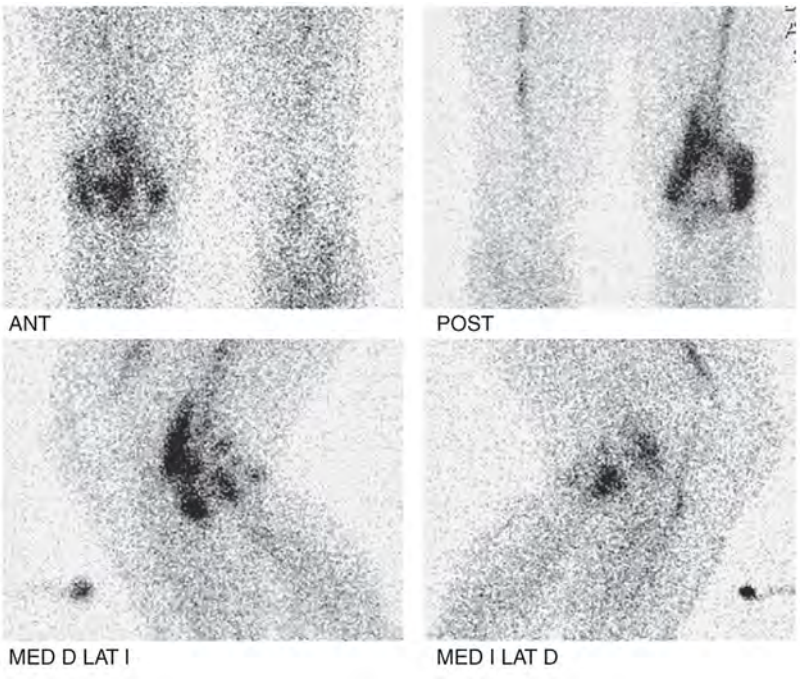


● **Fig. 51.20** Imagen ecográfica que muestra un gran quiste poplíteo en un paciente con artrosis de rodilla sintomática, que se trató mediante aspiración e infiltración de corticoides.

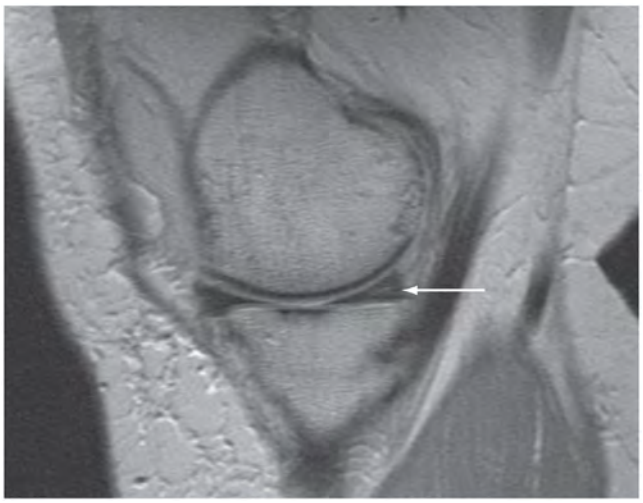
La gammagrafía ósea en tres fases puede aportar información adicional. Las tres fases consisten en una reserva angiográfica, seguida de reserva hemática e imagen ósea. La fase angiográfica permite la detección de hiperemia regional. Se ha comunicado que esta técnica tiene mayor especificidad y puede usarse en casos de sospecha de osteomielitis, osteonecrosis, fracturas por sobrecarga y aflojamiento de implantes[36]. Puede observarse un aumento de captación del radionúclido hasta 12-18 meses después de una artroplastia total de rodilla. La captación asimétrica en una zona alrededor de la prótesis debe plantear la sospecha de aflojamiento o fractura alrededor de la prótesis (fig. 51.21)[37,38]. La incorporación de leucocitos marcados al coloide de sulfuro de tecnecio 99m aporta una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de infección[39].

Resonancia magnética

Ha sustituido a muchas modalidades de pruebas de imagen debido a su capacidad multiplanar directa y a que consigue un mejor contraste de las partes blandas. No obstante, la RM no debe ser la modalidad de imagen inicial para evaluar un dolor de cadera o de rodilla, ya que resulta costosa y a menudo innecesaria. Aunque la radiografía simple sigue siendo la prueba de elección para la definición de las estructuras óseas, la RM permite una visualización excelente del cartílago articular, los ligamentos cruzados y colaterales, los tendones rotuliano y del cuádriceps y los meniscos (fig. 51.22). También es sumamente sensible para la detección de edema de la médula ósea (contusión), fracturas por sobrecarga y lesiones con efecto de masa. El uso de la «regla de los dos cortes» ha mejorado la sensibilidad y la especificidad de la RM en el diagnóstico preciso de los desgarros meniscales. Esta regla determina que un menisco está desgarrado si dos o más imágenes de RM muestran hallazgos anómalos y posiblemente desgarrado si solo aparecen en un corte. Usando la técnica de eco de espín rápido, la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de desgarros meniscales mediales y laterales fue del 95 y el 85%, y del 77 y el 89%, respectivamente, lo que se traduce en un valor predictivo positivo del 91-94% para los desgarros mediales y del 83-96% para los laterales[40].



● **Fig. 51.21** Gammagrafía ósea que revela un aumento de captación del radiomarcador alrededor del fémur distal en este paciente con una artroplastia total de rodilla infectada y aflojamiento séptico del componente femoral. *ANT,* anterior; *MED D LAT I,* medial derecho lateral izquierdo; *MED I LAT D,* medial izquierdo lateral derecho; *POST,* posterior.



● **Fig. 51.22** Resonancia magnética sagital que muestra un cambio de señal lineal que se extiende hasta la superficie meniscal, compatible con un desgarro *(flecha)* en el asta posterior del menisco medial.

Trastornos frecuentes en el diagnóstico diferencial del dolor de rodilla

Generales

Aunque existen muchas enfermedades que pueden afectar a la rodilla, algunas se encuentran con mayor frecuencia. Al evaluar el dolor de rodilla, el clínico debe estar familiarizado con la artrosis, la artritis reumatoide y la artritis inflamatoria asociada a espondiloartropatías seronegativas, los desgarros de meniscos, ligamentos y tendones, la osteocondritis disecante, las fracturas y fracturas osteocondrales, el dolor irradiado desde la cadera (como en el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral en adolescentes), la claudicación vascular y neurógena, el síndrome de dolor regional complejo, los sarcomas, las metástasis y las infecciones. Aunque la infección no es una fuente habitual de dolor original en la cadera o la rodilla, su prevalencia como causa de dolor en las artroplastias de cadera y rodilla está en aumento[41].

Bursitis

La bolsa prerrotuliana se sitúa entre el retináculo y la grasa subcutánea y se extiende desde la rótula hasta la tuberosidad tibial. La bolsa puede inflamarse y llenarse de líquido cuando sufre un impacto directo o microtraumatismos de repetición (p. ej., por arrodillarse). Los pacientes con bursitis prerrotuliana presentan dolor anterior de rodilla con la flexión y una masa fluctuante en su cara anterior. Si la zona aparece caliente, sensible a la palpación y eritematosa, debe excluirse bursitis séptica mediante aspiración. La bolsa de la «pata de ganso», localizada sobre las inserciones de los músculos sartorio, grácil y semitendinoso en la porción proximal medial de la tibia, también puede ser origen de dolor en la rodilla cuando se inflama.

Neoplasia

Los tumores de la región de la rodilla a menudo se diagnostican tras un traumatismo que requiere evaluación médica. El dolor nocturno y con el reposo y los síntomas constitucionales deben alertar al clínico para que considere la investigación apropiada. Entre los tumores benignos que se observan en la zona de la rodilla se encuentran el encondroma, la sinovitis vellonodular pigmentada, la osteocondromatosis y el tumor de células gigantes. Los tumores malignos que se encuentran en esta zona, aunque no se limitan a estos, son metástasis, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno.

Quistes poplíteos

Un quiste poplíteo, originalmente llamado *quiste de Baker,* es una masa llena de líquido sinovial localizada en la fosa poplítea. Se considera que el quiste poplíteo sinovial más frecuente es una distensión de la bolsa localizada por debajo del vientre medial del músculo gastrocnemio. En un paciente adulto generalmente está presente un trastorno intraarticular subyacente (artrosis). En niños, el quiste puede ser aislado con una articulación de la rodilla normal. Los pacientes suelen presentar dolor posterior de rodilla episódico[42]. El diagnóstico se realiza mediante ecografía o RM. Las opciones terapéuticas incluyen negligencia benigna, aspiración, escisión quirúrgica o tratamiento del proceso patológico subyacente (artritis) con artroplastia de rodilla.

Dolor en la cadera

Anamnesis

En los pacientes que presentan dolor de cadera, la obtención de una anamnesis precisa es un paso inicial importante para la formulación del diagnóstico diferencial. En general, deben considerarse más trastornos que en el dolor de rodilla porque la cadera es una zona frecuente de dolor irradiado o referido a partir de enfermedades lumbosacras e intrapélvicas. La anamnesis extensa y detallada orientará al clínico a una exploración física enfocada.

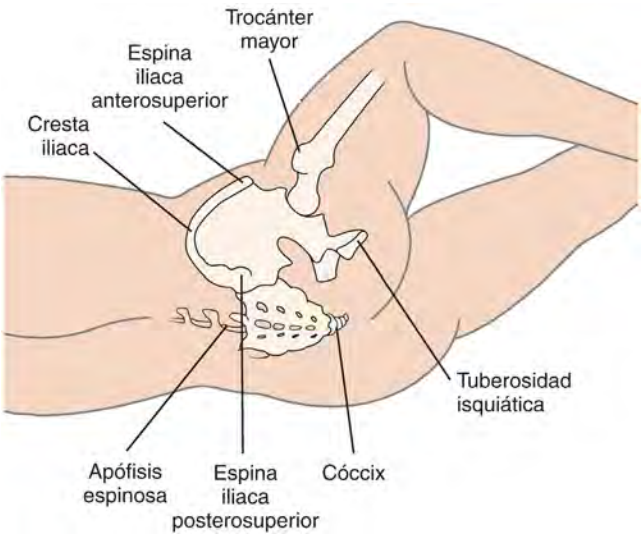
La mayor parte de los pacientes que presentan coxopatía refieren dolor. Es importante definir su localización exacta porque el dolor de la «cadera» puede referirse a malestar en la ingle, la cara lateral del muslo o el glúteo. El dolor en la ingle o la región medial del muslo generalmente se debe a coxopatía y se cree que se origina en una irritación de la cápsula y/o el revestimiento sinovial[43]. El dolor generado en la columna lumbosacra puede irradiarse a los glúteos y/o a la cara lateral del muslo[44]. El dolor en esta también puede derivar de la llamada *bursitis trocantérea* (generalmente una tendinitis del abductor). También deben valorarse las actividades o posturas que agravan y alivian el dolor. Asimismo, se evaluarán la intensidad, la frecuencia y el patrón de irradiación del dolor. No es infrecuente que el dolor de rodilla se origine en la articulación de la cadera. Los tumores primarios y metastásicos de la pelvis y la región proximal del muslo siempre han de incluirse en el diagnóstico diferencial. También tienen que considerarse las enfermedades intrapélvicas de la próstata, las vesículas seminales, las hernias, los ovarios, el aparato digestivo y los vasos[45,46].

Conocer el grado de actividad general del paciente es importante porque esta información permitirá valorar la gravedad de la enfermedad y puede influir en el tratamiento. Los pacientes con coxopatías pueden tener dificultades para cortarse las uñas de los pies, ponerse calcetines y zapatos y subir y bajar escaleras. También hay que registrar la tolerancia a la marcha y el uso de sistemas de apoyo. Para valorar la función en esta población de pacientes se emplean mucho dos escalas de clasificación: la escala de cadera de Harris y el índice de artrosis de las Western Ontario y McMaster Universities (WOMAC)[47,48].

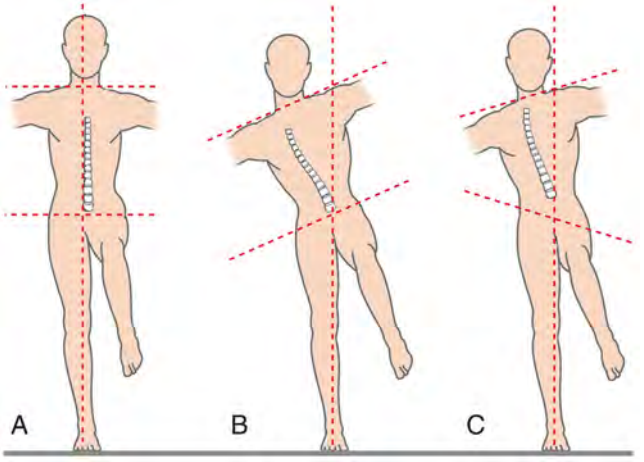
Hay que preguntar al paciente por cualquier problema de cadera que tuviera en la infancia. Algunas enfermedades, como la displasia del desarrollo, el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, la poliomielitis y traumatismos, pueden conducir a artrosis a lo largo de la vida[49-51]. También se preguntará sobre cualquier tratamiento utilizado para estos trastornos.

La artrosis y la artritis inflamatoria son dos causas frecuentes de dolor de cadera. En general, el dolor de la artrosis se agudiza con la actividad y se alivia con el reposo. La artritis leve de cadera puede no hacerse sintomática hasta alcanzar cierto grado de actividad. La rigidez (generalmente por sinovitis) también se refiere frecuentemente tanto en la artropatía degenerativa como en la inflamatoria. Cuando el dolor continúa a pesar de probar el reposo, ha de considerarse un proceso inflamatorio o infeccioso subyacente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 51.23** Referencias óseas de la pelvis que pueden palparse durante la exploración física.



• **Fig. 51.24** Exploración física de la función de los abductores. (A) Postura normal sobre una pierna. (B) Tambaleo positivo de Trendelenburg y signo de Trendelenburg negativo. (C) Tambaleo positivo de Trendelenburg con oblicuidad pélvica e inclinación sobre la cadera afectada para desplazar el centro de gravedad del cuerpo.

Se comentará cualquier tratamiento previo para el dolor de cadera. Deben registrarse la respuesta del paciente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos, suplementos nutricionales (como condroitina y glucosamina), fisioterapia, infiltraciones de corticoides, anestésicos locales o ácido hialurónico e intervenciones ecográficas y quirúrgicas. Por último, se realizará una anamnesis médica más general. El médico ha de tener en cuenta si existen antecedentes de alcoholismo, trastornos neuromusculares y tabaquismo, y si utiliza sistemas de apoyo en general.

Exploración física

Comienza cuando el clínico observa al paciente por primera vez. La facilidad para levantarse de la silla, las posturas y la velocidad de la marcha proporcionan una idea de la extensión de la discapacidad del paciente. A continuación se realiza una evaluación general de la columna vertebral, la alineación de las extremidades inferiores y la longitud de las piernas. Con el examinador situado detrás del paciente, se explora el equilibrio frontal y sagital de la columna. Se le pide que se toque los dedos de los pies. Una giba costal indica escoliosis. Cualquier deformidad grosera de la columna alertará al examinador por la posibilidad de una oblicuidad pélvica con la consiguiente discrepancia de longitud de las extremidades.

Después se valora la alineación frontal global de las extremidades inferiores. Si se detecta una discrepancia de longitud, pueden utilizarse bloques, como se comentó anteriormente, para determinar el grado de desigualdad aparente. Si la discrepancia de longitud se debe a oblicuidad pélvica fija por enfermedad lumbosacra, es posible que los bloques no puedan nivelar la pelvis. Hay que apreciar la presencia de cicatrices quirúrgicas previas en la zona de la cadera. Se tiene que realizar una palpación de las referencias óseas (cresta iliaca, espina iliaca anterosuperior, espina iliaca posterosuperior, tuberosidad isquiática, cóccix, apófisis espinosas y trocánter mayor) (fig. 51.23). El cuello femoral se localiza aproximadamente tres dedos por debajo de la espina iliaca anterosuperior.

Debe llevarse a cabo una evaluación básica de la marcha. Aunque el análisis de la marcha es una ciencia compleja, todos los clínicos deberían sentirse cómodos valorando anomalías frecuentes en los pacientes. El paciente con dolor de cadera puede presentar una marcha antiálgica. La gravedad de la cojera ha de clasificarse como leve, moderada o grave. Una cojera leve solo pueden detectarla los observadores experimentados. La cojera moderada será apreciada por el paciente. Una cojera grave será fácilmente evidente y tendrá un impacto significativo sobre la velocidad de la deambulación. Las causas frecuentes de cojera son dolor y debilidad de los abductores (glúteos medio y menor); la diferenciación entre estas dos causas de cojera es una parte importante de la exploración física.

El paciente con disfunción de los abductores probablemente tendrá una marcha tambaleante de los abductores (marcha de Trendelenburg)[52]. En la marcha tambaleante de Trendelenburg el paciente compensa la disfunción abductora inclinándose hacia la cadera afectada para desplazar el centro de gravedad del cuerpo en esa dirección (fig. 51.24). Si el paciente tiene una marcha de Trendelenburg, el médico debe evaluar el signo de Trendelenburg, que resulta positivo cuando la pelvis se inclina hacia el lado no apoyado al ponerse de pie sobre una extremidad. Es mejor realizar esta prueba con el examinador colocado detrás del paciente. Las causas de debilidad de los abductores son numerosas y pueden consistir en contractura o acortamiento del glúteo medio, *coxa vara,* fractura, displasia, trastornos neurológicos (p. ej., lesión del nervio glúteo superior, radiculopatía, poliomielitis, mielomeningocele y lesiones de la médula espinal) y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral.

Después se pide al paciente que se tumbe en supino sobre la mesa de exploración. Hay que evaluar la amplitud de movimiento de ambas caderas registrando la flexión, la extensión, la aducción, la abducción, la rotación interna en extensión y la rotación externa en extensión. La extensión de la cadera se valora mejor con el paciente en decúbito prono. La amplitud de movimiento normal es de 100-135° para la flexión (la rodilla debe estar flexionada para relajar los isquiotibiales), de 15-30° para la extensión, de 0-30° para la aducción, de 0-40° para la abducción, de 0-40° para la rotación interna y de 0-60° para la rotación externa. El movimiento suele estar limitado en casos de deformidad (como la limitación de la rotación interna en el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral) y en la artrosis avanzada. Generalmente, la rotación interna y la abducción son los primeros movimientos que se limitan en la artrosis. El movimiento será doloroso también en pacientes con sinovitis. Deben palparse las zonas dolorosas.

Para evaluar contracturas musculares sutiles con limitación del movimiento pueden realizarse pruebas especiales. La presencia de contractura en flexión de la cadera es frecuente en pacientes con coxopatía de moderada a grave y puede cuantificarse con la prueba de Thomas (fig. 51.25)[53], que se realiza haciendo que el paciente lleve su muslo hacia el tórax en posición supina. Esta maniobra permite

aplanar la columna y que la cadera que se está evaluando se extienda hasta la posición neutra. Si el paciente es incapaz de alcanzar esta posición, se registra el grado de contractura en flexión. La prueba de Ober mide la tensión de la cintilla iliotibial. El paciente se tumba sobre el lado sano y el examinador ayuda a la abducción de la cadera con esta en extensión y la rodilla flexionada 90°. La pierna se libera lentamente de la abducción hasta la posición neutra, pero la cadera permanecerá en abducción si existe contractura de la cintilla iliotibial. La prueba de Ely puede detectar la presencia de un recto femoral tenso. La rodilla se flexiona pasivamente con el paciente en prono. Si el recto femoral está en tensión, la cadera ipsilateral se flexionará espontáneamente, y si es normal, la cadera permanecerá a la altura de la mesa de exploración.

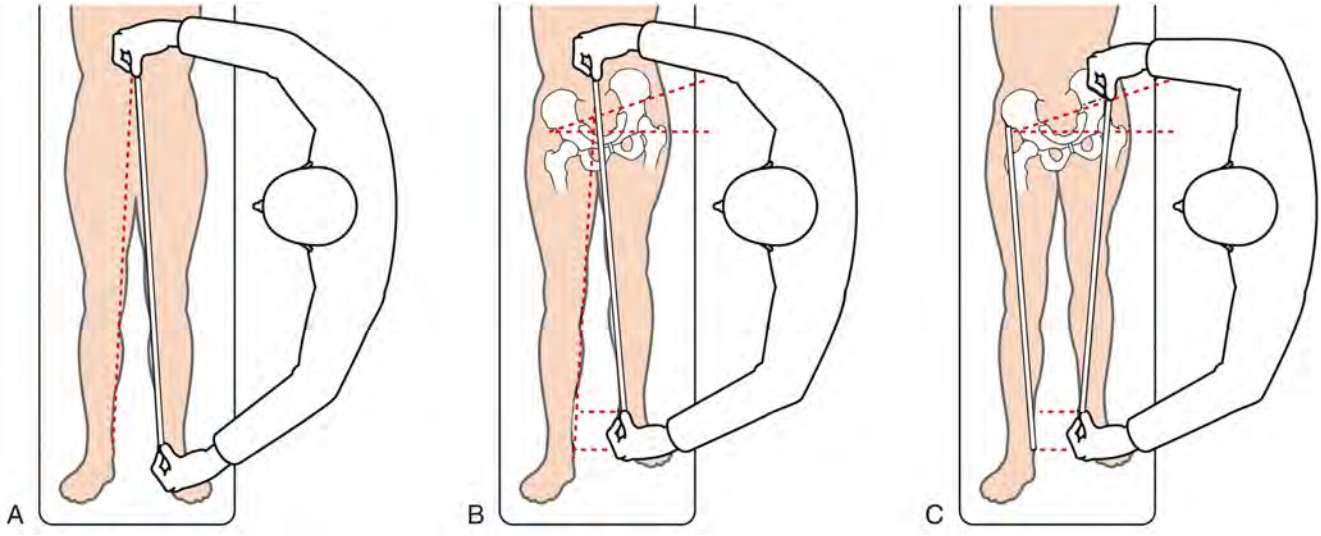
Los pacientes refieren en ocasiones una sensación de «chasquido» en la cadera. Aunque el clínico puede tener dificultades para reproducirlo, los pacientes pueden demostrarlo flexionando y rotando internamente la cadera. Las causas extraarticulares del chasquido de cadera son el engrosamiento de la cintilla iliotibial al crujir sobre el trocánter mayor, el deslizamiento del tendón del iliopsoas sobre la eminencia iliopectínea, el tendón del vientre largo del bíceps al rozar la tuberosidad isquiática y el ligamento iliofemoral rozando la cabeza del fémur. Las causas intraarticulares del síndrome del chasquido de cadera son los cuerpos libres y los grandes desgarros del rodete acetabular.

● **Fig. 51.25** En la prueba de Thomas se determina la contractura en flexión de la cadera flexionando la cadera contralateral para eliminar la lordosis lumbar compensadora. Después se permite que el paciente extienda la cadera ipsilateral a favor de la gravedad. El ángulo entre la mesa de exploración y el muslo es el grado de contractura en flexión.

Además de utilizar bloques con el paciente en bipedestación, la longitud de las extremidades inferiores puede medirse con el paciente en posición supina (fig. 51.26). La longitud *aparente* de las piernas es la distancia desde el ombligo hasta el maleolo medial. La longitud *verdadera* se determina entre la espina iliaca anterosuperior y el maleolo medial. La oblicuidad pélvica y la abducción/aducción de la cadera crearán una aparente discrepancia de longitud de las piernas.

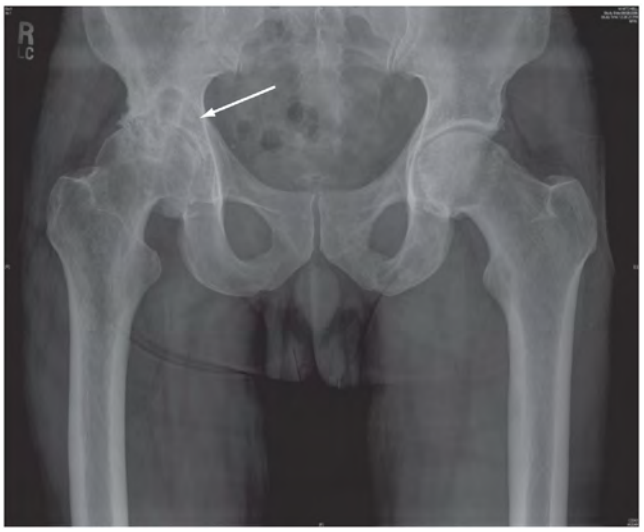
En el diagnóstico diferencial del dolor de cadera deben incluirse las enfermedades sacroiliacas. Aunque se han descrito múltiples pruebas de provocación para desencadenar el dolor de origen sacroiliaco, la prueba FABRE (flexión, abducción y rotación externa; también conocida como *prueba de Patrick*) puede ayudar a distinguir entre enfermedades de la articulación sacroiliaca y de la cadera. Con el paciente en supino, el clínico hace que el paciente coloque su cadera en posición de FABER. Después presiona la rodilla flexionada y la espina iliaca anterosuperior contralateral hacia la mesa de exploración. El dolor en los glúteos indica afectación de la articulación sacroiliaca, mientras que si es en la ingle apunta a coxopatía. Si está implicada la articulación sacroiliaca, se recomienda realizar otras pruebas de provocación. La articulación sacroiliaca probablemente es el generador del dolor cuando tres o más de las pruebas siguientes son positivas: distracción, impulso del muslo, compresión, impulso sacro y pruebas FABRE y de Gaenslen[54,55].

El rodete acetabular está suscitando atención como una causa anteriormente minusvalorada del dolor de cadera. La presentación clínica de un desgarro del rodete del acetábulo puede ser variable, y a menudo el diagnóstico es tardío. Los pacientes generalmente acuden a varias clínicas antes de que se confirme el diagnóstico. En una serie de 66 pacientes con desgarros del rodete acetabular confirmados artroscópicamente, el 92% referían dolor inguinal, el 91% tenían dolor relacionado con la actividad, el 71% informaron dolor nocturno, el 86% describían el dolor entre moderado e intenso y el 95% tenían un signo de atrapamiento positivo. Los autores recomendaban sospechar el diagnóstico de desgarro del rodete acetabular en pacientes jóvenes activos que presentan dolor inguinal con o sin traumatismo[56]. La



● **Fig. 51.26** Determinación de la longitud de las extremidades inferiores. (A) La longitud aparente de la pierna es la distancia desde el ombligo hasta el maleolo medial. (B) Oblicuidad pélvica que causa una aparente discrepancia de longitud de las piernas. (C) La longitud verdadera de la pierna es la distancia desde la espina iliaca anterosuperior hasta el maleolo medial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 51.27** Pelvis anteroposterior que muestra el característico estrechamiento del espacio articular, los cambios quísticos y los osteofitos que se observan en la artrosis.

prueba de atrapamiento positiva ayuda a confirmar el diagnóstico. Es positiva cuando el paciente presenta dolor inguinal con la flexión, la aducción y la rotación interna de la cadera. El valor predictivo positivo de esta prueba oscila entre 0,91 y 1,00 en seis estudios diferentes[57-62].

Después de finalizar la exploración física de la parte osteomuscular de la cadera o la rodilla, debe realizarse una evaluación exhaustiva del sistema neurovascular, que incluya una palpación o estudio Doppler de las arterias femorales, poplíteas, dorsales del pie y tibiales posteriores, según la indicación. Hay que realizar pruebas de fuerza mediante movimientos isométricos contra resistencia de cada músculo de la extremidad inferior: 5 es fuerza normal; 4, movimiento completo contra gravedad y contra cierta resistencia; 3, movimiento claro contra gravedad; 2, movimiento solo cuando se elimina la gravedad; 1, evidencia de contracción muscular pero sin movimiento articular, y 0, ausencia de contractilidad. Hay que evaluar la sensibilidad de la extremidad inferior valorando la apreciación del tacto ligero y/o del pinchazo en una distribución dermatómica. Se explorarán los reflejos rotulianos y aquíleos. Por último, el examinador explorará la existencia anómala de clono o respuesta de Babinski según esté indicado.

Pruebas de imagen

Radiografías simples

Siguen siendo la principal herramienta diagnóstica para la evaluación de las coxopatías. Todas las demás pruebas de imagen deben considerarse complementarias a la radiografía convencional. Una serie de detección sistemática estándar consta en una placa AP de pelvis baja (fig. 51.27), una AP de cadera (fig. 51.28), una proyección lateral «en rana» y una proyección lateral con rayo horizontal. La proyección lateral «en rana» aporta una imagen lateral del fémur proximal que útil para detectar el colapso de la cabeza femoral (como se observa en la osteonecrosis; fig. 51.29). Además, pueden realizarse numerosas radiografías especiales de la cadera, como las proyecciones oblicuas a 45° de Judet y la proyección de falso perfil. Las proyecciones de Judet permiten una mejor visualización de las columnas anterior (oblicua obturatriz) y posterior (oblicua iliaca). La proyección de falso perfil posibilita la evaluación de la cubierta ósea anterior de la cabeza femoral en casos de displasia acetabular. La displasia del desarrollo de la cadera es frecuente, y en general no se recomienda de forma rutinaria ninguna proyección especial antes de la derivación a un cirujano ortopédico (fig. 51.30).

● **Fig. 51.28** Cadera anteroposterior que muestra el estrechamiento concéntrico característico del espacio articular, la escasez de osteofitos y la osteopenia periarticular que se observan en la artritis reumatoide.

● **Fig. 51.29** Radiografía lateral en posición «de rana» que muestra colapso de la cabeza femoral por osteonecrosis.

Tomografía computarizada

Se utiliza para la valoración de fracturas acetabulares, ausencia de unión acetabular, fracturas de la cabeza femoral, fracturas sutiles del cuello femoral, neoplasias y reserva ósea en el contexto de revisión de la artroplastia total de cadera. Debido al contraste limitado de los tejidos blandos, la TC ha sido sustituida en gran medida por la RM para su evaluación detallada alrededor de la cadera.

Gammagrafía

Su función en la evaluación de las coxopatías es similar a la de la valoración del dolor de rodilla. Siempre debe utilizarse junto con otras pruebas de imagen debido a su limitada especificidad (fig. 51.31).

Resonancia magnética

Aporta detalles sin precedentes de los tejidos blandos alrededor de la articulación de la cadera. Ahora se utiliza frecuentemente para el diagnóstico de osteonecrosis, enfermedad del rodete, neoplasia, derrame, sinovitis, cuerpos libres, tendinitis, osteoporosis transitoria de la cadera, fracturas ocultas del cuello femoral, edema óseo, avulsiones del tendón del glúteo medio y lesión de nervios. La artrografía con RM de la articulación de la cadera es útil para la identificación de la avulsión del tendón del glúteo medio tras artroplastia total de cadera (fig. 51.32) y para la detección de los desgarros del rodete. Un estudio mostró una sensibilidad del 92% para la detección de desgarros del rodete usando artro-RM[63]. La RM del cartílago con realce tardío de gadolinio, una técnica diseñada para medir la artritis precoz de la articulación de la cadera, ahora se está usando clínicamente en la displasia de cadera[64]. A pesar de las tremendas capacidades diagnósticas de la RM, su detección de la enfermedad ósea es limitada. Como tales, las radiografías simples siguen constituyendo la prueba de imagen de elección para la detección sistemática de la coxopatía.

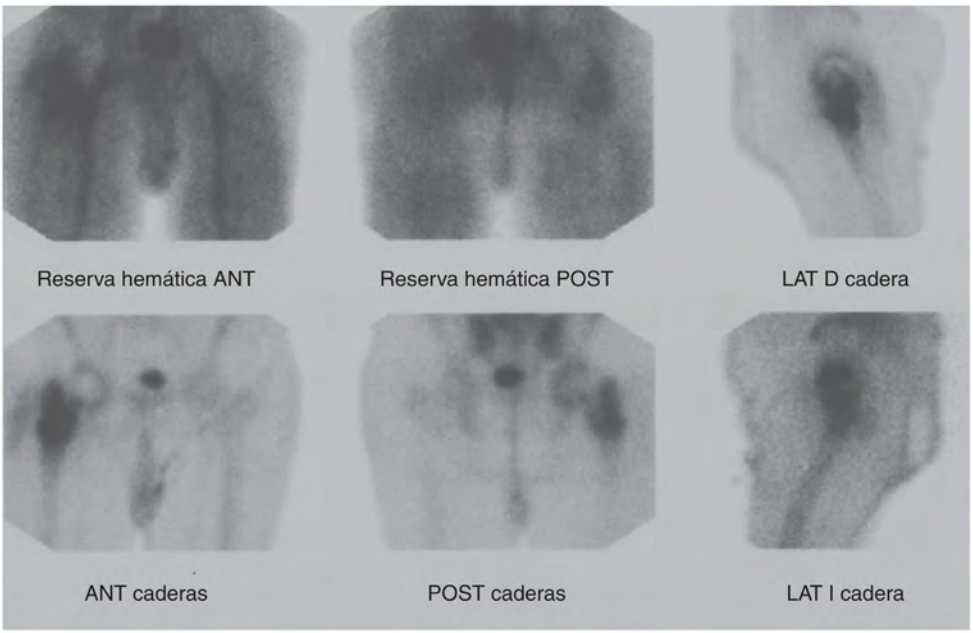
● **Fig. 51.30** Radiografía anteroposterior de la cadera que muestra artrosis por displasia del desarrollo. El borde lateral del acetábulo inclinado hacia arriba es característico de la displasia de cadera.

Ecografía

Su uso para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos de cadera es frecuente. Algunos médicos la utilizan rutinariamente en la consulta. Los trastornos de cadera frecuentes que se tratan a menudo con infiltración y/o aspiración guiada con ecografía incluyen artrosis, artritis séptica (fig. 51.33), tendinitis del iliopsoas, reacciones tisulares locales adversas asociadas a la articulación metal con metal de las artroplastias totales de cadera y bursitis trocantérea.

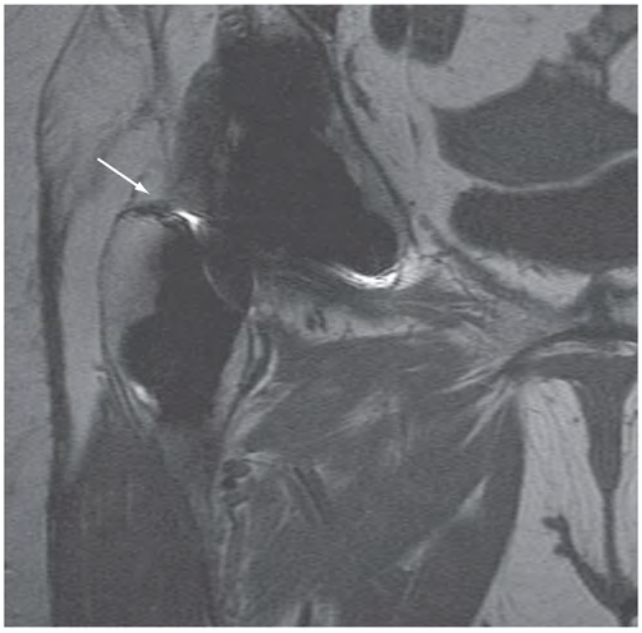
Artrografía de cadera

Es útil para la detección de avulsiones del tendón del glúteo medio de su inserción en el trocánter mayor y para la diferenciación de la patología intraarticular de la cadera de la enfermedad lumbosacra. En un estudio la infiltración de anestésicos intraarticulares tenía un 90% de exactitud para la predicción de enfermedad articular confirmada mediante artroscopia de cadera[65]. La artrografía anestésica de la cadera ha demostrado un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 67% para el alivio del dolor tras artroplastia total de cadera en pacientes con artrosis lumbar y de cadera concomitante[66].



● **Fig. 51.31** Esta gammagrafía ósea muestra un aumento de captación del radiomarcador en el fémur proximal. El paciente presentó dolor en el muslo relacionado con la actividad 1 año después de someterse a artroplastia total de cadera no cementada primaria. La anamnesis, la exploración física y las radiografías simples indicaban falta de osteointegración. En el momento de la cirugía se encontró el componente femoral extremadamente aflojado. *ANT,* anterior; *D,* derecho; *I,* izquierdo; *LAT,* lateral; *POST,* posterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 51.32** Esta resonancia magnética frontal con recuperación de la inversión con tau corta muestra una avulsión completa del tendón del glúteo medio desde su inserción en el trocánter mayor. Obsérvese el cambio de señal a lo largo de la cara lateral del trocánter mayor, compatible con acumulación de gadolinio intraarticular en la zona donde debería estar el tendón del glúteo medio.

● **Fig. 51.33** Ecografía que muestra un pequeño derrame en la cadera de una niña de 9 años que fue evaluada para determinar si padecía sinovitis tóxica o artritis séptica. Las imágenes ecográficas de la cadera contralateral asintomática mostraban una cantidad de líquido comparable, lo que iba en contra de artritis séptica.

Trastornos frecuentes en el diagnóstico diferencial del dolor de cadera

Las causas frecuentes del dolor de cadera son numerosas, y su explicación detallada va más allá de los límites de este capítulo. El diagnóstico diferencial del dolor de cadera incluye la artrosis (con más frecuencia por displasia del desarrollo, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes o deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral), la artritis inflamatoria, la osteonecrosis, fracturas (acetábulo, cabeza femoral, cuello femoral, intertrocantérea o subtrocantérea), la bursitis trocantérea, el atrapamiento femoroacetabular, desgarros del rodete acetabular, la osteoporosis transitoria del fémur proximal, infección, el síndrome del chasquido de cadera, la osteítis púbica, la neoplasia (osteosarcoma, condrosarcoma, sinovitis vellonodular pigmentada, osteocondromatosis, histiocitoma fibroso maligno o metástasis), la hernia inguinal o el dolor irradiado o referido (columna lumbosacra, articulación sacroiliaca, próstata, vesículas seminales, útero, ovarios y aparato digestivo bajo). Esta lista puede limitarse realizando una anamnesis detallada, llevando a cabo una exploración exhaustiva del sistema osteomuscular y neurovascular y solicitando las pruebas de imagen adecuadas.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Mallen CD, Peat G, Thomas E, et al: Is chronic musculoskeletal pain in adulthood related to factors at birth? A population-based case-control study of young adults, *Eur J Epidemiol* 21:237-243, 2006.
2. Peat G, McCarney R, Croft P: Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care, *Ann Rheum Dis* 60:91-97, 2001.
3. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al: Impact of the economic downturn on total joint replacement demand in the United States: updated projections to 2021, *J Bone Joint Surg* 96(8):624-630, 2014.
4. Ong KL, Mowat FS, Chan N, et al: Economic burden of revision hip and knee arthroplasty in Medicare enrollees, *Clin Orthop Relat Res* 446:22-28, 2006.
5. Aoyagi K, Ross PD, Huang C, et al: Prevalence of joint pain is higher among women in rural Japan than urban Japanese-American women in Hawaii, *Ann Rheum Dis* 58:315-319, 1999.
6. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Soballe K, et al: Radiographic case definitions and prevalence of osteoarthrosis of the hip: a survey of 4,151 subjects in the Osteoarthritis Substudy of the Copenhagen City Heart Study, *Acta Orthop Scand* 75:713-720, 2004.
7. Helme RD, Gibson SJ: The epidemiology of pain in elderly people, *Clin Geriatr Med* 17:417-431, 2001.
8. Chen J, Devine A, Dick IM, et al: Prevalence of lower extremity pain and its association with functionality and quality of life in elderly women in Australia, *J Rheumatol* 30:2689-2693, 2003.
9. Felson DT: Epidemiology of hip and knee osteoarthritis, *Epidemiol Rev* 10:1-28, 1988.
10. Felson DT: An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis, *Radiol Clin North Am* 42:1-9, 2004, v.
11. Felson DT, Nevitt MC: Epidemiologic studies for osteoarthritis: new versus conventional study design approaches, *Rheum Dis Clin North Am* 30:783-797, 2004, vii.
12. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al: Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis, *Ann Intern Med* 133:321-328, 2000.
13. Horvath G, Than P, Bellyei A, et al: Prevalence of musculoskeletal symptoms in adulthood and adolescence (survey conducted in the Southern Transdanubian region in a representative sample of 10.000 people), *Orv Hetil* 147:351-356, 2006.
14. Leveille SG, Zhang Y, McMullen W, et al: Sex differences in musculoskeletal pain in older adults, *Pain* 116:332-338, 2005.

15. Zeng QY, et al: Low prevalence of knee and back pain in southeast China; the Shantou COPCORD study, *J Rheumatol* 31:2439-2443, 2004.
16. Butler DL, Noyes FR, Grood ES: Ligamentous restraints to anterior-posterior drawer in the human knee. A biomechanical study, *J Bone Joint Surg Am* 62:259-270, 1980.
17. O'Donoghue DH: Surgical treatment of fresh injuries to the major ligaments of the knee, *J Bone Joint Surg Am* 32A:721-738, 1950.
18. Griffin LY, et al: Noncontact anterior cruciate ligament injuries: risk factors and prevention strategies, *J Am Acad Orthop Surg* 8:141-150, 2000.
19. Torg JS, Conrad W, Kalen V: Clinical diagnosis of anterior cruciate ligament instability in the athlete, *Am J Sports Med* 4:84-93, 1976.
20. Bach BR Jr, Warren RF, Wickiewicz TL: The pivot shift phenomenon: results and description of a modified clinical test for anterior cruciate ligament insufficiency, *Am J Sports Med* 16:571-576, 1988.
21. Noyes FR, Grood ES, Cummings JF, et al: An analysis of the pivot shift phenomenon. The knee motions and subluxations induced by different examiners, *Am J Sports Med* 19:148-155, 1991.
22. Harner CD, Hoher J: Evaluation and treatment of posterior cruciate ligament injuries, *Am J Sports Med* 26:471-482, 1998.
23. Harner CD, Xerogeanes JW, Livesay GA, et al: The human posterior cruciate ligament complex: an interdisciplinary study. Ligament morphology and biomechanical evaluation, *Am J Sports Med* 23:736-745, 1995.
24. Fanelli GC: Posterior cruciate ligament injuries in trauma patients, *Arthroscopy* 9:291-294, 1993.
25. Watanabe Y, Moriya H, Takahashi K, et al: Functional anatomy of the posterolateral structures of the knee, *Arthroscopy* 9:57-62, 1993.
26. Andrews JR, Norwood LA Jr, Cross MJ: The double bucket handle tear of the medial meniscus, *J Sports Med* 3:232-237, 1975.
27. McMurray T: The semilunar cartilages, *Br J Surg* 29:407, 1941.
28. Apley A: The diagnosis of meniscus injuries: some new clinical methods, *J Bone Joint Surg Br* 29:78, 1929.
29. Dobbs RE, Hanssen AD, Lewallen DG, et al: Quadriceps tendon rupture after total knee arthroplasty. Prevalence, complications, and outcomes, *J Bone Joint Surg Am* 87:37-45, 2005.
30. Fredericson M, Yoon K: Physical examination and patellofemoral pain syndrome, *Am J Phys Med Rehabil* 85:234-243, 2006.
31. Merchant AC: Classification of patellofemoral disorders, *Arthroscopy* 4:235-240, 1988.
32. Messieh SS, Fowler PJ, Munro T: Anteroposterior radiographs of the osteoarthritic knee, *J Bone Joint Surg Br* 72:639-640, 1990.
33. Barrack RL, Schrader T, Bertot AJ, et al: Component rotation and anterior knee pain after total knee arthroplasty, *Clin Orthop Relat Res* 392:46-55, 2001.
34. Berger RA, Rubash HE: Rotational instability and malrotation after total knee arthroplasty, *Orthop Clin North Am* 32:639-647, 2001.
35. van Holsbeeck M, Introcaso JH: Musculoskeletal ultrasonography, *Radiol Clin North Am* 30:907-925, 1992.
36. Palmer EL, Scott SA, Strauss HW: Bone imaging. In Palmer EL, Scott JA, Strauss HW, editors: *Practical nuclear medicine*, Philadelphia, 1992, WB Saunders, pp 121-183.
37. Duus BR, Boeckstyns M, Kjaer L, et al: Radionuclide scanning after total knee replacement: correlation with pain and radiolucent lines. A prospective study, *Invest Radiol* 22:891-894, 1987.
38. Kantor SG, Schneider R, Insall JN, et al: Radionuclide imaging of asymptomatic versus symptomatic total knee arthroplasties, *Clin Orthop Relat Res* 260:118-123, 1990.
39. Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, et al: Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging, *Radiology* 179:645-648, 1991.
40. De Smet AA, Tuite MJ: Use of the "two-slice-touch" rule for the MRI diagnosis of meniscal tears, *AJR Am J Roentgenol* 187:911-914, 2006.
41. Parvizi J, Gerhke T, et al: International consensus meeting on musculoskeletal infection, *J Orthop Res* 37(5):2019, 2018.
42. Fritschy D, Fasel J, Imbert JC, et al: The popliteal cyst, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14:623-628, 2006.
43. Kellgren JH, Samuel EP: The sensitivity and innervation of the articular capsule, *J Bone Joint Surg Br* 32:84, 1950.
44. Offierski CM, MacNab I: Hip-spine syndrome, *Spine* 8:316-321, 1983.
45. Dewolfe VG, Lefevre FA, Humphries AW, et al: Intermittent claudication of the hip and the syndrome of chronic aorto-iliac thrombosis, *Circulation* 9:1-16, 1954.
46. Leriche R, Morel A: The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation, *Am Surg* 127:193, 1948.
47. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al: Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee, *J Rheumatol* 15:1833-1840, 1988.
48. Harris WH: Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation, *J Bone Joint Surg Am* 51:737-755, 1969.
49. Harris WH: Etiology of osteoarthritis of the hip, *Clin Orthop Relat Res* 213:20-33, 1986.
50. Millis MB, Murphy SB, Poss R: Osteotomies about the hip for the prevention and treatment of osteoarthrosis, *Instr Course Lect* 45:209-226, 1996.
51. Millis MB, Poss R, Murphy SB: Osteotomies of the hip in the prevention and treatment of osteoarthritis, *Instr Course Lect* 41:145-154, 1992.
52. Trendelenburg F: Trendelenburg's Test: 1895, *Dtsch Med Wschr (RSM translation)* 21:21-24, 1895.
53. Thomas H: *Hip, knee and ankle*, Dobbs, 1976, Liverpool.
54. Laslett M: Pain provocation tests for diagnosis of sacroiliac joint pain, *Aust J Physiother* 52:229, 2006.
55. Laslett M, Aprill CN, McDonald B: Provocation sacroiliac joint tests have validity in the diagnosis of sacroiliac joint pain, *Arch Phys Med Rehabil* 87(874), 2006, author reply 874-875.
56. Burnett RS, Della Rocca GJ, Prather H, et al: Clinical presentation of patients with tears of the acetabular labrum, *J Bone Joint Surg Am* 88:1448-1457, 2006.
57. Beaule P, Zaragoza E, Motamedi K, et al: Three-dimensional computed tomography of the hip in the assessment of femoracetabular impingement, *J Orthop Res* 23:1286-1292, 2005.
58. Beck M, Leunig M, Parvizi J, et al: Anterior femoroacetabular impingement. Part II. Midterm results of surgical treatment, *Clin Orthop* 418:67-73, 2004.
59. Burnett RSJ, Della Rocca GJ, Prather H, et al: Clinical presentation of patients with tears of the acetabular labrum, *J Bone Joint Surg* 88A:1448-1457, 2006.
60. Ito K, Leunig M, Ganz R: Histopathologic features of the acetabular labrum in femoroacetabular impingement, *Clin Orthop* 429:262-271, 2004.
61. Kassarjian A, Yoon LS, Belzile E, et al: Triad of MR arthrographic findings in patients with cam-type femoroacetabular impingement, *Radiology* 236:588-592, 2005.
62. Keeney JA, Peelle MW, Jackson J, et al: Magnetic resonance arthrography versus arthroscopy in the evaluation of articular hip pathology, *Clin Orthop* 429:163-169, 2004.
63. Toomayan GA, Holman WR, Major NM, et al: Sensitivity of MR arthrography in the evaluation of acetabular labral tears, *AJR Am J Roentgenol* 186:449-453, 2006.
64. Cunningham T, Jessel R, Zurakowski D, et al: Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage to predict early failure of Bernese periacetabular osteotomy for hip dysplasia, *J Bone Joint Surg Am* 88:1540-1548, 2006.
65. Byrd JW, Jones KS: Diagnostic accuracy of clinical assessment, magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography, and intra-articular injection in hip arthroscopy patients, *Am J Sports Med* 32:1668-1674, 2004.
66. Illgen 2nd RL, Honkamp NJ, Weisman MH, et al: The diagnostic and predictive value of hip anesthetic arthrograms in selected patients before total hip arthroplasty, *J Arthroplasty* 21:724-730, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52

Dolor en el pie y el tobillo

CHRISTOPHER P. CHIODO, MARK D. PRICE
Y ADAM P. SANGEORZAN

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico diferencial del dolor en el pie y el tobillo es extenso. Los síntomas por región anatómica ayudan a acotarlo.
- En la exploración física, la mayoría de las estructuras del pie y el tobillo se encuentran inmediatamente subcutáneas y son fácilmente palpables.
- Además de la medicación, los tratamientos no quirúrgicos útiles consisten en ortesis, modificación del calzado y fisioterapia.
- La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas del pie y el tobillo se clasifican en uno de los siguientes tipos: artrodesis, artroplastia, osteotomía correctora, ostectomía, desbridamiento y transferencia tendinosa y sinovectomía. El cumplimiento del paciente y la integridad de los tejidos blandos son factores importantes cuando se considera la cirugía.
- En la actualidad, los avances en el tratamiento médico han hecho posibles las intervenciones de preservación articular en muchos pacientes con artritis inflamatoria que anteriormente habrían requerido artrodesis.

Introducción

El dolor del pie y el dolor del tobillo son factores de riesgo independientes de inestabilidad locomotora, alteración del equilibrio y aumento del riesgo de caídas, así como de compromiso de las actividades funcionales de la vida diaria[1-5]. El dolor del pie y el tobillo afecta aproximadamente a uno de cada cinco adultos de mediana edad a edad avanzada. Entre la mitad y un tercio de los individuos afectados existe interferencia en las actividades de la vida diaria, pero es infrecuente que sea incapacitante excepto en el caso de la artritis reumatoide (AR). El dolor en el pie y el tobillo es significativamente más frecuente en las mujeres, lo que se ha atribuido al calzado femenino. El diagnóstico diferencial del dolor en el pie y el tobillo resulta amplio e incluye trastornos de los tendones, los ligamentos, el músculo, el hueso, las articulaciones, las estructuras periarticulares, los nervios y los vasos, así como el dolor irradiado (tabla 52.1). Una de las causas más frecuentes de dolor es la artrosis. Aunque esta es la artropatía más prevalente, su fisiopatología sigue siendo poco conocida. La artrosis del tobillo y el pie deriva de lesión y pérdida del cartílago articular, que puede causar inflamación, rigidez, dolor, tumefacción, deformidad y limitación de la función, como con la marcha o la bipedestación. La formación de osteofitos también puede llevar a atrapamiento mecánico. En el pie la artrosis aparece con más frecuencia en el dedo gordo *(hallux),* el mediopié y el tobillo. En las fases iniciales el dolor puede aparecer solo al comienzo y al final de una actividad, pero a medida que progresa la enfermedad puede hacerse constante y ocurrir incluso en reposo.

El tobillo es una articulación compleja que está sometida a inmensas fuerzas durante las actividades de la vida diaria y en los deportes, especialmente al correr. También es la articulación del cuerpo humano que se lesiona con más frecuencia y objeto de esguinces, fracturas y lesiones condrales. Esta combinación de factores predispone a la articulación del tobillo a cambios degenerativos, aunque el riesgo resulta menor que en otras articulaciones que soportan el peso, como la cadera y la rodilla. Aunque es infrecuente, el tobillo también desarrolla cambios artrósicos sin una causa identificable. La causa más frecuente de artrosis de tobillo es el traumatismo, tanto fracturas como lesiones ligamentosas, con la consiguiente inestabilidad crónica. Otras causas de artrosis son una mecánica anómala (pies planos y pies cavos) y, menos frecuentemente, enfermedades sistémicas como la hemocromatosis.

El dolor en el pie y el tobillo es el síntoma de presentación aproximadamente en el 15-20% de los pacientes con AR de nuevo diagnóstico[6]. Además, en los pacientes ya diagnosticados de AR, la prevalencia de afectación del pie y el tobillo resulta mayor del 90%[7].

El médico debe comenzar la evaluación del pie y el tobillo reumáticos con una anamnesis y exploración física exhaustivas. La localización, el momento y la duración de los síntomas pueden ayudar a establecer un diagnóstico específico y guiar la pauta de tratamiento consiguiente. Las radiografías y las pruebas de imagen avanzadas constituyen complementos útiles para la evaluación de las patologías específicas del pie y el tobillo.

El tratamiento del pie y el tobillo reumático está orientado tanto a aliviar el dolor como a preservar la función (es decir, al mantenimiento del estado deambulatorio del paciente). El abordaje no quirúrgico inicial consiste en tratamiento médico, fisioterapia, modificación del calzado y ortesis. Estas medidas aportan un alivio considerable en muchos pacientes. Para los síntomas recalcitrantes puede necesitarse una intervención quirúrgica. La mayoría de las técnicas quirúrgicas pertenecen a los siguientes tipos generales: artrodesis (fusión articular), artroplastia (sustitución articular), osteotomía correctora, ostectomía y sinovectomía (de la articulación o del tendón).

Anatomía funcional y biomecánica

La articulación del tobillo o tibioastragalina está compuesta por la unión entre el pie (astrágalo) y la porción inferior de la pierna (tibia y peroné distales). Su principal movimiento es la flexión plantar y dorsiflexión en el plano sagital. Además, la articulación distal entre la tibia y el peroné permite menor grado de rotación interna y externa en los planos axial o transversal.

En líneas generales el pie puede dividirse en tres regiones anatómicas: antepié, mediopié y retropié. El antepié está formado por los dedos y los huesos metatarsianos junto con las articulaciones metatarsofalángicas (MTF) e interfalángicas. Las articulaciones tarsometatarsianas (TMT) conectan el antepié con el mediopié, que está constituido por los tres huesos cuneiformes, el navicular y el cuboides. Por último, el retropié,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 52.1 Diagnóstico diferencial del dolor en el pie y el tobillo

Tendón, ligamento y músculo

- Desgarro o adelgazamiento de ligamentos del tobillo o el pie
- Inestabilidad articular crónica secundaria a compromiso ligamentoso
- Atrapamiento articular causado por desgarro y/o hipertrofia ligamentosa
- Patología del seno del tarso
- Patología del tendón de Aquiles
- Rotura del tendón de Aquiles
- Fascitis plantar
- Disfunción del tendón del tibial posterior (generalmente con pie plano adquirido del adulto)
- Tenosinovitis y estenosis del flexor largo del dedo gordo
- Desgarro del tendón del tibial anterior
- Patología de los tendones de los peroneos

Hueso

- Fracturas agudas del tobillo o el pie
- Fracturas por sobrecarga
- Enfermedad de Freiberg (osteonecrosis de la cabeza del segundo metatarsiano)
- Osteonecrosis del astrágalo y del navicular
- Patología de huesos sesamoideos
- Sobrecarga metatarsiana (metatarsalgia)

Articulación

- Artrosis
- Gota
- Artritis reumatoide
- Otras artritis inflamatorias
- Neuroartropatía de Charcot
- Lesión osteocondral del astrágalo
- Atrapamiento articular (hueso, sinovitis o hipertrofia ligamentosa)
- Deformidades: dedo «en martillo», dedo «en garra» y dedo «en maza»
- Dedo gordo rígido

Compresión nerviosa

- Síndrome del túnel tarsiano
- Síndrome del túnel tarsiano anterior (afectación del nervio peroneo profundo bajo la fascia superficial del tobillo)
- Neuroma de Morton
- Vasos
- Vasculitis
- Aterosclerosis
- Síndrome compartimental
- Dolor neuropático e irradiado
- Neuropatía
- Patología de la columna vertebral
- Síndrome de dolor regional complejo

Por cortesía del Dr. George Raj, No Surgical Spine and Joint Clinic, PS, Bellingham, Wash.

localizado por debajo del tobillo, consta del astrágalo y el calcáneo. Las articulaciones del retropié son la astragalocalcánea (subastragalina), la astragalonavicular y la calcaneocuboidea.

El movimiento del antepié y del mediopié es fundamentalmente la flexión plantar y la dorsiflexión en el plano sagital, con cierta pronación y supinación secundarias en el plano frontal y abducción/aducción en el plano axial. El movimiento del retropié está compuesto principalmente por inversión/eversión en el plano frontal con rotación interna/externa secundaria en el plano axial y flexión plantar/dorsiflexión en el sagital.

El conocimiento de estas divisiones anatómicas es importante porque en los pacientes con AR las radiografías a menudo muestran afectación poliarticular. El conocimiento sólido de la anatomía local es un recurso esencial para que el médico establezca un diagnóstico preciso y formule un plan de tratamiento adecuado.

Evaluación diagnóstica

Exploración física

El médico debe comenzarla de forma completa analizando la marcha incluso con la simple observación del paciente cuando entra en la sala de exploración. La marcha humana normal se divide en dos fases. La fase postural es la parte de carga del peso y comprende cerca del 60% del ciclo de la marcha normal. Esta fase comienza con el golpe de talón y después continúa desde el aplanamiento del pie hasta que se despegan los dedos del suelo. Mientras tanto, la fase de oscilación se extiende desde que se despegan los dedos del suelo hasta el golpe de talón y comprende el 40% restante del ciclo de la marcha.

Los pacientes con un patrón «antiálgico» de la marcha tienen un acortamiento de la fase postural en el lado de la extremidad afectada, por lo que intentan transferir el peso más rápidamente a la pierna no dolorosa. Además de una marcha antiálgica, el dolor en el pie y el tobillo suele dar lugar a una evitación del contacto de la parte dolorosa del pie con el suelo. Otro problema añadido que se observa en la fase postural es el colapso dinámico del arco longitudinal medial, más evidente al aplanar el pie y despegar los dedos.

Durante la fase de oscilación, puede apreciarse una marcha en «estepaje». Este tipo de marcha se caracteriza por una flexión excesiva de la cadera y la rodilla para permitir que el pie se levante del suelo en el seno de un pie caído. En pacientes con AR puede causarlo la rotura por desgaste del tendón del tibial anterior, que es el principal flexor dorsal del tobillo.

Tras el análisis de la marcha, el médico inspecciona el pie y el tobillo con el paciente sentado y en bipedestación. La localización de una tumefacción generalmente se correlaciona bien con la articulación afectada (p. ej., el tobillo por la articulación astragalocalcánea). También debe apreciarse si existe deformidad. Las deformidades que se observan frecuentemente en pacientes con AR son *hallux valgus* o juanete (fig. 52.1), dedos «en martillo» y pie plano (caracterizado por valgo del retropié/abducción del antepié). Las callosidades se desarrollan en regiones de presión aumentada y se asocian a deformidad y atrofia de la almohadilla grasa. Los nódulos reumatoides pueden aparecer en cualquier parte del pie, pero a menudo se encuentran en zonas de traumatismo repetitivo (es decir, en puntos de irritación, como el contrafuerte de un zapato apretado). Igualmente, pueden aparecer ulceraciones en zonas de aumento de presión o lesión repetitiva. Por último, también pueden apreciarse patrones de desgaste en los zapatos. Como señaló Hoppenfeld[8]: «Un pie deformado puede deformar cualquier zapato; de hecho, en muchos casos el zapato es literalmente un espejo de ciertos trastornos».

Después de la inspección del pie y el tobillo, el médico realiza un análisis de la amplitud de movimiento. La amplitud de movimiento pasiva del tobillo normalmente está entre 10 y 20° de dorsiflexión y entre 40 y 50° de flexión plantar. La inversión y la eversión normal del retropié son aproximadamente de 20 y 10°, respectivamente. La primera articulación MTF debe tener unos 45° de «flexión plantar» (flexión) y de 70 a 90° de «dorsiflexión» (extensión). Las desviaciones de estas normas deben considerarse parte del estudio estándar.

A continuación, el médico palpa minuciosamente el pie y el tobillo. El dorso del pie y el tobillo tienen poca musculatura superficial. Por tanto, muchos de los huesos y tendones se encuentran inmediatamente subcutáneos y puede obtenerse gran cantidad de información palpando estas estructuras. Es útil palpar el pie y el tobillo según la localización anatómica (es decir, antepié, mediopié, retropié y tobillo anterior y posterior).

En el antepié pueden palparse la cabeza del primer metatarsiano y la articulación MTF en la base del dedo gordo en la cara medial de la planta. Después, siguiendo lateralmente, el médico puede palpar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 52.1** Fotografía clínica de deformidad en *hallux valgus*.

secuencialmente las cabezas de los metatarsianos y las articulaciones MTF menores. En pacientes con AR esta palpación a menudo revela sensibilidad local, sinovitis y tumefacción de las bolsas. En la segunda y tercera articulaciones MTF la inestabilidad en el plano sagital suele deberse a adelgazamiento de la cápsula articular plantar. Este trastorno puede apreciarse desplazando con suavidad el segundo y el tercer dedos dorsalmente.

En el retropié el calcáneo es fácilmente palpable, así como sus diversas porciones individuales. En pacientes con AR siempre hay que considerar una fractura por sobrecarga. Además, la sensibilidad a la palpación en la cara posterior del hueso puede indicar una patología del tendón de Aquiles, mientras que el dolor en el tubérculo medial (palpable en la superficie plantar medial) puede apuntar a fascitis plantar. El dolor a la palpación en el «seno del tarso» del retropié (localizado lateralmente, inmediatamente anterior y distal a la punta del peroné) generalmente indica patología de la articulación astragalocalcánea. La sensibilidad a la palpación posterolateral suele apuntar a una patología del tendón peroneo. Por último, la sensibilidad a la palpación posteromedial puede ser secundaria a tenosinovitis o tendinosis del tibial posterior y síndrome del túnel tarsiano (generalmente debido a tenosinovitis adyacente).

En la propia articulación del tobillo la sensibilidad a la altura de la línea articular anterior generalmente se correlaciona con patologías como artritis, sinovitis, atrapamiento y defectos osteocondrales (DOC). Por el contrario, un dolor posterior profundo puede estar asociado o no a sensibilidad a la palpación y puede indicar un DOC posterior o un pinzamiento posterior, como el que provoca el hueso trígono.

Más adelante en el capítulo y en la tabla 52.2 se proporciona una descripción más detallada de estos trastornos y su correlación con la localización anatómica.

TABLA 52.2 Base anatómica de las causas frecuentes de dolor en el pie y el tobillo

Localización	Patología/disfunción
Antepié	Artritis/sinovitis *Hallux valgus* Dedos «en martillo», «en garra» y «en maza» Neuroma de Morton Artritis/sinovitis/inestabilidad metatarsofalángica Osteonecrosis de la cabeza del segundo metatarsiano (enfermedad de Freiberg)
Mediopié	Artritis/sinovitis, fractura por sobrecarga y osteonecrosis (navicular)
Retropié	Artritis/sinovitis Deformidad en valgo del retropié Fractura por sobrecarga Fascitis plantar
Tobillo anterior	Artritis, sinovitis, atrapamiento y defecto osteocondral
Tobillo central	Lesión osteocondral Fractura por sobrecarga
Tobillo posterior	Tendinitis/tendinosis de Aquiles Bursitis retrocalcánea Rotura del tendón de Aquiles Fractura por sobrecarga
Tobillo posterolateral	Tendinitis, desgarro e inestabilidad del peroneo
Tobillo posteromedial	Tendinitis/disfunción del tibial posterior Tendinitis del flexor largo del dedo gordo/flexor largo de los dedos Síndrome del túnel tarsiano

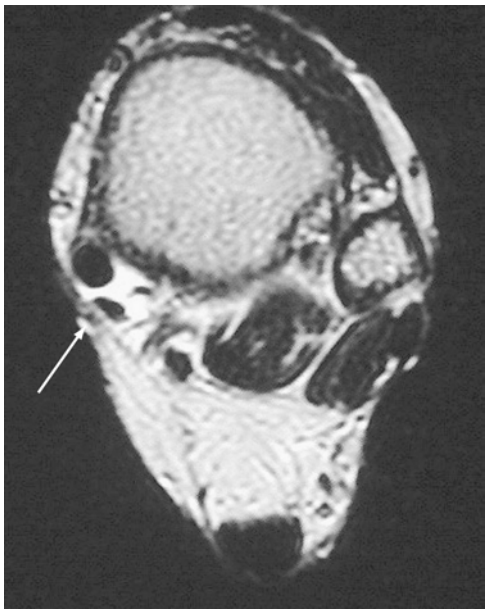
Pruebas de imagen

A pesar de la gran disponibilidad de técnicas de imagen avanzadas, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), las radiografías siguen siendo el pilar fundamental en la evaluación del dolor del pie y el tobillo. Siempre que sea posible, se realizan radiografías con carga del peso porque el estrechamiento y la deformidad del espacio articular pueden no ser evidentes en las placas en descarga. Las imágenes estándar consisten en proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua con carga del pie y anteroposterior, de mortaja y lateral del tobillo. Entre los hallazgos radiológicos de la AR se encuentran erosiones periarticulares y osteopenia.

La RM proporciona imágenes fidedignas de las estructuras de tejidos blandos y puede ser una herramienta útil para la evaluación del pie y el tobillo reumáticos. Al inicio de la evolución de la AR, la RM permite buscar signos de la enfermedad, como sinovitis, tenosinovitis, edema periarticular y bursitis[9]. Posteriormente la RM permite valorar la progresión de la enfermedad y la extensión de la afectación articular, así como distinguir entre rotura tendinosa y tendinitis/tendinopatía (fig. 52.2).

La TC[10] y la gammagrafía[11] también se utilizan en la valoración del dolor en el pie y el tobillo. Por ejemplo, ambas técnicas pueden ser bastante valiosas para la evaluación postoperatoria de las artrodesis. La ecografía está obteniendo mayor utilidad como método de evaluación de la inflamación articular y la integridad del tendón. No implica radiación y es un estudio que actualmente se realiza a menudo en la consulta. Sin embargo, en ocasiones los resultados dependen de la técnica y del operador, y la minimización de los artefactos resulta un problema de suma importancia. Además, la ecografía puede ser difícil de utilizar para la planificación preoperatoria porque no suele incluir referencias importantes, y no se puede apreciar la alineación global del pie y el tobillo[12].

La artrografía anestésica es un complemento extremadamente útil en el diagnóstico del dolor del pie y el tobillo en pacientes con AR.



● **Fig. 52.2** Imagen de resonancia magnética axial del tobillo que muestra degeneración y sinovitis *(flecha)* del tendón del tibial posterior.

Dada la compleja y concurrida geometría del pie y la propensión de la AR a afectar a múltiples articulaciones y tendones, suele ser difícil determinar si el dolor es articular y, si lo es, qué articulación es la sintomática. Con la artrografía anestésica se inyecta una combinación de esteroides, un anestésico y un medio de contraste en la articulación sospechosa mediante guía radioscópica. Esto permite al clínico determinar con más precisión si la articulación infiltrada es o no un generador significativo del dolor. De nuevo, esto resulta especialmente adecuado en el pie y el tobillo, donde existen múltiples articulaciones muy cercanas que pueden estar afectadas de forma simultánea[13].

Diagnóstico diferencial del dolor en el tobillo

Desde un punto de vista diagnóstico, para el clínico es útil conceptualizar el dolor en el tobillo basándose en la localización anatómica. Este abordaje se aplica a los pacientes con casi cualquier forma de dolor en el tobillo o el pie. La AR se usa para ilustrar cómo formular el diagnóstico diferencial y el programa de tratamiento, teniendo en cuenta cómo los avances médicos moderan la enfermedad y «permiten» que los pacientes desarrollen otros trastornos no inflamatorios.

Dolor anterior en el tobillo

Tanto en pacientes con AR como sin ella, es consecuencia más a menudo de patología intraarticular. En su porción anterior, la articulación no está protegida por los maleolos y se encuentra inmediatamente subcutánea. Además, los tendones extensores anteriores normalmente no son propensos al desarrollo de tendinitis y tendinosis.

En la AR precoz la sinovitis puede causar dolor, tumefacción y sensibilidad a la palpación en la línea articular anterior. Clínicamente esto da lugar a síntomas de «atrapamiento». Específicamente los pacientes sentirán dolor con la dorsiflexión del tobillo, como al subir escaleras o una cuesta. En la exploración física puede haber sensibilidad a la palpación anterior y/o dolor al final de la dorsiflexión pasiva. La formación de osteofitos anteriores puede producir síntomas de atrapamiento incluso más pronunciados, aunque se observan más frecuentemente en la artrosis y en la inestabilidad del tobillo de larga evolución.

Dolor articular central

Deben considerarse dos causas de dolor central en el tobillo: la fractura por sobrecarga y los DOC. Las fracturas por sobrecarga se observan con frecuencia en pacientes con osteopenia periarticular y generalizada. Un DOC es un déficit focal del cartílago articular y del hueso subcondral. Estas lesiones se encuentran más a menudo en pacientes sin artritis inflamatoria. Su presencia en un contexto de AR puede ser una manifestación precoz de AR o un proceso patológico independiente.

Dolor en el retropié y la región posterior del tobillo

El dolor en la región posterior del tobillo y en el retropié generalmente se origina en el tendón de Aquiles, su inserción en la tuberosidad del calcáneo y las dos bolsas asociadas en esta región. El tendón de Aquiles es el más grande del cuerpo, pero carece de un verdadero revestimiento sinovial. Como tal, la tendinitis aislada es infrecuente. En la mayoría de los casos el dolor en el tendón de Aquiles deriva de tendinosis degenerativa, con o sin tendinitis añadida. Aunque la formación asociada de espolones resulta frecuente, hay que recordar que los espolones en el tendón de Aquiles son manifestación de un proceso patológico. Por tanto, la cirugía orientada a su escisión también conlleva con frecuencia el desbridamiento y la reconstrucción del tendón, así como su transferencia.

El tendón de Aquiles se asocia a dos bolsas. La bolsa retrocalcánea es más grande y se sitúa profunda en el tendón aquíleo. La inflamación de esta estructura suele acompañar a la tendinitis/tendinosis de Aquiles. También puede irritarse por el aumento de tamaño de la tuberosidad posterosuperior del calcáneo, lo que en ocasiones se denomina *deformidad de Haglund*. Es menos habitual que la bolsa más superficial, inmediatamente subcutánea, desarrolle irritación por zapatos mal ajustados con contrafuerte apretado («protuberancia del zapato de tacón»).

El dolor en la región posterior del tobillo también se puede atribuir a una patología articular posterior, como un DOC del astrágalo. Cuando los síntomas empeoran con la flexión plantar del tobillo, hay que considerar un pinzamiento posterior por sinovitis o un síndrome del hueso trígono.

Dolor medial y lateral en el tobillo

Al igual que el anterior, central y posterior, el dolor en el tobillo de origen medial o lateral tiene una base anatómica.

En la cara medial el dolor directamente sobre el maleolo medial debe alertar al clínico sobre la posibilidad de una fractura por sobrecarga. El dolor anterior al maleolo medial generalmente es de naturaleza articular. El dolor posterior al maleolo medial a menudo está causado por inflamación y/o degeneración de los tendones flexores posteromediales: el tendón del tibial posterior y del flexor largo del dedo gordo y los tendones del flexor largo de los dedos. El tendón del tibial posterior es el más grande y potente de los tendones flexores posteromediales. Su principal función es invertir el retropié, y por ello mantiene el arco longitudinal medial del pie. La sinovitis y la disfunción de larga evolución de este tendón finalmente pueden conducir a colapso del arco y a desarrollo de una deformidad adquirida en pie plano.

En la cara lateral del tobillo el dolor directamente sobre el maleolo lateral puede estar causado por una fractura por sobrecarga, que resulta especialmente relevante en el contexto de valgo del retropié y un pie plano, que aumentarán la carga del peroné. De forma similar al lado medial, el dolor anterior al maleolo lateral suele ser de naturaleza articular. Por último, el dolor posterior a este maleolo generalmente indica patología de los tendones peroneos. En pacientes con AR estos pueden estar afectados por tenosinovitis, desgarros longitudinales «fisurarios» e inestabilidad tendinosa crónica. En esta última los tendones presentan subluxación sobre el borde posterolateral del peroné, que causa dolor y desgarro por desgaste. Estos pacientes suelen describir un «chasquido»

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los tendones fuera de su sitio y a veces son capaces de demostrar la luxación del tendón con una eversión del pie contra resistencia.

Diagnóstico diferencial del dolor en el pie

Característicamente el antepié es la zona de afectación precoz más frecuente en la evolución de enfermedades como la AR, pero también puede ocurrir en pacientes con gota y artrosis[14]. La patogenia del dolor y la deformidad en el antepié reumático consiste en inflamación y sinovitis progresiva que finalmente conducen a distensión capsular en las articulaciones MTF y con adelgazamiento de las placas plantares[15]. Finalmente progresa hasta pérdida de estabilidad de los ligamentos colaterales y, por último, destrucción del cartílago articular y del hueso (fig. 52.3). Clínicamente se presenta de forma característica con *hallux valgus* y subluxación o luxación dorsal de las articulaciones MTF del resto de los dedos con deformidad en valgo y se manifiesta en el paciente como metatarsalgia.

En las articulaciones MTF menores la pérdida de estabilidad lleva a una deformidad progresiva secundaria al adelgazamiento ligamentoso combinado con las fuerzas normales en el antepié. El desequilibrio muscular y las fuerzas de dorsiflexión en la fase de despegamiento de los dedos durante la marcha causan subluxación e incluso luxación dorsal progresiva de las articulaciones MTF. Con estos cambios, la cabeza del metatarsiano tiene propensión a formar lesiones cutáneas queratósicas que finalmente pueden ulcerarse. El desequilibrio muscular también puede conducir al desarrollo de deformidades dolorosas de los dedos «en martillo» y «en garra» que pueden ejercer una fuerza en dirección plantar que reagudice aún más la metatarsalgia sintomática. La subluxación de las articulaciones MTF menores ocurre hasta en un 70% de los casos, con una incidencia concomitante de úlceras por presión de aproximadamente un 30% en estos pacientes.

En el dedo gordo la AR puede causar tanto erosiones articulares como pérdida de la integridad capsular, que a menudo dan lugar al desarrollo de una deformidad en *hallux valgus* (v. fig. 52.1). La progresión de esta deformidad puede acelerarse incluso más por la pérdida de soporte de las articulaciones MTF menores adyacentes. La incidencia de *hallux valgus* en pacientes con AR puede llegar hasta el 70%.

El mediopié es una zona menos frecuente de afectación en el pie reumático. Radiográficamente pueden observarse erosiones; sin embargo, la prevalencia de síntomas suele ser bastante baja. La localización más frecuente de afectación es la primera articulación TMT. Sin embargo, los síntomas que se observan pueden no ser de sinovitis reumatoide *per se,* como en el antepié. En este caso, el dolor también puede deberse a las deformidades del retropié y al *hallux valgus,* que llevan a un aumento de la tensión a través de la articulación TMT. Finalmente, este estrés puede conducir a dorsiflexión de la primera articulación TMT y a una menor abducción y dorsiflexión de las articulaciones TMT de los dedos menores, lo que da lugar a dolor en el mediopié dorsomedial. Además, los cambios biomecánicos progresivos pueden llevar a artrosis de las articulaciones TMT del mediopié y causar malestar y dolor al soportar el peso.

Las tres articulaciones del retropié (astragalonavicular, astragalocalcánea y calcaneocuboidea) están afectadas frecuentemente en la AR. Aunque tienen afectación con diferente frecuencia, la prevalencia global de implicación del retropié en pacientes con AR está entre el 21 y el 29%. La articulación astragalonavicular es la que presenta patología más a menudo, seguida por la astragalocalcánea y después la calcaneocuboidea. Además, el retropié se hace más sintomático y patológico cuanto mayor sea la duración de la AR. La incidencia de deformidad del retropié en pacientes diagnosticados de AR de menos de 5 años es del 8% y se eleva a un 25% en casos con AR de más de 5 años[16]. Clínicamente los pacientes con afectación astragalocalcánea o calcaneocuboidea referirán dolor lateral en el retropié. En cambio, la artritis y la sinovitis de la articulación astragalonavicular se manifiestan con dolor dorsal o medial.

● **Fig. 52.3** Radiografías anteroposteriores preoperatoria (A) y postoperatoria (B) de deformidad en *hallux valgus,* con erosiones en las articulaciones metatarsofalángicas menores, tratada mediante artrodesis y resección de la cabeza de los metatarsianos menores.

La deformidad que se observa más a menudo en pacientes con AR del retropié es una deformidad en pie plano adquirido, caracterizado por valgo del talón y abducción del antepié. Esto generalmente se debe a deformidad articular e inestabilidad, pero también puede estar causado por tenosinovitis y tendinosis del tendón del tibial posterior, el principal soporte dinámico del arco longitudinal del pie. Normalmente los síntomas comienzan con dolor y tumefacción en la cara posteromedial del tobillo a lo largo del trayecto del tendón del tibial posterior, y solamente aparece dolor lateral al progresar la deformidad o con pinzamientos óseos.

Tratamiento no quirúrgico

El tratamiento médico sigue siendo la piedra angular en muchas formas de artritis del pie y el tobillo. De hecho, muchas de las recomendaciones vigentes para el tratamiento quirúrgico podrían modificarse pronto dados los cambios en la progresión de la enfermedad con las pautas médicas actuales para la AR[17]. El tratamiento médico más habitual aún consiste en antiinflamatorios no esteroideos, esteroides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y, más recientemente, en tratamientos biológicos. Aunque cada de una de estas clases de fármacos ha hecho mucho para aliviar el sufrimiento de los pacientes, no dejan de tener impacto en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad reumática. Existe el problema de una menor respuesta de fusión con los antiinflamatorios no esteroideos y un aumento de la frecuencia de infección con esteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad[18,19]. Además, los pacientes que han estado con esteroides crónicos tienen riesgo de insuficiencia suprarrenal postoperatoria y pueden requerir corticoides perioperatorios[20]. Para unos buenos resultados, son esenciales la comunicación y la colaboración estrecha entre el reumatólogo y el cirujano.

La modificación del calzado a menudo puede ser muy beneficiosa. En la consulta deben examinarse los zapatos para asegurarse de que se acomodan a la deformidad del paciente. Este suele sentirse más cómodo con zapatos con una puntera ancha y profunda, contrafuerte del talón firme y tacón blando. Las zapatillas de marcha o deporte bien fabricadas generalmente aportan un espacio suficiente para las deformidades leves o moderadas. Cuando se hacen estas recomendaciones, es útil proporcionar al paciente una lista de fabricantes.

Para los que presentan deformidades moderadas a menudo se ha de prescribir una plantilla ortésica a medida. Normalmente hay que retirar la plantilla del zapato para hacer espacio a la ortésica. Nuevamente, la mayoría de las zapatillas de deporte serán suficientes. En general las ortesis se dividen en rígidas, semirrígidas y dispositivos adaptables más blandos. Las ortesis rígidas y semirrígidas habitualmente se usan para corregir deformidades flexibles y deben utilizarse con precaución en pacientes con AR[21]. Más frecuentemente los pacientes se benefician de ortesis adaptables (es decir, hechas de material más blando, que puede moldearse para «acomodarse» a la deformidad)[22]. Estas pueden modificarse adicionalmente incorporando un «desahogo» bajo la deformidad para así descargarla. Cuando se derivan los pacientes a un especialista ortopédico, es preferible aportarle una descripción con el diagnóstico preciso del paciente (p. ej., AR o artrosis con metatarsalgia), así como el tipo de ortesis y cualquier modificación deseada (p. ej., una «ortesis adaptable a medida con descarga bajo la cabeza de los metatarsianos menores»)[23].

Por último, las infiltraciones de una combinación de anestésicos y corticoides en las zonas de inflamación o bursitis son útiles para tratar los trastornos inflamatorios y no inflamatorios que afectan al pie y el tobillo. En estos, sin embargo, estas infiltraciones deben usarse de forma razonable, y lo que es más importante: hay que evitar las infiltraciones en y alrededor de los tendones. Debido a las fuerzas asociadas al peso y la deambulación, estos tendones soportan una carga considerable. La inyección de un corticoide directamente en un tendón o incluso en su proximidad puede afectar adversamente a sus propiedades biomecánicas y finalmente conducir a rotura[24]. De hecho, las inyecciones de corticoides en la fascia plantar representan el factor de riesgo principal para una rotura crónica de la fascia plantar[25]. Una precaución adicional es evitar las infiltraciones de corticoides en una articulación MTF cuando existe evidencia de inestabilidad articular (manifestada por desviación en varo o valgo en las radiografías o por inestabilidad en el plano sagital en la exploración física). Estas inyecciones pueden llevar a un adelgazamiento de la cápsula articular, con la consiguiente luxación franca.

Tratamiento quirúrgico

Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento no operatorio, debe considerarse la intervención quirúrgica. Cuando se decide si proceder o no a la cirugía, hay que tener en cuenta dos factores importantes. En primer lugar, han de valorarse cuidadosamente los tejidos blandos y el estado vascular. Ambos pueden estar comprometidos y podrían afectar negativamente al resultado. En segundo lugar, debe considerarse la capacidad de los pacientes para cumplir las pautas postoperatorias (p. ej., la capacidad de utilizar muletas y no cargar el peso si es necesario). Una falta de cumplimiento, aunque sea limitada, puede conducir a un mal resultado, especialmente en las artrodesis.

Como se señaló anteriormente, la mayoría de las intervenciones quirúrgicas son de uno de los siguientes tipos: artrodesis (fusión articular), artroplastia (sustitución articular), osteotomía correctora, ostectomía y sinovectomía (articulación o tendón).

Artrodesis

Sigue siendo una piedra angular quirúrgica en el pie y el tobillo reumáticos. En una intervención de artrodesis se raspan los dos lados de la articulación con una fresa o un cincel pequeño. A continuación se comprimen los dos huesos que se van a fusionar y se fijan, generalmente con uno o más tornillos (v. fig. 52.3B). En las semanas y meses tras la cirugía el cuerpo es «engañado» para que «piense» que existe una fractura en la zona de fusión, por lo que se resuelve con hueso. Por tanto, los dos huesos se transforman en uno solo y se consideran fusionados. La cirugía de fusión ofrece un alivio fiable del dolor en la mayoría de los pacientes. Un problema obvio con esta técnica es la pérdida de movimiento. Sin embargo, en el paciente generalmente provoca solo un leve compromiso funcional. Además, a ojos no experimentados, el paciente presenta un cambio considerablemente menor en la marcha.

Las fusiones que se realizan habitualmente en pacientes con AR son artrodesis de tobillo, fusiones aisladas en el retropié, triple artrodesis, artrodesis del mediopié y artrodesis de la primera articulación MTF. La triple artrodesis consiste en fusión de las articulaciones astragalocalcánea, astragalonavicular y calcaneocuboidea. En conjunto, estas articulaciones permiten el movimiento en el plano frontal y por ello son las más importantes cuando el individuo camina sobre una superficie irregular.

La artrodesis aún se lleva a cabo con frecuencia en pacientes con AR del tobillo. Si existe una mínima deformidad y no hay pérdida de reserva ósea, la cirugía de fusión del tobillo puede realizarse por vía artroscópica o a través de un abordaje con «miniapertura». Estas técnicas implican menor disección y denudación de los tejidos blandos, minimizando así la pérdida de perfusión ósea. No obstante, el periodo durante el cual el paciente debe evitar la carga del peso (de 6 a 12 semanas) sigue siendo el mismo. La frecuencia de éxito de la artrodesis de tobillo en pacientes con AR generalmente es del 85% o superior. Aunque la osteopenia asociada a la enfermedad puede comprometer la fijación, en teoría también puede realzar la fusión porque existe menos hueso subcondral esclerótico.

En el retropié, la cirugía de fusión puede efectuarse en una o más de las tres articulaciones de esta parte del pie (es decir, las articulaciones astragalocalcánea, astragalonavicular y calcaneocuboidea). Si solo está afectada una, la fusión aislada de esta articulación es aceptable[26]. Esto reduce la morbilidad quirúrgica y la extensión de la intervención. No obstante, la fusión de una sola articulación del retropié reduce el movimiento de las demás[27]. Si está afectada más de una articulación, se necesita una «doble» o «triple» artrodesis.

La artrodesis en el mediopié da lugar a una pérdida de movimiento insignificante porque sus articulaciones normalmente tienen menos de 10° de movimiento. En un paciente con artrosis y artritis inflamatoria asociada, la sintomatología está limitada más a menudo a las articulaciones TMT mediales (de primera a tercera). Las articulaciones TMT laterales (cuarta y quinta) no suelen ser sintomáticas incluso en el seno de cambios radiográficos avanzados.

Por último, la artrodesis en el antepié está indicada solo en la primera articulación MTF. Esta intervención se utiliza tanto en la artrosis como en las deformidades por *hallux valgus* avanzadas. Cuando se fusiona la primera articulación MTF, se coloca en posición de dorsiflexión ligera para ayudar a la deambulación. Coughlin[28] comunicó un 96% de resultados de buenos a excelentes con la fusión MTF en 47 pacientes, con un 100% de fusión en un seguimiento medio de 6,2 años.

En resumen, la cirugía de fusión generalmente proporciona un alivio fiable del dolor y un pie con apoyo plantígrado estable. No obstante, la pérdida de movimiento de la articulación fusionada puede llevar a un aumento de movilidad y a una alteración de la biomecánica de las articulaciones adyacentes. En último término, esto puede dar lugar a cambios artríticos en estas articulaciones[29]. Además, las artrodesis pueden conducir a cambios sutiles, aunque reales, de la marcha[30]. Por último, las mínimas repercusiones de fusionar una sola articulación pueden ser mucho mayores en el seno de una fusión posterior en la extremidad ipsilateral o contralateral. Sin embargo, los pacientes con fusiones bilaterales del tobillo o del tobillo y el retropié combinadas parecen ser los que logran los resultados más satisfactorios en el seguimiento a corto y a medio plazo (1-4 años), con una necesidad mínima de nuevas fusiones articulares[31,32].

Artroplastia

Los problemas relacionados con la fusión han llevado a muchos a trabajar para mejorar la cirugía de sustitución articular (artroplastia) en el pie y el tobillo. Especialmente se ha desarrollado la cirugía de sustitución total del tobillo, que ahora es una alternativa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

viable a la artrodesis. No obstante, aunque existen muchos cirujanos ortopédicos que realizan artroplastias de tobillo, aún hay algunos que no las hacen o que las hacen de forma limitada. Actualmente la Food and Drug Administration de EE. UU. aprueba siete prótesis de tobillo para su implantación. Aún no se dispone de los sólidos datos de supervivencia a largo plazo publicados para la artroplastia de cadera y rodilla.

La ventaja fundamental de la artroplastia de tobillo es la preservación del movimiento. Sus dos principales desventajas son la complejidad técnica y la dificultad para la artrodesis posterior si fracasa la intervención. En general, la artroplastia de tobillo está indicada en individuos de mediana edad y ancianos con bajas demandas funcionales y mínima deformidad. Otras dos indicaciones especialmente pertinentes en pacientes con artritis de tobillo son: 1) afectación bilateral, y 2) afectación del retropié ipsilateral concomitante o artrodesis previa. La paradoja de la cirugía de sustitución en el tobillo es que está contraindicada en pacientes jóvenes, en los que la preservación del movimiento es más importante. Por otra parte, la artroplastia se realiza más frecuentemente en pacientes de edad avanzada, en los que dicha preservación resulta menos importante y una fusión podría ser satisfactoria. No obstante, la artroplastia de tobillo sigue evolucionando y la frecuencia de éxito publicada con los modelos modernos continúa mejorando[33,34] (fig. 52.4). En un estudio a gran escala la artroplastia logró mejores puntuaciones de los resultados funcionales que la artrodesis, particularmente cuando se utilizan implantes de última generación[35].

En el pie, algunos cirujanos realizan artroplastia para la primera articulación MTF. Sin embargo, la bibliografía médica arroja resultados contradictorios. Los primeros implantes con base de silicona para la artroplastia de la primera articulación MTF tienen tasas inaceptablemente elevadas de fracaso del implante y aflojamiento secundario a sinovitis por el uso de partículas de silicona polimérica[36-38]. La comparación directa de la artroplastia metálica articulada con la fusión se inclina hacia esta última[39]. Además, la deformidad avanzada, que a menudo está presente en pacientes con AR, se considera una contraindicación relativa para la artroplastia de la primera articulación MTF.

En cualquier caso, los nuevos modelos de implante pueden ser prometedores. Un ensayo controlado aleatorizado reciente en el que se comparaba un implante de hidrogel de alcohol de polivinilo con la fusión de la primera articulación MTF demostraba resultados equivalentes del dolor y funcionales a los 2 años[40]. Un estudio posterior evidenciaba una supervivencia del implante del 96% a los 5 años, lo que sugiere que los nuevos implantes pueden ser una alternativa razonable en pacientes que desean conservar la movilidad[41].

● **Fig. 52.4** Radiografía anteroposterior de artroplastia total de tobillo.

Osteotomía

Las correctora se usa en el tratamiento de la AR por dos razones principales: para corregir una deformidad y para redistribuir las fuerzas en la articulación o en la cara terminal de un hueso o ambas.

Entre los ejemplos de osteotomías para corregir la deformidad se encuentran las osteotomías del calcáneo para el pie plano-valgo y las osteotomías metatarsianas para el *hallux valgus.* Anteriormente los pacientes con AR y pie plano-valgo o *hallux valgus* concomitantes se trataban mediante artrodesis. Sin embargo, con los avances en el tratamiento médico de la enfermedad, en los pacientes que tienen afectación de leve a moderada, tejidos blandos sanos y deformidades flexibles es razonable intentar la cirugía de preservación articular.

Los ejemplos de osteotomías para redistribuir las fuerzas son las osteotomías tibiales en el seno de artritis excéntrica del tobillo y osteotomías metatarsianas en la sobrecarga metatarsiana y la metatarsalgia. Anteriormente los pacientes que requerían cirugía por AR de tobillo eran sometidos solo a artrodesis, mientras que los que la precisaban por metatarsalgia se trataban con resección de la cabeza de los metatarsianos. Sin embargo, de nuevo los avances en el tratamiento médico de la enfermedad permiten considerar las osteotomías de preservación articular. Este es el caso especialmente en la metatarsalgia, frecuente en pacientes con AR, por lo que cada vez resulta menos habitual que conlleve luxación franca o erosión articular.

Ostectomía

Aunque se observa más frecuentemente en pacientes con artrosis, algunos casos de AR pueden presentar síntomas de atrapamiento mecánico del tobillo originado en espolones óseos anteriores. En casos sin destrucción articular global, la resección quirúrgica de los espolones (queilectomía) es un tratamiento razonable. Aunque no existen estudios que hayan examinado la queilectomía en la AR específicamente, los pacientes con menos cambios erosivos graves tienden a quedar más satisfechos con los resultados de la queilectomía[42].

Sinovectomía

En los pacientes con artritis inflamatoria resistente al tratamiento médico y no operatorio, puede aportar un periodo de alivio del dolor en muchos casos[43,44]. Se piensa que la sinovectomía precoz de la articulación o el tendón afectados puede ayudar a detener el progreso de destrucción articular. La sinovectomía de la articulación está indicada en los pacientes en los que ha fracasado el tratamiento médico y que aún tienen una superficie articular relativamente preservada. Esto puede realizarse por vía artroscópica o abierta mediante artrotomía tradicional. Por otra parte, la sinovectomía de los tendones afectados permite cierta preservación de la función.

Conclusión

El dolor en el pie y el tobillo es un problema prevalente y potencialmente debilitante. Lamentablemente, muchas formas de artritis, entre ellas la AR, entran en un círculo vicioso de dolor y alteración biomecánica. La sinovitis y las erosiones articulares conducen a dolor y deformidad. La anamnesis y la exploración física adecuadas son esenciales para establecer un diagnóstico anatómico. Aunque las pruebas de imagen avanzadas, como la RM y la TC, pueden ser útiles como auxiliares, la radiografía sigue siendo la técnica de referencia. Los tratamientos

no quirúrgicos, como medicación, ortesis, fisioterapia y modificaciones del calzado, pueden atenuar el dolor y mantener la función en muchos casos. Para los síntomas recalcitrantes puede ofrecerse un alivio considerable mediante la intervención quirúrgica, sea con artrodesis, artroplastia, osteotomía, ostectomía o sinovectomía.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Bowling A, Grundy E: Activities of daily living: changes in functional ability in three samples of elderly and very elderly people, *Age Ageing* 26(2):107-114, 1997.
2. Keysor JJ, Dunn JE, Link CL, et al: Are foot disorders associated with functional limitation and disability among community-dwelling older adults? *J Aging Health* 17(6):734-752, 2005.
3. Menz HB, Morris ME, Lord SR: Foot and ankle characteristics associated with impaired balance and functional ability in older people, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60(12):1546-1552, 2005.
4. Menz HB, Morris ME, Lord SR: Foot and ankle risk factors for falls in older people: a prospective study, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(8):866-870, 2006.
5. Peat G, Thomas E, Wilkie R, et al: Multiple joint pain and lower extremity disability in middle and old age, *Disabil Rehabil* 28(24):1543-1549, 2006.
6. Vanio E: Rheumatoid foot. Clinical study with pathological and roentgenological comments, *Ann Chir Gynaecol Fenniae* 45(S):1-107, 1956.
7. Flemming A, Crown JM, Corbett M: Early rheumatoid disease. I. Onset, *Ann Rheum Dis* 35:357-360, 1976.
8. Hoppenfeld S: *Physical examination of the spine and extremities, Norwalk*, Conn, 1976, Appleton and Lange.
9. Boutry N, Flipo RM, Cotton A: MR imaging appearance of rheumatoid arthritis in the foot, *Semin Musculoskelet Radiol* 9:199-209, 2005.
10. Seltzer SE, Weismann BN, Braunstein EM, et al: Computed tomography of the hindfoot with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 28:1234-1242, 1985.
11. Groshar D, Gorenberg M, Ben-Haim S, et al: Lower extremity scintigraphy: the foot and ankle, *Semin Nucl Med* 28:62-77, 1998.
12. Riente L, Delle Sedie A, Iagnocco A, et al: Ultrasound imaging for the rheumatologist. V. Ultrasonography of the ankle and foot, *Clin Exp Rheumatol* 24:493-498, 2006.
13. Khoury NK, el Khoury GY, Saltzman CL, et al: Intrarticular foot and ankle injections to identify source of pain before arthrodesis, *AJR Am J Roentgenol* 167:669-673, 1996.
14. Vidigal E, Jacoby RK, Dixon AS, et al: The foot in chronic rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 34:292-297, 1975.
15. Jaakkola JI, Mann RA: A review of rheumatoid arthritis affecting the foot and ankle, *Foot Ankle Int* 25:866-874, 2004.
16. Spiegel TM, Spiegel JS: Rheumatoid arthritis in the foot and ankle—diagnosis, pathology and treatment, *Foot Ankle* 2:318-324, 1982.
17. Matteson EL: Current treatment strategies for rheumatoid arthritis, *Mayo Clin Proc* 75:69-74, 2000.
18. Conn DL, Lim SS: New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 15:192-196, 2003.
19. Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, et al: Infectious complications of biologic treatment of rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 15:179-184, 2003.
20. Coursin DB, Wood KE: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency, *JAMA* 287:236-240, 2002.
21. Clark H, Rome K, Plant M, et al: A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot, *Rheumatology* 45:139-145, 2006.
22. Woodburn J, Barker S, Helliwell PS: A randomised controlled trial of foot orthoses in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 29:1377-1383, 2002.
23. Magalhaes E, Davitt M, Filho DJ, et al: The effect of foot orthoses in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 45:449-453, 2006.
24. Hugate R, Pennypacker J, Saunders M, et al: The effects of intratendinous and retrocalcaneal intrabursal injections of corticosteroid on the biomechanical properties of rabbit Achilles tendons, *J Bone Joint Surg Am* 86:794-801, 2004.
25. Lee HS, Jeong JJ, et al: Risk factors affecting chronic rupture of the plantar fascia, *Foot Ankle Int* 35:258-263, 2014.
26. Chiodo CP, Martin T, Wilson MG: A technique for isolated arthrodesis for inflammatory arthritis of the talonavicular joint, *Foot Ankle Int* 21:307-310, 2000.
27. Astion DJ, Deland JT, Otis JC, et al: Motion of the hindfoot after simulated arthrodesis, *J Bone Joint Surg Am* 79:241-246, 1997.
28. Coughlin M: Rheumatoid forefoot reconstruction. A long term follow-up study, *J Bone Joint Surg Am* 82:322-341, 2000.
29. Coester LM, Saltzman CL, Leupold J, et al: Long-term results following ankle arthrodesis for post-traumatic arthritis, *J Bone Joint Surg Am* 83:219-228, 2001.
30. Thomas R, Daniels TR, Parker K: Gait analysis and functional outcomes following ankle arthrodesis for isolated ankle arthritis, *J Bone Joint Surg Am* 88:526-535, 2006.
31. Henricson A, Carlsson A, et al: Bilateral arthrodesis of the ankle joint: Self-reported outcomes in 35 patients from the Swedish Ankle Registry, *J Foot Ankle Surg* 55:1195-1198, 2016.
32. Houdek M, Turner N, et al: Radiographic and functional outcomes following bilateral ankle fusions, *Foot Ank Int* 35(12):1250-1254, 2014.
33. Daniels TR, Mayich DJ, Penner MJ: Intermediate to long-term outcomes of total ankle replacement with the Scandinavian Total Ankle Replacement (STAR), *J Bone Joint Surg Am* 97(11):895-903, 2015.
34. Saltzman CL, Mann RA, Ahrens JE, et al: Prospective controlled trial of STAR total ankle replacement versus ankle fusion: initial results, *Foot Ankle Int* 30:579-596, 2009.
35. Benich MR, Sangeorzan BJ: Comparison of treatment outcomes of arthrodesis and two generations of ankle replacement implants, *J Bone Joint Surg Am 1* 99(21):1792-1800, 2017.
36. Deheer PA: The case against first metatarsal phalangeal joint implant arthroplasty, *Clin Podiatr Med Surg* 23:709-723, 2006.
37. Bommireddy R, Singh SK, Sharma P, et al: Long term followup of Silastic joint replacement of the first metatarsophalangeal joint, *Foot* 12:151-155, 2003.
38. Shankar NS: Silastic single-stem implants in the treatment of hallux rigidus, *Foot Ankle Int* 16:487-491, 1995.
39. Gibson JN, Thomson C: Arthrodesis or total replacement arthroplasty for hallux rigidus: a randomized controlled trial, *Foot Ank Int* 26(9):680-690, 2005.
40. Baumhauer JF, Daniels T: Prospective, randomized, multi-centered clinical trial assessing safety and efficacy of a synthetic cartilage implant versus first metatarsophalangeal arthrodesis in advance hallux rigidus, *Foot Ank Int* 37(5):457-469, 2016.
41. Daniels T, Glazebrook M: Midterm outcomes of polyvinyl alcohol hydrogel hemiarthroplasty of the first metatarsophalangeal joint in advanced hallux rigidus, *Foot Ankle Int* 38(3):243-247, 2017.
42. Hattrup SJ, Johnson KA: Subjective results of hallux rigidus treatment with cheilectomy, *Clin Orthop Relat Res* 226:182-191, 1988.
43. Aho H, Halonen P: Synovectomy of the MTP joints in rheumatoid arthritis, *Acta Orthop Scand Suppl* 243(1), 1991.
44. Tokunaga D, Hojo T, Takatori R, et al: Posterior tibial tendon tenosynovectomy for rheumatoid arthritis: a report of three cases, *Foot Ankle Int* 27:465-468, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

53

Dolor en la mano y la muñeca

KENNETH W. DONOHUE, FELICITY G. FISHMAN
Y CARRIE R. SWIGART

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con síndrome del túnel carpiano presentan característicamente parestesias nocturnas y pueden tener dolor o parestesias intermitentes durante el día.
- Los gangliones son quistes llenos de mucina que se originan en las cápsulas articulares o las vainas tendinosas. Si son dolorosos, puede intentarse tratamiento mediante infiltración de corticoides. La recurrencia es frecuente y puede necesitarse escisión quirúrgica.
- La enfermedad de De Quervain, es decir, la inflamación de los tendones del primer compartimento dorsal (extensor corto del pulgar y abductor largo del pulgar), resulta frecuente en mujeres y se asocia a actividades de elevación repetitivas, como el cuidado de un lactante.
- La artrosis dolorosa que afecta a la articulación carpometacarpiana del pulgar a menudo puede tratarse eficazmente mediante férulas y medicación antiinflamatoria no esteroidea.
- Los dedos «en gatillo», causados por engrosamiento de la polea A1 retinacular en la palma, generalmente pueden tratarse con infiltraciones de corticoides.

Introducción

Las múltiples funciones que realiza la mano en la vida diaria generalmente se subestiman hasta que resulta afectada por enfermedades o lesiones. Dependiendo de la naturaleza del trastorno, los individuos tienen diferente capacidad adaptativa. Los pacientes que presentan dolor o disfunción de la mano, de la muñeca o de ambas abarcan un amplio espectro de edades, profesiones y aficiones. Además, tienen una gran variedad de enfermedades médicas que pueden relacionarse o no con el problema. Cada paciente presenta una historia diferente que contar acerca de su mano o su muñeca y sobre por qué busca tratamiento. La función del médico es excluir diversos factores que pueden conllevar confusión y determinar el diagnóstico y la estrategia de tratamiento más adecuada.

Este capítulo expone las directrices útiles para la evaluación de los pacientes que presenten dolor en la mano y la muñeca. La descripción de todos los trastornos que pueden afectarlas está más allá de los límites del capítulo, pero se recalcan las enfermedades que ven los médicos generalistas y los cirujanos de la mano. Se agrupan por zonas anatómicas para abarcar el dolor localizado en la muñeca palmar, dorsal, radial o cubital; en la base del pulgar, y en la palma y en los dedos.

Evaluación del paciente

Anatomía

La anatomía compleja de la mano y de la muñeca implica la interacción de muchas estructuras que se encuentran en íntima proximidad entre sí. Varios trastornos pueden manifestarse con patrones sintomáticos similares a pesar de tener diagnósticos diversos. Un conocimiento preciso de la anatomía de la mano y la muñeca ayuda a centrar el diagnóstico como un problema nervioso, tendinoso, ligamentoso, óseo o articular. La anamnesis de la enfermedad, la exploración física y las pruebas diagnósticas apropiadas ayudan a confirmar el diagnóstico. En la figura 53.1 se ilustran varias zonas frecuentes de dolor en la mano y la muñeca y sus correspondientes diagnósticos principales. El dolor en una localización puede tener múltiples causas, dependiendo del perfil del paciente y de la anamnesis del problema. Una revisión exhaustiva de la anatomía regional pertinente es importante para ayudar a diferenciar las muchas causas posibles de dolor en la mano y la muñeca.

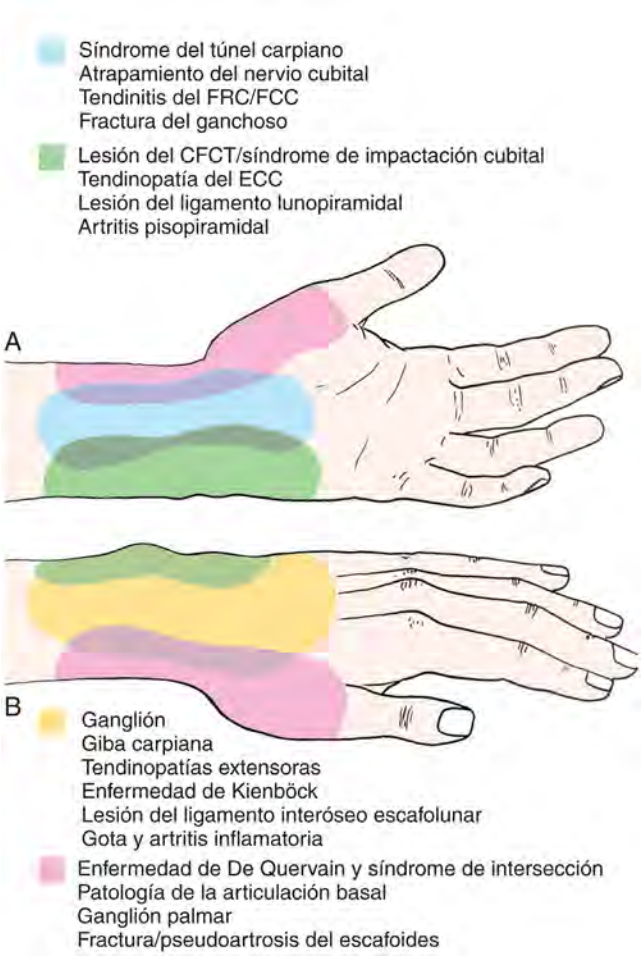
Anamnesis

Los factores importantes del paciente incluyen la edad, el sexo, la dominancia, la profesión, las aficiones y los deportes. Es importante preguntar acerca de traumatismos recientes o actividades que puedan haber promovido los síntomas. A continuación, se abordan las cuestiones acerca de la duración, la frecuencia, la intensidad y la cualidad del dolor. El dolor de la artritis degenerativa suele describirse como sordo y localizado y siempre está presente. Por el contrario, la tendinitis suele asociarse a un dolor agudo y difuso, presente solo con la actividad. La artritis reumatoide (AR) se manifiesta inicialmente con afectación de la mano y la muñeca en el 25% de los pacientes y se caracteriza por afectación bilateral de la mano y la muñeca con derrame articular y rigidez matutina. El atrapamiento nervioso periférico, como el síndrome del túnel carpiano (STC), se asocia a parestesias nocturnas que el paciente describe como «pinchos y agujas». El dedo «en gatillo» supone el bloqueo doloroso de los dedos de la mano, normalmente peor por la mañana pero que mejoran a lo largo del día. También hay que apuntar las actividades que provocan dolor. La artritis en la base del pulgar o en la primera articulación carpometacarpiana suele agravarse al abrir un tarro, girar el pomo de una puerta o coser y hacer otras actividades.

Exploración física

Son esenciales la exploración exhaustiva de la extremidad afectada y la comparación con la no afectada. Debe ponerse atención en anomalías de las articulaciones más proximales del codo, el hombro y la columna cervical. A medida que se estrecha el diagnóstico diferencial, la exploración se adapta para incluir o eliminar cualquier causa sistémica posible. Al igual que en otras exploraciones musculoesqueléticas, hay que observar la amplitud de movimiento de las articulaciones afectadas y compararla con el lado opuesto. Se señalará cualquier diferencia entre el movimiento activo y el pasivo. La palpación cuidadosa para detectar la zona de máxima sensibilidad es importante para diferenciar

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



• **Fig. 53.1** (A) Vista palmar y cubital de la mano y la muñeca, con las zonas de dolor y sensibilidad local marcadas con sus correspondientes diagnósticos diferenciales principales. (B) Vista dorsal y radial de la mano y la muñeca, con las zonas de dolor y sensibilidad local marcadas con sus correspondientes diagnósticos diferenciales principales. *CFCT,* complejo fibrocartilaginoso triangular; *ECC,* extensor cubital del carpo; *FCC,* flexor cubital del carpo; *FRC,* flexor radial del carpo.

el origen del dolor. La determinación de la fuerza de agarre y de pinza también es útil en muchas situaciones como ayuda diagnóstica y como medida basal para el seguimiento de la mejoría. Muchas maniobras de provocación son adecuadas para diferenciar las causas del dolor; se comentan más adelante en este capítulo.

Pruebas de imagen

Los avances tecnológicos han aumentado la disponibilidad de los estudios de imagen de la mano y la muñeca. El perfeccionamiento de resolución de la resonancia magnética (RM) mediante pequeñas espirales articulares permite una imagen más precisa de las pequeñas estructuras de la mano y la muñeca. La ecografía permite realizar una valoración dinámica de problemas tendinosos y nerviosos. Con la multitud de pruebas complementarias disponibles, es importante ser selectivos al usar estos instrumentos para establecer o refutar posibilidades diagnósticas. Teniendo en mente la contención de costes, las pruebas de imagen han de utilizarse con más frecuencia para confirmar un diagnóstico que para encontrarlo. Es necesario el conocimiento de las ventajas y las limitaciones de cada una para permitir su empleo apropiado.

Entre los instrumentos válidos, las radiografías simples son las más sencillas de realizar y las más fácilmente disponibles. Una serie rutinaria de mano o muñeca, con proyección anteroposterior, lateral y oblicua, es útil para la detección sistemática, pero suele carecer de la especificidad requerida. Existen muchas proyecciones especiales dependiendo del diagnóstico que se sospeche. Se comentan posteriormente en este capítulo con los diagnósticos específicos a los que corresponden.

Cuando se requiere un detalle adicional de la anatomía ósea, actualmente la tomografía computarizada (TC) supone la mejor herramienta disponible. Los usos más frecuentes de la TC en la mano y la muñeca son la evaluación de fracturas intraarticulares del radio distal y los metacarpianos, fracturas y faltas de fusión del escafoides y quistes o tumores intraóseos[1,2].

Los avances en la técnica de la ecografía y la RM han aumentado nuestra capacidad para evaluar las estructuras de tejidos blandos de la mano y la muñeca. Las sondas de ecografía más pequeñas con mayor resolución han hecho posible visualizar y diferenciar estructuras como los tendones flexores, los quistes ganglionares y los ligamentos. La tecnología de RM está mejorando constantemente, lo que proporciona nuevos usos en la mano y la muñeca. La alteración de los parámetros de esta prueba permite obtener información sobre la anatomía y la fisiología[3]. Los usos específicos de estas y otras pruebas, como la artrografía, la ecografía y la gammagrafía, se abordan con los diagnósticos para los que son más útiles.

Pruebas diagnósticas adicionales

Pruebas neurodiagnósticas

Como los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía, son útiles en el diagnóstico de sospecha de los trastornos neurológicos de la extremidad superior. La especificación del tipo y de la naturaleza de la exploración requerida refuerzan la información obtenida por estos estudios. Si se sospecha un trastorno por compresión nerviosa, como el STC o del síndrome del túnel cubital, los estudios de conducción nerviosa pueden ser suficientes sin añadir el coste y la molestia para el paciente de la prueba electromiográfica formal. Los estudios de conducción evalúan la velocidad de conducción de los nervios motores y sensitivos a lo largo de una distancia establecida en una localización específica y la comparan con los valores normales establecidos. En la compresión localizada de un nervio se observa una disminución de la velocidad de conducción nerviosa, evidenciada por un incremento de la latencia, y aparece concomitantemente en varios nervios diferentes en enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple. Cuando se sospechan lesiones nerviosas más graves o existe evidencia clínica de debilidad o atrofia muscular, puede ser útil un electromiograma para evaluar la extensión del proceso o excluir un trastorno miopático[4].

Infiltraciones y aspiraciones

Su uso puede ser terapéutico y diagnóstico. Pueden administrarse selectivamente corticoides junto con anestésicos locales para un alivio más duradero, lo que en algunos casos puede ser curativo[5-11]. Algunas de las localizaciones más frecuentes de infiltración son la región de la polea A1 para el dedo «en gatillo», el túnel carpiano para el síndrome que lleva su nombre y el primer compartimento dorsal de la muñeca para la enfermedad de De Quervain.

La aspiración de la articulación o de otras colecciones líquidas, como los gangliones, puede aportar información diagnóstica vital, además de ser terapéutica. Si se sospecha infección, debe realizarse aspiración para obtener una muestra de líquido articular para tinción de Gram, recuento celular y cultivo. Algunos diagnósticos, como la gota y la pseudogota, pueden confirmarse mediante análisis de los cristales con luz polarizada. Muchos gangliones y quistes retinaculares pueden tratarse temporal o permanentemente mediante simple aspiración[12,13].

La exactitud de la infiltración y la aspiración puede aumentar con el uso de la ecografía. Esta modalidad puede ayudar en la infiltración de dedos «en gatillo» sintomáticos, en la tenosinovitis de De Quervain y en el STC. Se observó que las inyecciones guiadas por ecografía se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

situaban en la vaina tendinosa un 70% de las veces frente al 15% de las ocasiones cuando no se utilizaba ecografía[14,15]. Las infiltraciones o aspiraciones articulares y la aspiración de gangliones también pueden ayudarse, en gran medida, mediante guía ecográfica[16].

Artroscopia

La visualización directa de una articulación a través de artroscopia puede ser una herramienta diagnóstica inestimable. A pesar de la creciente sensibilidad de técnicas de imagen como la RM, la artroscopia proporciona una evaluación dinámica que no pueden aportar las pruebas estáticas[17]. Desde la primera publicación de una serie de casos por investigadores en 1988[18], se ha convertido en la «técnica de referencia» para la evaluación del dolor crónico de la muñeca[19-21]. Con el desarrollo de las nuevas técnicas quirúrgicas, los cirujanos a menudo pueden proceder directamente al tratamiento definitivo usando artroscopia totalmente o en parte[22-27].

Causas frecuentes de dolor en la mano y la muñeca

Dolor en la muñeca: palmar

Síndrome del túnel carpiano

Es la neuropatía por compresión más frecuentemente diagnosticada en la extremidad superior. Generalmente aparece como fenómeno aislado, pero los síntomas del STC pueden acompañar a muchas enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardiaca congestiva, mieloma múltiple y tuberculosis[28-31]. Es más habitual que se asocie al embarazo o a trastornos como la diabetes, la obesidad, la AR y la gota[32-42].

La constelación clásica de síntomas consiste en parestesias nocturnas en los dedos afectados; parestesias o hipoestesia en los dedos pulgar, índice y medio, y debilidad o torpeza de la mano. Los pacientes suelen referir dolor en el brazo y en el codo, que se agrava con la actividad, mal localizado y de naturaleza sorda. En ocasiones los síntomas principales de presentación son más proximales, como dolor en el hombro[43]. Las comunicaciones previas han indicado una prevalencia de 3:1 del STC en mujeres. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen de 40 a 60 años, aunque ocasionalmente se ha diagnosticado en niños[44,45].

El diagnóstico del STC generalmente es clínico. El signo de Tinel, que consiste en la presencia de parestesias que se irradian por la distribución del nervio mediano tras percutir suavemente en la cara palmar de la muñeca, indica irritación del nervio. La reproducción de los síntomas con la prueba de flexión de la muñeca de Phalen[46] y con la prueba de compresión del carpo descrita por Durkan[47] ha mostrado ser más específica[48]. La disminución de sensibilidad y la atrofia tenar son signos tardíos que se observan en personas con atrapamiento avanzado del nervio mediano. Para confirmar el diagnóstico deben usarse pruebas electrodiagnósticas bilaterales, específicamente de velocidad de conducción nerviosa, sobre todo en los pacientes que reclamen una compensación por una lesión o en quienes tengan signos o síntomas atípicos. Las latencias sensitivas y motoras prolongadas a través del túnel carpiano confirman la compresión patológica del nervio mediano[49-51]. Un estudio descubrió que, en pacientes con hallazgos clínicos clásicos, el STC podía diagnosticarse con un alto grado de precisión solo en el terreno clínico y que la adición de pruebas electrodiagnósticas no aumentaba la exactitud[52]. Cuando se intenta diferenciar el STC de atrapamientos nerviosos más proximales, como la compresión de raíces cervicales o el síndrome del desfiladero torácico, puede ser útil la adición de un electromiograma de los músculos paraespinales cervicales con pruebas de conducción proximales (reflejo H, ondas f)[53].

El tratamiento conservador del STC consiste en férulas para la muñeca en posición neutra y la posibilidad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales para controlar el dolor. Las férulas deben utilizarse con moderación durante la jornada laboral para prevenir debilidad y fatiga muscular secundarias, y es mejor prescribirlas para evitar las posturas de la muñeca que provocan dolor por la noche. La férula no ha de mantener la muñeca en extensión superior a los 10° (fig. 53.2). Las férulas comerciales a menudo deben manipularse para proporcionar una posición neutra o de 10° de extensión antes de dárselas al paciente. Aunque pueden ser beneficiosas para aliviar los síntomas en casos de compresión leve, su eficacia a largo plazo es limitada[54]. El uso de vitamina B_6 (100-200 mg/día) ha sido útil en algunos casos, pero su eficacia no se ha confirmado en un ensayo aleatorizado. La popularidad de las infiltraciones de corticoides en el tratamiento del STC ha aumentado y disminuido durante la última mitad de siglo. Aunque resulta bastante eficaz a corto plazo, a largo plazo su eficacia es mixta[55-57]. Además, se han asociado a una reagudización de la enfermedad y una lesión permanente del nervio mediano si se realizan de forma incorrecta[58,59]. Por este motivo, las infiltraciones se indican más a menudo en los casos en los que se piensa que la enfermedad es temporal, como en el embarazo, o si la cirugía debe demorarse debido a una enfermedad médica o a un episodio vital importante.

● **Fig. 53.2** Férula nocturna usada para tratar el síndrome del túnel carpiano.

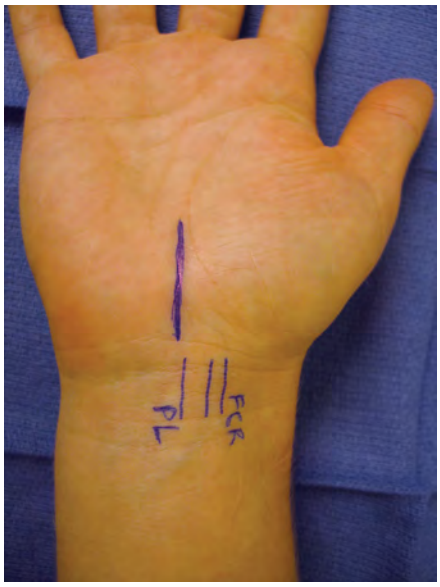
La liberación quirúrgica está indicada en pacientes con un STC confirmado que no han respondido a un ciclo de tratamiento conservador. En pacientes con hallazgos tardíos objetivos de pérdida sensitiva o atrofia tenar, hay que recomendar cirugía precoz. La incisión para la liberación moderna del túnel carpiano no mide más de 3 cm de largo y es paralela a los pliegues cutáneos de la palma (fig. 53.3).

Atrapamiento del nervio cubital: síndrome del túnel cubital

El atrapamiento del nervio cubital en su paso a través del túnel cubital, inmediatamente posterior al epicóndilo medial en el codo, puede manifestarse con síntomas localizados en el borde cubital de la mano. También pueden aparecer dolor en el antebrazo medial e irritabilidad del nervio cubital en el codo. Los síntomas de presentación generalmente consisten en parestesias, entumecimiento o ambos en el meñique y el anular. La percusión del nervio en el túnel cubital desencadena el signo de Tinel. La flexión prolongada del codo reproduce los síntomas. Al contrario que en el STC, no es infrecuente que los pacientes presenten atrofia precoz de los intrínsecos, que se aprecia más fácilmente en el primer músculo interóseo dorsal.

Los estudios electrodiagnósticos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y a diferenciar el síndrome del túnel cubital de una compresión más distal del nervio en el canal de Guyon (se comenta en una sección posterior). Si existe mala alineación del codo o el paciente refiere antecedentes de traumatismo en la infancia, deben realizarse radiografías para excluir una mala fusión supracondílea o epicondílea. La parálisis cubital tardía puede desarrollarse años después de una fractura supracondílea del codo[60].

El tratamiento conservador consiste en estrategias para ayudar al paciente a evitar tener el codo flexionado durante periodos prolonga-



● **Fig. 53.3** Incisión habitual utilizada para la liberación del túnel carpiano. Obsérvese su posición inmediatamente cubital al trayecto del tendón del palmar largo (PL) y en relación con la situación del tendón del flexor radial del carpo (FCR).

dos, sobre todo durante la noche. Las férulas blandas o semirrígidas del codo evitan la flexión más allá de 50 a 70°. Los AINE pueden ser beneficiosos en los casos agudos o traumáticos. La descompresión quirúrgica del nervio está indicada cuando el paciente no obtiene alivio con la férula y la modificación de actividad o cuando existe evidencia clínica o electrodiagnóstica de desnervación muscular.

Atrapamiento del nervio cubital: canal de Guyon

En 1861 Guyon[61] publicó su descripción del contenido de un conducto anatómico en la muñeca. Las ramas distales del nervio cubital y de la arteria cubital pasan a través de este espacio. A su salida del canal de Guyon, el nervio cubital se divide en su rama sensitiva y motora. La compresión del nervio en el conducto o proximal a él generalmente se manifiesta con una combinación de síntomas sensitivos y motores en la distribución cubital. Los pacientes refieren entumecimiento y parestesias en la cara palmar de los dedos anular y meñique. Los síntomas motores suelen describirse como debilidad en forma de tirón con los movimientos de prensión y de pinza. Al igual que en la neuropatía del mediano, la atrofia de los intrínsecos y la pérdida sensitiva objetiva son hallazgos tardíos.

Al contrario que en el STC, en el que los pacientes generalmente tienen un inicio mal definido de los síntomas, la compresión del nervio cubital en el canal de Guyon a menudo tiene un comienzo más agudo. Puede asociarse a traumatismos contusos repetitivos[62-64], con una fractura del ganchoso o de la base de los metacarpianos, u ocasionalmente con una fractura del radio distal[65,66]. Las lesiones ocupantes de espacio, como un ganglión, un lipoma o un músculo anómalo, también pueden causar compresión[67-71]. Debido a las diferencias en la etiología, el síndrome de atrapamiento de este nervio a menudo no es susceptible de tratamiento conservador. Si hay lesión anatómica, como una fractura o una masa, ha de abordarse. Si la causa es una contusión repetitiva sin fractura ni trombosis arterial asociada, una férula y la modificación de la actividad pueden aliviar los síntomas.

Tendinitis del flexor radial del carpo y del flexor cubital del carpo

De forma similar a otras tendinopatías de la zona de la muñeca, la irritación de los tendones flexores aparece con la tensión de la muñeca en una posición particular. Las actividades que requieren una flexión forzada durante periodos prolongados o de forma repetitiva suponen un riesgo de inflamación alrededor del tendón del flexor radial del carpo[72], del tendón del flexor cubital del carpo o de ambos. Este trastorno se manifiesta con sensibilidad a lo largo del trayecto del tendón, en especial cerca de su inserción. La flexión de la muñeca contra resistencia con desviación radial o cubital reproduce los síntomas. El tratamiento consiste en férulas y reposo, eliminación de las actividades que causan el dolor y AINE. La infiltración de corticoides en la vaina del flexor radial del carpo o el flexor cubital del carpo puede ser curativa. El dolor agudo que se asocia a una reacción inflamatoria localizada intensa es indicativo de tendinitis calcificante y se observa más a menudo alrededor del tendón del flexor cubital del carpo[73,74]. Si se sospecha, una radiografía simple puede ser útil para confirmar el diagnóstico, pero la calcificación puede no resultar evidente hasta 7-10 días después del inicio de los síntomas.

Fractura del ganchoso

Una causa infrecuente e infradiagnosticada de dolor palmar en personas jóvenes y activas es la fractura del gancho del hueso ganchoso. Estas fracturas pueden ocurrir por una caída con la muñeca extendida, por un golpe de golf «mal ejecutado» o al golpear enérgicamente una pelota con un bate o un palo de golf. Las radiografías simples de muñeca generalmente se interpretan como normales. El síntoma de presentación más frecuente es dolor en la base de la palma de la mano sobre el ganchoso. A menudo el dolor solo está presente con la actividad que causó la fractura. Debido a la proximidad del nervio cubital, los pacientes también pueden tener síntomas sensitivos y motores de neuropatía cubital distal. En la fase aguda ocasionalmente puede manifestarse con síntomas vasculares, como intolerancia al frío o isquemia franca, por trombosis de la arteria cubital. También se ha comunicado que la fractura del gancho del ganchoso causa ruptura de los tendones flexores si se deja sin tratamiento[75].

La fractura puede observarse en una proyección radiográfica del túnel carpiano obtenida con la muñeca en hiperextensión (fig. 53.4A). De forma alternativa, una manera más exacta de confirmar el diagnóstico es una TC selectiva a través del ganchoso (fig. 53.4B)[76]. Si se diagnostica en las primeras 2 a 3 semanas de la lesión, puede intentarse el enyesado para permitir la curación de la fractura[77]. Si este no consigue lograr la curación o si la fractura se diagnostica más tarde, está indicado el tratamiento quirúrgico; la mayoría de los autores están a favor de la escisión del gancho, seguida de la vuelta gradual a la actividad[78-81].

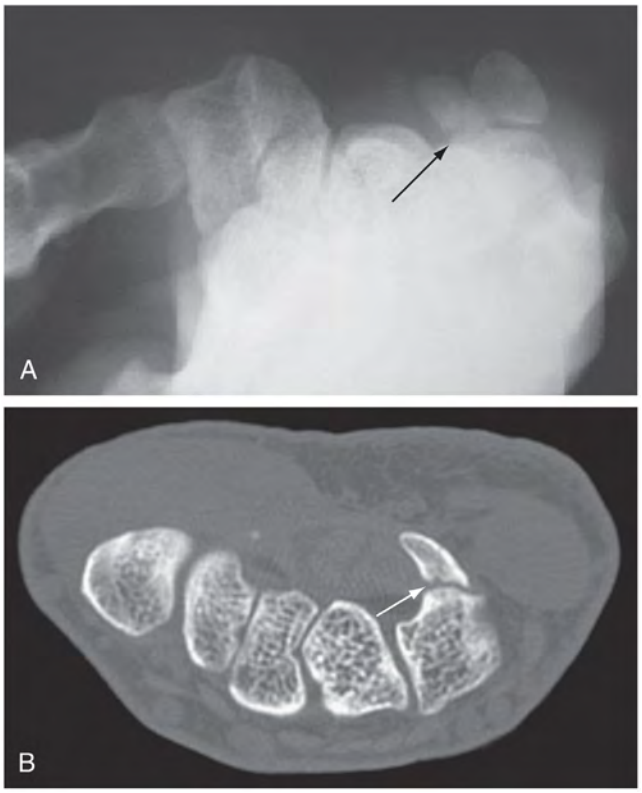
Dolor en la muñeca: dorsal

Ganglión

Los gangliones representan un 50-70% de todos los tumores de tejidos blandos de la mano y la muñeca. De estos, un 60-70% aparecen alrededor de la cara dorsal de la muñeca. Estos quistes de mucina generalmente se originan en la cápsula articular o en la vaina tendinosa adyacente. La zona de origen más frecuente en la muñeca es el ligamento escafolunar. Aunque la mayoría de los gangliones aparecen como masas blandas obvias y bien circunscritas, en la muñeca algunas solo son evidentes con la flexión palmar marcada. Como consecuencia de su apariencia característica, los gangliones no suelen diagnosticarse erróneamente, pero deben diferenciarse de la tumefacción menos delimitada producida por la tenosinovitis extensora, los lipomas y otros tumores de la mano. Las radiografías simples característicamente son normales, pero en ocasiones muestran un quiste intraóseo o una articulación artrósica. Algunos gangliones pueden no ser evidentes clínicamente y se conocen como *gangliones ocultos*. La ecografía y la RM son útiles en el diagnóstico de los gangliones[82,83].

No todos los gangliones son dolorosos. Los pacientes pueden referir debilidad de la muñeca o simplemente acudir debido al aspecto estético

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 53.4** (A) Radiografía del túnel carpiano que muestra una fractura del gancho del ganchoso *(flecha)*. (B) Tomografía computarizada frontal que muestra la misma fractura del gancho del ganchoso *(flecha)*.

del quiste. Aproximadamente, en el 10% de los casos existe evidencia de un traumatismo asociado en la muñeca. Los gangliones pueden aparecer de repente o desarrollarse durante muchos meses. Es frecuente la reabsorción completa intermitente seguida de su reaparición meses o años después.

Las medidas más conservadoras, como férulas y reposo, solo tienen un efecto temporal sobre los gangliones. Tienden a disminuir de tamaño con el reposo y a aumentar con el incremento de la actividad. La ruptura espontánea es frecuente y antes se recomendaba como tratamiento intentar la rotura del quiste con un objeto pesado, como un libro grande. Puede aspirarse, pero proporciona resultados mixtos debido a la naturaleza gelatinosa densa del líquido del quiste. Incluso aunque pueda conseguirse una descompresión adecuada, generalmente se produce una nueva acumulación de líquido. La aspiración, junto con irrigación o inyección de corticoides, puede ser eficaz para aliviar los síntomas durante un periodo variable[12,13,84].

Ocasionalmente un ganglión puede interferir en la función de la muñeca al limitar el movimiento, especialmente la extensión. La presión de la masa sobre las ramas terminales del nervio interóseo posterior puede ser dolorosa. La escisión generalmente es curativa, pero puede dar lugar a rigidez a corto plazo y a cierta pérdida de la flexión terminal como resultado de la cicatrización quirúrgica. En ocasiones un paciente desea la escisión del quiste por razones estéticas. Con una extirpación adecuada, la recidiva es menor del 10%[85-87], pero si la disección es incompleta y no se consigue identificar el origen del quiste, puede llegar hasta un 50%. La resección artroscópica ha demostrado ser un método seguro y eficaz para el tratamiento de los gangliones dorsales de la muñeca[26,27].

Giba carpiana

Con frecuencia confundida con un ganglión dorsal, es una prominencia ósea no móvil en el dorso de la muñeca. Es un espolón artrósico que se forma en la segunda o tercera articulaciones carpometacarpianas[88]. La giba es más evidente con la muñeca en flexión palmar. Es asintomática en su mayoría, pero algunas personas pueden presentar dolor y sensibilidad localizada sobre la protuberancia. El trastorno es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, y la mayoría de los pacientes tienen de 20 a 30 años. Las radiografías se realizan preferentemente con la mano y la muñeca en supinación de 30 a 40° y desviación cubital de 20 a 30° para obtener el perfil de la prominencia ósea (la *proyección de la giba carpiana*)[89]. El tratamiento conservador consiste en reposo, inmovilización, AINE y en ocasiones infiltración con corticoides. Si existe dolor persistente a pesar de estas medidas, puede necesitarse la escisión quirúrgica de la giba, aunque se asocia a una recuperación prolongada y persistencia de los síntomas en un elevado porcentaje de pacientes.

Tendinopatías extensoras

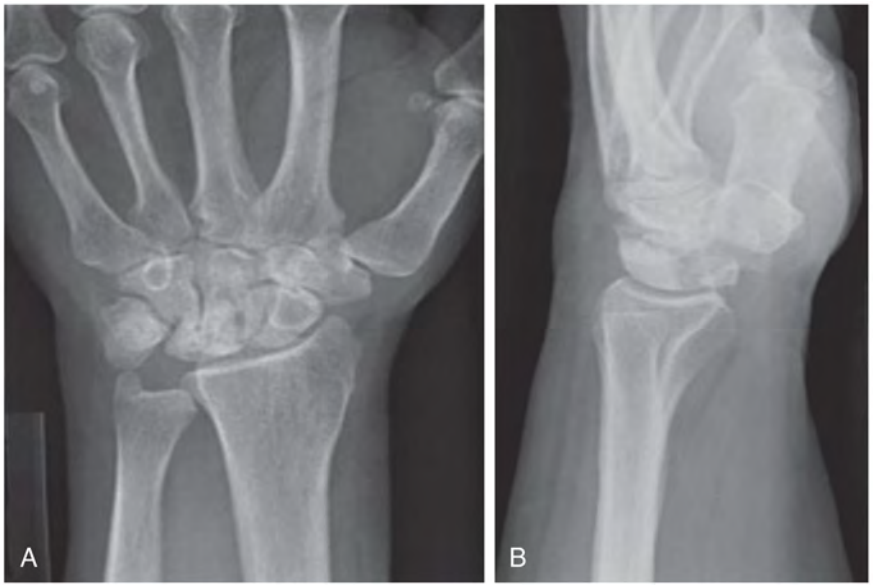
El tendón del extensor largo del pulgar (ELP) puede irritarse a su paso alrededor del tubérculo de Lister. En contraste con otras tendinopatías de la muñeca, este trastorno conlleva un riesgo significativo de ruptura tendinosa. Se precisa un diagnóstico precoz y en ocasiones un tratamiento quirúrgico urgente para prevenir esta complicación. El dolor, la tumefacción y la sensibilidad localizados son los marcadores de la enfermedad y, de forma similar a otras tendinopatías, el tratamiento inicial consiste en disminución de la actividad e inmovilización. Un ciclo corto de fármacos antiinflamatorios orales puede ser útil para disminuir los síntomas. Las infiltraciones diagnósticas con lidocaína pueden ayudar a diferenciarla de otras causas de dolor en la muñeca, pero las inyecciones de corticoides se utilizan de forma rutinaria por la propensión del tendón del ELP a la ruptura en los casos crónicos.

Los pacientes pueden presentar una ruptura del tendón del ELP sin antecedentes de dolor ni tumefacción. Es bien conocido que la ruptura del tendón se asocia a fracturas del radio distal que probablemente ocurran como resultado de una «zona limítrofe» relativa de irrigación en su vaina retinacular ceñida a su paso alrededor del tubérculo de Lister del radio distal. La ruptura tendinosa aparece más a menudo en las fracturas no desplazadas o mínimamente desplazadas y puede producirse varias semanas o meses después de la lesión original[90-93]. Las personas con AR y lupus eritematoso sistémico son especialmente propensas a la ruptura del ELP y de otros tendones.

Enfermedad de Kienböck

Debe su nombre al Dr. Robert Kienböck[94], quien en 1910 describió por primera vez lo que postuló que eran cambios avasculares en el hueso semilunar. Casi un siglo después la causa de esta enfermedad sigue sin aclararse; probablemente sea multifactorial. La enfermedad de Kienböck debe sospecharse en un adulto joven que presenta dolor y rigidez en la muñeca con tumefacción y sensibilidad local alrededor de la zona radial dorsal. Existe mayor propensión a la enfermedad en los sujetos con cúbito anatómicamente más corto que el radio (llamado *varianza cubital negativa*). Se requieren radiografías para confirmar y clasificar el proceso. La enfermedad se clasifica en fases según el grado de fragmentación y el colapso del semilunar, la artrosis asociada y el colapso del carpo, según un sistema propuesto originalmente por Stahl[95]. En este sistema el signo más precoz de la enfermedad es una fractura lineal o por compresión del semilunar. Las fases más tardías muestran esclerosis del semilunar, seguida de colapso y pérdida de altura del carpo. En la fase final el carpo presenta signos de artrosis difusa con colapso completo y fragmentación del semilunar (fig. 53.5). La mayor sensibilidad de la RM permite identificar los cambios avasculares en el hueso antes de que sean evidentes en las radiografías simples. Estos cambios se denominan *fase cero* de la enfermedad de Kienböck.

El tratamiento de la enfermedad de Kienböck es en gran medida quirúrgico. Basándose en la fase de la enfermedad y en la posible causa, se han descrito varias técnicas quirúrgicas. En las fases precoces, cuando el colapso es mínimo y no existe artrosis, la meta de la cirugía



● **Fig. 53.5** Enfermedad de Kienböck avanzada; se observan colapso del carpo, artrosis intercarpiana y radiocarpiana y fragmentación del semilunar. (A) Proyección posteroanterior. (B) Proyección lateral.

es «descargar» el semilunar redistribuyendo las fuerzas de contacto articulares para permitir su revascularización[96-99]. La intervención más frecuente es una osteotomía de acortamiento del radial para neutralizar la varianza cubital. En fases tardías se han usado diversas artrodesis intercarpianas para reajustar y mantener la altura y la alineación del carpo[100-102]. Más recientemente se han empleado técnicas microquirúrgicas para revascularizar el semilunar con resultados iniciales prometedores[103].

Lesión del ligamento interóseo escafolunar

El ligamento interóseo entre el escafoides y el semilunar es una estructura gruesa, especialmente en el lado dorsal, que generalmente requiere una fuerza significativa para su alteración. El mecanismo característico de lesión es una caída sobre la mano extendida y la muñeca en extensión. El diagnóstico precoz resulta esencial para prevenir las secuelas tardías del colapso del carpo. Las características radiológicas clave de la disociación escafolunar (ensanchamiento del intervalo escafolunar) se muestran en la figura 53.6. La proyección anteroposterior muestra mejor el intervalo escafolunar que la posteroanterior[104]. Se recomienda intervención quirúrgica temprana con el objetivo de mantener la alineación del carpo y prevenir una progresión; de otro modo, son inevitables el colapso y la artropatía degenerativa carpiana.

● **Fig. 53.6** Radiografía anteroposterior de la muñeca que muestra ensanchamiento del espacio interóseo escafolunar *(flecha)* y acortamiento del escafoides asociados a alteración del ligamento interóseo escafolunar.

Gota y artritis inflamatoria

Todas las artritis inflamatorias, incluidas las artropatías por cristales, pueden manifestarse con dolor en la cara dorsal de la muñeca. Aproximadamente el 25% de los pacientes diagnosticados de AR presentan inicialmente síntomas en la mano y la muñeca. Se remite al lector a los capítulos 94 a 96 para más detalles.

Dolor en la muñeca: cubital

Lesión del complejo fibrocartilaginoso triangular y síndrome de impactación cubitocarpiana

Una de las zonas más complejas y confusas de la muñeca desde un punto de vista diagnóstico es la articulación del cúbito con el carpo. El complejo fibrocartilaginoso triangular (CFCT), denominado así por Palmer y Werner[105], comprende el propio disco articular y los ligamentos cubitocarpianos circundantes inmediatos. Puede lesionarse por diversos mecanismos agudos y crónicos. Las causas habituales de lesiones agudas son la hiperpronación y la hipersupinación del carpo durante actividades forzadas, mientras que la pronación y la supinación repetitivas suelen ser causa de cambios erosivos en el CFCT.

El radio y el cúbito deben mantenerse en correspondencia a lo largo de un arco de 190°[106]. La limitación del movimiento y el dolor con la pronación y la supinación son congruentes con un desgarro de los ligamentos de soporte y la resultante inestabilidad de la articulación radiocubital distal (ARCD). Si se pierde una proporción suficiente de estabilidad, el cúbito se luxa o subluxa clínicamente, y la rotación del antebrazo se limita gravemente. Las radiografías laterales de la muñeca en situación neutra y en pronación y supinación completa en general no son lo suficientemente específicas para confirmar una subluxación cubital. Para evaluar mejor la congruencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 53.7** Radiografía posteroanterior de la muñeca en rotación neutra del antebrazo que muestra el método de medición de la varianza cubital mediante el trazado de líneas tangenciales al cúbito distal y al radio distal. La varianza cubital es el espacio entre estas líneas en milímetros. Un valor positivo indica que la longitud cubital es mayor que la radial.

de la ARCD a lo largo de su amplitud de movimiento y valorar subluxaciones sutiles, puede realizarse una TC de ambas muñecas simultáneamente en posición neutra, en pronación completa y en supinación completa[107-110].

Los desgarros del CFCT pueden manifestarse con un chasquido doloroso durante la rotación de la muñeca. Generalmente los pacientes tienen sensibilidad localizada en el borde medioaxial de la muñeca y directamente por debajo del tendón del extensor cubital del carpo (ECC). Si la desviación cubital forzada de la muñeca o el cierre del puño reproducen los síntomas del paciente, es más probable un desgarro degenerativo de la porción central del CFCT. El desgarro degenerativo es un componente frecuente del síndrome de impactación cubitocarpiana, un trastorno asociado a una carga sobre el carpo cubital mayor de lo normal de forma secundaria a varianza cubital positiva congénita.

Las radiografías simples son las más útiles para determinar la varianza cubital y excluir fracturas o artritis como causa del dolor en la porción cubital de la muñeca. Debido a la relación variable entre el radio y el cúbito dependiendo de la rotación del antebrazo, cuando se mide la varianza cubital es importante realizar placas estandarizadas[111,112]. Una placa posteroanterior de la muñeca con el hombro en abducción de 90° y el codo flexionado a 90° muestra la ARCD con rotación neutra del antebrazo y es fácilmente reproducible (fig. 53.7). Puesto que el cúbito se alarga en relación con el radio durante el cierre del puño con fuerza, una radiografía en esta misma posición máxima muestra mejor el impacto del cúbito sobre el carpo.

Las variedad de pruebas disponibles para los desgarros del CFCT incluyen la artrografía tricompartimental y la RM. En la artrografía se realizan inyecciones secuenciales de contraste radiopaco en la articulación del carpo y mediocarpiana y en la ARCD. La prueba se considera positiva cuando se observa fuga del contraste de un compartimento a otro. La zona de fuga determina la localización de la estructura desgarrada[113]. Sin embargo, varios estudios han mostrado que en el CFCT y en otras estructuras ligamentosas de la muñeca aparecen desgarros erosivos relacionados con la edad[114-116]. Los avances técnicos en la RM han mejorado la capacidad para visualizar y diagnosticar anomalías del CFCT. La RM puede combinarse con la artrografía para observar mejor el complejo y los ligamentos intrínsecos de la muñeca. Pueden visualizarse desinserciones periféricas y desgarros degenerativos centrales del CFCT. La RM sigue dependiendo en gran medida del técnico y del método, y los estudios deben interpretarse en el contexto de los hallazgos en la exploración física[117].

Los pacientes que presentan dolor localizado en el lado cubital de la muñeca suelen responder simplemente a la inmovilización y al reposo. Este tratamiento conservador puede utilizarse eficazmente junto con AINE mientras continúa la investigación diagnóstica. Un ciclo de reposo y férula, seguido de retorno progresivo a la actividad, puede aliviar por completo los síntomas en el lado cubital.

A pesar de los avances en las técnicas de imagen, no suele existir sustituto de la visualización directa de la articulación cubitocarpiana, la ARCD o ambas. La artroscopia se ha convertido en un instrumento diagnóstico y quirúrgico inestimable. Pueden visualizarse desgarros del CFCT y determinar mejor su significado clínico. La artroscopia realizada, junto con radioscopia, permite valorar la inestabilidad de la ARCD y de las articulaciones intercarpianas. Ahora pueden realizarse varias intervenciones quirúrgicas, totalmente o en parte, a través del artroscopio[118,119].

Tendinitis y subluxación del extensor cubital del carpo

El tendón del ECC puede presentar irritación con actividades de pronación/supinación enérgica, como al golpear una pelota de tenis con efecto. En los casos graves el tendón puede hacerse inestable alrededor de la cabeza del cúbito, ya que su retináculo dorsal limitante se vuelve más laxo. Los pacientes refieren dolor con la rotación forzada del antebrazo y en ocasiones está presente un chasquido asociado del tendón del ECC. El tratamiento precoz consiste en inmovilización de la muñeca y el antebrazo para evitar la rotación. La medicación antiinflamatoria oral o una inyección de cortisona pueden ayudar a reducir la inflamación más rápidamente. Si la inflamación aguda se resuelve después de un periodo adecuado de reposo pero el tendón del ECC continúa siendo inestable, puede estar indicada la cirugía para reconstruir o liberar la vaina tendinosa en la muñeca.

Artritis pisopiramidal

Los cambios degenerativos de la articulación pisopiramidal generalmente son de naturaleza postraumática. Los pacientes pueden recordar una caída con la muñeca extendida y traumatismo directo en el lado cubital de la palma. Las personas afectadas presentan dolor durante la hiperextensión pasiva de la muñeca y reagudización con la flexión contra resistencia. Existe sensibilidad local y a menudo crepitación a la palpación de la articulación pisopiramidal. Al igual que en muchas articulaciones, las bases del tratamiento conservador son férulas, AINE y en ocasiones infiltración de corticoides y lidocaína. Si este abordaje no es adecuado para controlar los síntomas, está indicada la resección quirúrgica del pisiforme.

Dolor en la muñeca: radial y pulgar

Enfermedad de De Quervain y síndrome de intersección

Una de las zonas más frecuentes de irritación tendinosa alrededor de la muñeca es el primer compartimento extensor dorsal, fenómeno conocido como *enfermedad de De Quervain*. Los tendones afectados son el extensor corto del pulgar y el abductor largo del pulgar. Estos dos tendones pasan a la altura de la estiloides radial a través de un túnel osteoligamentoso compuesto por un surco estrecho en el radio y en el ligamento suprayacente. Los estudios anatómicos han mostrado que un alto porcentaje de individuos tienen un primer compartimento dorsal dividido, con secciones independientes para el tendón del extensor corto del pulgar y para el extensor largo de los dedos, característica que puede explicar el fracaso del tratamiento conservador y de las infiltraciones[120-122].

Las personas con enfermedad de De Quervain son característicamente mujeres entre los 30 y los 40 años, aunque puede aparecer en

hombres y mujeres de cualquier edad. La enfermedad de De Quervain es la tendinopatía más frecuente en mujeres posparto debido a la posición específica de la mano y la muñeca que requiere el cuidado de un lactante. Cualquier actividad que precise abducción y extensión repetitiva del pulgar, junto con desviación radial y cubital de la muñeca, puede agravar este problema. Los pacientes refieren dolor a lo largo del trayecto de estos tendones con las actividades de prensión. Clínicamente existe sensibilidad local a lo largo del compartimento afectado y puede haber tumefacción sobre la estiloides radial. En los casos graves el movimiento de los tendones afectados puede desencadenar un sonido chirriante. La prueba de Finkelstein, consistente en la desviación cubital forzada de la muñeca con el pulgar dentro del puño, es patognomónica de la enfermedad[123,124].

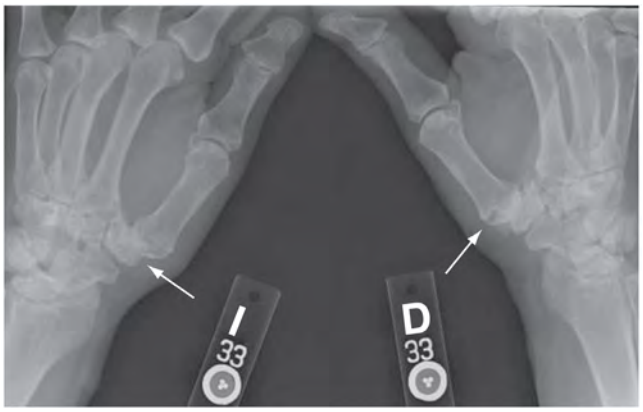
Un trastorno menos frecuente que puede aparecer en la misma localización general de la muñeca es el síndrome de intersección. Aunque inicialmente se atribuyó a la fricción entre los tendones del primer y del segundo compartimento dorsal, Grundberg y Reagan[125] demostraron posteriormente que la enfermedad representaba una tendinopatía de los extensores radiales de la muñeca en el segundo compartimento dorsal.

El tratamiento primario de la enfermedad de De Quervain y del síndrome de intersección consiste en reposo con férulas. En la enfermedad de De Quervain la muñeca debe mantenerse en una ligera extensión y el pulgar en abducción con una férula de espica hasta la altura de la articulación interfalángica. Para el síndrome de intersección generalmente es adecuada la inmovilización solo de la muñeca en extensión aproximadamente a 15°. La incorporación de un ciclo de antiinflamatorios durante 2-4 semanas también puede ser útil. La fonoforesis con crema de cortisona y la infiltración del compartimento son tratamientos de segunda elección si la inmovilización sola no proporciona un alivio adecuado. La infiltración de corticoides en el primer compartimento dorsal afectado es curativa en la enfermedad de De Quervain aproximadamente en el 75% de los pacientes[126]. La cirugía puede estar indicada en los casos que no responden a un ciclo de tratamiento conservador, incluida la infiltración. En ambas enfermedades el tratamiento quirúrgico consiste en la liberación de la vaina retinacular estenótica del compartimento afectado.

Artropatía basal

La inflamación y el dolor relacionados con la articulación carpometacarpiana del pulgar son frecuentes y pueden aparecer a cualquier edad. En los pacientes más jóvenes la inestabilidad secundaria a laxitud ligamentosa se asocia a subluxación articular y desgaste del cartílago anómalo, lo que conduce a dolor con las actividades mecánicas. En mujeres mayores de 45 años los estudios muestran que un 25% tienen evidencia radiológica de degeneración de la articulación basal[127,128]. Los pacientes generalmente presentan dolor en la base del pulgar, que empeora con los movimientos de pinza. A menudo refieren dificultad con tareas como abrir tarros o botellas o girar una llave o el pomo de una puerta. La articulación carpometacarpiana del pulgar puede estar tumefacta y subluxada y generalmente es sensible a la palpación. Debe valorarse la presencia de laxitud mediante subluxación manual de la base del metacarpiano de la «silla de montar» del trapecio aplicando fuerza radial y palmar. Cuando avanza la enfermedad degenerativa, en ocasiones se aprecia crepitación.

Hay que realizar radiografías para determinar el estadio de la enfermedad. La adición de una placa de estrés posteroanterior de la articulación basal, en la que el paciente presiona la punta de ambos pulgares firmemente con las láminas ungueales mirando hacia arriba, resulta útil para valorar la subluxación articular (fig. 53.8). El sistema de clasificación más utilizado, desarrollado por Eaton y Glickel[129], se basa en el grado de afectación de la articulación trapeciometacarpiana y en si está involucrada la articulación escafotrapezoidea[129]. En las fases avanzadas aumenta la subluxación de la articulación basal, con



● **Fig. 53.8** Radiografía «de estrés de la articulación basal» que muestra una fase 3 degenerativa en el pulgar izquierdo (I) y una fase 4 en el pulgar derecho (D).

desarrollo de estrechamiento del espacio articular, osteofitos y quistes subcondrales.

Independientemente de la fase de la enfermedad, el tratamiento de elección es la inmovilización de la articulación carpometacarpiana del pulgar, dejando libre la interfalángica. Las férulas alivian los síntomas de inflamación articular en más del 50% de los pacientes[130]. Los AINE pueden ser un tratamiento complementario útil. Las infiltraciones de corticoides son eficaces generalmente solo durante un tiempo limitado. Aunque se ha recomendado el tratamiento de fortalecimiento de la musculatura tenar, especialmente en las fases precoces, sus beneficios son mínimos y en ocasiones puede agravar el problema.

Muchas personas son capaces de manejar los síntomas con una combinación de férulas, fármacos, infiltración de corticoides y modificación de la actividad. Las férulas más eficaces son las fabricadas a medida con material plástico dúctil. Pueden ser para la mano, como la que se muestra en la figura 53.9, o para el antebrazo, que inmovilizan también la muñeca. Si estos tratamientos no quirúrgicos diversos son insuficientes, puede estar indicada la cirugía. En personas con cambios degenerativos avanzados cuyos síntomas continúan interfiriendo en sus actividades diarias, están indicadas la artroplastia o bien la escisión del trapecio y la reconstrucción de los tejidos blandos de soporte.

Lesiones e inestabilidad de la articulación metacarpofalángica del pulgar

La articulación metacarpofalángica (MCF) del pulgar está estabilizada principalmente por los ligamentos colaterales radial y cubital, que proporcionan estabilidad radiocubital y dorsal[131,132]. Las lesiones del ligamento colateral cubital (LCC) derivan de una desviación radial brusca de la articulación MCF del pulgar, mientras que las lesiones del ligamento colateral radial (LCR) generalmente son producto de una aducción súbita de la articulación MCF. La ruptura completa del LCC con retracción proximal hacia la aponeurosis del aductor se denomina *lesión de Stener*. En esta situación el LCC no puede volver a aproximarse a su origen anatómico. Estas lesiones agudas del LCC suelen denominarse *pulgar del esquiador,* mientras que la ruptura por erosión crónica se describe como *pulgar del guardabosques*. Las lesiones del LCR son menos frecuentes que las del LCC y se calcula que constituyen cerca del 10-42% de las lesiones colaterales del pulgar[133].

La evaluación radiográfica y la exploración física siguen siendo la base del diagnóstico de la lesión del LCC y el LCR. Pueden realizarse proyecciones de estrés de la articulación MCF, que demostrarán la asimetría del espacio articular. La exploración física, incluida una prueba de estrés de la articulación MCF, puede determinar si existe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 53.9** Férula característica de la mano moldeada a medida utilizada en el tratamiento de la artritis basal sintomática. La articulación interfalángica del pulgar y la de la muñeca se dejan libres para mejorar la función del paciente mientras lleva la férula.

un desgarro parcial o completo. En las lesiones agudas puede ayudar la administración aislada de lidocaína en la articulación MCF para reducir el malestar y la ansiedad del paciente. Una laxitud global de 30° de la articulación MCF del pulgar afectado o una diferencia de 15° con el pulgar contralateral se consideran predictivas de alteración del ligamento colateral[134,135].

El tratamiento no quirúrgico es eficaz en la mayoría de los desgarros agudos del LCC y el LCR. Si se detectan con un criterio firme en la exploración física, los desgarros parciales del LCC pueden inmovilizarse durante 2-6 semanas con un yeso de espica del pulgar o una férula termoplástica, que pueden lograr una articulación estable y mínimamente sintomática. Los desgarros parciales o completos del LCR pueden tratarse de forma similar con inmovilización. Si existe inestabilidad grosera de la articulación MCF en la prueba de estrés sin criterio firme o se sospecha una lesión de Stener, es mejor tratar estas lesiones de forma quirúrgica[132,135].

Ganglión palmar

Otra localización frecuente de los gangliones es el lado radial de la cara palmar de la muñeca. Los gangliones se originan característicamente en la articulación escafotrapezoidea, pero se hacen superficiales y clínicamente evidentes en el pliegue distal de la muñeca o cerca del mismo sobre el tendón del flexor radial del carpo. Los gangliones palmares pueden localizarse muy próximos a la arteria radial y deben diferenciarse de un aneurisma. La aspiración, si se intenta, ha de realizarse meticulosamente para evitar lesiones vasculares, y la cirugía tiene que ir precedida de una prueba de Allen para confirmar la permeabilidad del flujo arterial cubital. Los gangliones palmares se asocian a alta tasa de recidiva y mayor frecuencia de complicaciones que sus equivalentes dorsales[136].

Fractura del escafoides con pseudoartrosis

En ocasiones un paciente joven o de mediana edad presenta fractura del escafoides complicada con pseudoartrosis sin antecedentes de episodios traumáticos. Cuando se evalúa a un paciente relativamente joven con dolor en la base del pulgar, tumefacción de la muñeca en la región de la tabaquera anatómica y disminución de la amplitud de movimiento de la muñeca, deben realizarse radiografías simples y una placa especial del escafoides en desviación cubital para excluir patología de este hueso. En pacientes en los que la pseudoartrosis ha estado presente durante un tiempo significativo, generalmente se habrán producido cambios secundarios en la alineación carpiana y degeneración articular. Aunque puede intentarse la inmovilización con férula o yeso, generalmente se requiere reparación quirúrgica del escafoides u otra intervención de rescate de la muñeca.

Fracturas distales del radio

Son frecuentes como consecuencia de caídas sobre la mano extendida. Los pacientes generalmente presentan antecedentes de traumatismo reciente con dolor, tumefacción, equimosis y a menudo una deformidad obvia de la muñeca afectada. El nervio mediano y el túnel carpiano están en estrecha proximidad anatómica con la zona de fractura, y el paciente puede describir parestesias además del dolor. Las radiografías de la muñeca demostrarán el grado de desplazamiento y si la fractura es extraarticular o intraarticular. Aunque muchas fracturas distales del radio pueden tratarse con éxito mediante reducción cerrada e inmovilización (generalmente realizadas en el servicio de urgencias o en las urgencias del centro de salud), se ha comunicado un aumento cinco veces mayor del tratamiento quirúrgico de estas fracturas en personas de edad avanzada entre 1996 y 2005[137]. La inmensa mayoría de las fracturas distales del radio aún se tratan de forma no operatoria, pero la mejoría en los implantes ortopédicos ha llevado a un incremento de la tendencia a la fijación quirúrgica de estas lesiones.

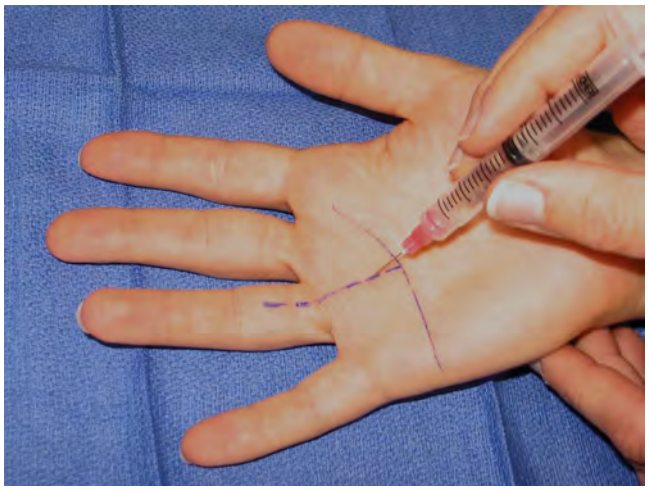
Palma de la mano

Dedo «en gatillo»

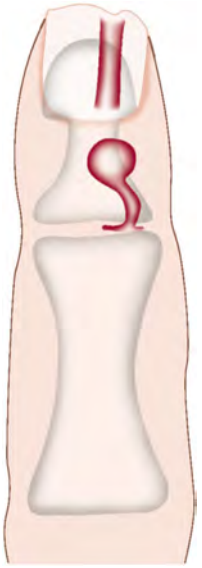
El chasquido y bloqueo doloroso en flexión de los dedos es una de las causas más frecuentes de dolor en la mano. Este trastorno, causado por un engrosamiento de la polea retinacular A1 de la palma, se conoce frecuentemente como *dedo «en gatillo».* El dedo más afectado es el pulgar, seguido por el anular y el medio[138]. Los pacientes pueden presentar dolor aislado relacionado con la actividad en la articulación interfalángica proximal (IFP) sin chasquido ni bloqueo franco. El chasquido precoz se siente como una sensación de crujido durante el movimiento de los dedos y con frecuencia empeora al despertar. A medida que la enfermedad progresa, puede reducirse la amplitud de movimiento digital y se desarrollan contracturas secundarias de la IFP. El estadio final consiste en un dedo «en gatillo» bloqueado que no puede estirarse activamente.

El tipo más frecuente es el dedo «en gatillo» primario, que se encuentra más a menudo en personas de mediana edad. El pulgar «en gatillo» es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres[5]. Los dedos «en gatillo» secundarios se observan asociados a enfermedades como AR, diabetes y gota. En este tipo los dedos afectados suelen ser múltiples y pueden coexistir con otras tendinopatías estenosantes, como la enfermedad de De Quervain o el STC. Los dedos «en gatillo» congénitos o del desarrollo se identifican en niños y son mucho menos frecuentes. Al igual que en la presentación en adultos, el pulgar es el más afectado, pero, al contrario que en ellos, suele manifestarse con bloqueo en flexión de la articulación interfalángica.

El tratamiento no quirúrgico de esta enfermedad consiste principalmente en férulas e infiltraciones locales de corticoides. Las férulas son más eficaces durante la noche para evitar el bloqueo del dedo. En adultos, la infiltración de esteroides en la vaina del tendón es bastante efectiva (fig. 53.10)[5,6,139]. La inyección se usa rara vez en lactantes o niños. Cuando el tratamiento conservador



● **Fig. 53.10** Técnica para la infiltración de un dedo «en gatillo». La *línea continua* señala el pliegue palmar distal. La *línea discontinua* indica la línea media del dedo. La aguja se introduce con un ángulo de 45-60°.



● **Fig. 53.11** Vista dorsal de un dedo con un quiste mucoso aún no evidente clínicamente y la correspondiente deformidad en surco de la lámina ungueal.

no consigue un alivio duradero, la cirugía consiste en la división longitudinal de la polea A1 a la altura de la cabeza del metacarpiano, una intervención sencilla que aporta resultados fiables con pocas complicaciones.

Quistes retinaculares

Los quistes ganglionares retinaculares pueden aparecer junto con dedo «en gatillo» o aislados. Se localizan en la base del dedo sobre la polea A1 como un nódulo diferenciado, firme y del tamaño de un guisante. Se originan en la vaina del tendón flexor o en las poleas anulares y contienen líquido sinovial. Los pacientes generalmente refieren dolor al agarrar los objetos o con la presión directa sobre el quiste. Inicialmente el tratamiento más sencillo es la descompresión mediante aspiración con aguja, con cuidado para evitar la lesión de los nervios sensitivos situados inmediatamente adyacentes al tendón flexor y el quiste asociado. Aproximadamente el 50% recidivan tras la aspiración, por lo que puede requerir resección quirúrgica.

Dedos

Dedo «en martillo»

Se refiere a la pérdida de extensión terminal de la articulación interfalángica distal (IFD) del dedo y se clasifica en óseo o de tejidos blandos dependiendo de dónde se encuentre la alteración del mecanismo extensor. Los dedos «en martillo» pueden aparecer tras traumatismos mínimos, como al ajustar las sábanas al hacer la cama; puede que el paciente ni siquiera lo recuerde, lo que en ocasiones lleva a retrasos en el diagnóstico y el tratamiento. Cuando una persona se presenta con un dedo caído en la articulación IFD y no puede extenderlo activamente pero tiene movimiento pasivo completo, debe realizarse una radiografía para determinar si existe fractura asociada de la falange distal. El tratamiento de elección para los dedos «en martillo» óseos y de tejidos blandos es una férula en extensión. La articulación IFD debe mantenerse en extensión total, pero hay que tener cuidado para no forzarla en hiperextensión para evitar la isquemia y la necrosis cutánea dorsal. La inmovilización se mantiene a tiempo completo durante 6-8 semanas. El paciente no ha de retirarse la férula para la ducha ni ninguna otra actividad, pero puede cambiarla con precaución para el cuidado de la piel, siempre que la articulación se mantenga en extensión. Desde el principio se realizan ejercicios de flexión IFP, que son importantes para ayudar a restablecer la tensión del mecanismo extensor. Los ejercicios suaves de flexión de la articulación IFD se inician a las 8 semanas y se reduce la férula a la noche entre las 8 y 10 semanas. Los pacientes generalmente pueden esperar una pequeña reducción de la extensión, del orden de 5°, y un retorno de la mayor parte de la flexión.

Artrosis de los dedos

La artrosis de las articulaciones interfalángicas es extremadamente frecuente en personas mayores y suele manifestarse con nódulos de Heberden en la articulación IFD. A pesar de las deformidades groseras, el dolor y la disfunción pueden ser mínimos. Junto con la artropatía degenerativa, pueden aparecer quistes mucosos, que se localizan en el dorso de la articulación y causan deformidades del crecimiento de la uña como consecuencia de la presión sobre la matriz germinal (fig. 53.11). Los cambios en el crecimiento ungueal pueden preceder a la detección clínica del quiste. No deben aspirarse con aguja debido a la proximidad de la articulación IFD y al riesgo de infección articular secundaria. El tratamiento consiste en la inmovilización de la articulación IFD para controlar los síntomas o en la escisión quirúrgica del quiste y, sobre todo, de los osteofitos subyacentes.

Tumores

Los óseos benignos, como los quistes óseos simples y los encondromas, son frecuentes en las falanges. Estos tumores normalmente no causan síntomas y en general se diagnostican como hallazgos incidentales en radiografías rutinarias de la mano. Los encondromas se localizan más frecuentemente en la metáfisis de las falanges proximales y pueden conducir a fracturas con traumatismos mínimos como resultado del debilitamiento de la estructura ósea. Si se produce una fractura patológica, está indicado el tratamiento no quirúrgico hasta su consolidación. Posteriormente puede abordarse el tumor óseo con legrado e injerto óseo. En ocasiones se precisa una intervención más temprana debido a una mala alineación.

En la mano y los dedos pueden aparecer muchos tumores de tejidos blandos. Algunos tumores benignos frecuentes son los tumores de células gigantes de la vaina tendinosa, los lipomas y los tumores glómicos. Los lipomas y los tumores de células gigantes de la vaina tendinosa se manifiestan clínicamente como masas de lento crecimiento en la palma y en los dedos. Para el diagnóstico se requiere su escisión quirúrgica. Los tumores glómicos se originan en los pericitos de la punta del dedo o la zona subungueal y normalmente se manifiestan con dolor agudo intermitente en la punta del dedo. Estos tumores vasculares se vuelven muy sintomáticos cuando se expone la mano a temperaturas frías debido a la derivación arteriovenosa anómala a través del sistema

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glómico hipertrófico. La escisión quirúrgica generalmente es curativa y debe ir precedida de una RM para excluir una localización multifocal.

Infección

La más frecuente en la mano es la paroniquia. Afecta al pliegue de tejido que rodea la uña. El patógeno habitual es *Staphylococcus aureus,* que se introduce a través de un padrastro o un útil de manicura o al morderse las uñas. Los pacientes presentan una tumefacción extraordinariamente dolorosa y eritematosa que afecta a una parte del pliegue de la uña. En ocasiones la infección puede progresar y rodear la uña en forma de herradura hasta socavar la lámina ungueal. Si se observa precozmente, en las primeras 24 a 48 h, el tratamiento local del dedo con baños templados y antibióticos orales puede ser eficaz. Los abscesos superficiales pueden drenarse con una hoja de bisturí a través de la piel fina sin necesidad de anestesia local. Las infecciones mayores o más crónicas requieren drenaje quirúrgico.

La infección del pulpejo del dedo, conocida como *panadizo,* es un problema particular en pacientes diabéticos. Esta infección se diferencia de otras infecciones subcutáneas debido a los tabiques fibrosos verticales que dividen y estabilizan el pulpejo en la punta del dedo. A menudo los pacientes han tenido una lesión penetrante reciente en la zona. Debido a que la región de la infección está estrechamente limitada, presentan dolor intenso en la punta del dedo. Sobre el absceso puede existir una zona «indicativa». Requiere drenaje quirúrgico seguido de baños templados del dedo y antibióticos por vía oral, aunque en pacientes diabéticos se recomiendan por vía intravenosa.

Aunque su aspecto es similar al de la paroniquia, el uñero o panadizo herpético está causado por el virus herpes simple y debe diferenciarse de otras infecciones del dedo por su protocolo de tratamiento radicalmente diferente[140,141]. El panadizo herpético era frecuente entre los odontólogos antes del uso generalizado de los guantes en todos los trabajadores sanitarios. Ahora se observa con más frecuencia en niños. Al igual que en las infecciones bacterianas, la zona se encuentra eritematosa y es dolorosa; la sensibilidad local, sin embargo, resulta mucho menos intensa. El diagnóstico se confirma por la presentación clínica y los antecedentes. Se observan vesículas de forma precoz, que pueden romperse para el análisis del líquido y el cultivo del virus. Se recomienda el tratamiento con fármacos antivíricos orales.

Otras infecciones de la mano y los dedos, como la tenosinovitis flexora supurativa, las infecciones del espacio profundo de la palma, la artritis piógena, las infecciones de heridas por mordedura y la osteomielitis, deben evaluarse inicialmente con radiografías de la mano y análisis de sangre adecuados. Si es posible, los antibióticos han de mantenerse hasta obtener los cultivos definitivos de la zona afectada. Los antibióticos se administrarán por vía intravenosa, y la mano y la muñeca tienen que inmovilizarse. La mayoría de las infecciones de esta naturaleza requieren drenaje quirúrgico para su tratamiento definitivo.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Metz VM, Gilula LA: Imaging techniques for distal radius fractures and related injuries, *Orthop Clin North Am* 24:217-228, 1993.
2. Larsen CF, Brondum V, Wienholtz G, et al: An algorithm for acute wrist trauma: a systematic approach to diagnosis, *J Hand Surg Br* 18:207-212, 1993.
3. Schreibman KL, Freeland A, Gilula LA, et al: Imaging of the hand and wrist, *Orthop Clin North Am* 28:537-582, 1997.
4. Kaufman MA: Differential diagnosis and pitfalls in electrodiagnostic studies and special tests for diagnosing compressive neuropathies, *Orthop Clin North Am* 27:245-252, 1996.
5. Marks MR, Gunther SF: Efficacy of cortisone injection in treatment of trigger fingers and thumbs, *J Hand Surg Am* 14:722-727, 1989.
6. Newport ML, Lane LB, Stuchin SA: Treatment of trigger finger by steroid injection, *J Hand Surg Am* 15:748-750, 1990.
7. Freiberg A, Mulholland RS, Levine R: Nonoperative treatment of trigger fingers and thumbs, *J Hand Surg Am* 14:553-558, 1989.
8. Gelberman RH, Aronson D, Weisman MH: Carpal tunnel syndrome: results of a prospective trial of steroid injection and splinting, *J Bone Joint Surg* 62:1181-1184, 1980.
9. Avci S, Yilmaz C, Sayli U: Comparison of nonsurgical treatment measures for de Quervain's disease of pregnancy and lactation, *J Hand Surg Am* 27:322-324, 2002.
10. Lane LB, Boretz RS, Stuchin SA: Treatment of de Quervain's disease: role of conservative management, *J Hand Surg Am* 26:258-260, 2001.
11. Taras JS, Raphael JS, Pan WT, et al: Corticosteroid injections for trigger digits: is intrasheath injection necessary? *J Hand Surg Am* 23:717-722, 1998.
13. Richman JA, Gelberman RH, Engber WD, et al: Ganglions of the wrist and digits: results of treatment by aspiration and cyst wall puncture, *J Hand Surg Am* 12:1041-1043, 1987.
14. Easterling KJ, Wolfe SW: Wrist arthroscopy: an overview, *Contemp Orthop* 24:21-30, 1992.
19. Adolfsson L: Arthroscopy for the diagnosis of post-traumatic wrist pain, *J Hand Surg Am* 17:46-50, 1992.
20. Koman LA, Poehling GG, Toby EB, et al: Chronic wrist pain, indications for wrist arthroscopy, *Arthroscopy* 6:116-119, 1990.
22. DeSmet L, Dauwe D, Fortems Y, et al: The value of wrist arthroscopy: an evaluation of 129 cases, *J Hand Surg Am* 21:210-212, 1996.
23. Kelly EP, Stanley JK: Arthroscopy of the wrist, *J Hand Surg* 15:236-242, 1990.
24. Poehling GP, Chabon SJ, Siegel DB: Diagnostic, operative arthroscopy. In Gelberman RH, editor: *The wrist, master techniques in orthopedic surgery*, New York, 1994, Raven Press, pp 21-45.
25. Bienz T, Raphael JS: Arthroscopic resection of the dorsal ganglia of the wrist, *Hand Clin* 15:429-434, 1999.
26. Luchetti R, Badia A, Alfarano M, et al: Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglia and treatment of recurrences, *J Hand Surg Br* 25:38-40, 2000.
27. Ho PC, Griffiths J, Lo WN, et al: Current treatment of ganglion of the wrist, *Hand Surg* 6:49-58, 2001.
31. Mayers LB: Carpal tunnel syndrome secondary to tuberculosis, *Arch Neurol* 10:426, 1964.
32. Champion D: Gouty tenosynovitis and the carpal tunnel syndrome, *Med J Aust* 1:1030, 1969.
33. Gould JS, Wissinger HA: Carpal tunnel syndrome in pregnancy, *South Med J* 71:144-145, 1978.
34. Green EJ, Dilworth JH, Levitin PM: Tophacceous gout: an unusual cause of bilateral carpal tunnel syndrome, *JAMA* 237:2747-2748, 1977.
36. Massey EW: Carpal tunnel syndrome in pregnancy, *Obstet Gynecol Surg* 33:145, 1978.
37. Michaelis LS: Stenosis of carpal tunnel, compression of median nerve, and flexor tendon sheaths combines with rheumatoid arthritis elsewhere, *Proc R Soc Med* 43:414, 1950.
39. Phillips RS: Carpal tunnel syndrome as manifestation of systemic disease, *Ann Rheum Dis* 26(59), 1967.
40. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, et al: A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination, *J Hand Surg Am* 22:211-215, 1997.
41. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE: Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome, *Ann Plast Surg* 48:269-273, 2002.
42. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M: Carpal tunnel syndrome incidence in a general population, *Neurology* 58:289-294, 2002.
45. al-Qattan MM, Thomson HG, Clarke HM: Carpal tunnel syndrome in children and adolescents with no history of trauma, *J Hand Surg Br* 21:108-111, 1996.
46. Phalen GS: Spontaneous compression of the median nerve at the wrist, *JAMA* 145:1128, 1951.
47. Durkan JA: A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome, *J Bone Joint Surg* 73:535-538, 1991.

45. González del Pino J, Delgado-Martinez AD, González González I, et al: Value of the carpal compression test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg Am* 22:38-41, 1997.
50. Ludin HP, Lütschg J, Valsangiacomo F: Comparison of orthodromic and antidromic sensory nerve conduction, 1: normals and patients with carpal tunnel syndrome, *EEG EMG* 8:173, 1977.
51. Richier HP, Thoden U: Early electroneurographic diagnosis of carpal tunnel syndrome, *EEG EMG* 8:187, 1977.
52. Szabo RM, Slater RR Jr, Farver TB, et al: The value of diagnostic testing in carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg Am* 24:704-714, 1999.
53. Melvin JL, Schuckmann JA, Lanese RR: Diagnostic specificity of motor and sensory nerve conduction variables in the carpal tunnel syndrome, *Arch Phys Med Rehabil* 54:69, 1973.
54. Gerritsen AAM, deVet HCW, Scholten RJPM, et al: Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial, *JAMA* 288:1245-1251, 2002.
55. Gonzalez MH, Bylak J: Steroid injection and splinting in the treatment of carpal tunnel syndrome, *Orthopedics* 24:479-481, 2001.
58. Linskey ME, Segal R: Median nerve injury from local steroid injection for carpal tunnel syndrome, *Neurosurgery* 26:512-515, 1990.
60. Ogino T, Minami A, Fukada K: Tardy ulnar nerve palsy caused by cubitus varus deformity, *J Hand Surg Am* 11:352-356, 1986.
62. Blunden R: Neuritis of deep branch of the ulnar nerve, *J Bone Joint Surg* 40:354, 1958.
64. Uriburu IJF, Morchio FJ, Marin JC: Compression syndrome of the deep branch of the ulnar nerve (piso-hamate hiatus syndrome), *J Bone Joint Surg* 58:145-147, 1976.
65. Poppi M, Padovani R, Martinelli P, et al: Fractures of the distal radius with ulnar nerve palsy, *J Trauma* 18:278-279, 1978.
66. Vance RM, Gelberman RH: Acute ulnar neuropathy with fractures at the wrist, *J Bone Joint Surg* 60:962-965, 1978.
67. Jeffery AK: Compression of the deep palmar branch of the ulnar nerve by an anomalous muscle, *J Bone Joint Surg* 53:718-723, 1971.
68. Kalisman M, Laborde K, Wolff TW: Ulnar nerve compression secondary to ulnar artery false aneurysm at the Guyon's canal, *J Hand Surg Am* 7:137-139, 1982.
70. Richmond DA: Carpal ganglion with ulnar nerve compression, *J Bone Joint Surg* 45:513-515, 1963.
71. Toshima Y, Kimata Y: A case of ganglion causing paralysis of intrinsic muscles innervated by the ulnar nerve, *J Bone Joint Surg* 43:153, 1961.
72. Bishop AT, Gabel G, Carmichael SW: Flexor carpi radialis tendonitis, part I: operative anatomy, *J Bone Joint Surg* 76:1009-1014, 1994.
73. Carroll RE, Sinton W, Garcia A: Acute calcium deposits in the hand, *JAMA* 157:422-426, 1955.
74. Moyer RA, Bush DC, Harrington TM: Acute calcific tendonitis of the hand and wrist: a report of 12 cases and a review of the literature, *J Rheumatol* 16:198-202, 1989.
75. Yang SS, Kalainov DM, Weiland AJ: Fracture of the hook of hamate with rupture of the flexor tendons of the small finger in a rheumatoid patient: a case report, *J Hand Surg Am* 21:916-917, 1996.
76. Kato H, Nakamura R, Horii E, et al: Diagnostic imaging for fracture of the hook of the hamate, *Hand Surg* 5:19-24, 2000.
77. Whalen JL, Bishop AT, Linscheid RL: Nonoperative treatment of acute hamate hook fractures, *J Hand Surg Am* 17:507-511, 1992.
78. Bishop AT, Bechenbaugh RD: Fracture of the hamate hook, *J Hand Surg Am* 13:863-868, 1988.
79. Carter PR, Eaton RG, Littler JW: Ununited fracture of the hook of the hamate, *J Bone Joint Surg Am* 59:583-588, 1977.
80. Stark HH, Chao EK, Zemel NP, et al: Fracture of the hook of the hamate, *J Bone Joint Surg* 71:1202-1207, 1989.
82. Cardinal E, Buckwalter KA, Braunstein EM, et al: Occult dorsal carpal ganglion: comparison of US and MR imaging, *Radiology* 193:259-262, 1994.
83. Vo P, Wright T, Hayden F, et al: Evaluating dorsal wrist pain: MRI diagnosis of occult dorsal wrist ganglion, *J Hand Surg Am* 20:667-670, 1995.
84. Zubowicz VN, Ishii CH: Management of ganglion cysts of the hand by simple aspiration, *J Hand Surg Am* 12:618-620, 1987.
85. Angelides AC, Wallace PF: The dorsal ganglion of the wrist: its pathogenesis, gross and microscopic anatomy, and surgical treatment, *J Hand Surg Am* 1:228-235, 1976.
86. Clay NR, Clement DA: The treatment of dorsal wrist ganglia by radical excision, *J Hand Surg Am* 13:187-191, 1988.
87. Janzon L, Niechajev IA: Wrist ganglia: incidence and recurrence rate after operation, *Scand J Plast Reconstr Surg* 15:53-56, 1981.
88. Angelides AC: Ganglions of the hand and wrist. In Green DP, editor: *Operative hand surgery*, New York, 1993, Churchill Livingstone.
89. Cuono CB, Watson HK: The carpal boss: surgical treatment and etiological considerations, *Plast Reconstr Surg* 63:88-93, 1979.
90. Bonatz E, Dramer TD, Masear VR: Rupture of the extensor pollicis longus tendon, *Am J Orthop* 25:118-122, 1996.
91. Stahl S, Wolff TW: Delayed rupture of the extensor pollicis longus tendon after nonunion of a fracture of the dorsal radial tubercle, *J Hand Surg Am* 13:338-341, 1988.
92. Hove LM: Delayed rupture of the thumb extensor tendon: a 5-year study of 18 consecutive cases, *Acta Orthop Scand* 65:199-203, 1994.
93. Dawson WJ: Sports-induced spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon, *J Hand Surg Am* 17:457-458, 1992.
95. Stahl F: On lunatomalacia (Keinböck's disease): clinical and roentgenological study, especially on its pathogenesis and late results of immobilization treatment, *Acta Chir Scand* 126(Suppl):1-133, 1947.
96. Wada A, Miura H, Kubota H, et al: Radial closing wedge osteotomy for Kienböck's disease: an over 10 year clinical and radiographic follow-up, *J Hand Surg Br* 27:175-179, 2002.
97. Wintman BI, Imbriglia JE, Buterbaugh GA, et al: Operative treatment with radial shortening in Kienböck's disease, *Orthopedics* 24:365-371, 2001.
98. Quenzer DE, Dobyns JH, Linscheid RL, et al: Radial recession osteotomy for Kienböck's disease, *J Hand Surg Am* 22:386-395, 1997.
99. Nakamura R, Imaeda T, Miura T: Radial shortening for Kienböck's disease: factors affecting the operative result, *J Hand Surg Am* 15:40-45, 1990.
100. Oishi SN, Muzaffar AR, Carter PR: Treatment of Kienböck's disease with capitohamate arthrodesis: pain relief with minimal morbidity, *Plast Reconstr Surg* 109:1293-1300, 2002.
101. Watson HK, Monacelli DM, Milford RS, et al: Treatment of Kienböck's disease with scaphotrapezio-trapezoid arthrodesis, *J Hand Surg Am* 21:9-15, 1996.
102. Chuinard RG, Zeman SC: Kienböck's disease: an analysis and rationale for treatment by capitate-hamate fusion, *Orthop Trans* 4(18), 1980.
104. Thompson TC, Campbell RD Jr, Arnold WD: Primary and secondary dislocation of the scaphoid bone, *J Bone Joint Surg* 46:73-82, 1964.
106. King GJ, McMurtry RY, Rubenstein JD, et al: Kinematics of the distal radioulnar joint, *J Hand Surg Am* 11:798-804, 1986.
107. Burk DL Jr, Karasick D, Wechsler RJ: Imaging of the distal radioulnar joint, *Hand Clin* 7:263-275, 1991.
109. Mino DE, Palmer AK, Levinsohn EM: The role of radiography and computerized tomography in the diagnosis of subluxation and dislocation of the distal radioulnar joint, *J Hand Surg Am* 8:23-31, 1983.
110. Mino DE, Palmer AK, Levinsohn EM: Radiography and computerized tomography in the diagnosis of incongruity of the distal radio-ulnar joint: a prospective study, *J Bone Joint Surg* 67:247-252, 1985.
111. Steyers CM, Blair WF: Measuring ulnar variance: a comparison of techniques, *J Hand Surg Am* 14:607-612, 1989.
114. Mikic ZD: Age changes in the triangular fibrocartilage of the wrist joint, *J Anat* 126:367-384, 1978.
116. Palmer AK, Levinsohn EM, Kuzma GR: Arthrography of the wrist, *J Hand Surg Am* 8:18-23, 1983.
117. Potter HG, Asnis-Ernberg L, Weiland AJ, et al: The utility of high-resolution magnetic resonance imaging in the evaluation of the triangular fibrocartilage complex of the wrist, *J Bone Joint Surg* 79:1675-1684, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

118. Feldon P, Terronon AL, Belsky MR: The wafer procedure: partial distal ulnar resection, *Clin Orthop* 275:124-129, 1992.
119. de Araujo W, Poehling GG, Kuzma GR: New Tuohy needle technique for triangular fibrocartilage complex repair: preliminary studies, *Arthroscopy* 12:699-703, 1996.
120. Lacey 2nd T, Goldstein LA, Tobin CE: Anatomical and clinical study of the variations in the insertions of the abductor pollicis longus tendon, associated with stenosing tendovaginitis, *J Bone Joint Surg Am* 33:347-350, 1951.
121. Leao L: De Quervain's disease: a clinical and anatomical study, *J Bone Joint Surg* 40:1063-1070, 1958.
122. Strandell G: Variations of the anatomy in stenosing tenosynovitis at the radial styloid process, *Acta Chir Scand* 113:234-240, 1957.
123. Finkelstein H: Stenosing tendovaginitis at the radial styloid process, *J Bone Joint Surg* 12:509-540, 1930.
124. Pick RY: De Quervain's disease: a clinical triad, *Clin Orthop* 143:165-166, 1979.
125. Grundberg AB, Reagan DS: Pathologic anatomy of the forearm: intersection syndrome, *J Hand Surg Am* 10:299-302, 1985.
126. Weiss AP, Akelman E, Tabatabai M: Treatment of de Quervain's disease, *J Hand Surg Am* 19:595-598, 1994.
127. Kelsey JL, Pastides H, Kreiger N, et al: *Arthritic disorders, upper extremity disorders: a survey of their frequency and cost in the United States*, St. Louis, 1980, CV Mosby.
128. Armstrong AL, Hunter JB, Davis TRC: The prevalence of degenerative arthritis of the base of the thumb in post-menopausal women, *J Hand Surg Am* 19:340-341, 1994.
129. Eaton RG, Glickel SZ: Trapeziometacarpal osteoarthritis: staging as a rationale for treatment, *Hand Clin* 3:455-469, 1987.

Bibliografía

1. Metz VM, Gilula LA: Imaging techniques for distal radius fractures and related injuries, *Orthop Clin North Am* 24:217-228, 1993.
2. Larsen CF, Brondum V, Wienholtz G, et al: An algorithm for acute wrist trauma: a systematic approach to diagnosis, *J Hand Surg Br* 18:207-212, 1993.
3. Schreibman KL, Freeland A, Gilula LA, et al: Imaging of the hand and wrist, *Orthop Clin North Am* 28:537-582, 1997.
4. Kaufman MA: Differential diagnosis and pitfalls in electrodiagnostic studies and special tests for diagnosing compressive neuropathies, *Orthop Clin North Am* 27:245-252, 1996.
5. Marks MR, Gunther SF: Efficacy of cortisone injection in treatment of trigger fingers and thumbs, *J Hand Surg Am* 14:722-727, 1989.
6. Newport ML, Lane LB, Stuchin SA: Treatment of trigger finger by steroid injection, *J Hand Surg* 15:748-750, 1990.
7. Freiberg A, Mulholland RS, Levine R: Nonoperative treatment of trigger fingers and thumbs, *J Hand Surg Am* 14:553-558, 1989.
8. Gelberman RH, Aronson D, Weisman MH: Carpal tunnel syndrome: results of a prospective trial of steroid injection and splinting, *J Bone Joint Surg* 62:1181-1184, 1980.
9. Avci S, Yilmaz C, Sayli U: Comparison of nonsurgical treatment measures for de Quervain's disease of pregnancy and lactation, *J Hand Surg Am* 27:322-324, 2002.
10. Lane LB, Boretz RS, Stuchin SA: Treatment of de Quervain's disease: role of conservative management, *J Hand Surg Am* 26:258-260, 2001.
11. Taras JS, Raphael JS, Pan WT, et al: Corticosteroid injections for trigger digits: is intrasheath injection necessary? *J Hand Surg Am* 23:717-722, 1998.
12. Esteban JM, Oertel YC, Mendoza M, et al: Fine needle aspiration in the treatment of ganglion cysts, *South Med J* 79:691-693, 1986.
13. Richman JA, Gelberman RH, Engber WD, et al: Ganglions of the wrist and digits: results of treatment by aspiration and cyst wall puncture, *J Hand Surg Am* 12:1041-1043, 1987.
14. Vuillemin V, Guerini H, Morvan G: Musculoskeletal interventional ultrasonography: the upper limb, *Diagn Interv Imaging* 93(9):655-673, 2012.
15. Bodor M, Flossman T: Ultrasound-guided first annular pulley injection for trigger finger, *J Ultrasound Med* 28(6):737-743, 2009.
16. Collins JM, Smithuis R, Rutten MJ: US-guided injection of the upper and lower extremity joints, *Eur J Radiol* 81(10):2759-2770, 2012.
17. Easterling KJ, Wolfe SW: Wrist arthroscopy: an overview, *Contemp Orthop* 24:21-30, 1992.
18. Roth JH, Poehling GG, Whipple TL: Arthroscopic surgery of the wrist, *Instr Course Lect* 37:183-194, 1988.
19. Adolfsson L: Arthroscopy for the diagnosis of post-traumatic wrist pain, *J Hand Surg Am* 17:46-50, 1992.
20. Koman LA, Poehling GG, Toby EB, et al: Chronic wrist pain, indications for wrist arthroscopy, *Arthroscopy* 6:116-119, 1990.
21. Terrill RQ: Use of arthroscopy in the evaluation and treatment of chronic wrist pain, *Hand Clin* 10:593-603, 1994.
22. DeSmet L, Dauwe D, Fortems Y, et al: The value of wrist arthroscopy: an evaluation of 129 cases, *J Hand Surg Am* 21:210-212, 1996.
23. Kelly EP, Stanley JK: Arthroscopy of the wrist, *J Hand Surg* 15:236-242, 1990.
24. Poehling GP, Chabon SJ, Siegel DB: Diagnostic and operative arthroscopy. In Gelberman RH, editor: *The wrist: master techniques in orthopedic surgery*, New York, 1994, Raven Press, pp 21-45.
25. Bienz T, Raphael JS: Arthroscopic resection of the dorsal ganglia of the wrist, *Hand Clin* 15:429-434, 1999.
26. Luchetti R, Badia A, Alfarano M, et al: Arthroscopic resection of dorsal wrist ganglia and treatment of recurrences, *J Hand Surg Br* 25:38-40, 2000.
27. Ho PC, Griffiths J, Lo WN, et al: Current treatment of ganglion of the wrist, *Hand Surg* 6:49-58, 2001.
28. Arnold AG: The carpal tunnel syndrome in congestive cardiac failure, *Postgrad Med J* 53:623, 1977.
29. Doll DC, Weiss RB: Unusual presentations of multiple myeloma, *Postgrad Med* 61:116-121, 1977.
30. Klofkorn RW, Steigerwald JC: Carpal tunnel syndrome as the initial manifestation of tuberculosis, *Am J Med* 60:583, 1976.
31. Mayers LB: Carpal tunnel syndrome secondary to tuberculosis, *Arch Neurol* 10:426, 1964.
32. Champion D: Gouty tenosynovitis and the carpal tunnel syndrome, *Med J Aust* 1:1030, 1969.
33. Gould JS, Wissinger HA: Carpal tunnel syndrome in pregnancy, *South Med J* 71:144-145, 1978.
34. Green EJ, Dilworth JH, Levitin PM: Tophacceous gout: an unusual cause of bilateral carpal tunnel syndrome, *JAMA* 237:2747-2748, 1977.
35. Leach RE, Odom JA: Systemic causes of the carpal tunnel syndrome, *Postgrad Med* 44:127-131, 1968.
36. Massey EW: Carpal tunnel syndrome in pregnancy, *Obstet Gynecol Surg* 33:145, 1978.
37. Michaelis LS: Stenosis of carpal tunnel, compression of median nerve, and flexor tendon sheaths, combines with rheumatoid arthritis elsewhere, *Proc R Soc Med* 43:414, 1950.
38. O'Hara LJ, Levin M: Carpal tunnel syndrome and gout, *Arch Intern Med* 120:180, 1967.
39. Phillips RS: Carpal tunnel syndrome as manifestation of systemic disease, *Ann Rheum Dis* 26(59), 1967.
40. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, et al: A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination, *J Hand Surg Am* 22:211-215, 1997.
41. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE: Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome, *Ann Plast Surg* 48:269-273, 2002.
42. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M: Carpal tunnel syndrome incidence in a general population, *Neurology* 58:289-294, 2002.
43. Kummel BM, Zazanis GA: Shoulder pain as the presenting complaint in carpal tunnel syndrome, *Clin Orthop* 83:41-47, 1972.
44. Lettin AWF: Carpal tunnel syndrome in childhood, *J Bone Joint Surg* 47:556-559, 1965.
45. al-Qattan MM, Thomson HG, Clarke HM: Carpal tunnel syndrome in children and adolescents with no history of trauma, *J Hand Surg Br* 21:108-111, 1996.
46. Phalen GS: Spontaneous compression of the median nerve at the wrist, *JAMA* 145:1128, 1951.
47. Durkan JA: A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome, *J Bone Joint Surg* 73:535-538, 1991.
48. González del Pino J, Delgado-Martinez AD, González González I, et al: Value of the carpal compression test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg Am* 22:38-41, 1997.
49. Kemble F: Electrodiagnosis of the carpal tunnel syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 31(23), 1968.
50. Ludin HP, Lütschg J, Valsangiacomo F: Comparison of orthodromic and antidromic sensory nerve conduction, 1: normals and patients with carpal tunnel syndrome, *EEG EMG* 8:173, 1977.
51. Richier HP, Thoden U: Early electroneurographic diagnosis of carpal tunnel syndrome, *EEG EMG* 8:187, 1977.
52. Szabo RM, Slater RR Jr, Farver TB, et al: The value of diagnostic testing in carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg Am* 24:704-714, 1999.
53. Melvin JL, Schuckmann JA, Lanese RR: Diagnostic specificity of motor and sensory nerve conduction variables in the carpal tunnel syndrome, *Arch Phys Med Rehabil* 54:69, 1973.
54. Gerritsen AAM, deVet HCW, Scholten RJPM, et al: Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial, *JAMA* 288:1245-1251, 2002.
55. Gonzalez MH, Bylak J: Steroid injection and splinting in the treatment of carpal tunnel syndrome, *Orthopedics* 24:479-481, 2001.
56. Irwin LR, Beckett R, Suman RK: Steroid injection for carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg Br* 21:355-357, 1996.
57. Irwin LR, Beckett R, Suman RK: Steroid injection for carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg Am* 21:355-357, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

58. Linskey ME, Segal R: Median nerve injury from local steroid injection for carpal tunnel syndrome, *Neurosurgery* 26:512-515, 1990.
59. Tavares SP, Giddins GE: Nerve injury following steroid injection for carpal tunnel syndrome: a report of two cases, *J Hand Surg Am* 21:208-209, 1996.
60. Ogino T, Minami A, Fukada K: Tardy ulnar nerve palsy caused by cubitus varus deformity, *J Hand Surg Am* 11:352-356, 1986.
61. Guyon F: Note sur une disposition anatomique proper a la face anterieure do la region du poignet et non encores decritie par la docteur, *Bull Soc Anat Paris* 36:184-186, 1861.
62. Blunden R: Neuritis of deep branch of the ulnar nerve, *J Bone Joint Surg* 40:354, 1958.
63. Eckman PB, Perlstein G, Altrocchi PH: Ulnar neuropathy in bicycle riders, *Arch Neurol* 32:130-131, 1975.
64. Uriburu IJF, Morchio FJ, Marin JC: Compression syndrome of the deep branch of the ulnar nerve (piso-hamate hiatus syndrome), *J Bone Joint Surg* 58:145-147, 1976.
65. Poppi M, Padovani R, Martinelli P, et al: Fractures of the distal radius with ulnar nerve palsy, *J Trauma* 18:278-279, 1978.
66. Vance RM, Gelberman RH: Acute ulnar neuropathy with fractures at the wrist, *J Bone Joint Surg* 60:962-965, 1978.
67. Jeffery AK: Compression of the deep palmar branch of the ulnar nerve by an anomalous muscle, *J Bone Joint Surg* 53:718-723, 1971.
68. Kalisman M, Laborde K, Wolff TW: Ulnar nerve compression secondary to ulnar artery false aneurysm at the Guyon's canal, *J Hand Surg Am* 7:137-139, 1982.
69. McFarland GB, Hoffer MM: Paralysis of the intrinsic muscles of the hand secondary to lipoma in Guyon's canal, *J Bone Joint Surg* 53:375-376, 1971.
70. Richmond DA: Carpal ganglion with ulnar nerve compression, *J Bone Joint Surg* 45:513-515, 1963.
71. Toshima Y, Kimata Y: A case of ganglion causing paralysis of intrinsic muscles innervated by the ulnar nerve, *J Bone Joint Surg* 43:153, 1961.
72. Bishop AT, Gabel G, Carmichael SW: Flexor carpi radialis tendonitis, part I: operative anatomy, *J Bone Joint Surg* 76:1009-1014, 1994.
73. Carroll RE, Sinton W, Garcia A: Acute calcium deposits in the hand, *JAMA* 157:422-426, 1955.
74. Moyer RA, Bush DC, Harrington TM: Acute calcific tendonitis of the hand and wrist: a report of 12 cases and a review of the literature, *J Rheumatol* 16:198-202, 1989.
75. Yang SS, Kalainov DM, Weiland AJ: Fracture of the hook of hamate with rupture of the flexor tendons of the small finger in a rheumatoid patient: a case report, *J Hand Surg Am* 21:916-917, 1996.
76. Kato H, Nakamura R, Horii E, et al: Diagnostic imaging for fracture of the hook of the hamate, *Hand Surg* 5:19-24, 2000.
77. Whalen JL, Bishop AT, Linscheid RL: Nonoperative treatment of acute hamate hook fractures, *J Hand Surg Am* 17:507-511, 1992.
78. Bishop AT, Bechenbaugh RD: Fracture of the hamate hook, *J Hand Surg Am* 13:863-868, 1988.
79. Carter PR, Eaton RG, Littler JW: Ununited fracture of the hook of the hamate, *J Bone Joint Surg Am* 59:583-588, 1977.
80. Stark HH, Chao EK, Zemel NP, et al: Fracture of the hook of the hamate, *J Bone Joint Surg* 71:1202-1207, 1989.
81. Stark HH, Jobe FW, Boyes JH, et al: Fracture of the hook of the hamate in athletes, *J Bone Joint Surg* 59:575-582, 1977.
82. Cardinal E, Buckwalter KA, Braunstein EM, et al: Occult dorsal carpal ganglion: comparison of US and MR imaging, *Radiology* 193:259-262, 1994.
83. Vo P, Wright T, Hayden F, et al: Evaluating dorsal wrist pain, MRI diagnosis of occult dorsal wrist ganglion, *J Hand Surg Am* 20:667-670, 1995.
84. Zubowicz VN, Ishii CH: Management of ganglion cysts of the hand by simple aspiration, *J Hand Surg Am* 12:618-620, 1987.
85. Angelides AC, Wallace PF: The dorsal ganglion of the wrist: its pathogenesis, gross and microscopic anatomy, and surgical treatment, *J Hand Surg Am* 1:228-235, 1976.
86. Clay NR, Clement DA: The treatment of dorsal wrist ganglia by radical excision, *J Hand Surg Am* 13:187-191, 1988.
87. Janzon L, Niechajev IA: Wrist ganglia: incidence and recurrence rate after operation, *Scand J Plast Reconstr Surg* 15:53-56, 1981.
88. Angelides AC: Ganglions of the hand and wrist. In Green DP, editor: *Operative hand surgery*, New York, 1993, Churchill Livingstone.
89. Cuono CB, Watson HK: The carpal boss: surgical treatment and etiological considerations, *Plast Reconstr Surg* 63:88-93, 1979.
90. Bonatz E, Dramer TD, Masear VR: Rupture of the extensor pollicis longus tendon, *Am J Orthop* 25:118-122, 1996.
91. Stahl S, Wolff TW: Delayed rupture of the extensor pollicis longus tendon after nonunion of a fracture of the dorsal radial tubercle, *J Hand Surg Am* 13:338-341, 1988.
92. Hove LM: Delayed rupture of the thumb extensor tendon: a 5-year study of 18 consecutive cases, *Acta Orthop Scand* 65:199-203, 1994.
93. Dawson WJ: Sports-induced spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon, *J Hand Surg Am* 17:457-458, 1992.
94. Kienböck R: Uber traumatische malazie des mondbeins und kompression fracturen, *Fortschr Roentgenstrahlen* 16:77-103, 1910.
95. Stahl F: On lunatomalacia (Keinböck's disease): clinical and roentgenological study, especially on its pathogenesis and late results of immobilization treatment, *Acta Chir Scand* 126(Suppl):1-133, 1947.
96. Wada A, Miura H, Kubota H, et al: Radial closing wedge osteotomy for Kienböck's disease: an over 10 year clinical and radiographic follow-up, *J Hand Surg Br* 27B:175-179, 2002.
97. Wintman BI, Imbriglia JE, Buterbaugh GA, et al: Operative treatment with radial shortening in Kienböck's disease, *Orthopedics* 24:365-371, 2001.
98. Quenzer DE, Dobyns JH, Linscheid RL, et al: Radial recession osteotomy for Kienböck's disease, *J Hand Surg Am* 22:386-395, 1997.
99. Nakamura R, Imaeda T, Miura T: Radial shortening for Kienböck's disease: factors affecting the operative result, *J Hand Surg Am* 15:40-45, 1990.
100. Oishi SN, Muzaffar AR, Carter PR: Treatment of Kienböck's disease with capitohamate arthrodesis: pain relief with minimal morbidity, *Plast Reconstr Surg* 109:1293-1300, 2002.
101. Watson HK, Monacelli DM, Milford RS, et al: Treatment of Kienböck's disease with scaphotrapezio-trapezoid arthrodesis, *J Hand Surg Am* 21:9-15, 1996.
102. Chuinard RG, Zeman SC: Kienböck's disease: an analysis and rationale for treatment by capitate-hamate fusion, *Orthop Trans* 4(18), 1980.
103. Kakinoki R, Matsumoto T, Suzuki T, et al: Lunate plasty for Kienböck's disease: use of a pedicled vascularised radial bone graft combined with shortening of the capitate and radius, *Hand Surg* 6:145-156, 2001.
104. Thompson TC, Campbell RD Jr, Arnold WD: Primary and secondary dislocation of the scaphoid bone, *J Bone Joint Surg* 46:73-82, 1964.
105. Palmer AK, Werner FW: The triangular fibrocartilage complex of the wrist: anatomy and function, *J Hand Surg Am* 6:153-161, 1981.
106. King GJ, McMurtry RY, Rubenstein JD, et al: Kinematics of the distal radioulnar joint, *J Hand Surg Am* 11:798-804, 1986.
107. Burk DL Jr, Karasick D, Wechsler RJ: Imaging of the distal radioulnar joint, *Hand Clin* 7:263-275, 1991.
108. King GJ, McMurtry RY, Rubenstein JD, et al: Computerized tomography of the distal radioulnar joint: correlation with ligamentous pathology in a cadaveric model, *J Hand Surg Am* 11:711-717, 1986.
109. Mino DE, Palmer AK, Levinsohn EM: The role of radiography and computerized tomography in the diagnosis of subluxation and dislocation of the distal radioulnar joint, *J Hand Surg Am* 8:23-31, 1983.
110. Mino DE, Palmer AK, Levinsohn EM: Radiography and computerized tomography in the diagnosis of incongruity of the distal radioulnar joint: a prospective study, *J Bone Joint Surg* 67:247-252, 1985.
111. Steyers CM, Blair WF: Measuring ulnar variance: a comparison of techniques, *J Hand Surg Am* 14:607-612, 1989.
112. Epner RA, Bowers WH, Guilford WB: Ulna variance: the effect of wrist positioning and roentgen filming technique, *J Hand Surg Am* 7:298-305, 1982.
113. Gilula LA, Hardy DC, Totty WG: Distal radioulnar joint arthrography, *AJR Am J Roentgenol* 150:180-189, 1988.
114. Mikic ZD: Age changes in the triangular fibrocartilage of the wrist joint, *J Anat* 126:367-384, 1978.

115. Mikic ZD: Arthrography of the wrist joint: an experimental study, *J Bone Joint Surg* 66:371-378, 1984.
116. Palmer AK, Levinsohn EM, Kuzma GR: Arthrography of the wrist, *J Hand Surg Am* 8:18-23, 1983.
117. Potter HG, Asnis-Ernberg L, Weiland AJ, et al: The utility of high-resolution magnetic resonance imaging in the evaluation of the triangular fibrocartilage complex of the wrist, *J Bone Joint Surg* 79:1675-1684, 1997.
118. Feldon P, Terronon AL, Belsky MR: The wafer procedure: partial distal ulnar resection, *Clin Orthop* 275:124-129, 1992.
119. de Araujo W, Poehling GG, Kuzma GR: New Tuohy needle technique for triangular fibrocartilage complex repair: preliminary studies, *Arthroscopy* 12:699-703, 1996.
120. Lacey 2nd T, Goldstein LA, Tobin CE: Anatomical and clinical study of the variations in the insertions of the abductor pollicis longus tendon, associated with stenosing tendovaginitis, *J Bone Joint Surg Am* 33:347-350, 1951.
121. Leao L: De Quervain's disease: a clinical and anatomical study, *J Bone Joint Surg* 40:1063-1070, 1958.
122. Strandell G: Variations of the anatomy in stenosing tenosynovitis at the radial styloid process, *Acta Chir Scand* 113:234-240, 1957.
123. Finkelstein H: Stenosing tendovaginitis at the radial styloid process, *J Bone Joint Surg* 12:509-540, 1930.
124. Pick RY: De Quervain's disease: a clinical triad, *Clin Orthop* 143:165-166, 1979.
125. Grundberg AB, Reagan DS: Pathologic anatomy of the forearm: intersection syndrome, *J Hand Surg Am* 10:299-302, 1985.
126. Weiss AP, Akelman E, Tabatabai M: Treatment of de Quervain's disease, *J Hand Surg Am* 19:595-598, 1994.
127. Kelsey JL, Pastides H, Kreiger N, et al: *Arthritic disorders, upper extremity disorders: a survey of their frequency and cost in the United States*, St. Louis, 1980, CV Mosby.
128. Armstrong AL, Hunter JB, Davis TRC: The prevalence of degenerative arthritis of the base of the thumb in post-menopausal women, *J Hand Surg Am* 19:340-341, 1994.
129. Eaton RG, Glickel SZ: Trapeziometacarpal osteoarthritis: staging as a rationale for treatment, *Hand Clin* 3:455-469, 1987.
130. Swigart CR, Eaton RG, Glickel SZ, et al: Splinting in the treatment of trapeziometacarpal joint arthritis, *J Hand Surg Am* 24:86-91, 1999.
131. Carlson MG, Warner KK, Meyers KN, et al: Anatomy of the thumb metacarpophalangeal ulnar and radial collateral ligaments, *J Hand Surg Am* 37(10):2021-2026, 2012.
132. Tang P: Collateral ligament injuries of the thumb metacarpophalangeal joint, *J Am Acad Orthop Surg* 19(5):287-296, 2011.
133. Edelstein DM, Kardashian G, Lee SK: Radial collateral ligament injuries of the thumb, *J Hand Surg Am* 33(5):760-770, 2008.
134. Heyman P, Gelberman RH, Duncan K, et al: Injuries of the ulnar collateral ligament of the thumb metacarpal joint: biomechanical and prospective clinical studies on the usefulness of valgus stress testing, *Clin Orthop Relat Res* 292:165-171, 1993.
135. Ritting AW, Baldwin P, Rodner CM: Ulnar collateral ligament injury of the thumb metacarpophalangeal joint, *Clin J Sport Med* 20:106-112, 2010.
136. Gundes H, Cirpici Y, Sarlak A, et al: Prognosis of wrist ganglion operations, *Acta Orthop Belg* 66:363-367, 2000.
137. Chung KC, Shauver MJ, Birkmeyer JD: Trends in the United States in the treatment of distal radius fractures in the elderly, *J Bone Joint Surg Am* 91(8):1868-1873, 2009.
138. Bonnici AV, Spencer JD: A survey of "trigger finger" in adults, *J Hand Surg Am* 13:202-203, 1988.
139. Murphy D, Failla JM, Koniuch MP: Steroid versus placebo injection for trigger finger, *J Hand Surg Am* 20:628-631, 1995.
140. Fowler JR: Viral infections, *Hand Clin* 5:533-552, 1989.
141. LaRossa D, Hamilton R: Herpes simplex infections of the digits, *Arch Surg* 102:600-603, 1971.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

54

Dolor en la articulación temporomandibular

DANIEL M. LASKIN

PUNTOS CLAVE

- El dolor en la articulación temporomandibular (ATM) debe distinguirse del que se origina más frecuentemente en los músculos de la masticación (dolor miofascial), que puede producir signos y síntomas similares.
- El dolor en la ATM también debe diferenciarse del dolor de origen en el oído o en la glándula parótida.
- El dolor en la ATM y en los músculos masticadores generalmente se acompaña de limitación en la apertura de la boca, pero no el que se origina en el oído o en la glándula parótida.
- La mayoría de las artropatías sistémicas también pueden afectar a la ATM y, por tanto, dar lugar a dolor y a limitación del movimiento de la mandíbula.
- El desplazamiento del disco intraarticular de la ATM produce dolor, que se acompaña de un sonido de chasquido o de crujido o por inicio súbito de bloqueo de la mandíbula.

Introducción

El dolor en la región de la articulación temporomandibular (ATM) es un síntoma frecuente que afecta a más de 10 millones de personas en Norteamérica y se reconoce en poblaciones de todo el mundo como una carga significativa de atención sanitaria. Sin embargo, debido a sus diversas causas, el diagnóstico y el tratamiento apropiados pueden ser difíciles de conseguir. Debido a la proximidad del oído y de la glándula parótida y a la naturaleza similar del dolor originado en estas zonas, los trastornos patológicos que afectan a estas estructuras a menudo se confunden con las enfermedades originadas en la ATM. El dolor de origen en los músculos de la masticación adyacentes, que también es una situación frecuente, no solo es similar al dolor de la ATM en características y localización, sino que también se asocia a parafunción mandibular, un hallazgo frecuente en los trastornos dolorosos que afectan directamente a la ATM. Por estas razones, para establecer un diagnóstico correcto resulta esencial el conocimiento de las diversas enfermedades dolorosas que aparecen en la región de la ATM.

Dado que los pacientes con enfermedad primaria de la ATM suelen padecer dolor miofascial secundario en los músculos de la masticación y en los pacientes con dolor miofascial primario puede desarrollarse una afectación secundaria de la ATM, el término aceptado para describir este grupo de enfermedades solapadas es *trastornos temporomandibulares.* A efectos de diagnóstico y tratamiento, estos trastornos se subdividen en los que afectan de forma primaria a la ATM (problemas de la ATM) y los que implican de forma primaria a los músculos de la masticación (dolor y disfunción miofascial [DDMF] y mialgia masticatoria). Desde un punto de vista diagnóstico, es importante considerar las numerosas enfermedades que imitan a los trastornos temporomandibulares o a la DDMF al producir signos y síntomas similares (tablas 54.1 y 54.2).

La tabla 54.3 enumera las diversas entidades patológicas que afectan frecuentemente a la ATM. Aunque se conocen varias enfermedades, generalmente solo se considera que producen dolor tres tipos: las diversas artropatías, la desorganización del disco intraarticular y ciertas neoplasias.

Artropatía temporomandibular

La artropatía es el trastorno doloroso más frecuente de la ATM. Aunque la artrosis y la artritis reumatoide son las que se diagnostican con más frecuencia, en la práctica también se observan casos de artritis infecciosa, de artritis metabólica y de afectación de la ATM en el seno de la espondiloartropatía. La artritis traumática es otra causa relativamente frecuente.

Artrosis

Es el tipo más frecuente de artropatía que afecta a la ATM y la causa más frecuente de dolor en esa zona. Se han comunicado síntomas clínicos de la enfermedad en el 16% de la población en general[1], pero se han encontrado hallazgos radiográficos en un 44% de individuos asintomáticos[2]. Aunque la ATM no soporta peso en el mismo sentido que las articulaciones de los huesos largos, las tensiones asociadas a hábitos parafuncionales, como apretar o rechinar los dientes, son suficientes para contribuir a cambios degenerativos similares en algunos pacientes[3]. Los traumatismos agudos y crónicos y la desorganización del disco intraarticular también son causas frecuentes de artropatía degenerativa secundaria.

Hallazgos clínicos

La artrosis primaria, que habitualmente se observa en individuos mayores, tiene un inicio insidioso; suele producir solo un malestar leve y los pacientes rara vez se quejan. La artrosis secundaria suele aparecer en pacientes más jóvenes (20-40 años) y tiende a ser dolorosa. Al contrario que la artropatía degenerativa primaria y la artritis reumatoide, a menudo se limita solo a una ATM, aunque en fases tardías puede hacerse bilateral, y la afectación de otras articulaciones es infrecuente. Se caracteriza por dolor en la ATM, que aumenta con la función, la sensibilidad local articular, la limitación de la apertura de la boca y en ocasiones el chasquido y el crujido. En fases avanzadas puede apreciarse crepitación en la articulación.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 54.1 **Diagnóstico diferencial de los trastornos no articulares que simulan dolor en la articulación temporomandibular o dolor miofascial de los músculos masticadores**

Trastorno	Limitación mandibular	Sensibilidad local muscular	Características diagnósticas
Pulpitis	No	No	Dolor sordo o pulsátil de leve a intenso, intermitente o constante que se agrava con los cambios térmicos y se elimina con anestesia dental; hallazgos radiográficos positivos (caries dental)
Pericoronitis	Sí	Posible	Dolor sordo persistente de leve a intenso que se alivia con anestesia dental; dificultad para la deglución; puede haber fiebre; inflamación local
Otitis media	No	No	Otalgia de moderada a intensa; dolor constante; fiebre; generalmente antecedentes de infección respiratoria alta; sin sensibilidad local en la articulación temporomandibular
Parotiditis	No	No	Dolor sordo constante que empeora al comer; sensación de presión en los oídos; flujo salival ausente; lóbulo de la oreja elevado; supuración por el conducto
Sinusitis	No	No	Dolor sordo o pulsátil constante que empeora con los cambios de posición de la cabeza; descarga nasal; el dolor molar maxilar no suele aliviarse con la anestesia dental
Neuralgia del trigémino	No	No	Dolor agudo y punzante de corta duración que sigue el trayecto del nervio y a menudo se alivia con anestesia dental; zona gatillo; pacientes de edad avanzada
Neuralgia atípica (vascular)	No	No	Dolor pulsátil o urente difuso de larga duración que no se alivia con anestesia dental; a menudo asociado a síntomas autónomos
Arteritis temporal	No	No	Dolor preauricular pulsátil constante; arteria prominente y sensible; fiebre de bajo grado; puede haber problemas visuales; velocidad de sedimentación globular elevada
Síndrome de Trotter	Sí	No	Dolor sordo en oído, hemicara y mandíbula; sordera; obstrucción nasal; linfoadenopatía cervical
Síndrome de Eagle	No	No	Dolor punzante de leve a agudo en el oído, la garganta y retromandibular; provocado por deglución, giro de la cabeza o compresión carotídea; generalmente tras amigdalectomía; apófisis estiloides >2,5 cm

Modificado de Laskin DM, Block S: Diagnosis and treatment of myofascial pain dysfunction (MPD) syndrome. *J Prosthet Dent* 56:75-84, 1986.

TABLA 54.2 **Diagnóstico diferencial de los trastornos no articulares que producen limitación del movimiento mandibular**

Trastorno	Limitación mandibular	Sensibilidad local muscular	Características diagnósticas
Infección odontógena	Sí	Sí	Fiebre; tumefacción; hallazgos radiográficos dentales positivos; diente sensible a la percusión; con anestesia dental se alivia el dolor y mejora el movimiento
Infección no odontógena	Sí	Sí	Fiebre; tumefacción; hallazgos dentales negativos en la radiografía; la anestesia dental puede no aliviar el dolor ni mejorar el movimiento mandibular
Miositis	Sí	Sí	Inicio súbito; el movimiento de la mandíbula se asocia a dolor; zonas de sensibilidad muscular; generalmente sin fiebre
Miositis osificante	No	No	Nódulos palpables que se observan como zonas radiopacas en la radiografía; afectación de músculos no masticadores
Neoplasia	Posible	Posible	Masa palpable; los ganglios regionales pueden estar aumentados de tamaño; puede haber parestesias; la radiografía puede mostrar afectación ósea
Esclerodermia	No	No	Piel dura y atrófica; facies en máscara; parestesias; dolor artrítico; ensanchamiento del ligamento periodontal
Histeria	No	No	Inicio súbito tras trauma psicológico; sin hallazgos físicos; la mandíbula se cierra fácilmente con anestesia general
Tétanos	Sí	No	Herida reciente; rigidez cervical; dificultad para la deglución; espasmo de músculos faciales; cefalea
Reacción extrapiramidal	No	No	Paciente con fármacos antipsicóticos o fenotiazinas como tranquilizantes; movimiento hipertónico; chupeteo de los labios; movimientos de masticación espontáneos
Arco cigomático deprimido	Posible	No	Antecedente de traumatismo; depresión facial; hallazgos radiográficos positivos
Osteocondroma de la apófisis coronoides	No	No	Limitación gradual de la apertura de la boca; la mandíbula puede desviarse hacia el lado sano; posible sonido de chasquido con el movimiento mandibular; hallazgos radiográficos positivos

Modificado de Laskin DM, Block S: Diagnosis and treatment of myofascial pain dysfunction (MPD) syndrome. *J Prosthet Dent* 56:75-84, 1986.

TABLA 54.3 Diagnóstico diferencial de las enfermedades de la articulación temporomandibular

Trastorno	Limitación mandibular	Sensibilidad local muscular	Características diagnósticas
Agenesia	No	Sí	Congénita; generalmente unilateral; la mandíbula se desvía hacia el lado afectado; el lado sano de la cara está alargado y aplanado; maloclusión grave; a menudo con anomalías del oído; la radiografía muestra deficiencia del cóndilo
Hipoplasia condílea	No	No	Congénita o adquirida; el lado afectado tiene cuerpo y rama mandibulares cortos, plenitud de la cara y desviación del mentón; el cuerpo mandibular está alargado y la cara aplanada en el lado no afectado; maloclusión; la radiografía muestra deformidad condílea y escotadura antegonial
Hiperplasia condílea	No	No	Asimetría facial con desviación del mentón hacia el lado no afectado; maloclusión con mordida cruzada; aspecto prognático; el borde inferior de la mandíbula a menudo es convexo en el lado afectado; la radiografía muestra un aumento del tamaño asimétrico del cóndilo
Neoplasia	Posible	Sí	La mandíbula puede desviarse hacia el lado afectado; las radiografías muestran un cóndilo aumentado de tamaño con forma irregular o destrucción ósea, dependiendo del tipo de tumor; unilateral
Artritis infecciosa	Sí	No	Signos de infección; puede formar parte de una infección sistémica; la radiografía puede ser normal inicialmente y después mostrar destrucción ósea; puede haber fluctuación; puede obtenerse pus con la aspiración; generalmente unilateral
Artritis reumatoide	Sí	Sí	Signos de inflamación; hallazgos en otras articulaciones (manos, muñecas, pies, codos o tobillos); resultados positivos en pruebas analíticas; retraso del crecimiento mandibular en niños; mordida abierta anterior; la radiografía muestra destrucción ósea; generalmente bilateral
Espondiloartropatías			
Artritis psoriásica	Sí	Sí	Presencia de psoriasis cutánea; distrofia ungueal; afectación de articulaciones interfalángicas distales; la radiografía muestra erosión condílea; factor reumatoide negativo
Espondilitis anquilosante	Sí	Sí	Afectación frecuente de la columna vertebral y las articulaciones sacroiliacas; manifestaciones extraarticulares de espondilitis, como uveítis anterior (iritis), insuficiencia aórtica y defectos de conducción; cambios erosivos en los cóndilos; puede producirse anquilosis de la ATM
Artritis metabólicas			
Gota	Sí	Sí	Generalmente de inicio súbito; a menudo monoarticular; suele afectar al dedo gordo del pie, el tobillo y la muñeca; tumefacción, rubor y sensibilidad local articular; aumento de ácido úrico sérico; cambios radiográficos tardíos
Pseudogota	Sí	Sí	Generalmente unilateral; la ATM puede ser la única afectada; frecuentemente hay tumefacción articular; presencia de calcificación intraarticular; puede haber antecedentes de traumatismo
Artritis traumática	Sí	Sí	Antecedentes de traumatismo; radiografía normal salvo por posible ensanchamiento del espacio articular; sensibilidad local; generalmente unilateral
Artropatía degenerativa	Sí	Sí	Sensibilidad local articular unilateral; a menudo crepitación; la ATM puede ser la única afectada; la radiografía puede ser normal o mostrar aplanamiento condíleo, labiación, osteofitos o erosión
Anquilosis	Sí	Sí	Generalmente unilateral, pero puede ser bilateral; puede existir antecedente de traumatismo; los pacientes jóvenes pueden presentar retraso del crecimiento mandibular; las radiografías muestran pérdida de la arquitectura articular normal
Desorganización interna del disco	Sí	Sí	Dolor reagudizado con la función; chasquido con la apertura o apertura limitada a <25 mm sin chasquido; hallazgos positivos en la RM; puede haber antecedentes de traumatismo; generalmente unilateral

ATM, articulación temporomandibular; *RM,* resonancia magnética.
Modificado de Laskin DM, Block S: Diagnosis and treatment of myofascial pain dysfunction (MPD) syndrome. *J Prosthet Dent* 56:75-84, 1986.

Hallazgos en las pruebas de imagen

La característica radiológica más precoz de la artrosis de ATM, sea primaria o secundaria, es la esclerosis subcondral en el cóndilo mandibular. Si la enfermedad progresa, pueden apreciarse aplanamiento y labiación marginal del cóndilo. En las fases más tardías pueden aparecer erosión de la lámina cortical, formación de osteofitos o ambos. En ocasiones la rotura del hueso subcortical puede dar lugar a la formación de los llamados *quistes óseos.* Aunque los cambios en la fosa articular generalmente no son tan graves como en el cóndilo, a veces puede observarse erosión cortical. En fases tardías también existe estrechamiento del espacio articular, indicativo de cambios degenerativos concomitantes y de adelgazamiento del disco intraarticular. Aunque generalmente las alteraciones de la ATM pueden observarse en radiografías simples, la modalidad de imagen preferible para las estructuras óseas es la tomografía computarizada sagital y frontal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diagnóstico

El de la artrosis se hace en función de la anamnesis del paciente y de los hallazgos clínicos y radiográficos. El paciente suele referir antecedentes de traumatismo o hábitos orales parafuncionales. En general la afectación es unilateral y no se observan cambios significativos en ninguna otra articulación. El dolor tiende a estar bien localizado y la ATM suele ser sensible a la palpación.

Tratamiento

El de la artropatía degenerativa de la ATM generalmente es médico, al igual que en otras articulaciones del cuerpo. Entre los abordajes posibles se encuentran los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, la aplicación de calor, una dieta blanda, la limitación de la función mandibular y un aparato de mordida para controlar la parafunción si el paciente tiene el hábito crónico de apretar o de rechinar los dientes. La artrocentesis es útil[4,5]. La fisioterapia con tratamiento térmico, ultrasonidos y iontoforesis también puede ser beneficiosa, y los ejercicios isotónicos e isométricos se utilizan para mejorar la estabilidad articular después de remitir los síntomas agudos. El tratamiento con infiltraciones de esteroides intraarticulares es controvertido; se emplean solo en pacientes con síntomas agudos que no responden a otras formas de abordaje médico. Dados los efectos potencialmente perjudiciales de las inyecciones múltiples de esteroides[4,6], deberían limitarse a no más de tres o cuatro infiltraciones únicas a intervalos de 3 meses. La inyección intraarticular de hialuronato sódico de alto peso molecular en dos ocasiones separadas 2 semanas tiene esencialmente el mismo efecto terapéutico que una inyección de corticoides, sin sus posibles efectos adversos[5,7].

Cuando se han controlado los síntomas agudos, el tratamiento se orienta al control de los factores que podrían contribuir al proceso degenerativo. La carga desfavorable de la articulación se elimina mediante la sustitución de las piezas dentarias perdidas para lograr una buena oclusión funcional, la corrección de cualquier alteración de la relación dental mediante ortodoncia o cirugía ortognática y el uso continuado de un aparato de mordida nocturno para controlar los hábitos parafuncionales[6,8].

En los pacientes en los que el tratamiento médico durante 3 a 6 meses no consigue aliviar los síntomas, puede estar indicada la cirugía, que consiste en la extirpación de la mínima cantidad de hueso necesaria para obtener una superficie articular regular. La eliminación innecesaria de toda la lámina cortical, como en la intervención llamada *afeitado condíleo* o *condilectomía alta,* puede conducir a una continuación del proceso de resorción en algunos casos y debe evitarse siempre que sea posible.

Artritis reumatoide

Más del 50% de los pacientes con artritis reumatoide tienen afectación de la ATM[9]. Aunque esta puede estar comprometida de manera precoz en la evolución de la enfermedad, habitualmente primero están afectadas otras articulaciones. El cociente aproximado mujeres:hombres es de 3:1. La implicación de la ATM también puede caracterizar la artritis inflamatoria juvenil. En los niños la destrucción del cóndilo mandibular por el proceso patológico da lugar a retraso del crecimiento de la mandíbula y a deformidad facial, caracterizada por un mentón marcadamente retruido. Una posible secuela es la anquilosis fibrosa u ósea a cualquier edad.

Hallazgos clínicos

Los pacientes con artritis reumatoide de la ATM tienen afectación bilateral con dolor, sensibilidad local, tumefacción en la región preauricular y limitación del movimiento mandibular. Estos síntomas se caracterizan por periodos de reagudización y remisión. La rigidez articular y el dolor generalmente empeoran por la mañana y disminuyen durante el día. La limitación del movimiento de la mandíbula empeora a medida que progresa la enfermedad; también puede desarrollarse una mordida abierta anterior en el paciente.

Hallazgos en las pruebas de imagen

Aunque en las fases precoces de la enfermedad pueden no apreciarse cambios radiográficos, aproximadamente el 50-80% de los pacientes muestran signos bilaterales de desmineralización, aplanamiento condíleo y erosión ósea a medida que progresa la enfermedad, de modo que la superficie articular aparece irregular y con bordes rasgados. También puede observarse erosión de la fosa glenoidea. El estrechamiento del espacio articular está causado por la destrucción del disco intraarticular. Con la destrucción continuada del cóndilo, la pérdida de altura de la rama mandibular puede conducir al contacto solo de los dientes posteriores, con una mordida abierta anterior. La resonancia magnética (RM) se utiliza cada vez más como prueba de imagen adicional para la detección de la lesión articular, la sinovitis o ambas o de la afectación de las estructuras anexas.

Diagnóstico

Se basa en la anamnesis del paciente, la clínica y los hallazgos radiológicos, así como en las pruebas analíticas de confirmación. Las características diferenciales de la artritis reumatoide y la artropatía degenerativa de la ATM se muestran en la tabla 54.3.

Tratamiento

El de la artritis reumatoide de la ATM es similar al de otras articulaciones[7,10]. Los fármacos antiinflamatorios se usan durante las fases agudas, y los ejercicios suaves de la mandíbula se realizan cuando remiten los síntomas agudos para prevenir la pérdida excesiva de movimiento. En los casos graves pueden emplearse fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato, y sustancias biológicas, como inhibidores del factor de necrosis tumoral, abatacept, tocilizumab y etanercept, dependiendo de las manifestaciones sistémicas. En pacientes con mordida abierta anterior puede necesitarse la cirugía ortognática después de que la enfermedad entre en remisión, así como en los casos en los que se desarrolle anquilosis.

Espondiloartropatías

Además de las formas adulta y juvenil de la artritis reumatoide, también pueden afectar a la ATM la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva[8-13].

Artritis psoriásica

Aparece aproximadamente en un tercio de los pacientes con psoriasis cutánea (v. cap. 77). Este trastorno tiene un inicio súbito y puede ser de naturaleza episódica y presentar remisión espontánea[9,12]. Con frecuencia solo se ve afectada una ATM. Los síntomas consisten en dolor y sensibilidad local, restricción del movimiento de la mandíbula y crepitación, similares a los de la artritis reumatoide[9,12]. Los cambios radiográficos son inespecíficos y no pueden distinguirse fácilmente de los de otros tipos de artritis, particularmente de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante[13,14]. Habitualmente consisten en cambios erosivos en el cóndilo y la fosa glenoidea, asociados a estrechamiento extremo del espacio articular[11,15,16]. En casos graves, puede desarrollarse anquilosis, que en ocasiones se refleja en la formación de hueso nuevo en fases más precoces[12,17].

En general el médico diagnostica artritis psoriásica basándose en la tríada de psoriasis, los signos radiográficos de artritis erosiva y las pruebas serológicas negativas para el factor reumatoide. Incluso en presencia de lesiones cutáneas, el diagnóstico no puede confirmarse de forma absoluta. El diagnóstico diferencial siempre debe incluir artritis reumatoide, artritis reactiva, espondilitis anquilosante y gota.

El tratamiento de la artritis psoriásica de la ATM se describe en el capítulo 77 y está guiado esencialmente por el imperativo de tratar el proceso patológico inflamatorio sistémico[13,18-21]. En concreto, gracias a los recientes avances en este campo, especialmente con la aparición de fármacos dirigidos contra la interleucina (IL) 17 y la IL-23, será importante establecer si los beneficios locales en la ATM se acumulan con la aparición de estos fármacos. Si aparece anquilosis, se requiere la cirugía.

Espondilitis anquilosante

En ella se desarrolla afectación de la ATM aproximadamente en un tercio de los pacientes varios años después del inicio de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes son el dolor y la limitación del movimiento de la mandíbula; en casos avanzados puede aparecer anquilosis[8,11,14,22]. En la exploración radiológica aproximadamente el 30% de los pacientes muestran cambios erosivos en el cóndilo y en la fosa, así como estrechamiento del espacio articular[15,23]. En los casos de larga evolución a veces se observa una respuesta osteofítica más florida durante los periodos quiescentes. La intensidad de las alteraciones parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad. El tratamiento de la espondilitis anquilosante de la ATM generalmente es médico y forma parte del abordaje general del paciente; al igual que en la artritis psoriásica, es importante concretar si la afectación de la ATM es candidata a dicho tratamiento médico sistémico. Este aspecto debe tenerse especialmente en cuenta al realizar las valoraciones del arco de movilidad articular para monitorizar el tratamiento, que no suelen incluir la región de la ATM. Además, algunos de los fármacos más modernos introducidos parecen tener una variación regional en cuanto a la profundidad de la respuesta. Por ejemplo, los inhibidores de la IL-23 son eficaces en la sinovitis periférica y en la entesitis, pero parecen ineficaces en la patología axial. Se realiza fisioterapia para mejorar la movilidad de la mandíbula y, si está indicado, se usa un aparato de mordida para reducir la tensión parafuncional sobre la articulación. Si se desarrolla anquilosis, el tratamiento de elección es la cirugía[24].

Artritis reactiva

La de la ATM es más frecuente en hombres que en mujeres. Se caracteriza por dolor, tumefacción y limitación de la apertura de la boca recidivantes[25]. Radiográficamente puede ser evidente la erosión del cóndilo[26]. El tratamiento es similar al de otras espondiloartropatías seronegativas y consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides intraarticulares y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Si puede identificarse una infección bacteriana desencadenante específica, debe prescribirse el antibiótico adecuado.

Artritis traumática

Los traumatismos agudos de la mandíbula pueden producir lesiones de la ATM, aunque no den lugar a fractura. Cuando esto ocurre en un niño, resulta esencial advertir a los padres sobre la posibilidad de un futuro retraso del desarrollo mandibular y deformidad facial asociada resultante de la lesión del cartílago articular, que es una zona de crecimiento importante[16,27].

La artritis traumática se caracteriza por dolor y sensibilidad local en la ATM y limitación del movimiento mandibular. La inflamación resultante y la hemartrosis ocasional pueden conducir a una pérdida de contacto dental en el lado afectado. A menudo son evidentes contusiones o laceraciones en la zona de la lesión inicial. Pueden no observarse cambios radiográficos y a veces existe ensanchamiento del espacio articular por edema o hemorragia intraarticular. En algunos casos las radiografías pueden mostrar una fractura intracapsular que no se reconoció en la exploración clínica.

El tratamiento de la artritis traumática consiste en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, la aplicación de calor, la dieta blanda y la restricción inicial del movimiento de la mandíbula. Cuando remiten los síntomas agudos, deben iniciarse ejercicios de amplitud del movimiento para evitar la anquilosis fibrosa.

Artritis infecciosa

Es infrecuente que afecte a la ATM. Aunque puede estar comprometida como parte de enfermedades sistémicas como la gonorrea, la sífilis, la tuberculosis y la enfermedad de Lyme[17,18,28,29], la vía más frecuente es la extensión directa desde una infección adyacente de origen dental, parotídeo u ótico[19,30]. En ocasiones también puede producirse por microorganismos transportados por la sangre hasta la articulación tras una lesión traumática o por afectación directa a través de una herida penetrante[20,30]. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y especies de *Streptococcus*[31].

Hallazgos clínicos

La artritis infecciosa generalmente da lugar a dolor, sensibilidad local, tumefacción y rubor unilaterales en la región de la ATM. También están presentes fiebre, escalofríos, sudoración y hallazgos sistémicos característicos del tipo específico de infección. A menudo los pacientes tienen dificultad para la oclusión dental debido a la tumefacción de la articulación. En las formas piógenas de artritis infecciosa puede apreciarse fluctuación en la región de la articulación. Los pacientes con enfermedad de Lyme presentan lesiones cutáneas características y a menudo serología positiva[18,29].

Hallazgos en las pruebas de imagen

Las radiografías suelen ser normales en las fases precoces de la enfermedad debido a la ausencia de afectación ósea, pero la acumulación de pus o el exudado inflamatorio pueden causar separación de las superficies articulares, que es posible detectar mediante RM. Posteriormente, dependiendo de la gravedad y la cronicidad de la infección, pueden observarse diversos grados de destrucción ósea, que van desde lesión de la superficie articular del cóndilo mandibular hasta osteomielitis extensa. En fases avanzadas puede aparecer anquilosis fibrosa u ósea. La artritis infecciosa en los niños puede afectar al crecimiento del cóndilo, lo que da lugar a asimetría facial.

Tratamiento

El de la artritis infecciosa consiste en el uso de antibióticos apropiados, la hidratación adecuada, el control del dolor y la limitación del movimiento de la mandíbula. También se han recomendado la artrocentesis y el lavado con solución de Ringer de una a tres veces por semana hasta que remitan los síntomas agudos[32]. Las infecciones supurativas pueden requerir aspiración, incisión y drenaje o secuestrectomía. Cuando la pérdida ósea es extensa pueden requerirse intervenciones reconstructivas. En niños con un desarrollo mandibular alterado puede utilizarse un injerto costocondral para corregir la asimetría facial y restablecer el crecimiento de la mandíbula.

Artritis metabólica

Puede asociarse a la gota o a la pseudogota (artropatía por dihidrato de pirofosfato de calcio) (v. caps. 101 y 102) y es infrecuente en la ATM[21,33].

Gota

La artritis gotosa de la ATM se da más frecuentemente en hombres mayores de 40 años y generalmente está precedida por la afectación de una o más articulaciones de los pies o de las manos. La crisis suele aparecer súbitamente y la articulación aparece edematosa, enrojecida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y sensible a la palpación y es dolorosa. La recuperación puede ocurrir en pocos días y la remisión, durar de meses a años.

Cuando las crisis son infrecuentes, pueden no apreciarse cambios radiográficos durante mucho tiempo. Debido a que se han comunicado tan pocos casos, las alteraciones radiológicas que aparecen no están bien confirmadas. Se han descrito zonas calcificadas en el disco, destrucción de los tejidos óseos de la articulación, exostosis y osteofitos condíleos y presencia de tofos[21,33-35]. El abordaje terapéutico inicial de la gota que afecta a la ATM es médico. Sin embargo, si los síntomas no se controlan, pueden estar indicados el desbridamiento quirúrgico de la articulación y la artroplastia.

Pseudogota

La artropatía por dihidrato de pirofosfato cálcico (pseudogota) en la ATM imita clínicamente a la de la gota y puede presentar radiográficamente cambios degenerativos y erosivos en el cóndilo mandibular. En la forma primaria, que se observa generalmente en pacientes mayores, se aprecia calcificación intraarticular (condrocalcinosis) y del disco difusa[21-25,36-39]. En la forma secundaria existen cambios similares, pero aparece en pacientes más jóvenes y frecuentemente está precedida de un traumatismo. La aspiración con aguja fina permite distinguir la pseudogota de la gota. En esta última, el análisis con microscopio de luz polarizada detecta cristales en forma de aguja con birrefringencia negativa; en la pseudogota los cristales tienen forma de rombo/bastón y son débilmente birrefringentes.

Al igual que en la gota de la ATM, el tratamiento inicial es médico, y la cirugía se reserva para los pacientes en los que resulta ineficaz.

Desorganización interna

Es una causa frecuente de dolor en la ATM. Constituye una alteración de la relación anatómica normal entre el disco intraarticular y el cóndilo que da lugar a una interferencia en el movimiento homogéneo de la articulación.

Hallazgos clínicos

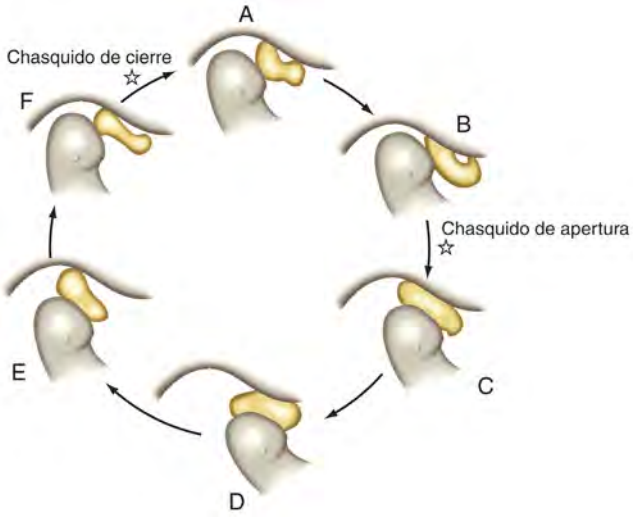
Se han identificado tres estadios de la desorganización interna: 1) fase de incoordinación indolora, en la que se experimenta una sensación de encajadura durante la apertura de la boca; 2) desplazamiento anterior del disco con reducción a la posición normal durante la apertura bucal, que se caracteriza por un sonido de chasquido o de crujido (fig. 54.1), y 3) desplazamiento anterior del disco sin reducción al intentar la apertura de la boca, caracterizado por restricción del movimiento de la mandíbula o por bloqueo (fig. 54.2). El dolor articular en los pacientes con desplazamiento anterior del disco, con o sin reducción, está causado por la compresión del tejido retrodiscal muy inervado de la fosa glenoidea por el cóndilo cuando el disco intraarticular adopta una posición más adelantada, así como por la inflamación acompañante.

Etiología

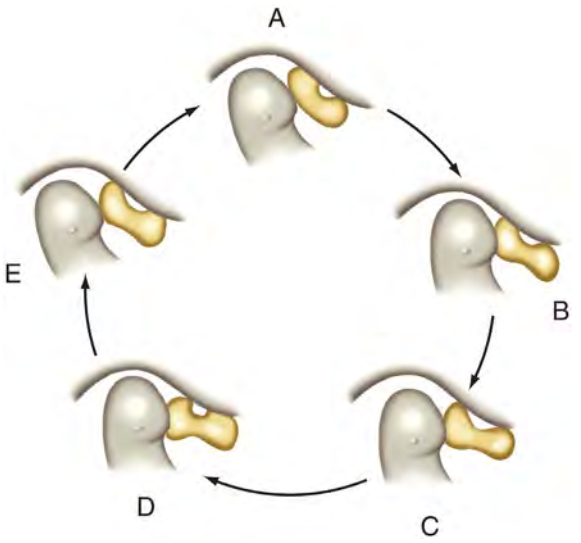
Las tres causas principales de la desorganización interna del disco intraarticular son el traumatismo, la carga funcional anómala de la articulación y la artropatía degenerativa[26,40]. Aunque algunos clínicos creen que los factores oclusales también pueden tener una función en la etiología, no existen estudios concluyentes que hayan demostrado dicha relación.

Probablemente los macrotraumatismos agudos probablemente sean la causa más frecuente de desorganización interna, como los provocados por golpes en la mandíbula, intubación endotraqueal, tracción cervical y estiramiento yatrógeno de la articulación durante intervenciones quirúrgicas dentales u orales. Aunque las lesiones por latigazo se han implicado con frecuencia en el desarrollo del trastorno, un estudio de 155 pacientes con este tipo de lesión mostró que el chasquido de la ATM inmediatamente después de un accidente de tráfico solo se desarrolló en un paciente[27,41]. En 1 mes de seguimiento, 2 pacientes más de los 129 contactados presentaron chasquido, pero al cabo de 1 año ninguno más de los 104 contactados lo había manifestado. Aunque la desorganización interna de la ATM puede estar causada por lesiones de latigazo, la incidencia parece muy baja.

El que un paciente presente alteraciones en la superficie articular que lleven a sensación de encajadura o de fusión, desplazamiento anterior



● **Fig. 54.1** (A-F) Desplazamiento anterior del disco intraarticular con reducción al abrir la boca. Al volver el disco a su posición normal en relación con el cóndilo, se produce un sonido de chasquido o de crujido. Durante el cierre bucal, el disco vuelve a desplazarse anteriormente, en ocasiones acompañado de un segundo sonido (chasquido recíproco). (Modificado de McCarty W: Diagnosis and treatment of internal derangements of the articular disc and mandibular condyle. In: Solberg WK, Clark GT, editors: *Temporomandibular joint problems: biologic diagnosis and treatment,* Chicago, 1980, Quintessence, p 155.)



● **Fig. 54.2** (A-E) Desplazamiento anterior del disco intraarticular sin reducción al intentar abrir la boca. El disco desplazado actúa como barrera y evita la traslación completa del cóndilo. (Modificado de McCarty W: Diagnosis and treatment of internal derangements of the articular disc and mandibular condyle. In: Solberg WK, Clark GT, editors: *Temporomandibular joint problems: biologic diagnosis and treatment,* Chicago, 1980, Quintessence, p 151.)

del disco y reducción en la apertura de la boca (chasquido o crujido) o desplazamiento anterior del disco sin reducción con la apertura bucal (bloqueo) después de un traumatismo de la ATM dependerá de la gravedad de la lesión. Aunque la artritis traumática asociada causa dolor durante la función en cada uno de estos casos, el dolor es más intenso en los dos últimos debido a que existe compresión del tejido retrodiscal, que ahora se localiza en la zona articular.

La sobrecarga funcional de la ATM asociada al hábito crónico de apretar los dientes es otra causa frecuente de desorganización interna. Aunque la ATM esté diseñada para los movimientos excéntricos, no lo está para la carga y descarga isométrica constante que supone esta actividad. Esta parafunción afecta a la lubricación y altera las superficies articulares, lo que produce fricción entre el disco y el cóndilo y conduce a cambios degenerativos, que dan lugar a un desplazamiento anterior gradual del disco[26,28,40,42].

La artropatía degenerativa puede preceder al desarrollo de la desorganización interna o aparecer después. En el primer caso los cambios de las superficies articulares hacen que estas no puedan deslizarse suavemente entre sí, lo que conduce a un desplazamiento gradual hacia delante del disco, que en condiciones normales rota posteriormente durante la apertura de la boca. En el segundo caso el disco desplazado altera la relación entre los componentes que se articulan, lo que lleva a cambios degenerativos en estas estructuras. En los pacientes en quienes la enfermedad que causa la artropatía degenerativa está aún activa, sea de forma primaria o secundaria, deben tratarse tanto el trastorno causante como la alteración discal para resolver completamente el problema.

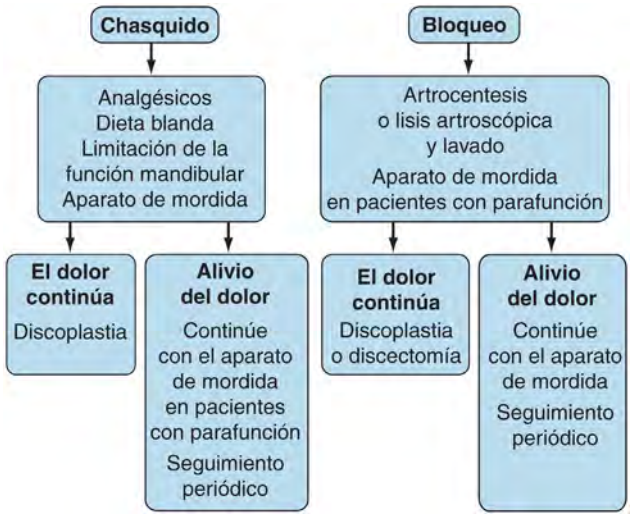
Pruebas de imagen

Dependiendo de la causa de la desorganización interna y de su duración, las radiografías pueden o no presentar evidencia de artropatía degenerativa. La RM muestra desplazamiento anterior del disco con la boca cerrada, así como retorno a su posición normal, durante la apertura bucal en los pacientes con chasquido y con crujido. Sin embargo, en los pacientes con bloqueo, el disco permanece en posición anterior al intentar la apertura bucal, y el movimiento del cóndilo está limitado. En un pequeño grupo de pacientes con bloqueo, la RM mostraba el disco intraarticular en posición normal cuando los dientes estaban en oclusión en lugar de desplazado anteriormente y no se producían cambios de su posición cuando el paciente intentaba abrir la boca[29,43]. En estos casos la adherencia del disco a la eminencia articular evita la traslación del cóndilo. Estos pacientes difieren de quienes tienen desplazamiento discal anterior sin reducción en que no tienen antecedentes de chasquido de la ATM previo al inicio súbito del bloqueo.

Tratamiento

El inicial de los pacientes con chasquido o crujido doloroso de la ATM consiste en un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, dieta blanda que no requiera masticación y el uso de un aparato de mordida en apertura para reducir la compresión del tejido retrodiscal (fig. 54.3). Puede añadirse un fármaco relajante muscular a la pauta si el paciente tiene dolor miofascial asociado. Cuando el dolor ha remitido, generalmente no es necesario tratamiento adicional, aunque el sonido articular puede seguir presente. Sin embargo, en los pacientes que tienen el hábito de apretar y rechinar los dientes, está indicado un aparato de mordida durante la noche para controlarlo y prevenir la recidiva del dolor.

Un estudio de seguimiento a largo plazo (1-15 años) de 190 pacientes con antecedentes de chasquido tratados mediante modalidades conservadoras no quirúrgicas no dirigidas específicamente a los problemas de sonido articular o desplazamiento discal mostró que la enfermedad empeoró solo en un 1% de los casos, lo que indica que es admisible observar a los individuos con chasquido indoloro tanto tiempo como permanezcan asintomáticos[30,44].



● **Fig. 54.3** Tratamiento de la desorganización interna de la articulación temporomandibular. Inicialmente los pacientes con chasquido doloroso se tratan médicamente, mientras que los pacientes con bloqueo requieren intervención quirúrgica.

En los pacientes con chasquido y dolor de la ATM que no responden al tratamiento no quirúrgico, el disco debe recolocarse por vía artroscópica o mediante cirugía abierta (discoplastia). Los pacientes con hábitos parafuncionales han de continuar utilizando el aparato de mordida al dormir. En casos de bloqueo (desplazamiento anterior del disco sin reducción), sea o no doloroso, el tratamiento es urgente porque, si no se trata durante largo tiempo, puede complicarse con cambios degenerativos adicionales del disco y del cóndilo que imposibiliten el rescate del disco (discoplastia). El tratamiento inicial consiste en lavado articular y lisis de las adherencias mediante artrocentesis o artroscopia. La primera implica el establecimiento de un portal de entrada y otro de salida en el espacio articular superior con agujas hipodérmicas, la irrigación con solución de Ringer lactato para eliminar los productos de degradación del tejido inflamatorio y citocinas y la lisis de las adherencias mediante distensión hidráulica y manipulación de la articulación (fig. 54.4)[31,45].

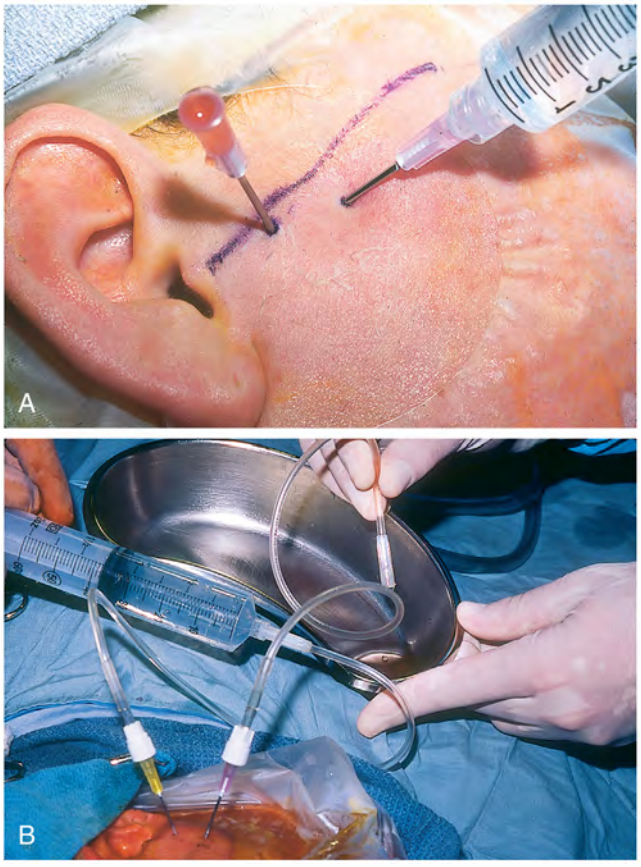
Los resultados de la artrocentesis son paralelos a los que se consiguen con lisis y lavado artroscópico, y la técnica resulta menos invasiva. Aunque ninguna de estas intervenciones restituye el disco a su posición normal, sí restablecen su movilidad y la de la articulación, reduciendo con ello el dolor y mejorando la función en la mayoría de los pacientes[32,33,46,47]. En estos el tejido retrodiscal de la articulación sufre fibrosis y actúa como pseudodisco. Es importante que en los pacientes que tienen hábitos parafuncionales se prescriba un aparato de mordida postoperatorio para que lo utilicen mientras duermen.

En los casos que no responden favorablemente a la artrocentesis o a la artroscopia, el disco desplazado debe recolocarse mediante cirugía abierta. Si está extremadamente deformado y no puede reubicarse o existen una perforación o un desgarro grandes no reparables, ha de extirparse. Aunque se han utilizado como reemplazo cartílago articular o injertos dérmicos autógenos o colgajos del músculo temporal, los resultados han sido impredecibles[31,45,48]. Los estudios a largo plazo más recientes han mostrado que la mayoría de los pacientes pueden tolerar una articulación sin disco[34,49]. Actualmente no se dispone de sustitutos aloplásticos aceptables.

Neoplasias

Aunque las primarias de la ATM son infrecuentes, deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los trastornos dolorosos que afectan a esta región[35,36,50,51]. Los tumores benignos más frecuentes que se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



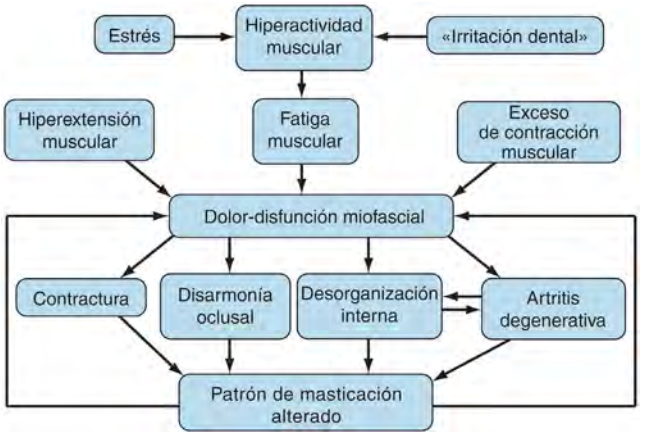
● **Fig. 54.4** Artrocentesis temporomandibular. (A) Se insertan agujas hipodérmicas en la parte superior del espacio articular para el lavado de la articulación. (B) Irrigación de la articulación con solución de Ringer lactato.

encuentran son el condroma, el osteocondroma y el osteoma, pero se han comunicado casos aislados de fibroosteoma, mixoma, displasia fibrosa, granuloma reparativo de células gigantes, quiste óseo aneurismático, sinovioma, condromatosis sinovial, condroblastoma, osteoblastoma, tumor glómico y hemangioma sinovial. Los tumores malignos de la ATM son incluso más raros y existen comunicaciones infrecuentes de fibrosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma sinovial, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, schwannoma maligno, leiomiosarcoma y mieloma múltiple. La ATM también puede estar invadida por neoplasias de la mejilla, la glándula parótida, el conducto auditivo externo y la rama mandibular adyacente. Se han descrito metástasis en el cóndilo de neoplasias distantes de mama, pulmón, próstata, colon, glándula tiroides, hígado, estómago y riñón.

Los tumores de la ATM pueden causar dolor, limitación del movimiento mandibular, desviación de la mandíbula hacia el lado afectado al intentar abrir la boca y dificultad para la oclusión dental. Dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, las radiografías pueden mostrar deformación, aposición o resorción ósea. Para establecer un diagnóstico definitivo, se requiere biopsia.

Dolor y disfunción miofascial

El DDMF de los músculos de la masticación se considera una enfermedad psicofisiológica que afecta principalmente a los músculos de la masticación, no a la ATM. Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres; según diversas comunicaciones, el cociente varía entre 3:1 y 5:1. Aunque este trastorno puede aparecer en niños, la incidencia



● **Fig. 54.5** Causas de dolor y disfunción miofascial. Aunque el diagrama muestra tres vías, la más frecuente es la que implica estrés psicológico. El mecanismo por el cual el estrés conduce a dolor y disfunción miofascial se denomina *teoría psicofisiológica.* (Modificado de Laskin DM: Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 79:147-153, 1969. Copyright 1969 American Dental Association. Reimpreso con autorización de ADA Publishing Co.)

parece ser mayor en adultos de 20 a 40 años. El DDMF se confunde frecuentemente con los trastornos dolorosos de la ATM, como la artritis degenerativa o la desorganización interna; las personas con DDMF primario pueden desarrollar estas enfermedades de forma secundaria, y los pacientes con artropatía primaria pueden desarrollar DDMF secundario. Un mejor entendimiento de las causas y la patogenia de este trastorno facilita su diagnóstico y hace más efectivo su tratamiento[37,38,52,53].

Etiología

Se ha señalado que el estrés psicológico es un factor importante que contribuye al desarrollo del DDMF (teoría psicofisiológica)[39,54,55]. Se plantea la hipótesis de que en la mayoría de los pacientes el aumento de actividad muscular inducido centralmente y relacionado con el estrés, combinado con frecuencia con hábitos parafuncionales como apretar o rechinar los dientes, puede dar lugar a fatiga, dolor muscular y limitación de la apertura bucal[40,54]. Sin embargo, en ocasiones se han observado síntomas similares resultantes de hiperextensión muscular, exceso de contracción muscular o traumatismo (fig. 54.5). Se ha propuesto una teoría contraria (teoría de adaptación al dolor de Lund)[56] que indica que el dolor en los músculos masticadores lleva en cambio a una reducción de la actividad muscular como mecanismo de protección y no a su aumento; esta reducción causa una limitación de la apertura de la boca. Sin embargo, esta teoría no explica el origen del dolor. A pesar de las extensas investigaciones, la causa del dolor y el DDFM siguen siendo desconocidos.

Hallazgos clínicos

El síntoma más frecuente del DDMF es el dolor de origen unilateral. Al contrario que el dolor asociado con artropatía, que está bien localizado, el dolor de origen muscular es más difuso. El paciente suele ser incapaz de identificar con exactitud la localización específica; esto puede servir de criterio diagnóstico importante para la distinción entre los trastornos musculares y articulares.

El paciente puede describir el dolor asociado al DDMF de varias formas dependiendo del músculo afectado. El músculo más frecuentemente afectado es el masetero; el paciente suele decir que

«le duele la mandíbula». El siguiente músculo más afectado es el temporal; produce dolor en un lado de la cabeza, interpretado por el individuo como cefalea. La afectación del músculo pterigoideo lateral produce otalgia o dolor profundo detrás del ojo, mientras que la del pterigoideo medial causa molestias con la deglución y sensación de una glándula tumefacta y dolorosa bajo el ángulo mandibular. La afectación del pterigoideo medial puede causar pesadez o sensación de plenitud en el oído.

El dolor asociado a DDMF generalmente es constante, pero a menudo resulta más intenso o aparece al despertar, o puede empeorar gradualmente al progresar el día. Generalmente se reagudiza con la función de la mandíbula, en especial durante actividades como comer o hablar en exceso. El dolor miofascial tiende a ser regional más que local, y los pacientes con un problema de larga evolución pueden referir que el dolor en la región facial se ha extendido a la zona cervical y posteriormente a los hombros y a la espalda.

La sensibilidad local en los músculos masticadores, otro hallazgo frecuente, puede servir para confirmar el origen del dolor en los músculos accesibles a la palpación (masetero, temporal y pterigoideo medial). Aunque el paciente generalmente no refiere sensibilidad en el músculo, el examinador puede desencadenar este síntoma con facilidad. Las zonas dolorosas más frecuentes se encuentran cerca del ángulo de la mandíbula, en el vientre y la cara posterosuperior del masetero, en la región temporal anterior y sobre la cresta del temporal en la cara anterior de la apófisis coronoides. La localización de algunas de las áreas sensibles indica que los tendones también pueden ser origen del dolor y la sensibilidad.

La limitación del movimiento mandibular es el tercer síntoma cardinal del DDMF. Se manifiesta con incapacidad para abrir la boca con la amplitud habitual y con desviación de la mandíbula hacia el lado afectado con la apertura bucal. La excursión lateral hacia el lado no afectado también está reducida. La restricción del movimiento mandibular generalmente se correlaciona con la intensidad del dolor.

Otro hallazgo en los pacientes con DDMF es la presencia de chasquido o de crujido en la ATM. Sin embargo, no es un síntoma esencial porque solo aparece en pacientes con hábito crónico de apretar o de rechinar los dientes, el cual produce cambios graduales por fricción en la articulación, con el consiguiente desplazamiento del disco[26,40]. La presencia de sonidos articulares aislados es insuficiente para el diagnóstico de DDMF. Los sonidos articulares deben acompañarse de dolor y de sensibilidad miofascial en los músculos masticadores de inicio anterior al del sonido articular. Estos pacientes han de distinguirse de quienes presentan desorganización interna primaria, en quienes la inmovilización muscular produce dolor y sensibilidad miofascial posterior al sonido articular. Para hacer esta diferenciación, son útiles la anamnesis y los distintos hallazgos físicos.

Además de los tres síntomas cardinales de dolor, sensibilidad muscular local y limitación de la apertura bucal, los pacientes con DDMF generalmente no tienen evidencia clínica ni radiológica de cambios patológicos en la ATM. Estas características negativas son importantes para que el médico establezca el diagnóstico porque confirman que la localización primaria del problema no son las estructuras articulares.

Diagnóstico

Puede ser difícil ya que los signos y síntomas fundamentales del DDMF son similares a los producidos por problemas orgánicos de la ATM, como la artropatía degenerativa y la desorganización interna del disco, y por diversos trastornos extraarticulares (v. tablas 54.1 y 54.2). Para establecer el diagnóstico, el médico debe hacer una anamnesis minuciosa y una evaluación clínica exhaustiva del paciente. Para excluir problemas dentarios o artropatía macroscópica, pueden ser útiles las radiografías periapicales de los dientes y una placa de detección sistémica (panorámica) de las ATM. Si las proyecciones panorámicas muestran alguna anomalía, generalmente se recomienda tomografía computarizada para su confirmación. La RM también puede ser útil para la determinación de la posición del disco si se considera una desorganización interna de la articulación. Para establecer el diagnóstico definitivo pueden precisarse otras proyecciones radiológicas de la cabeza y el cuello o gammagrafía, dependiendo de la sospecha clínica.

Algunas pruebas analíticas pueden ser útiles en ciertos casos. Incluyen hemograma completo si se sospecha infección; concentraciones séricas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina para una posible enfermedad ósea; determinación del ácido úrico sérico para la gota; valores séricos de creatinina y creatina cinasa para detectar una miopatía, y velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, pruebas de fijación de látex y anticuerpos antinucleares en la sospecha de artritis reumatoide. La electromiografía puede utilizarse para evaluar la función muscular. La evaluación psicológica y las pruebas psicométricas son buenos instrumentos de valoración, pero tienen poco valor diagnóstico, salvo para identificar la presencia de características conductuales anómalas asociadas.

La fibromialgia es una enfermedad que en ocasiones se confunde con el dolor miofascial; en particular, cuando el DDMF afecta a varias regiones además de la cara. Aunque en un pequeño subgrupo de pacientes con DDMF puede desarrollarse finalmente una fibromialgia, probablemente se trata de enfermedades independientes[41,57]. La tabla 54.4 enumera las características distintivas del dolor miofascial y la fibromialgia.

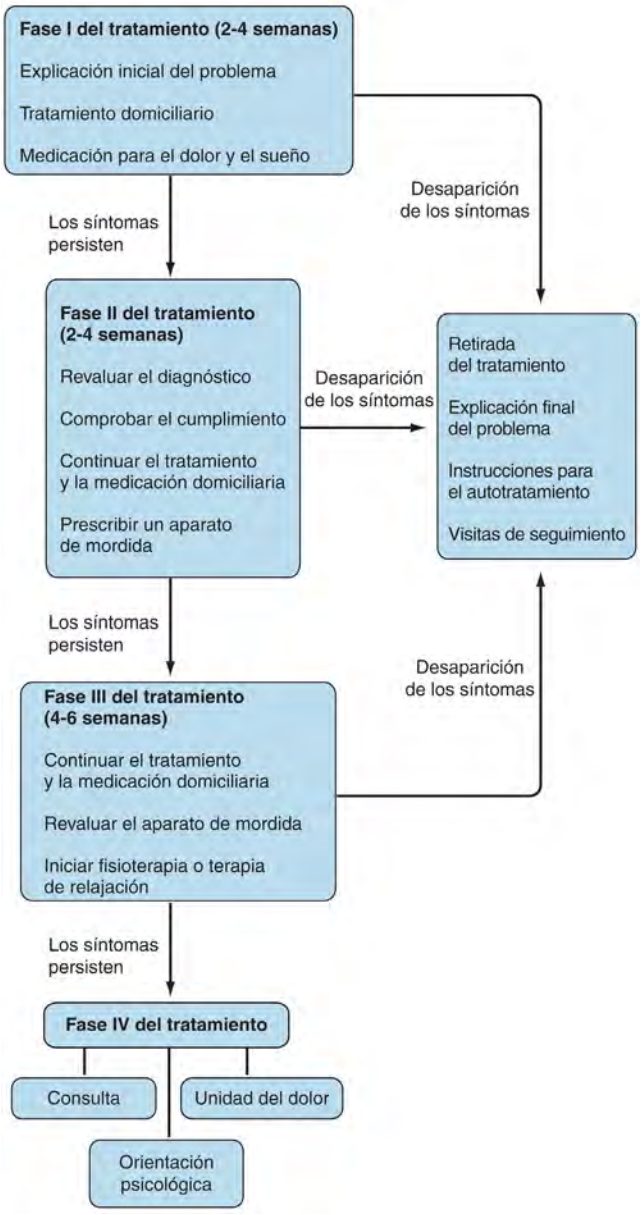
Tratamiento

El del DDMF se divide en cuatro fases[42,58]. Cuando se ha hecho el diagnóstico definitivo, debe iniciarse la fase I (fig. 54.6). Inicialmente la fase I del tratamiento consiste en proporcionar al paciente cierta comprensión del problema. Puesto que los pacientes suelen tener dificultades para aceptar una explicación psicofisiológica de su enfermedad, el médico debe abordarla con el tema de la fatiga muscular como causa del dolor y de la disfunción y demorar la consideración de la función del estrés y de los factores psicológicos hasta que los síntomas hayan mejorado y se haya ganado la confianza del paciente. La asociación de los síntomas con los músculos masticadores específicos en los que se originan ayuda al paciente a entender la razón del tipo y de la

TABLA 54.4 Características distintivas del dolor miofascial y de la fibromialgia

	Dolor miofascial	Fibromialgia
Distribución por edad de los pacientes	20-40 años	20-50 años
Distribución por sexo	Principalmente mujeres	Principalmente mujeres
Distribución del dolor	Localizado; generalmente unilateral	Generalizado; bilateral y simétrico
Puntos sensibles	Pocos	Múltiples
Puntos gatillo	Infrecuentes	Frecuentes
Fatiga	Fatiga muscular localizada	Fatiga generalizada
Trastorno del sueño	Frecuente	Frecuente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 54.6** Abordaje del dolor y la disfunción miofascial. El tratamiento se divide en cuatro fases. Si los síntomas desaparecen en cualquiera de las tres primeras fases, el tratamiento se retira gradualmente y se instruye al paciente para el autotratamiento continuado de la enfermedad. (Modificado de Laskin DM, Block S: Diagnosis and treatment of myofascial pain dysfunction [MPD] syndrome. *J Prosthet Dent* 56:75-84, 1986.)

localización del dolor: cefalea por el músculo temporal, dolor maxilar por el músculo masetero, molestias para la deglución y sensación de plenitud en el oído por el músculo pterigoideo medial y otalgia y dolor retroocular por el músculo pterigoideo lateral.

Además de la explicación inicial, hay que aconsejar al paciente en relación con el tratamiento domiciliario. Esto incluye recomendaciones vinculadas a evitar apretar y rechinar los dientes, seguir una dieta blanda, aplicar calor húmedo y masaje de los músculos masticadores y limitar el movimiento de la mandíbula. Para el dolor debe prescribirse un antiinflamatorio no esteroideo. En pacientes que tienen problemas para dormir es útil una dosis baja de amitriptilina al acostarse para mejorar el sueño y reducir la parafunción.

En aproximadamente el 50% de estos pacientes los síntomas se resuelven en 2-4 semanas con la fase I del tratamiento. En aquellos

● **Fig. 54.7** Aparato de mordida maxilar tipo Hawley. Solo contactan con el aparato los dientes anteriores; el espacio entre los dientes posteriores es evidente *(flecha)*.

cuyos síntomas persisten se inicia la fase II del tratamiento. Se continúa con las medidas domiciliarias y la medicación y se fabrica un aparato de mordida para el paciente. Aunque se han utilizado numerosos tipos, el aparato maxilar tipo Hawley probablemente sea el más eficaz porque evita el contacto de los dientes posteriores y, por ello, previene la mayoría de las formas de actividad parafuncional (fig. 54.7)[43,59]. Generalmente se pone por la noche, pero puede llevarse de 5 a 6 h durante el día si es necesario. Sin embargo, no debe utilizarse de forma continuada porque en algunos pacientes puede producirse sobreerupción de los dientes posteriores.

Con la fase II del tratamiento otro 20-25% de los pacientes se encontrarán libres de síntomas en 2-4 semanas. Cuando esto ocurre, primero se retira la medicación y a continuación el aparato de mordida. Si el paciente tiene síntomas nuevamente y lleva el aparato de mordida solo por la noche, puede continuar usándolo de forma indefinida.

Los sujetos que no responden al uso del aparato de mordida entran en la fase III de tratamiento durante 4 a 6 semanas. En esta fase se añade la pauta de fisioterapia (calor, masaje, ultrasonidos y estimulación electrogalvánica)[60] o terapia de relajación (retroalimentación electromiográfica y relajación condicionada)[61]. No existe evidencia que muestre que una forma de tratamiento sea mejor que la otra, y cualquiera puede usarse primero. Si una no es eficaz, puede utilizarse otra. La fase III del tratamiento generalmente ayuda al otro 10-15% de los pacientes.

Si fracasan todos estos abordajes y no hay dudas en cuanto al diagnóstico, se recomienda orientación psicológica, que consiste en ayudar a los pacientes a identificar posibles estresantes en su vida y aprender a superar dichas situaciones. Si el diagnóstico está en duda, el paciente debe derivarse primero a consulta dental y neurológica para revaluación. Otra alternativa es derivar a los pacientes con DDMF recalcitrante a una consulta de ATM o a una unidad del dolor porque generalmente requieren un abordaje multidisciplinario para un tratamiento con éxito.

Conclusión

El tratamiento exitoso de los individuos con trastornos temporomandibulares depende de un diagnóstico preciso del trastorno y del abordaje apropiado y se basa en el entendimiento de la causa de la enfermedad del paciente por parte del médico. Es particularmente importante la diferenciación de los pacientes con DDMF, que constituyen una mayoría y que no son candidatos quirúrgicos, de los sujetos con enfermedad de la ATM, que requieren cirugía con frecuencia. Incluso en

este último grupo muy a menudo se encuentran enfermedades, como la artritis y la desorganización interna del disco, que suelen responder al tratamiento conservador, que debe probarse antes de considerar un abordaje más agresivo.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Merjersjo C: Therapeutic and prognostic considerations in TMJ osteoarthrosis: a literature review and a long-term study in 11 subjects, *J Craniomandib Pract* 5:70, 1987.
2. Madsen B: Normal variations in anatomy, condylar movements and arthrosis frequency of the TMJs, *Acta Radiol* 4:273, 1966.
3. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP: Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease, *J Oral Maxillofac Surg* 56:214, 1998.
4. Manfredini D, Bonnini S, Arboretti R, et al: Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis and hyaluronic acid injections, *Int J Oral Maxillofac Surg* 38:827, 2009.
5. Onder ME, Tuz HH, Kocyigit D, et al: Long-term results of arthrocentesis in degenerative temporomandibular disorders, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 107(1), 2008.
6. Haddad IK: Temporomandibular joint osteoarthritis: histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetonide, *Saudi Med J* 21:675, 2000.
7. Bjornland T, Gjaerum AA, Moystad A: Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate, *J Oral Rehabil* 34:583, 2007.
8. Abubaker AO, Laskin DM: Nonsurgical management of arthritis of the temporomandibular joint, *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 7(1), 1995.
9. Bessa-Nogueira RV, Vasconcelos BC, Duarte AP, et al: Targeted assessment of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis, *J Oral Maxillofac Surg* 66:1804, 2008.
10. Zide MF, Carlton D, Kent JH: Rheumatoid arthritis and related arthropathies: systemic findings, medical therapy, and peripheral joint surgery, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61:119, 1986.
11. Davidson C, Wojtulewsky JA, Bacon PA, et al: Temporomandibular joint disease in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 34:87, 1975.
12. Wilson A, Braunwald E, Issilbacker KJ: Psoriatic arthropathy of the temporomandibular joint, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:555, 1990.
13. Kononen M: Radiographic changes in the condyle of the temporomandibular joint in psoriatic arthritis, *Acta Radiol* 28:185, 1987.
14. Wenneburg B, Kononen M, Kallenberg A: Radiographic changes in the temporomandibular joint of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, *J Craniomandib Disord* 4(35), 1990.
15. Miles DA, Kaugers GA: Psoriatic involvement of the temporomandibular joint: literature review and report of two cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:770, 1991.
16. Lundberg M, Ericsson S: Changes in the temporomandibular joint in psoriasis arthropathica, *Acta Derm Venereol* 47:354, 1967.
17. Koorbusch GF, Zeitler DL, Fotos PG, et al: Psoriatic arthritis of the temporomandibular joint with ankylosis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:267, 1991.
18. de Viam K, Laries RJ: Update in treatment options for psoriatic arthritis, *Expert Rev Clin Immunol* 5:779, 2009.
19. Alstergren P, Larsson PT, Kopp S: Successful treatment with multiple intra-articular injections of infliximab in a patient with psoriatic arthritis, *Scand J Rheumatol* 37:155, 2008.
20. Lamazza L, Guerra F, Messina AM, et al: The use of etanercept as a non-surgical treatment for temporomandibular joint psoriatic arthritis: a case report, *Aust Dent J* 54:161, 2009.
21. Salvarini C, Cantini F, Olivieri I: Disease-modifying antirheumatic drug therapy for psoriatic arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 20(Suppl 28):S71, 2002.
22. Wenneberg B: Inflammatory involvement of the temporomandibular joint: diagnostic and therapeutic aspects and a study of individuals with ankylosing spondylitis, *Swed Dent J Suppl* 20(1), 1983.
23. Wenneberg B, Hollender L, Kopp S: Radiographic changes in the temporomandibular joint in ankylosing spondylitis, *Dentomaxillofac Radiol* 12:25, 1983.
24. Manemi RV, Fasanmade A, Revington PJ: Bilateral ankylosis of the jaw treated with total alloplastic replacement using the TMJ concepts system in a patient with ankylosing spondylitis, *Br J Oral Maxillofac Surg* 47:159, 2009.
25. Kononen M: Signs and symptoms of craniomandibular disorders in men with Reiter's disease, *J Craniomandib Disord* 6:247, 1992.
26. Kononen M, Kovero O, Wenneberg B, et al: Radiographic signs in the temporomandibular joint in Reiter's disease, *J Orofac Pain* 16:143, 2002.
27. Harris S, Rood JP, Testa HJ: Post-traumatic changes of the temporomandibular joint by bone scintigraphy, *Int J Oral Maxillofac Surg* 17:173, 1988.
28. Hanson TL: Pathological aspects of arthritides and derangements. In Sarnat BG, Laskin DM, editors: *The temporomandibular joint: a biological basis for clinical practice*, ed 4, Philadelphia, 1992, Saunders, pp 165-182.
29. Lesnicar DG, Zerdoner D: Temporomandibular joint involvement caused by Borrelia burgdorferi, *J Craniomaxillofac Surg* 35:397, 2007.
30. Leighly SM, Spach DH, Myall RW, et al: Septic arthritis of the temporomandibular joint: review of the literature and report of two cases in children, *Int J Oral Maxillofac Surg* 22:292, 1993.
31. Cai XY, Yang C, Zhang ZY, et al: Septic arthritis of the temporomandibular joint: a retrospective review of 40 cases, *J Oral Maxillofac Surg* 68:731, 2010.
32. Cai XY, Yang C, Chen MJ, et al: Arthroscopic management of septic arthritis of the temporomandibular joint, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(24), 2010.
33. Gross BD, Williams RB, DiCosimo CT, et al: Gout and pseudogout of the temporomandibular joint, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63:551, 1987.
34. Barthelemy I, Karanas Y, Sannajust JP, et al: Gout of the temporomandibular joint: pitfalls in diagnosis, *J Craniomaxillofac Surg* 29:307, 2001.
35. Suba Z, Takacs D, Gyulai-Gaal S, et al: Tophaceous gout of the temporomandibular joint: a report of 2 cases, *J Oral Maxillofac Surg* 67:1526, 2009.
36. Nakagawa Y, Ishibashi K, Kobayoshi K, et al: Calcium phosphate deposition disease in the temporomandibular joint: report of two cases, *J Oral Maxillofac Surg* 57:1357, 1999.
37. Chuong R, Piper MA: Bilateral pseudogout of the temporomandibular joint: report of a case and review of the literature, *J Oral Maxillofac Surg* 53:691, 1995.
38. Aoyama S, Kino K, Amagosa T, et al: Differential diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition of the temporomandibular joint, *Br J Oral Maxillofac Surg* 38:550, 2000.
39. Ascani G, Pieramici MD, Fiosa A, et al: Pseudogout of the temporomandibular joint: a case report, *J Oral Maxillofac Surg* 66:386, 2008.
40. Laskin DM: Etiology and pathogenesis of internal derangements of the temporomandibular joint, *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 6:217, 1994.
41. Heise AP, Laskin DM, Gervin AS: Incidence of temporomandibular joint symptoms following whiplash injury, *J Oral Maxillofac Surg* 50:825, 1992.
42. Nitzan DW: The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular disk displacement: a theoretical concept, *J Oral Maxillofac Surg* 59:36, 2001.
43. Nitzan DW, Samson B, Better H: Long-term outcome of arthrocentesis for sudden-onset persistent, severe closed lock of the temporomandibular joint, *J Oral Maxillofac Surg* 55:151, 1997.
44. Greene CS, Laskin DM: Long-term status of TMJ clicking in patients with myofascial pain and dysfunction, *J Am Dent Assoc* 117:461, 1988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Laskin DM: Surgical management of internal derangements. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 469-481.
46. Dimitroulis G: A review of 55 cases of chronic closed lock treated with temporomandibular joint arthroscopy, *J Oral Maxillofac Surg* 60:519, 2002.
47. Carvajal W, Laskin DM: Long-term evaluation of arthrocentesis for treatment of internal derangement of the temporomandibular joint, *J Oral Maxillofac Surg* 58:852, 2000.
48. Kramer A, Lee JJ, Bierne OR: Meta-analysis of TMJ discectomy with and without autogenous/alloplastic interpositional materials: comparison analysis of functional outcomes, *J Oral Maxillofac Surg* 62(Suppl 1):49, 2004.
49. Eriksson L, Westesson PL: Discectomy as an effective treatment for painful temporomandibular joint internal derangement: a 5 year clinical and radiographic follow-up, *J Oral Maxillofac Surg* 59:750, 2001.
50. Stern D: Benign and malignant tumors. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 319-333.
51. Clayman L: Surgical management of benign and malignant neoplasms. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 509-532.
52. Laskin DM: Diagnosis and etiology of myofascial pain and dysfunction, *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 7:73, 1995.
53. Clark GT: Treatment of myogenous pain and dysfunction. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 483-500.
54. Laskin DM: Etiology of the pain-dysfunction syndrome, *J Am Dent Assoc* 59:147, 1969.
55. Dworkin SF: Psychological and psychosocial assessment. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 203-217.
56. Lund JP, Donga R, Widmer CG, et al: The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity, *Can J Physiol Pharmacol* 69:683, 1991.
57. Cimino R, Michelotti A, Stradi R, et al: Comparison of the clinical and psychologic features of fibromyalgia and masticatory myofascial pain, *J Orofac Pain* 12(35), 1998.
58. Laskin DM, Block S: Diagnosis and treatment of myofascial pain-dysfunction (MPD) syndrome, *J Prosthet Dent* 56:75, 1986.
59. Clark GT, Minakuchi H: Oral appliances. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 377-390.
60. Feine JS, Thomason M: Physical medicine. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 359-379.
61. Ohrbach R: Biobehavioral therapy. In Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors: *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*, Chicago, 2006, Quintessence, pp 391-402.

Páginas web

https://www.nidcr.nih.gov: información general, ensayos clínicos e investigación patrocinada sobre la ATM y las zonas relacionadas.
www.aaoms.org: información general sobre cirugía de la ATM.
www.tmj.org: grupo de asesoramiento que proporciona información general a los pacientes.

55 Fibromialgia

LESLIE J. CROFFORD

PUNTOS CLAVE

- La fibromialgia (FM) es un trastorno de dolor osteomuscular central mantenido y amplificado, con pruebas objetivas de alteración del procesamiento en la médula espinal y el encéfalo.
- Aunque el dolor es el síntoma definitorio de la FM, la fatiga, el sueño no reparador, las alteraciones cognitivas, la depresión y la ansiedad también tienen una influencia significativa sobre la calidad de vida relacionada con la salud.
- El diagnóstico de FM se basa en lo que refiere el paciente usando uno de los diversos conjuntos de criterios validados.
- Los pacientes con otras enfermedades reumáticas tienen mayor prevalencia de FM que la población general, y la presencia de FM comórbida afecta a la valoración de la actividad de la enfermedad.
- Es importante identificar la FM para desarrollar un plan de tratamiento global que aborde los diferentes mecanismos responsables del dolor osteomuscular en cada paciente.

Introducción

La fibromialgia (FM) es un trastorno caracterizado por dolor osteomuscular crónico diseminado a menudo asociado a fatiga debilitante, sueño no reparador, alteraciones cognitivas, depresión y ansiedad[1]. Los pacientes con FM tienen signos de un trastorno del procesamiento sensitivo que se manifiesta con alodinia (es decir, dolor desencadenado por un estímulo inocuo que generalmente no es doloroso) e hiperalgesia (es decir, dolor exagerado desencadenado por un estímulo nocivo) generalizadas. Los pacientes normalmente poseen antecedentes personales y familiares de dolor regional o visceral, como cefaleas migrañosas o tensionales, trastorno temporomandibular, síndrome del intestino irritable, cistitis intersticial, síndromes de dolor pélvico y depresión o ansiedad[1,2]. La anamnesis meticulosa revela característicamente un fenotipo propenso al dolor con episodios de molestias osteomusculares en alguna de las regiones corporales afectadas[1]. La vulnerabilidad genética a la FM y a otros trastornos caracterizados por amplificación del dolor se asocia a polimorfismos en los genes implicados en la transmisión del dolor, los neurotransmisores y las vías de respuesta al estrés[3,4]. Se piensa que en personas vulnerables los episodios desencadenantes que implican la activación de nociceptores conducen a cambios a largo plazo en las vías de transmisión del dolor e inhibidoras descendentes[3]. Este concepto de dolor central mantenido o amplificado como la alteración fisiológica fundamental en la FM ha llevado a estrategias de tratamiento que difieren de los abordajes tradicionales para el dolor osteomuscular con antiinflamatorios o analgésicos[1]. Los factores cognitivos y emocionales también tienen una función significativa en la influencia de la FM sobre la salud y requieren un abordaje por parte del clínico de las creencias y conductas del paciente que aumentan los síntomas dolorosos. En algunos pacientes un abordaje terapéutico multidisciplinario aporta beneficios significativos[5].

Puesto que el diagnóstico de la FM se basa únicamente en la información del paciente y todos los síntomas existen en un continuo en personas sanas, ha existido una controversia significativa en relación con la legitimidad de la FM como enfermedad médica[6]. Lo cierto es que el dolor que refieren las personas con FM se asocia a la activación de áreas encefálicas asociadas a la transmisión del dolor, lo que se determina mediante estudios de neuroimagen avanzados[7]. Por ello, existe una evidencia objetiva del relato subjetivo del paciente. Desde una perspectiva práctica, el médico que aborda la FM debe ser capaz de identificar sus síntomas, revisar el diagnóstico diferencial, entender su relación con enfermedades reumáticas concomitantes, ayudar al paciente a distinguir el dolor central del mecánico o inflamatorio y proporcionar abordajes terapéuticos para sus síntomas.

Perspectiva histórica

Las descripciones de los pacientes con síntomas de FM en la bibliografía médica se remontan a siglos. En las primeras caracterizaciones a menudo se llamaba *reumatismo muscular,* lo que lo distingue del reumatismo articular[8]. En 1815 el Dr. William Balfour, un cirujano de Edimburgo, describió la presencia de nódulos y sugirió que la causa de dichos nódulos y del dolor era una inflamación del tejido conjuntivo muscular. En 1824 también comunicó por primera vez la presencia de sensibilidad focal, a la que denominó *puntos sensibles. Sir* William Gowers acuñó el término *fibrositis* en 1904, compartiendo la creencia de que la inflamación del tejido conjuntivo fibroso conducía a puntos sensibles en los pacientes que sufrían reumatismo muscular[9].

Un interesante tratado histórico de los Dres. Philip Hench y Edward Boland publicado en 1946 describió el tratamiento de las enfermedades reumáticas en soldados del Ejército de EE. UU. que aportó una visión que sigue siendo relevante[10]. Comunicaron que en un 13% de los soldados de la Primera Guerra Mundial (del 1 de abril de 1917 al 31 de diciembre de 1919) apareció reumatismo muscular. Los centros especializados en reumatismo se establecieron en la década de 1940 para los soldados de la Segunda Guerra Mundial. Hench y Boland publicaron la incidencia de enfermedades reumáticas en los primeros 1.000 casos y diferenciaron el *reumatismo psicógeno* (que ocurría en un 20% de los casos) de la *fibrositis,* que incluía síndromes regionales como la bursitis y la tendinitis y que aparecía en un 13,4% de los casos. Advirtieron que la mayoría de los pacientes enviados a estos centros especializados por reumatismo muscular no tenían miositis ni fibrositis; en su lugar, padecían reumatismo psicógeno, que los autores consideraban una psiconeurosis que se manifestaba con síntomas osteomusculares. Continuaban afirmando que la fibrosis primaria «pone a sus víctimas a merced de los cambios en el ambiente externo:

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

así, el clima, el calor, el frío, la humedad, el reposo, el ejercicio, etc., influyen característicamente en la mayoría de ellos para bien o para mal»[10]. Por otra parte, afirmaban que el reumatismo psicógeno «pone a sus víctimas a merced de los cambios en el ambiente interno: así, sus síntomas pueden variar con el ánimo o la psique, el placer, el entusiasmo, la distracción mental, la preocupación o la fatiga»[10].

La descripción del reumatismo psicógeno incluía una actitud tensa, ansiosa, defensiva y antagónica. Los síntomas principales se describían como sensaciones urentes, de tensión, de debilidad, de entumecimiento, de hormigueo o de cansancio que a menudo eran continuas día y noche. También describían fatiga intensa, que causa discapacidad, empeoramiento de los síntomas durante y después del ejercicio y reacción «no me toques» a la exploración. El abordaje terapéutico preferible para estos pacientes era la psicoterapia. Por otra parte, los pacientes con fibrositis se trataban con rehabilitación física. Al evaluar los resultados, el 82% de los pacientes con fibrositis primaria volvían a su ocupación en comparación con solo un 64% de quienes tenían reumatismo psicógeno[10]. Según nuestro conocimiento actual, la FM probablemente representa una combinación de fibrositis primaria y reumatismo psicógeno, ambos trastornos con un componente de amplificación del dolor central, pero que divergen en las respuestas psicológica y conductual al dolor.

El Dr. Hugh Smythe proporcionó la primera descripción moderna del dolor diseminado y los puntos sensibles en la década de 1970[11]. Poco después se adoptó el término *fibromialgia* porque los estudios anatomopatológicos no consiguieron encontrar evidencia de inflamación en las zonas sensibles, poniendo en cuestión la hipótesis de base del concepto de fibrositis. En 1981 el Dr. Muhammad Yunus publicó una descripción más exhaustiva de los síntomas y signos de FM[12], que fue reconocida como diagnóstico por la American Medical Association en 1987. Yunus hizo el comentario relevante de que muchos pacientes con síndrome de fibrositis, fibromiositis, FM, miofibrositis, miofibrositis intersticial, síndrome de dolor miofascial, miofascitis, reumatismo muscular, reumatismo no articular y reumatismo de tensión también fueron diagnosticados con la entidad independiente de reumatismo psicógeno.

La investigación que intentaba asignar una etiología a la FM comenzó cuando el Dr. Harvey Moldofsky comunicó anomalías en los estudios polisomnográficos de personas con FM en 1975, comunicando la intrusión de ondas de frecuencia α o de alerta o en las regiones del sueño de ondas lentas o δ, que ahora se sabe que es inespecífica[13]. El American College of Rheumatology (ACR) publicó los criterios de clasificación en 1990 basándose en la presencia de dolor generalizado y de un número específico de puntos sensibles. La disponibilidad de dichos criterios permitió a los investigadores de todo el mundo identificar a un grupo de pacientes más homogéneo para la investigación. Desde su publicación, los investigadores han identificado posibles mecanismos asociados a la FM que pueden ser responsables de los síntomas[14]. En 2007 la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó la pregabalina, un fármaco también aprobado para el dolor neuropático, para el tratamiento de la FM. Este paso se siguió de la aprobación, para su tratamiento, de los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, duloxetina y milnaciprán, para el tratamiento de la FM[15].

A lo largo de toda la historia de la FM, ha existido controversia en relación con la veracidad de los síntomas de los pacientes y el impacto referido en su función[6]. Esta controversia se ha hecho en cierto modo polémica en la era de la discapacidad y el incremento del coste de los medicamentos aprobados por la FDA. Sin embargo, la identificación de la FM y el conocimiento de los avances recientes en los mecanismos asociados al desarrollo de la amplificación central del dolor aportan beneficios significativos que permiten a los médicos educar a los pacientes acerca de sus síntomas y utilizar terapias comprobadas. En relación con la presencia de reumatismo psicógeno, el abordaje actual para los pacientes con FM que tienen pensamientos, sentimientos y conductas angustiantes y de sufrimiento excesivas sobre la vida diaria debe considerar el diagnóstico adicional de trastorno con síntomas somáticos, según la nueva terminología del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5), que sustituye al trastorno por somatización, la hipocondría, el trastorno por dolor y el trastorno somatomorfo indiferenciado. Esta forma de abordaje diferencia los cambios neurobiológicos que dan lugar a amplificación generalizada del dolor a partir de la respuesta emocional y conductual a estos síntomas. La consideración de ambos aspectos de la FM, que aparecen en diferente proporción en cada paciente individual, puede ayudar al médico a desarrollar un plan de tratamiento.

Criterios diagnósticos

Todos los conjuntos de criterios validados para FM incluyen como requisito el dolor osteomuscular crónico. Los criterios del ACR de 1990 se centran en la naturaleza diseminada del dolor osteomuscular, que requieren que esté presente en ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura, e incluyan el cuello, la espalda o el tórax. También se precisa la presencia de alodinia, con demostración a la exploración física de 18 zonas definidas dolorosas a la presión mecánica en un mínimo de 11 localizaciones (tabla 55.1)[14]. La exploración de los puntos sensibles ha sido controvertida por varias razones, entre ellas las diferencias en la capacidad para detectar sensibilidad a la palpación en los hombres en comparación con las mujeres cuando se emplea esta exploración. Otra crítica de los criterios del ACR de 1990 es la ausencia de otros síntomas importantes, como la fatiga y el sueño no reparador.

En 2010 se publicó un nuevo conjunto preliminar de criterios que elimina el requerimiento de la exploración física. Se basa en la información del paciente del número de zonas dolorosas para definir un índice de dolor diseminado (WPI) e incorpora una escala de la gravedad de los síntomas (SSS) de FM[16]. La crítica a los criterios de 2010, así como la modificación publicada en 2011 para su uso en estudios epidemiológicos[17], es que ya no exigen que el dolor sea diseminado (como definían los criterios de 1990) y la posible ampliación de la prevalencia de FM al incluir a personas con un grado menor de síntomas dolorosos, lo que conllevaría a un posible sesgo hacia las pacientes con trastornos de síntomas somáticos. Así pues, en 2016 se volvió a publicar una revisión adicional de los criterios de clasificación en la que se exige que el dolor esté disperso en diferentes regiones, parecido a lo que sucedía en los criterios de 1990 (tabla 55.2)[18].

Se han publicado otros conjuntos de criterios que incluyen diversas configuraciones de síntomas y signos, pero las manifestaciones clínicas clásicas no se modifican[19,20]. Se han realizado esfuerzos para definir criterios de mayor utilidad en la práctica clínica aplicando un sistema diagnóstico clínicamente útil y consistente entre los trastornos de dolor crónico[21]. Los criterios para la FM desarrollados por esta iniciativa respaldan el dolor como la característica definitoria, y en estudios con series de datos poblaciones amplios con más de 25.000 integrantes los autores determinaron que un dolor en seis o más de nueve localizaciones posibles (v. fig. 55.2) más problemas de sueño o de fatiga de moderados a intensos durante un mínimo de 3 meses identifica a las personas con FM[22,23]. Las características no incluidas en los criterios centrales pero que apoyan el diagnóstico son: sensibilidad a la palpación, problemas cognitivos, rigidez osteomuscular y sensibilidad ambiental o hipervigilancia[22]. Las implicaciones que tienen las definiciones cambiantes de los criterios incluyen diferencias en la prevalencia, diferencias potenciales en la heterogeneidad de las poblaciones de estudio y la influencia sobre la población estudiada en los ensayos clínicos.

Epidemiología

Se han realizado estudios epidemiológicos que utilizan diferentes formas de identificar a los pacientes con FM. El primer estudio fundamental se hizo en Wichita (Kansas) usando una detección sistemática por correo en la población, seguida de una valoración médica aplicando los criterios del ACR de 1990[24]. En ese estudio, la prevalencia global fue del 2%, el 3,4% de las mujeres y el 0,5% de los hombres fueron diagnosticados con FM. En un metaanálisis reciente en el que se incluían 65 estudios y más de 3 millones de personas, se mencionaba una prevalencia de FM del 2,64% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,10-3,18) en la región

TABLA 55.1 Criterios del American College of Rheumatology de 1990 para la clasificación de la fibromialgia[a]

1. Antecedentes de dolor diseminado

Definición. El dolor se considera diseminado cuando están presentes todos los siguientes: dolor en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el lado derecho del cuerpo, dolor por encima de la cintura y dolor por debajo de la cintura. Además, debe estar presente dolor esquelético axial (en columna cervical, tórax anterior, columna torácica o columna lumbar). En esta definición el dolor de hombro y de nalgas se considera dolor en cada lado afectado. El dolor «lumbar» se considera dolor en el segmento inferior

2. Dolor en 11 de 18 puntos sensibles a la palpación digital

Definición. El dolor con la palpación digital debe estar presente, al menos, en 11 de las 18 siguientes localizaciones:

- Occipucio: bilateral, en las inserciones del músculo suboccipital
- Cervical bajo: bilateral, en la cara anterior de los espacios intertransversos de C5-C7
- Trapecio: bilateral, en el punto medio del borde superior
- Supraespinoso: bilateral, en los orígenes, por encima de la espina de la escápula cerca del borde medial
- Segunda costilla: bilateral, en la segunda unión costocondral, inmediatamente lateral a las uniones en las superficies superiores
- Epicóndilo lateral: bilateral, 2 cm distal a los epicóndilos
- Glúteo: bilateral, en los cuadrantes superiores externos de las nalgas en el pliegue anterior del músculo
- Trocánter mayor: bilateral, posterior a la prominencia trocantérea
- Rodilla: bilateral, en la almohadilla grasa medial proximal a la línea articular

La palpación digital debe realizarse con una fuerza aproximada de 4 kg

Para considerar «positivo» un punto sensible, el sujeto debe afirmar que la palpación es dolorosa. «Sensible» no debe considerarse «doloroso»

[a]Con propósitos de clasificación, se dice que los pacientes tienen fibromialgia si satisfacen ambos criterios. El dolor diseminado debe haber estado presente, como mínimo, durante 3 meses. La presencia de un segundo trastorno clínico no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

Tomado de Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-172, 1990.

TABLA 55.2 Revisiones de los Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology para la fibromialgia de 2010/2011

Criterios

Un paciente satisface los criterios diagnósticos de FM si se cumplen las tres condiciones siguientes:

1. WPI ≥ 7 y SSS ≥ 5 o WPI de 4-6 y SSS ≥ 9
2. Debe haber dolor diseminado, definido como un dolor, como mínimo, en 4 de 5 regiones. El dolor mandibular, torácico y abdominal no se incluye en la definición de dolor diseminado
3. En general, los síntomas han estado presentes, como mínimo, durante 3 meses. Un diagnóstico de FM es válido, independientemente de otros diagnósticos. Un diagnóstico de FM no descarta la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes

Verificación

1. **WPI:** obsérvese el número de zonas en las que el paciente ha tenido dolor durante la semana pasada. ¿En cuántas zonas ha tenido dolor? La puntuación estará entre 0 y 19

Región superior izquierda (región 1)	Región superior derecha (región 2)	Región axial (región 5)
Mandíbula derecha[a]	Mandíbula derecha[a]	Zona superior de la espalda
Cintura escapular derecha	Cintura escapular derecha	Zona baja de la espalda
Brazo derecho	Brazo derecho	Tórax[a]
Antebrazo derecho	Antebrazo derecho	Abdomen[a]
Región inferior izquierda (región 3)	Región inferior derecha (región 4)	
Cadera (nalgas, trocánter) izquierda	Cadera (nalgas, trocánter) derecha	
Pierna superior izquierda	Pierna superior derecha	
Pierna inferior izquierda	Pierna inferior derecha	

2. Puntuación de la SSS:
   - Fatiga
   - Despertar no descansado
   - Síntomas cognitivos

Para cada uno de los tres síntomas mencionados anteriormente:

- 0 = sin problemas
- 1 = problemas ligeros o leves; generalmente, leves o intermitentes
- 2 = moderados; problemas considerables; presentes a menudo y/o en grado moderado
- 3 = graves: problemas generalizados, continuos, que perturban la vida

La puntuación de la SSS es la suma de la gravedad de los tres síntomas (fatiga, despertar no descansado y síntomas cognitivos) (0-9) más la suma (0-3) de los síntomas siguientes que han molestado al paciente a lo largo de los 6 meses previos:

(1) Cefaleas (0-1)
(2) Dolor o calambres en el hemiabdomen inferior (0-1)
(3) Depresión (0-1)

La puntuación final oscila entre 0 y 12

La escala FS[b] es la suma del WPI y la SSS

[a]No incluido en la definición de dolor diseminado.

[b]Se conoce también como *escala de sufrimiento polisintomático (PSD).*

FM, fibromialgia; *FS,* gravedad de la fibromialgia; *SSS,* escala de gravedad de los síntomas; *WPI,* índice de dolor diseminado.

Adaptado de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 46:319-329, 2016.

EURO, del 2,41% (IC del 95%, 1,69-3,23) en la región AMRO y del 1,78% (IC del 95%, 1,65-2,91) en el total. La prevalencia total estimada en las mujeres es del 3,98% (IC del 95%, 2,80-5,20) y del 0,01% (IC del 95%, −0,04-0,06) en los hombres. La fecha de las publicaciones, el método diagnóstico y la región de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no influían en la heterogeneidad de los resultados[25]. Parece que la prevalencia de la FM aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años, tras la cual disminuye ligeramente[24,26]. La FM se puede diagnosticar en los niños, normalmente en los adolescentes y con más frecuencia en las niñas[27]. La prevalencia de la FM en los niños es aproximadamente del 1,5% en los diferentes estudios[27]. La prevalencia de la FM normalmente resulta mayor en el ámbito clínico que en los estudios epidemiológicos. En un metaanálisis se calculaba que la prevalencia total de la FM en las prácticas de Medicina Interna y de Reumatología era del 15,20% (IC del 95%, 13,60-16,90)[25].

La incidencia de FM no se determina con facilidad; sin embargo, un estudio que utilizaba la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.ª revisión* (CIE-9) codificó las reclamaciones a los seguros en una base de datos (contenía 62.000 candidatos por año en toda la nación entre 1997 y 2002) y encontró una incidencia ajustada por edad de 11,28 casos por 1.000 personas-año para mujeres y de 6,88 casos por 1.000 personas-año en hombres[28]. En Reino Unido un estudio llevado a cabo en prácticas de atención primaria refería una incidencia anual de 35 casos por cada 100.000 personas entre 1990 y 2001[29]. En una actualización más reciente se observaba una incidencia anual de 33,3 casos (IC del 95%, 32,8-33,8) por 100.000 entre 2001 y 2013. La incidencia de la FM aumentaba con la edad hasta los 59 años y después disminuía. La incidencia era aproximadamente seis veces mayor en las mujeres que en los hombres.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

También se mencionaba un aumento del 40% en la incidencia entre el segmento de la población más necesitado, comparado con los de mayores recursos[30]. En una cohorte de aproximadamente 1.000 pacientes en la fase precoz de artritis sometidos a seguimiento, la incidencia de FM fue de 6,77 por 100 personas-año en el primer año tras el diagnóstico. La incidencia disminuyó a 3,58 por 100 personas-año en el segundo año[31].

Características clínicas

En el contexto clínico, los pacientes suelen referir que presentan dolor «en todo el cuerpo». A menudo tienen dificultades para localizarlo con precisión y pueden decir que se desplaza de una localización a otra. Suelen referir dolor «profundo», que se origina en los músculos o en los huesos. Pueden usar diferentes descripciones del dolor, como «pulsátil», «punzante» y «urente». Normalmente el dolor está presente la mayoría de los días casi todo el día, aunque la intensidad puede aumentar y disminuir. Los pacientes suelen describir sensibilidad al tacto o la presión ligeros. Característicamente el dolor se reagudiza con la actividad física, y algunos refieren que empeora con los cambios climáticos. Además del dolor, relatan rigidez, tensión y debilidad muscular[32].

El propósito fundamental de la exploración física es evaluar al paciente para excluir otros trastornos que causen dolor osteomuscular. Los pacientes con FM presentan sensibilidad local, que puede identificarse con la exploración de puntos sensibles. Estas localizaciones representan zonas de músculos, de tendones y de almohadillas grasas, que son más sensibles a la palpación que las circundantes. Las zonas seleccionadas como parte de los criterios del ACR de 1990 representan los puntos sensibles que discriminan mejor entre los pacientes con y sin FM. Para valorar el dolor a la palpación digital, los criterios del ACR de 1990 señalan que el examinador debe presionar con una fuerza aproximada de 4 kg[14]. El paciente ha de referir dolor en respuesta a este grado de presión que, en la práctica, aproximadamente es la fuerza que hace blanquear la uña del pulgar.

Además de la exploración habitual osteomuscular y del tejido conjuntivo, es útil evaluar si existe hipermovilidad articular, particularmente en pacientes jóvenes[33,34]. Existen datos de que la FM puede ser más frecuente en individuos con estos hallazgos, y las determinaciones físicas pueden ser bastante ventajosas para el tratamiento de los pacientes con esta asociación. Si durante la exploración se identifican trastornos dolorosos regionales como bursitis, tendinitis o artritis, el tratamiento de estos posibles generadores de reagudización del dolor puede ayudar al síndrome más diseminado. Obviamente, debe identificarse y tratarse cualquier trastorno mecánico o inflamatorio con potencial de causar dolor osteomuscular.

El dolor de la FM suele acompañarse de otros síndromes de amplificación del dolor (tabla 55.3), que a menudo han estado presentes muchos años y, al igual que la FM, aumentan y disminuyen con el tiempo. Puede ser importante que el individuo afectado entienda las relaciones genéticas y fisiológicas entre estos diagnósticos. Además, es crucial clínicamente para determinar qué síntomas tienen un mayor impacto sobre el paciente. Los síntomas predominantes han sido evaluados por pacientes y por médicos en los ejercicios Delphi y generalmente eran concordantes (tabla 55.4)[32]. La valoración de estos problemas clínicos puede ayudar al médico a priorizar estrategias de tratamiento; por ejemplo, si el sueño contribuye de manera fundamental a los síntomas, se puede asesorar al paciente sobre la higiene del sueño o, si es el caso, se determinará la presencia de síndrome de piernas inquietas o apnea del sueño y después se derivará para su evaluación y tratamiento del trastorno[35]. Del mismo modo, si la depresión o la ansiedad son factores de peso en el conjunto global de síntomas, hay que prestar atención al tratamiento de estos problemas[36]. El deterioro cognitivo puede ser de importancia fundamental en los pacientes, en particular en su lugar de trabajo[37,38]. Estos síntomas tienen validez

TABLA 55.3 Síndromes de amplificación del dolor asociados a la fibromialgia

Trastorno temporomandibular
Cefaleas tensionales y migrañosas
Síndrome del intestino irritable y otros trastornos digestivos funcionales
Cistitis intersticial/vejiga irritable
Dismenorrea y otros síndromes de dolor pélvico
Vulvodinia

TABLA 55.4 Evolución referida por el paciente en la fibromialgia

Concepto en la ERP	Dominios del paciente[a]	Dominios y medidas clínicos[b]
Dolor	Dolor o malestar físico Dolorimiento o dolor articular Sensibilidad cuando se le toca	Dolor Estado global según el paciente Estado global según el clínico Intensidad en los puntos sensibles
Efectos colaterales del tratamiento	Problemas con la medicación (p. ej., efectos adversos o dependencia de fármacos)[c]	Efectos adversos
Movilidad	Dificultad para el movimiento, la marcha o el ejercicio	Función física CDVRS
Cognición	Problemas de atención o de concentración Pensamiento desorganizado Problemas de memoria	Trastornos cognitivos CDVRS
Energía	Falta de energía o fatiga Necesidad de incentivarse a hacer cosas	Fatiga CDVRS
Influencia en la vida diaria	Limitación para realizar las actividades normales de la vida diaria y del hogar Capacidad para hacer planes, cumplir metas o finalizar tareas Sensibilidad a factores externos Imprevisibilidad de los síntomas	CDVRS
Bienestar emocional	Depresión Necesidad de incentivarse a hacer cosas Frustración[c] Irritabilidad[c]	Depresión Ansiedad CDVRS
Sueño	Impacto en el sueño (p. ej., dificultad para dormirse, mantener el sueño o levantarse por la mañana)	Calidad del sueño CDVRS

[a]Síntomas más importantes de la fibromialgia basados en el ejercicio Delphi en 100 pacientes con fibromialgia realizado en cuatro localizaciones de EE. UU. Los 104 ítems originales se extrajeron de grupos concretos de pacientes y después se consolidaron y redujeron de acuerdo con clasificaciones previas antes de ser probadas en el ejercicio Delphi.

[b]El ejercicio Delphi clínico involucró a 23 médicos y los resultados se filtraron mediante los asistentes a los talleres de fibromialgia de los ensayos Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) VII.

[c]Se incluyeron basándose en las clasificaciones prioritarias previas a la prueba.

CDVRS, cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud; *ERP*, evolución referida por el paciente.

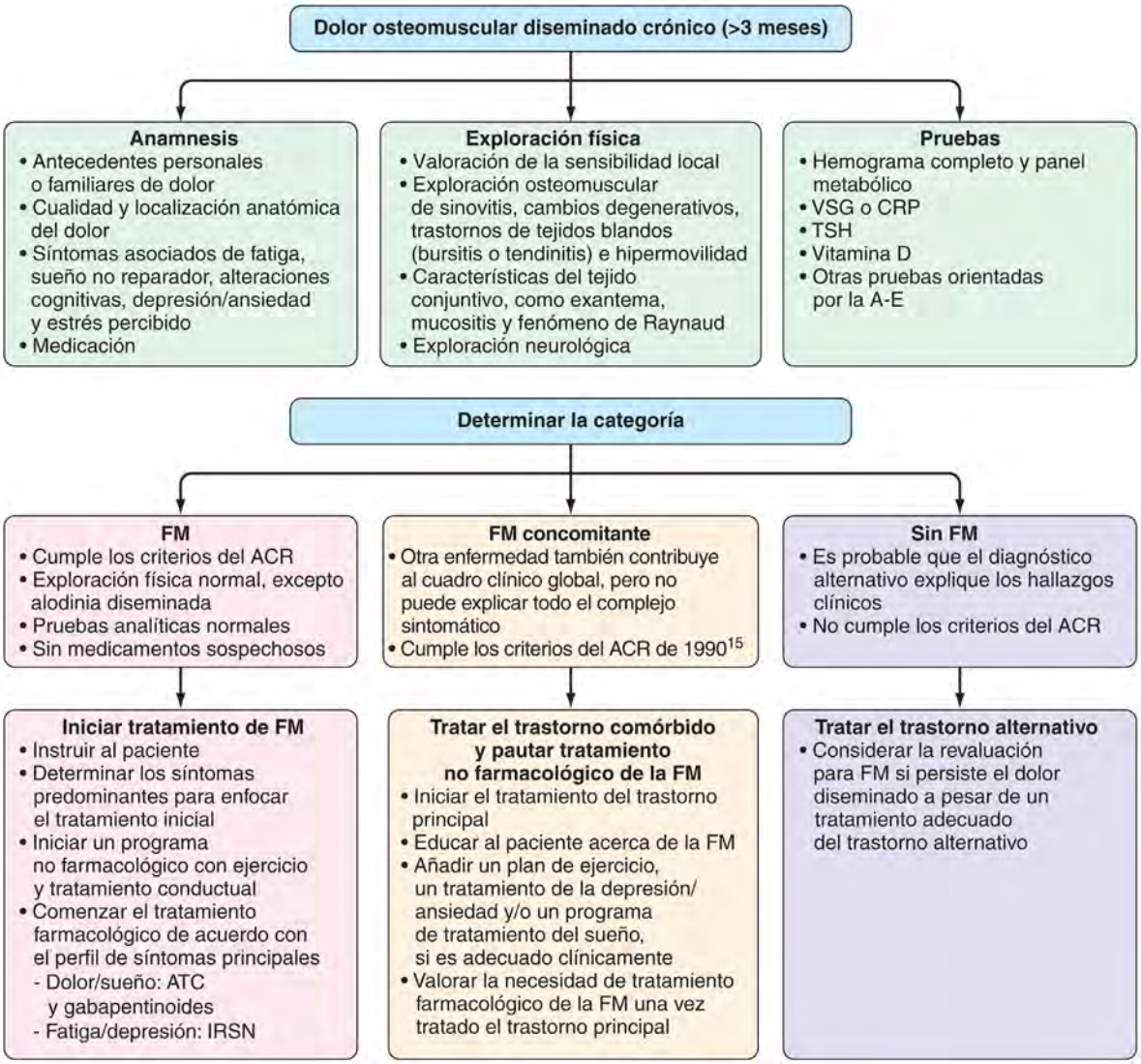
Tomado de Mease PJ, Arnold LM, Crofford LJ, et al. Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises. *Arthritis Rheum* 59:952-960, 2008.

cuando se estudian en detalle, con anomalías en la función ejecutiva y con atención dividida identificadas en los pacientes con FM. La fatiga puede ser el síntoma más difícil de evaluar y tratar porque puede deberse a desacondicionamiento físico, depresión, alteración del sueño, efectos adversos de la medicación o enfermedades concomitantes.

Diagnóstico diferencial y comorbilidades

En la figura 55.1 se muestra una estrategia para el diagnóstico de la FM[39]. Las enfermedades frecuentes que deben considerarse en el diagnóstico diferencial se exponen en la tabla 55.5. La mayoría de estas enfermedades deben identificarse mediante una anamnesis detallada y la exploración física, con pruebas analíticas seleccionadas. Hay que tener en cuenta los fármacos que pueden simular una FM, como las estatinas. Los hallazgos físicos que justifican pruebas adicionales son anomalías focales llamativas en la exploración neurológica, como debilidad o tumefacción, inflamación articular, fiebre, exantema, úlceras cutáneas o alopecia[22,39]. El hipotiroidismo puede excluirse mediante pruebas analíticas. Las espondiloartropatías seronegativas pueden presentar marcadores inflamatorios elevados y resultados anómalos en los estudios de imagen. Los pacientes con espondiloartropatías seronegativas normalmente refieren también que el dolor disminuye con el ejercicio. En pacientes mayores debe excluirse polimialgia reumática mediante datos analíticos. Deben realizarse preguntas de detección sistemática para trastorno depresivo mayor. Si la anamnesis y la exploración física apuntan a artritis inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria sistémica, se han de realizar las pruebas analíticas y serológicas adecuadas. No es útil llevar a cabo pruebas diagnósticas repetidas, en particular si los síntomas han estado presentes durante más de 1-2 años y no han cambiado.

La FM aparece con frecuencia simultáneamente con otras enfermedades reumáticas y la identificación de la amplificación del dolor central tiene implicaciones importantes para el estudio y el tratamiento de los cuadros comórbidos. En un estudio reciente de 835 pacientes la prevalencia de la FM era del 13,4% en 67 pacientes con lupus eritematoso sistémico, del 12,6% en 119 pacientes con espondilitis anquilosante, del 12% en 25 pacientes con síndrome de Sjögren, del 10,1% en 238 pacientes con artrosis, del 6,9% en 29 pacientes con polimialgia reumática y del 6,6% en 197 con artritis reumatoide (AR). Se encontraron correlaciones significativas entre los índices de actividad de la enfermedad y las puntuaciones en el cuestionario de impacto de la FM (FIQ) en la



● **Fig. 55.1** Estrategia para la evaluación y el tratamiento inicial de los pacientes con dolor osteomuscular diseminado crónico. Después de la evaluación inicial se puede hacer un diagnóstico de fibromialgia (FM), FM concomitante con otro diagnóstico o sin FM. La figura presenta las estrategias de abordaje inicial para cada categoría. *A-E,* anamnesis y exploración física; *ACR,* American College of Rheumatology; *ATC,* antidepresivos tricíclicos; *CRP,* proteína C reactiva; *IRSN,* inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; *TSH,* hormona estimulante de la tiroides; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 55.5 Diagnóstico diferencial de las mialgias difusas

Diagnóstico	Hallazgos[a]
Inflamatorias	
Polimialgia reumática	Elevación de VSG y/o CRP
Espondiloartropatías seronegativas	Pruebas de imagen anómalas
Enfermedades del tejido conjuntivo	Serología positiva
Vasculitis sistémica	Inflamación sistémica, lesión de órganos terminales
Infecciosas	
Hepatitis C	Anticuerpos positivos
VIH	Anticuerpos positivos
Enfermedad de Lyme	Anticuerpos positivos
Parvovirus B19	Anticuerpos positivos
Virus de Epstein-Barr	Anticuerpos positivos
No inflamatorias	
Enfermedad degenerativa de articulaciones/ columna vertebral	Pruebas de imagen anómalas
Fibromialgia	Alodinia/hiperalgesia diseminada
Dolor miofascial	Alodinia/hiperalgesia localizada
Hipermovilidad articular	Hipermovilidad articular
Miopatías metabólicas	Biopsia muscular anómala
Endocrinas	
Hipo- o hipertiroidismo	Pruebas de función tiroidea anómalas
Hiperparatiroidismo	Calcio sérico elevado
Enfermedad de Addison	Cortisol sérico anómalo
Deficiencia de vitamina D	Vitamina D sérica baja
Enfermedades neurológicas	
Esclerosis múltiple	Exploración neurológica y pruebas de imagen anómalas
Dolor neuropático	Causa razonable o pruebas de imagen anómalas
Enfermedades psiquiátricas	
Trastorno depresivo mayor	Detección sistemática positiva para depresión
Fármacos	
Estatinas	Antecedentes de exposición
Inhibidores de la aromatasa	Antecedentes de exposición

[a]Entre las pruebas rutinarias recomendadas se encuentran la VSG o la CRP y la hormona estimulante de la tiroides. Otras pruebas diagnósticas deben orientarse por el perfil de riesgo y por la anamnesis y la exploración física. Se desaconsejan las pruebas diagnósticas repetidas.

CRP, proteína C reactiva; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana; *VSG*, velocidad de sedimentación globular.

mayoría de los pacientes reumáticos[40]. En una revisión sistemática y en un metaanálisis se comprobó que la prevalencia acumulada de FM es del 21% en la AR, del 13% en la espondilitis anquilosante y del 18% en la artritis psoriásica. En todos los casos la FM simultánea guardaba relación con una puntuación más alta de actividad de la enfermedad con un cociente de posibilidades (OR) de 1,24 para la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) y un OR de 2,22 para el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)[41]. En esos casos puede precisarse usar criterios más objetivos para sinovitis, como la ecografía, para determinar si debe acelerarse el tratamiento de la AR.

Otras enfermedades concomitantes son frecuentes en los pacientes con FM y no varían mucho con el contexto clínico en el que se ve al paciente. Los sujetos con FM tienen una prevalencia significativamente más alta de síndromes dolorosos viscerales, síndromes de dolor regional y trastornos del ánimo. En un estudio que utilizó una base de datos de reclamaciones de seguros con codificación según la CIE-9 que contenía a 62.000 candidatos de todo EE. UU., los pacientes con FM tenían entre dos y siete veces más probabilidades de presentar depresión, ansiedad, cefalea, síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, lupus eritematoso sistémico y AR concomitante[28]. En un estudio de un conjunto de datos de atención primaria del Reino Unido en personas finalmente diagnosticadas con FM, los motivos de consulta más frecuentes fueron depresión, fatiga, dolor torácico, cefalea y trastorno del sueño[42]. Un estudio poblacional del Swedish Twin Registry en el que se evaluó a 44.897 personas observaba una aparición concomitante considerable de dolor diseminado crónico con fatiga crónica (OR, 23,53; IC del 95%, 19,67-18,16), síntomas depresivos (OR, 5,26; IC del 95%, 4,75-5,82) y síndrome del intestino irritable (OR, 5,17; IC del 95%, 4,55-5,88)[43]. Usando el análisis cogemelar, la asociación se mantuvo para la fatiga crónica y el síndrome del intestino irritable, pero no para los síntomas depresivos. En una consulta de reumatología se observó que los pacientes con FM tenían a lo largo de la vida una elevada frecuencia de migraña, síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, depresión mayor y trastorno de pánico[44].

La FM se identifica a menudo en pacientes atendidos por cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable, migraña y otras formas de cefalea, trastornos temporomandibulares, sensibilidad química múltiple y síndrome de fatiga crónica. En una revisión sistemática de 2001 de los trastornos anteriormente mencionados se apreció que había muchas similitudes en la definición de los casos y de los síntomas y que existía una proporción notable de pacientes con una enfermedad clínica inexplicada que cumplían criterios de una segunda enfermedad inexplicada[45]. Los trastornos psiquiátricos asociados a FM incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, incluido el trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno por abuso de sustancias[46]. Las pruebas de un estudio de cohorte poblacional prospectivo en más de 500.000 personas realizado en la zona meridional de Suecia a lo largo de 10 años demostraban que el cociente de la tasa de incidencia de desarrollar enfermedad mental después de FM era de 4,05 (IC del 95%, 3,58-4,59) y la de FM después de una enfermedad mental era de 5,54 (IC del 95%, 4,99-6,16). Estos datos confirman una relación bidireccional entre el dolor y la enfermedad mental[47].

Si un paciente con FM tiene múltiples trastornos por amplificación del dolor o una comorbilidad, el médico debe determinar si tiene que ser tratado como una enfermedad de etiología central o si existe una razón clínica para diagnosticar múltiples trastornos diferentes. Muchos de los medicamentos y de los tratamientos no farmacológicos para estas afecciones se solapan. Para evitar el uso de múltiples fármacos, si es posible, puede utilizarse un único medicamento para tratar otros trastornos concomitantes y la FM (p. ej., un antidepresivo).

Valoración de la gravedad

La gravedad de los síntomas, la función física y la discapacidad son variables clave del estado y de la evolución en personas con FM. En la clínica funcionan muy bien las clasificaciones numéricas del dolor y la

Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado

Orientaciones para el dominio 1: para cada una de las siguientes actividades, marque la casilla que mejor indique cuánto dificultó la fibromialgia hacer cada una de las siguientes actividades en los últimos 7 días:

Peinarse o cepillarse el pelo	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Caminar de forma continuada durante 20 min	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Preparar una comida en casa	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Aspirar, barrer o fregar suelos	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Levantar y llevar una bolsa de la compra	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Subir un tramo de escaleras	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Cambiar las sábanas de la cama	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Estar sentado en una silla 45 min	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil
Hacer la compra	Sin dificultad	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy difícil

Orientaciones para el dominio 2: para cada una de las dos cuestiones siguientes, marque la casilla que mejor describa el impacto global de la fibromialgia durante los últimos 7 días:

La fibromialgia me impidió llevar a cabo los objetivos de la semana	Nunca	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Siempre
Los síntomas de la fibromialgia me sobrepasaron completamente	Nunca	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Siempre

Orientaciones para el dominio 3: para cada una de las 10 cuestiones siguientes, marque la casilla que mejor indique la intensidad de sus síntomas de fibromialgia durante los últimos 7 días:

Por favor, clasifique su grado de dolor	Ausencia de dolor	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Dolor insoportable
Por favor, clasifique su grado de energía	Mucha energía	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Ninguna energía
Por favor, clasifique su grado de rigidez	Ninguna	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Rigidez intensa
Por favor, clasifique su calidad de sueño	Me despierto descansado	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Me despierto muy cansado
Por favor, clasifique su grado de depresión	Ninguna	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy deprimido
Por favor, clasifique su grado de problemas de memoria	Buena memoria	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy mala memoria
Por favor, clasifique su grado de ansiedad	Ninguna	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy ansioso
Por favor, clasifique su grado de sensibilidad al tacto	Ninguna	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Muy sensible
Por favor, clasifique su grado de problemas de equilibrio	Ninguna	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Desequilibrio grave
Por favor, clasifique su grado de sensibilidad a ruidos intensos, a luces brillantes, a olores y al frío	Ninguna	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	Sensibilidad extrema

Puntuación: **Paso 1.** Sume las puntuaciones para cada uno de los tres dominios (función, global y síntomas)
Paso 2. Divida la puntuación del dominio 1 entre 3, la puntuación del dominio 2 entre 1 (es decir, queda sin cambios) y la puntuación del dominio 3 entre 2
Paso 3. Sume las tres puntuaciones resultantes para obtener la puntuación total del cuestionario de impacto de fibromialgia revisado

● **Fig. 55.2** El cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado (FIQR) valora el estado funcional, así como el impacto global y los síntomas de fibromialgia[50]. La puntuación total en el FIQR puede utilizarse como medida de la evolución en estudios clínicos. Las puntuaciones de la función y de los síntomas en el FIQR pueden utilizarse individualmente para determinar la gravedad. La versión en papel y *online* se realiza de manera similar y la versión revisada, y el rendimiento del FIQR es similar al de su versión original.

fatiga, junto con una determinación del estado funcional, incluidas las que se usan de forma rutinaria en las enfermedades reumáticas, como el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ)[48,49]. El FIQ revisado (FIQR) aborda todos estos dominios centrales, así como el impacto de la FM y otros síntomas diversos (fig. 55.2)[50]. Los criterios del ACR de 2010 modificados para estudios epidemiológicos aportan otra medida de la gravedad de la FM: la llamada *escala de síntomas de FM* o *escala de sufrimiento polisintomático,* que combina el WPI y la SSS modificada en una puntuación continua[16,17].

En los estudios Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT), el grupo de trabajo de FM ha recomendado que, a efectos de investigación, se valoren las esferas de dolor, fatiga, sueño, depresión, disfunción física, calidad de vida, función multidimensional, impresión de cambio global del paciente, sensibilidad local, alteraciones cognitivas, ansiedad y rigidez[51].

Mecanismos de la enfermedad

Los dos mecanismos intrínsecos asociados al riesgo de desarrollo de trastornos osteomusculares dolorosos crónicos, incluida la FM, son la amplificación del dolor y el sufrimiento psicológico[52]. La amplificación del dolor puede estar relacionada con la sensibilización de las vías aferentes del sistema nervioso periférico o el sistema nervioso central, que procesan la información dolorosa codificada, o con una alteración de los sistemas inhibidores del sistema nervioso central[7]. Los factores psicológicos incluyen conciencia o percepción e interpretación intensificadas de la información sensitiva somática, ansiedad, depresión, tensión percibida y catastrofismo[53]. Es probable que se requiera una vulnerabilidad genética acoplada a desencadenantes ambientales para producir el fenotipo clínico. Los desencadenantes ambientales pueden consistir en factores conductuales inespecíficos, como tabaquismo, obesidad, exposición al estrés y dolor osteomuscular nociceptivo. La combinación de factores de riesgo probablemente varíe entre personas para cumplir con la definición de FM.

Riesgo genético

Una serie de estudios han demostrado la importancia de la genética en la susceptibilidad a la FM y a otros síndromes a menudo concomitantes[2,4,54]. Un estudio de agregación familiar comunicó que los familiares de primer grado de probandos con FM tienen mucha más probabilidad de padecer FM (OR, 8,5; IC del 95%, 2,8-26; $p < 0{,}001$)[2]. Los estudios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en gemelos han calculado que la contribución de los factores genéticos a la carga de dolor osteomuscular diseminado crónico en dos rasgos latentes se explica mejor por componentes afectivos y sensitivos[55]. Estos estudios gemelares señalan una influencia genética moderada con concordancia para el dolor diseminado crónico del 30% para gemelas monocigóticas y del 16% para gemelas dicigóticas[56].

Es improbable que exista un gen o conjunto de genes asociados a la FM. En cambio, de forma similar a las enfermedades autoinmunitarias, hay más genes de vulnerabilidad general que interaccionan con exposiciones ambientales y que conducen a la expresión clínica de los trastornos dolorosos. Por ello, se ha comunicado que la mayoría de los genes asociados a FM también se relacionan con otros síndromes de dolor clínicamente definidos; por ejemplo, dos vías neurotransmisoras principales se han asociado repetidamente al dolor osteomuscular[52]. La primera es la vía adrenérgica, en la que *COMT,* el gen que codifica la enzima catecol-*O*-metiltransferasa responsable del catabolismo de catecolaminas como la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, está asociado más frecuentemente a enfermedades de dolor osteomuscular crónico[3,52]. Una variación genética adicional en el gen del receptor β_2-adrenérgico se ha asociado a mayor riesgo de FM y de dolor diseminado crónico[57]. La segunda vía asociada a los síndromes de dolor crónico es la de la serotonina. Los genes específicos son el del receptor 2A de 5-hidroxitriptamina *(HTR2A)* y el del transportador de 5HT *(SLC6A4)*[58-60]. Un polimorfismo por inserción/deleción en el par de bases 44 de la región promotora de *SLC6A4* se corresponde con más frecuencia con riesgo de enfermedades dolorosas crónicas como la FM[3]. Ambas vías genéticas también se asocian a varios *endofenotipos* o fenotipos intermedios mensurables presentes en pacientes con FM. Estos endofenotipos consisten en alteración de la regulación autónoma, alteración del procesamiento y la modulación del dolor, disfunción del sueño y ansiedad, en el caso de la vía adrenérgica[3]. Los rasgos afectivos y de personalidad, como la conciencia somática, la depresión y la ansiedad, también se han relacionado con variaciones genéticas en la vía de la serotonina y se asocian a riesgo de dolor crónico[3].

El análisis de los genes candidatos de pacientes con diagnóstico de FM identificó otros genes candidatos de las vías de las aminas biógenas y adrenérgicas, aunque diferentes de los asociados más generalmente al dolor crónico, así como un receptor de cannabinoides[4]. Un estudio de detección por ligamiento de todo el genoma en familias con FM identificó la región cromosómica 17p11.2-q11.2, que contiene el gen del transportador de serotonina *(SLC6A4)* y el gen del canal 2 vainilloide de potencial receptor transitorio *(TRPV2)*[54]. En este momento no existen variantes genéticas validadas específicas para la FM.

Amplificación del dolor central y generadores del dolor periféricos

Varias líneas de evidencia apoyan el concepto de amplificación central del dolor (también llamada *sensibilización central*), que generalmente se interpreta como una alteración de la relación entre la intensidad del estímulo y su percepción como nocivo o doloroso[61]. Los pacientes con FM suelen percibir como dolorosos estímulos que son inocuos (alodinia) y dan a los estímulos dolorosos una clasificación más elevada (hiperalgesia)[62,63]. En la sensibilización central las neuronas de segundo orden y superiores presentan fenómenos de transcripción y de traducción que conducen a una sensibilidad intensificada.

La mayoría de los datos que apoyan la sensibilización central se obtienen a través de pruebas psicofísicas que utilizan diferentes tipos de estímulos, como la presión o el calor. El investigador puede usar un relato subjetivo o una medida objetiva, como una prueba de imagen encefálica. Un modelo experimental llamado *provocación* o *sumación temporal del dolor* determina el cambio en la intensidad del dolor tras la aplicación repetida de un estímulo sensitivo[64]. Las personas sanas experimentarán un aumento del dolor en respuesta a una intensidad idéntica de los estímulos si se presentan con un intervalo corto entre ellos. Los pacientes con FM refieren el mismo fenómeno de sumación con intervalos más largos entre los estímulos, lo que se interpreta en el sentido de que estos sujetos tienen neuronas transmisoras del dolor presensibilizadas[65,66]. Los pacientes con FM también presentan una recuperación tardía hasta la línea basal, denominada *postsensación,* que se correlaciona con la intensidad del dolor clínico[66]. En la FM se estudió un abordaje psicofísico dinámico novedoso usando estímulos evocados repetidos lentos, donde un tren de estímulos de baja intensidad con una duración de 5 s con un intervalo entre estímulos de 30 s se comparó con controles sanos y pacientes con AR[67,68]. Este método exhibe una precisión, una sensibilidad y una especificidad excelentes para la FM, por lo que se sugiere como medida potencial de la sensibilización central.

Los estudios también han observado una deficiencia del control inhibidor descendente de la estimulación dañina en las personas con FM. Normalmente los mecanismos inhibidores endógenos se activan en respuesta a los estímulos nociceptivos e implican a las vías inhibidoras serotoninérgicas, noradrenérgicas y opioidérgicas. Las personas con FM muestran una reducción de estas vías[69]. La tomografía por emisión de positrones ha demostrado alteraciones en la disponibilidad del receptor opioide μ y un aumento de la actividad dopaminérgica en personas con FM, y ambas pueden apuntar hacia una alteración de las vías inhibitorias normales del dolor[70,71]. Es difícil saber si la activación de las vías aferentes del dolor, la deficiencia de las vías descendentes o ambas explican el aumento de percepción dolorosa en una persona concreta.

Existe desacuerdo en relación con la función de los impulsos nociceptivos periféricos como causa y mantenimiento del dolor en la FM, aunque su mayor prevalencia en personas con otras enfermedades reumáticas aporta el argumento de que los generadores del dolor periférico persistentes pueden ser importantes como factor de riesgo que contribuya a los cambios fenotípicos en las neuronas transmisoras del dolor[72]. Se han propuesto otros fenómenos desencadenantes, como ciertos tipos de infecciones, traumatismos o tensión psicológica[73,74]. El dolor se localiza en el tejido muscular prácticamente en todas las personas con FM. Se han comunicado anomalías del tejido muscular, como la alteración del metabolismo, mediante la espectroscopia por resonancia magnética (RM) con fósforo 31[75]. Algunos datos han implicado a la microcirculación y a las mitocondrias musculares en la FM[63,76,77]. Ha habido comunicaciones de neuropatías de fibra pequeña en personas con FM que se piensa que potencialmente serían origen de aferencias nociceptivas persistentes[78-80]. No obstante, no parece un hallazgo específico, ya que se ha mencionado en diferentes cuadros de dolor y sin dolor[81].

Las pruebas de neuroimagen funcional han contribuido en gran medida al conocimiento de la FM y, puesto que el resultado es objetivo, han confirmado claramente la validez de los relatos de los pacientes. Uno de los primeros estudios en abordar este tema demostró que el aumento de flujo sanguíneo cerebral regional en la vía aferente del dolor se relacionaba con la apreciación del dolor del propio paciente más que con la intensidad del estímulo[82]. Otras pruebas de imagen que han surgido han proporcionado información en la FM y en otros estados de dolor crónico[83]. Con la espectroscopia por RM de protón se encontró que las personas con FM tienen concentraciones bajas de *N*-acetilaspartato, un metabolito que se cree que es marcador de la densidad y de la viabilidad neuronal, lo que indica quizá una pérdida de la función y de la actividad neuronal en el hipocampo[83]. Con la espectroscopia por RM de protón también se vio que el principal neurotransmisor excitador, glutamato/glutamina, estaba elevado en la corteza insular posterior y existía una disminución de la señal en relación con la mejoría del dolor[84,85]. Otras regiones encefálicas de pacientes con FM, como la amígdala, el cíngulo posterior y la corteza prefrontal lateral anterior, presentaban concentraciones elevadas de glutamato/glutamina, lo que sugiere una posible función de este neurotransmisor en el dolor y, quizá, en otros síntomas de la FM[83]. Otras técnicas de neuroimagen, entre las que se incluye la conectividad funcional en estado de reposo, han demostrado anomalías en pacientes con FM.

Estas técnicas exploran la conectividad con la red cerebral manteniendo una actividad óptima del cerebro en reposo, lo que se conoce como *red neuronal por defecto*. Los pacientes con FM muestran alteraciones de la conectividad funcional con regiones para el procesamiento del dolor cognitivo y emocional[86-89]. Técnicas de imagen recientes han permitido evaluar la activación glial empleando una sonda de tomografía por emisión de positrones que se une a una proteína regulada al alza en la glía activada, con indicios de activación generalizada de la microglía en la FM[90].

También se han mencionado en personas con FM alteraciones periféricas y en el líquido cefalorraquídeo de los valores de neurotrofinas, quimiocinas y citocinas[63]. Aún no se han determinado los efectos de estas sustancias para explicar la fisiopatología de la FM. Sin embargo, la idea de que la activación de las células de la glía por citocinas y quimiocinas puede acompañar a las neuronas de transmisión del dolor se puede demostrar en modelos animales[91].

Sistemas de respuesta al estrés

Una serie de estudios señalan anomalías de los sistemas de respuesta al estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y el sistema nervioso autónomo, en personas con FM. No está claro si estas alteraciones son una causa o una consecuencia de la enfermedad. Los estudios genéticos que implican a los genes de estas vías sugieren que la falta de resiliencia de las vías puede proporcionar una medida de la vulnerabilidad, pero otros estudios apuntan a la exposición a estresantes agudos o crónicos como mecanismo desencadenante. Un estudio de pacientes sin dolor diseminado crónico pero que tenían riesgo basándose en la alta tasa de sufrimiento psicológico y somatización aportó evidencias de que la disfunción del eje HHS podía preceder al desarrollo de dolor crónico[92] y que dicha disfunción se asociaba a dolor diseminado crónico posterior[93]. Existe una notable ausencia de coherencia en las determinaciones específicas del eje HHS asociadas a FM.

Sin embargo, muchos estudios demuestran de forma consistente alteraciones en las medidas de la función autonómica, en especial en la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Según estas pruebas, estas alteraciones muestran un predominio del sistema nervioso simpático, una característica que comparten otros síndromes de amplificación del dolor[94]. Otros estudios se interpretan como una demostración de una reducción parasimpática más intensa, que es un hallazgo asociado a la tendencia a conductas defensivas[95]. Muchos de los cambios de la función autocrina se comparten en trastornos con dolor mantenido centralmente.

Factores sociales y psicológicos

Tensión vital y factores socioeconómicos

En muchos estudios epidemiológicos longitudinales el dolor crónico y otros síntomas somáticos pueden predecirse por el maltrato y los traumatismos en la infancia, el bajo rendimiento académico, el aislamiento social, la depresión y la ansiedad[96]. En un estudio poblacional para determinar los factores psicosociales que predecían el dolor diseminado crónico de nuevo inicio, los investigadores identificaron una muestra aleatoria de sujetos de trasfondo sociodemográfico dispar; después identificaron a más de 3.000 pacientes que no tenían dolor basal y a más de 300 que presentaban dolor osteomuscular diseminado nuevo en el seguimiento[97]. Los factores predictivos más intensos eran los síntomas somáticos premórbidos, las conductas de la enfermedad y los problemas del sueño. En otro estudio comunitario se observó que los traumatismos físicos y los traumas emocionales como factores precipitantes de FM se asociaban más a la búsqueda de atención sanitaria que a la intensidad del dolor[98].

Un inferior estatus socioeconómico predice mayor gravedad de los síntomas y la afectación funcional en personas con FM, incluso controlando el grado de dolor, la depresión y la ansiedad[99]. El modelo biopsicosocial de dolor propone que la experiencia del dolor y su impacto en el individuo están en función de la interacción entre diversos factores: los impulsos nociceptivos; los procesos psicológicos, incluidas las creencias; el repertorio adaptativo; el estado de ánimo, y las contingencias ambientales, que abarcarían la familia, la comunidad y las normas y expectativas culturales[100]. Es probable que todos estos factores tengan una función clave en la expresión clínica y en la influencia de la FM sobre la salud.

Factores de personalidad, cognitivos y psicológicos

Las personas con FM pueden tener un perfil de personalidad específico, caracterizado por ejemplo por un alto grado de neurosis. Se han realizado varios estudios que usan una escala de personalidad con cinco factores estándar (extroversión frente a introversión, amabilidad frente a antagonismo, escrupulosidad/control frente a impulsividad, neurosis frente a estabilidad emocional y apertura a experiencias/razonamientos nuevos frente a una mente cerrada). Un estudio demostraba que los pacientes con FM no diferían de los que padecían otras enfermedades dolorosas reumáticas u otras enfermedades crónicas[101]. Además, sus puntuaciones caían dentro de los límites normales para la población en general. Sin embargo, se identificó a un grupo de pacientes con FM con un perfil de personalidad (neurosis alta y extroversión baja) que refleja una propensión a experimentar sufrimiento emocional, dificultad para las emociones positivas y tendencia al uso ineficaz de los procesos de regulación emocional que mostró, en cambio, rumiación y conductas maladaptativas. Los pacientes de este grupo también presentan más problemas psicológicos[101]. Otro estudio demostraba que los pacientes con FM mostraban puntuaciones más altas de amabilidad, neurosis y apertura de mente que las puntuaciones con otras enfermedades reumáticas tomadas en conjunto. Sus puntuaciones no eran diferentes de las de los pacientes con AR. Una neurosis alta y una escrupulosidad baja se asociaban a un valor alto de dolor crónico en las enfermedades reumáticas[102]. Se sugiere que la asociación entre una neurosis alta y un desenlace peor de la salud en la FM está mediada a través de la depresión y la ansiedad, lo que indica que la personalidad puede modular el afrontamiento del estrés[103]. En un metaanálisis reciente centrado en la personalidad a lo largo de estados de dolor se observaba que, en estudios en los que se aplicaba el Temperament and Character Inventory de Cloninger, las características de la personalidad que distinguían más a las personas aquejadas de dolor crónico eran una mayor evitación del daño y una menor automotivación[104]. La evitación más alta del daño hace referencia a la tendencia a ser miedosos, pesimistas, sensibles a las críticas y con una necesidad alta de consuelo. Esta personalidad se observa también en los pacientes con ansiedad y depresión. La escasa automotivación suele manifestarse con dificultades para definir y establecer metas importantes, una motivación baja y problemas de afrontamiento adaptativo.

Otra forma de estratificación de los pacientes es la respuesta psicológica y conductual al dolor crónico. Las personas con FM se han caracterizado y dividido en grupos que predicen el resultado basándose en características psicológicas[105]. Las personas clasificadas como *disfuncionales* muestran los grados más elevados de intensidad de dolor, interferencia y sufrimiento y los menores grados de control y actividad. Los grupos de pacientes *adaptativos* refieren el grado más bajo de dolor e interferencia y el grado más alto de actividad. Los pacientes con *sufrimiento interpersonal* presentan el grado más alto de aflicción afectiva y más respuestas negativas al dolor por parte del cónyuge.

Es probable que en las personas con FM existan relaciones importantes entre las vías psicológicas y las fisiológicas. De hecho, no es sorprendente porque la regulación de los dominios caracterizados como psicológico y fisiológico utiliza mediadores comunes. Por ejemplo, en un estudio reciente de personas con FM, los investigadores llevaron a cabo un análisis agrupado basándose en las características del dolor y de las respuestas cognitivas, afectivas y conductuales al dolor y a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tensión[106]. El estudio demostró que las respuestas psicofisiológicas de presión arterial, frecuencia cardiaca y conductancia cutánea se asociaban a tipos específicos de adaptación psicológica y diagnósticos psiquiátricos.

Abordajes terapéuticos

Las directrices más recientes para el tratamiento de la FM son las de la European League Against Rheumatism (EULAR) y constan de estrategias farmacológicas y no farmacológicas[107]. La opinión unánime de los expertos recomienda la celeridad en el diagnóstico y en la prestación de información al paciente. El tratamiento debe encaminarse a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y centrarse en primer lugar en modalidades no farmacológicas[107].

Educación y autotratamiento

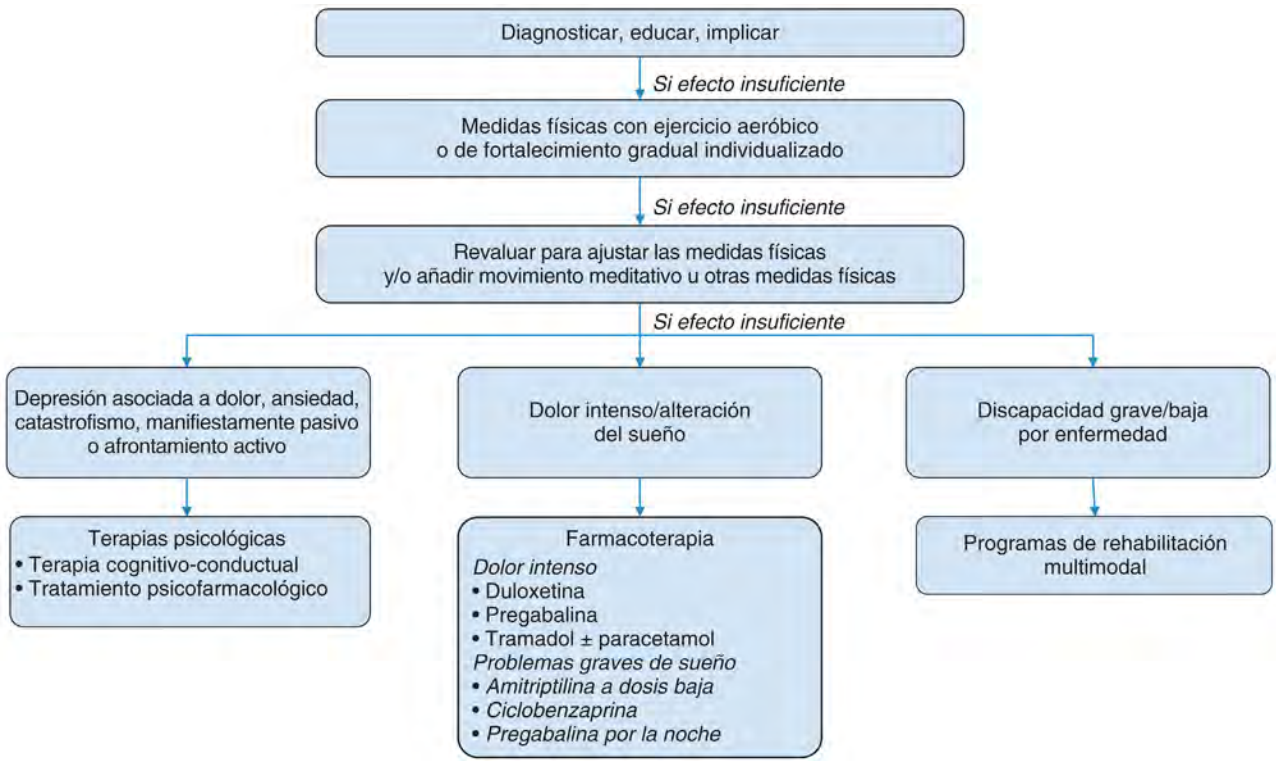
Las directrices de tratamiento en personas con FM normalmente enfatizan la necesidad de incorporar los principios del autotratamiento[19,107,108]. El establecimiento del diagnóstico de FM proporciona un marco intelectual para la educación de los pacientes acerca de sus síntomas y para su inclusión como participantes activos en el plan terapéutico (fig. 55.3)[19]. La aportación de un diagnóstico puede aliviar la ansiedad relacionada con la salud, y ningún estudio ha señalado que la etiqueta de FM sea perjudicial para la salud ni para los gastos en atención sanitaria[109,110]. La educación de los pacientes en relación con la fisiología del dolor crónico de la FM y con la importancia de su tratamiento no farmacológico probablemente sea beneficiosa. Una meta clave es ayudarlos a diferenciar los generadores de dolor periférico del dolor difuso mantenido centralmente. Además, la educación en cuanto a qué tratamiento se dirige a cada síntoma doloroso puede ayudar a la adherencia y a la satisfacción con el tratamiento. Por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o los antirreumáticos modificadores de la enfermedad pueden intentar aliviar el dolor mecánico o inflamatorio periférico, pero no cabe esperar que traten eficazmente el de la FM[108].

Una comparación de metaanálisis en red de las diferentes estrategias terapéuticas encontró que los tratamientos múltiples que asociaban fármacos a ejercicio aerobio y terapia cognitivo-conductual (TCC) parecen los más prometedores[111]. Muchas de las estrategias no farmacológicas útiles para la FM pueden no estar disponibles localmente, pero se prestan a programas en Internet o materiales impresos[19]. El médico y el paciente deben colaborar para priorizar los objetivos de tratamiento individuales y desarrollar un programa que logre dichas metas. Se aconseja centrarse en objetivos a largo plazo, aunque se sabe que los síntomas de la FM tienden a aumentar o a disminuir en respuesta a estresantes ambientales externos e internos.

Tratamientos corporales y de ejercicio

Se han llevado a cabo revisiones sistemáticas para valorar los beneficios del ejercicio en personas con FM[112-114]. Las revisiones de ensayos con casi 2.500 participantes concluyen que el ejercicio aeróbico se asocia a mejorías en la reducción del dolor y en el grado funcional físico. El entrenamiento de resistencia también logra disminuir el dolor. Las pruebas son insuficientes para optar por una modalidad sobre las restantes[107]. Al evaluar estas intervenciones, una revisión sistemática amplia sintetizó las intervenciones en la actividad física en adultos con FM y se enfocó en cuatro resultados: dolor, función multidimensional, función física y efectos adversos[115]. Los investigadores encontraron efectos positivos de los diversos tratamientos para todos los resultados sin efectos adversos. La variabilidad de las intervenciones no permitió hacer recomendaciones relacionadas con el modo de ejercicio ni con su frecuencia, intensidad o duración. No es posible determinar rigurosamente si es superior el ejercicio en el suelo o en el agua. Todos los resultados principales, es decir, función, dolor, rigidez, fuerza muscular y buena forma física, mejoraron tras el ejercicio acuático en comparación con los sujetos de control, aunque la evidencia se clasificó como de baja a moderada; sin embargo, el condicionamiento en el suelo fue superior al acuático para mejorar la fuerza muscular.

Los movimientos de meditación, como el taichí, el yoga, el *qigong* y diversos tratamientos mediante el movimiento, son seguros y eficaces



● **Fig. 55.3** Estrategia integrada para el tratamiento de la fibromialgia. (Modificado de Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 76:318-328, 2017.)

para los síntomas y el funcionamiento físico global en personas con FM[116]. Un estudio comparativo de efectividad comparaba el ejercicio aeróbico supervisado con intervenciones de taichí supervisadas de uno de los cuatro estilos de Yang clásicos y observó que el tratamiento con taichí, administrado con la misma intensidad y duración (24 semanas dos veces por semana), era el que lograba el mayor beneficio. Una duración más larga del taichí demostraba la mayor mejoría[117]. En general serán útiles las estrategias de ejercicio físico activo de cualquier tipo. Lo más importante es encontrar el tipo de ejercicio con más probabilidades de ser cumplido por paciente.

Las técnicas más pasivas pueden ser útiles como complemento, pero no deben sustituir al ejercicio físico. Un metaanálisis de la balneoterapia y de la hidroterapia comunicó evidencia de una pequeña reducción del dolor y una pequeña mejoría de la salud en relación con la calidad de vida, aunque los investigadores recomiendan realizar estudios rigurosos con muestras de mayor tamaño[118]. La acupuntura se ha comparado con la acupuntura simulada, y un metaanálisis que incluía nueve ensayos concluyó que no había evidencia suficiente para probar la eficacia del tratamiento de acupuntura en comparación con la simulada[119]. Las directrices de tratamiento más recientes llegan a la conclusión del escaso conocimiento del componente activo de la acupuntura, por lo que la recomendación para su uso es débil[107]. La neuroestimulación nerviosa transcutánea se estudió como tratamiento complementario para el dolor y la fatiga en mujeres con FM en un ensayo aleatorizado a gran escala con control de placebo, en el que se demostraba una reducción en el dolor inducido por el ejercicio y en otros síntomas de FM, así como una mejoría notable en los síntomas globales de la enfermedad[120]. También se han probado tratamientos no farmacológicos, como la biorretroalimentación, la hipnoterapia y los masajes, aunque las pruebas para recomendarlos en la FM son insuficientes. La quiropraxia y la homeopatía fueron catalogadas como «firmemente contraindicadas» en las directrices de la EULAR[107].

Terapia cognitivo-conductual

Incluye intervenciones basadas en la premisa básica de que el dolor crónico persiste por factores cognitivos y conductuales y que el tratamiento psicológico conduce a cambios en dichos factores mediante el aprendizaje de técnicas específicas[121]. Estas intervenciones deben abarcar reestructuración cognitiva y entrenamiento conductual mediante el aprendizaje de la relajación y las habilidades sociales. En una revisión sistemática actualizada y en un metaanálisis se demostraba que la TCC era superior a los controles de todos los tipos para un alivio del dolor del 50% o más, en una mejoría del 20% o más en la calidad de vida asociada a la salud y en la reducción del estado de ánimo negativo, la discapacidad y la fatiga[122]. La reducción de la tensión basada en la concienciación *(mindfulness)* es una terapia cognitiva que ayuda a las personas a autogestionar y a reestructurar los pensamientos preocupantes e intrusivos a través de la meditación concienciada. En un ensayo clínico aleatorizado controlado esta técnica reducía la tensión percibida, los trastornos del sueño y la gravedad de los síntomas, aunque no mejoraba el dolor ni la función física[123]. El tratamiento conductual operativo se enfoca en la modificación de la conducta ante el dolor mediante el aumento del grado de actividad, la reducción de la búsqueda de atención sanitaria y la disminución de las conductas que refuerzan el dolor en relaciones significativas[122]. En conjunto, la TCC se recomienda para el tratamiento de la FM, aunque la calidad de los ensayos individuales es baja. No obstante, los beneficios se mantenían a largo plazo[107].

Abordajes farmacológicos

La principal clase de fármacos utilizada en los pacientes con FM son los antidepresivos, en particular los inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la duloxetina y el milnaciprán, así como otros medicamentos útiles para el dolor neuropático, como la gabapentina y la pregabalina (tabla 55.6)[107]. Las directrices basadas en la evidencia han sido formuladas por la American Pain Society (2004)[124], la European League Against Rheumatism (2007 y 2017)[107,125], la Association of the Scientific Medical Societies en Alemania (2008)[126] y el Canadian National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel (2012)[108], entre otras entidades. Estas directrices y revisiones terapéuticas recientes subrayan la necesidad de seleccionar un abordaje basado en los síntomas predominantes e iniciarlo a dosis bajas que pueden irse escalando poco a poco.

Los medicamentos con actividad antidepresiva han sido un pilar del tratamiento de la FM. La comparación entre los fármacos antiguos y los nuevos no ha identificado grandes diferencias en los efectos del tratamiento, aunque los perfiles de efectos adversos sí difieren[127]. Los fármacos más antiguos, como la amitriptilina y la ciclobenzaprina, pueden mejorar una gran variedad de síntomas, aunque los efectos adversos, como sequedad de boca, aumento de peso, estreñimiento y sedación, pueden limitar su tolerabilidad[127]. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina normalmente no han sido tan útiles como los inhibidores mixtos de la recaptación en relación con la actividad analgésica, aunque sí lo son para los síntomas de depresión y ansiedad[1]. Por ello, son preferibles fármacos más antiguos, como la fluoxetina, la paroxetina, la sertralina y la venlafaxina, que no son tan selectivos para la serotonina, sobre los más nuevos y específicos, como el citalopram o el escitalopram. Estos se asocian a náuseas, disfunción sexual, aumento de peso y trastornos del sueño. Los inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la duloxetina y el milnaciprán, están aprobados por la FDA para el tratamiento de la FM. La adición de un inhibidor de la recaptación de noradrenalina es importante para conseguir eficacia analgésica[128]. Dos revisiones sistemáticas del antidepresivo heterocíclico mirtazapina diferían en sus conclusiones sobre la utilidad de este fármaco en la FM. Una de las revisiones citaba perjuicios potenciales y la otra recalcaba su coste-eficacia[129,130]. El tiempo para obtener el efecto de estos fármacos generalmente es de 2-4 semanas; por ello, debe realizarse ajuste de las dosis y valoración de la eficacia varios meses después del inicio del tratamiento. Los médicos han de tener precaución y asegurarse de que altas dosis o ciertas asociaciones de antidepresivos o con medicamentos o suplementos concomitantes no den lugar a un síndrome serotoninérgico, que puede causar agitación, taquicardia, hipertensión, sudoración/tiritona, diarrea, rigidez muscular, fiebre, convulsiones e incluso la muerte.

En general, los fármacos probados y usados para el dolor neuropático han sido más útiles en la FM que los dirigidos al origen mecánico e inflamatorio periférico del dolor. La FDA ha aprobado la gabapentina y la pregabalina para su uso en la neuralgia postherpética y en la neuropatía diabética dolorosa. Aunque la FDA solo ha aprobado la pregabalina para la FM, un estudio encontró que la gabapentina también era eficaz[131-133]. Tanto la gabapentina como la pregabalina se unen a la subunidad $\alpha 2\delta$ de un canal de calcio de la superficie celular de las neuronas para inhibir los neurotransmisores excitadores[128]. La pregabalina tiene ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas, que pueden hacer su dosificación más sencilla que la de la gabapentina; sin embargo, el mecanismo de acción de los dos fármacos es el mismo. Ambos pueden reducir el dolor y mejorar el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud; sin embargo, tienen efectos adversos considerables, como mareo, aturdimiento, aumento de peso y edema en las extremidades[134]. Por lo que respecta a otros anticonvulsivantes, hay menos evidencia de su utilidad en personas con FM.

La FDA ha aprobado tres fármacos para la FM. En cuanto a la eficacia y los perjuicios, las comparaciones indirectas demuestran que la pregabalina, la duloxetina y el milnaciprán son superiores al placebo para todos los resultados de interés (dolor, fatiga, alteración del sueño, disminución del estado de ánimo y reducción de la calidad de vida asociada a la salud), salvo en el caso de la pregabalina para la disminución del estado de ánimo, la duloxetina para la fatiga y el milnaciprán para las alteraciones del sueño. En comparativas indirectas ajustadas no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 55.6 Recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) revisadas (2016) para el tratamiento de la fibromialgia

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado	Fuerza de la recomendación	Acuerdo (%)
Principios generales				
Un tratamiento óptimo requiere celeridad en el diagnóstico y en la valoración del dolor, el grado funcional y el contexto psicosocial Reconocimiento como un cuadro complejo y heterogéneo Estrategia gradual	IV	D		100
El tratamiento debe dirigirse a mejorar la CDVRS, sopesando los riesgos y los beneficios del tratamiento El manejo inicial debe centrarse en un tratamiento no farmacológico	IV	D		100
Recomendaciones específicas				
Tratamiento no farmacológico				
Ejercicio aeróbico y de fortalecimiento	Ia	A	Fuerte	100
Terapias cognitivas-conductuales	Ia	A	Débil	100
Terapias de múltiples componentes	Ia	A	Débil	93
Terapias físicas definidas: acupuntura o hidroterapia	Ia	A	Débil	93
Movimiento meditativo (*qigong,* yoga, taichí) y reducción del estrés basado en la concienciación *(mindfulness)*	Ia	A	Débil	71-73
Tratamiento farmacológico				
Amitriptilina (a dosis bajas)	Ia	A	Débil	100
Duloxetina o milnaciprán	Ia	A	Débil	100
Tramadol	Ib	A	Débil	100
Pregabalina	Ia	A	Débil	94
Ciclobenzaprina	Ia	A	Débil	75

CDVRS, calidad de vida relacionada con la salud.

Modificada de Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 76:318-328, 2017.

se señalaban diferencias significativas entre estos fármacos para lograr un alivio del dolor del 30% o para las tasas de descenso de incidentes secundarios[134].

Los cannabinoides los emplean personas que padecen muy diversas formas de dolor crónico. Una revisión sistemática del cannabis fumado, los extractos de cannabis, la nabilona y el dronabinol sugiere una eficacia moderada en personas con FM y otras enfermedades acompañadas de dolor crónico[135]. Los antiinflamatorios no esteroideos no son eficaces en el dolor central, aunque pueden ser útiles para el tratamiento de los generadores periféricos inflamatorios o mecánicos, que contribuyen a la carga global del dolor. El tramadol, con o sin paracetamol, se ha estudiado en personas con FM, aunque existe una preocupación creciente de que los opioides son menos eficaces de lo que se pensaba anteriormente y que su perfil riesgo-beneficio es peor que para otras clases de analgésicos[1]. Una revisión de Cochrane no halló evidencia que apoye el uso de la oxicodona para el tratamiento de la FM[136]. Las recomendaciones terapéuticas de las sociedades profesionales desaconsejan de forma unánime el uso de opioides potentes en personas con FM[107]. Esta recomendación se basa, al menos en parte, en estudios mecanicistas que demuestran una elevación de encefalinas en el líquido cefalorraquídeo y aportan evidencia de que los receptores μ de opioides están ocupados o regulados a la baja en el encéfalo de las personas con FM[83]. La naltrexona a dosis bajas se ha evaluado en ensayos muy pequeños y se cree que quizá actúe sobre las células gliales en lugar de sobre las neuronas[137,138]. Una sola revisión sistemática de cinco estudios sobre el fármaco para la narcolepsia oxibato sódico en la FM mencionaba efectos escasos sobre el dolor, el sueño y la fatiga[139]; sin embargo, las preocupaciones sobre su seguridad condujeron al rechazo de su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento y la FDA. Las directrices de la EULAR desaconsejan firmemente la utilización de este fármaco en la FM[107].

Consejos prácticos

Los profesionales pueden encontrar de utilidad la elaboración de una serie de temas de conversación clave. Por ejemplo, a menudo resulta útil educar a los pacientes sobre la naturaleza en altibajos de la FM y pedirles que apunten cuáles son sus desencadenantes personales para que comprendan mejor el nexo entre el entorno, las conductas y los síntomas de la FM. La ansiedad de los pacientes puede disminuir si se les asegura que el dolor que están experimentando se debe a una alteración de la neurofisiología del procesamiento del dolor. Al insistir en el hecho de que los estudios experimentales han descubierto el estrecho vínculo entre las vías del dolor y otras vías cognitivas y emocionales en el cerebro, los pacientes comprenden mejor estas relaciones en su propia experiencia de la FM.

Un elemento crucial consiste en lograr la implicación del paciente en su plan de tratamiento individual y en sus expectativas. La elaboración de objetivos funcionales puede facilitar a los profesionales y a los pacientes valorar los progresos. Las personas con FM probablemente se benefician de un tratamiento multimodal consistente en estrategias no farmacológicas, en especial si uno de los componentes es el ejercicio o un movimiento de meditación. Los pacientes deben implicarse en la elección de las estrategias no farmacológicas que aceptarán mejor y que les resultan prácticas. Además de las estrategias no farmacológicas generales, puede resultar de suma utilidad enfocarse en síntomas concretos, como el sueño, con esfuerzos para mejorar la higiene del sueño y la regulación de los ritmos circadianos[19].

En la práctica es crucial que los pacientes sean informados de que no existe un tratamiento farmacológico que pueda aliviar los síntomas de la FM. Una norma general es que los fármacos eficaces mejoran el dolor solo en un 30-50% de los pacientes, lo que incluye la tasa de respuesta a placebo. Se dispone de poca información acerca de las combinaciones de los medicamentos aprobados, aunque los pacientes con FM suelen usar varios[140]. En general, debe trabajarse para consolidar el tratamiento y usar el menor número de fármacos posible.

Los pacientes con FM y otras formas de dolor osteomuscular crónico utilizan muchos fármacos y tratamientos alternativos. El uso extendido de tratamientos no aprobados refleja la escasa efectividad y tolerabilidad de los fármacos disponibles en la actualidad. Cualquier tratamiento para la FM probablemente también tiene un efecto placebo significativo, además de su eficacia específica. Ciertamente es razonable trabajar con los pacientes en ensayos individuales «n de 1», pero es importante valorar la eficacia y el perjuicio y suspender el uso de los tratamientos ineficaces o con efectos adversos.

Evolución

La de la FM puede estudiarse en términos de cambio en el grado de los síntomas, el uso de servicios y la discapacidad laboral. En un estudio de 2006 que intentó valorar la utilización de los servicios de salud se evaluó durante 10 años y hasta 4 años después a 2.260 pacientes diagnosticados de FM *de novo* en un centro de atención primaria[42]. Los pacientes con FM tenían una frecuencia considerablemente más alta de consultas, de prescripciones y de pruebas desde al menos 10 años antes del diagnóstico en comparación con los sujetos de control, y esta frecuencia se aceleraba en el momento del diagnóstico a dos veces el número de visitas y prescripciones. Los motivos de consulta más frecuentes fueron depresión, fatiga, dolor torácico, cefalea y trastorno del sueño. Después del diagnóstico disminuyeron las consultas por la mayoría de los síntomas y los marcadores de uso de atención sanitaria, pero en los primeros 2 o 3 años volvieron a aumentar al grado del periodo del diagnóstico o mayor. Los autores concluyeron que ser diagnosticado de FM puede ayudar al paciente a adaptarse a algunos síntomas, pero los diagnósticos tenían una influencia limitada en el uso de las fuentes de atención sanitaria a largo plazo. En otro estudio longitudinal más reciente de 1.555 pacientes con FM con observaciones semestrales durante hasta 11 años hubo una mejoría mínima global de los síntomas. Estos datos sugerían que la evolución de la FM tenía un grado elevado continuo de síntomas y de sufrimiento referidos por el paciente[141]. En conjunto, aunque algunos pacientes mejoran, los datos tienden a señalar una mejoría mínima en la mayoría de los casos a pesar del tratamiento.

Recientemente se ha publicado un estudio de pacientes con FM juvenil (FMJ) en el que se valoró a pacientes con FMJ y a sujetos sanos de control aproximadamente 6 años después del diagnóstico con una media de edad de 21 años. Los pacientes con FMJ tenían más dolor, peor función física y mayor ansiedad y depresión que los controles sanos. Más del 80% de los pacientes con FMJ siguieron presentando síntomas en la edad adulta y más de la mitad cumplieron criterios de FM durante el seguimiento. Quienes cumplían criterios de FM del adulto tenían el grado más alto de afectación física y emocional[27].

En general, característicamente los pacientes con FM sufren dolor crónico de por vida. Ayudar a los pacientes con el autotratamiento de sus síntomas a reducir las conductas de búsqueda de atención sanitaria y a mejorar las conductas sanas son metas importantes del tratamiento. Quizá la función fundamental del reumatólogo sea confirmar el diagnóstico y determinar si el paciente tiene una enfermedad reumática concomitante que deba tratarse. Si la FM complica otro trastorno reumático, su tratamiento específico puede mejorar la evolución global.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Clauw DJ: Fibromyalgia: a clinical review, *JAMA* 311(15):1547-1555, 2014.
2. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al: Family study of fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 50:944-952, 2004.
3. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, et al: The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions, *Nature Rev Rheum* 9(6):340-350, 2013.
4. Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, et al: Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 64(2):584-593, 2012.
5. Arnold LM, Bradley LA, Clauw DJ, et al: Multidisciplinary care and stepwise treatment for fibromyalgia, *J Clin Psych* 69(12):e35, 2008.
6. Wolfe F, Walitt B: Culture, science and the changing nature of fibromyalgia, *Nature Rev Rheumatol* 9(12):751-755, 2013.
7. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH: The science of fibromyalgia, *Mayo Clinic Proc* 86(9):907-911, 2011.
8. Inanici F, Yunus MB: History of fibromyalgia: past to present, *Curr Pain Headache Rep* 8:369-378, 2004.
14. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 33:160-172, 1990.
15. Clauw DJ: Pain management: fibromyalgia drugs are 'as good as it gets' in chronic pain, *Nature Rev Rheumatol* 6(8):439-440, 2010.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity, *Arthritis Care Res* 62(5):600-610, 2010.
17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia, *J Rheumatol* 38(6):1113-1122, 2011.
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MD, et al: Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria, *Semin Arthritis Rheum* 46(2016):319-329, 2016.
19. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, et al: A framework for fibromyalgia management for primary care providers, *Mayo Clinic Proc* 87(5):488-496, 2012.
20. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al: Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria, *Arthritis Care Res* 66:1364-1373, 2014.
22. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al: AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia, *J Pain*, 2018.
23. Dean LE, Arnold LM, Crofford L, et al: Impact of moving from a widespread to multisite pain definition on other fibromyalgia symptoms, *Arthritis Care Res* 69:1878-1886, 2018.
24. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population, *Arthritis Rheum* 38:19-28, 1995.
25. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M: Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis, *Rheumatol Int* 37:1527-1539, 2017.
26. White KP, Speechley M, Harth M, et al: The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario, *J Rheumatol* 26(7):1570-1576, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

27. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, et al: Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood, *Pediatrics* 133(3):e592-600, 2014.
28. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al: The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes, *J Clin Rheumatol* 12(3):124-128, 2006.
29. Gallagher AA, Thomas JM, Hamilton WT, et al: Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001, *J R Soc Med* 97:571-575, 2004.
30. Collin SM, Bakken IJ, Nazareth I, et al: Trends in the incidence of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in the UK, 2001-2013: a Clinical Practice Research Datalink study, *J R Soc Med* 110:231-244, 2017.
31. Lee YC, Lu G, Boire G, et al: Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort, *Ann Rheum Dis* 72:949-954, 2013.
32. Mease PJ, Arnold LM, Crofford LJ, et al: Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises, *Arthritis Rheum* 59:952-960, 2008.
33. Gedalia A, Press J, Klein M, et al: Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren, *Ann Rheum Dis* 52:494-496, 1993.
34. Di Stefano G, Celletti C, Baron R, et al: Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type, *Eur J Pain* 20:1319-1325, 2016.
35. Civelek GM, Ciftkaya PO, Karatas M: Evaluation of restless legs syndrome in fibromyalgia syndrome: an analysis of quality of sleep and life, *J Back Musculoskelet Rehabil* 27:537-544, 2014.
36. Arnold LM, Bradley LA, Clauw DJ, et al: Evaluating and diagnosing fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders, *J Clin Psych* 69(10):e28, 2008.
37. Kravitz HM, Katz RS: Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice, *Rheumatology Int* 35:1115-1125, 2015.
38. Glass JM: Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions, *Curr Rheumatol Rep* 8:425-429, 2006.
39. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH: Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia, *Mayo Clinic Proc* 86(5):457-464, 2011.
40. Halilloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al: Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity, *Rheumatology Int* 34(9):1275-1280, 2014.
41. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, et al: Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 57:1453-1460, 2018.
42. Hughes G, Martinez C, Myon E, et al: The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice, *Arthritis Rheum* 54:177-183, 2006.
43. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al: Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study, *Arch Intern Med* 166:1649-1654, 2006.
47. Bondesson D, Larrosa Pardo F, Stigmar K, et al: Comorbidity between pain and mental illness—Evidence of a bidirectional relationship, *Eur J Pain* 22:1304-1311, 2018.
48. Wolfe F, Michaud K, Pincus T: Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire, *Arthritis Rheum* 50:3296-3305, 2004.
50. Bennett RM, Friend R, Jones KD, et al: The revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric proterties, *Arthritis Res Ther* 11:R120, 2009.
51. Choy EH, Arnold LM, Clauw DJ, et al: Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome, *J Rheumatol* 36(10):2330-2334, 2009.
52. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition, *Hum Mol Genet* 14:135-143, 2005.
54. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, et al: The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study, *Arthritis Rheum* 50:944-952, 2013.
55. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al: A population-based twin study of functional somatic syndromes, *Psychol Med* 39:497-505, 2009.
61. Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, et al: Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing, *Pain* 102:243-250, 2003.
62. Staud R, Rodriguez ME: Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:90-98, 2006.
63. Staud R: Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain, *Best Practice Res Clin Rheumatol* 25:155-164, 2011.
67. de la Coba R, Bruehl S, Moreno-Padilla M, et al: Responses to slowly repeated evoked pain stimuli in fibromyalgia patients: Evidence of enhanced pain sensitization, *Pain Med* 18:1778-1786, 2017.
68. de la Coba R, Bruehl S, Galvez-Sanchez CM, et al: Slowly repeated evoked pain as a marker of central sensitization in fibromyalgia: Diagnostic accuracy and reliability in comparison with temporal summation of pain, *Psychosom Med* 80:573-580, 2018.
69. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al: Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition, *Pain* 114:295-302, 2005.
70. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, et al: Decreased central mu-opioid receptor lability in fibromyalgia, *J Neurosci* 27:10000-10006, 2007.
72. Phillips K, Clauw DJ: Central pain mechanisms in chronic pain states—maybe it is all in their head, *Best Practice Res Clin Rheumatol* 25(2):141-154, 2011.
73. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P: Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination, *Autoimmun Rev* 8:41-43, 2008.
74. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, et al: Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury, *Arthritis Rheum* 40:446-452, 1997.
75. Park JH, Phothimat P, Oates CT, et al: Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 41:406-413, 1998.
76. Shang Y, Gurley K, Symons B, et al: Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia, *Arthritis Res Ther* 14:F236, 2012.
77. Srikuea R, Symons B, Long DE, et al: Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women, *Arthritis Rheum* 65:519-528, 2013.
78. Caro XJ, Winter EF: Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications, *Arthritis Rheum* 66:1945-1954, 2014.
79. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, et al: Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia, *Pain* 156:2319-2325, 2015.
80. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, et al: Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia, *Pain* 154:2310-2316, 2013.
82. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al: Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 46:1333-1343, 2002.
83. Napadow V, Harris RE: What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of "centralized" pain? *Arthritis Res Ther* 16:425, 2014.
84. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, et al: Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain, *Arthritis Rheum* 60:3146-3152, 2009.
85. Harte SE, Clauw DJ, Napadow V, et al: Pressure Pain Sensitivity and Insular Combined Glutamate and Glutamine (Glx) Are Associated with Subsequent Clinical Response to Sham But Not Traditional Acupuncture in Patients Who Have Chronic Pain, *Medical Acupuncture* 25(2):154-160, 2013.
86. Napadow V, Kim J, Clauw DJ, et al: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 64(7):2398-2403, 2012.

87. Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, et al: Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia, *J Pain* 15(8):815-826, 2014, e1.
88. Lazaridou A, Kim JC, M C, Loggia ML, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy (CBT) on brain connectivity supporting catastrophizing in fibromyalgia, Clin J Pain 33:215-221, 2017.
89. Fallon N, Chiu Y, Nurmikko T, et al: Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients, *PLoS One* 11:e159198, 2016.
90. Albrecht DS, Forsberg A, Sandstrom A, et al: Brain glial activation in fibromyalgia—A multi-site positron emission tomography investigation, *Brain Behav Immun* 75:72-83, 2019.
93. McBeth J, Silman AJ, Gupta A, et al: Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculskeletal pain: findings of a population-based prospective cohort study, *Arthritis Rheum* 56:360-371, 2007.
94. Martinez-Martinez LA, Mora T, Vargas A, et al: Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies, *J Clin Rheumatol* 20:146-150, 2014.
95. Eisenlohr-Moul TA, Crofford LJ, Howard TW, et al: Parasympathetic reactivity in fibromyalgia and temporomandibular disorder: associations with sleep problems, symptoms severity, and functional impairment, *J Pain* 16:247-257, 2015.
96. Nicholl BI, Macfarlane GJ, Davies KA, et al: Premorbid psychosocial factors are associated with poor health-related quality of life in subjects with new onset of chronic widespread pain—results from the EPIFUND study, *Pain* 141:119-126, 2009.
97. Gupta A, Silman AJ, Ray D, et al: The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study, *Rheumatol (Oxford)* 46:666-671, 2007.
99. Fitzcharles MA, Rampakakis E, Ste-Marie PA, et al: The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia, *J Rheumatol* 41(7):1398-1404, 2014.
100. Turk DC, Adams LM: Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients, *Pain Manag* 6:357-369, 2016.
101. Torres X, Bailles E, Valdes M, et al: Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identified subgroups of patients, *Gen Hosp Psych* 35:640-648, 2013.
102. Bucourt E, Martaille V, Mulleman D, et al: Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other rheumatic diseases, *Joint Bone Spine* 84:203-207, 2017.
103. Seto A, Han X, Price LL, et al: The role of personality in patient with fibromyalgia, *Clin Rheumatol* 38:149-157, 2019.
104. Naylor A, Boag S, Gustin SM: New evidence for a pain personality? A critical review of the last 120 years of pain and personality, *Scand J Pain* 17:58-67, 2017.
105. Thieme K, Turk DC, Flor H: Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum* 57:830-836, 2007.
106. Thieme K, Turk DC, Gracely RH, et al: The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients, *J Pain* 16:186-196, 2015.
107. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia, *Ann Rheum Dis* 76:318-328, 2017.
108. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al: 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary, *Pain Res Management* 18(3):119-126, 2013.
109. Annemans L, Wessely S, Spaepen E, et al: Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum* 58:895-902, 2008.
110. White KP, Nielson WR, Harth M, et al: Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service ulitlization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain, *Arthritis Rheum* 47:260-265, 2002.
111. Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, et al: Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 72:955-962, 2013.
113. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, et al: Exercise for fibromyalgia: a systematic review, *J Rheumatol* 35:1130-1144, 2008.
115. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, et al: Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence, *Curr Rheumatol Rev* 10:45-79, 2014.
116. Mist SD, Firestone KA, Jones KD: Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis, *J Pain Res* 6:247-260, 2013.
117. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, et al: Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial, *BMJ Open* 360:k851, 2018.
118. Naumann J, Sadaghiani C: Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arthritis Res Ther* 16:R141, 2014.
119. Yang B, Yi G, Hong W, et al: Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis, *J Tradit Chin Med* 34:381-391, 2014.
120. Noehren B, Dailey DL, Rakel BA, et al: Effect of transcuteneous electrical nerve stimulation on pain, function, and quality of life in fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial, *Phys Ther* 95:129-140, 2015.
122. Bernardy K, Klose P, Welsch P, et al: Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioral therapies in fibromyalgia syndrome—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Eur J Pain* 22:242-260, 2018.
123. Cash E, Salmon P, Weissbecker I, et al: Mindfulness meditation alleviates fibromyalgia symptoms in women: results of a randomized clinical trial, *Ann Behav Med* 49:310-330, 2015.
124. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L: Management of fibromyalgia syndrome, *JAMA* 292(19):2388-2395, 2004.
125. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al: EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome, *Ann Rheum Dis* 67:537-541, 2008.
126. Hauser W, Arnold B, Eich W, et al: Management of fibromyalgia syndrome—an interdisciplinary evidence-based guideline, *Ger Med Sci* 6(Doc14), 2008.
127. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, et al: Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 50:532-543, 2011.
128. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ: Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy, *Nature Rev Rheumatol* 7(9):518-527, 2011.
129. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review, Rheumatol Int 18;38:2217-2224.
131. Crofford LJ, Rowbotham MD, Mease PJ, et al: Pregabalin for the treatment of fibromylagia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52:1264-1273, 2005.
132. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al: Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *Arthritis Rheum* 56:1336-1344, 2007.
133. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al: Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—a meta-analysis of randomized controlled trials, *Pain* 145:69-81, 2009.
134. Hauser W, Petzke F, Sommer C: Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome, *J Pain* 11:505-521, 2010.
135. Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA: Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management—An overview of systematic reviews, *Eur J Pain* 22:455-470, 2018.
136. Gaskell H, Moore RA, Derry S, et al: Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 9:CDO12329, 2016.
137. Metyas S, Chen CL, Yeter K, et al: Low dose naltrexone in the treatment of fibromyalgia, *Curr Rheumatol Rev* 14:177-180, 2018.
138. Younger J, Noor N, McCue R, et al: Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels, *Arthritis Rheum* 65:529-538, 2013.
139. Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, et al: Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Pain* 152:1007-1017, 2011.
140. Vincent A, Whipple MO, McAllister SJ, et al: A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota, *BMJ Open* 5:e006681, 2015.
141. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, et al: The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients, *J Rheumatol* 38(10):2238-2246, 2011.

Bibliografía

1. Clauw DJ: Fibromyalgia: a clinical review, *JAMA* 311(15):1547-1555, 2014.
2. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al: Family study of fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 50:944-952, 2004.
3. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, et al: The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions, *Nature Rev Rheum* 9(6):340-350, 2013.
4. Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, et al: Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 64(2):584-593, 2012.
5. Arnold LM, Bradley LA, Clauw DJ, et al: Multidisciplinary care and stepwise treatment for fibromyalgia, *J Clin Psych* 69(12):e35, 2008.
6. Wolfe F, Walitt B: Culture, science and the changing nature of fibromyalgia, *Nature Rev Rheumatol* 9(12):751-755, 2013.
7. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH: The science of fibromyalgia, *Mayo Clinic Proc* 86(9):907-911, 2011.
8. Inanici F, Yunus MB: History of fibromyalgia: past to present, *Curr Pain Headache Rep* 8:369-378, 2004.
9. Gowers W: Lumbago: Its lessions and analogues, *Br Med J* 1:117-121, 1904.
10. Hench P, Boland E: The management of chronic arthritis and other rheumatic diseases among soldiers of the United States army, *Ann Rheum Dis* 5:106-114, 1946.
11. Smythe HA, Moldofsky H: Two contributions to understanding of the fibrositis syndrome, *Bull Rheum Dis* 28:928-931, 1977.
12. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, et al: Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls, *Semin Arthritis Rheum* 11:151-171, 1981.
13. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, et al: Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects, *Psychosom Med* 37:341-351, 1975.
14. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 33:160-172, 1990.
15. Clauw DJ: Pain management: Fibromyalgia drugs are 'as good as it gets' in chronic pain, *Nature Rev Rheumatol* 6(8):439-440, 2010.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity, *Arthritis Care Res* 62(5):600-610, 2010.
17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia, *J Rheumatol* 38(6):1113-1122, 2011.
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MD, et al: Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria, *Semin Arthritis Rheum* 46(2016):319-329, 2016.
19. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, et al: A framework for fibromyalgia management for primary care providers, *Mayo Clinic Proc* 87(5):488-496, 2012.
20. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al: Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria, *Arthritis Care Res* 66:1364-1373, 2014.
21. Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, et al: The ACTTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions, *J Pain* 15:241-249, 2014.
22. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al: AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia, *J Pain*, 2018.
23. Dean LE, Arnold LM, Crofford L, et al: Impact of moving from a widespread to multisite pain definition on other fibromyalgia symptoms, *Arthritis Care Res* 69:1878-1886, 2018.
24. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population, *Arthritis Rheum* 38:19-28, 1995.
25. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M: Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology Int* 37:1527-1539, 2017.
26. White KP, Speechley M, Harth M, et al: The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario, *J Rheumatol* 26(7):1570-1576, 1999.
27. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, et al: Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood, *Pediatrics* 133(3):e592-600, 2014.
28. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al: The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes, *J Clin Rheumatol* 12(3):124-128, 2006.
29. Gallagher AA, Thomas JM, Hamilton WT, et al: Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001, *J R Soc Med* 97:571-575, 2004.
30. Collin SM, Bakken IJ, Nazareth I, et al: Trends in the incidence of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in the UK, 2001-2013: a Clinical Practice Research Datalink study, *J R Soc Med* 110:231-244, 2017.
31. Lee YC, Lu G, Boire G, et al: Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort, *Ann Rheum Dis* 72:949-954, 2013.
32. Mease PJ, Arnold LM, Crofford LJ, et al: Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises, *Arthritis Rheum* 59:952-960, 2008.
33. Gedalia A, Press J, Klein M, et al: Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren, *Ann Rheum Dis* 52:494-496, 1993.
34. Di Stefano G, Celletti C, Baron R, et al: Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type, *Eur J Pain* 20:1319-1325, 2016.
35. Civelek GM, Ciftkaya PO, Karatas M: Evaluation of restless legs syndrome in fibromyalgia syndrome: an analysis of quality of sleep and life, *J Back Musculoskelet Rehabil* 27:537-544, 2014.
36. Arnold LM, Bradley LA, Clauw DJ, et al: Evaluating and diagnosing fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders, *J Clin Psych* 69(10):e28, 2008.
37. Kravitz HM, Katz RS: Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice, *Rheumatology Int* 35:1115-1125, 2015.
38. Glass JM: Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions, *Curr Rheumatol Rep* 8:425-429, 2006.
39. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH: Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia, *Mayo Clinic Proc* 86(5):457-464, 2011.
40. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al: Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity, *Rheumatology Int* 34(9):1275-1280, 2014.
41. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, et al: Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 57:1453-1460, 2018.
42. Hughes G, Martinez C, Myon E, et al: The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice, *Arthritis Rheum* 54:177-183, 2006.
43. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al: Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study, *Arch Intern Med* 166:1649-1654, 2006.
44. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, et al: Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders, *Am J Med* 92:363-367, 1992.
45. Aaron LA, Buchwald D: A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions, *Ann Intern Med* 134:868-881, 2001.
46. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, et al: Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders, *J Clin Psych* 67(8):1219-1225, 2006.
47. Bondesson D, Larrosa Pardo F, Stigmar K, et al: Comorbidity between pain and mental illness—Evidence of a bidirectional relationship, *Eur J Pain* 22:1304-1311, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Wolfe F, Michaud K, Pincus T: Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire, *Arthritis Rheum* 50:3296-3305, 2004.
49. Wolfe F, Pincus T, Fries JF: Usefulness of the HAQ in the clinic, *Ann Rheum Dis* 60:811, 2001.
50. Bennett RM, Friend R, Jones KD, et al: The revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric proterties, *Arthritis Res Ther* 11:R120, 2009.
51. Choy EH, Arnold LM, Clauw DJ, et al: Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome, *J Rheumatol* 36(10):2330-2334, 2009.
52. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition, *Hum Mol Genet* 14:135-143, 2005.
53. McBeth J, Jones K: Epidemiology of chronic musculskeletal pain, *Best Practice Res Clin Rheumatol* 21:403-425, 2007.
54. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, et al: The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study, *Arthritis Rheum* 50:944-952, 2013.
55. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al: A population-based twin study of functional somatic syndromes, *Psychol Med* 39:497-505, 2009.
56. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al: Importance of genetic influences on chronic widespread pain, *Arthritis Rheum* 54:1682-1686, 2006.
57. Hocking LJ, Smith BH, Jones GT, et al: Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study, *Pain* 149:143-151, 2010.
58. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al: The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia, *Neurobiol Dis* 6:433-439, 1999.
59. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, et al: Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region, *Arthritis Rheum* 42:2482-2488, 1999.
60. Nicholl BI, Holliday KL, Macfarlane GJ, et al: Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculskeletal pain: results from two population-based cohorts, *Arthritis Rheum* 63:810-818, 2011.
61. Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, et al: Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing, *Pain* 102:243-250, 2003.
62. Staud R, Rodriguez ME: Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:90-98, 2006.
63. Staud R: Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain, *Best Practice Res Clin Rheumatol* 25:155-164, 2011.
64. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, et al: Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome, *Pain* 102:87-95, 2003.
65. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, et al: Abnormal sensitization and temporal summation of second pain in patients with fibromyalgia syndrome, *Pain* 91:165-175, 2001.
66. Staud R, Weyl EE, Riley 3rd JL, et al: Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients, *PLoS One* 18:e89086, 2014.
67. de la Coba R, Bruehl S, Moreno-Padilla M, et al: Responses to slowly repeated evoked pain stimuli in fibromyalgia patients: Evidence of enhanced pain sensitization, *Pain Med* 18:1778-1786, 2017.
68. de la Coba R, Bruehl S, Galvez-Sanchez CM, et al: Slowly repeated evoked pain as a marker of central sensitization in fibromyalgia: diagnostic accuracy and reliability in comparison with temporal summation of pain, *Psychosom Med* 80:573-580, 2018.
69. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al: Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition, *Pain* 114:295-302, 2005.
70. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, et al: Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia, *J Neurosci* 27:10000-10006, 2007.
71. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, et al: Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain, *Eur J Neurosci* 25:3576-3582, 2007.
72. Phillips K, Clauw DJ: Central pain mechanisms in chronic pain states—maybe it is all in their head, *Best Practice Res Clin Rheumatol* 25(2):141-154, 2011.
73. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P: Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination, *Autoimmun Rev* 8:41-43, 2008.
74. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, et al: Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury, *Arthritis Rheum* 40:446-452, 1997.
75. Park JH, Phothimat P, Oates CT, et al: Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 41:406-413, 1998.
76. Shang Y, Gurley K, Symons B, et al: Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia, *Arthritis Res Ther* 14(F236), 2012.
77. Srikuea R, Symons B, Long DE, et al: Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women, *Arthritis Rheum* 65:519-528, 2013.
78. Caro XJ, Winter EF: Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications, *Arthritis Rheum* 66:1945-1954, 2014.
79. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, et al: Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia, *Pain* 156:2319-2325, 2015.
80. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, et al: Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia, *Pain* 154:2310-2316, 2013.
81. Clauw DJ: What is the meaning of "small fiber neuropathy" in fibromyalgia? *Pain* 156:2115-2116, 2015.
82. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al: Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 46:1333-1343, 2002.
83. Napadow V, Harris RE: What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of "centralized" pain? *Arthritis Res Ther* 16:425, 2014.
84. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, et al: Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain, *Arthritis Rheum* 60:3146-3152, 2009.
85. Harte SE, Clauw DJ, Napadow V, et al: Pressure Pain Sensitivity and Insular Combined Glutamate and Glutamine (Glx) Are Associated with Subsequent Clinical Response to Sham But Not Traditional Acupuncture in Patients Who Have Chronic Pain, *Medical Acupuncture* 25(2):154-160, 2013.
86. Napadow V, Kim J, Clauw DJ, et al: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 64(7):2398-2403, 2012.
87. Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, et al: Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia, *J Pain* 15(8):815-826, 2014, e1.
88. Lazaridou A, Kim JC, M C, Loggia ML, et al: Effects of cognitive-behavioral therapy (CBT) on brain connectivity supporting catastrophizing in fibromyalgia, Clin J Pain 33:215-221, 2017.
89. Fallon N, Chiu Y, Nurmikko T, et al: Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients, *PLoS One* 11:e159198, 2016.
90. Albrecht DS, Forsberg A, Sandstrom A, et al: Brain glial activation in fibromyalgia—A multi-site positron emission tomography investigation, *Brain Behav Immun* 75:72-83, 2019.
91. Milligan ED, Twining C, Chacur M, et al: Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats, *J Neurosci* 23:1026-1040, 2003.
92. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, et al: Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents, *Arthritis Res Ther* 7:R992-R1000, 2005.
93. McBeth J, Silman AJ, Gupta A, et al: Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculskeletal pain:

findings of a population-based prospective cohort study, *Arthritis Rheum* 56:360-371, 2007.
94. Martinez-Martinez LA, Mora T, Vargas A, et al: Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies, *J Clin Rheumatol* 20:146-150, 2014.
95. Eisenlohr-Moul TA, Crofford LJ, Howard TW, et al: Parasympathetic reactivity in fibromyalgia and temporomandibular disorder: associations with sleep problems, symptoms severity, and functional impairment, *J Pain* 16:247-257, 2015.
96. Nicholl BI, Macfarlane GJ, Davies KA, et al: Premorbid psychosocial factors are associated with poor health-related quality of life in subjects with new onset of chronic widespread pain—results from the EPIFUND study, *Pain* 141:119-126, 2009.
97. Gupta A, Silman AJ, Ray D, et al: The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study, *Rheumatol (Oxford)* 46:666-671, 2007.
98. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, et al: Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. Associations with health care seeking and disability status but not pain severity, *Arthritis Rheum* 40:453-460, 1997.
99. Fitzcharles MA, Rampakakis E, Ste-Marie PA, et al: The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia, *J Rheumatol* 41(7):1398-1404, 2014.
100. Turk DC, Adams LM: Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients, *Pain Manag* 6:357-369, 2016.
101. Torres X, Bailles E, Valdes M, et al: Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identified subgroups of patients, *Gen Hosp Psych* 35:640-648, 2013.
102. Bucourt E, Martaille V, Mulleman D, et al: Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other rheumatic diseases, *Joint Bone Spine* 84:203-207, 2017.
103. Seto A, Han X, Price LL, et al: The role of personality in patient with fibromyalgia, *Clin Rheumatol* 38:149-157, 2019.
104. Naylor A, Boag S, Gustin SM: New evidence for a pain personality? A critical review of the last 120 years of pain and personality, *Scand J Pain* 17:58-67, 2017.
105. Thieme K, Turk DC, Flor H: Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum* 57:830-836, 2007.
106. Thieme K, Turk DC, Gracely RH, et al: The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients, *J Pain* 16:186-196, 2015.
107. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia, *Ann Rheum Dis* 76:318-328, 2017.
108. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al: 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary, *Pain Res Management* 18(3):119-126, 2013.
109. Annemans L, Wessely S, Spaepen E, et al: Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum* 58:895-902, 2008.
110. White KP, Nielson WR, Harth M, et al: Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service ulitlization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain, *Arthritis Rheum* 47:260-265, 2002.
111. Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, et al: Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 72:955-962, 2013.
112. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al: Exercise for treating fibromyalgia syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003786, 2007.
113. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, et al: Exercise for fibromyalgia: a systematic review, *J Rheumatol* 35:1130-1144, 2008.
114. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al: Aerobic exercise training for adjults with fibromyalgia, *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD012700, 2017.
115. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, et al: Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence, *Curr Rheumatol Rev* 10:45-79, 2014.
116. Mist SD, Firestone KA, Jones KD: Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis, *J Pain Res* 6:247-260, 2013.
117. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, et al: Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial, *BMJ Open* 360(k851), 2018.
118. Naumann J, Sadaghiani C: Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arthritis Res Ther* 16:R141, 2014.
119. Yang B, Yi G, Hong W, et al: Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis, *J Tradit Chin Med* 34:381-391, 2014.
120. Noehren B, Dailey DL, Rakel BA, et al: Effect of transcuteneous electrical nerve stimulation on pain, function, and quality of life in fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial, *Phys Ther* 95:129-140, 2015.
121. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al: Cognitive behavioral therapies for fibromyalgia, *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009796, 2013.
122. Bernardy K, Klose P, Welsch P, et al: Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioral therapies in fibromyalgia syndrome—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Eur J Pain* 22:242-260, 2018.
123. Cash E, Salmon P, Weissbecker I, et al: Mindfulness meditation alleviates fibromyalgia symptoms in women: results of a randomized clinical trial, *Ann Behav Med* 49:310-330, 2015.
124. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L: Management of fibromyalgia syndrome, *JAMA* 292(19):2388-2395, 2004.
125. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al: EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome, *Ann Rheum Dis* 67:537-541, 2008.
126. Hauser W, Arnold B, Eich W, et al: Management of fibromyalgia syndrome—an interdisciplinary evidence-based guideline, *Ger Med Sci* 6(Doc14), 2008.
127. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, et al: Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 50:532-543, 2011.
128. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ: Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy, *Nature Rev Rheumatol* 7(9):518-527, 2011.
129. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review, Rheumatol Int 18;38:2217-2224.
130. Welsch P, Bernardy K, Derry S, et al: Mirtazapine for fibromyalgia in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD12708, 2018.
131. Crofford LJ, Rowbotham MD, Mease PJ, et al: Pregabalin for the treatment of fibromylagia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52:1264-1273, 2005.
132. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al: Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *Arthritis Rheum* 56:1336-1344, 2007.
133. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al: Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—a meta-analysis of randomized controlled trials, *Pain* 145:69-81, 2009.
134. Hauser W, Petzke F, Sommer C: Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome, *J Pain* 11:505-521, 2010.
135. Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA: Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management—An overview of systematic reviews, *Eur J Pain* 22:455-470, 2018.
136. Gaskell H, Moore RA, Derry S, et al: Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 9(CDO12329), 2016.
137. Metyas S, Chen CL, Yeter K, et al: Low dose naltrexone in the treatment of fibromyalgia, *Curr Rheumatol Rev* 14:177-180, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

138. Younger J, Noor N, McCue R, et al: Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels, *Arthritis Rheum* 65:529-538, 2013.
139. Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, et al: Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Pain* 152:1007-1017, 2011.
140. Vincent A, Whipple MO, McAllister SJ, et al: A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota, *BMJ Open* 5:e006681, 2015.
141. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, et al: The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients, *J Rheumatol* 38(10):2238-2246, 2011.

56 Análisis del líquido sinovial, biopsia sinovial y anatomía patológica sinovial

HANI S. EL-GABALAWY Y STACY TANNER

PUNTOS CLAVE

- El análisis de las muestras de líquido sinovial mediante recuento de leucocitos, citología, microscopia de luz polarizada, tinción de Gram y cultivo proporciona información diagnóstica clave, en particular en la monoartritis aguda.
- La biopsia sinovial realizada mediante técnicas con aguja a ciegas o con artroscopia puede aportar información diagnóstica valiosa, en particular en la monoartritis persistente.
- Aunque las características histopatológicas de la sinovitis generalmente son inespecíficas, algunas enfermedades sinoviales pueden diagnosticarse con pequeñas biopsias de tejido sinovial.
- El análisis del tejido sinovial mediante inmunohistología y otras técnicas moleculares ha sido muy útil para comprender los mecanismos de la sinovitis.
- El análisis secuencial de muestras de tejido sinovial en el contexto de estudios terapéuticos proporciona información única sobre los efectos del tratamiento en el órgano diana.

Introducción

El análisis del líquido sinovial y del tejido sinovial obtenidos de las articulaciones enfermas proporciona información diagnóstica importante en contextos clínicos específicos y es muy útil para abordar diversas cuestiones de investigación sobre la patogenia y los mecanismos de las enfermedades reumáticas. Muchas articulaciones periféricas son fácilmente accesibles para la obtención de muestras, tanto de los derrames de líquido sinovial como del tejido sinovial, aunque la rodilla representa la articulación que más se utiliza para recoger muestras. En este capítulo se analizan las técnicas utilizadas para obtener y examinar las muestras del tejido y el líquido sinoviales.

Análisis del líquido sinovial

Líquido sinovial en personas sanas

En condiciones normales, hay un pequeño volumen de líquido sinovial en todas las articulaciones, que forma una interfase fina entre las superficies del cartílago articular y proporciona un movimiento libre de fricción entre estas superficies. En una articulación grande como la rodilla, se estima que el volumen de líquido sinovial es inferior a 5 ml. Además, la presión intraarticular resulta típicamente subatmosférica. En cuanto a su composición, el líquido sinovial normal es un ultrafiltrado de plasma al que se añaden proteínas y proteoglucanos procedentes de los sinoviocitos similares a fibroblastos de la capa de revestimiento. La mayoría de los solutos de bajo peso molecular, como el O_2, el CO_2, el lactato, la urea, la creatinina y la glucosa, se difunden libremente a través del endotelio fenestrado de la membrana sinovial y habitualmente están presentes en concentraciones comparables con las del plasma. Se han encontrado evidencias del transporte activo de glucosa. La concentración total de proteínas en el líquido sinovial normal es de 1,3 g/dl. La concentración de proteínas plasmáticas individuales es inversamente proporcional a su tamaño molecular, de forma que las proteínas pequeñas, como la albúmina, están presentes en concentraciones de aproximadamente el 50% de las concentraciones plasmáticas, mientras que las concentraciones de las proteínas grandes, como el fibrinógeno, las macroglobulinas y las inmunoglobulinas, son bajas. En contraste con esta entrada selectiva que depende del tamaño, la eliminación de las proteínas del líquido sinovial a través de los vasos linfáticos sinoviales no está limitada por el tamaño. El hialuronano constituye el proteoglucano principal sintetizado por las células sinoviales y secretado en el líquido sinovial. Está muy polimerizado y alcanza pesos moleculares superiores a un millón de daltons, lo que le da a este líquido su viscosidad característica. También se encarga de retener pequeñas moléculas en el líquido sinovial. La capacidad lubricante del líquido sinovial se atribuye a una glucoproteína llamada *lubricina*[1]. Esta molécula se ha descrito en su totalidad a partir del estudio de individuos con mutaciones en el gen *PRG4,* que codifica su producción[2]. Estas mutaciones dan como resultado un trastorno autosómico recesivo de pérdida de función denominado *síndrome de camptodactilia-artropatía-coxa vara-pericarditis,* que produce una artropatía progresiva, no inflamatoria, que se caracteriza por la destrucción grave del cartílago asociada a proliferación de las células del revestimiento sinovial. La función de la lubricina en el mantenimiento de la salud del cartílago se ha demostrado aún más en un modelo murino *knockout*[3].

Acumulación de derrames sinoviales

El líquido sinovial y su contenido se eliminan a través de los vasos linfáticos sinoviales por un proceso facilitado por el movimiento de la articulación. El exceso de líquido puede acumularse en cualquier articulación diartrodial como resultado de muchos procesos, como trastornos no inflamatorios, inflamatorios y sépticos. Además, puede

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

producirse hemartrosis manifiesta debido a trastornos tanto traumáticos como no traumáticos. El mecanismo más importante que contribuye a la acumulación de derrames articulares es el aumento de la permeabilidad microvascular sinovial. Esta permeabilidad permite un aumento del flujo de las proteínas plasmáticas, en particular de las proteínas más grandes, que, a su vez, aumenta la presión osmótica y contribuye al derrame. Los leucocitos se acumulan en el líquido después de la transmigración a través del endotelio, estimulada por quimiocinas producidas en la membrana sinovial. La capacidad de los vasos linfáticos sinoviales para eliminar las proteínas, las células y los desechos es superada rápidamente, lo que a su vez contribuye a su acumulación en el compartimento sinovial.

Artrocentesis

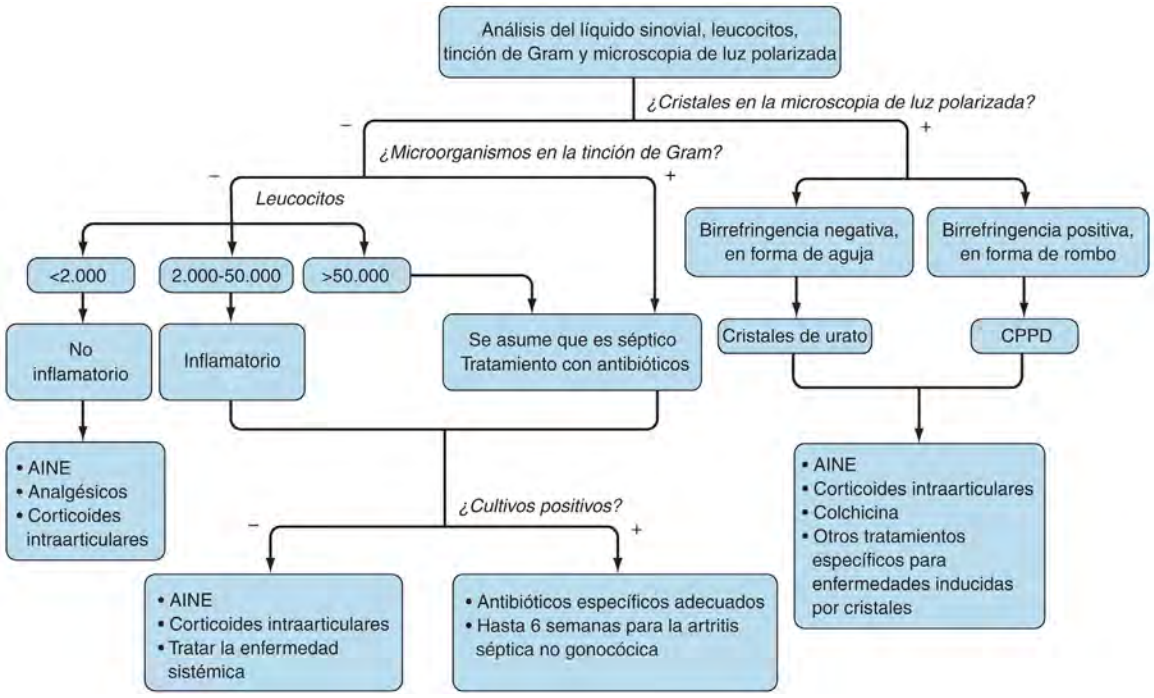
La mayoría de las articulaciones periféricas son fácilmente accesibles para la artrocentesis diagnóstica, y la intervención puede realizarse en casi cualquier centro de atención ambulatoria equipado para intervenciones estériles. Las articulaciones que son menos accesibles debido a su localización más profunda, como la cadera, pueden requerir una técnica de imagen en la que se utilicen la radioscopia o la ecografía para guiar la aguja y asegurar una colocación precisa. En el capítulo 57 se describen los detalles de las técnicas usadas para la artrocentesis. Puesto que la facilidad con la que se aspira el líquido articular depende del calibre de la aguja utilizada, los médicos deben intentar la artrocentesis con una aguja de calibre adecuado, especialmente en las articulaciones más grandes. Por otra parte, han de evitarse los gradientes de alta succión creados por las jeringas grandes, ya que en realidad pueden reducir la capacidad del médico para aspirar el líquido sinovial con éxito. La dificultad para aspirar el líquido sinovial puede deberse a factores intraarticulares, como la viscosidad, la presencia de desechos (como los «granos de arroz») y la localización del líquido en áreas inaccesibles. La instilación de una pequeña cantidad de solución salina estéril puede ayudar a obtener suficiente líquido para el cultivo en situaciones en las que la sospecha de infección es alta y la aspiración directa resulta difícil.

Una vez obtenidas, es importante analizar las muestras de líquido sinovial aspirado lo antes posible para evitar resultados falsos. Lo mejor es realizar el recuento de leucocitos y el recuento diferencial en muestras frescas. Si la muestra no puede analizarse enseguida y hay que almacenarla a corto plazo, tiene que mantenerse a 4 °C. Es preferible añadir una alícuota en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o heparina para prevenir la coagulación. Debe evitarse retrasar el análisis más de 48 h. En la figura 56.1 se muestra un algoritmo simplificado para el análisis de muestras de líquido sinovial.

Examen macroscópico

El médico puede obtener una primera impresión de la naturaleza del líquido sinovial cuando está entrando en la jeringa durante la propia artrocentesis. Por ejemplo, la viscosidad es evidente en este paso. Como se ha mencionado, el líquido sinovial normal resulta muy viscoso debido a su contenido de hialuronano y forma una cadena larga cuando se expulsa una gota desde la punta de la aguja. Cuando el aumento creciente del grado de inflamación se asocia al reclutamiento y la activación de leucocitos en la cavidad sinovial, el hialuronano se digiere y se produce una pérdida de la viscosidad que se aprecia como una disminución de la «rigidez» del líquido. Los desechos grandes, como los «granos de arroz» (que se cree que se originan de las vellosidades sinoviales isquémicas desprendidas), pueden ser visibles mientras son aspirados y detener bruscamente el flujo del líquido hacia la jeringa, lo que requiere manipulación y reorientación de la aguja.

La inspección del líquido sinovial aspirado puede proporcionar otra información diagnóstica importante. Por ejemplo, el líquido purulento florido es completamente opaco porque contiene un número muy elevado de leucocitos, pero en un contexto no inflamatorio puede resultar tan transparente que puede leerse texto impreso a través de él. El líquido sinovial inflamatorio del tipo que puede aspirarse de un paciente con artritis reumatoide (AR) activa es turbio y translúcido. El grado de translucidez depende de la intensidad de la respuesta inflamatoria y de la concentración de leucocitos en la muestra. El



● **Fig. 56.1** Algoritmo simplificado para el análisis de muestras de líquido sinovial y el inicio de un plan de tratamiento. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *CPPD,* pirofosfato cálcico dihidratado; −, prueba negativa; +, prueba positiva.

líquido sinovial de los pacientes con ocronosis puede tener un aspecto moteado, y en la inspección macroscópica pueden verse los restos de partículas de las prótesis articulares.

Durante la artrocentesis, determinar si la presencia de sangre en el líquido sinovial aspirado indica una hemartrosis o si es el resultado de un traumatismo causado por la propia intervención puede suponer un reto importante para el médico. En el segundo caso, la sangre puede permanecer sin mezclarse con el líquido sinovial y aparecer como vetas rojas en el líquido, que es amarillento. En el caso de la hemartrosis, el líquido sinovial generalmente resulta sanguinolento de forma homogénea y no se forma un coágulo. Las causas de la hemartrosis franca son variadas y comprenden traumatismos, sinovitis vellonodular pigmentada, tumores, hemofilia y otros trastornos hemorrágicos o terapia anticoagulante, articulación de Charcot y, ocasionalmente, inflamación intensa debido a una artropatía crónica, como AR o artritis psoriásica.

Recuento de leucocitos

Su análisis y la citología proporcionan información diagnóstica importante respecto a la causa de un derrame sinovial (tabla 56.1). Para hacer un análisis rápido, se coloca una muestra fresca en un tubo heparinizado y, si el líquido es especialmente viscoso, puede precisarse diluirlo en solución salina normal antes de hacer el recuento. El líquido sinovial normal contiene menos de 180 céls. nucleadas/mm^3, la mayoría de las cuales se originan como células del revestimiento sinovial descamadas. El recuento de leucocitos clasifica de forma amplia el líquido sinovial como no inflamatorio (<2.000 céls./mm^3), inflamatorio (2.000-50.000 céls./mm^3) y séptico (>50.000 céls./mm^3). Durante una punción traumática en la que pueden introducirse leucocitos circulantes en la muestra, junto con cifras altas de eritrocitos, pueden aplicarse cálculos correctores para tener en cuenta dichos leucocitos[4]. Estas definiciones proporcionan directrices generales para ayudar a reducir el diagnóstico diferencial, más que representar las propiedades biológicas inherentes del líquido.

Las causas más frecuentes del líquido sinovial no inflamatorio son los trastornos mecánicos de la articulación y la artrosis. Otras causas son endocrinopatías, como acromegalia e hiperparatiroidismo; trastornos hereditarios, como ocronosis, hemofilia (que también puede presentarse con hemartrosis), síndrome de Ehlers-Danlos y enfermedades de Wilson y de Gaucher; trastornos adquiridos, como enfermedad de Paget, necrosis avascular y la osteocondritis disecante, y una enfermedad poco frecuente llamada *hidrartrosis intermitente,* en la que se produce derrame articular de forma cíclica. En el otro extremo, los recuentos de leucocitos de 50.000 a 300.000 céls./mm^3 se asocian con más frecuencia a artritis séptica y deben impulsar al médico a tratar al paciente de forma provisional como si se hubiera hecho este diagnóstico hasta que pueda excluirse con un alto grado de certeza, lo que normalmente requiere los resultados definitivos del cultivo y, posiblemente, repetir la aspiración. Los recuentos de leucocitos superiores a 50.000 céls./mm^3 son frecuentes en la artritis aguda inducida por cristales, en particular en la gota. Los recuentos de células inflamatorias entre 3.000 y 50.000 céls./mm^3 se observan en una amplia gama de trastornos articulares, incluidos muchos casos de artritis séptica. Por tanto, la mayoría de los pacientes con ataques agudos de gota y pseudogota, AR activa, artritis reactiva y artritis psoriásica, así como los pacientes con artritis gonocócica y otras formas no piógenas de artritis séptica, típicamente presentan recuentos celulares del líquido sinovial dentro de este rango (v. tabla 56.1).

Citología del líquido sinovial

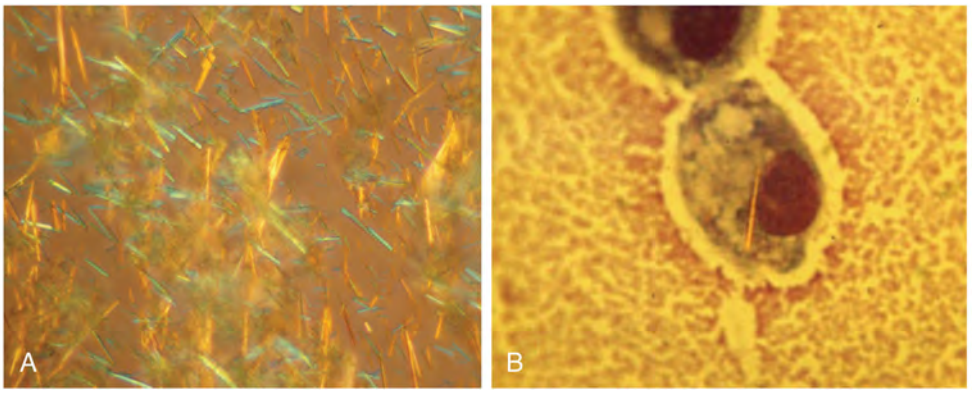
La descripción de las células presentes en el líquido sinovial es un importante paso diagnóstico que el examinador puede realizar al principio mediante la citología en fresco del líquido sinovial. Para realizar el análisis en fresco, se coloca una gota de líquido sinovial en un portaobjetos de vidrio limpio, que luego se cubre con un cubreobjetos, y se examina con el microscopio óptico a baja y a alta potencia. Además de los leucocitos, y en el caso de golpes traumáticos o hemartrosis, o si hay gran número de eritrocitos, el montaje en fresco puede revelar la presencia de grupos de fibrina y cristales, fragmentos de cartílago y membrana sinovial y gotitas de lípidos. Todos pueden parecer material amorfo, y hay que tener cuidado de no presuponer su composición sin hacer un estudio más exhaustivo.

TABLA 56.1 Características del líquido sinovial

	Aspecto	Viscosidad	Células/mm^3	PMN	Cristales	Cultivo
Normal	Transparente	Alta	<200	<10%	Negativos	Negativo
Artrosis	Transparente	Alta	200-2.000	<10%	Ocasionalmente de pirofosfato cálcico e hidroxiapatita	Negativo
Artritis reumatoide	Translúcido	Baja	2.000-50.000	Variable	Negativos	Negativo
Artritis psoriásica	Translúcido	Baja	2.000-50.000	Variable	Negativos	Negativo
Artritis reactiva	Translúcido	Baja	2.000-50.000	Variable	Negativos	Negativo
Gota	De translúcido a turbio	Baja	200->50.000	>90%	En forma de aguja de urato monosódico monohidratado con birrefringencia negativa	Negativo
Pseudogota	De translúcido a turbio	Baja	200-50.000	>90%	Romboides de pirofosfato cálcico con birrefringencia positiva	Negativo
Artritis bacteriana	Turbio	Variable	2.000->50.000	>90%	Negativos	Positivo
SVNP	Hemorrágico o pardo	Baja	—	—	Negativos	Negativo
Hemartrosis	Hemorrágico	Baja	—	—	Negativos	Negativo

PMN, polimorfonucleares; *SVNP,* sinovitis vellonodular pigmentada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 56.2** (A) Cristales de urato en el tofo de un paciente con artritis gotosa. Los cristales tienen birrefringencia negativa y forma de aguja. (B) Cristales de urato intracelulares como se muestran con la tinción de Wright. (Por cortesía de H. Ralph Schumacher, Jr.)

Los leucocitos del líquido sinovial se describen mejor mediante la tinción de un frotis seco del líquido. La tinción de Wright es la que más se utiliza. Después pueden evaluarse el fenotipo y la morfología de los leucocitos con alta potencia usando aceite de inmersión. El líquido sinovial de rango séptico que contiene más de 50.000 céls./mm^3 casi siempre se asocia a una alta preponderancia de leucocitos polimorfonucleares, a menudo superior al 90%. Los monocitos y los linfocitos predominan en el líquido sinovial de pacientes con artritis vírica, lupus y otros trastornos del tejido conjuntivo. Generalmente en las muestras de líquido sinovial de pacientes con AR activa, artritis reactiva, artritis psoriásica y ataques agudos de artritis inducida por cristales se observa una preponderancia de leucocitos polimorfonucleares, aunque en el líquido de los pacientes con AR temprana el recuento de leucocitos puede ser bajo y pueden predominar las células mononucleares. La presencia de un gran número de «ragocitos», que son granulocitos que han fagocitado inmunocomplejos, se asocia a AR activa y puede indicar un pronóstico desfavorable en esta enfermedad[5]. Las células de Reiter representan células mononucleares citofagocíticas que han fagocitado leucocitos polimorfonucleares apoptósicos. Esto puede representar una ruta por la que se evitan la autolisis y la liberación de mediadores perjudiciales desde estas últimas células[6]. La presencia de células de Reiter no es específica de la artritis reactiva ni de las espondiloartropatías en general. En ocasiones los eosinófilos predominan en el líquido sinovial, lo que puede asociarse a infección parasitaria, urticaria o síndrome hipereosinófilo. Se ha señalado que la citocentrifugación del líquido sinovial es el mejor método para realizar la citopatología, aunque la coste-efectividad de esta técnica resulta cuestionable en la mayoría de los contextos clínicos.

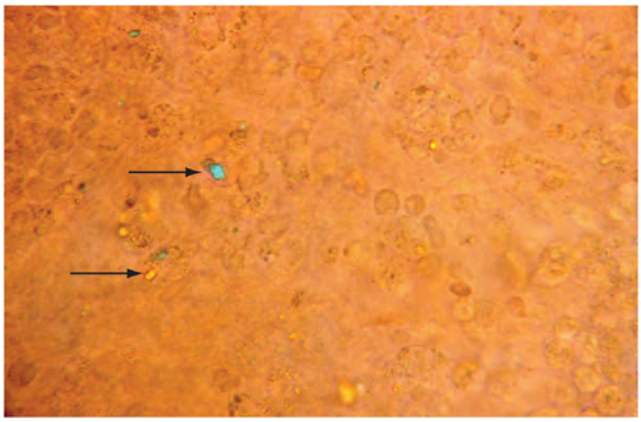
Análisis de frotis en fresco mediante microscopia de luz polarizada

La búsqueda de cristales utilizando la microscopia de luz polarizada es especialmente útil en el diagnóstico de la monoartritis o la oligoartritis agudas, en las que la gota y la pseudogota suelen formar parte del diagnóstico diferencial. En esta situación clínica, la confirmación de la ausencia de cristales patógenos en el líquido sinovial aumenta la probabilidad de artritis séptica, lo que provoca el inicio de la administración de antibióticos intravenosos y puede requerir ingreso hospitalario. Por tanto, el diagnóstico rápido y preciso de un trastorno provocado por cristales puede evitar una secuencia costosa e innecesaria de acontecimientos. Resulta útil que la persona o el equipo que realizan la artrocentesis también puedan examinar rápidamente la muestra mediante microscopia de luz polarizada. Para esta prueba se necesita un microscopio de luz polarizada funcional y que el examinador tenga la experiencia adecuada en la identificación de cristales utilizando esta técnica. Esto es especialmente importante en el caso de los cristales de pirofosfato de calcio, que resultan muy difíciles de detectar.

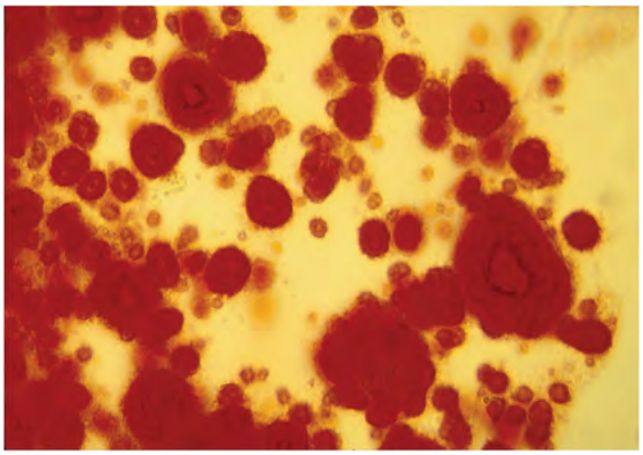
La persona que realiza la prueba debe tener cuidado de que el portaobjetos y el cubreobjetos estén libres de polvo, talco y otras partículas. Los cristales presentes en la muestra hacen girar la luz de forma que aparecen como objetos brillantes en un campo oscuro. Los desechos birrefringentes suelen estar dispersos por toda la imagen y no han de confundirse con cristales.

Normalmente el compensador rojo de primer orden se inserta inmediatamente debajo del filtro superior y sirve para bloquear la luz verde. El material birrefringente de la muestra aparece de color amarillo o azul brillante en el campo rojo generado por el compensador de primer orden. Cuando los cristales birrefringentes se giran en relación con el eje del compensador de primer orden, el color cambia de amarillo a azul, o viceversa. Los cristales que son amarillos cuando se orientan paralelos al eje del compensador son birrefringentes negativos, y los que son azules son birrefringentes positivos.

El análisis detallado de la muestra empleando el método descrito antes, tanto con baja como con alta potencia, facilita mucho la identificación de cristales en el líquido sinovial. La combinación de la morfología y la birrefringencia sirve para identificar los cristales. Los cristales de urato monosódico (MSU), como se muestra en la figura 56.2, son los más fáciles de identificar porque la carga de cristales generalmente es elevada durante los ataques agudos de gota. Se ha demostrado un buen grado de concordancia en la identificación de cristales de MSU entre los laboratorios[7-9]. Estos cristales aparecen como objetos en forma de aguja como una birrefringencia intensa negativa, muchos son intracelulares y han sido fagocitados por los leucocitos del líquido sinovial. Por el contrario, los cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD) que se observan durante los ataques de pseudogota tienden a ser objetos más pequeños, de forma romboide y con birrefringencia débil positiva, como se muestra en la figura 56.3. Debido a que la carga de cristales de CPPD durante un ataque de pseudogota tiende a ser relativamente baja y los cristales de CPPD resultan solo débilmente birrefringentes, es importante examinar todas las áreas de la muestra del portaobjetos y, posiblemente, preparar un segundo porta húmedo para excluir o confirmar este diagnóstico. La concordancia entre los laboratorios en el reconocimiento del CPPD es sustancialmente más baja que en el caso de los cristales de MSU[7-9]. Una situación particularmente difícil se presenta cuando no pueden identificarse cristales intracelulares pero se observan objetos extracelulares birrefringentes semejantes a cristales dispersos por todo el portaobjetos. La causa puede ser el polvo de los guantes o la suciedad del portaobjetos.



● **Fig. 56.3** Cristales de pirofosfato cálcico en el líquido sinovial de un paciente con pseudogota. Los cristales tienen birrefringencia positiva y forma de rombo *(flechas).* (Por cortesía de H. Ralph Schumacher, Jr.)

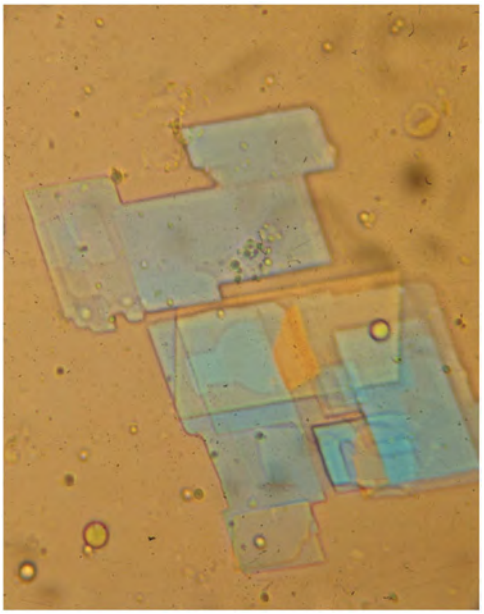


● **Fig. 56.4** Grupos de cristales de hidroxiapatita cálcica tras la tinción con rojo de alizarina. Los cristales no son birrefringentes. (Por cortesía de H. Ralph Schumacher, Jr.)

Igual que en otros análisis del líquido sinovial, debe realizarse la preparación en fresco y analizarse tan pronto como sea posible, aunque los cristales todavía pueden identificarse con éxito después del almacenamiento prolongado de las muestras. La carga de cristales se reduce sustancialmente a medida que el ataque inflamatorio agudo disminuye, lo que dificulta hacer un diagnóstico específico cuando empieza a disminuir. Se han detectado cristales de urato en el líquido sinovial entre ataques de gota.

Puede haber depósitos de hidroxiapatita o de fosfato cálcico básico dentro de la articulación y en localizaciones periarticulares, como alrededor de la zona del hombro, y se asocian a artrosis. Estos cristales se han relacionado con un síndrome especialmente destructivo que se ha denominado *hombro de Milwaukee*[10]. La hidroxiapatita puede detectarse en el líquido sinovial, pero, como estos cristales generalmente no son birrefringentes, no es posible identificarlos mediante microscopia de luz polarizada. Un método útil y rápido para detectar hidroxiapatita y otros cristales que contienen calcio, como fosfato octacálcico y tricálcico, consiste en teñir el líquido con rojo de alizarina S y buscar grupos de cristales con el microscopio óptico normal (fig. 56.4). Estos cristales también se han identificado usando la microscopia electrónica, aunque este método no suele estar disponible para el médico.

Los cristales de colesterol sinoviales aparecen como estructuras planas en forma de placa, con esquinas con muescas (fig. 56.5), y los cristales de lípidos tienen el aspecto de cruces de Malta. Ambos pueden resultar muy birrefringentes, tanto negativa como positivamente. Los cristales de corticoides pueden ser muy birrefringentes y parecer cristales de urato o de CPPD. En la exploración macroscópica pueden verse grandes cantidades de lípidos en el líquido sinovial; su importancia no está clara, pero en la mayoría de los casos es poco probable que sean patógenos.



● **Fig. 56.5** Cristales de colesterol en una muestra de líquido sinovial. (Por cortesía de H. Ralph Schumacher, Jr.)

Detección de microorganismos mediante la tinción de Gram, el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa del líquido sinovial

Una amplia variedad de microorganismos puede causar artritis séptica, pero los patógenos más frecuentes son las bacterias grampositivas, como estafilococos y estreptococos. Puesto que la artritis séptica causa una rápida destrucción de la articulación y puede propagarse por vía hematógena a otras áreas y se asocia a una mortalidad significativa, es imperativo que se realice un diagnóstico específico lo antes posible y que se inicie el tratamiento provisional con antibióticos de amplio espectro hasta que pueda confirmarse o excluirse este diagnóstico.

Se estima que con la tinción de Gram del líquido sinovial fresco se identifica un microorganismo en el 50% de los casos de artritis séptica[11], y la mayor sensibilidad se observa con los microorganismos grampositivos. Además, la especificidad de una tinción de Gram positiva se aproxima al 100%. Claramente esto indica que el valor predictivo positivo de la tinción de Gram resulta muy alto y que el valor predictivo negativo es sustancialmente más bajo. La prueba de referencia para el diagnóstico de la artritis séptica sigue siendo el cultivo bacteriológico, que tiene una sensibilidad del 75 al 95% y una especificidad del 90% en los casos de artritis séptica no gonocócica[12,13]. El uso de matraces de hemocultivo aumenta aún más el rendimiento de los cultivos sinoviales positivos[14]. Los cultivos bacteriológicos son los únicos estudios que proporcionan una guía para el tratamiento antimicrobiano específico. Puesto que la sensibilidad de estos cultivos disminuye drásticamente después de la institución del tratamiento antibiótico, resulta importante que el médico realice la artrocentesis antes de la administración de ningún antibiótico. Los cultivos deben realizarse incluso cuando se ha

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

demostrado la presencia de ácido úrico u otros cristales en el líquido sinovial porque la gota y la artritis séptica pueden coexistir[15]. En el caso de la artritis gonocócica, la sensibilidad del cultivo bacteriológico es baja, se estima que menor del 10%, incluso si se realiza en una muestra recogida utilizando los medios apropiados.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad para la detección de microorganismos en el líquido y en el tejido sinoviales, incluso en personas con cultivos negativos[16]. La mayoría de las bacterias pueden detectarse sobre la base de secuencias específicas de amplificación del ARN ribosómico (ARNr 16S). Actualmente la PCR es la técnica de elección para el diagnóstico de la artritis gonocócica[17,18] y un método muy sensible y específico para la detección de la artritis tuberculosa, aunque, como se analiza más adelante, el estudio del tejido sinovial es mejor que el estudio del líquido sinovial para hacer este diagnóstico[19,20]. La PCR también representa un método para comprobar si se ha eliminado con éxito el microorganismo agresor en los casos de artritis séptica[21,22].

La sensibilidad y la especificidad de la PCR en la detección de microorganismos sinoviales han de sopesarse con la importancia biológica de una prueba positiva. Los contaminantes se detectan fácilmente utilizando este método, y se requieren condiciones muy rigurosas para la obtención de las muestras con el fin de prevenir los falsos positivos. Además, los estudios de PCR del líquido y el tejido sinoviales de una gama de formas crónicas de artritis, incluidas la AR, la artrosis, la artritis reactiva y la artritis indiferenciada, han indicado la presencia de microorganismos en un número significativo de muestras[23,24]. Todavía no están claras la importancia biológica de estos hallazgos y la participación potencial del ADN o de los fragmentos de la pared celular bacteriana en la patogenia de estas artropatías.

Análisis bioquímico del líquido sinovial

Una serie de pruebas bioquímicas ampliamente disponibles puede contribuir a la impresión diagnóstica de las muestras de líquido sinovial aspirado, aunque la falta de especificidad de estos análisis bioquímicos tiende a limitar su utilidad[13,25]. Hace mucho tiempo se incluyeron en la práctica habitual las pruebas de glucosa, proteínas y lactato deshidrogenasa (LDH) en el líquido sinovial, y los valores obtenidos deben compararse con los valores séricos. Normalmente las muestras de la artritis séptica tienen concentraciones muy bajas de glucosa y altas de lactato y pH bajo; estos valores son indicativos de un cambio al metabolismo anaerobio. El líquido sinovial altamente inflamatorio de la AR presenta un perfil similar, junto con concentraciones elevadas de proteínas y LDH. Los valores de la presión de oxígeno (pO_2) en la sangre suelen estar en el intervalo hipóxico en el líquido sinovial de la AR y se relacionan con el aumento de lactato y el valor de la presión de dióxido de carbono (pCO_2) en la sangre[26,27]. En un estudio prospectivo realizado para evaluar estas pruebas en una gama de trastornos inflamatorios y no inflamatorios se observó una variabilidad considerable en cada categoría de diagnóstico, lo que limita su utilidad clínica[25].

Las pruebas serológicas del líquido sinovial para detectar el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y la concentración del complemento se han señalado como un método que puede utilizarse para confirmar el diagnóstico de AR o de otras enfermedades del tejido conjuntivo. En particular, en la AR el líquido sinovial puede ser positivo para el factor reumatoide incluso cuando el suero no lo es[28], y las concentraciones del complemento generalmente son bajas debido al consumo por los inmunocomplejos. Estos hallazgos no son lo suficientemente sensibles ni específicos para resultar útiles en un contexto clínico habitual.

Análisis del líquido sinovial en la investigación de la artritis

La facilidad con la que se aspira el líquido sinovial de muchas articulaciones inflamadas ha permitido realizar una amplia variedad de estudios de investigación con este material biológico. En los entornos de investigación, generalmente las células de las muestras de líquido sinovial se separan por centrifugación, y los componentes celulares y no celulares del líquido se analizan por separado. El análisis detallado del fenotipo y de las propiedades funcionales de los leucocitos del líquido sinovial ha aportado información, en especial en la investigación de la AR y de la artritis reactiva, en las que la inmunofenotipificación de las subpoblaciones de linfocitos ha proporcionado importantes pistas sobre la patogenia de estas enfermedades. En el caso de la artritis reactiva, en la que suelen identificarse microorganismos desencadenantes, se han dilucidado las respuestas proliferativas y de las citocinas de los linfocitos del líquido sinovial frente a antígenos derivados de *Chlamydia, Yersinia* y otros patógenos[29,30]. Los linfocitos T del líquido sinovial de los pacientes con artritis reactiva están sesgados hacia la producción de citocinas de los linfocitos T cooperadores (Th) 2, como las interleucinas (IL) 4 y 10, mientras que los linfocitos T del líquido sinovial de los pacientes con AR tienen un sesgo hacia Th1 y muestran defectos de la diferenciación de Th2[31-33].

El análisis de la parte no celular del líquido sinovial ha proporcionado información importante sobre una gama de moléculas solubles, que comprenden citocinas y factores de crecimiento[34], proteínas de la matriz extracelular, autoanticuerpos y concentraciones terapéuticas de fármacos. Además, los estudios proteómicos generales del líquido sinovial utilizando técnicas de fraccionamiento y espectrometría de masas están comenzando a proporcionar nuevos abordajes para entender la patogenia y el pronóstico de artropatías como la AR[35].

Biopsia sinovial

La obtención de muestras de tejido sinovial es un abordaje directo para definir los procesos patológicos que causan inflamación y dolor articulares. En situaciones clínicas puede ser especialmente útil en la evaluación de una monoartritis persistente no diagnosticada cuando otras pruebas, incluido el análisis del líquido sinovial, no han proporcionado un diagnóstico específico. En los entornos de investigación, el análisis de muestras del tejido sinovial ha aumentado exponencialmente nuestros conocimientos sobre los mecanismos patógenos subyacentes a la AR, las espondiloartropatías y otros trastornos articulares crónicos. Más recientemente se ha explorado la biopsia sinovial como un método para definir la respuesta del tejido diana a sustancias terapéuticas, en particular a tratamientos biológicos dirigidos.

Biopsia sinovial percutánea ciega

La biopsia percutánea con aguja suele realizarse según el método descrito originalmente por Parker y Pearson[36,37] utilizando la aguja de biopsia que lleva sus nombres. Se hace con más frecuencia en la articulación de la rodilla, aunque la técnica puede adaptarse fácilmente para su uso en otras articulaciones, como la muñeca, el codo, el tobillo o el hombro. Una modificación de la aguja de Parker-Pearson original ha facilitado la biopsia sinovial de las articulaciones pequeñas de la mano, como las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales[38]. En la técnica para biopsia sinovial de Parker-Pearson se emplea una aguja de calibre 14 G con una abertura lateral justo proximal al extremo que se inserta. Esta abertura presenta un borde cortante afilado para seccionar el tejido sinovial atrapado que se recoge aplicando succión con una jeringa de 3-5 ml. Con este abordaje se obtienen varias muestras de 1-3 mm dirigiendo el trócar en varias direcciones. Esto también sirve para minimizar el error de muestreo que puede producirse. Normalmente las muestras sinoviales son de color rosado y se obtienen fácilmente con un ligero movimiento de torsión. Debido a que la intervención es ciega, pueden obtenerse muestras de grasa, músculo o tejido fibroso que deben separarse de las verdaderas muestras sinoviales.

La biopsia sinovial percutánea puede realizarse fácilmente en la mayoría de los centros de atención ambulatoria utilizando equipos relativamente baratos, y recientemente la ecografía ha mejorado el rendimiento. La morbilidad global de la intervención es baja y resulta comparable a la de la artrocentesis, quizá con una tasa ligeramente superior de hemartrosis. El riesgo de hemartrosis puede minimizarse si el paciente no apoya el peso durante unas horas después de la intervención. El principal inconveniente de esta técnica radica en que es ciega. En comparación con la artroscopia guiada visualmente, las muestras derivadas de la interfase entre la membrana sinovial y el cartílago adyacente están subrepresentadas cuando se usa la técnica ciega[39,40]. Como se verá más adelante, este inconveniente resulta particularmente relevante para diversas cuestiones de investigación.

Biopsia sinovial guiada por artroscopia

Los especialistas en ortopedia emplean a menudo la artroscopia para el diagnóstico y el tratamiento de diversas artropatías, especialmente para los trastornos mecánicos de las estructuras intraarticulares, como los ligamentos cruzados y los meniscos. Durante las últimas dos décadas, la técnica artroscópica se ha adaptado para las biopsias sinoviales diagnósticas en contextos que no requieren un quirófano totalmente equipado y anestesia general. En la mayoría de los casos, la anestesia local intraarticular es suficiente para la intervención, aunque algunos pacientes pueden necesitar sedación consciente. La intervención se tolera bien y se asocia a baja morbilidad, aunque los riesgos de hemartrosis e infección son ligeramente superiores a los de la biopsia percutánea con aguja. Hay que dar instrucciones al paciente para que apoye el menor peso posible en las siguientes 24 a 48 h.

La ventaja principal de la artroscopia consiste en su capacidad para guiar visualmente la intervención de biopsia, lo que permite evaluar macroscópicamente la membrana sinovial y obtener muestras de las áreas que parecen estar gravemente afectadas por el proceso patológico de la interfase entre la membrana sinovial inflamada y el cartílago adyacente. Esta interfase es un área de especial interés para comprender la patogenia de las artropatías destructivas, como la AR[39]. Al igual que las muestras obtenidas mediante biopsia sinovial percutánea, las muestras individuales se asignan para estudios de laboratorio específicos dependiendo de la cuestión clínica o de investigación que se va a estudiar.

Biopsia sinovial ecoguiada

Los avances en la ecografía y la generalización de su aplicación en reumatología han facilitado la adopción de las biopsias sinoviales ecoguiadas. En un procedimiento normal, se anestesian las partes blandas y el espacio articular con un anestésico local; a continuación, se introduce una aguja gruesa de biopsia, normalmente del calibre 14-18 G, bajo guía ecográfica transversal para obtener varias muestras de la membrana sinovial (fig. 56.6). En las articulaciones más grandes, como la rodilla, puede usarse una aguja coaxial para entrar repetidamente a través de una única incisión cutánea. Al igual que en el método de Parker-Pearson, esto permite extraer muestras de articulaciones pequeñas, intermedias o grandes, con la ventaja de la visualización directa de la membrana sinovial que va a ser objeto de la biopsia.

La biopsia ecoguiada logra obtener con éxito muestras tisulares para su caracterización histopatológica y para extracción de ARN. El grosor de la membrana sinovial en la escala de grises de la ecografía representa el factor pronóstico independiente más importante de la cantidad y la calidad del tejido sinovial, comparado con la señal de Doppler potencia y el tamaño de la articulación biopsiada[41]. Cuando se compara con otras técnicas, como la biopsia con aguja a ciegas y la biopsia sinovial artroscópica, la biopsia ecoguiada resulta más eficaz que la biopsia con aguja a ciegas para conseguir tejido sinovial en articulaciones pequeñas[42].

● **Fig. 56.6** Biopsia sinovial ecoguiada. El recuadro muestra la aguja atravesando la articulación escafosemilunar y entrando en el tejido sinovial. (Tomado de Kelly S, Humby F, Filer A, et al. Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74[3]:611-7.)

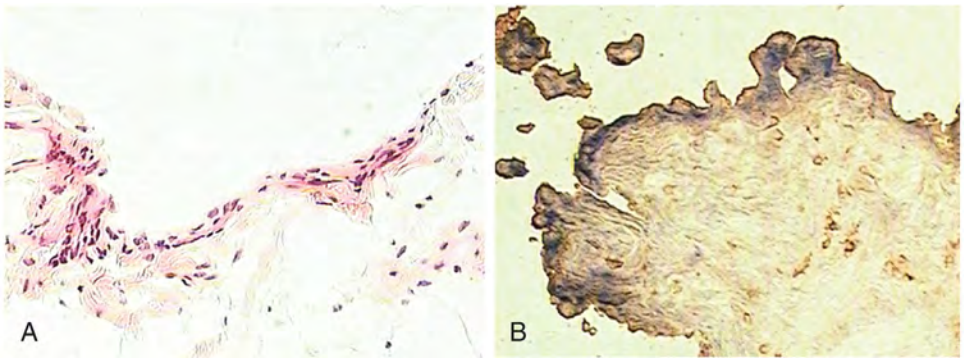
Procesamiento de muestras de tejido sinovial

Debe asignarse un número adecuado de muestras sinoviales individuales para su estudio con el microscopio óptico habitual utilizando fijación en formol e inclusión en parafina. Esto proporciona las secciones de más alta calidad para el análisis histológico con hematoxilina y eosina y permite la delimitación más precisa de los procesos patológicos en el tejido. Aunque las secciones fijadas en formol pueden emplearse en algunos casos para inmunohistología, la fijación con formol altera la conformación de muchos antígenos proteínicos, haciéndolos inaccesibles para la identificación específica mediante inmunohistología. Muchos de los marcadores moleculares usados para analizar la membrana sinovial enferma, incluidos marcadores de la superficie celular, citocinas, moléculas de adhesión y proteasas, requieren la congelación rápida de las muestras en un medio de montaje adecuado, con la temperatura óptima de corte, y la sección posterior utilizando un criostato. Las secciones pueden procesarse mediante anticuerpos específicos de antígeno monoclonales o policlonales, y el color puede conseguirse con uno de los diversos métodos de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa. Generalmente también se usa una contratinción nuclear para ayudar a orientar el tejido (hematoxilina en el caso de los estudios de inmunoperoxidasa). Si solo hay disponible tejido fijado en formol e incluido en parafina, un método alternativo para la detección de antígenos sensibles a la fijación con formol es la recuperación de antígeno.

Existen varios métodos disponibles de recuperación de antígeno, como los enzimáticos y térmicos[43], que se han empleado para recuperar con éxito una gama de antígenos a partir de muestras de tejido sinovial archivado para los estudios inmunohistológicos, aunque la calidad de las secciones de tejido suele deteriorarse después de la recuperación de antígeno. Se han desarrollado diversas técnicas de inmunohistología de doble tinción para la evaluación simultánea de la expresión de dos marcadores en la misma sección de tejido, aunque son muy laboriosas y con frecuencia precisan una considerable experimentación para conseguir buenas tinciones[44]. La fijación en formol disuelve los cristales, por lo que, si es una prueba diagnóstica, la muestra deberá fijarse en etanol.

La sensibilidad y especificidad de las técnicas de ADN y ARN moleculares proporcionan oportunidades sin precedentes para explorar la patogenia de los trastornos sinoviales. Aunque estos estudios pueden llevarse a cabo en cantidades muy pequeñas de tejido, hay que tener mucho cuidado a la hora de manipular y procesar las muestras para evitar la degradación de los ácidos nucleicos, en particular del ARN, ya que las enzimas ARNasa son ubicuas y pueden degradar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 56.7** Membrana sinovial normal. (A) Capa de revestimiento de una a dos células de profundidad formada por sinoviocitos similares a macrófagos (tipo A) y sinoviocitos similares a fibroblastos (tipo B). (B) Membrana sinovial normal teñida para la enzima uridina difosfoglucosa deshidrogenasa, un indicador de la síntesis de hialuronano por los sinoviocitos similares a fibroblastos.

rápidamente la pequeña cantidad de ARN presente en una muestra de tejido. Como se analiza más adelante, la búsqueda de ADN y ARN microbianos ha tenido un interés particular en los intentos de comprender la causa y la patogenia de la artritis reactiva, la AR y otras formas de sinovitis crónica de causa desconocida. Las técnicas utilizadas para analizar la expresión de genes humanos en muestras pequeñas de tejido han evolucionado rápidamente. Esto ha permitido la detección y cuantificación de múltiples transcritos de ARNm en cantidades muy pequeñas de material de biopsia, en muchos casos sin necesidad de amplificación[45,46].

Patología sinovial

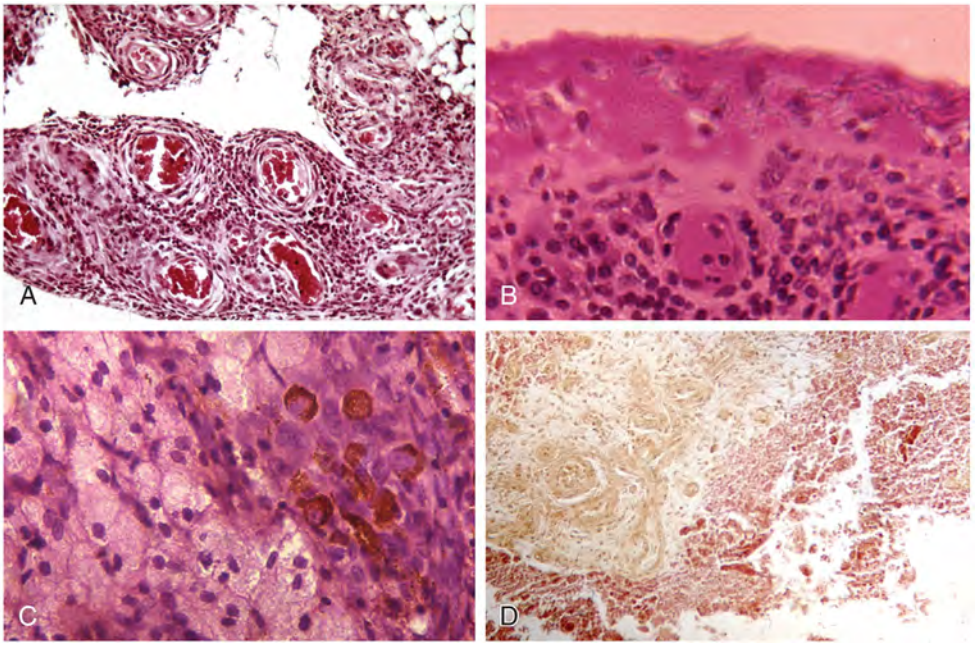
Membrana sinovial en personas sanas

En el capítulo 2 se proporciona una descripción detallada de la composición de la membrana sinovial sana. Histológicamente la capa de revestimiento sinovial normal tiene un espesor de una a tres células y consta de sinoviocitos similares a macrófagos (tipo A) y similares a fibroblastos (tipo B) estrechamente asociados, que no están separados del estroma subyacente por una membrana basal, como es el caso de un verdadero epitelio. En muchas áreas, los huecos visibles en esta capa de revestimiento permiten que las moléculas pequeñas se difundan fácilmente a través de la matriz extracelular hasta el líquido sinovial. Los dos tipos de sinoviocitos de la capa de revestimiento son distintos y pueden diferenciarse por las características ultraestructurales e inmunohistológicas. Los sinoviocitos similares a macrófagos tienen un origen mieloide, ya que presentan las características morfológicas de las células fagocíticas y expresan marcadores de macrófagos, como CD68, CD14 y FcγRIIIa. Los sinoviocitos similares a fibroblastos son células de síntesis de origen mesenquimatoso y la fuente principal de hialuronano y otros proteoglucanos que se encuentran en el líquido sinovial sano. Expresan CD55 (factor acelerador de la degradación [DAF]), gran cantidad de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM) 1 y la enzima uridina difosfoglucosa deshidrogenasa (UDPGD), que participa en la síntesis de hialuronano y se ha detectado por métodos citoquímicos (fig. 56.7). Los sinoviocitos similares a fibroblastos expresan cadherina 11 de forma única, una molécula de adhesión especializada que participa en la agregación homotípica de estas células y contribuye a mantener la integridad de la capa de revestimiento sinovial[47]. Cuantitativamente, la mayoría de las células de la capa de revestimiento sinovial normal son linfocitos tipo B. El estroma subyacente tiene una densa red de capilares con el endotelio fenestrado en la zona del subrevestimiento inmediato que sirve para mantener la salud y la viabilidad del cartílago adyacente. Pueden encontrarse arteriolas y vénulas más grandes más profundamente en el estroma sinovial. La microvasculatura sinovial está rodeada por tejido conjuntivo laxo, que también incorpora los vasos linfáticos sinoviales que sirven para drenar este tejido. La membrana sinovial de las personas completamente asintomáticas muestra normalmente un modesto infiltrado de linfocitos T, que en ocasiones se organizan en agregados perivasculares, aunque no hay linfocitos B[48].

Histopatología sinovial en la evaluación de la monoartritis

La anatomía patológica de las muestras de tejido sinovial puede ser muy útil en ciertas situaciones clínicas. Sin embargo, la interpretación histopatológica de las biopsias sinoviales no suele ser diagnóstica y carece de especificidad[49]. La anatomía patológica de las muestras sinoviales de pacientes con monoartritis no diagnosticada puede resultar especialmente útil. La presencia de un gran número de neutrófilos en el estroma del tejido sinovial es muy indicativa de artritis séptica, y en estos casos la tinción de Gram puede revelar bacterias en el tejido. Puesto que la artritis séptica generalmente se inicia de forma aguda, no suele necesitarse la biopsia sinovial, y el diagnóstico puede hacerse mediante el análisis del líquido sinovial, como se ha descrito antes. La biopsia sinovial puede requerirse para el diagnóstico de la artritis gonocócica (fig. 56.8). Por otro lado, un infiltrado de células mononucleares es más compatible con un proceso inflamatorio crónico y tiene un amplio diagnóstico diferencial, como se ha descrito antes. La presencia de granulomas apoya un diagnóstico de artritis tuberculosa o de sarcoidosis (ambas causan monoartritis crónica). Los granulomas sinoviales de la tuberculosis pueden ser caseificantes o no, y se ha estimado que puede hacerse el diagnóstico definitivo mediante la tinción del tejido para bacilos acidorresistentes, el cultivo y el sondeo molecular en el 50% de los casos. Del mismo modo, puede diagnosticarse una gama de infecciones fúngicas utilizando abordajes similares, pero pueden precisarse tinciones especiales, como la tinción de Gomori. El diagnóstico de artropatía de la sarcoidosis se sospecha en muestras sinoviales con granulomas no caseosos en los casos en los que se ha excluido la infección por micobacterias u hongos.

La sinovitis vellonodular pigmentada (vídeo 56.1) es una consideración importante en las personas con monoartritis crónica de una articulación grande, como la rodilla o la cadera. Este trastorno tiene un aspecto característico en la resonancia magnética debido a los depósitos de hemosiderina en la membrana sinovial y a las lesiones quísticas grandes del hueso adyacente. El análisis histopatológico de la membrana sinovial puede confirmar este diagnóstico y demostrar la presencia de una lesión difusamente proliferativa, hipervascular, con células mononucleares del linaje monocito/macrófago, células multinucleadas espumosas que se asemejan a los osteoclastos y depósitos de



● **Fig. 56.8** (A) Anatomía patológica sinovial de la artritis gonocócica. Se observa un marcado infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y congestión vascular. (B) Anatomía patológica sinovial de la esclerodermia que muestra pérdida de la capa de revestimiento con depósitos de fibrina en la superficie e inflamación mononuclear en áreas del subrevestimiento. (C) Sinovitis nodular pigmentada con depósitos de hemosiderina y células espumosas. (D) Amiloidosis con depósitos en la superficie sinovial; tinción con rojo Congo. (A-D, por cortesía de H. Ralph Schumacher, Jr.)

hemosiderina[50] (v. fig. 56.8). Los sarcomas sinoviales son tumores infrecuentes que deben diagnosticarse teniendo en cuenta la patología sinovial.

Histopatología sinovial en la evaluación de la poliartritis

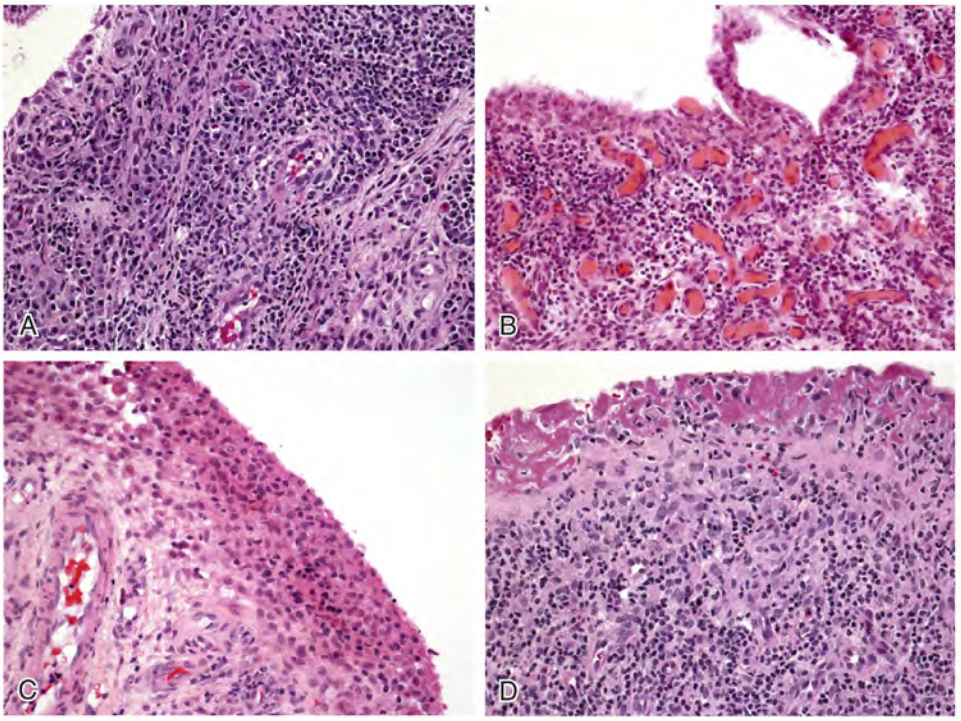
En la práctica clínica actual, la disponibilidad de criterios de diagnóstico bien validados y de pruebas serológicas específicas, combinada con una relativa falta de especificidad de las características histopatológicas sinoviales, limita la utilidad clínica de la anatomía patológica sinovial en el diagnóstico diferencial de la oligoartritis y la poliartritis. Por otro lado, el análisis de las muestras de tejido sinovial obtenidas en el contexto de los estudios de investigación en pacientes con AR y varias espondiloartropatías ha mejorado drásticamente nuestra comprensión de los mecanismos celulares y moleculares de estos trastornos. Esto se refleja en la gran cantidad de publicaciones aparecidas en las tres últimas décadas[39,51].

La membrana sinovial en la AR ha sido la más estudiada histopatológicamente, y en los capítulos 76 y 77 se ofrece un análisis detallado de la sinovitis en esta enfermedad. Los dos rasgos característicos que se observan en la sinovitis en la AR son la hiperplasia de la capa de revestimiento y la infiltración de células mononucleares en el estroma del subrevestimiento (fig. 56.9). La superficie de la capa de revestimiento suele estar recubierta por depósitos de fibrina que se generan debido a la activación del sistema fibrinolítico en el líquido sinovial inflamatorio. En ocasiones la capa de revestimiento sinovial está completamente denudada y es sustituida por un tapón denso de fibrina. En los tejidos muy inflamados, los depósitos de fibrina se extienden profundamente en el estroma del subrevestimiento, que puede estar edematoso debido al aumento notable de la permeabilidad vascular. Los primeros cambios sinoviales en la AR parecen ser las anomalías microvasculares[52], y en las articulaciones asintomáticas de pacientes con AR se han detectado infiltrados de células mononucleares[53,54]. Estas características son inespecíficas y se han observado en la membrana sinovial de las articulaciones con inflamación aguda en una gama de trastornos, como la artritis reactiva y la psoriásica.

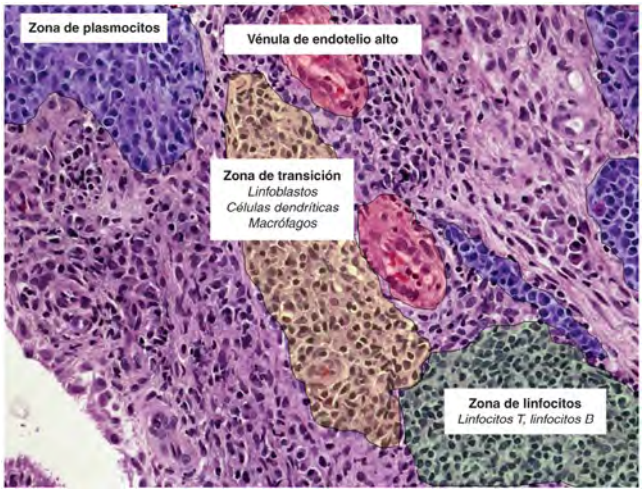
En la AR el infiltrado de células mononucleares en el estroma del subrevestimiento puede ser difuso, pero suele estar organizado en agregados perivasculares que se asemejan a folículos linfáticos (v. fig. 56.9). Aunque la presencia de agregados linfáticos en la membrana sinovial es típica de la AR, esta característica histopatológica de ninguna manera es única de la sinovitis de la AR[55-58]. Generalmente los folículos linfáticos se encuentran cerca de los vasos con endotelio alto, que se denominan *vénulas de endotelio alto;* estos vasos se especializan en el reclutamiento de linfocitos (fig. 56.10). En ocasiones se observan células gigantes multinucleadas en la membrana sinovial en la AR (fig. 56.11), y en algunos tejidos se forman granulomas. Por último, el tejido sinovial obtenido en el momento de la artroplastia articular suele presentar fibrosis extensa y puede ser indistinguible de las muestras de artroplastia obtenidas de pacientes con artrosis.

La histopatología sinovial de la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva se ha comparado con la de la AR[59,60]. En todos los casos se ha identificado una gama similar de poblaciones de células inflamatorias, pero se han observado varias diferencias sutiles y potencialmente importantes. En general, las características histológicas e inmunohistológicas sinoviales de la artritis psoriásica, tanto oligocomo poliarticular, se asemejan más a las de otras espondiloartropatías que a las de la AR (v. «Inmunohistología sinovial», más adelante)[60]. Los estudios comparativos sugieren que las lesiones sinoviales en la artritis psoriásica son más vasculares que en la AR, con más tortuosidad de la microvasculatura sinovial[61,62]. Esto es evidente tanto macroscópica como microscópicamente. Además, se identificaron agregados linfocíticos de varios tamaños en 25 de 27 muestras de tejido sinovial de pacientes con artritis psoriásica, y en 13 de 27 había grandes agregados organizados con todas las características de la neogenia linfocítica ectópica que se ha asociado a la sinovitis de la AR[55]. Los estudios de

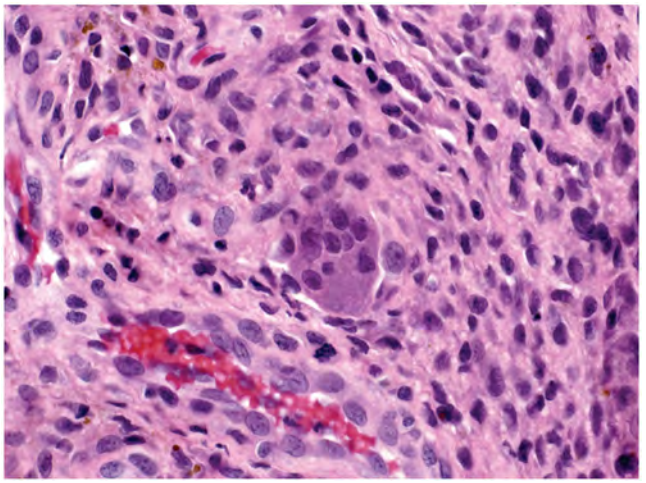
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 56.9** Histopatología de la sinovitis en la artritis reumatoide. (A) Agregado linfocítico. (B) Infiltrado linfocítico difuso. (C) Hiperplasia de la capa de revestimiento. (D) Tapón de fibrina que sustituye a una capa de revestimiento denudada.



● **Fig. 56.10** Microestructura de los agregados linfocíticos sinoviales en la artritis reumatoide.

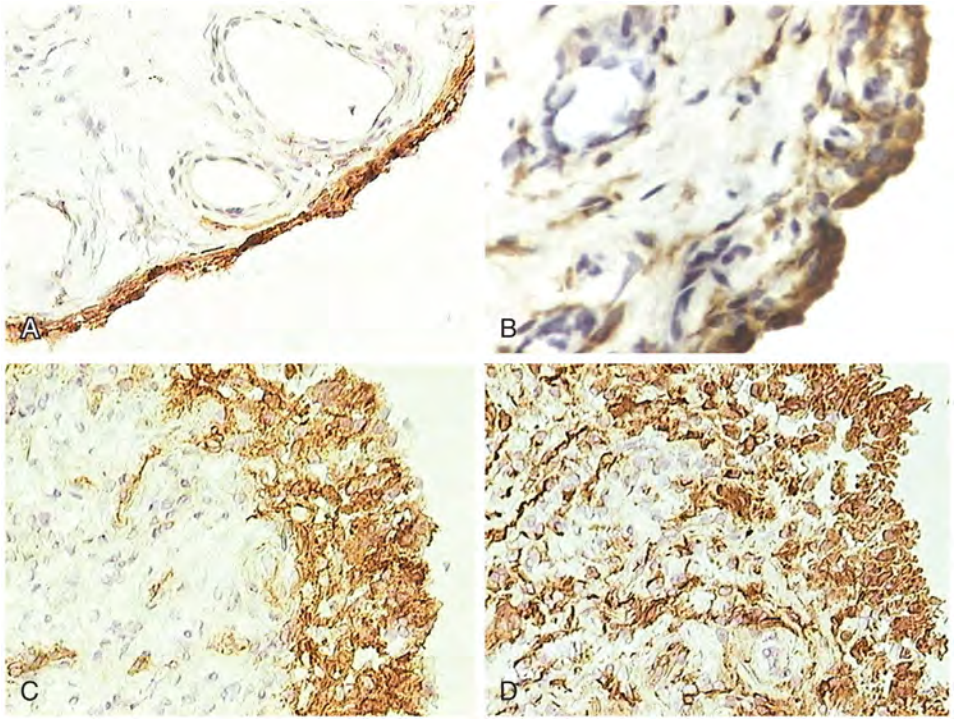


● **Fig. 56.11** Células gigantes multinucleadas en un paciente con artritis reumatoide.

la membrana sinovial de las articulaciones periféricas de los pacientes con espondilitis anquilosante han revelado infiltrados abundantes de linfocitos, plasmocitos y agregados linfocíticos[63,64]. Al comparar las lesiones sinoviales de los pacientes con artritis reactiva y de los pacientes con AR en fase temprana, con una duración de la enfermedad similar, se ha observado que la infiltración de linfocitos B, plasmocitos y macrófagos en el líquido sinovial es menor en la artritis reactiva[65,66]. La membrana sinovial de los pacientes con artrosis muestra a menudo agregados de linfocitos, aunque tienden a ser más pequeños y menos desarrollados que los que se observan en la AR[57].

En la membrana sinovial de los pacientes con lupus se apreciaron hiperplasia sinovial, infiltrados inflamatorios, proliferación vascular, edema y congestión, necrosis fibrinoide e hiperplasia fibrosa de la íntima de los vasos sanguíneos y depósitos de fibrina superficiales, aunque estos cambios fueron cuantitativamente modestos en comparación con los de la AR[67]. Al principio de la esclerodermia se observó que la capa de revestimiento era fina, con depósitos de fibrina y linfocitos y plasmocitos estromales[68], y se apreciaron cambios similares en pacientes con dermatomiositis y polimiositis[69] (v. fig. 56.8). En un estudio reciente en el que se compararon las características inmunopatológicas de la enfermedad de Behçet temprana no tratada con las de la artritis psoriásica se descubrió que, aunque el grado de inflamación era similar en ambos trastornos, en la sinovitis de la enfermedad de Behçet había mayor número de neutrófilos y linfocitos T que en la sinovitis psoriásica[70].

En los pacientes con artropatías por cristales crónicas pueden detectarse grandes depósitos de material birrefringente en la membrana



● **Fig. 56.12** (A-D) Tinción con inmunoperoxidasa *(color pardo)* de la membrana sinovial sana y en la artritis reumatoide para CD55 (sinoviocitos similares a fibroblastos) y CD68 (sinoviocitos similares a macrófagos). Ambos subconjuntos de células del revestimiento aumentan en la capa de revestimiento hiperplásica de la membrana sinovial en la artritis reumatoide.

sinovial[71]. La artropatía amiloide puede diagnosticarse demostrando la presencia de depósitos de amiloide en la membrana sinovial con la tinción con rojo Congo (v. fig. 56.8). En la ocronosis la membrana sinovial contiene fragmentos de cartílago de color pardo[72]. La reticulohistiocitosis multicéntrica puede diagnosticarse anatomopatológicamente por la presencia de grandes células espumosas y células multinucleadas en la membrana sinovial. En la artritis de la hemocromatosis, la membrana sinovial presenta depósitos pardos de hemosiderina en las células del revestimiento, y también pueden observarse cristales de CPPD[73].

Inmunohistología sinovial

Error de muestreo y análisis cuantitativo

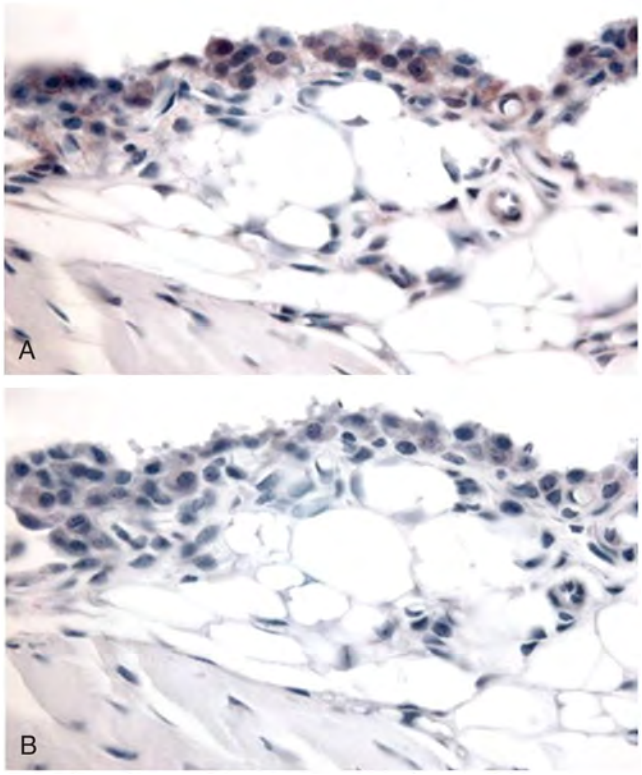
En inmunohistología se utilizan anticuerpos específicos monoclonales o policlonales con dianas moleculares bien definidas, herramienta eficaz para el análisis de las características celulares y moleculares de la membrana sinovial. A medida que este campo ha ido evolucionado durante las dos últimas décadas, se ha hecho evidente que se necesitan algoritmos para generar datos cuantitativos reproducibles de las secciones teñidas inmunohistológicamente. Además, requieren abordajes para minimizar el sesgo de muestreo inherente a los estudios basados en biopsias[74]. Los estudios sugieren que, si se analizan seis o más muestras individuales de diferentes partes de la articulación, la varianza se reduce a menos del 10% para los linfocitos T y los marcadores de activación[75]. Por otra parte, las características inflamatorias sinoviales son similares en zonas adyacentes a, y distantes de, la unión entre el *pannus* y el cartílago, con la posible excepción del número de macrófagos, que tiende a ser más alto en las zonas adyacentes[76,77].

Se han propuesto varios métodos para poder generar datos cuantitativos de las secciones de tejido sinovial con tinción inmunohistológica[78,79]. El método más fácil y menos costoso consiste en generar puntuaciones semicuantitativas de la intensidad de la tinción (p. ej., en una escala de 0 a 3) a partir de varias áreas del tejido y utilizarlas para obtener una puntuación media para todo el tejido. La fiabilidad y la reproducibilidad de este método aumentan si dos observadores puntúan las secciones de tejido de forma independiente y se calcula un promedio final de todas las puntuaciones. El análisis de imágenes informatizado implica la captura de imágenes desde múltiples áreas de las muestras de tejidos y la aplicación posterior de algoritmos de *software* cuantitativos específicos del color. Este método genera la mayor cantidad de datos reproducibles, pero requiere un equipo caro y un operador experto. Además, las diferencias en la intensidad de la tinción del fondo de las secciones individuales pueden hacer que este tipo de análisis sea técnicamente difícil.

Capa celular del revestimiento sinovial

En comparación con la membrana sinovial sana, la capa de revestimiento en la AR y otras formas de artritis inflamatoria crónica suele ser hiperplásica debido al aumento de células tanto tipo A como B, que se demuestra por el aumento de la tinción de CD68 y CD55, respectivamente (fig. 56.12). Los sinoviocitos similares a macrófagos probablemente son reclutados de la sangre y después migran a través del estroma sinovial para, finalmente, quedar retenidos en la capa de revestimiento en estrecha asociación con los sinoviocitos similares a fibroblastos. El aumento de los sinoviocitos similares a fibroblastos puede estar relacionado más con defectos de la apoptosis que con el reclutamiento o la proliferación local. La expresión de varias familias de moléculas de adhesión por ambos tipos de células del revestimiento es responsable de su estrecha asociación y modula su estado de activación. Estas comprenden integrinas β1 y β2 y sus respectivos ligandos de la familia de supergenes de inmunoglobulina, en particular molécula de adhesión intercelular (ICAM) 1 y VCAM-1[80-82]. Es probable que la cadherina 11 expresada por las células similares a fibroblastos desempeñe una función clave en las interacciones adhesivas que sustentan la hiperplasia de la capa de revestimiento[47]. Esta molécula de adhesión se expresa abundantemente en la capa celular del revestimiento sana, como se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



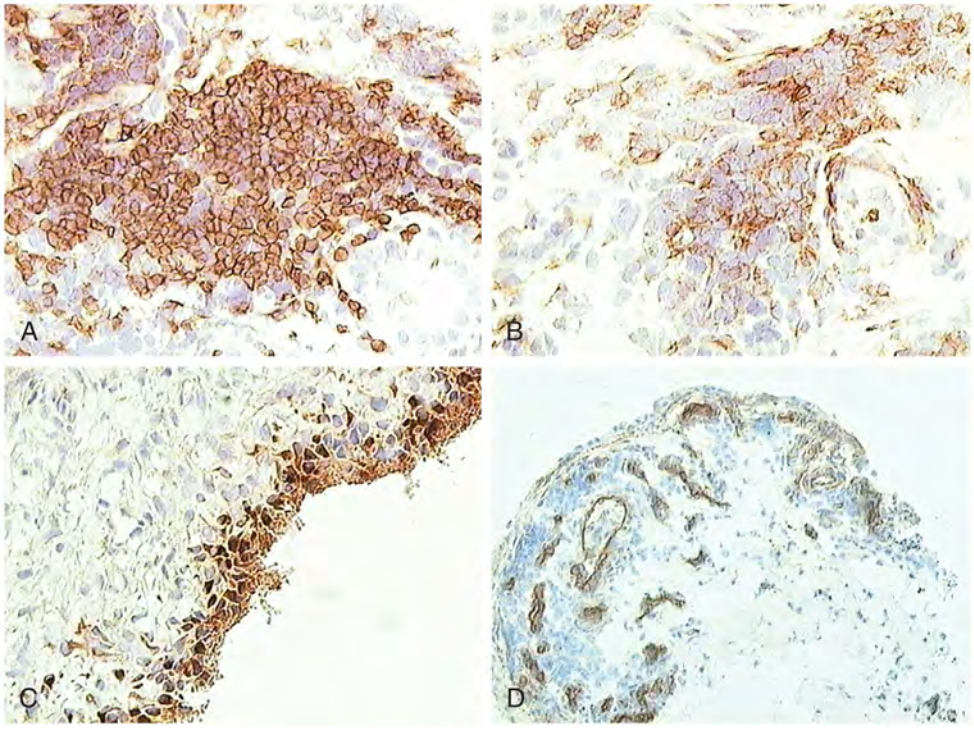
● **Fig. 56.13** (A) Tinción inmunohistoquímica para cadherina 11 de la capa de revestimiento sinovial sana *(color pardo).* (B) Tinción de control. (Tomado de Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science* 315:1006-1010, 2007.)

muestra en la figura 56.13. Todavía no está clara la relación entre los sinoviocitos similares a fibroblastos de la capa de revestimiento y otras poblaciones de células mesenquimatosas del estroma del subrevestimiento. La inmunohistología indica que CD55, VCAM-1 y cadherina 11 se expresan principalmente en la capa celular del revestimiento y que hay evidencias mínimas de expresión en las poblaciones de fibroblastos del subrevestimiento. Del mismo modo, nuestros conocimientos sobre la relación entre las células similares a macrófagos de la capa de revestimiento y los macrófagos del subrevestimiento son incompletos, y ambos expresan marcadores de macrófagos muy utilizados, como CD68 y CD14. Las células del revestimiento similares a macrófagos expresan preferentemente receptores FcγRIIIA, que pueden servir para localizar inmunocomplejos en la membrana sinovial[83].

Funcionalmente, en las artropatías inflamatorias crónicas, como la AR y la artritis psoriásica, la capa de células del revestimiento por lo general tiene aspecto de estar activada. El antígeno leucocítico humano (HLA) DR se expresa abundantemente, en particular por las células similares a macrófagos, lo que puede sugerir una función de estas células en la presentación de antígenos[84]. Varios estudios han señalado que las células de la capa de revestimiento son la fuente principal de proteasas de degradación del cartílago, en particular metaloproteinasa de la matriz (MMP) 1 y 3[85,86] (fig. 56.14). Generalmente, la capa de revestimiento es menos hiperplásica en las espondiloartropatías, como la artritis psoriásica y la artritis reactiva, en comparación con la AR[60,64,87]. Se sabe menos sobre el estado funcional de las células del revestimiento en estos trastornos, aunque es probable que las diferencias en comparación con la AR resulten más cuantitativas que cualitativas.

Linfocitos y plasmocitos sinoviales

En los tejidos sinoviales de los pacientes con AR y espondiloartropatías se observa un predominio de linfocitos T $CD3^+$, y la proporción CD4/CD8



● **Fig. 56.14** Tinción con inmunoperoxidasa *(color pardo)* de la membrana sinovial en la artritis reumatoide. (A) Linfocitos T. (B) Linfocitos B. (C) Metaloproteinasa de la matriz 1. (D) $\alpha_v\beta_3$ integrina (vasos angiógenos).

es de 4:1 o superior en los agregados linfocíticos, pero más baja en los infiltrados más difusos. Por otra parte, las células CD4 de los agregados también expresan CD27[88], que facilita la cooperación de los linfocitos B. Se ha prestado una considerable atención a si los linfocitos T infiltrantes en la AR y otras artropatías están sesgados principalmente hacia Th1 (productores de interferón [IFN] γ) o Th2 (productores de IL-4), pero los datos obtenidos han sido inconsistentes. Hasta hace poco se consideraba que los linfocitos T de la membrana sinovial de los pacientes con AR estaban más sesgados hacia Th1 en comparación con los de la membrana sinovial de los pacientes con espondiloartropatías, con una proporción de citocinas de Th1/Th2 más alta[89]. La identificación de un tercer subconjunto de linfocitos Th que expresan IL-17 y tienen una función central en los trastornos inflamatorios crónicos ha hecho necesario revisar la función que desempeñan los linfocitos T en la sinovitis[90,91]. Se descubrió que la presencia de IL-17, IL-1β y factor de necrosis tumoral (TNF) en la membrana sinovial en la AR es predictiva de lesión progresiva[92]. Además, ahora se sabe que un subconjunto de linfocitos T CD4 que expresan CD25 y el gen *FoxP3,* llamados *linfocitos T reguladores* (Tregs), participan en la regulación de la expansión de linfocitos T específicos de antígeno. Aunque los Tregs se detectan fácilmente en las articulaciones de pacientes con AR y otras artropatías inflamatorias, parece que su función supresora es deficiente en este microentorno[93-96]. Se ha señalado que los linfocitos T CD8 son necesarios para mantener la conformación de las estructuras tipo linfocítico ectópicas en la membrana sinovial en la AR, a pesar de que el número de estos linfocitos T, por lo general, resulta mucho menor que el de linfocitos $CD4^+$[97].

Los linfocitos B se identificaron por la expresión de CD19 y CD20 y son especialmente abundantes en los tejidos que muestran grandes agregados linfoides con centros germinales. Generalmente los linfocitos B se encuentran en estrecha asociación con los linfocitos T $CD4^+$ en estos agregados (v. fig. 56.10). Los experimentos en ratones con inmunodeficiencia combinada grave sugieren que los linfocitos B pueden ser críticos para el mantenimiento de la microestructura de los folículos linfocíticos sinoviales y la activación de los linfocitos T[98]. Los linfocitos B de memoria son células presentadoras de antígeno eficaces, y los linfocitos B productores del factor reumatoide son muy adecuados para capturar un amplio rango de antígenos en inmunocomplejos.

Las áreas que rodean los agregados linfocíticos suelen estar densamente infiltradas de láminas de plasmocitos $CD38^+$. El análisis de variantes de genes V y el reordenamiento de los linfocitos B y los plasmocitos en la membrana sinovial, tanto en la AR como en la artritis reactiva, indican que los plasmocitos de un agregado en particular están clonalmente relacionados, lo que señala que su diferenciación terminal se produjo en el microentorno sinovial[99]. Los plasmocitos sinoviales sintetizan activamente inmunoglobulina, y parte de ella da lugar a la producción de autoanticuerpos, como los anticuerpos anticitrulina que reconocen antígenos citrulinados locales[100-102]. Como se ha mencionado antes, también se observan infiltrados de plasmocitos en la membrana sinovial en la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva, aunque un análisis sistemático de muestras sinoviales de pacientes con artritis temprana ha señalado que su presencia es más indicativa de AR[65]. En un estudio se observó que se detectaban proteínas citrulinadas intracelulares en la membrana sinovial en la AR, pero no en la espondiloartropatía[60]. Por el contrario, en otro se descubrió que la presencia de proteínas citrulinadas no era específica de la sinovitis de la AR[103].

Las áreas inmediatamente adyacentes a los agregados linfocíticos densos, que comprenden principalmente linfocitos T $CD4^+$ y B, se han denominado *zonas de transición*[104,105] (v. fig. 56.10). En estas áreas la proporción CD4/CD8 es menor, y parece que son especialmente activas inmunológicamente. Las zonas de transición son ricas en macrófagos y células dendríticas (DC) interdigitantes, y ambos tipos de células son presentadoras de antígeno muy eficaces. Se ha observado que hay linfoblastos, en particular linfocitos T $CD8^+$, muy próximos a las células presentadoras de antígeno.

Pueden identificarse linfocitos citolíticos naturales mediante marcadores de la superficie celular, la expresión de granzimas y pruebas funcionales. Varios estudios han señalado una expansión de subconjuntos de linfocitos citolíticos naturales en el tejido y el líquido sinoviales en la AR[106-108]. Los mastocitos son abundantes en la membrana sinovial en la AR y se localizan junto a los mediadores inflamatorios y las proteasas del microentorno sinovial[109,110].

Macrófagos y células dendríticas del subrevestimiento sinovial

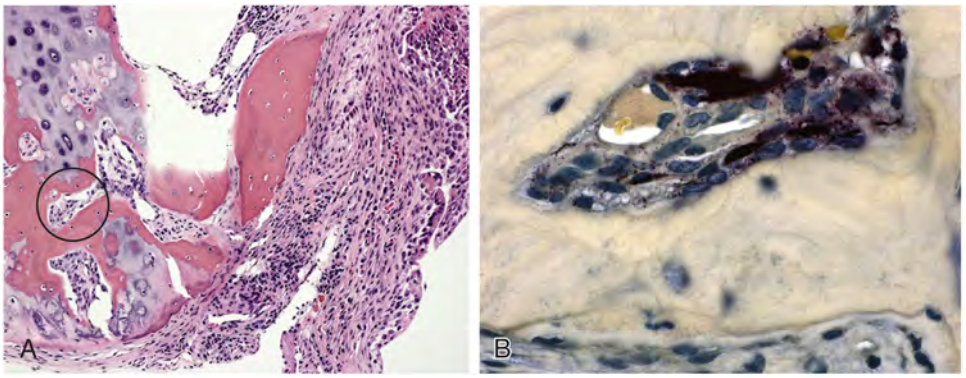
Los macrófagos están presentes en las áreas del subrevestimiento de la membrana sinovial sana y crónicamente inflamada y son especialmente abundantes en el estroma del subrevestimiento de la membrana sinovial en la AR. De hecho, cuando se utilizan marcadores como CD68 y CD14 para estudiar los tejidos muy inflamados, no puede hacerse una distinción clara entre la población de macrófagos del subrevestimiento y los sinoviocitos similares a macrófagos presentes en la capa de revestimiento hiperplásica, aunque la expresión del receptor del complemento para C3b e iC3b era único para los macrófagos del revestimiento[111]. Los estudios en los que se han utilizado diversos marcadores de macrófagos sugieren que los macrófagos que han migrado recientemente a las zonas perivasculares expresan claramente CD163, además de expresar CD68 y CD14, mientras que los macrófagos de los grandes agregados linfocíticos y de la capa de revestimiento tienen menos tendencia a expresar CD163. Se observó que los macrófagos $CD163^+$, que desde hace poco se denominan *macrófagos M2,* eran más abundantes en la membrana sinovial en la espondiloartropatía que en la AR[60]. Todavía no están claras las relaciones funcionales de estas diferencias fenotípicas[112-114]. Los macrófagos M1, que producen TNF e IL-1β, son más abundantes en la AR y están subrepresentados en la artritis psoriásica y otras espondiloartropatías en las que los macrófagos M2 son más abundantes[114]. Además, el número de macrófagos de la membrana sinovial en la AR, principalmente del subconjunto M1, está muy relacionado con el potencial destructivo de la sinovitis, como se demuestra por la lesión erosiva radiológica[115-117]. Esto puede reflejar el estado altamente activado de estas células, que sirven como fuente principal del TNF y la IL-1β sinoviales. Un cuerpo de evidencia ha señalado que las poblaciones de macrófagos sinoviales sirven como precursores de osteoclastos que maduran en el microentorno sinovial y luego causan directamente la lesión erosiva del hueso adyacente[118,119].

Las DC maduras son las células presentadoras de antígeno más eficaces y potentes y se encuentran en abundancia en la membrana sinovial inflamada en estrecho contacto con los linfocitos T[120,121]. Se han descrito dos subconjuntos principales de DC: mieloides (DCm) y plasmocitoides (DCp). Pueden identificarse mediante inmunohistología como células estrelladas con dendritas que expresan grandes cantidades de HLA-DR y moléculas coestimuladoras, como CD80, CD83 y CD86. Las DCm expresan CD11c y CD1c y las DCp, CD304[122]. Un estudio indicó que, en comparación con la sinovitis psoriásica, en la AR la membrana sinovial resulta especialmente rica en DCp[122]. Los estudios detallados en los que se ha analizado la expresión de quimiocinas implicadas en la migración y el reclutamiento de las DC sugieren que una proporción sustancial de las DC de la membrana sinovial llegan en un estado inmaduro y posteriormente se someten a la maduración dentro del microentorno sinovial en una zona rica en linfocitos T[120,121]. Las DC foliculares de los centros germinales de los agregados linfocíticos grandes expresan los marcadores CD16, FDC y VCAM-1.

Microvasculatura sinovial, endotelio y células mesenquimatosas estromales

En la AR los elementos estromales suelen expandirse en paralelo con la infiltración de células inflamatorias. La microvasculatura parece aumentar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 56.15** Interfase entre el *pannus* y el hueso en un paciente con artritis reumatoide. (A) La lesión sinovial está invadiendo el hueso adyacente *(círculo).* (B) Tinción para fosfatasa ácida resistente a tartrato de la zona del interior del círculo que demuestra la presencia de osteoclastos.

notablemente, en especial en las áreas profundas del subrevestimiento, y se supone que esta expansión está relacionada con la estimulación local de la angiogenia (v. fig. 56.14). Los estudios morfométricos han sugerido que el número de vasos inmediatamente adyacentes a la capa de revestimiento realmente disminuye en comparación con el tejido sano[123]. Esta situación, junto con las demandas metabólicas de este tejido, puede producir un entorno relativamente isquémico e hipóxico, que se refleja en las propiedades bioquímicas del líquido sinovial en la AR[124]. Los estudios inmunohistológicos han señalado que las consecuencias moleculares de la hipoxia, en particular la expresión del factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α), un regulador clave de la respuesta hipóxica celular, aumentan en la sinovitis en la AR[125,126]. Los investigadores que han medido directamente la pO_2 en el tejido sinovial utilizando sondas artroscópicas han confirmado la naturaleza hipóxica de la sinovitis en la AR[127-129]. El endotelio sinovial en la AR y otras artropatías inflamatorias se activa por mediadores proinflamatorios del microentorno para expresar moléculas de adhesión, como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, que participan en el reclutamiento de células inflamatorias[130].

Interfase membrana sinovial-cartílago-hueso

La interfase entre la membrana sinovial inflamada y el cartílago y el hueso adyacentes en la AR y otras artropatías crónicas es un sitio de especial interés porque gran parte de la lesión articular se produce en estas zonas. En la AR este tejido sinovial destructivo se llama *pannus* y puede extenderse para cubrir la mayor parte de la superficie del cartílago e invadir el hueso en áreas desnudas en el margen de la articulación (fig. 56.15). El *pannus* se ha descrito anatomopatológicamente sobre todo a partir de muestras obtenidas en el momento de la artroplastia articular, aunque en los estudios artroscópicos en las primeras fases de la enfermedad se ha intentado describir las muestras sinoviales adyacentes a esta zona. La inmunohistología sugiere que los macrófagos y los fibroblastos sinoviales son abundantes en la interfase *pannus*-cartílago y que estas células expresan cantidades elevadas de proteasas. En la interfase entre el *pannus* y el hueso puede identificarse un número sustancial de osteoclastos multinucleados morfológicamente y mediante marcadores específicos, como receptores de calcitonina, catepsina K y la tinción para fosfatasa ácida resistente a tartrato[131] (v. fig. 56.15). Además, la expresión del activador del receptor del ligando del factor nuclear κB (NF-κB) (RANKL), una citocina clave en la osteoclastogenia, era prominente en estas zonas[132].

Biopsia sinovial y anatomía patológica como herramientas de investigación para el desarrollo de biomarcadores clínicos

En varios centros académicos de reumatología se han utilizado la artroscopia o la biopsia sinovial con aguja y la inmunohistología cuantitativa como herramientas de investigación para entender mejor la patogenia de la enfermedad. En los últimos años se ha puesto el foco en las fases preclínicas y clínicas iniciales de la AR y otras formas de artritis inflamatoria crónica con la esperanza de desarrollar intervenciones con las que poder conseguir la remisión a largo plazo e incluso la prevención de la enfermedad. En el caso de la AR, ahora está bien establecido que los autoanticuerpos circulantes, como RF y antiantipéptido citrulinado cíclico (CCP), preceden a la aparición clínica de la enfermedad, a menudo en varios años[133]. Lo que está menos claro es la fase en la que la membrana sinovial empieza a participar en el proceso inmunitario-inflamatorio. Para abordar esta cuestión se llevaron a cabo estudios de biopsias sinoviales en individuos con autoanticuerpos con alto riesgo de AR pero sin evidencia clínica de sinovitis[134,135]. En ellos no se pudieron demostrar cambios inflamatorios significativos en estas muestras sinoviales preclínicas, aunque había infiltrados sutiles de linfocitos T en la membrana sinovial de personas que posteriormente desarrollaron AR. Estos hallazgos sugieren que es poco probable que una fase de sinovitis subclínica prolongada preceda a la inflamación articular clínica detectable en la AR.

En los pacientes con artritis inflamatoria establecida, el análisis de las lesiones sinoviales podría proporcionar biomarcadores informativos para predecir el impacto de las intervenciones terapéuticas en la AR y otras formas de artritis inflamatoria. Estos estudios pueden ser particularmente útiles para predecir los efectos del arsenal creciente de tratamientos biológicos dirigidos, en los que la diana molecular y las bases biológicas de los mecanismos de acción están bien definidas[136-149]. Para probar esta hipótesis, en un estudio reciente se desarrolló un paradigma de clasificación de los fenotipos sinoviales de la AR basado en los perfiles de expresión génica y en la inmunohistología y se descubrió que estos fenotipos sinoviales podrían utilizarse como una fuente de biomarcadores relacionados con la respuesta al tratamiento biológico[145]. Utilizando un algoritmo de clasificación estadístico derivado del perfil de expresión génica sinovial y el patrón inmunohistológico concordantes de la sinovitis, en el estudio se identificaron cuatro fenotipos: linfoide, mieloide, inflamatorio bajo y fibroide. Estos fenotipos, en particular los patrones linfoide frente a mieloide, exhibían una correlación modesta con la respuesta al tratamiento con infliximab en un análisis *post hoc* de un estudio clínico basado en la biopsia sinovial en el que los buenos respondedores eran significativamente más propensos a expresar el fenotipo mieloide, dominado por macrófagos M1[140,141].

Se identificaron biomarcadores solubles representativos a partir de conjuntos de genes expresados por el fenotipo mieloide frente al linfoide (este último dominado por genes asociados a los linfocitos T y B). Estos biomarcadores eran sICAM-1 para el fenotipo mieloide y CXCL13 para el fenotipo linfoide. En un estudio clínico aleatorizado se observó que las concentraciones séricas de estos biomarcadores se relacionaban con la respuesta clínica al adalimumab, un inhibidor del

TNF, o al tocilizumab, un inhibidor del receptor de IL-6[146]. Estos resultados derivados de los análisis a nivel de grupo son alentadores, pero es demasiado pronto para saber si este abordaje será eficaz para predecir la respuesta a las estrategias terapéuticas a nivel individual. Demuestran que el análisis del tejido sinovial es una fuente potencialmente importante de biomarcadores clínicamente relevantes.

Esta atractiva propuesta se ve frenada actualmente por varias consideraciones importantes. En primer lugar, el equipo artroscópico, la experiencia y la infraestructura necesarios para llevar a cabo estos estudios siguen estando limitados a un pequeño número de centros. En segundo lugar, han surgido problemas considerables respecto a la cuestión del sesgo de muestreo en estos estudios, sobre todo porque las biopsias en serie se han comparado en el mismo paciente. Como se ha descrito, se han utilizado diversos enfoques para minimizar este sesgo, como el muestreo sistemático de las mismas áreas de la articulación, el análisis de imágenes informatizado de múltiples muestras de tejido representativas, la cuantificación de un número adecuado de campos microscópicos y el empleo de la PCR cuantitativa y de técnicas proteómicas para evaluar las concentraciones generales de moléculas específicas.

Conclusión

El análisis de muestras de tejido y líquido sinoviales proporciona información diagnóstica valiosa en situaciones clínicas específicas. En los casos en los que se sospecha artritis séptica o inducida por cristales, como en la monoartritis aguda, el análisis del líquido sinovial resulta esencial para el diagnóstico. En los casos de monoartritis crónica no diagnosticada, la biopsia sinovial puede proporcionar evidencias definitivas de trastornos como la tuberculosis, la sarcoidosis y la sinovitis vellonodular pigmentada.

El análisis sistemático del tejido sinovial en la AR y otras formas de artritis inflamatoria, en particular utilizando la inmunohistología, ha proporcionado gran cantidad de información sobre los mecanismos celulares y moleculares que sustentan las lesiones sinoviales. Los protocolos de investigación están estudiando la utilidad de la biopsia sinovial en la predicción de la respuesta a los tratamientos antirreumáticos.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Swann DA, Slayter HS, Silver FH: The molecular structure of lubricating glycoprotein-I, the boundary lubricant for articular cartilage, *J Biol Chem* 256:5921-5925, 1981.
2. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM, et al: CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome, *Nat Genet* 23:319-322, 1999.
3. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al: The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth, *J Clin Invest* 115:622-631, 2005.
4. Ghanem E, Houssock C, Pulido L, et al: Determining "true" leukocytosis in bloody joint aspiration, *J Arthroplasty* 23(2):182-187, 2008.
5. Davis MJ, Denton J, Freemont AJ, et al: Comparison of serial synovial fluid cytology in rheumatoid arthritis: delineation of subgroups with prognostic implications, *Ann Rheum Dis* 47:559-562, 1988.
6. Jones ST, Denton J, Holt PJ, et al: Possible clearance of effete polymorphonuclear leucocytes from synovial fluid by cytophagocytic mononuclear cells: implications for pathogenesis and chronicity in inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 52:121-126, 1993.
7. von Essen R, Hölttä AM: Quality control of the laboratory diagnosis of gout by synovial fluid microscopy, *Scand J Rheumatol* 19:232-234, 1990.
8. Schumacher HR Jr, Sieck MS, Rothfuss S, et al: Reproducibility of synovial fluid analyses: a study among four laboratories, *Arthritis Rheum* 29:770-774, 1986.
9. Hasselbacher P: Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories, *Arthritis Rheum* 30:637-642, 1987.
10. Garancis JC, Cheung HS, Halverson PB, et al: Milwaukee shoulder"—association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. III. Morphologic and biochemical studies of an excised synovium showing chondromatosis, *Arthritis Rheum* 24:484-491, 1981.
11. Faraj AA, Omonbude OD, Godwin P: Gram staining in the diagnosis of acute septic arthritis, *Acta Orthop Belg* 68:388-391, 2002.
12. Shmerling RH: Synovial fluid analysis: a critical reappraisal, *Rheum Dis Clin North Am* 20:503-512, 1994.
14. von Essen R, Holtta A: Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles, *Ann Rheum Dis* 45:454-457, 1986.
15. Yu KH, Luo SF, Liou LB, et al: Concomitant septic and gouty arthritis—an analysis of 30 cases, *Rheumatology (Oxford)* 42:1062-1066, 2003.
16. Jalava J, Skurnik M, Toivanen A, et al: Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection, *Ann Rheum Dis* 60:287-289, 2001.
17. Muralidhar B, Rumore PM, Steinman CR: Use of the polymerase chain reaction to study arthritis due to *Neisseria gonorrhoeae*, *Arthritis Rheum* 37:710-717, 1994.
18. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al: Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 37:702-709, 1994.
19. van der Heijden IM, Wilbrink B, Schouls LM, et al: Detection of mycobacteria in joint samples from patients with arthritis using a genus-specific polymerase chain reaction and sequence analysis, *Rheumatology (Oxford)* 38:547-553, 1999.
20. Titov AG, Vyshnevskaya EB, Mazurenko SI, et al: Use of polymerase chain reaction to diagnose tuberculous arthritis from joint tissues and synovial fluid, *Arch Pathol Lab Med* 128:205-209, 2004.
21. Canvin JM, Goutcher SC, Hagig M, et al: Persistence of *Staphylococcus aureus* as detected by polymerase chain reaction in the synovial fluid of a patient with septic arthritis, *Br J Rheumatol* 36:203-206, 1997.
22. van der Heijden IM, Wilbrink B, Vije AE, et al: Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis, *Arthritis Rheum* 42:2198-2203, 1999.
23. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Jones HW, et al: The detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction, *Rheumatology (Oxford)* 38:260-266, 1999.
24. van der Heijden IM, Wilbrink B, Tchetverikov I, et al: Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides, *Arthritis Rheum* 43:593-598, 2000.
25. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, et al: Synovial fluid tests: what should be ordered? *JAMA* 264:1009-1014, 1990.
26. Treuhaft PS, McCarty DJ: Synovial fluid pH, lactate, oxygen and carbon dioxide partial pressure in various joint diseases, *Arthritis Rheum* 14:475-484, 1971.
27. Lund-Olesen K: Oxygen tension in synovial fluids, *Arthritis Rheum* 13:769-776, 1970.
28. Lettesjo H, Nordstrom E, Strom H, et al: Autoantibody patterns in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or other arthritic lesions, *Scand J Immunol* 48:293-299, 1998.
29. Thiel A, Wu P, Lauster R, et al: Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry, *Arthritis Rheum* 43:2834-2842, 2000.
30. Mertz AK, Ugrinovic S, Lauster R, et al: Characterization of the synovial T cell response to various recombinant *Yersinia* antigens in *Yersinia enterocolitica*-triggered reactive arthritis: heat-shock protein 60 drives a major immune response, *Arthritis Rheum* 41:315-326, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

31. Davis LS, Cush JJ, Schulze-Koops H, et al: Rheumatoid synovial CD4+ T cells exhibit a reduced capacity to differentiate into IL-4-producing T-helper-2 effector cells, *Arthritis Res* 3:54-64, 2001.
32. Yin Z, Braun J, Neure L, et al: Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1788-1797, 1997.
33. Dolhain RJ, van der Heiden AN, ter Haar NT, et al: Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in the joints of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:1961-1969, 1996.
34. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al: Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin, *Arthritis Res Ther* 7:R784-R795, 2005.
35. Liao H, Wu J, Kuhn E, et al: Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:3792-3803, 2004.
37. Schumacher HR Jr, Kulka JP: Needle biopsy of the synovial membrane—experience with the Parker-Pearson technic, *N Engl J Med* 286:416-419, 1972.
39. Tak PP, Bresnihan B: The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis, *Arthritis Rheum* 43:2619-2633, 2000.
40. Youssef PP, Kraan M, Breedveld F, et al: Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy, *Arthritis Rheum* 41:663-669, 1998.
41. Kelly S, Humby F, Filer A, et al: Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 74(3):611-617, 2015.
42. Humby F, Romao VC, Manzo A, et al: A multicenter retrospective analysis evaluating performance of synovial biopsy techniques in patients with inflammatory arthritis: arthroscopic versus ultrasound-guided versus blind needle biopsy, *Arthritis Rheumatol* 70(5):702-710, 2018.
43. Shi SR, Cote RJ, Taylor CR: Antigen retrieval techniques: current perspectives, *J Histochem Cytochem* 49:931-937, 2001.
46. van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, et al: Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues, *Arthritis Rheum* 48:2132-2145, 2003.
47. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315:1006-1010, 2007.
48. Singh JA, Arayssi T, Duray P, et al: Immunohistochemistry of normal human knee synovium: a quantitative study, *Ann Rheum Dis* 63:785-790, 2004.
50. Darling JM, Goldring SR, Harada Y, et al: Multinucleated cells in pigmented villonodular synovitis and giant cell tumor of tendon sheath express features of osteoclasts, *Am J Pathol* 150:1383-1393, 1997.
52. Schumacher HR, Kitridou RC: Synovitis of recent onset: a clinicopathologic study during the first month of disease, *Arthritis Rheum* 15:465-485, 1972.
53. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, et al: Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis, *Arthritis Rheum* 41:1481-1488, 1998.
54. Soden M, Rooney M, Cullen A, et al: Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 28:287-292, 1989.
55. Canete JD, Santiago B, Cantaert T, et al: Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:720-726, 2007.
56. van de Sande MG, Thurlings RM, Boumans MJ, et al: Presence of lymphocyte aggregates in the synovium of patients with early arthritis in relationship to diagnosis and outcome: is it a constant feature over time? *Ann Rheum Dis* 70:700-703, 2011.
57. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al: Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 48:2173-2177, 2003.
58. Thurlings RM, Wijbrandts CA, Mebius RE, et al: Synovial lymphoid neogenesis does not define a specific clinical rheumatoid arthritis phenotype, *Arthritis Rheum* 58:1582-1589, 2008.
59. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al: Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients, *Arthritis Rheum* 50:2931-2941, 2004.
60. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al: Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 7:R569-R580, 2005.
61. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al: Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 42:1481-1484, 1999.
64. Cunnane G, Bresnihan B, FitzGerald O: Immunohistologic analysis of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 41:180-182, 1998.
65. Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, et al: Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 38:1074-1080, 1999.
66. Smeets TJ, Dolhain RJ, Breedveld FC, et al: Analysis of the cellular infiltrates and expression of cytokines in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and reactive arthritis, *J Pathol* 186:75-81, 1998.
67. Natour J, Montezzo LC, Moura LA, et al: A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), *Clin Exp Rheumatol* 9:221-225, 1991.
68. Schumacher HR Jr: Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid, *Am J Clin Pathol* 60:593-600, 1973.
69. Schumacher HR, Schimmer B, Gordon GV, et al: Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis, *Am J Med* 67:287-292, 1979.
70. Canete JD, Celis R, Noordenbos T, et al: Distinct synovial immunopathology in Behçet disease and psoriatic arthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R17, 2009.
71. Beutler A, Rothfuss S, Clayburne G, et al: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in synovium: relationship to collagen fibers and chondrometaplasia, *Arthritis Rheum* 36:704-715, 1993.
72. Schumacher HR, Holdsworth DE: Ochronotic arthropathy. I. Clinicopathologic studies, *Semin Arthritis Rheum* 6:207-246, 1977.
73. Schumacher HR Jr: Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis, *Ann Rheum Dis* 31:465-473, 1972.
76. Smeets TJ, Kraan MC, Galjaard S, et al: Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage-pannus junction in patients with RA, *Ann Rheum Dis* 60:561-565, 2001.
77. Kirkham B, Portek I, Lee CS, et al: Intraarticular variability of synovial membrane histology, immunohistology, and cytokine mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 26:777-784, 1999.
78. Cunnane G, Bjork L, Ulfgren AK, et al: Quantitative analysis of synovial membrane inflammation: a comparison between automated and conventional microscopic measurements, *Ann Rheum Dis* 58:493-499, 1999.
80. El-Gabalawy H, Canvin J, Ma GM, et al: Synovial distribution of alpha d/CD18, a novel leukointegrin: comparison with other integrins and their ligands, *Arthritis Rheum* 39:1913-1921, 1996.
81. El-Gabalawy H, Gallatin M, Vazeux R, et al: Expression of ICAM-R (ICAM-3), a novel counter-receptor for LFA-1, in rheumatoid and nonrheumatoid synovium: comparison with other adhesion molecules, *Arthritis Rheum* 37:846-854, 1994.
82. El-Gabalawy H, Wilkins J: Beta 1 (CD29) integrin expression in rheumatoid synovial membranes: an immunohistologic study of distribution patterns, *J Rheumatol* 20:231-237, 1993.

83. Edwards JC, Blades S, Cambridge G: Restricted expression of Fc gammaRIII (CD16) in synovium and dermis: implications for tissue targeting in rheumatoid arthritis (RA), *Clin Exp Immunol* 108:401-406, 1997.
85. Firestein GS, Paine MM, Littman BH: Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium: quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids, *Arthritis Rheum* 34:1094-1105, 1991.
86. Cunnane G, FitzGerald O, Hummel KM, et al: Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 38:34-42, 1999.
89. Canete JD, Martinez SE, Farres J, et al: Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies, *Ann Rheum Dis* 59:263-268, 2000.
91. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 42:963-970, 1999.
92. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al: Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort), *Arthritis Rheum* 54:1122-1131, 2006.
93. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, et al: Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia, *J Exp Med* 201:1793-1803, 2005.
94. van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, et al: CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid, *Arthritis Rheum* 50:2775-2785, 2004.
95. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al: CD4 + CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis, *J Immunol* 172:6435-6443, 2004.
96. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, et al: Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 33:215-223, 2003.
97. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al: CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 195:1325-1336, 2002.
98. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al: T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent, *J Immunol* 167:4710-4718, 2001.
99. Kim HJ, Krenn V, Steinhauser G, et al: Plasma cell development in synovial germinal centers in patients with rheumatoid and reactive arthritis, *J Immunol* 162:3053-3062, 1999.
100. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al: The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin, *J Immunol* 166:4177-4184, 2001.
101. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, et al: In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum, *Clin Exp Immunol* 119:544-552, 2000.
103. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, et al: The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 50:3485-3494, 2004.
106. Dalbeth N, Callan MF: A subset of natural killer cells is greatly expanded within inflamed joints, *Arthritis Rheum* 46:1763-1772, 2002.
107. Tak PP, Kummer JA, Hack CE, et al: Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 37:1735-1743, 1994.
108. Goto M, Zvaifler NJ: Characterization of the natural killer-like lymphocytes in rheumatoid synovial fluid, *J Immunol* 134:1483-1486, 1985.
109. Woolley DE, Tetlow LC: Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion, *Arthritis Res* 2:65-74, 2000.
110. Tetlow LC, Woolley DE: Mast cells, cytokines, and metalloproteinases at the rheumatoid lesion: dual immunolocalisation studies, *Ann Rheum Dis* 54:896-903, 1995.
111. Tanaka M, Nagai T, Tsuneyoshi Y, et al: Expansion of a unique macrophage subset in rheumatoid arthritis synovial lining layer, *Clin Exp Immunol* 154:38-47, 2008.
113. Fonseca JE, Edwards JC, Blades S, et al: Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium: reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments, *Arthritis Rheum* 46:1210-1216, 2002.
114. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, et al: Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 60:966-975, 2009.
115. Cunnane G, FitzGerald O, Hummel KM, et al: Synovial tissue protease gene expression and joint erosions in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 44:1744-1753, 2001.
116. Mulherin D, FitzGerald O, Bresnihan B: Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:115-124, 1996.
117. Yanni G, Whelan A, Feighery C, et al: Synovial tissue macrophages and joint erosion in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 53:39-44, 1994.
119. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al: Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor, *Arthritis Rheum* 43:250-258, 2000.
120. Page G, Miossec P: Paired synovium and lymph nodes from rheumatoid arthritis patients differ in dendritic cell and chemokine expression, *J Pathol* 204:28-38, 2004.
121. Page G, Lebecque S, Miossec P: Anatomic localization of immature and mature dendritic cells in an ectopic lymphoid organ: correlation with selective chemokine expression in rheumatoid synovium, *J Immunol* 168:5333-5341, 2002.
122. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, et al: Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles, *Am J Pathol* 172:940-950, 2008.
123. Stevens CR, Blake DR, Merry P, et al: A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 34:1508-1513, 1991.
125. Hitchon C, Wong K, Ma G, et al: Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 46:2587-2597, 2002.
126. Hollander AP, Corke KP, Freemont AJ, et al: Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha by macrophages in the rheumatoid synovium: implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint, *Arthritis Rheum* 44:1540-1544, 2001.
127. Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, et al: Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo, *Ann Rheum Dis* 69:1389-1395, 2010.
128. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, et al: Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 62:711-721, 2010.
129. Biniecka M, Kennedy A, Fearon U, et al: Oxidative damage in synovial tissue is associated with in vivo hypoxic status in the arthritic joint, *Ann Rheum Dis* 69:1172-1178, 2010.
131. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, et al: Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis, *Am J Pathol* 152:943-951, 1998.
132. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, et al: RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 45:1068-1076, 2006.
136. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al: Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56:772-778, 2007.
139. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al: Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy—a single centre, open-label study, *Arthritis Res Ther* 13:R7, 2011.
140. Lindberg J, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al: The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

infliximab treatment in rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 5:e11310, 2010.
141. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al: The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study, *Arthritis Rheum* 60:3217-3224, 2009.
143. Wijbrandts CA, Remans PH, Klarenbeek PL, et al: Analysis of apoptosis in peripheral blood and synovial tissue very early after initiation of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 58:3330-3339, 2008.
144. van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, et al: A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue, *Ann Rheum Dis* 68:1303-1309, 2009.
145. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H, et al: Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 46:1773-1778, 2007.
148. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response, *Ann Rheum Dis* 67:917-925, 2008.
149. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1. Clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67:402-408, 2008.

Bibliografía

1. Swann DA, Slayter HS, Silver FH: The molecular structure of lubricating glycoprotein-I, the boundary lubricant for articular cartilage, *J Biol Chem* 256:5921-5925, 1981.
2. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM, et al: CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome, *Nat Genet* 23:319-322, 1999.
3. Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al: The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth, *J Clin Invest* 115:622-631, 2005.
4. Ghanem E, Houssock C, Pulido L, et al: Determining "true" leukocytosis in bloody joint aspiration, *J Arthroplasty* 23(2):182-187, 2008.
5. Davis MJ, Denton J, Freemont AJ, et al: Comparison of serial synovial fluid cytology in rheumatoid arthritis: delineation of subgroups with prognostic implications, *Ann Rheum Dis* 47:559-562, 1988.
6. Jones ST, Denton J, Holt PJ, et al: Possible clearance of effete polymorphonuclear leucocytes from synovial fluid by cytophagocytic mononuclear cells: implications for pathogenesis and chronicity in inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 52:121-126, 1993.
7. von Essen R, Hölttä AM: Quality control of the laboratory diagnosis of gout by synovial fluid microscopy, *Scand J Rheumatol* 19:232-234, 1990.
8. Schumacher HR Jr, Sieck MS, Rothfuss S, et al: Reproducibility of synovial fluid analyses: a study among four laboratories, *Arthritis Rheum* 29:770-774, 1986.
9. Hasselbacher P: Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories, *Arthritis Rheum* 30:637-642, 1987.
10. Garancis JC, Cheung HS, Halverson PB, et al: Milwaukee shoulder"—association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. III. Morphologic and biochemical studies of an excised synovium showing chondromatosis, *Arthritis Rheum* 24:484-491, 1981.
11. Faraj AA, Omonbude OD, Godwin P: Gram staining in the diagnosis of acute septic arthritis, *Acta Orthop Belg* 68:388-391, 2002.
12. Shmerling RH: Synovial fluid analysis: a critical reappraisal, *Rheum Dis Clin North Am* 20:503-512, 1994.
13. Swan A, Amer H, Dieppe P: The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey, *Ann Rheum Dis* 61:493-498, 2002.
14. von Essen R, Holtta A: Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles, *Ann Rheum Dis* 45:454-457, 1986.
15. Yu KH, Luo SF, Liou LB, et al: Concomitant septic and gouty arthritis—an analysis of 30 cases, *Rheumatology (Oxford)* 42:1062-1066, 2003.
16. Jalava J, Skurnik M, Toivanen A, et al: Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection, *Ann Rheum Dis* 60:287-289, 2001.
17. Muralidhar B, Rumore PM, Steinman CR: Use of the polymerase chain reaction to study arthritis due to Neisseria gonorrhoeae, *Arthritis Rheum* 37:710-717, 1994.
18. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al: Identification of Neisseria gonorrhoeae in synovial fluid using the polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 37:702-709, 1994.
19. van der Heijden IM, Wilbrink B, Schouls LM, et al: Detection of mycobacteria in joint samples from patients with arthritis using a genus-specific polymerase chain reaction and sequence analysis, *Rheumatology (Oxford)* 38:547-553, 1999.
20. Titov AG, Vyshnevskaya EB, Mazurenko SI, et al: Use of polymerase chain reaction to diagnose tuberculous arthritis from joint tissues and synovial fluid, *Arch Pathol Lab Med* 128:205-209, 2004.
21. Canvin JM, Goutcher SC, Hagig M, et al: Persistence of Staphylococcus aureus as detected by polymerase chain reaction in the synovial fluid of a patient with septic arthritis, *Br J Rheumatol* 36:203-206, 1997.
22. van der Heijden IM, Wilbrink B, Vije AE, et al: Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis, *Arthritis Rheum* 42:2198-2203, 1999.
23. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Jones HW, et al: The detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction, *Rheumatology (Oxford)* 38:260-266, 1999.
24. van der Heijden IM, Wilbrink B, Tchetverikov I, et al: Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides, *Arthritis Rheum* 43:593-598, 2000.
25. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, et al: Synovial fluid tests: what should be ordered? *JAMA* 264:1009-1014, 1990.
26. Treuhaft PS, McCarty DJ: Synovial fluid pH, lactate, oxygen and carbon dioxide partial pressure in various joint diseases, *Arthritis Rheum* 14:475-484, 1971.
27. Lund-Olesen K: Oxygen tension in synovial fluids, *Arthritis Rheum* 13:769-776, 1970.
28. Lettesjo H, Nordstrom E, Strom H, et al: Autoantibody patterns in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or other arthritic lesions, *Scand J Immunol* 48:293-299, 1998.
29. Thiel A, Wu P, Lauster R, et al: Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry, *Arthritis Rheum* 43:2834-2842, 2000.
30. Mertz AK, Ugrinovic S, Lauster R, et al: Characterization of the synovial T cell response to various recombinant Yersinia antigens in Yersinia enterocolitica-triggered reactive arthritis: heat-shock protein 60 drives a major immune response, *Arthritis Rheum* 41:315-326, 1998.
31. Davis LS, Cush JJ, Schulze-Koops H, et al: Rheumatoid synovial CD4+ T cells exhibit a reduced capacity to differentiate into IL-4-producing T-helper-2 effector cells, *Arthritis Res* 3:54-64, 2001.
32. Yin Z, Braun J, Neure L, et al: Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1788-1797, 1997.
33. Dolhain RJ, van der Heiden AN, ter Haar NT, et al: Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in the joints of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:1961-1969, 1996.
34. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al: Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin, *Arthritis Res Ther* 7:R784-R795, 2005.
35. Liao H, Wu J, Kuhn E, et al: Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:3792-3803, 2004.
36. Parker RH, Pearson CM: A simplified synovial biopsy needle, *Arthritis Rheum* 6:172-176, 1963.
37. Schumacher HR Jr, Kulka JP: Needle biopsy of the synovial membrane—experience with the Parker-Pearson technic, *N Engl J Med* 286:416-419, 1972.
38. Arayssi TK, Schumacher HR Jr: Evaluation of a modified needle for small joint biopsies, *J Rheumatol* 25:876-878, 1998.
39. Tak PP, Bresnihan B: The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis, *Arthritis Rheum* 43:2619-2633, 2000.
40. Youssef PP, Kraan M, Breedveld F, et al: Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy, *Arthritis Rheum* 41:663-669, 1998.
41. Kelly S, Humby F, Filer A, et al: Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 74(3):611-617, 2015.
42. Humby F, Romao VC, Manzo A, et al: A multicenter retrospective analysis evaluating performance of synovial biopsy techniques in patients with inflammatory arthritis: arthroscopic versus ultrasound-guided versus blind needle biopsy, *Arthritis Rheumatol* 70(5):702-710, 2018.
43. Shi SR, Cote RJ, Taylor CR: Antigen retrieval techniques: current perspectives, *J Histochem Cytochem* 49:931-937, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44. van der Loos CM, Becker AE, van den Oord JJ: Practical suggestions for successful immunoenzyme double-staining experiments, *Histochem J* 25:1-13, 1993.
45. Devauchelle V, Marion S, Cagnard N, et al: DNA microarray allows molecular profiling of rheumatoid arthritis and identification of pathophysiological targets, *Genes Immun* 5:597-608, 2004.
46. van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, et al: Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues, *Arthritis Rheum* 48:2132-2145, 2003.
47. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315:1006-1010, 2007.
48. Singh JA, Arayssi T, Duray P, et al: Immunohistochemistry of normal human knee synovium: a quantitative study, *Ann Rheum Dis* 63:785-790, 2004.
49. Bresnihan B: Are synovial biopsies of diagnostic value? *Arthritis Res Ther* 5:271-278, 2003.
50. Darling JM, Goldring SR, Harada Y, et al: Multinucleated cells in pigmented villonodular synovitis and giant cell tumor of tendon sheath express features of osteoclasts, *Am J Pathol* 150:1383-1393, 1997.
51. Bresnihan B, Tak PP, Emery P, et al: Synovial biopsy in arthritis research: five years of concerted European collaboration, *Ann Rheum Dis* 59:506-511, 2007.
52. Schumacher HR, Kitridou RC: Synovitis of recent onset: a clinicopathologic study during the first month of disease, *Arthritis Rheum* 15:465-485, 1972.
53. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, et al: Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis, *Arthritis Rheum* 41:1481-1488, 1998.
54. Soden M, Rooney M, Cullen A, et al: Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 28:287-292, 1989.
55. Canete JD, Santiago B, Cantaert T, et al: Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:720-726, 2007.
56. van de Sande MG, Thurlings RM, Boumans MJ, et al: Presence of lymphocyte aggregates in the synovium of patients with early arthritis in relationship to diagnosis and outcome: is it a constant feature over time? *Ann Rheum Dis* 70:700-703, 2011.
57. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al: Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 48:2173-2177, 2003.
58. Thurlings RM, Wijbrandts CA, Mebius RE, et al: Synovial lymphoid neogenesis does not define a specific clinical rheumatoid arthritis phenotype, *Arthritis Rheum* 58:1582-1589, 2008.
59. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al: Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients, *Arthritis Rheum* 50:2931-2941, 2004.
60. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al: Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 7:R569-R580, 2005.
61. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al: Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 42:1481-1484, 1999.
62. Canete JD, Rodriguez JR, Salvador G, et al: Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis: a systematic survey of 100 cases, *Semin Arthritis Rheum* 32:378-387, 2003.
63. Voswinkel J, Weisgerber K, Pfreundschuh M, et al: B lymphocyte involvement in ankylosing spondylitis: the heavy chain variable segment gene repertoire of B lymphocytes from germinal center-like foci in the synovial membrane indicates antigen selection, *Arthritis Res* 3:189-195, 2001.
64. Cunnane G, Bresnihan B, FitzGerald O: Immunohistologic analysis of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 41:180-182, 1998.
65. Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, et al: Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 38:1074-1080, 1999.
66. Smeets TJ, Dolhain RJ, Breedveld FC, et al: Analysis of the cellular infiltrates and expression of cytokines in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and reactive arthritis, *J Pathol* 186:75-81, 1998.
67. Natour J, Montezzo LC, Moura LA, et al: A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), *Clin Exp Rheumatol* 9:221-225, 1991.
68. Schumacher HR Jr: Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid, *Am J Clin Pathol* 60:593-600, 1973.
69. Schumacher HR, Schimmer B, Gordon GV, et al: Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis, *Am J Med* 67:287-292, 1979.
70. Canete JD, Celis R, Noordenbos T, et al: Distinct synovial immunopathology in Behçet disease and psoriatic arthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R17, 2009.
71. Beutler A, Rothfuss S, Clayburne G, et al: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in synovium: relationship to collagen fibers and chondrometaplasia, *Arthritis Rheum* 36:704-715, 1993.
72. Schumacher HR, Holdsworth DE: Ochronotic arthropathy. I. Clinicopathologic studies, *Semin Arthritis Rheum* 6:207-246, 1977.
73. Schumacher HR Jr: Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis, *Ann Rheum Dis* 31:465-473, 1972.
74. Lindblad S, Hedfors E: Intraarticular variation in synovitis: local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated, *Arthritis Rheum* 28:977-986, 1985.
75. Dolhain RJ, ter Haar NT, De Kuiper R, et al: Distribution of T cells and signs of T-cell activation in the rheumatoid joint: implications for semiquantitative comparative histology, *Br J Rheumatol* 37:324-330, 1998.
76. Smeets TJ, Kraan MC, Galjaard S, et al: Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage-pannus junction in patients with RA, *Ann Rheum Dis* 60:561-565, 2001.
77. Kirkham B, Portek I, Lee CS, et al: Intraarticular variability of synovial membrane histology, immunohistology, and cytokine mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 26:777-784, 1999.
78. Cunnane G, Bjork L, Ulfgren AK, et al: Quantitative analysis of synovial membrane inflammation: a comparison between automated and conventional microscopic measurements, *Ann Rheum Dis* 58:493-499, 1999.
79. Youssef PP, Smeets TJ, Bresnihan B, et al: Microscopic measurement of cellular infiltration in the rheumatoid arthritis synovial membrane: a comparison of semiquantitative and quantitative analysis, *Br J Rheumatol* 37:1003-1007, 1998.
80. El-Gabalawy H, Canvin J, Ma GM, et al: Synovial distribution of alpha d/CD18, a novel leukointegrin: comparison with other integrins and their ligands, *Arthritis Rheum* 39:1913-1921, 1996.
81. El-Gabalawy H, Gallatin M, Vazeux R, et al: Expression of ICAM-R (ICAM-3), a novel counter-receptor for LFA-1, in rheumatoid and nonrheumatoid synovium: comparison with other adhesion molecules, *Arthritis Rheum* 37:846-854, 1994.
82. El-Gabalawy H, Wilkins J: Beta 1 (CD29) integrin expression in rheumatoid synovial membranes: an immunohistologic study of distribution patterns, *J Rheumatol* 20:231-237, 1993.
83. Edwards JC, Blades S, Cambridge G: Restricted expression of Fc gammaRIII (CD16) in synovium and dermis: implications for tissue targeting in rheumatoid arthritis (RA), *Clin Exp Immunol* 108:401-406, 1997.
84. Iguchi T, Kurosaka M, Ziff M: Electron microscopic study of HLA-DR and monocyte/macrophage staining cells in the rheumatoid synovial membrane, *Arthritis Rheum* 29:600-613, 1986.
85. Firestein GS, Paine MM, Littman BH: Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium: quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids, *Arthritis Rheum* 34:1094-1105, 1991.

86. Cunnane G, FitzGerald O, Hummel KM, et al: Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 38:34-42, 1999.
87. Veale D, Yanni G, Rogers S, et al: Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 36:893-900, 1993.
88. Tak PP, Hintzen RQ, Teunissen JJ, et al: Expression of the activation antigen CD27 in rheumatoid arthritis, *Clin Immunol Immunopathol* 80:129-138, 1996.
89. Canete JD, Martinez SE, Farres J, et al: Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies, *Ann Rheum Dis* 59:263-268, 2000.
90. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, et al: Cells of the synovium in rheumatoid arthritis: T lymphocytes, *Arthritis Res Ther* 9:202, 2007.
91. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 42:963-970, 1999.
92. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al: Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort), *Arthritis Rheum* 54:1122-1131, 2006.
93. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, et al: Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia, *J Exp Med* 201:1793-1803, 2005.
94. van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, et al: CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid, *Arthritis Rheum* 50:2775-2785, 2004.
95. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al: CD4 + CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis, *J Immunol* 172:6435-6443, 2004.
96. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, et al: Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 33:215-223, 2003.
97. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al: CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 195:1325-1336, 2002.
98. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al: T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent, *J Immunol* 167:4710-4718, 2001.
99. Kim HJ, Krenn V, Steinhauser G, et al: Plasma cell development in synovial germinal centers in patients with rheumatoid and reactive arthritis, *J Immunol* 162:3053-3062, 1999.
100. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al: The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin, *J Immunol* 166:4177-4184, 2001.
101. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, et al: In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum, *Clin Exp Immunol* 119:544-552, 2000.
102. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, et al: The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues, *J Immunol* 162:585-594, 1999.
103. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, et al: The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 50:3485-3494, 2004.
104. Kurosaka M, Ziff M: Immunoelectron microscopic study of the distribution of T cell subsets in rheumatoid synovium, *J Exp Med* 158:1191-1210, 1983.
105. Ishikawa H, Ziff M: Electron microscopic observations of immunoreactive cells in the rheumatoid synovial membrane, *Arthritis Rheum* 19:1-14, 1976.
106. Dalbeth N, Callan MF: A subset of natural killer cells is greatly expanded within inflamed joints, *Arthritis Rheum* 46:1763-1772, 2002.
107. Tak PP, Kummer JA, Hack CE, et al: Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 37:1735-1743, 1994.
108. Goto M, Zvaifler NJ: Characterization of the natural killer-like lymphocytes in rheumatoid synovial fluid, *J Immunol* 134:1483-1486, 1985.
109. Woolley DE, Tetlow LC: Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion, *Arthritis Res* 2:65-74, 2000.
110. Tetlow LC, Woolley DE: Mast cells, cytokines, and metalloproteinases at the rheumatoid lesion: dual immunolocalisation studies, *Ann Rheum Dis* 54:896-903, 1995.
111. Tanaka M, Nagai T, Tsuneyoshi Y, et al: Expansion of a unique macrophage subset in rheumatoid arthritis synovial lining layer, *Clin Exp Immunol* 154:38-47, 2008.
112. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmuller B, et al: Macrophages in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res* 2:189-202, 2000.
113. Fonseca JE, Edwards JC, Blades S, et al: Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium: reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments, *Arthritis Rheum* 46:1210-1216, 2002.
114. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, et al: Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 60:966-975, 2009.
115. Cunnane G, FitzGerald O, Hummel KM, et al: Synovial tissue protease gene expression and joint erosions in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 44:1744-1753, 2001.
116. Mulherin D, FitzGerald O, Bresnihan B: Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:115-124, 1996.
117. Yanni G, Whelan A, Feighery C, et al: Synovial tissue macrophages and joint erosion in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 53:39-44, 1994.
118. Schett G: Cells of the synovium in rheumatoid arthritis: osteoclasts, *Arthritis Res Ther* 9:203, 2007.
119. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al: Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor, *Arthritis Rheum* 43:250-258, 2000.
120. Page G, Miossec P: Paired synovium and lymph nodes from rheumatoid arthritis patients differ in dendritic cell and chemokine expression, *J Pathol* 204:28-38, 2004.
121. Page G, Lebecque S, Miossec P: Anatomic localization of immature and mature dendritic cells in an ectopic lymphoid organ: correlation with selective chemokine expression in rheumatoid synovium, *J Immunol* 168:5333-5341, 2002.
122. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, et al: Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles, *Am J Pathol* 172:940-950, 2008.
123. Stevens CR, Blake DR, Merry P, et al: A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 34:1508-1513, 1991.
124. Hitchon CA, el Gabalawy HS: Oxidation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 6:265-278, 2004.
125. Hitchon C, Wong K, Ma G, et al: Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 46:2587-2597, 2002.
126. Hollander AP, Corke KP, Freemont AJ, et al: Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha by macrophages in the rheumatoid synovium: implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint, *Arthritis Rheum* 44:1540-1544, 2001.
127. Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, et al: Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo, *Ann Rheum Dis* 69:1389-1395, 2010.
128. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, et al: Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 62:711-721, 2010.
129. Biniecka M, Kennedy A, Fearon U, et al: Oxidative damage in synovial tissue is associated with in vivo hypoxic status in the arthritic joint, *Ann Rheum Dis* 69:1172-1178, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

130. Szekanecz Z, Koch AE: Cell-cell interactions in synovitis: endothelial cells and immune cell migration, *Arthritis Res* 2:368-373, 2000.
131. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, et al: Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis, *Am J Pathol* 152:943-951, 1998.
132. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, et al: RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 45:1068-1076, 2006.
133. Deane KD, El-Gabalawy H: Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE, *Nat Rev Rheumatol* 10(4):212-228, 2014 [Epub 2014 Feb 11].
134. van de Sande MG, et al: Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase, *Ann Rheum Dis* 70:772-777, 2011.
135. de Hair MJ, et al: *Arthritis Rheumatol* 66:513-522, 2014, 24574210.
136. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al: Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56:772-778, 2007.
137. Haringman JJ, Gerlag DM, Smeets TJ, et al: A randomized controlled trial with an anti-CCL2 (anti-monocyte chemotactic protein 1) monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:2387-2392, 2006.
138. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, et al: Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers, *J Rheumatol* 36:1800-1802, 2009.
139. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al: Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy—a single centre, open-label study, *Arthritis Res Ther* 13:R7, 2011.
140. Lindberg J, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al: The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 5:e11310, 2010.
141. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al: The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study, *Arthritis Rheum* 60:3217-3224, 2009.
142. Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al: Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69:409-412, 2010.
143. Wijbrandts CA, Remans PH, Klarenbeek PL, et al: Analysis of apoptosis in peripheral blood and synovial tissue very early after initiation of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 58:3330-3339, 2008.
144. van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, et al: A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue, *Ann Rheum Dis* 68:1303-1309, 2009.
145. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H, et al: Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 46:1773-1778, 2007.
146. Dennis G Jr, et al: Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics, *Arthritis Res Ther* 16:R90, 2014.
147. Gabay C, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial, *Lancet* 381:1541-1550, 2013.
148. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response, *Ann Rheum Dis* 67:917-925, 2008.
149. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1. Clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67:402-408, 2008.

57

Artrocentesis e inyección en articulaciones y tejidos blandos

AHMED S. ZAYAT, ANDREA DI MATTEO
Y RICHARD J. WAKEFIELD

PUNTOS CLAVE

- La artrocentesis (es decir, la aspiración de la articulación) es una técnica de diagnóstico clave en reumatología, especialmente cuando los pacientes presentan calor e inflamación de forma aguda en una articulación.
- Las inyecciones en las articulaciones y los tejidos blandos pueden ser un abordaje terapéutico primario o adyuvante eficaz para algunos trastornos reumáticos y osteomusculares.
- El conocimiento de la anatomía de las articulaciones y la formación supervisada son esenciales para una práctica segura.
- La indicación correcta, la técnica apropiada y unos buenos cuidados después de la inyección mejoran el resultado de la intervención.
- La técnica de la intervención puede variar entre los médicos. Sin embargo, siempre deben considerarse ciertos aspectos anatómicos y las mejores técnicas prácticas.
- Puede utilizarse la ecografía como guía si está disponible y cuando se crea que un procedimiento a ciegas no ha sido satisfactorio o si se considera manifiestamente difícil al principio.
- Sin embargo, para algunas localizaciones anatómicas, el procedimiento ecoguiado puede ser la estrategia de primera línea de elección.

Introducción

La artrocentesis y la inyección en las articulaciones y los tejidos blandos son los procedimientos intervencionistas que con mayor frecuencia realizan los reumatólogos y otros profesionales sanitarios que tratan trastornos osteomusculares. Durante la realización de dichos procedimientos, se presupone implícitamente una formación adecuada, que se realiza por motivos razonables, que la aguja se coloca en el lugar apropiado, que se administra la terapia correcta y, lo más importante, que la seguridad del paciente se mantiene durante y después del procedimiento.

La colocación de una aguja en el tejido osteomuscular suele realizarse por tres motivos: 1) para extraer líquido con fines diagnósticos y terapéuticos; 2) para depositar con precisión terapias locales, y 3) para realizar una biopsia. El último motivo no se comenta en este capítulo. Los corticoides y los anestésicos locales son los fármacos que se administran con más frecuencia en las articulaciones y los tejidos blandos.

Para realizar cualquier procedimiento intervencionista es importante un buen conocimiento de la anatomía relevante, así como un profesional con experiencia. La colocación precisa y eficiente de una aguja mejora la satisfacción del paciente, minimiza el dolor que se genera y otras posibles complicaciones y maximiza los resultados potenciales. Aunque convencionalmente las intervenciones con aguja se han hecho a ciegas (con la excepción de algunas técnicas radioscópicas guiadas), los reumatólogos realizan cada vez más procedimientos ecoguiados. La ecografía tiene la ventaja de que puede confirmar la necesidad de la intervención (al proporcionar pruebas de la presencia de inflamación), especialmente cuando los hallazgos de la exploración física son inciertos. También permite una visualización en tiempo real de la posición de la punta de la aguja, lo que facilita una colocación más precisa y evita estructuras vasculonerviosas importantes. Sin embargo, esta técnica requiere habilidades adicionales y lleva más tiempo que los procedimientos a ciegas. Por tanto, puede ser razonable limitar el uso de la ecografía a las articulaciones que no han respondido a una inyección a ciegas previa y a las que convencionalmente es difícil acceder a ciegas para realiza la inyección (p. ej., la articulación de la cadera). Más adelante comentamos las recomendaciones para la preparación de los corticoides y sus dosis. Sin embargo, existen diferencias regionales y nacionales en cuanto al tipo de corticoide y a la dosis. Los médicos deben consultar las directrices locales en busca de información adicional.

Indicaciones, contraindicaciones y complicaciones potenciales de la artrocentesis y las inyecciones de los tejidos blandos

Existe una amplia gama de indicaciones para la artrocentesis y las inyecciones de las articulaciones y los tejidos blandos. La indicación más frecuente de la artrocentesis es la aspiración diagnóstica de líquido de la articulación. Es una prueba crucial para descartar artritis séptica y suele realizarse en el contexto de una articulación inflamada y caliente. La aspiración de la articulación proporciona líquido tanto para la inspección macroscópica (p. ej., pus o hemartrosis) como para las pruebas analíticas (tabla 57.1), y en estas últimas se pueden identificar cristales (normalmente, urato o pirofosfato cálcico) y/o descartar infección. La aspiración y el drenaje de las articulaciones también pueden proporcionar alivio sintomático al reducir el dolor causado por la distensión de la cápsula articular. Las inyecciones articulares suelen reservarse para una o unas pocas articulaciones, aunque pueden utilizarse en casos de poliartritis cuando fracasa el tratamiento sistémico o no está indicado. También pueden estar indicadas en casos de artrosis, más frecuente en la rodilla, la articulación carpometacarpiana, la articulación interfalángica

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 57.1 Aspectos macroscópico y microscópico del líquido sinovial en diferentes trastornos

Diagnóstico	Aspecto	Viscosidad	Hallazgos especiales	Celularidad
Normal	Claro-amarillento	Alta	Ninguno	Pocas células y pocos detritus
Artritis inflamatoria	Turbio	Baja		>90% polimorfos
Artrosis	Claro-amarillento	De muy alta a baja (si hay inflamación)		<50% polimorfos
Gota	Turbio	Levemente baja	Cristales de urato monosódico (con forma de aguja)	>90% polimorfos
Pseudogota	Turbio	Levemente baja	Cristales de pirofosfato cálcico (romboides)	>90% polimorfos
Artritis séptica	Turbio o purulento	Baja	Cultivo positivo	>90% polimorfos
Hemartrosis	Rojo	Alta	Sangre	Sangre

proximal (IFP), el tobillo o el mediopié. En los trastornos inflamatorios las inyecciones articulares de corticoides suelen ser más eficaces y duran más que en la artrosis, en la que los efectos pueden resultar de corta duración o inexistentes[1]. Los corticoides ayudan a reducir el dolor y la inflamación y a mejorar el arco de movilidad. Además de en las articulaciones, también están indicados para afecciones de los tejidos blandos con un supuesto componente inflamatorio, como tenosinovitis, dedos «en gatillo», entesopatías, bursitis, capsulitis adhesiva, nódulos reumatoides y neuritis por compresión (p. ej., síndrome del túnel carpiano).

Cuando se realiza la intervención, resulta esencial comprobar si hay contraindicaciones y advertir al paciente sobre las complicaciones potenciales (tabla 57.2). El médico debe sopesar los beneficios y los riesgos del procedimiento, como infecciones o sangrados. La introducción de una infección dentro de una articulación ha de preocupar especialmente si el paciente está inmunodeprimido, si sufre septicemia o si presenta indicios de una infección local en la zona. Nunca hay que introducir una aguja en o alrededor de una prótesis articular a menos que se realice en un entorno meticulosamente limpio. En estos casos, solemos remitir al paciente a cirujanos ortopédicos. Del mismo modo, la inyección cerca de osteosíntesis metálicas quirúrgicas previas puede suponer un riesgo, de modo que lo más prudente es comentarlo antes con los compañeros. El riesgo de sangrado del procedimiento también representa un aspecto importante que hay que tener en cuenta. Depende del lugar en el que se vaya a realizar la inyección y del uso de cualquier anticoagulante. La mayoría de las inyecciones osteomusculares se consideran de bajo riesgo ya que, por lo general, son superficiales y puede comprimirse la zona en caso de necesidad. Una excepción es la cadera, para la cual se aconseja una inyección guiada por imagen.

El uso de anticoagulantes, como warfarina, es motivo de preocupación; sin embargo, el riesgo de sangrado resulta bajo, siempre que el índice internacional normalizado (INR) se mantenga en el rango terapéutico[2]. En Reino Unido existe la creencia generalizada de que un INR de 2,5 representa un límite superior seguro, aunque probablemente también sea seguro algo más alto (p. ej., hasta 3,5). Asimismo, los anticoagulantes orales directos parecen seguros en el caso de las inyecciones articulares, y en un estudio reciente se recomendaba no suspenderlos[3]. Los pacientes con trastornos hemorrágicos previos, como hemofilia o enfermedad de von Willebrand, deben recibir el tratamiento sustitutivo del factor adecuado antes de la inyección. En cuanto a las inyecciones de corticoides, los riesgos son las fugas de estos fármacos hacia la dermis y los tejidos subcutáneos, lo que puede ocasionar atrofia grasa y despigmentación. Puede ser un efecto adverso antiestético que ocurre sobre todo con los preparados de corticoides más potentes y de una duración más larga (p. ej., hexacetónido de triamcinolona) y cuando los médicos realizan inyecciones de tejidos blandos (p. ej., para la tenosinovitis de De Quervain), en cuyo caso es preferible usar un corticoide de acción más breve. También hay que tener cuidado con los corticoides en los pacientes en tratamiento con un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana. Ambos fármacos compiten con la vía CYP34A; en consecuencia, el corticoide es inhibido competitivamente, de manera que no se metaboliza, pudiendo aparecer un síndrome de Cushing.

Fármacos y preparados utilizados para la inyección

A lo largo de los años se han investigado diferentes preparaciones para su posible uso intraarticular, de los primeros estudios de la inyección de aceite etiodizado (aceite de semilla de amapola) y de Jodipin (un producto de aceite de sésamo)[4,4a] a las terapias biológicas y las más recientes inyecciones intraarticulares de células madre cultivadas[5]. Sin embargo, parece que las preparaciones de corticoides cristalinas siguen teniendo la mejor evidencia para reducir la inflamación articular y el dolor[6]. Los anestésicos locales suelen combinarse con los corticoides para proporcionar alivio inmediato de los síntomas y para determinar el lugar preciso de los síntomas observando si la zona en la que se aplica el anestésico muestra un alivio inmediato de los síntomas. El acetato de metilprednisolona y el acetónido de triamcinolona son los corticoides cristalinos más utilizados para el tratamiento de las articulaciones; cada tratamiento proporciona resultados similares en algunos estudios[7]. Por el contrario, el hexacetónido de triamcinolona tiene un perfil de efectos secundarios ligeramente mayor, pero es más eficaz para algunas articulaciones y en la artritis idiopática juvenil. La hidrocortisona es una preparación más débil de corticoides que se utiliza sobre todo para inyecciones de los tejidos blandos o en articulaciones pequeñas.

La hidrocortisona es soluble, por lo que se elimina rápidamente del tejido y tiene un riesgo menor de despigmentación de la piel o de atrofia grasa. Sin embargo, tiende a ser menos eficaz que la metilprednisolona y la triamcinolona y sus efectos son más breves. En este capítulo se proporcionan algunas indicaciones sobre el tipo de preparación y la dosis. Esta preparación suele usarse con menos frecuencia y se prefieren los corticoides de mayor duración. Sin embargo, hay que tener en cuenta las circunstancias clínicas específicas y los riesgos y beneficios relativos de los fármacos de acción prolongada y de acción corta en cada paciente.

Algunos médicos prefieren no mezclar corticoides con anestésicos locales porque puede dar lugar a la precipitación del corticoide o a un supuesto efecto condrotóxico *in vitro*[8,9]. Sin embargo, la evidencia anecdótica indica que la mezcla de lidocaína con corticoides cristalinos es una práctica frecuente y no aumenta el riesgo de la intervención. Actualmente los fabricantes elaboran preparaciones premezcladas. El clorhidrato de lidocaína (1 y 2%) y el clorhidrato de bupivacaína

TABLA 57.2 Consideraciones importantes para las inyecciones articulares

Consideraciones previas a la inyección articular

Evite poner inyecciones en las articulaciones en las siguientes situaciones (si tiene cualquier sospecha clínica, no inyecte corticoides; comente el procedimiento con sus compañeros, si fuera necesario):

- Articulación protésica (debe hacerlo un cirujano ortopédico en un entorno estéril)
- Celulitis o úlceras en la misma extremidad, psoriasis o eccema en el sitio de la inyección
- Infección sistémica
- Aumento del INR fuera del rango terapéutico normal; la aspiración y las inyecciones articulares parecen seguras en pacientes que reciben terapia con anticoagulantes orales directos[10]
- Trastornos hemorrágicos (incluida plaquetopenia)
- Alergia farmacológica a cualquiera de los fármacos que se vayan a inyectar

  Algunos especialistas en ortopedia prefieren que no se pongan inyecciones articulares a sus pacientes como mínimo 3 meses antes del reemplazo articular

Tenga en cuenta y explique siempre las complicaciones potenciales antes del procedimiento:

- Eritema después de la inyección (poco frecuente y puede producirse desde unas horas hasta 24-48 h después de la inyección)
- Artritis séptica (poco frecuente, su incidencia aumenta en las personas de edad avanzada o inmunodeprimidas)
- Hemorragia (evite las articulaciones profundas y el uso de agujas de gran calibre si el paciente está en tratamiento con warfarina)
- Rotura del tendón (no inyecte si nota resistencia; evite la inyección en el tendón de Aquiles)
- Atrofia grasa y cutánea y despigmentación de la piel alrededor del sitio de la inyección (evite inyectar preparaciones de corticoides potentes en las estructuras superficiales)
- Inyección intravascular por error (aspire siempre antes de inyectar)
- Lesión neurovascular (siempre hay que conocer las referencias anatómicas de estas estructuras antes de la inyección)
- Lesión del cartílago (puede producirse tras múltiples inyecciones frecuentes)
- Reacción alérgica a la anestesia local (compruebe el historial de alergias)
- Rubefacción y/o palpitaciones (en las 24 h siguientes a la inyección debido a la absorción sistemática de esteroides)
- Posible aumento transitorio de la glucemia si el paciente tiene diabetes mellitus

Cuidados posteriores a la inyección

- Usar un apósito para tapar la herida después de la inyección. Mantener la zona limpia
- Reposo (tareas mínimas), como mínimo, en las 24 h posteriores al procedimiento
- Consejos: la zona puede presentar rubefacción durante 48 h después de la inyección, aunque es inusual; pida al paciente que informe inmediatamente al médico si no se siente bien o si está preocupado, aunque advierta al paciente que lo más probable es que los síntomas se resuelvan en 24-48 h

IRN, índice normalizado internacional.

(0,25 y 5%) son los anestésicos locales que más se utilizan. La lidocaína comienza a actuar en 30 s y los efectos duran hasta 1 h. Es útil para las intervenciones dolorosas y comprobar la localización exacta de la inyección. Sin embargo, si se requiere un efecto anestésico local más prolongado (p. ej., para un bloqueo del nervio supraescapular), la bupivacaína comienza a actuar después de 30 min y el efecto puede durar hasta 8 h. Este efecto más duradero también puede ser útil si el paciente ha informado previamente de un brote de dolor tras una inyección. Muchos reumatólogos de todo el mundo emplean derivados del ácido hialurónico para tratar las articulaciones afectadas de artrosis. Se cree que actúan sustituyendo al líquido sinovial en la articulación y funcionan como lubricantes, amortiguadores y antiinflamatorios. Se ha observado que son útiles para proporcionar un alivio del dolor relativamente más largo en la artrosis[10].

TABLA 57.3 Elementos necesarios para que la inyección tenga éxito

Elija un entorno tranquilo y sin interrupciones
Utilice siempre una técnica aséptica. Marque antes de limpiar. Una vez que se ha limpiado la zona de la inyección, no la toque a menos que mantenga las condiciones completamente estériles
Aspire siempre antes de la inyección para evitar la administración intravascular de un gran volumen de lidocaína o de un corticoide cristalino
Nunca fuerce una inyección si encuentra resistencia para evitar el riesgo de rotura de un tendón o ligamento
Si encuentra dificultad o si hay resistencia a la inyección, retire ligeramente la aguja y cambie su dirección
Documente siempre la intervención en el historial del paciente. La documentación debe incluir la confirmación del consentimiento verbal o por escrito, la comprensión del paciente de las complicaciones potenciales, la confirmación del abordaje aséptico y los fármacos utilizados

Descripción de las intervenciones

Los médicos deben realizar la aspiración y administrar las inyecciones articulares utilizando abordajes meditados y específicos para situar bien la aguja y reducir el riesgo de complicaciones (tabla 57.3). Suelen usar abordajes variados y diferentes preparaciones. Por tanto, estas descripciones reflejan nuestras prácticas, pero han de seguir aplicándose los principios generales descritos en el texto para que la intervención sea segura y eficaz. Los procedimientos ecoguiados no siempre se realizan siguiendo las referencias anatómicas usadas en el método a ciegas, aunque los principios continúan siendo los mismos. Las técnicas descritas se dividen en intervenciones para inyecciones intraarticulares y para tejidos blandos. La técnica de cada intervención se describe para las extremidades superiores e inferiores, comenzando con las articulaciones distales y avanzando hacia las proximales. Cuando la ecografía es la técnica de elección, se describe este abordaje. Las imágenes de este capítulo solo muestran la mano que se usa para sostener la aguja. En la práctica, la otra mano se utiliza para mantener estable la posición de la articulación.

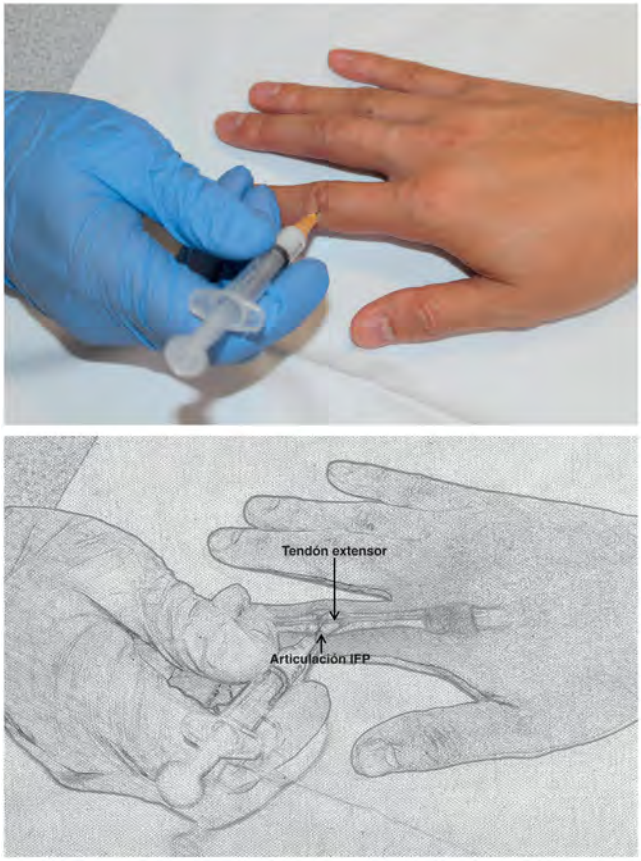
Inyecciones en las extremidades superiores

Inyección en la articulación interfalángica proximal

Esta articulación es más sencilla de inyectar si muestra tumefacción clínica. El objetivo de una inyección intraarticular es introducir la punta de la aguja en algún lugar del interior de la cavidad articular envuelta por la cápsula, pero no específicamente dentro del espacio articular (es decir, directamente entre los huesos). Este es el mismo principio que se aplica para la articulación interfalángica distal y en todas las inyecciones descritas en este capítulo.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede emplearse una jeringa de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 57.1** Inyección en la articulación interfalángica proximal (IFP).

insulina) y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexaacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 5-10 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 2%).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe y marque el espacio articular de la IFP medial o lateral al tendón del extensor sobre la cara dorsal del dedo de la mano. La flexión y la extensión de la articulación facilitan la identificación de la línea articular.
2. Inserte la aguja de forma oblicua a la piel desde la posición dorsolateral o mediolateral introduciendo la punta de la aguja debajo del tendón del extensor (fig. 57.1). La elección del abordaje de la aguja puede depender de la mano que vaya a usar el médico o de las características físicas de la articulación. Intente que la punta de la aguja se detenga proximal a la línea articular. Aspire y luego inyecte lentamente el contenido de la jeringa. Con la otra mano debe sentir que la cápsula de la articulación se distiende lentamente. Si la articulación presenta una tumefacción ósea significativa, como sucede en casos con osteofitosis, la inyección ecoguiada puede ser el abordaje de primera línea. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Articulación metacarpofalángica

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede usarse una jeringa de insulina) y una preparación de metilprednisolona, 5-10 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 2%).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe y marque el espacio de la articulación metacarpofalángica (MCF) dorsomedial o dorsolateral al tendón del extensor desde la cara dorsal. Para la segunda articulación MCF es preferible un abordaje dorsorradial.
2. Con la articulación ligeramente flexionada, inserte la aguja por debajo del tendón del extensor dentro de la cápsula articular, como en la articulación IFP (fig. 57.2). Aspire y luego inyecte lentamente el contenido de la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Articulación de la muñeca

La aspiración de la muñeca puede ser útil para descartar artritis sépticas o por cristales (tabla 57.4). Suele ser más satisfactoria que las aspiraciones de la articulación IFP o de la MCF, dado que la cantidad de líquido es potencialmente mayor. Sin embargo, la exploración clínica no permite distinguir fácilmente una hipertrofia sinovial de un derrame; a veces la ecografía puede resultar útil para confirmar la presencia y la localización del líquido, especialmente cuando el análisis de este resulta crucial para el tratamiento. La muñeca es una articulación que se inyecta con frecuencia en la artritis inflamatoria, pero con menos frecuencia en la artrosis. El mejor sitio para introducir la aguja lo constituye la hendidura entre los compartimentos de los tendones de los extensores tercero (extensor largo del pulgar) y cuarto (extensor común de los dedos y extensor propio del dedo índice) (figs. 57.3 y 57.4A).

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede usarse una jeringa de insulina) y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 10 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 2%).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe la línea articular flexionando y extendiendo la muñeca. Puede identificarse una hendidura entre los compartimentos de los extensores segundo y tercero, inmediatamente cubital y ligeramente distal al tubérculo de Lister (prominencia dorsal de la región distal del radio).
2. Inserte la aguja perpendicular a la piel en la línea articular. Aspire y después inyecte lentamente el volumen de la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Para la inyección ecoguiada también puede utilizarse la hendidura entre los compartimentos del tendón de los extensores cuarto y quinto (v. fig. 57.4).

Inyección en la articulación del codo

Cuando realice la intervención, tenga en cuenta el nervio cubital, que se localiza medialmente (sobre la cara cubital) y pasa por el surco cubital entre el epicóndilo medial y la apófisis del olécranon. Por tanto, el abordaje radial es muy recomendable.

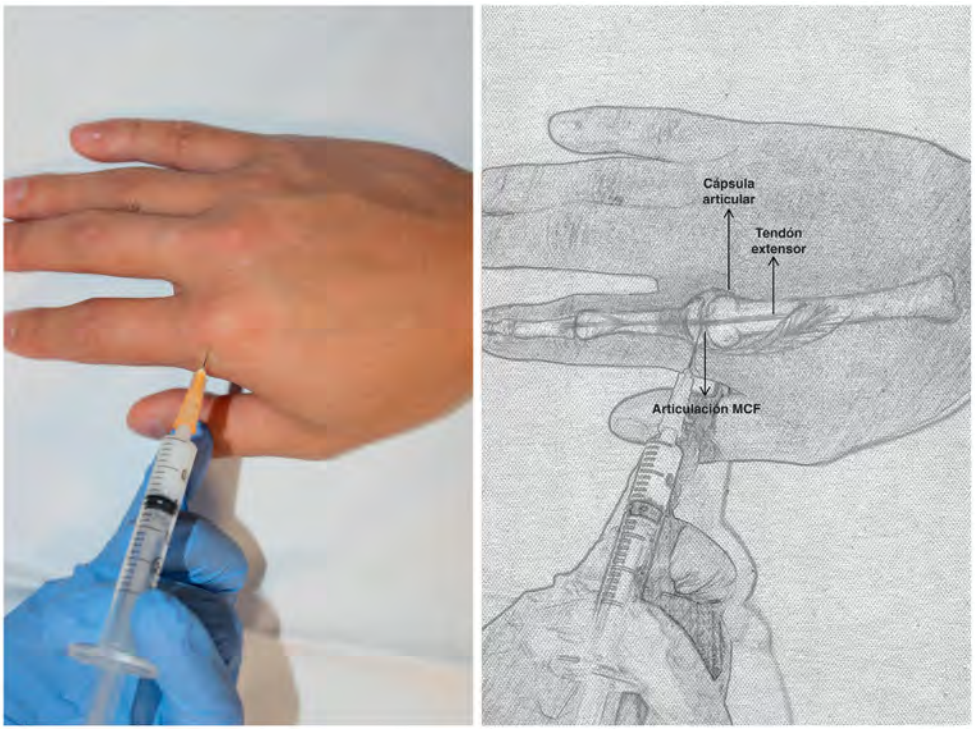
El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 23 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 10-40 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque al paciente en decúbito supino con el codo flexionado 90° y apoyado sobre el tórax.
2. Palpe y marque la hendidura entre el epicóndilo lateral y la apófisis del olécranon. Inserte la aguja perpendicular a la piel, radial al tendón del tríceps y en dirección distal (fig. 57.5). Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.
3. Debe evitarse la inyección medial a la apófisis del olécranon (precaución: nervio cubital).

Inyección en la articulación del hombro (glenohumeral)

Las indicaciones principales para las inyecciones glenohumerales son la artrosis del hombro, la artritis reumatoide (u otras artritis inflamatorias) y el «hombro congelado». Preferimos inyectar desde la cara posterior,



● **Fig. 57.2** Inyección en la articulación metacarpofalángica (MCF).

TABLA 57.4 Consideraciones para una posible artropatía por cristales

Si se considera una posible infección, envíe el líquido al laboratorio en un recipiente universal simple marcado como *urgente,* póngase en contacto con el laboratorio y solicite la microscopia y el cultivo urgentes; consulte más tarde los resultados
El resultado negativo para cristales del laboratorio no descarta la enfermedad por cristales. El líquido debe analizarse en 3-4 h debido a la degradación de los cristales
Los médicos han de comprobar si hay cristales en la medida de lo posible. Los cristales de urato monosódico tienen forma de aguja y birrefringencia negativa; sin embargo, los cristales de pirofosfato cálcico son cortos y gruesos y tienen birrefringencia negativa

ya que hay menos riesgo de dañar estructuras neurovasculares superficiales que desde la cara anterior (fig. 57.6).

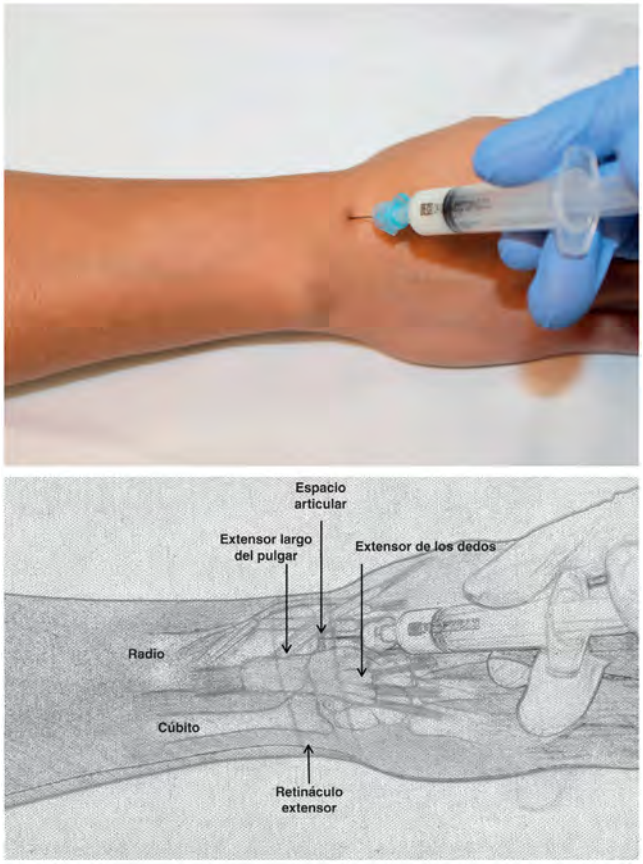
El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 21 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 20-60 mg (± 1 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque al paciente sentado con la espalda hacia usted.
2. Palpe el espacio articular 2-3 cm inferior y medial a la punta del acromion. La rotación interna y externa del hombro puede ayudar a confirmar la línea articular. Introduzca la aguja en dirección anterior. Asegúrese de que el émbolo ofrece muy poca o ninguna resistencia al inyectar. Intente aspirar antes de inyectar lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

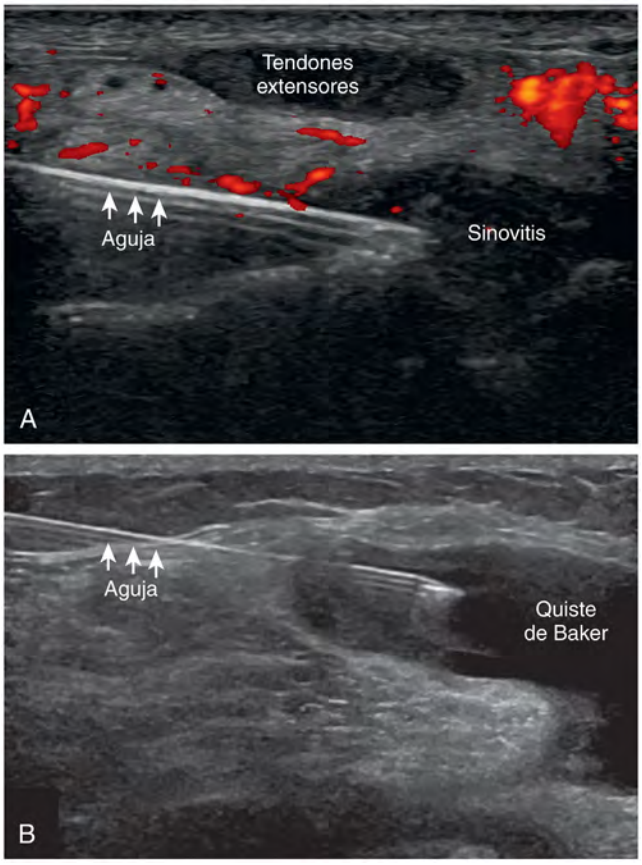
Articulación acromioclavicular

La articulación acromioclavicular está revestida de membrana sinovial, con un espacio articular muy pequeño. Recomendamos invertir un poco de tiempo en localizar la línea articular antes de inyectar. La guía ecográfica directa o indirecta puede ayudar a asegurar que la inyección se administra en el sitio correcto, especialmente si hay sospecha de osteofitosis o pérdida del espacio articular o si el hábito corporal del paciente dificulta la localización de la línea articular.

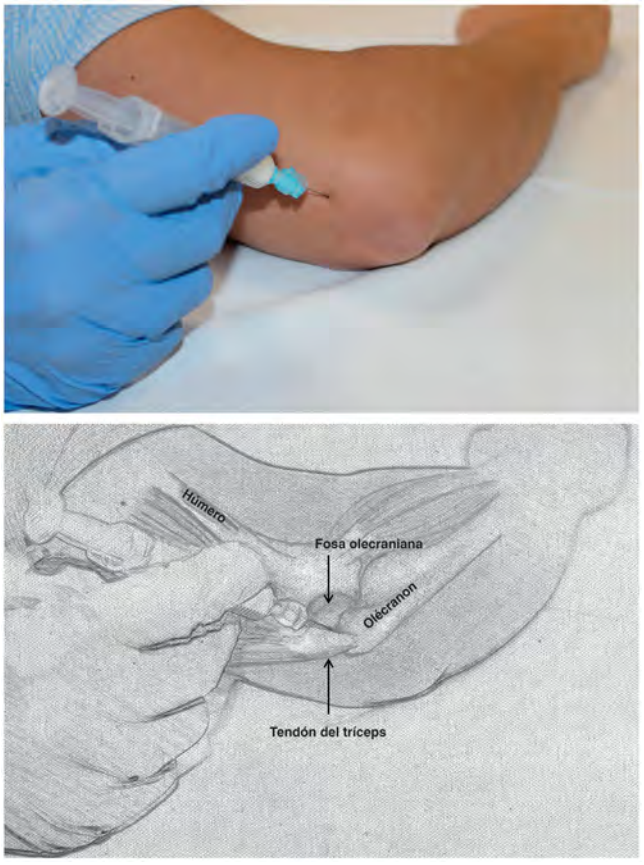


● **Fig. 57.3** Inyección en la articulación de la muñeca.

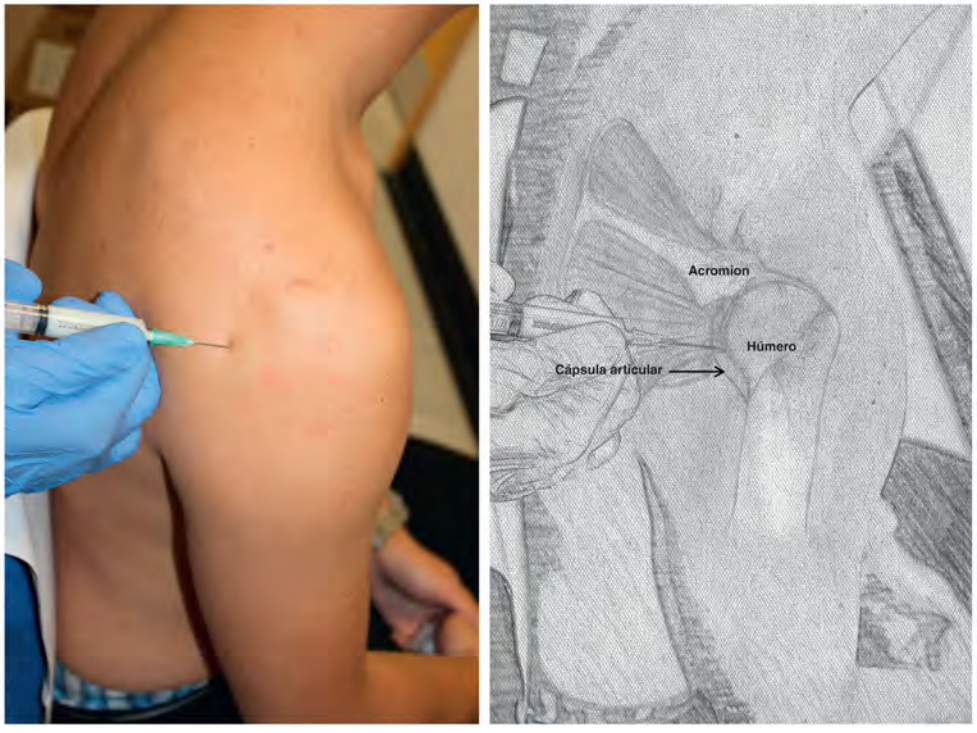
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



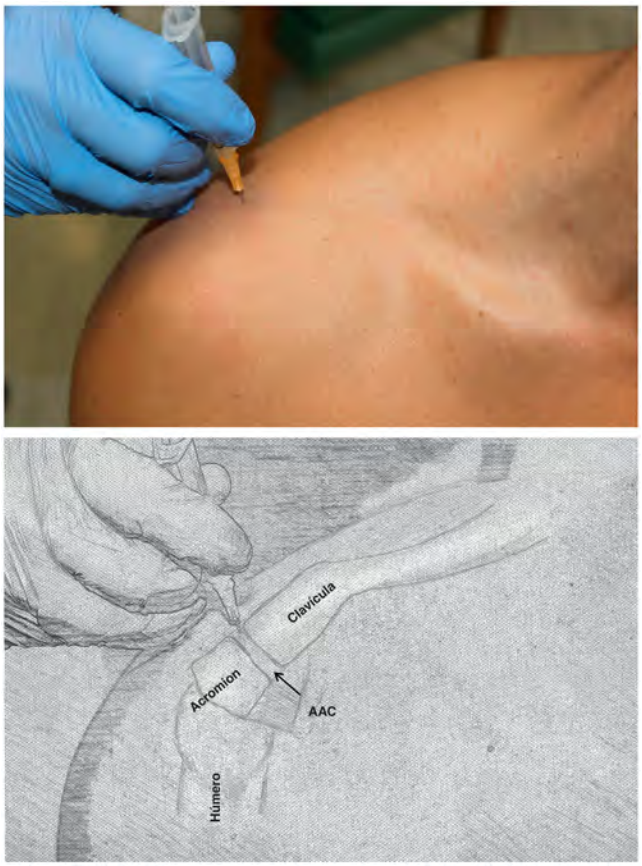
● **Fig. 57.4** Imagen ecográfica. (A) Articulación de la muñeca. (B) Inyección en el quiste de Baker.



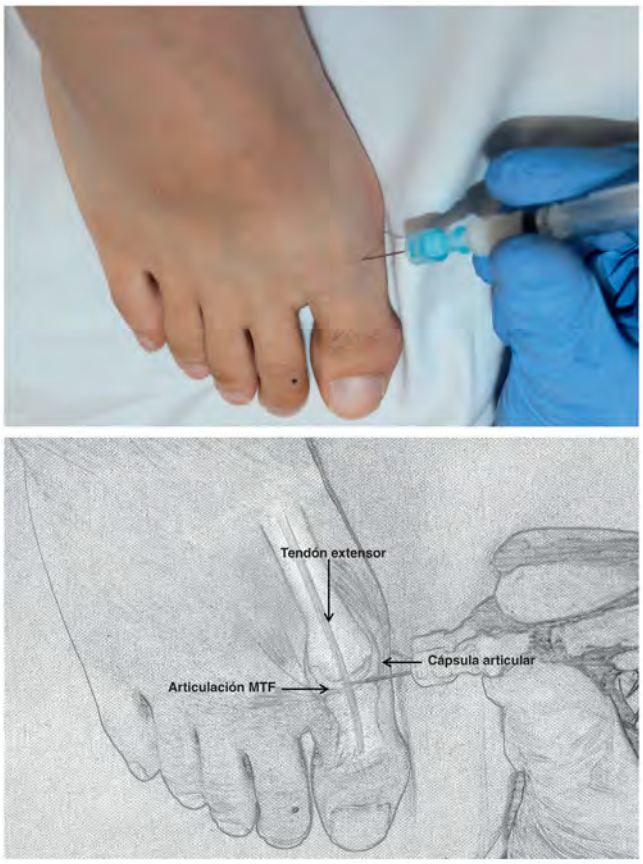
● **Fig. 57.5** Inyección en la articulación del codo.



● **Fig. 57.6** Inyección en la articulación del hombro (glenohumeral).



● **Fig. 57.7** Inyección en la articulación acromioclavicular (AAC).



● **Fig. 57.8** Inyección en la articulación metatarsofalángica (MTF).

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede usarse una jeringa de insulina) y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexaacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 10 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 2%).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe y marque la AAC.
2. Inserte la aguja en dirección inferior (desde arriba) y ligeramente posterior, dirigiéndose hacia el centro del espacio articular (fig. 57.7). La articulación está rodeada por ligamentos fuertes y una cápsula que pueden ofrecer alguna resistencia inicial a la aguja. Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Inyecciones en las extremidades inferiores

Articulación metatarsofalángica

La inyección y la aspiración de las articulaciones metatarsofalángicas (MTF) se utilizan a menudo para el diagnóstico (análisis del líquido articular) y el tratamiento de la gota y para reducir los síntomas asociados a la artrosis. La primera articulación MTF es la que se ve afectada con más frecuencia en la gota.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede usarse una jeringa de insulina) y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexaacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 5-10 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 2%).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe y marque el espacio de la articulación MTF medial o lateral al tendón del extensor desde la cara dorsal. Se prefiere un abordaje dorsomedial para la intervención en la primera MTF.
2. Inserte la aguja perpendicular a la piel, con las articulaciones MTF en ligera flexión plantar. El objetivo es situar la aguja debajo el tendón del extensor (fig. 57.8). Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados posteriores a la inyección.

Articulaciones mediotarsianas (astragalonavicular y cuneonavicular)

Se prefiere la ecografía directa o indirecta para estas articulaciones porque son estrechas y difíciles de localizar por palpación, especialmente si hay artrosis coexistente. En la localización indirecta, el lugar de entrada puede identificarse y marcarse con un marcador quirúrgico en las proyecciones ecográficas longitudinal y transversal. Puede marcarse con una cruz el punto donde se encuentran las dos líneas. Después de retirar la sonda, la aguja puede insertarse en el centro de la cruz que se ha marcado.

Articulación del tobillo (tibioastragalina)

Pueden utilizarse los abordajes ciegos anterior y posterior para la inyección en la articulación del tobillo. Sin embargo, en este capítulo se describe el abordaje anterior, que es más fácil y menos doloroso. El médico ha de conocer las estructuras anatómicas específicas para ayudar a identificar la localización correcta, reducir el riesgo de complicaciones y mejorar el resultado de la intervención. Una estructura importante es la arteria dorsal del pie, que se encuentra justo lateral al tendón del extensor largo del dedo gordo (ELDG) a la altura del tobillo. El ELDG puede identificarse cuando el dedo gordo del pie está extendido. Se recomienda palpar la arteria para evitar inyectarla. El nervio peroneo profundo, que inerva los músculos de la pierna que levantan el pie y los dedos durante la marcha, discurre medial al ELDG, cruza detrás del tendón de 1 a 1,5 cm proximal al tobillo y se localiza lateral al tendón del ELDG a la altura del espacio articular de la articulación del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tobillo. Debido a estas estructuras anatómicas, recomendamos poner la inyección medial al ELDG (entre el tendón del tibial anterior).

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 23 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 10-40 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque al paciente en posición supina con el tobillo en extensión dorsal.
2. Identifique la línea articular pidiendo al paciente que flexione y extienda la articulación. La articulación puede estar más proximal de lo esperado cuando solo se mira la anatomía superficial, por lo que la palpación es muy recomendable.
3. Inserte la aguja medial entre el tendón del tibial anterior (el tendón es justo medial al ELDG). Dirija la aguja en dirección posterolateral, tangencialmente a la curva del astrágalo (fig. 57.9). Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Articulación subastragalina

Está entre el astrágalo y el calcáneo. Esta inyección puede ser difícil si se utiliza la técnica ciega porque la articulación es muy estrecha y está cubierta por una cápsula gruesa. Por tanto, generalmente se recomienda la ecografía. Sin embargo, cuando no se dispone de ecografía y el profesional tiene menos experiencia, suele usarse un abordaje anterolateral hacia el seno del tarso, ya que resulta más fácil de identificar y hay menos riesgo de dañar estructuras neurovasculares. El seno del tarso, aunque estrictamente no forma parte de la articulación subastragalina, ofrece una vía de comunicación hacia el interior de la articulación. El ligamento astragalocalcáneo está dentro de la articulación y que puede ofrecer resistencia a la aguja durante la intervención. El procedimiento, que definiremos brevemente, es el abordaje más convencional.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 23 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 10-40 mg (± 0,2 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque al paciente en posición supina con el tobillo en posición de inversión.
2. Identifique la línea articular por eversión e inversión de la articulación. La línea articular es anterior e inferior al maleolo lateral.
3. Inserte la aguja perpendicular a la piel en la dirección del maleolo medial aproximadamente 2,5 cm (fig. 57.10). Introduzca la aguja a través de la resistencia del ligamento astragalocalcáneo hasta que perciba que cede el tejido; esto indica que está en el espacio articular. Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Si siente una alta resistencia al émbolo, significa que todavía está en el ligamento. Empuje la aguja más hasta que pueda presionar fácilmente el émbolo. Siga los pasos de los cuidados posteriores a la inyección.

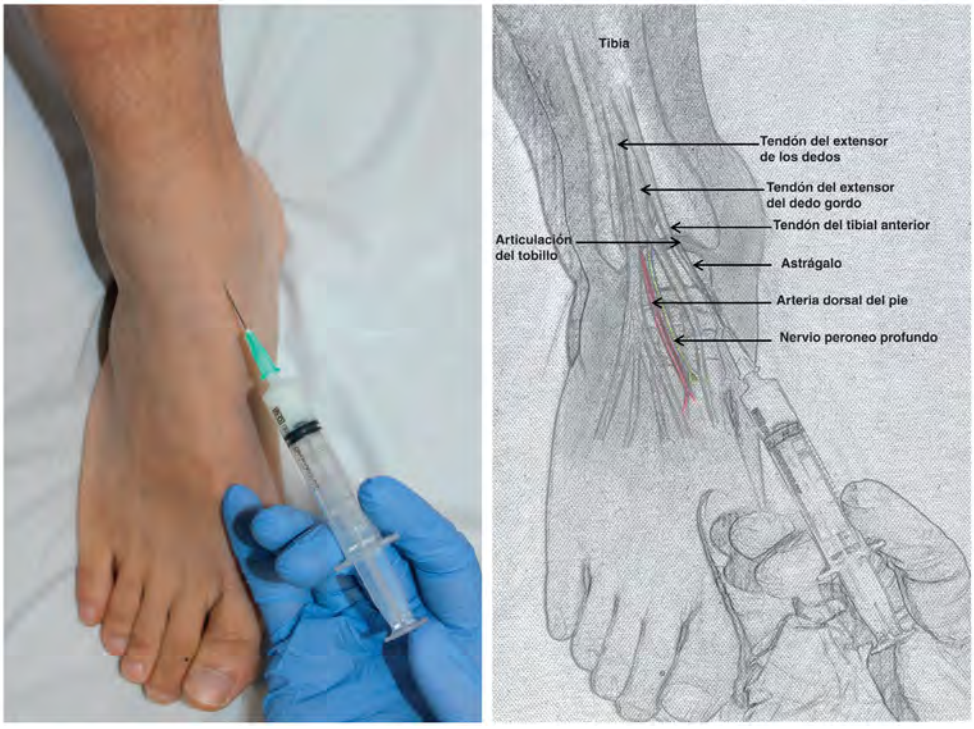
Articulación de la rodilla

En ella se realiza uno de los procedimientos más frecuentes. Suele estar indicada para la aspiración del líquido articular con fines diagnósticos o como tratamiento para la sinovitis de la rodilla asociada a artritis inflamatoria, como la artropatía por cristales, o secundaria a artrosis. Durante la inyección de la rodilla el médico debe intentar dirigirse hacia la bolsa suprarrotuliana (BSR) distal en lugar de la articulación tibiofemoral. La BSR es una estructura grande similar a una bolsa que se extiende desde la mitad superior de la rótula y después pasa proximalmente bajo el tendón del cuádriceps y el músculo cuádriceps.

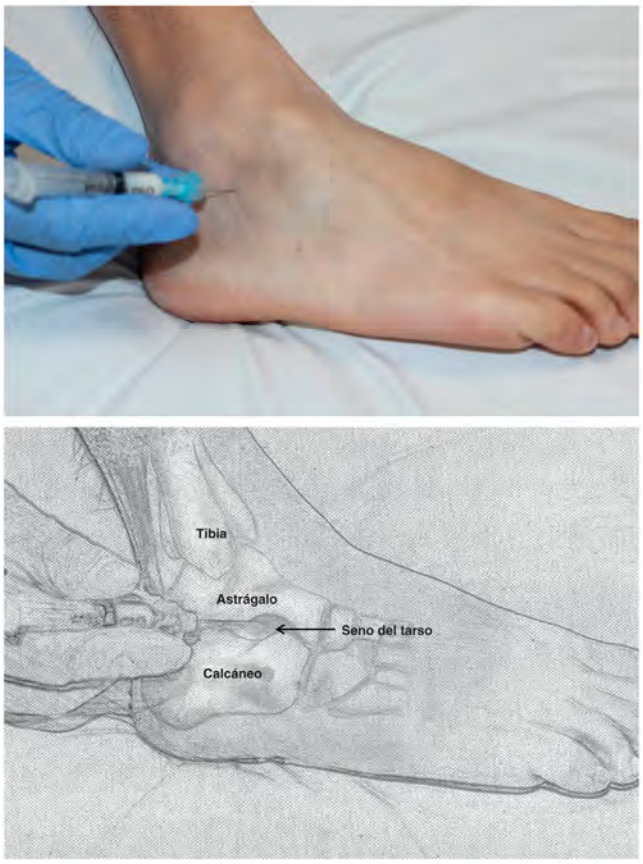
El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 21 G, una jeringa de 5 ml (en los casos de obesidad es necesaria una aguja larga) y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 20-80 mg (± 3 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque al paciente en posición supina con la rodilla en una posición relajada y ligeramente flexionada (la rodilla se puede apoyar en una toalla enrollada o en una almohada para ayudar a la relajación).
2. Palpe el borde lateral o medial de la rótula. Identifique el punto en el que el tercio proximal se encuentra con los dos tercios distales. Inserte la aguja debajo de la rótula en una posición ligeramente



● **Fig. 57.9** Inyección en la articulación del tobillo (tibioastragalina).



● **Fig. 57.10** Inyección en la articulación subastragalina.

craneal hacia la BSR, justo proximal al polo superior de la rótula (fig. 57.11). Aspire y luego inyecte lentamente el contenido de la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Para los quistes de Baker, la inyección se puede realizar en el interior de la rodilla (como acabamos de describir) o directamente en el quiste con guía ecográfica. De este modo, puede evitarse la arteria poplítea (tabla 57.5; v. fig. 57.4B).

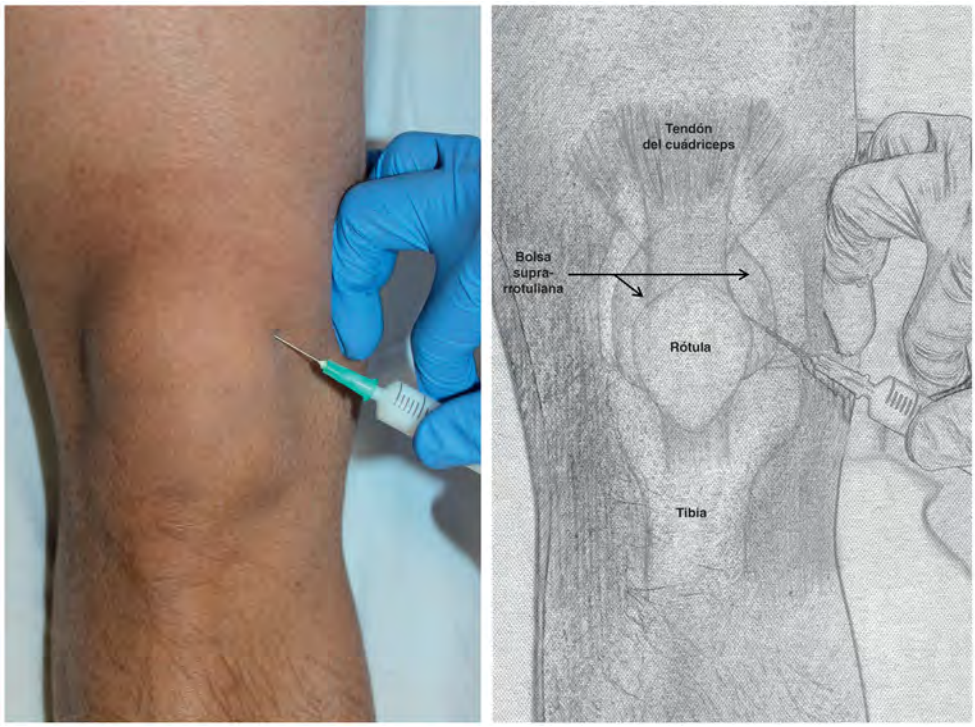
Inyecciones en los tejidos blandos: extremidades superiores

Vaina tendinosa y dedo «en gatillo»

La tenosinovitis del flexor de los dedos es una afección frecuente asociada a artropatías inflamatorias. Puede manifestarse con tenosinovitis del flexor o, con más frecuencia, debido al engrosamiento de las poleas de los dedos de la mano, presente particularmente a la altura de A1. Por convención, la tenosinovitis y el dedo «en gatillo» se tratan mediante

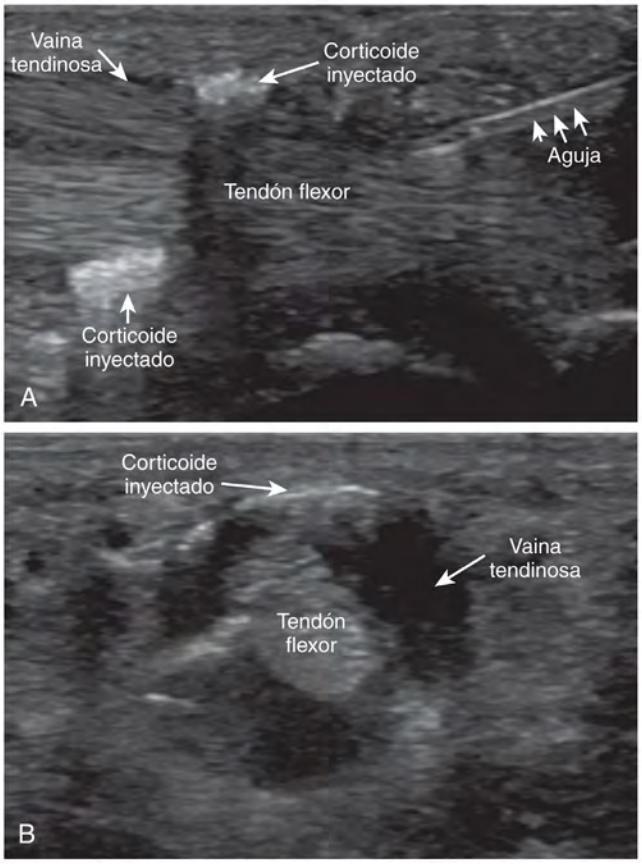
TABLA 57.5 Consideraciones para una sospecha de artritis séptica

En ocasiones, en la artritis séptica, la gota o la hemartrosis, el pus o el líquido sinovial pueden ser muy espesos y, por tanto, difíciles de aspirar; en este caso, utilice agujas de mayor calibre y/o guía ecográfica para poder extraer el contenido de la rodilla
Si no obtiene líquido y tiene una sospecha firme de infección de la articulación, considere inyectar solución salina en la articulación (lavado) y repetir la aspiración



● **Fig. 57.11** Inyección en la articulación de la rodilla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 57.12** Inyección ecoguiada en la vaina tendinosa. (A) Proyección longitudinal. (B) Proyección transversal.

una inyección de la vaina tendinosa, aunque para el segundo el método de elección puede ser el de las inyecciones dirigidas alrededor de la polea A1 con guía ecográfica. El uso de la ecografía tiene también la ventaja añadida de confirmar el diagnóstico correcto antes de la inyección.

El material necesario es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona o hexacetónido de triamcinolona (5 mg). Recomendamos la metilprednisolona frente a la triamcinolona, dado que su potencial nocivo para los tendones es menor.

La técnica es la siguiente:

1. Coloque la palma de la mano del paciente mirando hacia arriba con los dedos extendidos.
2. Inserte la aguja con una inclinación de 30° distal al pliegue sobre la articulación MCF e introdúzcala proximalmente; después diríjase hacia el tendón y reduzca el ángulo entre la aguja y la piel en una posición tan paralela como sea posible (sin tocar la piel).
3. Intente inyectar en general mientras avanza. Una vez que la aguja está dentro de la vaina del tendón, desaparece la resistencia del émbolo.

Para una intervención guiada por ecografía, visualice el tendón en proyección longitudinal (fig. 57.12). Inserte la aguja desde una posición proximal (o distal) a la sonda, dirigiéndola a la región de interés donde pueda visualizarse toda la longitud de la aguja y pueda asignarse la localización de la inyección en tiempo real. Proceda como se ha descrito anteriormente.

Túnel del carpo

Esta intervención puede ser beneficiosa en los casos de síndrome del túnel carpiano sensitivo de leve a moderado que no responden a los tratamientos conservadores, como las férulas. También puede estar indicada cuando la liberación quirúrgica no es posible debido a los largos tiempos de espera o las preferencias del paciente. El nervio mediano se encuentra debajo del tendón del palmar menor, que puede utilizarse como punto de referencia para esta intervención. El médico puede visualizar el tendón del palmar menor pidiendo al paciente que oponga el dedo pulgar y el dedo meñique. Está anatómicamente ausente en el 14% de la población[11].

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona o hexaacetónido de triamcinolona, metilprednisolona (5-10 mg).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque la palma del paciente hacia arriba.
2. Inserte la aguja en un ángulo de aproximadamente 45° en el pliegue palmar distal hacia el dedo índice y por debajo del tendón del palmar menor (desde el lado cubital) (fig. 57.13). Si el paciente siente alguna parestesia, retire ligeramente la aguja y vuelva a introducirla, ya que puede ser un indicio de penetración en el nervio mediano.

Para las intervenciones ecoguiadas, debe obtenerse una visión transversal del nervio mediano. Inserte la aguja desde el lado cubital hacia el nervio mediano. Ha de poder visualizar toda la longitud de la aguja en tiempo real. Tenga cuidado de no perforar el nervio. Inyecte el corticoide cerca del nervio mediano debajo del retináculo flexor.

Tendinitis de De Quervain

Es el procedimiento indicado para el tratamiento de la inflamación de la vaina común del abductor largo del pulgar y del extensor corto del pulgar. Se realiza mejor bajo guía ecográfica directa. No recomendamos la triamcinolona, dado su mayor riesgo de efectos secundarios cutáneos.

El material necesario es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como metilprednisolona (5-10 mg).

La técnica es la siguiente:

1. Localice y marque los tendones pidiendo al paciente que coloque el pulgar extendido y en abducción. La vaina tendinosa puede estar inflamada, lo que ayuda a dirigir la posición de la aguja.
2. Inserte la aguja justo distal a la apófisis estiloides del radio cerca de la base del pulgar e introdúzcala proximalmente a lo largo de la línea de la vaina tendinosa, dirigiéndola hacia la apófisis estiloides del radio.

En la intervención ecoguiada el abordaje es similar al de la inyección en la vaina tendinosa descrito antes.

Inyección en el «codo de tenista»

Puede estar indicada en la epicondilitis lateral (tendinopatía del antebrazo en el origen del extensor común) combinada con el tratamiento conservador (como la fisioterapia) o después de este si ha fracasado.

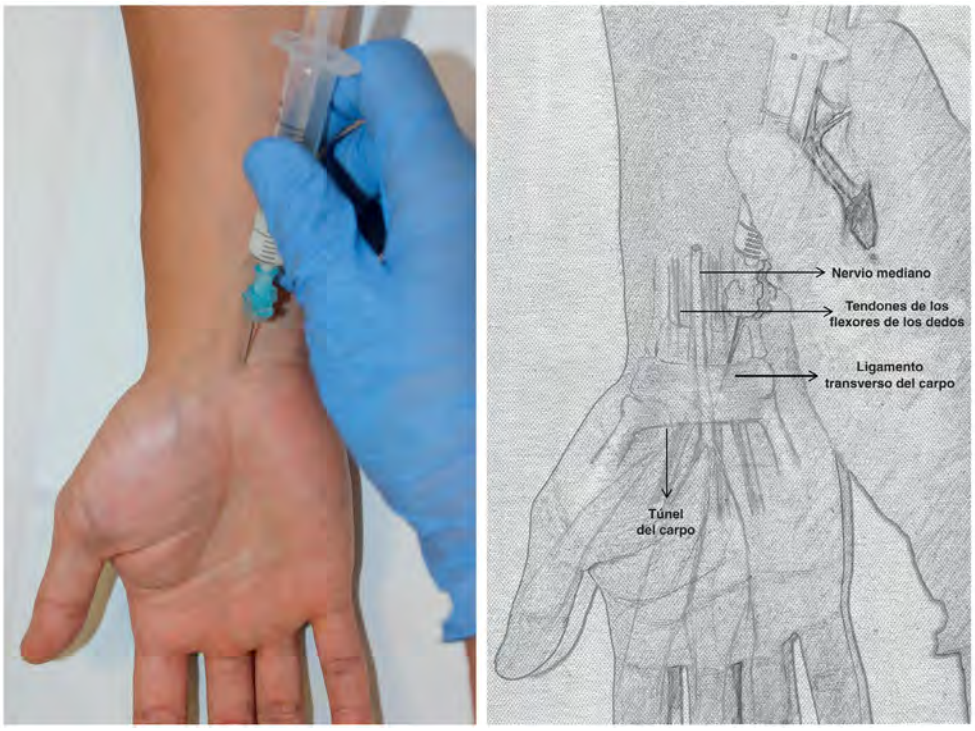
El material necesario es: una aguja de calibre 23 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona o hexaacetónido de triamcinolona, metilprednisolona, 10-40 mg (± 1 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

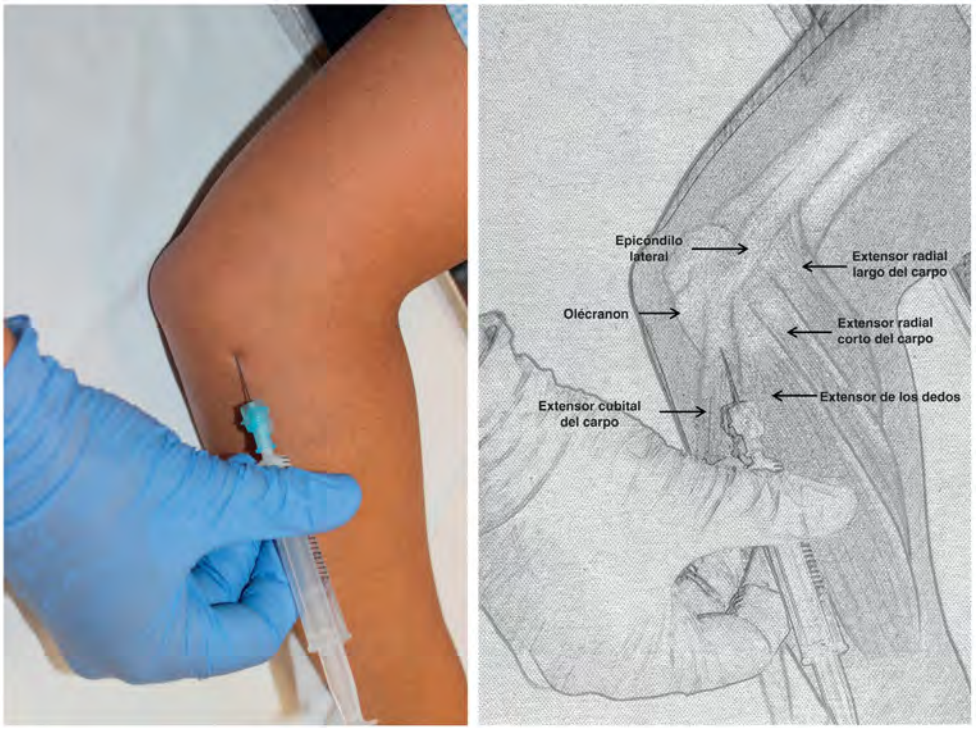
1. Coloque al paciente en posición supina con el codo flexionado 90° y apoyado sobre el tórax.
2. Localice el punto más sensible a la altura de la inserción de los tendones del extensor común en el epicóndilo lateral (fig. 57.14). Inserte la aguja hasta alcanzar la superficie del hueso, retírela ligeramente y después inyecte.

Bolsa subacromial

Esta inyección puede estar indicada para el tratamiento de la bursitis subacromial, el síndrome de pinzamiento, la tendinopatía del manguito



● **Fig. 57.13** Inyección en el túnel carpiano.



● **Fig. 57.14** Inyección en el «codo de tenista».

de los rotadores, la capsulitis adhesiva y la tendinitis calcificada. Tanto los efectos antiinflamatorios de los corticoides como la hidrodistensión de la cápsula y la bolsa pueden contribuir al alivio de los síntomas.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 21 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 20-40 mg (± 3 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Mientras el paciente mantiene el brazo en rotación interna, palpe la depresión que hay debajo del acromion posterolateralmente con el pulgar.
2. Inserte la aguja intentando colocarla ligeramente anterior e inferior al acromion, dirigiéndola hacia la apófisis coracoides (fig. 57.15). Debe encontrar poca o ninguna resistencia al presionar el émbolo porque la bolsa subacromial tiene un espacio potencialmente grande.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Inyecciones en tejidos blandos: extremidades inferiores

Inyección en el neuroma de Morton

El neuroma de Morton es un neuroma benigno de un nervio plantar intermetatarsiano. Los pacientes suelen referir dolor entre los dedos tercero y cuarto del pie (el área afectada con más frecuencia) y/o una sensación similar a tener una piedra en el zapato. El neuroma de Morton se puede confirmar por el chasquido que se escucha cuando se aprietan las cabezas de los metatarsianos (signo de Mulder) o mediante ecografía.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como metilprednisolona, 10-20 mg (± 5 ml de lidocaína al 2%).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe y marque el lugar de entrada, que debe estar a medio camino entre las cabezas de los metatarsianos y 1,25 cm proximal desde el espacio de tejido desde la cara dorsal (fig. 57.16).
2. Inserte la aguja perpendicular a la piel e introdúzcala a través de la resistencia del ligamento transverso del tarso. Se percibe una sensación de elasticidad cuando la aguja pasa a través del ligamento.

Inyección en la fascia plantar

En la fascitis plantar están indicadas las inyecciones cuando fracasan las medidas conservadoras (físicas) (p. ej., ejercicios de estiramiento y plantillas). La inyección suele ser muy dolorosa y puede causar atrofia de la almohadilla de grasa, lo que reduce la absorción de los impactos. La rotura de la fascia plantar también es una complicación mencionada a menudo. Por estas razones, no recomendamos las inyecciones frecuentes o la inyección de la almohadilla de grasa directamente en la base del pie

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 23 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como metilprednisolona, 20-40 mg (± 2 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Coloque al paciente en decúbito lateral sobre el lado afectado, con la parte inferior de la pierna extendida y la parte superior de la pierna flexionada en la cadera y la rodilla.
2. Palpe la tuberosidad medial del calcáneo y marque el punto de sensibilidad máxima. Inserte la aguja en sentido medial perpendicular a la piel y ligeramente distal a la tuberosidad medial del calcáneo (fig. 57.17). Introduzca la aguja hasta que toque la superficie ósea.
3. Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados posteriores a la inyección.

Para una intervención ecoguiada hay que obtener una visión transversal de la fascia plantar en el área inmediatamente distal a la tuberosidad del calcáneo. Inserte la aguja desde la cara medial, de forma que puedan visualizarse toda su longitud y el lugar de la inyección en tiempo real. Proceda como se ha descrito anteriormente.

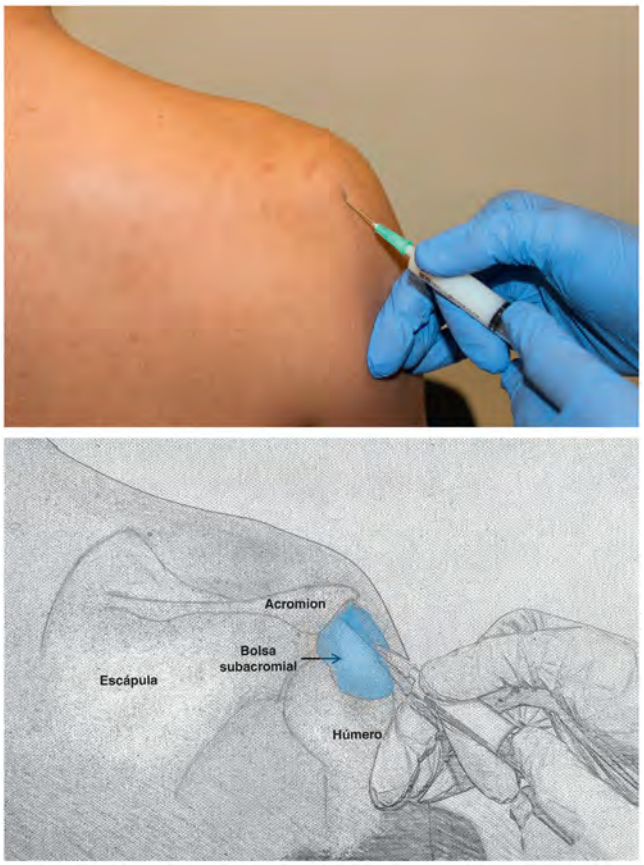
Bolsa retrocalcánea

Este procedimiento se realiza mejor con guía ecográfica; sin embargo, puede prescindirse de ella si no está disponible.

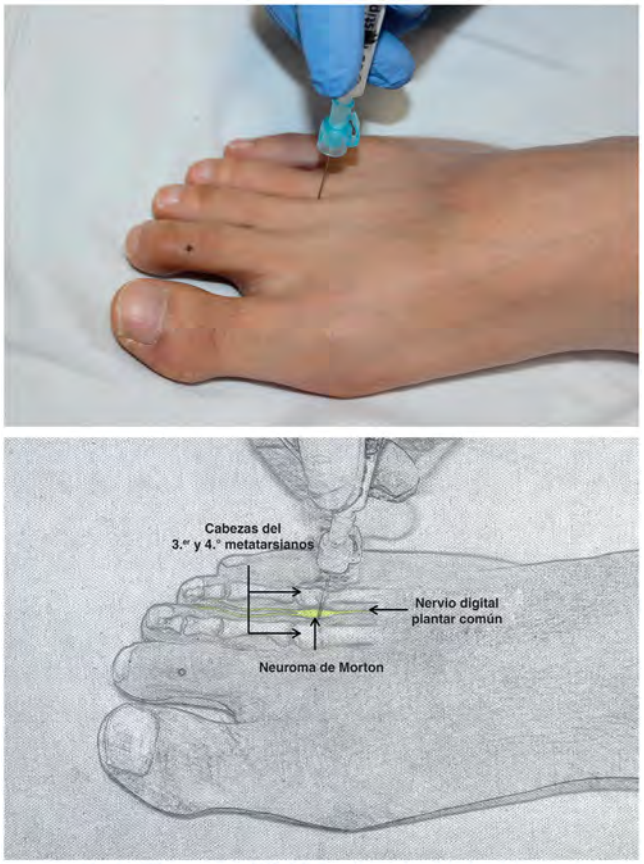
El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 23 G, una jeringa de 5 ml y una preparación de metilprednisolona, 20 mg (± 1 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Marque el punto enfrente de la piel que recubre al tendón de Aquiles justo proximal al calcáneo.
2. Inserte la aguja desde la cara medial o lateral, perpendicular a la piel, en el punto marcado aproximadamente 1,5 cm (fig. 57.18). No inyecte nunca contra resistencia.

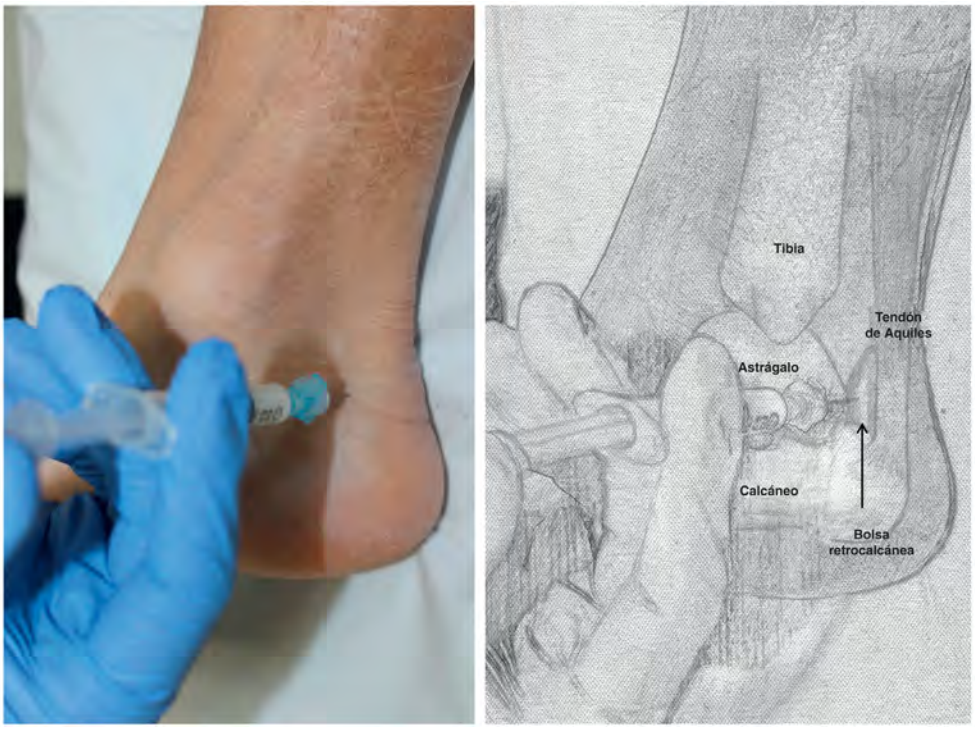


● **Fig. 57.15** Inyección de la bolsa subacromial.



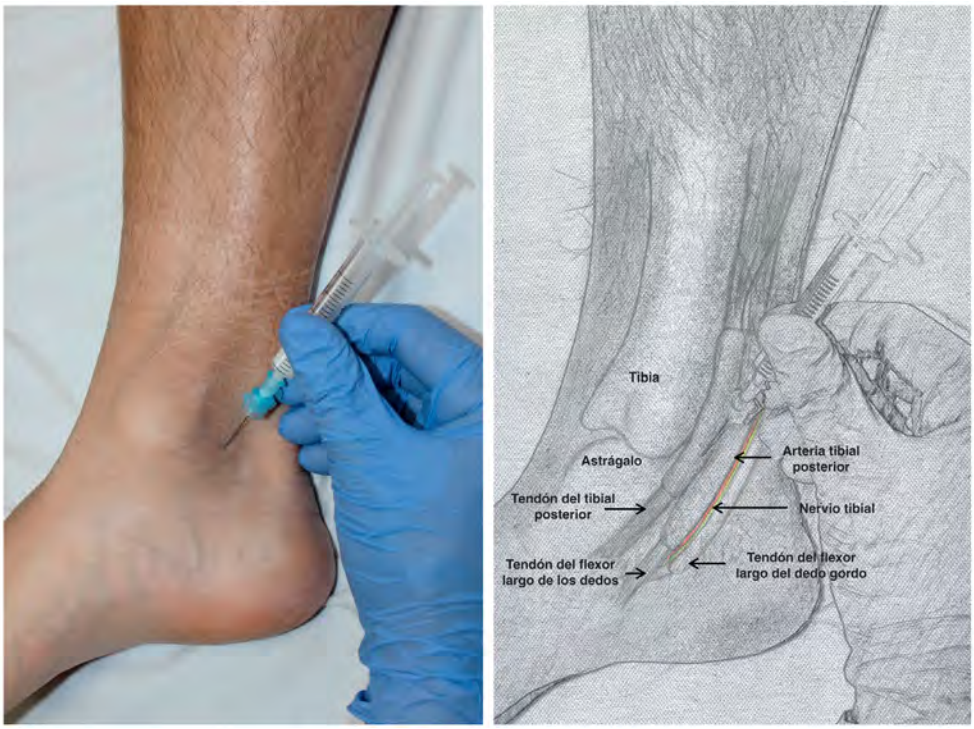
● **Fig. 57.16** Inyección en el neuroma de Morton.

● **Fig. 57.17** Inyección en la fascia plantar.



● **Fig. 57.18** Inyección en la bolsa retrocalcánea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 57.19** Inyección en las vainas de los tendones de los peroneos y del tibial posterior.

Para las intervenciones ecoguiadas, sitúe el tendón de Aquiles en una proyección transversal en el área donde la bolsa retrocalcánea pueda visualizarse. Inserte la aguja en las caras medial o lateral de forma que puedan visualizarse toda su longitud y el lugar de la inyección en tiempo real. Proceda como se ha descrito anteriormente.

Inyección en las vainas de los tendones de los peroneos y del tibial posterior

Este procedimiento se realiza mejor con guía ecográfica. Sin embargo, puede practicarse una intervención ciega si la tumefacción de las vainas tendinosas es muy visible y puede identificarse e inyectarse.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede usarse una jeringa de insulina) y una preparación de hidrocortisona (25 mg/ml) o de metilprednisolona (10-20 mg).

La técnica es la siguiente:

Vaina del tendón del tibial posterior:

1. Palpe el maleolo medial e identifique el pulso de la arteria tibial posterior. Marque la línea de la arteria tibial posterior para evitarla.
2. Inserte la aguja justo posterior al nivel del extremo distal del maleolo medial (fig. 57.19). El tendón del tibial posterior es la primera estructura posterior al maleolo medial (maleolo lateral para la inyección de la vaina del tendón de los peroneos). La aguja debe dirigirse proximalmente en un ángulo de 45° sobre una línea imaginaria que se extiende desde el dedo gordo hasta el talón, siguiendo la trayectoria del tendón. Aspire y después retire lentamente la jeringa. En la vaina del tendón puede formarse una inflamación en forma de salchicha dependiendo del volumen de la inyección. Siga los pasos de los cuidados posteriores a la inyección.

Tendones de los peroneos:

1. Palpe el maleolo lateral. Las vainas de los tendones de los peroneos están por detrás e inmediatamente adyacentes entre sí. No inyecte la vaina del tendón a menos que la vaina muestre una tumefacción clara. En caso contrario, hay que solicitar un examen ecográfico.
2. Inserte la aguja inmediatamente posterior a la altura del extremo distal del maleolo lateral con una técnica similar a la de los tendones mediales del tobillo. Aspire y retire después lentamente la jeringa. La vaina del tendón puede formar una tumefacción con forma de salchicha en función del volumen inyectado. Siga los pasos de los cuidados posteriores a la inyección.

Inyección en el síndrome del túnel tarsiano

El síndrome del túnel tarsiano es la compresión del nervio tibial posterior en el túnel tarsiano. Los pacientes con este síndrome pueden presentar entumecimiento y hormigueo en el tercio medial de la zona plantar. La patología del nervio tibial posterior puede confirmarse con estudios de conducción nerviosa. En nuestra práctica es una inyección relativamente rara. Una inyección ecoguiada ayuda a reducir el riesgo de dañar el paquete vasculonervioso.

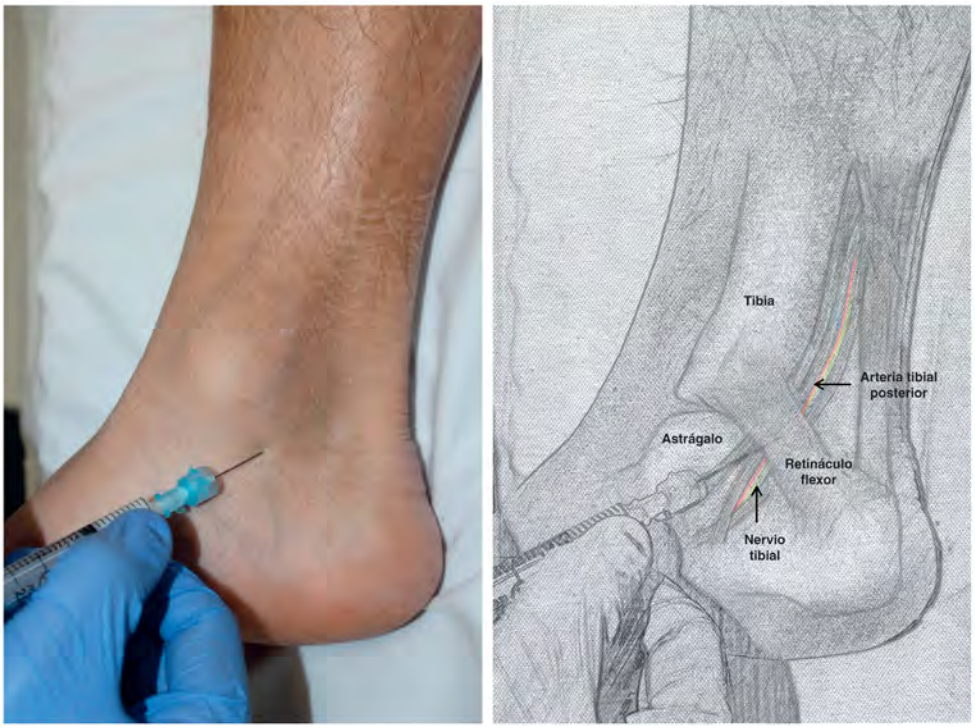
El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 25 G, una jeringa de 2 ml (también puede usarse una jeringa de insulina) y una preparación de hidrocortisona (25 mg/ml) o metilprednisolona (10-20 mg).

La técnica es la siguiente:

1. Palpe los maleolos mediales e identifique el pulso de la arteria tibial posterior. Marque la línea de la arteria tibial posterior para evitarla.
2. Inserte la aguja posterior a los maleolos mediales y anterior a la arteria tibial posterior (fig. 57.20). La aguja debe insertarse paralela a la piel, dirigida distalmente en un ángulo de 45° sobre una línea imaginaria que se extiende desde el dedo gordo del pie hasta el talón. Aspire y después inyecte lentamente la jeringa. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Bolsa trocantérea

La «bursitis trocantérica», denominada ahora *síndrome de dolor trocantéreo mayor,* es un cuadro frecuente. Los pacientes refieren a menu-



● **Fig. 57.20** Inyección en el síndrome del túnel tarsiano.

do dolor en la cadera sobre el área del trocánter mayor asociado a sensibilidad intensa cuando se tumban sobre el lado afectado (p. ej., por la noche). Puede asociarse a tirantez de la banda iliotibial. Las pruebas de imagen recientes sugieren que el dolor en este cuadro es multifactorial, siendo más frecuente la tendinopatía de los tendones de los glúteos que la bursitis. El trocánter mayor puede identificarse como una prominencia ósea a la palpación en la cara lateral del fémur.

El material necesario para la intervención es: una aguja de calibre 23 G (de 5 cm de longitud), una jeringa de 5 ml y una preparación de un corticoide de acción prolongada, como acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona o metilprednisolona, 40 mg (± 2 ml de lidocaína al 1%).

La técnica es la siguiente:

1. Pida al paciente que se recueste sobre el costado con el lado afectado hacia arriba.
2. Palpe y marque el punto de mayor sensibilidad sobre el área del trocánter mayor.
3. Inserte la aguja perpendicular a la piel hasta que llegue a la superficie ósea dura del trocánter mayor, retire la aguja ligeramente, aspire y después inyecte. Siga los pasos de los cuidados generales posteriores a la inyección.

Conclusión

La artrocentesis y las inyecciones de las articulaciones y los tejidos blandos son una parte clave del abordaje de la reumatología respecto al diagnóstico y el tratamiento. Estos procedimientos pueden ser seguros y muy eficaces, siempre que se tengan en cuenta ciertos puntos esenciales. La indicación correcta, el conocimiento de la anatomía, la técnica adecuada y el uso de los fármacos apropiados pueden influir en el desenlace del procedimiento. La documentación adecuada, la educación del paciente sobre las complicaciones potenciales y el tratamiento posterior a la inyección pueden ayudar a mejorar la satisfacción del paciente y minimizar las quejas. En general las inyecciones funcionan mejor en cuadros de causa inflamatoria, mientras que en la artrosis los beneficios duran 6-12 meses si funcionan. El papel de las inyecciones en los problemas de los tejidos blandos está menos probado y coloca al paciente ante un mayor riesgo de complicaciones. Por tanto, recomendamos en primer lugar estrategias conservadoras, a menos que el paciente necesite una resolución rápida de los síntomas; los corticoides pueden resolver los síntomas más rápidamente y a corto plazo, mientras que las terapias físicas pueden resultar más beneficiosas para plazos más largos.

Mientras que la técnica utilizada sea segura y el especialista cuente con la formación adecuada, no hay una única forma de realizar una inyección. Nosotros usamos cada vez más la ecografía como guía, especialmente en articulaciones en las que la aspiración o la inyección pueden ser difíciles con la técnica a ciegas convencional.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Ahmed I, Gertner E: Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anticoagulation at therapeutic levels, *Am J Med* 125(3):265-269, 2012.
2. Yui JC, Preskill C, Greenlund LS: Arthrocentesis and joint injection in patients receiving direct oral anticoagulants, *Mayo Clin Proc* 92(8):1223-1226, 2017.
3. Stefanich RJ: Intraarticular corticosteroids in treatment of osteoarthritis, *Orthop Rev* 15(2):65-71, 1986.
4. Fletcher E: The treatment of osteoarthritis by intra-articular injection of lipiodol and gomenol, *Postgrad Med J* 19(213):193-197, 1943.

4a. Bokarewa M, Tarkowski A: Local infusion of infliximab for the treatment of acute joint inflammation, *Ann Rheum Dis* 62:783-784, 2003.

5. Peeters CM, Leijs MJ, Reijman M, et al: Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: a systematic literature review, *Osteoarthr Cartil* 21(10):1465-1473, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6. Gray RG, Gottlieb NL: Intra-articular corticosteroids. An updated assessment, *Clin Orthop Relat Res* 177:235-263, 1983.
7. Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, et al: Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate, *Clin Rheumatol* 23(2):116-120, 2004.
8. Braun HJ, Wilcox-Fogel N, Kim HJ, et al: The effect of local anesthetic and corticosteroid combinations on chondrocyte viability, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(9):1689-1695, 2012.
9. Seshadri V, Coyle CH, Chu CR: Lidocaine potentiates the chondrotoxicity of methylprednisolone, *Arthroscopy* 25(4):337-347, 2009.
10. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee, *Cochrane Database Syst Rev* 2(CD005321), 2006.
11. Sebastin SJ, Puhaindran ME, Lim AY, et al: The prevalence of absence of the palmaris longus—a study in a Chinese population and a review of the literature, *J Hand Surg Br* 30(5):525-527, 2005.

58

Anticuerpos antinucleares

STANFORD L. PENG Y JOSEPH E. CRAFT

PUNTOS CLAVE

- Entre las enfermedades reumáticas, la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) es característica del lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica, la miositis inflamatoria y el síndrome de Sjögren. Su presencia es necesaria para el diagnóstico de algunos síndromes, como el lupus inducido por fármacos. La prueba de ANA con fluorescencia es apropiada como prueba de cribado cuando hay sospecha clínica de estos trastornos.
- Las especificidades principales de los ANA en el LES comprenden anti-ADN bicatenario, que corresponde a la nefropatía y a la actividad patológica general; anti-P ribosomal, que corresponde a manifestaciones neuropsiquiátricas y nefropatía; anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, que se asocian a lupus cutáneo y neonatal, y anti-Sm, que se considera específico del LES, sin correlaciones claras con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- Las especificidades principales de los ANA en la esclerosis sistémica comprenden manifestaciones anticinetocoro (anticentrómero), que corresponden a CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias); antiesclerosis (Scl) 70 (topoisomerasa I) y anti-ARN polimerasa III, que se asocian a enfermedad cutánea difusa y fibrosis pulmonar y a un riesgo acelerado de esclerosis sistémica asociada al cáncer, y antipolimiositis (PM)-Scl (exosoma), que se encuentra en el solapamiento de la miositis y la esclerosis sistémica.
- Las especificidades principales de los ANA en la miositis inflamatoria comprenden antisintetasa, así como antihistidilo ARN de transferencia sintetasa (p. ej., Jo-1), que se asocian al síndrome de antisintetasa de mal pronóstico, y anti-Mi-2 (complejo de remodelación nucleosoma-desacetilasa), que se asocia a manifestaciones dermatológicas.
- Las especificidades principales de los ANA en el síndrome de Sjögren (SS) primario comprenden anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, presentes también en las madres de niños con lupus neonatal y en madres asintomáticas de niños con lupus neonatal.
- Aunque muchas especificidades de los ANA generalmente se consideran específicas de enfermedad o de manifestación, las excepciones son frecuentes, y la observación de que muchos autoanticuerpos están presentes en frecuencias bajas en personas sanas y/o exacerbadas por otros cuadros inflamatorios crea confusión.
- En condiciones ideales, las pruebas de las especificidades de ANA individuales solo deben realizarse cuando hay signos clínicos relacionados con asociaciones entre anticuerpos y enfermedades (p. ej., anti-ADN para la nefritis lúpica), pero la creciente disponibilidad y la implementación de paneles de ANA en numerosos laboratorios clínicos ha aumentado la disponibilidad de pruebas de ANA específicas en casos de importancia clínica incierta. Como resultado, las pruebas de ANA y de especificidad de ANA son insuficientes para establecer o rechazar un diagnóstico.

Introducción

Los anticuerpos antinucleares (ANA) comprenden una amplia diversidad de autoanticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos intracelulares, que clásicamente consisten en especificidades nucleares, como el ADN o las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP), pero las últimas se expanden para incluir otros componentes celulares, como el aparato del huso mitótico, el citoplasma, orgánulos citoplásmicos y membranas celulares[1]. Las enfermedades con ANA (tabla 58.1) abarcan síndromes que se caracterizan por una prevalencia inusualmente alta de ANA, que suelen detectarse con la prueba de ANA fluorescentes (FANA): lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES) y enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC). La prevalencia de ANA en la polimiositis (PM), la dermatomiositis y el síndrome de Sjögren primario (SSp) es algo más baja que en las otras enfermedades con ANA, pero estos cuadros suelen agruparse, ya que comparten varios antígenos diana y, por tanto, también posiblemente etiologías fundamentales. Durante décadas las pruebas de ANA han sido una herramienta importante de diagnóstico y pronóstico en estas enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) y se han convertido en análisis habituales para la evaluación de los pacientes cuando los especialistas y los médicos de atención primaria sospechan una enfermedad autoinmunitaria. Sin embargo, los ANA asimismo se producen en diversas enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas, así como en personas sanas, por lo que se requiere cierto conocimiento acerca de sus complejidades y de las limitaciones de las pruebas para su utilización clínica apropiada.

Historia

PUNTO CLAVE

- Los ANA son herramientas diagnósticas bien conocidas para enfermedades reumáticas y a veces para otras enfermedades autoinmunitarias; sin embargo, su importancia se extiende a sus dianas, que desempeñan a menudo papeles cruciales en la homeostasis celular.

El primer informe formal de un fenómeno relacionado con ANA se atribuyó a la descripción de 1948 de células del lupus eritematoso (LE) en la médula ósea del LES. Pronto se descubrió que estas células eran leucocitos polimorfonucleares que habían engullido el núcleo desnaturalizado de una célula lesionada por autoanticuerpos anti-ADN y a menudo se buscaron en el diagnóstico del LES y el lupus inducido por fármacos, así como del SSp y la artritis reumatoide (AR)[2]. La valoración de las células de LE era una técnica engorrosa, aunque en 1957 se introdujo la FANA como una prueba más sensible para el LES y otras enfermedades relacionadas[3]. La distinción más precisa de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 58.1 Enfermedades y alteraciones relacionadas asociadas a anticuerpos antinucleares

Alteraciones	Pacientes con ANA (%)
Enfermedades en las que la prueba de ANA es útil para el diagnóstico	
Lupus eritematoso sistémico	99-100
Esclerosis sistémica	97
Polimiositis/dermatomiositis	40-80
Síndrome de Sjögren primario	48-96
Enfermedades en las que los ANA son necesarios para el diagnóstico	
Lupus inducido por fármacos	100
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	100
Hepatitis autoinmunitaria	100
Enfermedades en las que los ANA pueden ser útiles para el pronóstico	
Artritis idiopática juvenil	20-50
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	40-50
Fenómeno de Raynaud	20-60
Algunas enfermedades en las que los ANA generalmente no son útiles	
Lupus eritematoso discoide	5-25
Fibromialgia	15-25
Artritis reumatoide	30-50
Familiares de pacientes con enfermedades autoinmunitarias	5-25
Esclerosis múltiple	25
Púrpura trombocitopénica idiopática	10-30
Enfermedad tiroidea	30-50
Pacientes con implantes mamarios de silicona	15-25
Enfermedades infecciosas	Muy variable
Neoplasias malignas	Muy variable
Personas sanas	
≥1:40	20-30
≥1:80	10-12
≥1:160	5
≥1:320	3

ANA, anticuerpos antinucleares.

Modificado de Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 124:71-81, 2000.

reactividades de autoanticuerpos detectadas en la prueba de FANA condujo a la descripción de múltiples especificidades que siguen siendo bien conocidas en la actualidad, como la del antígeno Smith (Sm), la ribonucleoproteína nuclear (nRNP) y las especificidades Ro/síndrome de Sjögren (SS-A) y La/SS-B, a los que se atribuyó mayor importancia biológica cuando se demostró que sus autoantígenos desempeñan funciones importantes en la homeostasis celular (tabla 58.2). Numerosos estudios bioquímicos y de biología celular se han visto facilitados consecuentemente por los ANA como reactivos de experimentación, y las investigaciones posteriores siguen identificando otros muchos autoantígenos ANA.

Relevancia de los anticuerpos antinucleares en la patogenia de la enfermedad

PUNTO CLAVE

Los ANA pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad al producir efectos tóxicos directos u otros efectos proinflamatorios al unirse a sus autoantígenos.

Durante mucho tiempo se ha sospechado que los ANA desempeñan una función en la patogenia de la enfermedad. Por ejemplo, parece que los anticuerpos anti-ADN fomentan la inflamación en la nefritis del LES a través del depósito de inmunocomplejos, la unión directa a antígenos glomerulares con reacción cruzada y/o la penetración intracelular y la inducción de la toxicidad celular[4]. Del mismo modo, los anticuerpos antirribonucleoproteína, como anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B y anti-Sm, se han relacionado con la patogenia de las manifestaciones cutáneas o cardiacas mediante la penetración en células vivas y/o la unión a antígenos expuestos en la piel y/o el corazón[5]. Los sueros con actividad anti-Scl-70 (topoisomerasa I) pueden inducir valores altos de interferón (IFN) α, relacionándolo con esclerodermia cutánea difusa y fibrosis pulmonar[6], y se ha demostrado que los sueros anti-Jo-1 positivo o anti-Ro/SS-A positivo de pacientes con miositis inducen IFN tipo I y/o molécula de adhesión celular (ICAM) 1 en las células endoteliales[7,8].

Sin embargo, los autoanticuerpos por sí solos no explican la patogenia de la enfermedad. Por ejemplo, la inducción de la actividad del IFN tipo I por sueros que contienen anti-Ro/SS-A parece restringida a los pacientes con LES o SSp, no a los que están asintomáticos[9]. Curiosamente, este fenómeno puede reflejar otras cuestiones biológicas de los propios autoantígenos o sus efectos, como nuevas conformaciones o epítopos: por ejemplo, en el pulmón se ha descrito una conformación proteolíticamente sensible de histidilo ARN de transferencia (ARNt) sintetasa, el objetivo de los anticuerpos específicos de Jo-1 relacionados con la fibrosis pulmonar[10], y un apóptope (es decir, un epítopo expresado en células apoptósicas) de Ro/SS-A puede ser específico para el LES, lo que sugiere una función única de la apoptosis en la patogenia de la enfermedad[11]. Los propios autoantígenos pueden tener funciones biológicas únicas: por ejemplo, Ro/SS-A de 60 kDa puede actuar como un receptor para la β_2-glucoproteína I relacionada con antifosfolípidos, y esta dinámica puede explicar las diferencias de la patogenicidad de los anticuerpos Ro[12]. Además, es probable que muchos autoantígenos tengan propiedades proinflamatorias intrínsecas, como la estimulación de la inflamación innata por ADN y ARN a través de los receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 9 o de otros receptores de unión a ácidos nucleicos intracelulares[13], o la inducción de respuestas del músculo liso por la proteína de centrómero CENP-B a través del receptor de quimiocinas C-C tipo 3 (CCR3)[14]. Curiosamente, la remisión aparente del LES en un paciente se ha relacionado con la pérdida de la capacidad de respuesta de los TLR, la deficiencia de anticuerpos y la desaparición de anti-ADN, lo que respalda estos conceptos[15]. Así, la patogenia de las ETC parece reflejar una interacción compleja entre los efectos inflamatorios directos u otros efectos biológicos de los autoantígenos, así como las consecuencias de las respuestas de los autoanticuerpos.

TABLA 58.2 Características diagnósticas de los anticuerpos antinucleares

Especificidad	Autoantígenos diana (función)	Patrones de ANA	Otras pruebas	Asociaciones con enfermedades reumáticas primarias
Nucleares				
Antígenos asociados a la cromatina				
ADN				
	ADNbc	Periférico y homogéneo	RIA, ELISA, CIF y Farr	LES
	ADNmc y ADNbc	Periférico y homogéneo	RIA, ELISA y CIF	LES
	ADNmc	Indetectable	ELISA	LES, LIF y AR
Histona	H1, H2A/B, H3 y H4	Homogéneo y periférico	IT, RIA y ELISA	LES, LIF, AR, CBP y ES
	H3 (estructura de nucleosoma)	Moteado grande		LES y ETCI
Cinetocoro (centrómero)	CENP-A, B, C y/o D (aparato del huso mitótico)	Moteado[a]	IF y ELISA	ES, LES y SSp
Ku	Subunidad reguladora (Ku 70/80) de proteína cinasa dependiente de ADN (reparación de la rotura del ADN)	Moteado difuso nuclear o nucleolar[a]	ID, IPP e IT	LES y solapamiento de PM/ES
PCNA/Ga/LE-4	PCNA (andamio de ADN)	Moteado nuclear/ nucleolar[a]	ELISA, ID, IT e IPP	LES
DEK	Autoantígeno DEK			LES, AIJ y ES (regulación transcripcional)
DSF70	LEDGF y/o coactivador de la transcripción p75 de unión a ADN	Moteado fino denso	IF e IT	Ausencia de enfermedad autoinmunitaria
Componentes del espliceosoma		Moteado	ID, ELISA, IT e IPP	
Sm	Núcleo de Sm B′/B, D, E, F y G			LES
RNP y nRNP	snRNP U1 70K, A y C			LES y EMTC
	snRNP U2			LES, EMTC y solapamiento
	snRNP U4/U6			SSp y ES
	snRNP U5			LES y EMTC
	snRNP U7			LES
	snRNP U11			ES
	SR (corte y empalme de pre-ARNm)		ELISA, IT e IPP	LES
Otras ribonucleoproteínas				
Ro/SS-A	Ro (procesamiento del ARN ribosómico)	Moteado o negativo	ID, ELISA, IT e IPP	SSp, LECS, LEN, LES, CBP y ES
La/SS-B/Ha	La (procesamiento del ARN ribosómico)	Moteado	ID, ELISA, IT e IPP	SSp, LECS, LEN y LES
ARN helicasa A	ARN helicasa A	¿?	IPP	LES
TIA-1 y TIAR	TIA-1 y TIAR	¿?	IT e IPP	LES y ES
Mi-2	Complejo NuRD (regulación de la transcripción)	Homogéneo	ID e IPP	DM
p80-coilina	Cuerpos en espiral	Moteado		SSp
MA-I	Aparato mitótico	Moteado[a]		SSp y ES
Nucleolares				
RNAP		Punteado	IPP e IT	
	RNAP I	Nucleolar		ES
	RNAP II	Nuclear/nucleolar[b]		ES, LES y solapamiento
	RNAP III (transcripción del ARN)	Nuclear/nucleolar[b]		ES

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 58.2 Características diagnósticas de los anticuerpos antinucleares *(cont.)*

Especificidad	Autoantígenos diana (función)	Patrones de ANA	Otras pruebas	Asociaciones con enfermedades reumáticas primarias
RNP ribosómica	RNP ribosómicas (traducción de proteína)	Nucleolar y citoplásmico	ID, IT, IPP y ELISA	LES
Topoisomerasa I (Scl-70)	Topoisomerasa I (ADN girasa)	Difuso, nuclear granulado o nucleolar	ID, IT y ELISA	ES
Topoisomerasa II	Topoisomerasa II (ADN girasa)	¿?	ELISA	ES
snoRNP U3 (fibrilarina)	snoRNP U3 (procesamiento del ARN ribosómico)	Grumoso	IT e IPP	ES
snoRNP Th (ARNasa MRP)	ARNasa MRP (procesamiento del ARN mitocondrial)	Difuso y nuclear escaso	IPP	ES
NOR 90 (hUBF)	hUBF (transcripción del ARN ribosómico)	10-20 manchas aisladas o nuclear[a]	IT e IPP	ES
PM-Scl (PM-1)	Exosoma (procesamiento/degradación del ARN)	Nuclear homogéneo o nucleolar	ID, IPP e IT	PM, DM, ES y solapamiento
Nucleobindina 2 (Wa)	Nucleobindina 2	¿?	ELISA	ES, LES y PM/DM
Citoplásmicos				
ARNt sintetasas	(Maquinaria de traducción)			
Jo-1	$ARNt^{His}$	Difuso	ID, IPP, IT, ELISA y AAI	PM y DM
PL-7	$ARNt^{Thr}$	Difuso	ID, IPP, IT, ELISA y AAI	PM y DM
PL-12	$ARNt^{Ala}$	Difuso	ID, IPP, IT, ELISA y AAI	PM y DM
EJ	$ARNt^{Gly}$	Difuso	ID, IPP, IT, ELISA y AAI	PM y DM
OJ	$ARNt^{Ile}$	Difuso	ID, IPP, IT, ELISA y AAI	PM y DM
KS	$ARNt^{Asn}$	Difuso	ID, IPP, IT, ELISA y AAI	ETCI y ¿?
Mas	$ARNt^{[Ser]Sec}$	¿?	IPP	Miositis
Fodrina	α- y/o β-fodrina (componente del citoesqueleto)	Difuso subplasmalémico	ELISA	SSp
Partícula de reconocimiento de señal	Partícula de reconocimiento de señal (manejo de proteínas transmembrana)	¿?	IPP e IT	PM
eIF2B	eIF2B (traducción de proteína)	¿?	IT e IPP	ES
KJ	Aparato de traducción	¿?	ID e IT	Miositis
Calponina-3	Calponina-3 (citoesquelético)	¿?	IT y ELISA	SSp, LES y MII
Factor de alargamiento 1α (Fer)	Factor de alargamiento 1α (traducción de proteína)	¿?	IPP	Miositis

[a]Dependiente del ciclo celular.

[b]Puede teñir también los nucleolos debido a una asociación con anticuerpos frente a la ARN polimerasa I.

AAI, inhibición de la aminoacilación; *AIJ,* artritis idiopática juvenil; *ANA,* anticuerpos antinucleares; *AR,* artritis reumatoide; *ARNasa,* ribonucleasa; *ARNm,* ARN mensajero; *ARNt,* ARN de transferencia; *bc,* bicatenario; *CBP,* cirrosis biliar primaria; *CENP,* proteína del centrómero; *CIF,* inmunofluorescencia de *Crithidia luciliae; DFS70:* moteado fino denso 70; *DM,* dermatomiositis; *eIF2B,* factor de iniciación eucariota 2B; *ELISA,* análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas; *EMTC,* enfermedad mixta del tejido conjuntivo; *ES,* esclerosis sistémica; *ETCI,* enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada; *Farr,* radioinmunoanálisis de Farr; *hUBF,* factor de unión upstream humano; *ID,* inmunodifusión; *IF,* inmunofluorescencia; *IPP,* inmunoprecipitación; *IT,* inmunotransferencia; *LECS,* lupus eritematoso cutáneo subagudo; *LEDGF,* factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino; *LEN,* lupus eritematoso neonatal; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *LIF,* lupus eritematoso inducido por fármacos; *mc,* monocatenario; *MII,* miopatías inflamatorias idiopáticas; *NOR,* región organizadora nuclear; *nRNP,* ribonucleoproteína nuclear; *NuRD,* desacetilasa remodeladora de nucleosoma; *PCNA,* antígeno nuclear de células en proliferación; *PM,* polimiositis; *PM-Scl,* polimiositis esclerodermia; *RIA,* radioinmunoanálisis; *RNAP,* ARN polimerasa; *RNP,* ribonucleoproteína; *Sm,* Smith; *snRNP,* ribonucleoproteína nuclear pequeña; *snoRNP,* ribonucleoproteína nucleolar pequeña; *solapamiento,* síndromes de solapamiento; *SR,* factores de corte y empalme de serina/arginina; *SSp,* síndrome de Sjögren primario; *TIA-1,* antígeno intracitoplásmico de linfocito T 1; *TIAR,* proteína relacionada con TIA-1.

Modificado de Fritzler MJ: Immunofluorescent antinuclear antibody test. In Rose NR, De Macario EC, Fahey JL, et al, editors: *Manual of clinical laboratory immunology,* Washington, DC, 1992, American Society for Microbiology, p 724.

Métodos de detección

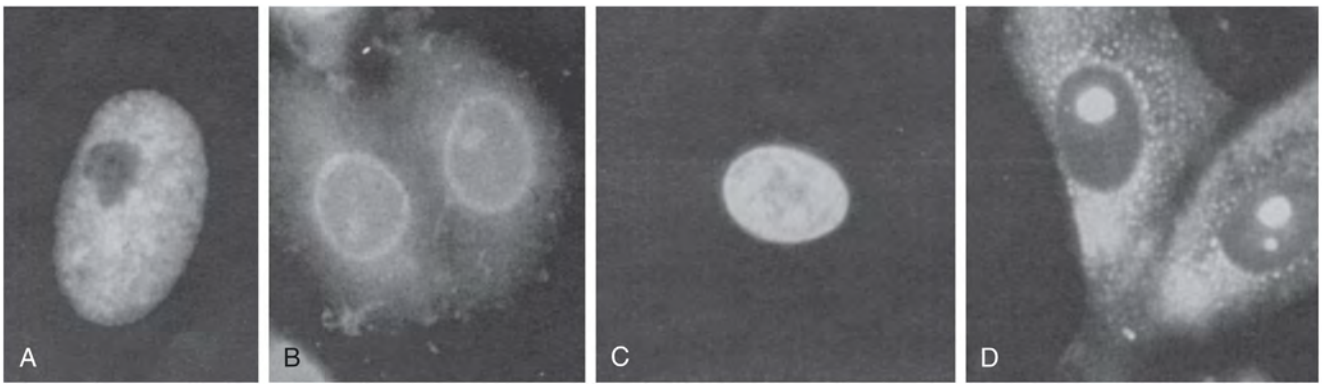
PUNTOS CLAVE

La prueba de cribado de referencia para los ANA es la prueba de FANA.
Muchas pruebas de anticuerpos, incluido el cribado de ANA en algunos laboratorios, se realizan mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas u otros análisis en fase sólida debido a su alto rendimiento; no obstante, la precisión obtenida con estas técnicas puede ser menor.
La interpretación clínica correcta de las pruebas de ANA requiere el conocimiento de las técnicas utilizadas en cada caso específico.

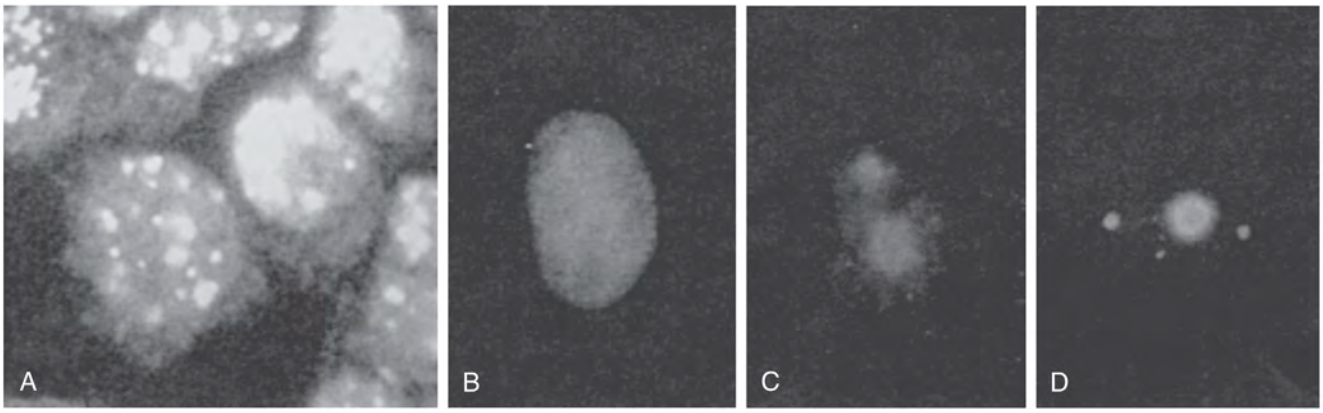
Inmunofluorescencia

La prueba de FANA proporciona un método de cribado rápido y muy sensible para la detección de ANA y sigue siendo la prueba clínica inicial de referencia[1]. Los sueros de la prueba se incuban en varias diluciones (por lo general, en aumentos del doble de forma secuencial) con las células sustrato, y los anticuerpos unidos se detectan mediante una antiinmunoglobulina (anti-Ig) G humana conjugada con fluoresceína, seguida por la visualización con un microscopio de fluorescencia. Típicamente, los resultados se describen con dos parámetros: patrón y título, y cualquier patrón de reactividad con un título de 1:40 o superior generalmente se considera positivo. El patrón comprende uno o más descriptores morfológicos que reflejan la localización de los autoantígenos respectivos (figs. 58.1 y 58.2; v. tabla 58.2). Generalmente, el título se registra en la última dilución en la que es detectable un patrón de ANA, pero esta evaluación se ha considerado algo imprecisa y subjetiva, y no se ha instituido de forma extensa una normalización entre los laboratorios. Los intentos de estandarizar el protocolo han consistido en la cuantificación informatizada de imágenes de fluorescencia, escalas ópticas subjetivas y el uso de sueros estandarizados para definir las unidades internacionales (UI/ml), que pueden variar entre los laboratorios.

Así, los resultados de la prueba de FANA siempre deben interpretarse teniendo en cuenta las técnicas utilizadas por cada laboratorio. Las líneas celulares cultivadas, como las células HEp-2, han seguido siendo el patrón oro debido a su mayor concentración de antígenos nucleares y citoplásmicos y a la estandarización de su uso, pero algunos laboratorios continúan utilizando sustratos heterogéneos, como tejidos hepáticos o renales de roedor, que tienen la ventaja de eliminar las interferencias de los anticuerpos de los grupos sanguíneos, anticuerpos heterófilos o virus pasajeros, pero pueden presentar menor sensibilidad de algunos antígenos dependientes del ciclo celular, como Ro/SS-A. Otros aspectos que pueden contribuir a la variabilidad de los resultados de la prueba de FANA son las diferencias de los reactivos y el instrumental, como la calidad de la anti-IgG humana conjugada con fluoresceína, los sueros de referencia específicos y el microscopio utilizado[16].



● **Fig. 58.1** Prueba de anticuerpos antinucleares fluorescentes: especificidades del lupus eritematoso sistémico. (A) Patrón nuclear moteado de los anticuerpos anti-Sm. (B) Patrón nuclear periférico de los anticuerpos anti-ADN. (C) Patrón nuclear homogéneo de los anticuerpos anti-ADN. (D) Patrón aislado citoplásmico y nucleolar de los anticuerpos antirribosoma. (A, tomado de la Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991; con autorización del American College of Rheumatology.)



● **Fig. 58.2** Prueba de anticuerpos antinucleares fluorescentes: especificidades de la esclerosis sistémica. (A) Patrón nuclear moteado aislado de los anticuerpos anticinetocoro (centrómero). (B) Patrón nuclear y nucleolar granulado de los anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70). (C) Patrón nucleolar difuso y nucleoplásmico escaso de los anticuerpos anti-Th (complejo de procesamiento de ARN mitocondrial ribonucleasa, 7-2). (D) Tinción nucleolar punteada de los anticuerpos anti-ARN polimerasa. (A, tomado de la Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991; con autorización del American College of Rheumatology.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas

El análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) proporciona una técnica muy sensible y rápida para la detección de autoanticuerpos. Se ha utilizado con frecuencia para detectar ANA específicos, como autoanticuerpos anti-ADN y antiantígeno nuclear extraíble (ENA) (anti-Sm, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B y anti-RNP), a menudo de una manera «refleja» tras la detección en una prueba de FANA de cribado positiva. Para realizar esta técnica, los sueros de prueba se incuban en pocillos previamente recubiertos con el antígeno diana purificado, y los anticuerpos unidos se detectan a través de un anticuerpo anti-Ig humana conjugado con una enzima, seguido de la visualización en color con el sustrato enzimático apropiado. Esta técnica se ha hecho más popular debido a la disponibilidad comercial de equipos ELISA y a la capacidad para realizar estos análisis en una plataforma multiplex, lo que permite procesar rápidamente un gran número de muestras clínicas a un coste razonablemente bajo. Como resultado, muchos laboratorios también utilizan estos inmunoanálisis de fase sólida en lugar de la prueba de FANA para el cribado de los ANA; sin embargo, esta práctica está limitada por el número de autoantígenos mostrados (típicamente de 8 a 10), lo que disminuye la sensibilidad en comparación con la prueba de FANA[17]. A la inversa, puesto que en la prueba de ELISA se pueden desnaturalizar los autoantígenos, pueden producirse resultados falsos positivos, y la confirmación puede justificar una prueba adicional, que no siempre está clínicamente disponible. Por tanto, conocer la técnica local empleada para la detección de ANA a menudo es importante para su aplicación clínica óptima en el diagnóstico y/o el pronóstico.

Pruebas de anticuerpos anti-ADN

Los anticuerpos anti-ADN requieren una consideración especial debido a su amplio rango de epítopos de autoantígenos y a las dificultades de su análisis[4]. Los anticuerpos que reconocen el ADN monocatenario (ADNmc) desnaturalizado, que son menos específicos para las enfermedades reumáticas, se unen a las secuencias de bases de purina y de pirimidina libres; los anticuerpos específicos del LES que reconocen ADN bicatenario (ADNbc) nativo se unen a la columna de fosfato de desoxirribosa o a la forma Z helicoidal levógira dependiente de la conformación (más infrecuente). Dos métodos para asegurar el uso del ADNbc nativo en las pruebas de anti-ADN son la digestión con la nucleasa S1, que elimina los extremos que sobresalen del ADNmc, y la cromatografía sobre una columna de hidroxiapatita, que separa los segmentos monocatenarios del ADNbc. Desafortunadamente, a pesar de estos intentos, el ADN nativo puede desnaturalizarse espontáneamente, sobre todo cuando se une a las placas de plástico del ELISA; este efecto puede explicar algunos informes de una falta relativa de especificidad de los anticuerpos anti-ADNbc para el LES.

El radioinmunoanálisis de Farr, que sigue siendo la prueba de referencia para anticuerpos anti-ADN, implica la unión de autoanticuerpos al ADNbc radiomarcado en solución. La precipitación de los complejos de anticuerpo-ADN con sulfato de amonio permite una cuantificación del porcentaje de ADNbc radiactivo incorporado (unido a anticuerpos). Generalmente, los sueros sanos se unen a una pequeña fracción del ADN añadido (usualmente menos del 20%), mientras que los sueros con LES normalmente lo hacen casi al 100% del ADN añadido. Sin embargo, la especificidad de esta prueba sigue dependiendo de la calidad del ADNbc y de la eliminación del ADNmc contaminante. Además, debido a que implica el uso de radiactividad, la prueba de Farr no se utiliza de forma habitual en los laboratorios clínicos.

La prueba de *Crithidia* proporciona un sustrato de ADNbc inherentemente fiable que suele estar más disponible en la clínica. Aquí, el hemoflagelado *Crithidia luciliae* sirve como sustrato para la inmunofluorescencia indirecta. Su cinetoplasto, una mitocondria gigante modificada, contiene un foco concentrado de ADNbc estable y circular, sin ARN o proteínas nucleares contaminantes, por lo que proporciona un sustrato de inmunofluorescencia sensible y específico para establecer la actividad anti-ADNbc. Por tanto, en conjunto, las pruebas ELISA, de inmunofluorescencia de *C. luciliae* y, posiblemente, de radioinmunoanálisis de Farr proporcionan mecanismos complementarios eficaces para diferenciar los anti-ADNmc y los anti-ADNbc.

Otras pruebas

Otras pruebas adicionales para la determinación de la especificidad de los ANA son las técnicas de inmunodifusión y contrainmunoelectroforesis, dos análisis relativamente insensibles usados en muchos estudios clínicos históricos que asocian las especificidades de los ANA (especialmente los ENA) a las manifestaciones de la enfermedad y el resultado; la inmunoprecipitación y la inmunotransferencia, dos pruebas sensibles y específicas predominantemente restringidas a los entornos de investigación, y los análisis de inhibición enzimática (p. ej., inhibición de la topoisomerasa I por anti-Scl-70 e inhibición del corte y empalme del ARN por anti-snRNP), que comprenden técnicas altamente especializadas para describir funcionalmente los ANA. Estas pruebas no han alcanzado un uso generalizado en los laboratorios de diagnóstico clínico debido a que son difíciles de realizar y/o altamente especializadas, pero merecen reconocerse por sus frecuentes aplicaciones en la investigación.

Interpretación de los anticuerpos antinucleares fluorescentes

PUNTO CLAVE

Aunque el patrón y el título de los FANA pueden proporcionar cierta información sobre los autoantígenos específicos objetivo, así como la probabilidad potencial de una ETC, en un paciente determinado, estas relaciones solo deben servir de guía y no como determinantes absolutos de las decisiones clínicas.

Patrón

Los patrones de tinción mediante FANA suelen registrarse como homogéneos, moteados o periféricos cuando está presente la tinción nuclear, pero también pueden registrarse como citoplásmicos, del centrómero o nucleolares, lo que refleja la localización intracelular de los antígenos diana (v. tabla 58.2 y figs. 58.1 y 58.2). La presencia de patrones inusuales puede ser especialmente útil en los entornos clínicos apropiados, como la presencia de un patrón de centrómero en un paciente con características de ES, que apunta a anticuerpos anticinetocoro, o un patrón citoplásmico en un paciente con características de miositis, que sugiere anticuerpos anti-ARNt sintetasa[18]. Por el contrario, el patrón moteado denso fino (DFS70), asociado a reactividad con el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino (LEDGF) y/o al coactivador de la transcripción p75 de unión al ADN, parecen asociarse a la ausencia de una enfermedad reumática autoinmunitaria sistémica, aunque desafortunadamente el patrón puede confundirse a veces con el patrón moteado más conocido y no está generalizada la disponibilidad de pruebas específicas para este autoantígeno[19]. De hecho, sigue sin haber consenso sobre la necesidad de comunicar o no los patrones inusuales como ANA positivo o negativo[20]. Como consecuencia, la presencia o ausencia de patrones no siempre predicen con precisión la especificidad, y es posible que algunos laboratorios no registren en absoluto patrones no nucleares, incluidos los patrones infrecuentes, como el punto nuclear, el aparato de Golgi o anticuerpos antimitocondriales[21]. Además, la función del patrón de los FANA en la predicción de las especificidades de autoantígenos objetivo ha sido sustituida en gran parte en algunos laboratorios clínicos por la prueba ELISA específica de autoantígenos, ampliamente disponible. Como resultado, la presencia de cualquiera de estos patrones en un entorno clínico apropiado es una evidencia de autoinmunidad no específica de

órganos, lo que puede justificar una evaluación adicional; sin embargo, resulta posible que esté disponible un patrón específico y que sea útil en ciertos casos.

Título

Aunque el valor de corte ampliamente aceptado para la positividad de la prueba de FANA se ha mantenido en 1:40, generalmente se considera que los títulos más altos se relacionan con mayor importancia clínica[16] y, de hecho, se ha propuesto un título mínimo de 1:80 para la inclusión de pacientes con lupus en los ensayos clínicos[22]. Las personas sanas, generalmente las personas de edad avanzada y las mujeres, o los familiares de personas con ETC, la prueba de FANA puede ser positiva con una frecuencia a veces superior al 30% (v. tabla 58.1)[23,24]. Aunque estas personas suelen tener títulos inferiores a 1:320 con patrones de tinción homogéneos y/o DFS70, muchos sujetos que poseen títulos más altos permanecen clínicamente asintomáticos durante años, y en ocasiones la prueba de FANA es negativa en los pacientes con LES, lo que tal vez sea una observación más frecuente si tienen anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-ADNmc aislados y/o si el laboratorio utiliza tejidos de rata o de ratón[25]. Por tanto, la presencia de títulos altos frente a bajos en los resultados de la prueba de FANA puede no tener la importancia clínica suficiente para justificar una evaluación posterior. Más bien, una prueba de FANA de cribado positiva con cualquier título requiere la correlación clínica.

Enfermedades asociadas a anticuerpos antinucleares

PUNTOS CLAVE

- Las especificidades principales de los ANA en el LES comprenden anti-ADNdc, que se corresponde con la nefropatía y la actividad general de la enfermedad; anti-P ribosomal, que se corresponde con las manifestaciones neuropsiquiátricas y la nefropatía; anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, que se asocian a lupus cutáneo y neonatal, y anti-Sm, que se considera específico del LES sin relación clara con la manifestación clínica de la enfermedad.
- Las especificidades principales de los ANA en la esclerosis sistémica comprenden manifestaciones anticinetocoro (anticentrómero), que se corresponden con CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias); anti-Scl-70 (topoisomerasa I) y anti-ARN polimerasa III, que se asocian a enfermedad cutánea difusa y fibrosis pulmonar, y anti-PM-Scl (exosoma), que se encuentra en el solapamiento de la miositis y la esclerosis sistémica.
- Las especificidades principales de los ANA en la miositis inflamatoria comprenden antihistidilo ARNt sintetasa (p. ej., Jo-1), que se asocia al síndrome antiaminoacilo ARNt sintetasa de mal pronóstico, y anti-Mi-2 (complejo de remodelación nucleosoma-desacetilasa), que se asocia a manifestaciones dermatológicas.
- Las especificidades principales de los ANA en el SSp comprenden anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, presentes también en madres de niños con lupus neonatal, y en madres asintomáticas de niños con lupus neonatal.

Lupus eritematoso sistémico

Los ANA siguen siendo una característica distintiva del LES. Algunos de los estudios previos habían descrito frecuencias de FANA de solo el 90%, pero usando los métodos actuales la prueba es positiva en más del 99% de los pacientes[26]. El LES suele producir autoanticuerpos contra una serie amplia de antígenos en muchas localizaciones celulares, pero la mayoría de los autoantígenos del LES residen en el núcleo y pueden clasificarse de forma amplia en antígenos asociados a la cromatina o a la ribonucleoproteína (tabla 58.3; v. tabla 58.2)[27].

Antígenos asociados a la cromatina

Anti-ADN. Aunque siguen siendo una de las especificidades mejor reconocidas en el LES, los anticuerpos contra sus formas más fisiológicas, como nucleosomas o cromatina, son más prevalentes y probablemente más relevantes para la patogenia[28,29]. No obstante, la mayoría de la bibliografía clínica permanece vinculada a los anticuerpos anti-ADNbc clásicos (v. «Pruebas de anticuerpos anti-ADN»); muchas enfermedades muestran actividad anti-ADNmc, pero solo los sueros del LES poseen de forma característica un alto título de actividad anti-ADNbc y/o anti-Z-ADN, que se describe por los análisis de Farr o de *Crithidia* positivos que se observan en aproximadamente el 73% de los pacientes, en contraste con los títulos bajos que suelen apreciarse en el SS, la AR, otros trastornos y las personas sanas[30]. En el LES los anticuerpos anti-ADN están muy relacionados con la nefritis y la actividad de la enfermedad, en contraste con otras especificidades de los ANA[4,31]. En algunos entornos se han observado anticuerpos anti-ADN inducidos por fármacos, como durante el tratamiento con algunos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), aunque no se relacionan necesariamente con las manifestaciones clínicas de la ETC o la respuesta al tratamiento inhibidor del TNF[32].

Algunos anticuerpos anti-ADN tienen reactividad cruzada con otros autoantígenos, lo que explica la relación con otras manifestaciones en órganos finales, como el receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) neuronal o antígenos P ribosómicos para la enfermedad del sistema nervioso central[33,34]. Estos hallazgos sugieren que el antígeno inmunológicamente importante para los anticuerpos anti-ADN puede no ser el ADN. Por tanto, siempre debe considerarse la nefropatía en presencia de actividad anti-ADN, pero la presencia de actividad anti-ADN no siempre indica nefritis lúpica, y viceversa. De hecho, en contextos clínicos no compatibles, los anticuerpos anti-ADNbc tienen un valor pronóstico bajo[35].

Antihistona (nucleosoma). Los anticuerpos antihistona se dirigen a los componentes proteínicos de los nucleosomas, los complejos ADN-proteína que forman la subestructura de la cromatina transcripcionalmente inactiva. Son frecuentes en el LES, se asocian a anti-ADNbc y son particularmente característicos y sensibles para el lupus inducido por fármacos, en el que se asocian a anti-ADNmc[29]. Sin embargo, se observan con frecuencia en otras enfermedades reumáticas, como la miositis y la ES, así como en infecciones crónicas, como el virus de Epstein-Barr, por lo que las correlaciones clínicas de los anticuerpos antihistona no han sido consistentes.

Otros autoantígenos asociados a la cromatina. En el LES comprenden varias especificidades también observadas en otras enfermedades reumáticas y no reumáticas, con una importancia clínica todavía algo indefinida. Por ejemplo, los autoanticuerpos contra Ku, la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente del ADN que participa en la reparación del ADN y la recombinación de V(D)J, se han asociado a manifestaciones clínicas, pero solo de manera inconstante[36]. Otros autoantígenos asociados a la cromatina son el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), que participa en un andamiaje para facilitar la replicación, la recombinación y la reparación del ADN; el DEK, una fosfoproteína nuclear implicada en la regulación transcripcional, la modulación de la arquitectura de la cromatina, la replicación del ADN y el procesamiento del ARN mensajero (ARNm), y la ARN polimerasa II, que transcribe algunos genes del ARNnp, así como todos los genes que codifican proteínas, aunque para ambos la correlación clínica sigue siendo incierta.

Ribonucleoproteínas

Antirribonucleoproteínas nucleares pequeñas. En el LES los autoanticuerpos de snRNP mejor descritos comprenden las especificidades Sm y snRNP U1 (RNP), que se dirigen a los ARN o las proteínas del espliceosoma, un complejo de partículas de RNP que participan en el corte y empalme del pre-ARNm[37]. Estas partículas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 58.3 Anticuerpos antinucleares en el lupus eritematoso sistémico[a]

Especificidad del autoanticuerpo	Prevalencia (%)	¿Específico del LES?	Asociaciones con la enfermedad principal
Antígenos asociados a la cromatina			
Cromatina	**80-90**	Con títulos altos	
ADNbc	**70-80**	Con títulos altos	**LE renal y actividad de la enfermedad general**
Histona	**50-70**	No	**Lupus inducido por fármacos y anti-ADN**
	H1, H2B > H2A > H3 > H4		
Ku	**20-40**	No	Solapamiento
ARN polimerasa II	9-14	Relativamente (LES y solapamiento)	
Cinetocoro	6	No	
PCNA	3-6	No	
Componentes de las ribonucleoproteínas			
snRNP			
Sm core	20-30	Sí	
snRNP U1	30-40	No	
snRNP U2	15		
snRNP U5	¿?		
snRNP U7	¿?		
Ro/SS-A	**40**	No	**LE cutáneo, LE neonatal y BCC**
La/SS-B	**10-15**	No	**LE neonatal**
Ribosomas			
Proteínas P0, P1 y P2	**10-20**	Sí	**LE neuropsiquiátrico**
ARNr 28S	¿?		
Proteína S10	¿?		
Proteína L5	¿?		
Proteína L12	¿?		
Proteínas SR	50-52		
Proteosoma	58		
TR TNF	61		Nefritis
ARN helicasa A	6		
ARN	¿?		
Ki-67	¿?		

[a]Se muestran las principales especificidades de los anticuerpos antinucleares descritas en el LES, junto con la prevalencia estimada y las asociaciones con la enfermedad (los datos apoyados por múltiples estudios aparecen en **negrita**). Véanse los detalles en el texto.

ADNbc, ADN bicatenario; *ARNr,* ARN ribosómico; *BCC,* bloqueo cardiaco congénito; *LE,* lupus eritematoso; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *PCNA,* antígeno nuclear de células en proliferación; *Sm,* Smith; *snRNP,* ribonucleoproteína nuclear pequeña; *SR,* factores de corte y empalme de serina/arginina; *SS,* síndrome de Sjögren; *TR TNF,* reguladores de la traducción del factor de necrosis tumoral, incluidos el antígeno intracitoplásmico de linfocito T 1 y la proteína relacionada con TIA-1.

son snRNP U1, U2, U4/U6, U5, U7, U11 y U12, y cada una está formada por su respectivo ARNnp rico en uridina (U) y un grupo de polipéptidos, incluido un núcleo común de polipéptidos «Sm» (B/B', D1, D2, D3, E, F y G), así como polipéptidos específicos de partícula[38]. Los anticuerpos anti-Sm, que se dirigen a proteínas del núcleo de Sm, el B/B' y uno de los polipéptidos D, así como a LSm4 similar a Sm, aparecen solo en el 20-30% de los pacientes con LES, pero se han considerado específicos para el diagnóstico[39]; sin embargo, su presencia se ha asociado solo de forma inconstante a la actividad específica de la enfermedad y/o el pronóstico. Por el contrario, los autoanticuerpos anti-snRNP U1 (RNP nuclear o RNP U1), que se dirigen a los polipéptidos 70K, A o C específicos de la snRNP U1, se producen en el 30-40% de los pacientes con LES pero no son específicos del LES y también se han asociado solo de forma variable a algunas

TABLA 58.4 Anticuerpos antinucleares en la esclerosis sistémica[a]

Especificidad del autoanticuerpo	Prevalencia (%)	¿Específico de la ES?	¿Se excluyen mutuamente?	Asociaciones con la enfermedad principal
Cinetocoro (centrómero)	**22-36**	Relativamente	Sí	**CREST**
Topoisomerasa I	**22-40**	Relativamente	Sí	**Enfermedad cutánea difusa y fibrosis pulmonar**
Topoisomerasa II	22			
ARN polimerasas	**4-23**			
ARN polimerasas I		Relativamente	Sí	Crisis renal
ARN polimerasa II		No		Solapamiento
ARN polimerasas III		Relativamente	Sí	Crisis renal y enfermedad difusa
Fosfoproteína nuclear B23	11			
snoRNP U3 (fibrilarina)	6-8			
snoRNP Th (ARNasa MRP y ARN 7-2)	**4-16**			Enfermedad cutánea limitada
RNP U11/U12	3			Fibrosis pulmonar
PM-Scl	**2-5**	No		**Solapamiento miositis-ES**
Sp1	¿?	No		
NOR 90 (hUBF)	¿?	No		

[a]Se muestran las principales especificidades de anticuerpos antinucleares descritas en la ES, junto con la prevalencia estimada y las asociaciones con la enfermedad (los datos apoyados por múltiples estudios aparecen en **negrita**). Se indican las especificidades de los anticuerpos antinucleares cuyas incidencias se cree que son «mutuamente excluyentes» entre sí en la ES. Véanse los detalles en el texto.

ARNasa, ribonucleasa; *CREST,* calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias; *ES,* esclerosis sistémica; *hUBF,* factor de unión upstream humano; *MRP,* complejo de procesamiento de ARN mitocondrial; *NOR,* región organizadora nucleolar; *PM-Scl,* polimiositis-esclerodermia; *snoRNP,* ribonucleoproteína nucleolar pequeña.

manifestaciones de la enfermedad[40]. Se han descrito otros anticuerpos snRNP en el LES, con frecuencia en el síndrome de solapamiento, como específicos de snRNP (U2, U5 o U7), pero sus correlaciones clínicas también siguen siendo inconsistentes[38].

Anti-Ro/SS-A y La/SS-B. Las partículas de RNP anti-Ro/SS-A y La/SS-B, que son parte de un complejo macromolecular que procesa predominantemente transcripciones de la ARN polimerasa III, se han asociado con frecuencia al SSp y al síndrome del lupus neonatal, así como a LES ANA negativo (especialmente anti-Ro/SS-A; v. análisis previo de la prueba de FANA). Algunos estudios, pero no todos, han indicado que el anti-Ro puede segregarse entre las enfermedades reumáticas según las especificidades de las subunidades; por ejemplo, Ro52 sin especificidades de Ro60 se relaciona con el SSp, mientras que Ro60, quizá específicamente un apóptope de Ro60, con o sin especificidades de Ro52, se relaciona con otras ETC, incluido el LES[41]. En el LES anti-Ro se asocia a diversas manifestaciones, especialmente a enfermedades cutáneas (lupus cutáneo, sabañones y fotosensibilidad) y síntomas del síndrome seco, así como al síndrome del lupus neonatal, que comprende bloqueo cardiaco congénito, anti-La, factor reumatoide, enfermedad pulmonar, deficiencias del complemento (especialmente C4), trombocitopenia, linfopenia y fibroelastosis cardiaca. En comparación, anti-La se relaciona con el LES de inicio tardío, el SS secundario, el síndrome del lupus neonatal y la protección frente a la nefritis asociada a anti-Ro[42].

Antirribosoma. Los anticuerpos antirribosoma mejor estudiados en el LES, los antiproteína P ribosómica (anti-P), se dirigen a las proteínas P0, P1 y P2 de la subunidad ribosómica 60S grande. Aunque se presentan en pocos pacientes, se consideran muy específicos para el LES, especialmente para el lupus neuropsiquiátrico, la psicosis clásica[43], quizás en relación con una reactividad cruzada a antígenos neuronales, como el antígeno P de superficie neuronal[44]. También se han registrado relaciones con la enfermedad activa, la nefropatía, enfermedades hepáticas y hematológicas, la alopecia y anticuerpos anti-Sm, anti-ADN y anticardiolipina[45]. Otros anticuerpos antirribosoma menos prevalentes se dirigen al ARN ribosómico (ARNr), como el ARNr 28S, o a otras proteínas ribosómicas, como las proteínas de las subunidades S10, L5 y L12, aunque no está clara su importancia clínica[46].

Otros ANA en el LES. Se han descrito muchas otras especificidades de los ANA en el LES, y parece que algunas son muy prevalentes, como las de los factores de corte y empalme de serina/arginina (SR), del proteosoma y del regulador de la traducción del TNF o la helicasa A del ARN. Muchas de estas especificidades todavía carecen de un contexto clínico claro, aunque los análisis preliminares indican cierta correlación, como Ki-67 con el síndrome seco o el ARN con síndromes de solapamiento. Otras siguen teniendo interés debido a su conexión con otras enfermedades, como las especificidades de antiantígenos citoplásmicos de neutrófilos perinucleares, de topoisomerasa I o de cinetocoros.

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Los ANA frente a ciertos antígenos de la cromatina y nucleolares caracterizan la respuesta de autoanticuerpos en la ES. Hasta el 97% de los sueros son FANA positivos, a veces con aspecto moteado, aunque los porcentajes varían dependiendo del sustrato usado para la detección. Sin embargo, a diferencia de los sueros del LES, los de la ES por lo general, pero no siempre, contienen especificidades de autoanticuerpos monoespecíficos, apuntando a estructuras como el cinetocoro, la topoisomerasa I o ARN polimerasas, y/o normalmente se encuadran en racimos de autoanticuerpos que pueden tener asociaciones clínicas y serológicas diferentes (tabla 58.4; v. tabla 58.2)[47-49].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Anticinetocoro (centrómero) y antitopoisomerasa I

Las especificidades anticinetocoro (centrómero) y antitopoisomerasa I constituyen importantes herramientas de diagnóstico en la subclasificación de la ES. El anticinetocoro, que originalmente se denominaba *anticentrómero,* se dirige al menos a cuatro antígenos del centrómero (cinetocoro) (CENP) del aparato del huso mitótico, que promueve la separación de los cromosomas durante la mitosis: CENP-B (el autoantígeno del cinetocoro predominante), CENP-A, CENP-C y CENP-D. Así, para detectar estas especificidades de forma evidente se requieren células mitóticamente activas, lo que es responsable de algunos hallazgos de ES ANA negativo. Su importancia clínica se ha estudiado mucho y está muy asociada al fenómeno de Raynaud (FR) y a CREST (calcinosis, FR, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), en los que hasta el 98% de los pacientes tienen anticuerpos anticinetocoro. Por el contrario, los autoanticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70), que se dirigen predominantemente a la región catalítica de la ADN helicasa topoisomerasa I, generalmente predicen una enfermedad cutánea difusa con afectación de la piel proximal y fibrosis pulmonar[50]. Sin embargo, aproximadamente el 40% de todos los pacientes con ES carecen de anticuerpos[51], y una minoría (<1%) poseen ambos anticuerpos[48], de forma que, aunque son clínicamente útiles para la clasificación y el pronóstico de la enfermedad, no pueden utilizarse para el diagnóstico definitivo.

Anti-ARN polimerasas

Los anticuerpos anti-ARN polimerasa (RNAP), que se dirigen a las ARN polimerasas eucariotas (v. «Lupus eritematoso sistémico»: anti-RNAP), se asocian a afectación cutánea difusa. Aunque los anticuerpos anti-RNAP II aparecen en otras enfermedades, como el LES o el síndrome de solapamiento, y pueden estar asociados a otras especificidades de autoanticuerpos frente a Ku o RNP, los anticuerpos anti-RNAP I y III parecen específicos para la ES y pueden resultar útiles para predecir la crisis renal. Los anticuerpos anti-RNAP III, en particular, pueden predecir la ES cutánea difusa, incluidas una puntuación cutánea más alta, la fricción tendinosa y la crisis renal, y se asocian a mayor riesgo de cáncer, en particular de pulmón[52,53].

Anticuerpos antipolimiositis esclerodermia

Los anticuerpos antipolimiositis esclerodermia (anti-PM-Scl) se dirigen a los componentes PM-Scl-75 y PM-Scl-100 del exosoma, un complejo exorribonucleasa que regula el ARNr[54]. Las respuestas solo contra PM-Scl-75 aparecen con más frecuencia entre los pacientes con ES difusa, mientras que los síndromes de solapamiento generalmente se asocian a respuestas contra ambos componentes[55]. Su presencia se asocia a solapamiento miositis-ES sin características de LES: el 50% de los pacientes con anticuerpos anti-PM-Scl tienen solapamiento, mientras que el 25% de los pacientes con solapamiento tienen el anticuerpo[56,57].

Otros anticuerpos antinucleares relacionados con la esclerosis sistémica

En la ES se han descrito otras especificidades con posibles implicaciones pronósticas, entre ellas: 1) antifibrilarina, que se dirige a un componente de la RNP nucleolar pequeña (sno) U3 y puede asociarse a enfermedad difusa, que comprende afectación de órganos internos o musculoesquelética o hipertensión pulmonar; 2) antitopoisomerasa II, que parece asociarse a hipertensión pulmonar, así como a esclerodermia localizada; 3) anti-Th (Th snoRNP, ribonucleasa [ARNasa] de procesamiento del ARN mitocondrial), que puede predecir la hipertensión pulmonar, la enfermedad cutánea limitada, los dedos hinchados, la afectación del intestino delgado, el hipotiroidismo y la artritis o artralgias reducidas; 4) anticuerpos contra la fosfoproteína nuclear B23, que parece que se asocian a hipertensión pulmonar y anticuerpos antifibrilarina; 5) anticuerpos contra el activador de la transcripción de la RNAP II Sp1, que parece que se relacionan con el FR y otros signos de ETC indiferenciada; 6) especificidades del regulador de la traducción del TNF, que pueden asociarse a afectación pulmonar; 7) anticuerpos anti-RNP U11/U12, que parecen relacionarse con la fibrosis pulmonar, y 8) antirregión organizadora nucleolar (NOR) 90 (factor de unión anterior humano). Otros ANA descritos en la ES comprenden varias especificidades observadas de forma característica en otras ETC, como histona, Ku, Ro, ARNt, snRNP y el anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), aunque su relevancia clínica la ES todavía no está clara.

Enfermedades musculares inflamatorias

Comprenden un grupo diverso de trastornos que suelen caracterizarse por respuestas de autoanticuerpos contra antígenos citoplásmicos. Aunque entre el 40 y el 80% de los pacientes con PM/dermatomiositis son ANA positivos, hasta el 90% de los pacientes con cualquier tipo de enfermedad muscular inflamatoria tienen autoanticuerpos frente a antígenos celulares[58]. Generalmente los autoanticuerpos en la miositis se clasifican en autoanticuerpos específicos de la miositis (MSA), que se consideran exclusivos de la miositis inflamatoria, y los asociados a síndromes de solapamiento que incluyen miositis (tabla 58.5; v. tabla 58.2).

Autoanticuerpos específicos de la miositis

Los MSA que mejor se han descrito son las antiaminoacilo ARNt sintetasas, que se dirigen a diferentes aminoacilo ARNt sintetasas[59]. Algunos de estos anticuerpos se dirigen al bucle del anticodón del ARNt, lo que les permite inhibir la actividad enzimática. La prevalencia individual de cada uno de estos anticuerpos varía, pero sus asociaciones clínicas siguen siendo similares: aunque la PM aparece con más frecuencia con anti-Jo-1, y la DM es más frecuente con las otras sintetasas, estas especificidades juntas se relacionan con el «síndrome antisintetasa», que comprende enfermedad pulmonar intersticial, artritis, FR, «manos de mecánico», líneas hiperqueratósicas, esclerodactilia, telangiectasias faciales, calcinosis y síndrome seco, por lo general con un pronóstico relativamente malo[60]. Los últimos estudios han señalado que las concentraciones de anticuerpos anti-Jo-1 pueden relacionarse con la actividad de la enfermedad, así como las quimiocinas inducibles por el IFN-γ CXCL9 y CXCL10[61]. No obstante, se han observado otras asociaciones con la enfermedad distintas de las del síndrome antisintetasa; por ejemplo, en un estudio se han asociado anticuerpos antitreonilo ARNt sintetasa a pérdida fetal y a miositis recidivante grave[62]. Se ha descrito una actividad relativamente infrecuente, anti-KS, contra la asparaginilo ARNt sintetasa en algunos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y artritis inflamatoria o ETC indiferenciada[63], y los anticuerpos anti-PL-7 pueden relacionarse con enfermedad muscular más leve[64].

Otros MSA comprenden especificidades contra Mi-2, un componente de la desacetilasa remodeladora de nucleosoma (NuRD) compleja que participa en la remodelación de la cromatina y la regulación de la transcripción, que se asocia a DM y a manifestaciones dermatológicas, como los signos del «chal» y de la «V» y la exposición a la luz ultravioleta[65], y Mas, un ARNt de serina supresor de UGA portador de selenocisteína (ARNt[Ser]Sec). Se observó que los anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal, la RNP citoplásmica que transloca proteínas que se están formando a través del retículo endoplásmico, son MSA que se asocian a la enfermedad aguda, grave y resistente al tratamiento, pero los resultados de los últimos estudios son contradictorios[66]. Otras especificidades, como antip155 (factor intermediario transcripcional [TIF 1] γ), antip140 (MJ, proteína de la matriz nuclear NXP-2) y anti-CADM-140, representan nuevos MSA útiles para diferenciar la miositis asociada al cáncer.

Autoanticuerpos de solapamiento de la miositis

Los ANA asociados al solapamiento de la miositis mejor descritos son las especificidades de snRNP y PM-Scl. En la miositis los anticuerpos

TABLA 58.5 Anticuerpos antinucleares en las enfermedades musculares inflamatorias

Especificidad del anticuerpo	Prevalencia (%)	Especificidad de la enfermedad	Asociaciones con la enfermedad principal
Antiaminoacilo ARNt sintetasas			**Síndrome de antiaminoacilo sintetasa**
Histidilo (Jo-1)	**20-30**	Miositis	
Treonilo (PL-7)	1-5	Miositis	
Alanilo (PL-12)	1-5	Miositis	
Glicilo (EJ)	1-5	Miositis	
Isoleucilo (OJ)	1-5	Miositis	
Asparaginilo (KS)	¿?	Solapamiento	
Selenocisteinilo (Mas)	1-2	Miositis	¿?
Mi-2	**8 (15-20% de DM)**	Miositis[a]	**Afectación dermatológica**
Partícula de reconocimiento de señal	4	No	
KJ	<1	Miositis[a]	
Proteosoma	62	No	
Histona	17	No	
RNP		No	
snRNP U1	12		Características de EMTC
snRNP U2	3		
Ro	10		
La	¿?		
PM-Scl	8	Solapamiento	Solapamiento
Factor de alargamiento 1α (Fer)	1	No	
Histona	¿?	No	
Ku	¿?	Solapamiento	
snoRNP U3	¿?	Solapamiento	

[a]Suelen denominarse autoanticuerpos específicos de la miositis (MSA).

Se muestran las principales especificidades de los anticuerpos antinucleares descritas en la miositis inflamatoria, junto con la prevalencia estimada y las asociaciones con la enfermedad (los datos apoyados por múltiples estudios aparecen en **negrita**). Véanse los detalles en el texto.

ARNt, ARN de transferencia; *DM*, dermatomiositis; *EMTC*, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; *PM-Scl*, polimiositis-esclerodermia; *RNP*, ribonucleoproteína; *snoRNP*, ribonucleoproteína nucleolar pequeña; *snRNP*, ribonucleoproteína nuclear pequeña.

anti-snRNP típicamente se dirigen a snRNP U1, aunque se han descrito algunas especificidades anti-Sm y anti-snRNP U2 (v. «Lupus eritematoso sistémico»: anti-snRNP). Las primeras tienden a asociarse a características de la EMTC, como solapamiento LES-miositis y solapamiento miositis-ES, y a características indiferenciadas (FR, dedos hinchados y artritis), que más adelante progresan a miositis, posiblemente en respuesta a los corticoides[67], mientras que anti-snRNP U2 se asocia a miositis y esclerodactilia, a veces con LES, y por lo general sin enfermedad pulmonar intersticial[38]. Los anticuerpos anti-PM-Scl se asocian a solapamiento miositis-ES sin características de LES (el 50% de los pacientes con anticuerpos anti-PM-Scl tienen solapamiento, mientras que el 25% de los pacientes con solapamiento poseen anticuerpos) y también a artritis, lesiones cutáneas de la DM, calcinosis, «manos de mecánico» y eccema[56]. Otros anticuerpos asociados a miositis en los síndromes de solapamiento incluyen varias especificidades que se encuentran en otras enfermedades, como Ku, que se halla con más frecuencia en el LES y la ES, y snoRNP U3 (fibrilarina), que se asocia a miositis en la ES, especialmente del tipo difuso. También se han descrito otras especificidades en la miositis inflamatoria, aunque su importancia clínica sigue en gran medida sin definir (v. tabla 58.5).

Síndrome de Sjögren primario

En las personas con SSp la incidencia registrada de la prueba de FANA positiva es muy variable, lo que refleja las diferencias en las poblaciones de estudio y los criterios de la enfermedad, que dependen en gran medida de la inclusión o exclusión de la enfermedad relacionada con la ETC secundaria, que aumenta la probabilidad y la amplitud de las pruebas positivas[68]. Por tanto, aunque se ha registrado una positividad de ANA de solo el 40%, en muchos estudios se han observado frecuencias del 90 al 96%[69], con una gama diversa de autoanticuerpos, tanto ubicuos (tabla 58.6; v. tabla 58.2) como con reactividad específica de tejido, como antitiroideo, anticélulas parietales gástricas y antirreceptor muscarínico. Estas cuestiones dificultan la interpretación de las asociaciones con la enfermedad y las especificidades de los ANA en el SSp.

De las especificidades de los ANA en el SSp, las mejores descritas siguen siendo Ro (SS-A) y La (SS-B), dos RNP nucleares que participan en el metabolismo del ARN (v. «Lupus eritematoso sistémico»: anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B)[70], así como la fodrina (espectrina no eritroide), un heterodímero del citoesqueleto compuesto por subunidades α y β estructural y funcionalmente similares a la espectrina eritroide. Los anticuerpos anti-Ro aparecen aproximadamente en el 40 al 95% de los pacientes con SSp, se asocian a manifestaciones extraglandulares, como la asociación serológica con anti-La y el factor reumatoide, y curiosamente pueden ser el resultado del procesamiento alternativo vinculado genéticamente del ARNm de Ro[71]. Del mismo modo, aparecen anticuerpos anti-La hasta en el 87% de los pacientes con SSp, y también se asocian a manifestaciones extraglandulares, y hay una asociación serológica con anti-Ro y el factor reumatoide[21]. Se han detectado anticuerpos contra α-fodrina en el 64-67% de los pacientes[72], pero son relativamente infrecuentes en otras ETC, como el LES. Los análisis preliminares sugieren algunas asociaciones extraglandulares y serológicas. En contraste, se han descrito anticuerpos contra β-fodrina hasta en el 70% de los pacientes, pero no se han registrado asociaciones clínicas[73]. Se han observado otras especificidades en el SSp en una proporción significativa (>3%) de pacientes, que comprenden anticuerpos contra MA-I, una proteína de 200 kDa localizada en el aparato mitótico de las células en división (que puede ser idéntica a NuMA); p80-coilina, una proteína de 80 kDa asociada a cuerpos enrollados nucleares (aunque este anticuerpo podría no ser específico de la ETC), así como especificidades que se encuentran de forma característica en otras enfermedades reumáticas, como cinetocoro y ANCA perinuclear, aunque todavía no se conoce su importancia clínica (v. tabla 58.6).

Síndromes de solapamiento

Los de la ETC siguen siendo materia de debate nosológico, pero prácticamente todos los investigadores coinciden en que los ANA son universales en estos trastornos[74]. De hecho, desde la descripción formal inicial de la EMTC en 1972, la presencia de anticuerpos anti-snRNP U1 se ha requerido de forma constante para la clasificación y/o el diagnós-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 58.6 Anticuerpos antinucleares en el síndrome de Sjögren primario[a]

Especificidad del anticuerpo	Prevalencia (%)	¿Específico del SS?	Asociaciones con la enfermedad principal
Ro/SS-A	**40-95**	No	**LE neonatal y BCC**
La/SS-B	**80-90**	No	**LE neonatal**
Fodrina	**64-100**	Posiblemente	
α-fodrina	64-67 (¿100 en pediatría?)		
β-fodrina	70		
Proteosoma	39	No	
Piruvato deshidrogenasa	27	No	
p-ANCA	11-40	No	
Calponina-3	11	No	
MA-I	8	Posiblemente	
Mitocondrial	6,6	No	
pp75 (proteína asociada a Ro)	6	No	
Cinetocoro	4	No	
p80-coilina	4	Posiblemente	

[a]Se muestran las principales especificidades de los anticuerpos antinucleares descritas en el síndrome de Sjögren, junto con la prevalencia estimada y las asociaciones con la enfermedad (los datos apoyados por múltiples estudios aparecen en **negrita**). Véanse los detalles en el texto.

BCC, bloqueo cardiaco congénito; *LE,* lupus eritematoso; *p-ANCA,* anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos periférico; *SSp,* síndrome de Sjögren primario.

tico, con títulos de ANA asociados típicamente superiores a 1:1.000 y con frecuencia a 1:10.000[75]. Sin embargo, en otras investigaciones se ha observado que muchos de estos pacientes experimentan manifestaciones tanto clínicas como serológicas que permiten el diagnóstico de una ETC definida, como LES, AR, ES o PM/DM[76], por lo que la exactitud de las asociaciones clínicas específicas de ANA concretos en el contexto del «solapamiento» se ve obstaculizada por cuestiones de clasificación de la enfermedad. Por tanto, en estos casos parece más razonable basar la importancia de las especificidades de autoanticuerpos individuales en su asociación con la enfermedad primaria, a pesar de la ausencia de evidencias definitivas y bien codificadas (p. ej., antitopoisomerasa I como factor predictivo de la enfermedad cutánea tipo ES difusa eventual o la fibrosis pulmonar, o anti-ADNbc para la glomerulonefritis tipo lupus).

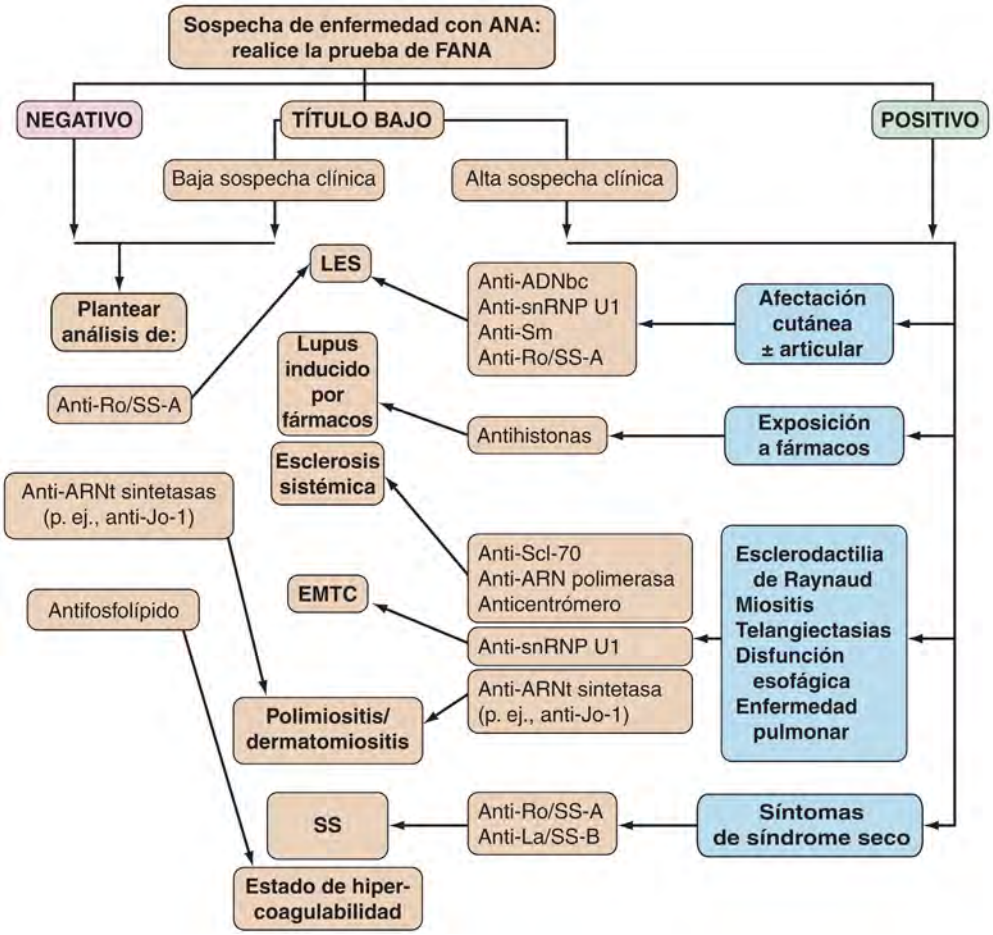
Otros trastornos

En contraste con las enfermedades tradicionales con ANA, la presencia de un ANA positivo en otros trastornos sigue siendo en gran medida inútil para el diagnóstico, aunque en el FR, la artritis idiopática juvenil y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede ser útil para el pronóstico (v. tabla 58.1). En el FR un resultado positivo aumenta la probabilidad (del 19 al 30%) de desarrollo de una enfermedad reumática sistémica, incluidos LES, AR y SS, mientras que un resultado negativo disminuye la probabilidad aproximadamente al 7%, lo que a menudo sirve para tranquilizar al paciente[77]. En la AIJ la positividad de ANA puede predecir el desarrollo de uveítis[78], y en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede predecir el desarrollo o la presencia de LES subyacente[79]. También se han encontrado ANA en otras enfermedades reumáticas, como las vasculitis o la sarcoidosis; en enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple o enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal, y en una lista cada vez mayor de otros trastornos, que comprenden enfermedades dermatológicas, infecciosas, psiquiátricas, neurológicas y cardiovasculares.

Utilidad clínica de la prueba de anticuerpos antinucleares

Los ANA abarcan una amplia gama de especificidades de autoantígenos nucleares, nucleolares y citoplásmicos. Dentro de las enfermedades con ANA, incluidos el LES, la ES, la PM/DM, el SSp y la EMTC, muchos autoanticuerpos poseen asociaciones reumáticas únicas, pero la especificidad de estas asociaciones ha disminuido durante los últimos años a medida que ha aumentado la sensibilidad de la prueba, con la consiguiente detección de estas especificidades tanto en enfermedades reumáticas como no reumáticas. Como consecuencia, las pruebas de ANA tienen solamente un papel complementario en el diagnóstico de la enfermedad reumática, pero siguen siendo de ayuda en la evaluación clínica de los pacientes en el contexto de sus asociaciones con enfermedades particulares.

En la figura 58.3 se describe un algoritmo para la valoración reumatológica de un paciente con ANA. En la mayoría de los laboratorios clínicos la prueba de FANA sirve como prueba de cribado, y un resultado positivo a menudo provoca una «cascada» de pruebas por parte del laboratorio, solicitadas por el médico, o ambos ELISA u otros análisis para especificidades de autoanticuerpos específicos, como anti-ADNbc, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-RNP y anti-Sm[1]. Una prueba de FANA negativa o con un título bajo en el contexto de una baja sospecha clínica de enfermedad reumática suele indicar ausencia de ANA significativos y es un argumento contra el diagnóstico de una de las enfermedades con ANA (v. tabla 58.1)[80]; sin embargo, si el cuadro clínico indica claramente una ETC, la investigación complementaria puede suponer análisis específicos para antígenos que a menudo son FANA negativos, como Ro/SS-A, Jo-1 o fosfolípidos. Por otra parte, debido a que algunos ANA específicos tienen importancia diagnóstica, la prueba de FANA positiva por lo general requiere un seguimiento con análisis especializados, pero solo en el contexto de una fuerte sospecha clínica porque el valor predictivo positivo de un ANA en ausencia de otros signos clínicos de ETC es bajo, en parte porque los ANA pueden preceder a la enfermedad clínica en muchos años[81,82] y



● **Fig. 58.3** Algoritmo para el uso de anticuerpos antinucleares (ANA) en el diagnóstico de los trastornos del tejido conjuntivo. Véanse detalles en el texto. *Anti-ADNbc,* anti-ADN bicatenario; *anti-ARNt,* antiaminoacilo de ARN de transferencia; *EMTC,* enfermedad mixta del tejido conjuntivo; *FANA,* anticuerpos antinucleares fluorescentes; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *snRNP,* ribonucleoproteína nuclear pequeña; *SS,* síndrome de Sjögren.

en parte debido a la incidencia relativamente alta de ANA en personas sanas[23]. Por tanto, si las características del LES están presentes, el trabajo posterior puede centrarse en anticuerpos anti-ADN, anti-Sm, anti-RNP/U1 snRNP y anti-Ro. Del mismo modo, si se sospecha EMTC, SSP, ES o PM, pueden hacerse pruebas en el suero, respectivamente, para anti-snRNP U1, anti-Ro o anti-La; antitopoisomerasa I, anticentrómero o antinucleolo, o antiaminoacilo ARNt sintetasas. Si estas pruebas son negativas en el contexto de una elevada sospecha clínica, puede estar justificado repetir la prueba en una fecha posterior porque los títulos de estos autoanticuerpos pueden fluctuar con el tiempo, independientemente de la evolución de la enfermedad[83]. Los resultados positivos de estos análisis más especializados no implican por sí solos enfermedades específicas, sino que más bien añaden peso a los diagnósticos, que deben depender en gran medida de otros datos clínicos durante toda la evaluación. De hecho, en muchos estudios clínicos y de investigación en los que se han desarrollado asociaciones entre autoanticuerpos y enfermedades suelen utilizarse métodos de detección muy perfeccionados, como la inmunoprecipitación o la inmunotransferencia, que generalmente no suelen estar disponibles en las pruebas analíticas clínicas habituales. Por tanto, la interpretación individualizada y cuidadosa del médico de referencia sigue siendo necesaria para determinar la relevancia de muchos resultados de la prueba de anticuerpos en contextos clínicos específicos[84].

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al: International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies, *Ann Rheum Dis* 73:17-23, 2014.
2. Tan EM: The L.E. cell and its legacy. 1948, *Clin Exp Rheumatol* 16:652-658, 1998.
3. Friou GJ: Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique, *J Clin Invest* 36:890, 1957.
4. Hahn BH: Antibodies to DNA, *N Engl J Med* 338:1359-1368, 1998.
5. Deng SX, Hanson E, Sanz I: In vivo cell penetration and intracellular transport of anti-Sm and anti-La autoantibodies, *Int Immunol* 12:415-423, 2000.
6. Kim D, Peck A, Santer D, et al: Induction of interferon-α by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis, *Arthritis Rheum* 58:2163-2173, 2008.
7. Barbasso Helmers S, Englund P, Engström M, et al: Sera from anti-Jo-1-positive patients with polymyositis and interstitial lung disease induce expression of intercellular adhesion molecule 1 in human lung endothelial cells, *Arthritis Rheum* 60:2524-2530, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

8. Eloranta ML, Barbasso Helmers S, Ulfgren AK, et al: A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies, *Arthritis Rheum* 56:3112-3124, 2007.
9. Niewold TB, Rivera TL, Buyon JP, et al: Serum type I interferon activity is dependent on maternal diagnosis in anti-SSA/Ro-positive mothers of children with neonatal lupus, *Arthritis Rheum* 58:541-546, 2008.
10. Levine SM, Raben N, Xie D, et al: Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis, *Arthritis Rheum* 56:2729-2739, 2007.
11. Reed JH, Jackson MW, Gordon TP: A B cell apotope of Ro 60 in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 58:1125-1129, 2008.
12. Reed JH, Giannakopoulos B, Jackson MW, et al: Ro 60 functions as a receptor for β(2)-glycoprotein I on apoptotic cells, *Arthritis Rheum* 60:860-869, 2009.
13. McCormack WJ, Parker AE, O'Neill LA: Toll-like receptors and NOD-like receptors in rheumatic diseases, *Arthritis Res Ther* 11:243, 2009.
14. Robitaille G, Christin MS, Clement I, et al: Nuclear autoantigen CENP-B transactivation of the epidermal growth factor receptor via chemokine receptor 3 in vascular smooth muscle cells, *Arthritis Rheum* 60:2805-2816, 2009.
15. Visentini M, Conti V, Cagliuso M, et al: Regression of systemic lupus erythematosus after development of an acquired toll-like receptor signaling defect and antibody deficiency, *Arthritis Rheum* 60:2767-2771, 2009.
16. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al: Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists, *Arch Pathol Lab Med* 124:71-81, 2000.
17. American College of Rheumatology: *Position statement. Methodology of testing for antinuclear antibodies*. Disponible en: http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Methodology%20of%20Testing%20Antinuclear%20Antibodies%20Position%20Statement.pdf, 2009.
18. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, et al: Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 63:191-200, 2011.
19. Mahler M, Fritzler MJ: The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases, *Clin Dev Immunol* 2012:494356, 2012.
20. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, et al: International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results, *Auto Immun Highlights* 7:1, 2016.
21. Vermeersch P, Bossuyt X: Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns, *Autoimmun Rev* 12:998-1003, 2013.
22. Willems P, De Langhe E, Westhovens R, et al: Antinuclear antibody as entry criterion for classification of systemic lupus erythematosus: pitfalls and opportunities, *Ann Rheum Dis* 78:e76, 2019.
23. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al: Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals, *Arthritis Rheum* 40:1601-1611, 1997.
24. Satoh M, Chan EK, Ho LA, et al: Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States, *Arthritis Rheum* 64:2319-2327, 2012.
25. Abeles AM, Abeles M: The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result, *Am J Med* 126:342-348, 2013.
26. Cross LS, Aslam A, Misbah SA: Antinuclear antibody-negative lupus as a distinct diagnostic entity—does it no longer exist? *QJM* 97:303-308, 2004.
27. To CH, Petri M: Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 52:4003-4010, 2005.
28. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, et al: Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? a systematic review and a study of metanalysis, *Autoimmun Rev* 12:97-106, 2012.
29. Rekvig OP, van der Vlag J, Seredkina N: Review: antinucleosome antibodies: a critical reflection on their specificities and diagnostic impact, *Arthritis Rheumatol* 66:1061-1069, 2014.
30. Kavanaugh AF, Solomon DH: American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines: guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests, *Arthritis Rheum* 47:546-555, 2002.
31. Yung S, Chan TM: Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis—the role of anti dsDNA antibodies, *Front Immunol* 6:475, 2015.
32. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ: Anti-TNF-induced lupus, *Rheumatology* 48:716-720, 2009.
33. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, et al: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 54:2505-2514, 2006.
34. Harrison MJ, Ravdin LD, Lockshin MD: Relationship between serum NR2a antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 54:2515-2522, 2006.
35. Compagno M, Jacobsen S, Rekvig OP, et al: Low diagnostic and predictive value of anti-dsDNA antibodies in unselected patients with recent onset of rheumatic symptoms: results from a long-term follow-up Scandinavian multicentre study, *Scand J Rheumatol* 42:311-316, 2013.
36. Belizna C, Henrion D, Beucher A, et al: Anti-Ku antibodies: clinical, genetic and diagnostic insights, *Autoimmun Rev* 9:691-694, 2010.
37. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, et al: Anti-Sm and anti-RNP antibodies, *Autoimmunity* 38:47-54, 2005.
38. Peng SL, Craft J: Spliceosomal snRNPs autoantibodies. In Peter JB, Shoenfeld Y, editors: *Autoantibodies*, Amsterdam, 1996, Elsevier, pp 774.
39. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, et al: Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests, *Arthritis Rheum* 51:1030-1044, 2004.
40. Sato T, Fujii T, Yokoyama T, et al: Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 62:3730-3740, 2010.
41. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M: Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system, *Autoimmunity Rev* 8:632-637, 2009.
42. St Clair EW: Anti-La antibodies, *Rheum Dis Clin North Am* 18:359-376, 1992.
43. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al: Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study, *Arthritis Rheum* 58:843-853, 2008.
44. Segovia-Miranda F, Serrano F, Dyrda A, et al: Pathogenicity of lupus anti-ribosomal P antibodies: role of cross-reacting neuronal surface P antigen in glutamatergic transmission and plasticity in a mouse model, *Arthritis Rheumatol* 67:1598-1610, 2015.
45. do Nascimento AP, Viana Vdos S, Testagrossa Lde A, et al: Antibodies to ribosomal P proteins: a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis, *Arthritis Rheum* 54:1568-1572, 2006.
46. Elkon KB, Bonfa E, Brot N: Antiribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin North Am* 18:377-390, 1992.
47. Nihtyanova SI, Denton CP: Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis, *Nat Rev Immunol* 6:112-116, 2010.
48. Heijnen IA, Foocharoen C, Bannert B, et al: Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study, *Clin Exp Rheumatol* 31:96-102, 2013.
49. Patterson KA, Roberts-Thomson PJ, Lester S, et al: Interpretation of an extended autoantibody profile in a well-characterized australian systemic sclerosis (scleroderma) cohort using principal components analysis, *Arthritis Rheumatol* 67:3234-3244, 2015.
50. Reveille JD, Solomon DH: American College of Rheumatology ad hoc committee of immunologic testing guidelines: evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies, *Arthritis Rheum* 49:399-412, 2003.
51. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG: Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies, *Am J Med* 103:242-248, 1997.
52. Meyer O, De Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al: Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study, *J Rheumatol* 37:125-130, 2010.

53. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al: Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheumatol* 66:407-417, 2014.
54. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C, et al: PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome, *Arthritis Rheum* 50:565-569, 2004.
55. Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, et al: Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients, *Arthritis Res Ther* 11:R22, 2009.
56. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, et al: Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. clinical and immunogenetic associations, *Arthritis Rheum* 35:1211-1217, 1992.
57. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, et al: Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients, *Arthritis Rheumatol* 66:1608-1615, 2014.
58. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups, *Medicine* 70:360-374, 1991.
59. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ: Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review, *Autoimmun Rev* 13:367-371, 2014.
60. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al: Antisynthetase syndrome, *Joint Bone Spine* 70:161-168, 2003.
61. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al: Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 60:2183-2192, 2009.
62. Satoh M, Ajmani AK, Hirakata M, et al: Onset of polymyositis with autoantibodies to threonyl-tRNA synthetase during pregnancy, *J Rheumatol* 21:1564-1566, 1994.
63. Hirakata M, Suwa A, Nagai S, et al: Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease, *J Immunol* 162:2315-2320, 1999.
64. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, et al: Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 54:2004-2009, 2006.
65. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, et al: Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women, *Arthritis Rheum* 60:2499-2504, 2009.
66. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, et al: Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy, *Arthritis Rheum* 50:209-215, 2004.
67. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E: A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies, *Sem Arthritis Rheum* 22:127-138, 1992.
68. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing, *Arthritis Rheum* 47:434-444, 2002.
69. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, et al: Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum* 29:196-206, 1986.
70. Hernandez-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M: The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome, *Autoimmun Rev* 10:123-125, 2011.
71. Nakken B, Jonsson R, Bolstad AI: Polymorphisms of the Ro52 gene associated with anti-Ro 52-kd autoantibodies in patients with primary Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum* 44:638-646, 2001.
72. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al: Identification of α-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome, *Science* 276:604-607, 1997.
73. Kuwana M, Okano T, Ogawa Y, et al: Autoantibodies to the amino-terminal fragment of β-fodrin expressed in glandular epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome, *J Immunol* 167:5449-5456, 2001.
74. Smolen JS, Steiner G: Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* 41:768-777, 1998.
75. Greidinger EL, Hoffman RW: Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease, *Rheum Dis Clin North Am* 31:437-450, 2005.
76. van den Hoogen FH, Spronk PE, Boerbooms AM, et al: Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies, *Br J Rheumatol* 33:1117-1120, 1994.
77. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:3902-3912, 2008.
78. Nordal EB, Songstad NT, Berntson L, et al: Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies, *J Rheumatol* 36:1737-1743, 2009.
79. Petri M: Diagnosis of antiphospholipid antibodies, *Rheum Dis Clin North Am* 20:443-469, 1994.
80. Thomson KF, Murphy A, Goodfield MJ, et al: Is it useful to test for antibodies to extractable nuclear antigens in the presence of a negative antinuclear antibody on Hep-2 cells? *J Clin Pathol* 54:413, 2001.
81. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:1526-1533, 2003.
82. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, et al: Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling, *Arthritis Rheumatol* 67:2427-2436, 2015.
83. Faria AC, Barcellos KS, Andrade LE: Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 32:1267-1272, 2005.
84. Illei GG, Klippel JH: Why is the ANA result positive? *Bull Rheum Dis* 48:1-4, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

59

Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

ERIKA DARRAH, ANTONY ROSEN Y FELIPE ANDRADE

PUNTOS CLAVE

- Los autoanticuerpos en la artritis reumatoide (AR) tienen valor diagnóstico y pronóstico.
- Los autoanticuerpos preceden el inicio de la AR, lo que apoya su papel potencial en la patogenia de la enfermedad, y son herramientas importantes para definir las vías patogénicas en esta enfermedad.
- Se ha definido un número creciente de especificidades de autoanticuerpos en la AR, entre los que se incluyen componentes implicados en el proceso de citrulinación (tanto enzimas como sustratos), autoantígenos modificados químicamente (compuestos carbamilados y de malondialdehído-acetaldehído [MAA]) y proteínas sin modificar (nativas).
- Los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) representan la característica distintiva de la respuesta inmunitaria en la AR.
- Los ACPA identifican un proceso autoinmunitario en la AR vinculado a factores genéticos, como los alelos *HLA-DRβ1* (denominado globalmente *alelos de epítopo compartido*) y polimorfismos en el gen *PTPN22,* así como factores ambientales, como el tabaquismo y la infección.
- Los autoanticuerpos dirigidos a enzimas de citrulinación (p. ej., peptidilarginina deiminasas [PAD]) también están presentes en pacientes con AR.
- Los anticuerpos anti-PAD4 se asocian a una enfermedad más grave, lo que les convierte en posibles herramientas diagnósticas y pronósticas útiles.
- Lo anticuerpos anti-PAD2 y anti-RA33 (ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1) se asocian a tipos más leves de AR.
- Los factores reumatoides (RF) son autoanticuerpos que reconocen la fracción Fc de las moléculas de inmunoglobulina G y fueron los primeros autoanticuerpos que se describieron en la AR.
- Aunque los RF tienen una especificidad limitada para la AR, representan marcadores útiles de una enfermedad más grave.

Introducción

Los autoanticuerpos son herramientas muy útiles para el diagnóstico y la predicción de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Los datos emergentes de varias enfermedades autoinmunitarias han demostrado que la evolución clínica desde la fase preclínica hasta la enfermedad clínica manifiesta está marcada por un cambio de la especificidad de la respuesta inmunitaria, con autoanticuerpos dirigidos contra distintas dianas antigénicas en diferentes fases de la enfermedad. Aunque tradicionalmente en numerosas enfermedades reumáticas autoinmunitarias se han descrito las respuestas características de autoanticuerpos muy específicas del fenotipo (p. ej., anticuerpos anti-ADN bicatenario en el lupus eritematoso sistémico [LES] y títulos elevados de anticuerpos antitopoisomerasa 1 en la esclerodermia difusa), el descubrimiento de autoanticuerpos marcadores muy específicos de la artritis reumatoide (AR) se fue quedando muy atrás. Durante las dos últimas décadas se ha producido un avance enorme en este campo, en gran parte debido al descubrimiento de que las proteínas citrulinadas son dianas específicas de autoanticuerpos en la AR. Este hallazgo ha puesto de manifiesto las modificaciones postraduccionales (MPT) como determinantes antigénicos críticos dirigidos por autoanticuerpos en la AR, lo que ha conducido a la identificación de nuevos sistemas de autoanticuerpos y mecanismos patogénicos en esta enfermedad.

Ahora se sabe que los autoanticuerpos en la AR se dirigen frente a un grupo amplio y diverso de proteínas (tabla 59.1), lo que parece reflejar diferentes mecanismos patogénicos, y contribuyen a la acusada heterogeneidad clínica entre los pacientes con AR. En este capítulo revisamos los autoanticuerpos conocidos en la AR haciendo hincapié en subgrupos discretos de autoanticuerpos que tienen un valor singular para el diagnóstico, el pronóstico y la identificación de vías patogénicas. En dichos subgrupos se incluyen los autoanticuerpos asociados a citrulinación, anticuerpos frente a proteínas modificadas químicamente y los que reconocen fundamentalmente a proteínas originales que son compartidas con otras enfermedades. También recalcamos las implicaciones de dichas especificidades en el diagnóstico y en la predicción de la evolución de la enfermedad, así como el conocimiento de los fenómenos patogénicos en la AR.

Autoanticuerpos asociados a la citrulinación

Los residuos de citrulina en las proteínas se generan postraduccionalmente a través de la deiminación de los residuos de arginina. Este proceso, conocido como *citrulinación,* está mediado por las enzimas de peptidilarginina deiminasa (PAD) (fig. 59.1A). Los pacientes con AR pueden desarrollar anticuerpos frente a productos de la citrulinación (es decir, proteínas citrulinadas), así como por las propias enzimas PAD (p. ej., PAD2 y PAD4). De los autoanticuerpos presentes en los pacientes con AR, los anticuerpos asociados a la citrulinación son los que tienen la especificidad más alta para la AR, lo que los convierte en herramientas clínicas singulares para diagnosticar la enfermedad. Estos anticuerpos proporcionan también pistas sobre los mecanismos de la enfermedad, lo que sugiere que el conocimiento del proceso de la citrulinación y de los factores que conducen a la inversión de la tolerancia inmunitaria a estas proteínas puede aportar una base para comprender la etiología de la AR.

Anticuerpos antiproteínas citrulinadas

Descubrimiento de autoanticuerpos frente a antígenos citrulinados

El descubrimiento de un tipo novedoso de autoanticuerpo por Nienhuis y Mandema en 1964 revolucionó el estudio de los autoanticuerpos en la AR (fig. 59.2)[1]. Estos investigadores identificaron autoanticuerpos que

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 59.1 Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

Subgrupo	Tipo de anticuerpo	Tipo de MPT	Generación de antígeno	Antígeno(s)	Prevalencia de autoanticuerpos
Anticuerpos asociados a citrulinación	ACPA[a]	Citrulinación	Enzimática • Conversión de residuos de arginina a citrulina mediante enzimas PAD	Vimentina, fibronectina, actina, HSP90, histonas, α-enolasa, eEF1a, CAP-1, CapZalpha-1, asporina, catepsina D, receptor de histamina, PDI, precursor de ER60, ALDH2, colágeno tipos I y II, eIF4GI, aldolasa, PGK1, calreticulina, HSP60, FUSE-BP 1 y 2, ApoE, MNDA y hnRNP-A2/B1 (RA33)[39-55]	Hasta del 80%[31,59,60]
	Anti-PAD2	Ninguno	Desconocido	PAD2	18,5%[145]
	Anti-PAD4	Ninguno	Desconocido	PAD4	23-45%[147,148]
	Anti-PAD3/PAD4	Ninguno	Desconocido	PAD4 (reacción cruzada con PAD3)	10-12%[151-154]
Anticuerpos frente a antígenos modificados químicamente	Anti-CarP	Carbamilación	No enzimática • Reacción del cianato con residuos de lisina, lo que da lugar a homocitrulina	α_1-antitripsina Otros desconocidos	45%[223]
	Anti-MAA	Aductos de MAA	No enzimática • La peroxidación de lípidos de membrana genera aldehídos reactivos que modifican los residuos de lisina, generando aductos de MAA	Desconocido	Aproximadamente 70% IgA[229] Aproximadamente 90% IgG Aproximadamente 40% IgM
Anticuerpos de AR inespecíficos	RF	Ninguno	Desconocida	IgG (Fc)	50-90%[59]
	Anti-RA33	Ninguno	Desconocida	hnRNP-A2/B1	15-35%[44,165,267]
	Anti-G6PI	Ninguno	Desconocida	G6PI	12-29%[276,277,279]

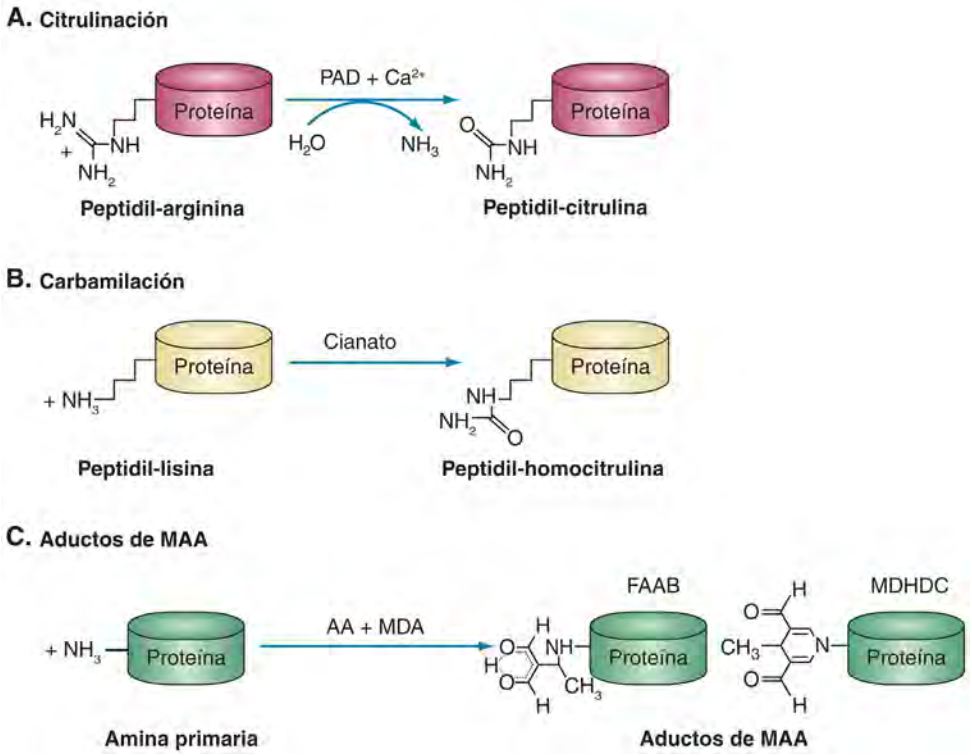
[a]Detectado mediante análisis anti-CCP.

ACPA, anticuerpos antiproteína citrulinada; *ALDH2,* aldehído deshidrogenasa mitocondrial; *ApoE,* apolipoproteína E; *AR,* artritis reumatoide; *CAP-1,* proteína 1 asociada a adenililciclasa; *CapZalpha-1,* subunidad α-1 de la proteína de recubrimiento de la F-actina; *CarP,* proteína carbamilada; *eEF1a,* factor de alargamiento 1-α; *eIF4GI,* factor de inicio de la traducción eucariota 4G1; *ER60,* precursor de la proteína 60 residente en el retículo endoplásmico; *FUSE-BP,* proteína 1 de unión al elemento upstream Far; *G6PI,* glucosa-6-fosfato isomerasa; *hnRNP,* ribonucleoproteína nuclear heterogénea; *HSP,* proteína del *shock* térmico; *Ig,* inmunoglobulina; *MAA,* malondialdehído-acetaldehído; *MNDA,* antígeno de diferenciación nuclear mieloide; *MPT,* modificación postraduccional; *PAD,* peptidilarginina deiminasa; *PDI,* proteína disulfuro isomerasa; *PGK1,* fosfoglicerato cinasa 1; *RF,* factor reumatoide.

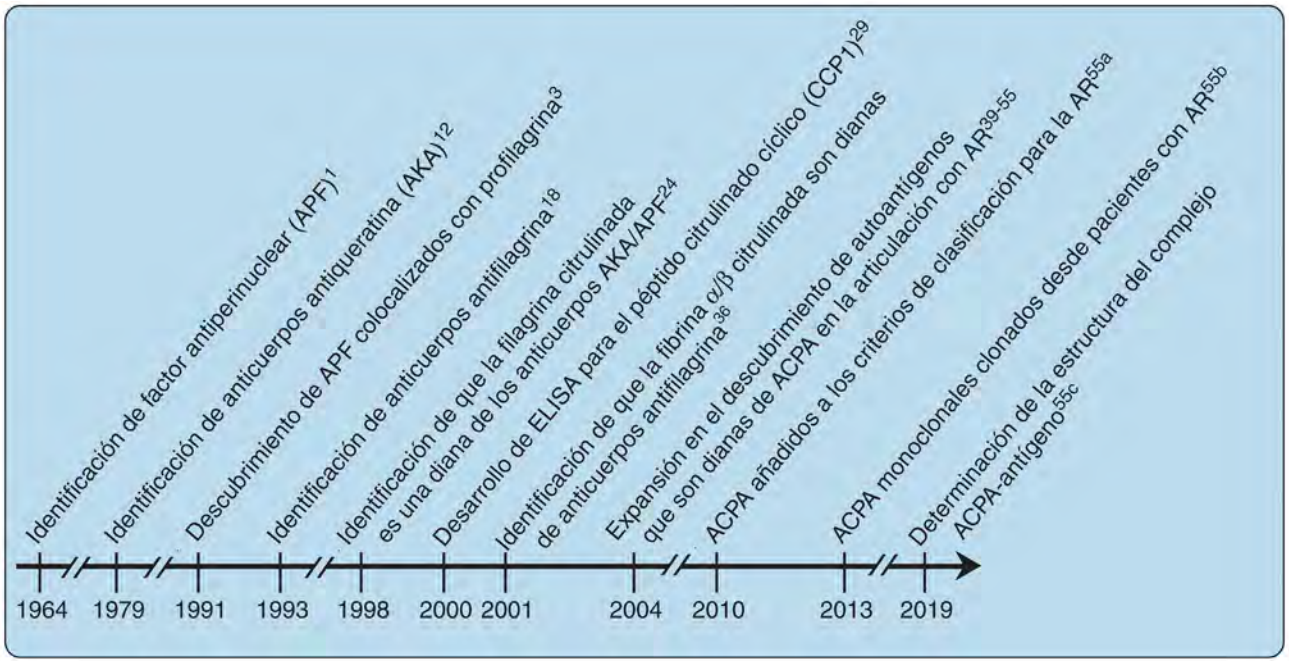
teñían los gránulos de queratohialina que rodean el núcleo de las células de la mucosa bucal humana y los denominaron *antifactor perinuclear (APF).* Estaban en el 49-91% de los pacientes con AR[1-5] y presentaban una especificidad registrada para la enfermedad del 73-99%[1,4-7]. Fue difícil estandarizar el análisis, dada la variabilidad en la tinción de las células de la mucosa bucal procedente de donantes diferentes[8-11], y el análisis no encontró su forma de introducirse en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la sorprendente especificidad de los APF para la AR sugería que el análisis podría aportar información sobre vías patogénicas específicas de la AR. Más tarde se demostró que los sueros de la AR reconocían antígenos en la capa escamosa estratificada del epitelio esofágico, un patrón de tinción que denominaron *anticuerpos antiqueratina* (AKA) (v. fig. 59.2)[12]. En las iteraciones subsiguientes de este análisis se utilizaron otras formas de epitelio escamoso estratificado, incluida la piel humana[13]. Aunque el análisis de AKA tenía también muy buena especificidad para la AR, su sensibilidad era limitada[14-17] y no era particularmente conveniente ni fácil de estandarizar. Por tanto, ninguno de los análisis se utilizó generalizadamente en el ámbito del diagnóstico clínico. Pero los análisis proporcionaron un marco para el descubrimiento de antígenos que más adelante daría lugar a herramientas altamente específicas y convenientes para el diagnóstico y la clasificación de la AR.

Estos avances vinieron de estudios en los que se demostraba que una isoforma neutra/ácida de la filagrina (proteína de agregación de filamentos) era la diana de los AKA en la epidermis humana[18] y que los APF y los AKA eran el mismo autoanticuerpo (v. fig. 59.2)[19]. La filagrina se produce durante las últimas fases de la diferenciación terminal de las células epiteliales. Se sintetiza como una proteína precursora fuertemente fosforilada llamada *profilagrina*[20]. La profilagrina se deposita en gránulos y la filagrina se libera por escisión proteolítica durante la diferenciación de las células. Coincidiendo con la escisión, la proteína se desfosforila, y una proporción significativa (~20%) de los residuos de arginina se deiminan (es decir, se convierten en citrulina)[21,22] en una reacción mediada por las enzimas PAD (v. «Generación de autoantígenos citrulinados en la artritis reumatoide»)[23]. Puesto que parece que los sueros de la AR se dirigen específicamente a la isoforma neutra de la filagrina (que está presente y citrulinada en el epitelio escamoso completamente diferenciado), se realizaron estudios para comprobar si los sueros de la AR, que eran positivos en los análisis de AKA/APF, reconocían específicamente péptidos citrulinados[24]. Por tanto, se seleccionaron regiones dentro de la secuencia de aminoácidos deducida de la profilagrina humana que tenían un alto índice de antigenicidad y el mayor número de residuos de arginina para generar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 59.1** Modificaciones postraduccionales dirigidas por autoanticuerpos en la artritis reumatoide. (A) Durante la citrulinación el objetivo de las enzimas peptidilarginina deiminasa (PAD) dependientes de calcio son los residuos de arginina de las proteínas, lo que da lugar a la generación de residuos de citrulina y amoniaco. (B) La carbamilación es el resultado de la reacción de cianato con el grupo amino primario de la peptidilisina, que se convierte en peptidilhomocitrulina. (C) Los aductos de malondialdehído-acetaldehído (MAA) (FAAB, 2-formil-3-[alquilamino] butanal y MDHDC [4-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbaldehído]) se generan por la reacción del malondialdehído (MDA) y el acetaldehído (AA) con grupos amino primarios de residuos de aminoácidos, preferentemente peptidilisina.



● **Fig. 59.2** Línea temporal del descubrimiento de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) en la artritis reumatoide (AR). *ELISA,* análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas.

péptidos sintéticos en los que los residuos de arginina se sustituyeron por citrulina. Utilizando estos péptidos citrulinados, los investigadores demostraron que los anticuerpos AKA/APF se dirigen contra la filagrina citrulinada (v. fig. 59.2). Es importante destacar que los anticuerpos contra las proteínas citrulinadas en la AR no reconocen la citrulina libre, sino solo las peptidilcitrulinas dentro del contexto de péptidos o secuencias de proteínas.

Estos estudios iniciales se convirtieron en la base del importante descubrimiento de que las secuencias de proteínas que contienen residuos de citrulina son algunos de los objetivos más destacados de los autoanticuerpos en la AR. Sin embargo, puesto que la epidermis no es una diana de la inflamación reumatoide ni hay evidencias de que la profilagrina se exprese en los tejidos articulares, es improbable que esta molécula sea la impulsora de la respuesta de autoanticuerpos en la articulación de la AR. Esto, sumado a las observaciones de que los anticuerpos reactivos a la filagrina citrulinada estuvieran enriquecidos en el tejido sinovial en comparación con el suero o el líquido sinovial[25] y que estos anticuerpos se sintetizasen localmente por plasmocitos dentro del *pannus* reumatoide[26], sugería que los principales antígenos reconocidos por estos anticuerpos estaban enriquecidos en la membrana sinovial de la AR. Por tanto, la relevancia de la filagrina en la AR resulta en gran medida histórica, y es poco probable que tenga importancia en la patogenia. En su lugar, su conformación y el alto contenido de residuos de citrulina la convierten en un sustituto excelente con el que detectar anticuerpos contra moléculas citrulinadas. Es mucho más probable que muchos otros autoantígenos citrulinados presentes en la articulación reumatoide, que se están describiendo actualmente, tengan relevancia en la patogenia (v. «Autoanticuerpos antiproteína citrulinada [ACPA]», más adelante).

Análisis de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP)

En la caracterización inicial de los anticuerpos AKA/APF se usó un péptido C-terminal único derivado de la filagrina (aminoácidos de 306 a 324) para generar nueve variantes en las que cinco residuos de arginina se cambiaron por citrulinas, de forma individual o en pares, y se analizó la inmunorreactividad a estos péptidos mediante el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)[24]. Curiosamente, aunque los péptidos eran casi idénticos (la única diferencia radicaba en que los residuos de citrulina estaban en diferentes posiciones dentro del péptido), se descubrieron diferencias notables en los patrones de reactividad del suero frente a cada péptido (del 20 al 48% de positividad), lo que sugiere que, aunque la citrulinación desempeña una función crítica en el reconocimiento de antígenos por los anticuerpos AKA/APF, la modificación *per se* no es el único determinante que influye en la unión al anticuerpo. Más bien los datos señalan que los AKA/APF representan un grupo de anticuerpos con especificidades ligeramente diferentes, que reconocen los residuos de citrulina dentro de un contexto más grande de sus aminoácidos circundantes. De hecho, cuando se agruparon los datos de todos los péptidos, la sensibilidad del análisis aumentó hasta un 76%[24].

Debido a que los péptidos suelen adoptar una conformación de giro β dentro del complejo péptido-anticuerpo[27], se ha demostrado que los péptidos cíclicos con puentes de cisteína imitan la estructura de giro β del determinante antigénico original y se unen con una mayor afinidad a los anticuerpos[28]. Por tanto, el péptido citrulinado cíclico de filagrina se genera sustituyendo los residuos de serina terminales por cisteínas y mediante ciclación del péptido a través de la formación de un enlace disulfuro. Cuando se comparaba este péptido cíclico citrulinado (más tarde denominado *CCP1*) con su homólogo lineal, se demostraba que la estructura cíclica aumentaba la sensibilidad del análisis (68 frente al 49%, sin afectar a la especificidad)[24,29]. En 2000 el CCP1 se convirtió en el antígeno para la primera generación de ELISA diseñado para detectar anticuerpos contra autoantígenos citrulinados en el ámbito experimental (v. fig. 59.2), lo que condujo al término *anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP)*[29].

Como único antígeno, el CCP1 era específico para la AR, pero menos sensible que los análisis que usaban una combinación de péptidos lineales (es decir, 76 frente al 68%)[24]. Esto promovió el desarrollo de bibliotecas de CCP que se usaron para diseñar el análisis de anti-CCP de segunda generación (CCP2), que se introdujo para facilitar el diagnóstico de la AR en 2003[30] y que fue ampliamente adoptado para uso clínico[31,32]. Más tarde estuvo disponible para el diagnóstico analítico de la AR un análisis de tercera generación (CCP3) que reconoce tres epítopos citrulinados que no son identificables con los CCP2. En los estudios en los que se han comparado directamente los análisis de anti-CCP de segunda y tercera generación se comprobó que el rendimiento había sido muy similar[33,34], con una sensibilidad ligeramente superior de CCP3 en un estudio (p. ej., sensibilidad del 82,9% frente al 78,6% para CCP2, con especificidades en el intervalo del 93-94%) (v. tabla 59.1)[34].

Autoanticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA)

El hallazgo de que los autoanticuerpos en la AR reconocen secuencias peptídicas que contienen residuos de citrulina y que es poco probable que la filagrina sea el objetivo fisiológico de estos anticuerpos provocó la búsqueda de los objetivos proteínicos primarios de los anticuerpos detectados en el análisis anti-CCP. Se propuso que la identificación de anticuerpos frente a antígenos citrulinados específicos podría ayudar a la subtipificación del paciente (en comparación con el análisis de anti-CCP general), así como proporcionar nuevas perspectivas sobre la etiología y la patogenia de la enfermedad. Tras el descubrimiento de anticuerpos frente a antígenos proteicos citrulinados específicos, se introdujo el término *anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA)*[35] para referirse a los autoanticuerpos de la AR detectados utilizando proteínas/péptidos citrulinados de autoantígenos posiblemente asociados a la AR, en lugar de CCP comerciales o derivados de la filagrina. Este término se emplea también para describir anticuerpos frente a antígenos citrulinados que surgen en pacientes con AR, ya que los anticuerpos anti-CCP solamente son los detectados mediante el análisis CCP.

Utilizando extractos de proteínas de las membranas sinoviales reumatoides y anticuerpos antifilagrina citrulinada purificados por afinidad, se demostró que el tejido sinovial en la AR contiene varias proteínas citrulinadas, incluidas las cadenas α y β de fibrina (fibrinógeno), que se identificaron como los primeros objetivos locales para los ACPA en el tejido sinovial en la AR (v. fig. 59.2)[36]. Como el fibrinógeno circulante no está citrulinado, la presencia de fibrina citrulinada en la membrana sinovial reumatoide sugería claramente que la citrulinación se produce *in situ* después de que la fibrina se haya depositado a través de la actividad de enzimas PAD expresadas localmente. Esta propuesta (es decir, que la articulación es un lugar en el que ocurre la citrulinación del autoantígeno en la AR) ha sido muy apoyada y se ha extendido a muchos otros autoantígenos citrulinados en la AR[37].

Usando estrategias proteómicas y el análisis de antígenos desde diferentes fuentes (p. ej., *pannus* en la AR y líquido sinovial), pueden identificarse varios candidatos autoantigénicos citrulinados. Entre ellos destacan los siguientes: vimentina[38,39], fibronectina[40], actina[41], proteína del *shock* térmico (HSP) 90[42], histonas[43], ribonucleoproteína nuclear heterogénea (hnRNP) A2/B1 (es decir, RA33)[44], α-enolasa, factor de alargamiento 1α y proteína 1 asociada a adenililciclasa[45], subunidad α-1 de la proteína de recubrimiento de F-actina, asporina, catepsina D, receptor de histamina, proteína disulfuro isomerasa, precursor de proteína 60 (ER60) del retículo endoplásmico, aldehído deshidrogenasa mitocondrial[46], colágeno tipos I[47] y II[48], factor de inicio de la traducción eucariótica 4G1[49], aldolasa, fosfoglicerato cinasa 1 (PGK1), calreticulina, HSP60 y proteínas de unión del elemento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

upstream Far (FUSE-BP) 1 y 2[50], apolipoproteína E y antígeno de diferenciación nuclear mieloide (v. tabla 59.1)[51]. Aunque este grupo de antígenos citrulinados representan proteínas que son reconocidas por anticuerpos en la AR, el número de proteínas citrulinadas encontradas en la articulación reumatoide es más extenso y comprende más de 100 moléculas que aún no se han caracterizado[51-55]. En conjunto, a esta serie de proteínas se las conoce como *citrulinoma de la AR*. Todavía no se sabe si existen ACPA únicos para cada una de estas moléculas o si solo algunos autoantígenos citrulinados dentro del citrulinoma de la AR son responsables de provocar la respuesta completa de los ACPA en la AR.

Entre los ACPA los que mejor se han caracterizado clínica y patogénicamente son los anticuerpos frente a fibrinógeno, vimentina, colágeno tipo II y α-enolasa. Se han desarrollado pruebas basadas en ELISA utilizando proteínas citrulinadas (p. ej., fibrinógeno) o péptidos citrulinados (p. ej., vimentina, colágeno tipo II y α-enolasa) derivados de estos posibles autoantígenos de la AR para detectar ACPA. En el caso de la vimentina, la secuencia citrulinada de una isoforma mutada aislada del líquido sinovial de la AR (denominada *vimentina citrulinada mutada* [MCV]) se ha usado con más frecuencia que la secuencia nativa[56]. Aunque se proponía que la detección de ACPA dirigidos contra antígenos individuales podría proporcionar información diagnóstica o pronóstica adicional comparada con el ELISA para anti-CCP, los estudios que abordan esta cuestión no son concluyentes. Por tanto, el análisis anti-CCP sigue siendo la prueba de elección para identificar la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas en el ámbito clínico.

Puesto que parece que los ACPA individuales tienen una utilidad clínica limitada en la AR, se diseñó un análisis multiplexado para detectar varios ACPA simultáneamente (p. ej., pruebas de autoanticuerpos basadas en perlas de Bio-Plex a medida, en las que se conjugan antígenos con perlas espectralmente distintas)[57]. Esta prueba es ligeramente más sensible que el ELISA anti-CCP y detecta ACPA aproximadamente en el 10% de los pacientes negativos para anti-CCP (que representan el 3,7% de la cohorte total de pacientes)[58], una diferencia que se podría explicar por la matriz de péptidos empleados en la prueba. Además, la prueba de multiplexado basado en perlas ha sido útil para definir la extensión de epítopos de ACPA en la AR preclínica (v. «Detección preclínica de anticuerpos antiproteínas citrulinadas»)[57]. Aunque la prueba multiplex proporciona más información sobre las especificidades de ACPA singulares, no está claro si esta información aporta alguna ventaja significativa sobre el análisis anti-CCP para el diagnóstico o el pronóstico de la AR.

Importancia clínica de los anticuerpos antiproteínas citrulinadas

La importancia clínica de los autoanticuerpos contra antígenos citrulinados en la AR deriva de las siguientes características favorables:

- *Los ACPA tienen una sensibilidad y una especificidad alta para el diagnóstico de la AR.* En revisiones sistemáticas y metaanálisis, la positividad de los ACPA es tan sensible como el factor reumatoide (RF), pero más específica, para diferenciar la AR de otras formas de artritis inflamatoria (v. «Factor reumatoide»)[31,59,60].
- *La presencia de ACPA es un factor predictivo importante del desarrollo de AR.* Se desarrolló AR a los 3 años en más del 90% de los pacientes con artritis indiferenciada y resultados positivos de ACPA, en contraste con solo el 25% de los pacientes con resultados de ACPA negativos[61].
- *La positividad de ACPA se ha asociado a un curso más grave y destructivo de la enfermedad.* Algunos investigadores han observado que tanto el RF como los ACPA son factores predictivos independientes de la gravedad, mientras que otros han apreciado que los ACPA son mejores factores predictivos de la progresión radiológica que el RF[62-69], en particular en pacientes que fueron seronegativos para el RF[69].
- *Los ACPA se asocian a enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y a enfermedades cardiovasculares (ECV) relacionadas con la AR*[70-76]. La EPI y las ECV son manifestaciones extraarticulares con alta mortalidad en personas con AR. Aunque el significado mecanicista de estas asociaciones aún no está claro, una posibilidad es que estos anticuerpos sean marcadores de inflamación sistémica, que desempeña un papel en la mediación de las lesiones pulmonares y cardiovasculares. Como alternativa, el hecho de que la citrulinación se produzca en el pulmón, el miocardio y la placa ateroesclerótica[77-80] ha sugerido que estos anticuerpos pueden ser directamente patógenos dirigiéndose a tejidos extraarticulares que contienen antígenos citrulinados. La presencia de ACPA en pacientes que tienen EPI pero no tienen AR es interesante y ha centrado la atención en el pulmón como una posible localización extraarticular donde puede iniciarse la AR (v. «Factores del entorno ligados al desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación»)[81,82].

El diagnóstico precoz y preciso de la AR, junto con el tratamiento eficaz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), disminuye la acumulación de lesiones articulares en la AR. Debido a que los ACPA son marcadores de la gravedad y pueden detectarse al principio del curso de la enfermedad, son potentes herramientas para clasificar a los pacientes con artritis inflamatoria en las primeras fases que se beneficiarán del tratamiento[83-85].

Detección preclínica de anticuerpos antiproteínas citrulinadas

En estudios recientes se ha demostrado que los autoanticuerpos pueden preceder al inicio de la enfermedad clínica en trastornos autoinmunitarios tanto específicos de tejido como sistémicos, incluida la AR[86-93]. Aunque la definición de los acontecimientos antes del inicio clínico es un reto, se han utilizado dos diseños de estudio importantes para examinar la relación entre la aparición de autoanticuerpos y el desarrollo de enfermedad. Estos dos estudios son: 1) análisis retrospectivo de autoanticuerpos en muestras de sangre almacenadas recogidas antes de la aparición de la enfermedad (p. ej., bancos de sangre o cohortes militares), y 2) estudios prospectivos en los que se analiza la aparición de autoanticuerpos y de la enfermedad en personas de alto riesgo (a menudo familiares de primer grado de pacientes afectados)[94,95].

El análisis de muestras de sangre almacenadas preclínicamente ha establecido que los autoanticuerpos preceden al diagnóstico de AR en muchas personas que posteriormente desarrollan AR, con frecuencia a los 2-6 años[92,93,96,97]. En varios estudios el 20-60% de los pacientes con AR eran positivos para el RF antes del diagnóstico, y el 30-60% de los pacientes eran positivos para ACPA[92,93,96,97]. En un estudio la positividad para ACPA preclínica se asociaba sólidamente a la presencia de erosiones radiográficas en o después del diagnóstico de AR, mientras que el RF no[97]. La evolución de la propagación de epítopos de autoanticuerpos en la AR preclínica se ha abordado empleando un análisis multiplexado para detectar ACPA frente a múltiples antígenos proteicos[57]. Este estudio confirmaba que la positividad para ACPA predice la progresión a la AR en personas asintomáticas y demuestra que el número de especificidades de los ACPA se acumula con el tiempo durante la fase preclínica de la enfermedad[57]. Además, la expansión de la respuesta de los ACPA precede al aumento de muchas citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) 6 y 12p70 y el interferón (IFN) γ, lo que sugiere que los ACPA pueden ser una fuerza impulsora del proceso inflamatorio impulsor en la AR[57].

El análisis de parientes de primer grado sanos de pacientes con AR también ha demostrado un aumento de la prevalencia de la positividad para los ACPA en este grupo en comparación con los controles sanos[98-100]. Además, la reactividad a múltiples ACPA y la presencia de un número creciente de ACPA en este grupo de riesgo para AR

probablemente se asocia más a signos de inflamación articular y de progresión a AR[98-100].

En conjunto, estos datos ponen de relieve que el desarrollo de la autoinmunidad frente a antígenos citrulinados suele ser asintomático y generalmente precede el inicio de la enfermedad clínica. Esta fase preclínica resulta potencialmente de gran importancia, pues permite identificar a personas que tienen condiciones precursoras importantes para el desarrollo subsiguiente de AR[100a]. La fase preclínica puede representar una oportunidad terapéutica singular. Todavía no se conocen los acontecimientos posteriores que convierten este precursor de la AR en un proceso crónico y autosostenido, pero es muy importante definirlos.

Generación de autoantígenos citrulinados en la artritis reumatoide

Enzimas peptidilarginina deiminasas

La citrulina no forma parte del conjunto natural de aminoácidos utilizados durante la traducción del ARN a proteínas; por tanto, los residuos de citrulina deben generarse después de la traducción una vez que se ha sintetizado la proteína. Este proceso, denominado *deiminación* o *citrulinación,* está mediado por las enzimas PAD dependientes del calcio. Las PAD se dirigen a los residuos de arginina en las proteínas y median la hidrolisis de la cadena lateral del guanidino de la arginina, lo que da lugar a la producción de residuos de citrulina y amoniaco (v. fig. 59.1A). Las PAD pertenecen a un grupo más grande de enzimas modificadoras de guanidino denominadas *superfamilia amidinotransferasa* (AT)[101,102]. Esta superfamilia de enzimas se expresa tanto en procariotas como en eucariotas y comprende las arginina deiminasas, las dimetilaminohidrolasas de dimetilarginina y las dihidrolasas[102]. De manera importante, a diferencia de las arginina deiminasas y de las PAD bacterianas de *Porphyromonas gingivalis*[103], que catalizan la L-arginina libre, las PAD de los mamíferos solamente pueden catalizar residuos de arginina en el contexto de péptido o proteínas.

Se han identificado cinco enzimas PAD en los mamíferos, y los genes *PADI* están situados en un único grupo en el cromosoma 1p36.1[23,104]. Por razones históricas estas isoenzimas se han designado de PAD1 a PAD4 y PAD6. La PAD4 humana se denominó inicialmente *PAD5*[105], pero más tarde se renombró como *PAD4* para reflejar el hecho de que es un ortólogo verdadero de la PAD4 de ratón. Las PAD 1-3 se consideran clásicamente enzimas citoplásmicas, mientras que la PAD4 se expresa principalmente en el núcleo. Sin embargo, pruebas recientes sugieren un cuadro mucho más complejo, con expresión de superficie de la PAD4[106] y PAD2 nuclear o secretada en ciertos tipos de células[106,107]. Las PAD están altamente conservadas y comparten del 50 al 55% de identidad de secuencia entre sí[108], pero muestran preferencias distintas de sustrato y de expresión tisular[23,109]. La PAD1 se expresa principalmente en el útero y la piel. La PAD2 lo hace más en el músculo, la piel, el cerebro, el bazo, las glándulas secretoras, los monocitos y los neutrófilos. La PAD3 se expresa fundamentalmente en la piel. La PAD4 lo hace en las células hematopoyéticas (p. ej., neutrófilos y monocitos) y la PAD6 se expresa abundantemente en las células germinales, los leucocitos de la sangre periférica, el pulmón, el intestino delgado, el hígado, el bazo y el músculo esquelético[23,109,110]. Las PAD2 y PAD4 han adquirido importancia como candidatos potenciales que impulsan la citrulinación de autoantígenos en la AR gracias a su expresión acusada en el tejido sinovial y el líquido reumatoide[37,111,112].

Estructura, actividad y regulación de las peptidilarginina deiminasas

La estructura tridimensional de PAD4[108,113] y PAD2[114] ha sido resuelta y es probable que sea representativa de la familia más amplia. PAD2 y PAD4 son homodímeros formados por el contacto de cabeza a cola entre el dominio N-terminal de una molécula y el dominio C-terminal de la segunda. Se identificaron cinco y seis sitios de unión al Ca^{2+} en la estructura de PAD4 y PAD2, respectivamente, y la unión al Ca^{2+} induce cambios conformacionales necesarios para generar la hendidura del sitio activo. En ambas enzimas se necesitan dos lugares de unión para el calcio en el dominio C-terminal para la catálisis, y los otros sitios parecen regular las interacciones proteicas y la actividad enzimática. Curiosamente, los residuos de unión a calcio están altamente conservados entre las PAD, a excepción de PAD6[108], que carece de algunos de estos sitios; la cisteína catalítica también es diferente en PAD6. En concordancia con estos hallazgos, la PAD6 es el único miembro de las PAD sin actividad de citrulinación demostrable[115].

A diferencia de muchos otras MPT, parece que la citrulinación es un proceso irreversible y no se han descubierto las enzimas que convierten a las proteínas citrulinadas de vuelta a sus formas originales que contienen peptidilarginina[116]. También siguen sin conocerse los mecanismos implicados en la eliminación o el recambio de las proteínas citrulinadas en las células. Como la citrulinación reduce la carga neta de proteínas mediante la neutralización de una carga positiva por un residuo de arginina modificado, puede aumentar la hidrofobicidad proteica, lo que conduce a un desdoblamiento proteico y altera las interacciones intramoleculares e intermoleculares[117]. Estos cambios estructurales pueden llevar a alteraciones en la actividad proteica, y sobre todo de pérdida de función[117-122]. Dado que las proteínas citrulinadas son dianas notables de los autoanticuerpos en la AR, es importante definir los mecanismos que controlan la citrulinación excesiva de las dianas fisiológicas o la citrulinación de sustratos no fisiológicos.

La actividad de las enzimas PAD y la generación de proteínas citrulinadas pueden regularse a varios niveles. Un componente regulador es el calcio[123,124]. La unión de los iones de calcio a la PAD4 induce un cambio de configuración que genera la forma activa de las enzimas[108]. Aunque este proceso requiere cantidades milimolares de calcio *in vitro*[124,125], se observa activación de PAD en células con concentraciones nanomolares fisiológicas de calcio[107,121,126-128]. Esto sugiere que las condiciones con calcio fisiológico son subóptimas, pero permiten seleccionar sustratos de gran eficiencia y limitan los episodios de citrulinación aberrantes. Otro componente regulador importante de la actividad de la PAD es el entorno oxidativo[123,124]. Se necesitan situaciones de reducción, como las presentes en el citoplasma, para mantener la actividad de PAD debido a la presencia de tiol cisteína libre en el lugar activo necesario para la catálisis[129]. Como el entorno extracelular es de oxidación[130], puede proteger frente a una citrulinación extracelular aberrante al inactivar las PAD que se fugan de las células activadas o agonizantes. Del mismo modo, recientemente se ha subrayado la importancia de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en el control de la actividad de las PAD al observar que las ROS generadas por la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa inhiben la actividad catalítica de las PAD2 y PAD4[131]. La actividad de las PAD también se puede regular negativamente mediante una autocitrulinación, ya que las enzimas pueden citrulinarse también a sí mismas como sustratos. Esto se ha descrito para las PAD 1, 2, 3 y 4[132,133]. En el caso de la PAD4, la citrulinación directa de las argininas que rodean el sitio activo parece influir notablemente sobre la actividad y la unión del sustrato. Este principio es similar al de otras enzimas, donde la automodificación (p. ej., autofosforilación) altera la función enzimática. Aunque existen múltiples mecanismos naturales que inhiben la actividad de las PAD, la acumulación de proteínas citrulinadas en la articulación de la AR demuestra que estos mecanismos reguladores no son lo suficientemente eficaces en los pacientes con AR (v. «Mecanismos de la producción de autoantígenos citrulinados en la artritis reumatoide»).

Peptidilarginina deiminasas en la artritis reumatoide

Hay pruebas que sugieren que las PAD2 y PAD4 son las enzimas PAD predominantes responsables de la generación de autoantígenos citrulinados en la AR[37,111,112]. Estas isoformas de la PAD están presentes en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el tejido y el líquido de las articulaciones de la AR inflamadas y ambas enzimas citrulinan proteínas que son dianas de las ACPA[41,134,135]. Además, polimorfismos en los genes que codifican la PAD2 y la PAD4 (*PADI2* y *PADI4*, respectivamente) se asocian independientemente al desarrollo de la AR, sobre todo en las poblaciones asiáticas[136-139]. Se identificaron inicialmente dos haplotipos comunes del gen *PADI4*[136] y se designaron como *susceptible* o *no susceptible* en función de sus frecuencias relativas en los pacientes con AR en comparación con los sujetos de control. Aunque el haplotipo susceptible genera una molécula de PAD4 que contiene tres sustituciones de aminoácidos en la región N-terminal (es decir, Gly55-Ser, Val82-Ala y Gly112-Ala), la evidencia actual sugiere que estos cambios no tienen efecto sobre la función de la proteína[132,140]. Se han descrito cambios en la estabilidad del ARN mensajero del *PADI4* susceptible que parecen afectar a la configuración, no solo dentro del dominio N-terminal de una molécula, sino también en el lugar activo del dominio C-terminal[140]. Por tanto, se ha propuesto que el genotipo PAD4 puede ejercer sus efectos sobre la sensibilidad a la AR como consecuencia de su inmunogenicidad en lugar de por su actividad enzimática[132]. La observación de que, además de su capacidad para citrulinar autoantígenos en la AR PAD4 es un autoantígeno de la AR por sí misma (v. «Autoanticuerpos antipeptidilarginina deiminasa»), es compatible con esta hipótesis[141,142]. Por otra parte, hay que destacar que el gen *PADI4* susceptible parece contribuir al desarrollo y la progresión de la AR independientemente del estado de los ACPA[143,144], lo que apoya la idea de que la variante susceptible puede impulsar la sensibilidad a AR a través de otros mecanismos, además de la producción de autoantígenos citrulinados.

Autoanticuerpos antipeptidilarginina deiminasa

Además de su destacada función enzimática en la generación de autoantígenos citrulinados, las PAD2 y PAD4 son objetivos de autoanticuerpos en un subgrupo singular de pacientes con AR[141,142,145]. Aunque las PAD pueden citrulinarse a sí mismas[132,133], los anticuerpos contra las PAD son diferentes de los ACPA en el hecho de que el reconocimiento de los anticuerpos es independiente del estado de citrulinación[146]. Como se ha observado para los ACPA, los anticuerpos anti-PAD4 están presentes en un subgrupo de personas preclínicamente antes de la aparición de cualquier síntoma de la enfermedad[90]. Curiosamente, en una cohorte de pacientes blancos con AR establecida, el haplotipo PAD4 susceptible se asoció sólidamente a autoanticuerpos PAD4, a pesar de que la asociación del haplotipo susceptible con el desarrollo de la AR no se ha observado en la población blanca[141]. La sensibilidad de los anticuerpos PAD4 para la AR es del 23-45%, con una especificidad superior al 95% (v. tabla 59.1)[147,148]. Un hecho importante es que los autoanticuerpos PAD4 se asocian firmemente a los ACPA, y lo hacen de forma independiente de la presencia de afectación articular radiográfica en numerosos estudios. Los anticuerpos anti-PAD4 también se asocian a la progresión de patología erosiva, que persiste a pesar del tratamiento con inhibidores del TNF[149,150]. Sin embargo, en un estudio reciente se ha demostrado que estos anticuerpos predicen una respuesta más favorable a la escalada del tratamiento en pacientes en los que fracasa la primera línea de tratamiento con FARME[151].

Un subconjunto de anticuerpos anti-PAD4 con reactividad cruzada con la isoenzima PAD3 se ha identificado en el 10-12% de los pacientes con AR (v. tabla 59.1)[151-154]. Los anticuerpos con reacción cruzada anti-PAD3/PAD4 mostraban una asociación más firme a afectación articular progresiva grave y al riesgo más elevado de EPI asociada a la AR[152,155]. El riesgo de EPI estaba notablemente aumentado en los pacientes que han consumido o consumen tabaco[154], aunque el antecedente de tabaquismo no se asociaba al desarrollo de anticuerpos anti-PAD4 o anti-PAD3/PAD4[154]. Esto sugiere un modelo de dos golpes para el daño pulmonar en el que cual los anticuerpos anti-PAD3/PAD4 pueden actuar sinérgicamente con el tabaco para inducir una neumopatía más grave (v. «Factores del entorno ligados al desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación»). Estos anticuerpos tienen también la capacidad singular de potenciar la actividad de la enzima PAD4 al unirse, lo que puede desempeñar un papel novedoso en la patogenia de la AR (v. «Etiología y patogenia de los anticuerpos asociados a citrulinación»).

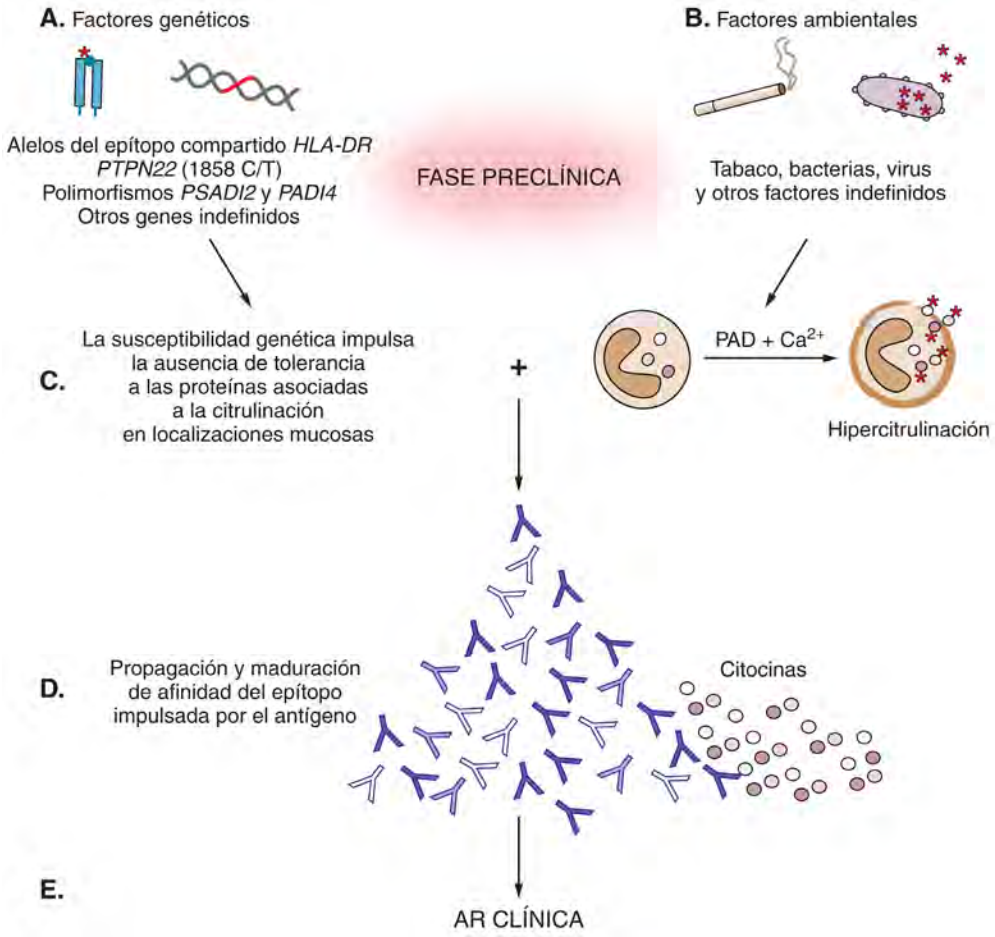
Recientemente se ha identificado la PAD2 como una diana de los autoanticuerpos en el 18,5% de los pacientes con AR en una sola cohorte (v. tabla 59.1)[145]. A diferencia de los anticuerpos anti-PAD4 o anti-PAD3/PAD4, los anticuerpos anti-PAD2 estaban presentes en pacientes con enfermedad más leve, incluyendo un menor número de articulaciones inflamadas con el tiempo, menos riesgo de EPI asociada a AR y menor probabilidad de afectación articular radiográfica progresiva. Estos anticuerpos no se asociaban a otras serologías de la AR, como ACPA, RF o anticuerpos anti-PAD3/PAD4. Aunque los anticuerpos frente a las enzimas PAD no se emplean en la práctica clínica, este estudio sugería que, cuando se utilizan conjuntamente, los anticuerpos anti-PAD2 y anti-PAD3/4 pueden tener valor pronóstico para predecir qué pacientes progresarán en su patología articular erosiva con el tiempo[145].

Etiología y patogenia de los autoanticuerpos asociados a citrulinación

Aunque aún está por definir la etiología de la AR, la presencia de autoanticuerpos asociados a citrulinación en la fase preclínica de la enfermedad sugiere que la citrulinación desregulada es un episodio importante durante el inicio de la enfermedad[100a]. Esta noción ha generado la idea de la existencia de factores del entorno que desregulan la citrulinación y pueden promover una grieta de la tolerancia de los antígenos asociados a la citrulinación y favorecer el desarrollo de autoanticuerpos en huéspedes genéticamente susceptibles (fig. 59.3)[100a]. Hay pruebas de que esto conduce al establecimiento de bucles de alimentación anterógrada de la propagación de la enfermedad en la articulación, en los que las respuestas inmunitarias impulsan la generación continuada y la liberación de enzimas PAD y de autoantígenos citrulinados (fig. 59.4)[155a].

Factores genéticos ligados al desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación

Aunque la asociación de alelos específicos de la región DR del antígeno leucocítico humano *(HLA-DR)* (que codifican moléculas de presentación de antígenos HLA clase II) con la AR se conoce desde hace décadas[156], la relación entre la genética y el desarrollo de autoanticuerpos de la AR está empezando a conocerse. Un subconjunto de alelos *HLA-DRB1* denominados *alelos de epítopo compartido (SE)* comprende *HLA-DRB1*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0410, *1001* y **1402*. Los alelos SE se denominan en función de la presencia de una secuencia de aminoácidos similar (QRRAA, QKRAA a RRRAA) en la posición 70-74 de la cadena β en la fosita de unión del péptido[157]. Aunque los primeros estudios identificaban a los alelos SE como factores de riesgo hereditario para el desarrollo de AR, el descubrimiento de los ACPA reveló que los SE eran los que se asociaban con más firmeza a la AR ACPA positivos (v. fig. 59.3)[158]. Esto está avalado mecanicísticamente por estudios estructurales en los que se ha demostrado que las moléculas de HLA que contienen SE se unen preferentemente a péptidos citrulinados sobre homólogos que contienen arginina[159,160]. Además, parece que la dosis génica afecta al riesgo relativo de desarrollar ACPA, con un cociente de posibilidades (OR) de 3,3 a 4,7 para los pacientes con un alelo SE y un OR de 11,8 a 13,3 para los pacientes con dos alelos SE[61,158,161]. En conjunto, la combinación del estado de portador de ACPA y SE

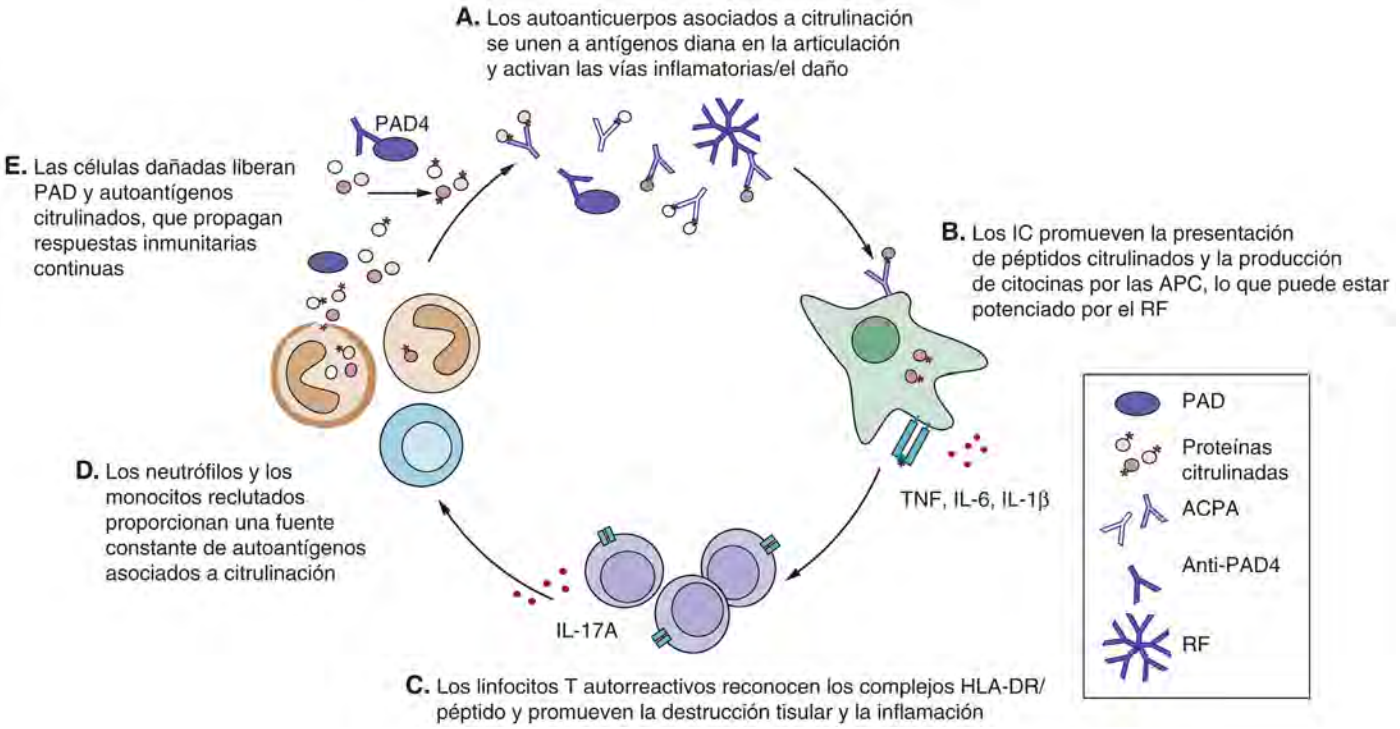


• **Fig. 59.3** Factores genéticos y ambientales inician el desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación en la artritis reumatoide (AR) preclínica. (A) Se han identificado factores genéticos que predisponen al individuo al desarrollo de AR, incluidos los alelos de epítopos compartidos *HLA-DRB1* y polimorfismos de nucleótido único en *PTPN22*, *PADI2* y *PADI4*. (B) Factores ambientales, como el tabaco y la infección, pueden inducir mayor producción de autoantígenos asociados a citrulinación en localizaciones mucosas (p. ej., mucosa bucal, pulmones y aparato digestivo) al inducir reclutamiento, muerte o activación de células que expresan peptidilarginina deiminasa (PAD)[116]. Las vías membranolíticas inducidas por proteínas formadoras de poros bacterianas o del huésped inducen, de forma singular, hipercitrulinación de neutrófilos, lo que genera un patrón de antígenos citrulinados similar al presente en la articulación reumatoide[52,191]. (C) Aunque es probable que este proceso sea normal y autolimitado en la mayoría de los casos, algunas personas genéticamente susceptibles pueden tener el riesgo de desarrollar autoanticuerpos contra componentes que intervienen en el proceso de citrulinación (p. ej., PAD4 y proteínas citrulinadas). Es probable que esta fase sea asintomática debido a que hay un título bajo de autoanticuerpos, que pueden no ser patógenos y que probablemente se dirigen a un número limitado de antígenos citrulinados[57,208]. La presencia de autoanticuerpos puede persistir desde varios meses hasta décadas, tiempo durante el cual puede producirse una fase de transición. Esta fase se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos de afinidad madurada y por la acumulación de múltiples especificidades de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), lo que refleja el proceso de difusión de epítopo impulsado por el antígeno[57]. La expansión de la respuesta de autoanticuerpos se relaciona estrechamente con la aparición de la inflamación preclínica que comprende el aumento de las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) 6 y 12p70 y el interferón (IFN) γ[57]. Por otra parte, los ACPA adquieren un fenotipo de glucosilación Fc proinflamatorio antes del inicio de la AR[208]. En conjunto, los cambios en la respuesta de los autoanticuerpos y el aumento de las citocinas predicen la aparición inminente de AR clínica[57,208]. Probablemente, cuando los autoanticuerpos y las citocinas superan los mecanismos contrarreguladores, se inicia la fase clínica.

se asocia con fuerza al inicio en el futuro de AR[162]. Curiosamente, se ha observado que el consumo de tabaco modula la asociación genética de los alelos SE con el desarrollo de ACPA, (v. «Factores del entorno ligados al desarrollo autoanticuerpos asociados a citrulinación»)[163]. Aparte del modelo SE, estudios de asociación en todo el genoma recientes han sugerido que polimorfismos singulares que codifican aminoácidos en fosas de unión a péptidos del HLA-DRβ1 (en las posiciones 11, 71 y 74), del HLA-B (posición 9) y del HLA-DPβ1 (posición 9) pueden explicar la mayor parte de la asociación entre el locus HLA y la AR con ACPA positivo[164].

Además de los alelos SE, un polimorfismo de nucleótido único en el gen *PTPN22 (1858C/T)* también se ha asociado a ACPA con un OR de 3,8 (v. fig. 59.3)[165]. El *PTPN22* codifica la proteína tirosina fosfatasa sin receptor tipo 22 y se ha demostrado que se asocia a varios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 59.4** Modelo de retroalimentación de la patogenia de la artritis reumatoide: papel crucial para los anticuerpos asociados a citrulinación. Una vez iniciada, la respuesta inmunitaria conduce a un bucle anticipativo de destrucción del tejido objetivo y propagación de la enfermedad que da lugar al desarrollo de una artritis reumatoide clínicamente aparente. (A) Los anticuerpos asociados a citrulinación se unen a proteínas citrulinadas y a enzimas de peptidilarginina deiminasa (PAD) en la articulación y activan las vías inflamatorias o inducen daños. Este proceso está mediado por la formación de inmunocomplejos (IC), que pueden fijar el complemento o inducir daños a células que expresan antígenos a través de la inmunidad celular y humoral[203,280]. (B) Los IC son reconocidos por células de presentación de antígenos (APC), incluidas células dendríticas y macrófagos, e impulsan la presentación de péptidos citrulinados y la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral e interleucinas 6 y 1β)[202,204-206]. El factor reumatoide (RF) puede unirse a los IC y amplificar aún más estas respuestas inmunitarias[262-264]. (C) Los linfocitos T autorreactivos son mediadores de la destrucción tisular a través de la vía de gránulos citotóxicos a través la secreción de citocinas y del reclutamiento/la activación de células inflamatorias[281]. (D) Los neutrófilos y los monocitos, ricos en enzimas PAD[38,41], son reclutados a la articulación. La actividad de las PAD y la generación de proteínas citrulinadas están inducidas por vías efectoras, que impulsan la activación y la muerte de células que expresan PAD[38,52,217]. (E) Las células dañadas liberan PAD y proteínas citrulinadas a la articulación reumatoide, lo que proporciona una fuente continua de autoantígenos asociados a citrulinación para propagar la respuesta inmunitaria[116]. Los anticuerpos anti-PAD4 pueden amplificar aún más este proceso mediante la estabilización y la activación de PAD4 extracelular[152].

trastornos autoinmunitarios, incluida la AR[166]. La combinación del genotipo *PTPN22 1858C/T* y ACPA tiene una especificidad del 100% para la AR y confiere un riesgo relativo de 130,03. El polimorfismo 1858C/T no se asociaba a isotipos del RF y parece que actúa independientemente de los alelos SE[165]. Por tanto, los factores genéticos, como los SE y *PTPN22,* pueden desempeñar una función en la fase preclínica de la AR, predisponiendo a los individuos a la generación de ACPA y a la sensibilidad al fenotipo de la enfermedad manifiesta.

Factores del entorno ligados al desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación

Aunque en la AR hay una abundante citrulinación en el tejido sinovial una vez que se ha establecido la enfermedad, no se sabe si la citrulinación sinovial anormal precede al inicio de la AR clínica, lo que es un requisito para explicar la presencia de ACPA mucho antes del inicio de la enfermedad clínica. A pesar de que va a resultar difícil obtener pruebas, los datos sugieren que la articulación no es el único sitio posible de citrulinación anormal que podría iniciar la respuesta inmunitaria específica de la AR a autoantígenos asociados a citrulinación. Cada vez se apoya con más fuerza la hipótesis de que la citrulinación aberrante y la brecha de la tolerancia inmunitaria a los antígenos citrulinados ocurren inicialmente en zonas de mucosas, como la mucosa bucal, los pulmones y el aparato digestivo[167-169]. Para apoyar esta hipótesis, los ACPA de la clase inmunoglobulina (Ig) A (un isotipo asociado a inmunidad de la mucosa) están presentes en un tercio de los pacientes con AR de nuevo inicio[170]; y pueden detectarse ACPA en el esputo de individuos con riesgo de desarrollar AR (p. ej., parientes de primer grado libres de AR)[171]. Cuando el pulmón es la localización inicial de la producción de ACPA, se propone que las articulaciones se convierten solamente en objetivo secundario después de que se haya iniciado la respuesta inmunitaria

de los ACPA en otro lugar como consecuencia de un acontecimiento inflamatorio desencadenado por una exposición al entorno habitual, como la infección o la inflamación periodontal o el consumo de tabaco (v. fig. 59.3)[167-169].

El tabaquismo es el factor del entorno más ampliamente estudiado ligado a la AR y al desarrollo de ACPA. Un antecedente de tabaquismo en pacientes con alelos SE (v. «Factores genéticos ligados al desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación») se ha vinculado con el desarrollo de AR con ACPA positivos en ciertas poblaciones[163,172-174], pero cada vez está más claro que esta relación tiene numerosos matices. Mientras que los alelos *HLA-DRB1*04* se han asociado principalmente a la producción de ACPA[175-177], en los fumadores se ha observado una relación más estrecha entre los alelos *HLA-DRB1*0101, *0102* y **1001* y ACPA[163]. Además, ciertas especificidades finas de ACPA e isotipos de ACPA específicos pueden ser responsables de impulsar dicha asociación[178,179]. El estudio de fumadores sin AR ha demostrado que el tabaco aumenta la expresión de PAD2, con un incremento modesto en la citrulinación proteica en los pulmones[77]. Los ACPA pueden identificarse en pacientes con EPI que no tienen AR[81,82], lo que sugiere adicionalmente que el tabaco puede desempeñar cierto papel en la generación o el mantenimiento de autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas. Curiosamente, a pesar de la estrecha relación entre los ACPA y los anticuerpos anti-PDA4, el desarrollo de anticuerpos anti-PAD4 es independiente del antecedente de tabaquismo[154], lo que sugiere un papel para otros factores del entorno en el desarrollo de estos anticuerpos.

La infección, particularmente en zonas de la mucosa, puede representar otro factor asociado al desarrollo de autoanticuerpos en la AR. Existen similitudes tentadoras y asociaciones epidemiológicas entre la periodontitis y la AR, incluidos la presencia de erosiones óseas, una asociación con alelos SE similares y el tabaco y el enriquecimiento de la enfermedad periodontal grave en pacientes con AR[168,180-183]. Estas conexiones han centrado la atención en el estudio de patógenos bucales como desencadenantes potenciales de autoinmunidad en la AR[190a]. La identificación de una PAD bacteriana procedente de *P. gingivalis* (llamada *PPAD*) condujo a la hipótesis inicial de que la infección con este patógeno periodontal puede estar ligada etiológicamente a la AR[103,184]. Aunque algunos estudios apoyan la idea de que la PPAD puede citrulinar autoantígenos dirigidos por ACPA[185], el patrón de citrulinación inducido por esta enzima (es decir, residuos de citrulina C-terminal) no es característico en proteínas reconocidas por ACPA, que tienen como objetivos residuos de citrulina dentro de secuencias proteicas (es decir, endocitrulinación)[24]. Un mecanismo alternativo que se ha propuesto para la implicación de la PPAD en la patogenia de la AR es la citrulinación de sus propios productos bacterianos, que puede actuar como incitación para antígenos citrulinados. Aunque los primeros estudios sugerían que la autocitrulinación de la PPAD puede ser relevante a este respecto[186], otros estudios mediante espectrometría de masas y análisis de estructura de cristales de la PPAD aislada de *P. gingivalis* no apoyan esta hipótesis[187-189]. No obstante, es posible que otras bacterias o proteínas del huésped citrulinadas por la PPAD en *P. gingivalis* puedan ser relevantes como antígenos iniciadores[190,190a].

El microentorno periodontal en pacientes con periodontitis está muy enriquecido en proteínas citrulinadas, imitando los patrones de endocitrulinación generados por las PAD en la articulación con AR[191]. Esto ha sugerido que el citrulinoma en la periodontitis está generado por la activación anormal enzimas PAD del huésped (más que bacterianas). Entre las diferentes especies microbianas asociadas a periodontitis grave, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)* era el único patógeno que podía reproducir el citrulinoma presente en la periodontitis y la AR[191]. Sin embargo, al contrario que en *P. gingivalis,* en la que la citrulinación se atribuye a su propia PAD, *Aa* no codifica a la enzima PAD. En su lugar, la bacteria secreta una toxina formadora de poros (leucotoxina A) que se dirige contra los neutrófilos, induciendo un flujo de entrada notorio de calcio, lisis osmótica e hiperactivación de enzimas PAD[191]. Se demostró que esta activación desregulada de PAD induce la citrulinación global de una amplia gama de proteínas en los neutrófilos, un proceso conocido como *hipercitrulinación celular*[52,191]. Desde un punto de vista mecánico, este proceso es parecido a las vías efectoras de inmunidad del huésped en la articulación de la AR (v. «Mecanismos de la producción de autoantígenos citrulinados en la artritis reumatoide»)[52,192]. Si se rompe la tolerancia a los productos citrulinados de la hipercitrulinación inducida por *Aa,* este proceso puede iniciar la producción consiguiente de ACPA[116,191,193]. Un hecho importante es que, como otras especies bacterianas también producen toxinas formadoras de esporas[194], es posible que un mecanismo similar también pueda ser relevante para otros patógenos en diversas localizaciones mucosas, como el pulmón y el intestino[116,192].

Aunque no existe evidencia de que las proteínas víricas sean citrulinadas *in vivo,* se ha demostrado que un subconjunto de sueros de la AR con ACPA positivos reaccionan de forma cruzada con péptidos citrulinados sintéticos de proteínas del virus de Epstein-Barr EBNA-1 y del virus del papiloma humano 47 $E2_{345-362}$[195,196]. Definir la cinética de la aparición de estos anticuerpos durante el desarrollo de la enfermedad y demostrar directamente que estas proteínas modificadas se generan durante la infección natural será importante para determinar si esta reactividad cruzada es relevante para la patogenia de la AR.

Estas interacciones entre los genes y el entorno, que se producen en microentornos fuera de la articulación, añaden dimensiones importantes al marco en el que debe investigarse y comprenderse la patogenia de la AR. Aunque es posible que ninguno de los mecanismos detallados definidos actualmente represente el mecanismo unificador de la patogenia de la AR, resulta muy importante tener una visión más amplia de los entornos de inmunización potenciales y buscar una exposición ambiental frecuente a escala mundial.

Origen y patogenia de los anticuerpos asociados a citrulinación

A pesar de la importancia reconocida de los anticuerpos asociados a citrulinación en la AR, aún están definiéndose las características moleculares y las consecuencias patogénicas de dichos anticuerpos. Se ha avanzado en perspectivas de su desarrollo y en los efectos inflamatorios mediante el estudio de células aisladas que expresan anticuerpos procedentes de pacientes con AR. Aunque en los primeros estudios se sugería que cerca del 25% de los linfocitos B que expresan IgG sinovial son específicos de antígenos citrulinados en la AR con ACPA positivos[197], estudios posteriores han demostrado que esta cifra estaba sobrevalorada y en realidad se aproxima al 4%[198-201]. En conjunto, el estudio de los ACPA monoclonales derivados de células únicas aisladas de pacientes con AR ha revelado que estos anticuerpos están enriquecidos en mutaciones somáticas[55b,201,202]. El análisis estructural de ACPA monoclonales ha confirmado que la citrulina es el determinante principal de la unión de los anticuerpos a los péptidos citrulinados[55c]. En conjunto, esto apoya la idea de que los ACPA se producen por la exposición constante a autoantígenos anormalmente citrulinados.

Desde el punto de vista mecánico, las pruebas *in vitro* sugieren que los ACPA pueden activar las vías clásica y alternativa del complemento[203] y que los inmunocomplejos de ACPA impulsan a los macrófagos a producir TNF a través de la implicación de receptores Fcγ y el receptor 4 tipo Toll (v. fig. 59.4)[202,204-206]. Además, pruebas recientes indican también que diferentes patrones de glucosilación en los ACPA pueden influir en la patogenicidad de estos anticuerpos[207,208]. Los anticuerpos monoclonales frente al colágeno tipo II citrulinado generados por la inmunización de ratones puede causar artritis por reactividad cruzada con el cartílago articular[209]. Sin embargo, estos hallazgos no se han reproducido usando ACPA derivados de pacientes con AR. Aunque algunos estudios han sugerido que los ACPA monoclonales derivados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la AR pueden inducir dolor en los ratones y activación de osteoclastos *in vitro*[210,211], estos hallazgos se han puesto en duda, ya que estudios posteriores han demostrado que los monoclonales usados en estos experimentos parece que no tienen especificidad por los residuos citrulinados[198,199]. Por tanto, aún está por aclararse si los ACPA pueden ser patogénicos *in vivo*.

Los autoanticuerpos monoclonales anti-PAD4 han procedido de linfocitos B de memoria específicos de la PAD4 aislados de pacientes con AR. El análisis de estos anticuerpos ha sugerido que se originan a partir de precursores reactivos a PAD4, lo que supone la posible implicación de puntos de control defectuosos en la tolerancia de los linfocitos B para la producción inicial de estos anticuerpos[212]. No obstante, los autoanticuerpos frente a PAD4 tienen indicios de hipermutación somática, lo que sugiere que en los pacientes con AR estos anticuerpos han sufrido una maduración de la afinidad impulsada por antígenos. Aunque parece que los ACPA y los autoanticuerpos anti-PAD4 se originan por mecanismos diferentes[155a], la exposición crónica a antígenos propios inmunogénicos puede ser un impulsor común.

El análisis funcional de los autoanticuerpos anti-PAD4 monoclonales derivados de la AR demuestra que, al igual que la IgG policlonal de pacientes con AR con anticuerpos anti-PAD3/PAD4 (v. «Anticuerpos antipeptidilarginina deiminasa»)[152,212], eran capaces de aumentar la actividad de citrulinación de PAD4 a concentraciones de calcio bajas. Los estudios bioquímicos han revelado que este refuerzo está mediado por la interacción con epítopos estructurales en lugares de unión del calcio en la interfase entre los dominios N-terminal y C-terminal. Esto sugiere que los anticuerpos anti-PAD4 puede proporcionar la capacidad singular de propagar la generación de proteínas citrulinadas en la articulación reumatoide (v. fig. 59.4) (v. «Mecanismos de la producción de autoantígenos citrulinados en la artritis reumatoide»), pero se necesitan más *in vitro* e *in vivo* para determinar el potencial patogénico completo de los anticuerpos anti-PAD4 en los pacientes con AR.

Mecanismos de la producción de autoantígenos citrulinados en la artritis reumatoide

Una vez que se forman las respuestas de autoanticuerpos asociados a citrulinación, la propagación de la inflamación en la articulación de la AR exige la generación continuada de antígenos citrulinados y la presencia de enzimas PAD activas (v. fig. 59.4). El análisis del líquido sinovial y de las células sugiere una activación desregulada de las PAD con una citrulinación mantenida de las proteínas, tanto dentro como fuera de la articulación con AR[51-55,116]. Varias células que expresan PAD (p. ej., células inmunitarias y sinoviocitos) y diferentes mecanismos de muerte celular (incluyendo autofagia, trampas extracelulares de neutrófilos [NET], necrosis y citolisis inducida por proteínas formadoras de poros) se han implicado en la producción de autoantígenos citrulinados en la AR al inducir la activación de PAD intracelulares y la liberación de PAD al entorno extracelular[116]. A este respecto, estudios recientes han implicado a los neutrófilos como una fuente principal de citrulinación intracelular y de PAD solubles para la citrulinación extracelular[41,52,116,213]. Estas células representan uno de los tipos celulares más abundantes en el líquido sinovial de la AR y expresan constitutivamente varias PAD[214].

Se han propuesto dos mecanismos para impulsar la generación de autoantígenos en la AR en los neutrófilos: 1) formación de NET[213], un sistema antimicrobiano de muerte celular en el que las proteínas de los gránulos y la cromatina se expulsan desde la célula y forman fibras extracelulares que se unen a los patógenos[215], y 2) la lesión membranolítica mediada por el complemento o por proteínas formadoras de poros[52,191]. La formación de NET está aumentada en las articulaciones de los pacientes con AR y puede ser una fuente relevante de señales inflamatorias a través de la redistribución extracelular de antígenos intracelulares[213]. Aunque pueden incluir autoantígenos citrulinados, cada vez hay más datos que han demostrado la complejidad de la formación de NET, lo que contribuye a la activación de vías diferentes que pueden ser activadas por una amplia gama de estímulos, y solo algunos se asocian a la citrulinación de un número limitado de sustratos (fundamentalmente histonas)[52,192,216]. Por tanto, aunque las NET en la AR pueden asociarse a la activación de la PAD4, la contribución de este proceso a la génesis del citrulinoma en la AR resulta incierta[155a,192]. Por este motivo, aunque la citrulinación y la formación de NET pueden estar aumentadas en la articulación de la AR y las NET pueden contribuir a la patogenia de la AR[213], puede que estos procesos no estén asociados directamente[155a].

Como ya se ha descrito (v. «Factores del entorno ligados al desarrollo de autoanticuerpos asociados a citrulinación»), las toxinas bacterianas tienen la capacidad para activar las PAD e inducir hipercitrulinación, lo que podría iniciar la producción de ACPA en localizaciones extracelulares. Proteínas formadoras de poros en el huésped, como la perforina y el complejo de ataque a la membrana (MAC) del sistema del complemento, pueden ser responsables de la producción mantenida de autoantígenos citrulinados en las articulaciones de los pacientes con AR[52]. Estas vías efectoras del huésped están activas en la articulación de la AR y se ha demostrado que son potentes activadores de las PAD e inductores eficaces de la hipercitrulinación de los neutrófilos en el citrulinoma articular en la AR[52,191].

Aparte de los neutrófilos, los monocitos y los sinoviocitos tipo fibroblasto también generan autoantígenos citrulinados como resultado de la autofagia[217]. Sin embargo, este proceso no conduce a hipercitrulinación, sino más bien a la citrulinación de la α-enolasa y la vimentina. Curiosamente, un aumento en la expresión de los marcadores de la autofagia se correlaciona con los títulos de ACPA, lo que sugiere que la autofagia puede contribuir a la generación de estos antígenos citrulinados en los pacientes con AR[217].

El descubrimiento de que el fibrinógeno está fuertemente citrulinado en la articulación de la AR proporcionó las primeras pruebas de que la citrulinación también puede ocurrir extracelularmente[36]. Se ha detectado PAD2 y PAD4 soluble en el líquido sinovial de los pacientes con AR[37,125], lo que sugiere que estas enzimas se liberan desde células activadas o agonizantes, y sobre todo desde los neutrófilos[218]. A este respecto, un informe reciente demuestra que los neutrófilos secretan constitutivamente PAD2 y expresan una fracción de la PAD4 en sus superficies celulares, que puede estar regulada al alza tras la activación celular[106]. Aunque existen mecanismos reguladores para limitar la actividad de la PAD aberrante (v. «Estructura, actividad y regulación de las peptidilarginina deiminasas»), la acumulación de enzimas de PAD en la articulación de la AR inflamada puede vencer a estos factores inhibidores. Por ejemplo, aunque el entorno extracelular oxidante es inhóspito para la actividad de la PAD, un aporte continuo de PAD activas desde los neutrófilos que infiltran a la articulación de la AR inflamada puede abastecer la generación de proteínas citrulinadas. Los autoanticuerpos contra las enzimas PAD propiamente dichas también pueden apoyar la actividad de PAD extracelular al estabilizar la conformación activa de la PAD4. Los anticuerpos con reactividad cruzada anti-PAD4 humano y anti-PAD3/PAD4 asimismo potencian la actividad enzimática de la PAD4 al disminuir la cantidad de calcio necesaria para la catálisis hacia el rango fisiológico[152,212]. Así pues, la PAD4 liberada durante la activación o la muerte de los neutrófilos puede encontrarse con anticuerpos anti-PAD4 en el líquido sinovial con la capacidad para mantener la actividad enzimática, lo que puede contribuir a la generación de autoantígenos citrulinados extracelulares en la AR. En conjunto, la presencia de vías efectoras que impulsan la hipercitrulinación y la liberación de antígenos citrulinados y PAD probablemente crea un bucle de retroalimentación que mantiene una producción constante de autoantígenos para la estimulación de los linfocitos B, la producción de autoanticuerpos, la formación de inmunocomplejos y el daño tisular (v. fig. 59.4).

Anticuerpos frente a antígenos modificados químicamente

Anticuerpos antiproteína carbamilada (anti-Carp)

La carbamilación u homocitrulinación es un proceso postraduccional no enzimático en el que los residuos de lisina se convierten a homocitrulina, y se debe a la reacción del cianato o del fosfato de carbamilo con la amina primaria de los residuos de lisina (fig. 59.1B) [219,220]. El cianato está presente en el cuerpo en equilibrio con la urea, de manera que la carbamilación se acumula en condiciones que potencian los niveles de cianato, como uremia, inflamación y tabaquismo[221]. El fosfato de carbamilo se genera a partir del amoniaco y el bicarbonato por la actividad catalítica de las carbamoil fosfato sintasas[219]. Aunque la homocitrulina es un grupo metileno más grande que la citrulina, estos aminoácidos tienen una estructura similar (v. fig. 59.1B). Dada esta similitud estructural, se plantea la hipótesis de que las proteínas carbamiladas pueden ser relevantes para la falta de tolerancia a los antígenos citrulinados en la AR[222]. Para apoyar esta hipótesis, los primeros estudios demostraron que los ratones inmunizados con péptidos carbamilados desarrollaban artritis erosiva[222]. Además, se volvían más susceptibles a una forma más agresiva de artritis erosiva después de la inyección intraarticular de péptidos citrulinados. Aunque la relevancia de estos interesantes hallazgos no se profundizó experimentalmente, encendió el interés por definir si los pacientes con AR tienen anticuerpos contra proteínas carbamiladas[223]. Usando suero de ternera fetal carbamilado y fibrinógeno carbamilado como sustitutos en los análisis de ELISA, se identificó la existencia de proteínas con homocitrulina que reconocían a los anticuerpos IgG e IgA (más tarde, anticuerpos *antiproteínas carbamiladas [anti-CarP]*) en más del 40% de los pacientes con AR (v. tabla 59.1)[223]. A pesar de la similitud estructural de la homocitrulina con la citrulina, el hecho de que los anticuerpos IgG e IgA están presentes en cerca del 35% de los pacientes con ACPA negativos y que estos anticuerpos predicen una enfermedad más grave, con independencia del estado de los ACPA, ha sugerido que estos anticuerpos no son meramente una reacción cruzada entre los MPT[223]. Además, los anticuerpos anti-CarP aparecen muchos años antes del diagnóstico de la AR y predicen el desarrollo de AR independientemente de los ACPA en pacientes con artralgia[224-226]. Aunque aún se desconoce el mecanismo por el que se generan antígenos carbamilados en la AR, es posible que la inflamación pueda ser el desencadenante de una mayor carbamilación en esta enfermedad. En este caso, la mieloperoxidasa liberada desde los neutrófilos en la AR puede promover la conversión del tiocianato en cianato, potenciando aún más la carbamilación[221,227]. No obstante, a pesar del creciente interés en los anticuerpos anti-CarP, una de las advertencias principales es que sus dianas proteicas primarias en la AR siguen sin conocerse. Recientemente se ha comprobado que la α_1-antitripsina estaba carbamilada en el líquido sinovial de un paciente con AR y se identificaba con más firmeza en los sueros de pacientes con AR que en los de control[228]. Se necesitan más estudios para definir la serie específica de autoantígenos carbamilados en la AR y su presencia en el tejido diana de la AR para intentar comprender mejor la importancia clínica y el papel patogénico de los anticuerpos anti-CarP en la AR.

Anticuerpos aductos antimalondialdehído-acetaldehído (anti-MAA)

Los aductos de malondialdehído-acetaldehído (MAA) son el objetivo descrito más recientemente de los anticuerpos anti-MPT en la AR[229]. De forma similar a la carbamilación, la generación de aductos de proteínas MAA no es enzimática e implica la modificación preferente de la amina primaria de los residuos de lisina. Durante el estrés oxidativo causado por una variedad de estímulos, como la inflamación y el consumo de alcohol, las ROS provocan la peroxidación de los lípidos de membrana, por lo que se forman malondialdehído (MDA) y acetaldehído (AA)[230-233], que reaccionan con proteínas, lo que da lugar a la formación de aductos de proteína MDA-AA estables, que se denominan *MAA* (fig. 59.1C)[234,235]. Estos aductos se han relacionado con la contribución a la inflamación y la lesión celular asociadas a la hepatopatía alcohólica y las enfermedades cardiovasculares[230-232]. Curiosamente, el tejido sinovial en la AR, pero no el tejido de pacientes con artrosis, es rico en proteínas MAA-modificadas. Los anticuerpos anti-MAA se detectan actualmente usando albúmina MAA modificada como un antígeno sustituto[229], pero se desconocen las proteínas específicas que contienen modificaciones del MAA, que son objetivos en los pacientes con AR.

Aunque los anticuerpos anti-MAA están muy relacionados con los ACPA y el RF, es curioso que los anticuerpos anti-MAA del isotipo IgG están presentes en el 88% de los pacientes que son negativos para ACPA[229], lo que sugiere que pueden ser biomarcadores útiles, en particular en personas con AR y ACPA negativos (v. tabla 59.1). Sin embargo, todavía no se ha determinado si este sistema de anticuerpos tiene importancia clínica en la AR. En este sentido, resulta importante destacar que los anticuerpos anti-MAA no son específicos de la AR y también se han encontrado en pacientes con artrosis, LES, hepatopatía alcohólica, diabetes y ECV[236-239]. Por tanto, estos anticuerpos no pueden ser exclusivamente marcadores de la lesión articular, sino que pueden producirse como resultado de las comorbilidades asociadas a la AR. Está justificada la necesidad de más estudios para definir las dianas de los anticuerpos anti-MAA en los pacientes con AR para poder comprender el papel de este sistema de anticuerpos en la AR.

Implicaciones mecanicistas de los anticuerpos frente a proteínas modificadas postraduccionalmente

El hallazgo de que las personas con AR tienen anticuerpos dirigidos a diferentes MPT es intrigante, y resulta poco probable que sea accidental. Puesto que los neutrófilos producen todos los componentes (es decir, PAD, mieloperoxidasa y ROS) necesarios para generar el conjunto de autoantígenos modificados presente en la AR (es decir, ACPA, anti-CarP y anti-MAA, respectivamente), estos sistemas de anticuerpos distintos pueden representar marcadores de un acontecimiento patógeno común impulsado por los neutrófilos. Este acontecimiento sitúa potencialmente a estas células en el centro de la producción de autoantígenos en la patogenia de la AR[240]; la confirmación de esta hipótesis tendría importantes implicaciones para futuros tratamientos antineutrófilos en esta enfermedad.

Autoanticuerpos inespecíficos en la artritis reumatoide

Factor reumatoide

Los RF son autoantígenos dirigidos contra la región Fc de la IgG. Aparte de su relevancia potencial en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias, ocupan un lugar especial en la reumatología, ya que fueron los primeros autoanticuerpos descubiertos en las enfermedades reumáticas. En 1940 Erik Waaler comprobó que los sueros de pacientes con AR inhibían la hemolisis de eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos, causando en su lugar una aglutinación acusada de dichas células[241]. También observó que este efecto era termoestable y se asociaba a la fracción de la globulina del suero, que se había demostrado que no dependía de la activación del complemento. Se sugirió que este proceso era consecuencia de la existencia de un factor (llamado *factor activador de la aglutinación* y más tarde *factor reumatoide*) que estaba aumentado en los pacientes con AR[241]. No obstante, a pesar de la elevada prevalencia de la reacción de aglutinación positiva en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los sueros de pacientes con AR (positividad del 35%), Waaler no lo consideraba de valor diagnóstico para la AR, ya que algunos pacientes con otras enfermedades (p. ej., cáncer e infecciones) también eran positivos (aproximadamente un 5%)[241]. Más tarde este fenómeno fue redescubierto por Rose y cols. al realizar pruebas de fijación del complemento para la rickettsiosis variceliforme, y sugirieron el potencial de esta prueba en el diagnóstico de la AR[242]. Después se demostró que estas pruebas detectan anticuerpos IgM que reconocen la fracción Fc de la IgG[243-246]. Las diferentes modificaciones del análisis de aglutinación han ido evolucionando (la denominada *prueba de aglutinación de Waaler-Rose* conduce a la utilización de perlas de látex revestidas con IgG en lugar de eritrocitos de oveja[247,248]). El desarrollo posterior dio lugar al análisis del RF mediante radioinmunoanálisis, ELISA y nefelometría, cada uno más sencillo de realizar que el anterior, pero con un rendimiento similar en términos de sensibilidad y especificidad.

Los RF son positivos en cerca del 70% de los pacientes con AR, pero tienen una especificidad más baja para la AR que los ACPA (85 frente al 95%, respectivamente) (v. tabla 59.1)[59]. Los RF pueden ser positivos en sujetos de control sanos (un 1% en las personas más jóvenes y hasta un 5% en las personas de más de 70 años) y en pacientes con numerosas enfermedades distintas de la AR (incluidas otras enfermedades reumáticas, como el síndrome de Sjögren y la crioglobulinemia), así como con infecciones crónicas[249-251]. Por tanto, la probabilidad del diagnóstico de AR antes de la prueba del RF influye mucho en su rendimiento; las sensibilidades y especificidades varían entre el 50 y el 90%, dependiendo de los grupos de pacientes estudiados[252,253]. La existencia de RF de IgG e IgA y la evidencia de hipermutación somática sugieren que en la AR algunos RF son dependientes de linfocitos T[254,255]. Aunque algunos estudios señalan que los RF de la IgG y la IgA aumentan la especificidad de los RF para la AR[256], en un metaanálisis reciente se demostró que las pruebas de los diferentes isotipos del RF realizadas eran muy similares en términos de sensibilidad y especificidad en comparación con los análisis estándar del RF[59].

Es importante destacar que en los pacientes con AR también varía el momento en el que aparece el RF. Este precede a la enfermedad sintomática en una subpoblación significativa[86,257-259] y aparece después del inicio de la enfermedad con cinéticas variables en otros pacientes. De hecho, la aparición temprana del RF en pacientes con AR se ha asociado a una enfermedad más grave, lo que recalca una posible contribución de estos anticuerpos a la amplificación de la enfermedad[260]. La observación de que el RF solo aparece después del inicio de la enfermedad en algunos pacientes sugiere que puede marcar acontecimientos distintos y secuenciales de la patogenia, que están muy próximos en el subgrupo en el que el RF se produce pronto, o que están separados en el tiempo en los pacientes en los que el RF es posterior a los síntomas. Los mecanismos que impulsan la producción de RF en personas con AR no se conocen del todo. La presencia de hipermutaciones somáticas en los RF y la evidencia de que estos anticuerpos son producidos por plasmocitos en la membrana sinovial reumatoide sugieren que los antígenos impulsan localmente la respuesta del RF[254,255]. Sin embargo, todavía no está claro cómo la IgG se convierte en una diana de la respuesta autoinmunitaria en la articulación reumatoide. En contraste con otros autoantígenos que aparecen en la AR, no hay evidencias de que la IgG diana para el RF requiera modificación (p. ej., MPT) para el reconocimiento de anticuerpos. Sin embargo, es posible que el acontecimiento inicial que rompe la tolerancia a la IgG pueda iniciarse a través de una molécula anormalmente modificada, como ocurre con otros autoantígenos en la AR. Los posibles mecanismos por los que el RF puede desempeñar una función de amplificación en la AR son numerosos y comprenden la formación de inmunocomplejos y la amplificación de las funciones de captura, señalización y efectoras del antígeno, entre otras (v. fig. 59.4)[261]. Más recientemente estudios *in vitro* han sugerido que los RF aumentan la capacidad de los inmunocomplejos ACPA para activar al complemento y estimulan la producción de citocinas proinflamatorias desde los macrófagos[262-264]. Así pues, aunque los RF pueden no ser específicos para la AR, estos autoanticuerpos pueden potenciar la patogenicidad de los autoanticuerpos específicos de la AR, como los ACPA.

Autoanticuerpos anti-RA33

Se descubrieron en 1989 como una nueva especificidad de autoanticuerpos que reconocen una proteína nuclear con una masa molecular aparente de 33 kDa[265]. Estos autoanticuerpos se detectaron en el 35% de los pacientes con AR, pero también se descubrieron en un pequeño número de pacientes que presentaban otros trastornos reumáticos autoinmunitarios o degenerativos (v. tabla 59.1). En estudios posteriores el antígeno RA33 se identificó como la proteína A2/B1 del complejo de ribonucleoproteína nuclear heterogénea (hnRNP-A2/B1)[266]. La descripción más exhaustiva de este anticuerpo demostró que no era estrictamente específico de la AR, sino que también se encontraba aproximadamente en el 20% de los pacientes con LES y en el 40-60% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC)[267,268]. Sin embargo, en el LES y en la EMTC los anti-RA33 suelen aparecer junto con anticuerpos contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas U1 (snRNP) o el antígeno Smith (Sm). Por tanto, se observó que los anticuerpos anti-RA33 sin autoanticuerpos anti-snRNP U1 concomitantes tienen una especificidad del 96% para la AR[267]. Además, los anticuerpos anti-RA33 en la AR, el LES y la EMTC se distinguen por su reconocimiento de diferentes epítopos dependientes de la conformación en hnRNP-A2/B1[269]. Por otro lado, en ausencia de RF y ACPA los anticuerpos anti-RA33 en pacientes con artritis muy temprana (<3 meses de duración) se asocian a una enfermedad no erosiva, con un curso relativamente leve; esto puede ayudar potencialmente a identificar a los pacientes con un buen pronóstico que responderán bien al tratamiento con FARME[270]. Asimismo, los análisis de estimulación con la proteína hnRNP-A2 inducían la proliferación de linfocitos T en casi el 60% de los pacientes con AR, pero solo en el 20% de los sujetos de control, y las respuestas fueron mucho más intensas en los pacientes con AR[271]. Curiosamente, los análisis inmunohistoquímicos revelaron una sobreexpresión acusada de hnRNP-A2 en el tejido sinovial de los pacientes con AR, lo que sitúa al antígeno en los sitios de enfermedad.

Una característica intrigante del RA33 es que este antígeno también está citrulinado en la articulación reumatoide y es una diana de los ACPA en la AR[44]. Por tanto, los pacientes con AR pueden tener anticuerpos contra las formas originales y citrulinadas del RA33. Además, se han identificado cuatro variantes de transcriptos codificadas por el mismo gen en células del líquido sinovial de la AR (designados *hnRNP-A2, B1, A2b* y *B1b*), siendo el *hnRNP-B1b* el más firmemente reconocido[44]. En una cohorte única los anticuerpos frente al *hnRNP-B1b* citrulinado se identificaban en el 44% de los pacientes con AR, mientras que los anticuerpos contra la proteína original se detectaban en el 10,7% de los pacientes. Solamente el 6% de los pacientes con AR tenían ambas especificidades de anticuerpos[44]. La presencia de autoanticuerpos contra el mismo antígeno en dos formas diferentes (es decir, original y citrulinado) puede reflejar una respuesta inmunitaria en evolución a cambios inmunogénicos estructurales en los autoantígenos que ocurren durante el desarrollo de la enfermedad.

Anticuerpos antiglucosa-6-fosfato isomerasa

Otro autoantígeno que puede ser interesante en la AR es la glucosa-6-fosfato isomerasa (G6PI), enzima glucolítica presente en el citoplasma de todas las células. Además, los anti-G6PI fueron los primeros en descubrirse en el modelo de artritis de ratón K/BxN, en el que se forman Ig patogénicas que reconocen la G6PI[272-274]. Estos anticuerpos son directamente patogénicos en los ratones, ya que la transferencia pasiva aislada de anticuerpos anti-G6PI puede inducir también artritis a receptores sanos[275]. El potencial patógeno de este anticuerpo impulsó su estudio en la AR humana. Sin embargo, aunque en los estudios iniciales se observó una alta frecuencia de estos anticuerpos en sueros de

pacientes con RA[276], estos resultados han sido objeto de debate[277-279]. En general, los anticuerpos anti-G6PI están presentes en el 12-29% de los pacientes con AR en diferentes cohortes, con mayor prevalencia en pacientes con enfermedad activa (v. tabla 59.1). Los pacientes con artritis psoriásica, artritis indiferenciada y espondiloartropatía también desarrollan anticuerpos anti-G6PI a frecuencias similares (12-25%), y se han detectado títulos similares en una proporción (5-10%) de sujetos control o pacientes con enfermedad de Crohn o sarcoidosis[279]. Todavía no se conoce la importancia potencial de estos anticuerpos en la AR.

Conclusión

El repertorio de autoanticuerpos en los pacientes con AR es diverso y siguen descubriéndose nuevas especificidades antigénicas. Los autoanticuerpos en la AR son herramientas importantes para diagnosticar la enfermedad e identificar los subgrupos de pacientes clínicamente informativos. También representan pistas serológicas para comprender la patogenia de la enfermedad. Los autoanticuerpos identificados hasta la fecha pueden dividirse en tres categorías: autoanticuerpos asociados a citrulinación, anticuerpos frente a proteínas modificadas químicamente y los que reconocen fundamentalmente proteínas originales que son compartidas con otras enfermedades. Aunque los antígenos a los que se dirigen estas familias de autoanticuerpos no son específicos de la articulación reumatoide, la comprensión de la generación de estos antígenos y la definición de los entornos genéticos y ambientales ligados al desarrollo de autoanticuerpos aportan una perspectiva valiosa del mecanismo de la enfermedad. Hasta la fecha los anticuerpos asociados a citrulinación son los más específicos para el diagnóstico de la AR y se han definido los factores genéticos y ambientales asociados a su desarrollo. El descubrimiento de estos anticuerpos ha identificado que la citrulinación proteica desregulada es un mecanismo patogénico clave y una diana terapéutica potencial en esta enfermedad. Estudios similares de otros autoanticuerpos de la AR y de sus antígenos diana en zonas de inicio y propagación de la enfermedad pueden permitir el desarrollo de nuevas estrategias adicionales para el tratamiento y la prevención de la AR.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Nienhuis RL, Mandema E: A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor, *Ann Rheum Dis* 23:302-305, 1964.
2. Sondag-Tschroots IR, Aaij C, Smit JW, et al: The antiperinuclear factor. 1. The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 38:248-251, 1979.
3. Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M, et al: Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin, *Ann Rheum Dis* 50:611-618, 1991.
4. Janssens X, Veys EM, Verbruggen G, et al: The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 15:1346-1350, 1988.
5. Cassani F, Ferri S, Bianchi FB, et al: Antiperinuclear factor in an Italian series of patients with rheumatoid arthritis, *Ric Clin Lab* 13:347-352, 1983.
6. Berthelot JM, Maugars Y, Audrain M, et al: Specificity of antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis in rheumatoid factor-positive sera, *Br J Rheumatol* 34:716-720, 1995.
7. Manera C, Franceschini F, Cretti L, et al: Clinical heterogeneity of rheumatoid arthritis and the antiperinuclear factor, *J Rheumatol* 21:2021-2025, 1994.
8. Youinou P, Le GP, Dumay A, et al: The antiperinuclear factor. I. Clinical and serologic associations, *Clin Exp Rheumatol* 8:259-264, 1990.
9. Youinou P, Seigneurin JM, Le GP, et al: The antiperinuclear factor. II. Variability of the perinuclear antigen, *Clin Exp Rheumatol* 8:265-269, 1990.
10. Youinou P, Le GP: The reliability of the antiperinuclear factor test despite the inconstancy of the targeted antigens, *J Rheumatol* 21:1990-1991, 1994.
11. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al: Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61:1472-1483, 2009.
12. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, et al: Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis, *Br Med J* 2:97-99, 1979.
13. Scott DL, Delamere JP, Jones LJ, et al: Significance of laminar antikeratin antibodies to rat oesophagus in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 40:267-271, 1981.
14. Miossec P, Youinou P, Le GP, et al: Clinical relevance of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 1:185-189, 1982.
15. Ordeig J, Guardia J: Diagnostic value of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 11:602-604, 1984.
16. Vincent C, Serre G, Lapeyre F, et al: High diagnostic value in rheumatoid arthritis of antibodies to the stratum corneum of rat oesophagus epithelium, so-called 'antikeratin antibodies', *Ann Rheum Dis* 48:712-722, 1989.
17. Paimela L, Gripenberg M, Kurki P, et al: Antikeratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 51:743-746, 1992.
18. Simon M, Girbal E, Sebbag M, et al: The cytokeratin filament-aggregating protein fillagrin is the target of the co-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 92:1387-1393, 1993.
19. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al: The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies, *J Clin Invest* 95:2672-2679, 1995.
20. Markova NG, Marekov LN, Chipev CC, et al: Profilaggrin is a major epidermal calcium-binding protein, *Mol Cell Biol* 13:613-625, 1993.
21. Senshu T, Akiyama K, Kan S, et al: Detection of deiminated proteins in rat skin: probing with a monospecific antibody after modification of citrulline residues, *J Invest Dermatol* 105:163-169, 1995.
22. Senshu T, Kan S, Ogawa H, et al: Preferential deimination of keratin K1 and filaggrin during the terminal differentiation of human epidermis, *Biochem Biophys Res Commun* 225:712-719, 1996.
23. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, et al: PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease, *BioEssays* 25:1106-1118, 2003.
24. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies, *J Clin Invest* 101:273-281, 1998.
25. Baeten D, Peene I, Union A, et al: Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies, *Arthritis Rheum* 44:2255-2262, 2001.
26. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, et al: In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum, *Clin Exp Immunol* 119:544-552, 2000.
27. Dyson HJ, Wright PE: Antigenic peptides, *FASEB J* 9:37-42, 1995.
28. Dorow DS, Shi PT, Carbone FR, et al: Two large immunogenic and antigenic myoglobin peptides and the effects of cyclisation, *Mol Immunol* 22:1255-1264, 1985.
29. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheum* 43:155-163, 2000.
30. Lee DM, Schur PH: Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 62:870-874, 2003.
31. van Venrooij WJ, Zendman AJ: Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis, *Clin Rev Allergy Immunol* 34:36-39, 2008.
32. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW: A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1510-1512, 2005.
33. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP: Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis, *Clin Chim Acta* 386:76-81, 2007.
34. dos Anjos LM, Pereira IA, d'Orsi E, et al: A comparative study of IgG second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) elisas and their combination with IgA third-generation CCP elisa for the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 28:153-158, 2009.
35. Vincent C, Nogueira L, Clavel C, et al: Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA, *Autoimmunity* 38:17-24, 2005.
36. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al: The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin, *J Immunol* 166:4177-4184, 2001.
37. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, et al: Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2287-2295, 2008.
38. Vossenaar ER, Radstake TR, van der HA, et al: Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages, *Ann Rheum Dis* 63:373-381, 2004.
39. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al: Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin, *Arthritis Res Ther* 6:R142-R150, 2004.
40. van Beers JJ, Willemze A, Stammen-Vogelzangs J, et al: Anti-citrullinated fibronectin antibodies in rheumatoid arthritis are associated with human leukocyte antigen-DRB1 shared epitope alleles, *Arthritis Res Ther* 14:R35, 2012.
41. Darrah E, Rosen A, Giles JT, et al: Peptidylarginine deiminase 2, 3 and 4 have distinct specificities against cellular substrates: novel insights into autoantigen selection in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 71:92-98, 2012.
42. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, et al: Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 65:869-879, 2013.
43. Dwivedi N, Upadhyay J, Neeli I, et al: Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps, *Arthritis Rheum* 64:982-992, 2012.
44. Konig MF, Giles JT, Nigrovic PA, et al: Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 75:2022-2028, 2016.
45. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, et al: Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 7:R1421-R1429, 2005.
46. Matsuo K, Xiang Y, Nakamura H, et al: Identification of novel citrullinated autoantigens of synovium in rheumatoid arthritis using a proteomic approach, *Arthritis Res Ther* 8:R175, 2006.
47. Suzuki A, Yamada R, Ohtake-Yamanaka M, et al: Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Biochem Biophys Res Commun* 333:418-426, 2005.
48. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, et al: Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 35:1643-1652, 2005.
49. Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, et al: Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis, *Biochem Biophys Res Commun* 341:94-100, 2006.
50. Goeb V, Thomas-L'Otellier M, Daveau R, et al: Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes, *Arthritis Res Ther* 11:R38, 2009.
51. van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, et al: The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and beta-actin, *Arthritis Rheum* 65:69-80, 2013.
52. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al: Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5, 2013.
53. Tutturen AE, Fleckenstein B, de Souza GA: Assessing the citrullinome in rheumatoid arthritis synovial fluid with and without enrichment of citrullinated peptides, *J Proteome Res* 13:2867-2873, 2014.
54. Wang F, Chen FF, Gao WB, et al: Identification of citrullinated peptides in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using LC-MALDI-TOF/TOF, *Clin Rheumatol* 35:2185-2194, 2016.
55. Tilvawala R, Nguyen SH, Maurais AJ, et al: The rheumatoid arthritis-associated citrullinome, *Cell Chem Biol*, 2018.
56. Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al: Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56:2503-2511, 2007.
57. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis, *PLoS One* 7:e35296, 2012.
58. Wagner CA, Sokolove J, Lahey LJ, et al: Identification of anticitrullinated protein antibody reactivities in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 'shared epitope' alleles, *Ann Rheum Dis* 74:579-586, 2015.
59. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al: Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 146:797-808, 2007.
60. Sun J, Zhang Y, Liu L, et al: Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Clin Exp Rheumatol* 32:11-21, 2014.
61. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study, *Arthritis Rheum* 50:709-715, 2004.
62. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, et al: The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis, *J Rheumatol* 30:1691-1695, 2003.
63. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al: Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1731-1736, 2005.
64. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al: Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 62:427-430, 2003.
65. Mewar D, Coote A, Moore DJ, et al: Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 8:R128, 2006.
66. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al: High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study, *Ann Rheum Dis* 67:212-217, 2008.
67. De RL, Peene I, Hoffman IE, et al: Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations, *Ann Rheum Dis* 63:1587-1593, 2004.
68. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, et al: Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:59-64, 2007.
69. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, et al: Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome, *Rheumatology (Oxford)* 45:478-480, 2006.
70. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study, *Rheumatology (Oxford)* 53:1676-1682, 2014.
71. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al: Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, *Ann Rheum Dis* 73:1487-1494, 2014.

72. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al: High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 38:979-982, 2011.
73. Zhu J, Zhou Y, Chen X, et al: A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity, *J Rheumatol* 41:1282-1289, 2014.
74. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, et al: Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 62:940-951, 2010.
75. Marasovic-Krstulovic D, Martinovic-Kaliterna D, Fabijanic D, et al: Are the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies independent predictors of myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 50:1505-1512, 2011.
76. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, De lT I, et al: Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61:419-424, 2009.
77. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al: Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells, *Ann Rheum Dis* 67:1488-1492, 2008.
78. Giles JT, Fert-Bober J, Park JK, et al: Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study, *Arthritis Res Ther* 14:R39, 2012.
79. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al: Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 46:70-75, 2007.
80. Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, et al: Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:1719-1724, 2013.
81. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al: Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA, *Clin Rheumatol* 28:611-613, 2009.
82. Fischer A, Solomon JJ, Du Bois RM, et al: Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease, *Respir Med* 106:1040-1047, 2012.
83. Visser K, Verpoort KN, van DH, et al: Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:1194-1195, 2008.
84. Farragher TM, Lunt M, Plant D, et al: Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:664-675, 2010.
85. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al: Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:497-500, 2006.
86. Nielen MM, van SD, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors, *Arthritis Rheum* 50:380-386, 2004.
87. Kurki P, Aho K, Palosuo T, et al: Immunopathology of rheumatoid arthritis. Antikeratin antibodies precede the clinical disease, *Arthritis Rheum* 35:914-917, 1992.
88. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, et al: Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus, *Scand J Immunol* 54:211-219, 2001.
89. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:1526-1533, 2003.
90. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, et al: Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 62:2633-2639, 2010.
91. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al: Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden, *Arthritis Res Ther* 13:R30, 2011.
92. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al: Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 13:R13, 2011.
93. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:2741-2749, 2003.
94. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, et al: The contribution of hla to rheumatoid arthritis, *Clin Genet* 36:178-182, 1989.
95. McDonagh JE, Walker DJ: Incidence of rheumatoid arthritis in a 10-year follow-up study of extended pedigree multicase families, *Br J Rheumatol* 33:826-831, 1994.
96. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset, *Ann Rheum Dis* 65:453-458, 2006.
97. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al: Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis, *Ann Rheum Dis* 67:801-807, 2008.
98. Arlestig L, Mullazehi M, Kokkonen H, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden, *Ann Rheum Dis* 71:825-829, 2012.
99. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al: Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease, *Arthritis Rheum* 58:3000-3008, 2008.
100. Young KA, Deane KD, Derber LA, et al: Relatives without rheumatoid arthritis show reactivity to anti-citrullinated protein/peptide antibodies that are associated with arthritis-related traits: studies of the etiology of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:1995-2004, 2013.
101. Shirai H, Blundell TL, Mizuguchi K: A novel superfamily of enzymes that catalyze the modification of guanidino groups, *Trends Biochem Sci* 26:465-468, 2001.
102. Thompson PR, Fast W: Histone citrullination by protein arginine deiminase: is arginine methylation a green light or a roadblock? *ACS Chem Biol* 1:433-441, 2006.
103. McGraw WT, Potempa J, Farley D, et al: Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase, *Infect Immun* 67:3248-3256, 1999.
104. Chavanas S, Mechin MC, Takahara H, et al: Comparative analysis of the mouse and human peptidylarginine deiminase gene clusters reveals highly conserved non-coding segments and a new human gene, *PADI6 Gene* 330:19-27, 2004.
105. Nakashima K, Hagiwara T, Yamada M: Nuclear localization of peptidylarginine deiminase V and histone deimination in granulocytes, *J Biol Chem* 277:49562-49568, 2002.
106. Zhou Y, Chen B, Mittereder N, et al: Spontaneous secretion of the citrullination enzyme PAD2 and cell surface exposure of PAD4 by neutrophils, *Front Immunol* 8:1200, 2017.
107. Cherrington BD, Morency E, Struble AM, et al: Potential role for peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in citrullination of canine mammary epithelial cell histones, *PLoS One* 5:e11768, 2010.
108. Arita K, Hashimoto H, Shimizu T, et al: Structural basis for Ca(2 +)-induced activation of human PAD4, *Nat Struct Mol Biol* 11:777-783, 2004.
109. Witalison EE, Thompson PR, Hofseth LJ: Protein arginine deiminases and associated citrullination: physiological functions and diseases associated with dysregulation, *Curr Drug Targets* 16:700-710, 2015.
110. Esposito G, Vitale AM, Leijten FP, et al: Peptidylarginine deiminase (PAD) 6 is essential for oocyte cytoskeletal sheet formation and female fertility, *Mol Cell Endocrinol* 273:25-31, 2007.
111. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al: Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation, *Arthritis Rheum* 56:3541-3553, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

112. Chang X, Yamada R, Suzuki A, et al: Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 44:40-50, 2005.
113. Arita K, Shimizu T, Hashimoto H, et al: Structural basis for histone N-terminal recognition by human peptidylarginine deiminase 4, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5291-5296, 2006.
114. Slade DJ, Fang P, Dreyton CJ, et al: Protein arginine deiminase 2 binds calcium in an ordered fashion: implications for inhibitor design, *ACS Chem Biol* 10:1043-1053, 2015.
115. Raijmakers R, Zendman AJ, Egberts WV, et al: Methylation of arginine residues interferes with citrullination by peptidylarginine deiminases in vitro, *J Mol Biol* 367:1118-1129, 2007.
116. Darrah E, Andrade F: Rheumatoid arthritis and citrullination, *Curr Opin Rheumatol* 30:72-78, 2018.
117. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, et al: Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin, *J Biol Chem* 271:30709-30716, 1996.
118. Inagaki M, Takahara H, Nishi Y, et al: Ca2 + -dependent deimination-induced disassembly of intermediate filaments involves specific modification of the amino-terminal head domain, *J Biol Chem* 264:18119-18127, 1989.
119. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, et al: Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylimination, *Science* 306:279-283, 2004.
120. Proost P, Loos T, Mortier A, et al: Citrullination of CXCL8 by peptidylarginine deiminase alters receptor usage, prevents proteolysis, and dampens tissue inflammation, *J Exp Med* 205:2085-2097, 2008.

Bibliografía

1. Nienhuis RL, Mandema E: A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor, *Ann Rheum Dis* 23:302-305, 1964.
2. Sondag-Tschroots IR, Aaij C, Smit JW, et al: The antiperinuclear factor. 1. The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 38:248-251, 1979.
3. Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M, et al: Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin, *Ann Rheum Dis* 50:611-618, 1991.
4. Janssens X, Veys EM, Verbruggen G, et al: The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 15:1346-1350, 1988.
5. Cassani F, Ferri S, Bianchi FB, et al: Antiperinuclear factor in an Italian series of patients with rheumatoid arthritis, *Ric Clin Lab* 13:347-352, 1983.
6. Berthelot JM, Maugars Y, Audrain M, et al: Specificity of antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis in rheumatoid factor-positive sera, *Br J Rheumatol* 34:716-720, 1995.
7. Manera C, Franceschini F, Cretti L, et al: Clinical heterogeneity of rheumatoid arthritis and the antiperinuclear factor, *J Rheumatol* 21:2021-2025, 1994.
8. Youinou P, Le GP, Dumay A, et al: The antiperinuclear factor. I. Clinical and serologic associations, *Clin Exp Rheumatol* 8:259-264, 1990.
9. Youinou P, Seigneurin JM, Le GP, et al: The antiperinuclear factor. II. Variability of the perinuclear antigen, *Clin Exp Rheumatol* 8:265-269, 1990.
10. Youinou P, Le GP: The reliability of the antiperinuclear factor test despite the inconstancy of the targeted antigens, *J Rheumatol* 21:1990-1991, 1994.
11. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al: Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61:1472-1483, 2009.
12. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, et al: Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis, *Br Med J* 2:97-99, 1979.
13. Scott DL, Delamere JP, Jones LJ, et al: Significance of laminar antikeratin antibodies to rat oesophagus in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 40:267-271, 1981.
14. Miossec P, Youinou P, Le GP, et al: Clinical relevance of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 1:185-189, 1982.
15. Ordeig J, Guardia J: Diagnostic value of antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 11:602-604, 1984.
16. Vincent C, Serre G, Lapeyre F, et al: High diagnostic value in rheumatoid arthritis of antibodies to the stratum corneum of rat oesophagus epithelium, so-called 'antikeratin antibodies', *Ann Rheum Dis* 48:712-722, 1989.
17. Paimela L, Gripenberg M, Kurki P, et al: Antikeratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 51:743-746, 1992.
18. Simon M, Girbal E, Sebbag M, et al: The cytokeratin filament-aggregating protein fillagrin is the target of the co-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 92:1387-1393, 1993.
19. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al: The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies, *J Clin Invest* 95:2672-2679, 1995.
20. Markova NG, Marekov LN, Chipev CC, et al: Profilaggrin is a major epidermal calcium-binding protein, *Mol Cell Biol* 13:613-625, 1993.
21. Senshu T, Akiyama K, Kan S, et al: Detection of deiminated proteins in rat skin: probing with a monospecific antibody after modification of citrulline residues, *J Invest Dermatol* 105:163-169, 1995.
22. Senshu T, Kan S, Ogawa H, et al: Preferential deimination of keratin K1 and filaggrin during the terminal differentiation of human epidermis, *Biochem Biophys Res Commun* 225:712-719, 1996.
23. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, et al: PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease, *BioEssays* 25:1106-1118, 2003.
24. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies, *J Clin Invest* 101:273-281, 1998.
25. Baeten D, Peene I, Union A, et al: Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies, *Arthritis Rheum* 44:2255-2262, 2001.
26. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Durieux JJ, et al: In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum, *Clin Exp Immunol* 119:544-552, 2000.
27. Dyson HJ, Wright PE: Antigenic peptides, *FASEB J* 9:37-42, 1995.
28. Dorow DS, Shi PT, Carbone FR, et al: Two large immunogenic and antigenic myoglobin peptides and the effects of cyclisation, *Mol Immunol* 22:1255-1264, 1985.
29. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheum* 43:155-163, 2000.
30. Lee DM, Schur PH: Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 62:870-874, 2003.
31. van Venrooij WJ, Zendman AJ: Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis, *Clin Rev Allergy Immunol* 34:36-39, 2008.
32. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW: A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1510-1512, 2005.
33. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP: Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis, *Clin Chim Acta* 386:76-81, 2007.
34. dos Anjos LM, Pereira IA, d'Orsi E, et al: A comparative study of IgG second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) elisas and their combination with IgA third-generation CCP elisa for the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 28:153-158, 2009.
35. Vincent C, Nogueira L, Clavel C, et al: Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA, *Autoimmunity* 38:17-24, 2005.
36. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al: The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin, *J Immunol* 166:4177-4184, 2001.
37. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, et al: Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2287-2295, 2008.
38. Vossenaar ER, Radstake TR, van der HA, et al: Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages, *Ann Rheum Dis* 63:373-381, 2004.
39. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al: Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin, *Arthritis Res Ther* 6:R142-R150, 2004.
40. van Beers JJ, Willemze A, Stammen-Vogelzangs J, et al: Anti-citrullinated fibronectin antibodies in rheumatoid arthritis are associated with human leukocyte antigen-DRB1 shared epitope alleles, *Arthritis Res Ther* 14:R35, 2012.
41. Darrah E, Rosen A, Giles JT, et al: Peptidylarginine deiminase 2, 3 and 4 have distinct specificities against cellular substrates: novel insights into autoantigen selection in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 71:92-98, 2012.
42. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, et al: Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 65:869-879, 2013.
43. Dwivedi N, Upadhyay J, Neeli I, et al: Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps, *Arthritis Rheum* 64:982-992, 2012.
44. Konig MF, Giles JT, Nigrovic PA, et al: Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 75:2022-2028, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, et al: Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 7:R1421-R1429, 2005.
46. Matsuo K, Xiang Y, Nakamura H, et al: Identification of novel citrullinated autoantigens of synovium in rheumatoid arthritis using a proteomic approach, *Arthritis Res Ther* 8:R175, 2006.
47. Suzuki A, Yamada R, Ohtake-Yamanaka M, et al: Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Biochem Biophys Res Commun* 333:418-426, 2005.
48. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, et al: Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 35:1643-1652, 2005.
49. Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, et al: Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis, *Biochem Biophys Res Commun* 341:94-100, 2006.
50. Goeb V, Thomas-L'Otellier M, Daveau R, et al: Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes, *Arthritis Res Ther* 11:R38, 2009.
51. van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, et al: The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and beta-actin, *Arthritis Rheum* 65:69-80, 2013.
52. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al: Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5, 2013.
53. Tutturen AE, Fleckenstein B, de Souza GA: Assessing the citrullinome in rheumatoid arthritis synovial fluid with and without enrichment of citrullinated peptides, *J Proteome Res* 13:2867-2873, 2014.
54. Wang F, Chen FF, Gao WB, et al: Identification of citrullinated peptides in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using LC-MALDI-TOF/TOF, *Clin Rheumatol* 35:2185-2194, 2016.
55. Tilvawala R, Nguyen SH, Maurais AJ, et al: The rheumatoid arthritis-associated citrullinome, *Cell Chem Biol*, 2018.
55a. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 62:2569-2581, 2010.
55b. van de Stadt LA, van Schouwenburg PA, Bryde S, et al: Monoclonal anti-citrullinated protein antibodies selected on citrullinated fibrinogen have distinct targets with different cross-reactivity patterns, *Rheumatology (Oxford)* 52:631-635, 2013.
55c. Ge C, Xu B, Liang B, et al: Structural basis of cross-reactivity of anti-citrullinated protein antibodies, *Arthritis Rheumatol* 71:210-221, 2019.
56. Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al: Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56:2503-2511, 2007.
57. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis, *PLoS One* 7:e35296, 2012.
58. Wagner CA, Sokolove J, Lahey LJ, et al: Identification of anticitrullinated protein antibody reactivities in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 'shared epitope' alleles, *Ann Rheum Dis* 74:579-586, 2015.
59. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al: Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 146:797-808, 2007.
60. Sun J, Zhang Y, Liu L, et al: Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Clin Exp Rheumatol* 32:11-21, 2014.
61. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study, *Arthritis Rheum* 50:709-715, 2004.
62. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, et al: The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis, *J Rheumatol* 30:1691-1695, 2003.
63. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al: Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1731-1736, 2005.
64. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al: Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 62:427-430, 2003.
65. Mewar D, Coote A, Moore DJ, et al: Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 8:R128, 2006.
66. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al: High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study, *Ann Rheum Dis* 67:212-217, 2008.
67. De RL, Peene I, Hoffman IE, et al: Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations, *Ann Rheum Dis* 63:1587-1593, 2004.
68. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, et al: Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:59-64, 2007.
69. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, et al: Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome, *Rheumatology (Oxford)* 45:478-480, 2006.
70. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study, *Rheumatology (Oxford)* 53:1676-1682, 2014.
71. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al: Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, *Ann Rheum Dis* 73:1487-1494, 2014.
72. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al: High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 38:979-982, 2011.
73. Zhu J, Zhou Y, Chen X, et al: A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity, *J Rheumatol* 41:1282-1289, 2014.
74. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, et al: Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 62:940-951, 2010.
75. Marasovic-Krstulovic D, Martinovic-Kaliterna D, Fabijanic D, et al: Are the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies independent predictors of myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 50:1505-1512, 2011.
76. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, De lT, et al: Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61:419-424, 2009.
77. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al: Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells, *Ann Rheum Dis* 67:1488-1492, 2008.
78. Giles JT, Fert-Bober J, Park JK, et al: Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study, *Arthritis Res Ther* 14:R39, 2012.
79. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al: Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 46:70-75, 2007.
80. Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, et al: Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citru-

llinated protein antibody response in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:1719-1724, 2013.
81. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al: Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA, *Clin Rheumatol* 28:611-613, 2009.
82. Fischer A, Solomon JJ, Du Bois RM, et al: Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease, *Respir Med* 106, 2012, 1040-1HQW.
83. Visser K, Verpoort KN, van DH, et al: Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:1194-1195, 2008.
84. Farragher TM, Lunt M, Plant D, et al: Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:664-675, 2010.
85. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al: Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:497-500, 2006.
86. Nielen MM, van SD, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors, *Arthritis Rheum* 50:380-386, 2004.
87. Kurki P, Aho K, Palosuo T, et al: Immunopathology of rheumatoid arthritis. Antikeratin antibodies precede the clinical disease, *Arthritis Rheum* 35:914-917, 1992.
88. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, et al: Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus, *Scand J Immunol* 54:211-219, 2001.
89. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:1526-1533, 2003.
90. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, et al: Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 62:2633-2639, 2010.
91. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al: Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden, *Arthritis Res Ther* 13:R30, 2011.
92. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al: Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 13:R13, 2011.
93. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:2741-2749, 2003.
94. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, et al: The contribution of hla to rheumatoid arthritis, *Clin Genet* 36:178-182, 1989.
95. McDonagh JE, Walker DJ: Incidence of rheumatoid arthritis in a 10-year follow-up study of extended pedigree multicase families, *Br J Rheumatol* 33:826-831, 1994.
96. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset, *Ann Rheum Dis* 65:453-458, 2006.
97. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al: Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis, *Ann Rheum Dis* 67:801-807, 2008.
98. Arlestig L, Mullazehi M, Kokkonen H, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden, *Ann Rheum Dis* 71:825-829, 2012.
99. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al: Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease, *Arthritis Rheum* 58:3000-3008, 2008.
100. Young KA, Deane KD, Derber LA, et al: Relatives without rheumatoid arthritis show reactivity to anti-citrullinated protein/peptide antibodies that are associated with arthritis-related traits: studies of the etiology of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:1995-2004, 2013.
100a. Rantapää Dahlqvist S, Andrade F: Individuals at risk of seropositive rheumatoid arthritis: the evolving story, *J Intern Med* 286(6):627-643, 2019.
101. Shirai H, Blundell TL, Mizuguchi K: A novel superfamily of enzymes that catalyze the modification of guanidino groups, *Trends Biochem Sci* 26:465-468, 2001.
102. Thompson PR, Fast W: Histone citrullination by protein arginine deiminase: is arginine methylation a green light or a roadblock? *ACS Chem Biol* 1:433-441, 2006.
103. McGraw WT, Potempa J, Farley D, et al: Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase, *Infect Immun* 67:3248-3256, 1999.
104. Chavanas S, Mechin MC, Takahara H, et al: Comparative analysis of the mouse and human peptidylarginine deiminase gene clusters reveals highly conserved non-coding segments and a new human gene, *PADI6 Gene* 330:19-27, 2004.
105. Nakashima K, Hagiwara T, Yamada M: Nuclear localization of peptidylarginine deiminase V and histone deimination in granulocytes, *J Biol Chem* 277:49562-49568, 2002.
106. Zhou Y, Chen B, Mittereder N, et al: Spontaneous secretion of the citrullination enzyme PAD2 and cell surface exposure of PAD4 by neutrophils, *Front Immunol* 8:1200, 2017.
107. Cherrington BD, Morency E, Struble AM, et al: Potential role for peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in citrullination of canine mammary epithelial cell histones, *PLoS One* 5:e11768, 2010.
108. Arita K, Hashimoto H, Shimizu T, et al: Structural basis for Ca(2 +)-induced activation of human PAD4, *Nat Struct Mol Biol* 11:777-783, 2004.
109. Witalison EE, Thompson PR, Hofseth LJ: Protein arginine deiminases and associated citrullination: physiological functions and diseases associated with dysregulation, *Curr Drug Targets* 16:700-710, 2015.
110. Esposito G, Vitale AM, Leijten FP, et al: Peptidylarginine deiminase (PAD) 6 is essential for oocyte cytoskeletal sheet formation and female fertility, *Mol Cell Endocrinol* 273:25-31, 2007.
111. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al: Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation, *Arthritis Rheum* 56:3541-3553, 2007.
112. Chang X, Yamada R, Suzuki A, et al: Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 44:40-50, 2005.
113. Arita K, Shimizu T, Hashimoto H, et al: Structural basis for histone N-terminal recognition by human peptidylarginine deiminase 4, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5291-5296, 2006.
114. Slade DJ, Fang P, Dreyton CJ, et al: Protein arginine deiminase 2 binds calcium in an ordered fashion: implications for inhibitor design, *ACS Chem Biol* 10:1043-1053, 2015.
115. Raijmakers R, Zendman AJ, Egberts WV, et al: Methylation of arginine residues interferes with citrullination by peptidylarginine deiminases in vitro, *J Mol Biol* 367:1118-1129, 2007.
116. Darrah E, Andrade F: Rheumatoid arthritis and citrullination, *Curr Opin Rheumatol* 30:72-78, 2018.
117. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, et al: Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin, *J Biol Chem* 271:30709-30716, 1996.
118. Inagaki M, Takahara H, Nishi Y, et al: Ca2 + -dependent deimination-induced disassembly of intermediate filaments involves specific modification of the amino-terminal head domain, *J Biol Chem* 264:18119-18127, 1989.
119. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, et al: Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylimination, *Science* 306:279-283, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

120. Proost P, Loos T, Mortier A, et al: Citrullination of CXCL8 by peptidylarginine deiminase alters receptor usage, prevents proteolysis, and dampens tissue inflammation, *J Exp Med* 205:2085-2097, 2008.
121. Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW, et al: Histone deimination antagonizes arginine methylation, *Cell* 118:545-553, 2004.
122. Jang B, Jeon YC, Choi JK, et al: Peptidylarginine deiminase modulates the physiological roles of enolase via citrullination: links between altered multifunction of enolase and neurodegenerative diseases, *Biochem J* 445:183-192, 2012.
123. Rogers GE, Harding HW, Llewellyn-Smith IJ: The origin of citrulline-containing proteins in the hair follicle and the chemical nature of trichohyalin, an intracellular precursor, *Biochim Biophys Acta* 495:159-175, 1977.
124. Fujisaki M, Sugawara K: Properties of peptidylarginine deiminase from the epidermis of newborn rats, *J Biochem* 89:257-263, 1981.
125. Damgaard D, Senolt L, Nielsen MF, et al: Demonstration of extracellular peptidylarginine deiminase (PAD) activity in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using a novel assay for citrullination of fibrinogen, *Arthritis Res Ther* 16:498, 2014.
126. Christophorou MA, Castelo-Branco G, Halley-Stott RP, et al: Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin, *Nature* 507:104-108, 2014.
127. Zhang X, Gamble MJ, Stadler S, et al: Genome-wide analysis reveals PADI4 cooperates with Elk-1 to activate c-Fos expression in breast cancer cells, *PLoS Genet* 7:e1002112, 2011.
128. Deplus R, Denis H, Putmans P, et al: Citrullination of DNMT3A by PADI4 regulates its stability and controls DNA methylation, *Nucleic Acids Res* 42:8285-8296, 2014.
129. Bicker KL, Thompson PR: The protein arginine deiminases: structure, function, inhibition, and disease, *Biopolymers* 99:155-163, 2013.
130. Ottaviano FG, Handy DE, Loscalzo J: Redox regulation in the extracellular environment, *Circ J* 72:1-16, 2008.
131. Damgaard D, Bjørn ME, Nielsen CH: Reactive oxigen species inhibit catalytic activity of peptidylarginine deiminase, *Ann Rheum Dis* 76:1075, 2017.
132. Andrade F, Darrah E, Gucek M, et al: Autocitrullination of human peptidyl arginine deiminase type 4 regulates protein citrullination during cell activation, *Arthritis Rheum* 62:1630-1640, 2010.
133. Mechin MC, Coudane F, Adoue V, et al: Deimination is regulated at multiple levels including auto-deimination of peptidylarginine deiminases, *Cell Mol Life Sci* 67:1491-1503, 2010.
134. Damgaard D, Bawadekar M, Senolt L, et al: Relative efficiencies of peptidylarginine deiminase 2 and 4 in generating target sites for anti-citrullinated protein antibodies in fibrinogen, alpha-enolase and histone H3, *PLoS One* 13:e0203214, 2018.
135. Blachere NE, Parveen S, Frank MO, et al: High-titer rheumatoid arthritis antibodies preferentially bind fibrinogen citrullinated by peptidylarginine deiminase 4, *Arthritis Rheumatol* 69:986-995, 2017.
136. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al: Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 34:395-402, 2003.
137. Kang CP, Lee HS, Ju H, et al: A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in koreans, *Arthritis Rheum* 54:90-96, 2006.
138. Barton A, Bowes J, Eyre S, et al: A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population, *Arthritis Rheum* 50:1117-1121, 2004.
139. Burr ML, Naseem H, Hinks A, et al: PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population, *Ann Rheum Dis*, 2009.
140. Horikoshi N, Tachiwana H, Saito K, et al: Structural and biochemical analyses of the human PAD4 variant encoded by a functional haplotype gene, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 67:112-118, 2011.
141. Harris ML, Darrah E, Lam GK, et al: Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:1958-1967, 2008.
142. Zhao J, Zhao Y, He J, et al: Prevalence and significance of anti-peptidylarginine deiminase 4 antibodies in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 35:969-974, 2008.
143. Bang SY, Han TU, Choi CB, et al: Peptidyl arginine deiminase type IV (PADI4) haplotypes interact with shared epitope regardless of anti-cyclic citrullinated peptide antibody or erosive joint status in rheumatoid arthritis: a case control study, *Arthritis Res Ther* 12:R115, 2010.
144. Suzuki T, Ikari K, Yano K, et al: PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study, *PLoS One* 8:e61045, 2013.
145. Darrah E, Giles JT, Davis RL, et al: Autoantibodies to peptidylarginine deiminase 2 are associated with less severe disease in rheumatoid arthritis, *Front Immunol* 9:2696, 2018.
146. Naik P, Davis RL, Giles JT, et al: Citrullination is not a determinant in the lack of tolerance to peptidylarginine deiminase 2 and 4 in rheumatoid arthritis, *Rheumatol* 70:2277, 2018.
147. Martinez-Prat L, Lucia D, Ibarra C, et al: Antibodies targeting protein-arginine deiminase 4 (PAD4) demonstrate diagnostic value in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 78:434-436, 2019.
148. Darrah E, Martinez-Prat L, Mahler M: Clinical utility of antipeptidyl arginine deiminase type 4 antibodies, *J Rheumatol*, 2019.
149. Halvorsen EH, Pollmann S, Gilboe IM, et al: Serum IgG antibodies to peptidylarginine deiminase 4 in rheumatoid arthritis and associations with disease severity, *Ann Rheum Dis* 67:414-417, 2008.
150. Halvorsen EH, Haavardsholm EA, Pollmann S, et al: Serum IgG antibodies to peptidylarginine deiminase 4 predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor-alpha blocking agents, *Ann Rheum Dis* 68:249-252, 2009.
151. Darrah E, Yu F, Cappelli LC, et al: Association of baseline peptidylarginine deiminase 4 autoantibodies with favorable response to treatment escalation in rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
152. Darrah E, Giles JT, Ols ML, et al: Erosive rheumatoid arthritis is associated with antibodies that activate PAD4 by increasing calcium sensitivity, *Sci Transl Med* 5:186ra165, 2013.
153. Navarro-Millan I, Darrah E, Westfall AO, et al: Association of anti-peptidyl arginine deiminase antibodies with radiographic severity of rheumatoid arthritis in African Americans, *Arthritis Res Ther* 18:241, 2016.
154. Cappelli LC, Konig MF, Gelber AC, et al: Smoking is not linked to the development of anti-peptidylarginine deiminase 4 autoantibodies in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 20:59, 2018.
155. Giles JT, Darrah E, Danoff S, et al: Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, *PLoS One* 9:e98794, 2014.

155a. Fert-Bober J, Darrah E, Andrade F: Insights into the study and origin of the citrullinome in rheumatoid arthritis, *Immunol Rev*, 2019.

156. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 30:1205-1213, 1987.
157. vdH-vM AH, Huizinga TW: Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets, *Arthritis Res Ther* 10:205, 2008.
158. Huizinga TW, Amos CI, vdH-vM AH, et al: Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins, *Arthritis Rheum* 52:3433-3438, 2005.
159. Ting YT, Petersen J, Ramarathinam SH, et al: The interplay between citrullination and HLA-DRB1 polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis, *J Biol Chem* 293:3236-3251, 2018.
160. Scally SW, Petersen J, Law SC, et al: A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 210:2569-2582, 2013.

161. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, et al: Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles, *Arthritis Rheum* 52:3813-3818, 2005.
162. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, et al: A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 6:R303-308, 2004.
163. vdH-vM AH, Verpoort KN, le CS, et al: The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheum* 56:425-432, 2007.
164. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al: Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 44:291-296, 2012.
165. Johansson M, Arlestig L, Hallmans G, et al: PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease, *Arthritis Res Ther* 8:R19, 2006.
166. Stanford SM, Mustelin TM, Bottini N: Lymphoid tyrosine phosphatase and autoimmunity: human genetics rediscovers tyrosine phosphatases, *Semin Immunopathol* 32:127-136, 2010.
167. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, et al: Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction, *Nat Rev Rheumatol* 14:542-557, 2018.
168. Potempa J, Mydel P, Koziel J: The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 13:606-620, 2017.
169. Scher JU, Abramson SB: The microbiome and rheumatoid arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 7:569-578, 2011.
170. Svard A, Kastbom A, Reckner-Olsson A, et al: Presence and utility of IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project, *Arthritis Res Ther* 10:R75, 2008.
171. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, et al: Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease, *Arthritis Rheum* 65:2545-2554, 2013.
172. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination, *Arthritis Rheum* 54:38-46, 2006.
173. Linn-Rasker SP, vdH-vM AH, van Gaalen FA, et al: Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles, *Ann Rheum Dis* 65:366-371, 2006.
174. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, et al: Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, *Semin Immunol* 23:92-98, 2011.
175. Snir O, Widhe M, von SC, et al: Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles, *Ann Rheum Dis* 68:736-743, 2009.
176. van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW: Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 17:299-304, 2005.
177. Kapitany A, Szabo Z, Lakos G, et al: Associations between serum anti-CCP antibody, rheumatoid factor levels and HLA-DR4 expression in Hungarian patients with rheumatoid arthritis, *Isr Med Assoc J* 10:32-36, 2008.
178. Martinsson K, Johansson A, Kastbom A, et al: Immunoglobulin (Ig) G1 and IgG4 anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) associate with shared epitope, whereas IgG2 anti-CCP associates with smoking in patients with recent-onset rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project), *Clin Exp Immunol* 188:53-62, 2017.
179. Fisher BA, Bang SY, Chowdhury M, et al: Smoking, the HLA-DRB1 shared epitope and ACPA fine-specificity in Koreans with rheumatoid arthritis: evidence for more than one pathogenic pathway linking smoking to disease, *Ann Rheum Dis* 73:741-747, 2014.
180. Sjostrom L, Laurell L, Hugoson A, et al: Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis, *Community Dent Oral Epidemiol* 17:234-236, 1989.
181. Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, et al: Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40:2248-2251, 1997.
182. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, et al: Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis, *J Periodontol* 72:779-787, 2001.
183. de PP, Chapple IL, Buckley CD, et al: Periodontitis in systemic rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 5:218-224, 2009.
184. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, et al: Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis, *Inflammation* 28:311-318, 2004.
185. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al: Peptidylarginine deiminase from porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 62:2662-2672, 2010.
186. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, et al: Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73:263-269, 2014.
187. Goulas T, Mizgalska D, Garcia-Ferrer I, et al: Structure and mechanism of a bacterial host-protein citrullinating virulence factor, Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, *Sci Rep* 5:11969, 2015.
188. Konig MF, Paracha AS, Moni M, et al: Defining the role of porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology, *Ann Rheum Dis* 74:2054-2061, 2015.
189. Quirke AM, Lundberg K, Potempa J, et al: PPAD remains a credible candidate for inducing autoimmunity in rheumatoid arthritis: comment on the article by Konig et al, *Ann Rheum Dis*, 2014.
190. Stobernack T, Glasner C, Junker S, et al: Extracellular proteome and citrullinome of the oral pathogen porphyromonas gingivalis, *J Proteome Res* 15:4532-4543, 2016.
190a. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, et al: Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of porphyromonas gingivalis and aggregatibacter actinomycetemcomitans, *J Clin Med* 8(9):1309, 2019.
191. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al: Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 8:369ra176, 2016.
192. Konig MF, Andrade F: A critical reappraisal of neutrophil extracellular traps (NETs) and NETosis mimics based on differential requirements for protein citrullination, *Front Immunol* 7:461, 2016.
193. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, et al: Rheumatoid arthritis-associated autoimmunity due to aggregatibacter actinomycetemcomitans and its resolution with antibiotic therapy, *Front Immunol* 9:2352, 2018.
194. Dal PM, van der Goot FG: Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion, *Nat Rev Microbiol* 14:77-92, 2016.
195. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, et al: Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:733-741, 2006.
196. Shi J, Sun X, Zhao Y, et al: Prevalence and significance of antibodies to citrullinated human papilloma virus-47 E2345-362 in rheumatoid arthritis, *J Autoimmun* 31:131-135, 2008.
197. Amara K, Steen J, Murray F, et al: Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition, *J Exp Med* 210:445-455, 2013.
198. Amara K, Steen J, Murray F, et al: Retraction: monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition, *J Exp Med* 216:245, 2019.
199. Holmdahl R: The specificity of monoclonal anti-citrullinated protein antibodies: comment on the article by Steen et al, *Arthritis Rheumatol*, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

200. Malmstrom V, Steen J, Klareskog L: *Reply Arthritis Rheumatol*, 2018.
201. Steen J, Forsstrom B, Sahlstrom P, et al: Human plasma cell derived monoclonal antibodies to post-translationally modified proteins recognize amino acid motifs rather than specific proteins, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
202. Elliott SE, Kongpachith S, Lingampalli N, et al: Affinity maturation drives epitope spreading and generation of proinflammatory anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70:1946-1958, 2018.
203. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways, *Arthritis Rheum* 60:1923-1931, 2009.
204. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, et al: Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fcgamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen, *Arthritis Rheum* 58:678-688, 2008.
205. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, et al: Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via toll-like receptor 4 and fcgamma receptor, *Arthritis Rheum* 63:53-62, 2011.
206. Laurent L, Clavel C, Lemaire O, et al: Fcγ receptor profile of monocytes and macrophages from rheumatoid arthritis patients and their response to immune complexes formed with autoantibodies to citrullinated proteins, *Ann Rheum Dis*, 2011.
207. Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, et al: Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2015.
208. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al: Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc lycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74:234-241, 2015.
209. Ge C, Tong D, Liang B, et al: Anti-citrullinated protein antibodies cause arthritis by cross-reactivity to joint cartilage, *JCI Insight* 2, 2017.
210. Wigerblad G, Bas DB, Fernades-Cerqueira C, et al: Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism, *Ann Rheum Dis* 75:730-738, 2016.
211. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj HA, et al: Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss, *Ann Rheum Dis* 75:721-729, 2016.
212. Shi J, Darrah E, Sims GP, et al: Affinity maturation shapes the function of agonistic antibodies to peptidylarginine deiminase type 4 in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 77:141-148, 2018.
213. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al: NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5:178ra140, 2013.
214. Malinin TI, Pekin TJ Jr, Zvaifler NJ: Cytology of synovial fluid in rheumatoid arthritis, *Am J Clin Pathol* 47:203-208, 1967.
215. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria, *Science* 303:1532-1535, 2004.
216. Kenny EF, Herzig A, Kruger R, et al: Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways, *Elife* 6, 2017.
217. Sorice M, Iannuccelli C, Manganelli V, et al: Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: a possible trigger for anti-citrullinated peptide antibodies, *Rheumatology (Oxford)* 55:1374-1385, 2016.
218. Spengler J, Lugonja B, Jimmy YA, et al: Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid, *Arthritis Rheumatol* 67:3135-3145, 2015.
219. Ramponi G, Leaver JL, Grisolia S: Homocitrulline formation following carbamylation of histones with carbamyl phosphate, *FEBS Lett* 16:311-314, 1971.
220. Stark GR, Stein WH, Moore S: Reactions of cyanate present in aqueous urea with amino acids and proteins, *Journal of Biological Chemistry* 235:3177-3181, 1960.
221. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, et al: Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis, *Nat Med* 13:1176-1184, 2007.
222. Mydel P, Wang Z, Brisslert M, et al: Carbamylation-dependent activation of T cells: a novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis, *J Immunol* 184:6882-6890, 2010.
223. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al: Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:17372-17377, 2011.
224. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al: Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73:780-783, 2014.
225. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al: Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:911-915, 2013.
226. Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al: Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis, *J Rheumatol* 42:572-579, 2015.
227. Holzer M, Zangger K, El-Gamal D, et al: Myeloperoxidase-derived chlorinating species induce protein carbamylation through decomposition of thiocyanate and urea: novel pathways generating dysfunctional high-density lipoprotein, *Antioxid Redox Signal* 17:1043-1052, 2012.
228. Verheul MK, Yee A, Seaman A, et al: Identification of carbamylated alpha 1 anti-trypsin (A1AT) as an antigenic target of anti-CarP antibodies in patients with rheumatoid arthritis, *J Autoimmun* 80:77-84, 2017.
229. Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR, et al: Malondialdehyde-acetaldehyde adducts and anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 67:645-655, 2015.
230. Hill GE, Miller JA, Baxter BT, et al: Association of malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) adducted proteins with atherosclerotic-induced vascular inflammatory injury, *Atherosclerosis* 141:107-116, 1998.
231. Tuma DJ: Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury, *Free Radic Biol Med* 32:303-308, 2002.
232. Niemela O: Aldehyde-protein adducts in the liver as a result of ethanol-induced oxidative stress, *Front Biosci* 4:D506-D513, 1999.
233. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S: Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal, *Oxid Med Cell Longev* 2014:360438, 2014.
234. Tuma DJ, Thiele GM, Xu D, et al: Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration, *Hepatology* 23:872-880, 1996.
235. Tuma DJ, Newman MR, Donohue TM Jr, et al: Covalent binding of acetaldehyde to proteins: participation of lysine residues, *Alcohol Clin Exp Res* 11:579-584, 1987.
236. Mikuls TR, Duryee MJ, England BR, et al: Malondialdehyde-acetaldehyde antibody concentrations in rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions, *Int Immunopharmacol* 56:113-118, 2018.
237. Anderson DR, Duryee MJ, Shurmur SW, et al: Unique antibody responses to malondialdehyde-acetaldehyde (MAA)-protein adducts predict coronary artery disease, *PLoS One* 9:e107440, 2014.
238. Rolla R, Vay D, Mottaran E, et al: Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease, *Hepatology* 31:878-884, 2000.
239. Vehkala L, Ukkola O, Kesaniemi YA, et al: Plasma IgA antibody levels to malondialdehyde acetaldehyde-adducts are associated with inflammatory mediators, obesity and type 2 diabetes, *Ann Med* 45:501-510, 2013.
240. Darrah E, Andrade F: Editorial: citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! oh my! entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 67:604-608, 2015.
241. Waaler E: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutintion of sheep blood corpuscles, *Acta Path Microbiol Scan* 17:172-188, 1940.

242. Rose HM, Ragan C, Pearce E, et al: Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis, *Proc Soc Exp Biol Med* 68:1-6, 1948.
243. Edelman GM, Kunkel HG, Franklin EC: Interaction of the rheumatoid factor with antigen-antibody complexes and aggregated gamma globulin, *J Exp Med* 108:105-120, 1958.
244. Henney CS, Stanworth DR: Reaction of rheumatoid factor with the isolated polypeptide chains of human 7s gamma-globulin, *Nature* 201:511-512, 1964.
245. Christian CL: Characterization of the reactant (gamma globulin factor) in the F II precipitin reaction and the F II tanned sheep cell agglutination test, *J Exp Med* 108:139-157, 1958.
246. Franklin EC, Holman HR, Muller-Eberhard HJ, et al: An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 105:425-438, 1957.
247. Plotz CM, Singer JM: The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis, *Am J Med* 21:888-892, 1956.
248. Plotz CM, Singer JM: The latex fixation test. II. Results in rheumatoid arthritis, *Am J Med* 21:893-896, 1956.
249. Shmerling RH, Delbanco TL: The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility, *Am J Med* 91:528-534, 1991.
250. Shmerling RH, Delbanco TL: How useful is the rheumatoid factor? an analysis of sensitivity, specificity, and predictive value, *Arch Intern Med* 152:2417-2420, 1992.
251. Dorner T, Egerer K, Feist E, et al: Rheumatoid factor revisited, *Curr Opin Rheumatol* 16:246-253, 2004.
252. Prentice AG, Hickling P, Wiseman IC, et al: Prospective comparison of laser nephelometry with standard agglutination techniques for detection of rheumatoid factor, *J Clin Pathol* 40:216-220, 1987.
253. Anuradha V, Chopra A: In the era of nephelometry, latex agglutination is still good enough to detect rheumatoid factor, *J Rheumatol* 32:2343-2344, 2005.
254. Randen I, Thompson KM, Pascual V, et al: Rheumatoid factor V genes from patients with rheumatoid arthritis are diverse and show evidence of an antigen-driven response, *Immunol Rev* 128:49-71, 1992.
255. Randen I, Pascual V, Victor K, et al: Synovial IgG rheumatoid factors show evidence of an antigen-driven immune response and a shift in the V gene repertoire compared to IgM rheumatoid factors, *Eur J Immunol* 23:1220-1225, 1993.
256. Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, et al: Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 18:119-122, 1998.
257. Aho K, Palosuo T, Raunio V, et al: When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum* 28:485-489, 1985.
258. Aho K, Heliovaara M, Maatela J, et al: Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 18:1282-1284, 1991.
259. Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, et al: A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor, *Ann Rheum Dis* 59:149-151, 2000.
260. Jansen LM, vdH-B IE, van SD, et al: Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:924-927, 2001.
261. Panayi GS: B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 44(Suppl 2):ii3-ii7, 2005.
262. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al: Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:813-821, 2014.
263. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, et al: IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies, *Ann Rheum Dis* 74:1425-1431, 2015.
264. Anquetil F, Clavel C, Offer G, et al: IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies, *J Immunol* 194:3664-3674, 2015.
265. Hassfeld W, Steiner G, Hartmuth K, et al: Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 32:1515-1520, 1989.
266. Steiner G, Hartmuth K, Skriner K, et al: Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex, *J Clin Invest* 90:1061-1066, 1992.
267. Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, et al: Clinical and immunological aspects of autoantibodies to RA33/hnRNP-A/B proteins—a link between RA, SLE and MCTD, *Mol Biol Rep* 23:167-171, 1996.
268. Meyer O, Tauxe F, Fabregas D, et al: Anti-RA 33 antinuclear autoantibody in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease: comparison with antikeratin and antiperinuclear antibodies, *Clin Exp Rheumatol* 11:473-478, 1993.
269. Skriner K, Sommergruber WH, Tremmel V, et al: Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex—differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease, *J Clin Invest* 100:127-135, 1997.
270. Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, et al: Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study, *Ann Rheum Dis* 69:169-174, 2010.
271. Fritsch R, Eselbock D, Skriner K, et al: Characterization of autoreactive T cells to the autoantigens heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 (RA33) and filaggrin in patients with rheumatoid arthritis, *J Immunol* 169:1068-1076, 2002.
272. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al: Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity, *Cell* 87:811-822, 1996.
273. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al: A new mouse model of rheumatoid arthritis: organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity, *Ryumachi* 37:147, 1997.
274. Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al: From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins, *Immunity* 10:451-461, 1999.
275. Maccioni M, Zeder-Lutz G, Huang H, et al: Arthritogenic monoclonal antibodies from K/BxN mice, *J Exp Med* 195:1071-1077, 2002.
276. Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ: Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease, *Nat Immunol* 2:746-753, 2001.
277. Kassahn D, Kolb C, Solomon S, et al: Few human autoimmune sera detect GPI, *Nat Immunol* 3:411-412, 2002.
278. Schubert D, Schmidt M, Zaiss D, et al: Autoantibodies to GPI and creatine kinase in RA, *Nat Immunol* 3:411-413, 2002.
279. Matsumoto I, Lee DM, Goldbach-Mansky R, et al: Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders, *Arthritis Rheum* 48:944-954, 2003.
280. Holers VM, Banda NK: Complement in the initiation and evolution of rheumatoid arthritis, *Front Immunol* 9:1057, 2018.
281. Goronzy JJ, Weyand CM: Rheumatoid arthritis, *Immunol Rev* 204:55-73, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60

Reactantes de fase aguda

REBECA HABERMAN, CESAR E. FORS NIEVES, BRUCE N. CRONSTEIN Y AMIT SAXENA

PUNTOS CLAVE

- La inflamación comprende un conjunto complejo y muy variable de procesos que representan una respuesta al daño tisular causado por la infección o la lesión.
- La respuesta de fase aguda, un acompañamiento importante de la inflamación, es inducida por citocinas asociadas a la inflamación y comprende una reorquestación de la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado.
- La velocidad de sedimentación globular (VSG), la medida clínica de la inflamación que más se utiliza, depende de numerosas características físicas y químicas de la sangre, muchas de las cuales no están relacionadas con la inflamación.
- La proteína de fase aguda por excelencia, la proteína C reactiva (CRP), no solo es útil como biomarcador en la clínica, sino que también desempeña una función en la defensa del huésped mediante el reconocimiento de sustratos biológicos, la activación de la vía del complemento y la unión a leucocitos.
- Durante la inflamación se secretan citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y otros productos de las células inflamatorias activadas que desempeñan funciones en la respuesta inflamatoria, pero varios problemas limitan la utilidad clínica de su cuantificación con fines clínicos habituales.
- La CRP y la VSG pueden reflejar la actividad patológica y relacionarse con el pronóstico de la enfermedad en la artritis reumatoide, pero generalmente no son útiles para el diagnóstico diferencial.
- Aunque la CRP y la VSG se relacionan con la actividad clínica en muchas enfermedades reumáticas inflamatorias, todavía no se ha explicado la ausencia de respuesta o la respuesta modesta de la CRP que se observa en algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico activo.
- Los aumentos menores de la CRP, dentro del rango normal de referencia de la población, se asocian a un mayor riesgo de infarto de miocardio, pero son inespecíficos (especialmente en pacientes con enfermedad reumática). El incremento menor de la CRP se asocia a factores de riesgo bien reconocidos de las enfermedades cardiovasculares, lo que puede explicar su valor predictivo.

Introducción

La respuesta inflamatoria es la defensa natural del organismo contra el daño tisular incontrolado causado por la infección o por lesiones. Se produce durante la fase aguda de un acontecimiento incitador y, si el estímulo no se elimina, en una fase supuestamente de curación crónica. Cuando son excesivas o incontroladas, estas respuestas tienen el potencial de causar un daño significativo al huésped a través de procesos como enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y *shock* séptico.

El concepto de inflamación en sí ha evolucionado a lo largo de miles de años. Celso describió por primera vez los signos cardinales de enrojecimiento, hinchazón, calor y dolor en el siglo I a. C. El quinto signo, la pérdida de la función, suele atribuirse a Galeno en el siglo II[1]. Desde entonces se han realizado incontables avances en la comprensión de la inflamación, desde los hallazgos histológicos de células inflamatorias dentro de los tejidos hasta el descubrimiento de mediadores hematológicos y solubles, como las citocinas y el complemento. Además, se han aclarado las vías de señalización moleculares que dirigen tanto sus efectos protectores como las respuestas inapropiadas perjudiciales (v. caps. 20, 27 y 28).

El aumento de los conocimientos sobre los mecanismos de la respuesta inflamatoria ha llevado a una apreciación de su gran complejidad. Los procesos moleculares y microscópicos son diferentes durante las fases aguda y crónica, y varios tipos de estímulos exógenos y endógenos (p. ej., bacterias, virus, parásitos, cristales, alérgenos y la isquemia) inducen diversas respuestas. Más recientemente, la función del medio de la respuesta inflamatoria, especialmente en el endotelio vascular, ha adquirido una importancia considerable[2]. Además, se han observado redundancias inherentes de las funciones, como interacciones entre los mediadores de la inflamación, que permiten una respuesta amplia y eficaz pero dificultan la comprensión de las vías de la inflamación de una manera lineal. Estas complejidades se han traducido en una definición vaga y en la continua dependencia de los signos cardinales macroscópicos finales para unir todos los procesos en curso, y además son las que dan lugar a la imprecisión de la evaluación de la inflamación mediante pruebas analíticas.

Las anomalías hematológicas básicas pueden dar pistas sobre la presencia de inflamación, pero distintos patrones suelen asociarse a las causas subyacentes y no se encuentran de forma universal. La leucocitosis puede observarse en infecciones, enfermedades agudas por cristales y algunos trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad de Still del adulto. La anemia suele asociarse a ciertas enfermedades que causan inflamación crónica, como la artritis reumatoide (AR). La trombocitosis reactiva es secundaria a la liberación de citocinas después de un episodio infeccioso o inflamatorio desencadenante, y se han descrito a nivel molecular la función de las plaquetas y los mediadores derivados de plaquetas en la estimulación de la inflamación[3].

Las pruebas analíticas más utilizadas por los médicos para obtener información sobre la extensión de la inflamación son las que miden la reacción de fase aguda. En respuesta a la lesión, las células inflamatorias locales segregan citocinas que influyen en el hígado para aumentar o disminuir la producción de varias proteínas. La velocidad de sedimentación globular (VSG) ha sido el marcador clásico de la inflamación, y la proteína C reactiva (CRP) sérica ha ido adoptando un papel cada vez más destacado. Se han reconocido otros nuevos marcadores inflamatorios, como la procalcitonina, pero aún no se ha determinado del todo su utilidad clínica.

Se han observado aumentos de la CRP, especialmente menores, en numerosos trastornos que tradicionalmente no se han considerado

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

inflamatorios y afectan de forma más significativa al sistema cardiovascular. Esto ha arrojado luz sobre la inflamación subclínica como un posible factor en la patogenia de enfermedades no reumáticas.

Respuesta de fase aguda

A los pocos minutos de producirse una lesión tisular, la activación del sistema inmunitario innato induce la producción de citocinas, lo que origina una respuesta de fase aguda multisistémica en la que participan el hígado, el sistema vascular, la médula ósea y el sistema nervios central[4,5]. Muchos elementos de la reacción pueden considerarse parte de la respuesta innata y son de tipo defensivo o adaptativo[6]. Los estudios en ratones sugieren que la expresión hasta de un 7% del conjunto de genes reguladores sufre cambios significativos durante la inflamación y que la inducción de genes de fase aguda en el hígado está mediada por el factor de transcripción transductor de la señal y activador de la transcripción 3 (STAT3)[7-9].

Aunque la respuesta de fase aguda puede desencadenar numerosos efectos neuroendocrinos, hematopoyéticos y metabólicos, se hace un seguimiento de los cambios en las proteínas plasmáticas sintetizadas por los hepatocitos como signos de inflamación subyacente (tablas 60.1 y 60.2). Una proteína de fase aguda es aquella cuya concentración plasmática se ve alterada respecto al valor de referencia al menos en un 25% durante la inflamación; las respuestas varían en términos de concentración y cinética (fig. 60.1)[10]. Las concentraciones de CRP y amiloide sérico A (SAA) aumentan más de 1.000 veces durante la infección aguda y alcanzan el valor máximo a los 2-3 días. Las concentraciones de otras proteínas son máximas durante periodos más largos y pueden variar desde un aumento del 50% del complemento y la ceruloplasmina hasta una amplificación de varias veces en la haptoglobina, el fibrinógeno, el inhibidor de la α_1-proteinasa y la α_1-glucoproteína ácida. Otras son proteínas de fase aguda negativas, cuyas concentraciones caen durante la respuesta inflamatoria, como la antitrombina III, la proteína S, la prealbúmina, la albúmina, la transferrina y la apolipoproteína A-I[4,5].

La estimulación hepática de las proteínas de fase aguda es inducida por citocinas liberadas por monocitos activados, macrófagos, neutrófilos, linfocitos citolíticos naturales (NK) y células endoteliales que actúan en primera línea en la respuesta inflamatoria. La principal citocina que influye en el hígado es la interleucina (IL) 6, que durante un tiempo se denominó *factor estimulante de hepatocitos*. Es probable que medie la expresión de la proteína a través de las vías de la cinasa Janus (JAK) y STAT3, así como miembros de la familia C/EBP y proteínas Rel (factor nuclear κB [NF-κB])[9,11]. Durante las primeras fases, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) sinergizan con la IL-6 y aumentan su producción, pero sus funciones son limitadas[12]. El receptor de IL-6 soluble amplifica los efectos de la IL-6 tanto a nivel local como sistémico. La IL-6 también desempeña una función protectora durante la enfermedad, induciendo la expresión de un antagonista del receptor de IL-1[13].

La concentración de proteínas de fase aguda no es uniforme en cuanto a su expresión, lo que probablemente se relacione con el estado fisiopatológico subyacente y esté regulado por diferentes combinaciones e interacciones de citocinas[4]. Las funciones de las proteínas de fase aguda se analizan a lo largo del capítulo, pero se ha descubierto que comprenden la participación directa en la defensa del huésped mediante la activación del complemento, la inhibición de proteinasas y la actividad antioxidante[14]. Sin embargo, es posible que algunos de los efectos de las proteínas descritos *in vitro* no sean relevantes *in vivo*.

Velocidad de sedimentación globular

Aunque es una forma indirecta de detectar las concentraciones elevadas de proteínas de fase aguda, ha sido el marcador de la inflamación más utilizado durante casi un siglo. La VSG se determina poniendo sangre en un tubo vertical y midiendo la velocidad a la que caen los eritrocitos. Los antiguos griegos reconocían el aumento de la sedimentación de los eritrocitos como una forma de detectar «malos humores corporales», pero nuestros conocimientos modernos y el uso de la sedimentación de los eritrocitos como prueba se deben al alemán Fahraeus[15], que en 1918 determinó que ciertas proteínas plasmáticas, especialmente el fibrinógeno, son capaces de reducir la carga electrostática de la superficie de los eritrocitos, por lo que pueden agregarse, formar ovillos y caer más deprisa.

Varios factores intervienen en la aceleración de la VSG. Las proteínas plasmáticas asimétricas, como el fibrinógeno y, en menor medida, las α_2, β y γ globulinas, disminuyen la carga negativa de los eritrocitos (potencial zeta) que impide la formación de ovillos. Los propios factores de los eritrocitos desempeñan un papel, ya que las proporciones plasmáticas en los estados anémicos faciliten la formación de ovillos. Sin embargo, la microcitosis, la policitemia y los eritrocitos con formas anormales (p. ej., drepanocitos y esferocitos) dificultan la agregación y reducen la VSG[16]. Las alteraciones que elevan el fibrinógeno, aunque no se consideran necesariamente inflamatorias, pueden aumentar la VSG. Comprenden el embarazo, la diabetes, la nefropatía y la cardiopatía. Los aumentos importantes de la concentración de una sola especie molecular, como una inmunoglobulina monoclonal en el mieloma múltiple, también incrementan la sedimentación[17]. La VSG aumenta en la obesidad, como la CRP, posiblemente debido a la secreción de IL-6 por los adipocitos[18]. Factores como los glucocorticoides, la crioglobulinemia, la hipofibrinogenemia y la hiperviscosidad disminuyen el valor[5]. La dinámica físico-química que permite la sedimentación ha sido motivo continuo de debate, y se han presentado modelos dispares para explicar cómo interactúan las proteínas de las superficies celulares para producir agregación de eritrocitos[19].

Aunque las pruebas nuevas y rápidas para la VSG han demostrado ser prometedoras, el International Committee for Standardization in Hematology sigue recomendando la técnica de Westergren para analizar la sangre anticoagulada[20-23]. Los límites de referencia se establecen localmente, pero los límites superiores aceptados habitualmente que se consideran normales son de 15 mm/h para los hombres y de 20 mm/h para las mujeres; sin embargo, la VSG aumenta con la edad y varía según la raza, lo que pone en duda la fiabilidad de la prueba[24]. Se ha utilizado con regularidad una fórmula simple para calcular el límite superior de la VSG normal a cualquier edad: en los hombres, la edad en años se divide entre dos; en las mujeres, se suma 10 a la edad en años y el resultado se divide entre dos. A pesar de la capacidad para controlar la edad, se han observado otras limitaciones de la prueba, que se enumeran en la tabla 60.3. Las virtudes relativas de la determinación de la CRP han disminuido algo la utilidad de la VSG, pero sigue siendo una prueba sencilla y barata, respaldada por numerosas publicaciones. Por tanto, sigue desempeñando una función prominente en la práctica clínica.

Proteína C reactiva

Es una proteína de fase aguda cuya concentración sérica refleja la inflamación en curso mejor que otras pruebas en la mayoría de las enfermedades, pero no en todas[25]. La CRP se identificó en 1930, cuando se descubrió que los sueros obtenidos de pacientes con infección por *Streptococcus pneumoniae* contenían una proteína que podía unirse al polisacárido C de la pared celular bacteriana. Esta proteína circula como un pentámero de 115 kDa de subunidades de 23 kDa unidas con enlaces no covalentes, que se ha conservado en gran medida durante cientos de millones de años de evolución. En contraste con las inmunoglobulinas y los componentes del complemento, en los seres humanos no se ha descrito la deficiencia de CRP. Los estudios de asociación en todo el genoma realizados recientemente han demostrado que al menos siete locus distintos participan en la expresión basal de la CRP[26-28], que se regula positi-

TABLA 60.1 Proteínas de fase aguda humanas

Proteínas plasmáticas que aumentan en la inflamación

Sistema del complemento
- C3
- C4
- C9
- Factor B
- Inhibidor de C1
- Proteína de unión a C4b
- Lectina de unión a manosa

Sistema de la coagulación y fibrinolítico
- Fibrinógeno
- Plasminógeno
- Activador del plasminógeno tisular
- Urocinasa
- Proteína S
- Vitronectina
- Inhibidor del activador del plasminógeno 1

Antiproteasas
- Inhibidor de α-proteasa
- α-antiquimotripsina
- Inhibidor de tripsina secretora pancreática
- Inhibidores de inter-α-tripsina

Proteínas de transporte
- Ceruloplasmina
- Haptoglobina
- Hemopexina

Participantes en la respuesta inflamatoria
- Fosfolipasa secretada A2
- Proteína de unión a lipopolisacáridos
- Antagonista del receptor de interleucina 1
- Factor estimulante de colonias de granulocitos

Otras
- Proteína C reactiva
- Amiloide sérico A
- α-glucoproteína ácida
- Fibronectina
- Ferritina
- Angiotensinógeno

Proteínas plasmáticas que disminuyen en la inflamación

- Albúmina
- Transferrina
- Transtiretina
- α-HS glucoproteína
- α-fetoproteína
- Globulina de unión a tiroxina
- Factor de crecimiento similar a la insulina I
- Factor XII

HS, Heremans-Schmid.

Tomado de Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448-454, 1999.

vamente tras la estimulación por los factores de transcripción C/EBP y Rel[29]. Está presente en concentraciones traza en el plasma de todos los seres humanos (aproximadamente, 1 mg/l, con concentraciones más elevadas en las mujeres y en las personas de edad avanzada). La CRP del plasma es sintetizada por los hepatocitos, aunque se han señalado otros sitios de producción local y posiblemente de secreción mínima.

No se conocen las funciones exactas de la CRP, que pueden ser diversas, pero presenta importantes capacidades de reconocimiento y activación y se une a numerosos ligandos[30]. La CRP reconoce la fosfocolina, los fosfolípidos, la fibronectina, la cromatina y las histonas, todos los cuales están expuestos en los sitios de lesión tisular y por las células apoptósicas; la CRP puede dirigirse a ellos para su eliminación[31]. La CRP es un puente entre la inmunidad innata y adaptativa mediante la activación de la vía clásica del complemento y la interacción con las células del sistema inmunitario a través de la unión a los receptores Fcγ[32,33]. Induce citocinas inflamatorias, factores tisulares y la diseminación del receptor de IL-6, y todos producen un aumento dependiente del complemento de la lesión tisular[31]. Otras funciones de la CRP son antiinflamatorias, como la promoción de la eliminación no inflamatoria de las células apoptósicas y la prevención de la adhesión de los neutrófilos al endotelio[33,34]. Por tanto, la CRP puede tener muchas funciones fisiopatológicas durante el curso del proceso inflamatorio[14,35].

Después de un estímulo inflamatorio agudo, la concentración de CRP aumenta rápidamente y alcanza el valor máximo a los 2-3 días en una magnitud que refleja la extensión de la lesión tisular. Si el estímulo se ha eliminado, las concentraciones séricas de CRP caen rápidamente, con una semivida de aproximadamente 19 h[36]. Se observa un aumento persistente de la CRP en estados inflamatorios crónicos o infecciosos, como la AR activa o la tuberculosis pulmonar, y también puede apreciarse en las neoplasias malignas extensas.

Los inmunoanálisis y la nefelometría láser se han utilizado, a un coste modesto, para cuantificar las concentraciones séricas de CRP. La mayoría de los adultos sanos tienen concentraciones inferiores a 0,3 mg/dl. La importancia del aumento menor de la CRP es un tema de debate y se analiza más adelante. Sin embargo, los métodos habituales de determinación de la CRP son menos precisos en concentraciones en el intervalo de 0,3 a 1 mg/dl, por lo que se han utilizado métodos de alta sensibilidad para medir con precisión estos valores. Generalmente las concentraciones superiores a 1 mg/dl reflejan una enfermedad inflamatoria clínicamente significativa[10,37]. Puede considerarse que las concentraciones de 1 a 10 mg/dl representan un aumento moderado y las concentraciones superiores a 10 mg/dl indican incrementos notables. La mayoría de los pacientes con concentraciones extremadamente altas (p. ej., >15 mg/dl) tienen infección bacteriana. En un estudio se observó que la infección estaba presente en el 88% de los pacientes con concentraciones de CRP superiores a 50 mg/dl[38]. En la tabla 60.4 se enumeran las alteraciones clínicas asociadas a diferentes grados de aumento de la CRP, y en la figura 60.2 se muestra el rango de concentraciones de la CRP en muchas enfermedades reumáticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 60.2 Otros fenómenos de la fase aguda

Cambios neuroendocrinos

Fiebre, somnolencia y anorexia
Aumento de la secreción de hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y cortisol
Aumento de la secreción de hormona antidiurética
Disminución de la producción del factor de crecimiento similar a la insulina I
Aumento de la secreción suprarrenal de catecolaminas

Cambios hematopoyéticos

Anemia de enfermedad crónica
Leucocitosis
Trombocitosis

Cambios metabólicos

Pérdida de masa muscular y balance de nitrógeno negativo
Disminución de la gluconeogénesis
Osteoporosis
Aumento de la lipogénesis hepática
Incremento de la lipolisis en el tejido adiposo
Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa en los tejidos muscular y adiposo
Caquexia

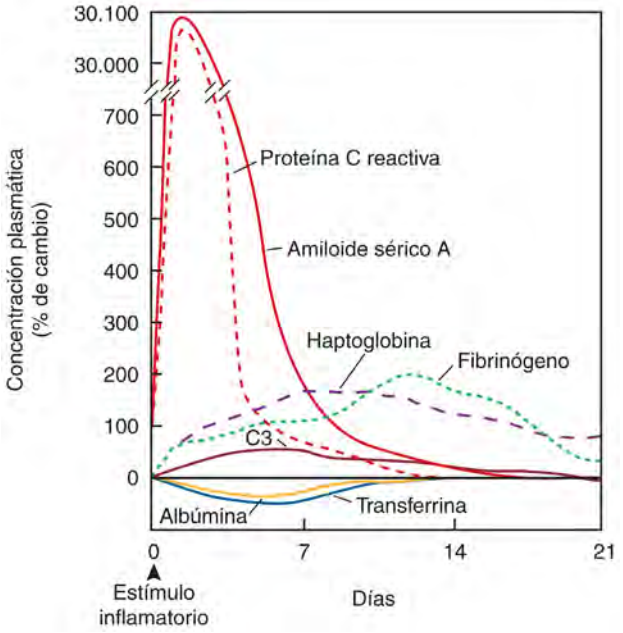
Cambios hepáticos

Aumento de metalotioneína, óxido nítrico sintasa inducible, hemooxigenasa, superóxido de manganeso dismutasa e inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1
Disminución de la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa

Cambios en los componentes no proteínicos del plasma

Hipocincemia, hipoferremia e hipercupremia
Aumento de las concentraciones plasmáticas de retinol y glutatión

Tomado de Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448-454, 1999.



● **Fig. 60.1** Cambios típicos de las proteínas de fase aguda plasmáticas después de un estímulo inflamatorio moderado. Se observan varios patrones de respuesta: proteínas de fase aguda mayores, aumento de 100 veces (p. ej., proteína C reactiva y amiloide sérico A); proteínas de fase aguda moderadas, aumento de dos a cuatro veces (p. ej., fibrinógeno y haptoglobina); proteínas de fase aguda menores, aumento del 50 al 100% (p. ej., complemento C3), y proteínas de fase aguda negativas, disminución (p. ej., albúmina y transferrina). (Modificado de Gitlin JD, Colten HR: Molecular biology of the acute-phase plasma proteins. In: Pick E, Landy M, editors: *Lymphokines*, vol. 14, San Diego, 1987, Academic Press, pp 123-153.)

Hay que reconocer varias limitaciones asociadas al uso de la determinación de la CRP. Se ha observado falta de uniformidad en las concentraciones registradas entre los laboratorios, y los valores pueden transmitirse en mg/l, µg/ml o mg/dl. Al igual que en la VSG, los estudios poblacionales muestran una distribución sesgada, en lugar de gaussiana, lo que hace que las pruebas estadísticas paramétricas no sean apropiadas para la interpretación de los datos de la CRP. Se han registrado diferencias poblacionales en las concentraciones de CRP en EE. UU. entre sexos y entre grupos raciales. Posiblemente esto también resulte una cuestión prevalente en la práctica en otras poblaciones en el ámbito mundial. El aumento de la CRP en las personas de edad avanzada puede representar trastornos relacionados con la edad, cuya patogenia puede implicar inflamación de bajo grado, lo que complica la cuestión de qué valores se consideran normales[39].

Procalcitonina

Recientemente la procalcitonina (PCT), un propéptido de la calcitonina, ha recibido mayor atención como una medida útil para diferenciar entre la infección bacteriana aguda y otros síndromes inflamatorios y febriles. La PCT, que normalmente se produce en las células C de la glándula tiroidea, usualmente se escinde en calcitonina, catacalcina y un residuo N-terminal. En circunstancias normales no se libera en el torrente sanguíneo, pero en las infecciones plasmáticas graves la concentración puede aumentar de forma espectacular[40,41]. Curiosamente, esto no conduce a un incremento de la concentración o la actividad de la calcitonina en el plasma. En este momento todavía no se conocen el sitio exacto donde se produce la PCT ni su función fisiopatológica durante la infección y la sepsis[42].

En los seres humanos sanos la concentración de PCT es indetectable o muy baja (<0,1 ng/ml). Durante la infección bacteriana sistémica las concentraciones pueden aumentar hasta más de 100 ng/ml. Las pruebas de diagnóstico actualmente disponibles miden la parte de calcitonina/N-ProCT de la proteína y, por tanto, solo un fragmento de la cadena de 114 a 116 aminoácidos de la prohormona. El valor de referencia útil para excluir la sepsis y la inflamación sistémica es menor o igual a 0,2 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 0,5 ng/ml deben interpretarse como anormales y apuntan a sepsis. Después de alcanzar la concentración máxima, la PCT circulante tiene una semivida de aproximadamente 22-35 h en el suero, y su concentración disminuye con una tasa de desaparición del plasma del 50% aproximadamente en 1-1,5 días. Cabe señalar que en los pacientes con disfunción renal grave esta tasa puede prolongarse, pero no se produce acumulación[43].

Para diferenciar la infección de otras fuentes de inflamación, los estudios han demostrado que los valores séricos elevados de PCT tienen una especificidad notablemente más alta para infección que la VSG y la CRP[44-48]. La PCT se ha estudiado extensamente como herramienta clínica para facilitar la decisión sobre el momento en el que se deben iniciar y detener los antibacterianos en los pacientes con neumonía[49,50] y también se ha mostrado prometedora para distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas de fiebre después de

TABLA 60.3 Comparación entre la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva

	Velocidad de sedimentación globular	Proteína C reactiva
Ventajas	Mucha información clínica en la bibliografía médica Puede reflejar el estado de salud general	Respuesta rápida a los estímulos inflamatorios Puede detectarse un amplio rango de valores clínicamente relevantes No se ve afectada por la edad y el sexo Refleja el valor de una única proteína de fase aguda Puede medirse en sueros almacenados La medición es precisa y reproducible
Inconvenientes	Se ve afectada por la morfología de los eritrocitos Se ve afectada por la anemia y la policitemia Refleja las concentraciones de muchas proteínas plasmáticas, y no todas son proteínas de fase aguda Responde lentamente a los estímulos inflamatorios Requiere muestras frescas Puede verse afectada por fármacos	No es sensible a los cambios de la actividad patológica en el lupus eritematoso sistémico

TABLA 60.4 Estados asociados al aumento de la concentración de proteína C reactiva

Normal o aumento menor (<1 mg/dl)

Ejercicio intenso
Resfriado común
Embarazo
Gingivitis
Convulsiones
Depresión
Resistencia a la insulina y diabetes
Varios polimorfismos genéticos
Obesidad

Aumento moderado (1-10 mg/dl)

Infarto de miocardio
Neoplasias malignas
Pancreatitis
Infección de las mucosas (bronquitis o cistitis)
La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas
Artritis reumatoide

Aumento notable (>10 mg/dl)

Infección bacteriana aguda (80-85%)
Traumatismo mayor
Vasculitis sistémica

la cirugía ortopédica, en la que la VSG y la CRP pueden ser difíciles de interpretar[51-53]. Por todos estos motivos, sigue siendo una herramienta intrigante en el contexto de la enfermedad autoinmunitaria, frecuente en casos con medicación inmunosupresora y con riesgos de infección más altos.

Todavía no se ha establecido completamente la función de la PCT como biomarcador de la infección en las enfermedades autoinmunitarias. En contraste con la CRP, las concentraciones de PCT no aumentan en la mayoría de los casos de inflamación no infecciosa o infección no bacteriana. Los valores altos de PCT en pacientes con trastornos autoinmunitarios tienen más probabilidades de dar a entender una infección bacteriana o micótica simultánea que una inflamación de la propia enfermedad autoinmunitaria[44,48,54]. Sin embargo, las excepciones a esta regla comprenden algunos síndromes de vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Still del adulto[55,56] y la granulomatosis con poliangitis[57], en los que los estudios observacionales han demostrado concentraciones elevadas de PCT en pacientes sin evidencia de infección bacteriana. Para distinguir entre una infección y un brote de lupus eritematoso sistémico (LES)[58-62], así como entre una infección y un brote agudo de gota[63,64], los datos son contradictorios, y en este momento no puede hacerse ninguna afirmación definitiva sobre la utilidad de la PCT.

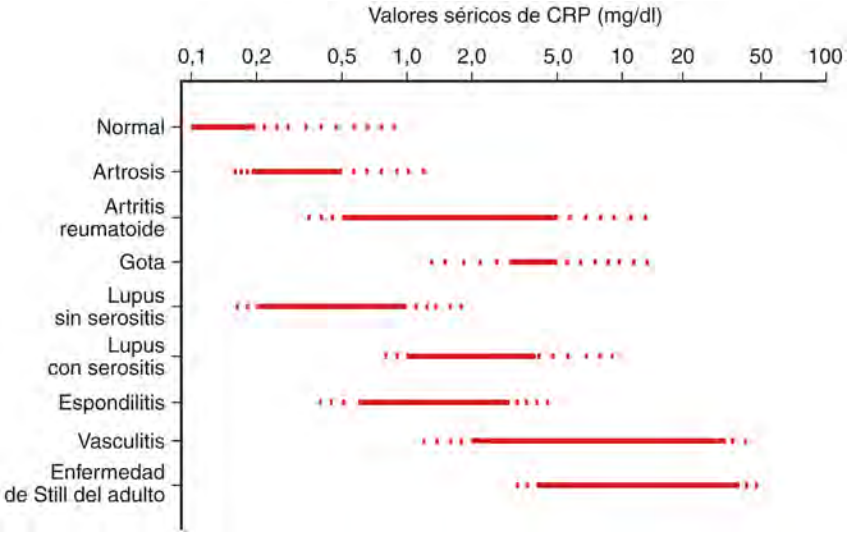
Calprotectina

La fecal se está usando cada vez con más frecuencia en el diagnóstico de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). La calprotectina es una proteína de unión al calcio y al zinc (heterodímero de S100A8/S100A9) presente sobre todo en los neutrófilos y supone hasta el 60% de las proteínas del citoplasma[65]. Está en menor cantidad en los monocitos y los macrófagos[66]. Al producirse el reclutamiento de leucocitos a la mucosa intestinal en la inflamación, la calprotectina se libera al espacio epitelial. El valor de calprotectina guarda relación con la migración de los granulocitos a través de la pared intestinal, como se pone de manifiesto por la excreción de granulocitos neutrofílicos marcados con indio-111[67]. Se desconoce el papel exacto de la calprotectina, pero posee propiedades bactericidas y fungicidas. También puede actuar como ligando endógeno del receptor 4 tipo Toll activando efectos proinflamatorios, como una regulación al alza de la IL-6[68-72].

La calprotectina está presente en saliva, orina, líquido sinovial y heces. Se encuentra sobre todo en las heces, donde las concentraciones suelen ser más altas que en otros líquidos corporales, y la proteína puede permanecer estable a temperatura ambiente hasta 7 días[68,73]. Aunque el intervalo normal de la calprotectina fecal suele ser de 10 a 50-60 µg/mg, el intervalo exacto depende del análisis. El intervalo normal varía con la edad; en los extremos de la vida, y particularmente en los niños menores de 5 años, los niveles suelen ser más altos de los considerados normales[74,75]. En los niños pequeños esta diferencia parece deberse al aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y a diferencias en la flora intestinal.

La calprotectina permite distinguir entre la EII y la enfermedad no orgánica (como el síndrome del intestino irritable), y en un metaanálisis reciente muestra una sensibilidad del 72-95% y una especificidad del 74-96%[76-78]. También se puede usar para monitorizar la actividad de la enfermedad en la EII. Los valores de calprotectina fecal guardan relación con la actividad clínica y endoscópica de la enfermedad[79-81] y resultan útiles para predecir la recaída en los pacientes con enfermedad conocida[82]. Sin embargo, la calprotectina no es específica de la EII. Los valores de calprotectina están elevados en otras causas de inflamación intestinal, como sucede al usar antiinflamatorios no esteroideos o ácido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 60.2** Rango de concentraciones de proteína C reactiva (CRP) en la enfermedad reumática. Estimaciones esperadas por los autores de las concentraciones de CRP (mg/dl) en algunas enfermedades reumáticas.

acetilsalicílico[83,84], en el cáncer colorrectal[85], en infecciones gastrointestinales[86,87] y en la diverticulitis[88,89]. Además, la ingesta de fibra en la dieta y la actividad física pueden influir sobre los valores medidos de calprotectina[75].

Los valores de calprotectina también están elevados en otros trastornos autoinmunitarios. En la AR sus valores están aumentados en el líquido sinovial, probablemente producidos por el *pannus,* y en el suero en comparación con los pacientes con artrosis[90,91]. Además, los valores de calprotectina en el suero y en el líquido sinovial son más altos en los pacientes con positividad para el factor reumatoide y antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP)[31], guardan relación con las puntuaciones de actividad de la enfermedad, como el Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28)[91,92] y representan factores predictivos independientes de la progresión erosiva y de la respuesta terapéutica[93]. Los valores de calprotectina también están elevados en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con espondiloartritis axial y guardan relación con la eficacia del tratamiento[94]. Los pacientes con psoriasis aislada predicen también valores altos de calprotectina desde los queratinocitos, pero son más bajos que en pacientes equiparables con artritis psoriásica, lo que recalca la importancia de la membrana sinovial en la producción de la calprotectina[95]. Aunque la espondiloartritis también se ha asociado a un incremento de la calprotectina fecal[96], es probable que refleje inflamación intestinal subclínica más que la inflamación articular propiamente dicha[97,98].

El LES también se ha asociado a valores más altos de calprotectina y a la actividad y los brotes de la enfermedad[99,100]. Otros cuadros que se han asociado a valores elevados de calprotectina son la enfermedad de Still del adulto[101], la gota[102], el síndrome de Sjögren[103], la esclerodermia[103], la enfermedad de Behçet[104] y la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)[105,106].

Otras proteínas de fase aguda

Su determinación ha tenido una utilidad clínica limitada porque sus respuestas a la lesión tisular suelen ser más lentas, y la magnitud de los cambios de su concentración es menor que en la CRP. El SAA, una familia de proteínas circulantes producidas por los hepatocitos, los adipocitos, los macrófagos y los sinoviocitos similares a fibroblastos, se ha relacionado con la actividad de la enfermedad en trastornos inflamatorios[107]. Sin embargo, la prueba fiable para el SAA de fase aguda no está disponible de forma generalizada, y los datos sobre las concentraciones esperadas en la enfermedad son limitados. La ferritina sérica aumenta moderadamente impulsada por citocinas, como IL-1, 6 y 18, y TNF. Las concentraciones suelen ser elevadas en la enfermedad de Still del adulto y el LES y se relacionan con la actividad de la enfermedad[108,109]. La hepcidina, un péptido antimicrobiano derivado del hígado y regulador de la homeostasis del hierro, es inducida por la inflamación, y por la IL-6 en particular[110]. Sus concentraciones se incrementan en paralelo con las de la ferritina, y es importante en el desarrollo de la anemia de la enfermedad crónica, actuando como un regulador negativo de la absorción de hierro y la liberación de hierro de los macrófagos teleológicamente para privar de hierro a los microbios[111]. La transferrina, que se une al hierro y lo transporta, es una proteína de fase aguda negativa.

La apolipoproteína A-I, el principal componente proteínico de la lipoproteína de alta densidad, es otra proteína de fase aguda negativa. En las enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR y el LES, la disminución de su concentración puede contribuir al aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos[112,113]. La albúmina y la prealbúmina (transtiretina) séricas también son proteínas de fase aguda negativas, aunque su determinación no resulta más útil para el diagnóstico o el pronóstico que las pruebas estándar[114]. Las fracciones del complemento séricas disminuyen cuando el sistema se activa en ciertos trastornos autoinmunitarios, pero en el resto de los casos aumentan durante la respuesta de fase aguda.

Citocinas

Aunque no son proteínas de fase aguda en el sentido clásico, muestran el comportamiento de fase aguda más llamativo entre todas las proteínas circulantes. La IL-6 responde drásticamente a la lesión tisular, con cambios de la concentración más rápidos y mayores que los de la CRP o el SAA. Las inflamaciones aguda y crónica se asocian a incrementos de la IL-6, y las concentraciones séricas de esta citocina se relacionan con la gravedad y el curso de la enfermedad en la AR, la artritis juvenil, la espondilitis anquilosante y la polimialgia reumática (PMR)[115,116]. También es más sensible que la VSG para la detección de la actividad de la enfermedad en la arteritis de células gigantes (ACG)[117]. Las concentraciones de IL-6 pueden ser útiles para el seguimiento de la inflamación cuando los hepatocitos están dañados hasta el punto de que no son capaces de sintetizar proteínas de fase aguda[4]. Conocer los valores del receptor de IL-6 soluble también puede ser útil en este caso. La importancia de las citocinas, como el TNF y las IL-1 y 6 se ha determinado por la disminución con éxito de

TABLA 60.5 Productos de las células/matriz del tejido diana inflamatorias, endoteliales y residentes

Citocinas y moléculas relacionadas

Citocinas:
- IL-1
- IL-6
- IL-12
- IFN-α
- TNF

Factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos
Antagonista del receptor de IL-1

Productos de las células inflamatorias y endoteliales

Calprotectina
Factor von Willebrand
Moléculas de adhesión solubles (p. ej., sVCAM y sE-selectina)
Ácido hialurónico
Productos de la degradación de agrecano y colágeno
Osteocalcina

IFN, interferón; *IL*, interleucina; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *sVCAM*, molécula de adhesión celular vascular soluble.

la inflamación por sus inhibidores terapéuticos. Ciertas enfermedades, como el síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPART) y los síndromes autoinflamatorios que implican mutaciones del inflamasoma que controla la IL-1, subrayan la importancia de estas citocinas (v. cap. 31).

El aumento de las concentraciones de otras citocinas y receptores de citocinas circulantes también se ha asociado a actividad de la enfermedad o a la inflamación (tabla 60.5)[117,118]. En distintas enfermedades se han observado patrones diferentes de respuestas de las citocinas, lo que sugiere que la determinación de las citocinas puede ser clínicamente útil[119,120]. Sin embargo, su cuantificación presenta varios problemas relacionados con su corta semivida en el plasma, la presencia de factores bloqueantes e inhibidores naturales y otras consideraciones técnicas[121]. Actualmente los altos costes, la disponibilidad limitada y la ausencia de normalización impiden la determinación de las citocinas plasmáticas y sus receptores en la práctica clínica.

Reactantes de fase aguda en el tratamiento de las enfermedades reumáticas

La determinación de la VSG y de la CRP no tiene ninguna utilidad en el diagnóstico de ninguna enfermedad en particular, incluidas AR, artrosis, LES, PMR, ACG u otras artropatías inflamatorias. Sin embargo, estas medidas pueden ser clínicamente útiles de tres maneras: 1) para evaluar el grado o la gravedad de la inflamación; 2) para hacer el seguimiento de los cambios de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo, y 3) para evaluar el pronóstico.

Artritis reumatoide

La VSG y la CRP no pueden utilizarse definitivamente en su diagnóstico porque el 45% de los pacientes pueden tener concentraciones séricas normales en el momento de la presentación[122], aunque estos parámetros representen parte del síndrome diagnóstico o del conjunto de los criterios de clasificación. Es más adecuado usar estas pruebas en la AR para hacer el seguimiento de la actividad de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento en el contexto de otras modalidades clínicas. Aunque tradicionalmente la VSG se ha empleado más para estos fines, muchos estudios señalan que las concentraciones de CRP se relacionan mejor con la actividad de la enfermedad[123]. Algunos informes recientes afirman que las concentraciones de CRP pueden sobreestimar la respuesta de la enfermedad en comparación con la VSG; otros afirman que las diferencias entre una y otra son mínimas[123-125]. La existencia de pacientes con concentraciones bajas de CRP causadas por portar variantes genéticas asociadas a CRP baja debe tenerse en cuenta cuando esta prueba se utiliza universalmente[126]. La metaloproteinasa de la matriz (MMP) 3, la pro-MMP-3 y la E-selectina soluble también se han propuesto como marcadores para la actividad de la enfermedad en la AR. Sus medidas se relacionan con las concentraciones de CRP, pero no proporcionan más información que las pruebas estándar[127-129].

La concentración media de CRP es de 2-3 mg/dl en pacientes adultos con AR con actividad moderada de la enfermedad[130]. Sin embargo, la variación resulta considerable. Al menos del 5 al 10% de los pacientes tienen valores en el rango normal, mientras que algunos con actividad de la enfermedad grave alcanzan concentraciones superiores a 10 mg/dl. Se ha comprobado que los valores de la VSG se mantienen estables a lo largo de los años[131]. La VSG y la CRP se han utilizado mucho para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento; en general, la farmacoterapia antirreumática modificadora de la enfermedad eficaz disminuye la concentración de CRP aproximadamente un 40%. La inhibición de la lesión articular por estos fármacos suele ir acompañada de una notable mejora en los reactantes de fase aguda. Sin embargo, la lesión articular puede progresar durante el tratamiento a pesar de la disminución de la VSG y la CRP[132]. Se ha observado una mejoría aún más sorprendente con los fármacos biológicos introducidos desde la década de 1990, lo que proporciona pruebas analíticas objetivas que apoyan las alentadoras respuestas clínicas observadas. En los primeros informes del tratamiento anti-TNF, las concentraciones de CRP y SAA disminuyeron un 75 y un 85%, respectivamente, aproximadamente en 1 semana[133]. El tratamiento con abatacept, el modulador de la coestimulación CD80/CD86:CD28 de los linfocitos T, produjo una reducción significativa de la CRP a los 90 y a los 360 días de tratamiento[134]. El tofacitinib, un inhibidor de JAK, también parece disminuir con eficacia las puntuaciones de la DAS-28-VSG en los pacientes con AR en estudios clínicos, por lo que puede ser una herramienta útil para hacer el seguimiento de la actividad de la enfermedad[135]. En un estudio el fracaso del infliximab para suprimir las concentraciones de CRP2 semanas después del inicio del tratamiento identificó a la mayoría de los pacientes que no respondieron clínicamente después de 12 semanas[136]. En contraste con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales, se ha descubierto que los inhibidores de TNF inhiben la lesión articular incluso mientras la actividad clínica (que se refleja en las concentraciones de CRP) sigue siendo elevada[137]. El tocilizumab, un anticuerpo del receptor de la IL-6 humana, mejora la AR inhibiendo los efectos de la citocina. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción, los marcadores inflamatorios como la VSG y la CRP disminuyen hasta valores negativos, de forma que su determinación puede no reflejar el efecto real del fármaco, sino sus efectos farmacodinámicos sobre la IL-6 mediados por la activación del hepatocito: por tanto, hay que tener cuidado cuando se hace el seguimiento de la actividad de la enfermedad durante el tratamiento con tocilizumab[138,139].

La VSG y la CRP también son útiles como indicadores del pronóstico en la AR. Las concentraciones elevadas de los reactantes de fase aguda se asocian a sinovitis temprana y erosiones que se detectan en la resonancia magnética, infiltrados celulares inflamatorios en la membrana sinovial y activación osteoclástica y disminución de la densidad mineral ósea[140-142]. La CRP predice la progresión radiológica, así como la VSG y las MMP-3 y 1[127,128,143-145]. Por último, y quizá lo más importante, los reactantes de fase aguda se relacionan con la discapacidad laboral en el seguimiento a largo plazo y predicen la progresión a reemplazo articular[146,147]. Como en la población sana, las concentraciones de CRP se asocian a la mortalidad por enfermedades cardiovasculares[148]. En los pacientes con AR en los que se desarrolló insuficiencia cardiaca la VSG fue mayor durante el periodo de 6 meses inmediatamente anterior a la aparición de la insuficiencia cardiaca que antes durante el curso de la enfermedad[149].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las concentraciones séricas o en el líquido sinovial de muchos otros productos tisulares (v. tabla 60.5) se han relacionado con las medidas clínicas de la actividad de la enfermedad, la gravedad y la lesión radiológica.

Recientemente se han introducido en el mercado nuevas pruebas cuantitativas y objetivas que incorporan algunas de las medidas mencionadas antes, así como otras nuevas, para ayudar en el tratamiento y el diagnóstico precoz de los pacientes con AR. Las pruebas de la actividad de la enfermedad con multibiomarcadores (MBDA) constan de 12 marcadores séricos diferentes. Cada vez son más populares y guardan una buena relación con las puntuaciones de la DAS-28[150], predicen la afectación articular radiológica[151] y mejoran la predicción de la recaída[102]. Recientemente se han ajustado para el índice de masa corporal. Pueden tener un papel importante en el tratamiento futuro y el estudio de la AR; sin embargo, es necesario realizar más estudios para determinar su utilidad clínica a través de diferentes intervenciones mecanicistas.

Lupus eritematoso sistémico

Aunque las concentraciones séricas de CRP suelen ser paralelas a la actividad de la enfermedad en los trastornos autoinmunitarios, se ha reconocido que el LES es una excepción[152]. Se han observado respuestas marcadas de la CRP en subgrupos de pacientes, como los que tienen serositis o sinovitis crónica, pero muchas no aumentan o solo lo hacen levemente durante los periodos de actividad (p. ej., en los pacientes con nefritis)[153-155]. Las concentraciones séricas de SAA también son relativamente bajas en comparación con las de los pacientes con AR, lo que puede explicar por qué las tasas de amiloidosis secundaria disminuyen en estos pacientes[156]. Por el contrario, la VSG se relaciona con la actividad de la enfermedad y la lesión tisular acumulada en el LES[157]. Las concentraciones de fibrinógeno aumentaron con el tiempo en los pacientes, independientemente de la actividad de la enfermedad[158]. Los datos son insuficientes para evaluar el uso potencial de algunos de los otros marcadores más nuevos descritos antes, como la PCT, pero muchos pacientes con LES con concentraciones normales de CRP muestran elevadas concentraciones de IL-6[159]. Por tanto, una deficiencia de IL-6 no explica la respuesta silenciada de la CRP en el LES.

Aunque pueda parecer que la disminución concomitante del SAA es un argumento en contra, varias investigaciones han planteado la posibilidad de que unas concentraciones bajas de CRP estén relacionadas con la patogenia del LES: 1) se ha observado una asociación entre el LES y un polimorfismo genético asociado en concentraciones bajas de CRP; 2) se ha apreciado que las concentraciones bajas de CRP pueden contribuir al defecto de la eliminación de autoantígenos durante la apoptosis, y 3) se ha publicado la eficacia terapéutica de la CRP en modelos de LES en ratones[153,160-163]. Estudios recientes también han planteado la posibilidad de que el interferón tipo I, que se expresa de manera significativa en el LES, pueda inhibir la expresión de la CRP[164,165].

Es más probable que el aumento sustancial de la CRP en los pacientes con LES sea el resultado de una infección sobreañadida que de la activación del lupus. Las concentraciones de CRP superiores a 6 mg/dl en estos pacientes deben impulsar a estudiar la posibilidad de que exista una infección, igual que en otras enfermedades[10]. Sin embargo, estas concentraciones no han de considerarse una prueba de infección; como se ha indicado antes, puede producirse un aumento marcado de la CRP relacionado con el LES activo en ausencia de infección.

Se han observado placa y engrosamiento de la pared íntima-media de la carótida relacionados con enfermedad vascular ateroesclerótica, asociados a aumento menor de la CRP tanto en las mujeres con LES como en los pacientes con AR[166,167] (v. una descripción detallada en el cap. 39).

Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes

El aumento de la VSG, con frecuencia a más de 100 mm/h, apoya el diagnóstico de PMR o ACG. Sin embargo, ya no se considera una condición *sine qua non* de estos trastornos; informes continuos sugieren que el 10-20% de los pacientes con PMR pueden tener la VSG «normal» dependiendo de qué valor se tome como límite de la normalidad. Estos pacientes tienden presentar menos síntomas sistémicos y anemia menos grave y frecuente[168]. Sin embargo, tienen la misma frecuencia de resultados positivos de biopsia de la arteria temporal que los pacientes con valores elevados de VSG[169,170].

Solo aproximadamente el 5% de los pacientes con ACG tenían valores de la VSG inferiores a 40 mm/h; tuvieron menos síntomas visuales y sistémicos que los pacientes con valores altos de VSG[171]. En contraste con estos resultados, se observó que la VSG y la CRP eran significativamente menores en los pacientes con afectación ocular, con más frecuencia en el rango de 70-100 mm/h. En pacientes con VSG superior a 100 mm/h la incidencia de acontecimientos isquémicos oculares resultó menor[172-174].

En el pasado la CRP y la VSG se han considerado igual de útiles para evaluar la actividad de la enfermedad en la PMR y la ACG. Sin embargo, los últimos informes sugieren que la CRP es más sensible para ambos trastornos y debe incluirse de forma habitual en el estudio diagnóstico[170,175,176]. El informe de que la IL-6 es más sensible que la VSG para definir la actividad de la enfermedad en la ACG tiene un interés especial[177]. Los subgrupos de pacientes con PMR y concentraciones persistentemente elevadas de CRP e IL-6 a pesar del tratamiento con corticoides presentan mayor riesgo de recidiva[172]. Un polimorfismo en el promotor del gen de IL-6 caracteriza a estos pacientes con PMR y concentraciones persistentemente elevadas de la citocina[178]. Esta conexión está subrayada por la eficacia del tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, en el tratamiento de la ACG[179].

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluso en presencia de una concentración de VSG o CRP normal, no han de ignorarse. Además, el incremento extremo de la VSG en ausencia de síntomas de PMR o ACG debe plantear la sospecha de otros trastornos, como infección, neoplasia maligna o nefropatía. Generalmente las concentraciones de PCT son normales en los pacientes con PMR o ACG, según un estudio prospectivo francés. El aumento de las concentraciones de PCT en estos pacientes con una biopsia normal de la arteria temporal sugeriría un diagnóstico alternativo[180].

En diversos trastornos inflamatorios de los vasos, en particular la PMR, la ACG y otras vasculitis, se produce una elevación en el plasma de numerosos marcadores de la alteración endotelial, aunque no son reactantes de fase aguda en el sentido estricto[181]. Estas moléculas comprenden el factor von Willebrand, la trombomodulina, algunos prostanoides vasoactivos y una variedad de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión celular vascular 1.

Enfermedad de Still del adulto

Hace tiempo se observó que en ella las concentraciones de ferritina son muy elevadas y desproporcionadamente altas en comparación con otros reactantes de fase aguda, pero son inespecíficas[182]. Solo un pequeño porcentaje, habitualmente menos del 20%, de la ferritina está glucosilada en esta enfermedad, un criterio que se ha incluido entre los de clasificación propuestos recientemente para este trastorno[183,184]. Las concentraciones séricas de IL-18 eran extremadamente elevadas en pacientes con la enfermedad de Still del adulto activa en comparación con las de los pacientes con otras enfermedades del tejido conjuntivo o las de las personas sanas y se relacionaban con los valores séricos de la ferritina y la gravedad de la enfermedad[185]. El perfil de citocinas en el suero de los pacientes sugiere una respuesta de linfocitos T cooperadores (Th) tipo 1, con concentraciones significativamente más altas de TNF e IL-6 y 8, además de IL-18[55]. La función de la IL-1 se ha deducido por la mejora significativa en la actividad de la enfermedad que produce el antagonista del receptor de IL-1, anakinra[186,187]. Se ha señalado que el interferón α puede ser responsable de la hiperferritinemia de la enfermedad de Still del adulto[182]. Generalmente las concentraciones de CRP están notablemente elevadas en esta enfermedad, y también se ha descubierto que las concentraciones de PCT lo están de forma desproporcionada sin que haya pruebas de infección bacteriana aguda en estos pacientes[55,56].

Se han encontrado concentraciones de ferritina extremadamente elevadas en el síndrome de activación de macrófagos, y el 40% de los pacientes con este trastorno cumplen los criterios de la enfermedad de Still del adulto, lo que para algunos sugiere que los dos trastornos no son entidades distintas, sino que existen dentro de un mismo espectro[188-190]. Recientemente la medición de los receptores solubles de la IL-2, proteínas transmembrana heterotriméricas reguladas al alza en los linfocitos T activados, se ha utilizado en el diagnóstico del síndrome de activación de macrófagos y puede tener un valor diagnóstico mejor que la ferritina[191]. Se necesitan más estudios sobre los intervalos normales y la utilidad diagnóstica.

Espondiloartrosis axial

Estudiada sobre todo como espondilitis anquilosante, no produce un aumento sustancial de la VSG o la CRP. Los valores medios de la VSG y la CRP son de 13 mm/h y 1,6 mg/dl, respectivamente, en pacientes con afectación solo de la columna vertebral, y de 21 mm/h y 2,5 mg/dl en pacientes con afectación periférica o EII asociada[192]. El tratamiento con infliximab dio lugar a una disminución media del 75% de la concentración de CRP después de 12 semanas. Sin embargo, los pacientes con concentraciones más bajas de CRP experimentaron escasa mejoría, lo que plantea la posibilidad de que los pacientes con valores de la CRP más altos respondan mejor al tratamiento anti-TNF que los pacientes con concentraciones inferiores de CRP[193-195]. La prueba de la CRP de alta sensibilidad puede relacionarse mejor con la actividad de la enfermedad clínica que las pruebas estándar[196]. Se ha observado que las concentraciones de IL-8, 17 y 23 son elevadas en el suero de los pacientes con espondilitis anquilosante activa, y la enfermedad se ha asociado a polimorfismos en el gen del receptor de IL-23[197-199].

Artrosis

Se han registrado aumentos menores de la CRP, de 0,3 a 1 mg/dl, en pacientes con artrosis, en particular en aquellos con lesión articular progresiva[200]. Sin embargo, no hay evidencias que apoyen esta asociación independiente del índice de masa corporal, ya que la obesidad suele acompañar a la artrosis[201]. Aunque es probable que la inflamación local desempeñe una función en la patogenia de la artrosis, resulta probable que la inflamación sistémica no. Sin embargo, las concentraciones de CRP son más altas en los pacientes con artrosis erosiva de la mano que en los que tienen artrosis no erosiva[202].

Otros trastornos reumáticos

Los marcadores de fase aguda son elevados en numerosas enfermedades reumáticas mientras comienza la cascada inflamatoria. Puede observarse un aumento de la VSG y de la CRP en las vasculitis sistémicas, las artropatías por cristales, las artritis psoriásica y reactiva y las artropatías infecciosas[203-206]. Se ha propuesto el seguimiento de las concentraciones elevadas de SAA como una herramienta para el diagnóstico y el ajuste de la medicación en la fiebre mediterránea familiar[207], aunque esta prueba no está ampliamente disponible, lo que limita su utilidad. La CRP suele ser normal en los pacientes con síndrome de Sjögren primario, y los que tienen respuestas elevadas no difieren clínicamente de los pacientes con concentraciones normales[208]. Clásicamente se ha considerado que la artritis idiopática juvenil oligoarticular no se asocia a aumento de los marcadores inflamatorios, aunque está presente en los pacientes con mayor riesgo de enfermedad sistémica[209].

Uso práctico de los reactantes de fase aguda

En el pasado se observó que los reumatólogos utilizaban la VSG más del doble que las concentraciones de CRP[210], aunque la VSG refleja muchos cambios complejos y que no se comprenden bien de las características físicas y químicas de la sangre no asociados a la inflamación. Como se ha indicado antes, los valores normales de referencia de la VSG no están claros. Está bien establecido que los valores medios de la VSG aumentan considerablemente con la edad y son diferentes en los hombres y en las mujeres. Las dificultades asociadas a la interpretación de la VSG y una experiencia clínica cada vez más positiva con la CRP sugieren que puede ser beneficioso para los reumatólogos depender más de las pruebas de la CRP que de la VSG[211]. Sin embargo, no puede utilizarse una prueba única ideal para evaluar la respuesta de fase aguda.

Las discrepancias entre la VSG y la CRP pueden deberse a los efectos de los componentes sanguíneos que no están relacionados con la inflamación pero que pueden influir en la VSG. De hecho, hasta el 12% de los pacientes hospitalizados presentan discordancia entre la VSG y la CRP[212]. Además, los patrones de los cambios de las proteínas de fase aguda difieren en distintos trastornos[4]. La VSG puede estar muy elevada en muchos pacientes con LES activo, mientras que la CRP es normal. Sin duda, existen muchas otras situaciones clínicas en las que se producen discrepancias similares. Por ejemplo, la insuficiencia renal y los ataques isquémicos transitorios pueden asociarse más a valores de VSG altos y de CRP bajos, mientras que los infartos de miocardio se asocian más a una CRP alta y a una VSG baja[212,213].

Aunque muchas causas físico-químicas no inflamatorias (algunas conocidas y muchas desconocidas) producen un aumento falso de la VSG, los valores de la CRP superiores a 1 mg/dl casi invariablemente reflejan un proceso inflamatorio clínicamente significativo. Teniendo en cuenta estas consideraciones, muchos autores creen que deben realizarse varias pruebas, en lugar de una sola, e interpretarse en su contexto clínico. Se ha señalado que la VSG, que se asocia a la anemia y a las concentraciones de inmunoglobulinas, puede reflejar la gravedad general de la AR, mientras que la CRP es una prueba mejor de inflamación activa *per se*[214].

Proteína C reactiva y salud: asociaciones con trastornos no reumáticos

Aunque la mayoría de las personas aparentemente sanas tienen concentraciones de CRP de 0,3 mg/dl o menos, algunas presentan concentraciones superiores a 1 mg/dl. Durante mucho tiempo este aumento menor de la CRP se ha atribuido a lesiones tisulares triviales o a procesos inflamatorios mínimos, como la gingivitis. Sin embargo, los últimos datos indican que las concentraciones de CRP entre 0,3 y 1 mg/dl tienen importancia clínica. Este hallazgo ha llevado a una explosión de la bibliografía publicada sobre las medidas de las concentraciones de CRP en las enfermedades cardiacas, neurológicas, neoplásicas, pulmonares e incluso psiquiátricas[215-219]. La base de estas investigaciones es la idea bien establecida de que, cuando se usa una prueba de CRP de alta sensibilidad, las concentraciones séricas de CRP superiores a 0,3 mg/dl indican un aumento del riesgo relativo de aterogénesis e infarto de miocardio en el futuro[220]. La potencia estadística de esto es tan sólida (pero no más) como la de los factores de riesgo establecidos, como la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia[221-223]. Las preguntas sin respuesta siguen siendo: ¿por qué la CRP predice el infarto de miocardio? ¿Es un mediador de la patogenia en sí mismo?

La observación de que la CRP se asocia a muchos trastornos no inflamatorios (p. ej., niveles bajos de actividad física, baja ingesta de frutas y verduras, una variedad de otras dietas «no saludables», el consumo de tabaco, la hipertensión, la obesidad, la privación de sueño y el consumo de alcohol) indica que la inflamación clásica no siempre subyace a una respuesta de la CRP[224]. Se sabe que muchos de estos trastornos asociados a la CRP son factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, lo que confunde la situación y sugiere que la CRP predice el infarto de miocardio debido a su asociación con estos factores de riesgo. Además, el aumento de la CRP puede no reflejar la inflamación, sino más bien una respuesta a la presencia de células con alteraciones metabólicas agotadas[224]. Esta causalidad inversa ofrece una posible explicación de los datos analíticos porque la aterosclerosis podría dar lugar a un incremento de la CRP.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sin embargo, desde hace muchos años se sabe que la CRP se une a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y activa el complemento (una respuesta potencialmente proinflamatoria) y también se ha detectado en las placas ateroescleróticas[163,225-227]. Estas observaciones han planteado la posibilidad de que la CRP tenga una función causal directa en la cardiopatía isquémica. No obstante, los efectos proaterógenos secundarios a las inyecciones de CRP administradas a ratones pueden haber sido causados por los contaminantes de las preparaciones comerciales de CRP y no por la propia CRP[228]. Puesto que las estatinas disminuyen la CRP y las LDL, algunos consideran que sus efectos proporcionan una evidencia indirecta de la función causal de la CRP. Como justificación del uso de las estatinas para la prevención: en un estudio de intervención en el que se evaluó el estudio de la rosuvastatina (JUPITER), se prescribió rosuvastatina (20 mg/día) o un placebo a pacientes con LDL normal y aumento de la CRP y se hizo un seguimiento prospectivo. En los pacientes del grupo de tratamiento se produjo una disminución significativa de los acontecimientos cardiovasculares mayores[229], pero no está claro si los efectos de este estudio pueden depender únicamente de la reducción de la CRP; se han ofrecido explicaciones alternativas, como la cuestión de la importancia de la disminución de las LDL incluso en los pacientes con concentraciones saludables[230]. Es un tema de intenso y constante debate usar las concentraciones de CRP como diana o como herramienta de cribado.

Puesto que no hay fármacos inhibidores de la CRP disponibles para medir directamente el efecto de reducir la proteína, los últimos estudios se han centrado en la observación de pacientes con variaciones genéticas que dan lugar a diferentes concentraciones de CRP de referencia. Hasta la fecha los resultados han sido contradictorios respecto a la función de los valores de la CRP determinados genéticamente en la cardiopatía isquémica[231-235].

Los estudios epidemiológicos que describen una asociación de las concentraciones de CRP con la morbilidad y la mortalidad en muchas enfermedades crónicas, e incluso en el envejecimiento normal, se han convertido en una industria artesanal. Es importante recordar que se trata de estudios poblacionales de observación. Aunque estas asociaciones pueden tener amplias y fascinantes implicaciones, en particular en el ámbito de la sociedad, reflejan probabilidades, lo que limita su valor clínico cuando se aplican a los pacientes individuales.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. van den Tweel JG, Taylor CR: A brief history of pathology: preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline, *Virchows Arch* 457(1):3-10, 2010.
2. Biedermann BC: Vascular endothelium: checkpoint for inflammation and immunity, *News Physiol Sci* 16:84-88, 2001.
3. Gawaz M, Langer H, May AE: Platelets in inflammation and atherogenesis, *J Clin Invest* 115(12):3378-3384, 2005.
4. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 340(6):448-454, 1999.
5. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P: Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(9):512-520, 2007.
6. Yoo JY, Desiderio S: Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(3):1157-1162, 2003.
7. Desiderio S, Yoo JY: A genome-wide analysis of the acute-phase response and its regulation by Stat3beta, *Ann N Y Acad Sci* 987:280-284, 2003.
8. Alonzi T, Maritano D, Gorgoni B, et al: Essential role of STAT3 in the control of the acute-phase response as revealed by inducible gene inactivation [correction of activation] in the liver, *Mol Cell Biol* 21(5):1621-1632, 2001.
9. Quinton LJ, Jones MR, Robson BE, et al: Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia, *Infect Immun* 77(6):2417-2426, 2009.
10. Morley JJ, Kushner I: Serum C-reactive protein levels in disease, *Ann N Y Acad Sci* 389:406-418, 1982.
11. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochem J* 265(3):621-636, 1990.
12. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al: IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses, *J Clin Invest* 101(2):311-320, 1998.
13. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, et al: The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease, *FASEB J* 15(1):43-58, 2001.
14. Volanakis JE: Human C-reactive protein: expression, structure, and function, *Mol Immunol* 38(2–3):189-197, 2001.
15. Bedell SE, Bush BT: Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts, *Am J Med* 78(6 Pt 1):1001-1009, 1985.
16. Vajpayee N, Gragam SS, Bem S: Basic examination of blood and bone marrow. In McPherson RA, Pincus MR, editors: *Henry's clinical diagnosis and management by labratory methods*, ed 21, Philidelphia, 2007, Saunders Elsevier, pp 465-466.
17. Sox HC Jr, Liang MH: The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use, *Ann Intern Med* 104(4):515-523, 1986.
18. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al: Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro, *J Clin Endocrinol Metab* 87(5):2084-2089, 2002.
19. Neu B, Meiselman HJ: Red blood cell aggregration. In Baskurt OK, Meiselman HJ, editors: *Handbook of hemorheology and hemodynamics*, ed 1, Amsterdam, 2007, IOS Press, pp 114-115.
20. Cha CH, Park CJ, Cha YJ, et al: Erythrocyte sedimentation rate measurements by TEST 1 better reflect inflammation than do those by the Westergren method in patients with malignancy, autoimmune disease, or infection, *Am J Clin Pathol* 131(2):189-194, 2009.
21. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate: International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology), *J Clin Pathol* 46(3):198-203, 1993.
22. Jou JM, Lewis SM, Briggs C, et al: ICSH review of the measurement of the erythocyte sedimentation rate, *Int J Lab Hematol* 33(2):125-132, 2011.
23. Kratz A, Plebani M, Peng M, et al: ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate, *Int J Lab Hematol* 39(5):448-457, 2017.
24. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM: ESR or CRP? A comparison of their clinical utility, *Hematology* 12(4):353-357, 2007.
25. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update, *J Clin Invest* 111(12):1805-1812, 2003.
26. Ridker PM, Pare G, Parker A, et al: Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study, *Am J Hum Genet* 82(5):1185-1192, 2008.
27. Reiner AP, Barber MJ, Guan Y, et al: Polymorphisms of the HNF1A gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha are associated with C-reactive protein, *Am J Hum Genet* 82(5):1193-1201, 2008.
28. Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, et al: Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level, *Circulation* 113(11):1415-1423, 2006.
29. Cha-Molstad H, Young DP, Kushner I, et al: The interaction of C-Rel with C/EBPbeta enhances C/EBPbeta binding to the C-reactive protein gene promoter, *Mol Immunol* 44(11):2933-2942, 2007.
30. Black S, Kushner I, Samols D: C-reactive protein, *J Biol Chem* 279(47):48487-48490, 2004.
31. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction, *J Exp Med* 190(12):1733-1740, 1999.
32. Du Clos TW, Mold C: C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity, *Immunol Res* 30(3):261-277, 2004.

33. Gershov D, Kim S, Brot N, et al: C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity, *J Exp Med* 192(9):1353-1364, 2000.
34. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, et al: Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein, *J Clin Invest* 100(3):522-529, 1997.
35. Mortensen RF: C-reactive protein, inflammation, and innate immunity, *Immunol Res* 24(2):163-176, 2001.
36. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease, *J Clin Invest* 91(4):1351-1357, 1993.
37. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP: Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications, *Clin Chem* 43(1):52-58, 1997.
38. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al: Extremely elevated C-reactive protein, *Eur J Intern Med* 17(6):430-433, 2006.
39. Woloshin S, Schwartz LM: Distribution of C-reactive protein values in the United States, *N Engl J Med* 352(15):1611-1613, 2005.
40. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, et al: Procalcitonin is a glycoprotein, *J Biol Chem* 256(6):2803-2807, 1981.
41. Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization, *J Investig Med* 45(9):552-560, 1997.
42. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 341(8844):515-518, 1993.
43. Meisner M: Update on procalcitonin measurements, *Ann Lab Med* 34(4):263-273, 2014.
44. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al: Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheum* 64(9):3034-3042, 2012.
45. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 13(5):426-435, 2013.
46. Schuetz P, Albrich W, Mueller B: Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future, *BMC Med* 9:107, 2011.
47. Riedel S: Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis, *Diagn Microbiol Infect Dis* 73(3):221-227, 2012.
48. Shi Y, Peng JM, Hu XY, et al: The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study, *BMC Anesthesiol* 15:137, 2015.
49. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial, *Lancet* 363(9409):600-607, 2004.
50. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial, *Am J Respir Crit Care Med* 174(1):84-93, 2006.
51. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, et al: The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery, *J Bone Joint Surg Am* 92(1):138-148, 2010.
52. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al: Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties, *Clin Orthop Relat Res* 471(8):2621-2628, 2013.
53. Ingber RB, Alhammoud A, Murray DP, et al: A systematic review and meta-analysis of procalcitonin as a marker of postoperative orthopedic infections, *Orthopedics* 41(3):e303-e309, 2018.
54. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H: Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 40(2):176-183, 2010.
55. Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al: Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease, *Ann Rheum Dis* 68(6):1074-1075, 2009.
56. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al: Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases, *Clin Exp Rheumatol* 24(2):123-128, 2006.
57. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al: Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis, *J Rheumatol* 25(8):1531-1533, 1998.
58. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, et al: Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20(2):125-130, 2011.
59. Kim HA, Jeon JY, An JM, et al: C-reactive protein is a more sensitive and specific marker for diagnosing bacterial infections in systemic lupus erythematosus compared to S100A8/A9 and procalcitonin, *J Rheumatol* 39(4):728-734, 2012.
60. Bador KM, Intan S, Hussin S, et al: Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus, *Lupus* 21(11):1172-1177, 2012.
61. Liu LN, Wang P, Guan SY, et al: Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis, *Rheumatol Int* 37(12):1991-1998, 2017.
62. Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al: Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review, *Clin Rheumatol* 33(9):1209-1215, 2014.
63. Choi ST, Song JS: Serum procalcitonin as a useful serologic marker for differential diagnosis between acute gouty attack and bacterial infection, *Yonsei Med J* 57(5):1139-1144, 2016.
64. Zhang J, Liu J, Long L, et al: [Value of procalcitonin measurement in the diagnosis of bacterial infections in patients with fever and flare of chronic gouty arthritis], *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95(31):2556-2559, 2015.
65. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al: Anti-infective protective properties of S100 calgranulins, *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 8(4):290-305, 2009.
66. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, et al: Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin, *Am J Clin Pathol* 84(1):24-34, 1985.
67. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK: Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease, *Scand J Gastroenterol* 34(1):50-54, 1999.
68. Acevedo D, Salvador MP, Girbes J, et al: Fecal calprotectin: a comparison of two commercial enzymoimmunoassays and study of fecal extract stability at room temperature, *J Clin Med Res* 10(5):396-404, 2018.
69. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al: Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock, *Nat Med* 13(9):1042-1049, 2007.
70. Nishikawa Y, Kajiura Y, Lew JH, et al: Calprotectin induces IL-6 and MCP-1 production via toll-like receptor 4 signaling in human gingival fibroblasts, *J Cell Physiol* 232(7):1862-1871, 2017.
71. Ehrchen JM, Sunderkotter C, Foell D, et al: The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer, *J Leukoc Biol* 86(3):557-566, 2009.
72. Ma L, Sun P, Zhang JC, et al: Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells, *Int J Mol Med* 40(1):31-38, 2017.
73. Naess-Andresen CF, Egelandsdal B, Fagerhol MK: Calcium binding and concomitant changes in the structure and heat stability of calprotectin (L1 protein), *Clin Mol Pathol* 48(5):M278-M284, 1995.
74. D'Angelo F, Felley C, Frossard JL: Calprotectin in daily practice: where do we stand in 2017? *Digestion* 95(4):293-301, 2017.
75. Poullis A, Foster R, Shetty A, et al: Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(2):279-284, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

76. Gisbert JP, McNicholl AG: Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease, *Dig Liver Dis* 41(1):56-66, 2009.
77. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V: Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis, *BMJ* 341:c3369, 2010.
78. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al: Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy, *Am J Gastroenterol* 102(4):803-813, 2007.
79. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al: Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings, *Aliment Pharmacol Ther* 28(10):1221-1229, 2008.
80. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al: Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings, *Inflamm Bowel Dis* 14(1):40-46, 2008.
81. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al: Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease, *Inflamm Bowel Dis* 18(12):2218-2224, 2012.
82. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 119(1):15-22, 2000.
83. Meling TR, Aabakken L, Roseth A, et al: Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Scand J Gastroenterol* 31(4):339-344, 1996.
84. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al: High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test, *Gut* 45(3):362-366, 1999.
85. Moris D, Spartalis E, Angelou A, et al: The value of calprotectin S100A8/A9 complex as a biomarker in colorectal cancer: a systematic review, *J BUON* 21(4):859-866, 2016.
86. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, et al: Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(5):541-547, 2012.
87. Shastri YM, Bergis D, Povse N, et al: Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea, *Am J Med* 121(12):1099-1106, 2008.
88. Tursi A: Biomarkers in diverticular diseases of the colon, *Dig Dis* 30(1):12-18, 2012.
89. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al: Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study, *Int J Colorectal Dis* 24(1):49-55, 2009.
90. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, et al: The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Scand J Rheumatol* 20(2):74-82, 1991.
91. Drynda S, Ringel B, Kekow M, et al: Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA patients from other inflammatory joint diseases with the potential to monitor anti-TNFalpha therapy, *Pathol Res Pract* 200(2):165-171, 2004.
92. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al: Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(8):1093-1097, 2007.
93. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL: Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review, *J Rheumatol* 42(5):760-770, 2015.
94. Kane D, Roth J, Frosch M, et al: Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 48(6):1676-1685, 2003.
95. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, et al: Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages, *J Am Acad Dermatol* 64(5):879-887, 2011.
96. Duran A, Kobak S, Sen N, et al: Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis, *Bosn J Basic Med Sci* 16(1):71-74, 2016.
97. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al: Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 75(7):1357-1362, 2016.
98. Klingberg E, Strid H, Stahl A, et al: A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis, *Arthritis Res Ther* 19(1):21, 2017.
99. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, et al: Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity, *Lupus* 2(1):47-50, 1993.
100. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, et al: Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 36(10):2190-2194, 2009.
101. Guo Q, Zha X, Li C, et al: Serum calprotectin—a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease, *Clin Rheumatol* 35(1):73-79, 2016.
102. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al: Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (CXCL8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3303-3313, 2015.
103. Kuruto R, Nozawa R, Takeishi K, et al: Myeloid calcium binding proteins: expression in the differentiated HL-60 cells and detection in sera of patients with connective tissue diseases, *J Biochem* 108(4):650-653, 1990.
104. Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, et al: Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behcet's disease and its association with disease activity and quality of life, *Scand J Clin Lab Invest* 75(2):106-112, 2015.
105. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al: Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis, *Kidney Int* 83(6):1150-1158, 2013.
106. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, et al: Association of serum calprotectin (S100A8/A9) level with disease relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheumatol* 69(1):185-193, 2017.
107. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, et al: Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis, *J Rheumatol* 27(1):58-63, 2000.
108. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L: Diagnosis and management of adult onset Still's disease, *Ann Rheum Dis* 65(5):564-572, 2006.
109. Nishiya K, Hashimoto K: Elevation of serum ferritin levels as a marker for active systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheumatol* 15(1):39-44, 1997.
110. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al: Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein, *Blood* 101(7):2461-2463, 2003.
111. Andrews NC: Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link, *J Clin Invest* 113(9):1251-1253, 2004.
112. Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, et al: Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 36(11):1566-1574, 1993.
113. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al: Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 26(8):1701-1704, 1999.
114. Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, et al: Scientific division committee on plasma proteins IFoCC, laboratory M. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition, *Clin Chem Lab Med* 45(3):419-426, 2007.
115. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, et al: Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 53(6):425-426, 1994.

116. Uddhammar A, Sundqvist KG, Ellis B, et al: Cytokines and adhesion molecules in patients with polymyalgia rheumatica, *Br J Rheumatol* 37(7):766-769, 1998.
117. Luqmani R, Sheeran T, Robinson M, et al: Systemic cytokine measurements: their role in monitoring the response to therapy in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 12(5):503-508, 1994.
118. Pountain G, Hazleman B, Cawston TE: Circulating levels of IL-1beta, IL-6 and soluble IL-2 receptor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37(7):797-798, 1998.
119. Gabay C, Cakir N, Moral F, et al: Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity, *J Rheumatol* 24(2):303-308, 1997.
120. Gabay C, Gay-Croisier F, Roux-Lombard P, et al: Elevated serum levels of interleukin-1 receptor antagonist in polymyositis/dermatomyositis, *A biologic marker of disease activity with a possible role in the lack of acute-phase protein response, Arthritis Rheum* 37(12):1744-1751, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. van den Tweel JG, Taylor CR: A brief history of pathology: preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline, *Virchows Arch* 457(1):3-10, 2010.
2. Biedermann BC: Vascular endothelium: checkpoint for inflammation and immunity, *News Physiol Sci* 16:84-88, 2001.
3. Gawaz M, Langer H, May AE: Platelets in inflammation and atherogenesis, *J Clin Invest* 115(12):3378-3384, 2005.
4. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 340(6):448-454, 1999.
5. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P: Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(9):512-520, 2007.
6. Yoo JY, Desiderio S: Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(3):1157-1162, 2003.
7. Desiderio S, Yoo JY: A genome-wide analysis of the acute-phase response and its regulation by Stat3beta, *Ann N Y Acad Sci* 987:280-284, 2003.
8. Alonzi T, Maritano D, Gorgoni B, et al: Essential role of STAT3 in the control of the acute-phase response as revealed by inducible gene inactivation [correction of activation] in the liver, *Mol Cell Biol* 21(5):1621-1632, 2001.
9. Quinton LJ, Jones MR, Robson BE, et al: Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia, *Infect Immun* 77(6):2417-2426, 2009.
10. Morley JJ, Kushner I: Serum C-reactive protein levels in disease, *Ann N Y Acad Sci* 389:406-418, 1982.
11. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochem J* 265(3):621-636, 1990.
12. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al: IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses, *J Clin Invest* 101(2):311-320, 1998.
13. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, et al: The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease, *FASEB J* 15(1):43-58, 2001.
14. Volanakis JE: Human C-reactive protein: expression, structure, and function, *Mol Immunol* 38(2–3):189-197, 2001.
15. Bedell SE, Bush BT: Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts, *Am J Med* 78(6 Pt 1):1001-1009, 1985.
16. Vajpayee N, Gragam SS, Bem S: Basic examination of blood and bone marrow. In McPherson RA, Pincus MR, editors: *Henry's clinical diagnosis and management by labratory methods*, ed 21, Philidelphia, 2007, Saunders Elsevier, pp 465-466.
17. Sox HC Jr, Liang MH: The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use, *Ann Intern Med* 104(4):515-523, 1986.
18. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al: Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro, *J Clin Endocrinol Metab* 87(5):2084-2089, 2002.
19. Neu B, Meiselman HJ: Red blood cell aggregration. In Baskurt OK, Meiselman HJ, editors: *Handbook of hemorheology and hemodynamics*, ed 1, Amsterdam, 2007, IOS Press, pp 114-115.
20. Cha CH, Park CJ, Cha YJ, et al: Erythrocyte sedimentation rate measurements by TEST 1 better reflect inflammation than do those by the Westergren method in patients with malignancy, autoimmune disease, or infection, *Am J Clin Pathol* 131(2):189-194, 2009.
21. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate: International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology), *J Clin Pathol* 46(3):198-203, 1993.
22. Jou JM, Lewis SM, Briggs C, et al: ICSH review of the measurement of the erythocyte sedimentation rate, *Int J Lab Hematol* 33(2):125-132, 2011.
23. Kratz A, Plebani M, Peng M, et al: ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate, *Int J Lab Hematol* 39(5):448-457, 2017.
24. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM: ESR or CRP? A comparison of their clinical utility, *Hematology* 12(4):353-357, 2007.
25. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update, *J Clin Invest* 111(12):1805-1812, 2003.
26. Ridker PM, Pare G, Parker A, et al: Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study, *Am J Hum Genet* 82(5):1185-1192, 2008.
27. Reiner AP, Barber MJ, Guan Y, et al: Polymorphisms of the HNF1A gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha are associated with C-reactive protein, *Am J Hum Genet* 82(5):1193-1201, 2008.
28. Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, et al: Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level, *Circulation* 113(11):1415-1423, 2006.
29. Cha-Molstad H, Young DP, Kushner I, et al: The interaction of C-Rel with C/EBPbeta enhances C/EBPbeta binding to the C-reactive protein gene promoter, *Mol Immunol* 44(11):2933-2942, 2007.
30. Black S, Kushner I, Samols D: C-reactive protein, *J Biol Chem* 279(47):48487-48490, 2004.
31. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction, *J Exp Med* 190(12):1733-1740, 1999.
32. Du Clos TW, Mold C: C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity, *Immunol Res* 30(3):261-277, 2004.
33. Gershov D, Kim S, Brot N, et al: C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity, *J Exp Med* 192(9):1353-1364, 2000.
34. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, et al: Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein, *J Clin Invest* 100(3):522-529, 1997.
35. Mortensen RF: C-reactive protein, inflammation, and innate immunity, *Immunol Res* 24(2):163-176, 2001.
36. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease, *J Clin Invest* 91(4):1351-1357, 1993.
37. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP: Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications, *Clin Chem* 43(1):52-58, 1997.
38. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al: Extremely elevated C-reactive protein, *Eur J Intern Med* 17(6):430-433, 2006.
39. Woloshin S, Schwartz LM: Distribution of C-reactive protein values in the United States, *N Engl J Med* 352(15):1611-1613, 2005.
40. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, et al: Procalcitonin is a glycoprotein, *J Biol Chem* 256(6):2803-2807, 1981.
41. Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization, *J Investig Med* 45(9):552-560, 1997.
42. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 341(8844):515-518, 1993.
43. Meisner M: Update on procalcitonin measurements, *Ann Lab Med* 34(4):263-273, 2014.
44. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al: Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheum* 64(9):3034-3042, 2012.
45. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 13(5):426-435, 2013.
46. Schuetz P, Albrich W, Mueller B: Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future, *BMC Med* 9:107, 2011.
47. Riedel S: Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis, *Diagn Microbiol Infect Dis* 73(3):221-227, 2012.
48. Shi Y, Peng JM, Hu XY, et al: The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study, *BMC Anesthesiol* 15:137, 2015.
49. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial, *Lancet* 363(9409):600-607, 2004.
50. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial, *Am J Respir Crit Care Med* 174(1):84-93, 2006.
51. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, et al: The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery, *J Bone Joint Surg Am* 92(1):138-148, 2010.
52. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al: Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties, *Clin Orthop Relat Res* 471(8):2621-2628, 2013.
53. Ingber RB, Alhammoud A, Murray DP, et al: A systematic review and meta-analysis of procalcitonin as a marker of postoperative orthopedic infections, *Orthopedics* 41(3):e303-e309, 2018.
54. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H: Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 40(2):176-183, 2010.
55. Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al: Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease, *Ann Rheum Dis* 68(6):1074-1075, 2009.
56. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al: Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases, *Clin Exp Rheumatol* 24(2):123-128, 2006.
57. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al: Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis, *J Rheumatol* 25(8):1531-1533, 1998.
58. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, et al: Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20(2):125-130, 2011.
59. Kim HA, Jeon JY, An JM, et al: C-reactive protein is a more sensitive and specific marker for diagnosing bacterial infections in systemic lupus erythematosus compared to S100A8/A9 and procalcitonin, *J Rheumatol* 39(4):728-734, 2012.
60. Bador KM, Intan S, Hussin S, et al: Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus, *Lupus* 21(11):1172-1177, 2012.
61. Liu LN, Wang P, Guan SY, et al: Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis, *Rheumatol Int* 37(12):1991-1998, 2017.
62. Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al: Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review, *Clin Rheumatol* 33(9):1209-1215, 2014.
63. Choi ST, Song JS: Serum procalcitonin as a useful serologic marker for differential diagnosis between acute gouty attack and bacterial infection, *Yonsei Med J* 57(5):1139-1144, 2016.
64. Zhang J, Liu J, Long L, et al: [Value of procalcitonin measurement in the diagnosis of bacterial infections in patients with fever and flare of chronic gouty arthritis], *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95(31):2556-2559, 2015.
65. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al: Anti-infective Protective Properties of S100 Calgranulins, *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 8(4):290-305, 2009.
66. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, et al: Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes, *Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin, Am J Clin Pathol* 84(1):24-34, 1985.
67. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK: Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease, *Scand J Gastroenterol* 34(1):50-54, 1999.
68. Acevedo D, Salvador MP, Girbes J, et al: Fecal calprotectin: a comparison of two commercial enzymoimmunoassays and study of fecal extract stability at room temperature, *J Clin Med Res* 10(5):396-404, 2018.
69. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al: Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock, *Nat Med* 13(9):1042-1049, 2007.
70. Nishikawa Y, Kajiura Y, Lew JH, et al: Calprotectin induces IL-6 and MCP-1 production via toll-like receptor 4 signaling in human gingival fibroblasts, *J Cell Physiol* 232(7):1862-1871, 2017.
71. Ehrchen JM, Sunderkotter C, Foell D, et al: The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer, *J Leukoc Biol* 86(3):557-566, 2009.
72. Ma L, Sun P, Zhang JC, et al: Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells, *Int J Mol Med* 40(1):31-38, 2017.
73. Naess-Andresen CF, Egelandsdal B, Fagerhol MK: Calcium binding and concomitant changes in the structure and heat stability of calprotectin (L1 protein), *Clin Mol Pathol* 48(5):M278-M284, 1995.
74. D'Angelo F, Felley C, Frossard JL: Calprotectin in daily practice: where do we stand in 2017? *Digestion* 95(4):293-301, 2017.
75. Poullis A, Foster R, Shetty A, et al: Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(2):279-284, 2004.
76. Gisbert JP, McNicholl AG: Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease, *Dig Liver Dis* 41(1):56-66, 2009.
77. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V: Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis, *BMJ* 341:c3369, 2010.
78. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al: Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy, *Am J Gastroenterol* 102(4):803-813, 2007.
79. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al: Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings, *Aliment Pharmacol Ther* 28(10):1221-1229, 2008.
80. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al: Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings, *Inflamm Bowel Dis* 14(1):40-46, 2008.
81. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al: Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease, *Inflamm Bowel Dis* 18(12):2218-2224, 2012.
82. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 119(1):15-22, 2000.
83. Meling TR, Aabakken L, Roseth A, et al: Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Scand J Gastroenterol* 31(4):339-344, 1996.
84. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al: High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test, *Gut* 45(3):362-366, 1999.
85. Moris D, Spartalis E, Angelou A, et al: The value of calprotectin S100A8/A9 complex as a biomarker in colorectal cancer: a systematic review, *J BUON* 21(4):859-866, 2016.
86. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, et al: Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(5):541-547, 2012.
87. Shastri YM, Bergis D, Povse N, et al: Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea, *Am J Med* 121(12):1099-1106, 2008.
88. Tursi A: Biomarkers in diverticular diseases of the colon, *Dig Dis* 30(1):12-18, 2012.
89. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al: Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study, *Int J Colorectal Dis* 24(1):49-55, 2009.

90. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, et al: The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Scand J Rheumatol* 20(2):74-82, 1991.
91. Drynda S, Ringel B, Kekow M, et al: Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA patients from other inflammatory joint diseases with the potential to monitor anti-TNFalpha therapy, *Pathol Res Pract* 200(2):165-171, 2004.
92. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al: Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(8):1093-1097, 2007.
93. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL: Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review, *J Rheumatol* 42(5):760-770, 2015.
94. Kane D, Roth J, Frosch M, et al: Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 48(6):1676-1685, 2003.
95. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, et al: Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages, *J Am Acad Dermatol* 64(5):879-887, 2011.
96. Duran A, Kobak S, Sen N, et al: Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis, *Bosn J Basic Med Sci* 16(1):71-74, 2016.
97. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al: Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 75(7):1357-1362, 2016.
98. Klingberg E, Strid H, Stahl A, et al: A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis, *Arthritis Res Ther* 19(1):21, 2017.
99. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, et al: Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity, *Lupus* 2(1):47-50, 1993.
100. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, et al: Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 36(10):2190-2194, 2009.
101. Guo Q, Zha X, Li C, et al: Serum calprotectin—a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease, *Clin Rheumatol* 35(1):73-79, 2016.
102. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al: Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (cxcl8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3303-3313, 2015.
103. Kuruto R, Nozawa R, Takeishi K, et al: Myeloid calcium binding proteins: expression in the differentiated HL-60 cells and detection in sera of patients with connective tissue diseases, *J Biochem* 108(4):650-653, 1990.
104. Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, et al: Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behcet's disease and its association with disease activity and quality of life, *Scand J Clin Lab Invest* 75(2):106-112, 2015.
105. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al: Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis, *Kidney Int* 83(6):1150-1158, 2013.
106. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, et al: Association of serum calprotectin (s100a8/a9) level with disease relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheumatol* 69(1):185-193, 2017.
107. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, et al: Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis, *J Rheumatol* 27(1):58-63, 2000.
108. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L: Diagnosis and management of adult onset Still's disease, *Ann Rheum Dis* 65(5):564-572, 2006.
109. Nishiya K, Hashimoto K: Elevation of serum ferritin levels as a marker for active systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheumatol* 15(1):39-44, 1997.
110. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al: Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein, *Blood* 101(7):2461-2463, 2003.
111. Andrews NC: Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link, *J Clin Invest* 113(9):1251-1253, 2004.
112. Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, et al: Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 36(11):1566-1574, 1993.
113. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al: Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 26(8):1701-1704, 1999.
114. Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, et al: Scientific Division Committee on Plasma Proteins IFoCC, Laboratory M. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition, *Clin Chem Lab Med* 45(3):419-426, 2007.
115. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, et al: Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 53(6):425-426, 1994.
116. Uddhammar A, Sundqvist KG, Ellis B, et al: Cytokines and adhesion molecules in patients with polymyalgia rheumatica, *Br J Rheumatol* 37(7):766-769, 1998.
117. Luqmani R, Sheeran T, Robinson M, et al: Systemic cytokine measurements: their role in monitoring the response to therapy in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 12(5):503-508, 1994.
118. Pountain G, Hazleman B, Cawston TE: Circulating levels of IL-1beta, IL-6 and soluble IL-2 receptor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37(7):797-798, 1998.
119. Gabay C, Cakir N, Moral F, et al: Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity, *J Rheumatol* 24(2):303-308, 1997.
120. Gabay C, Gay-Croisier F, Roux-Lombard P, et al: Elevated serum levels of interleukin-1 receptor antagonist in polymyositis/dermatomyositis. A biologic marker of disease activity with a possible role in the lack of acute-phase protein response, *Arthritis Rheum* 37(12):1744-1751, 1994.
121. Barnes A: Measurement of serum cytokines, *Lancet* 352(9124):324-325, 1998.
122. Sokka T, Pincus T: Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States, *J Rheumatol* 36(7):1387-1390, 2009.
123. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, et al: Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan, *Ann Rheum Dis* 66(9):1221-1226, 2007.
124. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL: Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 36(8):1606-1610, 2009.
125. Wells G, Becker JC, Teng J, et al: Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate, *Ann Rheum Dis* 68(6):954-960, 2009.
126. Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, et al: A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation, *PLoS Med* 7(9):e1000341, 2010.
127. Green MJ, Gough AK, Devlin J, et al: Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 42(1):83-88, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

128. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, et al: Serum matrix metalloproteinase 3 levels in comparison to C-reactive protein in periods with and without progression of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 21(4):465-472, 2003.
129. Kuuliala A, Eberhardt K, Takala A, et al: Circulating soluble E-selectin in early rheumatoid arthritis: a prospective five year study, *Ann Rheum Dis* 61(3):242-246, 2002.
130. Aletaha D, Smolen JS: The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses, *Rheumatology (Oxford)* 41(12):1367-1374, 2002.
131. Wolfe F, Pincus T: The level of inflammation in rheumatoid arthritis is determined early and remains stable over the longterm course of the illness, *J Rheumatol* 28(8):1817-1824, 2001.
132. Sanmarti R, Gomez A, Ercilla G, et al: Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDS: a one-year follow-up study in a clinical setting, *Rheumatology (Oxford)* 42(9):1044-1049, 2003.
133. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al: Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 163(3):1521-1528, 1999.
134. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, et al: Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33(11):2162-2166, 2006.
135. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 370(25):2377-2386, 2014.
136. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, et al: C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept, *Arthritis Rheum* 52(1):42-48, 2005.
137. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al: Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial, *Arthritis Rheum* 54(3):702-710, 2006.
138. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study, *Arthritis Rheum* 58(10):2968-2980, 2008.
139. Funahashi K, Koyano S, Miura T, et al: Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level, *Mod Rheumatol* 19(5):507-512, 2009.
140. Graudal N, Tarp U, Jurik AG, et al: Inflammatory patterns in rheumatoid arthritis estimated by the number of swollen and tender joints, the erythrocyte sedimentation rate, and hemoglobin: long-term course and association to radiographic progression, *J Rheumatol* 27(1):47-57, 2000.
141. Fujinami M, Sato K, Kashiwazaki S, et al: Comparable histological appearance of synovitis in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 15(1):11-17, 1997.
142. Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al: Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 25(7):1282-1289, 1998.
143. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, et al: Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease, *Rheumatology (Oxford)* 46(2):342-349, 2007.
144. Symmons DP, Silman AJ: Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register, *Arthritis Res Ther* 8(4):214, 2006.
145. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al: Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study, *Arthritis Rheum* 44(8):1736-1743, 2001.
146. Wolfe F, Sharp JT: Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression, *Arthritis Rheum* 41(9):1571-1582, 1998.
147. Poole CD, Conway P, Reynolds A, et al: The association between C-reactive protein and the likelihood of progression to joint replacement in people with rheumatoid arthritis: a retrospective observational study, *BMC Musculoskelet Disord* 9:146, 2008.
148. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al: Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort, *Arthritis Rheum* 52(8):2293-2299, 2005.
149. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al: Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(1):76-80, 2007.
150. Hirata S, Dirven L, Shen Y, et al: A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study, *Rheumatology (Oxford)* 52(7):1202-1207, 2013.
151. Markusse IM, Dirven L, van den Broek M, et al: A multibiomarker disease activity score for rheumatoid arthritis predicts radiographic joint damage in the BeSt study, *J Rheumatol* 41(11):2114-2119, 2014.
152. Honig S, Gorevic P, Weissmann G: C-reactive protein in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 20(5):1065-1070, 1977.
153. Gaitonde S, Samols D, Kushner I: C-reactive protein and systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 59(12):1814-1820, 2008.
154. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al: C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study, *J Rheumatol* 17(12):1642-1648, 1990.
155. Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, et al: High C-reactive protein response in lupus polyarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 1(1):53-55, 1983.
156. Maury CP, Teppo AM, Wegelius O: Relationship between urinary sialylated saccharides, serum amyloid A protein, and C-reactive protein in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 41(3):268-271, 1982.
157. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr, et al: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual, *J Rheumatol* 32(11):2150-2155, 2005.
158. Ames PR, Alves J, Pap AF, et al: Fibrinogen in systemic lupus erythematosus: more than an acute phase reactant? *J Rheumatol* 27(5):1190-1195, 2000.
159. Gabay C, Roux-Lombard P, de Moerloose P, et al: Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 20(5):815-821, 1993.
160. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, et al: Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus, *Hum Mol Genet* 13(1):137-147, 2004.
161. Jonsen A, Gunnarsson I, Gullstrand B, et al: Association between SLE nephritis and polymorphic variants of the CRP and FcgammaRIIIa genes, *Rheumatology (Oxford)* 46(9):1417-1421, 2007.
162. Vogt B, Fuhrnrohr B, Muller R, et al: CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Autoimmunity* 40(4):295-298, 2007.
163. Marnell L, Mold C, Du Clos TW: C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation, *Clin Immunol* 117(2):104-111, 2005.
164. Ito N, Kawata S, Tamura S, et al: Induction of interleukin-6 by interferon alfa and its abrogation by a serine protease inhibitor in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 23(4):669-675, 1996.
165. Kalabay L, Nemesanszky E, Csepregi A, et al: Paradoxical alteration of acute-phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-alpha2b, *Int Immunol* 16(1):51-54, 2004.
166. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al: Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 50(1):151-159, 2004.
167. Pahor A, Hojs R, Gorenjak M, et al: Accelerated atherosclerosis in pre-menopausal female patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 27(2):119-123, 2006.

168. Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Valverde V, Blanco R, et al: Polymyalgia rheumatica without significantly increased erythrocyte sedimentation rate. A more benign syndrome, *Arch Intern Med* 157(3):317-320, 1997.
169. Proven A, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis, *J Rheumatol* 26(6):1333-1337, 1999.
170. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study, *Semin Arthritis Rheum* 30(1):17-24, 2000.
171. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al: Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 53(2):293-297, 2005.
172. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, et al: Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study, *Arthritis Rheum* 53(1):33-38, 2005.
173. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, et al: Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients, *Medicine (Baltimore)* 84(5):277-290, 2005.
174. Lopez-Diaz MJ, Llorca J, Gonzalez-Juanatey C, et al: The erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis, *Semin Arthritis Rheum* 38(2):116-123, 2008.
175. Larrosa M, Gratacos J, Sala M: Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis, *J Rheumatol* 27(7):1815-1816, 2000.
176. Liozon E, Jauberteau-Marchan MO, Ly K, et al: Giant cell arteritis with a low erythrocyte sedimentation rate: comments on the article by Salvarani and Hunder, *Arthritis Rheum* 47(6):692-693, 2002, author reply 3-4.
177. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, et al: Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity, *Arthritis Rheum* 43(5):1041-1048, 2000.
178. Boiardi L, Casali B, Farnetti E, et al: Relationship between interleukin 6 promoter polymorphism at position -174, IL-6 serum levels, and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica, *J Rheumatol* 33(4):703-708, 2006.
179. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis, *N Engl J Med* 377(4):317-328, 2017.
180. Schmidt J, Duhaut P, Bourgeois AM, et al: Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study, *Rheumatology (Oxford)* 48(2):158-159, 2009.
181. Pearson JD: Markers of endothelial perturbation and damage, *Br J Rheumatol* 32(8):651-652, 1993.
182. Stam TC, Swaak AJ, Kruit WH, et al: Regulation of ferritin: a specific role for interferon-alpha (IFN-alpha)? The acute phase response in patients treated with IFN-alpha-2b, *Eur J Clin Invest* 32(Suppl 1):79-83, 2002.
183. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al: Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease, *Medicine (Baltimore)* 81(3):194-200, 2002.
184. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, et al: Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease, *J Rheumatol* 28(2):322-329, 2001.
185. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, et al: Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease, *Arthritis Rheum* 44(3):550-560, 2001.
186. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al: Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease, *Arthritis Rheum* 52(6):1794-1803, 2005.
187. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al: Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France, *Ann Rheum Dis* 67(3):302-308, 2008.
188. Emmenegger U, Frey U, Reimers A, et al: Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes, *Am J Hematol* 68(1):4-10, 2001.
189. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al: Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation, *Swiss Med Wkly* 132(17–18):230-236, 2002.
190. Grom AA: Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 50(3):689-698, 2004.
191. Hayden A, Lin M, Park S, et al: Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH, *Blood Adv* 1(26):2529-2534, 2017.
192. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al: Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 26(4):980-984, 1999.
193. Braun J, Brandt J, Listing J, et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial, *Lancet* 359(9313):1187-1193, 2002.
194. Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, et al: Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 63(1):84-87, 2004.
195. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al: Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 61(11):1484-1490, 2009.
196. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, et al: Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 69(7):1338-1341, 2010.
197. Sonel B, Tutkak H, Duzgun N: Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies, *Joint Bone Spine* 69(5):463-467, 2002.
198. Wang X, Lin Z, Wei Q, et al: Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis, *Rheumatol Int* 29(11):1343-1347, 2009.
199. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, et al: Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series, *Rheumatology (Oxford)* 48(4):386-389, 2009.
200. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, et al: Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease, *Arthritis Rheum* 40(4):723-727, 1997.
201. Kerkhof HJ, Bierma-Zeinstra SM, Castano-Betancourt MC, et al: Serum C reactive protein levels and genetic variation in the CRP gene are not associated with the prevalence, incidence or progression of osteoarthritis independent of body mass index, *Ann Rheum Dis* 69(11):1976-1982, 2010.
202. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, et al: Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand, *Ann Rheum Dis* 64(6):955-957, 2005.
203. Hind CR, Winearls CG, Pepys MB: Correlation of disease activity in systemic vasculitis with serum C-reactive protein measurement. A prospective study of thirty-eight patients, *Eur J Clin Invest* 15(2):89-94, 1985.
204. Roseff R, Wohlgethan JR, Sipe JD, et al: The acute phase response in gout, *J Rheumatol* 14(5):974-977, 1987.
205. Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P: Circulating immune complexes, serum immunoglobulins, and acute phase proteins in psoriasis and psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 40(1):66-69, 1981.
206. Nashel DJ, Petrone DL, Ulmer CC, et al: C-reactive protein: a marker for disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome, *J Rheumatol* 13(2):364-367, 1986.
207. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al: A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever, *Semin Arthritis Rheum* 37(3):182-188, 2007.
208. Moutsopoulos HM, Elkon KB, Mavridis AK, et al: Serum C-reactive protein in primary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 1(1):57-58, 1983.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

209. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, et al: Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 43(8):1858-1865, 2000.
210. Donald F, Ward MM: Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists, *Arthritis Rheum* 41(4):725-729, 1998.
211. Giacomello A, Quaratino CP, Zoppini A: Erythrocyte sedimentation rate within rheumatic disease clinics, *J Rheumatol* 24(11):2263-2265, 1997.
212. Feldman M, Aziz B, Kang GN, et al: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults, *Transl Res* 161(1):37-43, 2013.
213. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH: Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance, *Clin Exp Rheumatol* 25(5):746-749, 2007.
214. Wolfe F: Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 24(8):1477-1485, 1997.
215. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al: Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease, *Nature* 440(7088):1217-1221, 2006.
216. Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, et al: Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease, *Arch Neurol* 65(6):776-785, 2008.
217. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA: A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer, *J Epidemiol Community Health* 61(9):824-833, 2007.
218. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al: C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD, *Chest* 133(6):1336-1343, 2008.
219. Ford DE, Erlinger TP: Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Arch Intern Med* 164(9):1010-1014, 2004.
220. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease, *N Engl J Med* 350(14):1387-1397, 2004.
221. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus, *J Am Coll Cardiol* 49(21):2129-2138, 2007.
222. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, et al: Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease, *Ann Intern Med* 145(1):35-42, 2006.
223. Schunkert H, Samani NJ: Elevated C-reactive protein in atherosclerosis—chicken or egg? *N Engl J Med* 359(18):1953-1955, 2008.
224. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D: What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 119(2), 2006, 166 e17-e28.
225. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, et al: Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein, *J Exp Med* 156(1):230-242, 1982.
226. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML: C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins, *Int Rev Exp Pathol* 27:83-111, 1985.
227. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, et al: C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review, *J Intern Med* 264(4):295-314, 2008.
228. Lowe GD, Pepys MB: C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence, *Curr Atheroscler Rep* 8(5):421-428, 2006.
229. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein, *N Engl J Med* 359(21):2195-2207, 2008.
230. Genser B, Grammer TB, Stojakovic T, et al: Effect of HMG CoA reductase inhibitors on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein: systematic review and meta-analysis, *Int J Clin Pharmacol Ther* 46(10):497-510, 2008.
231. Lawlor DA, Harbord RM, Timpson NJ, et al: The association of C-reactive protein and CRP genotype with coronary heart disease: findings from five studies with 4,610 cases amongst 18,637 participants, *PLoS One* 3(8):e3011, 2008.
232. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al: Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease, *N Engl J Med* 359(18):1897-1908, 2008.
233. Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA, et al: Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events, *JAMA* 296(22):2703-2711, 2006.
234. CHD CRP: Genetics Collaboration: Collaborative pooled analysis of data on C-reactive protein gene variants and coronary disease: judging causality by Mendelian randomisation, *Eur J Epidemiol* 23(8):531-540, 2008.
235. Hingorani AD, Shah T, Casas JP, et al: C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem* 55(2):239-255, 2009.

61

Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

MIKKEL ØSTERGAARD, HO JEN, JACOB L. JAREMKO
Y ROBERT G.W. LAMBERT

PUNTOS CLAVE

Aplicaciones prácticas de las pruebas de imagen en las artropatías inflamatorias:

A. Articulaciones periféricas

Aplicación en la práctica clínica:

- Establecimiento de un diagnóstico de artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) y artritis idiopática juvenil (AIJ): radiografía, resonancia magnética (RM) y ecografía.
- Complemento del estudio diagnóstico cuando existe la sospecha no confirmada de artropatía inflamatoria y temprana, artropatía inflamatoria del adulto o pediátrica no clasificada (mediante la detección de la presencia o ausencia de sinovitis, entesitis, erosiones óseas, etc.): radiografía, RM y ecografía.
- Seguimiento de la actividad de la enfermedad: RM y ecografía.
- Seguimiento de la lesión articular estructural: radiografía y RM.
- Complemento para la estratificación pronóstica de los pacientes con AR temprana: radiografía, RM, ecografía[a] y radiogrametría por rayos X digitalizada (DXR)[a].
- Complemento para la definición de la presencia o ausencia de remisión verdadera: RM y ecografía.
- Guía para las aspiraciones y las inyecciones en las articulaciones, las bolsas y las vainas tendinosas: ecografía.

Aplicación en la investigación clínica:

- Evaluación de la lesión estructural articular en los estudios de la AR: radiografía y RM.
- Evaluación de la eficacia antiinflamatoria de un nuevo fármaco: RM y ecografía.
- Selección previa al estudio de pacientes con mayor probabilidad de progreso («enriquecimiento»): radiografía y RM.

B. Articulaciones axiales

Aplicación en la práctica clínica:

- Establecimiento del diagnóstico de espondilitis anquilosante (EA)/espondiloartritis axial (SpA)/afectación axial de la AIJ: radiografía y RM.
- Seguimiento de la actividad de la enfermedad: RM.
- Seguimiento de la lesión articular estructural: radiografía, RM y tomografía computarizada (TC)[b].

Aplicación en la investigación clínica:

- Evaluación de la evolución estructural en los estudios de la EA/SpA/AIJ: radiografía y RM.
- Evaluación de la eficacia antiinflamatoria de un nuevo fármaco: RM.
- Selección previa al estudio de pacientes con mayor probabilidad de progresión: radiografía y RM.

[a]Prometedor, pero se necesitan más datos.

[b]La TC lo permite, pero no puede utilizarse debido a la exposición a la radiación.

Introducción

Durante décadas, las pruebas de imagen en reumatología ha sido sinónimo de radiografía convencional (RC, rayos X). Sin embargo, las nuevas técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la ecografía, han aumentado de forma espectacular la cantidad y el alcance de la información que puede obtenerse mediante una imagen. En reumatología las pruebas de imagen pueden utilizarse por diversos motivos: establecer o confirmar el diagnóstico, determinar la extensión de la enfermedad, hacer el seguimiento de los cambios (p. ej., actividad y lesión estructural), seleccionar a los pacientes para tratamientos específicos (p. ej., cirugía o inyecciones), identificar las complicaciones de la enfermedad o el tratamiento y evaluar la eficacia terapéutica en los estudios. Estos contextos diferentes pueden decantar la elección por una modalidad de imagen concreta.

Este capítulo se centra en las artropatías inflamatorias, que son la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs), la espondilitis anquilosante (EA), otros tipos de espondiloartritis axial (SpA), la gota, la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la artrosis. Se remite al lector a los capítulos sobre cada enfermedad para obtener información sobre aspectos de las pruebas de imagen en otras enfermedades reumáticas y a los libros de texto sobre radiología osteomuscular[1] para consultar descripciones más detalladas de las diferentes pruebas de imagen, incluidos los aspectos técnicos. En este capítulo se subrayan las virtudes de las radiografías y su importancia actual en el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades reumáticas; además, se destacan las nuevas pruebas de imagen (en particular la RM y la ecografía), se subraya que la reumatología ha entrado en una época terapéutica apasionante y en expansión y se tratan las posibilidades de la imagen.

Radiología

PUNTOS CLAVE

Es relativamente barata y fiable y está muy disponible.

Proporciona información sobre las lesiones óseas e indirectamente, a través del estrechamiento del espacio articular, sobre las lesiones condrales, aunque no es ni sensible ni específica para los cambios de los tejidos blandos.

Los hallazgos radiográficos son una parte importante de los criterios de clasificación de muchas enfermedades reumáticas, como AR, EA, SpA, APs y artrosis.

La mayoría de las veces la radiografía debe ser la primera prueba de imagen en la artritis, ya que se conoce bien la importancia de los hallazgos positivos y negativos.

Puede utilizarse para el seguimiento de la evolución de la lesión estructural en las artropatías inflamatorias y degenerativas, pero es menos sensible a los cambios que la RM.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El inconveniente principal es su baja sensibilidad, especialmente para los cambios en los tejidos blandos.
Resulta particularmente insensible en la artritis precoz en los niños debido a que la osificación es incompleta.

La primera imagen obtenida con rayos Röentgen fue una «imagen de rayos X» de la mano. Desde entonces las pruebas de imagen de las estructuras osteomusculares han sido siempre un papel importante de la RC[1]. La radiografía simple es relativamente barata, está disponible en todo el mundo y se obtienen imágenes casi idénticas, independientemente de los parámetros técnicos o de si es analógica o digital. La fiabilidad de la imagen significa que, a pesar de las limitaciones de la radiografía, los avances en la práctica clínica pueden basarse en buenas radiografías antiguas, sabiendo que en gran medida esto resulta independiente de los avances tecnológicos. Por muchos años que pasen, las radiografías seguirán siendo casi iguales.

Aspectos técnicos

La RC es una imagen de suma bidimensional que depende de la absorción variable de rayos X por diferentes tejidos debido a su contraste inherente. Tiene una resolución espacial muy alta que rara vez es superada por otras técnicas, pero solo ofrece un alto contraste entre un número limitado de estructuras, como hueso (calcio), tejido blando y aire. La grasa es visible como una densidad independiente, pero la diferencia entre los tejidos blandos y la grasa suele ser sutil y la radiografía no puede distinguir entre los demás tejidos blandos porque el cartílago, el músculo, los tendones, los ligamentos, la membrana sinovial y el líquido parecen tener la misma densidad. Estas características otorgan a la radiografía sus inherentes ventajas e inconvenientes[1,2].

Una de sus ventajas es que las radiografías muestran la estructura esquelética muy bien y, debido a que supone una sumación de imágenes, permiten una evaluación general excelente de los traumatismos esqueléticos y de la alineación. El número limitado de imágenes obtenidas facilita la revisión rápida y, debido al alto contraste entre los tejidos blandos y el hueso, suelen observarse manifestaciones radiográficas de la enfermedad en patrones específicos, que hacen que la prueba resulte especialmente útil en la práctica clínica diaria. El inconveniente más importante de la radiografía estriba en la ausencia inherente de contraste de los tejidos blandos, lo que hace que sea insensible para la detección de anomalías en estos tejidos. El primer signo radiográfico de la artritis inflamatoria puede ser la lesión estructural permanente (erosión ósea) y en las articulaciones degenerativas; la lesión condral no suele visualizarse hasta que una pérdida suficiente de cartílago permite la aproximación de los extremos óseos, que da lugar a un «estrechamiento del espacio articular».

La mayoría de los registros de imagen se archivan actualmente en un formato digital, lo que ha favorecido la adopción generalizada de la radiografía digital. Dos de los efectos beneficiosos del uso de adquisición de imágenes digitales son el desarrollo de la tomosíntesis y la radiogrametría (v. más adelante). Las imágenes planares creadas mediante tomosíntesis se parecen a la tomografía convencional. Sin embargo, mientras que en la tomografía convencional se necesitan varias exposiciones y una dosis de radiación alta, a partir de una sola exposición de tomosíntesis es posible reconstruir un montón de imágenes tomográficas digitales de cortes finos con un incremento muy leve de la dosis de radiación en comparación con la radiografía digital. Los cortes finos de imagen tomosintéticos permiten detectar anomalías radiográficas más sutiles que de otro modo quedarían oscurecidas por la compleja anatomía de las estructuras situadas por encima. La tomosíntesis es más precisa para detectar erosión ósea que la radiografía y tiene una sensibilidad parecida a la tomografía computarizada (TC) y la RM para detectar erosiones en las manos y los pies de los pacientes con AR[3-5].

Aunque en la radiografía se utiliza radiación ionizante, se considera relativamente segura, especialmente en pacientes de edad avanzada. Una excepción puede ser la radiografía de la columna vertebral, en la que se utilizan dosis más altas para intentar atravesar el tronco, y en las personas más jóvenes la RM ofrece una alternativa más segura e informativa. En la mayoría de los estudios se necesitan dos o más proyecciones para visualizar correctamente la articulación en cuestión, y la calidad radiográfica mejora si se siguen estrictamente los protocolos estándar de la prueba de imagen.

Artritis reumatoide

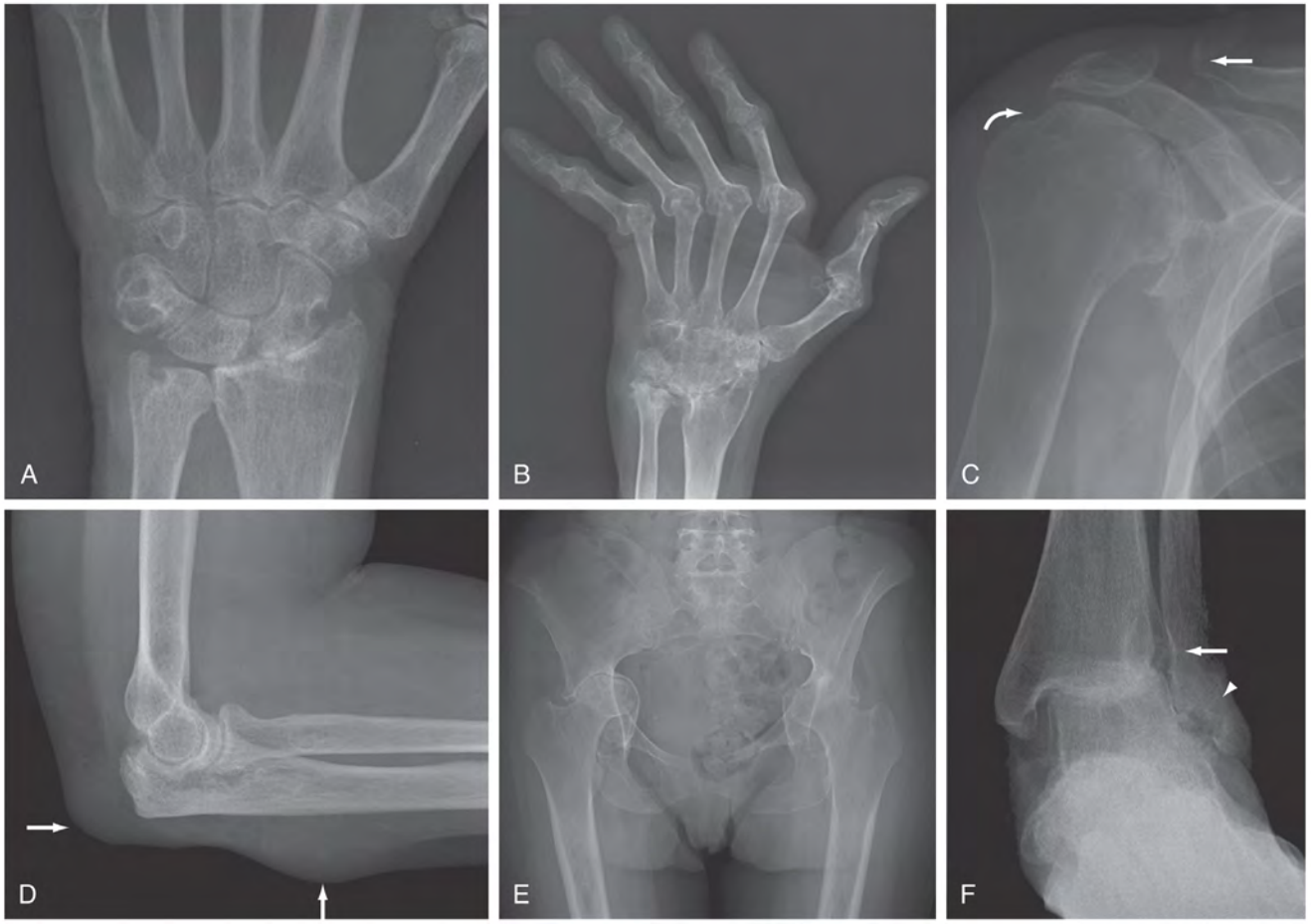
Es la artropatía inflamatoria arquetípica y afecta principalmente a la membrana sinovial y a las articulaciones periféricas. En este trastorno inflamatorio sistémico las manifestaciones clínicas típicas generalmente son simétricas, por lo que los signos radiográficos suelen seguir este patrón. Como en todas las pruebas radiográficas, la distribución que se observa de la enfermedad por lo general es característica de la causa subyacente, y en la AR afecta con más frecuencia a las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales de las manos y las muñecas y a las articulaciones metatarsofalángicas (MTF) de los pies[1,2].

La osteoporosis yuxtaarticular es un rasgo característico de la AR y se observa mejor al principio de la enfermedad en las articulaciones periféricas pequeñas. Más tarde suele producirse osteoporosis generalizada, que se agrava por la inactividad articular. La erosión ósea (fig. 61.1) es un rasgo característico de la AR y normalmente se presenta primero en los márgenes de la articulación, donde la membrana sinovial proliferante se localiza directamente sobre la superficie del hueso entre el borde de la superficie articular cubierta por cartílago y la unión capsular (las «áreas desnudas»). Estas erosiones marginales pueden ser sutiles y aparecen primero como una interrupción en la línea cortical blanca fina, especialmente en la cara radial de las cabezas metacarpianas, donde pueden apreciarse mejor en las proyecciones radiológicas específicas (como la proyección de las manos en «receptor de béisbol»). Estos cambios erosivos son un buen indicador de la agresividad de la artritis. En las articulaciones grandes la proliferación sinovial puede ser muy intensa antes de que la erosión ósea se pueda detectar en la radiografía. Esto resulta especialmente notable en la rodilla, donde el dolor y la inflamación causados por la artritis y la bursitis aparecen mucho antes que la erosión. Además de las erosiones en el área desnuda, se han descrito otros dos tipos de erosiones en la AR: la erosión compresiva, que se refiere a la remodelación del hueso inflamado y osteoporótico, con invaginación gradual de un hueso en otro tipificado por la prominencia del acetábulo en la cadera (v. fig. 61.1E), y la erosión superficial del hueso, por lo general como resultado de la inflamación de una vaina tendinosa adyacente, y una de sus localizaciones típicas es el margen externo de la apófisis estiloides cubital debido a tenosinovitis del extensor cubital del carpo.

La afectación del espacio articular es característica en la AR[1,2]. En muchos casos los procesos inflamatorios causan destrucción progresiva del cartílago articular, que a su vez da lugar al hallazgo radiológico de estrechamiento concéntrico del espacio articular. Esta alteración suele ser difusa en la AR, ya que el cartílago está afectado al mismo tiempo, y esta característica permite diferenciarla de la pérdida focal o asimétrica del espacio articular que se produce en los trastornos degenerativos. En ocasiones la destrucción del cartílago precede a la erosión sinovial del hueso. La lesión continua del cartílago puede causar anquilosis fibrosa parcial o completa, pero la evolución hasta anquilosis ósea es poco frecuente, aunque puede producirse en la fase final de la enfermedad en la muñeca o la parte media del pie. Las áreas radiotransparentes subcondrales son frecuentes en la AR y suelen denominarse *quistes, geodas* o *pseudoquistes.* Pueden desarrollarse debido a la extensión intraósea del *pannus,* la lesión ósea de cualquier tipo o los nódulos intraóseos reumatoides verdaderos. Los factores mecánicos acentúan su desarrollo, y pueden observarse lesiones quísticas muy grandes en el codo, el cuello femoral o la rodilla, y en ocasiones producen fracturas patológicas.

La inflamación simétrica de los tejidos blandos alrededor de las articulaciones pequeñas de las manos o los pies suele ser el primer signo clínico y radiológico de la AR. Está causada por el derrame articular, la proliferación sinovial y la inflamación periarticular, pero los hallazgos radiológicos son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.1** Artritis reumatoide (radiografía). (A) Se observan múltiples erosiones óseas típicas (p. ej., en los huesos piramidal, pisiforme, escafoides y radio y en la apófisis estiloides del cúbito). La pérdida difusa de cartílago también es evidente en el compartimento radiocarpiano. (B) Desviación cubital grave de las articulaciones metacarpofalángicas con erosiones extensas. Se aprecian erosión grave y anquilosis ósea en la muñeca. (C) Proyección oblicua posterior del hombro que muestra estrechamiento intenso del espacio de la articulación glenohumeral con erosión marginal y cambios quísticos en la cabeza humeral adyacente al troquíter *(flecha curva).* La elevación de la cabeza del húmero respecto a la cavidad glenoidea indica desgarro crónico del manguito de los rotadores. También son evidentes el estrechamiento del extremo distal de la clavícula y el ensanchamiento de la articulación acromioclavicular *(flecha recta).* (D) Nódulos reumatoides que aparecen como inflamaciones lobuladas del tejido blando subcutáneo *(flechas)* en la superficie extensora del codo y el antebrazo. (E) Protrusión acetabular bilateral. Los márgenes acetabulares mediales sobresalen en la pelvis. También se ha producido una pérdida grave de cartílago. (F) Tobillo en el que se observan pérdida difusa del espacio condral y erosiones en el peroné *(flecha y punta de flecha).* La parte posterior del pie está en alineación *valgus.*

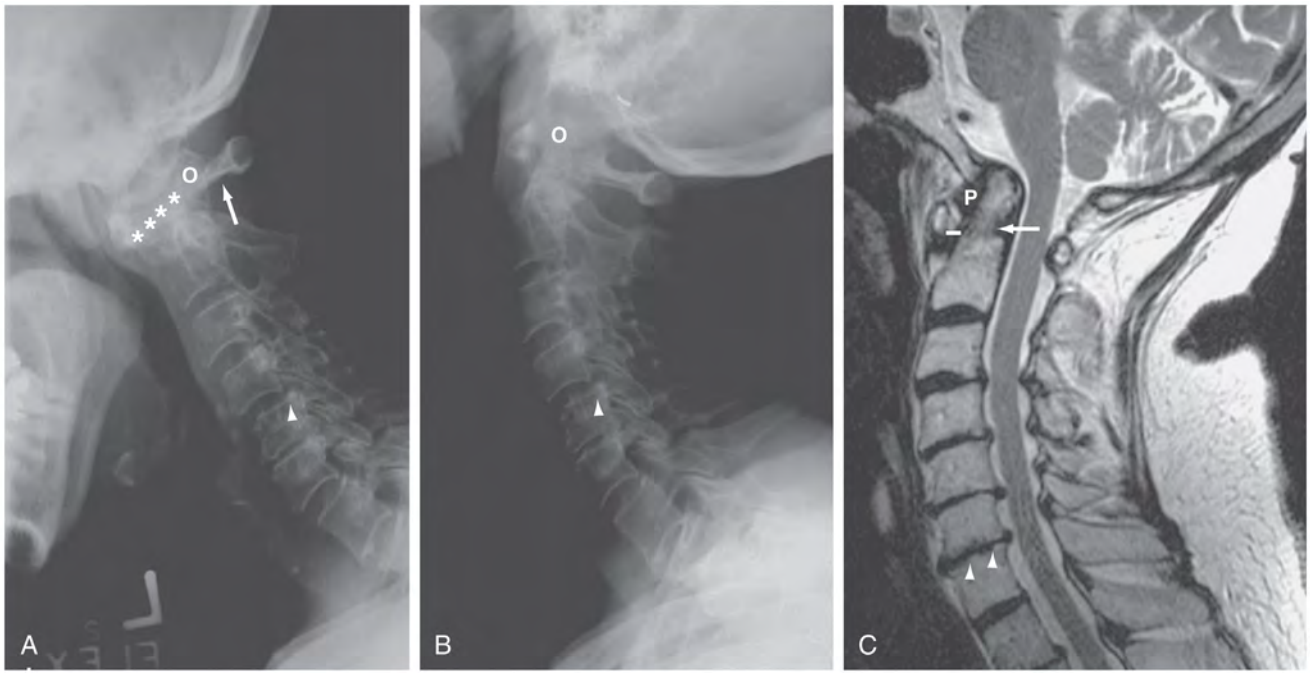
inespecíficos y las radiografías resultan mucho menos sensibles a estos cambios que la RM y la ecografía. La inflamación excéntrica de los tejidos blandos puede deberse a bursitis, tenosinovitis o nódulos reumatoides adyacentes. La afectación de los tendones y las vainas tendinosas es frecuente; sin embargo, los cambios en los tejidos blandos suelen visualizarse mal, por lo que tienen menos importancia diagnóstica.

La mala alineación y la deformidad de las articulaciones (v. fig. 61.1) son muy frecuentes en la AR y se producen debido a laxitud y alteración de la cápsula, los ligamentos y los tendones. Las deformidades son más características en la mano, la muñeca, el pie y el cuello. Hay que destacar que estas alineaciones defectuosas pueden ser transitorias y reducirse dependiendo de la posición en las radiografías. La fase final de la enfermedad se asocia a deformidad grave, como se observa en la artritis mutilante[1,2].

Columna vertebral

Su afectación es frecuente en la AR y merece atención especial. Se produce principalmente después de varios años de enfermedad en pacientes con factor reumatoide positivo y AR periférica grave y puede causar dolor intenso, inestabilidad y, en última instancia, compresión de la médula espinal[6]. Se ha notificado una prevalencia de la afectación cervical radiológica hasta del 70%, pero es mucho menor en los últimos estudios, en concordancia con la observación de que el tratamiento intensivo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha reducido la progresión radiológica cervical[7].

La región cervical superior es la más afectada, aunque son frecuentes las anomalías a lo largo de toda la columna vertebral cervical (fig. 61.2). Los cambios cervicales superiores comprenden la erosión de la apófisis odontoides y las subluxaciones atloaxoideas. La subluxación anterior del atlas es la más común y se debe a laxitud o rotura del ligamento transverso. La subluxación vertical (conocida como *pseudoimpresión basilar*) se observa en contadas ocasiones, pero la apófisis odontoides puede sobresalir a través del agujero mayor comprimiendo estructuras neurológicas[1]. Las manifestaciones subaxiales consisten en anomalías de las articulaciones apofisarias y discales, con grados variables de erosión ósea, estrechamiento del espacio articular y subluxación/luxación de las articulaciones facetarias, así como estrechamiento del espacio discal y



● **Fig. 61.2** Columna vertebral cervical en la artritis reumatoide (AR) (radiografía). (A y B) Subluxación atloaxoidea anterior en la AR. (A) Radiografía lateral en flexión que muestra una subluxación atloaxoidea anterior grave con ensanchamiento del espacio entre el atlas y el diente del axis anterior *(asteriscos)* y posterior *(flecha).* (B) Reducción casi completa de la subluxación que se observa en la proyección lateral en extensión. También hay una subluxación subaxial a la altura de C4-C5 *(punta de flecha)* con cambios erosivos en varias articulaciones facetarias. *O,* odontoides. (C) Resonancia magnética (RM) sagital ponderada en T2 de la AR que muestra el *pannus* periodontoideo (P) con baja señal. La apófisis odontoides aparece irregular debido a las erosiones *(flecha).* Se observa ensanchamiento leve del espacio entre el atlas y el diente del axis *(línea).* También existe subluxación vertical sin signos de compresión medular. En el espacio subaracnoideo anterior hay protrusiones discales en varios niveles. Se aprecian erosiones pequeñas *(puntas de flecha)* en las placas terminales vertebrales a la altura de C6-C7.

erosión de las apófisis espinosas. Las subluxaciones subaxiales también pueden causar defectos neurológicos[1].

La evaluación radiológica adecuada de la columna cervical requiere proyecciones laterales en flexión y extensión y debe realizarse en todos los pacientes con AR y dolor cervical. Las proyecciones en flexión-extensión son especialmente importantes para demostrar el grado de inestabilidad atloaxoidea. La RM resulta útil como complemento informativo de la afectación de la columna cervical (v. fig. 61.2C), incluida la compresión medular (v. sección sobre RM).

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Diagnóstico. Los hallazgos radiográficos característicos forman parte de los criterios de clasificación de la AR del American College of Rheumatology (ACR) de 1987[8]. La radiografía también figura en los criterios de clasificación recientes del ACR y de la European League Against Rheumatism (EULAR) de 2010, ya que los pacientes que presentan erosiones óseas típicas de la AR, además de al menos una articulación clínicamente inflamada, cumplen los criterios y se clasifican como con AR[9,10]. Las radiografías pueden ser de utilidad para diferenciar otras artropatías, como la artrosis, la APs y las neoplasias[2]. Recientemente se han publicado las recomendaciones de la EULAR para el uso de las pruebas de imagen, como las radiografías, en el abordaje clínico de la AR (tabla 61.1)[11].

Seguimiento. En el abordaje clínico habitual y en los estudios clínicos de la AR, la evaluación radiográfica se centra en el estrechamiento del espacio articular y en las erosiones óseas en las manos, las muñecas y la parte anterior de los pies como medidas de la lesión articular estructural[12-14]. Existen métodos de puntuación validados disponibles de las lesiones radiográficas (métodos de Larsen y de Sharp y sus modificaciones) y se utilizan mucho en los estudios clínicos[13-15]. Generalmente las modificaciones de van der Heijde y Genant de la puntuación de Sharp se consideran los métodos más sensibles a los cambios, pero también son los que necesitan más tiempo[16]. Para la práctica clínica está disponible la escala de estrechamiento de erosión simple (SENS, Simple Erosion Narrowing Score), que requiere menos tiempo y se basa en el recuento de las articulaciones con erosión ósea y de las articulaciones con estrechamiento del espacio articular[17,18], pero no suele utilizarse.

Pronóstico. La erosión ósea temprana se relaciona con un mal resultado radiográfico y funcional a largo plazo[19], y la progresión temprana de la erosión radiográfica está relacionada con la disminución futura de la función física[20]. En la artritis indiferenciada temprana la presencia de erosión radiográfica aumenta el riesgo de desarrollar artritis persistente[21]. Sin embargo, las erosiones radiográficas solo están presentes en una minoría de pacientes con AR en la fase temprana, con una prevalencia registrada del 8 al 40% a los 6 meses[22-26], y la ausencia de erosión al principio de la enfermedad no se asocia necesariamente a buenos resultados. Por tanto, en esta fase la radiografía no resulta eficaz para identificar a los «pacientes que no progresarán», es decir, a aquellos en los que la lesión articular estructural no aumentará[27].

Espondilitis anquilosante

Es la artropatía inflamatoria arquetípica que se dirige principalmente al fibrocartílago y al esqueleto axial. Afecta pronto a las articulaciones cartilaginosas y a los sitios de entesis (inserción de tendones y ligamentos), y en el esqueleto axial resulta característica la predilección por las articulaciones sacroiliacas y todas las articulaciones y entesis de la columna vertebral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

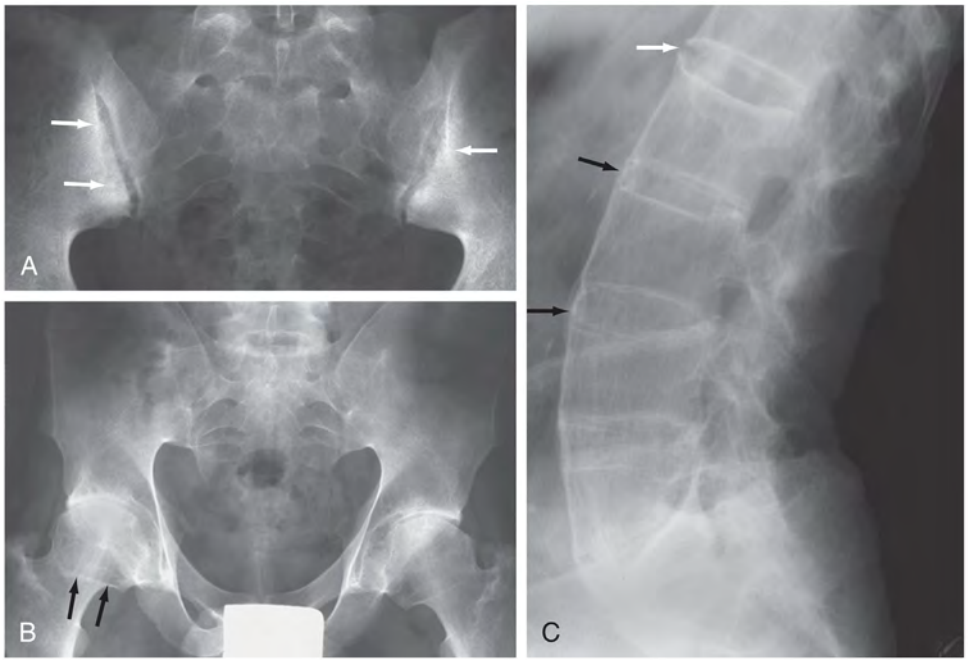
TABLA 61.1 Recomendaciones de la EULAR para el uso de pruebas de imagen en el abordaje clínico de la artritis reumatoide[a]

Cuando existen dudas sobre el diagnóstico, pueden utilizarse la radiografía convencional, la ecografía o la RM para aumentar la certeza de un diagnóstico de AR, además de los criterios clínicos[b]
La presencia de inflamación que se observa en la ecografía o la RM puede utilizarse para predecir la evolución desde la artritis inflamatoria indiferenciada hasta la AR clínica
La ecografía y la RM son superiores a la exploración clínica en la detección de la inflamación articular; estas técnicas deben considerarse para una evaluación más precisa de la inflamación. La radiografía convencional de las manos y los pies ha de utilizarse como la técnica de imagen inicial para detectar las lesiones pero, si estas no se observan, deben considerarse la ecografía y/o la RM, y pueden emplearse para detectar las lesiones en un punto temporal anterior (especialmente en las primeras fases de la AR)
El edema óseo en la RM es un factor predictivo sólido independiente del progreso radiográfico posterior en la AR temprana y ha de considerarse un indicador del pronóstico. La inflamación articular (sinovitis) que se detecta en la RM o la ecografía, así como la lesión articular detectada en la radiografía convencional, la RM o la ecografía, también pueden tenerse en cuenta para predecir una mayor lesión articular
La inflamación que se aprecia en las pruebas de imagen puede ser más predictiva de una respuesta terapéutica que las características clínicas de la actividad de la enfermedad; las pruebas de imagen pueden utilizarse para predecir la respuesta al tratamiento
Puesto que la RM y la ecografía son superiores a la exploración clínica para detectar la inflamación, pueden ser útiles para hacer el seguimiento de la actividad de la enfermedad
Debe considerarse la evaluación periódica de las lesiones articulares, por lo general mediante radiografías de las manos y los pies. La RM (y posiblemente la ecografía) es más sensible a los cambios de las lesiones articulares y puede usarse para hacer el seguimiento de la evolución de la enfermedad
Ha de realizarse el seguimiento de la inestabilidad funcional de la columna cervical mediante radiografías laterales obtenidas en las posiciones de flexión y neutra en los pacientes con sospecha clínica de afectación cervical. Cuando la radiografía es positiva o hay síntomas y signos neurológicos específicos, debe realizarse la RM
En la RM y la ecografía puede detectarse inflamación que predice la lesión articular posterior, incluso cuando hay remisión clínica, y pueden utilizarse para evaluar la inflamación persistente

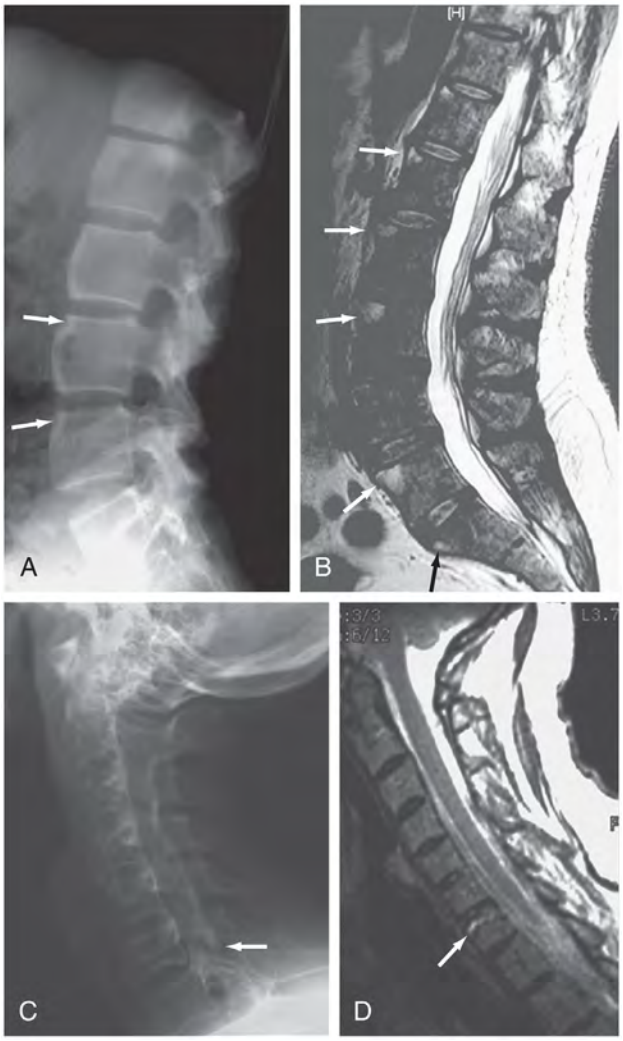
[a]Las recomendaciones se basan en los datos de los estudios de las pruebas de imagen que se han centrado principalmente en las manos (en particular, las articulaciones de las muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales). Hay poca información con directrices específicas sobre de qué articulaciones obtener imágenes[8].

[b]En los pacientes con al menos una articulación con sinovitis clínica definida que no se explica mejor por otra enfermedad.

AR, artritis reumatoide; *EULAR,* European League Against Rheumatism; *RM,* resonancia magnética.



● **Fig. 61.3** Espondilitis anquilosante (radiografía). (A) Se observan esclerosis *(flechas)* a lo largo de las caras iliacas de las articulaciones sacroiliacas y pérdida de partes del hueso subcondral iliaco, lo que indica erosión. (B) Hay estrechamiento bilateral del espacio articular de la cadera. Se aprecia un anillo de osteofitos en la inserción sinovial *(flechas)* en cada cabeza femoral. Las articulaciones sacroiliacas se han fusionado (anquilosis). (C) En esta proyección lateral de la columna se observan sindesmofitos *(flechas blancas y negras),* algunos de los cuales se extienden desde el borde de un cuerpo vertebral hasta el siguiente (sindesmofitos puente, anquilosis; *flechas negras*).



● **Fig. 61.4** Espondilitis anquilosante (radiografía y resonancia magnética [RM]). (A) Radiografía lateral de la columna vertebral que muestra erosión notable en los márgenes vertebrales debido a lo cual las superficies vertebrales anteriores son rectas o ligeramente convexas («cuadratura»). La formación de hueso nuevo ha dado lugar a «esquinas brillantes» *(flechas).* Las carillas articulares se han fusionado. (B) En la RM sagital ponderada en T2 de eco de espín rápido de otro paciente se observa edema de la médula ósea en las esquinas anterosuperiores de los cuerpos vertebrales *(flechas),* que se corresponde con osteítis temprana. (C y D) Fractura en la espondilitis anquilosante. (C) Radiografía que muestra la interrupción de las carillas articulares de C6-C7 previamente fusionadas *(flecha)* y una ligera subluxación anterior. (D) RM sagital ponderada en T2 que confirma una línea de fractura de señal alta *(flecha)* a través de la cara superior de C7.

Articulaciones sacroiliacas

Su erosión y anquilosis son las características distintivas de las espondiloartritis[1,28]. Generalmente la sacroilitis es la primera manifestación de la EA y, de forma característica, resulta bilateral y simétrica[29,30]. Los primeros hallazgos radiográficos predominan en el lado iliaco del compartimento condral y consisten en erosión del hueso subcondral que causa pérdida de la definición de las superficies articulares, normalmente acompañada de grados variables de osteoporosis adyacente y de esclerosis reactiva circundante. Debido a la erosión ósea, en la radiografía puede observarse ensanchamiento focal del espacio articular (fig. 61.3A) y, cuando la enfermedad progresa, se pierde por completo la definición de la articulación, con superposición radiográfica de la erosión, esclerosis y formación de hueso nuevo que llena las erosiones y el «espacio articular» condral original. La articulación puede desaparecer por completo en la última fase de la enfermedad, y se producen anquilosis y remodelación ósea (fig. 61.3B). El compartimento ligamentoso de la articulación sacroiliaca se ve afectado con frecuencia por la erosión ósea y la proliferación de las entesis, aunque puede ser difícil observarlo radiográficamente[29,30].

Columna vertebral

Las descripciones tradicionales de los sitios iniciales de su afectación están enormemente influenciadas por la incapacidad de la radiografía para mostrar correctamente muchas partes de la columna vertebral. Los informes radiográficos indican que las articulaciones lumbosacra y dorsolumbar son las primeras afectadas, mientras que la bibliografía sobre la RM indica claramente predilección por la afectación temprana de la columna mediodorsal, una zona muy difícil de evaluar radiográficamente. Por lo general no afecta primero a la columna cervical, pero a veces ocurre en las mujeres. No suele producirse enfermedad de la columna en ausencia de afectación significativa de la articulación sacroiliaca.

Las manifestaciones radiográficas tempranas de la EA en la columna vertebral suelen causarlas entesitis en las esquinas de las articulaciones discovertebrales[29]. En la unión del anillo fibroso con la esquina anterior de la placa terminal vertebral se desarrollan esclerosis focal («esquina brillante») y erosión («lesión de Romanus»), rasgos característicos de la EA en la fase inicial (fig. 61.4A)[31]. Los bordes anteriores de las vértebras pueden aparecer rectos o «cuadrados» debido a la proliferación perióstica de hueso nuevo que llena la concavidad normal o a la erosión de los márgenes vertebrales anterosuperior y anteroinferior. Esto se observa mejor en la columna lumbar, donde las vértebras normales siempre son cóncavas anteriormente, que en la columna dorsal y cervical, donde el contorno normal resulta mucho más variable y puede ser cuadrado y en ocasiones convexo.

El rasgo distintivo de la enfermedad de la columna en la EA es el desarrollo de espolones óseos característicos, los sindesmofitos (fig. 61.3C). Comienzan como proyecciones finas de hueso orientadas verticalmente que se desarrollan a partir de la osificación en el interior de las fibras externas del anillo fibroso del disco intervertebral. Los sindesmofitos son radiográficamente visibles en las caras anterior y lateral de la columna vertebral desde la esquina de la vértebra. El crecimiento progresivo crea un puente en el disco intervertebral que causa anquilosis, y la formación extensa de sindesmofitos produce un contorno liso y ondulante de la columna conocido como *columna «de bambú»*. Los sindesmofitos que caracterizan la EA deben diferenciarse de otras formaciones óseas vertebrales y paravertebrales. Los espolones óseos degenerativos que se forman en la espondilosis deformante se elevan varios milímetros desde la unión discovertebral, tienen forma triangular típica y un segmento orientado horizontalmente de longitud variable en el punto de origen. En la hiperostosis esquelética idiopática difusa la formación de hueso en el ligamento longitudinal anterior da lugar a un patrón fluido de osificación que suele ser grueso, y las articulaciones sacroiliacas no están afectadas.

La erosión de la placa terminal vertebral es frecuente en las últimas fases de la EA y puede ser focal o difusa. También se observa cuando se desarrolla pseudoartrosis después de una fractura en una columna previamente anquilosada. Los cambios en las articulaciones apofisarias son frecuentes y comienzan con erosión y esclerosis mal definidas que pueden resultar difíciles de ver. Suelen producirse osificación capsular o anquilosis ósea intraarticular en la enfermedad tardía (v. fig. 61.4). La columna vertebral anquilosada es muy sensible a las fracturas (v. fig. 61.4C y D), que siempre deben sospecharse en caso de reagudización inexplicable del dolor. La entesitis en las inserciones de los ligamentosos interespinosos y supraespinosos es muy frecuente, con formación ósea que produce aspecto de espiculaciones *(whiskering)* y anquilosis interespinosa.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Aunque los criterios de Nueva York modificados son en realidad criterios de clasificación, son los que más se utilizan para el diagnós-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tico de la EA y se basan en las características clínicas y la sacroilitis radiográfica[28]. Según estos criterios, la EA puede diagnosticarse si además de un criterio clínico existe sacroilitis grado 2 (sacroilitis mínima: pérdida de definición de los bordes articulares, esclerosis mínima, estrechamiento del espacio articular y erosiones) o superior de forma bilateral o grado 3 (sacroilitis moderada: esclerosis definida en ambos lados de la articulación, erosiones y pérdida del espacio articular) o grado 4 (anquilosis ósea completa) de forma unilateral[28]. Debido a la necesidad de estos cambios estructurales radiográficos, la duración de la enfermedad antes del diagnóstico es de un promedio de 7 a 10 años[32]. Las definiciones de los cambios radiográficos según los criterios de Nueva York se han incluido en los criterios de clasificación para la espondiloartritis axial de la Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)[33], en los criterios para espondiloartritis del European Spondyloarthritis Study Group (ESSG)[34] y en los criterios de Nueva York modificados[28]. Desde hace poco tiempo están disponibles las recomendaciones de la EULAR para el uso de pruebas de imagen, incluida la radiografía, en el diagnóstico y el abordaje clínico de la SpA (tabla 61.2)[35].

La radiografía de la columna vertebral no está incluida en los criterios de clasificación, pero puede ser útil para hacer el seguimiento de la evolución de la enfermedad estructural en los pacientes con afectación de la columna. Los cambios óseos que se observan en los enfermos con SpA axial se desarrollan lentamente y no suelen estar presentes en las primeras fases de la enfermedad, y en general solo se observan cambios menores en los primeros años. Se han desarrollado distintos métodos de puntuación, todos basados en la evaluación de las proyecciones laterales, para cuantificar los cambios en la columna vertebral de los pacientes con EA: el Stoke AS Spine Score (SASSS), el Bath AS Radiology Index (BASRI) y el Stoke AS Spine Score modificado (mSASSS). En un estudio comparativo de los tres métodos se llegó a la conclusión de que todas las medidas eran fiables, pero el mSASSS era más sensible a los cambios[36]. Estas puntuaciones de la columna se utilizan principalmente en la investigación clínica.

Artritis psoriásica

Su presentación es bastante variable, pero suele ser distintiva. Afecta con frecuencia a las articulaciones periféricas y se observan indicios de lesión articular en las radiografías hasta en casi la mitad de los pacientes con APs en los 2 años posteriores a la presentación[37]. La mano y la muñeca están afectadas hasta en tres cuartas partes de los pacientes con APs, pero el patrón de las alteraciones articulares varía entre pacientes y también en un mismo paciente a lo largo del tiempo. El aspecto radiográfico suele ser asimétrico y puede tener una distribución radial, que afecta a las articulaciones de un solo dedo, entre ellas las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (fig. 61.5), que rara vez se ven afectadas en la AR. Clínicamente esto se manifiesta como dactilitis y es una presentación precoz frecuente de la APs. No suele observarse osteoporosis y hay propensión a la proliferación ósea, que es una característica distintiva de la APs. Puede aparecer en forma de periostitis de las diáfisis de las falanges, que a veces es la primera manifestación radiográfica, o como formación irregular de espolones óseos en las articulaciones o en las entesis. La formación de hueso nuevo y plumoso adyacente a las erosiones marginales de la articulación puede dan lugar a un aspecto particular característico de espiculaciones («bigotes», *whiskering*). La erosión marginal intensa de las cabezas de los metacarpianos o de las falanges puede producir un aspecto en «punta de lápiz» y, si se combina con una erosión central profunda en la base de las falanges, se conoce como *aspecto de «lápiz en copa» (pencil in cup)*. La anquilosis de las articulaciones es frecuente en la enfermedad avanzada. La afectación de las articulaciones grandes resulta menos frecuente cuando los hallazgos son generalmente similares a los de la AR. La afectación de la columna es habitual en los pacientes con APs y puede observarse en las primeras fases de la enfermedad, y la sacroilitis puede demostrarse hasta en el 75% de los pacientes[38]. Los cambios pueden ser extensos, y es más probable que resulten asimétricos respecto a la EA.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Aunque la AR se caracteriza por lesiones principalmente osteodestructivas, en la APs se observan manifestaciones osteodestructivas y osteoproliferativas que pueden coexistir no solo en el mismo paciente, sino incluso en la misma articulación[39]. En particular, en las radiografías las lesiones osteoproliferativas son características, y se han incluido en los nuevos criterios de clasificación (CASPAR) para la APs[40]. La presencia de formación de hueso nuevo yuxtaarticular que aparece como osificación poco definida cerca de los márgenes articulares (pero con exclusión de los osteofitos) en las radiografías de la mano o el pie es uno de los cinco criterios[40].

La lesión articular estructural en la RC es una medida importante del resultado en la APs. Se han desarrollado diferentes métodos de puntuación radiográfica de las articulaciones periféricas, como el método de puntuación de Sharp modificado por van der Heijde para la APs, que es un sistema detallado para evaluar las erosiones y el estrechamiento del espacio articular, mientras que los fenómenos de osteolisis y «lápiz en copa» se evalúan por separado[16]. Los sistemas de puntuación se utilizan principalmente en los estudios clínicos. No existen sistemas específicos de puntuación para la columna vertebral y las articulaciones sacroiliacas en la APs, pero el seguimiento de la afectación axial en la APs puede hacerse como en la EA (como se ha comentado previamente).

Gota

Varios tipos de microcristales pueden depositarse en y alrededor de las articulaciones y provocar una respuesta inflamatoria. En este capítulo se analizan las características de la gota, es decir, la artritis relacionada con el depósito de urato monosódico, y la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD), mientras que se remite al lector a los capítulos sobre enfermedades concretas para obtener más información sobre las demás enfermedades, como la enfermedad por depósito de cristales de hidroxiapatita cálcica, la hemocromatosis, la ocronosis y la enfermedad de Wilson.

La radiografía no es útil para el diagnóstico de la artritis gotosa aguda, ya que los hallazgos se limitan a los tejidos blandos y resultan inespecíficos. La gota tofácea crónica es una artritis asimétrica que suele afectar a los pies, las manos, las muñecas, los codos y las rodillas. Se produce con más frecuencia en la primera articulación MTF (fig. 61.6). Los cambios radiográficos en la gota de larga duración están relacionados con los tofos y sus efectos sobre los tejidos blandos y el hueso[41].

Los tofos aparecen como masas de tejido blando nodulares y excéntricas alrededor de las articulaciones, con aumento amorfo de la densidad o calcificación irregular[41]. Los tofos intraóseos producen transparencias quísticas subcondrales bien delimitadas o calcificaciones intraóseas. La erosión del hueso adyacente es frecuente en la superficie perióstica o endóstica. Las erosiones pueden ser intraarticulares, paraarticulares o alejadas de la articulación y por lo general están bien definidas con bordes escleróticos lisos. Un borde saliente de hueso en el margen de la erosión es un rasgo característico de la gota. Generalmente se conservan el espacio articular y la densidad ósea hasta el final de la enfermedad. La inflamación de la bolsa suele causar hinchazón de los tejidos blandos alrededor del olécranon y en una localización prerrotuliana.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Los Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Primary Gout[42] de 1977 incluyen las características radiográficas convencionales de inflamación asimétrica y quistes subcorticales sin erosión, pero estas características de la gota aguda tienen poca utilidad clínica debido a la falta de sensibilidad y especificidad. En la fase crónica el patrón carac-

TABLA 61.2 Recomendaciones de la EULAR para el uso de pruebas de imagen en el diagnóstico y el tratamiento de la espondiloartritis en la práctica clínica

SpA axial: diagnóstico

A. En general, se recomienda la radiografía convencional de las articulaciones sacroiliacas como la primera prueba de imagen para diagnosticar sacroilitis como parte de la SpA axial. En ciertos casos, como en los pacientes jóvenes y en los que tienen síntomas de corta duración, la RM de las articulaciones sacroiliacas es una primera prueba de imagen alternativa
B. Si no puede establecerse el diagnóstico basado en las características clínicas y la radiografía convencional y se sigue sospechando SpA axial, se recomienda la RM de las articulaciones sacroiliacas. En la RM deben considerarse tanto las lesiones inflamatorias activas (principalmente edema de la médula ósea) como las lesiones estructurales (erosión ósea, formación de hueso nuevo, esclerosis e infiltración grasa). Por lo general, no se recomienda la RM de la columna vertebral para el diagnóstico de SpA axial
C. Generalmente, no se recomiendan otras pruebas de imagen, aparte de la radiografía convencional y la RM, para el diagnóstico de SpA axial[a]

SpA periférica: diagnóstico

Cuando se sospecha SpA periférica, pueden utilizarse la ecografía o la RM para detectar entesitis periférica, que puede apoyar el diagnóstico de SpA. Además, la ecografía o la RM pueden usarse para detectar artritis periférica, tenosinovitis y bursitis

SpA axial: seguimiento de la actividad

La RM de las articulaciones sacroiliacas y/o la columna vertebral puede emplearse para evaluar y hacer el seguimiento de la actividad de la enfermedad en la SpA axial, ya que añade más información a las evaluaciones clínicas y bioquímicas. La decisión sobre en qué momento debe repetirse la RM depende de las circunstancias clínicas. En general, las secuencias STIR son suficientes para detectar la inflamación y no se necesita un medio de contraste

SpA axial: seguimiento de los cambios estructurales

La radiografía convencional de las articulaciones sacroiliacas y/o la columna vertebral puede utilizarse para el seguimiento a largo plazo de las lesiones estructurales, en particular la formación de hueso nuevo, en la SpA axial. Si se realiza, no debe repetirse con más frecuencia que cada 2 años. La RM puede proporcionar más información

SpA periférica: seguimiento de la actividad

La ecografía y la RM pueden emplearse para hacer el seguimiento de la actividad de la enfermedad (en particular la sinovitis y la entesitis) en la SpA periférica y añaden más información a las evaluaciones clínicas y bioquímicas. La decisión sobre el momento de repetir la ecografía o la RM depende de las circunstancias clínicas. La ecografía Doppler de potencia o color de alta frecuencia es suficiente para detectar la inflamación, y no se requiere un medio de contraste ecográfico

SpA periférica: seguimiento de los cambios estructurales

En la SpA periférica, si el escenario clínico requiere un seguimiento de la lesión estructural, se recomienda la radiografía convencional. La RM y/o la ecografía podrían proporcionar más información

SpA axial: predicción de la evolución/gravedad

En los pacientes con EA (no SpAax-nr) se recomienda la radiografía convencional inicial de la columna lumbar y cervical para detectar sindesmofitos, que predicen el desarrollo de otros nuevos. También puede utilizarse la RM (lesiones inflamatorias o grasas de la esquina vertebral) para predecir el desarrollo de nuevos sindesmofitos radiográficos

SpA axial: predicción del efecto del tratamiento

La actividad inflamatoria extensa en la RM (edema de médula ósea), en particular en la columna vertebral en pacientes con EA, podría utilizarse como un factor predictivo de la buena respuesta clínica al tratamiento anti-TNF en la SpA axial. Por tanto, la RM puede ayudar a decidir si debe iniciarse el tratamiento anti-TNF, además de la exploración clínica y la CRP

Fractura vertebral

Cuando se sospecha fractura vertebral en la SpA axial, la radiografía convencional es la prueba de imagen inicial recomendada. Si es negativa, debe realizarse la TC. La RM es una prueba de imagen que complementa la TC y también puede proporcionar información sobre las lesiones de los tejidos blandos

Osteoporosis

Cuando en la radiografía convencional no se observan sindesmofitos en la columna lumbar en los pacientes con SpA axial, debe evaluarse la osteoporosis mediante DXA de la cadera y DXA de la columna AP. En los pacientes con sindesmofitos en la columna lumbar en la radiografía convencional ha de evaluarse la osteoporosis mediante DXA de la cadera y complementarse con DXA de la columna vertebral en proyección lateral o, posiblemente, TC cuantitativa de la columna vertebral

[a]La TC puede proporcionar información adicional sobre las lesiones estructurales si la radiografía convencional es negativa y no puede realizarse la RM. La gammagrafía y la ecografía no se recomiendan para el diagnóstico de sacroilitis como parte de la SpA axial.

AP, anteroposterior; *CRP,* proteína C reactiva; *DXA,* absorciometría con rayos X de doble energía; *EA,* espondilitis anquilosante; *EULAR,* European League Against Rheumatism; *RM,* resonancia magnética; *SpA,* espondiloartritis; *SpAax-nr,* espondiloartritis axial no radiográfica; *STIR,* recuperación de la inversión con tau corto; *TC,* tomografía computarizada; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Tomado de Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 74:1327-1339, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 61.5** Artritis psoriásica (radiografía). (A) Articulación interfalángica distal con los hallazgos radiográficos clásicos, que son inflamación de los tejidos blandos, erosiones óseas acompañadas de proliferación ósea y ausencia de osteoporosis. (B) Artritis mutilante resultante de la artritis psoriásica con cambios destructivos y deformidad articular de la mano y anquilosis pancompartimental en la muñeca. (C) Espondilitis psoriásica. Osificaciones paravertebrales asimétricas gruesas *(flechas),* características de la espondilitis psoriásica y la artritis reactiva. (Tomado de Resnick D, Niwayama G: *Diagnosis of bone and joint disorders,* Philadelphia, 1988, WB Saunders.)

terístico con enfermedad poliarticular erosiva y asimétrica y los tofos que aparecen como masas nodulares de tejido blando con aumento amorfo de la densidad o calcificación irregular pueden ser útiles para el diagnóstico.

Se ha desarrollado y validado un método de puntuación radiográfica específico de la gota que puede mejorar la sensibilidad a los cambios en los estudios longitudinales[43]. Sin embargo, la radiografía no supone un método sensible para el seguimiento de las manifestaciones de la gota en comparación con la ecografía y la RM, ya que no pueden evaluarse los cambios inflamatorios y el volumen de los tofos[44].

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

El término *enfermedad por depósito de cristales de CPPD* se refiere a una variedad de situaciones clínicas que comprenden el depósito de cristales asintomático, la pseudogota, la artropatía por pirofosfato y otras presentaciones menos frecuentes, como la pseudoartrosis reumática. *Condrocalcinosis* es un término general que se refiere a la calcificación del cartílago hialino o el fibrocartílago, independientemente de su etiología (fig. 61.7).

El ataque agudo de pseudogota suele ser una monoartropatía, y los hallazgos radiográficos típicos de inflamación de los tejidos blandos y derrame articular son inespecíficos, imitando la gota y la infección. Con frecuencia la condrocalcinosis no resulta radiográficamente visible. Los cambios radiográficos en la artropatía por pirofosfato más crónica son muy similares a los que se aprecian en la artrosis, con estrechamiento del espacio articular, esclerosis y quistes subcondrales, con o sin calcinosis intraarticular o periarticular[45].

La articulación femororrotuliana y, en contraste con la artrosis, las articulaciones radiocarpianas y las MCF segunda y tercera son los sitios típicamente afectados en la artropatía por pirofosfato. Generalmente la distribución es bilateral y puede ser simétrica, mientras que la artrosis resulta infrecuente en las articulaciones MCF y, cuando se ven afectadas por artrosis, la distribución rara vez resulta simétrica y a menudo es unilateral. Además de en los sitios diana habituales, pueden observarse cambios artríticos en las articulaciones que no soportan peso y en las articulaciones sacroiliacas[46].

La artropatía por pirofosfato puede asociarse a colapso y fragmentación rápidos y extensos del hueso subcondral, con cuerpos libres intraarticulares, lo que da un aspecto parecido a la osteoartropatía neuropática (pseudo-Charcot). En ocasiones se han observado depósitos de cristales de CPPD tumorales que se asemejan a tofos gotosos, con mayor frecuencia en los dedos, que se denominan *pseudogota tofácea*[47].

Artritis séptica

Generalmente es monoarticular y suele asociarse a un inicio rápido de los síntomas, enfermedades sistémicas, signos clínicos locales evidentes y pruebas analíticas de inflamación aguda. El primer signo clínico que aparece es la inflamación simétrica del tejido blando alrededor de una articulación debido al edema de los tejidos blandos, la hipertrofia de la membrana sinovial y el derrame articular. Sin embargo, puede resultar difícil diferenciarla en la radiografía, y la osteopenia periarticular puede ser la primera característica radiográfica. Puede observarse el ensanchamiento inicial del espacio articular, como en la artritis séptica de la cadera pediátrica. Se desarrollan erosiones marginales rápidamente, que tienen un aspecto muy similar al de otras formas de artritis inflamatoria erosiva. A medida que la infección progresa, el cartílago hialino y la corteza subcondral se destruyen rápidamente y se produce estrechamiento progresivo del espacio articular (fig. 61.8). En las últimas fases puede apreciarse anquilosis de la articulación. La osteomielitis adyacente se hace más frecuente a medida que la infección se cronifica. En las infecciones granulomatosas la tríada característica (tríada de Phemister) de hallazgos radiográficos consiste en osteoporosis notable, erosiones marginales y estrechamiento del

● **Fig. 61.6** Gota tofácea (radiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética [RM]). (A) Radiografía del antepié en la gota tofácea. Se observa destrucción ósea extensa en la primera articulación metatarsofalángica con bordes que sobresalen *(punta de flecha)* e inflamación de los tejidos blandos. Hay erosiones más pequeñas que afectan a la primera articulación tarsometatarsiana y a la segunda articulación metatarsofalángica *(flechas).* (B) Tomografía computarizada que muestra tofos hiperdensos alrededor del músculo extensor de los dedos *(flecha),* con depósitos más pequeños alrededor de otros tendones extensores. RM axial antes del contraste (C) y frontal con recuperación de la inversión con tau corto (D) que muestran un tofo grande *(flecha)* medial al primer hueso metatarsiano. *Ca,* calcáneo; *Na,* navicular. (C y D, por cortesía de la profesora Fiona McQueen, Auckland, Nueva Zelanda.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

espacio articular ausente o leve. La periostitis y la producción de hueso son menos frecuentes.

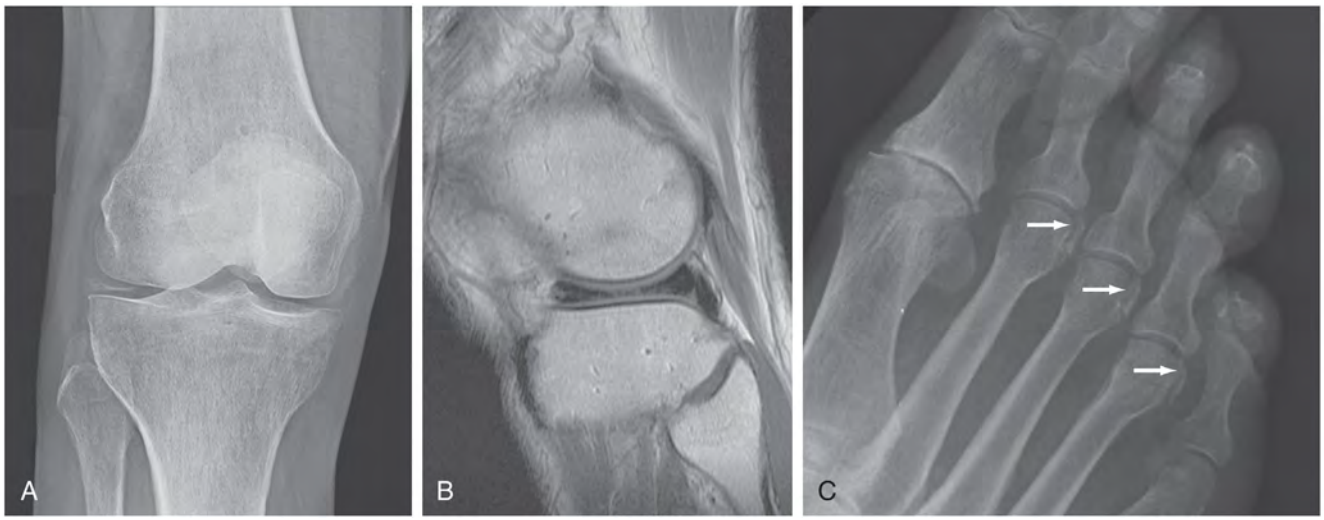
Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

La radiografía debe realizarse de forma habitual, pero no es sensible para el diagnóstico. Cuando hay sospecha clínica de artritis séptica, ha de aspirarse la articulación sin retraso.

La utilidad de la radiografía es limitada en la artritis séptica y se requiere la aspiración articular inmediata (directa o guiada con técnicas de imagen) para el diagnóstico precoz. Las pruebas de imagen más avanzadas deben utilizarse para la evaluación de la osteomielitis asociada u otras complicaciones[48]. Sin embargo, siempre han de realizarse radiografías, ya que pueden ayudar a interpretar otros estudios y siguen ofreciendo una evaluación general satisfactoria de la morfología ósea y la enfermedad de base.

Artrosis

Afecta principalmente al cartílago hialino y su distribución está profundamente influenciada por factores mecánicos. Por lo general tiene una distribución asimétrica tanto dentro como entre las articulaciones. Las localizaciones más características de la artrosis son las caderas, las rodillas (fig. 61.9), las articulaciones IFP e IFD de la mano, las articulaciones primera carpometacarpiana y trapecioescafoidea de la muñeca (fig. 61.10) y las primeras articulaciones MTF[1].



● **Fig. 61.7** Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (radiografía y resonancia magnética). En la radiografía de la rodilla (A) se observa calcificación lineal dentro del menisco lateral, mientras que la resonancia magnética sagital en densidad protónica (B) del mismo paciente muestra un aumento de la señal dentro del menisco lateral que se corresponde con condrocalcinosis. (C) Radiografía del antepié en la que se observan calcificaciones cartilaginosas y capsulares *(flechas)* dentro de las articulaciones metatarsofalángicas de segunda a cuarta. Se aprecia una fractura no desplazada del cuello del cuarto metatarsiano.

El estrechamiento del espacio articular debido al adelgazamiento del cartílago hialino es una característica clave de la artrosis. A diferencia de las artropatías inflamatorias, el estrechamiento resultante del espacio articular radiográfico resulta asimétrico, y el adelgazamiento del cartílago es más pronunciado en las áreas sujetas a mayor tensión mecánica, como los compartimentos de la rodilla. La proyección radiográfica influye enormemente en la precisión de la evaluación de la pérdida de cartílago, sobre todo en las extremidades inferiores. La sensibilidad para detectar el adelgazamiento del cartílago requiere la aposición de las superficies más afectadas, para lo que es necesario colocar la articulación de manera correcta con suficiente tensión mecánica para que las superficies entren en contacto. En la rodilla, por ejemplo, la deformidad angular tiende a reducirse en las radiografías en decúbito supino y es posible que no se detecte la pérdida de cartílago, aunque sea intensa (v. fig. 61.9). Las proyecciones bilaterales con apoyo del peso son más adecuadas para la detección y la medición de la pérdida de cartílago, y la proyección anteroposterior extendida estando de pie se ha establecido como la más útil para el diagnóstico. Sin embargo, ninguna proyección resulta completamente fiable hasta que no hay una pérdida global de cartílago en la enfermedad tardía. La proyección con apoyo del peso en flexión es la más sensible para el adelgazamiento del cartílago en la rodilla y la más fiable para detectar los cambios, aunque el grado ideal de flexión para una persona en concreto varía dependiendo de la distribución de la pérdida de cartílago (v. fig. 61.9)[49,50].

Los osteofitos representan la anomalía más característica de la artrosis, son más específicos que el estrechamiento del espacio articular y suelen ser el primer signo radiográfico de la enfermedad. Comienzan como una metaplasia ósea del cartílago hialino que se observa mejor en los márgenes articulares, pero también se producen en el centro de la superficie articular. Pueden llegar a ser grandes y con frecuencia dominan el aspecto radiográfico. Por tanto, los osteofitos son el criterio clave para definir la presencia de artrosis[51].

Generalmente la densidad ósea es normal o esclerótica. No se produce erosión del hueso, excepto en la superficie articular en la enfermedad tardía, aunque en la artrosis inflamatoria a veces se da antes en las articulaciones interfalángicas. El aspecto radiográfico de los tejidos blandos periarticulares es relativamente normal en la artrosis. Se producen sinovitis y derrame, pero no suelen dominar la presentación radiográfica. Normalmente se origina cierta deformidad, pero tiende a afectar a articulaciones concretas, como el pulgar y la rodilla. La deformidad está causada principalmente por la pérdida asimétrica de cartílago y hueso, que produce mala alineación o subluxación.

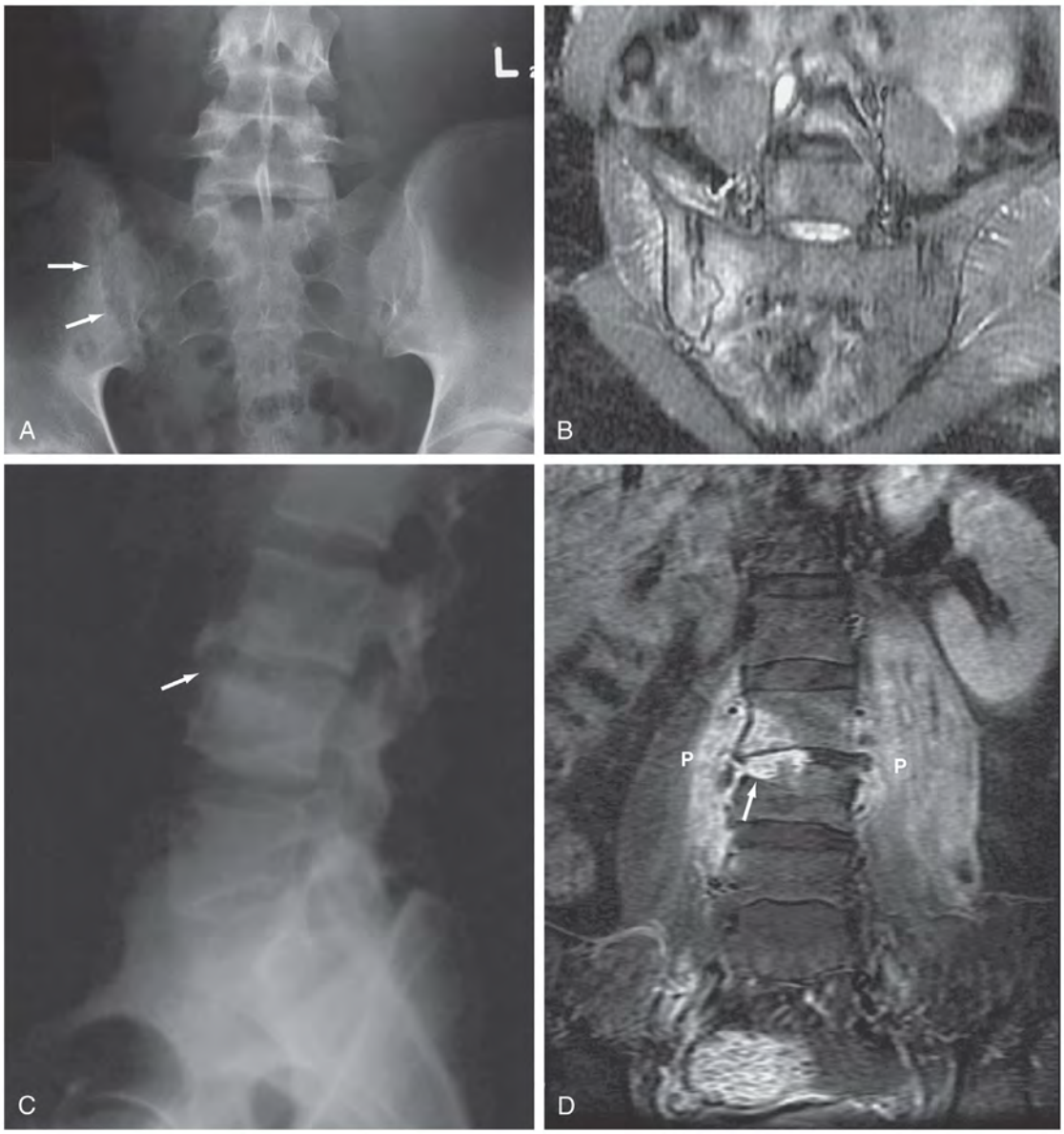
Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

La RC es el método estándar para el diagnóstico y el seguimiento de la artrosis. Los cambios radiográficos son clave para la clasificación de la artrosis según los criterios del ACR. Un paciente de más de 50 años con osteofitos radiográficos, dolor en la rodilla, rigidez durante menos de 30 min o crepitaciones debe clasificarse como afectado de artrosis[51]. Sin embargo, las nuevas técnicas de imagen, en particular la RM, proporcionan ahora información adicional que se utiliza en los estudios clínicos y para comprender la enfermedad.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para clasificar la gravedad de la artrosis. Uno de los más conocidos es la escala de cinco puntos de Kellgren y Lawrence, que se ha usado mucho en los estudios de investigación de la artrosis[52]. Se han desarrollado otros sistemas de puntuación basados en atlas que permiten una discriminación más precisa entre las características radiográficas individuales de la artrosis[52,53]. Sea cual sea el sistema que se emplee, la fiabilidad resulta variable. Además, en estudios de investigación se ha utilizado la medición cuantitativa de la anchura del espacio articular como sustituto del grosor del cartílago, particularmente en casos de artrosis de la rodilla, pero también de la cadera y la mano, y está sujeta a las limitaciones antes mencionadas.

Artritis idiopática juvenil

Es la enfermedad reumática más frecuente de la infancia[54], con siete subtipos definidos por la International League of Associations for Rheumatology (ILAR)[55] que representan una serie heterogénea de artropatías crónicas con predisposiciones genéticas solapadas[56]. La AIJ se conocía anteriormente de forma errónea como *artritis reumatoide juvenil.* El patrón de afectación del subtipo poliarticular con factor reumatoide positivo alberga cierta similitud con la AR, pero no otros subtipos. La AIJ puede afectar solamente a una articulación (oligoarticular), a múltiples articulaciones (poliarticular), principalmente al esqueleto axial, como la columna y las articulaciones sacroiliacas (sub-



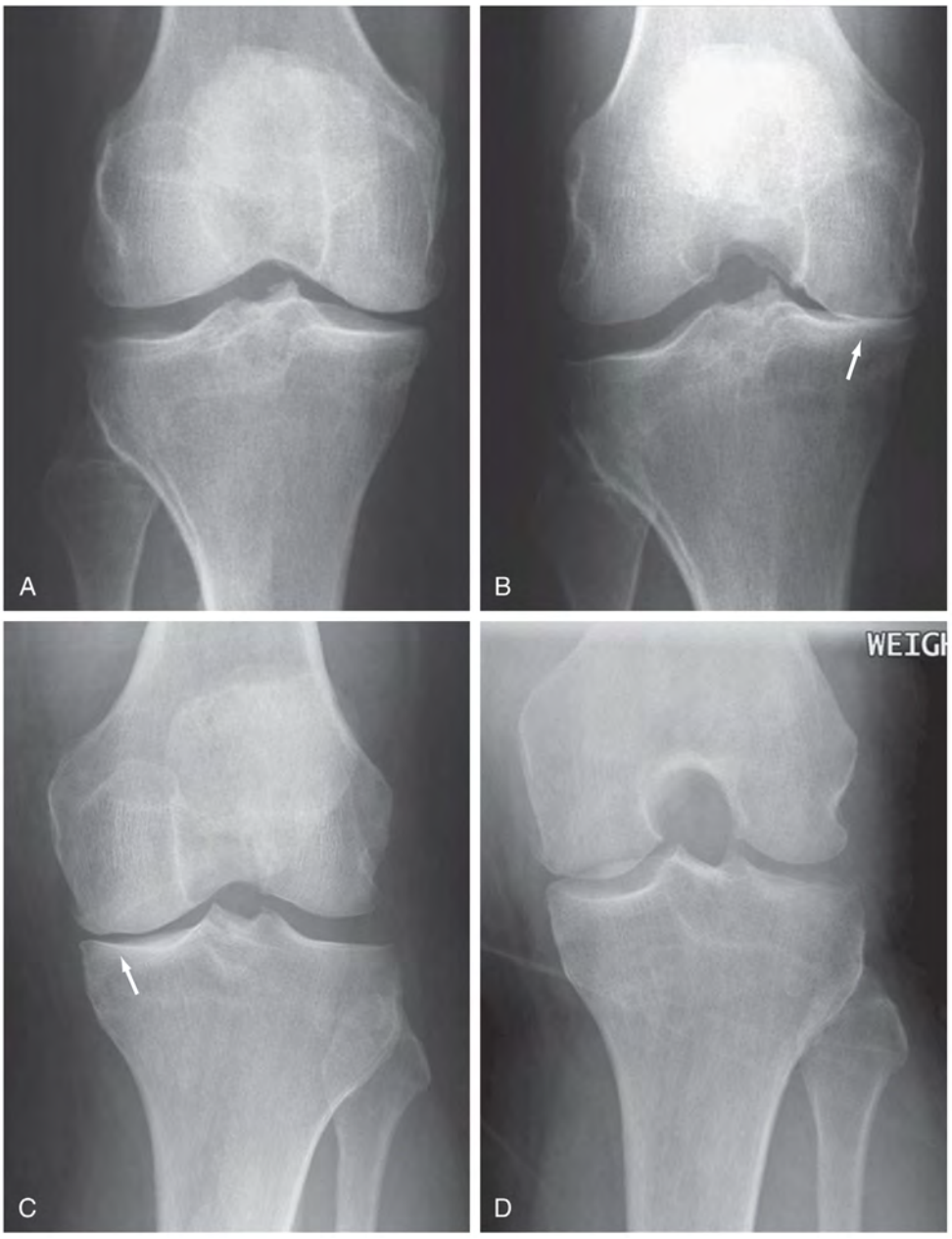
● **Fig. 61.8** Artritis séptica (radiografía y resonancia magnética [RM]). (A) Radiografía anteroposterior de las articulaciones sacroiliacas que muestra la destrucción de la articulación sacroiliaca derecha como parte de la artritis séptica *(flechas).* (B) En otro paciente, RM frontal con recuperación de la inversión con tau corto (STIR) a través de las articulaciones sacroiliacas que muestra cambios erosivos en la articulación sacroiliaca derecha con edema extenso de la médula ósea. (C y D) Espondilitis tuberculosa. C. Radiografía lateral de la columna vertebral lumbar que muestra el estrechamiento del espacio discal a la altura de L3-L4 y cambios destructivos que afectan a la placa terminal superior del cuerpo vertebral de L4 *(flecha).* (D) RM con STIR frontal de la columna lumbar del mismo paciente que confirma la destrucción focal del cuerpo vertebral de L4 *(flecha).* Se observa alargamiento de ambos músculos psoas (P) con aumento de la señal como resultado de la extensión paravertebral de la infección.

tipo indiferenciado o asociado a entesitis) y a otros órganos, incluida la piel (artritis psoriásica), las serosas, el bazo y el tejido linfático (subtipo sistémico)[54]. Las características exactas de la imagen apreciadas en una articulación concreta en la AIJ son menos importantes que una visión de conjunto más amplia de la distribución de la afectación articular en el cuerpo con el tiempo, así como los patrones de la afectación extraarticular. Las radiografías pueden parecer normales hasta tarde en el transcurso de la enfermedad, particularmente porque muchas estructuras articulares aún no están osificadas en los niños[57]. En lugar de las erosiones que se observan en los adultos, en los niños muchos cambios radiográficos guardan relación con hiperemia crónica de la inflamación articular, como los sobrecrecimientos óseos periarticulares que se aprecian como ensanchamientos o cuadratura de estructuras, como las espinas tibiales o los huesos del carpo (fig. 61.11).

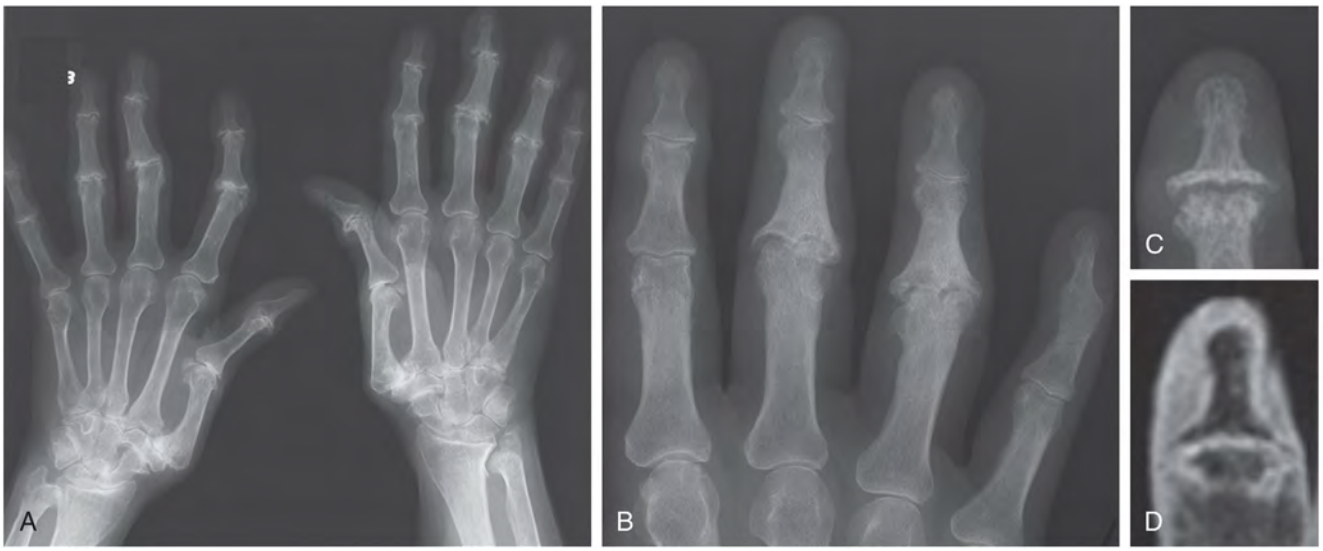
Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Las anomalías radiográficas indican que la afectación estructural ha ocurrido en la AIJ y son insensibles para la enfermedad temprana[57]. Un derrame inexplicado, las características del sobrecrecimiento (deformidad ósea o pérdida de espacio articular) y/o erosiones en una o más articulaciones sugieren la posibilidad de una AIJ. El sistema de puntuación de Sharp/van der Heijde, que cuantifica la afectación radiográfica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 61.9** Artrosis de la rodilla (radiografías). Las radiografías de la rodilla en descarga muchas veces subestiman la gravedad de la pérdida de cartílago. Radiografías de la rodilla anteroposterior (AP) en decúbito supino (A) y AP estando de pie en carga (B) de un hombre de 59 años con dolor y sospecha de artrosis. En la proyección en decúbito supino se observan osteofitosis leve y posible estrechamiento del espacio articular sutil en el compartimento medial, mientras que en la proyección en carga se aprecia estrechamiento del espacio articular medial intenso que indica lesión grave del cartílago *(flecha).* Por lo general, la proyección en semiflexión en carga es más sensible para el estrechamiento del espacio articular (pérdida de cartílago), pero esto es impredecible: en un hombre de 53 años en la proyección AP de pie (C) se observa un estrechamiento más grave del espacio articular *(flecha)* que el que se aprecia en la proyección en semiflexión en carga (D).



● **Fig. 61.10** Artrosis de la mano. (A) La radiografía muestra estrechamiento asimétrico del espacio condral en las articulaciones interfalángicas proximal y distal, primeras carpometacarpianas y escafoides-trapecio-trapezoide. La subluxación en la primera articulación carpometacarpiana y la hiperextensión secundaria de las articulaciones metacarpofalángicas son deformidades características de la artrosis. (B) Deformidades en «ala de gaviota» en la artrosis erosiva: la pérdida de cartílago y la remodelación ósea en la tercera y la cuarta articulaciones interfalángicas proximales dan un aspecto de ala de gaviota. Radiografía (C) y resonancia magnética frontal (D) de la articulación interfalángica distal que muestran osteofitos y erosiones/colapso de localización central de la placa ósea, que representan artrosis grave. (C y D, por cortesía de la Dra. Ida Haugen, Oslo, Noruega.)

de la muñeca mediante la caracterización del estrechamiento del espacio articular y la erosión o la deformidad en numerosas localizaciones, hasta una puntuación máxima de 330, se ha usado para evaluar la progresión de la AIJ en las muñecas[58].

Tomografía computarizada

PUNTOS CLAVE

- Es una técnica de imagen radiográfica tomográfica con la que se visualiza tejido calcificado con alta resolución y representa una referencia estándar para detectar destrucciones óseas.
- Resulta útil principalmente para detectar anomalías óseas en el esqueleto axial, por ejemplo, erosiones, esclerosis, formación de hueso nuevo y fracturas.
- Para esta finalidad la TC es más sensible que la radiografía y, en la mayoría de los casos, que la RM.
- La utilidad en el esqueleto axial está limitada por la cantidad relativamente elevada de radiación ionizante.
- No suele usarse en la práctica clínica a no ser que las radiografías no sean claras y la RM no esté disponible.
- Los inconvenientes principales son la baja sensibilidad para los cambios de los tejidos blandos y la alta exposición del paciente a la radiación ionizante.

La TC está disponible desde hace 40 años y en cada década el desarrollo de la informática y la ingeniería ha ido introduciendo notables cambios tecnológicos. Aunque el contraste de los tejidos blandos sigue siendo limitado, la TC ofrece una adquisición rápida y fiable de alta resolución y capacidades multiplanares que han aumentado su uso en los últimos años. El aparato de TC moderno es una herramienta destacable que probablemente tendrá un papel cada vez más importante en las pruebas de imagen para la artritis en el futuro.

Aspectos técnicos

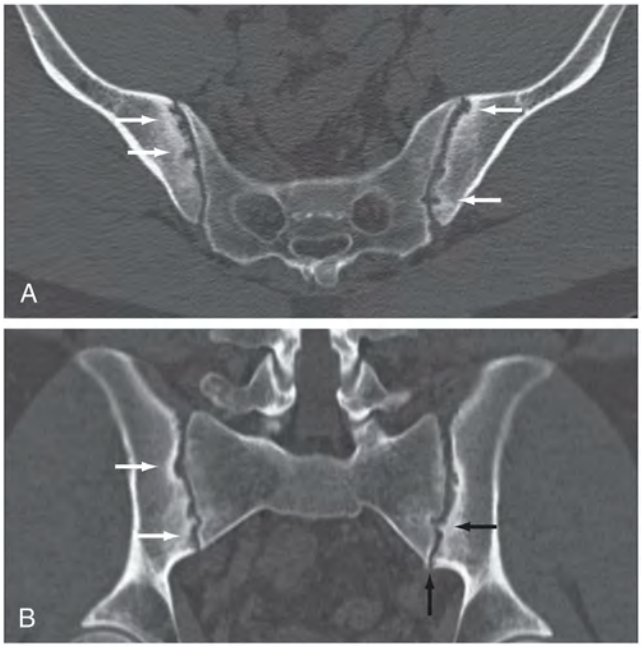
En la TC la adquisición de imágenes ya no se limita al plano axial, y su capacidad para obtener imágenes en varios planos es tan versátil que muchas TC del cuerpo se interpretan ahora principalmente a partir de reconstrucciones frontales o sagitales de cortes finos, de la misma forma que la RM. A diferencia de la RM, no hay contraindicaciones absolutas a la TC y la adquisición de datos resulta tan rápida que el movimiento del paciente no suele ser un problema y su tolerancia es excelente. La resolución espacial resulta alta, por lo general superior a la de la RM, y ninguna otra modalidad supera su resolución del contraste entre los tejidos blandos y el hueso. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, la aplicación de la TC en la artritis sigue teniendo dos defectos fundamentales que impiden su uso universal. En primer lugar, tiene las mismas restricciones que la radiografía por su capacidad limitada de contraste entre los tejidos blandos. En segundo lugar, la dosis de radiación ionizante aumenta proporcionalmente respecto al tamaño de la parte del cuerpo y a las necesidades de detalle espacial. Aunque esto no constituye un problema en las extremidades más distales, ya que las dosis de exposición son más pequeñas y el tejido más radiorresistente, sigue siendo problemático en las TC de la columna vertebral, la cadera y el hombro. En consecuencia, en la mayoría de las situaciones clínicas habituales la radiografía proporciona suficiente información de naturaleza similar a la TC para la toma de decisiones clínicas, y es más barata y accesible que la TC; la ecografía es un método mejor y más barato para visualizar y cuantificar las alteraciones patológicas de los tejidos blandos superficiales, y la RM ofrece un contraste superior de los tejidos blandos y mejores imágenes de la médula ósea. Sin embargo, la tecnología sigue evolucionando, y la TC en dosis bajas (TCDB) cada vez resulta más frecuente, con técnicas de reconstrucción iterativas que reducen la exposición a la radiación alrededor de un 80%[59]. La dosis de exposición con TCDB de las articulaciones sacroiliacas es parecida a la de la radiografía y probablemente debe sustituir a esta como prueba de primera línea en muchos casos[60].

La TCDB puede cuantificar la formación de hueso en la columna, lo que es indetectable con la radiografía[61], y la TC de haz cónico representa una tecnología nueva que puede detectar erosión ósea en las extremidades a dosis extremadamente bajas[62].

La TC de doble energía (TCDE) permite separar el hueso que contiene calcio de los componentes de los tejidos blandos, permitiendo de este modo la detección de cambios en tejidos blandos que antiguamente resultaban invisibles con la TC. Por ejemplo, recientemente se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 61.11** Radiografía en pacientes con artritis idiopática juvenil. Radiografías de la muñeca izquierda en (A) una niña de 14 años con artritis idiopática juvenil de larga evolución y (B) en una niña de 15 años con fractura de la apófisis estiloides cubital y sin una artropatía conocida, para comparar. En (A), obsérvense las deformidades del contorno de los huesos del carpo, particularmente del semilunar y del escafoides, un ensanchamiento/una expansión relativa de las superficies articulares distales del cúbito y el radio, subluxación cubital del carpo, de manera que el semilunar recubre el cúbito, y la densidad heterogénea del hueso. No hay erosiones ni fusión del carpo; los hallazgos se deben principalmente a sobrecrecimiento derivado de hiperemia crónica.



● **Fig. 61.12** Erosión ósea en las articulaciones sacroiliacas en la espondiloartritis (tomografía computarizada). Tomografía computarizada frontal (A) y axial (B) de las articulaciones sacroiliacas en un paciente con espondiloartritis. Se observan erosiones óseas *(flechas blancas)* y esclerosis leve y formación de hueso nuevo *(flechas negras).*

ha mencionado que la TCDE puede detectar edema de médula ósea (EMO) con buena fiabilidad[63,64].

La TCDE también se puede usar para analizar la composición de ciertos tejidos específicos, en particular cristales de urato, que pueden detectarse en el hueso y los tejidos blandos (v. más adelante).

Artritis reumatoide

El excelente contraste inherente entre el hueso y los tejidos blandos que proporciona la TC la convierte en la prueba de referencia para la detección de erosión ósea, por lo que es ideal para la investigación de la erosión en las artritis inflamatorias. La TC moderna con adquisición de vóxel isotrópico y visualización tridimensional permite la detección precisa y la cuantificación de la erosión ósea con buena concordancia intraobservador, mientras que la radiografía está limitada por su proyección bidimensional y la superposición de las estructuras. Sin embargo, la TC tiene una capacidad muy limitada para visualizar los cambios en los tejidos blandos y, a pesar de la mejora del contraste y las técnicas de sustracción complejas, sigue siendo inferior a la RM y la ecografía para la evaluación de los cambios sinoviales, como el engrosamiento y la hiperemia. Además, hay mucha concordancia entre la TC y la RM respecto a la detección de las erosiones, aunque la TC es ligeramente más sensible[65,66].

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

La TC no se usa actualmente en la práctica clínica habitual para el diagnóstico de la AR. Sin embargo, puede ser potencialmente útil para el diagnóstico, ya que parece la técnica más sensible para detectar la erosión[65,66], y la TC de los pies resulta muy simple y requiere una dosis muy baja de radiación. La TC se utiliza para la resolución de problemas en casos específicos, como la exploración de la columna vertebral cervical si la RM no está disponible o se halla contraindicada.

La TC podría ser útil para la evaluación longitudinal de la evolución de la lesión[66,67]. Un problema de la TC en comparación con la RM o la ecografía radica en su incapacidad para demostrar una mejora de la patología del tejido blando. No hay datos disponibles de la TC para el pronóstico en la AR. El uso actual de la TC en la AR es muy limitado, pero ha detectado con fiabilidad erosión[68], están en desarrollo sistemas de puntuación[69] y puede detectar y cuantificar la reparación de la erosión[70].

Espondilitis anquilosante/espondiloartritis axial

La TC permite la visualización de los mismos procesos patológicos que la RC (erosión, osteoporosis/esclerosis y anquilosis/formación de hueso nuevo), con el beneficio añadido de la imagen multiplanar sin superposición de las estructuras (fig. 61.12).

En la EA los procesos patológicos comienzan en la médula ósea y en los sitios de entesis. Sin embargo, la TC tiene poca capacidad para detectar cambios en los tejidos blandos, y los resultados de las pruebas de imagen generalmente son normales hasta que existe lesión estructural. La TC puede detectar la osteoporosis o la osteosclerosis bastante bien, pero estos cambios resultan muy inespecíficos. La utilidad principal de la TC en la EA estriba en su capacidad para detectar y definir claramente la erosión del hueso en cualquier articulación o entesis. La formación de hueso nuevo también se visualiza bien en

forma de sindesmofitos, osificación ligamentosa y anquilosis periarticular e intraarticular, pero el uso de la TC con este fin es limitado. La TC puede mostrar estos hallazgos igual de bien en el esqueleto axial y periférico, pero se usa sobre todo en las zonas donde la visualización radiográfica o su interpretación resulta problemática.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Diagnóstico. El diagnóstico de la EA se basa principalmente en la observación radiográfica de sacroilitis bilateral moderada o unilateral grave. La TC no tiene ninguna utilidad cuando las radiografías de buena calidad de las articulaciones sacroiliacas son normales o si los cambios radiográficos cumplen los criterios de diagnóstico. La detección temprana de la EA se investiga mejor mediante RM. Sin embargo, en las articulaciones sacroiliacas resulta mucho más fácil interpretar la TC que la radiografía, que está sujeta en gran medida a la escasa fiabilidad del observador. La TC suele resolver la incertidumbre cuando los hallazgos radiográficos no están claros. Puesto que en la TC se observan las erosiones óseas con un detalle excelente, también puede desempeñar una función en la investigación más exhaustiva de los hallazgos confusos de la RM. Cabe señalar que los criterios de clasificación para la EA dependen de los hallazgos radiográficos y, de forma más reciente, de la RM, pero no específicamente de la TC. En la columna la TC es útil en el diagnóstico de las complicaciones de la enfermedad tardía, como espondilodiscitis o fractura vertebral, cuando los pacientes no pueden tolerar la RM debido al dolor o la deformidad de la columna.

Seguimiento de la actividad de la enfermedad y la lesión. La TC no tiene utilidad en el seguimiento de la actividad de la enfermedad o la lesión en estos momentos, aunque la TCDE puede demostrar EMO, si bien su disponibilidad no está generalizada y la dosis de radiación es relativamente alta. Los estudios han demostrado que la medición cuantitativa de la formación de sindesmofitos en la columna vertebral resulta fiable y significativamente más sensible a los cambios que la evaluación radiográfica[71], lo que se ha reproducido con niveles de exposición radiactiva más bajos[61]. En consecuencia, la TCDB podría tener un papel importante en el seguimiento de la lesión estructural de la columna vertebral.

Pronóstico. El valor pronóstico del hallazgo de sacroilitis en la TC requiere más investigación.

Artritis psoriásica

La TC no suele utilizarse para la investigación de la APs y se han publicado muy pocos datos sobre este tema. Se ha confirmado que, en comparación con la radiografía, la TC es mucho más sensible para la detección de focos pequeños de erosión o de proliferación de los huesos pequeños de la mano[72,73]. Fue muy fiable para la detección de la erosión, pero no tanto para la proliferación, y ni en la radiografía ni en la TC se detectaron cambios significativos de los hallazgos óseos en este breve estudio. Cabría esperar que la aplicación de la TC para la APs fuera similar a la de la AR en el esqueleto periférico y similar a la de la EA en el esqueleto axial. En ambos casos, el uso de la TC está limitado por la incapacidad para visualizar directamente la inflamación en el tejido blando y, aunque tiene una capacidad superior a la radiografía para detectar la erosión y la proliferación del hueso, en la mayoría de las circunstancias no está justificada la dosis de radiación adicional.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Con la TC se visualizan la erosión y la proliferación óseas, pero no se han realizado estudios sistemáticos de la utilidad específica para el diagnóstico o de su valor pronóstico. Debido a las cuestiones sobre la radiación, la TC no se emplea para el seguimiento de la enfermedad en la APs.

Gota

La TC permite una visualización clara de la erosión ósea, y los avances recientes de la tecnología ofrecen perspectivas interesantes para la obtención de imágenes de los cristales. La gota tofácea aguda y crónica se asocia al depósito de cristales de urato en los tejidos blandos y al desarrollo de tofos. Los tofos crónicos suelen estar parcialmente calcificados, y todos los aparatos de TC son sensibles a los depósitos de calcio en los tejidos blandos (v. fig. 61.6). El trastorno suele implicar el depósito intraóseo de cristales, que se visualiza mucho mejor en la TC que en la radiografía[74]. En la TC se observa bastante bien la inflamación de los tejidos blandos causada por tofos y, debido a que los detalles anatómicos del hueso se aprecian muy bien en la TC, las erosiones aparecen claramente delineadas. La TCDE es un nuevo avance tecnológico que permite reconstruir las imágenes utilizando un algoritmo de descomposición de dos materiales que puede separar el calcio del urato monosódico (MSU) (fig. 61.13)[75]. La TCDE se ha utilizado para demostrar que los cristales de MSU suelen estar presentes en las articulaciones afectadas por lesiones radiográficas en la gota, lo que apoya el concepto de que los cristales de MSU interactúan con los tejidos articulares, contribuyendo así a la lesión estructural articular[76].

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

En la TC se visualizan erosiones óseas y tofos, pero se han realizado pocos estudios sistemáticos sobre la utilidad diagnóstica específica. Hasta hace poco la TC no tenía ninguna utilidad en el diagnóstico de la gota aguda antes del desarrollo de las erosiones óseas o los tofos, ya que no proporcionaba imágenes de la sinovitis, la tenosinovitis o la osteítis. Sin embargo, la TCDE es un desarrollo técnico reciente que permite detectar con precisión la presencia de MSU con una sensibilidad aproximada del 90% y una especificidad del 80%, aproximadamente, y con una excelente fiabilidad del lector[77,78]. La sensibilidad es menor en pacientes con gota aguda, pero la TCDE resulta bastante específica en este grupo, mientras que la especificidad disminuye cuando hay artrosis simultánea. Parece que la mayor utilidad diagnóstica de la TCDE en la gota aguda se centra en las articulaciones pequeñas, donde el diagnóstico diferencial es la artritis séptica y no puede obtenerse líquido de la articulación, o cuando no puede demostrarse la presencia de cristales de MSU mediante la microscopia del líquido. La TCDE se limitaba inicialmente a los aparatos de TC con tecnología de doble fuente; sin embargo, se han desarrollado programas informáticos que actualmente permiten realizar una TCDE en aparatos de una sola fuente con buena fiabilidad[79], y es probable que la TCDE amplíe su disponibilidad en un futuro cercano.

La TC, incluida la TCDE, es fiable para hacer el seguimiento del tamaño de los tofos[44,80]. Recientemente se ha desarrollado un método de puntuación de la erosión ósea[81]. Estos métodos pueden resultar útiles en los estudios.

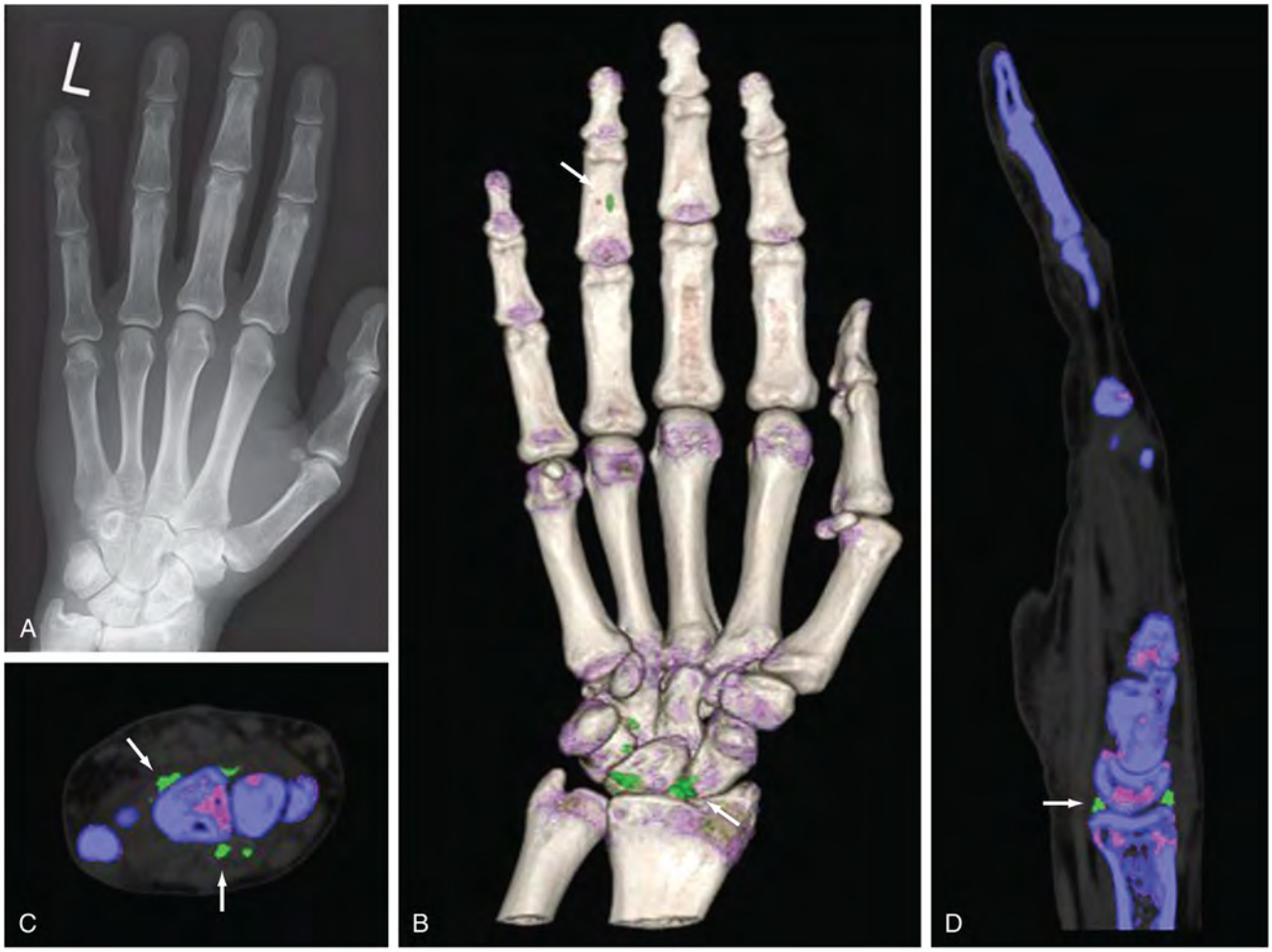
Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

La TC no se utiliza en el abordaje del CPPD periférico sin complicaciones, aunque pueden visualizarse las calcificaciones. El CPPD puede afectar a la columna cervical y causar dolor en el cuello. En estos pacientes en la TC pueden visualizarse depósitos de CPPD en la unión craneovertebral, a menudo en el ligamento transversal del atlas (síndrome del «diente coronado»)[82,83]. También pueden encontrarse depósitos de calcio en otras estructuras periodontoideas y en el ligamento amarillo en algunos pacientes, al igual que anomalías óseas en la apófisis odontoides, como quistes subcondrales o erosiones. La TC también puede usarse para verificar la presencia de calcificaciones en otras localizaciones infrecuentes, por ejemplo, las articulaciones temporomandibulares (ATM)[84]. En las articulaciones periféricas, la TC puede mostrar con precisión la distribución de los cristales de CPPD, y se ha confirmado que el depósito de tejido blando fuera de las estructuras cartilaginosas es frecuente, especialmente en los ligamentos y la cápsula articular[85].

Artritis séptica

La TC no suele utilizarse para su investigación. La artritis séptica aguda de las articulaciones grandes es una urgencia quirúrgica y, aunque la radiografía, la radioscopia y la ecografía pueden ser útiles para el diagnóstico o la aspiración guiada por imagen, la TC no tiene ninguna

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.13** Gota. Radiografía (A) y tomografía computarizada de doble energía (TCDE) (B-D) de la mano y la muñeca izquierdas de un hombre de 39 años con dolor bilateral de inicio reciente en las manos y las muñecas. La radiografía (A) y las pruebas analíticas fueron normales. Se realizó la TCDE y se confirmó la presencia de cristales de urato de sodio en la muñeca izquierda y en un dedo. Se intentó la aspiración de la muñeca izquierda, pero no tuvo éxito. El paciente respondió bien al tratamiento de la gota. Hallazgos de las pruebas de imagen: después del procesamiento de los datos de la TC con un algoritmo específico para la detección de cristales de urato, se observan los cristales de urato en color verde *(flechas)* en las reconstrucciones tridimensional anterior (B), bidimensional transversal (C) y bidimensional sagital (D).

aplicación en el esqueleto periférico. En la artritis séptica crónica y la discitis infecciosa, la TC puede emplearse para investigar las complicaciones, en particular la osteomielitis. Sin embargo, generalmente se prefieren la RM o estudios gammagráficos[48]. En los casos complejos en los que la RM resulta problemática, la TC con contraste puede ser muy útil para detectar la formación de abscesos en los tejidos blandos profundos que no se evalúan fácilmente en la ecografía y preferirse un procedimiento guiado por TC para la biopsia de la columna vertebral.

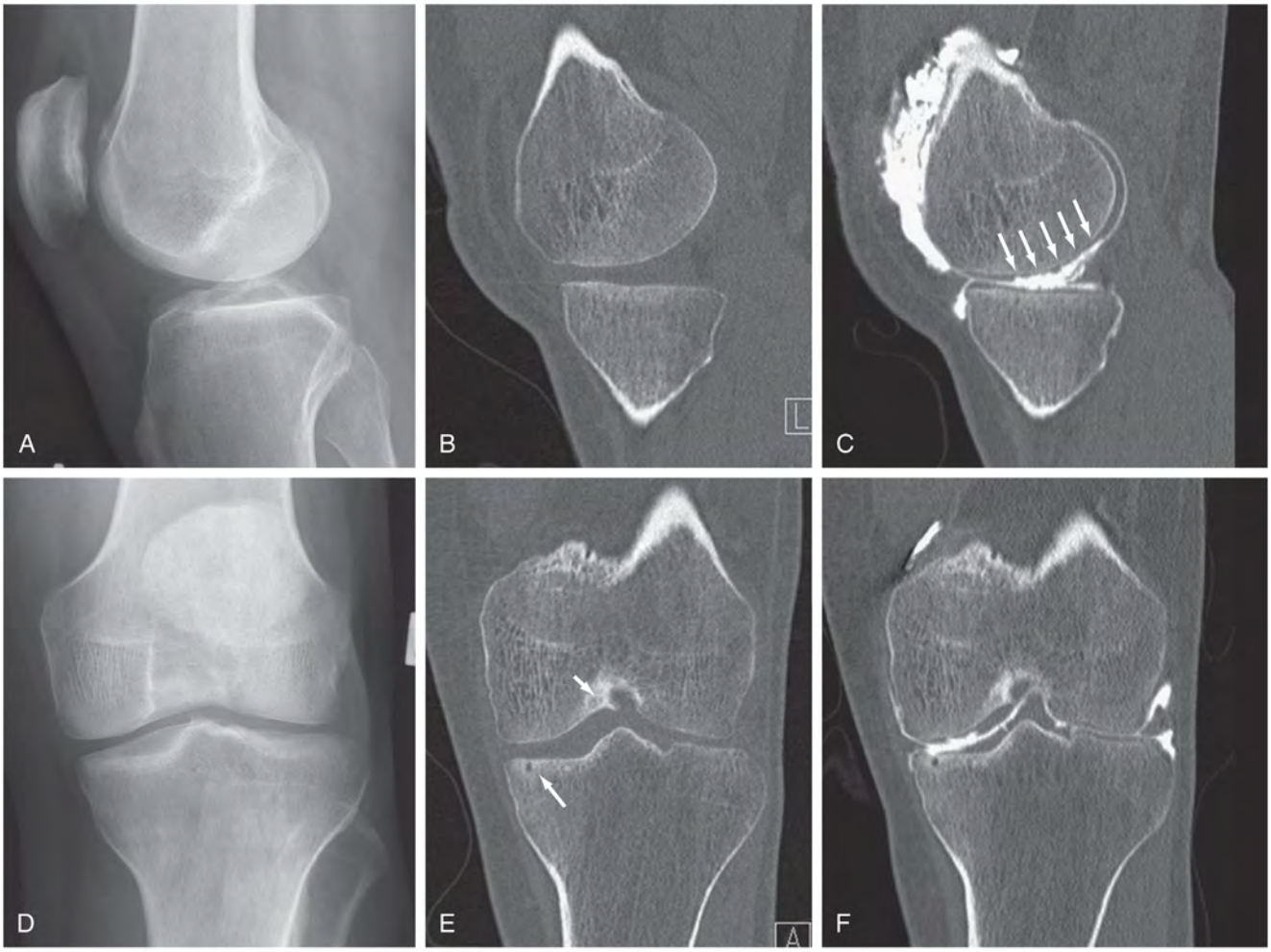
Artrosis

Aunque en la TC pueden detectarse los cambios óseos con mayor precisión que en la radiografía, como en el caso de los osteofitos[86], en general ofrece poca utilidad diagnóstica adicional en las articulaciones periféricas. Por lo general tiene escasa capacidad de contraste de los tejidos blandos, el cartílago hialino no puede visualizarse directamente y la resolución espacial del detalle del hueso es inferior a la de la radiografía. Puede utilizarse para resolver problemas en situaciones específicas cuando la anatomía es compleja y/o no se visualiza bien en la radiografía, por ejemplo, en las carillas articulares de la columna lumbar, pero este no suele ser el caso en las articulaciones periféricas.

La TC se usa en ocasiones para evaluar la extensión de la enfermedad, como en la evaluación ortopédica de las articulaciones grandes, donde puede necesitarse la evaluación detallada de la morfología ósea antes de la cirugía. La TC con contraste intraarticular (artrografía por TC) puede ser la modalidad individual más precisa para detectar adelgazamiento del cartílago, fisuras, colgajos o el volumen[87] (fig. 61.14) y los cuerpos libres intraarticulares. Esto requiere tanto una intervención mínimamente invasiva como exposición a la radiación, y no se emplea de forma generalizada. Experimentalmente la artrografía por TC permite detectar cambios relacionados con la alteración del contenido de glucosaminoglucanos (GAG) del cartílago hialino[88], que se relaciona bien con las estimaciones de la lesión articular en la RM con contraste con gadolinio (Gd), pero ninguna técnica se correlaciona con los hallazgos artroscópicos al principio de la enfermedad[89]. La artrografía por TC puede utilizarse como una herramienta para resolver problemas en pacientes que no pueden someterse a la RM.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

La TC no se utiliza actualmente en la práctica clínica habitual para el diagnóstico de la artrosis, no tiene ninguna función en el seguimiento de la enfermedad, ya que no se pueden cuantificar los cambios en



• **Fig. 61.14** Rodilla de un hombre de 46 años con bloqueo y dolor no explicados. Las radiografías iniciales (A y D) parecen casi normales; se observan conservación del espacio articular, un osteofito pequeño que se origina en la eminencia intercondílea medial de la tibia y ninguna otra anomalía definida. La tomografía computarizada con reconstrucciones sagital (B) y frontal (E) confirma la presencia de osteofitosis *(flecha corta)* y un pequeño quiste subcondral *(flecha larga),* pero no muestra cambios condrales definidos. En la artrografía por tomografía computarizada con reconstrucción sagital (C) se aprecian varios adelgazamientos focales del cartílago hialino *(flechas)* y un desgarro en el menisco. En la reconstrucción frontal (F), el quiste subcondral tibial se asocia a la pérdida completa del cartílago hialino superpuesto.

el tejido diana (cartílago) sin una intervención invasiva, y no se han publicado datos sobre el uso independiente de la TC para el pronóstico porque una buena radiografía por lo general proporciona la misma información o más.

Artritis idiopática juvenil

Como la TC supone la aplicación de una dosis de radiación ionizante relativamente alta y no permite evaluar eficazmente el cartílago, tiene un papel muy escaso en la AIJ, salvo para la planificación quirúrgica de deformidades estructurales complejas inducidas por la AIJ crónica.

Resonancia magnética

PUNTOS CLAVE

Permite una visualización y una evaluación sensible de la inflamación periférica y los cambios destructivos en las articulaciones y los tejidos blandos afectados en diversas enfermedades reumáticas degenerativas e inflamatorias.

Es, con mucho, el mejor método disponible para detectar y hacer el seguimiento de la inflamación en las articulaciones sacroiliacas y de la columna vertebral en la EA y en otras espondiloartritis, incluida la AIJ.

Permite hacer el seguimiento de los cambios inflamatorios de los tejidos blandos (p. ej., sinovitis, tenosinovitis y entesitis) durante el tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con artropatías inflamatorias periféricas.

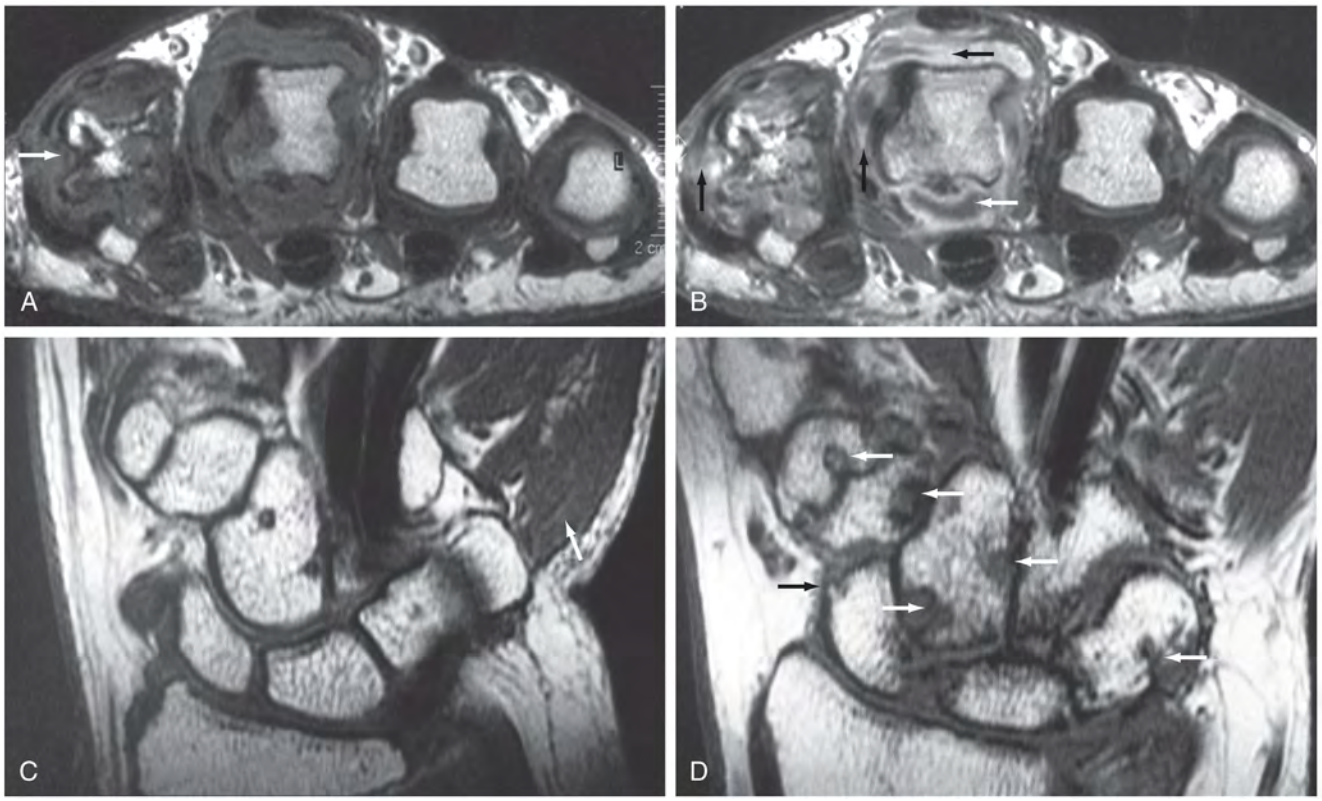
Puede contribuir al diagnóstico precoz de la AR, la SpA y la AIJ mediante la detección de cambios inflamatorios tempranos.

El edema óseo únicamente se visualiza en la RM y proporciona información del pronóstico en la AR, la SpA, la artrosis, la artritis inflamatoria indiferenciada y, posiblemente, otras artritis reumáticas, como la AIJ.

Los inconvenientes principales son los costes, la falta de disponibilidad y la necesidad potencial de sedación en los niños pequeños.

La RM proporciona imágenes tomográficas multiplanares con contraste de los tejidos blandos sin precedentes sin utilizar radiación ionizante y permite evaluar todas las estructuras implicadas en los trastornos musculoesqueléticos. Es más sensible que la exploración clínica y la radiografía para la detección de la inflamación y la lesión en los trastornos reumáticos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.15** Artritis reumatoide (resonancia magnética [RM]). RM axial ponderada en T1, antes de administrar el medio de contraste (A) y después del contraste (B), del segundo *(izquierda)* al quinto *(derecha)* dedos a la altura de las articulaciones metacarpofalángicas en un paciente con artritis reumatoide. Se observan sinovitis (*flechas negras* en B), derrame articular (*flecha blanca* en B) e intensa erosión ósea (*flecha* en A). RM frontal ponderada en T1 antes de administrar el medio de contraste de la muñeca (C) de otro paciente con artritis reumatoide en la que no se observan erosiones óseas. Las imágenes similares realizadas 1 año después (D) muestran progresión erosiva intensa (las *flechas* señalan las erosiones óseas).

inflamatorios y degenerativos de adultos y niños. Los inconvenientes de la RM son el coste más elevado y la menor disponibilidad que la radiografía, los tiempos de exploración más largos y, salvo cuando se utiliza la técnica de RM de cuerpo entero novedosa, la restricción a un área anatómica limitada por sesión. Sin embargo, hay que recordar que los costes de la RM son solo una pequeña fracción del coste del tratamiento biológico o de los costes indirectos de las bajas por enfermedad y las jubilaciones anticipadas.

Tras explicar los aspectos técnicos clave, describiremos las características de la RM respecto al diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico, y en las secciones siguientes se describirá su utilidad clínica en la AR, la SpA, la APs, la gota, la artrosis y la AIJ.

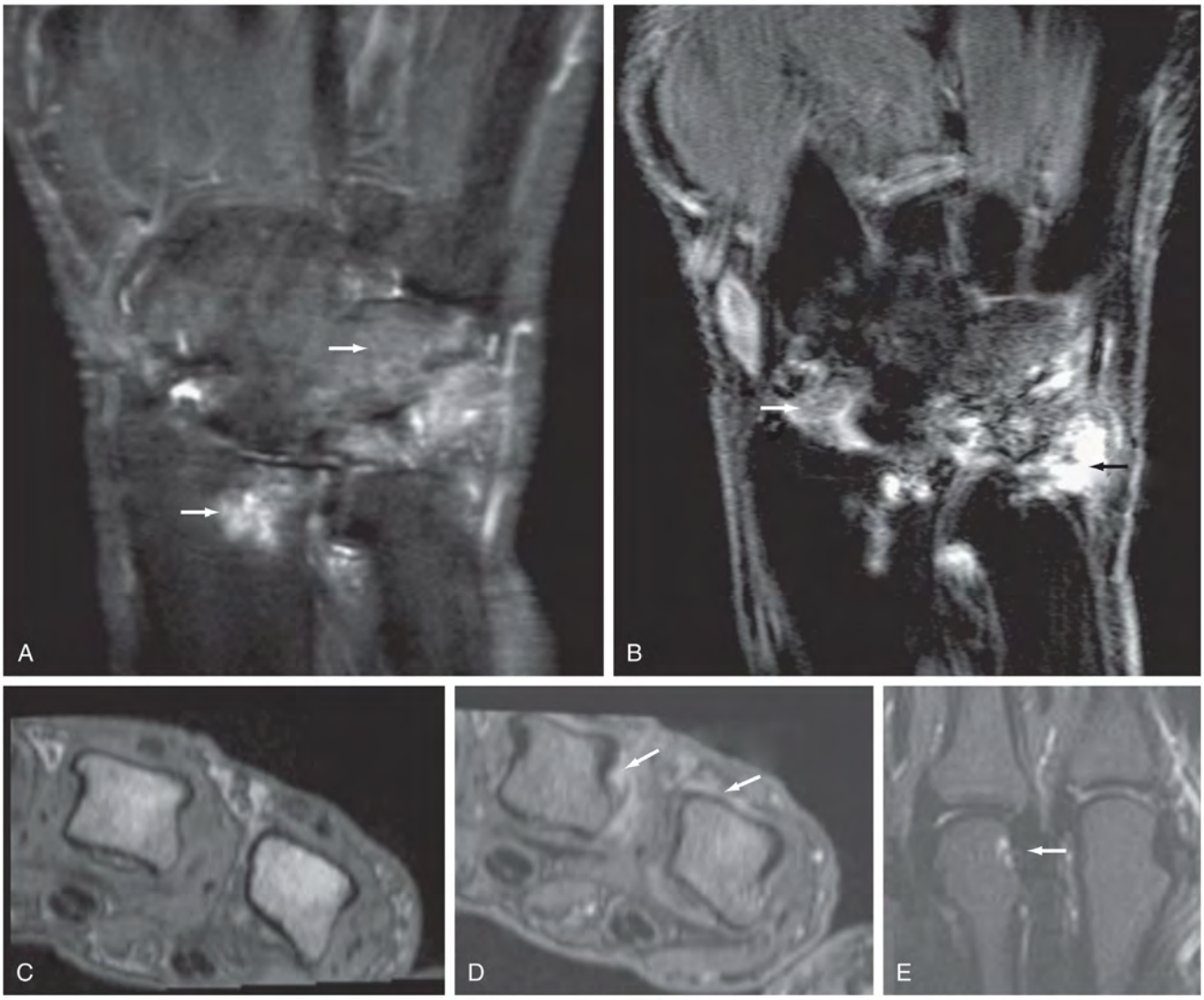
Aspectos técnicos

Las secuencias de imágenes ponderadas en T1 (pT1) tienen la ventaja de ofrecer tiempos de obtención de imágenes relativamente cortos con un buen detalle anatómico. Además, después de la administración de contraste intravenoso (compuestos de Gd paramagnético), estas secuencias permiten visualizar tejidos con alta perfusión y permeabilidad, como la membrana sinovial inflamada. La grasa y los tejidos realzados con Gd tienen una alta intensidad de la señal en las imágenes pT1 (fig. 61.15). En las imágenes ponderadas en T2 (pT2) se observan tanto la grasa como los líquidos y los tejidos edematosos con una alta intensidad de la señal. Se utilizan junto con las imágenes pT1 en la enfermedad degenerativa de la columna. En los trastornos inflamatorios las imágenes pT2 con saturación de grasa (SG) (fig. 61.16) son especialmente útiles, ya que la señal de la grasa se suprime en estas secuencias, lo que permite detectar tejido edematoso/líquido que se encuentra en zonas con tejido graso, por ejemplo, edema de la médula ósea (EMO). La SG requiere un campo homogéneo y una alta intensidad del campo magnético, que no están disponibles en las unidades de RM de bajo campo (<1 T). La STIR (técnica de recuperación de la inversión con tau corto), otra secuencia con supresión de grasa que se basa en diferencias del tiempo de relajación, se puede adquirir en una RM de campo bajo y puede proporcionar información sobre el EMO[90], aunque con menos detalle.

Mientras que la exploración de las articulaciones axiales requiere unidades de RM de cuerpo entero, la RM de las articulaciones periféricas puede realizarse con unidades de RM de cuerpo entero o con unidades de RM de las extremidades dedicadas (RM-E). La RM-E aumenta el potencial del uso generalizado en reumatología debido a los costes notablemente inferiores, una posición más cómoda del paciente y la eliminación de la claustrofobia.

Algunas unidades de RM-E pueden proporcionar información sobre la sinovitis y la destrucción ósea no muy inferior a la que se obtiene mediante secuencias estándar en unidades de alto campo[90,91], pero el rendimiento de los distintos aparatos varía, y para algunas unidades con campo de visión menor deben considerarse tiempos de obtención de imágenes más largos y la falta de ciertas técnicas de imagen (especialmente SG en bajo campo)[92].

En la mayoría de los estudios de RM de la articulación sacroiliaca se ha utilizado solamente un plano de obtención de imágenes (semifrontal, es decir, en paralelo con el eje del hueso sacro). Una secuencia pT1 con SG complementaria puede mejorar la evaluación de las erosiones[93], y también pueden añadirse secuencias diseñadas para la evaluación del cartílago, por ejemplo, secuencias de eco de gradiente tridimensionales[94]. Para aumentar al máximo la sensibilidad a los cambios en la parte ligamentosa de las articulaciones sacroiliacas, se precisan imágenes en el plano semiaxial[93]. Por tanto, esta secuencia puede recomendarse cuando la RM se utiliza con fines de diagnóstico, aunque probablemente no es necesaria cuando se emplea como una medida del resultado en los estudios. Aunque en algunas indicaciones (p. ej., sospecha de hernia



● **Fig. 61.16** Artritis reumatoide (AR) en remisión clínica (resonancia magnética [RM]) y artritis indiferenciada (RM). (A y B) Paciente con AR en remisión clínica. A pesar de la remisión clínica, la RM frontal con recuperación de la inversión con tau corto (STIR) (A) y la RM ponderada en T1 con supresión de grasa después del contraste (B) muestran edema notable de la médula ósea (osteítis, *flechas* en A) y sinovitis (*flechas* en B). (C-E) Paciente con artritis indiferenciada. RM axial ponderada en T1 antes del contraste (C) y después del contraste (D) en las que se observa sinovitis en la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas *(flechas),* mientras que la secuencia STIR (E) muestra edema óseo *(flecha).* La radiografía fue normal. Un año más tarde el paciente había desarrollado AR según los criterios del American College of Rheumatology de 1987. (Por cortesía de la Dra. Anne Duer-Jensen, Glostrup, Dinamarca.)

discal) la RM debe incluir imágenes axiales, en la RM de la columna vertebral en la SpA generalmente solo se obtienen imágenes sagitales, pero deben extenderse lo suficiente en sentido lateral para incluir las articulaciones facetarias, costovertebrales y costotransversas, que suelen estar afectadas[95]. Las anomalías de la médula ósea tanto en las articulaciones sacroiliacas como en la columna vertebral se detectan casi igual de bien con las secuencias STIR que con las secuencias con contraste pT1 con SG en los pacientes con SpA, por lo que generalmente no se precisa inyectar un medio contraste para evaluar el esqueleto axial[96,97]. Sin embargo, la inyección de un medio de contraste aumenta la sensibilidad para la sinovitis en las articulaciones periféricas[98]. Para evaluar los cambios estructurales (a veces denominados *crónicos*), como la erosión ósea, la formación de hueso nuevo y las infiltraciones de grasa, son imprescindibles las imágenes ponderadas en T1. Una secuencia pT1 con SG complementaria puede mejorar la evaluación de las erosiones[93]. En las articulaciones periféricas y axiales pueden aplicarse secuencias específicas diseñadas para la evaluación óptima del cartílago, por ejemplo, secuencias de eco de gradiente tridimensionales[94].

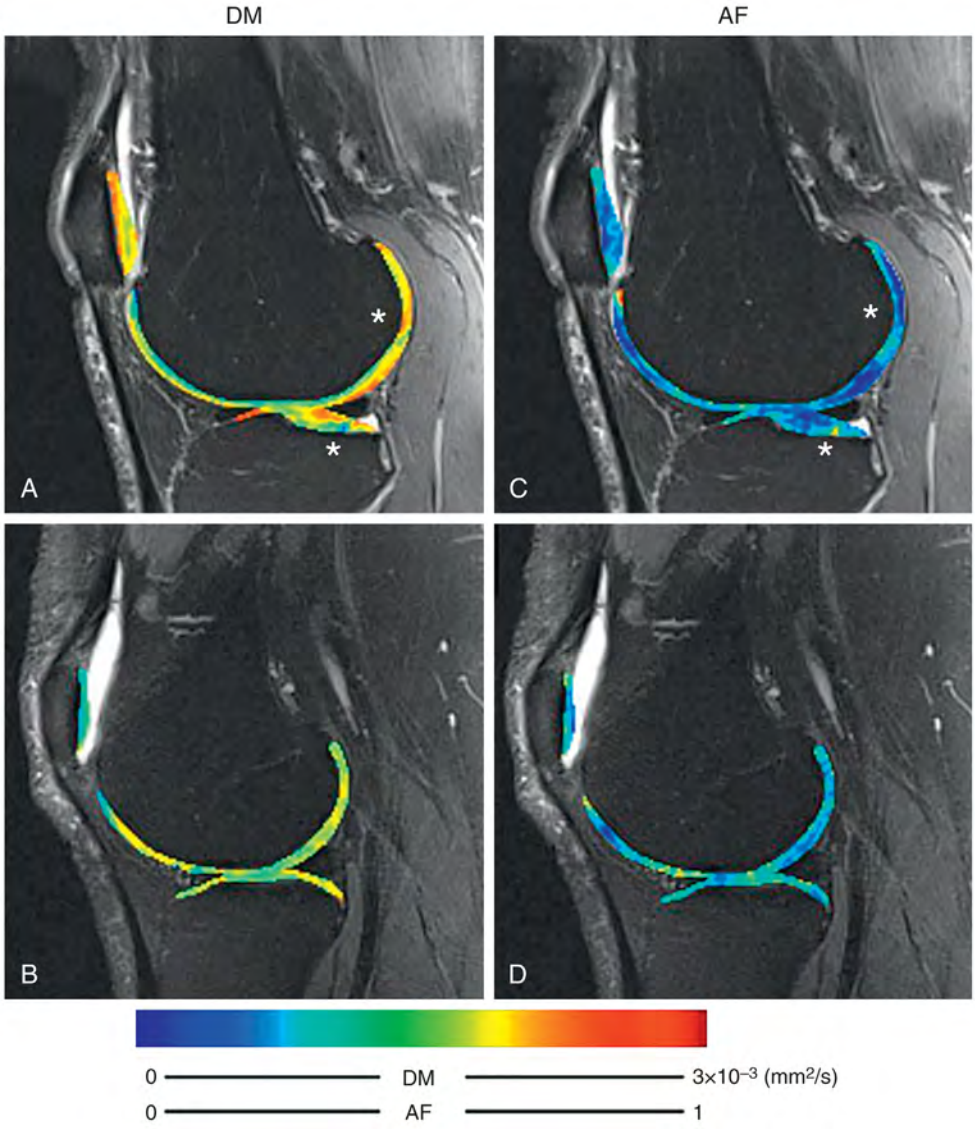
Se están desarrollando nuevas técnicas de RM continuamente, y actualmente se encuentra disponible una variedad de secuencias para detectar el aumento del contenido de agua en la médula ósea, como ocurre con la inflamación (EMO), incluyendo secuencias T2 con excitación de agua, STIR, híbridas y la separación de agua y grasa basada en el intercambio químico con la técnica de Dixon[99]. Cada secuencia tiene sus ventajas e inconvenientes, y en este momento podría parecer que ninguna modifica coherentemente las propiedades de diagnóstico de la RM para la detección del EMO. En la mayoría de los centros se siguen utilizando las secuencias más tradicionales T2 SG o STIR, ya que casi todos los aparatos de RM pueden realizar ambas, que generalmente resultan fiables y son bastante coherentes entre los diferentes fabricantes e intensidades del campo magnético.

La posibilidad de obtener imágenes moleculares con la RM es una perspectiva muy estimulante para la investigación de la artritis y el futuro de la práctica clínica. Están desarrollándose numerosas técnicas para la evaluación de la estructura química y biofísica de los tejidos musculoesqueléticos, en particular del cartílago articular. Muchas publicaciones atestiguan ahora

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las capacidades del mapeo del tiempo de relajación en T_2 o T2*[100,101], la RM del cartílago con contraste con Gd retardado (dGEMRIC)[102,103], la obtención de imágenes en T1ρ (propiedades T1ρ-T1 en el marco de referencia giratorio)[104,105], la transferencia de saturación de intercambio químico de GAG (gagCEST)[106,107], las imágenes con tensor de difusión (ITD)[108,109] y la RM de sodio[110,111]. Todos estos desarrollos de la RM son muy técnicos, requieren *software* y/o *hardware* dedicado y resultan muy difíciles de realizar con coherencia. Se han propuesto varios para su uso en la práctica clínica, pero no se ha establecido la utilidad inequívoca de ninguno más allá de un conjunto estándar de secuencias de alta calidad.

De todos estos nuevos desarrollos, la ITD puede ser la más prometedora (fig. 61.17). Su señal depende del movimiento del agua, de modo que un componente de la señal depende principalmente de la velocidad del movimiento del agua independiente de la dirección (coeficiente de



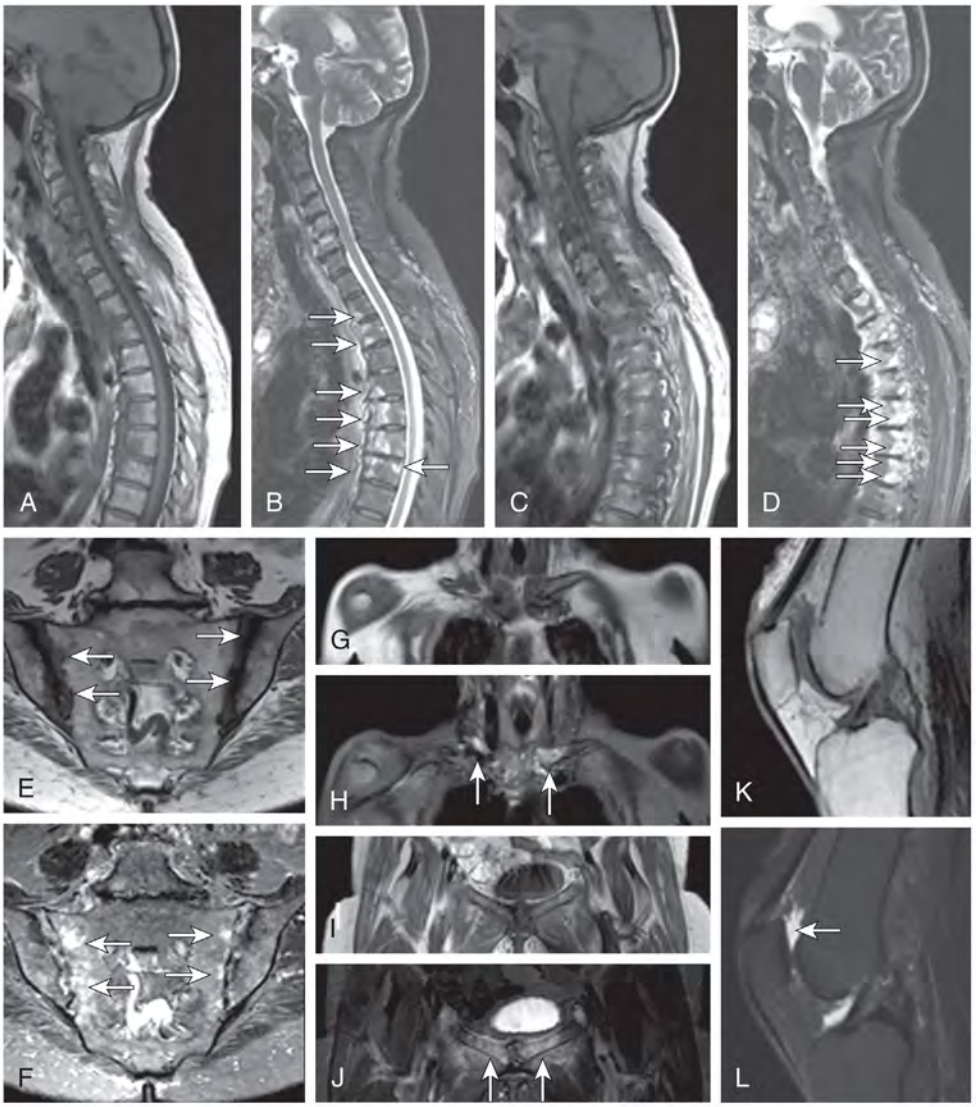
● **Fig. 61.17** Imágenes con tensor de difusión del cartílago hialino. Resonancia magnética sagital de la rodilla realizada a 3 teslas (T) usando una secuencia RAISED (imagen con tensor de difusión [ITD] con eco de espín radial). Las imágenes con ITD son una técnica de RM que muestra la intensidad de la señal, con frecuencia mediante escalas de color, para representar propiedades específicas del agua dentro de un tejido. Tiene dos componentes principales que se relacionan con el movimiento del agua a nivel microscópico. La difusividad media (DM) (A y C) es el promedio de los coeficientes de difusión aparentes (CDA) y es representativa del grado (velocidad) de movimiento del agua (más brillante = más rápido). La anisotropía es la propiedad de depender de la dirección, y la anisotropía fraccional (AF) (B y D) registra el grado en el que la dirección del movimiento del agua en un tejido está limitada por la estructura microscópica del tejido (más brillante = más dependiente de la dirección y menos aleatorio). El sujeto 1 (A y B) es un paciente con artrosis grado 2 de Kellgren-Lawrence. Parte del agua del cartílago hialino (adyacente a los *asteriscos*) está unida con menos fuerza, por lo que la DM del cartílago aparece más hacia el extremo rojo de la escala en comparación con el sujeto 2, que es un voluntario sano. La lesión del cartílago al principio de la artrosis causa pérdida de proteoglucanos, y el agua del cartílago está unida con menos fuerza, por lo que puede moverse más deprisa. La estructura de la red de colágeno también puede estar dañada en la artrosis temprana, y el mapa de la AF en el sujeto 1 muestra que parte del cartílago tiene menos AF y aparece de color azul más oscuro (adyacente a los *asteriscos*) en comparación con el voluntario sano (sujeto 2) (C y D). A medida que la red de colágeno altamente organizada comienza a romperse, el movimiento del agua se hace más aleatorio y menos dependiente de la dirección. Utilizando estas medidas, la ITD tiene la capacidad única de detectar la lesión en el cartílago hialino tanto del colágeno como de los proteoglucanos de forma independiente. (Por cortesía del Dr. José Raya, New York, New York.)

difusión aparente [CDA]), creando un mapa del CDA, y un segundo componente de la señal depende principalmente de la dirección del movimiento del agua y es mucho menos dependiente de la velocidad, la anisotropía fraccional, creando un mapa de la AF. En el cartílago el CDA se ve afectado principalmente por la concentración y la distribución de GAG, mientras que la AF depende mucho de la orientación y del grado de organización de las fibras de colágeno. En consecuencia, parece que la secuencia ITD puede aportar toda la información (o la mayoría) disponible a partir de las otras técnicas combinadas.

La RM de cuerpo entero es otra técnica en rápido desarrollo. Permite obtener imágenes de todo el cuerpo en una exploración, y se ha introducido como un método potencial para la evaluación simultánea de las articulaciones y las entesis periféricas y axiales en la AR (fig. 61.18) y la SpA/APs (fig. 61.19)[112,113]. El método todavía requiere

● **Fig. 61.18** Resonancia magnética (RM) de cuerpo entero de un paciente con artritis reumatoide, artrosis y enfermedad discal degenerativa. RM con recuperación de la inversión con tau corto (STIR) de la cintura escapular (A), la mano derecha (B), la cadera (C), la mano izquierda (D), las rodillas derecha (E) e izquierda (F), la parte media de los pies y los tobillos derecho (G) e izquierdo (H), los pies derecho (I) e izquierdo (J) y la parte superior (K) e inferior (L) de la columna vertebral. Las imágenes de la RM muestran una leve inflamación en la articulación acromioclavicular derecha (*flecha* en A); inflamación en la muñeca, las primeras articulaciones carpometacarpianas y varias articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas (*flechas* en B y D); un quiste de Baker en la rodilla derecha (*flecha* en E); inflamación en la articulación tarsometatarsiana medial derecha (*flecha* en G); tenosinovitis del tendón del flexor largo del dedo gordo izquierdo (*flechas* en H); inflamación en la primera articulación metatarsofalángica derecha (*flecha* en I), y varias protrusiones discales (*flechas* en K y L), pero no inflamación de la columna. Las imágenes se obtuvieron en menos de 45 min con una unidad de RM de 3 T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.19** Resonancia magnética (RM) de cuerpo entero de un paciente con espondiloartritis. RM ponderada en T1 (A, C y cada segunda imagen a partir de ahí) y con recuperación de la inversión con tau corto (STIR) (B, D y cada segunda imagen a partir de ahí) antes (de A a L) y 4 meses después (de M a Y) de iniciar el tratamiento antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-α). Antes del inicio del tratamiento con anti-TNF, en la RM de la columna cervical y dorsal central (A y B) y lateral (C y D) se muestran lesiones inflamatorias en la esquina anterior (*flechas* en B) e inflamación en los pedículos y las articulaciones costovertebrales (*flechas* en D). RM de las articulaciones sacroiliacas (E y F), la cintura escapular (G y H), la cintura pélvica anterior (I y J) y la rodilla derecha (K y L) que muestran erosión ósea sacroiliaca intensa (*flechas* en E), sacroilitis activa (*flechas* en F), inflamación en la articulación esternoclavicular (*flechas* en H) e inflamación en la sínfisis púbica (*flechas* en J) y sinovitis/derrame articular leve en la rodilla (*flecha* en L).

aumentar la calidad de la imagen y una mayor validación y aún no está listo para su uso clínico rutinario en la mayoría de los centros. Sin embargo, parece muy prometedor, especialmente en la APs, debido a las diversas manifestaciones de la enfermedad[113-115].

La RM es muy segura. No implica el uso de radiación ionizante, por lo que no se produce un aumento asociado de neoplasias malignas. Las reacciones adversas a los medios de contraste basados en Gd (MCBG) son poco frecuentes. La frecuencia de reacciones adversas que requieren tratamiento es menor de 1/1.000. La insuficiencia renal aguda posterior a la administración de contraste (denominada antiguamente *nefropatía inducida por contraste*) es prácticamente inexistente cuando se emplean las dosis aprobadas. En 2006 se hizo evidente que existe una relación entre la exposición a algunos MCBG menos estables y el desarrollo de fibrosis sistémica nefrógena (FSN) en pacientes con la función renal reducida o en diálisis[116,117]. La FSN es un trastorno fibrótico infrecuente que causa engrosamiento y endurecimiento de la piel, y en ocasiones afecta a otros órganos, como el hígado, los pulmones y el corazón[118,119]. Desde 2009, solamente se han publicado dos casos, y la FSN puede eliminarse mediante la utilización mínima mencionada anteriormente de los MCBG menos estables[120].

Cantidades pequeñas de Gd se depositan en el hueso, el hígado y en menor medida el cerebro[121]. Las consecuencias clínicas de dichos depósitos, si es que hay alguna, aún se desconocen. Se ha demostrado la presencia de pequeñas cantidades de Gd en el agua (lagos, agua potable y aguas residuales)[122].

En 2017 la European Medicines Agency (EMA) suspendió el uso de los MCBG lineales (menos estables), con la excepción del gadobenato de dimeglumina y el gadoxetato disódico para la obtención de imágenes del hígado (no existen agentes macrocíclicos para la obtención de imágenes del hígado) y el gadopentetato de dimeglumina para la

• **Fig. 61.19** ***(cont.)*** Después de 4 meses de tratamiento con anti-TNF, las imágenes correspondientes no muestran casi actividad inflamatoria en la columna vertebral (lesiones inflamatorias de esquina casi ausentes en N; inflamación costovertebral menor, pero todavía presente, en P) y la articulación sacroiliaca (solo edema de médula ósea mínimo en R). En general, la inflamación en las articulaciones esternoclaviculares (*flechas* en T) y la sínfisis púbica (*flechas* en V) no ha cambiado, y la magnitud de la sinovitis/el derrame articular de la rodilla ha aumentado algo (*flechas* en Y). Las imágenes se obtuvieron en menos de 45 min con una unidad de RM de 3 T.

artropatía (una cantidad sumamente pequeña de medio de contraste). La EMA no modificó las indicaciones aprobadas para los agentes macrocíclicos de bajo riesgo.

Las directrices de la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) recomiendan no denegar nunca una RM con contraste con las indicaciones adecuadas a ningún paciente (ESUR, 2017 3201/id). Además, debe utilizarse la dosis diagnóstica más baja de los MCBG macrocíclicos aprobados, como gadoterato de meglumina, gadoteridol o gadobutrol (ESUR, 2017 3201/id). La farmacocinética y el rendimiento diagnóstico de estos fármacos son similares a los contraindicados en los pacientes con disminución de la función renal, por lo que parece lógico utilizar fármacos de bajo riesgo en todos los pacientes, independientemente de su función renal.

Artritis reumatoide

En la mayoría de los estudios de la RM en pacientes con AR se han investigado las articulaciones de la rodilla, la muñeca y los dedos. Aunque la rodilla es un modelo excelente para los estudios metodológicos, el valor clínico de la RM depende principalmente de su potencia para evaluar las muñecas, las manos y los pies, que también representa el enfoque principal de este apartado. Los informes sobre otras articulaciones periféricas son menores y no esencialmente diferentes. En la tabla 61.3 se proporcionan las definiciones de las patologías clave en la AR y la APs.

La RM permite la evaluación de todas las estructuras afectadas por la AR, es decir, membrana sinovial, acumulaciones de líquido intraarticular y extraarticular, cartílago, hueso, ligamentos, tendones y vainas tendinosas (v. fig. 61.15). Los signos de inflamación de la membrana sinovial tipo histopatológico, miniartroscópico y de RM están estrechamente relacionados[124,125]. En la RM el EMO (v. fig. 61.15) representa infiltrados inflamatorios en la médula ósea, es decir, osteítis, como se demuestra por la comparación con muestras histológicas obtenidas en la cirugía en pacientes con AR[126,127]. Mientras que las erosiones reflejan lesiones óseas que ya se han producido, el EMO parece representar la relación entre la inflamación articular y la destrucción ósea. Un alto grado de correspondencia para la detección de las erosiones óseas en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 61.3 Definiciones en la resonancia magnética de las lesiones inflamatorias y estructurales en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial

A. Articulaciones periféricas en la AR y la APs[c]

Lesiones inflamatorias

Sinovitis: área del compartimento sinovial que muestra aumento del realce post-Gd[a] de un grosor mayor que la anchura de la membrana sinovial normal

[a]*El realce (aumento de la intensidad de la señal) se juzga por comparación entre las imágenes pT1 obtenidas antes y después de la administración i.v. del medio de contraste con Gd.*

Tenosinovitis: características de la señal compatibles con un aumento del contenido de agua[a] o realce anormal post-Gd[b] adyacente a un tendón en una zona con una vaina tendinosa

[a]*Alta intensidad de la señal en las imágenes pT2 con SG y con STIR y baja intensidad de la señal en las imágenes pT1.*

[b]*El realce se juzga por comparación entre las imágenes pT1 obtenidas antes y después de la administración i.v. del medio de contraste con Gd.*

Inflamación periarticular: características de la señal consistentes con aumento del contenido de agua[a] o realce anormal post-Gd[b] en sitios extraarticulares, como el periostio (periostitis) y las entesis (entesitis), pero no las vainas tendinosas[c]

[a]*Alta intensidad de la señal en las imágenes pT2 SG y STIR.*

[b]*El realce se juzga por comparación entre las imágenes pT1 obtenidas antes y después de la administración i.v. del medio de contraste con Gd.*

[c]*Definido como tenosinovitis.*

Edema de la médula ósea: lesión[a] dentro del hueso trabecular con características de la señal compatibles con aumento del contenido de agua[b] y que suele tener márgenes poco definidos

[a]*Puede producirse sola o alrededor de una erosión u otras anomalías óseas.*

[b]*Alta intensidad de la señal en las imágenes pT2 SG y STIR y baja intensidad de la señal en las imágenes pT1.*

Lesiones estructurales

Erosión ósea: lesión ósea bien delimitada con características de la señal típicas[a] que es visible en dos planos con una rotura cortical que se observa al menos en un plano[b]

[a]*Imágenes pT1: pérdida de la intensidad de la señal baja normal del hueso cortical y pérdida de la intensidad de la señal alta normal de la grasa ósea.*

[b]*Este aspecto no es específico de la pérdida ósea focal. Otras lesiones, como los quistes óseos, pueden parecer erosiones.*

Estrechamiento del espacio articular: disminución de la anchura del espacio de la articulación en comparación con lo normal evaluado en un corte perpendicular a la superficie articular

Proliferación ósea: formación anómala de hueso en la región periarticular, como en las entesis (entesofitos) y a través de la articulación (anquilosis)

B. Enfermedad axial: espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías[d]

Lesiones inflamatorias

Edema de la médula ósea: aumento de la señal en la médula ósea[a] en las imágenes STIR

Lesiones estructurales

Erosión ósea: pérdida de todo el grosor de aspecto oscuro del hueso cortical y cambios del aspecto brillante normal de la médula ósea adyacente en las imágenes pT1[b]

Infiltración de grasa: aumento focal de la señal en la médula ósea en las imágenes pT1[b]

Espolón óseo: señal brillante en las imágenes pT1 que se extiende desde la placa terminal vertebral hacia la vértebra adyacente (columna vertebral)

Anquilosis: señal brillante en las imágenes pT1 que se extiende a través de las articulaciones SI o que se extiende desde una vértebra contigua hasta la vértebra adyacente (columna vertebral)

[a]*Punto de referencia para la señal de la médula ósea en las imágenes STIR: articulaciones SI: centro del sacro al mismo nivel craneocaudal; columna: centro de la vértebra si es normal. Si no es normal, la señal en el centro de la vértebra normal más cercana disponible.*

[b]*Punto de referencia para la señal de la médula ósea en las imágenes p T1: hueso sacro: centro del sacro al mismo nivel craneocaudal; hueso iliaco: médula ósea iliaca normal al mismo nivel craneocaudal; columna: centro de la vértebra si es normal. Si no es normal, la señal en el centro de la vértebra normal más cercana disponible.*

[c]Recomendaciones del grupo de trabajo de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) para la RM en la artritis inflamatoria para las definiciones en la RM de las patologías importantes en la artritis reumatoide y la artritis psoriásica periférica[123,172].

[d]Recomendaciones del Canada-Denmark MRI Working Group y el grupo MORPHO para las definiciones en la resonancia magnética de las patologías importantes en la columna vertebral y las articulaciones SI en la espondiloartritis axial[148,149,151].

APs, artritis psoriásica; *AR,* artritis reumatoide; *Gd,* gadolinio; *pT1,* ponderadas en T1; *pT2,* ponderadas en T2; *SG,* saturación de grasa; *SI,* articulaciones sacroiliacas; *STIR,* recuperación de la inversión con tau corto.

AR en las muñecas y las articulaciones MCF (concordancia del 77 al 90% de los sitios) entre la RM y la TC, que es la prueba de referencia para la detección de la destrucción ósea, documenta que las erosiones en la RM representan lesiones óseas reales[65,128]. Se ha documentado que la inflamación de la mano valorada mediante RM influye sobre la función de la mano y se asocia de forma independiente al deterioro físico global manifestado por el paciente (el cuestionario de valoración de la salud [HAQ, Health Assessment Questionnaire]), la valoración global de la actividad de la enfermedad y con el dolor en la AR precoz[129-131].

La modalidad de imagen principal en la columna cervical es la RC, pero la RM puede proporcionar información detallada sobre las anomalías óseas y de los tejidos blandos que puede ser un complemento valioso para la evaluación radiográfica[132-138] (v. fig. 61.2C). En la RM puede visualizarse directamente el tejido del *pannus,* por ejemplo, alrededor de la apófisis odontoides. La compresión de la médula espinal en la RM parece un factor predictivo del deterioro mejor que las características clínicas y de la radiografía simple iniciales, lo que apoya que la RM sea la técnica de imagen de elección para la evaluación de la afección de la médula espinal en la AR[139].

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Diagnóstico. En dos grandes estudios de seguimiento de la artritis indiferenciada se ha documentado un valor predictivo independiente de la RM en el diagnóstico de la AR[140,141]. La presencia de edema óseo (v. fig. 61.16) tenía un valor predictivo positivo del 86,1% para el desarrollo posterior de AR[140], y con un modelo de predicción, que comprendía artritis clínica de la mano, rigidez matutina, factor reumatoide positivo y puntuación en la RM de edema óseo en las articulaciones MTF y de la muñeca, se identificó correctamente el desarrollo o no de AR en el 82% de los pacientes[141].

En los criterios del ACR y la EULAR de 2010 para la AR[9], la clasificación como AR definida se basa en la presencia de sinovitis clínica definida (inflamación en la exploración clínica) en una o más articulaciones, ausencia de un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis y una puntuación total de 6 o más (sobre 10) a partir de las puntuaciones individuales en cuatro dominios. En el dominio de la afectación articular, que puede proporcionar hasta 5 puntos de los 6 necesarios para un diagnóstico de AR, se tiene en cuenta la sinovitis detectada en la RM y la ecografía. En otras palabras: la RM y la ecografía pueden utilizarse para determinar la afectación de las articulaciones[9,142,143].

Seguimiento de la actividad de la enfermedad y la lesión estructural. El seguimiento de la inflamación y la destrucción articular requiere métodos que sean reproducibles y sensibles a los cambios. La RM permite la evaluación cuantitativa (volumen o, para la sinovitis, realce temprano del contraste después de la inyección i.v. del medio de contraste), así como menos detallada (cualitativa: presencia/ausencia; semicuantitativa: puntuación), de la sinovitis, el edema y las erosiones óseas. En los estudios clínicos aleatorizados y observacionales el sistema que se ha utilizado con más frecuencia ha sido la puntuación semicuantitativa del sistema de puntuación de las Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) RA MRI (RAMRIS), que consiste en la evaluación semicuantitativa de la sinovitis, las erosiones y el edema óseo en las manos y las muñecas de los pacientes con AR sobre la base de las definiciones consensuadas de la RM de las patologías articulares importantes y un «conjunto elemental» de secuencias básicas de la RM[144].

Las puntuaciones de la erosión de las OMERACT están estrechamente relacionadas con los volúmenes de la erosión estimados en la RM y la TC. Se han registrado una buena fiabilidad intra- e interlector y una alta sensibilidad a los cambios, lo que demuestra que el sistema OMERACT RAMRIS, después de una formación adecuada y la calibración de los lectores, resulta adecuado para el seguimiento de la inflamación y la destrucción articular en los pacientes con AR[145]. Se ha desarrollado un atlas de imágenes de referencia de EULAR-OMERACT RA MRI que proporciona una herramienta fácil de usar para la puntuación estandarizada de RAMRIS de las imágenes de la RM para la actividad y las lesiones de la AR mediante la comparación con imágenes de referencia estándar[146]. Posteriormente se ha desarrollado y validado un sistema de puntuación del estrechamiento del espacio articular en la RM para evaluar la lesión del cartílago como un complemento al sistema RAMRIS[147-149].

La RM es más sensible para hacer el seguimiento de la inflamación[150] y la erosión ósea (v. fig. 61.15)[151-153] que los estudios clínicos y radiográficos. En un amplio estudio de 318 pacientes que no habían sido tratados previamente con metotrexato se observó que la inhibición de la progresión erosiva por el tratamiento biológico en comparación con el placebo puede demostrarse en la RM utilizando a la mitad de pacientes y la mitad de tiempo de seguimiento que con la radiografía[153], y varios estudios controlados aleatorizados han documentado la capacidad superior de la RM para discriminar la capacidad de diferentes tratamientos para inhibir la lesión estructural ósea y condral progresiva[154-157].

Pronóstico. En varios estudios se ha demostrado que la patología en la RM de la muñeca y/o las articulaciones MCF tiene un valor predictivo de la progresión radiográfica. En particular, se ha establecido que el EMO (v. fig. 61.15) es actualmente un sólido factor predictivo independiente de la progresión radiográfica posterior en las primeras fases de la AR[158,159]. Los análisis de regresión a los 3 y 5 años de seguimiento en las dos cohortes respectivas han documentado que el edema óseo descubierto en la RM constituye un fuerte factor predictivo de la progresión radiográfica a largo plazo[160-162]. Los datos de los estudios clínicos han confirmado este valor predictivo y también que los primeros cambios inducidos por el tratamiento en el EMO y la sinovitis predicen asimismo la tasa de progresión radiográfica futura[163]. En pequeños estudios se ha observado que existe una relación entre los hallazgos de la RM de referencia, la discapacidad funcional a largo plazo[164] y la rotura del tendón a los 6 años[165].

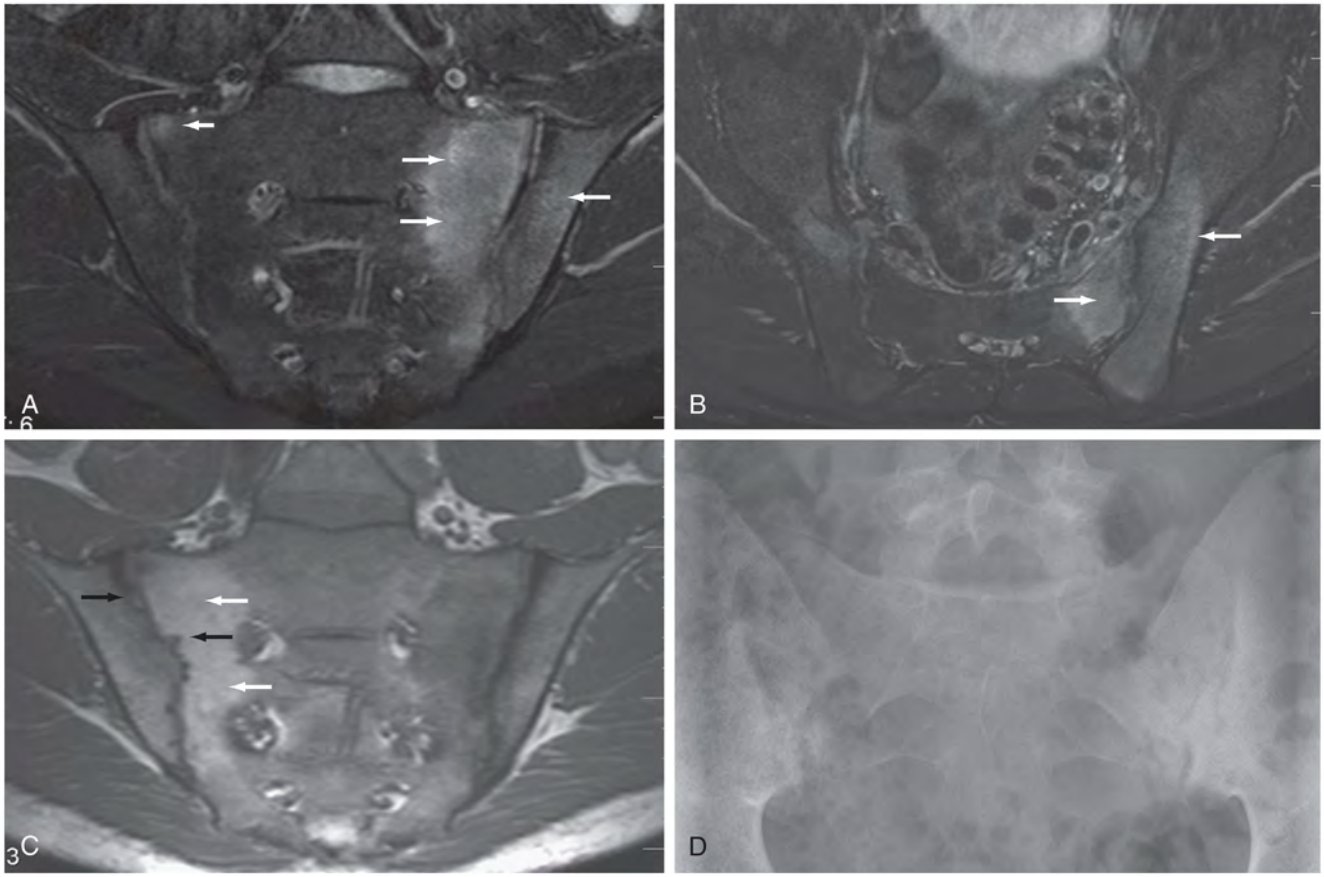
Otra cuestión de gran importancia clínica es si la RM es útil para predecir el curso de la enfermedad en pacientes en remisión clínica (v. fig. 61.16). Resulta frecuente encontrar signos de sinovitis en la RM y la ecografía en los pacientes en remisión clínica[166,167], y en varios estudios se ha observado que los hallazgos de inflamación en la RM y la ecografía de base están significativamente relacionados con la lesión estructural progresiva subsiguiente[168-170]. En un estudio reciente de asistencia rutinaria en pacientes con AR en remisión mantenida, la reducción gradual satisfactoria de los FARME biológicos (FARMEb) venía vaticinada independientemente por uno o menos FARMEb, el sexo masculino, una puntuación de inflamación baja de base combinada con la RM (sinovitis, tenosinovitis y EMO) y/o una puntuación del daño combinada (erosión y estrechamiento del espacio articular)[171].

Espondilitis anquilosante/espondiloartritis axial

La RM permite la visualización directa de las anomalías en las articulaciones y las entesis periféricas y axiales que se producen en la EA, la APs y otras formas de SpA. En la EA, que se cree que es la forma más frecuente y típica de SpA, predominan las manifestaciones de la enfermedad axial en las articulaciones de la columna vertebral y sacroiliacas. Por tanto, este apartado se centra principalmente en las manifestaciones axiales, mientras que en el apartado sobre la APs, más adelante, se analizan las manifestaciones periféricas.

Debido a su capacidad para detectar cambios inflamatorios en el hueso y los tejidos blandos, la RM es la prueba de imagen más sensible para el reconocimiento de los cambios tempranos en la columna vertebral y las articulaciones sacroiliacas en la EA[31,35,172]. Los hallazgos de la RM que indican enfermedad activa en las articulaciones sacroiliacas (sacroilitis) comprenden EMO yuxtaarticular y realce de la médula ósea y el espacio articular después de la administración i.v. del medio de contraste, mientras que los cambios crónicos visibles comprenden erosiones óseas, esclerosis, acumulación periarticular de tejido graso, espolones óseos y anquilosis (fig. 61.20). Las lesiones típicas de la columna vertebral que indican enfermedad activa son la espondilitis, la espondilodiscitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.20** Sacroilitis en la espondiloartritis (resonancia magnética y radiografía). Resonancia magnética (A a C) y radiografía (D) de las articulaciones sacroiliacas de un hombre de 26 años con dolor de espalda inflamatorio durante 4 años. Las imágenes semifrontal (A) y semiaxial (B) con recuperación de la inversión con tau corto muestran edema óseo iliaco y sacro masivo alrededor de la articulación sacroiliaca izquierda (es decir, demuestran sacroilitis activa grave) (*flechas largas* en A y B). También hay inflamación (sacroilitis) en la articulación sacroiliaca derecha (*flecha corta* en A). La imagen semifrontal ponderada en T1 muestra infiltración de grasa (*flechas blancas* en C) y erosión ósea (*flechas negras* en C). En la radiografía anteroposterior (D) se observa esclerosis bilateral leve en el lado iliaco y que, bilateralmente, la superficie articular está menos definida de lo normal, en consonancia con la erosión. Sin embargo, el gas intestinal superpuesto exagera esta característica. (Por cortesía de la Dra. Susanne Juhl Pedersen, Glostrup, Dinamarca.)

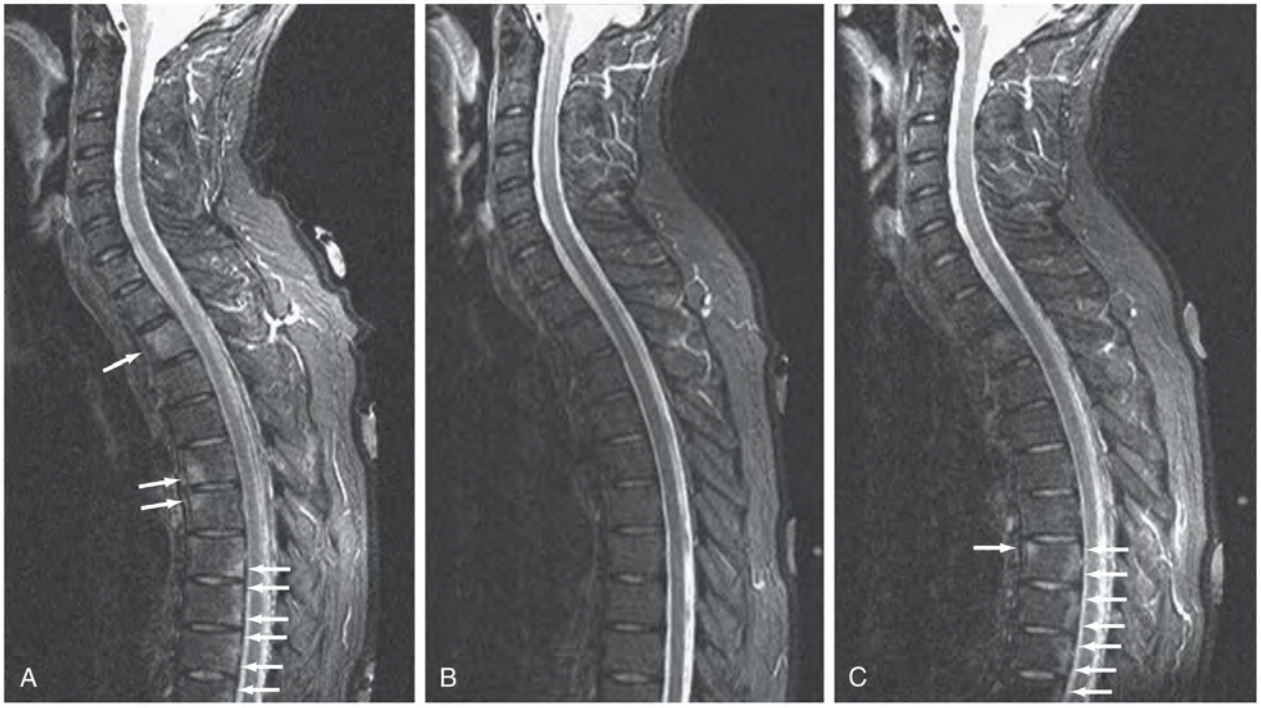
(fig. 61.21) y las artritis en las articulaciones facetarias, costovertebrales y costotransversas (fig. 61.22)[31,172,173]. Los cambios crónicos, como las erosiones óseas, la infiltración de grasa focal, los espolones óseos y/o la anquilosis (v. fig. 61.22)[174], son frecuentes. La entesitis también resulta habitual y puede afectar a los ligamentos interespinosos y supraespinosos y a los ligamentos interóseos en el espacio retroarticular de las articulaciones sacroiliacas. Algunos pacientes también tienen manifestaciones de la enfermedad en las articulaciones periféricas y las entesis que pueden visualizarse en la RM[31,172]. En la tabla 61.3 se proporcionan las definiciones de las patologías clave en la SpA, y en la tabla 61.2 se enumeran las últimas recomendaciones de la EULAR para el uso de las pruebas de imagen en el diagnóstico y el abordaje de la SpA[35].

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Diagnóstico. La introducción de la RM se ha traducido en una mejora importante de la evaluación y el tratamiento de los pacientes con SpA. Antes el diagnóstico dependía de la presencia de sacroilitis radiográfica bilateral moderada o unilateral grave como parte de los criterios Nueva York modificados para la EA[28]. Esto solía retrasar el diagnóstico de 7 a 10 años[32]. Ahora, a través de los últimos criterios de clasificación de la ASAS para la SpA axial, la RM es una parte integrante porque los pacientes con sacroilitis activa en la RM (fig. 61.23) más una característica clínica (p. ej., psoriasis, entesitis o uveítis; v. un listado completo en ref. 33) deben clasificarse como con SpA axial[33]. Se ha formulado una definición consensuada de los requisitos para establecer la sacroilitis activa, es decir, cumplir el criterio de la RM de los criterios de la ASAS («una RM positiva»), y es necesario que el EMO sacroiliaco sea «muy sugestivo de SpA axial» y que esté presente en dos o más sitios y/o en dos o más cortes consecutivos[175]. Los datos posteriores han demostrado que la incorporación de las lesiones estructurales (erosiones) a los criterios mejoraría la utilidad diagnóstica de la RM[176-179]. En contraste, no se ha documentado que las lesiones grasas de las articulaciones sacroiliacas y/o las lesiones de la columna mejoren la utilidad diagnóstica de la RM[180,181]. Recientemente una actualización del grupo de trabajo sobre RM de la ASAS recalcó que no deben sobreinterpretarse los cambios de EMO sutiles, que la determinación de su importancia no se ha de realizar fuera del contexto clínico y que la presencia o ausencia de cambios estructurales, en particular de erosiones, debe tenerse en cuenta en el caso de un EMO sutil[182]. En consonancia con esto, datos recientes han demostrado que en deportistas y en mujeres en el puerperio puede observarse un EMO que simula grados más leves de una sacroilitis[183,184].

La RM y la radiografía de las articulaciones sacroiliacas se compararon recientemente con la TC como modalidad de referencia para los cambios estructurales en los pacientes con SpA. La sensibilidad y la especificidad para los cambios estructurales eran del 0,85 y del 0,92 para la RM, mientras que para la radiografía eran del 0,48 y el 0,88, documentando incluso que, en el caso de los cambios estructurales, la RM se muestra superior a la radiografía[185].

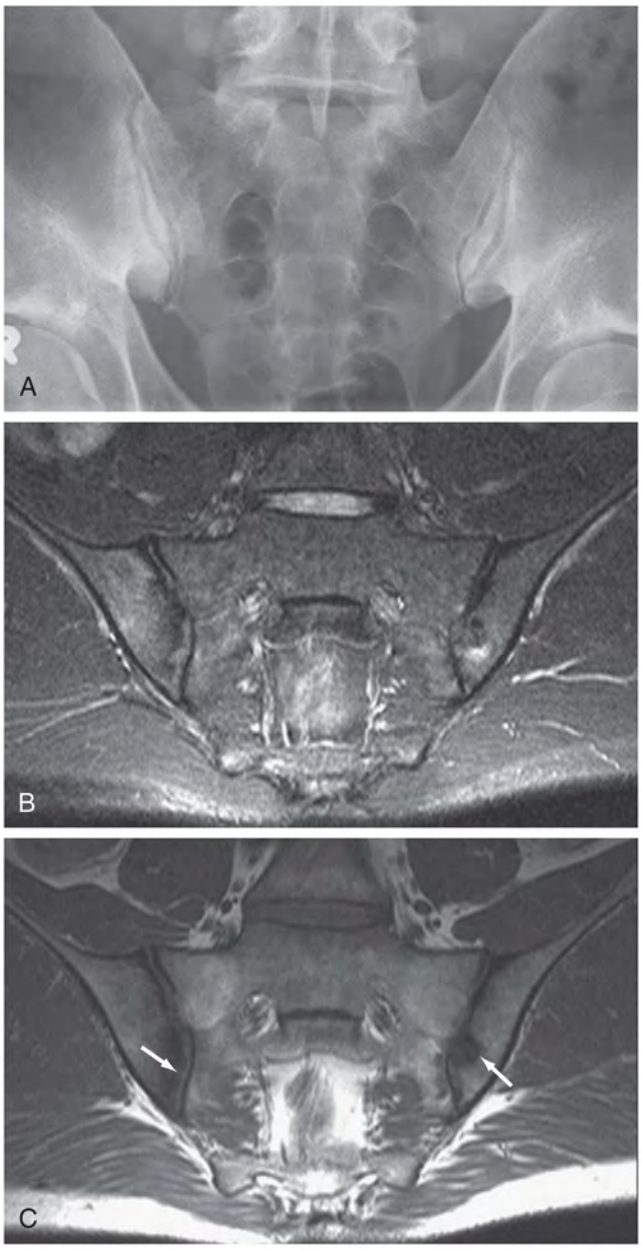
Seguimiento de la actividad de la enfermedad y la lesión. La RM puede proporcionar evidencias objetivas de la inflamación activa en los



● **Fig. 61.21** Inflamación de la columna vertebral en la espondilitis anquilosante. Resonancia magnética (RM) de un hombre de 43 años con espondilitis anquilosante HLA-B27 positiva y síntomas de deterioro, como dolor de espalda inflamatorio, antes de iniciar el tratamiento biológico. En la RM sagital de referencia con recuperación de la inversión con tau corto (STIR) (A) se observan aumento difuso de la señal (edema) en el cuerpo vertebral de D2 y múltiples focos de inflamación de la esquina, anteriormente en D5 y D6 y posteriormente en D7, D8, D9 y D10 *(flechas).* Otras imágenes confirmaron la extensa inflamación activa en la columna vertebral. El paciente respondió muy bien al tratamiento y después de 6 meses se repitió la RM con STIR (B), en la que se observó la resolución completa de la inflamación de la médula ósea. Posteriormente el paciente experimentó una recidiva de los síntomas y se le realizó una tercera RM (C) (2 meses después de suspender el tratamiento antifactor de necrosis tumoral [anti-TNF]). En esta RM no se observa edema en D5-D6, pero sí se aprecian una nueva lesión destacada anterior en D7 e inflamación recidivante en sentido posterior en la columna dorsal inferior *(flechas).*

● **Fig. 61.22** Columna vertebral en la espondilitis anquilosante. (A a C) Resonancia magnética sagital ponderada en T1 de tres pacientes con espondilitis anquilosante en las que se observan distintas lesiones estructurales. (A) Infiltración de grasa *(puntas de flecha)* en la médula ósea de las esquinas de varias vértebras lumbares y fusión anterior *(flechas)* en L3-L4 y L4-L5. (B) Infiltración de grasa *(flechas)* en la médula ósea de múltiples esquinas vertebrales en la columna cervical, que indica el diagnóstico de espondiloartritis. (C) Se aprecian aumento extensivo de la señal de la grasa medular *(flechas)* que atraviesa las articulaciones costovertebrales (anquilosis torácica), así como cambios en varias carillas articulares y otros elementos posteriores. (D) Resonancia magnética sagital con recuperación de la inversión con tau corto que muestra inflamación intensa en la médula ósea de las apófisis transversas y las carillas articulares de la columna dorsal inferior *(flechas),* así como inflamación menos intensa en varias articulaciones discovertebrales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.23** Dolor de espalda inflamatorio. Hombre de 31 años con dolor de espalda inflamatorio. (A) Radiografía de las articulaciones sacroiliacas en la que solo se observan hallazgos muy sutiles, con posible esclerosis en el lado iliaco de la articulación sacroiliaca derecha y formación de un espolón sutil en el borde inferior. (B y C) Resonancia magnética realizada en el mismo momento que muestra hallazgos evidentes de espondiloartritis con inflamación iliaca bilateral leve en las imágenes con recuperación de la inversión con tau corto (B) y múltiples hallazgos en las imágenes ponderadas en T1 (C), que comprenden esclerosis más prominente en el lado derecho y erosión subcondral *(flechas),* que son muy pequeñas en el lado derecho y evidentes en el izquierdo.

pacientes con SpA (v. fig. 61.21)[31,172]. Hasta la introducción de la RM la evaluación de la actividad de la enfermedad se limitaba a los resultados notificados por los pacientes, como el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) y el Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), porque la actividad de la enfermedad no puede evaluarse de una manera sensible mediante pruebas bioquímicas (principalmente proteína C reactiva [CRP]) o la exploración física.

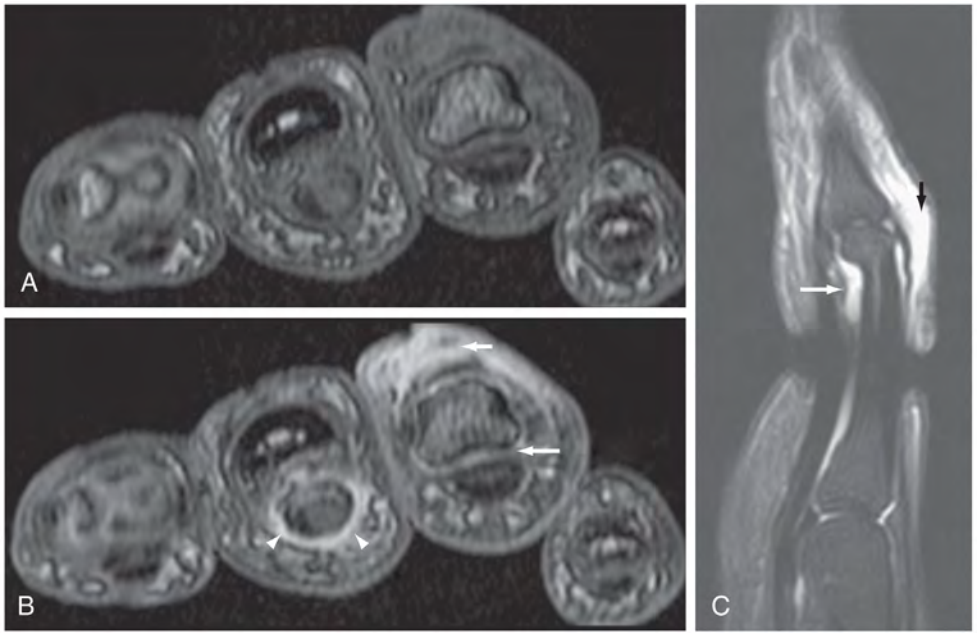
Se han propuesto varios sistemas para evaluar la actividad de la enfermedad en las articulaciones sacroiliacas y en la columna (v. detalles en ref. 186). Existen métodos reproducibles y sensibles[187]. En estudios clínicos se ha demostrado la sensibilidad a los cambios y la capacidad discriminatoria de los tres sistemas de puntuación de la columna vertebral más utilizados (la puntuación Ankylosing Spondylitis spine MRI-activity [ASspiMRI-a], la modificación de Berlín de la puntuación ASspiMRI-a y el sistema de puntuación del Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [SPARCC])[188-190], y el grupo de la RM en la EA de ASAS/OMERACT los ha comparado entre sí[187]. Todos los métodos fueron factibles, fiables, sensibles a los cambios y con capacidad de discriminación. El método SPARCC resultó el más sensible a los cambios, juzgado por el tamaño del efecto de Guyatt, y el más fiable, juzgado por el coeficiente de correlación intraclase [CCI] interlector[187]. La evaluación independiente de la RM de diferentes hallazgos inflamatorios y estructurales en distintas localizaciones anatómicas en cada unidad discovertebral permite estudiar el curso temporal y espacial del desarrollo de la enfermedad[173,174], así como análisis independientes de diversas puntuaciones de los componentes articular, de la entesis y discovertebrales de la enfermedad. Esta estrategia, conocida como *sistema de evaluación de Canadá-Dinamarca,* puede ir adquiriendo cada vez más importancia a medida que se vaya disponiendo de fármacos con mecanismos de acción diferentes y, por tanto, con efectos potencialmente distintos sobre diversos aspectos de la enfermedad[191,192]. Sin embargo, la RM está mucho menos establecida para la evaluación de los cambios estructurales[174,188,193] que para la de los inflamatorios. Se necesita una validación adicional de los métodos de evaluación del daño para aclarar su valor clínico.

Pronóstico. En tres estudios de la columna vertebral se ha documentado una asociación entre la presencia de EMO en las esquinas anteriores de las vértebras en la RM y el desarrollo posterior de sindesmofitos en la radiografía después de 2 años de seguimiento. La presencia en contraposición a la ausencia de inflamación de la esquina anterior en la RM proporciona un riesgo relativo de 3-5 para un nuevo sindesmofito radiográfico anterior a ese nivel[194-196]. La asociación era aún más acusada en las esquinas vertebrales en las que se había resuelto la inflamación después de la institución del tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (TNF), lo que se explica posiblemente porque el TNF limita la formación de hueso nuevo en una lesión inflamatoria activa, mientras que su disminución por la administración de un antagonista del TNF permite que la reparación de los tejidos se manifieste como formación de hueso nuevo[195,196]. La infiltración de grasa en las esquinas vertebrales parece un paso intermedio clave en el proceso, ya que su desarrollo está relacionado con la resolución de la inflamación previa y el desarrollo futuro de sindesmofitos[197,198].

Un estudio indica que en el dolor de espalda inflamatorio temprano la presencia de EMO sacroiliaco grave en la RM, junto con antígeno leucocítico humano (HLA) B27 positivo, es un importante factor predictivo de EA en el futuro, mientras que la sacroilitis leve o su ausencia, independientemente del estado de HLA-B27, es un factor predictivo sólido de que no se desarrolla EA[199]. Los datos sobre el valor de la RM para predecir la respuesta terapéutica en la EA son muy limitados. Se ha observado que una puntuación elevada de la inflamación de la columna vertebral en la RM y la breve duración de la enfermedad son factores predictivos estadísticamente significativos de la respuesta clínica (mejora del BASDAI >50%) al tratamiento anti-TNF[200,201]. Es necesario realizar más y mayores estudios para aclarar la función de la RM en la predicción de la evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica en la práctica clínica.

Artritis psoriásica

Su aspecto clínico puede variar mucho al afectar a la columna vertebral, las articulaciones sacroiliacas, las articulaciones periféricas y/o las entesis, y en consecuencia los hallazgos de la RM son variables. La APs comparte manifestaciones clínicas con la AR y la SpA, lo que también se aplica a sus características en la RM[202]. La sinovitis y las erosiones en la APs periférica no tienen características específicas de la enfermedad en la RM, y el edema óseo puede afectar a cualquier hueso. No se ha establecido un acuerdo general sobre de qué articulaciones deben obtenerse imágenes para evaluar la actividad de la APs y las lesiones, y posiblemente debe individualizarse según el patrón de la enfermedad. La entesitis periférica es frecuente en la APs y se puede



● **Fig. 61.24** Artritis psoriásica (resonancia magnética [RM]). RM axial ponderada en T1, antes (A) y después (B) de administrar el medio de contraste, del segundo *(izquierda)* al quinto *(derecha)* dedos a la altura de la cuarta articulación interfalángica proximal y RM sagital con recuperación de la inversión con tau corto (C) del cuarto dedo que muestran sinovitis leve (*flechas largas* en B y C) e inflamación periarticular considerable (*flechas cortas* en B y C) alrededor de la cuarta articulación interfalángica distal y tenosinovitis (*puntas de flecha* en B). (Por cortesía de Rene Poggenborg, Glostrup, Dinamarca.)

visualizar y evaluar mediante RM[203]. La RM de cuerpo entero, que permite obtener imágenes de las articulaciones y las entesis periféricas y axiales de todo el cuerpo en una exploración, puede ser una solución en el futuro, pero requiere más validación[113-115,204].

En la RM pueden visualizarse la anatomía musculoesquelética tanto periférica como axial y las manifestaciones de la APs. Los hallazgos consisten en sinovitis, tenosinovitis, inflamación periarticular, entesitis, edema óseo, erosión ósea y proliferación del hueso (fig. 61.24)[205-208]. Igual que en otros tipos de SpA, pueden observarse entesitis, dactilitis y espondilitis. En la RM se ha demostrado que la dactilitis se debe a tenosinovitis con derrame, a veces asociada a edema difuso del tejido blando y/o a sinovitis en las articulaciones de los dedos contiguos de las manos o de los pies (fig. 61.25)[209,210]. Hay pocos estudios sobre la RM en la APs axial, pero los hallazgos son similares a los de la EA, aunque la asimetría resulta más frecuente[184,191,211-213].

Las entesis han atraído la atención como una posible localización primaria de la enfermedad[214]. La enfermedad de las uñas es frecuente en la APs, y se ha descrito que la inflamación de las articulaciones IFD que se observa en la RM se extiende hasta el lecho ungueal[215].

La APs puede ser clínicamente silente. En más de 2/3 (68-92%) de los pacientes con psoriasis sin signos o síntomas artríticos se han registrado hallazgos patológicos en la RM (como edema periarticular, derrame de la vaina tendinosa, derrame intraarticular, *pannus* sinovial, erosión ósea, quistes óseos, cambios subcondrales y subluxación de la articulación) frente a ninguno a 1/12 o menos en los controles sanos[216-218]. Todavía no está clara la importancia clínica de estos hallazgos.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Diagnóstico. Como se ha descrito previamente, en la RM pueden detectarse diferentes patologías relacionadas con la APs y algunos hallazgos de la RM se pueden usar para aclarar el diagnóstico diferencial. El EMO en la APs a menudo está cerca de las entesis, en contraste con las inserciones de la membrana sinovial en la AR y fundamentalmente en las áreas subcondrales en la artrosis[207]. La APs se caracteriza por una mayor prevalencia de la médula ósea diafisaria y/o entesitis, inflamación de partes blandas, inflamación extracapsular y afectación principalmente de los tendones flexores, al contrario que la afectación de los tendones extensores en la AR[219]. Las erosiones en la APs suelen localizarse cerca de los ligamentos colaterales, mientras que en la artrosis se sitúan sobre todo en posición central[220]. En un estudio comparativo se observaba que las erosiones eran más frecuentes en la AR, mientras que la periostitis lo es en la APs[221]. Los estudios en pacientes con psoriadis que no presentan artritis clínica han señalado una inflamación subclínica en la RM, tanto en las articulaciones como en las entesis[216,222]. En uno de dichos estudios se apreciaba que los pacientes con inflamación subclínica en la RM, junto con artralgias, presentaban un riesgo elevado (55%) para el desarrollo posterior de APs, mientras que los pacientes sin dicha inflamación lo tenían bajo (15%)[222]. Se necesitan más estudios para aclarar el papel diagnóstico de la RM.

Seguimiento. Los datos sobre el seguimiento de la actividad y la lesión son limitados. En la mayoría de los estudios solo se ha registrado la evaluación cualitativa en la RM de las diferentes patologías de la APs[202]. Se ha registrado la evaluación cuantitativa del realce del medio de contraste[223,224], pero no está suficientemente validada para su uso clínico. Se han desarrollado sistemas de puntuación de la inflamación y la lesión[205,225,226], siendo el OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring System (PsAMRIS) el mejor validado y con una buena fiabilidad intralector e interlector documentada y, para los parámetros inflamatorios (sinovitis, tenosinovitis e inflamación periarticular), sensibilidad a los cambios[205,227,228]. Además, pueden visualizarse las entesitis, y recientemente se ha completado la validación preliminar de un sistema de evaluación[203,229]. La RM de cuerpo entero puede ser en el futuro el método de elección para el seguimiento de la inflamación periférica y axial de las articulaciones y las entesis[115,230-232]. Las recomendaciones de la EULAR para el uso de modalidades de imagen en el diagnóstico y el tratamiento de la APs en la práctica clínica[35] apoyan el uso de la RM y/o la ecografía para monitorizar la actividad de la enfermedad y los cambios estructurales en la APs periférica, ya que pueden aportar información adicional a las exploraciones clínicas y bioquímicas y a la radiografía, respectivamente. No obstante, no hay pruebas ni se ha alcanzado un consenso sobre la necesidad o la frecuencia de los exámenes o sobre si deben repetirse en la práctica clínica rutinaria[35].

Pronóstico. El EMO en la RM parece guardar relación con el desarrollo posterior de erosiones más tardías detectadas mediante TC[73], pero se necesitan estudios longitudinales del valor pronóstico de los hallazgos de la RM en la APs.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gota

En la RM pueden visualizarse directamente los aspectos inflamatorios (sinovitis, tenosinovitis, edema óseo e inflamación de los tejidos blandos) y destructivos (erosión ósea) de la artropatía gotosa[44,233-235]. También permite ver los tofos y obtener información sobre la naturaleza inflamatoria de estas lesiones que no puede apreciarse en la radiografía o la TC. Generalmente en la RM los tofos muestran baja señal en las imágenes pT1, con realce tras el contraste variable, y señal de media a alta en las imágenes pT2, que indica la presencia de tejido celular circundante o la infiltración de masas cristalinas (v. fig. 61.6)[233,235]. La calcificación dentro del tofo puede dar lugar a regiones de baja señal en las imágenes pT2. Los tofos no siempre resultan clínicamente detectables si se localizan profundos a la superficie cutánea.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Hay pocas evidencias sobre la validez de la RM para diagnosticar la gota[236]. Actualmente no está claro el rendimiento de la RM frente al de la ecografía u otras modalidades de imagen en el diagnóstico de la gota. Aparte de la incertidumbre actual sobre la precisión diagnóstica de la RM y de la precisión diagnóstica de la sinovitis, la erosión ósea y/o los tofos documentados por RM, aún no se han determinado los criterios. Diversos factores de viabilidad pueden limitar el uso de la RM como herramienta diagnóstica, en particular un tiempo de barrido prolongado y los costes. La RM no está incluida en los criterios de clasificación de la gota de 2015[237]. Sin embargo, en ella pueden detectarse los tofos, cuya presencia sugiere claramente un diagnóstico de gota, pero por lo general se requiere confirmación mediante aspirado articular de los cristales de urato monosódico, ya que el diagnóstico diferencial comprende la infección y otras lesiones ocupantes de espacio.

El seguimiento de la gota mediante RM podría incluir la evaluación de la inflamación articular, la progresión de la erosión y la extensión/el tamaño de los tofos (v. fig. 61.6). Se ha observado que la evaluación del volumen de los tofos mediante RM tienen una buena reproducibilidad intralector e interlector y puede ser útil para este propósito en los estudios[238]. En contraste con la AR, la EA y la APs, aún no se ha desarrollado ningún sistema de puntuación de la RM para la evaluación global de la artritis gotosa. El sistema de puntuación RAMRIS se diseñó para realizar el seguimiento de los pacientes con AR, pero se ha usado para cuantificar las erosiones óseas en la gota, con un buen consenso cruzado interlector e intralector[239], si bien no hay datos longitudinales[236].

El Gout MRI Cartilage Score (GOMRICS) se ha diseñado para cuantificar la afectación cartilaginosa en la gota avanzada. La escala GOMRICS estaba estrechamente relacionada con la puntuación total de Sharp van der Heijde (r = 0,80) y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (r = 0,71), con una fiabilidad de moderada a buena interlector[240]. No se han publicado estudios longitudinales de seguimiento de la afectación cartilaginosa[236].

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

La RM detecta la calcificación del cartílago hialino como un área de baja intensidad de la señal, especialmente en las imágenes de eco de gradiente; en la condrocalcinosis meniscal se observa un aumento de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y en densidad protónica, y puede simular la degeneración o el desagarro del menisco (v. fig. 61.7)[241]. Igual que en otras enfermedades, la RM representa un método sensible para los quistes subcondrales y cambios inflamatorios, como la sinovitis y el derrame.

Artritis séptica

Su aspecto en la RM es inespecífico, y pueden observarse hallazgos similares en otras artritis inflamatorias. Por tanto, en caso de sospecha clínica de artritis séptica debe realizarse una aspiración de la articulación sin demora para evitar la lesión articular irreversible. Los hallazgos característicos son sinovitis, derrame articular y edema de los tejidos blandos (v. fig. 61.8), seguidos de erosión ósea y destrucción del cartílago. La RM puede ser útil en el diagnóstico de las complicaciones de la artritis séptica, como abscesos y osteomielitis. Hay que recordar que la mayoría de los hallazgos individuales en la RM son inespecíficos, y el EMO por sí solo no implica necesariamente osteomielitis[242]. La RM con contraste resulta especialmente útil para identificar los abscesos y la necrosis en los tejidos blandos o en el hueso, que pueden confirmar el diagnóstico y/o la necesidad de desbridamiento quirúrgico. El pie diabético doloroso es una presentación clínica específica en cuya evaluación actualmente puede realizarse la RM de forma habitual para ayudar a diferenciar entre la infección y el traumatismo y para identificar tejidos no viables, si bien la gammagrafía también desempeña una función importante en estos complejos pacientes[48].

Artrosis

Debido a su naturaleza tomográfica y a su capacidad para visualizar el cartílago, el hueso y diversos tejidos blandos, la RM es muy adecuada para la evaluación de los cambios inflamatorios y estructurales y en la composición del cartílago y otras lesiones estructurales en la artrosis. La mayoría de los estudios se han realizado en las articulaciones de la rodilla (v. fig. 61.25)[243] o, con menor frecuencia, de la cadera[244,245], y también en las articulaciones pequeñas de la mano (v. fig. 61.10) en la artrosis generalizada.

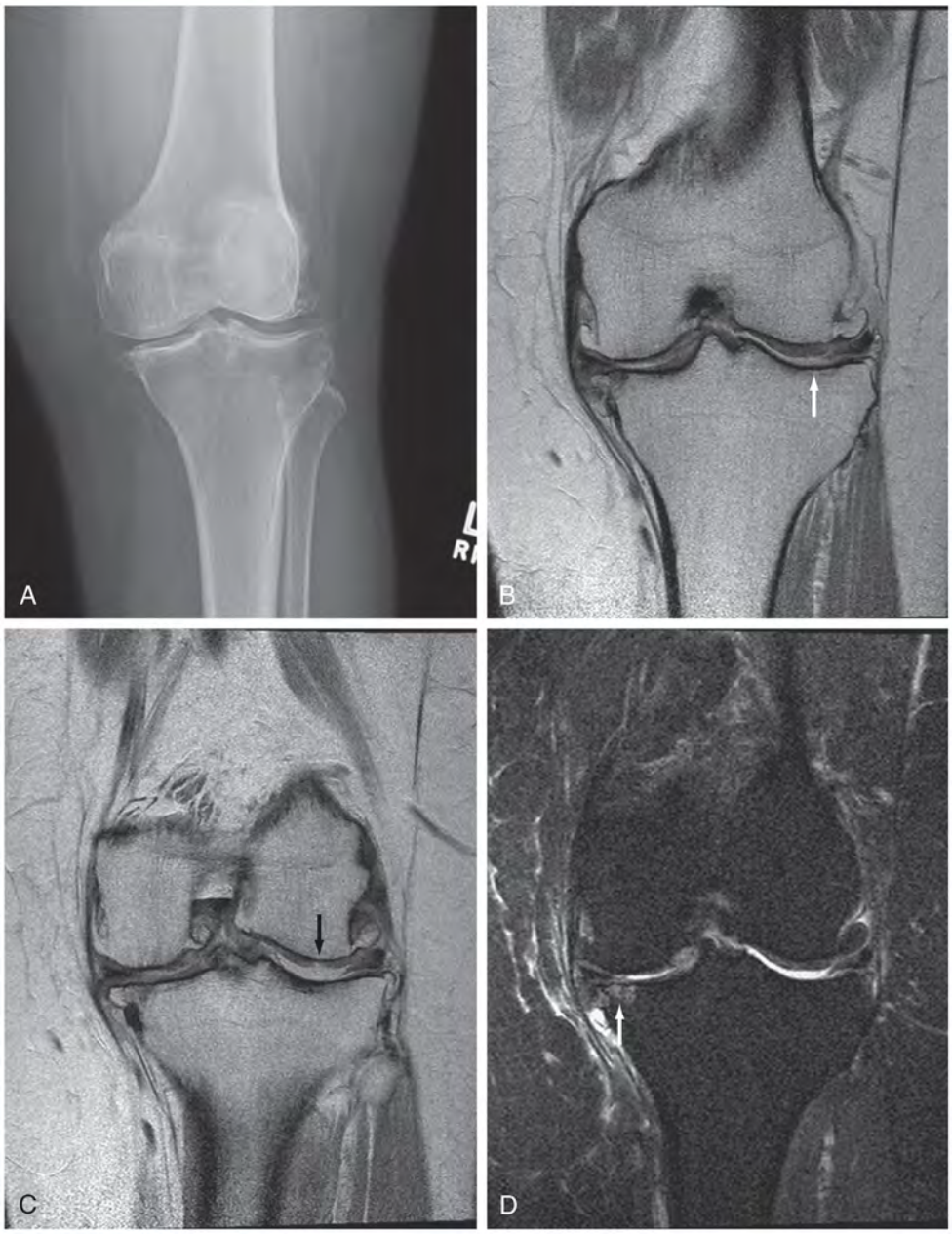
La RM permite la evaluación directa del grosor, el contorno de la superficie y la estructura interna del cartílago articular en la artrosis[246-248] (v. fig. 61.25), lo que hace posible la estadificación y el seguimiento del desarrollo de la artrosis. Pueden observarse osteofitos en los márgenes de la articulación o debajo del cartílago articular. Los cambios subcondrales comprenden edema óseo, esclerosis y quistes óseos. En la RM las lesiones de la médula ósea (que a veces se conocen como *lesiones por edema óseo*), que son áreas con señal de intermedia a baja no homogénea en las imágenes pT1 y con señal alta en las técnicas sensibles al agua (STIR-T2 SG) (fig. 61.26), muestran, por comparación con las muestras histológicas obtenidas mediante cirugía en la artrosis avanzada, microfractura trabecular y fibrosis y/o necrosis de la médula ósea, pero edema intersticial limitado[249-252]. En la artrosis se observa con frecuencia sinovitis en la RM, aunque en menor grado que en la AR[253]. Las puntuaciones obtenidas de la sinovitis en la RM con contraste han demostrado una buena correlación con las puntuaciones artroscópica y microscópica[254].

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Diagnóstico. Los criterios de clasificación de la artrosis se basan en los hallazgos clínicos y de la RC[51]. Sin embargo, el uso de la RM en su diagnóstico ofrece la ventaja descrita de que pueden delinearse con sensibilidad todos los cambios patológicos relacionados.

Seguimiento. Se han utilizado diversas técnicas cuantitativas y semicuantitativas para medir las anomalías estructurales y el cambio en la RM en la artrosis[246]. En las mediciones cuantitativas se aplica el procesamiento informatizado de imágenes para cuantificar varios aspectos, por ejemplo, volumen del cartílago y el hueso y lesiones de la médula ósea, los meniscos y la membrana sinovial. Estos aspectos tienen una excelente reproducibilidad[255]. También se encuentran disponibles medidas de la composición del cartílago, por ejemplo, la cuantificación del contenido de GAG[247,248]. Los métodos semicuantitativos se han empleado para la evaluación de «características múltiples» («del órgano completo») semicuantitativas en la rodilla, basadas en adquisiciones convencionales de la RM[243,256-259]. Estas medidas tienen una alta fiabilidad y una mayor sensibilidad a los cambios que los métodos radiográficos[255]. En la cadera y en la rodilla se están evaluando otros sistemas de puntuación centrados en la lesión de la médula ósea y en el derrame/sinovitis como marcadores de enfermedad activa[244]. También se ha desarrollado y validado un sistema para la evaluación sistemática de la artrosis en la mano[260].

Pronóstico. En una revisión sistemática de la bibliografía[261] el cambio cuantitativo del volumen del cartílago y la presencia de defectos condrales o las lesiones de la médula ósea (edema óseo) en tres de tres estudios estaban relacionados de forma significativa con la artroplastia total de rodilla consiguiente, es decir, que se demostraba un valor predictivo[262-264].



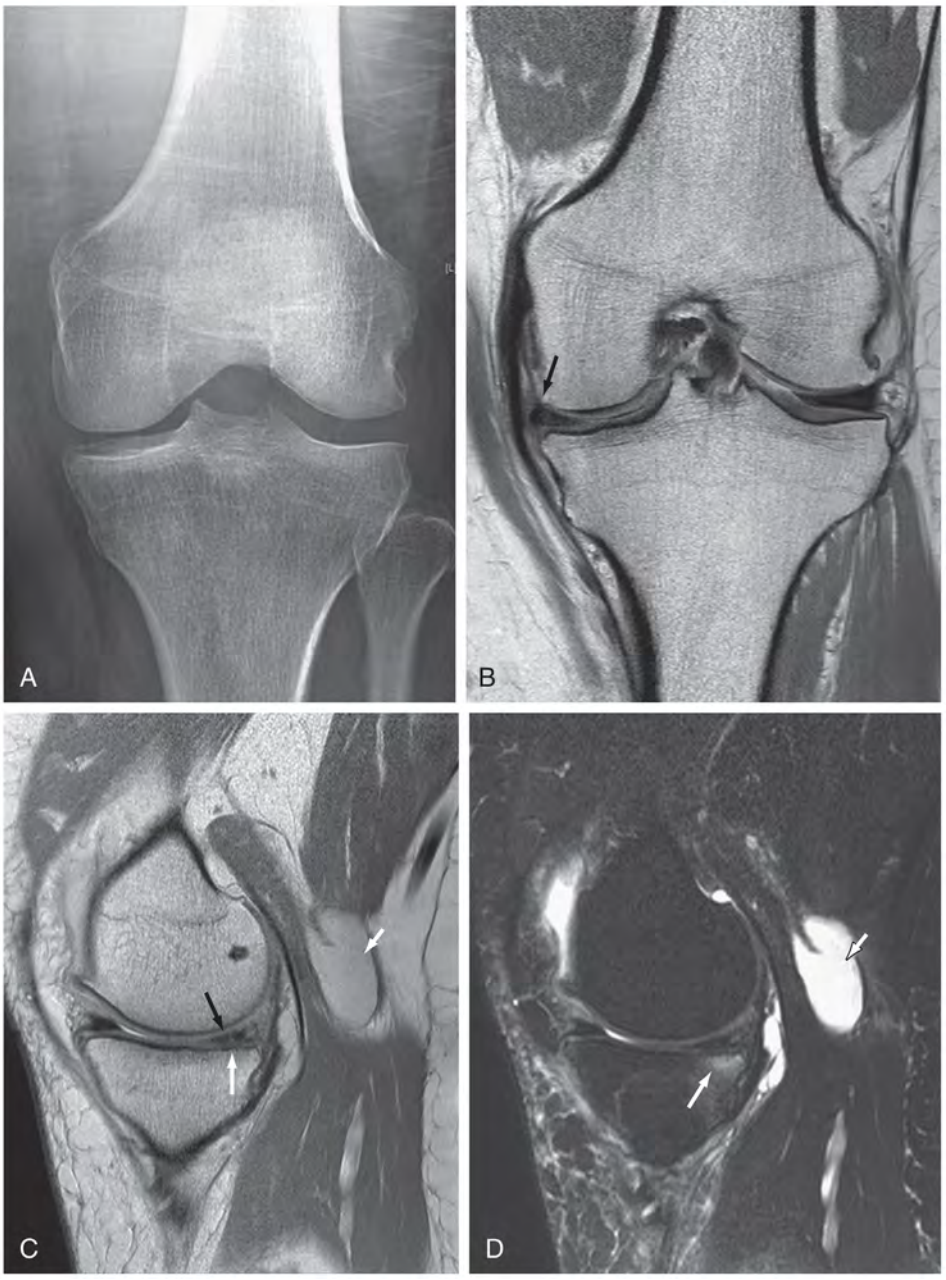
● **Fig. 61.25** Artrosis de la rodilla (radiografía y resonancia magnética [RM]). (A) Proyección anteroposterior radiográfica de la rodilla izquierda que muestra osteofitos grandes en la articulación de la rodilla lateral y medial y estrechamiento leve del espacio articular medial. (B y C) La RM frontal ponderada en densidad protónica confirma la presencia de grandes osteofitos en la articulación de la rodilla, muestra pérdida difusa de cartílago medial en la tibia y el fémur y revela un hueso denudado con pérdida completa del cartílago en la meseta tibial lateral (*flecha* en B). También es evidente un pequeño defecto focal del cartílago del cóndilo femoral lateral (*flecha* en C). Los meniscos lateral y medial están parcialmente macerados, y se observa una subluxación del menisco medial, junto con pérdida grave de cartílago en la meseta tibial medial y lateral y el cóndilo femoral medial. (D) RM frontal ponderada en T2 con supresión de grasa que muestra edema de la médula ósea subcondral de la meseta tibial medial (*flecha* en D). (Por cortesía del profesor Ali Guermazi, Boston, Mass.)

Además, en los estudios de seguimiento se ha demostrado que el agrandamiento de las lesiones de la médula ósea está relacionado con el aumento del dolor (y las mejoras de las lesiones de la médula ósea con la disminución del dolor)[265,266]. En contraste, se han registrado una relación inconstante y generalmente débil entre la pérdida de cartílago y los cambios en los síntomas y una relación débil entre los cambios en la sinovitis y el cambio en el dolor. Por último, la presencia de lesiones en el menisco, defectos del cartílago y/o lesiones de la médula ósea predice la progresión posterior en la RM[261] o incluso la progresión a la artroplastia[267].

Artritis idiopática juvenil

La RM se está usando cada vez más para evaluar la afectación de las articulaciones que son difíciles de explorar clínicamente o mediante ecografía en la AIJ, como las sacroiliacas[268], las caderas[269] (fig. 61.27) y la ATM[270]. Los hallazgos en la RM de los cambios inflamatorios consisten en EMO, derrame articular, sinovitis y capsulitis, mientras que los hallazgos de la afectación estructural incluyen deformidad, erosiones, infiltración grasa periarticular, pérdida de cartílago y fusión/anquilosis[268,271,272] (fig. 61.28). Los retos de la RM pediá-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

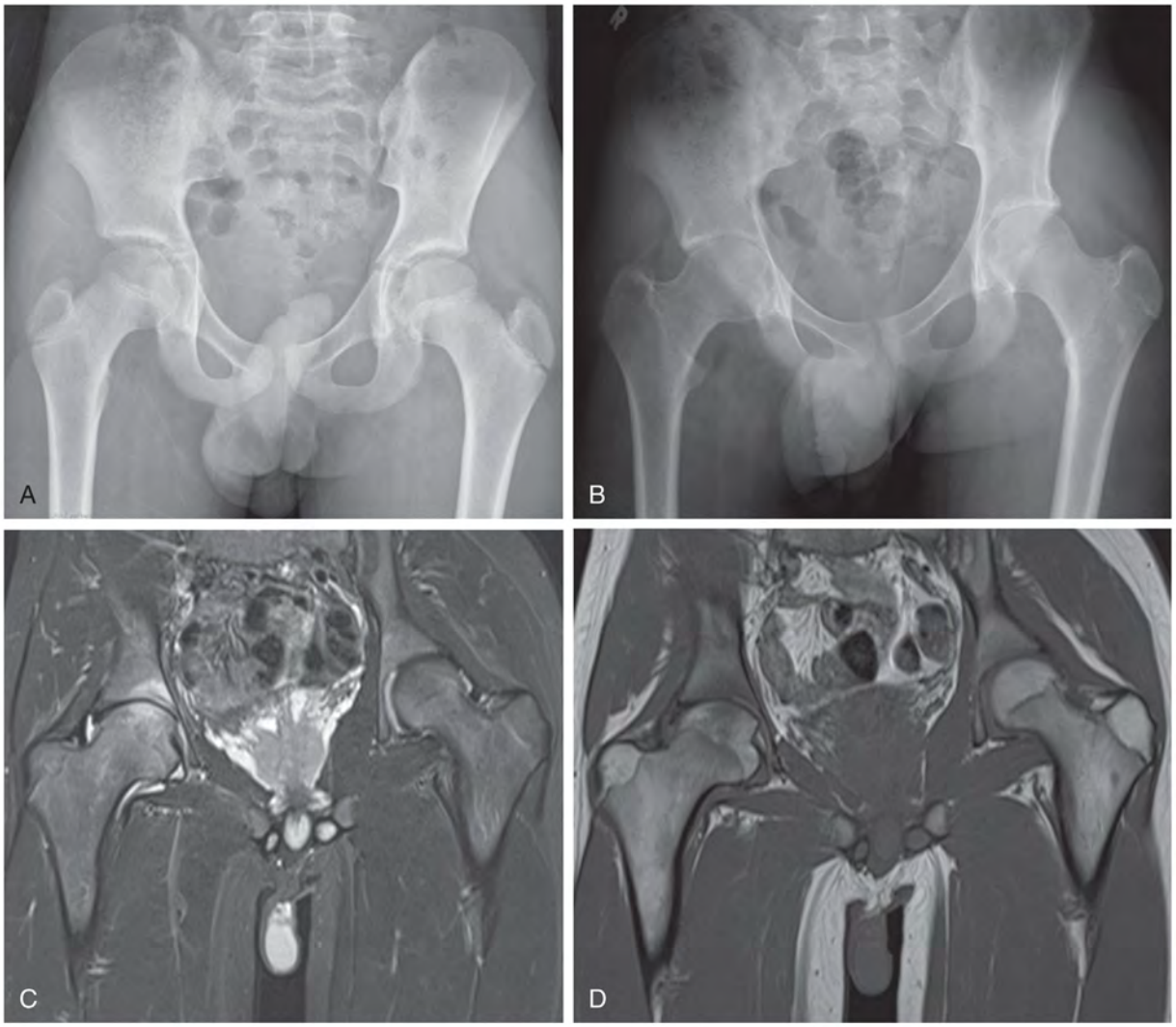


● **Fig. 61.26** Artrosis temprana de la rodilla (radiografía y resonancia magnética [RM]). Radiografía (A) y RM (B a D) de la rodilla con artrosis temprana. (A) Proyección radiográfica anteroposterior que muestra una rodilla casi normal. La única anomalía posible es un osteofito pequeño en la meseta tibial medial. (B) RM frontal ponderada en densidad protónica que muestra una subluxación mínima del menisco medial *(flecha).* (C) RM sagital ponderada en densidad protónica en la que se observan maceración parcial del cuerno posterior del menisco medial *(flecha negra),* adelgazamiento del cartílago en la meseta tibial medial posterior *(flecha larga blanca)* y un quiste de Baker de tamaño moderado *(flecha corta blanca).* (D) RM sagital ponderada en T2 con supresión de grasa que confirma el quiste de Baker *(flecha corta)* y también muestra edema de la médula ósea subcondral *(flecha larga)* subyacente a la pérdida de cartílago en la subregión posterior de la meseta tibial medial. (Por cortesía del profesor Ali Guermazi, Boston, Mass.)

trica en la AIJ abarcan la necesidad de anestesia en los niños más pequeños, promediar el volumen y la resolución de la imagen en las articulaciones pequeñas, variantes normales, como la señal T2 periarticular aumentada en forma de ribete en las fisis en crecimiento, que pueden imitar EMO, y la ausencia de estudios controlados de relevancia diagnóstica y pronóstica sobre las características de la AIJ en la RM.

Uso en el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico

Al igual que en la espondiloartropatía del adulto, cada vez se está evaluando con más frecuencia la sacroilitis como una característica de la AIJ axial. Los rasgos de la RM con la mayor utilidad diagnóstica para la sacroilitis son las erosiones y la impresión global de un radiólogo experto[268] o el refuerzo sinovial si se administra Gd[271]. La RM es mucho más fiable para el diagnóstico de la sacroilitis que la radiografía[268,273]. Actualmente se intenta denodadamente aplicar y modificar los criterios diagnósticos del adulto para la sacroilitis a la RM pediátrica[274]. También están desarrollándose sistemas de puntuación semicuantitativos para la ATM[272] y otras articulaciones, como la rodilla[275], las muñecas y la RM de cuerpo entero. Varios de estos sistemas de puntuación están sometiéndose actualmente a pruebas de fiabilidad, y es probable que en el futuro estén disponibles como una



• **Fig. 61.27** Radiografía y resonancia magnética de la cadera en un niño con artritis idiopática juvenil. Imágenes de la cadera en un chico adolescente cuya familia rechazó el tratamiento para su artritis idiopática juvenil poliarticular durante 8 años. (A) Radiografía frontal a los 11 años que muestra los espacios articulares preservados. (B) Radiografía frontal de la cadera a los 15 años que muestra pérdida de espacio articular de la cadera axial prácticamente simétrico, con coxa profunda desarrollándose en la derecha y osteopenia periarticular. (C) Recuperación de la inversión con tau corto frontal y (D) resonancia magnética frontal ponderada en T1 a los 15 años que muestra edema medular sobresaliente y un pequeño derrame en la cadera derecha con una pérdida completa del grosor cartilaginoso, así como una señal baja subcondral lineal en la secuencia ponderada en T1 sospechosa de una fractura subcondral. Gracias a la terapia biológica moderna, el desarrollo de un daño estructural más grave parecido a este cada vez es menos frecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

serie de biomarcadores de imagen objetivos y fiables para evaluar la historia natural y la respuesta al tratamiento de la AIJ. Los hallazgos de la RM pueden, a la larga, formar parte de los criterios diagnósticos para algunos aspectos o subtipos de la AIJ.

Otras pruebas de imagen

Radiogrametría por rayos X digitalizada

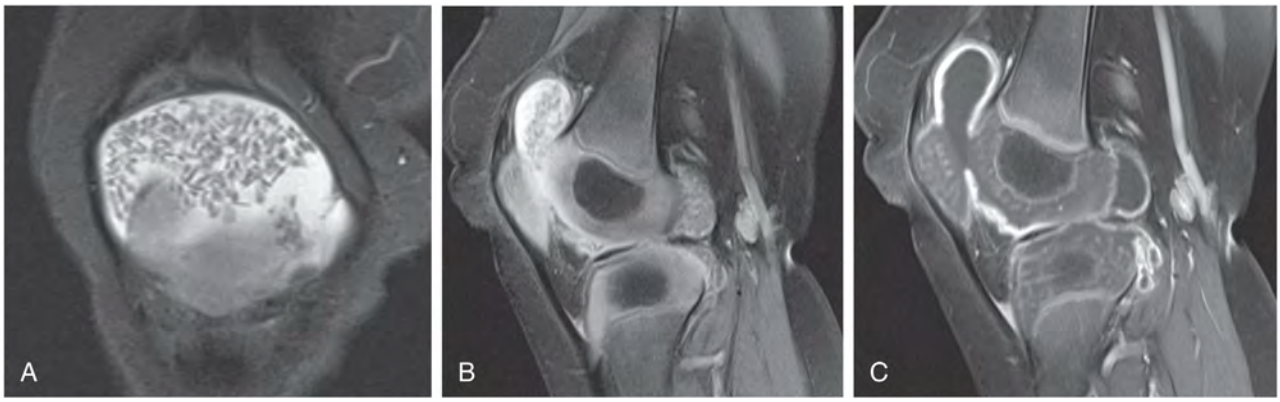
PUNTOS CLAVE

La radiogrametría automatizada a partir de la RC de la mano proporciona una aproximación de la densidad mineral ósea (DMO).

La pérdida de hueso medida en la radiogrametría por rayos X digitalizada (DXR)-DMO puede ser útil para el seguimiento y la predicción de las lesiones óseas en la AR.

Hay tres tipos de pérdida ósea que son características tempranas de la AR: la erosión focal del hueso articular, la osteopenia periarticular y la osteoporosis sistémica. La pérdida de hueso periarticular suele ser la primera característica radiográfica de la AR, se asocia a la actividad de la enfermedad y se sabe que precede a las erosiones óseas[276]. Sin embargo, la osteopenia solo se detecta en la radiografía si la pérdida ósea es superior al 30%[277].

La radiogrametría por rayos X digitalizada (DXR) es una técnica completamente automatizada para realizar la radiogrametría a partir de radiografías estándar de la mano para cerrar la brecha entre la radiogrametría y la densitometría ósea. La técnica de la DXR se basa en el análisis computarizado radiogramétrico y textural combinado de las partes más estrechas del segundo, el tercer y el cuarto huesos metacarpianos. Teniendo en cuenta el grosor cortical (cm) y el índice de porosidad, y partiendo de una densidad ósea y un hueso elíptico constantes, la DXR calcula una densidad mineral ósea aproximada (DMO; g/cm^2)[278]. Se han registrado una precisión a corto plazo de la DXR-DMO (coeficiente



● **Fig. 61.28** Resonancia magnética (RM) de la rodilla en un niño con artritis idiopática juvenil (AIJ). RM de la rodilla derecha en un niño de 18 meses con tumefacción de la rodilla y factores de riesgo clínicos para artritis idiopática juvenil (AIJ). (A) STIR frontal y (B) imágenes frontales de RM con grasa saturada y ponderación de densidad de protones a través de la rodilla que muestran un engrosamiento acusado de la membrana sinovial, con innumerables cuerpos libres («granos de arroz») en un derrame grande, pero sin edema medular ni periarticular. (C) La imagen sagital con grasa saturada ponderada en T1 después de la administración de gadolinio demuestra una membrana sinovial engrosada, con captación ávida y sin captación ósea anormal. Este patrón de sinovitis florida con escasa afectación del tejido óseo o de los tejidos óseos periarticulares es típico de la AIJ en las articulaciones periféricas. Este caso también recalca que la AIJ puede ocurrir en los niños muy pequeños.

de variación [CV]) y una precisión a largo plazo del 0,28-0,25%, respectivamente, y una reproducibilidad del 0,05-0,27%[279,280].

La DXR está muy relacionada con las mediciones de la DMO periarticulares y, por tanto, puede reflejar la pérdida de hueso periarticular, aunque se mide en el tercio medio de la diáfisis del hueso cortical[281]. La DXR-DMO muestra mayor pérdida en pacientes con AR con un grado de inflamación alto, factor reumatoide positivo o anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (CCP) positivos. Además, las mediciones de los cambios en la DXR-DMO están muy asociadas a la progresión de la lesión estructural en pacientes con AR precoz[282]. Las pérdidas observadas en la DXR-DMO a lo largo de 1 año son predictivas del desarrollo erosivo posterior[279]. Sin embargo, hasta ahora solo los cambios en la DXR-DMO tienen valor predictivo, lo que limita su aplicabilidad clínica. Los cambios en la DXR-DMO son sensibles a las intervenciones terapéuticas. Durante el tratamiento modificador de la enfermedad, las pérdidas en la DXR-DMO resultan menos graves en los pacientes que responden al tratamiento que en los que no lo hacen[279,281,282]. Esto indica que esta técnica puede convertirse en una medida útil de la evolución y en un factor predictivo de la lesión articular en estudios clínicos de la AR, pero aún no se han establecido su utilidad clínica y su aplicabilidad.

Medicina nuclear

PUNTOS CLAVE

- No solo proporciona información morfológica, sino también información fisiológica sobre el estado metabólico de los tejidos.
- Las técnicas de medicina nuclear pueden fusionarse con otras técnicas de imagen (p. ej., tomografía por emisión de fotón único [SPECT]-tomografía computarizada [TC]) para proporcionar información funcional y anatómica combinada.
- La tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser útil para el diagnóstico y el abordaje de las vasculitis, la fiebre de origen desconocido y las neoplasias malignas.
- Generalmente otras técnicas de imagen son más adecuadas que la medicina nuclear para investigar enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas en la práctica clínica.

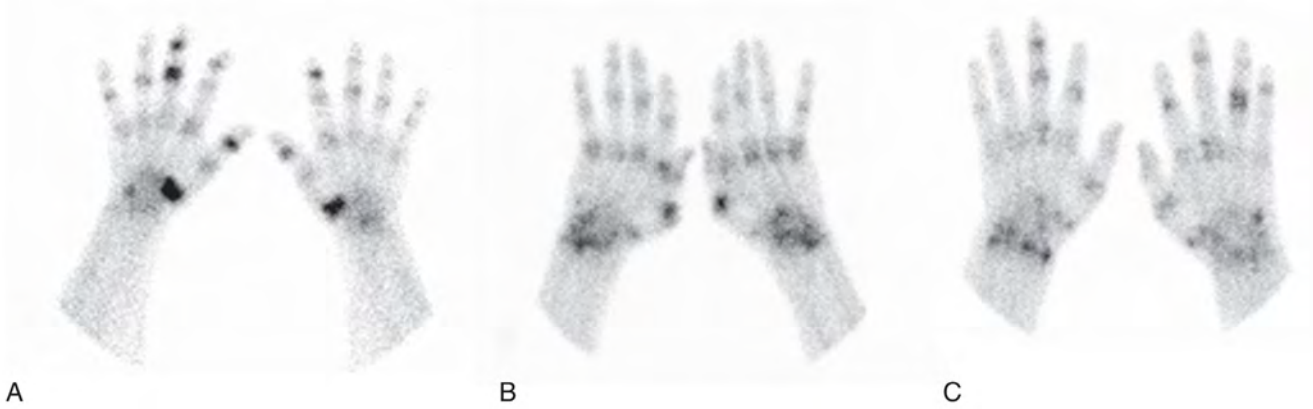
Gammagrafía ósea (planar)

La gammagrafía ósea puede ser planar (es decir, proyecciones de todo el cuerpo y puntuales) o tomográfica (tomografía por emisión de fotón único [SPECT] o SPECT-TC). Esto es análogo a la relación entre la radiografía planar (RC) y la TC.

Como en todas las demás modalidades de medicina nuclear diagnóstica, la gammagrafía ósea clásica utiliza un abordaje fisiológico/funcional para obtener imágenes de la patología ósea o articular. En esta técnica, un análogo del fosfato orgánico (difosfonato de metileno [MDP] o difosfonato de hidroximetileno [HDP]) se marca con un radionúclido estándar (^{99m}Tc). Después el marcador combinado, ^{99m}Tc-MDP o ^{99m}Tc-HDP, se administra por vía i.v., y este análogo del fosfato orgánico se distribuye por todo el cuerpo de forma proporcional a la perfusión regional. Se adsorbe sobre la superficie del osteoide, en los sitios de mineralización activa (formación de fosfato de calcio). En varios momentos después de la administración del marcador, las gammacámaras de medicina nuclear detectan los fotones emitidos por el radionúclido en descomposición para formar imágenes diagnósticas. La naturaleza de la información depende del momento de la adquisición de la imagen. En los primeros minutos después de la administración, las imágenes demuestran el flujo sanguíneo arterial y la distribución relativa en el compartimento sanguíneo. A las 3 h las imágenes reflejan la verdadera incorporación del marcador en el osteoide. El marcador que no se incorpora al hueso se elimina por excreción renal. El marcador libre residual que hay en el plasma y en el espacio extracelular explica la acumulación de sangre y la actividad en los tejidos blandos. A las 24 h el aclaramiento de la distribución fisiológica del marcador en el hueso normal y en los tejidos blandos amplifica la retención del marcador en el hueso patológico. La descomposición del radionúclido del ^{99m}Tc (semivida de 6 h) impide obtener más imágenes después de 24 h.

Dado que las imágenes óseas retardadas (de 3 a 24 h) proporcionan una medida indirecta eficaz de la actividad osteoblástica, la gammagrafía ósea proporciona un mapa efectivo de imágenes del metabolismo óseo[283,284]. La gammagrafía ósea permite detectar un trastorno patológico asociado a anomalías del metabolismo óseo, particularmente donde hay un aumento de la actividad osteoblástica. En teoría la mayoría de las patologías óseas y articulares se asocian a cierto grado de anomalía de la actividad osteoblástica, incluso las que son principalmente destructivas o líticas. La sensibilidad está limitada por el volumen de tejido patológico, la intensidad relativa de la reacción ósea y las restricciones físicas de la detección de fotones. Estos parámetros limitan la resolución espacial.

Tradicionalmente la gammagrafía ósea se ha utilizado para diagnosticar y describir diversas patologías óseas y articulares (traumáticas, inflamatorias, neoplásicas y metabólicas) (fig. 61.29), en particular en el contexto de las radiografías simples negativas. Tiene una sensibilidad relativamente alta al respecto[285]. Aunque muchos usos tradicionales de la gammagrafía ósea se



• **Fig. 61.29** Distribución de la actividad en la artrosis, la artritis reumatoide y la artritis psoriásica en la gammagrafía ósea planar. (A) Artrosis primaria. Se observa actividad intensa en la primera articulación carpometacarpiana bilateralmente y en varias articulaciones interfalángicas proximales (IFP) e interfalángicas distales (IFD). Se aprecia actividad leve/moderada en las articulaciones IFD del dedo índice e interfalángicas del pulgar de forma bilateral. (B) Artritis reumatoide. Se observa actividad simétrica en las articulaciones radiocarpianas y en todas las articulaciones matacarpofalángicas e IFP. (C) Artritis psoriásica. Se aprecia distribución asimétrica bilateral en la articulación radiocarpiana derecha y en las articulaciones IFP e IFD bilaterales en diferentes dedos. Obsérvese la distribución radial en el tercer dedo derecho.

han sustituido por modalidades anatómicas con mayor resolución espacial, como la RM y la TC, la gammagrafía sigue siendo la prueba de imagen de elección para ciertos problemas clínicos específicos (p. ej., el seguimiento de las metástasis óseas osteoblásticas, el diagnóstico de los calambres en las piernas o la demostración de la distrofia simpática refleja). La gammagrafía ósea es complementaria a las modalidades anatómicas, como la TC y la RM, porque proporciona una visión funcional, alternativa, de la patología ósea, que puede no ser anatómicamente evidente.

La gammagrafía ósea del cuerpo entero sigue siendo un medio eficaz para observar las osteopatías óseas sistémicas, como la metástasis ósea generalizada, la osteopatía metabólica o la expansión de la médula ósea. Una gammagrafía ósea planar trifásica tradicional tiene la misma eficacia para demostrar ciertas patologías regionales, como el síndrome de dolor regional crónico tipo I, con mayor precisión que la RM o la radiografía simple[286].

Desde la perspectiva de la reumatología, en la gammagrafía ósea pueden observarse evidencias de artritis activa (v. fig. 61.29)[287]. Debido a la capacidad para estudiar todo el cuerpo, puede documentarse fácilmente la distribución específica de una artritis sistémica activa u otra patología sistémica concomitante. Esta información puede corroborar o complementar una impresión clínica reumática. Cuando existe una artropatía anatómicamente establecida, en la gammagrafía ósea puede diferenciarse una articulación metabólicamente activa de una inactiva[288]. Desde un punto de vista ortopédico, la gammagrafía ósea tiene la capacidad de mostrar las reacciones por tensión del hueso, las reacciones del periostio o las fracturas, lo que a veces es útil para el abordaje quirúrgico ortopédico[289].

En la evaluación de las artritis, la gammagrafía puede ser un complemento útil del estudio clínico, pero no debe utilizarse de forma habitual. Es más sensible que la RC para detectar la patología ósea activa, pero la RM generalmente resulta más sensible y específica que la gammagrafía ósea, con la ventaja añadida de que no se utiliza radiación ionizante[290-292], pero puede ser un complemento útil para la RM y otras modalidades en varias situaciones clínicas.

Además del uso de radiación ionizante, los costes y la resolución espacial limitada, la gammagrafía ósea planar tradicional tiene una resolución anatómica limitada, dependiendo de la parte del cuerpo. Puesto que la localización de la patología activa suele ser tan importante como su presencia, con frecuencia esta limitación ha reducido la especificidad y la precisión global de la gammagrafía ósea planar tradicional.

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y SPECT-TC

La SPECT emplea el principio de la tomografía para generar imágenes transversales a partir de múltiples imágenes. La gammagrafía ósea tomográfica tiene más sensibilidad para la detección de patologías como la artritis activa facetaria o la espondilolisis[293]. Sin embargo, puede ser muy difícil la localización anatómica precisa de la patología activa que se observa en la SPECT convencional (es decir, sin TC concomitante). Esto reduce su especificidad. Por ejemplo, la artritis facetaria frente a la espondilolisis activa u otra patología en los elementos posteriores de un segmento vertebral puede ser difícil de distinguir si se utiliza solo la SPECT[293].

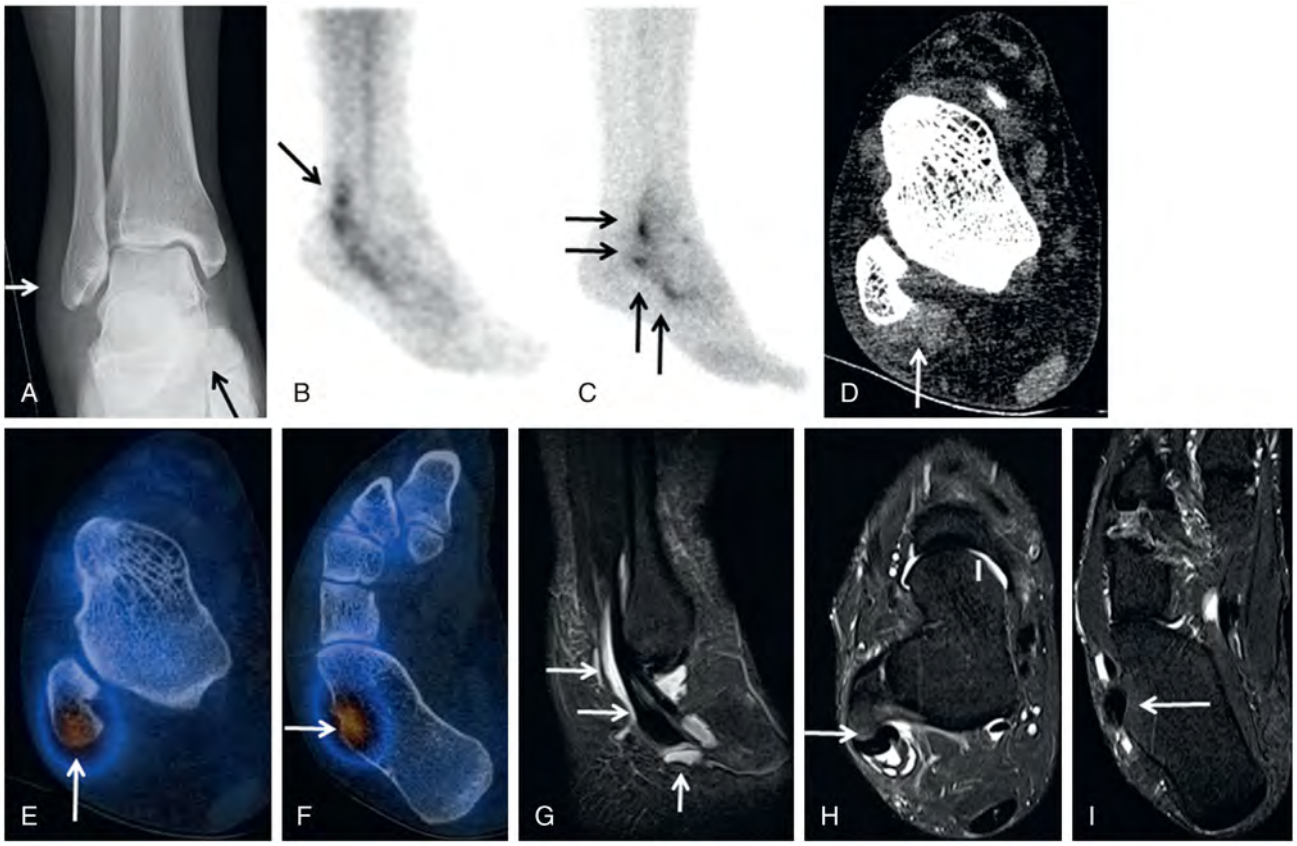
La SPECT-TC es un ejemplo de la «fusión moderna de las pruebas de imagen». Otros ejemplos son la tomografía por emisión de positrones (PET)-TC y la PET-RM (v. más adelante). La SPECT-TC es la adquisición de un estudio de TC junto con la adquisición de un estudio de SPECT de medicina nuclear mientras el paciente permanece en la misma postura. Esto se realiza con un único aparato: una gammacámara con capacidad SPECT-TC. Las imágenes anatómicamente específicas de alta resolución de la TC se fusionan con las imágenes funcionales de la SPECT. Las imágenes «fusionadas» combinadas proporcionan una precisión diagnóstica mucho mayor que cualquiera de las pruebas sola. Es una unión eficaz de la prueba tomográfica entre las imágenes funcionales (SPECT) y anatómicas (TC).

La SPECT-TC, como la PET-TC, ha revolucionado las pruebas de imagen de medicina nuclear. El tradicional punto débil de las pruebas de medicina nuclear, la falta de resolución anatómica, se ha corregido en gran medida por su fusión con la TC. Además de identificar una anomalía funcionalmente activa, ahora la SPECT-TC permite su localización anatómica precisa en la medida en la que lo permite la TC moderna. El efecto de esta precisión anatómica es un incremento espectacular de la especificidad del diagnóstico anatómico y general de la gammagrafía ósea (y todas las demás técnicas de medicina nuclear) cuando se aumenta con la SPECT-TC. Esta mejora de la especificidad se ha demostrado en múltiples problemas médicos, como las pruebas de imagen para la infección, los traumatismos y los tumores[294,295].

Las reacciones óseas previamente oscuras en la imagen planar pueden localizarse ahora con precisión anatómica mediante SPECT-TC. Como resultado, ahora pueden diagnosticarse varias patologías óseas y articulares que no se observaban bien en la gammagrafía ósea planar, por ejemplo, la práctica totalidad de los síndromes de compresión ósea.

Hay una congruencia aproximada entre el EMO que se observa en la RM y los parches de reacción ósea de grado medio a bajo[296,297]. Como resultado, la SPECT-TC ósea fusionada se acerca a la capacidad de diagnóstico de la RM en ciertas situaciones. Mediante la SPECT-TC, ciertas patologías de los tejidos blandos (p. ej., tendino-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.30** Tendinopatía grave del peroneo largo documentada en una gammagrafía con tomografía de emisión de fotón único-tomografía computarizada (SPECT-TC). Mujer de 37 años con dolor y edema atraumáticos de la cara externa del tobillo derecho. (A) La radiografía del tobillo muestra una tumefacción inespecífica del maleolo externo. La gammagrafía ósea se realizó para descartar una fractura de estrés. (B) La imagen de acumulación sanguínea muestra hiperemia lateral con una distribución cilíndrica peculiar. (C) La imagen ósea planar lateral tardía muestra tres focos de reacción ósea localizados anatómicamente mediante SPECT-TC. (D) El componente de TC de la SPECT-TC muestra un complejo tendinoso peroneal edematizado. (E y F) Las imágenes fusionadas de SPECT-TC muestran una reacción ósea en la superficie posterior del maleolo externo (E), la superficie lateral del calcáneo, posterior al tubérculo peroneal (F), y la superficie inferior del cuboides (no incluida). Todo esto sugiere una tendinopatía del peroneo largo. (G-I) La resonancia magnética de seguimiento del tobillo confirma una tenosinovitis peronea grave (G) con tendinosis y un desgarro en hendidura longitudinal del tendón del peroneo largo. El edema de médula ósea reactivo se confirma en las superficies adyacentes del maleolo externo (H), la superficie lateral del calcáneo (I) y la superficie inferior del cuboides (no incluida).

patía grave [fig. 61.30], entesitis sutil y lesiones ligamentosas), que tradicionalmente no se han diagnosticado mediante la gammagrafía ósea, ahora pueden venir sugeridas por la combinación de la reacción ósea adyacente en la SPECT, combinada con los hallazgos de los tejidos blandos en la TC.

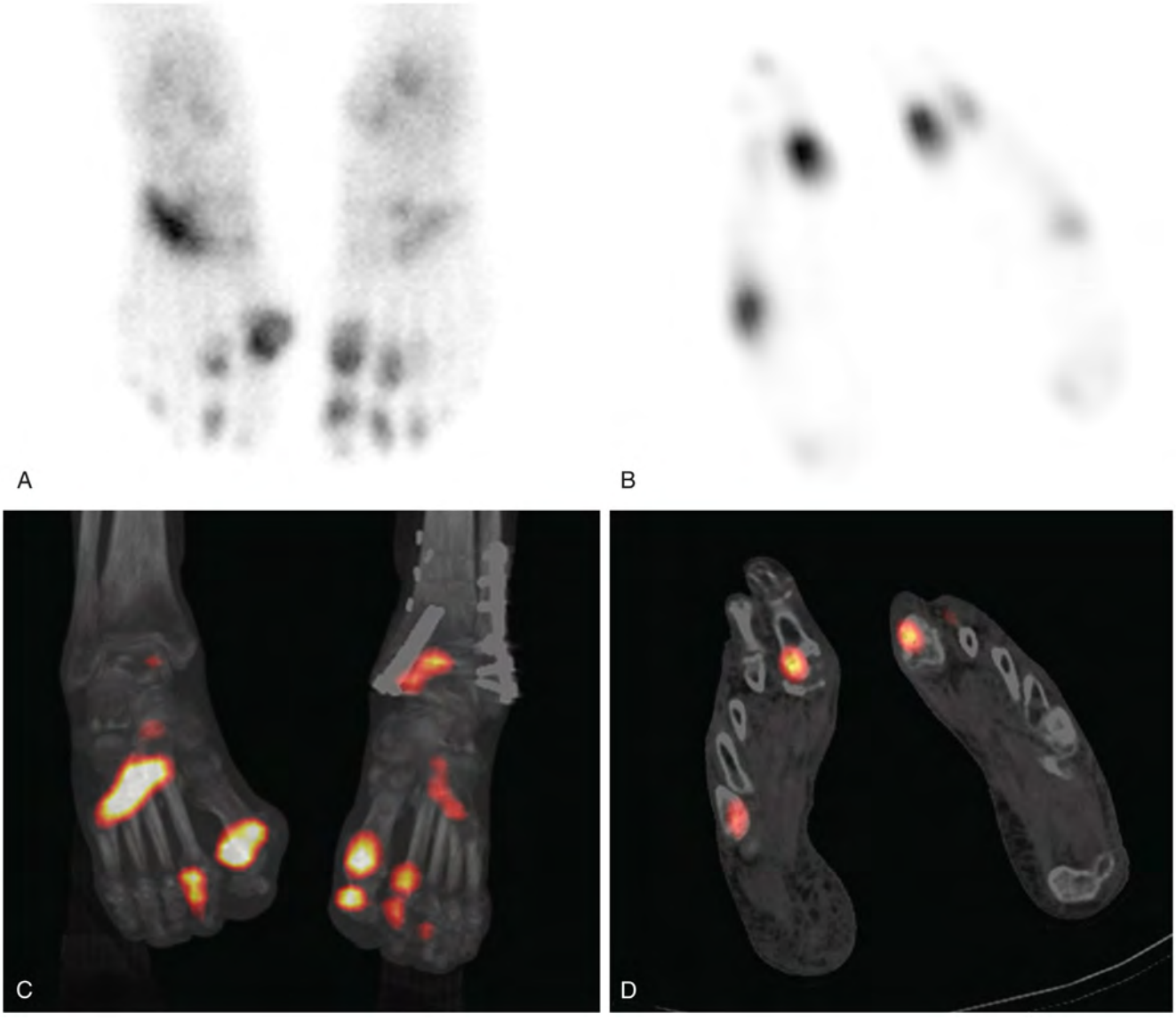
Para evaluar la artropatía, en ocasiones puede diagnosticarse una artritis específica mediante la SPECT-TC mediante la distribución de la reacción ósea de los hallazgos anatómicos específicos de la TC, tanto en las articulaciones periféricas como axiales (figs. 61.31 a 61.33). Cuando la SPECT-TC, como la TC, se utiliza en la práctica clínica, hay que tener en cuenta la dosis de radiación.

La gammagrafía ósea contemporánea, aumentada por la SPECT-TC, seguirá teniendo un papel importante en las imágenes óseas y articulares. Este papel podría crecer, ya que su capacidad diagnóstica completa no se emplea de forma óptima en la práctica clínica.

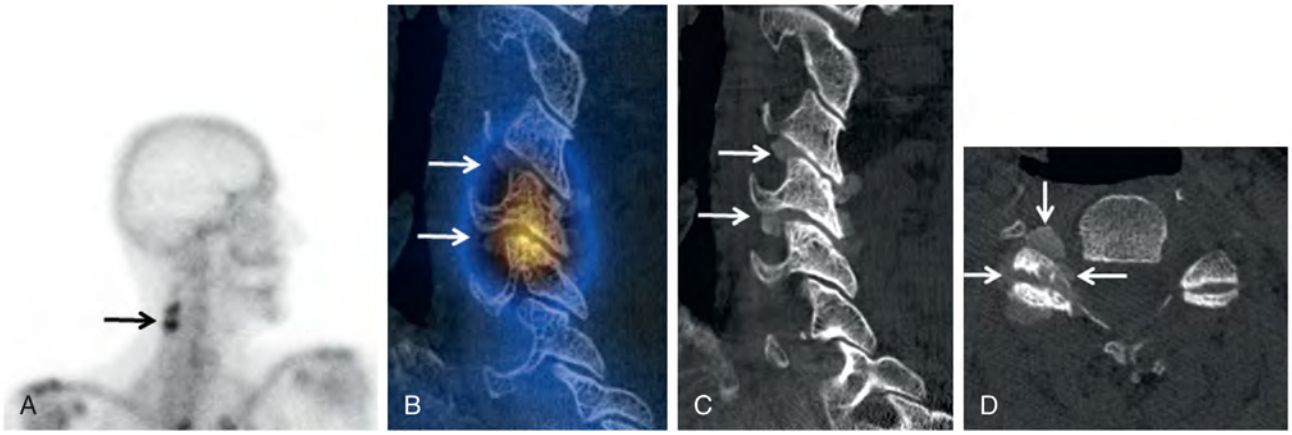
La bibliografía actual sobre la gammagrafía ósea con SPECT-TC sigue siendo escasa. Muchas patologías osteomusculares que ahora son visibles en la SPECT-TC ósea y antes solo podían verse en las pruebas de imagen anatómicas convencionales (TC y RM) todavía no se han documentado adecuadamente en la bibliografía sobre las pruebas de imagen de medicina nuclear. Muchos signos y patrones nuevos de la reacción ósea, que pueden ofrecer diagnósticos indirectos de patologías de los tejidos blandos, todavía no se han documentado. Muchos de los profesionales que interpretan ahora las gammagrafías óseas no tienen necesariamente el mismo grado de experiencia con la TC diagnóstica de las patologías osteomusculares, necesaria para extraer de forma óptima la información añadida por la SPECT-TC.

Como las imágenes de SPECT-TC se acercan a la capacidad diagnóstica de la RM para ciertas situaciones clínicas, su papel en la práctica clínica sigue evolucionando. Por ejemplo, las imágenes óseas de SPECT-TC pueden ser más útiles en el tratamiento ortopédico, ya que los cirujanos ortopédicos se sienten más cómodos con la TC que con la RM[298].

Existen otros marcadores disponibles además del ^{99m}Tc-MDP para detectar patologías inflamatorias. Las opciones comprenden citrato de ^{67}Ga, leucocitos marcados con ^{111}In, leucocitos marcados con ^{99m}Tc, con o sin pruebas de imagen óseas concomitantes (fig. 61.34), y ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG)-PET[285,299]. Pueden ser útiles en los estudios de imagen diagnósticos de la osteomielitis o la infección de los tejidos blandos.

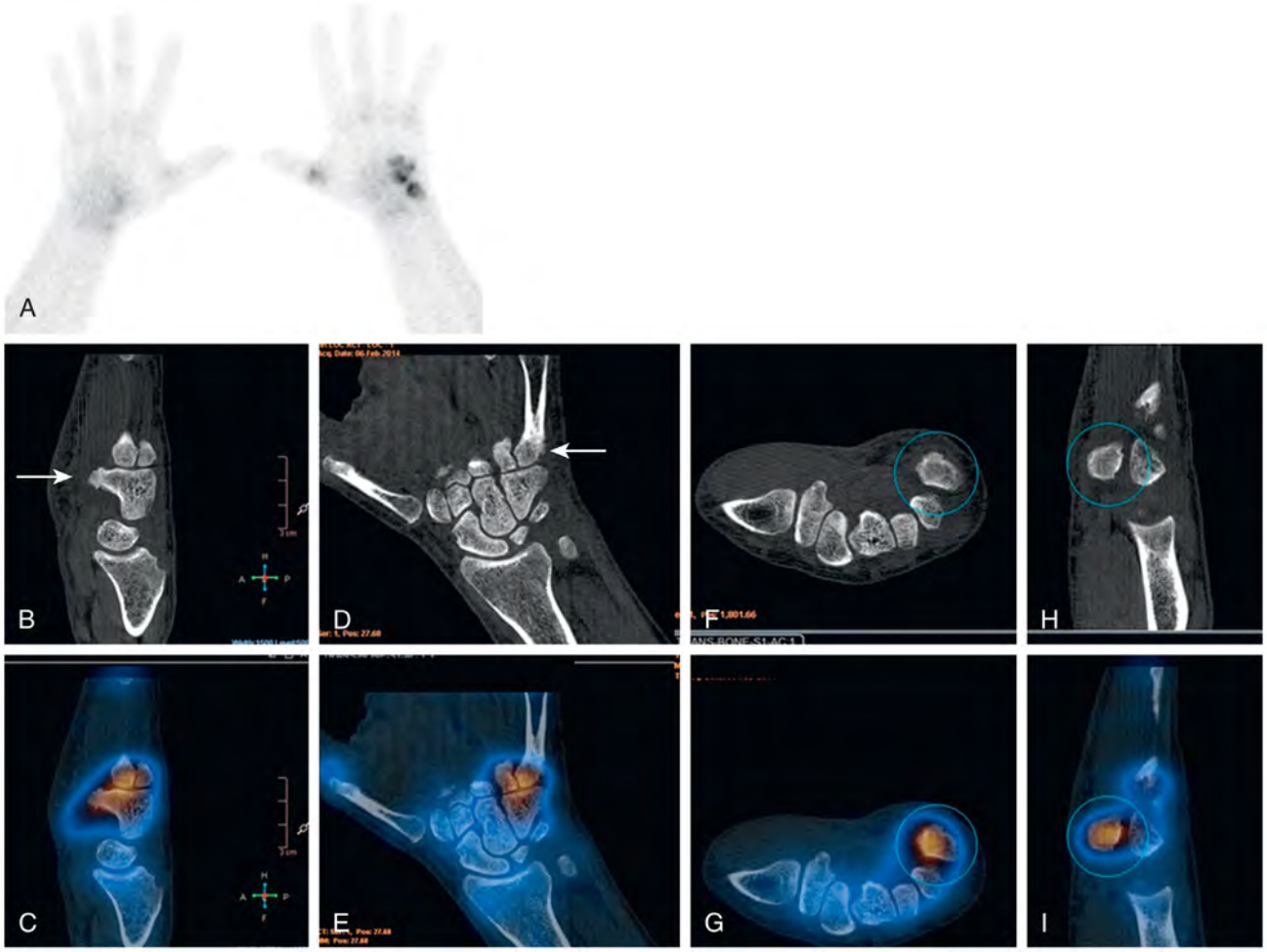


• **Fig. 61.31** Gota (tomografía por emisión de fotón único [SPECT]). Mujer de 72 años con gota diagnosticada y traumatismo previo a la que se le realizó un estudio de posibles complicaciones. SPECT planar (A) y transversal (B) que muestran aumento de la captación multifocal. SPECT-tomografía computarizada tridimensional fusionada (C) y bidimensional transversal (D) que proporcionan la localización superior de la actividad gammagráfica correspondiente a las articulaciones más afectadas por la gota.



• **Fig. 61.32** Gota en una articulación facetaria cervical detectada mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Hombre de 45 años con dolor cervical inexplicado y disminución del arco de movilidad. La gammagrafía ósea con SPECT-tomografía computarizada (TC) se realizó para confirmar la sospecha clínica de artrosis facetaria cervical. (A) La imagen planar confirma una artritis facetaria activa. La SPECT-TC se realizó para la localización anatómica específica y la terapia potencial con inyección de corticoides. (B) La imagen fusionada a partir de la SPECT-TC localiza la artritis a la derecha de las articulaciones facetarias C3-4 y C4-5. Sin embargo, el componente de TC de alta resolución de esta gammagrafía (C y D) indica que en realidad se trata de una artritis erosiva con depósitos cálcicos abultados intraarticulares y periarticulares de gran volumen. Posteriormente se confirmó el antecedente de gota. (Por cortesía del Dr. Ryan Hung, University of Alberta Hospitals, Edmonton, Canadá.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.33** Tomografía por emisión de fotón único-tomografía computarizada (SPECT-TC) de la artritis seronegativa radiográficamente oculta. Hombre de 43 años con dolor en manos y pies durante años y radiografías normales. (A) La gammagrafía ósea planar de las manos muestra un patrón inespecífico de reacción ósea dentro del hueso pisiforme y varios huesos carpianos de la cara cubital, incluidas la cuarta y quinta articulaciones carpometacarpianas. La gammagrafía ósea planar de los pies (no se muestra) indicó entesopatía en la base del quinto hueso metatarsiano izquierdo y sinovitis en el tobillo derecho. (B-I) SPECT-TC que muestra artritis activa en la cuarta y la quinta articulaciones carpometacarpianas (C y E) y el hueso pisiforme (G e I), con señal de color naranja brillante. Las imágenes B, D, F y H son TC en los planos sagital (B, H), frontal (D) y axial (F), y C, E, G e I son las imágenes correspondientes de la SPECT-TC fusionadas. En la SPECT-TC las reacciones óseas comprenden el gancho del hueso ganchoso (*flecha* en B), la base del quinto metacarpiano (*flecha* en D) y el pisiforme en la inserción del tendón del flexor cubital del carpo (*círculo* en F), donde la TC muestra entesopatía plumosa y fina tipo «bigotes» *(whiskering).* La distribución de los hallazgos en las imágenes planares y en la SPECT-TC indica la presencia de artritis seronegativa, que se confirmó posteriormente en la serología.

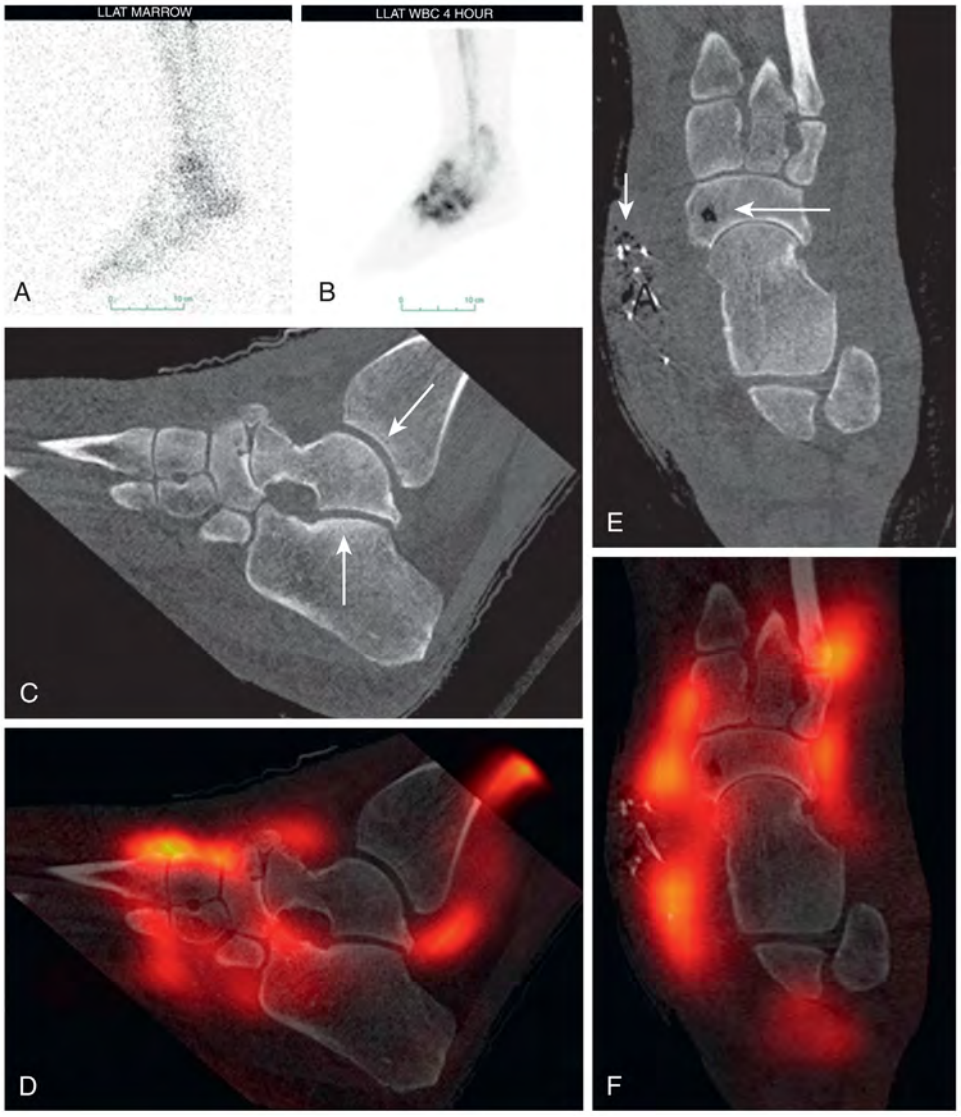
De forma similar a la gammagrafía ósea planar, la tecnología SPECT-TC puede utilizarse con todos los marcadores de medicina nuclear al proporcionar el mismo grado de aumento de la especificidad anatómica y de diagnóstico.

La elección del medio de contraste para una prueba de imagen depende del caso clínico concreto: hueso nativo frente a implantado, esqueleto axial frente a periférico, infección protésica, infección aguda frente a crónica o fiebre de origen desconocido. El análisis de las pruebas de imagen adecuadas para la inflamación en cada trastorno clínico va más allá del alcance de este texto.

Tomografía por emisión de positrones

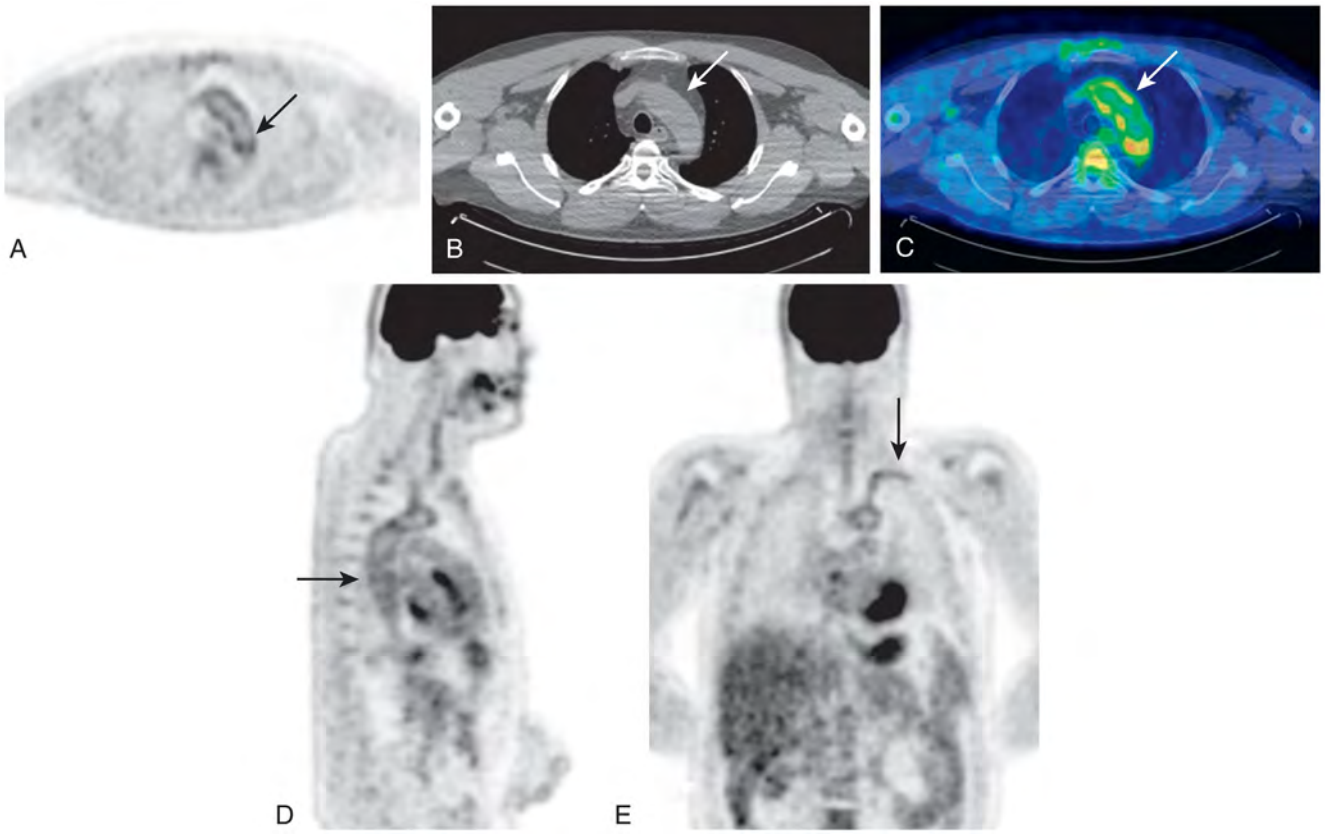
Es una técnica de imagen funcional que permite el mapeo metabólico de los tejidos *in vivo* con radionúclidos emisores de positrones. La ^{18}FDG es el radiofármaco más utilizado en la PET debido a su disponibilidad, su semivida favorable de 110 min y la alta absorción en los tejidos metabólicamente más activos. Cuando se inyecta en el organismo, la ^{18}FDG muestra los sitios de aumento del metabolismo de la glucosa, identificando así los sitios con patologías metabólicamente activas, tanto en el hueso como en los tejidos blandos. Estas patologías pueden ser malignas, inflamatorias o infecciosas. Una PET es inherentemente tomográfica y tiene una resolución espacial algo superior a la de la SPECT. En una PET-TC se realizan una PET y una TC al mismo tiempo con el mismo aparato, lo que permite la fusión de los dos conjuntos de imágenes. De forma similar a la SPECT-TC, el componente TC de la PET-TC proporciona un mapa anatómico preciso que se fusiona con las imágenes funcionales del metabolismo de la glucosa proporcionadas por la PET.

La ^{18}FDG-PET-TC se utiliza con mayor frecuencia en oncología, donde tiene una función bien establecida en el diagnóstico y el abordaje



● **Fig. 61.34** Artritis séptica extensa en la parte media del pie observada en la gammagrafía ósea planar con leucocitos y en la tomografía por emisión de fotón único-tomografía computarizada (SPECT-TC). Hombre de 41 años con infección en los tejidos blandos después de una cirugía menor para la eliminación de una pequeña lesión cutánea en la cara dorsal/medial de la parte media del pie. La celulitis extensa era evidente clínicamente, junto con un absceso en el tejido blando que fue drenado quirúrgicamente. Imágenes planares estándar de la médula ósea utilizando tecnecio 99m-azufre coloidal como marcador (A) y leucocitos (B) que muestran actividad intensa y extensa de los leucocitos a lo largo de toda la parte media del pie, con distribución ósea y articular (en lugar de en el tejido blando superficial) (B). Esto es muy incongruente con la distribución de la médula ósea (A), lo que indica que la distribución de los leucocitos representa artritis séptica extensa. (C a F). TC sagital (C) y axial (E) y las imágenes correspondientes de la SPECT-TC (D y F) (es decir, TC fusionada con la SPECT con leucocitos). La SPECT-TC confirma la infección profunda en la parte media del pie, con artritis séptica y osteomielitis. La actividad de los leucocitos (D y F) tiene una distribución articular (débil), periarticular y en el tejido blando profundo. La TC (E) muestra gas en el tejido blando medial y un moteado de alta densidad *(flecha corta)* en el sitio del desbridamiento quirúrgico. El gas intraóseo en el hueso navicular (*flecha larga* en E) demuestra al menos un sitio de osteomielitis contigua. Se observa captación de leucocitos dentro de la mayoría de las articulaciones de la parte media del pie (D y F). Apréciese que las articulaciones del tobillo y subastragalina posterior no están afectadas (*flechas* en C), ya que no se comunican anatómicamente con las articulaciones de la parte media del pie.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 61.35** Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) de la arteritis de Takayasu. Hombre de 46 años afectado de enfermedad de Takayasu en tratamiento con glucocorticoides. Se solicitó una PET-TC con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) para documentar la vasculitis activa porque se sospechaba que el tratamiento no era óptimo. (A a E) PET axial (A), TC (B), PET-TC (C) y PET sagital (D) y frontal (E). Se observa inflamación moderadamente intensa en el arco aórtico (A-C) y la aorta descendente (*flecha* en D). La inflamación se extiende a los grandes vasos, incluida la arteria subclavia izquierda (*flecha* en F). Esto indica vasculitis activa persistente.

clínico de varias neoplasias malignas. También es útil en distintos problemas clínicos en cardiología, neurología y enfermedades infecciosas. Por ejemplo, muchos consideran que es *la* prueba de elección para evaluar la fiebre de origen desconocido[300]. La ^{18}FDG-PET-TC es más sensible y específica para el diagnóstico de la osteomielitis crónica que la gammagrafía ósea, la TC y la RM[301].

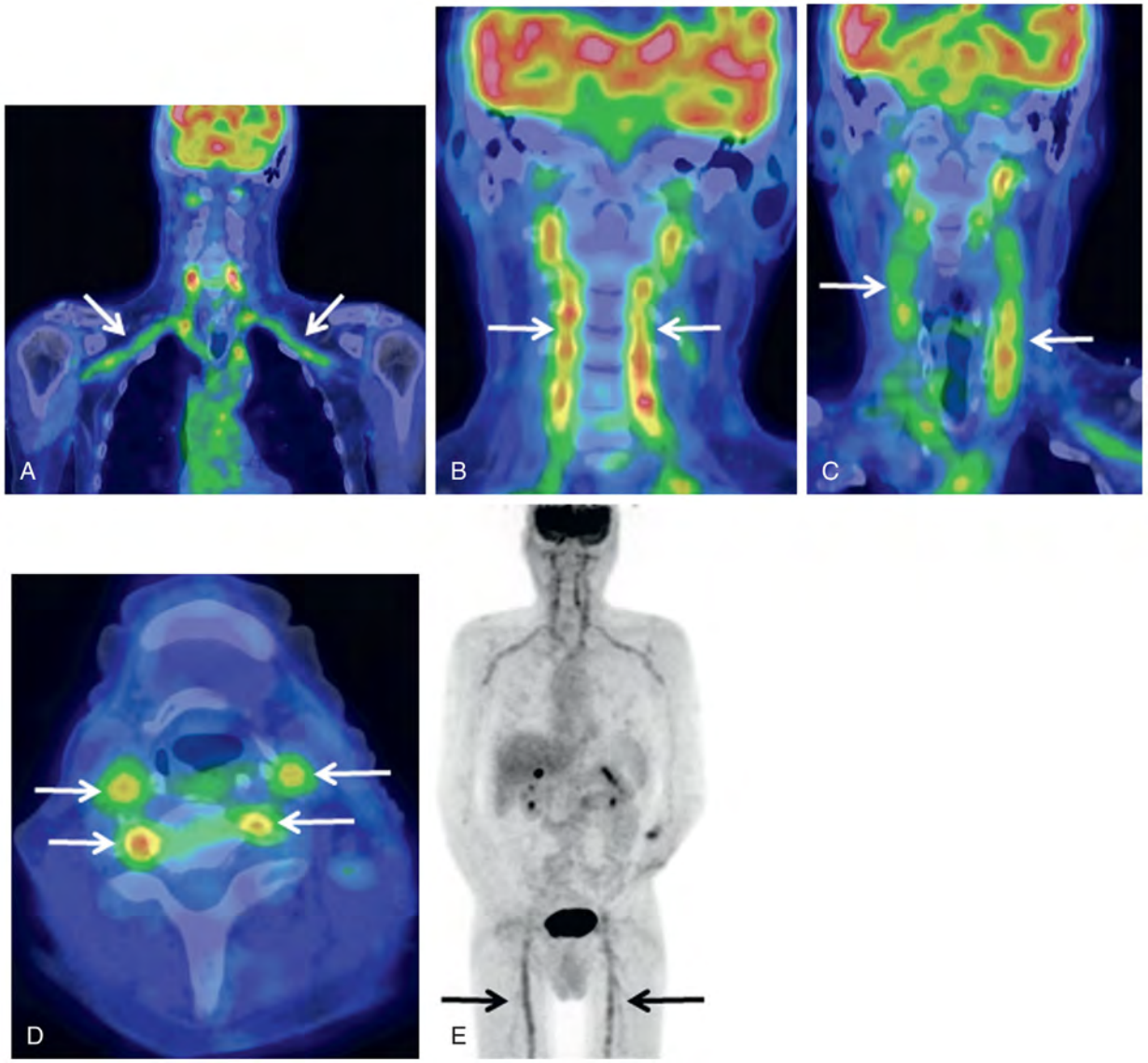
La captación de ^{18}FDG, al igual que la de muchos otros marcadores inflamatorios inespecíficos, puede demostrar convenientemente la presencia y la distribución de la enfermedad sistémica[302]. En reumatología la ^{18}FDG-PET puede resultar útil para el diagnóstico y el abordaje de las vasculitis de los grandes vasos, como la arteritis de Takayasu y la que se asocia a granulomatosis con poliangitis (de Wegener), la panarteritis nudosa, la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática (figs. 61.35 y 61.36)[299,303,304]. La captación de ^{18}FDG está muy relacionada con la sinovitis en la RM en la AR[305], pero todavía no se ha determinado su función, si es que la tiene, en el abordaje clínico habitual de las artritis inflamatorias. A pesar de haber cierto solapamiento con los hallazgos de la AR y la vasculitis, la PET-TC con ^{18}FDG puede diagnosticar la polimialgia reumática con una sensibilidad variable y una especificidad razonable[306,307].

El ^{18}flúor es un marcador óseo emisor de positrones que se puede utilizar en la gammagrafía ósea PET-TC. Tiene una cinética esquelética superior y características de imagen comparables a la gammagrafía ósea convencional basada en ^{99m}Tc[308]. Su sensibilidad, su especificidad y su precisión resultan mayores para la evaluación de varias patologías óseas benignas y malignas[308,309]. De hecho, es una versión de PET-TC superior de una «gammagrafía ósea». Sin embargo, todavía no se ha generalizado su aplicación clínica y no ha sustituido aún a la gammagrafía ósea tradicional y más accesible basada en ^{99m}Tc. Para ciertos cuadros clínicos frecuentes, como la detección de metástasis óseas en una población con prevalencia baja, su superioridad técnica no aporta beneficios clínicos añadidos[310].

Conclusión

Las pruebas de imagen son una parte integral del estudio de los pacientes con enfermedades reumáticas. En este capítulo se ha abordado el estado de estas pruebas respecto a las enfermedades reumáticas, con especial atención a las artropatías inflamatorias. Invitamos al lector a consultar las ideas principales en los recuadros de puntos clave. Se han explicado la importante función de la RC y las nuevas e interesantes oportunidades que ofrecen las técnicas de imagen más recientes. La última década ha traído una gran cantidad de nuevos conocimientos que han cambiado radicalmente la forma en la que tratamos a nuestros pacientes con enfermedades reumáticas. Resulta emocionante que, gracias a la continua investigación y al rápido desarrollo técnico, sea probable que se logren incluso mayores avances en la próxima década en beneficio de nuestros pacientes.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com



• **Fig. 61.36** Vasculitis extensa y grave de vasos grandes documentada mediante tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC). Hombre de 67 años que acude con ataques isquémicos. (A-C) Imágenes coronales fusionadas de un estudio de PET-TC con ^{18}F-fluorudesoxiglucosa (FDG) que muestran un hipermetabolismo intenso bilateral en las arterias subclavia (A), vertebral (B) y carótida común (C). (D) Las imágenes axiales fusionadas muestran una arteriopatía carotídea y vertebral bilateral. (E) Imagen del cuerpo entero con una proyección de intensidad máxima que muestra la afectación de ambas arterias femorales superficiales, aparte de los vasos grandes del hemicuerpo superior. (Por cortesía del Dr. Richard Coulden, University of Alberta ospitals, Edmonton, Canadá.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía seleccionada

1. Resnick D: *Diagnosis of bone and joint disorders*, 4th ed., Philadelphia, 2002, WB Saunders.
2. Watt I: Basic differential diagnosis of arthritis, *Eur Radiol* 7:344-351, 1997.
3. Canella C, Philippe P, Pansini V, et al: Use of tomosynthesis for erosion evaluation in rheumatoid arthritic hands and wrists, *Radiology* 258(1):199-205, 2011.
4. Aoki T, Fujii M, Yamashita Y, et al: Tomosynthesis of the wrist and hand in patients with rheumatoid arthritis: comparison with radiography and MRI, *AJR Am J Roentgenol* 202(2):386-390, 2014.
5. Simoni P, Gerard L, Kaiser MJ, et al: Use of tomosynthesis for detection of bone erosions of the foot in patients with established rheumatoid arthritis: comparison with radiography and CT, *AJR Am J Roentgenol* 205(2):364-370, 2015.
6. Halla JT, Hardin JG, Vitek J, et al: Involvement of the cervical spine in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 32(5):652-659, 1989.
7. Neva MH, Kauppi MJ, Kautiainen H, et al: Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations, *Arthritis Rheum* 43(11):2397-2401, 2000.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 69(9):1580-1588, 2010.
10. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, et al: EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria, *Ann Rheum Dis* 72(4):479-481, 2013.

11. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al: EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(6):804-814, 2013.
12. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update, *Arthritis Rheum* 46(2):328-346, 2002.
13. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al: How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 28:1326-1335, 1985.
14. Larsen A, Dale K, Eek M: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films, *Acta Radiol Diagn* 18:481-491, 1977.
15. van der Heijde DMFM: Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability, *Bailleres Clin Rheumatol* 10:435-453, 1996.
16. van der Heijde D: Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18(6):847-860, 2004.
17. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, et al: Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 38(10):941-947, 1999.
18. Dias EM, Lukas C, Landewe R, et al: Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(3):375-379, 2008.
19. Kaarela K: Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 14(Suppl. 57):1-54, 1985.
20. Ødegård S, Landewe R, Van Der Heijde D, et al: Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients, *Arthritis Rheum* 54(1):68-75, 2006.
21. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis, *Arthritis Rheum* 46(2):357-365, 2002.
22. Nissilä M, Isomaki H, Kaarela K, et al: Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study, *Scand J Rheumatol* 12(1):33-38, 1983.
23. Möttönen TT: Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 47(8):648-653, 1988.
24. van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM, et al: Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 35:26-34, 1992.
25. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al: Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom onset, *Ann Rheum Dis* 57:350-356, 1998.
26. van der Heijde DMFM: Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 34(suppl. 2):74-78, 1995.
27. Paulus HE, Oh M, Sharp JT, et al: Correlation of single timepoint damage scores with observed progression of radiographic damage during the first 6 years of rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 30(4):705-713, 2003.
28. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27(4):361-368, 1984.
29. Berens DL: Roentgen features of ankylosing spondylitis, *Clin Orthop Relat Res* 74:20-33, 1971.
30. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG: Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis, *AJR Am J Roentgenol* 128(2):189-196, 1977.
31. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, et al: Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances, *Radiographics* 25(3):559-569, 2005.
32. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al: Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis, *Rheumatol Int* 23(2):61-66, 2003.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009.
34. Dougados M, van der LS, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34(10):1218-1227, 1991.
35. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice, *Ann Rheum Dis*, 2015 (Published online).
36. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al: What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter, *Arthritis Rheum* 50(8):2622-2632, 2004.
37. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al: A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience, *Rheumatology (Oxford)* 42(12):1460-1468, 2003.
38. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, et al: The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study, *Skeletal Radiol* 28(4):196-201, 1999.
39. van der Heijde D, Østergaard M: Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. In Bijlsma JWJ, editor: *The EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*, London, United Lingdom, 2009, BMJ Publishing Group, pp 182-201.
40. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study, *Arthritis Rheum* 54(8):2665-2673, 2006.
41. Cornelius R, Schneider HJ: Gouty arthritis in the adult, *Radiol Clin North Am* 26(6):1267-1276, 1988.
42. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout, *Arthritis Rheum* 20(3):895-900, 1977.
43. Dalbeth N, Clark B, McQueen F, et al: Validation of a radiographic damage index in chronic gout, *Arthritis Rheum* 57(6):1067-1073, 2007.
44. Dalbeth N, McQueen FM: Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders, *Curr Opin Rheumatol* 21(2):124-131, 2009.
45. Martel W, McCarter DK, Solsky MA, et al: Further observations on the arthropathy of calcium pyrophosphate crystal deposition disease, *Radiology* 141(1):1-15, 1981.
46. Steinbach LS, Resnick D: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease revisited, *Radiology* 200(1):1-9, 1996.
47. Ishida T, Dorfman HD, Bullough PG: Tophaceous pseudogout (tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease), *Hum Pathol* 26(6):587-593, 1995.
48. Palestro CJ, Love C, Miller TT: Diagnostic imaging tests and microbial infections, *Cell Microbiol* 9(10):2323-2333, 2007.
49. Piperno M, Hellio Le Graverand MP, Conrozier T, et al: Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views, *Osteoarthritis Cartilage* 6(4):252-259, 1998.
50. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Williams SA, et al: Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees, *Ann Rheum Dis* 54(11):872-880, 1995.
51. Altman R, Asch E, Bloch D, et al: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee, *Arthritis Rheum* 8:1039-1049, 1986.
52. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis, *Ann Rheum Dis* 16(4):494-502, 1957.
53. Scott WW Jr, Lethbridge-Cejku M, Reichle R, et al: Reliability of grading scales for individual radiographic features of osteoarthritis of the knee. The Baltimore longitudinal study of aging atlas of knee osteoarthritis, *Invest Radiol* 28(6):497-501, 1993.
54. Gowdie PJ, Tse SM: Juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr Clin North Am* 59(2):301-327, 2012.

55. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol* 31(2):390-392, 2004.
56. Cobb JE, Hinks A, Thomson W: The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):592-599, 2014.
57. Damasio MB, de Horatio LT, Boavida P, et al: Imaging in juvenile idiopathic arthritis (JIA): an update with particular emphasis on MRI, *Acta Radiol* 54(9):1015-1023, 2013.
58. Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, et al: Adapted versions of the Sharp/van der Heijde score are reliable and valid for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 56(9):3087-3095, 2007.
59. Vardhanabhuti V, Riordan RD, Mitchell GR, et al: Image comparative assessment using iterative reconstructions: clinical comparison of low-dose abdominal/pelvic computed tomography between adaptive statistical, model-based iterative reconstructions and traditional filtered back projection in 65 patients, *Invest Radiol* 49(4):209-216, 2014.
60. Chahal BS, Kwan ALC, Dhillon SS, et al: Radiation exposure to the sacroiliac joint from low-dose CT compared with radiography, *AJR Am J Roentgenol* 211(5):1058-1062, 2018.
61. de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, et al: Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort, *Ann Rheum Dis* 77(2):293-299, 2018.
62. Aurell Y, Andersson M, Forslind K: Cone-beam computed tomography, a new low-dose three-dimensional imaging technique for assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis: reliability assessment and comparison with conventional radiography—a BARFOT study, *Scand J Rheumatol* 47(3), 2019, 173-164.
63. Jans L, De KI, Herregods N, et al: Dual-energy CT: a new imaging modality for bone marrow oedema in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 77(6):958-960, 2018.
64. Wu H, Zhang G, Shi L, et al: Axial spondyloarthritis: dual-energy virtual noncalcium CT in the detection of bone marrow edema in the sacroiliac joints, *Radiology* 290:157-164, 2019.
65. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen, et al: Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints, *Arthritis Res Ther* 8(4):R110, 2006.
66. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, et al: No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study, *Ann Rheum Dis* 70(2):252-258, 2011.
67. Døhn UM, Boonen A, Hetland ML, et al: Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure, *Ann Rheum Dis* 68(10):1585-1590, 2009.
68. Barnabe C, Toepfer D, Marotte H, et al: Definition for rheumatoid arthritis erosions imaged with high resolution peripheral quantitative computed tomography and interreader reliability for detection and measurement, *J Rheumatol* 43(10):1935-1940, 2016.
69. Scharmga A, Peters M, van den Bergh JP, et al: Development of a scoring method to visually score cortical interruptions on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis and healthy controls, *PLoS One* 13(7):e0200331, 2018.
70. Yue J, Griffith JF, Xiao F, et al: Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: a high-resolution peripheral quantitative computed tomography study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(8):1156-1163, 2017.
71. Tan S, Yao J, Flynn JA, et al: Quantitative syndesmophyte measurement in ankylosing spondylitis using CT: longitudinal validity and sensitivity to change over 2 years, *Ann Rheum Dis* 74:437-443, 2015.
72. Poggenborg R, Bird P, Boonen A, et al: Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy, *Scand J Rheumatol* 53:746-756, 2014.
73. Poggenborg RP, Wiell C, Boyesen P, et al: No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 48-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):746-756, 2014.
74. Gerster JC, Landry M, Dufresne L, et al: Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 61(1):52-54, 2002.
75. Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, et al: Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting, *AJR Am J Roentgenol* 194(4):1072-1078, 2010.
76. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, et al: Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study, *Ann Rheum Dis* 74:1030-1036, 2015.
77. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, et al: Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study, *Ann Rheum Dis* 74:1072-1077, 2015.
78. Choi HK, Burns LC, Shojania K, et al: Dual energy CT in gout: a prospective validation study, *Ann Rheum Dis* 71(9):1466-1471, 2012.
79. Kiefer T, Diekhoff T, Hermann S, et al: Single source dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout: Diagnostic reliability in comparison to digital radiography and conventional computed tomography of the feet, *Eur J Radiol* 85(10):1829-1834, 2016.
80. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, et al: Computed tomography measurement of tophus volume: comparison with physical measurement, *Arthritis Rheum* 57(3):461-465, 2007.
81. Dalbeth N, Doyle A, Boyer L, et al: Development of a computed tomography method of scoring bone erosion in patients with gout: validation and clinical implications, *Rheumatology (Oxford)* 50(2):410-416, 2011.
82. Salaffi F, Carotti M, Guglielmi G, et al: The crowned dens syndrome as a cause of neck pain: clinical and computed tomography study in patients with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease, *Clin Exp Rheumatol* 26(6):1040-1046, 2008.
83. Fenoy AJ, Menezes AH, Donovan KA, et al: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the craniovertebral junction, *J Neurosurg Spine* 8(1):22-29, 2008.
84. Mikami T, Takeda Y, Ohira A, et al: Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease of the temporomandibular joint: identification on crystallography, *Pathol Int* 58(11):723-729, 2008.
85. Misra D, Guermazi A, Sieren JP, et al: CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study, *Osteoarthritis Cartilage*, 2014.
86. Chan WP, Lang P, Stevens MP, et al: Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity, *Am J Roentgenol* 157:799-806, 1991.
87. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Poilvache P, et al: Assessment of knee cartilage in cadavers with dual-detector spiral CT arthrography and MR imaging, *Radiology* 222(2):430-436, 2002.
88. Yoo HJ, Hong SH, Choi JY, et al: Contrast-enhanced CT of articular cartilage: experimental study for quantification of glycosaminoglycan content in articular cartilage, *Radiology* 261(3):805-812, 2011.
89. Hirvasniemi J, Kulmala KA, Lammentausta E, et al: In vivo comparison of delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage and delayed quantitative CT arthrography in imaging of articular cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 21(3):434-442, 2013.
90. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, et al: Low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography, *Ann Rheum Dis* 64(9):1280-1287, 2005.
91. Taouli B, Zaim S, Peterfy CG, et al: Rheumatoid arthritis of the hand and wrist: comparison of three imaging techniques, *AJR Am J Roentgenol* 182(4):937-943, 2004.
92. Duer-Jensen A, Ejbjerg B, Albrecht-Beste E, et al: Does low-field dedicated extremity MRI (E-MRI) reliably detect bone erosions in

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rheumatoid arthritis? A comparison of two different E-MRI units and conventional radiography with high-resolution CT scanning, *Ann Rheum Dis* 68(8):1296-1302, 2009.
93. Madsen KB, Jurik AG: Magnetic resonance imaging grading system for active and chronic spondylarthritis changes in the sacroiliac joint, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(1):11-18, 2010.
94. Puhakka KB, Melsen F, Jurik AG, et al: MR imaging of the normal sacroiliac joint with correlation to histology, *Skeletal Radiol* 33(1):15-28, 2004.
95. Maksymowych WP, Crowther SM, Dhillon SS, et al: Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(1):4-10, 2010.
96. Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R, et al: Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences, *Ann Rheum Dis* 64(8):1141-1144, 2005.
97. Madsen KB, Egund N, Jurik AG: Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: comparison between short-tau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences, *J Rheumatol* 37(2):393-400, 2010.
98. Østergaard M, Conaghan PG, O'Connor P, et al: Reducing invasiveness, duration, and cost of magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis by omitting intravenous contrast injection—Does it change the assessment of inflammatory and destructive joint changes by the OMERACT RAMRIS? *J Rheumatol* 36(8):1806-1810, 2009.
99. Del Grande F, Santini F, Herzka DA, et al: Fat-suppression techniques for 3-T MR imaging of the musculoskeletal system, *Radiographics* 34(1):217-233, 2014.
100. Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J, et al: T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study, *Magn Reson Med* 46(3):487-493, 2001.
101. Hesper T, Hosalkar HS, Bittersohl D, et al: T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects, *Skeletal Radiol* 43(10):1429-1445, 2014.
102. Bashir A, Gray ML, Boutin RD, Burstein D: Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA) (2-)-enhanced MR imaging, *Radiology* 205(2):551-558, 1997.
103. Owman H, Ericsson YB, Englund M, et al: Association between delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) and joint space narrowing and osteophytes: a cohort study in patients with partial meniscectomy with 11 years of follow-up, *Osteoarthritis Cartilage* 22(10):1537-1541, 2014.
104. Duvvuri U, Charagundla SR, Kudchodkar SB, et al: Human knee: in vivo T1(rho)-weighted MR imaging at 1.5 T—preliminary experience, *Radiology* 220(3):822-826, 2001.
105. Rautiainen J, Nissi MJ, Salo EN, et al: Multiparametric MRI assessment of human articular cartilage degeneration: Correlation with quantitative histology and mechanical properties, *Magn Reson Med* 74:249-259, 2015.
106. Singh A, Haris M, Cai K, et al: Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging of human knee cartilage at 3 T and 7 T, *Magn Reson Med* 68(2):588-594, 2012.
107. Rehnitz C, Kupfer J, Streich NA, et al: Comparison of biochemical cartilage imaging techniques at 3 T MRI, *Osteoarthritis Cartilage* 22(10):1732-1742, 2014.
108. Raya JG, Dettmann E, Notohamiprodjo M, et al: Feasibility of in vivo diffusion tensor imaging of articular cartilage with coverage of all cartilage regions, *Eur Radiol* 24(7):1700-1706, 2014.
109. Raya JG, Horng A, Dietrich O, et al: Articular cartilage: in vivo diffusion-tensor imaging, *Radiology* 262(2):550-559, 2012.
110. Shapiro EM, Borthakur A, Gougoutas A, et al: 23Na MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage, *Magn Reson Med* 47(2):284-291, 2002.
111. Feldman RE, Stobbe R, Watts A, et al: Sodium imaging of the human knee using soft inversion recovery fluid attenuation, *J Magn Reson* 234:197-206, 2013.
112. Weckbach S: Whole-body MR imaging for patients with rheumatism, *Eur J Radiol* 70(3):431-441, 2009.
113. Weckbach S, Schewe S, Michaely HJ, et al: Whole-body MR imaging in psoriatic arthritis: additional value for therapeutic decision making, *Eur J Radiol* 77(1):149-155, 2011.
114. Poggenborg RP, Pedersen SJ, Eshed I, et al: Head-to-toe whole-body MRI in psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects: first steps towards global inflammation and damage scores of peripheral and axial joints, *Rheumatology (Oxford)* 54(6):1039-1049, 2015.
115. Poggenborg RP, Eshed I, Østergaard M, et al: Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by 'head-to-toe' whole-body MRI and clinical examination, *Ann Rheum Dis* 74(5):823-829, 2015.
116. Grobner T: Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21(4):1104-1108, 2006.
117. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al: Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging, *J Am Soc Nephrol* 17(9):2359-2362, 2006.
118. Thomsen HS, Reimer P: Intravascular contrast media for radiography, CT, MRI and ultrasound. In Adam A, Dixon AK, Gillard JH, Schafer-Prokop CM, editors: *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology–a textbook of medical imaging*, Edinburgh, 2015, Churchill Livingstone Elsevier, pp 26-51.
119. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al: Clinical manifestation of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis, *Clin Nephrol* 69(3):161-168, 2008.
120. Thomsen HS: NSF: still relevant, *J Magn Reson Imaging* 40(1):11-12, 2014.

Bibliografía

1. Resnick D: *Diagnosis of bone and joint disorders*, 4th ed., Philadelphia, 2002, WB Saunders.
2. Watt I: Basic differential diagnosis of arthritis, *Eur Radiol* 7:344-351, 1997.
3. Canella C, Philippe P, Pansini V, et al: Use of tomosynthesis for erosion evaluation in rheumatoid arthritic hands and wrists, *Radiology* 258(1):199-205, 2011.
4. Aoki T, Fujii M, Yamashita Y, et al: Tomosynthesis of the wrist and hand in patients with rheumatoid arthritis: comparison with radiography and MRI, *AJR Am J Roentgenol* 202(2):386-390, 2014.
5. Simoni P, Gerard L, Kaiser MJ, et al: Use of tomosynthesis for detection of bone erosions of the foot in patients with established rheumatoid arthritis: comparison with radiography and CT, *AJR Am J Roentgenol* 205(2):364-370, 2015.
6. Halla JT, Hardin JG, Vitek J, et al: Involvement of the cervical spine in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 32(5):652-659, 1989.
7. Neva MH, Kauppi MJ, Kautiainen H, et al: Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations, *Arthritis Rheum* 43(11):2397-2401, 2000.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 69(9):1580-1588, 2010.
10. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, et al: EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria, *Ann Rheum Dis* 72(4):479-481, 2013.
11. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al: EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(6):804-814, 2013.
12. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update, *Arthritis Rheum* 46(2):328-346, 2002.
13. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al: How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 28:1326-1335, 1985.
14. Larsen A, Dale K, Eek M: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films, *Acta Radiol Diagn* 18:481-491, 1977.
15. van der Heijde DMFM: Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability, *Bailleres Clin Rheumatol* 10:435-453, 1996.
16. van der Heijde D: Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18(6):847-860, 2004.
17. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, et al: Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 38(10):941-947, 1999.
18. Dias EM, Lukas C, Landewe R, et al: Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(3):375-379, 2008.
19. Kaarela K: Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 14(Suppl. 57):1-54, 1985.
20. Ødegård S, Landewe R, Van Der Heijde D, et al: Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients, *Arthritis Rheum* 54(1):68-75, 2006.
21. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis, *Arthritis Rheum* 46(2):357-365, 2002.
22. Nissilä M, Isomaki H, Kaarela K, et al: Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study, *Scand J Rheumatol* 12(1):33-38, 1983.
23. Möttönen TT: Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 47(8):648-653, 1988.
24. van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM, et al: Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 35:26-34, 1992.
25. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al: Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom onset, *Ann Rheum Dis* 57:350-356, 1998.
26. van der Heijde DMFM: Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 34(suppl. 2):74-78, 1995.
27. Paulus HE, Oh M, Sharp JT, et al: Correlation of single timepoint damage scores with observed progression of radiographic damage during the first 6 years of rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 30(4):705-713, 2003.
28. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27(4):361-368, 1984.
29. Berens DL: Roentgen features of ankylosing spondylitis, *Clin Orthop Relat Res* 74:20-33, 1971.
30. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG: Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis, *AJR Am J Roentgenol* 128(2):189-196, 1977.
31. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, et al: Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances, *Radiographics* 25(3):559-569, 2005.
32. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al: Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis, *Rheumatol Int* 23(2):61-66, 2003.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009.
34. Dougados M, van der LS, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34(10):1218-1227, 1991.
35. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice, *Ann Rheum Dis*, 2015 (Published online).
36. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al: What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter, *Arthritis Rheum* 50(8):2622-2632, 2004.
37. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al: A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience, *Rheumatology (Oxford)* 42(12):1460-1468, 2003.
38. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, et al: The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study, *Skeletal Radiol* 28(4):196-201, 1999.
39. van der Heijde D, Østergaard M: Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. In Bijlsma JWJ, editor: *The EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*, London, United Lingdom, 2009, BMJ Publishing Group, pp 182-201.
40. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study, *Arthritis Rheum* 54(8):2665-2673, 2006.
41. Cornelius R, Schneider HJ: Gouty arthritis in the adult, *Radiol Clin North Am* 26(6):1267-1276, 1988.
42. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout, *Arthritis Rheum* 20(3):895-900, 1977.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

43. Dalbeth N, Clark B, McQueen F, et al: Validation of a radiographic damage index in chronic gout, *Arthritis Rheum* 57(6):1067-1073, 2007.
44. Dalbeth N, McQueen FM: Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders, *Curr Opin Rheumatol* 21(2):124-131, 2009.
45. Martel W, McCarter DK, Solsky MA, et al: Further observations on the arthropathy of calcium pyrophosphate crystal deposition disease, *Radiology* 141(1):1-15, 1981.
46. Steinbach LS, Resnick D: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease revisited, *Radiology* 200(1):1-9, 1996.
47. Ishida T, Dorfman HD, Bullough PG: Tophaceous pseudogout (tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease), *Hum Pathol* 26(6):587-593, 1995.
48. Palestro CJ, Love C, Miller TT: Diagnostic imaging tests and microbial infections, *Cell Microbiol* 9(10):2323-2333, 2007.
49. Piperno M, Hellio Le Graverand MP, Conrozier T, et al: Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views, *Osteoarthritis Cartilage* 6(4):252-259, 1998.
50. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Williams SA, et al: Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees, *Ann Rheum Dis* 54(11):872-880, 1995.
51. Altman R, Asch E, Bloch D, et al: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee, *Arthritis Rheum* 8:1039-1049, 1986.
52. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis, *Ann Rheum Dis* 16(4):494-502, 1957.
53. Scott WW Jr, Lethbridge-Cejku M, Reichle R, et al: Reliability of grading scales for individual radiographic features of osteoarthritis of the knee. The Baltimore longitudinal study of aging atlas of knee osteoarthritis, *Invest Radiol* 28(6):497-501, 1993.
54. Gowdie PJ, Tse SM: Juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr Clin North Am* 59(2):301-327, 2012.
55. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol* 31(2):390-392, 2004.
56. Cobb JE, Hinks A, Thomson W: The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):592-599, 2014.
57. Damasio MB, de Horatio LT, Boavida P, et al: Imaging in juvenile idiopathic arthritis (JIA): an update with particular emphasis on MRI, *Acta Radiol* 54(9):1015-1023, 2013.
58. Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, et al: Adapted versions of the Sharp/van der Heijde score are reliable and valid for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 56(9):3087-3095, 2007.
59. Vardhanabhuti V, Riordan RD, Mitchell GR, et al: Image comparative assessment using iterative reconstructions: clinical comparison of low-dose abdominal/pelvic computed tomography between adaptive statistical, model-based iterative reconstructions and traditional filtered back projection in 65 patients, *Invest Radiol* 49(4):209-216, 2014.
60. Chahal BS, Kwan ALC, Dhillon SS, et al: Radiation exposure to the sacroiliac joint from low-dose CT compared with radiography, *AJR Am J Roentgenol* 211(5):1058-1062, 2018.
61. de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, et al: Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort, *Ann Rheum Dis* 77(2):293-299, 2018.
62. Aurell Y, Andersson M, Forslind K: Cone-beam computed tomography, a new low-dose three-dimensional imaging technique for assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis: reliability assessment and comparison with conventional radiography—a BARFOT study, *Scand J Rheumatol* 47(3), 2018, 173-177.
63. Jans L, De KI, Herregods N, et al: Dual-energy CT: a new imaging modality for bone marrow oedema in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 77(6):958-960, 2018.
64. Wu H, Zhang G, Shi L, et al: Axial spondyloarthritis: dual-energy virtual noncalcium CT in the detection of bone marrow edema in the sacroiliac joints, *Radiology* 290:157-164, 2019.
65. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen, et al: Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints, *Arthritis Res Ther* 8(4):R110, 2006.
66. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, et al: No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study, *Ann Rheum Dis* 70(2):252-258, 2011.
67. Døhn UM, Boonen A, Hetland ML, et al: Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure, *Ann Rheum Dis* 68(10):1585-1590, 2009.
68. Barnabe C, Toepfer D, Marotte H, et al: Definition for rheumatoid arthritis erosions imaged with high resolution peripheral quantitative computed tomography and interreader reliability for detection and measurement, *J Rheumatol* 43(10):1935-1940, 2016.
69. Scharmga A, Peters M, van den Bergh JP, et al: Development of a scoring method to visually score cortical interruptions on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis and healthy controls, *PLoS One* 13(7):e0200331, 2018.
70. Yue J, Griffith JF, Xiao F, et al: Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: a high-resolution peripheral quantitative computed tomography study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(8):1156-1163, 2017.
71. Tan S, Yao J, Flynn JA, et al: Quantitative syndesmophyte measurement in ankylosing spondylitis using CT: longitudinal validity and sensitivity to change over 2 years, *Ann Rheum Dis* 74:437-443, 2015.
72. Poggenborg R, Bird P, Boonen A, et al: Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy, *Scand J Rheumatol* 53:746-756, 2014.
73. Poggenborg RP, Wiell C, Boyesen P, et al: No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 48-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):746-756, 2014.
74. Gerster JC, Landry M, Dufresne L, et al: Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 61(1):52-54, 2002.
75. Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, et al: Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting, *AJR Am J Roentgenol* 194(4):1072-1078, 2010.
76. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, et al: Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study, *Ann Rheum Dis* 74:1030-1036, 2015.
77. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, et al: Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study, *Ann Rheum Dis* 74:1072-1077, 2015.
78. Choi HK, Burns LC, Shojania K, et al: Dual energy CT in gout: a prospective validation study, *Ann Rheum Dis* 71(9):1466-1471, 2012.
79. Kiefer T, Diekhoff T, Hermann S, et al: Single source dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout: Diagnostic reliability in comparison to digital radiography and conventional computed tomography of the feet, *Eur J Radiol* 85(10):1829-1834, 2016.
80. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, et al: Computed tomography measurement of tophus volume: comparison with physical measurement, *Arthritis Rheum* 57(3):461-465, 2007.
81. Dalbeth N, Doyle A, Boyer L, et al: Development of a computed tomography method of scoring bone erosion in patients with gout: validation and clinical implications, *Rheumatology (Oxford)* 50(2):410-416, 2011.

82. Salaffi F, Carotti M, Guglielmi G, et al: The crowned dens syndrome as a cause of neck pain: clinical and computed tomography study in patients with calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease, *Clin Exp Rheumatol* 26(6):1040-1046, 2008.
83. Fenoy AJ, Menezes AH, Donovan KA, et al: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the craniovertebral junction, *J Neurosurg Spine* 8(1):22-29, 2008.
84. Mikami T, Takeda Y, Ohira A, et al: Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease of the temporomandibular joint: identification on crystallography, *Pathol Int* 58(11):723-729, 2008.
85. Misra D, Guermazi A, Sieren JP, et al: CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study, *Osteoarthritis Cartilage*, 2014.
86. Chan WP, Lang P, Stevens MP, et al: Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity, *Am J Roentgenol* 157:799-806, 1991.
87. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Poilvache P, et al: Assessment of knee cartilage in cadavers with dual-detector spiral CT arthrography and MR imaging, *Radiology* 222(2):430-436, 2002.
88. Yoo HJ, Hong SH, Choi JY, et al: Contrast-enhanced CT of articular cartilage: experimental study for quantification of glycosaminoglycan content in articular cartilage, *Radiology* 261(3):805-812, 2011.
89. Hirvasniemi J, Kulmala KA, Lammentausta E, et al: In vivo comparison of delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage and delayed quantitative CT arthrography in imaging of articular cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 21(3):434-442, 2013.
90. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, et al: Low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography, *Ann Rheum Dis* 64(9):1280-1287, 2005.
91. Taouli B, Zaim S, Peterfy CG, et al: Rheumatoid arthritis of the hand and wrist: comparison of three imaging techniques, *AJR Am J Roentgenol* 182(4):937-943, 2004.
92. Duer-Jensen A, Ejbjerg B, Albrecht-Beste E, et al: Does low-field dedicated extremity MRI (E-MRI) reliably detect bone erosions in rheumatoid arthritis? A comparison of two different E-MRI units and conventional radiography with high-resolution CT scanning, *Ann Rheum Dis* 68(8):1296-1302, 2009.
93. Madsen KB, Jurik AG: Magnetic resonance imaging grading system for active and chronic spondylarthritis changes in the sacroiliac joint, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(1):11-18, 2010.
94. Puhakka KB, Melsen F, Jurik AG, et al: MR imaging of the normal sacroiliac joint with correlation to histology, *Skeletal Radiol* 33(1):15-28, 2004.
95. Maksymowych WP, Crowther SM, Dhillon SS, et al: Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(1):4-10, 2010.
96. Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R, et al: Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences, *Ann Rheum Dis* 64(8):1141-1144, 2005.
97. Madsen KB, Egund N, Jurik AG: Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: comparison between short-tau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences, *J Rheumatol* 37(2):393-400, 2010.
98. Østergaard M, Conaghan PG, O'Connor P, et al: Reducing invasiveness, duration, and cost of magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis by omitting intravenous contrast injection—Does it change the assessment of inflammatory and destructive joint changes by the OMERACT RAMRIS? *J Rheumatol* 36(8):1806-1810, 2009.
99. Del Grande F, Santini F, Herzka DA, et al: Fat-suppression techniques for 3-T MR imaging of the musculoskeletal system, *Radiographics* 34(1):217-233, 2014.
100. Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J, et al: T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study, *Magn Reson Med* 46(3):487-493, 2001.
101. Hesper T, Hosalkar HS, Bittersohl D, et al: T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects, *Skeletal Radiol* 43(10):1429-1445, 2014.
102. Bashir A, Gray ML, Boutin RD, et al: Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging, *Radiology* 205(2):551-558, 1997.
103. Owman H, Ericsson YB, Englund M, et al: Association between delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) and joint space narrowing and osteophytes: a cohort study in patients with partial meniscectomy with 11 years of follow-up, *Osteoarthritis Cartilage* 22(10):1537-1541, 2014.
104. Duvvuri U, Charagundla SR, Kudchodkar SB, et al: Human knee: in vivo T1(rho)-weighted MR imaging at 1.5 T—preliminary experience, *Radiology* 220(3):822-826, 2001.
105. Rautiainen J, Nissi MJ, Salo EN, et al: Multiparametric MRI assessment of human articular cartilage degeneration: Correlation with quantitative histology and mechanical properties, *Magn Reson Med* 74:249-259, 2015.
106. Singh A, Haris M, Cai K, et al: Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging of human knee cartilage at 3 T and 7 T, *Magn Reson Med* 68(2):588-594, 2012.
107. Rehnitz C, Kupfer J, Streich NA, et al: Comparison of biochemical cartilage imaging techniques at 3 T MRI, *Osteoarthritis Cartilage* 22(10):1732-1742, 2014.
108. Raya JG, Dettmann E, Notohamiprodjo M, et al: Feasibility of in vivo diffusion tensor imaging of articular cartilage with coverage of all cartilage regions, *Eur Radiol* 24(7):1700-1706, 2014.
109. Raya JG, Horng A, Dietrich O, et al: Articular cartilage: in vivo diffusion-tensor imaging, *Radiology* 262(2):550-559, 2012.
110. Shapiro EM, Borthakur A, Gougoutas A, et al: 23Na MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage, *Magn Reson Med* 47(2):284-291, 2002.
111. Feldman RE, Stobbe R, Watts A, et al: Sodium imaging of the human knee using soft inversion recovery fluid attenuation, *J Magn Reson* 234:197-206, 2013.
112. Weckbach S: Whole-body MR imaging for patients with rheumatism, *Eur J Radiol* 70(3):431-441, 2009.
113. Weckbach S, Schewe S, Michaely HJ, et al: Whole-body MR imaging in psoriatic arthritis: additional value for therapeutic decision making, *Eur J Radiol* 77(1):149-155, 2011.
114. Poggenborg RP, Pedersen SJ, Eshed I, et al: Head-to-toe whole-body MRI in psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects: first steps towards global inflammation and damage scores of peripheral and axial joints, *Rheumatology (Oxford)* 54(6):1039-1049, 2015.
115. Poggenborg RP, Eshed I, Østergaard M, et al: Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by 'head-to-toe' whole-body MRI and clinical examination, *Ann Rheum Dis* 74(5):823-829, 2015.
116. Grobner T: Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21(4):1104-1108, 2006.
117. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al: Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging, *J Am Soc Nephrol* 17(9):2359-2362, 2006.
118. Thomsen HS, Reimer P: Intravascular contrast media for radiography, CT, MRI and ultrasound. In Adam A, Dixon AK, Gillard JH, Schafer-Prokop CM, editors: *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology–a textbook of medical imaging*, Edinburgh, 2015, Churchill Livingstone Elsevier, pp 26-51.
119. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al: Clinical manifestation of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis, *Clin Nephrol* 69(3):161-168, 2008.
120. Thomsen HS: NSF: still relevant, *J Magn Reson Imaging* 40(1):11-12, 2014.
121. Thomsen HS: T1 hyperintensity in the brain after multiple intravenous injections of gadolinium-based contrast agents, *Acta Radiol* 57(4):389-391, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Thomsen HS: Are the increasing amounts of gadolinium in surface and tap water dangerous? *Acta Radiol* 58(3):259-263, 2017.
123. ESUR Contrast Media Safety Committee: *European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines on Contrast Agents*, version 19.0 Vienna, 2017, ESUR Office. www.esur-cm.org.
124. Østergaard M: Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. Quantitative methods for assessment of the inflammatory process in peripheral joints, *Dan Med Bull* 46(4):313-344, 1999.
125. Ostendorf B, Peters R, Dann P, et al: Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 44(11):2492-2502, 2001.
126. McQueen FM, Gao A, Østergaard M, et al: High-grade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone, *Ann Rheum Dis* 66(12):1581-1587, 2007.
127. Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, et al: Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56(4):1118-1124, 2007.
128. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, et al: Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography, *Arthritis Res Ther* 10(1):R25, 2008.
129. Baker JF, Conaghan PG, Emery P, et al: Relationship of patient-reported outcomes with MRI measures in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2016.
130. Burgers LE, Nieuwenhuis WP, van Steenbergen HW, et al: Magnetic resonance imaging-detected inflammation is associated with functional disability in early arthritis-results of a cross-sectional study, *Rheumatology (Oxford)*, 2016.
131. Glinatsi D, Baker JF, Hetland ML, et al: Magnetic resonance imaging assessed inflammation in the wrist is associated with patient-reported physical impairment, global assessment of disease activity and pain in early rheumatoid arthritis: longitudinal results from two randomised controlled trials, *Ann Rheum Dis* 76(10):1707-1715, 2017.
132. Modic MT, Weinstein MA, Pavlicek W, et al: Magnetic resonance imaging of the cervical spine: Technical and clinical observations, *Am J Roentgenol* 141:1129-1136, 1983.
133. Bundschuh C, Modic MT, Kearney F, et al: Rheumatoid arthritis of the cervical spine: Surface-coil MR imaging, *Am J Roentgenol* 151:181-187, 1988.
134. Pettersson H, Larsson EM, Holtås S, et al: MR imaging of the cervical spine in rheumatoid arthritis, *AJNR Am J Neuroradiol* 9:573-577, 1988.
135. Nagata K, Kiyonaga K, Ohashi T, et al: Clinical value of magnetic resonance imaging for cervical myelopathy, *Spine* 15:1088-1096, 1990.
136. Stiskal MA, Neuhold A, Szolar DH, et al: Rheumatoid arthritis of the craniocervical region by MR imaging: Detection and characterization, *Am J Roentgenol* 165:585-592, 1995.
137. Oostveen JC, Roozeboom AR, van de Laar MA, et al: Functional turbo spin echo magnetic resonance imaging versus tomography for evaluating cervical spine involvement in rheumatoid arthritis, *Spine* 23(11):1237-1244, 1998.
138. Laiho K, Soini I, Kautiainen H, et al: Can we rely on magnetic resonance imaging when evaluating unstable atlantoaxial subluxation? *Ann Rheum Dis* 62(3):254-256, 2003.
139. Hamilton JD, Johnston RA, Madhok R, et al: Factors predictive of subsequent deterioration in rheumatoid cervical myelopathy, *Rheumatology (Oxford)* 40(7):811-815, 2001.
140. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies, *Arthritis Care Res* 61(6):772-778, 2009.
141. Duer-Jensen A, Horslev-Petersen K, Hetland ML, et al: Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis, *Arthritis Rheum* 63(8):2192-2202, 2011.
142. Østergaard M: Clarification of the role of ultrasonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography in the ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria—comment to the article by Aletaha et al, *Ann Rheum Dis*, 2010. e-letter: Published Online December 2, 2010.
143. Aletaha D, Hawker G, Neogi T, et al: Re: Clarification of the role of ultrasonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography in the ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria—Reply to comment to the article by Aletaha et al, *Ann Rheum Dis*, 2011. E-letter: Published online January 11, 2011.
144. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al: OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system, *J Rheumatol* 30(6):1385-1386, 2003.
145. Haavardsholm EA, Østergaard M, Ejbjerg BJ, et al: Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting, *Arthritis Rheum* 52(12):3860-3867, 2005.
146. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, et al: The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas, *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 1):i2-i55, 2005.
147. Østergaard M, Bøyesen P, Eshed I, et al: Development and preliminary validation of a magnetic resonance imaging joint space narrowing score for use in rheumatoid arthritis: potential adjunct to the OMERACT RA MRI scoring system, *J Rheumatol* 38(9):2045-2050, 2011.
148. Døhn UM, Conaghan PG, Eshed I, et al: The OMERACT-RAMRIS Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Joint Space Narrowing Score: intrareader and interreader reliability and agreement with computed tomography and conventional radiography, *J Rheumatol* 41(2):392-397, 2014.
149. Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, et al: The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group, *J Rheumatol* 44(11):1706-1712, 2017.
150. Haavardsholm EA, Østergaard M, Hammer HB, et al: Monitoring anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage, *Ann Rheum Dis* 68(10):1572-1579, 2009.
151. Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, et al: The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score, *Arthritis Rheum* 52(8):2300-2306, 2005.
152. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(1):27-35, 2005.
153. Østergaard M, Emery P, Conaghan PG, et al: Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: A magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 63(12):3712-3722, 2011.
154. Peterfy C, Østergaard M, Conaghan PG: MRI comes of age in RA clinical trials, *Ann Rheum Dis* 72(6):794-796, 2013.
155. Peterfy CG, Olech E, DiCarlo JC, et al: Monitoring cartilage loss in the hands and wrists in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging in a multi-center clinical trial: IMPRESS (NCT00425932), *Arthritis Res Ther* 15(2):R44, 2013.
156. Peterfy C, Strand V, Tian L, et al: Short-term changes on MRI predict long-term changes on radiography in rheumatoid arthritis: an analysis by an OMERACT Task Force of pooled data from four randomised controlled trials, *Ann Rheum Dis* 76(6):992-997, 2017.

157. Peterfy C, Emery P, Tak PP, et al: MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study, *Ann Rheum Dis* 75(1):170-177, 2016.
158. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, et al: Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression, *Ann Rheum Dis* 67(6):794-800, 2008.
159. Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, et al: MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA), *Ann Rheum Dis* 68(3):384-390, 2009.
160. Bøyesen P, Haavardsholm EA, Østergaard M, et al: MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression, *Ann Rheum Dis* 70(3):428-433, 2011.
161. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al: Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis—MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial, *Ann Rheum Dis* 69(10):1789-1795, 2010.
162. Hetland ML, Ostergaard M, Stengaard-Pedersen K, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 28-joint Disease Activity Score, and magnetic resonance imaging bone oedema at baseline predict 11 years' functional and radiographic outcome in early rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 1-8, 2018.
163. Baker JF, Østergaard M, Emery P, et al: Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial, *Ann Rheum Dis* 73(11):1968-1974, 2014.
164. Benton N, Stewart N, Crabbe J, et al: MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years, *Ann Rheum Dis* 63:555-561, 2004.
165. McQueen F, Beckley V, Crabbe J, et al: Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years, *Arthritis Rheum* 52(3):744-751, 2005.
166. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al: Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression, *Arthritis Rheum* 54(12):3761-3773, 2006.
167. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, et al: Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state, *J Rheumatol* 38(9):2039-2044, 2011.
168. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al: An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:2958-2967, 2008.
169. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, et al: Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI, *Ann Rheum Dis* 70(12):2159-2162, 2011.
170. Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, et al: Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from a followup MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity, *J Rheumatol* 41(2):398-406, 2014.
171. Brahe CH, Krabbe S, Østergaard M, et al: Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care—2-year outcomes and predictors, *Rheumatology (Oxford)*, 2018, In Press.
172. Maksymowych WP, Landewe R: Imaging in ankylosing spondylitis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(3):507-519, 2006.
173. Lambert RGW, Pedersen SJ, Maksymowych WP, et al: Active inflammatory lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis—Definitions, assessment system and reference image set, *J Rheumatol* 36(Suppl 84):3-17, 2009.
174. Østergaard M, Maksymowych WP, Pedersen SJ, et al: Structural lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis—Definitions, assessment system and reference image set, *J Rheumatol* 36(Suppl 84):18-34, 2009.
175. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al: Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group, *Ann Rheum Dis* 68(10):1520-1527, 2009.
176. Weber U, Lambert RG, Pedersen SJ, et al: Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(12):1763-1771, 2010.
177. Weber U, Lambert RG, Østergaard M, et al: The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects, *Arthritis Rheum* 62(10):3048-3058, 2010.
178. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, et al: Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(6):977-985, 2013.
179. Weber U, Østergaard M, Lambert RG, et al: Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 74:1976-1982, 2015.
180. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al: Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 74:985-992, 2015.
181. Weber U, Pedersen SJ, Zubler V, et al: Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis, *J Rheumatol* 41(1):75-83, 2014.
182. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al: Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group, *Ann Rheum Dis* 75(11):1958-1963, 2016.
183. Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al: Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(5):736-745, 2018.
184. Seven S, Hededal P, Østergaard M, et al: Ability of MRI of the sacroiliac joints to differentiate patients with axial spondyloarthritis from women, who have given birth, patients with disc herniation, persons with hard physical work, long-distance runners and healthy males (abstract), *Ann Rheum Dis* 77(Suppl. 2):171-172, 2018.
185. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J, et al: Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study, *Ann Rheum Dis* 76(9):1502-1508, 2017.
186. Østergaard M, Poggenborg RP, Axelsen MB, et al: Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis—how to quantify findings and measure response, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24(5):637-657, 2010.
187. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al: Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment, *J Rheumatol* 34(4):862-870, 2007.
188. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al: Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system, *Arthritis Rheum* 48(4):1126-1136, 2003.
189. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 53(4):502-509, 2005.
190. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al: Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial, *Arthritis Rheum* 54(2):678-681, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

191. Pedersen SJ, Weber U, Østergaard M: The diagnostic utility of MRI in spondyloarthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(6):751-766, 2012.
192. Krabbe S, Sorensen IJ, Jensen B, et al: Inflammatory and structural changes in vertebral bodies and posterior elements of the spine in axial spondyloarthritis: construct validity, responsiveness and discriminatory ability of the anatomy-based CANDEN scoring system in a randomised placebo-controlled trial, *RMD Open* 4(1):e000624, 2018.
193. Madsen KB, Jurik AG: MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis, *Clin Radiol* 65(1):6-14, 2010.
194. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al: The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Res Ther* 10(5):R104, 2008.
195. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al: Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation, *Arthritis Rheum* 60(1):93-102, 2009.
196. Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, et al: Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation, *J Rheumatol* 38(7):1349-1354, 2011.
197. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al: Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48, *Ann Rheum Dis* 70(7):1257-1263, 2011.
198. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, et al: Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 63(8):2215-2225, 2011.
199. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al: Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years, *Arthritis Rheum* 58(11):3413-3418, 2008.
200. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, et al: MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 67(9):1276-1281, 2008.
201. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al: Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1), *Ann Rheum Dis* 72(6):815-822, 2013.
202. McQueen F, Lassere M, Østergaard M: Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature, *Arthritis Res Ther* 8(2):207, 2006.
203. Mathew AJ, Krabbe S, Kirubakaran R, et al: Utility of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in diagnosing and monitoring enthesitis in patients with spondyloarthritis: a systematic literature review, *J Rheumatol*, 2018. In Press
204. Østergaard M, Eshed I, Althoff CE, et al: Whole-body MRI in inflammatory arthritis—First steps towards standardization and an OMERACT scoring system, *J Rheumatol*, 2016. Submitted for this volume—OMERACT.
205. Østergaard M, McQueen F, Wiell C, et al: The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands, *J Rheumatol* 36(8):1816-1824, 2009.
206. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, et al: MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 66(12):1553-1559, 2007.
207. Totterman SM: Magnetic resonance imaging of psoriatic arthritis: insight from traditional and three-dimensional analysis, *Curr Rheumatol Rep* 6(4):317-321, 2004.
208. Tan YM, Østergaard M, Doyle A, et al: MRI bone oedema scores are higher in the arthritis mutilans form of psoriatic arthritis and correlate with high radiographic scores for joint damage, *Arthritis Res Ther* 11(1):R2, 2009.
209. Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, et al: Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: Assessment by magnetic resonance imaging, *J Rheumatol* 24:926-930, 1997.
210. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, et al: Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis, *No evidence of entheseal involvement of the flexor digitorum tendons, Arthritis Rheum* 46(11):2964-2967, 2002.
211. Bollow M, Fischer T, Reisshauer H, et al: Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis-cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging, *Ann Rheum Dis* 59(2):135-140, 2000.
212. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al: Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 43(1):85-88, 2004.
213. Queiro R, Tejon P, Alonso S, et al: Erosive discovertebral lesion (Andersson lesion) as the first sign of disease in axial psoriatic arthritis, *Scand J Rheumatol* 42(3):220-225, 2013.
214. McGonagle D: Imaging the joint and enthesis: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii58-ii60, 2005.
215. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al: The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study, *Rheumatology (Oxford)* 46(2):253-256, 2007.
216. Offidani A, Cellini A, Valeri G, et al: Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings, *Acta Derm Venereol* 78(6):463-465, 1998.
217. Emad Y, Ragab Y, Bassyouni I, et al: Enthesitis and related changes in the knees in seronegative spondyloarthropathies and skin psoriasis: magnetic resonance imaging case-control study, *J Rheumatol* 37(8):1709-1717, 2010.
218. Erdem CZ, Tekin NS, Sarikaya S, et al: MR imaging features of foot involvement in patients with psoriasis, *Eur J Radiol* 67(3):521-525, 2008.
219. Narvaez J, Narvaez JA, de Albert M, et al: Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum* 42(3):234-245, 2012.
220. Braum LS, McGonagle D, Bruns A, et al: Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI—limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis, *Eur Radiol* 23(6):1686-1693, 2013.
221. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, et al: Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI, *AJR Am J Roentgenol* 187(2):351-357, 2006.
222. Faustini F, Simon D, Oliveira I, et al: Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis, *Ann Rheum Dis* 75(12):2068-2074, 2016.
223. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, et al: Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation, *Arthritis Rheum* 47(5):506-512, 2002.
224. Cimmino MA, Parodi M, Innocenti S, et al: Dynamic magnetic resonance of the wrist in psoriatic arthritis reveals imaging patterns similar to those of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 7(4):R725-R731, 2005.
225. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Anavim A, et al: Detailed analysis of contrast-enhanced MRI of hands and wrists in patients with psoriatic arthritis, *Skeletal Radiol* 37(5):433-442, 2008.
226. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, et al: Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging, *Ann Rheum Dis* 69(1):206-209, 2010.
227. Bøyesen P, McQueen FM, Gandjbakhch F, et al: The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) is reliable and sensitive to change: results from an OMERACT workshop, *J Rheumatol* 38(9):2034-2038, 2011.

228. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, et al: Validation of the OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) for the Hand and Foot in a Randomized Placebo-controlled Trial, *J Rheumatol* 42(12):2473-2479, 2015.
229. Mathew AJ, Krabbe S, Eshed I, et al: The OMERACT MRI in enthesitis initiative: definitions of key pathologies, suggested MRI sequences and novel scoring system for the heel (HEMRIS), *J Rheumatol*, 2018.
230. Østergaard M, Eshed I, Althoff CE, et al: Whole-body magnetic resonance imaging in inflammatory arthritis: systematic literature review and first steps toward standardization and an OMERACT scoring system, *J Rheumatol* 44(11):1699-1705, 2017.
231. Krabbe S, OStergaard M, Eshed I, et al: Whole-body magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis: reduction of sacroiliac, spinal, and entheseal inflammation in a placebo-controlled trial of adalimumab, *J Rheumatol* 45(5):621-629, 2018.
232. Krabbe S, Eshed I, Gandjbakhch F, et al: Development and Validation of an OMERACT Whole-Body MRI Score for Inflammation in Peripheral Joints and Entheses in Inflammatory Arthritis (MRI-WIPE), *J Rheumatol*, 2018. In Press.
233. Gentili A: The advanced imaging of gouty tophi, *Curr Rheumatol Rep* 8(3):231-235, 2006.
234. Popp JD, Bidgood WD Jr, Edwards NL: Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists, *Semin Arthritis Rheum* 25(4):282-289, 1996.
235. Yu JS, Chung C, Recht M, et al: MR imaging of tophaceous gout, *Am J Roentgenol* 168:523-527, 1997.
236. Durcan L, Grainger R, Keen HI, et al: Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review, *Semin Arthritis Rheum* 45(5):570-579, 2016.
237. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al: 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 74(10):1789-1798, 2015.
238. Dalbeth N, Schauer C, Macdonald P, et al: Methods of tophus assessment in clinical trials of chronic gout: a systematic literature review and pictorial reference guide, *Ann Rheum Dis* 70(4):597-604, 2011.
239. McQueen FM, Doyle A, Reeves Q, et al: Bone erosions in patients with chronic gouty arthropathy are associated with tophi but not bone oedema or synovitis: new insights from a 3 T MRI study, *Rheumatology (Oxford)* 53(1):95-103, 2014.
240. Popovich I, Dalbeth N, Doyle A, et al: Exploring cartilage damage in gout using 3-T MRI: distribution and associations with joint inflammation and tophus deposition, *Skeletal Radiol* 43(7):917-924, 2014.
241. Beltran J, Marty-Delfaut E, Bencardino J, et al: Chondrocalcinosis of the hyaline cartilage of the knee: MRI manifestations, *Skeletal Radiol* 27(7):369-374, 1998.
242. Graif M, Schweitzer ME, Deely D, et al: The septic versus nonseptic inflamed joint: MRI characteristics, *Skeletal Radiol* 28(11):616-620, 1999.
243. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, et al: Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score), *Osteoarthritis Cartilage* 19(8):990-1002, 2011.
244. Jaremko JL, Azmat O, Lambert RGW, et al: Validation of a knowledge transfer tool according to the OMERACT filter: does web-based real-time iterative calibration enhance the evaluation of bone marrow lesions in hip osteoarthritis? *J Rheumatol* 44(11):1713-1717, 2017.
245. Deseyne N, Conrozier T, Lellouche H, et al: Hip Inflammation MRI Scoring System (HIMRISS) to predict response to hyaluronic acid injection in hip osteoarthritis, *Joint Bone Spine* 85(4):475-480, 2018.
246. Guermazi A, Burstein D, Conaghan P, et al: Imaging in osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 34(3):645-687, 2008.
247. Gray ML, Burstein D: Molecular (and functional) imaging of articular cartilage, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 4(4):365-368, 2004.
248. Eckstein F, Mosher T, Hunter D: Imaging of knee osteoarthritis: data beyond the beauty, *Curr Opin Rheumatol* 19(5):435-443, 2007.
249. Bergman AG, Willén HK, Lindstrand AL, et al: Osteoarthritis of the knee: correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features, *Skeletal Radiol* 23:445-448, 1994.
250. Saadat E, Jobke B, Chu B, et al: Diagnostic performance of in vivo 3-T MRI for articular cartilage abnormalities in human osteoarthritic knees using histology as standard of reference, *Eur Radiol* 18(10):2292-2302, 2008.
251. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, et al: Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology, *Skeletal Radiol* 37(5):423-431, 2008.
252. Zanetti M, Bruder E, Romero J, et al: Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings, *Radiology* 215(3):835-840, 2000.
253. Østergaard M, Stoltenberg M, Løvgreen-Nielsen P, et al: Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium, *Arthritis Rheum* 40(10):1856-1867, 1997.
254. Loeuille D, Rat AC, Goebel JC, et al: Magnetic resonance imaging in osteoarthritis: which method best reflects synovial membrane inflammation? Correlations with clinical, macroscopic and microscopic features, *Osteoarthritis Cartilage* 17(9):1186-1192, 2009.
255. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, et al: *Responsiveness and reliability of MRI in knee osteoarthritis: a meta-analysis of published evidence*, Osteoarthritis Cartilage, 2011.
256. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al: Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 12(3):177-190, 2004.
257. Biswal S, Hastie T, Andriacchi TP, et al: Risk factors for progressive cartilage loss in the knee: a longitudinal magnetic resonance imaging study in forty-three patients, *Arthritis Rheum* 46(11):2884-2892, 2002.
258. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, et al: The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score), *Ann Rheum Dis* 67(2):206-211, 2008.
259. Kornaat PR, Ceulemans RY, Kroon HM, et al: MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)—inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system, *Skeletal Radiol* 34(2):95-102, 2005.
260. Haugen IK, Eshed I, Gandjbakhch F, et al: The longitudinal reliability and responsiveness of the OMERACT Hand Osteoarthritis MRI Scoring system (HOAMRIS)(In Press), *J Rheumatol*, 2015.
261. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, et al: *Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA*, Osteoarthritis Cartilage, 2011.
262. Cicuttini FM, Jones G, Forbes A, et al: Rate of cartilage loss at two years predicts subsequent total knee arthroplasty: a prospective study, *Ann Rheum Dis* 63(9):1124-1127, 2004.
263. Wluka AE, Ding C, Jones G, et al: The clinical correlates of articular cartilage defects in symptomatic knee osteoarthritis: a prospective study, *Rheumatology (Oxford)* 44(10):1311-1316, 2005.
264. Scher C, Craig J, Nelson F: Bone marrow edema in the knee in osteoarthrosis and association with total knee arthroplasty within a three-year follow-up, *Skeletal Radiol* 37(7):609-617, 2008.
265. Felson DT, Niu J, Guermazi A, et al: Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 56(9):2986-2992, 2007.
266. Zhang Y, Nevitt M, Niu J, et al: Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on MRI: The most study, *Arthritis Rheum*, 2010.
267. Roemer FW, Kwoh CK, Fujii T, et al: From early radiographic knee osteoarthritis to joint arthroplasty: determinants of structural progression and symptoms, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(12):1778-1786, 2018.
268. Jaremko JL, Liu L, Winn NJ, et al: Diagnostic utility of magnetic resonance imaging and radiography in juvenile spondyloarthritis: evaluation of the sacroiliac joints in controls and affected subjects, *J Rheumatol* 41(5):963-970, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

269. Porter-Young FM, Offiah AC, Broadley P, et al: Inter- and intra-observer reliability of contrast-enhanced magnetic resonance imaging parameters in children with suspected juvenile idiopathic arthritis of the hip, *Pediatr Radiol* 48(13):1891-1900, 2018.
270. Miller E, Inarejos Clemente EJ, Tzaribachev N, et al: Imaging of temporomandibular joint abnormalities in juvenile idiopathic arthritis with a focus on developing a magnetic resonance imaging protocol, *Pediatr Radiol* 48(6):792-800, 2018.
271. Herregods N, Dehoorne J, Joos R, et al: Diagnostic value of MRI features of sacroiliitis in juvenile spondyloarthritis, *Clin Radiol* 70(12):1428-1438, 2015.
272. Tolend MA, Twilt M, Cron RQ, et al: Toward establishing a standardized magnetic resonance imaging scoring system for temporomandibular joints in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(5):758-767, 2018.
273. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al: Radiographs in screening for sacroiliitis in children: what is the value? *Arthritis Res Ther* 20(1):141, 2018.
274. Herregods N, Dehoorne J, van den Bosch F, et al: ASAS definition for sacroiliitis on MRI in SpA: applicable to children? *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):24, 2017.
275. Hemke R, Tzaribachev N, Nusman CM, et al: Magnetic resonance imaging (MRI) of the knee as an outcome measure in juvenile idiopathic arthritis: an OMERACT Reliability Study on MRI Scales, *J Rheumatol* 44(8):1224-1230, 2017.
276. Brower AC: Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis. The gold standard versus fool's gold, *Arthritis Rheum* 33(3):316-324, 1990.
277. Jergas M: Conventional radiographs and basic quantitative methods. Radiology of osteoporosis, In Grampp S, editor: *Radiology of osteoporosis*, Berlin, 2003, Springer, pp 62-64.
278. Black DM, Palermo L, Sorensen T, et al: A normative reference database study for Pronosco X-posure System, *J Clin Densitom* 4(1):5-12, 2001.
279. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, et al: Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up, *Ann Rheum Dis* 68(3):324-329, 2009.
280. Hoff M, Dhainaut A, Kvien TK, et al: Short-time in vitro and in vivo precision of direct digital X-ray radiogrammetry, *J Clin Densitom* 12(1):17-21, 2009.
281. Hoff M, Haugeberg G, Kvien TK: Hand bone loss as an outcome measure in established rheumatoid arthritis: 2-year observational study comparing cortical and total bone loss, *Arthritis Res Ther* 9(4):R81, 2007.
282. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, et al: Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study, *Ann Rheum Dis* 68(7):1171-1176, 2009.
283. Fogelman I, Collier B: *Introduction. An atlas of planar and SPECT bone scans*, London, 1989, Mosby, pp 1-7.
284. Geoggrey S, Murray IPC: Bone scintigraphy: the procedure and interpretation. In Ell PJ, Gambhir SS, editors: *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*, London, 2004, Churchill Livingstone, pp 593-601.
285. Greenspan A, Stadalnik RA: A musculoskeletal radiologist's view of nuclear medicine, *Semin Nucl Med* 27:372-385, 1997.
286. Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS: Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I, *J Hand Surg Am* 37(2):288-296, 2012.
287. Park HM, Terman SA, Ridolfo AS, et al: A quantitative evaluation of rheumatoid arthritic activity with Tc-99m HEDP, *J Nucl Med* 18(10):973-976, 1977.
288. Mottonen TT, Hannonen P, Toivanen J, et al: Value of joint scintigraphy in the prediction of erosiveness in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 47(3):183-189, 1988.
289. Van der Wall H, Lee A, Magee M, et al: Radionuclide bone scintigraphy in sports injuries, *Semin Nucl Med* 40(1):16-30, 2010.
290. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al: Arthritis of the finger joints. A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 42(6):1232-1245, 1999.
291. Klarlund M, Østergaard M, Jensen KE, et al:, ; TIRA group., et al: Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis, *Ann Rheum Dis* 59(7):521-528, 2000.
292. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, et al: Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints, *Ann Rheum Dis* 61(10):895-904, 2002.
293. Bellah RD, Summerville DA, Treves ST, et al: Low-back pain in adolescent athletes: detection of stress injury to the pars interarticularis with SPECT, *Radiology* 180(2):509-512, 1991.
294. Scharf S: SPECT/CT imaging in general orthopedic practice, *Semin Nucl Med* 39(5):293-307, 2009.
295. Mohan HK, Gnanasegaran G, Vijayanathan S, et al: SPECT/CT in imaging foot and ankle pathology-the demise of other coregistration techniques, *Semin Nucl Med* 40(1):41-51, 2010.
296. Strobel K, Steurer-Dober I, Da Silva AJ, et al: Feasibility and preliminary results of SPECT/CT arthrography of the wrist in comparison with MR arthrography in patients with suspected ulnocarpal impaction, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(3):548-555, 2014.
297. Huellner MW, Burkert A, Schleich FS, et al: SPECT/CT versus MRI in patients with nonspecific pain of the hand and wrist—a pilot study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(5):750-759, 2012.
298. Leumann A, Valderrabano V, Plaass C, et al: A novel imaging method for osteochondral lesions of the talus—comparison of SPECT-CT with MRI, *Am J Sports Med* 39(5):1095-1101, 2011.
299. Walter MA: [(18)F]fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis, *Radiol Clin North Am* 45(4):735-744, 2007, viii.
300. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A: Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders, *Radiol Clin North Am* 43(1):121-134, 2005.
301. Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, et al: The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis, *J Bone Joint Surg Am* 87(11):2464-2471, 2005.
302. Kubota K, Ito K, Morooka M, et al: FDG PET for rheumatoid arthritis: basic considerations and whole-body PET/CT, *Ann N Y Acad Sci* 1228:29-38, 2011.
303. Zhuang H, Yang H, Alavi A: Critical role of 18F-labeled fluorodeoxyglucose PET in the management of patients with arthroplasty, *Radiol Clin North Am* 45(4):711-718, 2007, vii.
304. Zerizer I, Tan K, Khan S, et al: Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis, *Eur J Radiol* 73(3):504-509, 2010.
305. Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, et al: Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose, *Radiology* 196:647-655, 1995.
306. Rehak Z, Sprlakova-Pukova A, Kazda T, et al: (18)F-FDG PET/CT in polymyalgia rheumatica-a pictorial review, *Br J Radiol* 90(1076):20170198, 2017.
307. Yuge S, Nakatani K, Yoshino K, et al: Diagnosing polymyalgia rheumatica on (18)F-FDG PET/CT: typical uptake patterns, *Ann Nucl Med* 32(8):573-577, 2018.
308. Li Y, Schiepers C, Lake R, et al: Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases, *Bone* 50(1):128-139, 2012.
309. Kim JY, Choi YY, Kim YH, et al: Role of (18)F-fluoride PET/CT over dual-phase bone scintigraphy in evaluation and management of lesions causing foot and ankle pain, *Ann Nucl Med* 29(3):302-312, 2015.
310. Lofgren J, Mortensen J, Rasmussen SH, et al: A Prospective Study Comparing (99m)Tc-Hydroxyethylene-Diphosphonate Planar Bone Scintigraphy and Whole-Body SPECT/CT with (18)F-Fluoride PET/CT and (18)F-Fluoride PET/MRI for Diagnosing Bone Metastases, *J Nucl Med* 58(11):1778-1785, 2017.

62 Dianas terapéuticas de los prostanoides

LESLIE J. CROFFORD

PUNTOS CLAVE

- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son compuestos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos eficaces.
- Apenas hay diferencias en la eficacia de los distintos AINE, pero las características farmacológicas de cada fármaco, como potencia, semivida e inhibición relativa de la ciclooxigenasa (COX) 1 y la COX-2, son importantes para la toxicidad.
- El ácido acetilsalicílico (AAS) es un AINE usado a dosis bajas en la prevención de enfermedades cardiovasculares. La administración conjunta de AAS y AINE se asocia a mayor toxicidad digestiva, y el uso concomitante de algunos AINE con el AAS podría asociarse a resistencia al AAS.
- Los AINE se asocian con riesgo de úlceras y hemorragias digestivas. Hay que detectar los factores de riesgo de toxicidad específicos de cada paciente para aplicar estrategias de reducción del riesgo.
- Los AINE se asocian con un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares. Los clínicos deben conocer los factores de riesgo cardiovascular y evitar la prescripción de AINE, o bien usar una pauta intermitente, dosis bajas o fármacos de semivida corta.
- Se recomienda el control periódico de la presión arterial, de la hemoglobina, de los electrolitos y de la función renal y hepática, especialmente en pacientes ancianos.

Introducción

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es ubicuo en la medicina clínica por su eficacia como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Los AINE son muy variables en cuanto a su composición química, pero comparten la propiedad de bloquear la producción de prostaglandinas (PG). Este efecto lo consiguen gracias a la inhibición de la enzima PG G/H sintasa (PGHS), también conocida como *ciclooxigenasa* (COX).

Los efectos clínicos de los AINE se evalúan no solo por sus propiedades farmacológicas específicas, sino también por sus efectos sobre las distintas isoformas de la COX, la COX-1 y la COX-2. Estas isoformas cumplen funciones biológicas diferentes, puesto que la COX-1 se expresa en condiciones basales y está implicada en la biosíntesis de PG que realizan funciones homeostáticas, mientras que la expresión de la COX-2 aumenta en la inflamación y en otras situaciones patológicas. La inhibición de la COX-2 por los AINE bloquea la producción de PG en zonas de inflamación, mientras que la inhibición de la COX-1 en otros tejidos, especialmente en las plaquetas y en la mucosa gastroduodenal, puede provocar efectos adversos frecuentes de los AINE, como hemorragias, hematomas y úlceras digestivas.

Además de su uso en personas con artritis reumatoide (AR) y artrosis, los AINE se emplean generalizadamente en el tratamiento sintomático del dolor agudo y crónico asociado a otras enfermedades reumáticas. El ácido acetilsalicílico (AAS), que tiene propiedades únicas entre los AINE, lo toman millones de personas para la prevención primaria y secundaria de trombosis cardiovasculares. A la luz del uso generalizado de estos fármacos en enfermedades frecuentes, cuya prevalencia probablemente aumentará por el envejecimiento de la población, resulta sumamente importante reconocer los efectos adversos potenciales y las interacciones farmacológicas asociadas a los AINE.

Este capítulo se ocupa del AAS y otros AINE sobre la base de su estructura química, sus propiedades farmacológicas y la inhibición relativa de la COX-1 y la COX-2. Una atención especial a los posibles efectos adversos de los AINE específicos en pacientes concretos facilitará el uso de estos fármacos de la forma más segura posible. El *paracetamol,* un antipirético y analgésico sin actividad antiinflamatoria, inhibe las enzimas COX por un mecanismo distinto del de los AINE y también será descrito.

Historia

Las plantas que contienen salicilatos han sido usadas desde la Antigüedad para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre. Hace unos 3.500 años, en el antiguo Egipto, en el papiro Ebers se recomendaba una decocción de hojas de mirto secas aplicada sobre el abdomen y la espalda para aliviar dolores reumáticos. Hipócrates, 1.000 años después, abogaba por extractos de álamo para tratar enfermedades oculares y por la corteza de sauce con el fin de aliviar la fiebre y el dolor del parto. Durante el Imperio Romano era muy frecuente el uso de tratamientos botánicos, como la corteza de sauce para el dolor y la inflamación. Las plantas con salicilato se usaban medicinalmente en China y otras partes de Asia. Además, las poblaciones indígenas de Norteamérica conocían los efectos curativos de otras plantas. Ya en el siglo VI d. C. se empleaban extractos de narciso de otoño para tratar la gota aguda[1].

La primera descripción moderna de las aplicaciones terapéuticas de plantas que contienen salicilatos fue la comunicada a la Royal Society of London por el reverendo Edward Stone, quien relató el uso eficaz de corteza de sauce seca para la fiebre[1]. En este primer «estudio clínico», una libra de corteza fue secada, pulverizada y mezclada con té, cerveza o agua en 50 personas con fiebre. Stone descubrió que un

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

dram (1 dram = 1,8 g) curaba la fiebre. En 1763, Stone escribió: «Para publicar este útil específico, no tengo más motivos que este pueda ser sometido a un estudio justo y completo en toda su variedad de circunstancias y situaciones, y permitir que el mundo coseche los beneficios derivados de él».

En 1860 se sintetizó químicamente el ácido salicílico, lo que llevó a su uso generalizado como antiséptico externo, antipirético y analgésico[1]. El sabor amargo del ácido salicílico obligó al químico Felix Hoffmann a sintetizar el AAS, de mejor sabor. Tras una demostración de sus efectos antiinflamatorios, el Dr. Heinrich Dreser de Bayer introdujo este compuesto en la medicina en 1899 como «Aspirin» y continúa siendo el fármaco más usado del mundo[1]. En 1929 se identificó al salicilato como ingrediente activo de la corteza de sauce.

La fenilbutazona llegó a la práctica clínica en 1949 y le siguieron la indometacina, los fenamatos, el naproxeno y otros. A pesar de la diversidad de sus estructuras químicas, estos fármacos compartían propiedades terapéuticas con el AAS. Además, los efectos adversos, como molestias gástricas, úlceras y hemorragias digestivas, hipertensión, edema y daño renal, eran comunes a todos estos medicamentos. En 1971 se descubrió que todos esos compuestos actuaban inhibiendo la biosíntesis de PG, encontrándose así la explicación unificadora de sus acciones terapéuticas y la base de su agrupación como AINE[1].

La COX fue aislada en 1976 del retículo endoplasmático de células que sintetizan PG[2,3]. No obstante, varios grupos de investigadores especularon con la existencia de una segunda enzima COX por la biología observada. En 1990, los investigadores demostraron que el lipopolisacárido (LPS) bacteriano aumentaba la síntesis de PG en monocitos humanos *in vitro* y en macrófagos peritoneales de ratón *in vivo,* pero solo el aumento inducido por el LPS era inhibido por dexametasona y requería la síntesis *de novo* de proteína COX «nueva»[4]. Esta observación constituyó la base del concepto de las formas «constitutiva» e «inducible» de la COX. Poco después, varios investigadores que trabajaban en distintos sistemas comunicaron el descubrimiento de una segunda forma inducible de COX[3]. Los autores, que continuaron clonando el gen y deduciendo su estructura, encontraron que el producto del gen era homólogo solo a la COX y no a ninguna otra proteína conocida. La observación de que los glucocorticoides inhibían la expresión de la COX-2 tras un estímulo proinflamatorio revelaba el nexo entre las acciones antiinflamatorias de los AINE y los glucocorticoides.

Debido a la predicción de que la inhibición de la COX-2 bloquearía la biosíntesis de PG implicadas en la respuesta inflamatoria, pero no la de las necesarias para la homeostasis, se hicieron grandes esfuerzos por desarrollar fármacos que inhibieran selectivamente la COX-2 sin afectar a la COX-1, con el convencimiento de que estos medicamentos tendrían eficacia clínica sin efectos adversos[2,5]. La identificación de nuevos fármacos que inhibían diferencialmente la COX-2 respecto a la COX-1 se logró rápidamente, a medida que la actividad de los AINE existentes se medía en las dos isoformas de la COX, y las estructuras cristalinas revelaron diferencias en las estructuras proteínicas sobre las cuales podía basarse el desarrollo de nuevos fármacos[5,6].

Cien años después de la introducción del AAS y 10 años después del descubrimiento de la COX-2 se sintetizaron los inhibidores selectivos de la COX-2, celecoxib y rofecoxib. En los estudios clínicos, los perfiles de seguridad y eficacia de estos fármacos y de otros relacionados demostraron ser alentadores, y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó posteriormente estos AINE selectivos de la COX-2 para el tratamiento de la artritis y el dolor. Tras su introducción en la práctica clínica, sin embargo, fue evidente que los AINE más selectivos de la COX-2, especialmente el rofecoxib, se asociaban a episodios cardiovasculares adversos con más frecuencia que los AINE clásicos[7]. Este hallazgo motivó la retirada voluntaria del mercado del rofecoxib y de otros AINE selectivos de la COX-2. El debate sobre los riesgos relativos de los distintos AINE en sistemas de órganos específicos continúa en la actualidad.

Mecanismo de acción

Inhibición de la ciclooxigenasa

Todos los AINE son inhibidores sintéticos de la zona activa de la COX, pero hay diferencias mecanicistas sutiles en la forma en la que cada AINE interacciona y se une con la zona activa, que son las responsables de parte de las diferencias de sus características farmacológicas[8]. El AAS es el único modificador covalente e irreversible de la COX-1 y la COX-2, mientras que todos los demás AINE son inhibidores competitivos que compiten con el ácido araquidónico (AA) por unirse a la zona activa. Los inhibidores competitivos se subdividen según si se unen a la zona activa COX dependiente o independientemente del tiempo.

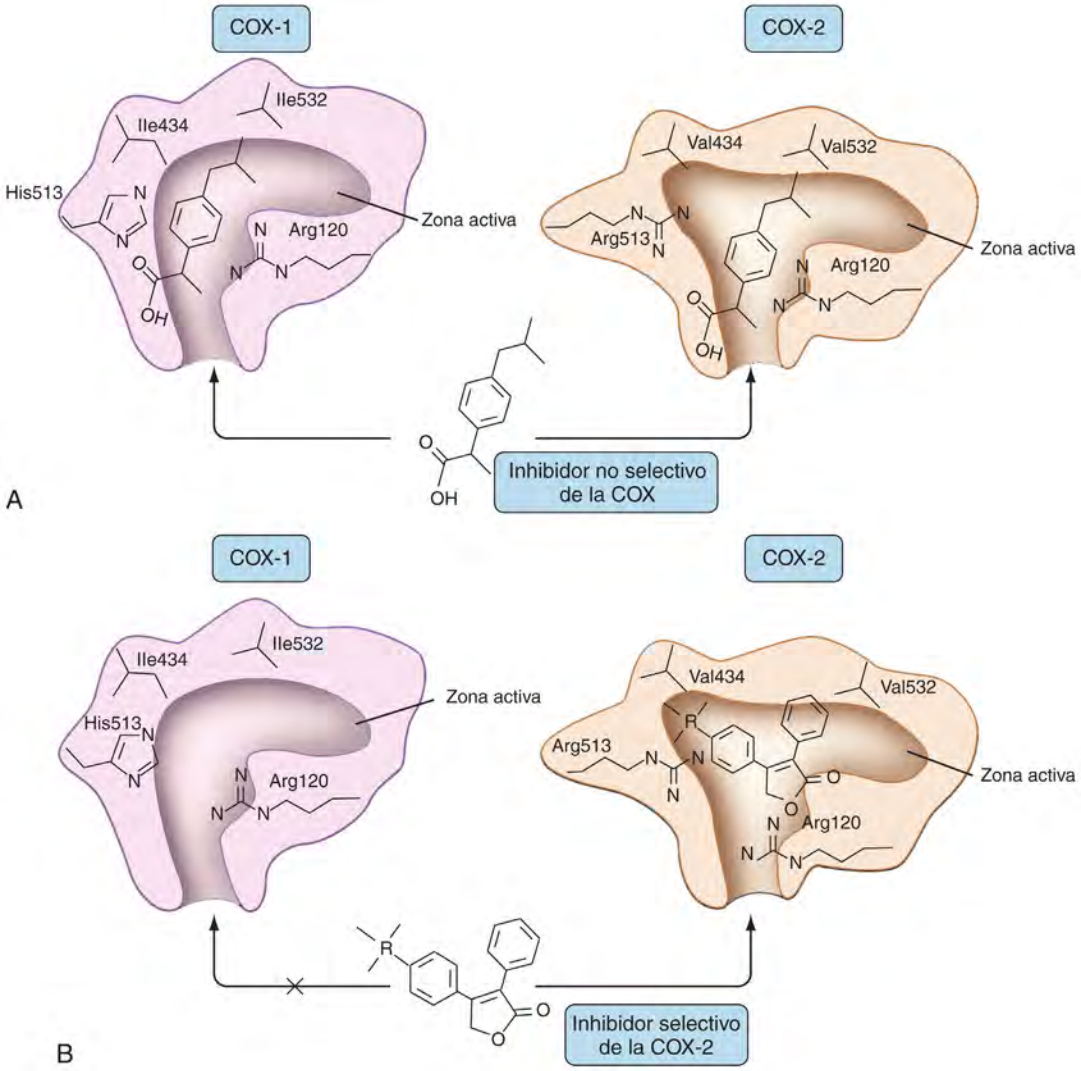
Los estudios cristalográficos han demostrado cómo el AAS acetila la serina 530 de la COX-1. Del mismo modo que otros AINE, el AAS difunde en la zona activa de la COX-1 en la boca del canal y se desplaza a la constricción creada por la arginina 120, donde está en la mejor orientación para transacetilar a la serina 530, lo que provoca la inhibición completa e irreversible de la COX-1[9]. En la COX-2, el canal de la zona activa es mayor que el de la COX-1, la orientación del AAS hacia la serina 530 no es tan buena y la eficiencia de transacetilación de la COX-2 es 10-100 veces menor que la de la COX-1. El AAS también es capaz de «estimular» a la COX-2 a alterar su actividad catalítica para producir 15 R-hidroxieicosatetraenoico (HETE) y lipoxinas a partir del AA y generar lípidos antiinflamatorios de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega (ω) 3[10].

El tiempo que tarda un AINE en inhibir la zona activa COX respecto a lo que le lleva salir del canal COX es un factor fundamental en la inhibición de la COX[11]. Fármacos como el ibuprofeno muestran velocidades tan rápidas que básicamente inhiben la COX al instante, pero pueden ser retirados de la zona activa COX igual de rápido cuando las concentraciones del fármaco disminuyen. Para que el ibuprofeno bloquee la actividad catalítica, tienen que estar inhibidos ambos monómeros de la COX[12]. Por el contrario, la indometacina y el diclofenaco son inhibidores alostéricos dependientes del tiempo y tardan varios segundos o minutos en unirse a la zona activa COX; solo tienen que bloquear uno de los monómeros de la COX para inhibir por completo la actividad catalítica[12]. Estos AINE también necesitan horas para salir de la zona activa COX. Inicialmente, la mayoría de los AINE clásicos dependientes del tiempo forman un complejo laxo con la zona activa COX antes de establecer una interacción más fuerte. Este complejo está limitado por el tiempo que tarda el fármaco en orientarse correctamente dentro del canal COX en la arginina 120, el punto de constricción en el canal COX. Esta orientación puede suponer un cambio de conformación hacia el «estado abierto» para permitir que el fármaco acceda a la parte superior de la zona catalítica COX.

Fármacos como la indometacina y el flurbiprofeno forman un puente salino entre el carboxilato del AINE y el guanidino de la arginina 120. Las interacciones hidrófobas entre los anillos aromáticos y los aminoácidos hidrófobos del canal ayudan a la unión. Esas interacciones en el punto de constricción del canal bloquean por completo la entrada del sustrato a la zona activa[13]. El diclofenaco interacciona con la serina 530, no con la arginina 120, pero bloquea también la entrada del sustrato[14].

Selectividad para la COX-2

Otros AINE (meloxicam, nimesulida y etodolaco) muestran alguna selectividad para inhibir la COX-2 en comparación con la COX-1. Tras el descubrimiento de la COX-2, los intentos de mejorar aún más la selectividad de la COX-2 llevaron al desarrollo de celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. Los prototipos de AINE selectivos de la COX-2, celecoxib y rofecoxib, son compuestos diarilo que contienen una sulfonamida (celecoxib) y metilsulfona (rofecoxib) en lugar de un grupo carboxilo. Ambos fármacos son inhibidores



• **Fig. 62.1** Canales de unión al sustrato de la ciclooxigenasa (COX) 1 y la COX-2. Dibujo esquemático de las diferencias estructurales entre los canales de unión al sustrato de la COX-1 y la COX-2 que permitieron el diseño de los inhibidores selectivos. Los residuos de aminoácidos Arg513, Val523 y Val532 forman un bolsillo lateral en la COX-2 que no existe en la COX-1. (A) Los inhibidores no selectivos tienen acceso a los canales de unión de ambas isoformas. (B) Los residuos más voluminosos de la COX-1, Ile434, His513 e Ile532, obstruyen el acceso de las voluminosas cadenas laterales de los coxibs. (Tomado de Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 116:4-15, 2006.)

débiles independientes del tiempo de la COX-1, pero inhibidores fuertes dependientes del tiempo de la COX-2 que requieren entrar en el bolsillo catalítico y una unión estabilizada a este. Puesto que estos compuestos carecen de grupo carboxilo, la arginina 120 no participa, pero múltiples hidrógenos y otras uniones hidrófobas estabilizan los fármacos en la zona catalítica. El anillo fenilo, que contiene azufre de los AINE selectivos de la COX-2, resulta fundamental en la estabilidad de la unión al ocupar el bolsillo lateral hidrófobo característico de la zona catalítica de la COX-2. Si este bolsillo lateral es eliminado por mutaciones, se pierde toda la selectividad de las isoenzimas (fig. 62.1)[6].

Con más frecuencia, la selectividad de las isoenzimas COX queda definida por el uso de la concentración de fármaco necesaria para inhibir la producción de PG al 50% (concentración inhibidora [CI] 50). Es posible calcular cocientes usando los valores obtenidos de las CI50 de la COX-1 en comparación con las CI50 de la COX-2 y emplear estos cocientes como medida estándar con vistas a la comparación de los grados de selectividad de un AINE concreto respecto a una u otra isoforma de la COX[15]. No obstante, los sistemas de análisis de las PG pueden variar enormemente, lo que dificulta la comparación directa de resultados de estudios que emplean distintos sistemas. Con el fin de sortear estos problemas, la mayoría de los clínicos han aceptado el uso del análisis *in vitro* en sangre completa para comparar las selectividades de los AINE. En este sistema, la inhibición de la COX-1 se valora en función de la reducción del tromboxano fabricado por las plaquetas tras la formación del coágulo. La inhibición de la COX-2 se basa en la inhibición de la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2) en una muestra de sangre heparinizada tras la estimulación con LPS. Un AINE selectivo de la COX-2 carece de efecto inhibidor sobre la COX-1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plaquetaria en concentraciones iguales o superiores a las que inhiben al máximo la COX-2[5,16].

Mecanismos de acción independientes de la ciclooxigenasa

En concentraciones elevadas, no fisiológicas, algunos AINE al parecer ejercen efectos sobre vías celulares *in vitro* independientes de la inhibición de la COX. Debido a las altas dosis de fármaco necesarias y al uso de sistemas *in vitro,* la relevancia de estos efectos para la actividad *in vivo* es incierta. Algunos AINE inhiben las fosfodiesterasas asociadas al metabolismo de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) causando un aumento de la concentración intracelular de AMPc y la inhibición general consiguiente de las respuestas de linfocitos en sangre periférica a la estimulación por mitógenos, la migración de monocitos y neutrófilos, y la agregación de neutrófilos[17]. Los AINE disminuyen los radicales libres, inhiben la producción de superóxido por parte de los neutrófilos polimorfonucleares, reducen la actividad fosfolipasa C de las células mononucleares e inhiben la óxido nítrico (NO) sintasa inducible. El salicilato sódico y el AAS inhiben la activación del factor nuclear κB (NF-κB), al igual que algunos enantiómeros inactivos del flurbiprofeno. Algunos trabajos indican que otras moléculas de señalización celular, como las proteína cinasas activadas por mitógenos y el factor de transcripción activador de proteína (AP) 1, podrían ser moduladas también por los AINE. Algunos AINE se unen y activan a miembros de la familia del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y a otros receptores intracelulares. Se cree que la activación del PPAR es un mediador de actividades antiinflamatorias. Los AINE ácidos no selectivos, como el salicilato, el ibuprofeno y el diclofenaco, no así los fármacos no ácidos, activan la proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK)[18]. Los inhibidores selectivos de la COX-2 tal vez posean características estructurales únicas que promueven actividades independientes de la COX, como la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la antiangiogenia[19].

Mecanismo del paracetamol y otros analgésicos antipiréticos

El paracetamol y la dipirona mejoran el dolor y la fiebre, pero no son antiinflamatorios. Siguen sin estar claros los mecanismos exactos subyacentes a los efectos de estos fármacos. En la década de 1970 se propuso que el paracetamol funcionaba por medio de una acción «central» inhibiendo la actividad COX principalmente en el encéfalo y no en los tejidos periféricos, ya que no es ácido y podía atravesar la barrera hematoencefálica[20]. El paracetamol inhibe la COX-1 y la COX-2, pero de forma variable, dependiendo del tipo de célula y de tejido. El paracetamol no parece inhibir mediante la interacción con la zona activa COX, sino que sirve de cosustrato reductor para la zona peroxidasa. El tono de peróxidos de células y tejidos *in vivo* podría ser responsable de la especificidad del inhibidor, de modo que las plaquetas y los macrófagos activados son resistentes a la acción del paracetamol, mientras que las células del endotelio vascular son sensibles a sus efectos inhibidores de la COX. Además, la potencia inhibidora del paracetamol está determinada por la concentración de la enzima COX[20]. Este fenómeno tal vez sea un factor adicional que explique la ausencia de efectos antiinflamatorios clínicos, ya que la inflamación se asocia a una expresión notablemente aumentada de la enzima COX-2. Con el descubrimiento de una variante de procesamiento alternativo de la COX-1 y los estudios que muestran que se expresa abundantemente en el encéfalo y es más sensible a la inhibición por el paracetamol, algunos investigadores propusieron que las acciones analgésicas y antipiréticas del paracetamol podrían explicarse por su capacidad de inhibir las variantes de procesamiento alternativo de la COX-1 (denominadas COX-3 por parte de algunos investigadores, a pesar de que esta variante no surge de un gen exclusivo)[21]. No obstante, estudios más recientes han descartado este mecanismo para explicar los efectos del paracetamol[20,22].

El salicilato tiene actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, pero, al igual que el paracetamol y a diferencia del AAS, es un mal inhibidor de la COX. El salicilato también activa la actividad COX si las concentraciones de sustrato son bajas y es dependiente, asimismo, del estado oxidativo de la enzima, lo que sugiere que este fármaco podría inhibir la COX por mecanismos relacionados con la oxidorreducción[23].

Farmacología y dosis

Clasificación

Los AINE se clasifican, por lo general, según sus estructuras químicas, su semivida plasmática y la selectividad para la COX-1/COX-2 (tabla 62.1 y fig. 62.2). La tabla 62.1 muestra una lista representativa de los AINE habituales, sus formulaciones, sus dosis, sus semividas y las precauciones. Estructuralmente, la mayoría de los AINE son ácidos orgánicos con valores bajos de pK que les facilitan su acumulación en las células presentes en las zonas de inflamación, áreas que suelen mostrar cifras de pH más bajas que los tejidos no afectados. La persistencia de los AINE en el líquido sinovial se asocia a un efecto terapéutico mantenido, a pesar de su eliminación relativamente rápida del plasma, la pared vascular y los riñones[24]. Habitualmente existe una relación directa entre el pK bajo y una semivida corta, pero hay excepciones, como la nabumetona, no ácida. La clasificación de los AINE según su semivida plasmática puede ser problemática para el tratamiento de la inflamación articular, ya que estos fármacos tienden a acumularse en el líquido sinovial, donde es posible que las concentraciones del compuesto permanezcan más estables que en el plasma. Potencialmente, los AINE de semivida corta podrían administrarse con menos frecuencia que la indicada por su semivida plasmática. Los AINE con semividas mayores requieren más tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas del estado estacionario. Es posible administrar los fármacos con una semivida superior a 12 h una o dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas aumentan desde unos días hasta varias semanas (según la semivida concreta), pero tienden a mantenerse constantes entre las dosis. Los AINE con semividas mayores también permiten que las concentraciones del fármaco en el plasma se equilibren con las del líquido sinovial, aunque la concentración total del fármaco, unido y no unido, suele ser menor en el líquido sinovial que en el plasma. No obstante, los AINE con semividas más largas o las formulaciones de liberación prolongada podrían asociarse a una tendencia mayor de efectos adversos[25]. La selectividad para la isoenzima COX probablemente sea un factor clave a la hora de determinar el riesgo digestivo y cardiovascular relativo, que también debe tenerse en cuenta, además de las otras propiedades farmacológicas de cada AINE[15].

Metabolismo de los AINE

Casi todos los AINE están unidos a proteínas plasmáticas en más del 90%. Si la concentración del fármaco total aumenta por encima del punto en el cual se saturan las zonas de unión de la albúmina, las concentraciones del fármaco libre biológicamente activo aumentan desproporcionadamente respecto a la concentración del fármaco total. La eliminación de los AINE suele ser por metabolismo hepático, con producción de metabolitos inactivos excretados por la bilis y la orina. La mayoría de los AINE se metabolizan por medio del sistema oxidasa de función mixta que contiene citocromo P450 microsómico. Los AINE son metabolizados, sobre todo, por CYP3A, CYP2C9 o ambos. No obstante, algunos son metabolizados por otras enzimas hepáticas citosólicas.

TABLA 62.1 Antiinflamatorios no esteroideos habituales

Fármacos	Formulaciones disponibles (mg)	Dosis máxima diaria (mg)	Tmáx. (h)	Semivida (h)	Ajuste de dosis o precauciones especiales
Ácidos salicílicos					
Ácido acetilsalicílico	Comp.: 81, 165, 325, 500, 650 Niños: 81 Supositorios: 120, 200, 300, 600	3.000	0,5	4-6	Reduzca la dosis al 50% en pacientes con insuficiencia hepática o renal
Salsalato	Cáp.: 500 Comp.: 500, 750	3.000	1,4	1	
Diflunisal	Comp.: 250, 500	1.500	2-3	7-15	Reduzca la dosis al 50% en pacientes con insuficiencia renal
Ácidos acéticos					
Diclofenaco	Comp.: 25, 50, 75 Liberación prolongada: 100	225	1-2	2	Incidencia de elevación de las transaminasas mayor que con otros AINE
Diclofenaco + misoprostol	Comp.: 50 o 75 más misoprostol 200 µg	200	1-2	2	Incidencia de elevación de las transaminasas mayor que con otros AINE
Indometacina	Cáp.: 25, 50 Liberación mantenida: 75 Suspensión oral: 25 mg/5 ml Supositorios: 50	200	1-4	2-13	Aprobado para el tratamiento del conducto arterioso abierto
Sulindaco	Comp.: 150, 200	400	2-4	16	Profármaco metabolizado al compuesto activo Reduzca la dosis en pacientes con nefropatía y hepatopatía y en pacientes ancianos
Ketorolaco	i.m./i.v.: 15 o 30 mg/ml Comp.: 10	120 i.v./i.m. 40 mg v.o.	0,3-1	4-6	Reduzca la dosis al 50% en pacientes con insuficiencia renal y en ancianos No use >5 días
Tolmetina	Comp.: 200, 600 Cáp.: 400	1.800	0,5-1	1-1,5	
Etodolaco	Cáp.: 200, 300 Comp.: 400 Liberación prolongada: 400, 500, 600	1.200	1-2	6-7	
Ácidos propiónicos					
Ibuprofeno	Comp.: 200 (VSR), 300, 400, 600, 800	3.200	1-2	2	Evite su uso en pacientes con hepatopatía grave

(Continúa)

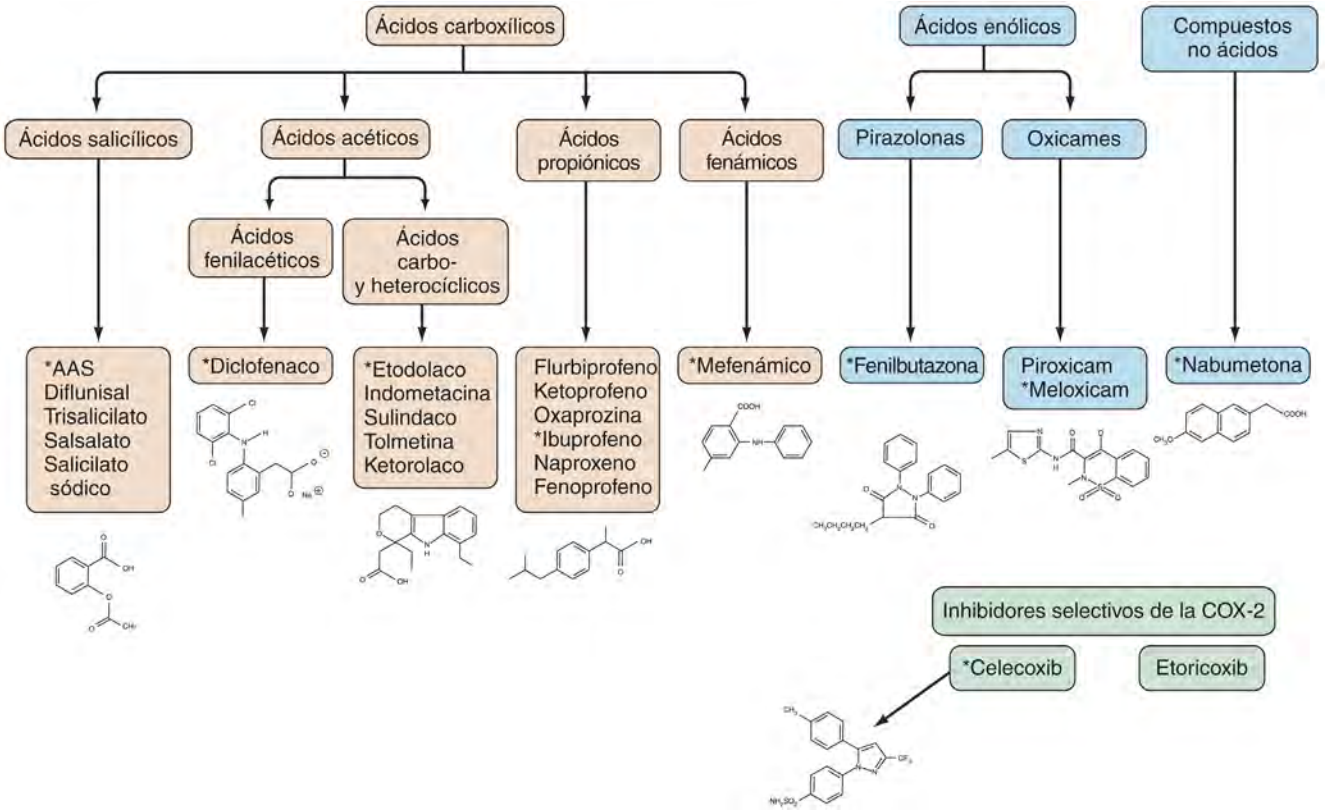
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 62.1 **Antiinflamatorios no esteroideos habituales *(cont.)***

Fármacos	Formulaciones disponibles (mg)	Dosis máxima diaria (mg)	Tmáx. (h)	Semivida (h)	Ajuste de dosis o precauciones especiales
Naproxeno	Comp.: 125 (VSR), 250, 375, 500 Liberación mantenida: 375, 500 Suspensión: 125 mg/5 ml	1.375	2-4	12-15	Reduzca la dosis en pacientes con nefropatía y hepatopatía y en pacientes ancianos
Fenoprofeno	Cáp.: 200, 300, 600	3.200	1-2	2-3	Nefropatía idiosincrásica más frecuente que con los demás AINE
Ketoprofeno	Comp.: 12,5 (VSR) Cáp.: 25, 50, 75 Liberación mantenida: 100, 150, 200	300	0,5-2	2-4	Reduzca la dosis en pacientes con nefropatía y hepatopatía graves y en pacientes ancianos
Flurbiprofeno	Comp.: 50, 100	300	1,5-2	3-4	
Oxaprozina	Comp.: 600	1.800 o 26 mg/kg/día	3-6	49-60	Reduzca la dosis en pacientes con insuficiencia renal y en los que pesan <50 kg
Ácidos fenámicos					
Meclofenamato	Cáp.: 50, 100	400	0,5	2-3	
Oxicames					
Piroxicam	Cáp.: 10, 20	20	2-5	3-86	Reduzca la dosis en pacientes con hepatopatía y en pacientes ancianos
Meloxicam	Tab.: 7,5, 15	15	5-6	20	
Compuestos no ácidos					
Nabumetona	Comp.: 500, 750	2.000	3-6	24	Los alimentos aumentan la concentración máxima Reduzca la dosis en pacientes con nefropatía Evite en pacientes con hepatopatía grave Limite la dosis a 1 g/día en pacientes ancianos
Inhibidores selectivos de la COX-2					
Celecoxib	Cáp.: 100, 200, 400	400 (800 mg en la PAF)	3	11	Contraindicado en personas con alergia a sulfonamidas
Etoricoxib[a]	Comp.: 60, 90, 120	120	1-1,5	22	Contraindicado en pacientes con nefropatía o hepatopatía graves Cautela en pacientes con afectación leve o moderada

[a]No aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU.

COX-2, ciclooxigenasa 2; *i.m./i.v.,* intramuscular/intravenosa; *PAF,* poliposis adenomatosa familiar; *Tmáx.,* tiempo de concentración máxima; *v.o.,* vía oral; *VSR,* vendido sin receta.



● **Fig. 62.2** Clasificación y estructuras representativas de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos y de los AINE selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). *Estructuras de algunos AINE de cada subgrupo. *AAS,* ácido acetilsalicílico.

Metabolismo del salicilato y resistencia al ácido acetilsalicílico

Los salicilatos son acetilados (p. ej., AAS) o no acetilados (p. ej., salicilato sódico, salicilato de colina, trisalicilato de colina y magnesio, y ácido salicilsalicílico)[23]. Aunque los salicilatos no acetilados solo inhiben débilmente a la COX *in vitro,* son capaces de reducir la inflamación *in vivo.* Tras su administración por vía oral, el AAS atraviesa la mucosa gástrica o del intestino delgado con una biodisponibilidad del 40-50%[26]. Se produce una hidrólisis sustancial a ácido salicílico por las esterasas plasmáticas y endoteliales antes de entrar a la circulación sistémica. La semivida plasmática es de, aproximadamente, 15-20 min en función de la dosis. Aproximadamente, el 50% del AAS absorbido se conjuga durante el metabolismo de primer paso hepático. La inhibición de la COX-1 plaquetaria ocurre fundamentalmente en la circulación portal. Parece que se necesita una inhibición de más del 95% del tromboxano A_2 (TXA_2) producido por la COX-1 para inhibir la agregación plaquetaria.

Las diferencias en la formulación de los salicilatos afectan a sus propiedades de absorción, no así a su biodisponibilidad. Los comprimidos de AAS tamponados contienen antiácidos que aumentan el pH del microambiente, mientras que la cubierta entérica ralentiza la absorción. La biodisponibilidad de los supositorios rectales de AAS aumenta con el tiempo de retención. Los salicilatos se unen fundamentalmente a la albúmina y se difunden rápidamente a la mayoría de los líquidos corporales. El salicilato es metabolizado principalmente por el hígado y excretado primariamente por el riñón. En el riñón, el salicilato y sus metabolitos son filtrados libremente por el glomérulo y, después, son reabsorbidos y secretados por los túbulos. No obstante, las concentraciones séricas de salicilato no suelen correlacionarse bien con la dosis y pequeños aumentos de dosis podrían producir incrementos desproporcionados de las concentraciones séricas. La tasa de eliminación del fármaco depende de la concentración sérica. Los factores principales que regulan las concentraciones del salicilato en el suero son el pH urinario y la actividad de enzimas metabólicas.

El término *resistencia al AAS* se usa, en términos generales, para describir el fracaso del AAS para impedir un proceso trombótico, ya sea como resultado de resistencia farmacológica a los efectos antiagregantes del AAS o de la incapacidad del AAS para superar la trombofilia en un contexto clínico determinado[27]. Una definición más precisa se centra en la determinación bioquímica usando varios análisis *ex vivo*. La clasificación de la resistencia al AAS puede ser farmacocinética, donde hay un fracaso del AAS *in vivo* para inhibir la agregación y la formación de tromboxano, que se puede revertir añadiendo AAS *in vitro*. Este tipo de resistencia al AAS se puede superar aumentando la dosis. La resistencia farmacodinámica es un fracaso del AAS *in vivo* e *in vitro* para inhibir la agregación y la formación de tromboxano. La pseudorresistencia es un fracaso del AAS *in vivo* e *in vitro* para inhibir la agregación, a pesar de la inhibición adecuada de la formación de tromboxano. Los mecanismos implicados en la resistencia al tratamiento con AAS pueden consistir en una absorción deficiente debida a interacciones con fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), el metabolismo mediado por esterasas, la interferencia de los AINE con la unión de la COX-1 o polimorfismos de la COX-1, la regeneración de la COX-1 plaquetaria o la existencia de fuentes alternativas de TXA_2, o activación plaquetaria independiente de TXA_2[26].

Variabilidad farmacológica

Los distintos pacientes pueden responder al mismo AINE de diversas maneras y la base de esta variabilidad individual continúa siendo incierta. Varios factores farmacológicos relacionados con los AINE podrían influir en esta variabilidad, como la respuesta de dosis, la semivida plasmática, la conversión enantiomérica, la excreción urinaria y la variación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

farmacodinámica[24]. Otros factores importantes del fármaco son la unión a proteínas, el perfil metabólico del compuesto y el porcentaje del fármaco disponible como enantiómero activo *(S)*. Algunos AINE existen en forma de dos enantiómeros; entre estos AINE están los derivados del ácido propiónico, ibuprofeno, ketoprofeno y flurbiprofeno presentes como mezclas de enantiómeros inactivos *(R)* y activos *(S)*. La conversión del AINE ácido propiónico del enantiómero inactivo *(R)* al activo *(S)* tiene lugar *in vivo* en grados variables, lo que aporta cierta base a la variabilidad en la respuesta de los pacientes. También hay variabilidad genética en las enzimas metabólicas del citocromo P450 y, en consecuencia, algunas personas o grupos étnicos metabolizan los fármacos más despacio; por ejemplo, los asiáticos suelen experimentar un metabolismo lento a través de la vía del CYP2C9. Se han descrito varios polimorfismos de nucleótido único en la secuencia genética del *CYP2C9* y el producto de uno de estos genes modificados, el CYP2C9*2, se asocia a un metabolismo reducido del celecoxib y el consiguiente aumento en la concentración plasmática del fármaco[24]. Por último, la farmacocinética de algunos AINE resulta afectada por hepatopatías, enfermedades renales o edad avanzada.

Vías de administración de fármacos

Los AINE se fabrican en distintas formulaciones, como preparados intravenosos, fórmulas orales de liberación prolongada y mantenida; preparaciones tópicas en distintas formas, como gel y parche, y supositorios. Con el objetivo de reducir la toxicidad del AINE, pero manteniendo la llegada del fármaco a una zona específica, se sigue trabajando en modificar la formulación del fármaco y los sistemas de administración. Nanopartículas, liposomas y microesferas están en investigación para permitir reducciones de dosis y el acceso específico a sus dianas. Las estrategias de la encapsulación deben tener en cuenta la selección del tipo de transportador y el método de la encapsulación, y la mayoría se realizan a escala nanométrica (1-100 nm, al menos en una dimensión)[28].

Las formulaciones tópicas de AINE se desarrollaron con el fin de reducir la exposición sistémica, pero preservando la eficacia. El diclofenaco, por ejemplo, está disponible en solución, gel y parche. Los efectos sistémicos son directamente proporcionales a la superficie y este método de administración da lugar a una concentración sistémica de diclofenaco relativamente estable, comparado con la vía oral[29].

Combinaciones de fármacos y profármacos

Los AINE también se han combinado con compuestos con efectos gastroprotectores en forma de «polipíldoras» comercializadas actualmente. Esta estrategia podría aumentar el cumplimiento con medicamentos protectores eficaces, reduciendo así los efectos adversos en la práctica clínica. La combinación de diclofenaco con el análogo sintético de PGE_1, misoprostol, reduce el riesgo de úlcera péptica y de lesión de la mucosa relacionado con los AINE, pero la utilidad de la combinación suele verse reducida por los retortijones y la diarrea inducidos por el misoprostol. En estudios poblacionales, la píldora combinada resultaba más eficaz que la prescripción conjunta de diclofenaco y misoprostol para evitar ingresos por enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva. La combinación de naproxeno con cubierta entérica y el IBP esomeprazol, así como la combinación de ibuprofeno con famotidina en un solo comprimido ha sido aprobada por la FDA.

Se han probado otras estrategias para mejorar la seguridad, como los AINE de liberación de NO o H_2S, diseñados para liberar moléculas vasodilatadoras que protegen a los sistemas gastrointestinal y cardiovascular de los efectos adversos asociados a los AINE. Estos compuestos no están aprobados por la FDA para el tratamiento de la artritis. Un fármaco, el naproxcinod, se ha estudiado exhaustivamente en pacientes con artrosis, pero no recibió la aprobación de la FDA para esta indicación, ya que no se pudo demostrar su falta de inferioridad frente al naproxeno[30].

Efectos terapéuticos

Efectos antiinflamatorios

Los AINE suelen usarse como compuestos de primera línea para el alivio sintomático de muchos trastornos inflamatorios. En estudios clínicos aleatorizados y doble ciego de artritis inflamatorias, los AINE han sido comparados con placebo, AAS y unos con otros. Los estudios clínicos de eficacia de los AINE en la AR (y la artrosis) suelen emplear un diseño en el cual se suspende el AINE presente y el paciente debe presentar un aumento de los síntomas o un brote para incluirse en el estudio. Aunque las medidas de resultados primarias varían en parte, la mayoría incluyen los parámetros que componen el ACR20 del American College of Rheumatology. Los AINE demuestran fácilmente una eficacia superior a la del placebo en 1-2 semanas en pacientes con AR activa que no estén recibiendo glucocorticoides ni otros antiinflamatorios[31]. Las comparaciones entre sí de AINE tradicionales o de AINE selectivos de la COX-2 a las dosis correctas casi siempre muestran una eficacia comparable. A pesar de la mejoría del dolor y de la rigidez con los AINE, estos compuestos no suelen reducir los reactantes de fase aguda ni modifican la progresión radiográfica. Los efectos antiinflamatorios de los AINE han quedado demostrados, asimismo, en fiebre reumática, AR infantil, espondilitis anquilosante, gota, artrosis y lupus eritematoso sistémico (LES). Aunque no se ha demostrado con tanto rigor, también se acepta su eficacia en el tratamiento de artritis reactivas, la artritis psoriásica, la bursitis aguda y crónica y la tendinitis.

Efectos analgésicos

Casi todos los AINE alivian el dolor con dosis sustancialmente menores a las necesarias para suprimir la inflamación. La acción analgésica de los AINE se debe a la inhibición de la producción de PG en tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (SNC). En la periferia, las PG no inducen dolor por sí mismas; más bien, sensibilizan a los nociceptores periféricos a los efectos de mediadores, como bradicinina o histamina[32]. Las PG liberadas en la inflamación o en otros traumatismos disminuyen el umbral de activación de los canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina de neuronas sensitivas. En el SNC, donde los AINE y el paracetamol ejercen efectos analgésicos, las PG también son importantes en la sensibilización neuronal. La COX-2 se expresa constitutivamente en el asta dorsal de la médula espinal y su expresión aumenta en la inflamación[32]. La PGE_2 generada centralmente activa a neuronas medulares y también a la microglía que contribuyen al dolor neuropático[33]. Tanto la COX-1 como la COX-2 participan en la nocicepción, como lo demuestran las reducciones del dolor experimental en ratones deficientes en alguna de estas enzimas[34].

Efectos antipiréticos

Los AINE y el paracetamol suprimen eficazmente la fiebre en seres humanos y animales de experimentación. La fiebre es consecuencia de la producción de PG, principalmente PGE_2, por parte de las células del endotelio vascular por medio de la COX-2 y la mPGES-1[35]. Estas PG generan señales neuronales que activan el centro termorregulador en el área preóptica del hipotálamo anterior. La síntesis de PGE_2 es estimulada por pirógenos endógenos (p. ej., IL-1) o exógenos (p. ej., LPS). Los ratones con una deleción de los genes de la COX-2 o de la mPGES-1 no logran desarrollar fiebre en respuesta a estímulos inflamatorios[36].

Apenas hay indicios que indiquen que algún AINE tenga una eficacia superior a los demás como antipirético. Sin embargo, en la fiebre asociada a infecciones víricas debe evitarse el AAS por su asociación a insuficiencia hepatocelular (síndrome de Reye)[37].

Efectos modificadores de la enfermedad y de sus síntomas

Hay pocas pruebas de que los AINE ejerzan efectos modificadores de la enfermedad en la artrosis o la AR, a pesar de los efectos de las PG sobre múltiples tejidos articulares y la mejoría sintomática. En una revisión y un metaanálisis reciente de pacientes con artrosis de rodilla en el que se incluían 27 ensayos controlados aleatorizados y más de 26.000 participantes, se llegó a la conclusión de que los AINE muestran efectos moderados estadísticamente significativos sobre el dolor y la función, que alcanzan su máximo a las 2 semanas y empiezan a declinar al cabo de 8 semanas. La magnitud del efecto sobre los síntomas disminuye con el tiempo y los efectos adversos digestivos aumentan considerablemente ya a las 4 semanas después de iniciado el tratamiento[38]. Una revisión reciente de AINE en pacientes con artrosis llegó a la conclusión de que no hay pruebas sobre la modificación de la enfermedad[39]. Sin embargo, hay algunas pruebas de que los AINE pueden reducir la progresión de la espondiloartritis[40-42]. En una revisión reciente se examinan los beneficios y los perjuicios de los AINE en la espondiloartritis axial (SpAax), observando que los datos de alta calidad señalan que, tanto los AINE tradicionales como los COX-2 selectivos, son eficaces para el tratamiento de la SpAax y los efectos adversos no son diferentes de los derivados del placebo a corto plazo. Además, la eficacia de varios AINE es similar[41]. Los AINE se recomiendan como tratamiento de primera línea para la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial no radiográfica[43,44].

Otros efectos terapéuticos

Efectos antiagregantes

El AAS y los AINE clásicos inhiben la COX-1 plaquetaria en grados variables. Excepto para el AAS, la inhibición de la agregación plaquetaria es reversible y depende de la concentración del fármaco en la plaqueta. El AAS acetila la COX-1 plaquetaria, que no puede sintetizarse de nuevo. El efecto antiagregante de tan solo 80 mg de AAS dura incluso 4-6 días, hasta que la médula ósea sintetiza nuevas plaquetas[45].

De acuerdo con los datos acumulados que muestran su utilidad, la FDA ha aprobado el AAS para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Diversos estudios fundamentales han demostrado que es posible lograr reducciones importantes del infarto de miocardio (IM) no mortal, el accidente cerebrovascular no mortal y la muerte con la administración diaria de 75-325 mg de AAS. Los episodios vasculares mayores pueden reducirse en 10-20 episodios por cada 1.000 pacientes tratados, con un coste de una o dos hemorragias digestivas importantes[46].

En el Nurses Health Study sobre prevención primaria de episodios vasculares mayores, no se observaron descensos de las tasas de IM al usar AAS, 100 mg cada 2 días, mientras que las tasas de hemorragia digestiva aumentaron. Sin embargo, las cifras de accidentes cerebrovasculares disminuyeron de manera importante con este régimen[47]. Varios estudios adicionales a gran escala de prevención primaria se publicaron en 2018 y estudiaban la prevención primaria de incidentes cardiovasculares. Un estudio de participantes con un riesgo de moderado a alto de incidentes cardiovasculares fue incapaz de detectar una reducción considerable de la incidencia de primeros episodios de IM confirmado, accidentes cerebrovasculares, muerte cardiovascular, angina inestable o ataques isquémicos transitorios[48]. El estudio identificaba tasas de episodios menores de las esperadas, reflejando quizás el abordaje moderno de la prevención de enfermedades cardiovasculares. En otro estudio a gran escala de participantes con diabetes, pero sin evidencia de enfermedades cardiovasculares, se apreciaba una reducción de incidentes cardiovasculares a lo largo de 7,4 años[49]. La administración de AAS a personas mayores de 70 años no aportaba ninguna ventaja sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares[50]. No obstante, una revisión sistemática y un metaanálisis que constaba de más de 164.000 participantes, con más de un millón de participantes-años de seguimiento y con la incorporación de resultados de estudios recientes, detectaba una reducción considerable del riesgo absoluto del 38% sobre el criterio compuesto de valoración cardiovascular[51]. Todos los estudios de prevención demuestran un riesgo de hemorragia digestiva significativamente aumentado. Así pues, hay que tener en cuenta los beneficios y los efectos perjudiciales. La U.S. Preventive Services Task Force actualizó sus recomendaciones para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y el cáncer colorrectal en 2016[52]. No había pruebas suficientes para evaluar el balance de los beneficios y los efectos perjudiciales en personas menores de 50 años y en mayores de 70 años, pero recomendaron iniciar un régimen de AAS en adultos de 50-59 años con un riesgo cardiovascular a 10 años del 10% o más, y sin riesgo aumentado de hemorragia, con una expectativa de vida de, al menos, 10 años y dispuestos a tomar dosis diarias bajas de AAS durante, al menos, 10 años. Asimismo, afirmaban que la decisión de iniciar una dosis baja de AAS en personas de 60-69 años debe individualizarse si el valor de los beneficios potenciales supera al de los efectos perjudiciales potenciales.

Quimioprevención del cáncer

Un gran conjunto de estudios epidemiológicos y en animales aporta datos de que una dieta rica en grasas se asocia a riesgo de cáncer. El AA, uno de los ingredientes principales de las grasas de origen animal, y los eicosanoides derivados del AA son contribuyentes importantes al desarrollo de cáncer[53]. Los estudios epidemiológicos a gran escala han indicado hace tiempo que el uso a largo plazo de AINE reduce la incidencia de distintos cánceres, incluidos los de colon, intestino, estómago, mama y vejiga en el 40-50%[53]. Por la capacidad de los AINE de inhibir la COX y la producción de PG, la vía de la COX pasa a estar implicada inmediatamente como pieza importante del proceso patogénico. Sabemos de sobra que los factores de crecimiento, promotores de tumores y oncogenes estimulan la producción de PG a través de la inducción de la COX-2 y que los tejidos tumorígenos humanos muestran una mayor actividad COX en comparación con sus homólogos normales no tumorígenos. La COX-2 está sobreexpresada en el 80% de los tejidos de cáncer colorrectal. De las PG, la PGE_2 es la más abundante en las neoplasias humanas. La enzima mPGES-1 inducible está muy expresada en los tumores y su ausencia suprime la oncogenia en modelos animales. Además, la enzima que metaboliza la PGE_2 intracelular, 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, está ausente con mucha frecuencia en los tumores y los ratones con una supresión genética de esta enzima presentan oncogenia acelerada[53]. Muchos productos naturales, como el resveratrol (vino tinto), las catequinas (té verde) y la curcumina (azafrán), inhiben también la COX, lo que podría ser un importante mecanismo subyacente a sus presuntos efectos de prevención del cáncer[54].

Un estudio de cohortes retrospectivo muestra que el AAS y los AINE clásicos reducen específicamente el riesgo de cáncer en el subgrupo de pacientes cuyos tumores de colon expresan concentraciones más altas de la COX-2[55]. En un metaanálisis de los efectos del AAS (75 mg/día y más, sin dependencia de la dosis) sobre el cáncer, la asignación para recibir el fármaco reducía más del 20% la muerte por cáncer[56]. En el análisis de datos de pacientes concretos, el beneficio respecto a la muerte por cáncer era evidente solo tras 5 años de seguimiento y el beneficio aumentaba con la duración programada del tratamiento del estudio. Los efectos del AAS al parecer eran mayores sobre el cáncer adenomatoso que sobre los demás tipos. Otros estudios demostraron una reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal, especialmente en cánceres del colon proximal[56]. A largo plazo, el AAS a dosis bajas también reduce, aparentemente, el riesgo de cáncer de próstata[57].

Los estudios clínicos también pusieron de manifiesto que los AINE clásicos y selectivos de la COX-2 podían causar la regresión de pólipos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar[58]. Posteriormente, la FDA aprobó el celecoxib para la reducción de pólipos en pacientes con dicha enfermedad. Un estudio prospectivo de prevención primaria de adenomas colorrectales comparando el ácido eicosapentaenoico (EPA) con AAS, solo o combinado, comprobó que ningún producto se asociaba a una reducción del porcentaje de pacientes con, al menos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un adenoma colorrectal en individuos de alto riesgo. Sin embargo, había un efecto sobre la carga del adenoma colorrectal cuantificada por una reducción en el número medio de adenomas por participante[59].

Efectos adversos

Los AINE comparten un grupo común de efectos tóxicos clínicos, aunque la frecuencia de los efectos adversos particulares varía según el compuesto (tabla 62.2). El riesgo de cada AINE está relacionado con sus características farmacológicas, como la biodisponibilidad y la semivida, además de su potencia de inhibición de la COX-1 y la COX-2[15,25,60].

Efectos digestivos

La lesión digestiva es, con mucho, el efecto adverso más frecuente en las personas que toman AINE. Estos fármacos lesionan el aparato gastrointestinal a través de efectos tópicos y sistémicos. Aparte de inhibir la COX-1 y la COX-2, su propiedad fisicoquímica de ácido débil liposoluble les proporciona una acción detergente y les permite interaccionar con fosfolípidos[61]. Los AINE interaccionan con la capa de moco epitelial y con la capa de fosfolípidos de la superficie celular. El moco actúa como lubricante entre el epitelio superficial y el contenido de la luz, limitando el acceso de moléculas hidrófilas grandes, enzimas digestivas y bacterias al epitelio de superficie. El moco funciona también como amortiguador de los ácidos luminales en el estómago. La producción y la secreción de moco está determinada por interacciones entre elementos luminales, como ácido, pepsina y *Helicobacter pylori* en el estómago, o la bilis y las bacterias en el intestino delgado. El moco también sirve de matriz para los fosfolípidos que mantienen la integridad digestiva. Puesto que los AINE disminuyen la hidrofobicidad en la mucosa digestiva, las funciones del moco se ven comprometidas[61]. Los AINE también desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial debido al atrapamiento iónico, lo que conduce a una reducción en la producción de ATP y a la apoptosis de células endoteliales. Los AINE con selectividad COX-2, como el celecoxib, no desacoplan la fosforilación oxidativa[61]. En general, los AINE no ácidos, como nabumetona, etodolaco y celecoxib, no causan lesiones mucosas agudas. La esterificación de AINE ácidos, como sucede con los NO-AINE, suprime la lesión de la mucosa[62].

Sin embargo, cuando se ha producido una lesión mucosa, los AINE inhiben los procesos iniciales necesarios para reparar una lesión superficial, así como los procesos más tardíos de proliferación celular y angiogenia, lo que provoca un retraso en la cicatrización de las úlceras debido a la inhibición de la COX-1 y la COX-2[63]. El mecanismo está relacionado probablemente con la disminución del flujo microvascular y de la porción de moco y con un aumento de la secreción de ácido[61]. Así pues, la lesión tópica provoca las erosiones iniciales de la mucosa al alterar la barrera de las células epiteliales gástricas, pero la depleción de PG es esencial para el desarrollo de úlceras gástricas y duodenales importantes. La integridad de la mucosa defensiva depende de la generación de la PGE_2 y la PGI_1 mediante enzimas COX. La COX-1 se expresa abundantemente en condiciones basales en la mucosa gástrica, mientras que la COX-2 es casi indetectable. Sin embargo, tanto la COX-1 como la COX-2 son reguladas al alza rápidamente tras una lesión o en presencia de úlceras previas[64], lo que podría explicar la observación de que la infección concomitante por *H. pylori* eleva el riesgo de desarrollar úlceras pépticas y aumenta las hemorragias en personas que consumen AINE[65].

Parece que la inhibición concomitante de la COX-1 y la COX-2 se asocia a la mayor propensión a desarrollar úlceras gástricas[25]. Esta observación clínica concuerda con los estudios en animales, que muestran que los ratones carentes de una sola enzima COX o tratados con fármacos que inhiben específicamente la COX-1 o la COX-2 no desarrollan úlceras. Se observan lesiones gástricas graves cuando se bloquean simultáneamente las dos enzimas. Sin embargo, cuando la mucosa gástrica está dañada, la inhibición de la COX-1 o la COX-2 se asocia al desarrollo de úlceras[63]. Los AINE clásicos y los selectivos de COX-2 retrasan la cicatrización de úlceras y los AINE no selectivos lo hacen en mayor grado[66]. Hay que destacar que las hemorragias digestivas pueden estar relacionadas con la combinación de lesión e inhibición de la agregación plaquetaria, que es un factor adicional en la tendencia del AAS y otros AINE no selectivos a causar úlceras clínicamente evidentes[62,63]. En la figura 62.3 se muestran los factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad gastrointestinal.

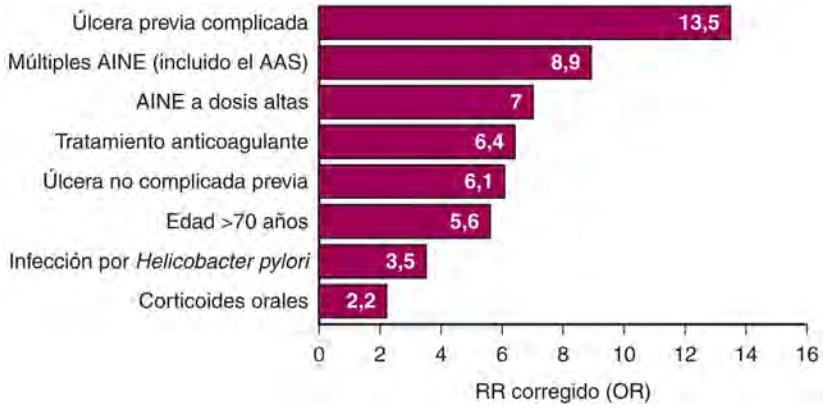
TABLA 62.2 Toxicidades compartidas de los antiinflamatorios no esteroideos

Sistema orgánico	Toxicidad
Digestivo	Dispepsia Esofagitis Úlceras gastroduodenales Complicaciones ulcerosas (hemorragia, perforación, obstrucción) Erosiones y estenosis del intestino delgado Colitis
Renal	Retención de sodio Aumento de peso y edema Hipertensión Acidosis tubular renal de tipo IV e hiperpotasemia Insuficiencia renal aguda Necrosis papilar Nefritis intersticial aguda Enfermedad renal crónica acelerada
Cardiovascular	Insuficiencia cardiaca Infarto de miocardio Accidente cerebrovascular Muerte cardiovascular
Hepático	Transaminasas elevadas Síndrome de Reye (solo el ácido acetilsalicílico)
Asma/alergia	Enfermedad respiratoria agravada por ácido acetilsalicílico[a] (pacientes sensibles) Exantema
Hematológico	Citopenias
Neurológico	Mareo, confusión, somnolencia Crisis epilépticas Meningitis aséptica
Hueso	Retraso de la consolidación

[a]Riesgo reducido en antiinflamatorios no esteroideos selectivos de la ciclooxigenasa 2.

Toxicidad digestiva significativa

Se han realizado ensayos prospectivos recientes para establecer el riesgo de toxicidad digestiva clínicamente relevante comparando celecoxib, un AINE con selectividad por la COX-2, con AINE clásicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, grande (>8.000 participantes) y con un criterio de valoración ciego se comparaba celecoxib con otros AINE en busca de incidentes adversos de vías digestivas altas y bajas en pacientes con artrosis[67]. Se excluyó a los pacientes que tomaban AAS, mientras que la administración de IBP y de antagonistas de la H_2 se realizó a discreción. La aleatorización se estratificó en función del estado basal de *H. pylori,* presente en el 33% de los participantes. Se observaron efectos adversos clínicamente significativos en el 1,3% de los pacientes asignados aleatoriamente para recibir celecoxib y en



● **Fig. 62.3** Factores de riesgo establecidos de hemorragia digestiva alta asociada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). *AAS,* ácido acetilsalicílico; *OR,* cociente de posibilidades; *RR,* riesgo relativo. (Modificado de Gutthann SP, García-Rodríguez LA, Raiford DS: Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 8:18-24, 1997; Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359:14-22, 2002; y Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al.: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 55:1731-1738, 2006.)

el 2,4% de los pacientes asignados aleatoriamente para recibir otros AINE. Estas tasas aumentaban hasta el 1,8 y el 2,5%, respectivamente, en los pacientes positivos para *H. pylori.* Aproximadamente, el 22% de los participantes de cada grupo tomaban IBP o antagonistas del receptor de la histamina 2 (H2RA). Las tasas de incidentes digestivos clínicamente significativos y de anemia fueron mayores en el grupo con IBP, debido probablemente a la confusión por la indicación.

En un estudio prospectivo muy grande (>20.000 participantes) y ciego en el que se comparaba celecoxib, naproxeno e ibuprofeno, el estudio Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen (PRECISION), se observó que los cocientes de riesgo de incidentes digestivos clínicamente significativos adjudicados en la población con intención de tratar (IT) no mostraban una diferencia significativa. Los incidentes digestivos clínicamente importantes se definieron como hemorragia digestiva; obstrucción del infundíbulo de salida gástrico; perforación gastroduodenal, del intestino delgado o del intestino grueso, o úlcera gástrica o duodenal sintomática. Según el análisis de los datos, mientras los participantes estaban en tratamiento, o 30 días después, entre la población con intención de tratar modificada (ITm), los incidentes digestivos clínicamente significativos aparecían en el 0,34, el 0,73 y el 0,66 de los que tomaban celecoxib, ibuprofeno y naproxeno, respectivamente, con cocientes de riesgo clínicamente significativos más bajos en favor del celecoxib. En el estudio PRECISION, a todos los participantes se les prescribieron IBP y el riesgo global era bajo. El criterio de valoración compuesto, que incluía incidentes digestivos clínicamente importantes y anemia ferropénica, mostraba una cifra de incidentes considerablemente menor en el grupo de celecoxib, tanto en el análisis IT como en el análisis ITm[68-70].

En un grupo de pacientes de riesgo muy alto con úlceras digestivas altas documentadas endoscópicamente que estaban recibiendo AINE y necesitaban AAS por su riesgo cardiovascular, un ensayo aleatorizado doble ciego demostraba una incidencia acumulada de sangrado recurrente a lo largo de 18 meses en el 5,6% de los pacientes asignados aleatoriamente para recibir celecoxib más esomeprazol y en el 12,3% en los pacientes asignados aleatoriamente para recibir naproxeno más esomeprazol. El cociente de riesgo bruto era de 0,44 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,23-9,2). El criterio de valoración validado era una hematemesis o melenas documentadas por el médico responsable del ingreso, con úlceras o sangrados confirmados mediante endoscopia o una disminución de la hemoglobina de, al menos, 2 g/dl en presencia de úlceras o erosiones sangrantes demostradas endoscópicamente. En este estudio, otros 22 participantes, 7 en cada grupo, tenían hemorragias digestivas bajas[71].

Dispepsia

La dispepsia no ulcerosa es el efecto adverso asociado con más frecuencia (10-20%) al uso de AINE y podría explicar la mala tolerabilidad[72]. La dispepsia se describe más a menudo en pacientes más jóvenes que en aquellos de mayor edad[73]. Aunque cabe esperar que cursen con menos dispepsia, los AINE selectivos de la COX-2 también se asocian con un nivel sustancial de síntomas digestivos adversos[72]. Los IBP reducen la dispepsia en estudios controlados[66]. Los estudios han mostrado que los H2RA también son eficaces para reducir la dispepsia[74]. Los síntomas subjetivos de dispepsia, la sangre en heces y los hallazgos endoscópicos se correlacionan mal, lo que resulta fundamental desde la perspectiva clínica. Además, solo una minoría de pacientes con efectos adversos digestivos graves refieren dispepsia previa[75].

Gastritis y úlcera gastroduodenal

Los estudios más antiguos, generalmente en personas que no utilizaban fármacos gastroprotectores, demostraban que hasta el 25% de los consumidores de AINE a largo plazo sufrirían enfermedad ulcerosa y el 2-4% de las úlceras sangrarían o se perforarían. Estos episodios digestivos dan lugar a más de 100.000 ingresos hospitalarios al año en EE. UU. y entre 7.000 y 10.000 fallecimientos, especialmente en pacientes de riesgo máximo[76]. El riesgo de complicaciones ulcerosas al parecer es máximo en los primeros 3 meses de uso, pero sigue estando presente con el tratamiento a largo plazo. Un metaanálisis de estudios observacionales sobre AINE y hemorragia digestiva alta o perforación publicados entre 2000 y 2008 demostraba un riesgo relativo de 4,50 (IC del 95%, 3,82-5,31) para los AINE clásicos y 1,88 (IC del 95%, 0,96-3,71) en el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2[25]. Con los AINE clásicos, las dosis intermedias y las bajas se asociaban a menos riesgo que las dosis más altas. Los fármacos de semivida larga o las formulaciones de liberación retardada se asociaban a un riesgo mayor, independientemente de la dosis[25]. La inhibición intensa y concomitante de la COX-1 y la COX-2 en el análisis con sangre completa, como se observa en el caso del ketorolaco, el piroxicam, el naproxeno, la indometacina y el ketoprofeno, se asociaba a un riesgo relativo de hemorragia digestiva y de perforación superior a 5[25]. El uso de AAS a dosis bajas, incluso en ausencia de otros factores de riesgo, aumenta el riesgo de hemorragia y muerte. Es posible que muchos pacientes que toman AAS lo hagan sin conocimiento de su médico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 62.3 Estrategias para la reducción del riesgo digestivo[47]

Riesgo digestivo	Estrategias potenciales
Riesgo bajo	Uso intermitente de AINE Dosis bajas de AINE
Riesgo moderado (1-2 factores de riesgo) Edad >65 años AINE en dosis altas Antecedentes de úlcera no complicada Uso concomitante de AAS, glucocorticoides o anticoagulantes	AINE selectivo de COX-2 AINE + IBP AINE + misoprostol AINE + H2RA a dosis altas[a]
Riesgo alto >2 factores de riesgo Antecedentes de úlcera complicada, especialmente reciente	Tratamiento alternativo AINE selectivo de COX-2 + IBP AINE selectivo de COX-2 + misoprostol
Positivo para *Helicobacter pylori*	Considere su erradicación en pacientes de riesgo moderado y alto

[a]Menos eficaz que los IBP o el misoprostol.

AAS, ácido acetilsalicílico; *AINE*, antiinflamatorio no esteroideo; *COX-2*, ciclooxigenasa 2; *H2RA*, antagonista del receptor de histamina 2; *IBP*, inhibidor de la bomba de protones.

y, por este motivo, resulta esencial preguntarles específicamente por este punto.

Factores específicos del paciente influyen en el riesgo global de úlceras digestivas y complicaciones ulcerosas (v. fig. 62.3)[76,77]. Los antecedentes de úlcera o las complicaciones ulcerosas suponen un riesgo importante, especialmente si se añaden otros factores. La infección por *H. pylori* probablemente se asocia a un efecto aditivo[65]. Sigue sin estar claro si la erradicación de *H. pylori* es útil en la prevención primaria de las úlceras inducidas por AINE, pero podría ser favorable en pacientes que requieran AINE a largo plazo[76]. La erradicación por sí misma es insuficiente como estrategia única para la prevención secundaria de las complicaciones ulcerosas. Parece que esta estrategia alcanza su máxima eficacia en la reducción del riesgo hemorrágico de pacientes que toman AAS a dosis bajas, pero es menos útil que los IBP en pacientes que consumen AINE[76].

La tabla 62.3 contiene recomendaciones para los pacientes que necesitan AINE y tienen riesgo digestivo[76]. El misoprostol es igual de eficaz para reducir las úlceras gastroduodenales. Un metaanálisis demuestra un descenso del 74% en las úlceras gástricas y el 53% en las duodenales, en comparación con placebo[78]. La eficacia del misoprostol es comparable a la del IBP lansoprazol[79]. Sin embargo, la elevada prevalencia de retortijones y diarrea reducen el uso de misoprostol a plena dosis. Para las personas que no toleran la dosis completa (200 µg cuatro veces al día), es posible que dosis menores de 400-600 µg/día sean útiles y comparables a los IBP.

Los IBP han sido usados exhaustivamente para la prevención de las úlceras inducidas por AINE y también se emplean en la cicatrización de úlceras. Su excelente tolerabilidad y su disponibilidad sin receta han llevado a su preponderancia como compuestos medicamentosos para evitar úlceras gastroduodenales inducidas por AINE. Los estudios han demostrado una reducción de la tasa de úlceras endoscópicas del 17% en pacientes que toman AINE clásicos o AINE selectivos de la COX-2 más placebo al 5,2% y al 4,6% en pacientes que toman AINE más 20 o 40 mg de esomeprazol, respectivamente[80]. Como mencionamos, se ha aprobado un comprimido combinado que contiene naproxeno y esomeprazol. Puede mejorar el cumplimiento, pero conlleva un coste mayor.

La administración de H2RA a dosis altas dos veces al día reduce el riesgo de úlceras endoscópicas inducidas por AINE y son la alternativa más barata. No obstante, estos fármacos son inferiores a los IBP y, al igual que estos últimos, no se han realizado estudios aleatorizados de resultados clínicos que evalúen la eficacia de los H2RA en consumidores crónicos de AINE[62].

Lesión esofágica

El AAS y los AINE se asocian a esofagitis debido a mecanismos similares a los de la mucosa gástrica[81,82]. El vaciamiento esofágico puede estar ralentizado en personas de edad avanzada, lo que supone una exposición prolongada de la mucosa a la acción irritante del AAS y los AINE. Es posible que el reflujo gastroesofágico sea un factor agravante y provoque la formación de estenosis. Las hemorragias también complican la esofagitis. Hay que prescribir AINE con cautela en presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Lesión de intestino delgado

La existencia de la videoendoscopia por cápsula (VEC) y la enteroscopia de balón han mejorado la capacidad de detección de pequeñas lesiones intestinales en pacientes que toman AINE. Los AINE pueden causar una estenosis concéntrica de «tipo diafragma» en el intestino delgado, además de provocar lesión en la mucosa y hemorragia. Dos estudios recientes de pacientes tratados con AINE durante, al menos, 3 meses usando VEC demostraron una prevalencia de lesiones de intestino delgado del 70-80%[83]. Además, la lesión del intestino delgado inducida por AINE es, probablemente, una causa frecuente de hemorragia digestiva oculta. Los AINE que sufren circulación enterohepática probablemente se asocian a un riesgo mayor. Es posible detectar la lesión del intestino delgado por anemia o por síntomas de obstrucción relacionados con una estenosis[83]. Los tratamientos eficaces para las úlceras gastroduodenales, como misoprostol o algunos IBP, también podrían reducir el riesgo de lesión mucosa del intestino delgado. Las estenosis requieren, en ocasiones, endoscopia con balón o intervención quirúrgica[83].

Colitis

Los AINE causan erosiones, úlceras, hemorragia, perforaciones, estenosis y complicaciones de la diverticulosis en el intestino grueso[84]. La lesión inducida por AINE es más frecuente en el colon derecho (80%), pero puede producirse en el colon izquierdo y transverso. Los supositorios con AINE tienen la posibilidad de causar erosiones, úlceras y estenosis en el recto. La colonopatía por AINE se incluye en el diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes con colonopatía inducida por AINE son normalmente de mayor edad y las erosiones son, con más frecuencia, transversas o circulares[85]. También hay dudas sobre si el tratamiento con AINE clásicos y selectivos de la COX-2 podría agravar la enfermedad inflamatoria intestinal[86]. Los AINE están implicados, asimismo, en el desarrollo de colitis colágena[87].

Efectos renales

Las PG son vitales en la homeostasis renovascular y de solutos[88]. Las PG son producidas por la COX-1 y la COX-2, por lo general en localizaciones diferentes del riñón, y es posible que tengan cometidos fisiológicos distintos en la función renal[89,90]. La COX-1 se expresa abundantemente en la vasculatura renal, en las células mesangiales del glomérulo y en el conducto colector. La expresión de la COX-2 está limitada a la vasculatura, a la rama ascendente cortical gruesa (específicamente en las células asociadas a la mácula densa) y a las células intersticiales medulares. La expresión de la COX-2 en la mácula densa aumenta en estados que cursan con renina alta (p. ej., restricción de sal, inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina e hipertensión vasculorrenal) y los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen considerablemente las concentraciones plasmáticas de renina y la actividad de renina renal.

La angiotensina II y los mineralocorticoides disminuyen la expresión de la COX-2 en la mácula densa. La deshidratación o la hipertonía al parecer regulan la expresión de la COX-2 en el intersticio medular. La COX-2 también es necesaria para un desarrollo renal normal.

El estudio PRECISION demostraba una toxicidad renal seria en el 0,7, el 0,9 y el 1,1% de los grupos con celecoxib, naproxeno e ibuprofeno, respectivamente[68].

Efectos sobre los electrolitos

Sabemos que las PG regulan la reabsorción renal de sodio por su capacidad de inhibir el transporte activo de sodio en la rama ascendente gruesa y el conducto colector, y de aumentar la excreción renal de agua al amortiguar las acciones de la vasopresina[91]. Sigue sin dilucidarse la fuente celular de prostanoides derivados de la COX-2 que promueven la natriuresis, pero es posible que, en gran parte, deriven de las células intersticiales medulares. Se ha descrito retención de sodio hasta en el 25% de los pacientes tratados con AINE; podría ser especialmente evidente en pacientes que tengan avidez previa por el sodio, como aquellos con insuficiencia cardiaca leve o hepatopatía[91]. La excreción de sodio reducida en pacientes tratados con AINE puede provocar aumento de peso y edemas periféricos. Es posible que este efecto tenga la relevancia suficiente para causar agravamientos clínicamente importantes de una insuficiencia cardiaca congestiva.

Las PG estimulan la liberación de renina que, a su vez, aumenta la secreción de aldosterona y, en consecuencia, la secreción de potasio por la nefrona distal. Por este motivo, puede aparecer hipoaldosteronismo hiporreninémico, que se manifiesta como acidosis tubular renal de tipo IV e hiperpotasemia en pacientes tratados con AINE[91]. El grado de hiperpotasemia suele ser leve; no obstante, los pacientes con insuficiencia renal o aquellos propensos a la hiperpotasemia por otros motivos (p. ej., pacientes con diabetes *mellitus* y los tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o diuréticos ahorradores de potasio) podrían tener un riesgo mayor.

Hipertensión

Los AINE pueden alterar la presión arterial, con un promedio de aumento de la presión arterial media de 5-10 mmHg. Además, el uso de AINE aumenta la probabilidad de tener que iniciar un tratamiento antihipertensivo en pacientes ancianos y la magnitud del riesgo incrementado es proporcional a la dosis de AINE[92]. Además, en una cohorte prospectiva de gran tamaño (n = 51.630) de mujeres de 44-69 años sin hipertensión en 1990, el diagnóstico de hipertensión en los 8 años siguientes era considerablemente más probable en consumidoras frecuentes de AAS, paracetamol y AINE[93]. Los AINE son capaces de atenuar los efectos de los antihipertensivos, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes, por lo que interfieren en el control de la presión arterial.

Insuficiencia renal aguda y necrosis papilar

La insuficiencia renal aguda es una consecuencia infrecuente del tratamiento con AINE. La insuficiencia renal aguda se produce por los efectos vasoconstrictores de los AINE y es reversible. En la mayoría de los casos, la insuficiencia renal aparece en pacientes con hipovolemia intravascular, real o efectiva (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal o cirrosis)[93]. Una reducción acentuada del flujo sanguíneo medular tiene la posibilidad de dar lugar a necrosis papilar, que podría surgir por apoptosis de las células intersticiales medulares. Es posible que la inhibición de la COX-2 sea un factor predisponente[90,94].

Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis de estudios sobre el riesgo de lesión renal aguda con AINE en la población general calculaba que el cociente de posibilidades acumulado para la exposición de AINE actual es de 1,73 (IC del 95%, 1,44-2,07), con un riesgo más alto para las personas de edad avanzada. En 8 de 10 estudios se demostraba una asociación importante entre la exposición a AINE y una lesión renal aguda. El cociente de posibilidades acumulado en personas con nefropatía crónica previa es 1,63 (IC del 95%, 1,22-2,19)[95].

Nefritis intersticial

Otro efecto renal adverso secundario a los AINE consiste en una reacción idiosincrásica acompañada de proteinuria masiva y nefritis intersticial aguda. Puede haber fenómenos de hipersensibilidad, como fiebre, exantema y eosinofilia. Este síndrome se ha observado con la mayoría de los AINE.

Enfermedad renal crónica

El uso de analgésicos, especialmente paracetamol y AAS, se ha asociado a nefropatía, que lleva a insuficiencia renal crónica. En un gran estudio de casos y controles, el consumo regular de AAS o paracetamol se asociaba a un riesgo de insuficiencia renal crónica 2,5 veces mayor que sin estos fármacos y el riesgo aumentaba de manera considerable con una dosis acumulada vital creciente[96]. En personas que consumían regularmente paracetamol y AAS, el riesgo también era mucho mayor que el de consumidores de cualquiera de los dos fármacos por separado. No se detectaba asociación entre el uso de AINE distintos al AAS e insuficiencia renal crónica tras ajustar el consumo de paracetamol y AAS. Una enfermedad renal o sistémica preexistente era el precursor necesario de la insuficiencia renal asociada a analgésicos, y las personas sin enfermedades renales previas solo tenían un pequeño riesgo de enfermedad renal terminal[96,97].

Efectos cardiovasculares

El riesgo de efectos cardiovasculares adversos asociados al uso de AINE no fue apreciado de forma generalizada hasta la introducción de los AINE selectivos de la COX-2 en la práctica clínica. El rofecoxib, un inhibidor potente y muy específico de la COX-2 con una semivida prolongada, tiene un riesgo sustancialmente mayor de IM y accidente cerebrovascular, y fue retirado del mercado por este efecto adverso[7,60]. Los mecanismos de los riesgos cardiovasculares asociados a todos los AINE probablemente están relacionados con un desequilibrio entre la inhibición completa de la COX-1 y la COX-2 en el intervalo de administración. La isoforma COX-1 es la responsable de la generación del tromboxano A_2 plaquetario, que facilita la agregación plaquetaria y la formación de trombos. Para inhibir esta actividad, la COX-1 tiene que estar inhibida al 95% o más[98]. La PGI_2 antitrombótica sintetizada por la COX-2 endotelial es inhibida casi totalmente por los AINE clásicos y los selectivos de la COX-2. El exceso de riesgo cardiovascular de todos los AINE, no solo los selectivos de la COX-2, puede estar relacionado con el grado de inhibición de la COX-2 sin inhibición completa de la COX-1[99]. Los investigadores han demostrado que los fármacos que inhiben la COX-2 menos del 90% con concentraciones terapéuticas en el análisis de sangre completo presentan un riesgo relativo de IM de 1,18 (IC del 95%, 1,02-1,38), mientras que aquellos que inhiben la COX-2 en mayor grado tienen un riesgo relativo de 1,60 (IC del 95%, 1,41-1,81)[99]

La inhibición relativa de las isoformas de la COX no es el único mecanismo que contribuye al riesgo cardiovascular. Otras acciones de los AINE, incluidos sus efectos sobre la presión arterial, la función endotelial y la producción de NO, así como otros efectos renales, podrían estar implicadas en los riesgos cardiovasculares[60,100,101]. Múltiples análisis han demostrado que el riesgo de problemas cardiovasculares es mucho mayor en personas con enfermedad arterial coronaria previa. Es posible que algunos AINE, sobre todo el ibuprofeno y el naproxeno, interfieran en la inhibición irreversible de la COX-1 plaquetaria que realiza el AAS, aumentando así el riesgo cardiovascular en consumidores de AAS[99].

Se han realizado y analizado varios estudios aleatorizados y controlados de gran tamaño que comparan AINE con placebo o AINE entre sí con el fin de determinar el riesgo de IM, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular, muerte por cualquier causa y los resultados compuestos de la Anti-platelet Trialists' Collaboration (APTC)[60]. Se ha publicado un gran metaanálisis en red de 31 estudios con 116.429 pacientes y más de 115.000 pacientes-año de seguimiento. Los autores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

concluyeron que apenas hay indicios de que cualquier AINE sea seguro en términos cardiovasculares, aunque el naproxeno era potencialmente el menos perjudicial[102]. Es evidente a partir de los análisis de esos estudios clínicos sumados que todos los AINE clásicos y selectivos de la COX-2, excepto el naproxeno, conllevan un exceso de riesgo de más del 30%, en comparación con el placebo[60]. Las comparaciones en parejas de los AINE clásicos y selectivos de la COX-2 más usados y evaluados en estudios clínicos también sugieren que el naproxeno podría tener un riesgo cardiovascular menor[60]. El cálculo del riesgo absoluto se realizó en otro metaanálisis exhaustivo de estudios clínicos[103]. En comparación con el placebo, la asignación a un AINE selectivo de la COX-2 (con el celecoxib agrupado con el rofecoxib y otros) o el diclofenaco causaba, aproximadamente, tres episodios vasculares mayores adicionales por 1.000 participantes y año. Un metaanálisis exploró los efectos de la dosis y el régimen de administración en un análisis conjunto de seis estudios aleatorizados y controlados con placebo de celecoxib[104]. Las dosis más bajas y los regímenes de una sola dosis diaria se asociaban a riesgo relativo menor para los resultados del APTC. Este hallazgo confirma los datos obtenidos de otros estudios, que sugieren que evitar la interferencia continua en la biosíntesis de PG se asocia a menos riesgo cardiovascular[99].

Puesto que los estudios clínicos sobre la eficacia de los AINE no han tenido la potencia necesaria para abordar específicamente el riesgo cardiovascular relativo de los AINE, los investigadores han dirigido su mirada a conjuntos de datos observacionales. Mediante una gran base de datos observacionales con 8.852 casos de IM no mortal, un estudio reciente de casos y controles identificó, asimismo, un aumento del 35% en el riesgo de IM mientras se usaban AINE[99]. En una cohorte nacional de pacientes que habían sufrido un IM, al inicio del tratamiento estaba presente un riesgo mayor de muerte o de nuevo IM en, aproximadamente, el 50% de los pacientes que consumían AINE, riesgo que persistía durante todo el periodo de observación[105]. El mayor metaanálisis de estudios observacionales existente hasta la fecha también demuestra claramente que las dosis más altas de AINE, con la excepción del naproxeno, aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares graves[106]. El efecto de la dosis y la formulación de liberación prolongada demostraron que el riesgo era una consecuencia directa de la exposición prolongada al fármaco. Aparentemente, el riesgo asociado a estos factores farmacológicos podría ser más importante que la especificidad para la COX-2 en la mayoría de los AINE[60,99].

Más recientemente, se han llevado a cabo estudios sobre seguridad a gran escala de suficiente potencia para determinar si el celecoxib no era inferior al naproxeno y al ibuprofeno (PRECISION) o a AINE inespecíficos, como el ibuprofeno, el diclofenaco y «otros» (the Standard Care Vs Celecoxib Outcome Trial [SCOT])[68,107]. El estudio PRECISION se realizó en pacientes de alto riesgo y el SCOT en pacientes sin enfermedades cardiovasculares previas. En ambos estudios, las tasas de episodios cardiovasculares del APTC eran más bajas que las previstas. En el estudio PRECISION, las respuestas del APTC ocurrían en el 2,3, el 2,5 y el 2,7 en la población con IT con celecoxib, naproxeno e ibuprofeno, respectivamente, y en el 1,7, el 1,8 y el 1,9% en la población con ITm. Se demostró una falta de inferioridad en ambos análisis para todos los grupos de tratamiento. La tasa de incidentes para el estudio SCOT fue del 1,1% en ambos grupos en el IT y del 0,95 y el 0,86% en los grupos de celecoxib y AINE inespecíficos en el ITm. En este estudio también se demostró la ausencia de inferioridad. Han surgido dudas en ambos estudios, ya que las dosis de los comparadores posiblemente no fueran equipotentes, ya que el celecoxib se administraba en el extremo inferior de su intervalo de dosis. Además, había un número sustancial de ocasiones en las que los participantes de ambos estudios interrumpían su grupo asignado.

Se han propuesto varias estrategias para aminorar el riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE (tabla 62.4)[108]. Estas recomendaciones tienen en cuenta el riesgo de base del paciente, el uso de AAS y las interacciones entre los AINE. Además, la elección del AINE debería considerar sus propiedades farmacológicas[60,99,109].

TABLA 62.4 Estrategias para reducir el riesgo cardiovascular[a]

Si se está tomando AAS, se debe ingerir la dosis de AAS ≥2 h antes de la dosis del AINE[b]
No se debe usar AINE en los 3-6 meses posteriores a un proceso cardiovascular agudo
Vigile y controle minuciosamente la presión arterial
Use AINE de semivida corta en dosis bajas y evite las formulaciones de liberación prolongada

[a]Véase las referencias 69, 100 y 108.

[b]Especialmente el ibuprofeno. El celecoxib al parecer no interfiere en las acciones del ácido acetilsalicílico.

AAS, ácido acetilsalicílico; *AINE*, antiinflamatorio no esteroideo.

Insuficiencia cardiaca

Los AINE se asocian a reducción de la excreción de sodio, expansión de volumen, aumento de la precarga e hipertensión. Como resultado de estas propiedades, los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen riesgo de descompensación, con un riesgo relativo de 3,8 (IC del 95%, 1,1-12,7). Tras los ajustes según la edad, el sexo y la medicación concomitante, el riesgo relativo era de 9,9 (IC del 95%, 1,7-57,0)[110]. Los estudios no se ponen de acuerdo sobre si los AINE suponen un riesgo de nuevos episodios de insuficiencia cardiaca, aunque los ancianos están especialmente en riesgo[110,111]. Un estudio reciente evaluó a los pacientes que sobrevivieron a su primer ingreso por insuficiencia cardiaca y puso de manifiesto un mayor riesgo de muerte con todos los AINE a dosis altas y, de nuevo, que las dosis menores reducían el riesgo de todos los fármacos[112].

Cierre del conducto arterioso

El mantenimiento del conducto arterioso abierto y su cierre en el periodo posnatal están regulados por las PG. Los ratones carentes de COX-1, COX-2 y EP_4 mueren por insuficiencia circulatoria neonatal porque el conducto arterioso permanece abierto. No es aconsejable que las mujeres embarazadas tomen AINE en el último trimestre de la gestación por el riesgo de persistencia del conducto arterioso.

Efectos hepáticos

Es posible que aparezcan pequeñas elevaciones en una o más pruebas de función hepática hasta en el 15% de los pacientes que toman AINE y se han descrito aumentos notables de la alanina aminotransferasa o la aspartato aminotransferasa (cerca del triple o más del valor máximo normal) en casi el 1% de los pacientes en estudios clínicos de AINE. Los pacientes no suelen tener síntomas y la suspensión o reducción de la dosis implica habitualmente la normalización de las cifras de transaminasas, aunque raras veces se han descrito casos mortales con casi todos los AINE. Los AINE que aparentemente se asocian más a efectos adversos hepáticos son el diclofenaco y el sulindaco.

En informes de estudios clínicos remitidos a la FDA, el 5,4% de los pacientes con AR tratados con AAS presentaban elevaciones persistentes de los resultados en más de un parámetro de la función hepática. En niños con infecciones víricas, la ingesta de AAS se asocia a insuficiencia hepatocelular y degeneración grasa (síndrome de Reye)[37].

Asma y reacciones alérgicas

Asma y enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico

Hasta el 10-20% de la población general asmática es hipersensible al AAS, especialmente aquellos con la tríada de rinitis vasomotora,

poliposis nasal y asma[113]. En estos pacientes, la ingesta de AAS y AINE no específicos provoca empeoramientos graves del asma con reacciones oculonasales. El trastorno de estos pacientes, calificado anteriormente de asma sensible al AAS, se denomina actualmente enfermedad respiratoria agravada por AAS (ERAA), ya que tienen inflamación crónica de la mucosa respiratoria alta y baja, sinusitis, poliposis nasal y asma independientemente de sus reacciones de hipersensibilidad. En un metaanálisis se menciona que la prevalencia de ERAA es del 7,2% en la población asmática general, del 14,9% en los pacientes con asma grave, del 9,7% en los pacientes con pólipos nasales y del 8,7% en los pacientes con sinusitis crónica[114]. La producción de PG protectoras en el contexto de la ERAA puede derivarse de la COX-1, no de la COX-2. Según los datos de un ensayo clínico en pacientes con asma de leve a moderada con ERAA, la exposición breve a inhibidores de la COX-2 es segura y los AINE selectivos muestran un riesgo pequeño. Por tanto, parece que los inhibidores de la COX-2 pueden usarse en pacientes con ERAA o en aquellos con asma general que no están dispuestos a exponerse a AINE no selectivos[115], pero el hecho de que los inhibidores específicos de la COX-2 parezcan seguros en personas con ERAA no obvia la posibilidad de que puedan ocurrir otras reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones alérgicas

Hay múltiples reacciones cutáneas asociadas a los AINE. Casi todos los AINE se han relacionado con vasculitis cutáneas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica. Los AINE también se asocian a urticaria/angioedema y reacciones anafilactoides o anafilácticas. Hay que destacar especialmente que tanto el celecoxib como el valdecoxib contienen un grupo sulfonamida y no deben administrarse a pacientes que refieran alergia a fármacos con el grupo sulfa.

Efectos hematológicos

Rara vez se asocian a AINE anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia, pero estas complicaciones son notorias entre las causas de muerte secundaria a estos fármacos. Por el riesgo de efectos hematológicos, la fenilbutazona ya no se recomienda para ninguna indicación en EE. UU. y ha sido retirada del mercado[116].

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los pacientes ancianos podrían ser especialmente propensos a desarrollar disfunción cognitiva y otros efectos del SNC, como cefalea, mareo, depresión, alucinaciones y crisis epilépticas relacionados con los AINE. Se ha descrito meningitis aséptica aguda en pacientes con LES o enfermedad mixta del tejido conjuntivo tratados con ibuprofeno, sulindaco, tolmetina o naproxeno.

Efectos sobre el hueso

Hace muchos años que somos conscientes de los complejos efectos de los prostanoides sobre la formación y la remodelación ósea. Actualmente está claro que la COX-2 es necesaria para muchas funciones de los osteoblastos y los osteoclastos[117]. La COX-2 es inducible rápidamente y está muy expresada y regulada en los osteoblastos. La hormona paratiroidea (PTH) es un potente inductor de la COX-2. La producción de PG por parte de los osteoblastos es un mecanismo importante para la regulación del recambio óseo[117]. Se considera que el efecto principal de la PGE_2 tiene lugar indirectamente a través de la regulación al alza de la expresión del receptor activador del ligando de NF-κB (RANKL) y mediante la inhibición de la expresión de osteoprotegerina (OPG) en células osteoblásticas, que facilita la osteoclastogenia. La supresión genética de *PTGS2* o los AINE selectivos de la COX-2 bloquean parcialmente la formación de osteoclastos inducida por PTH o 1,25-OH vitamina D en cultivos de órganos. Recientemente se ha descubierto que un trastorno familiar, la osteoartropatía hipertrófica idiopática primaria, está asociada con una mutación en la enzima 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, la enzima que inactiva PGE_2[118]. Estos pacientes tienen crónicamente elevadas las concentraciones de PGE_2 y acropaquia digital con signos de aumento de la formación y reabsorción de hueso en las falanges.

Los AINE pueden inhibir la consolidación de fracturas experimentales y reducir la formación de hueso heterotópico[119]. Por la eficacia de los AINE como analgésicos, es importante ser conscientes de las dudas clínicas sobre la alteración de la consolidación de las fracturas y los AINE. Los cirujanos suelen evitar los AINE por su posible influencia sobre la consolidación del hueso. No obstante, hay pocos estudios de alta calidad y los artículos de revisión llegan a conclusiones contradictorias sobre la seguridad de los AINE. Las revisiones sistemáticas concluyen que no hay pruebas sólidas de que los AINE usados para el dolor después de la osteosíntesis de una fractura o de una cirugía de fusión vertebral conduzcan a un aumento de la tasa de pseudoartrosis[120].

El impacto de los AINE sobre la densidad mineral ósea (DMO) continúa siendo, asimismo, controvertido[119]. En hombres ancianos, el uso diario de AINE selectivos de la COX-2 se asocia a una DMO menor en la columna y en la parte inferior de la cadera, comparado con quienes no toman estos fármacos, pero, en mujeres posmenopáusicas que no recibían hormonoterapia sustitutiva se observa una DMO mayor[121]. En un estudio en el que se comparan los efectos de diferentes analgésicos sobre la densidad mineral ósea no se demuestra un declive acelerado en los nuevos usuarios de AINE[122].

Efectos sobre la función ovárica y uterina

Las PG derivadas de la COX-2 han sido implicadas como mediadores en múltiples estadios del ciclo reproductor femenino. La inducción de la COX-2 inmediatamente después del incremento de la hormona luteinizante fue la primera observación sobre la isoenzima en un proceso fisiológico normal. Se ha planteado que las PG derivadas de la COX-2 podrían señalizar el momento de la ovulación en los mamíferos[123,124]. Los estudios con ratones carentes de COX-2 muestran fracaso reproductivo de la ovulación, fecundación, implantación y decidualización[125]. La producción de prostanoides dependiente de la COX-2 probablemente conduce a la generación de enzimas proteolíticas que rompen los folículos. La utilización continua de AINE y, en especial, de inhibidores selectivos de la COX-2 potentes puede inducir un síndrome de folículo luteinizado no roto en mujeres con artritis inflamatoria[126]. Tras la fecundación, la COX-2 también participa en la implantación del embrión en el miometrio[125]. Las PG son importantes para inducir contracciones uterinas en el parto. Los estudios en ratones han mostrado que el mecanismo de la contracción uterina implica la liberación fetal de $PGF_{2\alpha}$, compuesto que induce luteolisis. Esta vía lleva a la reducción de las concentraciones de progesterona en la madre, a la inducción de receptores de oxitocina en el miometrio y al parto.

Un análisis del tiempo hasta la gestación en mujeres con AR demuestra que el uso de AINE se asocia a un tiempo más prolongado hasta la gestación, con un cociente de riesgo de aparición de gestación de 0,66 (IC del 95%, 0,46-0,94)[127].

Intoxicación por salicilatos y sobredosis de AINE

La aparición *de novo* de taquipnea, confusión, ataxia, oliguria o aumento progresivo de la concentración sanguínea de nitrógeno ureico/creatinina en un paciente, especialmente si es anciano, que toma AAS o salicilatos debe hacernos pensar en la posibilidad de una intoxicación por salicilatos. En adultos, la acidosis metabólica queda enmascarada por la hiperventilación secundaria a la estimulación de los centros respiratorios, un efecto directo de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

salicilatos. Pueden producirse aumentos bruscos de las concentraciones de salicilatos, incluso sin cambios en la dosis. Este aumento es especialmente frecuente en pacientes que tienen acidosis por cualquier causa, que sufren deshidratación o que reciben otros fármacos que desplacen a los salicilatos del lugar de unión de las proteínas. El tratamiento consiste en evacuar el fármaco residual del aparato digestivo, una diuresis forzada mientras se mantiene el pH urinario en la vertiente alcalina y con reposición de potasio, o con hemodiálisis si la diuresis no es satisfactoria. Se recomienda administrar vitamina K, ya que los salicilatos a dosis altas pueden interferir en la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K.

Las sobredosis agudas de AINE son mucho menos tóxicas que las de AAS o salicilatos. Esta cuestión ha sido evaluada con máxima exhaustividad para el ibuprofeno, dada la aprobación para su venta sin receta. Los síntomas con sobredosis de hasta 40 g incluyen depresión del SNC, crisis epilépticas, apnea, nistagmo, visión borrosa, diplopía, cefalea, acúfenos, bradicardia, hipotensión, dolor abdominal, náuseas, vómitos, hematuria, función renal anómala, coma y parada cardiaca. El tratamiento consiste en la evacuación inmediata del contenido gástrico, observación y administración de líquidos.

Efectos adversos del paracetamol

El paracetamol se usa de forma generalizada como tratamiento de primera línea del dolor, fundamentalmente porque se considera tan eficaz como los AINE y más seguro que estos. Si la dosis es inferior a 2 g/día, apenas hay señales de toxicidad[128]. La insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol es consecuencia de la lesión directa producida por un metabolito tóxico, la *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina, un compuesto electrófilo muy reactivo que consume el glutatión y que se acumula posteriormente en los hepatocitos[129]. El paracetamol es una hepatotoxina muy predecible, con un umbral de dosis de 10-15 g en adultos y de 150 mg/kg en niños (dosis menores también se han asociado a lesión hepática). En EE. UU., las sobredosis de paracetamol suelen ser involuntarias en personas que toman dosis terapéuticas de múltiples fármacos que contienen paracetamol. La intoxicación intencionada con paracetamol continúa siendo también un problema importante. El paracetamol es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda de cualquier etiología en EE. UU. y en la mayoría de los países occidentales[130]. El tratamiento de la sobredosis de paracetamol consiste en lavado de estómago, carbón activado o inducción del vómito en las 3 h siguientes a la ingesta. Además, las medidas intensivas de apoyo y la administración precoz de *N*-acetilcisteína, que repone glutatión, han reducido la mortalidad asociada a la toxicidad aguda por paracetamol. Con dosis altas de paracetamol pueden producirse otros efectos tóxicos, como úlceras y hemorragias digestivas[131,132]. El uso regular de paracetamol también se ha asociado a un riesgo mayor de insuficiencia renal crónica[96].

Efectos de fármacos simultáneos, enfermedades y envejecimiento

Debido al uso generalizado de AINE con y sin receta, existen inmensas oportunidades para la interacción con otros fármacos e interacciones con factores propios del paciente[133]. Las interacciones farmacológicas específicas están recogidas en los prospectos de cada medicamento.

Interacciones farmacológicas

Puesto que la mayoría de los AINE están unidos, en gran medida, a las proteínas plasmáticas, pueden desplazar a otros fármacos de los lugares de unión o ser ellos mismos desplazados por otros compuestos. Es posible que el AAS y otros AINE aumenten la actividad o toxicidad de sulfonilureas, hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, fenitoína, sulfonamidas y metotrexato al desplazar a estos fármacos de sus lugares de unión a las proteínas y aumentar la fracción libre del fármaco en el plasma[133]. Los AINE tienen la capacidad de amortiguar los efectos antihipertensores de los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y las tiazidas, lo que provoca la desestabilización del control de la presión arterial[134]. Hay un riesgo mayor de toxicidad digestiva con la administración simultánea de AINE e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, comparado con cualquiera de los fármacos por separado, y se produce un riesgo superior al sumado[135].

Las interacciones entre el AAS y los AINE, especialmente el ibuprofeno, están relacionadas con el bloqueo de la capacidad del AAS para acceder a la zona activa de la COX. Este efecto puede ser importante cuando se usa AAS para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Resulta prudente recomendar la toma de AAS 2 h antes que la de ibuprofeno[108,136].

Interacciones entre fármacos

La AR y otras enfermedades (p. ej., hepatopatías y nefropatías) que disminuyen las concentraciones séricas de albúmina se asocian a concentraciones mayores de AINE libres. Las hepatopatías y las nefropatías también pueden alterar el metabolismo o la excreción de fármacos y, por tanto, aumentar la toxicidad de una dosis determinada de un AINE en un paciente concreto. En ocasiones, la insuficiencia renal se acompaña de acumulación de ácidos orgánicos endógenos capaces de desplazar a los AINE de los lugares de unión de las proteínas.

Interacciones farmacológicas en personas mayores

El envejecimiento se acompaña de cambios en la fisiología que se manifiestan con variaciones de la farmacocinética y la farmacodinamia. La menor eliminación de los fármacos puede deberse a reducciones de la masa hepática, a la actividad enzimática, al flujo sanguíneo, al flujo plasmático renal, a la filtración glomerular y a la función tubular asociadas con el envejecimiento. Las personas de edad avanzada tienen más probabilidades de sufrir efectos adversos digestivos y renales relacionados con los AINE. El mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos puede acelerar la aparición de IM o accidente cerebrovascular. El uso del AAS para la prevención de enfermedades cardiovasculares aumenta la toxicidad de los AINE y, además, el uso concomitante de AINE puede incrementar la resistencia al AAS. Es posible que la administración de un IBP para la protección gástrica interfiera en la eficacia de antiagregantes plaquetarios, como el clopidogrel[136]. Los ancianos tienen más enfermedades que los pacientes de menor edad y, por tanto, toman más medicamentos, lo que aumenta la posibilidad de interacciones farmacológicas. Además, también es más probable que se automediquen o que cometan errores de dosificación. Por estos motivos, el uso de AINE en esta población debe acompañarse de un control asiduo del cumplimiento terapéutico y de las posibles toxicidades.

Elección del tratamiento analgésico antiinflamatorio

A la hora de elegir un AINE para un paciente concreto, el clínico tiene que considerar la eficacia, la toxicidad potencial relacionada con fármacos concomitantes, así como los factores del paciente y los costes. Además, puede tenerse en cuenta la preferencia del paciente

por factores concretos, como el régimen de dosificación. Aparte de las opciones desde la perspectiva del paciente y del médico, quizá sea importante adoptar una visión más amplia. También es posible considerar la elección del tratamiento analgésico antiinflamatorio desde la perspectiva de las instituciones sanitarias y de aquellos que costean el tratamiento. Los síntomas y trastornos para los cuales se usan los AINE son extraordinariamente frecuentes. En consecuencia, el coste de los AINE en proporción al gasto farmacéutico total puede ser elevado cuando los fármacos son caros. El mayor coste de los AINE de marca tiene un impacto económico importante. Por otra parte, de los efectos adversos se pueden derivar consecuencias económicas notables y es posible que un mayor nivel de seguridad resulte coste-efectivo.

La elección del tratamiento analgésico antiinflamatorio resulta cada vez más compleja por el conocimiento creciente de los efectos tóxicos asociados. Es esencial considerar prospectivamente la presencia de factores de riesgo digestivos y cardiovasculares a la hora de considerar las opciones terapéuticas (tabla 62.5). Los riesgos digestivos son bien conocidos y contamos con estrategias dirigidas a prevenir las úlceras y las hemorragias. Existen muchas dudas sobre el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes que toman AINE. Por lo general, los datos sugieren que los médicos deberían ser cuidadosos con el uso de AINE en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas. En aquellos con riesgo de toxicidad por AINE, es prudente evitar los fármacos potentes de semivida larga o las formulaciones de liberación prolongada. El uso intermitente, en vez de la administración diaria continua, reduce la toxicidad.

La ausencia de actividad antiinflamatoria reduce la eficacia del paracetamol en enfermedades que cursan con un componente importante de inflamación (p. ej., AR y gota). Sin embargo, el paracetamol es una alternativa segura y eficaz en trastornos dolorosos más leves, como la artrosis. En lo que respecta a la preferencia de los pacientes, un estudio de tipo encuesta demuestra que solamente el 14% de un gran grupo de pacientes con enfermedades reumáticas (n = 1.799) con AR, artrosis o fibromialgia preferían el paracetamol a los AINE, mientras que el 60% prefería los AINE[137]. En un estudio clínico de comparación directa entre paracetamol y diclofenaco más misoprostol, los pacientes del grupo con diclofenaco obtuvieron mejorías considerablemente mayores en los índices de dolor. Este hallazgo era aún mayor en pacientes con enfermedad más grave en la situación basal[138].

Se puede probar el paracetamol como tratamiento inicial en pacientes con dolor leve o moderado por seguridad y costes. No obstante, un metaanálisis reciente sobre la seguridad y la eficacia del paracetamol en el dolor de origen vertebral y la artrosis comprobó que este compuesto es ineficaz para el tratamiento de la lumbalgia y aporta un beneficio mínimo a corto plazo en personas con artrosis[139]. Además, los pacientes que toman paracetamol tienen el cuádruple de probabilidades de presentar alteraciones en las pruebas de función hepática. Si los pacientes presentan síntomas moderados o graves, o en presencia de signos de inflamación, pasar a los AINE podría lograr un alivio más rápido y eficaz[140].

TABLA 62.5 Elección del tratamiento analgésico antiinflamatorio

Grupo de riesgo	Recomendaciones sobre el tratamiento
Bajo	
<65 años Sin factores de riesgo CV Sin necesidad de dosis altas ni tratamiento crónico Sin tratamiento concomitante con AAS, glucocorticoides o anticoagulantes	AINE clásicos Mínima duración y dosis posible
Intermedio	
≥65 años Sin antecedentes de úlcera digestiva complicada Riesgo CV bajo, puede estar usando AAS para prevención primaria Necesidad de tratamiento crónico y/o en dosis altas	AINE clásicos + IBP, misoprostol o H2RA en dosis altas Celecoxib una vez al día + IBP, misoprostol o H2RA en dosis altas si está tomando AAS Si está tomando AAS, se administra en dosis bajas (75-81 mg) Si está tomando AAS, se administra un AINE clásico ≥2 h antes del AAS
Alto	
Ancianos, especialmente si hay debilidad o en presencia de hipertensión, nefropatía o hepatopatía Antecedentes de úlcera complicada o múltiples factores de riesgo digestivo Antecedentes de enfermedades CV y en tratamiento con AAS u otro antiagregante para prevención secundaria Antecedentes de insuficiencia cardiaca	Paracetamol, <2 g/día Evite el uso crónico de AINE si es posible: Use una pauta intermitente de AINE Use AINE de semivida corta en dosis bajas No use formulaciones de AINE de liberación prolongada Si es necesario el uso crónico de AINE, plantee: Celecoxib una vez al día + IBP/misoprostol (riesgo digestivo > CV) Naproxeno + IBP/misoprostol (riesgo CV > digestivo) Evite el uso de un IBP si se está usando un antiagregante como clopidogrel Vigile y trate la presión arterial Vigile la creatinina y los electrolitos

AAS, ácido acetilsalicílico; *AINE*, antiinflamatorio no esteroideo; *CV*, cardiovascular; *H2RA*, antagonista del receptor de la histamina 2; *IBP*, inhibidor de la bomba de protones.

Conclusión

Desde hace siglos, la estrategia de bloquear la producción de PG mediante la inhibición de las enzimas COX ha logrado aliviar el dolor y la inflamación. Por la importancia demostrada de las PG en esta vía y los avances en el conocimiento de las moléculas implicadas, los fármacos dirigidos a las enzimas implicadas en su biosíntesis, transporte o degradación pueden proporcionar nuevas oportunidades terapéuticas. El conocimiento de cada AINE, sopesando sus riesgos y sus beneficios para un paciente concreto, es esencial para la utilización adecuada de estos fármacos.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Vane JR, Botting RM: The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In Bazan N, Botting J, Vane J, editors: *New targets in inflammation: inhibitors of COX-2 or adhesion molecules*, London, 1996, Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press, pp 1-12.
2. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, et al: Basic biology and clinical application of specific COX-2 inhibitors, *Arthritis Rheum* 43:4-13, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. Simmons DL, Botting RM, Hla T: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacol Rev* 56:387-437, 2004.
4. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, et al: Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice, *J Clin Invest* 86:1375-1379, 1990.
5. FitzGerald GA, Patrono C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2, *N Engl J Med* 345:433-442, 2001.
6. Kurumbail RA, Stevens AM, Gierse JK, et al: Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents, *Nature* 384:644-648, 1996.
7. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: a cumulative metaanalysis, *Lancet* 364:2021-2029, 2004.
8. Llorens O, Perez JJ, Palomar A, et al: Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors, *J Mol Graph Model* 20:359-371, 2002.
9. Loll PJ, Picot D, Garavito RM: The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase, *Nat Struct Biol* 2:637-643, 1995.
10. Spite M, Serhan CN: Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins, *Circ Res* 107:1170-1184, 2010.
11. Marnett LJ: Cyclooxygenase mechanisms, *Curr Opin Chem Biol* 4:545-552, 2000.
12. Sharma NP, Dong L, Yuan C, et al: Asymmetric acetylation of the cyclooxygenase-2 homodimer by aspirin and its effects on the oxygenation of arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids, *Mol Pharmacol* 77:979-986, 2010.
13. Loll PJ, Picot D, Ekabo O, et al: Synthesis and use of iodinated non-steroidal antiinflammatory drug analogs as cystallographic probes of the prostaglandin H2 synthase cyclooxygenase active site, *Biochemistry* 35:7330-7340, 1996.
14. Rowlinson SW, Keifer JR, Prusakiewicz JJ, et al: A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385, *J Biol Chem* 278:45763-45769, 2003.
15. Capone ML, Tacconelli S, Rodriguez LG, et al: NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population, *Pharmacol Rep* 62:530-535, 2010.
16. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, et al: Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans, *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 82:85-94, 2007.
17. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G: Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors, *FASEB J* 15:2057-2072, 2001.
18. King TS, Russe OQ, Moser CV, et al: AMP-activated protein kinase is activated by non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Eur J Pharmacol* 762:299-305, 2015.
19. Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, et al: Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors, *J Natl Cancer Inst* 98:736-741, 2006.
20. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O: New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflects its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases, *Clin Pharmacol Ther* 79:9-19, 2006.
21. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, et al: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13926-13931, 2002.
22. Qin N, Zhang SP, Reitz TL, et al: Cloning, expression, and functional characterization of human cyclooxygenase-1 splicing variants: evidence for intron 1 retention, *J Pharmacol Exp Ther* 315:1298-1305, 2005.
23. Aronoff DM, Boutaud O, Marnett LJ, et al: Inhibition of prostaglandin H2 synthases by salicylate is dependent on the oxidative state of the enzymes, *Adv Exp Med Biol* 525:125-128, 2003.
24. Brune K, Patrignani P: New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs, *J Pain Res* 8:105-118, 2015.
25. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, et al: Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding, *Arthritis Rheum* 62:1592-1601, 2010.
26. Floyd CN, Ferro A: Mechanisms of aspirin resistance, *Pharmacol Ther* 141:69-78, 2014.
27. Airee A, Draper HM, Finks SW: Aspirin resistance: disparities and clinical implications, *Pharmacotherapy* 28:999-1018, 2008.
28. Badri W, Miladi K, Nazari QA, et al: Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: overview, progress, challenges and prospects, *Int J Pharmaceutics* 515:757-773, 2016.
29. Kienzler J-L, Gold M, Nollevaux F: Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol* 50:50-61, 2010.
30. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, et al: What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables, *Pain Med*:S11-S17, 2013.
31. Hochberg MC: New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 32:4-14, 2002.
32. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T: Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin, *Neurosci Res* 41:299-332, 2001.
33. Kunori S, Matsumura S, Okuda-Ashtaka E, et al: A novel role of prostaglandin E2 in neuropathic pain, blockade of microglial migration in the spinal cord, *Glia* 59:208-218, 2011.
34. Ballou LR, Botting RM, Goorha S, et al: Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:10272-10276, 2000.
35. Ek M, Engblom D, Saha S, et al: Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier, *Nature* 410:430-431, 2001.
36. Engblom D, Saha S, Engström L, et al: Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis, *Nat Neurosci* 6:1137-1138, 2003.
37. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al: Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997, *N Engl J Med* 340:1377-1382, 1999.
38. Osani MC, Vaysbrot EE, Ahou M, et al: Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral NSAIDs in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Care Res* Mar 25, 2019. Epub ahead of print.
39. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al: Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review, *Osteoarthritis Cartilage* 26:1263-1273, 2018.
40. Wanders A, Heijde Dv, Landewe R, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial, *Arthritis Rheum* 52:1756-1765, 2005.
41. Kroon F, Landewe R, Dougados M: Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 71:1623-1629, 2012.
42. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al: Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicenter trial (ENRADAS), *Ann Rheum Dis* 75:1438-1443, 2016.
43. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al: 2010 update of the ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 70:869-904, 2011.
44. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al: American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68:282-298, 2016.
45. Patrono C: Aspirin as an antiplatelet drug, *N Engl J Med* 330:1287-1294, 1994.
46. US Preventative Health Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 150:1-37, 2009.
47. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women, *N Engl J Med* 354:1293-1304, 2005.
48. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al: Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk

of cardiovascular disease (ARRIVE) a randomize, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 392:1036-1046, 2018.
49. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al: Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus, *N Engl J Med* 379:1529-1539, 2018.
50. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al: Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly, *N Engl J Med* 379:1509-1518, 2018.
51. Zheng SL, Roddick AJ: Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. A systematic review and meta-analysis, *JAMA* 321(3):277-287, 2019.
52. Bibbins-Domingo K on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 164:836-845, 2016.
53. Wang D, Dubois RN: Eicosanoids and cancer, *Nat Rev Cancer* 10:181-193, 2010.
54. Gupta SC, Kim JH, Prasad S, et al: Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastases of tumor cells by modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals, *Cancer Metastasis Rev* 29:405-434, 2010.
55. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS: Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2, *N Engl J Med* 356:2131-2142, 2007.
56. Rothwell PM, Fowkes FG, Belkes JF, et al: Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials, *Lancet* 377:31-41, 2010.
57. Salinas CA, Kwon EM, FitzGerald LM, et al: Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk, *Am J Epidemiol* 172:578-590, 2010.
58. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al: A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis, *Gut* 50:857-860, 2002.
59. Hull MA, Sprange K, Hepburn T, et al: Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seafood Polyp Prevention trial): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 factorial trial, *Lancet* 392:2583-2594, 2018.
60. Trelle S, Reichenback S, Wandel S, et al: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, *BMJ* 342:c7086, 2011.
61. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al: Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Gastroenterology* 154:500-514, 2018.
62. Scarpignato C, Hunt RH: Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention, *Gastroenterol Clin North Am* 39:433-464, 2010.
63. Musamba C, Pritchard DM, Pirmohamed M: Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers, *Aliment Pharmacol Ther* 30:517-531, 2009.
64. To KF, Chan FKL, Cheng AS, et al: Up-regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in human gastric ulcer, *Aliment Pharmacol Ther* 15:25-34, 2001.
65. Huang JX, Sridhar S, Hunt RH: Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis, *Lancet* 359:14-22, 2002.
66. Dikman A, Sanyal S, Von Althann C, et al: A randomized, controlled study of the effects of naproxen, aspirin, celecoxib or clopidogrel on gastroduodenal mucosal healing, *Aliment Pharmacol Ther* 29:781-791, 2009.
67. Cryer B, Li C, Simon LS, et al: GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial, *Am J Gastroenterol* 108:392-400, 2013.
68. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al: Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen or ibuprofen for arthritis, *N Engl J Med* 375:2519-2529, 2016.
69. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al: Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial, *Aliment Pharmacol Ther* 47:1453-1463, 2018.
70. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, et al: The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial, *Am J Med* 130:1415-1422, 2017.
71. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al: Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomized trial, *Lancet* 389:2375-2382, 2017.
72. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, et al: Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions, *Am J Gastroenterol* 97:1951-1958, 2002.
73. Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, et al: Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies, *Arthritis Res Ther* 7:R17, 2007.
74. Velduyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al: A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in Helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN study, *Am J Gastroenterol* 100:1477-1488, 2005.
75. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study, *Arch Intern Med* 156:1530-1536, 1996.
76. Lanza PL, Chan FKL, Quigley EMM: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications, *Am J Gastroenterol* 104:728-738, 2009.
77. Lanas A: A review of the gastrointestinal safety data—a gastroenterologist's perspective, *Rheumatology (Oxford)* 49(Suppl 2):ii3-ii10, 2010.
78. Rostom A, Dube C, Wells G, et al: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers, *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002296, 2002.
79. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al: Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Arch Intern Med* 162:169-175, 2002.
80. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al: Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors, *Am J Gastroenterol* 101:701-710, 2006.
81. Lanas A: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer, *Am J Med Sci* 338:96-106, 2009.
82. Zografos GN, Geordiadou D, Thomas D, et al: Drug-induced esophagitis, *Dis Esophagus* 22:633-637, 2009.
83. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al: Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury, *J Gastroenterol* 44:879-888, 2009.
84. Hawkey CJ: NSAIDs, coxibs, and the intestine, *J Cardiovasc Pharmacol* 47:S72-S75, 2006.
85. Stolte M, Hartmann FO: Misinterpretation of NSAID-induced colopathy as Crohn's disease, *Z Gastroenterol* 48:472-475, 2010.
86. Feagins LA, Cryer BL: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 55:226-232, 2010.
87. Milman M, Kraag G: NSAID-induced collagenous colitis, *J Rheumatol* 37:11, 2010.
88. Brater DC: Anti-inflammatory agents and renal function, *Semin Arthritis Rheum* 32:33-42, 2002.
89. FitzGerald GA: The choreography of cyclooxygenases in the kidney, *J Clin Invest* 110:33-34, 2002.
90. Harris RC, Breyer MD: Update on cyclooxygenase-2 inhibitors, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:236-245, 2006.
91. Brater DC, Harris C, Redfern JS, et al: Renal effects of COX-2 selective inhibitors, *Am J Nephrol* 21:1-15, 2001.
92. Gurwitz JH, Avorn J, Bonh RL, et al: Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy, *JAMA* 272:781-786, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

93. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al: Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women, *Hypertension* 40:604-608, 2002.
94. Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S: Celecoxib-related renal papillary necrosis, *Arch Intern Med* 163:114-115, 2003.
95. Zhang X, Donnan PT, Bell S: Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis, *BMC Nephrology* 18:256, 2017.
96. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure: a nationwide case-control study in Sweden, *N Engl J Med* 345:1801-1808, 2001.
97. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al: Analgesic use and renal function in men, *JAMA* 286:315-321, 2001.
98. Reilly IA, FitzGerald GA: Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs, *Blood* 69:180-186, 1987.
99. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P: Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general populations, *J Am Coll Cardiol* 52:1628-1636, 2008.
100. FitzGerald GA: Coxibs and cardiovascular disease, *N Engl J Med* 351:1709-1711, 2004.
101. Harirforoosh S, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F: Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:917-924, 2006.
102. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, *BMJ* 342:c7086, 2011.
103. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials, *Lancet* 382:769-779, 2013.
104. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al: Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis, *Circulation* 117:2104-2113, 2008.
105. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al: Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study, *Circulation* 123:2226-2235, 2011.
106. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies, *PLoS Med* 8:e1001098, 2011.
107. MacDonald RM, Hawkey CJ, Ford I, et al: Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT), *Eur Heart J* 38:1843-1850, 2017.
108. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al: AJC Editor's consensus: selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk, *Am J Cardiol* 106:873-884, 2010.
109. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA: The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Trends Pharmacol Sci* 38:733-748, 2017.
110. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, et al: Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study, *Arch Intern Med* 162:265-270, 2002.
111. Page J, Henry D: Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem, *Arch Intern Med* 160:777-784, 2000.
112. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al: Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure, *Arch Intern Med* 169:141-149, 2009.
113. White AA, Stevenson DD: Aspirin-exacerbated respiratory disease, *N Eng J Med* 379:1060-1070, 2018.
114. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD: Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature, *J Allergy Clin Immunol* 135:676-681, 2015.
115. Morales DR, Lipworth JB, Guthrie B, et al: Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: meta-analysis of controlled clinical trials, *J Allergy Clin Immunol* 134:40-50, 2014.
116. Santana-Sahagun E, Weisman MH: Non-steroidal antiinflammatory drugs. In Harris ED, editor: *Kelley's textbook of rheumatology*, Philadelphia, 2000, Elsevier.
117. Blackwell KA, Raiz LG, Pilbeam CC: Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab* 21:294-301, 2010.
118. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy, *Nat Genet* 40:789-793, 2008.
119. Einhorn TA: Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? *J Bone Miner Res* 17:977-978, 2002.
123. Sirois J, Dore M: The late induction of prostaglandin G/H synthase in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process, *Endocrinology* 138:4427-4434, 1997.

Bibliografía

1. Vane JR, Botting RM: The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In Bazan N, Botting J, Vane J, editors: *New targets in inflammation: inhibitors of COX-2 or adhesion molecules*, London, 1996, Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press, pp 1-12.
2. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, et al: Basic biology and clinical application of specific COX-2 inhibitors, *Arthritis Rheum* 43:4-13, 2000.
3. Simmons DL, Botting RM, Hla T: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacol Rev* 56:387-437, 2004.
4. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, et al: Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice, *J Clin Invest* 86:1375-1379, 1990.
5. FitzGerald GA, Patrono C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2, *N Engl J Med* 345:433-442, 2001.
6. Kurumbail RA, Stevens AM, Gierse JK, et al: Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents, *Nature* 384:644-648, 1996.
7. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: a cumulative metaanalysis, *Lancet* 364:2021-2029, 2004.
8. Llorens O, Perez JJ, Palomar A, et al: Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors, *J Mol Graph Model* 20:359-371, 2002.
9. Loll PJ, Picot D, Garavito RM: The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase, *Nat Struct Biol* 2:637-643, 1995.
10. Spite M, Serhan CN: Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins, *Circ Res* 107:1170-1184, 2010.
11. Marnett LJ: Cyclooxygenase mechanisms, *Curr Opin Chem Biol* 4:545-552, 2000.
12. Sharma NP, Dong L, Yuan C, et al: Asymmetric acetylation of the cyclooxygenase-2 homodimer by aspirin and its effects on the oxygenation of arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids, *Mol Pharmacol* 77:979-986, 2010.
13. Loll PJ, Picot D, Ekabo O, et al: Synthesis and use of iodinated non-steroidal antiinflammatory drug analogs as cystallographic probes of the prostaglandin H2 synthase cyclooxygenase active site, *Biochemistry* 35:7330-7340, 1996.
14. Rowlinson SW, Keifer JR, Prusakiewicz JJ, et al: A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385, *J Biol Chem* 278:45763-45769, 2003.
15. Capone ML, Tacconelli S, Rodriguez LG, et al: NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population, *Pharmacol Rep* 62:530-535, 2010.
16. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, et al: Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans, *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 82:85-94, 2007.
17. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G: Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors, *FASEB J* 15:2057-2072, 2001.
18. King TS, Russe OQ, Moser CV, et al: AMP-activated protein kinase is activated by non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Eur J Pharmacol* 762:299-305, 2015.
19. Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, et al: Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors, *J Natl Cancer Inst* 98:736-741, 2006.
20. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O: New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflects its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases, *Clin Pharmacol Ther* 79:9-19, 2006.
21. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, et al: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13926-13931, 2002.
22. Qin N, Zhang SP, Reitz TL, et al: Cloning, expression, and functional characterization of human cyclooxygenase-1 splicing variants: evidence for intron 1 retention, *J Pharmacol Exp Ther* 315:1298-1305, 2005.
23. Aronoff DM, Boutaud O, Marnett LJ, et al: Inhibition of prostaglandin H2 synthases by salicylate is dependent on the oxidative state of the enzymes, *Adv Exp Med Biol* 525:125-128, 2003.
24. Brune K, Patrignani P: New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs, *J Pain Res* 8:105-118, 2015.
25. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, et al: Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding, *Arthritis Rheum* 62:1592-1601, 2010.
26. Floyd CN, Ferro A: Mechanisms of aspirin resistance, *Pharmacol Ther* 141:69-78, 2014.
27. Airee A, Draper HM, Finks SW: Aspirin resistance: disparities and clinical implications, *Pharmacotherapy* 28:999-1018, 2008.
28. Badri W, Miladi K, Nazari QA, et al: Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: overview, progress, challenges and prospects, *Int J Pharmaceutics* 515:757-773, 2016.
29. Kienzler J-L, Gold M, Nollevaux F: Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol* 50:50-61, 2010.
30. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, et al: What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables, *Pain Med*:S11-S17, 2013.
31. Hochberg MC: New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 32:4-14, 2002.
32. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T: Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin, *Neurosci Res* 41:299-332, 2001.
33. Kunori S, Matsumura S, Okuda-Ashtaka E, et al: A novel role of prostaglandin E2 in neuropathic pain, blockade of microglial migration in the spinal cord, *Glia* 59:208-218, 2011.
34. Ballou LR, Botting RM, Goorha S, et al: Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:10272-10276, 2000.
35. Ek M, Engblom D, Saha S, et al: Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier, *Nature* 410:430-431, 2001.
36. Engblom D, Saha S, Engström L, et al: Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis, *Nat Neurosci* 6:1137-1138, 2003.
37. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al: Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997, *N Engl J Med* 340:1377-1382, 1999.
38. Osani MC, Vaysbrot EE, Ahou M, et al: Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral NSAIDs in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Care Res* Mar 25, 2019. Epub ahead of print.
39. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al: Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review, *Osteoarthritis Cartilage* 26:1263-1273, 2018.
40. Wanders A, Heijde Dv, Landewe R, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial, *Arthritis Rheum* 52:1756-1765, 2005.
41. Kroon F, Landewe R, Dougados M: Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 71:1623-1629, 2012.
42. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al: Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicenter trial (ENRADAS), *Ann Rheum Dis* 75:1438-1443, 2016.
43. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al: 2010 update of the ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 70:869-904, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al: American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68:282-298, 2016.
45. Patrono C: Aspirin as an antiplatelet drug, *N Engl J Med* 330:1287-1294, 1994.
46. US Preventative Health Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 150:1-37, 2009.
47. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women, *N Engl J Med* 354:1293-1304, 2005.
48. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al: Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE) a randomize, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 392:1036-1046, 2018.
49. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al: Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus, *N Engl J Med* 379:1529-1539, 2018.
50. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al: Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly, *N Engl J Med* 379:1509-1518, 2018.
51. Zheng SL, Roddick AJ: Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. A systematic review and meta-analysis, *JAMA* 321(3):277-287, 2019.
52. Bibbins-Domingo K on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann Intern Med* 164:836-845, 2016.
53. Wang D, Dubois RN: Eicosanoids and cancer, *Nat Rev Cancer* 10:181-193, 2010.
54. Gupta SC, Kim JH, Prasad S, et al: Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastases of tumor cells by modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals, *Cancer Metastasis Rev* 29:405-434, 2010.
55. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS: Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2, *N Engl J Med* 356:2131-2142, 2007.
56. Rothwell PM, Fowkes FG, Belkes JF, et al: Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials, *Lancet* 377:31-41, 2010.
57. Salinas CA, Kwon EM, FitzGerald LM, et al: Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk, *Am J Epidemiol* 172:578-590, 2010.
58. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al: A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis, *Gut* 50:857-860, 2002.
59. Hull MA, Sprange K, Hepburn T, et al: Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seafood Polyp Prevention trial): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 factorial trial, *Lancet* 392:2583-2594, 2018.
60. Trelle S, Reichenback S, Wandel S, et al: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, *BMJ* 342:c7086, 2011.
61. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al: Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Gastroenterology* 154:500-514, 2018.
62. Scarpignato C, Hunt RH: Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention, *Gastroenterol Clin North Am* 39:433-464, 2010.
63. Musamba C, Pritchard DM, Pirmohamed M: Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers, *Aliment Pharmacol Ther* 30:517-531, 2009.
64. To KF, Chan FKL, Cheng AS, et al: Up-regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in human gastric ulcer, *Aliment Pharmacol Ther* 15:25-34, 2001.
65. Huang JX, Sridhar S, Hunt RH: Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis, *Lancet* 359:14-22, 2002.
66. Dikman A, Sanyal S, Von Althann C, et al: A randomized, controlled study of the effects of naproxen, aspirin, celecoxib or clopidogrel on gastroduodenal mucosal healing, *Aliment Pharmacol Ther* 29:781-791, 2009.
67. Cryer B, Li C, Simon LS, et al: GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial, *Am J Gastroenterol* 108:392-400, 2013.
68. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al: Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen or ibuprofen for arthritis, *N Engl J Med* 375:2519-2529, 2016.
69. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al: Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial, *Aliment Pharmacol Ther* 47:1453-1463, 2018.
70. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, et al: The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial, *Am J Med* 130:1415-1422, 2017.
71. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al: Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomized trial, *Lancet* 389:2375-2382, 2017.
72. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, et al: Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions, *Am J Gastroenterol* 97:1951-1958, 2002.
73. Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, et al: Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies, *Arthritis Res Ther* 7:R17, 2007.
74. Velduyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al: A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in Helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN study, *Am J Gastroenterol* 100:1477-1488, 2005.
75. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study, *Arch Intern Med* 156:1530-1536, 1996.
76. Lanza PL, Chan FKL, Quigley EMM: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications, *Am J Gastroenterol* 104:728-738, 2009.
77. Lanas A: A review of the gastrointestinal safety data—a gastroenterologist's perspective, *Rheumatology (Oxford)* 49(Suppl 2):ii3-ii10, 2010.
78. Rostom A, Dube C, Wells G, et al: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers, *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002296, 2002.
79. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al: Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Arch Intern Med* 162:169-175, 2002.
80. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al: Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors, *Am J Gastroenterol* 101:701-710, 2006.
81. Lanas A: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer, *Am J Med Sci* 338:96-106, 2009.
82. Zografos GN, Geordiadou D, Thomas D, et al: Drug-induced esophagitis, *Dis Esophagus* 22:633-637, 2009.
83. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al: Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury, *J Gastroenterol* 44:879-888, 2009.
84. Hawkey CJ: NSAIDs, coxibs, and the intestine, *J Cardiovasc Pharmacol* 47:S72-S75, 2006.
85. Stolte M, Hartmann FO: Misinterpretation of NSAID-induced colopathy as Crohn's disease, *Z Gastroenterol* 48:472-475, 2010.

86. Feagins LA, Cryer BL: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 55:226-232, 2010.
87. Milman M, Kraag G: NSAID-induced collagenous colitis, *J Rheumatol* 37:11, 2010.
88. Brater DC: Anti-inflammatory agents and renal function, *Semin Arthritis Rheum* 32:33-42, 2002.
89. FitzGerald GA: The choreography of cyclooxygenases in the kidney, *J Clin Invest* 110:33-34, 2002.
90. Harris RC, Breyer MD: Update on cyclooxygenase-2 inhibitors, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:236-245, 2006.
91. Brater DC, Harris C, Redfern JS, et al: Renal effects of COX-2 selective inhibitors, *Am J Nephrol* 21:1-15, 2001.
92. Gurwitz JH, Avorn J, Bonh RL, et al: Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy, *JAMA* 272:781-786, 1994.
93. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al: Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women, *Hypertension* 40:604-608, 2002.
94. Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S: Celecoxib-related renal papillary necrosis, *Arch Intern Med* 163:114-115, 2003.
95. Zhang X, Donnan PT, Bell S: Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis, *BMC Nephrology* 18:256, 2017.
96. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure: a nationwide case-control study in Sweden, *N Engl J Med* 345:1801-1808, 2001.
97. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al: Analgesic use and renal function in men, *JAMA* 286:315-321, 2001.
98. Reilly IA, FitzGerald GA: Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs, *Blood* 69:180-186, 1987.
99. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P: Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general populations, *J Am Coll Cardiol* 52:1628-1636, 2008.
100. FitzGerald GA: Coxibs and cardiovascular disease, *N Engl J Med* 351:1709-1711, 2004.
101. Harirforoosh S, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F: Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:917-924, 2006.
102. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, *BMJ* 342:c7086, 2011.
103. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials, *Lancet* 382:769-779, 2013.
104. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al: Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis, *Circulation* 117:2104-2113, 2008.
105. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al: Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study, *Circulation* 123:2226-2235, 2011.
106. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies, *PLoS Med* 8:e1001098, 2011.
107. MacDonald RM, Hawkey CJ, Ford I, et al: Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT), *Eur Heart J* 38:1843-1850, 2017.
108. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al: AJC Editor's consensus: selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk, *Am J Cardiol* 106:873-884, 2010.
109. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA: The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Trends Pharmacol Sci* 38:733-748, 2017.
110. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, et al: Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study, *Arch Intern Med* 162:265-270, 2002.
111. Page J, Henry D: Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem, *Arch Intern Med* 160:777-784, 2000.
112. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al: Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure, *Arch Intern Med* 169:141-149, 2009.
113. White AA, Stevenson DD: Aspirin-exacerbated respiratory disease, *N Eng J Med* 379:1060-1070, 2018.
114. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD: Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature, *J Allergy Clin Immunol* 135:676-681, 2015.
115. Morales DR, Lipworth JB, Guthrie B, et al: Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: meta-analysis of controlled clinical trials, *J Allergy Clin Immunol* 134:40-50, 2014.
116. Santana-Sahagun E, Weisman MH: Non-steroidal antiinflammatory drugs. In Harris ED, editor: *Kelley's textbook of rheumatology*, Philadelphia, 2000, Elsevier.
117. Blackwell KA, Raiz LG, Pilbeam CC: Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab* 21:294-301, 2010.
118. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy, *Nat Genet* 40:789-793, 2008.
119. Einhorn TA: Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? *J Bone Miner Res* 17:977-978, 2002.
120. Borgeat A, Ofner C, Saparito A, et al: The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: a qualitative, systematic review, *J Clin Anesth* 49:92-100, 2018.
121. Richards JB, Joseph L, Schwartzman K, et al: The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone mineral density: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study, *Osteoporos Int* 17:1410-1419, 2006.
122. Yoshida K, Yu Z, Greendale GA, et al: Effects of analgesics on bone mineral density: a longitudinal analysis of the prospective SWAN cohort with three-group matching weights, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27:182-190, 2018.
123. Sirois J, Dore M: The late induction of prostaglandin G/H synthase in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process, *Endocrinology* 138:4427-4434, 1997.
124. Richards JS: Editorial: sounding the alarm—does induction of the prostaglandin endoperoxide synthase-2 control the mammalian ovulatory clock? *Endocrinology* 138:4047-4048, 1997.
125. Lim H, Paria BC, Das SK, et al: Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice, *Cell* 91:197-208, 1997.
126. Micu MC, Micu R, Ostensen M: Lutenized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cycloosygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthopathies, *Arthritis Care Res* 63:1334-1338, 2011.
127. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS: Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication, *Ann Rheum Dis* 74:1836-1841, 2015.
128. Prescott LF: Paracetamol: past, present, and future, *Am J Ther* 7:143-147, 2000.
129. Chung LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al: Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure, *J Clin Gastroenterol* 43:342-349, 2009.
130. Ramachandran A, Jaeschke H: Acetaminophen hepatotoxicity, *Semin Liver Dis* 39(2):221-234, 2019.
131. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S: Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Epidemiology* 12:570-576, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J: Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population, *Arthritis Rheum* 46:3046-3054, 2002.
133. Brater DC: Drug-drug and drug-disease interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Am J Med* 80:62-77, 1986.
134. White WB: Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain, *Am J Med* 122(Suppl 5):S3-S9, 2009.
135. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK: Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature, *Pharmacotherapy* 26:1307-1313, 2006.
136. Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, et al: Antiplatelet drug interactions, *J Intern Med* 268:516-529, 2010.
137. Wolfe F, Zhao S, Lane N: Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 43:378-385, 2000.
138. Pincus T, Koch GG, Sokka T, et al: A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee, *Arthritis Rheum* 44:1587-1598, 2001.
139. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al: Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials, *BMJ* 350:h1225, 2015.
140. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009, *Osteoarthritis Cartilage* 18:476-499, 2010.

63

Tratamiento con glucocorticoides

MARLIES C. VAN DER GOES Y JOHANNES W.G. JACOBS

PUNTOS CLAVE

- El mecanismo de acción de los glucocorticoides se debe a interacciones entre el receptor de glucocorticoides y el ADN genómico y, a dosis altas, pueden funcionar a través de mecanismos no genómicos.
- Los glucocorticoides se diferencian considerablemente en su potencia y su semivida biológica.
- La cortisona y la prednisona son biológicamente inactivas y en el hígado se convierten en los compuestos biológicamente activos cortisol y prednisolona, respectivamente.
- Los glucocorticoides continúan siendo la piedra angular del tratamiento de muchos trastornos reumáticos. El riesgo de efectos adversos de un glucocorticoide depende de la enfermedad, las comorbilidades del paciente, la dosis, la duración del tratamiento y factores individuales del paciente.
- Las inyecciones intralesionales e intraarticulares de un glucocorticoide pueden ser muy eficaces y el riesgo de causar una infección bacteriana local es muy bajo.
- Parece que la prednisolona, a dosis bajas o moderadas, es segura en la gestación.
- Están en marcha estrategias novedosas, como los agonistas selectivos del receptor de los glucocorticoides, y el uso de liposomas que contienen glucocorticoides.

Introducción

Aunque los biofármacos cada vez se usan más, los glucocorticoides continúan siendo fundamentales en las estrategias terapéuticas para los pacientes con enfermedad reumática. El primer glucocorticoide aislado en 1935 fue la cortisona, una hormona glucocorticoidea endógena. Se sintetizó en 1944 y, después, pasó a estar disponible para uso clínico. En 1948, la cortisona (denominada compuesto E en ese momento) fue administrada por el médico estadounidense Philip S. Hench a una mujer de 29 años con artritis reumatoide (AR) activa de más de 4 años de duración. Esta paciente, casi encamada, fue capaz de caminar tras 3 días de tratamiento. Hench publicó este caso de mejoría espectacular en 1949[1] y, junto con dos compañeros, ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1950. Posteriormente, la modificación química de los esteroides endógenos permitió la producción de glucocorticoides sintéticos, algunos de los cuales han demostrado ser compuestos antiinflamatorios e inmunodepresores eficaces con efectos rápidos.

Cuando fue evidente la gran variedad de efectos adversos potencialmente graves en pacientes tratados con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides, decayó el entusiasmo por estos compuestos y su uso. A pesar de todo, continúan siendo la piedra angular del tratamiento de muchos trastornos reumáticos, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la vasculitis, la polimialgia reumática y la miositis. Además, el uso de glucocorticoides en las estrategias terapéuticas de pacientes con AR también ha recibido aceptación general[2]. La prevalencia calculada del uso de glucocorticoides en la población adulta estadounidense para todas las indicaciones médicas es del 1,2%; este porcentaje refleja, predominantemente, el uso crónico de glucocorticoides[3].

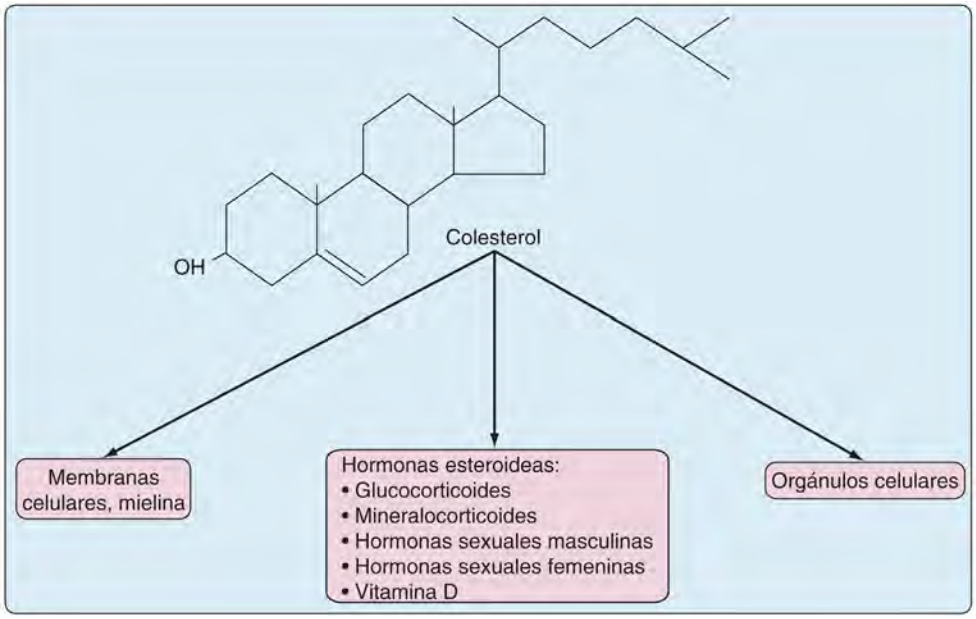
Aunque nuestros conocimientos sobre los glucocorticoides han avanzado en las últimas décadas, sigue quedando mucho por aprender acerca de los tipos de acciones de estos fármacos en los trastornos autoinmunes reumáticos. Es de esperar que el conocimiento de estos mecanismos pueda conducir finalmente a nuevos tipos de tratamiento con menos efectos secundarios, así como a una medicina personalizada[4].

Características de los glucocorticoides

Estructura

La molécula precursora de todas las hormonas esteroideas es el colesterol, que interviene también en la estructura de la vitamina D, en las membranas celulares y en los orgánulos de la célula (fig. 63.1). Las hormonas esteroideas y el colesterol se caracterizan por un esqueleto de esterol compuesto por tres anillos de hexano de seis carbonos y un anillo de pentano de cinco carbonos. Los átomos de carbono de este núcleo de esterol se numeran en una secuencia específica; el término *esteroide* hace referencia a este núcleo de esterol básico (fig. 63.2). No se han encontrado diferencias *cualitativas* entre los efectos glucocorticoideos del cortisol endógeno y los glucocorticoides sintéticos aplicados exógenamente, ya que estos efectos, excepto los de las dosis más altas, son predominantemente genómicos (es decir, mediados por el receptor de glucocorticoides)[5]. Sin embargo, sí se han identificado diferencias *cuantitativas.* La potencia y otras características biológicas de los glucocorticoides dependen de diferencias estructurales en la configuración esteroidea. En la década de 1950, cuando se desarrollaron hormonas esteroideas sintéticas más potentes gracias a la modificación química de los esteroides endógenos, la investigación reveló numerosas características estructurales esenciales para actividades biológicas específicas. Por ejemplo, la configuración de esteroide 17-hidroxi de 21 carbonos (v. fig. 63.2) es necesaria para la actividad glucocorticoidea mediante la unión al receptor de glucocorticoides. La introducción de un enlace doble entre las posiciones 1 y 2 del cortisol da lugar a la prednisolona, que tiene una actividad glucocorticoidea casi 4 veces mayor que el cortisol (tabla 63.1). La incorporación de un grupo 6-metilo a la prednisolona la convierte en metilprednisolona, unas 5 veces más potente que el cortisol. Todos estos glucocorticoides tienen también

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 63.1** Colesterol como estructura de las hormonas esteroideas, la vitamina D y las membranas y los orgánulos celulares.

más o menos efecto mineralocorticoide. Mientras tanto, la actividad mineralocorticoide de los glucocorticoides sintéticos, triamcinolona y dexametasona, es prácticamente nula.

Clasificación

Las hormonas esteroideas se clasifican, según su función principal, en hormonas sexuales (masculinas y femeninas), mineralocorticoides y glucocorticoides (v. fig. 63.1). Las hormonas sexuales son sintetizadas principalmente en las gónadas, pero también en la corteza suprarrenal. Los mineralocorticoides y los glucocorticoides solo se sintetizan en la corteza suprarrenal; el término *corticoide* aplicado a estas hormonas hace referencia a la corteza suprarrenal. Algunos glucocorticoides también tienen efecto mineralocorticoide y viceversa. El principal mineralocorticoide endógeno es la aldosterona y el glucocorticoide endógeno más importante es el cortisol (hidrocortisona). Aunque la clasificación de los corticoides en mineralocorticoides y glucocorticoides no es absoluta (v. más adelante), resulta más preciso usar el término *glucocorticoide* que *corticoide* para referirnos a alguno de los compuestos glucocorticoideos[6].

Activación

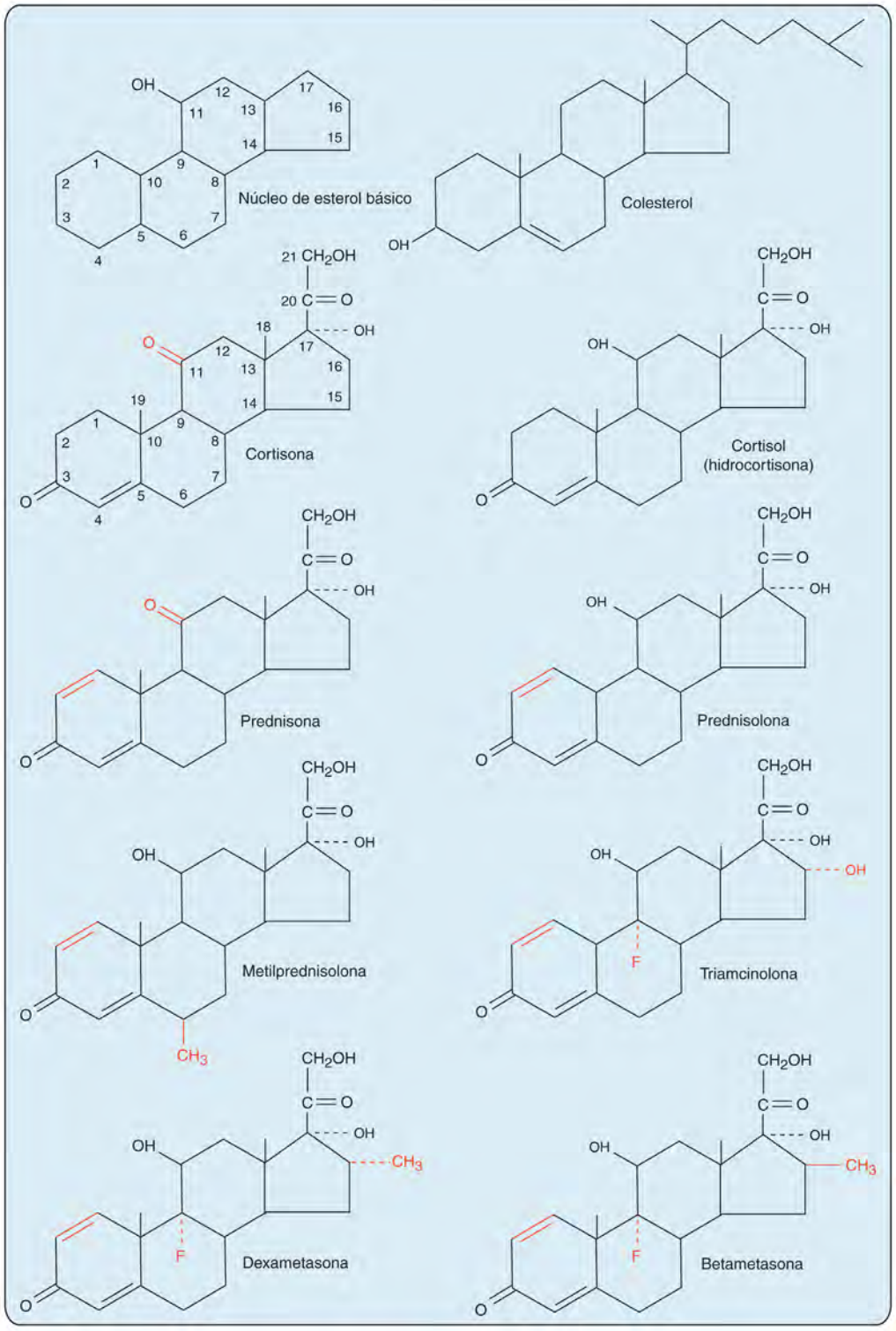
Los glucocorticoides con un grupo 11-ceto, como cortisona y prednisona, son prohormonas que deben ser reducidas en el hígado a sus configuraciones 11-hidroxi, cortisol y prednisolona, respectivamente, para pasar a ser biológicamente activos. En pacientes con hepatopatía grave es lógico, por tanto, prescribir prednisolona en vez de prednisona. Esta formación de glucocorticoides biológicamente activos a partir de sus formas inactivas se debe a la acción reductasa de la enzima intracelular 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) de tipo 1. La misma enzima también puede catalizar la reacción inversa mediante deshidrogenación, lo que provoca la inactivación de los glucocorticoides activos. Por el contrario, la 11β-HSD de tipo 2 solo tiene actividad deshidrogenasa, de modo que únicamente cataliza la conversión de glucocorticoides activos a sus formas inactivas. En los distintos tejidos, el balance local entre las enzimas intracelulares 11β-HSD de tipo 1 y 2 puede modular las concentraciones intracelulares de glucocorticoides y, por tanto, la sensibilidad tisular a estos compuestos[7]. El tejido sinovial metaboliza los glucocorticoides a través de las dos enzimas 11β-HSD, con un efecto neto de activación de glucocorticoides. Esta activación endógena de glucocorticoides en la articulación aumenta con la inflamación articular y, viceversa, influye en la inflamación local y sobre el hueso de la articulación[8].

Tipos de acción genómicos y no genómicos

Los glucocorticoides, a cualquier dosis terapéuticamente relevante, muestran efectos farmacológicos que son consecuencia de mecanismos genómicos clásicos. El glucocorticoide lipófilo atraviesa la membrana celular y se une al receptor de glucocorticoides citosólico. Estos complejos glucocorticoideos se unen entonces en el núcleo a elementos sensibles a glucocorticoides del ADN genómico o interaccionan con factores de transcripción nucleares. Este proceso lleva tiempo. Cuando actúan por medio de mecanismos genómicos, hay que esperar, como mínimo, 30 min antes de empezar a observar el efecto clínico de un glucocorticoide[9]. Solo si se emplean dosis altas, como en el tratamiento en pulsos, tienen lugar también mecanismos no genómicos, mediante los cuales los glucocorticoides actúan en cuestión de minutos. La respuesta al tratamiento con metilprednisolona en pulsos y dosis altas puede ser bifásica, compuesta por un efecto temprano, rápido y no genómico, y otro efecto genómico más retrasado y mantenido[10]. Clínicamente, sin embargo, no es posible distinguir los efectos genómicos de los no genómicos.

Mecanismos genómicos

La mayoría de los efectos de los glucocorticoides se deben a mecanismos genómicos mediante la unión al receptor de glucocorticoides localizado en el citoplasma de las células diana. Los glucocorticoides son lipófilos y tienen una masa molecular baja y, por tanto, atraviesan fácilmente la membrana celular. Además de la densidad intracelular de receptores de glucocorticoides, específica de cada tejido, el balance de 11β-HSD intracelular (antes descrito) probablemente determina la sensibilidad de los tejidos concretos a los glucocorticoides[7]. De las isoformas α y β del receptor de glucocorticoides, solo la isoforma α, presente habitualmente en todos los tejidos diana, se une a los glucocorticoides. Es una proteína de 94 kDa a la cual están unidas varias proteínas del *shock* (choque) térmico (chaperonas). La unión del glucocorticoide a este complejo provoca el desprendimiento de las chaperonas. El complejo glucocorticoide-receptor de glucocorticoides activado resultante es



● **Fig. 63.2** Configuración básica de los esteroides y estructura del colesterol y de los glucocorticoides naturales y algunos glucocorticoides sintéticos. Se muestran en *rojo* las diferencias estructurales respecto al cortisol, el glucocorticoide activo endógeno.

desplazado rápidamente al núcleo, donde se une en forma de dímero a zonas de consenso específicas del ADN (elementos sensibles a glucocorticoides) que regulan (es decir, estimulan o suprimen) la transcripción de una gran variedad de genes diana. Este proceso se denomina *transactivación.* Además, los complejos activados glucocorticoide-receptor de glucocorticoides interaccionan como monómeros con factores de transcripción (p. ej., proteína activadora [AP]-1, factor regulador del interferón [IRF] 3 y factor nuclear κB [NF-κB]) y provocan la inhibición de la unión de estos factores de transcripción a sus zonas de consenso en el ADN[11]. Este proceso, que supone la regulación a la baja de la síntesis de proteínas predominantemente proinflamatorias, se denomina *transrepresión* (fig. 63.3).

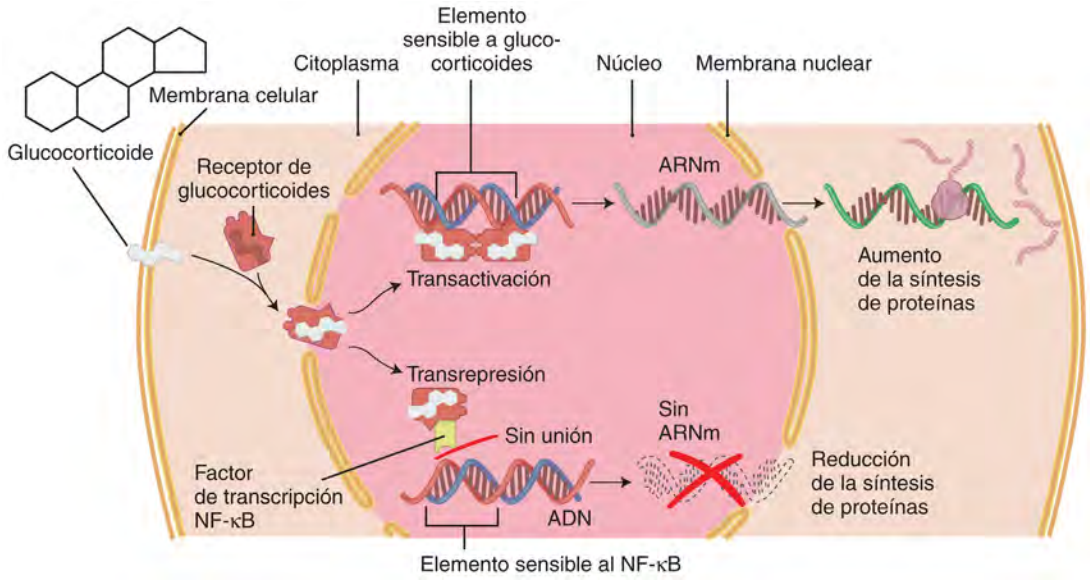
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 63.1 Farmacodinámica de los glucocorticoides usados en reumatología

	Dosis de glucocorticoides equivalentes (mg)	Actividad glucocorticoidea relativa	Actividad mineralocorticoide relativa[a]	Unión a proteínas	Semivida plasmática (h)	Semivida biológica (h)
Acción corta						
Cortisona	25	0,8	0,8	–	0,5	8-12
Cortisol	20	1	1	++++	1,5-2	8-12
Acción intermedia						
Metilprednisolona	4	5	0,5	–	>3,5	18-36
Prednisolona	5	4	0,6	++	2,1-3,5	18-36
Prednisona	5	4	0,6	+++	3,4-3,8	18-36
Triamcinolona	4	5	0	++	2->5	18-36
Acción prolongada						
Dexametasona	0,75	20-30	0	++	3-4,5	36-54
Betametasona	0,6	20-30	0	++	3-5	36-54

[a]Clínicamente; retención de sodio y agua, depleción de potasio.

–, ninguno; ++, alto; +++, de alto a muy alto; ++++, muy alto.



• **Fig. 63.3** Acción genómica de los glucocorticoides. El glucocorticoide se une al receptor de glucocorticoides (GCR) en el citoplasma. Este complejo migra al núcleo. La activación de la transcripción (transactivación) por la unión de los dímeros del complejo GCR-glucocorticoide a elementos del ADN sensibles a los glucocorticoides regula al alza la síntesis de proteínas reguladoras, consideradas responsables de los efectos metabólicos y también parte de los efectos antiinflamatorios/inmunodepresores. La interacción de monómeros del complejo GCR-glucocorticoide con factores de transcripción proinflamatorios, como la proteína activadora 1, el factor regulador del interferón 3 y el factor nuclear κB (NF-κB), conduce a la inhibición de la unión de estos factores de transcripción a sus zonas de consenso en el ADN (para NF-κB: elementos sensibles a NF-κB). Así pues, se reprime la transcripción de estos factores de transcripción proinflamatorios. Este proceso se denomina «transrepresión» y regula a la baja la síntesis de proteínas predominantemente inflamatorias/inmunodepresoras. (Modificado de Huisman AM, Jacobs JW, Buttgereit F, et al. New developments in glucocorticoid therapy: selective glucocorticoid receptor agonists, nitrosteroids and liposomal glucocorticoids. *Ned Tijdschr Geneeskd* 150:476-480, 2006.)

La naturaleza y la disponibilidad de factores de transcripción pueden ser fundamentales para determinar la sensibilidad diferencial de los distintos tejidos a los glucocorticoides, ya que estos factores resultan fundamentales en la regulación de la expresión de una amplia gama de genes proinflamatorios inducidos por las citocinas. La inhibición de la unión de factores de transcripción al ADN por parte de los glucocorticoides da como resultado una menor expresión de estos genes y una inhibición de su función amplificadora en la inflamación.

Se ha propuesto la hipótesis de que los efectos adversos de los glucocorticoides pueden depender, principalmente, de la transactivación, mientras que los efectos antiinflamatorios se deben, en su mayor parte, a la transrepresión. Es posible que el mejor conocimiento de estos mecanismos moleculares conduzca al desarrollo de nuevos glucocorticoides, como un agonista selectivo del receptor de glucocorticoides con un balance más favorable entre transactivación y transrepresión y, clínicamente, a un equilibrio más positivo entre los efectos adversos metabólicos y endocrinos y los efectos terapéuticos[11]. No obstante, aunque muchos efectos inmunodepresores dependen de la transrepresión, algunos se basan en la transactivación, como la transcripción del gen y la síntesis de la proteína del inhibidor de NF-κB[12] y de la lipocortina 1 inducidas por glucocorticoides. Algunos efectos inmunodepresores de los glucocorticoides no dependen de la transrepresión ni de la transactivación. La desestabilización postranscripción del ARNm que provoca una reducción de la síntesis de proteínas también puede ser un mecanismo antiinflamatorio importante de los glucocorticoides. Se ha propuesto que este mecanismo actúa de mediador en la inhibición inducida por glucocorticoides de la síntesis de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y ciclooxigenasa (COX) 2 inducible[13]. Además, no todos los efectos adversos se relacionan con la transactivación: el mayor riesgo de infecciones se asocia a inmunodepresión, dependiente de la transrepresión, que también es el mecanismo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Además, un estudio en una cepa de ratones con deficiencia en la formación de complejos diméricos glucocorticoide-receptor de los glucocorticoides y, por tanto, con déficit de transactivación, mostraba, además de la imposibilidad de los glucocorticoides de ejercer una respuesta antiinflamatoria completa, efectos adversos clásicos, como osteoporosis[14]. Estos datos cuestionan el concepto de agonistas selectivos del receptor de glucocorticoides[15]; asimismo, en un estudio de asma, el efecto de un agonista selectivo de este receptor resultó decepcionante[16].

Mecanismos no genómicos

En comparación con los genómicos, los efectos no genómicos de los glucocorticoides a dosis altas se producen más rápidamente, en cuestión de minutos. Un mecanismo implica a los receptores de glucocorticoides unidos a la membrana. La dexametasona se une a estos receptores en los linfocitos T, lo que impide rápidamente la señalización del receptor de linfocitos T y la respuesta inmunitaria[17]. Las acciones no genómicas sin implicación de los receptores de glucocorticoides tienen lugar a través de interacciones fisicoquímicas con las membranas biológicas, que alteran el funcionamiento celular; por ejemplo, la inhibición del transporte de calcio y sodio a través de la membrana plasmática de las células inmunitarias contribuye a una inmunodepresión rápida y a una reducción de la inflamación[5].

Efectos de los glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e inflamación

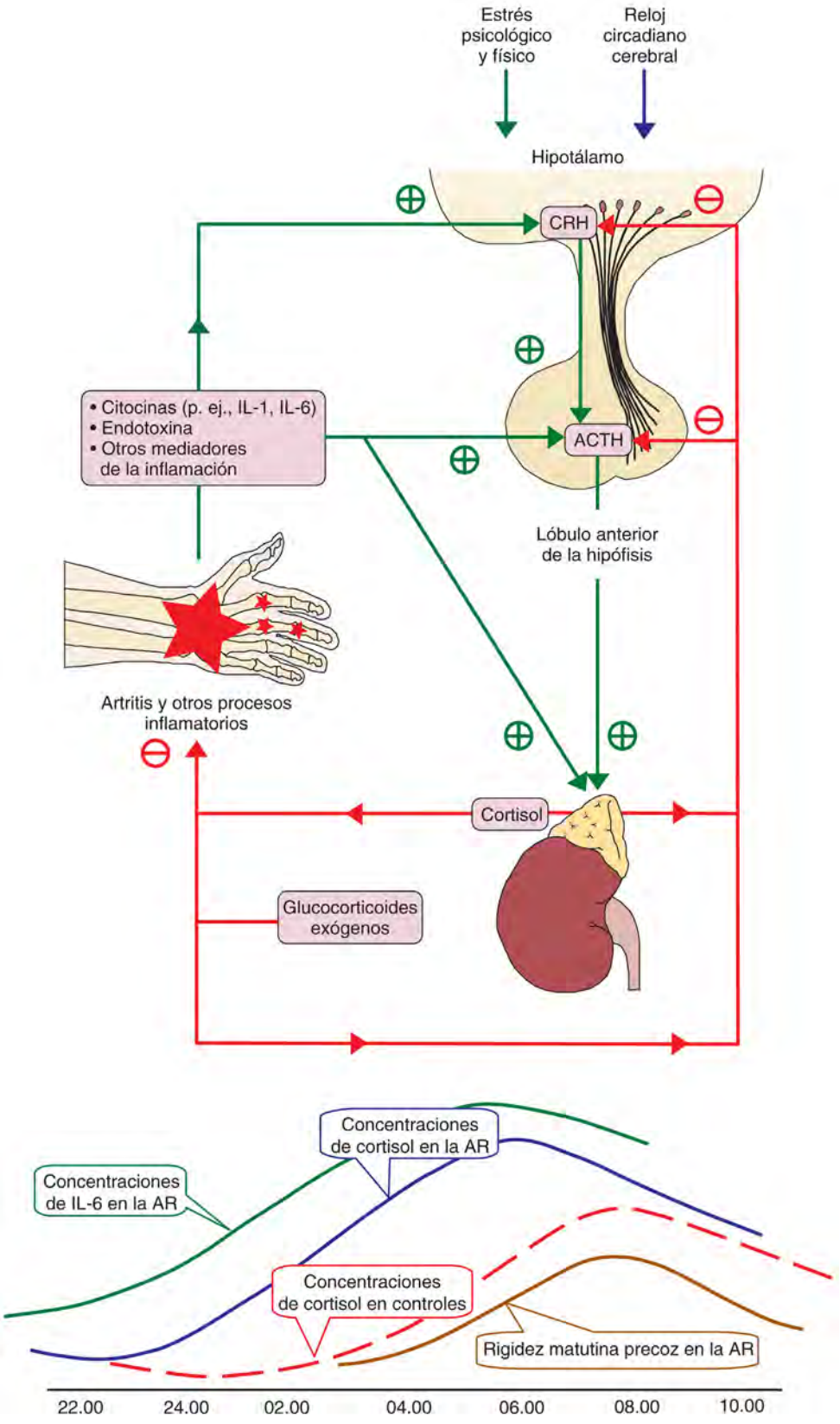
Las citocinas (como IL-1 e IL-6), los eicosanoides proinflamatorios (p. ej., prostaglandina E_2) y las endotoxinas activan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la hipófisis. La CRH también activa la ACTH y esta activación estimula la secreción de glucocorticoides desde las glándulas suprarrenales, una secreción estimulada también por los mediadores inflamatorios mencionados (fig. 63.4). En personas sin otros problemas de salud, pero con infecciones graves u otros factores físicos estresantes, la producción de cortisol puede llegar a multiplicar por 6 el valor normal[18]. En pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR activa, este aumento del cortisol impulsado por las concentraciones elevadas de citocinas tal vez resulte excesivamente bajo[19], es decir, que las concentraciones de cortisol, aunque sean normales o altas en términos absolutos, resulten insuficientes para controlar la respuesta inflamatoria. Este es el concepto de la insuficiencia suprarrenal relativa[19-22]. Los glucocorticoides endógenos y exógenos ejercen un control por retroalimentación negativa *directamente* sobre el eje HHS, suprimiendo la secreción de ACTH y CRH, y también *indirectamente* en las enfermedades inflamatorias, suprimiendo la liberación de citocinas proinflamatorias de los tejidos inflamados que estimulan la secreción de ACTH y CRH (v. fig. 63.4). La sensibilidad del eje HHS a las citocinas proinflamatorias probablemente está reducida en personas con AR[23].

La ACTH se secreta en ráfagas breves y puntuales, lo que da lugar a incrementos relativamente bruscos de las concentraciones plasmáticas de la propia ACTH y del cortisol, seguidos de descensos más lentos en las cifras de cortisol, el ritmo diario normal de la secreción de cortisol. Los incrementos puntuales de secreción de ACTH aumentan de amplitud, pero no de frecuencia tras 3-5 h de sueño, alcanzan su máximo en las horas previas a despertarse y 1 h después, descienden a lo largo de la mañana y son mínimos por la tarde. Las concentraciones de cortisol alcanzan el máximo en torno al momento de despertarse por la mañana, son bajas durante toda la tarde y llegan a su nivel mínimo algunas horas después de dormirse (v. fig. 63.4). Los glucocorticoides no se almacenan en grandes cantidades en las glándulas suprarrenales; es necesaria una síntesis y una liberación continuadas para mantener la secreción basal o para aumentar las concentraciones sanguíneas durante el estrés. Se ha calculado que la secreción diaria basal o fisiológica de cortisol en los seres humanos oscila entre 5,7 y 10 mg/m^2/día[24,25]. Aunque la dosis de sustitución debería ser más alta (se expone posteriormente) durante los periodos de estrés fisiológico, bastarían 15-25 mg de cortisol por vía oral[24], equivalentes a unos 4-6 mg de prednisolona, para cubrir esta necesidad en personas con insuficiencia suprarrenal diaria. Esta tasa diaria de producción de cortisol tan baja puede explicar los síntomas cushingoides y otros efectos adversos observados, en ocasiones, en pacientes con insuficiencia suprarrenal que usan glucocorticoides a dosis consideradas previamente como de sustitución (de acuerdo con determinaciones de la secreción fisiológica de cortisol de 12-15 mg/m^2/día), pero que son, en realidad, dosis suprafisiológicas.

Insuficiencia suprarrenal terciaria

La supresión crónica del eje HHS mediante la administración de glucocorticoides, debido a los bucles de retroalimentación negativa sobre la CRH y la ACTH (v. fig. 63.4), conduce a la ausencia de liberación hipofisaria de ACTH y, por tanto, a atrofia suprarrenal funcional parcial con pérdida de la capacidad secretora de cortisol. Aunque esta insuficiencia suprarrenal es una consecuencia del uso de glucocorticoides (y, por tanto, secundaria a estos), y si bien la liberación de ACTH también es inhibida directamente por los glucocorticoides, esta insuficiencia suprarrenal suele calificarse como terciaria, al hacer referencia a la inhibición de la liberación de CRH[26]. La zona cortical suprarrenal interna (zona fascicular-reticular) es el lugar de la síntesis de cortisol y de andrógenos suprarrenales y depende de la ACTH para su estructura y función. En la zona cortical externa (zona glomerular) se produce la biosíntesis de mineralocorticoides (aldosterona) y es independiente funcionalmente de la ACTH. Se mantiene

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 63.4** *Parte superior,* estimulación (en *verde,* signos de suma) e inhibición (en *rojo,* signos de resta) del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. *Parte inferior,* horas en el eje de abscisas; las concentraciones plasmáticas de cortisol en pacientes con artritis reumatoide (AR) muestran un aumento circadiano más precoz y mayor que el de controles sanos, posiblemente causado por la elevación de la citocina proinflamatoria interleucina 6 (IL-6); esta elevación de IL-6 no se produce en controles sanos. La IL-6 estimula el hipotálamo y, por tanto, la liberación de cortisol, pero probablemente también contribuya a la rigidez a primera hora de la mañana y a otros síntomas inflamatorios de la artritis (reumatoide). *ACTH,* hormona adrenocorticotropa; *CRH,* hormona liberadora de corticotropina.

funcionalmente indemne. Los pacientes presentan insuficiencia de la liberación hipofisaria de CRH y ACTH, y de la capacidad de respuesta suprarrenal a la ACTH. El cortisol sérico, las concentraciones de ACTH y la capacidad de respuesta suprarrenal a la ACTH son bajos, pero otros ejes hipofisarios funcionan normalmente, a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los trastornos hipofisarios normales. La insuficiencia suprarrenal terciaria tiene, por lo general, una presentación menos espectacular, ya que las concentraciones de aldosterona, controladas predominantemente por el sistema renina-angiotensina, están preservadas; por este motivo, no es necesario el tratamiento con mineralocorticoides.

La duración del tratamiento con glucocorticoides, que provoca la supresión del eje HHS, depende de la dosis y de la semivida plasmática del glucocorticoide usado, pero también varía según el paciente, probablemente debido a diferencias individuales en la sensibilidad y en las tasas de metabolismo de estos compuestos. No es posible establecer predicciones fiables de la supresión crónica del eje HHS y de la insuficiencia suprarrenal en el paciente. Este riesgo puede ser mayor cuando se usan glucocorticoides junto a otros fármacos esteroides, como acetato de megestrol y medroxiprogesterona, que también inhiben el eje HHS[27].

La duración del efecto antiinflamatorio de una dosis de un glucocorticoide se aproxima a la duración de la supresión del HHS. Tras una sola dosis oral de 250 mg de hidrocortisona o cortisona, 50 mg de prednisona o prednisolona, o 40 mg de metilprednisolona, se ha descrito la supresión durante 1,25-1,5 días. La duración de la supresión con 40 mg de triamcinolona o 5 mg de dexametasona es de 2,25 y 2,75 días, respectivamente[28]. Tras la administración intramuscular de una sola dosis de 40-80 mg de acetónido de triamcinolona, la duración de la supresión del HHS es de 2-4 semanas y, con la de 40-80 mg de metilprednisolona, la supresión dura 4-8 días[28].

Después de tomar durante 5-30 días al menos 25 mg diarios de prednisolona o su equivalente, se observa supresión de la respuesta suprarrenal (medida por una prueba con corticotropina en dosis bajas) en 34 de 75 pacientes estudiados (45%)[29]. En estos pacientes, una concentración plasmática basal de cortisol inferior a 100 nmol/l sugiere claramente supresión suprarrenal, mientras que las cifras de cortisol basal mayores de 220 nmol/l predicen una respuesta suprarrenal normal en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos.

El riesgo de insuficiencia suprarrenal clínica (sintomática) no es insignificante en pacientes que reciben tratamiento crónico a dosis bajas o intermedias (p. ej., quienes han tomado menos de 10 mg de prednisolona o su equivalente al día en una sola dosis matutina). Los investigadores que realizaron una revisión de la insuficiencia suprarrenal afirmaban que, si la dosis diaria es de 7,5 mg o más de prednisolona o su equivalente durante 3 semanas como mínimo, cabe esperar hipofunción suprarrenal y la suspensión brusca del tratamiento glucocorticoide en esta situación puede dar problemas[18]. En 21 pacientes con AR que recibieron tratamiento con glucocorticoides a largo plazo (con una dosis diaria media de 6,7 mg de equivalentes de prednisona), el 52% mostró un aumento normal (≥5 μg/dl) del cortisol sérico tras una inyección intravenosa en bolo de 100 μg de CRH humana en 30 s, el 33% presentó una respuesta del cortisol sérico inferior a la normal y el 14% no tuvo ninguna respuesta[30]. Incluso los pacientes que han recibido glucocorticoides durante menos de 3 semanas o han sido tratados con prednisolona en días alternos, no carecen de riesgo de supresión del eje HHS según la dosis[31,32], si bien dicho riesgo es bajo.

Así pues, resulta difícil predecir la supresión suprarrenal y, probablemente, se produce con frecuencia en la práctica diaria[33,34]. Parece prudente considerar a todos los pacientes con tratamiento crónico de glucocorticoides en riesgo de insuficiencia suprarrenal terciaria. Sin embargo, tras una reducción gradual y lenta, suele ser posible suspender los glucocorticoides (si ya no están indicados); por lo general, la función suprarrenal se recupera gradualmente a medida que la dosis se reduce de manera lenta y progresiva.

Efectos de los glucocorticoides sobre el sistema inmunitario

Los glucocorticoides reducen la activación, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de distintas células inflamatorias, como los macrófagos y los linfocitos T, y promueven la apoptosis, especialmente en linfocitos T inmaduros y activados (fig. 63.5). Esta actividad está mediada, principalmente, por cambios en la producción y secreción de citocinas. Por el contrario, los linfocitos B y los neutrófilos son menos sensibles a los glucocorticoides y su supervivencia puede verse aumentada por el tratamiento con estos compuestos. El efecto principal de los glucocorticoides en los neutrófilos parece ser la inhibición de la adhesión a células endoteliales. Los glucocorticoides no solo inhiben la expresión de moléculas de adhesión, sino también la secreción de proteínas de la vía del complemento y prostaglandinas. A concentraciones suprafisiológicas, los glucocorticoides suprimen la proliferación de fibroblastos y la síntesis de metaloproteinasa inducida por IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF). Por estos efectos, los glucocorticoides pueden retrasar la destrucción de hueso y cartílago en las articulaciones inflamadas de los pacientes con AR en fases iniciales[35,36].

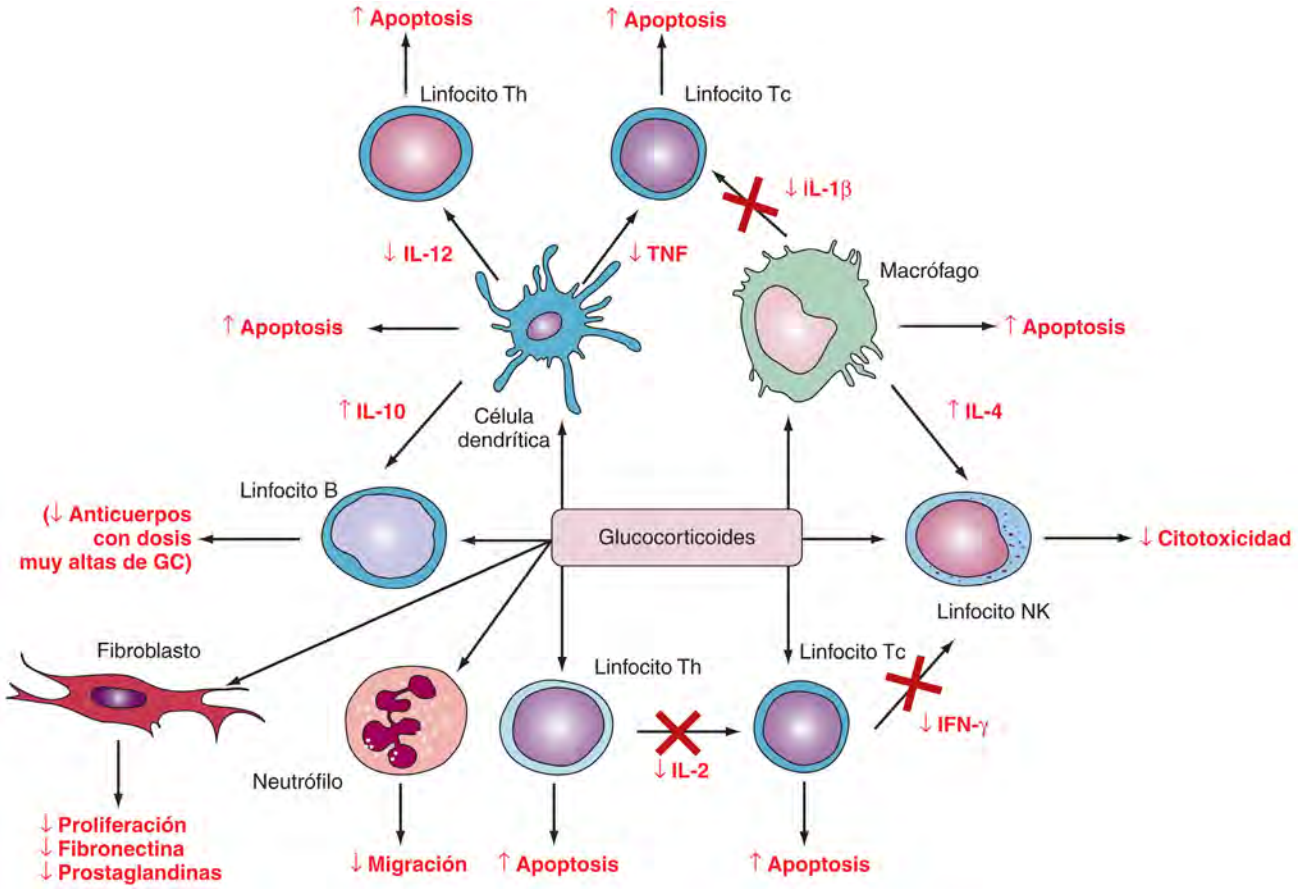
Leucocitos y fibroblastos

La administración de glucocorticoides conduce a un incremento del recuento de leucocitos totales por un aumento de los granulocitos neutrófilos en la sangre, aunque disminuyen las cifras de otros subgrupos de leucocitos en la sangre, como granulocitos eosinófilos y basófilos, monocitos/macrófagos (reducción de la mielopoyesis y liberación en la médula ósea) y linfocitos T (efecto de redistribución). La tabla 63.2 resume los efectos de los glucocorticoides sobre los subgrupos de leucocitos. La redistribución de los linfocitos, que alcanza su máximo 4-6 h después de la administración de una sola dosis alta de prednisona y vuelve a la normalidad en 24 h, carece de consecuencias clínicas. La función de los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas apenas resultan afectadas. No obstante, los efectos de los glucocorticoides sobre los monocitos y macrófagos, como una menor expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y receptores de Fc, pueden aumentar la predisposición a infecciones[37]. Los efectos de los glucocorticoides sobre los fibroblastos consisten en una reducción de la proliferación y de la producción de fibronectina y prostaglandinas.

Citocinas

La influencia de los glucocorticoides sobre la producción y la acción de las citocinas constituye uno de los mecanismos principales de la acción de los glucocorticoides en las enfermedades inflamatorias crónicas. Los glucocorticoides ejercen efectos inhibidores potentes sobre la transcripción y la acción de una gran diversidad de citocinas. La mayoría de las citocinas proinflamatorias de los linfocitos T (Th) de tipo 1 son inhibidas por los glucocorticoides, como IL-1β, IL-2, IL-3, IL-7, TNF e interferón γ, junto con IL-17 (asociada con los linfocitos Th17) y el GM-CSF (v. fig. 63.5). En las personas con AR se considera que estas citocinas son responsables de la sinovitis, la degradación del cartílago y las erosiones óseas. Por el contrario, la producción de citocinas de los Th2, como IL-4, IL-10 e IL-13, puede ser estimulada o no verse afectada por los glucocorticoides (v. fig. 63.5)[38]. Estas citocinas han sido relacionadas con las manifestaciones extraarticulares de la AR erosiva asociadas a hiperactividad de los linfocitos B, como formación de inmunocomplejos y vasculitis. La activación de los linfocitos Th2 puede suprimir la sinovitis y la destrucción articular reumatoide a través de la liberación de las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10, que inhiben la actividad de Th1 y regulan a la baja las funciones de monocitos y macrófagos[39].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 63.5** Efectos de los glucocorticoides (GC; en *rojo*) sobre las interacciones entre células inflamatorias y citocinas. Los glucocorticoides actúan directa e indirectamente sobre las células inmunitarias. La producción de las citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 1β y el factor de necrosis tumoral (TNF), resulta inhibida y se estimula la producción de citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-10) por parte de macrófagos y células dendríticas. Los glucocorticoides promueven la apoptosis de los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos T. Todos estos efectos dan lugar a una menor respuesta inmunitaria. *IFN-γ,* interferón γ; *linfocito NK,* linfocito citolítico natural; *Tc,* linfocito T citotóxico; *Th,* linfocito T cooperador. (Modificado de Sternberg EM: Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6:318-328, 2006.)

TABLA 63.2 Efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides sobre las células inmunitarias

Tipo celular	Efectos
Neutrófilos	Aumento en sangre periférica, reducción de la migración, funcionamiento relativamente inalterado
Macrófagos y monocitos	Reducción en sangre periférica, reducción de la migración, menos fagocitosis y efectos bactericidas, inhibición de la presentación de antígenos, reducción de la liberación de citocinas y eicosanoides
Linfocitos	Reducción en sangre periférica, reducción de la migración, reducción de la producción de citocinas, menos proliferación y activación alterada, escaso efecto sobre la síntesis de inmunoglobulinas
Eosinófilos	Reducción en sangre periférica, aumento de la apoptosis
Basófilos	Reducción en sangre periférica, menor liberación de mediadores de la inflamación

Enzimas proinflamatorias

Una parte importante de la cascada inflamatoria es el metabolismo del ácido araquidónico, que da lugar a la producción de prostaglandinas y leucotrienos, la mayoría de los cuales son muy proinflamatorios. Mediante la inducción de lipocortina (inhibidora de la fosfolipasa A2), los glucocorticoides reducen la formación de los metabolitos del ácido araquidónico. Los glucocorticoides también inhiben la producción de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y fosfolipasa A2, inducida por citocinas en los monocitos/macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales. Además, los glucocorticoides son potentes inhibidores de la producción de metaloproteinasas *in vivo* e *in vitro,* especialmente colagenasa y estromelisina, que son los efectores principales de la degradación del cartílago inducida por IL-1 y TNF[40].

Moléculas de adhesión y factores de permeabilidad

Los glucocorticoides, a dosis farmacológicas, inhiben notablemente la extravasación de plasma y la migración de leucocitos a las zonas inflamadas. Las moléculas de adhesión ocupan un lugar central en las enfermedades inflamatorias crónicas al controlar el desplazamiento de las células inflamatorias a las zonas de inflamación. Los glucocorticoides reducen la expresión de las moléculas de adhesión mediante la inhibi-

ción de las citocinas proinflamatorias y por efectos inhibidores directos sobre la expresión de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1 y la E-selectina[41]. Las citocinas quimiotácticas que atraen células inmunitarias a la zona inflamada, como la IL-8 y las proteínas quimioatrayentes de macrófagos, también son inhibidas por los glucocorticoides. La producción de óxido nítrico en las zonas de inflamación está incrementada por citocinas proinflamatorias, lo cual conduce a un mayor flujo sanguíneo, exudación y, probablemente, amplificación de la respuesta inflamatoria. Los glucocorticoides son potentes inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible por citocinas[42].

Farmacología y consideraciones clínicas

Farmacocinética

Además de por la estructura esteroidea, las características biológicas de los glucocorticoides también dependen de si están en su forma libre (como alcohol) o unidos químicamente (éster o sal). En su forma libre, los glucocorticoides son prácticamente insolubles en agua, de modo que pueden usarse en comprimidos, pero no en preparados parenterales. Por este motivo, los glucocorticoides sintéticos están formulados como ésteres orgánicos o sales. Los ésteres, como, por ejemplo, el (di)acetato y el (hexa)acetónido, son liposolubles, pero su hidrosolubilidad es baja y resultan aptos para la administración oral y por inyección intramuscular, intralesional e intraarticular. Las sales, como el fosfato y el succinato sódicos, son, por lo general, más hidrosolubles y, por tanto, aptas para el uso intravenoso. El fosfato sódico de dexametasona puede usarse por vía intravenosa, pero no así el acetato de dexametasona. Cuando se administra por vía intramuscular, el fosfato sódico de dexametasona se absorbe mucho más rápido en el punto de inyección que el acetato de dexametasona. Si se requiere un efecto inmediato, hay que administrar el fosfato sódico de dexametasona por vía intravenosa, ya que su efecto es más rápido que por vía intramuscular. La inyección intramuscular de acetato de dexametasona es la más lenta. En el uso local, menos solubilidad significa mayor duración del efecto local, lo que suele ser beneficioso.

La falta de solubilidad en agua no altera la absorción en el tubo digestivo. La mayoría de los glucocorticoides administrados por vía oral, ya sea en su forma libre o como ésteres o sales, se absorben sin problemas, probablemente en unos 30 min. La biodisponibilidad de la prednisona y la prednisolona es alta. Los preparados comerciales de prednisona y prednisolona orales y rectales se consideran aproximadamente bioequivalentes.

La afinidad de los distintos glucocorticoides por las proteínas plasmáticas es variable (v. tabla 63.1). En el plasma, el 90-95% del cortisol está unido a proteínas plasmáticas, principalmente la transcortina (conocida también como globulina de unión a glucocorticoides) y, en menor grado, a la albúmina. El cortisol unido a proteínas no es activo biológicamente, pero el 5-10% de cortisol libre restante es biológicamente activo. A diferencia de la metilprednisolona, la dexametasona y la triamcinolona, la prednisona tiene mucha afinidad por la transcortina y compite con el cortisol por esta proteína de unión. Dos terceras partes de los demás glucocorticoides sintéticos, con muy poca o ninguna afinidad por la transcortina, están unidos (débilmente) a la albúmina, de modo que cerca de una tercera parte circula como glucocorticoide libre.

Dado que solo los glucocorticoides no unidos son activos farmacológicamente, los pacientes con concentraciones bajas de proteínas plasmáticas, entre ellas la albúmina (p. ej., por hepatopatías o enfermedades inflamatorias activas crónicas), son más sensibles a los efectos terapéuticos y adversos de los glucocorticoides. Hay que considerar un ajuste de dosis en estos casos. En personas con hepatopatías, un dato más a favor del ajuste de dosis es la eliminación reducida de los glucocorticoides (comentada más adelante).

Los glucocorticoides tienen semividas biológicas 2-36 veces mayores que sus semividas plasmáticas (v. tabla 63.1). Puesto que la prednisolona tiene una semivida plasmática de unas 3 h, puede prescribirse una vez al día para la mayoría de las enfermedades. Los efectos máximos de los glucocorticoides suceden después del máximo de las concentraciones plasmáticas. La transcortina se une a estos compuestos con más afinidad que la albúmina. La eliminación plasmática de los glucocorticoides unidos predominantemente a la transcortina es, por lo general, más lenta que la de los glucocorticoides unidos predominantemente a la albúmina o de aquellos que no se unen a las proteínas plasmáticas. La unión a la transcortina no es un determinante fundamental de las semividas biológicas de los glucocorticoides, pero lo es de la distribución en los distintos compartimentos del organismo y de la unión al receptor citosólico de glucocorticoides. Comparados con el cortisol, los glucocorticoides sintéticos tienen menos afinidad por la transcortina, pero más por el receptor citosólico de glucocorticoides. La afinidad de la prednisolona y de la triamcinolona por el receptor de glucocorticoides es, aproximadamente, el doble y, para la dexametasona, 7 veces mayor. Antes de ser reducidas químicamente, la prednisona y la cortisona apenas tienen bioactividad glucocorticoidea debido a su bajísima afinidad por el receptor de glucocorticoides.

Otro factor importante que determina las semividas biológicas de los glucocorticoides es su tasa de metabolismo. Los glucocorticoides sintéticos son objeto de las mismas reacciones de reducción, oxidación, hidroxilación y conjugación que el cortisol. Los glucocorticoides farmacológicamente activos son metabolizados principalmente en el hígado a metabolitos inactivos que se excretan por los riñones; en la orina tan solo se excretan pequeñas cantidades del fármaco sin metabolizar. Se ha encontrado una correlación inversa entre la eliminación de prednisolona y la edad, lo que significa que una dosis determinada puede tener un efecto mayor en personas de edad avanzada[43]. La eliminación de la prednisolona también es más lenta en los afroamericanos que en los blancos[44]. La semivida plasmática de la prednisolona es de 2,5-5 h, pero está aumentada en pacientes con nefropatías y cirrosis hepática, y en personas mayores. La prednisolona puede eliminarse mediante hemodiálisis, pero globalmente la cantidad eliminada no requiere ajustes de dosis en pacientes que reciben hemodiálisis. En aquellos con cirrosis hepática, la eliminación de los esteroides no unidos es, aproximadamente, dos terceras partes de la normal, diferencia que debe tenerse en cuenta en la pauta.

Resistencia a los glucocorticoides

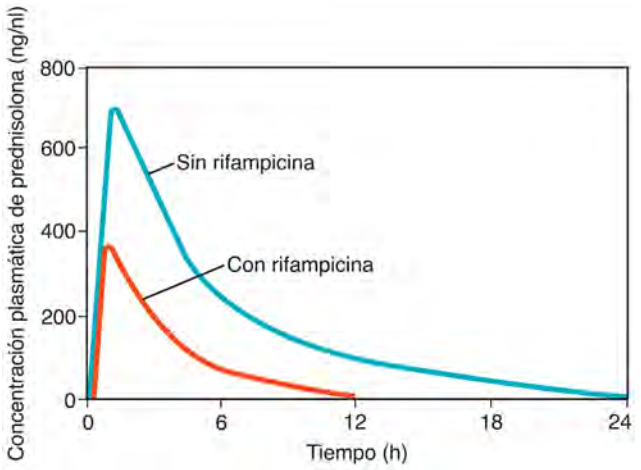
Una pequeña proporción de pacientes no reacciona favorablemente a los glucocorticoides o, incluso, no responden a dosis altas. Además, la predisposición a los efectos adversos de los glucocorticoides varía enormemente. Múltiples factores intervienen en la variabilidad de la sensibilidad a los glucocorticoides en pacientes con enfermedades reumáticas[45-47] y el conocimiento de los mecanismos implicados puede permitirnos finalmente su modulación.

La resistencia hereditaria a los glucocorticoides (infrecuente) y la sensibilidad aumentada a estos compuestos se han relacionado con polimorfismos específicos del gen del receptor de glucocorticoides. El receptor de glucocorticoides cuenta con dos isoformas (α y β), pero solo la isoforma α se une a los glucocorticoides. La isoforma β funciona como inhibidor endógeno de los glucocorticoides y se expresa en varios tejidos. La resistencia a los glucocorticoides se ha asociado a una mayor expresión de este receptor β, pero es improbable que este sea un mecanismo importante de resistencia, porque en la mayoría de las células, aparte de los granulocitos neutrófilos, la expresión del receptor β es mucho menor que la del receptor α[45]. La proteína lipocortina 1 (o anexina 1) inhibe la síntesis de eicosanoides. Se cree que los glucocorticoides estimulan la lipocortina 1. En pacientes con AR se han descrito autoanticuerpos contra lipocortina 1. Los títulos en estos pacientes se correlacionan con la magnitud de las dosis de mantenimiento de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glucocorticoides, lo que sugiere que estos anticuerpos pueden provocar resistencia a estas sustancias[48].

Los glucocorticoides ejercen la mayoría de sus acciones inmunodepresoras a través de la inhibición de la producción de citocinas; una concentración elevada de citocinas, especialmente de IL-2, antagoniza el efecto supresor de los glucocorticoides de forma dependiente de la dosis[49]. El balance suele estar a favor de los glucocorticoides, pero las concentraciones locales altas de citocinas pueden dar lugar a una resistencia localizada a los glucocorticoides que no es posible vencer con glucocorticoides exógenos. Además, el factor inhibidor de la migración de los macrófagos tal vez participe en la resistencia a los glucocorticoides en la AR. Esta citocina proinflamatoria está implicada en la síntesis del TNF y en la activación de los linfocitos T, lo que sugiere su implicación en la patogenia de la AR. El factor inhibidor de la migración de los macrófagos se suprime por concentraciones más altas de glucocorticoides, pero resulta inducido por concentraciones bajas, provocando la estimulación de la inflamación[50]. Otros mecanismos posibles de resistencia a los glucocorticoides incluyen la activación de las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) por parte de algunas citocinas, una activación excesiva del factor de transcripción AP-1, una expresión reducida de la histona desacetilasa 2 y el aumento del flujo de salida del fármaco mediado por la glucoproteína P[45]. Es posible que otros fármacos también influyan en la sensibilidad y la resistencia a los glucocorticoides (v. «Interacciones farmacológicas», a continuación).



● **Fig. 63.6** Curso temporal de la concentración plasmática de prednisolona de un paciente, tras tomar 0,9 mg/kg de prednisona oral diariamente, en presencia y ausencia de un tratamiento con rifampicina. La curva *roja* muestra la concentración durante un periodo de administración continua de prednisolona y rifampicina. La curva *verde* representa la concentración tras un periodo de 4 semanas sin rifampicina. Con rifampicina, el área bajo la curva es menor, lo que indica la biodisponibilidad reducida de la prednisolona durante el tratamiento con rifampicina.

Interacciones farmacológicas

El citocromo P450 (CYP) es una familia de isoenzimas responsable de la biotransformación de varios fármacos. Las interacciones farmacológicas pueden depender de la inducción o de la inhibición de estas enzimas. Determinados fármacos (p. ej., barbitúricos, fenitoína y rifampicina), mediante la inducción de isoenzimas del CYP (p. ej., CYP3A4), aumentan el metabolismo (degradación) de los glucocorticoides sintéticos y naturales, especialmente al potenciar la actividad de la hidroxilasa hepática, por lo que disminuyen las concentraciones de glucocorticoides (fig. 63.6). Así, se ha descrito una ausencia de respuesta a la prednisona inducida por rifampicina en enfermedades inflamatorias[51,52], además de crisis suprarrenal inducida por rifampicina en pacientes que reciben tratamiento de sustitución con glucocorticoides[53]. Los clínicos deben plantearse aumentar la dosis de glucocorticoides en pacientes tratados concomitantemente con estos medicamentos.

Por el contrario, el uso simultáneo de glucocorticoides con inhibidores del CYP3A4 metabolizador de fármacos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, diltiazem, mibefradilo y zumo de pomelo) reduce la eliminación de los glucocorticoides y da lugar a concentraciones más altas y a una semivida biológica más prolongada de estos compuestos, incrementando así el riesgo de efectos adversos[27]. Por otra parte, los tratamientos antifúngicos, especialmente con ketoconazol, son conocidos por interferir en la síntesis de glucocorticoides endógenos y, por tanto, se usan también a dosis de 400-1.200 mg/día para tratar el hipercortisolismo[27]. El etomidato, un anestésico intravenoso de acción corta usado en la inducción de anestesia general y la sedación, también puede reducir las concentraciones de cortisol, lo que puede ser clínicamente relevante en pacientes en estado crítico[27]. Sin embargo, por lo general, los inhibidores del CYP3A4, incluso los potentes, probablemente no sean tan importantes para el metabolismo de la prednisona y la prednisolona; además, es probable que el efecto del zumo de pomelo tenga una relevancia clínica escasa[54].

La administración concomitante de prednisolona y ciclosporina puede incrementar las concentraciones plasmáticas del primer fármaco, mientras que la administración conjunta de metilprednisolona y ciclosporina tiene la posibilidad de provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas del segundo. El mecanismo implicado es, probablemente, la inhibición competitiva de las enzimas de los microsomas hepáticos. Algunos antibióticos, como la eritromicina, tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucocorticoides. Los estrógenos sintéticos de los anticonceptivos orales aumentan la concentración de transcortina y, por tanto, las concentraciones de glucocorticoides totales (suma de unido y no unido). Por este motivo, en mujeres que toman anticonceptivos orales hay que ser cautelosos a la hora de interpretar las mediciones del cortisol, especialmente porque la insuficiencia suprarrenal es posible incluso con concentraciones de cortisol total dentro del intervalo normal[18]. Aparte de los glucocorticoides, otros fármacos esteroideos, como el acetato de megestrol y la medroxiprogesterona, inhiben el eje HHS[27]; este riesgo puede ser mayor cuando se usan junto con glucocorticoides. Se ha descrito que la sulfasalazina aumenta la sensibilidad de las células inmunitarias a los glucocorticoides[55], lo que posiblemente es útil. La mifepristona es un fármaco antiprogestágeno y antagonista del receptor de glucocorticoides y la clorpromazina inhibe la transcripción génica mediada por el receptor de glucocorticoides[56]; a través de estos mecanismos, estos fármacos reducen el efecto de los glucocorticoides.

Tratamiento con glucocorticoides

El uso de glucocorticoides a distintas dosis es muy frecuente en varias enfermedades reumáticas. A menudo, no queda claro lo que se quiere expresar con los términos semicuantitativos usados para las dosis, como *baja* o *alta*. De acuerdo con datos fisiopatológicos y farmacocinéticos, se ha propuesto una estandarización con el fin de minimizar los problemas de interpretación de estos términos usados habitualmente (tabla 63.3)[6].

Indicaciones

Las indicaciones del tratamiento con glucocorticoides para cada enfermedad se abordan en sus respectivos capítulos. Los glucocorticoides son fármacos de referencia de la estrategia terapéutica en la miositis, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes y la vasculitis sistémica. En personas con esclerosis sistémica, los glucocorticoides, especialmente a dosis altas, están contraindicados por el riesgo de crisis renal esclerodérmica, pero es posible que resulten útiles cuando una miositis o enfermedad pulmonar intersticial complica la esclerosis sis-

TABLA 63.3 Clasificación de las dosis de glucocorticoides

Dosis baja	≤7,5 mg/día de prednisona o su equivalente
Dosis intermedia	>7,5 y ≤30 mg/día de prednisona o su equivalente
Dosis alta	>30 y ≤100 mg/día de prednisona o su equivalente
Dosis muy alta	>100 mg/día de prednisona o su equivalente
Tratamiento en pulsos	≥250 mg/día de prednisona o su equivalente durante 1 día o unos días

témica. En otras enfermedades sirven de tratamiento complementario o no se usan. Por ejemplo, en personas con AR, los glucocorticoides se emplean casi exclusivamente como tratamiento complementario junto a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), descritos más adelante. Aunque los glucocorticoides son eficaces para reducir el dolor en la artrosis inflamatoria de la mano[56a], no se administran a personas con artrosis en la práctica diaria, con la excepción de la inyección intraarticular si hay signos de sinovitis en una articulación artrósica[57]. En los trastornos generalizados de partes blandas, como la fibromialgia, los glucocorticoides no están indicados y, para los trastornos localizados de partes blandas, los glucocorticoides solo deben usarse en inyección intralesional[58].

Tratamiento con glucocorticoides en la AR

Los glucocorticoides se prescriben con frecuencia a personas con AR. Los cálculos mundiales de porcentajes de pacientes con AR tratados con glucocorticoides oscilan entre el 15 y el 90%[59]. El registro del Consortium Of Rheumatology Researchers Of North America (CORRONA), un registro longitudinal estadounidense de pacientes con AR (n = 25.000), demuestra que cerca del 30% de sus pacientes con AR utilizan un glucocorticoide[1]. En un antiguo estudio estadounidense, el 35,5% de 12.749 pacientes con AR estaba usando glucocorticoides y la exposición de por vida era del 65,5%[2]. Los objetivos de este tratamiento son reducir los síntomas y los signos, así como inhibir el desarrollo de lesión articular. Una revisión de siete estudios (con 253 pacientes en total) concluyó que los glucocorticoides, cuando se administran durante unos 6 meses, son eficaces para tratar la AR[60]. Después de 6 meses de tratamiento, los efectos beneficiosos de los glucocorticoides al parecer disminuyen, pero, si este tratamiento se reduce gradualmente y se suspende, los pacientes sufren con frecuencia un empeoramiento de los síntomas (especialmente en los primeros meses), lo que indica que el tratamiento con glucocorticoides era eficaz a pesar de todo y que puede ser atribuido, en parte, a un grado de insuficiencia suprarrenal secundaria a la supresión persistente de la glándula suprarrenal por el tratamiento reciente con glucocorticoides.

Se ha demostrado con firmeza un efecto inhibidor de los glucocorticoides sobre la progresión de la afectación articular radiográfica y el deterioro funcional[3] en un estudio aleatorizado con un control estricto y un diseño de estudio de tratamiento hasta alcanzar los objetivos[61]. No obstante, aún se desconoce si los glucocorticoides pueden inhibir también la progresión de las erosiones articulares y del deterioro funcional en la AR establecida o durante un tratamiento de más de 2 años de duración. El efecto preservador de las articulaciones de los glucocorticoides probablemente está basado en la inhibición de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF[62], que estimulan los osteoblastos y los linfocitos T a producir el ligando del activador del receptor de NF-κB (RANK). Este ligando se une al RANK en las células precursoras de osteoclastos y en osteoblastos maduros, dando lugar a la activación de los osteoclastos, responsables de la reabsorción ósea, la osteopenia periarticular y la formación de erosiones óseas en la AR. Además, los glucocorticoides inhiben la proliferación de fibroblastos e IL-1, y la síntesis de metaloproteinasas inducida por TNF, retrasando así la destrucción de hueso y cartílago en las articulaciones inflamadas de los pacientes con AR precoz[35,36,40].

Tratamiento con glucocorticoides en pulsos

El tratamiento con glucocorticoides en pulsos se usa en reumatología, especialmente para la inducción de la remisión, el tratamiento de brotes de trastornos reumáticos inflamatorios y vasculitis, así como en las complicaciones graves de las enfermedades reumáticas, como pérdida de visión en personas con arteritis de células gigantes. No obstante, en 144 pacientes con arteritis de células gigantes confirmada por biopsia, 91 con pérdida de visión después de la consulta inicial y 53 sin esta, no se encontraron indicios de que el tratamiento con glucocorticoides en pulsos (habitualmente, 150 mg de fosfato sódico de dexametasona cada 8 h durante 1-3 días) fuera más eficaz que dosis altas y muy altas (80-120 mg) de prednisona oral para evitar el deterioro de la visión[63]. En personas con AR activa, a veces se aplica un tratamiento en pulsos para inducir la remisión durante la fase de iniciación de una nueva estrategia de FARME con el fin de estabilizar la remisión a largo plazo inducida por el tratamiento en pulsos. El efecto beneficioso del tratamiento en pulsos suele mantenerse unas 6 semanas, con una gran variación individual en la duración del efecto[64]. Con este fin, se ha probado la eficacia del tratamiento en pulsos con pautas de 1.000 mg de metilprednisolona intravenosa al día durante uno o varios días en muchos estudios. Los efectos a corto plazo del tratamiento en pulsos en pacientes con AR establecida activan respecto a varias dimensiones del estado de salud son muy parecidos a los efectos a largo plazo del tratamiento eficaz con FARME convencionales, como metotrexato, en pacientes con AR en fase inicial[65].

El riesgo de efectos adversos del tratamiento en pulsos no es el mismo en todos los trastornos reumáticos. En comparación con pacientes con AR, los pacientes con LES experimentan osteonecrosis y psicosis con más frecuencia como efectos adversos del tratamiento en pulsos[65]. No obstante, la osteonecrosis y la psicosis también son posibles complicaciones del propio LES. Las contraindicaciones del tratamiento en pulsos son gestación y lactancia, infecciones, enfermedad ulcerosa péptica presente, glaucoma, así como diabetes e hipertensión insuficientemente controladas. En pacientes con hipertensión o diabetes *mellitus* bien controladas o con antecedentes familiares de glaucoma es posible administrar el tratamiento en pulsos comprobando la presión arterial, las concentraciones sanguíneas de glucosa y de la presión ocular, respectivamente, antes y durante el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas y en pulsos[66].

Regímenes de suspensión gradual de los glucocorticoides

Debido a sus efectos adversos potenciales, los glucocorticoides suelen suspenderse gradualmente en cuanto se controla la enfermedad tratada. La suspensión gradual debe realizarse minuciosamente para evitar la reactivación de la enfermedad y el déficit de cortisol resultante de la supresión crónica del eje HHS. La suspensión gradual permite la recuperación de la función suprarrenal. No hay una pauta óptima basada en estudios comparativos controlados para suspender gradualmente los glucocorticoides. El proceso de reducción depende de la enfermedad específica tratada; también depende de la respuesta clínica y de la actividad de la enfermedad existente, así como de las dosis y la duración del tratamiento con glucocorticoides, todo ello afectado por la sensibilidad al glucocorticoide del paciente concreto. Solo podemos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 63.4 Pauta de reducción gradual de glucocorticoides para entregar a los pacientes[a]

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Periodo 1	Alta	Alta	Alta	Alta	Baja	Alta	Alta
Periodo 2	Alta	Baja	Alta	Alta	Alta	Baja	Alta
Periodo 3	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta
Periodo 4	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
Periodo 5	Baja	Alta	Baja	Baja	Baja	Alta	Baja
Periodo 6	Baja	Baja	Baja	Alta	Baja	Baja	Baja
Periodo 7	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja

Duración de cada periodo: ____ semana(s)[b] Baja = ____ mg/día[b] Alta = ____ mg/día[b]

[a]En cada periodo consecutivo, que puede durar 1 semana, 2 semanas o más según las consideraciones clínicas, se incrementa en 1 el número de días por periodo en los que se toma una dosis baja. Tras completar el periodo 7, se accede al siguiente paso en la reducción gradual; la dosis considerada «baja» en los siete periodos anteriores es ahora la «alta». En caso de agravamiento de los síntomas, el paciente no tiene que disminuir la dosis y debe contactar con su médico.

[b]Debe ser cumplimentado por el médico.

ofrecer directrices genéricas. Para suspender gradualmente la prednisona, es posible aplicar reducciones de 5-10 mg cada 1-2 semanas cuando la dosis de prednisona es superior a 40 mg/día, seguidas de disminuciones de 5 mg cada 1-2 semanas con dosis entre 40 y 20 mg/día y, por último, reducciones de 1-2,5 mg/día cada 2-3 semanas con dosis de prednisona inferiores a 20 mg/día. Otro esquema consiste en reducir 5-10 mg cada 1-2 semanas hasta 30 mg/día de prednisona y, cuando la dosis sea menor de 20 mg/día, disminuir entre 2,5 y 5 mg cada 2-4 semanas hasta 10 mg/día; a continuación, la dosis puede disminuirse en 1 mg al mes o 2,5 mg (la mitad de un comprimido de 5 mg de prednisolona) cada 7 semanas. Para los pasos de la reducción en 7 semanas o un número múltiple de 7 semanas, se puede entregar una pauta impresa al paciente, como la mostrada en la tabla 63.4, en la que hay que rellenar las dosis y los periodos de reducción gradual.

Regímenes de estrés y cuidados perioperatorios

Los pacientes que toman glucocorticoides en dosis bajas a largo plazo tienen suprimida la actividad suprarrenal y hay que aconsejarles que dupliquen su dosis diaria de glucocorticoide o que aumenten la dosis hasta 15 mg de prednisolona o su equivalente si presentan fiebre por una infección; también deberían consultar al médico. En caso de cirugía mayor, dado que es poco fiable predecir la supresión suprarrenal según la duración y la dosis del tratamiento glucocorticoideo (v. en este capítulo el apartado de los efectos de los glucocorticoides sobre el eje HHS), muchos médicos recomiendan una «dosis de estrés» de glucocorticoides, incluso en pacientes con poco riesgo de supresión suprarrenal. La pauta de 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa administrados inmediatamente antes de la operación, seguidos de 100 mg/6 h durante 3 días, se basa en notificaciones esporádicas y no siempre es necesaria[67,68]. Una pauta con menos dosis, que posiblemente reduzca el riesgo de complicaciones infecciosas bacterianas postoperatorias, consiste en la administración continua de 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa el primer día de la cirugía, seguidos de 25-50 mg de hidrocortisona cada 8 h durante 2-3 días. Otra opción es administrar la dosis habitual de glucocorticoide oral o (el equivalente) por vía parenteral el día de la cirugía, seguido de 25-50 mg de hidrocortisona cada 8 h durante 2-3 días.

En casos de cirugía menor, probablemente baste con duplicar la dosis oral o con incrementar la dosis hasta 15 mg de prednisolona o su equivalente durante 1-3 días. Sin embargo, no se han publicado estudios aleatorizados y controlados sobre las distintas pautas de estrés de los glucocorticoides perioperatorios. Puesto que la secreción de aldosterona está preservada en personas con insuficiencia suprarrenal terciaria inducida por glucocorticoides, no es necesario el tratamiento con mineralocorticoides, mientras que sí lo es en aquellos con insuficiencia suprarrenal primaria.

Gestación y lactancia

En la gestación, el feto está protegido de los glucocorticoides exógenos por dos mecanismos: en primer lugar, los glucocorticoides unidos a las proteínas de transporte no atraviesan la placenta, a diferencia de los glucocorticoides no unidos; segundo, la enzima 11β-HSD de la placenta, que cataliza la conversión de cortisol, corticosterona y prednisolona activos en 11-deshidroprohormonas inactivas (cortisona, 11-deshidrocorticosterona y prednisona), protege al feto de los glucocorticoides de la sangre materna. La proporción de la concentración de prednisolona entre la sangre materna y la fetal es, aproximadamente, de 10:1 gracias a estos mecanismos. Por el contrario, la dexametasona apenas tiene afinidad por las proteínas de transporte y es escasamente metabolizada por la 11β-HSD en la placenta; la proporción de la concentración de dexametasona entre la sangre materna y la fetal está en torno a 1:1.

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona son buenas opciones si una embarazada tiene que tratarse con glucocorticoides; en caso de que deba tratarse al feto, por ejemplo, para tratar un bloqueo cardiaco congénito asociado a un síndrome de Sjögren materno, estarían indicados glucocorticoides fluorados, como la betametasona o la dexametasona. Parece que el riesgo de efectos adversos de la exposición antenatal a los glucocorticoides, como una reducción del crecimiento intrauterino y del peso al nacer, efectos adversos neurocognitivos y paladar hendido, depende de la dosis, la duración del tratamiento y la etapa de la gestación. Varios estudios recogen resultados contradictorios sobre la aparición de estos efectos adversos[69-71], pero las dosis de glucocorticoides y las indicaciones de este tratamiento varían según el estudio. Además, resulta difícil discriminar entre efectos negativos y complicaciones del problema fetal tratado y efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides. Se recomienda evitar dosis altas (1-2 mg/kg de prednisolona o equivalente) en el primer trimestre de la gestación[72,73], mientras que las dosis bajas e intermedias de prednisona parecen seguras[73].

El tratamiento con dexametasona en la etapa posnatal precoz para la prevención o el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica ha

tenido efectos negativos sobre las funciones neuromotoras y cognitivas en la edad escolar[74]. La prednisolona y la prednisona solo se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Por lo general, la lactancia materna se considera segura en lactantes cuya madre está tomando esos fármacos. La exposición del lactante se reduce aún más si la toma de pecho se realiza antes de la administración de la dosis diaria a la madre o si se evitan las tomas las 4 h siguientes a la ingesta de prednisolona, porque las curvas de las concentraciones en leche y plasma son similares en el tiempo[73].

Inyecciones intralesionales e intraarticulares de glucocorticoides

Las inyecciones de glucocorticoides se usan mucho en artritis, tenosinovitis, bursitis, entesitis y neuropatías compresivas, como el síndrome del túnel carpiano[58]. Por lo general, los efectos aparecen en días; es posible que sean muy duraderos, pero, si la enfermedad de base está activa, el efecto tiene una duración breve. La administración de un anestésico local junto con la inyección intraarticular o en partes blandas de un glucocorticoide puede lograr un alivio inmediato del dolor.

Los glucocorticoides solubles (p. ej., sales de fosfato) tienen un inicio de acción más rápido y probablemente menos riesgo de atrofia del tejido subcutáneo y de despigmentación de la piel cuando se administran en las lesiones. Los glucocorticoides insolubles tienen una acción más prolongada y pueden reducir la matriz fibrosa del tejido blando en mayor grado que los solubles, de modo que deben usarse con cautela en zonas de piel fina, especialmente en ancianos y en pacientes con enfermedad vascular periférica. Resulta más seguro administrar los glucocorticoides insolubles en zonas profundas. Es posible mezclar glucocorticoides solubles de acción corta con glucocorticoides insolubles de acción prolongada para combinar efectos de acción rápida con otros más duraderos.

El efecto de una inyección intraarticular de glucocorticoide depende, probablemente, de varios factores: enfermedad de base (p. ej., AR o artrosis), características de la articulación tratada (p. ej., tamaño y articulación de carga o sin carga), actividad de la artritis, volumen de líquido sinovial de la articulación tratada[47], aplicación de artrocentesis (aspiración del líquido sinovial) antes de la inyección, elección y dosis del preparado glucocorticoideo, aplicación de reposo a la articulación inyectada y técnica de inyección. Parece que el efecto de las inyecciones es menos favorable en la artrosis, en comparación con la AR[75]. La artrocentesis antes de inyectar el preparado de glucocorticoide reduce el riesgo de recidiva de la artritis. El hexacetónido de triamcinolona, que es el menos soluble de los glucocorticoides inyectables, tiene el efecto más duradero.

En teoría, el reposo de la articulación inyectada minimiza el paso del preparado glucocorticoideo inyectado a la circulación sistémica (a través de la membrana sinovial inflamada e hiperémica por la mayor presión en la articulación durante la actividad), reduce el riesgo de lesión del cartílago y optimiza la situación para la reparación del daño tisular inflamatorio. Las recomendaciones y actividades para el periodo postinyección en lo que respecta a la actividad abarcan desde una ausencia de restricciones hasta una actividad mínima de la articulación inyectada durante un par de días y reposo en cama durante 24 h después de una inyección en la rodilla o de la aplicación de férulas a las articulaciones inyectadas. De acuerdo con la bibliografía, no es posible establecer recomendaciones definitivas basadas en los datos disponibles, pero parece prudente reposar y no usar en exceso la articulación inyectada durante unos días, incluso aunque haya mejorado el dolor.

Se recomienda no repetir las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides más de una vez cada 3 semanas y no administrarlas con una frecuencia superior a 3 veces al año en las articulaciones de carga (p. ej., rodilla) para minimizar el daño articular inducido por los glucocorticoides. Esta recomendación, además, parece sensata, pero no hay indicios clínicos claros que la respalden. Como cabría esperar, la precisión de la colocación del esteroide afecta al resultado clínico de las inyecciones de glucocorticoides en el hombro y, probablemente, también en otras articulaciones[76]. Este factor es importante, ya que se calcula que poco más de la mitad de las inyecciones en el hombro se ponen incorrectamente[76,77]. La tasa de infección de articulaciones descrita con las inyecciones locales de glucocorticoides es baja, de 1 caso por cada 13.900-77.300 inyecciones[78,79]. La introducción hace ya tiempo de agujas y jeringas de un solo uso ha ayudado a reducir el riesgo de infección. En un estudio prospectivo de 3 años en un área urbana poblada por 1 millón de personas en Países Bajos se detectaron infecciones bacterianas en 214 articulaciones (incluidas 58 articulaciones con prótesis o material de osteosíntesis) de 186 pacientes; solo 3 de estas infecciones articulares se atribuyeron a una inyección intraarticular[80].

Otros efectos adversos de las inyecciones de glucocorticoides locales son los efectos adversos sistémicos del glucocorticoide, como alteración del patrón menstrual, síntomas de calor similares a un sofoco el día de la inyección o el siguiente, e hiperglucemia en personas con diabetes mellitus[58]. Las complicaciones locales son atrofia del tejido adiposo subcutáneo (especialmente con una inyección local incorrecta), despigmentación local de la piel, desplazamiento y rotura de tendones y lesiones de los nervios locales[58].

Mejora del índice terapéutico de los glucocorticoides

Regímenes en días alternos

Para el uso de glucocorticoides orales a largo plazo, se han ideado regímenes en días alternos en un intento de mejorar los efectos adversos, como la supresión del eje HHS. El tratamiento en días alternos consiste en una sola dosis administrada cada 2 mañanas, lo que suele ser equivalente o ligeramente superior al doble de la dosis diaria habitual o preestablecida. El fundamento de este régimen es que el organismo, HHS incluido, expuesto al glucocorticoide exógeno solo en días alternos, podría recuperarse los otros días. Esto tiene sentido solo con el uso de un grupo y de una dosis de glucocorticoides que supriman la actividad del eje HHS durante menos de 36 h después de una sola dosis. Otro requisito es que el paciente debería tener un eje HHS sensible que no haya sido suprimido crónicamente por regímenes de glucocorticoides previos. La pauta en días alternos no funciona en pacientes que toman glucocorticoides a dosis intermedias o altas a largo plazo, que suprimen la actividad del eje HHS más de 36 h.

El tratamiento en días alternos no resulta eficaz en algunas enfermedades reumáticas inflamatorias. Hoy día, los regímenes en días alternos casi nunca se usan, excepto en pacientes con artritis idiopática infantil, en los cuales el uso de glucocorticoides en días alternos genera menos inhibición del crecimiento corporal que la asociada al uso diario[81].

Fármacos economizadores de glucocorticoides

En varias enfermedades reumáticas inflamatorias, como LES, vasculitis y miositis, al comienzo de la enfermedad con frecuencia se añaden al tratamiento con glucocorticoides otros fármacos inmunodepresores: hidroxicloroquina, metotrexato y, en las vasculitis sistémicas, ciclofosfamida. Además, con esta indicación cada vez se usan más los biofármacos[82]. El tratamiento combinado se aplica si se sabe que el efecto de la combinación para la enfermedad concreta (p. ej., vasculitis sistémica) es mejor que el de los glucocorticoides exclusivamente o si la enfermedad (p. ej., miositis inflamatoria) parece resistente a las dosis iniciales altas de glucocorticoides.

Si se añaden inmunodepresores al tratamiento con glucocorticoides en una etapa posterior de la enfermedad para permitir una mayor reducción de la dosis con el fin de disminuir el riesgo de efectos adversos, estos inmunodepresores reciben el nombre de *fármacos economizadores de glucocorticoides.* Con este objetivo, a menudo se usan la azatioprina y el metotrexato, aunque cualquier fármaco que tenga un efecto aditivo o sinérgico para reducir la actividad de la enfermedad y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que, por tanto, permita bajar la dosis del glucocorticoide podría usarse como compuesto economizador de glucocorticoides.

En personas con polimialgia reumática y arteritis de células gigantes se han probado como fármacos economizadores de glucocorticoides la azatioprina, antipalúdicos, la ciclosporina, la dapsona, el infliximab, el adalimumab, la leflunomida y, sobre todo, el metotrexato; la mitad de los seis estudios aleatorizados de metotrexato respaldan su uso en esta situación[83-88]. Un metaanálisis demuestra una utilidad marginal del metotrexato como compuesto economizador de glucocorticoides en la arteritis de células gigantes en lo que respecta a la recaída (riesgo relativo [RR] 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,66-1,11) y la ausencia de mejoría en los resultados con el uso de otros fármacos economizadores de glucocorticoides[89]. En la arteritis de células gigantes, la incorporación de tocilizumab (antagonista del receptor de la IL-6) era mejor que la monoterapia con glucocorticoides en cuanto a la remisión mantenida libre de glucocorticoides y la exposición acumulada a los glucocorticoides era notablemente menor[90]. Dado que los efectos del tocilizumab son más convincentes que los de los fármacos economizadores de glucocorticoides convencionales, es de prever que el uso de este biofármaco se incorpore a las recomendaciones terapéuticas actualizadas en los años venideros y es de esperar que la utilización del tocilizumab aumente en la práctica clínica en el futuro. Una desventaja importante del tocilizumab es la supresión de marcadores inflamatorios analíticos, como la proteína C reactiva. Esto implica que estos marcadores ya no son una indicación fiable de la actividad de la enfermedad.

Prednisona de liberación modificada

El proceso inflamatorio y los signos y síntomas de las enfermedades suelen tener un ritmo diurno. A primera hora de la mañana, los pacientes experimentan el máximo de rigidez y otros síntomas por el ritmo circadiano del cortisol (v. fig. 63.4). En pacientes con AR cuya actividad de la enfermedad es baja o moderada, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de cortisol se desplazan a momentos anteriores del día y de la noche, mientras que, en pacientes con AR que tienen una actividad de la enfermedad alta, el ritmo circadiano se reduce notablemente o incluso se pierde.

La pauta temporal de administración de los glucocorticoides puede ser importante para su eficacia y los efectos adversos. Los datos más antiguos en la bibliografía referentes a este tema son ambivalentes[91,92]. Más recientemente, se ha llevado a cabo un estudio con nuevos comprimidos de prednisona de liberación modificada que liberan prednisona unas 4 h después de la ingesta[93]. Cuando se toman al final de la tarde, sincronizándose así la liberación de prednisona con los aumentos circadianos de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, los síntomas de AR a primera hora de la mañana disminuyen, comparados con los síntomas referidos cuando la misma dosis de prednisona se administra en un comprimido normal a primera hora de la mañana. Este estudio doble ciego de 3 meses incluía a pacientes con AR que experimentaban rigidez matutina durante 45 min o más, un índice de dolor de, al menos, 30 mm en una escala analógica visual de 100 mm, tres o más articulaciones dolorosas, una o más articulaciones tumefactas, velocidad de sedimentación globular de 28 mm o mayor en la primera hora o una concentración de proteína C reactiva de, al menos, 1,5 veces el límite superior de la normalidad y que llevaban tomando glucocorticoides, al menos, 3 meses con una dosis diaria estable de 2-10 mg de prednisolona o equivalente durante 1 mes como mínimo. Los pacientes fueron aleatorizados en un estudio de doble simulación para continuar con su prednisona o cambiar a la prednisona de liberación modificada. Al final del estudio, la diferencia en la duración de la rigidez matutina era de unos 30 min a favor del grupo con prednisona de liberación modificada. No se observaron diferencias en las demás variables clínicas de actividad de la enfermedad entre los dos grupos. El perfil de toxicidad no se diferenciaba en los tratamientos y no se encontró una diferencia estadística en la función del eje HHS[30,94].

En un estudio observacional abierto de 950 pacientes con AR que estaban siendo tratados con glucocorticoides y pasaron a prednisona de liberación modificada se observó una disminución de la actividad de la enfermedad en la evaluación a los 4 meses[95]. Habrá que seguir investigando los beneficios y los riesgos de este preparado a más largo plazo y su aplicación en otras enfermedades reumáticas inflamatorias[96].

Otros preparados: agonistas selectivos del receptor de los glucocorticoides y liposomas

El deflazacort[97], un derivado oxazolínico de la prednisolona introducido en 1969, se consideró inicialmente tan eficaz como la prednisolona, pero con menos efectos adversos, si bien se mantiene el problema cuantitativo del cociente de equivalencia con la prednisolona[98], de modo que el deflazacort no ha llegado a ser un avance importante. El conocimiento sobre los mecanismos de los glucocorticoides (con la hipótesis de que la transrepresión y la transactivación provocan efectos predominantemente beneficiosos y adversos, respectivamente; v. apartados anteriores) condujo al desarrollo de agonistas selectivos del receptor de glucocorticoides[99]. Sin embargo, se puso en duda la hipótesis subyacente[15] y el efecto de un agonista selectivo del receptor de glucocorticoides resultó decepcionante[16]. Un estudio en fase 2 de fosdagrocorat demostró su eficacia en la AR con efectos adversos controlables[100]. Se necesitan más estudios, especialmente sobre la seguridad a largo plazo, antes de permitir que se comercialicen estos fármacos.

Los preparados de glucocorticoides que liberan óxido nítrico, los denominados nitroesteroides, pueden inducir efectos antiinflamatorios más potentes, ya que el óxido nítrico también tiene efectos antiinflamatorios[101]. Hasta la fecha, estos fármacos no se han probado en pacientes.

Para vencer los efectos secundarios y la resistencia a los glucocorticoides, se han desarrollado nuevos vehículos para administración, como los liposomas pegilados, micelas poliméricas, conjugados de polímeros y fármacos, andamios inorgánicos y nanopartículas híbridas[102]. Los liposomas con glucocorticoides selectivos dirigidos contra integrinas expresadas en las células endoteliales de los focos de inflamación han sido objeto de estudio; estos liposomas llevan sus glucocorticoides específicamente a focos de inflamación[103]. Su biodistribución selectiva puede permitir dosis más bajas y menos frecuentes, lo que tal vez suponga un índice terapéutico mejor[104]. Necesitamos estudios clínicos para valorar si los glucocorticoides liposómicos serán eficaces en la práctica clínica reumatológica.

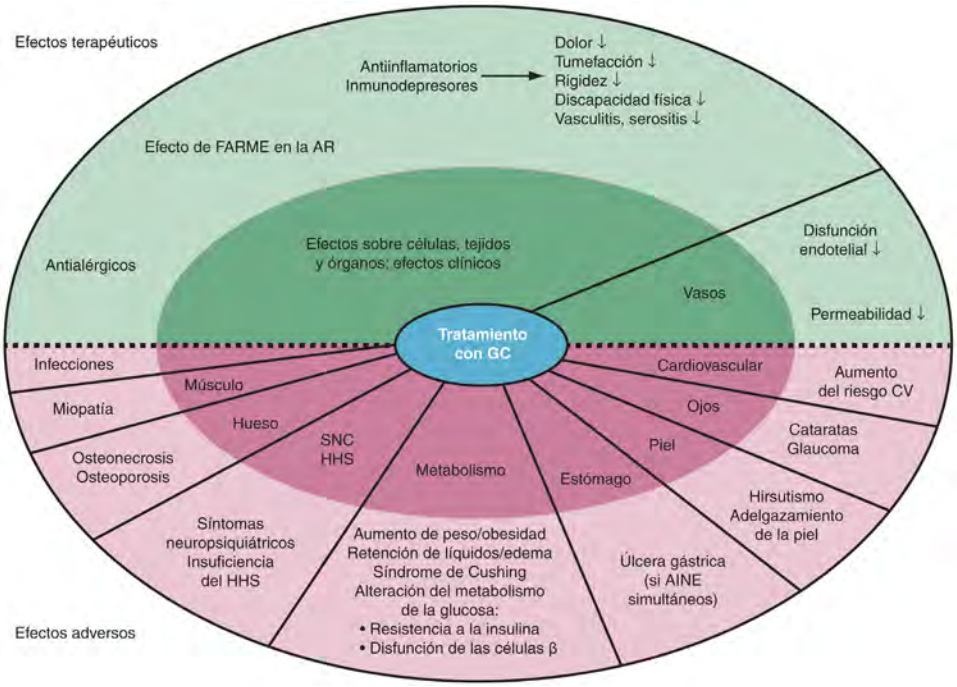
Globalmente, estos preparados nuevos de glucocorticoides, que parecían prometedores en su inicio, no han estado a la altura de las expectativas o aún tienen que ser evaluados en estudios clínicos aleatorizados.

Otro tipo de estrategia dirigida a mejorar el uso clínico de los glucocorticoides ha sido el desarrollo de directrices[66,105,106].

Efectos adversos y farmacovigilancia

Se ha publicado un índice de toxicidad para los FARME basado en síntomas, anomalías de laboratorio y datos de ingreso de 3.000 pacientes con más de 7.300 pacientes-años procedentes de la base de datos del Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS)[107]. Aunque este índice no ha sido validado por estar afectado por el sesgo según la indicación, proporciona una impresión de la toxicidad relativa de los glucocorticoides. Es comparable con el de otros fármacos inmunodepresores usados en personas con AR, como el metotrexato y la azatioprina. Una revisión demostraba, asimismo, que la incidencia, la gravedad y el impacto de los efectos adversos del tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides en los estudios de AR eran discretos y planteaba que muchos de los efectos adversos bien conocidos de los glucocorticoides probablemente se asocian, sobre todo, con el tratamiento a dosis altas[108].

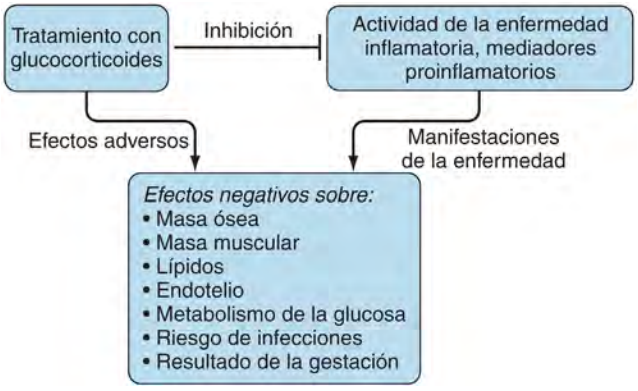
Puesto que aún quedan muchas preguntas sin respuesta, por ejemplo, cómo se compara el efecto de los glucocorticoides con el del metotrexato en dosis altas o los inhibidores del TNF y durante cuánto tiempo deberían prescribirse glucocorticoides y en qué dosis,



● **Fig. 63.7** Globalidad del tratamiento con glucocorticoides (GC). Los efectos beneficiosos se muestran en la *parte superior verde* de la figura y los efectos adversos, en la *parte inferior de color rosa. AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *AR,* artritis reumatoide; *CV,* cardiovascular; *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; *HHS,* hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; *SNC,* sistema nervioso central. (Modificado de Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ: Optimised glucocorticoids therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 365:801-803, 2005.)

todavía no se ha determinado el lugar final que ocupa el tratamiento con glucocorticoides en la AR. Actualmente contamos con directrices sobre el uso de glucocorticoides (dosis bajas) y sobre la vigilancia de este tratamiento[105,106].

Por la diversidad de sus mecanismos y los lugares de acción, no es sorprendente que los glucocorticoides puedan causar una amplia gama de efectos adversos (figs. 63.7 y 63.8). La mayoría de estos efectos adversos no pueden evitarse. Sin embargo, el riesgo de la mayor parte de las complicaciones depende de la dosis y del tiempo, y minimizar la cantidad administrada de glucocorticoides reduce el riesgo de complicaciones[105]. Se han descrito patrones de efectos adversos relacionados con la dosis[109]. El tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas es más seguro de lo que se cree habitualmente[108] y el tratamiento con glucocorticoides a medio y largo plazo en personas con AR se asocia a una toxicidad escasa si se compara con el placebo[110], pero la sensibilidad a los efectos adversos varía según las personas. Las observaciones clínicas indican que algunos pacientes ya sufren efectos adversos con dosis bajas de glucocorticoides, mientras que otros reciben dosis altas sin sufrir efectos adversos graves. La aparente sensibilidad individual a los efectos adversos no parece ir en paralelo a la sensibilidad individual a los efectos beneficiosos. La osteoporosis, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares son los efectos adversos más preocupantes para pacientes y reumatólogos[111]. Sin embargo, casi nunca se han estudiado sistemáticamente la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos relacionados con los glucocorticoides. Un problema en la interpretación de los resultados de los estudios no aleatorizados que evalúan estos problemas es el sesgo por indicación: los pacientes con una enfermedad grave tienden a recibir glucocorticoides con más frecuencia que aquellos con una enfermedad menos grave y tanto la enfermedad como los glucocorticoides pueden causar signos y síntomas desfavorables[112]; por otra parte, los glucocorticoides reducen la actividad de la enfermedad y, por tanto, influyen en la frecuencia y gravedad de los signos y síntomas asociados a la enfermedad (v. fig. 63.8). Los análisis de datos longitudinales de pacientes tratados con glucocorticoides con distintas



● **Fig. 63.8** Interacciones entre el tratamiento con glucocorticoides, la enfermedad inflamatoria y los efectos negativos, que pueden ser efectos adversos de los glucocorticoides y efectos negativos de la propia enfermedad. Se ha demostrado que las enfermedades inflamatorias tienen efectos negativos sobre la masa ósea, los lípidos, el endotelio, el metabolismo de la glucosa y la tolerancia a la insulina, el riesgo de infecciones y el resultado de la gestación. Estos efectos negativos también se atribuyen a los glucocorticoides (especialmente en dosis intermedias y altas). Los glucocorticoides suprimen la enfermedad inflamatoria y, por tanto, también estos efectos negativos relacionados con la enfermedad.

dosis en el tiempo con valoraciones estandarizadas de la actividad de la enfermedad y de otros efectos serían la mejor manera de desentrañar la compleja interacción existente entre los glucocorticoides, la actividad de la enfermedad, los signos y síntomas asociados a la enfermedad y los efectos adversos causados por los glucocorticoides. En los años venideros es de prever que haya más información sobre los beneficios y los riesgos de la incorporación de los glucocorticoides a las estrategias terapéuticas para la AR en pacientes de edad avanzada[113,114].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Infecciones

Todos los pacientes que sufren enfermedades reumáticas inflamatorias tienen más riesgo de infecciones y, por tanto, es muy recomendable la vacunación frente a la gripe y la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente[115].

A dosis altas, los glucocorticoides disminuyen la fagocitosis y la destrucción de bacterias por parte de los neutrófilos *in vitro,* mientras que *in vivo* se encuentran actividades bactericidas y fagocíticas normales. Los monocitos son más sensibles; en el tratamiento con dosis intermedias o altas de glucocorticoides disminuye la actividad bactericida y fungicida *in vivo* e *in vitro.* Estos factores pueden influir sobre el riesgo de infección. De los estudios epidemiológicos se desprende que parece que el tratamiento con una dosis diaria inferior a 10 mg de prednisolona o su equivalente conlleva un riesgo nulo o solo ligeramente aumentado, mientras que, si se reciben dosis de 20 a 40 mg/día, el riesgo de infección es mayor (RR de 1,3-3,6)[116]. Este riesgo aumenta en paralelo a la dosis y la duración del tratamiento[117].

En un metaanálisis de 71 estudios que sumaban más de 2.000 pacientes con distintas enfermedades y que estaban tomando dosis diferentes de glucocorticoides se encontró un RR incrementado de 2. El riesgo variaba según el tipo de enfermedad tratada. Cinco de esos estudios eran de pacientes con enfermedades reumáticas y no mostraban un aumento del riesgo (RR de 1)[116]. Esto mismo se encontró en un estudio de 2 años, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con AR inicial, en los que el efecto de 10 mg de prednisona diarios era comparable al del placebo[118]. En un estudio, tras el ajuste según las covariables, el uso de prednisona aumentaba el riesgo de ingreso por neumonía de forma dependiente de la dosis[117]. Otro estudio que aplicó un modelo de dosis acumuladas ponderadas encontró un riesgo elevado de infecciones graves en pacientes con AR de 65 años o más, incluso con el uso crónico de glucocorticoides a dosis bajas; el riesgo aumentaba con la dosis[119]. En una cohorte retrospectiva de pacientes con AR de 66 años o más se detectó un riesgo manifiesto de infecciones dependiente de la dosis, pero no fue posible descartar por completo los sesgos, especialmente porque se habían usado marcadores indirectos de actividad de la enfermedad como covariables en el análisis[120]. No obstante, el estudio sugiere que los ancianos con AR pueden tener un riesgo de infección más alto relacionado con el uso de glucocorticoides que las poblaciones de menor edad con AR.

Así pues, en los pacientes tratados con glucocorticoides, especialmente los ancianos y aquellos con trastornos concomitantes y que están tomando otros fármacos inmunodepresores, especialmente a dosis altas, los clínicos deben prever infecciones por organismos habituales e inusuales, ya que es posible que los glucocorticoides amortigüen las manifestaciones clínicas clásicas y que, por tanto, retrasen el diagnóstico. Por ejemplo, cuando se aplica una dosis alta de tratamiento con glucocorticoides o cuando los glucocorticoides se administran a pacientes con neumopatía, hay que considerar el tratamiento profiláctico para *Pneumocystis jirovecii,* ya que el tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol disminuye eficazmente su incidencia[121].

Efectos adversos cardiovasculares

Efectos mineralocorticoides

Algunos glucocorticoides también tienen acciones mineralocorticoides (v. tabla 63.1), como reducción de la excreción de sodio y cloruro, y aumento de la excreción de potasio, calcio y fosfato. Esta actividad puede provocar edemas, aumento de peso, elevación de la presión arterial y problemas cardiacos. Puede producirse insuficiencia cardiaca por la menor excreción de sodio y cloruro. Las arritmias cardiacas pueden deberse al aumento de la excreción de potasio. La hipocalcemia puede provocar tetania y cambios electrocardiográficos. Los glucocorticoides no presentan efectos directos sobre los riñones ni sobre la función renal.

Los glucocorticoides a dosis bajas no producen hipertensión, a diferencia de las dosis altas[122]. No hay estudios formales descritos sobre los efectos de los glucocorticoides en pacientes previamente hipertensos. Dos estudios aleatorizados y controlados en pacientes con miocarditis y miocardiopatía idiopática no mostraban diferencias entre los grupos tratados con placebo o con glucocorticoides tras 1 año, ni en la supervivencia a los 2 y 4 años[123,124].

Aterosclerosis y dislipidemia

Se ha descrito aterosclerosis acelerada y riesgo cardiovascular elevado en pacientes con trastornos articulares inflamatorios[125,126]. La duración de la enfermedad y el uso de glucocorticoides se asocia a un aumento de la mortalidad[127]. Los glucocorticoides pueden aumentar el riesgo cardiovascular por sus efectos potencialmente negativos sobre los lípidos[128], la tolerancia a la glucosa, la producción y resistencia a la insulina, la presión arterial y la obesidad[125].

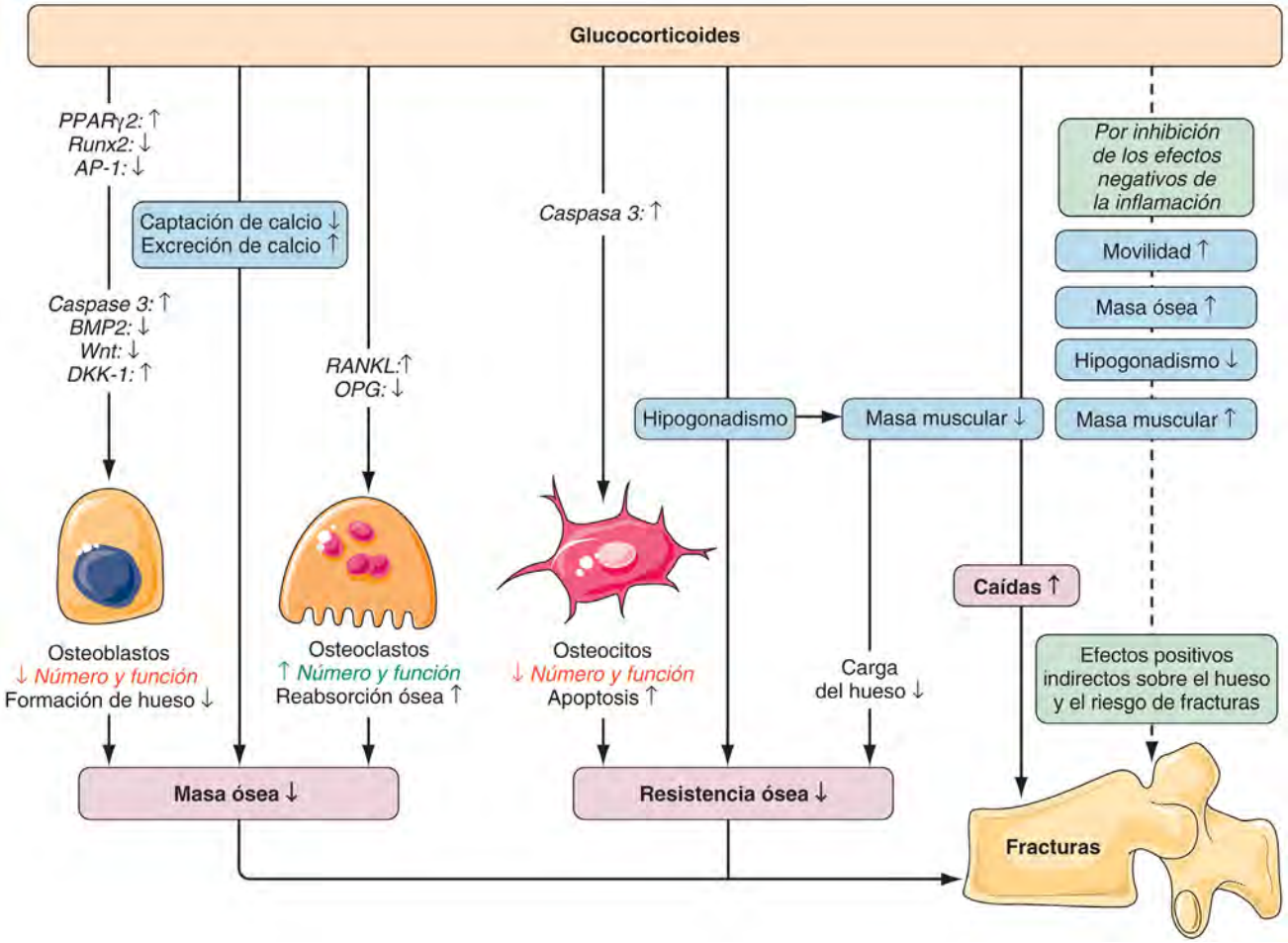
Sin embargo, no parece que estos factores de riesgo sean efectos adversos de los glucocorticoides a dosis bajas. Además, la aterosclerosis por sí misma se ha reconocido como enfermedad inflamatoria de las paredes arteriales[129], para la cual podrían ser útiles los glucocorticoides[130]. Se ha encontrado que estos compuestos inhiben la acumulación de macrófagos en paredes arteriales dañadas *in vitro,* lo que posiblemente produzca una atenuación de la respuesta inflamatoria local[131]. Los glucocorticoides a dosis bajas quizá mejoren también la dislipidemia asociada a enfermedades inflamatorias[125,132-134]. No obstante, los efectos sobre los lípidos y otros factores de riesgo cardiovascular de dosis bajas de glucocorticoides en enfermedades inflamatorias probablemente son distintos de los correspondientes a dosis intermedias y altas[128], o los del tratamiento con glucocorticoides en personas con enfermedades no inflamatorias. Esta variación y las interacciones entre actividad de la enfermedad, glucocorticoides y efectos adversos (v. fig. 63.8) hacen que sea difícil juzgar los efectos adversos netos de los glucocorticoides sobre el riesgo cardiovascular y los lípidos[135]. El hallazgo de que un haplotipo frecuente del gen del receptor de glucocorticoides se asocia con insuficiencia cardiaca y que esta asociación está mediada, en parte, por una inflamación de escasa entidad complica aún más la situación[136].

En una cohorte de AR con valoraciones de datos anuales prospectivas que incluía 779 pacientes dentro de un total de 7.203 pacientes-años de observación, de los cuales fallecieron 237 pacientes, se usó la regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustada por factores de confusión potenciales y por la propensión a recibir glucocorticoides para calcular el cociente de riesgos instantáneos del uso de glucocorticoides respecto a la mortalidad cardiovascular[137]. En comparación con la no administración de glucocorticoides, las dosis diarias de hasta 7 mg de prednisolona o su equivalente no se asociaban con un aumento estadísticamente significativo del cociente de riesgos instantáneos; el cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) de 8-15 mg era 2,3 (1,4-3,8) y, con 15 mg o más, subía a 3,2 (1,1-9,0). En comparación con la ausencia de uso de glucocorticoides, las dosis acumuladas de hasta 39 g no se asociaban con un aumento estadísticamente significativo del cociente de riesgos instantáneos; el cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) con 40 g o más fue de 2,1 (1,3-3,3). En comparación con la no administración de glucocorticoides, las dosis acumuladas anuales de hasta 5,07 g no se asociaban con un aumento estadísticamente significativo del cociente de riesgos instantáneos; el cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) de 5,08 g o más por año era 2,4 (1,5-3,8).

Así pues, los factores de riesgo cardiovascular más importantes al parecer son las dosis intermedias y altas de glucocorticoides, y la duración elevada del tratamiento, junto con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, incluidos trastornos concomitantes como la diabetes mellitus, la duración y el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria y los tratamientos conjuntos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) selectivos de la COX-2.

Mortalidad

En un registro alemán de biofármacos se aplicó la regresión de Cox para investigar el impacto de covariables que se modifican con el tiempo



• **Fig. 63.9** Efectos de los glucocorticoides sobre el riesgo de fracturas: efectos negativos, como efectos adversos de estos fármacos, y efectos positivos indirectos, como efectos terapéuticos, al inhibir los efectos negativos de la enfermedad inflamatoria[140-143]. *↑,* aumento, estimulación o regulación al alza; *↓,* reducción, inhibición o regulación a la baja; *AP-1,* complejo del factor de transcripción de la proteína activadora 1, que incluye las proteínas Fos; *BMP2,* proteína 2 morfogénica ósea del grupo de BMP que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformador β, que inician la formación de hueso; *caspasa 3,* enzima clave para la apoptosis y la supervivencia celular; *DKK-1,* dickkopf 1, inhibidor del Wnt; *OPG,* osteoprotegerina, receptor señuelo antiosteoclástico para el RANKL; *PPARγ2,* receptor nuclear de señalización del receptor γ2 activado por el proliferador de peroxisomas; *RANKL,* ligando del activador del receptor del factor nuclear κB (RANK), que diferencia y activa los osteoclastos; *Runx2,* producto del gen *Runx2,* que estimula la diferenciación de células mesenquimatosas a osteoblastos; *Wnt,* vía de señales Wnt que regula la homeostasis ósea.

(discapacidad funcional por la actividad de la enfermedad, tratamiento con glucocorticoides y FARME biológicos o sintéticos) sobre la mortalidad, tras ajustes según la edad, el sexo, los trastornos concomitantes y el tabaquismo[138]. La actividad de la enfermedad era un factor de riesgo manifiesto de mortalidad, porque el riesgo aumentaba en paralelo a la actividad de la enfermedad. Además, se observó un riesgo dependiente de la dosis para el tratamiento con glucocorticoides con dosis superiores a 5 mg/día de prednisona o su equivalente, con un cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) de 1,5 (1,1-2) para las mayores de 5-10 mg y de 2 (1,3-3,1) en las dosis superiores a 10-15 mg. Aunque no es posible descartar por completo los factores de confusión, se han descrito resultados similares[139]; la mortalidad aumentada parece que se debe, principalmente, a infecciones y complicaciones cardiovasculares.

Efectos adversos óseos

Osteoporosis

La osteoporosis es un efecto adverso bien conocido de los glucocorticoides; sin embargo, la enfermedad inflamatoria para la cual se están administrando los glucocorticoides y, especialmente en enfermedades articulares inflamatorias, la discapacidad física y la movilidad reducida secundarias a la enfermedad también son factores de riesgo de osteoporosis. Así pues, los glucocorticoides tienen efectos negativos sobre el hueso, independientemente de la enfermedad tratada, pero, como tratamiento de una enfermedad inflamatoria, también pueden ejercer efectos positivos al suprimir la enfermedad inflamatoria y sus consecuencias negativas sobre el sistema óseo (fig. 63.9). Por ejemplo, la supresión de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF[62], que estimulan a los osteoblastos y los linfocitos T a producir ligando de RANK, causante de la activación de los osteoclastos, tiene indirectamente un efecto positivo sobre la masa ósea.

La decisión de tratar a un paciente depende del riesgo de fractura, de la eficacia, de la seguridad y del coste del tratamiento. Para determinar el riesgo de fracturas en pacientes concretos, se han desarrollado varios algoritmos, como el índice de riesgo de fracturas en la osteoporosis inducida por glucocorticoides, que incluye la dosis de glucocorticoides tomada, y la valoración del riesgo de fracturas (https://www.shef.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ac.uk/FRAX/)[144], en el que también se han sugerido ajustes para dosis de glucocorticoides superiores a 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente[145].

En gran medida, la osteoporosis puede prevenirse con suplementos de calcio y vitamina D, y un bisfosfonato si está indicado[146], siguiendo las directrices nacionales e internacionales, actualizadas periódicamente[147,148]. En circunstancias especiales pueden estar indicados la teriparatida y el denosumab[147]. Otro capítulo se ocupa de la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Osteonecrosis

Los glucocorticoides a dosis altas durante periodos más prolongados se han implicado como causa de osteonecrosis, especialmente en adultos jóvenes[149] y en pacientes con LES[150]. Aparentemente participan mecanismos vasculares. La isquemia posiblemente esté causada por émbolos grasos microscópicos o por pinzamiento del lecho vascular sinusoidal por el aumento de la presión intraósea como resultado de la acumulación de tejido adiposo. Un síntoma precoz es el dolor difuso, que pasa a ser persistente y aumenta con la actividad. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las caderas y las rodillas; los tobillos y los hombros se ven afectados con menor frecuencia. La RM es la prueba más sensible para la evaluación inicial. El tratamiento en el estadio inicial consiste en inmovilización y reducción de la carga. A esto le sigue la descompresión quirúrgica, el recambio de la articulación o ambos en caso necesario. No hay medidas preventivas; tener en cuenta este cuadro es el factor más importante en la detección precoz.

Miopatía

La debilidad en músculos proximales, especialmente de las extremidades inferiores, que tiene lugar en las semanas o meses siguientes al inicio del tratamiento con glucocorticoides o después de un incremento de la dosis puede indicar miopatía esteroidea. A menudo se sospecha, pero casi nunca se encuentra; se produce casi exclusivamente en pacientes tratados con dosis altas (>30 mg/día de prednisolona o su equivalente). El diagnóstico es clínico y se confirma con una biopsia muscular que revela atrofia de fibras de tipo II y ausencia de inflamación; las enzimas musculares no están elevadas en el plasma. El tratamiento consiste en la suspensión del glucocorticoide, si es posible y, con cierta frecuencia, los síntomas disminuyen rápidamente tras la retirada del fármaco. Se ha descrito un síndrome infrecuente de miopatía aguda de inicio rápido que aparece días después del inicio de glucocorticoides a dosis altas o del tratamiento en pulsos; las muestras de biopsia muscular presentan atrofia y necrosis de todas las fibras musculares.

Efectos adversos digestivos

Enfermedad ulcerosa péptica

Los datos bibliográficos sobre la elevada toxicidad digestiva de los glucocorticoides no son concluyentes. El hecho de que los glucocorticoides inhiban la producción de COX-2 sin impedir la producción de COX-1 respalda a los estudios que no encontraron ningún aumento del riesgo. En otros se detectó un RR de complicaciones pépticas digestivas altas graves de, aproximadamente, 2[151,152]. La combinación de un AINE no selectivo con ácido acetilsalicílico eleva aún más el RR de enfermedad ulcerosa péptica y de sus complicaciones asociadas en torno a 4[152,153]. Así pues, en caso de administración conjunta con un AINE, hay que plantear añadir un inhibidor de la bomba de protones o cambiar a un AINE economizador de COX-1[108] si no hay un riesgo alto de enfermedades cardiovasculares (claramente, las enfermedades inflamatorias constituyen un factor de riesgo moderado para las enfermedades cardiovasculares por derecho propio[129]). En pacientes tratados con glucocorticoides sin uso concomitante de AINE, no hay indicación para añadir protectores digestivos, a menos que estén presentes otros factores de riesgo de complicaciones pépticas.

Otros efectos adversos digestivos

Aunque los glucocorticoides habitualmente figuran como una de las muchas causas posibles de pancreatitis, los indicios a favor de esa asociación son débiles y difíciles de separar de la enfermedad subyacente, como la vasculitis o el LES[154]. El riesgo de colonización asintomática y sintomática del tubo digestivo alto por *Candida albicans* está aumentado en pacientes tratados con glucocorticoides, especialmente si existen otros factores de riesgo, como edad avanzada, diabetes mellitus y uso simultáneo de otros inmunodepresores. Los glucocorticoides pueden enmascarar los signos y síntomas asociados habitualmente a la aparición de complicaciones intraabdominales, como perforación del intestino y peritonitis, y así motivar un retraso en el diagnóstico, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad.

Efectos adversos oculares

Cataratas

Los glucocorticoides tienden especialmente a estimular la formación de cataratas subcapsulares posteriores[155], pero el riesgo de cataratas corticales también parece que esté aumentado, con un cociente de probabilidades (OR) de 2,6[156]. Hasta cierto punto, la probabilidad o la gravedad de este efecto adverso dependen de la dosis y de la duración del tratamiento. En pacientes tratados con glucocorticoides con dosis de 15 mg/día o más de prednisona durante 1 año se observan cataratas a menudo; en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con menos de 10 mg diarios de prednisona, el porcentaje de cataratas es menor, pero pueden desarrollarse con dosis superiores a 5 mg/día de prednisolona o su equivalente[109]. Estas cataratas suelen ser bilaterales, pero progresan despacio. Es posible que causen problemas de deslumbramiento, aunque, por lo general, apenas provocan alteraciones visuales hasta los estadios finales.

Glaucoma

Al aumentar la presión intraocular, los glucocorticoides pueden causar o agravar un glaucoma. Los pacientes con antecedentes familiares de glaucoma de ángulo abierto probablemente son propensos al desarrollo de este efecto adverso, al igual que aquellos que reciben dosis altas de glucocorticoides; es obligatorio medir periódicamente la presión intraocular. Si la presión ocular está elevada, los pacientes necesitan ser tratados con medicamentos que reducen esta presión, a menudo durante un periodo prolongado después de suspender el glucocorticoide[157]. La aplicación tópica de un glucocorticoide en el ojo tiene un efecto más acusado sobre la presión intraocular que el tratamiento sistémico[158].

Efectos adversos cutáneos

Los efectos adversos dermatológicos incluyen aspecto cushingoide, producción fácil de hematomas, atrofia de la piel y alteraciones de la cicatrización de heridas, que han sido mencionados por pacientes con AR al usar glucocorticoides[159]. Los médicos observan en estos pacientes equimosis y aspecto cushingoide más a menudo. Las estrías, el acné, la dermatitis perioral, la hiperpigmentación, el enrojecimiento facial, el hirsutismo leve y el cabello ralo no guardan relación con el uso de glucocorticoides en la AR, pero pueden ser un problema si se administran estos fármacos a dosis más altas o durante mucho tiempo[109]. Los médicos a menudo consideran que estos cambios tienen poca relevancia clínica, pero pueden ser molestos para los pacientes[111]. Muchos médicos exploran inmediatamente la piel de un paciente que ha estado tomando glucocorticoides de forma crónica.

Efectos adversos endocrinos

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus

Los glucocorticoides aumentan la producción hepática de glucosa e inducen resistencia a la insulina al inhibir la captación y el metabolismo de la glucosa estimulados por la insulina en los tejidos periféricos. Los glucocorticoides probablemente tienen también un efecto directo sobre las células β del páncreas, dando lugar a un aumento de la secreción de insulina durante el tratamiento con glucocorticoides. Es posible que la hiperglucemia inducida por glucocorticoides solo tarde unas semanas en aparecer en personas con dosis intermedias y bajas de estos compuestos. En individuos previamente no diabéticos, un estudio poblacional de casos y controles indicó un OR de 1,8 para la necesidad de administrar fármacos hipoglucemiantes durante el tratamiento con glucocorticoides con dosis de 10 mg/día o menos de prednisolona o su equivalente. Este riesgo aumentaba con dosis diarias mayores de glucocorticoides. El OR era de 3 para 10-20 mg, de 5,8 en caso de 20-30 mg y de 10,3 si se tomaban 30 mg/día o más de prednisolona o su equivalente[160].

Es probable que el riesgo sea aún mayor en pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus, como antecedentes familiares de la enfermedad, edad avanzada, obesidad y diabetes gestacional previa. La hiperglucemia posprandial y las concentraciones de glucosa en ayunas solamente ligeramente elevadas son características de la diabetes mellitus inducida por glucocorticoides. Es de esperar el empeoramiento del control glucémico en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes *mellitus* establecida. La diabetes inducida por glucocorticoides suele ser reversible cuando se suspende el fármaco, a menos que exista previamente una intolerancia manifiesta a la glucosa.

Aumento del peso corporal y alteraciones en la redistribución del tejido adiposo

El aumento de peso es un efecto adverso del tratamiento con glucocorticoides a largo plazo que preocupa a pacientes y reumatólogos[111,161]. Se debe a un aumento del apetito y a las alteraciones del metabolismo del tejido adiposo y de la glucosa, que producen un aumento del tejido adiposo troncal y corporal total. No obstante, el aumento de peso asociado al tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas por enfermedades inflamatorias parece ser menor[118,162] y también puede deberse, al menos en parte, a la eficacia del tratamiento, porque se ha descrito que la enfermedad activa induce pérdida de peso, posiblemente como resultado de los efectos de las citocinas y de la pérdida de apetito. En el estudio Computer Assisted in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA-II)[61], el aumento de peso extra en el grupo con prednisona parecía atribuible, al menos en parte, a la reducción de la pérdida de peso secundaria a la actividad de la enfermedad, más que ser simplemente un efecto adverso de la prednisona[49]. El aumento de peso en pacientes con AR que están tomando un inhibidor del TNF al parecer corresponde al mismo mecanismo de supresión eficiente de los mecanismos de actividad de la enfermedad[163].

Uno de los efectos más notables del exceso crónico de glucocorticoides endógenos o exógenos es la redistribución del tejido adiposo corporal. La acumulación centrípeta de tejido adiposo con extremidades delgadas es una manifestación característica de los pacientes expuestos a glucocorticoides a dosis altas a largo plazo. Los posibles mecanismos son un aumento de la conversión de cortisona en cortisol en los adipocitos viscerales, la hiperinsulinemia y un cambio en la expresión y en la actividad de hormonas derivadas de adipocitos y citocinas, como la leptina y el TNF[164]. La pérdida de proteínas que produce atrofia muscular también contribuye al cambio del aspecto corporal.

Supresión del eje HHS

En la sección de los efectos de los glucocorticoides sobre el eje HHS se describen los mecanismos de la supresión crónica del eje por la administración de glucocorticoides exógenos. En esa situación, la suspensión brusca de estos compuestos puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda con posible colapso circulatorio y fallecimiento[27,165]. Unos 10 años después de la introducción del tratamiento con glucocorticoides se describió el primer caso bien documentado de insuficiencia suprarrenal tras la suspensión de un glucocorticoide exógeno[166]. La suspensión brusca del tratamiento con glucocorticoides sin reducción gradual está indicada en los casos de úlcera corneal por el virus del herpes, que puede conducir rápidamente a perforación de la córnea y a psicosis aguda inducida por glucocorticoides. En estos pacientes parece prudente evaluar la capacidad de respuesta suprarrenal con una prueba de corticotropina. No obstante, no todos los pacientes con una respuesta amortiguada del cortisol tendrán signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal.

Los signos y síntomas clínicos de hipofunción suprarrenal crónica son inespecíficos y consisten en cansancio y debilidad, letargo, hipotensión ortostática, náuseas, pérdida de apetito, vómitos, diarrea, artralgias y mialgias. Estos síntomas se solapan parcialmente con los síntomas de retirada de los glucocorticoides y con características de las enfermedades reumáticas (p. ej., polimialgia reumática). Ante la duda, está indicado medir las concentraciones plasmáticas de cortisol y realizar una prueba de estimulación con corticotropina. Puesto que la secreción de mineralocorticoides se mantiene intacta gracias al eje renina-angiotensina-aldosterona, son infrecuentes las alteraciones electrolíticas, como la hipopotasemia.

Efectos adversos conductuales

El tratamiento con glucocorticoides se asocia a varios síntomas conductuales. Aunque la mayor parte de la atención se ha centrado en las drásticas alteraciones agrupadas bajo el término de *psicosis glucocorticoidea,* también aparecen efectos menos floridos que pueden ser fuente de malestar para el paciente y precisar atención médica[111]. Tras la suspensión de los glucocorticoides, también son posibles algunas manifestaciones conductuales menores.

Psicosis corticoidea

La psicosis franca es infrecuente y suele asociarse con glucocorticoides a dosis altas o en pulsos, pero la psicosis también puede ser una complicación de la propia enfermedad, especialmente en el LES. Esta situación hace que resulte difícil discriminar si la psicosis de un paciente concreto con LES es una complicación de la enfermedad, del tratamiento o de ambos.

La psicosis aislada constituye cerca del 10% de los casos relacionados con glucocorticoides, pero en la mayoría de los pacientes también hay trastornos afectivos. Cerca del 40% de los casos de psicosis inducida por glucocorticoides se manifiestan por depresión, mientras que la manía, a menudo dominada por la irritabilidad, es predominante en el 30% de los casos[167]. Los síntomas psicóticos suelen comenzar inmediatamente después del inicio del tratamiento (60% en las primeras 2 semanas y 90% en las primeras 6 semanas) y la remisión tras una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco sigue el mismo patrón. Aunque en su mayor parte los datos disponibles son esporádicos, las personas que sufren psicosis corticoidea a menudo han mostrado previamente algunos síntomas disociativos. En ocasiones se produce la remisión sin reducir la dosis.

Alteraciones afectivas menores

Los glucocorticoides se han visto asociados a una gran diversidad de alteraciones de escasa entidad, como estado de ánimo deprimido o expansivo (euforia), insomnio, irritabilidad, inestabilidad emocional, ansiedad, problemas de memoria y otras alteraciones cognitivas. Aunque los síntomas quizá no tengan la gravedad suficiente para un diagnóstico concreto, merecen ser atendidos, no solo porque causan malestar al paciente, sino también porque es posible que interfieran

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la evaluación y el tratamiento de la enfermedad subyacente. La mayoría de los médicos reconocen la aparición de esos síntomas en muchos pacientes tratados con glucocorticoides; pueden aparecer en un grado variable hasta en el 50% de los pacientes tratados en la primera semana. Desconocemos la incidencia exacta en pacientes con enfermedad reumática expuestos a las dosis habituales de glucocorticoides; la mayoría de las series dedicadas a los trastornos afectivos estudiaban las dosis altas[168]. Es importante informar a los pacientes sobre estas alteraciones afectivas menores antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides[111].

Farmacovigilancia

Los efectos adversos relacionados con los glucocorticoides apenas han sido estudiados sistemáticamente. Se ha desarrollado el índice de toxicidad de glucocorticoides para evaluar el impacto de la morbilidad asociada a estos fármacos, con una fiabilidad y una validez excelentes[169]. Hasta que no se lleven a cabo estudios nuevos y se haya estudiado a fondo la toxicidad, las recomendaciones basadas en opiniones de expertos y pacientes constituyen la mejor herramienta disponible. La conclusión para la terapia con dosis bajas es que, en la práctica diaria, la vigilancia habitual de enfermedades graves que precisan tratamiento con glucocorticoides no necesita ser ampliada en los pacientes tratados con dosis bajas de glucocorticoides, excepto para la osteoporosis (en la que hay que seguir las directrices nacionales) y las determinaciones basales de glucemia en ayunas y factores de riesgo de glaucoma, junto con una comprobación basal en busca de edemas en los tobillos[106]. Sin duda, el control debería ampliarse en caso de dosis intermedias y altas, no solo para vigilar posibles efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides, sino también por los efectos adversos de los fármacos concomitantes y por las complicaciones de la enfermedad grave. No existen aún directrices de vigilancia relativas a esas dosis de glucocorticoides, pero hay recomendaciones sobre el manejo del tratamiento con glucocorticoides en dosis intermedias y altas en las enfermedades reumáticas[66]. En estas situaciones, parece que está indicada una buena vigilancia en la práctica clínica que incluya, por ejemplo, determinaciones de la presión arterial y comprobaciones de la presión ocular y glucosa urinaria, en concreto. Cuando se realicen estudios clínicos sobre los glucocorticoides, se aconseja vigilar y describir estos fármacos de forma más exhaustiva y recoger más datos sobre el conjunto, la incidencia y la gravedad de los efectos adversos de los glucocorticoides[106]. Si se aplican con prudencia, los glucocorticoides continúan siendo una de las herramientas terapéuticas más relevantes en la medicina clínica del siglo XXI.

Orientaciones futuras

Aunque los tratamientos con biofármacos se aplican con frecuencia en reumatología, no han sustituido ni sustituirán en el futuro próximo a los glucocorticoides como fármacos de base en las estrategias terapéuticas de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias y las vasculitis. A diferencia de su uso tan establecido, escasean los datos sobre el conjunto, la incidencia y la gravedad de los efectos adversos de los glucocorticoides en distintas dosis y enfermedades, y es necesario reunir más información[106]. En el futuro, las próximas investigaciones sobre los mecanismos moleculares y los avances de la genética podrían dar lugar a nuevos fármacos y a una medicina personalizada[4], pero es obvio que aún falta mucho para que se hagan realidad. Con la excepción de la prednisona de liberación modificada, los nuevos preparados de glucocorticoides que parecían prometedores no han cumplido las expectativas o aún tienen que ser evaluados en estudios clínicos aleatorizados.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report, *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24:181-197, 1949.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, *Ann Rheum Dis* 69:964-975, 2010.
3. Overman RA, Yeh JY, Deal CL: Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:294-298, 2013.
4. Burska AN, Roget K, Blits M, et al: Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine, *Pharmacogenomics J* 14:93-106, 2014.
5. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR: A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited, *Arthritis Rheum* 41:761-767, 1998.
6. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al: Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology, *Ann Rheum Dis* 61:718-722, 2002.
7. Buttgereit F, Zhou H, Seibel MJ: Arthritis and endogenous glucocorticoids: the emerging role of the 11beta-HSD enzymes, *Ann Rheum Dis* 67:1201-1203, 2008.
8. Hardy R, Rabbitt EH, Filer A, et al: Local and systemic glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:1204-1210, 2008.
9. Barnes PJ: Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms, *Clin Sci (Lond)* 94:557-572, 1998.
10. Lipworth BJ: Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity, *Lancet* 356:87-89, 2000.
11. Rhen T, Cidlowski JA: Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs, *N Engl J Med* 353:1711-1723, 2005.
12. Almawi WY, Melemedjian OK: Negative regulation of nuclear factor-kappaB activation and function by glucocorticoids, *J Mol Endocrinol* 28:69-78, 2002.
13. Ristimaki A, Narko K, Hla T: Down-regulation of cytokine-induced cyclo-oxygenase-2 transcript isoforms by dexamethasone: evidence for post-transcriptional regulation, *Biochem J* 318(Pt. 1):325-331, 1996.
14. Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al: New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation, *Endocrinology* 154:993-1007, 2013.
15. Kleiman A, Tuckermann JP: Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice, *Mol Cell Endocrinol* 275:98-108, 2007.
16. Bareille P, Hardes K, Donald AC: Efficacy and safety of once-daily GW870086 a novel selective glucocorticoid in mild-moderate asthmatics: a randomised, two-way crossover, controlled clinical trial, *J Asthma* 50:1077-1082, 2013.
17. Harr MW, Rong Y, Bootman MD, et al: Glucocorticoid-mediated inhibition of Lck modulates the pattern of T cell receptor-induced calcium signals by down-regulating inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, *J Biol Chem* 284:31860-31871, 2009.
18. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, *N Engl J Med* 348:727-734, 2003.
19. Neeck G: Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 966:28-38, 2002.
20. Gudbjornsson B, Skogseid B, Oberg K, et al: Intact adrenocorticotropic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids, *J Rheumatol* 23:596-602, 1996.

21. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, et al: Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 35:1281-1288, 1992.
22. Radikova Z, Rovensky J, Vlcek M, et al: Adrenocortical response to low-dose ACTH test in female patients with rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1148:562-566, 2008.
23. Bijlsma JW, Cutolo M, Masi AT, et al: The neuroendocrine immune basis of rheumatic diseases, *Immunol Today* 20:298-301, 1999.
24. Arlt W: The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:1059-1067, 2009.
25. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J: Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy, *Eur J Endocrinol* 160:719-729, 2009.
26. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency, *Lancet* 383:2152-2167, 2014.
27. Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360:2328-2339, 2009.
28. American Society of Health-System Pharmacists: *AHFS drug information*, Bethesda, MD, 2001, American Society of Health-System Pharmacists.
29. Henzen C, Suter A, Lerch E, et al: Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment, *Lancet* 355:542-545, 2000.
30. Alten R, Doring G, Cutolo M, et al: Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone, *J Rheumatol* 37:2025-2031, 2010.
31. Ackerman GL, Nolsn CM: Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy, *N Engl J Med* 278:405-409, 1968.
32. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al: The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone, *N Engl J Med* 326:226-230, 1992.
33. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al: Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself, *Eur J Intern Med* 24:714-720, 2013.
35. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al: Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates, *Ann Intern Med* 119:1198-1208, 1993.
36. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al: Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD006356, 2007.
37. Leonard JP, Silverstein RL: Corticosteroids and the haematopoietic system. In Lin AN, Paget SA, editors: *Principles of Corticosteroid Therapy*, NewYork, 2002, Arnold, pp 144-149.
38. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, et al: The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferon gamma and interleukin 4 production, *Ann Rheum Dis* 58(49–54), 1999.
39. Morand EF, Jefferiss CM, Dixey J, et al: Impaired glucocorticoid induction of mononuclear leukocyte lipocortin-1 in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 37:207-211, 1994.
40. DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, et al: Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes, *J Clin Endocrinol Metab* 72:316-326, 1991.
41. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, et al: A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:9991-9995, 1992.
42. Di Rosa M, Radomski M, Carnuccio R, et al: Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages, *Biochem Biophys Res Commun* 172:1246-1252, 1990.
43. Tornatore KM, Logue G, Venuto RC, et al: Pharmacokinetics of methylprednisolone in elderly and young healthy males, *J Am Geriatr Soc* 42:1118-1122, 1994.
44. Tornatore KM, Biocevich DM, Reed K, et al: Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and adverse effects in black and white renal transplant recipients, *Transplantation* 59:729-736, 1995.
45. Barnes PJ, Adcock IM: Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases, *Lancet* 373:1905-1917, 2009.
46. Ramamoorthy S, Cidlowski JA: Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance, *Endocr Dev* 24:41-56, 2013.
47. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, et al: Glucocorticoid sensitivity in health and disease, *Nat Rev Endocrinol* 9:670-686, 2013.
48. Podgorski MR, Goulding NJ, Hall ND, et al: Autoantibodies to lipocortin-1 are associated with impaired glucocorticoid responsiveness in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 19:1668-1671, 1992.
49. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, et al: Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:88-93, 2013.
50. van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al: Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int* 24:1429-1436, 2013.
51. Carrie F, Roblot P, Bouquet S, et al: Rifampin-induced nonresponsiveness of giant cell arteritis to prednisone treatment, *Arch Intern Med* 154:1521-1524, 1994.
52. McAllister WA, Thompson PJ, Al Habet SM, et al: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone, *Br Med J (Clin Res Ed)* 286:923-925, 1983.
53. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG: Rifampicin-induced adrenal crisis in addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy, *J Clin Endocrinol Metab* 59:1204-1206, 1984.
54. Varis T, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone, *Eur J Clin Pharmacol* 56:489-493, 2000.
55. Oerlemans R, Vink J, Dijkmans BA, et al: Sulfasalazine sensitises human monocytic/macrophage cells for glucocorticoids by upregulation of glucocorticoid receptor alpha and glucocorticoid induced apoptosis, *Ann Rheum Dis* 66:1289-1295, 2007.
56. Basta-Kaim A, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, et al: Chlorpromazine inhibits the glucocorticoid receptor-mediated gene transcription in a calcium-dependent manner, *Neuropharmacology* 43:1035-1043, 2002.

56a. Kroon FP, Kortekaas MC, Boonen A, et al: Results of a 6-week treatment with 10 mg prednisolone in patients with hand osteoarthritis (HOPE): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2019.

57. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD: Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response, *Ann Rheum Dis* 54:379-381, 1995.
58. Jacobs JW, Michels-van Amelsfort JM: How to perform local soft-tissue glucocorticoid injections? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27:171-194, 2013.
59. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al: Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study, *Arthritis Res Ther* 11:R7, 2009.
60. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al: Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD001158, 2000.
61. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al: Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 156:329-339, 2012.
62. Moreland LW, Curtis JR: Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms, *Semin Arthritis Rheum* 39:132-143, 2009.
63. Hayreh SS, Zimmerman B: Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy, *Ophthalmology* 110:1204-1215, 2003.
64. Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW: Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 23:183-192, 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. Jacobs JW, Geenen R, Evers AW, et al: Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:61-64, 2001.
66. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al: EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 72:1905-1913, 2013.
67. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem, *Ann Surg* 219:416-425, 1994.
68. Marik PE, Varon J: Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature, *Arch Surg* 143:1222-1226, 2008.
69. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, et al: Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F402-F406, 2009.
70. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al: Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids, *N Engl J Med* 357:1190-1198, 2007.
71. Khalife N, Glover V, Taanila A, et al: Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents, *PLoS One* 8:e81394, 2013.
72. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies, *Teratology* 62:385-392, 2000.
73. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation, *Semin Arthritis Rheum* 35:112-121, 2005.
74. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity, *N Engl J Med* 350:1304-1313, 2004.
75. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, et al: The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies, *J Am Acad Orthop Surg* 17:638-646, 2009.
76. Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, et al: Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms, *Ann Rheum Dis* 56:59-63, 1997.
77. Jones A, Regan M, Ledingham J, et al: Importance of placement of intra-articular steroid injections, *BMJ* 307:1329-1330, 1993.
78. Gray RG, Gottlieb NL: Intra-articular corticosteroids. An updated assessment, *Clin Orthop* 177:235-263, 1983.
79. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, et al: Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France), *Rheumatology (Oxford)* 38:1272-1274, 1999.
80. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, et al: The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study, *Arthritis Rheum* 40:884-892, 1997.
81. Avioli LV: Glucocorticoid effects on statural growth, *Br J Rheumatol* 32(Suppl 2):27-30, 1993.
82. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009, *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 1):i2-i29, 2010.
83. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, et al: Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study, *J Rheumatol* 23:624-628, 1996.
84. van der Veen MJ, Dinant HJ, Booma-Frankfort C, et al: Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 55:218-223, 1996.
85. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al: Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 134:106-114, 2001.
86. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al: A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA), *Clin Exp Rheumatol* 19:495-501, 2001.
87. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:1309-1318, 2002.
88. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al: Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 141:493-500, 2004.
89. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al: Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis, *Clin Rheumatol* 33:227-236, 2014.
91. Arvidson NG, Gudbjornsson B, Larsson A, et al: The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 56:27-31, 1997.
92. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS, et al: Time of day of prednisolone administration in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 41:447-452, 1982.
93. Derendorf H, Ruebsamen K, Clarke L, et al: Pharmacokinetics of modified-release prednisone tablets in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis, *J Clin Pharmacol* 53:326-333, 2013.
94. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, et al: Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* 371:205-214, 2008.
118. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, et al: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Ann Intern Med* 136:1-12, 2002.
162. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al: Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52:3371-3380, 2005.

Bibliografía

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report, *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24:181-197, 1949.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, *Ann Rheum Dis* 69:964-975, 2010.
3. Overman RA, Yeh JY, Deal CL: Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:294-298, 2013.
4. Burska AN, Roget K, Blits M, et al: Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine, *Pharmacogenomics J* 14:93-106, 2014.
5. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR: A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited, *Arthritis Rheum* 41:761-767, 1998.
6. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al: Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology, *Ann Rheum Dis* 61:718-722, 2002.
7. Buttgereit F, Zhou H, Seibel MJ: Arthritis and endogenous glucocorticoids: the emerging role of the 11beta-HSD enzymes, *Ann Rheum Dis* 67:1201-1203, 2008.
8. Hardy R, Rabbitt EH, Filer A, et al: Local and systemic glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:1204-1210, 2008.
9. Barnes PJ: Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms, *Clin Sci (Lond)* 94:557-572, 1998.
10. Lipworth BJ: Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity, *Lancet* 356:87-89, 2000.
11. Rhen T, Cidlowski JA: Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs, *N Engl J Med* 353:1711-1723, 2005.
12. Almawi WY, Melemedjian OK: Negative regulation of nuclear factor-kappaB activation and function by glucocorticoids, *J Mol Endocrinol* 28:69-78, 2002.
13. Ristimaki A, Narko K, Hla T: Down-regulation of cytokine-induced cyclo-oxygenase-2 transcript isoforms by dexamethasone: evidence for post-transcriptional regulation, *Biochem J* 318(Pt. 1):325-331, 1996.
14. Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al: New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation, *Endocrinology* 154:993-1007, 2013.
15. Kleiman A, Tuckermann JP: Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice, *Mol Cell Endocrinol* 275:98-108, 2007.
16. Bareille P, Hardes K, Donald AC: Efficacy and safety of once-daily GW870086 a novel selective glucocorticoid in mild-moderate asthmatics: a randomised, two-way crossover, controlled clinical trial, *J Asthma* 50:1077-1082, 2013.
17. Harr MW, Rong Y, Bootman MD, et al: Glucocorticoid-mediated inhibition of Lck modulates the pattern of T cell receptor-induced calcium signals by down-regulating inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, *J Biol Chem* 284:31860-31871, 2009.
18. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, *N Engl J Med* 348:727-734, 2003.
19. Neeck G: Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 966:28-38, 2002.
20. Gudbjornsson B, Skogseid B, Oberg K, et al: Intact adrenocorticotropic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids, *J Rheumatol* 23:596-602, 1996.
21. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, et al: Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 35:1281-1288, 1992.
22. Radikova Z, Rovensky J, Vlcek M, et al: Adrenocortical response to low-dose ACTH test in female patients with rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1148:562-566, 2008.
23. Bijlsma JW, Cutolo M, Masi AT, et al: The neuroendocrine immune basis of rheumatic diseases, *Immunol Today* 20:298-301, 1999.
24. Arlt W: The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:1059-1067, 2009.
25. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J: Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy, *Eur J Endocrinol* 160:719-729, 2009.
26. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency, *Lancet* 383:2152-2167, 2014.
27. Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360:2328-2339, 2009.
28. American Society of Health-System Pharmacists: *AHFS drug information*, Bethesda, MD, 2001, American Society of Health-System Pharmacists.
29. Henzen C, Suter A, Lerch E, et al: Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment, *Lancet* 355:542-545, 2000.
30. Alten R, Doring G, Cutolo M, et al: Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone, *J Rheumatol* 37:2025-2031, 2010.
31. Ackerman GL, Nolsn CM: Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy, *N Engl J Med* 278:405-409, 1968.
32. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al: The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone, *N Engl J Med* 326:226-230, 1992.
33. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al: Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself, *Eur J Intern Med* 24:714-720, 2013.
34. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, et al: Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 46(1):133-141, 2016.
35. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al: Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates, *Ann Intern Med* 119:1198-1208, 1993.
36. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al: Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD006356, 2007.
37. Leonard JP, Silverstein RL: Corticosteroids and the haematopoietic system. In Lin AN, Paget SA, editors: *Principles of Corticosteroid Therapy*, NewYork, 2002, Arnold, pp 144-149.
38. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, et al: The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferon gamma and interleukin 4 production, *Ann Rheum Dis* 58(49–54), 1999.
39. Morand EF, Jefferiss CM, Dixey J, et al: Impaired glucocorticoid induction of mononuclear leukocyte lipocortin-1 in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 37:207-211, 1994.
40. DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, et al: Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes, *J Clin Endocrinol Metab* 72:316-326, 1991.
41. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, et al: A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:9991-9995, 1992.
42. Di Rosa M, Radomski M, Carnuccio R, et al: Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages, *Biochem Biophys Res Commun* 172:1246-1252, 1990.
43. Tornatore KM, Logue G, Venuto RC, et al: Pharmacokinetics of methylprednisolone in elderly and young healthy males, *J Am Geriatr Soc* 42:1118-1122, 1994.
44. Tornatore KM, Biocevich DM, Reed K, et al: Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and adverse effects in black and white renal transplant recipients, *Transplantation* 59:729-736, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Barnes PJ, Adcock IM: Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases, *Lancet* 373:1905-1917, 2009.
46. Ramamoorthy S, Cidlowski JA: Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance, *Endocr Dev* 24:41-56, 2013.
47. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, et al: Glucocorticoid sensitivity in health and disease, *Nat Rev Endocrinol* 9:670-686, 2013.
48. Podgorski MR, Goulding NJ, Hall ND, et al: Autoantibodies to lipocortin-1 are associated with impaired glucocorticoid responsiveness in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 19:1668-1671, 1992.
49. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, et al: Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:88-93, 2013.
50. van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al: Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int* 24:1429-1436, 2013.
51. Carrie F, Roblot P, Bouquet S, et al: Rifampin-induced nonresponsiveness of giant cell arteritis to prednisone treatment, *Arch Intern Med* 154:1521-1524, 1994.
52. McAllister WA, Thompson PJ, Al Habet SM, et al: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone, *Br Med J (Clin Res Ed)* 286:923-925, 1983.
53. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG: Rifampicin-induced adrenal crisis in addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy, *J Clin Endocrinol Metab* 59:1204-1206, 1984.
54. Varis T, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone, *Eur J Clin Pharmacol* 56:489-493, 2000.
55. Oerlemans R, Vink J, Dijkmans BA, et al: Sulfasalazine sensitises human monocytic/macrophage cells for glucocorticoids by upregulation of glucocorticoid receptor alpha and glucocorticoid induced apoptosis, *Ann Rheum Dis* 66:1289-1295, 2007.
56. Basta-Kaim A, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, et al: Chlorpromazine inhibits the glucocorticoid receptor-mediated gene transcription in a calcium-dependent manner, *Neuropharmacology* 43:1035-1043, 2002.
56a. Kroon FP, Kortekaas MC, Boonen A, et al: Results of a 6-week treatment with 10 mg prednisolone in patients with hand osteoarthritis (HOPE): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2019.
57. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD: Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response, *Ann Rheum Dis* 54:379-381, 1995.
58. Jacobs JW, Michels-van Amelsfort JM: How to perform local soft-tissue glucocorticoid injections? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27:171-194, 2013.
59. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al: Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study, *Arthritis Res Ther* 11:R7, 2009.
60. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al: Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD001158, 2000.
61. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al: Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 156:329-339, 2012.
62. Moreland LW, Curtis JR: Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms, *Semin Arthritis Rheum* 39:132-143, 2009.
63. Hayreh SS, Zimmerman B: Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy, *Ophthalmology* 110:1204-1215, 2003.
64. Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW: Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 23:183-192, 1993.
65. Jacobs JW, Geenen R, Evers AW, et al: Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:61-64, 2001.
66. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al: EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 72:1905-1913, 2013.
67. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem, *Ann Surg* 219:416-425, 1994.
68. Marik PE, Varon J: Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature, *Arch Surg* 143:1222-1226, 2008.
69. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, et al: Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F402-F406, 2009.
70. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al: Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids, *N Engl J Med* 357:1190-1198, 2007.
71. Khalife N, Glover V, Taanila A, et al: Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents, *PLoS One* 8:e81394, 2013.
72. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies, *Teratology* 62:385-392, 2000.
73. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation, *Semin Arthritis Rheum* 35:112-121, 2005.
74. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity, *N Engl J Med* 350:1304-1313, 2004.
75. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, et al: The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies, *J Am Acad Orthop Surg* 17:638-646, 2009.
76. Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, et al: Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms, *Ann Rheum Dis* 56:59-63, 1997.
77. Jones A, Regan M, Ledingham J, et al: Importance of placement of intra-articular steroid injections, *BMJ* 307:1329-1330, 1993.
78. Gray RG, Gottlieb NL: Intra-articular corticosteroids. An updated assessment, *Clin Orthop* 177:235-263, 1983.
79. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, et al: Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France), *Rheumatology (Oxford)* 38:1272-1274, 1999.
80. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, et al: The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study, *Arthritis Rheum* 40:884-892, 1997.
81. Avioli LV: Glucocorticoid effects on statural growth, *Br J Rheumatol* 32(Suppl 2):27-30, 1993.
82. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009, *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 1):i2-i29, 2010.
83. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, et al: Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study, *J Rheumatol* 23:624-628, 1996.
84. van der Veen MJ, Dinant HJ, Booma-Frankfort C, et al: Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 55:218-223, 1996.
85. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al: Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 134:106-114, 2001.
86. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al: A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA), *Clin Exp Rheumatol* 19:495-501, 2001.

87. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:1309-1318, 2002.
88. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al: Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 141:493-500, 2004.
89. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al: Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis, *Clin Rheumatol* 33:227-236, 2014.
90. Stone JH, Klearman M, Collinson N: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis, *N Engl J Med* 377(15):1494-1495, 2017.
91. Arvidson NG, Gudbjornsson B, Larsson A, et al: The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 56:27-31, 1997.
92. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS, et al: Time of day of prednisolone administration in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 41:447-452, 1982.
93. Derendorf H, Ruebsamen K, Clarke L, et al: Pharmacokinetics of modified-release prednisone tablets in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis, *J Clin Pharmacol* 53:326-333, 2013.
94. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, et al: Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* 371:205-214, 2008.
95. Cutolo M, Iaccarino L, Doria A, et al: Efficacy of the switch to modified-release prednisone in rheumatoid arthritis patients treated with standard glucocorticoids, *Clin Exp Rheumatol* 31:498-505, 2013.
96. Bijlsma JW, Jacobs JW: Glucocorticoid chronotherapy in rheumatoid arthritis, *Lancet* 371:183-184, 2008.
97. Eberhardt R, Kruger K, Reiter W, et al: Long-term therapy with the new glucocorticosteroid deflazacort in rheumatoid arthritis. Double-blind controlled randomized 12-months study against prednisone, *Arzneimittelforschung* 44:642-647, 1994.
98. Saviola G, Abdi AL, Shams ES, et al: Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study, *Rheumatology (Oxford)* 46:994-998, 2007.
99. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ: Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear, *Lancet* 365:801-803, 2005.
100. Stock T, Fleishaker D, Wang X, et al: Improved disease activity with fosdagrocorat (PF-04171327), a partial agonist of the glucocorticoid receptor, in patients with rheumatoid arthritis: a Phase 2 randomized study, *Int J Rheum Dis* 20(8):960-970, 2017.
101. Paul-Clark MJ, Mancini L, Del Soldato P, et al: Potent antiarthritic properties of a glucocorticoid derivative, NCX-1015, in an experimental model of arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:1677-1682, 2002.
102. Luhder F, Reichardt HM: Novel Drug Delivery Systems Tailored for Improved Administration of Glucocorticoids, *Int J Mol Sci* 18(9), 2017.
103. Koning GA, Schiffelers RM, Wauben MH, et al: Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis, *Arthritis Rheum* 54:1198-1208, 2006.
104. Ulmansky R, Turjeman K, Baru M, et al: Glucocorticoids in nano-liposomes administered intravenously and subcutaneously to adjuvant arthritis rats are superior to the free drugs in suppressing arthritis and inflammatory cytokines, *J Control Release* 160:299-305, 2012.
105. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al: EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 66:1560-1567, 2007.
106. Goes van der MC, Jacobs JWG, Boers M, et al: Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoids therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice, *Ann Rheum Dis* 69:1913-1919, 2010.
107. Fries JF, Williams CA, Ramey D, et al: The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs, *Arthritis Rheum* 36:297-306, 1993.
108. da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, et al: Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data, *Ann Rheum Dis* 65:285-293, 2006.
109. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al: Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects, *Ann Rheum Dis* 68:1119-1124, 2009.
110. Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH: Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 48:807-811, 2009.
111. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al: Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 69:1015-1021, 2010.
112. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al: Adverse events of low-to-medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 68:1833-1838, 2009.
113. Hartman L, Rasch LA, Klausch T, et al: Harm, benefit and costs associated with low-dose glucocorticoids added to the treatment strategies for rheumatoid arthritis in elderly patients (GLORIA trial): study protocol for a randomised controlled trial, *Trials* 19(1):67, 2018.
114. Palmowski Y, Boers M, Buttgereit F: Low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: blurring the line between therapeutic dose and substitution therapy? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017.
115. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 70(3):414-422, 2011.
116. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ: Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids, *Rev Infect Dis* 11:954-963, 1989.
117. Wolfe F, Caplan L, Michaud K: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy, *Arthritis Rheum* 54:628-634, 2006.
118. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, et al: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Ann Intern Med* 136:1-12, 2002.
119. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al: Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis, *Ann Rheum Dis* 71:1128-1133, 2012.
120. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al: Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:353-361, 2013.
121. Park JW, Curtis JR, Moon J, et al: Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids, *Ann Rheum Dis* 77(5):644-649, 2018.
122. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al: Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 47:72-75, 2008.
123. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators, *N Engl J Med* 333:269-275, 1995.
124. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, et al: Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy, *Am Heart J* 117:876-882, 1989.
125. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 69:325-331, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

126. Agca R, Heslinga SC: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. 76(1):17-28, 2017.
127. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al: No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000-2008, *Clin Exp Rheumatol* 33(3):391-398, 2015.
128. Wei L, MacDonald TM, Walker BR: Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease, *Ann Intern Med* 141:764-770, 2004.
129. Di Minno MN, Iervolino S, Lupoli R, et al: Cardiovascular risk in rheumatic patients: the link between inflammation and atherothrombosis, *Semin Thromb Hemost* 38:497-505, 2012.
130. Bartoloni E, Alunno A, Santoboni G, et al: Beneficial cardiovascular effects of low-dose glucocorticoid therapy in inflammatory rheumatic diseases, *J Rheumatol* 39:1758-1760, 2012.
131. Poon M, Gertz SD, Fallon JT, et al: Dexamethasone inhibits macrophage accumulation after balloon arterial injury in cholesterol fed rabbits, *Atherosclerosis* 155:371-380, 2001.
132. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res*:4, 2002, R5.
133. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al: Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Am J Med* 113:188-193, 2002.
134. Garcia-Gomez C, Nolla JM, Valverde J, et al: High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy, *Eur J Clin Invest* 38:686-692, 2008.
135. Davis JM III, Maradit-Kremers H, Gabriel SE: Use of low-dose glucocorticoids and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis: what is the true direction of effect? *J Rheumatol* 32:1856-1862, 2005.
136. Otte C, Wust S, Zhao S, et al: Glucocorticoid receptor gene, low-grade inflammation, and heart failure: the Heart and Soul study, *J Clin Endocrinol Metab* 95:2885-2891, 2010.
137. del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al: Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:264-272, 2014.
138. Listing J, Kekow J, Manger B, et al: Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFα inhibitors and rituximab, *Ann Rheum Dis* 74:415-421, 2015.
139. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, et al: Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry, *Rheumatology (Oxford)* 50:101-109, 2011.
140. Weinstein RS: Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease, *N Engl J Med* 365:62-70, 2011.
141. Bultink IE, Baden M, Lems WF: Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions, *Expert Opin Pharmacother* 14:185-197, 2013.
142. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al: PPARgamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future, *Nat Med* 19:557-566, 2013.
143. Baron R, Kneissel M: WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments, *Nat Med* 19:179-192, 2013.
144. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al: Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids, *Osteoporos Int* 22:809-816, 2011.
145. McCloskey E, Kanis JA: FRAX updates 2012, *Curr Opin Rheumatol* 24:554-560, 2012.
146. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al: Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis, *N Engl J Med* 355:675-684, 2006.
147. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al: 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(8):1095-1110, 2017.
148. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update, *J Bone Miner Metab* 32:337-350, 2014.
149. Horton DB, Haynes K, Denburg MR, et al: Oral glucocorticoid use and osteonecrosis in children and adults with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study, *BMJ Open* 7(7):e016788, 2017.
150. Nawata K, Nakamura J, Ikeda K, et al: Transitional changes in the incidence of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients: focus on immunosuppressant agents and glucocorticoids, *Rheumatology (Oxford)* 57(5):844-849, 2018.
151. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S: The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents, *Arthritis Res* 3:98-101, 2001.
152. Tseng CL, Chen YT, Huang CJ, et al: Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based case-crossover study, *Aliment Pharmacol Ther* 42(5):599-606, 2015.
153. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Intern Med* 114:735-740, 1991.
154. Saab S, Corr MP, Weisman MH: Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series, *J Rheumatol* 25:801-806, 1998.
155. Carnahan MC, Goldstein DA: Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids, *Curr Opin Ophthalmol* 11:478-483, 2000.
156. Klein BE, Klein R, Lee KE, et al: Drug use and five-year incidence of age-related cataracts: the Beaver Dam Eye Study, *Ophthalmology* 108:1670-1674, 2001.
157. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, et al: Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids, *Lancet* 350:979-982, 1997.
158. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, et al: Corticosteroids and glaucoma risk, *Drugs Aging* 15:439-450, 1999.
159. Amann J, Wessels AM, Breitenfeldt F, et al: Quantifying cutaneous adverse effects of systemic glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional cohort study, *Clin Exp Rheumatol* 35(3):471-476, 2017.
160. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al: Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy, *Arch Intern Med* 154:97-101, 1994.
161. Costello R, Patel R, Humphreys J, et al: Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community, *BMJ Open* 7(4):e014603, 2017.
162. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al: Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52:3371-3380, 2005.
163. Chen CY, Tsai CY, Lee PC, et al: Long-term etanercept therapy favors weight gain and ameliorates cachexia in rheumatoid arthritis patients: roles of gut hormones and leptin, *Curr Pharm Des* 19:1956-1964, 2013.
164. Stewart PM, Tomlinson JW: Cortisol, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity, *Trends Endocrinol Metab* 13:94-96, 2002.
165. Oelkers W: Adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 335:1206-1212, 1996.
166. Sampson PA, Brooke BN, Winstone NE: Biochemical conformation of collase due to adrenal failure, *Lancet* i:1377, 1961.
167. Patten SB, Neutel CI: Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management, *Drug Saf* 22:111-122, 2000.
168. Naber D, Sand P, Heigl B: Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment, *A prospective study, Psychoneuroendocrinology* 21:25-31, 1996.
169. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al: Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis, *Ann Rheum Dis* 76(3):543-546, 2017.

64

FARME clásicos: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina y politerapia

AMY C. CANNELLA Y JAMES R. O'DELL

PUNTOS CLAVE

- El metotrexato es uno de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) más duradero y usado en monoterapia o como pieza fundamental de la terapia combinada para la artritis reumatoide (AR).
- La leflunomida, la sulfasalazina y la hidroxicloroquina son fármacos eficaces en la AR y se usan a menudo en terapia combinada.
- Aunque no conocemos del todo los mecanismos de acción precisos de los FARME clásicos, la mayoría tienen acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras.
- La elección del tratamiento con FARME debe adaptarse a cada paciente, prestando atención a la edad, los planes de fertilidad, los medicamentos concomitantes y las comorbilidades.
- La toxicidad del tratamiento con FARME supone una morbilidad importante, pero no suele causar mortalidad; por este motivo, la dosificación correcta y el control de la toxicidad resultan esenciales.
- La politerapia en la AR puede ser más eficaz que la monoterapia con un FARME en grupos de pacientes con AR incipiente o consolidada.
- Aún no se ha definido la pauta temporal y las combinaciones adecuadas del tratamiento con FARME en pacientes concretos.

Metotrexato

PUNTOS CLAVE

- Un mecanismo de acción importante del metotrexato (MTX), aparte del bloqueo de la dihidrofolato reductasa, es la mayor liberación de adenosina, un potente inhibidor de la inflamación.
- El MTX es poliglutamado en las células, lo que explica su efecto terapéutico prolongado.
- Los efectos del MTX pueden potenciarse fraccionando la dosis (en un margen de 12 h) cuando se usan cantidades superiores a 15 mg/semana o bien mediante su administración por vía subcutánea.
- El uso combinado de ácido fólico con MTX anula parte de los efectos secundarios del MTX sin reducir considerablemente su eficacia.
- La dosis de MTX debe ajustarse si la función renal está reducida.
- Aunque es infrecuente, la neumonitis por MTX constituye una complicación grave y potencialmente mortal del tratamiento.

Introducción

Es difícil exagerar la importancia del metotrexato (MTX) en el tratamiento contemporáneo de la enfermedad reumática y, en particular, de la artritis reumatoide (AR). Por sus efectos antiproliferativos, el MTX fue introducido en la década de 1950 para tratar neoplasias malignas. Los primeros artículos sobre su aplicación en enfermedades reumáticas datan de la década de 1960 para la psoriasis y la AR[1,2]. Gracias a la mayor experiencia sobre la eficacia, la dosificación y la toxicidad, el MTX se ha convertido en el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) de elección en el tratamiento de la AR y también se usa en muchas otras enfermedades reumáticas.

Estructura química

El MTX es un análogo estructural del ácido fólico y tiene sustituciones en el grupo pteridina y en la estructura del ácido paraaminobenzoico (fig. 64.1). La estructura del ácido fólico (ácido pteroilglutámico) está compuesta de tres elementos: un grupo pteridina multianillo unido a un ácido paraaminobenzoico que está conectado a un residuo de ácido glutámico terminal.

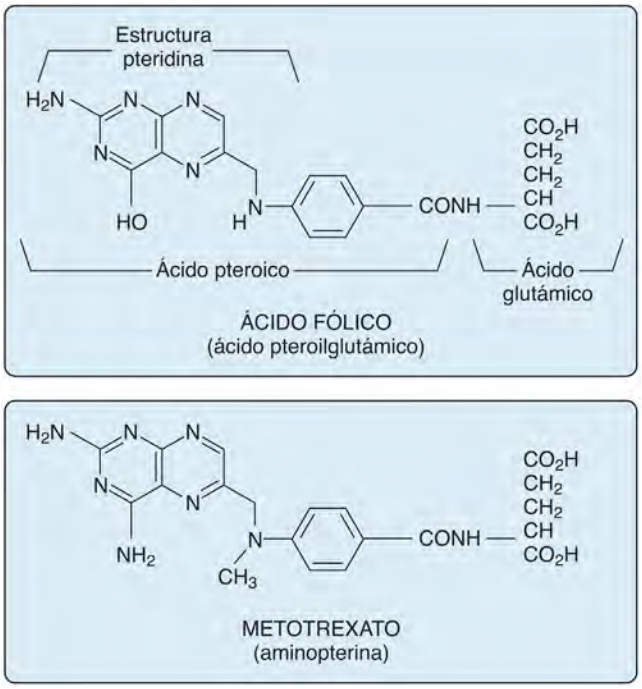
Acciones del metotrexato

Puesto que el MTX es un análogo del folato, entra en las células a través de un transportador de folato reducido (RFC). La leucovorina compite con el MTX por la captación al usar el mismo RFC; no obstante, el ácido fólico pasa a las células a través de otro grupo de receptores transmembrana denominados *receptores de folato* (FR)[3]. Los FR pueden estar regulados al alza en células con una actividad metabólica aumentada, como los macrófagos sinoviales, y servir de segunda vía de entrada al MTX[4,5]. La salida de MTX ocurre a través de miembros de la familia de transportadores de casete de unión al adenosina trifosfato (ABC), específicamente ABCC1-4 y ABCG2[6]. Es posible que las proteínas transportadoras de MTX (de entrada y salida) se vean afectadas por polimorfismos genéticos y estos pueden producir variaciones de la respuesta y del perfil de toxicidad del MTX[6]. Además, se han identificado proteínas de resistencia a múltiples fármacos que transportan MTX,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ácido fólico y leucovorina fuera de las células, causando resistencia al MTX[7].

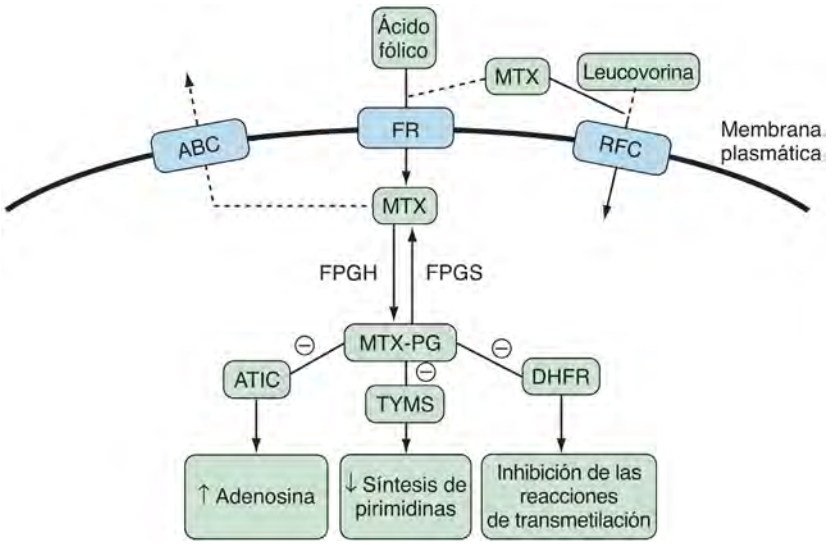
Una vez dentro de la célula, los folatos naturales, así como el MTX, son sometidos a poliglutamación por parte de la enzima folilpoliglutamilsintetasa. La poliglutamación del MTX (MTX-PG) es esencial para evitar su salida, que se produce fácilmente en estado monoglutaminado. El MTX-PG tiene varios efectos inhibidores clave sobre enzimas celulares que son responsables de sus supuestos mecanismos antiinflamatorios y antiproliferativos (inmunodepresores): 1) la inhibición de la aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC) produce un aumento de la adenosina intra y extracelular; 2) la inhibición de la timidilato sintetasa (TYMS) es seguida por una reducción de la síntesis de pirimidinas, y 3) la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) tiene como consecuencia la inhibición de reacciones de transmetilación esenciales para el funcionamiento celular (fig. 64.2).



● **Fig. 64.1** Estructura química del ácido fólico y metotrexato.

La inhibición de la ATIC por el MTX-PG conduce a la acumulación de AICAR y, en última instancia, a un aumento de las concentraciones de adenosina. Se han propuesto tres posibles mecanismos y probablemente actúen en conjunto: 1) la inhibición por AICAR del adenosina monofosfato (AMP) desaminasa conduce a un exceso de producción de adenosina a partir del AMP; 2) la inhibición por AICAR de la adenosina desaminasa (ADA) conduce a una menor degradación de la adenosina en inosina, y 3) la estimulación por AICAR de la ecto-5'-nucleotidasa convierte el AMP extracelular en adenosina[8-10] (fig. 64.3).

La adenosina, un nucleósido de purina, ha recibido el nombre de «metabolito vengativo» por sus funciones protectoras del tejido tras estímulos lesivos estresantes[11]. La adenosina, un potente inhibidor de la inflamación[11], provoca vasodilatación[12,13]. Los efectos antiinflamatorios de la adenosina incluyen la regulación de funciones inflamatorias de las células endoteliales, como migración de células[12,13], contrarregulación de neutrófilos y células dendríticas[11,14] y la modulación por citocinas de monocitos y macrófagos[11]. La ocupación del receptor de adenosina en los monocitos y en los macrófagos suprime la interleucina (IL) 12, una potente citocina proinflamatoria[15]. La adenosina también suprime los mediadores proinflamatorios factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos 1α, leucotrieno (LT) B_4 y óxido nítrico, y potencia la producción de mediadores antiinflamatorios antagonistas del receptor de IL-10 e IL-1[16-21]. Además, los procesos mediados por el receptor de adenosina conllevan la inhibición de la síntesis de colagenasa, incluidos los inhibidores tisulares de metaloproteinasas[22]. En conjunto, parece que la adenosina promueve una respuesta inmunitaria sana y autolimitada, acelerando la transición de la inflamación mediada por neutrófilos hacia una respuesta más eficiente y muy específica mediada por las células dendríticas. En última instancia, la adenosina conduce a la resolución de la inflamación mediante una regulación



● **Fig. 64.2** El metotrexato (MTX) entra en las células principalmente a través del transportador de folato reducido (RFC), pero también puede usar el receptor de folato (FR). Una vez dentro de la célula, pasa a estar poliglutamado y puede interferir en varias enzimas celulares, como la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC), la timidilato sintetasa (TYMS) y la dihidrofolato reductasa (DHFR). *ABC,* casete de unión al adenosina trifosfato; *FPGH,* folilpoliglutamato hidrolasa; *FPGS,* folilpoliglutamilsintetasa; *MTX-PG,* poliglutamación del MTX.

a la baja de la activación de los macrófagos y promueve el paso de una respuesta de linfocitos T cooperadores (Th) 1 a otra de linfocitos Th2[11].

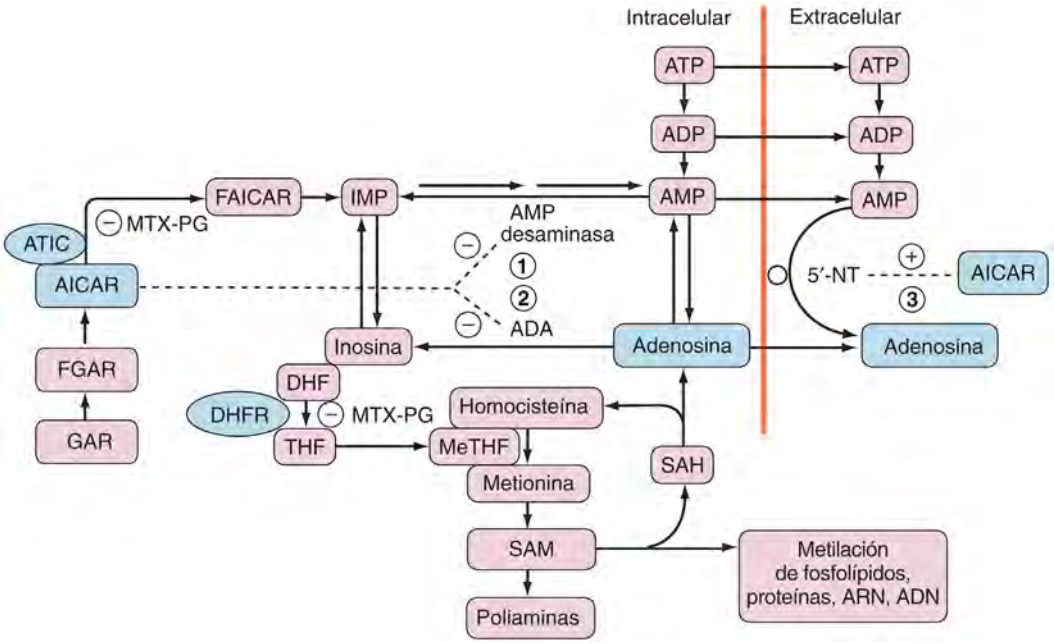
En estudios *in vitro* y en animales se han ido acumulando datos a favor de que los efectos antiinflamatorios del MTX están mediados por la adenosina[23]. Sin embargo, debido a la cortísima semivida sanguínea de la adenosina (2 s) y al largo periodo de latencia del MTX para los metabolitos activos que modulan la adenosina, ha resultado difícil poner de manifiesto variaciones en las concentraciones sanguíneas de adenosina relacionadas directamente con el MTX[24]. Datos recientes obtenidos con el uso del flujo sanguíneo del antebrazo como marcador indirecto de la liberación de adenosina en pacientes con AR tratados con MTX han demostrado que el MTX inhibe la desaminación de la adenosina y potencia la vasodilatación inducida por adenosina[25]. La demostración de alteraciones en la cinética de la adenosina en pacientes tratados con MTX, junto con los efectos antiinflamatorios conocidos de la adenosina, presta aún más credibilidad a la hipótesis de que el MTX aumenta la adenosina extracelular, que probablemente media parte de los efectos antiinflamatorios del MTX.

Además de vasodilatación, los efectos cardiovasculares de la adenosina incluyen efectos cardiacos inotrópicos y cronotrópicos, inhibición de la proliferación de las células del músculo liso vascular, inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores simpáticos e inhibición de la agregación plaquetaria[26]. Los pacientes con AR tienen una incidencia mayor de enfermedades cardiovasculares que la población general[27]. Se ha propuesto que el MTX tiene un efecto preferencialmente beneficioso sobre la mortalidad cardiovascular en la AR comparado con otros FARME y que este efecto ocurre, probablemente, por medio de la modulación de adenosina[28].

Los efectos antiinflamatorios y antiproliferativos del MTX pueden estar mediados por su inhibición de las reacciones de transmetilación. Tanto el MTX como el MTX-PG inhiben la DHFR disminuyendo la síntesis de tetrahidrofolato (THF). El THF actúa como donante de metilo proximal en varias reacciones, donando el grupo metilo para la conversión de homocisteína en metionina. A continuación, la metionina se convierte en *S*-adenosilmetionina (SAM), que funciona como donante de metilo para los siguientes: metilación del ácido ribonucleico (ARN), ácido desoxirribonucleico (ADN), aminoácidos, proteínas y fosfolípidos, y síntesis de las poliaminas espermidina y espermina. En la desmetilación de la SAM a *S*-adenosilhomocisteína (SAH), la SAH se convierte en adenosina y homocisteína. Los productos de la metilación que dependen de la SAM y, por tanto, de forma indirecta de la DHFR para generar THF, son necesarios para la supervivencia y el funcionamiento celular, aunque varía el grado de la dependencia celular específica de estos[19] (v. fig. 64.3).

La participación de las poliaminas merece ser expuesta con más detalle. La espermina y la espermidina se acumulan en orina[29], células mononucleares de sangre periférica[30] y líquido y tejido sinovial[31] de pacientes con AR. El metabolismo de las poliaminas por parte de las células mononucleares da origen a compuestos tóxicos, como el amoniaco y el peróxido de hidrógeno, que pueden alterar la función de los linfocitos[32,33]. Además, la acumulación de poliaminas en los linfocitos B se asocia a una mayor producción de factor reumatoide (FR) *in vitro* y la incubación de estas células con MTX reduce su capacidad de secretar inmunoglobulinas y FR[19]. Estos efectos se observan con concentraciones altas *in vitro* de MTX y quizá no están relacionados con los efectos terapéuticos *in vivo* del MTX en la AR.

Además, el MTX inhibe la metilación del 2'-desoxiuridilato en 2'-desoxitimidilato (dTMP) por parte de la TYMS, que genera otro mecanismo más de alteración de la síntesis del ADN y proliferación de las células inflamatorias. Este efecto se ha demostrado *in vitro* en



● **Fig. 64.3** Esquema simplificado de los efectos de la poliglutamación del metotrexato (MTX-PG) sobre la producción intra y extracelular de adenosina y la interferencia en reacciones de transmetilación intracelulares. Los colores azules señalan pasos importantes que se mencionan en el texto. *ADA,* adenosina desaminasa; *ADP,* adenosina difosfato; *AICAR,* 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; *AMP,* adenosina monofosfato; *ATIC,* aminoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa; *ATP,* adenosina trifosfato; *DHF,* dihidrofolato; *DHFR,* dihidrofolato reductasa; *FAICAR,* formilo-AICAR; *FGAR,* α-*N*-formilglicinamida ribonucleótido; *GAR,* β-glicinamida ribonucleótido; *IMP,* inosina monofosfato; *MeTHF,* ácido metiltetrahidrofólico; *5'-NT,* 5'-nucleotidasa; *SAH, S*-adenosilhomocisteína; *SAM, S*-adenosilmetionina; *THF,* tetrahidrofolato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

células mononucleares de sangre periférica humana incubadas con concentraciones muy bajas de MTX[34]. La interrupción del ciclo celular puede provocar la apoptosis de las células mononucleares por medio de mecanismos dependientes[35] e independientes[36] del ligando CD95 (APO-1/Fas).

Así pues, es posible que la inhibición de las reacciones de transmetilación explique los mecanismos antiproliferativos y antiinflamatorios responsables de la eficacia del MTX. La alteración de la síntesis de ADN, ARN, aminoácidos y fosfolípidos produce su efecto antiproliferativo, mediado posiblemente por la apoptosis celular. Las concentraciones reducidas de poliaminas podrían regular a la baja la producción de compuestos tóxicos, así como la secreción de FR, dando lugar a su efecto antiinflamatorio.

En teoría, las propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas del MTX recién descritas lo convierten en un potente inhibidor de la respuesta inmunitaria que caracteriza a muchas enfermedades reumáticas. Sin duda, el MTX se ha convertido en la pieza fundamental del tratamiento de la AR y resulta eficaz en muchas otras enfermedades reumáticas. Hay pruebas directas de los efectos inmunomoduladores del MTX estudiados en sistemas *in vitro* o *in vivo.*

El tratamiento con MTX modula las citocinas monocíticas y linfocíticas, así como sus inhibidores. El MTX inhibe la secreción de la citocina proinflamatoria IL-1 e induce al antagonista del receptor de la IL-1, inhibiendo eficazmente las respuestas celulares a la IL-1[37,38]. La regulación al alza de la síntesis del receptor soluble de TNF (sTNFR p75) también es resultado del tratamiento con MTX en células de leucemia monoblástica cultivadas, que produce un menor efecto inflamatorio del TNF[39]. El MTX inhibe, asimismo, la producción y la secreción de la citocina proinflamatoria IL-6 por parte de monocitos humanos en cultivo[40,41]. Se ha usado la reacción en cadena de la transcriptasa inversa polimerasa para estudiar los efectos del MTX sobre la expresión de genes de las citocinas linfocíticas[42,43]. El MTX aumenta la expresión de genes de las citocinas antiinflamatorias de Th2 (IL-4 e IL-10) y reduce la de las citocinas proinflamatorias de Th1 (IL-2 e interferón [IFN] γ) en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con AR[43].

Las prostaglandinas (PG) y los LT son mediadores importantes de la destrucción de articulaciones en la AR. El MTX modula las enzimas inflamatorias ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) y sus productos, PG y LT. Las actividades del tromboxano B_2 y la prostaglandina E_2 están reducidas en sangre de pacientes con AR tratados con MTX, en comparación con controles sanos[44]. El MTX también reduce la síntesis de LTB_4 de los neutrófilos, causando un descenso de las concentraciones plasmáticas totales de LTB_4 en pacientes con AR tratados semanalmente con MTX[45]. Además de los posibles efectos directos sobre la COX y la LOX, el MTX ejerce un efecto inhibidor sobre la quimiotaxia de neutrófilos, que podría dar lugar a una reducción aún mayor de estas enzimas en zonas de inflamación[46].

Se considera que la destrucción tisular en zonas de inflamación está relacionada con una mayor síntesis y actividad de las enzimas proteolíticas liberadas por células inflamatorias, especialmente en la AR. El tratamiento con MTX reduce la expresión génica de la colagenasa, la metaloproteinasa 1 y la estromelisina, y regula al alza la expresión del inhibidor tisular de la metaloproteinasa (TIMP) 1[47]. Es posible que el MTX ejerza efectos directos sobre el ARN mensajero (ARNm) de algunas enzimas, como la colagenasa. El MTX también ejerce, probablemente, efectos indirectos sobre la expresión génica por medio de la modulación anterógrada de citocinas (IL-1 e IL-6) en el caso de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) 1 y TIMP-1[48].

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

A dosis bajas, el MTX puede administrarse por vía oral o parenteral (subcutánea [s.c.] o intramuscular [i.m.]) y la absorción es rápida, alcanzando el máximo en 1-2 o 0,1-1 h, respectivamente. La absorción oral de MTX a dosis bajas (<15 mg/semana) es variable y, una vez que la dosis oral supera los 15 mg/semana, la absorción disminuye hasta el 30%[49]. La absorción no se ve reducida por la ingesta simultánea de alimentos, excepto por la leche, que podría ser inhibidora[50]. La absorción del MTX puede estar disminuida en el caso de alteraciones intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal o en trastornos de malabsorción.

El MTX administrado por vía oral se absorbe en el tubo digestivo y llega al hígado por la vena porta; el MTX administrado por vía parenteral alcanza el hígado por la arteria hepática. El MTX administrado por vía parenteral logra concentraciones sistémicas más altas que con la administración por vía oral con los mismos intervalos de dosificación. Además, la biodisponibilidad del MTX oral en una sola dosis al día se estabiliza con dosis de 15 mg/semana, mientras que el MTX parenteral tiene un incremento lineal de las concentraciones sistémicas con dosis crecientes[51]. Estas concentraciones sistémicas más altas no se han visto asociadas a incrementos de la toxicidad[51,52]. Aunque no se ha estudiado prospectivamente en pacientes con AR que reciben tratamiento con MTX a largo plazo, la vía parenteral debería conllevar menos riesgo de hepatotoxicidad. Este efecto se ha observado en un estudio retrospectivo, en el que se apreciaban más elevaciones de las transaminasas cuando se administraba MTX oral que por vía parenteral a las mismas personas[53]. Dosis equivalentes de MTX demuestran una mayor eficacia en los criterios de valoración clínica de la AR para el MTX parenteral que si se administra por vía oral[54].

La absorción del MTX administrado por vía oral se satura por encima de algunas dosis. La biodisponibilidad media del MTX en 41 pacientes con AR que recibieron 10 mg/m^2 de MTX oral era del 70%, con un rango del 40-100%[55]. El tiempo de absorción medio era de 1,2 h. A las 4 h de la administración del MTX, las concentraciones del líquido sinovial se igualan con las plasmáticas[55]. Un estudio reciente de MTX oral a dosis altas (mediana, 30 mg/semana) ha puesto de manifiesto que la biodisponibilidad media mejora fraccionando la dosis cada 8 h, en comparación con una sola dosis (biodisponibilidad media de 0,9 y 0,76, respectivamente)[56]. La farmacocinética del MTX subcutáneo es equivalente a la del MTX intramuscular (i.m.); la concentración plasmática máxima se alcanza en las 2 h siguientes a la inyección por ambas vías[57]. Además, la biodisponibilidad es equivalente entre los comprimidos y la solución parenteral administrada por vía oral[58].

Distribución y semivida

El MTX se une a las proteínas plasmáticas en el 50-60% y tiene una semivida de unas 6 h[55]. Es posible un aumento del MTX libre debido al desplazamiento de la albúmina por otros fármacos unidos en mayor proporción, como el ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las sulfonamidas. Esto suele tener una relevancia clínica escasa con dosis bajas de MTX, ya que el aumento del MTX suele ser leve.

El MTX se acumula en los líquidos del tercer espacio, que sirve de reservorio para la redistribución a la circulación mucho después de que se administre la última dosis[59]. Hay que tener cuidado cuando se administra MTX a pacientes con derrame pleural o ascitis. Además, se han observado concentraciones inesperadamente altas de MTX en pacientes con cáncer de vejiga tratados con cirugía de conducto ileal por la mayor absorción intestinal a través del nuevo conducto[60].

La forma biológicamente activa del MTX se produce tras la poliglutamación intracelular (MTX-PG). El MTX sufre hasta cinco poliglutamaciones y estudios recientes han explorado este aspecto de la farmacocinética del MTX. Una vez que la dosis de MTX es estable, se observa que la mediana del tiempo hasta alcanzar el 90% de la concentración máxima de MTX en el estado estacionario es de 27,5 semanas (rango, 6,6-62 semanas)[61].

Eliminación

La mayor parte del MTX se excreta por la orina en las 12 h siguientes a su administración, excepto el MTX-PG. El MTX pasa por un grado de metabolismo hepático por la enzima aldehído oxidasa al metabolito 7-hidroximetotrexato; este metabolito tiene una relevancia desconocida en la AR. El MTX y sus metabolitos son excretados por el riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular proximal, pero también se reabsorben en el túbulo distal. La mediana estimada de la semivida de eliminación del MTX-PG es de 3,1 semanas (rango, 0,94-4,1 semanas) y el MTX-PG es indetectable a las 15 semanas[61]. El MTX-PG_3 es el subtipo observado con más frecuencia (30% del MTX-PG total) y tiene una mediana de semivida de eliminación de 4,1 semanas.

Indicaciones

Artritis reumatoide. La eficacia del MTX en la AR ha quedado claramente establecida. Cuatro estudios clínicos bien diseñados, enmascarados y controlados con placebo[62-65] publicados en 1984 y 1985, tuvieron un enorme impacto en el tratamiento de la AR. Esos estudios variaban en el diseño y la duración: dos usaban MTX oral y dos MTX i.m.; dos tenían un diseño de grupos cruzados y dos de grupos paralelos, y la duración del tratamiento oscilaba entre 6 y 28 semanas. Aunque el diseño y la duración del tratamiento en esos estudios eran distintos, las conclusiones no lo fueron, ya que todos mostraron que el MTX era superior al placebo en el tratamiento a corto plazo de la AR. Un metaanálisis de esos estudios mediante un estudio[66] demostró que los pacientes tratados con MTX tenían el 37% más de mejora en los índices de articulaciones tumefactas y dolorosas al contacto, el 39% más de mejora en el dolor articular y el 46% más de mejora en la rigidez matutina. En general, el MTX se toleraba bien en esos estudios; las tasas de abandono oscilaban entre el 0 y el 32%, y en su mayoría se relacionaban con efectos tóxicos menores (estomatitis y náuseas). En conjunto, los resultados de esos estudios establecieron firmemente al MTX como tratamiento eficaz de la AR.

Numerosos estudios han comparado el MTX con otros FARME. Un metaanálisis demostraba que el MTX era superior al placebo, la auranofina y, probablemente, la hidroxicloroquina (HCQ) y comparable a la penicilamina, a la sulfasalazina (SSZ) y al oro i.m.[67]. Ningún estudio ha sugerido que ningún otro FARME sintético sea superior al MTX.

Los datos acumulados sugieren que el beneficio a corto plazo de la mayoría de los FARME no se mantiene y pocos pacientes siguen tomando estos fármacos después de 3 años[68,69]. El MTX al parecer es el que tiene la mayor durabilidad. Otro estudio ha demostrado que el 60% de los pacientes continuaban con MTX a los 5 años, en comparación con menos del 25% para la penicilamina, el oro, la HCQ y la azatioprina[68]. De todos los FARME, el MTX tiene aparentemente el mejor cociente de eficacia/toxicidad[67]. No obstante, a pesar de todas las descripciones favorables sobre la eficacia, el MTX por sí solo rara vez induce remisiones de la AR y se ha convertido en la pieza fundamental de combinaciones de tratamientos con FARME, como expondremos más adelante[70,71].

Trastornos relacionados con la artritis reumatoide. El MTX se ha usado con éxito en el síndrome de Felty[72] y en el síndrome del linfocito granular grande cuando se encuentra en pacientes con AR[73]. La mejora del recuento de neutrófilos se produce en las 4-8 semanas siguientes a la instauración del MTX en ambos casos. El MTX se ha usado con éxito en la enfermedad de Still de inicio en el adulto[74] y en la vasculitis cutánea de la AR[75].

Artritis idiopática juvenil. El MTX es eficaz en la artritis idiopática juvenil. Un estudio clínico definitivo, aleatorizado y controlado con placebo (EAC) demostraba que el MTX a dosis de 10,0 mg/m^2 era superior a 5,0 mg/m^2 y placebo[76]. El 63% de los niños que recibieron la dosis alta (10,0 mg/m^2) de MTX mejoró, a diferencia del 32% del grupo con la dosis menor (5,0 mg/m^2) y el 36% del grupo con placebo.

Artritis psoriásica (APs). Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han mostrado un beneficio para el MTX en la APs[77]. El estudio aleatorizado doble ciego de mayor tamaño comparó MTX oral semanal con placebo y mostró unos resultados estadísticamente significativos solo para la valoración global del médico de la actividad de la artritis y para la cuantía de superficie de piel afectada; no obstante, el estudio era pequeño y quizá carecía de la potencia estadística necesaria para detectar diferencias en el número de articulaciones, el dolor y la tumefacción[78]. A pesar de la escasez de datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados, el MTX continúa siendo un compuesto sistémico usado habitualmente en el tratamiento de la APs.

Lupus eritematoso sistémico (LES). El MTX es eficaz para controlar las manifestaciones cutáneas y articulares del LES, especialmente en caso de enfermedad resistente a los antipalúdicos o cuando se necesitan dosis altas de glucocorticoides sistémicos[79]. Hay que administrar simultáneamente ácido fólico para anular las concentraciones elevadas de homocisteína, que pueden ser un efecto secundario del tratamiento con MTX y que se consideran un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares en el LES. Aún no se ha establecido la utilidad del MTX en el tratamiento de afectaciones más graves de LES, como enfermedad renal, hematológica o del sistema nervioso central (SNC)[80]. Hay que adoptar mucha cautela en pacientes con enfermedad renal.

Vasculitis. El MTX, junto con los glucocorticoides, es eficaz para tratar las fases iniciales y no potencialmente mortales de la granulomatosis con poliangitis, como la afectación de las vías respiratorias altas y la enfermedad renal leve[81-84]. Además de inducir remisión, el MTX mantiene la remisión en la granulomatosis con poliangitis, aunque es necesario el seguimiento médico de posibles recaídas[85]. A pesar de la ausencia de estudios bien diseñados, se ha demostrado que el MTX es eficaz en la arteritis de Takayasu resistente a los glucocorticoides[86] y en la policondritis recidivante[87].

El uso del MTX para la polimialgia reumática (PMR) y la arteritis de células gigantes (ACG) es controvertido. Recientemente, los EAC de MTX junto con glucocorticoides en la PMR y la ACG han arrojado resultados contradictorios[88-91]. Por este motivo, no se ha adoptado el uso universal del MTX en la PMR o en la ACG, pero algunos defienden su uso en un intento de reducir más rápidamente los glucocorticoides en pacientes con efectos secundarios intolerables.

Miopatías inflamatorias. Una revisión de los trabajos publicados sobre el MTX y las miopatías inflamatorias polimiositis y dermatomiositis muestra resultados globalmente positivos[92]. No obstante, a pesar del uso tan frecuente del MTX en las miopatías inflamatorias, una revisión Cochrane de bases de datos reciente revela la escasez de estudios bien diseñados[93].

Otras enfermedades reumáticas. Se ha usado el MTX en la esclerosis sistémica. Un EAC que examinó el uso del MTX en la esclerosis sistémica inicial[94] demostró una tendencia hacia la mejora en los índices de la piel y en la capacidad de difusión pulmonar, además de un aumento importante en la valoración global del médico; un segundo EAC en la esclerosis sistémica establecida[95] puso de relieve una mejora considerable en los índices de la piel y el aclaramiento de creatinina total. Además, los estudios prospectivos han demostrado que el MTX es eficaz en el tratamiento de la sarcoidosis multisistémica resistente a corticoides[96,97] y un EAC reciente demostró que, si se inicia en las primeras fases de la sarcoidosis, el MTX es un economizador de corticoides eficaz[98]. El MTX también es eficaz como tratamiento primario y como economizador de glucocorticoides en la enfermedad ocular inflamatoria[99,100]. Por último, el MTX combinado con glucocorticoides resulta eficaz en el tratamiento de la reticulohistiocitosis multicéntrica[101].

Dosis y administración del fármaco

El MTX está disponible en comprimidos de 2,5; 5; 7,5; 10, y 15 mg, y como solución de 25 mg/ml para inyección s.c. o i.m. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bolígrafos de autoinyección precargados con distintas dosis para uso único y múltiple.

En los pacientes con una función renal normal, la dosis inicial suele ser de 15 mg administrada en una única dosis semanal, con un intervalo de 5-25 mg/semana, y hay que considerar el inicio del tratamiento por vía parenteral por su mayor eficacia. Una administración más frecuente se asocia a un riesgo considerablemente mayor de toxicidad hepática[102]. Si la dosis oral de MTX supera los 15 mg, hay que plantearse fraccionarla, administrando cada mitad con 6-12 h de diferencia para lograr una mejor absorción y biodisponibilidad. La dosis de MTX puede aumentarse, habitualmente cada 4-8 semanas, hasta 25 mg/semana para lograr la respuesta clínica deseada. El MTX se administra por vía oral en comprimidos o en solución parenteral; esta última opción puede ser menos costosa. Dado que su biodisponibilidad oral es variable y disminuye con dosis altas, por lo general se recomienda el MTX parenteral si los pacientes tienen enfermedad activa a pesar de emplear dosis orales de 20 mg/semana aproximadamente. De hecho, datos recientes han demostrado que el MTX parenteral es clínicamente superior al oral y que esta puede ser una vía de administración preferible en el tratamiento inicial[103] o si el MTX oral no es óptimamente eficaz[54].

El MTX no es directamente tóxico para los riñones, pero, puesto que el mecanismo de eliminación principal es renal, está contraindicado en pacientes con una filtración glomerular (FG) menor de 30 ml/min[104]. El MTX se puede usar en pacientes con una FG de 30-59 ml/min, pero es prudente comenzar por una dosis menor y vigilar meticulosamente la FG con la escalada de dosis subsiguientes.

Puesto que el MTX actúa interfiriendo en las vías dependientes del folato, es posible que se produzca un estado de deficiencia relativa de folato cuando se toma. La administración simultánea de ácido fólico (1-3 mg/día) o ácido folínico reduce la frecuencia de efectos secundarios del MTX, como los efectos tóxicos digestivos (náuseas, vómitos o dolor abdominal) y la estomatitis. Los suplementos de ácido fólico o folínico son protectores frente a la elevación de las concentraciones de transaminasas, causan menos abandonos del MTX relacionados con la toxicidad y no interfieren en la eficacia del MTX[105]. La administración de ácido fólico también reduce la hiperhomocisteinemia en pacientes tratados con MTX y es posible que esto sea importante para ayudar a reducir el riesgo cardiovascular, ya de por sí elevado, de los pacientes con AR. No hay indicios suficientes que indiquen que una forma de folato posea ventajas clínicas respecto a la otra y, puesto que el ácido fólico está ampliamente disponible y es más barato, se ha convertido en la opción favorita para la mayoría[105].

En el caso de una sobredosis que produzca elevaciones de las aminotransferasas por encima del triple de los límites superiores de los valores normales y citopenias, hay que administrar leucovorina intravenosa a una dosis de 5-10 mg cada 12 h hasta que se recupere el paciente.

La medición de las concentraciones de MTX-PG está comercializada ($MTXGlu_n$). Sería útil contar con un marcador de predicción de respuesta y efectos adversos asociados al tratamiento con MTX, pero se han obtenido resultados desiguales en la búsqueda de una tendencia en la relación entre dosis y respuesta de las concentraciones de $MTXGlu_n$ y actividad de la enfermedad en AR. Un estudio reciente no demostraba una relación entre la concentración de $MTXGlu_n$ y la actividad de la enfermedad reducida en la AR[106]. Además, tampoco se identificó una relación entre concentraciones de $MTXGlu_n$ y efectos adversos. La actividad de la enfermedad se relacionaba con la concentración de folato en los eritrocitos, pero se necesitan más estudios para determinar si esto puede servir de marcador de la eficacia del MTX.

Pacientes geriátricos

Las personas mayores de 65 años constituyen un subgrupo especial de los pacientes que reciben fármacos. Los perfiles farmacocinéticos, como la distribución del fármaco, cambian en los ancianos debido a reducciones del flujo sanguíneo de los órganos terminales y de la masa corporal magra, a un menor metabolismo hepático de los fármacos y a una reducción de la excreción renal. Además, es más probable que estos pacientes tengan múltiples trastornos concomitantes, polifarmacia, incumplimiento, mayor riesgo de errores de dosificación y un acceso reducido a la medicación por motivos económicos[107].

En la práctica, hay que reducir las dosis recomendadas al iniciar el tratamiento y ajustarlas según la función renal en función del aclaramiento de creatinina (ClCr)[108]. La creatinina sérica puede ser una medida engañosa de la función renal en pacientes ancianos por una reducción global de la masa muscular magra. Las recomendaciones de dosis son las siguientes: las dosis iniciales deberían ser, aproximadamente, de 5-7,5 mg/semana y no tienen que superar los 20 mg/semana. Los ajustes de dosis, según el ClCr, se hacen como sigue: para un ClCr de 61-80 ml/min, la dosis se reduce el 25%; para un ClCr de 51-60 ml/min, la dosis se reduce el 30%; para un ClCr de 30-50 ml/min, la dosis se reduce el 50-80% y, si el ClCr es inferior a 30 ml/min, no debe usarse[109] (tabla 64.1).

TABLA 64.1 Consideraciones sobre el tratamiento con FARME

	Fertilidad	Gestación	Lactancia	Adultos mayores	Niños
Metotrexato	M: sin efecto H: esterilidad reversible Suspenda 3 meses antes de la concepción	Contraindicado Categoría X de la FDA; abortivo; teratógeno	Contraindicado; presente en la leche materna	Dosis inicial menor (5-7,5 mg/semana); dosis según el ClCr	Dosis según el peso
Leflunomida	Sin efecto; compruebe las concentraciones antes de la concepción; puede requerir un periodo de eliminación	Contraindicada Categoría X de la FDA; muerte del embrión; teratógeno	Contraindicada; concentraciones desconocidas en la leche materna	No precisa ajustes de dosis	Dosis según el peso
Sulfasalazina	M: sin efecto H: esterilidad reversible	Relativamente segura; categoría B, C de la FDA	Relativamente segura; presente en la leche materna	No precisa ajustes de dosis	Dosis según el peso
Hidroxicloroquina	Sin efecto	Relativamente segura; categoría C de la FDA	Relativamente segura; presente en la leche materna	No precisa ajustes de dosis	Dosis según el peso

ClCr, aclaramiento de creatinina; *FDA*, Food and Drug Administration de EE. UU.; *H*, hombres; *M*, mujeres.

Pacientes pediátricos

El MTX se usa a menudo en la población pediátrica (v. tabla 64.1). Puede administrarse por vía oral o s.c. con una dosis inicial de 0,3-1 mg/kg/dosis una vez/semana. Es frecuente comenzar con 0,3 mg/kg/dosis y subir hasta 25 mg/semana. Se ha planteado que, con dosis mayores de 15 mg/semana, hay que considerar la vía parenteral por su mejor biodisponibilidad y tolerabilidad. Las directrices de vigilancia de los efectos tóxicos son similares a las recomendaciones en los adultos.

Toxicidad

A pesar de las dudas iniciales, el MTX se tolera muy bien cuando se administra una vez/semana a las dosis usadas para las enfermedades reumáticas y se vigila correctamente. Parte de los efectos tóxicos del MTX (p. ej., estomatitis, náuseas y depresión de la médula ósea) dependen de la dosis, al parecer están relacionados con la carencia de folato y responden a su reposición. Algunos efectos tóxicos (p. ej., neumonitis) son aparentemente idiosincrásicos o alérgicos y, en la mayoría de los casos, obligan a suspender el MTX, mientras que otros, como la fibrosis hepática y la cirrosis, al parecer son multifactoriales y pueden depender de la existencia de factores de riesgo concomitantes, de la dosis total y de la frecuencia de administración.

Efectos secundarios digestivos y hepáticos

Los síntomas digestivos son frecuentes, como la dispepsia, las náuseas y la anorexia: aparecen hasta en el 20-70% de los pacientes durante el primer año de tratamiento[110]. Estos síntomas pueden reducirse añadiendo ácido fólico o cambiando a un régimen de dosificación parenteral.

El riesgo de toxicidad hepática importante parece que es bajo cuando el MTX se administra semanalmente a pacientes que se abstienen de tomar alcohol y son controlados minuciosamente, y se produce en cerca de un paciente de cada 1.000 tras 5 años de uso[111]. Sin embargo, la revisión reciente de una gran base de datos norteamericana de pacientes con AR y APs encontró que se producían elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) superiores a una vez el límite superior de la normalidad (LSN) en el 22-31% de los pacientes que tomaban MTX o MTX y leflunomida, respectivamente. Los aumentos superiores al doble del LSN ocurrieron en el 1-2% en monoterapia y en más del 5% de los tratados con la combinación. La elevación de las pruebas de función hepática eran más frecuentes en los pacientes con APs[112]. El consumo de alcohol, el déficit de α_1-antitripsina, la obesidad mórbida, la diabetes, los fármacos hepatotóxicos concomitantes y la hepatitis B o C crónica se han implicado como posibles factores de riesgo para la toxicidad por MTX[113].

Efectos secundarios hematológicos

En la mayoría de los casos, la toxicidad de la médula ósea depende de la dosis y responde a la administración de ácido fólico. Puede producirse pancitopenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia, pero son infrecuentes. Una pancitopenia clínicamente significativa puede ocurrir hasta en el 1-2% de los pacientes con AR tratados con MTX[114]. La toxicidad de la médula ósea grave y potencialmente mortal se trata con ácido folínico (leucovorina) y, en caso necesario, con factor estimulante de granulocitos. Puesto que la eliminación del MTX depende del riñón, el descenso de la función renal puede precipitar la toxicidad de la médula ósea en pacientes previamente estables. Otros factores de riesgo son hipoalbuminemia, errores de dosificación y el uso simultáneo de probenecid o trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX).

Efectos secundarios pulmonares

Hay cinco síndromes pulmonares asociados al tratamiento con MTX: neumonitis intersticial aguda (neumonitis por hipersensibilidad), fibrosis intersticial, edema de pulmón no cardiogénico (observado en el tratamiento con dosis altas de neoplasias malignas, con descripciones infrecuentes en la AR), pleuritis y derrame pleural y nódulos pulmonares[115]. El lapso temporal desde el inicio del tratamiento hasta la dosis acumulada antes de la aparición de toxicidad pulmonar es enormemente variable, desde 1 hasta 480 semanas y de 7,5 a 3.600 mg de MTX, respectivamente[115]. La afectación pulmonar por MTX es infrecuente y difícil de cuantificar, pero los cálculos sugieren una incidencia de 3,9 casos por 100 pacientes-años de exposición al MTX y una prevalencia del 2,1-5,5%[116,117]. Un metaanálisis reciente de MTX y de enfermedad pulmonar en la AR ha demostrado un riesgo discretamente mayor de todos los episodios respiratorios (riesgo relativo [RR], 1,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-1,19) y de infección respiratoria (RR, 1,11; IC del 95%, 1,02-1,21), pero no un riesgo aumentado de muerte por enfermedad respiratoria (RR, 1,53; IC del 95%, 0,46-5,01) ni episodios respiratorios no infecciosos (RR, 1,02; IC del 95%, 0,65-1,60), en comparación con otros FARME y biofármacos[118].

Por lo general, los pacientes parecen disneicos y tienen taquipnea, tos seca y fiebre. Lo más habitual es que las radiografías de tórax muestren un infiltrado intersticial bilateral (aunque este hallazgo es variable). Siempre hay que descartar causas infecciosas, como los patógenos oportunistas. Si los análisis habituales en busca de infección, como el examen de esputo, y de otros trastornos médicos que expliquen los síntomas pulmonares son negativos, se recomienda una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. En caso de sospecha de toxicidad pulmonar por MTX, hay que suspender su administración y comenzar un tratamiento de apoyo con glucocorticoides en los casos más graves. Algunos pacientes con toxicidad pulmonar han podido retomar el MTX con éxito[119], pero los clínicos han comunicado fallecimientos hasta en el 50% de los pacientes tratados de nuevo[59].

Los factores que predisponen aparentemente a la toxicidad pulmonar por MTX son la edad, el trabajo de operario, el tabaquismo (en mujeres), la diabetes, la enfermedad reumatoide pleuropulmonar y los exantemas cutáneos por MTX[120].

Efectos secundarios mucocutáneos

Los efectos tóxicos mucocutáneos del MTX, descritos hasta en una tercera parte de los pacientes, dependen de la dosis y responden a la reposición de folato. Por lo general, los pacientes refieren úlceras orales poco importantes, pero pueden aparecer úlceras graves de boca, esófago, intestino y vagina, especialmente con dosis altas.

Neoplasias malignas

La inducción de neoplasias malignas por MTX suscita dudas y varios estudios han examinado esta cuestión llegando a conclusiones contradictorias. Recientemente se han publicado descripciones de linfomas en pacientes con AR tratados con MTX. Puesto que la incidencia de linfoma ya está aumentada en los pacientes con AR[121], resulta difícil interpretar estos datos. La hipótesis de la causalidad del MTX ha resultado fortalecida, no obstante, ya que varios de esos casos han sido linfomas de linfocitos B del tipo observado habitualmente asociado a inmunodepresión (asociado al virus de Epstein-Barr) y que podrían remitir tras suspender el MTX[122,123]. Posteriormente se ha observado la ausencia de relación causal entre el tratamiento con MTX y el desarrollo de linfoma en dos grandes series de pacientes con AR, un estudio prospectivo[121] y otro retrospectivo[124]. Así pues, los beneficios potenciales del MTX en la mayoría de los pacientes con AR superan con mucho estos riesgos, por lo demás estadísticamente pequeños[125].

Otros efectos secundarios

«Gripe» del metotrexato. Los pacientes que toman MTX pueden describir síntomas pseudogripales poco después de tomar su dosis semanal. Náuseas, fiebre de escasa cuantía, mialgias y escalofríos son los signos más frecuentes de la denominada gripe del MTX. Estos efectos secundarios suelen responder a suplementos de ácido fólico, a la reducción de la dosis, a pasar de la administración oral a la parenteral o a cambiar el momento de la toma (de modo que el paciente tome el MTX inmediatamente antes de acostarse).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Nodulosis. Se ha descrito el desarrollo o el aumento del número o el tamaño de los nódulos reumatoides en pacientes con AR tratados con MTX, con una prevalencia hasta del 8%[126]. Esto puede suceder en pacientes negativos para el factor reumatoide y en aquellos en los que hay un control excelente de la sinovitis. Se ha propuesto que el mecanismo de esta formación de nódulos es consecuencia de un aumento de adenosina, que parece promover la formación de nódulos[127]. Por el contrario, se han descrito nódulos que disminuyen durante el tratamiento con MTX.

Vasculitis. A pesar de la eficacia en el tratamiento de la vasculitis cutánea asociada a la AR, la vasculitis leucocitoclástica también se ha atribuido al tratamiento con MTX[128].

Fertilidad, gestación y lactancia

El MTX no parece afectar negativamente a la fertilidad femenina, pero puede causar esterilidad reversible en los hombres[129]. Tanto mujeres como hombres deberían suspender el MTX, al menos, 3 meses antes de intentar concebir, por su gran distribución y larga semivida en el hígado. Los suplementos de ácido fólico son esenciales antes de la concepción. El MTX está incluido en la categoría X de la gestación de la FDA de 1979 y está contraindicado en la gestación. Las nuevas directrices de la FDA siguen recomendando evitar el uso de MTX en el embarazo. Las mujeres de edad fértil en quienes se plantee el tratamiento con MTX deben estar bien informadas sobre el riesgo teratógeno y recibir y mantener una anticoncepción satisfactoria antes de comenzar el tratamiento. Los efectos tóxicos incluyen anomalías fetales como «síndrome de aminopterina» (múltiples anomalías craneofaciales, de las extremidades y del SNC)[130] y muerte embrionaria o fetal, y el MTX a dosis altas (1 mg/kg) es un abortivo eficaz. El MTX también está contraindicado durante la lactancia porque se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna y puede acumularse en el tejido neonatal (v. tabla 64.1).

Farmacovigilancia

El American College of Rheumatology (ACR) ha revisado recientemente las recomendaciones para el uso de FARME y representa una fuente excelente[104,131]. Los efectos tóxicos que requieren vigilancia son mielodepresión, hepatotoxicidad y toxicidad pulmonar. El estudio basal incluye un hemograma con plaquetas, serología de hepatitis B y C en pacientes de alto riesgo, transaminasas hepáticas y creatinina. Aunque estas directrices no contienen recomendaciones sobre la necesidad de una radiografía de tórax basal, es una prueba razonable. No se recomiendan biopsias hepáticas indiscriminadas antes de iniciar el MTX. Solamente los escasos pacientes en quienes se desee tratar con MTX a pesar de las anomalías en las pruebas analíticas de cribado o de otros factores de riesgo importantes podrían precisar una biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento. Además, se recomiendan biopsias solo en aquellos pacientes que continúan teniendo anomalías enzimáticas y en los cuales se plantea la continuación del tratamiento con MTX.

Cada 2-12 semanas hay que realizar un control de la toxicidad, según la duración del tratamiento, con controles más frecuentes al inicio. La revisión por sistemas y la exploración física deben incluir la búsqueda de síntomas y signos de mielodepresión (fiebre, infección, hematomas y hemorragias), toxicidad pulmonar (disnea, tos y estertores), intolerancia digestiva (náuseas, vómitos y diarrea) y linfadenopatías. Los parámetros

TABLA 64.2 Control de seguridad

		Intervalo de vigilancia			
	Valoración inicial	<3 meses de tratamiento[a]	3-6 meses de tratamiento[a]	>6 meses de tratamiento[a]	Contraindicaciones
Metotrexato	Hemograma, PFH, Cr, VHB, VHC; vacunas: gripe, *Pneumococcus,* VHB	Cada 2-4 semanas	Cada 8-12 semanas	Cada 12 semanas	Infección activa, enfermedad pulmonar sintomática, leucocitos <3.000/mm^3; plaq. <50.000/mm^3, ClCr <30 ml/min, antecedentes de mielodisplasia o trastorno linfoproliferativo reciente; PFH >2 × LSN, VHB o VHC agudo o crónico, gestación, lactancia
Leflunomida	Hemograma, PFH, Cr, VHB, VHC; vacunas: gripe, *Pneumococcus,* VHB	Cada 2-4 semanas	Cada 8-12 semanas	Cada 12 semanas	Infección activa Leucocitos <3.000/mm^3; plaq. <50.000/mm^3, ClCr <30 ml/min, antecedentes de mielodisplasia o trastorno linfoproliferativo reciente; PFH >2 × LSN, VHB o VHC agudo o crónico, gestación, lactancia
Sulfasalazina	Hemograma, PFH, Cr; vacunas: gripe, *Pneumococcus*	Cada 2-4 semanas	Cada 8-12 semanas	Cada 12 semanas	Alergia a sulfamidas, plaq. <50.000/mm^3, PFH >2 × LSN, VHB/VHC agudo, algunos tipos de VHB/VHC crónico
Hidroxicloroquina	Hemograma, PFH, Cr; examen oftalmológico completo antes de 1 año	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Antecedentes de alteraciones de la vista atribuidas a derivados de la 4-aminoquinolona, algunos tipos de VHB/VHC no tratados

[a]La vigilancia en <3, 3-6 y >6 meses solo tiene que incluir hemograma, PFH y Cr.

ClCr, aclaramiento de creatinina; *Cr,* creatinina; *LSN,* límite superior de la normalidad; *PFH,* pruebas de función hepática; *plaq.,* plaquetas; *VHB,* hepatitis B; *VHC,* hepatitis C.

Tomado de Saag K, Geng G, Patkar N: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:762-784, 2008.

analíticos que tienen que seguirse son el hemograma con plaquetas, las transaminasas hepáticas y la creatinina (tabla 64.2).

Es importante considerar el estado de vacunación en todos los pacientes que vayan a usar MTX. Los pacientes con AR tienen una incidencia mayor de muerte por neumonía[132] y es posible que el MTX reduzca la respuesta inmunitaria al antígeno neumocócico[133]. Por este motivo, cualquier paciente que vaya a ser tratado con MTX debería recibir primero la vacunación antineumocócica, con recordatorios si fuera necesario. También se recomienda la vacunación frente el virus de la hepatitis B en pacientes de riesgo y las vacunas anuales de la gripe. Hay que tener cautela al administrar vacunas de virus vivos a pacientes con MTX.

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Interacciones farmacológicas

Los fármacos con hepatotoxicidad conocida, como SSZ, leflunomida y azatioprina, pueden potenciar la toxicidad hepática cuando se administran en combinación. Los ácidos orgánicos, como sulfonamidas, salicilatos, AINE, penicilina G, piperacilina y probenecid, inhiben competitivamente la secreción tubular, lo cual retrasa la eliminación del MTX[134]. El MTX también se reabsorbe en el túbulo distal, proceso que tal vez resulte potenciado al añadir HCQ[135] y bloqueado por la suma de ácido fólico[134]. Los fármacos que afectan a la función renal deben usarse con cautela por la eliminación renal del MTX y, por tanto, por el mayor riesgo de toxicidad por MTX al disminuir la eliminación.

Varios de los fármacos mencionados merecen una atención especial. Hay que evitar la TMP/SMX a dosis diarias o usarla con sumo cuidado por la posible toxicidad hematológica con MTX. Los mecanismos de esta toxicidad incluyen un efecto antifolato aditivo de la TMP, una menor eliminación del MTX debido a la inhibición de la secreción tubular por parte del SMX y una variación de la unión a proteínas plasmáticas del MTX. Los AINE se usan con frecuencia en pacientes con AR como tratamiento complementario. Estos fármacos pueden aumentar las concentraciones de MTX al desplazarlo de las proteínas plasmáticas y reducir la secreción tubular. A pesar de la ausencia de interacciones farmacocinéticas o clínicas importantes entre MTX a dosis bajas y varios AINE[136], hay que aumentar la vigilancia de una posible toxicidad del MTX siempre que se modifiquen las dosis de AINE en pacientes que tomen dosis semanales estables de MTX. Las dosis bajas de AAS usadas como profilaxis cardiovascular probablemente no sean problemáticas. Además, se debe evitar el probenecid, ya que inhibe la secreción tubular de MTX.

Contraindicaciones

El MTX no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal, pulmonar o hepática grave, depresión de la médula ósea previa, hepatopatía alcohólica, ni durante la gestación o la lactancia. Las infecciones activas o mantenidas también son una contraindicación. En la mayoría de los casos, los pacientes que deseen seguir bebiendo alcohol no deberían ser tratados con MTX. La insuficiencia renal leve y moderada es una contraindicación relativa y el uso de MTX en estos pacientes puede precisar una vigilancia de toxicidad más rigurosa (tabla 64.3).

Leflunomida

PUNTOS CLAVE

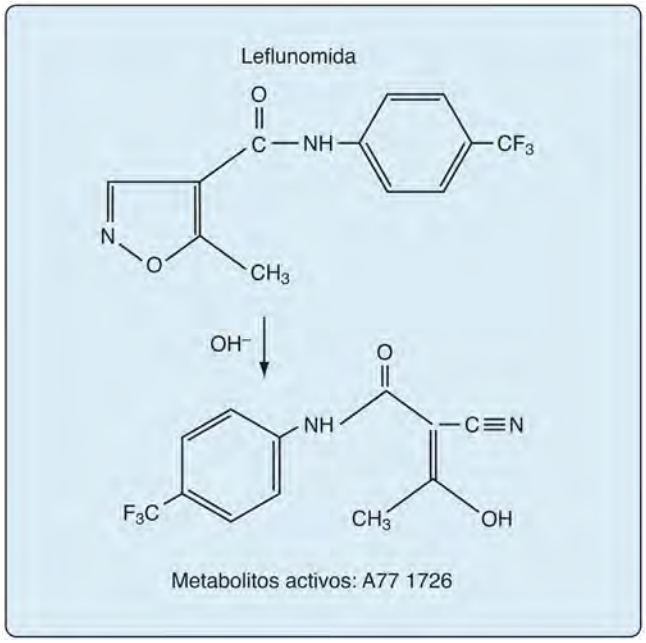
- La leflunomida inhibe reversiblemente la dihidroorotato deshidrogenasa.
- Las dosis de carga no suelen usarse a menudo en la práctica clínica por su toxicidad digestiva.
- Debido a la recirculación enterohepática, la leflunomida tiene una semivida muy prolongada.
- La leflunomida está absolutamente contraindicada en la gestación y hay que comprobar su concentración con un protocolo de eliminación completa del fármaco en caso necesario antes de la concepción.
- Hay que vigilar la posible hepatotoxicidad.

TABLA 64.3 Metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y antipalúdicos: resumen de mecanismos de acción, eficacia y toxicidad

	Mecanismo de acción propuesto	Eficacia	Toxicidad
Metotrexato	Inhibición de ATIC → ↑ adenosina Inhibición de TYMS → ↓ síntesis de pirimidinas Inhibición de DHFR → ↓ reacciones de transmetilación	AR LGG/síndrome de Felty AII APs LES Vasculitis	Náuseas Hepatotoxicidad Depresión de la médula ósea Neumonitis Gripe del MTX
Leflunomida	Inhibición de DHODH → ↓ síntesis de pirimidinas Inhibición de tirosina cinasa → ↓ transducción de las señales celulares	AR LES APs	Hepatotoxicidad Diarrea Pérdida de peso
Sulfasalazina	Inhibición de la cascada del ácido araquidónico Inhibición de ATIC → ↑ adenosina Múltiples efectos celulares Efectos sistémicos a través del MALT	AR AII Espondilitis anquilosante APs Artritis reactiva	Náuseas Cefalea Leucopenia Exantema
Antipalúdicos Hidroxicloroquina Cloroquina	↑ pH de las vesículas subcelulares → interferencia en el procesamiento de Ag y la citotoxicidad mediada por células Bloquean la unión del ácido nucleico al TLR para regular a la baja la producción de citocinas proinflamatorias	AR LES Lupus discoide SAF Síndrome de Sjögren	Náuseas Exantema Neuromiopatía Retinopatía

↑, aumento; ↓, reducción; →, indica el resultado; *Ag*, antígeno; *AII*, artritis idiopática infantil; *APs*, artritis psoriásica; *AR*, artritis reumatoide; *ATIC*, 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa; *DHFR*, dihidrofolato reductasa; *DHODH*, dihidroorotato deshidrogenasa; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *LGG*, linfocito granular grande; *MALT*, tejido linfoide asociado a mucosas; MTX, metotrexato; *SAF*, síndrome antifosfolípido; *TLR*, receptor de tipo Toll; *TYMS*, timidilato sintetasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 64.4** La leflunomida se metaboliza rápida y completamente a su metabolito activo, A77 1726.

La leflunomida, un derivado isoxazólico, es un FARME sintético aprobado para el tratamiento de la AR. Surgió de un programa de desarrollo específico de fármacos antiinflamatorios y tiene efectos inmunomoduladores potentes.

Estructura química

La leflunomida es un compuesto isoxazólico de bajo peso molecular no relacionado químicamente con ningún inmunodepresor anterior. Se trata de un profármaco que es convertido rápida y completamente a su metabolito activo: la malononitriloamida A77 1726. El A77 1726 también es conocido como *teriflunomida* (fig. 64.4).

Acciones de la leflunomida

Al igual que sucede con el MTX, no conocemos del todo el mecanismo de acción exacto responsable de los efectos de la leflunomida en las enfermedades reumáticas[137]. La leflunomida es inmunomoduladora y su efecto neto es una reducción de los linfocitos T activados. Sus dos mecanismos de acción *in vitro* varían según la concentración: 1) con las concentraciones del metabolito activo (A77 1726) alcanzadas en los pacientes, su efecto principal parece que es la inhibición reversible de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), que causa la inhibición de la síntesis de pirimidinas, y 2) a concentraciones más altas, el A77 1726 también inhibe tirosina cinasas, interfiriendo en la transducción de señales celulares[138].

La activación de los linfocitos T implica la progresión de la fase de reposo (G_0) a la fase G_1, en la que se sintetizan los ribonucleótidos, y después a la fase S, cuando se replica el ADN preparándose para la mitosis. La activación de los linfocitos T requiere aumentos significativos en la biosíntesis *de novo* de pirimidinas y purinas. Algunos sensores, como protooncogenes *(p53)* y puntos de control (ciclinas C y D) de esta vía, vigilan la cuantía de los acúmulos de nucleótidos e impiden que las células dañadas se repliquen[138].

El ribonucleótido monofosfato de uridina (rUMP) es un precursor para la formación de nucleótidos de pirimidina y, por tanto, resulta esencial en la síntesis de ARN y ADN. La figura 64.5 recoge los pasos de la síntesis de rUMP *de novo.* Un paso fundamental de esta vía es la generación de dihidroorotato en el citoplasma con la difusión posterior a las mitocondrias, donde se localiza la enzima DHODH. La DHODH convierte el dihidroorotato en orotato y este último vuelve al citoplasma, y es convertido después a rUMP y finalmente en ARN y ADN.

El mecanismo de acción propuesto inicialmente para la leflunomida consiste en la inhibición de DHODH por el A77 1726, lo que disminuye las concentraciones de orotato y provoca el descenso de rUMP y de la síntesis de nucleótidos consiguiente, dando lugar a la detención del ciclo de los linfocitos T. Este mecanismo de acción ha recibido el respaldo de datos experimentales. La activación estimulada por mitógenos de los linfocitos T *in vitro* se bloquea por el A77 1726 a concentraciones que inhiben la DHODH y esta inhibición puede revertirse añadiendo uridina, lo que sugiere que el A77 1726 actúa alterando la biosíntesis de pirimidinas[139,140]. Además, la única enzima de esta vía inhibida por el A77 1726 a las concentraciones alcanzadas *in vivo* es la DHODH[141].

También existen datos a favor de que la inhibición de la DHODH produce la detención de los linfocitos en la fase G_1 del ciclo celular[142]. Si la concentración de ribonucleótidos, como el rUMP, disminuye por debajo de un punto crítico, se produce la activación del p53 citoplasmático, y el p53 se traslada al núcleo e inicia la detención celular, impidiendo en último término la transcripción de las ciclinas D y E. En cultivos de linfocitos T humanos, el A77 1726 vacía los depósitos de rUMP y da lugar a una acumulación de p53 nuclear, con la detención consiguiente del ciclo celular[143]. Por el contrario, el tratamiento de líneas celulares que carecen de p53 con A77 1726 no causa una detención en la fase G_1[144].

Los linfocitos en reposo mantienen las necesidades de ribonucleótidos, principalmente por medio de vías de rescate y, en esencia, no resultan afectados por la leflunomida[145]. Los linfocitos activos o autoinmunes dependen de la vía *de novo* y son afectados por el fármaco. Durante el tratamiento con este compuesto de acción lenta, los linfocitos autoinmunes deben ser eliminados progresivamente[138].

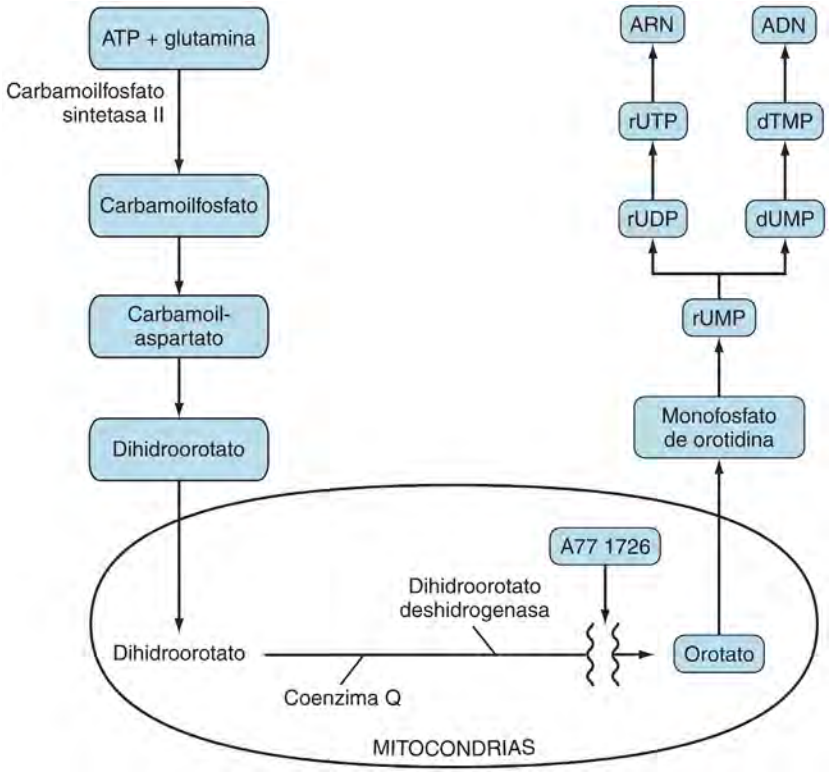
A concentraciones más altas, el A77 1726 inhibe la fosforilación de tirosina cinasas esenciales para el crecimiento celular y la diferenciación de células activadas[146,147]. Se ha propuesto que esta inhibición explica parcial o completamente los efectos antiproliferativos de la leflunomida; no obstante, no está claro si se alcanzan *in vivo* las concentraciones necesarias para lograr este efecto.

Se han detectado algunas otras propiedades antiinflamatorias de la leflunomida. Este fármaco tiene la capacidad de bloquear la activación del factor nuclear κB (NF-κB)[148], que regula la expresión de genes importantes en procesos inflamatorios, como los observados en la artritis inflamatoria[149]. Los estudios *ex vivo* e *in vitro* en seres humanos han mostrado que la leflunomida y el MTX inhiben la quimiotaxia de neutrófilos, lo que podría reducir el reclutamiento de células inflamatorias en las articulaciones[46]. La leflunomida también disminuye la proporción entre MMP-1 y TIMP-1[46]. Por último, la leflunomida altera la síntesis de citocinas aumentando el factor de crecimiento transformante de citocinas β1, un inmunodepresor, y suprimiendo la citocina inmunoestimuladora IL-2[150].

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

El tubo digestivo y el hígado convierten rápida y completamente la leflunomida ingerida en teriflunomida (A77 1726). Los alimentos no interfieren en la absorción. La teriflunomida circulante está muy unida (>99%) a las proteínas plasmáticas, predominantemente a la albúmina. Su concentración plasmática se correlaciona linealmente con una sola dosis oral en un intervalo de 5 a 25 mg; el estado estacionario se alcanza en 7 semanas de dosificación diaria[151].



● **Fig. 64.5** El metabolito activo de la leflunomida, A77 1726, bloquea la conversión de dihidroorotato en orotato dentro de las mitocondrias. *ATP,* adenosina trifosfato; *dTMP,* 2-desoxitimidilato; *dUMP,* 2-desoxiuridilato; *rUDP,* ribonucleótido difosfato; *rUMP,* ribonucleótido monofosfato de uridina; *rUTP,* ribonucleótido trifosfato.

Distribución y semivida

La teriflunomida tiene una semivida aproximada de 2 semanas (media, 15,5 días)[151], con un volumen de distribución aparentemente bajo. Aunque el 90% se excreta a los 28 días, la teriflunomida sufre una recirculación enterohepática considerable y pueden detectarse niveles durante periodos mucho mayores[151].

Eliminación

Las proporciones excretadas por intestino y riñón en individuos sanos son prácticamente iguales. Puesto que es posible que haya teriflunomida detectable en el organismo meses o años después, es importante la capacidad de eliminar rápida y eficazmente la teriflunomida con colestiramina. La administración oral de colestiramina, 8 g tres veces al día durante 11 días, puede reducir la semivida aparente de la teriflunomida a 1-2 días[152]. Además, el carbón activado, a una dosis de 50 g/6 h, reduce las concentraciones plasmáticas al 50% en 24 h[152].

Indicaciones

Artritis reumatoide. La primera vez que se demostró la seguridad y eficacia de la leflunomida en la AR fue en un estudio de búsqueda de dosis, controlado con placebo y de 6 meses de duración[151]. Dos estudios fundamentales, uno en Europa y otro en EE. UU., han comparado la leflunomida con la SSZ y el MTX. El estudio europeo constaba de tres grupos de tratamiento: leflunomida (20 mg/día tras una dosis de carga), SSZ (aumentada hasta 2 g/día) y placebo[153]. En este estudio, tanto la leflunomida como la SSZ eran superiores al placebo en el recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas al contacto, así como en las valoraciones globales de médicos y pacientes. Es importante mencionar que los grupos con leflunomida y SSZ tuvieron efectos considerables sobre la ralentización de la progresión radiográfica de la enfermedad, en comparación con placebo. El estudio estadounidense comparó a pacientes tratados con leflunomida (20 mg/día tras una dosis de carga), MTX (7,5-15 mg/semana) o placebo[154]. También se observó que ambos fármacos eran superiores al placebo, pero no había diferencias entre ellos. La leflunomida y el MTX mostraron, asimismo, una progresión radiográfica de la enfermedad más lenta que la del grupo con placebo. Otro estudio comparó leflunomida (20 mg/día con dosis de carga) con MTX (10-15 mg/semana) en un estudio de 1 año con una extensión de 1 año[155]. En este estudio, el MTX demostró ser estadísticamente superior a la leflunomida para los resultados clínicos medidos, así como para la velocidad de progresión radiográfica después de 2 años.

Otras enfermedades reumáticas. La leflunomida es eficaz en el tratamiento del LES. En un estudio controlado y aleatorizado, la leflunomida resultaba más eficaz que el placebo para mejorar los marcadores de actividad de la enfermedad del lupus y resultaba segura y bien tolerada[156]. Un estudio posterior, prospectivo, abierto y de pequeño tamaño en pacientes con nefritis lúpica resistente al tratamiento convencional, puso de manifiesto que la leflunomida era eficaz y bien tolerada[157].

Se ha demostrado que la leflunomida es eficaz para tratar la APs y la psoriasis, comparada con el placebo[158]. En un estudio abierto de AR, la leflunomida demostró ser eficaz en el tratamiento de la artritis periférica, pero los síntomas axiales no mejoraron[159].

Tanto un estudio abierto[160] como un estudio clínico aleatorizado y controlado[161] han puesto de manifiesto la eficacia de la leflunomida para mantener la remisión en la granulomatosis con poliangitis tras una inducción exitosa con ciclofosfamida. En el último estudio, la leflunomida resultaba superior al MTX para la prevención de recaídas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La leflunomida también es segura y eficaz en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) que no responden a MTX o que no lo toleran[162].

Dosis y administración de fármacos

La leflunomida está disponible en comprimidos orales de 10, 20 y 100 mg. La leflunomida oral se metaboliza rápidamente a teriflunomida, que tiene una semivida muy prolongada; por este motivo, la recomendación habitual ha sido comenzar el tratamiento con una dosis de carga de 100 mg/día durante 3 días y después pasar a la dosis de mantenimiento estándar de 20 mg/día. A pesar de esta recomendación, muchos clínicos han dejado de prescribir la dosis de carga, ya que se cree que aumenta la toxicidad digestiva del fármaco[163]. Además, es una práctica común reducir la dosis a 10 mg/día si aparece toxicidad o en caso de que sea posible mantener un control total de la enfermedad. Debido a su semivida larga, algunos clínicos administran la leflunomida con menos frecuencia (3-5 veces a la semana).

Pacientes geriátricos

No se han completado estudios farmacocinéticos específicos de pacientes geriátricos para la leflunomida, de modo que las recomendaciones de dosis son las mismas que las de la población general. No se ha comunicado ninguna experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal, de modo que estos pacientes deben seguirse minuciosamente (v. tabla 64.1).

Pacientes pediátricos

Aunque no está aprobada en EE. UU. para tratar a pacientes con AIJ, la leflunomida se usa en el tratamiento de este trastorno a dosis de 10-20 mg/día sin que esté recogido en la ficha técnica. Esta dosis suele establecerse según el peso del paciente. Un ejemplo de dosificación según el peso publicado recientemente es el siguiente: los pacientes que pesen menos de 20 kg reciben 10 mg/48 h; los pacientes de peso superior a 20 pero menor de 40 kg, 10 mg/día, y los pacientes que pesen más de 40 kg, 20 mg/día[164] (v. tabla 64.1).

Toxicidad

En los estudios controlados importantes que han usado leflunomida a dosis de 20 mg/día, la incidencia de efectos adversos que causaban abandono del estudio se muestra en la tabla 64.4. Los abandonos asociados a la leflunomida (19%) eran más frecuentes que los asociados al MTX (14%) y a la administración de placebo (8%), pero eran similares en frecuencia a los de la SSZ (19%).

Efectos secundarios digestivos y hepáticos

El efecto secundario más frecuente que limita el uso de la leflunomida es la diarrea, que responde a una reducción de la dosis y es posible que sea menos frecuente si no se usa la dosis de carga. El dolor abdominal, la dispepsia y las náuseas por leflunomida al parecer son ligeramente más frecuentes que con placebo.

Puede aparecer toxicidad hepática asociada a la administración de leflunomida. Los datos de una gran cohorte estadounidense de pacientes con AR y APs mostraban elevaciones de las concentraciones de ALT/AST superiores al LSN en el 17% y mayores que el doble del LSN en el 1-2% de los pacientes. La leflunomida administrada junto a MTX producía elevaciones de AST/ALT superiores al LSN en el 31% y mayores del doble del LSN en el 5% de los pacientes. Además, este cambio de las transaminasas se observaba con más frecuencia en pacientes con APs[112]. La European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMEA) detectó 296 pacientes con anomalías hepáticas y 15 pacientes con insuficiencia hepática y muerte mientras estaban tomando leflunomida[165,166]. La FDA revisó las comunicaciones de efectos adversos entre agosto de 2002 y mayo de 2009, y encontró 49 casos de lesión hepática grave, 14 de los cuales acabaron en muerte[167]. La mayoría de los pacientes con hepatotoxicidad tienen factores de riesgo, como administración concomitante de otro hepatotóxico u otra hepatopatía subyacente.

TABLA 64.4 Abandonos del estudio con leflunomida por efectos adversos

	N.° de pacientes	Abandonos
Leflunomida	816	154 (19%)
Metotrexato	680	94 (14%)
Sulfasalazina	133	25 (19%)
Placebo	210	16 (8%)

Efectos secundarios cardiovasculares

Se ha descrito constantemente que la hipertensión es más frecuente en pacientes tratados con leflunomida que en aquellos que reciben placebo[153,154]. Además, se ha comunicado una elevación de las concentraciones de colesterol asociada al uso de leflunomida[168]. Hay que vigilar ambos efectos por el exceso de mortalidad cardiovascular descrito en pacientes con AR.

Otros efectos secundarios

Dermatológicos. Se han comunicado exantemas cutáneos, más frecuentes entre el segundo y quinto mes de tratamiento y que obligan a suspender el fármaco. Las reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, requieren la eliminación de la leflunomida con colestiramina.

En estudios clínicos se ha comunicado una mayor incidencia de alopecia asociada al tratamiento con leflunomida.

Pulmonares. Algunos trabajos recientes han sugerido que la leflunomida puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI), por lo general en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. Los pacientes con EPI previa tienen el riesgo más elevado de esta complicación potencialmente mortal[169,170].

Hematológicos. Se han recogido casos muy infrecuentes de pancitopenia en la vigilancia poscomercialización, principalmente en pacientes con factores de riesgo conocidos de discrasias sanguíneas. Con la leflunomida no se ha asociado un riesgo mayor de trastornos linfoproliferativos.

Neurológicos. La leflunomida se ha asociado a efectos secundarios del SNC, como mareos, cefaleas y parestesias[171]. También se ha observado una neuropatía axonal sensitiva con una prevalencia del 1,4%[171,172]. Aparte de interrumpir la leflunomida, puede ser útil administrar colestiramina.

Pérdida de peso. También se ha descrito la aparición de una pérdida de peso importante en pacientes que toman leflunomida[173].

Fertilidad, gestación y lactancia

Aunque están apareciendo datos nuevos en seres humanos que demuestran menos riesgo fetal tras la exposición a leflunomida[173a], continúa siendo un fármaco de categoría X de la FDA de 1979 en la gestación. Los estudios en animales han puesto de manifiesto efectos teratógenos y mortales para el embrión con dosis bajas de leflunomida. Por este motivo, hay que informar adecuadamente a las mujeres en edad fértil sobre este problema y no debe prescribirse leflunomida a mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos fiables. Hay que considerar una prueba de embarazo antes

de iniciar el tratamiento. No se ha descartado la excreción de este fármaco en la leche, de modo que las madres lactantes no deberían recibir leflunomida.

Es crucial destacar que la teriflunomida puede permanecer años en el organismo, en gran parte por su recirculación enterohepática. Por este motivo, si una mujer que ha recibido anteriormente leflunomida desea quedarse embarazada, hay que medir las concentraciones de teriflunomida. Se plantearía la eliminación activa de leflunomida del organismo con concentraciones superiores a 0,02 mg/l. Se puede conseguir con la administración oral de colestiramina durante 11 días (8 g, tres veces al día)[174]. Antes de intentar la gestación, hay que confirmar que las concentraciones están por debajo de 0,02 mg/l en dos ocasiones, con al menos 14 días de diferencia, y la mujer tiene que esperar entonces otros tres ciclos menstruales completos más[175]. Es posible que las pacientes necesiten más de un ciclo de colestiramina para lograr esas cifras. Aunque no hay datos, a los hombres que deseen tener hijos se les debería realizar la misma técnica de eliminación que las mujeres y esperar otros 3 meses, una vez constatado que la segunda concentración plasmática del fármaco es inferior a 0,02 mg/l (v. tabla 64.1). Están en marcha estudios que evalúan este riesgo. Dado que el número de individuos es pequeño, se sigue aconsejando precaución.

Farmacovigilancia

Del mismo modo que con el MTX, el ACR ha publicado directrices sobre el inicio y la vigilancia del tratamiento con leflunomida[104]. Antes de empezar el tratamiento, los pacientes que toman leflunomida deberían tener una determinación basal del hemograma y las enzimas hepáticas, con AST, ALT y albúmina. La medición de la creatinina sérica es importante, ya que la leflunomida se elimina parcialmente por el riñón. La frecuencia de la vigilancia depende de la duración del tratamiento (v. tabla 64.2). Puede ser necesario un seguimiento más frecuente si se administran inmunodepresores (p. ej., MTX) al mismo tiempo. En caso de que los pacientes sufran efectos tóxicos importantes, está indicada una técnica de eliminación para acabar con el fármaco más rápidamente. Es necesario tener cuidado cuando se administran vacunas con virus vivos a pacientes tratados con leflunomida.

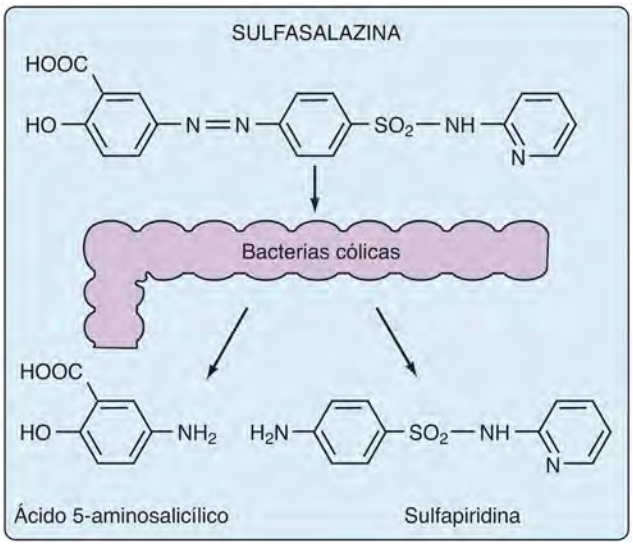
Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Interacciones farmacológicas

La colestiramina interfiere en la recirculación enterohepática de la leflunomida, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. El uso simultáneo de hepatotóxicos, como el MTX, aumenta el riesgo de toxicidad hepática y la leflunomida debe usarse con cautela y vigilarse minuciosamente. La rifampicina puede aumentar la concentración plasmática de teriflunomida. Es posible que la leflunomida potencie los efectos del tratamiento con warfarina.

Contraindicaciones

No debe usarse leflunomida en pacientes con alteración de la función hepática, insuficiencia renal grave, displasia de la médula ósea, inmunodeficiencia grave, hipoproteinemia grave o hipersensibilidad conocida al fármaco. El hígado participa en la recirculación enterohepática y la excreción biliar; por este motivo, está contraindicado el uso de leflunomida en las hepatopatías. En la insuficiencia renal, no parece que las concentraciones de teriflunomida circulante estén aumentadas, pero el componente de teriflunomida libre lo está, de modo que debe hacerse un seguimiento riguroso de estos pacientes. La leflunomida está contraindicada en las infecciones graves y debe suspenderse en pacientes con síntomas pulmonares o exantemas nuevos o que hayan empeorado. La leflunomida está contraindicada absolutamente durante la gestación y la lactancia materna (v. tabla 64.1).



● **Fig. 64.6** Sulfasalazina y sus metabolitos principales.

Sulfasalazina

PUNTOS CLAVE

La sulfasalazina (SSZ) tiene propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, pero se desconoce el mecanismo de acción preciso.
La SSZ se usa habitualmente como parte de la politerapia para la AR.
La intolerancia digestiva es un efecto secundario frecuente.
Aunque es infrecuente, resulta importante la detección de leucopenia al inicio del tratamiento.

La SSZ fue el primer fármaco sintetizado específicamente para la AR en 1938 por la profesora Nanna Svartz de Estocolmo, en colaboración con la empresa farmacéutica sueca Pharmacia. El concepto prevalente en ese momento era que la AR estaba causada por una infección y la SSZ se diseñó con propiedades antiinflamatorias y antibacterianas.

Estructura química

La salicilazosulfapiridina (SASP), conocida actualmente como *sulfasalazina,* es un combinado del antiinflamatorio ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o *mesalamina*) y el antibacteriano sulfapiridina, unidos por un enlace azo (fig. 64.6). La sigla SASP sigue estando en uso como alternativa a SSZ.

Acciones de la sulfasalazina

A pesar de más de ocho décadas de uso, el mecanismo de acción de la SSZ en la enfermedad reumática sigue sin estar claro del todo. Cuando se diseñó, sus propiedades antimicrobianas se consideraron muy importantes en el tratamiento exitoso de la AR, que se consideraba una artropatía enteropática. Mediante la alteración de la flora intestinal, la SSZ podría regular a la baja la respuesta inmunitaria que conduce a artritis inflamatoria. Aunque esta hipótesis nunca ha sido refutada, este mecanismo de acción ha caído en desgracia por varios motivos. Hasta la fecha, no se han encontrado datos concluyentes de una causa infecciosa de la AR, otras sulfonamidas no han conseguido mejorías clínicas y falta la relación entre la flora intestinal y la respuesta clínica a la SSZ[176]. Actualmente, se presupone que la SSZ actúa mediante efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La SSZ ha demostrado poseer múltiples propiedades antiinflamatorias *in vitro.* En primer lugar, inhibe débilmente los efectos proinflamatorios de la cascada del ácido araquidónico, con un discreto efecto inhibidor sobre la actividad de la prostaglandina E_2 sintetasa[177], así como los productos de la lipooxigenasa[178]. También regula a la baja la quimiotaxia, la migración y la producción y la desgranulación de enzimas proteolíticas de los neutrófilos[179,180] e inhibe la activación de los neutrófilos reduciendo la producción de segundos mensajeros implicados en la transducción de la señal intracelular[181]. La migración de los neutrófilos a las zonas de inflamación puede ser regulada a la baja por la adenosina. La SSZ inhibe enzimas dependientes del folato, como la AICAR transformilasa (ATIC) y la DHFR, produciendo una mayor liberación de adenosina al medio extracelular[182]. En un estudio[183] se confirmaba que la SSZ, de un modo similar al MTX, modula la inflamación por medio del aumento de la liberación de adenosina. Este efecto parece deberse exclusivamente a la SSZ, ya que la sulfapiridina y el 5-ASA son inactivos. La SSZ es un inhibidor más potente de la ATIC que el MTX.

La SSZ también posee múltiples propiedades inmunomoduladoras. Inhibe *in vitro* la proliferación de linfocitos T, la actividad de linfocitos citolíticos naturales y la activación de linfocitos B, con los consiguientes descensos de la síntesis de inmunoglobulinas y de la producción de FR[176]. En todos estos sistemas, la sulfapiridina y el 5-ASA son menos activos que la SSZ. La SSZ también altera los perfiles de citocinas, dando lugar a la inhibición de las citocinas de linfocitos T IL-2[184] e IFN-γ[185] y las citocinas de monocitos/macrófagos IL-1, TNF e IL-6[186,187]. El NF-κB es un factor de transcripción esencial que, cuando se activa, media la transcripción de citocinas clave, moléculas de adhesión y quimiocinas esenciales para organizar una respuesta inmunitaria. La SSZ (no así la sulfapiridina ni el 5-ASA) inhibe *in vitro* la translocación del NF-κB al núcleo[188].

La SSZ, en mayor medida que la sulfapiridina, inhibe la proliferación de células endoteliales y la angiogenia, que probablemente contribuyen a la sinovitis de la AR[189]. Los fibroblastos sinoviales también ocupan un lugar clave en la patogenia de la AR y la SSZ inhibe la proliferación de fibroblastos y la síntesis de metaloproteinasa[190]. Por último, la SSZ inhibe la formación de osteoclastos y es posible que sea antirreabsortiva en la AR[191].

El grupo activo de la SSZ resulta controvertido. El compuesto original, SSZ, al parecer tiene la máxima actividad biológica, en comparación con la sulfapiridina y el 5-ASA. Sin embargo, las concentraciones de SSZ necesarias *in vitro* para observar los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores son mucho mayores que las logradas *in vivo.* No se ha puesto de manifiesto una relación demostrable entre las concentraciones plasmáticas de SSZ, sulfapiridina y 5-ASA que se correlacionen con la eficacia clínica, de modo que las concentraciones plasmáticas podrían ser irrelevantes[176]. En un estudio abierto no aleatorizado que comparaba dos grupos de pacientes que recibían sulfapiridina o bien 5-ASA a dosis representativas del equivalente molar de 2 g de SSZ, el grupo tratado con sulfapiridina mostraba una mejora importante de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de algunos parámetros clínicos, como la fuerza de prensión y la circunferencia articular[192]. En conjunto, parece que tanto la SSZ como la sulfapiridina están implicadas en la eficacia terapéutica para la AR.

Un posible lugar de acción de la SSZ, que podría explicar su acción sistémica a pesar de las bajas concentraciones séricas, es el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) del intestino delgado[176]. En la luz intestinal, la concentración terapéutica de SSZ es, al menos, el doble de la plasmática, y la concentración del fármaco en el tejido mucoso circundante probablemente también sea elevada. El sistema inmunitario intestinal es extenso y se produce una comunicación activa con el resto del organismo a través de la migración y la recirculación de linfocitos activados[176]. Además, se ha propuesto un nexo entre el MALT y las articulaciones[193]. Los indicios de que parte de la eficacia de la SSZ podría estar mediada por el MALT se describen como sigue. El tratamiento con SSZ reduce las células productoras de inmunoglobulina (Ig) A circulante y las concentraciones plasmáticas de IgA, correlacionado con una mejoría de la enfermedad[194]; la SSZ disminuye los linfocitos de la mucosa intestinal en los pacientes tratados[195], y se ha demostrado que la SSZ modula una respuesta inmunitaria provocada por un antígeno oral en ratones y en voluntarios sanos[196].

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

El intestino delgado absorbe menos del 30% de la SSZ; la mayor parte pasa a la circulación enterohepática y se secreta sin metabolizar en la bilis, con una biodisponibilidad resultante del 10%[176]. La concentración plasmática de la SSZ en el estado estacionario es de 5 μg/ml tras una dosis oral de 2 g/día. La mayor parte de la SSZ llega al colon, donde las bacterias intestinales reducen el enlace azo y liberan los dos componentes activos: sulfapiridina y 5-ASA[197]. La mayor parte de la sulfapiridina se absorbe en el colon (>90%) y aparece en plasma 4-6 h después de una dosis oral (concentración en el estado estacionario de 30 μg/ml con la dosis de 2 g/día). La mayor parte del 5-ASA (80-90%) se queda en el intestino[176]. La sulfapiridina y la SSZ son, probablemente, los componentes activos en la enfermedad reumática y el 5-ASA, en la colitis ulcerosa[198].

La biodisponibilidad de la SSZ estándar es similar a la de la SSZ con cubierta entérica[199]. La administración de SSZ con alimentos reduce la concentración plasmática de SSZ y de sulfapiridina[200].

Distribución y semivida

Tanto la SSZ como la sulfapiridina se distribuyen extensamente en el organismo con una unión a proteínas plasmáticas superior al 99% y el 50-70%, respectivamente[176,200]. Las concentraciones plasmáticas y sinoviales son comparables[201]. La semivida de la SSZ es de 6 a 17 h, con valores en el límite superior característicos de los pacientes ancianos, y la semivida de la sulfapiridina es de 8-21 h, con valores en el límite alto característicos de los acetiladores lentos[202].

Eliminación

La sulfapiridina se metaboliza considerablemente en el hígado por *N*-acetilación e hidroxilación del anillo con glucuronidaciones posteriores[203] y, debido a las variaciones genéticas en el fenotipo acetilador, se observa una gran variabilidad entre individuos[202]. Los acetiladores lentos tienen una velocidad de eliminación reducida y concentraciones plasmáticas de sulfapiridina más altas. La sulfapiridina se excreta en la orina y el 5-ASA se elimina principalmente en las heces. La pequeña proporción de 5-ASA absorbida se excreta en la orina como *N*-acetilmesalamina[204].

Indicaciones

Artritis reumatoide. Numerosos estudios publicados desde comienzos de la década de 1980 han mostrado una mejora significativa en parámetros clínicos y analíticos para la SSZ (2-3 g/día) en comparación con placebo en el tratamiento de la AR[205]. En 1999 se publicó un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados de la SSZ para el tratamiento de la AR[206]. En este análisis, la SSZ fue comparada individualmente con placebo y otros FARME, como HCQ, D-penicilamina (D-Pen) y tiomalato sódico de oro o aurotioglucosa. En estudios de SSZ frente a placebo, la SSZ era superior al placebo en cuanto a la mejora del paciente en múltiples parámetros clínicos. La tasa de abandonos por pérdida de eficacia era considerablemente mayor en el grupo con placebo que en el de SSZ; no obstante, abandonaron más pacientes del grupo con SSZ que del placebo por los efectos adversos (P <0,0001). Este metaanálisis concluyó que ningún FARME aislado era clínicamente superior. Los estudios posteriores han demostrado

una eficacia clínica equivalente con SSZ y MTX[207,208], así como con SSZ y leflunomida[153], aunque un estudio de extensión de 2 años demostró que los efectos beneficiosos se mantienen en mayor medida con leflunomida que con SSZ[209].

Espondiloartropatías

Artritis psoriásica. Una revisión sistemática recién publicada del tratamiento de la artritis psoriásica examinó seis estudios controlados y aleatorizados que comparaban la SSZ con placebo en la APs[210]. Los resultados demuestran que la SSZ es eficaz para tratar la artritis periférica de la APs, pero no parece influir sobre las manifestaciones axiales[211]. Apenas contamos con datos sobre la prevención de la progresión radiográfica.

Espondilitis anquilosante (EA). Un metaanálisis reciente revisó 11 estudios que sumaban 895 pacientes con EA tratados con SSZ o placebo[212]. En todos los pacientes con EA, la SSZ demostraba algún beneficio para reducir la VSG y la rigidez vertebral. Los autores concluyeron que la SSZ podría beneficiar a pacientes en un estadio inicial de la enfermedad con VSG más elevadas y artritis periférica. Este hallazgo concuerda con los de un grupo[211] que encontró una utilidad significativa para la SSZ en la artritis periférica, no así en la artritis axial, en pacientes con EA.

Artritis reactiva. La mayoría de los casos de artritis reactiva (ARe) se resuelven espontáneamente; otros se convierten en crónicos, con artritis periférica o axial. En un estudio aleatorizado y controlado de 134 veteranos hombres con ARe (predominantemente, artritis periférica) que no respondían a AINE, la SSZ era más eficaz que el placebo[213].

Artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria. La SSZ se ha usado con éxito para tratar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn distal. Ningún estudio aleatorizado y controlado ha investigado la SSZ respecto a las manifestaciones de artritis periférica o axial de estas enfermedades, aunque la SSZ se usa en la práctica clínica para la artritis periférica.

Artritis inflamatoria juvenil. La SSZ es eficaz en la AIJ poliarticular y pauciarticular. Una revisión bibliográfica de 2001[214] encontró descripciones de 550 pacientes con AIJ (la mitad con enfermedad poliarticular y una tercera parte con afectación pauciarticular) tratados con SSZ. Los resultados mostraron, al menos, algún beneficio asociado al fármaco en todos los subtipos, y la mejor respuesta se observó en la enfermedad pauciarticular de inicio tardío, siendo el beneficio mínimo en la enfermedad de inicio sistémico. La toxicidad y la tolerabilidad fueron similares a las identificadas con el uso de SSZ en adultos, excepto por una incidencia sustancial de enfermedad del suero en pacientes con enfermedad de inicio sistémico.

Posología

La SSZ está disponible en comprimidos regulares y con cubierta entérica de 500 mg y en una suspensión de 50 ng/ml. Para minimizar los efectos secundarios, la mayoría de los clínicos prescriben 500 mg/día y aumentan la dosis en 500 mg/día cada semana hasta la dosis habitual de 1.500 a 3.000 mg/día fraccionados. La reducción de dosis quizá mejore los efectos secundarios. Puesto que la SSZ puede inhibir enzimas de la vía dependiente del folato, es posible que la administración concomitante de ácido fólico resulte útil.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones de dosis de SSZ en pacientes geriátricos son las mismas que las de la población adulta general[109]. Los estudios de farmacocinética en ancianos han demostrado que, aunque la semivida de eliminación es mayor, depende principalmente del fenotipo acetilador; no obstante, la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal[107] (v. tabla 64.1).

Pacientes pediátricos

En los niños, la SSZ se pauta inicialmente a una dosis de 10-12,5 mg/kg/día, con incrementos semanales de 50 mg/kg/día fraccionados en dos tomas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2 g/día. Esta puede aumentarse a 3 g/día si no se observa respuesta con las dosis menores (v. tabla 64.1).

Toxicidad

Por lo general, la mayoría de los efectos adversos de la SSZ ocurren los primeros meses de tratamiento y disminuyen con el uso continuado[215]. Los efectos adversos iniciales más frecuentes son digestivos, cefaleas, mareos y exantema. Tienden a disminuir con el uso continuado[200].

Digestiva y hepática

Las náuseas y las molestias en la parte alta del abdomen son los efectos secundarios más frecuentes de la SSZ. Las náuseas a menudo aparecen con efectos del SNC, como mareos y cefaleas. En una gran cohorte de 1.382 pacientes con AR, los efectos digestivos/SNC fueron calificados como transitorios en el 8% de los pacientes; la SSZ se mantuvo y en el otro 18% motivó la suspensión del tratamiento[216]. Las náuseas son más frecuentes en pacientes que alcanzan concentraciones más altas de sulfapiridina y en acetiladores lentos[217]. Puede aparecer diarrea, por lo general en los primeros meses. Es posible que los efectos digestivos disminuyan con la administración de preparados con cubierta entérica. En ocasiones se producen elevaciones de las transaminasas hepáticas, habitualmente transitorias. No obstante, a veces se acompañan de fiebre, exantema, hepatomegalia y posiblemente eosinofilia[215].

Hematológica

Las alteraciones hematológicas son infrecuentes; aparecen en menos del 3% de los pacientes; por lo general, se producen en los 3 primeros meses[200]. Las anomalías más frecuentes son leucopenia, que habitualmente se revierte al suspender el fármaco, aunque se han descrito algunos casos de agranulocitosis mortal que obligan a una vigilancia continuada[218]. También se han registrado macrocitosis y hemólisis con SSZ; su uso debe evitarse en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La administración de suplementos de ácido fólico podría ser razonable por los efectos de la SSZ sobre el metabolismo del folato. La trombocitopenia es infrecuente.

Dermatológica

Aparecen exantemas en menos del 5% de los pacientes, por lo general, en los 3 primeros meses de tratamiento[216]. Los exantemas suelen ser maculopapulares, pruriginosos y generalizados, aunque algunos pacientes desarrollan urticaria. Se ha descrito desensibilización a la SSZ[219]. Esporádicamente, se han notificado algunos casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, pero no se observaban en los estudios clínicos principales. También está descrita la fotosensibilidad. A los pacientes que desarrollan un exantema mientras están tomando SSZ hay que advertirles de que eviten otros compuestos con sulfonamidas, como diuréticos tiazídicos, celecoxib y antibióticos.

Pulmonar

La toxicidad pulmonar por SSZ es infrecuente y se manifiesta por infiltrados reversibles con eosinofilia periférica, tos, disnea, fiebre y pérdida de peso[220]. La anatomía patológica revela una neumonía eosinófila con infiltrados intersticiales, con o sin fibrosis. La mayoría de los casos se resuelven al suspender la SSZ, con o sin glucocorticoides.

Otros efectos adversos

Son posibles reacciones menores como irritabilidad, ansiedad, cefaleas y problemas para dormir[215,216]. Se han descrito unos pocos casos de lupus inducido por fármacos[221], hipogammaglobulinemia[221] y meningitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aséptica[222]. Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de que la orina, el sudor y las lágrimas adquieran un color anaranjado.

Fertilidad, gestación y lactancia

No se han descrito reducciones de fertilidad en mujeres tratadas con SSZ; sin embargo, los hombres pueden presentar oligospermia, morfología anómala y alteraciones de la motilidad de los espermatozoides[223], que vuelven a la normalidad 2-3 meses después de suspender el fármaco. La SSZ se considera de la categoría B, C de la FDA de 1979 para la gestación. La SSZ y la sulfapiridina atraviesan la placenta y las concentraciones fetales son equivalentes a las maternas; no obstante, no parece causar o aumentar anomalías fetales ni abortos espontáneos y podría ser uno de los FARME de primera elección para tratar enfermedades reumáticas en mujeres de edad fértil que están embarazadas o que desean estarlo[129]. La sulfapiridina se excreta en la leche materna y hay un caso descrito de un niño que desarrolló diarrea sanguinolenta, lo que llevó a la American Academy of Pediatrics a clasificar la SSZ como fármaco que debe administrarse con cautela a las madres lactantes[129] (v. tabla 64.1).

Farmacovigilancia

La mayoría de los efectos secundarios de la SSZ se producen al inicio del tratamiento. Las directrices del ACR recomiendan un hemograma de referencia con plaquetas, control de las enzimas hepáticas (con AST, ALT y albúmina) y la creatinina, y posiblemente de la G6PD[104]. La frecuencia del seguimiento depende de la duración del tratamiento (v. tabla 64.2). La vigilancia de la leucopenia está justificada después de iniciar el tratamiento, controlando por ejemplo la cifra de leucocitos 1 semana después de cada incremento de dosis y con una monitorización frecuente los 3-6 primeros meses del tratamiento. Hay que administrar la vacuna contra *Pneumococcus* al inicio del tratamiento, si procede, y se recomienda la vacunación anual frente a la gripe (v. tabla 64.2).

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Interacciones farmacológicas

Conocemos pocas interacciones entre SSZ y otros fármacos. La SSZ puede afectar a la absorción de digoxina y reducir su biodisponibilidad. Raras veces, la SSZ aumenta los efectos de los hipoglucemiantes orales o los efectos anticoagulantes de la warfarina. Es posible que los antibióticos de amplio espectro alteren la flora intestinal y reduzcan la biodisponibilidad de la sulfapiridina y el 5-ASA por una menor escisión del enlace azo.

Contraindicaciones

Los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la SSZ o con alergia a sulfonamidas o salicilatos, no deben recibir SSZ. Hay que tener cautela en pacientes con porfiria u obstrucción digestiva o genitourinaria. No hay que usar SSZ en caso de trombocitopenia, hepatopatía grave o hepatitis vírica activa (v. tabla 64.2).

Antipalúdicos

PUNTOS CLAVE

- La hidroxicloroquina (HCQ) es un FARME bien tolerado que se utiliza habitualmente en el lupus eritematoso sistémico (LES) y en regímenes de politerapia para la AR.
- La HCQ se usa más que la cloroquina.
- La HCQ tiene una semivida muy larga, debido a su afinidad por las células que contienen melanina en la piel.
- Las dosis de HCQ no deben superar los 5 mg/kg en el tratamiento crónico para minimizar el riesgo de toxicidad retiniana.
- Aunque los análisis sistemáticos no son necesarios, el control oftalmológico es un componente esencial de la farmacovigilancia.
- Debido a los efectos hipoglucemiantes del fármaco, a los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con HCQ hay que indicarles que controlen minuciosamente su glucemia.
- La HCQ se considera segura en la gestación; a la mayoría de las pacientes gestantes con LES se les recomienda seguir con el fármaco para mejorar los resultados de la gestación.

Las aminoquinolonas, como la quinidina, se obtuvieron al principio de la corteza del árbol de la quina peruano y se usaron originalmente para tratar el paludismo. La disminución de los síntomas reumáticos en soldados de la Segunda Guerra Mundial que tomaban quinina y quinacrina estimuló el interés sobre los posibles efectos de esta clase de fármacos en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Las 4-aminoquinolinas, la cloroquina (CQ) y la HCQ, fueron desarrolladas para reducir la toxicidad. Estos dos compuestos son los antipalúdicos más prescritos, aunque en ocasiones se usa la quinacrina.

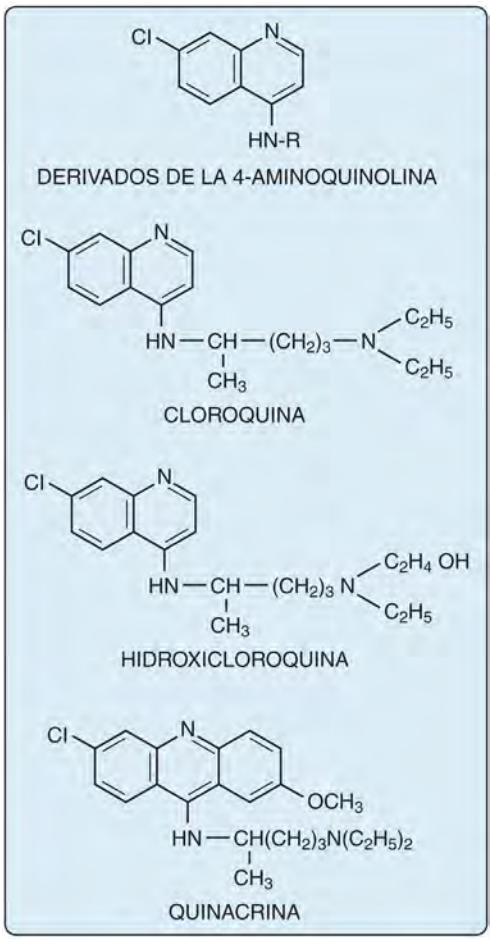
Estructura química

La HCQ y la CQ son muy similares en su estructura química; solo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por un grupo hidroxietilo en el nitrógeno amino terciario de la cadena lateral de la CQ. La quinacrina incluye la estructura de la CQ, aunque no es un derivado de la 4-aminoquinolona (fig. 64.7).

Acciones de la hidroxicloroquina

Los antipalúdicos tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, aunque desconocemos su mecanismo de acción preciso en la enfermedad reumática. Puesto que la HCQ y la CQ son bases débiles, pueden atravesar las membranas citoplasmáticas, llegar a vesículas citoplasmáticas y acumularse, incrementando así el pH de las vesículas desde, aproximadamente, 4 hasta 6 e interfiriendo en las funciones subcelulares dependientes del pH, en lo que se denomina *actividad lisosomotrópica*. Este aumento del pH tiene varios supuestos efectos inmunorreguladores, como la estabilización de las membranas lisosómicas, la atenuación del procesamiento y la presentación de antígenos, así como la inhibición de la citotoxicidad mediada por células[224,225]. Los macrófagos y los monocitos necesitan valores exactos de pH para la digestión de proteínas y el procesamiento de antígenos, que se modificarían con un pH aumentado[226]. Además, se interrumpe el ensamblaje de receptores, como las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad principal (MHC), porque un pH más alto en el retículo endoplasmático estabiliza la proteína del MHC con cadenas invariantes e impide su desplazamiento por autoantígenos de baja afinidad. Esto, combinado con un menor reciclaje de receptores de membrana, conduce a la regulación a la baja de la presentación de antígenos[224,226,227]. Además, el tratamiento con antipalúdicos reduce los inmunocomplejos circulantes[228].

Los antipalúdicos tienen también efectos inhibidores sobre la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos y uno de los avances más recientes ha sido la identificación de su efecto antagonista sobre el ácido nucleico sensor de los receptores de tipo Toll (TLR)[229]. Los TLR endosómicos se localizan en el interior de la célula y son una línea germinal codificada durante la evolución de las especies para reconocer patrones moleculares patogénicos concretos. Los TLR sensores de ácidos nucleicos (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9) se localizan en los compartimentos intracelulares para minimizar la exposición a los ácidos nucleicos propios. Solo



● **Fig. 64.7** Estructuras químicas de los fármacos antipalúdicos usados para tratar la enfermedad reumática y la estructura básica de las 4-aminoquinolonas. *R* representa la cadena lateral.

deben activarse cuando se suministra material nuclear extraño por el funcionamiento normal del sistema inmunitario, conduciendo a la transcripción nuclear del interferón de tipo 1 y de otras citocinas proinflamatorias.

Los anticuerpos frente a los ácidos nucleicos son una característica distintiva de los cuadros autoinmunitarios, lo que sugiere una eliminación ineficaz de restos nucleares desde las células apoptósicas. La HCQ y la CQ bloquean directamente los epítopos de unión del TLR de los ácidos nucleicos, impidiendo la producción distal de citocinas proinflamatorias por los macrófagos frente a antígenos propios. El enmascaramiento de la unión de los ácidos nucleicos a los TLR también regula a la baja la producción de IFN-α por las células dendríticas plasmocitoides y mitiga los efectos de los neutrófilos a través de trampas extracelulares.

La CQ inhibe *in vitro* la producción de IL-1 e IFN-γ por los monocitos y linfocitos T en la AR[230]. Asimismo, inhibe la transcripción del ARN de TNF en los macrófagos y la secreción inducida por endotoxinas de TNF, IL-1 e IL-6[231]. Los estudios sobre la HCQ han arrojado resultados contradictorios respecto a su capacidad de inhibir el TNF, pero bloquea la producción de IL-1, IL-6 e IFN-γ de los monocitos[232,233].

La apoptosis o muerte celular ocupa un lugar importante en la regulación del sistema inmunitario y los defectos de la apoptosis pueden permitir la longevidad y la persistencia de clones de linfocitos autorreactivos y de la autoinmunidad. Tanto la CQ como la HCQ regulan al alza la apoptosis y es posible que disminuyan la autoinmunidad mediante la eliminación de linfocitos autorreactivos[225].

Además, los antipalúdicos inhiben la respuesta proliferativa de los linfocitos humanos y la actividad de los linfocitos citolíticos naturales[234,235].

Las propiedades antiinflamatorias de los antipalúdicos incluyen efectos sobre la cascada del ácido araquidónico causados por la regulación a la baja de las fosfolipasas A_2 y C, que contribuyen a la producción de prostaglandinas proinflamatorias y a la peroxidación de lípidos[236-238]. Se cree que la peroxidación de lípidos está implicada en la apoptosis, especialmente en respuesta a la radiación ultravioleta (UV) A y UVB[239]. Los antipalúdicos también tienen propiedades antioxidantes y pueden proteger del daño tisular causado por radicales libres[240].

Los antipalúdicos poseen otros efectos beneficiosos relevantes para la enfermedad reumática que merecen ser expuestos. En primer lugar, son fotoprotectores, lo cual probablemente se deba a efectos antiinflamatorios inducidos localmente[225]. En segundo lugar, tanto la HCQ como la CQ inhiben la adhesión y la agregación plaquetaria, dando lugar a un efecto antitrombótico[241,242]. En tercer lugar, estos dos fármacos mejoran el perfil lipídico, con reducciones del colesterol total, los triglicéridos, las lipoproteínas de muy baja densidad y las lipoproteínas de baja densidad, especialmente en pacientes tratados al mismo tiempo con glucocorticoides[225,243]. Por último, se ha descrito que la HCQ y la CQ reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa porque inhiben la degradación de la insulina en el aparato de Golgi[225,244].

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

La HCQ y la CQ se administran por vía oral y su absorción es rápida y completa; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan antes de 8 h con ambas[245]. Se ha descrito una variabilidad considerable en las concentraciones sanguíneas en pacientes tratados con la misma dosis, pero los niveles plasmáticos más altos no se correlacionan con una mejor respuesta terapéutica[225].

Distribución y semivida

Los antipalúdicos se acumulan en distintas concentraciones en varios compartimentos tisulares. Las concentraciones relativamente pequeñas, similares a las observadas en el plasma, se encuentran en el tejido adiposo, hueso, tendón y encéfalo. Se detectan concentraciones mayores en riñón, médula ósea, bazo, pulmones, hígado y glándulas suprarrenales. La máxima concentración se produce en células con melanina, como las presentes en la piel y la retina[246]. De hecho, la piel sirve de reservorio crónico, desde el cual el fármaco puede ejercer sus efectos, o de toxicidad, incluso después de su suspensión[225]. La semivida de la HCQ y la CQ es de 40-50 días y las concentraciones plasmáticas aumentan gradualmente y se equilibran después de 3-4 meses[247].

Eliminación

La mayor parte del fármaco absorbido se excreta sin modificar en la orina, pero parte se metaboliza a un derivado desetilo. El resto se excreta en las heces[248].

Indicaciones

Artritis reumatoide. La eficacia de los antipalúdicos en la AR se ha observado en su capacidad para controlar los signos y síntomas de la enfermedad[249-251]; sin embargo, no retrasan las erosiones óseas[252]. En un metaanálisis de antipalúdicos se observaba que la HCQ era menos tóxica, pero también menos eficaz que la CQ[253]. En comparación con otros FARME, su eficacia sobre los síntomas es igual o ligeramente inferior a la de los demás compuestos y su inicio de acción es el más lento[254]. Los antipalúdicos resultan especialmente apropiados en la AR leve inicial y en la politerapia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lupus eritematoso sistémico. Aunque los antipalúdicos no están indicados como monoterapia en las manifestaciones graves del LES, a menudo se usan para controlar los síntomas generales, la artritis, la fiebre, el cansancio y el exantema. Los datos más convincentes a favor de la eficacia de los antipalúdicos en el LES provienen de estudios en los que se suspendió la medicación a pacientes tratados con éxito. En un estudio doble ciego controlado con placebo de 47 pacientes con LES en remisión tratados con HCQ, el riesgo de brotes de la enfermedad se multiplicaba por 2,5 en el grupo con placebo[255]. Los antipalúdicos son especialmente apropiados para tratar el LES por sus efectos protectores y resultan particularmente útiles en las manifestaciones dermatológicas del LES.

Lupus discoide. Los antipalúdicos son eficaces en las lesiones discoides, con remisión o mejoría importante en el 60-90% de los pacientes tratados[235]. Cuando el tratamiento con HCQ o CQ individualmente es ineficaz, tal vez sea útil añadir quinacrina, pero su uso a largo plazo puede estar limitado por el desarrollo de una pigmentación amarillenta de la piel[256].

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. El uso de HCQ se asocia a una menor incidencia de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL)[257]. La HCQ también disminuye el tamaño y la duración de los trombos en ratones a los que se han inyectado anticuerpos aPL y revierte la activación de plaquetas mediada por anticuerpos aPL[258,259]. Aunque se necesitan estudios clínicos para seguir estableciendo su eficacia, es razonable considerar el uso de HCQ en pacientes con síndrome de anticuerpos aPL, especialmente si no pueden tolerar niveles altos de anticoagulación o si desarrollan trombosis a pesar de la anticoagulación oral[260].

Síndrome de Sjögren. La HCQ mejoraba los síntomas locales de ojos y boca, las artralgias y las mialgias en un estudio abierto prospectivo de pacientes con síndrome de Sjögren[261]. Además de causar los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios planteados anteriormente, es posible que la HCQ inhiba la actividad colinesterasa glandular y aumente la secreción de las glándulas salivales[262].

Otros. En estudios pequeños y no controlados se ha descrito que los antipalúdicos son eficaces para el tratamiento del reumatismo palindrómico[263], el LES infantil[264], la dermatomiositis infantil[265], la fascitis eosinófila[266] y la artrosis erosiva[267]. En un estudio controlado de 17 pacientes, la artritis de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico mejoraba más en el grupo con HCQ que en el de placebo[268].

Posología

La HCQ se presenta en comprimidos de 200 mg, la CQ en comprimidos de 250 y 500 mg, y la quinacrina en fórmulas magistrales. Para evitar la toxicidad ocular, hay que ajustar la dosis según el peso. Las antiguas recomendaciones de dosificación de 6,5 mg/kg de peso ideal han sido sustituidas por directrices más modernas[269-272]. Las directrices actuales de la American Academy of Ophthalmology recomiendan una dosis máxima diaria de HCQ y CQ ≤5 mg/kg y ≤2,3 mg/kg para el peso corporal real, respectivamente[272]. En la práctica, las dosis de HCQ casi nunca superan los 400 mg/día en varias tomas y las de CQ casi nunca pasan de 250 mg/día. Ambos fármacos son eliminados por el hígado y el riñón. Las enfermedades de estos dos órganos pueden provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Para reducir el riesgo de toxicidad retiniana, es necesario ajustar la dosis en caso de un flujo glomerular inferior a 60 ml/min (insuficiencia renal crónica en estadio 3 o superior)[270].

Pacientes geriátricos

Ningún estudio farmacocinético ha explorado el uso de antipalúdicos en ancianos; por este motivo, las recomendaciones de las dosis son las mismas que las de la población general[109]. Hay que estudiar a los pacientes ancianos antes de iniciar el tratamiento en busca de una enfermedad ocular preexistente (v. tabla 64.1).

Pacientes pediátricos

La HCQ se usa en dosis de 3-5 mg/kg/día, normalmente hasta un máximo de 400 mg/día. Para conseguir esta dosis en los niños más pequeños con los comprimidos de 200 mg, el fármaco puede administrarse cada 2 días. Otra alternativa es una fórmula magistral de HCQ en suspensión con 25 mg/ml. Las recomendaciones de cribado oftalmológico son las mismas que para los adultos y algunos reumatólogos prefieren un cribado anual (v. tabla 64.1).

Toxicidad

Oftalmológica

Los síntomas oculares iniciales pueden consistir en defectos de la acomodación o de la convergencia o visión borrosa, que acaban desapareciendo. La toxicidad retiniana es el efecto secundario más temible. Un estudio retrospectivo reciente de casos y controles comprobó que la prevalencia de toxicidad retiniana era del 7,5% con los siguientes factores de riesgo: dosis demasiado alta para el peso (cociente de probabilidades [OR], 5,67; IC del 95%, 4,14-7,7 para >5,0 mg/kg de peso corporal real); duración del uso (OR, 3,22; IC del 95%, 2,20-4,70 para >10 años); enfermedad renal (OR, 2,08; IC del 95%, 1,44-3,01 para la insuficiencia renal crónica de grado 3 o superior), y uso concomitante de tamoxifeno (OR, 4,59; IC del 95%, 2,05-10,27)[270]. La CQ tiene más riesgo de toxicidad retiniana que la HCQ[273]. Con 10 años de uso, la prevalencia de toxicidad retiniana continuaba siendo baja (<2%), pero aumentaba a casi el 20% tras 20 años de uso[270].

La retinopatía por HCQ o CQ se describe como una maculopatía en ojo de buey bilateral, con despigmentación de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) en la mácula central e indemnidad de una pequeña isla alrededor de la fóvea. Las pruebas del campo visual paracentral habitualmente muestran toxicidad antes de que sean visibles las alteraciones del EPR. Si es avanzada, la pérdida de visión puede ser irreversible y continuar a pesar de suspender el fármaco debido a su larga semivida en la retina, de modo que es esencial la detección precoz. La HCQ y la CQ también tienen la posibilidad de causar depósitos corneales que se asocian con halos alrededor de las luces y son benignos y reversibles.

Dermatológica

El exantema es un efecto secundario frecuente que motiva la suspensión del tratamiento. La HCQ también puede causar fotosensibilidad, alopecia y despigmentación del pelo[253].

Neuromuscular

Los síntomas neuromusculares frecuentes son cefaleas, irritabilidad, insomnio y pesadillas, leves y reversibles reduciendo la dosis diaria. Pueden aparecer acúfenos y sordera. Se ha descrito neuromiotoxicidad y se presenta como debilidad proximal de inicio insidioso con creatina fosfocinasa normal, asociada en ocasiones a neuropatía periférica y miotoxicidad cardiaca. La biopsia muscular muestra cuerpos curvilíneos y atrofia de las fibras musculares con alteraciones vacuolares[274].

Cardiovascular

Se han descrito excepcionalmente alteraciones de la conducción y miocardiopatía[275].

Digestiva

Están descritos anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y retortijones[253].

Metabólica

La HCQ puede reducir las concentraciones sanguíneas de glucosa y de hemoglobina A_{1C}, de modo que, al iniciar la HCQ, hay que advertir a los pacientes diabéticos de que es necesario un control riguroso de su glucemia y es posible que precisen ajustes de los fármacos antidiabéticos[276].

Fertilidad, gestación y lactancia

No hay descripciones de efectos adversos sobre la fertilidad. La HCQ y la CQ se encuadran en la categoría C de la gestación de la FDA[129]. Debido a la semivida tan prolongada de la HCQ, la suspensión del fármaco en el momento de la gestación no evita la exposición del feto. La HCQ atraviesa la placenta, pero no se han descrito efectos adversos ni teratógenos en mujeres que mantienen la HCQ durante la gestación[129]. La CQ también atraviesa la placenta y se une con más afinidad a los tejidos que la HCQ; se han descrito anomalías fetales en mujeres que tomaron CQ durante la gestación[277]. La quinacrina no debe usarse durante la gestación porque es mutágena. Las recomendaciones actuales son que la HCQ puede mantenerse durante todo el embarazo, especialmente en el LES, ya que es posible que su suspensión precipite un brote peligroso para madre e hijo[175]. La HCQ también se encuentra en concentraciones bajas en la leche materna, pero la American Academy of Pediatrics la clasifica como compatible con la lactancia materna[129] (v. tabla 64.1).

Farmacovigilancia

El ACR recomienda una valoración inicial con hemograma, transaminasas hepáticas y creatinina. No se recomiendan análisis sistemáticos más adelante[104]. En 2002, la American Academy of Ophthalmology dio a conocer una declaración sobre las recomendaciones de control sistemático para la retinopatía por HCQ y CQ[269]. Las directrices revisadas se publicaron en 2011 y en 2016[272,278]. Con los nuevos datos que demostraban que el riesgo de toxicidad retiniana se incrementaba hasta el 1% tras 5-7 años de uso, se recomienda un examen retiniano basal para descartar trastornos oculares subyacentes, como la maculopatía, que podrían dificultar la interpretación de las siguientes evaluaciones de toxicidad. Los exámenes oculares anuales deben comenzar a los 5 años o antes, dependiendo de otros factores de riesgo[278]. Deben incluir la exploración con el ojo dilatado y la búsqueda de daltonismo en pacientes de sexo masculino. Además, deben usarse pruebas objetivas/funcionales con un umbral automatizado de los campos visuales, adecuado a la raza, y una valoración objetiva con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Los pacientes asiáticos pueden padecer toxicidad ocular, la cual puede manifestarse más allá de la mácula y necesitan patrones de prueba de campos visuales más amplios. También pueden incluirse otras pruebas de cribado, como pruebas objetivas con electrorretinograma multifocal o imágenes retinianas ópticas adaptativas, así como pruebas subjetivas con microperimetría. A pesar de estas recomendaciones, muchos reumatólogos están a favor de las evaluaciones anuales o, como mínimo, cada 2 años.

Se recomienda la vacunación anual de la gripe (v. tabla 64.2).

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Interacciones farmacológicas

La HCQ debe usarse con cautela en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes. La HCQ aumenta las concentraciones de digoxina. Es posible que la CQ aumente las concentraciones de ciclosporina y reduzca las de MTX. La CQ interfiere en las enzimas del citocromo P450 y debe usarse con cautela cuando se combina con otros fármacos metabolizados por esta vía. El uso concomitante con tamoxifeno produce sinergia para el riesgo de toxicidad retiniana[270].

Contraindicaciones

La hipersensibilidad a los compuestos 4-aminoquinolinas o las alteraciones retinianas o de los campos visuales previas atribuibles a estos fármacos, así como la hepatopatía grave secundaria a hepatitis vírica, son contraindicaciones para su uso (v. tabla 64.2).

Politerapia con FARME en la AR

PUNTOS CLAVE

- Las combinaciones de FARME pueden tener más eficacia sin mayor toxicidad.
- El MTX es la pieza fundamental de la politerapia.
- Las combinaciones de FARME clásicos son tan eficaces como las combinaciones de MTX con biofármacos.
- La investigación actual está enfocada a encontrar las mejores estrategias para el comienzo, la pauta temporal y la selección de pacientes en la politerapia.

Al principio de la década de 1990, el uso de combinaciones de FARME para tratar la AR era infrecuente; en la actualidad, esta estrategia la emplean casi todos los reumatólogos para el tratamiento de muchos de sus pacientes[279]. Actualmente, la pauta temporal y la composición de las combinaciones elegidas para tratar la AR son una de las decisiones más importantes a las que se enfrentan los clínicos.

La monoterapia con MTX es considerada, por la mayoría, como el tratamiento de elección inicial para la AR precoz. Cuatro estudios principales han demostrado la superioridad de las combinaciones de FARME frente a la monoterapia en comparaciones directas[70,280-282]. Los estudios con múltiples FARME clásicos y biológicos han demostrado que son más eficaces que el placebo cuando se añaden al MTX basal en pacientes que tienen enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX. Con muy pocas excepciones, los estudios de combinación eficaces han incluido al MTX, que continúa siendo una pieza fundamental de la politerapia.

Historia de la politerapia con FARME

Los primeros estudios con FARME en combinación comenzaron a finales de la década de 1970. La combinación de ciclofosfamida, azatioprina y HCQ produjo respuestas sustanciales en un pequeño grupo de pacientes; no obstante, se comunicó un número inaceptablemente elevado de neoplasias malignas[283]. Por este motivo, el entusiasmo inicial por la politerapia fue escaso. En la década de 1980, la dosificación incorrecta, el uso de FARME de muy poca eficacia y el problemático diseño de los estudios realizados contribuyeron a que la politerapia arrojase resultados poco prometedores. En 1994 se describió el primer estudio que demostró convincentemente una eficacia superior sin aumentar la toxicidad de la politerapia con FARME en comparación directa con la monoterapia[284] y después se han realizado múltiples estudios que demuestran el éxito de la politerapia.

AR inicial

A finales de la década de 1990, tres estudios fundamentales pusieron de relieve el éxito del tratamiento con FARME en combinación en la AR inicial. Los investigadores de Países Bajos publicaron la eficacia de una estrategia de pauta descendente en el estudio Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis (COBRA)[280]. En dicho estudio, los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con enfermedad inicial fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. Se comparaba una combinación de prednisolona, MTX y SSZ con SSZ exclusivamente. La prednisolona se iniciaba con 60 mg/día, se reducía rápidamente y se suspendía en la semana 28. El MTX se administraba hasta la semana 40. La dosis de SSZ era la misma en ambos grupos. A las 28 semanas, el grupo con la combinación estaba considerablemente mejor que el grupo con SSZ únicamente. Mientras se reducían gradualmente las dosis de prednisolona y MTX, las respuestas clínicas llegaron a ser similares en los dos grupos; sin embargo, se observaron mejoras importantes en algunos parámetros en el grupo con politerapia[285]. Es importante destacar que la politerapia no era más tóxica. Los datos posteriores confirmaron que las mejoras radiográficas atribuidas por el COBRA en el estudio inicial se mantenían, al menos, 5 años[285].

El segundo estudio importante en la AR inicial es el Finland Rheumatoid Arthritis (Fin-RA)[282]. En este estudio abierto, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento con FARME en combinación (MTX, SSZ, HCQ y prednisolona en dosis bajas) o monoterapia con SSZ y prednisolona opcional. El criterio de valoración principal del estudio era la remisión a los 2 años. Los pacientes que recibieron politerapia lograban considerablemente más remisiones. Un seguimiento de este estudio a los 5 años demostraba que los pacientes tratados con la combinación tenían menos probabilidades de presentar signos radiográficos de subluxación C1-C2[286].

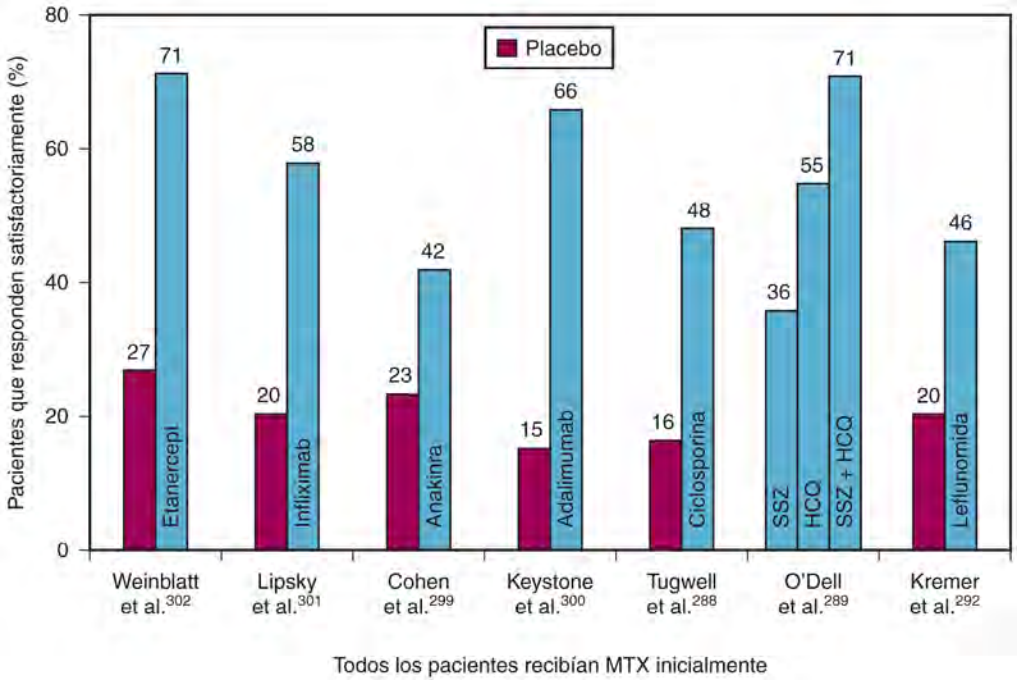
En un tercer estudio de Turquía, los pacientes con AR inicial fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con un FARME individual (MTX, SSZ o HCQ), dos fármacos (MTX y SSZ o MTX y HCQ) o tres (MTX, SSZ y HCQ), con la remisión a los 2 años como resultado principal[281]. Para todos los criterios de valoración medidos, los dos fármacos eran estadísticamente superiores a la monoterapia y los tres resultaron estadísticamente superiores a los regímenes de dos fármacos.

El estudio Treatment of Early Aggresive RA (TEAR; v. cap. 71) incluyó a pacientes con AR inicial y comparó el tratamiento de MTX, SSZ y HCQ (triple) o MTX y etanercept con monoterapia inicial con MTX y paso a politerapia a los 6 meses para pacientes con un índice de actividad de la enfermedad (DAS) 28-VSG de 3,2 o superior. Los resultados demostraban que ambos tratamientos con politerapia inicial eran superiores a la monoterapia con MTX a los 6 meses, con una reducción del DAS28-VSG para los grupos sumados de 4,2 frente a 3,6 (P <0,0001). No se observaron diferencias en el DAS28-VSG en los regímenes de politerapia inicial. Entre las semanas 48 y 102 no hubo diferencias importantes del DAS28-VSG entre los grupos con combinación, ya fuera desde el principio o como tratamiento de aumento. A la semana 102 había una variación estadísticamente significativa del índice de Sharp/van der Heijde modificado basal entre el grupo que recibió MTX inicial más etanercept y en el del triple tratamiento (0,64 frente a 1,69; P = 0,047)[287].

En resumen, la politerapia, ya sea de aumento o como estrategia inicial, ha demostrado en numerosos estudios que es superior al MTX en monoterapia en la artritis reumatoide inicial. Aún carecemos de pruebas diagnósticas de quién podría responder a la monoterapia con MTX y quién precisaría politerapia precoz.

Pacientes con enfermedad activa a pesar del MTX

El tratamiento con FARME en combinación fue estudiado primero en grupos de pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX o que respondían de manera subóptima al MTX. El primer estudio en demostrar la ventaja de la politerapia con MTX y otro FARME en comparación con el tratamiento continuado con MTX en monoterapia en este grupo de pacientes fue el estudio de ciclosporina-MTX[288] (fig. 64.8). El tratamiento con la combinación de MTX, SSZ y HCQ, el denominado «triple tratamiento», se tolera bien[70,281,282,289] y es más eficaz que la monoterapia con MTX[70,281,287] o SSZ[282], y en un estudio abierto de pacientes con enfermedad en estadio inicial



● **Fig. 64.8** Resumen de datos obtenidos de siete estudios clínicos distintos de tratamientos en pacientes con enfermedad activa a pesar de estar siendo tratados con metotrexato. *HCQ,* hidroxicloroquina; *MTX,* metotrexato; *SSZ,* sulfasalazina.

también es más eficaz que la doble combinación de MTX y SSZ o MTX y HCQ[281].

En 1996 se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble ciego de grupos paralelos y de 2 años de duración en 102 pacientes con AR confirmada para comparar el tratamiento con tres fármacos (MTX, SSZ y HCQ) frente a dos (HCQ y SSZ) y la monoterapia con MTX[70]. Un número considerablemente mayor de pacientes tratados con tres fármacos alcanzaron una respuesta del 50% de Paulus modificada[290], en comparación con quienes recibieron el tratamiento doble. El tratamiento triple fue bien tolerado y en el grupo de politerapia se consiguió una cifra inferior de abandonos que en los otros dos grupos. Los resultados de este tratamiento son duraderos: el 62% de los pacientes que se mantienen con el tratamiento triple 5 años siguen conservando una respuesta de eficacia del 50%[291].

Sobre el seguimiento, en 2002 se realizó un estudio doble ciego de 2 años en pacientes con enfermedad moderadamente avanzada que comparó un grupo con triple combinación con dos grupos de combinación doble (MTX más SSZ y MTX más HCQ) en comparación directa[289]. Los pacientes fueron estratificados según el uso previo de MTX y los consumidores previos tenían que presentar enfermedad activa a pesar de recibir 17,5 mg/semana. El grupo con triple tratamiento y ambos grupos de tratamiento doble toleraron bien sus fármacos y solo el 8% abandonó por efectos tóxicos que, en su mayoría, fueron menores. El tratamiento triple resultó ser superior a cualquiera de las combinaciones dobles.

Un estudio doble ciego y controlado con placebo (v. fig. 64.8) comparó la incorporación de leflunomida o placebo al MTX basal en pacientes que respondían de manera subóptima a este último fármaco[292]. Se añadía leflunomida o placebo al MTX. El grupo con la combinación resultó estadísticamente superior al grupo con MTX-placebo en los criterios fijos del American College of Rheumatology 20 de respuesta clínica. La combinación se toleraba razonablemente bien, pero algunos efectos secundarios, como diarrea, náuseas y mareo, estaban aumentados en el grupo con la combinación. La elevación de las concentraciones de ALT (>1,2 veces el valor normal) era más frecuente en pacientes con politerapia que en aquellos que solo tomaban MTX, con incrementos causantes de abandono en el 2,3% de los pacientes que recibieron la combinación.

El Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT) fue un estudio de no inferioridad, doble ciego y de 48 semanas en 353 pacientes con AR establecida y enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX (v. cap. 71). Los grupos fueron aleatorizados para recibir tratamiento con triple FARME (MTX, SSZ, HCQ) frente a MTX y etanercept[293]. Los pacientes que no respondían en la semana 24 se cambiaban al otro tratamiento doble ciego. El resultado primario era una mejoría del DAS28. Ambos grupos obtuvieron una mejoría significativa en las primeras 24 semanas: solo el 27% de cada grupo requirió un cambio de tratamiento. Se observó mejoría en los dos grupos que cambiaron de tratamiento (P <0,001) y la respuesta, después del cambio, no mostraba diferencias significativas entre los dos grupos (P = 0,08). El cambio en el DAS28 (desde el momento basal hasta 48 semanas) fue de –2,1 con el tratamiento triple y de –2,3 con MTX más etanercept. El tratamiento triple no es inferior a MTX más etanercept (P = 0,002). Los análisis de coste-efectividad han revelado que la estrategia de usar primero el tratamiento triple antes de añadir etanercept es coste-efectivo, sin efectos diferenciales sobre la eficacia o la toxicidad[294].

Glucocorticoides combinados con FARME

Los glucocorticoides no han sido considerados clásicamente FARME. No obstante, cumplen claramente todos los criterios de los FARME, incluida la detención de la progresión radiográfica[295]. Pocos clínicos que atiendan a pacientes con AR discuten su eficacia. Ciertamente, se han usado como tratamiento inicial en más de la mitad de los pacientes incluidos en los estudios de combinación expuestos anteriormente.

La prednisolona era, sin duda, un componente clave para el éxito de la politerapia en el protocolo de artritis reumatoide precoz COBRA[280] y quizá tuviera algo que ver en el éxito del grupo de combinación en el estudio Fin-RA[282]. Un estudio[295,296] que menciona la capacidad de la prednisolona para retrasar considerablemente la progresión radiográfica de la AR comparada con placebo da fe de la eficacia de los glucocorticoides cuando se usan en combinación con otros FARME. Está claro que los glucocorticoides merecen más investigaciones rigurosas como componentes de la politerapia. El estudio COBRA y los datos de Kirwan han suscitado otra pregunta interesante: ¿deberían/podrían usarse ciclos cortos de glucocorticoides a dosis altas como tratamiento de inicio?[297].

Biofármacos combinados con FARME

Los biofármacos que bloquean el TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab) y la IL-1 (anakinra) han sido estudiados en pacientes con AR en fases iniciales y consolidadas en combinación con MTX[298-306] (v. fig. 64.8). Estos estudios han demostrado mejoras mayores en los criterios de valoración clínicos y radiográficos en los grupos de politerapia[303,304]. Otros biofármacos y moléculas pequeñas han sido estudiados en combinación con MTX y también demuestran mejoras superiores en los desenlaces clínicos y radiográficos. Entre ellos están: rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20; abatacept, inhibidor coestimulador de los linfocitos T; tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, y tofacitinib, inhibidor oral de la cinasa Janus[307-310]. Hay otros biofármacos que están estudiándose y que están aprobados para el tratamiento de la AR. En la práctica totalidad de los estudios con biofármacos, la combinación con MTX conlleva resultados superiores cuando se compara con un tratamiento basado solamente en biofármacos.

Elección de los pacientes idóneos para la politerapia

Los factores predictivos de mal pronóstico en pacientes con AR están bien aceptados y comprenden un título alto de factor reumatoide y péptido cíclico citrulinado (CCP), VSG y proteína C reactiva (RCP) elevadas, número de articulaciones afectadas, erosiones y presencia de algunos marcadores genéticos. No obstante, a menos que sea posible demostrar que estos factores predicen la respuesta a determinados tratamientos de forma diferencial, su uso terapéutico es escaso. Aún no se han dilucidado del todo las características de paciente que hacen recomendable un régimen terapéutico en lugar de otro. Se ha apuntado que las diferencias genéticas influyen en los resultados de forma diferencial. Hasta que pueda confirmarse esta observación y se aclaren los factores que predicen la respuesta a otros tratamientos, las elecciones seguirán siendo mayormente empíricas.

El tratamiento de los pacientes con AR usando combinaciones de MTX debería ser la referencia frente a la cual comparar los futuros tratamientos. Los datos existentes demuestran que varias combinaciones son más eficaces que el MTX en monoterapia. Hasta hace poco tiempo no contábamos con ningún estudio de comparación directa entre combinaciones de FARME clásicos y MTX más biofármacos. Los estudios TEAR y RACAT han puesto de manifiesto que el uso de combinaciones de FARME clásicos (MTX, SSZ y HCQ) es igual de eficaz que aquellas que incluyen biofármacos (MTX más etanercept) como tratamiento inicial y, aún más importante, en los que no responden al MTX. Las directrices recientes publicadas por el ACR[131] y la European League against Rheumatism[311] sobre el uso de FARME y biofármacos en la AR respaldan esta idea.

Aunque cada día surge nueva información, quedan por resolver muchas cuestiones sobre el momento indicado de la politerapia y de las combinaciones óptimas en pacientes concretos y situaciones clínicas específicas. Se necesita más investigación para aclarar la posición de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

glucocorticoides y, especialmente, los modificadores de la respuesta biológica como componentes y como alternativas a los regímenes de combinación con MTX.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

3. Kremer J: Toward a better understanding of methotrexate, *Arthritis Rheum* 50:1370-1382, 2004.
6. Ranganathan P, McLeod H: Methotrexate pharmacogenetics: the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:1366-1377, 2006.
10. Morabito L, Montesinos M, Schreibman D, et al: Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides, *J Clin Invest* 101:295-300, 1998.
11. Hasko G, Cronstein B: Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity, *Trends Immunol* 25:33-39, 2004.
14. Cronstein B: Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent, *J Appl Physiol* 76:5-13, 1994.
19. Cronstein B: The mechanism of action of methotrexate, *Rheum Dis Clin North Am* 23:739-755, 1997.
23. Cronstein B: Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis, *Pharmacol Rev* 57:163-172, 2005.
24. Cronstein B: Going with the flow: methotrexate, adenosine, and blood flow, *Ann Rheum Dis* 65:421-422, 2006.
28. Choi H, Hernan M, Seeger J: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Lancet* 359:1173-1177, 2002.
34. Hornung N, Stengaard-Pedersen K, Ehrnrooth E, et al: The effects of low-dose methotrexate on thymidylate synthase activity in human peripheral blood mononuclear cells, *Clin Exp Rheumatol* 18:691-698, 2000.
37. Seitz M, Loetscher B, Dewald B: Methotrexate action in rheumatoid arthritis: stimulation of cytokine inhibitor and inhibition of chemokine production by peripheral blood mononuclear cells, *Br J Rheumatol* 34:602-609, 1995.
39. Seitz M, Zwicker M, Loetscher B: Effects of methotrexate on differentiation of monocytes and production of cytokine inhibitors by monocytes, *Arthritis Rheum* 42:2023-2028, 1998.
42. Cronstein B, Lounet-Lescoulie P, Lambert N: Antiinflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:48-57, 1998.
47. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al: Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:729-735, 2001.
49. Hamilton R, Kremer J: Why intramuscular methotrexate works better than oral drug in patients with rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 36:86-90, 1997.
50. Hamilton R, Kremer J: The effect of food on methotrexate absorption, *J Rheumatol* 22:2072-2077, 1995.
51. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B: Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses of >15 mg may be overcome with subcutaneous administration, *Ann Rheum Dis* 73:1549-1551, 2014.
52. Pichlmeier U, Heuer KU: Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate, *Clin Exp Rheumatol* 32:563-571, 2014.
53. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P: Better efficacy of methotrexate administered by intramuscular injections versus oral route in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 63:1232-1234, 2004.
56. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al: Splitting high-dose oral methotrexate improves the bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:481-485, 2006.
59. Kremer J, Alarcon G, Weinblatt M, et al: Clinical, laboratory, radiographic and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review, *Arthritis Rheum* 40:1829-1837, 1997.
62. Andersen P, West S, O'Dell J, et al: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study, *Ann Intern Med* 103:489-496, 1985.
65. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, et al: Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 28:721-730, 1985.
68. Pincus T, Marcum S, Callahan L: Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: second line drugs and prednisone, *J Rheumatol* 19:1885-1894, 1992.
69. Wolfe F: The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis, *Baillieres Clin Rheumatol* 9:619-632, 1995.
70. O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications, *N Engl J Med* 334:1287-1291, 1996.
71. Weinblatt M: Methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA): a 5 year multiprospective trial, *Arthritis Rheum* 36:S3, 1993.
75. Upchurch K, Heller K, Bress N: Low-dose methotrexate therapy for cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 17:355-359, 1987.
78. Willkens R, Williams H, Ward J, et al: Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 27:376-381, 1984.
81. De Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, et al: Induction of remission in wegener's granulomatosis with low dose methotrexate, *J Rheumatol* 25:492-495, 1998.
96. Lower E, Baughman R: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis, *Arch Intern Med* 155:846-851, 1995.
101. Gourmelen O, Le Loët X, Fortier-Beaulieu M, et al: Methotrexate treatment of multicentric reticulohistiocytosis, *J Rheumatol* 18:627-628, 1991.
102. Kremer J, Alarcon G, Lightfoot R, et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity, *Arthritis Rheum* 37:316-328, 1994.
104. Saag K, Geng G, Patkar N: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 59:762-784, 2008.
106. Stamp L, O'Donnell J, Chapman P, et al: Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy, *Arthritis Rheum* 62:359-368, 2010.
109. Selma T, Beizer J, Higbee M: *Geriatric dosage handbook*, ed 11, Hudson, Ohio, 2006, Lexicomp.
114. Gutierrez-Urena S, Molina J, Garcia C, et al: Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:272-276, 1996.
119. Cook N, Carroll G: Successful reintroduction of methotrexate after pneumonitis in two patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 51:272-274, 1992.
120. Alarcón G, Kremer J, Macaluso M, et al: Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study, *Ann Intern Med* 127:356-364, 1997.
126. Kerstens P, Boerbooms A, Jeurissen M, et al: Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: an analysis of ten cases, *J Rheumatol* 19:867-871, 1992.
127. Merrill J, Shen C, Schreibman D, et al: Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1308-1315, 1997.
132. Erhardt C, Mumford PA, Venables PJ, et al: Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study, *Ann Rheum Dis* 48:7-13, 1989.

134. Chu E, Allegra C: *Cancer chemotherapy and biotherapy*, Philadelphia, 1996, Lippincott-Raven.
135. Carmichael S, Beal J, Day R, et al: Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate, *J Rheumatol* 29:2077-2083, 2002.
138. Fox R: Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 25(Suppl 53):20-26, 1998.
148. Manna S, Mukhopadhyay A, Aggarwal B: Leflunomide suppresses TNF-induced cellular responses: effect on NF-kappaB, activator protein-1, c-Jun N-terminal protein kinase, and apoptosis, *J Immunol* 165:5962-5969, 2000.
149. Miagkov A, Kovalenko D, Brown C, et al: NF-kappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13859-13864, 1998.
150. Cao W, Kao P, Aoki Y, et al: A novel mechanism of action of the immunoregulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine TGF-beta 1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2, *Transplant Proc* 28:3079-3080, 1996.
151. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study, *Arthritis Rheum* 38:1595-1603, 1995.
152. Rozman B: Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 25(Suppl 53):27-32, 1998.
160. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al: Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis, *Rheumatology* 43:315-320, 2004.
164. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 352:1655-1666, 2005.
166. Leflunomide: serious hepatic, skin and respiratory reactions. Bulletin AADR 20(2):2001.
167. U.S. Food and Drug Administration: *Leflunomide,* 2010.
170. Roubille C, Haraoui B: Interstitisal lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a stystematic literature review, *Semin Arthritis Rheum* 23:613-626, 2014.
177. Yamazaki T, Miyai E, Shibata H, et al: Pharmacological studies of salazosulfapyridine (SASP) evaluation of anti-rheumatic action, *Pharmacometrics* 41:563-574, 1991.
186. Gronberg A, Isaksson P, Smedegard G: Inhibitory effect of sulfasalazine on production of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha, *Arthritis Rheum* 37:S383, 1994.
190. Minghetti P, Blackburn W: Effects of sulfasalazine and its metabolites on steady state messenger RNA concentrations for inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in rheumatoid synovial fibroblasts, *J Rheumatol* 27:653-660, 2000.
193. Sheldon P: Rheumatoid arthritis and gut-related lymphocytes: the iteropathy concept, *Ann Rheum Dis* 47:697-700, 1988.
195. Kanerud L, Scheynius A, Hafstrom I: Evidence of a local intestinal immunomodulatory effect of sulfasalazine in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 37:1138-1145, 1994.
200. Plosker G, Croom K: Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis, *Drugs* 65:1825-1849, 2005.
201. Farr A, Brodrick A, Bacon P: Plasma synovial fluid concentration of sulphasalazine and two of its metabolites in rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 5:247-251, 1985.
202. Taggart A, McDermott B, Roberts S: The effect of age and acetylator phenotype on the pharmacokinetics of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Pharmacokinet* 23:311-320, 1992.
203. Schroder H, Campbell D: Absorption, metabolism and excretion of salicylazo-sulfapyridine in man, *Clin Pharmacol Ther* 13:539, 1972.
206. Weinblatt M, Reda D, Henderson W, et al: Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 15 randomized trials, *J Rheumatol* 26:2123-2130, 1999.
208. Haagsma C, Van Riel P, De Jong A, et al: Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial, *Br J Rheumatol* 36:1082-1088, 1997.
213. Clegg D, Reda D, Weisman M, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome), *Arthritis Rheum* 39:2021-2027, 1996.
216. Donvan S, Hawley S, MacCarthy J, et al: Tolerability of enteric-coated sulphasalazine in rheumatoid arthritis: results of a co-operating clinics study, *Br J Rheumatol* 29:201-204, 1990.
218. Canvin J, El-Gaalawy H, Chalmers I: Fatal agranulocytosis with sulfasalazine therapy in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 20:909, 1993.
219. Farr M, Scott D, Bacon P: Sulphasalazine desensitization in rheumatoid arthritis, *BMJ* 284:118, 1982.
220. Parry S, Barbatzas C, Peel E, et al: Sulphasalazine and lung toxicity, *Eur Respir J* 19:756-764, 2002.
222. Alloway J, Mitchell S: Sufasalazine neurotoxicity: a report of aseptic meningitis and a review of the literature, *J Rheumatol* 20:409, 1993.
225. Wozniacka A, Carter A, McCauliffe D: Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit, *Lupus* 11:71-81, 2002.
236. Bondeson J, Sundler R: Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1b and tumor necrosis factor in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis, *Gen Pharmacol* 30:357-366, 1998.
237. Chen X, Gresham A, Morrison A, et al: Oxidative stress mediates synthesis of cytosolic phospholipase A2 after UVB injury, *J Biol Chem* 111:693-695, 1996.
238. Ruzicka T, Printz M: Arachidonic acid metabolism in guinea pig skin: effects of chloroquine, *Agents Actions* 12:527-529, 1982.
239. Ramakrishnan N, Kalinich J, McClain D: Ebselen inhibition of apoptosis by reduction of peroxides, *Biochem Pharmacol* 51:1443-1451, 1996.
246. Mackenzie A: Pharmacologic actions of the 4-aminoquinoline compounds, *Am J Med* 75:11-18, 1983.
250. Felson D, Anderson J, Meenan R: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 33:1449-1461, 1999.
252. Edmonds J, Scott K, Furst D: Antirheumatic drugs: a proposed new classification, *Arthritis Rheum* 36:336-339, 1993.
255. Canadian: Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effects of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 324:150-154, 1991.
258. Edwards M, Pierangeli S, Liu X, et al: Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice, *Circulation* 96:4380-4384, 1997.
259. Espinola R, Pierangeli S, Harris E: Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies, *Thromb Haemost* 87:518-522, 2002.
265. Olson N, Lindsley C: Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis, *J Rheumatol* 16:1545-1547, 1989.
266. Lakhanpal S, Ginsburg W, Michet C, et al: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases, *Semin Arthritis Rheum* 17:221-231, 1988.
268. Rothschild B: Prospective six-month double-blind trial of plaquenil treatment of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD), *Arthritis Rheum* 37(Suppl 9):S414, 1994.
269. Marmor M, Carr R, Easterbrook M, et al: Information statement: recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy, *Ophthalmology* 109:1377-1382, 2002.
270. Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy inpatients on long-term hydroxychloroquine therapy, *JAMA Ophthalmol* 10:E1-E8, 2014.
271. Deleted in review.
273. Wallace D: Antimalarials-the "real" advance in lupus, *Lupus* 10:385-387, 2001.
274. Stein M, Bell M, Ang L: Hydroxychloroquine neuromyotoxicity, *J Rheumatol* 27:2927-2931, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

275. Cervera A, Espinosa G, Cervera R, et al: Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine, *Ann Rheum Dis* 60:301-304, 2001.
276. Rekedal L, Massarotti E, Garg R, et al: Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate in diabetic patients with rheumatologic diseases, *Arthritis Rheum* 62:3569-3573, 2010.
278. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy, *Ophthalmology* 11:415-422, 2011.
279. Mikuls T, O'Dell J: The changing face of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:464-465, 2000.
280. Boers M, Verhoeven A, Marusse H, et al: Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and suphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet* 350:309-318, 1997.
281. Calguneri M, Pay S, Caliskener Z, et al: Combination therapy versus mono-therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheum* 17:699-704, 1999.
282. Mottonen T, Hannonsen P, Leiralalo-Repoo M, et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Lancet* 353:1568-1573, 1999.
283. Csuka M, Carrero G, McCarty D: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine: a follow-up study, *JAMA* 255:2315, 1986.
285. Landewe R, Boers M, Verhoeven A, et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention, *Arthritis Rheum* 46:347-356, 2002.
286. Neva M, Dauppi M, Kautiainen H, et al: Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations, *Arthritis Rheum* 11:2397-2401, 2000.
288. Tugwell P, Pincus T, Yokum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:137-142, 1995.
293. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al: Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure, *N Engl J Med* 369:307-318, 2013.

Bibliografía

1. Cress RA, Dearver NL: Methotrexate in the management of severe psoriasis and arthritis: report of a case, *South Med J* 57:1088-1090, 1964.
2. Baum J, Vaughan J: Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 71:202-204, 1969.
3. Kremer J: Toward a better understanding of methotrexate, *Arthritis Rheum* 50:1370-1382, 2004.
4. Nakashima-Matsushita N, Homma T, Yu S, et al: Selective expression of folate receptor beta and its possible role in methotrexate transport in synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 42:1609-1616, 1999.
5. Turk M, Breur G, Widmer W, et al: Folate-targeted imaging of activated macrophages in rats with adjuvant-induced arthritis, *Arthritis Rheum* 46:1947-1955, 2002.
6. Ranganathan P, McLeod H: Methotrexate pharmacogenetics: the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54:1366-1377, 2006.
7. Chen Z, Lee K, Walther S, et al: Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4 (ABC4): MRP4 is a component of the methothrexate efflux system, *Cancer Res* 62:3144-3150, 2002.
8. Bagott J, Vaughan W, Hudson B: Inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase, adenosine deaminase and 5'-adenylate deaminase by polyglutamates of methotrexate and oxidized folates and by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside and ribotide, *Biochem J* 236:193-200, 1986.
9. Ha T, Morgan S, Vaughan W, et al: Inhibition of adenosine deaminase and 5-adenosyl homocysteine hydrolase by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside, *FASEB J* 6:1210-1215, 1992.
10. Morabito L, Montesinos M, Schreibman D, et al: Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides, *J Clin Invest* 101:295-300, 1998.
11. Hasko G, Cronstein B: Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity, *Trends Immunol* 25:33-39, 2004.
12. Bouma M, van den Wildenberg F, Buurman AB: Adenosine inhibits cytokine release and expression of adhesion molecules by activated human endothelial cells, *Am J Physiol* 270:C522-C529, 1996.
13. Feoktistov Y, Goldstein A, Ryzhov S, et al: Differential expression of adenosine receptors in human endothelial cells: role of A2B receptors in angiogenic factor regulation, *Circ Res* 90:531-538, 1992.
14. Cronstein B: Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent, *J Appl Physiol* 76:5-13, 1994.
15. Link A, Kino T, Worth J, et al: Ligand-activation of the adenosine A2a receptors inhibits IL-12 production by human monocytes, *J Immunol* 164:436-442, 2000.
16. Hasko G, Szabo C, Nemeth Z, et al: Adenosine receptor agonists differentially regulate IL-10, TNF-alpha, and nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages and in endotoxemic mice, *J Immunol* 157:4634-4640, 1996.
17. Szabo C, Scott G, Virag L: Suppression of macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha production and collagen-induced arthritis by adenosine receptor agonists, *Br J Pharmacol* 125:379-387, 1998.
18. Bouma M, Stad R, van den Wildenberg F, et al: Differential regulatory effects of adenosine on cytokine release by activated human monocytes, *J Immunol* 1:4159-4168, 1994.
19. Cronstein B: The mechanism of action of methotrexate, *Rheum Dis Clin North Am* 23:739-755, 1997.
20. Sajjadi F, Takabayashi K, Foster A, et al: Inhibition of TNF-alpha expression by adenosine: role of A3 adenosine receptors, *J Immunol* 156:3453-3542, 1996.
21. Krump E, Lemay G, Borgeat D: Adenosine A2 receptor-induced inhibition of leukotriene B4 synthesis in whole blood ex vivo, *Br J Pharmacol* 117:1639-1644, 1996.
22. Boyle D, Sajjadi F, Firestein G: Inhibition of synoviocyte collagenase gene expression by adenosine receptor stimulation, *Arthritis Rheum* 39:923-930, 1996.
23. Cronstein B: Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis, *Pharmacol Rev* 57:163-172, 2005.
24. Cronstein B: Going with the flow: methotrexate, adenosine, and blood flow, *Ann Rheum Dis* 65:421-422, 2006.
25. Risken N, Barrera P, van den Broek P, et al: Methotrexate modulates kinetics of adenosine in humans in vivo, *Ann Rheum Dis* 65:465-470, 2006.
26. Rongen G, Floras J, Lenders J, et al: Cardiovascular pharmacology of purines, *Clin Sci* 92:13-24, 1997.
27. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L: Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study, *Ann Rheum Dis* 63:952-955, 2004.
28. Choi H, Hernan M, Seeger J: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Lancet* 359:1173-1177, 2002.
29. Furumitsu Y, Yukioka K, Kojima A, et al: Levels of urinary polyamines in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 20:1661-1665, 1993.
30. Nesker G, Moore T: The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells: modulation by methyl donor and spermidine, *Arthritis Rheum* 33:954-959, 1990.
31. Yukioka K, Wakitani S, Yukioka M, et al: Polyamine levels in synovial tissues and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 19:689-692, 1992.
32. Flescher E, Bowlin T, Ballester A, et al: Increased polyamines may downregulate interleukin 2 production in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 83:1356-1362, 1989.
33. Flescher E, Bowlin T, Talal N: Regulation of IL-2 production by mononuclear cells from rheumatoid arthritis synovial fluids, *Clin Exp Immunol* 87:435-437, 1992.
34. Hornung N, Stengaard-Pedersen K, Ehrnrooth E, et al: The effects of low-dose methotrexate on thymidylate synthase activity in human peripheral blood mononuclear cells, *Clin Exp Rheumatol* 18:691-698, 2000.
35. Huschtascha L, Bartier W, Andersson Ross C, et al: Characteristics of cancer cell death after exposure to cytotoxic drugs in vitro, *Br J Cancer* 73:54-60, 1996.
36. Genestier L, Pailot R, Fournel S, et al: Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis clonal deletion of activated peripheral T cells, *J Clin Invest* 15:322-328, 1998.
37. Seitz M, Loetscher B, Dewald B: Methotrexate action in rheumatoid arthritis: stimulation of cytokine inhibitor and inhibition of chemokine production by peripheral blood mononuclear cells, *Br J Rheumatol* 34:602-609, 1995.
38. Seitz M, Loetscher B, Dewald B: Interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptors, IL-1 and IL-8 markers of remission in rheumatoid arthritis during treatment with methotrexate, *J Rheumatol* 23:1512-1516, 1996.
39. Seitz M, Zwicker M, Loetscher B: Effects of methotrexate on differentiation of monocytes and production of cytokine inhibitors by monocytes, *Arthritis Rheum* 42:2023-2028, 1998.
40. Crilly A, McInness I, McDonald A, et al: Interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-2 receptor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate, *J Rheumatol* 22:224-229, 1995.
41. Straub R, Muller-Ladner U, Lichtinger T, et al: Decrease of interleukin 6 during the first 12 months is a prognostic marker of clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying antirheumatic drugs, *Br J Rheumatol* 36:1298-1303, 1997.
42. Cronstein B, Lounet-Lescoulie P, Lambert N: Antiinflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:48-57, 1998.
43. Miossec P, Briolay J, Dechanet J, et al: Inhibition of the production of proinflammatory cytokines and immunoglobulins by interleukin-4 in an ex vivo model of rheumatoid synovitis, *Arthritis Rheum* 35:874-883, 1992.
44. Mello S, Barros D, Silva A, et al: Methotrexate as a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor in whole blood of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 39:533-536, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Leroux J, Damon M, Chavis C, et al: Effects of methotrexate on leukotriene and derivated lipoxygenase synthesis in polynuclear neutrophils in rheumatoid polyarthritis, *Rev Rhum Mal Osteoartic* 59:587-591, 1992.
46. Kraan M, Koster B, Elferink J, et al: Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:1488-1495, 2000.
47. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al: Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60:729-735, 2001.
48. Firestein G, Paine M, Boyle D, et al: Mechanism of methotrexate action in rheumatoid arthritis: selective decrease in synovial collagenase gene expression, *Arthritis Rheum* 37:923-930, 1994.
49. Hamilton R, Kremer J: Why intramuscular methotrexate works better than oral drug in patients with rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 36:86-90, 1997.
50. Hamilton R, Kremer J: The effect of food on methotrexate absorption, *J Rheumatol* 22:2072-2077, 1995.
51. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B: Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses of >15 mg may be overcome with subcutaneous administration, *Ann Rheum Dis* 73:1549-1551, 2014.
52. Pichlmeier U, Heuer KU: Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate, *Clin Exp Rheumatol* 32:563-571, 2014.
53. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P: Better efficacy of methotrexate administered by intramuscular injections versus oral route in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 63:1232-1234, 2004.
54. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P: Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:73-81, 2008.
55. Herman R, Veng-Pedersen P, Hoffman J, et al: Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients, *J Pharm Sci* 78:165, 1989.
56. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al: Splitting high-dose oral methotrexate improves the bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:481-485, 2006.
57. Brooks P, Spruill W, Parish R, et al: Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 33:91-94, 1990.
58. Marshall PS, Gertner E: Oral administration of an easily prepared solution of injectable methotrexate diluted in water: a comparison of serum concentrations vs methotrexate tablets and clinical utility, *J Rheumatol* 23(3):455-458, 1996.
59. Kremer J, Alarcon G, Weinblatt M, et al: Clinical, laboratory, radiographic and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center study with literature review, *Arthritis Rheum* 40:1829-1837, 1997.
60. Fossa S, Heilo A, Bormer O: Unexpectedly high serum methotrexate levels in cystectomized bladder cancer patients with an ileal conduit treated with intermediate doses of the drug, *J Urol* 143:498-501, 1990.
61. Dalrymple J, Stamp L, O'Donnell J: Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58:3299-3308, 2008.
62. Andersen P, West S, O'Dell J, et al: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study, *Ann Intern Med* 103:489-496, 1985.
63. Thompson R, Watts C, Edelman J, et al: A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 11:760-763, 1984.
64. Weinblatt M, Coblyn J, Fox D, et al: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 312:818-822, 1985.
65. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, et al: Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 28:721-730, 1985.
66. Tugwell P, Bennett K, Gent M: Methotrexate in rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 107:358-366, 1987.
67. Felson D, Anderson J, Meenan R: Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of published clinical trials, *Arthritis Rheum* 35:1117-1125, 1992.
68. Pincus T, Marcum S, Callahan L: Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: second line drugs and prednisone, *J Rheumatol* 19:1885-1894, 1992.
69. Wolfe F: The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis, *Baillieres Clin Rheumatol* 9:619-632, 1995.
70. O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications, *N Engl J Med* 334:1287-1291, 1996.
71. Weinblatt M: Methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA): a 5 year multiprospective trial, *Arthritis Rheum* 36:S3, 1993.
72. Fiechtner J, Miller D, Starkebaum G: Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome: correlation of response with neutrophil-reactive IgG, *Arthritis Rheum* 32:194-201, 1989.
73. Loughran T, Kidd P, Starkebaum G: Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate, *Blood* 84:2164-2170, 1994.
74. Fugii T, Akzuki M, Kameda H, et al: Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease: retrospective study of 13 Japanese cases, *Ann Rheum Dis* 56:144-146, 1997.
75. Upchurch K, Heller K, Bress N: Low-dose methotrexate therapy for cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol* 17:355-359, 1987.
76. Giannini E, Brewer E, Kuzimina N, et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial, *N Engl J Med* 326:1043-1049, 1992.
77. Manadan A, Sequeira W, Block J: The treatment of psoriatic arthritis, *Am J Ther* 13:72-79, 2006.
78. Willkens R, Williams H, Ward J, et al: Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 27:376-381, 1984.
79. Carneiro J, Sato E: Double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 26:1275-1279, 1999.
80. Sato E: Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 10:162-164, 2001.
81. De Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, et al: Induction of remission in wegener's granulomatosis with low dose methotrexate, *J Rheumatol* 25:492-495, 1998.
82. De Groot K, Rasmussen N, Bacon P, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum* 52:2461-2469, 2005.
83. Sneller M, Hoffman G, Talar-Williams C, et al: An analysis of forty-two wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone, *Arthritis Rheum* 38:608-613, 1995.
84. Stone J, Tun W, Hellmann D: Treatment of non-life threatening wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice, *J Rheumatol* 26:1134-1139, 1999.
85. Langford C, Talar-Williams C, Barron K, et al: Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse, *Am J Med* 114:463-469, 2002.
86. Hoffman G, Leavitt R, Kerr G, et al: Treatment of takayasu's arteritis with methotrexate, *Arthritis Rheum* 37:578-582, 1994.
87. Park J, Gowin K, Schumacher H: Steroid sparing effect of methotrexate in relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 23:937-938, 1996.

88. Caporali R, Cimmino M, Gerraccioli G, et al: Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 141:493-500, 2004.
89. Hoffman G, Cid M, Hellmann D, et al: A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:1309-1318, 2002.
90. Jover J, Hernandez-Garcia C, Morado I, et al: Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone, *Ann Intern Med* 134:106-114, 2001.
91. van der Veen M, Dinant H, van Booma-Frankfort C, et al: Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 55:218-223, 1996.
92. Wilke W: Methotrexate use in miscellaneous inflammatory diseases, *Rheum Dis Clin North Am* 23:855-882, 1997.
93. Choy E, Hoogendijk J, Lecky B, et al: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis, *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003643, 2005.
94. Pope J, Bellamy N, Seibold J, et al: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma, *Arthritis Rheum* 44:1351-1358, 2001.
95. van den Hoogen F, Boerbooms A, Swaak A, et al: Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial, *Br J Rheumatol* 35:364-372, 1996.
96. Lower E, Baughman R: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis, *Arch Intern Med* 155:846-851, 1995.
97. Vucinic V: What is the future of methotrexate in sarcoidosis? a study and review, *Curr Opin Pulm Med* 8:470-476, 2002.
98. Baughman R, Winget D, Lower E: Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 17:60-66, 2000.
99. Shah S, Lowder C, Schmitt M, et al: Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease, *Ophthalmology* 99:1419-1423, 1992.
100. Samson C, Waheed N, Baltatzis S, et al: Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients, *Ophthalmology* 108:1134-1139, 2001.
101. Gourmelen O, Le Loët X, Fortier-Beaulieu M, et al: Methotrexate treatment of multicentric reticulohistiocytosis, *J Rheumatol* 18:627-628, 1991.
102. Kremer J, Alarcon G, Lightfoot R, et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity, *Arthritis Rheum* 37:316-328, 1994.
103. Harris JA, Bykerk VP, Hitchon CA, et al: Determining best practices in early rheumatoid arthritis by comparing differences in treatment at sites in the canadian early arthritis cohort, *J Rheum* 40:1823-1830, 2013.
104. Saag K, Geng G, Patkar N: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 59:762-784, 2008.
105. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al: Folic acid or folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis, *J Rheum* 41:1049-1060, 2014.
106. Stamp L, O'Donnell J, Chapman P, et al: Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy, *Arthritis Rheum* 62:359-368, 2010.
107. Rananath V, Furst D: Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly arthritis patient, *Clin Geriatr Med* 21:649-669, 2005.
108. Bressolle F, Bologna C, Kinowski J, et al: Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients with rheumatoid arthritis: a comparison with young patients, *J Rheumatol* 24:1903-1909, 1997.
109. Selma T, Beizer J, Higbee M: *Geriatric dosage handbook*, ed 11, Hudson, Ohio, 2006, Lexicomp.
110. Schnabel A, Gross W: Low-dose methotrexate in rheumatic diseases-efficacy, side effects and risk factors for side effects, *Semin Arthritis Rheum* 23:310-327, 1994.
111. Kremer J, Lee R, Tolman K, et al: Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy: a prospective study with baseline and sequential biopsy samples, *Arthritis Rheum* 32:121-127, 1989.
112. Curtis J, Beukelman T, Onofrei A: Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide, *Ann Rheum Dis* 69:43-47, 2010.
113. Erickson A, Reddy V, Vogelgesang S, et al: Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 38:1115-1119, 1995.
114. Gutierrez-Urena S, Molina J, Garcia C, et al: Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:272-276, 1996.
115. Cannon G: Methotrexate pulmonary toxicity, *Rheum Dis Clin North Am* 23:917-937, 1997.
116. Carson C, Cannon G, Egger M, et al: Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate, *Semin Arthritis Rheum* 16:186-195, 1987.
117. St. Clair E, Rice J, Snyderman R: Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis, *Arch Intern Med* 145:2035-2038, 1985.
118. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al: Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Arthritis and Rheum* 66:803-812, 2014.
119. Cook N, Carroll G: Successful reintroduction of methotrexate after pneumonitis in two patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 51:272-274, 1992.
120. Alarcón G, Kremer J, Macaluso M, et al: Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study, *Ann Intern Med* 127:356-364, 1997.
121. Wolfe F, Michaud K: Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients, *Arthritis Rheum* 50:1740-1751, 2004.
122. Kamel O, Van de Rijn M, Weiss L, et al: Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis, *N Engl J Med* 328:1317-1321, 1993.
123. Salloum E, Cooper D, Howe G, et al: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases, *J Clin Oncol* 14:1943-1949, 1996.
124. Moder K, Tefferi A, Cohen M, et al: Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study, *Am J Med* 99:276-281, 1995.
125. Thoburn R, Katz P: Lymphoproliferative disease in patients with autoimmune disease on low-dose methotrexate, *Am Coll Rheumatol Hotline*, 1995.
126. Kerstens P, Boerbooms A, Jeurissen M, et al: Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: an analysis of ten cases, *J Rheumatol* 19:867-871, 1992.
127. Merrill J, Shen C, Schreibman D, et al: Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1308-1315, 1997.
128. Marks C, Willkens R, Wilske K, et al: Small vessel vasculitis and methotrexate, *Ann Intern Med* 100:916, 1984.
129. Janssen N, Genta M: The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation, *Arch Intern Med* 160:610-619, 2000.
130. Martin MC, Barbero P, Groisman B, et al: Methotrexate embryopathy after exposure to low weekly doses early in pregnancy, *Reprod Toxicol* 43:26-29, 2014.
131. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 updated for the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:625-639, 2012.
132. Erhardt C, Mumford PA, Venables PJ, et al: Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study, *Ann Rheum Dis* 48:7-13, 1989.
133. O'Dell J, Gilg J, Palmer W, et al: Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis severity: decreased response while on methotrexate, *J Clin Rheumatol* 2:59-63, 1996.
134. Chu E, Allegra C: *Cancer chemotherapy and biotherapy*, Philadelphia, 1996, Lippincott-Raven.
135. Carmichael S, Beal J, Day R, et al: Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate, *J Rheumatol* 29:2077-2083, 2002.
136. Skeith K, Russell A, Jamali F, et al: Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis, *J Rheumatol* 17:1008-1010, 1990.
137. Fox R, Herrmann M, Frangou C, et al: Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis, *Clin Immunol* 93:198-208, 1999.
138. Fox R: Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 25(Suppl 53):20-26, 1998.
139. Cao W, Kao P, Chao A, et al: Mechanism of the antiproliferative action of leflunomide, *J Heart Lung Transplant* 14:1016-1030, 1995.
140. Silva H, Cao W, Shorthouse R, et al: Mechanism of action of leflunomide: in vivo uridine administration reverses its inhibition of lymphocyte proliferation, *Transplant Proc* 28:3082-3084, 1996.
141. Greene S, Watanabe K, Braatz-Trulson J, et al: Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide, *Biochem Pharmacol* 50:861-867, 1995.
142. Cherwinski H, McCarley D, Schatzman R, et al: The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism, *J Pharmacol Exp Ther* 272:460-468, 1995.
143. Linke S, Clarkin K, DeLeonardo A, et al: A reversible, p53-dependent G0/G1 cell cycle arrest induced by ribonucleotide depletion in the absence of detectable DNA damage, *Genes Dev* 10:934-947, 1996.
144. Fairbanks L, Bofill M, Ruckermann K, et al: Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans: disproportionate expansion of pyrimidine pools and contrasting effects of de novo synthesis inhibitors, *J Biol Chem* 270:29682-29689, 1995.
145. Marijnen Y, de Korte D, Haverkort W, et al: Studies on the incorporation of precursors into purine and pyrimidine nucleotides via "de novo" and "salvage" pathways in normal lymphocytes and lymphoblastic cell-line cells, *Biochim Biophys Acta* 1012:148-155, 1989.
146. Mattar T, Kochhar K, Bartlett R, et al: Inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by leflunomide, *FEBS Lett* 334:161, 1993.
147. Xu X, Williams J, Bremer E, et al: Inhibition of protein tyrosine phosphorylation in T cells by a novel immunosuppressive agent, leflunomide, *J Biol Chem* 270:12398-12403, 1995.
148. Manna S, Mukhopadhyay A, Aggarwal B: Leflunomide suppresses TNF-induced cellular responses: effect on NF-kappaB, activator protein-1, c-Jun N-terminal protein kinase, and apoptosis, *J Immunol* 165:5962-5969, 2000.
149. Miagkov A, Kovalenko D, Brown C, et al: NF-kappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13859-13864, 1998.
150. Cao W, Kao P, Aoki Y, et al: A novel mechanism of action of the immunoregulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine TGF-beta 1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2, *Transplant Proc* 28:3079-3080, 1996.
151. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study, *Arthritis Rheum* 38:1595-1603, 1995.
152. Rozman B: Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 25(Suppl 53):27-32, 1998.
153. Smolen J, Kalden J, Scott D, et al: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind randomized, multicenter trial, *Lancet* 353:259-266, 1999.
154. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al: For the leflunomide rheumatoid arthritis investigators group: treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate, *Arch Intern Med* 159:2542-2550, 1999.
155. Emery P, Breedveld F, Lemmel E, et al: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 39:655-665, 2000.
156. Tam L, Li E, Wong C, et al: Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 13:601-604, 2004.
157. Tam L, Li E, Wong C, et al: Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial, *Ann Rheum Dis* 65:417-418, 2006.
158. Kaltwasser J, Nash P, Gladman D, et al: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 50:1939-1950, 2004.
159. Haibal H, Redwaleit M, Braun J, et al: Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 64:124-126, 2005.
160. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al: Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis, *Rheumatology* 43:315-320, 2004.
161. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al: Maintenance of remission in Wegener's granulomatosis: unexpected high relapse rate under oral methotrexate, *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 3):85, 2005.
162. Foeldvari I, Wierk A: Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice, *J Rheumatol* 37:1763-1767, 2010.
163. Chokkalingam S, Shepherd R, Cunningham F, et al: Leflunomide use in the first 33 months after FDA approval: experience in a national cohort of 3325 patients, *Arthritis Rheum* 46:S538, 2002.
164. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 352:1655-1666, 2005.
165. European Medicines Evaluation Agency: *Leflunomide hepatotoxicity,* February 2001.
166. Leflunomide: serious hepatic, skin and respiratory reactions. Bulletin AADR 20(2):2001.
167. U.S. Food and Drug Administration: *Leflunomide,* 2010.
168. Prokopowitsch A, Diogenes A, Borges C, et al: Leflunomide induces progressive increase in rheumatoid arthritis lipid profile, *Arthritis Rheum* 16:S164, 2002.
169. Raj R, Nugent K: Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review), *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 30:167-176, 2013.
170. Roubille C, Haraoui B: Interstitisal lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a stystematic literature review, *Semin Arthritis Rheum* 23:613-626, 2014.
171. Jones PBB, White DHN: Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Open Access Rheumatol* 2:53-71, 2010.
172. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J: Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide, *Ann Rheum Dis* 64:1798-1800, 2005.
173. Coblyn J, Shadick N, Helfgott S: Leflunomide-associated weight loss in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 44:1048-1051, 2001.
173a. Pfaller B, Pupco A, Leibson T, et al: A critical review of the reproductive safety of leflunomide, *Clin Rheumatol* 39:607-612, 2020.
174. Arava US: *prescribing information,* September 1998.

175. Temprano K, Bandlamudi R, Moore T: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation, *Semin Arthritis Rheum* 35:112-121, 2005.
176. Smedegard G, Bjork J: Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 34(Suppl 2):7-15, 1995.
177. Yamazaki T, Miyai E, Shibata H, et al: Pharmacological studies of salazosulfapyridine (SASP) evaluation of anti-rheumatic action, *Pharmacometrics* 41:563-574, 1991.
178. Tornhamre S, Edenius C, Smedegard G, et al: Effects of sulfasalazine and sulfasalazine analogue on the formation of lipoxygenase and cyclo-oxygenase products, *Eur J Pharmacol* 169:225-234, 1989.
179. Molin L, Stendahl O: The effect of sulfasalazine and its active components on human polymorphonuclear leukocyte function in relation to ulcerative colitis, *Acta Med Scand* 206:451-457, 1979.
180. Neal T, Winderbourn C, Wilssers C: Inhibition of neutrophil degranulation and superoxide production by sulfasalazine, *Biochem Pharmacol* 36:2765-2768, 1987.
181. Carlin G, Djursater R, Smedegard G: Sulphasalazine inhibition of human granulocyte activation by inhibition of second messenger compounds, *Ann Rheum Dis* 51:1230-1236, 1992.
182. Cronstein B: The antirheumatic agents sulphasalazine and methotrexate share an anti-inflammatory mechanism of action, *Br J Rheumatol* 34(Suppl 2):30-32, 1995.
183. Gadangi P, Longaker M, Naime D, et al: The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites, *J Immunol* 156:1937-1941, 1996.
184. Fujiwara M, Misui K, Yamamoto I: Inhibition of proliferative responses and interleukin 2 productions by salazosulfapyridine and its metabolites, *Jpn J Pharmacol* 54:121-131, 1990.
185. Carlin G, Nyman A, Gronberg A: Effects of sulfasalazine on cytokine production by mitogen-stimulated human T cells, *Arthritis Rheum* 37:S383, 1994.
186. Gronberg A, Isaksson P, Smedegard G: Inhibitory effect of sulfasalazine on production of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha, *Arthritis Rheum* 37:S383, 1994.
187. Remvig L, Andersen B: Salicylazosulfapyridine (Salazopyrin) effect on endotoxin-induced production of interleukin-1-like factor from human monocytes in vitro, *Scand J Rheumatol* 19:11-16, 1990.
188. Wahl C, Liptay S, Adler G, et al: Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B, *J Clin Invest* 101:163-174, 1998.
189. Madhok R, Wijelath E, Smith J: Is the beneficial effect of sulfasalazine due to inhibition of synovial neovascularization? *J Rheumatol* 18:199-202, 1990.
190. Minghetti P, Blackburn W: Effects of sulfasalazine and its metabolites on steady state messenger RNA concentrations for inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in rheumatoid synovial fibroblasts, *J Rheumatol* 27:653-660, 2000.
191. Lee C, Lee E, Chung S, et al: Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand, *Arthritis Rheum* 50:3831-3843, 2004.
192. Bird H: Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid-which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 34(Suppl 2):16-19, 1995.
193. Sheldon P: Rheumatoid arthritis and gut-related lymphocytes: the iteropathy concept, *Ann Rheum Dis* 47:697-700, 1988.
194. Jorgensen C, Bolobna C, Anaya J, et al: Variations in the serum IgA concentration and the production of IgA in vitro in rheumatoid arthritis treated by sulfasalazine, *Rheumatol Int* 13:113-116, 1993.
195. Kanerud L, Scheynius A, Hafstrom I: Evidence of a local intestinal immunomodulatory effect of sulfasalazine in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 37:1138-1145, 1994.
196. Sheldon P, Pell P: Comparison of the effect of oral sulphasalazine, sulphapyridine and 5-amino-salicylic acid on the in vivo antibody response to oral and systemic antigen, *Br J Pharmacol* 53:261-264, 1993.
197. Peppercorn M, Goldman P: The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine, *J Pharmacol Exp Ther* 181:555, 1972.
198. Pullara T, Hunter J, Capell H: Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *BMJ* 290:1535, 1985.
199. Rains C, Noble S, Faulds D: Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis, *Drugs* 50:137-156, 1995.
200. Plosker G, Croom K: Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis, *Drugs* 65:1825-1849, 2005.
201. Farr A, Brodrick A, Bacon P: Plasma synovial fluid concentration of sulphasalazine and two of its metabolites in rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 5:247-251, 1985.
202. Taggart A, McDermott B, Roberts S: The effect of age and acetylator phenotype on the pharmacokinetics of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Pharmacokinet* 23:311-320, 1992.
203. Schroder H, Campbell D: Absorption, metabolism and excretion of salicylazo-sulfapyridine in man, *Clin Pharmacol Ther* 13:539, 1972.
204. Lauritsen K, Laursen LS, Rask-Madsen J: Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal disease (part II), *Clin Pharmacokinet* 19:94-125, 1990.
205. Capell H: Clinical efficacy of sulphasalazine-a review, *Br J Rheumatol* 34(Suppl 2):35-39, 1995.
206. Weinblatt M, Reda D, Henderson W, et al: Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 15 randomized trials, *J Rheumatol* 26:2123-2130, 1999.
207. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al: Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components, *Ann Rheum Dis* 58:220-225, 1999.
208. Haagsma C, Van Riel P, De Jong A, et al: Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial, *Br J Rheumatol* 36:1082-1088, 1997.
209. Scott D, Smolen J, Kalden J, et al: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine, *Ann Rheum Dis* 60:913-923, 2001.
210. Soriano E, McHugh N: Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review, *J Rheumatol* 33:1422-1430, 2006.
211. Clegg D, Reda D, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies, *Arthritis Rheum* 42:2325-2329, 1999.
212. Chen J, Liu C: Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? a systematic review of randomized controlled trials, *J Rheumatol* 33:722-731, 2006.
213. Clegg D, Reda D, Weisman M, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome), *Arthritis Rheum* 39:2021-2027, 1996.
214. Brooks C: Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 28:845-853, 2001.
215. Amos R, Pullar T, Bax D, et al: Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years, *BMJ* 293:420-423, 1986.
216. Donvan S, Hawley S, MacCarthy J, et al: Tolerability of enteric-coated sulphasalazine in rheumatoid arthritis: results of a co-operating clinics study, *Br J Rheumatol* 29:201-204, 1990.
217. Pullar T, Hunter J, Capell H: Effect of acetylator phenotype on efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 44:831-837, 1985.
218. Canvin J, El-Gaalawy H, Chalmers I: Fatal agranulocytosis with sulfasalazine therapy in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 20:909, 1993.
219. Farr M, Scott D, Bacon P: Sulphasalazine desensitization in rheumatoid arthritis, *BMJ* 284:118, 1982.
220. Parry S, Barbatzas C, Peel E, et al: Sulphasalazine and lung toxicity, *Eur Respir J* 19:756-764, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

221. Chalmers I, Sitar D, Hunter T: A one-year, open, prospective study of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: adverse reactions and clinical response in relating to laboratory variables, drug and metabolite serum levels and acetylator status, *J Rheumatol* 17:764, 1990.
222. Alloway J, Mitchell S: Sufasalazine neurotoxicity: a report of aseptic meningitis and a review of the literature, *J Rheumatol* 20:409, 1993.
223. O'Morain C, Smethurst P, Dore C, et al: Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat, *Gut* 25:1078-1084, 1984.
224. Fox R: Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development, *Lupus* 5(Suppl):4-10, 1996.
225. Wozniacka A, Carter A, McCauliffe D: Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit, *Lupus* 11:71-81, 2002.
226. Gonzalez-Noriega A, Grubb J, Talkad V, et al: Chloroquine inhibits lysosomal enzyme pinocytosis and enhances lysosomal enzyme secretion by impairing receptor recycling, *J Cell Biol* 85:839-852, 1980.
227. Fox R, Kang H: Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation, *Lupus* 2(Suppl):9, 1993.
228. Segal-Eiras A, Segura G, Babini J, et al: Effect of antimalarial treatment on circulating immune complexes in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 12:87-89, 1985.
229. Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, et al: New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE, *Nat RevRheumatol* 8:522-533, 2012.
230. Salmeron G, Lipsky P: Immunosuppressive potential of antimalarials, *Am J Med* 18:19-24, 1983.
231. Karres I, Kremer J: Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood, *Am J Physiol* 274:1058-1064, 1998.
232. Sperber K, Quraishi H, Kalb T, et al: Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1) and IL-6 in human monocytes and T cells, *J Rheumatol* 20:803-808, 1993.
233. van den Borne B, Kijkmans B, de Rooij H, et al: Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor, interleukin 6 and interferon production by peripheral blood mononuclear cells, *J Rheumatol* 24:55-60, 1997.
234. Ausiello C, Barbier P, Spagnoli C, et al: In vivo effects of chloroquine treatment on spontaneous and interferon-induced natural killer activities in rheumatoid arthritis patients, *Clin Exp Rheumatol* 1:225, 1986.
235. Gordon D, Klinkhoff A: *Kelley's textbook of rheumatology*, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders.
236. Bondeson J, Sundler R: Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1b and tumor necrosis factor in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis, *Gen Pharmacol* 30:357-366, 1998.
237. Chen X, Gresham A, Morrison A, et al: Oxidative stress mediates synthesis of cytosolic phospholipase A2 after UVB injury, *J Biol Chem* 111:693-695, 1996.
238. Ruzicka T, Printz M: Arachidonic acid metabolism in guinea pig skin: effects of chloroquine, *Agents Actions* 12:527-529, 1982.
239. Ramakrishnan N, Kalinich J, McClain D: Ebselen inhibition of apoptosis by reduction of peroxides, *Biochem Pharmacol* 51:1443-1451, 1996.
240. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, et al: Antioxidant action of antimalarials, *Ann Rheum Dis* 45:244-248, 1986.
241. Jancinova V, Nosal R, Petrikova M: On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation, *Thromb Res* 74:495-504, 1994.
242. Wallace DL: Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 30:1435-1436, 1987.
243. Rahman P, Gladman D, Urowitz M, et al: The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs, *J Rheumatol* 26:325-330, 1999.
244. Blazar B, Whitley C, Kitabachi A, et al: In vivo chloroquine-induced inhibition of insulin degradation in a diabetic patient with severe insulin resistance, *Diabetes* 33:1133-1136, 1984.
245. Koranda F: Antimalarials, *J Am Acad Dermatol* 4:650-655, 1981.
246. Mackenzie A: Pharmacologic actions of the 4-aminoquinoline compounds, *Am J Med* 75:11-18, 1983.
247. Furste D: Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases, *Lupus* 5(Suppl):S11, 1996.
248. McChesney E, Conway W, Banks W, et al: Studies on the metabolism of some compounds of the 1-amino-7-chloroquinoline series, *J Pharmacol Exp Ther* 151:482-493, 1966.
249. Clark P, Casas E, Tugwell P, et al: Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial, *Ann Intern Med* 119:1067-1071, 1993.
250. Felson D, Anderson J, Meenan R: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 33:1449-1461, 1999.
251. The: Hera Study Group: A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study, *Am J Med* 98:156-168, 1995.
252. Edmonds J, Scott K, Furst D: Antirheumatic drugs: a proposed new classification, *Arthritis Rheum* 36:336-339, 1993.
253. Avina-Zubieta J, Galindo-Rodriguez G, Newman S, et al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 57:582-587, 1998.
254. Case J: Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective, *Am J Ther* 8:123-143, 2001.
255. Canadian: Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effects of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 324:150-154, 1991.
256. Toubi E, Rosner I, Rosenbaum M, et al: The benefit of combining hydroxychloroquine with quinacrine in the treatment of sle patients, *Lupus* 9:92-95, 2000.
257. Erkan D, Yazici Y, Peterson M, et al: A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome, *Rheumatology* 41:924-929, 2002.
258. Edwards M, Pierangeli S, Liu X, et al: Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice, *Circulation* 96:4380-4384, 1997.
259. Espinola R, Pierangeli S, Harris E: Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies, *Thromb Haemost* 87:518-522, 2002.
260. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al: Antiphospholipid syndrome, *Lancet* 376:1498-1509, 2010.
261. Fox R, Dixon R, Guarrasi V, et al: Treatment of primary sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective open-label study, *Lupus* 5(Suppl 1):S31-S36, 1996.
262. Dawson L, Caulfield V, Stanbury J, et al: Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjogren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase, *Rheumatology* 44:449-455, 2005.
263. Youssef W, Yan A, Russell A: Palindromic rheumatism: a response to chloroquine, *J Rheumatol* 18:35-37, 1991.
264. Gladman D, Urowitz M, Senecal J, et al: Aspects of use of antimalarials in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 25:983-985, 1998.
265. Olson N, Lindsley C: Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis, *J Rheumatol* 16:1545-1547, 1989.
266. Lakhanpal S, Ginsburg W, Michet C, et al: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases, *Semin Arthritis Rheum* 17:221-231, 1988.
267. Bryant L, DesRosier K, Carpenter M: Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis, *J Rheumatol* 22:1527-1531, 1995.
268. Rothschild B: Prospective six-month double-blind trial of plaquenil treatment of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD), *Arthritis Rheum* 37(Suppl 9):S414, 1994.
269. Marmor M, Carr R, Easterbrook M, et al: Information statement: recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy, *Ophthalmology* 109:1377-1382, 2002.
270. Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy inpatients on long-term hydroxychloroquine therapy, *JAMA Ophthalmol* 10:E1-E8, 2014.
271. Deleted in review.

272. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al: Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision), *Ophthalmology* 123:1386-1394, 2016.
273. Wallace D: Antimalarials-the "real" advance in lupus, *Lupus* 10:385-387, 2001.
274. Stein M, Bell M, Ang L: Hydroxychloroquine neuromyotoxicity, *J Rheumatol* 27:2927-2931, 2000.
275. Cervera A, Espinosa G, Cervera R, et al: Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine, *Ann Rheum Dis* 60:301-304, 2001.
276. Rekedal L, Massarotti E, Garg R, et al: Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate in diabetic patients with rheumatologic diseases, *Arthritis Rheum* 62:3569-3573, 2010.
277. Petri M: Immunosuppressive drug use in pregnancy, *Autoimmunity* 36:51-56, 2003.
278. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy, *Ophthalmology* 11:415-422, 2011.
279. Mikuls T, O'Dell J: The changing face of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:464-465, 2000.
280. Boers M, Verhoeven A, Marusse H, et al: Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and suphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet* 350:309-318, 1997.
281. Calguneri M, Pay S, Caliskener Z, et al: Combination therapy versus mono-therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheum* 17:699-704, 1999.
282. Mottonen T, Hannonsen P, Leiralalo-Repoo M, et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Lancet* 353:1568-1573, 1999.
283. Csuka M, Carrero G, McCarty D: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine: a follow-up study, *JAMA* 255:2315, 1986.
284. O'Dell J, Haire C, Erickson N, et al: Triple DMARD therapy for rheumatoid arthritis: efficacy, *Arthritis Rheum* 41:S295, 1994.
285. Landewe R, Boers M, Verhoeven A, et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention, *Arthritis Rheum* 46:347-356, 2002.
286. Neva M, Dauppi M, Kautiainen H, et al: Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations, *Arthritis Rheum* 11:2397-2401, 2000.
287. Moreland L, O'Dell J, Paulus H, et al: TEAR: treatment of early aggressive RA: a randomized double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy, *Arthritis Rheum* 60:707-715, 2009.
288. Tugwell P, Pincus T, Yokum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:137-142, 1995.
289. O'Dell J, Leff R, Paulsen G: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine or a combination of three medications, *Arthritis Rheum* 46:1164-1170, 2002.
290. Paulus H, Egger M, Ward J, et al: Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo, *Arthritis Rheum* 33:477-484, 1990.
291. O'Dell J, Paulsen G, Haire C, et al: Combination DMARD therapy with methotrexate (M)-sulfasalazine (S)-hydroxychloroquine (H) in rheumatoid arthritis (RA): continued efficacy with minimal toxicity at 5 years, *Arthritis Rheum* 41(Suppl):S132, 1998.
292. Kremer J, Genovese M, Cannon G: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double blind, placebo controlled trial, *Ann Intern Med* 127:726-733, 2002.
293. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al: Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure, *N Engl J Med* 369:307-318, 2013.
294. Bansback N, Phibbs CS, Sun H, et al: Triple therapy versus biologic therapy for active rheumatoid arthritis: A cost-effectiveness analysis, *Ann Int Med* 167:8-16, 2017.
295. Kirwan J: The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:142-146, 1995.
296. Hickling P, Jacoby R, Kirwan J: Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn early in rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37:930-936, 1998.
297. O'Dell J: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 46:283-285, 2002.
298. Keystone E, Genovese M, Klareskog L, et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52 week results of the go-forward study, *Ann Rheum Dis* 69:1129-1135, 2010.
299. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate, *Arthritis Rheum* 46:614, 2002.
300. Keystone E, Weinblatt M, Furst D, et al: The ARMADA trial: a double-blind placebo controlled trial of the fully human anti-TNF monoclonal antibody, adalimumab (D2E7) in patients with active RA on methotrexate (MTX), *Arthritis Rheum* 44:PS213, 2001.
301. Lipsky P, Van der Heide A, St. Clair E, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group, *N Engl J Med* 343:1594-1602, 2000.
302. Weinblatt M, Kremer J, Bankgurst A, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate, *N Engl J Med* 340:253-259, 1999.
303. Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A, et al: A multi-center, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54:26-37, 2006.
304. Klareskog L, Van der Heide A, de Jager F, et al: TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators: therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363:675-681, 2004.
305. St. Clair E, van der Heide A, Smolen J, et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50:3432-3443, 2004.
306. Keystone E, Landewe R, van Vollenhoven R, et al: Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension, *Ann Rheum Dis* 73:2094-2100, 2014.
307. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, *Arthritis Rheum* 54:2793-2806, 2006.
308. Kremer J, Genant H, Moreland L: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 144:865-876, 2006.
309. Kremer J, Blanco R, Brzosko M, et al: Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year, *Arthritis Rheum* 63:609-621, 2011.
310. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al: Safety and efficacy of tofacitinib, and oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies, *J Rheumatol* 41:837-852, 2014.
311. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update, *Ann Rheum Dis* 73:492-509, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65 Inmunodepresores

JACOB M. VAN LAAR

PUNTOS CLAVE

- Los inmunodepresores son eficaces como inductores de remisión y como fármacos de mantenimiento en el tratamiento de trastornos reumáticos inflamatorios, en especial de enfermedades autoinmunitarias sistémicas.
- Los inmunodepresores usados con más frecuencia son los fármacos citostáticos (p. ej., ciclofosfamida y azatioprina), el micofenolato de mofetilo y los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina y tacrolimús), cada uno con un mecanismo de acción y un perfil de toxicidad singular. Dado su balance de riesgos-beneficios relativamente favorable, el micofenolato de mofetilo se ha convertido en un fármaco de referencia en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la vasculitis sistémica, la esclerosis sistémica y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a miositis.
- El uso prolongado de inmunodepresores se asocia a un aumento del riesgo de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, así como a una menor respuesta a las vacunas.
- Hay que evitar los citostáticos durante la gestación y lactancia, y plantear la derivación a un servicio de fertilidad a todos los pacientes fértiles, hombres y mujeres. Otros inmunodepresores solo deben usarse en la gestación si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales.

Introducción

Los inmunodepresores comprenden distintas clases de fármacos que deterioran funcional y/o numéricamente el sistema inmunitario, especialmente los linfocitos T y B (tabla 65.1), pero no corrigen de forma permanente el desequilibrio fundamental de la regulación inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias. Como tales, carecen de potencial curativo, pero pueden ser eficaces en la inducción de la remisión y el control de las manifestaciones de la enfermedad reumática específica, y continúan siendo piezas fundamentales del tratamiento de trastornos reumáticos y, en especial, de enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Los fármacos inmunodepresores, como ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina, han resistido el paso del tiempo, como lo demuestra su uso continuado en la medicina de trasplantes, nefrología, gastroenterología, oftalmología, dermatología y reumatología. En consecuencia, sus potenciales terapéuticos y sus perfiles de seguridad guardan pocas sorpresas. Han comenzado a destacar fármacos novedosos, como el micofenolato de mofetilo (MMF) y, en menor medida, el tacrolimús, sobre todo por su balance favorable de riesgos-beneficios, su precio asequible y su facilidad de uso por parte de los pacientes. Aparte de los efectos tóxicos específicos de cada fármaco, el riesgo principal del tratamiento inmunodepresor son las infecciones. En ausencia de biomarcadores homologados de infección, un criterio clínico sólido y la experiencia continúan siendo indispensables para controlar a los pacientes que toman inmunodepresores, a menudo durante periodos largos. Las vacunas de organismos vivos están contraindicadas y, aunque otras vacunas son, por lo general, menos eficaces, se recomienda la vacuna anual de la gripe en pacientes tratados con fármacos inmunodepresores. También hay que considerar la vacuna antineumocócica y frente al herpes zóster en pacientes seleccionados y de acuerdo con las directrices internacionales.

Este capítulo resume la farmacología clínica y el uso terapéutico de los inmunodepresores utilizados en reumatología. Estos fármacos incluyen citostáticos, que afectan a las células progenitoras de la médula ósea (ciclofosfamida y azatioprina), y compuestos como la ciclosporina, el tacrolimús y el MMF, que se dirigen a los linfocitos e inhiben vías de señales intracelulares específicas y/o su proliferación. Sus efectos sobre el sistema inmunitario se superponen con los propios de los antirreumáticos modificadores de la enfermedad clásicos, como el metotrexato, los glucocorticoides y los biofármacos. Los inmunodepresores más usados, ciclofosfamida, azatioprina y MMF, así como los inhibidores de la calcineurina menos usados, como ciclosporina y tacrolimús, se exponen con más detalle. Otros capítulos se ocupan de los glucocorticoides, de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad clásicos (p. ej., metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina), de biofármacos y de nuevos compuestos de acción intracelular. La misión de otros inmunodepresores (p. ej., talidomida, clorambucilo, sirolimús y everolimús) en la práctica clínica reumatológica habitual no se ha determinado lo suficiente como para incluirlos.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida se introdujo como citotóxico en 1958 y continúa siendo uno de los inmunodepresores más potentes disponibles. Combinada con glucocorticoides, resulta particularmente eficaz como inductor de remisión en el lupus eritematoso sistémico (LES) grave y la vasculitis necrosante.

Estructura

La ciclofosfamida, una mostaza nitrogenada de oxazafosforina, es un profármaco inactivo que requiere bioactivación enzimática (fig. 65.1). La ciclofosfamida pertenece al grupo de compuestos alquilantes que sustituyen radicales alquilo en el ADN, con la consiguiente muerte celular. La ciclofosfamida es el alquilante de elección para la mayoría de las enfermedades reumáticas que precisan este tratamiento.

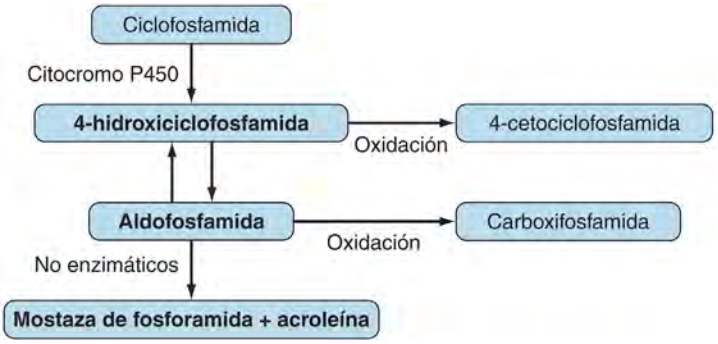
Mecanismos de acción

Los efectos alquilantes del ADN de la ciclofosfamida están mediados, principalmente, por la mostaza de fosforamida y, en menor grado, por otros metabolitos activos. Estos intermediarios reactivos de carga positiva alquilan bases nucleófilas generando enlaces cruzados del

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 65.1 Mecanismos de acción de los fármacos inmunodepresores

Fármacos	Grupo	Mecanismo de acción
Ciclofosfamida	Citotóxicos alquilantes	Sus metabolitos activos alquilan el ADN
Azatioprina	Citotóxicos análogos de purinas	Inhibe la síntesis de purinas
Ciclosporina, tacrolimús (FK506)	Inhibidores de la calcineurina	Inhiben la activación de linfocitos T dependientes del calcio y la producción de IL-2
Micofenolato de mofetilo	Inhibidor de la síntesis de purinas	El ácido micofenólico inhibe la monofosfato de inosina deshidrogenasa



● **Fig. 65.1** Metabolismo de la ciclofosfamida. Las enzimas del citocromo P450 convierten la ciclofosfamida en 4-hidroxiciclofosfamida, en equilibrio con su tautómero aldofosfamida. Los procesos no enzimáticos posteriores conducen a la formación de mostaza de fosforamida y acroleína. La oxidación de la 4-hidroxiciclofosfamida y la aldofosfamida por enzimas como la aldehído deshidrogenasa produce metabolitos inactivos. Los metabolitos citotóxicos están destacados en negrita.

ADN y proteínas del ADN, roturas del ADN y descenso consiguiente de la síntesis de ADN y apoptosis[1]. La citotoxicidad de los alquilantes se correlaciona con la cuantía de enlaces cruzados en el ADN, pero la relación entre citotoxicidad y efectos inmunodepresores no está clara. Los efectos de la ciclofosfamida no se limitan exclusivamente a células en proliferación o a tipos celulares concretos. No obstante, la sensibilidad varía entre las poblaciones de células; por ejemplo, las células progenitoras hematopoyéticas son relativamente resistentes, incluso a dosis altas de ciclofosfamida. Los efectos inmunodepresores de la ciclofosfamida incluyen una reducción de las cifras de linfocitos T y B, menor proliferación de linfocitos, descenso de la producción de anticuerpos y supresión de la hipersensibilidad retardada a nuevos antígenos, con preservación relativa de la hipersensibilidad retardada establecida[2].

Farmacología

Absorción y distribución

La administración oral e intravenosa (i.v.) de ciclofosfamida da lugar a concentraciones plasmáticas similares[3]. Las concentraciones plasmáticas máximas de ciclofosfamida se alcanzan 1 h después de la administración oral. La unión a proteínas de la ciclofosfamida es escasa (20%) y se distribuye extensamente[1].

Metabolismo y eliminación

La ciclofosfamida se metaboliza rápidamente a metabolitos activos e inactivos, en su mayor parte por el hígado. La formación de la 4-hidroxiciclofosfamida activa está mediada por varias enzimas del citocromo P450 (CYP) y las variaciones genéticas de las enzimas en pacientes con nefritis lúpica afectan a las respuestas a la ciclofosfamida[4]. La 4-hidroxiciclofosfamida, que no es citotóxica a pH fisiológico, pasa fácilmente a las células y se descompone de forma espontánea en mostaza de fosforamida activa. La semivida de eliminación de la ciclofosfamida es de 5-9 h y no se detecta actividad alquilante en el plasma de la mayoría de los pacientes a las 24 h de una dosis de 12 mg/kg[1]. Las concentraciones plasmáticas de ciclofosfamida no predicen de forma clínicamente útil ni la eficacia ni la toxicidad. Entre el 30 y el 60% de la ciclofosfamida total se elimina en la orina, mayoritariamente en forma de metabolitos inactivos, aunque también se detecta en la orina parte de la ciclofosfamida y metabolitos activos, como la mostaza de fosforamida y la acroleína[1].

Consideraciones farmacocinéticas

Hepatopatía. Aunque la semivida de la ciclofosfamida llega a 12 h en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con 8 h en controles, la toxicidad no está aumentada, lo que sugiere que la exposición a metabolitos citotóxicos no es mayor y, por lo general, es innecesario modificar las dosis en la hepatopatía[1].

Insuficiencia renal. Algunos estudios han mostrado muy pocos cambios en la disposición del fármaco, sin una toxicidad más alta en pacientes con insuficiencia renal[1]. En pacientes con enfermedad autoinmunitaria y un aclaramiento de creatinina de 25-50 y 10-25 ml/min, la exposición a la ciclofosfamida aumentaba en torno al 40 y el 70%, respectivamente[5]. Por tanto, en la práctica clínica se reducen las dosis iniciales de ciclofosfamida, aproximadamente, el 30% en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, y las dosis posteriores se ajustan según la respuesta clínica y los efectos sobre el recuento de leucocitos. La ciclofosfamida se elimina por diálisis y se administra después de finalizada, o bien la diálisis comienza el día siguiente a la administración de ciclofosfamida[5].

TABLA 65.2 Protocolos de tratamiento de la nefritis lúpica

Protocolo de los National Institutes of Health

Ciclofosfamida: 6 × 500-750 mg/m² i.v. mensual; después, dosis de mantenimiento cada 3 meses hasta 1 año después de la remisión o bien se consideran tratamientos de mantenimiento de la remisión alternativos con azatioprina o micofenolato de mofetilo; ajustes de dosis según las cifras mínimas de leucocitos y filtración glomerular

Todos los pacientes recibirán prednisona, 0,5-1 mg/kg/día durante 4 semanas, reduciendo la dosis cada 2 días semanalmente, si es posible, 5 mg hasta conseguir una dosis de 0,25 mg/kg en días alternos

Protocolos de Euro-Lupus

Ciclofosfamida en *dosis bajas:* 6 × 500 mg i.v. cada 2 semanas

Ciclofosfamida en *dosis altas:* 6 × 500 mg/m² de superficie corporal i.v. mensual, seguidos de 2 pulsos trimestrales con una dosis mayor (+250 mg según el mínimo de leucocitos; máximo, 1.500 mg)

Todos los pacientes recibirán:

Glucocorticoides: 3 × metilprednisolona i.v. diaria, 750 mg, seguidos de 0,5 mg/kg/día de prednisolona oral (o equivalentes) durante 4 semanas; tras 4 semanas, reducción gradual del glucocorticoide en 2,5 mg de prednisolona cada 2 semanas; el tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas (5-7,5 mg/día de prednisolona) se mantenía hasta, al menos, el mes 30 después de la inclusión; posteriormente, la dosis quedaba a criterio del médico responsable

Azatioprina: oral, 2 mg/kg/día, comenzando 2 semanas después de la última infusión de ciclofosfamida hasta el mes 30 después de la inclusión; posteriormente, la elección de inmunodepresor quedaba a criterio del médico responsable

i.v., intravenoso.

Indicaciones clínicas

La ciclofosfamida se usa, sobre todo, como inductor de remisión en pacientes con vasculitis necrosante sistémica o síndrome de Goodpasture, en muchos pacientes con LES y órganos amenazados, así como en algunos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y afectación ocular inflamatoria asociadas a enfermedad autoinmune. En el LES sigue usándose con frecuencia un ciclo inductor de remisión con ciclofosfamida i.v. seguido de mantenimiento con azatioprina o MMF con el fin de minimizar la toxicidad de la ciclofosfamida para el tratamiento de la afectación grave de órganos, como la nefritis lúpica, aunque los regímenes de inducción con MMF (expuestos en secciones posteriores) y rituximab, un biofármaco que causa reducción de los linfocitos B, han demostrado ser alternativas eficaces y más seguras a la ciclofosfamida[6]. El protocolo original de los National Institutes of Health (NIH) consistía en seis infusiones i.v. mensuales de ciclofosfamida de 1 g/m² y, a continuación, una cada 3 meses durante, al menos, 24 meses más[7], mientras que el protocolo Euro-Lupus utilizado en Europa consistía en la administración de 6 infusiones i.v. de 500 mg de ciclofosfamida cada 2 semanas seguidas de mantenimiento con azatioprina (tabla 65.2). Un estudio comparativo con 6 infusiones i.v. mensuales de ciclofosfamida de 500 mg/m², seguidas de otras 2 infusiones con dosis ligeramente mayores a los 3 y 6 meses, junto con tratamiento de mantenimiento con azatioprina, daba como resultado tasas similares de los criterios de valoración de nefropatía terminal o duplicación de la concentración de creatinina con un seguimiento de 10 años como máximo[8].

La ciclofosfamida administrada en pulsos i.v. o por vía oral también resulta eficaz en pacientes con otras complicaciones graves del LES, como afectación del sistema nervioso central y trombocitopenia, así como en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica y otras enfermedades autoinmunes[9-11]. Sin embargo, un análisis Cochrane reciente de cuatro estudios en 495 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo observó solamente una leve mejoría de la función pulmonar (de la capacidad vital forzada) y de los síntomas clínicos[12]. Varios estudios han investigado si la ciclofosfamida i.v. es tan eficaz como la oral en la inducción de remisión para la granulomatosis con poliangitis (GPA). Aunque los resultados de los primeros estudios sugerían la superioridad de la pauta oral, los datos de estudios clínicos más recientes apuntan a una eficacia similar, pero ligeramente con menor toxicidad hematológica con el tratamiento i.v[13-16]. Como sucede en la nefritis lúpica, se ha descrito que los ciclos de inducción más cortos de ciclofosfamida son eficaces en la GPA y la poliangitis microscópica[17]. La ciclofosfamida tiene una curva de dosis-respuesta abrupta, lo que hace que sea un compuesto ideal para subir escalonadamente la dosis. Las dosis altas de ciclofosfamida, con o sin rescate de células madre y con anticuerpos linfoablativos o irradiación corporal total, se han usado en la artritis idiopática juvenil (AIJ) grave, en la artritis reumatoide (AR), en la esclerosis sistémica y en el LES[18]. Con la introducción de biofármacos eficaces y los nuevos métodos de tratamiento para la AR y la AIJ, la necesidad clínica de tratamientos inmunoablativos en esta enfermedad ha disminuido. Aunque hay series de gran tamaño con resultados prometedores del tratamiento inmunoablativo y de rescate con células madre en pacientes con LES grave, un estudio aleatorizado demostraba que la ciclofosfamida i.v. en dosis habituales no era inferior a la ciclofosfamida en dosis altas *sin* rescate de células madre o anticuerpos linfoablativos[19]. En la esclerosis sistémica, tres estudios controlados aleatorizados han demostrado una eficacia superior de la terapia mieloablativa *con* rescate de células madre comparada con ciclofosfamida en pulsos i.v. respecto a distintos criterios de evaluación, como la escala de Rodnan modificada, la capacidad funcional, la calidad de vida y la supervivencia, si bien a expensas de una toxicidad mayor en el primer año debido a infecciones y episodios cardiopulmonares[20-22]. Estos últimos pueden explicarse, al menos en parte, por los efectos de la ciclofosfamida a dosis altas, cuyos metabolitos pueden provocar la muerte por perimiocarditis necrótica hemorrágica y daño endotelial tóxico[23].

Posología y vía de administración

La tabla 65.2 recoge cuatro regímenes de dosis habituales. Las dosis para el tratamiento de pulsos i.v. con ciclofosfamida oscilan entre 0,5 y 1 g/m², y la correspondiente a la vía oral es de 2 mg/kg. La biodisponibilidad de la ciclofosfamida oral es excelente.

Toxicidad

Hematológica

Una mielodepresión reversible manifestada por leucopenia y neutropenia es frecuente y dependiente de la dosis. Por lo general, los recuentos de plaquetas no se ven afectados por las dosis de pulsos i.v. inferiores a 50 mg/kg, pero con el uso a largo plazo, es frecuente un descenso ligero del número de plaquetas. Tras una sola dosis i.v. de ciclofosfamida, los periodos aproximados hasta el mínimo y la recuperación de los recuentos de leucocitos son de 8-14 y 21 días, respectivamente[24]. El mínimo de los leucocitos es de unas 3.000 células/mm³ tras una dosis de 1 g/m² (~25 mg/kg) y de 1.500 células/mm³ con 1,5 g/m². Con el uso a largo plazo, aumenta la sensibilidad a los efectos mielodepresores de la ciclofosfamida y suele ser necesario reducir la dosis con el tiempo.

Infecciones

Las infecciones por distintos patógenos frecuentes y oportunistas son una complicación habitual. En 100 pacientes con LES se produjeron infecciones en 45 de ellos durante el tratamiento con un régimen de ciclofosfamida y fueron la causa primaria de muerte en 7 pacientes[25].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En este estudio, las infecciones eran igual de frecuentes en pacientes que recibían ciclofosfamida oral o i.v., y se asociaban a un mínimo de leucocitos, en algún momento del tratamiento, menor de 3.000/mm^3 (tasa de infección del 55 frente al 36%). Sin embargo, en el momento de la infección, el recuento de leucocitos promedio era normal[25]. Una dosis de glucocorticoides máxima más alta también se asocia a mayor riesgo de infección. La mitad de las infecciones se produjeron con dosis de prednisolona inferiores a 40 mg/día y una cuarta parte de ellas con menos de 25 mg/día. Se han descrito tasas de infección más bajas (25-30%) en pacientes con LES que recibieron ciclofosfamida en protocolos de los NIH[26]. Los regímenes de ciclofosfamida oral conllevan, por lo general, un riesgo mayor de infección que los regímenes con pulsos i.v. Se produjeron infecciones graves en el 41 y el 70% de los pacientes con GPA tratados con ciclofosfamida en pulsos i.v. y oral diaria, respectivamente[13]. Estas tasas de infección son más altas que las descritas en los protocolos de los NIH a largo plazo, en los cuales el 48% de 158 pacientes sufrieron 140 infecciones que precisaron ingreso[27]. La frecuencia comunicada de infecciones asociadas a ciclofosfamida varía, probablemente en función del estadio y la gravedad de la enfermedad de base, el grado de inmunodepresión inducida por la ciclofosfamida y las variaciones en los regímenes de glucocorticoides concomitantes. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha sido reconocida como una infección oportunista grave y evitable que complica el tratamiento de las vasculitis sistémicas con regímenes compuestos por ciclofosfamida y metotrexato. El riesgo es máximo durante la fase de inducción de remisión y es mayor con regímenes de ciclofosfamida oral que con los i.v.[28]. Curiosamente, en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo de personas con enfermedad pulmonar esclerodérmica, el tratamiento activo durante un año con ciclofosfamida oral o bien el tratamiento secuencial con prednisolona más ciclofosfamida i.v. seguido de azatioprina no se asociaba a más toxicidad, lo que apunta a diferencias en la toxicidad específicas de cada enfermedad[10,11].

Urológica

Los efectos adversos vesicales de la ciclofosfamida, la cistitis hemorrágica y el cáncer de vejiga, están relacionados con la vía de administración, la duración del tratamiento y la dosis acumulada de ciclofosfamida. La toxicidad vesical, un problema específico del tratamiento con ciclofosfamida oral a largo plazo, se debe, sobre todo, a la acroleína, un metabolito de la ciclofosfamida. Por lo general, se acepta que la toxicidad vesical puede minimizarse en pacientes que reciben pulsos de ciclofosfamida i.v. administrando mesna, un compuesto sulfhidrilo que se une a la acroleína en la orina y la inactiva[29]. Sin embargo, los datos concluyentes de la eficacia del mesna para evitar la cistitis provienen de su uso con ifosfamida, tanto en pacientes con cáncer como en modelos animales. Los datos de series de reumatología concuerdan con un efecto protector, pero son insuficientes para llegar a conclusiones firmes, lo que explica las diferencias entre las diversas directrices[30]. La corta semivida del mesna hace que sea subóptimo para evitar la toxicidad vesical en pacientes que están recibiendo ciclofosfamida oral diaria, pero el mesna oral administrado tres veces al día con ciclofosfamida oral diaria se asociaba a una incidencia relativamente baja de toxicidad vesical del 12%[31].

La hematuria no glomerular, que abarca desde la hemorragia leve microscópica hasta el sangrado intenso macroscópico, es la manifestación más frecuente de la cistitis inducida por ciclofosfamida[32]. El 50% de 145 pacientes tratados con ciclofosfamida oral desarrollaron hematuria no glomerular en algún momento, en función de la duración del tratamiento y de la dosis acumulada[32]. El riesgo de cáncer de vejiga era 31 veces mayor (intervalo de confianza [IC] del 95%, 13-65 veces más) y apareció cáncer de vejiga en 7 pacientes (5%) en algún momento entre 7 meses y 15 años después del inicio del tratamiento. El cáncer estaba precedido por hematuria no glomerular en todos los pacientes. Seis de los siete tuvieron una dosis acumulada superior a 100 g de ciclofosfamida y una duración del tratamiento de más de 2,7 años. Los fumadores tenían un riesgo mayor de cistitis hemorrágica y de cáncer de vejiga.

Neoplasias malignas

La ciclofosfamida multiplica por 2-4 el riesgo de neoplasias malignas (aparte del cáncer de vejiga). El estudio de mayor tamaño realizó un seguimiento de 119 pacientes con AR que habían sido tratados con ciclofosfamida oral durante 20 años[32]. En el grupo con ciclofosfamida se produjeron 50 cánceres en 37 pacientes, comparado con 26 cánceres que aparecieron en 25 de los 119 controles con AR. Las neoplasias malignas de vejiga, de piel, mieloproliferativas y orofaríngeas fueron más frecuentes en el grupo con ciclofosfamida. El riesgo aumentaba con la dosis acumulada de ciclofosfamida; el 53% de los pacientes que recibieron más de 80 g de ciclofosfamida desarrollaron una neoplasia maligna. En pacientes tratados con regímenes de pulsos i.v. de ciclofosfamida se han descrito pocas neoplasias malignas. Los datos actuales no permiten cuantificar el riesgo a largo plazo de neoplasias malignas asociado al tratamiento de pulsos i.v. de ciclofosfamida, pero es probable que sea sustancialmente menor que el relacionado con los regímenes orales.

Reproductiva

La ciclofosfamida usada para tratar enfermedades autoinmunes es responsable de una toxicidad gonadal importante. El riesgo de amenorrea mantenida tras el tratamiento con ciclofosfamida ha oscilado entre el 11 y el 59%[33]. El riesgo de insuficiencia ovárica depende más de la edad de la paciente y de la dosis acumulada de ciclofosfamida que de la vía de administración[33]. Las pacientes menores de 25 años que recibían seis pulsos de ciclofosfamida i.v. tenían una menor incidencia de insuficiencia ovárica (ninguna de las cuatro pacientes), mientras que todas las pacientes mayores de 31 años que recibieron 15-24 pulsos presentaron insuficiencia ovárica (cuatro de cuatro). El uso de alquilantes en pacientes de sexo masculino provoca azoospermia y, si la situación clínica lo permite, hay que considerar la derivación a una clínica de reproducción asistida para conservar espermatozoides (u óvulos en las mujeres) antes del tratamiento con ciclofosfamida. La descendencia de adultos que pasaron por quimioterapia anticancerosa en la infancia no mostraba un aumento de enfermedades genéticas[34].

Pulmonar

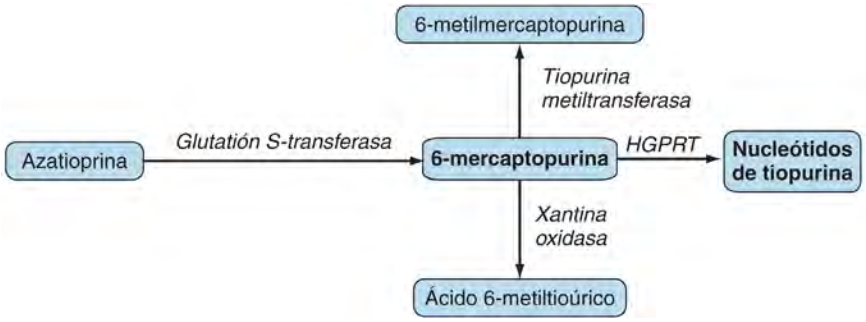
La toxicidad pulmonar inducida por ciclofosfamida se produce en menos del 1% de los pacientes. La neumonitis de inicio precoz, 1-6 meses después de la exposición a la ciclofosfamida, puede responder a la retirada del fármaco y al tratamiento con glucocorticoides. Es posible una neumonitis de inicio tardío, más insidiosa e irreversible, con fibrosis y hallazgos radiográficos de infiltrados difusos reticulares o reticulonodulares tras el tratamiento con ciclofosfamida oral durante 1-13 años[35].

Otros efectos tóxicos

Puede aparecer alopecia reversible en grado variable con la ciclofosfamida oral diaria y en pulsos mensuales. La cardiotoxicidad, un efecto adverso limitante de la dosis en los protocolos de oncología y de trasplante, y la intoxicación hídrica secundaria a secreción inadecuada de la hormona antidiurética, son infrecuentes con las dosis estándar[36]. Hay reacciones de hipersensibilidad inusuales con urticaria y anafilaxia, aunque el protector vesical mesna es una causa más probable de reacciones alérgicas en pacientes que reciben ambos fármacos[37,38].

Estrategias para minimizar la toxicidad

Las estrategias para minimizar la toxicidad incluyen el ajuste de la dosis de ciclofosfamida con el fin de evitar un grado importante de



● **Fig. 65.2** La azatioprina es convertida en mercaptopurina (6-MP) por la glutatión *S*-transferasa enzimáticamente y por mecanismos no enzimáticos. La xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa metabolizan la 6-MP en los metabolitos inactivos ácido 6-metiltioúrico y 6-metilmercaptopurina. La hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) metaboliza 6-MP en nucleótidos de tiopurina citotóxicos activos.

leucopenia (leucocitos <3.000/mm^3 en el tratamiento oral diario o un mínimo <2.000/mm^3 en los pulsos i.v.) y granulocitopenia[39]. Los recuentos sanguíneos se comprueban inicialmente cada 1-2 semanas y después mensualmente en pacientes que toman dosis orales estables. Para disminuir el riesgo de infección añadido por los glucocorticoides a dosis altas concomitantes, hay que reducir la dosis de estos últimos una vez obtenida la respuesta clínica. Es posible considerar la administración de los glucocorticoides en días alternos durante la fase de mantenimiento. La mejor pauta de ciclofosfamida oral es una dosis única por la mañana, de modo que el paciente bebe líquidos abundantes y orina con frecuencia para diluir la concentración urinaria de acroleína y minimizar así la cantidad de tiempo que la vejiga está expuesta a este metabolito. A menudo se prescribe profilaxis para la neumonía por *P. jirovecii,* especialmente durante la fase de inducción en la que las dosis de ciclofosfamida y de glucocorticoides son mayores. El uso de mesna para evitar la toxicidad vesical se describió anteriormente. Hay que realizar análisis de orina mensuales y la hematuria no glomerular debe ser evaluada por el urólogo. Todos los pacientes que reciben ciclofosfamida, especialmente aquellos que desarrollan cistitis hemorrágica, corren un riesgo mayor de sufrir cáncer de vejiga y es necesario un seguimiento de por vida con análisis de orina, citología urinaria y cistoscopia, si está indicada[40]. Por último, los fármacos menos tóxicos que la ciclofosfamida, como el metotrexato, el MMF y el rituximab, se consideran alternativas eficaces para inducir la remisión o como mantenimiento de la remisión en pacientes con GPA o nefritis lúpica[41-44].

Gestación y lactancia

La ciclofosfamida es un fármaco que pertenece a la categoría D de la gestación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. Es teratógena, especialmente en el primer trimestre, y debe evitarse en la gestación y la lactancia[45,46]. Si una paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, hay que advertirle del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten la gestación.

Interacciones farmacológicas

La cimetidina inhibe la actividad de varias enzimas hepáticas, lo que ha dado lugar a una mayor exposición a los metabolitos de la ciclofosfamida en un modelo de conejos[47]. La ranitidina y presumiblemente también otros antagonistas del receptor H2 que apenas tengan efecto sobre el metabolismo hepático de los fármacos no se asocian a una mayor toxicidad por ciclofosfamida[48]. El alopurinol aumenta la semivida de la ciclofosfamida y la frecuencia de leucopenia[49]. La ciclofosfamida reduce la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática y puede potenciar el efecto del suxametonio[50].

Azatioprina

Estructura

La azatioprina es un profármaco que se convierte en 6-mercaptopurina (6-MP) tras la eliminación de un grupo imidazol[51]. La 6-MP es un análogo de purina que actúa como quimioterápico antimetabolito específico de ciclo e interfiere en la síntesis de nucleótidos, inhibiendo así la proliferación de los linfocitos. La azatioprina tiene mejor índice terapéutico que la 6-MP y la ha sustituido en el tratamiento de enfermedades reumáticas autoinmunes.

Mecanismos de acción

Desconocemos el mecanismo de acción exacto de los metabolitos de tiopurina activos de la azatioprina en las enfermedades autoinmunes. Los metabolitos de tiopurina, como los nucleótidos de tioguanina, reducen la síntesis *de novo* de nucleótidos de purina inhibiendo las enzimas amidotransferasa y la interconversión de ribonucleótidos de purinas; además, se incorporan al ADN y el ARN[51]. Se considera que la incorporación de nucleótidos de tioguanina a los ácidos nucleicos de las células es uno de los mediadores de la citotoxicidad de la azatioprina, mientras que la inhibición de la síntesis de purinas puede ser más importante para reducir la proliferación celular. La leucopenia es innecesaria para la inmunodepresión. La azatioprina reduce el recuento de linfocitos circulantes, suprime la proliferación de linfocitos, inhibe la producción de anticuerpos y monocitos, suprime la actividad de los linfocitos citolíticos naturales e inhibe la inmunidad humoral y mediada por células.

Farmacología

Absorción y distribución

La azatioprina oral se absorbe bien y se convierte rápidamente en 6-MP, que sigue metabolizándose a varios compuestos, como el 6-tiourato (fig. 65.2), excretados en la orina. La semivida plasmática de la azatioprina es inferior a 15 min, pero llega a 1-3 h para el derivado activo, la 6-MP[52]. La biodisponibilidad de la azatioprina, medida como concentraciones de mercaptopurina alcanzadas tras la administración oral, es variable. En voluntarios sanos oscilaba entre el 27 y el 83%, con un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

promedio del 47%[52]. La mercaptopurina se distribuye extensamente, con un volumen de distribución de 4-8 l/kg[51].

Metabolismo y eliminación

El metabolismo de la azatioprina es complejo[51,53] y se ha simplificado en la figura 65.2. Dos enzimas, la xantina oxidasa y la tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT), degradan los metabolitos de la mercaptopurina en compuestos relativamente inactivos, mientras que otras enzimas, como la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, llevan a la formación de nucleótidos de tiopurina citotóxicos. Una actividad de TPMT baja o la inhibición de la xantina oxidasa por fármacos como el alopurinol provoca menor detoxificación y mayor formación de metabolitos citotóxicos tras la administración de azatioprina o mercaptopurina. Las concentraciones máximas de mercaptopurina se alcanzan 1-3 h después de la administración de azatioprina y la semivida de la mercaptopurina es de 1-2 h[52]. Sin embargo, se calcula que la semivida de los nucleótidos de 6-tioguanina activos intracelulares llega a 1-2 semanas y las concentraciones no varían en el período de 24 h entre dosis en los pacientes que reciben azatioprina diaria[54]. Con las dosis reumatológicas convencionales, cerca del 1% de la mercaptopurina se excreta sin modificar en la orina[54]. Es posible que la toxicidad aumente en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <25 ml/min) y, por lo general, es necesario reducir ligeramente la dosis. La notable variabilidad interindividual en la farmacocinética de la azatioprina y la actividad de TPMT son determinantes más importantes de la sensibilidad a la azatioprina que la función renal[55]. La azatioprina solo es ligeramente dializable (10%) con membranas de hemodiálisis convencionales.

Posología

La azatioprina a menudo se inicia a una dosis diaria de 1 mg/kg y, si se tolera, se aumenta a 2-2,5 mg/kg al cabo de 2-4 semanas. Suele tolerarse mejor el aumento gradual de la dosis. El inicio de los efectos inmunodepresores es relativamente lento, a lo largo de varias semanas, presumiblemente porque los metabolitos de tioguanina activos se acumulan con lentitud dentro de las células.

Indicaciones clínicas

En la práctica actual, la azatioprina se usa principalmente en el tratamiento de la enfermedad del tejido conjuntivo más que en las artropatías inflamatorias. La azatioprina es menos eficaz que el metotrexato en la AR y su inicio de acción es lento comparado con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y biofármacos. A pesar de todo, continúa siendo una opción terapéutica en pacientes con AR y enfermedad resistente, o como compuesto economizador de glucocorticoides en caso de afectación de órganos. La azatioprina se usa para tratar a algunos pacientes con nefritis lúpica y, aunque es más eficaz que la monoterapia con glucocorticoides, no resulta tan efectiva como la ciclofosfamida en pulsos i.v. para inducir la remisión[56]. Sin embargo, es eficaz en el tratamiento de mantenimiento[57], incluso después de la inducción con ciclofosfamida a dosis bajas. Para otras manifestaciones del LES, como la enfermedad cutánea, la azatioprina se usa mucho como compuesto economizador de glucocorticoides[58].

La azatioprina, en combinación con glucocorticoides, resulta útil en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad muscular, la enfermedad ocular inflamatoria (enfermedad de Behçet)[59], la artritis psoriásica[60], la artritis reactiva y varios tipos de vasculitis. En las vasculitis sistémicas, la azatioprina es menos eficaz como inductor de remisión que la ciclofosfamida[17], pero resulta más segura como fármaco de mantenimiento de la remisión y como economizador de glucocorticoides[41]. Sin embargo, un estudio de pequeño tamaño ha mostrado la eficacia de la azatioprina mensual a dosis altas (infusiones de 1.200-1.800 mg) como tratamiento inicial de la GPA y la nefritis lúpica[61]. La azatioprina se usa a menudo en personas con esclerosis sistémica y síndromes de solapamiento, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial o afectación articular[11,62].

Toxicidad

Toxicidad hematológica

La mielodepresión reversible está relacionada con la dosis, pero varía según las personas. La azatioprina a dosis bajas (1-2 mg/kg/día) rara vez produce leucopenia o trombocitopenia. La aplasia eritrocítica pura también es excepcional. La mielodepresión grave es infrecuente y está causada por una actividad baja o nula de TPMT. La reducción de la actividad de TPMT provoca menor capacidad de detoxicar la mercaptopurina y da lugar a una mayor formación de metabolitos tioguanina citotóxicos y a toxicidad clínica[63]. La actividad de TPMT es polimorfa, con una distribución trimodal. Cerca del 90% de las personas muestran actividad alta, el 10% intermedia y el 0,3% (los individuos homocigóticos para los polimorfismos escasamente funcionales) presentan una actividad muy baja[64,65]. La mediana de actividad de TPMT en afroamericanos es cerca del 17% menor que en estadounidenses blancos[65]. Uno de cada 300 individuos con actividad de TPMT baja o ausente tiene un riesgo alto de mielodepresión grave inducida por azatioprina, cuyo inicio es demorado, pero brusco, con más frecuencia entre 4 y 10 semanas después del inicio de la azatioprina[66]. No obstante, en más de la mitad de todos los casos de leucemia tratada con azatioprina los pacientes tienen un genotipo y un fenotipo de TPMT normales.

Toxicidad digestiva

Aparecen anomalías de las pruebas hepáticas en el 34% de los pacientes, pero casi nunca son graves. Resultan infrecuentes la toxicidad hepática o la colestasis grave, la enfermedad venooclusiva hepática, la hiperplasia regenerativa nodular y la pancreatitis.

Neoplasias malignas

Los datos relativos al riesgo de neoplasias malignas en pacientes tratados con azatioprina por enfermedades reumatológicas son contradictorios. Algunos estudios encontraron un riesgo aumentado, especialmente de neoplasias malignas linfoproliferativas, mientras que otros no detectaron un riesgo mayor[67]. Un estudio retrospectivo de 24 años y 358 pacientes con LES no encontró diferencias en las tasas de neoplasias malignas entre pacientes que habían recibido o no azatioprina; tampoco aparecieron linfomas en el grupo con azatioprina[63].

Hipersensibilidad

Los síndromes de hipersensibilidad aguda, que habitualmente se producen en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento, son infrecuentes y cursan con distintas manifestaciones, como *shock,* fiebre, exantema, pancreatitis, insuficiencia renal y hepatitis[68].

Otros efectos tóxicos

Las infecciones son menos frecuentes con azatioprina que con los alquilantes; no obstante, pueden aparecer infecciones por múltiples patógenos bacterianos y no bacterianos, como el virus del herpes zóster y el citomegalovirus. La tasa de infección cuando la azatioprina se administra sola o con dosis bajas de glucocorticoides es, aproximadamente, de 2,5 por 100 personas-años de exposición. Pueden aparecer exantemas maculopapulares o urticariales. La eosinofilia y la fiebre medicamentosa son infrecuentes.

Estrategias para minimizar la toxicidad

La determinación de la actividad de TPMT es el método más usado para identificar a pacientes con riesgo de toxicidad grave. Se han iden-

tificado más de 23 variantes del gen *TPMT* asociadas con actividad reducida y los alelos TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C suman la mayoría de los casos de actividad intermedia o baja. La concordancia entre la genética de la TPMT y los fenotipos es ligeramente inferior al 100%. La actividad de TPMT (fenotipo) puede medirse directamente en membranas de eritrocitos. Otra opción (p. ej., en pacientes que han recibido transfusiones de sangre) es identificar polimorfismos genéticos mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Las directrices para las pruebas de la actividad de TPMT varían según las especialidades, pero, por lo general, se recomienda determinar el estado de la TPMT antes de iniciar el tratamiento con azatioprina. Continúa siendo objeto de debate si las pruebas son coste-efectivas y clínicamente útiles, en comparación con el clásico recuento leucocitario[69-72]. A falta de pruebas de TPMT, es necesario administrar una dosis inicial baja y vigilar cuidadosamente el recuento de leucocitos en pacientes que comiencen con la azatioprina. Algunos autores proponen un análisis semanal en las primeras 15 semanas del tratamiento con este fármaco[65]. Cuando los pacientes están tomando una dosis estable de azatioprina, los recuentos sanguíneos se controlan mensualmente y las pruebas de función hepática cada 3-4 meses.

Interacciones farmacológicas

Una de las interacciones farmacológicas más importantes y potencialmente mortales en reumatología es la capacidad del alopurinol de aumentar espectacularmente los efectos citotóxicos de la azatioprina mediante la inhibición de la inactivación de mercaptopurina, mediada por la xantina oxidasa[73]. Se han usado varias estrategias para tratar la hiperuricemia y la gota en pacientes que reciben azatioprina, que es un problema clínico frecuente tras el trasplante. Se recomienda reducir la dosis de azatioprina en, al menos, dos terceras partes en pacientes que también están recibiendo alopurinol. Sin embargo, puesto que la mielodepresión continúa siendo posible tras una reducción del 75% de la dosis, es necesaria una vigilancia minuciosa[73]. Otra opción es usar uricosúricos, como la benzbromarona, que ha resultado eficaz y segura[73], y el MMF ha sustituido a la azatioprina como inmunodepresor alternativo[74]. La combinación de azatioprina con otros fármacos, como, por ejemplo, sulfasalazina, ganciclovir, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, carbamazepina, cotrimoxazol y clozapina, también puede aumentar el riesgo de inmunodepresión.

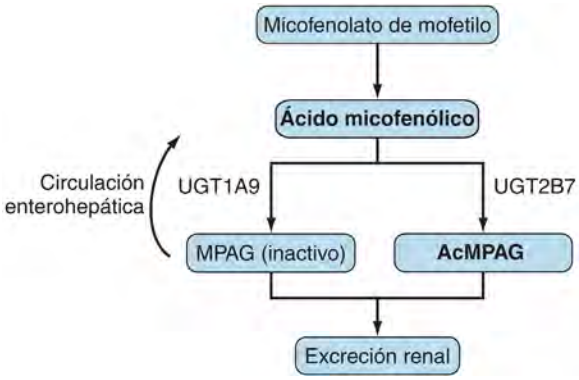
Gestación y lactancia

La azatioprina es un fármaco de la categoría D de la gestación de la FDA. Atraviesa la placenta, pero las concentraciones del fármaco y de su metabolito son más bajas en la circulación fetal, lo que apunta a un metabolismo placentario[46,75]. Los datos relativos a enfermedades reumatológicas son escasos y, aunque la azatioprina se está usando en la gestación, lo mejor sería evitarla durante este periodo y la lactancia siempre que sea posible[76]. En un estudio observacional prospectivo de 189 mujeres embarazadas tratadas con azatioprina por distintas enfermedades autoinmunitarias, la tasa de grandes malformaciones era del 3,5%, similar a la cifra de la población en general[77]. Sin embargo, su uso se asociaba a prematuridad. El uso de la azatioprina podría considerarse en casos en los que los beneficios del control de la enfermedad en la madre consigan las máximas probabilidades de gestación a término y de supervivencia del feto.

Micofenolato de mofetilo

Estructura

El MMF, un profármaco, es el 2-morfolinoéster inactivo del ácido micofenólico, que se hidroliza a ácido micofenólico (MPA) activo, un antibiótico con efectos inmunodepresores[78].



● **Fig. 65.3** El micofenolato de mofetilo es convertido en ácido micofenólico (MPA) y posteriormente es metabolizado a sus conjugados con glucurónido, MPAG y AcMPAG, por distintas isoformas de UDP glucuronosiltransferasas (UGT) en el hígado. Se muestran las vías de circulación enterohepática del MPA usadas por los metabolitos conjugados con glucurónido. La mayor parte del MPAG se excreta en la orina.

Mecanismo de acción

Existen dos vías para la síntesis de nucleótidos de guanina: la vía *de novo* y la de rescate. El MPA inhibe reversiblemente la monofosfato de inosina deshidrogenasa, una enzima esencial para la síntesis *de novo* de purinas de guanosina[78,79]. Los linfocitos, a diferencia de muchas otras células, dependen críticamente de la vía de síntesis de purinas *de novo* y son una diana relativamente selectiva del MPA, lo que explica la capacidad del fármaco para inhibir de forma reversible la proliferación de linfocitos T y B sin mielotoxicidad[80]. El MPA reduce la síntesis de guanina y de ADN, disminuye la proliferación de linfocitos, altera la expresión de micro-ARN y disminuye la producción de anticuerpos[79-82]. El MPA inhibe también la proliferación de fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso arterial e impide el depósito y la contracción del colágeno, las proteínas de la matriz extracelular y la actina del músculo liso[83].

Farmacología

El MMF se absorbe rápida y completamente, y desesterifica el MPA activo, muy unido a proteínas (98%). La mayor parte del MPA (>99%) se encuentra en el plasma y una cantidad escasa en las células; la mayor parte se glucuroniza a un glucurónido fenólico estable y apenas activo que se elimina por la orina (fig. 65.3)[84]. También se han descrito metabolitos secundarios, algunos de los cuales podrían ser activos. Las concentraciones máximas de MPA se producen 1-2 h después de la administración y se observan máximos secundarios que se consideran debidos a la circulación enterohepática. La semivida del MPA es de 16 h[84]. Las concentraciones de MPA llegan a variar entre 5 y 10 veces en personas que reciben la misma dosis[85]. Una pequeña parte de esta variabilidad puede deberse a la variación genética en las enzimas uridina glucuronosiltransferasa[86]. Las nefropatías y las hepatopatías tienen efectos relativamente escasos sobre la farmacocinética del fármaco activo, el MPA. Por lo general, no se necesitan ajustes de dosis[84], pero, puesto que las concentraciones de MPA libre prácticamente se duplican en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20-30 ml/min)[87], en ocasiones son precisos. Un estudio retrospectivo en 16 pacientes con nefritis lúpica mostraba que los ajustes de dosis controlados con la concentración con el objetivo de conseguir un área bajo la curva (ABC) de MPA de 60-90 mg*h/l desde la ingesta hasta 12 h después se asociaba a una exposición optimizada al MPA y a un resultado renal excelente a los 12 meses, aunque se describieron efectos adversos en una tercera parte de los pacientes y que precisaron

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el cambio a azatioprina en dos pacientes[88]. Otro estudio observacional señalaba también las ventajas potenciales de la determinación de concentraciones plasmáticas en 34 pacientes con nefritis lúpica cuando la dosificación se ajustaba para conseguir un ABC de 30 a 60 mg*h/l[89]. En este estudio, la exposición al MPA no se asociaba a efectos adversos y los pacientes con un ABC de 30 mg*h/l o superior tenían mayor respuesta renal a 1 año. En un estudio de 55 pacientes con nefritis lúpica se comprobó que el ABC a las 4 h era un mejor indicador de la idoneidad del tratamiento con MMF que las concentraciones[90]. El metabolito glucurónido principal del MPA se acumula en pacientes con insuficiencia renal y puede causar más efectos adversos digestivos. Puesto que el MPA está muy unido a las proteínas, no se elimina con hemodiálisis[91].

Posología

Las dosis diarias eficaces de MMF oscilan entre 0,5 y 1,5 g dos veces al día. En 71 pacientes con nefritis lúpica, la dosis inicial fue de 1 g/día, con una diana de 3 g/día. La dosis máxima media llegó a 2.680 mg/día y el 63% de los pacientes toleró 3 g/día[42].

Indicaciones clínicas

El MMF se usa cada vez más como alternativa más segura a los citostáticos en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias sistémicas, especialmente LES[92], esclerosis sistémica[93], vasculitis[94] y la enfermedad muscular inflamatoria[95,96]. En un estudio de 24 semanas en personas con nefritis lúpica, el micofenolato era más eficaz que la ciclofosfamida en pulsos mensuales, con una tasa de fracaso (sin remisión completa o parcial a las 24 semanas, más quienes dejaron el tratamiento por cualquier motivo) de 34 de 71 (47,9%), comparado con 48 de 69 en el grupo con ciclofosfamida (69,6%; $P = 0{,}01$)[42]. En una revisión sistemática de cuatro estudios que sumaban 618 pacientes, el MMF no era superior a la ciclofosfamida respecto a la remisión renal y no había diferencias importantes en los efectos adversos (infecciones, leucopenia, síntomas digestivos, herpes zóster, nefropatía terminal y muerte), excepto por una incidencia menor de alopecia y amenorrea con el uso de MMF comparado con la ciclofosfamida[97]. A pesar de su atractivo como alternativa más segura a la ciclofosfamida para la inducción de remisión en la nefritis lúpica, el MMF se usa con más frecuencia como tratamiento de mantenimiento en la nefritis lúpica. Aunque las revisiones sistemáticas que comparan su eficacia y seguridad con las de la azatioprina no han arrojado resultados unánimes, un estudio sobre biopsias renales repetidas en 30 pacientes con nefritis lúpica no logró detectar diferencias entre la azatioprina y el MMF como tratamiento de mantenimiento tras un ciclo corto de ciclofosfamida i.v. y un estudio clínico aleatorizado grande de 240 pacientes con lupus activo demostraba una eficacia superior del micofenolato con cubierta entérica frente a la azatioprina[98-101]. La utilización de micofenolato con cubierta entérica en este estudio se asociaba a una proporción considerablemente mayor de pacientes que alcanzaban la remisión (el 32,5 frente al 19,2%), un tiempo más corto hasta la remisión y tasas de reagudización más bajas, sin diferencias en los efectos adversos, salvo la leucopenia, que aparecía con más frecuencia en el grupo de azatioprina. Un metaanálisis de 53 ensayos clínicos de ciclofosfamida, inhibidores de la calcineurina y MMF en 4.222 pacientes con nefritis lúpica proliferativa no aportó pruebas concluyentes sobre la mejor terapia de inducción, pero confirmó que el MMF era la terapia de mantenimiento más eficaz[102]. El MMF es un compuesto inductor de remisión alternativo en pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y con signos de escasa actividad de la enfermedad y que no estén en riesgo de sufrir una lesión orgánica[103]. El MMF era ligeramente menos eficaz que la azatioprina para mantener la remisión, pero era más seguro que la ciclofosfamida[104,105]. De siete pacientes con miositis, seis lograron una buena respuesta clínica y bioquímica al micofenolato[96], una observación confirmada en otro estudio de seis pacientes con miositis refractaria[106]. Además, en tres estudios de pacientes que tenían enfermedad pulmonar intersticial asociada a dermatomiositis ($n = 4$) o a otras enfermedades del tejido conjuntivo, como AR ($n = 10$) y esclerosis sistémica ($n = 13$), el MMF resultaba eficaz para mejorar los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar[107-109]. En un ensayo clínico aleatorizado prospectivo de 142 pacientes con enfermedad pulmonar asociada a esclerodermia, un ciclo de 2 años de MMF era más seguro y se toleraba mejor, pero no era más eficaz que un ciclo de 1 año de ciclofosfamida oral[110]. En el análisis *a posteriori* del Scleroderma Lung Studies I and II se observaba que el MMF se asociaba a mejoría de la disnea, la función pulmonar y el engrosamiento de la piel, comparado con el placebo[111,112]. También se apreciaba un efecto beneficioso moderado del MMF sobre el engrosamiento de la piel en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa precoz de un estudio observacional internacional amplio[113]. Los efectos clínicos del MMF sobre el engrosamiento de la piel eran paralelos a la atenuación de las características génicas inflamatorias en la piel[114].

Toxicidad

Por lo general, el MMF se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son digestivos, como diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Ocasionalmente se producen infecciones, leucopenia, linfocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas. De 54 pacientes con LES tratados con MMF a lo largo de 3 años, el 16% abandonó por efectos adversos y el 73% continuaba con el tratamiento a los 12 meses[115]. En pacientes con nefritis lúpica, la diarrea era más frecuente y las infecciones graves resultaban menos frecuentes con MMF que con ciclofosfamida[42]. El micofenolato sódico con cubierta entérica y el MMF tienen tasas similares de efectos adversos[116]. Se produjeron infecciones oportunistas, incluida una mortal, en 3 de 10 pacientes con dermatomiositis idiopática tratados con glucocorticoides y MMF[96].

Gestación y lactancia

El MMF pertenece al grupo C de la gestación de la FDA. El ácido micofenólico se asocia a aborto y malformaciones congénitas cuando se usa durante la gestación y, por tanto, debe evitarse siempre que sea posible en mujeres que estén intentando quedarse embarazadas. El cambio de MMF a azatioprina en 19 pacientes con LES no causó un deterioro de la actividad de la enfermedad global, y otro estudio en 54 pacientes con LES que tenían nefritis lúpica quiescente mostró que la sustitución del MMF por azatioprina rara vez provocaba brotes renales, mientras que los resultados de la gestación fueron favorables[117,118]. El MMF pasa a la leche materna y hay que ser extremadamente cautelosos en mujeres en edad fértil y madres lactantes.

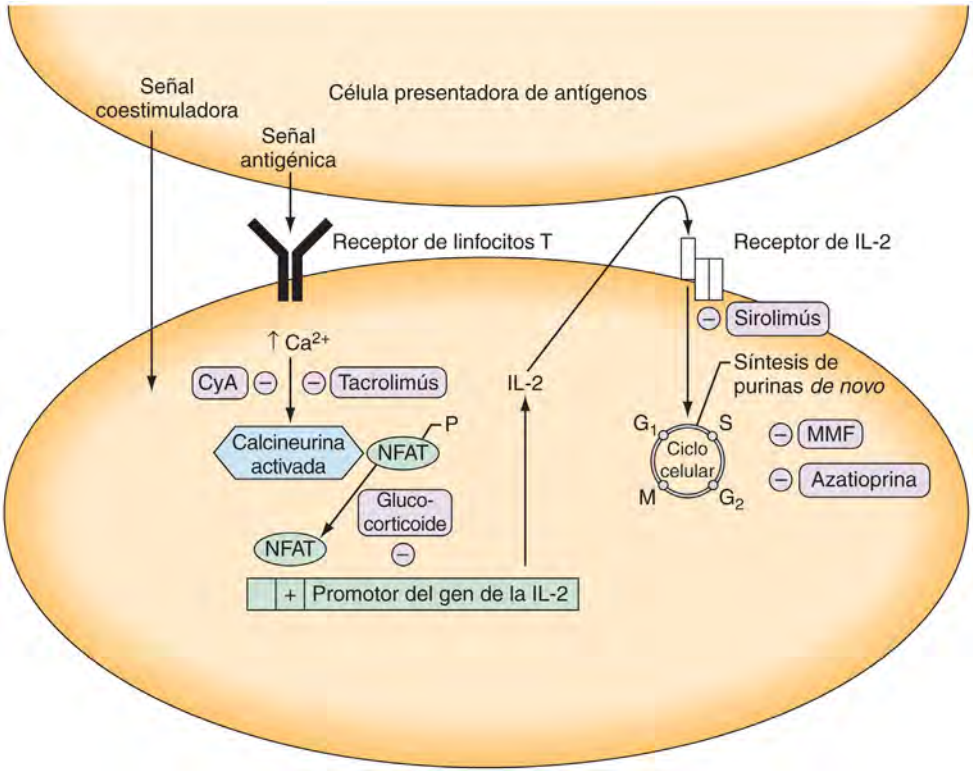
Interacciones farmacológicas

Puesto que el MPA se glucuroniza y no es metabolizado por oxidación por CYP, apenas tiene interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Los antiácidos reducen su biodisponibilidad en, aproximadamente, el 15% y la colestiramina en cerca del 40%[119]. El tratamiento con rifampicina reduce las concentraciones de MPA a un valor 2-3 veces inferior[120]. No se recomienda la administración conjunta con azatioprina.

Ciclosporina y tacrolimús

Estructura

La ciclosporina, un endecapéptido lipófilo derivado de un hongo, y el tacrolimús, un macrólido derivado de un actinomiceto, son inhibidores



● **Fig. 65.4** Fases de la activación de los linfocitos T. Múltiples dianas para los inmunodepresores. La estimulación del receptor de linfocitos T da lugar a la activación de la calcineurina, proceso inhibido por la ciclosporina A (CyA) y el tacrolimús. La calcineurina desfosforila el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), capacitándolo para entrar en el núcleo y unirse al promotor de la interleucina 2 (IL-2). Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de citocinas en linfocitos y células presentadoras de antígenos por varios mecanismos. Son necesarias señales coestimuladoras para optimizar la transcripción del gen de la IL-2 en los linfocitos T, prevenir la anergia e inhibir la apoptosis de los linfocitos T. La estimulación del receptor de IL-2 induce a la célula a pasar al ciclo celular y proliferar. Este paso puede ser bloqueado por anticuerpos contra el receptor de IL-2 o mediante el sirolimús, que inhibe señales de segundo mensajero inducidas por la ocupación del receptor de IL-2. Una vez que se ha producido la progresión en el ciclo celular, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo (MMF) interrumpen la replicación del ADN inhibiendo la síntesis de purinas. (Tomado de Denton MD, Magee CC, Sayegh MH: Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 353:1083-1091, 1999.)

de la calcineurina que se emplean por sus propiedades inmunodepresoras en varias enfermedades reumáticas.

Mecanismo de acción

Los inhibidores de la calcineurina alteran la producción de IL-2 y otras citocinas, reduciendo la proliferación de linfocitos al formar complejos con la ciclofilina, miembro de un grupo de proteínas de unión citosólicas conocidas como *inmunofilinas.* Este complejo se une a la calcineurina, una serina-treonina fosfatasa, y la inhibe. La inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina impide la translocación del factor nuclear citosólico de los linfocitos T activados (NFAT) al núcleo, una translocación necesaria para la transcripción de genes de citocinas, como la IL-2, y para la activación de los linfocitos T (fig. 65.4)[121]. El tacrolimús, conocido antiguamente como FK506, es unas 100 veces más potente que la ciclosporina y se une a una inmunofilina diferente denominada *proteína de unión FK506* (FKBP). Este complejo FK506-FKBP inhibe la activación de la vía NFAT dependiente de calcineurina y la activación de la vía independiente de la calcineurina para la cinasa N-terminal c-Jun y el p38, inhibiendo los primeros pasos de la activación de los linfocitos T.

Farmacología

Absorción y distribución

La ciclosporina y el tacrolimús se absorben escasa y desigualmente en el intestino, con una biodisponibilidad cercana al 30% y semividas de eliminación de 3-20 h. La ciclosporina y el tacrolimús son lipófilos y se distribuyen ampliamente en los tejidos del organismo, especialmente en la masa magra corporal[122].

Metabolismo y eliminación

La eliminación de la ciclosporina y el tacrolimús tiene dos determinantes principales. En primer lugar, la glucoproteína P (Pgp), una bomba de salida de fármacos, expulsa de la célula a sustratos como la ciclosporina y el tacrolimús. La Pgp, un producto del gen de resistencia a múltiples fármacos, se expresa en las células del epitelio intestinal y el hígado. En segundo lugar, la ciclosporina y el tacrolimús se metabolizan exhaustivamente por el sistema enzimático del CYP3A, activo no solo en el hígado, sino también en el epitelio intestinal. La Pgp, al reducir la captación del fármaco, y el CYP3A4, colaborando con el metabolismo del fármaco en el intestino y el hígado, disminuyen la biodisponibilidad de la ciclosporina y el tacrolimús y determinan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 65.3 Consideraciones para la aplicación clínica de la ciclosporina en las enfermedades reumáticas

Selección de los pacientes adecuados
Contraindicaciones: Neoplasias presentes o previas distintas al carcinoma de células basales, insuficiencia renal, hipertensión descontrolada o disfunción hepática
Precauciones: Ancianos, obesidad, hipertensión controlada, lesiones premalignas, fármacos que interaccionan con la ciclosporina, gestación
Hay que obtener ≥2 concentraciones de creatinina antes de iniciar la ciclosporina y calcular la media para tener una cifra de creatinina basal
Inicio con dosis bajas: ciclosporina, 2,5 mg/kg/día en varias dosis
Inicio con dosis bajas: máximo 4 mg/kg/día (preparado en microemulsión)
Se vigila la presión arterial y la creatinina inicialmente cada 2 semanas durante 3 meses; después, mensualmente, si está estable
Si la creatinina sérica aumenta >30% respecto a la basal del paciente, la dosis de ciclosporina se reducirá en 1 mg/kg/día; hay que volver a medir la creatinina sérica en 1-2 semanas y suspender temporalmente la ciclosporina si la creatinina continúa siendo >30% superior a la basal
Cuando la concentración de creatinina vuelva a valores por debajo del 15% más de la basal, se puede retomar la ciclosporina con una dosis menor

su eliminación[123]. Los fármacos que inhiben el CYP3A4 o la Pgp pueden aumentar las concentraciones de tacrolimús (v. tabla 65.4)[124]. La eliminación de la ciclosporina y del tacrolimús no se modifica en la insuficiencia renal[125]; sin embargo, la ciclosporina y el tacrolimús se evitan en pacientes con alteraciones de la función renal por su nefrotoxicidad. Las hepatopatías alteran la excreción de los metabolitos de la ciclosporina y el tacrolimús.

Posología

Puesto que su ventana terapéutica es estrecha, el uso eficaz de ciclosporina y tacrolimús obliga a seleccionar a los pacientes adecuados para el tratamiento y vigilarlos minuciosamente (tabla 65.3). La dosis de inicio de ciclosporina es de 2,5 mg/kg/día, habitualmente en varias dosis. En pacientes obesos, la dosis se basa en el peso corporal ideal aproximado. La respuesta clínica es lenta: se produce al cabo de 4-8 semanas y puede ser máxima solo después de 12 semanas o más de tratamiento. Para mejorar la eficacia, se puede aumentar la dosis en 0,5 mg/kg/día a intervalos de 4-8 semanas hasta una dosis máxima de 4 mg/kg/día del preparado de la microemulsión. La ciclosporina debe suspenderse si no hay respuesta clínica en 4-6 meses. La dosis de ciclosporina se reduce a 0,5 mg/kg/día cada 4-8 semanas en pacientes cuya enfermedad está bien controlada hasta determinar la dosis mínima eficaz para cada paciente. El tacrolimús suele iniciarse a una dosis de 2 mg/día, aumentando más tarde a 4 mg/día con una monitorización semanal de las concentraciones plasmáticas hasta alcanzar una concentración diana de 4-6 ng/ml.

Indicaciones clínicas

La ciclosporina puede ser un fármaco útil en la AR resistente combinada con metotrexato o hidroxicloroquina, aunque esta combinación ha sido reemplazada por combinaciones de metotrexato y biofármacos, y por inhibidores del transductor de señal/cinasa Janus (JAK) y del activador de la transcripción (STAT)[126]. La ciclosporina puede incrementar la media de las concentraciones plasmáticas máximas y el ABC del metotrexato en cerca del 20%[127], lo que quizá contribuye a la eficacia de la combinación. La ciclosporina también resulta eficaz para las manifestaciones cutáneas y articulares de la psoriasis, aunque los biofármacos y otros productos nuevos se usan con más frecuencia en la actualidad[128]. Hay menos datos sobre el uso de ciclosporina en otras enfermedades reumáticas. En estudios no controlados de pequeño tamaño en personas con LES[129] se describe que la ciclosporina mejora la actividad de la enfermedad, tiene un efecto economizador de glucocorticoides y mejora la proteinuria, la trombocitopenia y la leucopenia. La eficacia de la ciclosporina como fármaco economizador de glucocorticoides quedaba confirmada en un estudio clínico aleatorizado de pacientes con LES grave, pero no se confirmaba que fuera más eficaz o segura que la azatioprina[130]. También se ha observado la eficacia de la ciclosporina en pequeñas series de casos de muchas otras enfermedades autoinmunitarias, como piodermia gangrenosa, enfermedad de Behçet, en el tratamiento de mantenimiento de la vasculitis asociada a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos y el síndrome de activación de macrófagos en la AR juvenil[131].

El tacrolimús se ha usado en el tratamiento del LES y de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a miositis. El tacrolimús tópico al 1% se ha usado con éxito moderado en pacientes con afectación cutánea resistente secundaria al LES, al lupus eritematoso cutáneo subagudo y al lupus eritematoso discoide[132]. Un gran estudio controlado, aleatorizado y abierto en 150 pacientes con nefritis lúpica activa confirmada por biopsia mostraba que la inducción de remisión con tacrolimús (0,06-0,1 mg/kg/día) no era inferior a la de MMF (2-3 g/día) cuando se administra con prednisolona (0,6 mg/kg/día) durante 6 semanas y se sigue de mantenimiento con azatioprina, con episodios de infecciones importantes en el 5,4 frente al 9,2% de los pacientes, respectivamente[133]. Para evitar las toxicidades de las dosis convencionales, el tacrolimús (4 mg/día) se ha combinado con MMF a dosis bajas (1 g/día) en la nefritis lúpica (clases III, IV, V) en un estudio controlado aleatorizado a gran escala con 368 pacientes chinos. La combinación era superior a la ciclofosfamida intravenosa en pulsos para lograr la respuesta renal completa a los 6 meses (el 46 frente al 26%; P <0,001), aunque a expensas de complicaciones infecciosas[134]. El tacrolimús también se ha aconsejado en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a polimiositis o dermatomiositis, basándose en estudios observacionales. Los pacientes tratados con tacrolimús añadido al tratamiento convencional presentaban una mejoría importante de la supervivencia, en comparación con aquellos que solo recibieron el tratamiento convencional[135].

Toxicidad

La ciclosporina tiene un registro de seguimiento más largo que el tacrolimús. Por tanto, gran parte de la toxicidad descrita en las secciones siguientes procede de estudios clínicos con ciclosporina, si bien tanto la ciclosporina como el tacrolimús comparten perfiles de toxicidad comparables[121]. No hay datos sobre seguridad a largo plazo para el tacrolimús, particularmente en lo referente a la nefrotoxicidad. En los pocos estudios en el LES realizados hasta la fecha, el tacrolimús se ha asociado a menor frecuencia de efectos secundarios estéticos, hipertensivos y dislipidémicos, si bien no se han llevado a cabo estudios comparativos.

Hipertensión

Aparece hipertensión en cerca del 20% de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias tratados con ciclosporina. La magnitud del incremento de la presión arterial (PA) suele ser leve, pero clínicamente relevante, ya que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y otros efectos adversos cardiovas-

culares asociados a una PA elevada[136]. La hipertensión debe controlarse reduciendo la dosis de ciclosporina o bien con antihipertensivos[137].

Nefrotoxicidad

Casi todos los pacientes que toman ciclosporina experimentan un descenso ligero, pero detectable, de la función renal, que revierte al suspender el fármaco. Las concentraciones séricas de creatinina aumentaban, aproximadamente, el 20% en los estudios clínicos de 6-12 meses, pero pocos pacientes tenían que abandonar por dicha causa[138]. Los datos a largo plazo sobre la función renal en pacientes con AR tratados con ciclosporina son escasos. En un estudio de 12 meses se produjo una elevación de la creatinina sérica superior al 30% en la mitad de los pacientes; la mitad de estos respondieron a una reducción de dosis de ciclosporina y la otra mitad no, obligando a la suspensión del fármaco[137]. El discreto incremento de la creatinina sérica observado en la mayoría de los estudios se produce principalmente en los 2-3 primeros meses de tratamiento y, después, la creatinina se mantiene relativamente estable a lo largo de 12 meses[137,138]. Sin embargo, otros datos sugieren que, en periodos de tratamiento superiores a 1 año, muchos pacientes que a lo largo del primer año tenían un incremento estable y aceptable de la concentración de creatinina, presentaron después una elevación superior al 30% de la creatinina basal que no se controlaba reduciendo la dosis de ciclosporina; esos pacientes tienen que suspender el tratamiento[139]. Factores de riesgo evitables de la nefrotoxicidad secundaria a ciclosporina son las dosis altas (>5 mg/kg/día) y una elevación de la concentración sérica de creatinina superior al 50% del valor basal. El riesgo de nefropatía por ciclosporina es bajo en los pacientes tratados según las directrices clínicas (v. tabla 65.3).

Toxicidad digestiva

Las molestias digestivas son frecuentes, pero habitualmente leves y transitorias. No obstante, unos pocos pacientes abandonan el tratamiento con ciclosporina por este motivo.

Neoplasias malignas

En trasplantados, el uso de ciclosporina se ha asociado a un riesgo mayor de cáncer de piel y de linfoma. En 208 pacientes con AR tratados con ciclosporina durante 1,6 años de media, la incidencia de neoplasias malignas y mortalidad era similar al de controles con AR[140], pero un metaanálisis reciente sobre el riesgo de los fármacos inmunomoduladores en personas con AR, psoriasis y artritis psoriásica encontró mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con ciclosporina[141]. El linfoma de linfocitos B inducido por el virus de Epstein-Barr, que podría ser reversible al suspender la ciclosporina, se ha descrito en unos pocos pacientes tratados con ciclosporina por distintas indicaciones.

Otros efectos tóxicos

Otros efectos adversos frecuentes, pero habitualmente de escasa relevancia, son hipertricosis, hiperplasia gingival, temblor, parestesias, mastodinia, hiperpotasemia, hipomagnesemia y aumento del ácido úrico sérico[137]. La ciclosporina puede producir un incremento clínicamente irrelevante de las concentraciones de fosfatasa alcalina, pero no aumenta la frecuencia de concentraciones anómalas de transaminasas en pacientes que también están recibiendo metotrexato[142].

Estrategias para minimizar la toxicidad

Dado que la ciclosporina puede aumentar las enzimas hepáticas, así como las concentraciones de potasio, ácido úrico y lípidos, además de reducir la de magnesio, resulta prudente medir estas enzimas y concentraciones antes de iniciar el tratamiento y ocasionalmente después. Deben obtenerse, como mínimo, dos y preferiblemente más determinaciones normales recientes de PA y de la creatinina sérica antes de comenzar el tratamiento.

TABLA 65.4 Interacciones farmacológicas clínicamente importantes de la ciclosporina[a]

Aumento de las concentraciones de ciclosporina

Eritromicina, claritromicina
Azoles antifúngicos: ketoconazol, fluconazol, itraconazol
Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamilo, amlodipino[b]
Zumo de pomelo
Otros: amiodarona, danazol, alopurinol, colchicina

Reducción de las concentraciones de ciclosporina

Inductores de enzimas hepáticas: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, hierba de San Juan

Aumento de la toxicidad de ciclosporina

Aumento de la toxicidad renal con aminoglucósidos, antibióticos quinolonas, anfotericina B, (¿?) antiinflamatorios no esteroideos, (¿?) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Aumento de la toxicidad de otros fármacos por la ciclosporina

Mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis con lovastatina y otras estatinas
Mayor riesgo de neuromiopatía y toxicidad por colchicina
Aumento de las concentraciones de digoxina
Mayor riesgo de hiperpotasemia con diuréticos ahorradores de K^+ y suplementos de K^+

[a]La mayoría de las interacciones de ciclosporina probablemente también se apliquen al tacrolimús.

[b]Datos contradictorios sobre si el amlodipino aumenta o no las concentraciones de ciclosporina.

Las concentraciones de ciclosporina no son útiles para predecir la eficacia ni la toxicidad en las enfermedades reumáticas y no se determinan habitualmente. Los niveles valle de ciclosporina, que se miden unas 12 h después de la última dosis, pueden resultar útiles si hay dudas sobre el cumplimiento o una farmacocinética atípica en pacientes concretos.

Gestación y lactancia

La ciclosporina y el tacrolimús pertenecen a la categoría C de la gestación de la FDA. No se recomienda el uso de ciclosporina y tacrolimús en la gestación, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo para el feto. Hay que evitar la lactancia.

Interacciones farmacológicas

La ciclosporina y el tacrolimús, debido a la influencia de la Pgp y a la actividad de la enzima CYP3A4 en su farmacocinética, tienen muchas interacciones farmacológicas clínicamente importantes (tabla 65.4)[143]. Numerosos fármacos, como la eritromicina, los antifúngicos azoles y algunos antagonistas del calcio que inhiben el CYP3A4 (inhibiendo el metabolismo de la ciclosporina) también inhiben la Pgp. Las interacciones farmacológicas mediadas por estos mecanismos dobles pueden propiciar aumentos de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimús. No parece probable que la azitromicina, a diferencia de la eritromicina y la claritromicina, modifique las concentraciones de ciclosporina. La ciclosporina aumenta considerablemente las concentraciones plasmáticas y la toxicidad clínica de varias estatinas hipolipidemiantes, pero la farmacocinética de la fluvastatina y la pravastatina, puesto que no son metabolizadas primariamente por el CYP3A4, resulta menos alterada por la ciclosporina[144]. A pesar de todo, el ABC de la pravas-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tatina, una medida de exposición al fármaco, era cinco veces mayor en pacientes que también recibían ciclosporina[145]. De los antagonistas del calcio, el diltiazem, el nicardipino y el verapamilo aumentan las concentraciones de ciclosporina; el nifedipino y el amlodipino tienen efectos variables, pero el isradipino y el nitrendipino no suelen afectar a las concentraciones[146]. Se debate si los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan la nefrotoxicidad por ciclosporina. La ciclosporina y los AINE se han administrado juntos con seguridad[147]; no obstante, también se ha descrito una mayor nefrotoxicidad asociada a ciclosporina con AINE. Si la creatinina aumenta, puede probarse a suspender el AINE, además de reducir la dosis de ciclosporina. El zumo de pomelo aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y de tacrolimús, de modo que hay que advertir a los pacientes para que se abstengan de consumir esta fruta.

Conclusión

Los inmunodepresores son herramientas terapéuticas clave en el tratamiento de muchas enfermedades reumáticas. Incluyen compuestos alquilantes, como ciclofosfamida y citotóxicos análogos de purina, como, por ejemplo, la azatioprina, con una larga historia de uso clínico en reumatología, además de inmunodepresores no citotóxicos como el MMF, el cual se emplea cada vez con más frecuencia en la práctica reumatológica como fármaco de referencia para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias sistémicas, así como los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimús, usados con menos frecuencia. A diferencia de los tratamientos muy selectivos sobre dianas extracelulares constituidos por fármacos de molécula pequeña y biofármacos, nuestro conocimiento del mecanismo de acción *in vivo* de los inmunodepresores continúa siendo escaso. Por el contrario, sus perfiles de eficacia clínica potencial y seguridad suelen ser bien conocidos y, por lo general, es posible evitar los efectos tóxicos graves mediante una vigilancia minuciosa de pruebas analíticas, con recuento de leucocitos, función hepática y renal y electrolitos. No obstante, continúa siendo necesario vigilar, ya que existe un mayor riesgo de infecciones (oportunistas)[148,149]. Como regla general, hay que evitar el tratamiento combinado con los distintos inmunodepresores expuestos. La respuesta individual al tratamiento inmunodepresor puede ser muy variable y es necesario reconsiderar periódicamente la decisión de mantener el inmunodepresor elegido sopesando los beneficios y los efectos adversos. La toma de decisiones clínicas es un proceso en evolución y los ensayos clínicos en marcha y los futuros determinarán si los inmunodepresores convencionales son reemplazados por fármacos más modernos, como los inhibidores de JAK/STAT o biofármacos, los cuales han adquirido una cuota de mercado sólida en el tratamiento de las enfermedades reumáticas.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, et al: Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide, *Clin Pharmacokinet* 44:1135-1164, 2005.
2. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS: Effect of cyclophosphamide upon the immune response in wegener's granulomatosis, *N Engl J Med* 285:1493-1496, 1971.
3. Struck RF, Alberts DS, Horne K, et al: Plasma pharmacokinetics of cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites after intravenous versus oral administration in a randomized, crossover trial, *Cancer Res* 47:2723-2726, 1987.
4. Takada K, Arefayene M, Desta Z, et al: Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis, *Arthritis Rheum* 50:2202-2210, 2004.
5. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, et al: Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency, *Kidney Int* 61:1495-1501, 2002.
6. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al: Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study, *Rheumatology (Oxford)* 53:1570-1577, 2014.
7. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis, *Ann Intern Med* 135:248-257, 2001.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide, *Ann Rheum Dis* 69:61-64, 2010.
9. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, et al: Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus, *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002265, 2006.
10. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N Engl J Med* 354:2655-2666, 2006.
11. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma, *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006.
12. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al: Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD010908, 2018.
13. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al: A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 40:2187-2198, 1997.
14. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al: Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study, *Arthritis Rheum* 41:1835-1844, 1998.
15. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 150:670-680, 2009.
16. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 71:95560, 2012.
17. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *N Engl J Med* 349:36-44, 2003.
18. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases, *Haematologica* 95:284-292, 2010.
19. Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, et al: High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomised trial, *Arthritis Rheum* 62:1487-1493, 2010.
20. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial, *Lancet* 378:498-506, 2011.
21. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial, *JAMA* 311:2490-2498, 2014.

22. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al: Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma, *N Engl J Med* 378:35-47, 2018.
23. Kurauchi K, Nishikawa T, Mijahara E, et al: Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity, *BMC Res Notes* 10:406, 2017.
24. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP: Cyclophosphamide toxicity: characterising and avoiding the problem, *Drugs* 42:781-795, 1991.
25. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE: Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus [erratum appears in *Arthritis Rheum* 40(9):1711, 1997], *Arthritis Rheum* 39:1475-1482, 1996.
26. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 125:549-557, 1996.
27. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, *Ann Intern Med* 116:488-498, 1992.
28. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al: Factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis, *Ann Rheum Dis* 54:991-994, 1995.
29. Goren MP: Oral mesna: a review, *Semin Oncol* 19(6 Suppl 12):65-71, 1992.
30. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA: Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases. a data driven review, *Arthritis Rheum* 62:9-21, 2010.
31. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: longterm outcome in 155 patients [erratum appears in *Arthritis Rheum* 43(10):2379, 2000], *Arthritis Rheum* 43:1021-1032, 2000.
32. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis: a 20-year followup study, *Arthritis Rheum* 38:1120-1127, 1995.
33. Mok CC, Lau CS, Wong RW: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy, *Arthritis Rheum* 41:831-837, 1998.
34. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, et al: Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer, *Am J Hum Genet* 62:45-52, 1998.
35. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al: Lung toxicity associated with cyclophosphamide use: two distinct patterns, *Am J Respir Crit Care Med* 154(6 Pt 1):1851-1856, 1996.
36. Bressler RB, Huston DP: Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide, *Arch Intern Med* 145:548-549, 1985.
37. Knysak DJ, McLean JA, Solomon WR, et al: Immediate hypersensitivity reaction to cyclophosphamide, *Arthritis Rheum* 37:1101-1104, 1994.
38. Reinhold-Keller E, Mohr J, Christophers E, et al: Mesna side effects which imitate vasculitis, *Clin Invest* 70:698-704, 1992.
39. Langford CA, Klippel JH, Balow JE, et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease, part 2: inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity, *Ann Intern Med* 129:49-58, 1998.
40. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al: Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis, *Ann Intern Med* 124:477-484, 1996.
41. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68:310-317, 2009.
42. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis, *N Engl J Med* 353:2219-2228, 2005.
43. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 75:1583-1594, 2016.
44. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al: The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: executive summary, *Rheumatology (Oxford)* 57:14-18, 2018.
45. Clowse ME, Magder L, Petri M: Cyclophosphamide for lupus during pregnancy, *Lupus* 14:593-597, 2005.
46. Ostensen M: Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy, *Lupus* 13:746-750, 2004.
47. Anthony LB, Long QC, Struck RF, et al: The effect of cimetidine on cyclophosphamide metabolism in rabbits, *Cancer Chemother Pharmacol* 27:125-130, 1990.
48. Alberts DS, Mason-Liddil N, Plezia PM, et al: Lack of ranitidine effects on cyclophosphamide bone marrow toxicity or metabolism: a placebo-controlled clinical trial, *J Natl Cancer Inst* 83:1739-1742, 1991.
49. Allopurinol and cytotoxic drugs: interaction in relation to bone marrow depression. Boston collaborative drug surveillance program, *JAMA* 227:1036-1040, 1974.
50. Koseoglu V, Chiang J, Chan KW: Acquired pseudocholinesterase deficiency after high-dose cyclophosphamide, *Bone Marrow Transplant* 24:1367-1368, 1999.
51. van Scoik KG, Johnson CA, Porter WR: The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine, *Drug Metab Rev* 16:157-174, 1985.
52. van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, et al: Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration, *Gut* 39:63-68, 1996.
53. Stolk JN, Boerbooms AM, de Abreu RA, et al: Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:1858-1866, 1998.
54. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, et al: Kinetics of mercaptopurine and thioguanine nucleotides in renal transplant recipients during azathioprine treatment, *Therap Drug Monit* 16:13-20, 1994.
55. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, et al: The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients, *Transplantation* 53:1051-1056, 1992.
56. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al: Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: a randomized controlled trial, *Kidney Int* 70:732-742, 2006.
57. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis, *N Engl J Med* 350:971-980, 2004.
58. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, et al: Cytotoxic therapy in systemic lupus erythematosus: experience from a single center, *Medicine* 76:432-437, 1997.
59. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al: Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis, *Arthritis Rheum* 40:769-774, 1997.
60. Jones G, Crotty M, Brooks P: Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group, *Br J Rheumatol* 36:95-99, 1997.
61. Benenson E, Fries JW, Heilig B, et al: High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide, *Clin Rheumatol* 24:251-257, 2005.
62. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al: Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study, *J Rheumatol* 35:1064-1072, 2008.
63. Nero P, Rahman A, Isenberg DA: Does long term treatment with azathioprine predispose to malignancy and death in patients with systemic lupus erythematosus? *Ann Rheum Dis* 63:325-326, 2004.
64. Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, et al: Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver erythrocyte correlation and presence of isozymes, *Pharmacogenetics* 2:148-159, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65. McLeod HL, Lin JS, Scott EP, et al: Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects, *Clin Pharmacol Ther* 55:15-20, 1994.
66. Leipold G, Schutz E, Haas JP, et al: Azathioprine-induced severe pancytopenia due to a homozygous two-point mutation of the thiopurine methyltransferase gene in a patient with juvenile HLA-B27-associated spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 40:1896-1898, 1997.
67. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, et al: Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study, *Ann Rheum Dis* 47:988-992, 1988.
68. Fields CL, Robinson JW, Roy TM, et al: Hypersensitivity reaction to azathioprine, *South Med J* 91:471-474, 1998.
69. Schedel J, Gödde A, Schütz E, et al: Impact of thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations in patients with chronic inflammatory diseases, *Ann N Y Acad Sci* 1069:477-491, 2006.
70. Stassen PM, Derks RPH, Kallenberg CGM, et al: Thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype and TPMT activity in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: relation to azathioprine maintenance treatment and adverse effects, *Ann Rheum Dis* 68:758-759, 2009.
71. Tani C, Mosca M, Colucci R, et al: Genetic polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase in a cohort of patients with systemic autoimmune diseases, *Clin Exp Rheumatol* 27:321-324, 2009.
72. Payne K, Newman W, Fargher E, et al: TPMT testing: any better than routine monitoring? *Rheumatology* 46:727-729, 2007.
73. Cummins D, Sekar M, Halil O, et al: Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation, *Transplantation* 61:1661-1662, 1996.
74. Navascues RA, Gomez E, Rodriguez M, et al: Safety of the allopurinol-mycophenolate mofetil combination in the treatment of hyperuricemia of kidney transplant recipients, *Nephron* 91:173-174, 2002.
75. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, et al: Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites, *Am J Gastroenterol* 101:1390-1392, 2006.
76. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation, *Semin Arthritis Rheum* 35:112-121, 2005.
77. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al: Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79:696-701, 2007.
78. Lipsky JJ: Mycophenolate mofetil, *Lancet* 348:1357-1359, 1996.
79. Ransom JT: Mechanism of action of mycophenolate mofetil, *Ther Drug Monit* 17:681-684, 1995.
80. Suthanthiran M, Strom TB: Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation, *Pediatr Nephrol* 11:651-657, 1997.
81. Tang Q, Yang Y, Zhao M, et al: Mycophenolic acid upregulates miR-142-3P/5P and miR-146a in lupus CD4 + T cells, *Lupus* 24:935-942, 2015.
82. Smith KG, Isbel NM, Catton MG, et al: Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil, *Nephrol Dial Transplant* 13:160-164, 1998.
83. Roos N, Poulalhon N, Farge D, et al: In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil, *J Pharmacol Exp Ther* 321:583-589, 2007.
84. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR: Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil, *Clin Pharmacokinet* 34:429-455, 1998.
85. van Hest RM, Mathot RA, Vulto AG, et al: Within-patient variability of mycophenolic acid exposure: therapeutic drug monitoring from a clinical point of view, *Ther Drug Monit* 28:31-34, 2006.
86. Kuypers DR, Naesens M, Vermeire S, et al: The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients, *Clin Pharmacol Ther* 78:351-361, 2005.
87. Meier-Kriesche HU, Shaw LM, Korecka M, et al: Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal insufficiency, *Ther Drug Monit* 22:27-30, 2000.
88. Daleboudt GM, Reinders ME, den Hartigh J, et al: Concentration-controlled treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil, *Lupus* 22:171-179, 2013.
89. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, et al: Pharmacokinetics of concentration-controlled mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis: an observational cohort study, *Ther Drug Monit* 36:423-432, 2014.
90. Pourafshar N, Karimi A, Wen X, et al: The utility of trough mycophenolate acid levels for the management of lupus nephritis, *Nephrol Dial Transpl*, March 13 2018 (Epub ahead of print).
91. Johnson HJ, Swan SK, Heim-Duthoy KL, et al: The pharmacokinetics of a single oral dose of mycophenolate mofetil in patients with varying degrees of renal function, *Clin Pharmacol Ther* 63:512-518, 1998.
92. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group, *N Engl J Med* 343:1156-1162, 2000.
93. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al: A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1595-1599, 2009.
94. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC: Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 51:278-283, 2004.
95. Majithia V, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy, *Rheumatology (Oxford)* 44:386-389, 2005.
96. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al: Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 66:1245-1247, 2006.
97. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al: Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis, *J Rheumatol* 38:39-78, 2011.
98. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al: Treatment for lupus nephritis, *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD0022922, 2012.
99. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al: Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology* 53:834-838, 2014.
100. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al: Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial, *Nephrol Dial Transpl* 27:1924-1930, 2012.
101. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conessa M, et al: Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 76:1575-1582, 2017.
102. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al: Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials, *Am J Kidney Dis* 70:324-336, 2017.
103. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis, *Rheumatology* 53:2306-2309, 2014.
104. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al: Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial, *JAMA* 304:2381-2388, 2010.
105. Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, et al: Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13¦years of experience at a university hospital, *Nephrol Dial Transpl*(Suppl1):i132-i137, 2015.
106. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al: Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis, *Rheumatology (Oxford)* 46:516-518, 2007.
107. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP: Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis, *Arthritis Care Res* 62:1496-1501, 2010.

108. Saketkoo LA, Espinoza LR: Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug, *Arch Intern Med* 168:1718-1719, 2008.
109. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA: Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease, *Chest* 133:455-460, 2008.
110. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLE II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial, *Lancet Respir Med* 4:708-719, 2016.
111. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al: Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of scleroderma lung studies I and II, *Arthritis Rheumatol* 69:1451-1460, 2017.
112. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post-hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials, *Arthritis Care Res* 70:439-444, 2018.
113. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al: Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS), *Ann Rheum Dis* 76:1207-1218, 2017.
114. Hinchcliff M, Toledo DM, Taroni JN, et al: Mycophenolate mofetil treatment of systemic sclerosis reduces myeloid cell numbers and attenuates the inflammatory gene signature in skin, *J Invest Dermatol* 138:1301-1310, 2018.
115. Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, et al: Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 30:1508-1512, 2003.
116. Behrend M, Braun F: Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil, *Drugs* 65:1037-1050, 2005.
117. Maimouni H, Gladmann DD, Ibanez D, et al: Switching treatment between mycophenolate mofetil and azathioprine in lupus patients: indications and outcomes, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:1905-1909, 2014.
118. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al: Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine, *Rheumatology* 52:1070-1076, 2013.
119. Bullingham R, Shah J, Goldblum R, et al: Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients, *Br J Clin Pharmacol* 41:513-516, 1996.
120. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, et al: Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, *Clin Pharmacol Ther* 78:81-88, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, et al: Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide, *Clin Pharmacokinet* 44:1135-1164, 2005.
2. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS: Effect of cyclophosphamide upon the immune response in wegener's granulomatosis, *N Engl J Med* 285:1493-1496, 1971.
3. Struck RF, Alberts DS, Horne K, et al: Plasma pharmacokinetics of cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites after intravenous versus oral administration in a randomized, crossover trial, *Cancer Res* 47:2723-2726, 1987.
4. Takada K, Arefayene M, Desta Z, et al: Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis, *Arthritis Rheum* 50:2202-2210, 2004.
5. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, et al: Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency, *Kidney Int* 61:1495-1501, 2002.
6. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al: Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study, *Rheumatology (Oxford)* 53:1570-1577, 2014.
7. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis, *Ann Intern Med* 135:248-257, 2001.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide, *Ann Rheum Dis* 69:61-64, 2010.
9. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, et al: Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus, *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002265, 2006.
10. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N Engl J Med* 354:2655-2666, 2006.
11. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma, *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006.
12. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al: Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD010908, 2018.
13. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al: A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 40:2187-2198, 1997.
14. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al: Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study, *Arthritis Rheum* 41:1835-1844, 1998.
15. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 150:670-680, 2009.
16. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 71:95560, 2012.
17. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *N Engl J Med* 349:36-44, 2003.
18. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases, *Haematologica* 95:284-292, 2010.
19. Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, et al: High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomised trial, *Arthritis Rheum* 62:1487-1493, 2010.
20. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial, *Lancet* 378:498-506, 2011.
21. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial, *JAMA* 311:2490-2498, 2014.
22. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al: Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma, *N Engl J Med* 378:35-47, 2018.
23. Kurauchi K, Nishikawa T, Mijahara E, et al: Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity, *BMC Res Notes* 10:406, 2017.
24. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP: Cyclophosphamide toxicity: characterising and avoiding the problem, *Drugs* 42:781-795, 1991.
25. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE: Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus [erratum appears in *Arthritis Rheum* 40(9):1711, 1997], *Arthritis Rheum* 39:1475-1482, 1996.
26. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 125:549-557, 1996.
27. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, *Ann Intern Med* 116:488-498, 1992.
28. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al: Factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis, *Ann Rheum Dis* 54:991-994, 1995.
29. Goren MP: Oral mesna: a review, *Semin Oncol* 19(6 Suppl 12):65-71, 1992.
30. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA: Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases. a data driven review, *Arthritis Rheum* 62:9-21, 2010.
31. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: longterm outcome in 155 patients [erratum appears in *Arthritis Rheum* 43(10):2379, 2000], *Arthritis Rheum* 43:1021-1032, 2000.
32. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis: a 20-year followup study, *Arthritis Rheum* 38:1120-1127, 1995.
33. Mok CC, Lau CS, Wong RW: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy, *Arthritis Rheum* 41:831-837, 1998.
34. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, et al: Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer, *Am J Hum Genet* 62:45-52, 1998.
35. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al: Lung toxicity associated with cyclophosphamide use: two distinct patterns, *Am J Respir Crit Care Med* 154(6 Pt 1):1851-1856, 1996.
36. Bressler RB, Huston DP: Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide, *Arch Intern Med* 145:548-549, 1985.
37. Knysak DJ, McLean JA, Solomon WR, et al: Immediate hypersensitivity reaction to cyclophosphamide, *Arthritis Rheum* 37:1101-1104, 1994.
38. Reinhold-Keller E, Mohr J, Christophers E, et al: Mesna side effects which imitate vasculitis, *Clin Invest* 70:698-704, 1992.
39. Langford CA, Klippel JH, Balow JE, et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease, part 2:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity, *Ann Intern Med* 129:49-58, 1998.
40. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al: Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis, *Ann Intern Med* 124:477-484, 1996.
41. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68:310-317, 2009.
42. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis, *N Engl J Med* 353:2219-2228, 2005.
43. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 75:1583-1594, 2016.
44. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al: The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: executive summary, *Rheumatology (Oxford)* 57:14-18, 2018.
45. Clowse ME, Magder L, Petri M: Cyclophosphamide for lupus during pregnancy, *Lupus* 14:593-597, 2005.
46. Ostensen M: Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy, *Lupus* 13:746-750, 2004.
47. Anthony LB, Long QC, Struck RF, et al: The effect of cimetidine on cyclophosphamide metabolism in rabbits, *Cancer Chemother Pharmacol* 27:125-130, 1990.
48. Alberts DS, Mason-Liddil N, Plezia PM, et al: Lack of ranitidine effects on cyclophosphamide bone marrow toxicity or metabolism: a placebo-controlled clinical trial, *J Natl Cancer Inst* 83:1739-1742, 1991.
49. Allopurinol and cytotoxic drugs: interaction in relation to bone marrow depression. Boston collaborative drug surveillance program, *JAMA* 227:1036-1040, 1974.
50. Koseoglu V, Chiang J, Chan KW: Acquired pseudocholinesterase deficiency after high-dose cyclophosphamide, *Bone Marrow Transplant* 24:1367-1368, 1999.
51. van Scoik KG, Johnson CA, Porter WR: The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine, *Drug Metab Rev* 16:157-174, 1985.
52. van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, et al: Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration, *Gut* 39:63-68, 1996.
53. Stolk JN, Boerbooms AM, de Abreu RA, et al: Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:1858-1866, 1998.
54. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, et al: Kinetics of mercaptopurine and thioguanine nucleotides in renal transplant recipients during azathioprine treatment, *Therap Drug Monit* 16:13-20, 1994.
55. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, et al: The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients, *Transplantation* 53:1051-1056, 1992.
56. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al: Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: a randomized controlled trial, *Kidney Int* 70:732-742, 2006.
57. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis, *N Engl J Med* 350:971-980, 2004.
58. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, et al: Cytotoxic therapy in systemic lupus erythematosus: experience from a single center, *Medicine* 76:432-437, 1997.
59. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al: Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis, *Arthritis Rheum* 40:769-774, 1997.
60. Jones G, Crotty M, Brooks P: Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group, *Br J Rheumatol* 36:95-99, 1997.
61. Benenson E, Fries JW, Heilig B, et al: High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide, *Clin Rheumatol* 24:251-257, 2005.
62. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al: Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study, *J Rheumatol* 35:1064-1072, 2008.
63. Nero P, Rahman A, Isenberg DA: Does long term treatment with azathioprine predispose to malignancy and death in patients with systemic lupus erythematosus? *Ann Rheum Dis* 63:325-326, 2004.
64. Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, et al: Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver erythrocyte correlation and presence of isozymes, *Pharmacogenetics* 2:148-159, 1992.
65. McLeod HL, Lin JS, Scott EP, et al: Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects, *Clin Pharmacol Ther* 55:15-20, 1994.
66. Leipold G, Schutz E, Haas JP, et al: Azathioprine-induced severe pancytopenia due to a homozygous two-point mutation of the thiopurine methyltransferase gene in a patient with juvenile HLA-B27-associated spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 40:1896-1898, 1997.
67. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, et al: Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study, *Ann Rheum Dis* 47:988-992, 1988.
68. Fields CL, Robinson JW, Roy TM, et al: Hypersensitivity reaction to azathioprine, *South Med J* 91:471-474, 1998.
69. Schedel J, Gödde A, Schütz E, et al: Impact of thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations in patients with chronic inflammatory diseases, *Ann N Y Acad Sci* 1069:477-491, 2006.
70. Stassen PM, Derks RPH, Kallenberg CGM, et al: Thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype and TPMT activity in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: relation to azathioprine maintenance treatment and adverse effects, *Ann Rheum Dis* 68:758-759, 2009.
71. Tani C, Mosca M, Colucci R, et al: Genetic polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase in a cohort of patients with systemic autoimmune diseases, *Clin Exp Rheumatol* 27:321-324, 2009.
72. Payne K, Newman W, Fargher E, et al: TPMT testing: any better than routine monitoring? *Rheumatology* 46:727-729, 2007.
73. Cummins D, Sekar M, Halil O, et al: Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation, *Transplantation* 61:1661-1662, 1996.
74. Navascues RA, Gomez E, Rodriguez M, et al: Safety of the allopurinol-mycophenolate mofetil combination in the treatment of hyperuricemia of kidney transplant recipients, *Nephron* 91:173-174, 2002.
75. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, et al: Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites, *Am J Gastroenterol* 101:1390-1392, 2006.
76. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation, *Semin Arthritis Rheum* 35:112-121, 2005.
77. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al: Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79:696-701, 2007.
78. Lipsky JJ: Mycophenolate mofetil, *Lancet* 348:1357-1359, 1996.
79. Ransom JT: Mechanism of action of mycophenolate mofetil, *Ther Drug Monit* 17:681-684, 1995.
80. Suthanthiran M, Strom TB: Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation, *Pediatr Nephrol* 11:651-657, 1997.
81. Tang Q, Yang Y, Zhao M, et al: Mycophenolic acid upregulates miR-142-3P/5P and miR-146a in lupus CD4 + T cells, *Lupus* 24:935-942, 2015.
82. Smith KG, Isbel NM, Catton MG, et al: Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil, *Nephrol Dial Transplant* 13:160-164, 1998.

83. Roos N, Poulalhon N, Farge D, et al: In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil, *J Pharmacol Exp Ther* 321:583-589, 2007.
84. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR: Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil, *Clin Pharmacokinet* 34:429-455, 1998.
85. van Hest RM, Mathot RA, Vulto AG, et al: Within-patient variability of mycophenolic acid exposure: therapeutic drug monitoring from a clinical point of view, *Ther Drug Monit* 28:31-34, 2006.
86. Kuypers DR, Naesens M, Vermeire S, et al: The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients, *Clin Pharmacol Ther* 78:351-361, 2005.
87. Meier-Kriesche HU, Shaw LM, Korecka M, et al: Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal insufficiency, *Ther Drug Monit* 22:27-30, 2000.
88. Daleboudt GM, Reinders ME, den Hartigh J, et al: Concentration-controlled treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil, *Lupus* 22:171-179, 2013.
89. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, et al: Pharmacokinetics of concentration-controlled mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis: an observational cohort study, *Ther Drug Monit* 36:423-432, 2014.
90. Pourafshar N, Karimi A, Wen X, et al: The utility of trough mycophenolate acid levels for the management of lupus nephritis, *Nephrol Dial Transpl*, March 13 2018 (Epub ahead of print).
91. Johnson HJ, Swan SK, Heim-Duthoy KL, et al: The pharmacokinetics of a single oral dose of mycophenolate mofetil in patients with varying degrees of renal function, *Clin Pharmacol Ther* 63:512-518, 1998.
92. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group, *N Engl J Med* 343:1156-1162, 2000.
93. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al: A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1595-1599, 2009.
94. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC: Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 51:278-283, 2004.
95. Majithia V, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy, *Rheumatology (Oxford)* 44:386-389, 2005.
96. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al: Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 66:1245-1247, 2006.
97. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al: Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis, *J Rheumatol* 38:39-78, 2011.
98. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al: Treatment for lupus nephritis, *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD0022922, 2012.
99. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al: Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology* 53:834-838, 2014.
100. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al: Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial, *Nephrol Dial Transpl* 27:1924-1930, 2012.
101. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conessa M, et al: Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 76:1575-1582, 2017.
102. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al: Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials, *Am J Kidney Dis* 70:324-336, 2017.
103. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis, *Rheumatology* 53:2306-2309, 2014.
104. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al: Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial, *JAMA* 304:2381-2388, 2010.
105. Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, et al: Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13¦years of experience at a university hospital, *Nephrol Dial Transpl*(Suppl1):i132-i137, 2015.
106. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al: Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis, *Rheumatology (Oxford)* 46:516-518, 2007.
107. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP: Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis, *Arthritis Care Res* 62:1496-1501, 2010.
108. Saketkoo LA, Espinoza LR: Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug, *Arch Intern Med* 168:1718-1719, 2008.
109. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA: Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease, *Chest* 133:455-460, 2008.
110. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLE II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial, *Lancet Respir Med* 4:708-719, 2016.
111. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al: Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of scleroderma lung studies I and II, *Arthritis Rheumatol* 69:1451-1460, 2017.
112. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post-hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials, *Arthritis Care Res* 70:439-444, 2018.
113. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al: Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS), *Ann Rheum Dis* 76:1207-1218, 2017.
114. Hinchcliff M, Toledo DM, Taroni JN, et al: Mycophenolate mofetil treatment of systemic sclerosis reduces myeloid cell numbers and attenuates the inflammatory gene signature in skin, *J Invest Dermatol* 138:1301-1310, 2018.
115. Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, et al: Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 30:1508-1512, 2003.
116. Behrend M, Braun F: Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil, *Drugs* 65:1037-1050, 2005.
117. Maimouni H, Gladmann DD, Ibanez D, et al: Switching treatment between mycophenolate mofetil and azathioprine in lupus patients: indications and outcomes, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:1905-1909, 2014.
118. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al: Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine, *Rheumatology* 52:1070-1076, 2013.
119. Bullingham R, Shah J, Goldblum R, et al: Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients, *Br J Clin Pharmacol* 41:513-516, 1996.
120. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, et al: Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, *Clin Pharmacol Ther* 78:81-88, 2005.
121. Mok CC: Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31:429-438, 2017.
122. Fahr A: Cyclosporin clinical pharmacokinetics, *Clin Pharmacokinet* 24:472-495, 1993.
123. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, et al: Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine, *Clin Pharmacol Ther* 62:248-260, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

124. Spencer CM, Goa KL, Gillis JC: Tacrolimus: an update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation, *Drugs* 54:925-975, 1997.
125. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, et al: Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation, *Drugs* 46:746-794, 1993.
126. Bejarano V, Conaghan PG, Proudman SM, et al: Long-term efficacy and toxicity of cyclosporine A in combination with methotrexate in poor prognosis rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:761-763, 2009.
127. Fox RI, Morgan SL, Smith HT, et al: Combined oral cyclosporine and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxymethotrexate levels when compared with methotrexate alone, *Rheumatology (Oxford)* 42:989-994, 2003.
128. Ho VC: The use of cyclosporine in psoriasis: a clinical review, *Br J Dermatol* 150(Suppl 67):1-10, 2004.
129. Caccavo D, Lagana B, Mitterhofer AP, et al: Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A, *Arthritis Rheum* 40:27-35, 1997.
130. Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al: The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing cyclosporine vs azathioprine in patients with severe SLE, *Rheumatology* 49:723-732, 2010.
131. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al: Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases, *J Pediatr* 129:750-754, 1996.
132. Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, et al: Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative, *Rheumatology (Oxford)* 43:1383-1385, 2004.
133. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al: Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 75:30-36, 2016.
134. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al: Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 162:18-26, 2015.
135. Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al: The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis, *Rheumatology (Oxford)* 54:39-44, 2015.
136. Robert N, Wong GW, Wright JM: Effect of cyclosporine on blood pressure, *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD007893, 2010.
137. Landewé RB, Goei TH, van Rijthoven AW, et al: Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 21:1631-1636, 1994.
138. Stein CM, Pincus T, Yocum D, et al: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group, *Arthritis Rheum* 40:1843-1851, 1997.
139. Yocum DE, Stein CM, Pincus T: Long-term safety of cyclosporine/Sandimmune alone and in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis: analysis of open label extension studies, *Arthritis Rheum* 41:S364, 1998.
140. van den Borne BE, Landewé RB, Houkes I, et al: No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A-treated patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41:1930-1937, 1998.
141. Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ: Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 37:2205-2215, 2010.
142. Stein CM, Brooks RH, Pincus T: Effect of combination therapy with cyclosporine and methotrexate on liver function test results in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1721-1723, 1997.
143. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al: Clinically significant drug interactions with cyclosporine: an update, *Clin Pharmacokinet* 30:141-179, 1996.
144. Asberg A: Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients, *Drugs* 63:367-378, 2003.
145. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, et al: Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses, *Clin Pharmacol Ther* 62:311-321, 1997.
146. Baxter K, editor: *Stockley's drug interactions*, ed 7, London, 2006, Pharmaceutical Press.
147. Tugwell P, Ludwin D, Gent M, et al: Interaction between cyclosporine A and nonsteroidal antiinflammatory drugs, *J Rheumatol* 24:1122-1125, 1997.
148. Oglesby A, Shaul AJ, Pokora T, et al: Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review, *Int J Rheumatol* 2013:347520, 2013.
149. Zhang Y, Zheng Y: Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases, *Rheumatol Int* 34:1765-1771, 2014.

66

Tratamientos anticitocinas

KATHARINE MCCARTHY, ARTHUR KAVANAUGH
Y CHRISTOPHER T. RITCHLIN

PUNTOS CLAVE

- La inhibición de una sola citocina clave puede ser un tratamiento eficaz para las enfermedades inflamatorias con participación inmunitaria.
- El tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) en la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y la espondiloartritis axial puede reducir considerablemente la alteración radiográfica, disminuye los síntomas, mejora la calidad de vida y ayuda a mantener el estado funcional. La mayoría de los pacientes tienen una respuesta al menos parcial. La combinación de un inhibidor del TNF con metotrexato logra beneficios añadidos en la AR.
- Mantener la eficacia clínica con inhibidores del TNF suele precisar un tratamiento continuado. No obstante, es posible que exista una ventana de oportunidad en la enfermedad incipiente para que los pacientes que logran niveles muy bajos de actividad de la enfermedad experimenten una remisión a largo plazo.
- Los inhibidores del TNF también han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis idiopática juvenil, hidrosadenitis supurativa y uveítis; sin embargo, han resultado ineficaces en el tratamiento de pacientes con vasculitis (granulomatosis con poliangitis y arteritis de la temporal).
- La inhibición de la interleucina (IL) 6 es un tratamiento eficaz en la AR, así como en pacientes con arteritis de células gigantes que son resistentes al tratamiento con corticoides o que sufren un rebrote cuando se disminuye la dosis de los corticoides.
- Aunque la inhibición de la IL-1 es, por lo general, menos eficaz en la AR que la inhibición del TNF, esta estrategia puede ser muy eficaz en algunos trastornos inflamatorios (p. ej., síndromes de fiebre periódica) y en trastornos de artritis inducida por cristales.
- Los inhibidores de la IL-12/23 son muy eficaces y están aprobados para su uso en la APs, la psoriasis y la enfermedad de Chron, con datos prometedores en el lupus eritematoso sistémico.
- La inhibición de la IL-17 proporciona una eficacia comparable en la APS, la psoriasis y la espondilitis anquilosante. La terapia combinada, como TNF e inhibidores de la IL-17, sigue estudiándose en busca de beneficios adicionales frente al riesgo de efectos secundarios.

Introducción

Un conocimiento a fondo de los efectos clave que inician y sustentan la inflamación y la lesión tisular propició el auge de terapias biológicas cuyas dianas son las citocinas inflamatorias. Las citocinas son pequeñas proteínas secretadas que favorecen la comunicación y una amplia gama de interacciones entre células[1]. Experimentos importantes identificaron citocinas proinflamatorias específicas que son reguladas al alza y que están característicamente presentes en la sangre y/o los tejidos de enfermedades inflamatorias concretas, como el factor de necrosis tisular (TNF) y las interleucinas (IL) 1, IL-6, IL-17 e IL-23[2,3]. Los tratamientos anticitocinas o fármacos que bloquean las acciones de las citocinas renovaron de manera espectacular los métodos terapéuticos en los trastornos inflamatorios inmunitarios gracias a su capacidad para reducir la inflamación y el dolor, y limitar sustancialmente la lesión tisular y la progresión de la enfermedad. Con este espectro patológico, los tratamientos anticitocinas han mejorado notablemente la calidad de vida y el estado funcional de los pacientes. Los biofármacos son moléculas complejas que difieren en tamaño, forma y composición y, por tanto, influyen en la unión a moléculas reguladoras y en la inhibición global del proceso inflamatorio. La comprensión de la farmacología de los tratamientos anticitocinas es esencial para predecir la eficacia y los efectos secundarios potenciales del tratamiento farmacológico.

Tras el descubrimiento de las citocinas clave que orquestan la inflamación, incluidas el TNF y las IL-1, 6, 17 y 23, los esfuerzos del desarrollo farmacológico se han orientado a optimizar la selectividad, la potencia y la eficacia global, minimizando a la vez los efectos no deseados de la unión del fármaco y otros efectos secundarios adversos. Los estudios *in vitro* iniciales optimizaron la unión farmacodinámica de la molécula del fármaco, seguidos de estudios *in vivo* en animales y después en seres humanos para caracterizar la farmacocinética, incluida la absorción, el metabolismo y la seguridad global de la medicación. Una vez identificada la molécula biológica ideal, la producción y la fabricación de la molécula es un proceso complejo y laborioso que a menudo produce inevitables variaciones en el producto. Comparada con la síntesis química tradicional de los fármacos de moléculas pequeñas, como los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como metotrexato, leflunomida e hidroxicloroquina, los biofármacos están diseñados y fabricados con tecnología ADN recombinante, como la replicación en un vector que necesita cultivo celular, separación y purificación. Incluso diferencias menores en el proceso de producción o en las líneas celulares pueden generar variaciones importantes en la molécula proteica resultante comparada con el producto de referencia original[4,5]. En conjunto, la estructura y la función de los tratamientos anticitocinas supone una relación compleja que implica a una amplia gama de componentes.

TNF

TNF e inflamación

El TNF es una citocina multifuncional que ejerce efectos pleiotrópicos sobre diferentes tipos celulares. Es esencial en el mantenimiento de las defensas del huésped y ejerce un cometido importante en la patogenia de varias enfermedades inflamatorias crónicas[6]. La amplia gama de efectos ejercidos se origina, al menos en parte, por su capacidad para unirse a dos receptores distintos. Tanto el TNF transmembrana como el TNF soluble están implicados en el proceso inflamatorio; el TNF transmembrana es importante en la señalización intercelular y para la inflamación local, mientras que el TNF soluble puede actuar a distancia de las células productoras de TNF[7]. Dos receptores distintos, incluida una proteína de 55 kDa (p55/TNFRI) y una proteína de 75 kDa (p75/TNFRII), activan vías de señalización diferentes[8,9]. Los dos receptores se diferencian en la afinidad de unión, en las propiedades de señalización y en las funciones primarias[10,11].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El TNF es una citocina esencial en la patogenia de la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs), la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria. Diferentes células inflamatorias secretan TNF; sin embargo, en los cuadros inflamatorios mencionados, el TNF es fabricado principalmente por macrófagos activados. El TNF humano se sintetiza y se expresa en forma de una proteína transmembrana de 26 kDa en la membrana plasmática y es escindido por una metaloproteinasa específica (enzima convertidora del TNF). Tras la escisión proteolítica, el TNF se convierte en una proteína soluble de 17 kDa que se oligomeriza para formar el homotrímero activo. Las acciones del TNF están mediadas por dos receptores estructuralmente distintos: el TNF-RI (55 kDa; CD120a), que promueve la liberación de otras muchas citocinas, como IL-1, IL-6 y factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos; y el TNF-RII (75 kDa; CD120b), que activa las funciones homeostáticas y de reparación[12]. Los dos receptores se diferencian en sus afinidades de unión, vías de señalización y funciones primarias[12,13]. La unión del TNF a su receptor pone en marcha varias vías de señales. Las cascadas de señales incluyen la activación de factores de transcripción (p. ej., factor nuclear κB [NF-κB]), proteína cinasas (enzimas intracelulares que median respuestas celulares a estímulos inflamatorios, como la cinasa c-Jun N-terminal y la proteína cinasa activada por mitógenos p38) y proteasas (enzimas que rompen enlaces peptídicos; p. ej., las caspasas).

El TNF puede contribuir a la patogenia de artritis inflamatorias por medio de múltiples mecanismos, como inducción de otras citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1, IL-6) y quimiocinas (p. ej., IL-8); potenciación de la migración de leucocitos mediante el aumento de la permeabilidad de la capa endotelial y la expresión y función de moléculas de adhesión; activación de numerosos tipos celulares e inducción de la síntesis de reactantes de fase aguda y otras proteínas, como las enzimas destructoras de tejido (enzimas metaloproteinasas de la matriz) producidas por los sinoviocitos y los condrocitos. La misión fundamental del TNF en la mediación de dichas actividades inflamatorias tan diversas constituyó la base para señalarla como diana en las enfermedades inflamatorias sistémicas. Inicialmente, los estudios en animales demostraron que la inhibición del TNF con anticuerpos monoclonales o construcciones de TNF-R solubles mejoraba los signos de inflamación y reducía la destrucción articular[7,14]. Después, los estudios en seres humanos confirmaron la notable eficacia de estos compuestos[15].

Mecanismo de acción de los inhibidores del TNF

Varios mecanismos de acción potenciales pueden explicar la eficacia de los inhibidores del TNF en la AR y otras enfermedades (tabla 66.1). Sin embargo, aún no se ha puesto de manifiesto la correlación entre un mecanismo concreto y aspectos específicos de la eficacia clínica. La regulación a la baja de la producción local y sistémica de citocinas proinflamatorias y la reducción de la activación de linfocitos y de su migración a las articulaciones podrían ser los mecanismos más relevantes; por ejemplo, las concentraciones plasmáticas de IL-6 e IL-1 disminuyen considerablemente tras la administración de anticuerpos monoclonales anti-TNF[16]. Cabría esperar que el descenso de TNF y la reducción consiguiente de IL-1 disminuyeran la síntesis de metaloproteinasa de la matriz (MMP) y la producción de otras enzimas destructoras. En apoyo de esta interacción clave, varios estudios mencionaron una reducción marcada de pro-MMP-3 y pro-MMP-1 tras el tratamiento anti-TNF[17-19].

Como señalamos, el tratamiento anti-TNF se asocia también a una disminución de la migración de linfocitos a las articulaciones reumatoides. Con granulocitos radiomarcados, los anticuerpos monoclonales anti-TNF reducen el movimiento de células a las articulaciones inflamadas[20]. Además, las biopsias sinoviales postratamiento muestran infiltrados celulares reducidos, con menos linfocitos T y macrófagos presentes[21]. Estos efectos pueden tener lugar en respuesta a una reducción de la expresión de moléculas de adhesión endotelial en el tejido sinovial.

TABLA 66.1 Posibles mecanismos de acción de los inhibidores del factor de necrosis tumoral

Reducción de la producción de otros mediadores inflamatorios

Citocinas (p. ej., IL-1, IL-6, GM-CSF)
Quimiocinas (p. ej., IL-8)
Enzimas de degradación (p. ej., MMP)
Reactantes de fase aguda (p. ej., proteína C reactiva)

Alteración de la función vascular, tránsito y activación de leucocitos

Reducción de la expresión y función de moléculas de adhesión
Inhibición de la angiogenia

Modulación de la función de células inmunocompetentes

Linfocitos T

Normalización del umbral de activación para las señales del receptor CD3-linfocito T
Modificación del fenotipo Th1/Th2, secreción de citocinas
Aumento del número y función de los linfocitos T reguladores
Inducción de apoptosis (¿?)

Monocitos y macrófagos

Modulación de la expresión de HLA-DR
Posible aumento de la apoptosis (¿?)

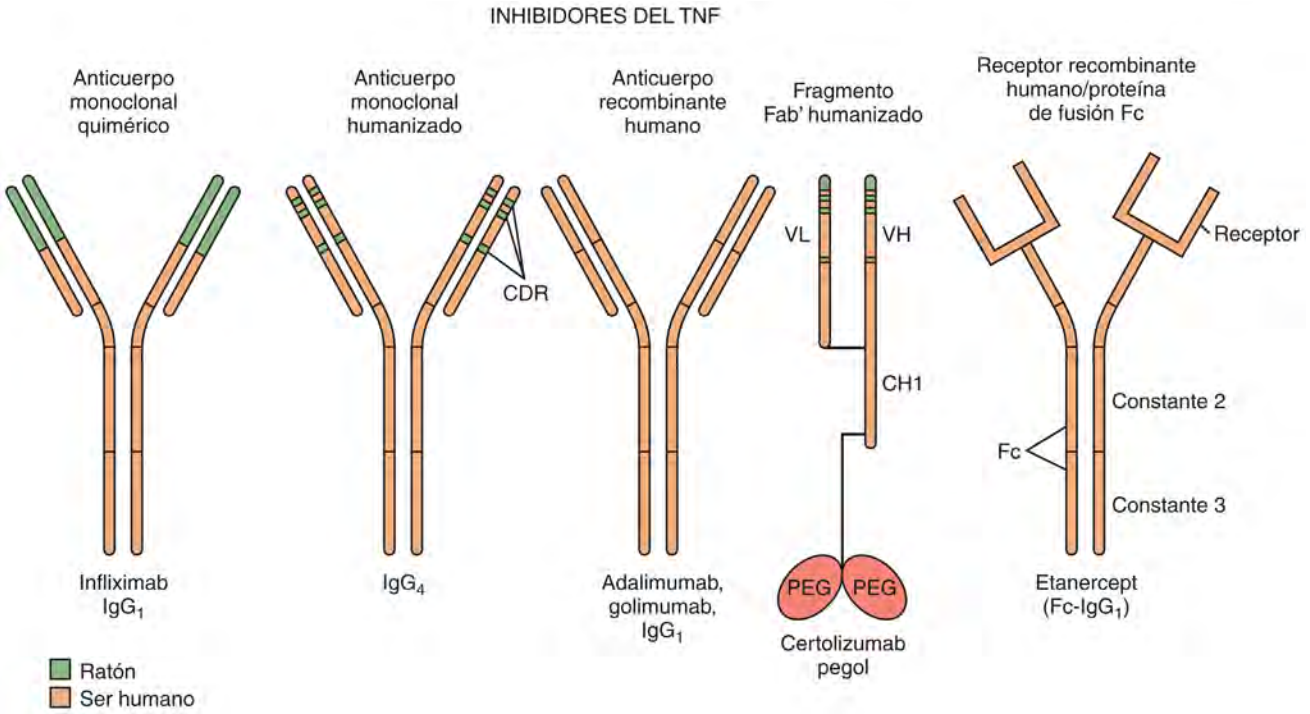
GM-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos; *HLA-DR,* antígeno leucocítico humano DR; *IL,* interleucina; *MMP,* metaloproteinasas de la matriz; *Th,* linfocito T cooperador.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF también da lugar a un descenso dependiente de la dosis en las formas solubles de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y de la E-selectina (CD62E)[20]. Los cambios en la E-selectina soluble, la ICAM-1 soluble y los linfocitos circulantes con el tratamiento anti-TNF se correlacionan con los resultados clínicos. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un potente factor angiógeno específico de las células endoteliales. El VEGF se produce en la membrana sinovial y actúa como regulador importante de la neovascularización en el paño sinovial. Tras el tratamiento anti-TNF, las concentraciones plasmáticas de VEGF están reducidas en pacientes con AR y este descenso se correlaciona de manera importante con la mejoría clínica observada[22]. Puesto que la angiogenia es una característica sobresaliente de la sinovitis reumatoide, se ha investigado la relación entre la inflamación articular y la angiogenia mediante análisis de imágenes computarizadas del endotelio. Curiosamente, el endotelio se teñía intensamente para varios biomarcadores (p. ej., factor de von Willebrand o CD31) y neovasculatura ($\alpha v\beta 3$), lo cual disminuye en el contexto de una vascularización reducida tras el tratamiento anti-TNF. Se ha sugerido que también podrían intervenir otros posibles mecanismos de acción en los inhibidores del TNF (v. tabla 66.1), aunque no se conocen con detalle las circunstancias que explican su regulación, junto con las interacciones temporales y espaciales.

Inhibidores del TNF

Todos los biofármacos inhibidores del TNF son proteínas recombinantes que se pueden unir al TNF de la membrana y al TNF soluble; sin embargo, su estructura influye notablemente sobre la especificidad de la unión y en la capacidad para formar complejos entre el fármaco y el ligando (fig. 66.1). Las diferencias en la especificidad influyen en el grado de unión al TNF de membrana, el TNF soluble, así como a la linfotoxina, mientras que la valencia determina el número de lugares de unión del fármaco y el ligando y la capacidad para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 66.1** Estructuras de los fármacos infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. *CDR,* región determinante de complementariedad; *CH1,* fijación del complemento; *Fc,* fragmento cristalizable; *PEG,* polietilenglicol; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VH,* pesada variable; *VL,* ligera variable.

establecer enlaces cruzados y formar complejos más grandes. Asimismo, las diferencias en la región Fc afectan a la inmunogenicidad y a la unión entre el fármaco y el ligando[23]. En general, las proteínas recombinantes no sufren metabolismo hepático ni renal debido a su gran tamaño y, por tanto, es improbable que los trastornos hepáticos o renales alteren la concentración o la eliminación de estos biofármacos. La mayoría de las moléculas que tienen como diana el TNF se distribuyen principalmente en el interior del compartimento vascular, teniendo en cuenta el volumen de distribución; sin embargo, la absorción de cada fármaco difiere según el lugar de la inflamación en función de factores locales, como la vascularización y la permeabilidad endotelial.

Aunque los cinco compuestos existentes son macromoléculas inhibidoras del TNF, se distinguen por algunas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que se describen en la tabla 66.2[10]. Los anticuerpos monoclonales infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol son específicos para el TNF, mientras que el etanercept se une al TNF y a la linfotoxina α (previamente conocida como linfotoxina). Con la excepción del certolizumab pegol, estos compuestos son capaces de afectar a las funciones mediadas por Fc, como citólisis dependiente del complemento y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, y todos se unen a las formas soluble y de la membrana del TNF, aunque se han identificado algunas diferencias relativas en la afinidad. Otras diferencias, como los efectos sobre la secreción de citocinas, han sido observadas en algunos estudios *in vitro*[11]. Los datos referentes a la apoptosis han sido ligeramente discrepantes. En pacientes con AR, tanto el infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF, como la construcción del receptor soluble, etanercept, son capaces de inducir apoptosis en macrófagos sinoviales[24,25]. No obstante, en pacientes con enfermedad de Crohn, el etanercept no es clínicamente eficaz a las dosis estudiadas ni induce apoptosis. Por el contrario, los anticuerpos monoclonales anti-TNF infliximab y adalimumab son clínicamente eficaces e inducen apoptosis en linfocitos muy activados[26]. Sin embargo, el certolizumab pegol es eficaz en la enfermedad de Crohn y no es capaz de inducir apoptosis. Aún no se ha establecido en qué grado se correlacionan estas diferencias entre los inhibidores del TNF con posibles aspectos específicos de la eficacia o la toxicidad.

Infliximab

El infliximab fue el primer anticuerpo monoclonal contra el TNF aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). Consta de cadenas ligeras y pesadas variables derivadas de un anticuerpo monoclonal murino unido al dominio constante de inmunoglobulina humana y kappa ($IgG_1\kappa$), con una estructura resultante que es humana en el 70% aproximadamente. El infliximab neutraliza a las formas soluble y transmembrana del TNF; sin embargo, no se une ni neutraliza el TNF-β. El tratamiento combinado de infliximab con metotrexato disminuye el aclaramiento del infliximab[27].

Etanercept

El etanercept fue el primer inhibidor del TNF en administrarse por vía subcutánea aprobado por la FDA y consta de una forma dimérica soluble del receptor del TNF p75. La singularidad del etanercept entre los inhibidores del TNF radica en su capacidad para inhibir la unión del TNF y de la linfotoxina a los receptores del TNF de la superficie celular.

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano recombinante que se administra por vía subcutánea. Se une específicamente al TNF y bloquea la interacción con los receptores de la superficie celular p55/TNFRI y p75/TNFRII, pero, a diferencia del etanercept, no se une ni inactiva la linfotoxina. El metotrexato disminuye el aclaramiento global, ya que la concentración en estado estacionario (Cee) es de 5 μg/ml sin metotrexato, frente a una Cee de 8-9 μg/ml con metotrexato simultáneo. Además, la presencia de anticuerpos antiadalimumab aumenta el aclaramiento del fármaco[28,29].

TABLA 66.2 Características farmacocinéticas de los inhibidores del TNF

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Etanercept
Estructura	Anticuerpo monoclonal quimérico	Anticuerpo monoclonal humano IgG_1	Anticuerpo monoclonal humano $IgG_1\kappa$	Fragmento Fc del anticuerpo pegilado	Proteína de fusión TNFR2 Fc
Ligandos	sTNF tmTNF	sTNF tmTNF	sTNF tmTNF	sTNF tmTNF	sTNF, tmTNF y TNFβ
Absorción:					
• Biodisponibilidad	N/A	64%	53% administración s.c.	80%	58%
• Tmáx	2,5 h	5,5, ± 2,3 días	2-6 días	2-7 días	2,9 ± 1,4 días
Distribución:					
• Vd	4,5-6 l	4,7-6 l	58-126 ml/kg	4,7-8 l	6-11 l
Metabolismo:					
• Semivida	7,7-9,5 días	14 ± 4 días	14 días	14 días	4,3 ± 1,3 días
Eliminación	Degradación por proteasas				
Vía de administración	i.v.	s.c.	i.v. o s.c.	s.c.	s.c.
Posología	3-5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas (ajustes de dosis clínica hasta cada 4 semanas)	40 mg cada 2 semanas (ajustes de dosis clínica hasta cada semana)	2 mg/kg i.v. en las semanas 0 y 4, después cada 8 semanas o 50 mg s.c. mensualmente	400 mg mensualmente o 200 mg cada 2 semanas	50 mg semanalmente o 25 mg dos veces por semana
Formación de complejo con el complemento	+++	+++	+++	–	+
Efecto del metotrexato	Menor incidencia de anticuerpos antiinfliximab	Disminución del aclaramiento del fármaco hasta en el 44%	Aumento de la concentración en el 21-52% Disminución de anticuerpos antigolimumab desde el 7 hasta el 2%	Menor incidencia de anticuerpos anticertolizumab	Sin cambios

i.v., intravenosa; *s.c.*, subcutánea; *Tmáx*, tiempo de concentración máxima; *Vd*, volumen de distribución.

Golimumab

El golimumab, disponible tanto en inyección subcutánea como en infusión intravenosa, es otro anticuerpo monoclonal humano que se une a las formas soluble y transmembrana del TNF; sin embargo, no se une ni neutraliza la linfotoxina. La administración simultánea de metotrexato conduce a una media de concentraciones de golimumab en estado estacionario el 21-52% más altas dependiendo del cuadro patológico, reduciendo a la vez los anticuerpos antigolimumab desde el 7 hasta el 2%[30].

Certolizumab

El certolizumab es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol de 40 kDA (PEG2MAL40K). El fragmento Fab′ consta de una cadena ligera de 214 aminoácidos y una cadena pesada de 220 aminoácidos que le proporcionan selectividad para neutralizar el TNF transmembrana y soluble, pero no neutraliza el TNF-β. El certolizumab no contiene una región Fc, presente normalmente en un anticuerpo completo; por tanto, no fija el complemento, induce citotoxicidad de mediación celular dependiente de anticuerpos o provoca desgranulación de los neutrófilos. La presencia de anticuerpos anticertolizumab se asocia a un aumento del aclaramiento 3,6 veces mayor. No obstante, el efecto del metotrexato sobre la farmacocinética del certolizumab no se ha estudiado en profundidad, aunque la terapia simultánea conduce a una menor presencia de autoanticuerpos, de modo que es más probable que se mantengan concentraciones plasmáticas terapéuticas[31].

Eficacia de los inhibidores del TNF

Artritis reumatoide

El infliximab, el etanercept, el adalimumab, el golimumab (s.c. e i.v.) y el certolizumab están aprobados en muchos países de todo el mundo para tratar la AR. Los primeros estudios demostraron la eficacia y la tolerabilidad de distintas dosis de los inhibidores del TNF y establecieron, además, las dosis óptimas[32-39]. El tratamiento concomitante con MTX, incluso con dosis relativamente bajas de 7,5 mg/semana, potencia la respuesta clínica a todos los compuestos; en el caso del infliximab y el adalimumab, el MTX concomitante reduce la inmunogenicidad[40]. Casi todos los estudios posteriores con inhibidores del TNF en la AR han usado dichos tratamientos de combinación.

La eficacia de estos cinco fármacos se estableció en ensayos clínicos de fase III de referencia (tabla 66.3). Estos fármacos demostraron una eficacia superior, comparados con MTX en monoterapia, según los criterios del American College of Rheumatology (ACR)[41]. Además de lograr una eficacia sustancial, el uso de inhibidores del TNF se asocia a una mejoría

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 66.3 Eficacia de los tratamientos anticitocinas en los trastornos inflamatorios con participación inmunitaria

Biofármaco	Diana	AR/APs: %ACR20(%PBO)/semanas SpAaxr: %ASAS o BASDAI (%PBO)/semanas	Referencia
Etanercept	TNF AR	N = 234:59 (11)/24	Moreland et al.[25]
	TNF APs	N = 205:59 (15)/24	Mease et al.[139]
	SpAaxr	N = 277:57(22)/24 ASAS20	Davis et al.[140]
Infliximab (i.v.)	TNF AR	N = 428:52(17)/54	Lipsky et al.[141]
	TNF APs	N = 104:65(10)/16	Antoni et al.[142]
	SpAaxr	N = 70:50(9)/12 BASDAI50	Braun et al.[143]
Adalimumab	TNF AR	N = 271:57(14)/24	Weinblatt et al.[44]
	TNF APs	N = 313:58(14)/12	Mease et al.[144]
	SpAaxr	N = 208:58(21)/12 ASAS20	van der Heijde et al.[145]
Golimumab	TNF AR	N = 444:56(33)/24	Keystone et al.[57]
	TNF APs	N = 403:51(9)/14	Kavanaugh et al.[107]
	SpAaxr	N = 356:60(22)/14 ASAS20	Inman et al.[146]
Certolizumab	TNF AR	N = 982:61(14)/24	Keystone et al.[147]
	TNF APs	N = 409:58(24)/24	Mease et al.[148]
	SpAaxr	N = 325:64(38):12 ASAS20	Landewe et al.[149]
Anakinra	IL-1R AR	N = 506:38(22)/24	Cohen et al.[150]
Tocilizumab (i.v.)	IL-6R AR	N = 359:61(41)/16	Maini et al.[151]
Sarilumab	IL-6R AR	N = 1369:66(33)/24	Genovese et al.[152]
Ustekinumab	IL-12/23 APs	N = 615:50(23)/24	McInnes et al.[153]
Secukinumab	IL-17 APs	N = 394:54(7)/24	McInnes et al.[154]
	IL-17 SpAaxr	N = 371:60(29)/16 ASAS20	Baeten et al.[155]
Ixekizumab	IL-17 APs	N = 417:62(30)/24	Mease et al.[156]
	IL-17 SpAaxr	N = 341:48(18)/16 ASAS40	van der Heijde et al.[157]

ACR20, American College of Rheumatology Response Criteria; *APs,* artritis psoriásica; *AR,* artritis reumatoide; *ASAS,* Assessment of Spondylitis International Society; *BASDAI,* Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; *i.v.,* intravenosa; *SpAaxr,* espondiloartritis axial radiográfica.

sustancial del estado funcional y de la calidad de vida del paciente[25,42,43]. Y lo que quizá sea más notable es que los pacientes tratados con inhibidores del TNF consiguen frenar de forma espectacular la progresión de la lesión articular, de acuerdo con los índices radiográficos de alteración[39,43,44].

Artritis psoriásica (APs)

La impactante eficacia de los inhibidores del TNF en la AR condujo a estudios de estos fármacos en pacientes con APs. Del mismo modo que en la AR, múltiples estudios clínicos aleatorizados con cinco inhibidores del TNF pusieron de manifiesto mejorías significativas en la actividad de la enfermedad, la calidad de vida, el funcionamiento y la ralentización del progreso de la enfermedad, puesto de manifiesto por las alteraciones radiográficas (v. tabla 66.3). Además, también se ha demostrado una mejoría importante en hallazgos clínicos específicos de la enfermedad, como la psoriasis de piel y uñas, la entesitis y la dactilitis[45]. No se ha examinado formalmente si los inhibidores del TNF suprimen los síntomas y signos axiales, pero son eficaces en la espondilitis anquilosante (v. más adelante), de manera que la opinión prevalente es que disminuyen la inflamación articular vertebral y sacroilíaca en la APs. A diferencia de la AR, la combinación de metotrexato (MTX) y etanercept no es más eficaz que el etanercept como único fármaco. La eficacia y la seguridad del MTX y el etanercept en monoterapia y en combinación para el tratamiento de la APs se examinó en el ensayo SEAM[46]. Aunque el etanercept era mucho más eficaz que la monoterapia con MTX, los pacientes con MTX mostraban respuestas terapéuticas en las articulaciones, la piel y las entesis. No obstante, la combinación de MTX y etanercept no era mejor que la monoterapia con etanercept. La incorporación de MTX a otros inhibidores del TNF no se ha examinado en ensayos clínicos controlados, pero es de prever que los resultados sean similares.

Espondilitis anquilosante

Los cinco inhibidores del TNF han sido muy estudiados en ensayos clínicos de fase III en la espondilitis anquilosante (EA) (v. tabla 66.3). Todos mostraban una similitud notable en su eficacia para mejorar los síntomas de la EA. Los estudios han puesto de manifiesto también que los inhibidores del TNF mejoran la calidad de vida sanitaria, los síntomas referidos por los pacientes, la anemia, las concentraciones de proteína C reactiva (CRP) y la calidad del sueño en pacientes con EA[47]. Los inhibidores del TNF controlan la inflamación en la columna vertebral, cuantificada por varias secuencias de resonancia magnética. Las primeras comparaciones de datos de fase III con personas en la cohorte histórica OASIS que recibieron inhibidores del TNF sugerían que estos fármacos no inhibían la progresión radiográfica, cuantificada por la valoración de la formación de sindesmofitos con el tiempo. Los análisis posteriores que examinaron cohortes longitudinales demostraron que el tratamiento precoz y continuo de la EA con inhibidores del TNF inhibía la progresión radiográfica[48].

Tras la clasificación revisada de la EA para incluir el término *APs radiográfica axial* en 2009[49,50], se demostró que los cinco inhibidores del TNF eran eficaces en pacientes que no cumplían los criterios radiográficos para la EA, pero sí los requisitos para la espondiloartritis axial (SpAax). En un ensayo reciente se demostraba que el certolizumab era eficaz en la SpAax no radiográfica y es el primer inhibidor del TNF aprobado por la FDA para esta indicación[51].

Tratamiento de otras enfermedades inflamatorias con participación inmunitaria

Se ha definido claramente la eficacia y la seguridad de los inhibidores del TNF en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la artritis idiopática juvenil y la psoriasis[52,53]. De acuerdo con los resultados alentadores en varias enfermedades inflamatorias inmunitarias, estos compuestos se utilizan en otros trastornos, como la artritis idiopática juvenil, la uveítis, la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Behçet, miopatías inflamatorias y varios tipos de vasculitis. Aunque varias descripciones de casos o ensayos clínicos de pequeño tamaño no controlados han tratado sobre estas enfermedades, hay pocos datos concluyentes de ensayos controlados. Quizá la respuesta clínica más notable haya sido la observada en el tratamiento de la uveítis anterior y la hidrosadenitis supurativa, especialmente con anticuerpos monoclonales anti-TNF[54]. Por supuesto, resultados prometedores en ensayos no controlados han sido refutados por ensayos controlados. Por ejemplo, algunos datos aislados sugerían que el etanercept podía ser un fármaco eficaz para la granulomatosis con poliangitis (conocida antiguamente como granulomatosis de Wegener). Sin embargo, cuando en un ensayo controlado con placebo se comparaba la combinación de etanercept con el tratamiento habitual para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la granulomatosis con poliangitis, el etanercept no lograba una mejoría clínica importante; y lo que es más importante, en las personas con etanercept se apreciaba un riesgo más alto de neoplasias malignas que el observado con una monoterapia de ciclofosfamida.

A pesar de los indicios de que los inhibidores del TNF se asocian al desarrollo de algunos autoanticuerpos, o incluso de síndromes similares al lupus, la seguridad y la eficacia de los inhibidores de TNF han sido valoradas en un pequeño grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)[55]. Los pacientes con afectación articular presentaban remisión de la artritis y se produjo una reducción importante del grado de proteinuria con el infliximab. En este ensayo de pequeño tamaño, el tratamiento con un inhibidor del TNF no provocaba efectos adversos que sugirieran un aumento en la actividad del LES; sin embargo, como cabría esperar, los anticuerpos contra el ADN bicatenario y la cardiolipina aumentaban.

Toxicidad

En general, en los ensayos clínicos, el etanercept, el infliximab, el adalimumab, el golimumab y el certolizumab pegol han sido bien tolerados[25,38,39,43,44,56-63]. El seguimiento a más largo plazo de pacientes incluidos inicialmente en ensayos clínicos ha aportado más datos sobre la seguridad de estos fármacos. No obstante, el TNF resulta clave, no solo en la patogenia de la enfermedad autoinmunitaria, sino también en la homeostasis inmunitaria normal. Por este motivo, varias consideraciones de seguridad, como el riesgo potencial de infección y neoplasias malignas, son pertinentes para el uso clínico óptimo de estos fármacos[64].

La farmacovigilancia ha aportado más información sobre los efectos adversos de estos compuestos. Los efectos adversos relacionados con el uso de inhibidores del TNF pueden agruparse en efectos relacionados con el fármaco y efectos relacionados con la diana (tabla 66.4)[65]. Las reacciones a la infusión y en el punto de inyección, y la inmunogenicidad y sus secuelas, varían según el compuesto concreto. Una posible mayor predisposición a la infección, al desarrollo de neoplasias malignas, la inducción de trastornos autoinmunitarios y una asociación con trastornos desmielinizantes, la mielodepresión y el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva podrían considerarse efectos adversos relacionados con la diana farmacológica. Así pues, cabría esperar que cualquier inhibidor del TNF clínicamente eficaz se asocie a dichos efectos adversos, aunque el riesgo relativo varía según el fármaco, la dosis y otros factores.

Reacciones a la infusión y en el punto de inyección

El infliximab se ha asociado a reacciones a la infusión; las más frecuentes son cefaleas (20%) y náuseas (15%). Casi nunca son graves; habitualmente son transitorias y es posible controlarlas, por lo general, disminuyendo la velocidad de infusión o tratándolas con paracetamol o antihistamínicos[43]. Con etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol, las reacciones cutáneas en los puntos de inyección representan el efecto secundario más frecuente relacionado con la administración; no obstante, rara vez provocan la suspensión del tratamiento[25,57]. Las reacciones en el punto de inyección suelen consistir en lesiones eritematosas o urticariales. Aunque pueden aparecer en puntos de inyecciones previas, estas reacciones se limitan principalmente a la piel y no se asocian a otras manifestaciones ni características sistémicas de la hipersensibilidad inmediata. Las reacciones se producen habitualmente al inicio del tratamiento y ceden con el tiempo, incluso con dosis continuadas.

Antigenicidad

Al igual que sucede con cualquier compuesto terapéutico (especialmente con las grandes moléculas de proteínas, algunas de las cuales contienen secuencias ajenas), es posible el desarrollo de anticuerpos contra los inhibidores del TNF. Aunque la relevancia clínica de estos anticuerpos se desconoce por el momento, pueden reducir la semivida del fármaco y, en consecuencia, disminuir su eficacia. Aproximadamente, el 3% de los pacientes tratados con etanercept desarrollan anticuerpos contra el fármaco. En un estudio preliminar se observó que aparecían anticuerpos contra infliximab en el 53, el 21 y el 7% de los pacientes que estaban recibiendo dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, respectivamente[40,65a]. Los estudios de infliximab en la AR, con o sin MTX concomitante, revelaban que la inmunogenicidad se reducía por la administración conjunta de MTX, en parte quizá por el aumento en la semivida del infliximab asociado al uso de MTX. Un estudio multicéntrico de infliximab en la enfermedad de Crohn demostraba que la inducción de estos anticuerpos antiinfliximab podría contribuir a las reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. Se desarrollaron anticuerpos contra adalimumab, golimumab y certolizumab pegol en, aproximadamente, el 4-12% de los casos; esta tasa se reducía al 1% con el tratamiento conjunto de MTX[57,61,66-68]. Aunque se cree que hay una tendencia hacia una mayor eliminación de los inhibidores del TNF en presencia de anticuerpos, las pruebas sistemáticas de anticuerpos contra inhibidores del TNF no están habitualmente disponibles ni se recomiendan en la actualidad.

Infecciones

Dado que el TNF es un mediador clave de la inflamación, el uso de inhibidores del TNF tiene el potencial de aumentar el riesgo de infección, lo cual es un motivo importante de preocupación[69]. Aunque la inhibición del TNF en animales no parece incrementar su riesgo de infección a la mayoría de los patógenos, interfiere en la capacidad de organizar una respuesta inflamatoria contra organismos intracelulares. En modelos experimentales, el bloqueo del TNF alteraba la resistencia a infecciones por micobacterias, *Pneumocystis jirovecii,* hongos, *Listeria monocytogenes* y *Legionella.* En pacientes con AR se han observado infecciones por estos microorganismos oportunistas. No obstante, para complicar la atribución de una infección a cualquier fármaco, es cierto que las infecciones son más frecuentes y contribuyen más a la mayor morbilidad observada en los pacientes con AR, comparadas con la población normal. Resulta difícil determinar qué parte de esta predisposición se relaciona con la propia enfermedad y cuánta se debe a los efectos de los fármacos inmunomoduladores (p. ej., corticoides y FARME). El subgrupo de pacientes con AR y mayor predisposición a infecciones (es decir, aquellos con enfermedad activa y grave) también es el subgrupo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 66.4 Efectos adversos potenciales de los inhibidores del TNF y controles recomendados

	EFECTOS ADVERSOS		
	Relacionados con la diana	Relacionados con el biofármaco	Controles
TNF	Infecciones (incluidas las infecciones graves) Infecciones oportunistas (p. ej., TB) Neoplasias malignas (cáncer de piel, linfoma [¿?]) Trastornos desmielinizantes Anomalías hematológicas Insuficiencia cardiaca congestiva Autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-ADN bicatenario) Hepatotoxicidad Reacciones dermatológicas Síndromes de tipo lupus	Reacciones en el sitio de la administración Inmunogenicidad	TB previa al inicio y cribado anual Hepatitis vírica antes del inicio Infecciones
IL-1	Infecciones Neutropenia	Reacciones en el sitio de la administración Reacciones de hipersensibilidad	Infecciones Recuento de neutrófilos
IL-6	Aumento de enzimas hepáticas Anomalías de los perfiles lipídicos Neutropenia Recuento plaquetario bajo Neoplasias malignas Trastornos desmielinizantes Perforaciones digestivas	Reacciones en el sitio de la administración Reacciones de hipersensibilidad	TB previa al inicio y cribado anual Hepatitis vírica antes del inicio Infecciones Pruebas de función hepática Lípidos Recuento de neutrófilos y plaquetas
IL-12/23	Infecciones	Reacciones en el sitio de la administración Reacciones de hipersensibilidad	TB previa al inicio y cribado anual Hepatitis vírica antes del inicio Infecciones
IL-17	Infecciones Perforaciones digestivas	Reacciones en el sitio de la administración Reacciones de hipersensibilidad	TB previa al inicio y cribado anual Hepatitis vírica antes del inicio Infecciones

IL, interleucina; *TB*, tuberculosis; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

incluido con más frecuencia en los estudios de inhibidores del TNF; este es el grupo de pacientes en el que estos fármacos alcanzan su mayor utilidad clínica.

En estudios de AR con inhibidores del TNF se han producido varias infecciones. Por lo general, las infecciones más frecuentes han sido las más prevalentes en la población, como infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, y de las vías urinarias. En la mayoría de los ensayos se observaba una propensión ligeramente mayor a desarrollar infecciones en pacientes que recibían inhibidores del TNF; sin embargo, esta tendencia es frecuente en la mayoría de los ensayos de tratamientos eficaces para la AR. La incidencia de infección grave, definida como una infección que requiere ingreso o tratamiento con antibióticos parenterales en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF, era similar a la de los grupos de control en estudios individuales; la incidencia también se aproximaba a la detectada en pacientes de AR antes de la etapa anti-TNF[70]. En ciertos subgrupos, como en los de pacientes con AR inicial, la incidencia global de infecciones era menor que en pacientes con enfermedad de mayor evolución, y las infecciones e infecciones graves resultaban comparables entre pacientes tratados con inhibidores del TNF y con controles.

No obstante, merece la pena destacar que varias características de los ensayos clínicos podrían afectar a la capacidad de los investigadores para extrapolar sus datos de seguridad a la práctica clínica. Por lo general, los pacientes incluidos en ensayos clínicos tienden a estar más sanos y, por tanto, tienen menos probabilidades de desarrollar efectos adversos como infecciones, comparados con la población general de pacientes con AR de la consulta. Así pues, los datos de farmacovigilancia constituyen un complemento importante de los datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos. Además, los ensayos clínicos se diseñan con la potencia necesaria para valorar la eficacia y, por tanto, quizá no incluyan un número suficiente de personas para revelar diferencias pequeñas, pero reales, en efectos secundarios infrecuentes. Se ha realizado un metaanálisis que combinaba los resultados de nueve ensayos clínicos sobre inhibidores del TNF[71]. Este análisis detectaba un riesgo mayor de infecciones graves en pacientes tratados con inhibidores del TNF, en comparación con los controles (el 3,6 frente al 1,7%); sin embargo, no se empleaba una definición estándar de *infección grave o peligrosa,* ni se consideró el tiempo de exposición, que casi siempre era mayor para los pacientes que recibían inhibidores del TNF. En este mismo análisis se observaba una tendencia no significativa hacia una incidencia mayor de infecciones graves con dosis más altas de inhibidores del TNF. En uno de los únicos ensayos clínicos que tenían un resultado primario de seguridad, el uso de un inhibidor del TNF a dosis altas también se asociaba a una incidencia mayor de infecciones graves, en comparación con una dosis menor; esta última no se diferenciaba del placebo a este respecto.

En los datos obtenidos tras la comercialización, conocidos también como *farmacovigilancia,* se han detectado, sin duda, infecciones graves en pacientes tratados con inhibidores del TNF[64]. El impacto relativo de factores de confusión potenciales, como los trastornos y los medicamentos concomitantes, sobre la tasa de infecciones graves sigue sin estar completamente definido. Esta cuestión tan importante se ha abordado también mediante el uso de registros de pacientes con AR[72,73]. En un registro alemán, las tasas de infección e infección grave en el RABBIT

Registry demostraban que el tratamiento con inhibidores del TNF generaba un riesgo 1,5 veces mayor de infección comparado con el tratamiento con FARME no biológicos[74]. El descenso del riesgo relativo de infección con el tiempo en la cohorte se atribuyó a un descenso de la dosis de corticoides y a mayor actividad física. En datos de un registro británico, 7.644 pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF fueron comparados con 1.354 pacientes con AR que solo recibían FARME[70]. En este análisis, la tasa bruta de infecciones graves era más alta en los pacientes tratados con inhibidores del TNF (1,28; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,94-1,76), aunque esta cifra no alcanzaba significación estadística. Además, cuando las tasas se ajustaban según la edad, el sexo, la gravedad de la AR, el uso de corticoides y la comorbilidad, no se observaban diferencias entre los grupos (riesgo relativo [RR], 1,03; IC del 95%, 0,68-1,57).

En resumen, aunque el tratamiento con inhibidores del TNF puede aumentar el riesgo de infecciones y de infecciones graves, otros factores como la gravedad de la AR, el uso de otros medicamentos (p. ej., corticoides) y la presencia de trastornos concomitantes son contribuyentes importantes de estos resultados. Los clínicos deben hacer un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos y síntomas de infección, y merece la pena señalar que el tratamiento con inhibidores del TNF puede enmascarar por sí mismo los signos y síntomas iniciales de una infección.

Las infecciones oportunistas, especialmente por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada, constituyen un posible problema para el uso de inhibidores del TNF[75]. Hay que destacar que más pacientes tratados con estos fármacos tienen tuberculosis (TB) extrapulmonar y diseminada, lo que subraya la misión específica del TNF en el control de esta infección. Las tasas de TB asociadas al uso de inhibidores del TNF son mayores en las regiones geográficas donde la TB es más prevalente en la población en general. La mayoría de los casos de TB observados en los primeros años tras la introducción de los inhibidores del TNF surgieron en los primeros meses del tratamiento y, probablemente, estaban relacionados con la reactivación de una TB latente. Se observaron muy pocos casos de TB en los ensayos clínicos de inhibidores del TNF, lo que destaca la importancia de la farmacovigilancia para identificar signos de toxicidad en los nuevos tratamientos. Para el etanercept, no hubo casos de TB en los ensayos clínicos, pero se comunicaron 38 casos de TB asociada a este fármaco en todo el mundo de unos 150.000 pacientes expuestos hasta diciembre de 2002. Para el infliximab se describieron 441 casos de TB entre aproximadamente 500.000 pacientes expuestos inicialmente; solo seis casos de TB relacionada con infliximab provenían de ensayos clínicos. El 97% de los casos relacionados con el infliximab se produjeron en los 7 primeros meses del tratamiento, con una mediana del tiempo de inicio de 12 semanas. La incidencia de TB en los ensayos clínicos con adalimumab era mayor en los ensayos iniciales; esto guardaba relación con la ausencia de detección sistemática, la localización de los estudios y las dosis más altas usadas en los estudios iniciales. La incidencia disminuyó al 1% cuando el adalimumab se redujo a su dosis actual y una vez instaurada la detección sistemática de TB latente antes del tratamiento (21 casos en 2.400 pacientes)[78]. La incidencia de TB fue incluso menor en los estudios de golimumab y certolizumab pegol. La incidencia de TB llegó a 0,23 en los ensayos clínicos de golimumab y la mayoría de los casos aparecieron en países con una incidencia elevada de TB[57,59]. En ensayos con certolizumab pegol aparecieron 36 casos de TB entre 2.367 pacientes expuestos; estos casos también tuvieron lugar en países con tasas endémicas de TB. Esto subraya las ventajas de la detección sistemática y el tratamiento de la TB latente en los pacientes candidatos al tratamiento con inhibidores del TNF[76]. No obstante, puesto que los pacientes tratados pueden contraer casos nuevos de TB y es posible que los casos de TB latente se pasen por alto debido a resultados falsos negativos en las pruebas de detección sistemática, se necesita una vigilancia constante de la TB durante el tratamiento con inhibidores del TNF.

La influencia de la detección sistemática de TB latente en pacientes tratados con inhibidores del TNF ha sido evaluada en un registro español; la tasa de desarrollo de TB activa en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF disminuía el 83% con el uso de la directriz recomendada. Las directrices estadounidenses actuales recomiendan la prueba cutánea con derivado de proteína purificado (PPD) y/o pruebas *ex vivo* de TB, así como una placa de tórax antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF. Si la prueba de PPD es positiva, pero sin indicios de infección activa, se recomienda el tratamiento de la TB latente con isoniazida. La duración recomendada del tratamiento es de 3-9 meses, dependiendo del régimen terapéutico[77].

Las recomendaciones relativas a la pauta temporal del tratamiento con inhibidores del TNF y profilaxis con isoniazida para la TB latente son variables; no obstante, parece factible instaurar ambas medidas a la vez[37]. Durante el tratamiento antituberculoso se recomienda vigilar la alanina aminotransferasa (ALT), especialmente en aquellos que consumen crónicamente alcohol y/o toman fármacos potencialmente hepatotóxicos. El tratamiento debe ajustarse a las directrices locales.

Neoplasias malignas

Los inhibidores del TNF pueden afectar teóricamente a las defensas del huésped contra las neoplasias malignas. Hasta la fecha, no parece que las neoplasias malignas aparecidas en ensayos clínicos y en seguimientos a largo plazo de pacientes con AR procedentes de ensayos clínicos superen de manera importante la tasa esperable en esta población. La tasa global de la mayoría de las neoplasias malignas en pacientes con AR es la misma que en la población en general. Sin embargo, el riesgo de algunos cánceres, como el linfoma y el cáncer de pulmón, parece que es mayor en pacientes con AR. Aunque se desconoce el motivo real, la gravedad, la actividad, la duración de la enfermedad y el uso de inmunomoduladores (p. ej., MTX) al parecer influyen en el mayor riesgo de linfoma de los pacientes con AR[78]. Los análisis posteriores a la comercialización de la asociación entre inhibidores del TNF y linfoma no son concluyentes. En un análisis poblacional, las proporciones de incidencia estandarizada de linfoma en pacientes que recibieron tratamientos anti-TNF resultaban ligeramente más altas que en los controles con AR; sin embargo, este análisis no se ajustaba según las diferencias basales entre los pacientes[78]. Aún no se ha establecido el impacto de la terapia anti-TNF sobre el linfoma y se necesitan más estudios con cohortes longitudinales grandes y un ajuste adecuado de los factores de confusión[79].

En un análisis más reciente en el que se hicieron ajustes según la edad, el sexo y la duración de la enfermedad, no se identificó mayor riesgo de linfoma en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF, en comparación con aquellos que recibieron otros tratamientos. En ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales anti-TNF se observaron neoplasias malignas con el tratamiento, como linfomas y cánceres de piel, pero no se tuvo en cuenta el mayor tiempo de exposición a los inhibidores del TNF. Globalmente, el tratamiento inhibidor del TNF no parece que esté asociado a un aumento importante del riesgo de cáncer. Aun así, esto necesita considerarse individualmente, sobre todo en algunas situaciones, como los pacientes con AR y antecedentes de neoplasias malignas. No hay datos de ensayos clínicos en los que se aborde esta cuestión importante, ya que los pacientes con cáncer quedan excluidos. Los datos de varios registros han sugerido que quizá no haya un aumento en el riesgo de recidiva del cáncer en los pacientes tratados con inhibidores del TNF, pero continúa siendo una cuestión abierta y de suma importancia[80].

Los inhibidores del TNF se prescriben con más frecuencia en niños y el sistema de notificación de efectos adversos de la FDA ha señalado un posible aumento del riesgo de neoplasias malignas en niños con trastornos autoinmunes, especialmente en aquellos que reciben inhibidores del TNF. Se han identificado 48 comunicaciones de neoplasias malignas: 31 tras usar infliximab, 15 con etanercept y otras 2 tras administrar adalimumab. La mitad de las neoplasias malignas eran linfomas y en la mayoría de los casos había un uso concomitante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de otros inmunodepresores[81]. Por esta falta de certeza, se recomienda prudencia al plantear el uso de inhibidores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o en aquellos con riesgo alto de neoplasias malignas por otros motivos. El seguimiento a más largo plazo de cifras mayores de pacientes proporcionará a los clínicos una idea más clara de la seguridad de estos fármacos a este respecto.

Trastornos autoinmunes

Aproximadamente, el 10-15% de los pacientes tratados con cualquier inhibidor del TNF desarrollan anticuerpos contra el ADN bicatenario[64]. Sin embargo, solo unos pocos (0,2-0,4%) desarrollan síntomas compatibles con lupus inducido por fármacos. El mecanismo y la relevancia del desarrollo de anticuerpos son inciertos, aunque este efecto adverso parece bastante específico de los inhibidores del TNF y no se detecta con otros biofármacos. Hay que destacar que los pacientes con lupus asociado a un inhibidor del TNF generalmente no desarrollan afectación lúpica potencialmente mortal (p. ej., nefritis, lupus del sistema nervioso central) y rara vez desarrollan la diversidad de otros autoanticuerpos característicos del LES idiopático (p. ej., anti-Sm/RNP, anti-Ro/La, anti-Scl70). Se han descrito anticuerpos anticardiolipina en unos pocos pacientes, pero la mayoría son asintomáticos. En los escasos pacientes que desarrollan síntomas similares al lupus mientras están en tratamiento con inhibidores del TNF, generalmente se observa mejoría al suspender el tratamiento. Aunque la aparición excepcional de trastornos autoinmunes no ha disuadido a la mayoría de los clínicos de usar inhibidores del TNF en pacientes con AR, algunos continúan siendo cautelosos respecto al empleo de estos fármacos en pacientes con antecedentes de LES.

Síndromes desmielinizantes

Se han descrito varios casos de esclerosis múltiple (EM) o de enfermedad desmielinizante periférica con el tratamiento anti-TNF en pacientes con AR, APs y enfermedad de Crohn. Además, dos estudios de inhibidores del TNF en pacientes con EM demostraban un empeoramiento de los síntomas relacionados con la EM y de agravamientos en el grupo tratado[64]. Aunque algunos indicios apuntan a que la incidencia de EM podría estar aumentada en pacientes con AR, la asociación entre el tratamiento anti-TNF y la EM continúa siendo incierta. El riesgo de desarrollar enfermedad desmielinizante es muy bajo; sin embargo, muchos clínicos niegan el tratamiento anti-TNF a pacientes con antecedentes de enfermedades desmielinizantes y a aquellos que muestran signos y síntomas de esas enfermedades durante el tratamiento con anti-TNF.

Riesgo cardiovascular y lipidograma

La morbimortalidad cardiovascular está aumentada en los trastornos inflamatorios inmunitarios y en los autoinmunitarios. Desde un punto de vista mecanístico, la asociación a episodios cardiovasculares adversos mayores probablemente está relacionada con una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos de enfermedades cardiovasculares y de una inflamación sistémica descontrolada que acelera la progresión de la aterosclerosis. El tratamiento de pacientes con AR con inhibidores del TNF se asocia a una mejoría global del riesgo cardiovascular derivada de los efectos beneficiosos sobre los parámetros lipídicos y el control de la inflamación sistémica[82]. Se necesitan investigaciones a largo plazo para definir los posibles efectos beneficiosos de los inhibidores del TNF sobre la supervivencia cardiovascular y global en la gran variedad de enfermedades inflamatorias crónicas.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los datos sugieren que el TNF puede participar en la patogenia de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y la inhibición del TNF resultaba sumamente eficaz en modelos animales de miocardiopatía isquémica. No obstante, en ensayos de inhibidores del TNF en pacientes con ICC grave, aunque estable (de clase III o IV), no se observaban mejorías clínicas y, en algunos grupos de tratamiento, se describieron incidencias mayores de mortalidad e ingreso por empeoramiento de la ICC. Por este motivo, en la mayoría de los pacientes con ICC se ha abandonado la inhibición del TNF como estrategia terapéutica. En los pacientes con AR, no parece que el tratamiento con inhibidores del TNF aumente la incidencia de ICC[83]. De hecho, el tratamiento con inhibidores del TNF puede mejorar la mortalidad asociada a cardiopatías y la mortalidad global en pacientes con AR.

Psoriasis paradójica

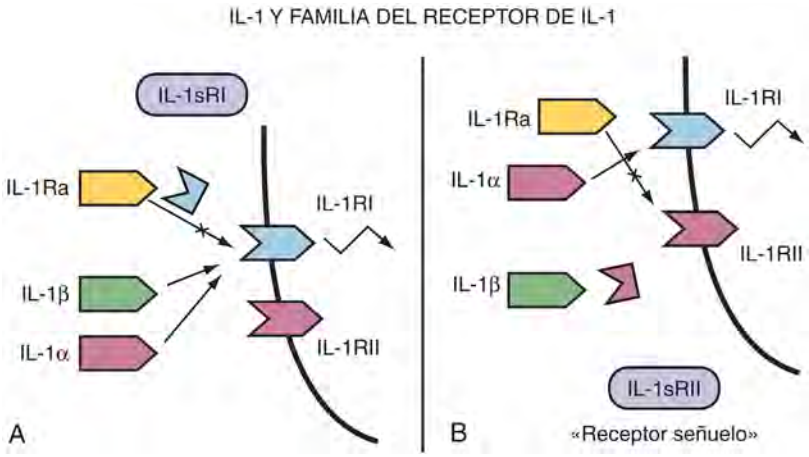
En el 2-5% de los pacientes tratados con inhibidores del TNF se menciona el desarrollo de lesiones cutáneas inflamatorias de aspecto psoriasiforme[84]. Las lesiones se pueden parecer a la psoriasis vulgar, pero también se ha observado una prevalencia alta de psoriasis palmoplantar. Estudios recientes pusieron de relieve que las características anatomopatológicas de la piel se caracterizan por la sobreproducción de interferones de tipo 1 y una relativa escasez de linfocitos T infiltrantes, a diferencia de la psoriasis clásica. Un mecanismo probable para explicar esta observación es que el bloqueo del TNF impide la maduración de las células dendríticas plasmocitoides y prolonga y potencia la producción de interferón de tipo 1[85].

IL-1

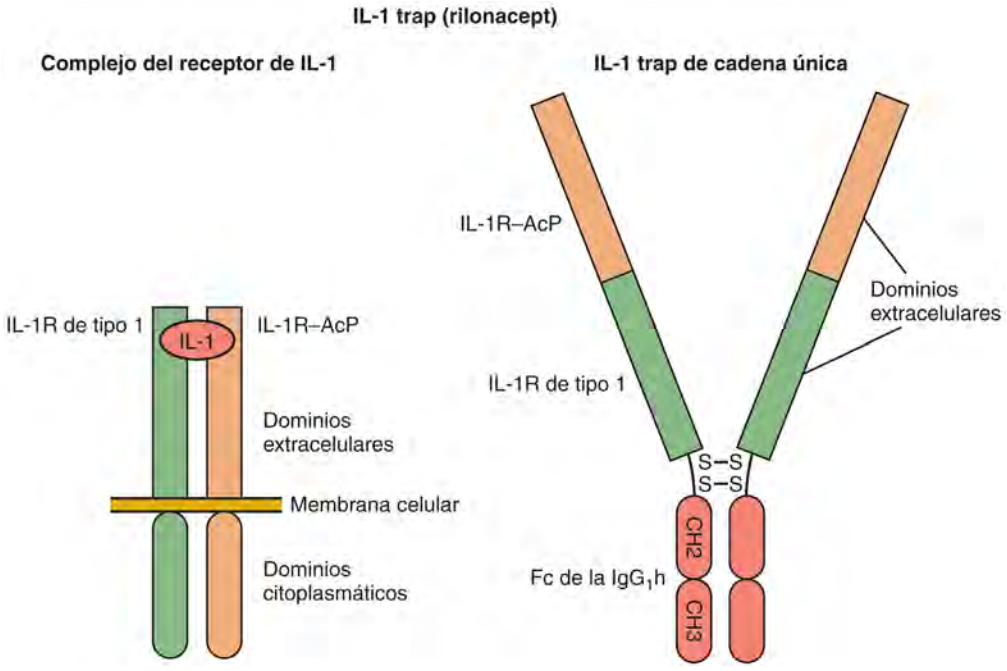
IL-1 e inflamación

Los miembros de la familia de la IL-1 son la IL-1α, la IL-1β y el antagonista del receptor de IL-1 natural (IL-1Ra)[86]. Algunas proteasas celulares específicas procesan la IL-1α y la IL-1β a sus formas maduras de 17 kDa. El precursor pro-IL-1α es activo intracelularmente. Sin embargo, el pro-IL-1β no es activo antes de la escisión por parte de la enzima convertidora de IL-1β. Tras la escisión, se secreta y es completamente funcional. El IL-1Ra es una proteína antagonista natural homóloga a la secuencia de aminoácidos con IL-1α e IL-1β. Existen múltiples formas de esta proteína. Una es secretada y funciona como inhibidor competitivo de IL-1α e IL-1β, uniéndose al mismo receptor, pero sin generar ninguna señal. Los polipéptidos de la IL-1 se unen a los dos receptores de la superficie celular: de tipo I (IL-1RI) y de tipo II (IL-1RII). El IL-1RI está presente en la mayoría de los tipos celulares, mientras que el IL-1RII se encuentra, principalmente, en la superficie de los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos B y las células progenitoras de la médula ósea. Cuando la IL-1 se une al IL-1RI, la transducción de la señal es mediada por la asociación de una segunda unidad receptora, la proteína accesoria de IL-1R. Los tres miembros de la familia de la IL-1 se unen al IL-1RI con una afinidad similar. La unión de la IL-1 al IL-1RII no conduce a transducción de la señal. El IL-1RII actúa como receptor señuelo e inhibidor competitivo. Las formas solubles del IL-1RII inhiben la actividad de la IL-1 al competir con el IL-1RI por la unión de la IL-1. La IL-18 es otro miembro de la familia de la IL-1 de citocinas inflamatorias. Actualmente se considera un regulador importante de las respuestas inmunitarias innata y adquirida. La IL-18 se expresa en zonas de inflamación crónica, en enfermedades autoinmunes, en varios cánceres y en numerosas enfermedades infecciosas. Probablemente participe en la AR y, en ensayos clínicos, se están estudiando estrategias dirigidas al bloqueo de la actividad de la IL-18.

Al igual que el TNF, la IL-1 es uno de los mediadores clave de la respuesta inflamatoria. Los estudios en modelos animales de artritis han puesto de manifiesto el potencial terapéutico del bloqueo de la IL-1. Los ratones carentes del gen de IL-1β muestran niveles de inflamación notablemente reducidos tras la inmunización con colágeno de tipo II. El uso de ratones genéticamente modificados ha ayudado a confirmar la relevancia fisiológica del IL-1Ra. La supresión de este gen en los ratones da lugar al desarrollo espontáneo de artritis.



• **Fig. 66.2** (A y B) Mecanismo de acción de la anakinra: la anakinra es un homólogo recombinante y no glucosilado del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1R). Bloquea la actividad de la IL-1 inhibiendo competitivamente su unión al receptor IL-1RI. *IL-1sRI* e *IL-1sRII,* receptor soluble.



• **Fig. 66.3** Rilonacept. Estructura: el rilonacept es una proteína de fusión compuesta por los dominios extracelulares del receptor de IL-1 humana y la porción Fc de la IgG_1 humana.

Inhibidores de la IL-1

Anakinra

La anakinra es un homólogo recombinante y no glucosilado del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1R), que se diferencia del IL-1R humano natural por la incorporación de un solo residuo de metionina en su extremo amino terminal. La anakinra bloquea la actividad de la IL-1α e IL-1β inhibiendo competitivamente la unión de la IL-1 al receptor de tipo I de la IL-1 (IL-1R1)[87] (fig. 66.2). Las concentraciones de IL-1R natural, elevadas en la membrana y en el líquido sinovial de pacientes con AR y APs, al parecer son insuficientes para la excesiva cantidad de IL-1 producida localmente.

La biodisponibilidad de la anakinra es alta (95%) y conduce a concentraciones plasmáticas máximas a las 3-7 h de su administración, mientras que la semivida de eliminación oscila entre 4 y 6 h. La eliminación calculada de la anakinra aumenta en paralelo al aclaramiento de creatinina y al peso corporal. Puesto que su aclaramiento disminuye al empeorar la función renal, se recomienda ajustar las dosis en las nefropatías graves[88]. La dosis recomendada de anakinra para el tratamiento de pacientes con AR de actividad moderada o grave es de 100 mg/día por vía subcutánea. La anakinra puede usarse sola o combinada con MTX. Debido al mayor riesgo de infección, no se recomienda su uso junto con inhibidores del TNF.

Rilonacept

El rilonacept, previamente denominado IL-1 Trap, es una proteína de fusión compuesta por los dominios extracelulares del receptor de la IL-1 humana y la porción Fc de la IgG_1 humana. Incorpora en una sola molécula los dominios extracelulares de ambos componentes del receptor necesarios para la señalización de la IL-1: el IL-1RI y la proteína accesoria del IL-1R (fig. 66.3). El rilonacept tiene una afinidad de unión muy alta por la IL-1 (constante de disociación ~1 pM)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 66.5 Características farmacocinéticas de los inhibidores de IL

		Estructura	Biodisponibilidad/ Tmáx	Distribución (Vd)	Semivida de metabolismo	Vía de administración	Posología
IL-1	Anakinra	Antagonista del receptor IL-1R	95% 3-7 h	6-10 l	4-6 h	s.c.	100 mg/día
	Rilonacept	Proteína de fusión IgG_1 con IL-1R1 e IL-1RAcP	50% 48-72 h	No especificada	8-9 días	s.c.	160 mg/ semanalmente
	Canakinumab	Anticuerpo $IgG_1\kappa$ que se une a IL-1β	66% 8 días	6,0-6,4 l	26 días	s.c.	150-300 mg cada 4-8 semanas
IL-6	Tocilizumab	$IgG_1\kappa\chi$ que se une a sIL-6R y mIL-6R	80-95% 3-4,5 días	6,4-7,4 l	5-13 días	i.v. o s.c.	4-8 mg/kg i.v. cada 4 semanas, o 162 mg s.c. cada 1-2 semanas
	Sarilumab	IgG_1 que se une a sIL-6R y mIL-6R	80% 2-4 días	7,3 l	8-10 días	s.c.	200 mg cada 2 semanas
IL 12/23	Ustekinumab	Anticuerpo $IgG_1\kappa$ que se une a IL-12 y IL-23	57% 7-14 días	2-7 l	15-45 días	s.c.	45-90 mg cada 12 semanas
IL-17	Ixekizumab	Anticuerpo humano IgG_4 que se une a IL-17A	60-81% 4 días	7,1 l	13 días	s.c.	80 mg cada 4 semanas
	Secukinumab	Anticuerpo humano IgG_4 que se une a IL-17A	55-77% 6 días	7,1-8,6 l	22-31 días	s.c.	150 o 300 mg cada 4 semanas

i.v., intravenosa; *s.c.*, subcutánea; *Tmáx*, tiempo de concentración máxima; *Vd*, volumen de distribución.

y es específico para la IL-1β y la IL-1α. El rilonacept bloquea la señalización de la IL-1β al actuar como señuelo soluble del receptor que se une a la IL-1β e impide su interacción con receptores de la superficie celular. También se une a la IL-1α y al antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), con menor afinidad[89,90]. Se administra por vía subcutánea con una dosis de carga de 320 mg, seguida de 160 mg una vez a la semana.

Canakinumab

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano del isotipo $IgG_1\kappa$. El anticuerpo se une a la IL-1β y neutraliza su actividad al bloquear la interacción con los receptores de la IL-1, pero no se une a la IL-1α y al antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra). La biodisponibilidad de la administración subcutánea es, aproximadamente, del 66% y alcanza la concentración máxima en 7 días. El aclaramiento depende fundamentalmente del peso corporal, con una semivida que oscila entre 23 y 25 días; sin embargo, no se han observado diferencias asociadas al sexo o la edad[91,92]. No tiene reactividad cruzada con otros miembros de la familia de la IL-1, como la IL-1α. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 150 mg cada 8 semanas en pacientes con un peso superior a 40 kg, aunque la dosis recomendada es de 2 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal está entre 15 y 40 kg.

Eficacia

Artritis reumatoide

La anakinra está aprobada para el tratamiento de la AR y en la tabla 66.5 se muestran los ensayos clave. Los análisis de las radiografías de la mano por dos métodos distintos tras 24 semanas de tratamiento mostraban un descenso estadísticamente significativo en la tasa de lesión articular progresiva, en comparación con el placebo[93]. También se apreciaban mejorías en el estado funcional y en la calidad de vida[94]. La anakinra es un inhibidor competitivo de la IL-1 que debe estar continuamente presente en concentraciones altas para ser eficaz y, por tanto, tiene que administrarse todos los días. Se propuso que los resultados clínicos relativamente discretos observados con anakinra en pacientes con AR (en comparación con los logrados por inhibidores del TNF) podrían estar relacionados con el fármaco más que con la diana. Dos argumentos refutan aparentemente esta hipótesis: la eficacia de la anakinra en otras enfermedades inflamatorias y la eficacia clínica comparable de otros inhibidores de la IL-1 en la AR. Debido a una duración de acción comparativamente corta, la dosis recomendada de anakinra para el tratamiento de los pacientes con AR activa de moderada a grave es de 100 mg/día mediante inyección subcutánea. El nivel de eficacia más bajo de la anakinra comparada con los inhibidores del TNF y la necesidad de una posología diaria han limitado su uso generalizado para esta indicación.

De acuerdo con los primeros estudios, la administración subcutánea de rilonacept en personas con AR era capaz de mostrar su actividad clínica y biológica. Sin embargo, un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en pacientes con AR moderada y grave que fueron asignados aleatoriamente para recibir inyecciones semanales de placebo o varias dosis de rilonacept durante 12 semanas solo demostró una eficacia discreta[95].

El canakinumab reduce la actividad de la enfermedad en pacientes con AR de comienzo reciente, como aquellos que no mejoran con tratamientos bloqueantes del TNF. Sin embargo, no se han estudiado los beneficios a largo plazo ni los cambios radiográficos.

Enfermedades autoinflamatorias

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son síndromes poco frecuentes que tienen manifestaciones sistémicas habituales, como fiebre, neutrofilia, artralgias, mialgias y fatiga intensa, por lo general de forma periódica más que progresiva. La fiebre mediterránea familiar es quizá la enfermedad autoinflamatoria mejor conocida. Los pacientes

con síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF) pueden presentar cuadros variables de actividad de la enfermedad: enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID; también conocido como síndrome neurológico, cutáneo, articular crónico del lactante), síndrome de Muckle-Wells (SMW) y urticaria por frío familiar. Estos trastornos comparten algunas características clínicas y están asociados a varias mutaciones en el gen *NALP3/CIAS1/PYPAF1* que codifica la proteína criopirina. La criopirina es un componente clave del inflamasoma; así pues, los síndromes autoinflamatorios podrían estar relacionados con anomalías en la regulación de la IL-1. Esto quedó demostrado por las notables respuestas a la anakinra descritas en estos síndromes. Además, se han logrado respuestas importantes y rápidas al usar anakinra para tratar a pacientes con enfermedad de Still de inicio en el adulto. La mejoría de algunos marcadores hematológicos, bioquímicos y otros sugiere que la IL-1 también tiene una función clave en esta enfermedad. Con frecuencia, los síntomas desaparecen de forma rápida y prolongada tras bloquear la IL-1β en pacientes con síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC) y otras enfermedades autoinflamatorias, y los marcadores bioquímicos, hematológicos y funcionales de su enfermedad se reducen. Puesto que el tratamiento con rilonacept y canakinumab es igualmente eficaz para las enfermedades autoinflamatorias, el mediador activo en estas enfermedades es la IL-1β, no la IL-1α.

El rilonacept y el canakinumab están aprobados para los trastornos SPAC: el SAFF y el SMW[96-99]. El canakinumab también está aprobado para el síndrome de hiperinmunoglobulina D/déficit de mevalonato cinasa, la fiebre mediterránea familiar y la enfermedad de Still (estado de huérfano). La anakinra es el primer y único fármaco aprobado para el tratamiento de niños y adultos con NOMID, la forma más grave de los SPAC. Los inhibidores de la IL-1 también son eficaces para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica[100].

Gota

Algunos pacientes con ataques repetidos de artritis gotosa que son resistentes a colchicina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) requieren corticoides para controlar los brotes de la enfermedad. Cuando se tratan con anakinra, rilonacept y canakinumab, se observa una reducción rápida, mantenida y notable de la inflamación y el dolor. Este efecto parece superior al efecto de los bloqueantes de la IL-1 para controlar los ataques de gota y está siendo investigado actualmente en ensayos clínicos[101].

Otros trastornos

Los bloqueantes de la IL-1 están investigándose en diversos trastornos, incluido el mieloma indolente, la diabetes de tipo 1 y 2, la artrosis y la enfermedad de injerto contra huésped. El papel de la IL-1 también tiene interés en el manejo de las enfermedades cardiovasculares. La hipótesis inflamatoria se basa en los hallazgos de que los biomarcadores inflamatorios se asocian a un aumento del riesgo de incidentes cardiovasculares; sin embargo, los datos disponibles son insuficientes para sugerir que la reducción de la inflamación vascular, independientemente de la disminución de colesterol, reduce las tasas de incidentes cardiovasculares. Los ensayos clínicos de fase II previos han demostrado que la inhibición de la IL-1 conduce a una disminución de la CRP y de la IL-6; sin embargo, en el estudio CANTOS se examinaba si la inhibición de la IL-1β disminuía los resultados clínicos de los incidentes vasculares[102]. Los resultados identificaron que el canakinumab disminuye considerablemente la CRP sin afectar a los valores del colesterol; sin embargo, solamente la dosis de canakinumab de 150 mg condujo a hallazgos importantes de una reducción menor del 15% del infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y de muerte cardiovascular. En conjunto, el canakinumab apoyaba la hipótesis inflamatoria relativa a los biomarcadores; sin embargo, los resultados clínicos estaban limitados por los incidentes adversos, incluido el riesgo de infecciones.

Toxicidad

La anakinra suele tolerarse bien y las reacciones en el punto de inyección son el efecto adverso notificado con más frecuencia. En un ensayo clínico aleatorizado se detectaron reacciones en el punto de inyección en el 25% de los pacientes que recibieron placebo y en el 50, el 73 y el 81% de los pacientes tratados con anakinra con dosis de 30, 75 y 150 mg/día, respectivamente[103]. Estas reacciones fueron, por lo general, leves y transitorias. Las infecciones fueron infrecuentes y con una tasa similar en los grupos de tratamiento y placebo. Hubo infecciones que precisaron tratamiento antibiótico en el 12% del grupo con placebo y en el 15-17% del grupo con tratamiento. Estas infecciones fueron principalmente bacterianas, como celulitis y neumonía. La incidencia de infección pulmonar parecía que era mayor en pacientes con asma subyacente. En los ensayos controlados con placebo, hasta el 8% de los pacientes que recibieron anakinra mostraban una reducción del recuento de neutrófilos, comparado con el 2% de los pacientes con placebo. Otros efectos adversos registrados fueron cefalea, náuseas, diarrea, sinusitis, síndrome pseudogripal y dolor abdominal. La tasa de neoplasias malignas y las incidencias fueron similares a las esperables para las poblaciones estudiadas. El seguimiento a largo plazo de pacientes con anakinra ha demostrado la tolerabilidad global del tratamiento durante varios años.

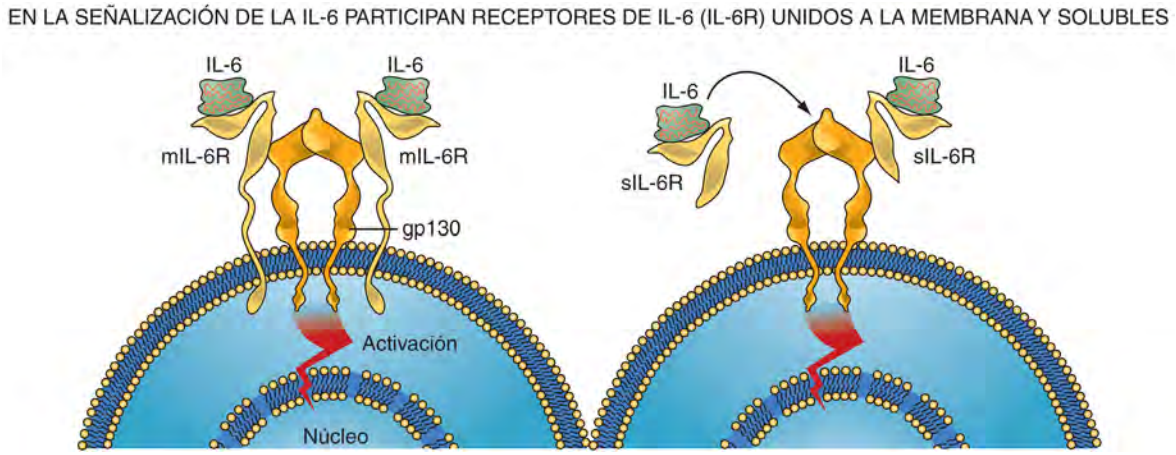
En estudios en animales, la combinación de la inhibición del TNF y de la IL-1 lograba una eficacia sinérgica en modelos de artritis. Sin embargo, cuando se probaba esta estrategia en pacientes con AR, la combinación no lograba beneficios clínicos adicionales, pero causaba una toxicidad mayor; específicamente, una incidencia aumentada de infecciones y de infecciones graves[104]. Por este motivo, no se recomienda actualmente la combinación de biofármacos dirigidos al TNF y la IL-1.

IL-6

IL-6 e inflamación

La IL-6 y otros miembros de la familia de la IL-6 resultan fundamentales en las respuestas inflamatorias e inmunitarias[105]. La IL-6 es un pequeño polipéptido caracterizado por una estructura con cuatro haces de hélices α que se estabilizan mediante puentes disulfuro intramoleculares. La IL-6 es secretada por varios tipos celulares, como monocitos, linfocitos T y B y fibroblastos. Se detecta en concentraciones elevadas en el suero y en el tejido sinovial de las artritis inflamatorias, incluidas la AR y la APs. La IL-6 ejerce su actividad uniéndose a su receptor, el IL-6R, presente en sus formas soluble y unida a la membrana, así como a la proteína accesoria, la glucoproteína 130 (gp130). El IL-6R se expresa constitutivamente en varios tipos celulares, como linfocitos y hepatocitos. Sin embargo, las formas solubles del IL-6R son capaces de interaccionar productivamente con el componente transductor de la señal gp130 de 130 kDa expresado en una amplia gama de tipos celulares (fig. 66.4). La IL-6 ejerce múltiples efectos sobre varios aspectos del sistema inmunitario para poner en marcha la inflamación. La IL-6 estimula la producción de linfocitos T cooperadores (Th)17. Estas células patogénicas secretan IL-17 e IL-22, y participan en la inducción de la lesión autoinmunitaria. La IL-6 también está implicada en la activación y en la diferenciación de los linfocitos B. Se han puesto de manifiesto claramente efectos sobre la diferenciación y la activación de los osteoclastos, como los mecanismos dependientes del ligando del receptor activador del NF-κB (RANK)[24]. El reclutamiento de neutrófilos a las zonas de inflamación y la estimulación del VEGF sinérgicamente con TNF e IL-1β contribuyen a la formación del paño[106]. Las concentraciones de IL-6 son directamente proporcionales a las de CRP y a la gravedad de la enfermedad. Los ratones carentes de IL-6 son resistentes a la artritis inducida por colágeno (AIC) y muestran concentraciones reducidas de TNF sérico. En

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 66.4** Interleucina (IL) 6. Mecanismo de acción: la IL-6 se une, en primer lugar, al receptor de IL-6 unido a la membrana (mIL-6R). El complejo IL-6/mIL-6R se asocia, a continuación, con la proteína de membrana transductora de la señal gp130. La IL-6 también puede unirse a los sIL-6R que, a su vez, son capaces de interaccionar con la gp130 y activar las señales *(derecha).*

conjunto, estas funciones constituyen la base del concepto de que el bloqueo de la IL-6 es una diana biológica atractiva para el tratamiento de la AR y otras enfermedades autoinmunes.

Fármacos contra la IL-6

Actualmente existen dos biofármacos aprobados por la FDA cuya diana es la IL-6, tocilizumab y sarilumab. Cada molécula se une a los receptores soluble y unido a la membrana de la IL-6 (sIL-6R e mIL-6R) para inhibir la señalización mediada por esta interleucina. Para la transducción de la señal, la combinación de IL-6 a IL-6R debe unirse también a una proteína transmembrana ubicua, la glucoproteína (gp) 130, que conduce a la homodimerización de la gp130 y a la transducción de la señal a través de las vías JAK/STAT[107]. La gp130 se expresa en una amplia variedad de tipos celulares; sin embargo, puede unirse al IL-6R unido a la membrana expresado en algunas células o al IL-6R soluble proinflamatorio a través de una señalización trans[108]. Por tanto, las terapias dirigidas al IL-6R son más específicas de la respuesta inflamatoria que la neutralización de la IL-6.

El tocilizumab se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea y el tiempo hasta la concentración máxima es de 3-4 días, mientras que el sarilumab solamente se administra por vía subcutánea y tiene un tiempo de concentración máxima parecido. Ambos fármacos son singulares cuando se comparan con otros tratamientos anticitocinas comentados, ya que muestran una farmacocinética bifásica. A concentraciones bajas predomina la eliminación no lineal dependiente de la concentración; sin embargo, una vez lograda la saturación, el aclaramiento está determinado fundamentalmente por una farmacocinética lineal a concentraciones mayores. Por tanto, la semivida de eliminación también depende de la concentración y oscila entre 11 y 13 días para el tocilizumab i.v., entre 5 y 13 días para el tocilizumab s.c. y entre 8 y 10 días para el sarilumab s.c. La edad, el sexo y la raza no influyen en la farmacocinética de ambos fármacos[109-111].

Tocilizumab

Estructura y mecanismo de acción. Previamente conocido como *anticuerpo contra el receptor del mieloma,* el tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado que se une con gran afinidad a las formas soluble y unida a la membrana del componente de 80 kDa del IL-6R. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 recombinante humanizado de la subclase de $IgG_1\kappa$ (gamma 1, kappa) con una estructura polipeptídica H_2L_2 típica. Cada cadena ligera y pesada contiene 214 y 448 aminoácidos, respectivamente. Las cuatro cadenas de polipéptidos están ligadas intramolecular e intermolecularmente por enlaces disulfuro. El tocilizumab tiene un peso molecular de unos 148 kDa. El tratamiento con este anticuerpo monoclonal inhibe eficazmente las interacciones mediadas por la IL-6 en las células que expresan de forma constitutiva el IL-6R. Además, como ya hemos mencionado, las formas solubles del IL-6R pueden interaccionar productivamente con el componente gp130 transductor de la señal de 130 kDa expresado en una gran variedad de tipos celulares; por este motivo, el tratamiento con tocilizumab bloquea efectivamente un amplio conjunto de procesos impulsados por la IL-6.

Farmacocinética. El tocilizumab tiene un perfil farmacocinético no lineal[106]. La concentración máxima aumenta en una proporción aproximada a los incrementos de la dosis, mientras que el área bajo la curva lo hace de forma desproporcionada. A medida que aumenta la dosis, disminuyen la eliminación y la tasa de eliminación aparente, y la semivida terminal y el tiempo de permanencia medio se alargan. No se ha observado que el tratamiento con metotrexato, el consumo de alcohol, la edad y la raza afecten a la farmacocinética del tocilizumab. Este fármaco se une al IL-6R soluble de forma dependiente de la dosis y satura el receptor con 0,1 µg/ml, aproximadamente. El tocilizumab también inhibe competitivamente la unión de la IL-6 al IL-6R unido a la membrana; se observa una inhibición completa a concentraciones mayores de unos 4 µg/ml. Tras la administración i.v., el tocilizumab desaparece de la circulación con una cinética bifásica. En pacientes con AR, el volumen de distribución central es de 3,5 l y el periférico de 2,9 l, dando lugar a un volumen de distribución en estado estacionario de 6,4 l.

Posología. Las indicaciones para el uso del tocilizumab varían según el país. En EE. UU., la aprobación inicial del tocilizumab a finales de 2009 fue para uso en monoterapia o con MTX u otros FAR-ME para el tratamiento de pacientes adultos con AR en quienes había fracasado uno o más inhibidores del TNF. La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg, seguida de un aumento a 8 mg/kg según la respuesta clínica. En otros países se recomienda iniciar el tratamiento con 8 mg/kg, con la posibilidad de reducir a 4 mg/kg, como, por ejemplo, si hay problemas de tolerabilidad. Se administra cada 4 semanas en forma de infusión intravenosa única de 60 min de duración. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión. Se está desarrollando una formulación de tocilizumab para administración subcutánea.

Eficacia. El tratamiento con tocilizumab tiene efectos beneficiosos sobre la progresión del daño articular radiográfico definido por la puntuación Sharp total, aparte de mejorías en el estado clínico y funcional.

El tocilizumab se ha estudiado en una serie de ensayos clínicos de fase III multinacionales con más de 4.000 pacientes. En la tabla 66.3 se enumeran los datos de los ensayos de fase III más importantes.

La erosión articular media, el estrechamiento del espacio articular y los índices totales de Sharp modificados por Genant indican que ambas dosis de tocilizumab se asocian a una inhibición importante de la progresión radiográfica respecto a la situación basal, comparado con el placebo[112]. La remisión clínica, funcional y estructural en pacientes con AR avanzada quedó demostrada en un estudio de 52 semanas.

Sarilumab

Estructura y mecanismo de acción. El sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la señalización mediada por la IL-6 a través de receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana (sIL-6R y mIL-6R).

Farmacocinética. Con dosis de 150 o 200 mg, el sarilumab alcanza una concentración máxima al cabo de 2-4 días, con un estado estacionario al cabo de 14-16 semanas. La eliminación se produce a través de vías con cinéticas lineales y no lineales, predominando la eliminación saturable no lineal a concentraciones más bajas y las vías proteolíticas lineales a concentraciones más altas. Esto conduce a una semivida que depende de la concentración, oscilando entre 8 y 10 días en función de la dosis.

Posología. El sarilumab se estudió en inyecciones subcutáneas de 150 y 200 mg cada 2 semanas. Debido a la mayor eficacia con la dosis de 200 mg, se recomienda esta dosis más alta como monoterapia o combinada con FARME convencionales; sin embargo, la dosis menor de 150 mg puede usarse en caso de que aparezcan anomalías en las pruebas de laboratorio.

Eficacia. El sarilumab demostraba eficacia a dos dosis diferentes (150 y 200 mg) administradas por vía s.c. cada 2 semanas en ensayos aleatorizados de fase III y está aprobado para el tratamiento de la AR de moderada a grave (v. tabla 66.3).

Anticuerpos anti-IL-6

Sirukumab. Un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-6 también ha logrado mejorías de los signos y síntomas de la AR cuando se administra a dosis de 50 o 100 mg por vía s.c. cada 2-4 semanas[113]. Aunque el sirukumab demostraba una eficacia significativa para el tratamiento de la AR, la incidencia de efectos adversos, como la elevación de enzimas hepáticas (el 13-14 frente al 3% con placebo) y la neutropenia (el 2,7-5,3 frente al 0,4% con placebo), llevó al comité asesor de la FDA estadounidense a no recomendar la aprobación de este fármaco por este organismo.

Toxicidad

Varias posibles toxicidades se asocian con el bloqueo de una citocina reguladora principal como la IL-6. Pueden agruparse en efectos inmunomoduladores generales (p. ej., infección), efectos relacionados con la IL-6 (p. ej., anomalías en las enzimas hepáticas, lipidograma) y, por último, efectos específicos del compuesto (p. ej., reacciones a la infusión) (v. tabla 66.4).

Las infecciones son un problema, al igual que sucede con todos los tratamientos inmunomoduladores de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab, parece que la aparición de infecciones es similar a la de otros biofármacos aprobados. Aunque la tasa global de infecciones con el tocilizumab en monoterapia era comparable con las tasas de los grupos con metotrexato en monoterapia, la incidencia global de infección resultaba ligeramente mayor con el tratamiento concomitante con FARME. Las infecciones descritas con más frecuencia (5-8%) eran las respiratorias altas y la nasofaringitis. Se observó, por lo general, una incidencia similar de efectos adversos graves (5%) en los grupos de estudio. Se produjeron más infecciones graves en los grupos con dosis mayores, comparados con el de placebo. La celulitis, la neumonía, la diverticulitis, la gastroenteritis y el herpes zóster fueron las infecciones más frecuentemente detectadas. Solo se han descrito casos excepcionales de infecciones oportunistas[101-103].

En pacientes tratados con inhibidores de la IL-6 se observaron con frecuencia elevaciones transitorias de las concentraciones de ALT y aspartato aminotransferasa (AST). Las elevaciones eran más evidentes justo después de las infusiones de tocilizumab, lo que reflejaba potencialmente el bloqueo de las propiedades antiapoptóticas de la IL-6 en los hepatocitos. Se detectó un aumento de las concentraciones de ALT de hasta 3-4 veces el límite superior de la normalidad en el 5-6,5% de los pacientes que recibieron tocilizumab y FARME concomitantes. Estas tasas fueron del 1,5 y el 2,1% en pacientes tratados solo con FARME o únicamente con tocilizumab, respectivamente[114-117]. Comparativamente, el sarilumab provocó alteraciones de las pruebas de función hepática en el 1-4% de los pacientes con un tratamiento simultáneo con FARME. Hasta la fecha, las transaminasas elevadas no se han asociado a una reducción de la función hepática ni a efectos adversos graves[106,116,117].

El lipidograma de los grupos de tocilizumab y sarilumab presentaba alteraciones en comparación con el placebo. El tocilizumab se asociaba a un aumento de la concentración de todos los lípidos, como el colesterol total y sus fracciones, el colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los ascensos de estos parámetros se detectaron en la primera valoración a los 6 meses y continuaron estando elevados durante todos los estudios clínicos. El sarilumab provocaba elevaciones lipídicas a las 4 semanas del inicio, sin apreciarse incrementos adicionales más tarde. A pesar de las elevaciones de estos parámetros, los episodios cardiovasculares clínicos no han aumentado en los ensayos clínicos. Los incrementos medios en el grupo con 8 mg/kg de tocilizumab más FARME y sarilumab más FARME fueron de 21,7 y 12-16 mg/dl (colesterol LDL), de 4,3 y 3 mg/dl (colesterol HDL), de 30,1 y 20-27 mg/dl (triglicéridos) y de 30,9 y 0 mg/dl (colesterol total), respectivamente[103,104].

Una proporción mayor de pacientes tratados con inhibidores de la IL-6 presentaba un descenso de las cifras de neutrófilos (hasta el 29% para el tocilizumab), comparado con los pacientes que no recibieron este fármaco (4%). Por lo general, el descenso de los recuentos de neutrófilos era leve (grado 1, según los criterios de toxicidad habituales, es decir, 1.500-2.000 neutrófilos/mm^3 o más) o moderado (grado 2, 1.000-1.500/mm^3), y se revertía al suspender el tratamiento. Hasta la fecha, no se han detectado asociaciones claras entre recuentos bajos de neutrófilos y efectos adversos relacionados con infecciones[115,117,118].

El tratamiento con tocilizumab o sarilumab se asocia a una reducción en los recuentos de plaquetas. El descenso de las cifras de plaquetas está por debajo del límite inferior de la normalidad y se describe en el 8-9% de los pacientes que reciben tocilizumab, con o sin MTX, siendo aproximadamente del 1% para el sarilumab. Sin embargo, no se producían incidentes hemorrágicos graves. Solo se recogieron casos aislados de epistaxis y hemoptisis en pacientes con una trombocitopenia moderada o grave.

En los ensayos clínicos se han descrito ocasionalmente casos de perforación digestiva, principalmente como complicaciones de diverticulitis. La tasa global de perforación digestiva era de 0,26 incidentes por 100 pacientes-años. La mayoría de los pacientes que desarrollaban perforaciones digestivas estaban tomando al mismo tiempo AINE, corticoides o metotrexato. Por este motivo, los pacientes que presenten síntomas abdominales nuevos deben ser evaluados de inmediato para identificar precozmente una posible perforación gastrointestinal.

Dado que el tocilizumab es un anticuerpo humanizado, son de esperar efectos adversos relacionados con la infusión. Se describió que las reacciones adversas asociadas a la infusión eran del 8 y el 7%, respectivamente, en pacientes que recibieron 4 y 8 mg/kg de tocilizumab junto con MTX. Los efectos adversos referidos con más frecuencia fueron la hipertensión durante la infusión, así como cefaleas y reacciones cutáneas en las 24 h siguientes. Estas reacciones no condicionaron la finalización del tratamiento. Se detectaron anticuerpos contra el tocilizumab en un pequeño grupo de pacientes y muy pocos se asociaban a reacciones de hipersensibilidad médicamente importantes que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

condicionaran el abandono. El desarrollo de anticuerpos y de reacciones a la infusión podría ser mayor en los pacientes tratados con la dosis más baja de tocilizumab.

Las tasas de neoplasias malignas fueron similares en los grupos con tratamiento y con cuidados estándar. Los estudios clínicos recogieron casos excepcionales de trastornos desmielinizantes. La experiencia a largo plazo con tocilizumab determinará el riesgo real de desarrollar estas enfermedades; no obstante, hay que ser cauteloso en los pacientes con cualquier factor de riesgo de neoplasia maligna o con un trastorno desmielinizante.

Una revisión bibliográfica exhaustiva en seis ensayos aleatorizados y controlados que valoraban el riesgo de efectos adversos del tocilizumab reveló que este fármaco combinado con MTX como tratamiento de la AR se asocia a un riesgo pequeño, pero considerablemente aumentado, de efectos adversos, comparable al de los demás biofármacos. El riesgo de infección era mucho mayor en el grupo de combinación con 8 mg/kg que en los controles (cociente de posibilidades [OR], 1,3; IC del 95%, 1,07-1,58). No se observó incidencia aumentada de neoplasias malignas, de reactivación de TB ni de hepatitis[119].

Interacciones farmacológicas

La inhibición de la IL-6 puede afectar a los sustratos del citocromo P450. Los estudios *in vivo* mostraron que las concentraciones de omeprazol y simvastatina disminuían el 28 y el 57%, respectivamente, 1 semana después de la infusión de tocilizumab. Hay que controlar rigurosamente al paciente al iniciar o suspender un inhibidor de la IL-6 con un margen terapéutico estrecho, como por ejemplo warfarina, o de las concentraciones de algunos medicamentos, como la ciclosporina.

Los inhibidores de la IL-6 no se han estudiado y su uso debe evitarse en combinación con FARME biológicos como inhibidores del TNF, bloqueantes de la IL-1, anticuerpos monoclonales contra CD20 y bloqueantes de coestimulación.

IL-12/23

IL-12 e IL-23 en la inflamación

La IL-12 y la IL-23 son liberadas por las células dendríticas y los macrófagos en respuesta a señales de peligro innatas[120]. Estas dos moléculas son importantes en la defensa del huésped y en la cicatrización de las heridas. La IL-12 induce la diferenciación de los linfocitos T originales hacia linfocitos Th1 secretores de IFNγ, mientras que la IL-23, en presencia de IL-6, factor de crecimiento transformante β e IL-1, promueve la diferenciación de los linfocitos T originales hacia linfocitos Th17, que liberan IL-17, IL-22 y TNF. La vía de la IL-23/IL-17 es fundamental en el desarrollo de la psoriasis, la entesitis, la dactilitis y la artritis que se observan en la APs. Curiosamente, el bloqueo de la IL-12/23 o de la IL-23 no ha sido eficaz en el tratamiento de la inflamación vertebral en la espondiloartritis axial[121]. Los efectos proinflamatorios de la IL-23 sobre la inflamación y la remodelación del hueso están modulados indirectamente en gran parte por los linfocitos Th17 a través de la liberación de TNF e IL-17.

Anticuerpos anti-IL12/23

Ustekinumab

Estructura y mecanismo de acción. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano $IgG_1\kappa$ que se une a la p40 en las citocinas IL-12 e IL-23. Unos 1.326 aminoácidos se combinan para formar la molécula farmacológica grande, con una masa molecular resultante de 148-149 kDa. El tiempo hasta la concentración sérica máxima oscila entre 7 y 13,5 días dependiendo de la dosis del fármaco y de la población del estudio, mientras que la semivida para la eliminación oscila entre 15 y 45 días. Se han observado concentraciones séricas más bajas en pacientes de mayor peso corporal; por tanto, se recomienda ajustar la dosis, con un umbral de 100 kg para los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica. La farmacocinética no está influida por la edad del paciente ni por la terapia concurrente con metotrexato[122,123].

Posología. Después de una dosis de carga inicial en la semana 0 y en la semana 4 para acelerar la consecución del estado estacionario, el ustekinumab puede dosificarse después con 45 o 90 mg por vía subcutánea cada 12 semanas. La dosis alta de 90 mg debe considerarse en los pacientes de más peso (>100 kg) para aumentar la eficacia. En comparación, en la enfermedad de Crohn se recomienda una dosis de carga intravenosa basada en el peso, seguida de la administración subcutánea cada 8 semanas para lograr la concentración terapéutica más alta con la mayor eficacia clínica.

Eficacia. El ustekinumab está aprobado para el tratamiento de la psoriasis y la APs. En la tabla 66.3 se enumeran los ensayos clínicos de referencia de fase III. Este fármaco también está aprobado para tratar la enfermedad de Crohn[124]. También se han publicado datos de fase II prometedores en el LES[125].

Toxicidad

Los inhibidores de la IL-12/23 normalmente se toleran bien. Pueden aparecer reacciones en la zona de inyección, al igual que con cualquiera de los fármacos anteriores; sin embargo, la incidencia con ustekinumab es menor del 1-2%. Hay que valorar el riesgo de infecciones, como se ha detallado previamente para otras terapias anticitocinas[126].

Interacciones farmacológicas

Teniendo en cuenta que la inflamación crónica y el aumento de los valores de citocinas pueden modificar la formación y la actividad de la enzima CYP450, el ustekinumab también puede normalizar la actividad de la CYP450 y las concentraciones de los sustratos. Al iniciar o suspender el ustekinumab, hay que controlar rigurosamente las concentraciones farmacológicas y el efecto terapéutico de sustratos concurrentes de la CYP450 con un índice terapéutico estrecho, como la warfarina y la ciclosporina.

Anti-IL-23

Los anticuerpos contra la subunidad p19 están aprobados para el tratamiento de la psoriasis y actualmente están en fase de investigación en la APs[127]. Las respuestas del tratamiento en la psoriasis han sido más impresionantes, con remisiones completas o casi completas en la mayoría de los pacientes. Los ensayos de fase II también han demostrado la eficacia en la APs[128]. Al igual que sucede con el ustekinumab, el bloqueo de la IL-23 no era eficaz en la espondilitis anquilosante[129]. Estos fármacos se toleran bien, con pocos efectos secundarios adversos en los ensayos de fase III[127].

IL-17

IL-17 e inflamación

La familia de citocinas de la IL-17 está compuesta de seis moléculas relacionadas estructuralmente, IL17 A-F, capaces de unirse a una serie de distintos receptores clásicos de la IL-17. La IL-17A y F son las que se implican con más fuerza en la inflamación con participación inmunitaria y en la homeostasis mucosa, y se unen a un receptor común[130]. Estas citocinas promueven la regulación al alza de una serie de quimiocinas y citocinas, como la IL-6, el G-CSF, péptidos antimicrobianos y β-defensinas, y favorecen la migración de los neutrófilos a través de efectos sobre la IL-8. Estas citocinas mantienen también las defensas del huésped al proteger las superficies mucosas e inducir la cicatrización de las heridas. Los niveles de IL-17 aumentan en la sangre y los tejidos en la AR, pero el bloqueo de la IL-17 no es eficaz en la AR, a diferencia de lo que sucede en la APs y en la EA (descritos más adelante).

Mecanismo de acción de la IL-17

Las citocinas IL-17 promueven la inflamación al activar la proliferación de sinoviocitos de tipo fibroblastoide de las articulaciones y de queratinocitos en la piel. También inducen la migración de neutrófilos en estos tejidos. Organizan una resorción ósea patológica por varios mecanismos que implican al RANKL y en algunos compartimentos tisulares pueden inducir la formación de hueso.

Anticuerpos anti-IL-17

Secukinumab

Estructura y mecanismo de acción. El secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG_1 que se une selectivamente a la citocina IL-17A para inhibir su unión con el receptor de la IL-17[131]. La farmacocinética es proporcional a la dosis y el secukinumab alcanza la concentración máxima 6 días después de cada dosis. Al cabo de, aproximadamente, 24 semanas, con cada posología cada 4 semanas, se alcanza el estado estacionario y el fármaco se elimina con una semivida de 22-31 días. Aunque el aclaramiento del secukinumab aumenta en paralelo al peso del paciente, no está indicado un ajuste de la dosis.

Posología. El secukinumab se inicia normalmente con dosis de carga de 150 o 300 mg por vía s.c., una vez a la semana, las semanas 0, 1, 2, 3, 4, seguido de una dosis de mantenimiento cada 4 semanas posteriormente. La dosis de inicio típica en la APs es de 150 mg, mientras que la dosis de 300 mg se prescribe para la psoriasis. La dosis en la APs puede aumentarse a 300 mg en pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a la dosis de 150 mg.

Eficacia. Los fármacos que inhiben la IL-17 muestran una eficacia notable para los pacientes con psoriasis de moderada a grave. La inhibición de la IL-17 se examinó en la AR, pero no ha demostrado ser eficaz. Por el contrario, tanto el secukinumab como el ixekizumab son eficaces en la artritis periférica, la inflamación axial, la entesitis y la dactilitis (v. tabla 66.3). Ambos fármacos están aprobados para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial[127].

Ixekizumab

Estructura y mecanismo de acción. El ixekizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_4 humanizado con la misma unión y actividad neutralizante frente a IL-17A[132]. Como otra molécula más grande que incluye dos cadenas ligeras de 219 aminoácidos cada una, así como dos cadenas pesadas de 445 aminoácidos cada una, el peso molecular global es de 146-158 kDa. El ixekizumab también exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de 4 días. La biodisponibilidad del 60-81% es similar a la del secukinumab (55-77%); sin embargo, es curiosa la existencia de un aumento de la biodisponibilidad con la administración subcutánea de ixekizumab en el muslo si se compara con el abdomen o el brazo, a pesar de ser una administración aceptable en cualquier sitio. Sin embargo, el estado estacionario se alcanza antes de 10 semanas y la semivida es más breve, de 13 días. El aclaramiento aumenta en las personas de más peso; sin embargo, la edad no influye considerablemente sobre la farmacocinética.

Posología. Los regímenes de dosificación se diferencian en función de la indicación, pero normalmente se incluye una dosis de carga de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg cada una) para cada nuevo inicio. Para la artritis psoriásica, la dosis de mantenimiento es de 80 mg por vía subcutánea cada 4 semanas. En comparación, el tratamiento de la psoriasis comienza normalmente con una dosis de 160 mg, seguida de 80 mg cada 2 semanas durante los 3 primeros meses (hasta la semana 12), ampliándolo a 80 mg cada 4 semanas, como ya se ha comentado.

Eficacia. El ixekizumab está aprobado para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica, y los datos de fase III en la APs muestran resultados comparables con los inhibidores del TNF y el secukinumab. De manera parecida a otros fármacos que bloquean la IL-17 y la IL-23, es extremadamente eficaz para la psoriasis. También es eficaz para otros ámbitos de la artritis psoriásica.

Toxicidad

Los inhibidores de la IL-17 generalmente también se toleran bien, con efectos adversos potenciales parecidos a los de los inhibidores de la IL-12/23. Algunos ensayos clínicos han mencionado la aparición de candidiasis, pero normalmente está confinada, si bien se han observado casos de afectación esofágica. Una preocupación singular es el empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, así como una enfermedad intestinal inflamatoria de nuevo comienzo. Los estudios experimentales en marcha sugieren que la incidencia es baja, pero es de prever que las investigaciones futuras y la vigilancia tras la comercialización aporten más información.

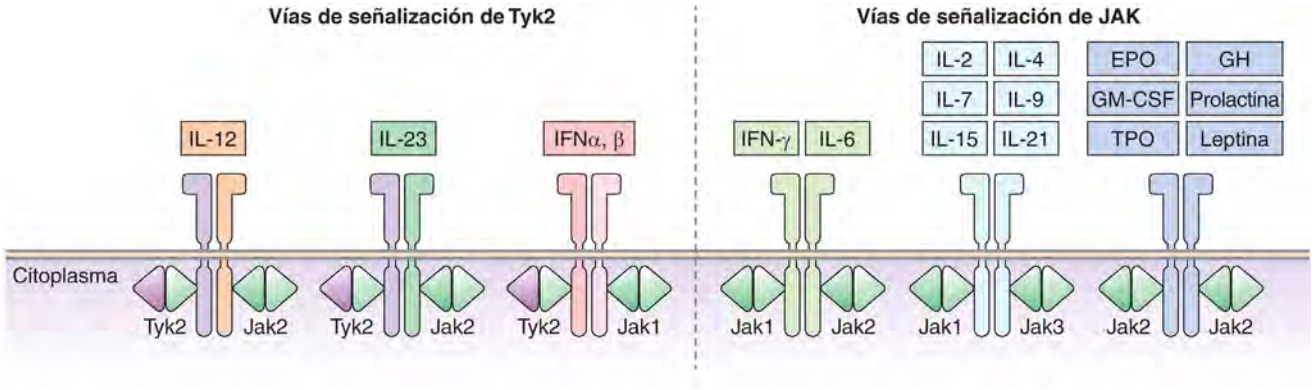
Inhibición dual de citocinas

Los tratamientos anticitocinas de acción doble continúan siendo de interés para mejorar la eficacia clínica, si bien pueden estar limitados por la especificidad de unión y la tasa de aclaramiento global. El ABT-257 se desarrolló para inhibir el TNF y la IL-17A con el fin de mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con AR, pero estaba limitado por un aclaramiento alto y una semivida breve, parecido a lo que sucedía con su precursor, el ABT-122. Ambas moléculas albergaban una inmunoglobulina de dominio variable doble para incorporar dos elementos de unión distintos en una sola molécula de anticuerpo, pero el ABT-257 también incorporaba una mutación QL en la región Fc para aumentar su afinidad de unión al receptor Fc con el fin de promover el reciclado del anticuerpo y disminuir la tasa global de aclaramiento. Desafortunadamente, el potencial de cualquiera de las moléculas para inducir una respuesta duradera estaba limitado por la tasa de aclaramiento elevada y el ABT-257 inducía también un desarrollo de anticuerpos importante en el 97% de las personas en un estudio de dosis única y en el 83% en un estudio de dosis múltiples[133]. El desarrollo de anticuerpos condujo a una semivida aún más breve y a una concentración sérica total más baja, y algunos individuos no mostraban acumulación del fármaco después de una exposición repetida. Estos anticuerpos bivalentes fueron estudiados en dos ensayos controlados, uno en la AR y otro en la APs[134]. La eficacia en ambos estudios era equivalente a la monoterapia con adalimumab, pero los efectos adversos no eran mayores en los pacientes tratados con el anticuerpo de dominio variable doble. Es de prever que en el futuro se realicen otros estudios con anticuerpos de dominio variable doble o con combinaciones de anticuerpos anticitocina a dosis más bajas o secuencialmente.

Vía JAK-STAT

La descripción del bloqueo de las citocinas no estaría completa sin mencionar la vía de señalización cinasa Janus/transducción de la señal y activador de la transcripción (JAK-STAT). Varias citocinas que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad y de inflamación con participación inmunitaria transducen la señalización en sentido distal a través de estas vías de señalización citoplasmáticas[135]. Tras unirse al receptor de la citocina, las JAK asociadas al receptor activan y fosforilan las STAT, las cuales se traslocan al núcleo y promueven la transcripción de una amplia gama de moléculas que actúan como mediadoras de la inflamación y la remodelación del tejido conectivo. Se han identificado cuatro JAK, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, y muchos receptores de citocinas asociados a JAKS específicas (fig. 66.5). Los fármacos que bloquean la vía JAK-STAT han sido aprobados para la AR, la APs y la enfermedad inflamatoria intestinal, y actualmente están en fase de ensayos clínicos para una amplia gama de trastornos inflamatorios. En el capítulo 68 se describen con detalle estas vías y los inhibidores terapéuticos asociados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 66.5** Señalización de citocinas a través de la vía JAK-STAT. Las citocinas específicas transducen su señal a través de los dímeros de las moléculas JAK1, JAK2 y JAK3 y TYK2. Por tanto, los inhibidores de homodímeros o heterodímeros pueden mostrar diferentes efectos terapéuticos y perfiles de efectos adversos comparados con fármacos que inhiben a otra serie. *EPO,* eritropoyetina; *GH,* hormona del crecimiento; *GM-CSF,* factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos; *JAK-STAT,* cinasa Janus/transducción de señal y activador de la transcripción; *TPO,* trombopoyetina; *Tyk,* tirosina cinasa 2. (Utilizado con autorización del The Rheumatology Education Group [TREG].)

Tratamientos dirigidos a las citocinas que regulan los linfocitos B

Tras el éxito de la reducción de linfocitos B con rituximab, un anticuerpo monoclonal que se une al CD20, se están estudiando otras dianas. El BLyS y el APRIL son dos citocinas de la familia del TNF importantes para la regulación de la maduración, la proliferación, la función y la supervivencia de los linfocitos B. El TACI, el BCMA y el BAFF son los receptores que poseen propiedades de unión únicas para el BLyS y el APRIL. El *belimumab,* el *atacicept* y el *tabalumab* son inhibidores del BAFF/BLyS (y del APRIL, en el caso del atacicept) que han sido investigados en la AR, pero debido a su baja eficacia y a su toxicidad potencial, se suspendieron los planes de desarrollo de estos compuestos en la AR. Actualmente está en marcha un ensayo clínico de fase III sobre la eficacia de la combinación del inhibidor BLyS con rituximab[120]. El belimumab ha demostrado una eficacia moderada en el LES y está aprobado para su uso en EE. UU. (v. cap. 67)[136].

Controles durante el tratamiento con bloqueo de citocinas

Antes de iniciar cualquier tratamiento con anticitocinas, hay que descartar la posibilidad de que el paciente padezca una infección TB activa o inactiva (latente). A todos los pacientes se les debe realizar un cribado adecuado (p. ej., prueba cutánea de tuberculina o pruebas *ex vivo* para TB, radiografía de tórax), iniciando el tratamiento antituberculoso antes de que los pacientes con TB activa comiencen con el tratamiento de anticitocinas. Algunas autoridades sanitarias han recomendado repetir las pruebas a intervalos regulares (p. ej., anualmente) para la exposición a TB. El uso de terapia inmunodepresora puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) entre los portadores crónicos; por tanto, se recomienda una evaluación de los pacientes para el VHB antes de iniciar la terapia con anticitocinas. Por último, hay que hacer un seguimiento riguroso de la presencia de signos y síntomas de cualquier infección, suspendiendo el tratamiento si el paciente desarrolla una infección seria.

Dada la rareza de la mielosupresión y la preocupación acerca del riesgo de infección con los inhibidores del TNF, los médicos suelen examinar el hemograma completo intermitentemente durante el tratamiento. La vigilancia permanente de los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de infección, enfermedad desmielinizante y neoplasias malignas es un requisito durante el tratamiento con todos los inhibidores del TNF.

Hay que controlar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento con anakinra, así como mensualmente durante los 3 meses del tratamiento con este fármaco y después cada 4 meses hasta completar 1 año.

Las pruebas funcionales hepáticas deben valorarse antes de iniciar un tratamiento con inhibidores de la IL-6 y se deben repetir inicialmente cada 4-8 semanas durante el tratamiento. No se recomienda iniciar el tratamiento con tocilizumab si las concentraciones de ALT y AST son superiores a 1,5 veces el límite superior de la normalidad o si hay cualquier indicio de hepatopatía. Cuando la concentración de ALT o AST está entre 1 y 3 veces el límite superior de la normalidad, hay que ajustar la dosis de tocilizumab, sarilumab o del FARME concomitante. En caso de incrementos persistentes en este intervalo habrá que modificar la dosis del inhibidor de la IL-6. Si la concentración de ALT o AST es superior a 3-5 veces el límite superior de la normalidad, el inhibidor de la IL-6 se interrumpe hasta que la concentración descienda por debajo del triple del límite. El fármaco tiene que suspenderse en caso de elevaciones de ALT o AST superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad.

En los pacientes que reciban un inhibidor de la IL-6 hay que vigilar las concentraciones de lípidos con el objetivo de mantener las cifras en los intervalos recomendados por la Guideline on Management of Blood Cholesterol o las directrices locales[137]. Los pacientes deben tratarse con hipolipidemiantes si es necesario.

Hay que ser cautelosos a la hora de instaurar el tratamiento con un inhibidor de la IL-6 en pacientes con un recuento de neutrófilos basal muy bajo y en todos los pacientes es necesario vigilar el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 4 a 8 semanas después de la infusión inicial. Una recomendación es no administrar tocilizumab a pacientes con RAN inferiores a 2.000/mm^3. Si el RAN se encuentra entre 500 y 1.000/mm^3, se suspende el tratamiento hasta que supere los 1.000/mm^3.

No se recomienda iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a 100.000/mm^3. El tratamiento con un inhibidor de la IL-6 debe interrumpirse si las plaquetas bajan de 50.000/mm^3. Hay que controlar las plaquetas cada 3-8 semanas.

Por último, los inhibidores de la IL-12/23 y la IL-17 no precisan un seguimiento específico adicional, salvo los signos y síntomas de infección, así como los efectos adversos potenciales asociados al fármaco, como las reacciones en el lugar de la inyección y las reacciones de hipersensibilidad.

TABLA 66.6 Tratamiento anticitocina en la gestación y la lactancia

	Categoría en la gestación	Transporte transplacentario	Lactancia	Resultados neonatales
Adalimumab	B	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Presente en la leche materna el 0,1-1% de la concentración sérica materna y absorción mínima por el lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer; sin embargo, se detecta en el suero del lactante un mínimo de 3 meses después de nacer
Certolizumab	B	Mínimo	Datos escasos; es de prever que la exposición sistémica del lactante sea baja debido a la degradación en el tubo digestivo del lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer
Etanercept	B	Concentración fetal 1/30 parte de la concentración materna	Presente en concentraciones bajas de la leche y absorción mínima por el lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer y sin detectar a las 12 semanas del nacimiento
Golimumab	B	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Datos escasos; presente en valores bajos en la leche en estudios en animales y es de prever una absorción mínima por el lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer, posible detección en el suero del lactante; sin embargo, se desconoce la duración
Infliximab	B	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Datos escasos; es de prever que la exposición sistémica del lactante sea baja debido a la degradación en el tubo digestivo del lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer; sin embargo, se detecta en el suero del lactante hasta los 6 meses de edad
Tocilizumab	C	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Concentración excretada en la leche materna y absorción sistémica del lactante no estudiadas	Sin evidencia de teratogenicidad en estudios en animales; datos escasos en seres humanos
Sarilumab	No especificado	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Las inmunoglobulinas maternas se excretan en la leche materna, pero se desconoce la concentración de sarilumab	La inhibición de la señalización de la IL-6 puede interferir la maduración cervical, la dilatación y la actividad del miometrio, lo que conduce a retrasos en el parto
Ixekizumab	No especificado	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Datos escasos; presente en valores bajos en la leche en estudios en animales y es de prever una absorción mínima por el lactante	Sin evidencia de teratogenicidad en estudios en animales; datos escasos en seres humanos
Secukinumab	B	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Datos escasos; es de prever que la exposición sistémica del lactante sea baja debido a la degradación en el tubo digestivo del lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer
Ustekinumab	B	Transporte activo máximo en el tercer trimestre	Datos escasos; presente en valores bajos en la leche en estudios en animales y es de prever una absorción mínima por el lactante	Sin evidencias de defectos mayores al nacer

Gestación y lactancia

La toxicidad del desarrollo en estudios en animales no ha revelado ninguna toxicidad materna, embrionaria o teratogenia asociada a la inhibición del TNF. No obstante, se han llevado a cabo estudios controlados mínimos en seres humanos y la información está creciendo gracias a registros de bases de datos y a estudios retrospectivos (tabla 66.6). A medida que aumente el número de pacientes tratados con inhibidores del TNF, también lo hará el número de gestaciones entre ellos[75]. Los datos de resultados basados en observaciones aisladas con cifras pequeñas de mujeres embarazadas tratadas con infliximab, etanercept y adalimumab revelan que las tasas relativas de partos vivos, abortos espontáneos y abortos terapéuticos eran comparables con las tasas de una cohorte nacional de mujeres de la misma edad. Se sabe que la transferencia placentaria de anticuerpos aumenta a medida que progresa la gestación y la cantidad transferida más grande se produce durante el tercer trimestre. El certolizumab es una excepción, ya que la molécula pegilada reduce considerablemente la transferencia placentaria. En conjunto, los inhibidores del TNF se encuadran en la categoría B de la gestación de la FDA estadounidense. La utilización de inhibidores del TNF en el embarazo solamente se recomienda si dicho tratamiento es claramente necesario. Cuando se utilizan inhibidores del TNF durante la gestación, es posible la transferencia al feto y, por tanto, hay que considerar la vigilancia.

Más allá de los inhibidores del TNF, los estudios de reproducción se han limitado a animales y no revelan evidencias de perjuicios para el feto. Sin embargo, no se han realizado estudios bien controlados en mujeres gestantes; por tanto, los tratamientos anticitocinas durante la gestación solamente se deben emplear si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Hay pocos datos acerca de la lactancia, como la cantidad del fármaco que se secreta en la leche humana. No obstante, las inmunoglobulinas están presentes en la leche humana, pero se degradan rápidamente en el tubo digestivo del lactante, por lo que se desconoce la exposición global del niño.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vacunaciones

Antes de iniciar la terapia anticitocina, es preferible que todas las vacunaciones recomendadas estén actualizadas. Puesto que los datos sobre la respuesta a vacunas de virus vivos o de la transmisión secundaria de infección por vacunas de virus vivos en pacientes que reciben terapia inmunodepresora son insuficientes, no se recomienda la administración de vacunas de virus vivos con el tratamiento anticitocina. Las vacunas inactivadas, recombinantes o conjugadas, como la nueva vacuna Shingrix, están permitidas antes y durante el tratamiento con anticitocinas.

Conclusión

El desarrollo de inhibidores potentes y específicos frente a un abanico de citocinas proinflamatorias clave, como TNF, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23 e IL-17 ha modificado de manera espectacular el panorama terapéutico y ha mejorado los resultados en pacientes con trastornos inflamatorios inmunitarios. En particular, el tratamiento con biofármacos dirigidos ha reducido sustancialmente los signos y síntomas de la artritis periférica y axial, ha mejorado el grado funcional y la calidad de vida, se ha inhibido la progresión radiográfica y se ha evitado la discapacidad para muchos pacientes. El éxito del tratamiento dirigido a las citocinas ha «subido el listón» para los objetivos del tratamiento de esta enfermedad y ha revitalizado la investigación dirigida a perfeccionar aún más el tratamiento. La experiencia con los tratamientos actuales también ha estimulado la investigación sobre la utilidad potencial de inhibidores de otras citocinas, como IL-6, IL-15 e IL-18, así como otros componentes del sistema inmunitario relevantes para la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria.

Siguen vigentes varias cuestiones referidas al uso óptimo de estos fármacos. Los datos de seguridad a más largo plazo permitirán a los clínicos valorar con mayor detalle el cociente entre riesgos y beneficios para pacientes concretos. Por las dudas concernientes a la seguridad a largo plazo de estos compuestos y la heterogeneidad de las respuestas clínicas, es esencial una investigación que defina las poblaciones de pacientes que presuntamente obtendrán el mayor beneficio con la mínima toxicidad. Por ejemplo, los trabajos actuales que evalúan polimorfismos genéticos o diferencias proteómicas o glucómicas en pacientes tratados podrían optimizar la eficacia, minimizando al mismo tiempo la toxicidad. Esto también es relevante desde la perspectiva del coste. Aunque los costes de estos compuestos son relativamente altos, están surgiendo datos que respaldan su coste-efectividad, como las ganancias en el empleo y la reducción de los ingresos hospitalarios[138].

El éxito observado con estos biofármacos ha dado pie a más preguntas clínicas; por ejemplo, ¿es capaz el tratamiento muy precoz con fármacos muy eficaces, como la combinación de un inhibidor del TNF más MTX, de alterar realmente la evolución de la enfermedad? ¿Cuáles podrían ser los sistemas terapéuticos óptimos en las distintas enfermedades reumáticas? ¿Cómo puede aplicarse la medicina de precisión para identificar el tratamiento biológico más adecuado para un paciente concreto? ¿Tienen algún papel las combinaciones de biofármacos, dado que hasta el 50% de los pacientes no logran los objetivos primarios en los ensayos de fase III y cómo deben desarrollarse estos regímenes combinados? Ciertamente, los avances en el estudio de estos biofármacos pueden generar compuestos que posean características deseables en cuanto a su farmacocinética, inmunogenicidad, efectos adversos, sencillez de administración y costes. En último término, estos desarrollos permitirán a los clínicos maximizar el uso de estos nuevos tratamientos y lograr mejorías clínicas impensables tiempo atrás.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Zhang JM, An J: Cytokines, inflammation, and pain, *Int Anesthesiol Clin* 45(2):27-37, 2007.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN: Role of cytokines in rheumatoid arthritis, *Annu Rev Immunol* 14:397-440, 1996.
3. Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM: Cytokines in rheumatoid arthritis, *J Investig Med* 43(1):28-38, 1995.
5. Lybecker K: *The Biologics Revolution in the Production of Drugs*, Fraser Institute, 2016.
6. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P: Anti-TNF therapy: past, present and future, *Int Immunol* 27(1):55-62, 2015.
8. McCann FE, Perocheau DP, Ruspi G, et al: Selective tumor necrosis factor receptor I blockade is antiinflammatory and reveals immunoregulatory role of tumor necrosis factor receptor II in collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2728-2738, 2014.
10. Kavanaugh A, Cohen S, Cush JJ: The evolving use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 31(10):1881-1884, 2004.
11. Zou JX, Braun J, Sieper J: Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment, *Clin Exp Rheumatol* 20(6 Suppl 28):S34-S37, 2002.
12. Bazzoni F, Beutler B: The tumor necrosis factor ligand and receptor families, *N Engl J Med* 334(26):1717-1725, 1996.
14. Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN: Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis, *Adv Immunol* 64:283-350, 1997.
16. Taylor PC: Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases, *Curr Opin Pharmacol* 10(3):308-315, 2010.
18. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al: Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 163(3):1521-1528, 1999.
22. Paleolog EM, Miotla JM: Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target, *Angiogenesis* 2(4):295-307, 1998.
23. Mewar D, Wilson AG: Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors, *Br J Pharmacol* 162(4):785-791, 2011.
25. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 130(6):478-486, 1999.
27. Klotz U, Teml A, Schwab M: Clinical pharmacokinetics and use of infliximab, *Clin Pharmacokinet* 46(8):645-660, 2007.
29. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, et al: Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study, *Clin Ther* 25(6):1700-1721, 2003.
32. Brennan FM, Browne KA, Green PA, et al: Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (cA2) therapy, *Br J Rheumatol* 36(6):643-650, 1997.
34. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes, *Arthritis Rheum* 46(6):1443-1450, 2002.
35. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, et al: Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy, *J Rheumatol* 27(4):841-850, 2000.
37. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363(9410):675-681, 2004.

39. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate, *N Engl J Med* 340(4):253-259, 1999.
41. Kay J, Upchurch KS: ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria, *Rheumatology (Oxford)* 51(Suppl 6):vi5-9, 2012.
42. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, et al: The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers, *Ann Pharmacotherapy* 34(2):161-164, 2000.
44. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial, *Arthritis Rheum* 48(1):35-45, 2003.
45. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 376(10):957-970, 2017.
46. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al: Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial, *Arthritis Rheumatol* 71:1112-1124, 2019.
47. Rudwaleit M, Landewe R, Sieper J: Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis, *N Engl J Med* 375(13):1302-1303, 2016.
48. Sari I, Haroon N: Radiographic progression in ankylosing spondylitis: from prognostication to disease modification, *Curr Rheumatol Rep* 20(12):82, 2018.
49. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal, *Ann Rheum Dis* 68(6):770-776, 2009.
50. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009.
51. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al: A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2019.
52. TNF inhibitors for Crohn's disease: when, which, and for how long, *Med Lett Drugs Ther* 55(1432):102-103, 2013.
53. Gimenez-Roca C, Iglesias E, Torrente-Segarra V, et al: Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age, *Rheumatol Int* 35(2):323-326, 2015.
55. Aringer M, Smolen JS: TNF inhibition in SLE: where do we stand? *Lupus* 18(1):5-8, 2009.
56. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54(1):26-37, 2006.
57. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study, *Ann Rheum Dis* 68(6):789-796, 2009.
58. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial, *Arthritis Rheum* 50(5):1400-1411, 2004.
59. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 68(6):797-804, 2009.
60. Smolen JS, Han C, Bala M, et al: Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study, *Arthritis Rheum* 52(4):1020-1030, 2005.
61. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, *Lancet* 374(9685):210-221, 2009.
62. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 50(11):3432-3443, 2004.
63. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study, *Ann Rheum Dis* 65(6):753-759, 2006.
65. Lee SJ, Kavanaugh A: Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies, *J Allergy Clin Immunol* 116(4):900-905, 2005.
66. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(8):2272-2283, 2009.
67. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al: Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 60(4):976-986, 2009.
69. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, et al: Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis* 77(6):905-910, 2018.
70. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials, *JAMA* 295(19):2275-2285, 2006.
71. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, et al: Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study), *Mod Rheumatol* 21(2):122-133, 2011.
72. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Arthritis Rheum* 54(8):2368-2376, 2006.
73. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al: Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure, *J Rheumatol* 40(6):768-780, 2013.
75. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, et al: Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 57(6):997-1001, 2018.
77. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, et al: Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent mycobacterium tuberculosis infection, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67(25):723-726, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

79. Kavanaugh A: Rheumatoid arthritis: do TNF inhibitors influence lymphoma development? *Nat Rev Rheumatol* 13(12):697-698, 2017.
80. Collison J: Anti-TNF therapy not linked to cancer recurrence, *Nat Rev Rheumatol* 14(10):560, 2018.
81. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, et al: Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study G. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents, *Arthritis Rheum* 63(7):1812-1822, 2011.
84. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al: TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis, *Nat Commun* 9(1):25, 2018.
85. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al: Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production, *J Exp Med* 202(1):135-143, 2005.
86. Gunther S, Deredge D, Bowers AL, et al: IL-1 family cytokines use distinct molecular mechanisms to signal through their shared co-receptor, *Immunity* 47(3):510-523.e4, 2017.
87. Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, et al: Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes, *BMC Pharmacol Toxicol* 14:40, 2013.
89. Autmizguine J, Cohen-Wolkowiez M, Ilowite N, et al: Rilonacept pharmacokinetics in children with systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Clin Pharmacol* 55(1):39-44, 2015.
91. Sun H, Van LM, Floch D, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Clin Pharmacol* 56(12):1516-1527, 2016.
94. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al: A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores, *Arthritis Rheum* 43(5):1001-1009, 2000.
95. McDermott MF: Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders, *Drugs Today (Barc)* 45(6):423-430, 2009.
96. Church LD, McDermott MF: Canakinumab: a human anti-IL-1beta monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes, *Expert Rev Clin Immunol* 6(6):831-841, 2010.
97. Church LD, Savic S, McDermott MF: Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on rilonacept (IL-1 Trap), *Biologics* 2(4):733-742, 2008.
98. Hoffman HM: Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), *Expert Opin Biol Ther* 9(4):519-531, 2009.
99. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al: Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies, *Arthritis Rheum* 58(8):2443-2452, 2008.
100. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(9):2570-2579, 2014.
101. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al: Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2019.
102. Ridker PM: Mortality differences associated with treatment Responses in CANTOS and FOURIER: insights and implications, *Circulation* 137(17):1763-1766, 2018.
103. Dinarello CA: Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases, *Blood* 117(14):3720-3732, 2011.
104. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate, *Arthritis Rheum* 50(5):1412-1419, 2004.
105. Unver N, McAllister F: IL-6 family cytokines: key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets, *Cytokine Growth Factor Rev* 41:10-17, 2018.
107. Hennigan S, Kavanaugh A: Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis, *Therape Clin Risk Manage* 4(4):767-775, 2008.
108. Rose-John S: IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6, *Int J Bio Sci* 8(9):1237-1247, 2012.
111. Abdallah H, Hsu JC, Lu P, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis from 2 randomized, controlled trials: SUMMACTA and BREVACTA, *J Clin Pharmacol* 57(4):459-468, 2017.
112. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 67(11):1516-1523, 2008.
113. Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, et al: Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy, *Ann Rheum Dis* 73(9):1616-1625, 2014.
114. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study, *Arthritis Rheum* 58(10):2968-2980, 2008.
115. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al: Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab, *Ann Rheum Dis* 66(9):1162-1167, 2007.
116. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al: Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study, *Ann Rheum Dis* 68(10):1580-1584, 2009.
117. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial, *Lancet* 371(9617):987-997, 2008.
118. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al: Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48(6):1521-1529, 2003.
119. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al: Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Rheumatology (Oxford)* 50(3):552-562, 2011.
120. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al: IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases, *Nat Med* 21(7):719-729, 2015.
121. Mease P: Ustekinumab fails to show efficacy in a phase iii axial spondyloarthritis program: the importance of negative results, *Arthritis Rheumatol* 71(2):179-181, 2019.
123. Zhu YW, Mendelsohn A, Pendley C, et al: Population pharmacokinetics of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis, *Int J Clin Pharmacol Therap* 48(12):830-846, 2010.
124. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease, *N Engl J Med* 367(16):1519-1528, 2012.
125. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau FA: Ustekinumab: a promising new drug for SLE? *Lancet* 392(10155):1284-1286, 2018.
126. Lopez-Ferrer A, Laiz A, Puig L: The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis, *Expert Opin Drug Saf* 16(6):733-742, 2017.

127. Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, et al: Anti-IL-23 and anti-IL-17 biologic agents for the treatment of immune-mediated inflammatory conditions, *Clin Pharmacol Ther* 103(1):88-101, 2018.
128. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study, *Lancet* 391(10136):2213-2224, 2018.
129. Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al: Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study, *Ann Rheum Dis* 77(9):1295-1302, 2018.
130. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL: The IL-17 family of cytokines in health and disease, *Immunity* 50(4):892-906, 2019.
133. Othman AA, Khatri A, Loebbert R, et al: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the dual inhibitor of tumor necrosis factor-alpha and interleukin 17A, ABBV-257, healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis, *In Clin Pharmacol Drug Dev*, 2018.
134. Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ, et al: Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 57(11):1972-1981, 2018.
135. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al: The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention, *Annu Rev Med* 66:311-328, 2015.
136. Jordan N, D'Cruz DP: Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus, *Expert Rev Clin Immunol* 11(2):195-204, 2015.
137. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al: AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol, *Circulation*, 2018, CIR0000000000000625.
138. Bukstein DA, Luskin AT: Pharmacoeconomics of biologic therapy, *Immunol Allergy Clin North Am* 37(2):413-430, 2017.
139. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression, *Arthritis Rheum* 50(7):2264-2272, 2004.
140. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 48(11):3230-3236, 2003.
141. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group, *N Engl J Med* 343(22):1594-1602, 2000.
142. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial, *Ann Rheum Dis* 64(8):1150-1157, 2005.
143. Brandt J, Sieper J, Braun J: Infliximab in the treatment of active and severe ankylosing spondylitis, *Clin Exp Rheumatol* 20(6 Suppl 28):S106-S110, 2002.
144. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(10):3279-3289, 2005.
145. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 54(7):2136-2146, 2006.
146. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, *Arthritis Rheum* 58(11):3402-3412, 2008.
147. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 58(11):3319-3329, 2008.
148. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA), *Ann Rheum Dis* 73(1):48-55, 2014.
149. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study, *Ann Rheum Dis* 73(1):39-47, 2014.
150. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al: A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate, *Ann Rheum Dis* 63(9):1062-1068, 2004.
151. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al: Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate, *Arthritis Rheum* 54(9):2817-2829, 2006.
152. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al: Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study, *Arthritis Rheumatol* 67(6):1424-1437, 2015.
153. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet* 382(9894):780-789, 2013.
154. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al: Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 386(9999):1137-1146, 2015.
155. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al: Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 373(26):2534-2548, 2015.
156. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, *Ann Rheum Dis* 76(1):79-87, 2017.
157. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, *Lancet* 392(10163):2441-2451, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Zhang JM, An J: Cytokines, inflammation, and pain, *Int Anesthesiol Clin* 45(2):27-37, 2007.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN: Role of cytokines in rheumatoid arthritis, *Annu Rev Immunol* 14:397-440, 1996.
3. Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM: Cytokines in rheumatoid arthritis, *J Investig Med* 43(1):28-38, 1995.
4. Conner J, Wuchterl D, Lopez M, et al: *The biomanufacturing of biotechnology products. Biotechnology entrepreneurship*, Elsevier, 2014.
5. Lybecker K: *The Biologics Revolution in the Production of Drugs*, Fraser Institute, 2016.
6. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P: Anti-TNF therapy: past, present and future, *Int Immunol* 27(1):55-62, 2015.
7. Seymour HE, Worsley A, Smith JM, et al: Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis, *Br J Clin Pharmacol* 51(3):201-208, 2001.
8. McCann FE, Perocheau DP, Ruspi G, et al: Selective tumor necrosis factor receptor I blockade is antiinflammatory and reveals immunoregulatory role of tumor necrosis factor receptor II in collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2728-2738, 2014.
9. Xanthoulea S, Pasparakis M, Kousteni S, et al: Tumor necrosis factor (TNF) receptor shedding controls thresholds of innate immune activation that balance opposing TNF functions in infectious and inflammatory diseases, *J Exp Med* 200(3):367-376, 2004.
10. Kavanaugh A, Cohen S, Cush JJ: The evolving use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 31(10):1881-1884, 2004.
11. Zou JX, Braun J, Sieper J: Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment, *Clin Exp Rheumatol* 20(6 Suppl 28):S34-S37, 2002.
12. Bazzoni F, Beutler B: The tumor necrosis factor ligand and receptor families, *N Engl J Med* 334(26):1717-1725, 1996.
13. Sacca R, Cuff CA, Lesslauer W, et al: Differential activities of secreted lymphotoxin-alpha3 and membrane lymphotoxin-alpha1beta2 in lymphotoxin-induced inflammation: critical role of TNF receptor 1 signaling, *J Immunol* 160(1):485-491, 1998.
14. Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN: Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis, *Adv Immunol* 64:283-350, 1997.
15. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha, *Arthritis Rheum* 36(12):1681-1690, 1993.
16. Taylor PC: Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases, *Curr Opin Pharmacol* 10(3):308-315, 2010.
17. Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, et al: Anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 41(5):484-489, 2002.
18. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al: Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 163(3):1521-1528, 1999.
19. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, et al: In vivo blockade of TNF-alpha by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF-alpha antibody in patients with rheumatoid arthritis. Short term cellular and molecular effects, *J Immunol* 156(4):1646-1653, 1996.
20. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, et al: Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39(7):1082-1091, 1996.
21. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al: Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39(7):1077-1081, 1996.
22. Paleolog EM, Miotla JM: Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target, *Angiogenesis* 2(4):295-307, 1998.
23. Mewar D, Wilson AG: Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors, *Br J Pharmacol* 162(4):785-791, 2011.
24. Catrina AI, Trollmo C, af Klint E, et al: Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report, *Arthritis Rheum* 52(1):61-72, 2005.
25. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 130(6):478-486, 1999.
26. Van: den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al: Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease, *Gastroenterology* 124(7):1774-1785, 2003.
27. Klotz U, Teml A, Schwab M: Clinical pharmacokinetics and use of infliximab, *Clin Pharmacokinet* 46(8):645-660, 2007.
28. Humira [package insert]. AbbVie Inc.; 2018.
29. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, et al: Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study, *Clin Ther* 25(6):1700-1721, 2003.
30. *Simponi [package insert],* Horsham, PA, 2014, Janssen Biotech, Inc.
31. *Cimzia [package insert],* Smyrna, GA, 2016, UCB, Inc.
32. Brennan FM, Browne KA, Green PA, et al: Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (cA2) therapy, *Br J Rheumatol* 36(6):643-650, 1997.
33. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis, *Lancet* 344(8930):1105-1110, 1994.
34. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes, *Arthritis Rheum* 46(6):1443-1450, 2002.
35. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, et al: Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy, *J Rheumatol* 27(4):841-850, 2000.
36. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 50(2):353-363, 2004.
37. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363(9410):675-681, 2004.
38. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al: Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 28(6):1238-1244, 2001.
39. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate, *N Engl J Med* 340(4):253-259, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41(9):1552-1563, 1998.
41. Kay J, Upchurch KS: ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria, *Rheumatology (Oxford)* 51(Suppl 6):vi5-9, 2012.
42. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, et al: The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers, *Ann Pharmacotherapy* 34(2):161-164, 2000.
43. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, et al: Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study, *Ann Rheum Dis* 62(12):1168-1177, 2003.
44. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial, *Arthritis Rheum* 48(1):35-45, 2003.
45. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 376(10):957-970, 2017.
46. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al: Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial, *Arthritis Rheumatol* 71:1112-1124, 2019.
47. Rudwaleit M, Landewe R, Sieper J: Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis, *N Engl J Med* 375(13):1302-1303, 2016.
48. Sari I, Haroon N: Radiographic progression in ankylosing spondylitis: from prognostication to disease modification, *Curr Rheumatol Rep* 20(12):82, 2018.
49. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal, *Ann Rheum Dis* 68(6):770-776, 2009.
50. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009.
51. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al: A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2019.
52. TNF inhibitors for Crohn's disease: when, which, and for how long, *Med Lett Drugs Ther* 55(1432):102-103, 2013.
53. Gimenez-Roca C, Iglesias E, Torrente-Segarra V, et al: Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age, *Rheumatol Int* 35(2):323-326, 2015.
54. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, et al: Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review, *Autoimmun Rev* 4(3):144-152, 2005.
55. Aringer M, Smolen JS: TNF inhibition in SLE: where do we stand? *Lupus* 18(1):5-8, 2009.
56. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54(1):26-37, 2006.
57. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study, *Ann Rheum Dis* 68(6):789-796, 2009.
58. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial, *Arthritis Rheum* 50(5):1400-1411, 2004.
59. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 68(6):797-804, 2009.
60. Smolen JS, Han C, Bala M, et al: Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study, *Arthritis Rheum* 52(4):1020-1030, 2005.
61. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, *Lancet* 374(9685):210-221, 2009.
62. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 50(11):3432-3443, 2004.
63. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study, *Ann Rheum Dis* 65(6):753-759, 2006.
64. Olsen NJ, Stein CM: New drugs for rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 350(21):2167-2179, 2004.
65. Lee SJ, Kavanaugh A: Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies, *J Allergy Clin Immunol* 116(4):900-905, 2005.

65a. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, et al: The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review, *Arthritis Res Ther* 12(5):217, 2010.

66. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(8):2272-2283, 2009.
67. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al: Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 60(4):976-986, 2009.
68. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al: Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 56(12):4005-4014, 2007.
69. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, et al: Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis* 77(6):905-910, 2018.
70. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials, *JAMA* 295(19):2275-2285, 2006.
71. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, et al: Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study), *Mod Rheumatol* 21(2):122-133, 2011.

72. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Arthritis Rheum* 54(8):2368-2376, 2006.
73. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al: Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure, *J Rheumatol* 40(6):768-780, 2013.
74. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al: Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 70(11):1914-1920, 2011.
75. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, et al: Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 57(6):997-1001, 2018.
76. Malaviya AN, Aggarwal VK, Rawat R, et al: Screening for latent tuberculosis infection among patients with rheumatoid arthritis in the era of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in India, a high-burden TB country: the importance of Mantoux and Quantiferon-TB Gold tests, *Int J Rheum Dis* 21(8):1563-1571, 2018.
77. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, et al: Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent mycobacterium tuberculosis infection, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67(25):723-726, 2018.
78. Keane J: TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic, *Rheumatology (Oxford)* 44(6):714-720, 2005.
79. Kavanaugh A: Rheumatoid arthritis: do TNF inhibitors influence lymphoma development? *Nat Rev Rheumatol* 13(12):697-698, 2017.
80. Collison J: Anti-TNF therapy not linked to cancer recurrence, *Nat Rev Rheumatol* 14(10):560, 2018.
81. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, et al: Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study G. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents, *Arthritis Rheum* 63(7):1812-1822, 2011.
82. van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH, et al: Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 60(5):1324-1330, 2009.
83. Muller-Ehmsen J, Schwinger RH: TNF and congestive heart failure: therapeutic possibilities, *Expert Opin Ther Targets* 8(3):203-209, 2004.
84. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al: TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis, *Nat Commun* 9(1):25, 2018.
85. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al: Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production, *J Exp Med* 202(1):135-143, 2005.
86. Gunther S, Deredge D, Bowers AL, et al: IL-1 family cytokines use distinct molecular mechanisms to signal through their shared co-receptor, *Immunity* 47(3):510-523.e4, 2017.
87. Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, et al: Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes, *BMC Pharmacol Toxicol* 14:40, 2013.
88. *Kineret [package insert],* Stockholm, Sweden, 2015, Swedish Orphan Biovitrum AB.
89. Autmizguine J, Cohen-Wolkowiez M, Ilowite N, et al: Rilonacept pharmacokinetics in children with systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Clin Pharmacol* 55(1):39-44, 2015.
90. *Arcalyst [package insert],* Tarrytown, NY, 2016, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
91. Sun H, Van LM, Floch D, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Clin Pharmacol* 56(12):1516-1527, 2016.
92. *Ilaris [package insert],* East Hanover, NJ, 2016, Novartis Pharmaceuticals Corporation.
93. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, *Arthritis Rheum* 41(12):2196-2204, 1998.
94. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al: A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores, *Arthritis Rheum* 43(5):1001-1009, 2000.
95. McDermott MF: Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders, *Drugs Today (Barc)* 45(6):423-430, 2009.
96. Church LD, McDermott MF: Canakinumab: a human anti-IL-1beta monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes, *Expert Rev Clin Immunol* 6(6):831-841, 2010.
97. Church LD, Savic S, McDermott MF: Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on rilonacept (IL-1 Trap), *Biologics* 2(4):733-742, 2008.
98. Hoffman HM: Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), *Expert Opin Biol Ther* 9(4):519-531, 2009.
99. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al: Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies, *Arthritis Rheum* 58(8):2443-2452, 2008.
100. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(9):2570-2579, 2014.
101. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al: Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2019.
102. Ridker PM: Mortality differences associated with treatment Responses in CANTOS and FOURIER: insights and implications, *Circulation* 137(17):1763-1766, 2018.
103. Dinarello CA: Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases, *Blood* 117(14):3720-3732, 2011.
104. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate, *Arthritis Rheum* 50(5):1412-1419, 2004.
105. Unver N, McAllister F: IL-6 family cytokines: key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets, *Cytokine Growth Factor Rev* 41:10-17, 2018.
106. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al: Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation, *J Bone Miner Res* 11(1):88-95, 1996.
107. Hennigan S, Kavanaugh A: Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis, *Therape Clin Risk Manage* 4(4):767-775, 2008.
108. Rose-John S: IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6, *Int J Bio Sci* 8(9):1237-1247, 2012.
109. *Kevzara [package insert],* Bridgewater, NJ, 2018, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
110. *Actemra [package insert],* South San Francisco, CA, 2018, Genentech, Inc.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

111. Abdallah H, Hsu JC, Lu P, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis from 2 randomized, controlled trials: SUMMACTA and BREVACTA, *J Clin Pharmacol* 57(4):459-468, 2017.
112. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 67(11):1516-1523, 2008.
113. Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, et al: Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy, *Ann Rheum Dis* 73(9):1616-1625, 2014.
114. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study, *Arthritis Rheum* 58(10):2968-2980, 2008.
115. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al: Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab, *Ann Rheum Dis* 66(9):1162-1167, 2007.
116. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al: Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study, *Ann Rheum Dis* 68(10):1580-1584, 2009.
117. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial, *Lancet* 371(9617):987-997, 2008.
118. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al: Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48(6):1521-1529, 2003.
119. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al: Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Rheumatology (Oxford)* 50(3):552-562, 2011.
120. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al: IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases, *Nat Med* 21(7):719-729, 2015.
121. Mease P: Ustekinumab fails to show efficacy in a phase iii axial spondyloarthritis program: the importance of negative results, *Arthritis Rheumatol* 71(2):179-181, 2019.
122. *Stelara [package insert],* Horsham, PA, 2012, Janssen Biotech, Inc.
123. Zhu YW, Mendelsohn A, Pendley C, et al: Population pharmacokinetics of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis, *Int J Clin Pharmacol Therap* 48(12):830-846, 2010.
124. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease, *N Engl J Med* 367(16):1519-1528, 2012.
125. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau FA: Ustekinumab: a promising new drug for SLE? *Lancet* 392(10155):1284-1286, 2018.
126. Lopez-Ferrer A, Laiz A, Puig L: The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis, *Expert Opin Drug Saf* 16(6):733-742, 2017.
127. Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, et al: Anti-IL-23 and anti-IL-17 biologic agents for the treatment of immune-mediated inflammatory conditions, *Clin Pharmacol Ther* 103(1):88-101, 2018.
128. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study, *Lancet* 391(10136):2213-2224, 2018.
129. Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al: Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study, *Ann Rheum Dis* 77(9):1295-1302, 2018.
130. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL: The IL-17 family of cytokines in health and disease, *Immunity* 50(4):892-906, 2019.
131. *Cosentyx [package insert],* East Hanover, NJ, 2018, Novartis Pharmaceuticals Corporation.
132. *Taltz [package insert],* Indianapolis, IN, 2018, Eli Lilly and Company.
133. Othman AA, Khatri A, Loebbert R, et al: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the dual inhibitor of tumor necrosis factor-alpha and interleukin 17A, ABBV-257, healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis, *In Clin Pharmacol Drug Dev*, 2018.
134. Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ, et al: Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 57(11):1972-1981, 2018.
135. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al: The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention, *Annu Rev Med* 66:311-328, 2015.
136. Jordan N, D'Cruz DP: Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus, *Expert Rev Clin Immunol* 11(2):195-204, 2015.
137. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al: AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol, *Circulation*, 2018, CIR0000000000000625.
138. Bukstein DA, Luskin AT: Pharmacoeconomics of biologic therapy, *Immunol Allergy Clin North Am* 37(2):413-430, 2017.
139. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression, *Arthritis Rheum* 50(7):2264-2272, 2004.
140. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 48(11):3230-3236, 2003.
141. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group, *N Engl J Med* 343(22):1594-1602, 2000.
142. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial, *Ann Rheum Dis* 64(8):1150-1157, 2005.
143. Brandt J, Sieper J, Braun J: Infliximab in the treatment of active and severe ankylosing spondylitis, *Clin Exp Rheumatol* 20(6 Suppl 28):S106-S110, 2002.
144. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(10):3279-3289, 2005.
145. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 54(7):2136-2146, 2006.
146. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, *Arthritis Rheum* 58(11):3402-3412, 2008.

147. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 58(11):3319-3329, 2008.
148. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA), *Ann Rheum Dis* 73(1):48-55, 2014.
149. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study, *Ann Rheum Dis* 73(1):39-47, 2014.
150. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al: A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate, *Ann Rheum Dis* 63(9):1062-1068, 2004.
151. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al: Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate, *Arthritis Rheum* 54(9):2817-2829, 2006.
152. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al: Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study, *Arthritis Rheumatol* 67(6):1424-1437, 2015.
153. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet* 382(9894):780-789, 2013.
154. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al: Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 386(9999):1137-1146, 2015.
155. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al: Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 373(26):2534-2548, 2015.
156. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, *Ann Rheum Dis* 76(1):79-87, 2017.
157. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, *Lancet* 392(10163):2441-2451, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

67

Biofármacos con dianas celulares y otras dianas novedosas: rituximab, abatacept y otros biofármacos

PETER C. TAYLOR

PUNTOS CLAVE

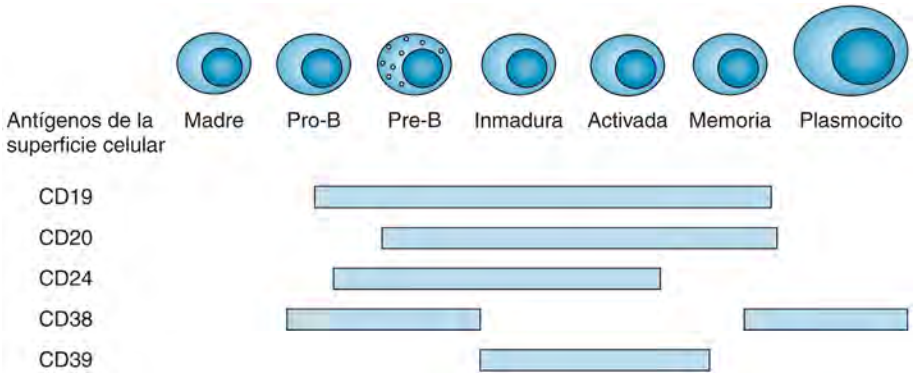
- El rituximab es un biofármaco eficaz dentro del espectro de las poblaciones de pacientes con artritis reumatoide (AR) y su máxima utilidad se consigue en los pacientes seropositivos. Los estudios clínicos de personas con AR activa y consolidada confirman que la administración de un solo ciclo de rituximab, en dos infusiones de 1 g cada una, junto con metotrexato por vía oral una vez por semana, produce una respuesta clínica duradera, comparable a la observada con el bloqueo del factor de necrosis tumoral. El ciclo de tratamiento con dos infusiones de 500 mg también muestra eficacia, pero el porcentaje de pacientes con una respuesta clínica más sólida disminuye y la probabilidad de inhibir la progresión radiológica parece menor.
- Los datos actuales sugieren que el intervalo más idóneo entre los ciclos de rituximab es de 6 a 12 meses. El tratamiento repetido produce una respuesta del American College of Rheumatology (ACR) igual o mayor que el primer ciclo de tratamiento, con una duración comparable de los efectos.
- El rituximab posee un registro aceptable de seguridad en los estudios sobre AR, aunque las infusiones también pueden provocar reacciones adversas de intensidad variable; en su mayoría son leves o moderadas. Su frecuencia e intensidad disminuyen con la administración intravenosa de metilprednisolona antes de la infusión de rituximab.
- El abatacept puede inducir una respuesta clínica relevante en 16 semanas en personas con AR.
- El abatacept es un biofármaco eficaz con una toxicidad aceptable dentro del espectro de poblaciones de pacientes con AR. Las respuestas clínicas mantenidas pueden ir acumulándose con un tratamiento de hasta 2 años.
- El balance de beneficio-riesgo del abatacept puede ser óptimo cuando se introduce antes en el tratamiento de la AR. Tanto el rituximab como el abatacept retrasan la progresión radiológica en los pacientes con AR.
- Algunos interrogantes son la ausencia de biomarcadores fiables para efectuar una elección racional de un biofármaco.

Introducción

A medida que ha crecido la preocupación por la carga social y económica impuesta por la artritis reumatoide (AR), se ha constatado que, cuando se inhibe la sinovitis de forma óptima, se obtiene una evolución clínica más favorable. La evidencia resulta especialmente reveladora en las primeras fases de la AR, en las que la intervención mediante un tratamiento combinado modificador de la enfermedad mejora las tasas de remisión y aumenta los beneficios clínicos y radiológicos[1-3]. El arsenal de posibles tratamientos también se ha ampliado con la identificación de moléculas importantes. De estas, los biofármacos selectivos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), sobre todo si se combinan con metotrexato (MTX) por vía oral, han alcanzado un notable éxito para reducir la inflamación e inhibir de modo intenso la progresión del daño estructural que, en otras épocas, se consideraba una característica inevitable de la AR[4,5]. No obstante, a pesar del éxito clínico y comercial sin precedentes de los inhibidores del TNF, su disponibilidad se encuentra restringida por su elevado coste. Además, un porcentaje sustancial de pacientes con AR no manifiesta una respuesta clínica importante.

Un enfoque terapéutico totalmente distinto al bloqueo de las citocinas proinflamatorias es aquel que tiene como diana farmacológica las células implicadas en la permanencia (o incluso potencialmente en el inicio) de la AR (v. caps. 74 y 75). Se cree que las respuestas inmunitarias estimulan la enfermedad AR y, puesto que la cronicidad es un rasgo patognomónico del fenotipo AR, probablemente reflejan la persistencia de la memoria inmunitaria, inducida y mantenida por el sistema inmunitario adaptativo. En concreto, los linfocitos T y B elaboran receptores sumamente específicos y, después de su estimulación, experimentan una expansión numérica enorme que persiste durante largo tiempo. Si esto ocurriera con las respuestas inmunitarias aberrantes que causan la enfermedad, entonces los linfocitos T y B constituirían dianas racionales para la intervención inmunitaria. Este capítulo se centra en los biofármacos con especificidad por las dianas celulares, a saber, moléculas de la superficie celular asociadas a subpoblaciones de linfocitos B, de manera especial CD20, y moléculas coestimuladoras expresadas en las células presentadoras de antígenos que reconocen ligandos similares en los linfocitos T. Destacaremos dos fármacos que se han integrado ya en el arsenal terapéutico de la AR: el rituximab y el abatacept. El rituximab (Rituxan, Genentech, South San Francisco, CA, y Biogen Idec, Cambridge, MA; MabThera, F. Hoffman-LaRoche AG, Basel, Suiza) es un anticuerpo que reduce, de manera selectiva, una subpoblación de linfocitos B que expresa el antígeno CD20. Otros biofármacos que utilizan este antígeno como diana y que se han examinado en estudios clínicos son el anticuerpo monoclonal humanizado ocrelizumab y el anticuerpo monoclonal completamente humano ofatumumab. El abatacept (Orencia, Bristol-

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 67.1** Expresión del antígeno CD20 en células de la progenie B.

Myers Squibb, Nueva York, NY) es una proteína de fusión que modula, de manera selectiva, una señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T. El rituximab está aprobado en EE. UU. y en Europa para su uso combinado con el MTX, a fin de reducir los signos y síntomas de AR en pacientes adultos con una enfermedad con actividad moderada o intensa que no haya respondido a uno o más fármacos anti-TNF. El abatacept es el primer modulador selectivo de la coestimulación autorizado en EE. UU. y en Europa para tratar a los pacientes con AR y una respuesta insuficiente a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, sean biofármacos o no.

Linfocitos B como diana

PUNTO CLAVE

Los linfocitos B son los que más contribuyen a la patogenia de la AR, pero su función precisa en la inducción y el mantenimiento de la actividad inmunitaria anómala sigue sin entenderse completamente.

La importancia de los linfocitos B en la patogenia de la AR no se entiende del todo, pero se conocen una serie de funciones de posible relevancia, como su intervención en la presentación antigénica, la secreción de citocinas proinflamatorias, la producción de factor reumatoide (RF) y, en consecuencia, la formación de inmunocomplejos y la coestimulación de los linfocitos T. Es curioso que los inmunocomplejos sean uno de los mayores desencadenantes de la producción de TNF y otras citocinas proinflamatorias. Los linfocitos B también se han visto implicados en la organogenia linfática ectópica de la membrana sinovial reumatoide.

Los linfocitos B provienen de células madre de la médula ósea, lugar donde adquieren un receptor para anticuerpos portador de una región variable singular. Conforme estos linfocitos B migran desde el compartimento medular, por medio de la sangre, hasta los centros germinales perifoliculares y los compartimentos de memoria del tejido linfático, antes de regresar a la médula como plasmocitos maduros, ocurren una serie de etapas de maduración y activación[6]. La maduración y la supervivencia de estas células están expresamente reguladas y dependen de una serie de señales tróficas liberadas por ligandos de la superficie celular, como la molécula de adhesión de las células vasculares 1, y factores solubles, como el estimulador de los linfocitos B (BLyS)[7,8].

A finales de la década de 1990, un estudio[9,10] proponía que la (supuesta) respuesta autorreactiva subyacente a la AR estaría impulsada por linfocitos B autoperpetuadores y que el inicio de la inflamación se debe a la unión de los inmunocomplejos al receptor FcRγIIIa con baja afinidad por la inmunoglobulina G (IgG). Una característica atractiva de esta hipótesis, sobre todo entre los pacientes seropositivos, es que podría explicar los tropismos tisulares de expresión de la enfermedad en el complejo sintomático de la AR, porque el FcRγIIIa se expresa en cantidades elevadas en la membrana sinovial y en otros tejidos extraarticulares que se pueden dañar en la AR. Las células productoras del RF pueden captar anticuerpos ligados al antígeno antes de que este se interne por endocitosis y presentar después fragmentos peptídicos a un linfocito T, con lo que el linfocito T ayuda así al linfocito B. Edwards y Cambridge[11] también propusieron que estos linfocitos B productores del RF se podrían autoperpetuar por medio de una señal de amplificación, surgida de la coligadura entre el receptor de los linfocitos B y pequeños inmunocomplejos, formados por el RF de clase IgG unido al componente C3d del complemento, que proporcionan una señal de supervivencia. En el caso poco habitual de que surjan linfocitos B autorreactivos y autoperpetuadores, tras eludir los mecanismos regulatorios normales, esta teoría predice que la estrategia de reducción de los linfocitos B eliminaría los clones autorreactivos de estas células y los anticuerpos producidos por ellas. Puesto que el CD20 no se interioriza y se expresa en gran cantidad en la superficie de una serie de células de la estirpe B, entre otras, los linfocitos pre-B, los linfocitos B inmaduros, los linfocitos activados y los linfocitos de memoria, pero no en las células madre, dendríticas o plasmáticas (fig. 67.1), el CD20 constituye una diana ideal para la disminución de linfocitos B con anticuerpos monoclonales. La hipótesis de que los linfocitos B constituyen una diana terapéutica en la AR también se ha comprobado en la clínica con otras estrategias de inhibición de estas células, como se indica en otra sección más adelante.

El antígeno CD20 se localiza en la membrana del linfocito B y expone al espacio extracelular 44 aminoácidos. Se desconoce su función, pero quizá contribuye a la señalización celular o a la movilización del calcio[12]. Curiosamente, los ratones con inactivación de CD20 no muestran un fenotipo claro ni defectos evidentes de los linfocitos B[13]. Los linfocitos B $CD20^+$ constituyen una población prominente del tejido sinovial de la AR en un subgrupo distinto y frecuente de pacientes.

El rituximab y la artritis reumatoide

PUNTO CLAVE

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que destruye la población de linfocitos B que expresa CD20.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino-humano) dirigido contra el dominio extracelular del antígeno CD20. Inicia una lisis de linfocitos B mediada por el complemento y puede facilitar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos si los receptores de las células citotóxicas reconocen la porción Fc correspondiente del anticuerpo. El rituximab también puede desencadenar apoptosis[14] y modificar la capacidad de los linfocitos B para responder a los antígenos o a otros estímulos[15]. El rituximab se utilizó inicialmente en clínica como monoterapia del linfoma no hodgkiniano de linfoci-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tos B CD20+ recidivante o refractario de bajo grado o folicular, indicación en la que se encuentra autorizado. Por este motivo, antes de que se iniciaran los estudios clínicos en la AR y se aprobara el rituximab en EE. UU. y Europa para tratar a pacientes con AR activa resistente a los inhibidores del TNF, se disponía de amplia experiencia con el rituximab en oncohematología.

Después de la administración de rituximab, se produce un descenso rápido de linfocitos B en sangre periférica y los métodos convencionales para medir los linfocitos B de sangre periférica por medio de la expresión de CD19 no detectan ninguna célula en la mayoría de las ocasiones. La investigación del tejido sinovial de pacientes con AR tratados con rituximab revela una disminución de los linfocitos B y plasmocitos sinoviales de la mayoría, pero no de todos los pacientes[16,17]. Estos datos hacen pensar en que la membrana sinovial inflamada podría disponer de un método de rescate, aún mal entendido, que proporciona nichos de supervivencia o, alternativamente, que algunos linfocitos B quizá opongan una resistencia intrínseca frente a su disminución.

El análisis de linfocitos B de memoria de sangre periférica antes de la disminución, durante el descenso y después de la reconstitución parece predecir la evolución clínica: los pacientes con recaídas tempranas muestran una cifra y un porcentaje considerablemente mayor de linfocitos B de memoria, IgD+ e IgD-CD27+ durante la recuperación de los linfocitos B[18]. Además de estos biomarcadores celulares, se han analizado los parámetros serológicos.

Se afirma que la disminución del RF o de los niveles séricos de los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) se asocia al descenso de los linfocitos B[19], aunque se precisan más estudios para establecer las relaciones entre estos cambios serológicos y la respuesta clínica.

Ensayos clínicos

PUNTOS CLAVE

- El rituximab es un biofármaco eficaz para todo tipo de pacientes con AR.
- El rituximab ofrece, en principio, el beneficio máximo a los pacientes seropositivos.
- Los estudios clínicos de pacientes con AR activa y consolidada confirman que la administración de un solo ciclo de rituximab, en dos infusiones de 1 g cada una, junto con MTX por vía oral, una vez por semana, induce una respuesta clínica duradera. El ciclo de tratamiento con dos infusiones de 500 mg también resulta eficaz, pero quizás el porcentaje de pacientes con una respuesta clínica coherente sea más bajo.

Los primeros estudios clínicos sobre el tratamiento para disminuir el número de linfocitos B de los pacientes con AR activa mediante el uso de rituximab, dentro de una serie de regímenes diferentes, sugerían alentadores beneficios, con un perfil de toxicidad aceptable, y apuntaban a la posible utilidad terapéutica del rituximab en la AR[20-22]. Sin embargo, la confirmación de la mejoría exigía un estudio doble ciego, controlado y aleatorizado. En un estudio de fase IIa se analizó la eficacia del rituximab para 161 pacientes con AR activa que no habían respondido satisfactoriamente al MTX, en una dosis mínima de 10 mg por semana durante, al menos, 16 semanas[23]. Se asignó uno de los cuatro regímenes terapéuticos a los pacientes: infusión intravenosa de 1 g de rituximab solo en los días 1 y 15; MTX solo como grupo comparativo; infusiones intravenosas de rituximab y ciclofosfamida, en dosis de 750 mg, en los días 3 y 17, o rituximab más MTX. Todos los pacientes recibieron 100 mg de metilprednisolona inmediatamente antes de cada tratamiento, además de prednisolona (60 mg al día) en los días 2, 4, 5, 6 y 7, y 30 mg al día desde el día 8 al 14. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta American College of Rheumatology (ACR) 50 en la semana 24 y se efectuaron análisis exploratorios en la semana 48. En la semana 24, un porcentaje considerablemente mayor de pacientes había alcanzado una respuesta ACR50 en el grupo de combinación de rituximab y MTX (43%; $P = 0{,}005$) y en el grupo de combinación de rituximab y ciclofosfamida (41%; $P = 0{,}005$) que en el grupo de MTX en monoterapia (13%) (tabla 67.1). El 33% de los pacientes que habían recibido rituximab solo obtuvieron una respuesta ACR50, pero este resultado no alcanzó significación estadística, al compararlo con el MTX solo ($P = 0{,}059$). En todos los grupos de rituximab, la diferencia media con el índice basal de actividad de la enfermedad fue importante, en comparación con el MTX solo.

TABLA 67.1 Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas a las 24 semanas en los estudios DANCER y REFLEX

Estudio	Régimen farmacológico	ACR20	ACR50	ACR70
Fase IIa[19]	1 g de rituximab × 2 + metotrexato	73	43	23
	Metotrexato	38	13	5
Fase IIb DANCER[20]	1 g de rituximab × 2 + metotrexato	54	34	20
	Metotrexato	28	13	5
Fase III REFLEX[21]	1 g de rituximab × 2 + metotrexato	51	27	12
	Metotrexato	18	5	1

ACR, American College of Rheumatology; *DANCER*, Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis; *REFLEX*, Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis.

En la semana 48, los análisis exploratorios indicaban respuestas ACR50 y ACR70 del 35 y el 15%, respectivamente, de los pacientes del grupo de rituximab y MTX, cifras muy superiores al 5 y al 0% respectivos del grupo de MTX. En el grupo tratado con rituximab y ciclofosfamida, el 27% de los enfermos lograron una respuesta ACR50.

El tratamiento con rituximab se asoció a un descenso casi completo de los linfocitos B de sangre periférica, que persistió durante el periodo de 24 semanas del análisis principal. Los pacientes de los grupos de rituximab mostraron una reducción sustancial y rápida de la concentración del RF en el suero, pero, pese al descenso periférico de los linfocitos B, los valores de las inmunoglobulinas no variaron de manera sustancial[23]. La incidencia global de infección se asemejó en los grupos de control y de rituximab en las semanas 24 y 48. En la semana 24, cuatro pacientes de los grupos de rituximab y uno del grupo testigo habían contraído una infección grave. Se notificaron otras dos infecciones graves durante el periodo extendido de 48 semanas en los grupos de rituximab, una de ellas mortal. Se comunicaron reacciones de cualquier tipo a la infusión por el 36% de los pacientes que habían recibido rituximab y por el 30% de quienes habían recibido placebo, aunque la mayoría se definieron como leves o moderadas. Las reacciones incluyeron hipotensión, hipertensión, rubefacción, prurito y erupción. En el caso raro de que ocurran reacciones intensas, el síndrome de liberación de citocinas asociado a la lisis celular intensa después del rituximab puede ser un factor contribuyente.

En resumen, estos datos del estudio de fase IIa indicaron que la administración de un solo ciclo de tratamiento de rituximab, sobre todo combinado con MTX, induce una respuesta duradera en pacientes con AR activa, intensa y seropositiva. Más aún, el tratamiento con rituximab se toleró bien y el perfil de seguridad durante las 48 semanas de seguimiento se consideró favorable.

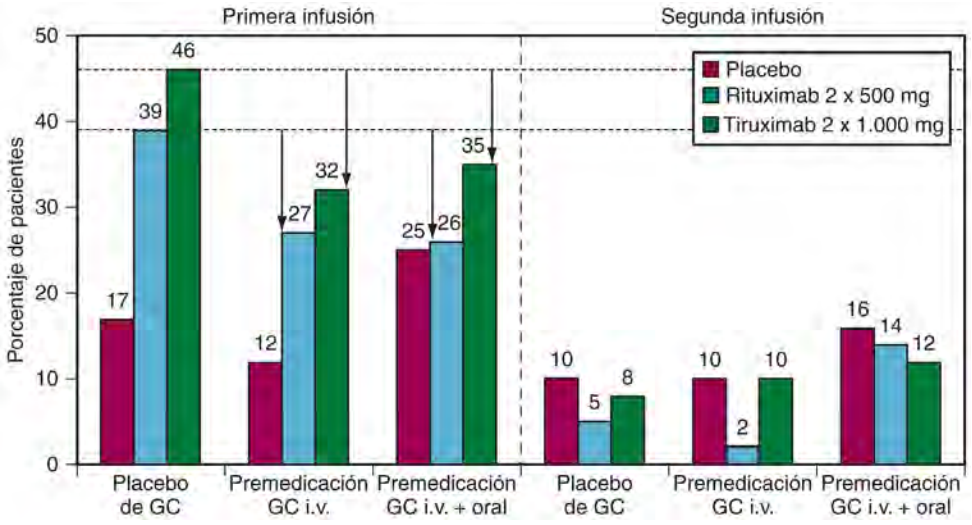
Para continuar la vigilancia del estudio de fase IIa, se efectuó un estudio de fase IIb sobre la eficacia y seguridad del rituximab, en

diferentes dosis, acompañado, o no, de glucocorticoides, en pacientes con AR activa resistente a los fármacos antirreumáticos modificados de la enfermedad (FARME), incluidos los biofármacos. Los hallazgos de este estudio de fase IIb, conocido como Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA (DANCER), se han publicado[24]. Se reclutó a un total de 465 personas con enfermedad activa. Para la inclusión en el estudio, se exigieron: 1) fracaso de, al menos, un FARME distinto del MTX, pero no más de cinco o fracaso de los modificadores de la respuesta biológica, y 2) tratamiento con MTX como FARME único durante, por lo menos, 12 semanas, con una dosis estable de, al menos, 10 mg por semana a lo largo de 4 semanas. Todos los demás FARME se retiraron, como mínimo, 4 semanas antes de la aleatorización, 8 semanas en el caso de infliximab, adalimumab y leflunomida. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran infusiones de placebo o rituximab, en dosis de 500 mg o de 1 g en los días 1 y 15, junto con una de tres opciones de glucocorticoides: placebo de glucocorticoide, 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa antes de cada infusión de rituximab o 100 mg de metilprednisolona antes de cada infusión, además de un corticoide por vía oral.

Los resultados de la semana 24 confirmaron la eficacia importante del ciclo único de rituximab, en combinación con el MTX, para la AR activa. Este efecto beneficioso resultó independiente de los glucocorticoides, por más que la administración de metilprednisolona en el día 1 redujera la incidencia y la intensidad de las reacciones a la primera infusión de rituximab en casi una tercera parte (fig. 67.2). Ambas dosis de rituximab se consideraron eficaces. Con la dosis más baja, el 55% de los receptores alcanzaron respuestas ACR20, al igual que el 54% de quienes recibieron la dosis más alta de rituximab; en ambos casos, estos valores eran considerablemente más altos que el 28% obtenido por los individuos que habían recibido infusiones de placebo. De manera análoga, un porcentaje considerablemente mayor de los individuos obtuvieron respuestas ACR50, ACR70 (v. tabla 67.1) y European League Against Rheumatism (EULAR) favorables en la semana 24 con las dos dosis de rituximab, en comparación con las infusiones de placebo (fig. 67.3). Si se examina la respuesta ACR70 más rigurosa, la diferencia entre el porcentaje de pacientes con respuesta en los grupos de placebo, dosis baja de rituximab y dosis alta de rituximab resultó más acusada para la dosis más alta de rituximab de 1 g administrada con un intervalo de 2 semanas (5, 13 y 20%, respectivamente; $P < 0{,}05$). Los efectos adversos notificados hasta la semana 24 se relacionaron, sobre todo, con la infusión; en especial, con la primera infusión.

Para conocer la eficacia y la seguridad del rituximab, administrado en combinación con el MTX a pacientes con AR activa que habían tenido una respuesta insuficiente a uno o más tratamientos anti-TNF, bien por falta de eficacia (90% de los pacientes reclutados), bien por toxicidad (10% de pacientes no reclutados), se diseñó el estudio Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA (REFLEX); además, todos los pacientes presentaban signos radiológicos de erosión patente imputable a la AR en, al menos, una articulación (fig. 67.4). La cohorte reclutada estaba integrada por 520 pacientes, con una duración media de la enfermedad de 12 años y un tratamiento de fondo con MTX (de 10 a 25 mg, una vez por semana). Después de un periodo de lavado, en el que se retiraron los demás FARME y los fármacos anti-TNF, se repartió al azar a los pacientes un ciclo único de 1 g de rituximab o placebo en infusión en los días 1 y 15. Todos los pacientes recibieron 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa antes de cada infusión y un breve ciclo de prednisolona por vía oral entre ambas dosis: 60 mg al día entre los días 2 y 7, y 30 mg al día entre los días 8 y 14[25].

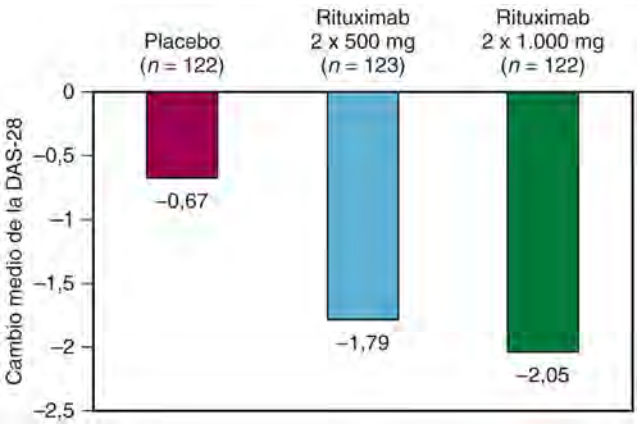
Entre los pacientes asignados a rituximab, el 82% terminó los 6 meses de tratamiento, frente a solo el 54% de los asignados a placebo. El principal motivo de abandono del estudio fue la falta de respuesta,



● **Fig. 67.2** Frecuencia de reacciones a la infusión en el estudio Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA (DANCER), un estudio de fase IIb para examinar la eficacia y la seguridad del rituximab, en dos dosis, combinado o no, con glucocorticoides (GC), en pacientes con artritis reumatoide activa resistente a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluidos los biofármacos. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran infusiones de placebo o rituximab en dosis de 500 mg o 1 g en los días 1 y 15, junto con una de las tres opciones de glucocorticoides: placebo de glucocorticoide, 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa (i.v.) antes de cada infusión de rituximab o 100 mg de metilprednisolona antes de cada infusión más un GC por vía oral. El pretratamiento con metilprednisolona antes de la infusión de rituximab redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones en casi una tercera parte. (Datos tomados de Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A; DANCER study group, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 54:1390-1400, 2006.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

descrita por el 40% del grupo con placebo y el 12% del grupo con rituximab. A los 6 meses, el número de pacientes que recibió rituximab que había alcanzado respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 era considerablemente mayor que el del grupo con placebo: el 51, el 27 y el 12%, respectivamente, de los individuos del grupo de rituximab frente al 18, el 5 y el 1%, respectivamente, de los del grupo con placebo (v. tabla 67.1). En cuanto a la variación en la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28), los análisis con intención de tratar indicaron que el descenso del valor basal entre los pacientes que habían recibido infusiones de placebo era de 0,34, cifra menor que la reducción de 0,6 puntos considerada como clínicamente relevante; en cambio, el grupo de rituximab consiguió un descenso de 1,83[25].

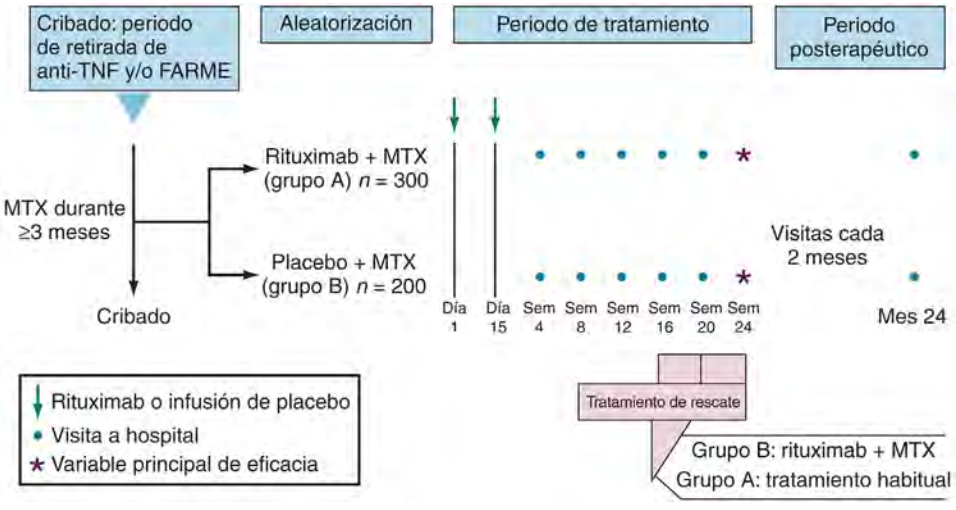


● **Fig. 67.3** Cambios en la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) a los 6 meses en el estudio Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA (DANCER). Los cambios medios de la DAS-28 basal en el estudio de fase IIb DANCER resultaron considerablemente mayores entre los pacientes tratados con dos infusiones de 500 mg o de 1 g de rituximab, en intervalos de 2 semanas, que con las infusiones del placebo (P <0,0001). (Datos tomados de Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A; DANCER study group, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 54:1390-1400, 2006.)

La respuesta ACR evalúa el tratamiento de la AR basándose en una mejoría del 20, el 50 o el 70% de cinco de siete parámetros esenciales. Sin embargo, desde la perspectiva del paciente, la determinación del beneficio real de una mejoría en ACR20 carece de significado. En el estudio REFLEX, el grupo de rituximab alcanzó mejorías mucho mayores de todos los parámetros esenciales del ACR. El rituximab causó una mejoría clínica importante en la función física de los pacientes con AR, valorada a través del cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) en todas las categorías de respuesta ACR no solapadas. En el grupo de tratamiento activo, tanto los parámetros clínicos como subjetivos de los ACR esenciales contribuyeron a la asignación de la respuesta ACR20, mientras que, en el grupo con placebo, dominaron los parámetros subjetivos[25].

En el estudio REFLEX, después de un solo ciclo de tratamiento, la máxima respuesta clínica al rituximab más el MTX se observó a las 24 semanas. Pasado este tiempo, los pacientes podían abandonar el estudio y recibir un nuevo tratamiento con rituximab según la necesidad clínica. Entre los pacientes del grupo de rituximab más MTX, el 37% (114 de 308) permanecieron en el estudio a lo largo de 48 semanas, lo que denota el beneficio clínico continuado del ciclo inicial y único del tratamiento. La mayoría de los pacientes que abandonaron lo hicieron para recibir nuevos ciclos de rituximab entre las semanas 24 y 48 del estudio. En cambio, el 89% del grupo de placebo más MTX (185 de 209) abandonó antes de la semana 48[26].

En otro estudio de fase III, conocido como Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders (SERENE), se confirmaron las ventajas del rituximab para pacientes con AR que recibían MTX de manera concomitante y presentaban una enfermedad activa basal, a pesar del tratamiento con MTX y de no haber recibido ningún biofármaco previo[27]. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente a placebo o rituximab, en una o dos dosis (2 × 500 mg o 2 × 1.000 mg). A partir de la semana 24, por medio de una prolongación del estudio abierto, los pacientes de los grupos de rituximab que no habían obtenido la remisión, de acuerdo con la DAS-28, recibieron un segundo ciclo de rituximab y todos los pacientes que habían recibido placebo fueron tratados con la dosis



● **Fig. 67.4** Diseño del estudio de fase III Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA (REFLEX) para establecer la eficacia y la seguridad del rituximab en combinación con metotrexato (MTX) en pacientes con artritis reumatoide activa y una respuesta insuficiente a uno o más tratamientos antifactor de necrosis tumoral (TNF). *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

más baja de rituximab. En la semana 24, el porcentaje de pacientes que había recibido rituximab, 2 × 500 mg o 2 × 1.000 mg, más MTX, y que había alcanzado la variable principal de respuesta ACR20 resultó considerablemente mayor que el de quienes habían recibido placebo más MTX (el 54,5 y el 50,6 frente al 23,3%, respectivamente; $P < 0{,}0001$). En la semana 48, cerca del 90% de los pacientes de todos los grupos tratados recibieron un segundo ciclo de tratamiento. La mayoría de estos tratamientos repetidos (82-88%) se administraron antes de la semana 30.

Entre los enfermos tratados con rituximab, los resultados de eficacia de la semana 48 se asemejaron a los de la semana 24; además, se advirtió una mejoría de diferentes variables de interés clínico, como la duplicación aproximada del porcentaje de pacientes con una actividad baja de la enfermedad (DAS-28 <3,2) en el grupo de rituximab (2 × 1.000 mg) más MTX, desde la semana 24 hasta la 48. El perfil de seguridad de rituximab en el estudio SERENE resultó comparable al descrito en estudios anteriores y el efecto adverso más frecuente consistió en reacciones a la infusión, la mayoría de ellas no graves, con motivo de la primera infusión. Se detectó una disminución de los valores de inmunoglobulinas, en particular de la IgM, pero la concentración media se mantuvo dentro de la normalidad. No se halló ninguna relación entre las complicaciones infecciosas y el descenso de las inmunoglobulinas; de hecho, la tasa de infecciones de los pacientes que habían recibido rituximab más MTX fue baja y comparable a la de aquellos que habían recibido MTX solo durante el periodo de 24 semanas controlado con placebo. Esta reducida tasa de infecciones graves se mantuvo durante el periodo de 48 semanas, sin que se apreciaran diferencias evidentes entre las dosis de rituximab.

Se han publicado los resultados del estudio International Study in Methotrexate-naïve Subjects Investigating Rituximab's Efficacy (IMAGE), en el que se incluyó a 748 pacientes que no habían recibido ningún biofármaco ni MTX con anterioridad. En este grupo, los pacientes de alto riesgo con puntuaciones basales altas en la DAS-28 o valores elevados de proteína C reactiva (CRP) mostraron una mejoría de la DAS-28 mayor en la semana 52, siempre que el rituximab se hubiera combinado con el MTX[28].

Modificación de la enfermedad

PUNTO CLAVE

El rituximab, administrado en dos infusiones de 1 g, retrasa la progresión radiológica en los pacientes con AR.

El éxito extraordinario del bloqueo del TNF para inhibir el daño estructural de las articulaciones de los pacientes con AR ha fijado una nueva referencia frente a la que medir todos los nuevos biofármacos. La inhibición con el rituximab del daño articular estructural de personas con AR y respuesta previa insuficiente a los inhibidores del TNF en el estudio REFLEX se describió, por vez primera, a lo largo de 1 año[29], y luego se comprobó que los efectos iniciales del rituximab persistían durante un intervalo ampliado de 2 años; todas las medidas del daño articular mejoraron de manera importante, frente al placebo más el MTX[30]. En la semana 56[29], el cambio medio del índice de Sharp modificado por Genant en el grupo de placebo más MTX fue 2,31, en comparación con 1 en el grupo de rituximab más MTX ($P = 0{,}0043$). Se notificaron también diferencias importantes en el estrechamiento del espacio articular y en las erosiones óseas. En la semana 104 se observaron cambios mucho más bajos en el índice Sharp total modificado por Genant (1,14 frente a 2,81; $P < 0{,}0001$), el índice de erosión (0,72 frente a 1,80; $P < 0{,}0001$) y los índices de estrechamiento al espacio articular (0,42 frente a 1,00; $P < 0{,}0009$) con rituximab más MTX, frente a placebo más MTX[30]. Aún más importante, dentro del grupo de rituximab, el 87% que no había experimentado ninguna progresión del daño articular al cabo de 1 año se mantuvieron sin progresión a los 2 años. Así pues, estos datos confirman que el tratamiento con rituximab más MTX surte el beneficio de una inhibición sostenida de la progresión del daño articular de pacientes con AR y una respuesta previa insuficiente a los inhibidores del TNF.

Se han publicado los resultados radiológicos de un estudio de fase III, diseñado para determinar la eficacia del rituximab, a la hora de evitar el daño articular, y su seguridad en combinación con MTX entre pacientes que inician el tratamiento con MTX[28]. Este estudio, conocido con el nombre de IMAGE, era un ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego sobre 748 pacientes no expuestos con anterioridad al MTX, a quienes se les asignó rituximab en dosis de 2 × 1.000 mg o 2 × 500 mg cada 24 semanas, en combinación con MTX, o bien con MTX solo. La variable principal fue la progresión radiológica medida por el índice total de Sharp modificado (mTSS) en la semana 52. Entre los individuos tratados con 2 × 1.000 mg de rituximab más MTX, se apreció un cambio considerablemente menor (0,359) del mTSS, en comparación con los individuos tratados solo con MTX (1,079; $P < 0{,}001$). Más aún, un porcentaje mucho más alto de los pacientes tratados con MabThera y MTX no mostraron progresión del daño articular a lo largo de 1 año (el 64 frente al 53%; $P = 0{,}0309$). En la semana 52, el 65% de estos individuos habían experimentado una mejoría del 50% de los síntomas (ACR50) y el 47%, una mejoría del 70% (ACR70), en comparación con el 42 y el 25%, respectivamente, de los tratados solo con MTX ($P < 0{,}0001$ para ambas comparaciones de ACR50 y ACR70).

Los datos recientes sugieren que el rituximab inhibe el daño articular con independencia de sus efectos sobre la actividad de la enfermedad[31]. Se dividió una muestra aleatoria del 90% de los datos de los pacientes de los dos grupos del ensayo IMAGE según la actividad baja, moderada o alta de la enfermedad después de 1 año de tratamiento, en función del índice simplificado de actividad de la enfermedad, del número de articulaciones tumefactas o de los terciles de la CRP. La progresión del daño, según el mTSS de Genant, se comparó entre los tratamientos (test de Kruskal-Wallis y de Wilcoxon) en cada uno de estos subgrupos. Entre los individuos tratados con MTX, la progresión radiológica en los subgrupos con actividad baja, moderada y alta de la enfermedad fue 0,40 ± 0,88, 1,04 ± 1,73 y 1,31 ± 3,02, respectivamente. En cambio, entre los individuos que recibieron rituximab más MTX, la progresión radiológica fue de 0,38 ± 1,07, 0,39 ± 1,28 ($P = 0{,}003$ en comparación con el MTX) y −0,05 ± 0,44 ($P = 0{,}05$ en comparación con el MTX), respectivamente. Estos datos sugieren que, al igual que en el caso de la inhibición biológica del TNF y del receptor de la interleucina 6 (IL-6R), el anticuerpo anti-CD20 genera unos efectos antidestructivos profundos y disocia el vínculo entre la actividad de la enfermedad y el daño articular.

Toxicidad

PUNTOS CLAVE

El rituximab dispone de un registro aceptable de toxicidad en los estudios sobre AR, pero pueden producirse reacciones a la infusión; la mayoría son leves o moderadas. Su frecuencia e intensidad disminuyen con la administración intravenosa de metilprednisolona antes de las infusiones de rituximab.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una complicación rarísima de los pacientes con AR tratados con rituximab. Dado el incremento en el riesgo relativo de este trastorno, hay que asesorar a los enfermos.

La rapidez y la magnitud del descenso de los linfocitos B de sangre periférica después del tratamiento anti-CD20 están relacionadas con las posibles secuelas adversas. El compartimento periférico se recupera al cabo de muchos meses, pero la repoblación ocurre, fun-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

damentalmente, a través de una subpoblación inmadura y virgen de linfocitos B. No obstante, debe recordarse que la circulación contiene menos del 2% del total de los linfocitos B[32]. Un problema habitual de todos los tratamientos dirigidos contra los linfocitos B es la posible toxicidad relacionada con la modulación de la inmunidad humoral. Contrariamente a otros tratamientos con biofármacos recién introducidos en la AR, el rituximab ofrece una ventaja considerable: una base de datos de seguridad oncológica proveniente de más de 350.000 tratamientos de enfermos con linfoma no hodgkiniano desde 1997[33]. Las conclusiones globales de seguridad indican que los efectos adversos graves son raros y suelen asociarse con factores de riesgo bien definidos, como enfermedad cardiopulmonar o un elevado número de células cancerosas circulantes. Curiosamente, en la población con linfoma, el descenso prolongado de los linfocitos B periféricos no se ha asociado con una toxicidad acumulativa o una mayor frecuencia de infecciones oportunistas[34-36]. No obstante, no cabe presuponer que el perfil de toxicidad será el mismo en fenotipos diferentes de enfermedad con procesos patogénicos distintos.

En los estudios sobre AR de carácter abierto[37], de fase II[23,24] y de fase III[21], las concentraciones séricas totales de inmunoglobulinas se mantuvieron dentro de límites normales, a pesar del descenso observado en los pacientes que habían recibido rituximab. Cabe destacar que los títulos existentes de anticuerpos contra el toxoide tetánico no parecen verse afectados con un solo ciclo de rituximab[38]. No obstante, según algunos datos aislados, las concentraciones séricas totales de inmunoglobulinas disminuyen por debajo del intervalo normal si los pacientes reciben varios ciclos de tratamiento con rituximab a lo largo de una serie de años, de acuerdo con los estudios abiertos[11]. No está claro si este resultado aumenta el riesgo de infección. En los estudios de fase II, la mayoría de los efectos adversos, como cefalea, náuseas y escalofríos, resultaron leves o moderados y se asociaron con las infusiones. Según un metaanálisis de datos de tres estudios clínicos aleatorizados, en los que se notificaron los efectos adversos después de un único ciclo de tratamiento con rituximab de un total de 938 pacientes con AR resistente a los FARME no biológicos o a los biofármacos anti-TNF[23-25], se calculó que la incidencia de pacientes que experimentan efectos adversos en cualquier sistema no es más alta en los grupos de rituximab que en los del placebo (riesgo relativo [RR]: 1,062; intervalo de confianza [IC] del 95%, de 0,912 a 1,236; $P = 0{,}438$)[39].

En el estudio DANCER, los efectos adversos asociados al rituximab se relacionaron, sobre todo, con la primera infusión; afectaron al 39% de los individuos tratados con 500 mg de rituximab (sin el uso de un esteroide) y al 46% de quienes habían recibido 1 g, en comparación con el 17% de quienes recibieron infusiones de placebo[24]. La incidencia correspondiente con la segunda infusión descendió hasta el 5, el 8 y el 10%, respectivamente. En el día 1 ocurrieron dos reacciones a la infusión graves: hipersensibilidad y edema generalizado. La premedicación con metilprednisolona redujo la incidencia y la gravedad de las reacciones en casi una tercera parte (v. fig. 67.2). Los efectos adversos infecciosos (en su mayoría, infecciones respiratorias altas) fueron descritos por el 28% de los individuos que habían recibido un placebo y por el 35% de los tratados con rituximab. Se produjeron seis infecciones graves: dos en el grupo con placebo, cuatro entre pacientes que habían recibido 1.000 mg de rituximab y ninguna entre quienes habían recibido 500 mg de rituximab. No se declaró ninguna infección oportunista ni reactivaciones de la tuberculosis.

A pesar del registro global favorable de seguridad, de acuerdo con los datos de los estudios clínicos, con la difusión clínica del descenso biológico de los linfocitos B han salido a la luz complicaciones graves más raras. Se ha descrito la posible asociación entre los tratamientos biológicos con efalizumab, natalizumab y rituximab, y un trastorno raro, progresivo y habitualmente mortal, conocido como *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP), una enfermedad rara causada por reactivación del virus de John Cunningham[40]. La LMP está descrita en pacientes que recibieron rituximab por trastornos hematológicos y lupus eritematoso sistémico (LES)[41] y, de manera más reciente, entre pacientes con AR[40]. La tasa de incidencia acumulativa de la LMP en la población con AR se ha calculado como 1/100.000 ingresos por AR, según un análisis limitado a pacientes ingresados con LES y otras enfermedades reumáticas (incluidos 25 pacientes con AR), la mayoría de los cuales presentaba factores concomitantes de riesgo, como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, neoplasia maligna o trasplante de médula ósea o de otro órgano[42]. La tasa acumulativa de notificación de 2,2 casos de LMP por 100.000 pacientes con AR tratados con rituximab duplica la frecuencia determinada en la AR (IC del 95%, de 0,3 a 8,0)[40]. Pese a que el riesgo absoluto sea bajo, este RR es de tal magnitud que subraya la importancia de ofrecer una perspectiva al paciente que aspira al tratamiento reductor de linfocitos B, de manera que pueda reflexionar y disponer de una información equilibrada sobre los probables beneficios y, también, sobre las complicaciones más comunes y menos habituales.

El descenso profundo y duradero de los linfocitos B periféricos, que acompaña al uso de rituximab, suscita un problema potencial de toxicidad en la práctica clínica si el paciente no obtiene un beneficio sintomático aceptable y luego se expone a FARME biológico con un mecanismo de acción alternativo en un momento en el que se estén repoblando los linfocitos B circulantes. Hay relativamente pocos datos sobre esta circunstancia por el momento, pero se dispone de información preliminar sobre 185 de 2.578 pacientes con AR que pasaron a recibir un biofármaco con un mecanismo de acción diferente, según se documentó en el periodo de seguimiento de la seguridad tras la participación en los estudios en los que habían recibido previamente rituximab[43]. De estos 185 pacientes, el 89% continuaban con un descenso de los linfocitos B periféricos en el momento en el que se inició el tratamiento con el biofármaco con un mecanismo de acción diferente. La tasa de episodios infecciosos graves notificada después del tratamiento con rituximab y antes de la exposición al segundo biofármaco alcanzó 6,99 por 100 pacientes-años, comparable a la descrita de 5,49 por 100 pacientes-años tras la exposición a un segundo biofármaco (la mayoría de estos consistió en inhibidores del TNF). No se detectó ninguna infección mortal ni oportunista, y la naturaleza y el curso de las complicaciones infecciosas se correspondieron con los previsibles para pacientes con AR tratados con biofármaco. Los datos de seguridad de una población de pacientes que ingresaron en el estudio IMAGE y que no se habían expuesto previamente al MTX[28] se correspondieron con los resultados de los estudios clínicos previos con rituximab y corroboran el perfil consistente de seguridad. Las tasas de efectos adversos graves y de infecciones graves se asemejaron entre los dos grupos de MabThera y el grupo que solo recibió MTX.

Las personas con AR, en particular las tratadas con inmunodepresores, corren mayor riesgo de infección, por lo cual la vacunación es un aspecto importante del tratamiento clínico de la AR. La cuestión sobre si el tratamiento reductor de los linfocitos B podría mermar las respuestas a la vacunación, al inhibir la respuesta de anticuerpos con la nueva vacunación o reducir los anticuerpos preformados en la vacunación anterior, ha sido investigada y se conocen los resultados[44-46]. Estos estudios revelan que las respuestas a algunas de las vacunaciones, pero no todas, disminuyen entre los pacientes tratados con rituximab, de manera especial en las primeras 4-8 semanas después de administrar el rituximab[44]. A pesar de que la vacunación previa y el momento de administración de la vacuna tras la infusión de rituximab puedan influir en la capacidad para elaborar una respuesta, no existe ninguna relación directa entre la reconstitución de los linfocitos B periféricos y la respuesta a la vacunación. Así pues, cuando esté indicada la vacunación, lo ideal es efectuarla antes del tratamiento con rituximab y evitarla inmediatamente después de la reducción de los linfocitos B, dejando un intervalo de varios meses de separación. Por supuesto, esta guía no resulta práctica para las vacunas estacionales (como las de la gripe) y debe admitirse que las

respuestas a la vacunación no necesariamente se correlacionan con el riesgo de infección. En general, el momento de administración de rituximab se establecerá según la necesidad clínica, sin necesidad de aplazamientos, hasta que se disponga de suministros de una vacuna estacional y el paciente haya sido inmunizado.

Según un metaanálisis reciente de seis estudios, en los que estaban incluidos 2.728 pacientes, el carcinoma no melanótico de la piel ocurrió más veces que otros carcinomas en los grupos tratados con rituximab (0,8% en el grupo de rituximab frente a ninguno en el grupo de control). Más aún, la incidencia total de neoplasias malignas se elevó más en el grupo de rituximab (2,1%) que en el de control (0,6%)[47].

El perfil de seguridad y eficacia del rituximab, como tratamiento de la AR, que se ha expuesto hasta ahora se basa en las publicaciones de estudios aleatorizados, controlados con placebo, de 6 a 12 meses de duración. En los estudios de prolongación abierta, se han analizado los resultados de seguridad y eficacia de varios ciclos de rituximab[48]. Según los análisis de seguridad basados en 5.013 pacientes-años de exposición a rituximab sobre un total de 2.578 enfermos que habían recibido, al menos, rituximab, el efecto adverso más frecuente consistió en una reacción a la infusión, que ocurrió en una cuarta parte de los casos durante la primera infusión del ciclo inicial de tratamiento, si bien solo el 1% de las reacciones a la infusión revistieron gravedad. Aún más importantes y tranquilizadoras parecen resultar las tasas de los efectos adversos y de los efectos adversos graves, que se mantuvieron estables durante los ciclos de infusión: estas últimas se declararon con una frecuencia de 17,85 efectos/100 pacientes-años (IC del 95%, de 16,72 a 19,06). Las infecciones y las infecciones graves permanecieron estables a lo largo de cinco ciclos de tratamiento: de cuatro a seis episodios/100 pacientes-años. Durante el periodo analizado, no se identificó ningún caso de tuberculosis, micosis diseminada u otras infecciones oportunistas graves.

La tasa de herpes zóster en esta serie amplia alcanzó 0,98 casos por 100 pacientes-años, cifra similar a la descrita en otras poblaciones con AR. Una infección oportunista mucho más grave y rara, la LMP, afectó solo a un paciente que había recibido, además, quimioterapia y radioterapia antineoplásicas; el episodio sucedió unos 18 meses después de la última dosis de rituximab y 9 meses después de la quimiorradioterapia. La relación causal con el rituximab, si la hubiera, no está en absoluto clara. No existe mayor riesgo de neoplasia maligna, en comparación con los pacientes de referencia con AR y con la población general de EE. UU. El infarto de miocardio resultó ser el efecto adverso grave más frecuente en los análisis a mayor largo plazo, con una tasa de 0,56 por 100 pacientes-años, pero esta cifra se corresponde con las descritas en los estudios epidemiológicos sobre pacientes con AR. El rituximab es el que conlleva el riesgo más alto de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con AR que han recibido biofármacos (cociente de riesgo ajustado mayor de 16)[49].

Duración del beneficio

PUNTO CLAVE

El tratamiento sostenido con rituximab produce respuestas clínicas que igualan o sobrepasan las del primer ciclo de tratamiento, con una duración comparable del efecto.

Entre los pacientes con AR que experimentan respuestas clínicas al tratamiento con rituximab, el tiempo hasta la recaída clínica es variable. La recaída de algunos pacientes se correlaciona muy bien con la reaparición de los linfocitos B de sangre periférica y, en otros, puede retrasarse años[50]. La recaída clínica se asocia, sobre todo, con aumentos de los títulos de autoanticuerpos, pero se necesitan mejores marcadores para sopesar las estrategias terapéuticas individuales óptimas. Todas las poblaciones de linfocitos B disminuyen después del tratamiento con rituximab. Entre las células residuales de la estirpe B, más del 80% manifiestan un fenotipo de memoria o precursor de células plasmáticas[51]. La repoblación de los linfocitos B ocurre, por término medio, 8 meses después del tratamiento con rituximab y depende de la formación de linfocitos B indiferenciados, de fenotipo inmaduro, que se asemejan a los de la sangre del control umbilical. El descenso de los linfocitos B periféricos se acompaña de un aumento sustancial en las concentraciones sanguíneas de BLyS, que tiende a disminuir con la repoblación B[52]. La BLyS es una proteína natural necesaria para el desarrollo de los linfocitos B hacia plasmocitos maduros. Los niveles elevados de BLyS en las personas con AR se cree que contribuyen a la producción de autoanticuerpos. Sin embargo, en casos con una respuesta clínica prolongada al rituximab, se ha observado un descenso más gradual en las concentraciones de BLyS, que se extiende más allá del periodo de reducción de los linfocitos B. Así pues, quizá la BLyS contribuya a la supervivencia o a la regeneración de los linfocitos B autorreactivos patógenos. Esta hipótesis augura un posible papel terapéutico del bloqueo de la BLyS, aparte de la reducción de los linfocitos B.

La información sobre la eficacia y la seguridad de los ciclos repetidos de tratamiento con rituximab ha derivado de la experiencia clínica y los estudios aleatorizados. El estudio de fase III recién publicado Methotrexate Inadequate Responders Randomised study Of Rituximab (MIRROR) era un ensayo aleatorizado, doble ciego e internacional para analizar la eficacia y la seguridad de tres regímenes de rituximab combinados con MTX en 375 pacientes con AR activa y una respuesta insuficiente al MTX[53]. Se repartió al azar en tres grupos a los pacientes que recibieron dos ciclos de tratamiento con rituximab en las dosis variables siguientes: grupo A: 500 mg de rituximab (todos los ciclos) en los días 1 y 15, con repetición del tratamiento a las 24 semanas; grupo B: primer ciclo de 500 mg de rituximab en los días 1 y 15, segundo ciclo de 1.000 mg de rituximab y repetición del tratamiento a las 24 semanas, y grupo C: 1.000 mg de rituximab (todos los ciclos) en los días 1 y 15, con repetición del tratamiento a las 24 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron los ACR20 en la semana 48. Las variables secundarias comprendían las respuestas ACR50, ACR70 y EULAR. Se detectó mayor eficacia con la dosis regular de 2×1.000 mg, en comparación con la dosis baja de 2×500 mg; este valor alcanzó significación estadística para la respuesta EULAR buena/moderada (2×1.000 mg = 88% frente a 2×500 mg = 72%; $P < 0,05$). Las demás variables, pese a la superioridad cuantitativa a las 48 semanas, no revelaron diferencias considerables entre los tres regímenes posológicos.

Importancia actual

PUNTO CLAVE

El rituximab suele considerarse un biofármaco eficaz para los pacientes con AR, en particular para los pacientes seropositivos con una respuesta insuficiente a los inhibidores del TNF.

Los avances recientes en el conocimiento de la patogenia de la AR subrayan la función esencial desempeñada por los linfocitos B en la autoperpetuación del proceso inflamatorio crónico. El rituximab constituye una incorporación importante al arsenal terapéutico de la AR. En la práctica clínica actual, el uso principal del rituximab en el tratamiento de la AR se restringe a la población resistente a los inhibidores del TNF. SWITCH-RA es un estudio observacional global, en el que se compara la eficacia del rituximab con la de un inhibidor alternativo del TNF en pacientes con AR y una respuesta insuficiente a un preparado anti-TNF previo[54]. En este amplio grupo, 604 pacientes recibieron rituximab y 507, un preparado anti-TNF alternativo como segundo tratamiento biológico. Las causas para la retirada de la pri-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mer anti-TNF fueron la ineficacia y la intolerancia. El cambio medio mínimo cuadrático (SE) de la DAS-28-3-velocidad de sedimentación globular (VSG) a los 6 meses resultó considerablemente mayor en los pacientes que habían recibido rituximab que en quienes habían recibido un preparado anti-TNF: −1,5 frente a −1,1; $P = 0{,}007$. La diferencia continuó siendo importante entre los pacientes que retiraron el preparado anti-TNF inicial por ineficacia (−1,7 frente a −1,3; $P = 0{,}017$), pero no por intolerancia (−0,7 frente a −0,7; $P = 0{,}894$). Los pacientes seropositivos experimentaron una mejoría mucho mayor de la DAS-28-3-VSG con rituximab que con el preparado anti-TNF (−1,6 frente a −1,2; $P = 0{,}011$), sobre todo, aquellos que cambiaron la medicación por ineficacia (−1,9 frente a −1,5; $P = 0{,}021$). La incidencia global de efectos adversos se asemejó entre los grupos de rituximab y el inhibidor del TNF. Estos datos sugieren que el cambio a rituximab, sobre todo en pacientes seropositivos y aquellos que han tenido que retirar un primer inhibidor del TNF ineficaz, comporta una mejora considerable de la eficacia clínica, en comparación con el cambio a un segundo anti-TNF.

Los datos de una serie de estudios clínicos (IMAGE, MIRROR, SERENE, REFLEX y DANCER)[24,27,28,52,55] revelan que los enfermos seropositivos con AR (RF y/o ACPA) tienen más posibilidades de responder al tratamiento reductor de linfocitos B que los seronegativos, sobre todo, porque mejoran los signos y los síntomas, y se inhiben los cambios radiológicos. No obstante, siempre se ha detectado, en los estudios y en la experiencia clínica, que un porcentaje de pacientes seronegativos con AR manifiesta una respuesta clínica favorable, aunque este porcentaje sea menor que el de los enfermos seropositivos[56]. Según un análisis agrupado de datos de los estudios MIRROR y SERENE en la semana 48, las *odds ratio* (razones de posibilidades) que los pacientes seropositivos tenían que alcanzar respuestas ACR20, ACR50 y ACR70, en comparación con los seronegativos, eran de 2,23 (IC del 95%, de 1,38 a 3,58), 2,72 (IC del 95%, de 1,58 a 4,70) y 3,29 (IC del 95%, de 1,40 a 7,82), respectivamente[57]. Estas observaciones llevan a pensar que podrían ser otros los mecanismos que justifiquen la menor respuesta de los pacientes seronegativos, como la presentación de antígenos, la coestimulación y el tono de citocinas, mientras que la elevada respuesta al rituximab podría estar mediada, sobre todo, por la supresión de los anticuerpos patógenos.

El régimen posológico óptimo y más coste-efectivo del rituximab sigue debatiéndose. En el estudio de fase III SERENE, se apreció una eficacia clínica similar de las dosis de 500 mg × 2 y 1.000 mg × 2 de rituximab[27], pero en el estudio de fase III MIRROR[53] se detectaron algunas diferencias en algunos resultados a favor de la dosis más alta. En el estudio IMAGE se examinó a pacientes no expuestos previamente a MTX (en esta población de pacientes, no está aprobado el uso de rituximab) y los resultados clínicos fueron equivalentes, pero los radiológicos favorecieron a la dosis más alta[28]. Así pues, el resumen de los datos actuales de los estudios aleatorizados controlados (EAC) sobre la dosis de rituximab es que la dosis de 1.000 mg × 2 actúa satisfactoriamente en un porcentaje clínico relevante de pacientes, pero no en todos. La dosis de 500 mg × 2 de rituximab induce resultados muy parecidos en las poblaciones correspondientes de pacientes en su conjunto y brinda la ventaja de un menor coste y, posiblemente, menor frecuencia de efectos adversos graves, pero quizás una menor probabilidad de una respuesta clínica de gran impacto con inhibición del daño estructural. De acuerdo con los datos del estudio DANCER, se recomienda combinar cada ciclo de 1.000 mg × 2 de rituximab con MTX semanal, generalmente en dosis de 15 mg/semana, como mínimo, para optimizar la eficacia. Más aún, antes de cada infusión de rituximab, se recomienda la administración intravenosa de 100 mg de metilprednisolona para reducir la frecuencia y la intensidad de las reacciones a la infusión.

Es posible que el rituximab también ayude a los pacientes con una contraindicación relativa para el bloqueo del TNF, como aquellos con síndromes de solapamiento por enfermedad del tejido conectivo. En la actualidad, se duda sobre las implicaciones de la reducción a largo plazo de los linfocitos B periféricos y sobre el momento y la necesidad de repetir el tratamiento con rituximab de los pacientes que responden. La investigación actual señala que el restablecimiento de la población periférica de células B requiere 8 meses después del tratamiento reductor, aunque, en ocasiones, haya que repetir antes el tratamiento. Se han presentado los resultados de un estudio abierto sobre la respuesta a ciclos repetidos de rituximab de pacientes con AR activa que participaban en uno de varios estudios de fase II o III y para establecer la frecuencia óptima del tratamiento repetido[58]. En una serie de 155 pacientes, previamente expuestos a inhibidores del TNF, las puntuaciones ACR20, ACR50 y ACR70 alcanzaron el 65, el 33 y el 12%, respectivamente, tras el primer ciclo y luego el 72, el 42 y el 21%, respectivamente, tras el segundo, en comparación con el valor basal original. La mediana del intervalo entre el primero y el segundo ciclo se asemejó mucho en 82 de estos pacientes, que recibieron un tercer ciclo de rituximab, a la observada entre el segundo y el tercero: de 30 a 31 semanas[58]. Se precisan más estudios para conocer el régimen óptimo de mantenimiento que proporciona eficacia y reduce la toxicidad[59]. El desarrollo de biomarcadores que aporten información terapéutica y mejoren la respuesta constituye un objetivo muy deseable, pero todavía no se dispone de ningún biomarcador establecido. Al parecer, la magnitud de la respuesta clínica se relaciona con la integridad y la reducción de los linfocitos B periféricos; esto rige tanto si se administra la pauta más baja de 500 mg × 2 dosis como la más alta de 1.000 mg × 2 dosis. En un reciente estudio, con un método sensible para detectar las cifras más bajas de los linfocitos B preplasmáticos en la circulación, se indicó que los pacientes con AR, cuya enfermedad no había respondido al ciclo inicial de rituximab, presentaban cifras de células preplasmáticas circulantes basales más altas y una reducción incompleta. Más aún, la administración de un ciclo adicional de rituximab antes de la repoblación total de los linfocitos B incrementa la reducción de estos linfocitos y la respuesta clínica[60].

A pesar de que los datos conocidos de toxicidad sobre el rituximab resultan tranquilizadores para las personas con AR, se deben interpretar con cautela hasta que se haya tratado a un mayor número de pacientes y se disponga de datos suficientes de toxicidad y retratamiento a largo plazo. Más aún, existe un volumen notable de datos de toxicidad sobre el rituximab como tratamiento del linfoma no hodgkiniano y las tasas de infección también resultan bajas. En oncología, algunos de los efectos adversos asociados se relacionan con la carga tumoral circulante. En conjunto, los datos sobre la población con AR son tranquilizadores, pero se recomienda una estrecha vigilancia de la inmunocompetencia y de las posibles infecciones oportunistas raras.

Orientaciones futuras y otros enfoques del tratamiento dirigido a los linfocitos B

PUNTO CLAVE

En estos momentos se investigan nuevos enfoques biológicos dirigidos a los linfocitos B.

El rituximab actualmente está indicado para tratar a pacientes con AR moderada o grave que no muestran respuesta, experimentan una pérdida de la respuesta con el tiempo o sufren efectos adversos con los preparados anti-TNF[61]. Los datos de los estudios recién publicados señalan que el rituximab también surte efecto en un porcentaje de pacientes con AR no expuestos antes a ningún tratamiento y de pacientes con AR que toman MTX, sobre todo si son seropositivos[27,28]. Por eso, a la luz de los datos económicos comparativos frente a los inhibidores del TNF, se ha despertado el interés por el posible uso del rituximab como primer biofármaco. A pesar de todo, siguen quedando interrogantes sobre la seguridad de los ciclos repetidos de tratamiento,

a pesar de los alentadores datos preliminares. La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha recibido notificaciones de pacientes que experimentaron LMP mortal después del tratamiento del LES y de la AR con rituximab, pero, al parecer, es una circunstancia rara. Un aspecto clave para la importancia futura del tratamiento reductor de los linfocitos B pasa por definir la estrategia más eficaz en las primeras etapas de la AR para inducir la remisión y, a ser posible, incluso la remisión sin biofármacos. Habrá que averiguar si esto se puede lograr de manera segura y eficaz con el rituximab, y si es posible desarrollar biomarcadores que puedan integrar fiablemente terapias biológicas individualizadas.

Los datos de los estudios clínicos y de toxicidad sobre anticuerpos dirigidos contra CD20, como el ocrelizumab, una versión humanizada del rituximab, y el ofatumumab, un anticuerpo anti-CD20 completamente humano, también se han publicado. En estudios de fase I/II en personas con AR, el ocrelizumab, combinado con MTX, resultó seguro y eficaz en dosis de dos infusiones de 200 mg o más con un intervalo de 2 semanas de separación[62]. Se investigaron dos dosis diferentes de ocrelizumab en tres estudios de fase III sobre la AR con distintas poblaciones de pacientes. Todavía no se han publicado resultados completos. No obstante, en la primavera de 2010, se anunció la decisión de suspender el desarrollo del ocrelizumab en la indicación de la AR, tras un análisis detallado de los datos de eficacia y seguridad del programa de AR y tras observar que el perfil global de beneficio-riesgo del ocrelizumab no era favorable, teniendo en cuenta otras modalidades de tratamiento vigentes. Esta decisión se basó en su toxicidad, relacionada con infecciones, que incluía infecciones graves, algunas de ellas mortales, e infecciones oportunistas.

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal lítico $IgG_1\kappa$ humano con especificidad para el antígeno CD20 humano. Reconoce un epítopo único proximal de la membrana de la molécula CD20 humana, distinto al epítopo reconocido por el rituximab y el ocrelizumab[63]. La proximidad a la membrana de este epítopo explica, con toda seguridad, la gran eficiencia destructora de linfocitos B observada con el ofatumumab en los estudios preclínicos tanto *in vitro* como *in vivo.* En un estudio de fase I/II con ofatumumab, administrado en dos infusiones intravenosas de 300, 700 o 1.000 mg, con un intervalo de separación de 2 semanas, a pacientes con AR reactiva y respuesta insuficiente a los FARME, se observó un beneficio clínico importante y una tolerabilidad razonable (que mejoró después de aplicar la premedicación) con todas las dosis investigadas, en comparación con el placebo; la dosis de 700 mg se consideró la óptima[63]. A pesar de estos resultados positivos en los estudios con AR, se suspendieron las investigaciones con ofatumumab en administración intravenosa en el ámbito de trastornos autoinmunes, y los esfuerzos se concentraron en un programa de administración subcutánea. En estos momentos hay planes para el estudio de personas con esclerosis múltiple, pero se sigue revisando el desarrollo futuro en la AR, aunque esta situación no haya sido motivada por la observación de infecciones oportunistas inesperadas, como ocurrió con el ocrelizumab.

Se siguen realizando ensayos clínicos con muchos otros enfoques de tratamiento dirigido contra los linfocitos B, si bien no parece probable que ninguno de ellos surta un impacto considerable sobre la situación del rituximab en el futuro inmediato. Entre las estrategias alternativas dirigidas al compartimento de los linfocitos B, se encuentra el uso de anticuerpos contra la BLyS. El belimumab es un anticuerpo monoclonal anti-BLyS humano investigado de manera reciente en estudios clínicos de tratamiento de la AR y en otras indicaciones reumáticas. Un método alternativo de inhibición de la BLyS, que se encuentra aún en las primeras etapas de desarrollo clínico, consiste en bloquear la señalización a través de los receptores BLyS, empleando un receptor soluble como el del ligando de interacción con la ciclofilina, el activador transmembrana y el modulador del calcio. Los resultados preliminares de un estudio de fase II, doble ciego, controlado con placebo, sobre belimumab en la AR activa ya se han presentado[64]. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran belimumab por vía intravenosa en dosis de 1, 4 o 10 mg/kg o infusiones de placebo en los días 0, 14 y 28, y luego cada 28 días hasta la semana 24. La respuesta ACR20 en la semana 24 de los grupos combinados de belimumab fue el 29 frente al 16% en el grupo con placebo; no se observó ninguna relación dosis-respuesta. El anticuerpo se toleró bien. Estos datos preliminares con un inhibidor funcional de los linfocitos B resultan sorprendentes, dada la efectividad del rituximab; no obstante, podrían simplemente indicar un problema farmacocinético y señalar que la dosis de belimumab era demasiado baja. La relación beneficio-riesgo del belimumab está siendo objeto de examen minucioso por la FDA y no parece probable que continúe su desarrollo clínico, incluyendo la AR como indicación.

Rituximab en otras enfermedades reumáticas

PUNTO CLAVE

El rituximab es eficaz en la AR y la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Los estudios clínicos en el LES no han mostrado beneficios clínicos.

El rituximab también se ha utilizado para tratar algunas otras enfermedades reumáticas[11]. Las consideraciones teóricas y los datos preliminares revelan que el descenso de los linfocitos B con el rituximab puede resultar eficaz frente a la trombocitopenia inmunitaria, la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y el LES. La justificación del uso de rituximab para tratar a pacientes con vasculitis asociada a ANCA es que, al eliminar los precursores de los linfocitos B CD20, se produciría una desaparición transitoria de los anticuerpos patógenos y una remisión, suponiendo que los ANCA sean producidos por células de la estirpe B de vida corta y no por plasmocitos de vida larga. Más aún, el número de linfocitos B circulantes activados en la vasculitis asociada a ANCA se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la afectación tisular. La hipótesis de que el rituximab podría inducir una remisión en los pacientes con vasculitis grave asociada a ANCA se ha examinado en un ensayo de fase II/III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, denominado Rituximab for ANCA-associated Vasculitis. Se han publicado los datos comparativos del rituximab (375 mg/m^2 administrado por vía intravenosa, una vez por semana, durante 4 semanas) frente a la ciclofosfamida (2 mg/kg/día, administrada por vía oral)[65]. Sesenta y tres pacientes del grupo de rituximab (64%) alcanzaron la variable principal, en comparación con 52 del grupo de control (53%), resultado que satisfizo el criterio de no inferioridad ($P < 0{,}001$). El régimen basado en rituximab indujo la remisión de la enfermedad recidivante con más eficacia que el de la ciclofosfamida; 34 de 51 pacientes del grupo de rituximab (67%) frente a 21 de 50 del grupo de control (42%) alcanzaron la variable principal ($P = 0{,}01$). El rituximab se mostró tan eficaz como la ciclofosfamida para tratar a los pacientes con enfermedad renal importante o hemorragia alveolar. No se hallaron diferencias importantes entre los grupos de tratamiento, al analizar las tasas de los efectos adversos. A pesar de estos datos alentadores, cuesta averiguar el efecto positivo verdadero del rituximab frente a la vasculitis asociada a ANCA porque, de forma simultánea, se administraron dosis altas de glucocorticoides, que quizá contribuyeran al descenso sustancial de los títulos de ANCA y a las tasas de remisión observadas.

Ante el gran volumen de datos sobre las anomalías del compartimento celular B en el LES, la atención se ha centrado en intervenciones dirigidas al compartimento de células B a través de varios mecanismos; el rituximab es el tratamiento mejor estudiado. Las pruebas más favorables para el rituximab, como el tratamiento de pacientes con vasculitis asociada a ANCA o con LES, proceden de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la experiencia clínica, de series retrospectivas de casos y de pequeños estudios prospectivos no controlados, sobre todo, de pacientes con enfermedad resistente o, a menudo, recidivante[66,67]. No obstante, muy recientemente, dos recientes estudios de fase III, aleatorizados, controlados con placebo, con un tamaño de muestra moderado, para el tratamiento con rituximab del LES extrarrenal moderadamente activo (EXPLORER) o de la nefritis lúpica de clase III/IV (LUNAR), no mostraron una superioridad de este fármaco reductor de los linfocitos B, en comparación con un placebo, tras su adición al tratamiento habitual (tratamiento inmunodepresor convencional). Los dos estudios se caracterizaban por un periodo de seguimiento relativamente corto. Los datos preliminares de LUNAR (un estudio sobre una eficacia y una seguridad del rituximab para individuos con una nefritis lúpica de clase III o IV de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [ISN/RPS]) se han publicado[68]. En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se incluyó a 144 pacientes con nefritis lúpica (el 67% de ellos con enfermedad de clase IV) y se compararon la eficacia y la toxicidad del rituximab frente a las del placebo. Los enfermos con nefritis de clase III y IV y un cociente proteínas:creatinina en orina superior a 1 fueron asignados, al azar, a los grupos de 1.000 mg de rituximab o placebo en los días 1, 15, 168 y 182, en combinación con micofenolato de mofetilo y glucocorticoides. No se detectaron diferencias considerables en la respuesta renal completa o parcial ni en el beneficio clínico del tratamiento en la semana 52, si bien la administración de rituximab se asoció a títulos significativamente reducidos de los anticuerpos contra el ADN de doble cadena y a niveles altos del componente C3 del complemento. Los efectos adversos graves, como infecciones, resultaron similares en los dos grupos de pacientes.

En el estudio EXPLORER (para analizar la eficacia y la toxicidad del rituximab en pacientes con LES grave) se aleatorizó a pacientes con LES y una actividad moderada o intensa, a pesar del tratamiento con inmunodepresores y glucocorticoides; se administraron infusiones de placebo o de rituximab[69]. Se excluyó a los pacientes con glomerulonefritis activa. Se utilizó el índice del grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas para puntuar la respuesta terapéutica, cuatro veces por semana, durante las 52 semanas que siguieron a la primera infusión. Se registraron respuestas en el 66% de los pacientes del grupo con placebo y en el 75,1% de los tratados con rituximab. El tiempo hasta el primer brote moderado o grave no varió entre los grupos, pero, en el grupo de rituximab, se halló una tendencia a la prolongación del tiempo hasta el primer brote con una puntuación «a». Las tasas anuales de los brotes con una actividad intensa o moderada se asemejaron, pero la tasa media anual de brotes con puntuación «a» disminuyeron significativamente más en el grupo de rituximab con respecto al del placebo (0,86 frente a 1,41). El número de efectos adversos y el total de infecciones se parecieron entre los grupos en la semana 78, si bien las infecciones graves ocurrieron más veces en el grupo con placebo.

No está claro por qué los estudios LUNAR y EXPLORER no probaron la superioridad del rituximab sobre el placebo entre pacientes con LES, aunque quizás existieran errores de diseño. El abuso de los glucocorticoides concomitantes y el tratamiento inmunodepresor continuado pudieron enmascarar los posibles beneficios del rituximab. Más aún, no hay consenso sobre la dosis y el régimen óptimo de administración del rituximab a los pacientes con LES ni sobre los ajustes en caso de afectación orgánica o sistémica. En EXPLORER se incluyó a pacientes con enfermedad muy activa que habían recibido tratamiento intensivo con dosis moderadas o altas de glucocorticoides, lo que dificultó la detección de beneficios terapéuticos a corto plazo[70]. Otros posibles problemas de los estudios clínicos sobre el lupus en general, entre ellos EXPLORER y LUNAR, es que el periodo de seguimiento podría resultar demasiado breve para discriminar los diferentes tratamientos entre sí. El fracaso inesperado del rituximab para mostrar un beneficio clínico global en los estudios sobre el LES también podría reflejar la falta de idoneidad de los instrumentos empleados para medir los resultados clínicos. Este factor quizá no revista tanta relevancia en el estudio sobre nefritis LUNAR, en el que los resultados se midieron de forma más inequívoca. Llama la atención que, en los dos estudios EXPLORER y LUNAR, los resultados parecieran más favorables en afroamericanos e hispanos[71].

El rituximab también se ha utilizado frente al síndrome de Sjögren primario, la granulomatosis con poliangitis; la crioglobulinemia asociada a la hepatitis C; las vasculitis asociadas a ANCA diferentes de la granulomatosis con poliangitis, como la panarteritis nudosa, la dermatomiositis y la polimiositis[72]; el síndrome antifosfolípido, y la esclerodermia[73].

Moléculas coestimuladoras dirigidas

PUNTO CLAVE

Los linfocitos T activados intervienen en la patogenia de la AR y la coestimulación resulta esencial para inducir respuestas inmunitarias adaptativas.

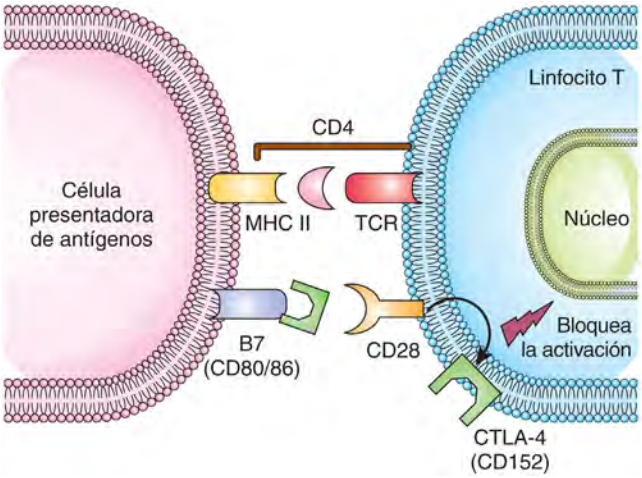
La coestimulación es una etapa esencial en la inducción de las respuestas inmunitarias adaptativas. Pese a que se ha debatido acerca de la utilidad de los linfocitos T en la perpetuación de la AR y se sigue conociendo mal, desde hace tiempo se creía que la activación de los linfocitos T constituye un episodio clave de la patogenia. Para la activación satisfactoria de los linfocitos T, se precisan varias señales. Una de ellas es la presentación, a un receptor específico de los linfocitos T (TCR), de un antígeno unido a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), situadas en la superficie de células presentadoras. Si no se emite ninguna otra señal, el linfocito T deja de responder y acaba siendo eliminado por apoptosis. La interacción entre miembros de la familia B7 (CD80 o CD86) sobre las células presentadoras de antígenos y CD28 sobre los linfocitos T proporciona una señal coestimuladora importante (fig. 67.5). Otras interacciones clave entre las demás células presentadoras de antígeno y los linfocitos T están mediadas por la unión de la molécula de adhesión intercelular 1 al antígeno 1 asociado a la función leucocítica (LFA-1) de CD40 al ligando de CD40, de LFA-3 a CD2, y así sucesivamente. Tras la activación, los linfocitos T expresan la proteína 4 asociada a los linfocitos T citolíticos (CTLA-4), que interfiere en la interacción B7-CD28 y ayuda a que las células regresen a un estado quiescente.

Abatacept y AR

PUNTO CLAVE

El abatacept es una proteína de fusión humana que contiene la porción extracelular de CTLA-4 y el fragmento Fc de la IgG_1.

El abatacept es una proteína novedosa de fusión completamente humana, compuesta por la porción extracelular de CTLA-4 y el fragmento Fc de la IgG_1 humana (CTLA-4Ig). En diciembre de 2005, el abatacept se convirtió en el primer bloqueador de la coestimulación aprobado por la FDA para tratar a pacientes que habían padecido AR y una respuesta insuficiente a otros fármacos. El abatacept se une al CD80 y al CD86 de la superficie de las células presentadoras de antígenos, impidiendo que estas moléculas se fusionen con su ligando, el CD28, en los linfocitos T, con la inhibición consiguiente de su activación óptima. El abatacept reduce la proliferación *in vitro* de los linfocitos T e inhibe la producción de TNF, IFN-γ e IL-2. La CTLA-4Ig mostró una actividad prometedora en modelos de artritis



• **Fig. 67.5** Interacciones entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T. Para la activación satisfactoria de los linfocitos T, se precisan varias señales. Una de ellas consiste en la presentación a un receptor específico del linfocito T (TCR) de un antígeno unido a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), situadas en la superficie de células presentadoras de antígeno. Si no se emite ninguna otra señal, el linfocito T deja de responder y acaba siendo eliminado por apoptosis. Una señal coestimuladora importante la proporciona la interacción entre miembros de la familia B7 (CD80 o CD86), situados en las células presentadoras de antígenos, y CD28, ubicado en los linfocitos T. Después de su activación, el linfocito expresa la proteína 4 asociada a los linfocitos T citolíticos (CTLA-4), que interfiere en la interacción B7-CD28 y ayuda a que las células regresen a un estado quiescente.

de roedores inducida por colágeno, lo que animó a su evaluación en diversos estudios clínicos sobre personas con AR[74,75].

Ensayos clínicos

PUNTO CLAVE

El abatacept es un tratamiento eficaz para muchos tipos de pacientes con AR. La mayoría de los pacientes que obtienen una respuesta clínica en los primeros 6 meses mantienen una respuesta clínica sostenida, que puede incrementarse durante el tratamiento de hasta 2 años.

El abatacept se ha evaluado en diversos estudios de diseño doble ciego, controlado con placebo, en una serie de escenarios clínicos de adultos con AR activa. Estos escenarios comprendían la respuesta insuficiente a los FARME convencionales, como MTX, o a los inhibidores del TNF y, más recientemente, a pacientes con enfermedad temprana jamás expuestos a MTX. Además, se han notificado los datos de un estudio exploratorio de fase II diseñado para medir el efecto del bloqueo de la coestimulación sobre la progresión de la artritis inflamatoria temprana e indiferenciada para satisfacer los criterios de clasificación de la AR.

En un estudio piloto inicial, de fase IIa, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 3 meses de duración, se observó la eficacia del bloqueo de B7 para tratar los signos y síntomas de pacientes con AR reactiva, a pesar del tratamiento con, al menos, un FARME convencional[76]. En este estudio piloto se comparó el efecto de dos moduladores biológicos diferentes a la coestimulación con el de un placebo en infusión. Los dos biofármacos empleados fueron la CTLA-4Ig, que se une con una afinidad casi cuatro veces menor a CD86 que a CD80, y el belatacept, una CTLA-4Ig de segunda generación con dos aminoácidos mutados que confieren una mayor afinidad por CD86 respecto de la molécula precursora. El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20 en el día 85 dependió de la dosis; es decir, parece que las dos moléculas bloqueadoras de la coestimulación poseen eficacia clínica.

TABLA 67.2 Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas a las 24 semanas en los estudios AIM y ATTAIN

Estudio	Régimen farmacológico	ACR20	ACR50	ACR70
Fase IIb AIM[42]	Abatacept, 10 mg/kg, + metotrexato	60	37	17
	Metotrexato	35	12	2
Fase III AIM[45]	Abatacept, 10 mg/kg, + metotrexato	68	40	20
	Metotrexato	40	17	7
Fase III ATTAIN[46]	Abatacept, 10 mg/kg, + metotrexato	50	20	10
	Metotrexato	20	4	1

ACR, American College of Rheumatology; *AIM*, Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate; *ATTAIN*, Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders.

Estos datos se confirmaron en un estudio multicéntrico de la fase IIb sobre abatacept más MTX entre 339 pacientes con AR reactiva a pesar del tratamiento con MTX[77]. En este estudio se aleatorizó a los pacientes para que recibieran infusiones de placebo; abatacept, 2 mg/kg, o abatacept, 10 mg/kg en condiciones basales, a las 2 semanas, a las 4 semanas y luego cada mes durante 6 meses. Las respuestas ACR20 fueron obtenidas por el 60, el 41,9 y el 35,3% de los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg de abatacept, la dosis de 2 mg/kg de abatacept y el placebo, respectivamente. Al examinar la respuesta más rigurosa, ACR50, los porcentajes fueron el 36,5, el 22,9 y el 11,8%, respectivamente (tabla 67.2). En general, la mejoría de los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR resultó mayor en el grupo de 10 mg/kg que en el de 2 mg/kg. No se notificó la muerte, la neoplasia maligna o la infección oportunista de ningún paciente que hubiera recibido abatacept durante los 6 meses de tratamiento. Los pacientes del estudio de fase IIb continuaron recibiendo el tratamiento enmascarado durante 6 meses más y, en ese momento, mantenían la respuesta terapéutica. Entre quienes recibieron 10 mg/kg de abatacept, las tasas de respuesta ACR70, ACR50 y ACR20 alcanzaron el 21, el 42 y el 63%, respectivamente, en comparación con el 8, el 20 y el 36% entre quienes recibieron la infusión de placebo. Más aún, con la dosis más alta, las mejoras significativas de la función física y de la calidad de vida relacionada con la salud continuaron a lo largo de 1 año[78]. En los estudios de fase IIb, se advirtieron, a partir del día 90, diferencias estadísticamente significativas y cada vez mayores entre el grupo de MTX más abatacept (10 mg/kg) y el grupo de MTX más placebo. Al alcanzar 1 año de tratamiento, el 34,8% de los pacientes que recibieron abatacept más MTX habían alcanzado una remisión en la DAS-28 (<2,6), frente al 10,1% de los tratados con MTX más el placebo (P <0,001)[78]. Los pacientes que completaron la fase doble ciego durante 12 meses podían entrar en una fase de prolongación de larga duración, en la que todos los participantes recibían MTX más 10 mg/kg de abatacept. En el año 3, los pacientes tratados con abatacept habían experimentado una mejoría superior al 70% en el número de articulaciones tumefactas y dolorosas y, aproximadamente, una mejoría del 50% en el dolor y la función física[79]. Los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

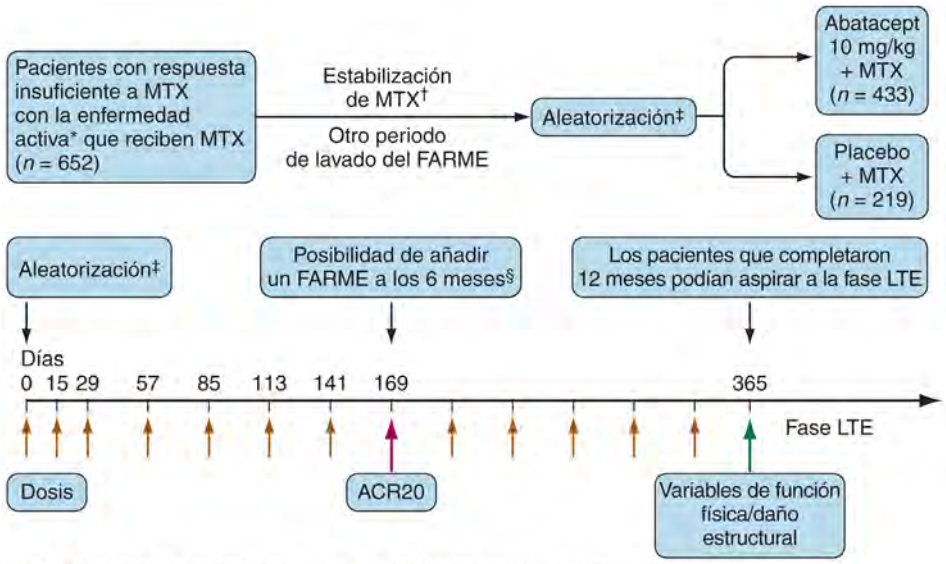
que recibieron infusiones de placebo durante la fase doble ciego y que cambiaron después al abatacept durante la prolongación de larga duración alcanzaron enseguida una eficacia equivalente a la de los tratados en todo momento con abatacept.

Se han publicado los datos de dos amplios estudios de fase III con abatacept en diferentes poblaciones con AR. En el estudio Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate (AIM) se examinó a una población de pacientes resistentes al MTX. Este estudio se diseñó para analizar mejor la seguridad y la eficacia clínica del abatacept más el MTX, así como su efecto sobre la progresión radiológica[80]. En el otro estudio de fase III, Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders (ATTAIN)[81], el objetivo consistió en determinar si el abatacept resultaba un tratamiento seguro y eficaz para pacientes con AR y una respuesta nula al tratamiento anti-TNF previo.

En el estudio AIM, se asignaron al azar placebo o una dosis fija de abatacept (aproximadamente, 10 mg/kg) en los días 1, 15 y 29 y, luego, cada 4 semanas a lo largo de 1 año a 652 pacientes con AR que no habían respondido satisfactoriamente al MTX; todos los pacientes continuaron recibiendo el tratamiento de fondo con MTX[80]. Los dos grupos de pacientes manifestaban una elevada actividad basal de la enfermedad, con una DAS-28 de 6,4. Los pacientes que recibieron abatacept mejoraron más en todos los criterios de respuesta ACR a los 6 y 12 meses que los tratados con el placebo (v. tabla 67.2). Con resultados parecidos a los del estudio de la fase IIb, la asociación de abatacept más MTX indujo una remisión en la DAS-28 (<2,6) del 14,8% de los pacientes a los 6 meses y del 23,8% a los 12 meses, frente al 2,8 y el 1,9% de los tratados con MTX más placebo en los tiempos correspondientes (P <0,001). La función física del 63,7% del grupo de abatacept más MTX mejoró de forma importante, frente a la del 39,3% del grupo de placebo más MTX (P <0,001). Además, los pacientes tratados con la combinación de abatacept y MTX experimentaron una progresión más lenta del daño estructural medio (1,2 puntos mTSS a lo largo de 1 año), en comparación con el MTX solo (2,3 puntos mTSS)[80]. Curiosamente, al evaluar las variables clínicas convencionales, como la respuesta EULAR, los datos revelaron que, con abatacept, se alcanza una meseta de eficacia clínica entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento. Sin embargo, si se aplican medidas más rigurosas para el análisis, como el tiempo hasta una DAS baja (DAS-28 <3,2) o el tiempo hasta una DAS baja sostenida, no se advierte ninguna meseta de eficacia durante los 12 primeros meses, lo que denota un beneficio clínico continuado del abatacept más el MTX[82].

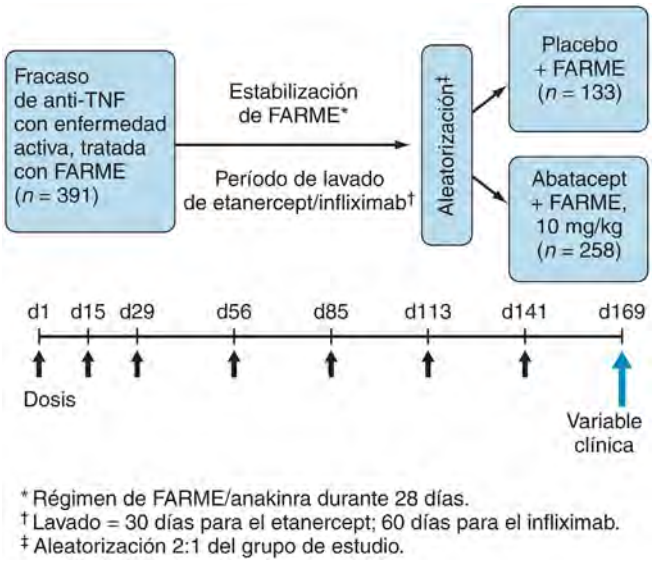
Los pacientes que terminaron la fase doble ciego del estudio AIM de 12 meses podían entrar en una fase de prolongación de larga duración, en la que todos los participantes recibieron MTX más abatacept, en una dosis fija de, aproximadamente, 10 mg/kg cada 4 semanas (fig. 67.6). Las reducciones clínicas relevantes de la actividad de la enfermedad se mantuvieron a lo largo de 2 años, junto con una mejora de la sensación subjetiva de bienestar, evaluada por medio de los resultados notificados por los pacientes[83]. Más todavía, la inhibición del daño estructural de las articulaciones, medido con una radiografía simple, también se mantuvo; el efecto del abatacept al cabo de 2 años resultó considerablemente mayor que al cabo de 1 y, en el segundo año de tratamiento, se observó una progresión radiológica mínima[84].

Un tercer estudio sobre enfermos con una respuesta insuficiente al MTX permitió evaluar dos biofármacos en un solo ensayo. El estudio ATTEST (abatacept o infliximab frente a placebo, estudio de tolerabilidad, eficacia y seguridad para el tratamiento AR), controlado con placebo y con una referencia activa, pese a no contar con poder para detectar la superioridad, aportó información sobre los perfiles relativos de eficacia y seguridad del abatacept y el infliximab frente al placebo en una misma población[85]. Pacientes con una respuesta insuficiente al MTX se aleatorizaron (3:3:2) a abatacept (dosis aprobada), a infliximab (3 mg/kg) o a placebo manteniendo el tratamiento previo con MTX. En el mes 6, los pacientes del grupo con placebo cambiaron al abatacept y los grupos de infliximab y abatacept continuaron hasta que se cumplió el año, conservándose el enmas-



*≥10 articulaciones tumefactas (sobre 66 articulaciones), ≥12 puntos dolorosos (sobre 68 articulaciones) y CRP ≥1,0 mg/dl y ≥3 meses con MTX ≥15 mg/semana.
†Dosis estable de MTX durante >1 mes antes del reclutamiento.
‡Aleatorización 2:1 al grupo de estudio.
§Sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro.

● **Fig. 67.6** Diseño del estudio Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate (AIM) de fase III. *ACR,* American College of Rheumatology; *CRP,* proteína C reactiva; *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; *LTE,* prolongación de larga duración; *MTX,* metotrexato.



● **Fig. 67.7** Diseño del estudio Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders (ATTAIN) de fase III. *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; TNF, factor de necrosis tumoral. (Tomado de Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 353:1114-1123, 2005.)

caramiento. La variable principal de este estudio, la reducción de la DAS-28 (VSG) en el mes 6 con abatacept, se satisfizo en comparación con el placebo; la reducción media alcanzó −2,53 frente a −1,48 (P <0,001), respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una actividad baja de la enfermedad y la remisión de la DAS-28 también resultaron mayores con abatacept. Las mejorías en las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en el mes 6 resultaron mucho mayores, en comparación con la del placebo, tanto con abatacept como con infliximab. El inicio de la respuesta ACR20 fue, por lo general, más rápido con el infliximab que con el abatacept, pero las respuestas, antes de terminar el mes 3, se parecían entre sí. Al cabo de 1 año, los pacientes tratados con abatacept e infliximab mostraban reducciones de la DAS-28 (VSG) de −2,88 y −2,25, respectivamente, y las respuestas ACR se habían mantenido desde el mes 6 con abatacept, pero no con el infliximab.

En el estudio ATTAIN de fase III se evaluó el tratamiento con abatacept de 391 pacientes con enfermedad activa que recibieron FARME convencionales o anakinra y que no habían respondido suficientemente a un tratamiento con etanercept, infliximab o ambos, en las dosis aprobadas, durante 3 meses, como mínimo[81]. El tratamiento anti-TNF se suspendió en el momento del reclutamiento, si no se había retirado antes. Después de un periodo de lavado, se asignaron de manera aleatoria la misma dosis fija de abatacept (aproximadamente, 10 mg/kg) o un placebo en una relación de 2:1 (fig. 67.7). Los pacientes que recibieron abatacept manifestaron una mejoría considerablemente mayor de todos los criterios de respuesta ACR a lo largo de 6 meses (v. tabla 67.2) que los tratados con el placebo (respuesta ACR20: el 50,4 frente al 19,5%; P <0,001; respuesta ACR50: el 20,3 frente al 3,8%; P <0,001, y respuesta ACR70: el 10,2 frente al 1,5%; P = 0,003) (tabla 67.3). Además, el 10% de los pacientes que recibieron abatacept alcanzaron una remisión de la DAS-28 frente a solo el 1% de quienes recibieron infusiones de placebo más FARME. Las respuestas ACR20 ocurrieron con independencia de que el paciente se hubiera expuesto con anterioridad a etanercept, a infliximab o a ambos tratamientos anti-TNF sin una respuesta satisfactoria. La mejoría de la función física también aumentó de forma importante en el grupo de abatacept (el 47 frente al 23%). La incidencia de infecciones se elevó algo más en el grupo de abatacept que en el del placebo, pero no se apreció ninguna infección concreta con una frecuencia claramente mayor, y la intensidad de las infecciones se asemejó en ambos grupos. No se detectaron diferencias importantes en el número de pacientes que abandonaron el tratamiento como consecuencia de una infección ni en la incidencia de infecciones graves.

Todos los pacientes que terminaron la fase doble ciego del estudio ATTAIN, de 6 meses, podían pasar a una fase de prolongación de larga duración (1 año), durante la cual todos los pacientes recibieron una dosis mensual fija de abatacept, además de, al menos, un FARME convencional[86]. Entre los 258 pacientes aleatorizados para recibir abatacept durante la fase doble ciego, 223 terminaron 6 meses de tratamiento y 218 ingresaron en la prolongación duradera. De ellos, 168 finalizaron 18 meses de tratamiento. Las respuestas ACR20 observadas al final de la fase doble ciego resultaron sostenidas durante la fase de prolongación de 1 año y el porcentaje de pacientes que alcanzaron las respuestas ACR50 y ACR70 más rigurosas se elevó hasta el 35 y el 18%, respectivamente, a los 18 meses. Aún más, el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de remisión de la DAS-28 se duplicó hasta el 22,5% al final del periodo de prolongación. De manera análoga, entre todos los pacientes inicialmente tratados con abatacept y FARME que ingresaron en la fase de prolongación de larga duración, el descenso medio de la DAS-28 desde el periodo basal hasta el final de la fase doble ciego fue −1,99; al concluir los 18 meses, la reducción media del valor basal era de −2,81. En la fase doble ciego, los pacientes asignados a las infusiones de placebo más FARME experimentaron una reducción media de la DAS-28 de −0,93; al término de la prolongación de larga duración y tras cruzar con las infusiones de abatacept, el descenso del valor basal supuso −2,72[87]. Estos datos subrayan, de nuevo, la respuesta clínica sostenida, pero relativamente lenta y gradual, que se observa durante el tratamiento con abatacept.

El segundo estudio efectuado con pacientes con respuesta insuficiente a la inhibición del TNF era un estudio abierto de fase IIIb/IV, de 6 meses. El estudio Abatacept Researched in Rheumatoid arthritis patients with an Inadequate anti-TNF response to Validate Effectiveness (ARRIVE) fue el primero, en el que se examinó la toxicidad del abatacept en pacientes que habían cambiado directamente el tratamiento con un inhibidor del TNF sin efectuar lavado, pauta que podría tener mayor interés clínico para la práctica cotidiana[88]. Los pacientes reclutados en este estudio presentaban una actividad elevada de la enfermedad al comienzo y una respuesta insuficiente a un número de hasta tres inhibidores del TNF; dicha respuesta insuficiente se podía deber a razones de eficacia, toxicidad o tolerabilidad. Se eligió a los pacientes incluso si presentaban un resultado positivo en la prueba del derivado proteínico purificado. El abatacept se podía administrar en monoterapia (solo entre los reclutados en EE. UU.) y no se limitó el FARME de fondo de los pacientes a ningún fármaco concreto. De manera análoga, se obtuvieron mejorías clínicas relevantes de la actividad de la enfermedad, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, al margen de que hubiera un periodo de lavado. Los análisis *a posteriori* revelaron que, desde el punto de vista cuantitativo, un número mayor de pacientes que no habían respondido antes a un inhibidor del TNF alcanzaron una remisión de la DAS-28 y una actividad baja de la enfermedad, en comparación con quienes no habían respondido a dos o más inhibidores del TNF.

Se cree que la activación de los linfocitos T es un episodio iniciador de la cascada inmunitaria en la AR, por lo que el bloqueo de la coestimulación debería proporcionar beneficios desde las primeras etapas evolutivas del síndrome, con independencia del o de los antígenos desencadenantes. El estudio con abatacept de 2 años para evaluar la remisión y la progresión de la lesión articular entre personas con AR erosiva temprana, no expuestas previamente a MTX (AGREE), se componía de un periodo de doble ciego de 12 meses, seguido de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 67.3 Comparación de la inhibición del TNF frente a otros biofármacos (abatacept frente a adalimumab) (estudio AMPLE)

Régimen de tratamiento	Número total de pacientes	Número de pacientes con una respuesta insuficiente a MTX	Porcentaje de pacientes con una respuesta insuficiente a MTX
Abatacept s.c. + MTX	318	206	64,8
Adalimumab + MTX	328	208	63,4

La diferencia estimada (IC del 95%) entre los grupos resultó de 1,8 (–5,6; 9,2); análisis por intención de tratar, confirmado en la población conforme al protocolo.

MTX, metotrexato.

Modificado de Weinblatt ME, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 65(1):28-38, 2013.

periodo abierto de 12 meses[89]. La idoneidad se basó en una duración corta de la enfermedad, la presencia de factores pronósticos desfavorables, como los valores altos de CRP, los signos radiológicos de erosión y la seropositividad para el RF o los ACPA. Se aleatorizó a los pacientes en una relación 1:1 para que recibieran abatacept más MTX (n = 256) o MTX solo (n = 253) durante los primeros 12 meses[89]. A partir del primer año, todos los pacientes recibieron abatacept más MTX en régimen abierto. Las covariables principales fueron la remisión definida en la DAS de 28 articulaciones (DAS-28) y la progresión radiológica del daño articular en el primer año.

Un número considerablemente mayor de los enfermos tratados con abatacept más MTX obtuvo una remisión definida según la DAS-28 (CRP), así como respuestas ACR50 y ACR70 en el primer año, y la diferencia entre los grupos de tratamiento fue significativa antes del mes 2. A lo largo de 1 año, el 27,3% de los pacientes tratados con abatacept más MTX, frente al 11,9% de los tratados con MTX solo (P <0,001), habían experimentado una respuesta clínica importante (ACR70 mantenida durante 56 meses consecutivos)[89]. Además, se consignaron mejorías significativas de la función física en el primer año entre los pacientes tratados con abatacept más MTX, en comparación con los tratados con MTX solo[89]. Las mejoras en la actividad de la enfermedad y en las respuestas ACR se mantuvieron o mejoraron a lo largo del segundo año entre aquellos que continuaron recibiendo abatacept más MTX: el 55,2% lograron una remisión en el segundo año[90]. Las variaciones en la puntuación mTSS de Genant y de erosiones desde el periodo basal hasta el año resultaron considerablemente más bajas entre los pacientes no expuestos previamente al MTX que fueron asignados al grupo de abatacept más MTX[89]. Por otro lado, se observó una inhibición creciente de la progresión en el segundo año, respecto al primer año, entre los pacientes asignados desde el principio al grupo de abatacept[91]. Entre quienes recibieron, desde el principio, MTX solo, la progresión del daño estructural se redujo en el segundo año, respecto al primer año, después de añadir abatacept[90]. No obstante, la progresión global del daño estructural en el segundo año continúa siendo mayor entre estos pacientes, en comparación con quienes habían recibido abatacept desde el periodo basal[90].

La posibilidad de iniciar pronto el tratamiento con abatacept para retrasar la progresión hasta que se cumplieran los criterios de clasificación de la AR de las personas con una artritis inflamatoria inicial indiferenciada, con positividad para ACPA, y sinovitis clínica de dos o más articulaciones se investigó en un estudio exploratorio de fase II, de 2 años, conocido como ADJUST (estudio con abatacept para determinar la eficacia en la prevención del desarrollo de AR de pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada)[92]. Después de 6 meses de tratamiento doble ciego y aleatorizado (1:1) con abatacept, en la dosis aprobada de, aproximadamente, 10 mg/kg (n = 28), o un placebo (n = 28), se suspendió el tratamiento con abatacept. Al cabo de 1 año se evaluó el porcentaje de pacientes que habían desarrollado AR según los criterios ACR de 1987 o abandonado por falta de eficacia. Cuando se suspendió el tratamiento con abatacept a los 6 meses, permanecían en el estudio 22 y 17 pacientes tratados con abatacept y con placebo, respectivamente, por cuanto no habían cumplido los criterios de clasificación de AR; al cabo de 2 años, 7 y 4 pacientes tratados con abatacept y con placebo, respectivamente, continuaban el estudio. Desde el punto de vista cuantitativo, la AR apareció en más pacientes tratados con placebo que en los tratados con abatacept durante 1 año (el 66,7 frente al 46,2%), si bien los intervalos de confianza se solapaban. Los estudios radiológicos demostraron un efecto inhibitorio de la progresión del daño estructural en el mes 6, que se mantuvo durante 6 meses después de la retirada del tratamiento; se advirtió una tendencia similar en la osteítis, erosión y sinovitis evaluadas mediante RM[92]. El tratamiento con abatacept se acompañó, además, de descensos en los valores de ACPA que persistieron después de retirar el fármaco activo. En el momento del reclutamiento, la duración de los síntomas de los pacientes era breve y, aunque no cumplían los criterios de AR de la ACR de 1987, más de la mitad presentaban signos de una o más erosiones; es decir, era probable que sufrieran una AR incipiente. Estos datos se deben interpretar a la luz de este contexto.

La buena aceptación de la vía subcutánea entre los pacientes, entre todas las posibilidades de liberación parenteral, ha alentado estudios para examinar la eficacia y la seguridad del abatacept por vía subcutánea, actualmente disponible en una formulación para administración subcutánea, que consiste en una dosis fija de 125 mg, administrada una vez por semana. Se han efectuado seis estudios clínicos sobre pacientes con AR tratada con la formulación subcutánea; entre ellos, ACQUIRE (un estudio de búsqueda de dosis de fase II para comparar la eficacia de las formulaciones intravenosa y subcutánea)[93], ALLOW (un estudio de retirada-reanudación sobre la inmunogenicidad con abatacept por vía subcutánea más MTX frente a MTX)[94], ACCOMPANY (un estudio de inmunogenicidad con abatacept por vía subcutánea más MTX frente a abatacept por vía subcutánea)[95], ATTUNE (un estudio de cambio de la vía intravenosa a la subcutánea)[96] y AMPLE (un estudio comparativo directo de abatacept por vía subcutánea más MTX frente a adalimumab más MTX)[97]. Todos estos estudios revelan un perfil de eficacia y seguridad comparable al obtenido con la administración intravenosa clásica. En concreto, se ha demostrado que la dosis fija del medicamento logra una concentración sérica comparable a la obtenida con el régimen intravenoso adaptado al peso y que más del 90% de los pacientes consiguen concentraciones terapéuticas.

El estudio AMPLE (comparación entre abatacept y adalimumab en pacientes de AR con MTX como tratamiento de fondo, no expuestos previamente a biofármacos) merece, en concreto, más comentarios. Con un diseño de no inferioridad, el estudio de fase III AMPLE fue el primer estudio comparativo directo de pacientes con AR capaz de comparar FARME biológicos, sobre un tratamiento de fondo con MTX, en personas con una respuesta insuficiente al MTX y ninguna exposición previa a los FARME biológicos. Se reclutó a personas con AR activa, resistente al MTX, que no habían sido expuestas a ningún biofármaco. En total, se aleatorizaron dosis semanales de 125 mg de abatacept por vía subcutánea, sin ninguna dosis intravenosa de carga, más MTX e inyecciones semanales de placebo a 318 personas y adalimumab bisemanal más MTX con inyecciones semanales de placebo a 328. Puesto que no se pudieron obtener jeringuillas no etiquetadas de adalimumab, el estudio se diseñó con enmascaramiento simple, aplicando un protocolo riguroso, que incluía a un asesor ciego en cada centro de reclutamiento.

En el estudio AMPLE se observó una eficacia del abatacept por vía subcutánea comparable a la del adalimumab, sobre un tratamiento de fondo con MTX, a juzgar por la variable dependiente principal: la respuesta ACR20 al cabo de 1 año; el abatacept por vía subcutánea no resultó inferior al adalimumab (el 64,8 frente al 63,4%). Más aún, todas las medidas de eficacia, entre ellas las respuestas ACR20, ACR50, ACR70 y DAS-28 (CRP), así como la inhibición de la progresión radiológica, mostraron respuestas y cinéticas parecidas. Las variables de seguridad se mostraron similares, con algunas diferencias, como número menor de abandonos por efectos adversos, incluidos los graves, en el grupo de abatacept por vía subcutánea. Las reacciones en el lugar de inyección también ocurrieron muchas menos veces en las personas que recibieron abatacept por vía subcutánea. Estos datos confirman la impresión clínica de que, de todas las terapias actuales con biofármacos, el abatacept es el de mejor tolerabilidad y seguridad. Curiosamente, en el AMPLE, la positividad de base anti-CCP2 se asociaba a una mejor respuesta para abatacept y adalimumab. Sin embargo, los pacientes con concentraciones de anticuerpos anti-CCP2 de base más altas obtenían mejores respuestas clínicas con abatacept que los pacientes con concentraciones más bajas, una asociación que no se ha observado con adalimumab[98].

Toxicidad

PUNTOS CLAVE

El abatacept posee una toxicidad aceptable para todas las poblaciones de pacientes con AR.

El abatacept se administra en infusión intravenosa de 30 min, generalmente sin complicaciones, o en una inyección subcutánea fija, una vez por semana, que se tolera con una bajísima frecuencia de reacciones en el lugar de inyección.

En general, las evaluaciones de seguridad en los estudios clínicos con abatacept han mostrado una incidencia global comparable de efectos adversos y de efectos adversos graves entre las personas tratadas con abatacept o con placebo. La seguridad del tratamiento prolongado con abatacept ha sido constatada y la incidencia de la totalidad de efectos adversos, incluidos los graves, se mantiene estable hasta 7 años[99].

Se ha realizado un análisis de seguridad con los datos agrupados de los estudios clínicos sobre abatacept hasta diciembre de 2007, en el que se incluyó a 4.150 pacientes expuestos al abatacept. Esto supone una exposición de 10.365 pacientes-años, con un periodo medio de exposición de 2,5 años[99]. En general, la incidencia de infecciones graves resultó baja, aunque fue más elevada en los pacientes tratados con abatacept que en los que recibieron placebo durante 1 año (infecciones graves: 3,47 frente a 2,41 episodios/100 pacientes-años, respectivamente). Los registros de las tasas anuales de incidencia de infecciones graves no parecen mostrar ningún aumento de este riesgo con el paso del tiempo. Las causas más habituales de ingreso hospitalario por infección fueron la neumonía, la bronquitis, la celulitis y la infección urinaria. Las infecciones oportunistas ocurrieron rara vez en este grupo combinado; se observaron los siguientes episodios por 100 pacientes-años de tratamiento: infección por *Mycobacterium tuberculosis,* 0,06 episodios; aspergilosis, 0,02; blastomicosis, 0,01, e infección sistémica por *Candida,* 0,01[99].

La incidencia de neoplasias malignas (excluido el cáncer no melanomatoso de la piel) durante los periodos de tratamiento doble ciego se comunicó como 0,59 episodios/100 pacientes-años entre los tratados con abatacept frente a 0,63 episodios/100 pacientes-años entre los tratados con el placebo. Esta reducida tasa de incidencia no se elevó con el aumento de la exposición. En concreto, la tasa de incidencia fue de 0,24 cánceres de pulmón y 0,06 linfomas/100 pacientes-años durante el periodo doble ciego y de 0,16 cánceres de pulmón y 0,07 linfomas/100 pacientes-años durante el periodo acumulativo. Para interpretar mejor los datos de riesgo de neoplasia maligna, se compararon las tasas de incidencia observadas en los estudios con abatacept con las documentadas en cinco grupos observacionales de pacientes con AR, que no se habían expuesto con anterioridad a biofármacos y que tomaban FARME no biológicos. Las tasas estandarizadas de incidencia en los grupos observacionales oscilaron entre 0,4 y 1,06; en los pacientes tratados con abatacept, no pareció que el riesgo de cáncer de pulmón aumentara, pues las tasas de incidencia estandarizadas oscilaron entre 0,65 y 1,84. El riesgo de linfoma para los pacientes tratados con abatacept se asemejó, en principio, al de los pacientes con AR no expuestos previamente a biofármacos; las tasas estandarizadas de incidencia fluctuaron entre 0,60 y 1,23[99]. Según los datos combinados de los periodos de tratamiento doble ciego, el 1,4% de los pacientes tratados con abatacept y el 0,8% de los tratados con placebo experimentaron fenómenos de autoinmunidad, la mayoría de intensidad leve o moderada; el episodio notificado con más frecuencia fue la psoriasis, con tasas de 0,53 y 0,56 episodios/100 pacientes-años durante los periodos doble ciego y acumulativo, respectivamente.

En la práctica clínica es habitual el uso de FARME convencionales en regímenes combinados, por la creencia de que aportan beneficios adicionales de eficacia sin el inconveniente de una toxicidad inaceptable. En el estudio Abatacept Study of Safety in Use with other RA therapies (ASSURE) se examinó si estos mismos principios rigen para el uso de abatacept[100]. En este estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, se investigó la seguridad de la adición de infusiones de abatacept o placebo a un régimen terapéutico de fondo administrado durante 3 meses como mínimo y consistente en, al menos, uno de los FARME no biológicos o biológicos tradicionales actualmente aprobados para AR. Se aleatorizó a un total de 1.456 pacientes (2:1) a una dosis fija de abatacept de, aproximadamente, 10 mg/kg por intervalo de peso o a placebo.

En este estudio se efectuaron una serie de observaciones interesantes. Al examinar al grupo en su conjunto, el porcentaje de efectos adversos graves en cada grupo de tratamiento fue similar: el 13% con abatacept y el 12% con placebo. La tasa de abandonos por efectos adversos resultó del 5% en el grupo de abatacept y del 4% en el grupo con placebo. Como era de esperar por los estudios previos, las infecciones graves sucedieron más veces en el grupo de abatacept (2,9%) que en el del placebo (1,9%). Se produjeron cinco muertes en el grupo de abatacept y cuatro en el de placebo; se consideró que ninguna de las muertes, salvo una de cada grupo, guardaba relación con el medicamento bajo estudio. Todas las muertes se produjeron en pacientes sin un tratamiento de fondo concomitante con biofármacos. Sin embargo, el subanálisis de los datos, basado en si los pacientes recibían terapia de fondo biológica o no biológica, mostró que los efectos adversos graves fueron el doble en el subgrupo que recibió abatacept más otro biofármaco (22,3%) que en los demás subgrupos (12,5%).

Una observación especialmente interesante de este estudio fue el aumento del número de infecciones graves al combinar abatacept con otras terapias biológicas (el 5,8 frente al 1,6% del subgrupo que recibió terapia biológica de fondo más infusiones de placebo). Más aún, parece que los beneficios clínicos del abatacept son menores en los pacientes que reciben una terapia biológica de fondo que en los que reciben FARME no biológicos de fondo. No se notificó ningún caso de linfoma, trastornos desmielinizantes ni tuberculosis.

Los hallazgos del estudio ASSURE fueron similares a los de un estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de menor tamaño. En dicho ensayo clínico de fase IIb, se investigaron la eficacia y la seguridad de la adición de infusiones de abatacept (2 mg/kg) durante 1 año a pacientes con, al menos, 8 de 66 articulaciones tumefactas y 10 de 68 articulaciones dolorosas, a pesar de un tratamiento trimestral mínimo con 25 mg de etanercept por vía subcutánea, dos veces por semana[101]. La combinación de biofármacos proporcionó un beneficio clínico escaso, comparada con el etanercept y las infusiones de placebo, pero aumentó el porcentaje de pacientes que presentaron

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

efectos adversos graves (el 16,5 frente al 2,8%) e infecciones graves (el 3,5 frente al 0%). Sobre la base de estas observaciones, no se recomienda la combinación de abatacept con otros biofármacos.

Están empezando a aparecer datos sobre la eficacia comparativa, la seguridad y la cinética de la respuesta al anticuerpo anti-TNF infliximab y al abatacept[102]. En un estudio doble ciego de 1 año se aleatorizaron abatacept, en una dosis aproximada de 10 mg/kg cada 4 semanas (156 pacientes); infliximab, en dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas (165 pacientes), o placebo, cada 4 semanas (110 pacientes) a pacientes con AR y una respuesta insuficiente al MTX (DAS-28 basal medio de 6,8) y ningún tratamiento anti-TNF previo. Los pacientes asignados a placebo cambiaron a abatacept al cabo de 6 meses, pero no fueron incluidos en los análisis de 1 año. Al concluir los 6 primeros meses, la frecuencia de los efectos adversos graves fue el 5,1, el 11,5 y el 11,8% con abatacept, infliximab y placebo, respectivamente. En este mismo orden, la frecuencia de los efectos adversos agudos relacionados con la infusión fue el 5,1, el 18,2 y el 10%. Durante el periodo de 1 año, las infecciones declaradas como efectos adversos graves sucedieron más veces con infliximab (8,5%) que con abatacept (1,9%). Estas infecciones incluyeron dos casos de tuberculosis, ambos en pacientes tratados con infliximab. Si se analizan estos datos a la luz de la respuesta clínica expuesta con anterioridad, tanto este como otros estudios subrayan el plazo relativamente largo hasta la respuesta clínica máxima del abatacept, en comparación con el bloqueo del TNF; la eficacia aumenta más allá de los 6 meses. Estos estudios también apuntan la posibilidad de un perfil de beneficio-riesgo favorable a lo largo de 1 año. Será fundamental averiguar si estos alentadores primeros datos de seguridad se mantienen durante un plazo más largo.

Curiosamente, la tasa de incidencia de las infecciones graves observadas con abatacept se sitúa en el extremo inferior del intervalo notificado para los pacientes con AR tratados con otros biofármacos. En resumen, los datos integrados de la seguridad a largo plazo de hasta ocho estudios con abatacept, que suponen una exposición superior a 10.000 pacientes-años, confirman que, en conjunto, el abatacept ofrece un perfil favorable de seguridad, acorde con las observaciones de la breve experiencia en todas las poblaciones con AR estudiadas, sin que se hayan detectado problemas clínicos importantes de toxicidad durante la exposición a largo plazo. Una reciente revisión Cochrane respalda esta conclusión[103].

Importancia actual

PUNTO CLAVE

El abatacept constituye una opción biológica para pacientes con AR y respuesta insuficiente a los inhibidores del TNF, si bien los datos recientes sugieren que el perfil de beneficio-riesgo del abatacept podría mejorarse si se introduce antes dentro del paradigma terapéutico.

El abatacept se puede usar como monoterapia o junto con FARME distintos de los inhibidores del TNF. No se recomienda su uso concomitante con inhibidores de la IL-1 o del TNF. Los alentadores datos de los estudios clínicos confirman que el abatacept, al igual que el rituximab, es una valiosa pieza del arsenal terapéutico para pacientes con AR y respuesta insuficiente al bloqueo del TNF. El abatacept ofrece una ventaja especial frente a los biofármacos de administración intravenosa en la AR, porque se tolera muy bien y se administra con rapidez, y los problemas debidos a la infusión ocurren pocas veces. La formulación subcutánea recientemente introducida se suma al abanico de modalidades y proporciona una liberación cómoda en función de las preferencias y circunstancias del paciente. No obstante, la respuesta clínica y los beneficios radiológicos del abatacept resultan, al parecer, mayores entre los pacientes no tratados anteriormente con MTX que entre quienes fracasaron con el MTX u otro FARME. Aparentemente, los enfermos con un fracaso previo al MTX muestran una respuesta clínica mayor que aquellos con un fracaso de los inhibidores del TNF. Además, los datos del estudio de fase III AMPLE, en el que se probó que la eficacia del abatacept más MTX no era inferior a la del adalimumab más MTX, a juzgar por los síntomas y los signos, así como por la inhibición comparable de la progresión del daño estructural, sugieren que los mejores resultados clínicos del abatacept se pueden alcanzar si se administra antes de lo que era habitual cuando se comercializó por primera vez para uso clínico. De hecho, desde la reciente disponibilidad de la formulación subcutánea, el abatacept está gozando cada vez de más popularidad como primera opción de tratamiento biológico, bien tolerada y con una relación beneficio-riesgo favorable. Todavía no está claro que sustituir un inhibidor del TNF por abatacept o rituximab, a partir de una respuesta clínica insuficiente, pueda modificar la enfermedad. Otros factores que posiblemente influirán en el uso futuro y el papel relativo de los biofármacos en la clínica son aspectos adicionales como la seguridad a largo plazo, el análisis comparativo del coste-efectividad y la comodidad percibida de la administración intravenosa o subcutánea.

Implicaciones para comprender la patogenia de la artritis reumatoide

PUNTOS CLAVE

La eficacia clínica del abatacept para personas con AR valida la importancia de la coestimulación en la patogenia.

La inhibición de la coestimulación modula la producción de una serie de citocinas proinflamatorias.

La eficacia clínica del abatacept para un porcentaje de pacientes con AR implica la existencia de coestimulación en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, el abatacept podría mediar en los efectos inmunodepresores de la AR a través de mecanismos diferentes. En una articulación con AR, el bloqueo del acceso de CD28 a CD80 o CD86 podría revestir escasa importancia, puesto que los linfocitos T de memoria, que predominan en la membrana sinovial inflamada, dependen bastante poco de esta vía[104]. En la membrana sinovial, la inducción de tolerancia en células presentadoras de antígeno podría constituir un mecanismo más relevante. La unión del CD80 o del CD86 en las células presentadoras de antígenos a la CTLA-4Ig inicia una «señal inversa», que induce el catabolismo del triptófano e inhibe la presentación antigénica. Los linfocitos T indiferenciados se localizan, sobre todo, en el tejido linfático y el bloqueo de la interacción CD28-CD80/CD86 en los ganglios linfáticos podría reducir la estimulación previa de los linfocitos T y la producción de linfocitos T autorreactivos. Curiosamente, se ha señalado que los pacientes con AR tienen un número más alto de linfocitos T negativos para CD28[105]. Además, el grado de expresión de CD28 se reduce considerablemente en todos los linfocitos T indiferenciados y en los linfocitos T $CD4^+$, T $CD28^+$ de memoria, fenómeno relacionado con la sobreproducción del TNF[106]. Una probable consecuencia de la expresión escasa de CD28 en la superficie celular es que el abatacept podría bloquear más fácilmente la interacción de CD80 y CD86 con estos linfocitos T.

Los beneficios clínicos y radiológicos de la administración de abatacept a personas con AR ilustran la importancia de la vía coestimuladora para la activación de los linfocitos T y la ampliación subsiguiente de la cascada inflamatoria, incluidas las vías que fomentan la destrucción tisular[107]. El efecto modulador del bloqueo de la coestimulación sobre la expresión de una serie de genes inflamatorios por el tejido sinovial se ha demostrado mediante estudios de PCR cuantitativa y la evaluación de biopsias sinoviales de pacientes con AR reactiva que recibieron tratamiento con abatacept y que no habían respondido antes a inhibidores del TNF[108]. Además, en muestras de biopsia se observó una reducción

pequeña y, en gran medida, no significativa del contenido celular tras el tratamiento con abatacept, lo que sugiere que la inhibición de la coestimulación reduce el estado inflamatorio de la membrana sinovial sin alterar la homeostasis celular.

Abatacept en otras enfermedades reumáticas

PUNTO CLAVE

El abatacept se usa en clínica para tratar la AR, la artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis psoriásica.

Además de estar aprobado para el tratamiento de la AR activa, el abatacept también está aprobado para otras dos indicaciones. En primer lugar, la combinación de abatacept más MTX está indicada para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular con actividad moderada o intensa de niños de 6 o más años con respuesta insuficiente a otros FARME, incluido, como mínimo, un inhibidor del TNF. En segundo lugar, al abatacept en monoterapia o combinado con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos con una respuesta insuficiente a un tratamiento previo con FARME, y en los que no se necesita una terapia sistémica adicional para las lesiones psoriásicas cutáneas.

Los resultados de un estudio clínico multicéntrico de 12 meses no indicaron ningún beneficio terapéutico del abatacept sobre placebo entre pacientes con LES sin riesgo de muerte. En concreto, el abatacept no impidió los nuevos brotes de la enfermedad de pacientes con LES, a quienes se redujo paulatinamente la dosis de glucocorticoides, de acuerdo con un análisis en que se agruparon los brotes leves, moderados e intensos. Los efectos adversos graves resultaron más numerosos en el grupo de abatacept (el 19,8 frente al 6,8%). A pesar de que no se alcanzaron las variables principal y secundaria, se detectó una mejoría de algunas medidas exploratorias[109]. Se están efectuando estudios en la diabetes de tipo 1 y en la enfermedad inflamatoria intestinal.

El abatacept se utilizó en un estudio abierto de fase I, de búsqueda de dosis, de 26 semanas de duración, sobre la psoriasis vulgar[110]. Después de administrar cuatro infusiones de abatacept, 20 de 43 pacientes con psoriasis vulgar estable experimentaron una mejoría sostenida de, al menos, el 50% en la actividad clínica de la enfermedad. La mejoría clínica se acompañó de una reducción cuantitativa de la hiperplasia epidérmica, que se correlacionó con un descenso cuantitativo de linfocitos infiltrados en la piel. Sin embargo, no se observó un aumento claro de la tasa de apoptosis de linfocitos T en el interior de la lesión. Podría ser que el descenso hallado de linfocitos T en la lesión se debiera a la inhibición de la proliferación de linfocitos T o del reclutamiento de estas células o a la apoptosis de linfocitos T antígeno-específicas en focos extralesionales. Se advirtió una respuesta anómala de anticuerpos contra los neoantígenos dependientes de linfocitos T, pero no se demostró inmunotolerancia a estos antígenos. Este estudio ilustra la importancia de la vía CD28-CD152 en la patogenia de la enfermedad psoriásica cutánea.

La seguridad y la eficacia del abatacept administrado por vía subcutánea se comparó con placebo para el tratamiento de pacientes con APs activa en el estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, con control de placebo ASTRAEA (Active PSoriaTic Arthritis RAndomizEd TriAl)[111]. Los pacientes (n = 424) fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 125 mg de abatacept subcutáneo semanalmente (n = 213) o placebo por vía subcutánea (n = 211) durante 24 semanas durante el periodo de doble ciego del estudio. Los pacientes se estratificaron en función del uso de MTX, el uso previo de un inhibidor del TNF y si la placa psoriásica afectaba a ≥3% del área de superficie corporal. Los pacientes que no lograban una mejoría ≥20% de la tumefacción y del número de articulaciones sensibles a la semana 16 eran traspasados inmediatamente a un estudio abierto de abatacept. Todos los pacientes recibieron posteriormente 125 mg de abatacept subcutáneo semanalmente durante 28 semanas en un periodo abierto. El criterio de valoración primario era la proporción de pacientes que lograban una respuesta ACR20 en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios incluían el porcentaje de los que respondían el Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) (definido como una reducción de la puntuación ≥0,35 desde el valor de base), el porcentaje de pacientes sin tratamiento previo con un inhibidor del TNF o con exposición previa que alcanzaba el ACR20, así como el porcentaje de pacientes que no progresaban en la puntuación de APs modificada de Sharp/van der Heijde (definida como un cambio desde el valor de base ≤0) a la semana 24. En la semana 24, un total de 77 pacientes (35,7%) que recibieron abatacept y 89 (42,2%) pacientes que recibieron placebo se sometieron al desvío temprano del estudio (de modo que se clasificaron como pacientes que no respondían) y, por tanto, se cambiaron al abatacept abierto en la semana 16; además, 12 pacientes (5,6%) que recibieron abatacept y 24 (11,4%) que recibieron placebo suspendieron el tratamiento. El abatacept mejoraba considerablemente el porcentaje de pacientes (39,4%) que alcanzaban una respuesta ACR20 en la semana 24 frente al 22,3% con placebo (P <0,001). Los criterios de valoración secundarios incluían al 31% que respondían al HAQ-DI en el grupo con abatacept frente al 23,7% en el grupo con placebo y el 42,7% no mostraban progresión radiográfica con abatacept frente al 32,7% en los que recibían placebo. Asimismo, de los 84 pacientes tratados con abatacept que no habían recibido nunca anti-TNF, el 44% alcanzó un ACR20, mientras que 18 de 81 (22,2%) de los pacientes tratados con placebo que nunca habían recibido anti-TNF alcanzaron el ACR20 (P = 0,003). De los pacientes con exposición previa a anti-TNF, 47 de 129 (36,4%) pacientes tratados con abatacept alcanzaron el ACR20 comparados con 29 de 130 (22,3%) pacientes tratados con placebo (P = 0,012). Las respuestas ACR20 se mantenían en la semana 44.

El porcentaje de pacientes que habían tenido dactilitis o entesitis de base y lograban la resolución completa en la semana 24 era del 44,3 y del 32,9%, respectivamente, en el grupo que recibía abatacept, y del 34,0 y el 21,2%, respectivamente, en el grupo tratado con placebo. En la semana 52, el porcentaje con resolución completa de la dactilitis y la entesitis había aumentado hasta el 68,9 y el 48,6%, respectivamente, en el grupo con abatacept, y al 60,0 y el 43,9%, respectivamente, en el grupo con placebo.

Las puntuaciones del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) de 50 sobre 75 en la semana 24 en los pacientes con una psoriasis de base ≥3% del área de superficie corporal fueron alcanzadas por el 26,7 y el 16,4% respectivamente, en los pacientes tratados con abatacept y por el 19,6 y el 10,1%, respectivamente, en el grupo con placebo. Para el subgrupo de población sin exposición previa a anti-TNF, las puntuaciones del PASI de 50 sobre 75 en la semana 24 fueron del 32,7 y del 18,2%, respectivamente, en los pacientes tratados con abatacept y del 19,6 y el 9,8% en el grupo de placebo. En el subgrupo de población con exposición a anti-TNF, las puntuaciones del PASI de 50 sobre 75 en la semana 24 fueron del 23,1 y el 16,5%, respectivamente, en los pacientes tratados con abatacept, y del 19,6 y el 10,3% en el grupo con placebo, El perfil de seguridad del abatacept era similar al del placebo en el estudio ASTRAEA.

En un pequeño estudio abierto, se señaló que el tratamiento con abatacept resultaba eficaz, seguro y bien tolerado por pacientes con síndrome de Sjögren primario incipiente y activo; el tratamiento mejoró la actividad de la enfermedad, los parámetros del laboratorio, la fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud[112]. En otro pequeño estudio abierto, 31 pacientes con AR y síndrome de Sjögren secundario completaron 6 meses de tratamiento con abatacept. Once pacientes con rasgos histológicos característicos del síndrome de Sjögren, según una biopsia de una glándula salival menor, mejoraron de manera significativa el volumen salival y el volumen lagrimal en la prueba de Schirmer[113].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Linfocitos T como diana

Ensayos clínicos

PUNTO CLAVE

Los ensayos clínicos realizados sobre los linfocitos T como diana no han mostrado un beneficio claro en aquellos con enfoques no relacionados con las vías de coestimulación.

En los primeros años de estudio sobre el potencial de las terapias biológicas en la AR, una de las primeras dianas examinadas fueron los linfocitos T. Los datos de diversos modelos preclínicos animales de artritis inflamatoria revelaban una función patógena de los linfocitos T $CD4^+$ en respuesta a diferentes antígenos artritogénicos presentados en el contexto de moléculas MHC de clase II[104]. Estas observaciones alentaron una serie de protocolos empíricos para investigar el efecto de los anticuerpos reductores y no reductores dirigidos contra CD4, así como de otras moléculas asociadas a los linfocitos T. Los primeros estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo sobre el potencial de las terapias biológicas dirigidas contra los linfocitos T para tratar la AR arrojaron, por lo general, resultados frustrantes. Algunos preparados antilinfocitos T carecían de eficacia; otros estudios preliminares, que probaban cierta eficacia clínica, se suspendieron a causa de los efectos adversos; en particular, la reducción prolongada y profunda de los linfocitos T[114]. Sin embargo, el anticuerpo monoclonal anti-CD4 keliximab de primates produce una respuesta clínica, que depende de la dosis, cuando se administra una vez por semana durante 4 semanas consecutivas, y la respuesta clínica se correlaciona con el recubrimiento del keliximab por linfocitos T $CD4^+$ más que con una reducción de estas células. En dos estudios consecutivos aleatorizados y de carácter doble ciego con poblaciones comparables, el tratamiento con keliximab se asoció con un recuento de linfocitos T $CD4^+$ inferior a 250 células/mm^3 en el 12% de los individuos de un estudio y en el 47% de los de otro[115].

Algunos ejemplos de terapias biológicas dirigidas contra otras moléculas asociadas a los linfocitos T son el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD52, un anticuerpo anti-CD5 monoclonal ligado con la toxina ricina y una proteína de fusión compuesta por el dominio de unión al receptor de la IL-2 acoplado a la toxina diftérica (toxina de fusión DAB_{486}IL-2). El CD52 es un polipéptido expresado en todos los linfocitos. El alemtuzumab se evaluó como tratamiento de la AR refractaria en dos pequeños estudios y, a pesar de que una dosis intravenosa única de entre 1 y 100 mg redujo considerablemente el número de células T $CD4^+$ y produjo una mejora clínica de más de la mitad de los pacientes, la correlación entre la acción biológica y la respuesta clínica fue escasa[116,117]. Además, el tratamiento comportó una toxicidad aguda importante, presuntamente como reflejo de un síndrome de liberación de citocinas (cefalea, náuseas e hipotensión). La actividad artrítica retornó, con el paso del tiempo, a pesar del descenso prolongado en el número de linfocitos T $CD4^+$ de sangre periférica.

El CD5 es una glucoproteína transmembrana expresada en el 70% de los linfocitos T. El CD5-1C, un anticuerpo monoclonal ligado a la ricina, una toxina vegetal que inhibe la síntesis de proteínas, se usó para tratar la AR en un estudio doble ciego y controlado con placebo[118]. En las dosis examinadas, solo se advirtieron descensos discretos y pasajeros de linfocitos T, y no se observó ningún beneficio clínico.

En otra estrategia, diseñada para la reducción selectiva de las células activadas que expresan el receptor de la IL-2, se administró la toxina de fusión DAB_{486}IL-2 en infusión intravenosa en estudios abiertos y controlados con placebo[119,120]. Pese a que un reducido porcentaje de pacientes (18%) exhibió una respuesta clínica en el estudio controlado con placebo, la incidencia de efectos adversos resultó significativa: náuseas, fiebre y elevación de las transaminasas plasmáticas. Más aún, casi todos los pacientes generaron anticuerpos frente a la toxina diftérica.

Otros enfoques dirigidos a los linfocitos T consisten en medidas de interferencia directa en el complejo trimolecular compuesto por una molécula de clase II del antígeno leucocítico humano, un péptido antigénico y un TCR por medio de una vacuna de péptidos DR4-DR1, la vacuna de péptidos TCR Vβ, colágeno o la glucoproteína cartilaginosa 39[121]. Si bien estos enfoques estaban justificados por los alentadores datos preclínicos de los modelos animales, todos ellos se han abandonado ya que el beneficio clínico en seres humanos es dudoso o nulo.

Orientaciones futuras

PUNTO CLAVE

Se están examinando nuevos métodos utilizando los linfocitos T como diana, como la vacunación de linfocitos T.

La importancia de la inmunorregulación en el mantenimiento del estado de salud probablemente se ilustra de forma óptima examinando las consecuencias de la desregulación inmunitaria, un fenómeno común a una amplia variedad de fenotipos de enfermedad inflamatoria crónica. Los datos más recientes destacan la importancia de algunas subpoblaciones de linfocitos T $CD4^+$ para la regulación negativa del sistema inmunitario adaptativo. La subpoblación mejor estudiada es la de linfocitos T reguladores $CD4^+CD25^+$ naturales y la de linfocitos Tr1 productores de la IL-10. Los avances recientes en el conocimiento de la base molecular de la producción de los linfocitos T reguladores $CD4^+CD25^+$ incluyen esta observación: para el desarrollo y la función de linfocitos T $CD4^+CD25^+$, se precisa el factor de transcripción de cabeza de horquilla-hélice alada ligado al cromosoma X. Es verdad que, para seguir avanzando en el conocimiento de la función fisiopatológica de los linfocitos reguladores, habrá que identificar marcadores más específicos de las poblaciones características de células T reguladoras, pero ya hay evidencia sobre la posibilidad de potenciar la función *in vivo* de estas células a través de la modulación del TCR, empleando anticuerpos contra CD3, o de señales coestimuladoras, empleando un superagonista de CD28[122].

Cuando una enfermedad inflamatoria crónica es consecuencia de un proceso desencadenado por un antígeno, la modulación de la función de los linfocitos T para que generen una hiporrespuesta antígeno-específica, en ausencia de inmunodepresión generalizada y duradera, constituye un objetivo atractivo. Algunos estudios, no todos, revelan una carencia relativa de linfocitos T reguladores en la AR[29]. Curiosamente, los anticuerpos contra CD3 y el TNF potencian, al parecer, la función o el número de los linfocitos T reguladores de los pacientes con AR[123-126]. Este dato apunta la posibilidad de que el tratamiento combinado con un preparado anti-CD3 y otro anti-TNF pudiera ser beneficioso y restablecer, de un modo más completo, la inmunorregulación en las personas con AR. De hecho, la inflamación crónica y la sobreproducción de TNF alteran la señalización antigénica por los linfocitos T dependiente de los receptores[127], lo cual hace sospechar que la inflamación activa atenuaría las señales que generen tolerancia y que, previsiblemente, induce un anticuerpo anti-CD3, que impide su agotamiento. Por eso, el pretratamiento con el bloqueo del TNF podría restablecer las señales de tolerancia traducidas por el TCR en respuesta a fármacos como el anti-CD3. Por más que el uso del anticuerpo anti-CD3 en clínica se haya visto limitado por la aparición del síndrome de liberación de citocinas inducido por este preparado[128], los efectos se pueden modular con fármacos anti-TNF, como se ha comprobado en pacientes tratados por un rechazo agudo de alotrasplante[129]. Esta modalidad terapéutica combinada todavía no se ha explorado en personas con AR.

En un pequeño estudio piloto abierto, se ha demostrado una respuesta inmunomoduladora potencialmente beneficiosa tras vacunar a 16 pacientes con AR con linfocitos T autólogos de líquido sinovial expandidos, activados y radiados[130]. La vacunación se acompaña de una expansión de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, muchos de los cuales expresaban la cadena Vβ2 TCR. Algunas células eran antiidiotípicas y respondían específicamente a los linfocitos T vacunales con la producción de IL-10 (células $CD4^+$) o granzima B (células $CD8^+$). Sin embargo, se advirtió una respuesta reguladora más amplia dirigida contra los linfocitos T activados en general; en concreto, contra péptidos derivados de la cadena del receptor α de IL-2. Esta respuesta más amplia podría revestir importancia en la génesis de un síndrome como la AR, donde no se detectan con facilidad los clones exactos de linfocitos T autoantigénicos y patógenos. Esto podría explicar también por qué no se han ensayado tentativas más tempranas de vacunación con linfocitos T, basadas en péptidos derivados de TCR[121]. No obstante, la eficacia de esta técnica de vacunación con linfocitos T deberá validarse en nuevas investigaciones y la seguridad y la durabilidad de la respuesta tendrán que investigarse antes de que se pueda evaluar la factibilidad de este enfoque terapéutico en la práctica clínica habitual.

Las terapias con antilinfocitos T, entre otras, el preparado anti-CD4, la ciclosporina y la CTLA-4Ig, muestran sinergia con el bloqueo del TNF en los ratones. Diversos agonistas de los receptores inhibitorios inmunitarios situados en los linfocitos T podrían constituir complementos de las preparaciones anti-TNF, con o sin MTX. La proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1), uno de los dos receptores inhibitorios más potentes situados en los linfocitos T, da cuenta del fenotipo «agotado» en las infecciones víricas crónicas. Los superagonistas de la PD-1 inhiben las respuestas inmunitarias y regulan al azar los linfocitos regulatorios. Los anticuerpos dirigidos contra la PD-1 de las personas con cáncer han producido una mejoría alentadora en el contexto de cánceres avanzados[131].

Resta por averiguar si las estrategias con agonistas poseen alguna utilidad en el tratamiento futuro de la AR.

Conclusión

PUNTO CLAVE

El rituximab y el abatacept constituyen elementos consolidados en el tratamiento farmacológico de la AR, y el rituximab tiene un papel establecido en el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA.

A pesar de los avances recientes en el uso óptimo de los FARME no biológicos y del éxito considerable de las terapias biológicas dirigidas contra el TNF, un porcentaje sustancial de pacientes con AR sigue mostrando resistencia o intolerancia a estas modalidades. Los datos expuestos en este capítulo ilustran que los nuevos biofármacos con especificidad por las dianas celulares tienen cabida en la práctica clínica. En concreto, la reducción de los linfocitos B con el anticuerpo monoclonal rituximab mejora, de manera sostenida, los signos y síntomas de la AR después de tan solo dos dosis (un ciclo de tratamiento) y hay muy pocos indicios de toxicidad farmacológica, a pesar del descenso marcado y duradero de los linfocitos B. De manera análoga, la inhibición de la coestimulación de linfocitos T por el abatacept conlleva una clara eficacia clínica en un plazo de 16 semanas y, en ocasiones, una mejoría adicional durante 1 año más, con toxicidad aceptable. Esta observación contrasta con la relación beneficio-riesgo poco favorable descrita con anterioridad con una estrategia de disminución de linfocitos T basada en alemtuzumab. La respuesta de los pacientes con AR a esta amplia gama de estrategias terapéuticas atestigua la complejidad y la heterogeneidad del síndrome y proporciona un nuevo impulso para estudios sobre estos tratamientos que mejoren el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

A pesar de que el rituximab y el abatacept benefician a un porcentaje importante de pacientes con AR –tanto si no se han expuesto a FARME como si se han expuesto a otros FARME biológicos, FARME no biológicos o ambos–, en este momento se tiene muy poca información sobre los efectos comparativos de estas modalidades de tratamiento sobre los síntomas y signos de la enfermedad o sobre la inhibición del daño estructural. Más aún, a pesar de algunos indicios de biomarcadores que podrían optimizar los resultados del tratamiento con una modalidad concreta para un grupo determinado, como la seropositividad de los pacientes con AR tratados con rituximab, todavía no se conoce ningún biomarcador fiable que revele la modalidad más adecuada de tratamiento sobre una base individual. El rituximab y el abatacept constituyen una oportuna contribución al arsenal biológico de la AR, y ambos medicamentos también podrían utilizarse para combatir trastornos reumáticos más allá de la AR. Se prevé que la investigación y la experiencia clínicas futuras con el uso de estas terapias biológicas proporcionarán mejores estrategias de tratamiento.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al: Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study, *Arthritis Rheum* 50(7):2072-2081, 2004.
2. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial, *Lancet* 364(9430):263-269, 2004.
3. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(11):3381-3390, 2005.
4. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363(9410):675-681, 2004.
5. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group: infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 343(22):1594-1602, 2000.
8. Mackay F, Sierro F, Grey S, et al: The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases, *Curr Dir Autoimmun* 8:243-265, 2005.
9. Bhatia A, Blades S, Cambridge G, et al: Differential distribution of FcgRIIIa in normal human tissues and co-localisation with DAF and fibrillin-1: implications for immunological microenvironments, *Immunology* 94(1):56-63, 1998.
10. Abrahams VM, Cambridge G, Lydyard PM, et al: Induction of tumour necrosis factor a by human monocytes: a key role for FcgRIIIa in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43(3):608-616, 2000.
11. Edwards JCW, Cambridge G: B cell targeting in rheumatoid arthritis and other diseases, *Nat Rev Immunol* 6(5):394-405, 2006.
12. Riley JK, Sliwkoski MX: CD20: a gene in search of a function, *Semin Oncol* 27(6 Suppl 12):17-24, 2000.
13. O'Keefe TL, Williams GT, Davies SL, et al: Mice carrying a CD20 gene disruption, *Immunogenetics* 48(2):125-132, 1998.
14. Szodoray P, Alex P, Dandapani V, et al: Apoptotic effect of rituximab on peripheral B cells in RA, *Scand J Immunol* 60(1–2):209-218, 2004.
15. Tsokos GC: B cells, be gone: B-cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 350(25):2546-2548, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

16. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (arise trial). 1: clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67(3):402-408, 2008.
17. Teng YK, Levarht EW, Toes RE, et al: Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation, *Ann Rheum Dis* 68(6):1011-1016, 2009.
18. Roll P, Dorner T, Tony HP: Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment, *Arthritis Rheum* 58(6):1566-1575, 2008.
19. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response, *Ann Rheum Dis* 67(7):917-925, 2008.
20. Edwards JC, Cambridge G: Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes, *Rheumatology (Oxford)* 40(2):205-211, 2001.
21. De Vita S, Zaja F, Sacco S, et al: Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells, *Arthritis Rheum* 46(8):2029-2033, 2002.
22. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G: Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion, *Ann Rheum Dis* 61(10):883-888, 2002.
23. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 350(25):2572-2581, 2004.
24. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum* 54(5):1390-1400, 2006.
25. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, *Arthritis Rheum* 54(9):2793-2806, 2006.
26. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al: Prolonged efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors: 1-year follow-up of a subset of patients receiving a single course in a controlled trial (REFLEX study), *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):183, 2006.
27. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al: Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (study evaluating rituximab's efficacy in methotrexate inadequate responders [SERENE], *Ann Rheum Dis* 69(9):1629-1635, 2010.
28. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al: Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial, *Ann Rheum Dis* 70(1):39-46, 2011.
29. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies, *Ann Rheum Dis* 68(2):216-221, 2009.
30. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, et al: Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate, *Ann Rheum Dis* 69(6):1158-1161, 2010.
31. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS: Rituximab dissociates the tight link between disease activity and joint damage in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 72(1):7-12, 2013.
36. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma, *N Engl J Med* 346(4):235-242, 2002.
37. Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al: Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying anti-rheumatic drugs and anti-TNFa treatment, *J Rheumatol* 32(11):2109-2115, 2005.
38. Emery P, Fleischman RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al: Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose ranging study, *Arthritis Rheum* 52(Suppl):S709, 2005.
39. Lee YH, Bae SC, Song GG: The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Rheumatol Int* 31(11):1493-1499, 2011.
41. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease, *Arthritis Rheum* 56(7):2116-2128, 2007.
42. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 60(12):3761-3765, 2009.
43. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al: Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 68(12):1894-1897, 2009.
44. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al: Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab, *Arthritis Rheum* 62(1):75-81, 2010.
45. Bingham 3rd CO, Looney RJ, Deodhar A, et al: Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 62(1):64-74, 2010.
47. Volkmann ER, Agrawal H, Maranian P, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review, *Clin Med Insights Ther* 2:749-760, 2010.
48. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al: Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials, *J Rheumatol* 37(3):558-567, 2010.
49. Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al: Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment, *J Infect Dis* 215(4):566-573, 2017.
50. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al: Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48(8):2146-2154, 2003.
51. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, et al: Reconstitution of peripheral blood B cells following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54(2):613-620, 2006.
52. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al: Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse, *Arthritis Rheum* 54(3):723-732, 2006.
53. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al: Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR), *Rheumatology (Oxford)* 49(9):1683-1693, 2010.
54. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al: Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study, *Ann Rheum Dis* 74:979-984, 2015.
56. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 72(3):329-336, 2013.
57. Isaacs JD, Olech E, Tak PP, et al: Autoantibody-positive rheumatoid arthritis (RA) patients (pts) have enhanced clinical response to rituximab (RTX) when compared with seronegative patients [abstract FRI0256]. Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, 10-13, 2009, Copenhagen, Denmark.
58. van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K, et al: Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):510, 2006.

59. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al: Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(2):143-150, 2007.
60. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al: Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment, *Arthritis Rheum* 62(5):1273-1279, 2010.
61. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, et al: Rituximab in refractory autoimmune diseases: brazilian experience with 29 patients (2002-2004), *Clin Exp Rheumatol* 24(1):65-69, 2006.
62. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al: Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum* 58(9):2652-2661, 2008.
63. Taylor PC, Quattrocchi E, Mallett S, et al: Ofatumumab, a fully human anti-CD20 mAb, in biologic-naïve, MTX-IR rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 70(12):2119-2125, 2011.
64. McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E, et al: Efficacy and safety of belimumab (BMAB), a fully human monoclonal antibody to B lymphocyte stimulator (BLyS) for the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(Suppl):S710, 2005.
65. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):221-232, 2010.
66. Walsh M, Jayne D: Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future, *Kidney Int* 72(6):676-682, 2007.
67. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al: B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response, *Ann Rheum Dis* 66(9):1259-1262, 2007.
68. Furie RA, Looney JR, Rovin B, et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study, *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 3):549, 2010.
69. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial, *Arthritis Rheum* 62(1):222-233, 2010.
70. Bosch X: Inflammation: rituximab in ANCA vasculitis and lupus: bittersweet results, *Nat Rev Nephrol* 6(3):137-139, 2010.
71. Calero I, Sanz I: Targeting B cells for the treatment of SLE: the beginning of the end or the end of the beginning? *Discov Med* 10(54):416-424, 2010.
72. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 3):iii2-iii15, 2006.
74. Knoerzer DB, Karr RW, Schwartz BD, et al: Collagen-induced arthritis in the BB rat: prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig, *J Clin Invest* 96(2):987-993, 1995.
75. Webb LM, Walmsley MJ, Feldmann M: Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 costimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2, *Eur J Immunol* 26(10):2320-2328, 1996.
76. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al: Co-stimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion, *Arthritis Rheum* 46(6):1470-1479, 2002.
77. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med* 349(20):1907-1915, 2003.
78. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(8):2263-2271, 2005.
79. Westhovens R, Emery P, Aranda R, et al: Abatacept provides sustained clinical benefit through 3 years in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):512, 2006.
80. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 144(12):865-876, 2006.
81. Dougados M, LeBars MA, Schmidely N: Low disease activity in rheumatoid arthritis treated with abatacept in the AIM (abatacept in inadequate response to methotrexate) trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):188, 2006.
82. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition, *N Engl J Med* 353(11):1114-1123, 2005.
83. Kremer JM, Emery P, Becker JC, et al: Abatacept provides significant and sustained benefits in clinical and patient-reported outcomes through 2 years in rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the long-term extension (LTE) of the AIM trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):327, 2006.
84. Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, et al: Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial, *Ann Rheum Dis* 67(8):1084-1089, 2008.
85. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 67(8):1096-1103, 2008.
86. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al: Efficacy and safety of the co-stimulation modulator abatacept following two years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy, *Ann Rheum Dis* 67(4):547-554, 2008.
87. Siblia J, Schiff M, Genovese MC, et al: Sustained improvement in disease activity score 28 (DAS28) and patient reported outcomes (PRO) with abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy: the long-term extension of the ATTAIN trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):501, 2006.
88. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al: The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial, *Ann Rheum Dis* 68(11):1708-1714, 2009.
89. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al: Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors, *Ann Rheum Dis* 68(12):1870-1877, 2009.
90. Westhovens R, Robles M, Nayiager S, et al: Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial (abstract 638), *Arthritis Rheum* 60:S239, 2009.
91. Bathon J, Genant H, Nayiager S, et al: Reduced radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept + methotrexate compared to methotrexate alone: 24 month outcomes [abstract 639], *Arthritis Rheum* 60:S239-S240, 2009.
92. Emery P, Durez P, Dougados M, et al: The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept, *Ann Rheum Dis* 69(3):510-516, 2010.
93. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al: Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb non-inferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate, *Arthritis Rheum* 63(10):2854-2864, 2011.
94. US Food and Drug Administration Arthritis Advisory Committee: *Briefing document for abatacept (BMS-188667) biologic license application 12118,* Silver Spring, MD, 2005, US Food and Drug Administration.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

95. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, et al: Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(5):718-728, 2013.
96. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al: Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study, *Ann Rheum Dis* 71(6):857-861, 2012.
97. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study, *Arthritis Rheum* 65(1):28-38, 2013.
98. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al: Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial, *Ann Rheum Dis* 75(4):709-714, 2016.
99. Schiff M: Abatacept treatment for rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 50(3):437-449, 2010.
100. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al: Safety of the selective co-stimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 54(9):2807-2816, 2006.
101. Weinblatt ME, Schiff MH, Goldman A, et al: Selective co-stimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial, *Ann Rheum Dis* 66(2):228-234, 2007.
102. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 67(8):1096-1103, 2008.
103. Maxwell L, Singh A: Abatacept for rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD007277, 2009.
104. Weyand CM, Goronzy JJ: T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(4):201-210, 2006.
105. Warrington KJ, Takemura S, Goronzy JJ, et al: CD4+, CD28- T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune systems, *Arthritis Rheum* 44(1):13-20, 2001.
106. Bryl E, Vallejo AN, Matteson EL, et al: Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(10):2996-3003, 2005.
107. Choy EH: Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 27(3):510-518, 2009.
108. Buch MH, Boyle DL, Rosengren S, et al: Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study, *Ann Rheum Dis* 68(7):1220-1227, 2009.
109. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al: The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 62(10):3077-3087, 2010.
110. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, et al: CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris, *J Clin Invest* 103(9):1243-1252, 1999.
111. Mease P, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al: Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(9):1550-1558, 2017.
112. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, et al: Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study), *Ann Rheum Dis* 73(7):1393-1396, 2014.
113. Tsuboi H1, Matsumoto I, Hagiwara S, et al: Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-interim analysis of 32 patients for 24 weeks, *Mod Rheumatol* 25:187-193, 2015.
114. Taylor PC: Antibody therapy for rheumatoid arthritis, *Curr Opin Pharmacol* 3(3):323-328, 2003.
115. Mason U, Aldrich J, Breedveld F, et al: CD4 coating, but not CD4 depletion, is a predictor of efficacy with primatized monoclonal anti-CD4 treatment of active rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 29(2):220-229, 2002.
116. Weinblatt ME, Maddison PJ, Bulpitt KJ, et al: CAMPATH-1H, a humanized monoclonal antibody, in refractory rheumatoid arthritis: an intravenous dose-escalation study, *Arthritis Rheum* 38(11):1589-1594, 1995.
117. Schnitzer TJ, Yocum DE, Michalska M, et al: Subcutaneous administration of CAMPATH-1H: clinical and biological outcomes, *J Rheumatol* 24(6):1031-1036, 1997.
118. Olsen NJ, Brooks RH, Cush JJ, et al: A double-blind, placebo-controlled study of anti-CD5 immunoconjugate in patients with rheumatoid arthritis. The Xoma Ra Investigator Group, *Arthritis Rheum* 39(7):1102-1108, 1996.
119. Sewell KL, Parker KC, Woodworth TG, et al: DAB486IL-2 fusion toxin in refractory rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 36(9):1223-1233, 1993.
120. Moreland LW, Sewell KL, Trentham DE, et al: Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) in refractory rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension, *Arthritis Rheum* 38(9):1177-1186, 1995.
121. Keystone EC: Abandoned therapies and unpublished trials in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 15(3):253-258, 2003.
122. Thompson C, Powrie F: Regulatory T cells, *Curr Opin Pharmacol* 4(4):408-414, 2004.
123. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al: Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy, *J Exp Med* 200(3):277-285, 2004.
124. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, et al: TNF downmodulates the function of human CD4 + CD25hi T-regulatory cells, *Blood* 108(1):253-261, 2006.
125. Herold KC, Burton JB, Francois F, et al: Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3gamma1(Ala-Ala), *J Clin Invest* 111(3):409-418, 2003.
126. Bisikirska B, Colgan J, Luban J, et al: TCR stimulation with modified anti-CD3 mAb expands CD8+ T cell population and induces CD8+CD25+ Tregs, *J Clin Invest* 115(10):2904-2913, 2005.
128. Chatenoud L: CD3-specific antibodies as promising tools to aim at immune tolerance in the clinic, *Int Rev Immunol* 25(3–4):215-233, 2006.
130. Chen G, Li N, Zang YC, et al: Vaccination with selected synovial T cells in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56(2):453-463, 2007.
131. Yao S, Zhu Y, Chen L: Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation, *Nat Rev Drug Discov* 12(2):130-146, 2013.

Bibliografía

1. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al: Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study, *Arthritis Rheum* 50(7):2072-2081, 2004.
2. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial, *Lancet* 364(9430):263-269, 2004.
3. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(11):3381-3390, 2005.
4. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363(9410):675-681, 2004.
5. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group: infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 343(22):1594-1602, 2000.
6. Bohnhorst JO, Bjorgan MB, Thoen JE, et al: Bm1-Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjögren's syndrome, *J Immunol* 167(7):3610-3618, 2001.
7. Koopman G, Keehnen RM, Lindhout E, et al: Adhesion through the LFA-1 (CD11a/CD18)-ICAM-1 (CD54) and the VLA-4 (CD49d)-VCAM-1 (CD106) pathways prevents apoptosis of germinal center B cells, *J Immunol* 152:3760-3767, 1994.
8. Mackay F, Sierro F, Grey S, et al: The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases, *Curr Dir Autoimmun* 8:243-265, 2005.
9. Bhatia A, Blades S, Cambridge G, et al: Differential distribution of FcgRIIIa in normal human tissues and co-localisation with DAF and fibrillin-1: implications for immunological microenvironments, *Immunology* 94(1):56-63, 1998.
10. Abrahams VM, Cambridge G, Lydyard PM, et al: Induction of tumour necrosis factor a by human monocytes: a key role for FcgRIIIa in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43(3):608-616, 2000.
11. Edwards JCW, Cambridge G: B cell targeting in rheumatoid arthritis and other diseases, *Nat Rev Immunol* 6(5):394-405, 2006.
12. Riley JK, Sliwkoski MX: CD20: a gene in search of a function, *Semin Oncol* 27(6 Suppl 12):17-24, 2000.
13. O'Keefe TL, Williams GT, Davies SL, et al: Mice carrying a CD20 gene disruption, *Immunogenetics* 48(2):125-132, 1998.
14. Szodoray P, Alex P, Dandapani V, et al: Apoptotic effect of rituximab on peripheral B cells in RA, *Scand J Immunol* 60(1–2):209-218, 2004.
15. Tsokos GC: B cells, be gone: B-cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 350(25):2546-2548, 2004.
16. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (arise trial). 1: clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67(3):402-408, 2008.
17. Teng YK, Levarht EW, Toes RE, et al: Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation, *Ann Rheum Dis* 68(6):1011-1016, 2009.
18. Roll P, Dorner T, Tony HP: Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment, *Arthritis Rheum* 58(6):1566-1575, 2008.
19. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response, *Ann Rheum Dis* 67(7):917-925, 2008.
20. Edwards JC, Cambridge G: Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes, *Rheumatology (Oxford)* 40(2):205-211, 2001.
21. De Vita S, Zaja F, Sacco S, et al: Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells, *Arthritis Rheum* 46(8):2029-2033, 2002.
22. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G: Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion, *Ann Rheum Dis* 61(10):883-888, 2002.
23. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 350(25):2572-2581, 2004.
24. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum* 54(5):1390-1400, 2006.
25. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, *Arthritis Rheum* 54(9):2793-2806, 2006.
26. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al: Prolonged efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors: 1-year follow-up of a subset of patients receiving a single course in a controlled trial (REFLEX study), *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):183, 2006.
27. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al: Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (study evaluating rituximab's efficacy in methotrexate inadequate responders [SERENE], *Ann Rheum Dis* 69(9):1629-1635, 2010.
28. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al: Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial, *Ann Rheum Dis* 70(1):39-46, 2011.
29. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies, *Ann Rheum Dis* 68(2):216-221, 2009.
30. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, et al: Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate, *Ann Rheum Dis* 69(6):1158-1161, 2010.
31. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS: Rituximab dissociates the tight link between disease activity and joint damage in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 72(1):7-12, 2013.
32. St Clair EW: Good and bad memories following rituximab therapy, *Arthritis Rheum* 62(1):1-5, 2010.
33. Morbacher A: B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience, *Arthritis Res Ther* 7(Suppl 3):S19-S25, 2005.
34. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al: Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four dose treatment program, *J Clin Oncol* 16(8):2825-2833, 1998.
35. McLaughlin P, Hagemeister FB, Grillo-Lopez AJ: Rituximab in indolent lymphoma: the single agent pivotal trial, *Semin Oncol* 26(5 Suppl 14):79-87, 1999.
36. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma, *N Engl J Med* 346(4):235-242, 2002.
37. Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al: Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying anti-rheumatic drugs and anti-TNFa treatment, *J Rheumatol* 32(11):2109-2115, 2005.
38. Emery P, Fleischman RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al: Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose ranging study, *Arthritis Rheum* 52(Suppl):S709, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

39. Lee YH, Bae SC, Song GG: The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Rheumatol Int* 31(11):1493-1499, 2011.
40. Fleischmann RM: Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(11):3225-3228, 2009.
41. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease, *Arthritis Rheum* 56(7):2116-2128, 2007.
42. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 60(12):3761-3765, 2009.
43. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al: Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 68(12):1894-1897, 2009.
44. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al: Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab, *Arthritis Rheum* 62(1):75-81, 2010.
45. Bingham 3rd CO, Looney RJ, Deodhar A, et al: Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 62(1):64-74, 2010.
46. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, et al: Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment, *Arthritis Res Ther* 12(3):R111, 2010.
47. Volkmann ER, Agrawal H, Maranian P, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review, *Clin Med Insights Ther* 2:749-760, 2010.
48. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al: Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials, *J Rheumatol* 37(3):558-567, 2010.
49. Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al: Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment, *J Infect Dis* 215(4):566-573, 2017.
50. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al: Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48(8):2146-2154, 2003.
51. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, et al: Reconstitution of peripheral blood B cells following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54(2):613-620, 2006.
52. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al: Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse, *Arthritis Rheum* 54(3):723-732, 2006.
53. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al: Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR), *Rheumatology (Oxford)* 49(9):1683-1693, 2010.
54. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al: Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study, *Ann Rheum Dis* 74:979-984, 2015.
55. Tak PP, Cohen S, Emery P, et al: Baseline autoantibody status (RF, anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab, *Arthritis Rheum* 54(Suppl 9):833, 2006.
56. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 72(3):329-336, 2013.
57. Isaacs JD, Olech E, Tak PP, et al: Autoantibody-positive rheumatoid arthritis (RA) patients (pts) have enhanced clinical response to rituximab (RTX) when compared with seronegative patients [abstract FRI0256]. Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, 10-13, 2009, Copenhagen, Denmark.
58. van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K, et al: Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):510, 2006.
59. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al: Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(2):143-150, 2007.
60. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al: Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of retreatment, *Arthritis Rheum* 62(5):1273-1279, 2010.
61. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, et al: Rituximab in refractory autoimmune diseases: brazilian experience with 29 patients (2002-2004), *Clin Exp Rheumatol* 24(1):65-69, 2006.
62. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al: Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum* 58(9):2652-2661, 2008.
63. Taylor PC, Quattrocchi E, Mallett S, et al: Ofatumumab, a fully human anti-CD20 mAb, in biologic-naïve, MTX-IR rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 70(12):2119-2125, 2011.
64. McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E, et al: Efficacy and safety of belimumab (BMAB), a fully human monoclonal antibody to B lymphocyte stimulator (BLyS) for the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(Suppl):S710, 2005.
65. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):221-232, 2010.
66. Walsh M, Jayne D: Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future, *Kidney Int* 72(6):676-682, 2007.
67. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al: B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response, *Ann Rheum Dis* 66(9):1259-1262, 2007.
68. Furie RA, Looney JR, Rovin B, et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study, *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 3):549, 2010.
69. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial, *Arthritis Rheum* 62(1):222-233, 2010.
70. Bosch X: Inflammation: rituximab in ANCA vasculitis and lupus: bittersweet results, *Nat Rev Nephrol* 6(3):137-139, 2010.
71. Calero I, Sanz I: Targeting B cells for the treatment of SLE: the beginning of the end or the end of the beginning? *Discov Med* 10(54):416-424, 2010.
72. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 3):iii2-iii15, 2006.
73. Looney RJ: B cells as a therapeutic target in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 44(Suppl 2):ii13-ii17, 2005.
74. Knoerzer DB, Karr RW, Schwartz BD, et al: Collagen-induced arthritis in the BB rat: prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig, *J Clin Invest* 96(2):987-993, 1995.
75. Webb LM, Walmsley MJ, Feldmann M: Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 costimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2, *Eur J Immunol* 26(10):2320-2328, 1996.
76. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al: Co-stimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion, *Arthritis Rheum* 46(6):1470-1479, 2002.

77. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med* 349(20):1907-1915, 2003.
78. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(8):2263-2271, 2005.
79. Westhovens R, Emery P, Aranda R, et al: Abatacept provides sustained clinical benefit through 3 years in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):512, 2006.
80. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 144(12):865-876, 2006.
81. Dougados M, LeBars MA, Schmidely N: Low disease activity in rheumatoid arthritis treated with abatacept in the AIM (abatacept in inadequate response to methotrexate) trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):188, 2006.
82. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition, *N Engl J Med* 353(11):1114-1123, 2005.
83. Kremer JM, Emery P, Becker JC, et al: Abatacept provides significant and sustained benefits in clinical and patient-reported outcomes through 2 years in rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the long-term extension (LTE) of the AIM trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):327, 2006.
84. Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, et al: Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial, *Ann Rheum Dis* 67(8):1084-1089, 2008.
85. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 67(8):1096-1103, 2008.
86. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al: Efficacy and safety of the co-stimulation modulator abatacept following two years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy, *Ann Rheum Dis* 67(4):547-554, 2008.
87. Siblia J, Schiff M, Genovese MC, et al: Sustained improvement in disease activity score 28 (DAS28) and patient reported outcomes (PRO) with abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy: the long-term extension of the ATTAIN trial, *Ann Rheum Dis* 65(Suppl 2):501, 2006.
88. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al: The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial, *Ann Rheum Dis* 68(11):1708-1714, 2009.
89. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al: Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors, *Ann Rheum Dis* 68(12):1870-1877, 2009.
90. Westhovens R, Robles M, Nayiager S, et al: Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial (abstract 638), *Arthritis Rheum* 60:S239, 2009.
91. Bathon J, Genant H, Nayiager S, et al: Reduced radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept + methotrexate compared to methotrexate alone: 24 month outcomes [abstract 639], *Arthritis Rheum* 60:S239-S240, 2009.
92. Emery P, Durez P, Dougados M, et al: The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept, *Ann Rheum Dis* 69(3):510-516, 2010.
93. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al: Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb non-inferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate, *Arthritis Rheum* 63(10):2854-2864, 2011.
94. US Food and Drug Administration Arthritis Advisory Committee: *Briefing document for abatacept (BMS-188667) biologic license application 12118,* Silver Spring, MD, 2005, US Food and Drug Administration.
95. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, et al: Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(5):718-728, 2013.
96. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al: Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study, *Ann Rheum Dis* 71(6):857-861, 2012.
97. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study, *Arthritis Rheum* 65(1):28-38, 2013.
98. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al: Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial, *Ann Rheum Dis* 75(4):709-714, 2016.
99. Schiff M: Abatacept treatment for rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 50(3):437-449, 2010.
100. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al: Safety of the selective co-stimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 54(9):2807-2816, 2006.
101. Weinblatt ME, Schiff MH, Goldman A, et al: Selective co-stimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial, *Ann Rheum Dis* 66(2):228-234, 2007.
102. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 67(8):1096-1103, 2008.
103. Maxwell L, Singh A: Abatacept for rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD007277, 2009.
104. Weyand CM, Goronzy JJ: T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(4):201-210, 2006.
105. Warrington KJ, Takemura S, Goronzy JJ, et al: CD4+, CD28- T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune systems, *Arthritis Rheum* 44(1):13-20, 2001.
106. Bryl E, Vallejo AN, Matteson EL, et al: Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(10):2996-3003, 2005.
107. Choy EH: Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 27(3):510-518, 2009.
108. Buch MH, Boyle DL, Rosengren S, et al: Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study, *Ann Rheum Dis* 68(7):1220-1227, 2009.
109. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al: The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 62(10):3077-3087, 2010.
110. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, et al: CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris, *J Clin Invest* 103(9):1243-1252, 1999.
111. Mease P, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al: Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(9):1550-1558, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

112. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, et al: Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study), *Ann Rheum Dis* 73(7):1393-1396, 2014.
113. Tsuboi H1, Matsumoto I, Hagiwara S, et al: Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-interim analysis of 32 patients for 24 weeks, *Mod Rheumatol* 25:187-193, 2015.
114. Taylor PC: Antibody therapy for rheumatoid arthritis, *Curr Opin Pharmacol* 3(3):323-328, 2003.
115. Mason U, Aldrich J, Breedveld F, et al: CD4 coating, but not CD4 depletion, is a predictor of efficacy with primatized monoclonal anti-CD4 treatment of active rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 29(2):220-229, 2002.
116. Weinblatt ME, Maddison PJ, Bulpitt KJ, et al: CAMPATH-1H, a humanized monoclonal antibody, in refractory rheumatoid arthritis: an intravenous dose-escalation study, *Arthritis Rheum* 38(11):1589-1594, 1995.
117. Schnitzer TJ, Yocum DE, Michalska M, et al: Subcutaneous administration of CAMPATH-1H: clinical and biological outcomes, *J Rheumatol* 24(6):1031-1036, 1997.
118. Olsen NJ, Brooks RH, Cush JJ, et al: A double-blind, placebo-controlled study of anti-CD5 immunoconjugate in patients with rheumatoid arthritis. The Xoma Ra Investigator Group, *Arthritis Rheum* 39(7):1102-1108, 1996.
119. Sewell KL, Parker KC, Woodworth TG, et al: DAB486IL-2 fusion toxin in refractory rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 36(9):1223-1233, 1993.
120. Moreland LW, Sewell KL, Trentham DE, et al: Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) in refractory rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension, *Arthritis Rheum* 38(9):1177-1186, 1995.
121. Keystone EC: Abandoned therapies and unpublished trials in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 15(3):253-258, 2003.
122. Thompson C, Powrie F: Regulatory T cells, *Curr Opin Pharmacol* 4(4):408-414, 2004.
123. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al: Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy, *J Exp Med* 200(3):277-285, 2004.
124. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, et al: TNF downmodulates the function of human CD4 + CD25hi T-regulatory cells, *Blood* 108(1):253-261, 2006.
125. Herold KC, Burton JB, Francois F, et al: Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3gamma1(Ala-Ala), *J Clin Invest* 111(3):409-418, 2003.
126. Bisikirska B, Colgan J, Luban J, et al: TCR stimulation with modified anti-CD3 mAb expands CD8+ T cell population and induces CD8+CD25+ Tregs, *J Clin Invest* 115(10):2904-2913, 2005.
127. Cope AP: Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines, *Curr Opin Immunol* 10(6):669-676, 1998.
128. Chatenoud L: CD3-specific antibodies as promising tools to aim at immune tolerance in the clinic, *Int Rev Immunol* 25(3–4):215-233, 2006.
129. Charpentier B, Hiesse C, Lantz O, et al: Evidence that anti-human tumor necrosis factor monoclonal antibody prevents OKT3-induced acute syndrome, *Transplantation* 54(6):997-1002, 1992.
130. Chen G, Li N, Zang YC, et al: Vaccination with selected synovial T cells in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56(2):453-463, 2007.
131. Yao S, Zhu Y, Chen L: Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation, *Nat Rev Drug Discov* 12(2):130-146, 2013.

68

Nuevos fármacos con dianas intracelulares contra las enfermedades reumáticas

VIRGINIA REDDY Y STANLEY COHEN

PUNTOS CLAVE

- Durante los últimos 30 años se han ido estableciendo distintas vías implicadas en la transducción hasta el núcleo de las señales generadas tras la unión del ligando a los receptores situados en las células inmunitarias.
- Las proteína cinasas que fosforilan proteínas intracelulares son los elementos principales en la transducción de las señales.
- Los inhibidores de molécula pequeña orales de proteína cinasas, como las proteína cinasas activadas por el mitógeno p38 y las cinasas de proteína cinasas activadas por mitógenos, se han investigado sin éxito en ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide (AR).
- Los inhibidores de la tirosina cinasa esplénica para las enfermedades reumáticas se han asociado a un beneficio moderado y a efectos secundarios importantes, y no están aprobados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas.
- Múltiples inhibidores de la tirosina cinasa se han aprobado para el tratamiento de cuadros hematológicos y oncológicos.
- Se han desarrollado con éxito inhibidores de la cinasa Janus (JAK) para la AR y la artritis psoriásica (APs) y están siendo estudiados para el lupus y otras espondiloartropatías.
- La eficacia y la seguridad de los inhibidores JAK se asemejan a la de los biofármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. El incremento observado de herpes zóster y posiblemente de infecciones oportunistas podría ser exclusivo de estos inhibidores.
- Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton están aprobados para indicaciones oncológicas y están evaluándose en la AR y el lupus.
- Los inhibidores de la fosfodiesterasa de molécula pequeña orales están aprobados para el tratamiento de la APs, con cierta utilidad en la enfermedad cutánea y articular.

Introducción

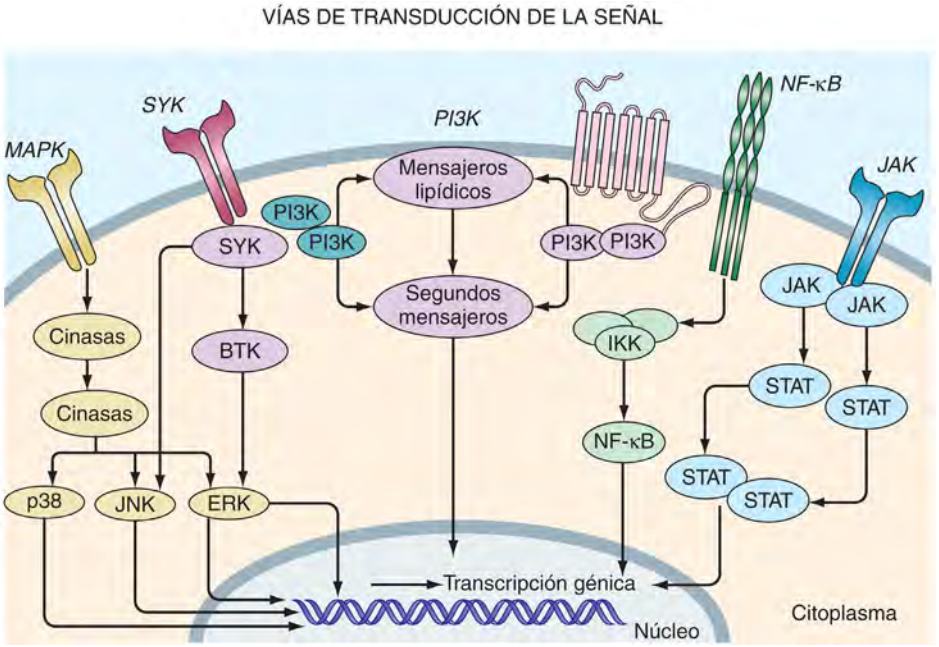
Los avances en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de las dos últimas décadas han propiciado mejoras espectaculares en la calidad de vida de estos pacientes. El desarrollo de biofármacos dirigidos hacia moléculas que intervienen en la patogenia de la AR ha producido una mejoría considerable de los signos y síntomas de la enfermedad hasta en el 60-70% de los pacientes e inducido la remisión en el 10-50%; sin embargo, esto depende de la definición de remisión y de la duración de la enfermedad[1,2].

Sin embargo, las terapias biológicas adolecen de limitaciones. Más de la mitad de los pacientes continúan padeciendo una enfermedad activa y estos tratamientos deben administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Son tratamientos que conllevan gastos importantes y pueden inducir inmunogenicidad. Durante los últimos 30 años se han descubierto vías fundamentales responsables de la transducción de las señales hasta el núcleo tras la unión del ligando a sus receptores. Este mayor conocimiento de las vías ha abierto oportunidades para desarrollar pequeñas moléculas dirigidas hacia estas dianas. Se ha comprobado en modelos preclínicos que el bloqueo de la cascada de señalización reduce la producción de citocinas proinflamatorias y proporciona mejorías en modelos animales de artritis inflamatoria parecidas a las de los biofármacos[3-5]. Durante la última década se han efectuado numerosos ensayos clínicos en pacientes con AR para estudiar moléculas de bajo peso molecular dirigidas a cinasas concretas. La mayoría de estos estudios experimentales han fracasado por su eficacia escasa o por una toxicidad importante. En 2012 se autorizó el uso del tofacitinib, un inhibidor de la cinasa Janus (JAK), para tratar la AR en EE. UU. y Japón y, en estos momentos, están aprobados o están desarrollándose otros inhibidores de la JAK. Este capítulo se centrará en varias moléculas que se han analizado como posibles tratamientos de enfermedades reumáticas o que están en investigación actualmente.

Vías de transducción de las señales

La investigación de los últimos 30 años ha establecido de manera clara que un mecanismo fundamental de la señalización celular es la fosforilación reversible de proteínas[6,7]. Las proteína cinasas son las enzimas que catalizan la transferencia del fosfato γ de un trifosfato de un nucleótido de purina (es decir, adenosina trifosfato [ATP] y guanosina trifosfato) hacia los grupos hidroxilo de sus sustratos proteínicos. En total se han identificado 518 cinasas, la mayoría de las cuales fosforilan de manera selectiva péptidos de serina o treonina. Se conocen 90 cinasas que fosforilan la tirosina (tirosina cinasas de proteínas [PTK]) que intervienen de forma decisiva en la transducción de las señales. Estas PTK pueden existir en forma de receptores de tirosina cinasas, como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, si bien la mayoría de las cinasas son intracelulares y facilitan la transducción de las señales al interaccionar con la porción intracitoplasmática del receptor de la membrana celular tras la unión del ligando. En última instancia, la fosforilación de las proteínas conecta la actividad de la membrana con la modulación del

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 68.1** Perspectiva general de las vías de traducción de las señales. *BTK,* tirosina cinasa de Bruton; *ERK,* cinasa regulada por la señal extracelular; *IKK,* cinasa IκB; *JAK,* cinasa Janus; *JNK,* cinasa N-terminal c-JUN; *MAPK,* proteína cinasas activadas por mitógenos; *NF-κB,* factor nuclear κB; *STAT,* transductor de la señal y activador de la transcripción; *SYK,* tirosina cinasa esplénica.

calcio, la reordenación del citoesqueleto, la transcripción génica y otras características generales de la acción linfocítica[8].

La mayoría de los receptores que desencadenan la activación de las células inmunitarias están relacionados con la fosforilación de proteínas y se asocian físicamente a las proteína cinasas (fig. 68.1). La existencia de varias vías de señalización tras la interacción entre el ligando y el receptor ha dificultado la identificación y utilización de vías específicas para obtener beneficios terapéuticos en la AR debido a la redundancia de estas vías. La inhibición de un componente de la señalización puede compensarse con un aumento de la señalización por una vía alternativa, con lo que la inhibición es incompleta.

El evento inicial en la señalización de los receptores de los linfocitos T, los receptores de los linfocitos B (BCR), los receptores de los linfocitos NK (citolíticos naturales) y el Fc (FcR) consiste en la fosforilación de residuos de tirosina en las subunidades del receptor[9,10]. Los receptores de las citocinas, sobre todo los de las citocinas de tipo I/II, señalizan directamente mediante la activación de las cinasas, que fosforilan subunidades de los receptores e inician, de este modo, las vías de señalización de los linfocitos T y NK. La unión de las citocinas de los tipos I y II activa a la JAK que, a continuación, fosforila los receptores de citocina, permitiendo la unión de proteínas de unión al transductor de la señal y activadores de la transcripción (STAT) del ADN a receptores y que se fosforilen. La activación de STAT determina su dimerización y translocación hacia el núcleo, donde regulan la expresión génica. En los linfocitos B, la unión del antígeno activa tres PTK principales: las cinasas de la familia SRC, LYN y SYK, y la cinasa de la familia TEC, la tirosina cinasa de Bruton (BTK). La tirosina cinasa esplénica (SYK) fosforila a la proteína adaptadora de linfocitos B (BLNK) y, junto con la BTK, activa la fosfolipasa Cγ (PLCγ)[11]. La activación de la PLCγ provoca que se libere Ca^{2+} intracelular y que se active la proteína cinasa C (PKC) que, a su vez, activa las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK). La cascada de las MAPK cinasas activa factores de transcripción del factor κB (NF-κB) y el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), lo cual permite la regulación génica.

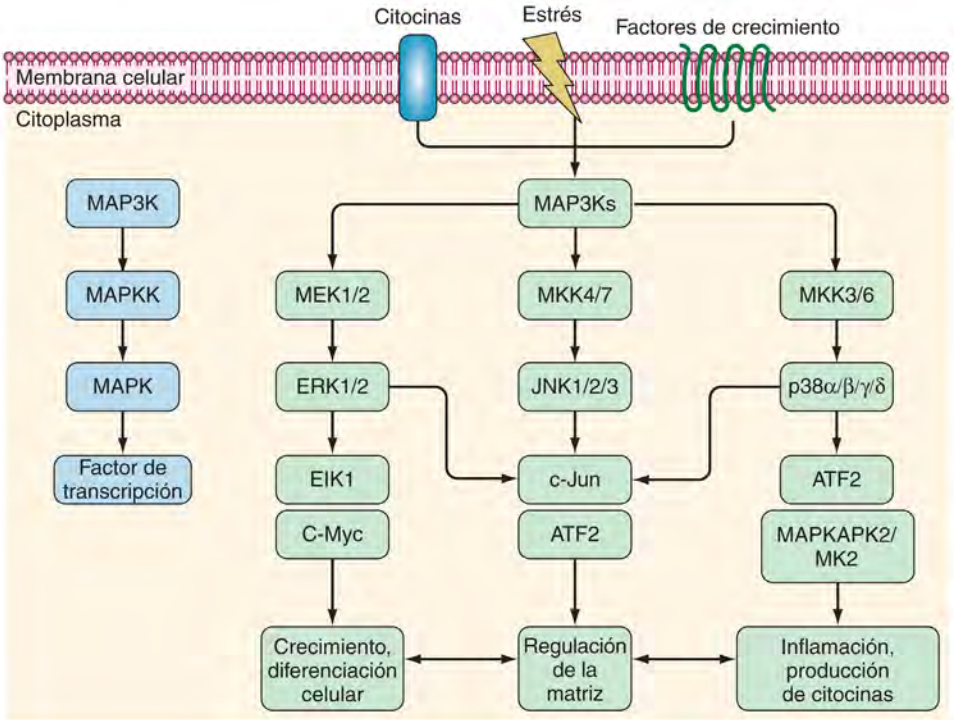
Las proteína cinasas situadas a lo largo de estas vías se han utilizado como dianas terapéuticas en oncología y en trastornos inflamatorios (tabla 68.1). Inicialmente existían dudas sobre la seguridad de los inhibidores de las cinasas por su posible falta de especificidad para inhibir una cinasa concreta[12,13]. Esta falta de especificidad no ha supuesto un gran problema en la clínica, gracias al desarrollo exitoso de varios inhibidores menos selectivos de las cinasas, lo cual ha ocurrido inicialmente en el ámbito oncológico. El imatinib fue el primer inhibidor de la tirosina cinasa aprobado en oncología frente a la leucemia mieloide crónica y ha resultado muy eficaz y con una toxicidad aceptable. Después se han desarrollado otros inhibidores de la tirosina cinasa menos selectivos para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas[14,15]. Aun cuando estos inhibidores actúan sobre cinasas distintas a su diana, la seguridad se ha considerado admisible. Se han aprobado múltiples inhibidores de cinasas en oncología, como tratamientos para el carcinoma de células renales y el cáncer de pulmón no microcítico. El perfil de seguridad aceptable en la experiencia oncológica ha alentado el desarrollo de inhibidores de las cinasas para tratar enfermedades inflamatorias, como la AR, la artritis psoriásica (APs), la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico.

TABLA 68.1 Tirosina cinasas de proteínas utilizadas como diana terapéutica en enfermedades reumáticas

Proteína cinasas activadas por mitógenos p38
Cinasa de proteína cinasa activada por mitógenos
Tirosina cinasas esplénicas
Cinasas Janus
Tirosina cinasa de Bruton
Fosfatidilinositol 3-cinasa

Inhibidores de la MAPK p38

Las MAPK se identificaron en la década de 1990 por su implicación en la producción de citocinas proinflamatorias tras la activación celular por diversos estímulos de tensión[16,17]. Existen tres grandes familias de



● **Fig. 68.2** Vía simplificada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). *ATF,* factor activador de la transcripción; *ERK,* cinasa regulada por la señal extracelular; *JNK,* cinasa N-terminal c-JUN; *MKK,* MAPK cinasa.

MAPK: la cinasa regulada por la señal extracelular, la cinasa N-terminal c-JUN (JNK) y la p38 (fig. 68.2). Las MAP son enzimas intracelulares que transmiten una señal al núcleo, lo que da lugar a la transcripción génica[18,19]. Las cascadas complejas de señalización paralela y cruzada vinculan a las tres familias principales de MAPK. La activación de la MAPK está mediada por cinasas anteriores a esta citocina (MKK), que también son activadas por MKK cinasas (MKKK o MAP3K).

La MAPK p38 es un regulador clave en la producción de las citocinas proinflamatorias. Varias sobrecargas y estímulos celulares, como las citocinas inflamatorias, patógenos y factores de crecimiento, activan cinasas que regulan la expresión de genes clave, dando lugar a una activación transcripcional del factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL) 1 y la IL-6, la ciclooxigenasa 2 y las metaloproteinasas de la matriz (MMP). La activación y fosforilación de la p38 se encuentra regulada por dos cinasas situadas previamente en la vía, la MKK3 y la MKK6, que son fosforiladas por varias MAP3K. Se conocen cuatro isoformas de la p38, α, β, γ y δ, y la p38α es supuestamente la reguladora más importante de la expresión citocínica. La MAPK p38 fosforilada y activada también se encuentra en el revestimiento sinovial y en el endotelio de los vasos de la membrana sinovial en la AR[20]. Las MAPK p38 fueron las primeras cinasas utilizadas como diana, después de que se observara que la inhibición de esta vía podría reducir la producción de TNF y de IL-1 inducida por los lipopolisacáridos en los monocitos[21]. Varios estudios preclínicos han demostrado que la inhibición de la MAPK p38 inhibe la producción de citocinas inflamatorias y los modelos preclínicos en animales señalaron un descenso en la tumefacción y en el daño de las articulaciones de la pata[22,23].

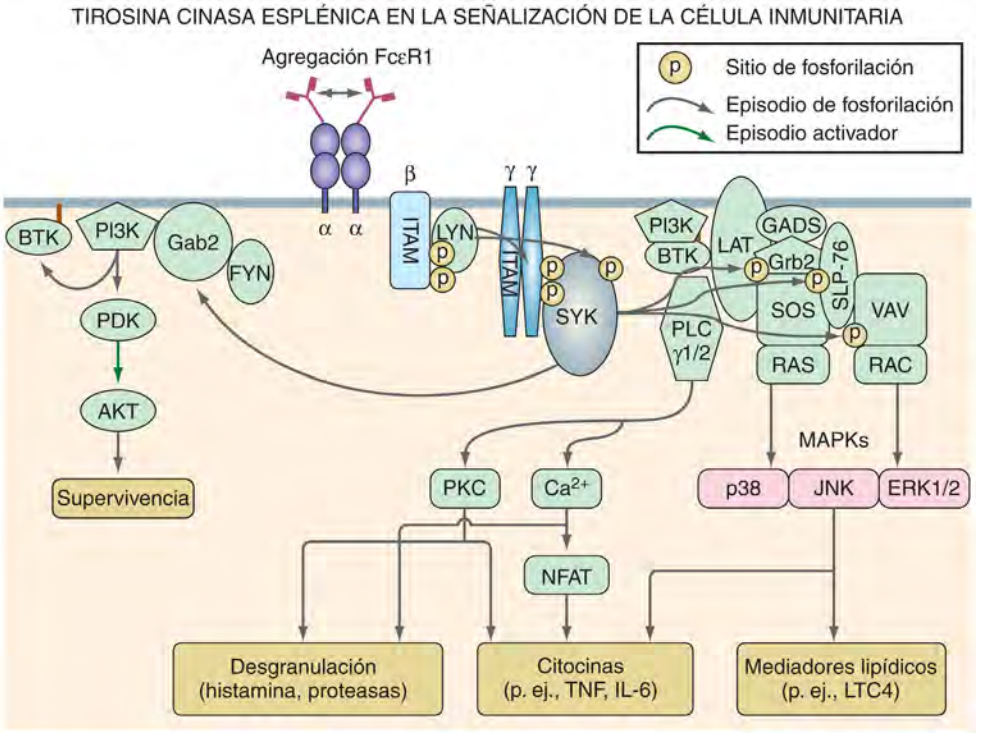
Se han efectuado varios ensayos clínicos con inhibidores de la p38 en fase de investigación. La isoforma p38α ha resultado ser la diana principal en los ensayos clínicos. Se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (EAC) de 24 semanas de duración con SCIO-469 en monoterapia, un inhibidor de la MAPK p38α, en 302 pacientes con AR activa; sin embargo, en la semana 12 no se apreció ninguna diferencia entre los pacientes tratados con SCIO-469 o con placebo al examinar la respuesta del American College of Rheumatology 20 (ACR20) o la respuesta ACR50[24].

El pamapimod, otro inhibidor selectivo de la isoforma α de la MAPK p38, se investigó en un EAC de 12 semanas en 204 pacientes con AR activa. No se observó ninguna mejoría cuando se comparó con una monoterapia de metotrexato (MTX)[25]. En un ensayo asociado de búsqueda de dosis en el que se evaluó el pamapimod en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX tampoco se observó ninguna eficacia[26]. Estos estudios de SCIO-49 y pamapimod, así como otros estudios de inhibidores de MAPK p38, demuestran una reducción inicial de los valores de proteína C reactiva (CRP), pero este descenso es transitorio.

Tanto en los estudios de SCIO-469 como los de pamapimod, los efectos adversos (EA) frecuentes se observaban en el sistema nervioso central (SNC), con síntomas como mareos y cefaleas. Es de esperar que una molécula con una penetración escasa o nula en el SNC se asocie a menos efectos adversos de este tipo. El VX-702, un inhibidor sumamente selectivo de la isoforma p38α de la MAPK[27], penetra mínimamente en el SNC; ECA controlados con placebo de 13 semanas estudiaron estos efectos. Sin embargo, no se demostró una eficacia considerable en los ECA y el perfil de EA era similar al mencionado para otras MAPK p38.

Dos revisiones posteriores sobre los inhibidores de la MAPK propusieron teorías para explicar por qué la inhibición de las MAPK p38 tenía éxito en los modelos animales, mientras que fracasaba en los ensayos de pacientes con AR[28,29]. Entre las cuestiones planteadas se hallaban las limitaciones de la dosis debidas a la toxicidad, la diferente biodistribución de las nuevas moléculas que impedía la penetración en el SNC, el uso de la isoforma incorrecta como diana y el hecho de que la p38α pudiera regular la inducción de citocinas antiinflamatorias[30]. La explicación más plausible, apoyada en la respuesta transitoria de fase aguda, es la redundancia de redes de señalización, de tal suerte que el bloqueo de una molécula situada al final de la vía, como la p38, no bloquearía las cinasas situadas anteriormente, lo cual podría redirigir el flujo de señales. El reconocimiento de este problema alentó nuevos esfuerzos para obtener más dianas de proteína cinasas anteriores en la vía y se abandonaron los estudios en la AR con inhibidores de p38.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 68.3** Tirosina cinasa esplénica (SYK) en la traducción de las señales de las células inmunitarias. *IL-6,* interleucina 6; *JNK,* cinasa N-terminal c-JUN; *LTC4,* leucotrieno C4; *MAPK,* proteína cinasa activada por mitógenos; *NFAT,* factor nuclear de los linfocitos T activados; *PDK,* cinasa dependiente de fosfoinosítido; *PKC,* proteína cinasa C; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Inhibidores de la cinasa de proteína cinasas activadas por mitógenos

La cinasa de proteína cinasas activadas por mitógenos (MEK) es una MAPKK que interviene en la transducción de las señales de los factores de crecimiento y en la producción de citocinas. Los inhibidores de la MEK demostraron eficacia en modelos preclínicos de AR[31]. A partir de las observaciones preclínicas se evaluó el ARRY-438162, un inhibidor de la MEK1/MEK2 para administración por vía oral, en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 201 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento activo y de placebo. Los EA activos más comunes fueron erupción cutánea y diarrea, y se relacionaron con la dosis. Los EA graves eran infrecuentes. En este momento, no hay ningún estudio en marcha para AR con moléculas dirigidas a la MEK.

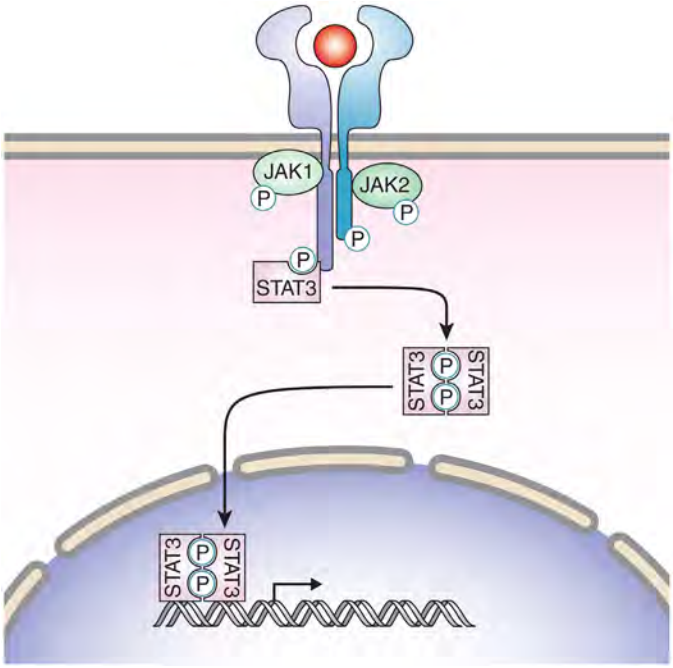
Inhibidores de la SYK

Los inhibidores de la SYK se han analizado como posibles tratamientos para la AR. La SYK es una PTK no asociada a receptores que modula la señalización inmunitaria de células portadoras de receptores activadores del Fcγ, como los linfocitos B, los mastocitos, los macrófagos, los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos y los sinoviocitos[32,33]. La SYK se une a la región citoplasmática de estos receptores, con la secuencia distintiva o motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM). La unión al receptor conduce a una fosforilación del ITAM, el cual activa la SYK. Este elemento está situado en la porción citoplasmática de FcγR, FcεR, Igα (linfocitos B), CD3ξ (linfocitos T) e integrinas[34]. La activación de la SYK activa MAPK situadas posteriormente en la vía, como la PI3K y la PLCγ; esto da lugar a un aumento en la producción de IL-6 y MMP (fig. 68.3).

Estas observaciones animaron a utilizar la SYK como posible diana para tratar la AR[35]. Se ha observado que la SYK se activa en los sinoviocitos y que esta activación es importante para la producción de citocinas y de metaloproteinasas inducidas por el TNF en los sinoviocitos de tipo fibroblástico de los enfermos con AR[36]. Según los modelos preclínicos, la inhibición de la SYK podría mejorar la artritis inflamatoria[37-39]. Un preparado oral que inhibe la SYK es el fostamatinib disódico, un profármaco del metabolito activo R406; se ha estudiado en modelos preclínicos de artritis inflamatoria y se ha comprobado su eficacia. A partir de esta observación, se evaluó el fostamatinib en cuatro ensayos clínicos de fase II en pacientes con AR[40-43] y en un ensayo clínico de fase III[44]. Se observaron mejoras estadísticas de los resultados clínicos entre las semanas 12 y 24 de acuerdo con la respuesta ACR y el cambio de la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) en dos de los ensayos clínicos aleatorizados de fase II en los que se evaluó el fostamatinib combinado con MTX en pacientes resistentes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos. La respuesta clínica ocurrió ya en la semana 1. En un tercer ensayo de fase IIb de 24 semanas se evaluó la monoterapia con fostamatinib frente a placebo y con un comparador activo, el adalimumab. Los pacientes tratados con fostamatinib experimentaron mejoría al compararlos con los tratados con placebo; sin embargo, los pacientes tratados con fostamanitinib obtenían menos mejoría que los tratados con adalimumab[42].

Se realizó un EAC de 3 meses de duración en 219 pacientes en los que habían fracasado con anterioridad los biofármacos[43]. El ensayo no satisfizo su criterio de valoración principal, una respuesta ACR20 en el mes 3. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes en los que se había realizado una RM de las manos y las muñecas se apreciaba una mejoría de los índices de sinovitis de la RM en el grupo con fostamatinib comparado con el placebo.

Se llevó a cabo un EAC multinacional de fase III de 52 semanas de duración en 918 pacientes con AR activa a pesar de estar tratados con MTX[44]. Las variables coprincipales consistieron en el cambio de la respuesta ACR20 y de la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) en la semana 24 frente a los valores basales. Los grupos con fostamatinib alcanzaron una respuesta ACR20 estadís-



● **Fig. 68.4** Vías de señalización de cinasa Janus (JAK)/transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT).

ticamente superior a la de los pacientes tratados con placebo, pero esta respuesta resultó menor que la del programa de la fase II. Además, no se advirtieron diferencias estadísticas en la variación de la variable coprincipal mTSS entre el fostamatinib y el placebo.

En todos los ensayos de fase II/III se detectó un aumento de los EA que dependía de la dosis; los EA consistían en diarrea, neutropenia, mareos, hipertensión y elevación de las pruebas funcionales hepáticas (PFH). Los EA eran más frecuentes en los grupos con fostamatinib, incluyendo hipertensión, diarrea, neutropenia y elevación de las PFH. Los EA graves afectaron al 2,9-4,9% de los enfermos tratados con fostamatinib y al 1,6% de los tratados con placebo. En los grupos con fostamatinib se detectó un pequeño número de neoplasias malignas, pero ninguna entre los tratados con placebo[45]. Debido al fracaso del fostamatinib para alcanzar la variable principal del estudio clínico de fase III y a su perfil de EA, se suspendió el desarrollo de esta molécula para la AR.

Se ha estudiado un segundo inhibidor de la SYK en pacientes con AR. El MK-8457 es un nuevo inhibidor de la SYK y de la proteína cinasa 70 asociada a la cadena Z que se considera más específico y con menos efectos al margen de su diana. Se realizaron dos pequeños ensayos de búsqueda de dosis de fase II con un diseño adaptativo[46-48]. Se observó que el MK8457 resultaba eficaz en pacientes con una respuesta incompleta al MTX, al igual que el fostamatinib, pero no para los pacientes que no habían respondido con anterioridad a inhibidores del TNF. En los dos ensayos se detectó una toxicidad importante, principalmente en forma de episodios infecciosos graves (EIG), como infecciones oportunistas. Dada la toxicidad importante y la ausencia de mejoría en pacientes con una respuesta incompleta a inhibidores del TNF, se suspendió el desarrollo de esta molécula.

Inhibidores de la cinasa Janus

Las JAK son PTK que se unen a una región citoplasmática de los receptores transmembrana de citocinas y median en la señalización de los receptores citocínicos de tipo I y II[49]. Tras la interacción entre el ligando y el receptor, se activan diversas JAK, lo que conduce a la fosforilación de la tirosina del receptor con la subsiguiente activación de STAT, que actúan como factores de transcripción (fig. 68.4). La señalización JAK/STAT media en las respuestas celulares a múltiples citocinas y a factores de crecimiento. Estas respuestas abarcan proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y supervivencia celulares, en función de la señal y del contexto celular. Los STAT activados entran en el núcleo y se unen a secuencias potenciadoras específicas de los genes diana, lo cual influye en su transcripción[50].

Las JAK forman cuatro tipos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK señalizan por parejas (fig. 68.5). La JAK3 se expresa, sobre todo, en las células hematopoyéticas y resulta esencial para la transducción de las señales desde la cadena γ común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 situados en la membrana citoplasmática, hasta los núcleos de las células inmunitarias. La JAK3 solo señaliza en combinación con la JAK1. Estas citocinas forman parte de la activación, función y proliferación de los linfocitos. Los ratones con el gen de la JAK3 inactivado muestran defectos en los linfocitos T y B, y de los linfocitos NK, pero ninguna otra carencia. Los individuos sin la JAK3 sufren una inmunodeficiencia combinada grave con deficiencia de linfocitos NK y de linfocitos T[51].

Al principio, la JAK1 y la JAK2 no se consideraron dianas terapéuticas, ya que la inactivación de los genes de estas cinasas provoca letalidad sobre la línea germinal[10]. Sin embargo, un inhibidor de la JAK1/JAK2, el baricitinib, ha sido aprobado para tratar la AR, y el ruxolitinib, que también tiene selectividad por la JAK1/2, ha sido aprobado para la mielofibrosis y la policitemia vera[52,53]. Las citocinas de tipo hormonal eritropoyetina, trombopoyetina, hormona de crecimiento, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos, IL-3 e IL-5 señalizan todas a través de la JAK2. La IL-6, la IL-10, la IL-11, la IL-19, la IL-20, la IL-22 y el interferón (IFN) α, el IFN-β y el IFN-γ señalizan a través de la JAK1.

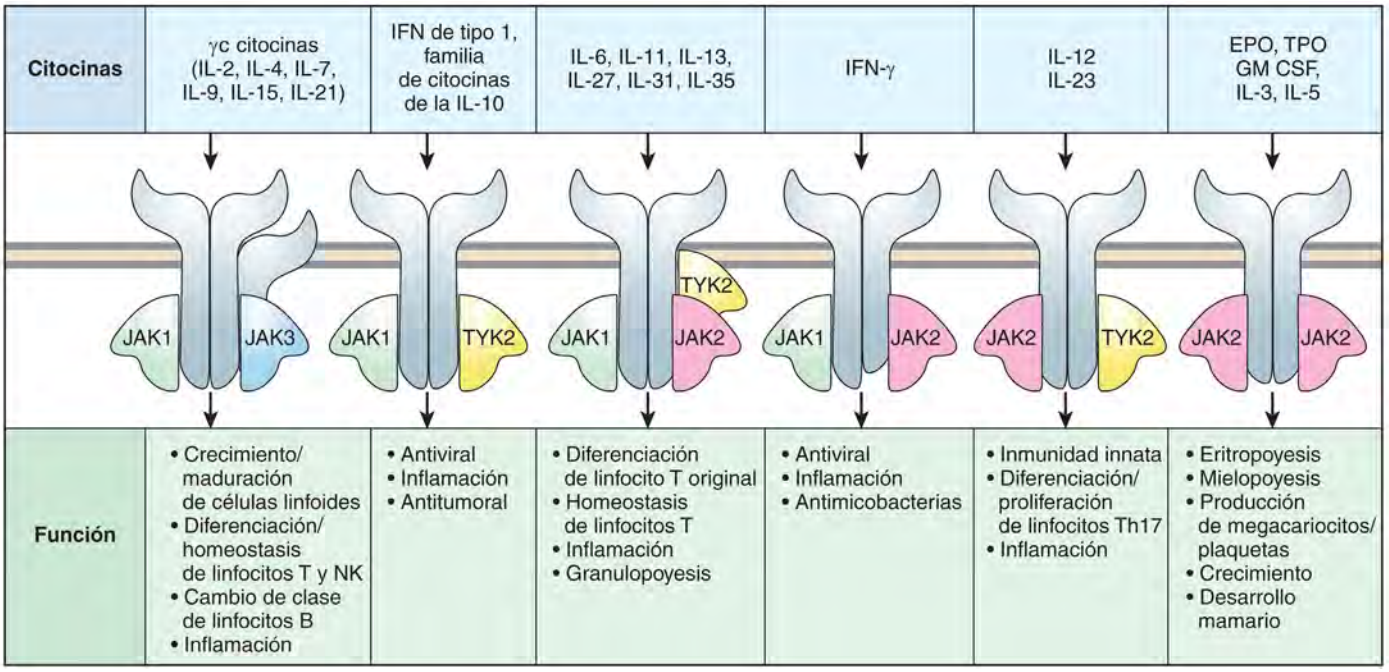
La TYK2 facilita la señalización de la IL-12, la IL-23 y los IFN de tipo I[54]. La TYK2 se empareja con la JAK1 o la JAK2 facilitando la señalización. En este momento se están desarrollando inhibidores de la TYK2 como terapias orales para la psoriasis debido a la inhibición de la vía IL12/23, así como para el lupus eritematoso sistémico (LES) debido a la inhibición del IFN-α y de otras citocinas inflamatorias[56,57].

Selectividad de la JAK

El tofacitinib ha mostrado una inhibición reversible de la JAK1, la JAK2, la JAK3 y, en menor medida, de la TYK2, con selectividad funcional por la señalización JAK1/3 y JAK1/2 en comparación con la JAK2/2. La inhibición de la JAK1/3 por tofacitinib inhibe la señalización de las citocinas que se unen a los receptores y utiliza al receptor de la cadena γ común, como IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21[55,56]. Se ha constatado un descenso de los linfocitos NK durante el tratamiento con tofacitinib[57,58]. Se ha propuesto que la inhibición de la IL-6, que señaliza a través de la JAK1, podría explicar la eficacia de la molécula y también los EA de tipo neutropenia e hiperlipidemia que se observan con los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6. La producción de IL-17 por los linfocitos T 17 cooperadores también se inhibe[59]. El tofacitinib, junto con otros inhibidores de la JAK, no bloquea la señalización de la IL-1 o del TNF.

En modelos preclínicos se ha demostrado que otros inhibidores de la JAK al parecer son inhibidores más específicos de la JAK1 (upadacitinib/filgotinib)[60,61]. Se ha demostrado que el peficitinib inhibe preferentemente la JAK1/3[62]. Los ensayos sobre la especificidad de los inhibidores de la JAK varían en función de la metodología, ya sea bioquímica o celular, lo que dificulta la interpretación de los datos comparativos. Además, los resultados pueden variar dependiendo de la cantidad de sustrato de ATP utilizado en el estudio o del grado de estimulación de las citocinas[63]. Por ejemplo, el tofacitinib a las dosis usadas en la clínica exhibe una potencia inhibidora sustancial en el rango nanomolar en los análisis enzimáticos frente a todas las cinasas de la familia JAK, salvo la TYK2; sin embargo, en análisis celulares exhibe una especificidad funcional para la JAK1 y la JAK1/3 frente a la JAK2. Las autoridades sanitarias consideran actualmente el baricitinib con un inhibidor pan-JAK. Para complicar más la selectividad de las JAK,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 68.5** Vías de señalización de cinasa Janus (JAK)/transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT). *EPO,* eritropoyetina; *GM CSF,* factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *TPO,* trombopoyetina; *TYK,* tirosina cinasa.

hay que establecer si la concentración máxima (Cmáx) o el promedio de la concentración del fármaco son los que generan el impacto más importante sobre la inhibición de la JAK. Por ejemplo, a la Cmáx es posible que no haya selectividad de la JAK, mientras que, a concentraciones más bajas, como la concentración promedio, es posible una inhibición preferencial de la JAK. En una publicación preliminar se demostraba que los perfiles clínicos de la inhibición de las citocinas para una serie de inhibidores de la JAK en la AR eran sorprendentemente similares cuando se consideran dosis eficaces, lo que sugiere el posible escaso potencial para la diferenciación de estos tratamientos basándose en su farmacología de JAK[64].

Aún se desconoce la relevancia de la inhibición específica de la JAK en estos ensayos respecto a su eficacia clínica.

TABLA 68.2 Inhibidores de la cinasa Janus (JAK) para enfermedades reumáticas: selectividad preclínica de la isoforma de JAK

Tofacitinib	Inhibidor de JAK1/3
Baricitinib	Inhibidor de JAK1/2
Upadacitinib	Inhibidor de JAK1
Peficitinib	Inhibidor de JAK1/3
Filgotinib	Inhibidor de JAK1

Inhibidores de la JAK para el tratamiento de la AR

Numerosos inhibidores de la JAK se han estudiado como tratamiento para la AR en pacientes en los que fracasan los FARME sintéticos convencionales (FARMEc) o biofármacos (tabla 68.2). El tofacitinib se estudió en varios ensayos clínicos de fase III, lo que condujo a su aprobación en EE. UU. en 2012 y en Europa en 2017; las autoridades sanitarias aprobaron las mediaciones para el tratamiento de los pacientes con AR con enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX, a una dosis de 5 mg dos veces al día combinado con FARME no biológicos o como monoterapia[65-70] (tabla 68.3). El retraso en la aprobación europea suscitó dudas sobre su seguridad, con una tendencia a un riesgo mayor de infección y de neoplasias malignas con la dosis de 10 mg dos veces al día, pero estas cuestiones se solucionaron más tarde mediante estudios de prolongación a largo plazo y ensayos clínicos de fase IV que demostraron un riesgo similar para estos EA. La dosis de 10 mg dos veces al día para la AR está aprobada en Suiza y en Rusia.

El baricitinib se aprobó en Europa y en otros países en 2017 a una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes con una respuesta incompleta a FARMEc; en 2018 se aprobó en EE. UU. a una dosis diaria de 2 mg en pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento previo con inhibidores del TNF[71-74]. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense expresó sus preocupaciones sobre el perfil de beneficios/riesgos de la dosis de 4 mg debido a la mayor tendencia de EA con la dosis de 4 mg. Aunque la dosis de 2 mg solamente había sido estudiada en dos de los cuatro ensayos clínicos de fase III de referencia, la FDA no consideró los datos de la dosis de 4 mg suficientes para avalar su aprobación.

El upadacitinib a una dosis de 15/30 mg una vez al día, el filgotinib a una dosis de 100/200 mg al día y el peficitinib a una dosis de 100/150 mg al día están en ensayos de fase III en la AR[75-84]. El peficitinib está desarrollándose fuera de EE. UU., principalmente en Asia. Es de prever que todos estén comercializados en los próximos años.

Todos los inhibidores de la JAK tenían programas de desarrollo similares y estaban evaluados en estudios de dosis variables clásicos de fase I/II, resultando de este modo en dosis evaluadas posteriormente en estudios de fase III. En la fase III se evaluó la eficacia en las poblaciones con una respuesta incompleta a MTX y FARMEc, con una respuesta incompleta al TNF y en los pacientes con AR incipiente comparado con MTX. También se valoró el impacto de la prevención de la alteración estructural junto con una comparación con un biofármaco (adalimumab). También se evaluó la monoterapia con un inhibidor de la JAK. Se han publicado resultados sobre seguridad a largo plazo de tofacitinib, baricitinib y filgotinib, y un estudio de fase IV evaluó la monoterapia con tofacitinib comparada con una combinación tofacitinib/MTX y adalimumab/MTX[85-88].

TABLA 68.3 Tofacitinib: diseños de estudios en fase 3 de pacientes con respuesta incompleta (RI) a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)

	DURACIÓN ≥1 AÑO			DURACIÓN DE 6 MESES	
Estudio *n*	**Estudio 1044 «scan» *n* = 797**	**Estudio 1046 «sync» *n* = 792**	**Estudio 1064 «standard» *n* = 717**	**Estudio 1032 «step» *n* = 399**	**Estudio 1045 «solo» *n* = 610**
Población	MTX RI	FARME RI	MTX RI	TNF RI	FARME RI
Tratamiento de base	MTX	FARME	MTX	MTX	Ninguno
Rasgo distintivo	Radiografía	FARME de base	Control activo (adalimumab)	Fracaso de TNF	Monoterapia

MTX, metotrexato; *TNF*, factor de necrosis tisular.

Farmacología de los inhibidores de la JAK

El tofacitinib se aprobó inicialmente a una dosis de 5 mg dos veces al día, pero en 2016 se aprobó una formulación XR de 11 mg, que es la dosis empleada con más frecuencia en la clínica. Esta formulación fue aprobada por la FDA basándose en un estudio de farmacocinética, y no en un ensayo clínico[89]. Las autoridades sanitarias de Japón no han aprobado la formulación XR de 11 mg basándose en un pequeño estudio de pacientes con AR en el que no se pudo demostrar la inferioridad de la dosis de 5 mg dos veces al día en cuanto al cambio de actividad de la enfermedad[90]. La experiencia en la vida real no ha demostrado una diferencia importante en la respuesta clínica respecto a la de la dosis de 5 mg dos veces al día[91]. El perfil farmacocinético del tofacitinib XR se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 4 h), una eliminación rápida (semivida aproximada de 6 h) e incrementos en la exposición sistémica proporcionales a la dosis[92]. Las concentraciones estacionarias se obtienen de 24 a 48 h más tarde, con una acumulación mínima tras su administración dos veces al día. El tofacitinib se elimina por aclaramiento hepático (70%) y renal (30%). El metabolismo está mediado, sobre todo, por la CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP2C19. En las dosis autorizadas no se precisa ninguna modificación por factores extrínsecos o de otros medicamentos, de acuerdo con la evaluación farmacocinética de los estudios preclínicos, salvo para el ketoconazol, que inhibe la actividad CYP3A4, y para la rifampicina, que potencia la actividad de la CYP3A4. Los efectos farmacodinámicos del tofacitinib persisten, como se ha podido demostrar, durante 4-6 semanas después de su administración, incluyendo una reducción de los linfocitos citolíticos[58]. Al igual que todos los inhibidores de la JAK en modelos animales, el tofacitinib es teratógeno; las mujeres premenopáusicas deben adoptar medidas anticonceptivas durante 4-6 semanas después de la última dosis.

El baricitinib está aprobado a una dosis de 2 y 4 mg al día fuera de EE. UU. Está aprobado para pacientes con AR con una enfermedad de actividad persistente a pesar de FARMEc o de inhibidores del TNF, en monoterapia o en combinación con MTX u otros FARMEc fuera de EE. UU. Está aprobado cuando fracasan los inhibidores del TNF solamente en EE. UU. a una dosis de 2 mg al día. El baricitinib se absorbe rápidamente, con un tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima (Tmáx) de 1 h y una semivida de 12,5 h. Se elimina fundamentalmente por excreción renal, de modo que se recomienda usarlo a una dosis de 2 mg en pacientes con insuficiencia renal[93]. El probenecid y otros inhibidores potentes del transportador 3 de aniones orgánicos (OAT3) reducen el aclaramiento del baricitinib. El baricitinib sufre un metabolismo escaso por enzimas CYP450. También se asocia a una reducción de linfocitos citolíticos del 40-50% en 24 semanas en ensayos de fase III[94].

El upadacitinib, en una formulación de liberación inmediata, se evaluó en ensayos de fase I/II a dosis de 3 mg dos veces al día, de 18 mg dos veces al día y de 24 mg a días alternos[95,96]. La formulación de liberación prolongada de upadacitinib a una dosis de 15 y 30 mg una vez al día se evaluó en ensayos clínicos, después de que estudios farmacocinéticos demostrasen una biodisponibilidad similar a la de las dosis de 12 y 24 mg dos veces al día[97]. Se observaba una absorción rápida, con un Tmáx de 2-3 h y una semivida de 10-12,5 h. La eliminación se produce principalmente por metabolismo hepático a través de la enzima CYP3A y, en menor grado, por la CYP2D6, lo cual sugiere la necesidad de modificar la dosis al administrar ketoconazol y rifampicina. También se ha observado una reducción de linfocitos citolíticos con el upadactinib[59].

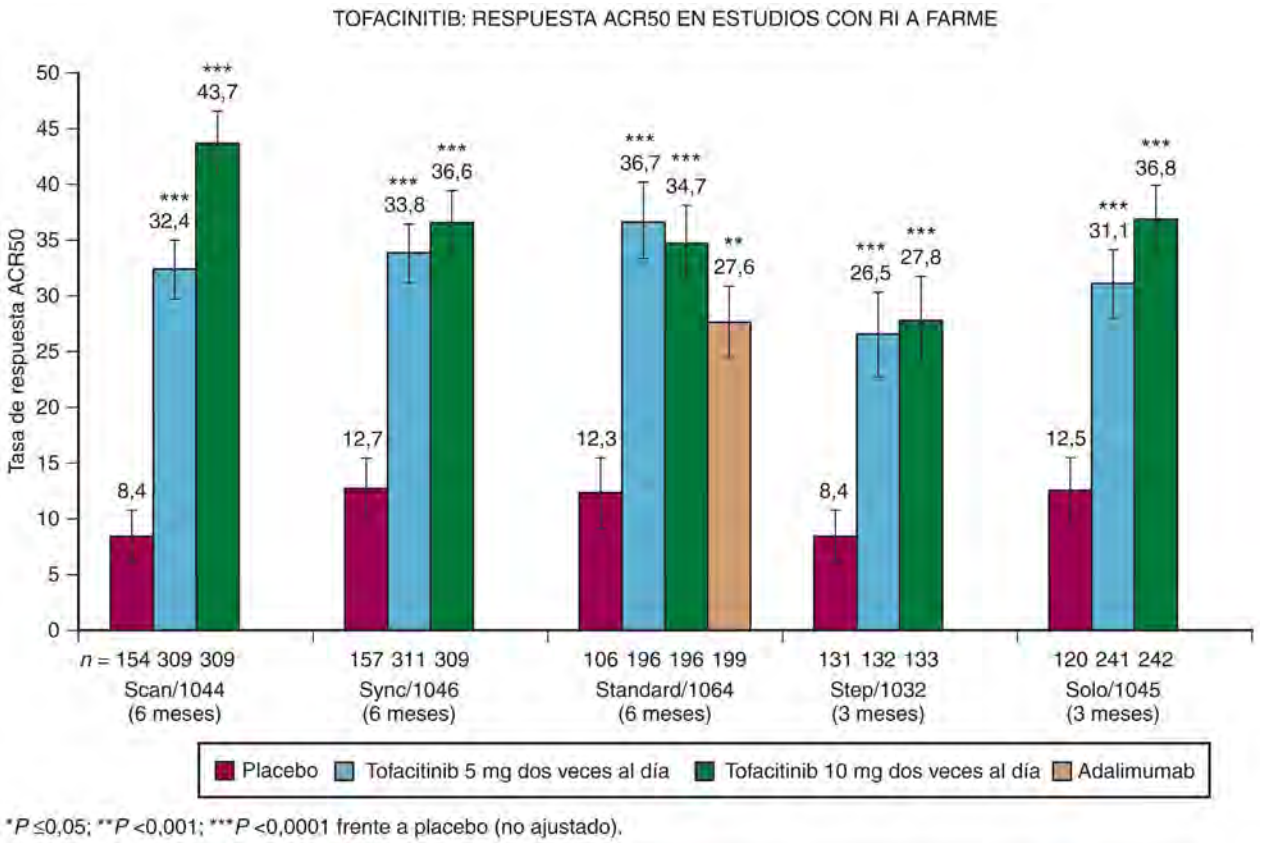
El filgotinib se ha estudiado en ensayos de fase III a una dosis de 100 y 200 mg una vez al día. Es un profármaco que se metaboliza rápidamente a un metabolito activo. La absorción es rápida; el Tmáx es de 2-3 h, con una semivida de 4,9-5,7 h, aunque el metabolito activo tiene una semivida de 18-23 h[60]. La eliminación se produce por aclaramiento hepático mediante carboxilesterasas, así como por aclaramiento renal. Se ha observado un impacto escaso sobre las enzimas CYP450. La monoterapia con filgotinib no influía sobre los linfocitos citolíticos en un ensayo de fase II de 24 semanas con dosis variables[98].

El peficitinib se evaluó en estudios de fase II con dosis variables de 25, 50, 100 y 150 mg una vez al día y, basándose en la eficacia observada con la dosis de 100 y 150 mg una vez al día, se evaluó en ensayos clínicos de fase III[79,80].

Desarrollo clínico y eficacia de los inhibidores de la JAK

Los inhibidores de la JAK aprobados fueron analizados en varios ensayos clínicos en los que se demostraba una eficacia estadísticamente significativa al compararlos con los pacientes tratados con placebo. El tofacitinib se estudió en ensayos clínicos de fase II a dosis de 1-30 mg dos veces al día en monoterapia o combinado con MTX[99,100]. Con las dosis de 5 mg dos veces al día o superiores se apreciaron mejoras uniformes de los resultados clínicos, pero la toxicidad aumentó con las dosis más altas. A partir del perfil de eficacia y de seguridad de los estudios clínicos de la fase II, los estudios de la fase III se continuaron con las dosis de tofacitinib de 5 mg dos veces al día y de 10 mg dos veces al día. El baricitinib se evaluó a dosis de 1, 2, 4 y 8 mg una vez al día en ensayos de fase II[101,102]. La eficacia era similar con las dosis de 2, 4 y 8 mg al día, con una tendencia a un aumento en problemas de seguridad con la dosis de 8 mg, por lo que las dosis de 2 y 4 mg pasaron a ensayos clínicos de fase III. El upadacitinib se evaluó con una formulación de liberación inmediata de 6, 12 y 18 mg dos veces al día en ensayos de fase I/II; basándose en los estudios que demostraban la similitud farmacocinética entre la dosis de 12 y de 18 mg dos veces al día, y la de 15 y 30 mg una vez al día, la formulación de una dosis diaria se evaluó en ensayos clínicos de fase III[96]. El filgotinib se evaluó en ensayos clínicos de fase I/II a dosis de 30, 75, 150, 200 y 300 mg al día o de 100 mg dos veces al día[103,104]. Basándose en la eficacia y la seguridad de la fase I/II, las dosis de 100 y 200 mg se analizaron en ensayos de fase III. El peficitinib se evaluó en ensayos de fase II en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 68.6** Respuesta del American College of Rheumatology 50 (ACR50) a tofacitinib en ensayos clínicos de fase III en pacientes con respuesta incompleta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)/biofármacos.

pacientes con AR a dosis de 50, 100 y 150 mg al día. Basándose en los resultados de ensayos de fase II con dosis variables, las dosis diarias de 100 y 150 mg se estudiaron en ensayos de fase III[78,79].

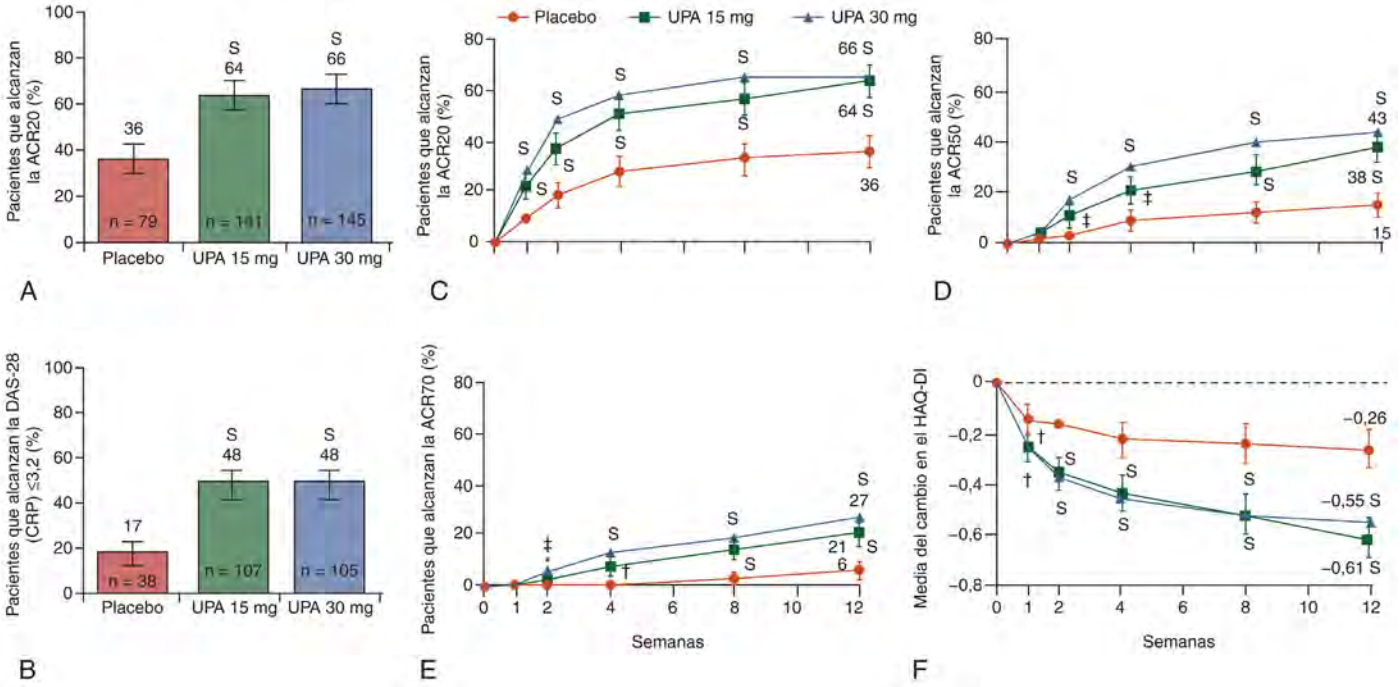
Los programas de ensayos clínicos de fase III fueron similares para los inhibidores de la JAK aprobados, así como para los de aquellos en fase de desarrollo. Todos los ensayos eran programas globales y la mayoría de los pacientes eran reclutados fuera de EE. UU. Los programas de desarrollo eran amplios, con 2.500-4.000 pacientes inscritos[64-79,81,82]. Los ensayos clínicos estudiaron a pacientes con AR con enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX o con FARMEc, a pacientes con enfermedad activa a pesar de recibir inhibidores del TNF, así como a pacientes sin tratamiento previo con MTX. Todas las terapias se evaluaron como monoterapia en pacientes en los que habían fracasado los FARMEc por falta de eficacia o por toxicidad. La capacidad de estos tratamientos para ralentizar la progresión radiográfica se evaluó a lo largo de 12 meses en pacientes con AR que recibían MTX de base y se compararon con un comparador activo (adalimumab). Los estudios de prolongación a largo plazo para evaluar la persistencia de la respuesta y para monitorizar problemas de seguridad a largo plazo formaron parte de todos los programas de desarrollo (v. tabla 68.3).

El tofacitinib (5 y 10 mg dos veces al día), el baricitinib (4 mg al día), el upadacitinib (15 y 30 mg al día) y el peficitinib (100 y 150 mg) en combinación con MTX o FARMEc demostraron una mejoría estadísticamente significativa (comparada con placebo) en los signos y los síntomas cuantificados por la respuesta ACR, el Clinical Disease Activity Index (CDAI), el Simplified Disease Activity Index (SDAI) y el cambio en la actividad de la enfermedad cuantificada por el DAS-28 (figs. 68.6 y 68.7 y tabla 68.4). En los pacientes con AR con MTX de base que no responden a inhibidores del TNF/biofármacos, el tofacitinib (5 y 10 mg dos veces al día), el baricitinib (2 y 4 mg), el upadacitinib (15 y 30 mg) y el filgotinib (100 y 200 mg) demostraron una mejoría significativa comparada con placebo a lo largo de 6 meses[67,73,74,82]. En los pacientes con AR no tratados con MTX, la monoterapia con tofacitinib a una dosis de 5 y 10 mg dos veces al día era estadísticamente superior al MTX, cuantificada por la respuesta ACR70. El baricitinib en monoterapia de 4 mg y el baricitinib a dosis de 4 mg en combinación con MTX eran estadísticamente superiores al MTX en la población sin tratamiento previo con FARMEc en cuanto a la mejoría de la actividad de la enfermedad determinada por la respuesta ACR o el cambio en el DAS-28[69,71].

Los datos preliminares de dos ensayos de fase III durante 52 semanas de peficitinib 100/150 mg al día en pacientes con AR con enfermedad activa a pesar de MTX o FARMEc demostraban una superioridad estadística en cuanto a la mejoría cuantificada por la ACR20/50/70 y el cambio en el DAS-28 en la semana 12[81,82]. En un estudio se incluía de forma abierta etanercept como comparador activo con respuestas ACR numéricamente superiores que con peficitinib, así como un cambio en el DAS-28, puntuaciones bajas de actividad de la enfermedad (LDAS, *low disease activity scores*)/remisión, pero no se realizaron comparaciones estadísticas.

Inhibidores de la JAK frente al adalimumab

Durante el programa de desarrollo se comparó tofacitinib con adalimumab en grupos de población con una respuesta incompleta a MTX con beneficios clínicos similares, pero el estudio no tenía la potencia suficiente para evaluar diferencias estadísticas entre los grupos[66]. En un estudio de fase IV se determinó que el tofacitinib a una dosis de 5 mg dos veces al día más MTX no era inferior a adalimumab más MTX en la respuesta ACR50 a los 6 meses[86]. Se reclutaron 1.146 pacientes; a los 6 meses, el 38% de los pacientes con monoterapia de tofacitinib alcanzaba una respuesta ACR50, el 46% de los pacientes con tofacitinib y MTX, así como el 44% de los pacientes con adalimumab y MTX. Aunque se observaba una respuesta clínica buena con la monoterapia de tofacitinib, en este estudio no se observaba una inferioridad frente al adalimumab/MTX.



• **Fig. 68.7** Respuestas del American College of Rheumatology (ACR)/cambio en el Health Assessment Questionnaire and Disability Index (HAQ-DI) para upadacitinib en el ensayo clínico de fase III de pacientes con artritis reumatoide con respuesta incompleta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.

TABLA 68.4 Inhibidores de la cinasa Janus (JAK): eficacia clínica tras fracaso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (corregido por placebo)

	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	DAS-28 ≤3,2 (%)	Respuesta HAQ-DI
Tofacitinib 5 mg	17,3	18	12	9,3	0,25
Tofacitinib 10 mg	23,7	20	9	15,8	0,28
Baricitinib 2 mg	22	12	11	15	0,20
Baricitinib 4 mg	28	20	9	22	0,25
Upadacitinib 15 mg	37	22	8	28	0,25
Upadacitinib 30 mg	28	25	12	29	0,28
Filgotinib 100 mg	26,4	17,1	7,6	21,8	0,25
Filgotinib 200 mg	35	28	15	25,3	0,32

ACR, American College of Rheumatology; *DAS-28*, cambio de la Disease Activity Scale (DAS) 28; *HAQ-DI*, Health Assessment Questionnaire and Disability Index.

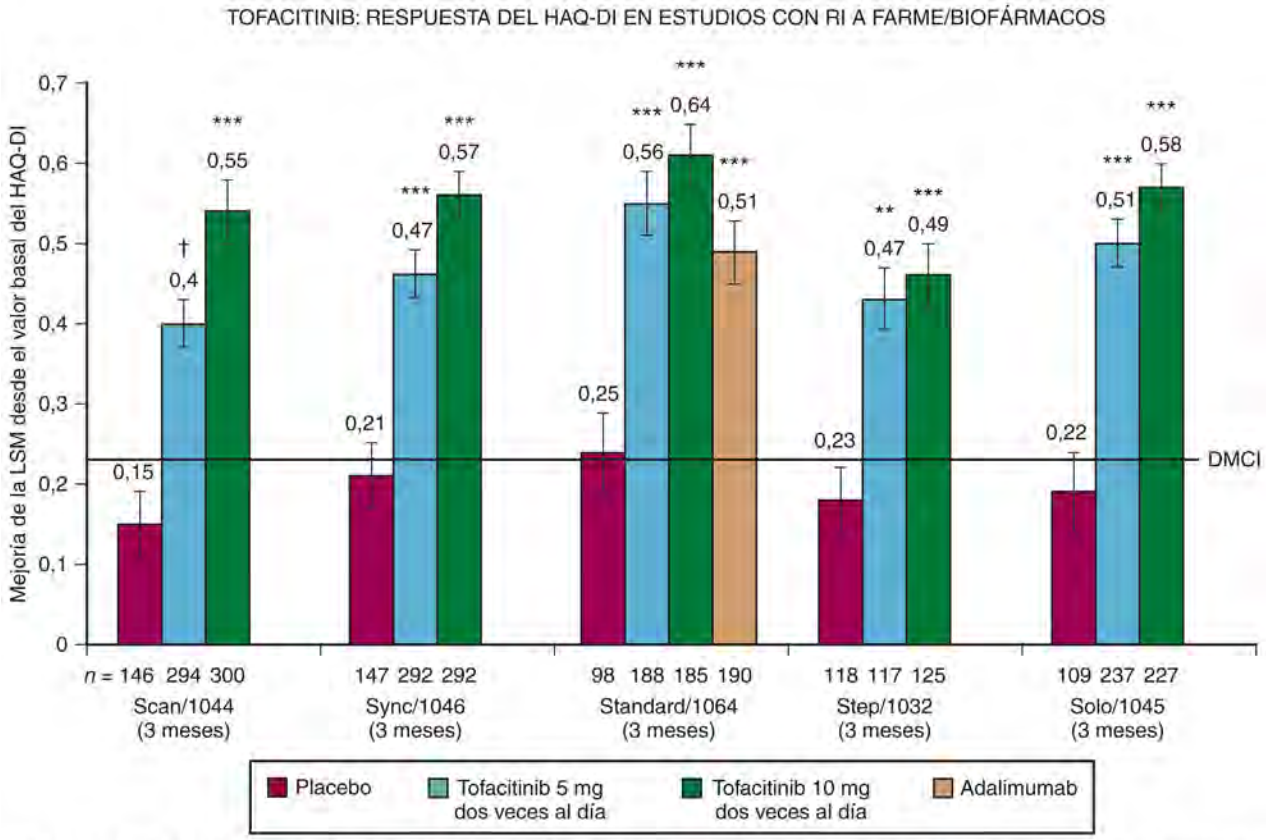
Baricitinib y upadacitinib se compararon con adalimumab en la población con respuesta incompleta a MTX[71,77]. Desde el punto de vista estadístico, baricitinib se mostraba superior a adalimumab en la semana 12 para la respuesta ACR20/50/70 y en la semana 24 para las respuestas ACR20 y ACR70. Upadacitinib se comparó con adalimumab en un estudio de fase III en la población con una respuesta incompleta al MTX. Desde el punto de vista estadístico, upadacitinib era mejor que adalimumab en la semana 12 para las respuestas ACR50, DAS-28CRP y LDAS. Más pacientes alcanzaban la LDAS o la remisión en la semana 26 con upadacitinib que con adalimumab.

Resultados radiográficos

Los resultados radiográficos se estudiaron en ensayos clínicos para todos los inhibidores de la JAK. Con la dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día en grupos de población con respuesta incompleta a MTX se observaron mejorías en el beneficio estructural cuantificadas por el mTSS, pero sin alcanzar relevancia estadística con una dosis de 5 mg dos veces al día[68]. En la población sin exposición previa a MTX, la media de cambios en el mTSS desde el valor de base hasta el sexto mes era menos estadísticamente significativa en los grupos de tofacitinib que en el grupo de MTX (0,2 en el grupo de 5 mg de tofacitinib y <0,1 en el grupo de 10 mg de tofacitinib, frente al cambio de 0,8 en el grupo con MTX)[69]. Basándose en este ensayo, la FDA permitió la afirmación de la ralentización de la progresión radiográfica para el tofacitinib.

Una dosis de baricitinib de 4 mg combinada con MTX disminuía la progresión radiográfica comparada con placebo, al igual que lo hacía el comparador adalimumab en un estudio de 52 semanas (mTSS-placebo 1,80; Bari 0,71; Ada 0,60)[72]. En la población sin exposición previa a FARMEc, la dosis de baricitinib de 4 mg más MTX inhibía la progresión radiográfica, comparada con MTX a las 52 semanas;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**P ≤0,001, ***P <0,0001 frente a placebo (no ajustada); DMCI, diferencia mínima clínicamente importante; LSM, media de mínimos cuadrados.
†En el estudio Scan no puede declararse significación estadística debido al procedimiento de reducción.

● **Fig. 68.8** Tofacitinib: respuesta en el Health Assessment Questionnaire and Disability Index (HAQ-DI) en ensayos clínicos de fase III en pacientes con respuesta incompleta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)/biofármacos. *RI,* respuesta incompleta.

sin embargo, la monoterapia con baricitinib no era estadísticamente diferente (MTX-1,02; Bari-0,80; Bari/MTX-0,40).

Los datos preliminares de un ensayo clínico de fase III de 26 semanas con 15 mg de upadacitinib combinado con MTX demostraban una inhibición estadísticamente significativa de la progresión radiográfica[77]. Hallazgos similares fueron mencionados para el peficitinib a dosis de 100/150 mg al día combinado con MTX en un estudio de 28 semanas[82].

Resultados referidos por el paciente

Los resultados referidos por el paciente fueron estudiados en todos los programas de desarrollo para las JAK (fig. 68.8). Incluían el Health Assessment Questionnaire (HAQ), el SF-36 y medidas del paciente sobre el dolor y la fatiga. En todos los estudios se observaban mejorías significativas en el HAQ en los pacientes tratados, comparado con el placebo, en la fase inicial de la enfermedad, en pacientes que no responden a MTX o FARMEc, y en pacientes que responden de forma incompleta a TNF o a biofármacos, superando la diferencia mínima clínicamente importante de 0,22. Comparado con la combinación adalimumab/MTX, la combinación baricitinib/MTX y la combinación upadacitinib/MTX se mostraban estadísticamente superiores frente a adalimumab en la mejoría de las puntuaciones del HAQ en varios momentos temporales durante los estudios de 52 semanas[71,77]. También se observaron mejorías en el componente físico y mental del SF-36, y los cambios fueron comparables para cada uno de los inhibidores de la JAK. También se observaron mejorías similares en el dolor y la fatiga.

Resumen de la eficacia: inhibidores de la JAK

En el desarrollo de programas de terapias individuales de los inhibidores de la JAK se observó una eficacia similar. Los inhibidores de la JAK exhibían una eficacia similar o mejor comparada con adalimumab en pacientes con una respuesta incompleta al MTX. En los primeros pacientes con AR sin exposición previa al MTX, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib eran superiores al MTX clínicamente y en la preservación de la estructura. El tofacitinib, que fue aprobado en 2012, se ha utilizado en la clínica en pacientes con enfermedad activa a pesar del MTX o de biofármacos, con resultados de eficacia similares a los del programa de desarrollo. Rara vez se emplean pronto en la AR debido a restricciones de las aseguradoras y a cuestiones de toxicidad. A medida que se vaya disponiendo de más inhibidores de la JAK es probable que se utilicen antes en el transcurso de la enfermedad.

Cuando fracasa un inhibidor de la JAK en un paciente, se desconoce si responderá o no a un segundo inhibidor de la JAK; no se han realizado estudios sobre este aspecto. Además, tampoco se han llevado a cabo ensayos con comparativas directas de inhibidores de la JAK, como se ha hecho con otros FARME biológicos.

Seguridad de los inhibidores de la JAK

La naturaleza de los EA asociados a los inhibidores de la JAK se ha puesto de manifiesto en programas de ensayos clínicos, en protocolos de prolongación a largo plazo de los ensayos clínicos y, en menor grado, con registros observacionales[84-86].

TABLA 68.5 Inhibidores de la cinasa Janus: problemas de seguridad

- Episodios infecciosos graves
- Infecciones víricas/oportunistas: herpes zóster
- Tuberculosis
- Lípidos y riesgo cardiovascular
- Seguridad hepática
- Perforaciones gastrointestinales
- ¿Aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica?

Los EA más frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias altas, cefaleas, nasofaringitis y diarrea, los cuales eran observados por los médicos con una frecuencia ligeramente superior en pacientes con inhibidores de la JAK que en el grupo con placebo.

Los EA asociados a inhibidores de la JAK incluyen EIG, infecciones oportunistas, herpes zóster, perforaciones digestivas y un posible aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica (tabla 68.5). El tipo y la frecuencia de los EA son similares a los de los FARME biológicos, salvo por la mayor incidencia de herpes zóster.

Tofacitinib

El tofacitinib es el fármaco con la base de datos de seguridad a largo plazo más amplia. Los datos sobre su seguridad se han mencionado en 7.061 pacientes con AR con 22.875 pacientes-años de exposición a una dosis de tofacitinib de 5 mg o 10 mg dos veces al día[84,105]. La mediana de exposición era de 3,1 años. La tasa de episodios adversos graves (EAG) con tofacitinib era de 9,6/100 pacientes-años para la dosis de 5 mg y de 8,6 por 100 pacientes-año para la dosis de 10 mg, similares a las de adalimumab en el estudio de comparador activo, 9,76/100 pacientes-años. El EAG más frecuente es la neumonía. La tasa de incidencia (TI) para EIG era de 2,5/100 pacientes-años, similar a la observada con los biofármacos. La tasa de episodios infecciosos graves (EIG) se mantenía estable con el tiempo en el protocolo de prolongación a largo plazo durante los 6 años de seguimiento. Las infecciones graves más frecuentes eran neumonía, infección urinaria, herpes zóster y celulitis. En el momento de la aprobación de la FDA en los ensayos de prolongación a largo plazo, la tasa de EIG era de 2,3/100 pacientes-años para la dosis de 5 mg y de 4,06/100 pacientes-años para la dosis de 10 mg, la cual era estadísticamente diferente, ya que los intervalos de confianza (IC) no se solapaban (fig. 68.9)[106]. Por dicho motivo, la dosis de 10 mg no fue aprobada por la FDA ni por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); sin embargo, en el estudio de prolongación a largo plazo ya no se observaba dicha diferencia. La dosis de 10 mg dos veces al día está aprobada actualmente en EE. UU. para la colitis ulcerosa[107].

Aunque los ensayos clínicos y el estudio de prolongación de seguridad a largo plazo para tofacitinib no demostraban un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos en la población global, un análisis intermedio de un ensayo clínico de fase IV en marcha con pacientes de riesgo cardiovascular demostró un aumento del riesgo para tromboembolia venosa relacionada con la dosis[108]. Basándose en estos datos, la dosis de 10 mg dos veces al día de tofacitinib fue retirada del estudio y se sigue evaluando la dosis de 5 mg. La FDA estadounidense y la EMA añadieron en 2019 advertencias adicionales para evitar la administración de tofacitinib a pacientes con riesgo alto de coágulos. Esta observación, junto con la posible asociación del baricitinib a la tromboembolia venosa, sugiere que puede ser un efecto de clase. Se desconoce el mecanismo de acción.

En 3,6/100 pacientes-años se mencionaron episodios graves y no graves de infección por herpes zóster, la cual es mayor que la incidencia observada con FARMEc u otros FARME biológicos; el 90,2% suponía la implicación de un solo dermatoma y se consideraba grave en el 7,3% de los pacientes con herpes zóster[109]. La tasa de herpes zóster no aumentaba con el tiempo. Un análisis de regresión de Cox de los factores de riesgo demostraba que la dosis de 10 mg, el uso de glucocorticoides, la edad y la raza asiática aumentaban la probabilidad de desarrollar herpes zóster. También se ha observado un aumento del riesgo de herpes zóster con todos los inhibidores de la JAK aprobados o en desarrollo para la AR. En la medida de lo posible, los pacientes con AR deben vacunarse frente al herpes zóster antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la JAK.

La tuberculosis (TB) se mencionó en 36 pacientes (0,2/100 pacientes-años): las TI eran similares para la dosis de 5 mg y de 10 mg. La mayoría de los casos procedían de áreas endémicas de TB. Se notificaron casos de TB tanto pulmonar como extrapulmonar. La incidencia de TB en el ensayo clínico aleatorizado se ajustó a la descrita con los inhibidores del TNF (de 0,02 [global] a 2,56 [Corea del Sur]) y con los FARME no biológicos (de 0,01 [global] a 0,28 [Corea del Sur]). El cribado de la TB latente está indicado antes de comenzar a administrar inhibidores de la JAK.

Si se excluyen los casos de TB, 61 pacientes experimentaron una infección oportunista (0,3 episodios/100 pacientes-años [IC del 95%, de 0,2 a 0,4]). Los casos incluyeron herpes zóster multidermatómico, candidiasis esofágica (varios eran hallazgos fortuitos en endoscopias practicadas por otros motivos), infección por citomegalovirosis/citomegaloviremia, infección criptocócica (neumonías y meningitis), neumonía por *Pneumocystis jirovecii,* micobacterias no tuberculosas en los pulmones y encefalitis por el virus BK. Las infecciones oportunistas eran más frecuentes en Asia y Latinoamérica, en pacientes de edad avanzada y con la dosis de 10 mg.

La tasa global de mortalidad del tofacitinib, el riesgo de neoplasias malignas y la incidencia de linfomas en los estudios de las fases II, III y en la prolongación de larga extensión eran comparables a las publicadas en los ensayos clínicos sobre AR con inhibidores del TNF y otros FARME biológicos. Los linfomas mencionados fueron predominantemente no hodgkinianos de linfocitos B.

Se produjeron 22 perforaciones gastrointestinales durante el programa de desarrollo del tofacitinib, aunque ninguna con el placebo. Estos episodios afectaron a pacientes que recibían glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de base. La TI notificada en el momento de la aprobación era de 0,11/100 pacientes-años, parecida a la descrita con los inhibidores del TNF y de la IL-6. El uso de este tratamiento en pacientes con diverticulitis probablemente debería evitarse, al igual que sucede con el tratamiento estándar con inhibidores de la IL-6.

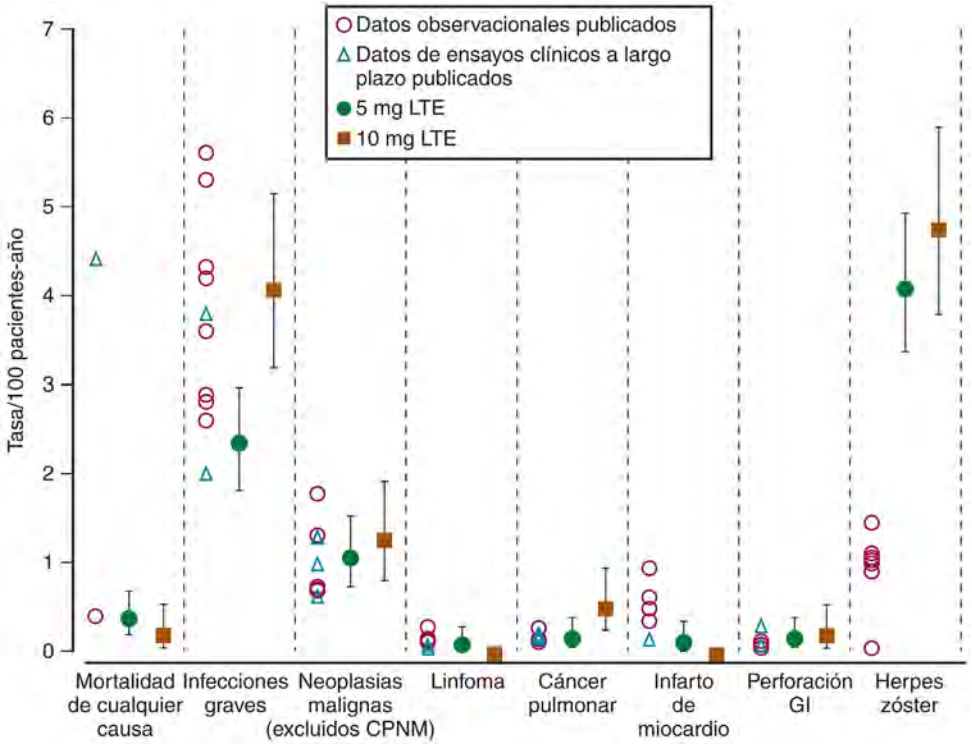
Baricitinib

Una presentación preliminar del resumen de seguridad integrado del baricitinib proporcionaba información sobre seguridad en 3.492 pacientes con AR con 7.860 pacientes-años de seguimiento y una mediana de exposición de 2,6 años[86]. Se mencionaron EAG en 3 de 100 pacientes-años y la TI para el herpes zóster era de 3,3 por 100 pacientes-año, similar a los hallazgos con tofacitinib. La TI para estos EA se mantenía estable a lo largo de los 3 años de seguimiento. Los EAG más frecuentes eran neumonía, infecciones urinarias, herpes zóster, celulitis y sepsis. El 94% de los casos de herpes zóster no eran graves y la TI era mayor en Asia, al igual que con tofacitinib.

La TI de TB era de 0,14 por 100 pacientes-años y la TI para perforaciones digestivas era de 0,04 por 100 pacientes-años. Los episodios cardiacos adversos mayores (ECAM) se observaban en 0,5 pacientes por cada 100 pacientes-años y las neoplasias malignas en 0,8 por cada 100 pacientes-años, y seis de ellos desarrollaban linfoma. Desde el punto de vista numérico para estos EA, las TI eran mayores con la dosis de 4 mg que con la dosis de 2 mg, aunque los IC se solapaban.

Durante la parte del programa del ensayo clínico controlada con placebo había un desequilibrio en las TI de la tromboembolia venosa y de la embolia pulmonar (EP): 4 mg de baricitinib, 1,7% (5 eventos);

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 68.9** Efectos adversos importantes para una dosis de tofacitinib de 5/10 mg comparados con los datos publicados sobre efectos adversos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en estudios de prolongación a largo plazo/registros observacionales (reunión del año 2012 del comité asesor sobre artritis de la FDA). *CPNM,* cáncer de piel no melanósico; *GI,* gastrointestinal; *LTE,* prolongación de larga extensión.

2 mg de baricitinib, 0% (0 eventos), y placebo, 0% (0 eventos)[110]. No se mencionó ninguna diferencia en los eventos trombóticos arteriales. En conjunto, la TI en los programas de desarrollo para la tromboembolia venosa era de 0,5/100 pacientes-años, parecida a la mencionada por las bases de datos. Basándose en esta observación, la FDA exigió una declaración de advertencia en el prospecto del baricitinib sobre la posibilidad de trombosis. El baricitinib es el único inhibidor de la JAK que no se asocia a una reducción del recuento de plaquetas relacionado normalmente con una disminución de la inflamación y el 2% de los pacientes habían tenido elevaciones del recuento de plaquetas superiores a 600.000[111]. Sin embargo, no había relación entre el desarrollo de TVP/EP y la elevación de los recuentos de plaquetas en el programa de ensayo clínico. Los antecedentes de TVP/EP se asociaban a un aumento del riesgo de desarrollo de TVP/EP con baricitinib. Esta observación, combinada con el incremento de los casos de TVP/EP asociados a la dosis de tofacitinib, apoyan la posibilidad de que pueda tratarse de un efecto de clase. Estas terapias deben evitarse en la medida de lo posible en los pacientes con riesgo alto para eventos tromboembólicos venosos.

Los análisis de seguridad integrados para upadacitinib, filgotinib o peficitinib aún no están disponibles. Los datos de ensayos clínicos individuales con estas terapias sugieren que los problemas de seguridad son similares a los de tofacitinib, baricitinib y los FARME biológicos, aparte de la mayor incidencia observada de herpes zóster.

Resumen de seguridad: inhibidores de la JAK

El perfil de seguridad de todos los inhibidores de la JAK es similar. No está claro si un inhibidor de la JAK es más seguro que el resto, ya que no se han publicado los datos de los análisis de seguridad integrada para upadacitinib, filgotinib y peficitinib. ¿Está limitado el riesgo de tromboembolia venosa a baricitinib o está relacionado en cierta medida a la inhibición de la JAK? ¿Es posible que el hecho de que el filgotinib no esté asociado a una reducción de los linfocitos citolíticos dé lugar a menos infecciones por herpes zóster u oportunistas? Con optimismo y a la espera de los resultados de los ensayos pendientes y de la experiencia en la clínica con los inhibidores de la JAK, estas importantes cuestiones se responderán en el futuro.

Análisis de laboratorio con inhibidores de la JAK

Es de prever que aparezcan algunas anomalías de laboratorio relacionadas con su mecanismo de acción (tabla 68.6). La JAK1 facilita la señalización de la IL-6, lo que da lugar a la homeostasis de los neutrófilos. Los inhibidores de la IL-6 se han asociado a una reducción del recuento de neutrófilos, la cual parece formar parte de su mecanismo de acción en la AR. De este modo, es de prever que la inhibición de la JAK1, la cual facilita la transducción de la señal de la IL-6, se asocie a una reducción en los recuentos de neutrófilos. Una reducción más leve en los recuentos de neutrófilos se ha observado con todos los inhibidores de la JAK, con casos infrecuentes de neutropenia de grado 3/4. La reducción en el recuento de neutrófilos se asociaba en pocas ocasiones a EA y no a un aumento del riesgo de infección. La JAK3 desempeña un papel crucial en la maduración/supervivencia de los linfocitos y todos los inhibidores de la JAK se han asociado a disminuciones del recuento de los linfocitos, con casos infrecuentes de linfopenia de grado 4. Las autoridades sanitarias recomiendan una monitorización del hemograma completo y del recuento total de linfocitos de forma regular (mensualmente durante 3 meses y después cada 3 meses). En los prospectos de los envases de tofacitinib y baricitinib hay una advertencia especial sobre la posibilidad de linfopenia y se recomienda suspender el tratamiento en los pacientes con recuentos de linfocitos persistentemente inferiores a 500/μl por el mayor riesgo de infección observado en los ensayos clínicos de tofacitinib.

La JAK2 facilita la transducción de la señal para la eritropoyetina y de los estudios experimentales preclínicos se desprende una gran preocupación sobre la seguridad de los inhibidores de la JAK2. El riesgo de una anemia importante se suscitó en los estudios preclínicos, pero

TABLA 68.6 Inhibidores de la cinasa Janus (JAK): cambios observados en análisis de laboratorio

- Anomalías de las PFH: más prevalente con Rx combinada
- Lípidos: aumento de HDL/LDL; cociente habitualmente invariable
- Hemoglobina: disminución si está modificada la actividad de la JAK2; rara vez es clínicamente significativa
- Neutrófilos: disminuidos; rara vez $<1.000/mm^3$; supuestamente es parte del mecanismo de acción
- Linfocitos: disminuidos; rara vez $<500/mm^3$; disminución o interrupción de la dosis por el aumento del riesgo de EIG
- Elevaciones no significativas de la CPK
- Creatinina sérica: se observan elevaciones pequeñas no significativas

CPK, creatina fosfocinasa; *EIG*, episodios infecciosos graves; *HDL*, lipoproteínas de alta densidad; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad; *PFH*, pruebas funcionales hepáticas; *Rx*, radiografía.

es inusual que se manifieste en la clínica. El baricitinib inhibe la JAK2 más que el resto de los inhibidores de la JAK en análisis enzimáticos y bioquímicos, pero son raros los casos de anemia considerable con cualquiera de los inhibidores de la JAK.

La IL-6 desempeña un papel homeostático para los hepatocitos y la inhibición de la JAK1 reduce la señalización de la IL-6. Si se compara con placebo en ensayos clínicos, todos los inhibidores de la JAK se han asociado a elevaciones de las transaminasas. Las anomalías de la función hepática son más frecuentes cuando los inhibidores de la JAK se combinan con MTX. En los ensayos clínicos no se han observado casos que cumplan la Ley de Hy y las pruebas funcionales hepáticas se normalizan sin disminuir ni suspender la dosis. Se recomienda monitorizar las PFH mensualmente durante los 3 primeros meses y, después, cada 3 meses en los pacientes con inhibidores de la JAK.

Se han observado elevaciones de los lípidos séricos en los pacientes que reciben FARME y los incrementos más significativos se producen con los inhibidores de la IL-6. Se han mencionado elevaciones del colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) con todos los inhibidores de la JAK en, aproximadamente, el 30% de los pacientes. En general, las elevaciones oscilan entre el 15 y el 20%. Se han observado elevaciones a las 12 semanas y, por lo general, se mantienen estables a continuación. En general, la media del cociente HDL/LDL permanece invariable. No se han mencionado incrementos en las tasas de EA cardiovasculares. Está en marcha un estudio de fase IV encargado por la FDA para evaluar el riesgo cardiovascular con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF; su objetivo es confirmar la ausencia de signos cardiovasculares observada durante el desarrollo del fármaco[112]. Se ha demostrado la eficacia de la atorvastatina en los pacientes con elevaciones del colesterol con tofacitinib[113]. Se recomienda monitorizar los lípidos séricos 8-12 semanas después de iniciado el tratamiento.

Todos los inhibidores de la JAK generan incrementos pequeños, pero clínicamente significativos, de la creatinina sérica y se han asociado a riesgos de seguridad notables. Durante el desarrollo del fármaco, los incrementos de la creatinina estaban en el rango de 0,02-0,04 mg/dl, mayor que con el placebo. La etiología de este cambio es desconocida[114].

Experiencia en la vida real con los inhibidores de la JAK

Es posible que los pacientes con AR en los ensayos clínicos no representen a los pacientes típicos de AR por las limitaciones en la medicación y por las comorbilidades que descartan a la mayoría de los pacientes como candidatos a ensayos clínicos. Comparados con los pacientes reclutados en los ensayos clínicos, los de los estudios observacionales en la vida real tienen peores factores pronósticos, como una edad más avanzada, una duración más larga de la enfermedad y más de una exposición previa a FARME. Estas diferencias pueden conducir a una sobrevaloración de la eficacia de las terapias o a una infravaloración de las tasas de EA[115]. Por tanto, resulta crucial un análisis de los estudios observacionales de la vida real para comprender la eficacia del tratamiento y los riesgos de EA en un espectro más amplio de pacientes.

Se han realizado varios estudios en la vida real sobre el tofacitinib en la AR y la mayoría de los estudios publicados proceden de EE. UU., donde el tofacitinib fue aprobado por la FDA en 2012. Las fuentes de los datos incluyen bases de datos de demandas administrativas, registros y programas de farmacovigilancia de ámbito nacional. Aún hay muy pocos datos disponibles para el baricitinib.

En la vida real, los pacientes que inician un tratamiento con tofacitinib suelen tener una enfermedad de mayor duración y se han visto expuestos a más FARME biológicos, comparados con los pacientes que inician un FARME biológico. Un estudio observacional prospectivo de 5 años empleando el Corrona RA Registry estadounidense comparó a pacientes que iniciaban tratamiento con tofacitinib con pacientes que iniciaban tratamiento con FARME biológicos o con pacientes que iniciaban tratamiento con FARMEc (sin exposición previa o presente a tofacitinib)[116]. En dicho estudio, los pacientes que iniciaban el tratamiento con tofacitinib tenían una duración media de la enfermedad de 13,7 frente a 10,5 años para los que iniciaban FARME biológicos y 4,6 años para los que iniciaban FARMEc. Los que iniciaban el tratamiento con tofacitinib tenían también una exposición a más FARME biológicos (media, 2,7) frente a los que iniciaban tratamiento con FARMEc (1,5) y FARMEsc (0).

De acuerdo con los datos que señalan la utilidad del tofacitinib como monoterapia, parece que, en la vida real, el tofacitinib se utiliza con más frecuencia como monoterapia comparado con los FARME biológicos. Asimismo, también parece que, en la vida real, el tofacitinib es más eficaz como monoterapia, cuantificada como el cumplimiento terapéutico del paciente (es decir, cumplimiento de las prescripciones con regularidad) y permanencia en el tratamiento. Un estudio que analizaba el uso de tofacitinib en la práctica clínica en dos US Health Care Claims Databases evaluó a 455 pacientes e identificó que algo más del 50% de los pacientes recibían monoterapia y más del 75% habían usado previamente un biofármaco. No hubo diferencias considerables en el cumplimiento terapéutico y en la permanencia en el tratamiento, o con los costes asociados o no a la AR en la monoterapia frente a la terapia combinada[117]. Otro estudio evaluaba la experiencia en la vida real con tofacitinib comparada con adalimumab, etanercept y abatacept en pacientes con AR con un FARME biológico previo; este estudio usó datos de una base de datos comercial estadounidense y bases de datos de reclamaciones suplementarias de Medicare[118]. Los hallazgos incluían: los pacientes con tofacitinib eran más viejos que los pacientes con adalimumab; la utilización pre-índice de 12 meses de FARME biológicos era mayor en los pacientes con tofacitinib (77,6%) frente a las cohortes de FARMEc (del 47,6 al 59,6%); y los pacientes con tofacitinib tenían más probabilidades de recibir monoterapia (el 53,1 frente al 41,4-48,3% de los pacientes con FARME biológicos). La permanencia en el tratamiento y el cumplimiento terapéutico eran similares al compararlas con los datos de los FARME biológicos analizados en dicho estudio.

El perfil de seguridad del tofacitinib de los pacientes en la vida real parece ser similar al mencionado en los ensayos clínicos y no se han observado eventos de seguridad inesperados en la vida real. Un estudio analizó la vigilancia a escala mundial del tofacitinib después de su comercialización a lo largo de 3 años, desde 2012 hasta 2015. Se calculó que la exposición a tofacitinib era de más de 34.000 pacientes-años; se mencionaron 25.417 EA, 102 casos mortales y 4.352 EAG. Los riesgos referidos (por 100 pacientes-años) eran de 2,57 para infecciones, 0,91 para trastornos digestivos, 0,60 para trastornos respiratorios, 0,45 para neoplasias, 0,43 para trastornos cardiacos y 0,12 para trastornos hepatobiliares[119,120]. En el estudio observacional de 5 años de los pacientes del registro Corrona, los que iniciaban el tratamiento con tofacitinib

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

experimentaban tasas comparables, ajustadas a la edad y el sexo, de infecciones graves, episodios cardiovasculares y neoplasias malignas, pero exhibían una tasa mayor de herpes zóster no grave que los que iniciaban el tratamiento con FARME biológicos o convencionales[121].

Inhibidores de la JAK para otras enfermedades reumáticas

Artritis psoriásica

El tofacitinib fue aprobado para el tratamiento de la APs en EE. UU. en 2017. Esta aprobación se basaba fundamentalmente en los datos de dos estudios de fase III, el Oral Psoriatic Arthritis trial (OPAL) Broaden, que evaluaba tofacitinib frente a adalimumab y frente a placebo en pacientes con APs en los que habían fracasado previamente los FARMEc, y el estudio OPAL Beyond, que era un estudio de tofacitinib frente a placebo en pacientes en los que habían fracasado previamente los inhibidores del TNF[122,123].

El estudio OPAL Broaden incorporó a 422 pacientes que habían tenido una respuesta insuficiente, al menos, a un FARMEc y que no habían sido expuestos a TNF. Era un estudio de 12 meses, doble ciego, con control activo y de placebo, en el que se comparaba tofacitinib a una dosis de 5 o 10 mg dos veces al día frente a adalimumab 40 mg cada 2 semanas, o con placebo, con un cambio a ciegas a los 3 meses a tofacitinib de 5 o 10 mg. Las tasas de respuesta ACR20 al tercer mes en el grupo con 5 mg de tofacitinib eran del 50 y del 61% en el grupo de 10 mg, comparado con el 33% en el grupo con placebo ($P = 0{,}01$ para la comparación de la dosis de 5 mg con placebo y $P < 0{,}001$ para la dosis de 10 mg). La ACR20 era del 52% en el grupo con adalimumab. Los grupos con tratamiento activo también mejoraron considerablemente en la función física comparados con el placebo. Los investigadores observaron una mejoría más evidente con tofacitinib frente a placebo en la semana 2 (ACR20 del 22% para el grupo de 5 mg y del 32% para el grupo de 10 mg, frente al 6% en los pacientes que recibieron placebo). Una actividad de enfermedad mínima (AEM) en la semana 12 se observó en el 26% de los pacientes con tofacitinib (a dosis de 5 y 10 mg) y en el 25% de los pacientes con adalimumab, comparado con solamente el 7% en los pacientes con placebo.

El 74% de los pacientes tenían psoriasis que afectaba, al menos, al 3% de su área de superficie corporal y se evaluó la respuesta PASI75. Tanto las tasas de respuesta PASI75 con 5 y 10 mg de tofacitinib fueron estadísticamente superiores al placebo y similares a adalimumab en la semana 12. La mejoría en el PASI75 persistió a los 12 meses. El 66% de los pacientes presentaba entesitis y se observó una mejoría estadísticamente significativa (determinada por un cambio en el índice de entesitis de Leeds en la semana 12) con la dosis de 10 mg, pero no con la de 5 mg. También se apreciaron mejorías en la dactilitis y las mejorías en la entesitis y la dactilitis se mantuvieron al cabo de 1 año.

A lo largo de un periodo de 12 meses, las tasas de EAG fueron similares para las dosis de tofacitinib de 5 y 10 mg, y con los grupos de adalimumab. Los EAG eran parecidos a los mencionados en los estudios con tofacitinib en la AR, como cuatro casos de herpes zóster en pacientes que recibieron tofacitinib continuamente, frente a ninguno en los que recibieron placebo o adalimumab. Los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, infecciones respiratorias de vías altas y cefaleas.

El estudio OPAL Beyond era un ensayo de fase III que incorporó a 395 pacientes con una respuesta previa insuficiente a, como mínimo, un inhibidor del TNF. La media del número de inhibidores del TNF con los que los pacientes habían fracasado previamente era de 1,5 y el 8% había recibido otros biofármacos. Se trataba de un estudio de 6 meses, aleatorizado, doble ciego en pacientes que fueron asignados para recibir tratamiento con tofacitinib (5 o 10 mg dos veces al día) o placebo, con un cambio a los 3 meses a una dosis de 5 o 10 mg de tofacitinib. En la semana 12, las tasas de respuesta ACR20 fueron del 50% con la dosis de tofacitinib de 5 mg y del 47% con la dosis de 10 mg, comparado con el 24% con placebo ($P < 0{,}001$ para ambos). La media de los cambios desde el estado basal en el HAQ y en la puntuación del Disability Index (HAQ-DI) fueron de –0,39 y –0,35, comparadas con –0,14 ($P < 0{,}001$ para ambas comparaciones). Al igual que en el estudio OPAL Broaden, la respuesta ACR20 era superior, ya en la segunda semana del estudio, en los pacientes que recibieron 5 o 10 mg de tofacitinib frente a placebo. Ambas dosis de tofacitinib fueron superiores al placebo a las 12 semanas para la tasa de respuesta ACR50, pero no para la ACR70. Con la dosis de 10 mg se apreció una mejoría en el PASI75 estadísticamente superior, pero no con la dosis de 5 mg. Mejorías parecidas en la entesitis y la dactilitis para las dosis de 5 y 10 mg fueron numéricamente superiores que con el placebo, pero, dada la jerarquía estadística, no se valoró la relevancia de la prueba.

Los EAG a lo largo de los 6 meses del ensayo ocurrieron con tasas similares a las de otros ensayos con tofacitinib (del 4% en pacientes que recibieron 5 mg de tofacitinib continuamente y del 6% en los que recibieron 10 mg continuamente). Se mencionaron tres casos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib. Numéricamente, la cifra de EA y de interrupciones del estudio fue mayor para la dosis de 10 mg (8%) comparada con la dosis de 5 mg (3%) y con los pacientes tratados con placebo (3%).

Es de prever que un tercer estudio de fase III, el OPAL Balance, se complete en julio de 2019[124]. Este es un estudio de prolongación abierto a largo plazo para estudiar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del tofacitinib en personas que han participado previamente en estudios aleatorizados de tofacitinib para la APs.

El baricitinib se ha estudiado en la psoriasis en placas de moderada a grave. Se distribuyeron aleatoriamente a 271 pacientes para una búsqueda de dosis de 24 semanas, con dosis de 2, 4, 8 y 10 mg al día[125]. Se apreciaron mejorías estadísticamente significativas en el PASI75 en la semana 12 para las dosis de 8 y 10 mg comparadas con el placebo. El baricitinib no se ha evaluado en la APs. El peficitinib se evaluó en un ensayo de fase II en la psoriasis, pero no se ha evaluado en la APs[126].

El upadacitinib está actualmente en ensayos clínicos de fase III para la APs. Los ensayos están estudiando a pacientes en los que han fracasado los biofármacos y en aquellos sin exposición previa a biofármacos[127]. Una presentación preliminar mencionaba los resultados del filgotinib en la APs. Se reclutaron 131 pacientes en un ensayo de 16 semanas para recibir 200 mg de filgotinib o placebo. El 85% de los pacientes no tenían antecedentes de exposición a inhibidores del TNF[128]. La respuesta ACR20 era del 80% para el filgotinib comparada con el 30% para el placebo ($P < 0{,}001$). Las respuestas ACR50 y ACR70 para el filgotinib también fueron estadísticamente superiores al placebo.

LES

Estudios preclínicos

Los datos preclínicos sugieren que el tofacitinib puede ser útil en el LES. En un estudio de nefritis lúpica experimental se valoró la eficacia del tofacitinib en ratones NZB/NZWF1, un modelo murino para la nefritis lúpica. Los animales tratados con tofacitinib demostraron una reducción importante de la proteinuria y una mejora de la función renal y de las lesiones histológicas, como una disminución del depósito de C3 y de inmunoglobulina G en los glomérulos[129].

En otro estudio preclínico, los ratones NZB/NZWF1 fueron tratados con tofacitinib y se observaron valores reducidos de anticuerpos anti-ADN bicatenarios, disminución de la proteinuria y mejoría de la nefritis al comparar con los animales de control[130]. En un tercer estudio se comprobó que, en los ratones MLR/lpr propensos a lupus, el tratamiento con tofacitinib conducía a una mejora de los parámetros de actividad de la enfermedad, como nefritis, inflamación cutánea y producción de anticuerpos. Los investigadores observaron que el tofacitinib modulaba factores asociados a un daño vascular prematuro en el LES, como una relajación vascular dependiente del endotelio y diferenciación endotelial[131].

No se han publicado estudios en los que valore la eficacia del tofacitinib en seres humanos con LES. Están en marcha varios estudios.

Baricitinib

Un informe de un estudio de fase II de 24 semanas, doble ciego y con control de placebo, demostraba la eficacia del baricitinib en pacientes con LES tratados con una terapia estándar[132]. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo, 2 mg de baricitinib o 4 mg de baricitinib una vez al día, combinado con la continuación de la terapia de base, la cual es estándar en los ensayos clínicos del lupus. El criterio de valoración primario era la resolución de la artritis o del exantema, cuantificada por el SLE Disease Activity Index (SLEDAI-2K) a las 24 semanas. De los 314 participantes que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento, el 79, el 82 y el 83% completaron 24 semanas de tratamiento con placebo, 2 mg de baricitinib y 4 mg de baricitinib, respectivamente.

Un porcentaje considerablemente mayor de pacientes en el grupo con 4 mg de baricitinib comparado con placebo logró la resolución del SLEDAI-2K de la artritis o el exantema (el 67 frente al 53%; $P < 0{,}05$) y presentaba una respuesta SLE Responder Index-4 (el 64 frente al 48%; $P < 0{,}05$) a las 24 semanas comparada con el placebo. Asimismo, el porcentaje de pacientes que lograron una reducción de las exacerbaciones, del lupus con un estado de actividad de enfermedad bajo y del cambio del recuento de articulaciones sensibles desde el valor de base también mejoró en el grupo con 4 mg de baricitinib comparado con placebo.

Se mencionaron EAG en 10 pacientes (10%) que recibieron 4 mg de baricitinib, en 11 (10%) que recibieron 2 mg de baricitinib, y en 5 (5%) que recibieron placebo; no se notificó ninguna muerte. Se mencionaron infecciones graves en 6 pacientes (6%) tratados con 4 mg de baricitinib, en 2 (2%) tratados con 2 mg de baricitinib y en 1 (1%) con placebo.

Los investigadores concluyeron que la dosis de baricitinib de 4 mg, pero no la de 2 mg, mejora de manera importante los signos y los síntomas del LES; esta dosis está evaluándose actualmente en un ensayo clínico de fase III[133].

Espondilitis anquilosante

Los primeros estudios clínicos en la espondilitis anquilosante son prometedores. Un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego con control de placebo de búsqueda de dosis de tofacitinib en pacientes con espondilitis anquilosante incorporó a 207 participantes sin exposición previa a biofármacos[135]. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o tofacitinib, 2, 5 o 10 mg dos veces al día. En este estudio, los pacientes que recibían 5 mg de tofacitinib dos veces al día cumplían los criterios para la ASAS20, con una tasa considerablemente mayor que con el placebo (el 80,8 frente al 41,2%; $P < 0{,}001$). Los individuos de los grupos de 2 y de 10 mg dos veces al día demostraban una respuesta ASAS20 mayor que con placebo, pero este hallazgo no alcanzaba relevancia estadística. Los criterios de valoración secundarios demostraban, en general, mejorías mayores con las dosis de tofacitinib de 5 y de 10 mg dos veces al día que con el placebo.

Un análisis *a posteriori* de este estudio evaluó la mejoría de la inflamación en la RM[136]. Los pacientes con datos radiográficos de RM disponibles para las articulaciones sacroiliacas (SI) y de la columna fueron estudiados en busca de cambios mínimamente importantes (CMI) de las puntuaciones de la RM del Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. Un porcentaje más alto de pacientes alcanzó CMI con dosis de tofacitinib de 2, 5 y 10 mg dos veces al día frente a placebo para las puntuaciones de la articulación SI y de la columna. Además, un porcentaje mayor de pacientes tratados con tofacitinib frente a placebo, que alcanzaron los CMI para las puntuaciones SI y de la columna, también alcanzaron el ASAS20, frente a los pacientes que no alcanzaron el CMI, lo que indica una correlación de la respuesta radiográfica con las respuestas clínicas.

Está en marcha un estudio de fase III de tofacitinib en la espondilitis anquilosante[137].

Un artículo de prensa publicado recientemente por Gilead mencionaba que una dosis de filgotinib de 200 mg al día era superior al placebo en la espondilitis anquilosante[138]. El objetivo primario era evaluar el efecto del filgotinib sobre los signos y los síntomas de la espondilitis anquilosante valorados en la semana 12 por el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. Los pacientes con filgotinib tenían un cambio medio desde el valor de base de –1,5 comparado con el –0,6 para el placebo. El 79% de los pacientes con filgotinib alcanzaron la respuesta ASAS20, comparado con el 40% con el placebo.

Inhibidores de la BTK

Los inhibidores de la BTK (ibrutinib) para administración oral están aprobados para tratar a pacientes con linfoma de células del manto, macroglobulinemia de Waldenstrom y leucemia linfocítica crónica que han recibido, al menos, un tratamiento previo[139]. Los inhibidores de la BTK se encuentran en la fase inicial de desarrollo como tratamiento potencial de la AR. La BTK desempeña una función destacada en la transducción de las señales BCR y también contribuye a la señalización por el receptor de tipo Toll y por el FcR en las células mieloides (fig. 68.10)[140]. La BTK forma parte de la familia TEC de las PTK citoplasmáticas. En los seres humanos, las mutaciones de la BTK conducen a la aparición de agammaglobulinemia de Bruton (también conocida como agammaglobulinemia ligada al cromosoma X), que es una inmunodeficiencia que se caracteriza por un defecto en el desarrollo de los linfocitos B y que determina una ausencia importante de linfocitos B circulantes[141].

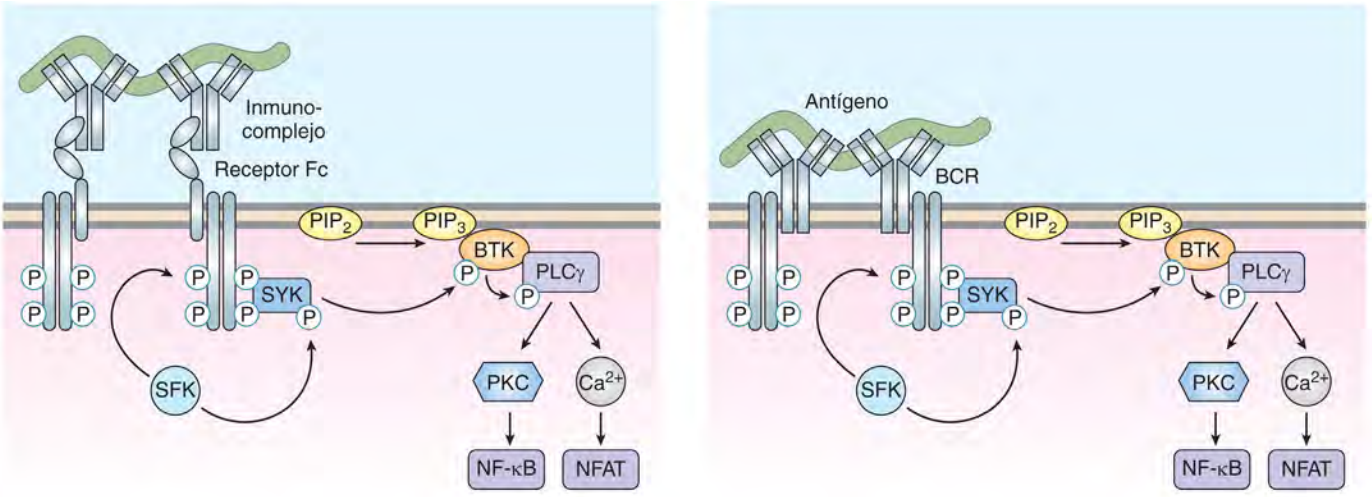
Tras la unión del ligando al BCR o al FcR, la BTK es activada por las cinasas LYN, FYN y SYK de la familia SRC situadas al comienzo de la vía. La BTK activada fomenta la fosforilación de la PLCγ y la activación subsiguiente de la PKC, lo que, a su vez, favorece el flujo del calcio y la activación de factores de la transcripción, entre otros, el NF-κB y el NFAT, que regulan la expresión de genes situados a continuación y que controlan la proliferación, la supervivencia, las quimiocinas y las citocinas. Los linfocitos B ejercen varias funciones en la patogenia de la AR y el LES, como la presentación de antígenos, la producción de citocinas inflamatorias y la producción del factor reumatoide y de anticuerpos antiproteína citrulinada cíclica. El rituximab, que reduce los linfocitos B, ofrece eficacia probada frente a la AR; el belimumab, para el LES, respalda los esfuerzos por desarrollar una molécula pequeña inhibidora de la BTK que afecte a la activación de los linfocitos B[142,143].

Además, los modelos animales de artritis sugieren que la inhibición de la BTK puede reducir la producción de citocinas inflamatorias por las células mieloides (entre otras, el TNF, la IL-1 y la IL-6), al impedir la señalización por el receptor FCγRIII[144,145]. Además, se ha demostrado que la BTK activada aumenta en los linfocitos B de sangre periférica de los pacientes con AR, en comparación con los controles[10]. Un estudio *in vitro* reciente demostraba que la inhibición de la BTK disminuye la diferenciación de los monocitos en macrófagos M1, que son inflamatorios, y desvían más la diferenciación hacia el fenotipo M2, que es antiinflamatorio[146]. Están en desarrollo inhibidores de la BTK y dos de ellos (evobrutinib y fenebrutinib) han avanzado hacia ensayos clínicos de fase II en la AR y de fase II en el LES[147-149]. Estos inhibidores de la BTK se unen a la BTK de forma covalente y no covalente, y las moléculas son sumamente selectivas para la BTK, con escaso efecto sobre otras cinasas. Los modelos preclínicos demuestran interacción importante con la diana para estos inhibidores de la BTK en desarrollo[150-152].

Inhibidores de la PI3K

Las PI3K son cinasas lipídicas con un papel esencial en la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN, la senescencia, la angiogenia, el metabolismo celular y la motilidad[153,154]. Son moléculas de señalización intermedia y su función más conocida es la diana PI3K/AKT/mamífero de la vía de señalización de la rapamicina. Las PI3K

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 68.10** Vías de señalización de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) después de la unión del ligando al receptor del linfocito B y al receptor Fcγ.

transmiten señales de la superficie celular al citoplasma generando segundos mensajeros, fosfatidilinositoles fosforilados, que activan a su vez múltiples vías efectoras de cinasas, entre otras las vías BTK, AKT, PKC, NF-κB y JNK/proteína cinasa de estrés activada; en última instancia, facilitan la supervivencia y el crecimiento de las células normales.

La señalización PI3K está mediada por las isoformas p110 α, β, γ y δ. Dos isoformas de las subunidades catalíticas, p110γ y p110δ, abundan en los leucocitos, donde fomentan la activación, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares a través de la generación de los segundos mensajeros de fosfatidilinositol difosfato y de fosfatidilinositol trifosfato. Las funciones de la PI3K-δ y la PI3K-γ en la diferenciación, el mantenimiento y la activación de las células inmunitarias respaldan una función importante de estas enzimas en oncología, la inflamación y la autoinmunidad[155]. Dos inhibidores de la PI3K-δ, idelalisib y copanlisib, están aprobados para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y la recidiva del linfoma folicular; un tercer inhibidor oral de la PI3K-δ y la PI3K-γ, el duvelisib, está aprobado para la leucemia linfocítica crónica refractaria y para el linfoma linfocítico pequeño[156].

En modelos no clínicos que utilizan animales con deficiencia de PI3K-δ y/o PI3K-γ o tratados con inhibidores de estas isoformas de la PI3K, se ha establecido la posible función de la PI3K en varias enfermedades inflamatorias y autoinmunes[157-159]. El tratamiento de ratones con inhibidores de la PI3K-δ sugiere la importancia de esta enzima en la producción de anticuerpos por los linfocitos B de la zona marginal y de los linfocitos B1 peritoneales, que son fuentes esenciales de autoanticuerpos en estados de enfermedad. Estos inhibidores también reducen las respuestas de anticuerpos específicos de antígenos[160].

Se están estudiando inhibidores de las enzimas PI3K-δ en la AR; sin embargo, hasta la fecha no se han publicado datos.

Moduladores del esfingosina 1-fosfato

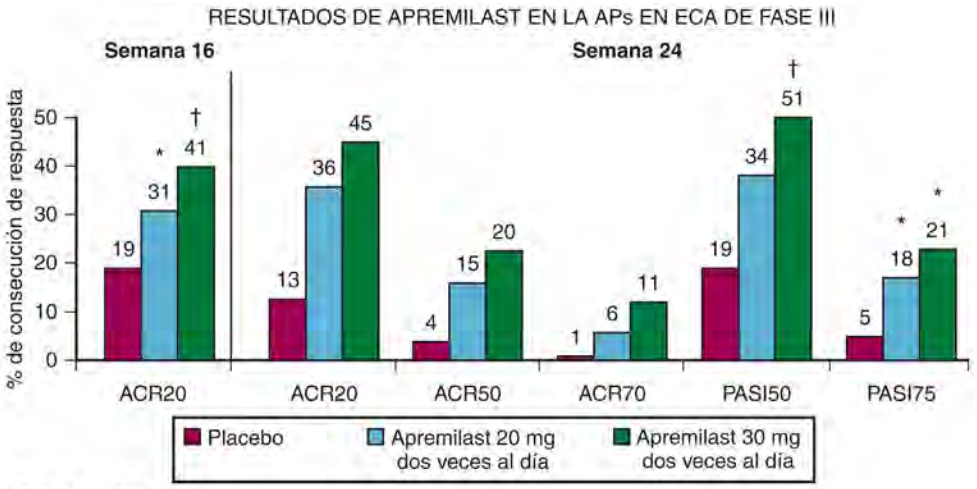
El esfingosina 1-fosfato (S1P) es un lisofosfolípido abundante con actividad biológica. En el sistema inmunitario, los cambios en las concentraciones locales del S1P y de sus gradientes pueden modificar los patrones de migración de los linfocitos, alterar las respuestas de las células inflamatorias y afectar a la función de barrera de las células endoteliales. La interacción del S1P con su receptor conduce a una inhibición de la salida de los linfocitos desde los tejidos linfáticos primarios y secundarios, lo cual reduce el número de linfocitos en sangre periférica. La ruta principal e irreversible de degradación del S1P es la S1P liasa (S1PL). El fingolimod, un modulador del receptor de la S1P, fue autorizado en 2013 para tratar la esclerosis múltiple recidivante-remitente.

Los estudios preclínicos revelaron que la actividad reducida del S1PL ejerce un efecto importante, ya que reduce la respuesta inflamatoria en modelos de AR[161,162]. El LX3305, un inhibidor de molécula pequeña del S1PL, se evaluó como FARME. Se han publicado los resultados de un EAC de la fase II de búsqueda de dosis, controlado con placebo, con LX3305 en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX[163]. En dicho estudio, 208 pacientes recibieron 70, 110 o 150 mg al día o un placebo durante 12 semanas y la variable principal fue la ACR20 en la semana 12. De los pacientes que recibieron la dosis de 150 mg, el 60% alcanzaron una respuesta ACR20, en comparación con el 49% del grupo con placebo, una diferencia sin significación estadística. Se efectuaron varios subanálisis que sugerían posibles ventajas; no se describió ningún problema importante de seguridad. Basándose en los resultados de este estudio preliminar de eficacia, se suspendió el desarrollo para la AR.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La inhibición de la fosfodiesterasa (PDE) de tipo 4 inhibe la producción de TNF y de otras citocinas proinflamatorias[164,165]. El segundo mensajero principal responsable de la regulación de la respuesta inmunitaria es el adenosina monofosfato cíclico (AMPc). La PDE4 es la principal enzima que degrada el AMPc en las células del sistema inmunitario y en los queratinocitos. Es la isoenzima predominante expresada por macrófagos, linfocitos y neutrófilos. La elevación del AMPc intracelular inhibe la producción de TNF por medio de la vía de la proteína cinasa A. Se han aprobado hasta la fecha tres inhibidores de la PDE4 para tratar enfermedades inflamatorias: el roflumilast para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave y los síntomas del asma por la Unión Europea en 2010 y en EE. UU. en 2011; el crisaborol, una terapia tópica, para el tratamiento de la dermatitis atópica en EE. UU. en 2016; el apremilast por la FDA para el tratamiento de la APs en marzo de 2014, y para la psoriasis en placas en septiembre de 2014.

El apremilast inhibe la producción de sintasa de óxido nítrico inducible y las citocinas proinflamatorias, IFN-γ, TNF, IL-12 e IL-23[166]. La semivida de apremilast es de 6-9 h, lo que obliga a su dosificación dos veces al día. En tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble



*P <0,02; †P <0,0001
Datos tomados de Kavanaugh A, et al.: *Ann Rheum Dis* 73(6):1020-1026, 2014.

● **Fig. 68.11** Apremilast en ensayos clínicos de fase III en artritis psoriásica (APs): resultados clínicos.

ciego, controlados con placebo sobre 1.493 pacientes con APs activa se analizaron dosis de apremilast de 20 mg, dos veces al día, y de 30 mg, dos veces al día[167,168]. Los pacientes se aleatorizaron a una dosis de 20 mg dos veces al día y a una dosis de 30 mg dos veces al día. Se reclutó a pacientes con varios subtipos de APs en los tres ensayos, incluyendo poliartritis simétrica (62,0%), oligoartritis asimétrica (27,0%), artritis de las articulaciones interfalángicas distales (6,0%), artritis mutilante (3,0%) y espondilitis predominante (2,1%). Los pacientes recibieron tratamiento concomitante con, al menos, un FARME (65,0%), MTX (55,0%), sulfasalazina (9,0%), leflunomida (7,0%) y dosis bajas de glucocorticoides por vía oral (14,0%) y AINE (71,0%). El tratamiento previo con FARME no biológicos solo lo había recibido el 76,0% de los pacientes y el 22,0% de los pacientes un tratamiento previo con FARME biológicos, incluido el 9,0% sin respuesta al tratamiento previo con FARME biológico.

Las respuestas ACR20 con apremilast a dosis de 30 mg dos veces al día eran estadísticamente superiores a las del placebo en los tres ensayos. Las respuestas ACR50 y ACR70 resultaron cuantitativamente mayores con apremilast, pero no alcanzaron una significación estadística (fig. 68.11). La respuesta PASI75 fue el resultado del 21% con apremilast y del 5% en el grupo con placebo. Las respuestas de la piel y de la artritis son menos coherentes que las que suelen observarse con los inhibidores del TNF.

Los datos de seguridad y eficacia a largo plazo están disponibles actualmente para el apremilast en la APs y la psoriasis[169,170]. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron diarrea, cefalea y náuseas. Las reacciones adversas que más veces motivaron el abandono fueron náuseas (1,8%), diarrea (1,8%) y cefalea. La dosis inicial se ajusta desde 10 mg al día hasta 30 mg dos veces al día durante un periodo de 5 días a fin de reducir el riesgo de EA gastrointestinales. El porcentaje de pacientes con APs que abandonaba el tratamiento en los estudios clínicos por una reacción adversa era del 4,6% de los tratados con 30 mg de apremilast dos veces al día y del 1,2% de los pacientes tratados con el placebo.

En la ficha técnica figura la posibilidad de pérdida de peso y de depresión entre las advertencias. En los ensayos clínicos sobre la APs se ha descrito una pérdida de 2-4 kg en el 10% de los pacientes tratados con apremilast y en el 3,3% de los tratados con el placebo. La depresión afecta a un pequeño número de pacientes, con una frecuencia ligeramente superior que en los tratados con placebo.

El apremilast se evaluó en la AR con poca eficacia, lo que concluyó su desarrollo para la AR[171].

El apremilast a una dosis de 30 mg dos veces al día se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo de fase II de 12 semanas para el tratamiento de la enfermedad de Behçet[172]. Los pacientes con dos o más úlceras orales fueron aleatorizados para recibir apremilast o placebo. La media de la desviación estándar (±DE) del número de úlceras orales por paciente en la semana 12 era notablemente menor en el grupo con apremilast que en el grupo de placebo (0,5 ± 1 frente a 2,1 ± 2,6) (P <0,001). La media de la disminución del dolor de las úlceras orales desde el estado basal hasta la semana 12 también era mayor con apremilast que con placebo. Las náuseas, los vómitos y la diarrea eran más frecuentes en el grupo con apremilast que en el grupo con placebo, parecido a lo mencionado en otras indicaciones. Se ha publicado un informe preliminar de un ensayo clínico de fase III sobre apremilast a una dosis de 30 mg dos veces al día comparada con placebo durante 12 semanas. Todos los pacientes recibieron apremilast durante otras 52 semanas[173]. Se incorporó a 207 pacientes y el criterio de valoración primario era el área bajo la curva (ABC) para el número de úlceras orales. El cambio en ABC era estadísticamente significativo en la semana 12 con apremilast comparado con el placebo (ABC de 129,5 frente a 222,1; P <0,001). Los efectos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes que ocurrían en el 5% o más de los pacientes con apremilast eran diarrea (41%), náuseas (19,2%) y cefaleas (14,4%), comparado con porcentajes del 19,4, el 10,7 y el 9,7%, respectivamente, con placebo. En la actualidad, el apremilast no está aprobado para la enfermedad de Behçet.

Conclusión

El descubrimiento de las vías intracelulares de la transducción de las señales que determinan la activación de los linfocitos T/B y la producción de citocinas inflamatorias ha facilitado el desarrollo de inhibidores de bajo peso molecular de estas vías que pueden suprimir la inflamación en trastornos inflamatorios. Los estudios experimentales demuestran una eficacia similar a la de los FARME biológicos; los perfiles aceptables de seguridad en los ensayos clínicos y los datos actuales de estudios de prolongación a largo plazo, los hallazgos de los registros observacionales y la experiencia de la vida real confirman estas observaciones. Como mínimo, se dispondrá de 4-5 inhibidores de la JAK en la clínica para el tratamiento de la AR. Estas terapias se utilizarán como alternativa a los biofármacos para la APs y posiblemente para el LES y la espondilitis anquilosante, aunque pendientes de la conclusión de ensayos clínicos. Los inhibidores de la BTK, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se basan en estudios experimentales preclínicos, pueden ser eficaces en la AR y el LES; estos estudios están en marcha. Estudios futuros para evaluar la utilidad comparada de estas moléculas pequeñas potenciarán nuestros conocimientos sobre la mejor utilización de estas terapias en nuestro algoritmo terapéutico.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54:26-37, 2003.
2. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 146:406-415, 2007.
3. Badjer A, Griswold D, Kapadia R, et al: A selective inhibitor of mitogen-activated protein kinase, in rat adjuvant arthritis, *Arthritis Rheum* 43:75-83, 2000.
4. Nishikawa M, Myoui A, Tomita T, et al: Prevention of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by the potent p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, *Arthritis Rheum* 48:2670-2681, 2003.
5. Chang B, Huang M, Francesco M, et al: The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells, *Arthritis Res Ther* 13:R115-R129, 2011.
6. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer, *N Engl J Med* 368:161-170, 2013.
7. O'Shea J, Laurence A, McInnes I: Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases, *Nat Rev Rheumatol* 9:173-182, 2013.
8. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ: Janus kinases in immune cell signaling, *Immunol Rev* 228(1):273-287, 2009.
9. Leonard W, O'Shea J: JAKs and STATs: biological implications, *Ann Rev Immunol* 16:293-322, 1998.
10. O'Shea J, Plenge R: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease, *Immunity* 36:542-550, 2012.
11. Yablonski D, Weiss A: Mechanisms of signaling by the hematopoietic-specific adaptor proteins, SLP-76 and LAT and their B cell counterpart, BLNK/SLP-65, *Adv Immunol* 79:93-128, 2001.
12. Karaman MW, et al: A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity, *Nat Biotechnol* 26:127-132, 2008.
13. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J: Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol* 10:356-360, 2009.
14. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 355(23):2408-2417, 2006.
15. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, et al: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 362:2260-2270, 2010.
16. Lee J, Laydon J, McDonnell P, et al: A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis, *Nature* 372:739-746, 1994.
17. Schett G, Tohidast-Akrad M, Smolen J, et al: Activation, differential location and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N terminal kinase, and P38 mitogen activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:2501-2512, 2000.
18. Sweeny S, Firestein G: Primer: signal transduction in rheumatic disease-a clinician's guide, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:651-660, 2007.
19. Remy G, Risco A, Inesta-Vaquera F, et al: Differential activation of p38 MAPK isoforms by MKK3 and MKK6, *Cell Signal* 22(4):660-667, 2010.
20. Schett G, Zwerina J, Friestein G, et al: The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:909-916, 2008.
21. Pawson T: Protein modules and signaling networks, *Nature* 373:573-580, 1995.
22. Dominguez C, Powers D, Tarnayo N: p38 MAP kinase inhibitors: many are made, but few are chosen, *Curr Opinion Drug Discov Devel* 8:421-430, 2005.
23. Kumar S, Boehm J, Lee J, et al: p38 MAP kinases: key signaling molecules as therapeutic targets for inflammatory disease, *Nat Rev Drug Discov* 2:717-726, 2003.
24. Genovese M, Cohen S, Wofsy D, et al: A 24 week, randomized, double blind, placebo controlled trial, parallel study of the efficacy of oral SCIO-569, a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor, in patients with active rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 38(50):846-854, 2011.
25. Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, et al: Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:1232-1241, 2009.
26. Alten RE, Zerbini C, Jeka S, et al: Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy, *Ann Rheum Dis* 69(2):364-367, 2010.
27. Damjanov N, Kauffman R, Spencer-Green G, et al: Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized double blind placebo-controlled studies, *Arthritis Rheum* 60(5):1232-1241, 2009.
28. Genovese M: Inhibition of p38: has the fat lady sung? *Arthr Rheum* 60:317-320, 2009.
29. Hammaker D, Firestein G: "Go upstream, young man"—lessons learned from the p38 saga, *Ann Rheum Dis* 69:i77-i82, 2009.
30. Guo X, Gerl RE, Schrader JW: Defining the involvement of p38alpha MAPK in the production of anti- and proinflammatory cytokines using an SB 203580-resistant form of the kinase, *J Biol Chem* 278:22237-22242, 2003.
31. Kay J, Morales R, Bellatin L, et al: *Treatment of rheumatoid arthritis with a MEK kinase inhibitor: results of a 12-week randomized, placebo-controlled phase 2 study in patients with active RA on a background of methotrexate*, EULAR meeting, 2010. Abstract OP0013.
32. Sada K, Takano T, Yanagi S, et al: Structure and function of Syk protein-tyrosine kinase, *J Biochem* 130:177-186, 2001.
33. Furumoto Y, Nunomura S, Terada T, et al: The Fc-epsilon RIbeta immunoreceptor tyrosine-based activation motif exerts inhibitory control on MAPK and IkappaB kinase phosphorylation and mast cell cytokine production, *J Biol Chem* 279:49177-49187, 2004.
34. Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz V: The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions, *Nat Rev Immunol* 10(6):387-402, 2010.
35. Bajpai M, Chopra P, Dastidar SG, et al: Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis, *Expert Opin Investig Drugs* 17:641-659, 2008.
36. Pine PR, Chang B, Schoettler N, et al: Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor, *Clin Immunol* 124:244-257, 2007.
37. Cha HS, Boyle DL, Inoue T, et al: A novel spleen tyrosine kinase inhibitor bloc ks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synoviocytes, *J Pharmacol Exp Ther* 317:571-578, 2006.
38. Braselmann S, Taylor V, Zhao H, et al: R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation, *J Pharmacol Exp Ther* 319:998-1008, 2006.
39. Singh R, Masuda ES: Spleen tyrosine kinase (Syk) biology, inhibitors and therapeutic applications, *Annu Rep Med Chem* 42:379-391, 2007.
40. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk inhibitor, *Arthritis and Rheum* 58:3309-3318, 2008.
41. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, et al: An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 363:1303-1312, 2010.

42. Taylor P, Genovese M, Greenwood M, et al: OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy, *Ann Rheum Dis* 74(12):2123-2129, 2015.
43. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al: An oral Syk kinase in the treatment of rheumatoid arthritis—a three-month randomized, placebo controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents, *Arthritis Rheum* 63:337-345, 2011.
44. Weinblatt M, Genovese M, Ho M, et al: Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 66(12):3255-3264, 2014.
45. Kavanaugh A, Weinblatt M, Genovese M, et al: Longer-term safety of fostamatinib (R788) in patients with rheumatoid arthritis—analysis of clinical trial data from up to 2 years of exposure. Abstract 2594. ACR/ARHP Annual Meeting, November 4-9, 2011, Chicago.
46. Merck Sharp & Dohme Corp: Safety and efficacy of MK-8457 and methotrexate (MTX) in participants with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy (MK-8457-008). In ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nct01569152.
47. Merck Sharp & Dohme Corp: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of MK-8457 in participants with rheumatoid arthritis (MK-8457-010). In ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01651936.
48. Van Vollenhoven R, Cohen S, Mease P: Efficacy and safety of MK-8457, a novel SYK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis in two randomized, controlled, phase 2 studies. Abstract 1528. ACR/ARHP Annual Meeting, November 14-19, 2014, Boston.
49. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ: Janus kinases in immune cell signaling, *Immunol Rev* 228:273-287, 2009.
50. Darnell JE, Kerr I, Stark G: JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins, *Science* 264:1415-1421, 1994.
51. Pesu M, Candotti F, Husa M, et al: Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs, *Immunol Rev* 203:127-142, 2005.
52. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al: Activating mutation in the tyrosine kinase Jak2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis, *Cancer Cell* 7:387-397, 2005.
53. Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali H, et al: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis, *N Engl J Med* 366(9):787-798, 2012.
54. Tokumasa N, Suto A, Kagami S, et al: Expression of Tyk2 in dendritic cells is required for IL-12, Il-23 and IFN-gamma production and the induction of Th1 cell differentiation, *Blood* 110:553-560, 2007.
55. Kahn C, Cohen S, Bradley J, et al: Tofacitinib for rheumatoid arthritis, *Tofacitinib Arthritis Advisory Committee Meeting,* May 9, 2012. Silver Spring, MD.
56. Changelian P, Moshinsky D, Kuhn C, et al: The specificity of Jak3 kinase inhibitors, *Blood* 15:2155-2157, 2008.
57. Conklyn M, Andresen C, Changelian P, et al: The Jak 3 inhibitor, CP-690,550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing, *J Leukoc Biol* 6:1248-1254, 2004.
58. Genovese M, Kawabata T, Soma K, et al: Reversibility of pharmacodynamics effects after short- and long-term treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, *ACR Meeting,* 2013. abstract 438.
59. Ghoreschi K, Jesson M, Li X: Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550), *J Immunol* 186:4234-4243, 2011.
60. Parmentier J, Voss J, Graff C, et al: In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494), *Bmc Rheumatology* 20182:23.
61. Namour F, Diderichsen P, Cox E, et al: Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of filgotinib (GLPG0634), a selective JAK1 inhibitor, in support of phase IIB dose selection, *Clin Pharmacokinet* 54(8):859-874, 2015.
62. Cao Y, Sawamoto T, Valluri U, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ASP015K, (Peficitinib), a new janus kinase inhibitor, in healthy subjects, *Clin Pharma in Drug Development* 5(6):435-449, 2016.
63. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB: Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases, *J Med Chem* 57(12):5023-5038, 2014.
64. Dowty M, Lin T, Wang L, et al: *Lack of differentiation of janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis based on janus kinase pharmacology and clinically meaningful concentrations*, Abstract OP0147, 2014, EULAR Annual Meeting, June 11-14. Paris.
65. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:495-507, 2012.
66. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al: Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 159:253-261, 2013.
67. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:508-51928, 2012.
68. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial, *Lancet* 381(9865):451-460, 2013.
69. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate:twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study, *Arthritis Rheum* 65:559-570, 2013.
70. Lee EB, Fleischmann R, Hall, et al: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 370:2377-2386, 2014.
71. Genovese M, Kremer J, Zamani O, et al: Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis, *NEJM*, 2017.
72. Fleischmann R, Schiff M, van der Heide, et al: Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment, *Arthritis Rheumatol* 69(3):506-517, 2017.
73. Dougados M, van der Heide D, Chen YC, et al: Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study, *Ann Rheum Dis* 76:88-95, 2017.
74. Smolen J, Kremer J, Gaich C, et al: Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON), *Ann Rheum Dis* 0:1-7, 2016.
75. Genovese M, Fleischmann R, Combe B, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial, *Lancet* 391:2513-2524, 2018.
76. Burmester G, Kremer J, van den Bosch, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind,placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 391:2503-2512, 2018.
77. Smolen J, Cohen S, Emery P, et al: *Upadacitinib as Monotherapy: a phase 3 randomized controlled Double-Blind study in patients with active rheumatoid arthritis and Inadequate Response to methotrexate*, 2018. ACR meeting abstract 889.
78. Fleischmann R, Pangan A, Mysler E, et al: *A phase 3, randomized double-blind study Comparing upadacitinib to placebo and to adalimumab. Patients with active rheumatoid arthritis with Inadequate Response to methotrexate*, 2018. ACR meeting abstract 890.
79. Clintrials.gov-upadacitinib.
80. Genovese M, Greenwald M, Codding C, et al: Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis, *Arth and Rheum* 69:932-942, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

81. Kivitz A, Gutierrez-Urena R, et al: Peficitinib, a JAK inhibitor, in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate, *Arth and Rheum* 2017(69):709-719, 2017.
82. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al: *Efficacy and Safety of the novel Oral janus kinase inhibitor, Peficitinib in a phase 3, Double-Blind, placebo Controlled, Randomized study of patients with RA who had an Inadequate Response to DMARDs*, ACR meeting, 2018. abstract 887.
83. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al: *Efficacy and Safety of the novel Oral janus kinase inhibitor, Peficitinib in a phase 3, Double-Blind, placebo Controlled, Randomized study of patients with RA who had an Inadequate Response to methotrexate*, ACR meeting, 2018. abstract 888.
84. Genovese M, Kalunian K, Walker D, et al: *Safety and Efficacy of Filgotinib in a phase 3 Trial of patients with active rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Biologic Dmard*, ACR meeting, 2018. abstract L06.
85. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al: *Long-term Safety of Tofacitinib up to 9.5 Years: a Comprehensive Integrated Analysis of the rheumatoid arthritis Clinical Development Program*, ACR meeting, 2018. abstract 963.
86. Kavanaugh A, Genovese M, Winthrop, et al: *Rheumatoid arthritis Treatment with Filgotinib: week 132 Safety Data from a phase 2b Open-Label extension study*, ACR meeting, 2018. Abstract 2551.
87. Genovese M, Smolen J, Takeuchi T, et al: *Safety Profile of Baricitinib for the Treatment of rheumatoid arthritis up to 6 Years: an Updated Integrated Safety Analysis*, ACR meeting, 2018. Abstract 962.
88. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al: Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial, *Lancet* 390:457-468, 2017.
89. Lamba M, Wang R, Fletcher T et al: Evaluation of a single- dose and steady state pharmacokinetics, pharmacodynamics, bioavailibity and tolerability of the modified release formulation of tofacitinib versus the immediate release formulation of tofacitinib in healthy volunteers. EULAR meeting. Abstract THU0188.
90. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyuizumi S: Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study, *Rheumatology*:1-10, 2017.
91. Cohen S, Litman H, Chen C, et al: *Clinical Effectiveness of Tofacitinib 11 mg once Daily versus Tofacitinib 5 mg twice daily in the Corrona US RA Registry*, ACR Meeting, 2018. abstract 580.
92. Dowty M, Jesson M, Ghosh S, et al: Preclinical to clinical translation of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis, *J Pharmacol Exp Ther* 348(1):165-173, 2014.
93. Shi JG, Chen X, Lee F, et al: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral Jak1/2 inhibitor in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol* 54(12):1354-1361, 2014.
94. Tanaka Y, Mcinnes I, Taylor P, et al: Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis, *Arth and Rheum* 70(No. 12):1923-1932, 2018.
95. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al: *A Phase 2b study of ABT-494, a selective JAK1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy, Arthritis Rheumatol*, 2016. July 7 [Epub ahead of print].
96. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al: *A randomized Phase 2b study of ABT-494, a selective JAK1 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, Arthritis Rheumatol*, 2016 http://dx.doi.org/10.1002/art.39808. July 7 [Epub ahead of print].
97. Mohamed M, Zeng J, Marroum P, et al: Pharmacokinetics of upadacitinib with the clinical regimens of the extended-release formulation utilized in rheumatoid arthritis phase 3 trials, *Clin Pharmacol Drug Dev* 8:208-216, 2019.
98. Galien R, Brys R, Van der Aa A, et al: *Absence of Effects of Filgotinib on Erythrocytes, CD8+ and NK cells in rheumatoid arthritis patients Brings Further Evidence for the JAK1 Selectivity of Filgotinib,* ACR meeting, 2015. abstract 2781.
99. Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, et al: A phase llb dose ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-669,550) versus placebo in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone, *Arthritis Rheum* 64(4):970-981, 2012.
100. Kremer J, Bloom B, Breedveld F, et al: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis; results of a double-blind placebo controlled phase lla trial of three dosage levels of CP-669,550 versus placebo, *Arthritis Rheum* 60:1895-1905, 2009.
101. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al: Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 74:333-340, 2015.
102. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al: Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: a 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study, *J Rheumatol* 43:504-511, 2016.
103. Westhovens R, Taylor P, Alten R, et al: Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (Darwin 1), *Ann Rheum Dis* 76:998-1008, 2017.
104. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al: Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (Darwin 2), *Ann Rheum Dis* 76:1009-1019, 2017.
105. Cohen S, Radoninski S, Gomez-Reino J, et al: Analysis of infections and all-cause mortality in phase ll, lll and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 66(11):2924-2937, 2014.
106. *FDA Tofacitinib Advisory Board meeting*, 2012.
107. Sandborn W, Su C, Sands B, et al: Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *NEJM* 376:1723-1736, 2017.
108. Mease P, Kremer J, Cohen S, et al: *Incidence of Thromboembolic Events in Tofacitinib Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ulcerative Colitis Development program*, ACR meeting, 2017. abstract 16L.
109. Winthrop K, Yamanaka H, Valdez, et al: *Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis*, vol. 66. 2014, pp 2675-2684.
110. Weinblatt M, Taylor P, Burmester G, et al: *Cardiovascular Safety-Update from up to 6 Years of Treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis Clinical Trials,* ACR meeting, 2018. abstract 2815.
111. *FDA Baricitinib Arthritis Advisory Board*, 2018.
112. ClinicalTrialsgovidentifier NCT01932372.
113. Mcinnes I, Kim H, Lee S, et al: Open-label tofacitinib and double blind atorvastatinin rheumatoid arthritis patients: a randomized study, *Ann Rheum Dis* 73:124-131, 2014.
114. Isaacs J, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al: *Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib:results from clinical trials, Arth Res Ther*, 2014.
115. Kilcher G, Hummel N, et al: Rheumatoid arthritis patients treated in trial and real world settings: comparison of randomized trials with registries, *Rheumatology (Oxford)* 57:354-369, 2018.
116. Kremer J, Cappelli L, et al: Real-world data from a post-approval safety surveillance study of tofacitinib vs biologic DMARDs and conventional synthetic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry, *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
117. Harnett J, Curtis JR, et al: Initial experience with tofacitinib in clinical practice: treatment patterns and costs of tofacitinib administered as monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs in 2 US health care claims databases, *Clin Ther* 38(6):1451-1463, 2016.
118. Harnett J, Gerber R, et al: Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA patients with 1 previous biologic DMARD: data from a U.S. administrative claims database, *J Manag Care Spec Pharm* 22(12):1457-1471, 2016.
119. Cohen S, Curtis J, et al: Worldwide, 3-year, post-marketing surveillance experience with tofacitinib in rheumatoid, *Arthritis Rheumatol Ther* 5(1):283-291, 2018.
120. Caporali R, Zavaglia D: Real-world experience with tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 2018 Aug 29 [Epub ahead of print]).

Bibliografía

1. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54:26-37, 2003.
2. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 146:406-415, 2007.
3. Badjer A, Griswold D, Kapadia R, et al: A selective inhibitor of mitogen-activated protein kinase, in rat adjuvant arthritis, *Arthritis Rheum* 43:75-83, 2000.
4. Nishikawa M, Myoui A, Tomita T, et al: Prevention of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by the potent p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, *Arthritis Rheum* 48:2670-2681, 2003.
5. Chang B, Huang M, Francesco M, et al: The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells, *Arthritis Res Ther* 13:R115-R129, 2011.
6. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM: JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer, *N Engl J Med* 368:161-170, 2013.
7. O'Shea J, Laurence A, McInnes I: Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases, *Nat Rev Rheumatol* 9:173-182, 2013.
8. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ: Janus kinases in immune cell signaling, *Immunol Rev* 228(1):273-287, 2009.
9. Leonard W, O'Shea J: JAKs and STATs: biological implications, *Ann Rev Immunol* 16:293-322, 1998.
10. O'Shea J, Plenge R: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease, *Immunity* 36:542-550, 2012.
11. Yablonski D, Weiss A: Mechanisms of signaling by the hematopoietic-specific adaptor proteins, SLP-76 and LAT and their B cell counterpart, BLNK/SLP-65, *Adv Immunol* 79:93-128, 2001.
12. Karaman MW, et al: A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity, *Nat Biotechnol* 26:127-132, 2008.
13. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J: Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol* 10:356-360, 2009.
14. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 355(23):2408-2417, 2006.
15. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, et al: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 362:2260-2270, 2010.
16. Lee J, Laydon J, McDonnell P, et al: A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis, *Nature* 372:739-746, 1994.
17. Schett G, Tohidast-Akrad M, Smolen J, et al: Activation, differential location and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N terminal kinase, and P38 mitogen activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:2501-2512, 2000.
18. Sweeny S, Firestein G: Primer: signal transduction in rheumatic disease-a clinician's guide, *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:651-660, 2007.
19. Remy G, Risco A, Inesta-Vaquera F, et al: Differential activation of p38 MAPK isoforms by MKK3 and MKK6, *Cell Signal* 22(4):660-667, 2010.
20. Schett G, Zwerina J, Friestein G, et al: The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:909-916, 2008.
21. Pawson T: Protein modules and signaling networks, *Nature* 373:573-580, 1995.
22. Dominguez C, Powers D, Tarnayo N: p38 MAP kinase inhibitors: many are made, but few are chosen, *Curr Opinion Drug Discov Devel* 8:421-430, 2005.
23. Kumar S, Boehm J, Lee J, et al: p38 MAP kinases: key signaling molecules as therapeutic targets for inflammatory disease, *Nat Rev Drug Discov* 2:717-726, 2003.
24. Genovese M, Cohen S, Wofsy D, et al: A 24 week, randomized, double blind, placebo controlled trial, parallel study of the efficacy of oral SCIO-569, a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor, in patients with active rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 38(50):846-854, 2011.
25. Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, et al: Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:1232-1241, 2009.
26. Alten RE, Zerbini C, Jeka S, et al: Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy, *Ann Rheum Dis* 69(2):364-367, 2010.
27. Damjanov N, Kauffman R, Spencer-Green G, et al: Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized double blind placebo-controlled studies, *Arthritis Rheum* 60(5):1232-1241, 2009.
28. Genovese M: Inhibition of p38: has the fat lady sung? *Arthr Rheum* 60:317-320, 2009.
29. Hammaker D, Firestein G: "Go upstream, young man"—lessons learned from the p38 saga, *Ann Rheum Dis* 69:i77-i82, 2009.
30. Guo X, Gerl RE, Schrader JW: Defining the involvement of p38alpha MAPK in the production of anti- and proinflammatory cytokines using an SB 203580-resistant form of the kinase, *J Biol Chem* 278:22237-22242, 2003.
31. Kay J, Morales R, Bellatin L, et al: *Treatment of rheumatoid arthritis with a MEK kinase inhibitor: results of a 12-week randomized, placebo-controlled phase 2 study in patients with active RA on a background of methotrexate*, EULAR meeting, 2010. Abstract OP0013.
32. Sada K, Takano T, Yanagi S, et al: Structure and function of Syk protein-tyrosine kinase, *J Biochem* 130:177-186, 2001.
33. Furumoto Y, Nunomura S, Terada T, et al: The Fc-epsilon RIbeta immunoreceptor tyrosine-based activation motif exerts inhibitory control on MAPK and IkappaB kinase phosphorylation and mast cell cytokine production, *J Biol Chem* 279:49177-49187, 2004.
34. Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz V: The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions, *Nat Rev Immunol* 10(6):387-402, 2010.
35. Bajpai M, Chopra P, Dastidar SG, et al: Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis, *Expert Opin Investig Drugs* 17:641-659, 2008.
36. Pine PR, Chang B, Schoettler N, et al: Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor, *Clin Immunol* 124:244-257, 2007.
37. Cha HS, Boyle DL, Inoue T, et al: A novel spleen tyrosine kinase inhibitor bloc ks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synoviocytes, *J Pharmacol Exp Ther* 317:571-578, 2006.
38. Braselmann S, Taylor V, Zhao H, et al: R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation, *J Pharmacol Exp Ther* 319:998-1008, 2006.
39. Singh R, Masuda ES: Spleen tyrosine kinase (Syk) biology, inhibitors and therapeutic applications, *Annu Rep Med Chem* 42:379-391, 2007.
40. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk inhibitor, *Arthritis and Rheum* 58:3309-3318, 2008.
41. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, et al: An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 363:1303-1312, 2010.
42. Taylor P, Genovese M, Greenwood M, et al: OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy, *Ann Rheum Dis* 74(12):2123-2129, 2015.
43. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al: An oral Syk kinase in the treatment of rheumatoid arthritis—a three-month randomized, placebo controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents, *Arthritis Rheum* 63:337-345, 2011.
44. Weinblatt M, Genovese M, Ho M, et al: Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 66(12):3255-3264, 2014.
45. Kavanaugh A, Weinblatt M, Genovese M, et al: Longer-term safety of fostamatinib (R788) in patients with rheumatoid arthritis—analysis of clinical trial data from up to 2 years of exposure. Abstract 2594. ACR/ARHP Annual Meeting, November 4-9, 2011, Chicago.
46. Merck Sharp & Dohme Corp: Safety and efficacy of MK-8457 and methotrexate (MTX) in participants with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy (MK-8457-008). In ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nct01569152.
47. Merck Sharp & Dohme Corp: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of MK-8457 in participants with rheumatoid arthritis (MK-8457-010). In ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01651936.
48. Van Vollenhoven R, Cohen S, Mease P: Efficacy and safety of MK-8457, a novel SYK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis in two randomized, controlled, phase 2 studies. Abstract 1528. ACR/ARHP Annual Meeting, November 14-19, 2014, Boston.
49. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ: Janus kinases in immune cell signaling, *Immunol Rev* 228:273-287, 2009.
50. Darnell JE, Kerr I, Stark G: JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins, *Science* 264:1415-1421, 1994.
51. Pesu M, Candotti F, Husa M, et al: Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs, *Immunol Rev* 203:127-142, 2005.
52. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al: Activating mutation in the tyrosine kinase Jak2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis, *Cancer Cell* 7:387-397, 2005.
53. Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali H, et al: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis, *N Engl J Med* 366(9):787-798, 2012.
54. Tokumasa N, Suto A, Kagami S, et al: Expression of Tyk2 in dendritic cells is required for IL-12, Il-23 and IFN-gamma production and the induction of Th1 cell differentiation, *Blood* 110:553-560, 2007.
55. Kahn C, Cohen S, Bradley J, et al: Tofacitinib for rheumatoid arthritis, *Tofacitinib Arthritis Advisory Committee Meeting,* May 9, 2012. Silver Spring, MD.
56. Changelian P, Moshinsky D, Kuhn C, et al: The specificity of Jak3 kinase inhibitors, *Blood* 15:2155-2157, 2008.
57. Conklyn M, Andresen C, Changelian P, et al: The Jak 3 inhibitor, CP-690,550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing, *J Leukoc Biol* 6:1248-1254, 2004.
58. Genovese M, Kawabata T, Soma K, et al: Reversibility of pharmacodynamics effects after short- and long-term treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, *ACR Meeting,* 2013. abstract 438.
59. Ghoreschi K, Jesson M, Li X: Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550), *J Immunol* 186:4234-4243, 2011.
60. Parmentier J, Voss J, Graff C, et al: In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494), *Bmc Rheumatology* 20182:23.
61. Namour F, Diderichsen P, Cox E, et al: Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of filgotinib (GLPG0634), a selective JAK1 inhibitor, in support of phase IIB dose selection, *Clin Pharmacokinet* 54(8):859-874, 2015.
62. Cao Y, Sawamoto T, Valluri U, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ASP015K, (Peficitinib), a new janus kinase inhibitor, in healthy subjects, *Clin Pharma in Drug Development* 5(6):435-449, 2016.
63. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB: Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases, *J Med Chem* 57(12):5023-5038, 2014.
64. Dowty M, Lin T, Wang L, et al: *Lack of differentiation of janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis based on janus kinase pharmacology and clinically meaningful concentrations*, Abstract OP0147, 2014, EULAR Annual Meeting, June 11-14. Paris.
65. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:495-507, 2012.
66. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al: Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 159:253-261, 2013.
67. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:508-51928, 2012.
68. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial, *Lancet* 381(9865):451-460, 2013.
69. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate:twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study, *Arthritis Rheum* 65:559-570, 2013.
70. Lee EB, Fleischmann R, Hall, et al: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 370:2377-2386, 2014.
71. Genovese M, Kremer J, Zamani O, et al: Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis, *NEJM*, 2017.
72. Fleischmann R, Schiff M, van der Heide, et al: Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment, *Arthritis Rheumatol* 69(3):506-517, 2017.
73. Dougados M, van der Heide D, Chen YC, et al: Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study, *Ann Rheum Dis* 76:88-95, 2017.
74. Smolen J, Kremer J, Gaich C, et al: Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON), *Ann Rheum Dis* 0:1-7, 2016.
75. Genovese M, Fleischmann R, Combe B, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial, *Lancet* 391:2513-2524, 2018.
76. Burmester G, Kremer J, van den Bosch, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind,placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 391:2503-2512, 2018.
77. Smolen J, Cohen S, Emery P, et al: *Upadacitinib as Monotherapy: a phase 3 randomized controlled Double-Blind study in patients with active rheumatoid arthritis and Inadequate Response to methotrexate*, 2018. ACR meeting abstract 889.
78. Fleischmann R, Pangan A, Mysler E, et al: *A phase 3, randomized double-blind study Comparing upadacitinib to placebo and to adalimumab. Patients with active rheumatoid arthritis with Inadequate Response to methotrexate*, 2018. ACR meeting abstract 890.
79. Clintrials.gov-upadacitinib.
80. Genovese M, Greenwald M, Codding C, et al: Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis, *Arth and Rheum* 69:932-942, 2017.
81. Kivitz A, Gutierrez-Urena R, et al: Peficitinib, a JAK inhibitor, in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate, *Arth and Rheum* 2017(69):709-719, 2017.
82. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al: *Efficacy and Safety of the novel Oral janus kinase inhibitor, Peficitinib in a phase 3, Double-Blind, placebo Controlled, Randomized study of patients with RA who had an Inadequate Response to DMARDs*, ACR meeting, 2018. abstract 887.
83. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al: *Efficacy and Safety of the novel Oral janus kinase inhibitor, Peficitinib in a phase 3, Double-Blind,*

placebo Controlled, Randomized study of patients with RA who had an Inadequate Response to methotrexate, ACR meeting, 2018. abstract 888.
84. Genovese M, Kalunian K, Walker D, et al: *Safety and Efficacy of Filgotinib in a phase 3 Trial of patients with active rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Biologic Dmard*, ACR meeting, 2018. abstract L06.
85. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al: *Long-term Safety of Tofacitinib up to 9.5 Years: a Comprehensive Integrated Analysis of the rheumatoid arthritis Clinical Development Program*, ACR meeting, 2018. abstract 963.
86. Kavanaugh A, Genovese M, Winthrop, et al: *Rheumatoid arthritis Treatment with Filgotinib: week 132 Safety Data from a phase 2b Open-Label extension study*, ACR meeting, 2018. Abstract 2551.
87. Genovese M, Smolen J, Takeuchi T, et al: *Safety Profile of Baricitinib for the Treatment of rheumatoid arthritis up to 6 Years: an Updated Integrated Safety Analysis*, ACR meeting, 2018. Abstract 962.
88. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al: Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial, *Lancet* 390:457-468, 2017.
89. Lamba M, Wang R, Fletcher T et al: Evaluation of a single- dose and steady state pharmacokinetics, pharmacodynamics, bioavailibity and tolerability of the modified release formulation of tofacitinib versus the immediate release formulation of tofacitinib in healthy volunteers. EULAR meeting. Abstract THU0188.
90. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyuizumi S: Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study, *Rheumatology*:1-10, 2017.
91. Cohen S, Litman H, Chen C, et al: *Clinical Effectiveness of Tofacitinib 11 mg once Daily versus Tofacitinib 5 mg twice daily in the Corrona US RA Registry*, ACR Meeting, 2018. abstract 580.
92. Dowty M, Jesson M, Ghosh S, et al: Preclinical to clinical translation of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis, *J Pharmacol Exp Ther* 348(1):165-173, 2014.
93. Shi JG, Chen X, Lee F, et al: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral Jak1/2 inhibitor in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol* 54(12):1354-1361, 2014.
94. Tanaka Y, Mcinnes I, Taylor P, et al: Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis, *Arth and Rheum* 70(No. 12):1923-1932, 2018.
95. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al: *A Phase 2b study of ABT-494, a selective JAK1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy, Arthritis Rheumatol*, 2016. July 7 [Epub ahead of print].
96. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al: *A randomized Phase 2b study of ABT-494, a selective JAK1 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, Arthritis Rheumatol*, 2016 http://dx.doi.org/10.1002/art.39808. July 7 [Epub ahead of print].
97. Mohamed M, Zeng J, Marroum P, et al: Pharmacokinetics of upadacitinib with the clinical regimens of the extended-release formulation utilized in rheumatoid arthritis phase 3 trials, *Clin Pharmacol Drug Dev* 8:208-216, 2019.
98. Galien R, Brys R, Van der Aa A, et al: *Absence of Effects of Filgotinib on Erythrocytes, CD8+ and NK cells in rheumatoid arthritis patients Brings Further Evidence for the JAK1 Selectivity of Filgotinib,* ACR meeting, 2015. abstract 2781.
99. Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, et al: A phase llb dose ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-669,550) versus placebo in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone, *Arthritis Rheum* 64(4):970-981, 2012.
100. Kremer J, Bloom B, Breedveld F, et al: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis; results of a double-blind placebo controlled phase lla trial of three dosage levels of CP-669,550 versus placebo, *Arthritis Rheum* 60:1895-1905, 2009.
101. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al: Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 74:333-340, 2015.
102. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al: Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: a 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study, *J Rheumatol* 43:504-511, 2016.
103. Westhovens R, Taylor P, Alten R, et al: Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (Darwin 1), *Ann Rheum Dis* 76:998-1008, 2017.
104. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al: Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (Darwin 2), *Ann Rheum Dis* 76:1009-1019, 2017.
105. Cohen S, Radoninski S, Gomez-Reino J, et al: Analysis of infections and all-cause mortality in phase ll, lll and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 66(11):2924-2937, 2014.
106. *FDA Tofacitinib Advisory Board meeting*, 2012.
107. Sandborn W, Su C, Sands B, et al: Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *NEJM* 376:1723-1736, 2017.
108. Mease P, Kremer J, Cohen S, et al: *Incidence of Thromboembolic Events in Tofacitinib Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ulcerative Colitis Development program*, ACR meeting, 2017. abstract 16L.
109. Winthrop K, Yamanaka H, Valdez, et al: *Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis*, vol. 66. 2014, pp 2675-2684.
110. Weinblatt M, Taylor P, Burmester G, et al: *Cardiovascular Safety-Update from up to 6 Years of Treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis Clinical Trials,* ACR meeting, 2018. abstract 2815.
111. *FDA Baricitinib Arthritis Advisory Board*, 2018.
112. ClinicalTrialsgovidentifier NCT01932372.
113. Mcinnes I, Kim H, Lee S, et al: Open-label tofacitinib and double blind atorvastatinin rheumatoid arthritis patients: a randomized study, *Ann Rheum Dis* 73:124-131, 2014.
114. Isaacs J, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al: *Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib:results from clinical trials, Arth Res Ther*, 2014.
115. Kilcher G, Hummel N, et al: Rheumatoid arthritis patients treated in trial and real world settings: comparison of randomized trials with registries, *Rheumatology (Oxford)* 57:354-369, 2018.
116. Kremer J, Cappelli L, et al: Real-world data from a post-approval safety surveillance study of tofacitinib vs biologic DMARDs and conventional synthetic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry, *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
117. Harnett J, Curtis JR, et al: Initial experience with tofacitinib in clinical practice: treatment patterns and costs of tofacitinib administered as monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs in 2 US health care claims databases, *Clin Ther* 38(6):1451-1463, 2016.
118. Harnett J, Gerber R, et al: Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA patients with 1 previous biologic DMARD: data from a U.S. administrative claims database, *J Manag Care Spec Pharm* 22(12):1457-1471, 2016.
119. Cohen S, Curtis J, et al: Worldwide, 3-year, post-marketing surveillance experience with tofacitinib in rheumatoid, *Arthritis Rheumatol Ther* 5(1):283-291, 2018.
120. Caporali R, Zavaglia D: Real-world experience with tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 2018 Aug 29 [Epub ahead of print]).
121. Kremer J, Cappelli L, et al: Real-world data from a post-approval safety surveillance study of tofacitinib vs biologic DMARDs and conventional synthetic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry, *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
122. Mease P, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 377(16):1537-1550, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

123. Gladman D, Rigby W, et al: Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors, *N Engl J Med* 377:1525-1536, 2017.
124. Balance Clintrials.gov.
125. ClinicalTrialsgov Identifier: NCT01490632.
126. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01096862.
127. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03104374, NCT03104400.
128. Mease P, Gladman D, van Den Bosch et al: Filgotinib, an oral selective janus kinase 1 inhibitor, is effective in psoriatic arthritis patients with an inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs; results from a randomized, placebo Controlled,Phase 2 study. ACR meting 20.18, abstract 1821.
129. Ripoll E, de Ramon L, et al: JAK3-STAT pathway blocking benefits in experimental lupus nephritis, *Arthritis Res Ther* 18(1):135, 2016.
130. Ikeda K, Hayakawa K, et al: JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation, *BMC Immunol* 18(1):41, 2017.
131. Furumoto Y, Smith CK, et al: Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction, *Arthritis Rheumatol* 69(1):148-160, 2017.
132. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, *Lancet* 392:222-231, 2018.
133. ClinicalTrialsgov Identifier: NCT03616964.
134. Deleted in review.
135. van der Heijde D, Deodhar A, et al: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study, *Ann Rheum Dis* 76(8):1340-1347, 2017.
136. Maksymowych WP, Heijde DV, et al: Tofacitinib was associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients, *Rheumatology (Oxford)* 57(8):1390-1399, 2018.
137. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03502616.
138. Gilead press release October 22, 2018.
139. Byrd J, Furman R, Coutre S, et al: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia, *N Engl J Med* 369(1):32-42, 2013.
140. Mohamed A, Yu L, Bäckesjö C, et al: Bruton's tyrosine kinase (BTK): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain, *Immunol Rev* 228(1):58-73, 2009.
141. Tsukada S, Saffran D, Rawlings D, et al: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia, *Cell* 72:279-290, 1993.
142. Cohen SB, Emery P, Greenwald M, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, *Arthritis Rheum* 54(9):2793-2806, 2006.
143. Furie R, Petri M, Zamani O, et al: A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 63(12):3918-3930, 2011.
144. Di Paolo J, Huang T, Balazs M, et al: Specific BTK inhibition suppresses B cell-and myeloid cell-mediated arthritis, *Nat Chem Biol* 7:41-50, 2011.
145. Chang B, Huang M, Franceso M, et al: The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells, *Arthritis Res Ther* 13:r115, 2011.
146. Grenningloh R, Alankus Y, Haselmayer P, et al: *Inhibition of Bruton Tyrsoine kinase Prevents Inflammatory Macrophage differentiation: a potential Role in RA and SLE,* ACR meeting, 2018. abstract 1010.
147. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03233230.
148. ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02833350.
149. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02537028.
150. Hartkamp L, Fine J, van Es I, et al: Extended report: BTK inhibition suppresses agonist-induced human macrophage activation and inflammatory gene expression in RA synovial tissue explants, *Ann Rheum Dis* 74(8):1603-1611, 2015.
151. Iwata S, Nakayamada S, Wang SP, et al: *Activation of Syk-BTK in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: a potential target for abatacept therapy,* ACR meeting, 2014. Abstract 1093.
152. Celgene Corporation: Efficacy and Safety Study of CC-292 versus placebo as co-therapy with methotrexate in active rheumatoid arthritis. In ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nct01975610.
153. Cantley LC: The phosphoinositide3-kinase pathway, *Science* 296(5573):1655-1657, 2002.
154. Rommel C, Camps M, Ji H: PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? *Nat Rev Immunol* 7(3):191-201, 2007.
155. Banham-Hall E, Clatworthy MR, Okkenhaug K: The therapeutic potential for PI3K inhibitors in autoimmune rheumatic diseases, *Open Rheumatol J* 6:245-258, 2012.
156. Gopal A, Brad S, Kahl B, et al: PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma, *N Engl J Med* 370:1008-1018, 2014.
157. Boyle D, Kim H, Topolewski K, et al: Novel phosphoinositide 3-kinase δ,γ inhibitor: potent anti-inflammatory effects and joint protection in models of rheumatoid arthritis, *J Pharmacol Exp Ther* 348:271-280, 2014.
158. Camps M, Ruckle T, Ji H, et al: Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis, *Nat Med* 11:936-943, 2005.
159. Randis T, Kuri P, Zhouri H, et al: Role of PI3Kδ and PI3Kγ in inflammatory arthritis and tissue localization of neutrophils, *Eur J Immunology* 38:1215-1224, 2008.
160. Winkler, et al: PI3K-δ and PI3K-γ inhibition by IP.-145 abrogates immune responses and suppresses activity in autoimmune and inflammatory disease models, *Chemistry & Biology* 20(11):1364-1374, 2013.
161. Lai W, Irwan AW, Goh HH, et al: Anti-inflammatory effects of sphingosine kinase modulation in inflammatory arthritis, *J Immunol* 181:8010-8017, 2008.
162. Bagdanoff JT1, Donoviel MS, Nouraldeen A, et al: Inhibition of sphingosine-1-phosphate lyase for the treatment of autoimmune disorders, *J Med Chem* 52(13):3941-3953, 2009.
163. Fleischmann R, Poiley J, Stoilov R, et al: The oral S1P lyase inhibitor LX3305 (A.K.A. LX2931) demonstrates favorable safety and potential clinical benefit at 12-weeks in a phase 2 proof-of-concept trial in patients with active rheumatoid arthritis on stable methotrexate therapy, *Ann Rheum Dis* 70(Suppl 3):87, 2011.
164. Semmler J, Wachtel H, Endres S: The specific type IV phosphodiesterase inhibitor rilopram suppresses tumor necrosis factor-alpha production by human mononuclear cells, *Int J Immunopharmacol* 15:409-413, 1993.
165. Bäumer W, Hoppmann J, Rundfeldt C, et al: Highly selective phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of allergic skin diseases and psoriasis, *Inflamm Allergy Drug Targets* 6(1):17-26, 2007.
166. Schafer P: Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, *Biochem Pharmacol* 83:1583-1590, 2012.
167. Kavanaugh A, Mease P, Gomez-Reino J, et al: Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, *Ann Rheum Dis* 73(6):1020-1026, 2014.
168. Apremilast (Otezla) Package Insert. Summit, NJ: Celgent Corporation, *Revised March* 20, 2014.
169. Mease P: Apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis, *Rheumatol Ther* 2(1):97, 2015.
170. Genovese MC, Jarosova K, et al: Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheumatol* 67(7):1703-1710, 2015.
171. Crowley J, Thaci D, Joly P, et al: Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2), *Jl Amer Aca Derm* 77:310-317, 2017.
172. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al: Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study, *N Engl J Med* 372:1510-1518, 2015.
173. Yazici Y, et al: Apremilast for Behçet's Syndrome: a phase III randomized, placebo-controlled, Double-Blind study (RELIEF) AAD 2018 F061.

69 Tratamiento hipouricemiante

TED R. MIKULS

PUNTOS CLAVE

El tratamiento hipouricemiante (ThU) es esencial para controlar la hiperuricemia de la gota.

El objetivo del ThU en la gota es reducir la frecuencia de los ataques agudos y evitar la destrucción progresiva de las articulaciones y los depósitos de tofos. Este objetivo se puede alcanzar disminuyendo y manteniendo las concentraciones séricas de ácido úrico por debajo de 5-6 mg/dl.

El ThU óptimo requiere una selección cuidadosa de los pacientes, centrándose en las enfermedades asociadas, una educación continuada, la adopción de estrategias de tratamiento hasta alcanzar objetivos *(treat-to-target)* y una profilaxis antiinflamatoria eficaz en la instauración del tratamiento.

Introducción

El tratamiento a largo plazo de la gota se basa, sobre todo, en la utilización óptima del tratamiento hipouricemiante (ThU). Las clases conocidas de ThU son: 1) inhibidores de la xantina oxidasa (XO) (alopurinol y febuxostat); 2) uricosúricos (probenecid, lesinurad, benzbromarona y sulfinpirazona), y 3) uricasas (pegloticasa) (tabla 69.1). Este capítulo se centra, de manera principal, en la indicación reumática más habitual del ThU, el tratamiento de la hiperuricemia de la gota.

Tratamiento no farmacológico de la hiperuricemia

La importancia de la educación y de las medidas generales, como adelgazamiento, restricciones dietéticas concretas y reducción del consumo de alcohol, se han subrayado de forma constante en las guías para el tratamiento de la gota[1,2]. A pesar de la lista creciente de factores alimentarios implicados en la hiperuricemia y en la gota, no existen estudios de los resultados de las medidas dietéticas sobre la salud en la gota. Es más, los datos apuntan a que este tipo de medidas, por sí mismas, proporcionan resultados muy discretos y adolecen de una falta generalizada de aceptación y de cumplimiento a largo plazo por parte de los pacientes[3]. Además de las modificaciones dietéticas, que incluyen una reducción de la ingesta de purinas alimentarias (sobre todo, derivadas de carnes y marisco), fructosa, cerveza y bebidas alcohólicas, el adelgazamiento constituye un objetivo esencial para los pacientes con gota y sobrepeso. De hecho, descensos de peso, incluso moderados, revisten importancia para la salud global, pero las reducciones consiguientes del ácido úrico en suero (AUs) son escasas[4] e insuficientes para muchos pacientes con gota. La cirugía bariátrica lograba un descenso aproximado del 25% del AUs medio en un pequeño grupo de pacientes con gota y obesidad mórbida al perder una media de 34 kg en el periodo postoperatorio, lo que sugiere que un adelgazamiento mayor podría lograr reducciones importantes del AUs[5].

Selección de los pacientes, cronología para el inicio del tratamiento e hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia debe tratarse si el paciente con gota experimenta ataques frecuentes y recidivantes, tofos o alteraciones radiológicas compatibles con la gota[1,2]. Desde hace mucho tiempo, se ha propuesto que el ThU solo debe instaurarse una vez que se ha resuelto el ataque agudo (con la justificación de que una administración más temprana podría incrementar la duración y la magnitud de los síntomas), pero recientemente se ha cuestionado este dogma. En un ensayo controlado y aleatorizado de 57 hombres con gota confirmada por el análisis de los cristales, el inicio del tratamiento con alopurinol durante un ataque agudo no causaba ninguna diferencia en el dolor subjetivo notificado por los pacientes o en la frecuencia de ataques agudos recidivantes de gota, en comparación con placebo, cuando se administraba sobre un tratamiento antiinflamatorio de fondo[6]. Es importantes destacar que el desarrollo de un ataque gotoso que complica un ThU no constituye una indicación para retirar el ThU. Los resultados de un análisis de coste-efectividad en la gota no tofácea en un grupo hipotético de pacientes sugieren que la instauración de alopurinol resulta coste-efectiva para los pacientes con dos o más ataques de gota aguda en 1 año[7]. Aunque el ThU se reservaba tradicionalmente para pacientes con enfermedad bien establecida, al menos un estudio reciente sugiere que la instauración del ThU más precozmente en el transcurso de la enfermedad puede suponer ventajas sustanciales. En un estudio doble ciego con control de placebo de 2 años en 314 pacientes gotosos con un antecedente de uno o dos ataques agudos a lo largo de su vida, la instauración y el ajuste de dosis de febuxostat lograba reducciones importantes en la incidencia de ataques agudos, así como reducciones en la sinovitis detectada mediante resonancia magnética (RM)[8].

Aparte de instaurar el tratamiento antes en el transcurso de la gota, se ha especulado mucho sobre el papel potencial del ThU en individuos con hiperuricemia asintomática (v. cap. 100), particularmente dadas las hipótesis de un efecto protector en las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal crónica (ERC). Dos estudios en los que se examina la utilización de febuxostat en la hiperuricemia asintomática han llegado a conclusiones contradictorias. En el primero, con pacientes con ERC en estadio 3, no se demostraban ventajas del febuxostat sobre el placebo para preservar la función renal a lo largo de 2 años de seguimiento[9]. Por el contrario, un estudio abierto aleatorizado de más de 1.000 personas de edad avanzada (>65 años) con hiperuricemia asintomática sugerían mejorías con el ThU. Más concretamente, el tratamiento con febuxostat (frente a ningún tratamiento o alopurinol a una dosis de 100 mg/día) se asociaba a una reducción del 25% (cociente de riesgos [HR] 0,75; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,59-0,95) en el criterio de valoración compuesto de muerte por cualquier causa, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria no

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 69.1 **Información sobre posología y toxicidad de las terapias actuales hipouricemiantes utilizadas en el tratamiento de la gota**

	Dosis	Vía/pauta	Semivida	Lugar principal de metabolización/eliminación	Efectos adversos	Contraindicaciones (C) e interacciones farmacológicas (IF)
Inhibidores de la xantina oxidasa						
Alopurinol	50-900 mg	v.o./cada día	1-2 h (la semivida del metabolito activo oxipurinol es de 15-30 h)	Met.: xantina oxidasa y aldehído oxidasa (hacia oxipurinol) hepáticas Elim.: renal (puede necesitarse un ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal)	Frecuentes: ataque de gota; erupción cutánea; náuseas; diarrea; anomalías de las pruebas de función hepática Infrecuentes: síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA) (más frecuente con *HLA-B*5801*+); citopenias	C: azatioprina, 6-MP, teofilina concomitantes, hipersensibilidad previa IF: azatioprina, 6-MP, teofilina, ampicilina/amoxicilina, uricosúricos, tiazidas, ciclosporina, warfarina, IECA (posible), difenilhidantoína, ciclofosfamida, vidarabina
Febuxostat	40-120 mg	v.o./cada día	6-8 h	Met.: hepática (conjugación con glucurónidos y oxidación a través del citocromo P450) Elim.: hepática y renal	Frecuentes: ataque de gota; erupción cutánea; náuseas; artralgias; anomalías de las pruebas de función hepática Infrecuentes: episodios cardiovasculares (asociación poco clara); citopenias	C: azatioprina, 6-MP, teofilina concomitantes, hipersensibilidad previa; alteración grave de la función hepática IF: azatioprina, 6-MP, teofilina
Uricosúricos					[a]Los efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas son comunes a todos los uricosúricos disponibles (agrupados)	
Probenecid	500-2.000 mg	v.o./dos veces al día	3-8 h (500 mg); 6-12 h (dosis más altas)	Met.: hepática (hidroxilación) Elim.: hepática y renal	Frecuentes: ataque de gota; nefrolitiasis; erupción; rubefacción; náuseas; pérdida del apetito; disfunción renal, particularmente para lesinurad cuando se dosifica en monoterapia)	C: hipersensibilidad previa; nefrolitiasis; excreción excesiva a AU; tratamiento concomitante con antineoplásicos; discrasias sanguíneas conocidas; enfermedad ulcerosa péptica activa; la sulfinpirazona debe evitarse en los pacientes con alergia a fenilbutazona/pirazol
Lesinurad (dosificado con alopurinol o febuxostat)	200 mg	v.o./día	1-3 h	Met.: hepática (CYP2C9) y excreción renal (30-40%) (sin modificar)		
Sulfinpirazona	200-800 mg	v.o./dos veces al día	3-12 h	Met.: hepática (CYP2C9) Elim.: hepática y renal	Infrecuentes: citopenias; síndrome nefrótico; anafilaxia; dolor de espalda (notificaciones raras de hepatotoxicidad con benzbromarona)	IF: (más aplicable a probenecid/sulfinpirazona que a benzbromarona o lesinurad): alopurinol, AINE, salicilatos, penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, imipenem, rifampicina, nitrofurantoína, sulfonamidas, heparina, dapsona, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, alcohol, diazóxido, mecamilamina, pirazinamida, antineoplásicos, clofibrato; difilina, diuréticos, benzodiazepinas, metotrexato, riboflavina, tiopental, sildenafilo, amlodipino[b], estatinas[b], colchicina[b]
Benzbromarona	50-200 mg	v.o./cada día	3 h (la semivida del metabolito activo 6-hidroxi-benzbromarona ~30 h)	Met.: hepática (CYP2C9) Elim.: hepática y renal		
Uricasas						
Pegloticasa	8 mg[a]	i.v./cada 2 semanas	Muy variable (días o semanas)	No bien definida	Frecuentes: ataque de gota; reacciones alérgicas; anafilaxia (~7%); reacciones a la infusión (urticaria, disnea, dolor torácico, prurito) Infrecuentes: agudización de ICC (asociación poco clara)	C: reacciones alérgicas a la medicación o pérdida del efecto (AU sérico >6 mg/dl indica aparición de anticuerpos antipegloticásicos) IF: otros fármacos PEGilados (posible)

[a]Dosis previas de 60 mg de fexofenadina, 1.000 mg de paracetamol y 200 mg de hidrocortisona i.v. en el día de infusión.

[b]Para lesinurad.

6-MEP, 6-mercaptopurina; *AINE,* antiinflamatorio no esteroideo; *AU,* ácido úrico; *Elim.,* eliminación; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *i.v.,* vía intravenosa; *ICC,* insuficiencia cardiaca congestiva; *IECA,* inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; *Met.,* metabolización; *PEGilado,* glucosilado con polietileno; *v.o.,* vía oral.

mortal, insuficiencia cardiaca, otras enfermedades ateroescleróticas, fibrilación auricular y alteración renal[10]. La ventaja del ThU en este estudio parecía deberse, sobre todo, a la menor tasa de deterioro renal. Aunque resulte provocador, se necesitan más estudios para definir el papel del ThU en estas poblaciones y, en particular, a la vista de los datos que sugieren que fármacos diferentes logran efectos distintos sobre el riesgo cardiovascular o renal[11,12].

Duración del tratamiento hipouricemiante

La retirada de un ThU satisfactorio a pacientes asintomáticos con gota suele seguirse de un incremento brusco del AUs y de ataques recidivantes en, aproximadamente, una tercera parte de los casos en un plazo de 2 años[13]. De manera análoga, la reducción del ThU continuado a un régimen «intermitente» de pacientes gotosos previamente estables determina una frecuencia considerablemente más alta de ataques[14], mientras que la retirada del ThU en el seno de la gota tofácea provoca brotes recidivantes de gota en la inmensa mayoría y tofos recidivantes en casi la mitad[15]. En conjunto, estos informes indican que el ThU debe mantenerse «de por vida» en la mayoría de los pacientes.

Objetivos en el ácido úrico sérico

Los resultados a largo plazo en la gota mejoran si se reduce el AUs y se mantiene a concentraciones menores de 6 mg/dl (<360 µmol/l). Este es el enfoque del tratamiento centrado en objetivos aconsejado en las guías de manejo reumatológicas[1,2], mientras que las recomendaciones previas proponían un objetivo aún más bajo (<5,0 mg/dl o <300 µmol/l) en pacientes con tofos[1]. El ThU reduce el riesgo de recidiva a largo plazo en el 60% por cada mg/dl de descenso del AUs[16]. Otros datos señalan que, alcanzar y mantener concentraciones de AUs inferiores a 6,0 mg/dl, es esencial para reducir los depósitos corporales totales de ácido úrico[17]. Conviene reconocer que estos objetivos suelen situarse bastante por debajo del límite alto de la normalidad del AUs en los laboratorios clínicos, que definen sus intervalos basándose en las distribuciones de la población.

Profilaxis antiinflamatoria junto con tratamiento hipouricemiante

El rebote de gota es la complicación más frecuente del ThU, sea cual sea el fármaco empleado, por lo que la profilaxis antiinflamatoria es un componente esencial de un tratamiento satisfactorio de la gota[1,2]. Se cree que los episodios de gota que complican el ThU se deben a concentraciones reducidas de AUs que movilizan cristales de urato monosódico desde sus depósitos articulares y periarticulares hacia las articulaciones. La frecuencia de estos ataques de gota asociados al tratamiento parece aumentar cuanto más rápida y potente es la reducción del ácido úrico, y pueden reducirse, al menos parcialmente, mediante la instauración de un ThU a dosis bajas con incrementos escalonados para alcanzar el objetivo de AUs, incluso en ausencia de profilaxis[18,19]. La colchicina y las dosis bajas de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como naproxeno a una dosis de 250 mg dos veces al día, reducen eficazmente los ataques de gota cuando se inicia el ThU[20-22]. Los glucocorticoides a dosis bajas (p. ej., prednisona o equivalente de prednisolona ≤10 mg al día) se usan mucho en este contexto, pero los datos a favor son escasos. Los resultados de un estudio previo[21] sugieren que la profilaxis antiinflamatoria con dosis bajas de colchicina por vía oral (0,6 mg, dos veces/día) protege frente al rebote de gota y puede necesitarse durante, al menos, 6 meses después de iniciar el ThU. Los fármacos dirigidos contra la interleucina (IL) 1, como anakinra, canakinumab y rilonacept, han mostrado preliminarmente su eficacia para evitar brotes de gota que complican el inicio del ThU[23,24,24a].

Cumplimiento del tratamiento hipouricemiante

El cumplimiento insuficiente del tratamiento plantea un grave obstáculo para un ThU eficaz; según las publicaciones, la tasa de cumplimiento terapéutico en la gota es el 50% o menos[25,26]. Recientemente se ha comprobado que el cumplimiento terapéutico de los pacientes con gota es el más bajo de siete enfermedades crónicas estudiadas[25], lo que subraya la importancia de la educación del paciente sobre el tratamiento de su enfermedad.

Inhibición de la xantina oxidasa

Alopurinol

PUNTOS CLAVE

- Las ventajas del alopurinol sobre los uricosúricos más habituales son su administración una vez al día, su eficacia en pacientes «hipoexcretores» e «hiperproductores» y también en pacientes con insuficiencia renal.
- El síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA) es un fenómeno adverso infrecuente, pero potencialmente grave, asociado a este fármaco.
- Con frecuencia se precisan dosis de alopurinol superiores a 300 mg/día para lograr los objetivos del AUs.
- Las guías de tratamiento de la gota basadas en la evidencia y el consenso científicos recomiendan el uso inicial de una dosis de alopurinol (≤100 mg/día) y su aumento gradual para alcanzar los objetivos del AUs.

El alopurinol, disponible desde hace más de 50 años, forma parte de la inmensa mayoría de las prescripciones del ThU[27]. Además de su registro establecido en la gota, el alopurinol aporta varias ventajas que le convierten en un ThU de primera línea: 1) bajo coste; 2) administración oral una vez al día; 3) eficacia en pacientes que hipoexcretan AU y para quienes lo hiperproducen; 4) perfil favorable de seguridad, y 5) posible eficacia en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento con alopurinol reduce considerablemente el AUs[20,22,28], disminuye la frecuencia de ataques de gota[20,22,29-35] y reduce el área de los tofos[20].

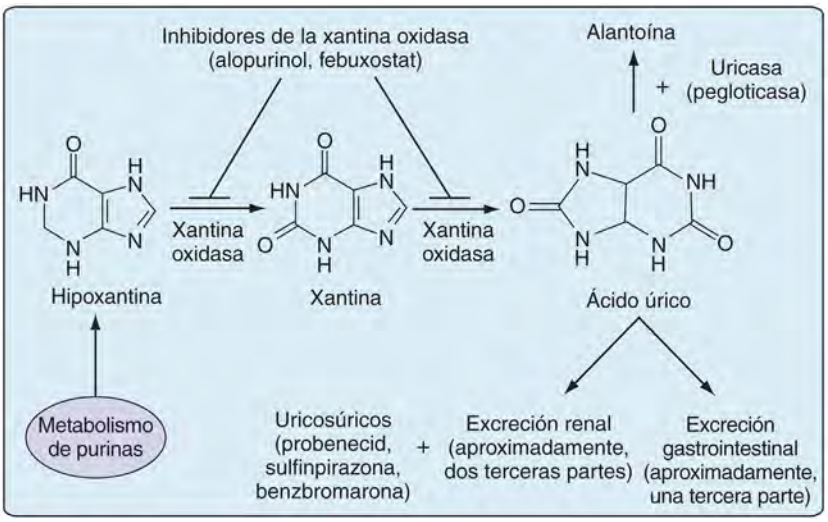
Papel en la enfermedad reumática e indicaciones

Las indicaciones aprobadas del alopurinol comprenden 1) el tratamiento de la hiperuricemia en la gota; 2) el tratamiento de la hiperuricemia secundaria a la administración de antineoplásicos (casi siempre, por leucemia o linfoma), y 3) el tratamiento de la nefrolitiasis en el contexto de una excreción urinaria elevada de ácido úrico (AU). Aunque no esté aprobado para tratar la hiperuricemia asintomática sin gota, hay evidencias de que puede proporcionar otros beneficios para la salud. La hiperuricemia se asocia, de forma independiente, a morbilidad y mortalidad cardiovasculares[36-39], lo que ha llevado a especular sobre el posible efecto cardioprotector del ThU[40]. Se ha demostrado, al menos en dos estudios prospectivos, que las personas que reciben alopurinol presentan un riesgo más bajo de mortalidad por cualquier causa[40,41], pero estas investigaciones no aclaraban si esta mejoría estaba mediada por una disminución del riesgo cardiovascular. En un ensayo de hipertensión esencial pediátrica, controlado con placebo, el uso de alopurinol produjo descensos importantes, aunque pequeños, de la presión arterial[42]. El alopurinol promueve también la función endotelial, mejora parámetros del flujo sanguíneo local y sistémico[43], y se ha asociado a una mejoría de la función renal en poblaciones de riesgo[44,45]. Se ha sugerido que, al menos, parte de la utilidad del alopurinol puede ser independiente de la inhibición de la XO. Esta hipótesis está avalada por un estudio controlado aleatorizado a gran escala reciente en el que se demuestra un riesgo de mortalidad por cualquier etiología o de causa cardiovascular el 20-30% más bajo en los pacientes gotosos tratados con alopurinol comparado con los pacientes tratados con febuxostat a lo largo de una media de seguimiento de 32 meses[11].

Estructura química y mecanismo de acción

El alopurinol, un antimetabolito para los organismos simples, inhibe la XO (fig. 69.1), una enzima clave para el catabolismo de las purinas, pero no para la biosíntesis de las purinas en el ser humano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 69.1** Síntesis endógena y eliminación del ácido úrico (AU). El AU es el producto terminal de la degradación de purinas en la especie humana. La xantina oxidasa, que transforma la hipoxantina en xantina y la xantina en AU, es una enzima limitante de la velocidad del proceso contra la cual se dirige el tratamiento selectivo hipouricemiante en la gota; por ejemplo, con alopurinol o febuxostat. El ser humano no expresa una forma funcional de uricasa, pero otras especies mamíferas pueden catabolizar la conversión de AU en alantoína, mucho más soluble. Se han desarrollado formas recombinantes de uricasa, como la pegloticasa, para su uso en el tratamiento de la gota resistente. El AU humano se elimina, sobre todo, por los riñones. La excreción renal de AU aumenta con la administración de fármacos uricosúricos.

Farmacología

Las características farmacocinéticas de los ThU se resumen en la tabla 69.1. El alopurinol es absorbido en el 90% por el tubo digestivo y se metaboliza a oxipurinol, su metabolito activo. Las concentraciones séricas máximas de alopurinol y oxipurinol se alcanzan al cabo de unas 1-2 y 4-5 h, respectivamente. La semivida plasmática del alopurinol es bastante breve (1-2 h), pero la del oxipurinol es considerablemente más larga (~15 h o más), lo que permite administrar una sola dosis al día. El alopurinol se elimina, sobre todo, a través de filtración glomerular (FG), mientras que el oxipurinol experimenta un grado de reabsorción en los túbulos renales. Puesto que los mecanismos renales son los responsables principales de su eliminación, la semivida plasmática del alopurinol y, en mayor medida, del oxipurinol aumenta en caso de insuficiencia renal.

Posología

El alopurinol está disponible en comprimidos de 100 y 300 mg para administración oral una vez al día (v. tabla 69.1) y en ocasiones se recomiendan varias dosis diarias si la posología es igual o mayor de 600 mg al día. El alopurinol se puede administrar por vía intravenosa para tratar y/o prevenir el síndrome de lisis tumoral. Aprobado en dosis diarias de hasta 800 mg en EE. UU. y 900 mg en Europa, el alopurinol suele mantenerse a dosis incorrectamente bajas (p. ej., ≤300 mg/día) en la práctica clínica[46], pese a que a menudo se requieren dosis más altas para combatir satisfactoriamente los signos y síntomas de la gota. Es bien sabido que solo un pequeño porcentaje de los pacientes alcanzan el AUs recomendado inferior a 6 mg/dl con 300 mg/día de alopurinol, la dosis más habitual. Si el objetivo del AUs se fija en menos de 5 mg/dl, las investigaciones revelan que solo una cuarta parte de los pacientes con gota logran este objetivo con 300 mg de alopurinol al día, mientras que, si la dosis diaria es de 600 mg, el porcentaje se eleva hasta el 78%[47]. Las limitaciones de la dosis «convencional» de alopurinol se han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, en los que se compararon dosis diarias fijas de 300 mg frente a diversas dosis de febuxostat. En estos ensayos, cerca del 40% de los pacientes gotosos tratados con alopurinol alcanzaban un AUs final menor de 6 mg/dl[20,22]. En las guías para el tratamiento de la gota se aconseja empezar con dosis bajas de alopurinol (p. ej., 100 mg al día) y aumentarla en 100 mg cada 2-5 semanas, según la necesidad, hasta alcanzar el objetivo[1,2]. Los datos de los ensayos indican que el AUs se reduce 1 mg/dl por cada incremento de 100 mg del alopurinol[48,49]. Si se aplica la estrategia «empezar con poco y continuar despacio» y se utilizan otros elementos clave de las «prácticas óptimas»[1,2], los investigadores mencionan una tasa de éxito del 92% para la consecución de los objetivos terapéuticos del AUs en la gota[50]. Utilizando métodos de educación del paciente llevados a cabo por personal de enfermería y una estrategia de tratamiento por objetivos, el 95% de los pacientes gotosos alcanzaban la AUs objetivo tras 2 años de tratamiento frente al 30% de los que recibían una asistencia convencional[51]. Es importante destacar que los que recibían educación, después de 2 años sufrían menos ataques de gota y presentaban un menor número de tofos que los pacientes gotosos que recibían el tratamiento convencional. Entre los pacientes tratados con alopurinol, el ThU más habitual del estudio, la media de la dosis diaria alcanzada después de 2 años de tratamiento era de 460 mg.

Existe un consenso general de que la dosis *inicial* de alopurinol se debe ajustar si disminuye la función renal[2,52,53], ya que se prolonga la semivida plasmática del oxipurinol. Los algoritmos posológicos citados de forma habitual proponen una dosis diaria inicial de 100 mg o menos en pacientes con una FG menor de 20 ml/min, y dosis aún más bajas si la alteración de la función renal es más intensa[54]. Se ha debatido si las guías posológicas actuales impiden el uso de dosis crecientes más allá de los umbrales renales recomendados. Las guías posológicas habituales recomendadas en caso de insuficiencia renal[54] no se basan en datos sólidos sino, sobre todo, en series aisladas de casos retrospectivos, en las que los pacientes que experimentaban un SHA padecían, en mayor número, insuficiencia renal. De hecho, entre los pacientes con ERC que experimentaban SHA, muchos habían recibido dosis «adecuadas» de alopurinol[55,56]. Según una revisión de 120 pacientes con gota tratados con alopurinol, más de la mitad (57%) precisaron ajustes de la dosis diaria superiores al «umbral renal»

recomendado por Hande[54], una estrategia que fue bien tolerada por la inmensa mayoría[57].

Toxicidad

El SHA es una complicación poco habitual, pero potencialmente mortal, del tratamiento y cerca del 90% de los casos aparecen en los 60 días iniciales del tratamiento[58]. El SHA se caracteriza por la presencia de una erupción eritematodescamativa (parecida al síndrome de Stevens-Johnson), fiebre, eosinofilia y lesión de órganos terminales, como hepatitis e insuficiencia renal[54]. Entre más de 65.000 personas-año de seguimiento de pacientes que iniciaban tratamiento con alopurinol, 45 fueron hospitalizados por reacciones adversas cutáneas graves, lo que se corresponde con una tasa de incidencia bruta de 0,69 episodios por 1.000 personas-años[59]. Aparte de su asociación con las dosis iniciales más altas de alopurinol y con el deterioro de la función renal[60], el SHA resulta considerablemente más frecuente en personas con positividad para el *HLA-B*5801.* En un pequeño ensayo taiwanés de casos y controles, todos los pacientes que refirieron SHA tenían positividad para el *HLA-B*5801,* frente a tan solo el 15% de los tratados con alopurinol sin SHA[61]. En EE. UU., se calcula que este alelo de riesgo está presente en el 0,7% de los blancos e hispanos, en el 7,4% de los asiáticos y en el 3,8% de los afroamericanos[62]. Gracias a los análisis genéticos comercializados, se ha propuesto que el análisis del *HLA-B*5801,* si se aplica a poblaciones de riesgo de moderado a alto[63,64], como los afroamericanos o los asiáticos, resulta rentable o incluso ahorra costes, respectivamente, y particularmente en el contexto de una ERC[63,64]. Se ha calculado que el uso de dosis iniciales bajas correctas, ajustadas a la función renal, puede reducir, por sí solo, el riesgo de SHA casi 10 veces[60]. Dada la gravedad potencial del SHA, hay que educar a los pacientes para que conozcan la posibilidad remota de este efecto adverso y advertirles para que retiren el alopurinol si notan cualquier erupción, sobre todo si se acompaña de fiebre o lesiones mucocutáneas.

En general, a pesar de la rareza del SHA, el alopurinol se tolera bien. Según los cálculos, menos del 5-10% de los expuestos no toleran esta medicación[65]. Los rebotes constituyen la complicación más frecuente del alopurinol y de otros ThU, un problema que se acusa más en las primeras fases del tratamiento y que se puede reducir con una profilaxis antiinflamatoria. La erupción maculopapular aislada ocurre a veces sin relación con el SHA y complica, según los cálculos, el 1-3% de los ciclos de tratamiento con alopurinol. Otros efectos adversos que se asocian con frecuencia al alopurinol se resumen en la tabla 69.1. Las alteraciones de la función hepática ocurren en el 6-7% de los usuarios de alopurinol[29], pero la frecuencia de lesión hepática grave parece ser extraordinariamente baja. El papel y la frecuencia recomendada del control de la toxicidad en el laboratorio no se han definido bien.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Dado que no hay estudios sobre su uso en el embarazo[66], el alopurinol se debe evitar en la gestación (los estudios de reproducción con animales han revelado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios humanos aceptables). Tanto el alopurinol como el oxipurinol se excretan en la leche materna y, dado que apenas se conocen los efectos farmacológicos para el bebé en desarrollo, no se debe administrar a las madres lactantes.

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Las interacciones farmacológicas del alopurinol se conocen bien. La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) se metabolizan por la XO, de modo que la coadministración de alopurinol aumenta de forma llamativa sus concentraciones plasmáticas y puede aparecer una mielosupresión[67-69]. La teofilina también se metaboliza por la XO y, en consecuencia, la coadministración de este fármaco con el alopurinol puede incrementar las concentraciones de teofilina y aumentar la toxicidad. La coadministración de alopurinol con ampicilina/amoxicilina se ha asociado a una incidencia más alta de erupción iatrogénica[70]. Los diuréticos tiazídicos también reducen la excreción renal de alopurinol y oxipurinol, y podrían potenciar la toxicidad iatrogénica, incluyendo el riesgo de SHA[71]. Los uricosúricos intensifican la excreción renal del oxipurinol y reducen, hasta cierto punto, el efecto hipouricemiante del alopurinol[72]. La coadministración de alopurinol puede aumentar las concentraciones de ciclosporina y warfarina, lo que obliga a una vigilancia rigurosa de las concentraciones de ciclosporina y de los parámetros de la coagulación, respectivamente. La tabla 69.1 resume otras interacciones farmacológicas asociadas al alopurinol. Pese a que se han descrito regímenes de desensibilización, el alopurinol debe evitarse en pacientes con alergia conocida a este fármaco y, especialmente, el SHA.

Febuxostat

PUNTOS CLAVE

El febuxostat es un potente inhibidor de la xantina oxidasa con una estructura química distinta a la del alopurinol.

El febuxostat constituye una alternativa importante en pacientes que no responden al alopurinol, ya sea por reacciones adversas o por falta de eficacia.

Papel en las enfermedades reumáticas e indicaciones

El febuxostat está aprobado para tratar la hiperuricemia de los pacientes con gota. Como ocurre con otros ThU, el febuxostat no está indicado actualmente para tratar la hiperuricemia asintomática. Dada su singular estructura, el febuxostat supone una alternativa importante para la inhibición de la XO, sobre todo en pacientes con gota que no toleran el alopurinol[65]. En virtud de su efecto hipouricemiante, se ha formulado la hipótesis de que el febuxostat proporciona beneficios potenciales más allá del tratamiento de la gota y, al menos en un ensayo, se observaba una mejoría de la función vascular[73] de pacientes con gota tofácea, y otros estudios sugieren supuestos efectos protectores renales[10]. Sin embargo, los resultados preliminares deben interpretarse con cautela, particularmente a la luz de los datos de ensayos que demuestran tasas de mortalidad de cualquier etiología y cardiovascular el 20-30% más altas con febuxostat, comparadas con alopurinol, en los pacientes con gota[11].

Estructura química y mecanismo de acción

A diferencia del alopurinol, el febuxostat es un análogo no purínico que reduce la concentración sérica y urinaria de ácido úrico por medio de una inhibición selectiva de la XO (v. fig. 69.1). A diferencia del alopurinol, que puede inhibir otras enzimas de la síntesis de purinas y pirimidinas, el febuxostat muestra, a concentraciones terapéuticas, solo una inhibición enzimática importante de la XO[74].

Farmacología

Después de su administración oral, el febuxostat es absorbido con rapidez por el tubo digestivo en, aproximadamente, el 50% y alcanza la concentración plasmática máxima en unas pocas horas[75], con una unión casi completa a las proteínas plasmáticas (v. tabla 69.1). El febuxostat muestra una farmacocinética lineal, con un metabolismo fundamentalmente hepático por medio de la conjugación por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa y su oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP)[75]. Los efectos máximos del febuxostat como hipouricemiante aparecen, de ordinario, durante los 5-7 primeros días

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del tratamiento. Este fármaco se elimina por vía hepática y renal. Se producen metabolitos activos por oxidación, pero su concentración plasmática es mucho más baja.

Posología

El febuxostat se comercializa en comprimidos de 40 mg en EE. UU., en comprimidos de 80 mg en EE. UU. y en Europa, y en comprimidos de 120 mg en Europa. La dosis habitual oscila entre 40 y 120 mg al día (v. tabla 69.1). El febuxostat se debe iniciar a dosis más bajas (de 40 a 80 mg al día) y aumentar hasta la dosis mayor (80-120 mg al día) si los valores de AUs continúan estando por encima de 6 mg/dl a las 2 semanas. En un ensayo en fase 2, el 56, el 76 y el 94% de los pacientes que recibían 40, 80 y 120 mg/día de febuxostat, respectivamente, obtuvieron valores de AUs inferiores a 6 mg/dl, frente al 0% del grupo placebo[18]. Los descensos medios del AUs eran más altos con las dosis diarias mayores y oscilaban desde una reducción del 37% en el grupo de 40 mg/día hasta otra del 59% en el de 120 mg/día. En dos ensayos posteriores de 28 (n = 1.067)[22] y 52 semanas de duración (n = 762)[20], se comparó el febuxostat (de 80 a 240 mg/día) con el alopurinol a dosis fijas (300 mg al día) y en ambos ensayos se utilizó como variable principal un AUs inferior a 6 mg/dl en las tres últimas observaciones mensuales consecutivas. La variable principal fue alcanzada por el 48-53, el 62-65 y el 69% de los pacientes con gota que recibieron dosis diarias de 80, 120 y 240 mg, respectivamente, frente al 21-22% de los tratados con dosis fijas de alopurinol. Las variables secundarias de un estudio[20] mostraron descensos de las tasas de ataque de gota y reducciones aproximadas del 70-80% del área tofosa a lo largo del seguimiento. Los cambios en la tasa de ataques de gota y del área tofosa no diferían de manera importante de los observados con el alopurinol. Los ensayos de febuxostat[20,22,29] hasta la fecha se han basado fundamentalmente en dosis fijas de alopurinol (≤300 mg/día) como referencia activa. Estos ensayos han demostrado que la magnitud del descenso del ácido úrico logrado con una dosis diaria de 300 mg de alopurinol es paralela a la lograda con una dosis de febuxostat de 40 mg al día. Como ya se ha señalado, las guías actuales de tratamiento de la gota recomiendan comenzar con dosis bajas de alopurinol (es decir, 100 mg/día) y aumentarlas según sea necesario hasta alcanzar los objetivos de uricemia[1,2,52]. Dado que en estos ensayos no se empleaban estrategias de dosificación óptima del alopurinol, sin duda los resultados sobrevaloran la efectividad adicional del febuxostat con relación a la dosis óptima de alopurinol.

El febuxostat, que se metaboliza principalmente en el hígado, puede no precisar ajuste en caso de insuficiencia renal[76]. Así lo confirman algunos ensayos farmacocinéticos pequeños de corta duración en un reducido número de pacientes con insuficiencia renal[77,78]. No hay datos suficientes de ensayos más amplios con febuxostat sobre casos de insuficiencia renal moderada (creatinina sérica de ~1,6 a 2,0 mg/dl) e, incluso, hay menos información sobre pacientes con una disfunción renal más grave (creatinina sérica >2,0 mg/dl). Los datos conocidos, pese a su escasez, sugieren que las personas con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] determinado entre 30 y 90 ml/min) experimentan una eficacia similar y tasas parecidas de toxicidad que aquellos con una función renal conservada que reciben la misma dosis de febuxostat[11,20,29].

Toxicidad

Como sucede con otros ThU, el rebote de gota es la complicación más habitual de la administración de febuxostat, lo que subraya la importancia de la profilaxis antiinflamatoria[18]. Las demás reacciones adversas del febuxostat se resumen en la tabla 69.1 y aparecen con una frecuencia parecida a la descrita con el alopurinol[29,75]. En los primeros estudios de comparación entre el febuxostat y el alopurinol, se detectaba una frecuencia algo mayor de episodios cardiovasculares entre los tratados con febuxostat (0,74 episodios por 100 pacientes-año; IC del 95%, de 0,36 a 1,37) que entre los aleatorizados al grupo de alopurinol (0,60 episodios por 100 pacientes; IC del 95%, 0,16-1,53)[75]. En un extenso ensayo de 6 meses, CONFIRMS, los investigadores no encontraron diferencias entre la frecuencia de episodios cardiovasculares de los pacientes tratados con febuxostat (40 y 80 mg/día) y con alopurinol (de 200 a 300 mg/día)[29]. Aunque sin mostrar diferencias en su criterio combinado de valoración primario (compuesto por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o angina inestable que precisa revascularización), el estudio aleatorizado CARES a gran escala demostraba que el tratamiento con febuxostat se asociaba a un riesgo el 20-30% mayor que con alopurinol para los criterios de valoración secundarios especificados de antemano de mortalidad de cualquier etiología o de causa cardiovascular en pacientes con gota[11]. A pesar de reconocer limitaciones importantes, como la ausencia de un grupo de placebo y una tasa de descenso cercana al 50%[79], el estudio CARES no demostraba que el febuxostat redujese la supervivencia, sino que más bien sugiere un riesgo más alto de este fármaco comparado con el alopurinol.

Dada su singular estructura y la inhibición selectiva de la XO, se sugiere que el febuxostat podría ser una alternativa razonable para los pacientes con gota y antecedentes de hipersensibilidad al alopurinol. No está claro si se puede administrar febuxostat de manera eficaz a estos pacientes, dado que, tras su comercialización, se notificaron casos de hipersensibilidad al fármaco. En un pequeño estudio retrospectivo de 13 pacientes con gota y antecedentes de reacciones adversas graves al alopurinol, 12 de ellos recibieron tratamiento posterior con febuxostat de manera segura (10 alcanzaron los objetivos de AUs)[80]. Un solo paciente experimentó una vasculitis cutánea por hipersensibilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los efectos del febuxostat sobre la fertilidad se ignoran. De la misma manera, no hay estudios sobre el febuxostat en mujeres embarazadas, pero los resultados de los estudios en animales no han sugerido un riesgo considerable de teratogenia[75]. No obstante, al no disponer de estudios humanos satisfactorios, el febuxostat debe evitarse en el embarazo. Se desconoce si el febuxostat se excreta en la leche humana y, por tanto, debe administrarse con prudencia a mujeres lactantes.

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica, el febuxostat debería administrarse con cautela junto a fármacos que se metabolizan por la XO (azatioprina, 6-MP, teofilina) (v. tabla 69.1). Dado su metabolismo hepático, no debe utilizarse febuxostat en pacientes con alteración moderada o grave de la función hepática.

Uricosúricos

PUNTOS CLAVE

- El probenecid, el lesinurad, la sulfinpirazona y la benzbromarona son los uricosúricos más utilizados para tratar la gota en todo el mundo.
- Los uricosúricos pueden reducir eficazmente el AUs de los pacientes que excretan muy poco ácido úrico, el defecto patogénico más común causante de hiperuricemia, pero a menudo hay que administrarlos dos o tres veces al día.
- El lesinurad es un uricosúrico potente aprobado para ser administrado en una sola dosis diaria combinado con inhibidores de la XO, ya que la monoterapia con este fármaco se asocia a un riesgo mayor de toxicidad renal.
- El probenecid y la sulfinpirazona poseen una eficacia escasa en la insuficiencia renal moderada o grave.

Los uricosúricos fueron la primera clase de ThU para combatir la gota[81]. Se ha propuesto que la eliminación renal del ácido úrico obedece a un complejo sistema con cuatro componentes[82]: 1) FG casi completa; 2) reabsorción proximal; 3) secreción tubular de ácido úrico, y 4) reabsorción por segunda vez en un lugar aún más distal. Los uricosúricos conocidos disminuyen la reabsorción postsecretora del ácido úrico, fomentando así su eliminación y reduciendo el AUs. Los uricosúricos corrigen el defecto fisiológico más habitual de la gota, la hipoexcreción de ácido úrico. Además de fomentar la excreción renal del ácido úrico, los uricosúricos inhiben la secreción tubular de algunos otros compuestos, como las penicilinas. Hay muchas sustancias con propiedades uricosúricas, pero los uricosúricos más utilizados en todo el mundo frente a la gota son el probenecid, el lesinurad, la sulfinpirazona y la benzbromarona. El probenecid es el uricosúrico más empleado para combatir la gota. El lesinurad fue aprobado recientemente en la gota combinado con alopurinol o febuxostat. La sulfinpirazona y la benzbromarona se usan menos, sobre todo por las dudas de su posible toxicidad, y no se comercializan en EE. UU.

Si bien nos centraremos en los uricosúricos «primarios», existen algunos medicamentos con acción uricosúrica aprobados para tratar estados no gotosos. En la tabla 69.2 se resumen los uricosúricos «secundarios» y sus indicaciones[83-88]. Los salicilatos ejercen un efecto paradójico sobre la excreción renal del ácido úrico: inhiben la secreción activa a dosis bajas (p. ej., <1 g/día) e inhiben la reabsorción de ácido úrico, parecida a los uricosúricos, a dosis más altas (>4-5 g/día). Junto con los salicilatos, posiblemente el fármaco mejor estudiado por sus propiedades hipouricémicas sea el losartán; su efecto está mediado por la inhibición del transportador 1 de ácido úrico (URAT1) y, al parecer, constituye un efecto específico de este antagonista de los receptores de la angiotensina[84]. La magnitud del descenso del AUs que se puede alcanzar con estos hipouricemiantes «secundarios» normalmente es discreta. El losartán, empleado a dosis antihipertensivas de 50 mg/día, produce descensos medios del AUs cercanos al 9%[84]. Conviene admitir que el efecto hipouricemiante del losartán desaparece si se coadministra con hidroclorotiazida[89], una asociación empleada para tratar la hipertensión.

Importancia en las enfermedades reumáticas e indicaciones

El probenecid, el lesinurad, la sulfinpirazona y la benzbromarona se utilizan para tratar la hiperuricemia asociada a la gota y están indicados en pacientes con gota que excretan menos ácido úrico del necesario (ácido úrico en orina de 24 h <700 mg). El probenecid también está aprobado como adyuvante del tratamiento con penicilinas, ya que aumenta sus concentraciones plasmáticas y prolonga la semivida terminal de la penicilina y de otros derivados de esta.

TABLA 69.2 Fármacos no aprobados para el tratamiento de la gota con propiedades hipouricemiantes

Fármaco	Indicación habitual
Losartán	Hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva
Fenofibrato	Hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Atorvastatina	Hiperlipidemia
Rosuvastatina	Hiperlipidemia
Guaifenesina	Congestión de las vías respiratorias altas
Leflunomida	Artritis reumatoide
Salicilatos (dosis altas)	Analgesia, fiebre, inflamación

A pesar de su eficacia potencial para la mayoría de los pacientes gotosos, los uricosúricos se utilizan mucho menos que el alopurinol y se han designado como segunda línea de ThU en las guías de tratamiento de la gota[1]. En un estudio poblacional de Reino Unido, el tratamiento uricosúrico está presente en menos del 5% de todas las prescripciones del ThU[27].

Mecanismo de acción

Los uricosúricos actúan, sobre todo, inhibiendo los transportadores tubulares de ácido úrico: URAT1, transportador 9 de glucosa y transportadores 1, 3 y 4 de aniones orgánicos (fig. 69.2). Estos uricosúricos reducen la reabsorción del ácido úrico, fomentan su excreción renal y disminuyen el AUs[90-94].

Farmacología

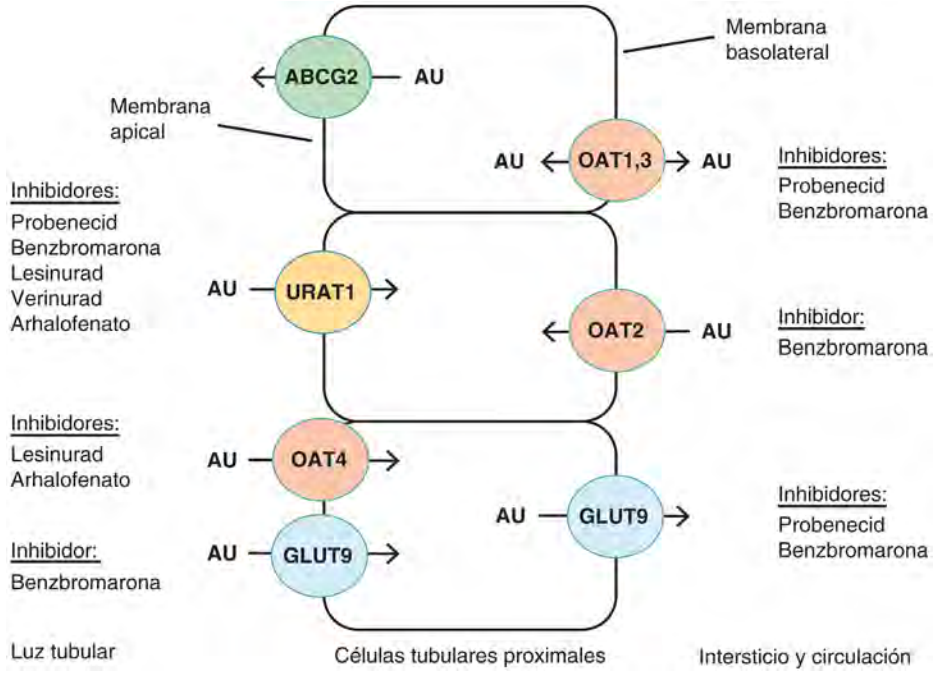
Tras su administración oral, los uricosúricos se absorben en el tubo digestivo y se unen, con gran afinidad, a las proteínas del suero. Las semividas del probenecid[95] y de la sulfinpirazona[96] son bastante breves, desde aproximadamente 3 h hasta 12 h (v. tabla 69.1). Aunque la benzbromarona posee una semivida bastante breve, de unas 3 h, su metabolito activo, la 6-hidroxibenzbromarona, tiene una semivida mucho más larga, por lo que se puede administrar una vez al día[97]. Con una semivida de eliminación de apenas 1,5-2,7 h, el lesinurad, administrado en una sola dosis, aumenta la uricosuria durante 12 h[98]. Los uricosúricos se eliminan principalmente por metabolización hepática, seguida de una excreción variable de los metabolitos en la orina, la bilis y/o las heces. El metabolismo del probenecid se limita a la hidroxilación de la cadena lateral, la *N*-despropilación, y la conjugación de su grupo carboxilo con el ácido glucurónico[99-101]. La sulfinpirazona, la benzbromarona y el lesinurad son metabolizados por el CYP y el CYP2C9 es el mediador principal[102,103]. La warfarina también es metabolizada, sobre todo, por el CYP2C9, lo que explica sus interacciones farmacológicas potenciales con estos fármacos. El lesinurad también induce la CYP3A y puede reducir las concentraciones circulantes de fármacos metabolizados por este citocromo (p. ej., sildenafilo, amlodipino o estatinas), aparte de leves descensos de otros fármacos usados en la gota, como colchicina o indometacina[104,105].

Posología

La dosis habitual del probenecid es de 500-2.000 mg al día repartida en varias tomas. El probenecid (500 mg) también se formula en un comprimido asociado a colchicina (0,5 mg) (col-probenecid). En un ensayo aleatorizado de 12 semanas sobre pacientes con la función renal conservada, una dosis de 1.500 mg/día de probenecid reducía el 32% la uricemia[106], mientras que, en los ensayos más antiguos, se documentaban otras ventajas cualitativas del tratamiento, como el reblandecimiento de los tofos, mejorías funcionales y alivio de los síntomas dolorosos[34,107]. La sulfinpirazona se administra a una dosis diaria inicial de 200-400 mg repartida en varias tomas, que se puede aumentar hasta 800 mg si fuera necesario alcanzar los objetivos recomendados del AUs. No existe ningún grado de función renal por debajo del cual el probenecid y la sulfinpirazona pierdan completamente su eficacia, pero esta se reduce en la insuficiencia renal moderada o grave[108]. En un estudio retrospectivo de 57 pacientes con gota, el probenecid aportaba una eficacia moderada como ThU: el AUs basal, y no la función renal propiamente dicha, predice la respuesta al tratamiento[109]. Contrariamente al dogma establecido, estos resultados indican que el probenecid se puede administrar de forma eficaz a determinados pacientes con ERC leve o moderada. El probenecid también se puede usar como adyuvante de la inhibición de la XO. En los pacientes en los que fracasa la monoterapia con alopurinol (200-300 mg/día), el 86% consigue el objetivo de AUs de menos de 5 mg/dl después de añadir probenecid (1.000 mg/día)[110].

El lesinurad se administra solamente con una dosis diaria (200 mg) combinado con alopurinol o febuxostat. El riesgo de toxicidad renal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 69.2** Transporte renal del ácido úrico (AU) y lugares de acción de los uricosúricos comercializados, entre ellos, el probenecid, el lesinurad, la sulfinpirazona y la benzbromarona, en el túbulo renal proximal. *ABCG2,* miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión del adenosina trifosfato de adenosina; *AU,* ácido úrico; *GLUT,* transportador de glucosa; *OAT,* transportador de anión orgánico; *URAT,* transportador de ácido úrico. (Modificado de Bardin T, Richette P: Novel uricosurics. *Rheumatology* [Oxford] 57[suppl 1]:i42-i46, 2018, con autorización.)

aumenta cuando se administra a dosis mayores o en monoterapia. Cuando se añadía una dosis diaria de lesinurad de 200 mg a una dosis fija de alopurinol (200-600 mg/día), los pacientes experimentaban un descenso adicional del 16% en la AUs a lo largo de las 4 semanas de un estudio de fase 2[111]. En posteriores estudios de confirmación de fase 3, el porcentaje de pacientes que alcanzaba una AUs diana de menos de 6,0 mg/dl prácticamente se duplicaba, desde casi el 25% para los que solamente recibían alopurinol (300 mg/día, 200 mg en los pacientes con deterioro renal moderado) hasta el 50-60% entre los que recibían una combinación de lesinurad y alopurinol[112,113].

La benzbromarona se administra una vez al día y es eficaz para enfermos con insuficiencia renal moderada. El tratamiento con benzbromarona a las dosis habituales (de 50 a 200 mg/día) induce descensos del AUs del 25-50%[114-117], además de reducir la frecuencia de los ataques de gota y de los tofos[118-120]. En un ensayo controlado y aleatorizado, la benzbromarona mantuvo su efecto hipouricemiante, incluso en pacientes con una CrCl de solo 20-40 ml/min[117]. Entre los casos de reacciones adversas o sin respuesta al tratamiento con alopurinol (300 mg/día), el 92% de quienes recibieron benzbromarona (200 mg/día) alcanzaron un AUs inferior a 5 mg/dl, en comparación con el 65% en quienes recibieron probenecid (2.000 mg/día)[121].

Toxicidad

Como sucede con otros ThU, una complicación frecuente de los uricosúricos son los ataques gotosos de rebote. Dado que el ácido úrico urinario actúa como posible foco de formación de cálculos, el tratamiento con uricosúricos conlleva mayor riesgo de nefrolitiasis. En un estudio longitudinal sobre una exposición a benzbromarona superior a 780 pacientes-años, aproximadamente el 10% (21 de 216 pacientes) experimentaron nefrolitiasis[122]. De los 21 pacientes con nefrolitiasis incidental, 7 presentaron cálculos de oxalato y 14, cálculos de AU o una combinación de AU más calcio. Aparte de reducir los uricosúricos a los pacientes con déficit de excreción del AU, se puede reducir el riesgo de nefrolitiasis iatrogénica optimizando el aporte de líquidos y alcalinizando la orina a fin de mantener un pH urinario superior a 6,0[123]. Cuando se utiliza como monoterapia o a dosis diarias superiores a 200 mg, el lesinurad se ha asociado a mayor toxicidad renal. Otros efectos adversos de los uricosúricos se resumen en la tabla 69.1. Algunos efectos adversos raros son anafilaxia, anemia (incluida la aplásica y la hemolítica), otras citopenias, fiebre, síndrome nefrótico y dolor de espalda. Las raras notificaciones de lesión hepática grave motivaron la retirada de la benzbromarona por su principal fabricante en 2003, decisión que se cuestionó hace poco tras un análisis sistemático de riesgos-beneficios de este medicamento[123a]. Dadas sus propiedades afines a los AINE, la sulfinpirazona se ha asociado a mayor frecuencia de discrasias sanguíneas (raras), aparte de trastornos de los tramos altos del tubo digestivo, como la enfermedad ulcerosa péptica[124].

Fertilidad, embarazo y lactancia

Hay pocos datos sobre la influencia de los uricosúricos sobre la fertilidad, el desarrollo fetal y la administración a lactantes; por tanto, estos medicamentos se deben administrar con cautela a este tipo de pacientes y solo cuando los beneficios potenciales del tratamiento superen sus riesgos.

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Partiendo de que la secreción tubular desempeña una función esencial en el aclaramiento renal de numerosos fármacos, se conocen sobradamente las interacciones de los uricosúricos, en particular, del probenecid. Al parecer, la inhibición de la secreción tubular de los fármacos resulta mayor con el probenecid y la sulfinpirazona que con el lesinurad o la benzbromarona, dada la inhibición específica del URAT1 atribuida a los dos últimos fármacos. La tabla 69.1 resume las interacciones observadas con los uricosúricos.

Dada la posible reactividad cruzada, hay que evitar la sulfinpirazona si el paciente refiere alergia a la fenilbutazona o a otros compuestos pirazólicos. El lesinurad está contraindicado en los pacientes con un CrCl menor de 45 ml/min. Salvo en situaciones especiales, estas sustancias se deben evitar en casos de nefrolitiasis, hiperexcreción confirmada de ácido úrico o durante el tratamiento del cáncer, con quimioterapia, radioterapia o ambas. Asimismo, hay que extremar la cautela en pacientes con discrasias sanguíneas conocidas, enfermedad ulcerosa péptica activa y/o enfermedad hepática o renal grave.

Uricasas

Pegloticasa

PUNTOS CLAVE

- La pegloticasa facilita la conversión del ácido úrico en alantoína, una sustancia mucho más soluble.
- La administración intravenosa de pegloticasa se asocia a descensos rápidos e intensos del AUs que pueden revestir particular importancia a la hora de reducir con rapidez los valores totales del ácido úrico.
- La antigenicidad y la respuesta inmunitaria contra el fármaco constituyen limitaciones importantes para la administración repetida de pegloticasa (un problema que está augurado por una elevación de la concentración de AUs por encima de 6 mg/dl).

La pegloticasa, una uricasa de mamífero modificada, es un biofármaco para administración parenteral. A diferencia de otras especies de mamíferos, la especie humana perdió la capacidad de sintetizar una uricasa funcional para convertir el ácido úrico en alantoína, una sustancia 5-10 veces más soluble. El uso de otras uricasas (p. ej., rasburicasa, una uricasa recombinante de *Aspergillus flavus*)[125] para tratar el síndrome de lisis tumoral se ha visto sustancialmente reducido por la antigenicidad y las tasas prohibitivamente altas de anafilaxia asociadas a la administración repetida de este medicamento. A diferencia de las uricasas de las generaciones anteriores, la pegloticasa parece menos alergénica y se ha administrado con éxito a muchos pacientes en infusiones intravenosas (i.v.) repetidas.

Importancia en la enfermedad reumática e indicaciones

La pegloticasa está aprobada para tratar la hiperuricemia de los pacientes con gota resistente. La pegloticasa, registrada como categoría de medicamento huérfano en EE. UU., está indicada para un pequeño subgrupo de pacientes con gota. La enfermedad resistente al tratamiento se caracteriza por una gota discapacitante grave, acompañada muchas veces de notables depósitos de tofos y una comorbilidad importante; en estos casos, el ThU convencional está contraindicado o no surte efecto[126]. La administración de pegloticasa se asocia a un descenso rápido y acusado del AUs. En los ensayos clínicos, el uso de pegloticasa hizo que las concentraciones plasmáticas descendieran hasta 0,5-1 mg/dl a las 24 h de la dosis inicial[127]. En consecuencia, la administración de pegloticasa se ha acompañado de una regresión espectacular de los tofos[128] y de un descenso de las reservas de ácido úrico, lo que llevó a especular con la posibilidad de que la pegloticasa u otras formulaciones de uricasa se pudieran emplear en el tratamiento de inducción de pacientes seleccionados con gota tofácea grave y reservas corporales totales excesivas de ácido úrico (fig. 69.3).

Estructura química y mecanismo de acción

La pegloticasa es una uricasa de mamífero recombinante ligada al polietilenglicol (PEG). Facilita la conversión del ácido úrico en alantoína. La conversión en alantoína a partir del ácido úrico genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que es depurado enseguida por los eritrocitos[129].

Farmacología

La farmacocinética de la pegloticasa sigue un modelo lineal monocompartimental. Las concentraciones séricas máximas y la magnitud del efecto hipouricemiante, que sigue a la administración i.v. de pegloticasa, aumentan en función de la dosis[130]. La farmacocinética de la pegloticasa no depende de la edad, el sexo, el peso ni de la función renal. La variabilidad en la eliminación del fármaco y en la durabilidad del tratamiento parecen relacionarse, al menos en parte, con la presencia y la concentración de anticuerpos circulantes antipegloticásicos (v. «Posología»).

Posología

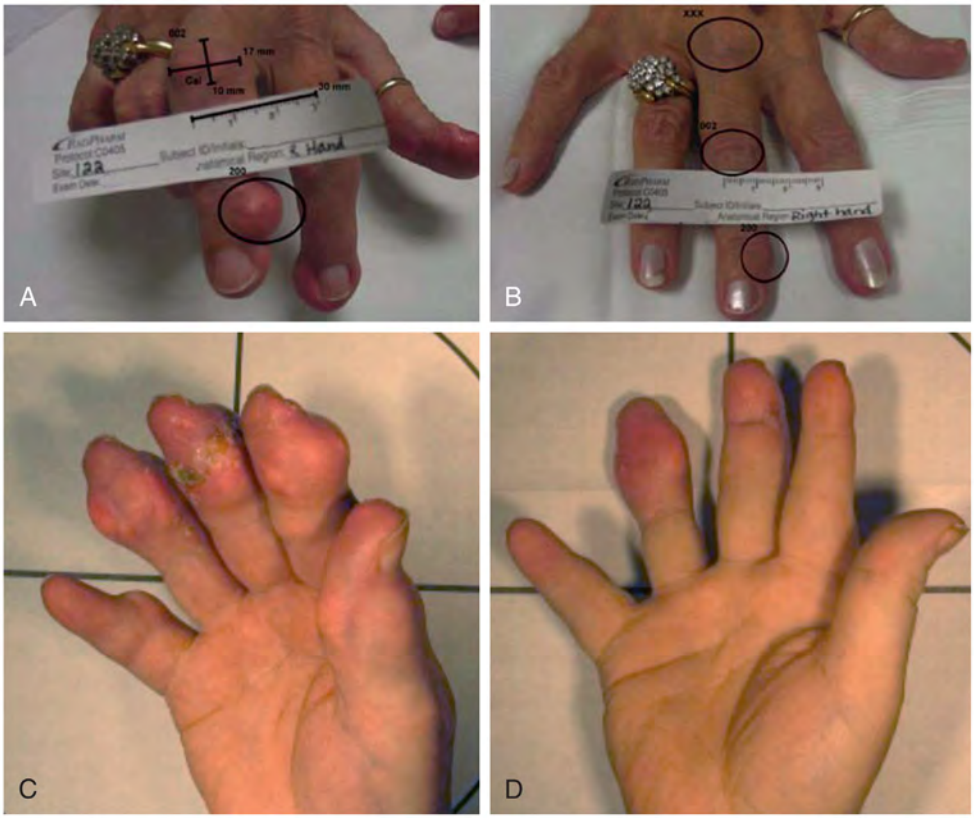
La pegloticasa está aprobada para su administración en infusión i.v. durante 2 h a dosis de 8 mg cada 2 semanas (v. tabla 69.1). El registro de la pegloticasa se basa en los resultados de dos ensayos aleatorizados y controlados con placebo, con diseño replicado[127] de 6 meses de duración, junto con sus prolongaciones con un seguimiento abierto (n = 212). Los pacientes de estos ensayos clínicos tenían AUs que excedían los 8 mg/dl antes del tratamiento, sufrían gota sintomática y no habían respondido al tratamiento con alopurinol, bien por presencia de reacciones adversas o por falta de eficacia de la dosis clínica máxima. Los pacientes recibieron profilaxis frente a las reacciones a la infusión (v. tabla 69.1) y frente al rebote gotoso (colchicina, AINE o glucocorticoides). La variable principal en los dos ensayos aleatorizados fue un AUs inferior a 6 mg/dl durante el 80% o más del periodo de muestreo entre los meses 3 y 6 del seguimiento. El 47 y el 38% de los pacientes que recibieron 8 mg de pegloticasa i.v. cada 2 semanas en los dos ensayos aleatorizados alcanzaron esta variable[127]. De acuerdo con los análisis combinados, el 40% de los pacientes con tofos basales que recibieron 8 mg de pegloticasa cada 2 semanas (frente al 7% de quienes recibieron placebo) habían experimentado una resolución completa de los tofos en la última visita del ensayo.

Aunque en general los pacientes que no responden al tratamiento logran descensos plasmáticos de ácido úrico de la misma magnitud que los que responden tras la primera infusión de pegloticasa, el efecto terapéutico de los que no responden se perdía en los 3 primeros meses de tratamiento. Esta pérdida de eficacia, definida por un ascenso del AUs por encima de 6 mg/dl durante el tratamiento, parece asociarse estrechamente a la formación de anticuerpos antipegloticásicos (sobre todo, inmunoglobulina de los subtipos M y G que se unen a la porción PEG del fármaco). Las manifestaciones clínicas de la formación de anticuerpos antipegloticásicos, como el mayor riesgo de anafilaxia y la neutralización del efecto farmacológico, se acentúan especialmente si los títulos de anticuerpos sobrepasan 1:2.430. Se recomienda vigilar rigurosamente el AUs durante el tratamiento, más que los títulos de anticuerpos antifármaco, y suspender la pegloticasa si el AUs antes de la infusión se eleva por encima de 6,0 mg/dl[131].

Toxicidad

El efecto adverso grave observado con más frecuencia con la pegloticasa es la anafilaxia, observada en, aproximadamente, el 7% de los participantes en estudios reguladores (v. tabla 69.1). Los anticuerpos antipegloticásicos se pueden detectar en la inmensa mayoría de los pacientes (~90%), pero es menos habitual que los títulos de anticuerpos adquieran relevancia clínica. En los ensayos clínicos, la anafilaxia aparecía a pesar de la profilaxis con antihistamínicos y glucocorticoides, y normalmente los síntomas comenzaban en las 2 primeras horas después de administrar el medicamento. La anafilaxia relacionada con la medicación es mucho más habitual en los pacientes sin respuesta al tratamiento; por tanto, un elemento esencial para reducir el riesgo es la vigilancia estrecha del AUs y la retirada de la pegloticasa si el paciente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 69.3** (A) Tofo basal del paciente 1 en la cara medial de la tercera articulación interfalángica distal derecha. (B) Mismo paciente: el tofo ha desaparecido después de 13 semanas de tratamiento con pegloticasa. (C) Tofos basales del paciente 2. (D) Mismo paciente después de 25 semanas de tratamiento con pegloticasa. (Tomado de Baraf HS, et al.: Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther* 15:R137, 2013, con autorización.)

muestra un AUs superior a 6,0 mg/dl. El análisis *a posteriori* de los ensayos replicados indica que casi todos los casos de anafilaxia se habrían evitado aplicando esta estrategia. La administración concomitante de otros ThU está contraindicada, ya que estos fármacos enmascaran los aumentos del AUs mediados por los anticuerpos. Hay estudios en marcha que están evaluando el potencial de la terapia inmunosupresora (p. ej., azatioprina, metotrexato, micofenolato) para reducir la antigenicidad del fármaco, mejorando de este modo la permanencia con la pegloticasa. Esta idea recibió recientemente el apoyo de otro estudio abierto preliminar a pequeña escala sobre el metotrexato[132]. Admitiendo el solapamiento con los síntomas de anafilaxia, hasta el 25% de los enfermos que reciben pegloticasa sufren reacciones a la infusión manifestadas por urticaria, disnea, molestias torácicas, dolor, eritema y prurito. Las reacciones a la infusión pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento y se han notificado casos raros de reacción de hipersensibilidad tardía.

Como ocurre con otros ThU, el rebote gotoso es frecuente tras la administración de pegloticasa. En la tabla 69.1 se resumen otros efectos adversos de la pegloticasa. En los ensayos clínicos y en el seguimiento abierto también se observaban más reagudizaciones de la insuficiencia cardiaca congestiva con la pegloticasa que con el placebo, pero no se ha establecido una relación causal con el tratamiento activo[131].

Fertilidad, embarazo y lactancia

En ningún estudio se ha examinado la influencia de la pegloticasa sobre la fertilidad o el embarazo humanos, y se ignora si la pegloticasa se excreta en la leche humana. Al no disponer de estudios humanos satisfactorios, la pegloticasa solamente se debe usar con precaución en el embarazo y no se aconseja su administración a las madres lactantes.

Interacciones farmacológicas y contraindicaciones

Dado que los anticuerpos antipegloticásicos se unen a la porción PEG del fármaco, la pegloticasa se debe administrar con cautela a pacientes que reciban otros tratamientos que contengan PEG. Se desconoce si la formación de anticuerpos antipegloticásicos impide o modifica el tratamiento futuro por otras moléculas pegiladas. La pegloticasa está contraindicada en los pacientes con carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), debido al mayor riesgo de hemólisis y metahemoglobinemia. Hay que descartar una carencia de G6PD antes de iniciar el tratamiento si el paciente es de riesgo elevado[131].

Direcciones futuras

Con toda probabilidad, el arsenal terapéutico para la gota crónica aumentará en el futuro con los nuevos ThU en desarrollo.

Un modulador del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas, conocido como arhalofenato (MBX-102), se ha destacado en estudios como un fármaco con efectos dobles, uricosúricos y antiinflamatorios. Aparte de inhibir los transportadores renales del AU (URAT1, OAT4), en los estudios *in vitro* se ha comprobado que esta sustancia bloquea de forma eficaz la producción de IL-1 inducida

por el urato monosódico. En un estudio controlado aleatorizado de 12 semanas con cinco grupos, los investigadores compararon la eficacia y la seguridad de arhalofenato (600 u 800 mg/día), alopurinol 300 mg/día con o sin profilaxis de colchicina (0,6 mg/día), y placebo[133]. El arhalofenato lograba reducciones del 12,5 y el 16,5% en el AUs, respectivamente, y la dosis de 800 mg reducía notablemente el número de ataques de gota comparado con el placebo o con el alopurinol sin colchicina. De los 16 pacientes con gota hiperuricémica que recibieron la combinación de arhalofenato a una dosis de 800 mg/día y febuxostat 80 mg/día, todos consiguieron el objetivo de AUs menor de 6,0 mg/dl, y el 93% logró una AUs menor de 5 mg/dl[134].

El verinurad (RDEA3170) es un inhibidor en desarrollo del URAT1 sumamente selectivo. En estudios de búsqueda de dosis de fase 2 en un total de 375 pacientes, el verinurad administrado en monoterapia a una dosis diaria de 2,5-15 mg lograba reducciones dependientes de la dosis (del 17,5 al 55,8%) en la AUs, pero se asociaba a mayor toxicidad renal que con placebo o con alopurinol[135]. En estudios de fase 2 paralelos se examinó al verinurad en combinación con los inhibidores de la XO, alopurinol y febuxostat[136,137]. Aparte de demostrar efectos hipouricemiantes dependientes de la dosis, el verinurad se toleraba en general bastante bien y no causaba cambios importantes en las concentraciones séricas de creatinina cuando se usaba en combinación. Merece la pena destacar que la administración simultánea de alopurinol conducía a una reducción de las concentraciones de oxipurinol, lo que sugiere que la sinergia potencial de estas dos terapias puede verse reducida, al menos parcialmente, por este efecto[137].

Otros dos compuestos en las etapas iniciales del desarrollo son el SEL-212 y el ALLN-346. El SEL-212 combina pegsiticasa (una uricasa conocida también como pegadricasa) con partículas de vacuna sintética que contienen rapamicina, y en estudios preclínicos se ha demostrado que atenúan la inmunogenicidad de la pegsiticasa. El SEL-212 dosificado mensualmente en infusión i.v., está actualmente en ensayos de fase 2[138]. El ALLN-346 es una uricasa recombinante oral a pH estable que degrada el ácido úrico intestinal a alantoína, disminuyendo de este modo la carga total de ácido úrico. En un estudio preliminar de eficacia, la administración oral de ALLN-346 lograba reducciones considerables de las concentraciones plasmáticas y urinarias de ácido úrico en un modelo animal establecido de hiperuricemia[139].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1431-1446, 2012.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT), *Ann Rheum Dis* 65:1312-1324, 2006.
3. Gonzalez AA, Puig JG, Mateos FA, et al: Should dietary restrictions always be prescribed in the treatment of gout? *Adv Exp Med Biol* 253A:243-246, 1989.
4. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK: The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the multiple risk factor intervention trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2010.
5. Dalbeth N, Chen P, White M, et al: Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study, *Ann Rheum Dis* 73(5):797-802, 2014.
6. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al: Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial, *Am J Med* 125(11):1126-1134, 2012, e1127.
7. Ferraz M, O'Brien B: A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis, *J Rheumatol* 22:908-914, 1995.
13. Loebl W, Scott J: Withdrawal of allopurinol in patients with gout, *Ann Rheum Dis* 33:304-307, 1974.
14. Bull P, Scott J: Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout, *J Rheumatol* 16:1246-1248, 1989.
15. van Lieshout-Zuidema M, Breedveld F: Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout, *J Rheumatol* 20:1383-1385, 1993.
16. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N: A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy, *Arthritis Rheum* 51:321-325, 2004.
17. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al: Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 28:577-580, 2001.
18. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al: Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout, *Arthritis Rheum* 52(3):916-923, 2005.
20. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout, *N Engl J Med* 353(23):2450-2461, 2005.
21. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al: Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis, *J Rheumatol* 31(12):2429-2432, 2004.
22. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al: Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial, *Arthritis Rheum* 59(11):1540-1548, 2008.
23. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al: Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study, *Ann Rheum Dis* 70(7):1264-1271, 2011.
24. Schumacher HR Jr, Evans RR, Saag KG, et al: Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1462-1470, 2012.
25. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al: Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions, *Pharmacotherapy* 28(4):437-443, 2008.
26. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al: Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout, *Arthritis Res Ther* 11(2):R46, 2009.
27. Mikuls T, Farrar J, Bilker W, et al: Gout epidemiology: results from the U.K. General Practice Research Database, 1990-1999, *Ann Rheum Dis* 64:267-272, 2005.
28. Deleted in review.
29. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al: The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial, *Arthritis Res Ther* 12(2):R63, 2010.
30. Delbarre F, Amor B, Auscher C, de Gery A: Treatment of gout with allopurinol. A study of 106 cases, *Ann Rheum Dis* 25:627-633, 1966.
31. Kuzell W, Seebach LM, Glover RP, Jackman AE: Treatment of gout with allopurinol and sulphinpyrazone in combination and with allopurinol alone, *Ann Rheum Dis* 25:634-642, 1966.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

32. Rundles R, Metz EN, Silberman HR: Allopurinol in the treatment of gout, *Ann Intern Med* 64:229-258, 1966.
33. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al: Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data, *J Clin Rheumatol* 12(2):61-65, 2006.
34. Scott: Comparison of allopurinol and probenecid, *Ann Rheum Dis* 25:623-626, 1966.
35. Wilson J, Simmonds HA, North JD: Allopurinol in the treatment of uraemic patients with gout, *Ann Rheum Dis* 26:136-142, 1967.
36. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study, *Ann Intern Med* 131(1):7-13, 1999.
37. Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H: The effect of control and self-medication of chronic gout in a developing country. Outcome after 10 years, *J Rheumatol* 30(11):2437-2443, 2003.
38. Krishnan E: Hyperuricemia and incident heart failure, *Circ Heart Fail* 2(6):556-562, 2009.
39. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, et al: Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Stroke* 29(3):635-639, 1998.
40. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al: Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients, *Rheumatology (Oxford)* 48(7):804-806, 2009.
41. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al: Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population, *Ann Rheum Dis*, 2014.
42. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial, *JAMA* 300(8):924-932, 2008.
43. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al: Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies, *Circulation* 105(22):2619-2624, 2002.
44. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al: Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts, *Nephron* 86(3):287-291, 2000.
45. Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level, *Am J Kidney Dis* 47(1):51-59, 2006.
46. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, et al: Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective, *Mayo Clin Proc* 81(7):925-934, 2006.
47. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al: A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout, *Ann Rheum Dis* 68(6):892-897, 2009.
48. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR: Allopurinol in the treatment of gout, *Ann Intern Med* 64(2):229-258, 1966.
49. Yu TF: The effect of allopurinol in primary and secondary gout, *Arthritis Rheum* 8(5):905-906, 1965.
50. Rees F, Jenkins W, Doherty M: Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study, *Ann Rheum Dis* 72(6):826-830, 2013.
52. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al: British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout, *Rheumatology (Oxford)* 46(8):1372-1374, 2007.
53. Mikuls T, MacLean C, Olivieri J, et al: Quality of care indicators for gout management, *Arthritis Rheum* 50:937-943, 2004.
54. Hande K, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description of guidelines for prevention in patients with renal insufficiency, *Am J Med* 76:47-56, 1984.
55. Dalbeth N, Stamp L: Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events, *Semin Dial* 20(5):391-395, 2007.
56. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 49(5):384-387, 2008.
57. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al: Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment, *Arthritis Rheum* 63(2):412-421, 2011.
58. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al: Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012, *Drug Saf* 36(10):953-980, 2013.
59. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al: Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:578-584, 2013.
60. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al: Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol, *Arthritis Rheum* 64(8):2529-2536, 2012.
61. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(11):4134-4139, 2005.
63. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, et al: Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population, *PLoS ONE* 9(4):e94294, 2014.
65. Schlesinger N: Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art, *Drugs* 64(21):2399-2416, 2004.
66. Allopurinol [package insert], Corona, Calif, 2006, Watson Laboratories.
67. Brooks RJ, Dorr RT, Durie BG: Interaction of allopurinol with 6-mercaptopurine and azathioprine, *Biomed Pharmacother* 36(4):217-222, 1982.
68. Cummins D, Sekar M, Halil O, et al: Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation, *Transplantation* 61(11):1661-1662, 1996.
69. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD: Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction, *Ann Pharmacother* 30(9):951-954, 1996.
70. Jick H, Porter JB: Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia, *J Clin Pharmacol* 21(10):456-458, 1981.
71. Emmerson BT: The management of gout, *N Engl J Med* 334(7):445-451, 1996.
72. Stocker SL, Williams KM, McLachlan AJ, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in healthy subjects, *Clin Pharmacokinet* 47(2):111-118, 2008.
73. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al: As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout, *Rheumatol Int* 34(1):101-109, 2014.
74. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al: Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase, *Life Sci* 76(16):1835-1847, 2005.
75. Uloric [package insert]: Deerfield, Ill, 2009, Takeda Pharmaceuticals.
76. Yu KH: Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout, *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 1(1):69-75, 2007.
77. Hoshide S, Takahashi Y, Ishikawa T, et al: PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23(8–9):1117-1118, 2004.
78. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment, *Am J Ther* 12(1):22-34, 2005.
80. Chohan S, Becker MA: Safety and efficacy of febuxostat (FEB) treatment in subjects with gout and severe allopurinol (ALLO)

adverse reactions (abstract), *Arthritis Rheum* 62(Suppl):S67, 2010.
81. Ogryzlo MA, Harrison J: Evaluation of uricosuric agents in chronic gout, *Ann Rheum Dis* 16(4):425-437, 1957.
82. Levinson DJ, Sorensen LB: Renal handling of uric acid in normal and gouty subject: evidence for a 4-component system, *Ann Rheum Dis* 39(2):173-179, 1980.
83. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, et al: Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study, *Nephrol Dial Transplant* 22(1):118-127, 2007.
84. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al: Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients, *Am J Hypertens* 21(10):1157-1162, 2008.
85. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al: Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 29(4–6):321-324, 2010.
86. Perez-Ruiz F, Nolla JM: Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate in patients with rheumatoid arthritis, *J Clin Rheumatol* 9(4):215-218, 2003.
87. Ramsdell CM, Postlethwaite AE, Kelley WN: Uricosuric effect of glyceryl guaiacolate, *J Rheumatol* 1(1):114-116, 1974.
88. Uetake D, Ohno I, Ichida K, et al: Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1, *Intern Med* 49(2):89-94, 2010.
89. Hamada T, Mizuta E, Kondo T, et al: Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients, *Arzneimittelforschung* 60(2):71-75, 2010.
90. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al: Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans, *J Biol Chem* 283(40):26834-26838, 2008.
91. Brandstatter A, Kiechl S, Kollerits B, et al: Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI, *Diabetes Care* 31(8):1662-1667, 2008.
92. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al: SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans, *PLoS Med* 5(10):e197, 2008.
93. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels, *Nature* 417(6887):447-452, 2002.
94. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout, *Nat Genet* 40(4):437-442, 2008.
95. Selen A, Amidon GL, Welling PG: Pharmacokinetics of probenecid following oral doses to human volunteers, *J Pharm Sci* 71(11):1238-1242, 1982.
96. Rosenkranz B, Fischer C, Jakobsen P, et al: Plasma levels of sulfinpyrazone and of two of its metabolites after a single dose and during the steady state, *Eur J Clin Pharmacol* 24(2):231-235, 1983.
97. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, et al: Effect of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid, *Arthritis Rheum* 17(2):149-157, 1974.
99. Cunningham RF, Perel JM, Israili ZH, et al: Probenecid metabolism in vitro with rat, mouse, and human liver preparations. Studies of factors affecting the site of oxidation, *Drug Metab Dispos* 5(2):205-210, 1977.
100. Dayton PG, Perel JM, Cunningham RF, et al: Studies of the fate of metabolites and analogs of probenecid. The significance of metabolic sites, especially lack of ring hydroxylation, *Drug Metab Dispos* 1(6):742-751, 1973.
101. Israili ZH, Percel JM, Cunningham RF, et al: Metabolites of probenecid. Chemical, physical, and pharmacological studies, *J Med Chem* 15(7):709-713, 1972.
102. He M, Rettie AE, Neal J, et al: Metabolism of sulfinpyrazone sulfide and sulfinpyrazone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos* 29(5):701-711, 2001.
103. Uchida S, Shimada K, Misaka S: I, et al: Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010.
106. Liang L, Xu N, Zhang H, et al: A randomized controlled study of benzbromarone and probenecid in the treatment of gout, *West China Med J* 9:405-408, 1994.
107. Gutman A, Yu TF: Protracted uricosuric therapy in tophaceous gout, *Lancet* 2:1258-1260, 1957.
108. Bartels EC, Matossian GS: Gout: six-year follow-up on probenecid (benemid) therapy, *Arthritis Rheum* 2(3):193-202, 1959.
109. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N: Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population, *J Rheumatol* 40(6):872-876, 2013.
110. Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, et al: Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients, *Clin Rheumatol* 26(9):1459-1465, 2007.
114. de Gery A, Auscher C, Saporta L, et al: Treatment of gout and hyperuricaemia by benzbromarone, ethyl 2 (dibromo-3,5 hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuran, *Adv Exp Med Biol* 41:683-689, 1974.
115. Ferber H, Bader U, Matzkies F: The action of benzbromarone in relation to age, sex and accompanying diseases, *Adv Exp Med Biol* 122A:287-294, 1980.
116. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al: Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout, *Ann Rheum Dis* 57(9):545-549, 1998.
117. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al: Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study, *J Clin Rheumatol* 5(2): 49-55, 1999.
118. Bluestone R, Klinenberg J, Lee IK: Benzbromarone as a long-term uricosuric agent, *Adv Exp Med Biol* 122A:283-286, 1980.
119. Kumar S, Ng J, Gow P: Benzbromarone therapy in management of refractory gout, *N Z Med J* 118(1217):U1528, 2005.
120. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al: Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout, *Arthritis Rheum* 47(4):356-360, 2002.
121. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al: Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol, *Ann Rheum Dis* 68(1):51-56, 2009.
122. Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, et al: Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(9):1299-1305, 2010.
123. Masbernard A, Giudicelli CP: Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia, *S Afr Med J* 59(20):701-706, 1981.
124. Sulfinpyrazone [package insert]: Summit, N.J., 1996, Ciba-Geigy.
125. Cammalleri L, Malaguarnera M: Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout, *Int J Med Sci* 4(2):83-93, 2007.
126. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al: Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout, *J Rheumatol* 36(5):1041-1048, 2009.
127. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al: Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials, *JAMA* 306(7):711-720, 2011.
128. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, et al: Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy, *Arthritis Res Ther* 15(5):R137, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

129. Hershfield MS: Roberts 2nd LJ, Ganson NJ, et al: Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32):14351-14356, 2010.

130. Sundy JS, Ganson NJ, Kelly SJ, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout, *Arthritis Rheum* 56(3):1021-1028, 2007.

Bibliografía

1. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1431-1446, 2012.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT), *Ann Rheum Dis* 65:1312-1324, 2006.
3. Gonzalez AA, Puig JG, Mateos FA, et al: Should dietary restrictions always be prescribed in the treatment of gout? *Adv Exp Med Biol* 253A:243-246, 1989.
4. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK: The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the multiple risk factor intervention trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2010.
5. Dalbeth N, Chen P, White M, et al: Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study, *Ann Rheum Dis* 73(5):797-802, 2014.
6. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al: Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial, *Am J Med* 125(11):1126-1134, 2012, e1127.
7. Ferraz M, O'Brien B: A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis, *J Rheumatol* 22:908-914, 1995.
8. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, et al: Effects of febuxostat in early gout: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Arthritis Rheumatol* 69:2386-2395, 2017.
9. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al: Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial, *Am J Kidney Dis* 72:798-810, 2018.
10. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al: Febuxostat for cerebral and cardiorenovascular events prevention study, *Eur Heart J* 40:1778-1786, 2019.
11. White WB, Saag KG, Becker MA, et al: Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout, *N Engl J Med* 378:1200-1210, 2018.
12. Singh JA, Cleveland JD: Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident renal disease in older adults: an analysis of Medicare claims data, *Ann Rheum Dis* 76:1669-1678, 2017.
13. Loebl W, Scott J: Withdrawal of allopurinol in patients with gout, *Ann Rheum Dis* 33:304-307, 1974.
14. Bull P, Scott J: Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout, *J Rheumatol* 16:1246-1248, 1989.
15. van Lieshout-Zuidema M, Breedveld F: Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout, *J Rheumatol* 20:1383-1385, 1993.
16. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N: A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy, *Arthritis Rheum* 51:321-325, 2004.
17. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al: Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 28:577-580, 2001.
18. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al: Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout, *Arthritis Rheum* 52(3):916-923, 2005.
19. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al: Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicenter randomised study, *Ann Rheum Dis* 77:270-276, 2018.
20. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout, *N Engl J Med* 353(23):2450-2461, 2005.
21. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al: Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis, *J Rheumatol* 31(12):2429-2432, 2004.
22. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al: Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial, *Arthritis Rheum* 59(11):1540-1548, 2008.
23. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al: Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study, *Ann Rheum Dis* 70(7):1264-1271, 2011.
24. Schumacher HR Jr, Evans RR, Saag KG, et al: Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1462-1470, 2012.

24a. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al: Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2019 [Epub ahead of print].

25. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al: Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions, *Pharmacotherapy* 28(4):437-443, 2008.
26. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al: Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout, *Arthritis Res Ther* 11(2):R46, 2009.
27. Mikuls T, Farrar J, Bilker W, et al: Gout epidemiology: results from the U.K. General Practice Research Database, 1990-1999, *Ann Rheum Dis* 64:267-272, 2005.
28. Deleted in review.
29. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al: The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial, *Arthritis Res Ther* 12(2):R63, 2010.
30. Delbarre F, Amor B, Auscher C, de Gery A: Treatment of gout with allopurinol. A study of 106 cases, *Ann Rheum Dis* 25:627-633, 1966.
31. Kuzell W, Seebach LM, Glover RP, Jackman AE: Treatment of gout with allopurinol and sulphinpyrazone in combination and with allopurinol alone, *Ann Rheum Dis* 25:634-642, 1966.
32. Rundles R, Metz EN, Silberman HR: Allopurinol in the treatment of gout, *Ann Intern Med* 64:229-258, 1966.
33. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al: Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data, *J Clin Rheumatol* 12(2):61-65, 2006.
34. Scott: Comparison of allopurinol and probenecid, *Ann Rheum Dis* 25:623-626, 1966.
35. Wilson J, Simmonds HA, North JD: Allopurinol in the treatment of uraemic patients with gout, *Ann Rheum Dis* 26:136-142, 1967.
36. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study, *Ann Intern Med* 131(1):7-13, 1999.
37. Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H: The effect of control and self-medication of chronic gout in a developing country. Outcome after 10 years, *J Rheumatol* 30(11):2437-2443, 2003.
38. Krishnan E: Hyperuricemia and incident heart failure, *Circ Heart Fail* 2(6):556-562, 2009.
39. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, et al: Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Stroke* 29(3):635-639, 1998.
40. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al: Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients, *Rheumatology (Oxford)* 48(7):804-806, 2009.
41. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al: Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population, *Ann Rheum Dis*, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial, *JAMA* 300(8):924-932, 2008.
43. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al: Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies, *Circulation* 105(22):2619-2624, 2002.
44. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al: Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts, *Nephron* 86(3):287-291, 2000.
45. Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level, *Am J Kidney Dis* 47(1):51-59, 2006.
46. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, et al: Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective, *Mayo Clin Proc* 81(7):925-934, 2006.
47. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al: A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout, *Ann Rheum Dis* 68(6):892-897, 2009.
48. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR: Allopurinol in the treatment of gout, *Ann Intern Med* 64(2):229-258, 1966.
49. Yu TF: The effect of allopurinol in primary and secondary gout, *Arthritis Rheum* 8(5):905-906, 1965.
50. Rees F, Jenkins W, Doherty M: Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study, *Ann Rheum Dis* 72(6):826-830, 2013.
51. Doherty M, Jenkins W, Sarmanova A, et al: Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial, *Lancet* 392:1403-1412, 2018.
52. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al: British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout, *Rheumatology (Oxford)* 46(8):1372-1374, 2007.
53. Mikuls T, MacLean C, Olivieri J, et al: Quality of care indicators for gout management, *Arthritis Rheum* 50:937-943, 2004.
54. Hande K, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description of guidelines for prevention in patients with renal insufficiency, *Am J Med* 76:47-56, 1984.
55. Dalbeth N, Stamp L: Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events, *Semin Dial* 20(5):391-395, 2007.
56. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 49(5):384-387, 2008.
57. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al: Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment, *Arthritis Rheum* 63(2):412-421, 2011.
58. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al: Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012, *Drug Saf* 36(10):953-980, 2013.
59. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al: Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:578-584, 2013.
60. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al: Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol, *Arthritis Rheum* 64(8):2529-2536, 2012.
61. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(11):4134-4139, 2005.
62. Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LYC, Santos EJM, et al: Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations, *Nucleic Acids Res* 43:784-788, 2015.
63. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, et al: Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population, *PLoS ONE* 9(4):e94294, 2014.
64. Jutkowitz E, Dubreuil M, Lu N: The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States, *Semin Arthritis Rheum* 46:594-600, 2017.
65. Schlesinger N: Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art, *Drugs* 64(21):2399-2416, 2004.
66. *Allopurinol [package insert]:* Corona, Calif, 2006, Watson Laboratories.
67. Brooks RJ, Dorr RT, Durie BG: Interaction of allopurinol with 6-mercaptopurine and azathioprine, *Biomed Pharmacother* 36(4):217-222, 1982.
68. Cummins D, Sekar M, Halil O, et al: Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation, *Transplantation* 61(11):1661-1662, 1996.
69. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD: Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction, *Ann Pharmacother* 30(9):951-954, 1996.
70. Jick H, Porter JB: Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia, *J Clin Pharmacol* 21(10):456-458, 1981.
71. Emmerson BT: The management of gout, *N Engl J Med* 334(7):445-451, 1996.
72. Stocker SL, Williams KM, McLachlan AJ, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in healthy subjects, *Clin Pharmacokinet* 47(2):111-118, 2008.
73. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al: As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout, *Rheumatol Int* 34(1):101-109, 2014.
74. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al: Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase, *Life Sci* 76(16):1835-1847, 2005.
75. *Uloric [package insert],* Deerfield, Ill, 2009, Takeda Pharmaceuticals.
76. Yu KH: Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout, *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 1(1):69-75, 2007.
77. Hoshide S, Takahashi Y, Ishikawa T, et al: PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23(8–9):1117-1118, 2004.
78. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment, *Am J Ther* 12(1):22-34, 2005.
79. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al: Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated food and drug administration public safety alert, *Arthritis Rheumatol* 70:1702-1709, 2018.
80. Chohan S, Becker MA: Safety and efficacy of febuxostat (FEB) treatment in subjects with gout and severe allopurinol (ALLO) adverse reactions (abstract), *Arthritis Rheum* 62(Suppl):S67, 2010.
81. Ogryzlo MA, Harrison J: Evaluation of uricosuric agents in chronic gout, *Ann Rheum Dis* 16(4):425-437, 1957.
82. Levinson DJ, Sorensen LB: Renal handling of uric acid in normal and gouty subject: evidence for a 4-component system, *Ann Rheum Dis* 39(2):173-179, 1980.
83. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, et al: Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study, *Nephrol Dial Transplant* 22(1):118-127, 2007.
84. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al: Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients, *Am J Hypertens* 21(10):1157-1162, 2008.

85. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al: Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 29(4–6):321-324, 2010.
86. Perez-Ruiz F, Nolla JM: Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate in patients with rheumatoid arthritis, *J Clin Rheumatol* 9(4):215-218, 2003.
87. Ramsdell CM, Postlethwaite AE, Kelley WN: Uricosuric effect of glyceryl guaiacolate, *J Rheumatol* 1(1):114-116, 1974.
88. Uetake D, Ohno I, Ichida K, et al: Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1, *Intern Med* 49(2):89-94, 2010.
89. Hamada T, Mizuta E, Kondo T, et al: Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients, *Arzneimittelforschung* 60(2):71-75, 2010.
90. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al: Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans, *J Biol Chem* 283(40):26834-26838, 2008.
91. Brandstatter A, Kiechl S, Kollerits B, et al: Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI, *Diabetes Care* 31(8):1662-1667, 2008.
92. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al: SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans, *PLoS Med* 5(10):e197, 2008.
93. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels, *Nature* 417(6887):447-452, 2002.
94. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout, *Nat Genet* 40(4):437-442, 2008.
95. Selen A, Amidon GL, Welling PG: Pharmacokinetics of probenecid following oral doses to human volunteers, *J Pharm Sci* 71(11):1238-1242, 1982.
96. Rosenkranz B, Fischer C, Jakobsen P, et al: Plasma levels of sulfinpyrazone and of two of its metabolites after a single dose and during the steady state, *Eur J Clin Pharmacol* 24(2):231-235, 1983.
97. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, et al: Effect of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid, *Arthritis Rheum* 17(2):149-157, 1974.
98. Shen Z, Rowlings C, Kerr B, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult males, *Drug Des Devel Ther* 9:3423-3434, 2015.
99. Cunningham RF, Perel JM, Israili ZH, et al: Probenecid metabolism in vitro with rat, mouse, and human liver preparations. Studies of factors affecting the site of oxidation, *Drug Metab Dispos* 5(2):205-210, 1977.
100. Dayton PG, Perel JM, Cunningham RF, et al: Studies of the fate of metabolites and analogs of probenecid. The significance of metabolic sites, especially lack of ring hydroxylation, *Drug Metab Dispos* 1(6):742-751, 1973.
101. Israili ZH, Percel JM, Cunningham RF, et al: Metabolites of probenecid. Chemical, physical, and pharmacological studies, *J Med Chem* 15(7):709-713, 1972.
102. He M, Rettie AE, Neal J, et al: Metabolism of sulfinpyrazone sulfide and sulfinpyrazone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s, *Drug Metab Dispos* 29(5):701-711, 2001.
103. Uchida S, Shimada K, Misaka S: I, et al: Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010.
104. Gillen M, Yang C, Wilson D, et al: Evaluation of pharmacokinetic interactions between lesinurad, a new selective urate reabsorption inhibitor, and CYP enzyme substrates sildenafil, amlodipine, tolbutamide, and repaglinide, *Clin Pharmacol Drug Dev* 6:363-376, 2017.
105. Shen Z, Tieu K, Wilson D, et al: Evaluation of pharmacokinetic interactions between lesinurad, a new selective urate reabsorption inhibitor, and commonly used drugs for gout treatment, *Clin Pharmacol Drug Dev* 6:377-387, 2017.
106. Liang L, Xu N, Zhang H, et al: A randomized controlled study of benzbromarone and probenecid in the treatment of gout, *West China Med J* 9:405-408, 1994.
107. Gutman A, Yu TF: Protracted uricosuric therapy in tophaceous gout, *Lancet* 2:1258-1260, 1957.
108. Bartels EC, Matossian GS: Gout: six-year follow-up on probenecid (benemid) therapy, *Arthritis Rheum* 2(3):193-202, 1959.
109. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N: Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population, *J Rheumatol* 40(6):872-876, 2013.
110. Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, et al: Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients, *Clin Rheumatol* 26(9):1459-1465, 2007.
111. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, et al: Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol, *Ann Rheum Dis* 75:1074-1080, 2016.
112. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al: Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study), *Ann Rheum Dis* 76:811-820, 2017.
113. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al: Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study), *Arthritis Rheumatol* 69:203-212, 2017.
114. de Gery A, Auscher C, Saporta L, et al: Treatment of gout and hyperuricaemia by benzbromarone, ethyl 2 (dibromo-3,5 hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuran, *Adv Exp Med Biol* 41:683-689, 1974.
115. Ferber H, Bader U, Matzkies F: The action of benzbromarone in relation to age, sex and accompanying diseases, *Adv Exp Med Biol* 122A:287-294, 1980.
116. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al: Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout, *Ann Rheum Dis* 57(9):545-549, 1998.
117. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al: Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study, *J Clin Rheumatol* 5(2):49-55, 1999.
118. Bluestone R, Klinenberg J, Lee IK: Benzbromarone as a long-term uricosuric agent, *Adv Exp Med Biol* 122A:283-286, 1980.
119. Kumar S, Ng J, Gow P: Benzbromarone therapy in management of refractory gout, *N Z Med J* 118(1217):U1528, 2005.
120. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al: Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout, *Arthritis Rheum* 47(4):356-360, 2002.
121. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al: Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol, *Ann Rheum Dis* 68(1):51-56, 2009.
122. Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, et al: Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(9):1299-1305, 2010.
123. Masbernard A, Giudicelli CP: Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia, *S Afr Med J* 59(20):701-706, 1981.
123a. Lee MH, Graham GG, Williams KM, et al: A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf* 31(8):643-665, 2008.
124. *Sulfinpyrazone [package insert],* Summit, N.J., 1996, Ciba-Geigy.
125. Cammalleri L, Malaguarnera M: Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout, *Int J Med Sci* 4(2):83-93, 2007.
126. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al: Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout, *J Rheumatol* 36(5):1041-1048, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al: Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials, *JAMA* 306(7):711-720, 2011.
128. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, et al: Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy, *Arthritis Res Ther* 15(5):R137, 2013.
129. Hershfield MS: Roberts 2nd LJ, Ganson NJ, et al: Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32):14351-14356, 2010.
130. Sundy JS, Ganson NJ, Kelly SJ, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout, *Arthritis Rheum* 56(3):1021-1028, 2007.
131. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting: Krystexxa (pegloticase) for intravenous infusion BLA No. 125293: briefing document for Arthritis Advisory Committee Division of Anesthesia, Analgesia, and Rheumatology Products. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/UCM165814.pdf. [fecha de última consulta: 16 de junio de 2009].
132. Botson J, Peterson J: Pretreatment and coadministration with methotrexate improved durability of pegloticase (Krystexxa) response: a prospective, proof-of-concept, case series, *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl):s1286, 2018 (Abstract).
133. Poiley J, Steinberg AS, Choi YJ, et al: A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout, *Arthritis Rheumatol* 68:2027-2034, 2016.
134. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, et al: The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout, *J Rheumatol* 44:374-379, 2017.
135. Fitz-Patrick D, Roberson K, Niwa K, et al: Safety and efficacy of verinurad, a selective URAT1 inhibitor, for the treatment of patients with gout and/or asymptomatic hyperuricemia in the United States and Japan: findings from two phase II studies, *Mod Rheumatol* 18:1-27, 2018.
136. Fleischmann R, Winkle P, Hall J, et al: Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with febuxostat in adults with gout: a phase IIa, open-label study, *RMD Open* 4:e000647, 2018.
137. Fleischmann R, Winkle P, Miner JN, et al: Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: a phase IIa, open-label study, *RMD Open* 4:e000584, 2018.
138. Sands E, Kivitz AJ, DeHaan W, et al: Update of SEL-212 phase 2 clinical data in symptomatic gout patients: Svp-rapamycin combined with pegadricase mitigates immunogenicity and enables sustained reduction of serum uric acid levels, low rate of gout flares and monthly dosing, *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl):s2254, 2018 (Abstract).
139. Grujic D, Desphande A, Terkeltaub R, et al: A novel recombinant oral urate oxidase (UrOx) Alln-346 reduces severe hyperuricemia and normalizes hyperuricosuria in nephropathic UrOx knockout (UrOxKO) mice, *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl):s1299, 2018 (Abstract).

70 Bisfosfonatos

ARTHUR C. SANTORA II Y KENNETH G. SAAG

PUNTOS CLAVE

- Los bisfosfonatos (BF) comparten una estructura química similar que da lugar a una redistribución rápida de la hidroxiapatita sobre las superficies óseas o la excreción renal tras su absorción oral o infusión intravenosa.
- Los BF tienen como dianas a los osteoclastos de la superficie ósea, que disuelven y concentran los BF en lagunas de resorción antes de incorporarlos.
- La inhibición de la resorción ósea mediada por los osteoclastos resulta de suma utilidad para el tratamiento eficaz de la osteoporosis, la prevención de la pérdida ósea y el tratamiento de la enfermedad de Paget ósea, así como para las metástasis óseas cancerosas y la hipercalcemia de las neoplasias malignas.
- Los BF que contienen nitrógeno inhiben la resorción ósea a dosis entre cientos y varios miles de veces más bajas que las que inhiben la mineralización.
- La resorción ósea aumenta en dos fases tras suspender el tratamiento con BF: la primera se debe a la pérdida de BF en las superficies óseas (con una semivida aproximada de 1 mes) y la segunda se debe a la pérdida de BF atrapados en el interior del hueso formado durante el tratamiento previo (con una semivida de unos 5 años). La magnitud de la reducción de la resorción ósea más de 6 meses después de interrumpir el tratamiento depende de la dosis y de la duración del tratamiento previo con BF.
- Los BF tienen efectos adversos leves frecuentes de carácter sintomático y, más raramente, efectos secundarios serios que al parecer se asocian a una reducción mantenida de la resorción ósea causada por su larga permanencia en el hueso.

Introducción

Los bisfosfonatos (BF) se sintetizaron por primera vez hace más de 150 años como inhibidores de la formación de sales de calcio insolubles. Sus aplicaciones principales fueron industriales como productos contra la descamación[1]. Su aplicación inicial en los seres humanos fue como pasta dentífrica para evitar la acumulación de sarro[2]. También se exploraron en estudios clínicos y no clínicos como inhibidores de la calcificación ectópica, la formación de cálculos renales con calcio y para dirigir radioisótopos hacia focos de mineralización ósea. El complejo ^{99m}Tc-metileno BF (^{99m}Tc-MDP) localiza la hidroxiapatita en las superficies óseas y se ha convertido en el marcador estándar en las imágenes de «gammagrafía ósea» desde la década de 1970. Los esfuerzos para tratar y evitar la osificación heterotópica con un BF tuvieron un éxito escaso. No se han establecido efectos beneficiosos sobre la calcificación vascular o la litiasis renal en estudios en seres humanos. Los estudios no clínicos de los BF identificaron un «efecto secundario», la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos[3,4], que se ha explotado para el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad de Paget ósea, y para evitar la pérdida de hueso. Mientras que el etidronato inhibe tanto la resorción como la mineralización, durante los últimos 40 años se ha observado que los BF modernos inhiben selectivamente la resorción ósea a dosis mucho menores que las necesarias para inhibir la mineralización del hueso. En este capítulo se revisa de forma más concisa la farmacología clínica de los BF empleados en la actualidad para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y para la enfermedad de Paget, los datos de ensayos clínicos que avalan su uso como tratamientos para estas enfermedades, y su potencial de efectos secundarios. La farmacología clínica también es relevante para el uso de los BF en el tratamiento de las metástasis óseas cancerosas y la hipercalcemia de las neoplasias malignas, pero no revisaremos los estudios clínicos de los pacientes con estos cuadros oncológicos.

Farmacología clínica

Los BF se desarrollaron para tratar osteopatías metabólicas caracterizadas por tasas anormalmente altas de resorción ósea, de las que las más frecuentes son la osteoporosis y la enfermedad de Paget ósea. También desempeñan un papel en el tratamiento de las metástasis óseas cancerosas, incluida la hipercalcemia por la lisis de hueso en metástasis óseas que aumentan su tamaño. Los objetivos del tratamiento con relevancia clínica pueden variar según la enfermedad, pero la farmacología clínica habitual consiste en inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

Química de los BF

Los BF son análogos del pirofosfato, de modo que el oxígeno central de la estructura P-O-P del pirofosfato es un carbono central de la P-C-P del BF (fig. 70.1).

Los BF conservan una afinidad relativamente alta por la hidroxiapatita presente en el hueso y no se hidrolizan por fosfatasas en seres humanos o en otros vertebrados. En la tabla 70.1 se enumeran los nombres genéricos y las estructuras de los BF comercializados, incluidas las formulaciones más comunes usadas en EE. UU.[5].

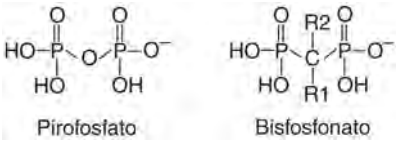
Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad de los BF tras la administración oral generalmente es baja, menor del 1%[6] cuando se administran en ayunas al menos 2 h antes de una comida. Los alimentos y las bebidas (distintas al agua) reducen la biodisponibilidad en cerca del 90% cuando los BF se dosifican con una comida y disminuye cerca del 50% si se toman 30-60 min antes de un alimento. Una excepción es el risedronato con cubierta entérica de 35 mg, que conserva la misma biodisponibilidad cuando se ingiere con alimentos que los comprimidos de 35 mg de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

risedronato regular tomados en ayunas 4 h antes de una comida. Las dosis de los BF mayores de 100 mg tienen, normalmente, una biodisponibilidad más alta. La biodisponibilidad fraccionada de una dosis de 100 mg de ibandronato es el 30% mayor y la de 150 mg es el 91% mayor que la biodisponibilidad fraccionada de un comprimido de 50 mg de ibandronato[7]. La biodisponibilidad de una dosis de etidronato de 400 o 800 mg para la enfermedad de Paget es, aproximadamente, del 3%[8].



● **Fig. 70.1** Estructura del pirofosfato y un bisfosfonato (BF). El grupo R2 de los BF empleado clínicamente en EE. UU. es H u OH y el grupo R1 es H, CH3 o una amina alifática o aromática.

Distribución y metabolismo

Los BF se distribuyen rápidamente al espacio extracelular después de su absorción o de su administración intravenosa (i.v.) y se eliminan del plasma con una semivida de 1-2 h[9]. En estudios no clínicos, aproximadamente el 50-60% de la dosis administrada se localiza en el hueso y el 40-50% se elimina por la orina[10]. Los BF no se metabolizan ni se acumulan en partes blandas intracelulares.

La cinética de los BF en el hueso puede describirse mediante un modelo tricompartimental: en el líquido extracelular (LEC) del hueso, en la superficie ósea y dentro de la matriz ósea. El flujo de los BF hacia el hueso se lleva a cabo a través de las arterias aferentes, mientras que el flujo desde el hueso hasta el LEC sistémico se lleva a cabo a través de las venas eferentes; no se considera la difusión de los BF desde las superficies óseas o la matriz directamente hacia el LEC sistémico o desde él.

Dada la alta afinidad de los BF por la hidroxiapatita de las superficies óseas y puesto que el área de superficie del hueso es muy grande,

TABLA 70.1 Bisfosfonatos usados en EE. UU. para la osteoporosis y la enfermedad de Paget ósea

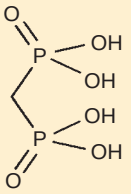
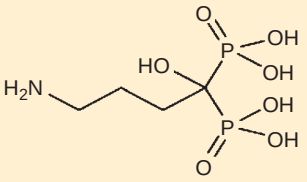
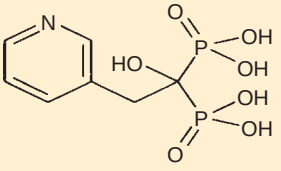
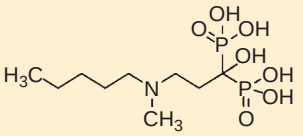
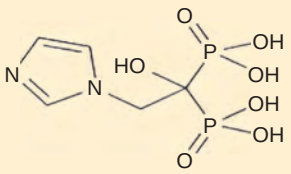
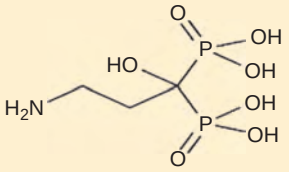
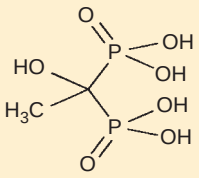
Nombre genérico (anión)[a]	Formulaciones disponibles[b]	Calendario de administración[b]	Indicación[c]	Estructura del bisfosfonato[d]
Marcador de imagen				
Medronato	^{99m}Tc conjugado intravenoso	—	Delimita las áreas de osteogénesis alterada	
Fármaco				
Alendronato	5, 10 mg oral 35, 70 mg oral 70 mg efervescente	A diario Una vez a la semana Una vez a la semana	Osteoporosis	
Risedronato	5 mg oral 35 mg oral 150 mg oral 30 mg oral 35 mg oral con alimento	A diario Una vez a la semana Una vez al mes A diario durante 2 meses Una vez a la semana	Osteoporosis Osteoporosis Osteoporosis Enfermedad de Paget Osteoporosis	
Ibandronato	150 mg oral 3 mg intravenoso	Una vez al mes Una vez cada 3 meses	Osteoporosis	

TABLA 70.1 Bisfosfonatos usados en EE. UU. para la osteoporosis y la enfermedad de Paget ósea *(cont.)*

Nombre genérico (anión)[a]	Formulaciones disponibles[b]	Calendario de administración[b]	Indicación[c]	Estructura del bisfosfonato[d]
Zoledronato	5 mg intravenoso	Una vez al año o una vez cada 2 años	Osteoporosis Enfermedad de Paget	
Pamidronato	30 mg intravenoso	Una vez al día durante 3 días	Enfermedad de Paget	
Etidronato	5-10 mg/kg oral 10-20 mg/kg oral 200 y 400 mg en comprimidos	A diario sin superar los 6 meses A diario, sin superar los 3 meses	Enfermedad de Paget	

[a]Nombre genérico de la molécula activa aniónica. El nombre genérico completo incluye normalmente la sal (normalmente mono o disódica) o emplea el nombre del ácido libre (p. ej., ácido zoledrónico).

[b]Las formulaciones disponibles y el calendario de administración se proporcionan para realizar comparaciones entre los bisfosfonatos. Consulte la «INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA» aprobada más recientemente para cada producto antes de plantear su uso.

[c]Las indicaciones están enumeradas en términos generales, como Osteoporosis y enfermedad de Paget. Consultar la «INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA» aprobada más recientemente para cada producto para las indicaciones aprobadas y la información de uso y las restricciones de uso importantes.

[d]Las estructuras de los ácidos libres se presentan en O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS, and Royal Society of Chemistry (Great Britain): *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals,* ed 15, vol 1. Cambridge, 2013, Royal Society of Chemistry.

la gran mayoría (>99%) de los BF que fluyen hacia el hueso queda retenida inicialmente sobre las superficies óseas. Los estudios no clínicos demuestran que el [^{3}H] alendronato está presente casi exclusivamente sobre las superficies óseas y que se concentra en osteoclastos activos 4 h después de la administración i.v.[11]. Sin embargo, 7 semanas más tarde, el [^{3}H] alendronato permanece en las superficies óseas y la mayor parte se detecta dentro de la matriz ósea recién mineralizada. Los BF atrapados en el hueso mineralizado permanecen allí, a menos que se liberen por una nueva resorción ósea osteoclástica. Los BF no se metabolizan y, una vez que se reabsorben y se liberan al LEC óseo, pueden: 1) unirse a otra superficie ósea, o 2) abandonar el hueso y volver a entrar en la circulación sistémica. Los BF reciclados desde el hueso se eliminan finalmente por la orina o vuelven a entrar al hueso en cualquier parte del esqueleto.

La eliminación de los BF por la orina se produce mediante filtración glomerular y secreción tubular, aunque esta última vía es un sistema de transporte compartido por alendronato y etidronato[9]. Aunque la gran mayoría de los BF orales pasan por el tubo digestivo sin absorberse, menos del 1% del alendronato parenteral se excreta a través del tubo digestivo[10,12].

La cinética de eliminación de la mayoría de los BF se ha estudiado en animales, observándose diferencias notables. La semivida ($T_{½}$) de eliminación terminal del alendronato en ratas era de 200 días y de años en perros[10]. La eliminación del risedronato en seres humanos se ha analizado en estudios relativamente breves, con solamente 28 días de seguimiento. La $T_{½}$ de eliminación terminal en seres humanos solamente se ha publicado para el alendronato. La excreción del alendronato tras la administración i.v. diaria durante 4 días se rastreó midiendo la excreción de 24 h hasta un total de 2 años[13]. La $T_{½}$ de eliminación terminal calculada a partir de la excreción urinaria diaria de alendronato medida mensualmente desde el final del octavo mes hasta el decimoctavo mes tras la dosificación promedió 10,5-10,9 años. Se calculó una $T_{½}$ de eliminación intermedia de 36 días basada en el alendronato urinario excretado medido 1-6 meses después de la dosis. En un estudio a corto plazo (28 días) de la excreción de risedronato, la «semivida exponencial terminal» mencionada era de 561 h (23,4 días)[14]. La $T_{½}$ de eliminación intermedia de, aproximadamente, 3 semanas para risedronato y 5 semanas para alendronato probablemente representa su semivida sobre la superficie ósea.

La semivida del alendronato en el hueso es más breve que la semivida de eliminación terminal global, ya que aproximadamente el 50% del fármaco reciclado desde el hueso vuelve al hueso y se une a una superficie ósea distinta. La acumulación de un BF durante el tratamiento a largo plazo puede modelizarse en función de la dosis media diaria, la duración del tratamiento, la biodisponibilidad oral, la captación fraccionada del BF absorbido hacia el hueso, la retención en el hueso al cabo de, aproximadamente, 6 meses y la $T_{½}$ de eliminación terminal. En el caso del alendronato, con una biodisponibilidad oral del 0,64%, con el 33% de la dosis total

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

absorbida retenida en el cuerpo (6 meses después de la administración), la acumulación ósea sería de unos 21 µg/día después de una dosis media oral diaria de 10 mg (lo mismo que 70 mg una vez a la semana). La acumulación ósea total de alendronato se calcula en unos 40 mg después de 5 años y en 75 mg después de 10 años, con 10 mg/día o 70 mg una vez a la semana. Este modelo se puede utilizar también para determinar si el tratamiento previo con BF probablemente sea suficiente para reducir la resorción ósea y evitar la pérdida ósea durante unas «vacaciones sin fármaco» (interrupción del tratamiento) tras varios años (v. más adelante en el capítulo). Se calcula que, si se detiene el tratamiento tras 10 años de 70 mg/semana de alendronato, la liberación ósea de alendronato hacia la circulación es, aproximadamente, la misma que la generada por una dosis oral de 2,5 mg/día[15].

Mecanismo molecular de acción

Los mecanismos moleculares de acción de los BF se establecieron varios años después de que fueran aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Paget o la osteoporosis. Los BF pueden agruparse en dos clases en función de su mecanismo de acción. Los BF que no contienen nitrógeno, como el etidronato, pueden estar incorporados a nucleótidos de adenina, que son análogos no hidrolizables del adenosina trifosfato (ATP). También pueden inhibir la aminoacilación del ARNm. El resultado de estos efectos es la muerte de la célula[16-18]. Los BF que contienen nitrógeno inhiben específicamente la farnesil difosfato sintetasa[19,20], una enzima clave en la vía del mevalonato implicada en la síntesis de colesterol. La inhibición de la farnesil difosfato sintetasa reduce los lípidos isoprenoides, geranilgeranil difosfato (GGPP) y farnesil difosfato (FPP), dando lugar a una geranilgeranilación insuficiente de proteínas reguladoras necesarias para la función normal y la supervivencia del osteoclasto[21,22]. Dosis bajas de BF que contienen nitrógeno producen una inhibición reversible de las funciones del osteoclasto, mientras que dosis altas dan lugar a apoptosis. Los BF que no contienen nitrógeno no inhiben la farnesil difosfato sintetasa.

Mecanismo de acción celular y tisular

Los osteoclastos son singularmente sensibles a los efectos de los BF, ya que están expuestos a concentraciones mucho mayores de BF que otras células. Hay varios motivos: 1) los BF se fijan a las superficies óseas, debido a su mayor afinidad por la hidroxiapatita; 2) los osteoclastos solubilizan los BF en las superficies óseas cuando acidifican las lagunas de resorción y los atrapan dentro de las lagunas, donde su concentración local puede alcanzar 1 mM[23], y 3) los BF son aniones hidrófilos con carga que no entran en las células por difusión, ni por transporte activo o pasivo a través de sus membranas plasmáticas. Sin embargo, los BF entran en los osteoclastos por endocitosis junto con otros contenidos de las lagunas de resorción.

No hay constancia de efectos directos de los BF de las superficies óseas sobre los osteoblastos, las células de revestimiento quiescentes o los preosteoblastos, principalmente porque estas células no solubilizan el alendronato de las superficies óseas, no provocan resorción de las lagunas, ni concentran los BF liberados desde la superficie ósea y tienen valores de endocitosis menores que los osteoclastos maduros. Cuando los preosteoclastos de una superficie ósea revestida con un BF se convierten en osteoclastos activos, acumulan BF, que inhiben su actividad metabólica general. En estudios no clínicos, el [^{3}H] alendronato se detecta con osteoclastos 12-15 h después de su administración[11]. A medida que los osteoclastos acumulan BF, pierden sus bordes fruncidos adyacentes a las lagunas de resorción, se inhibe la acidificación[24] y se ralentiza la resorción[25]. El alendronato en solución tiene un efecto mínimo o nulo sobre los osteoclastos aislados hasta que la concentración alcanza 0,5 mM[25]. La inhibición de la resorción ósea por osteoclastos aislados *in vitro* es reversible. Dosis suficientemente altas de BF-N pueden causar apoptosis de los osteoclastos, pero no con las dosis más bajas o moderadas[26].

Los estudios clínicos y no clínicos de los BF incluían un examen histológico detallado del hueso después del tratamiento a corto y a largo plazo. Ninguno de los BF que contienen nitrógeno con inhibición selectiva de la resorción ósea se ha asociado a una inhibición clínicamente significativa de la mineralización ósea y/o de la osteomalacia. El tratamiento de la enfermedad de Paget con ácido zoledrónico puede conducir a una mineralización tan rápida del hueso pagético que en ocasiones se produce un estado transitorio de hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y retraso de la mineralización[27]. Por el contrario, el etidronato, un BF no selectivo, puede inhibir directamente la mineralización ósea a las dosis estándar para el tratamiento de la enfermedad de Paget.

La histomorfología ósea de los pacientes osteoporóticos tratados con alendronato y otros BF que contienen nitrógeno muestra ritmos de formación ósea notablemente reducidos que alcanzan un estado de meseta estable al cabo de 1-2 años y mantienen el mismo nivel durante el tratamiento a largo plazo[28]. La remodelación ósea primaria es muy escasa en los adultos y las tasas de resorción ósea no se pueden medir con exactitud mediante histomorfometría ósea. Se ha formulado la hipótesis de que la disminución de la remodelación ósea durante el tratamiento con BF se asocia a descensos similares de la resorción y la formación. Aunque el descenso de la remodelación ósea es grande frente a la observada en el grupo con placebo de mujeres osteoporóticas no tratadas en estos estudios, la remodelación del hueso en las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas puede ser tres veces mayor que la observada en las mujeres premenopáusicas jóvenes[29]. Además, se ha observado una mejoría de la microarquitectura trabecular durante un tratamiento a largo plazo con alendronato[30].

Mecanismo de acción sobre la resistencia ósea

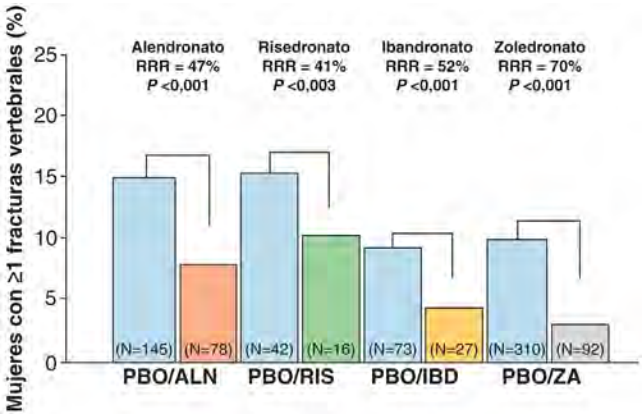
El objetivo del tratamiento de los pacientes osteoporóticos y de las personas que están perdiendo hueso (p. ej., debido a menopausia, hipogonadismo en hombres o en pacientes con un tratamiento crónico con glucocorticoides) es reducir su riesgo de fracturas y varios BF disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (incluida la cadera) con un tratamiento durante 3-6 años. Hay varios mecanismos hipotéticos que pueden explicar estos efectos favorables.

En general, los BF previenen eficazmente la pérdida de hueso asociada a la menopausia en las mujeres, el hipogonadismo en los hombres y en la gente que toma glucocorticoides y, al hacerlo, impiden que disminuya la resistencia ósea secundaria al descenso de la masa ósea. Sin embargo, si el efecto fuera meramente este, se tardarían 10 años de tratamiento para evitar la pérdida perimenopáusica de masa ósea prevista del 10%[31] y una reducción del 50% del riesgo de fracturas de cadera o vertebrales (basada en la densidad mineral ósea [DMO] frente al riesgo de fracturas en los estudios epidemiológicos)[32]. Puesto que la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera ocurre en 6-18 meses[33] cuando los cambios en la DMO son relativamente pequeños, sus efectos a corto plazo sobre la resistencia ósea probablemente estén mediados por la disminución de la remodelación en la microarquitectura del hueso. En los ensayos clínicos, esto se asocia a una reducción de los niveles de parámetros bioquímicos de la remodelación ósea, como el N-telopéptido (un marcador de la resorción ósea) y del propéptido del procolágeno de tipo 1 (P1NP).

Efectos del tratamiento e indicaciones

Osteoporosis

La inmensa mayoría de las indicaciones para los BF son la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, pero también en hombres y en mujeres tratados con glucocorticoides. En el capítulo 107 se comentan las indicaciones para el uso de estos y otros fármacos para la osteoporosis. Todos los BF usados en la actualidad en estas enfermedades (v. tabla 70.1)



● **Fig. 70.2** Disminución del riesgo de fractura vertebral en estudios clínicos controlados aleatorizados de bisfosfonatos en mujeres posmenopáusicas con fracturas prevalentes. *ALN,* alendronato; *IBD,* ibandronato; *PBO,* placebo; *RIS,* risedronato; *ZA,* ácido zoledrónico. (Datos obtenidos de las fuentes siguientes: Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541, 1996; Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352, 1999; Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, et al.: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249, 2004; y Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM* 356:1809-1822, 2007.)

han demostrado su eficacia y se aprobaron para el tratamiento de la osteoporosis y/o su prevención basándose en su capacidad para promover un aumento de la DMO en la columna y la cadera, para reducir la remodelación ósea y para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales (fig. 70.2)[34-37].

El alendronato[34,38], el risedronato[39] y el ácido zoledrónico[37] reducen considerablemente el riesgo de fracturas no vertebrales en la osteoporosis posmenopáusica. Por ejemplo, en el ensayo de intervención de fracturas a gran escala, el alendronato disminuía el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en cerca del 50%[33]. El risedronato logró una reducción aproximada del riesgo de fracturas de cadera del 30% en conjunto, aunque la eficacia sobre las fracturas era menos evidente en mujeres de 80 años o más, seleccionadas para el estudio en función de sus factores de riesgo clínico[39]. El ácido zoledrónico es el único BF estudiado en pacientes con una fractura de cadera reciente, en los cuales era capaz de reducir satisfactoriamente la mortalidad de fracturas clínicas subsiguientes en el 35%, con una reducción de la mortalidad global de casi el 30% en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico frente a placebo[40]. Los estudios más importantes sobre fracturas con alendronato y risedronato con posologías a diario, semanales (alendronato y risedronato) o mensuales (risedronato) cada vez son más frecuentes, gracias a la práctica equivalencia entre los términos de los efectos de la DMO, la facilidad de administración y un mejor cumplimiento, así como una dosificación menos frecuente. Gracias a la disponibilidad de ácido zoledrónico de una dosis anual, puede convertirse en la opción terapéutica de elección para muchas personas que prefieren un intervalo de dosis menos frecuente y evitar los efectos secundarios orales que se comentan más adelante en este capítulo.

En los hombres y para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides[41-44], los efectos óseos se limitan, en la mayor parte, a la estabilización de la DMO o a las mejorías y la reducción de los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea, ya que los primeros estudios para estos trastornos no eran suficientemente largos o amplios para demostrar un efecto sobre las fracturas. Además, no hay datos comparativos que demuestren diferencias en la reducción del riesgo de fracturas al comparar un BF con otro. Los pocos datos existentes sugieren que el alendronato puede ser relativamente más potente que el risedronato a la dosis estándar respecto a la DMO[45,46]. Aparte de su indicación para la prevención inicial y el tratamiento de la osteoporosis, otra indicación clave para los BF es después de la administración de un fármaco osteoanabolizante, como teriparatida, abaloparatida o romosozumab. La consolidación de la ganancia de la DMO y la ayuda para rellenar los espacios de remodelación parcialmente calcificados se ve facilitada por el uso de un BF después de un anabolizante[47,48]. También es importante administrar un BF después de denosumab, ya que sus efectos sobre la reducción de la resorción ósea son mucho más transitorios que al suspender el bisfosfonato. Está investigándose el momento de administrar un BF oral (probablemente de manera inmediata cuando debería administrarse la siguiente dosis de denosumab) frente al BF i.v. (quizá con una leve demora después del periodo de infusión típico del denosumab)[49-51].

TABLA 70.2 Consideraciones sobre la seguridad de los BF

Osteonecrosis mandibular
Fracturas atípicas
Reacciones de fase aguda
Efectos adversos de las vías digestivas altas/cáncer esofágico
Fibrilación auricular
Pseudoartrosis de fractura
Toxicidad renal
Uveítis
Consideraciones en la gestación/pediátricas

Enfermedad de Paget ósea

Los BF y, en particular, el ácido zoledrónico i.v., han modificado de manera espectacular el panorama del tratamiento de la enfermedad de Paget ósea. A menudo se le atribuye a una sola infusión i.v. una reversión espectacular de la remodelación ósea atípica y, en algunos pacientes, es posible que no se necesite un nuevo tratamiento durante años, cuando no indefinidamente (v. también cap. 107)[52].

Efectos secundarios y tolerabilidad

Los efectos secundarios de los BF no suelen ser graves y los que pueden ser más graves no suelen ser frecuentes (tabla 70.2). El cociente riesgo/beneficio para la mayoría de los pacientes con una indicación clínica clara para un BF es sumamente favorable.

Digestivos

Los BF por vía oral pueden causar náuseas, dispepsia, esofagitis y, en raras ocasiones, úlceras esofágicas o gástricas[53]. El mecanismo guarda relación con un efecto tóxico directo sobre la mucosa por irritación química directa de esta (esofagitis por comprimidos o medicamentosa). Este problema puede reducirse parcialmente adoptando la precaución de impregnar el BF que se va a tomar por vía oral con un vaso entero de agua y permaneciendo erguidos al menos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

30 min después de la toma. Menos del 20% de los pacientes suspenden la toma de los BF orales por intolerancias digestivas[53]. En un metaanálisis se sugiere un aumento del riesgo de cáncer de esófago, pero esta inquietud se compensa con otros metaanálisis que, empleando las mismas series de datos u otras nuevas no encuentran dicha asociación[54,55].

Reacciones de fase aguda

La administración i.v. de BF puede dar lugar a una «reacción de fase aguda» (RFA)[37]. Las RFA pueden consistir en mialgias, artralgias, dolor abdominal/óseo, malestar general y ocasionalmente pirexia[56]. Hasta en el 30% de las ocasiones se producen reacciones leves y habitualmente transitorias (duran normalmente menos de 4 días), mientras que en menos del 10% de las personas aparecen cuadros pseudogripales más importantes. Los síntomas se atenúan con paracetamol y suelen ser menos graves, o incluso están ausentes, con la readministración de BF i.v. o en personas que han recibido previamente BF por vía oral. Las RFA se asocian a linfocitos T gamma circulantes y pueden ser más frecuentes en los individuos más jóvenes[57-59]. Con los BF también se mencionan a veces artralgias y dolor de huesos.

Osteonecrosis mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM) se define como una zona de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cura en 8 semanas y excluye la osteorradionecrosis secundaria a radioterapia[60]. La ONM asociada a medicación requiere un antecedente de tratamiento con un BF, un inhibidor RANKL o un inhibidor de la angiogénesis[61]. La incidencia, la presentación clínica y el manejo de la ONM difiere notablemente en los pacientes osteoporóticos tratados con BF (o denosumab) y en los pacientes con metástasis cancerosas en huesos que reciben dosis mucho mayores. La ONM se describió por primera vez en pacientes oncológicos tratados con pamidronato i.v. y ácido zoledrónico[62]. La incidencia de la ONM en los pacientes oncológicos tratados con dosis altas de ácido zoledrónico o denosumab es, aproximadamente, del 1-2% por año[60,63,64]. Durante el tratamiento prolongado, la incidencia acumulada se aproxima al 10% en el contexto de neoplasias malignas[65]. Por el contrario, la ONM en pacientes tratados con BF orales o i.v. a las dosis estándares para la osteoporosis son un fenómeno raro. La incidencia calculada es, aproximadamente, de 1/10.000 pacientes expuestos[61,66,67].

La ONM puede ocurrir en ausencia de tratamiento con BF, pero se desconoce la incidencia de base en los pacientes osteoporóticos no tratados. No se ha establecido la fisiopatología de la ONM asociada a la antirresorción, pero se han planteado varias hipótesis como mecanismos potenciales[61]. La mayoría de los casos de ONM aparecen después de cirugía odontológica invasiva, como extracciones dentarias, implantes dentarios o cirugía ósea. Las alteraciones periodontales y otras anomalías dentarias constituyen factores de riesgo. Ante la sospecha de ONM, los pacientes deben remitirse a cirujanos maxilofaciales familiarizados con el diagnóstico diferencial (p. ej., osteítis infecciosa u osteomielitis) y con el tratamiento de la ONM. Aunque la mayoría de los casos de ONM asociada a antirresorción en pacientes con osteoporosis son leves y se resuelven con medidas conservadoras (p. ej., enjuagues antimicrobianos)[60,63,68], puede necesitarse tratamiento antibiótico a largo plazo en caso de infección. Se recomienda interrumpir el tratamiento con BF hasta que la boca esté completamente curada. La reinstauración del tratamiento antirresortivo debe plantearse de manera individualizada sopesando los beneficios y los riesgos de cada paciente[61,69-71]. Sigue habiendo controversia sobre el papel de la interrupción de los BF antes de intervenciones quirúrgicas dentales invasivas. Aunque no hay estudios que apunten a que el riesgo de ONM disminuye al interrumpir los BF antes de dichos protocolos, la inhibición mantenida de la resorción de estos fármacos condiciona que tenga sentido suspender brevemente el tratamiento antes de estos para evitar el efecto perjudicial sobre el riesgo de osteoporosis en la mayoría de los contextos.

Fractura de fémur atípica

Una fractura de fémur atípica (FFA) es una fractura en la región subtrocantérica de la cadera tras un traumatismo mínimo. También se define como una fractura transversa que afecta a ambas corticales y a menudo genera una espiga ósea medial[72]. A menudo se asocia un síndrome prodrómico de dolor óseo por la reacción perióstica o la fractura de estrés precoz que afecta a la cortical diafisaria de esta región. Las FFA son raras con la exposición a BF, pero basándose principalmente en estudios observacionales grandes, parecen asociarse de forma notoria al uso de estos fármacos[73,74]. Se calcula que la incidencia es de 1/1.000-6/1.000[75] y se relacionan, sobre todo, con una exposición prolongada a BF[76]. Una evaluación imprescindible del dolor de la cadera o del muslo en los consumidores de BF debe constar de radiografías convencionales y, si es necesario, de gammagrafía nuclear y/o RM para descartar esta posibilidad[77]. En las fracturas completas es preciso un enclavado intramedular y también se puede recomendar para algunas fracturas de estrés asociadas a la «temible línea negra». Es necesario suspender los BF cuando ocurre este efecto secundario. Casos aislados apoyan la utilización de fármacos osteoanabólicos para resolver este problema y ser usados como sustitutos en el tratamiento de la osteoporosis en caso de que ocurra. Los mecanismos de las fracturas femorales atípicas y de la ONM parecen ser similares[78,79].

Otros efectos secundarios de los BF

Fibrilación auricular

En un estudio amplio con ácido zoledrónico en adultos de edad avanzada con fracturas de cadera recientes se mencionaba un aumento de la tasa de casos graves de fibrilación auricular[80-82]. En una revisión de ensayos clínicos controlados con placebo de alendronato no se apreció ningún aumento del riesgo de fibrilación o aleteo auricular en pacientes tratados con alendronato[83]. En una revisión completa sobre este tema por parte de la Food and Drug Administration estadounidense no se pudo atribuir la fibrilación auricular a un efecto de los BF[84].

Uveítis

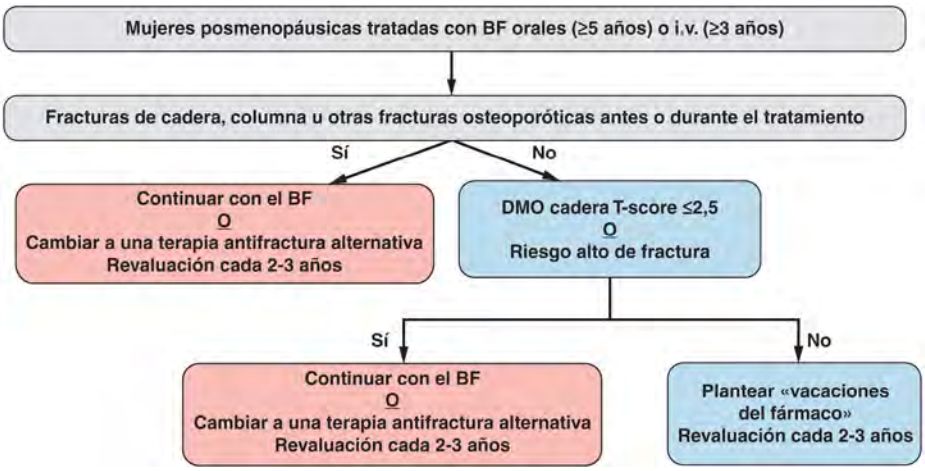
Se han descrito muy pocos casos de uveítis y parece que el mecanismo probable es parecido al de la reacción de fase aguda[85,86].

Pseudoartrosis de fracturas

La consolidación de las fracturas de huesos largos con BF parece asociarse a un callo de fractura más exuberante[87]. En estudios de consolidación de fracturas, el tratamiento con alendronato, antes o después de la fractura, no afectaba a la formación del callo ni a la solidez del hueso consolidado en el foco de la fractura[88]. La remodelación terminal del callo se ralentizaba durante el tratamiento posterior de la fractura. El riesgo de retrasos en la consolidación de la fractura y de pseudoartrosis se ha estudiado como criterio de seguridad en la práctica totalidad de los estudios a largo plazo controlados con placebo de BF para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis, y no se ha apreciado un aumento del riesgo. En un estudio de casos y controles de pacientes en los que se usaron BF después de una fractura de húmero se apreció un aumento del riesgo de pseudoartrosis[89], pero no se han confirmado de manera coherente los mismos resultados en otros estudios[90]. Algunos han sugerido que los BF i.v. potentes no se deben administrar durante las 2 semanas posteriores a la fractura de un hueso largo con el fin de maximizar sus beneficios y evitar la localización del BF en el callo de fractura en fase de consolidación[91].

Toxicidad renal

Los BF i.v. potentes deben evitarse en personas con alteración de la filtración glomerular (FG). Se necesita un aclaramiento de creatinina mayor de 35 ml/min y la ausencia de deterioro renal agudo para



● **Fig. 70.3** Algoritmo de la American Society for Bone and Mineral Research para el manejo de las mujeres posmenopáusicas con un tratamiento prolongado de bisfosfonatos (BF). El relleno azul denota la recomendación para continuar el tratamiento vigente y el relleno rojo, para suspender el BF o cambiar a una terapia alternativa frente a la osteoporosis. *BF,* bisfosfonato; *DMO,* densidad mineral ósea; *i.v.,* intravenoso. (Modificado de Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al.: Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 31:16-35, 2016.)

administrar ácido zoledrónico i.v. Puede aparecer una toxicidad renal aguda en pacientes con una función renal normal si se administran los BF i.v. demasiado rápido. Una dosis única de ácido zoledrónico no debe superar los 5 mg y la duración de la infusión no debe ser inferior a 15 min. Los fármacos orales también están relativamente contraindicados en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC-3 y en pacientes en diálisis), dado el riesgo de hipocalcemia y la incertidumbre del efecto sobre la osteodistrofia renal. Los BF orales no se reconocen como causa de lesión renal cuando se administran las dosis aprobadas a pacientes sin enfermedad renal crónica avanzada. Los datos publicados apoyan la seguridad renal y la eficacia idónea del risedronato[92], particularmente en personas con deterioro de la FG (ERC-2 y 3). Las personas con enfermedad renal crónica avanzada pueden presentar otras variantes de osteopatías metabólicas y los BF u otros fármacos para la osteoporosis pueden estar relativa o absolutamente contraindicados.

Consideraciones sobre su administración en niños y durante la gestación

Los BF no se deben usar durante la gestación. Los estudios de toxicología reproductiva no clínicos demostraron que las dosis altas de BF durante todo el embarazo causan hipocalcemia materna y distocia asociada a muerte materna y, consiguientemente, muerte fetal. La hipocalcemia materna puede asociarse a retraso de la osificación del esqueleto fetal. Salvo el ácido zoledrónico, que puede causar malformaciones del SNC, viscerales y externas, no se ha demostrado que otros BF sean teratógenos. Puesto que están contraindicados durante la gestación, hay relativamente pocos artículos del resultado del embarazo tras el uso de BF durante la gestación. Hay artículos sobre un uso imprevisto durante el embarazo en pacientes con osteogénesis e hipercalcemia de neoplasias malignas. Los desenlaces fetales negativos eran infrecuentes y, en general, se atribuían al uso simultáneo de otros fármacos. Varias revisiones de la bibliografía no señalan pruebas claras de perjuicios maternos y fetales tras una exposición breve a estos fármacos[93-96]. Dada la retención en el hueso y la liberación ósea gradual posterior tras suspender el tratamiento, hay dudas sobre el uso de estos fármacos en mujeres premenopáusicas en edad fértil. Hay casos aislados que sugieren que no hay asociaciones claras con anomalías fetales en mujeres que han sido consumidoras antiguas de BF y que se han quedado posteriormente embarazadas, muchas de las cuales también habían recibido glucocorticoides. Las mujeres que toman BF antes de quedarse embarazadas, o que los toman inadvertidamente durante la gestación, probablemente tienen peores desenlaces fetales en conjunto, en parte por la enfermedad de base para la cual necesitaron los glucocorticoides. No obstante, se recomienda mucha precaución con el uso de BF en mujeres jóvenes con osteoporosis inducida por glucocorticoides.

No hay indicaciones aprobadas para el uso de BF en niños con osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteogénesis imperfecta u otros trastornos del metabolismo del calcio o mineral asociados a tasas altas de resorción ósea. Los BF que están investigándose pueden ser útiles en mujeres jóvenes y en niños, en particular en los que reciben glucocorticoides y entre los que han experimentado una fractura previa por fragilidad.

Duración del tratamiento y «vacaciones del fármaco»

Los efectos adversos infrecuentes que parecen asociarse a un uso más prolongado de los BF, como la ONM y la FFA, junto con los beneficios prolongados, incluso tras la suspensión de los BF respecto a la supresión de la remodelación ósea, la estabilidad relativa de la DMO (particularmente en la columna) y un beneficio leve de fracturas prolongado[97], han motivado que se plantee un descanso de la terapia con BF, denominado a menudo vacaciones del fármaco. Una comisión de la American Society of Bone and Mineral Research[98] (fig. 70.3) ha sugerido que, tras 3 años de BF i.v.[99] y 5 años de terapia oral, debe plantearse un descanso del tratamiento en los pacientes con un riesgo de fractura más bajo durante 1-3 años[98]. El riesgo residual de fractura puede ser considerable en algunos pacientes[100] y no está justificado suspender toda la medicación contra las fracturas. De hecho, hay que plantear el cambio de un fármaco contra la osteoporosis por otro con un mecanismo de acción alternativo o por uno que no quede retenido en el hueso.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Fleisch H: *Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient*, 4th ed, San Diego, 2000, Academic Press.
2. Francis MD, Briner WW: The effect of phosphonates on dental enamel in vitro and calculus formation in vivo, *Calcif Tissue Res* 11:1-9, 1973.
3. Fleisch H, Russell RG, Francis MD: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo, *Science* 165:1262-1264, 1969.
4. Fleisch H, Russell RG, Simpson B, et al: Prevention by a diphosphonate of immobilization "osteoporosis" in rats, *Nature* 223:211-212, 1969.
5. O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, et al: *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 15th ed, Cambridge, UK, 2013, Royal Society of Chemistry.
6. Merck & Co. I: *FOSAMAX® (alendronte sodium) tablets and oral solution Prescribing Information. Merck & Co. I*, Merck & Co., Inc, 2016. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/f/fosamax/fosamax_pi.pdf.
7. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, et al: Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study, *J Clin Endocrinol Metab* 90:5018-5024, 2005.
8. Recker RR, Saville PD: Intestinal absorption of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (disodium etidronate) using a deconvolution technique, *Toxicol Appl Pharmacol* 24:580-589, 1973.
9. Lin JH: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties, *Bone* 18:75-85, 1996.
10. Lin JH, Duggan DE, Chen IW, et al: Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals, *Drug Metab Dispos* 19:926-932, 1991.
11. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, et al: Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones, *Bone* 19:281-290, 1996.
12. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ: Pharmacokinetics of alendronate, *Clin Pharmacokinet* 36:315-328, 1999.
13. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al: Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis, *J Bone Miner Res* 12:1700-1707, 1997.
14. Chilcott W: *ACTONEL® (risedronate sodium) tablets Prescribing Information*, Warner Chilcott (US), LLC, 2015. https://wwwallergancom/assets/pdf/actonel_pi.
15. Rodan G, Reszka A, Golub E, et al: Bone safety of long-term bisphosphonate treatment, *Curr Med Res Opin* 20:1291-1300, 2004.
16. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, et al: Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5′-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro, *J Bone Miner Res* 12:1358-1367, 1997.
17. Rogers MJ, Ji X, Russell RG, et al: Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould Dictyostelium discoideum, *Biochem J* 303(Pt 1):303-311, 1994.
18. Rogers MJ, Russell RG, Blackburn GM, et al: Metabolism of halogenated bisphosphonates by the cellular slime mould Dictyostelium discoideum, *Biochem Biophys Res Commun* 189:414-423, 1992.
19. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, et al: Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase, *Arch Biochem Biophys* 373:231-241, 2000.
20. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates, *J Pharmacol Exp Ther* 296:235-242, 2001.
21. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al: Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:133-138, 1999.
22. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al: Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras, *J Bone Miner Res* 13:581-589, 1998.
23. Russell RG: Bisphosphonates: the first 40 years, *Bone* 49:2-19, 2011.
24. Zimolo Z, Wesolowski G, Rodan GA: Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin, *J Clin Invest* 96:2277-2283, 1995.
25. Sato M, Grasser W, Endo N, et al: Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure, *J Clin Invest* 88:2095-2105, 1991.
26. Fisher JE, Rosenberg E, Santora AC, et al: In vitro and in vivo responses to high and low doses of nitrogen-containing bisphosphonates suggest engagement of different mechanisms for inhibition of osteoclastic bone resorption, *Calcif Tissue Int* 92:531-538, 2013.
27. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Makras P, et al: Paget's disease of bone and calcium homeostasis: focus on bisphosphonate treatment, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:519-524, 2011.
28. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al: Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis, *J Clin Invest* 100:1475-1480, 1997.
29. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al: Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group, *J Clin Endocrinol Metab* 85:720-726, 2000.
30. Recker R, Masarachia P, Santora A, et al: Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women, *Curr Med Res Opin* 21:185-194, 2005.
31. Greendale GA, Sowers M, Han W, et al: Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), *J Bone Miner Res* 27:111-118, 2012.
32. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al: BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures, *J Bone Miner Res* 18:1947-1954, 2003.
33. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group, *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124, 2000.
34. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group, *Lancet* 348:1535-1541, 1996.
35. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group, *JAMA* 282:1344-1352, 1999.
36. Chesnut 3rd CH, Skag A, Christiansen C, et al: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis, *J Bone Miner Res* 19:1241-1249, 2004.
37. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, *New England Journal of Medicine* 356:1809-1822, 2007.
38. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups, *JAMA* 277:1159-1164, 1997.
39. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group, *N Engl J Med* 344:333-340, 2001.
40. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture, *N Engl J Med* 357:1799-1809, 2007.
41. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group, *N Engl J Med* 339:292-299, 1998.

42. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 42:2309-2318, 1999.
43. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al: Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study, *J Bone Miner Res* 15:1006-1013, 2000.
44. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial, *Lancet* 373:1253-1263, 2009.
45. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al: Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study, *J Bone Miner Res* 20:141-151, 2005.
46. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, et al: Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years, *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637, 2006.
47. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis, *N Engl J Med* 353:555-565, 2005.
48. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis, *N Engl J Med* 377:1417-1427, 2017.
49. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al: Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate, *Calcif Tissue Int* 101:371-374, 2017.
50. Horne AM, Mihov B, Reid IR: Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates, *Calcif Tissue Int* 103:55-61, 2018.
51. Chapurlat R: Effects and management of denosumab discontinuation, *Joint Bone Spine* 85:515-517, 2018.
52. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al: Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease, *N Engl J Med* 353:898-908, 2005.
53. Modi A, Sen S, Adachi JD, et al: The impact of GI events on persistence and adherence to osteoporosis treatment: 3-, 6-, and 12-month findings in the MUSIC-OS study, *Osteoporos Int* 29:329-337, 2018.
54. Andrici J, Tio M, Eslick GD: Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer, *Aliment Pharmacol Ther* 36:708-716, 2012.
55. Wright E, Schofield PT, Molokhia M: Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Open* 5:e007133, 2015.
56. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion, *J Bone Miner Res* 25:447-454, 2010.
57. Popp AW, Senn R, Curkovic I, et al: Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate, *Osteoporosis International* 28:1995-2002, 2017.
58. Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al: Circulating gammadelta T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration, *J Bone Miner Res* 27:227-230, 2012.
59. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al: Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid, *J Clin Endocrinol Metab* 95:4380-4387, 2010.
60. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus, *J Bone Miner Res* 30:3-23, 2015.
61. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update, *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938-1956, 2014.
62. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic, *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115-1117, 2003.
63. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update, *J Oral Maxillofac Surg* 67:2-12, 2009.
64. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al: Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study, *J Thorac Oncol* 7:1823-1829, 2012.
65. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al: Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates, *J Bone Miner Res* 23:826-836, 2008.
66. Khan A, Morrison A, Cheung A, et al: Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015, *Osteoporos Int* 27:853-859, 2016.
67. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al: Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ, *J Clin Densitom* 20:8-24, 2017.
68. Ruggiero SL: Diagnosis and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:479-487, 2015.
69. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment, *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-1575, 2005.
70. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs, *J Am Dent Assoc* 142:1243-1251, 2011.
71. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience, *Ann Oncol* 23:193-200, 2012.
72. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research, *J Bone Miner Res* 29:1-23, 2014.
73. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC: Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis, *J Bone Miner Res* 28:1729-1737, 2013.
74. Schilcher J, Koeppen V, Ranstam J, et al: Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls, *Bone* 52:389-392, 2013.
75. LeBlanc ES, Rosales AG, Black DM, et al: Evaluating atypical features of femur fractures: how change in radiological criteria influenced incidence and demography of atypical femur fractures in a community setting, *J Bone Miner Res* 32:2304-2314, 2017.
76. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al: Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur, *J Bone Miner Res* 27:2544-2550, 2012.
77. Dell R, Greene D: A proposal for an atypical femur fracture treatment and prevention clinical practice guideline, *Osteoporos Int* 29:1277-1283, 2018.
78. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al: Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles, *Bone* 28:524-531, 2001.
79. Tang SY, Allen MR, Phipps R, et al: Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate, *Osteoporos Int* 20:887-894, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

80. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM: Alendronate and atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 356:1895-1896, 2007.
81. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al: Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women, *Arch Intern Med* 168:826-831, 2008.
82. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al: Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study, *BMJ* 336:813-816, 2008.
83. Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, et al: Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials, *Osteoporos Int* 23:233-245, 2012.
84. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, et al: Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis, *Arthritis Res Ther* 12:R30-R, 2010.
85. Patel DV, Horne A, House M, et al: The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate, *Ophthalmology* 120:773-776, 2013.
86. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, et al: Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database, *J Bone Miner Res* 28:455-463, 2013.
87. Cao Y, Mori S, Mashiba T, et al: Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats, *Journal of Bone and Mineral Research* 17:2237-2246, 2002.
88. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA: Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs, *J Orthop Res* 14:74-79, 1996.
89. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S: The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults, *Osteoporos Int* 20:895-901, 2009.
90. Li YT, Cai HF, Zhang ZL: Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Osteoporos Int* 26:431-441, 2015.
91. Eriksen EF, Lyles KW, Colon-Emeric CS, et al: Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture, *J Bone Miner Res* 24:1308-1313, 2009.
92. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al: Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials, *J Bone Miner Res* 20:2105-2115, 2005.
93. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, et al: Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study, *Osteoporos Int* 30:221-229, 2019.
94. Green SB, Pappas AL: Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes, *Am J Health Syst Pharm* 71:2029-2036, 2014.
95. Levy S, Fayez I, Taguchi N, et al: Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates, *Bone* 44:428-430, 2009.
96. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O: The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment, *Reprod Toxicol* 22:578-579, 2006.
97. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial, *JAMA* 296:2927-2938, 2006.
98. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al: Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research, *Journal of Bone and Mineral Research* 31:16-35, 2016.
99. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al: The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT), *J Bone Miner Res* 30:934-944, 2015.
100. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al: Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial, *J Bone Miner Res* 25:976-982, 2010.

71

Analgésicos en las enfermedades reumáticas

GREGORY R. POLSTON Y MARK S. WALLACE

PUNTOS CLAVE

- Los principales analgésicos en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, como paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y opioides, poseen propiedades analgésicas intrínsecas que resultan muy eficaces frente al dolor nociceptivo e inflamatorio.
- Fármacos adyuvantes, como antidepresivos, antiepilépticos y miorrelajantes, carecen de propiedades analgésicas intrínsecas, pero resultan eficaces frente al dolor neuropático y funcional, y pueden potenciar los efectos de otros analgésicos.
- Los opioides no son fármacos de primera línea para el dolor crónico.
- Muchos fármacos pueden aumentar o disminuir el metabolismo de los opioides debido a interacciones con los sistemas CYP2DG y CYP3A4.
- Se cree que el aumento de las notificaciones de sobredosis de metadona es consecuencia de la coadministración de fármacos que inhiben el sistema CYP3A4.
- Los antidepresivos tricíclicos son eficaces en una amplia gama de síndromes dolorosos; el cumplimiento es un problema por sus efectos secundarios y por el retraso en el inicio de los efectos.
- Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina más modernos (como duloxetina) se toleran mejor y actúan antes que los antidepresivos tricíclicos más antiguos.
- Se han investigado numerosos antiepilépticos con resultados contradictorios. Solo la gabapentina y la pregabalina demuestran eficacia sistemáticamente[1,2].
- Los miorrelajantes se utilizan solo a corto plazo y no proporcionan beneficios duraderos.

Introducción

El dolor es el motivo más habitual de consulta médica, aunque, a pesar del tratamiento, el dolor agudo y crónico persiste a pesar de los esfuerzos realizados a lo largo de décadas para informar a los médicos sobre el uso de los analgésicos[1,2]. Una de las consecuencias principales del infratratamiento de los pacientes que acuden inicialmente por un dolor de origen reumático es el desarrollo de dolor crónico. Se ha demostrado que el dolor crónico ejerce efectos nocivos sobre múltiples facetas de la vida diaria del paciente. Estos efectos consisten en deterioro de la función física, desarrollo de sufrimiento psicológico y trastornos psiquiátricos, así como alteraciones de las relaciones interpersonales[3,4]. Además del sufrimiento personal que genera, el dolor crónico plantea una carga a la sociedad, ya que aumenta los gastos de atención sanitaria, la discapacidad y los días de baja laboral.

Fisiología de la percepción del dolor (la «experiencia del dolor»)

La «experiencia del dolor» abarca más que la simple sensación dolorosa. El dolor activa muchas regiones del encéfalo que interaccionan entre sí, dando origen a una experiencia dolorosa distinta en cada persona. La «experiencia del dolor» engloba tres componentes: biológico, psicológico y sociológico. Como se describe más adelante, la activación de los distintos elementos del sistema nervioso contribuye a cada uno de estos componentes. Los tres componentes de la experiencia dolorosa son: 1) sensorial/discriminativo (biológico); 2) afectivo/emocional (psicológico), y 3) evaluativo/cognitivo (sociológico)[5].

El componente sensorial/discriminativo del dolor proporciona información sobre la intensidad, la localización y la cualidad del dolor. Estas vías están integradas por la activación de los receptores periféricos, la despolarización axónica y las vías ascendentes hasta la corteza para su procesamiento.

Las vías ascendentes que conducen los impulsos desde los nociceptores hasta la corteza sensorial también emiten fibras a las estructuras del tronco encefálico y hacia las estructuras cerebrales profundas. La activación de estas estructuras del encéfalo y de la región profunda del encéfalo estimulan las respuestas emocional y simpática, determinando el componente emocional/afectivo del dolor.

Por último, las vías ascendentes del dolor también envían proyecciones a las estructuras prosencefálicas que procesan los aspectos cognitivo y evaluativo del dolor, lo que explica por qué los enfermos responden de manera distinta al dolor según su cultura, sexo y experiencias previas.

El neurotransmisor principal de las aferencias primarias es el aminoácido excitador glutamato. La activación de los nociceptores provoca la liberación de glutamato desde las terminaciones presinápticas del asta dorsal de la médula espinal; esta liberación actúa sobre el receptor postsináptico inotrópico del glutamato, el ácido amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico, induciendo una despolarización rápida de las neuronas del asta dorsal y, si se sobrepasa el umbral, la descarga de un potencial de acción[6,7].

Clasificación del dolor

El dolor se divide, desde el punto de vista mecanicista, en cuatro tipos: nociceptivo, inflamatorio, funcional y neuropático. El dolor nociceptivo es un dolor pasajero en respuesta a estímulos nocivos que activan las aferencias de umbral alto. El dolor nociceptivo cumple una función protectora. El dolor inflamatorio es la hipersensibilidad espontánea al dolor que se produce en respuesta a la lesión e inflamación de los tejidos (p. ej., dolor postoperatorio, traumatismos, artritis). El dolor funcional

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 71.1 Modalidades analgésicas para combatir el dolor crónico

Analgésicos primarios	Analgésicos adyuvantes
Paracetamol	Antidepresivos tricíclicos
Antiinflamatorios no esteroideos/inhibidores de la ciclooxigenasa 2	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
Opioides	Antiepilépticos
	Miorrelajantes
	Analgésicos tópicos

es la hipersensibilidad al dolor debida al procesamiento central anómalo de las aferencias normales (p. ej., síndrome patológico del intestino irritable, fibromialgia). El dolor neuropático es el dolor espontáneo más la hipersensibilidad al dolor asociados al daño o la lesión del sistema nervioso (p. ej., neuropatía periférica, neuralgia postherpética). En las enfermedades reumáticas prevalecen los dolores nociceptivo e inflamatorio. Los dolores funcional y neuropático probablemente sean menos frecuentes, pero siempre deben tenerse en cuenta, ya que un dolor mal controlado puede ocasionar una disfunción del sistema nervioso y dar lugar a dolor funcional y neuropático[8].

Tratamiento farmacológico del dolor crónico

La eficacia de los analgésicos depende del mecanismo del dolor. Los analgésicos primarios surten más efecto frente al dolor nociceptivo e inflamatorio, mientras que los adyuvantes son más útiles frente al dolor neuropático y funcional. Cada clasificación del dolor se basa en diferentes mecanismos y cada una de ellas se divide, a su vez, en múltiples mecanismos diversos[9,10].

El dolor está mediado por mecanismos periféricos y centrales y, en un paciente concreto, suele haber más de un mecanismo activo. Por eso, si se utilizan dos o más fármacos con mecanismos diferentes, aumenta la probabilidad de interrumpir las señales del dolor y de aliviarlo.

Los fármacos empleados para combatir el dolor crónico se clasifican como analgésicos primarios, con propiedades analgésicas intrínsecas, y analgésicos adyuvantes, que pueden desplegar propiedades analgésicas intrínsecas frente al dolor neuropático, pero que habitualmente potencian los efectos analgésicos de los fármacos primarios cuando se utilizan para combatir síndromes de dolor no neuropático. En la tabla 71.1 se resumen estos compuestos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/inhibidores de la ciclooxigenasa 2 se comentan en otro lugar (v. cap. 62).

Opioides

Numerosos estudios han puesto de relieve la eficacia de los opioides frente a diversos estados de dolor crónico, como los neuropáticos y los no neuropáticos. Sin embargo, no se han realizado estudios para documentar su eficacia a largo plazo. El tratamiento prolongado del dolor crónico con opioides sigue despertando controversia. Durante el último siglo, el péndulo sobre el uso de opioides para tratar el dolor ha oscilado en ambos sentidos. A mediados del siglo XX se restringía el uso de opioides por temor a la adicción y a un uso indebido. A finales de ese mismo siglo, el péndulo osciló en sentido inverso, pasando al uso liberal de opioides para tratar el dolor crónico. Parece que esto ha conducido a una sobreutilización de opioides para tratar el dolor crónico y que EE. UU. se ha convertido en el principal consumidor del mundo de opioides, con un incremento espectacular de la mortalidad asociada a la prescripción de estos fármacos y a la declaración de una «epidemia de opioides». Con la entrada del siglo XXI, el péndulo comenzó a centrarse de nuevo al reconocer la importancia de los opioides para tratar el dolor crónico, pero sabiendo que los beneficios deben sopesarse frente a los riesgos. Por dicho motivo, se ha publicado una serie de Precauciones Universales a modo de guía para ayudar a los médicos que recetan opioides[11] (tabla 71.2). La American Pain Society y la American Academy of Pain Medicine publicaron conjuntamente en 2009 una serie de directrices que reconocen el importante papel de los opioides en el tratamiento del dolor y cómo la dosificación insuficiente de estos fármacos puede contribuir a un tratamiento inadecuado[12]. Sin embargo, en estas guías también se declara que el abuso de opioides con receta se ha convertido en una epidemia, con un aumento espectacular en EE. UU. que está en continuo ascenso. Un informe de la Agency for Healthcare Research and Quality publicado en 2014 sugería que la evidencia de riesgos con un tratamiento con opioides a largo plazo para tratar el dolor crónico supera a la evidencia de su eficacia[13]. Dada la creciente crisis de opioides y las dudas sobre los riesgos/beneficios de su uso prolongado para tratar el dolor crónico, los Centers for Disease Control and Prevention publicaron una serie de directrices dirigidas a los médicos de atención primaria para su administración en el dolor crónico no oncológico[14].

TABLA 71.2 Precauciones generales para el uso de opioides a largo plazo para tratar el dolor

Diagnóstico diferencial adecuado
Evaluación psicológica del paciente, incluyendo el riesgo de trastornos adictivos
Consentimiento informado
Acuerdo sobre el tratamiento
Evaluación del grado de dolor y funcional antes y después de la intervención
Ensayo adecuado del tratamiento opioide, con o sin medicación adyuvante
Revaluación de la puntuación del dolor y del grado funcional
Evaluación regular de las «4 A» (analgesia, actividades de la vida diaria, efectos adversos y conductas anómalas en la toma de la medicación)
Revisión periódica del diagnóstico del dolor y de las enfermedades asociadas, incluidas las de naturaleza adictiva
Consideración de la prescripción de naloxona si las dosis son mayores de 50 mg de equivalentes de morfina al día o si hay otros factores de riesgo para sobredosis
Documentación

El estudio de los pacientes con dolor crónico no oncológico puede ser problemático, ya que la percepción del dolor no depende solo de factores fisiológicos, sino también del trasfondo psíquico y social. Por tanto, también puede resultar complicado elaborar un plan de tratamiento del dolor que incluya opioides. Tradicionalmente, su uso se reservaba para tratamientos a corto plazo o para tratamientos paliativos al final de la vida. Sin embargo, a finales de la década de 1980 se modificó esta tendencia. El dolor crónico se reconoció como una enfermedad y los expertos empezaron a aconsejar pautas de prescripción más generosas. Por desgracia, de la misma manera en que han aumentado las prescripciones de opioides, también lo han hecho las sobredosis y los trastornos por abuso de estas sustancias. Este incremento en el abuso y en las sobredosis ha sido tan vertiginoso que, en estos momentos, nos encontramos en medio de una epidemia que amenaza no solo a los pacientes, sino a toda la sociedad. En un intento para combatir este problema, se han propuesto una serie de estrategias para identificar a los pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento opioide y mejorar así la selección y los resultados del tratamiento. Estas estrategias incluyen guías que recomiendan considerar siempre en primer lugar una modalidad no opioidea, así como guías que establecen una dosis máxima diaria de analgésicos opioides[14-18].

Otras recomendaciones pasan por reunir un historial social completo del paciente al iniciar el tratamiento. Dicho historial debe incluir el

TABLA 71.3 Factores de riesgo para un mal resultado del tratamiento crónico con opioides

Alto

Toma por el paciente >90 mg de equivalente de morfina/día o de metadona
Alto riesgo de abuso (abuso actual, edad joven del paciente, historia psiquiátrica relevante, conductas anómalas previas, puntuación inicial del cribado)
Ausencia de un claro motivo del dolor
Enfermedades asociadas (renales, hepáticas, respiratorias, apnea del sueño)
Uso de otros sedantes, estimulantes, ansiolíticos o hipnóticos
Uso de varios medicamentos para combatir los efectos secundarios
Edad joven
Ausencia de mejoría funcional
Incremento rápido de la dosis después de empezar la medicación
Problemas de salud mental tratados de forma insuficiente
Presencia de otros miembros del hogar con alto riesgo de desviación o condiciones de vida inestables

Moderado

De 50 a 90 mg de equivalentes de morfina/día
Diagnóstico previo de abuso de sustancias, actualmente en remisión durante más de 6 meses
Riesgo moderado según el cuestionario inicial
«Incomodidad» del prescriptor de opioides en ese caso concreto

Bajo

50 mg de equivalentes de morfina/día
Cumplimiento de la medicación y ensayo de tratamientos no opioides
Indicación clara del dolor
Bajo riesgo del cuestionario inicial
Mejoría funcional clara

consumo de alcohol, el consumo de drogas, los antecedentes familiares de abuso de sustancias e identificar si otros miembros del hogar están en riesgo de un uso incorrecto. Además, se aconseja la utilización de cuestionarios validados de pacientes que predicen el éxito del tratamiento crónico con opioides, como el Opioid Risk Tool[19]; Diagnosis, Intractability, Risk, Efficacy[20] o el Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain[21]. Junto con una exploración física completa, el paciente puede estratificarse en un grupo de riesgo (bajo, intermedio, alto) (tabla 71.3), lo que da una idea sobre la forma de vigilancia más adecuada. Otras medidas consisten en que todo paciente firme un acuerdo sobre los opioides, que otorgue su consentimiento para análisis aleatorios de medicamentos y drogas, y que muestre una clara mejoría funcional para continuar el tratamiento. Se han creado programas estatales de monitorización farmacológica para facilitar la documentación del cumplimiento e identificar el fenómeno del *doctor shopping* (acudir a varios médicos para obtener muchas recetas). Asimismo, se han implementado normativas estatales y nacionales, como, por ejemplo, la Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) (fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-analgesic-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems) para todos los opioides. El programa REMS exige una educación específica a los profesionales, pacientes y cuidadores acerca del uso de estos fármacos, junto con la documentación de cualquier beneficio y la revisión del uso inadecuado, el abuso o la adicción. Muchos analgésicos opioides actuales han sido reformulados con aversivos que frenan el consumo y que llevan un precinto inviolable. Por desgracia, ninguno de estos cambios de los productos opioides impide la ruta de adicción más común, la simple ingestión de cantidades importantes de pastillas.

Junto con las recomendaciones anteriores, el médico debe prescribir al principio un opioide débil de corta acción, como hidrocodona o tramadol. Si el paciente necesita más de tres o cuatro opioides débiles de acción corta al día, se considerará un opioide de acción larga si el dolor es continuo. En general, se cree que los opioides de liberación controlada o de acción prolongada no solo son convenientes para los pacientes porque disminuyen el número de dosis diarias precisadas, sino que también proporcionan un perfil farmacocinético que atenúa la diferencia entre concentraciones séricas máximas y mínimas, de modo que mejoran la uniformidad de la analgesia y pueden reducir los efectos secundarios de los opioides que, a menudo, se correlacionan con un nivel sérico máximo elevado. Los opioides de acción larga solamente se deben usar para un dolor continuo las 24 h del día y después de que hayan fracasado los opioides de acción más corta. Los opioides de acción larga no se deben usar para el dolor intermitente o intercurrente. No hay evidencias clínicas de que los opioides de acción prolongada reduzcan el riesgo de uso inadecuado o de adicción, y se teme que la dosis total diaria de opioides aumente simplemente por incrementos de dosis mayores. Al cambiar a un opioide de acción larga, se puede mantener el acceso al opioide de acción corta para combatir el dolor intercurrente, pero hay que recordar que tanto la dosis del opioide de acción corta como las del opioide de acción larga deben sumarse para determinar la dosis diaria total de los equivalentes de morfina. Se puede considerar el examen por un especialista en dolor cuando la dosis equianalgésica de morfina supere los 50-90 mg/día. No se han establecido las ventajas de las dosis superiores a 100 mg/día y los datos más recientes revelan un incremento considerable de la morbilidad y de la mortalidad al superarla[22].

Tipos de receptores opioides

Los trabajos preliminares de varios investigadores permitieron proponer tres tipos de receptores opioides: mu, kappa y sigma[23,24]. Estudios posteriores de otro grupo llevaron a identificar el receptor opioide delta[25]. A excepción del receptor sigma, todos los receptores opioides son responsables de la analgesia inducida por los fármacos opioides. La acción de los receptores opioides está mediada por una proteína G, que induce una cadena bioquímica que habitualmente inhibe la activación de las neuronas[26]. La activación persistente de los receptores acoplados a la proteína G suele ocasionar que el efecto se vaya perdiendo progresivamente: es el fenómeno conocido como *tolerancia* (v. más adelante).

Distribución de los receptores opioides y mecanismos de la analgesia inducida por los fármacos opioides

Los sitios principales de acción de los opioides están localizados, según se cree, en el encéfalo y la médula espinal; sin embargo, a veces, intervienen mecanismos periféricos. Las respuestas de un paciente concreto varían mucho con los diferentes agonistas de los receptores opioides mu (MOR). Si se detectan problemas con un fármaco concreto, debe probarse con otro. Los mecanismos que subyacen en las variaciones de la respuesta individual a los agonistas de los MOR no se conocen bien, pero probablemente se deben a polimorfismos de los MOR.

El encéfalo contiene numerosos sitios con MOR. Parece que la activación de los receptores ubicados en la sustancia gris periacueductal mesencefálica[27] es la causa principal de la analgesia inducida por los fármacos opioides. Los agonistas de los MOR bloquean la liberación del transmisor inhibidor ácido γ-aminobutírico[28] desde los sistemas de la sustancia gris periacueductal (GPA), con actividad tónica, que regulan la actividad de las proyecciones que se dirigen desde la GPA hasta el bulbo raquídeo. De esta manera, aumentan las eferencias de la GPA hacia el bulbo, activando las proyecciones bulboespinales y fomentando la liberación de noradrenalina o de serotonina por el asta dorsal de la médula. Esta liberación atenúa la excitabilidad del asta dorsal y causa analgesia. La activación de la GPA también aumenta la excitabilidad del rafe dorsal y del locus cerúleo, desde donde se originan proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas ascendentes hacia el prosencéfalo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

límbico, lo que provoca los efectos euforizantes que se experimentan, en ocasiones, con los agonistas de los MOR sistémicos[29].

En la médula espinal, los agonistas de los MOR se limitan, en gran parte, a actuar sobre la sustancia gelatinosa del asta dorsal superficial, región en la que terminan pequeñas aferencias sensoriales de umbral alto. La mayoría de estos receptores opioides se localizan en zonas pre y postsinápticas de las fibras C aferentes pequeñas primarias peptidérgicas. La activación presináptica de los MOR impide la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje, lo que evita a su vez la liberación de transmisores. La activación postsináptica de los MOR aumenta la conductancia del potasio, causando hiperpolarización y disminuyendo la excitación inducida por la liberación presináptica del glutamato[30]. La capacidad de los opioides espinales para reducir tanto la liberación de neurotransmisores excitadores de las fibras C presinápticas como la excitabilidad de las neuronas postsinápticas del asta dorsal posiblemente explique los intensos efectos selectivos del procesamiento nociceptivo medular. Existen abundantes publicaciones que indican que diversos opioides pueden inducir una intensa analgesia cuando se liberan en la médula humana por vía intratecal o epidural[30].

La administración sistémica de opioides reduce el dolor nociceptivo por medio de un mecanismo central ubicado en el encéfalo y la médula espinal, como ya se ha descrito antes, mientras que su aplicación periférica carece de efecto. Sin embargo, en estados inflamatorios, los cuales provocan una respuesta dolorosa exagerada (hiperalgesia), la aplicación periférica de opioides reduce la hiperalgesia. Se cree que esta acción está mediada por los receptores opioides de las terminaciones periféricas de las pequeñas aferencias primarias que se activan en los estados de inflamación. Se ignora si estos efectos son propios de la terminación aferente o de las células inflamatorias que liberan productos que sensibilizan la terminación nerviosa[31].

Tolerancia

Una dosis determinada de un opioide ejerce un efecto menor con el paso del tiempo y se necesita una dosis mayor para obtener la misma respuesta fisiológica. La tolerancia a los diferentes efectos de los opioides se desarrolla a velocidades distintas. Por ejemplo, la tolerancia a la sedación y a las náuseas se produce antes que la tolerancia analgésica. La diferencia entre la tolerancia analgésica frente a la tolerancia respiratoria puede explicar por qué un paciente puede sufrir una sobredosis accidental a pesar de no modificar la dosis diaria de opioides. A algunos efectos no se desarrolla nunca tolerancia, como sucede con el estreñimiento.

El mecanismo de tolerancia a los opioides se sigue debatiendo. La tolerancia aparente a los opioides podría ser una indicación de la progresión de la enfermedad, con el incremento consiguiente a la intensidad del dolor; esto es lo primero que debe descartarse antes de presuponer una tolerancia verdadera. Son muchos los mecanismos celulares causantes de tolerancia. En primer lugar, la exposición prolongada a los opioides puede motivar el internamiento de los receptores, así como su desfosforilación y desensibilización. En segundo lugar, la exposición a dosis altas de opioides puede incrementar el adenosina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular y activar las vías bulboespinales y la fosforilación de los receptores de glutamato, induciendo así un estado excitatorio (hiperalgesia inducida por los opioides)[32,33]. Existe una tolerancia cruzada incompleta entre los distintos opioides y, cuando se desarrolla tolerancia a un opioide, el cambio a otro opioide puede causar un incremento de los efectos.

Dependencia física

La dependencia física no significa adicción (y no se deben utilizar estos términos como sinónimos). La dependencia física es un efecto farmacológico característico de una serie de fármacos diferentes. La dependencia física se define como la aparición de un síndrome de abstinencia (reacción a la retirada del medicamento) tras la interrupción brusca de ese medicamento, la reducción sustancial de su dosis o la administración de un antagonista. En general, se admite que, con el uso regular de los opioides, la dependencia física dura tan solo unos días.

TABLA 71.4 Herramienta de evaluación del riesgo de los opioides

	Hombres	Mujeres
Antecedentes familiares (padres y hermanos):		
Alcoholismo	3	1
Consumo de drogas ilegales	3	2
Abuso de medicamentos sujetos a prescripción médica	4	4
Antecedentes personales:		
Alcoholismo	3	3
Consumo de drogas ilegales	4	4
Abuso de medicamentos sujetos a prescripción médica	5	5
Salud mental:		
Diagnóstico de TDA, TOC, trastorno bipolar, esquizofrenia	2	2
Diagnóstico de depresión	1	1
Otros:		
Edad comprendida entre 16 y 45 años	1	1
Antecedentes de abuso sexual antes de la adolescencia	0	3

Total
0-3 Riesgo bajo: probabilidad de presentar conductas problemáticas del 6%
4-7 Riesgo moderado: probabilidad de presentar conductas problemáticas del 28%
≥8 Riesgo alto: probabilidad de presentar conductas problemáticas >90%

TDA, trastorno por déficit de atención; *TOC,* trastorno obsesivo-compulsivo.

Adaptado de Webster LR, Webster RM: Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 6:432-442, 2005.

La privación de opioides se manifiesta por actividades somatomotoras y neurovegetativas importantes (reflejadas en forma de agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, dilatación pupilar y liberación de prácticamente todas las hormonas hipofisarias y medulosuprarrenales) y por síntomas afectivos (disforia, ansiedad y depresión)[34]. La abstinencia del opioide se puede minimizar reduciendo lentamente la dosis. Estos fenómenos se consideran extraordinariamente aversivos y explican por qué quienes reciben opioides toman todas las medidas posibles para evitar el estado de abstinencia. Al principio, los drogadictos se ven impulsados a consumir dosis repetidas de opioides por sus efectos euforizantes. Sin embargo, con el tiempo, la euforia va disminuyendo y el drogadicto continúa utilizando los opioides para evitar la abstinencia.

Adicción

La identificación de la enfermedad adictiva es fundamental para el tratamiento clínico seguro y eficaz del dolor de las personas con trastornos de esta naturaleza. La enfermedad adictiva afecta al 10% de la población general y es probable que su prevalencia aumente entre las subpoblaciones de pacientes con dolor. La adicción activa es una contraindicación para el uso de opioides; los antecedentes de adicción suponen una contraindicación relativa, pero los opioides se pueden utilizar correctamente con una vigilancia adecuada. Persiste un malentendido entre los profesionales de la salud, las autoridades sanitarias y la población general en torno a la naturaleza y a las manifestaciones

TABLA 71.5 Interacciones de los opioides

El tramadol, la oxicodona, la hidrocodona y la codeína se convierten en metabolitos activos por la CYP2D6
Los fármacos que inhiben esta enzima reducen los efectos de los opioides: fluoxetina, paroxetina, quinidina, duloxetina, terbinafina, amiodarona, sertralina y otros

La metadona y el fentanilo se metabolizan por la CYP3A4
Los fármacos que inhiben esta enzima aumentan los efectos de los opioides: varios antirretrovirales, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, telitromicina, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, zumo de pomelo, verapamilo, cimetidina y otros

La morfina, la hidromorfona y la oximorfona no se metabolizan de manera importante por las isoenzimas de CYP450

Tomado de Daniell H: Inhibition of opioid analgesia by selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Oncol* 20:2409, 2002; U.S. Food and Drug Administration.

de la adicción que podría explicar el infratratamiento del dolor y la estigmatización de los pacientes que consumen opioides para controlar un dolor.

La evaluación de la adicción en un paciente a quien se le prescriban opioides de forma prolongada para controlar el dolor suele plantear problemas. El riesgo de adicción y el uso inadecuado de opioides se pueden evaluar con cuestionarios homologados (tabla 71.4)[19], pero, en caso de incertidumbre de un consumo inadecuado o de un posible abuso, hay que plantear la remisión del paciente a un especialista en adicciones. A pesar de que el concepto de adicción abarca los síntomas de dependencia física y de tolerancia, la dependencia física o la tolerancia aisladas no significan adicción. La dependencia física y la tolerancia son previsibles en un paciente con dolor crónico que consume opioides de forma prolongada, pero no así los cambios conductuales maladaptativos asociados a la adicción[35,36].

La adicción es un patrón conductual que se caracteriza por el uso compulsivo de un medicamento o droga y el ansia incontrolada por adquirirlo y consumirlo a pesar de los posibles daños que acarrea[34,37]. El tratamiento insuficiente de los pacientes con un dolor continuo (p. ej., con una pauta «a demanda», con fármacos de potencia insuficiente o usando intervalos posológicos demasiado largos) puede ocasionar síntomas conductuales que simulen los de la dependencia psíquica y se confundan con una adicción, lo que se conoce como *pseudoadicción*. En una pseudoadicción, los comportamientos problemáticos desaparecen cuando el dolor se alivia de forma satisfactoria. Sin embargo, los comportamientos asociados a la adicción verdadera también pueden remitir incrementando la dosis. Así pues, no siempre resulta fácil distinguir la pseudoadicción de la adicción verdadera; para ello se precisan una evaluación y un tratamiento minuciosos (v. tabla 71.4)[38].

Farmacología de los opioides

Morfina

La morfina es la referencia con la que se comparan todos los demás opioides. La morfina se puede administrar por las vías oral, rectal, subcutánea, intravenosa, intramuscular y raquídea. La biodisponibilidad de la morfina por vía oral se aproxima al 25% (intervalo del 10-40%). Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen entre 0,5 y 1 h después de la ingestión, y la semivida es de alrededor de 3-4 h. Para incrementar el intervalo posológico de la morfina administrada por vía oral, se han desarrollado diversas preparaciones de liberación sostenida y controlada (tabla 71.5). La unión media de la morfina a las proteínas es, aproximadamente, del 35%, pero aumenta con la disfunción hepática y renal. Debido a su hidrofilia, la morfina penetra escasamente en el sistema nervioso central (SNC) y se acumula poco en los tejidos tras su administración repetida. Se metaboliza, sobre todo, en el hígado en dos metabolitos principales: 3-glucurónido de morfina (M3G) y 6-glucurónido de morfina (M6G). El M3G es el metabolito principal y posee propiedades excitadoras potentes del SNC. Dada su polaridad, penetra poco en el SNC; sin embargo, las concentraciones plasmáticas del M3G pueden elevarse lo suficiente en la insuficiencia renal para que este metabolito llegue al SNC, causando excitación. El M6G es un potente agonista de los MOR, pero, debido a su gran polaridad, penetra poco en el SNC. Sin embargo, como ocurre con el M3G, el M6G se puede acumular en la insuficiencia renal, observándose efectos opioides exagerados. Solo el 10% de la morfina no metabolizada se excreta por los riñones, mientras que el 90% se excreta por los riñones como glucurónido de morfina (70-80%) y conjugados de normorfina (5-10%)[39].

Metadona

La metadona es un agonista de los MOR de acción larga con una potencia similar a la de la morfina, pero con dos grandes diferencias[28]. Tiene una semivida larga y una gran biodisponibilidad por vía oral. Las vías de administración son oral e intravenosa, pero la más frecuente, sin duda, es la oral. La vía intravenosa se ha utilizado para administrar una dosis única de carga para el control postoperatorio del dolor. Debido a su aclaramiento hepático reducido y, en consecuencia, a su escaso efecto de primer paso, la biodisponibilidad oral es, aproximadamente, del 80%. La metadona posee una liposolubilidad mayor que la morfina, por lo que penetra más deprisa en el SNC e induce antes los efectos; sin embargo, su liposolubilidad hace que aumente el volumen de distribución y se acorte la duración de los efectos de la dosis inicial. El aclaramiento hepático reducido explica su acumulación, la mayor duración de los efectos y la posibilidad de sobredosis si se administra de manera repetida.

Debido a la prolongada semivida de la metadona (media de 15-30 h, aunque el intervalo en las publicaciones oscila entre 8 y 59 h) y a la acumulación del fármaco a lo largo de varios días, la metadona debe administrarse con cautela y el ajuste posológico se debe efectuar a intervalos largos (5-7 días). Se han descrito muertes por el uso de metadona para combatir un dolor crónico y, en noviembre de 2006, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. emitió una advertencia especial, de «recuadro negro», en el prospecto y envase, sobre la metadona. Aunque los detalles no están del todo claros, muchas de estas muertes pueden deberse al cambio del tratamiento con otros opioides por metadona. La metadona se ha asociado a una prolongación del intervalo QRS que podría ocasionar muerte cardiaca súbita. Si no se está familiarizado con el uso de la metadona, es aconsejable consultar con un especialista en dolor, sobre todo si se plantea prescribirla a una dosis mayor (20-30 mg/día)[40,41].

El isómero L de la metadona posee actividad opioide, mientras que el isómero D es un opioide débil o inactivo. De acuerdo con los datos disponibles, la D-metadona posee un efecto antinociceptivo por su actividad antagonista de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), lo que convierte a la metadona en una opción interesante para combatir el dolor neuropático[42].

La metadona se metaboliza, sobre todo, por la CYP3A4, de forma secundaria por la CYP2D6 y, en menor medida, por la CYP1A2 y otras enzimas que se están examinando. La CYP3A4, la enzima metabólica más abundante del cuerpo, muestra una variabilidad interindividual de hasta 30 veces en cuanto a su presencia y actividad hepática. Además, los fármacos que inhiben esta enzima (varios antirretrovirales, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, telitromicina, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, zumo de pomelo, verapamilo, cimetidina y otros) aumentan los efectos de la metadona, causando posiblemente una sobredosis. Esta enzima también se encuentra en el tubo digestivo, de manera que el metabolismo de la metadona comienza de hecho antes de que el fármaco pase al aparato circulatorio. La cantidad de esta enzima presente en el intestino puede oscilar hasta en 11 veces, lo que explicaría, en parte, la degradación variable de la metadona[43].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En virtud de su semivida larga, la metadona ha sido muy utilizada para combatir la dependencia y la abstinencia de opioides. El uso de la metadona para tratar la adicción requiere una licencia específica por parte de hospitales y médicos. Sin embargo, la metadona se puede emplear para tratar el dolor con una licencia médica normal de la Drug Enforcement Administration[44].

Fentanilo

El fentanilo es un opioide potente con una liposolubilidad elevadísima, lo que explica su inicio rápido, la breve duración de sus efectos, su alta unión a las proteínas (80%) y su elevado volumen de distribución. Este gran volumen de distribución justifica la breve duración de los efectos, dado el alto gradiente entre la concentración plasmática y la adiposa y muscular. Sin embargo, con una administración repetida, la duración de los efectos aumenta conforme se van saturando los depósitos de fentanilo en los tejidos adiposo y muscular. Aunque la semivida analgésica es, aproximadamente, de 1-2 h, la semivida terminal es de unas 3-4 h[45].

El fentanilo se administra por las vías transdérmica, transmucosa, intravenosa y raquídea. La administración subcutánea se usa también en pacientes con cáncer terminal. El fentanilo es ideal para la administración transdérmica y transmucosa por su elevada potencia y liposolubilidad. En el mercado se comercializan dos parches transdérmicos de fentanilo: reservorio y matriz. Se puede acceder al parche con reservorio y extraer el fentanilo, mientras que el parche con matriz lleva un precinto inviolable. Cada sistema libera fentanilo a lo largo de 72 h; sin embargo, algunos pacientes agotan el parche en 48 h, lo que exige un recambio más frecuente. Esta variabilidad puede deberse a la transpiración cutánea, los depósitos adiposos, la temperatura de la piel y la masa muscular. Tras su aplicación, la piel actúa de depósito y los niveles sistémicos se elevan durante las 12-24 h siguientes, para permanecer estables hasta las 72 h. La concentración máxima aparece alrededor de las 27-36 h (parche de 25 µg, 27 h; parche de 100 µg, 36 h). El estado de equilibrio se alcanza después de varias aplicaciones. Cuando se retira el sistema, las concentraciones plasmáticas descienden el 50% a lo largo de 17 h[46].

En estos momentos se comercializan tres productos para administración transmucosa. La formulación «oralet» de fentanilo contiene fentanilo sobre una base de almidón alimentario, azúcar de confitería (2 g, frente a los 30 g de una barrita Snickers®), pegamento comestible, ácido cítrico y aroma artificial a bayas. El «oralet» se coloca entre la encía y la mejilla del paciente, y se deja que se disuelva a lo largo de 15 min, con una biodisponibilidad aproximada del 50%. El efecto comienza rápidamente y alcanza el máximo, aproximadamente, a los 35 min. Los comprimidos de fentanilo para chupar se basan en un sistema «oravescente» que genera una reacción liberadora de dióxido de carbono cuando el comprimido entra en contacto con la saliva. Los cambios transitorios del pH que acompañan a la reacción optimizan la disolución (con un pH más bajo) del fentanilo por la mucosa vestibular. Los efectos comienzan pronto y alcanzan un máximo aproximadamente a los 25 min. El sistema de liberación de fentanilo Bio-Erodible Muco Adhesive se compone de películas poliméricas hidrosolubles. Este sistema consta de una capa bioadhesiva unida a otra inactiva. El principio activo, el citrato de fentanilo, se incorpora a la capa bioadhesiva, la cual se adhiere a la mucosa vestibular húmeda. La cantidad de fentanilo liberada por vía transmucosa es proporcional a la superficie de la película. Se cree que la capa inactiva aísla la capa bioadhesiva de la saliva y optimiza la liberación de fentanilo a través de la mucosa vestibular, incrementando su biodisponibilidad (71%). Los efectos comienzan rápido y alcanzan su máximo algo más tarde (60 min), comparado con los demás sistemas de administración transmucosa; no obstante, es posible que su duración sea mayor. La masticación y la deglución de cualquier producto transmucoso de fentanilo reducen su biodisponibilidad y su efecto máximo, ya que el fentanilo deglutido se absorbe mal por el tubo digestivo[47]. El programa REMS vigente recomienda utilizar opioides ultrarrápidos para el dolor asociado al cáncer o en contextos de cuidados paliativos (fda.gov/drugs/information-drug-class/transmucosal-immediate-release-fentanyl-tirf-medicines).

El fentanilo se metaboliza, sobre todo, por la CYP3A4 hacia el metabolito inactivo norfentanilo; por eso, los fármacos que inhiben esta enzima aumentan el efecto farmacológico (v. antes en la sección «Metadona»). Los productos de fentanilo se deben administrar únicamente a pacientes con tolerancia opiácea (>60 mg/día de equivalente de morfina por vía oral), debido al riesgo de depresión respiratoria grave.

Oxicodona y oximorfona

La oxicodona se administra por vía oral o rectal. Su biodisponibilidad oral es del 60% y la unión a las proteínas alcanza el 45%. El comienzo y la duración de los efectos se parecen a los de la morfina. La oxicodona se metaboliza por la enzima CYP3A4, sobre todo hacia noroxicodona, con una potencia cercana al 25% del compuesto precursor, pero también con efectos neuroexcitadores. Entre los metabolitos menores se encuentran la oximorfona, más potente que la oxicodona y con una semivida más larga, y la noroximorfona, que carece de propiedades analgésicas[48].

La oxicodona se presenta en solución o en comprimidos de liberación inmediata y como preparados de liberación controlada. La preparación de liberación controlada libera de manera inmediata hasta el 40% del contenido y posteriormente el resto de forma sostenida a lo largo de 12 h. El efecto de liberación inmediata consigue un efecto rápido, que se sigue de una actividad sostenida. Esto puede ser una desventaja, ya que el paciente puede pensar que el efecto dura poco tiempo una vez que disminuye la concentración plasmática máxima alta causada por la liberación inmediata inicial.

La oximorfona es un metabolito de la oxicodona y se administra por las vías oral y rectal. Tanto la biodisponibilidad como la unión a las proteínas son bajas (10%), pero tiene una semivida terminal larga (de 10 a 12 h). Casi toda la oximorfona se metaboliza a 3-glucurónido de oximorfona, un metabolito inactivo. La oximorfona se comercializa en preparaciones de liberación inmediata o sostenida[49].

Hidromorfona

La hidromorfona se administra por las vías oral, intravenosa, intramuscular y subcutánea. La biodisponibilidad oral es reducida (del 25 al 50%) y la unión a las proteínas es menor del 20%. La cinética se parece mucho a la de la morfina. La hidromorfona presenta un importante efecto de primer paso y el 95% se metaboliza a 3-glucurónido de hidromorfona inactivo. La FDA ha autorizado una preparación de hidromorfona de liberación a lo largo de 24 h. Esta preparación en forma de pastilla se basa en un sistema osmótico, impulsado por un émbolo, que libera hidromorfona de forma lenta a lo largo de 24 h[50].

Petidina

La petidina se puede administrar por las vías oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea y raquídea. El uso de la petidina ha disminuido con el paso del tiempo por sus efectos secundarios y por los riesgos asociados al compuesto precursor y a los metabolitos (v. más adelante). La biodisponibilidad oral se aproxima al 50% y la unión a las proteínas al 60%; las concentraciones plasmáticas máximas suelen alcanzarse al cabo de 1-2 h. El comienzo y la duración de los efectos se parecen a los de la morfina. Las dosis altas de petidina, si se repiten a intervalos cortos, pueden producir un síndrome excitador caracterizado por alucinaciones, temblores, fasciculaciones musculares, dilatación pupilar, reflejos hiperactivos y convulsiones. Estos síntomas excitadores se deben a la acumulación del metabolito, norpetidina, que posee una semivida de 15-20 h, en comparación con las 3 h de la petidina. Dado que la norpetidina es eliminada por los riñones y el hígado, la probabilidad de toxicidad aumenta cuando disminuyen la función renal o hepática. Debido a ello, no se recomienda administrar petidina para tratar el dolor crónico, ya que puede producirse una toxicidad con los

metabolitos. No debe administrarse durante más de 48 h ni en dosis superiores a 600 mg/día[51,52].

La administración de petidina a los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)[53] se sigue a veces de reacciones graves. Se observan básicamente dos tipos de interacciones. La más importante es la reacción excitadora («síndrome serotoninérgico»). Esta reacción puede deberse a la capacidad de la petidina de bloquear la recaptación neuronal de serotonina, con la consiguiente hiperactividad serotoninérgica. El otro tipo de interacción, la potenciación de los efectos opioides debida a la inhibición de las CYP hepáticas, se presenta también entre pacientes que toman IMAO y obliga a reducir la dosis del opioide.

Hidrocodona

La hidrocodona es un agonista débil de los MOR que solo se administra por vía oral y suele prescribirse en formulación con paracetamol. Se reclasificó como opioide de categoría II en 2014 debido a la elevada tasa de abuso, a las numerosas sobredosis y a la toxicidad involuntaria del paracetamol en EE. UU. La FDA aprobó un preparado de hidrocodona de acción prolongada que no contiene paracetamol. Su aprobación fue controvertida y se ignora su utilización correcta en la práctica clínica. La biodisponibilidad oral de la hidrocodona se aproxima al 25% y la forma de liberación rápida se une poco a las proteínas. Se metaboliza a hidromorfona, pero su actividad analgésica no depende de dicho metabolismo. No obstante, los metabolizadores rápidos pueden experimentar antes los efectos debido a la producción de hidromorfona. El comienzo y la duración de los efectos se parecen a los de la morfina.

Codeína

La codeína posee una afinidad extraordinariamente baja por los MOR y el efecto analgésico de la codeína se debe a su conversión en morfina. La biodisponibilidad oral se aproxima al 60% y se une poco a las proteínas. El comienzo y la duración de sus efectos se parecen a los de la morfina. Se administra por vía oral.

La conversión de codeína en morfina está mediada por la CYP2D6. Los polimorfismos genéticos bien conocidos de la CYP2D6 impiden que la codeína se transforme en morfina y condicionan que la codeína no resulte eficaz como analgésico para el 10% de la población blanca. Existen otros polimorfismos que incrementan el metabolismo y, en consecuencia, la sensibilidad a los efectos de la codeína[54]. La variación de la eficiencia metabólica es manifiesta entre los grupos étnicos; por ejemplo, los chinos producen menos morfina a partir de la codeína que los blancos y son menos sensibles a los efectos de la morfina[55].

Tramadol

El tramadol es un análogo sintético de la codeína con un mecanismo de acción doble. La analgesia se debe a su agonismo débil del MOR y a la inhibición de la captación de noradrenalina y serotonina.

La biodisponibilidad del tramadol tras una dosis oral única es del 68% y se une a las proteínas, aproximadamente, en el 20%. Su afinidad por los receptores opioides es igual a la de la morfina. Sin embargo, el metabolito *O*-desmetilado principal del tramadol tiene una potencia 2-4 veces mayor que el fármaco precursor y es responsable de parte del efecto analgésico. El tramadol se suministra en una mezcla racémica, más eficaz que cualquiera de los enantiómeros. El enantiómero (+) se une al receptor e inhibe la captación de serotonina. El enantiómero (−) inhibe la captación de noradrenalina y estimula los receptores adrenérgicos α_2[56]. Este compuesto sufre metabolización hepática y excreción renal; la semivida de eliminación del tramadol es de 6 h y la del metabolito activo es de 7,5 h. La analgesia empieza en la primera hora de la toma oral y alcanza un máximo a las 2-3 h. La analgesia dura unas 6 h. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg, debido a los riesgos de convulsiones y de síndrome serotoninérgico. El tramadol también se comercializa en una preparación de liberación prolongada de 24 h.

Se han descrito casos de dependencia física y de abuso de tramadol. Aunque el potencial de abuso se desconoce, los pacientes con una historia de adicción deberían evitar el tramadol. Dado su efecto inhibidor de la captación de serotonina, no debe administrarse a los pacientes que toman IMAO y triptanos. Se han descrito convulsiones con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC) y neurolépticos[56].

Tapentadol

El tapentadol es un opioide eficaz con un mecanismo de acción doble, parecido al del tramadol. Es un antagonista potente de los MOR e inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Debido a su metabolismo de primer paso, su biodisponibilidad es reducida (32%) y se une poco a las proteínas (20%). Los metabolitos del tapentadol carecen de actividad. La semivida se aproxima a 4 h.

Al igual que el tramadol, el tapentadol está contraindicado si el paciente toma IMAO, triptanos, ISRS, IRSN, ATC y neurolépticos, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. No parece que este fármaco conlleve riesgo de convulsiones, como ocurre con el tramadol. El tapentadol se comercializa en este momento como fármaco de liberación inmediata para administración oral; sin embargo, se está desarrollando una preparación de liberación sostenida (fig. 71.1).

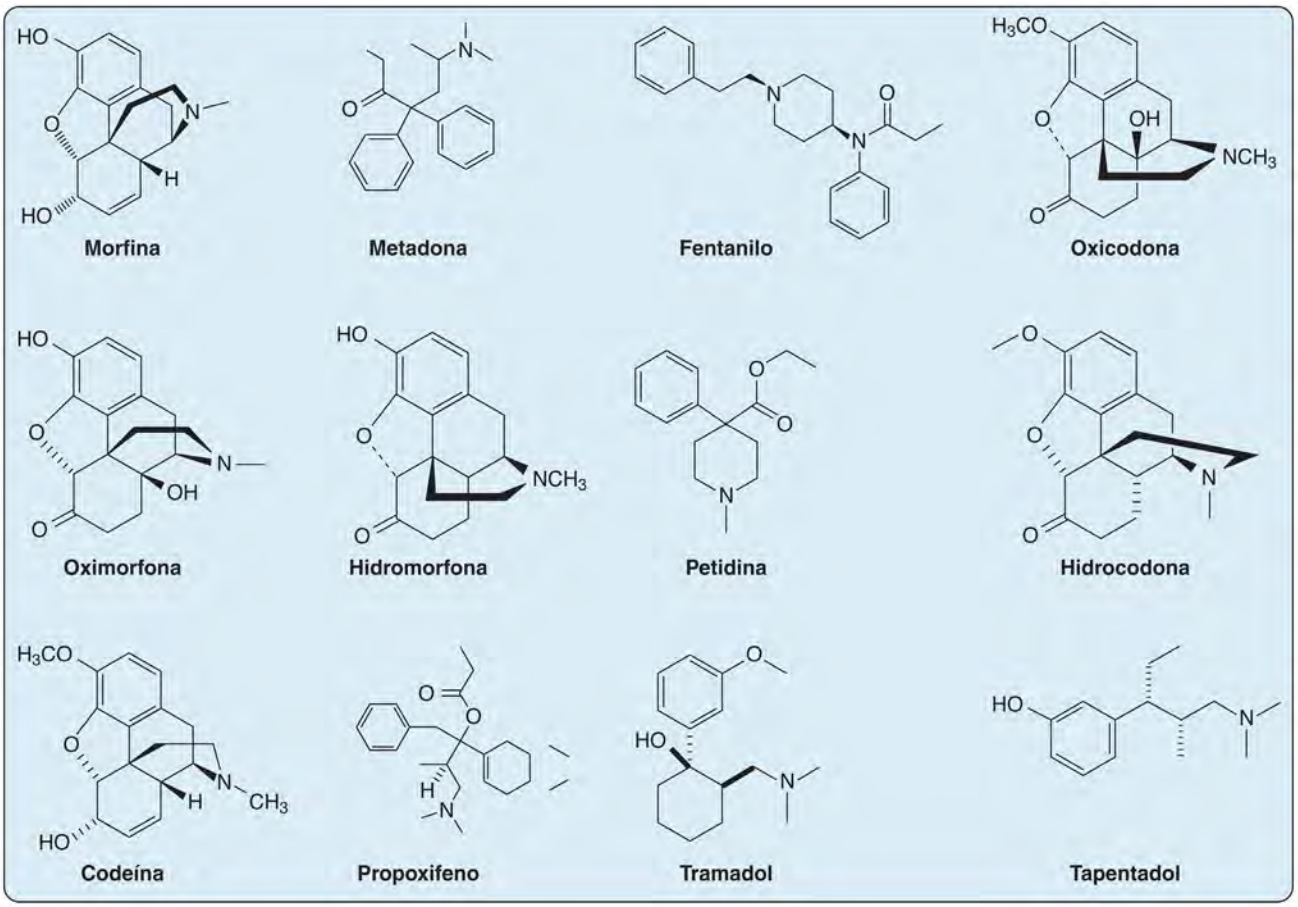
Toxicidad

Respiración

Aunque los efectos de los opioides sobre la respiración están demostrados, la depresión respiratoria con repercusión clínica rara vez sucede con las dosis analgésicas habituales si no existe una enfermedad asociada ni se están administrando sedantes al mismo tiempo. Además, el efecto depresor respiratorio de los opioides disminuye de forma considerable con su uso continuado debido al desarrollo de tolerancia. Hay que subrayar, no obstante, que la depresión respiratoria constituye la causa principal de morbilidad secundaria al tratamiento con opioides[57]. La muerte de un ser humano por intoxicación opioidea casi siempre es consecuencia de una parada o de una obstrucción respiratoria[58]. Por ejemplo, la FDA comunicó a los profesionales de la salud en noviembre de 2006 notificaciones de fallecimientos y de efectos adversos potencialmente mortales, como depresión respiratoria y arritmias cardiacas, en pacientes tratados con metadona (FDA ALERT [11/2006]: Death, narcotic overdose, and serious cardiac arrhythmias, cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm61e0703a1.pdf). Al parecer, la metadona era responsable de cerca de una tercera parte de todas las muertes relacionadas con opioides prescritos por médicos y sobrepasaba con creces las asociadas a la hidrocodona y la oxicodona, a pesar de prescribirse 10 veces menos. Por este motivo, se han revisado las tablas de conversión de la metadona.

A dosis terapéuticas, los opioides deprimen todos los parámetros de la respiración (frecuencia, volumen minuto e intercambio con el volumen corriente). Las dosis altas pueden causar una respiración irregular y agónica[48]. Una serie de factores aumentan el riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides, incluso a dosis terapéuticas. Estos factores incluyen[28] 1) la administración concomitante de sedantes, como alcohol, benzodiazepinas y tranquilizantes; 2) apnea del sueño obstructiva y central; 3) extremos de edad (recién nacidos y personas mayores); 4) comorbilidad del tipo de enfermedad pulmonar o renal, y[28] eliminación de los estímulos dolorosos. El dolor actúa como estimulante respiratorio, y si desaparece (p. ej., bloqueo neurolítico de un dolor oncológico intenso), disminuye el estímulo para la ventilación pulmonar y se produce depresión respiratoria. El «vaciado rápido» es la liberación rápida e involuntaria del opioide desde un medicamento de liberación controlada. Puede ocurrir después de la ingestión del alcohol y se cree que es una de las causas de sobredosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 71.1** Estructuras de los opioides.

Sedación

Los opioides producen somnolencia y alteración cognitiva, que pueden aumentar la depresión respiratoria. En general, estos efectos aparecen después de iniciar el tratamiento o cuando se incrementa la dosis y suelen remitir con un uso continuado. Si la sedación no desaparece, hay que investigar otras causas, como el uso concomitante de otros sedantes o la presencia de apnea del sueño. En ausencia de estas variables, la rotación de opioides reduce la sedación[59].

Efecto neuroendocrino

La liberación de hormonas y de factores hipofisarios sigue una regulación compleja por los receptores opioides del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Los opioides bloquean la liberación de un gran número de hormonas del HHS, como las hormonas sexuales, la prolactina, la oxitocina, la hormona del crecimiento y la hormona antidiurética.

Los opioides inhiben la función suprarrenal masculina, reduciendo la producción de cortisol y de andrógenos suprarrenales. Los opioides disminuyen la liberación de hormona luteinizante y foliculoestimulante en las mujeres. En ambos sexos, el tratamiento prolongado con opioides puede ocasionar endocrinopatías, como el hipogonadismo hipogonadotrópico, que disminuye la libido; algunas mujeres pueden desarrollar irregularidades menstruales. Estas alteraciones revierten al retirar el opioide. Se cree que los mecanismos de los efectos neuroendocrinos son consecuencia directa de una acción hipofisaria y de un efecto indirecto sobre el hipotálamo tras el bloqueo de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas y de la hormona liberadora de corticotropina. La secreción de tirotropina apenas se ve afectada.

Los opioides inhiben la liberación de dopamina por las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arqueado. La liberación de prolactina por las células lactótropas de la adenohipófisis está sujeta al control inhibidor de la dopamina; por tanto, el descenso de la dopamina inducido por los opioides aumenta la prolactina plasmática. La prolactina contrarresta los efectos de la dopamina, que es responsable de la excitación sexual; los niveles elevados de prolactina pueden causar impotencia y pérdida de la libido. El uso prolongado de opioides aumenta la hormona del crecimiento al inhibir la liberación de somatostatina; esta regula la secreción de la hormona liberadora de hormona del crecimiento[60].

La hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina se sintetizan en el pericarion de las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventriculares y supraóptico del hipotálamo y se liberan desde la neurohipófisis. Los agonistas de los receptores opioides kappa inhiben la liberación de oxitocina y hormona antidiurética (y provocan una diuresis importante). Los agonistas de los MOR tienen un efecto mínimo o tienden a producir efectos antidiuréticos en el ser humano y reducen la secreción de oxitocina[51]. Algunos de estos opioides (es decir, morfina) estimulan la liberación de histamina, causando hipotensión y liberación secundaria de ADH. Los efectos de los opioides o de la liberación de vasopresina y oxitocina podrían reflejar tanto una acción directa sobre la asociación terminal como acciones indirectas sobre las proyecciones dopaminérgicas y noradrenérgicas moduladoras hacia los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo[61,62].

Miosis

La iluminación de la pupila activa un arco reflejo que, a través del circuito local del núcleo de Edinger-Westphal, activa las eferencias

parasimpáticas que atraviesan el ganglio ciliar y se dirigen a la pupila provocando su constricción. Estas eferencias parasimpáticas están reguladas localmente por interneuronas GABAérgicas; se cree que los opioides bloquean la inhibición mediada por estas neuronas GABAérgicas causando miosis[63]. Los agonistas, a dosis altas, producen una miosis intensa y las pupilas en alfiler hacen pensar en una intoxicación por opioides. A pesar de alguna tolerancia al efecto miótico con las dosis terapéuticas de opioides, las concentraciones circulantes elevadas del opioide continúan constriñendo las pupilas.

Mioclonías y convulsiones

Se han descrito mioclonías y convulsiones en pacientes tratados con dosis altas de opioides[64,65]. Asimismo, puede producirse una actividad de tipo comicial con dosis muy altas de opioides. Las dosis más bajas de petidina también inducen convulsiones debido al metabolito norpetidina, que reduce el umbral comicial. Las mioclonías y la actividad comicial se deben, al parecer, a la inhibición del ácido γ-aminobutírico (GABA) en las neuronas inhibitorias de las células piramidales del hipocampo y de las células del asta dorsal[66]. Además, los opioides ejercen un efecto estimulador directo por la interacción con receptores de carácter inhibidor y estimulador acoplados a proteínas G[67]. Se ha sugerido que, aparte del metabolito norpetidina, inductor de convulsiones, el 3-glucurónido de morfina (derivado de la morfina) puede inducir mioclonías y convulsiones a dosis altas[68,69].

Náuseas y vómitos

El tubo digestivo está sometido al control del centro emético del tronco encefálico. Este centro emético es activado por la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQR) del sistema vestibular y por el tubo digestivo. Los opioides activan esta ZGQR, sensibilizan el sistema vestibular y reducen el vaciamiento gástrico, activando así el centro emético[70]. Los fármacos que reducen la actividad de la ZGQR (antidopaminérgicos, antagonistas de los receptores de serotonina y 5-hidroxitriptamina$_3$ [5-HT$_3$]) y la sensibilización vestibular (anticolinérgicos, antihistamínicos) disminuyen las náuseas inducidas por los opioides. Los fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal (p. ej., metoclopramida) también resultan eficaces[71].

Estreñimiento

Se cree que el 40-95% de los enfermos tratados con opioides experimentan estreñimiento y que las alteraciones del hábito intestinal ocurren incluso con la dosificación aguda[72]. Los receptores opioides se encuentran distribuidos de forma densa por las neuronas entéricas situadas entre los plexos mientérico y submucoso, así como sobre una serie de células secretoras[73,74]. La estimulación de los MOR en el intestino reduce las contracciones propulsoras y disminuye las secreciones intestinales[74]. El largo tránsito del contenido intestinal, junto con la disminución de las secreciones, explica la mayor absorción de agua, lo que aumenta la viscosidad del contenido intestinal y produce estreñimiento. Además, aumenta el tono del esfínter anal y disminuye la relajación refleja en respuesta a la distensión rectal. Todos estos efectos se combinan para fomentar el estreñimiento inducido por la morfina[75]. No se observa tolerancia al estreñimiento causado por los opioides.

Espasmo biliar

Los opioides reducen la relajación del esfínter de Oddi, lo que a veces aumenta la presión en el colédoco, produciendo síntomas de cólico biliar. Por eso, el tratamiento del dolor del cólico biliar con opioides puede exacerbar el dolor, en lugar de aliviarlo.

Retención urinaria

Los agonistas de los MOR inhiben el reflejo miccional, aumentan el tono del esfínter externo e inducen relajación vesical, lo que puede motivar retención de orina. Este efecto está mediado por los MOR y por la activación de los receptores opioides delta del encéfalo y de la médula espinal. El resultado es un volumen vesical alto; en ocasiones, se precisa sondaje[76].

Prurito

Todos los agonistas de los MOR pueden causar prurito. Parece que su mecanismo se atribuye a la desinhibición de las neuronas específicas del picor, identificadas en el asta dorsal de la médula[77]. El prurito ocurre cuando las dosis se administran por vía sistémica o raquídea, pero es más común por esta última vía[78]. Suele concentrarse en el tronco y la cara.

Inmunodepresión

Existe controversia acerca del efecto de los opioides sobre la función inmunitaria. Estos fármacos reducen la función inmunitaria a través de un efecto directo sobre las células del sistema inmunitario y a través de un efecto indirecto por la activación de las eferencias simpáticas y la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal[79,80]. La inhibición de la activación del factor κB nuclear, dependiente del óxido nítrico, es uno de los mecanismos propuestos para explicar el efecto inmunodepresor de la morfina sobre los neutrófilos[81]. Otros autores han propuesto que la inducción y la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos también pueden contribuir[82]. El propio dolor es inmunodepresor y, en consecuencia, la disminución del dolor contrarresta y posiblemente compensa los efectos inmunodepresores directos de los opioides. Además, parece que la liberación aguda de opioides causa una inmunodepresión mayor que la liberación prolongada, lo que sugiere una tolerancia a este efecto.

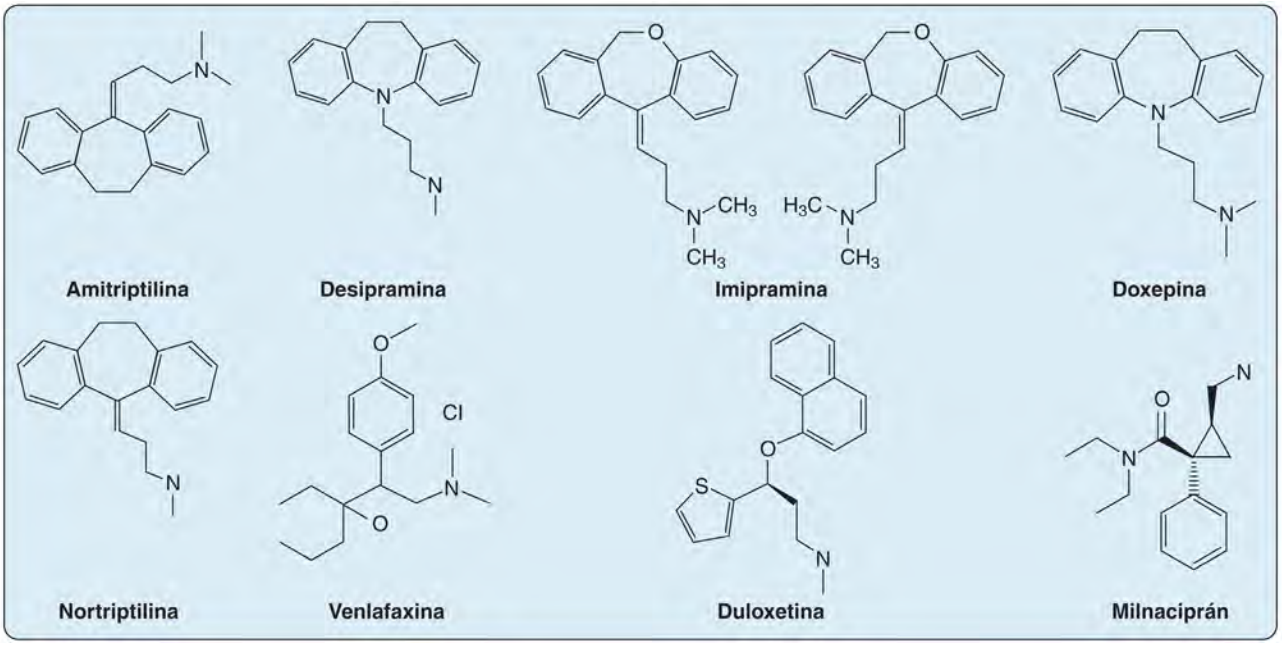
Sudoración

Los opioides ejercen multitud de efectos sobre la termorregulación: las dosis altas causan hipertermia y las bajas, hipotermia[83]. Se ha descrito una sudoración excesiva hasta en el 45% de los enfermos tratados con metadona. Al parecer, el mecanismo se relaciona con la liberación de histamina[84-86].

Antidepresivos

Los antidepresivos se han utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento del dolor crónico. En otras épocas se administraban, sobre todo, para mejorar el estado de ánimo más que para combatir el dolor, dada la coexistencia de ansiedad y depresión. Después de que se comprobara en diferentes estudios que estos fármacos alivian el dolor de los pacientes no deprimidos y de los pacientes deprimidos sin mejorar el estado de ánimo, se constataron las acciones analgésicas independientes de estos fármacos[87,88]. Más aún, el dolor mejora antes y con dosis menores que las requeridas en la depresión, lo que pone de relieve esta eficacia analgésica[89]. Según un metaanálisis reciente de 18 ensayos aleatorizados y controlados con placebo sobre diversos antidepresivos, había una evidencia sólida a favor de la eficacia de los antidepresivos para reducir el dolor, la fatiga y las alteraciones del sueño, y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud[90]. La FDA estadounidense ha aprobado la utilización de la duloxetina, un inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina y noradrenalina para la fibromialgia, la neuropatía periférica diabética y el dolor osteomuscular crónico, así como el IRSN milnaciprán para la fibromialgia. No obstante, no todos los antidepresivos son analgésicos eficaces. Por ejemplo, los ISRS tienen propiedades analgésicas mínimas y, en consecuencia, su utilidad para combatir el dolor crónico es escasa[91]. La trazodona, usada fundamentalmente para el sueño, es otro antidepresivo sin acciones analgésicas. Sin embargo, la trazodona se emplea con frecuencia como ayuda para el sueño por la elevada incidencia de dificultades de la población con dolor crónico para conciliar el sueño[92].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 71.2** Estructuras químicas de los antidepresivos.

El mecanismo fundamental de la acción analgésica de todos los antidepresivos parece que es la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina en la médula espinal y en estructuras superiores. Esta inhibición aumenta la concentración extracelular de estas dos monoaminas, activando las vías inhibitorias descendentes del dolor y, en última instancia, reduciéndolo[93,94]. Se ha propuesto también una acción periférica de los ATC, ya que su aplicación tópica produce analgesia en modelos animales de dolor[93,95]. La investigación actual ha demostrado que la aplicación tópica puede inhibir los receptores NMDA y bloquear los canales de sodio y calcio, y que esta inhibición, sola o combinada, explicaría estas propiedades analgésicas periféricas[93,95-97]. Los ATC bloquean eficazmente los canales de sodio y su proliferación resulta clave en la patogenia del dolor neuropático, de manera que este podría ser uno de los principales lugares de acción de estos fármacos[98,99]. Por último, las ATC potencian los opioides endógenos (fig. 71.2)[100].

Antidepresivos tricíclicos

Los ATC se consideran fármacos de primera línea para tratar el dolor neuropático crónico y la fibromialgia[101,102]. En dos revisiones sistemáticas de 17 ensayos aleatorizados controlados (EAC) con 10 antidepresivos se observó que el número de pacientes que es necesario tratar para combatir el dolor crónico es de 2,5 (tabla 71.6)[103,104]. Todos los ATC poseen una eficacia muy parecida dentro de este grupo.

Los ATC suelen clasificarse como aminas terciarias (amitriptilina, imipramina y doxepina) o secundarias (nortriptilina y desipramina). La nortriptilina y la desipramina se desmetilan en el hígado a partir de la amitriptilina y de la imipramina, respectivamente. Las aminas terciarias tienden a bloquear la recaptación de serotonina más que la de noradrenalina, y las aminas secundarias poseen una mayor selectividad en la inhibición de la captación de noradrenalina.

Se recomienda iniciar el tratamiento con tricíclicos a la dosis más baja posible y ajustarla lentamente. La dosis inicial habitual de amitriptilina, nortriptilina o desipramina es de solo 5-10 mg antes de acostarse. Las dosis pueden incrementarse en la misma cantidad que la dosis inicial aproximadamente cada 7 días (tabla 71.7). Los estudios han mostrado que la analgesia de la amitriptilina mejora en el intervalo de 25-50 mg, pero en algunos estudios se han llegado a necesitar 200 mg. La respuesta suele aparecer al cabo de 3-4 semanas (v. tabla 71.7).

Efectos secundarios

Por desgracia, los efectos secundarios de todos los ATC son comunes y pueden limitar su uso, sobre todo en las personas mayores y en los pacientes con alteración de la función hepática. Las aminas secundarias suelen tener menos efectos secundarios. La sedación es frecuente por los efectos antihistamínicos, pero ayuda si el paciente refiere problemas para dormir. Los efectos secundarios anticolinérgicos, como sequedad de boca, estreñimiento, retención de orina y visión borrosa, también son prevalentes. Los efectos anticolinérgicos y antihistamínicos dependen de la dosis y pueden disminuir con el tiempo; un ajuste lento mejora el cumplimiento. El incremento de peso y la disfunción sexual se describen a menudo. Los efectos secundarios cardiacos comprenden hipotensión ortostática y arritmias. Hay que revisar la historia cardiológica y realizar un electrocardiograma basal si el paciente es mayor de 40 años. Los umbrales comiciales están disminuidos. El riesgo de ideación y comportamiento suicida aumenta entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes de hasta 24 años. Además, si se toma una sobredosis intencionada o accidental, resulta peligrosa y puede ser letal a dosis relativamente bajas. Si se suspende esta medicación, se aconseja reducir cada semana la dosis el 25% para disminuir los efectos secundarios.

IRSN

Los IRSN, venlafaxina, duloxetina y milnaciprán, también han demostrado propiedades analgésicas. En conjunto, son útiles para la neuropatía periférica diabética dolorosa, el dolor neuropático, la fibromialgia y, recientemente, el dolor osteomuscular crónico. La venlafaxina, el primer fármaco de este grupo, es un inhibidor de la recaptación de serotonina a dosis bajas y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina a dosis más altas. Esto significa que

TABLA 71.6 Eficacia analgésica de los antidepresivos

	ANIMALES[a]			SERES HUMANOS[b]	
Antidepresivo	Número de estudios	Resultados positivos		Número de estudios	NNT combinado[c]
ATC	126	Pruebas de dolor agudo Modelos de dolor crónico	81% 95%	23	3,1
ISRS[d]	39	Pruebas de dolor agudo Modelos de dolor crónico	44% 33%	3	6,8
IRSN[e]	10	Pruebas de dolor agudo Modelos de dolor crónico	100% 100%	3	5,5
Otros[f]	7	Pruebas de dolor agudo Modelos de dolor crónico	100% 100%	1	1,6 (bupropión: un estudio)

[a]Datos adaptados de Eschalier A, Ardid D, Dubray C: Tricyclic and other anti-depressants as analgesics. In Sawynok J, Cowan A, editors: *Novel aspects of pain management: opioids and beyond,* New York, 1999, Wiley-Liss, pp 303-310. Completos hasta 2005. Solo el 10% de los animales, aproximadamente, fue tratado usando modelos de dolor crónico.

[b]Tomado de Finnerup N, Otto M, McQuary H, et al.: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal, *Pain* 118:289-305, 2005.

[c]Número de pacientes tratados para mejorar la salud de un paciente (como mínimo, descenso del 50% en la intensidad del dolor).

[d]Por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina y citalopram.

[e]Por ejemplo, venlafaxina, milnaciprán y duloxetina.

[f]Por ejemplo, mirtazapina y bupropión.

ATC, antidepresivos tricíclicos; *IRSN,* inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; *ISRS,* inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; *NNT,* número de pacientes que es necesario tratar.

Tomado de Mico J, Ardid D, Berrocoso E, et al.: Anti-depressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 27:348-354, 2006.

TABLA 71.7 Farmacocinética y posología de los antidepresivos tricíclicos

Fármaco	Amitriptilina	Desipramina[a]	Doxepina	Imipramina	Nortriptilina
Semivida	9-27 h	7-60 h	6-8 h	6-18 h	28-31 h
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Excreción	Orina	Orina	Orina	Orina	Orina
Unión a las proteínas	≥90%	90-92%	80-85%	60-95%	93-95%
Dosis terapéutica/día	10-150 mg	10-150 mg	10-150 mg	10-200 mg	10-150 mg
Administración	Al acostarse o 2 veces/día	Al acostarse o 2 veces/día	Al acostarse o 2-3 veces/día	Al acostarse o 2 veces/día	Al acostarse o 2-3 veces/día
Ajuste	≥7 días/cambio de dosis	≥3 días/cambio de dosis	≥7 días/cambio de dosis	≥7 días/cambio de dosis	≥3 días/cambio de dosis
Efectos sobre el metabolismo					
Sustrato de CYP1A2	Menor	Menor	Menor	Menor	Menor
Sustrato de CYP2C9	Menor				
Sustrato de CYP2C19	Menor		Menor	Mayor	Menor
Sustrato de CYP2D6	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor	Mayor
Sustrato de CYP3A4	Menor		Menor	Menor	Menor
Sustrato de CYP2B6	Menor			Menor	
Inhibe CYP1A2	Débil	Débil		Débil	
Inhibe CYP2A6		Moderado			
Inhibe CYP2B6		Moderado			
Inhibe CYP2C9	Débil				
Inhibe CYP2C19	Débil			Débil	
Inhibe CYP2D6	Débil	Moderado		Moderado	Débil
Inhibe CYP2E1	Débil	Débil		Débil	Débil
Inhibe CYP3A4		Moderado			

[a]Datos tomados de Wolters Kluwer Health: www.uptodate.com. Acceso el 15 de junio de 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 71.8 Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: farmacodinámica

	Venlafaxina[a]	Duloxetina	Milnaciprán
Semivida	5-7 h	8-17 h	6-8 h
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático
Excreción	Orina	Orina, 70% Heces, 20%	Orina
Unión a las proteínas	35%	≥90%	13%
Dosis terapéutica/día	37,5-225 mg	20-60 mg	12,5-200 mg
Administración	2-3 veces	Cada día	Dos veces al día
Ajuste	≥4-7 días/cambio de dosis	≥7 días/cambio de dosis	1-2 días/cambio de dosis
Efectos sobre el metabolismo			
Sustrato de CYP1A2		Mayor	
Sustrato de CYP2C19	Menor		
Sustrato de CYP2C9	Menor		
Sustrato de CYP2D6	Mayor	Mayor	
Sustrato de CYP3A4	Mayor		
Inhibe CYP2B6	Débil		
Inhibe CYP2D6	Débil	Moderado	
Inhibe CYP3A4	Débil		

[a]Datos tomados de Wolters Kluwer Health: www.uptodate.com. Acceso el 15 de junio de 2012.

actúa más como ISRS a dosis bajas y no se transforma en un IRSN hasta que se administran dosis más altas, con las que se observan más efectos secundarios. La venlafaxina demuestra alguna eficacia en la polineuropatía[105], incluida la neuropatía diabética dolorosa[106], y en la fibromialgia, pero todas estas indicaciones están fuera de ficha técnica[107]. La dosis oscila entre 75 y 225 mg/día. El milnaciprán está aprobado para su uso en la fibromialgia en EE. UU., pero no en Europa. En un metaanálisis reciente de cinco ensayos (4.129 pacientes) se comprobó la superioridad de este fármaco sobre el placebo a la hora de tratar la fibromialgia, salvo en las alteraciones del sueño[108]. La dosis varía entre 25 y 200 mg/día. En este mismo artículo se citaban cuatro ensayos sobre duloxetina (1.411 pacientes) que revelaron su superioridad frente al placebo en la fibromialgia, salvo para controlar los síntomas de fatiga[108]. Se ha detectado una mejoría prolongada durante 6 meses en la fibromialgia con dosis diarias únicas de duloxetina de 60 o 120 mg al día. La dosis inicial es de 20-30 mg por la mañana. La duloxetina también está aprobada en EE. UU. para la neuropatía periférica diabética, la fibromialgia y el dolor osteomuscular generalizado. En este trastorno se muestra superior al placebo a dosis de 60-120 mg/día y los pacientes suelen responder en la primera semana[109-111]. Por último, la duloxetina también ha demostrado su eficacia para el dolor osteomuscular crónico, como las molestias de la artrosis y la lumbalgia crónica[112-115].

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de los tres IRSN son náuseas, sequedad de boca y estreñimiento. Los efectos secundarios sexuales suelen ser menores que los de los ISRS. La duloxetina no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática coexistente. El milnaciprán no se aconseja en pacientes con enfermedad renal terminal, pero posee una singularidad: no se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450. Los pacientes con un síndrome serotoninérgico causado por hiperestimulación iatrogénica de los receptores de serotonina centrales y periféricos presentan hiperactividad neuromuscular, hiperactividad neurovegetativa y alteraciones del estado mental. El síndrome puede aparecer de forma brusca y progresar con rapidez si estos fármacos se administran a dosis altas o si se combinan con otros medicamentos que estimulan la serotonina. Estos fármacos también pueden alterar la agregación plaquetaria, sobre todo si se administran junto con ácido acetilsalicílico o AINE. Se han notificado aumentos de la tensión arterial relacionados con la dosis, de manera que hay que vigilar la tensión. Los IRSN llevan un recuadro negro de advertencia en EE. UU. por el mayor riesgo de ideación y comportamientos suicidas entre niños, adolescentes y adultos menores de 25 años. Cuando se retiran estos medicamentos, pueden aparecer síntomas de abstinencia que pueden ser intensos y prolongados, de modo que se necesita un destete lento. Se aconseja reducir la dosis el 25% cada semana para minimizar estos síntomas (tablas 71-8 a 71-10; v. tablas 71-5 a 71-7).

Antiepilépticos

El dolor neuropático (DN) es un dolor crónico desencadenado por lesiones o disfunciones del sistema nervioso y mantenido por una serie de mecanismos. La estimulación excesiva de las vías nociceptivas o la lesión de estas vías altera el equilibrio entre las aferencias «dolorosas» y «no dolorosas», de manera que se experimenta dolor sin estimulación

TABLA 71.9 Posibles interacciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos

Inhibidores de la monoaminooxidasa
Fármacos que inhiben las isoenzimas del citocromo P450
Fármacos que prolongan el intervalo QT
Fármacos con acción sobre el sistema nervioso central
Fármacos antidopaminérgicos
Alcohol
Litio
Hierba de San Juan
Triptófano

TABLA 71.10 Posibles interacciones de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Milnaciprán

Inhibidores de la monoaminooxidasa
Fármacos serotoninérgicos
Triptanos
Fármacos con acción sobre el SNC
Digoxina
Alcohol
Fármacos que interfieren en la hemostasia
Fármacos antidopaminérgicos
Hierba de San Juan
Triptófano

Duloxetina

Inhibidores de la monoaminooxidasa
Fármacos que inhiben las isoenzimas del citocromo P450
Fármacos con acción sobre el SNC
Triptanos
Fármacos serotoninérgicos
Alcohol
Fármacos que interfieren en la hemostasia
Fármacos antidopaminérgicos
Hierba de San Juan
Triptófano

Venlafaxina

Inhibidores de la monoaminooxidasa
Fármacos que inhiben las isoenzimas del citocromo P450
Fármacos con acción sobre el SNC
Triptanos
Fármacos serotoninérgicos
Fármacos que interfieren en la hemostasia
Fármacos antidopaminérgicos
Alcohol
Inhibidores de la proteasa
Hierba de San Juan
Triptófano

SNC, sistema nervioso central.

TABLA 71.11 Mecanismos de acción de los antiepilépticos

	Bloqueo de los canales del sodio	Antagonismo NMDA	Agonismo $GABA_A$
Ácido valproico			X
Carbamazepina	X	X	X
Clonazepam			X
Fenitoína	X		
Gabapentina		X	
Lamotrigina	X	X	
Levetiracetam		X	
Oxcarbazepina	X	X	
Pregabalina		X	
Topiramato	X	X (a través de antagonismo AMPA/kainato)	X

AMPA, ácido amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propiónico; *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *NMDA*, *N*-metil-D-aspartato.

de los nociceptores. Se cree que la actividad periférica y central anómala asociada al dolor neuropático depende de diversos mecanismos celulares y moleculares en diferentes períodos de tiempo[10]. Los antiepilépticos pueden modular muchos de estos mecanismos. En primer lugar, se sabe que la lesión nerviosa provoca descargas espontáneas de los cuerpos celulares de las fibras mielínicas situadas en los ganglios de la raíz posterior. El mecanismo de la actividad espontánea parece obedecer a un aumento de la concentración de los canales de sodio en los neuromas, las células ganglionares de la raíz posterior y las áreas de desmielinización[116]. En segundo lugar, las interneuronas inhibitorias medulares modulan la transmisión de las señales del dolor desde la periferia hacia el centro, actuando como «puerta reguladora» para la información sensorial ascendente[117]. El GABA, la glicina y sus receptores abundan en el asta dorsal superficial[118,119], pero su concentración está regulada por las aferencias primarias y cambia de manera importante después de una lesión nerviosa[119].

Por último, la mayor neurotransmisión glutamatérgica también podría contribuir a la hiperexcitabilidad y al dolor neuropático a través de una activación de los receptores NMDA y de otros receptores de glutamato distintos del NMDA, como los del ácido amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propiónico (AMPA)/kainato[120]. Así pues, los fármacos que modulan los canales de sodio, aumentan el GABA, reducen la liberación de glutatión o bloquean los efectos del glutamato pueden disminuir el dolor neuropático.

Los cuatro mecanismos de acción de los antiepilépticos que reducen el dolor son: 1) modulación de los canales de calcio[28]; 2) bloqueo de los canales de sodio; 3) antagonismo NMDA, y 4) agonismo $GABA_A$. El resultado de todos los mecanismos de acción es una disminución del dolor espontáneo y de la hipersensibilidad por estabilización de la membrana, una menor liberación de transmisores y una menor activación celular postsináptica en el asta dorsal de la médula espinal. En la tabla 71.11 se resumen los mecanismos de acción de los distintos antiepilépticos.

Si se exceptúan a la pregabalina y la gabapentina, los estudios sobre la eficacia de los distintos antiepilépticos para combatir el dolor han resultado poco concluyentes. La pregabalina está aprobada por la FDA para tratar la neuralgia postherpética (NPH), la neuropatía diabética periférica dolorosa, la fibromialgia y el dolor relacionado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 71.12 Comparación de la farmacología de la gabapentina y de la pregabalina

	Gabapentina	Pregabalina
Indicación en el dolor autorizada por la FDA	Neuralgia postherpética	Neuralgia postherpética Neuropatía diabética Fibromialgia
Mecanismo de acción	Modula la abertura de los canales del calcio al unirse a α_2-δ	Modula la abertura de los canales del calcio al unirse a P-α_2
Perfil farmacocinético	No lineal: la concentración plasmática no depende de la dosis	Lineal: la concentración plasmática es proporcional a la dosis
Biodisponibilidad oral	60%, 900 mg 47%, 1.200 mg 34%, 2.400 mg 33%, 3.600 mg	90% para todas las dosis
Dosis eficaz	1.800 mg/día Las dosis superiores a 1.800 mg/día no proporcionan mejoría adicional	150 mg/día La dosis varía entre 150 y 600 mg/día
Lista de clasificación en EE. UU.	No clasificada	Lista V

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.

con la lesión medular; la gabapentina está aprobada por la FDA para tratar la NPH; la carbamazepina está aprobada por la FDA para tratar la neuralgia del trigémino, y el ácido valproico y el topiramato están aprobados por la FDA para combatir las migrañas. En este apartado nos centraremos en la pregabalina y la gabapentina, que disponen del máximo aval como tratamientos para el dolor neuropático crónico (tabla 71.12).

Mecanismo de acción

La pregabalina y la gabapentina son moléculas sintéticas cuya estructura se relaciona con el GABA. Las dos derivan de la incorporación de un grupo ciclohexilo o de una cadena alifática ramificada a la cadena principal del GABA. Sin embargo, las configuraciones tridimensionales de la pregabalina y de la gabapentina difieren de modo significativo de la del GABA. Los grupos amino (NH_2) y carboxilo (CO_2H) están más próximos entre sí que en la estructura original del GABA. Se ha propuesto que esta diferencia en la estructura tridimensional de la pregabalina y la gabapentina frente al GABA explica sus diferentes actividades farmacológicas[121,122].

Se ignora el mecanismo de acción exacto de la gabapentina y de la pregabalina, pero los resultados de los modelos animales señalan que la pregabalina modula la hiperexcitabilidad neuronal, induciendo efectos analgésicos y antiepilépticos. La disminución de la liberación de neurotransmisores tiene lugar porque la pregabalina se une de forma selectiva a la subunidad α_2-δ de los subtipos N y P/Q de los canales del calcio de las neuronas encefálicas y medulares, modulando de ese modo la entrada de calcio a las neuronas presinápticas[123]. Así pues, la activación postsináptica a través de los receptores de AMPA/kainato, NMDA y neurocinina se reduce. A diferencia de los opioides, que reducen la entrada de calcio de manera dependiente de una proteína G, no se conoce tolerancia a la pregabalina y a la gabapentina. La gabapentina y la pregabalina carecen de efecto sobre los canales de calcio de tipo L (p. ej., el verapamilo); por tanto, no modifican la presión arterial. Datos recientes obtenidos en modelos animales sugieren que el lugar de acción de la gabapentina es el locus cerúleo[124]. Este hallazgo está avalado por un estudio clínico reciente que demuestra la ausencia de efectos de la gabapentina sobre el dolor crónico si se administra por vía raquídea[27].

Farmacología de la gabapentina y de la pregabalina

Gabapentina

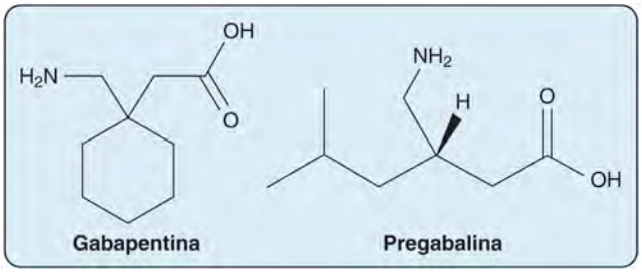
La gabapentina posee una biodisponibilidad no lineal y su absorción disminuye conforme aumenta la dosis. Esto se debe a un mecanismo de transporte activo y saturable[125]. La gabapentina a dosis de 900 mg tiene una biodisponibilidad del 60% y la biodisponibilidad de la dosis de 3.600 mg es tan solo del 33%. Una administración más frecuente de dosis menores mejora la biodisponibilidad a través del mecanismo de transporte saturable. Se une a las proteínas en una cantidad inferior al 3% y, dada su alta liposolubilidad, penetra con facilidad en el SNC. La gabapentina no se metaboliza y se excreta intacta en la orina. Por tanto, la insuficiencia renal aumenta de manera considerable la semivida del fármaco. Los estudios han revelado la eficacia de dosis de hasta 1.800 y 2.400 mg; sin embargo, no parece que las dosis superiores a 1.800 mg/día surtan más efecto y la dosis máxima actual aprobada por la FDA para tratar el dolor es de 1.800 mg/día. Dada su cinética no lineal, el ajuste de la gabapentina hasta su dosis eficaz se puede prolongar (media de 10-14 días después de iniciar el tratamiento).

Pregabalina

La absorción de la pregabalina no depende de ningún transporte activo, por lo que posee una cinética lineal y una biodisponibilidad aproximada del 90%. A diferencia de la gabapentina, la absorción de la pregabalina no depende de la dosis. Su unión a las proteínas es insignificante y penetra con facilidad en el SNC. La pregabalina no se metaboliza y se elimina intacta en la orina; por tanto, la insuficiencia renal aumenta de manera considerable la semivida del fármaco y obliga a realizar ajustes posológicos[121]. La dosis eficaz de la pregabalina oscila entre 150 y 300 mg al día. Dada su cinética lineal y su alta biodisponibilidad, la dosis eficaz se puede alcanzar en 2-3 días; por tanto, los efectos comienzan antes que los de la gabapentina.

Toxicidad de la gabapentina y de la pregabalina

Ni la gabapentina ni la pregabalina poseen interacciones importantes y su unión a proteínas es mínima. Dado que la gabapentina y la pregabalina poseen mecanismos de acción similares, sus perfiles de efectos secundarios se asemejan entre sí. Los efectos secundarios más frecuen-



● **Fig. 71.3** Estructuras químicas de la pregabalina y la gabapentina.

tes, con una incidencia de, al menos, más del doble que el placebo en ensayos controlados, consisten en mareos, somnolencia, sequedad de boca, edema periférico, visión borrosa, aumento de peso y alteraciones cognitivas. Los mareos y la somnolencia suelen comenzar poco después de iniciar el tratamiento y remiten, de ordinario, sin necesidad de suspender la medicación. Los mareos y la somnolencia dependen de la dosis y se pueden reducir con un ajuste escalonado. Este último efecto secundario también constituye una ventaja si se administra el fármaco por la noche, ya que mejora el sueño. En los estudios controlados con gabapentina y pregabalina se ha observado una mejoría de la calidad del sueño, en comparación con placebo[28,126]. La xerostomía (sequedad de boca) depende de la dosis, pero suele ser leve y ha motivado muy pocos abandonos en ensayos clínicos. El edema periférico ocurre casi en una tercera parte de los participantes de los ensayos clínicos. No parece relacionarse con la dosis ni asociarse a anomalías cardiovasculares, renales ni hepáticas. Es más frecuente con el uso concomitante de un antidiabético tiazolidinediónico[127]. La visión borrosa se relaciona con la dosis y remite, en general, sin retirar la medicación. No se acompaña de alteraciones oculares. El incremento de peso llega hasta el 8% del basal, pero no comporta alteraciones cardiacas, renales o hepáticas. En los estudios sobre epilepsia y fibromialgia se ha descrito un ligero aumento del apetito. No se observa ninguna relación con el índice de masa corporal basal, el sexo o la edad. El incremento de peso parece alcanzar una meseta y es leve. Las alteraciones cognitivas son típicas de los antiepilépticos, lo cual concuerda con el mecanismo modulador del calcio de estos fármacos. Las alteraciones de la ideación suelen ser leves, pero a veces producen molestias considerables y algunos pacientes dejan de tomar la medicación.

Los antiepilépticos, incluyendo la gabapentina y la pregabalina, conllevan un riesgo casi doble de ideación suicida frente al placebo. Este incremento del riesgo no se relaciona con la edad y parece ocurrir entre las semanas 1 y 24 del tratamiento. Hay que advertir a los pacientes acerca de este efecto secundario e instarles a que contacten de inmediato con el profesional sanitario si aparece.

Los ensayos con pregabalina indican una ligera prolongación del intervalo PR, que no se acompaña de un mayor riesgo de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. La pregabalina puede reducir ligeramente el recuento plaquetario, pero no se asocia a efectos adversos de carácter hemorrágico. La pregabalina también puede elevar de manera leve la creatinina cinasa; la elevación es asintomática en la mayoría de los casos.

En ensayos clínicos controlados con pregabalina, los pacientes refieren más euforia que con el placebo. En un ensayo de seguimiento para evaluar la aceptación del fármaco, los participantes consumidores de hipnosedantes de forma recreativa señalaban que la pregabalina era «una buena droga», «daba subidón» y «molaba», igual que el diazepam a dosis de 30 mg. Además, en los ensayos clínicos se observaban síntomas de abstinencia, como insomnio, náuseas, cefalea y diarrea. Por tanto, la FDA aprobó este fármaco en la categoría V de sustancias controladas.

Se han publicado artículos en los que se menciona un mayor riesgo de sobredosis de opioides en pacientes que utilizan pregabalina y opioides[128] o gabapentina[129]. Al igual que ocurre con cualquier antiepiléptico, la pregabalina y la gabapentina deben retirarse lentamente, al menos a lo largo de una semana, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia (fig. 71.3).

Miorrelajantes

Los pacientes suelen describir el dolor muscular como «calambres» y el médico es perfectamente consciente de que la pérdida del arco de movimiento resulta nociva para sus pacientes. Tiene sentido que un medicamento que relaje la musculatura pueda ayudar mucho a este tipo de enfermos. Por desgracia, los miorrelajantes carecen de una función primaria en el tratamiento del dolor crónico, debido a los escasos efectos reales sobre los músculos, el perfil significativo de efectos secundarios, las interacciones farmacológicas y el potencial de adicción.

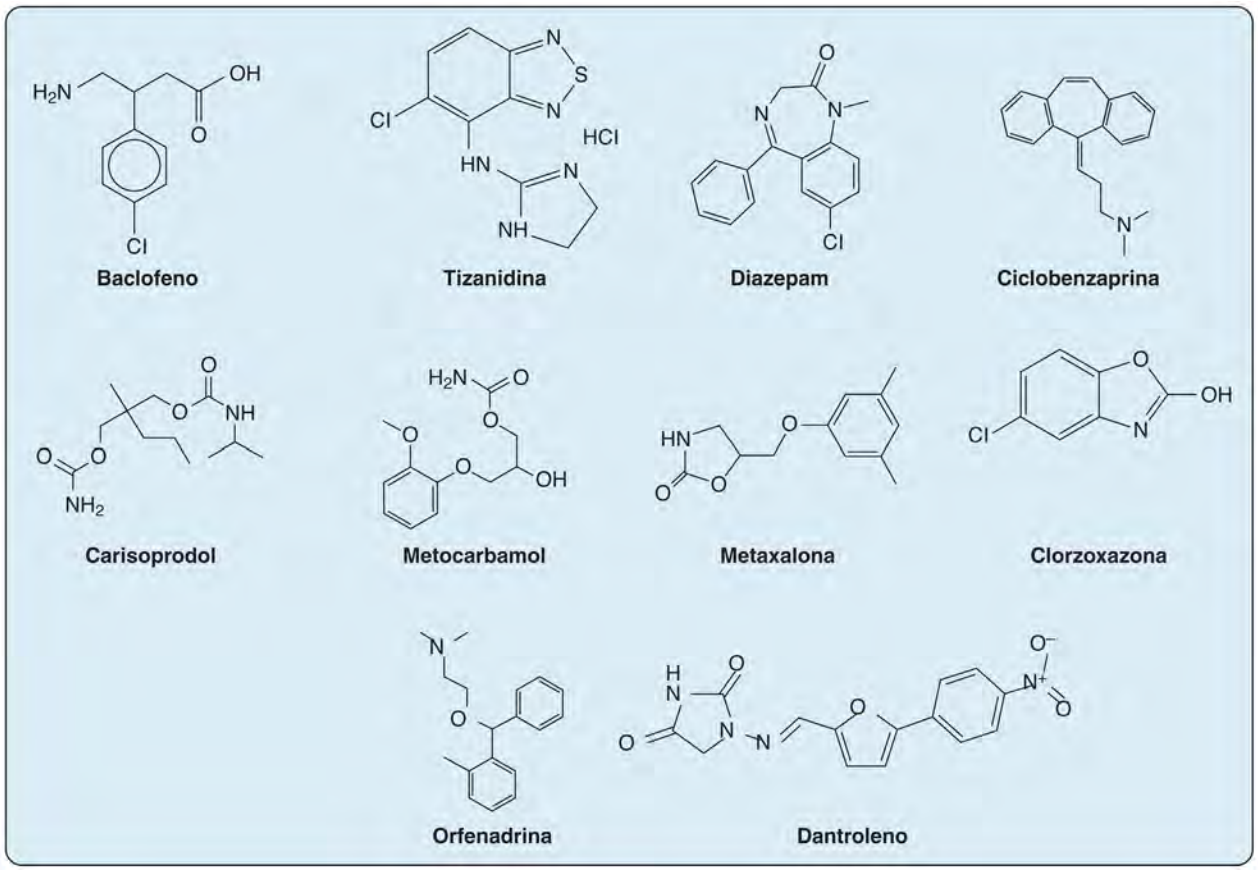
La lista de medicamentos clasificados como relajantes del músculo estriado es muy diversa (fig. 71.4). Dado que cada fármaco de este grupo posee un mecanismo singular de acción y un perfil diferente de efectos secundarios, se precisa un examen individualizado. A la dificultad de entender estos medicamentos se suma la falta de consenso sobre cómo o por qué son útiles. Las dos indicaciones clínicas aprobadas son el tratamiento de las enfermedades de la motoneurona superior, que causan espasticidad, y de los trastornos musculares periféricos, que causan dolor y espasmos. Por tanto, estos medicamentos se clasifican como antiespásticos o como espasmolíticos. Estos medicamentos no deben utilizarse como fármacos de primera línea, sino junto con otros analgésicos. Además, la mayoría de los miorrelajantes conllevan una restricción de uso de 2 a 3 semanas. A pesar de ello, muchos relajantes del músculo estriado se prescriben durante largo tiempo para combatir trastornos crónicos[130].

Para entender cómo actúan estos fármacos, hay que conocer el arco reflejo muscular. El reflejo más simple es el monosináptico. Un huso muscular transmite una señal eferente a través de la neurona aferente Ia; esta señal entra en el asta dorsal de la médula espinal y establece sinapsis con una motoneurona α. Luego, el axón de esta neurona sale de la médula espinal a través de la raíz anterior e inerva las fibras extrafusales de ese mismo músculo, provocando que se contraiga. La señal aferente Ia también se transmite por vía postsináptica a través de interneuronas que inhiben las motoneuronas α de los músculos antagonistas, provocando que se relajen. Las motoneuronas γ situadas en el asta anterior ajustan la sensibilidad de los husos musculares al estiramiento. Discurren con las motoneuronas α y reciben información de los receptores de la piel y de numerosas vías supraespinales, como los tractos corticoespinales y reticuloespinales. Los reflejos medulares polisinápticos con conexiones medulosuprarrenales resultan mucho más abundantes que los monosinápticos. Se trata de conexiones excitadoras e inhibidoras que proporcionan un mejor control y retroalimentación para el ajuste y la modulación fina del tono muscular. El tracto principal que inhibe los reflejos medulares es el tracto reticuloespinal dorsal y la vía excitadora principal, el tegmento bulboprotuberancial[131].

La espasticidad se observa en los trastornos de la motoneurona superior, como la esclerosis múltiple, lesiones medulares, traumatismos craneales y la parálisis cerebral. Estas enfermedades causan una pérdida de la inhibición descendente del encéfalo hacia la médula, lo que conduce a hipertonía muscular y a una mayor resistencia al estiramiento. Esta presentación, que clásicamente se describe como «fenómeno de la navaja», suele afectar a los músculos flexores de los miembros superiores y los músculos extensores de los miembros inferiores, más que a otros grupos musculares. La medicación aprobada para la espasticidad comprende el baclofeno, el dantroleno, la tizanidina y el diazepam.

Los espasmolíticos se usan para tratar el dolor y los espasmos musculares cuando no existen hipertonía, hiperreflexia ni otros signos de un trastorno de la motoneurona superior. Esta presentación es mucho más habitual que la espasticidad y abarca a síndromes como la fibromialgia, las cefaleas tensionales, los trastornos de dolor miofascial y la lumbalgia inespecífica. La medicación comprende ciclobenzaprina, carisoprodol,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 71.4** Estructura química de los relajantes musculares.

metaxalona, clorzoxazona, metocarbamol y orfenadrina. La tizanidina y las benzodiazepinas están aprobadas para combatir la espasticidad y los trastornos osteomusculares. No está del todo claro de qué manera mejoran estos fármacos los trastornos citados, pero quizá los efectos sedantes inespecíficos revistan más importancia que los efectos sobre los músculos o los reflejos medulares.

Espasmolíticos

Baclofeno

El baclofeno bloquea los receptores $GABA_B$ pre y postsinápticos[132,133] y altera los reflejos polisinápticos y monosinápticos de la médula espinal[134]. Las dosis por vía oral suelen comenzar con 5 mg tres veces al día y la dosis máxima es de 80 mg al día. Esta medicación a menudo puede administrarse por vía intratecal con menos efectos secundarios. Se han descrito sedación, debilidad, hipotensión, náuseas, depresión y estreñimiento. La dosis se ajusta despacio en caso de insuficiencia renal. Los síntomas de abstinencia se caracterizan por alucinaciones, convulsiones y prurito.

Dantroleno

El dantroleno actúa directamente sobre el músculo, disminuyendo la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático del músculo estriado[135]. Este fármaco contiene un recuadro negro de advertencia por su hepatotoxicidad[136]. Este riesgo es bastante mayor para los pacientes que toman 800 mg al día o más que para los tratados con 400 mg al día. Se recomienda que el paciente suspenda esta medicación a los 45 días si no se observa ninguna mejoría.

Tizanidina

La tizanidina es un agonista de los receptores α_2 con acción central[137,138] que disminuye la liberación de aminoácidos excitadores desde la terminación presináptica de las interneuronas medulares[139]. De esta manera, reduce los reflejos de estiramiento tónico y la actividad refleja polisináptica[140]. La dosis inicial es de 2-4 mg por la noche y se aumenta en 2-4 mg de tres a cuatro veces al día, con un máximo de 36 mg al día. Los efectos secundarios consisten en hipotensión, sedación y sequedad de boca. La vía principal de eliminación es la renal y la insuficiencia renal puede reducir considerablemente el aclaramiento. Se metaboliza a través de la CYP1A2 y está contraindicado su uso concomitante con ciprofloxacino o fluvoxamina[141]. El 5% de los pacientes muestran una elevación de las pruebas funcionales hepáticas, triplicando el límite superior de la normalidad[141]. Se recomienda vigilar la función hepática. La retirada brusca puede causar hipertensión, taquicardia e hipertonía. Hay que advertir que no se combine con alcohol; los anticonceptivos orales ven disminuido su aclaramiento a dosis de tan solo 4 mg al día.

Diazepam

El diazepam actúa mediante un bloqueo central del $GABA_A$[135,142], que es un neurotransmisor inhibidor en el SNC. Fue el primer fármaco empleado para tratar la espasticidad y suele utilizarse como referencia para comparar los fármacos nuevos en los ensayos clínicos. Se cree que su eficacia frente a la espasticidad y el dolor muscular se parece a la de las benzodiazepinas como grupo[143]. Los ensayos clínicos que han revelado la eficacia de las benzodiazepinas se basan en el tetrazepam, actualmente no comercializado en EE. UU.[144]. No se considera un

preparado de primera línea para combatir la espasticidad o el dolor muscular, debido a sus efectos sedantes, a sus interacciones y al potencial importante de abuso.

Miorrelajantes

Ciclobenzaprina

La ciclobenzaprina tiene una estructura parecida a los antidepresivos tricíclicos y, por tanto, produce sedación por sus efectos anticolinérgicos. Actúa fundamentalmente sobre el tronco del encéfalo, reduciendo la actividad motora somática tónica al influir sobre las motoneuronas γ y α. La dosis de 5 mg tres veces al día muestra una eficacia parecida a la de 10 mg tres veces al día, pero con menos efectos secundarios[145]. La dosis diaria máxima es de 30 mg. Este medicamento no debe administrarse en la fase aguda de recuperación del infarto de miocardio ni en pacientes con arritmias, bloqueo cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva o hipertiroidismo. El riesgo de convulsiones con tramadol aumenta si se añade esta medicación[146]. El riesgo de síndrome serotoninérgico puede aumentar en pacientes que reciben inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina[147].

Carisoprodol

El carisoprodol relaja la musculatura en estudios animales a través de una modificación de la actividad interneuronal en la médula espinal y en la formación reticular descendente del encéfalo. Se metaboliza en el hígado a meprobamato, un fármaco de la categoría IV con potencial de abuso[148]. El meprobamato se une a los receptores $GABA_A$ incrementando la sedación. La dosis inicial es de 250 mg hasta cuatro veces al día, con un máximo de 1.400 mg al día. Está contraindicado en enfermos con antecedentes de porfiria aguda intermitente. Los inhibidores de la CYP1C19, como el omeprazol o la fluvoxamina, pueden aumentar las concentraciones de carisoprodol y reducir las de meprobamato. Los inductores de la CYP1C19, como la rifampicina o la hierba de San Juan, aumentan la exposición al meprobamato.

Metocarbamol

El metocarbamol, un derivado carbamato de la guaifenesina, es un depresor del SNC sin acción directa sobre el músculo estriado, la placa motora o la fibra nerviosa. Está disponible en comprimidos de 500 y 750 mg, y se puede administrar hasta cuatro veces al día, con un máximo de 8 g diarios. Se debe administrar con cautela en pacientes con miastenia grave tratados con anticolinesterásicos.

Metaxalona

La metaxalona carece de efecto directo sobre los músculos. Su acción tiene lugar, sobre todo, por una depresión generalizada del SNC. Tiende a producir mucha menos sedación que otros fármacos de este grupo y posee escasas interacciones farmacológicas. Está contraindicada en las anemias hemolíticas de carácter iatrogénico y en caso de alteración importante de la función renal o hepática. La dosis más habitual es de 800 mg tres o cuatro veces al día.

Clorzoxazona

La clorzoxazona es un fármaco de acción central que actúa, sobre todo, en la médula espinal y en las regiones subcorticales del encéfalo inhibiendo los arcos reflejos multisinápticos. La dosis oscila entre 250 y 750 mg tres o cuatro veces al día. Se ha descrito toxicidad hepatocelular con este fármaco.

Orfenadrina

La orfenadrina deriva de la difenhidramina. No relaja directamente los músculos y posee más propiedades anticolinérgicas que la difenhidramina. La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día. Está contraindicada en pacientes con glaucoma, obstrucción pilórica duodenal, úlceras pépticas estenosantes, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical, cardioespasmo (megaesófago) y miastenia grave.

Eficacia

Los ensayos clínicos con estos fármacos son muy escasos, están mal controlados y tienen una duración breve. En un metaanálisis[149] se observaba que la tizanidina y el baclofeno parecen equivalentes y se muestran similares al diazepam como tratamiento de la espasticidad. Los investigadores señalan que los datos de eficacia de los relajantes musculares en los trastornos osteomusculares son insuficientes, pero que, comparados con placebo, la ciclobenzaprina, la tizanidina, el carisoprodol y la orfenadrina demuestran sistemáticamente una tendencia favorable al tratamiento activo. Hay pocos datos sobre la eficacia de la clorzoxazona, el metocarbamol, el baclofeno y el dantroleno. Por último, los datos relativos a la metaxalona son contradictorios.

Analgésicos tópicos

La medicación tópica se ha popularizado y ha aumentado su uso gracias a la menor absorción sistémica, la actividad en la zona del dolor y las preferencias del paciente. En la actualidad, las referencias bibliográficas que apoyan a estos medicamentos son escasas. Además, a pesar de la aplicación local, siguen mencionándose efectos secundarios sistémicos. Como ya se ha comentado, los ATC tópicos generan analgesia en modelos animales de dolor[93,95]. La lidocaína está comercializada en forma de cremas, geles y parches. Puede considerarse para tratar el dolor neuropático[150]. La capsaicina, que consume sustancia P, está disponible a concentraciones menores sin receta y en un parche al 8%. La FDA ha aprobado el parche de 8 mg para la neuralgia postherpética. Las concentraciones más bajas (0,25-0,75%) se han usado tanto para el dolor muscular como para el dolor neuropático, aunque de nuevo con escasos apoyos. Los antiinflamatorios no esteroideos tópicos han demostrado su utilidad, con pocos efectos secundarios, en una revisión de 61 estudios para cuadros osteomusculares[151].

Nuevas dianas

Opioides

El incremento de las crisis de opioides ha impulsado la investigación de opioides novedosos y más seguros para tratar el dolor crónico. La oliceridina es un modulador del receptor μ-GPS (proteína G específica) con mejor seguridad y tolerabilidad. El receptor mu actúa a través de la vía de la GPS, generando analgesia, y a través de la vía de la β-arrestina, generando un aumento del dolor, depresión respiratoria y disfunción gastrointestinal. Los agonistas opioides tradicionales activan tanto la vía de la GPS como de la β-arrestina. La oliceridina es un modulador del receptor μ que activa específicamente la vía de la proteína G (GPS) y que consigue mejorar el dolor y reduce los efectos secundarios, ya que no activa la vía de la β-arrestina[152]. Se han completado estudios de fase III en el dolor agudo.

El NKTR-181 es un agonista puro del receptor opioide μ que posee un polímero polietilenglicol (PEG) acoplado que modula la velocidad de entrada a través de la barrera hematoencefálica (BHE). El PEG está fuertemente unido, lo que dificulta el paso rápido a través de la BHE. Los estudios han demostrado que el NKTR-181 genera un retraso de 2,8 h en la miosis (un parámetro de la penetración de la BHE) comparado con la oxicodona (11 min)[153]. Se han completado ensayos de fase III en la lumbalgia.

Inhibidores del factor de crecimiento nervioso

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es un ligando del receptor A de cinasa de receptor de tropomiosina (TrKA) situado en neuronas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sensitivas. La inflamación aumenta los niveles del NGF, que estimulan el receptor TrKA y conducen a una elevación de los medidores inflamatorios e hipersensibilidad al dolor. La sobreexpresión del NGF también causa una proliferación de fibras simpáticas que podría revestir importancia en la génesis del dolor inflamatorio y neuropático. Dado que el NGF resulta esencial para la supervivencia y el desarrollo de las neuronas sensitivas, los inhibidores del NGF pueden causar una disfunción nerviosa periférica y neuropatías. El tanezumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se dirige selectivamente contra el NGF, se encuentra en fase II y se está desarrollando para tratar el dolor asociado a la artrosis, la lumbalgia y las metástasis óseas[154]. En 2010, la FDA detuvo todos los ensayos clínicos con todo este grupo terapéutico debido a la aparición de casos de osteonecrosis. En 2012, un comité asesor de la FDA votó de manera unánime para que se continuaran los estudios, pero sin el uso concomitante de AINE, ya que los pacientes tratados con AINE experimentaban más daño articular. Los ensayos sobre el tanezumab en la artrosis de cadera y rodilla y en la lumbalgia resultan alentadores[155-159]. El tanezumab, combinado con AINE, produce mejores resultados que la monoterapia con tanezumab; no obstante, el tratamiento combinado también causa más efectos adversos[160,161]. El fasinumab es un inhibidor del NGF moderno prometedor. En un estudio de exploración en el dolor por gonartrosis se demostraba su seguridad, con mejorías importantes en el dolor frente al placebo[162].

Agonistas cannabinoides

Los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) se localizan en varios lugares del sistema nervioso periférico y el SNC, mientras que los receptores CB2 se sitúan en las células inflamatorias (monocitos, linfocitos B/T y mastocitos). La activación de los CB2 reduce la liberación de mediadores inflamatorios, la extravasación plasmática y la sensibilización de las terminaciones sensitivas. La activación de los receptores CB1 periféricos disminuye la liberación de péptidos terminales proinflamatorios y reduce la sensibilidad de las terminaciones. La activación de los receptores CB1 centrales disminuye la excitabilidad del asta dorsal y activa las vías inhibitorias descendentes del encéfalo. El resultado neto es una disminución del dolor y de la hiperalgesia. El cannabis inhalado se ha investigado mucho en varios síndromes de dolor. Los resultados parecen contradictorios. Los ensayos más recientes, bien controlados, sobre el dolor neuropático resultan alentadores y las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados sugieren un efecto analgésico importante comparado con el placebo[163,164]. Todos estos estudios se han llevado a cabo solamente con tetrahidrocannabinol (THC), sin estudiar el cannabidiol (CBD). Los estudios sugieren que el THC posee un efecto bifásico, con las dosis bajas disminuyendo el dolor, mientras que con dosis más altas aumenta el dolor, lo que subraya la necesidad de educar a los pacientes que emplean THC con fines analgésicos. Cada vez hay más pruebas de que el CBD puede reducir los efectos psicoactivos del THC y su combinación está popularizándose[165]. El sativex es un aerosol sublingual que contiene una mezcla de tetrahidrocannabinol y cannabidiol, que no alcanzaron la variable principal de eficacia en un ensayo del dolor oncológico de fase III. Los ensayos con cannabis en el dolor osteomuscular escasean; no obstante, reduce el dolor de la artritis reumatoide y el dolor crónico debido a otras causas[166,167]. La utilización de estos fármacos ha crecido exponencialmente a medida que han ido cambiando las leyes en EE. UU., pero no se sabe el lugar que pueden ocupar en los algoritmos terapéuticos[168,169]. Al igual que sucede con otros fármacos con potencial de adicción o de uso inadecuado, las prescripciones de cannabinoides deben individualizarse y supervisarse adecuadamente.

Antagonistas del AMPA/kainato

El glutamato, un aminoácido neurotransmisor excitador, se ha visto implicado en la percepción del dolor. En el SNC hay dos tipos de receptores del glutamato: el inotrópico y el metabotrópico. Los receptores inotrópicos se clasifican, a su vez, de forma funcional como subtipo NMDA y subtipo distinto de NMDA (receptores AMPA y kainato)[170]. Los receptores de AMPA y kainato prevalecen dentro del asta dorsal de la médula espinal y, al parecer, su activación media en la neurotransmisión excitadora rápida, determinando los mecanismos de sensibilización central. El tezampanel, un antagonista de los receptores de AMPA y kainato para administración intravenosa, reduce eficazmente el dolor experimental en seres humanos[171]. El NGX426, un profármaco de tezampanel para administración oral, reduce de forma eficaz el dolor experimental en los seres humanos[172].

Antagonistas de los receptores de angiotensina II de tipo 2

Los receptores de angiotensina II de tipo 2 (AT2) se expresan en fibras pequeñas y en los ganglios de la raíz posterior. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina no han mostrado ningún efecto sobre el dolor y la atención se ha dirigido hacia los receptores más específicos de tipo 2. En un ensayo de fase II con EMA-401 (un antagonista de los receptores AT2) en la neuralgia postherpética en 183 participantes, se apreciaba un descenso considerable de la variable principal (intensidad del dolor). Asimismo, las respuestas de las variables secundarias de inicio del alivio del dolor, la tasa de respuesta del 30 y del 50%, el cuestionario de dolor de McGill y la impresión global de cambio del paciente fueron positivas. El fármaco parece seguro y bien tolerado[173].

Mirogabalina

La mirogabalina es un modulador del canal de calcio de tipo N específico de la subunidad α-2-delta de tipo II. Sus efectos secundarios son menores que los ocasionados por moduladores inespecíficos, como la pregabalina. En un estudio de fase II en la neuropatía periférica diabética dolorosa se demuestra que la mirogabalina era superior al placebo para reducir el dolor y el sueño, con una incidencia baja de efectos adversos debidos al tratamiento[174].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Coda B, Bonica J: General considerations of acute pain. In Loeser JD, editor: *The management of pain*, ed 3, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, pp 222-240.
2. Mantyselka P, Kumpusalo E, Ahonen R, et al: Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care, *Pain* 89(2–3):175-180, 2001.
3. Galer BS, Dworkin RH: *A clinical guide to neuropathic pain*, Minneapolis, 2000, McGraw-Hill Companies, Inc.
4. Eisendrath S: Psychiatric aspects of chronic pain, *Neurology* 45(12 Suppl l):S26-S34, 1995.
5. Willis WD: Physiology of pain perception. In Takala J, Oomura Y, Ito M, Otsuka M, editors: *Biowarning system in the brain*, Tokyo, 1998, University of Tokyo Press.
6. Parsons CG: NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain, *Eur J Pharmacol* 429(1–3):71-78, 2001.
7. Stephenson F: Subunit characterization of NMDA receptors, *Curr Drug Targets* 2(3):233-239, 2001.
8. Woolf CJ: American College of Physicians, American Physiological Society Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management, *Ann Intern Med* 140(6):441-451, 2004.
9. Attal N, Bouhassira D: Mechanisms of pain in peripheral neuropathy, *Acta Neurol Scand* 173(Suppl l):12-24, 1999.
10. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management, *Lancet* 353(9168):1959-1964, 1999.

11. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A: Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain, *Pain Med* 6(2):107-112, 2005.
12. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain, *J Pain* 10(2):113-130, 2009.
13. Chou RD, Devine B, Hansen R, et al: Effectiveness and risk of long term opioid treatment in chronic pain, *AHRQ Evidence Reports/ Technology Assessment* 14(E005-EF), 2017.
14. Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016, *J Am Med Assoc* 315(15):1624-1645, 2016.
15. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, et al: ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain, *J Occup Environ Med* 56(12):e143-e159, 2014.
16. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al: Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council, *J Pain* 17(2):131-157, 2016.
17. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al: Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines, *Pain Phy* 20(2S):S3-S92, 2017.
18. Rosenberg JM, Bilka BM, Wilson SM, et al: Opioid therapy for chronic pain: overview of the 2017 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guideline, *Pain Med* 19(5):928-941, 2017.
19. Webster LR, Webster RM: Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool, *Pain Med* 6(6):432-442, 2005.
20. Belgrade MJ, Schamber CD, Lindgren BR: The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain, *J Pain* 7(9):671-681, 2006.
21. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, et al: Validation of the revised Screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP-R), *J Pain* 9(4):360-372, 2008.
22. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, et al: Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study, *Ann Intern Med* 152(2):85-92, 2010.
23. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog, *J Pharmacol Exp Ther* 197(3):517-532, 1976.
24. Martin WR: History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists, *Br J Clin Pharmacol* 7(Suppl 3):273S-279S, 1979.
25. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, et al: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors, *Nature* 267(5611):495-499, 1977.
26. Connor M, Christie MD: Opioid receptor signalling mechanisms, *Clin and Exp Pharmacol Physiol* 26(7):493-499, 1999.
27. Rauck R, Coffey RJ, Schultz DM, et al: Intrathecal gabapentin to treat chronic intractable noncancer pain, *Anesthesiology* 119(3):675-686, 2013.
28. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al: Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(4):1264-1273, 2005.
29. Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, et al: Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients, *Neurosurgery* 39(1):57-61, 1996, discussion 61-62.
30. Yaksh T: Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity, *Acta Anesthesiol Scand* 41(1):94-111, 1997.
31. Stein C, Lang LJ: Peripheral mechanisms of opioid analgesia, *Curr Opin Pharmacol* 9(1):3-8, 2009.
32. Trujillo KA, Akil H: Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801, *Science* 251(4989):85-87, 1991.
33. Christie MJ: Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction, *Br J Pharmacol* 154(2):384-396, 2008.
34. Kreek MJ, Koob GF: Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways, *Drug Alcohol Depend* 51(1–2):23-47, 1998.
35. Savage SR: Assessment for addiction in pain-treatment settings, *Clin J Pain* 18(Suppl 4):S28-S38, 2002.
36. Sees K, Clark H: Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction, *J Pain Sympt Manage* 8(5):257-264, 1993.
37. Wise RA: The role of reward pathways in the development of drug dependence, *Pharmacol Therap* 35(1–2):227-263, 1987.
38. Weissman DE, Haddox JD: Opioid pseudoaddiction—an iatrogenic syndrome, *Pain* 36(3):363-366, 1989.
39. Schobelock M, Shepard K, Mosdell K: Multiple-dose pharmacokinetic evaluation of two formulations of sustained-release morphine sulfate tablets, *Curr Ther Res* 56:1009-1021, 1995.
40. Hall W, Lynskey M, Degenhardt L: Trends in opiate-related deaths in the United Kingdom and Australia, 1985-1995, *Drug Alcohol Depend* 57(3):247-254, 2000.
41. Milroy CM, Forrest AR: Methadone deaths: a toxicological analysis, *J Clin Pathol* 53(4):277-281, 2000.
42. Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, et al: Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients, *Ther Drug Monit* 18(3):221-227, 1996.
43. Daniell HW: Inhibition of opioid analgesia by selective serotonin reuptake inhibitors, *J Clin Oncol* 20(9):2409, 2002, author reply 2409-2410.
44. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al: Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 312(3):249-258, 2014.
45. Mather LE: Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives, *Clin Pharmacokinet* 8(5):422-446, 1983.
46. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, et al: Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl, *Anesthesiology* 70(6):928-934, 1989.
47. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al: Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate, *Anesthesiology* 75(2):223-229, 1991.
48. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al: The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects, *Br J Clin Pharmacol* 33(6):617-621, 1992.
49. *Opana® (oxymorphone hydrochloride) tablets package insert*, Chadds Ford, PA, 2006, Endo Pharmaceutical, Inc.
50. *Exalgo® (hydromorphone HCL extended-release) package insert*, Conshocken, PA, 2010, Neuromed Pharmaceuticals, Inc.
51. Edwards DJ, Svensson CK, Visco JP, et al: Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982, *Clin Pharmacokinet* 7(5):421-433, 1982.
52. Stone PA, Macintyre PE, Jarvis DA: Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia, *Br J Anaesth* 71(5):738-740, 1993.
53. Lim G, Sung B, Ji RR, et al: Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats, *Pain* 105(1–2):275-283, 2003.
54. Eichelbaum M, Evert B: Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23(10–11):983-985, 1996.
55. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ: Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects, *J Pharmacol Exp Ther* 290(1):413-422, 1999.
56. Lewis KS, Han NH: Tramadol: a new centrally acting analgesic, *Am J Health Syst Pharm* 54(6):643-652, 1997.
57. White JM, Irvine RJ: Mechanisms of fatal opioid overdose, *Addiction* 94(7):961-972, 1999.
58. Pattinson KT: Opioids and the control of respiration, *Br J Anaesth* 100(6):747-758, 2008.
59. Cherny NI: Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines, *Drugs* 51(5):713-737, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60. Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizzari P, et al: Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks, *Endocrine* 14(1):1-8, 2001.
61. Lightman SL: The neuroendocrine paraventricular hypothalamus: receptors, signal transduction, mRNA and neurosecretion, *J Exp Biol* 139:31-49, 1988.
62. Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Res* 8(2):629-683, 2001.
63. Lalley PM: Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration, *Respir Physiol Neurobiol* 164(1–2):160-167, 2008.
64. Lyss AP, Portenoy RK: Strategies for limiting the side effects of cancer pain therapy, *Semin Oncol* 24(5 Suppl 16), 1997.
65. Vella-Brincat J, Macleod A: Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients, *J Pain Care Pharmacother* 21(1):15-25, 2007.
66. McGinty JF: What we know and still need to learn about opioids in the hippocampus, *NIDA Res Monograph* 82:1-11, 1988.
67. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, et al: Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals* 14(4):194-205, 2005.
68. Smith MT: Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites, *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 27(7):524-528, 2000.
69. Seifert CF, Kennedy S: Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions, *Pharmacotherapy* 24(6):776-783, 2004.
70. Greenwood-Van Meerveld B: Emerging drugs for postoperative ileus, *Expert Opin Emerg Drugs* 12(4):619-626, 2007.
71. Cameron D, Gan T: Management of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery, *Anesthesiol Clin North Amer* 21(2):347-365, 2003.
72. Benyamin R, Trescot A, Datta S, et al: Opioid complications and side effects, *Pain Physician* 1(2 Suppl l):105-120, 2008.
73. Kromer W: Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion, *Pharmacol Rev* 40(2):121-162, 1988.
74. De Luca A, Coupar IM: Insights into opioid action in the intestinal tract, *Pharmacol Therap* 69(2):103-115, 1996.
75. Wood J, Galligan J: Function of opioids in the enteric nervous system, *Neuro Gastroenterol Motil* 16(2 Suppl l):17-28, 2004.
76. Dray A, Nunan L: Supraspinal and spinal mechanisms in morphine-induced inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat, *Neuroscience* 22(1):281-287, 1987.
77. Schmelz M: Itch—mediators and mechanisms, *J Dermatol Sci* 28(2):91-96, 2002.
78. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates, *Pain* 33(2):149-160, 1988.
79. Sharp B, Yaksh T: Pain killers of the immune system, *Nat Med* 3(8):831-832, 1997.
80. Mellon RD, Bayer BM: Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action, *J Neuroimmunol* 83(1–2):19-28, 1998.
81. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, et al: Morphine inhibits NF-kappaB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism, *Anesthesiology* 92(6):1677-1684, 2000.
82. Chuang LF, Killam KF Jr, Chuang RY: Induction and activation of mitogen-activated protein kinases of human lymphocytes as one of the signaling pathways of the immunomodulatory effects of morphine sulfate, *J Biol Chem* 272(43):26815-26817, 1997.
83. Adler MW, Geller EB, Rosow CE, et al: The opioid system and temperature regulation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 28:429-449, 1988.
84. Ikeda T, Kurz A, Sessler DI, et al: The effect of opioids on thermoregulatory responses in humans and the special antishivering action of meperidine, *Ann N Y Acad Sci* 813:792-798, 1997.
85. Al-Adwani A, Basu N: Methadone and excessive sweating, *Addiction* 99(2):259, 2004.
86. Catterall RA: Problems of sweating and transdermal fentanyl, *Palliat Med* 11(2):169-170, 1997.
87. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, et al: Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review, *Pain Med* 1(4):310-316, 2000.
88. Saarto T, Wiffen P: Antidepressants for neuropathic pain, *Cochrane Data Base Rev*, 2005, CD005454.
89. Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, et al: Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine, *Depress Anxiety* 21(4):170-177, 2005.
90. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al: Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis, *J Am Med Assoc* 301(2):198-209, 2009.
91. Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action, *Pain* 83(3):389-400, 1999.
92. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al: Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder, *CNS Drugs* 26(12):1033-1049, 2012.
93. Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, et al: Antidepressants and pain, *Trends Pharmacol Sci* 27(7):348-354, 2006.
94. Aida S, Baba H, Yamakura T, et al: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study, *Anesth Analg* 89(3):711-716, 1999.
95. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR: Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat, *Pain* 82(2):149-158, 1999.
96. Esser MJ, Sawynok J: Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain, *Eur J Pharmacol* 399(2–3):131-139, 2000.
97. Eschalier A, Ardid D, Dubray C: Tricyclic and other antidepressants as analgesics. In Sawynok J, Cowan A, editors: *Novel aspects of pain management: opioids and beyond*, New York, 1999, Wiley-Liss, pp 303-310.
98. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, et al: The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain, *J Pain* 7(5 Suppl 3):S1-S29, 2006.
99. Gerner P, Kao G, Srinivasa V, et al: Topical amitriptyline in healthy volunteers, *Reg Anesth Pain Med* 28(4):289-293, 2003.
100. Godfrey RG: A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes, *Arch Intern Med* 156(10):1047-1052, 1996.
101. Moulin D, Clark AJ, Gilron I, et al: Pharmacological management of chronic neuropathic pain—Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, *Pain Res Manag* 12(1):13-21, 2007.
102. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal, *Pain* 118(3):289-305, 2005.
103. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain, *Pain* 68(2–3):217-227, 1996.
104. Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy, *Neurology* 55(7):915-920, 2000.
105. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial, *Neurology* 60(8):1284-1289, 2003.
106. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study, *Pain* 110(3):697-706, 2004.
107. Sayar K, Aksu G, Ak I, et al: Venlafaxine treatment of fibromyalgia, *Ann Pharmacother* 37(11):1561-1565, 2003.
108. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, et al: Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis, *Rheumatology* 50(3):532-543, 2011.
109. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy, *Pain* 116(1–2):109-118, 2005.
110. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the mana-

gement of diabetic peripheral neuropathic pain, *Pain Med* 6(5):346-356, 2005.
111. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain, *Neurology* 67(8):1411-1420, 2006.
112. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, et al: Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study, *Pain Med* 11(5):648-657, 2010.
113. Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, et al: Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial, *J Pain* 11(12):1282-1290, 2010.
114. Chappell AS, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee, *Pain Prac* 11(1):33-41, 2011.
115. Wise TN: Duloxetine in the treatment of osteoarthritis knee pain, *Curr Psychiatr Rep* 12(1):2-3, 2010.
116. Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K: Na+ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation, *J Neurosci* 13(5):1976-1992, 1993.
117. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory, *Science* 150(3699):971-979, 1965.
118. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A: GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy, *Brain Res* 620(2):287-291, 1993.
119. Polgar E, Hughes DI, Riddell JS, et al: Selective loss of spinal GABAergic or glycinergic neurons is not necessary for development of thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain, *Pain* 104(1–2):229-239, 2003.
120. Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, et al: Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA(A) receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model, *Pain* 78(1):13-26, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Coda B, Bonica J: General considerations of acute pain. In Loeser JD, editor: *The management of pain*, ed 3, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, pp 222-240.
2. Mantyselka P, Kumpusalo E, Ahonen R, et al: Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care, *Pain* 89(2–3):175-180, 2001.
3. Galer BS, Dworkin RH: *A clinical guide to neuropathic pain*, Minneapolis, 2000, McGraw-Hill Companies, Inc.
4. Eisendrath S: Psychiatric aspects of chronic pain, *Neurology* 45(12 Suppl l):S26-S34, 1995.
5. Willis WD: Physiology of pain perception. In Takala J, Oomura Y, Ito M, Otsuka M, editors: *Biowarning system in the brain*, Tokyo, 1998, University of Tokyo Press.
6. Parsons CG: NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain, *Eur J Pharmacol* 429(1–3):71-78, 2001.
7. Stephenson F: Subunit characterization of NMDA receptors, *Curr Drug Targets* 2(3):233-239, 2001.
8. Woolf CJ: American College of Physicians, American Physiological Society: Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management, *Ann Intern Med* 140(6):441-451, 2004.
9. Attal N, Bouhassira D: Mechanisms of pain in peripheral neuropathy, *Acta Neurol Scand* 173(Suppl l):12-24, 1999.
10. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management, *Lancet* 353(9168):1959-1964, 1999.
11. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A: Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain, *Pain Med* 6(2):107-112, 2005.
12. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain, *J Pain* 10(2):113-130, 2009.
13. Chou RD, Devine B, Hansen R, et al: Effectiveness and risk of long term opioid treatment in chronic pain, *AHRQ Evidence Reports/Technology Assessment* 14(E005-EF), 2017.
14. Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016, *J Am Med Assoc* 315(15):1624-1645, 2016.
15. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, et al: ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain, *J Occup Environ Med* 56(12):e143-e159, 2014.
16. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al: Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council, *J Pain* 17(2):131-157, 2016.
17. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al: Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines, *Pain Phy* 20(2S):S3-S92, 2017.
18. Rosenberg JM, Bilka BM, Wilson SM, et al: Opioid therapy for chronic pain: Overview of the 2017 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guideline, *Pain Med* 19(5):928-941, 2017.
19. Webster LR, Webster RM: Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool, *Pain Med* 6(6):432-442, 2005.
20. Belgrade MJ, Schamber CD, Lindgren BR: The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain, *J Pain* 7(9):671-681, 2006.
21. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, et al: Validation of the revised Screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP-R), *J Pain* 9(4):360-372, 2008.
22. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, et al: Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study, *Ann Intern Med* 152(2):85-92, 2010.
23. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog, *J Pharmacol Exp Ther* 197(3):517-532, 1976.
24. Martin WR: History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists, *Br J Clin Pharmacol* 7(Suppl 3):273S-279S, 1979.
25. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, et al: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors, *Nature* 267(5611):495-499, 1977.
26. Connor M, Christie MD: Opioid receptor signalling mechanisms, *Clin Exp Pharmacol physiol* 26(7):493-499, 1999.
27. Rauck R, Coffey RJ, Schultz DM, et al: Intrathecal gabapentin to treat chronic intractable noncancer pain, *Anesthesiology* 119(3):675-686, 2013.
28. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al: Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(4):1264-1273, 2005.
29. Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, et al: Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients, *Neurosurgery* 39(1):57-61, 1996, discussion 61-62.
30. Yaksh T: Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity, *Acta Anesthesiol Scand* 41(1):94-111, 1997.
31. Stein C, Lang LJ: Peripheral mechanisms of opioid analgesia, *Curr Opin Pharmacol* 9(1):3-8, 2009.
32. Trujillo KA, Akil H: Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801, *Science* 251(4989):85-87, 1991.
33. Christie MJ: Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction, *Br J Pharmacol* 154(2):384-396, 2008.
34. Kreek MJ, Koob GF: Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways, *Drug Alcohol Depend* 51(1–2):23-47, 1998.
35. Savage SR: Assessment for addiction in pain-treatment settings, *Clin J Pain* 18(Suppl 4):S28-S38, 2002.
36. Sees K, Clark H: Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction, *J Pain Sympt Manage* 8(5):257-264, 1993.
37. Wise RA: The role of reward pathways in the development of drug dependence, *Pharmacol Therap* 35(1–2):227-263, 1987.
38. Weissman DE, Haddox JD: Opioid pseudoaddiction—an iatrogenic syndrome, *Pain* 36(3):363-366, 1989.
39. Schobelock M, Shepard K, Mosdell K: Multiple-dose pharmacokinetic evaluation of two formulations of sustained-release morphine sulfate tablets, *Curr Ther Res* 56:1009-1021, 1995.
40. Hall W, Lynskey M, Degenhardt L: Trends in opiate-related deaths in the United Kingdom and Australia, 1985-1995, *Drug Alcohol Depend* 57(3):247-254, 2000.
41. Milroy CM, Forrest AR: Methadone deaths: a toxicological analysis, *J Clin Pathol* 53(4):277-281, 2000.
42. Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, et al: Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients, *Ther Drug Monit* 18(3):221-227, 1996.
43. Daniell HW: Inhibition of opioid analgesia by selective serotonin reuptake inhibitors, *J Clin Oncol* 20(9):2409, 2002, author reply 2409-2410.
44. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al: Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 312(3):249-258, 2014.
45. Mather LE: Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives, *Clin Pharmacokinet* 8(5):422-446, 1983.
46. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, et al: Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl, *Anesthesiology* 70(6):928-934, 1989.
47. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al: Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate, *Anesthesiology* 75(2):223-229, 1991.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al: The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects, *Br J Clin Pharmacol* 33(6):617-621, 1992.
49. *Opana® (oxymorphone hydrochloride) tablets package insert*, Chadds Ford, PA, 2006, Endo Pharmaceutical, Inc.
50. *Exalgo® (hydromorphone HCL extended-release) package insert*, Conshocken, PA, 2010, Neuromed Pharmaceuticals, Inc.
51. Edwards DJ, Svensson CK, Visco JP, et al: Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982, *Clin Pharmacokinet* 7(5):421-433, 1982.
52. Stone PA, Macintyre PE, Jarvis DA: Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia, *Br J Anaesth* 71(5):738-740, 1993.
53. Lim G, Sung B, Ji RR, et al: Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats, *Pain* 105(1–2):275-283, 2003.
54. Eichelbaum M, Evert B: Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23(10–11):983-985, 1996.
55. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ: Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects, *J Pharmacol Exp Ther* 290(1):413-422, 1999.
56. Lewis KS, Han NH: Tramadol: a new centrally acting analgesic, *Am J Health Syst Pharm* 54(6):643-652, 1997.
57. White JM, Irvine RJ: Mechanisms of fatal opioid overdose, *Addiction* 94(7):961-972, 1999.
58. Pattinson KT: Opioids and the control of respiration, *Br J Anaesth* 100(6):747-758, 2008.
59. Cherny NI: Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines, *Drugs* 51(5):713-737, 1996.
60. Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizzari P, et al: Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks, *Endocrine* 14(1):1-8, 2001.
61. Lightman SL: The neuroendocrine paraventricular hypothalamus: receptors, signal transduction, mRNA and neurosecretion, *J Exp Biol* 139:31-49, 1988.
62. Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Res* 8(2):629-683, 2001.
63. Lalley PM: Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration, *Respir Physiol Neurobiol* 164(1–2):160-167, 2008.
64. Lyss AP, Portenoy RK: Strategies for limiting the side effects of cancer pain therapy, *Semin Oncol* 24(5 Suppl 16), 1997.
65. Vella-Brincat J, Macleod A: Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients, *J Pain Care Pharmacother* 21(1):15-25, 2007.
66. McGinty JF: What we know and still need to learn about opioids in the hippocampus, *NIDA Res Monogr* 82:1-11, 1988.
67. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, et al: Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals* 14(4):194-205, 2005.
68. Smith MT: Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27(7):524-528, 2000.
69. Seifert CF, Kennedy S: Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions, *Pharmacotherapy* 24(6):776-783, 2004.
70. Greenwood-Van Meerveld B: Emerging drugs for postoperative ileus, *Expert Opin Emerg Drugs* 12(4):619-626, 2007.
71. Cameron D, Gan T: Management of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery, *Anesthesiol Clin North Amer* 21(2):347-365, 2003.
72. Benyamin R, Trescot A, Datta S, et al: Opioid complications and side effects, *Pain Physician* 1(2 Suppl l):105-120, 2008.
73. Kromer W: Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion, *Pharmacol Rev* 40(2):121-162, 1988.
74. De Luca A, Coupar IM: Insights into opioid action in the intestinal tract, *Pharmacol Ther* 69(2):103-115, 1996.
75. Wood J, Galligan J: Function of opioids in the enteric nervous system, *Neuro Gastroenterol Motil* 16(2 Suppl l):17-28, 2004.
76. Dray A, Nunan L: Supraspinal and spinal mechanisms in morphine-induced inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat, *Neuroscience* 22(1):281-287, 1987.
77. Schmelz M: Itch—mediators and mechanisms, *J Dermatol Sci* 28(2):91-96, 2002.
78. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates, *Pain* 33(2):149-160, 1988.
79. Sharp B, Yaksh T: Pain killers of the immune system, *Nat Med* 3(8):831-832, 1997.
80. Mellon RD, Bayer BM: Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action, *J Neuroimmunol* 83(1–2):19-28, 1998.
81. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, et al: Morphine inhibits NF-kappaB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism, *Anesthesiology* 92(6):1677-1684, 2000.
82. Chuang LF, Killam KF Jr, Chuang RY: Induction and activation of mitogen-activated protein kinases of human lymphocytes as one of the signaling pathways of the immunomodulatory effects of morphine sulfate, *J Biol Chem* 272(43):26815-26817, 1997.
83. Adler MW, Geller EB, Rosow CE, et al: The opioid system and temperature regulation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 28:429-449, 1988.
84. Ikeda T, Kurz A, Sessler DI, et al: The effect of opioids on thermoregulatory responses in humans and the special antishivering action of meperidine, *Ann N Y Acad Sci* 813:792-798, 1997.
85. Al-Adwani A, Basu N: Methadone and excessive sweating, *Addiction* 99(2):259, 2004.
86. Catterall RA: Problems of sweating and transdermal fentanyl, *Palliat Med* 11(2):169-170, 1997.
87. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, et al: Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review, *Pain Med* 1(4):310-316, 2000.
88. Saarto T, Wiffen P: Antidepressants for neuropathic pain, *Cochrane Data Base Rev*, 2005, CD005454.
89. Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, et al: Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine, *Depress Anxiety* 21(4):170-177, 2005.
90. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al: Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis, *J Am Med Assoc* 301(2):198-209, 2009.
91. Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action, *Pain* 83(3):389-400, 1999.
92. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al: Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder, *CNS Drugs* 26(12):1033-1049, 2012.
93. Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, et al: Antidepressants and pain, *Trends Pharmacol Sci* 27(7):348-354, 2006.
94. Aida S, Baba H, Yamakura T, et al: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study, *Anesth Analg* 89(3):711-716, 1999.
95. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR: Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat, *Pain* 82(2):149-158, 1999.
96. Esser MJ, Sawynok J: Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain, *Eur J Pharmacol* 399(2–3):131-139, 2000.
97. Eschalier A, Ardid D, Dubray C: Tricyclic and other antidepressants as analgesics. In Sawynok J, Cowan A, editors: *Novel aspects of pain management: opioids and beyond*, New York, 1999, Wiley-Liss, pp 303-310.
98. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, et al: The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain, *J Pain* 7(5 Suppl 3):S1-S29, 2006.
99. Gerner P, Kao G, Srinivasa V, et al: Topical amitriptyline in healthy volunteers, *Reg Anesth Pain Med* 28(4):289-293, 2003.
100. Godfrey RG: A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and

other chronic pain syndromes, *Arch Intern Med* 156(10):1047-1052, 1996.
101. Moulin D, Clark AJ, Gilron I, et al: Pharmacological management of chronic neuropathic pain—Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, *Pain Res Manag* 12(1):13-21, 2007.
102. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal, *Pain* 118(3):289-305, 2005.
103. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain, *Pain* 68(2–3):217-227, 1996.
104. Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy, *Neurology* 55(7):915-920, 2000.
105. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial, *Neurology* 60(8):1284-1289, 2003.
106. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study, *Pain* 110(3):697-706, 2004.
107. Sayar K, Aksu G, Ak I, et al: Venlafaxine treatment of fibromyalgia, *Ann Pharmacother* 37(11):1561-1565, 2003.
108. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, et al: Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis, *Rheumatology* 50(3):532-543, 2011.
109. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy, *Pain* 116(1–2):109-118, 2005.
110. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain, *Pain Med* 6(5):346-356, 2005.
111. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain, *Neurology* 67(8):1411-1420, 2006.
112. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, et al: Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study, *Pain Med* 11(5):648-657, 2010.
113. Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, et al: Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial, *J Pain* 11(12):1282-1290, 2010.
114. Chappell AS, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee, *Pain Pract* 11(1):33-41, 2011.
115. Wise TN: Duloxetine in the treatment of osteoarthritis knee pain, *Curr Psychiatr Rep* 12(1):2-3, 2010.
116. Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K: Na+ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation, *J Neurosci* 13(5):1976-1992, 1993.
117. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory, *Science* 150(3699):971-979, 1965.
118. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A: GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy, *Brain Res* 620(2):287-291, 1993.
119. Polgar E, Hughes DI, Riddell JS, et al: Selective loss of spinal GABAergic or glycinergic neurons is not necessary for development of thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain, *Pain* 104(1–2):229-239, 2003.
120. Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, et al: Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA(A) receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model, *Pain* 78(1):13-26, 1998.
121. *Lyrica® (pregabalin) Capsules CV [package insert]*, New York, 2005, Pfizer Inc.
122. *Neurontin® (gabapentin)[package insert]*, New York, 2004, Pfizer Inc.
123. Fink K, Dooley D, Meder W, et al: Inhibition of neuronal CA(2 +) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex, *Neuropharmacology* 42(2):229-236, 2002.
124. Yoshizumi M, Parker RA, Eisenach JC, et al: Gabapentin inhibits gamma-amino butyric acid release in the locus coeruleus but not in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury in rats, *Anesthesiology* 116(6):1347-1353, 2012.
125. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, et al: A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma, *Pharm Res* 10(2):276-281, 1993.
126. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al: Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *Arthritis Rheum* 56(4):1336-1344, 2007.
127. Frampton JE, Scott LJ: Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy, *Drugs* 64(24):2813-2820, 2004, discussion 2821.
128. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, et al: Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study, *Ann Intern Med* 169(10):732-734, 2018.
129. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al: Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study, *PLoS Med* 14(10):e1002396, 2017.
130. Dillon C, Paulose-Ram R, Hirsch R, et al: Skeletal muscle relaxant use in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), *Spine* 29(8):892-896, 2004.
131. Sheean G: The pathophysiology of spasticity, *Eur J Neurol* 9(Suppl 1):3-9, 2002, discussion 53-61.
132. Brogden RN, Speight TM, Avery GS: Baclofen: a preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity, *Drugs* 8(1):1-14, 1974.
133. Davidoff RA: Antispasticity drugs: mechanisms of action, *Ann Neurol* 17(2):107-116, 1985.
134. *Baclofen [package insert]*, Minneapolis, 2002, Upsher-Smith Laboratories, Inc.
135. Kita M, Goodkin DE: Drugs used to treat spasticity, *Drugs* 59(3):487-495, 2000.
136. *Dantrium [package insert]*, Manson, OH, 2002, Proctor & Gamble Pharmaceuticals.
137. Wagstaff AJ, Bryson HM: Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders, *Drugs* 53(3):435-452, 1997.
138. Nance P: Tizanidine: an alpha-2-agonist imidazoline with antispasticity effects, *Todays Ther Trends* 15(1):11-25, 1997.
139. Davies J: Selective depression of synaptic transmission of spinal neurones in the cat by a new centrally acting muscle relaxant, 5-chloro-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2, 1, 3-benzothiodazole (DS103-282), *Br J Pharmacol* 76(3):473-481, 1982.
140. Newman PM, Nogues M, Newman PK, et al: Tizanidine in the treatment of spasticity, *Eur J Clin Pharmacol* 23(1):31-35, 1982.
141. *Zanaflex [package insert]*, San Francisco, 2006, Elan Pharmaceuticals.
142. Cook JB, Nathan PW: On the site of action of diazepam in spasticity in man, *J Neurol Sci* 5(1):33-37, 1967.
143. van Tulder M, Touray T, Furtan A, et al: Muscle relaxants for nonspecific low back pain, *Cochrane Data Base Rev* 2, 2003, CD004252.
144. Salzmann E, Pforringer W, Paal G, et al: Treatment of chronic low back syndrome with tetrazepa in a placebo controlled double bling trial, *J Drug Dev* 4(4):219-228, 1992.
145. Borenstein DG, Korn S: Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials, *Clin Ther* 25(4):1056-1073, 2003.
146. *Flexeril [package insert]*, Fort Washington, PA, 2003, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals.
147. Keegan MT, Brown DR, Rabinstein AA: Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotoninergic drugs, *Anesth Analg* 103(6):1466-1468, 2006.
148. Boothby L, Doering P, Hatton R: Carisoprodal: a marginally effective skeletal muscle relaxant with serious abuse potential, *Hosp Pharmacy* 38:337-345, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

149. Chou R, Peterson K, Helford M: Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systemic review, *J Pain Sympt Manage* 28(2):140-175, 2004.
150. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol* 14(2):162-173, 2015.
151. Derry S, Wiffen P, Moore A: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute musculoskeletal pain, *J Am Med Assoc* 315(8):813-814, 2016.
152. Soergel DG, Subach RA, Burnham N, et al: Biased agonism of the mu-opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers, *Pain* 155(9):1829-1835, 2014.
153. Miyazaki T, Choi IY, Rubas W, et al: NKTR-181: a novel mu-opioid analgesic with inherently low abuse potential, *J Pharmacol Exp Ther* 363(1):104-113, 2017.
154. Cattaneo A: Tanezumab, a recombinant humanized mAb against nerve growth factor for the treatment of acute and chronic pain, *Curr Opin Mol Ther* 12(1):94-106, 2010.
155. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, et al: Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial, *J Pain* 13(8):790-798, 2012.
156. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, et al: Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial, *Arthritis Rheum* 65(7):1795-1803, 2013.
157. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, et al: Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain, *Pain* 152(10):2248-2258, 2011.
158. Gimbel JS, Kivitz AJ, Bramson C, et al: Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain, *Pain* 155(9):1793-1801, 2014.
159. Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, et al: A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee, *Pain* 154(9):1603-1612, 2013.
160. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings EL, et al: Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain, *Ann Rheum Dis*, 2014.
161. Balanescu AR, Feist E, Wolfram G, et al: Efficacy and safety of tanezumab added on to diclofenac sustained release in patients with knee or hip osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre phase III randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 73(9):1665-1672, 2014.
162. Tiseo PJ, Kivitz AJ, Ervin JE, et al: Fasinumab (REGN475), an antibody against nerve growth factor for the treatment of pain: results from a double-blind, placebo-controlled exploratory study in osteoarthritis of the knee, *Pain* 155(7):1245-1252, 2014.
163. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al: Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial, *Neurology* 68(7):515-521, 2007.
164. Lynch ME, Campbell F: Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials, *Br J Clin Pharmacol* 72(5):735-744, 2011.
165. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al: Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment, *J Psychopharmacol* 27(1):19-27, 2013.
166. Blake DR, Robson P, Ho M, et al: Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 45(1):50-52, 2006.
167. Notcutt W, Price M, Miller R, et al: Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies, *Anaesthesia* 59(5):440-452, 2004.
168. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, et al: The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review, *Ann Intern Med* 167(5):319-331, 2017.
169. MacCallum CA, Russo EB: Practical considerations in medical cannabis administration and dosing, *Eur J Intern Med* 49:12-19, 2018.
170. Ruscheweyh R, Sandkuhler J: Role of kainate receptors in nociception, *Brain Res Rev* 40(1–3):215-222, 2002.
171. Sang CN, Hostetter MP, Gracely RH, et al: AMPA/kainate antagonist LY293558 reduces capsaicin-evoked hyperalgesia but not pain in normal skin in humans, *Anesthesiology* 89(5):1060-1067, 1998.
172. Wallace MS, Lam V, Schettler J: NGX426, an oral AMPA-kainate antagonist, is effective in human capsaicin-induced pain and hyperalgesia, *Pain Med* 13(12):1601-1610, 2012.
173. Rice AS, Dworkin RH, McCarthy TD, et al: EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial, *Lancet* 383(9929):1637-1647, 2014.
174. Merante D, Rosenstock J, Sharma U, et al: Efficacy of Mirogabalin (DS-5565) on patient-reported pain and sleep interference in patients with diabetic neuropathic pain: Secondary outcomes of a phase II proof-of-concept study, *Pain Med* 18(11):2198-2207, 2017.

72

Nutrición y enfermedades reumáticas

LISA K. STAMP Y LESLIE G. CLELAND

PUNTOS CLAVE

- Los factores nutricionales y sus metabolitos pueden influir en la intensidad de la inflamación.
- Los factores nutricionales se han visto implicados en la etiología de varias enfermedades reumáticas, entre las cuales se encuentran la gota y la artritis reumatoide (AR).
- La suplementación dietética de ácidos grasos omega-3 puede reducir los signos y síntomas de inflamación en la AR y la necesidad de escalar el tratamiento de la AR con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y antiinflamatorios no esteroideos.
- Los suplementos de aceite de pescado se han asociado a una mejora del control de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico.
- El asesoramiento sobre la nutrición y el régimen de vida debe estar incluido en el consejo médico a pacientes que buscan una guía para manejar sus factores de riesgo y los problemas que plantean las enfermedades crónicas.

Introducción

La alimentación influye en el tratamiento de casi todas las enfermedades crónicas. Los médicos proporcionan asesoramiento dietético a los pacientes con diabetes, cardiopatías y obesidad como parte de la atención clínica habitual. Aunque el papel de la dieta y la nutrición está arraigado en la etiología y el tratamiento de la gota, la influencia de la nutrición sobre otras enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide (AR), está menos contemplada y, como consecuencia, a menudo se pasan por alto oportunidades para ofrecer un consejo dietético. Muchas personas con artritis creen que la alimentación puede influir en la intensidad de sus síntomas y, aproximadamente, el 50% han intentado algún cambio alimentario con objeto de mejorar sus síntomas[1].

Es bien sabido que los procesos inflamatorios pueden interferir en el estado nutricional. También se ha reconocido el impacto de los factores nutricionales sobre la respuesta inflamatoria. Además, las dietas y los regímenes de vida han cambiado considerablemente con la industrialización, con efectos importantes sobre las tasas de obesidad, las opciones de alimentos y el consumo de diferentes componentes dietéticos. A la vista de todo esto, cada vez es más importante el papel de la nutrición en la etiología y el manejo de las enfermedades reumáticas. Por todo ello, es importante que los médicos estén formados para abordar aspectos de la dieta de forma proactiva a medida que surjan.

Nutrición e inflamación

PUNTOS CLAVE

- Los ácidos grasos omega-3 ejercen una función inmunorreguladora.
- La vitamina D tiene múltiples efectos inmunodepresores.
- La dieta puede proporcionar antioxidantes.
- El tejido adiposo tiene actividad metabólica e influye en la respuesta inflamatoria.
- Los probióticos pueden tener propiedades antiinflamatorias.

Ácidos grasos omega-3

Bioquímica de los ácidos grasos

Los ácidos grasos pueden dividirse en tres grupos según el número de dobles enlaces que contengan. Los ácidos grasos saturados no tienen ningún enlace doble, los monoinsaturados poseen uno y los poliinsaturados (PUFA) cuentan con dos o más. Los ácidos grasos C18 son importantes en la alimentación y proporcionan los índices de los ácidos grasos para la clasificación anterior. Los PUFA se subdividen, según el lugar del enlace doble proximal a la terminación metilo (omega; ω), en n-6 y n-3. Los vertebrados carecen de las enzimas necesarias para introducir enlaces dobles en las posiciones n-3 y n-6; por tanto, estos ácidos grasos deben adquirirse a partir de la dieta. Así pues, se conocen como *ácidos grasos esenciales*.

En general, las dietas occidentales contienen sustancialmente más lípidos n-6 que n-3, debido a su presencia en alimentos procesados y a los lípidos y aceites procedentes de la soja, alazor, girasol y maíz, ricos en ácido linoleico (LA; 18:2n-6), un lípido n-6. El homólogo n-3 del LA, el ácido α-linolénico (ALA; 18:3n-3), es el PUFA dominante en el aceite de linaza, que suele ser un componente menor de la dieta. El LA y el ALA son utilizados en el metabolismo energético o bien se transforman en los ácidos grasos C20 araquidónico (AA) y eicosapentaenoico (EPA), respectivamente. El AA y el EPA se incorporan después a las membranas celulares y tejidos. A su vez, el EPA se puede metabolizar en ácido graso n-3 docosahexaenoico (DHA).

El proceso clave que relaciona los ácidos grasos con la inflamación es la metabolización del AA y el EPA en eicosanoides, que actúan como mediadores inflamatorios. El AA se metaboliza por la vía de la ciclooxigenasa (COX) en n-6 eicosanoides (prostaglandina [PG] E_2, tromboxano [TX] A_2, o por la vía de la 5-lipooxigenasa [5-LOX] en n-6 leucotrienos [LT]). A través de estas mismas vías, el EPA se metaboliza en PG y LT n-3. Comparados con los eicosanoides n-6 producidos a

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

partir del AA, el EPA es un mal sustrato de la COX, por lo que no se producen muchos PG n-3 (fig. 72.1). El EPA y el DHA inhiben competitivamente la producción de la mayoría de los eicosanoides n-6; la prostaciclina (PGI_2) constituye una excepción notable. El incremento del consumo alimentario de ácidos grasos n-3, como el EPA, aumenta el porcentaje de EPA que se incorpora a las membranas celulares y los tejidos, en parte a expensas de la incorporación de AA. El resultado neto es una alteración del equilibrio en la producción de eicosanoides n-3/n-6 (v. fig. 72.1). El EPA y el DHA también se pueden metabolizar por las vías de las lipooxigenasas en nuevos mediadores lipídicos proresolutivos especializados (SPM) de la inflamación (v. más adelante).

Acciones proinflamatorias de los eicosanoides

En general, los eicosanoides n-6 (PGE_2 y TXA_2) son proinflamatorios, mientras que los eicosanoides n-3 tienen efectos menos potentes (TXA_3) o son menos abundantes (PGE_3). El TXA_2 fomenta la producción de interleucina (IL)1β y factor de necrosis tisular (TNF) por las células mononucleares[2], mientras que la PGE_2 induce vasodilatación, aumenta la permeabilidad vascular y causa hiperalgesia (v. fig. 72.1). La PGE_3 es una sustancia edematógena, pero se produce en muy poca cantidad. El LTB_5 es 10-30 veces menos potente que el LTB_4 como quimiotaxina de los neutrófilos.

Efecto de los ácidos grasos n-3 sobre la producción de citocinas proinflamatorias

La producción de IL-1β y de TNF se puede reducir como consecuencia de la suplementación alimentaria de ácidos grasos n-3. Si bien parte de esta reducción de citocinas está mediada por los efectos sobre los eicosanoides, al parecer también puede ocurrir independientemente de ellos. Los ácidos grasos pueden ejercer efectos directos sobre los mecanismos de señalización intracelular, entre ellos el factor nuclear κB (NF-κB) y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ, modificando así la producción de citocinas[3]. El inflamasoma NLRP3, implicado también en la producción de IL-1β e IL-18 y en una serie de enfermedades autoinflamatorias, es activado por diversos estímulos, como microorganismos patógenos y cristales de urato monosódico[4]. Los ácidos grasos n-3 inhiben la activación de caspasa dependiente de NLRP3 y la producción de IL-1β[5].

Efectos de los ácidos grasos n-3 sobre la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

El número de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que se expresan en las células presentadoras de antígenos (CPA) determina de manera importante la respuesta del linfocito T al antígeno. Los pacientes con AR muestran una alta expresión de moléculas de clase II del MHC en los linfocitos T y las células de revestimiento sinovial[6]. Los estudios *in vitro* indican que el EPA y/o el DHA reducen la expresión del antígeno leucocítico humano (HLA) DR y el HLA-DP en monocitos, y disminuyen la capacidad de estos para presentar antígenos a los linfocitos autólogos[7]. Así pues, los ácidos grasos n-3 podrían ejercer un efecto antiinflamatorio por medio de la supresión de la activación de linfocitos T patógenos por inhibición de la función de las CPA. En un reciente estudio en ratones también se ha comprobado que el aceite de pescado también surte efecto en las moléculas del MHC en los linfocitos B y en la organización de los linfocitos T en la sinapsis inmunitaria[8].

Efecto de los ácidos grasos n-3 sobre la expresión de moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales y los leucocitos median en el tránsito de las células desde la circulación hacia los tejidos. La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y su receptor emparentado, el antígeno asociado a la función leucocítica (LFA) 1, son importantes en la migración de los leucocitos hacia la membrana sinovial inflamada en los modelos animales[9]. El bloqueo de la ICAM-1 también reduce la actividad de la enfermedad en la AR[10]. Los ácidos grasos n-3 reducen la expresión *in vitro* de la ICAM-1 y de la LFA-1 por los monocitos humanos[7]. Además, la suplementación dietética de ácidos grasos n-3 disminuye las concentraciones plasmáticas de ICAM-1 soluble y de la molécula 1 de adhesión a las células vasculares (VCAM-1)[11].

Efecto de los ácidos grasos n-3 sobre las enzimas de degradación

Las proteinasas cumplen una función básica en la degradación del cartílago y la erosión ósea. Los ácidos grasos n-3 añadidos *in vitro* pueden suprimir la desintegrina y la metaloproteinasa (de la familia ADAM) con dominios de trombospondina 1 (ADAMTS)-4, ADAMTS-5 y la metaloproteinasa matricial (MMP)-3 de condrocitos bovinos estimulados por la IL-1α[12]. Esta inhibición de las proteinasas condrocíticas constituye un mecanismo por el que los ácidos grasos n-3 inhiben la degradación del cartílago y la erosión ósea.

La vía del receptor activador del NF-κB (RANK)/ligando de este receptor (RANKL)/osteoprotegerina (OPG) también resulta importante en la fisiopatología ósea de la AR. El aumento de RANK/RANKL y el descenso de OPG contribuyen a la erosión ósea. La suplementación dietética con aceite de pescado durante 3 meses disminuye el cociente RANK/OPG, lo que contribuye a evitar la resorción ósea que produce erosiones[13].

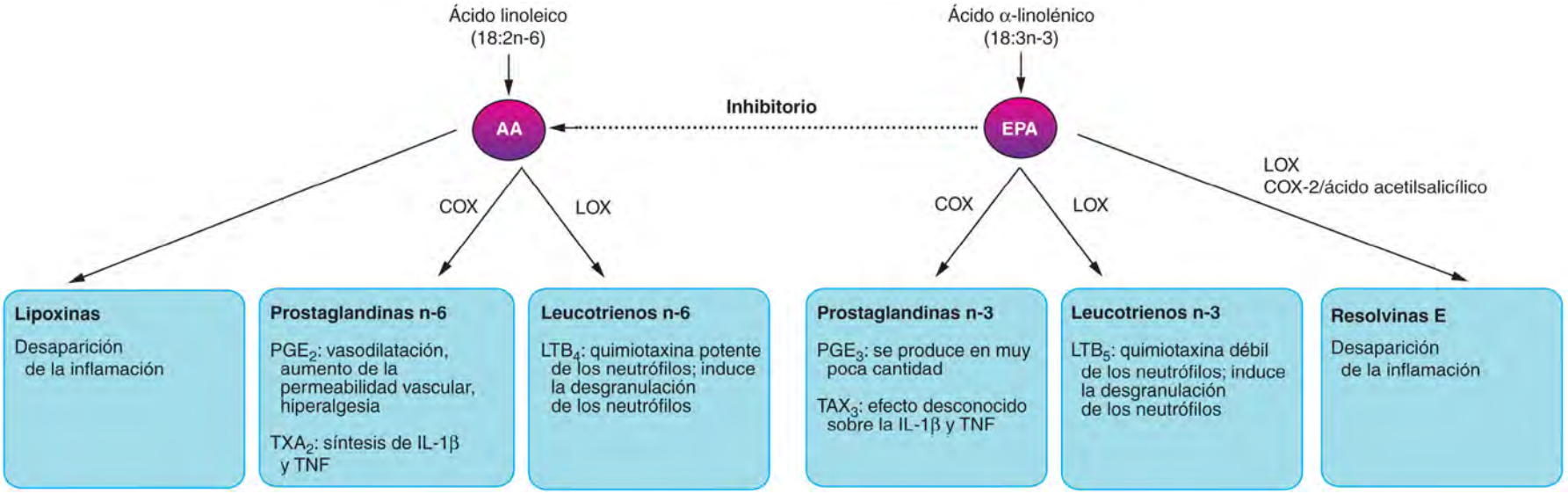
Importancia del equilibrio entre ácidos grasos n-3 y n-6 en la inflamación

El equilibrio del AA y el EPA se puede alterar mediante el aporte dietético de ácidos grasos. En el ser humano, la conversión del ALA dietético en EPA tisular resulta ineficiente y el pescado y los aceites de pescado constituyen una vía más eficaz para aumentar el EPA y el DHA de los tejidos. Los cambios en los cocientes AA/EPA de los tejidos poseen efectos subsiguientes en la producción de eicosanoides y en el entorno proinflamatorio/antiinflamatorio resultante. La suplementación dietética con aceite de pescado reduce la producción de PGE_2[14], TXA_2[14] y LTB_4[15], y aumenta la de TXA_3[16] y LTB_5[17]. Estos datos constituyen la base de los efectos beneficiosos de la suplementación dietética de ácidos grasos n-3 para el control de las enfermedades inflamatorias. Los suplementos dietéticos de aceite de pescado aumentan la producción vascular de PGI_2[18]. Aunque la función de la PGI_2 en la inflamación no está bien definida, se trata de un vasodilatador potente que actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria y como antiagregante plaquetario. Estos efectos favorecen el mantenimiento de la permeabilidad vascular. Aún más importante, los pacientes con algunas de las principales enfermedades reumáticas (p. ej., AR, lupus eritematoso sistémico y gota) tienen un riesgo elevado de sufrir episodios cardiovasculares graves y muerte, a lo cual podría contribuir la inhibición de la COX-2 asociada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Mediadores prorresolutivos especializados y ácidos grasos n-3

La resolución de la inflamación constituye un proceso activo más que pasivo. Los SPM, que abarcan lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, sintetizados a partir de los ácidos grasos n-3 EPA y el DHA, desempeñan una misión esencial en este proceso (tabla 72.1). Los SPM se forman por las acciones de múltiples LOX, entre ellas 5-LOX y COX-2, y la producción de algunos SPM aumenta con la acetilación de la COX-2 por el ácido acetilsalicílico (v. fig. 72.1). Las resolvinas derivadas del EPA se conocen como *resolvinas E,* mientras que las derivadas del DHA se denominan *resolvinas D.* La producción de resolvinas aumenta con la suplementación dietética de ácidos grasos n-3[19]. Las resolvinas ejercen varias acciones antiinflamatorias, como la inhibición de la producción de TNF e IL-1β y la inhibición de la migración transendotelial de leucocitos polimorfonucleares humanos[20]. Las resolvinas disminuyen el dolor y la rigidez articular, pero no el edema articular o de la pata en la artritis inducida por adyuvantes[21]. Los SPM se han detectado en el líquido sinovial de pacientes con AR, lo que sugiere que estos mediadores podrían tener efectos antiinflamatorios locales[22].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 72.1** Metabolismo del ácido linoleico y del ácido α-linolénico hacia prostaglandinas y leucotrienos n-6 y n-3. *AA,* ácido araquidónico; *COX,* ciclooxigenasa; *EPA,* ácido eicosapentaenoico; *LOX,* lipooxigenasa; *LTB,* leucotrieno B; *PGE,* prostaglandina E; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TXA,* tromboxano A.

TABLA 72.1 Efectos de las adipocinas

PRECURSOR	AA	EPA		DHA		
Familia	**Lipoxinas**	**Resolvinas E**		**Resolvinas D**	**Protectinas**	**Maresinas**
	LXA4	RvE1	RvD1	RvD2	PD1	MaR1
Acciones	↓ Señales de dolor ↓ Adhesión de PMN ↓ Angiogenia y proliferación celular	↑ Fagocitosis macrofágica ↑ Apoptosis por neutrófilos ↓ Fibrosis orgánica que inhibe el NF-κB	↑ IL-10, ↓ LTB4 ↓ Receptores de adhesión ↓ Citocinas proinflamatorias TNF ↓ Quimiotaxia de neutrófilos	↑ Adhesión de PMN a las células endoteliales	↓ Expresión de NF-κB y COX-2 ↓ TNF e IFN-γ ↓ Migración de linfocitos T	↓ Dolor

AA, ácido araquidónico; *COX,* ciclooxigenasa; *DHA,* ácido docosahexaenoico; *EPA,* ácido eicosapentaenoico; *IFN,* interferón; *LT,* leucotrieno; *LXA4,* lipoxina A4; *MaR1,* maresina 1; *NF-κB,* factor nuclear κB; *PD1,* protectina D1; *PMN,* neutrófilos polimorfonucleares; *RvD1,* resolvina D1; *TNF,* factor de necrosis tumoral; ↑, aumento; ↓, disminución.

Vitamina D y proceso inflamatorio

La vitamina D ejerce múltiples efectos inmunodepresores, además de sus acciones sobre el metabolismo de los huesos y del calcio. La forma biológica activa de la vitamina D (1,25-dihidroxivitamina $[OH]_2D_3$) interacciona con los receptores de la vitamina D que se expresan en multitud de células, como osteoblastos, linfocitos T, células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B. Estas células también pueden convertir la vitamina más abundante $25(OH)D_3$, en $1,25(OH)_2D_3$ y descomponer la $1,25(OH)_2D_3$. En consecuencia, la maquinaria molecular está dispuesta para los importantes efectos autocrinos y paracrinos de la vitamina D en los focos de inflamación.

Las CD desempeñan una función esencial en la activación del sistema inmunitario y en la respuesta a autoantígenos. La $1,25(OH)_2D_3$ inhibe la diferenciación de los precursores monocíticos hacia CD maduras, regula a la baja la expresión de las moléculas del MHC de la categoría II en las CD, inhibe la producción de la IL-12 y fomenta la apoptosis de las CD, inhibiendo la activación de linfocitos T dependiente de las CD[23,24]. Además, la $1,25(OH)_2D_3$ fomenta en las CD la expresión de funciones de tolerancia que estimulan a los linfocitos T reguladores (Treg), las cuales, a su vez, inhiben la aparición de autoinmunidad[25].

La vitamina D inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por monocitos y macrófagos, como el TNF, la IL-6 y la IL-1α[26,27]. Además, la vitamina D ejerce efectos directos sobre los linfocitos T, inhibiendo en concreto la proliferación y la producción de citocinas por los linfocitos T cooperadores (Th)1 con una promoción asociada de la diferenciación de los linfocitos Th2[28]. La $1,25(OH)_2D_3$ también reduce la diferenciación de los linfocitos Th17 por medio de sus efectos sobre las CD y ejerce efectos directos sobre los linfocitos Th17, que pueden conducir a una inhibición de la producción de IL-17A, IL-21, IL-22 e IFN-γ y a una potenciación de la expresión del FOXP3, del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA) 4 y de la IL-10[25,29]. Aún más importante, la forma predominante y débilmente activa de la vitamina D, la $25(OH)D_3$, puede ser transformada por las CD en $1,25(OH)_2D_3$, una sustancia de intensa actividad, con la consiguiente alteración de las respuestas de los linfocitos T hacia el fenotipo antiinflamatorio, que se caracteriza por una producción elevada de CTLA-4 y reducida de IL-17, IFN-γ e IL-21[30]. Así pues, la concentración de $25(OH)D_3$ libre de la que pueden disponer las CD podría desempeñar una función fundamental en el equilibrio entre las respuestas inflamatoria y reguladora de los linfocitos T[30].

La $1,25(OH)_2D_3$ inhibe la proliferación de linfocitos B activados, induce la apoptosis de estos linfocitos B activados e inhibe la diferenciación de las células plasmáticas y la secreción de inmunoglobulinas[31]. En consecuencia, la carencia de vitamina D podría participar en la etiología de las enfermedades autoinmunes mediadas por los linfocitos B, mientras que la suplementación de vitamina D puede tener efectos beneficiosos en las enfermedades mediadas por los linfocitos B, como el lupus eritematoso sistémico y la AR.

La diversidad de los efectos de la vitamina D sobre el sistema inmunitario hace pensar que el papel de esta vitamina es importante sobre la etiología y el tratamiento de las enfermedades reumáticas en general.

Especies reactivas del oxígeno/antioxidantes

La producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, forma parte de la respuesta inmunitaria natural. Al actuar por medio de factores de transcripción, como el NF-κB, las ROS aumentan la producción de eicosanoides y citocinas proinflamatorias, como el PGE_2, el TNF y la IL-1β. En consecuencia, la producción desinhibida de las ROS puede causar inflamación y daño tisular. Las enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, depuran el superóxido y protegen frente al daño oxidativo. La vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina E (α-tocoferol) y el β-caroteno se adquieren mediante la dieta y pueden actuar como depuradores de las ROS.

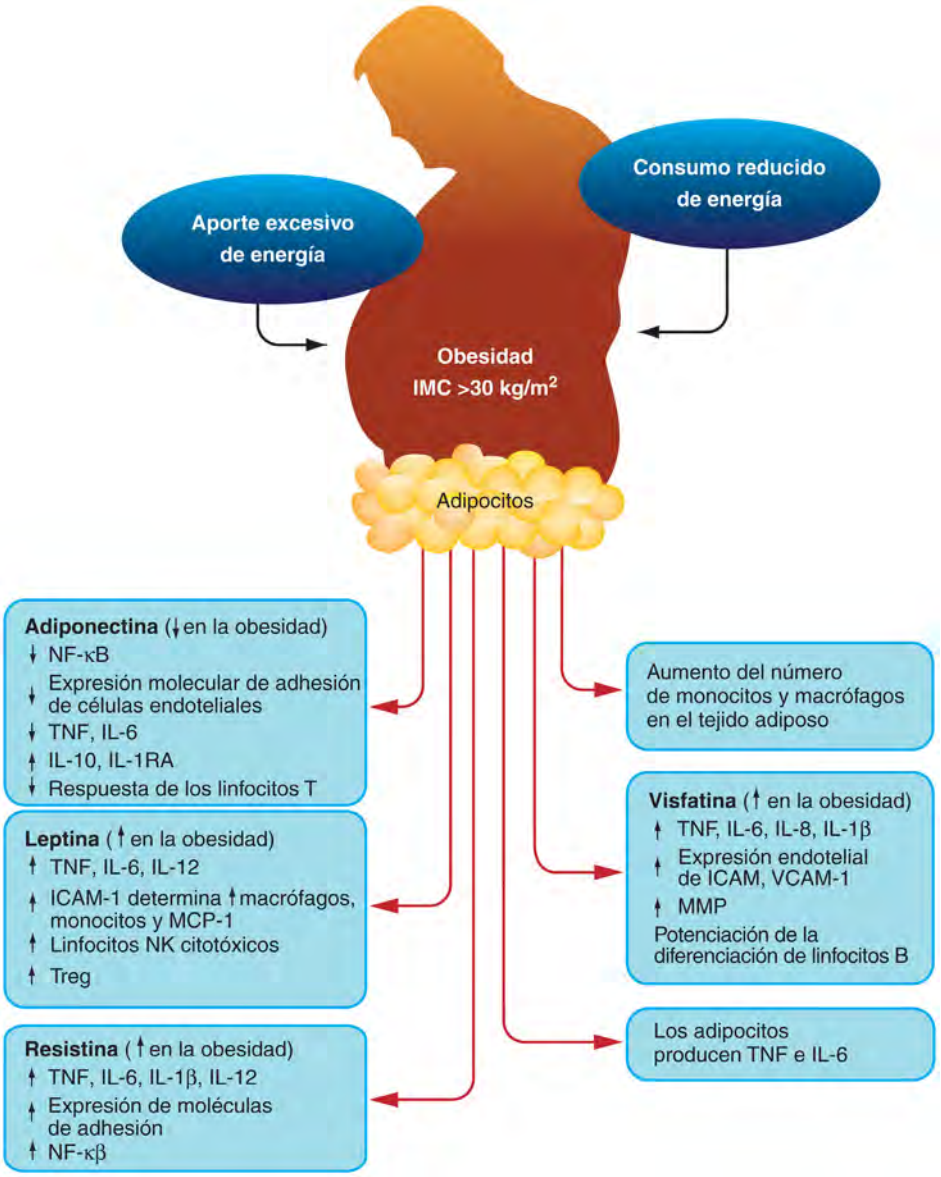
Obesidad

Cuando el aporte energético resulta excesivo y disminuye el consumo de energía, aumenta el peso corporal y la adiposidad. La obesidad (índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m^2) es un problema importante de salud en todo el mundo.

Al principio se pensaba que el tejido adiposo era un mero depósito de lípidos. Sin embargo, hoy se sabe que el tejido adiposo y los adipocitos poseen actividad metabólica y contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica (fig. 72.2). Los adipocitos liberan las citocinas proinflamatorias TNF, IL-1β e IL-6. La IL-6 entra en la circulación general y aumenta la producción de proteína C reactiva (CRP) y de amiloide A sérico por el hígado.

Los adipocitos producen adipocinas: leptina, resistina y visfatina (proinflamatoria) y adiponectina (antiinflamatoria) (v. fig. 72.2). Aunque la función primaria de la leptina es el control del apetito, también ejerce una serie de acciones proinflamatorias. La leptina aumenta la expresión de moléculas de adhesión, como la ICAM-1 y la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP) 1, que favorece el reclutamiento de monocitos/macrófagos hacia el tejido adiposo. La leptina también aumenta la producción de IL-1β, TNF e IL-6 por los monocitos/macrófagos. La leptina aumenta la proliferación de linfocitos Th1 e inhibe la proliferación de linfocitos Th2 y de linfocitos Treg. En cambio, la adiponectina tiene efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la expresión de las moléculas de adhesión inducidas por el TNF y la inhibición del NF-κB, un factor intracelular esencial para la activación de la respuesta inflamatoria. La adiponectina también reduce la producción de TNF e IL-6, mientras que fomenta la síntesis de citocinas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 72.2** Mecanismos inflamatorios de la obesidad. *ICAM,* molécula de adhesión intercelular; *IL,* interleucina; *IMC,* índice de masa corporal; *MCP-1,* proteína 1 quimiotáctica de los monocitos; *MMP,* metaloproteinasas matriciales; *NF-κB,* factor nuclear κB; *NK,* linfocito citolítico natural; *Th,* linfocito T cooperador; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VCAM-1,* molécula 1 de adhesión a las células vasculares.

antiinflamatorias IL-10 e IL-1RA. La adiponectina eleva, además, el número de linfocitos Treg. La producción de adiponectina es inhibida por el TNF que, de esta manera, ayuda a mantener la alteración proinflamatoria de la homeostasis propia de la obesidad. La resistina se produce en las células mononucleares y los adipocitos, y aumenta la producción de TNF, IL-6 e IL-1β por los macrófagos/monocitos y los adipocitos, así como la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1[32]. La visfatina, producida por los linfocitos y los adipocitos, ejerce efectos proinflamatorios similares, como la inducción de IL-8, IL-6, IL-1β y TNF, el aumento de la expresión endotelial de ICAM-1, VCAM-1 y MMP, y la estimulación de la diferenciación de los linfocitos B[32]. El resultado neto de la obesidad es, por tanto, un estado inflamatorio que se asocia a un aumento de la CRP circulante.

Gota, microbioma oral e inflamación

El microbioma hace referencia al conjunto de microorganismos en un entorno concreto. Los seres humanos, junto con otras especies complejas, albergan a un gran número de organismos simbióticos en su microbioma. Los microbiomas pueden demostrarse mediante el análisis genético de muestras procedentes de lugares de interés o del interior de las personas. El microbioma intestinal está influido por numerosos factores, como la dieta, probióticos orales, tiempo de tránsito intestinal, obesidad, diferentes estados patológicos, tratamiento antibiótico, maduración y envejecimiento[33]. A su vez, el microbioma puede influir sobre la nutrición, la barrera mucosa, así como sobre funciones inmunitarias y en la expresión de las enfermedades. El microbioma intestinal es una fuente de micronutrientes y de otros compuestos metabólicamente activos, y contribuye a la digestión, con un papel crucial en la digestión de algunos polisacáridos complejos. El término disbiosis describe un desequilibrio insano de microorganismos en las superficies mucosas o sobre la piel. Dada la multiplicidad de microorganismos específicos en el microbioma, es necesario confirmar mediante investigaciones independientes más específicas aquellos datos que sugieren cambios en la abundancia relativa de microorganismos concretos en diversos estados patológicos observados en estudios exploratorios.

La creciente abundancia de *Prevotella copri* en las deposiciones de pacientes con AR seropositiva de inicio reciente (entre 6 semanas y 6 meses) sin haber recibido recientemente fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), biofármacos, glucocorticoides o antibióticos, apoya la idea de que la presencia de algunos microorganismos intestinales o que la disbiosis de la microflora intestinal puede contribuir a la patogenia de la AR[34]. Los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales sugieren que *P. copri* puede actuar a través de la activación de linfocitos T autorreactivos en el intestino[35]. Es de prever que un antibiótico, la minociclina, que atenúa la AR precoz[36], y la sulfasalazina, un FARME con una molécula de sulfapiridina antimicrobiana, afecten a la microbiota intestinal. Se han mencionado alteraciones en la microbiota intestinal con metotrexato (MTX) y etanercept[37], y los cambios en la microbiota intestinal pueden contribuir a la toxicidad digestiva del MTX[38]. La disbiosis en la cavidad bucal y la citrulinación de péptidos por bacterias gingivales asociadas a una enfermedad periodontal es una posible explicación para la asociación entre la AR y la enfermedad periodontal[39]. La elevada tasa de éxito de la recolonización intestinal mediante el trasplante microbiano fecal (TMF) para infecciones persistentes por *Clostridium difficile* ha llevado al estudio de este abordaje en otros cuadros, como la enfermedad intestinal inflamatoria[33]. El posible valor del TMF en las enfermedades reumáticas inflamatorias está prácticamente inexplorado, más allá de experiencias aisladas.

Conclusión

Los componentes dietéticos ejercen distintos efectos sobre el proceso inflamatorio y las vías de destrucción ósea (tabla 72.2). Así pues, las modificaciones dietéticas pueden influir sobre el riesgo y el tratamiento de las enfermedades reumáticas, como se expone más adelante en este capítulo.

TABLA 72.2 Efectos de los componentes alimentarios sobre las vías inflamatorias y de destrucción ósea

Ácidos grasos n-3

- Producción disminuida de eicosanoides derivados de n-6 (PGE_2, TXA_2, LTB_4), que poseen efecto proinflamatorio
- Producción aumentada de eicosanoides n-3 (PGE_3, TXA_3, LTB_5), que, en general, tienen menos acción proinflamatoria
- Producción disminuida de IL-1β y TNF
- Producción aumentada de mediadores lipídicos prorresolutivos especializados (resolvinas, protectinas, maresinas, lipoxinas)
- Expresión disminuida de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad por las células presentadoras de antígenos
- Expresión disminuida de moléculas de adhesión: ICAM, VCAM, LFA
- Expresión disminuida de metaloproteinasas matriciales
- Modificación del cociente RANK/OPG

Vitamina D

- Inhibición de la diferenciación de monocitos hacia DC y fomento de la apoptosis de DC
- Inducción de linfocitos Treg inductores de tolerancia con mayor actividad supresora
- Inhibición de la producción de IL-1β y TNF por monocitos/macrófagos
- Inhibición de la proliferación de linfocitos Th1 y de la producción de citocinas
- Aumento de la producción de citocinas de linfocitos Th2
- Reducción de la diferenciación de los linfocitos Th17 y producción de IL-17A
- Inhibición de la proliferación de linfocitos B activados, diferenciación de linfocitos B activados y secreción de inmunoglobulinas

DC, célula dendrítica; *ICAM,* molécula de adhesión intercelular; *IL,* interleucina; *LFA,* antígeno asociado a la función leucocítica; *LTB,* leucotrieno B; *PGE,* prostaglandina E; *RANK/OPG,* receptor activador del factor nuclear κB/osteoprotegerina; *Th,* linfocito T cooperador; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TXA,* tromboxano A; *VCAM,* molécula de adhesión a las células vasculares.

Nutrición en la etiología de las enfermedades reumáticas

PUNTOS CLAVE

- Es difícil evaluar el aporte dietético y es posible que no se llegue a identificar un solo factor que regule la enfermedad.
- Los ácidos grasos omega-3 pueden proteger frente a la artritis reumatoide (AR).
- No está clara la asociación entre la vitamina D y la AR.
- La obesidad puede influir en la actividad de la enfermedad y en la evolución de la AR.

Artritis reumatoide

En una serie de estudios epidemiológicos se ha examinado la importancia de la nutrición en la etiología de la AR. La evaluación del aporte alimentario es complicada en los estudios epidemiológicos y no siempre se detectan los efectos de una única variable dietética ni se diferencian de otros elementos nutricionales o de los hábitos de vida. Sin embargo, patrones de alimentación saludable a largo plazo en las mujeres se han asociado a una disminución del riesgo de AR en las mujeres de 55 años o menos, y particularmente en la AR seropositiva[40]. A pesar de todo, se conocen algunos factores nutricionales que pueden influir en la génesis de la AR.

Consumo de ácidos grasos omega-3

Los lípidos n-3 de cadena larga EPA y DHA abundan, sobre todo, en el pescado y en los aceites de pescado. El consumo de pescado ejerce un efecto protector frente a la AR. Un estudio de casos y controles basado en una población describió un descenso discreto en el riesgo de AR en los individuos que consumían pescado graso de una a siete veces por semana, en comparación con aquellos que rara vez o nunca lo hacían (OR, 0,8; IC del 95%, 0,6-1)[41]. En un estudio posterior de grupos de larga duración se observó que el consumo mantenido de pescado se asociaba a un riesgo reducido de AR (riesgo relativo [RR], 0,48; IC del 95%, 0,33-0,71)[42]. Curiosamente, un estudio reciente de casos y controles anidados mencionaba una asociación inversa importante entre el riesgo de AR y los valores de ácido linoleico n-6 en los eritrocitos, pero no de otros ácidos grasos n-6 o n-3[43].

Consumo de carne roja y proteínas

El consumo elevado de carne roja se ha asociado a mayor riesgo de poliartritis inflamatoria (OR, 1,9; IC del 95%, 0,9-4)[44]. Aunque en un estudio se indicaba que la carne y las vísceras se asociaban a un riesgo de AR mayor[45], no se logró confirmar en otros estudios[46,47]. Se sigue ignorando si la relación entre el consumo de carne roja y la artritis inflamatoria es de tipo etiológico, pero la presencia de cantidades significativas de AA en la carne roja podría explicar en parte esta relación.

Consumo de té y café

El té y el café se han identificado como posibles factores de riesgo para la AR. En el Finnish National Health Study, el consumo de cuatro o más tazas de café al día se asociaba a mayor riesgo de AR con positividad del factor reumatoide (FR), pero no de AR sin FR, después de ajustar las posibles variables de confusión, como edad, hábitos tabáquicos y sexo (RR, 2,2; IC del 95%, 1,13-4,27)[48]. En comparación, tanto el Iowa Women's Health Study como el Women's

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Health Initiative Observational Study no encontraron ninguna asociación entre el aporte diario de cafeína y el riesgo de AR[49,50].

Las mujeres que consumían cuatro o más tazas de café descafeinado al día corrían más riesgo de AR que aquellas que no bebían café (RR, 2,58; IC del 95%, 1,63-4,06). Además, aquellas que consumieron tres o más tazas de té al día presentaban menor riesgo de AR (RR, 0,39; IC del 95%, 0,16-0,97)[49]. En los estudios más recientes no se ha demostrado ninguna asociación entre el té/café y la AR[46,51]. En un metaanálisis reciente, estratificado por la seropositividad, se estableció una asociación positiva entre el consumo de café y la AR seropositiva (RR, 1,34; IC del 95%, 1,16-1,52), pero no la seronegativa (RR, 1,09; IC del 95%, 0,88-1,35). No se ha advertido ninguna asociación entre el consumo de té y la AR[52].

A pesar de que los datos epidemiológicos a favor de la relación entre el café o el té y la AR resultan equívocos, se ha mantenido el interés por la presencia de sustancias con actividad metabólica en estas bebidas; por ejemplo, la catequina principal del té inhibe la inducción de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) por macrófagos estimulados[53]. La iNOS genera radicales libres extraordinariamente reactivos, mientras que diimida el sustrato arginina hacia la citrulina. Los péptidos/proteínas citrulinados son inmunógenos conocidos que constituyen un foco de autoinmunidad en la AR. El extracto de té verde aumenta la expresión de receptores quimiocínicos y reduce la producción de quimiocinas por los fibroblastos sinoviales de la AR[54]. El ácido gálico, un ácido polifenólico natural hallado en el té, induce apoptosis de los sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) de la AR y reduce la expresión de los genes de la IL-1 y la IL-6 en los SSF de la AR[55].

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol puede reducir el riesgo de AR. En un estudio de casos y controles de 515 pacientes con AR, el consumo de alcohol se asociaba a un riesgo reducido de AR con positividad para los anticuerpos antiproteicos citrulinados (ACPA)[56]. Además, en dos estudios independientes de casos y controles (el Swedish Epidemiologic Investigation of Rheumatoid Arthritis [EIRA] y el Danish case-control study of rheumatoid arthritis), se describió una relación inversa, dependiente de la dosis, entre el consumo de alcohol y el riesgo de AR[57]. La disminución del riesgo de enfermedad fue más acusada en los pacientes con un epítopo compartido que entre aquellos sin dicho epítopo compartido, y era máxima en los fumadores con el epítopo compartido[57]. Los datos de los Nurses's Health Studies I y II sobre 1,90 millones de años de personas-tiempo entre 1980 y 2008 mencionaban un ligero descenso del riesgo de AR con un consumo moderado y prolongado de alcohol. La razón de riesgos instantáneos (HR) ajustada para un consumo de alcohol de 5 a 9,9 g/día era de 0,78 (IC del 95%, 0,61-1,00) y se detectaba una asociación más estrecha en aquellos con enfermedad seropositiva (HR, 0,69; IC del 95%, 0,50-0,95)[58].

En cuanto al posible mecanismo de esta supuesta reducción del riesgo en la AR, se sabe que el alcohol regula a la baja la producción de citocinas proinflamatorias y la producción al alza de la citocina antiinflamatoria IL-10[59,60]. Además, en un modelo murino de artritis, el etanol impedía casi por completo la aparición de artritis inducida por el colágeno y, entre los ratones que manifestaban artritis, la enfermedad resultaba menos grave. Los efectos antiinflamatorios del etanol se acompañaban de una menor migración de leucocitos, una regulación a la baja del NF-κB y una producción reducida de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF, pero no de la citocina antiinflamatoria IL-10[61].

Bebidas azucaradas

El consumo de bebidas azucaradas se ha asociado a la gota y a otras enfermedades inflamatorias, como la diabetes. En los Nurses' Health Study I y II, las mujeres que consumían una o más bebidas azucaradas al día presentaban más riesgo de AR seropositiva (HR, 1,63; IC del 95%, 1,15-2,30) que aquellas que no consumían ninguna de estas bebidas o menos de una al mes. Este efecto continuaba siendo importante tras ajustar el IMC. No se ha observado ninguna asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y la AR seronegativa[62]. El consumo de sacarosa se ha incriminado en la génesis de infecciones periodontales ligadas a la aparición de AR. Las bebidas gaseosas que contienen jarabe de maíz rico en fructosa y sacarosa se han asociado a concentraciones más altas de CRP, IL-6 y receptor 2 del TNF en pacientes con riesgo de enfermedades cardiovasculares[63]. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos exactos que vinculan las bebidas azucaradas con la AR.

Vitamina D

Como se ha señalado antes, la vitamina D ejerce acciones antiinflamatorias. La vitamina D se ha visto implicada en una disminución del riesgo de enfermedades autoinmunes, de diabetes[64] y de esclerosis múltiple, pero su asociación con el riesgo de AR no está tan clara[65].

En el Iowa Women's Health Study se notificaba que, un mayor aporte de vitamina D reducía el riesgo de AR (RR, 0,67; IC del 95%, 0,44-1; P = 0,05) en mujeres de 55 a 69 años[66]. Sin embargo, en un estudio amplio sobre 186.389 mujeres seguidas durante 22 años, no se observó ninguna asociación entre el aporte dietético de vitamina D y el riesgo de AR[67]. Aparte de los suplementos, la fuente principal de la vitamina D es la síntesis *de novo* en la piel, por lo que el aporte dietético calculado podría constituir un elemento predictivo impreciso de las concentraciones séricas de vitamina D. En un estudio sobre 79 pacientes con AR no se encontró ninguna relación entre las concentraciones séricas previas de vitamina D y la aparición posterior de AR[68]. Sin embargo, llama la atención que las medias geométricas, tanto de los pacientes como de los controles de este estudio, fueran tan solo la mitad del valor inferior de referencia (60 nmol/l) que se había fijado en un momento posterior para reflejar una concentración que suprimiese el hiperparatiroidismo secundario debido a la carencia de vitamina D. En un metaanálisis se advirtió un riesgo reducido de AR con un aporte más alto de vitamina D (RR de los grupos con aporte máximo frente a mínimo, 0,76; IC del 95%, 0,58-0,94)[69]. Se precisan ensayos aleatorizados y controlados con un tamaño y una duración suficientes para averiguar si la relación observada entre la vitamina D y la AR es de naturaleza etiológica y para establecer la dosis más eficaz, la duración y la concentración sérica de vitamina que se precisan para prevenir la AR.

Obesidad y artritis reumatoide

Los estudios sobre la asociación entre la obesidad y el riesgo de la AR han ofrecido resultados contradictorios, observándose desde un aumento del riesgo de AR[70-72] hasta ninguna asociación entre ambas[73,74]. En un estudio danés reciente se mencionaba que el riesgo global de AR era un 10% más alto por cada incremento del 5% en el tejido adiposo corporal total (HR, 1,10; IC del 95%, 1,02-1,18), el 5% más alto por cada 5 cm de incremento del perímetro de la cintura (HR, 1,05; IC del 95%, 1,01-1,10) y casi el 50% más alto en los obesos comparados con los participantes con un IMC normal (HR, 1,46; IC del 95%, 1,12-1,90) en las mujeres, pero no en los hombres[75].

La asociación entre obesidad y estado proinflamatorio proporciona un eslabón lógico entre la actividad y la intensidad de la AR. Los IMC más altos se han asociado a menor daño radiográfico[76-79]. Entre los pacientes con AR se han descrito concentraciones plasmáticas elevadas de adipocinas, leptina, adiponectina y visfatina en comparación con los controles sanos[80]. La visfatina y la leptina se han asociado a un daño radiográfico articular aumentado y reducido, respectivamente[79], aunque los datos más recientes indican que las adipocinas no median en las asociaciones descritas entre el IMC y el daño radiográfico[77]. Es verdad que el daño radiográfico de los pacientes con IMC más altos puede ser menor, pero otros indicadores de gravedad de la enfermedad y de comorbilidad indican un efecto negativo; por ejemplo, los IMC más altos ($\geq$30 kg/m^2) se asocian a una mayor actividad de la enfermedad, a índices Health Assessment Questionnaire más altos, a índices de

dolor más elevados y a la necesidad de reemplazo articular[81]. Los IMC más altos también conllevan una menor probabilidad de remisión o de actividad baja de la enfermedad[81,82]. Además, los enfermos obesos con AR corren más riesgo de sufrir comorbilidades importantes, como hipertensión, diabetes y cardiopatía isquémica[81,83]. La causa de esta aparente desconexión entre la obesidad y la gravedad de la enfermedad y el daño radiográfico no está clara, pero una posible explicación es la composición orgánica alterada en la AR, que puede generar una medición inexacta del IMC.

El organismo se puede dividir en una masa adiposa y una masa no adiposa (consistente en la masa de células corporales y tejido conjuntivo). La AR suele modificar la composición corporal: la masa no adiposa es el 13-14% más baja en esta enfermedad[84]. Esta pérdida de masa no adiposa suele acompañarse de una mayor masa adiposa, sin que se modifique el peso corporal, un estado que se denomina *obesidad caquéctica reumatoide.* Cerca de uno de cada cinco enfermos de AR muestran caquexia reumatoide, definida como un índice de masa no adiposa inferior al percentil 25 y un índice de masa adiposa superior al percentil 50 de una población de referencia[85]. El IMC, la medida más común de la obesidad, no separa la masa adiposa de la no adiposa, de manera que personas de peso y talla similares, pero con una composición corporal diferente, tendrían un IMC parecido. Los pacientes con AR tienen más tejido adiposo corporal y un IMC más alto que los testigos sanos. Sin embargo, para una determinada masa de tejido adiposo corporal, el IMC de los pacientes con AR resultaba más bajo que el de los controles sanos[86]. Por esta razón, los autores proponen ajustar a la baja las categorías de IMC de los pacientes con AR.

Gota

PUNTOS CLAVE

- El vínculo entre la alimentación y la gota se conoce desde hace siglos.
- El consumo elevado de carne, marisco y alcohol conlleva mayor riesgo de gota.
- La fructosa alimentaria aumenta el urato sérico.
- El mayor consumo de productos lácteos con pocos lípidos se ha asociado a un riesgo reducido de gota.
- Un IMC elevado predispone a la aparición de gota.

La gota se ha asociado durante siglos a un exceso del consumo de alimentos y de vino. La gota aparece cuando las concentraciones de urato séricas (US) alcanzan la sobresaturación (~6,8 mg/dl a 37 °C y pH fisiológico) y se forman cristales de urato monosódico que se depositan en las articulaciones y en partes blandas. El urato es el producto terminal de la descomposición de las purinas, que son un producto del recambio celular o que se ingieren con la dieta. Las purinas adenosina y guanina están presentes en los ácidos nucleicos y en los transportadores de la energía intracelular, adenosina trifosfato y guanosina trifosfato. En consecuencia, los alimentos derivados de los tejidos animales con actividad metabólica pueden aumentar la carga dietética de purinas.

Factores dietéticos y gota

En varios estudios clínicos amplios se ha demostrado la relación entre el consumo elevado de carne y marisco (pero no el aporte total de proteínas) y las concentraciones de US[87] y la gota[88]. A modo de referencia, el riesgo de gota se reduce con un mayor consumo de productos lácteos con pocos lípidos y el consumo prolongado de café[88,89]. La dieta propuesta por Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), basada en una ingesta rica en frutas, verduras, frutos secos, legumbres y cereales integrales, y una ingesta pobre en sodio, bebidas azucaradas y carnes rojas y procesadas, se asocia a un menor riesgo de desarrollar gota[90] y a una reducción de la concentración de US en individuos hiperuricémicos sin gota[91]. Aún está por determinar si se observa un efecto hipouricemiante similar en personas con gota en respuesta a la dieta DASH. La fructosa, presente en el jarabe de maíz, bebidas azucaradas y zumos de frutas, también se ha asociado a hiperuricemia y gota[92,93]. La fructosa aumenta el US por una mayor degradación de las purinas[94]. Además, el urato y la fructosa comparten un transportador en el riñón *(SLC2A9)*[95]. Los datos recientes muestran una interacción génica entre la fructosa y el transportador renal de urato SLC2A9[96], y las variaciones del *SLC2A9* influyen en la respuesta sérica del ácido úrico a la carga de fructosa[97]. Además, el alopurinol inhibe el aumento del urato sérico inducido por una sobrecarga de fructosa[98]. En las ratas, el alopurinol reduce la expresión del inflamasoma TXNIO inducida por la fructosa, que actúa de mediador en la lipogénesis hepática asociada a la fructosa en las ratas[99]. Por tanto, parece que el alopurinol contrarresta los efectos adversos de la fructosa en cuanto al metabolismo del urato. El consumo de alcohol, salvo el de vino en cantidad moderada, se asocia a mayor riesgo de gota, y la cerveza entraña un riesgo mayor que los licores[100].

Los suplementos dietéticos de vitamina C disminuyen el riesgo de gota (RR de gota sin suplementos frente a un suplemento de 1.000 a 1.499 mg de vitamina C/día, 0,66 [IC del 95%, 0,49-0,88])[101]. La vitamina C (ácido ascórbico) es una vitamina importante que solo puede obtenerse mediante la alimentación. Puesto que el ácido ascórbico es hidrosoluble, no se almacena en el organismo y se debe suplementar de manera periódica con la alimentación para mantener las reservas de ácido ascórbico. Las fuentes dietéticas del ácido ascórbico son las frutas frescas y los vegetales; en particular, los cítricos y las verduras, como el brócoli.

Es importante reconocer que la influencia de la dieta sobre el urato sérico es mínima comparada con la influencia de los genes asociados al transporte de urato sérico[102].

Ayuno y gota

Los periodos prolongados de ayuno (de 2 semanas a 8 meses) de los pacientes obesos conducen a un incremento significativo del US y, en algunos casos, a la aparición de gota[103]. En pacientes con gota ya documentada, el ayuno de 1 día aumentaba el US entre 0,5 y 2,1 mg/dl, con un incremento medio de 1,1 mg/dl; la realimentación provocaba que el US volviese a los valores basales al cabo de 24 h[104]. En un estudio a menor escala en personas con gota no se apreciaba un aumento de los ataques de gota o de la concentración sérica de urato durante el mes de ayuno del Ramadán[105]. La explicación de este aumento de la US durante el ayuno es una mayor producción de ácido úrico, menor excreción secundaria a una menor tasa de filtración glomerular, modificación del transporte tubular renal de ácido úrico y la competición de los cuerpos cetónicos por la excreción tubular renal[106].

Obesidad y gota

La obesidad se asocia a un aumento del riesgo de gota[107]. En un estudio comparativo entre hombres obesos (IMC medio, 34 ± 4 kg/m^2) y controles sanos (IMC, 21 ± 1 kg/m^2), las concentraciones de US se elevaban hasta un grado similar en los pacientes obesos (~8,0 ± 1,6 mg/dl frente a los controles, 5,2 ± 0,81 mg/dl), con independencia de la distribución del tejido adiposo corporal (predominantemente visceral o subcutáneo). En cambio, el 80% de los pacientes con hiperuricemia y acumulación subcutánea de tejido adiposo mostraban una eliminación de ácido úrico baja en la orina de 24 h, en comparación con el 10% de aquellos con una acumulación predominantemente visceral. Estos datos sugieren que el mecanismo de la hiperuricemia puede variar según la distribución del tejido adiposo corporal[108]. En un estudio diferente con TC para determinar la sección transversal de los componentes del tejido adiposo abdominal, el tejido adiposo visceral se correlacionaba claramente con el US, mientras que no se apreciaba ninguna relación entre el US y el IMC o el área transversal del tejido adiposo subcutáneo[109]. Sin embargo, un estudio de aleatorización mendeliana

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reciente mencionaba que el IMC genéticamente más alto se asociaba a un aumento del riesgo de gota, pero no la obesidad abdominal[110].

Artrosis

PUNTOS CLAVE

La obesidad se asocia a artrosis de rodilla.
Los efectos biomecánicos directos de la obesidad contribuyen a la artrosis.
El aumento de la leptina proporciona otro eslabón entre la obesidad y la artrosis.

Se han establecido asociaciones entre la obesidad y el comienzo y progresión de la artrosis de rodilla. Se observa un incremento casi exponencial en el riesgo de artrosis de rodilla a medida que se eleva el IMC[111]. Los datos a favor de la asociación entre la obesidad y la artrosis de cadera o de mano no son concluyentes, pero en un metaanálisis se describió una duplicación del riesgo de artrosis de la mano en los individuos obesos, en comparación con los de peso normal[112]. La composición corporal también parece ser importante. En un estudio de cohortes longitudinal de 1.653 personas sin gonartrosis radiográfica de base se observó un aumento considerable del riesgo de artrosis de rodilla en las personas obesas y en las que estaban obesas y sarcopénicas, pero no en las que solamente estaban sarcopénicas[113].

Aparte de los efectos biomecánicos directos de la obesidad sobre las articulaciones, las adipocinas, como la leptina, la adiponectina, la resistina, la visfatina y la quimerina, parece que desempeñan una misión importante.

La expresión de leptina se elevaba en el cartílago con artrosis avanzada, en comparación con el cartílago con artrosis mínima, y se obtuvo una correlación entre la expresión del ARNm de leptina del cartílago, la artrosis avanzada y el IMC. Además, la leptina reducía la proliferación de condrocitos y aumentaba la expresión de IL-1β, MMP-9 y MMP-13[114].

Una ingesta dietética alta de lípidos y de ácidos grasos saturados se ha asociado a una mayor progresión radiográfica, determinada por el estrechamiento del espacio articular, mientras que una dieta alta de ácidos grasos poliinsaturados se ha asociado a una reducción del estrechamiento del espacio articular en personas con artrosis de rodilla en un periodo de 2 años[115]. Los antioxidantes dietéticos (vitamina E, vitamina C y β-caroteno) reducen, como se ha publicado, la progresión de la artrosis de rodilla, pero carecen de efecto sobre el inicio de esta enfermedad[116,117]. La asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la artrosis sigue sin estar clara. En un estudio no se señalaba ninguna asociación entre la vitamina D y el riesgo de estrechamiento del espacio articular o de destrucción del cartílago en la artrosis de rodilla[118], pero en otro se indicaba una asociación positiva entre el volumen cartilaginoso de la rodilla y las concentraciones séricas de la vitamina D[119]. En un metaanálisis reciente se concluyó que la evidencia a favor de la relación entre los niveles bajos de vitamina D y la progresión radiológica de la artrosis de rodilla era moderada, pero la evidencia a favor de una asociación inversa entre la vitamina D y la destrucción cartilaginosa parecía sólida[120].

Nutrición en el tratamiento de las enfermedades reumáticas

La función de la nutrición en el tratamiento de la gota es bien conocida, a pesar de la ausencia de pruebas de gran calidad. Sin embargo, su importancia en otras enfermedades reumáticas, como la AR, parece menor. A pesar de la relativa falta de interés o de la insistencia por parte de los médicos, muchos pacientes consideran que los alimentos pueden contribuir a su artritis y solicitan información o buscan posibles remedios alimentarios. Por tanto, un asesoramiento nutricional convincente constituye un aspecto esencial del tratamiento y ayuda a los pacientes a evitar intervenciones inútiles, costosas, laboriosas y, en algunos casos, dañinas, que los desvían de otras medidas más eficaces (fig. 72.3). Además, el asesoramiento positivo sobre las opciones alimentarias empodera a los pacientes en un momento en que suelen experimentar una sensación de pérdida del control. Además, un asesoramiento dietético con la información adecuada protege a los pacientes de los consejos mal fundamentados de familiares, amigos y páginas de internet sin ninguna autoridad.

Artritis reumatoide

PUNTOS CLAVE

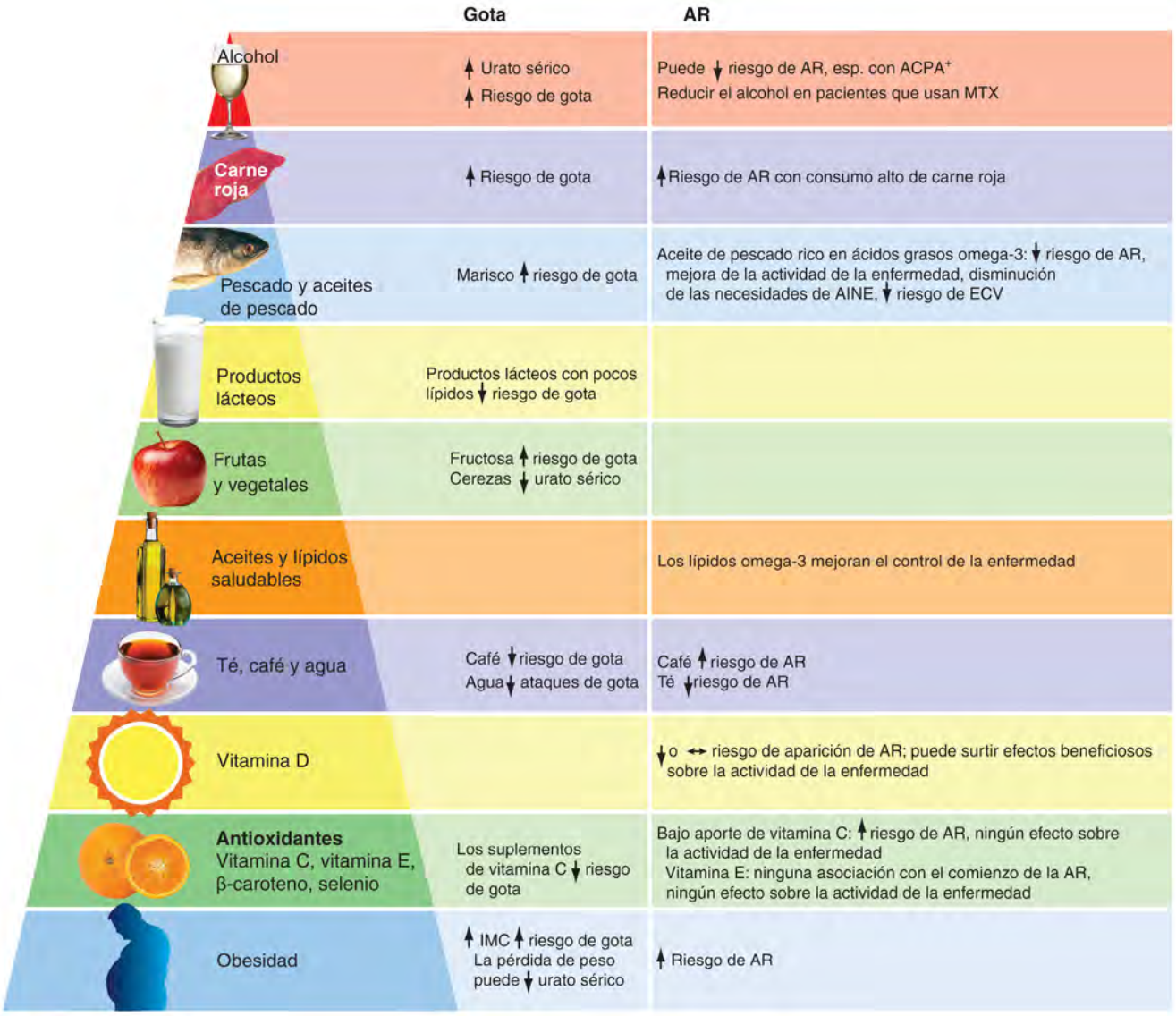
Los ácidos grasos omega-3 aumentan las tasas de remisión según estudios de tratamiento con FARME hasta alcanzar objetivos y disminuyen las necesidades de AINE.
No hay pruebas de ventajas de los antioxidantes para tratar la AR.
El ayuno, las dietas vegetarianas/veganas y de eliminación son difíciles de mantener y es difícil predecir si el paciente responderá.
Los beneficios vasculares de los ácidos grasos omega-3 son importantes para los pacientes con AR, ya que corren un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.
Algunas variables dietéticas interaccionan con el MTX.

Ácidos grasos n-3 de la dieta en el tratamiento de la AR

El aceite de pescado es una fuente generosa de los ácidos grasos n-3 de cadena larga EPA y DHA con efecto antiinflamatorio. La dosis umbral de EPA y DHA que suele necesitarse para alcanzar el efecto antiinflamatorio es de 2,7 g/día de EPA más DHA, es decir, el equivalente a nueve o más cápsulas estándar de 1 g de aceite de pescado o de 10 ml de aceite de pescado embotellado al día. Esta dosis suele ser mayor que la que se autoprescribe el paciente, por más que la conciencia de la población sobre la dosis necesaria varíe. Los niveles tisulares de EPA y DHA cuando se consume pescado y aceite de pescado aumentan si se reduce simultáneamente el aporte dietético de ácidos grasos n-6 a través del reemplazo de lípidos ricos en n-6 (p. ej., con una base de aceite de maíz, aceite de soja o aceite de girasol) por productos insaturados con menos lípidos n-6 (con una base de aceite de oliva, colza o linaza)[121].

El aceite de kril se ha promovido como una fuente alternativa de EPA y DHA, aunque no hay pruebas sobre su eficacia en la AR. Aunque el aceite de kril tiene en conjunto menos EPA y DHA que el aceite habitual de pescado por peso (aproximadamente, el 25% en el aceite de kril frente al 30% en el aceite de pescado)[122], el EPA y el DHA están presentes en forma de fosfolípidos y ácidos grasos libres en el aceite de kril y en los triglicéridos del aceite de pescado[123,124]. El EPA y el DHA se absorben un poco mejor a partir del aceite de kril, por lo que dosis gravimétricas equivalentes de suplementos de aceite de kril y de aceite de pescado proporcionan niveles sanguíneos similares de ácidos grasos omega-3[122-124]. El aceite de kril contiene astaxantina, que le confiere un color rojizo y propiedades antioxidantes. Como ya se ha expuesto en otro lugar de este capítulo, no hay pruebas de que los antioxidantes ejerzan efectos antiartríticos o antiinflamatorios importantes. No hay ningún estudio sobre el efecto de la astaxantina en la AR. El aceite de kril es bastante más caro que el de pescado y, a diferencia de este último, sus efectos antiinflamatorios no se han sometido a un estudio sistemático, de manera que el aceite de kril no constituye un sucedáneo satisfactorio del aceite de pescado.

En general, los pacientes con AR de reciente comienzo o más consolidada pueden controlar mejor la enfermedad si las dosis antiinflamatorias de aceite de pescado se coadministran con un tratamiento intensivo combinado con FARME. En un ensayo longitudinal de grupos con pacientes con AR de reciente comienzo (duración <12 meses) se asoció un tratamiento con FARME combinado intensivo, regulado



● **Fig. 72.3** Resumen de la nutrición en las enfermedades reumáticas. *ACPA,* anticuerpos antiproteicos citrulinados; *AINE,* antiinflamatorio no esteroideo; *AR,* artritis reumatoide; *ECV,* enfermedades cardiovasculares; *IMC,* índice de masa corporal; *MTX,* metotrexato.

en función de la respuesta, con suplementos de aceite de pescado o con placebo. Al cabo de 3 años, los pacientes que cumplieron el tratamiento con aceite de pescado habían obtenido una mejoría subjetiva de la función en las actividades de la vida diaria, un número más bajo de articulaciones dolorosas, una velocidad de sedimentación globular más baja, tasas de remisión más altas (el 72 frente al 31%) y habían consumido menos AINE que quienes no tomaron aceite de pescado[125]. Este estudio demuestra la viabilidad de la utilización del aceite de pescado a largo plazo y los mejores resultados de los pacientes que tomaron aceite de pescado se corresponden con los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, según los cuales los síntomas se reducen con el aceite de pescado en comparación con placebo[126]. En un estudio más reciente se compararon dosis altas de aceite de pescado con dosis bajas (5,5 y 0,4 g/día, respectivamente) de los ácidos grasos omega-3, EPA + DHA, en pacientes con AR incipiente que no se habían expuesto nunca a FARME. El aceite de pescado se combinó con un protocolo intensivo combinado y predeterminado de FARME con un objetivo concreto. Durante los 12 meses de tratamiento, los pacientes que recibieron la dosis alta de aceite de pescado tenían más posibilidades de alcanzar la remisión del American College of Rheumatology (HR, 2,17; IC del 95%, 1,07-4,42; $P = 0,03$), y el tratamiento triple con MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina (HR, 0,28; IC del 95%, 0,12-0,63; $P = 0,002$) tenía menos probabilidades de fracasar[127]. En este estudio, las concentraciones plasmáticas de fosfolípido EPA estaban relacionadas con el tiempo hasta la remisión, con un aumento de una unidad en el EPA asociado a un incremento del 12% en la probabilidad de remisión durante el periodo de estudio, incluso después de ajustar las variables de tabaquismo, la presencia de anticuerpos para el péptido cíclico citrulinado y el estado del alelo HLA-DR (HR, 1,12; IC del 95%, 1,02-1,23). Las concentraciones plasmáticas de fosfolípido EPA también guardan una relación negativa con el tiempo hasta el fracaso del FARME[128]. La concentración plasmática de fosfatildilcolina EPA y el cociente EPA/AA guardaban una relación inversa con el cambio en la Disease Activity Scale (DAS) 28 (DAS-28) 3 meses después de iniciar el tratamiento con anti-TNF[129].

La ingesta dietética de pescado también se ha asociado a menor actividad de la enfermedad en personas con AR, de manera que los participantes que consumían pescado 2 o más veces/semana tenían una DAS-28 menor que aquellos que nunca comían pescado o que solo lo hacían menos de una vez al mes[130].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 72.3 Comparación entre los antiinflamatorios no esteroideos y las dosis antiinflamatorias de aceite de pescado

	AINE	Aceite de pescado
Inhibición de COX	La selectividad COX-1/COX-2 varía según el fármaco	Ninguna selectividad
Ahorro de AINE	No	Sí (↓ prostaglandina E_2)
Episodios cardiovasculares graves	Aumento del riesgo de IM	Pueden estar reducidos (sin efectos ni beneficios en estudios cardiovasculares a dosis más bajas)
Presión arterial	Aumenta	Disminuye
TNF e IL-1β	Aumenta	Disminuye
Hemorragia digestiva alta	Aumenta	No se ha descrito
Tiempo hasta el efecto	Rápido	Diferido (≤3 meses)

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *COX,* ciclooxigenasa; *IM,* infarto de miocardio; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Las dosis antiinflamatorias de aceite de pescado redujeron, como se ha podido comprobar, las necesidades de AINE en pacientes con AR en otros estudios[131,132]. Los AINE modifican el balance PGE_2/TXA_2 a favor del TXA_2, aumentando de este modo la producción de IL-1β y TNF por los monocitos[133]. En cambio, el aceite de pescado reduce la producción de estas citocinas[14]. El aceite de pescado también carece de muchos de los efectos adversos asociados a los AINE (tabla 72.3). Los efectos directos del aceite de pescado y su influencia en el uso de AINE podrían reducir el daño tisular a largo plazo asociado a la liberación de estas citocinas, aunque esta cuestión aún no está resuelta.

Tanto pacientes como médicos deben tener presente que, como sucede con casi todos los FARME habituales, antes de que aparezcan los beneficios sintomáticos de las dosis antiinflamatorias de aceite de pescado existe un periodo de latencia que puede durar hasta 15 semanas. En un pequeño ensayo piloto se ha demostrado que esta latencia se reduce con la administración intravenosa de lípidos n-3[134]. Aunque la incomodidad y el coste del tratamiento intravenoso suponen una barrera, los beneficios del tratamiento intravenoso de corta duración se pueden prolongar pasando a la suplementación n-3 oral[135].

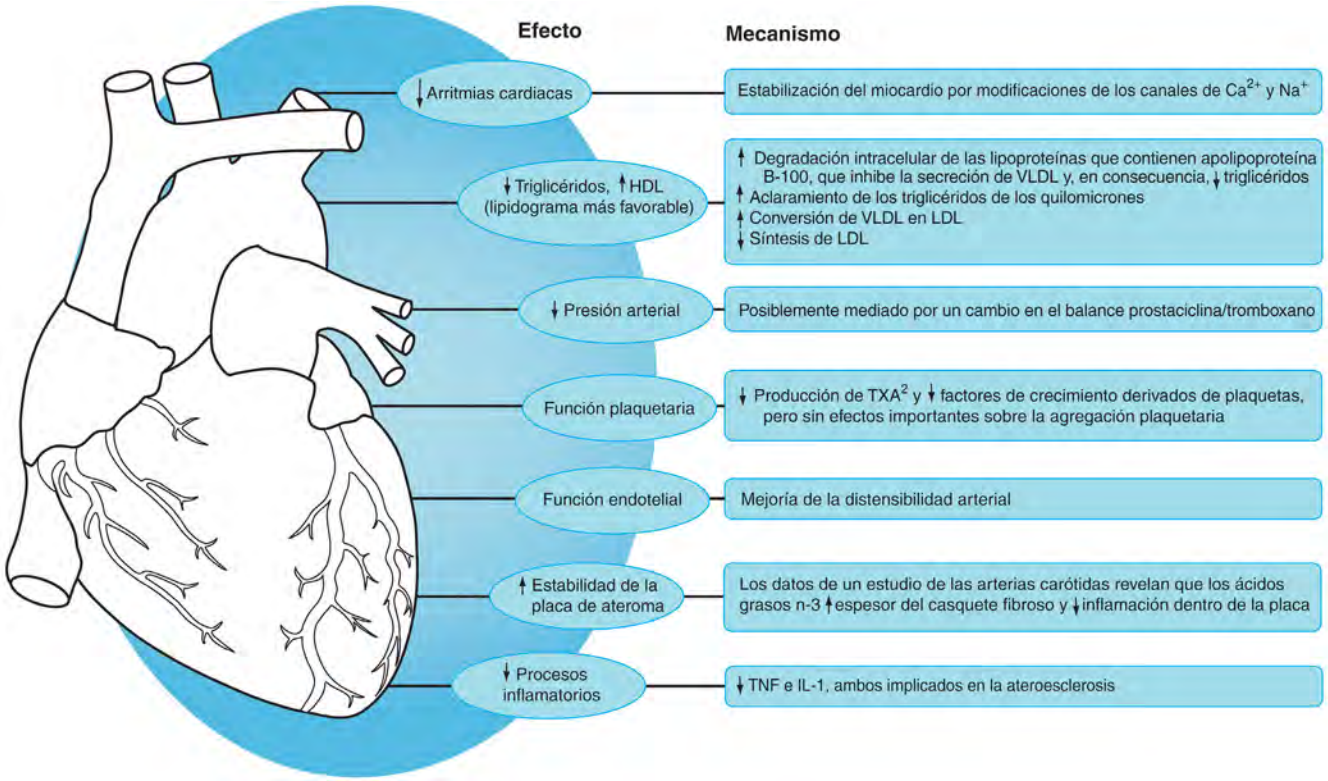
Efectos adversos de los aceites de pescado. Los efectos adversos más frecuentes asociados al aceite de pescado a dosis antiinflamatorias son el regusto a pescado, molestias digestivas y náuseas. Estos efectos secundarios, por supuesto, no suponen ningún peligro para ningún órgano ni para la vida, pero pueden limitar la dosis. Las preferencias de los pacientes varían, aunque, en general, la mejor manera de tomar una dosis antiinflamatoria es como aceite de pescado embotellado y depositado en una capa sobre zumo (un trago rápido, en comparación con las 10-15 cápsulas estándar de aceite de pescado). El aceite de pescado se tolera mejor con alimentos que con el estómago vacío. En general, se tolera mejor si se toma justo antes de la cena o de otra comida principal del día. El término *aceite de pescado* define el aceite preparado con los cuerpos de peces y es necesario distinguirlo del aceite de hígado de bacalao, que se prepara con hígados de peces y contiene abundantes vitaminas liposolubles A y D. El aceite de pescado convencional contiene más EPA + DHA (30% m/m) que el aceite de hígado de bacalao (EPA + DHA, ~20%) y es el material preferido. La vitamina D se puede suministrar por separado, según la necesidad, y en principio hay que evitar los suplementos de vitamina A, ya que se han notificado efectos negativos sobre la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas[136].

Las dosis antiinflamatorias del aceite de pescado no se han asociado a toxicidad grave, pero hay algunas dudas al respecto. Una de las cuestiones es la posible tendencia hemorrágica asociada a la ingestión terapéutica de aceite de pescado. Esta idea proviene de estudios sobre esquimales de Groenlandia que consumen una dieta aborigen; es una población con muy pocos infartos de miocardio y los tiempos de sangría se prolongan respecto a los de los daneses[137]. Sin embargo, estas dudas deben situarse en el contexto de las elevadas cantidades de EPA y de DHA en la dieta aborigen de los esquimales (superior al doble del umbral de la dosis antiinflamatoria) y las cantidades más bajas de ácidos grasos n-6 antagonistas, en comparación con las dietas occidentales. Aunque no se han observado episodios hemorrágicos con el tratamiento prolongado de la AR con aceite de pescado[125] y el EPA plaquetario es cuatro veces más bajo que el de los esquimales, algunos cirujanos solicitan la retirada del aceite de pescado antes de una cirugía programada. Asimismo, los farmacéuticos aconsejan a veces al paciente que deje de tomar aceite de pescado mientras toma warfarina, a pesar de que no se ha descrito una mayor diátesis hemorrágica en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca que tomaban aceite de pescado junto con warfarina, ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico más clopidogrel[138,139]. Los ensayos clínicos más recientes también señalan que las dosis más altas de aceite de pescado se pueden tomar durante largo tiempo sin que aumenten los episodios hemorrágicos ni se produzcan otros efectos adversos graves[127,140]. No hay pruebas que sugieran que las combinaciones de aceite de pescado e inhibidores orales directos del factor Xa puedan ser problemáticas, si bien tampoco hay datos sobre la seguridad de dicha combinación.

Otra duda es la posible presencia de los contaminantes ambientales metilmercurio, bifenilos policlorados y dioxinas, que se concentran en los grandes peces carnívoros. Estas toxinas son excluidas del aceite de pescado de uso terapéutico si se prepara correctamente. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha establecido que la administración de hasta 3 g/día de ácidos grasos n-3 de cadena larga a partir de fuentes marinas resulta «en general, segura».

Importancia de la suplementación de ácidos omega-3 en las enfermedades reumáticas con mayor riesgo cardiovascular. Algunas enfermedades reumáticas, como la AR, el lupus eritematoso sistémico, la gota y la artritis psoriásica, se asocian a mayor mortalidad cardiovascular. Los ácidos grasos n-3 pueden alterar el riesgo cardiovascular a través de varios mecanismos, como la estabilización del miocardio, lo que conduce a un descenso de las arritmias cardiacas y de la presión arterial y a una estabilización de las placas de ateroma, reduce los triglicéridos y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminuye la liberación del tromboxano plaquetario, incrementa la liberación de prostaciclina vascular y ejerce efectos antiinflamatorios (fig. 72.4). Sin embargo, en una revisión Cochrane reciente de 79 ECA (112.059 participantes) se llegó a la conclusión de que el aumento en la ingesta de ácidos omega-3 no tenía ningún efecto o, como mucho, un efecto mínimo sobre la mortalidad de cualquier etiología (RR, 0,98; IC del 95%, 0,90-1,03), la mortalidad cardiovascular (RR, 0,95; IC del 95%, 0,87-1,03) y episodios cardiovasculares (RR, 0,99; IC del 95%, 0,94-1,04)[141].

Hasta la fecha no se conoce ningún ensayo concreto sobre los beneficios cardiovasculares de la suplementación de ácidos grasos n-3



● **Fig. 72.4** Efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre el sistema cardiovascular. *HDL,* lipoproteínas de alta densidad; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TXA_2,* tromboxano A_2; *VLDL,* lipoproteínas de muy baja densidad.

en pacientes con AR u otras enfermedades reumáticas. Sin embargo, aquellos con una AR incipiente que reciben aceite de pescado presentan valores más bajos de triglicéridos, elevaciones del colesterol HDL «bueno», menor uso de AINE, mayor reducción de la enfermedad y disminución de la síntesis plaquetaria de TXA_2, todo lo cual, en principio, reduce el riesgo cardiovascular[125]. Los niveles sanguíneos de EPA más DHA de los pacientes que toman estas dosis antiinflamatorias de aceite de pescado[125] se sitúan por encima del umbral asociado a un menor riesgo de mortalidad cardiaca súbita[142].

Antioxidantes en el tratamiento de la AR

A pesar de la asociación entre las especies reactivas del oxígeno en la AR, en un metaanálisis reciente no se advirtió ninguna prueba convincente de que los suplementos de antioxidantes mejoren el control de la AR[143].

Ácidos omega-3 en la dieta como medida preventiva potencial para la AR

En un estudio de casos y controles anidados se estudió a personas sin AR, pero con riesgo de contraer AR, definida por un epítopo de HLA-DR compartido o con antecedentes familiares de AR, o ambos. En las personas con epítopo compartido, la presencia de ACPA o de FR se asociaba inversamente con el EPA y el DHA eritrocitario o con la ingestión autodeclarada de suplementos dietéticos de ácidos grasos n-3. El EPA y el DHA eritrocitarios eran mayores en las personas que tomaban suplementos de aceite de pescado[144,145]. La presencia de ACPA o de FR proporciona pruebas de la fase preclínica de la AR, la cual puede durar varios años antes de que la AR se manifieste clínicamente[146,147]. En un estudio en voluntarios sin antecedentes de AR, los participantes con positividad de ACPA se evaluaron más a fondo. El porcentaje con prevalencia de artritis inflamatoria presentaba una relación inversa con el EPA, el DHA y ácido omega-3 docosapentaenoico (DPA) eritrocitario. El desarrollo posterior de artritis inflamatoria estaba inversamente relacionado con el DPA y con tendencias similares para el EPA y el DHA[148].

A la vista de estos hallazgos y del estado GRAS (acrónimo en inglés de «generalmente reconocido como seguro») para el aceite de pescado, estos suplementos pueden considerarse una medida preventiva potencial para la AR en personas de riesgo. Por tanto, aunque se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para establecer con firmeza que los suplementos de aceite de pescado son preventivos para la AR, pueden recomendarse como una medida segura con beneficios potenciales para los pacientes y sus parientes que estén preocupados por la posibilidad de riesgo para AR.

Vitamina E. Las concentraciones séricas de vitamina E de los enfermos con AR y de los controles sanos se parecen entre sí[149]. La administración con el pienso de 200 mg/kg de vitamina E durante 4 semanas a ratas con artritis inducida por colágeno reducía considerablemente las concentraciones de leptina, TNF e IL-6 en comparación con los ratones de control[150]. En un estudio de 12 semanas controlado con placebo, la suplementación de vitamina E a pacientes con AR reducía los índices de dolor, pero carecía de efectos sobre la puntuación de las molestias articulares, la duración de la rigidez matutina, el número de articulaciones tumefactas o los parámetros de laboratorio[151].

Vitamina C. Los modelos animales han revelado un beneficio de los suplementos de vitamina C, pero los estudios en seres humanos no han demostrado beneficios clínicos para los enfermos con AR[152].

Selenio. El selenio, pese a no ser un antioxidante propiamente dicho, se encuentra en el sitio activo de la enzima glutatión peroxidasa, una importante enzima antioxidante. Las concentraciones plasmáticas de selenio disminuyen en los pacientes con AR, en comparación con los controles sanos[153], y se ha descrito una relación inversa entre las concentraciones séricas de selenio y las articulaciones activas[154]. De cualquier modo, los estudios de suplementación con selenio no han mostrado beneficio clínico alguno para los enfermos con AR, a pesar de las elevaciones en las concentraciones séricas y eritrocíticas de selenio[155,156]. No obstante, las concentraciones de selenio en las células polinucleares no aumentan con la suplementación dietética, lo que podría explicar la ausencia de efecto clínico[157].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vitamina D en el tratamiento de la AR

Los modelos animales han demostrado que la $1,25(OH)_2D_3$ puede prevenir y ejercer un efecto terapéutico frente a la artritis experimental[158]. Los ensayos sobre la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la actividad de la AR han resultado contradictorios: se ha observado una relación inversa[159,160] o ninguna relación[161]. Sin embargo, los incrementos en las puntuaciones analógicas visuales globales de los pacientes con una vitamina D sérica más baja podrían confundir los resultados de la DAS-28[162]. Curiosamente, usando los datos del estudio sueco EIRA, una ingesta dietética más alta de vitamina D se asociaba a una respuesta EULAR buena al cabo de 3 meses de tratamiento con FARME (OR, 1,8; IC del 95%, 1,14-2,83)[162a].

En el ser humano, el receptor de vitamina D se expresa en los lugares de erosión del cartílago y en los condrocitos y sinoviocitos de los pacientes con AR, pero no de los controles, lo que lleva a pensar que la vitamina D puede ejercer efectos locales dentro de la articulación inflamada[163]. En general, se prescriben suplementos de vitamina D a los pacientes con AR como tratamiento o como profilaxis de la osteoporosis. Sin embargo, en un estudio de 12 meses en el que se aportaron 100.000 UI/día de vitamina D (calciferol) se advirtió una mejora de la actividad de la AR y una disminución de las necesidades de analgésicos y de AINE[164]. En otro pequeño ensayo de 19 pacientes con AR, la administración oral de 2 μg de α-calcitriol al día ejercía un efecto beneficioso sobre la actividad de la enfermedad, en comparación con el placebo[165]. No se comunicaron efectos secundarios importantes ni aumentos del calcio sérico en ninguno de estos ensayos. La vitamina D induce la producción de TNF, lo que sugiere que puede alterar las respuestas al tratamiento de la AR con inhibidores del TNF. En un reciente ensayo se demostró que la $1,25(OH)_2D_3$, pero no así el bloqueo del TNF, suprimía la producción de IL-17A e IL-22 en cocultivos de linfocitos Th17 y fibroblastos sinoviales de pacientes con AR incipiente. Además, la combinación de $1,25(OH)_2D_3$ y el bloqueo del TNF indujeron un efecto aditivo importante, con descenso de IL-6, IL-8, MMP-1 y MMP-3[166]. Estos datos sugieren que podría combinarse el tratamiento con inhibidores del TNF y suplementos de vitamina D.

Hay que tener presente que el aceite de hígado de bacalao, una fuente importante de ácidos grasos n-3 alimentarios, también contiene mucha vitamina D. El aceite de hígado de bacalao se ha utilizado para tratar la AR en dosis suficientes que proporcionan efectos antiinflamatorios derivados de los ácidos grasos n-3 de cadena larga[167]. A pesar de que las concentraciones séricas de vitamina D se elevaron de modo importante, en este estudio no se pudo evaluar la contribución respectiva de la vitamina D y de los ácidos grasos n-3 ingeridos conjuntamente. El contenido relativamente alto de vitamina A en el aceite de hígado de bacalao es un argumento en contra de su uso como fuente de dosis antiinflamatorias de ácidos grasos n-3.

Restricción dietética en la AR: ayuno y dietas vegetarianas y de eliminación

En algunos ensayos se ha examinado la exclusión de diferentes nutrientes de la dieta para combatir la AR. En el caso extremo, el ayuno total y el ayuno subtotal disminuían los parámetros clínicos y de laboratorio de la actividad de la enfermedad a los pocos días en algunos casos, pero, al reintroducir el alimento, se producía un deterioro[168]. Así pues, el ayuno es una estrategia poco práctica, ya que no debe durar más de 7 días y sus efectos positivos son muy breves, mientras que la AR es una enfermedad crónica. Se han propuesto una serie de posibles mecanismos de mejoría, como un efecto psíquico o de placebo, el adelgazamiento y la inmunodepresión como consecuencia del menor aporte calórico, la modificación de los ácidos grasos y de las concentraciones de IL-6 y las alteraciones de la flora intestinal.

Las dietas elementales persiguen el aporte de los principales grupos alimentarios en componentes más sencillos (p. ej., proteínas en forma de aminoácidos libres, lípidos en forma de triglicéridos de cadena media, hidratos de carbono en forma de pequeños azúcares). Se ha observado un beneficio general mínimo en una minoría de pacientes y no se ha logrado ninguna mejoría en parámetros objetivos, como los marcadores inflamatorios y el número de articulaciones tumefactas y dolorosas[169,170].

Las dietas vegetarianas y veganas también se han investigado en la AR. La respuesta a estas dietas ha sido variable, debido al escaso cumplimiento de los pacientes y a las elevadas tasas de abandono motivadas por la falta de eficacia y por los efectos adversos (sobre todo, náuseas y vómitos)[171,172]. Un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos de ayuno, seguido de dietas vegetarianas durante, al menos, 3 meses, advirtió una mejoría clínica importante y a largo plazo sobre la AR[173]. Sin embargo, la dieta requerida era estricta y en este momento no hay ninguna manera de saber los pacientes que responderán a ella.

Las dietas de eliminación consisten en evitar alimentos supuestamente alergénicos. Se considera que el alimento es «alergénico» si su eliminación reduce la actividad de la enfermedad y su ingestión posterior la aumenta. Aunque estas dietas puedan proporcionar mejoría a un porcentaje de pacientes, la variabilidad de la respuesta y del cumplimiento es una limitación importante[174,175]. En una revisión sistemática de los estudios dietéticos de pacientes con AR se subrayó la incertidumbre en la respuesta, el alto riesgo de sesgo de los estudios actuales y el riesgo nada insignificante de efectos adversos[176]. Con todo, desde una perspectiva práctica, si un paciente considera que su artritis se debe a hipersensibilidad a un alimento o a un grupo de alimentos concretos, vale la pena evaluar los efectos de la evitación dietética en un estudio de retirada y exposición secuencial con $n = 1$. Los signos clínicos y analíticos objetivos de actividad de la enfermedad deben documentarse tras uno o más ciclos de retirada y reintroducción del alimento sospechoso. Luego, estos datos pueden servir para decidir si el paciente debería evitar ese alimento a largo plazo.

Interacciones entre la dieta, la obesidad y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Es bien sabido que algunos componentes de la dieta pueden interaccionar con los FARME. El MTX continúa siendo el pilar terapéutico en la AR y se usa también con frecuencia en muchas otras enfermedades reumáticas. El alcohol aumenta el riesgo de hepatotoxicidad en los enfermos que reciben MTX y su consumo debe reducirse, y se debate la cantidad que puede ser «segura»[177,178]. El MTX ejerce numerosas acciones posibles, muchas debidas a su efecto como inhibidor de la dihidrofolato reductasa. La suplementación sistemática de ácido fólico se aconseja para reducir los posibles efectos adversos asociados al MTX[179]. No obstante, las concentraciones eritrocíticas más altas de ácido fólico se han asociado a una mayor actividad de la enfermedad en pacientes con AR tratada con MTX[180]. En algunos países, el Gobierno exige el enriquecimiento de la harina, la pasta, el arroz y el pan con ácido fólico. No es de extrañar que este enriquecimiento alimentario pueda obligar a aumentar la dosis de MTX en algunos pacientes[181]. Sin embargo, los estudios de suplementos de dosis altas y bajas de ácido fólico no han demostrado efectos importantes sobre la actividad de la enfermedad en personas con AR[182,183].

El tratamiento con MTX incrementa la acumulación extracelular de adenosina, lo cual ejerce varios efectos antiinflamatorios sobre los neutrófilos y los macrófagos, como la inhibición de la síntesis de IL-1β y TNF. La cafeína es una metilxantina y actúa como antagonista de los receptores de adenosina. Por tanto, la cafeína puede interferir en los efectos del MTX. En las ratas con artritis inducida por adyuvantes, la cafeína invierte los efectos antiinflamatorios del MTX[184]. El menor consumo de cafeína en pacientes con AR carece de efectos sobre la eficacia del MTX[185]. La respuesta de pacientes tratados con 7,5 mg de MTX por semana sin ácido fólico disminuía entre quienes consumían

cafeína a dosis superiores a 180 mg/día, en comparación con quienes tomaban menos de 120 mg/día[186].

La obesidad también influye en la respuesta al tratamiento. Los datos del British Biologics Register revelaban un aumento del riesgo de enfermedad resistente a FARMEb en pacientes con un IMC ≥30 kg/m^2 (HR multivariable, 1,2; IC del 95%, 1-1,4)[187]. En comparación, un metaanálisis reciente no demostraba ningún efecto de la obesidad sobre la respuesta a abatacept o tocilizumab[188].

Gota

PUNTOS CLAVE

Las intervenciones dietéticas en la gota deben abordar la asociación entre la gota y el síndrome metabólico y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.
La deshidratación es un desencadenante de gota aguda.
El adelgazamiento puede reducir la concentración sérica de US.

El descenso sostenido del US hasta menos de 6 mg/dl o menos de 5 mg/dl en caso de existir tofos, resulta esencial para que el tratamiento de la gota sea eficaz. Este suele consistir en una combinación de tratamiento hipouricemiante y modificaciones dietéticas/hábitos de vida. La intervención alimentaria no basta por sí misma para alcanzar las concentraciones deseadas de urato en el suero. Aparte, en un estudio pequeño, incluso cuando las personas con gota recibían una educación integral sobre la dieta, lo cual aumentaba sus conocimientos, no se apreciaba ningún efecto sobre el urato sérico[189]. Cuando se plantean intervenciones alimentarias para tratar la gota, debe admitirse que este cuadro se asocia a síndrome metabólico y a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Conviene recordar que no existe ningún ensayo controlado y aleatorizado que respalde las intervenciones alimentarias y las medidas generales en la gota.

La dieta recomendada habitualmente para la gota restringe los alimentos y bebidas con cantidades elevadas de purinas o que, supuestamente, precipiten ataques agudos de gota. Estos alimentos restringidos son carne, marisco, cerveza, vino y legumbres. Estas dietas suelen contener muchos lípidos saturados e hidratos de carbono, que se suman al riesgo del síndrome metabólico. Un estudio más reciente ha revelado una contribución menor de la dieta a la concentración sérica de urato comparada con la influencia de la genética[102]. Dado el estigma que rodea a la gota, es importante que los profesionales sanitarios eduquen a los afectados sobre el papel que tiene o no la dieta en la etiología de la gota. Sigue teniendo sentido asesorar a los pacientes para que eviten alimentos que desencadenen ataques de gota hasta que se alcance el objetivo de la concentración sérica de urato.

La deshidratación es un posible desencadenante de ataques agudos de gota y el aumento del consumo de agua se ha asociado a menor riesgo de ataques de gota[190].

Se han sugerido diversos suplementos dietéticos para el tratamiento de la gota, aunque en una revisión Cochrane reciente se llegaba a la conclusión de la falta de datos de buena calidad[191].

En un pequeño ensayo de corta duración en voluntarios sanos, la ingestión de cerezas disminuía el urato sérico (urato previo: 3,6 ± 0,2 mg/dl frente a urato posterior: 3,1 ± 0,25 mg/dl; P <0,05) y aumentaba la excreción urinaria de urato[192]. En un estudio de 2012 se sugiere que las cerezas previenen los brotes de gota. En un estudio de 633 personas, el aporte de cerezas durante 2 días reducía el 35% el riesgo de ataques de gota, en comparación con la ausencia de aporte (OR, 0,65; IC del 95%, 0,5-0,85). Se ha descrito una asociación similar con el extracto de cereza. Además, cuando se combinaba el aporte de cerezas con el alopurinol, el riesgo de gota resultaba el 75% más bajo que durante los periodos sin ese aporte (OR, 0,25; IC del 95%, 0,15-0,42)[193]. En otro pequeño estudio retrospectivo sobre 24 pacientes con gota cristalina confirmada que consumieron una cucharada de zumo de cereza durante 4 meses o más, los ataques de gota se redujeron considerablemente desde 6,85 ± 1,34 episodios/año hasta 2,0 ± 0,6 episodios/año (P = 0,0086)[194]. El mecanismo exacto de acción de las cerezas para reducir los ataques de gota sigue sin estar claro y probablemente obedezca a varios factores. Las cerezas contienen grandes cantidades de antocianinas, que ejercen una serie de efectos antiinflamatorios y antioxidantes, incluida la inhibición de la COX y la depuración de radicales de óxido nítrico[195-197]. El zumo de cereza también inhibe la producción de IL-1β por los monocitos humanos *ex vivo* en el 60%[194].

La suplementación de vitamina C puede reducir las concentraciones de US en suero[198,199]. Según un ensayo de 184 pacientes sin gota asignados aleatoriamente a placebo o a 500 mg/día de vitamina C durante 2 meses, el ácido úrico sérico disminuía de manera importante en el grupo de vitamina C, con un descenso medio de –0,5 mg/dl (IC del 95%, de –0,5 a 0,02 mg/dl), en comparación con el placebo (P <0,0001)[200]. Dentro del subgrupo de 21 pacientes con un US basal superior a 7 mg/dl, la reducción media de urato sérico alcanzaba 1,3 mg/dl. Sin embargo, en un pequeño ensayo de pacientes gotosos, la administración de 500 mg de vitamina C al día durante 8 semanas carecía de efectos hipouricemiantes importantes, ya fuera sola o combinada con alopurinol[201]. Queda por averiguar si una dosis mayor de vitamina C ejerce un efecto hipouricemiante más potente en los pacientes con gota. En un estudio de 120 personas con gota y ataques recurrentes, la frecuencia de los ataques disminuía en tres grupos de pacientes tratados con lactosa en polvo, leche en polvo desnatada (LPD) o LPD enriquecida con glucomacropéptido (GMP) y extractos de nata de leche (G600) a lo largo de un periodo de estudio de 3 meses comparado con el estado basal. En el grupo LPD/GMP/G600 se apreciaba una reducción mucho mayor de los ataques de gota[202].

La obesidad es frecuente en las personas con gota y el aumento del perímetro abdominal se asocia a fracaso en la consecución del objetivo de urato sérico en personas que reciben terapia hipouricemiante[203]. Es recomendable que los pacientes con sobrepeso adelgacen. En un metaanálisis reciente de 10 estudios de pérdida de peso en personas con gota se mencionaba una pérdida de peso de 3-4 kg. El efecto sobre el urato sérico oscilaba entre –168 y +30 µmol/l, con el 0-60% de participantes alcanzando la meta de urato sérico menor de 360 µmol/l[204].

Dados los efectos de los ácidos grasos n-3 sobre el inflamasoma, podrían utilizarse para combatir la gota aguda o, en principio, como profilaxis de la gota aguda, en combinación con el tratamiento hipouricemiante. Un estudio transversal mencionaba una tendencia no significativa para una asociación negativa entre los valores de ácidos grasos n-3 y más de dos ataques de gota autodeclarados en los 12 meses anteriores (OR, 0,68; IC del 95%, 0,46-1,02), la cual adquiría significación tras ajustar la edad, el IMC, el US, la presencia de tofos y el uso de tratamiento hipouricemiante (OR, 0,62; IC del 95%, 0,38-0,98)[205]. Se necesitan más ensayos clínicos de los efectos de los suplementos de ácidos grasos n-3 sobre el urato sérico y los ataques de gota. La gota suele acompañarse de hipertrigliceridemia, que, en principio, debería mejorar con las dosis antiinflamatorias de aceite de pescado[125,206].

Artrosis

PUNTOS CLAVE

El adelgazamiento es esencial en el tratamiento de la artrosis.
Desde una perspectiva mecanicista, los ácidos grasos n-3 pueden resultar beneficiosos y constituir una alternativa o un complemento de los AINE para la analgesia a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El adelgazamiento suele considerarse un aspecto esencial para el tratamiento de la artrosis de las articulaciones que soportan carga. En un metaanálisis de ensayos de adelgazamiento sobre pacientes con artrosis de rodilla se señalaba que un adelgazamiento moderado (≥5%) se acompañaba de una mejoría estadísticamente significativa de las puntuaciones subjetivas de discapacidad. Pese a que también disminuía el dolor de rodilla, no se alcanzaba una significación estadística[207]. La pérdida de peso intensiva ejerce un efecto antiinflamatorio, puesto de relieve por una reducción de la IL-6, así como por efectos biomecánicos beneficiosos en personas obesas con gonartrosis[208]. Además, la combinación de ejercicio con una pérdida de peso inducida por dieta puede ayudar a mantener la pérdida de peso y se asocia a una mayor mejoría de los síntomas que con la dieta o el ejercicio por separado[208]. También se ha mencionado una relación de dosis y respuesta entre la pérdida de peso y algunos desenlaces clínicos, como dolor, grado funcional, calidad de vida asociada a salud y distancia caminada en 6 min[209].

La degradación y la destrucción del cartílago articular y la inflamación sinovial son características de la artrosis. Las MMP cumplen una importante misión en la degradación cartilaginosa y se ha comprobado que los ácidos grasos n-3 disminuyen la expresión de MMP-3 y MMP-13 inducida por la IL-1α en condrocitos bovinos cultivados[12]. Los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos n-3, en comparación con los de los ácidos grasos n-6 ya comentados, podrían reducir la inflamación sinovial.

Una dieta rica en ácidos grasos n-3 mitiga los efectos de la obesidad sobre la artrosis inducida por lesiones traumáticas en ratones y acelera la reparación de las heridas. En cambio, una dieta rica en ácidos grasos n-6 agrava la artrosis[210]. Los cobayas propensos a artrosis alimentados con una dieta rica en ácidos grasos n-3 obtuvieron una mejora en la intensidad de la artrosis, similar a la descrita en una cepa de cobaya resistente a la artrosis[211]. Entre los pacientes con artrosis de rodilla o con riesgo de desarrollarse se ha observado una relación inversa entre el total de los ácidos grasos n-3 y el DHA en el plasma y la destrucción del cartílago femororrotuliano, pero no con la destrucción del cartílago tibiofemoral o la sinovitis[212]. En conjunto, estos ensayos señalan que la suplementación de ácidos grasos n-3 puede reducir/evitar la progresión del daño estructural en la artrosis.

Hasta la fecha, hay pocos datos en seres humanos sobre la utilidad de los suplementos de ácidos grasos n-3 en la artrosis. En un ensayo de 2 años sobre aceite de pescado a dosis altas o bajas como tratamiento de la artrosis se observaron mejorías clínicas importantes en las puntuaciones del dolor y la discapacidad en ambos grupos; la mejoría a los 12 meses resultaba similar y a los 24 meses era mayor entre quienes recibieron la dosis baja del aceite de pescado[213]. Una revisión sistemática y un metaanálisis de cinco ensayos clínicos de suplementos de ácidos grasos n-3 en la artrosis, donde no se incluía este ensayo[213], no mencionaba ningún efecto importante sobre el dolor[214].

Sobre la base de estudios epidemiológicos y partiendo de la función de la vitamina D sobre la salud ósea, en dos ensayos clínicos se examinó la utilidad de los suplementos de vitamina D en la artrosis. No se encontraron diferencias entre el tratamiento oral con vitamina D a dosis suficientes para elevar la 25-hidroxivitamina D plasmática hasta más de 36 ng/ml durante 2 años y el tratamiento con placebo en pacientes con artrosis sintomática de rodilla, en quienes se analizó el dolor de rodilla o la pérdida del volumen cartilaginoso en la RM[215]. De forma similar, en otro ECA con 413 personas con artrosis de rodilla y una concentración basal de vitamina D baja (12,5-60 nmol/l), la vitamina D_3 por vía oral no lograba un cambio considerable en el volumen del cartílago tibial determinado por RM o en las puntuaciones del dolor de rodilla[216]. Un análisis *a posteriori* agrupó a los participantes en función de los valores de 25(OH)D a los 3 y a los 24 meses como: consistentemente insuficientes (≤50 nmol/l en ambos momentos temporales), fluctuantes o consistentemente suficientes (>50 nmol/l en ambos momentos temporales). Aquellos catalogados como consistentemente suficientes tenían menos pérdida del volumen del cartílago y menos pérdida funcional física comparados con los participantes catalogados como consistentemente insuficientes[217]. En la actualidad, hay pocas pruebas para apoyar la administración sistemática de vitamina D en la artrosis[218], aunque puede ser conveniente garantizar unos valores de vitamina D mayores de 50 nmol/l.

Conclusión

Las enfermedades reumáticas suelen ser crónicas y, como ocurre con cualquier enfermedad crónica, es necesario tomar en consideración los aspectos nutricionales para optimizar la salud a largo plazo. Aunque los pacientes puedan escoger sus opciones nutricionales, sería deseable que los reumatólogos estén bien informados acerca de la plausibilidad y de la evidencia sobre los suplementos nutricionales más frecuentes, en los que se ha concentrado este capítulo. En cuanto al consejo a pacientes y médicos, actualmente las pruebas más sólidas apoyan el uso de suplementos de aceite de pescado en dosis suficientes para la artritis inflamatoria. El aceite de pescado se puede recomendar como analgesia a largo plazo en las enfermedades reumáticas, de preferencia sobre los AINE. En la medida en que se administra aceite de pescado y no AINE, se evita el riesgo de complicaciones digestivas altas graves y de episodios de trombosis cardiovascular graves asociados a los AINE, puesto que el aceite de pescado no se ha asociado a este tipo de riesgos. Además, el aceite de pescado reduce los factores de riesgo cardiovasculares mediante mecanismos independientes y complementarios de sus efectos ahorradores de AINE.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Salminen E, Heikkila S, Poussa T, et al: Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer, *Prev Med* 34:529-535, 2002.
2. Caughey GE, Pouliot M, Cleland LG, et al: Regulation of tumor necrosis factor-α and IL-1β synthesis by thromboxane A_2 in nonadherent human monocytes, *J Immunol* 158:351-358, 1997.
4. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440:237-241, 2006.
19. Mas E, Croft K, Zahra P, et al: Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation, *Clin Chem* 58:1476-1484, 2012.
20. Buckley C, Gilroy D, Serhan C: Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation, *Immunity* 40(3):315-327, 2014.
27. Neve A, Corrado A, Cantatore F: Immunodmodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Med* 14(3):275-283, 2014.
28. van Etten E, Mathieu C: Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts, *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:93-101, 2005.
30. Jeffery L, Wood A, Qureshi O, et al: Availability of 25-hydroxyvitamin D3 to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses, *J Immunol* 189:5155-5164, 2012.
32. Stofkova A: Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity, *Endocr Regul* 44:25-36, 2010.
33. Thomas S, Izard J, Walsh E, et al: The host microbiome regulates and maintains human health: a primer and perspective for non-microbiologists, *Cancer Res* 77(8):1783-1812, 2017.
35. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine, *Arthritis Rheum* 68(11):2646-2661, 2016.
37. Picchianti-Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, et al: Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept, *Int J Mol Sci* 19(10):2938, 2018.

39. Kaur S, White S, Bartold PM: Periodontal disease and rheumatoid arthritis; a systematic review, *J Dent Res* 92(5):399-408, 2013.
40. Hu Y, Sparks J, Malspeis S, et al: Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women, *Ann Rheum Dis* 76(8):1357-1364, 2017.
43. de Pablo P, Romaguera D, Fisk H, et al: High erythrocyte levels of the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid are associated with lower risk of subsequent rheumatoid arthritis in a southern European nested case-control study, *Ann Rheum Dis* 77(7):987-997, 2018.
52. Lee Y, Bae S-C, Song G: Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Clin Rheumatol* 33(11):1575-1583, 2014.
58. Lu B, Solomon D, Costenbader K, et al: Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study, *Arthritis Rheum* 66(8):1998-2005, 2014.
62. Hu Y, Costenbader K, Gao X, et al: Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women, *Am J Clin Nutr* 100(3):959-967, 2014.
63. de Koning L, Malik V, Kellogg M, et al: Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men, *Circulation* 125:1735-1741, 2012.
67. Costenbader K, Feskanich D, Holmes M, et al: Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women, *Ann Rheum Dis* 67:530-535, 2008.
72. Lu B, Hiraki L, Sparks J, et al: Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study, *Ann Rheum Dis* 73(11):1914-1922, 2014.
75. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, et al: Body fat percentage, waist circumference and obesity as risk factors for rheumatoid arthritis—A Danish cohort study, *Arthritis Care Res*, 2018 [Epub ahead of print].
76. Baker J, Ostergaard M, George M, et al: Greater body mass index independtly predicts less radiographic progression on x-ray and MRI over 1-2 years, *Ann Rheum Dis* 73(11):1923-1928, 2014.
77. Baker J, George M, Baker D, et al: Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 50:2100-2107, 2011.
78. Van der Helm-van Mil A, van der Kooij S, Allaart C, et al: A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:769-774, 2008.
79. Westhoff G, Rau R, Zink A: Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index, *Arthritis Rheum* 56:3575-3582, 2007.
80. Rho Y, Solus J, Sokka T, et al: Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:1906-1914, 2009.
81. Ajeganova S, Andersson M, Hafström I, et al: Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:78-87, 2013.
82. Sandberg M, Bengtsson C, Kallberg H, et al: Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(11):2029-2033, 2014.
83. Wolfe F, Michaud K: Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis, *Arthritis Car Res* 64:1471-1479, 2012.
84. Roubenoff R, Roubenoff R, Cannon J, et al: Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation, *J Clin Invest* 93:2379-2386, 1994.
85. Elkan A-C, Håkansson N, Frostegård J, et al: Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 11:R37, 2009.
90. Rai SK, Fung TT, Lu N, et al: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study, *BMJ* 357:j1794, 2017 (Clinical research ed) [published Online First: 2017/05/11].
91. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al: Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid, *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)* 68(12):3002-3009, 2016.
92. Choi H, Curhan G: Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study, *Br Med J* 336:309-312, 2008.
93. Choi J, Ford E, Gao X, et al: Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Arthritis Care Res* 59:109-116, 2008.
95. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout, *Nat Genet* 40:437-442, 2008.
96. Batt C, Phipps-Green A, Black M, et al: Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout, *Ann Rheum Dis* 73(12):2101-2106, 2014.
97. Dalbeth N, House M, Gamble G, et al: Population-specific influence of SLC2A9 genotype on the acute hyperuricaemic response to a fructose load, *Ann Rheum Dis* 72:1868-1873, 2013.
100. Choi H, Atkinson K, Karlson E, et al: Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study, *Lancet* 363:1277-1281, 2004.
101. Choi H, Gao X, Curhan G: Vitamin C intake and the risk of gout in men. A prospective study, *Arch Intern Med* 169:502-507, 2009.
102. Major T, Topless R, Dalbeth N: Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts, *BMJ* 363:k3951, 2018 (Clinical research ed).
110. Larsson S, Burgess S, Michaëlsson K: Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study, *Rheumatology*, 2018.
112. Yusuf E, Nelissen R, Ioan-Facsinay A, et al: Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 69(4):761-765, 2010.
113. Misra D, Fielding R, Felson D, et al: *Risk of knee OA with obesity, sarcopenic obesity and sarcopenia*, Hoboken, NJ, 2018, Arthritis & rheumatology.
115. Lu B, Driban JB, Xu C, et al: Dietary fat intake and radiographic progression of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative, *Arthritis Care Res* 69(3):368-375, 2017 [published Online First: 2016/06/09].
117. McAlindon T, Jacques P, Zhang Y, et al: Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 39:648-656, 1996.
122. Nichols P, Kitessa S, Abeywardena M: Commentary on a trial comparing krill oil versus in standard fish oil, *Lipids Health Dis* 13(2), 2014.
123. Ulven S, Kirkhus B, Lamglait A, et al: Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil, but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers, *Lipids* 46:37-46, 2011.
124. Schuchardt J, Schneider I, Meyer H, et al: Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations—a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil, *Lipids Health Dis* 10:145, 2011.
125. Cleland L, Caughey G, James M, et al: Reduction of cardiovascular risk factors with longterm fish oil treatment in early rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:1973-1979, 2006.
127. Proudman S, James M, Spargo L, et al: Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use, *Ann Rheum Dis* 74(1):89-95, 2015.
128. Proudman SM, Cleland LG, Metcalf RG, et al: Plasma n-3 fatty acids and clinical outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis, *Br J Nutr* 114(6):885-890, 2015.
129. Jeffery L, Fisk H, Calder P, et al: Plasma levels of eicosapentaenoic acid are associated with anti-TNF responsiveness in rheumatoid arthritis and inhibit the etanercept-driven rise in Th17 cell differentiation in vitro, *J Rheumatol* 44(6):748-756, 2017.
130. Tedeschi SK, Bathon JM, et al: Relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res* 70(3):327-332, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

134. Leeb B, Sautner J, Andel I, et al: Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study, *Lipids* 41:29-34, 2006.
136. Ribaya-Mercado J, Blumberg J, Vitamin A: Is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev* 65:425-438, 2007.
139. Watson P, Joy P, Nkonde C, et al: Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel—versus—aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 104:1052-1054, 2009.
141. Abdelhamid A, Brown T, Brainard J, et al: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev* 7, 2018, CD003177.
143. Canter P, Wider B, Ernst E: The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials, *Rheumatology* 46:1223-1233, 2007.
144. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, et al: Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope positive subjects at risk for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:147-152, 2017.
146. Deane KD, Norris JM, Holers VM: Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation, *Rheum Dis Clin N Am* 36:213-241, 2010.
147. Deane KD, El-Gabalawy H: Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE, *Nat Rev Rheumatol* 10:212-228, 2014.
148. Gan GW, Bemis EA, Demoruelle KM, et al: The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population, *Rheumatology* 56:2229-2236, 2017.
151. Edmonds S, Winyard P, Guo R, et al: Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial, *Ann Rheum Dis* 56:649-655, 1997.
160. Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi M, et al: Serum vitamin D level and disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis, *Int J Rheum Dis*, Oct 18, 2013 [Epub ahead of print].
161. Craig S, Yu J, Curtis J, et al: Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 37:275-281, 2010.
166. van Hamburg J, Asmawidjaja P, Davelaar N, et al: TNF blockade requires $1,25(OH)_2D_3$ to control human Th17-mediated synovial inflammation, *Ann Rheum Dis* 70:606-612, 2012.
168. Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, et al: Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 31:585-592, 1988.
171. Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink C, Mowinkel P, et al: Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis, *Lancet* 338:899-902, 1991.
173. Muller H, de Toledo W, Resch K-L:: Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review, *Scand J Rheumatol* 30:1-10, 2001.
177. Humphreys J, Warner A, Costello R, et al: Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate, *Ann Rheum Dis* 76(9):1509-1514, 2017.
178. Kremer J, Weinblatt M: Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate, *Ann Rheum Dis* 77(1):e4, 2018.
187. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al: Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2018.
189. Holland R, McGill NW: Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate, *Intern Med J* 45(2):189-194, 2015 [published Online First: 2014/12/17].
192. Jacob R, Spinozzi G, Simon V, et al: Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women, *J Nutr* 133:1826-1829, 2003.
193. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis Rheum* 64:4004-4011, 2012.
201. Stamp L, O'Donnell J, Frampton C, et al: Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout; a pilot randomised controlled trial, *Arthritis Rheum* 65:1636-1642, 2013.
204. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al: Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies, *Ann Rheum Dis* 76(11):1870-1882, 2017 [published Online First: 2017/09/04].
205. Abhishek A, Valdes A, Doherty M: Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(4):784-785, 2016.
208. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al: Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial, *Jama* 310(12):1263-1273, 2013 [published Online First: 2013/09/26].
213. Hill C, March L, Aitken D, et al: Fish oil in knee osteoarthritis: a randomized clinical trial of low dose versus high dose, *Ann Rheum Dis* 75:23-29, 2016.
216. Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al: Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *JAMA* 315(10):1005-1013, 2016.
217. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al: Maintaining vitamin D sufficiency is associated with improved structural and symptomatic outcomes in knee osteoarthritis, *Am J Med* 130(10):1211-1218, 2017.

Bibliografía

1. Salminen E, Heikkila S, Poussa T, et al: Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer, *Prev Med* 34:529-535, 2002.
2. Caughey GE, Pouliot M, Cleland LG, et al: Regulation of tumor necrosis factor-α and IL-1β synthesis by thromboxane A_2 in nonadherent human monocytes, *J Immunol* 158:351-358, 1997.
3. Jump D, Clarke S: Regulation of gene expression by dietary fat, *Annu Rev Nutr* 19:63-90, 1999.
4. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440:237-241, 2006.
5. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al: Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation, *Immunity* 38:1154-1163, 2013.
6. Firestein GS, Zvaifler NJ: Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 30:857-863, 1987.
7. Hughes DA, Pinder AC: n-3 Polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes, *Am J Clin Nutr* 71:357S-360S, 2000.
8. Rockett B, Melton M, Harris M, et al: Fish oil disrupts MHC class II lateral organization on the B-cell side of the immunological synapse independent of B-T cell adhesion, *J Nutr Biochem* 24:1810-1816, 2013.
9. Liao H-X, Haynes BF: Role of adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 21:715-740, 1995.
10. Kavanaugh A, Davis L, Nichols L, et al: Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1, *Arthritis Rheum* 37:992-999, 1994.
11. Lopez-Garcia E, Schulze M, Manson J, et al: Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women, *J Nutr* 134:1806-1811, 2004.
12. Zainal Z, Longman A, Hurst S, et al: Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 17:896-905, 2009.
13. Kohali S, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh S, et al: Fish oil supplementation decreases serum soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in female patients with rheumatoid arthritis, *Clin Biochem* 43:576-580, 2010.
14. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al: The effect on human tumor necrosis factor-α and interleukin-1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil, *Am J Clin Nutr* 63:116-122, 1996.
15. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al: Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte and leucocyte leukotriene generation and neutrophil function, *N Engl J Med* 312:1217-1224, 1985.
16. Fischer S, Weber P: Thromboxane A_3 is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid, *Biochem Biophys Res Commun* 116:1091-1099, 1983.
17. Sperling RI, Benincaso A, Knoell C, et al: Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils, *J Clin Invest* 91:651-660, 1993.
18. DeCaterina R, Giannessi D, Mazzone A, et al: Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting omega-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery, *Circulation* 82:428-438, 1990.
19. Mas E, Croft K, Zahra P, et al: Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation, *Clin Chem* 58:1476-1484, 2012.
20. Buckley C, Gilroy D, Serhan C: Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation, *Immunity* 40(3):315-327, 2014.
21. Lima-Garcia J, Dutra R, da Silva K, et al: The precursor of resolvin D series and aspirin-triggered resolvin D1 display anti-hyperalgesic properties in adjuvant-induced arthritis in rats, *Br J Pharmacol* 164:278-293, 2011.
22. Giera M, Iaon-Facsinay A, Toes R, et al: Lipid and lipid mediator profiling of human synovial fluid in rheumatoid arthritis patients by means of LC-MS/MS, *Biochim Biophys Acta* 1821:1415-1424, 2012.
23. Griffin M, Lutz W, Phan V, et al: Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs, *Biochem Biophys Res Commun* 270:701-708, 2000.
24. Sochorova K, Budinsky V, Rozkova D, et al: Paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells, *Clin Immunol* 133:69-77, 2009.
25. Tang J, Zhou R, Luger D, et al: Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response, *J Immunol* 182:4624-4632, 2009.
26. Muller K, Haahr P, Diamant M, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D_3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level, *Cytokine* 4:506-512, 1992.
27. Neve A, Corrado A, Cantatore F: Immunodmodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Med* 14(3):275-283, 2014.
28. van Etten E, Mathieu C: Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D_3: basic concepts, *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:93-101, 2005.
29. Colin E, Asmawidjaja P, van Hamburg J, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D_3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 62:132-142, 2010.
30. Jeffery L, Wood A, Qureshi O, et al: Availability of 25-hydroxyvitamin D3 to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses, *J Immunol* 189:5155-5164, 2012.
31. Chen S, Sims G, Chen X, et al: Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on human B cell differentiation, *J Immunol* 179:1634-1647, 2007.
32. Stofkova A: Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity, *Endocr Regul* 44:25-36, 2010.
33. Thomas S, Izard J, Walsh E, et al: The host microbiome regulates and maintains human health: a primer and perspective for non-microbiologists, *Cancer Res* 77(8):1783-1812, 2017.
34. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al: Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis, *eLife* 2:e01202, 2013.
35. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine, *Arthritis Rheum* 68(11):2646-2661, 2016.
36. O'Dell JR1, Blakely KW, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine, *Arthritis Rheum* 44(10):2235-2241, Oct 2001.
37. Picchianti-Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, et al. Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept. 2018, (10), 2938.
38. Bailing Zhou B, Xia X, Wang P, et al: Induction and amelioration of methotrexate-induced gastrointestinal toxicity are related to immune response and gut microbiota, *EBioMedicine* 33:122-133, 2018.
39. Kaur S, White S, Bartold PM: Periodontal disease and rheumatoid arthritis; a systematic review, *J Dent Res* 92(5):399-408, 2013.
40. Hu Y, Sparks J, Malspeis S, et al: Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women, *Ann Rheum Dis* 76(8):1357-1364, 2017.
41. Rossell M, Wesley A, Rydin K, et al: Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis, *Epidemiology* 20:896-901, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, et al: Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women, *Ann Rheum Dis* 73(11):1949-1953, 2014.
43. de Pablo P, Romaguera D, Fisk H, et al: High erythrocyte levels of the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid are associated with lower risk of subsequent rheumatoid arthritis in a southern European nested case-control study, *Ann Rheum Dis* 77(7):987-997, 2018.
44. Pattison D, Symmons D, Lunt M, et al: Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis. Evidence for a role of high level of red meat consumption, *Arthritis Rheum* 50:3804-3812, 2004.
45. Grant W: The role of red meat in the expression of rheumatoid arthritis, *Br J Nutr* 84:589-595, 2000.
46. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, et al: Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort, *J Rheumatol* 32:1249-1252, 2005.
47. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu F, et al: Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 9:R16, 2007.
48. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, et al: Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 59:631-635, 2000.
49. Mikuls T, Cerhan J, Criswell L, et al: Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46:83-91, 2002.
50. Lamichhane D, Collins C, Constantinescu F, et al: Coffee and tea consumption in relation to risk of rheumatoid arthritis in the women's health initiative observational cohort, *J Clin Rheumatol*, 2018.
51. Karlson E, Mandl L, Aweh G, et al: Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:3055-3060, 2003.
52. Lee Y, Bae S-C, Song G: Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Clin Rheumatol* 33(11):1575-1583, 2014.
53. Lin Y-L, Lin J-K:: (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor-κB, *Mol Pharmacol* 52:465-472, 1997.
54. Marotte H, Ruth J, Campbell P, et al: Green tea extract inhibits chemokine production, but up-regulates chemokine receptor expression, in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and rat adjuvant-induced arthritis, *Rheumatology* 49:467-479, 2010.
55. Yoon C-H, Chung S-J, Lee S-W, et al: Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Joint Bone Spine* 80:274-279, 2013.
56. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al: Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without autoantibodies against cyclic citrullinated peptides, *Arthritis Res Ther* 8:R133, 2006.
57. Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, et al: Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies, *Ann Rheum Dis* 68:222-227, 2009.
58. Lu B, Solomon D, Costenbader K, et al: Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study, *Arthritis Rheum* 66(8):1998-2005, 2014.
59. Mandrekar P, Catalano D, White B, et al: Moderate alcohol intake attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10, *Alcohol Clin Exp Res* 30:135-139, 2006.
60. Norkina O, Dolganiuc A, Catalano D, et al: Acute alcohol intake induces SCOS1 and SOCS3 and inhibits cytokine-induced STAT1 and STAT3 signaling in human monocytes, *Alcohol Clin Exp Res* 32:1565-1573, 2008.
61. Jonsson I, Verdrengh M, Brisslert M, et al: Ethanol prevents development of destructive arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:258-263, 2007.
62. Hu Y, Costenbader K, Gao X, et al: Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women, *Am J Clin Nutr* 100(3):959-967, 2014.
63. de Koning L, Malik V, Kellogg M, et al: Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men, *Circulation* 125:1735-1741, 2012.
64. Ozfirat Z, Chowdhury T: Vitamin D deficiency and type 2 diabetes, *Postgrad Med J* 86:18-25, 2010.
65. Milo R, Kahana E: Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment, *Autoimmun Rev* 9:A387-A394, 2010.
66. Merlino L, Curtis J, Mikuls T, et al: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study, *Arthritis Rheum* 50:72-77, 2004.
67. Costenbader K, Feskanich D, Holmes M, et al: Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women, *Ann Rheum Dis* 67:530-535, 2008.
68. Nielen M, van Schaardenburg D, Lems W, et al: Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis; comment on the article by Merlino et al, *Arthritis Rheum* 54:3719-3720, 2006.
69. Song G, Bae S-C, Lee Y: Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Clin Rheumatol* 31:1733-1739, 2013.
70. Symmons D, Bankhead C, Harrison B, et al: Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40:1955-1961, 1997.
71. Voigt L, Koepsell T, Nelson J, et al: Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis, *Epidemiology* 5:525-532, 1994.
72. Lu B, Hiraki L, Sparks J, et al: Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study, *Ann Rheum Dis* 73(11):1914-1922, 2014.
73. Avila M, Liang M, Willett W, et al: Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis, *Epidemiology* 1:285-291, 1990.
74. Cerhan J, Saag K, Criswell L, et al: Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women, *J Rheumatol* 29:246-254, 2002.
75. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, et al: Body fat percentage, waist circumference and obesity as risk factors for rheumatoid arthritis—A Danish cohort study, *Arthritis Care Res*, 2018 [Epub ahead of print].
76. Baker J, Ostergaard M, George M, et al: Greater body mass index independently predicts less radiographic progression on x-ray and MRI over 1-2 years, *Ann Rheum Dis* 73(11):1923-1928, 2014.
77. Baker J, George M, Baker D, et al: Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 50:2100-2107, 2011.
78. Van der Helm-van Mil A, van der Kooij S, Allaart C, et al: A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:769-774, 2008.
79. Westhoff G, Rau R, Zink A: Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index, *Arthritis Rheum* 56:3575-3582, 2007.
80. Rho Y, Solus J, Sokka T, et al: Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:1906-1914, 2009.
81. Ajeganova S, Andersson M, Hafström I, et al: Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:78-87, 2013.
82. Sandberg M, Bengtsson C, Kallberg H, et al: Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(11):2029-2033, 2014.
83. Wolfe F, Michaud K: Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis, *Arthritis Car Res* 64:1471-1479, 2012.
84. Roubenoff R, Roubenoff R, Cannon J, et al: Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation, *J Clin Invest* 93:2379-2386, 1994.

85. Elkan A-C, Håkansson N, Frostegård J, et al: Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 11:R37, 2009.
86. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios G, Koutedakis Y, et al: Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 66:1316-1321, 2007.
87. Choi H, Liu S, Curhan G: Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid, *Arthritis Rheum* 52:283-289, 2005.
88. Choi H, Atkinson K, Karlson E, et al: Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men, *N Engl J Med* 350:1093-1103, 2004.
89. Choi H, Willett W, Curhan G: Coffee consumption and risk of incident gout in men. A prospective study, *Arthritis Rheum* 56:2049-2055, 2007.
90. Rai SK, Fung TT, Lu N, et al: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study, *BMJ (Clinical research ed)* 357:j1794, 2017 [published Online First: 2017/05/11].
91. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al: Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid, *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 68(12):3002-3009, 2016.
92. Choi H, Curhan G: Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study, *Br Med J* 336:309-312, 2008.
93. Choi J, Ford E, Gao X, et al: Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Arthritis Care Res* 59:109-116, 2008.
94. Fox I, Kelley W: Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricaemia in man, *Metabolism* 21:713-721, 1972.
95. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout, *Nat Genet* 40:437-442, 2008.
96. Batt C, Phipps-Green A, Black M, et al: Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout, *Ann Rheum Dis* 73(12):2101-2106, 2014.
97. Dalbeth N, House M, Gamble G, et al: Population-specific influence of SLC2A9 genotype on the acute hyperuricaemic response to a fructose load, *Ann Rheum Dis* 72:1868-1873, 2013.
98. Batt C, Fanning N, Drake J, et al: Fructose malabsorption in people with and without gout: A case-control study, *Semin Arthritis Rheum* 47(2):257-263, 2017 [published Online First: 2017/05/02].
99. Zhang X, Zhang J-H, Chen X-Y, et al: Reactive Oxygen Species-Induced TXNIP Driven Fructose-Mediated Hepatic Inflammation and Lipid Accumulation Through NLRP3 Inflammasome Activation, *Antioxidants & Redox Signaling* 22(10):848-870, 2015.
100. Choi H, Atkinson K, Karlson E, et al: Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study, *Lancet* 363:1277-1281, 2004.
101. Choi H, Gao X, Curhan G: Vitamin C intake and the risk of gout in men. A prospective study, *Arch Intern Med* 169:502-507, 2009.
102. Major T, Topless R, Dalbeth N: Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts, *BMJ* 363:k3951, 2018 (Clinical research ed).
103. Runcie J, Thomson TJ: Total fasting, hyperuricaemia and gout, *Postgrad Med J* 45:251-253, 1969.
104. Maclachlan MJ, Rodnan GP: Effect of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout, *Am J Med* 42(38–57), 1967.
105. Habib G, Badarny S, Khreish M, et al: The impact of Ramadan fast on patients with gout, *J Clin Rheumatol* 20(7):353-356, 2014 [published Online First: 2014/10/03].
106. Kerndt P, Naughton J, Driscoll C, et al: Fasting: the history, pathophysiology and complications, *West J Med* 137:379-399, 1982.
107. Evans P, Prior J, Belcher J, et al: Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Arthritis Res Ther* 20(1):136, 2018.
108. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al: Effects of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity, *Metabolism* 47:929-933, 1998.
109. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al: Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men, *Metabolism* 46:1162-1165, 1997.
110. Larsson S, Burgess S, Michaëlsson K: Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study, *Rheumatology*, 2018.
111. Zhou Z-Y, Liu Y-K, Chen H-L, et al: Body mass index and knee osteoarthritis risk: a dose-response meta-analysis, *Obesity (Silver Spring)* 22(10):2180-2185, 2014.
112. Yusuf E, Nelissen R, Ioan-Facsinay A, et al: Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 69(4):761-765, 2010.
113. Misra D, Fielding R, Felson D, et al: Risk of knee OA with obesity, sarcopenic obesity and sarcopenia, *Arthritis Rheumatol*, 2018 (Hoboken, NJ).
114. Simopoulou T, Malizos K, Iliopoulos D, et al: Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritis cartilage: effect on cartilage metabolism, *Osteoarthritis Cartilage* 15:872-883, 2007.
115. Lu B, Driban JB, Xu C, et al: Dietary fat intake and radiographic progression of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative, *Arthritis Care Res* 69(3):368-375, 2017 [published Online First: 2016/06/09].
116. Wang Y, Hodge A, Wluka A, et al: Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study, *Arthritis Res Ther* 9:R66, 2007.
117. McAlindon T, Jacques P, Zhang Y, et al: Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 39:648-656, 1996.
118. Felson D, Niu J, Clancy M, et al: Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 56:129-136, 2007.
119. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, et al: Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults, *Arthritis Rheum* 60:1381-1389, 2009.
120. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, et al: Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review, *Rheumatology* 52:1323-1334, 2013.
121. Adam O, Beringer C, Kless T, et al: Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 23:27-36, 2003.
122. Nichols P, Kitessa S, Abeywardena M: Commentary on a trial comparing krill oil versus in standard fish oil, *Lipids Health Dis* 13(2), 2014.
123. Ulven S, Kirkhus B, Lamglait A, et al: Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil, but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers, *Lipids* 46:37-46, 2011.
124. Schuchardt J, Schneider I, Meyer H, et al: Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations—a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil, *Lipids Health Dis* 10:145, 2011.
125. Cleland L, Caughey G, James M, et al: Reduction of cardiovascular risk factors with longterm fish oil treatment in early rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:1973-1979, 2006.
126. Navarini L, Afeltra A, Afflitto GG, XMargiotta DPE: Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids in Health and Disease* 16:197, 2017.
127. Proudman S, James M, Spargo L, et al: Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use, *Ann Rheum Dis* 74(1):89-95, 2015.
128. Proudman SM, Cleland LG, Metcalf RG, Sullivan TR, Spargo LD, James MJ: Plasma n-3 fatty acids and clinical outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis, *Br J Nutr* 114(6):885-890, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

129. Jeffery L, Fisk H, Calder P, Filer A, Raza K, Buckley C, et al: Plasma levels of eicosapentaenoic acid are associated with anti-TNF responsiveness in rheumatoid arthritis and inhibit the etanercept-driven rise in Th17 cell differentiation in vitro, *J Rheumatol* 44(6):748-756, 2017.
130. Tedeschi SK, Bathon JM, Giles JT: Relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res* 70(3):327-332, 2018.
131. Galarraga B, Ho M, Youssef H, et al: Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 47:665-669, 2008.
132. Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T, et al: Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 19:1531-1536, 1992.
133. Penglis P, Cleland L, Demasi M, et al: Differential regulation of prostaglandin E_2 and thromboxane A_2 production in human monocytes: implications for the use of cyclooxygenase inhibitors, *J Immunol* 165:1605-1611, 2000.
134. Leeb B, Sautner J, Andel I, et al: Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study, *Lipids* 41:29-34, 2006.
135. Bahadori B, Uitz E, Thonhofer R, et al: ω-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34:151-155, 2010.
136. Ribaya-Mercado J, Blumberg J, Vitamin A: Is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev* 65:425-438, 2007.
137. Dyerberg J, Bang H, Stoffersen E, et al: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 2:117-119, 1978.
138. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al: Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency, *Am J Cardiol* 77:31-36, 1996.
139. Watson P, Joy P, Nkonde C, et al: Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel—versus—aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 104:1052-1054, 2009.
140. U.S. Food and Drug Administration: *Letter regarding dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease*, 2013.
141. Abdelhamid A, Brown T, Brainard J, et al: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev* 7, 2018, CD003177.
142. von Schacky C, Harris W: Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids, *Cardiovasc Res* 73:301-305, 2007.
143. Canter P, Wider B, Ernst E: The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials, *Rheumatology* 46:1223-1233, 2007.
144. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, et al: Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope positive subjects at risk for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:147-152, 2017.
145. Ryan W, Gan GW, Young KA, et al: Lower omega-3 fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: a nested case-control study, *Rheumatology* 55:367-376, 2016.
146. Deane KD, Norris JM, Holers VM: Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation, *Rheum Dis Clin N Am* 36:213-241, 2010.
147. Deane KD, El-Gabalawy H: Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE, *Nat Rev Rheumatol* 10:212-228, 2014.
148. Gan GW, Bemis EA, Demoruelle KM, et al: The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population, *Rheumatology* 56:2229-2236, 2017.
149. Paredes S, Girona J, Hurt-Camejo E, et al: Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis: association with inflammatory markers, *J Rheumatol* 29:2271-2277, 2002.
150. Xiong R-B, Li Q, Wan W-R, et al: Effects and mechanisms of vitamin A and vitamin E on the levels of serum leptin and other related cytokines in rats with rheumatoid arthritis, *Exp Ther Med* 8:499-504, 2014.
151. Edmonds S, Winyard P, Guo R, et al: Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial, *Ann Rheum Dis* 56:649-655, 1997.
152. Mangge H, Hermann J, Schauenstein K: Diet and rheumatoid arthritis—a review, *Scand J Rheumatol* 28:201-209, 1999.
153. Heinle K, Adam A, Gradl M, et al: Selenium concentrations in erythrocytes of patients with rheumatoid arthritis. Clinical and laboratory chemistry infection markers during administration of selenium, *Med Klin* 92:29-31, 1997.
154. Tarp U, Overvad K, Hansen J, et al: Low selenium level in severe rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 14:97-101, 1985.
155. Tarp U, Overvad K, Thorling E, et al: Selenium treatment in rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 14:364-368, 1985.
156. Peretz A, Siderova V, Neve J: Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial, *Scand J Rheumatol* 30:208-212, 2001.
157. Tarp U, Stengaard-Pedersen K, Hansen J, et al: Glutathione redox cycle enzymes and selenium in severe rheumatoid arthritis: lack of antioxidative response to selenium supplementation in polymorphonuclear leukocytes, *Ann Rheum Dis* 51:1044-1049, 1992.
158. Cantorna M, Hayes C, DeLuca H: 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis, *J Nutr* 128:68-72, 1998.
159. Patel S, Farragher T, Berry J, et al: Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum* 56:2143-2149, 2007.
160. Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi M, et al: Serum vitamin D level and disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis, *Int J Rheum Dis*, Oct 18, 2013 [Epub ahead of print].
161. Craig S, Yu J, Curtis J, et al: Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 37:275-281, 2010.
162. Higgins M, Mackie S, Thalayasingam N, et al: The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 32:863-867, 2013.
162a. Lourdudoss C, Wolk A, Nise L, et al: Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study, *BMJ Open* 7:e016154, 2017.
163. Tetlow L, Smith S, Mawer E, et al: Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes, *Ann Rheum Dis* 58:118-121, 1999.
164. Brohult J, Jonson B: Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 2:173-176, 1973.
165. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al: Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1α(OH)D3 in rheumatoid arthritis patients, *Clin Exp Rheumatol* 17:453-456, 1999.
166. van Hamburg J, Asmawidjaja P, Davelaar N, et al: TNF blockade requires $1,25(OH)_2D_3$ to control human Th17-mediated synovial inflammation, *Ann Rheum Dis* 70:606-612, 2012.
167. Cleland L, James M, Keen H, et al: Fish oil—an example of an anti-inflammatory food, *Asia Pac J Clin Nutr* 14:66-71, 2005.
168. Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, et al: Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 31:585-592, 1988.
169. Kavanagh R, Workman E, Nash P, et al: The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 34:270-273, 1995.
170. Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Forre O: A pilot study of the effect of an elemental diet in the management of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 12:275-279, 1994.
171. Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink C, Mowinkel P, et al: Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis, *Lancet* 338:899-902, 1991.

172. Kjeldsen-Kragh J, Hvatum M, Haugen M, et al: Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and one-year vegetarian diet, *Clin Exp Rheumatol* 13:167-172, 1995.
173. Muller H, de Toledo W, Resch K-L: Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review, *Scand J Rheumatol* 30:1-10, 2001.
174. Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR: Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis, *Lancet* 236-238, 1986.
175. Beri D, Malaviya AN, Shandilya R, et al: Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 47:69-72, 1988.
176. Smedslund G, Byfuglien M, Olsen S, et al: Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials, *J Am Diet Assoc* 110:727-735, 2010.
177. Humphreys J, Warner A, Costello R: Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate, *Ann Rheum Dis* 76(9):1509-1514, 2017.
178. Kremer J, Weinblatt M: Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate, *Ann Rheum Dis* 77(1):e4, 2018.
179. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al: Multinational evidence based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative, *Ann Rheum Dis* 68:1086-1093, 2009.
180. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al: Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients on longterm MTX therapy, *Arthritis Rheum* 62:359-368, 2010.
181. Arabelovic S, Sam G, Dallal G, et al: Preliminary evidence shows that folic acid fortification of the food supply is associated with higher methotrexate dosing in patients with rheumatoid arthritis, *J Am Coll Nutr* 26:453-455, 2007.
182. Dhir V, Sandhu A, Kaur J, et al: Comparison of two different folic acid doses with methotrexate—a randomized controlled trial (FOLVARI Study), *Arthritis Res Ther* 17:156, 2015.
183. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al: A pilot randomized controlled double blind trial of high versus low dose weekly folic acid in people with rheumatoid arthritis receiving methotrexate, *J Clin Rheumaol*, 2018.
184. Montesinos M, Yap J, Desai A, et al: Reversal of the anti-inflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine, *Arthritis Rheum* 43:656-663, 2000.
185. Benito-Garcia E, Heller J, Chibnik L, et al: Dietary caffeine intake does not affect methotrexate efficacy in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:1275-1281, 2006.
186. Nesher G, Mates M, Zevin S: Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 48:571-572, 2003.
187. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al: Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2018.
188. Shan J, Zhang J: Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis, *Joint Bone Spine* S1297-319X(18):30050-30052, 2018.
189. Holland R, McGill NW: Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate, *Intern Med J* 45(2):189-194, 2015 [published Online First: 2014/12/17].
190. Neogi T, Chen C, Chaisson C, et al: Drinking water can reduce the risk of recurrent gout attacks, *Arthritis Rheum* 60:S762, 2009.
191. Andres M, Sivera F, Falzon L, et al: Dietary supplements for chronic gout, *Cochrane Database Syst Rev* 10:Cd010156, 2014 [published Online First: 2014/10/08].
192. Jacob R, Spinozzi G, Simon V, et al: Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women, *J Nutr* 133:1826-1829, 2003.
193. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis Rheum* 64:4004-4011, 2012.
194. Schlesinger N, Schlesinger M: Pilot studies of cherry juice concentrate for gout flare prophylaxis, *J Arthritis* 1, 2012.
195. Wang H, Nair M, Strasburg G, et al: Novel antioxidant compounds from tart cherries (Prunus cerasus), *J Nat Prod* 62:86-88, 1999.
196. Seeram N, Momin R, Nair M, et al: Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries, *Phytomedicine* 8:362-369, 2001.
197. van Acker S, Tromp M, Haenen G, et al: Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical, *Biochem Biophys Res Commun* 214:755-759, 1995.
198. Stein H, Hasan A, Fox A: Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy, *Ann Intern Med* 84:385-388, 1976.
199. Berger L, Gerson C, Yu T: The effect of ascorbic acid on uric acid excretion with a commentary on the renal handling of ascorbic acid, *Am J Med* 62:71-76, 1977.
200. Huang H-Y, Appel L, Choi M, et al: The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid, *Arthritis Rheum* 52:1843-1847, 2005.
201. Stamp L, O'Donnell J, Frampton C, et al: Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout; a pilot randomised controlled trial, *Arthritis Rheum* 65:1636-1642, 2013.
202. Dalbeth N, Ames R, Gamble G, et al: Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 71:929-934, 2012.
203. Latourte A, Bardin T, Clerson P, et al: Dyslipidemia, alcohol consumption, and obesity as main factors associated with poor control of urate levels in patients receiving urate-lowering therapy, *Arthritis Care Res* 70(6):918-924, 2018.
204. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al: Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies, *Ann Rheum Dis* 76(11):1870-1882, 2017 [published Online First: 2017/09/04].
205. Abhishek A, Valdes A, Doherty M: Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(4):784-785, 2016.
206. Harris W: Nonpharmacologic treatment of hypertriglyceridemia: focus on fish oils, *Clin Cardiol* 22:II40-II43, 1999.
207. Christensen R, Bartels E, Astrup A, et al: Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 66:433-439, 2007.
208. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al: Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial, *Jama* 310(12):1263-1273, 2013 [published Online First: 2013/09/26].
209. Messier S, Resnik A, Beavers D, et al: Intentional weight loss for overweight and obese knee osteoarthritis patients: is more better? *Arthritis Care Res*, 2018.
210. Wu C, Jain D, McNeill J, et al: Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury, *Ann Rheum Dis* 74:2076-2083, 2015.
211. Knott L, Avery NC, Hollander A, et al: Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease, *Osteoarthritis Cartilage* 19:1150-1157, 2011.
212. Baker K, Matthan N, Lichtenstein A, et al: Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study, *Osteoarthritis Cartilage* 20:382-387, 2012.
213. Hill C, March L, Aitken D, et al: Fish oil in knee osteoarthritis: a randomized clinical trial of low dose versus high dose, *Ann Rheum Dis* 75:23-29, 2016.
214. Senftleber N, Nielsen S, Andersen J, et al: Marine oil supplements for arthritis pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Nutrients* 9(1):E42, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

215. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, et al: Effect of vitamin D supplmentation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis. A randomized controlled trial, *J Am Med Assoc* 309:155-162, 2013.
216. Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al: Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *JAMA* 315(10):1005-1013, 2016.
217. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al: Maintaining vitamin D sufficiency is associated with improved structural and symptomatic outcomes in knee osteoarthritis, *Am J Med* 130(10):1211-1218, 2017.
218. Bergink A, Zillikens M, Van Leeuwen J, et al: 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a meta-analysis including new data, *Semin Arthritis Rheum* 45(5):539-546, 2016.

73

Evaluación y tratamiento de la artritis indiferenciada precoz

KARIM RAZA

PUNTOS CLAVE

- La artritis hace referencia a la tumefacción sinovial evidente en la exploración clínica; la definición de «precoz» en el contexto de la artritis inflamatoria ha cambiado con el tiempo.
- La artritis «indiferenciada» (AI) es un diagnóstico de exclusión; las características que se asocian a ella han cambiado con el tiempo, ya que han evolucionado los criterios que definen a otras artritis (p. ej., artritis reumatoide [AR]).
- La exactitud en la predicción del desenlace clínico, como el desarrollo de artritis persistente o de AR, es fundamental en los pacientes con AI precoz y existen varios algoritmos para guiar las decisiones terapéuticas.
- Los estudios con los fármacos antirreumáticos disponibles actualmente sugieren que la transición de la AI a una AR clasificable puede verse demorada por el uso de metotrexato.
- Cada vez es mayor el número de pacientes en los que se identifica una sinovitis en las pruebas de imagen, pero no en la exploración clínica. Aún no se dispone de datos de ensayos clínicos que fundamenten el tratamiento de dichos pacientes.

Introducción

El hallazgo físico cardinal que ha definido históricamente las artritis inflamatorias es la presencia de una tumefacción sinovial clínicamente evidente en una articulación periférica. Sin embargo, cada vez es más notorio que la exploración física carece de sensibilidad para la detección de la inflamación sinovial[1,2]. Esto puede suponer un reto particular en algunas articulaciones, como las metatarsofalángicas (MTF), y numerosos estudios han demostrado que los síntomas articulares inflamatorios pueden ser identificados mediante técnicas de imagen, como la ecografía o la RM, en casos en los que una exploración física no haya detectado la tumefacción articular. Esto es cierto a menudo en pacientes con sinovitis clínica en, al menos, una articulación, donde la utilización de la ecografía[1,2] y la RM[3] identifican inflamación sinovial en articulaciones que no muestran una tumefacción clínica evidente, mientras que las técnicas de imagen pueden demostrar cambios compatibles con inflamación sinovial[4-6].

La mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha sobre el pronóstico y el tratamiento de la artritis indiferenciada precoz se han llevado a cabo en pacientes con una tumefacción sinovial clínicamente evidente, a la que nos referiremos como *artritis indiferenciada (AI) clínica.* No obstante, cada vez son más los artículos en pacientes con síntomas osteomusculares y con sinovitis evidente solamente en las pruebas de imagen (a la que denominaremos *AI por imagen*), y también comentaremos el enfoque a estos pacientes.

Cambios en las definiciones de la AI

La artritis inflamatoria indiferenciada, por definición, no cumple los criterios de cualquiera de las patologías articulares inflamatorias. Así pues, a medida que evolucionan los criterios de otras enfermedades, también lo hace el espectro de pacientes que se incluyen en el grupo indiferenciado. Esto es más evidente en términos de evolución de los criterios de la artritis reumatoide (AR). Los criterios de 1987 de la clasificación de la AR por parte del American College of Rheumatology (ACR)[7] se diseñaron fundamentalmente para definir un grupo relativamente homogéneo de pacientes como candidatos para estudios experimentales. No tenían la intención de usarse para diagnosticar la AR en pacientes con una inflamación articular de nueva aparición y, por tanto, su utilidad es relativamente escasa en dicho contexto. De hecho, dos de siete criterios de la lista que se aplica normalmente (presencia de nódulos reumatoideos y cambios radiográficos en las manos y las muñecas) suelen ser infrecuentes en la enfermedad precoz.

Los criterios de clasificación del año 2010 del ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)[8] son más sensibles y permiten clasificar como AR a un porcentaje mayor de pacientes con artritis precoz. Consecuentemente, aumenta el porcentaje de los pacientes que se etiquetan como AI. Los elementos relevantes en los que se fundamenta dicha sensibilidad son el elevado peso asignado a la afectación de un gran número de articulaciones, especialmente cuando solo se necesita que estén tumefactas y otras pueden catalogarse meramente con dolor a la palpación y con valores altos de autoanticuerpos. Uno de los desafíos asociados al aplicar los criterios de 2010 es que más pacientes que cumplen estos criterios tendrán síntomas que se resuelven espontáneamente, comparado con los pacientes que cumplen los criterios de 1987 del ACR[9]. Además, cuando se aplican en el momento de la presentación, no tienen un rendimiento particularmente bueno en cuanto a la identificación de pacientes con autoanticuerpos negativos y que padecen AI según los criterios de 1987 (denominada AI-1987) y desarrollan AR según los criterios de 1987 (denominada AR-1987) en el seguimiento; el 49% de dichos pacientes en una cohorte holandesa y el 75% en una cohorte francesa no cumplían basalmente los criterios de 2010 (denominada AI-2010)[10].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 73.1 Diagnóstico diferencial en pacientes con artritis inflamatoria periférica de reciente aparición

Artritis por cristales (p. ej., gota, seudogota)
Artrosis inflamatoria
Artritis reumatoide
Artritis psoriásica
Otras espondiloartropatías
Lupus eritematoso sistémico
Otras conectivopatías/vasculitis
Artritis postinfecciosa (p. ej., artritis reactiva, artritis posviral)
Sarcoidosis
Artritis asociada a neoplasias malignas
RS3PE
Artritis séptica
Otras

RS3PE, sinovitis simétrica seronegativa en remisión con edema con fóvea.

TABLA 73.2 Características definidas por la EULAR que describen artralgias con riesgo de artritis reumatoide

Parámetros disponibles a través de la anamnesis

Síntomas articulares de inicio reciente (duración <1 año)
Síntomas localizados en las articulaciones MCF
Rigidez matutina de una duración de, al menos, 60 min
Síntomas más intensos a primera hora de la mañana
Presencia de un pariente de primer grado con AR

Parámetros disponibles a partir de la exploración física

Dificultad para cerrar el puño
Positivo en prueba de compresión *(squeeze test)* de las articulaciones MCF

AR, artritis reumatoide; *EULAR,* European League Against Rheumatism; *MCF,* metacarpofalángicas.

Como la AI es un diagnóstico de exclusión, hay que prestar mucha atención para garantizar que se han tenido en cuenta las causas definidas de artritis inflamatoria (tabla 73.1). En algunos casos, está clara la presencia de un diagnóstico alternativo. El patrón de la afectación articular (p. ej., afectación de la primera articulación MTF en la gota, afectación de la muñeca en la pseudogota y afectación simétrica del tobillo en la sarcoidosis) y la rapidez de la afectación articular (p. ej., desarrollo rápido de artritis séptica) aportan a menudo pistas importantes para el diagnóstico. No obstante, algunos diagnósticos precisan una información clínica adicional (p. ej., antecedentes de viajes en una persona con artritis de Chikungunya y lesiones cutáneas diagnósticas en un paciente con artritis psoriásica) y es importante una valoración clínica meticulosa con una exploración física detallada, incluido el estudio de hematuria y proteinuria.

Definición de artritis «precoz»

No existe consenso sobre la definición de la palabra «precoz» en el contexto de las enfermedades articulares inflamatorias. El interés en el concepto de la duración se relaciona con dos principios importantes en el manejo de la AR. El primero es que la afectación del cartílago y del hueso periarticular va desarrollándose progresivamente con el tiempo y, al menos con las terapias actuales, no puede revertirse con facilidad. El segundo es el de una «ventana terapéutica de oportunidad» en la AR precoz, durante la cual la intervención se asocia a mayor capacidad para controlar y revertir la inflamación sinovial. Esta ventana puede ser la consecuencia de la fase «precoz» de una tumefacción sinovial clínicamente notoria que presenta una fase anatomopatológicamente diferente en la evolución natural de la AR, durante la cual, la enfermedad puede ser más sensible al tratamiento y muestra una mayor probabilidad de lograr la remisión.

La duración de esta «ventana de oportunidad» no se ha definido con detalle. Uno de los retos particulares es la dificultad para diseñar un estudio controlado con placebo, aceptable desde el punto de vista ético, para abordar de forma óptima este problema. Más concretamente, numerosos estudios han empleado cohortes observacionales en las que se han comparado las respuestas clínicas de los pacientes tratados «tardíamente» con las de los tratados «precozmente»; aunque sabemos cómo se pueden controlar algunos factores de confusión (p. ej., estado de autoanticuerpos), es bastante factible que haya otras variables relevantes que puedan influir en la rapidez con la que se trata a los pacientes y pueden influir también sobre los desenlaces clínicos. El hecho de que generalmente se necesite una terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) en cuanto se diagnostica la AR implica que, a menudo, no es posible aleatorizar a los pacientes con AR para un tratamiento precoz o uno tardío, aunque pueden compararse los abordajes «intensivos» frente a los «convencionales» precoces. No obstante, con dichas precauciones en mente, se ha alcanzado un consenso en la bibliografía médica de que, en los pacientes con AR, la ventana de oportunidad terapéutica dura, aproximadamente, 12 semanas tras el inicio de los síntomas articulares de tipo inflamatorio[11].

Cada vez está más claro que la intervención precoz mejora la respuesta clínica en la AR, por lo que la atención se ha dirigido recientemente a las fases del desarrollo de la AR que preceden al inicio de la tumefacción articular. Las etapas clave «de riesgo», por las que puede pasar una persona son: 1) personas con factores de riesgo genético y/o ambiental que desarrollan después 2) autoinmunidad sistémica (asociada normalmente al desarrollo de factor reumatoide [FR] y/o anticuerpos antiproteicos citrulinados [ACPA] en la sangre) seguida (o incluso potencialmente precedida) de 3) síntomas osteomusculares indicativos de una inflamación de base, pero sin tumefacción clínicamente obvia (conocida también como artralgia clínicamente sospechosa [ACS])[12]. Recientemente se ha propuesto una definición para este término (tabla 73.2)[13] y los estudios han demostrado que, al menos una parte de los pacientes con ACS, tienen indicios de sinovitis en las pruebas de imagen. A pesar de todo, al igual que sucede en los pacientes con tumefacción articular clínicamente evidente, hay un diagnóstico diferencial amplio para los síntomas osteomusculares con características inflamatorias en ausencia de tumefacción articular clínicamente evidente que debe considerarse con detalle. Entre estos diagnósticos destacan muchos de los cuadros enumerados en la tabla 73.1, pero también otros, como la polimialgia reumática, el hipotiroidismo y la fibromialgia. Los datos en los que pueden fundamentarse decisiones terapéuticas en dichos pacientes con sinovitis subclínica son escasos, pero se comentarán las estrategias de tratamiento.

Evaluación de la artritis inflamatoria indiferenciada precoz

Facilitación del acceso a los reumatólogos

Aunque los primeros episodios de las artritis inflamatorias (p. ej., gota) pueden ser manejados por los médicos de atención primaria, todos los pacientes con un episodio nuevo de artritis inflamatoria de incertidumbre diagnóstica deben ser evaluados por un especialista con el fin de:

- Valorar el diagnóstico subyacente.
- Predecir el riesgo de desarrollo de AR (o de otras artritis definidas) en pacientes con una AI genuina.
- Tratar aplicando un algoritmo de toma de decisiones consensuado[14].

Idealmente, estos pacientes deben ser evaluados lo antes posible tras el inicio de sus síntomas, y las recomendaciones recientes de la EULAR sugieren que los pacientes que acuden con una artritis inflamatoria nueva sean visitados por un reumatólogo en las 6 semanas posteriores al inicio de los síntomas[14]. Esto puede suponer un reto y, en la actualidad, solo una minoría de pacientes con AR son realmente valorados dentro de este intervalo[15].

La facilitación de un acceso rápido de los pacientes con una artritis inflamatoria (indiferenciada) de reciente aparición a los especialistas exige un abordaje polifacético[16]. Un aspecto clave del retraso global es, en primer lugar, la demora por parte del paciente en solicitar una consulta[17]. Muchos pacientes no conocen la relevancia de los síntomas osteomusculares inflamatorios ni lo importante que puede llegar a ser el tratamiento precoz[18]. La clave para solucionar estos aspectos son los mensajes de la sanidad pública. Otro elemento importante del retraso es la demora por parte del médico de atención primaria en identificar a pacientes con primeros episodios de una artritis inflamatoria (indiferenciada) y solicitar una interconsulta a su debido tiempo. En Reino Unido, los pacientes con AR y AI realizan una media de cuatro visitas al médico general antes de ser derivados a un reumatólogo[19].

Una de las dificultades a las que se enfrentan los médicos de atención primaria es que, en una etapa inicial, es posible que las características clínicas no sean las típicas, incluso en los pacientes que desarrollan AR a la larga. De hecho, una encuesta reciente ha identificado la frecuencia de los síntomas osteomusculares de tipo inflamatorio en pacientes que acuden a sus médicos de atención primaria, incluso cuando la consulta no se debe a un problema osteomuscular. Los programas educativos para los médicos de atención primaria y los algoritmos para la derivación a especialistas pueden solucionar este problema. Finalmente, los retrasos por parte del reumatólogo en la valoración de los pacientes tras la interconsulta contribuyen también a la demora global. Los modelos asistenciales innovadores, como las «clínicas de reconocimiento precoz de artritis», donde los pacientes son evaluados rápidamente en consultas breves por parte de reumatólogos con el objetivo concreto de descartar artritis inflamatoria, han logrado reducir las demoras aplicando estos nuevos enfoques[20].

Predicción de respuestas en la artritis inflamatoria indiferenciada clínica

Las directrices recientes de la EULAR sobre el manejo de la artritis precoz subrayan que la exploración clínica es el método de elección para detectar una artritis, la cual puede confirmarse mediante ecografía. Estas directrices resaltan la importancia de la predicción de las respuestas en los pacientes con AI clínica[14].

Las respuestas clínicas de interés clave para el paciente y el médico son el desarrollo de enfermedad persistente, en contraste con las que se resuelven y, en aquellos con una enfermedad persistente, el desarrollo de artritis definidas, como la AR. Estudios de la Universidad de Leiden han definido una serie de variables que son sumamente predictivas del desarrollo de artritis persistente al cabo de 2 años en pacientes con artritis precoz (tabla 73.3)[21]. Es importante destacar que la persistencia (es decir, una duración de los síntomas ≥6 meses) es la variable de mayor peso en términos de predicción de la presencia de artritis. La importancia de la duración de los síntomas en el momento de la presentación como factor predictivo de una persistencia futura de la enfermedad en pacientes con artritis precoz se ha destacado en otros muchos estudios[22,23].

En entornos asistenciales propicios a las consultas rápidas, la predicción de la persistencia se vuelve más problemática, ya que disminuye la proporción de pacientes con síntomas de larga duración en el momento de la primera consulta. Otras variables fundamentales en la predicción incluyen las características de laboratorio asociadas a la AR. Esto quizá no resulte sorprendente, ya que la mayoría de los que acaban teniendo una enfermedad persistente padecían, de hecho, una AR; de los pacientes con enfermedad persistente a los 2 años, el 66% padecía AR, el 15% AI, el 9% artritis psoriásica, el 3% una conectivopatía y el 3% una espondiloartropatía[21]. Además de predecir la persistencia de la artritis, también es importante predecir el desarrollo de AR. La regla de predicción validada más ampliamente para AR en pacientes con un episodio nuevo de AI-1987 se muestra en la tabla 73.3[24]. En la figura 73.1 se muestra el riesgo de AR basado en la puntuación derivada de la regla de predicción. Es importante destacar que se ha validado en poblaciones diferentes, como India[25] y Canadá[26].

La mayoría de los algoritmos actuales para predecir una artritis persistente o una AR han usado, como punto de partida, la población global de pacientes con artritis precoz (a menudo indiferenciada) a través de consultas de reumatología de asistencia secundaria, con frecuencia en hospitales universitarios europeos con consultas especializadas en artritis precoz. Esto suscita una serie de problemas importantes en el contexto de la utilización de estas reglas en otros entornos clínicos. En primer lugar, las normas no se han desarrollado en poblaciones de asistencia primaria y no se deben usar como «instrumentos para remisión» con la finalidad de dictar la remisión del paciente desde la atención primaria hacia la secundaria. En segundo lugar, aunque se ha validado en algunos países la regla de predicción para la AR en los pacientes con AI-1987[24], su rendimiento no se ha evaluado en todas las poblaciones. Los datos que sugieren una variación en los fenotipos clínicos de la AR en áreas geográficas diferentes[27] subrayan la importancia de la validación de reglas de predicción en poblaciones relevantes antes de aplicarlas, especialmente cuando las reglas de predicción están dominadas por características clínicas.

Las reglas de predicción para la artritis persistente y la AR dan importancia a variables evaluadas mediante la exploración clínica de la articulación, así como al FR y los ACPA. Los abordajes para optimizar la predicción incluyen estrategias que definen con mayor precisión la inflamación articular y periarticular y pueden suponer aprovechar el intervalo más amplio de autoanticuerpos asociados a la AR. En el contexto de la valoración articular, la valoración con escala de grises o el Doppler de potencia de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas proporcionan más datos que mejoran el rendimiento de la regla de predicción de Leiden[1]. Además, la tenosinovitis es un rasgo común de los pacientes con AR precoz y la tenosinovitis de los flexores de los dedos definida ecográficamente proporciona datos predictivos independientes para el desarrollo de AR persistente en pacientes con artritis precoz[28].

Aunque el FR y los ACPA representan características importantes de la AR y, por tanto, se incluyen en los criterios de clasificación y en las reglas de predicción, muchos pacientes carecen de estos autoanticuerpos, especialmente en la enfermedad precoz. Más recientemente, se han identificado otros autoanticuerpos que se unen a una serie de modificaciones postranslacionales, como los anticuerpos antiproteicos carbamilados (anti-CarP)[29,30]. En pacientes con AI-1987, la presencia de anticuerpos anti-CarP se asociaba a progresión hacia AR, una asociación que se mantenía incluso cuando se corregía para la presencia de ACPA y FR[31]. Después de estratificar para los ACPA y el FR, los anticuerpos anti-CarP solamente se asociaban a progresión hacia la AR en los pacientes con negatividad para ACPA y FR. Por el contrario, para los pacientes con AI-2000, los anticuerpos anti-CarP no se asociaban a progresión hacia AR cuando se establecía una corrección para la presencia de ACPA y FR.

Varios estudios evaluaron si las características de la membrana sinovial en los pacientes con artritis precoz distinguen a los pacientes con AI que desarrollarán AR de los que no lo harán. Los datos preliminares sugieren que los pacientes con artritis precoz que desarrollan a la larga

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

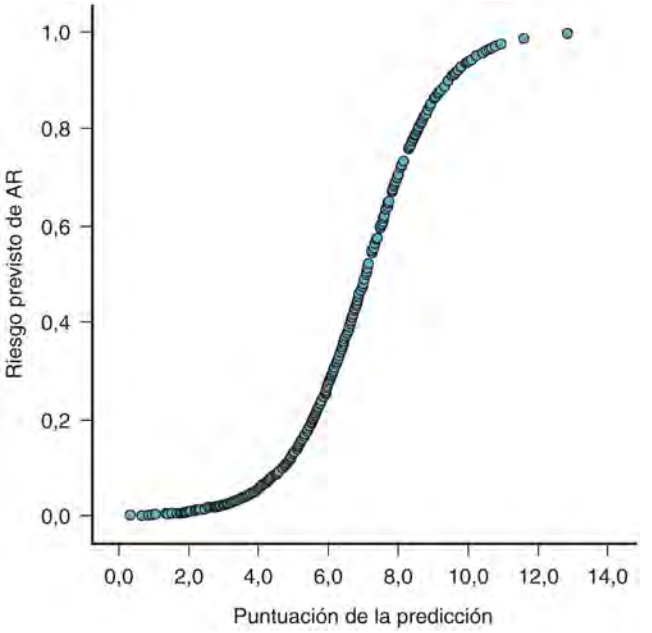
TABLA 73.3 Factores que predicen el desenlace clínico en pacientes con artritis precoz

REGLA DE PREDICCIÓN PARA LA PERSISTENCIA EN PACIENTES CON ARTRITIS PRECOZ[a]		REGLA DE PREDICCIÓN PARA AR EN PACIENTES CON AI[b]	
Variable	**Puntuación**	**Variable**	**Puntuación**
Duración de los síntomas ≥6 semanas, pero <6 meses	2	Edad	Años × 0,02
Duración de los síntomas ≥6 meses	3	Sexo femenino	1
Rigidez matutina ≥1 h	1	Distribución de las articulaciones afectadas	
Artritis en ≥3 grupos articulares	1	Articulaciones pequeñas de manos y pies	0,5
Dolor bilateral con la compresión de la articulación MTF	1	Simétrico	0,5
FR IgM ≥5 UI	2	Extremidades superiores	1
Anti-CCP ≥92 UI	3	Extremidades superiores e inferiores	1,5
Erosiones en las manos o los pies en las radiografías	2	EMS VAS, 26-90mm	1
		EMS VAS >90mm	2
		4-10 articulaciones sensibles	0,5
		>10 articulaciones sensibles	1
		4-10 articulaciones tumefactas	0,5
		>10 articulaciones tumefactas	1
		CRP, 5-50 mg/l	0,5
		CRP >50 mg/l	1,5
		FR positivo	1
		ACPA positivo	2

[a]Predictores de persistencia en los pacientes con artritis precoz.

[b]Predictores de desarrollo de AR en pacientes con artritis indiferenciada según los criterios del ACR de 1987. V. la capacidad predictiva de este sistema en la fig. 73.1

ACPA, anticuerpo antiproteico citrulinado; *AI*, artritis indiferenciada; *AR*, artritis reumatoide; *CCP*, péptido cíclico citrulinado; *CRP*, proteína C reactiva; *EMS VAS*, escala visual analógica de rigidez matutina; *FR*, factor reumatoide; *IgM*, inmunoglobulina M; *MTF*, metatarsofalángica; *UI*, unidades internacionales.



● **Fig. 73.1** Predicción del riesgo de artritis reumatoide (AR) en función de la puntuación de predicción. Se muestra la elaboración de un sistema de puntuación para predecir el desarrollo de AR a partir de una artritis indiferenciada (v. tabla 73.3). Se puede utilizar el algoritmo para estratificar a los pacientes para ensayos clínicos con el fin de prevenir la AR. (Tomado de van der Helm-van Mil AHM, le Cessie S, van Dongen H, et al: A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 56:433-440, 2007.)

AR presentan un patrón de expresión de quimiocinas sinovial diferente a la de los pacientes con otras artritis precoces, con una expresión elevada de CXCL4 y CXCL7 en la AR precoz[32]. Además, las características de los fibroblastos sinoviales, como la expresión de la proteína de activación de los fibroblastos, parece diferir en los pacientes con AR precoz cuando se comparan con otros tipos de artritis precoz[33,34]. Aunque los abordajes para acceder al tejido sinovial han avanzado con la disponibilidad creciente de biopsias ecoguiadas mínimamente invasivas[35], aún no se ha generalizado la validación de biomarcadores para predecir el desarrollo de AR en pacientes con AI y no se han incorporado a los algoritmos predictivos de utilidad clínica.

Predicción de respuestas en las imágenes de la artritis inflamatoria indiferenciada

Por definición, los pacientes con ACS u otros tipos de artralgias no presentan una tumefacción articular clínicamente evidente. No obstante, estos pacientes corren más riesgo de desarrollar artritis basada en los síntomas. Además, muchos tienen indicios de sinovitis en los estudios de imagen y, por tanto, tienen una AI por imagen. Se han diseñado reglas de predicción con el fin de predecir la progresión a artritis o a AR de los pacientes con riesgo de AR, pero sin tumefacción articular. La regla mejor conocida se ha diseñado para usarse en pacientes con síntomas osteomusculares que muestran positividad para el FR o los ACPA[36].

Los hallazgos ecográficos en los pacientes con ACPA positivos y síntomas osteomusculares predicen la progresión y su ritmo de avance hacia una artritis inflamatoria, con el riesgo de progresión más alto asociado a la señal del Doppler de potencia[37]. Estos estudios han tomado como punto de partida a cohortes de pacientes con riesgo de AR basado en la positividad de los autoanticuerpos. Otros estudios han tomado como punto de partida a cohortes de pacientes con ACS y valoran el papel de los anticuerpos y de los hallazgos en las pruebas de imagen para predecir el desarrollo de AR[38]. EL FR y los ACPA, y

particularmente su combinación, aumentan el riesgo de desarrollo de artritis, si bien no había un efecto aditivo con los anticuerpos anti-CarP. Del mismo modo, la presencia de señal de Doppler de potencia en articulaciones pequeñas en pacientes con síntomas osteomusculares de tipo inflamatorio se asociaba al desarrollo de artritis en el futuro[39]. Curiosamente, no hay estudios hasta la fecha que hayan definido su población basándose en la presencia de sinovitis en las pruebas de imagen. Por tanto, la sinovitis en las pruebas de imagen predice claramente el desarrollo de artritis y de AR en pacientes con otros factores de riesgo para AR, pero actualmente se desconocen las respuestas de los pacientes definidos fundamentalmente por una sinovitis en las pruebas de imagen (pero sin una tumefacción clínicamente evidente). Este es un tema importante, ya que los datos sugieren que un porcentaje de pacientes, por lo demás completamente sanos, tienen indicios de sinovitis en las pruebas de imagen.

Tratamiento de la artritis indiferenciada precoz

Asumiendo la imposibilidad de alcanzar un diagnóstico clínico y una vez que se define que el paciente padece una AI precoz, las decisiones sobre su manejo estarán dictadas por la magnitud de los síntomas del paciente y su impacto funcional, así como por el resultado futuro previsto de la artritis (p. ej., enfermedad en resolución frente a AI persistente o frente a AR persistente). La toma de decisiones compartida entre el paciente y el médico es fundamental, y debe incluir información e instrucciones satisfactorias para los pacientes, en los que el concepto de una artritis «indiferenciada» puede resultar poco familiar, y en los que las incertidumbres acerca de la progresión futura de la enfermedad pueden resultar problemáticas.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales

Las recomendaciones actuales sugieren que, en los pacientes con artritis indiferenciada y riesgo de artritis persistente, debe iniciarse el tratamiento con FARME lo antes posible, e idealmente en los 3 primeros meses tras el inicio de los síntomas, incluso aunque no cumplan por completo los criterios de clasificación para una enfermedad reumatológica inflamatoria definida[14]. El metotrexato (MTX) se considera el fármaco principal y, a menos que esté contraindicado, debe formar parte de la primera estrategia terapéutica en los pacientes con riesgo de enfermedad persistente. Esta recomendación se basa fundamentalmente en datos que sugieren la eficacia en la AR precoz.

La mayoría de las recomendaciones relativas al tratamiento farmacológico de la AI y, en concreto, de la AI con riesgo de progresión a AR, se extrapolan de ensayos clínicos en la AR precoz. No obstante, se han realizado unos pocos ensayos clínicos específicamente en pacientes con AI. En uno de los primeros ensayos se comparaba MTX (comenzando con una dosis de 15 mg/semana) con placebo en pacientes con AI-1987 y síntomas de artritis de no más de dos años de duración[40]. El tratamiento se incrementaba cuando la puntuación de la actividad de la enfermedad (DAS) era mayor de 2,4 y al cabo de 12 meses se reducía y se suspendía. En el grupo de estudio total, una proporción más pequeña de pacientes con MTX progresaba a AR comparada con los pacientes que recibían placebo (el 40 frente al 53%), aunque esta diferencia no alcanzaba significación estadística. No obstante, en el grupo de MTX los pacientes desarrollaban AI-1987 más tarde y menos pacientes desarrollaban erosiones radiográficas a lo largo de 18 meses. Curiosamente, los datos sugerían que el beneficio del MTX era mayor en el subgrupo de pacientes con ACPA positivos (fig. 73.2)[40].

En un estudio japonés se demostraba que, al compararlo con placebo, el MTX disminuía las posibilidades de desarrollo de AR en pacientes con AI-1987, ANCA positivos y con síntomas de menos de 1 año[41]. También se evaluó la eficacia del MTX en pacientes con AI-2010 en el estudio IMPROVED[42]. Dicho estudio constaba de pacientes con AR-1987, AR-2010 y AI-2010, y valoraba el tratamiento con MTX (7,5-25 mg/semana) y prednisolona (60 mg/día, con disminución a 7,5 mg/día a lo largo de 7 semanas y mantenidos durante 4 meses). A los 4 meses, porcentajes parecidos de pacientes estaban en remisión de la DAS en los tres grupos (el 58% de AR-1987, el 61% de AR-2010 y el 65% de AI-2010); en la población global, la positividad de los ANCA suponía un factor predictivo independiente para la remisión. En un estudio de seguimiento de 5 años, los pacientes que no lograban la remisión eran distribuidos aleatoriamente para recibir adalimumab o una combinación de FARME (sulfasalazina, 2.000 mg/día e hidroxicloroquina, 400 mg/día), aparte del MTX[43]. En conjunto, el 47% de los pacientes con AI y el 49% de los pacientes con AR estaban a los 5 años en remisión, aunque más pacientes con AI que con AR estaban en remisión libre de tratamiento farmacológico a los 5 años (el 31 frente al 19%; $P < 0{,}001$). Esto ilustra los buenos resultados que se pueden conseguir con la introducción precoz de FARME sintéticos convencionales en pacientes con AI y con la rápida escalada del tratamiento en pacientes con una actividad de la enfermedad en curso.

Terapia con biofármacos

Se ha estudiado el efecto de la terapia con biofármacos en pacientes con AI-1987. La monoterapia con abatacept se ha valorado en pacientes con AI-1987 y ANCA positivos que habían tenido síntomas durante menos de 18 meses[44]. Se apreciaba una tendencia no significativa entre los grupos en cuanto a la progresión a AR a las 24 semanas (el 46% de los pacientes tratados con abatacept y el 67% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron AR en 1 año). En pacientes con AI-1987 de menos de 12 meses de duración y con «mal pronóstico», definido por recurrencia de la sinovitis después de una inyección intramuscular de glucocorticoides, se analizaron los efectos de la monoterapia con infliximab (3 mg/kg) frente a placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14[45]. No había diferencias en el porcentaje de pacientes que lograban la remisión en la semana 26 o en el porcentaje de pacientes que desarrollaban AR en la semana 52. El infliximab tampoco evitaba la progresión a AR en un estudio independiente de pacientes con AI con ANCA positivos[46]. Por tanto, actualmente hay pocas pruebas para apoyar la utilización inicial de biofármacos en los pacientes con AI.

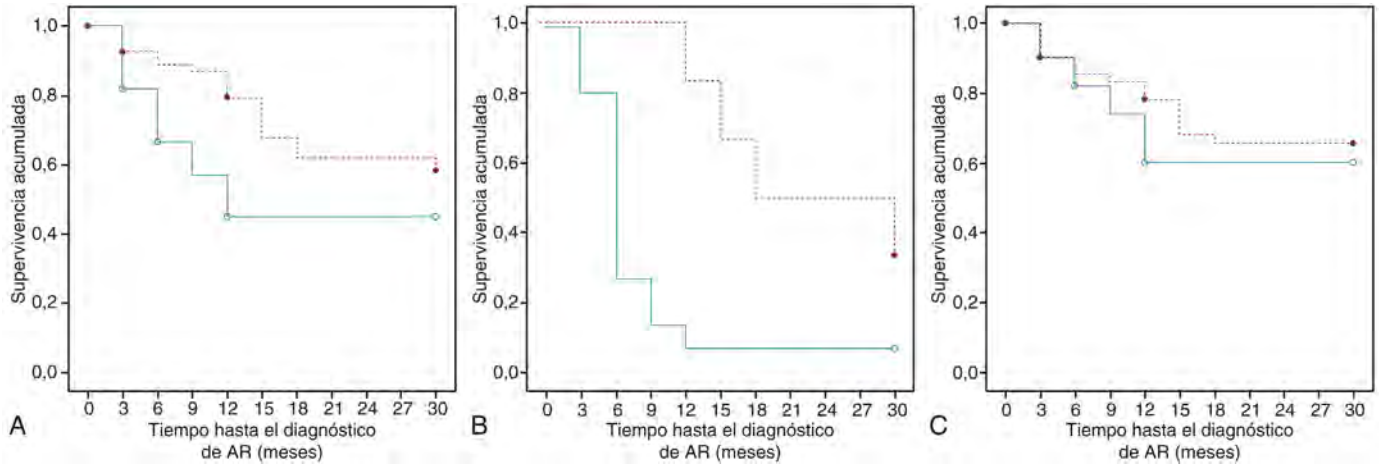
Tratamiento con glucocorticoides

Otros estudios (p. ej., los ensayos Steroids in Very Early Arthritis [STIVEA][47] y Stop Arthritis Very Early [SAVE])[48] han analizado el beneficio de los glucocorticoides intramusculares en pacientes con poliartritis inflamatoria precoz, aunque la duración de los síntomas en ambos estudios representaba el criterio de inclusión clave y el cumplimiento de los criterios de clasificación para la AR no suponía una exclusión; por tanto, ningún estudio estudiaba específicamente la AI. En el ensayo SAVE[48], los pacientes tenían una duración de los síntomas menor de 16 semanas y en el ensayo STIVEA[47] era de 4-10 semanas de duración. El ensayo STIVEA demostraba que el tratamiento con tres inyecciones intramusculares de 80 mg de acetato de metilprednisolona a intervalos semanales retrasaba la necesidad de FARME. Por el contrario, en el ensayo SAVE, el tratamiento con una sola inyección intramuscular de 120 mg de metilprednisolona no influía en el tratamiento final con FARME. No obstante, el tratamiento con glucocorticoides, ya sea por vía intramuscular u oral, se ha utilizado como terapia puente en la AI.

Estrategias no farmacológicas

Las estrategias no farmacológicas también deben tenerse en cuenta durante el manejo de los pacientes con AI. La terapia de ejercicio dinámico y la terapia ocupacional pueden ser de utilidad, y los consejos sobre deshabituación tabáquica, cuidados dentales, control del peso y manejo de las comorbilidades, así como los factores de riesgo para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 73.2** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR) después del tratamiento con metotrexato (MTX). Los pacientes con artritis indiferenciada se trataron con MTX o placebo y se valoró la progresión hacia AR clasificable. El grupo con MTX está señalado por una *línea discontinua* y el de placebo, por una *línea continua.* Los cocientes de riesgos (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% señalan el riesgo de desarrollar AR durante el estudio en el grupo con placebo frente al grupo con MTX. (A) Grupo total (n = 110); HR, 1,7 (IC del 95%, 0,99-3,01), P = 0,04. (B) Pacientes positivos para anticuerpos antiproteicos citrulinados (ACPA) (n = 27); HR, 4,9 (IC del 95%, 1,88-12,79), P <0,001. (C) Pacientes negativos para ACPA (n = 83); HR, 1,3 (IC del 95%, 0,61-2,63), P = 0,51. (Tomado de van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 56:1424-1432, 2007.)

enfermedad ateroesclerótica, deben formar parte de la asistencia global del paciente y son de especial relevancia en los pacientes en los que se identifique un riesgo alto para AR[14]. La revisión del estado vacunal y la verificación de que las vacunaciones relevantes están actualizadas es de suma importancia antes de comenzar la terapia con FARME[14].

Manejo de una sinovitis por imagen

El manejo de los pacientes con síntomas osteomusculares de tipo inflamatorio y AI por imagen representa un campo problemático. Hasta la fecha, no se han publicado ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos en pacientes con AI por imagen. Sin embargo, el estudio Prevention of RA by Rituximab mencionaba los efectos de una sola dosis de 100 mg de metilprednisolona, seguida de 1.000 mg de rituximab o placebo en pacientes con artralgias y positividad de inmunoglobulina M (IgM)-FR y de ANCA, así como un valor de proteína C reactiva mayor de 0,6 mg/l o sinovitis subclínica determinada mediante ecografía o RM en el contexto de una asistencia ordinaria[49]. De los 109 pacientes reclutados, solamente 48 tenían datos de imagen antes del estudio; aunque en el estudio no se mencionaba el arco de movilidad de las articulaciones, solamente una minoría (2 de 48) tenía pruebas de imagen de sinovitis en las articulaciones estudiadas. Aunque el estudio demostraba que una sola infusión de rituximab retrasaba levemente el desarrollo de artritis en individuos de alto riesgo (pero no disminuía el desarrollo de artritis a la larga), este estudio incluía solamente un pequeño número de pacientes con AI por imagen.

Dada la naturaleza evolutiva de los procesos anatomopatológicos que funcionan en las primeras etapas de la AR a medida que los individuos van pasando de la presencia de síntomas y autoanticuerpos a una enfermedad con sinovitis por imagen y posteriormente clínica, hay que ser cautelosos a la hora de extraer conclusiones sobre el tratamiento de los pacientes con AI por imagen a partir de los estudios en pacientes con riesgo de AR basada en los síntomas y en la positividad de los autoanticuerpos, pero sin evidencias de sinovitis en las pruebas de imagen. Los ensayos en marcha están centrándose específicamente en pacientes con pruebas de imagen de patología articular o periarticular, y se esperan con interés los resultados. Estos ensayos son el ARIAA (Abatacept Reversing Subclinical Inflammation as Measured by MRI in ACPA Positive Arthralgia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02778906), en el que los pacientes deben tener sinovitis, tenosinovitis u osteítis en la RM de base, y el TREAT EARLIER (Treat Early Arthralgia to Reverse or Limit Impending Exacerbation to Rheumatoid Arthritis; https://www.trialregister.nl/trial/4599), en el que a los pacientes con ACS e inflamación subclínica en una extremidad con RM positiva se les administra una sola inyección intramuscular de metilprednisolona y se asignan aleatoriamente para recibir MTX o placebo.

Hasta poder disponer de los datos de estos estudios, las decisiones relativas al tratamiento requieren una toma de decisiones compartida, con una explicación de la falta de datos de ensayos y un debate detallado de las opciones terapéuticas, como el tratamiento sintomático. Cuando el tratamiento se inicia y se resuelven los síntomas y/o las pruebas de imagen del paciente, hay que plantear seriamente la retirada de los FARME y realizar una revaluación de una posible recurrencia de la enfermedad. A falta de datos de ensayos clínicos, la utilización de FARME a largo plazo en individuos que no han tenido nunca una sinovitis clínicamente evidente, pero sí una AI por imagen, debe abordarse con mucha cautela.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Filer A, de Pablo P, Allen G, et al: Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis, *Ann Rheum Dis* 70:500-507, 2011.
2. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al: Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease, *Ann Rheum Dis* 63:382-385, 2004.
3. Krabben A, Stomp W, van Nies JA, et al: MRI-detected subclinical joint inflammation is associated with radiographic progression, *Ann Rheum Dis* 73:2034-2037, 2014.
4. Krabben A, Stomp W, van der Heijde DM, et al: MRI of hand and foot joints of patients with anticitrullinated peptide antibody positive arthralgia without clinical arthritis, *Ann Rheum Dis* 72:1540-1544, 2013.

5. Gent YY, Ter Wee MM, Ahmadi N, et al: Three-year clinical outcome following baseline magnetic resonance imaging in anti-citrullinated protein antibody-positive arthralgia patients: an exploratory study, *Arthritis Rheumatol* 66:2909-2910, 2014.
6. van de Stadt LA, Bos WH, Meursinge Reynders M, et al: The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 12:R98, 2010.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 69:1580-1588, 2010.
9. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, et al: Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort, *Ann Rheum Dis* 70:949-955, 2011.
10. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, et al: The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts, *Semin Arthritis Rheum* 47:170-174, 2017.
11. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al: Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis, *Arthritis Rheum* 62:3537-3546, 2010.
12. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al: EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis, *Ann Rheum Dis* 71:638-641, 2012.
13. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beaart-van de Voorde LJ, et al: EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:491-496, 2017.
14. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:948-959, 2017.
15. Raza K, Stack R, Kumar K, et al: Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe, *Ann Rheum Dis* 70:1822-1825, 2011.
16. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, et al: A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 72:13-22, 2013.
17. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, et al: Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists, *Rheumatology (Oxford)* 46:1438-1440, 2007.
18. Sheppard J, Kumar K, Buckley CD, et al: 'I just thought it was normal aches and pains': a qualitative study of decision-making processes in patients with early rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 47:1577-1582, 2008.
19. Stack RJN P, Jinks C, Shaw K, et al: Delays between the onset of symptoms and first rheumatology consultation in patients with rheumatoid arthritis in the UK: an observational stduy, *BMJ Open*, 2019.
20. van Nies JA, Brouwer E, van Gaalen FA, et al: Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics, *Ann Rheum Dis* 72:1295-1301, 2013.
21. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis, *Arthritis Rheum* 46:357-365, 2002.
22. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al: Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope, *Arthritis Rheum* 42:2184-2188, 1999.
23. Tunn EJ, Bacon PA: Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic—reply, *Brit J Rheumatol* 32:764, 1993.
24. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al: A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions, *Arthritis Rheum* 56:433-440, 2007.
25. Ghosh K, Chatterjee A, Ghosh S, et al: Validation of Leiden Score in predicting progression of rheumatoid arthritis in undifferentiated arthritis in Indian population, *Ann Med Health Sci Res* 6:205-210, 2016.
26. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, et al: Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:1482-1485, 2009.
27. Malemba JJ, Mbuyi-Muamba JM, Mukaya J, et al: The phenotype and genotype of rheumatoid arthritis in the Democratic Republic of Congo, *Arthritis Res Ther* 15:R89, 2013.
28. Sahbudin I, Pickup L, Nightingale P, et al: The role of ultrasound-defined tenosynovitis and synovitis in the prediction of rheumatoid arthritis development, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
29. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al: Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:17372-17377, 2011.
30. Shi J, van Steenbergen HW, van Nies JA, et al: The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis, *Arthritis Res Ther* 17:339, 2015.
31. Boeters DM, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM, et al: Does information on novel identified autoantibodies contribute to predicting the progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: a study on anti-CarP antibodies as an example, *Arthritis Res Ther* 20:94, 2018.
32. Yeo L, Adlard N, Biehl M, et al: Expression of chemokines CXCL4 and CXCL7 by synovial macrophages defines an early stage of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 75:763-771, 2016.
33. Filer A, Ward LSC, Kemble S, et al: Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:2105-2112, 2017.
34. Choi IY, Karpus ON, Turner JD, et al: Stromal cell markers are differentially expressed in the synovial tissue of patients with early arthritis, *PLoS One* 12:e0182751, 2017.
35. Kelly S, Humby F, Filer A, et al: Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 74:611-617, 2015.
36. van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, et al: A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients, *Ann Rheum Dis* 72:1920-1926, 2013.
37. Nam JL, Hensor EM, Hunt L, et al: Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis, *Ann Rheum Dis* 75:2060-2067, 2016.
38. Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, van Delft MAM, et al: The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia, *Rheumatology (Oxford)* 56:2145-2153, 2017.
39. van der Ven M, van der Veer-Meerkerk M, Ten Cate DF, et al: Absence of ultrasound inflammation in patients presenting with arthralgia rules out the development of arthritis, *Arthritis Res Ther* 19:202, 2017.
40. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 56:1424-1432, 2007.
41. Kudo-Tanaka E, Shimizu T, Nii T, et al: Early therapeutic intervention with methotrexate prevents the development of rheumatoid arthritis in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: a prospective cohort study, *Mod Rheumatol* 25:831-836, 2015.
42. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al: Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study), *Ann Rheum Dis* 71:1472-1477, 2012.
43. Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, et al: Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study, *Ann Rheum Dis* 77:111-118, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44. Emery P, Durez P, Dougados M, et al: Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial), *Ann Rheum Dis* 69:510-516, 2010.
45. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al: Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 67:1178-1180, 2008.
46. Durez PdBLM, Depresseux G, Toukap AN, et al: Infliximab versus placebo in adult patients with ACPA positive undifferentiated arthritis, *Arthritis Rheum* 63, 2011, Abstract 435.
47. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al: Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial, *Ann Rheum Dis* 69:503-509, 2010.
48. Machold KP, Landewe R, Smolen JS, et al: The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis, *Ann Rheum Dis* 69:495-502, 2010.
49. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al: Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study, *Ann Rheum Dis* 78:179-185, 2019.

74 Etiología y patogenia de la artritis reumatoide

GARY S. FIRESTEIN

PUNTOS CLAVE

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad compleja que involucra numerosos tipos de células, como macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, condrocitos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas.
- Varios genes están implicados en la susceptibilidad a la AR y en la gravedad de la enfermedad, entre los que se encuentran los que codifican proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22), varias desaminasas de peptidilarginina y muchos genes que regulan las respuestas inmunitarias.
- Las pruebas de inmunidad alterada, como las concentraciones séricas elevadas de anticuerpos potencialmente patogénicos que se unen a proteínas modificadas (p. ej., por citrulinación o carbamilación), pueden presentarse años antes del inicio de la artritis clínica y proceder, en parte, del estrés ambiental o del microbioma de las superficies mucosas. Parte de este estrés conduce a una impronta epigenética que afecta a la función inmunitaria y a las células del estroma en la AR.
- Las respuestas inmunitarias adaptativas dirigidas contra las proteínas citrulinadas pueden relacionarse con asociaciones génicas del MHC clase II, ya que los péptidos modificados se unen con gran avidez a las proteínas del MHC asociadas a la AR y pueden ser presentados de forma eficaz a los linfocitos T.
- Las respuestas inmunitarias innatas, como la activación del complemento o la activación del receptor tipo Toll, pueden contribuir al inicio y la perpetuación de la inflamación sinovial.
- Los elementos del estroma, especialmente los sinoviocitos similares a fibroblastos, contribuyen a la patogenia de la enfermedad mediante la síntesis de citocinas, proteasas y moléculas pequeñas de mediadores de la inflamación.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una de las artritis inflamatorias más frecuentes y afecta al 0,5-1% de la población mundial total. Aunque la prevalencia es sorprendentemente constante en todo el mundo, independientemente de la ubicación geográfica y de la raza, hay algunas excepciones. Por ejemplo, la incidencia de AR es algo menor en China (~0,3%), mientras que es considerablemente más alta en otras poblaciones, como los indios pima en Norteamérica (~5%). Debido a su prevalencia y a la fácil accesibilidad a muestras articulares para la investigación en el laboratorio, la AR ha servido de modelo útil para el estudio de todas las enfermedades inflamatorias y del mecanismo inmunitario. Así, la información obtenida de estos estudios proporciona conocimientos nuevos y singulares sobre los mecanismos de la inmunidad normal.

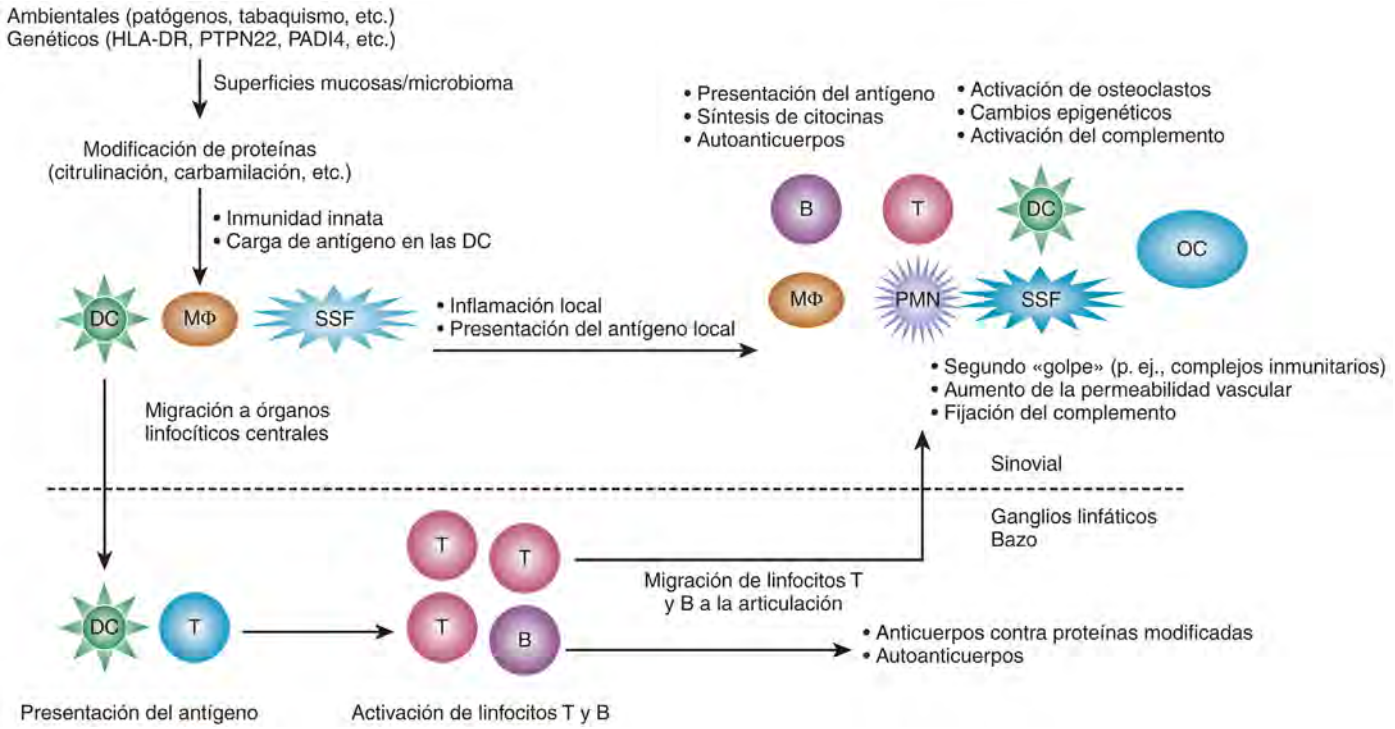
La AR se considera, principalmente, una enfermedad articular, pero las respuestas inmunitarias sistémicas anómalas son evidentes y pueden causar varias manifestaciones extraarticulares, como vasculitis, nódulos y aterosclerosis acelerada. Estas manifestaciones muestran claramente que la AR tiene características de una enfermedad sistémica que puede afectar a muchos órganos. En algunos casos, la producción de autoanticuerpos, con la formación de complejos inmunitarios que fijan el complemento, contribuye a estos hallazgos extraarticulares. Uno de los misterios de la AR es por qué la membrana sinovial es el objetivo primario, aunque la estructura singular de su lecho vascular y la presencia de ciertas proteínas modificadas (especialmente en superficies sólidas, como el cartílago) puede proporcionar un ambiente ideal para la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

Aunque las causas exactas de la AR siguen siendo inciertas, las influencias ambientales y genéticas son factores manifiestos. Las pistas han sido proporcionadas por estudios inmunogenéticos detallados y la observación de que la autoinmunidad subyacente antecede al inicio de la artritis en muchos años. El progreso en la comprensión de la patogenia ha sido aún más sólido: se ha definido con detalle la función de pequeñas moléculas mediadoras de la inflamación, autoanticuerpos, citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas, moléculas de adhesión, la epigenética, la transducción de señales aberrantes y metaloproteinasas de la matriz (MMP). Las células mesenquimales sinoviales pueden exhibir un comportamiento de ataque e invadir y destruir el cartílago articular, el hueso subcondral, los tendones y los ligamentos. La pérdida irreversible de cartílago articular y hueso comienza poco después del inicio de la AR y las intervenciones tempranas pueden mejorar los resultados a largo plazo. Una mayor apreciación del modo en el que algunas enfermedades coexistentes, especialmente las cardiovasculares y la aterosclerosis acelerada, pueden afectar a la mortalidad ha conducido a paradigmas terapéuticos intensivos para suprimir la inflamación sinovial y sistémica. Los ensayos clínicos en la AR también han proporcionado una visión general singular de sus causas y de la diversidad de los mecanismos de la enfermedad, lo que ha ayudado a su vez a los investigadores a traducir las observaciones clínicas en conocimientos más profundos de la etiología y la patogenia de la enfermedad (vídeo 74.1).

Modo de inicio de la artritis reumatoide

La causa y la patogenia de la AR son complejas y multifacéticas. Varios factores predeterminados (genes) y factores aleatorios (sucesos al azar y desencadenantes ambientales) contribuyen a la susceptibilidad y a la

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 74.1** Mecanismos de enfermedad probables en la artritis reumatoide. La inmunidad innata podría activar sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF), células dendríticas (DC) y macrófagos (Mϕ) en las primeras fases en personas con hiperreactividad inmunitaria subyacente dirigida hacia péptidos modificados, como por citrulinación con síntesis de anticuerpos. Son necesarias tanto la composición genética de un individuo, incluida la presencia de ciertos polimorfismos genéticos en genes que regulan las respuestas inmunitarias, como las exposiciones ambientales. La inflamación crónica o el microbioma local pueden influir en las respuestas inmunitarias y/o dar lugar a la modificación de proteínas, como a través de la citrulinación, en superficies mucosas, como las vías respiratorias o en las articulaciones. En una persona genéticamente susceptible, estos péptidos modificados son procesados por las DC, que pueden migrar a los órganos linfocíticos centrales para la presentación de antígenos y activación de linfocitos T, que, a su vez, pueden activar los linfocitos B. Los anticuerpos pueden desencadenar inflamación sinovial a través de un segundo «golpe», tal vez como resultado de la activación de los mastocitos sinoviales por complejos inmunitarios. Entonces los anticuerpos pueden fijar el complemento en la articulación y liberar quimiotaxinas que atraen a los linfocitos hacia la sinovial y potencian las respuestas inmunitarias adaptativas en el órgano diana. Además, la activación repetida de la inmunidad innata puede conducir directamente a inflamación crónica y posiblemente a la presentación de antígenos en la sinovial. En las últimas fases de la enfermedad muchos tipos de células activan los osteoclastos (OC) a través del receptor activador del factor nuclear κB (NF-κB)/ligando del receptor activador NF-κB (RANK/RANKL), aunque los SSF y los linfocitos T probablemente proporcionan el mayor estímulo. La activación autónoma de los SSF también podría contribuir. *HLA,* antígeno leucocítico humano; *PADI,* peptidilarginina desaminasa; *PMN,* neutrófilos polimorfonucleares.

patogenia. En la figura 74.1 se muestra un resumen del modo por el que estos mecanismos interactúan para crear y perpetuar la AR. Los mecanismos individuales se analizan con mayor detalle a lo largo del capítulo.

La AR comienza años antes del inicio de los síntomas clínicos. El inicio involucra a ciertos genes específicos que pueden conducir a la producción de anticuerpos patógenos que se unen a proteínas modificadas que ayudan a romper la tolerancia inmunitaria y conducen a la autorreactividad. Es probable que las fases más tempranas estén marcadas por el estrés ambiental repetido a través de exposiciones a tóxicos o por activación de la inmunidad innata (v. fig. 74.1)[1]. El humo del tabaco, productos bacterianos, componentes víricos, infecciones locales sobre las superficies mucosas y otros estímulos ambientales pueden contribuir a estas respuestas. Estas tensiones inducen enzimas que conducen a la modificación de péptidos normales, sobre todo mediante la conversión de arginina en citrulina, pero posiblemente a través de otras vías, como la carbamilación o la producción de productos de malonildialdehído.

La modificación proteínica ocurre a menudo en personas sanas, es autolimitada y no tiene efectos perjudiciales obvios. Sin embargo, en personas con ciertos trasfondos genéticos, y sobre todo de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II involucrados en la AR, los péptidos citrulinados se unen fuertemente a la hendidura de unión al antígeno y son presentados a los linfocitos T de forma mucho más eficaz que la proteína original no modificada. Debido a que los linfocitos T no están expuestos al péptido alterado durante el desarrollo, los linfocitos T en desarrollo con dicha especificidad no son eliminados en el timo y, una vez presentes en la periferia, pueden responder impulsando una respuesta inmunitaria adaptativa dirigida contra estos nuevos epítopos.

Estas exposiciones ocurren a menudo en superficies mucosas, como el pulmón, el intestino y la cavidad oral, aunque la modificación de péptidos también puede darse en la propia membrana sinovial. Los péptidos alterados son cargados por las células dendríticas, y la presentación del antígeno puede ocurrir en los centros germinales sinoviales o, con mayor frecuencia, en los órganos linfocíticos centrales después de que las células dendríticas cargadas migren a través de los linfáticos. Los linfocitos T se activan y pueden producir citocinas patógenas en estos sitios y ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos. Estos anticuerpos se dirigen más a menudo contra péptidos citrulinados, pero algunos

reconocen otros péptidos alterados, como mediante carbamilación. Los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), incluido el isótopo de inmunoglobulina (Ig) A en las superficies mucosas, se sintetizan contra varias proteínas, como fibronectina, vimentina, α-enolasa, histonas y muchas otras.

A lo largo de un periodo de años, las concentraciones de ACPA con amplia especificidad aumentan numerosas veces, con una expansión de linfocitos B que expresan subgrupos de genes del receptor de la línea germinal del linfocito B que sugieren maduración antigénica[2]. No hay un «ACPA individual asociado a la AR», sino un aumento global de muchos anticuerpos diferentes. Los hallazgos de biopsias sinoviales durante el periodo pre-AR, incluso aunque los pacientes sufran artralgias, suelen ser normales.

Los ACPA no son suficientes por sí solos para iniciar la sinovitis y claramente se necesita un «segundo golpe». De hecho, las biopsias sinoviales de las personas con ACPA durante el periodo pre-AR suelen ser normales, incluso en pacientes con artralgias. La naturaleza de la segunda señal no está bien definida, pero los inmunocomplejos pueden servir a esta finalidad en modelos animales. Estos complejos no son necesariamente específicos contra los péptidos alterados, sino que pueden dirigirse contra una amplia variedad de antígenos, como virus u otros xenoantígenos. Pueden atraer a receptores Fc a la membrana sinovial, especialmente en los mastocitos, que liberan mediadores vasoactivos y facilitan el acceso de los ACPA a la articulación. Una vez en esta, si encuentran su antígeno, pueden fijar el complemento e iniciar una cascada de sucesos que llevan al reclutamiento de células inmunitarias innatas y adaptativas, producción adicional de citocinas y quimiocinas y activación de los sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) locales y macrófagos. A medida que las células son reclutadas y activadas, se alcanza un punto de inflexión y se produce una sinovitis clínica.

Asociaciones genéticas adicionales amplifican la respuesta adaptativa normal a las proteínas modificadas, la autorreactividad verdadera contra las proteínas originales a través de la propagación de epítopos o las respuestas inflamatorias sinoviales locales. Los polimorfismos de los genes que codifican proteínas clave de la señalización de los linfocitos T (p. ej., la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 [PTPN22]) pueden favorecer estos acontecimientos. Los polimorfismos del promotor génico de la citocina, los polimorfismos del gen de transducción de señales y otros marcadores genéticos también pueden proporcionar una retroalimentación positiva para la potenciación de la respuesta. Los cambios epigenéticos que imprimen las células sinoviales a través de la metilación del ADN, la producción de micro-ARN (miARN) o la modificación de las histonas pueden mejorar la desregulación inmunitaria local.

En última instancia, se desarrolla una fase destructiva que tiene mecanismos dependientes e independientes del antígeno y que está mediada por elementos mesenquimatosos, como fibroblastos y sinoviocitos. Durante la evolución de la enfermedad pueden producirse modificaciones epigenéticas progresivas con capacidad para alterar la función de las células sinoviales y potenciar la afectación de la matriz. Las erosiones óseas están causadas por osteoclastos activados, mientras que la disolución del cartílago se debe a enzimas proteolíticas producidas por sinoviocitos en el *pannus* o por los neutrófilos del líquido sinovial. Aunque pueden activarse mecanismos antiinflamatorios, como los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) solubles, las citocinas supresoras, las proteínas de unión a las citocinas, los inhibidores de proteasas, las lipoxinas, los antioxidantes, los factores antiangiógenos y los antagonistas naturales de las citocinas no están en concentraciones suficientes para cortar el proceso inflamatorio y destructivo. La supresión de la respuesta inflamatoria requiere intervenciones terapéuticas que modulan células patógenas, neutralizan moléculas efectoras producidas por el proceso reumatoide o restauran la tolerancia.

Los tratamientos muy específicos contra citocinas, mediadores o linajes celulares individuales muestran respuestas clínicas notablemente diferentes. Aunque existe solapamiento, algunos pacientes sufren una enfermedad dependiente de citocinas, otros presentan una enfermedad dependiente de los linfocitos B y otros tienen una enfermedad dependiente de los linfocitos T (y algunos una combinación más compleja). Estas observaciones clínicas sugieren que la AR no es una entidad patogénica única, sino que es un espectro de trastornos que dependen de la composición genética y de desencadenantes ambientales en cada paciente. Mediante la comprensión de los mecanismos básicos de la enfermedad, podemos empezar a conocer el tipo de AR que podría sufrir una persona en particular y el modo de individualizar el tratamiento.

Riesgo genético

PUNTOS CLAVE

- Los genes desempeñan una función clave en la susceptibilidad y gravedad de la AR.
- Los genes del MHC clase II, especialmente aquellos con determinadas secuencias en la hendidura de unión al antígeno, son las asociaciones genéticas más sobresalientes.
- Las asociaciones con el antígeno leucocítico humano (HLA)-DR podrían estar relacionadas con la unión y presentación eficaz de los péptidos.
- Las asociaciones genéticas recientemente definidas en más de 100 genes, como polimorfismos en *PTPN22, PADI4* y los genes involucrados en la función inmunitaria, sugieren que las asociaciones en la AR son complejas e involucran a muchas vías.
- El microbioma y el estrés ambiental en las superficies mucosas contribuyen a la etiología de la AR, incluyendo la modificación de péptidos locales y la producción de autoanticuerpos.
- Los marcadores epigenéticos en la sangre periférica y en las células sinoviales pueden causar una impronta en las células en la AR y alterar su comportamiento.

La interacción de factores ambientales y genéticos se conjura para poner en marcha el complejo proceso que conduce al inicio de la sinovitis reumatoide. La evidencia más convincente del componente genético son los gemelos monocigóticos, en quienes la tasa de concordancia es, tal vez, del 12-15% cuando un gemelo se ve afectado, en comparación con el 1% de la población general. No obstante, el hecho de que la concordancia no sea más alta sugiere otras influencias, como el ambiente o la epigenética, que tienen la misma importancia que el componente genético. El riesgo para un mellizo de un paciente con AR es también elevado (~2-5%), pero similar al de otros familiares de primer grado.

Aunque la inmunogenética no se conoce por completo, uno de los factores de riesgo genético mejor estudiados y quizá más influyentes es el haplotipo del MHC clase II de un individuo. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) en *PTPN22* y *PADI4* aumentan el riesgo en algunos grupos raciales y étnicos (pero no en todos). Los exámenes del genoma completo han involucrado a más de 100 genes, muchos de los cuales actúan sobre la función inmunitaria[3]. Sin embargo, la mayoría de los genes tienen una contribución relativamente modesta y el polimorfismo de susceptibilidad da lugar a un aumento solamente de 1,05-1,2 veces. Las combinaciones de genes pueden interactuar claramente entre sí. Por ejemplo, se produce un incremento de 45 veces en el riesgo por la expresión de una combinación de alelos de riesgo del *HLA-DR, PTPN22,* con *TRAF1-C5*[4]. Sin embargo, esta combinación está presente en menos del 1% de las personas con AR y los algoritmos de otros SNP de AR todavía no han identificado una combinación crucial que pueda explicar la enfermedad. Se necesita profundizar más en la comprensión de la función de los genes sobre la AR, incluidas variantes infrecuentes que podrían ser más importantes que algunos polimorfismos comunes, para aclarar cómo contribuyen los alelos individuales a la susceptibilidad, la gravedad y la respuesta a tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 74.1 Nomenclatura de los alelos del antígeno leucocítico humano-DR y asociaciones con la artritis reumatoide

Antigua nomenclatura (alelos HLA-DRB1)	Nomenclatura actual	Asociación con AR
HLA-DR1	0101	+
HLA-DR4 Dw4	0401	+
HLA-DR4 Dw14	0404/0408	+
HLA-DRw14 Dw16	1402	+
HLA-DR4 Dw10	0402	–
HLA-DR2	1501, 1502, 1601, 1602	–
HLA-DR3	0301, 0302	–
HLA-DR5	1101-1104, 1201, 1202	–
HLA-DR7	0701, 0702	–
HLA-DRw8	0801, 0803	–
HLA-DR9	0901	–
HLA-DRw10	1001	–
HLA-DRw13	1301-1304	1301 asociado a protección
HLA-DRw14 Dw9	1401	–

AR, artritis reumatoide; *HLA*, antígeno leucocítico humano.

Modificado de Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 117:801, 1992.

TABLA 74.2 Asociaciones genéticas clave de la artritis reumatoide

Gen	Cociente de posibilidades de los alelos de riesgo	Observación
HLA-DR	De 4 a 5 veces	
PTPN22	~2 veces	No en poblaciones asiáticas
PADI4	~2 veces	Principalmente en poblaciones asiáticas
TRAF1-C5	De 1,2 a 2 veces	
STAT4	De 1,2 a 2 veces	
TNFAIP3	De 1,2 a 2 veces	
IL2/21	De 1,2 a 2 veces	

Ejemplos de genes con un cociente de probabilidades >1,0 y <1,2: *CTLA4, CD40, CCL21, CD244, IL2Rb, TNFRSF14, PRKCQ, PIP4K2C, IL2RA, AFF3, REL, BLK, TAGAP, CD28, TRAF6, PTPRC, FCGR2A, PRDM1, CD2-CD58, IRF5, CCR6, CCL21, IL6ST* y *RBPJ*.

Función del antígeno leucocítico humano-DR en la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad

La estructura de las moléculas del MHC clase II en las células presentadoras de antígenos se relaciona con mayor susceptibilidad y gravedad de la AR y representa aproximadamente el 40% de la influencia genética. El vínculo genético entre el HLA-DR y la AR se describió inicialmente en la década de 1970 con la observación de que el HLA-DR4 estaba presente en el 70% de los pacientes con AR, en comparación con alrededor del 30% de los individuos de control, de modo que aquellos con HLA-DR4 presentaban un riesgo relativo de sufrir AR aproximadamente de cuatro a cinco veces mayor.

La susceptibilidad a la AR se atribuyó a una relación con la tercera región hipervariable de las cadenas DRβ, de los aminoácidos 70 al 74. El epítopo es la glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA), una secuencia identificada en DR4 y DR14, además de en algunas cadenas DR1β. Los «epítopos de susceptibilidad» (SE) en las cadenas DR4β con la mayor asociación a AR son DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 y DRB*1402 (tabla 74.1). Hasta un 96% de los pacientes con AR presentan el locus HLA-DR correspondiente en algunas poblaciones[5]. En determinados grupos étnicos y raciales, la asociación con QKRAA no es tan sobresaliente. El epítopo QKRAA también predice una mayor gravedad de la AR establecida, con una prevalencia de enfermedad extraarticular y de erosiones más alta en pacientes con dos copias. Otros genes HLA, como el DRB*1301, contienen la secuencia DERAA y están asociados a una susceptibilidad disminuida a la AR[6]. El microquimerismo, con transferencia de células maternas que expresan SE, puede contribuir potencialmente a una disminución de la susceptibilidad en personas que carecen de los genes del HMC clásicos[7].

Precisamente sigue sin conocerse por qué la región asociada a la AR ejerce su efecto, ya que la secuencia QKRAA se coloca principalmente lejos de la hendidura de unión a antígenos de la molécula DR, que determina la especificidad de los péptidos presentados a los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ (Th). Los SE también actúan sobre la formación del repertorio de linfocitos T en el timo o la alteración del movimiento de HLA-DR intracelular y la carga de antígeno, lo que podría contribuir a la asociación. Alternativamente, QKRAA podría servir de autoantígeno como resultado del mimetismo molecular en algunas situaciones, ya que algunas xenoproteínas, como la gp110 del virus de Epstein-Barr (VEB), también incluyen esta secuencia.

Otra posibilidad es que los SE puedan deberse a la unión de los aminoácidos 70 a 74 con residuos en las localizaciones 11 y 13[8], que se encuentran en la hendidura de unión al antígeno del HLA-DR. Una leucina o valina en el aminoácido 11 se asocia a mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, mientras que la serina en el aminoácido 13 confiere un riesgo menor. Estudios detallados de las afinidades de unión al antígeno muestran que los péptidos de vimentina citrulinados se unen mucho más ávidamente a los alelos asociados a la AR que a la proteína no modificada. Los genes *HLA-DR* que no están asociados a la AR no muestran esta disparidad. Los estudios funcionales demuestran que estos mismos alelos asociados a la AR presentan antígenos de forma más eficaz a los linfocitos T con mayores cantidades de citocinas, como interleucina (IL)17 e interferón (IFN)γ[9,10].

Según estas observaciones, el epítopo compartido podría no considerarse un factor de riesgo independiente para la AR, sino un marcador de la inmunorreactividad de los péptidos alterados que dan lugar a ACPA[11]. En una serie amplia de pacientes con artritis inflamatoria no diferenciada precoz, un tercio reunían criterios de AR en el primer año. El progreso a AR ocurría independientemente del genotipo HLA-DR si los pacientes eran $ACPA^+$. En otros estudios, sin embargo, la presencia simultánea del epítopo compartido y los ACPA se relacionaba con una mayor gravedad de la enfermedad, lo que indica que la función del MHC podría ser más compleja.

Polimorfismos adicionales: citocinas, enzimas citrulinantes, *PTPN22* y otros

La influencia genética en la AR también ha llevado a estudios de evaluación de genes no MHC. Los SNP en regiones promotoras, regiones codificantes o áreas sin función conocida, se han investigado amplia-

mente en la AR con varios métodos, como los estudios de asociación del genoma completo. La tabla 74.2 muestra algunos de los SNP y microsatélites asociados a enfermedad. La contribución relativa de cualquier alelo individual es modesta y las variaciones en la técnica, la etapa de la enfermedad y las poblaciones de pacientes probablemente contribuyen a la discrepancia entre varios informes.

Dada la importancia de las citocinas en la AR, no es de extrañar que muchos estudios se hayan centrado en los genes codificadores de estos mediadores. Las pruebas más intrigantes se relacionan con el TNF. Este factor proinflamatorio es una citocina fundamental en la patogenia de la AR y los genes del TNF se localizan en el locus MHC del cromosoma 6 en los seres humanos. Varios polimorfismos del promotor de TNF, que incluyen las posiciones –238 y –308, pueden alterar la transcripción génica. Se han publicado asociaciones entre los polimorfismos del TNF y la susceptibilidad a la AR y la progresión radiológica, aunque no existe un acuerdo uniforme entre los investigadores. Además, ciertos polimorfismos en genes de relevancia inmunitaria, especialmente de los receptores TNF o Fc, se han asociado a una respuesta diferente al tratamiento. Por ejemplo, la sustitución de una T por una C en la posición –857 del promotor del TNF puede conferir mayor capacidad de respuesta a los inhibidores del TNF[12]. Los polimorfismos del receptor de la IL-6 que afectan a la función de esta IL también se han asociado a AR[13].

Entre los numerosos vínculos genéticos no relacionados con citocinas y MHC descritos en relación con la AR, los asociados a *PADI* y *PTPN22* tienen el mayor efecto sobre la susceptibilidad. Los genes *PADI* son responsables de la modificación postraduccional de la arginina a citrulina y de la creación de neoantígenos que se unen de manera eficaz a las proteínas del MHC asociadas a la AR. Las PADI también tienen otras funciones peor descritas, como la citrulinación de histonas que pueden remodelar después la cromatina. Un haplotipo *PADI4* extendido, que puede conducir al aumento de la concentración de proteína PADI4 como resultado de una mayor estabilidad del ARN mensajero (ARNm) y que puede aumentar la modificación de péptidos, está asociado a la AR[14]. En una cohorte en Japón se observó un aumento del doble en el riesgo de AR con SNP de *PADI4.* Estudios similares confirman la asociación en poblaciones asiáticas, así como un gen de riesgo en Norteamérica.

Se han descubierto asociaciones de PTPN22 en estudios de detección a gran escala para identificar asociaciones del SNP con la AR[15]. Una asociación en la posición 1858 del gen *PTPN22* confiere un aumento del doble en el riesgo. El alelo que contiene timidina y que da lugar a una sustitución de aminoácidos (R620W) estaba presente en el 8,5% de las personas de control, pero se identificó en casi el 15% de los pacientes con AR seropositiva. Otros estudios han demostrado una asociación similar con el lupus eritematoso sistémico (LES), la diabetes tipo I y otras enfermedades autoinmunitarias. El *PTPN22* codifica una fosfatasa que regula el estado de fosforilación de varias cinasas importantes para la activación de los linfocitos T, como Lck y ZAP70. El alelo R620W provoca, sorprendentemente, una ganancia de función que altera el umbral para la señalización del receptor de linfocitos T (TCR). Debido a que el alelo *PTPN22* es infrecuente en Japón, otros genes (p. ej., *PADI4*) influyen en la susceptibilidad en esta y otras poblaciones étnicas o raciales particulares.

Los genes asociados a AR involucran sistemáticamente a la regulación inmunitaria y muchos son compartidos con otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, como el LES, la diabetes tipo I y la enfermedad celiaca[16]. No sorprenden los polimorfismos de las citocinas, como el TNF y el inhibidor de IL-1, el IL-1Ra. Los genes que regulan las respuestas inmunitarias adaptativas de los linfocitos T, como *PTPN22* y el receptor de coestimulación CTLA, también se han asociado a AR. También se hallan implicados igualmente otros genes asociados a la función de los linfocitos B y/o la presentación de antígenos, como *BTLA* (atenuante de los linfocitos B y T), receptores Fc y *CD40.* Asimismo, se han identificado polimorfismos en vías de transducción de señales que regulan la función inmunitaria, como TRAF1-C5 y el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) 4, de migración celular *(ELMO1)* y desarrollo fetal *(LBH, Limb Bud Heart Development).* El elemento coherente en este análisis es que la mayoría de las asociaciones de genes con la AR se agrupan en la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa, la regulación de la matriz y la inflamación. Aparte de proporcionar una visión de los mecanismos de la enfermedad, también podrían contribuir a las respuestas al tratamiento dirigido contra dianas terapéuticas.

Epigenética

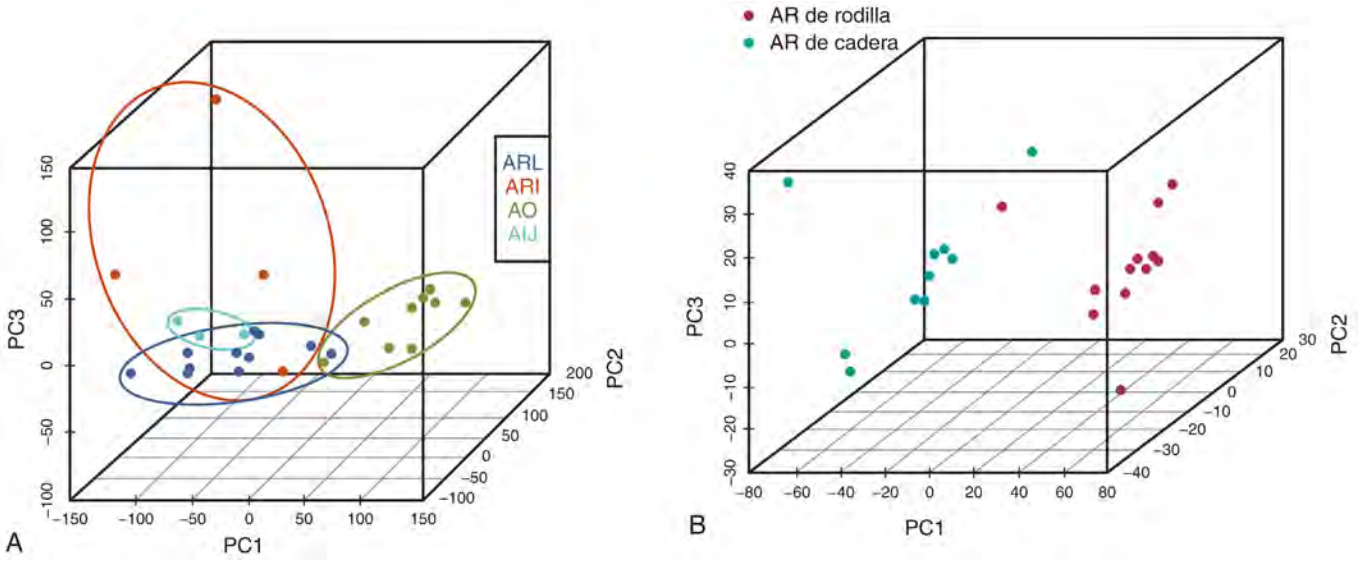
Describe las propiedades fenotípicas o de expresión génica causadas por mecanismos distintos de los cambios en la secuencia de ADN subyacente. Por ejemplo, la modificación de secuencias de ADN de citosina-fosfatidilguanina (CpG) por metilación puede suprimir la expresión génica y actúa sobre la diferenciación celular. La acetilación de histonas también altera la accesibilidad del ADN a los factores de transcripción y las ARN polimerasas. Los miARN pueden unirse al ADN y suprimir la expresión de genes clave involucrados en el proceso inflamatorio. La información epigenética, como la metilación del ADN, puede transferirse de una generación a la siguiente, lo que proporciona un mecanismo alternativo para la rápida alteración de la susceptibilidad a la enfermedad en una población como resultado del medioambiente.

Algunos datos de estudios de sangre periférica sugieren que en las células mononucleares de la AR se produce una modesta disminución general de la metilación. Sin embargo, los datos son difíciles de interpretar, ya que las células mononucleares de la sangre son una mezcla de diferentes tipos de células y las firmas epigenéticas de un linaje pueden estar diluidas por otras células. La mayor parte de la información sobre la epigenética en la AR proviene de estudios de membranas sinoviales de AR o de sinoviocitos cultivados. Los genes candidatos individuales, como *IL6, CXCL12* y de efrina B1 *(EFNB1),* están hipometilados, mientras que otros, como *HLA-DRB3, EBF2* e *IRX1,* tienen mayor número de locus metilados[17]. Métodos objetivos que utilizan tecnología de microchips de ADN sugieren que el grado general de metilación en los SSF de la AR no es diferente del observado en la artrosis o en las células normales. Sin embargo, existen patrones claros de metilación diferencial en la AR, con algunos locus hipermetilados, mientras que otros están hipometilados[18]. En la AR precoz se aprecian patrones de metilación específica de la AR en los SSF, pero curiosamente son en cierta forma diferentes de los de la AR de larga duración. Los cambios epigenéticos que distinguen la fase inicial de la enfermedad de la tardía se centran en las vías de diferenciación y proliferación celulares, indicando quizá que la enfermedad se vuelve más agresiva una vez establecida (fig. 74.2)[19].

La metilación diferencial en los SSF es estable en muchos pasos celulares, y un análisis detallado indica que los genes metilados diferencialmente se enriquecen en vías como la adhesión celular, la adhesión focal, la regulación de la matriz, las interacciones de los receptores citocina-citocina y otros actos importantes para la función inmunitaria. Una parte de esta firma podría deberse al medio local de citocinas, ya que la IL-1 puede suprimir la expresión de las metiltransferasas de ADN. No obstante, el efecto de las citocinas es transitorio en cultivos y las células vuelven a la línea de base después de la eliminación de la citocina. Por tanto, la impronta permanente de los SSF en la AR podría deberse a otros factores, e incluso ser hereditaria[20].

Los patrones de metilación del ADN también muestran especificidad articular en la AR[21]. Algunos de estos cambios son independientes de la enfermedad (es decir, ocurren en otras enfermedades o en personas sanas) y probablemente están definidos por las diferentes necesidades funcionales de cada articulación. Además, ciertos marcadores epigenéticos son específicos de la AR y sugieren que la patogenia de la enfermedad en cada articulación puede ser variable. Por ejemplo, la AR de la cadera y los SSF de la rodilla tienen transcriptomas diferentes y una metilación del ADN distinta que muestra diferencias en las vías

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 74.2** Metilación anómala del ADN en los sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF) en la artritis reumatoide (AR). Se determinó el patrón de metilación del ADN utilizando tecnología de microchips de ADN. (A) Análisis de componentes principales del patrón de metilación del ADN en la AR inicial (ARI), la AR de larga evolución (ARL), la artrosis y la artritis idiopática juvenil (AIJ). Se confirmaba el patrón distintivo que diferencia a la AR de la artrosis (AO). Además, los SSF de la ARI pueden distinguirse de los pacientes con una enfermedad de larga evolución. (B) Análisis de componentes principales del patrón de metilación del ADN en SSF de AR de cadera y rodilla. Obsérvese que cada articulación tiene su propio patrón de metilación distintivo. Se apreciaron variaciones en las vías de diferenciación celular, así como en las implicadas en la AR (p. ej., señalización de la interleucina [IL] 6). (Tomado de Ai R, Hammaker D, Boyle DL, Morgan R, Walsh AM, Fan S, Firestein GS, Wang W: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun*. 2016 Jun;7:11849.)

relacionadas con terapias dirigidas, como la IL-6 o las cinasas Janus (JAK) (v. fig. 74.2). La diferencia de los perfiles de expresión génica puede explicar por qué algunas articulaciones pueden responder a un agente concreto, mientras que otras obtienen menos beneficios.

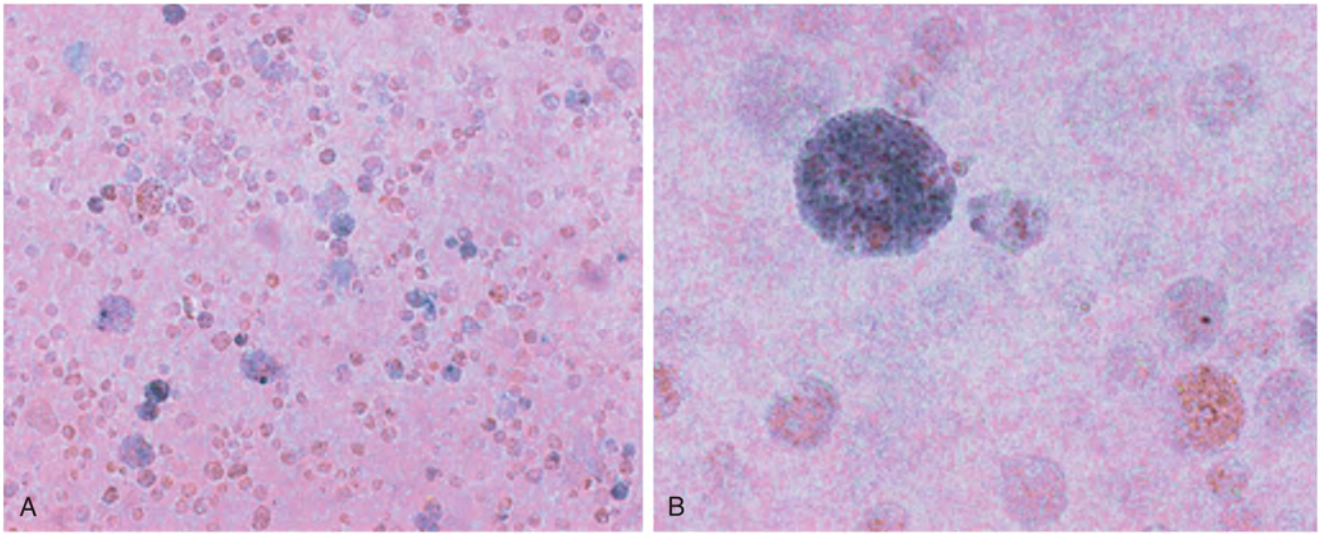
Las anomalías de la metilación del ADN ocurren también en células de inmunidad adaptativa en la AR. Por ejemplo, los linfocitos T indiferenciados en la sangre periférica están marcados diferencialmente en la AR y comparten algunos de los mismos marcadores observados en los SSF de la AR[22]. Se han identificado numerosos locus metilados diferencialmente en los linfocitos B de la sangre periférica en la AR, e incluyen genes relacionados con respuestas inmunitarias[23]. Algunos de los locus metilados diferencialmente en células mononucleares periféricas no fraccionadas están relacionados con la asociación entre el tabaquismo y la susceptibilidad a la AR[24]. Esta observación es particularmente relevante, ya que el tabaquismo puede modificar los patrones de metilación del ADN en la sangre periférica y contribuir a las diferencias en los marcadores epigenéticos en gemelos moncigóticos[25].

Los estudios de metilación de genoma amplio han logrado identificar numerosos genes candidatos. Por ejemplo, el gen *LBH* posee SNP asociados a múltiples enfermedades autoinmunitarias, como la AR. La metilación anormal en un potenciador *LBH* regula la expresión del *LBH* y altera los patrones de crecimiento de los SSF de la AR[26]. El gen *PTPN11,* que codifica la fosfatasa SHP-2, posee un locus anormalmente metilado en un intrón cercano a un lugar de unión del receptor glucocorticoide y aumenta el comportamiento invasor de estas células[27]. El bloqueo funcional de la SHP-2 disminuye la gravedad de la enfermedad en un modelo preclínico y demuestra cómo se puede traducir la trama epigenética del genoma amplio en terapias nuevas.

Hay menos datos epigenéticos disponibles sobre las marcas de histonas en la AR. Sin embargo, los estudios preliminares sugieren que las marcas de la histona asociadas a promotores y potenciadores génicos activos son notorias en los SSF de la AR y ayudan a definir un patrón de transcripción activa en esta enfermedad. Las histonas desacetilasas se expresan en los SSF de la AR y la histona desacetilasa HDAC1 está sobreexpresada[28]. El uso de ARN de interferencia pequeño para anular HDAC1 o HDAC2 aumenta la expresión del gen supresor tumoral p53 y la expresión inducida por el TNF de la metaloproteinasa de la matriz (MMP)-1[29]. Citocinas como el TNF pueden aumentar la expresión de HDAC1 en SSF cultivados. SIRT1 también presenta actividad HDAC y está sobreexpresado en los SSF y la sinovial de la AR. El bloqueo de SIRT1 en los SSF reduce la síntesis de IL-6 e IL-8. Los inhibidores de HDAC también son eficaces en varios modelos animales de artritis, como la artritis adyuvante en ratas y la artritis inducida por colágeno en ratones[30]. Estos datos indican que las marcas de histonas pueden desempeñar una función clave en la remodelación de la cromatina para incrementar la síntesis de mediadores inflamatorios en la AR.

Más recientemente se ha dibujado el panorama epigenómico de los SSF en la AR, incluyendo la metilación del genoma completo del ADN, las marcas de las histonas, la accesibilidad de la cromatina y la transcriptómica[31]. Gracias a herramientas informáticas novedosas, se han observado varios patrones de impronta epigenética y la mayoría de las marcas características en la AR implican a potenciadores y promotores activos. El análisis de la vía puso de relieve varios cambios previstos asociados a respuestas inmunitarias. También se descubrieron hallazgos inesperados, como un solapamiento entre la vía de la enfermedad de Huntington y las vías de la AR. La validación biológica demostró que, al menos un miembro de los genes de la enfermedad de Huntington, la proteína 1 de interacción con el Huntington, regula la reordenación citoesquelética de los SSF, su migración y la invasión. Es de prever que la explotación de estas series de datos integrales proporcione una nueva perspectiva sobre la patogenia, además de identificar dianas terapéuticas interesantes.

Varios miARN, como miARN-124a, están disminuidos en los SSF de la AR en comparación con las células de la artrosis. Este miARN particular puede suprimir el ciclo celular y los genes de las quimiocinas. El incremento de la concentración de miARN-124a en los sinoviocitos de la AR disminuye la producción de la quimiocina quimiotáctica de macrófagos (MCP)1[32]. La expresión forzada de



● **Fig. 74.3** Proteínas citrulinadas en los macrófagos alveolares de fumadores. La inmunotinción de macrófagos alveolares de lavado broncoalveolar en fumadores muestra proteínas citrulinadas *(color azul-marrón).* En no fumadores no se observa una tinción importante. (A) y (B) muestran imágenes con campo de poco y de gran aumento, respectivamente. (Tomado de Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR [shared epitope]-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 54:38-46, 2006.)

miARN-203 incrementa la metaloproteinasa y la expresión de IL-6 por los sinoviocitos[33]. El miARN-155 es especialmente interesante, ya que está sobreexpresado en las células sinoviales de la AR y en las células sanguíneas periféricas. La eliminación de este miARN reduce la expresión de MMP y citocinas en estas células. La deficiencia *in vivo* de miARN-155 tiene efectos mixtos en modelos animales, con una menor gravedad de la artritis inducida por colágeno, y no ejerce ningún efecto en el modelo por transferencia pasiva de suero K/BxN[34]. Las diferencias entre los dos modelos podrían provenir de distintos mecanismos de la enfermedad; el último es esencialmente un modelo de inmunidad innata, mientras que la inmunidad adaptativa desempeña una función sobresaliente en el primero. Otros miARN se expresan de forma diferencial en la AR, como miARN 16, 124a, 202, 134a, 23, 346 y 15a[35]. El miARN 34a en los pacientes con AR también puede contribuir al funcionamiento anormal de las células dendríticas el regular al receptor AXL de la tirosina cinasa[36].

Interacciones entre los genes y el ambiente

Varios factores ambientales contribuyen claramente a la mayor susceptibilidad a la AR y un metaanálisis reciente ha confirmado una asociación con una concentración baja de vitamina D[37,38]. El microquimerismo, incluido el microquimerismo masculino en las mujeres, también se ha asociado a mayor riesgo[39]. El tabaquismo es el factor de riesgo ambiental mejor definido. La razón de su influencia en el desarrollo de la sinovitis no está totalmente definida, pero podría implicar a la activación de la inmunidad innata y de la *PADI* en las vías respiratorias. El tabaquismo induce la expresión de PADI en las vías respiratorias y aumenta la citrulinación de las proteínas, lo que podría proporcionar un estímulo para la generación de ACPA de IgA o IgG locales en personas susceptibles (fig. 74.3)[40]. La respuesta de anticuerpos locales frente a antígenos modificados también está apoyada por la presencia de ACPA en el esputo de pacientes con AR, así como en individuos con riesgo alto para desarrollar AR[41]. Los ACPA asociados al tabaquismo reconocen a una amplia gama de proteínas modificadas sin que haya un antígeno predominante particular asociado al tabaquismo o a la propensión a desarrollar AR. Los estudios de tomografía computarizada de alta resolución demuestran asociaciones entre la formación de ACPA y el engrosamiento bronquial en las etapas pre-AR, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria local podría comenzar en este lugar de la mucosa[42]. Otros factores ambientales, como los anticonceptivos orales, parecen proporcionar una protección moderada contra la AR, tal vez como resultado de cambios en el medio hormonal[43]. En un estudio sueco a gran escala sobre AR se confirmó el pequeño efecto protector de los anticonceptivos orales, pero no se apreció una asociación entre la AR y la lactancia materna[44].

La interacción entre el HLA-DR y la exposición al tabaco es, tal vez, el mejor ejemplo de cómo los genes y el medioambiente interactúan para incrementar el riesgo. Aunque el tabaquismo y los SE solo aumentan modestamente la probabilidad de desarrollar AR, la combinación resulta sinérgica[45]. Una persona con antecedentes de tabaquismo y dos copias de SE tiene aumentado el cociente de posibilidades de desarrollar AR en 20-40 veces. El mecanismo de la interacción probablemente se relaciona con una mayor citrulinación de proteínas en fumadores y la capacidad de las moléculas del HLA-DR que contienen SE para presentar las proteínas citrulinadas. El grado de tabaquismo también es un factor predictivo, de manera que el mayor riesgo se observa fumando al menos 20 paquetes/año. El riesgo disminuye lentamente con el abandono del consumo de tabaco y tarda más de una década en acercarse al de los no fumadores[46]. El consumo de alcohol puede disminuir este riesgo y la exposición a otros irritantes inhalados, como el polvo de sílice, lo incrementa, lo que demuestra la complejidad del comportamiento del entorno y humano sobre la comprensión de la susceptibilidad a la enfermedad. La dieta también es un riesgo posible, y la obesidad puede contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad a través de la producción de adipocinas (para un análisis detallado de la nutrición y el riesgo de AR, v. cap. 68)[47].

Sexo

La AR es una de las numerosas enfermedades autoinmunitarias crónicas que predominan en las mujeres. La proporción de pacientes de sexo femenino frente al masculino es de 2:1-3:1, no tan alta como en la tiroiditis de Hashimoto (25:1-50:1) o el LES (9:1). El efecto del sexo se observa a menudo en algunos modelos animales de autoinmunidad, como en el NZB/NZW del LES, en el que los ratones hembra tienen una enfermedad más grave. Los estrógenos son una explicación obvia y algunos datos apoyan el concepto de que estas hormonas modulan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la función inmunitaria[48]. Por ejemplo, los linfocitos B productores de autoanticuerpos expuestos al estradiol son más resistentes a la apoptosis, lo que sugiere que los clones de linfocitos B autorreactivos pueden escapar a la tolerancia. Los receptores de estrógenos se expresan en los SSF y aumentan la producción de metaloproteinasas. El estrógeno puede aumentar la síntesis de TNF en las líneas celulares de los macrófagos. La artritis espontánea ocurre en ratones con una mutación específica en el gen *ZAP70,* que regula las respuestas de los linfocitos T. La administración exógena de estrógenos mejora la enfermedad en este modelo, lo que sugiere que las interacciones entre las hormonas sexuales y la enfermedad son complejas[49]. La nuliparidad también se ha señalado como un factor de riesgo en los primeros estudios, pero informes más recientes no apoyan esta afirmación. Por tanto, los mecanismos específicos responsables del predominio femenino en la AR no se conocen por completo.

El embarazo se asocia a menudo a remisión de la enfermedad en el último trimestre. Más del 75% de las pacientes embarazadas con AR mejoran en el primer o el segundo trimestre, pero el 90% de estas mujeres experimentan un brote de la enfermedad asociado a un aumento de la concentración del factor reumatoide (FR) semanas o meses después del parto. El mecanismo de protección no está definido, pero puede deberse a la expresión de citocinas supresoras, como la IL-10, durante el embarazo, a la producción de α-fetoproteína o a alteraciones en la inmunidad celular. Un hallazgo intrigante es que las concentraciones de ADN fetal en la sangre periférica materna se correlacionan con la propensión a la mejoría de los síntomas en mujeres embarazadas con AR. Se desconoce si el propio ADN es un factor contribuyente o si es un marcador del incremento de las fugas de células fetales hacia la circulación materna[50]. Es posible que ocurran respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos HLA paternos y que den lugar a la liberación de aloanticuerpos en la circulación materna. La disparidad materno-fetal en los fenotipos HLA clase II puede correlacionarse con la remisión inducida por el embarazo. Más del 75% de las mujeres embarazadas con disparidad materno-fetal de haplotipos HLA-DRB1, DQA y DQB experimentan una mejoría importante, mientras que la disparidad solo se observa en una cuarta parte de las mujeres cuyo embarazo se caracteriza por artritis activa continua[51]. Por tanto, la supresión de las respuestas inmunitarias maternas a los haplotipos HLA paternos podría ser protectora. Esta cuestión sigue pendiente, ya que otro estudio no pudo encontrar ninguna correlación entre la disparidad de HLA y la mejora clínica durante el embarazo[52].

Autoinmunidad e inmunidad innata

PUNTOS CLAVE

- Las pruebas de autoinmunidad pueden estar presentes en la AR muchos años antes de la aparición de la artritis clínica.
- Anticuerpos como ACPA y FR se asocian con frecuencia a la AR.
- Los autoanticuerpos en la AR pueden reconocer antígenos articulares, como el colágeno tipo II, o antígenos sistémicos, como la glucosa fosfato isomerasa u otros péptidos modificados, a través de la carbamilación.
- Estos autoanticuerpos contribuyen posiblemente a la inflamación sinovial a través de varios mecanismos, como la activación local del complemento.
- El estrés inflamatorio repetido, especialmente a través de receptores que reconocen moléculas comunes producidas por patógenos en un individuo genéticamente susceptible, puede contribuir a la alteración de los péptidos mediante la citrulinación, la degradación de la tolerancia y la consiguiente autoinmunidad.

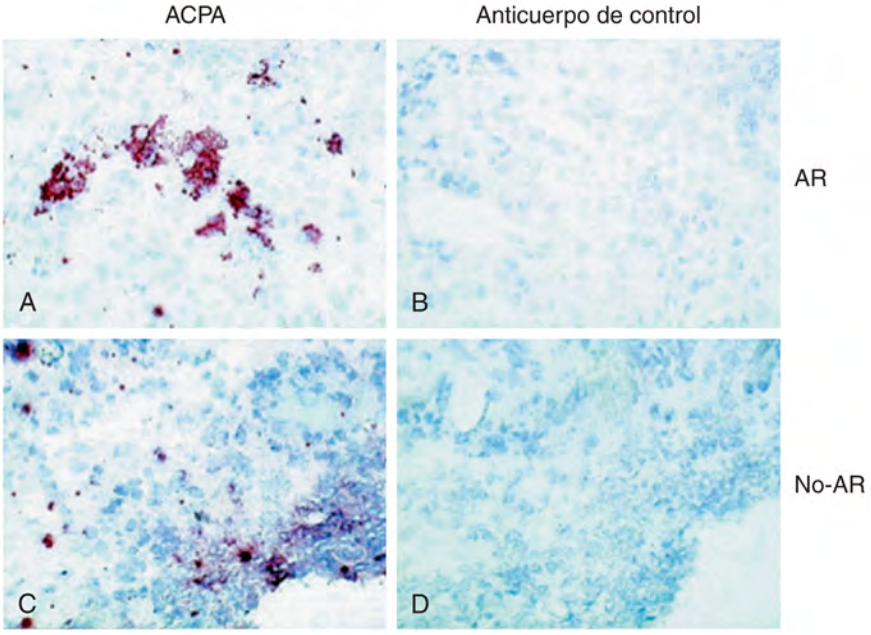
La idea de que las respuestas inmunitarias aberrantes se dirigen hacia los autoantígenos en la AR se reconoció con el descubrimiento del FR en la sangre de los pacientes con la enfermedad. Inicialmente descrito por Waaler y más tarde por Rose, no fue hasta mediados de la década de 1950 cuando investigadores establecieron firmemente que el FR es un autoanticuerpo. Los ACPA han sustituido en gran medida al FR como los anticuerpos más sensibles y específicos asociados a la AR. Reflejan la desregulación inmunitaria subyacente en la AR y, además de ser un biomarcador de la enfermedad, también pueden desempeñar una función importante en la patogenia de la inflamación articular y, tal vez incluso, de lugares de la mucosa. Aunque los ACPA son los que han generado el mayor interés en los últimos años, la presencia de combinaciones de clases de anticuerpos, como ACPA y otros específicos, puede aumentar la especificidad para la AR y ayudar a identificar a las poblaciones de riesgo muy alto para el desarrollo de sinovitis[53].

Anticuerpos antiproteína citrulinada

Una de las observaciones más llamativas relacionadas con los autoanticuerpos es que las Ig que se unen a las proteínas citrulinadas son sintetizadas por los pacientes con AR y tienen implicaciones importantes en el pronóstico. El descubrimiento se originó en la década de 1970 con informes de detección de anticuerpos dirigidos contra la queratina en el suero reumatoide y de que el antígeno diana primario era la proteína agregante de filamentos, la filagrina. Estos anticuerpos se unen realmente a epítopos sobre la filagrina que contienen citrulina, que procede de la modificación postraduccional de arginina por PADI. Los seres humanos tienen cuatro isoformas de PADI. PADI2 y PADI4 son especialmente abundantes en la membrana sinovial[54] y, como se ha señalado anteriormente, SNP determinados se asocian a la AR. La función de PADI en las respuestas inmunitarias normales se desconoce, pero la citrulinación de algunas quimiocinas puede disminuir sus propiedades quimiotácticas, y la modificación de las histonas puede regular la expresión génica en las células sometidas a tensiones.

La inducción de la expresión de *PADI* y la citrulinación de péptidos no son específicas de la AR y pueden ocurrir en muchos escenarios tipo inflamatorio[55]. No solamente existen otras artropatías inflamatorias marcadas por proteínas citrulinadas (PC), sino que otros órganos, como los pulmones en los fumadores, también tienen una actividad *PADI* importante. La presencia de PC en los pulmones de los fumadores o en otros sitios de la mucosa puede proporcionar la exposición al antígeno que puede contribuir a la producción de anticuerpos anti-PC y comenzar el largo camino hacia el desarrollo de la AR. Las PC también están presentes en la mayoría de los modelos animales de artritis. La inmunohistoquímica demuestra PC en las células infiltrantes del tejido sinovial de la AR (fig. 74.4), así como en depósitos extracelulares que a menudo se colocalizan con varias isoformas de *PADI,* especialmente *PADI2* y *PADI4.* Además, los ACPA los produce la membrana sinovial reumatoide, especialmente en tejidos con agregados linfoides.

La NETosis, o muerte celular acompañada de liberación de material nuclear al espacio extracelular, también puede liberar péptidos citrulinados, y pueden presentarse a los linfocitos T numerosas proteínas modificadas. La modificación proteínica puede ocurrir por la liberación de PAD hacia el microambiente durante la liberación de ADN[56]. Este proceso puede ocurrir en las articulaciones, pero quizá con mayor relevancia para el inicio de la enfermedad; también sucede en las vías respiratorias, donde los ACPA se asocian a trampas extracelulares de neutrófilos del esputo. Sorprendentemente este fenómeno ocurre también en familiares de primer grado de pacientes con AR[57,58]. Se ha confirmado un componente genético en algunos estudios, lo que demuestra que el polimorfismo *PTPN22* asociado a la AR interfiere en la interacción entre la fosfatasa y el PAD4[59]. Al romper este mecanismo regulador, el PAD4 puede citrulinar más tarde a péptidos intracelulares, además de potenciar la NETosis. Asimismo, las bacterias presentes en las infecciones periodontales pueden producir toxinas que activan la citrulinación en los neutrófilos y liberan péptidos modificados (v. anteriormente). Los procesos en la mucosa pueden ayudar a explicar la producción de ACPA IgA y de plasmablastos productores de IgA en la pre-AR y la AR inicial, así como una especificidad fina de los ACPA que se asocia a patógenos concretos, como *Prevotella intermedia* y la asociación con el tabaquismo[60-62].



● **Fig. 74.4** Proteínas citrulinadas en la sinovial inflamada. (A y C) Tanto la membrana sinovial de la artritis reumatoide (AR) como la de la no-AR contienen proteínas citrulinadas, detectadas con anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) (*rojo-marrón* en la sinovial). (B y D) El control es un anticuerpo irrelevante. Aunque las proteínas citrulinadas no son específicas, la producción de ACPA es más específica de AR. (Tomado de Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, et al: The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 50:3485, 2004.)

Las proteínas específicas que se modifican son sumamente variables, pero entre ellas se encuentran muchos constituyentes normales, como fibrinógeno, vimentina y fibronectina, así como xenoproteínas, como péptidos procedentes del VEB[63]. Por tanto, el patrón de citrulinación de proteínas o la especificidad de anticuerpos frente a proteínas particulares no tienen un valor predictivo para el desarrollo de AR o sobre el aumento de su gravedad. Un subconjunto interesante involucra a anticuerpos que reconocen la vimentina citrulinada mutante (MCV). Estos antígenos tienen dos modificaciones que los hacen más inmunógenos: en primer lugar, hay cambios de aminoácidos en la secuencia primaria, como glicina a arginina; en segundo lugar, no sufren citrulinación ni el nuevo aminoácido ni otra arginina de la proteína[64]. El mecanismo de los cambios de aminoácidos no se ha definido, pero podría deberse al estrés oxidativo que causa mutaciones en los genes que codifican la proteína. Estos anticuerpos anti-MCV podrían ser más específicos de AR en la enfermedad establecida y ser factores más predictivos de progresión radiológica que otras pruebas de ACPA[65]. Las histonas también son citrulinadas por los PAD, que pueden alterar la accesibilidad de la cromatina y la expresión génica y añadir un componente regulador génico significativo a la citrulinación como una respuesta al estrés[66].

Los ACPA están presentes en el suero del 80-90% de los pacientes con AR con enfermedad establecida en quienes se utilizan análisis convencionales. También son más específicos que el FR para la AR, con una especificidad que se aproxima al 90%. Sin embargo, cuando se utilizan las matrices diseñadas de forma personalizada, hasta el 10% de los pacientes negativos para ACPA tienen otros ACPA específicos[67]. Quizá lo más interesante sea que los ACPA, al igual que el FR, pueden aparecer mucho antes del inicio de la artritis clínica y podrían ser un marcador de hiperreactividad inmunitaria de inflamación subclínica que da lugar a la citrulinación de proteínas en varios tejidos (fig. 74.5)[68]. Cuantos más péptidos sean reconocidos por el repertorio de ACPA, como vimentina, enolasa o varios fragmentos de fibronectina, mayor será la probabilidad de que la AR se desarrolle en una persona con artralgias[69]. La elevación de las citocinas séricas también se asocia a una transición inminente desde la pre-AR hasta la artritis clínica[70].

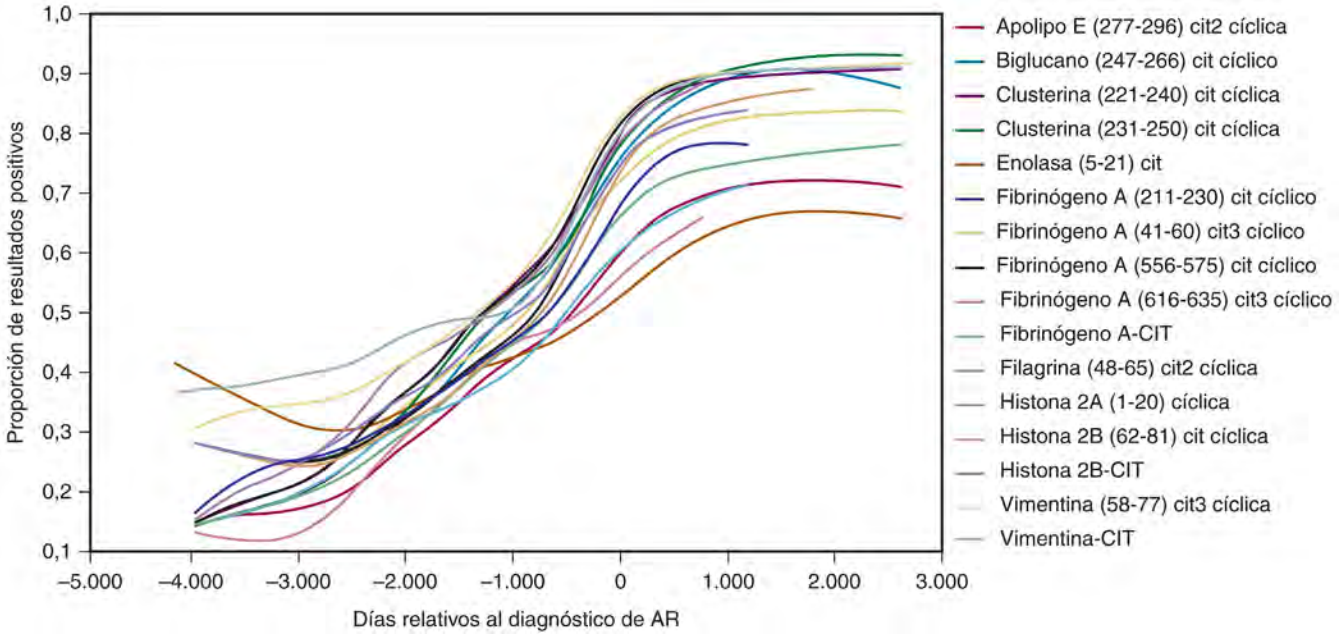
La secuenciación monocelular de linfocitos B y de plasmablastos circulantes sugiere que las células productoras de ACPA sufren una maduración de anticuerpos impulsada por antígenos[71]. Los genes de la línea germinal utilizados por estas células muestran oligoclonalidad y son compatibles con la expansión de especificidades individuales debidas a la exposición a antígenos, como fibrinógeno, α-enolasa e histona H2B (fig. 74.6). Las mutaciones inducidas durante la maduración también pueden contribuir al potencial patogénico de los ACPA a través de la producción de lugares nuevos para la N-glucosilación[72]. El incremento de la glucosilación puede alterar la afinidad por los péptidos citrulinados y aumentar la capacidad de los ACPA para activar los osteoclastos[73]. Este proceso está regulado, al menos en parte, por el eje IL-23-Th17, que más tarde puede inducir a enzimas de glucosilación en células productoras de anticuerpos[74].

Se ha confirmado una contribución genética a la producción de ACPA en la población de nativos americanos, donde los ACPA están presentes en casi el 20% de los familiares de primer grado no afectados y en más del 10% de los familiares más lejanos[75]. Los ACPA también son sintetizados por linfocitos B del tejido sinovial y pueden detectarse en el líquido sinovial. Sin embargo, el hecho de que los ACPA, al igual que el FR, puedan detectarse años antes del inicio de la artritis y encontrarse en algunos familiares sanos de pacientes con AR indica que los anticuerpos, por sí solos, no pueden explicar el inicio de la enfermedad.

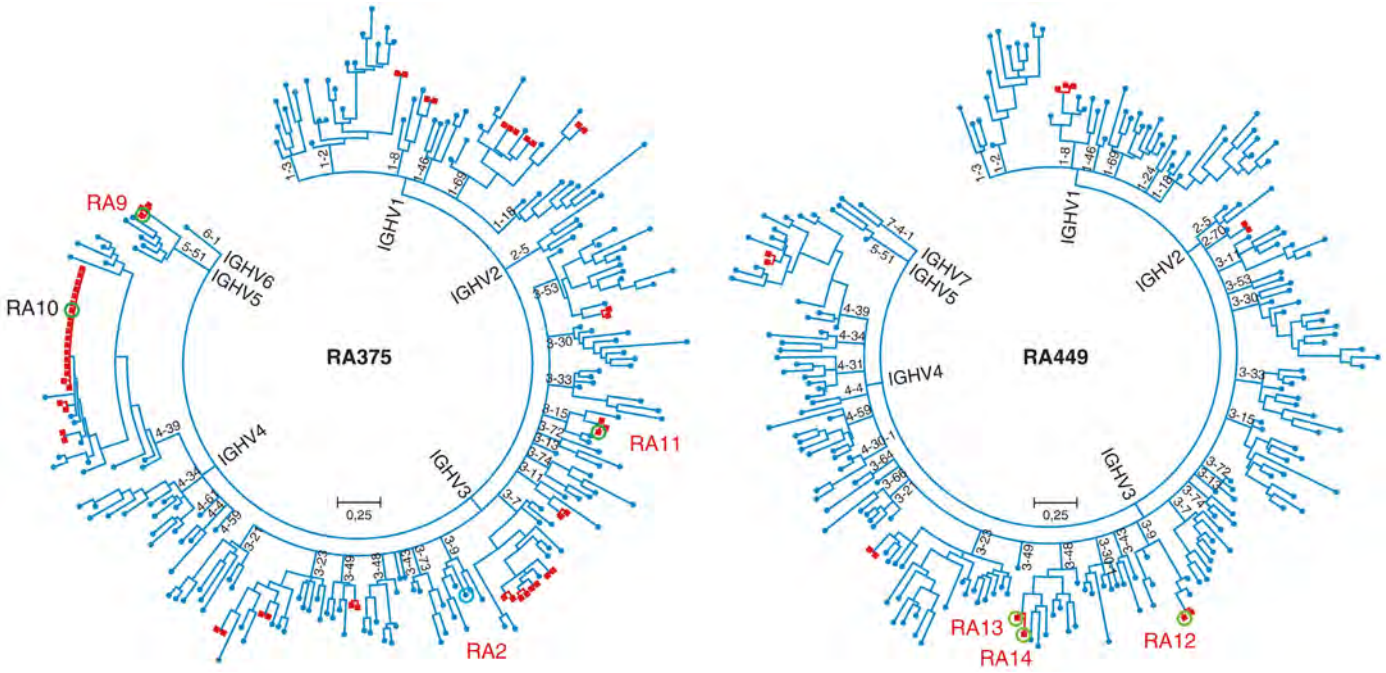
Los ACPA predicen una enfermedad más agresiva marcada por destrucción ósea y del cartílago. De hecho, algunos datos sugieren que las relaciones del HLA-DR en la AR se deben en realidad a una asociación entre los SE y la síntesis de ACPA. Esta asociación se amplía a la aterosclerosis acelerada en la AR, donde la positividad de ACPA es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica. En los pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada temprana, los ACPA también son factores predictivos de evolución a AR[76].

A pesar de estas salvedades, los ACPA resultan posiblemente patógenos. Por ejemplo, pueden activar las vías del complemento clásica y alternativa[77]. Los anticuerpos tienen un efecto mínimo cuando se inyectan directamente en ratones y aumentan la posibilidad de artritis por anticuerpos anticolágeno tipo II en el modelo de artritis inducida por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 74.5** Síntesis de anticuerpos antiproteínas citrulinadas en la artritis reumatoide (AR). Los anticuerpos antiproteína citrulinada se detectan en el torrente sanguíneo mucho antes del inicio de la artritis clínica en muchos pacientes. Se detectan múltiples especificidades y todas aumentan esencialmente a la misma velocidad. Las concentraciones alcanzan el máximo poco después de la aparición de los síntomas. *Cíclico,* el péptido es más cíclico que lineal; *CIT,* proteína completamente citrulinada *in vitro; cit,* una arginina citrulinada; *cit2,* dos argininas citrulinadas; *cit3,* tres argininas citrulinadas. (Tomado de Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 7:e35296, 2012.)



● **Fig. 74.6** La oligoclonalidad de los linfocitos B en la artritis reumatoide (AR) sugiere una maduración impulsada por antígenos. *(A y B) Se muestra el repertorio de linfocitos B representativos, en *rojo* se indican los clones que comparten genes de la línea germinal. El uso del gen sugiere oligoclonalidad y concuerda con la expansión de especificidades individuales debidas a la exposición antigénica. (Tomado de Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, et al: Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Mar;75:578-85, 2016.)

colágeno[78]. Los ratones inmunizados con fibronectina citrulinada, pero no con fibronectina original, pueden desarrollar artritis inflamatoria[79]. Por tanto, la autorreactividad y los autoanticuerpos no son simplemente marcadores de enfermedad, sino que pueden participar en el proceso de la enfermedad. La citrulinación también puede incrementar las respuestas de los linfocitos T a antígenos artritógenos. Por ejemplo, la citrulinación de la albúmina conduce a la formación de anticuerpos que también reaccionan de forma cruzada con la proteína no modificada. El colágeno tipo II y la vimentina citrulinados son más inmunógenos que la proteína original, lo que probablemente se debe a una mayor afinidad en la hendidura de unión de las proteínas HLA-DR que contienen SE[80]. Los ACPA también pueden unirse y potenciar la actividad de los precursores de osteoclastos, lo que sugiere que pueden contribuir directamente al aumento del daño óseo en pacientes ACPA^{+}[81].

Anticuerpos contra otras proteínas modificadas

Los ACPA son los anticuerpos dirigidos contra antígenos modificados en la AR mejor descritos. Sin embargo, otros sistemas de anticuerpos también están presentes y podrían definir subconjuntos adicionales de la enfermedad. Por ejemplo, algunos pacientes tienen anticuerpos que reconocen proteínas carbamiladas. En este caso, la lisina se convierte en homocitrulina a través de una reacción no enzimática con ácido isociánico y crea neoepítopos de la misma manera que la conversión de arginina en citrulina. Tanto los ACPA como los anticuerpos antiproteína carbamilada (ACarP) están presentes en un subgrupo de pacientes con AR. Es más interesante todavía que hasta el 30% de los pacientes con ACPA^{-} tienen ACarP, incluidos los anticuerpos IgG e IgA[82].

Al igual que los ACPA, los anticuerpos contra proteínas modificadas, como el fibrinógeno carbamilado, pueden existir antes del inicio de la enfermedad clínica en casi el 40% de los pacientes con AR, y la carbamilación de la vimentina puede inducirse por la exposición al humo del tabaco en modelos preclínicos[83,84]. Los anticuerpos también se asocian a una enfermedad más grave y a mayor afectación articular[85]. Pueden participar en la respuesta inflamatoria, y los ratones inmunizados con péptidos carbamilados pueden desarrollar artritis erosiva. Al igual que los ACPA, los anticuerpos no causan sinovitis por sí solos. Sin embargo, los linfocitos de animales inmunizados pueden transferir la enfermedad a ratones sin exposición previa[86].

Recientemente se ha descrito un sistema de anticuerpos adicional dirigido contra compuestos de malondialdehído-acetaldehído (MAA)[87]. Los péptidos modificados están presentes en el tejido sinovial de la AR y se localizan junto a linfocitos B y proteínas citrulinadas. En el suero también hay títulos altos de anticuerpos anti-MAA. Los títulos de anti-MAA son más altos en la articulación que en la sangre, lo que sugiere una producción local[88].

Factor reumatoide

Su identificación y descripción como un autoanticuerpo que se une a la porción Fc de la IgG fue la primera prueba directa de que la autoinmunidad podría desempeñar una función en la AR. Su utilidad como prueba diagnóstica para la AR la han suplantado en gran medida los ACPA. Los pacientes seropositivos para FR tienen una enfermedad y complicaciones clínicas más graves que los seronegativos, con un aumento de las complicaciones cardiovasculares, aunque este resultado podría deberse a la asociación del FR con los ACPA[89]. El FR también puede activar al complemento del líquido sinovial por la vía clásica. Se sintetizan grandes cantidades de FR IgG y de complejos que contienen FR desde el tejido sinovial reumatoide y se detectan en el cartílago. Los tratamientos dirigidos contra los linfocitos B, como el rituximab, pueden agotar los linfocitos B periféricos y disminuir modestamente las concentraciones de FR. Este efecto no se correlaciona de forma exacta con las respuestas clínicas, y la síntesis de FR en la membrana sinovial no se modifica de forma importante por el agotamiento de los linfocitos B. Sin embargo, las concentraciones de FR a menudo disminuyen en los pacientes que responden, y aumentan de nuevo coincidiendo con las recaídas clínicas.

Cerca del 75% de los pacientes con AR tienen valores de FR IgM detectables en su suero. Al igual que sucede con los ACPA, los familiares de primer grado de los pacientes seropositivos con AR suelen ser seropositivos, lo que sugiere una contribución genética. Aunque los FR IgG e IgM son los más abundantes en la AR, también se han detectado FR IgA e IgE. El FR IgE posiblemente puede formar complejos con IgG en el tejido sinovial que podrían luego dar lugar a la desgranulación de mastocitos sinoviales a través de la activación de receptores Fc en la membrana sinovial.

Los FR producidos en personas con AR son diferentes de los producidos por personas sanas o en pacientes con paraproteínas. La avidez del FR por la porción Fc de la IgG es mucho mayor en la AR que en la macroglobulinemia de Waldenström o en las crioglobulinemias. Muchos FR expresados por linfocitos B anómalos (como en la macroglobulinemia de Waldenström) y normales en las amígdalas humanas provienen de la línea germinal. Por el contrario, los FR de la AR proceden de mutaciones somáticas y de redistribución de los genes de la línea germinal. La síntesis de FR puede ser bastante elevada en la membrana sinovial reumatoide; el FR IgM constituye aproximadamente el 7% de la IgM total y el 3% de la IgG total producida por cultivos de células sinoviales.

Los FR de la AR usan principalmente el gen de IgG variable pesada 3 *(IGHV3)* y varios genes variables ligeros (VL), mientras que los anticuerpos naturales con actividad de FR utilizan los genes *IGHV1* o *IGHV4* e *IGKV3*[90]. El repertorio de cadenas ligeras κ expresado en las células productoras de FR aisladas de un paciente con AR fue enriquecido con dos genes Vκ específicos, pero contenía numerosas mutaciones somáticas y nucleótidos no codificados por la línea germinal[91]. Por tanto, la selección y síntesis de estos FR, al igual que los ACPA, probablemente se debe al impulso antigénico, en lugar de proceder directamente de la línea germinal. La estructura cristalina de un FR IgM unido a IgG mostraba un residuo de contacto clave del FR con la porción Fc de la IgG que contenía una mutación somática, lo que apoya la hipótesis de que las mutaciones están relacionadas con la maduración por afinidad.

Autoinmunidad frente a antígenos específicos del cartílago

El cuadro emergente de la autoinmunidad en la AR implica patrones de respuestas autodirigidas frente a una variedad de antígenos articulares y no articulares que pueden variar de un individuo a otro y durante las diferentes etapas de la enfermedad.

Colágeno tipo II. La inmunización con este puede causar artritis en roedores y la enfermedad puede ser transferida de forma pasiva por suero que contiene anticuerpos anticolágeno o mediante transferencia de linfocitos de animales afectados. Los linfocitos T son necesarios para el inicio de la artritis inducida por colágeno, y un epítopo inmunógeno y artritógeno principal sobre el colágeno tipo II se encuentra en un área restringida de las cadenas de colágeno tipo II. La enfermedad la causan anticuerpos anticolágeno, que se localizan en la articulación y activan el complemento.

La generación de anticuerpos frente al colágeno tipo II probablemente no inicia la AR, pero puede amplificar la respuesta inflamatoria (tabla 74.3). La inmunorreactividad al colágeno suele comenzar con anticuerpos que se unen al colágeno tipo II citrulinado, con ampliación de un epítopo que incluye la proteína no modificada o desnaturalizada. Es interesante que las respuestas de los linfocitos T al colágeno tipo II, especialmente un epítopo dominante en el aminoácido 263-270, son mucho mayores si la proteína está glucosilada o citrulinada[92]. El suero de los pacientes con AR contiene concentraciones de anticuerpos frente al colágeno tipo II bovino desnaturalizado significativamente más altas que las encontradas en el grupo de control sérico[93]. Los anticuerpos anticolágeno purificados de los sueros de los pacientes con AR pueden activar el complemento, y se sintetiza C5a cuando se unen al cartílago. Además, los linfocitos B aislados del tejido sinovial secretan activamente anticuerpos anticolágeno tipo II en casi todos los pacientes con AR seropositiva, mientras que las células articulares de los pacientes que no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 74.3 Ejemplos de autoantígenos en la artritis reumatoide

Antígenos del cartílago
Colágeno tipo II
gp39
Proteína de unión al cartílago
Proteoglucanos
Agrecano
Glucosa-6-fosfato isomerasa
HLA-DR (QKRAA)
BiP hnRNP-A2
Inmunoglobulina G
Proteína de unión a cadenas pesadas
Proteínas carbamiladas
Proteínas citrulinadas
Proteínas del choque térmico

BiP, proteína de unión a inmunoglobulina; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *hnRNP,* ribonucleoproteína nuclear heterogénea.

sufren AR no secretan estos anticuerpos. Los linfocitos T del líquido sinovial también reconocen y responden al colágeno tipo II, y el 3-5% de los clones de linfocitos T procedentes del líquido sinovial de la AR presentan autorreactividad frente a la proteína.

Curiosamente, la presencia de anticuerpos contra el colágeno tipo II puede tener relevancia pronóstica en la AR. Una cohorte sueca de pacientes con AR se estratificó basándose en la presencia de estos anticuerpos[94]. Los valores altos se asociaban a una elevación de los reactantes de fase aguda y a una enfermedad de mayor gravedad, especialmente en pacientes con una enfermedad de inicio agudo. Cuando se realizó el seguimiento de los pacientes durante 5 años, la presencia de anticuerpos contra el colágeno tipo II se asociaba a menor actividad de la enfermedad y a desenlace favorable en dicho estudio.

gp39 y otros antígenos específicos del cartílago. Otros componentes diferentes del cartílago, además del colágeno tipo II, también provocan respuestas inmunitarias en la AR. Entre los más interesantes está la glucoproteína gp39 del cartílago. Varios péptidos de gp39 pueden unirse a la molécula HLA-DR*0401 y estimular la proliferación de linfocitos T en pacientes con AR. Los ratones BALB/c, que son a menudo resistentes a la artritis experimental, desarrollan artritis inflamatoria poliarticular después de la inmunización con gp39. Aunque los anticuerpos anti-gp39 se detectan solamente en un pequeño porcentaje de los pacientes, son relativamente específicos de la AR cuando están presentes[95]. Otros componentes del cartílago, como los proteoglucanos, el agrecano, la proteína de unión del cartílago y otros tipos de colágeno, también pueden desencadenar respuestas de autoanticuerpos en la AR. El análisis proteómico del suero en la AR con matrices peptídicas para detectar múltiples autoanticuerpos también identifica anticuerpos anti-gp39 en pacientes con AR inicial, lo que puede estar asociado a una enfermedad menos agresiva[96].

Autoinmunidad frente a antígenos no articulares

Las respuestas autoinmunitarias en la AR también pueden involucrar a antígenos que se expresan ampliamente fuera de la articulación[97]. Estos sistemas antígeno-anticuerpo abarcan un patrón de respuestas autoinmunitarias que conducen posiblemente a la inflamación sinovial.

Glucosa-6-fosfato isomerasa. La artritis inflamatoria espontánea se desarrolla en ratones K/BxN como resultado de la inmunidad específica frente al antígeno contra un antígeno no articular aparentemente irrelevante[98]. Los autoanticuerpos frente a la enzima ubicua glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI) causan la enfermedad y también se desarrolla una sinovitis transitoria en ratones sanos a los que se inyecta suero de ratones K/BxN afectados o anticuerpos anti-GPI. Los ratones inmunizados con GPI también desarrollan anticuerpos y posteriormente artritis inflamatoria. El modelo con artritis pasiva necesita la vía alternativa del complemento, receptores Fc (especialmente FcRγIII) y mastocitos, pero no linfocitos T o B. La IL-1 es más importante que el TNF en este modelo, y los ratones con la IL-1 anulada están casi completamente protegidos contra la enfermedad. En concreto, este efecto se puede superar mediante la administración de un ligando del receptor tipo Toll (TLR), como LPS, que comparte una vía de señalización posterior con la IL-1. También se necesitan otras citocinas, como la IL-6, y vías de señalización, como la p38 MAPK cinasa, y cinasas más proximales, como MKK3 y MKK6, para la expresión completa de la enfermedad.

Estudios inmunohistoquímicos muestran que la proteína diana, GPI, se adhiere a la superficie del cartílago, lo que permite la fijación de anticuerpos locales y del complemento. El inicio de la inflamación sinovial puede suponer la activación de mastocitos que aumentan la permeabilidad vascular y proporcionan el acceso a la sinovial y al cartílago, aunque un descenso más selectivo de mastocitos en este modelo sugiere un componente independiente de estos[99,100]. La fase inicial que involucra a los mastocitos y a la permeabilidad vascular se potencia mediante la fijación del complemento mediada por anticuerpos cuando las proteínas séricas tienen acceso al cartílago revestido de GPI.

La presentación de GPI en la superficie del cartílago sugiere que la patogenia puede ser similar a la de los modelos de artritis causados por antígenos «específicos de la articulación». Los anticuerpos anti-GPI se detectan en un porcentaje relativamente pequeño de pacientes con AR y no son específicos de la enfermedad. Sin embargo, junto con otros sistemas de anticuerpos, podrían contribuir a la fijación local del complemento al unirse a la GPI dispuesta sobre el cartílago.

Ribonucleoproteína A2 nuclear heterogénea y proteína de unión a cadenas pesadas (hnRNP-A2). Se han descrito en la AR otros autoantígenos que se expresan en la membrana sinovial, aunque también se producen en muchos otros lugares. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra la hnRNP-A2, a veces llamada *RA33,* se producen en aproximadamente un tercio de los pacientes con AR, así como en otros con otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Los anticuerpos anti-RA33 también se producen en el modelo de ratón con AR con TNF transgénico, lo que sugiere que las citocinas proinflamatorias pueden provocar, de forma independiente, una rotura de la tolerancia a esta proteína en particular[101]. Es interesante que los pacientes con $RA33^+$ con AR temprana (síntomas durante menos de 3 meses) tienden a presentar una enfermedad menos destructiva[102]. Aunque no son especialmente sensibles o específicos de AR cuando se usan aisladamente, se puede utilizar un algoritmo que incluya anti-RNP-A2, FR y ACPA para predecir qué pacientes con sinovitis temprana progresarán a AR erosiva[103].

También se han observado autoanticuerpos que se unen a la proteína de estrés de unión a la cadena pesada de la Ig (BiP). Alrededor del 60% de los pacientes con AR tienen anticuerpos anti-BiP, y la especificidad publicada es mayor del 90%. Además de las respuestas humorales, los linfocitos T de la AR pueden proliferar en respuesta a esta proteína.

Proteínas del choque térmico (HSP). La inmunidad contra estas contribuye directamente a la sinovitis y a la destrucción articular en algunos modelos preclínicos, como la artritis adyuvante en ratas en las que los linfocitos T reconocen un epítopo de HSP65 micobacteriano (aminoácidos de 180 a 188). Algunas de estas células experimentan reacciones cruzadas con epítopos de proteoglucanos del cartílago, lo que explica tal vez el objetivo articular.

Algunos pacientes con AR tienen concentraciones elevadas de anticuerpos contra HSP micobacterianas, especialmente en el líquido

sinovial. La mayoría de los clones de linfocitos T aislados del líquido sinovial de la AR con especificidad frente a los componentes micobacterianos expresan el γδ-TCR (v. cap. 12) y no muestran antígenos de superficie CD4 o CD8. Los linfocitos T de líquido sinovial recién aislados de pacientes con AR proliferan rápidamente en respuesta a la HSP recombinante de 65 kDa, mientras que no aumenta la respuesta a otros antígenos de memoria, como el toxoide tetánico. Las células mononucleares de líquido sinovial activadas por las HSP micobacterianas de 60 kDa inhiben la producción de proteoglucanos por explantes de cartílago humano.

Inmunidad innata: receptores tipo Toll e inflamasoma en la articulación

Microorganismos infecciosos pueden contribuir al inicio o la perpetuación de la AR a través de varios mecanismos. Algunos microorganismos artrotrópicos pueden infectar la membrana sinovial y causar una respuesta inflamatoria local. Cada vez somos más conscientes de que el sistema inmunitario innato también puede afectar directamente al inicio y a la evolución de la sinovitis. Los receptores de patrones moleculares asociados a patógenos, especialmente los TLR, son expresados por células centinelas en el huésped, que proporcionan una primera línea de defensa (v. cap. 17). Estos receptores reconocen estructuras conservadas en las bacterias y otros microorganismos infecciosos y permiten la liberación rápida de mediadores inflamatorios, la activación de las células presentadoras de antígenos y la mejoría de las respuestas inmunitarias adaptativas.

El papel de la inmunidad innata en la AR llevó a la noción de que la unión repetida a TLR en la membrana sinovial podría ayudar al inicio o a la exacerbación de la enfermedad. Esta hipótesis podría explicar el motivo por el que ha sido difícil identificar patógenos específicos en la articulación y pueden participar principalmente por un aumento de la permeabilidad vascular y la entrada de anticuerpos patógenos (p. ej., ACPA). Varios modelos animales de la enfermedad necesitan ligandos de TLR para su inicio, como el TLR9 en la artritis adyuvante. El TLR2 es necesario en la artritis por pared celular estreptocócica, y la fase crónica dependiente de los linfocitos T en ese modelo necesita TLR4. Los ratones que carecen de TLR4 tienen significativamente menos daño articular inducido por sobreexpresión de IL-1, a pesar de que la inflamación sinovial sigue siendo notable[104]. Estos datos sugieren que los ligandos endógenos de TLR desempeñan un papel clave en la regulación de la matriz, independientemente de las respuestas inflamatorias. La estimulación del TLR2 altera también la actividad en los macrófagos M2, que normalmente producen una variedad de factores antiinflamatorios que pueden suprimir la inflamación sinovial[105].

Como se describe con detalle en el capítulo 99, el inflamasoma regula también a la inmunidad innata y supone el reconocimiento de «señales de peligro» y productos de microorganismos patógenos, como dipéptidos muramilo y ácido úrico. Un componente central es la criopirina, también llamada *NALP3,* que está unida a la caspasa 1 (IL-1 convertasa) por las proteínas adaptadoras. Cuando el inflamasoma está activado, la caspasa 1 se activa y se procesa y libera IL-1. Las mutaciones en esta vía, especialmente en la criopirina, se han asociado a trastornos autoinflamatorios, como el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad autoinflamatoria familiar inducida por frío. La criopirina es abundante en la membrana sinovial de la AR y se expresa constitutivamente por SSF y macrófagos. Otros componentes inflamasómicos y genes relacionados están muy expresados en las células sanguíneas periféricas de la AR, como ASC, MEFV y criopirina-NALP3[106]. La expresión en SSF cultivados se incrementa marcadamente con el TNF. Además, un SNP de criopirina-NALP3 podría estar asociado a mayor riesgo de AR. Debido a que la activación del inflamasoma inducida por el TNF puede inducir la síntesis de citocinas después de la exposición a productos bacterianos y otras señales de peligro, podría participar en la regulación sinovial de la IL-1 y la IL-18.

Patógenos infecciosos y el microbioma

PUNTOS CLAVE

- Se ha establecido un vínculo etiológico para patógenos específicos con la AR, aunque patógenos como virus, retrovirus, bacterias y micoplasmas se han relacionado con enfermedades.
- Es improbable que exista un único «patógeno específico de la AR», aunque el microbioma en las superficies mucosas puede desempeñar una función clave.

Se ha realizado un considerable esfuerzo en la evaluación de la función de los microorganismos infecciosos en la AR (tabla 74.4). Un posible patógeno podría iniciar la enfermedad a través de mecanismos como la infección directa de la membrana sinovial, la activación de la inmunidad innata por receptores de reconocimiento de patrones que se unen a componentes del microorganismo o mediante mimetismo molecular que induce una respuesta inmunitaria autorreactiva adaptativa.

Bacterias, micobacterias, Mycoplasma *y sus componentes*

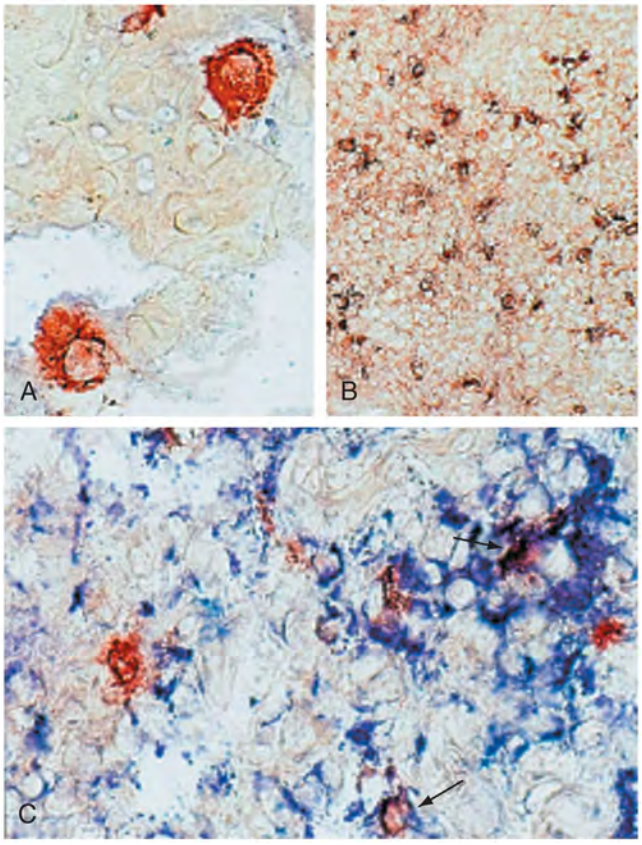
La infección activa del tejido sinovial por bacterias piógenas es una causa improbable de AR, y las búsquedas extensas de un organismo único o específico en el tejido sinovial o en derrames articulares han sido infructuosas. Los anticuerpos contra ciertos microorganismos, como *Proteus,* están elevados en la sangre de pacientes con AR, pero este hallazgo podría representar la activación inespecífica de los linfocitos B. La mayoría de los pacientes con AR y artritis reactiva contienen secuencias de ADN bacteriano en su membrana sinovial. Las bacterias identificadas no son únicas y generalmente constituyen la sección transversal de bacterias de piel y mucosas, como *Acinetobacter* y el género *Bacillus*. La acumulación de productos bacterianos se debe probablemente a la fagocitosis por macrófagos locales.

Los peptidoglucanos bacterianos también son abundantes en el tejido sinovial de la AR (fig. 74.7). Las células presentadoras de antígeno que contienen estos productos expresan TLR, que pueden estar unidos y producir citocinas proinflamatorias. Los peptidoglucanos podrían activar células *in situ* o células fagocíticas de otros sitios, o la sangre podría unir las moléculas y luego migrar a la articulación.

TABLA 74.4 Etiología de la artritis reumatoide: función de la infección

Agente infeccioso	Posibles mecanismos patógenos
Mycoplasma	Infección sinovial directa; superantígenos
Parvovirus B19	Infección sinovial directa
Retrovirus	Infección sinovial directa
Bacterias intestinales	Similitud molecular (QKRAA, p. ej., en proteínas del choque térmico bacterianas)
Mycobacteria	Similitud molecular (proteoglucanos y QKRAA) y ADN inmunoestimulador (activación del receptor tipo Toll 9)
Virus de Epstein-Barr	Similitud molecular (QKRAA en gp110)
Paredes celulares de las bacterias	Activación del receptor tipo Toll 2
Porphyromonas gingivalis	Activación del receptor tipo Toll 2 y citrulinación de proteínas
Especies de *Prevotella*	Microbioma intestinal alterado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 74.7** Acumulación de peptidoglucano bacteriano en la membrana sinovial reumatoide. (A y B) La técnica inmunohistoquímica muestra células sinoviales que contienen peptidoglucano *(rojo).* (C) Los estudios de doble tinción evidencian que el peptidoglucano bacteriano se acumula en los macrófagos sinoviales *(flechas).* Estos productos bacterianos pueden activar los receptores tipo Toll y estimular la síntesis de citocinas. (Tomado de Schrijver IA, Melief MJ, Tak PP, et al: Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines. *Arthritis Rheum* 43:2160, 2000.)

En cualquier caso, no es difícil imaginar cómo pueden contribuir a la inflamación sinovial.

Varios modelos animales de artritis dependen de TLR2, TLR3, TLR4 o TLR9. Por ejemplo, los roedores a los que se inyectan paredes celulares estreptocócicas (ligando TLR2) desarrollan artritis poliarticular grave. La fase inicial de la enfermedad se resuelve y se sigue de una fase crónica dependiente de los linfocitos T que se asemeja a la AR. La artritogénesis del adyuvante completo de Freund en el modelo de artritis adyuvante en ratas depende del ADN micobacteriano, que se une al TLR9 y activa una inmunidad adaptativa. Los ligandos de TLR4 endógenos, como HSP y fibrinógeno, también desempeñan un papel en modelos de inmunocomplejos como la artritis pasiva K/BxN[107].

Los superantígenos derivados de micoplasmas, como *Mycoplasma arthritidis,* pueden inducir directamente la síntesis de citocinas independientes de los linfocitos T por los macrófagos y exacerbar o desencadenar artritis en ratones inmunizados con colágeno tipo II. A pesar de la prueba circunstancial, la mayoría de los estudios para la identificación de organismos como *Mycoplasma* y *Chlamydia* o ADN en muestras articulares han sido negativos y no existen pruebas directas que apoyen que estos organismos sean factores etiológicos.

Virus de Epstein-Barr, proteínas DnaJ y mimetismo molecular

El VEB es un activador de linfocitos B policlonales que aumenta la producción de FR. Los macrófagos y los linfocitos T reumatoides tienen una supresión defectuosa de la proliferación de linfocitos B humanos inducida por el VEB. Los pacientes con enfermedad reumatoide presentan grados más elevados de efusiones por el VEB en lavados de faringe, mayor número de linfocitos B infectados con virus en la sangre circulante, concentraciones más altas de anticuerpos contra antígenos del VEB normales y citrulinados y respuesta anómala de los linfocitos T citotóxicos específicos del VEB en comparación con el grupo de control. Los linfocitos B $CD25^+$ de pacientes con AR responden más rápidamente al VEB que los de personas sanas, con una síntesis mayor de IgG policlonal y de IgM[108]. La eliminación defectuosa de los linfocitos transformados por el VEB en la AR ha alimentado la hipótesis de que la disfunción inmunitaria contribuye al inicio de la enfermedad. Sin embargo, datos más recientes demuestran que los títulos de anticuerpos anti-VEB (y antiparvovirus B19) pueden ser menores en los pacientes con AR $ACPA^+$[109].

Hay otros datos intrigantes que involucran al VEB en la AR y que derivan de la homología de secuencia entre el casete de susceptibilidad en proteínas HLA-DR y la glucoproteína gp110 del VEB. Al igual que DRB*0401, la gp110 contiene el motivo QKRAA y los pacientes con evidencia serológica de una infección por el VEB previa tienen anticuerpos contra este epítopo. Por tanto, el reconocimiento por los linfocitos T de los epítopos del VEB en algunos pacientes con SE podría provocar una respuesta inmunitaria dirigida contra células testigo inocentes a través de «mimetismo molecular». Esta hipótesis podría explicar la cronificación de la enfermedad en ausencia de infección activa en pacientes con un genotipo MHC específico. Los linfocitos T de la AR, especialmente los del líquido sinovial, tienen aumentadas las respuestas proliferativas a gp110, lo que tal vez apoya la relación de mimetismo molecular entre varias proteínas que contienen QKRAA y la artritis. La proteína gp110 es solo una de las muchas xenoproteínas, como la DnaJ HSP de *Escherichia coli,* que contiene QKRAA, por lo que este podría ser un fenómeno general. Tiene particular interés que las respuestas dirigidas contra la proteína DnaJ también reconocen las proteínas Hsp40 humanas DnaJA1 y DnaJ2. Por tanto, el mimetismo molecular no se limita al HLA-DR y puede implicar a otras proteínas celulares[110].

Parvovirus

Su infección se ha implicado en algunos pacientes con AR basándose en pruebas serológicas, como la proteína no estructural NS1. Solo alrededor del 5% de los pacientes tienen indicios de infección por parvovirus B19 adquirida recientemente en el momento de la aparición de la enfermedad. Es interesante que el 75% de las muestras de líquido sinovial de AR contienen ADN B19 en comparación con aproximadamente el 20% en individuos del grupo control sin AR. Se detectaron pruebas inmunohistoquímicas de proteína B19 VP-1 en pacientes con AR, pero no en pacientes con otras formas de artritis. Sin embargo, no se encontraron pruebas del genoma B19 en las muestras de AR en otros estudios.

Los mecanismos de la sinovitis inducida por B19, cuando ocurre, también podrían implicar alteraciones de la función de los SSF[111]. En un modelo de cultivo celular de invasión del cartílago por sinoviocitos, la infección por parvovirus aumentaba significativamente la migración de las células hacia la matriz. Los ratones transgénicos para la proteína NS1 del B19 eran más susceptibles a la artritis inducida por colágeno y desarrollaban concentraciones altas de anticuerpos frente al colágeno tipo II. Estos datos sugieren que el genoma B19 podría no causar artritis, pero sí potenciar una respuesta artritógena a otros estímulos ambientales. Este fenómeno podría provenir de la apoptosis inducida por B19, donde la NS1 puede formar aductos con diversos productos en los cuerpos apoptósicos. Estas alteraciones crean neoepítopos que incluyen ADN, histona H4 y otras proteínas que pueden convertirse en inmunógenas y mejorar la autorreactividad[112]. La observación de que la producción de IFN-γ inducida por el B19 VP-1 en células sanguíneas periféricas es baja en los pacientes con AR $B19^+$ apoya la idea de que el vínculo entre la AR/B19 guarda relación con una desregulación inmunitaria más que con una infección directa[113].

Otros virus

Debido a que el virus de la rubéola y la vacuna contra ella pueden causar artritis en seres humanos, este virus ha atraído cierta atención como posible microorganismo desencadenante. El virus vivo de la rubéola se puede aislar del líquido sinovial de algunos pacientes con oligoartritis o poliartritis inflamatoria crónica sin signos clínicos de rubéola. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con rubéola no presentan la afectación poliarticular clásica, sino una oligoartritis que afecta a grandes articulaciones. Al igual que sucede con la infección por B19, es posible que un pequeño subconjunto de pacientes con poliartritis crónica diagnosticada como AR tengan realmente una infección directa por virus de la rubéola natural o atenuado.

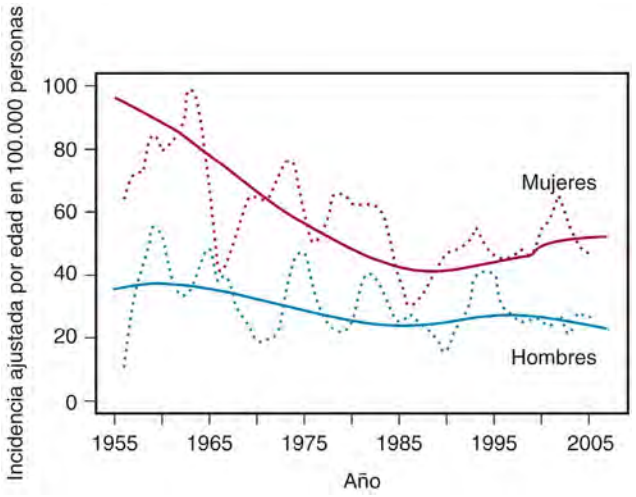
Los estudios de tejido sinovial en varias artropatías inflamatorias y no inflamatorias también han demostrado ADN de otros virus, como citomegalovirus y herpes simple, pero no de adenovirus o varicela-zóster. Al igual que sucede con el ADN bacteriano, los parvovirus y el VEB, la localización del ADN vírico en la articulación inflamada probablemente está relacionada con la migración de células inflamatorias que contienen el genoma vírico u otros mecanismos no específicos en lugar de con una infección activa.

Las infecciones retrovirales también podrían contribuir a la etiología de la AR. Sin embargo, no han sido fructíferas las búsquedas extensas de posibles microorganismos. Los retrovirus endógenos son abundantes en la membrana sinovial inflamada y normal, y algunas transcripciones se expresan en las células de la AR. En un estudio las concentraciones más elevadas de la proteína gag HERV-K10 de un retrovirus endógeno común se detectaron más a menudo en la AR que en la artrosis y en las células normales mononucleares de sangre periférica. Pruebas indirectas implican a la infección retroviral, como la demostración de factores de transcripción con dedos de zinc en los sinoviocitos cultivados que aumentan la señalización a través de la cinasa de la proteína p38 activada por mitógeno (MAPK). Además, el dominio pX de un retrovirus humano, el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), causa sinovitis en ratones transgénicos y los sinoviocitos de pacientes infectados con HTLV-1 tienen aumentada su producción de citocinas.

Microbioma

La observación de que la inflamación de las vías respiratorias podría contribuir al riesgo de enfermedad ha conducido a varios estudios que evalúan las contribuciones en otras mucosas. Se observan asociaciones similares en modelos animales de artritis, donde su susceptibilidad y gravedad pueden ser menores en roedores criados en un ambiente libre de bacterias o con bacterias definidas. La asociación más destacada es la periodontitis, causada con frecuencia por *Porphyromonas gingivalis,* que se confirmó en una cohorte sueca[114]. Esta bacteria es una de las pocas que produce su propia PADI, que podría conducir a la citrulinación local de proteínas como la fibronectina. *P. gingivalis* también puede actuar estimulando el TLR2, que aumenta la producción de IL-1 y conduce a la proliferación de linfocitos Th17 patógenos[115]. Recientemente se ha implicado a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en la disbiosis oral en la AR[116]. El microorganismo produce una toxina formadora de poros (leucotoxina A) que libera proteínas hipercitrulinadas desde los neutrófilos y proporciona el sustrato para la formación consiguiente de ACPA. En el intestino la proliferación de especies de *Prevotella copri* ocurre en pacientes con AR temprana, con una disminución concomitante de *Bacteroides*[117]. Estas diferencias no se observan en la AR de larga duración, aunque se han detectado un incremento de la reactividad inmunitaria a una proteína de 27 kDa de *P. copri* y anticuerpos anti-*P. copri* y una asociación a positividad de ACPA[118]. En otros estudios se observaron patrones distintos de bacterias intestinales en espondiloartropatías, AR y controles sanos[119].

La importancia del microbioma también es evidente en modelos murinos, donde un aumento de la población de bacterias filamentosas segmentadas se asocia a un incremento de la actividad de linfocitos Th foliculares y de la gravedad de la artritis en el modelo de artritis K/BxN[120,121]. El tratamiento antibiótico para reducir la flora intestinal disminuye la gravedad de la artritis. Cabe destacar que la administración oral de *P. gingivalis* agrava la inflamación sinovial en el modelo de artritis por colágeno del ratón[122]. Estos nuevos datos sobre el papel crucial de las bacterias crean oportunidades para modular el microbioma como parte del tratamiento o de la prevención.



● **Fig. 74.8** Los estudios poblacionales en Minnesota demostraban una disminución gradual de la incidencia de artritis reumatoide de 1960 a 1995. Sin embargo, la tendencia parece haberse invertido de 1996 a 2007 en las mujeres. (Tomado de Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 62:1576-1582, 2010.)

Evolución de la epidemiología

La historia de la AR revela la sorprendente observación de que se trata de una enfermedad relativamente nueva en Europa y en el norte de África. El estudio de restos óseos antiguos en Europa y el norte de África no revela pruebas convincentes de AR, a pesar de que otras enfermedades reumáticas, como artrosis, espondilitis anquilosante y gota, son fácilmente discernibles. Por el contrario, están presentes erosiones marginales típicas y lesiones reumatoides en los esqueletos de nativos americanos encontrados en Tennessee, Alabama y Centroamérica de hace miles de años. Las primeras descripciones claras de AR en Europa aparecieron en el siglo XVII, y la enfermedad fue diferenciada de la gota y la fiebre reumática por Garrod a mediados del siglo XIX. Aunque la teoría sigue siendo controvertida, la enfermedad podría haber emigrado del Nuevo Mundo al Viejo Mundo coincidiendo con la apertura de rutas comerciales y de exploración. Debido a que la mezcla genética fue relativamente limitada, una exposición ambiental indefinida, junto con los genes del MHC asociados al riesgo, causó posiblemente AR en los europeos susceptibles. La explicación más obvia, por supuesto, sería que el responsable es un microorganismo infeccioso. Sin embargo, otras influencias ambientales, como el tabaquismo, también se introdujeron en el Viejo Mundo al mismo tiempo y podrían desempeñar un papel. La citrulinación de proteínas inducida por el tabaco en las vías respiratorias pueden ser pistas especialmente intrigantes sobre la introducción de la AR en Europa.

La gravedad y la incidencia de la AR parecían disminuir a finales del siglo XX (fig. 74.8)[123]. En algunas poblaciones bien definidas, como los indios estadounidenses, la incidencia de AR ha disminuido gradualmente hasta en un 50% durante la última mitad del siglo XX. Sin embargo, cuando esta cohorte del Condado de Olmsted se amplió a comienzos del siglo XXI, la tendencia se invirtió[124]. Se produjo en todos los grupos el aumento ajustado por edad, pero principalmente en las mujeres. Debido a que el tabaquismo ha disminuido en EE. UU., no es probable que el cambio en el consumo de tabaco sea la explicación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otras influencias, como la higiene y otras modificaciones del estilo de vida relacionadas con la industrialización, también pueden contribuir, y un microorganismo infeccioso podría tener prevalencia variable como resultado de estos cambios sociales, al igual que muchas otras enfermedades infecciosas. Actualmente el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar AR es notablemente elevado, concretamente de un 3,6% en mujeres y un 1,7 en hombres[125]. La segunda enfermedad reumática autoinmunitaria más frecuente es la polimialgia reumática, con un riesgo a lo largo de la vida del 2,4% en mujeres y del 1,4% en hombres.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Arend WP, Firestein GS: Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis, *Nat Rev Rheumatol* 8(10):573-586, 2012, PMID:22907289.
2. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 7(5):e35296, 2012, PMCID: PMC3360701.
3. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery, *Nature* 506(7488):376-381, 2014, PMCID: PMC3944098.
4. Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell-independent mechanisms from beginning to end, *Arthritis Rheum* 46:298-308, 2002, PMID: 11840432.
5. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 117(10):801-806, 1992, PMID: 1416553.
6. Van der Woude D, Lie BA, Lundström E, et al: Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations, *Arthritis Rheum* 62(5):1236-1245, 2010 May, PMID:20131291.
7. Rak JM, Maestroni L, Balandraud N, et al: Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(1):73-80, 2009 Jan, PMID: 19117368.
8. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al: Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 44(3):291-296, 2012 Jan, PMCID: PMC3288335.
9. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al: Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule, *J Immunol* 171(2):538-541, 2003 Jul, PMID: 12847215.
10. Law SC, Street S, Yu CH, et al: T-cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles, *Arthritis Res Ther* 14(3):R118, 2012 May, PMCID: PMC3446499.
11. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al: The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54(4):1117-1121, 2006 Apr, PMID: 16572446.
12. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, et al: The influence of a polymorphism at position –857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 44(4):547-552, 2005 Apr, PMID: 15695296.
13. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al: Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases, *PLoS Genet* 9(4):e1003444, 2013 Apr, PMCID: PMC3617094.
14. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al: Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis, *Nat Genet* 34(4):395-402, 2003 Aug, PMID: 12833157.
15. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al: A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis, *Am J Hum Genet* 75(2):330-337, 2004 Aug, PMCID: PMC1216068.
16. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al: Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci, *Nat Genet* 42(6):508-514, 2010 Jun, PMCID: PMC4243840.
17. Karouzakis E, Rengel Y, Jüngel A, et al: DNA methylation regulates the expression of CXCL12 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Genes Immun* 12(8):643-652, 2011 Dec, PMID: 21753787.
18. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, et al: DNA methylome signature in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 72(1):110-117, 2013 Jan, PMCID: PMC3549371.
19. Ai R, Whitaker JW, Boyle DL, et al: DNA methylome signature in synoviocytes from patients with early rheumatoid arthritis compared to synoviocytes from patients with longstanding rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 67(7):1978-1980, 2015 Jul, PMCID: PMC4485541.
20. Nakano K, Boyle DL, Firestein GS: Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes, *J Immunol* 190(3):1297-1303, 2013 Feb, PMCID: PMC3552038.
21. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al: Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes, *Nat Commun* 7:11849, 2016 Jun, PMCID: PMC4906396.
22. Rhead B, Holingue C, Cole M, et al: Rheumatoid arthritis naive T cells share hypermethylation sites with synoviocytes, *Arthritis Rheumatol* 69(3):550-559, 2017 Mar, PMCID: PMC5328845.
23. Julià A, Absher D, López-Lasanta M, et al: Epigenome-wide association study of rheumatoid arthritis identifies differentially methylated loci in B cells, *Hum Mol Genet* 26(14):2803-2811, 2017 Jul, PMID: 28475762.
24. Meng W, Zhu Z, Jiang X, et al: DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 19(1):71, 2017 Mar, PMCID: PMC5372280.
25. Svendsen AJ, Gervin K, Lyle R, et al: Differentially methylated DNA regions in monozygotic twin pairs discordant for rheumatoid arthritis: an epigenome-wide study, *Front Immunol* 7:510, 2016 Nov, PMCID: PMC5112246.
26. Hammaker D, Whitaker JW, Maeshima K, et al: LBH Gene transcription regulation by the interplay of an enhancer risk allele and DNA methylation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(11):2637-2645, 2016 Nov, PMCID: PMC5083131.
27. Maeshima K, Stanford SM, Hammaker D, et al: Abnormal PTPN11 enhancer methylation promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and joint inflammation, *JCI Insight* 1(7), 2016 May, PMCID: PMC4889026.
28. Huber LC, Brock M, Hemmatazad H, et al: Histone deacetylase/acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients, *Arthritis Rheum* 56(4):1087-1093, 2007 Apr, PMID: 17393417.
29. Horiuchi M, Morinobu A, Chin T, et al: Expression and function of histone deacetylases in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *J Rheumatol* 36(8):1580-1589, 2009 Aug, PMID: 19531758.
30. Joosten LA, Leoni F, Meghji S, et al: Inhibition of HDAC activity by ITF2357 ameliorates joint inflammation and prevents cartilage and bone destruction in experimental arthritis, *Mol Med* 17(5–6):391-396, 2011 May-Jun, PMCID: PMC3105133.
31. Ai R, Laragione T, Hammaker D, et al: Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Nat Commun* 9(1):1921, 2018 May, PMCID: PMC5953939.
32. Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al: MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant

protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(5):1294-1304, 2009 May, PMID: 19404929.
33. Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, et al: Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation, *Arthritis Rheum* 63(2):373-381, 2011 Feb, PMCID: PMC3116142.
34. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al: MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(27):11193-11198, 2011 Jul, PMCID: PMC3131377.
35. Bottini N, Firestein GS: Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists, *Curr Rheumatol Rep* 15(11):372, 2013 Nov, PMID: 24072602.
36. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, et al: MicroRNA-34a dependent regulation of AXL controls the activation of dendritic cells in inflammatory arthritis, *Nat Commun* 8:15877, 2017 Jun, PMCID: PMC5489689.
37. Lee YH, Bae SC: Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis, *Clin Exp Rheumatol* 34(5):827-833, 2016 Sep-Oct, PMID: 27049238.
38. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A: Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update, *Curr Opin Rheumatol* 25(2):184-191, 2013 Mar, PMID: 23370372.
39. Kekow M, Barleben M, Drynda S, et al: Long-term persistence and effects of fetal microchimerisms on disease onset and status in a cohort of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *BMC Musculoskelet Disord* 14:325, 2013 Nov, PMCID: PMC3835618.
40. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al: Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles, *Ann Rheum Dis* 65(3):366-371, 2006 Mar, PMCID: PMC1798061.
41. Demoruelle MK, Bowers E, Lahey LJ, et al: Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(4):516-527, 2018 Apr, PMCID: PMC5876113.
42. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al: Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles, *Ann Rheum Dis* 65(3):366-371, 2006 Mar, PMCID: PMC1798061.
43. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, et al: The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study, *J Rheumatol* 31(2):207-213, 2004 Feb, PMID: 14760786.
44. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, et al: Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study, *Ann Rheum Dis* 76(11):1845-1852, 2017 Nov, PMCID: PMC5705848.
45. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, et al: Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important, *Arthritis Rheum* 60(6):1597-1603, 2009 Jun, PMCID: PMC2732897.
46. Källberg H, Ding B, Padyukov L, EIRA Study Group., et al: et al: Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke, *Ann Rheum Dis* 70(3):508-511, 2011 Mar, PMCID: PMC3033966.
47. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM 3rd, et al: Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(1):71-77, 2013 Jan, PMCID: PMC3707391.
48. Lang TJ: Estrogen as an immunomodulator, *Clin Immunol* 113(3):224-230, 2004 Dec, PMID: 15507385.
49. Inoue K, Inoue E, Imai Y: Female sex hormones ameliorate arthritis in SKG mice, *Biochem Biophys Res Commun* 434(4):740-745, 2013 May, PMID: 23583379.
50. Yan Z, Lambert NC, Ostensen M, et al: Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 54(7):2069-2073, 2006 Jul, PMID: 16804866.
51. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al: Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 329(7):466-471, 1993 Aug, PMID: 8332151.
52. Brennan P, Barrett J, Fiddler M, et al: Maternal-fetal HLA incompatibility and the course of inflammatory arthritis during pregnancy, *J Rheumatol* 27(12):2843-2848, 2000 Dec, PMID: 11128674.
53. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, et al: The combination of three autoantibodies, ACPA, RF and anti-CarP antibodies is highly specific for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of individuals at risk to develop rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2018 [Epub ahead of print] PMID: 29781231.
54. De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, et al: Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity, *Arthritis Rheum* 52(8):2323-2330, 2005 Aug, PMID: 16052592.
55. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, et al: The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 50(11):3485, 2004 Nov, PMID: 15529392.
56. Corsiero E, Pratesi F, Prediletto E, et al: NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis, *Front Immunol* 7:485, 2016 Nov, PMCID: PMC5108063.
57. Demoruelle MK, Harrall KK, Ho L, et al: Anti-citrullinated protein antibodies are associated with neutrophil extracellular traps in the sputum in relatives of rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheumatol* 69(6):1165-1175, 2017 Jun, PMCID: PMC5449213.
58. Spengler J, Lugonja B, Ytterberg AJ, et al: Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid, *Arthritis Rheumatol* 67(12):3135-3145, 2015 Dec, PMCID: PMC4832324.
59. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N, et al: A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22, *JCI Insight* 1(17):e90045, 2016 Oct, PMCID: PMC5070957.
60. Schwenzer A, Quirke AM, Marzeda AM, et al: Association of distinct fine specificities of anti-citrullinated peptide antibodies with elevated immune responses to prevotella intermedia in a subgroup of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2303-2313, 2017 Dec, PMCID: PMC5711558.
61. Chang HH, Dwivedi N, Nicholas AP, et al: The W620 polymorphism in PTPN22 disrupts its interaction with peptidylarginine deiminase type 4 and enhances citrullination and NETosis, *Arthritis Rheumatol* 67(9):2323-2334, 2015 Sep, PMID: 26019128.
62. Rönnelid J, Hansson M, Mathsson-Alm L, et al: Anticitrullinated protein/peptide antibody multiplexing defines an extended group of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with distinct genetic and environmental determinants, *Ann Rheum Dis* 77(2):203-211, 2018 Feb, PMID: 29070529.
63. Anzilotti C, Merlini G, Pratesi F, et al: Antibodies to viral citrullinated peptide in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33(4):647-651, 2006 Apr, PMID: 16511941.
64. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, et al: Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(4):730-732, 2010 Apr, PMID: 19451136.
65. Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij WJ: The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 12(1):203, 2010, PMCID: PMC2875630.
66. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al: Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs, *Ann Rheum Dis* 75(10):1866-1875, 2016 Oct, PMCID: PMC5036240.
67. Wagner CA, Sokolove J, Lahey LJ, et al: Identification of anticitrullinated protein antibody reactivities in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 "shared epitope" alleles, *Ann Rheum Dis* 74(3):579-586, 2015 Mar, PMCID: PMC4345988.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

68. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors, *Arthritis Rheum* 50(2):380-386, 2004 Feb, PMID: 14872479.
69. van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MH, et al: The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia, *Ann Rheum Dis* 70(1):128-133, 2011 Jan, PMID: 21062853.
70. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al: The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner, *Arthritis Rheum* 62(11):3161-3172, 2010 Nov, PMCID: PMC2980824.
71. Tan YC, Kongpachith S, Blum LK, et al: Barcode-enabled sequencing of plasmablast antibody repertoires in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2706-2715, 2014 Oct, PMCID: PMC456010.
72. Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, et al: Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 75(3):578-585, 2016 Mar, PMID: 25587188.
73. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al: Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss, *Nat Commun* 6:6651, 2015 Mar, PMCID: PMC4389255.
74. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al: Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease, *Nat Immunol* 18(1):104-113, 2017 Jan, PMCID: PMC5164937.
75. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Hart D, et al: Immunogenetic risks of anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in a North American Native population with rheumatoid arthritis and their first-degree relatives, *J Rheumatol* 36(6):1130-1135, 2009 Jun, PMID: 19411392.
76. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al: Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61(4):419-424, 2009 Apr, PMID: 19333979.
77. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways, *Arthritis Rheum* 60(7):1923-1931, 2009 Jul, PMID: 19565507.
78. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al: Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis, *J Clin Invest* 116(4):961-973, 2006 Apr, PMCID: PMC1421345.
79. Hill JA, Bell DA, Brintnell W, et al: Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice, *J Exp Med* 205(4):967-979, 2008 Apr, PMCID: PMC2292232.
80. Burkhardt H, Sehnert B, Bockermann R, et al: Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis, *Eur J Immunol* 35(5):1643-1652, 2005 May, PMID: 15832289.
81. Kocijan R, Harre U, Schett G: ACPA and bone loss in rheumatoid arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 15(10):366, 2013 Oct, PMID: 23955066.
82. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al: Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(42):17372-17377, 2011 Oct, PMCID: PMC3198314.
83. Ospelt C, Bang H, Feist E, et al: Carbamylation of vimentin is inducible by smoking and represents an independent autoantigen in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(7):1176-1183, 2017 Jul, PMCID: PMC5530349.
84. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al: Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 73(4):780-783, 2014 Apr, PMID: 24336334.
85. Truchetet ME, Dublanc S, Barnetche T, et al: ; Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM., et al: Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: data from the French ESPOIR cohort, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2292-2302, 2017 Dec, PMID: 28853240.
86. Mydel P, Wang Z, Brisslert M, et al: Carbamylation-dependent activation of T cells: a novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis, *J Immunol* 184(12):6882-6890, 2010 Jun, PMCID: PMC2925534.
87. Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR, et al: Malondialdehyde-acetaldehyde adducts and anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 67(3):645-655, 2015 Mar, PMCID: PMC5469548.
88. Mikuls TR, Duryee MJ, Rahman R, et al: Enrichment of malondialdehyde-acetaldehyde antibody in the rheumatoid arthritis joint, *Rheumatology (Oxford)* 56(10):1794-1803, 2017 Oct, PMID: 28957552.
89. Liang KP, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al: Autoantibodies and the risk of cardiovascular events, *J Rheumatol* 36(11):2462-2469, 2009 Nov, PMCID: PMC2837072.
90. Bouvet JP, Xin WJ, Pillot J: Restricted heterogeneity of polyclonal rheumatoid factor, *Arthritis Rheum* 30(9):998-1005, 1987 Sep, PMID: 3663264.
91. Lee SK, Bridges SL Jr, Koopman WJ, et al: The immunoglobulin kappa light chain repertoire expressed in the synovium of a patient with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 35(8):905-913, 1992 Aug, PMID: 1642656.
92. Bäcklund J, Carlsen S, Höger T, et al: Predominant selection of T cells specific for the glycosylated collagen type II epitope (263-270) in humanized transgenic mice and in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(15):9960-9965, 2002 Jul, PMCID: PMC126607.
93. Watson WC, Cremer MA, Wooley PH, et al: Assessment of the potential pathogenicity of type II collagen autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29(11):1316-1321, 1986 Nov, PMID: 3778540.
94. Manivel VA, Mullazehi M, Padyukov L, et al: Anticollagen type II antibodies are associated with an acute onset rheumatoid arthritis phenotype and prognosticate lower degree of inflammation during 5 years follow-up, *Ann Rheum Dis* 76(9):1529-1536, 2017 Sep, PMCID: PMC5561381.
95. Sekine T, Masuko-Hongo K, Matsui T, et al: Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60(1):49-54, 2001 Jan, PMCID: PMC1753367.
96. Hueber W, Kidd BA, Tomooka BH, et al: Antigen microarray profiling of autoantibodies in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(9):2645-2655, 2005 Sep, PMID: 16142722.
97. Steiner G, Smolen J: Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance, *Arthritis Res* 4(Suppl 2):S1-5, 2002, PMCID: PMC3238219.
98. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al: Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity, *Cell* 87(5):811-822, 1996 Nov, PMID: 8945509.
99. Mandik-Nayak L, Allen PM: Initiation of an autoimmune response: insights from a transgenic model of rheumatoid arthritis, *Immunol Res* 32(1–3):5-13, 2005, PMID: 16106055.
100. Feyerabend TB, Weiser A, Tietz A, et al: Cre-mediated cell ablation contests mast cell contribution in models of antibody- and T cell-mediated autoimmunity, *Immunity* 35:832-844, 2011, PMID: 22101159.
101. Hayer S, Tohidast-Akrad M, Haralambous S, et al: Aberrant expression of the autoantigen heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2 (RA33) and spontaneous formation of rheumatoid arthritis-associated anti-RA33 autoantibodies in TNF-alpha transgenic mice, *J Immunol* 175(12):8327-8336, 2005 Dec, PMID: 16339574.
102. Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, et al: Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study, *Ann Rheum Dis* 69(1):169-174, 2010 Jan, PMID: 19153104.
103. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al: Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(12):1731-1736, 2005 Dec, PMCID: PMC1755298.
104. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Koenders MI, et al: Local interleukin-1-driven joint pathology is dependent on toll-like receptor

4 activation, *Am J Pathol* 175(5):2004-2013, 2009 Nov, PMCID: PMC2774064.
105. Quero L, Hanser E, Manigold T, et al: TLR2 stimulation impairs anti-inflammatory activity of M2-like macrophages, generating a chimeric M1/M2 phenotype, *Arthritis Res Ther* 19(1):245, 2017 Nov, PMCID: PMC5667453.
106. Mathews RJ, Robinson JI, Battellino M, et al: Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment, *Ann Rheum Dis* 73(6):1202-1210, 2014 Jun, PMID: 23687262.
107. Choe JY, Crain B, Wu SR, et al: Interleukin 1 receptor dependence of serum transferred arthritis can be circumvented by toll-like receptor 4 signaling, *J Exp Med* 197(4):537-542, 2003 Feb, PMCID: PMC2193870.
108. Brisslert M, Rehnberg M, Bokarewa MI: Epstein-Barr virus infection transforms CD25+ B cells into antibody-secreting cells in rheumatoid arthritis patients, *Immunology* 140(4):421-429, 2013 Dec, PMCID: PMC3839646.
109. Sherina N, Hreggvidsdottir HS, Bengtsson C, et al: Low levels of antibodies against common viruses associate with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis; implications for disease aetiology, *Arthritis Res Ther* 19(1):219, 2017 Sep, PMCID: PMC5622498.
110. Kotlarz A, Tukaj S, Krzewski K, et al: Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis, *Cell Stress Chaperones* 18(5):653-659, 2013 Sep, PMCID: PMC3745263.
111. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, et al: Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 44(7):1582-1586, 2001 Jul, PMID: 11465709.
112. Thammasri K, Rauhamäki S, Wang L, et al: Human parvovirus B19 induced apoptotic bodies contain altered self-antigens that are phagocytosed by antigen presenting cells, *PLoS ONE* 8(6):e67179, 2013 Jun, PMCID: PMC3680405.
113. Naciute M, Mieliauskaite D, Rugiene R, et al: Parvovirus B19 infection modulates the levels of cytokines in the plasma of rheumatoid arthritis patients, *Cytokine* 96:41-48, 2017 Aug, PMID: 28288327.
114. Eriksson K, Nise L, Kats A, et al: Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study, *PLoS One* 11(5):e0155956, 2016 May, PMCID: PMC4874595.
115. de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, et al: Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response, *J Immunol* 192(9):4103-4111, 2014 May, PMID: 24683190.
116. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al: Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 8(369):369ra176, 2016 Dec, PMCID: PMC5384717.
117. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al: Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis, *Elife* 2:e01202, 2013 Nov, PMCID: PMC3816614.
118. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al: Evidence of the immune relevance of Prevotella copri, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(5):964-975, 2017 May, PMCID: PMC5406252.
119. Breban M, Tap J, Leboime A, et al: Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(9):1614-1622, 2017 Sep, PMID: 28606969.
120. Block KE, Zheng Z, Dent AL, et al: Gut microbiota regulates K/BxN autoimmune arthritis through follicular helper T but not Th17 cells, *J Immunol* 196(4):1550-1557, 2016 Feb, PMCID: PMC4744513.
121. Teng F, Felix KM, Bradley CP, et al: The impact of age and gut microbiota on Th17 and Tfh cells in K/BxN autoimmune arthritis, *Arthritis Res Ther* 19(1):188, 2017 Aug, PMCID: PMC5558662.
122. Sato K, Takahashi N, Kato T, et al: Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered Porphyromonas gingivalis through modulation of the gut microbiota and gut immune system, *Sci Rep* 7(1):6955, 2017 Jul, PMCID: PMC5537233.
123. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al: Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period, *Arthritis Rheum* 46(3):625-631, 2002 Mar, PMID: 11920397.
124. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007, *Arthritis Rheum* 62(6):1576-1582, 2010 Jun, PMCID: PMC2929692.
125. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al: The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 63(3):633-639, 2011 Mar, PMCID: PMC3078757.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

75

Patogénesis de la artritis reumatoide

GARY S. FIRESTEIN

PUNTOS CLAVE

- La membrana sinovial en la artritis reumatoide está marcada por una hiperplasia del revestimiento de la íntima y un infiltrado de células de la subíntima compuesto de células mononucleares, especialmente linfocitos T CD4+, macrófagos y linfocitos B.
- Los entramados de citocinas, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) 6 y otros muchos factores participan en la perpetuación de la enfermedad y pueden ser la diana de productos terapéuticos.
- Entre los mecanismos patogénicos sinoviales destacan angiogénesis, adhesión celular, cascadas de transducción de señal activas, especies reactivas de oxígeno e impresión celular que pueden amplificar los procesos patogénicos.
- El líquido sinovial contiene numerosos mediadores proinflamatorios, inmunocomplejos y un gran número de neutrófilos, que pueden generar proteasas y citocinas.
- La destrucción del hueso y el cartílago está mediada fundamentalmente por osteoclastos y sinoviocitos similares a fibroblastos, respectivamente
- Las células dendríticas tienen el potencial de presentar los antígenos a los linfocitos T en los centros germinales sinoviales.
- Los mastocitos producen mediadores moleculares pequeños de la inflamación y pueden participar en el inicio de la enfermedad al incrementar la permeabilidad vascular.
- Los neutrófilos son escasos en la membrana sinovial de la AR, pero suelen abundar en los derrames sinoviales.

Introducción

La patogénesis de la artritis reumatoide (AR) se ha estudiado ampliamente durante décadas y ha puesto de relieve una gran cantidad de mecanismos que contribuyen a la perpetuación de la sinovitis y de la afectación articular. Muchas de estas observaciones han conducido al desarrollo de productos novedosos dirigidos a la respuesta inflamatoria que aportan beneficios clínicos significativos. En este capítulo se describe la amplia diversidad de vías proinflamatorias y destructivas que contribuyen a la AR.

Patología y biología sinovial

PUNTOS CLAVE

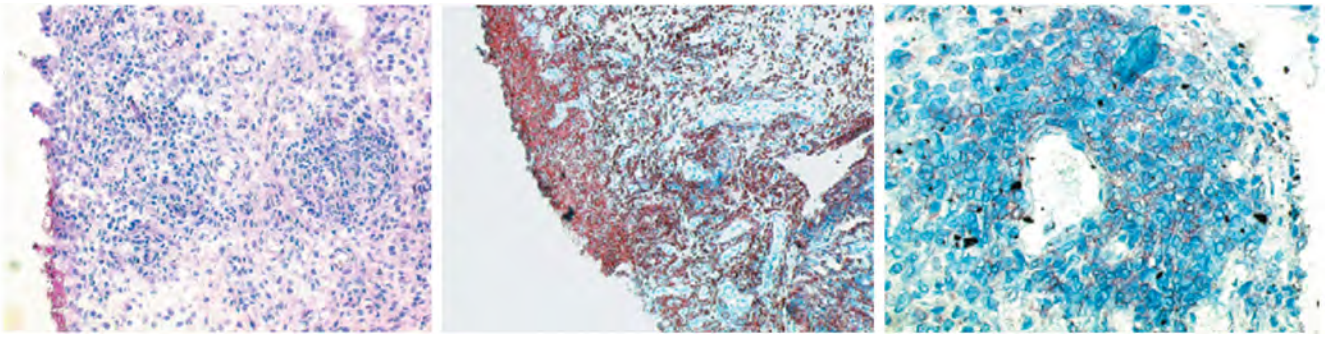
- Los macrófagos en la íntima están intensamente activados y producen numerosas citocinas.
- Los sinoviocitos similares a fibroblastos de la capa íntima muestran características inusualmente agresivas.
- Los linfocitos pueden infiltrar difusamente a las células de la subíntima o formar agregados linfoides con centros germinales.
- Los linfocitos T CD4+ de las células de la subíntima presentan un fenotipo de células de memoria.
- Los linfocitos B sinoviales y las células plasmáticas en la AR muestran indicios de maduración impulsada por antígenos y de producción de anticuerpos con oligoclonalidad.

Aunque la autoinmunidad sistémica es una de las características distintivas en la AR, el foco inflamatorio principal es la membrana sinovial. La infiltración del tejido sinovial con células mononucleares, especialmente linfocitos T y macrófagos, y la hiperplasia de la capa íntima sinovial son rasgos distintivos de la enfermedad (v. en la fig. 75.1 un ejemplo de la histopatología de la AR).

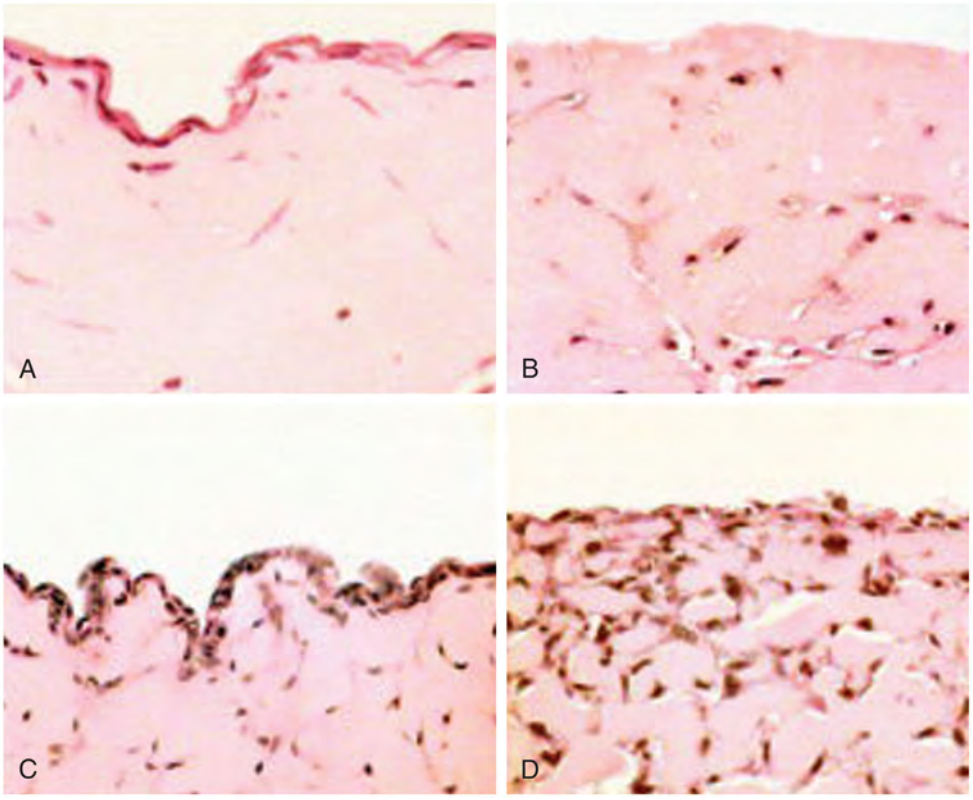
Células de revestimiento de la íntima sinovial: sinoviocitos similares a macrófagos y a fibroblastos

La capa íntima de la sinovial es una colección organizada y holgada de células que forman una interfase entre la membrana sinovial y el espacio del líquido sinovial. Las células de la íntima carecen de zonas oclusivas y de una membrana basal definida. El incremento en el número de células en la AR puede ser sustancial. En una articulación normal el revestimiento consta solamente de una o dos capas de células, mientras que en la AR suele tener 4-10 capas de células. Los dos tipos de células principales del revestimiento son: sinoviocitos similares a macrófagos (SSM, llamados también *sinoviocitos tipo A*) y sinoviocitos similares a fibroblastos (SSF, denominados asimismo *sinoviocitos tipo B*). Los primeros proceden de la médula ósea y expresan marcadores de superficie de macrófagos, como CD68, receptores Fc y CD14, así como una abundancia de antígeno leucocítico humano (HLA)-DR, mientras que los segundos expresan pocos o ningún antígeno del HMC clase II, están desprovistos de marcadores de macrófagos y tienen un retículo endoplásmico escaso. Los SSF expresan algunas proteínas inusuales para las células mesenquimales, como la molécula 1 de adhesión a la célula vascular (VCAM-1), el CD55 (factor activador de la degradación), cadherina 11, molécula C de adhesión de la unión (JAM-C) y la enzima de síntesis de proteoglucanos, uridina difosfoglucosa deshidrogenasa. Las cifras relativas de SSM y de SSF suelen ser similares en la membrana sinovial normal. Ambos tipos celulares muestran un incremento absoluto en la AR, aunque el porcentaje de aumento de las células similares a macrófagos suele ser mayor. Además,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 75.1** Aspecto histopatológico de la membrana sinovial de la artritis reumatoide. Existen hiperplasia de la capa íntima de revestimiento, angiogénesis y un infiltrado sobresaliente de células mononucleares. Las imágenes muestran la histología estándar *(imagen izquierda),* así como la inmunotinción para macrófagos (*marrón* en la íntima de revestimiento, *imagen central*) y una agrupación perivascular de linfocitos T *(imagen derecha).* (Por cortesía del Dr. Paul-Peter Tak.)



● **Fig. 75.2** Los sinoviocitos similares a fibroblastos están programados para formar la capa íntima de revestimiento de la sinovial. Los sinoviocitos similares a fibroblastos en humanos y ratones forman espontáneamente estructuras de revestimiento cuando están integrados en una matriz tridimensional compuesta por la proteína de matriz laminina. Las células migran hacia la superficie de la estructura durante 3 semanas y se asemejan a un revestimiento sinovial intacto. La figura muestra experimentos paralelos utilizando sinoviocitos similares a fibroblastos humanos (A) y de ratón (C). Es interesante que los fibroblastos dérmicos de piel humana (B) o de ratón (D) no migran a la superficie, lo que indica que los sinoviocitos están preprogramados para esta función y que no es una propiedad de todos los fibroblastos. (Tomado de Kiener HP, Watts GF, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture. *Arthritis Rheum* 62:752, 2010).

los SSM tienden a acumularse en las regiones más superficiales del revestimiento de la íntima.

Los macrófagos del revestimiento sinovial de la íntima y los macrófagos de la subíntima son células completamente diferenciadas que probablemente no se dividen en la articulación, y su acumulación en la AR se debe probablemente al ingreso de nuevos precursores derivados de la médula ósea. Por el contrario, los SSF derivados del mesénquima pueden dividirse localmente en respuesta a factores de crecimiento generados por la activación de la respuesta inmunitaria. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina (IL) 1 producidos por numerosas células diferentes se combinan con productos del metabolismo del ácido araquidónico para inducir la proliferación de dichas células. Además, las células madre mesenquimales pluripotenciales que se originan en la médula ósea y que circulan por la sangre pueden migrar hacia la membrana sinovial y diferenciarse a SSF[1]. La retención de los macrófagos en el revestimiento de la íntima probablemente se debe a la expresión de moléculas de adhesión, como VCAM-1 y JAM-C en los SSF, y posiblemente están dirigidos por factores quimiotácticos producidos por los SSF. Por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ejemplo, en cultivos de micromasa compuestos de laminina y SSF, estos últimos sinoviocitos migran a la superficie de las micromasas y más tarde pueden reclutar macrófagos al interior del «revestimiento» (fig. 75.2)[2]. La formación de este revestimiento de la íntima artificial depende de la molécula de adhesión cadherina 11.

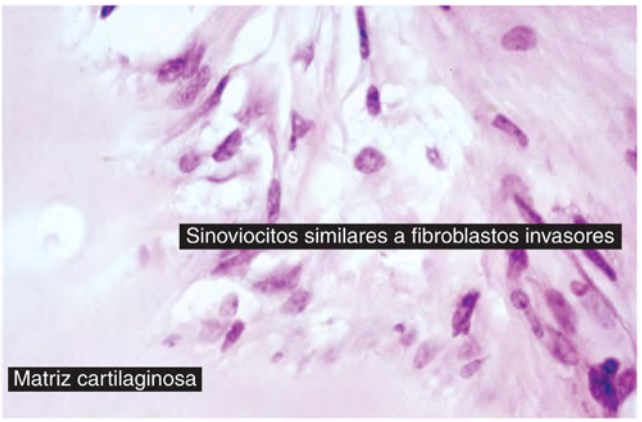
Las figuras mitóticas en la membrana sinovial reumatoide son raras, si bien puede producirse una proliferación local de células en el revestimiento de la íntima, y la captación de timidina, que indica síntesis de ADN, solamente ocurre en un porcentaje pequeño de células sinoviales. Usando un anticuerpo monoclonal que reconoce a las células en división, es evidente una tasa de división celular incluso menor (aproximadamente del 0,05%)[3]. Comparado con la artrosis, en el revestimiento de la AR hay un porcentaje algo mayor de células que expresan al antígeno de proliferación nuclear antigénico específico del ciclo celular.

La arquitectura del revestimiento de la íntima de la membrana sinovial difiere de la de otras capas de revestimiento en el cuerpo. A diferencia de las superficies serosas, el revestimiento de la íntima no incluye células epiteliales y carece de membrana basal. En lugar de servir de barrera, es una asociación débil de células, discontinua en algunas localizaciones. La cadherina 11, que pertenece a una clase de proteínas de adhesión que son ubicuas en numerosos tejidos, sirve de mediador relevante de la agregación homotípica por los SSF[4]. La inmunohistoquímica demuestra una expresión abundante de esta proteína en el revestimiento de la íntima. Su importancia en la arquitectura sinovial se confirmó en ratones con inactivación de la cadherina 11, en los que prácticamente no existe revestimiento de la íntima. Como ya hemos señalado, la cadherina 11 actúa de mediadora en la autoagregación de los SSF *in vitro*. El bloqueo de la cadherina 11 con anticuerpos suprime la artritis en el modelo K/BxN pasivo. Estos datos sugieren que los SSF no solo organizan la formación del revestimiento de la íntima, sino que también, al igual que los linfocitos T y B y los macrófagos, desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la artritis inflamatoria.

Cuando las células adherentes sinoviales dispersadas enzimáticamente se cultivan por varios pasos, las células mesenquimales sobreviven y proliferan, mientras que los macrófagos mueren finalmente, lo que da lugar a una población de células similares a fibroblastos. Por tanto, la mayoría de los artículos publicados de sinoviocitos cultivados utilizan esta población de células. Aunque en general se consideran homogéneos, surgen diferentes subgrupos de fibroblastos en los cultivos de células tisulares sinoviales[5]. A pesar de la probabilidad de que existan varios fenotipos y subgrupos de fibroblastos, quizá el más notorio se origina en el revestimiento de la íntima y expresan podoplanina, mientras que una segunda población procedente de la capa subintimal expresa CD248. La primera población expresa VCAM-1 y CD55, presenta un fenotipo más invasivo y daña la matriz cartilaginosa. Los fibroblastos sinoviales de la AR se han imprimido *in vivo,* posiblemente como resultado de cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, y muestran un fenotipo invasivo cuando se cultivan *in vivo* o se implantan a ratones (v. «Comportamiento agresivo de los sinoviocitos similares a fibroblastos en la artritis reumatoide).

Los SSF en la AR y la membrana sinovial muestran también anomalías del metabolismo de la colina, con una expresión alta de la colina cinasa α[6]. La inhibición de la colina cinasa α disminuye la migración celular y reduce la gravedad de la enfermedad en el modelo de artritis K/BxN de transferencia sérica, lo que sugiere que la modulación metabólica puede ser útil en la AR. El metabolismo de la glucosa también está desregulado en los SSF de la AR, con una desviación hacia la glucolisis en estos sinoviocitos en comparación con los SSF de la artrosis. Los inhibidores de la glucolisis disminuyen la producción de citocinas de los SSF, la proliferación y la migración celular[7]. Otros inhibidores metabólicos dirigidos contra enzimas inducibles en la vía glucolítica, como la hexocinasa 2, pueden ser eficaces en los modelos de artritis preclínicos.

Los SSF derivados de biopsias de AR muy temprana difieren de las células de la AR tardía, ya que pierden su capacidad para inhibir la activación endotelial inducida por las citocinas y el reclutamiento de linfocitos[8]. A medida que evoluciona la enfermedad, los SSF asumen un fenotipo más estimulador y pueden activar al endotelio vascular. Estos datos concuerdan con los cambios de la metilación del ADN que ocurren durante la evolución de la enfermedad y sugieren que las intervenciones tempranas pueden impedir la progresión hacia una enfermedad más agresiva.



● **Fig. 75.3** Invasión de los sinoviocitos de la artritis reumatoide en explantes de cartílago en ratones con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave. Los sinoviocitos similares a fibroblastos de la artritis reumatoide fueron coimplantados con el cartílago humano normal en la cápsula renal de ratones con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave. Obsérvense los sinoviocitos unidos al cartílago que ocupan la matriz. También están presentes varios condrocitos en lagunas. (Por cortesía del Dr. S. Gay.)

Los experimentos en los que se examina el tejido sinovial y los perfiles de expresión génica de los SSF sugieren que ciertos patrones guardan relación con la histopatología sinovial[9]. Los SSF de una membrana sinovial muy inflamada exhiben la firma génica del TGF-β, que se ha descrito también en células con características de células del músculo liso y fibroblastos presentes en numerosas superficies mucosas, conocidos como *miofibroblastos*. Un segundo patrón observado en las células derivadas de tejido de AR no inflamatorio presentaba un aumento de la expresión de genes regulados por el factor de crecimiento pseudoinsulínico. Los intentos por distinguir los perfiles de expresión de los SSF en la AR o la artrosis han arrojado resultados contradictorios, pero se han apreciado algunas diferencias con la tecnología de micromatrices. Mediante sistemas biológicos para analizar el transcriptoma, puede establecerse una red de procesos invasivos que incluyen el factor 1 de transcripción de torsión básica hélice-asa-hélice (TWIST1) y la periostina (que regula la migración celular mediada por la integrina) como genes clave expresados diferencialmente[10]. La prueba de la existencia de fibroblastos en la membrana sinovial de la AR mediante transcriptómica unicelular sugiere la presencia de al menos tres subgrupos en el tejido[11].

Comportamiento invasivo de los sinoviocitos similares a fibroblastos en la artritis reumatoide

Propiedades pseudotumorales. Los SSF necesitan normalmente la adhesión a un sustrato cuando crecen en cultivos tisulares, pero los sinoviocitos de la AR, al igual que las células transformadas, pueden proliferar sin dependencia de anclaje[12]. Además, los sinoviocitos de la AR cultivados pueden exhibir una inhibición de contacto defectuosa y expresar protooncogenes, como c-Myc, abundantes normalmente en células tumorales. *In vivo* probablemente se produce también un crecimiento celular escasamente regulado y los estudios que examinan genes ligados al cromosoma X demuestran oligoclonalidad en la población de sinoviocitos de la membrana sinovial de la AR, pero no en la artrosis[13]. El aumento de actividad de la telomerasa, otra característica del tejido transformado, también está presente en la membrana sinovial de la AR y puede observarse en sinoviocitos de AR estimulados por el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF). El análisis epigenético sugiere que la sobreexpresión de ciertos miARN o la metilación diferencial

del ADN se asocia a un aumento de la producción de citocinas y a un comportamiento más agresivo.

Invasión de la matriz. La evidencia más convincente que indica la alteración permanente de los sinoviocitos de la AR procede de estudios en un modelo de ratón con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), en la que se coimplantan sinoviocitos y cartílago. Las células reumatoides se adhieren a la matriz cartilaginosa y la invaden, a diferencia de la artrosis y los fibroblastos cutáneos[14] (fig. 75.3). Dado que estos sinoviocitos están desprovistos de linfocitos T y macrófagos, no existe una contribución de respuesta inmunitaria a los antígenos murinos. Las células invasoras expresan VCAM-1, que puede facilitar la adhesión al cartílago o a los condrocitos, así como proteasas que digieren la matriz cartilaginosa. Si los explantes se introducen en dos localizaciones diferentes en los ratones con IDCG, los SSF reumatoides pueden migrar de un sitio a otro, presumiblemente a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo[15]. Este hallazgo suscita la intrigante posibilidad de que células agresivas impresas pueden «metastatizar» de una articulación a otra y contribuir a la naturaleza poliarticular de la AR.

El bloqueo de la función de la IL-1 en el modelo de ratón con IDCG con un antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra), un antagonista natural de la IL-1, no tiene efectos sobre la invasión del sinoviocito, pero reduce la pérdida de matriz pericondrocítica. Por el contrario, la IL-10 o el bloqueo de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) 1 de la membrana o la expresión de Ras o de c-Myc disminuyen la invasión. Sorprendentemente, la sobreexpresión de receptores de TNF solubles tiene poco efecto en este modelo. Estos estudios sugieren que tanto una producción excesiva como escasa de IL-1 contribuyen a las propiedades invasivas de los sinoviocitos de la AR. En otro estudio la transfección de sinoviocitos normales con el gen codificador E6 del virus del papiloma humano, que inactiva la p53, induce un fenotipo reumatoide. Los SSF de la AR muestran también respuestas prolongadas y exageradas a las citocinas sinoviales. Por ejemplo, el TNF induce valores más altos de quimiocinas y MMP que los SSF de control, debido quizá a la activación prolongada de factores de transcripción, como el factor nuclear κB (NF-κB)[16]. En conjunto, estos estudios retratan un cuadro interesante en el que los SSF de la AR sirven de células efectoras que muestran propiedades singularmente agresivas en la sinovitis inflamatoria.

Varias citocinas en la articulación potencian la migración de los SSF y la invasión de la matriz, siendo la más notable el PDGF. Estas moléculas de señalización que regulan el movimiento de los SSF pueden representar dianas terapéuticas interesantes. Las fosfoinositol 3 cinasas (PI3K) son especialmente importantes. Los SSF expresan tres isoformas (α, β y δ); la isoforma α es expresada por numerosos linajes celulares, pero δ suele quedar limitada a células derivadas de la médula ósea[17]. La isoforma δ se expresa inesperadamente en los SSF y está inducida notablemente por el TNF. Los estudios funcionales y la utilización de inhibidores de la cinasa sugieren que la PI3Kδ es quizá la isoforma de mayor importancia que regula el movimiento de los SSF y la invasión de la matriz.

Las fosfatasas están desreguladas en los SSF de la AR y contribuyen al comportamiento patogénico de los fibroblastos. Aparte de la SHP-2 (v. antes), la RPTPα y la RTPσ regulan el fenotipo agresivo reumatoide[18,19]. Este último está regulado por la unión al proteoglucano sindecano 4, que puede alterarse por una proteína de señuelo para suprimir la gravedad de la enfermedad en un modelo murino. Esto representa una terapia potencial dirigida contra los SSF que puede complementar al tratamiento dirigido actual de las células inmunitarias.

Linfocitos T sinoviales

Patrones inmunohistológicos

Los linfocitos T constituyen normalmente el 30-50% de las células de la membrana sinovial de la AR y la mayoría son $CD4^+$. Cerca del 5% de las células son linfocitos B o células plasmáticas, aunque el porcentaje puede ser considerablemente mayor en algunos tejidos. Los linfocitos B se localizan fundamentalmente en el interior de los centros linfoides reactivos, mientras que las células plasmáticas y los macrófagos suelen situarse por fuera de estos centros. Las células plasmáticas, los principales productores de inmunoglobulinas (Ig), migran alejándose de los centros germinales tras la diferenciación. Las células CD4 en la membrana sinovial de la AR están en íntimo contacto con linfocitos B, macrófagos y células dendríticas (DC).

La membrana sinovial de la AR crónica puede asumir patrones histológicos diversos e incluye un infiltrado de un gran número de linfocitos T que a veces se organizan en estructuras que recuerdan a ganglios linfáticos. La distribución de los linfocitos en los tejidos resulta variable, desde agregados linfoides aislados hasta láminas difusas de células mononucleares, y la localización más notoria de los linfocitos T es la región perivascular. Estas colecciones constan de linfocitos T de memoria $CD4^+$ pequeños ($CD45RO^+$) con poco citoplasma. Algunos linfocitos T $CD8^+$ dispersos pueden acumularse en agregados y, en conjunto, hay un número sustancialmente mayor de células $CD4^+$. Periféricamente a estos focos hay una zona de transición con una mezcla heterogénea de células, incluidos linfocitos, blastos indiferenciados ocasionales, células plasmáticas y macrófagos (v. fig. 75.1).

Al menos en el 15-20% de los pacientes pueden aparecer agregados linfoides sinoviales; aunque al principio se consideraban específicos de AR, ahora está claro que su prevalencia es equiparable en la artritis psoriásica, e incluso se identifican en algunas personas con artrosis[20]. La presencia de agregados se correlaciona con una mayor producción de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) y factor reumático (FR) en la membrana sinovial, pero no con la actividad de la enfermedad clínica. Estudios más recientes han demostrado que los patrones histológicos inflamatorios se asocian a mayor evidencia de inflamación sistémica, como una elevación de la proteína C reactiva, pero también sin correlación con la actividad de la enfermedad clínica[21]. El análisis transcriptómico monocelular también está desarrollándose y se ha usado para identificar grupos transcripcionalmente diferentes de células que pueden deberse a subgrupos novedosos de linajes celulares[22].

Los patrones histológicos muestran una heterogeneidad considerable de un paciente a otro y dentro de una misma articulación. Los estudios de biopsia sinovial sugieren la necesidad de evaluar al menos seis localizaciones para poder reducir los errores de muestreo hasta un 10-20% o menos. Cuando se dispone de tejido sinovial de más de una articulación de un paciente concreto, suelen evidenciarse los mismos patrones histopatológicos generales en el tejido procedente de diferentes localizaciones. Estos patrones se han asociado a algunas anomalías inmunitarias sistémicas, de modo que un infiltrado linfocítico más intenso se asociaba a respuestas anérgicas en la sangre periférica en un estudio de 1984[23]. La utilización de los patrones histopatológicos y del infiltrado celular para predecir la respuesta al tratamiento tiene un historial desalentador, incluida la inhibición de cinasas Janus (JAK), el agotamiento de linfocitos B y la coestimulación de linfocitos T. Sin embargo, hay estudios en marcha que están estudiando si la histopatología sinovial puede definir subgrupos clínicos de pacientes y predecir la respuesta al tratamiento[24].

Regulación de la formación de agregados de linfocitos T. La formación de agregados es compleja y supone la implicación de numerosas señales para orquestar la organización de los linajes celulares individuales. En algunos casos hay DC foliculares implicadas en la formación de centros germinales verdaderos. La presencia o la ausencia de agregados y de centros germinales es un proceso dinámico. En un estudio de evaluación de biopsias sinoviales la presencia de neogénesis linfoide no se restringía a pacientes con autoanticuerpos. Aunque el perfil de citocinas y quimiocinas puede avalar la formación de estas estructuras, la progresión hacia folículos completamente diferenciados era infrecuente[25].

Las quimiocinas desempeñan un papel crucial en la organización de los tejidos en estructuras linfoides, como agregados y centros germinales. La CXCL13 y la CCL21 son especialmente importantes y su expresión en la membrana sinovial reumatoide guarda relación con la presencia de esta microarquitectura[26]. En particular, la primera se produce en las DC foliculares sinoviales, Igualmente, las células plasmáticas que expresan el receptor de la quimiocina CXCR3 están

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presentes en la membrana sinovial reumatoide. El ligando de CXCR3, Mig/CXCL9, está intensamente expresado en los sinoviocitos de revestimiento de la íntima y en las células de la subíntima y recluta estas células hacia los agregados de linfocitos T[27].

La arquitectura de las estructuras linfoides en la membrana sinovial reumatoide también está regulada por miembros de la superfamilia del TNF. Las linfotoxinas (LT) α y β, así como el ligando inducible asociado a LT que compite por la unión a la glucoproteína D con el mediador de entrada del virus del herpes en los linfocitos T (LIGHT), forman moléculas triméricas en diversas combinaciones que se unen a superficies celulares distintas. Estas tres citocinas regulan la función y la organización de los tejidos linfoides. La deleción de la LTα o de la LTβ altera gravemente el desarrollo linfoide, mientras que los ganglios linfáticos se desarrollan con normalidad en ratones deficientes para LIGHT. En el modelo de ratón con IDCG con explantes de tejido de AR el agotamiento de los linfocitos T $CD8^+$ conduce a pérdida de DC foliculares, agotamiento de LTα1β2 y desintegración de folículos linfoides[28].

Aunque la LTα es difícil de detectar en la AR, otros miembros de la superfamilia del TNF, como LTβ, TWEAK (inductor de apoptosis débil tipo TNF) y LIGHT están presentes en la membrana sinovial[29]. Además de regular la formación de agregados linfoides y del centro germinal, las LT también pueden estimular directamente a los SSF para producir quimiocinas, como CCL2 y CCL5, que atraen a los linfocitos T al interior de la articulación. LIGHT también potencia la diferenciación de los osteoclastos e induce la expresión de MMP-9, TNF, IL-6 e IL-8 por los macrófagos. El bloqueo de LTβ y LIGHT mediante receptores solubles disminuye la gravedad de la artritis inducida por colágeno[30]. Sin embargo, el inhibidor no era eficaz en el modelo de artritis pasiva, en el que se administraban directamente a ratones anticuerpos patogénicos. Por tanto, el eje LIGHT tiene una función más importante en las primeras fases de la enfermedad, cuando se está desarrollando la inmunidad adaptativa frente a los antígenos articulares. TWEAK también puede actuar sobre la diferenciación del linfocito T cooperador (Th) 17 y su inhibición suprime la gravedad de la enfermedad en la artritis inducida por colágeno[31].

Fenotipo de los linfocitos T de la membrana sinovial

Moléculas coestimuladoras. Los linfocitos T de la membrana sinovial de la AR muestran un fenotipo de superficie activado, con alta expresión de HLA-DR, CD69 y CD27. La molécula coestimuladora CD28 está muy expresada por los linfocitos T de la membrana sinovial en la AR. Sus ligandos, CD80 y CD86, también se muestran en las células presentadoras de antígeno de la articulación, lo que proporciona así un entorno excelente para la activación de los linfocitos T. La importancia de la interacción CD80/86-CD28 está respaldada por la observación de que el abatacept bloquea el CD80/86 y es eficaz en la AR. Otros pares de moléculas coestimuladoras, como CD40L sobre los linfocitos T y CD40 sobre las células presentadoras de antígeno, también se expresan en la membrana sinovial de la AR. Una observación sorprendente reciente es la expansión de un subgrupo novedoso de linfocitos T que expresan PD-1 y CD4, pero carece de CXCR5[32]. A pesar de la elevada expresión de PD-1, las células son inmunológicamente activas y pueden apoyar la diferenciación de las células plasmáticas, en parte al menos, a través de la producción de IL-21. Difieren de los Th clásicos foliculares en el análisis transcriptómico, incluida la expresión de los receptores de quimiocinas CCR2, CXCR1 y CCR5 para facilitar el reclutamiento a la membrana sinovial inflamada.

Moléculas de adhesión. Los linfocitos sinoviales también expresan moléculas de adhesión del antígeno de activación muy tardía (VLA) y del antígeno asociado a función de linfocitos (LFA) de la superfamilia de las integrinas y, por tanto, también ayudan a reclutar y retener linfocitos en la membrana sinovial. El medio articular de citocinas induce moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la VCAM-1 y la fibronectina del segmento de conexión 1 (CS-1) en el endotelio vascular. Junto con las quimiocinas y otras quimiotaxinas, atraen células que expresan contrarreceptores de la molécula de adhesión en su superficie.

Receptores de quimiocinas. Los linfocitos T de la membrana sinovial de la AR expresan receptores característicos de quimiocinas específicas. El receptor de quimiocinas CCR5 es el ligando de las proteínas 1α y 1β inhibidoras de los macrófagos y está muy expresado en los linfocitos T de la AR infiltrante. Este receptor en concreto, junto con el CXCR3, se encuentra preferentemente en los linfocitos Th1, una observación que podría explicar la acumulación de este fenotipo en la membrana sinovial reumatoide. De hecho, la expresión de los alelos del CCR5 no funcionales que protegen de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana podría disminuir el riesgo de AR. El factor quimiotáctico derivado de las células estromales 1 (SDF-1) también es sintetizado por el tejido sinovial, y su receptor específico, el CXCR4, es mostrado por los linfocitos T sinoviales reumatoides. Otros fenotipos de linfocitos T reclutados en la sinovial reumatoide son los Th17, que expresan CCR2 o CCR6 y producen IL-17, y los linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+CD25^+$, que pueden suprimir las respuestas inmunitarias (v. más adelante la descripción de los subconjuntos de linfocitos T). El reclutamiento preferencial de linfocitos Th17 $CCR6^+$ dentro de la articulación reumatoide parece deberse a la liberación local de la quimiocina CCL20[33].

Receptores de linfocitos T. En algunos pacientes se observaba un patrón que sugería un mayor número de linfocitos T que expresan Vβ3, Vβ14 y Vβ17, especialmente en el tejido sinovial. Estos genes Vβ están estructuralmente relacionados y son inusualmente susceptibles a la activación por superantígenos. La mayoría de los estudios no han encontrado pruebas de clonalidad restringida de los linfocitos T en el líquido sinovial, el tejido sinovial y la sangre de la AR, ni de la expansión identificada de diferentes genes Vβ o Vα. Estudios más recientes identificaron clonotipos de linfocitos Treg asociados a inflamación en la sangre periférica de pacientes, similares a los linfocitos Treg identificados en muestras articulares (en este caso, en el líquido sinovial)[34]. Estos linfocitos Treg asociados a la inflamación eran completamente funcionales y proporcionaban pruebas de la existencia de un intercambio activo entre los compartimentos periférico y articular para las células inmunitarias adaptativas.

Mecanismos metabólicos que contribuyen a la acumulación de linfocitos T. El número de linfocitos T en la articulación puede aumentar por la proliferación celular tras acoplarse a sus respectivos ligandos. La hiperproliferación debida a anomalías metabólicas también puede contribuir a la acumulación de linfocitos T. Por ejemplo, los linfocitos T de la AR tienen una actividad glucolítica defectuosa debido a un aumento de la desviación a la vía de la pentosa fosfato y a la acumulación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)[35,36]. Esto reduce la activación de la ataxia telangiectasia mutada y potencia la proliferación de linfocitos Th1 y Th17 proinflamatorios. El restablecimiento del potencial de oxidorreducción y el incremento de las especies reactivas de oxígeno hacia la normalidad pueden suprimir la inflamación sinovial. La sobreexpresión de la proteína de armazón del podosoma TKS5 también está regulada por un estado metabólico de los linfocitos T sinoviales de la AR marcado por una reducción del flujo glucolítico[37]. El potencial invasivo de estos linfocitos T está disminuido al restablecer la producción de piruvato o al inhibir la síntesis de ácidos grasos. Al igual que el comportamiento patogénico de los SSF, las vías metabólicas de modulación en el sistema inmunitario adaptativo pueden ayudar a restablecer la hemostasis sinovial y a disminuir la inflamación sinovial.

Los linfocitos sinoviales de la AR también muestran un valor alto de actividad de la telomerasa, lo que refleja su actividad proliferativa y guarda relación con la gravedad de la inflamación sinovial[38]. Sin embargo, a pesar de estas anomalías, el mecanismo dominante para la acumulación de linfocitos T sinoviales se debe a procesos independientes de antígenos que implican el reclutamiento y la retención mediada por la producción de quimiocinas y la expresión de la molécula de adhesión.

Inmunorreactividad y activación de los linfocitos T sinoviales

El aspecto histopatológico de la AR, con infiltración exuberante de la membrana sinovial por linfocitos T, es característico de los tejidos con respuestas crónicas específicas de antígenos. Sin embargo, la mem-

brana sinovial solo puede responder a la inflamación con un número de formas limitado, y muchas artropatías crónicas inmunomediadas tienen patrones histológicos similares, como los agregados linfoides de la artrosis. De hecho, las artritis crónicas que claramente no están mediadas por los linfocitos T (p. ej., la gota tofácea crónica) presentan muchas de estas mismas características. Como ya se ha señalado, los estudios actuales están intentando correlacionar características clínicas y el valor predictivo de la respuesta clínica con terapias dirigidas basadas en características histológicas.

En el ambiente sinovial reumatoide hay numerosas oportunidades para la exposición a los antígenos y la activación de los linfocitos T. Por ejemplo, las proteínas modificadas a través de procesos como la citrulinación proporcionan una fuente rica de estimulación antigénica por clones de linfocitos T que no fueron eliminados durante el desarrollo. La producción resultante de citocinas de linfocitos T, quizá en órganos linfoides centrales, puede impulsar las respuestas inmunitarias adaptativas siguientes. Modelos animales sugieren también que la degradación de la tolerancia puede deberse a acontecimientos que ocurren pronto en el desarrollo del sistema inmunitario adaptativo. Por ejemplo, mutaciones en ZAP70, que está involucrado en la señalización del receptor de linfocitos T (TCR), pueden conducir a una artritis inflamatoria dependiente de los linfocitos T espontánea en ratones[39]. Un gen *ZAP70* anómalo conduce a una selección positiva y negativa defectuosa en el timo y permite que los linfocitos T autorreactivos escapen. Como resultado, los ratones producen autoanticuerpos (p. ej., FR y anti-ADN bicatenario) y desarrollan una artritis destructiva grave. La enfermedad puede ser transferida mediante timocitos o linfocitos T $CD4^+$ periféricos a ratones singénicos con un gen *ZAP70* normal y sugiere que el restablecimiento del reostato en el desarrollo o la supervivencia de clones patogénicos en el timo puede dar lugar a sinovitis y a respuestas inmunitarias anómalas más tarde a lo largo de la vida.

Estos estudios demuestran que cambios menores de la señalización del TCR y la ausencia de deleción clonal subsiguiente pueden alterar la selección de los linfocitos T e inducir artritis. El hallazgo resulta especialmente relevante a la luz de la asociación de un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) *PTPN22* con la AR, ya que este gen también está involucrado en la señalización de TCR. A pesar de la clara dependencia de los linfocitos T del modelo, las citocinas involucradas son notablemente similares a las de los modelos de la AR dependientes de autoanticuerpos. Por tanto, el perfil de citocinas en la AR puede representar una vía final común de varios mecanismos autoinmunitarios. Este concepto está respaldado por la diversidad de respuestas a los tratamientos dirigidos en la AR y sugiere que la AR no es una enfermedad aislada, sino un grupo de entidades mecanicísticamente distintas con un fenotipo compartido[40].

Aunque los linfocitos T sinoviales muestran un fenotipo activado, la proliferación y las respuestas de las citocinas suelen ser menores que las de las células sanguíneas periféricas normales, o incluso que la de los linfocitos T autólogos en sangre periférica del mismo paciente. La producción espontánea y estimulada de citocinas, incluidos factores de los Th1, como interferón gamma (IFN-γ) e IL-2, son relativamente bajas. Las respuestas dirigidas hacia la mayoría de los antígenos de memoria también son deficientes, aunque los linfocitos T sinoviales de la AR pueden proliferar enérgicamente a ciertas proteínas del choque térmico (HSP). Los linfocitos Th17 se han detectado en la sangre y la membrana sinovial, quizá por la exposición a un medio de citocinas que incluye IL-1, IL-6 y/o IL-23, que promueve la diferenciación hacia la producción de miembros de la familia IL-17 (especialmente IL-17A y F).

Los mecanismos de la disminución de la respuesta en el compartimento sinovial incluyen probablemente la exposición a factores supresores (p. ej., TGF-β o IL-1Ra), potenciales de oxidorreducción anómalos que suprimen la transducción de la señal del TCR, presencia de linfocitos Treg o inducción de anergia. Otro contribuyente a la anergia local puede ser la ausencia relativa de la molécula coestimuladora CD80 en los SSF $HLA\text{-}DR^+$, que puede inducir anergia. Este fenómeno se ha observado en cultivos simultáneos de linfocitos T con sinoviocitos.

Activación de los linfocitos T mediada por el contacto célula-célula

Incluso aunque la prueba de la activación de los linfocitos T sea relativamente modesta en la membrana sinovial reumatoide, el contacto directo célula-célula permite que estas células participen en redes de citocinas sinoviales y en la destrucción de la matriz. Las membranas preparadas a partir de linfocitos T activados pueden estimular directamente a macrófagos y SSF para producir citocinas y MMP[41]. Los componentes de membrana que regulan este proceso varían dependiendo de las condiciones de cultivo particulares, pero incluyen moléculas de adhesión como LFA-1 y TNF unido a membrana. Por tanto, un linfocito T que muestra estas proteínas tiene el potencial de contribuir a la activación de macrófagos y fibroblastos de una manera independiente del antígeno. Una de las consecuencias mejor descritas de esta vía es la capacidad de los linfocitos T para aumentar la síntesis de TNF por los macrófagos sinoviales de una manera dependiente del contacto después de la exposición a IL-15 procedente de los macrófagos[42].

Aunque el paradigma tradicional sugiere que los linfocitos T de la articulación conducen a una respuesta específica de antígeno, las influencias del contacto célula-célula pueden ser independientes del antígeno y solamente necesitan la localización conjunta de linfocitos T de memoria con los sinoviocitos o macrófagos. Debido a que los linfocitos T con un fenotipo de memoria se acumulan en la articulación por un gradiente quimiotáctico, no hay necesidad de un antígeno específico. En su lugar, la activación de la inmunidad innata mediante estímulos inespecíficos permite la penetración posterior del fenotipo de linfocitos T correcto para unirse a células residentes de la capa íntima de revestimiento sinovial, fibroblastos de la subíntima o macrófagos. La combinación de respuestas inmunitarias adaptativas y la estimulación independiente del antígeno puede contribuir a la diversidad de respuestas individuales al tratamiento dirigido y a la relativa escasez de remisiones completas.

Restablecimiento de la homeostasis inmunitaria

Restablecimiento de la tolerancia. Dado que las respuestas de los linfocitos T sinoviales y la autorreactividad desempeñan una función clave en la patogénesis de la AR, un posible enfoque terapéutico es la restauración de la tolerancia. Un tratamiento intensivo precoz de la AR temprana (en el transcurso del primer año de enfermedad clínica) con metotrexato y un inhibidor del TNF es una estrategia que a veces puede conducir a remisiones de larga duración[43]. En algunos casos el tratamiento puede suspenderse al cabo de 1 año sin que los pacientes experimenten ningún brote durante al menos 1 año más. El mecanismo de la remisión prolongada, a pesar de la interrupción del tratamiento en la enfermedad temprana, contrasta con los intentos de retirada del tratamiento en la enfermedad de larga duración con menor éxito. Los tratamientos individualizados adicionales que mejoran la función de los Treg, que alteran la coestimulación o que eliminan los linfocitos T patógenos son otras formas de restaurar la homeostasis y la función inmunitaria normal.

Linfocitos T reguladores y células linfoides innatas

La función de los linfocitos T definidos clásicamente como *Treg inducibles* ($CD4^+CD25^+CD127^+$) en la AR sigue estando mal definida. La deficiencia de este subconjunto, que produce IL-10 y TGF-β y regula otros linfocitos T a través del contacto celular, podría contribuir a la autoinmunidad. El número de Treg resulta generalmente bajo en la membrana sinovial de la AR, aunque algunos informes sugieren que es similar al de la membrana sinovial de la artrosis[44]. Curiosamente, disminuye después de la inyección intraarticular de corticoides[45]. Los linfocitos reguladores característicos que expresan Foxp3 y CD39 se pueden encontrar en los agregados linfocíticos de la AR, especialmente en los cercanos a las DC[46]. Como ya se ha señalado, los Treg procedentes de la articulación pueden circular libremente y detectarse en la sangre periférica.

El factor de transcripción transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT)3 también puede actuar en la regulación de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diferenciación de los Treg en la articulación de la AR. El STAT3 activado es abundante en la membrana sinovial reumatoide y puede potenciar la diferenciación de los Th17, suprimiendo a la vez la producción de Treg, mientras que el STAT5 parece tener el efecto contrario[47]. Por tanto, la modulación del equilibrio entre los STAT en los linfocitos T de la AR, como mediante la inhibición de la JAK, podría cambiar el equilibrio entre los linfocitos patógenos y los inmunodepresores. El ligando de la tirosina cinasa tipo Fms también parece regular a los Treg en la AR y aumentar su formación[48].

Los estudios en la sangre periférica de la AR generalmente muestran un número normal de Treg, aunque el subgrupo $CD4^+CD25^+$ parece acumularse en los derrames sinoviales reumatoides. Sin embargo, las respuestas de los Treg de la sangre periférica *in vitro* tras la estimulación con los anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 mostraban un fenotipo anérgico y eran incapaces de suprimir la proliferación de linfocitos T y la síntesis de citocinas por los monocitos. Esta anomalía puede revertirse cuando los pacientes se tratan con inhibidores del TNF[49].

Estos datos señalan que la función anómala de los Treg podría ser secundaria al desequilibrio de citocinas en la AR en lugar de un acontecimiento primario. El tratamiento puede tener un efecto importante sobre el número y la función de los Treg, lo que dificulta la evaluación de su función en muestras de pacientes. Sin embargo, la potenciación o restauración de la actividad de los Treg como intervención terapéutica puede inhibir la proliferación de otros linfocitos T y la síntesis de citocinas[50].

Se ha valorado la mejora del número o la actividad de los Treg en modelos animales de artritis. La artritis inducida por antígeno se exacerba cuando las células $CD4^+CD25^+$ se agotan y desaparece cuando se transfieren pasivamente a animales afectados. La función de los Treg es baja en algunos modelos de inflamación[51]. El metotrexato también incrementa la función de los Treg en la artritis inducida por colágeno. La administración de neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo, parece suprimir la artritis inducida por colágeno al mejorar la función de los Treg en la membrana sinovial y los ganglios linfáticos. Sin embargo, todavía es difícil atribuir la eficacia de los medicamentos en la AR al aumento del número o de la función de los Treg.

Cada vez se reconoce más el papel de las células linfoides innatas (ILC) en las enfermedades de mediación inmunitaria. Al igual que los Treg, Las ILC-2 pueden suprimir la inflamación durante la resolución de la enfermedad. La IL-9 es una citocina particularmente importante que regula la inducción de los Treg mediada por la ILC-2. En modelos preclínicos, el déficit de IL-9 conduce a inflamación crónica y a más daño articular[52]. Curiosamente, las estrategias terapéuticas centradas en potenciar los procesos normales que resuelven la inflamación pueden aprovecharse del eje ILC-Treg.

Linfocitos B sinoviales

La hiperreactividad de los linfocitos B y las células plasmáticas sinoviales es un participante clave en las fases de inicio y perpetuación de la AR. Esta noción la han apoyado las descripciones de nuevos modelos espontáneos de artritis en ratones, como el modelo K/BxN, en el que la pérdida de la tolerancia conduce a producción de autoanticuerpos, activación de la inmunidad innata y sinovitis crónica. Además, los tratamientos dirigidos contra los linfocitos B, como el anticuerpo anti-CD20, son eficaces en la AR. La membrana sinovial reumatoide contiene un número relativamente pequeño de linfocitos B (<5% de la población celular total), pero, junto con las células plasmáticas sinoviales, son productores importantes de ACPA, FR y otros anticuerpos que pueden formar inmunocomplejos y fijar el complemento.

Regulación de citocinas de los linfocitos B sinoviales

Aunque muchos tejidos sinoviales reumatoides presentan una infiltración difusa con células mononucleares, un porcentaje importante también tiene folículos linfoides aislados poblados por linfocitos B en la región subíntima. Las DC foliculares, los linfocitos B, las células plasmáticas y los linfocitos T se acumulan en estos agregados. Los centros germinales son estructuras muy organizadas en las que tiene lugar la maduración de la afinidad. Los linfocitos B están presentes en los agregados y expresan el marcador de maduración CD20, así como antígenos de proliferación, como Ki67 (una proteína codificada por el gen *MKI67*). La formación de estas estructuras depende de citocinas solubles y ligadas a la membrana, como la LT. Los linfocitos B se acumulan en los agregados linfoides de la membrana sinovial de la AR bajo la influencia de varios factores quimiotácticos, como CCL21 y CXCL13.

También se ha identificado un miembro de la superfamilia de las citocinas TNF, conocido como *estimulador de los linfocitos B* (BLyS, también llamado *BAFF*), como una molécula clave que regula la diferenciación de los linfocitos B. El BLyS se une al activador transmembrana y al interactor CAML (TACI), presente tanto en los linfocitos B como en los T. Si este sistema se bloquea mediante TACI-Ig recombinante para absorber la citocina y un factor de diferenciación de linfocitos B relacionado llamado *ligando inductor de proliferación (APRIL),* el número de linfocitos B se reduce notablemente y disminuye la síntesis de anticuerpos. Esta misma asociación es eficaz como fármaco terapéutico en la artritis inducida por colágeno, un modelo que depende de la producción de autoanticuerpos[53].

El BLyS se sintetiza en la membrana sinovial de la AR, especialmente en los macrófagos, y en menor medida por los linfocitos B estimulados por el TNF. APRIL se localiza principalmente en las DC en centros germinales sinoviales. TACI-Ig rompe los centros germinales y disminuye los receptores de Ig en ratones con IDCG implantados con membrana sinovial reumatoide[54]. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos que neutralizan BLyS han sido desalentadores, lo que sugiere que la elección de esta citocina como diana no es tan eficaz como la eliminación de los linfocitos B con el anticuerpo anti-CD20. Aunque es posible mejorar el beneficio con un fármaco biológico que bloquea PRIL y BLyS, TACI-Ig disminuye notablemente las concentraciones séricas de Ig, pero tiene una eficacia limitada sobre la AR[55].

Clonalidad y maduración de los linfocitos B sinoviales

Los linfocitos B aislados directamente de los centros germinales de la membrana sinovial de la AR muestran un patrón heterogéneo de uso y reordenamiento de genes *V*. La mayoría de los genes *VH* no están mutados, lo que sugiere que han migrado recientemente desde la sangre periférica y se activan localmente. En células productoras de FR en el tejido sinovial se han identificado mutaciones compartidas que contienen una secuencia idéntica a lo largo de todo el dominio variable de Ig[56]. También se han observado la utilización preferente de un número limitado de segmentos génicos VH y DH y la preferencia marcada por un marco de lectura DH que codifica residuos hidrófilos específicos, lo que es compatible con la selección y maduración relacionada con antígenos. El análisis de los dominios variables de cadenas pesadas expresados apoya la noción de que la respuesta de los linfocitos B en la membrana sinovial de la AR es oligoclonal. De forma similar, los clones de linfocitos B aislados en la membrana sinovial de la AR o en la médula ósea con células «tipo nodriza» tienen un uso limitado del VH. Los análisis del uso de genes en los linfocitos B sinoviales y las células plasmáticas se han llevado a cabo usando la secuenciación de última generación[57]. Los clones dominantes se detectan fácilmente y la mayoría son de clases cambiadas y enriquecidos para el gen *V4-34* de la cadena pesada de la Ig y tienen longitudes de CDR2 más largas que los linfocitos B analizados procedentes de la sangre periférica. Resulta intrigante que estos genes de cadenas pesadas se asocien también a leucemia linfocítica crónica y a autoinmunidad[58].

Los linfocitos B asociados a DC foliculares de la membrana sinovial reumatoide pueden diferenciarse aún más y desarrollar mutaciones adicionales, lo que sugiere una selección impulsada por antígeno. Las células plasmáticas de otras áreas de la membrana sinovial tienen reordenamientos distintos si se comparan con los linfocitos B asociados a las DC. Este hallazgo plantea la pregunta de si las células plasmáticas surgen localmente o si migran desde la sangre. Aunque los reordenamientos de las células plasmáticas no siempre son similares a los de los linfoci-

tos B, los grupos de células plasmáticas usan genes similares, aunque con mutaciones diferentes. Por tanto, las células plasmáticas podrían proceder de clones de linfocitos B sinoviales impulsados por antígenos.

La maduración y la supervivencia de los linfocitos B dependen de células del estroma y de células con propiedades tipo nodriza que sostienen la maduración de los linfocitos en el timo. La membrana sinovial de pacientes con AR también contiene células tipo nodriza que pueden aumentar la expresión de CD40 y de proteínas del MHC clase II en los linfocitos B. La supervivencia de los linfocitos B es sostenida por esta población de células, mientras que los clones autorreactivos evitan la supresión y producen autoanticuerpos. Varias citocinas, incluidos el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), la IL-6 y la IL-8, son producidas por células tipo nodriza de la AR, y el contacto directo con los linfocitos B es crucial para la proliferación y síntesis máximas de anticuerpos.

Mejoría clínica después de la eliminación de los linfocitos B

El anticuerpo anti-CD20 (rituximab) es eficaz en la AR, con beneficios similares a la mayor parte del resto de fármacos biológicos. Las tasas de respuesta son más altas en pacientes con perfiles de anticuerpos que incluyen FR y ACPA, y el aumento de las concentraciones de quimiocinas, como el CXCL13, que atrae a linfocitos B a la membrana sinovial, podría ser un biomarcador útil de la eficacia. El incremento de las concentraciones de CXCL13 también predice el retorno de los linfocitos B en la circulación periférica y puede servir de marcador para la estratificación de los pacientes o la planificación de ciclos adicionales de rituximab[59]. Los estudios de metabolómica en pacientes con AR tratada con rituximab sugieren que algunos metabolitos polares, como la colina y la fenilalanina, o especies de lípidos de base, se asocian a la mejoría clínica subsiguiente[60]. Tras el tratamiento ocurren diversos cambios metabólicos, incluidas alteraciones en los compuestos polares y lipídicos. Se necesitan estudios de confirmación, pero los datos sugieren que la alteración del metabolismo se puede usar como medio para estratificar a los pacientes para ciertas terapias dirigidas.

Por otro lado, un mayor número de plasmablastos en el torrente sanguíneo, determinado por la expresión de IgJ, se relaciona con una escasa respuesta a la reducción de los linfocitos B por ocrelizumab y rituximab (en aproximadamente el 20% de los pacientes). Los anticuerpos reductores no afectan a las células plasmáticas, que carecen de CD20, y la enfermedad persistente podría estar relacionada con la presencia de plasmablastos en la sangre o en la articulación[61].

En la AR las biopsias sinoviales seriadas solo demuestran la eliminación parcial de linfocitos B después del tratamiento con rituximab, a pesar de la virtual ausencia de linfocitos B periféricos. Las respuestas clínicas no siempre se correlacionan estrechamente con la extensión de la reducción sinovial, aunque algunos de los pacientes con las mejores respuestas presentan disminuciones acusadas del número de linfocitos B en las muestras sinoviales después del tratamiento. Sorprendentemente, la reducción de los linfocitos B no disminuye de forma constante la producción de autoanticuerpos o de citocinas en la membrana sinovial, ni un cambio en las concentraciones de ACPA o FR pronostica una respuesta clínica[62]. Los estudios de biopsias a largo plazo sugieren que las células plasmáticas disminuyen 24 semanas después del tratamiento con rituximab y que este resultado se correlaciona con la disminución de los síntomas.

Los datos de la biopsia sinovial sobre la producción de autoanticuerpos sinoviales sugieren que los linfocitos B desempeñan un papel más complejo y con más matices en la enfermedad que como meros productores de ACPA o FR. Los linfocitos B son potentes células presentadoras de antígenos que podrían contribuir a la enfermedad en la membrana sinovial inflamada o en los órganos linfoides centrales. En un modelo de ratón con IDCG en el que se utilizan explantes sinoviales reumatoides, la activación de linfocitos T, la linfangiogénesis y la producción de citocinas dependen de los linfocitos B[63]. En el mismo modelo, el tratamiento con TACI-Ig para inhibir APRIL y BLyS disminuye la inflamación sinovial y la síntesis de IFN-γ en tejidos con centros germinales.

Los linfocitos B también pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad a través de la producción de citocinas, incluidos LTα, TNF e IL-6. Aunque los macrófagos y los sinoviocitos producen cantidades mayores de factores proinflamatorios, los productos de los linfocitos B en lugares estratégicos de las articulaciones y en otros podrían ayudar a impulsar la sinovitis. Ciertos subgrupos de linfocitos B pueden tener otro cometido, como el subgrupo de linfocitos B FcRL4$^+$, que produce TNF y RANKL en la AR, y los linfocitos B CD79a$^+$, que se correlacionan con enfermedad erosiva en pacientes con AR de larga duración[64]. Alternativamente, los linfocitos B reguladores, como los Treg, pueden disminuir las respuestas inflamatorias en la AR a través de la síntesis de citocinas supresoras, como IL-10 y TGF-β. Se desconoce si los linfocitos B reducen selectivamente subconjuntos de linfocitos B, y es posible que los linfocitos B reguladores aumenten relativamente por rituximab o tal vez por otras terapias dirigidas.

Células dendríticas

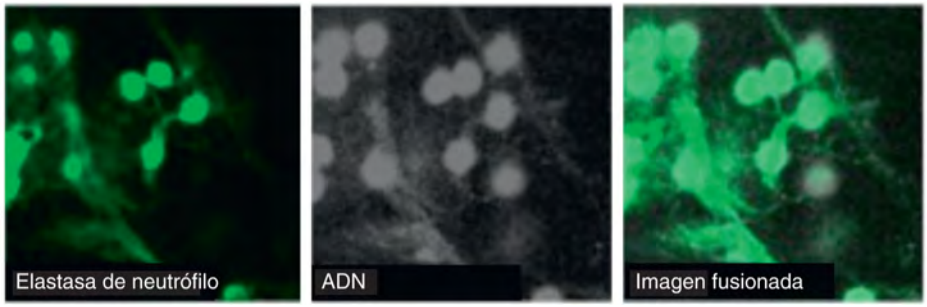
Son potentes células presentadoras de antígenos presentes en el tejido sinovial y en los derrames sinoviales de pacientes con AR. En la AR establecida las DC sinoviales pueden presentar antígenos en la articulación para provocar una respuesta inmunitaria local. Las DC también son potentes productoras de IFN tipo I, que ha sido implicado en numerosas enfermedades autoinmunitarias, como el lupus y la AR. Además, se ha observado expresión coordinada de genes regulados por IFN, denominada en ocasiones *firma de IFN,* en la articulación y la sangre de pacientes con AR.

La membrana sinovial reumatoide puede funcionar de muchas maneras como tejidos linfoides extralinfáticos, con DC maduras que expresan CD86, CD83 y DC-LAMP localizadas en los infiltrados y agregados linfocíticos perivasculares. El análisis ultraestructural de la membrana sinovial muestra DC en contacto con linfocitos, donde pueden presentar antígenos. La presencia de DC no es exclusiva de la AR y ha sido identificada en otras artropatías inflamatorias, como la gota y ciertas espondiloartropatías.

Al igual que otras células inmunocompetentes, las DC son atraídas hacia la membrana sinovial mediante la generación de factores quimiotácticos y la expresión de las moléculas de adhesión adecuadas sobre el endotelio vascular. La posterior localización con la membrana sinovial y la formación de microarquitecturas, como agregados linfoides, también dependen de la producción de quimiocinas en el entorno sinovial. Las DC expresan el receptor de quimiocinas CCR7, que impulsa su migración al tejido linfoide y coordina la organización en los centros germinales adecuados. Los sinoviocitos de la AR expresan dos ligandos CCR7 (CCL19 y CCL21), que proporcionan una señal para que las DC permanezcan en el tejido periférico. Las DC inmaduras y las DC plasmocitoides también están dispersas por toda la región subíntima de la sinovial. Los folículos linfáticos enriquecidos con linfocitos B, que generalmente se organizan alrededor de DC foliculares (FDC), también se encuentran en algunos tejidos articulares de la AR. Los SSF cultivados pueden realizar funciones de FDC *in vitro* y contribuir también *in vivo.* Los sinoviocitos derivados de pacientes con AR pueden unirse a linfocitos B del centro germinal y suprimir la apoptosis de los linfocitos B.

Las estructuras linfoides ectópicas que contienen FDC en la membrana sinovial reumatoide también expresan concentraciones altas de citosina desaminasa inducida por la activación, un gen que participa en el cambio de la clase de Ig. Las células plasmáticas ACPA$^+$ rodean estos agregados, lo que sugiere que estos actúan en la producción de autoanticuerpos. La arquitectura y las células ACPA$^+$ persisten cuando el tejido se trasplanta a ratones con IDCG. Por tanto, las DC sinoviales no solo ayudan a organizar la microarquitectura del tejido sinovial, sino que también participan en el desarrollo de autoanticuerpos IgG de alta afinidad[65]. Además de presentar antígenos, las DC sintetizan citocinas que pueden influir en la diferenciación de los linfocitos T dentro de la articulación, como IL-12 e IL-23, lo que puede aumentar el sesgo hacia los fenotipos Th1 y Th17 (estudiados a continuación en el texto);

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 75.4** Trampas extracelulares de neutrófilos en el líquido sinovial de la artritis reumatoide. Las células se tiñeron para ADN extracelular *(gris)* y elastasa de neutrófilos *(verde)*. La imagen fusionada se muestra a la derecha. Obsérvese que el ADN se colocaliza con la elastasa de los neutrófilos. Además, las trampas extracelulares contienen también proteínas citrulinadas. (Tomado de Spengler J, Lugonja B, Ytterberg AJ, et al: Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol* 67:3135-3145, 2015.)

APRIL, que mejora la supervivencia de los linfocitos B y, como se ha indicado anteriormente, los IFN tipo I.

Las citocinas de la membrana sinovial reumatoide, como GM-CSF, influyen en la proliferación y maduración de las DC. Su número se encuentra aumentado en el tejido y en los derrames sinoviales, donde constituyen hasta el 5% de las células mononucleares. Las DC del tejido sinovial de la AR no siempre se comportan normalmente. Por ejemplo, la IL-10 suprime la función de las DC, en parte por la disminución de la expresión de CD86 y de las moléculas del MHC clase II[66]. Las FDC sinoviales, junto con los macrófagos y los SSF, también expresan el receptor del factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF, también llamado *CSF-1*). El bloqueo de este receptor con un anticuerpo monoclonal suprime la inmunidad adaptativa y la artritis inducida por colágeno, pero no la del modelo pasivo de transferencia de suero, lo que sugiere que este efecto podría ser el resultado de suprimir la presentación de antígenos por las FDC[67].

Mastocitos

Están presentes en las membranas sinoviales de los pacientes con AR, y en algunos se encuentran en zonas de erosión del cartílago. Las membranas sinoviales reumatoides contienen 10 veces o más mastocitos que las muestras sinoviales de control de pacientes sometidos a meniscectomía. Los mastocitos y la histamina también se encuentran en la mayoría de las muestras de líquido sinovial en la sinovitis inflamatoria. Existe una fuerte correlación entre el número de mastocitos en el tejido sinovial y el grado de infiltración linfocítica[68]. Los mastocitos de la membrana sinovial de la AR expresan cantidades notablemente mayores del receptor C5a que los de la membrana sinovial de la artrosis.

Los mastocitos residentes en la membrana sinovial responden a citocinas que estimulan el crecimiento de los mastocitos y la quimiotaxia. Los extractos de mastocitos pueden inducir a células sinoviales reumatoides de adhesión para aumentar la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2) y colagenasa, y la inmunotinción de los mastocitos sinoviales de la AR muestra triptasa y TNF. La heparina procedente de los mastocitos tiene efectos importantes sobre el tejido conjuntivo. En concreto, puede modular los efectos de las hormonas sobre las células óseas y alterar así el equilibrio de la síntesis ósea hacia su degradación. Los mastocitos sinoviales también expresan receptores Fcε, así como receptores Fcγ tipo I y II, pero no tipo III. Los inmunocomplejos que se unen a los receptores tipo I liberan PGD_2 y TNF, mientras que la unión al receptor tipo II libera histamina[69].

Los mastocitos se han implicado en el inicio de la inflamación en el modelo pasivo K/BxN[70]. Sin embargo, estudios más recientes señalan la posibilidad de que no contribuyan tanto como se pensaba originalmente[71]. La función de los mastocitos en la enfermedad establecida también es desconocida, y la producción de leucotrieno B_4 (LTB_4) en el mismo modelo necesita neutrófilos, pero no mastocitos. Sin embargo, el tratamiento de cultivos de explantes de tejido sinovial con un inhibidor de la tirosina cinasa c-Kit, que bloquea la señalización del factor de células madre, disminuye la síntesis de TNF[72]. Estos datos sugieren que los mastocitos pueden contribuir a las citocinas sinoviales en la enfermedad establecida. Por otra parte, el descenso de mastocitos en la fase preclínica de la artritis inducida por colágeno murina es protectora, mientras que la eliminación de mastocitos en la enfermedad establecida no resulta beneficiosa[73,74].

Los mastocitos también pueden contribuir al medio de citocinas en la AR, y en los mastocitos sinoviales de la AR existen gránulos con IL-17A preformada[75]. Los mastocitos cultivados liberan IL-17 cuando son estimulados con TNF o inmunocomplejos. Existe también una correlación entre la presencia de IgE y FcR1ε y la desgranulación de los mastocitos en la membrana sinovial reumatoide. Un ensayo clínico abierto que utilizaba el inhibidor de c-Kit (un receptor de la tirosina cinasa que facilita el crecimiento y la supervivencia de los mastocitos) masitinib en la AR sugería la eficacia clínica en la AR, pero un estudio de fase III se concluyó después de que un análisis de inutilidad no demostrase beneficios.

Leucocitos polimorfonucleares

Los neutrófilos son frecuentes en los derrames sinoviales de la AR, pero muy pocos infiltran la membrana sinovial. Los neutrófilos son inmunológicamente activos y pueden producir IL-17B e IL-1Ra. Los neutrófilos sinoviales también liberan trampas extracelulares (NET) que están compuestas de ADN extruido. Estas trampas pueden capturar bacterias y contribuir a la defensa del huésped. Como se ha descrito antes, los neutrófilos sinoviales, del líquido sinovial y de la sangre periférica, e incluso la NETosis pulmonar, están aumentados en la AR (fig. 75.4). Puede potenciarse aún más mediante suero de AR (especialmente el que contiene ACPA), IL-17A y TNF[76]. El ARN extracelular resultante incluye PADI4 y diversos péptidos citrulinados[77]. Las NET decoradas pueden entonces inducir otras citocinas, IL-6, IL-8 y quimiocinas. Las proteínas citrulinadas unidas a las NET o liberadas por productos bacterianos, como la leucotoxina A, también pueden servir de antígenos para impulsar la síntesis de ACPA, liberar citocinas y formar inmunocomplejos.

Linfocitos citolíticos

También se han identificado linfocitos citolíticos naturales (NK) en la membrana sinovial de la AR[78]. Su papel potencial en esta viene sugerido por la variante génica de *NKG2D* asociada a la AR, que es un receptor de lectina-C presente en los linfocitos NK (así como en algunos subgrupos de otras células inmunitarias adicionales)[79]. Los linfocitos NK citolíticos contienen grandes cantidades de granzimas, que son serina proteasas. Una función inmunorreguladora posiblemente importante de los linfocitos NK es que pueden estimular a los linfocitos B para producir FR.

Un subconjunto de linfocitos NK que expresan grandes cantidades de CD56 son inusualmente abundantes en el tejido y el líquido sinovial de la AR[80]. Esos linfocitos podrían posiblemente sintetizar citocinas o aumentar la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos. La IL-32 exacerba la artritis y el daño articular en la artritis inducida por colágeno, posiblemente al aumentar el número de linfocitos NK sinoviales[81]. Existe menos información sobre los linfocitos T NK invariantes (iNKT), que responden a antígenos lipídicos. Sin embargo, el bloqueo de la función CD1d e iNKT disminuye la gravedad de la artritis inducida por colágeno en ratones.

Células de la médula ósea

El hueso subcortical y la médula ósea probablemente contribuyen a las respuestas inflamatorias sinoviales en la AR. Las células mesenquimatosas primitivas de la médula ósea pueden atravesar el hueso cortical a través de poros en la artritis murina inducida por colágeno antes del inicio de la enfermedad clínica, establecerse en la membrana sinovial y sintetizar mediadores que potencian la sinovitis[82]. La migración celular depende del TNF y está anulada en ratones que carecen de receptores de TNF. Las células mesenquimales $CD34^+$ de la médula ósea reumatoide están más activadas, como se observa por su estado NF-κB y su capacidad para diferenciarse a células tipo fibroblástico que producen MMP y factores proangiógenos. Se han probado varias estrategias de células madre mesenquimales con cierto éxito en modelos de AR, incluidas células adiposas y derivadas de la médula ósea[83].

La médula ósea también puede contribuir con otras células relevantes, como las células del linaje de macrófagos, que migran hacia la membrana sinovial, y las células tipo nodriza, que apoyan la supervivencia de los linfocitos B. Del mismo modo que la médula ósea puede influir en la membrana sinovial, lo contrario también es cierto. El *pannus* sinovial invasivo puede romperse a través del hueso cortical e invadir el espacio medular en algunos pacientes. Cuando esto ocurre, los agregados de linfocitos B son especialmente sobresalientes en la médula y aparecen en un ambiente rico en quimiotaxinas de linfocitos B, como CCL21, y en factores de supervivencia de los linfocitos B, como BLyS.

Los cambios en la médula ósea en la AR podrían ser el resultado de la sinovitis o de un suceso primario[84]. La explicación más frecuente de la AR es que la sinovitis ocurre primero y se expande después hacia la médula a través de factores solubles y por extensión directa (la hipótesis «de fuera a dentro»). La noción de que la reactividad de la médula ósea puede ser un acontecimiento primario y que las células activadas migran directamente a la membrana sinovial a través del hueso cortical o del torrente sanguíneo ha recibido una atención creciente (la hipótesis «de dentro a fuera»). Las interacciones bidireccionales entre la membrana sinovial y la médula ósea sugieren la participación de mecanismos «de dentro afuera» y «de fuera adentro» en la AR.

Biología sinovial en los estados previo, inicial y tardío de la artritis reumatoide

La observación de que las concentraciones de autoanticuerpos están elevadas en pacientes con AR muchos años antes de que se manifieste la artritis clínica también apoya la idea de que una fase preclínica puede preceder a la sinovitis sintomática. Además, el perfil de concentraciones de citocinas y quimiocinas en muestras de suero almacenadas de personas en las que la AR se desarrolla posteriormente muestra concentraciones aumentadas de quimiocinas y citocinas, especialmente en la población con $ACPA^+$[85]. Este hallazgo refuerza el concepto de que la AR es un proceso continuo que puede progresar hacia sinovitis clínica. Sin embargo, no se conocen las líneas temporales y los estímulos ambientales que causan la progresión.

En los modelos murinos hay pruebas abundantes de inflamación sinovial y activación del factor de transcripción antes de que aparezca la sinovitis clínica[86]. Por el contrario, las biopsias sinoviales de las personas de alto riesgo con artralgias, pero sin ninguna prueba de artritis, son en su mayoría normales, incluso aunque sean $ACPA^+$ y/o FR^+ y progresen a AR verdadera en los primeros 2 años. Se observaba una tendencia hacia un mayor número de linfocitos T $CD8^+$ en la membrana sinovial, pero ningún otro aumento aparente del infiltrado celular o de la síntesis de citocinas[87].

Durante las primeras semanas de la AR sintomática la membrana sinovial muestra ocasionalmente escasez de infiltración de linfocitos, lesión de células endoteliales, edema tisular y acumulación de neutrófilos; en general, tiene un aspecto histológico similar al de la enfermedad de larga duración. La extensión de los agregados linfoides, la infiltración de linfocitos T y la hiperplasia del revestimiento sinovial pueden parecerse a enfermedades crónicas, incluso cuando los síntomas hayan estado presentes durante un corto periodo de tiempo. Los patrones de citocinas de estas biopsias, determinadas por análisis inmunohistoquímico, indicaban concentraciones similares de factores de linfocitos T (como IFN-γ) y de células no T (como IL-1 y TNF). El gen supresor tumoral *p53* también se expresa en el estadio temprano de la AR, muy probablemente como resultado del estrés oxidativo intenso.

Las muestras de biopsia de articulaciones asintomáticas de pacientes con AR inicial o tardía también muestran infiltración de linfocitos, producción de citocinas y expresión de *p53*. Aunque las concentraciones de IFN-γ, IL-1 y TNF están aumentadas en comparación con las de la membrana sinovial normal, son modestamente más bajas que en las articulaciones clínicamente activas. Algunas citocinas, como la IL-8, y el número de macrófagos son más altos en las articulaciones dolorosas. La infiltración de macrófagos y células plasmáticas en la AR precoz puede predecir una enfermedad más erosiva o grave. El tratamiento previo a la AR con rituximab se evaluó en el estudio PRAIRI y retrasaba de forma modesta la transición a la AR[87a]. Sin embargo, no prevenía la enfermedad a largo plazo. La modificación del comportamiento para eliminar factores de riesgo, como el tabaquismo en poblaciones de alto riesgo, es otra estrategia que puede tener alguna influencia sobre la evolución desde la fase previa de la AR hasta la AR inicial[88].

Estos estudios sugieren que la transición desde una enfermedad asintomática con artralgias hasta una inflamación sinovial con síntomas en la AR «inicial», definida por la duración de los síntomas, es rápida. Una vez que aparecen los síntomas, la transición desde la enfermedad «inicial» hasta la «crónica» resulta igualmente rápida en términos de histología, citocinas y mecanismos de enfermedad. Sin embargo, los datos epigenéticos sugieren que la impronta celular, al menos en los SSF, es flexible y puede variar con el tiempo. Esto crea oportunidades para intervenciones «específicas de etapa», que abordan los mecanismos patogénicos característicos para una enfermedad inicial frente a una de larga duración.

Líquido sinovial e interfase entre el cartílago y el líquido sinovial

PUNTOS CLAVE

- Los derrames sinoviales de la AR contienen neutrófilos y células mononucleares, como linfocitos T y macrófagos.
- Los inmunocomplejos que contienen autoanticuerpos, como FR o ACPA, pueden fijar el complemento, lo que conduce a la generación de quimioatrayentes.
- Los mediadores de molécula pequeña de la inflamación, como PGE y LTB, están presentes en el líquido sinovial de la AR.

Los derrames sinoviales se acumulan en las articulaciones de la mayoría de los pacientes con AR activa. Existe una relación inversa entre el peso molecular de las proteínas y sus concentraciones en un líquido sinovial mínimamente inflamado. Las proteínas séricas de alto peso molecular acceden más fácilmente al líquido sinovial en las articulaciones inflamadas y la concentración relativamente alta de IgG en el líquido sinovial de la AR es una buena prueba de la síntesis local de Ig. El aumento acusado de la permeabilidad a las proteínas en pacientes con enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reumatoide es también una prueba de la lesión microvascular grave en la sinovitis reumatoide. En general, los análisis de autoanticuerpos o las evaluaciones de exudado frente a trasudado en el líquido sinovial tienen poco valor; la concentración de proteínas séricas en los derrames resulta generalmente de la mitad a dos tercios de su concentración en la sangre.

Las técnicas más novedosas que evalúan el proteoma del líquido sinovial de la AR mediante espectroscopia de masas pueden proporcionar nuevos conocimientos sobre la mayoría de los mediadores importantes. Se han identificado más de 400 proteínas en los derrames de la AR como posibles biomarcadores de la actividad de la enfermedad, que incluyen la proteína C reactiva y seis miembros de la familia S-100 de proteínas de unión a gránulos de calcio[89]. Estudios adicionales muestran concentraciones de proteínas mayores relacionadas con la activación del complemento, así como MMP y proteínas derivadas de neutrófilos. Ninguna constituye una sorpresa especial, dados los genes expresados por la capa íntima de revestimiento sinovial y la abundancia de neutrófilos en el líquido de la AR. Tal vez sea más interesante que el «citrulinoma» de los líquidos en la AR, es decir, el patrón de citrulinación proteínica, demuestra alrededor de 3.000 péptidos citrulinados diferentes, que incluyen múltiples péptidos de vimentina, fibrinógeno y α-enolasa[90]. En otro estudio las vías membranolíticas mediadas por la inmunidad, como las de perforina y el complejo del complemento de ataque a la membrana, ambas características de los derrames de la AR, aumentaban notablemente la citrulinación de neutrófilos[91].

Neutrófilos del líquido sinovial

En los derrames sinoviales reumatoides se acumula un gran número de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y entran en la membrana sinovial a través de las vénulas poscapilares. Los neutrófilos se adhieren para activar la microvascularización sinovial como resultado de su abundante expresión superficial de selectinas e integrinas β2. Después de la adhesión, los factores quimiotácticos producidos por el endotelio y las células sinoviales locales facilitan la salida desde el espacio intravascular al tejido. Por tanto, considerando el tiempo de supervivencia de los PMN en el líquido sinovial, un derrame reumatoide medio que contiene 25.000 PMN/mm^3 podría superar los 1.000 millones de céls./día. El destino final de estas células es normalmente la apoptosis o la NETosis, con liberación de ADN y péptidos citrulinados. La supervivencia de los neutrófilos necesita la expresión del gen del factor de transcripción forkhead *FOXO3*[92]. Los ratones que carecen de este gen son resistentes a la artritis inflamatoria debido a la duración acortada de la vida de los PMN.

Las altas concentraciones de factores quimiotácticos en el líquido sinovial de la AR reclutan un gran número de células hacia la cavidad intraarticular. Se observan pocos PMN en la propia membrana sinovial; una vez en el tejido, se mueven rápidamente hacia el líquido sinovial, atraídos por compuestos como C5a, que se sintetiza como resultado de la activación del complemento, el LTB_4, el factor activador de plaquetas y quimiocinas. Las quimiocinas CXC, como ENA-78 e IL-8, son especialmente abundantes en el líquido sinovial y pueden atraer neutrófilos hacia el espacio intraarticular. Los PMN de la AR también pueden liberar quimiocinas, como la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP) 3α, dentro del medio que promueve la migración de células adicionales hacia el interior del espacio articular.

Una vez en la articulación, los neutrófilos se unen a inmunocomplejos a través de receptores Fc, especialmente FcRγI y FcRγIII, que activan la tirosina cinasa esplénica (Syk). Este proceso inicia una cascada de señalización que incluye las MAPK y el factor nuclear κB (NF-κB), reorganización citoesquelética, liberación del contenido de los gránulos y generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, y se potencia la fagocitosis. Muchas de las células contienen inmunocomplejos dentro de los fagosomas, que incluyen IgG e IgM, junto con FR y proteínas del complemento, como C1q, C3 y C4. Los PMN del líquido sinovial de la AR liberan proteínas sintetizadas *de novo,* entre las que se encuentran proteínas de la matriz como fibronectina, proteinasas neutras e IL-1. Los neutrófilos también secretan IL-1Ra y oncostatina M, que es un miembro de la familia de la IL-6. Aunque la cantidad de IL-1Ra producida por cada neutrófilo es baja en comparación con los macrófagos, el gran número de PMN les permite sintetizar grandes cantidades en los derrames sinoviales.

Los neutrófilos también liberan numerosas proteasas que pueden afectar negativamente a las propiedades lubricantes del líquido sinovial y a la integridad del cartílago, entre las que se encuentran la elastasa y la tripsina. La colagenasa de neutrófilos (MMP-8) puede digerir el colágeno original del cartílago, lo que condiciona que sea susceptible a la degradación por otras MMP, como las estromelisinas. En general, los sinoviocitos se consideran los principales productores de MMP, pero los modelos animales de artritis sugieren que las proteasas derivadas de los neutrófilos también desempeñan una función importante en el daño del cartílago.

Los modelos animales demuestran una función de los neutrófilos en la artritis inflamatoria. Los modelos pasivos K/BxN y la artritis inducida por colágeno, que dependen de autoanticuerpos para unirse al cartílago y fijar el complemento, necesitan neutrófilos para la expresión completa de la enfermedad. La reducción de los neutrófilos con anticuerpos evita casi por completo la inflamación sinovial en estos modelos. En el modelo K/BxN los neutrófilos, junto con los mastocitos, también pueden iniciar la permeabilidad vascular, que permite el acceso de anticuerpos patógenos al espacio articular.

Linfocitos del líquido sinovial

Los subgrupos de linfocitos en el líquido sinovial difieren de los de la sangre periférica y de los del tejido sinovial. A pesar de que los derrames sinoviales contienen abundantes linfocitos T, el cociente entre CD4 y CD8 se halla de hecho invertido si se compara con el de la sangre o el tejido sinovial, con un exceso de linfocitos $CD8^+$ en relación con los $CD4^+$. Además, el tejido sinovial está casi desprovisto de neutrófilos, que a menudo constituyen el 50-75% de las células del líquido sinovial. El porcentaje de Treg ($CD4^+CD25^+$) también es mayor en el líquido sinovial que en la sangre periférica.

El líquido sinovial contiene linfocitos T que expresan concentraciones elevadas de antígenos de superficie HLA-DR. Los antígenos de activación de superficie están aumentados en los linfocitos del líquido sinovial, incluidos VLA-1 y CD69. De las células $CD4^+$ en el líquido sinovial reumatoide, la mayor parte son de memoria y expresan CD45RO en su superficie. A pesar del fenotipo activado, la función de los linfocitos T del líquido sinovial es generalmente deficiente si se compara con la de los linfocitos de la sangre periférica. Por ejemplo, la proliferación de linfocitos en el líquido sinovial en respuesta a mitógenos o a la mayoría de los antígenos de memoria, como el toxoide tetánico, es notablemente menor que la de los linfocitos T de la sangre similares. Los antígenos micobacterianos y el HSP de 60 kDa son excepciones, ya que la proliferación es realmente mayor en las células del líquido sinovial, tal vez porque estas también pueden activar los receptores tipo Toll (TLR). La producción de citocinas por los linfocitos T del líquido sinovial *in vitro* también es baja, incluida la expresión inducida por mitógeno de IFN-γ e IL-1.

Citocinas antiinflamatorias, como IL-1Ra y TGF-β, contribuyen a la disminución de la sensibilidad de los linfocitos T del líquido sinovial[93]. Los componentes inespecíficos de los derrames articulares, como el ácido hialurónico, pueden inhibir indirectamente la activación de los linfocitos T. El mecanismo de disminución de la activación de los linfocitos T también podría deberse a la señalización TCR defectuosa. Los linfocitos T articulares presentan una disminución de la fosforilación de la tirosina de las proteínas después de la estimulación, especialmente de la vía de transducción de señales clave p38 MAPK. Además, la fosforilación de la tirosina de la cadena TCR ζ, un acontecimiento temprano en la señalización TCR, es baja en comparación con la de los linfocitos T de la sangre periférica. La hiporreactividad de los linfocitos T del líquido sinovial se correlaciona con una disminución importante de las concentraciones de la sustancia reguladora de la oxidorreducción

intracelular, el glutatión[94]. La restauración del glutatión intracelular aumenta la proliferación de linfocitos T del líquido sinovial en la AR. Por tanto, el estrés oxidativo en el entorno inflamado puede suprimir respuestas de linfocitos T específicas de antígeno.

Plaquetas y micropartículas plaquetarias del líquido sinovial

Las plaquetas son una fuente rica de factores de crecimiento y citocinas, como PDGF. Están presentes en los derrames sinoviales reumatoides y pueden formar micropartículas que contienen inmunocomplejos. Algunas de estas partículas pueden mostrar péptidos citrulinados que pueden potenciar las respuestas innatas y adaptativas y necesitan la glucoproteína VI del receptor de colágeno[95]. Las micropartículas activan los sinoviocitos cultivados y, a través de un mecanismo dependiente de la IL-1, estimulan la secreción de citocinas. La eliminación de las plaquetas también suprime la gravedad de la artritis en modelos animales.

Inmunocomplejos intraarticulares y fijación del complemento

Inmunocomplejos del líquido sinovial

Los complejos que contienen Ig son abundantes en la sangre y el líquido sinovial de los pacientes con AR, especialmente los que contienen IgM y proteínas citrulinadas. Los antígenos más prevalentes en estos agregados contienen IgG unida a FR, debido a su capacidad para unirse a la porción Fc de las Ig, así como ACPA y complejos de péptidos citrulinados. El uso de técnicas más sensibles ha revelado que los inmunocomplejos circulantes en la AR contienen hasta 20 polipéptidos, que incluyen albúmina, Ig, complemento, colágeno tipo II, fibrinógeno y reactantes de fase aguda, así como ADN. Estos complejos pueden fijar posiblemente el complemento, con lo que liberan péptidos quimiotácticos y factores activadores de neutrófilos y otras células inflamatorias.

Inmunocomplejos incrustados en el cartílago

Los agregados de FR, Ig, ACPA y diversos péptidos se incrustan en el cartílago y otros tejidos que están en contacto con los líquidos sinoviales. Los estudios con microscopia electrónica demuestran complejos de Ig con afectación de la matriz del cartílago en el microentorno. Los inmunocomplejos están ausentes en áreas de cartílago invadidas activamente por *pannus* sinovial, lo que sugiere que las células fagocíticas de la membrana sinovial invasiva se unen a los inmunocomplejos y los asimilan. El cartílago reumatoide contiene 40 veces o más IgM y 10 veces o más IgG que los extractos de cartílago sano. El FR IgM se encuentra en la mayoría de los extractos de cartílago en la AR, pero no en la artrosis o en extractos de individuos del grupo de control sanos. Además, más del 60% de los extractos de cartílago con AR son positivos para anticuerpos frente al colágeno tipo II original y desnaturalizado.

Complemento del líquido sinovial

Los productos biológicamente activos de la activación del complemento se acumulan en el líquido sinovial durante la inflamación aguda. El hígado es la principal fuente de síntesis de complemento en los seres humanos, y la transferencia pasiva de proteínas séricas dentro de los derrames explica la elevada cantidad de proteínas del complemento que se encuentran allí. Sin embargo, el tejido sinovial también sintetiza activamente proteínas del complemento. Los macrófagos y los fibroblastos sintetizan proteínas del complemento bajo la influencia de citocinas, como IFN-γ, IL-1 y TNF. El análisis del tejido sinovial demuestra que todos los genes de la vía clásica del complemento se expresan en la AR, así como en la membrana sinovial sana. La importancia del complemento está avalada por la observación de que el polimorfismo en la región codificadora del gen *C5* se asocia a riesgo de AR y conduce a un aumento de la escisión del C5 por la elastasa[96].

A pesar de la producción local de componentes del complemento, la actividad de C4, C2 y C3 y complemento hemolítico total en los derrames sinoviales reumatoides es menor que en los líquidos sinoviales de pacientes con otras enfermedades articulares. Aunque la prueba más sobresaliente de la activación involucra a la vía clásica, los productos de escisión de la vía alternativa, como el factor B y la properdina, también han sido documentados en la AR. El FR IgM parece ser un determinante más importante de la activación del complemento que el FR IgG sérico y del líquido sinovial. El catabolismo acelerado de C4 en la AR y la presencia de fragmentos de C4 en el plasma se correlacionan con las concentraciones de FR IgM.

Los lisados lisosómicos de los neutrófilos contienen enzimas que escinden las proteínas del complemento y generan actividad quimiotáctica, al igual que C5a sérico. El C5a, además de ser un factor quimiotáctico primordial en los derrames inflamatorios, actúa en la liberación lisosómica de los PMN humanos e induce la reorganización del citoesqueleto. Las anafilotoxinas quimiotácticas C3a y C5a a menudo están presentes en los derrames reumatoides, al igual que los componentes del complemento terminal, que incluyen al complejo de ataque a la membrana C5b-C9.

Elección del complemento como diana

La inhibición de las proteínas del complemento es una clara posibilidad terapéutica en la AR. Además de las consideraciones teóricas y la prueba del consumo de complemento, un polimorfismo cerca del locus C5 se ha asociado a mayor riesgo de AR. Como prueba del concepto en los estudios preclínicos, el tratamiento intraarticular con un receptor soluble del complemento (sCR1) inhibe la tumefacción articular en la artritis inducida por antígeno de rata. Los ratones deficientes en C5 presentan menos inflamación articular en la artritis inducida por colágeno y en el modelo pasivo K/BxN. La ausencia de C3 o de factor B también inhibe la artritis inducida por colágeno. A diferencia de los ratones con C5 inactivado, que tienen respuestas normales de anticuerpos, los animales con C3 y factor B inactivados tienen concentraciones menores de anticuerpos frente al colágeno tipo II. La función de la convertasa C3 se ha explorado con más detalle usando ratones transgénicos que producen la proteína reguladora del gen relacionado con el receptor del complemento/proteína y (Crry). Estos ratones no tienen un fenotipo obvio y no son más susceptibles a la infección. Sin embargo, la artritis inducida por colágeno se suprime en ratones Crry transgénicos.

Estos datos sugieren que las vías clásicas y alternativas del complemento participan en estos modelos animales de la AR. Basándose en esto, se ha evaluado un anticuerpo anti-C5 humanizado en un estudio de AR controlado con placebo. El anticuerpo inhibe la activación de C5 y la función del complejo de ataque C5b-C9. Aunque el anticuerpo monoclonal se toleraba bien, únicamente se encontraron pruebas de una eficacia clínica modesta. De forma similar, un antagonista del receptor C5a no disminuía la inflamación en un estudio de biopsia sinovial comparativo con placebo a corto plazo, a pesar de que el compuesto era eficaz en modelos preclínicos y las concentraciones sanguíneas estaban dentro del intervalo terapéutico[97]. Se desconoce si la elección como diana de otros componentes del complemento, como la C3 convertasa, tendría más éxito.

Metabolitos del araquidonato

Prostaglandinas

Los metabolitos del ácido araquidónico se sintetizan en la articulación inflamada a través de la oxidación por las ciclooxigenasas (COX) a PGE y tromboxanos o a través de las lipooxigenasas a LTB. Los inhibidores COX son claramente efectivos en la AR, aunque el efecto es modesto y se debe a la combinación de efectos sinoviales locales con la acción analgésica medular espinal. Los modelos animales de artritis son variablemente sensibles a la PGE; la indometacina evita casi por completo la artritis por adyuvante en ratas, pero tiene un beneficio mínimo sobre la artritis inducida por colágeno en ratones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las PGE estables, especialmente la PGE_2, producen vasodilatación, aumentan la permeabilidad vascular y están involucradas en la fiebre de origen central. También muestran algunas actividades antiinflamatorias que podrían explicar su eficacia limitada. Por ejemplo, el misoprostol, un análogo de PGE, tiene efectos antiinflamatorios o inmunomoduladores modestos pero significativos. Las concentraciones fisiológicas de PGE_2 inhiben la producción de IFN-γ por los linfocitos T, la expresión de HLA-DR por los macrófagos y la proliferación de linfocitos T.

La síntesis de PGE en la AR depende tanto de la COX-1 como de la COX-2 (v. cap. 24). La primera se expresa constitutivamente y es responsable de la producción endógena normal de PGE en la articulación, así como en otros tejidos. Citocinas como la IL-1 y el TNF inducen la expresión del gen *COX-2* por los sinoviocitos y macrófagos cultivados. El ARN mensajero (ARNm) de la COX-2 y la proteína inmunorreactiva aumentan en la membrana sinovial de la AR[98]. Gran parte de la actividad antiinflamatoria y analgesia en la AR proviene de la inhibición de la COX-2. La elección como diana de receptores de PGE como E_2 o E_4 es un enfoque alternativo que podría tener efectos menos deletéreos sobre la mucosa gástrica y la enfermedad cardiovascular. El receptor 4 de PGE (EP4) también puede actuar sobre las DC y los linfocitos T para potenciar la proliferación de linfocitos Th1 y Th17[99].

La prostaciclina (PGI_2), al igual que la PGE_2, también puede contribuir a la inflamación sinovial. Por ejemplo, los ratones que carecen del receptor PGI_2 presentan una disminución notable de la gravedad de la artritis en el modelo de artritis inducida por colágeno en comparación con los ratones genéticamente intactos, a pesar de que tienen cantidades similares de anticuerpos anticolágeno.

Leucotrienos

Constituyen un factor proinflamatorio potente sintetizado por neutrófilos y un factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. También facilitan la agregación de neutrófilos y la adherencia al endotelio. Los PMN de la sangre periférica de pacientes con enfermedad reumatoide poseen una mayor capacidad de síntesis de LTB_4 que las personas sanas[100]. En la artritis murina inducida por colágeno los antagonistas del LTB_4 disminuían el edema de las patas y la destrucción de las articulaciones, lo que sugiere un papel fundamental de esta potente quimiotaxina. Desafortunadamente el bloqueo del LTB_4 tiene una eficacia mínima limitada, lo que sugiere que puede contribuir a la inflamación, pero no impulsarla.

Metabolitos antiinflamatorios del ácido araquidónico

Ciertos metabolitos del ácido araquidónico, como 15-desoxi-δ(12,14)-PGJ(2), activan receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) e inhiben la producción de citocinas y la inflamación en modelos animales de artritis. Las PGE de ciclopentenona también pueden inhibir el NF-κB mediante el bloqueo de una de las enzimas clave que activa esta vía, llamada *IκB cinasa-β (IKKβ).* Las lipoxinas (LX) y las resolvinas representan una clase única de mediadores lipídicos que ayudan a la resolución de las enfermedades inflamatorias. Las LX tienen una estructura de trihidroxitetraeno y se sintetizan a partir de ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa. La LXA_4 se une con alta afinidad a un receptor acoplado a proteína G denominado *receptor de LXA_4 (ALXR).* La activación del ALXR inhibe el reclutamiento de neutrófilos al atenuar la quimiotaxia, la adhesión y la transmigración tisular y mediante la disminución de la producción de quimiocinas y citocinas. La LXA_4 disminuye significativamente la expresión de citocinas y MMP en los SSF a través de un mecanismo dependiente del NF-κB.

Linfocitos de la sangre periférica

El número de linfocitos Th $CD4^+$ está ligeramente aumentado en la circulación de pacientes con AR, con una disminución simultánea de linfocitos $CD8^+$. El fenotipo de superficie de los linfocitos T circulantes en la AR es muy variable. Por ejemplo, se ha observado un porcentaje incrementado de células portadoras de TCR αβ y γδ que expresan HLA-DR y la proteína de adhesión VLA-4 (integrina $\alpha_4\beta_1$). Esta última es especialmente crucial, ya que la VLA-4 desempeña una función importante en el reclutamiento de células hacia la sinovial a través de interacciones con la VCAM-1 en las células endoteliales. Otros marcadores de activación no están necesariamente elevados en los linfocitos T circulantes en la AR. Por tanto, los linfocitos T de la sangre periférica expresan algunas de las características fenotípicas de la activación previa, pero no todas. Se desconoce si este proceso ocurre en los órganos linfoides periféricos o centrales o si las células se activan en la membrana sinovial y vuelven a entrar en la circulación a través de los vasos linfáticos sinoviales.

Se ha descrito una disfunción inmunorreguladora en los linfocitos periféricos de la AR. Una observación temprana era el control inadecuado del crecimiento de los linfocitos B infectados con el virus de Epstein-Barr debido a un defecto funcional de los linfocitos T en la AR. La respuesta anómala de los linfocitos T se correlaciona en cierto modo con la actividad de la enfermedad, pero la anomalía está presente en los linfocitos T de algunos pacientes con artropatías inflamatorias diferentes a la AR[101]. La síntesis de IFN-γ e IL-2 se inhibe de forma importante en los cultivos de linfocitos de la AR.

La diversidad y la maduración de los linfocitos T son anómalas en la AR. Mientras que la producción tímica disminuye normalmente con la edad, este proceso parece estar acelerado en la AR[102]. La presencia de los círculos de escisión de reordenación de TCR (TREC) es una medida de la liberación tímica de linfocitos T maduros. Utilizando este parámetro, la producción tímica en la AR puede disminuir prematuramente. Algunas pruebas apuntan a un envejecimiento inadecuado de los linfocitos T de la AR, debido quizás a una estimulación inmunitaria continuada. También se ha observado un envejecimiento prematuro en linfocitos T indiferenciados no cebados por antígenos, lo que sugiere la posibilidad de mecanismos alternativos contribuyentes.

Además, la vigilancia del ADN es defectuosa en los linfocitos T de la AR y contribuye al envejecimiento celular[103]. Por ejemplo, el déficit de recombinación del homólogo 11 de recombinación A (MRE11A), que detecta roturas del ADN bicatenario y ayuda a amplificar la reparación del ADN, ocurre en linfocitos T de la AR y permite que se acumulen daños del ADN[104]. La observación es análoga al deterioro de los mecanismos del ADN descritos anteriormente para los SSF de la AR, que, junto con anomalías en los genes tipo *ATM* (v. antes), incrementa la invasividad y el potencial artritógeno de los linfocitos T. También se ha observado la metilación anormal del ADN de los linfocitos T de la sangre periférica, especialmente en la población de linfocitos T indiferenciados[105].

Los linfocitos B activados también están presentes en la sangre periférica de los pacientes con AR. El número de linfocitos B circulantes que sintetizan espontáneamente FR y otros autoanticuerpos es significativamente mayor en las personas con AR que en las sanas. Los linfocitos B con mayor síntesis de autoanticuerpos se caracterizan por un determinante de superficie CD5. Este antígeno se expresa normalmente por los linfocitos T, pero también por los linfocitos B fetales y por un pequeño número de linfocitos B inmaduros en adultos. Además, los linfocitos B reguladores que producen IL-10 están disminuidos en los pacientes con AR. El tratamiento con inhibidores del TNF aumenta el número de estas células en la circulación periférica y reduce la expresión del marcador de activación CD69 en los linfocitos B[106,107]. Los plasmablastos productores de IgA también están aumentados en la sangre de las personas con riesgo alto de desarrollar AR[108].

Los pacientes con AR que tienen un número normal de linfocitos circulantes muestran un análisis anómalo de la cadena κ a λ en comparación con los sujetos de control. Las alteraciones en el uso de genes son compatibles con la proliferación de linfocitos B oligoclonales, lo que se ha confirmado mediante estudios de secuenciación monocelulares. Como se ha indicado anteriormente, la secuenciación mediante códigos de barras de plasmablastos de sangre periférica demuestra que los anticuerpos producidos por estas células se unen a proteínas citrulinadas. El aumento de los plasmablastos en la sangre periférica puede ser un precursor de la repoblación de linfocitos B y de un brote de la enfermedad después del tratamiento con anticuerpos anti-CD20.

Los estudios para caracterizar el transcriptoma de las células sanguíneas periféricas en la AR son difíciles de interpretar. En algunos estudios las copias de ARN pueden posiblemente distinguir entre la AR y otras formas de artritis inflamatoria e incluyen la expresión diferencial de supresores de tumores, las MAPK y otras proteínas proinflamatorias. Se han propuesto otros subconjuntos limitados de genes como marcadores de la actividad de la enfermedad o como factores predictivos de la respuesta a la terapia dirigida. Sin embargo, los patrones son inconstantes, tal vez porque la sangre contiene una población muy heterogénea de células.

Implicación de las citocinas de los linfocitos T

PUNTOS CLAVE

- Se ha implicado a varios subconjuntos de linfocitos T en la patogénesis de la AR.
- Las concentraciones relativamente bajas de muchas de las citocinas de los linfocitos T están presentes en la membrana sinovial de la AR en comparación con los productos de los macrófagos o los fibroblastos.
- Las citocinas de los linfocitos T que están presentes, como IFN-γ e IL-17, pueden contribuir a la patogénesis de AR y ser sintetizadas por linfocitos Th1 o Th17, respectivamente.
- La función de los Treg, que suprimen la activación de otros linfocitos T, podría estar disminuida en la membrana sinovial de la AR.
- Los linfocitos T también pueden contribuir a la inflamación sinovial a través de mecanismos independientes de antígeno, como el contacto intercelular directo con macrófagos y sinoviocitos.

El medio de citocinas de la AR es rico en factores producidos por muchos linajes celulares. Muchos factores sintetizados por los linfocitos T están sorprendentemente disminuidos en la AR, mientras que los generados por los macrófagos y por los fibroblastos sinoviales se hallan notablemente aumentados (tabla 75.1). Aunque están disminuidas, las citocinas de los linfocitos T pueden tener efectos intensos, especialmente en el microambiente sinovial. La síntesis y contribución de las citocinas derivadas de linfocitos T puede examinarse en función de los subconjuntos de linfocitos funcionales.

Citocinas del linfocito T cooperador tipo 1

La investigación inicial del perfil de las citocinas en la AR sugería un sesgo hacia el fenotipo Th1, células que se caracterizan por la síntesis de citocinas como IL-2 e IFN-γ y expresan los receptores de quimiocinas CXCR3 y CCR5. La diferenciación de los linfocitos Th podría ser impulsada en parte por la síntesis local de IL-7 por células del estroma y los macrófagos, lo que apoya la producción de linfocitos Th1 y Th17. Inesperadamente las concentraciones séricas bajas de IL-7 en pacientes con artritis inflamatoria en etapa temprana se asocian a progresión hacia AR[109]. Muchos clones de linfocitos T derivados del tejido sinovial en la AR sintetizan un patrón de citocinas Th1. Se han acumulado datos considerables sobre la abundancia relativa y la función de la citocina prototípica del Th1, el IFN-γ, que es el inductor más potente de HLA-DR y mejora la presentación de antígenos. El IFN-γ también induce moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales y puede ayudar a reclutar la acumulación de células inflamatorias en focos de lesión. Una función importante del IFN-γ es su capacidad para alterar el equilibrio de la síntesis y la degradación de la matriz extracelular mediante la disminución de la síntesis de colágeno y la inhibición de la síntesis de MMP por SSF cultivados estimulados con citocinas[110].

Se han detectado concentraciones relativamente bajas de IFN-γ en las articulaciones de la AR, por debajo de las cantidades necesarias para inducir la expresión de HLA-DR por los monocitos. El análisis inmunohistoquímico muestra claramente el IFN-γ en los linfocitos T sinoviales de la AR, aunque el porcentaje es menor que en la inflamación crónica de las amígdalas. Sin embargo, la función del IFN-γ en realidad resulta bastante compleja, ya que la administración de las citocinas no exacerba la AR. Los ratones con IFN-γ inactivado o con deficiencia del receptor de IFN-γ pueden mostrar una exacerbación de la artritis inducida por colágeno en ratones y servir como recordatorio de que los efectos de las citocinas pueden ser muy variables, dependiendo del modelo y del momento de expresión. A diferencia de los modelos animales, no está claro el papel de los linfocitos Th1 clásicos y de las citocinas de los Th1 en la AR.

Otra citocina Th1 importante, la IL-2, se deriva de linfocitos T y sirve como factor de crecimiento de linfocitos T autocrino o paracrino. La IL-2 se detecta solo en un pequeño porcentaje de derrames sinoviales y tejidos sinoviales en la AR y, cuando está presente, únicamente se encuentra en concentraciones bajas[111]. El TNF, el GM-CSF y la IL-6 pueden expresarse por los Th1 y Th2, son abundantes en el líquido sinovial y los sintetiza el tejido sinovial de la AR. Sin embargo, las fuentes primarias de estas citocinas en la articulación reumatoide son los macrófagos y los fibroblastos.

Citocinas del linfocito T cooperador tipo 2

Las concentraciones de citocinas de los Th2 son bastante bajas en las articulaciones reumatoides. Por ejemplo, la IL-4 y la LTα generalmente resultan indetectables en el líquido sinovial de la AR, o poco o ningún ARNm de IL-4 se expresa en el tejido sinovial de la AR. Cuando se utilizan técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa anidada sensible, las citocinas de los Th2 IL-4 e IL-13 están ausentes en la AR, mientras que tanto el IFN-γ como la IL-12 (una citocina que regula la maduración de los linfocitos T hacia los fenotipos Th1 y Th17) se encuentran generalmente presentes. La citocina IL-10 del Th2, que posee actividades antiinflamatorias potentes, se expresa en la membrana sinovial de la AR; sin embargo, los macrófagos, más que los linfocitos T, son los principales productores en la AR. Algunos datos sugieren que los líquidos sinoviales de la sinovitis temprana contienen concentraciones elevadas de citocinas del Th2, como IL-4 e IL-13, y que este patrón diferencia a los pacientes que progresan a AR. A medida que la enfermedad evoluciona en estos pacientes, la firma de Th2 disminuye[112].

Citocinas del linfocito T cooperador tipo 17

Los linfocitos Th17 se han implicado en la autoinmunidad y están presentes en los derrames sinoviales de la AR. La citocina proinflamatoria producida por los linfocitos Th17, la IL-17, está codificada por seis genes (de IL-17A a F). La IL-17A, y en cierta medida la IL-17F, imitan y producen sinergias con los efectos de la IL-1 y el TNF sobre los SSF, incluida la potenciación de la síntesis de colagenasa y citocinas. La IL-17A está presente en concentraciones modestas, pero funcionalmente relevantes, en los derrames sinoviales de la AR[113]. Los receptores de IL-17, IL-17RA e IL-17RC, son expresados por los sinoviocitos y, cuando se unen, activan el factor de transcripción NF-κB e inician una cascada inflamatoria. Además de su efecto sobre las células mesenquimatosas, la IL-17 puede participar en la erosión ósea mediante la potenciación de la activación de los osteoclastos. La resorción ósea en un modelo *in vitro* que utiliza explantes sinoviales y hueso demuestra que el bloqueo de la IL-17, la IL-1 y el TNF es más eficaz que el de los factores individuales. La IL-21 también la producen los linfocitos T en la AR y puede servir para aumentar todavía más el número de linfocitos Th17 y la síntesis de IL-17, así como la síntesis de MMP por los SSF[114]. De forma similar, la IL-22 puede sintetizarse por los linfocitos Th17 y se detecta en los derrames sinoviales de la AR. Al igual que la IL-17A, la IL-22 activa los SSF para producir factores de activación de osteoclastos, como RANKL.

La inmunohistoquímica señala múltiples fuentes de IL-17. Aunque está presente en los linfocitos T de la subíntima, parte procede de los mastocitos. La IL-17 inmunorreactiva puede detectarse cerca del frente erosivo del *pannus* sinovial y, por tanto, probablemente participa en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 75.1 Lista parcial de la producción relativa de citocinas sinoviales seleccionadas en la artritis reumatoide según la fuente celular

Fuente celular y citocina	Grado de producción en la membrana sinovial de la AR[a]
Linfocitos T	
IL-2	–
IL-3	–
IL-4	–
IL-6	±
IL-9	+
IL-13	±
IL-17A, F	+
IL-21	+
IFN-γ	±
TNF	–
Linfotoxina-α	–
RANKL	++
GM-CSF	–
Macrófagos[b]/fibroblastos[c]	
Familia de IL-1 (p. ej., IL-1 e IL-18)	+++
IL-1Ra	+
Familia de IL-6 (p. ej., IL-6, IL-11 y LIF)	+++
Familia de IL-10 (IL-10 e IL-22)	+
Familia de IL-12 (p. ej., IL-12 e IL-23)	+
IL-15	++
IL-16	+
IL-32	+
Alarminas (p. ej., IL-33 y HMGB1)	++
TNF	++
M-CSF e IL-34	+
GM-CSF	++
Factores de crecimiento de linfocitos B (p. ej., BLyS y APRIL)	++
Superfamilia de TNF (p. ej., LIGHT y TWEAK)	++
RANKL	+
Factores de crecimiento (TGF-β, PDGF3 y FGF)	++
Quimiocinas (p. ej., IL-8 y MCP-1)	+++
IFN (p. ej., IFN-β e IL-29)	++
Células dendríticas	
IFN-α	+
IL-12	+
Quimiocinas (p. ej., CXCL13 y CCL21)	+
Mastocitos	
TNF	+
IL-17A	+

[a]–, ausente o concentraciones muy bajas; +, presente. [b]Macrófagos tisulares de sinoviocitos tipo A. [c]Fibroblastos tisulares de sinoviocitos tipo B.

APRIL, un ligando inductor de la proliferación; *AR,* artritis reumatoide; *BLyS,* estimulador de linfocitos B; *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *HMGB1,* grupo de alta movilidad box 1; *IFN,* interferón; *IL:* interleucina; *LIF,* factor inhibidor de la leucemia; *LIGHT,* ligando inducible relacionado con linfotoxinas que compite con la unión a la glucoproteína D con el mediador de la entrada de virus del herpes en el linfocito T; *M-CSF,* factor estimulante de colonias de macrófagos; *MCP-1,* factor quimiotáctico de monocitos; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *RANKL,* activador del receptor del ligando del factor nuclear κB; *TGB-β,* factor de crecimiento transformante beta; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TWEAK,* inductor débil tipo TNF de la apoptosis.

destrucción de la matriz extracelular. Los modelos animales de artritis muestran que la inhibición de IL-17 tiene efectos antiinflamatorios y protege a los animales de la destrucción de hueso y cartílago[115]. La IL-1, la IL-23 y/o el TGF-β en la articulación posiblemente potencian la diferenciación celular de los Th17 en seres humanos. El BLyS también puede que mejore la diferenciación de los linfocitos Th17 y que promueva la artritis inflamatoria.

La implicación de la familia de la IL-17 es sorprendente en modelos animales de artritis, en los que el bloqueo de la IL-17A, en particular, tiene efectos drásticos sobre la inflamación y la destrucción de la matriz. Los datos en seres humanos son menos sólidos, tal vez porque la segregación de linfocitos T humanos en subconjuntos claros no está tan bien definida. Los estudios clínicos con anticuerpos anti-IL-17A y receptores IL-17 solubles en la AR son alentadores, pero el beneficio resulta modesto en comparación con los inhibidores del TNF[116]. La ausencia relativa de mejoría es sorprendente cuando se compara con la psoriasis, en la que las mismas terapias dirigidas logran resultados verdaderamente impresionantes, o con la artritis psoriásica, para la que está aprobado el anticuerpo anti-IL-17A en EE. UU.[117].

Citocinas de los linfocitos T cooperadores tipo 9 y de las células linfoides innatas

Los linfocitos T se diferencian al fenotipo Th9 bajo la influencia de citocinas, como IL-4 y TGB-β. Para dicha transición se necesita la transcripción de factores STAT6, IRF4 y GATA3. El prototipo de la citocina de los Th9 es la IL-9, presente en el líquido sinovial de la AR y en el tejido sinovial, así como en la enfermedad intestinal inflamatoria[118]. Este polipéptido glucosilado de 28-30 kDa forma parte de la familia IL-7/IL-9 y se une a receptores en una amplia gama de células, incluidos los linfocitos T y B[119]. Los linfocitos T de la AR expresan receptores de IL-9 y la exposición a la citocina promueve la supervivencia y la proliferación de los linfocitos T[120].

Aparte de los linfocitos Th9, las ILC-2 pueden sintetizar IL-9 y ayudan a regular la proliferación y la activación de los Treg. En ausencia

de IL-9 en los ratones se desarrolla artritis crónica y el tratamiento con IL-9 facilita la proliferación de Treg dependiente de las ILC. El tejido sinovial de la AR contiene ILC IL-9+, especialmente en individuos cuya enfermedad está en remisión.

Desequilibrio de citocinas de linfocitos T cooperadores

La presencia de linfocitos Th1, Th9 y Th17 en la membrana sinovial reumatoide sugiere que desempeñan un papel en el inicio y la perpetuación de la AR, o quizá en respuesta al daño tisular causado por la enfermedad. Las citocinas Th2 y las respuestas celulares que normalmente suprimen la activación de Th1 están casi ausentes, de manera que este mecanismo contrarregulador no puede actuar de intermediario de la resolución de la enfermedad. Este concepto está avalado por las observaciones de que la IL-10 o la IL-4 exógenas suprimen la síntesis de citocinas y MMP proinflamatorias por los explantes y las células de tejido sinovial de AR cultivado[121]. La acción inhibidora de la IL-4 podría estar mediada por la disminución de la expresión de c-Jun y c-Fos, necesarios para la síntesis eficaz de MMP y citocinas. Además, la IL-10 y la IL-4 aumentan la liberación de otras citocinas antiinflamatorias, como IL-1Ra, por las células sinoviales. Aunque la proteína IL-10 está presente en el líquido sinovial de la AR y el gen se expresa en células del tejido sinovial, estudios *in vitro* de células sinoviales cultivadas sugieren que no se sintetiza suficiente IL-10 para suprimir aún más las cantidades limitadas de IFN-γ[122].

La noción de que las citocinas de Th1 y Th17 inician y perpetúan la artritis, en parte como resultado de la influencia de la IL-7, la IL-21 y la IL-22, mientras que las citocinas Th2 son supresoras, es apoyada por estudios en modelos animales. Por ejemplo, se administraron IL-4 e IL-10 de manera aislada o en combinación en la artritis inducida por colágeno[123]. Las citocinas provocaban un beneficio modesto o nulo cuando se administraban por separado, pero juntas el efecto era sorprendente. La mejoría clínica se correlacionaba con la disminución de IL-1 sinovial, de TNF y de la destrucción de cartílago. La complejidad de las redes de citocinas en la artritis inflamatoria es subrayada por los estudios sobre la función de la IL-12 en la artritis inducida por colágeno. En la etapa inicial de la artritis, la administración de IL-12 aumenta la incidencia de artritis inducida por colágeno, mientras que el anti-IL-12 es beneficiosa[124]. Sin embargo, en la etapa tardía de la enfermedad la administración de IL-12 suprime la artritis y el anti-IL-12 provoca una exacerbación. Como se ha indicado anteriormente, el bloqueo de la citocina prototípica del Th17 solo proporciona un beneficio modesto en la AR. Se han probado enfoques alternativos que inhiben tanto la IL-17A como la F, como las construcciones de receptores solubles, pero no elevan la eficacia. Estos datos sugieren que la IL-17 y los linfocitos Th17 actúan sobre la AR, pero son un factor contribuyente relativamente pequeño.

Las estrategias terapéuticas encaminadas a aumentar los linfocitos Th2 o las citocinas han sido infructuosas hasta la fecha. Por ejemplo, en un ensayo clínico que utilizaba IL-10 en la AR no se demostraron un beneficio clínico significativo ni una mejoría de las pruebas histológicas de inflamación sinovial[125]. Es posible que se necesiten combinaciones de citocinas de Th2 para alcanzar un efecto máximo. Los inhibidores de la señalización de las citocinas de los linfocitos T a través de JAK3 muestran una eficacia clara en la AR. Sin embargo, muchos de estos compuestos también bloquean la JAK1 y podrían suprimir la señalización de otras citocinas.

No está claro el papel concreto de los subgrupos de linfocitos T individuales y puede variar en función de la etapa de la enfermedad y de un paciente a otro. Los estudios para definir subgrupos relativamente raros en la membrana sinovial de la AR basándose en transcriptómica monocelular y citometría de flujo dimensional alto podrían identificar a la larga linajes patogénicos que explicarían la AR o la diversidad de las vías responsables de la sinovitis. Tal como sugieren las amplias especificidades para los ACPA y la amplia gama de respuestas a terapias dirigidas, es posible que no se pueda identificar a un único subgrupo integrador que abarque a todos los pacientes con AR.

Citocinas de macrófagos y fibroblastos

PUNTOS CLAVE

- Las citocinas de macrófagos y fibroblastos son abundantes en la membrana sinovial de la AR.
- Las redes de citocinas incluyen citocinas proinflamatorias, como IL-1, TNF, IL-6, IL-15, IL-18, GM-CSF e IL-33. Estos y muchos otros factores ▪dan a perpetuar la inflamación sinovial.
- Las quimiocinas que atraen células inflamatorias al interior de la articulación son habitualmente producidas por macrófagos y fibroblastos.
- Las citocinas con actividad antiinflamatoria, como IL-1Ra, IFN-β e IL-10, se sintetizan en la membrana sinovial reumatoide, aunque en cantidades insuficientes para suprimir la función o producción de citocinas proinflamatorias.

Los mediadores proinflamatorios de macrófagos y fibroblastos son abundantes en la membrana sinovial de la AR y se han tratado satisfactoriamente con terapias biológicas. Los macrófagos, en particular, son los productores de citocinas más enérgicos, mientras que los fibroblastos producen la mayoría de las proteasas. Los estudios de perfiles de citocinas y quimiocinas sanguíneas indican que los paneles de estos factores aumentan muchos años antes del inicio de la enfermedad clínica. Sorprendentemente, se encuentran incrementos similares en familiares de primer grado no afectados, lo que sugiere que combinaciones de factores ambientales y genéticos comunes contribuyen a esta observación[126].

Citocinas proinflamatorias de macrófagos y fibroblastos

Familia de la interleucina 1

Es un grupo ubicuo de polipéptidos con una amplia gama de actividad biológica; en ella se encuentran IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33 e IL-1Ra, que es un inhibidor natural de la IL-1 (se realiza una descripción de IL-1Ra en una sección posterior). Abundantes datos en animales indican que la IL-1 puede servir como factor regulador clave en la artritis inflamatoria. Por ejemplo, la IL-1β recombinante induce la acumulación de leucocitos PMN y mononucleares en el espacio articular y la pérdida de proteoglucanos del cartílago articular cuando se inyecta directamente en la articulación de la rodilla de conejos. Los ratones transgénicos que sobreexpresan IL-1 también desarrollan artritis inflamatoria, mientras que los ratones que carecen del antagonista natural de la IL-1, IL-1Ra, presentan un aumento de la susceptibilidad a la artritis inducida por colágeno. En la mayoría de los casos el bloqueo de la IL-1 en modelos animales reduce moderadamente la inflamación sinovial, mientras que disminuye notablemente la destrucción de hueso y cartílago.

Interleucina 1. Los macrófagos sinoviales son una fuente prolífica de esta en la articulación reumatoide, y casi la mitad de todos los macrófagos de la membrana sinovial de la AR expresan IL-1β[127]. La proteína IL-1 se expresa especialmente en los macrófagos del revestimiento sinovial de la AR cercanos a los SSF y en los macrófagos de la subíntima cerca de los vasos sanguíneos. La IL-1 en el revestimiento puede activar posteriormente la proliferación y secreción de varios mediadores de los SSF. Una amplia gama de estímulos induce la producción de IL-1 por los macrófagos; por ejemplo, fragmentos Fc de Ig y, en menor grado, inmunocomplejos, pueden generar la síntesis de IL-1 por los macrófagos sinoviales reumatoides. Los fragmentos de colágeno pueden inducir la síntesis de IL-1, y el colágeno tipo IX en el cartílago articular es un potente inductor de la IL-1 por los monocitos humanos.

Dentro de la articulación reumatoide, la IL-1 induce la proliferación de los fibroblastos, estimula la biosíntesis de IL-6, IL-8 y GM-CSF por las células sinoviales y potencia la síntesis de colagenasa y PGE. Aumenta la liberación de glucosaminoglucanos en cultivos de fibroblastos sinoviales humanos, aunque el efecto de la IL-1 sobre la producción de moléculas de proteoglucano intactas por explantes de cartílago

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articular intacto puede ser el opuesto. La IL-1 induce una serie de moléculas de adhesión sobre los SSF y las células endoteliales, como VCAM-1 e ICAM-1, y potencia la resorción ósea.

La IL-1 ha estado implicada en la AR, pero la inhibición de este mediador utilizando diversos fármacos biológicos dirigidos contra la IL-1 tiene solamente un beneficio clínico modesto. Incluso las combinaciones de tratamientos dirigidos contra la IL-1 y el TNF no proporcionan beneficio más allá del bloqueo del TNF solo, a pesar de los efectos biológicos sobre los reactantes de fase aguda y las tasas de infección[128]. Por el contrario, enfermedades con una implicación de la IL-1 bien definida, como las enfermedades autoinflamatorias, tienen una respuesta clínica mucho mejor. Por tanto, la IL-1 tiene una implicación modesta en las manifestaciones clínicas de la AR.

Una explicación del beneficio relativamente modesto de la IL-1 en la AR guarda relación con sus mecanismos de señalización. La IL-1 activa el NF-κB a través de la cinasa MyD88, que es la misma vía para los TLR. Cuando se bloquea la señalización de la IL-1, es posible que los ligandos de TLR en la membrana sinovial, incluidos los exógenos, como los peptidoglucanos, o los endógenos, como HSP, puedan superar potencialmente el bloqueo de la IL-1. Este concepto fue comprobado en el modelo K/BxN pasivo, donde pequeñas cantidades del ligando de LPS TLR4 pueden inducir una enfermedad agresiva en ratones que carecían del receptor de la IL-1. Por tanto, el bloqueo de la IL-1 puede ser incapaz de controlar la sinovitis en la AR mientras permanezca intacta la señalización de TLR.

Interleucina 18. Es otro miembro de la familia de la IL-1 que se ha visto implicado en la AR. En la artritis inducida por colágeno, la inhibición de la IL-18 atenúa notablemente la enfermedad[129]. Estudios posteriores demostraron que la IL-18 induce al GM-CSF, la producción de óxido nítrico (NO) y la expresión de TNF por los macrófagos sinoviales. La IL-18 es expresada por el tejido sinovial de la AR, especialmente por los fibroblastos y macrófagos sinoviales, y su síntesis se incrementa notablemente con TNF e IL-1β. Un inhibidor natural, la proteína de unión a la IL-18, puede utilizarse como agente terapéutico. Sin embargo, otras estrategias dirigidas a la IL-18 han sido infructuosas en la AR. Por ejemplo, los inhibidores de la convertasa de la IL-1 presentan solamente un beneficio modesto, aunque bloquean el procesamiento de la IL-18 necesario para producir la citocina activa.

Interleucina 33 y otras alarminas. La IL-33 transmite señales a través del receptor de superficie ST2. Al igual que el grupo de alta movilidad box 1 (HMGB1), es una «alarmina» que proporciona una señal de peligro como resultado del daño y la necrosis tisular con liberación de contenido intracelular. El bloqueo de IL-33 disminuye la inflamación en varios modelos animales de artritis, como los de la inducida por colágeno y la inducida por antígeno. Los mastocitos son activados por la IL-33 y posteriormente pueden liberar su contenido. Por tanto, los modelos dependientes de mastocitos, como el K/BxN pasivo, son menos graves en los ratones con déficit de ST2[130]. La IL-33 también puede polarizar los linfocitos T hacia el fenotipo Th2, por lo que el hecho de que sea expresada en la membrana sinovial y en los derrames sinoviales de la AR plantea algunas dudas acerca de su implicación exacta en la enfermedad de larga duración. Los ligandos del TLR3, como poly I:C, aumentan la síntesis de IL-33 por los SSF, y la IL-33 exógena aumenta el RANKL y las quimiocinas derivadas de los SSF. Sin embargo, la inactivación de la IL-33 intracelular incrementa la degradación de IκB[131]. Estos resultados indican que la IL-33 intracelular puede ejercer efectos antiinflamatorios al reprimir la actividad del NF-κB.

El HMGB1 también está muy expresado en las articulaciones AR y puede activar vías proinflamatorias, al igual que otras alarminas. El bloqueo del HMGB1 disminuye el daño y las respuestas inmunitarias en varios modelos autoinmunitarios. También ha sido involucrado como un factor clave que puede convertir a los SSF de la artrosis en un fenotipo más invasivo, parecido al de la AR[132]. Los polimorfismos del HMGB1 se han asociado a AR en la población china de Han[133]. También se ha propuesto un nexo entre el microbioma de la AR y el HMGB1[134].

Factor de necrosis tumoral y superfamilia del factor de necrosis tumoral

La superfamilia del TNF es un grupo extendido de genes relacionados que desempeñan una función importante en la inflamación, las respuestas inmunitarias, la supervivencia celular y la apoptosis. Se han identificado al menos 19 miembros de la familia, con el TNF identificado como el miembro epónimo. Cada citocina tiene su propia afinidad por receptores de superficie celular, aunque existe cierto solapamiento de unión al receptor y superposición funcional. Los miembros de la superfamilia de los TNF presentan secuencias de aminoácidos conservadas, lo que sugiere un único gen ancestral. Muchos miembros de la superfamilia de los TNF poseen características de proteínas de membrana tipo II y pueden liberarse desde las superficies celulares después de la escisión proteolítica. Un dominio conservado C-terminal, denominado *dominio de homología de TNF,* también es compartido por varios miembros de la superfamilia. Las formas activas de las proteínas son homotrímeros, excepto LTα y LTβ, que pueden formar heterotrímeros u homotrímeros.

El TNF es una citocina pleiotropa que ha sido implicada como citocina proinflamatoria clave en la AR y detectada en el líquido sinovial y el suero de la AR. Se produce como una proteína unida a la membrana que se libera de la superficie celular después de la escisión proteolítica por el TNF convertasa, una MMP de membrana. La IL-1 y el TNF tienen muchas actividades similares, como la capacidad para aumentar la síntesis de citocinas, la expresión de moléculas de adhesión, la proliferación y la producción de MMP por los sinoviocitos cultivados. En algunos sistemas los efectos de estos dos agentes son sinérgicos. Aunque comparten muchas funciones y vías de transducción de señales, la IL-1 y el TNF utilizan distintos receptores de superficie y vías de señalización intracelular.

El TNF, al igual que la IL-1, estimula la síntesis de colagenasa y PGE_2 por las células sinoviales humanas, induce reabsorción ósea, inhibe la formación ósea *in vitro,* estimula la resorción del proteoglucano e inhibe su biosíntesis en explantes de cartílago. Los modelos animales también han apoyado la función general desempeñada por el TNF en la artritis inflamatoria. Por ejemplo, la sobreexpresión de TNF en ratones transgénicos conduce a una sinovitis invasiva y destructiva. De hecho, la artritis también se produce espontáneamente en ratones transgénicos que expresan solo una forma de TNF ligada a la membrana de los linfocitos T[135]. El bloqueo del TNF es un antiinflamatorio eficaz en muchos modelos animales de artritis, aunque los efectos sobre la destrucción del hueso y del cartílago son menos notorios que con los inhibidores de la IL-1 y probablemente están mediados por la inhibición de la síntesis de la IL-1 en una etapa posterior[136]. La inhibición del TNF en la AR disminuye notablemente o evita el daño articular[137].

La eficacia de los inhibidores del TNF en la AR demuestra su función crucial en muchos pacientes con la enfermedad; sin embargo, la diversidad de respuestas a los inhibidores del TNF y a otras terapias dirigidas también confirma la heterogeneidad de los mecanismos de la enfermedad, a pesar de tener características clínicas similares. Los pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor del TNF todavía pueden responder al rituximab o al abatacept, lo que apoya la idea de que múltiples vías independientes pueden contribuir a la patogénesis de la AR, así como de la naturaleza heterogénea de la enfermedad. El tratamiento precoz con inhibidores del TNF puede inducir remisiones a largo plazo en un número limitado de pacientes, incluso después de suspender el tratamiento. Por tanto, las intervenciones en los estadios más tempranos de la enfermedad pueden impedir el establecimiento de una sinovitis crónica y prevenir la evolución de la impronta epigenética o de otros factores que favorecen la perpetuación.

Los patrones de expresión de genes sinoviales están asociados a una mayor probabilidad de buena respuesta a un bloqueante del TNF, pero la capacidad predictiva es relativamente menor y no son de utilidad para las decisiones clínicas[138]. Hasta ahora varios algoritmos que incluyen autoanticuerpos, perfiles de citocinas en la sangre y otros compuestos analizados no proporcionan una estratificación suficiente.

Sorprendentemente, los pacientes con mejoría clínica escasa o ausente todavía tienen un retraso notable o una detención del daño articular cuando se tratan con un inhibidor del TNF, más probablemente por la inhibición de la diferenciación y la activación de los osteoclastos

Familia de la interleucina 6

La IL-6 es una citocina compleja sintetizada por muchos tipos de células, como linfocitos T, monocitos y SSF. En pacientes con AR se observa una correlación sorprendente entre la actividad sérica de la IL-6 y las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, la α_1-antitripsina, el fibrinógeno y la haptoglobina. El líquido sinovial de la AR presenta concentraciones muy elevadas de IL-6, y las células sinoviales en cultivo de diversas artropatías inflamatorias sintetizan IL-6. La hibridación *in situ* del tejido sinovial también muestra ARNm de IL-6 en la capa íntima de revestimiento, y estudios de inmunohistoquímica muestran proteínas de IL-6 en el revestimiento y la región subíntima. Aunque muchos macrófagos sinoviales expresan el gen de la IL-6, la mayor parte de esta IL parece ser sintetizada por los sinoviocitos tipo B.

La función principal de la IL-6 en la AR se ha demostrado por la eficacia de anticuerpos monoclonales que se unen al IL-6R o a la propia IL-6. Las respuestas clínicas son similares a los inhibidores del TNF, incluidos los efectos protectores sobre el daño óseo y cartilaginoso[139]. El anticuerpo IL-6R también resulta eficaz en algunos pacientes que no responden al bloqueo del TNF. Por tanto, el entramado de citocinas es complejo en la AR, sin una jerarquía clara que implique a una única citocina, como el TNF en el vértice para todos los pacientes, o incluso para la mayoría. La inhibición de la IL-6 produce neutropenia, elevación de enzimas hepáticas y alteración de los lípidos en la sangre, aunque sigue siendo incierta la importancia relativa de estas observaciones. Los inhibidores de la JAK también demuestran su eficacia en la AR, disminuyendo la activación de STAT1 y STAT3 en los SSF e imitando el efecto del bloqueo de la IL-6 al disminuir la señalización de esta IL[140].

Las citocinas parecidas estructuralmente a la IL-6 y que comparten subunidades receptoras también se han implicado en la AR. Varias de estas citocinas, como la IL-11, el factor inhibidor de leucemia (LIF) y la oncostatina M, son expresadas por la membrana sinovial reumatoide y pueden detectarse en los derrames sinoviales. El LIF es especialmente interesante, ya que puede ser el responsable de la activación mantenida de STAT4 por los SSF de la AR[141]. Los efectos biológicos de estos factores son complejos y pueden ser protectores (p. ej., aumento de la expresión de inhibidores de proteasas, como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas [TIMP]) o proinflamatorios (p. ej., incremento de la expresión de quimiocinas o MMP), en función de las condiciones del cultivo o del modelo específico evaluado. Esta dicotomía entre los miembros de la familia se demuestra por el hecho de que la administración de IL-11 mejora la artritis inducida por colágeno, mientras que los anticuerpos contra la oncostatina M son protectores.

Familia de la interleucina 12

Incluye un grupo de citocinas que desempeñan una función clave en la diferenciación de los linfocitos T y en la inflamación. La IL-12 es una citocina heterodimérica con dos subunidades (p35 y p40) codificadas en genes separados y sintetizadas por células presentadoras de antígeno. La IL-23 y la IL-27 tienen estructuras heterodiméricas similares a la IL-12, con componentes p29/p40 y p28/EB13, respectivamente. En el contexto de la presentación de antígenos, la IL-12, la IL-23 y la IL-27 pueden polarizar las respuestas de los linfocitos T hacia el fenotipo Th1. La IL-23 también puede desempeñar una función fundamental en la producción de linfocitos Th17, junto con la IL-1 y el TGF-β. La familia de citocinas IL-12 se sintetiza generalmente por los macrófagos en la articulación reumatoide, pero también por otras células presentadoras de antígeno, como las DC. El bloqueo de la IL-12 o del eje IL-12/23 tiene un beneficio limitado en la AR, lo que concuerda con el efecto modesto de los inhibidores de la IL-17 y contrasta con la psoriasis y la artritis psoriásica[142]. Los modelos animales, como el de la artritis por adyuvante en ratas y el de la artritis inducida por colágeno en ratones, demuestran que la enfermedad mejora parcialmente mediante la neutralización de la IL-12, la IL-23 o la IL-27 en función del momento del tratamiento.

Interleucina 15

Es una citocina tipo IL-2 que regula numerosas funciones inmunológicas relevantes para la AR, como la quimiotaxia y la proliferación de los linfocitos T, la síntesis de Ig por los linfocitos B y la generación de linfocitos NK. Aunque la IL-15 puede servir como un mecanismo independiente de la IL-2 para activar los linfocitos T, su función en la AR puede estar relacionada con su acción clave en la regulación del TNF. Los macrófagos son la fuente principal de IL-15 en la AR, y la citocina es capaz de inducir un mecanismo de contacto celular de síntesis de TNF por los macrófagos que necesita la presencia de linfocitos T. Esta red proporciona un posible mecanismo por el que, la síntesis local de IL-15 en la membrana sinovial puede conducir a la producción autocrina de TNF de modo dependiente de los linfocitos T, pero independiente de antígenos. Se ha demostrado la existencia de IL-15 en macrófagos sinoviales de la AR. Los receptores solubles de IL-15 pueden funcionar como un inhibidor de IL-15 y, cuando se utilizan *in vivo,* pueden disminuir la inflamación articular en la artritis inducida por colágeno. Los ensayos clínicos de AR con un anticuerpo anti-IL-15 tuvieron algo de eficacia, aunque no fue suficiente para continuar el desarrollo de este fármaco biológico en concreto[143].

Interleucina 32

Activa el NF-κB e induce la síntesis de varias citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8. Se ha involucrado en la enfermedad de Crohn por su capacidad para potenciar notablemente la activación de la caspasa 1 y la síntesis de IL-1 en células expuestas a dipéptidos de muramilo. La IL-32 es expresada en el tejido sinovial reumatoide, especialmente en los macrófagos del revestimiento sinovial[144]. El grado de expresión de IL-32 se correlaciona con la presencia de otras citocinas implicadas en la AR, como TNF, IL-1 e IL-18. La inyección de IL-32 en las articulaciones de ratones previamente no expuestos provoca una sinovitis transitoria marcada. La respuesta sinovial podría ser anulada parcialmente por anticuerpos anti-TNF, lo que sugiere que la IL-32 induce esta citocina *in vivo.* Estos datos señalan que la IL-32 podría actuar en una etapa anterior a varios mediadores proinflamatorios en la AR y representar un objetivo terapéutico.

Factores estimulantes de colonias

El GM-CSF apoya la diferenciación de las células precursoras de la médula ósea a granulocitos y macrófagos maduros y también participa en las respuestas inmunitarias. Es un potente activador de neutrófilos y macrófagos. Entre sus acciones se incluyen la inducción de la expresión de HLA-DR, la secreción de IL-1, la destrucción de parásitos intracelulares y el cebado para facilitar la liberación de TNF y PGE_2.

El líquido y la membrana sinovial de la AR contienen GM-CSF[145]. La fuente principal son los macrófagos sinoviales, aunque los SSF estimulados con IL-1 o TNF también expresan el gen *CSF2* (que codifica el GM-CSF). Su capacidad para inducir la expresión de los genes *HLA-DR* en los macrófagos podría ser de particular importancia en la AR. El GM-CSF, y no el IFN-γ, es la principal citocina inductora del DR en los derrames sinoviales de la AR. La artritis inducida por colágeno en ratones es menos grave en los animales que carecen de un gen *CSF2* funcional o en los tratados con anticuerpos anti-GM-CSF, lo que apoya la hipótesis de que *CSF2* es un mediador proinflamatorio importante. Los ensayos clínicos demuestran un posible beneficio clínico con un anticuerpo anti-GM-CSF en la AR[146]. La proteinolisis alveolar pulmonar, que aparece en ratones con deficiencia del *GM-CSF* y en enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por la producción espontánea de anticuerpos anti-GM-CSF, no plantea un problema importante en los pacientes con AR tratados con estos fármacos.

El M-CSF también es expresado en la membrana sinovial de la AR y está presente en los derrames sinoviales. Su función patogénica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

primaria en la AR probablemente se relaciona con su capacidad para la diferenciación de los osteoclastos. Este factor coopera con RANKL para facilitar la erosión ósea. El receptor del M-CSF también se une a una nueva citocina que es producida por los SSF: la IL-34. La citocina se expresa en la membrana sinovial de la AR y representa una diana terapéutica alternativa para los sucesos mediados por el receptor M-CSF en la sinovitis[147].

Interferones

Los tipo I, especialmente el IFN-β, son expresados en la membrana sinovial de la AR. Los IFN poseen una gama de actividades biológicas y pueden ser estimulantes o inhibidores de la inmunidad en función del contexto. En modelos murinos de artritis el IFN-β exógeno tiene una actividad antiinflamatoria sobresaliente. Sin embargo, no se ha observado un beneficio similar en la AR. Una posible explicación hace referencia al mecanismo de acción en la artritis: en modelos murinos el IFN-β parece actuar aumentando la producción de IL-1Ra[148]. Aunque la IL-1 es un objetivo terapéutico clave en los modelos preclínicos, es menos importante en la AR. El IFN-β exógeno incrementa la síntesis sinovial de IL-1Ra en pacientes con AR, pero el bloqueo de IL-1 no es suficiente para conseguir efectos clínicos marcados. Otro IFN, la IL-29, ha sido identificado en la membrana sinovial de la AR y puede elevar la producción de IL-6, IL-8 y MMP por los SSF cultivados[149].

Quimiocinas

Son una familia de péptidos quimiotácticos relacionados que, con la ayuda de moléculas de adhesión, atraen células hacia focos inflamados. En la articulación reumatoide se han identificado numerosas quimiocinas. La IL-8, una quimiocina CXC que fue descrita originalmente como una quimiotaxina potente de los neutrófilos, junto con inmunocomplejos y otros péptidos quimiotácticos, como el C5a, contribuyen a la gran afluencia de PMN hacia la articulación. El análisis inmunohistoquímico del tejido sinovial muestra la proteína IL-8 en los macrófagos perivasculares de la subíntima, así como en células de revestimiento dispersas[150]. Los macrófagos del tejido sinovial cultivados producen constitutivamente IL-8, y los SSF expresan el mismo gen si son estimulados con IL-1 o TNF. La IL-8 da lugar aproximadamente al 40% de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos en el líquido sinovial. Además, la IL-8 activa a los neutrófilos a través de receptores acoplados a la proteína G y es un potente factor de angiogénesis. La proteína inhibidora de macrófagos 1α, la proteína inhibidora de macrófagos 1β (MCP-1) y la regulada en la activación, expresada y secretada normalmente por linfocitos T (RANTES), miembros de la subfamilia CC, son producidas por la membrana sinovial de la AR, al igual que muchas otras quimiocinas CC.

La CXCL16 y el péptido epitelial activador de neutrófilos 78 (ENA-78) son quimiocinas CXC particularmente abundantes[151]. La CXCL16 se une a CXCR6 en los linfocitos T y contribuye al reclutamiento de linfocitos hacia la membrana sinovial. El ENA-78 es responsable de aproximadamente el 40% de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos en el líquido sinovial de la AR. Las concentraciones de estas quimiocinas son más elevadas en los derrames sinoviales de la AR que en las artritis no inflamatorias, como la artrosis. Aunque las quimiocinas también pueden ser detectadas en la sangre, las concentraciones son considerablemente más bajas que en la articulación, proporcionando así un gradiente que incita a las células a migrar hacia la membrana sinovial.

Los factores quimiotácticos específicos de los linfocitos contribuyen a la arquitectura del centro germinal de la AR. La quimiocina 1 activadora del factor CXC de los linfocitos B (BCA-1; CXCL13) se une a receptores CXCR5 específicos en los linfocitos B. La CXCL13 se expresa en los tejidos sinoviales de la AR, especialmente en las DC foliculares de los centros germinales, probablemente provoca la migración de los linfocitos B a estas regiones[152]. El CCL21 y otros factores participan en la organización anatómica de los centros germinales, zonas marginales y otras regiones de los folículos linfoides. Otra quimiocina, la SDF-1, se expresa en los sinoviocitos y las células endoteliales y puede desempeñar una función importante como quimiotaxina para los linfocitos T de la membrana sinovial a través de su receptor, el CXCR4. A diferencia de otros receptores de quimiocinas que pueden unirse a múltiples miembros de la familia, el CXCR4 es muy específico de los SDF-1 y es expresado por los linfocitos $CD4^+$ de memoria.

Las quimiocinas han suscitado una considerable atención como dianas terapéuticas para prevenir el reclutamiento de células inmunitarias hacia la membrana sinovial. Numerosos modelos preclínicos apoyan el uso de bloqueantes de quimiocinas. Por ejemplo, los anticuerpos contra la fractalina (CXC3L1) suprimen la artritis murina inducida por colágeno, a pesar de que la síntesis de anticuerpos frente al colágeno tipo II no se ve afectada[153]. El anticuerpo anti-CXCL16 también disminuye la artritis clínica en el mismo modelo. Sin embargo, el sistema es muy redundante y varias proteínas quimiotácticas diferentes pueden unirse al mismo receptor. No se observaba ninguna mejoría clínica en la AR en un estudio que utilizaba anticuerpos anti-MCP-1, quizá porque el anticuerpo también alteraba la cinética del metabolismo de la MCP-1. Se ha observado un éxito limitado con anticuerpos anti-IL-8 en la psoriasis. Se observaron resultados más prometedores con anticuerpos contra IP-10 (CXCL10), con los que se demostró cierta eficacia en un estudio de fase II sobre AR, aunque se suspendió su desarrollo clínico[154]. La IP-10 sirve también de marcador para la activación de JAK en la AR y los valores sanguíneos disminuyen en cuestión de horas después de administrar tofacitinib, un inhibidor de JAK.

Las quimiocinas se unen a receptores acoplados a proteína G y pueden elegirse como dianas para el bloqueo de múltiples factores. Por ejemplo, los antagonistas de CCR1, que bloquean RANTES y MIP-1α, han sido evaluados en ensayos clínicos[155]. Aunque un compuesto disminuyó significativamente la infiltración sinovial por células que expresan CCR1, no se observó una mejoría importante. El bloqueo del receptor de quimiocinas tiene otros grados de complejidad, como es el caso de los ratones deficientes en CCR2, que desarrollan artritis más grave en algunos modelos. Varios antagonistas de CCR2, que bloquean MCP-1, no han demostrado una eficacia importante en la AR. Estos datos sugieren que el sistema de quimiocinas, incluidos los receptores, es redundante y complejo.

Las quimiocinas y otros factores quimiotácticos (como C5a y LTB_4) pueden señalizar a través de varios mecanismos, aunque muchas vías convergen en PI3K. De las diversas isoformas de PI3K, PI3Kγ es relativamente específica de la transducción de señales de quimiocinas, lo que proporciona una oportunidad para el bloqueo de múltiples receptores de quimiocinas simultáneamente. Los ratones con PI3Kγ inactivada tienen menos inflamación sinovial en la artritis inducida por colágeno pasiva y activa en comparación con los ratones genéticamente intactos[156]. Por tanto, la elección como diana de las vías intracelulares compartidas podría superar algunas de las limitaciones presentadas por el complejo sistema quimiotáctico. Un inhibidor PI3Kγ/δ combinado[157] no demostraba eficacia en un ensayo clínico de AR, aunque la afinidad del compuesto por la isoforma γ era relativamente baja.

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los fibroblastos

El PDGF representa un potente factor de crecimiento que resulta, a la vez, quimiotáctico y mitógeno para los fibroblastos e induce la expresión de colagenasa. Es el estimulador más potente del crecimiento a largo plazo de los cultivos de células sinoviales. El PDGF se expresa en células endoteliales vasculares, plaquetas y otras células de la subíntima de la membrana sinovial reumatoide en comparación con el tejido sano. Se han identificado múltiples isoformas de esta molécula (PDGF de A a D) y todas se han detectado en las membranas sinoviales de la AR. El PDGF D se ha identificado como un estimulador especialmente potente de la expresión de MMP-1 en los sinoviocitos cultivados. El PDGF activa la vía de la PI3K, que conduce a la fosforilación de Akt y facilita la supervivencia de los sinoviocitos a través de la activación de las isoformas α y δ. Regula a la baja la expresión de *Limb Bud Heart Development* (LBH), que desempeña un papel en la regulación del ciclo celular y la progresión a través de la fase S[158].

Los FGF son una familia de factores de crecimiento de péptidos con acciones pleotropas. En pacientes con enfermedad reumatoide es probable que el factor de crecimiento de unión a la heparina, el precursor del factor de crecimiento de fibroblastos ácido, sea el mitógeno principal para muchos tipos de células y estimule la angiogénesis. Las interacciones entre el FGF y los proteoglucanos son necesarias para la actividad biológica. Es un potente factor angiógeno que facilita que las células endoteliales capilares invadan la matriz tridimensional de colágeno y formen capilares. Los sinoviocitos también pueden ser inducidos para aumentar la expresión de RANKL por el FGF, lo que potencia la activación de los osteoclastos y la resorción ósea. El FGF está presente en el líquido sinovial de la AR y los genes son expresados por las células sinoviales. Los fibroblastos sinoviales expresan receptores del FGF y proliferan después de la exposición al factor de crecimiento.

Citocinas inmunodepresoras y antagonistas de citocinas

La red de citocinas proinflamatorias en la AR se compensa con varios factores de supresión y antiinflamatorios que intentan restablecer la homeostasis. La síntesis disminuida de estas citocinas supresoras podría contribuir a la cronificación de la sinovitis.

Antagonista del receptor de la interleucina 1

El IL-1Ra es un inhibidor natural de la IL-1 que se une directamente a los receptores de IL-1 tipos I y II y compite con la IL-1 por el sitio de unión al ligando. La interacción de IL-1Ra con los receptores de la IL-1 no da como resultado la transducción de señales y, a diferencia de la IL-1α o -β, el complejo receptor-ligando no pasa al interior después de unirse al receptor de la IL-1. A pesar de que IL-1Ra tiene una elevada afinidad por el receptor de IL-1, es un inhibidor relativamente débil, ya que la IL-1 puede activar las células, aunque solo ocupe un pequeño porcentaje de receptores de la IL-1. Como resultado, es necesario un exceso sustancial del inhibidor para saturar el receptor y, por tanto, para bloquear la estimulación mediada por IL-1 (normalmente, un exceso de 10 a 100 veces de IL-1Ra).

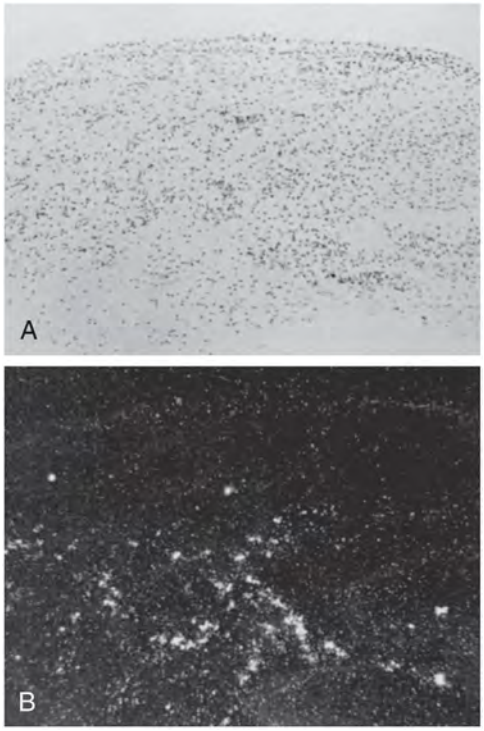
La IL-1Ra está presente en los derrames sinoviales reumatoides; gran parte es sintetizada por neutrófilos y macrófagos[159]. En la membrana sinovial de la AR, la proteína IL-1Ra se encuentra en las células mononucleares perivasculares y en la capa íntima de revestimiento de la sinovial. La proteína IL-1Ra y el ARNm se pueden detectar en los macrófagos sinoviales y, en menor medida, en los sinoviocitos tipo B (fig. 75.5). La presencia de IL-1Ra en la membrana sinovial no es específica de la AR, ya que el tejido sinovial de la artrosis también contiene IL-1Ra, aunque en cantidades menores. La membrana sinovial normal contiene poca o ninguna cantidad de proteína IL-1Ra. Los estudios de cultivo de células sinoviales demuestran que la cantidad de IL-1Ra en la articulación reumatoide es insuficiente para antagonizar la IL-1 sinovial.

Interleucina 10

Está presente en el líquido sinovial de la AR y el gen es expresado por los macrófagos del tejido sinovial. Las biopsias sinoviales seriadas en pacientes con AR tratados con IL-10 recombinante no mostraban ninguna mejoría histológica significativa, y las respuestas clínicas no fueron importantes en un estudio limitado.

Factor de crecimiento transformante β

Es un miembro clave de la superfamilia TGF, que incluye a las proteínas morfógenas del hueso que señalizan a través de las moléculas de señalización intracelular, conocidas como *SMAD*. El TGF-β está ampliamente distribuido por diferentes tejidos y es sintetizado por muchas células, como linfocitos T, monocitos y plaquetas. Suprime la producción de colagenasa e induce la expresión de TIMP. En el líquido sinovial están presentes cantidades sustanciales de TGF-β, aunque principalmente en una forma latente inactiva, y el ARNm puede detectarse en el tejido sinovial de la AR[160]. Aunque se considera a menudo una citocina inmunodepresora con propiedades de cicatrización de heridas, la función del TGF-β en la AR es compleja.



● **Fig. 75.5** Localización del ARN mensajero del antagonista del receptor de interleucina (IL) 1 (IL-1Ra) en el tejido sinovial de la artritis reumatoide mediante hibridación *in situ*. La transcripción del ARN específico se detectó en células perivasculares, especialmente en macrófagos. (A) Vista de microscopio de campo brillante. (B) La misma zona con un filtro de campo oscuro. Los granos de plata en la imagen de campo oscuro muestran la ubicación de las células IL-1Ra$^+$.

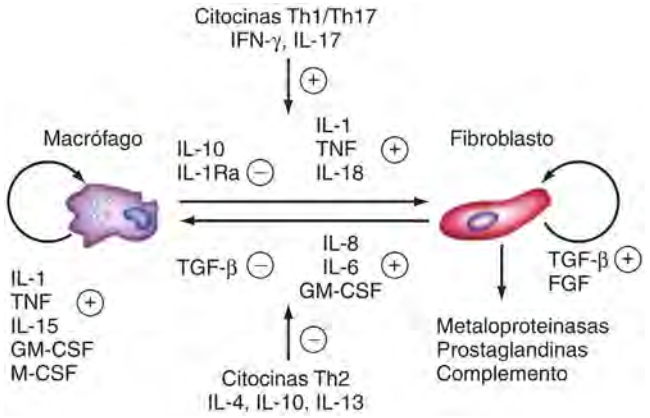
En la AR el TGF-β es uno de los factores responsables de las respuestas amortiguadas de los linfocitos T del líquido sinovial. El TGF-β también regula negativamente la expresión del receptor de IL-1 en algunos tipos de células, incluyendo condrocitos. Cuando se inyecta directamente en las rodillas de los animales, se desarrollan fibrosis e hiperplasia del revestimiento sinovial. En la artritis por pared celular estreptocócica, la administración parenteral o la terapia génica sistémica con el gen *TGF-β* mejora la enfermedad. Sin embargo, la administración intraarticular de anticuerpos anti-TGF-β disminuye la artritis en la articulación inyectada, pero no en la articulación contralateral en el mismo modelo. Aunque se considera principalmente antiinflamatorio, el TGF-β también desempeña una función clave en el desarrollo de la autoinmunidad a través de la diferenciación de los linfocitos T en el fenotipo Th17.

Receptores solubles de citocinas y proteínas de unión

Pueden absorber citocinas libres y evitar que se acoplen a receptores funcionales en las células. Por ejemplo, los receptores de TNF pueden liberarse de la superficie celular después de la escisión proteolítica. Se han detectado los receptores del TNF p55 y p75 solubles en el líquido sinovial de la AR, a veces en concentraciones altas. Basados en los estudios con inhibidores del TNF y proteínas de fusión del receptor TNF-Fc soluble, como el etanercept, está claro que las concentraciones de receptores solubles de TNF no son lo suficientemente elevadas para bloquear la actividad biológica del TNF.

Muchos otros receptores solubles y proteínas de unión se producen en la AR, aunque en concentraciones demasiado bajas para suprimir de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 75.6** Red de citocinas en la artritis reumatoide. Las vías paracrinas y autocrinas pueden conducir a la activación de los sinoviocitos similares a fibroblastos y similares a macrófagos en la capa íntima de revestimiento de la sinovial. Están presentes ambos bucles de retroalimentación positiva (+) y negativa (–), aunque en la artritis reumatoide predomina la primera. Posiblemente las citocinas de los linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1) o de los Th17 pueden potenciar la red, mientras que las citocinas de los Th2 son supresoras. *FGF,* factor de crecimiento de fibroblastos; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; *M-CSF,* factor estimulante de colonias de macrófagos; *TGF,* factor de crecimiento transformante.

forma eficaz el medio de citocinas proinflamatorias de la articulación. Por ejemplo, el receptor de la IL-1 tipo II está presente en el líquido sinovial de la AR, junto con cantidades menores del receptor tipo I. Estos receptores solubles pueden unirse a IL-1 o IL-1Ra en los derrames sinoviales. Se han descrito receptores solubles de IL-15 e IL-17 que neutralizan a sus respectivos ligandos, y una proteína de unión a IL-18 también puede inhibir la acción de las citocinas.

Cronificación de la sinovitis por redes de citocinas

El mapeo del perfil de citocinas en la AR generó la terapia biológica dirigida a inhibir las citocinas, y apoya el concepto de que las redes de citocinas desempeñan una función clave. La vía de la red no es autónoma y, excepto en ciertos pacientes con enfermedad muy temprana, la interrupción del tratamiento anticitocina provoca a menudo un brote de la enfermedad. Sin embargo, las redes de citocinas paracrinas y autocrinas en la capa íntima de revestimiento de la sinovial contribuyen en gran medida a la artritis inflamatoria en la AR (fig. 75.6).

Se han identificado varias citocinas en la membrana o en el líquido sinovial que pueden participar en este sistema y podrían explicar la hiperplasia de las células de revestimiento, la inducción de HLA-DR y de la molécula de adhesión y la angiogénesis sinovial. La lista de posibles candidatos en este sistema altamente redundante es extensa. Varios de estos candidatos, como IL-1, TNF, GM-CSF e IL-6, ahora tienen funciones bien definidas. Los dos primeros, junto con muchos otros factores (p. ej., IL-15, IL-18 e IL-32), son sintetizados por los macrófagos sinoviales y estimulan la proliferación de los fibroblastos sinoviales y la secreción de IL-6, GM-CSF y quimiocinas, así como moléculas efectoras, como MMP y PGE. El GM-CSF, que es producido tanto por los macrófagos como por los fibroblastos sinoviales estimulados por la IL-1β o el TNF, puede, a su vez, inducir la secreción de IL-1 para formar un bucle de retroalimentación positivo. El GM-CSF, especialmente en combinación con TNF, también aumenta la expresión de HLA-DR en los macrófagos. Las citocinas de macrófagos y fibroblastos también podrían contribuir indirectamente a la prueba de activación local de los linfocitos T y linfocitos B, incluida la síntesis de ACPA. Las alarminas también pueden contribuir a la red de citocinas de los fibroblastos-macrófagos, como IL-33 y HMGB1, al activar a los mastocitos y a otros linajes celulares.

Las citocinas en la articulación pueden entonces reclutar a otras células inmunitarias e inflamatorias en la membrana sinovial a través de la síntesis de quimiocinas. Muchas de estas quimiocinas son producidas por macrófagos y fibroblastos y atraen neutrófilos, macrófagos y subpoblaciones específicas de linfocitos T y B. El perfil de quimiocinas de la subíntima, que incluye a CXCL13 y CCL20 producidas por las células dendríticas, ayuda a organizar estas células recién infiltradas en estructuras linfoides organizadas en algunos pacientes. La IL-12 y la IL-23 ayudan a diferenciar los linfocitos T $CD4^+$ en el fenotipo Th1 para sintetizar cantidades relativamente pequeñas de IFN-γ y otras citocinas relevantes. La IL-1 y el TGF-β sintetizados principalmente en el revestimiento pueden, junto con la IL-23, facilitar la producción de linfocitos Th17. Todo esto ocurre en presencia de factores inhibidores, receptores solubles y proteínas de unión que se saturan por el impulso inflamatorio. Otras citocinas, como RANKL y M-CSF, activan a los osteoclastos que remodelan el hueso.

A pesar de que las citocinas no pueden provocar AR por sí mismas, pueden coordinar y perpetuar claramente la sinovitis reumatoide. La citocina o citocinas esenciales que deben ser bloqueadas podrían ser diferentes entre pacientes individuales, e incluso esto podría variar con la etapa de la enfermedad. En última instancia, la comprensión de la predisposición genética y epigenética, de los desencadenantes ambientales y de los patrones específicos de síntesis de citocinas podría ayudar a determinar la combinación correcta de inhibidores de citocinas que serán efectivos.

Transducción de la señal y factores de transcripción

PUNTOS CLAVE

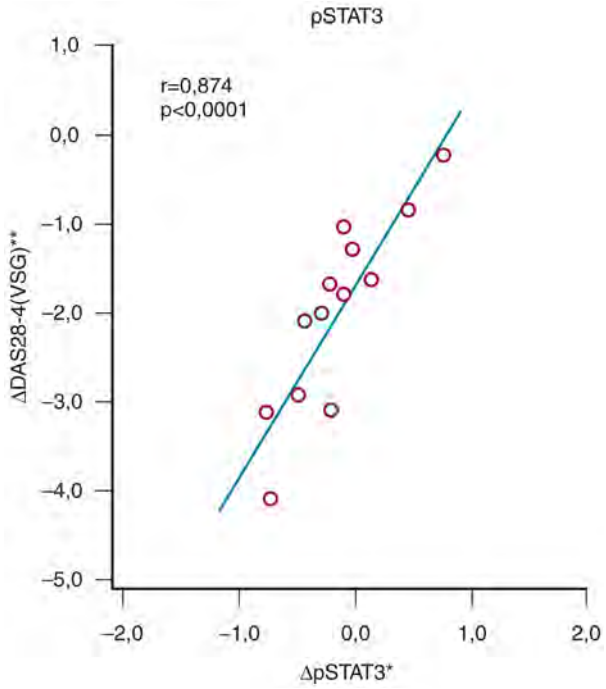
Mecanismos complejos de señalización intracelular regulan la síntesis de citocinas y las acciones sobre la membrana sinovial de la AR.
El NF-κB, las MAPK, la AP-1, la JAK, la Syk, la PI3K y otras vías son dianas terapéuticas potenciales en la AR.
Se ha demostrado la eficacia clínica de algunos inhibidores de la transducción de la señal en la AR, en particular de la vía JAK-STAT.

Los sistemas de transducción de señales intracelulares transmiten información del entorno al interior de la célula, que puede así responder apropiadamente al estrés. La notable diversidad de vías de señalización y de factores de transcripción proporciona un mecanismo selectivo para la coordinación de la activación y la represión de los genes adecuados. Muchas de las respuestas inflamatorias observadas en la membrana sinovial de la AR, incluida la activación de citocinas, proteasas y genes de moléculas de adhesión, se pueden rastrear hasta factores de transcripción y vías de transducción de señales específicas. Aunque muchas terapias dirigidas a la transducción de la señal han cumplido con un éxito limitado, las recientes aprobaciones de inhibidores JAK orales siguen ampliando el arsenal terapéutico para la AR.

Cinasas Janus y transductores de señal y activadores de la transcripción

Las proteínas JAK transducen señales de una amplia variedad de receptores de factores de crecimiento y citocinas que emplean la cadena γ común en sus receptores. Se han identificado cuatro JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK1) y pueden formar heterodímeros y homodímeros. Las proteínas JAK fosforilan STAT. Los STAT pueden entonces trasladarse a los núcleos, donde pueden alterar la transcripción de genes. Las JAK se expresan en los SSF de la AR, las células inmunitarias y la membrana sinovial, y los estudios de inmunohistoquímica localizan a la JAK3 principalmente en las DC de la subíntima[161].

Las proteínas JAK se han convertido en foco de interés, dada la eficacia demostrada de varios inhibidores de JAK en la AR, como el tofacitinib[162]. El beneficio y los efectos secundarios son similares a los



● **Fig. 75.7** Efecto de un inhibidor cinasas Janus (JAK) sobre la activación de STAT3 sinovial. Después de obtener una biopsia sinovial percutánea, los pacientes con artritis reumatoide fueron tratados con tofacitinib durante 4 meses. Al cabo de 1 mes se obtuvo una segunda biopsia y el cambio en P-STAT3 guardaba relación con la mejoría clínica a los 4 meses. Obsérvese la estrecha correlación entre el cambio en P-STAT3 y el cambio en el Disease Activity Scale 28 3 meses más tarde. *Cambio de datos de biomarcador desde el valor inicial hasta el día 28. **Cambio del Disease Activity Scale 28-4(VSG) desde el día 1 hasta el cuarto mes. *r,* coeficiente de correlación; *STAT,* transductor de la señal y activador de la transcripción; *VSG,* velocidad de sedimentación globular. (Tomado de Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al: The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 74:1311-1316, 2015.)

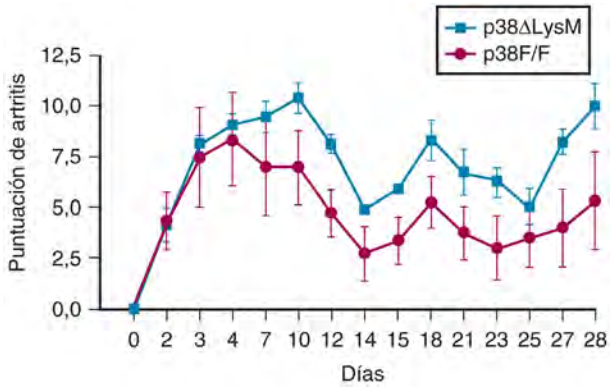
de muchos fármacos biológicos. Sin embargo, se necesitan estudios a largo plazo para evaluar los efectos sobre las defensas del huésped y posiblemente sobre la oncogénesis. También debe definirse la mejor especificidad de la isoforma para maximizar la seguridad y la eficacia, y el baricitinib, selectivo para la JAK1/2, e inhibidores de la JAK1, como upadacitinib y filgotinib, han demostrado su eficacia clínica.

Múltiples STAT son expresados en la membrana sinovial reumatoide y la activación de STAT1 se correlaciona con la actividad de la enfermedad en la AR. La administración de oligonucleótidos señuelo de STAT1 suprime la artritis inducida por antígenos en ratones[163]. Además, los estudios del tejido reumatoide tienen una firma de expresión que sugiere la expresión genética regulada por STAT1, incluidos los genes regulados por IFN. Otro estudio señalaba que los pacientes con AR podrían dividirse en un grupo con una firma génica STAT1 y otro con características que recuerdan a la reparación y la remodelación tisular[164].

Un estudio de biopsia sinovial de pacientes que recibieron el inhibidor de JAK tofacitinib demostraba una estrecha correlación entre las respuestas clínicas y fosfo-STAT1 y fosfo-STAT3 (fig. 75.7)[165]. Estos datos sugieren que la inhibición de JAK1 resulta especialmente importante para la eficacia clínica, muy probablemente por el bloqueo de la IL-6 y del IFN tipo I. Dada la eficacia de los inhibidores selectivos de la JAK1 y los resultados del estudio de biopsia sinovial, es probable que los inhibidores de la JAK en la AR actúen a través de la vía JAK1/STAT1/STAT3.

Proteína cinasas activadas por mitógenos

Las MAPK son enzimas de transducción de señales activadas en respuesta al estrés celular y están compuestas por cascadas paralelas de



● **Fig. 75.8** Aumento de la artritis en ratones con macrófagos que carecen de p38. A ratones con macrófagos deficientes en p38 (p38ΔLysM) y ratones de control (p38F/F) se les inyectó dos veces suero artritógeno de ratones K/BxN para crear un modelo de artritis crónica. Obsérvese que en los ratones con macrófagos carentes de p38 aumenta la gravedad de la enfermedad, muy probablemente debido a la disminución del grado de síntesis de interleucina (IL) 10 y al incremento de la activación de otras proteínas cinasas activadas por mitógenos. (Tomado de Guma M, Hammaker D, Topolewski K, et al: Anti-inflammatory functions of p38 in mouse models of rheumatoid arthritis: Advantages of targeting upstream kinases MKK-3 or MKK-6. *Arthritis Rheum* 64:2887-2895, 2012.)

proteína cinasas que regulan la expresión de genes de citocinas y MMP. Existen tres familias principales de MAPK, conocidas como *cinasa N-terminal c-Jun (JNK), p38* y *cinasa regulada por señales extracelulares (ERK).* Las MAPK fosforilan proteínas intracelulares determinadas, incluidos los factores de transcripción, que posteriormente regulan la expresión de diversos genes mediante mecanismos transcripcionales y postranscripcionales.

Las MAPK se expresan ampliamente en el tejido sinovial y se activan en la membrana sinovial reumatoide. Las ERK, p38 y JNK fosforiladas se pueden detectar por inmunohistoquímica o mediante análisis de inmunotransferencia. Las tres cinasas y sus reguladores proximales son expresados constitutivamente por los SSF cultivados y pueden activarse minutos después de la exposición a las citocinas. Regulan la síntesis de citocinas proinflamatorias y MMP.

Los inhibidores de p38 son antiinflamatorios eficaces en la artritis murina inducida por colágeno y en la artritis por adyuvante en ratas, posiblemente por disminución de la síntesis de citocinas proinflamatorias. Además, los inhibidores de p38 bloquean la síntesis de TNF e IL-6 por macrófagos y sinoviocitos cultivados, así como por células de tejido sinovial cultivadas. La proteína p38 medular espinal también desempeña una función importante en el procesamiento del dolor y los inhibidores pueden ejercer una acción, tanto analgésica como antiinflamatoria. Estudios recientes sugieren que la p38 del sistema nervioso central puede regular la inflamación periférica, ya que la administración intratecal de un inhibidor de p38 suprime la inflamación y la destrucción articular en la artritis por adyuvante en ratas[166].

Dada la posible función de la p38 en la AR, es sorprendente que la eficacia clínica de los inhibidores selectivos de p38 sea moderada, en el mejor de los casos[167]. La causa probable de estos resultados desalentadores se delimitó en el modelo de transferencia sérica K/BxN pasiva, donde la ausencia de p38α en los macrófagos aumentó paradójicamente la gravedad de la artritis (fig. 75.8)[168]. Esto puede deberse a una menor producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 por macrófagos con deficiencia de p38. La expresión de fosfatasas que desactivan otras MAPK también está suprimida, lo que da lugar a concentraciones notablemente más elevadas de JNK y ERK fosforiladas. Así, un aumento compensador en las vías proinflamatorias anula el efecto beneficioso de la inhibición de p38.

En lugar de bloquear la p38 directamente, podría elegirse como diana una cinasa más proximal. La MKK3 y la MKK6, que regulan a la p38, se expresan y activan en la membrana sinovial reumatoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los ratones con MKK3 anulada y los ratones con MKK6 anulada muestran una disminución acusada de la inflamación articular en el modelo K/BxN pasivo y en el de artritis inducida por colágeno[169]. Particularmente, la deficiencia de MKK3 o MKK6 en los macrófagos evita el efecto del bloqueo de la p38 sobre ERK, JNK e IL-10. Las cinasas proximales representan alternativas para elegir como dianas a las MAPK.

La vía ERK, que regula el crecimiento celular y algunos mediadores inflamatorios, puede bloquearse mediante la inhibición de sus cinasas proximales MEK1 y MEK2. Un ensayo clínico con un inhibidor de molécula pequeña apreció un beneficio mínimo, aunque la tasa de respuesta a placebo era elevada.

Dos de las tres isoformas de JNK (JNK1 y JNK2) regulan varios genes de la inflamación, incluidos los de TNF y de metaloproteinasas. Utilizando un inhibidor de JNK, se observó una protección acusada frente a la destrucción ósea en el modelo de artritis por adyuvante, junto con disminución de la activación sinovial de AP-1 y de la expresión del gen de la colagenasa[170]. No se observaron beneficios en los ratones JNK$^{-/-}$ y solamente una protección modesta del cartílago en los animales JNK2$^{-/-}$. Al igual que sucede con la p38, los reguladores de JNK proximales, como MKK4 y MKK7, son estrategias alternativas. La MKK7 resulta especialmente interesante, ya que es responsable de la regulación de las MMP en los SSF, y la deficiencia de MKK7 disminuye la sinovitis en el modelo de artritis de ratón K/BxN de transferencia sérica[171,172].

Factor nuclear κB

Es un factor de transcripción ubicuo que desempeña una función clave en la expresión de muchos genes centrales en la AR, como IL-1, TNF, IL-6 e IL-8. Los componentes de la señalización de la vía NF-κB, incluidas las IκB cinasas, se describen con más detalle en otros lugares (v. cap. 18). Es abundante en la membrana sinovial reumatoide, y el análisis inmunohistoquímico muestra las proteínas NF-κB p50 y p65 en los núcleos de las células de la capa íntima de revestimiento sinovial[173]. Aunque las proteínas también pueden detectarse en la membrana sinovial de la artrosis, la activación del NF-κB es mucho mayor en la AR debido a la fosforilación y la degradación de su inhibidor, el IκB, en las células de la capa íntima de revestimiento en la AR.

La translocación nuclear del NF-κB en SSF cultivados se produce rápidamente después de la estimulación con numerosas citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1, TNF e IL-17) o ligandos TLR (p. ej., peptidoglucano y LPS). El NF-κB es también un factor de supervivencia importante para las células y es responsable de la resistencia a la apoptosis en algunos linajes celulares después de la activación. Esta característica resulta especialmente importante en la inflamación intestinal, donde la deficiencia de IKKβ realmente aumenta el daño de la mucosa, ya que la ausencia de NF-κB puede incrementar la muerte celular del epitelio[174]. El tratamiento de los SSF con TNF durante al menos 3 días remodela la cromatina, dando lugar a la acetilación de histonas y a un aumento del reclutamiento del NF-κB hacia el promotor CXCL10[175]. Estos datos sugieren que la activación del NF-κB en la AR puede deberse, al menos en parte, a la sensibilización al TNF por la exposición prolongada a citocinas sinoviales.

La activación del NF-κB es necesaria en numerosos modelos animales de artritis. En las fases preclínicas de la artritis inducida por colágeno, el NF-κB sinovial se activa rápidamente, a menudo mucho antes de que aparezca la artritis clínica. La artritis por adyuvante en ratas mejora mediante la terapia génica intraarticular con el constructo IKKβ negativo dominante que bloquea la vía IKK, y la artritis por pared celular estreptocócica se bloquea con oligonucleótidos señuelo o con un adenovirus IκB negativo dominante[176]. La inhibición del NF-κB se asocia a disminución de la infiltración celular sinovial, así como a incremento de la apoptosis. Las moléculas pequeñas inhibidoras de IKKβ también suprimen la artritis y la destrucción articular en la artritis murina inducida por colágeno.

Proteína activadora 1

Al igual que el NF-κB, la AP-1 regula muchos genes involucrados en la AR, especialmente TNF y MMP. La actividad de la AP-1 puede ser inducida por señales extracelulares, incluidas citocinas, factores de crecimiento, promotores de tumores y la oncoproteína Ras. La AP-1 incluye a miembros de las familias Jun y Fos de factores de transcripción que forman homodímeros Jun, heterodímeros Jun-Jun o heterodímeros Jun-Fos. La expresión génica facilitada por la AP-1 mejora mucho cuando uno de sus componentes, como c-Jun, es fosforilado por la JNK.

Las proteínas AP-1 y la unión nuclear están elevadas en la membrana sinovial de la AR, especialmente en los núcleos de las células de la capa íntima de revestimiento[177]. Las proteínas c-Jun y c-Fos también se expresan en el infiltrado inflamatorio de la subíntima, aunque en menor grado. La localización de la AP-1 en la capa íntima de revestimiento se correlaciona con el sitio donde están sobreexpresados la mayoría de los genes de proteasas y citocinas en la AR. Las proteínas AP-1 generalmente no se detectan en la membrana sinovial normal, aunque también se han detectado cantidades modestas en la artrosis.

Citocinas como IL-1 y TNF y ligandos de TLR contribuyen a la activación de AP-1 en la membrana sinovial de la AR. Estos factores son potentes inductores de la unión nuclear de AP-1 en SSF cultivados. La IL-1 es particularmente eficaz y puede aumentar drásticamente la unión de AP-1 a concentraciones muy bajas. Los miembros de la familia Jun específicos que forman la AP-1 en los sinoviocitos tienen un claro efecto sobre la función. Por ejemplo, c-Jun aumenta la síntesis de mediadores proinflamatorios, mientras que JunD suprime la síntesis de citocinas y MMP[178]. Los oligonucleótidos de señuelo AP-1 suprimen la artritis inducida por colágeno e inhiben la producción de citocinas por el tejido sinovial.

Regulación del interferón: cinasas relacionadas con IKK y factores reguladores de interferón

Las firmas de IFN se han observado en varias enfermedades autoinmunitarias, como la AR. Los IFN tipo I se expresan en la membrana sinovial de la AR, especialmente por los sinoviocitos de la capa íntima de revestimiento. La regulación de la producción de IFN y los genes de respuesta al IFN, como *CCL5, CXCL10* y *CCL2,* involucra una vía que discurre paralela a la vía canónica del NF-κB e incluye dos cinasas relacionadas con las IKK, conocidas como *IKKε* y *cinasa 1 de unión a TANK (TBK1).* Activadas cuando el TLR3 se une al ARN bicatenario vírico, la IKKε y la TBK1 fosforilan el factor de transcripción regulador del IFN 3 (IRF3) e inducen la producción de varios genes que coordinan esta respuesta, como *RANTES* e *IFN-β.* La IKKε, y su sustrato IRF3, se expresan y están muy activados en la membrana sinovial de la AR. Usando una combinación de ratones IKKε$^{-/-}$ y constructos genéticos que bloquean la actividad IKKε y TBK1 endógena, se demostraba que las cinasas relacionadas con IKK eran un regulador clave de la expresión de IFN-β, RANTES y MMP en SSF cultivados[179]. En contraste con las DC, en las que el IRF7 es el IRF principal que regula las respuestas del IFN, el IRF3 es el factor fundamental responsable de la firma del IFN[180].

La sobreexpresión de algunos genes impulsados por el IRF3, especialmente el *IFN-β,* podría tener un impacto beneficioso en la artritis inflamatoria. Los ratones con artritis inducida por colágeno a los que se inyecta IFN-β o fibroblastos transducidos que expresan IFN-β tienen una enfermedad menos grave que los del grupo de control, incluida la disminución de la destrucción de hueso y cartílago. Como se ha indicado anteriormente, un ensayo clínico con IFN-β en la AR no demostró ningún beneficio, posiblemente porque el IFN actúa mediante el aumento de IL-1Ra. Un enfoque alternativo podría ser la inhibición de cinasas relacionadas con las IKK para bloquear las quimiocinas asociadas a la respuesta al IFN y proporcionar simultáneamente tratamiento con cantidades bajas del IFN-β exógeno[181]. Los

valores de IKKε en las células sanguíneas periféricas también podrían ser un biomarcador para la enfermedad clínica en la AR, con niveles más altos en los pacientes con sinovitis activa[182].

Tirosina cinasa esplénica

Se ha implicado a otras moléculas de señalización en la AR, y son posibles dianas terapéuticas. Por ejemplo, Syk está involucrada en la señalización inmunorreceptora en varios tipos de células y desempeña una función crucial en la señalización del receptor Fc de macrófagos y mastocitos. También participa en la activación de los linfocitos B después de la ligadura del receptor de linfocitos B. Una molécula pequeña inhibidora de Syc, fostamatinib, ha demostrado su eficacia en pacientes con AR, aunque los efectos secundarios limitaban la dosis y los estudios de registro demostraban una eficacia menor que en los iniciales[183]. Otros compuestos más selectivos, como MK-8457, se mostraban eficaces, pero se acompañaban de mayor riesgo de infección grave.

Cinasas PI3 y otras vías de señalización

Las PI3K, especialmente las isoformas δ y γ, también son dianas terapéuticas atractivas debido a su función sobre la inmunidad innata y el reclutamiento celular, respectivamente. La PI3Kγ es el punto de convergencia de la señalización de quimiocinas y podría permitir la elección como diana de varios quimiotaxinas con un solo compuesto. La isoforma δ es importante, ya que no regula solamente la invasión de los SSF, sino que también es necesaria para la diferenciación y activación de los linfocitos B. Por tanto, la PI3Kδ es una forma alternativa para elegir a los linfocitos B como diana. Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) representan otra cinasa que puede bloquearse para suprimir los linfocitos B, así como la respuesta inmunitaria innata de las células mieloides. Se han desarrollado varios inhibidores de la BTK para la AR. Tienen una eficacia demostrada en modelos preclínicos y exhiben sinergia con diversos tratamientos para la AR, como metotrexato, etanercept y abatacept[184]. Es interesante que no se necesite una exposición continua para obtener beneficios en los modelos de artritis, lo que suscita la posibilidad de un tratamiento por pulsos con un fármaco oral en la AR. No hay escasez de dianas, y muchas otras, que incluyen a los reguladores de la MAPK proximales, Ras, cinasas asociadas a IL-1 (IRAK) y la esfingosina cinasa 1 (SK-1), podrán valorarse en el futuro para varias enfermedades mediadas por la inmunidad. Las combinaciones de inhibidores de la señal a dosis subóptimas también son estrategias potenciales para mejorar el cociente riesgos/beneficios.

Supervivencia y muerte celular en la membrana sinovial reumatoide

PUNTOS CLAVE

- El oxígeno reactivo y el nitrógeno en las articulaciones de la AR contribuyen a un ambiente tóxico que puede dañar las células y aumentar la inflamación, además de alterar la reactividad de los linfocitos T.
- La apoptosis inadecuada, o la muerte celular, pueden contribuir a la acumulación de células en la membrana sinovial reumatoide.
- Las anomalías de genes reguladores clave, como el gen supresor tumoral *p53*, pueden aumentar la acumulación de células en la articulación.
- La inducción de la apoptosis posiblemente puede suprimir la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción de las articulaciones.

El conocimiento del ciclo vital de las células ha proporcionado nuevas perspectivas de la patogénesis de las enfermedades neoplásicas e inflamatorias. Ya se ha descrito anteriormente el envejecimiento precoz de los linfocitos T, y en esta sección se estudian la regulación aberrante de la división celular, el daño oxidativo, la muerte celular programada y los cambios permanentes en el genoma, y cómo contribuyen a la AR.

Oxígeno reactivo y nitrógeno

El estrés oxidativo en las articulaciones de los pacientes con AR es el resultado de un aumento de la presión en la cavidad sinovial, la reducción de la densidad capilar, cambios vasculares, aumento de la tasa metabólica del tejido sinovial y leucocitos activados localmente. La generación de especies reactivas de oxígeno también puede facilitarse por una lesión de isquemia-reperfusión repetida en la articulación. La lesión tisular libera iones de hierro y cobre y proteínas hemo que catalizan reacciones de radicales libres.

El aumento de las especies reactivas de oxígeno en los pacientes con AR eleva los productos de la peroxidación lipídica, degrada el ácido hialurónico por radicales libres, disminuye los niveles de ácido ascórbico en el suero y el líquido sinovial y aumenta el pentano exhalado. La concentración de tiorredoxina, un marcador de estrés oxidativo, también está notablemente más elevada en el líquido sinovial de los pacientes con AR en comparación con otras formas de artritis. El ADN de los linfocitos de la sangre periférica de pacientes con AR contiene concentraciones sensiblemente incrementadas de 8-oxohidrodesoxiguanosina mutágena, que es un producto del daño oxidativo del ADN y un marcador de los efectos genotóxicos del estrés oxidativo.

La síntesis de NO también está elevada en el tejido sinovial reumatoide. Las concentraciones bajas de NO se producen de forma constitutiva por las NO sintasas endoteliales o neuronales, y las concentraciones enzimáticas están sustancialmente incrementadas por la NO sintasa inducible después de la estimulación por citocinas o productos bacterianos. Numerosas proteínas están nitrosiladas en la articulación reumatoide, y las concentraciones de nitrito en el líquido sinovial están elevadas en pacientes con AR, lo que indica la síntesis local de NO. Además, el cociente urinario entre nitrato y creatinina aumenta y la NO sintasa inducible está presente en la membrana sinovial.

Apoptosis y autofagia

La muerte celular programada (apoptosis) elimina células de forma segura del tejido vivo y permite la remodelación o la supresión celular sin causar una respuesta inflamatoria. La apoptosis es un proceso normal estrechamente regulado y puede iniciarse por la retirada de hormonas y factores de crecimiento. La autofagia representa un mecanismo alternativo de adaptación para la supervivencia celular que descompone algunos componentes celulares a través de los lisosomas y mantiene funciones cruciales para asegurar que la célula no muera.

Genes que regulan la apoptosis

La acumulación de células en la AR es el resultado de un equilibrio entre la entrada y salida de células, la proliferación local y la muerte local. La apoptosis de los linfocitos T en los derrames sinoviales de la AR, por ejemplo, es notablemente menor que la de los linfocitos de la artropatía inducida por cristales. Hay una expresión elevada de la molécula antiapoptósica Bcl-2 en los agregados linfoides y protege a los linfocitos T sinoviales de la muerte celular programada. La resistencia a la apoptosis *in vitro* aumenta si los linfocitos T de la AR se cultivan junto con SSF. No se han definido las moléculas de adhesión específicas involucradas, aunque la unidad RGD de unión a integrina (arginina-glicina-asparagina) bloquea los efectos protectores de los sinoviocitos.

Fas y su contrarreceptor de la superfamilia TNF del ligando Fas regulan la muerte celular de muchos tipos de células, como los linfocitos T sinoviales y los sinoviocitos. Fas se expresa en los linfocitos T del líquido sinovial reumatoide, y el número de células Fas^+ en la sangre periférica de los pacientes con AR es mayor que en los sujetos de control sanos[185]. Los anticuerpos anti-Fas, que se unen con Fas en las superficies celulares, provocan rápidamente la apoptosis de los linfoci-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tos B y T del líquido sinovial de la AR, aunque los linfocitos T de la sangre periférica son más resistentes. Otro miembro de la superfamilia TNF, el ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), se une a dos receptores (DR4 o DR5) para inducir apoptosis dependiente de la caspasa. DR5 se expresa en los SSF de la AR, pero no en células de la artrosis, y la apoptosis puede ser inducida por TRAIL o por anticuerpos agonistas anti-DR5[186].

Los estudios de la apoptosis en el tejido sinovial de la AR muestran solamente un pequeño número de núcleos apoptósicos en la capa íntima de revestimiento y la subíntima[187]. Los estudios con microscopia electrónica muestran células infrecuentes que presentan los hallazgos típicos de la muerte celular programada. Los agregados linfoides que contienen concentraciones elevadas de Bcl-2 albergan pocas células apoptósicas, lo que puede explicar la ausencia de muerte de linfocitos. La apoptosis de los macrófagos también es baja, ya que expresan elevadas concentraciones del inhibidor de la caspasa 8 proteína inhibidora tipo FLICE (FLIP), que puede inhibir la apoptosis mediada por Fas.

Es relativamente difícil inducir la apoptosis en los sinoviocitos por la unión de Fas. La p53, que normalmente induce la detención del ciclo celular y la reparación del ADN o la apoptosis, también se expresa en el revestimiento de la íntima y en la subíntima de la sinovial. Sin embargo, uno de los principales efectores de la apoptosis mediada por p53, el modulador regulado al alza de la apoptosis p53 (PUMA), solo está presente en concentraciones bajas en la membrana sinovial y en los sinoviocitos cultivados. Los sinoviocitos son resistentes a la apoptosis mediada por p53, incluso cuando las células sobreexpresan la proteína mediante la transfección con un vector de expresión de la p53[188]. La apoptosis de los sinoviocitos puede iniciarse por el estrés oxidativo con exposición a agentes, como el peróxido de hidrógeno o el óxido de nitrógeno.

La relativa escasez de células apoptósicas en tejidos afectados por AR también puede explicarse parcialmente por patrones de expresión génica que favorecen la supervivencia celular. La proteasa ADAM15 se ha implicado en la resistencia de los SSF inducida por el ligando Fas a través de la activación de la vía focal de adherencia de la cinasa[189]. Muchos otros genes de la misma vía estén metilados de forma diferencial y también podrían aumentar la resistencia a la muerte celular[190]. La sentrina 1, una proteína tipo ubicuitina, regula la supervivencia celular mediante la modificación de las proteínas involucradas en la apoptosis. La sentrina 1 se expresa en la membrana sinovial de la AR, especialmente en los lugares de invasión cartilaginosa, y protege a las células de la muerte mediada por la Fas. Una segunda proteína, homóloga de la fosfatasa y la tensina del cromosoma 10 (PTEN), se definió originalmente como un factor clave que protegía contra la génesis tumoral a través del antagonismo de PI3K, Akt, y de muchas otras vías proliferativas. La subexpresión de PTEN en la AR se ha descrito en la capa íntima de revestimiento de la membrana sinovial reumatoide, así como en SSF cultivados[191].

Genes que regulan la autofagia

Los genes relacionados con el aumento de la autofagia, como los que codifican LC3, Beclin-1 y el miARN miR-30a, se incrementan en la capa íntima de revestimiento de la sinovial de la AR en comparación con los de la membrana sinovial de la artrosis[192]. Estos genes programan las células para mejorar la supervivencia a través de la autofagia en lugar de dirigir la muerte celular por apoptosis. En los SSF de la AR la inducción de la autofagia mediante la degradación proteínica mediada por la inhibición de proteosoma protegía contra la muerte celular, mientras que el estrés del retículo endoplásmico aumentaba la apoptosis. Por tanto, el grado con el que la autofagia regula la supervivencia celular es específico del contexto.

Intervenciones para aumentar la apoptosis en los modelos de artritis

La muerte inducida por Fas se ha utilizado con éxito en la artritis murina inducida por colágeno utilizando anticuerpos anti-Fas y adenovirus que codifican el ligando de Fas. El anticuerpo anti-Fas también induce la muerte de las células sinoviales en el tejido sinovial de la AR explantado en ratones con IDCG. En el modelo de ratón con IDCG que utiliza explantes sinoviales de AR, el anticuerpo anti-DR5 disminuye la erosión del cartílago. De forma similar, la transferencia adenovírica de TRAIL en un modelo de artritis de conejo disminuye la inflamación sinovial[193]. La importancia de la apoptosis como regulador de la inflamación fue confirmada en la artritis murina inducida por colágeno, donde la deficiencia genética de DR5 exacerbaba la enfermedad. El bloqueo de Foxo3a en los PMN es también un método eficaz para suprimir estas células inflamatorias y la artritis inflamatoria en ratones[194].

Las proteínas de dominio Bcl-2 homología 3 (BH3) son inductoras potentes de la apoptosis. El desafío es la obtención de estas proteínas expresadas en la célula diana[195]. Una de estas proteínas, Bim, fue introducida genéticamente en una proteína permeable de la membrana celular (TAT-Bim) y evaluada en el modelo pasivo K/BxN. El constructo disminuía la gravedad de la artritis en protocolos de tratamiento profiláctico y terapéutico y se asociaba a apoptosis celular, principalmente en el linaje mieloide. Por tanto, la muerte celular específica de los linajes individuales posiblemente puede disminuir la artritis inflamatoria.

La resistencia relativa a la apoptosis en los SSF se puede vencer mediante la sobreexpresión de PUMA en dichas células. La estrategia se conseguía a través de un vector de adenovirus optimizado diseñado para aumentar la infectividad, ya que los SSF son resistentes a los adenovirus[196]. Quizá más interesante es que las estrategias de terapia génica que suministran PUMA mediante la inyección directa en la articulación en la artritis por adyuvante en ratas mitigan la artritis y disminuyen el daño articular. Esto genera la posibilidad de tratar la AR (y otras enfermedades articulares) con agentes proapoptósicos.

Otras moléculas que regulan la apoptosis también han demostrado su posible utilidad en modelos animales. Por ejemplo, el bloqueo del NF-κB en la artritis por pared celular estreptocócica induce apoptosis sinovial y suprime la artritis. La terapia génica *TP53* en la artritis inducida por antígeno de conejo induce apoptosis sinovial y disminuye la inflamación[197]. Las actividades pleotropas de p53 se demostraron en la artritis inducida por colágeno, ya que los ratones $Tp53^{-/-}$ con la enfermedad desarrollaban aumento de la inflamación y mayor destrucción articular relacionada con la disminución de la apoptosis. El daño articular estaba mediado por el incremento de la expresión de genes de colagenasa en los ratones genomanipulados, muy probablemente porque p53 suprime directamente la transcripción de genes *MMP*[198].

Genes supresores tumorales

El supresor tumoral p53 es un regulador clave de la reparación del ADN y la replicación celular. La expresión de la proteína p53 es significativamente mayor en la membrana sinovial reumatoide que en la artrosis y el tejido normal[199]. La proteína p53 también se puede detectar en la membrana sinovial de la AR en pacientes con AR en estadio muy temprano. Sin embargo, su expresión es mucho menor en otras artropatías inflamatorias, como la artritis reactiva, lo que podría reflejar mayor daño del ADN y de estrés oxidativo en la AR.

Las mutaciones somáticas del gen *TP53,* que codifican la proteína supresora tumoral p53 en la membrana sinovial de la AR, contribuyen a la apoptosis inadecuada en el tejido sinovial[200]. Las mutaciones de transición, que son características del daño inducido por oxígeno reactivo o NO, provocan más del 80% de los cambios de base. Algunos de los genes *TP53* mutantes muestran características negativas dominantes y suprimen la función del alelo tipo salvaje. Los estudios de microdisección identificaron islas mutantes con expansión oligoclonal, y la pérdida de la función de p53 en una región de la membrana sinovial de la AR se asociaba al aumento de la expresión del gen de la IL-6 en la misma ubicación. Los datos sugieren que las mutaciones no causan AR, sino que son el resultado de un estrés oxidativo de larga duración. Las alteraciones génicas pueden aumentar posiblemente la naturaleza

invasiva de la membrana sinovial y alterar el curso natural de la AR. El *TP53* también regula la diferenciación de los linfocitos T a través de un mecanismo mediado por STAT. La disminución de STAT5 en los linfocitos T $CD4^+$ de ratones con deficiencia de p53 tienen aumentados los Th17 y una disminución de la función de los Treg, lo que eleva la propensión a la autorreactividad[201].

También se han publicado anomalías de otros genes en la AR. Por ejemplo, la vimentina mutada se puede citrulinar y sirve como antígeno estimulante para anticuerpos en la AR (v. la sección previa). Las mutaciones están presentes en el ADN mitocondrial de los sinoviocitos reumatoides. Los linfocitos T sinoviales en la AR tienen mayor incidencia de mutaciones en el gen *HPRT1* y sirven como un marcador del daño oxidativo que ocurre en el medio sinovial. Algunos de estos linfocitos anómalos también pueden detectarse en la sangre periférica, lo que sugiere que los linfocitos T articulares pueden emigrar fuera de la articulación.

Vascularización sinovial

PUNTOS CLAVE

En la AR la membrana sinovial es un entorno hipóxico.
La angiogénesis es un proceso dinámico que proporciona nutrientes a la membrana sinovial en expansión.
Algunos factores angiógenos, como IL-8, FGF y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pueden aumentar la proliferación de los vasos sanguíneos en la membrana sinovial.
Las células endoteliales microvasculares de la membrana sinovial pueden expresar moléculas de adhesión que guían las células circulantes al interior de la articulación bajo la influencia de quimiotaxinas.

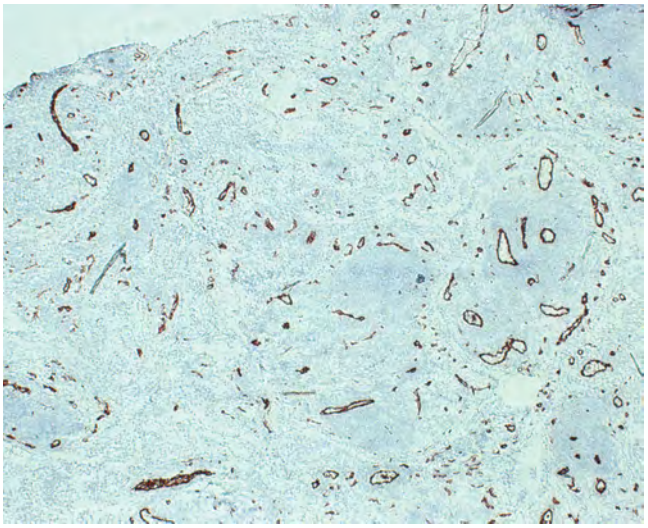
Los vasos sanguíneos desempeñan una función activa en los procesos inflamatorios, no solamente como un medio para seleccionar las células que deben entrar en el tejido, sino también como un determinante del crecimiento y la nutrición del tejido a través de la proliferación de nuevos capilares. La comprensión de la estructura y la función de la microvascularización proporciona información sobre cómo puede florecer un tejido muy catabólico, como la membrana sinovial reumatoide.

Angiogénesis: nutrición de la membrana sinovial hambrienta

Se ha reconocido durante muchos años la importancia del nuevo crecimiento capilar suntuoso temprano en el desarrollo de la sinovitis. El número absoluto de vasos sanguíneos se incrementa en la membrana sinovial de la AR (fig. 75.9), con una densa red de capilares y vénulas poscapilares debajo de ella en cortes histológicos teñidos con anticuerpos específicos del endotelio. Sin embargo, estos vasos sanguíneos no son normales, aunque existe un predominio de ramificaciones morfológicas rectas características, en comparación con los vasos tortuosos de la membrana sinovial de la artritis psoriásica. Los vasos sanguíneos de la membrana sinovial inflamada son menos maduros, probablemente como resultado de un mayor daño del ADN y un menor reclutamiento de pericitos. La vascularización inmadura se reduce selectivamente por los inhibidores del TNF en la AR[202].

Hipoxia

La masa tisular y las necesidades metabólicas sobrepasan la angiogénesis en la AR, cuando se determina mediante el número de vasos sanguíneos por unidad de superficie, y provocan isquemia tisular local[203]. Las presiones de oxígeno en el líquido sinovial son notablemente bajas, las mediciones de lactato a menudo elevadas y, en circunstancias extremas, el pH puede llegar a valores tan bajos como 6,8. La presión media de oxígeno en la sangre del líquido sinovial reumatoide (pO_2) en las



● **Fig. 75.9** Membrana sinovial reumatoide humana teñida con anticuerpos contra el factor von Willebrand para delimitar los vasos sanguíneos. Prácticamente todos estos vasos sanguíneos se formaron en respuesta a estímulos angiógenos después del inicio de la sinovitis reumatoide. (Por cortesía del Dr. Paul-Peter Tak.)

muestras de rodillas reumatoides es de aproximadamente 30 mmHg, y ocasionalmente menor de 15 mmHg. Otra causa de disminución del flujo sanguíneo es el aumento de la presión positiva ejercida por los derrames sinoviales dentro de la articulación, proceso que obstruye el flujo capilar produciendo una lesión articular de isquemia-reperfusión. El flujo vascular alterado puede no ser la única causa de hipoxia articular; el consumo de oxígeno de la membrana sinovial reumatoide es 20 veces mayor del normal.

La hipoxia es un estímulo potente para la angiogénesis y muchos factores angiógenos están regulados por el factor inducible por hipoxia (HIF) 1α. La baja presión de oxígeno también conduce a la transcripción inducida por HIF-1α de VEGF, un mitógeno específico de las células endoteliales que está presente en concentraciones altas en el líquido y en el tejido sinovial reumatoide. Las concentraciones séricas elevadas en la enfermedad temprana se correlacionan con el progreso radiológico posterior. El VEGF también estimula la expresión de colagenasa, que puede degradar la matriz extracelular para dejar espacio a la vascularización y al *pannus* sinovial que avanzan. La expresión del VEGF es especialmente elevada en la capa íntima de revestimiento de la membrana sinovial, y el factor de angiogénesis también es sintetizado por los SSF cultivados que han estado expuestos a hipoxia e IL-1. El HIF-1α tiene otras funciones que regulan la inflamación; la deficiencia selectiva de células del linaje mieloide suprime la inflamación en el modelo de artritis pasiva K/BxN[204].

El HIF-1α regula otras vías que pueden modificar la inflamación y la formación de vasos sanguíneos. Por ejemplo, induce la alarmina IL-33 en los SSF de la AR, lo que crea un circuito regulador novedoso que conecta la hipoxia con las respuestas inmunitarias innatas[205]. El HIF-1α también activa el STAT3, imitando algunas de las secuelas de la estimulación con la IL-6[206]. El bloqueo de HIF-1α en los explantes sinoviales reumatoides disminuye la producción de IL-6, IL-8 y MMP-3. Estos datos sugieren que la hipoxia no solamente favorece la proliferación de los vasos sanguíneos, sino también la expresión de citocinas y la destrucción de la matriz.

Factores angiógenos

El VEGF puede unirse a dos receptores con dominios de tirosina cinasa: VEGF-R1/Flt-1 y VEGF-R2. El VEGF-R1 regula respuestas inflamatorias en los macrófagos, como la producción de IL-6, y potencia la fagocitosis. Los inhibidores de moléculas pequeñas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

VEGF-R también suprimen modelos agudos de inflamación. Por tanto, la elección de este receptor con una molécula pequeña podría suprimir las acciones angiógenas y proinflamatorias del VEGF.

Además del estímulo impulsado por la hipoxia para el crecimiento de los vasos sanguíneos, el medio de citocinas inflamatorias de la articulación también estimula la angiogénesis. Varios factores proinflamatorios expresados por la articulación reumatoide, como IL-8, FGF y TNF, son angiógenos. Muchas de estas citocinas mejoran aún más la angiogénesis, aumentando la expresión de angiopoyetinas (Ang-1 y Ang-2) por los sinoviocitos, que pueden unirse luego a su receptor de tirosina cinasa Tie-1 en las células endoteliales capilares de la AR. La coexpresión de Tie-1 y Ang-1 en la artritis indiferenciada temprana se correlaciona con el desarrollo de AR[207]. Recientemente se ha identificado a la IL-35 como factor antiangiogénico que inhibe la función del VEGF por la vía de la Ang-2/Tie2[208]. Se liberan factores angiógenos adicionales derivados de moléculas de adhesión activadas en la superficie de las células endoteliales, como la selectina E soluble y la VCAM soluble por la membrana sinovial de la AR, y contribuyen a la proliferación vascular[209]. La articulación produce también cantidades limitadas de algunos mediadores antiangiógenos que inhiben la proliferación capilar, como el factor plaquetario 4 y la trombospondina. Otros factores y vías que contribuyen a la formación de vasos sanguíneos en la membrana sinovial de la AR son la unión del TLR5 y la expresión de la fucosiltransferasa Fut1[210].

La remodelación vascular es un proceso activo que implica la creación y reabsorción continuas de los vasos sanguíneos. En la AR los nuevos capilares que se forman bajo la influencia de factores proangiógenos pueden ser identificados por la expresión de integrinas, como $\alpha_v\beta_3$. La proliferación endotelial resulta especialmente notoria en regiones de tejido sinovial que contienen VEGF. La involución de los vasos sanguíneos sinoviales también puede detectarse mediante la apoptosis del endotelio en otras localizaciones sinoviales. El cociente entre proliferación e involución de los vasos sanguíneos es notablemente mayor en la AR que en la artrosis en la membrana sinovial normal.

Terapias dirigidas a la angiogénesis en modelos de artritis

La importancia de la neoformación de vasos sanguíneos en la artritis inflamatoria se demostró en el modelo de artritis inducida por colágeno. La enfermedad estaba notablemente atenuada en animales tratados previamente con un compuesto angiostático similar a la fumagilina derivado de *Aspergillus*[211]. Este compuesto es citotóxico para las células endoteliales proliferativas, pero no si están en reposo. Además, la artritis establecida regresaba si el tratamiento se iniciaba en el curso de la enfermedad. Por tanto, la angiogénesis resulta esencial para el establecimiento y la progresión de la artritis inflamatoria debido a la necesidad de que los vasos sanguíneos recluten leucocitos o proporcionen nutrientes y oxígeno al tejido hambriento.

El establecimiento como diana del HIF-1α con un inhibidor de molécula pequeña que bloquea la translocación nuclear y la inducción de VEGF era eficaz en la artritis por adyuvante[212]. También se han probado con éxito otros inhibidores de molécula pequeña del VEGF-R1 con anticuerpos o inhibidores de la cinasa en modelos preclínicos de artritis. Uno de estos, el vatalanib, disminuía la artritis inflamatoria de rodilla en conejos.

Otros enfoques antiangiógenos distintos son eficaces en modelos animales de artritis. Por ejemplo, la terapia génica con NK4, que es un antagonista del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibe la angiogénesis y la artritis inflamatoria en modelos murinos[213]. La sobreexpresión de trombospondina 1 disminuye de forma significativa la densidad de los vasos sanguíneos, la inflamación y la destrucción articular en la artritis inducida por colágeno de rata. La administración intraarticular directa del péptido cíclico RGD se utilizó en un modelo de conejo para bloquear la integrina $\alpha_v\beta_3$[214]. El péptido cíclico disminuía la inflamación de las articulaciones, aumentaba la apoptosis de las células endoteliales y suprimía la destrucción del hueso y del cartílago. La capacidad de RGD para unirse selectivamente a los vasos sanguíneos en proliferación también se usó para dirigir un agente proapoptósico contra los neovasos de la sinovial en la artritis inducida por colágeno en ratones[215]. Un potente inhibidor de la angiogénesis, la endostatina, ha sido probado en el modelo de ratón con IDCG y disminuye la infiltración de células inflamatorias del explante sinovial y la densidad capilar. A pesar del fundamento convincente del tratamiento antiangiógeno, un anticuerpo anti-α_v mostraba una eficacia mínima en un ensayo clínico, tal vez porque otras vías son más importantes en la membrana sinovial.

Los estudios en seres humanos diseñados para inhibir la angiogénesis en la AR han sido escasos. Los inhibidores del TNF, como etanercept e infliximab, agotan rápidamente las células inflamatorias de la membrana sinovial. La ecografía Doppler de potencia demuestra que el flujo sanguíneo también disminuye en cuestión de 4 semanas[216]. La tensión del oxígeno aumenta a pesar de la hipoperfusión, probablemente por el agotamiento de células inmunitarias y el descenso en la actividad metabólica en la articulación. Un estudio de biopsia sinovial en pacientes tratados con tocilizumab demostró que la densidad microvascular estaba significativamente disminuida al compararla con la de pacientes tratados con un inhibidor del TNF[217]. Así pues, el equilibrio entre el estado catabólico sinovial y la circulación microvascular se puede modificar mediante una terapia anticitocina. No está clara la magnitud del beneficio que puede atribuirse a la alteración del flujo sanguíneo en comparación con la desactivación de células secundariamente a la eliminación de estímulos que activan a las células residentes.

Regulación de la molécula de adhesión

Las células endoteliales activadas por citocinas y otros mediadores expresan moléculas de adhesión que se unen a contrarreceptores en las células mononucleares y neutrófilos del torrente sanguíneo y facilitan su reclutamiento desde la sangre (v. cap. 25). Las selectinas E y P son expresadas por las células endoteliales sinoviales de la AR y pueden iniciar el flujo de células sanguíneas hacia el interior de la articulación. Una segunda familia son las integrinas, heterodímeros que incluyen una cadena α y otra β. Los contrarreceptores dependen de la combinación específica de estas cadenas y con frecuencia son proteínas de la familia de los supergenes de las Ig o proteínas de la matriz extracelular.

Integrinas y sus ligandos

La expresión de las integrinas y sus contrarreceptores se incrementa en la membrana sinovial de la AR como resultado del medio rico en citocinas. Las técnicas de inmunohistoquímica localizan concentraciones elevadas de ICAM-1 en los macrófagos de la capa subíntima, células de revestimiento sinovial similares a macrófagos y fibroblastos en comparación con el tejido normal[218]. También hay cantidades importantes en la mayoría de las células endoteliales vasculares. Los SSF cultivados también expresan de forma constitutiva ICAM-1, que puede elevarse notablemente por el TNF, la IL-1 y el IFN-γ. La ICAM-1 y el resto de los miembros de la familia ICAM pueden unirse a células que expresan integrinas β2, especialmente neutrófilos. La integrina α9 expresada por los SSF se une a la tenascina-C y regula la proliferación inducida por PDGF y la producción de MMP inducida por TNF. Quizá más interesante es que la regulación a la baja de la integrina α9 disminuye la expresión de la cadherina 11 e impide la agregación espontánea en las estructuras de revestimiento sinovial en micromasas[219]. Esto genera oportunidades para terapias dirigidas a los SSF, que pueden tener efectos limitados sobre la inmunidad adaptativa.

La adhesión de células mononucleares que expresan $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4), como los linfocitos T de memoria o los monocitos y las células endoteliales activadas por citocinas, puede estar mediada por la VCAM-1 o la fibronectina CS-1. Se ha señalado una acción del VLA-4 en la artritis por varias observaciones experimentales. En la artritis por adyuvante en ratas, el anticuerpo anti-α_4 disminuye la acumulación articular de linfocitos, pero no la de ganglios linfáticos, lo que sugiere que el VLA-4 es más importante en el reclutamiento hacia focos inflamados que hacia

no inflamados[220]. Los linfocitos T aislados del líquido sinovial y de la membrana sinovial de los pacientes con AR muestran mayor adherencia a VCAM-1 mediada por VLA-4 en comparación con los linfocitos autólogos de la sangre periférica. Estos estudios también sugieren que los leucocitos que expresan VLA-4 funcionalmente activado se reclutan selectivamente en focos inflamatorios de la AR. El natalizumab, un anticuerpo anti-VLA-4 eficaz en la esclerosis múltiple, tiene una posible utilidad en la AR, pero el entusiasmo se ha visto mitigado por los efectos sobre las defensas del huésped observados con este fármaco.

La VCAM-1 se expresa en cantidades moderadas en los vasos sanguíneos sinoviales de la AR. Sorprendentemente, la capa íntima de revestimiento es la localización con la tinción más intensa de anticuerpos anti-VCAM-1 en cortes histológicos. Incluso el tejido sinovial normal expresa VCAM-1 en el revestimiento, aunque menos que en la AR. Los SSF cultivados expresan constitutivamente pequeñas cantidades de VCAM-1 y la expresión se incrementa por macrófagos y citocinas derivadas de los linfocitos T. La VCAM-1 también contribuye a la adhesión de los linfocitos T a las vénulas endoteliales altas en los cortes congelados de la membrana sinovial de la AR[221].

La integrina $\alpha_4\beta_7$, que también se une a la VCAM-1, es una molécula de adhesión específica involucrada en la conducción de los linfocitos hacia las placas de Peyer. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia expresan $\alpha_4\beta_7$; esta molécula rara vez se identifica en otros tejidos linfoides. La expresión de $\alpha_4\beta_7$ en los linfocitos de la sangre periférica de pacientes con AR es similar a la de personas sanas, pero hasta un cuarto de los linfocitos T $CD8^+$ del líquido sinovial expresan esta molécula de adhesión y proporcionan un vínculo entre la artritis y el intestino[222]. El $\alpha_2\beta_1$, que se une al colágeno original, también ha sido involucrado en la diferenciación celular de Th17 en ratones[223].

Posibilidades terapéuticas de las moléculas bloqueantes de la adhesión

Las posibilidades terapéuticas del tratamiento antiadherente se han estudiado en el modelo de ratón con IDCG. Se inyectaron células mononucleares periféricas humanas marcadas en ratones injertados y se estudió la migración dentro del tejido[224]. Cuando los ratones fueron tratados con TNF, la expresión de ICAM-1 y el movimiento hacia la sinovial aumentaron de forma importante. El anticuerpo anti-ICAM-1 también bloqueaba la migración de los leucocitos hacia dentro del explante en estas condiciones. En otro estudio las células mononucleares de las amígdalas también migraron hacia los injertos sinoviales de AR en ratones con IDCG. Los ensayos clínicos de AR que utilizaban anticuerpos anti-ICAM-1 u oligonucleótidos no codificantes de ICAM-1 tenían una eficacia mínima. Sorprendentemente, los ratones que carecen de selectina E y P presentaban en realidad una aceleración de la enfermedad en el modelo de artritis inducida por colágeno. Este resultado paradójico sirve de recuerdo sobre la complejidad de las enfermedades de mediación inmunitaria y de la interdependencia de los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios[225].

Destrucción de cartílago y hueso

PUNTOS CLAVE

- Varias clases de proteasas, como las metaloproteinasas, serina proteasas, catepsinas y agrecanasas, las producen células de la capa íntima de revestimiento en la AR, especialmente los SSF.
- La degradación del cartílago y la destrucción ósea en la AR están mediadas por distintos mecanismos y tipos de células.
- Las células de revestimiento sinovial, especialmente los SSF, invaden y dañan el cartílago en la AR.
- La destrucción ósea está mediada por osteoclastos, que se activan bajo la influencia de RANKL y otras citocinas producidas por la membrana sinovial en la AR.

TABLA 75.2 Proteasas clave e inhibidores en la membrana sinovial de la artritis reumatoide

Proteasa	Inhibidor
Metaloproteinasas	Familia TIMP; α_2-macroglobulina
• Colagenasa 1 (MMP-1)	
• Colagenasa 3 (MMP-13)	
• Estromelisina 1 (MMP-3)	
• Gelatinasa de 92 kDa (MMP-9)	
Serina proteasas	SERPIN; α_2-macroglobulina
• Tripsina	
• Quimotripsina	
• Triptasa	
Catepsinas	α_2-macroglobulina
• Catepsina B	
• Catepsina L	
• Catepsina K	
Agrecanasas	Fibronectina

MMP, metaloproteinasa de la matriz celular; *SERPIN,* inhibidores de la serina proteasa; *TIMP,* inhibidor tisular de metaloproteinasas.

Diversas enzimas y tipos celulares contribuyen directamente a la destrucción del cartílago y el hueso, así como de estructuras de soporte en la AR. En esta sección se describen los mediadores proteolíticos y las células que los producen.

Proteasas: mediadores de la destrucción articular

Metaloproteinasas de la matriz

Son una familia de enzimas que participan en la degradación y remodelación de la matriz extracelular (v. cap. 8). Generalmente se secretan como proenzimas inactivas y su actividad proteolítica requiere una escisión o desnaturalización limitadas para descubrir un catión de zinc en el núcleo. Su activación puede estar mediada por otras proteasas, como tripsina, plasmina o triptasa. Los sustratos para las MMP son variados, pero bastante específicos en miembros concretos de la familia. En la articulación se encuentran numerosas familias diferentes de proteasas (tabla 75.2), pero se cree que las MMP desempeñan una función fundamental en la destrucción articular.

Regulación de la síntesis de MMP. Las citocinas del medio pueden inducir la biosíntesis de MMP desde las células sinoviales y alterar el equilibrio entre la producción y la degradación de la matriz extracelular. La IL-1 y el TNF, en concreto, inducen la expresión génica de MMP en muchas células, especialmente en SSF y condrocitos. Las dos citocinas son aditivas o sinérgicas cuando se utilizan en combinación. Muchas otras citocinas y ligandos del TLR involucrados en la sinovitis reumatoide también pueden inducir la expresión de MMP, como IL-17, LIF, LPS y los peptidoglucanos.

El medio de cultivo de la membrana sinovial reumatoide estimula la degradación del cartílago *in vitro,* principalmente porque la IL-1 estimula la síntesis de MMP desde células sinoviales de la capa íntima de revestimiento. La IL-6 no induce generalmente la síntesis de MMP por las células sinoviales, sino que aumenta la síntesis de TIMP-1, un inhibidor natural de las MMP. El TGF-β inhibe la síntesis de colagenasa y potencia la síntesis de TIMP y colágeno por fibroblastos y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

condrocitos, variando el equilibrio desde la destrucción hasta la reparación de la matriz.

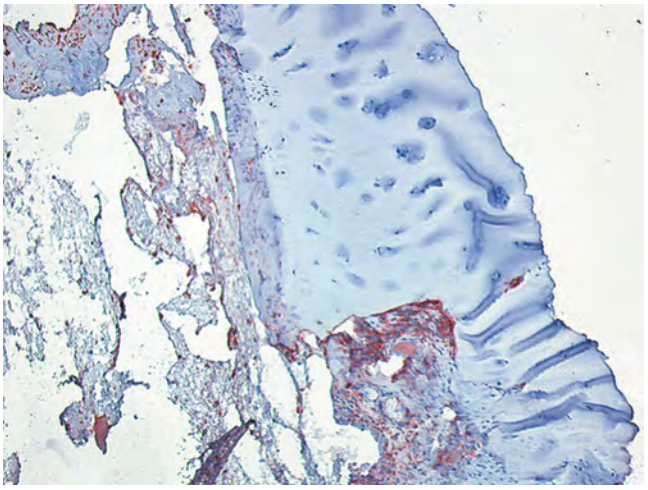
Aunque múltiples secuencias de ADN reguladoras proximales están implicadas en la transcripción de genes de MMP, el elemento dominante en el promotor es AP-1. Otros sitios reguladores, como una región tipo NF-κB, también pueden contribuir a la expresión de la colagenasa. La actividad AP-1 está marcadamente aumentada en los SSF por citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF e IL-17, y su actividad transcripcional se halla mediada por el aumento de la expresión de componentes como c-Jun. Las MAPK son especialmente importantes en esta actividad y JNK es el activador proximal más eficaz. Los glucocorticoides inhiben marcadamente la expresión génica de MMP al bloquear AP-1. La adhesión de la cadherina 11 sobre la superficie de los SSF también puede aumentar la expresión de MMP, con incrementos asociados en la MAPK y activación del NF-κB[226].

Colagenasas y estromelisinas pueden degradar prácticamente todas las proteínas estructurales importantes en los tejidos extracelulares dentro de las articulaciones. La colagenasa 1 (MMP-1) escinde moléculas de colágeno de triple hélice a un solo enlace glicina-isoleucina en aproximadamente las tres cuartas partes de la distancia desde el extremo NH_2. Esta enzima degrada solamente los colágenos helicoidales intersticiales (p. ej., tipos I, II, III y X). Tiene poca o ninguna actividad contra los tipos IV, V y IX y otros colágenos no helicoidales o desnaturalizados; la degradación de este último se realiza principalmente por las gelatinasas. La MMP-1, sin embargo, es una enzima relativamente ineficiente, mientras que la colagenasa 3 (MMP-13) tiene una cinética más favorable. La colagenasa de los neutrófilos (MMP-8) se almacena como elemento constituyente de los gránulos de neutrófilos y se libera al medio después de la desgranulación.

Expresión de MMP en la membrana sinovial. Los genes de las colagenasas 1 y 3 los produce el tejido sinovial de la AR, y el último es muy expresado por los condrocitos del cartílago. Estudios de hibridación *in situ* demuestran que la localización principal de la expresión del gen de la colagenasa 1 en la sinovial es la capa íntima de revestimiento, al igual que sucede en muchas otras MMP, especialmente en los SSF[227]. El hueso subcondral es otra región en la que ocurre la expresión de proteasas en la AR y puede participar en la resorción ósea. El aumento de la expresión de los genes de MMP es una característica precoz de la AR y se produce durante las primeras semanas de la enfermedad clínicamente activa. La elevada expresión de colagenasa 1, así como de gelatinasas, como MMP-2, al inicio del proceso de la enfermedad se correlaciona con erosiones rápidamente progresivas. De manera similar, el incremento de concentraciones sanguíneas de proenzimas también se relaciona con una enfermedad más grave.

La estromelisina 1 (MMP-3) y los otros miembros de su familia degradan eficazmente el colágeno tipo IV, la fibronectina, la laminina, la proteína del núcleo de proteoglucano y el colágeno tipo IX. La estromelisina elimina los propéptidos NH_2-terminales del procolágeno tipo I y puede activar la procolagenasa, creando un bucle de retroalimentación positiva que amplifica la lesión. Al igual que la colagenasa, la expresión del gen de la estromelisina se produce principalmente en la capa íntima de revestimiento sinovial (fig. 75.10). A pesar de la posible importancia de esta enzima en la destrucción de la matriz, los ratones con estromelisina inactivada son susceptibles a la artritis inducida por colágeno y desarrollan tanta destrucción articular como los ratones con estromelisina funcionante[228].

Los inhibidores de las MMP son eficaces en modelos animales de AR y pueden suprimir la destrucción ósea, así como la sinovitis inflamatoria. En modelos de artrosis la supresión de genes de MMP, como la estromelisina, no mejora necesariamente los resultados. Los ensayos clínicos en la AR que utilizan inhibidores no selectivos han tenido un éxito mínimo y efectos adversos importantes, posiblemente relacionados con la disminución del recambio de la matriz. Los inhibidores TACE pueden aumentar inesperadamente la gravedad de la enfermedad en la AR, tal vez como resultado de concentraciones más elevadas de TNF ligado a la membrana. Uno de los efectos adversos más constantes experimentados por los pacientes tratados con inhibidores de MMP es el aumento de la rigidez de las articulaciones, que se cree que es resultado del depósito de tejido fibroso sin suficiente actividad de las proteasas para permitir la eliminación de las proteínas de la matriz.



● **Fig. 75.10** Unión *pannus* sinovial-cartílago. El frente invasor de *pannus* sinovial excava en la matriz del cartílago en las articulaciones de la artritis reumatoide. El *pannus* sinovial está compuesto principalmente por macrófagos y células mesenquimatosas. La inmunotinción con anticuerpos anti-CD68 muestra la distribución de macrófagos en el tejido invasor. (Por cortesía del Dr. Paul-Peter Tak.)

Cisteína proteasas: catepsinas

Las catepsinas son una familia de cisteína proteasas que tienen una amplia actividad proteolítica, con actividad en los tipos II, IX y XI de colágeno y proteoglucanos. Al igual que las MMP, las catepsinas están reguladas por citocinas y protooncogenes como Ras. La IL-1 y el TNF inducen la expresión de catepsina L en los SSF cultivados[229]. Estudios de hibridación *in situ* muestran ARN de transferencia de catepsina B y L en la membrana sinovial de la AR, especialmente en focos con erosión. Una ribozima que escinde la catepsina L disminuye la invasión de los SSF y la destrucción del cartílago en el modelo de ratón con IDCG con sinoviocitos cultivados implantados, lo que sugiere que esta proteasa tiene relevancia clínica.

Se ha implicado a la catepsina K en la resorción ósea por los osteoclastos. Esta proteasa es singular entre las catepsinas, ya que puede degradar el colágeno tipo I original. Se expresa en el tejido sinovial de la AR, tanto por los macrófagos como por los fibroblastos, y está presente en concentraciones significativamente mayores que en la artrosis[230]. Las concentraciones séricas de catepsina K se correlacionan con el grado de daño radiológico. Una posible función de las catepsinas como mediadoras de la destrucción ósea en la artritis se ha confirmado en estudios en los que los inhibidores de la cisteína proteasa disminuyen significativamente el daño articular en modelos de artritis en roedores. En el modelo de ratón transgénico TNF, la deficiencia de catepsina K disminuyó, pero no eliminó, las erosiones óseas[231].

La inhibición de la catepsina K puede bloquear potencialmente las erosiones óseas secundarias a sinovitis, así como la pérdida ósea generalizada que ocurre en la AR. Un fármaco, el MIV-711, se evaluó en la artrosis y preservaba el volumen de hueso femoral en un estudio de fase IIa. Otro inhibidor, el odanacatib, se probó en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, pero se interrumpió por el aumento de la incidencia de ictus.

Agrecanasas

El agrecano es un componente importante del proteoglucano del cartílago articular. Debido a su gran tamaño y carga negativa, contiene una cantidad considerable de agua, lo que aumenta su compresibilidad.

Están disponibles dos sitios proteolíticos en el dominio globular del agrecano. Un sitio es susceptible a la escisión por MMP, mientras que el otro, localizado 32 aminoácidos hacia el extremo C, es el lugar para la escisión por una familia de enzimas conocidas como *agrecanasas*. Los dos sitios pueden ser identificados en tejidos usando anticuerpos monoclonales después de la escisión cuando quedan al descubierto los neoepítopos específicos.

El cartílago normal contiene una cantidad sorprendente de neoepítopos de agrecanasa, lo que sugiere una renovación continua de la matriz. La concentración de restos de la escisión por agrecanasa aumenta con la edad. Se han clonado dos genes de agrecanasa, agrecanasa 1 y agrecanasa 2, que son miembros de la familia de proteínas «una desintegrina y una metaloproteinasa con unidades de trombospondina» (ADAMTS) (ADAMTS-4 y ADAMTS-5, respectivamente). Se expresan en el cartílago en la artrosis y la AR, y su actividad proteolítica puede detectarse en el líquido sinovial. Hay concentraciones especialmente elevadas del neoepítopo en el cartílago de la artritis[232]. La IL-1 aumenta la expresión de agrecanasa en explantes de cartílago, así como en condrocitos cultivados. Las agrecanasas 1 y 2 se expresan de forma constante en los SSF de la AR y la artrosis y en tejidos sinoviales[233]. La agrecanasa 1, pero no la agrecanasa 2, es inducida por citocinas en los sinoviocitos, especialmente el TGF-β. La deleción genética de la agrecanasa 1 no tiene efectos sobre un modelo murino de artrosis, pero la pérdida de agrecanasa 2 evita cambios degenerativos[234].

Inhibidores endógenos de la proteasa

La α_2-macroglobulina (α_2M) es responsable de más del 95% de la capacidad inhibidora de la colagenasa en el suero. El mecanismo de inhibición por α_2M implica la hidrolisis por la proteasa de una región susceptible en una de las cuatro cadenas polipeptídicas de la α_2M (a veces llamada *cebo*), con el posterior atrapamiento de las proteínas dentro de los intersticios de la α_2M. En última instancia, la proteasa está unida de forma covalente a una porción de la molécula de α_2M. Los inhibidores de serina proteasa (SERPIN) también son abundantes en los derrames sinoviales y en el plasma y pueden servir para el doble propósito del bloqueo directo de la función de la serina proteasa y la disminución indirecta de la actividad de las MMP, que evita que las serina proteasas activen proenzimas de MMP. Una SERPIN, la α_1-antitripsina, ha sido bien descrita en el líquido sinovial y frecuentemente es inactivada después de la oxidación por especies reactivas de oxígeno. La fibronectina también inhibe la agrecanasa 1 (ADAMTS-4)[235]. Sin embargo, la fibronectina citrulinada es mucho menos eficaz y aumenta la actividad de la agrecanasa, lo que representa otro posible efecto patógeno de la citrulinación de proteínas en la AR.

Una familia de proteínas que bloquean específicamente la actividad de las MMP, llamada *TIMP,* es probablemente el inhibidor fisiológico más importante en la articulación inflamada. Las proteínas TIMP bloquean la actividad de la proteasa mediante su unión directa a las MMP en una relación 1:1 molar. Los inhibidores se unen a las MMP con una avidez extremadamente elevada. Aunque la interacción no da lugar a nuevos enlaces covalentes, es prácticamente irreversible.

Las proteínas TIMP están presentes en exceso en el líquido sinovial de la AR. De hecho, resulta difícil detectar la colagenasa activa libre y la estromelisina porque se unen rápidamente a los inhibidores. Los estudios inmunohistoquímicos y de hibridación *in situ* han localizado a las TIMP en las células de revestimiento de la íntima de la sinovial hiperplásica en la AR, pero no en las células de la membrana sinovial normal. La expresión génica de TIMP no se altera de forma importante por la IL-1 o el TNF, pero se incrementa con la IL-6, la oncostatina M y el TGF-β. No todos los efectos de las TIMP son beneficiosos en la inflamación. Por ejemplo, los ratones con TIMP-3 inactivado tienen significativamente más sinovitis y producción de TNF en la artritis inducida por antígeno, tal vez porque no está disponible para inhibir a TACE. De forma similar, la transferencia de genes *TIMP-1* o *TIMP-3* limita la invasión de SSF reumatoides dentro del cartílago en un modelo de ratón con IDCG. La función de estos genes puede extenderse más allá de la inhibición de la proteasa e incluir funciones paracrinas, así como la inducción de apoptosis cuando se expresa dentro de los sinoviocitos cultivados.

El equilibrio relativo entre MMP y TIMP determina en última instancia el destino de la matriz extracelular. La relación en la AR, con su potencial más destructivo, favorece la degradación, mientras que en la artrosis tiene una relación MMP:TIMP menor. Los grados de expresión del gen *TIMP* son similares en las dos enfermedades y pueden ser máximos. La proporción más alta en la AR es resultado del aumento de la síntesis de MMP. El equilibrio entre la proteasa y el inhibidor puede modificarse posiblemente *in vivo* con farmacoterapia. Por ejemplo, el tratamiento con metotrexato disminuye la colagenasa, pero no el ARNm de TIMP-1, lo que podría ser un mecanismo de disminución del daño articular en pacientes tratados con este fármaco[236].

Regulación de la destrucción del cartílago

Las células similares a macrófagos y las similares a fibroblastos migran por encima de la superficie del cartílago, y los SSF penetran en la matriz de este. Este «*pannus* sinovial» invasivo se encuentra con más frecuencia en las articulaciones metatarsofalángicas que en las de la cadera y la rodilla, lo que explica quizá por qué las erosiones ocurren más a menudo alrededor de las pequeñas articulaciones.

Los SSF de la capa íntima de revestimiento son los principales efectores de la destrucción del cartílago en la AR. Producen una gran cantidad de proteasas, se unen al cartílago e invaden la matriz extracelular (fig. 75.11). La función principal de los sinoviocitos en la destrucción del cartílago se ha demostrado en modelos de artritis que utilizaban el bloqueo de cadherina 11 para interrumpir la capa íntima de revestimiento. La destrucción del cartílago está notablemente atenuada, a pesar del progreso de las erosiones óseas[237].

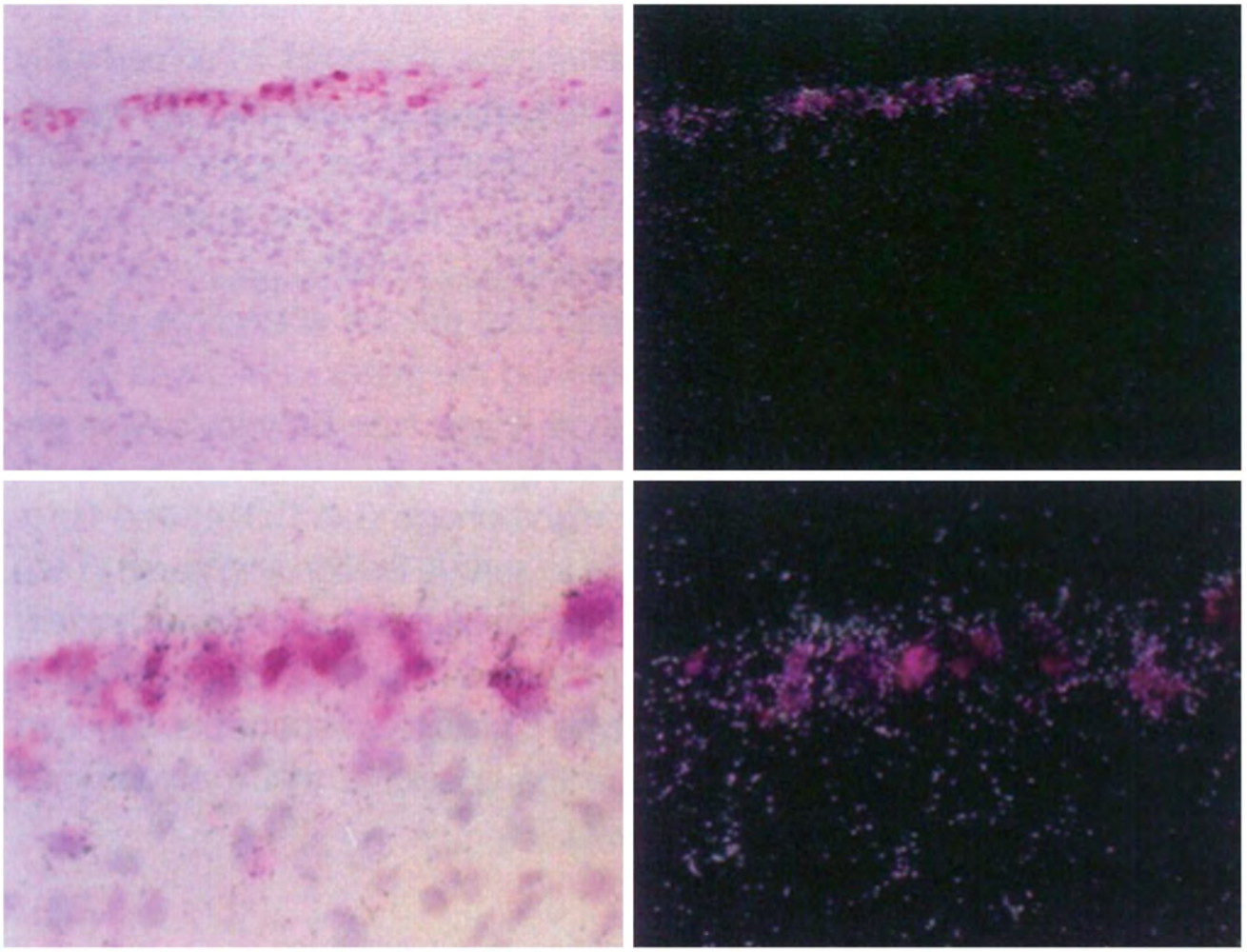
Otras células de la articulación, como los macrófagos y neutrófilos del líquido sinovial, también podrían ser responsables del daño del cartílago, mientras que los osteoclastos lo son de las erosiones óseas. Las células mesenquimatosas más primitivas aisladas directamente de la unión cartílago-*pannus* sinovial expresan características fenotípicas y funcionales de sinoviocitos y de condrocitos, y también se han descrito en la membrana sinovial.

El cartílago se destruye en la AR por procesos enzimáticos y mecánicos. Las enzimas inducidas por factores como la IL-1, la IL-17, el TNF, la fagocitosis de restos por células sinoviales y los traumatismos mecánicos degradan las proteínas de la matriz. En la sinovitis temprana disminuyen los proteoglucanos en el tejido, muy probablemente como resultado del efecto catabólico de citocinas como la IL-1 en los condrocitos con la síntesis de MMP y agrecanasas, y este descenso conduce al debilitamiento mecánico del cartílago.

A medida que disminuyen los proteoglucanos, el cartílago pierde elasticidad y se vuelve susceptible a la fragmentación mecánica y a la fibrilación. Ocasionalmente el tejido pierde integridad funcional de forma simultánea con su disolución por colagenasas y estromelisinas. Algunas de las MMP responsables de este proceso también provienen de los propios condrocitos. Múltiples MMP, especialmente la estromelisina (MMP-3) y las colagenasas (MMP-1 y MMP-13), se expresan en el cartílago de la AR, y los estudios de hibridación *in situ* confirman la presencia de ARNm dentro de los condrocitos[238]. Por tanto, el cartílago es atacado por varios frentes: está bañado en un líquido sinovial rico en proteasas, bajo el ataque extrínseco del *pannus* sinovial invasor, y es dañado desde dentro por los condrocitos y fragmentado por fuerzas mecánicas.

Las enzimas liberadas por los PMN en el líquido sinovial, como la colagenasa de los neutrófilos y múltiples serina proteasas, también contribuyen a la pérdida de cartílago. Los inmunocomplejos que contienen FR están incrustados en las capas superficiales del cartílago y pueden atraer y activar los neutrófilos. Los exámenes con microscopia electrónica del cartílago articular en la AR revelan pruebas de descomposición

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 75.11** Localización de la estromelisina y del inhibidor tisular de metaloproteinasas 1 (TIMP-1) en el tejido sinovial de la artritis reumatoide mediante hibridación *in situ.* El ARN mensajero (ARNm) de la estromelisina *(en rosa)* se expresa principalmente en la capa íntima de revestimiento de la sinovial, presumiblemente por sinoviocitos tipo B estimulados con citocinas. El ARNm del TIMP aparece como gránulos de plata en la misma región y se observa mejor en la imagen de campo oscuro, donde los granos de plata aparecen como gránulos brillantes *(imágenes a la derecha).* Se muestran imágenes del mismo campo a bajo y a gran aumento. (Tomado de Paine MM, Firestein GS: Stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases gene expression in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol* 140:1309-1314, 1992.)

de colágeno y proteoglucano como resultado de la actividad superficial de las enzimas del líquido articular.

La mayoría de los estudios en animales sugieren que la IL-1 es un regulador clave de la degradación de la matriz en la artritis. En un modelo de artritis en conejos en el que se inyectaba IL-1 directamente en la articulación, la disminución de los proteoglucanos en el cartílago aparecía rápidamente y guardaba relación con los valores de MMP en el líquido sinovial. El descenso de los neutrófilos en los animales no interfiere en la destrucción posterior de la matriz extracelular. Aunque el bloqueo del TNF tiene efectos antiinflamatorios claros, la protección del cartílago es menos notoria. La destrucción articular observada en modelos dependientes del TNF necesita a menudo IL-1. Los ligandos de IL-17 y TLR también pueden contribuir a la destrucción de las articulaciones directamente o mediante la sinergia con IL-1 y TNF.

El paso limitante de la pérdida de cartílago es la escisión del colágeno, aunque los proteoglucanos se degradan poco después de que comience la inflamación. Las MMP, que se liberan al espacio extracelular y son activas a pH neutro, probablemente son responsables de la mayor parte de la proteolisis efectiva de las proteínas del cartílago articular, pero otras clases de enzimas pueden contribuir a la destrucción de las articulaciones. Enzimas como las catepsinas B, D, G, K, L y H pueden actuar dentro y fuera de las células degradando las proteínas de la matriz no colágena. Las serina proteasas (p. ej., elastasa y plasmina) y agrecanasas también pueden contribuir al daño de la matriz.

Regulación de la destrucción ósea

Las erosiones marginales representan la localización más característica de los daños óseos en la AR. Ocurren especialmente en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, que tradicionalmente se ha atribuido a una «zona desnuda», donde el cartílago no protege al hueso subyacente del *pannus* sinovial invasivo[239]. Sin embargo, estudios anatomopatológicos y de tomografía computarizada sugieren que las erosiones ocurren realmente cerca de los ligamentos colaterales en estas pequeñas articulaciones, donde se observaban microlesiones en estudios de necropsias. Es posible que factores locales relacionados con

el estrés sean más importantes que la ubicación anatómica del cartílago de revestimiento.

Los osteoclastos son las principales células responsables de la degradación ósea en la AR. RANKL resulta quizá el factor más importante que modula la resorción ósea. El desarrollo de osteoclastos es complejo e incluye la diferenciación de monocitos bajo la influencia de citocinas, como M-CSF en combinación con RANKL. Numerosos tipos celulares sintetizan RANKL, como los linfocitos T activados y los SSF. El LTB_4 (BLT1) regula la diferenciación de los osteoclastos, y el déficit de BLT1 aumenta el número de osteoclastos y de células sensibles a los efectos de RANKL[240].

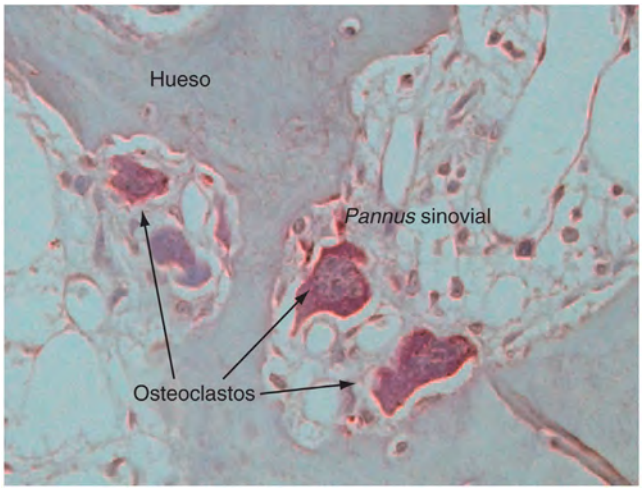
Procesos similares contribuyen a la pérdida ósea generalizada en la AR, empezando por osteopenia periarticular y progresando hacia osteoporosis difusa. La activación de los osteoclastos y la osteopenia ocurre en personas sanas $ACPA^+$, con disminución del grosor cortical y aumento de la porosidad cortical en comparación con los controles[241]. Los ACPA policlonales, y algunos monoclonales, inducen una pérdida ósea cuando se inyectan a ratones y confirman la importancia de la citrulinación de las proteínas y de los anticuerpos patogénicos en la activación de los osteoclastos[242]. El efecto patogénico de la unión de los ACPA a los osteoclastos o a sus precursores, especialmente en presencia de IL-8, es responsable de este efecto.

Numerosas pruebas involucran a este poderoso mecanismo en la destrucción ósea causada por la artritis inflamatoria. Por ejemplo, la administración de osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo de RANKL, a ratas con artritis por adyuvante inhibe la destrucción ósea, pero casi no tiene efectos sobre la inflamación o los signos clínicos de la artritis[243]. Los ratones $RANKL^{-/-}$ también están protegidos contra las erosiones óseas en el modelo K/BxN de artritis, aunque se produce todavía destrucción del cartílago. Los modelos animales de artritis apuntan a la IL-17 como un mediador de la generación de osteoclastos. La deficiencia genética de IL-17 o anti-IL-17 tiene notables efectos de conservación de hueso en estos experimentos.

Se han detectado RANK, RANKL y OPG (así como M-CSF e IL-17) en la membrana sinovial y en el líquido sinovial de pacientes con AR. La proporción de RANKL frente a OPG es notablemente mayor en los derrames sinoviales de la AR que en la artrosis o la gota, lo que concuerda con la naturaleza más destructiva de la AR. Los osteoclastos que expresan fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), capaz de formar lagunas de reabsorción, pueden ser generados a partir de células sinoviales de AR cultivadas (fig. 75.12). Esta actividad se bloquea al añadir OPG exógena. Los sinoviocitos de la AR y los linfocitos T de la membrana sinovial que muestran RANKL también pueden inducir la diferenciación de osteoclastos a partir de células de la sangre periférica[244].

La relevancia funcional del sistema RANK-RANKL se ha confirmado en estudios de AR, en los que el anticuerpo anti-RANKL denosumab disminuía las erosiones óseas. Como se predijo a partir de estudios en modelos animales, el anticuerpo no tenía ningún efecto sobre la inflamación ni sobre los signos clínicos de sinovitis[245].

Un segundo sistema que regula la remodelación ósea involucra a las proteínas Wnt, que regulan el equilibrio entre el daño óseo causado por los osteoclastos y la formación ósea promovida por los osteoblastos. Varios miembros de esta familia se unen a receptores que regulan la diferenciación osteoblástica a través de efectos sobre la β-catenina. La señalización Wnt es modulada por muchas otras proteínas, especialmente la familia Dickkopf (DKK). DKK-1, en concreto, bloquea la unión de Wnt a sus receptores. En los ratones transgénicos TNF con artritis las erosiones óseas se bloquean mediante la inhibición de TNF o DKK-1. Con el último se forman en su lugar lesiones de proliferación ósea, como los osteofitos[246]. Por tanto, DKK-1 es un interruptor maestro que determina el destino del hueso en las lesiones inflamatorias. Cuando está presente, se favorece la destrucción ósea; si falta, se produce formación ósea. Otros factores también pueden estimular la osteoclastogénesis, como la IL-21, que aumenta el daño óseo en la artritis inducida por colágeno y la producción de proteasa por los SSF[247].



● **Fig. 75.12** Se muestran osteoclastos positivos para la fosfatasa ácida resistente a tartrato que invaden el hueso en la artritis reumatoide *(flechas)*. Este proceso está regulado por el activador del receptor del ligando NF-κB (RANKL) en presencia de otras citocinas, como el factor estimulante de colonias de macrófagos y el factor de necrosis tumoral (TNF). (Por cortesía del Dr. Steven Goldring, Dr. Ellen Gravallese, and Dr. Allison Pettit.)

Reparación tisular

El recambio de la matriz extracelular en la AR se ha vinculado a la cicatrización de las heridas dada la función crucial de la síntesis de colágeno, las proteasas y los inhibidores de las proteasas. La remodelación de la matriz mediante la eliminación de las proteínas dañadas es un elemento clave en la reparación precoz. Posteriormente el equilibrio cambia hacia la inhibición de las proteasas, la síntesis de inhibidores de citocinas, la eliminación de células inflamatorias a través de apoptosis y la liberación de eicosanoides antiinflamatorios, como las LX, para suprimir la inflamación. La neutralización de los oxidantes a través de la glutatión reductasa o la superóxido dismutasa limita adicionalmente el daño tisular. La normalización se la señalización oxidante también puede reprogramar el sistema inmunitario adaptativo y suprimir los linfocitos T artritogénicos[248].

Los mecanismos de reparación tisular permiten entonces un retorno a la arquitectura normal o conducen a la formación de cicatrices. El TGF-β parece desempeñar una función clave en el aumento del depósito de colágeno, la supresión de la expresión de MMP y la mejoría de la producción de TIMP. Aunque las concentraciones de TGF-β en la articulación reumatoide son sustanciales, están principalmente en la forma latente inactiva y no son suficientes para superar la impresionante serie de citocinas proinflamatorias que inducen la expresión de proteasas. La activación persistente de los linfocitos T activados por antígeno, la fijación del complemento continuada impulsada por anticuerpos o la activación de otros linajes celulares, como macrófagos o SSF, saturan los bucles de retroalimentación negativa que intentan restaurar la homeostasis. Las estrategias para el cambio desde la lesión tisular potenciando los mecanismos endógenos podrían suprimir los síntomas y mejorar la remodelación adecuada de la matriz para restaurar la homeostasis.

Dado que la membrana sinovial reumatoide invasiva exhibe un comportamiento muy agresivo, se ha explorado la posibilidad de que el tejido contenga células inmaduras o genes embrionarios que regulan la reparación. Se han demostrado factores de crecimiento embrionario de las familias de genes *Wnt* y *Fz* en la membrana sinovial de la AR. Normalmente estas proteínas participan en la diferenciación de los progenitores de la médula ósea y en el mesénquima del brote de las extremidades. Wnt5a y Fz5 están notablemente elevados en los tejidos de la AR y en los sinoviocitos cultivados. Cuando se transfectan fibroblastos normales con el gen *WNT5A,* aumenta notablemente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la expresión de citocinas, como la IL-6. Los vectores *WNT5A* no codificante y *WNT5A* negativo dominante disminuyen la expresión de citocinas por los sinoviocitos[249].

Estos datos plantean la posibilidad de que las células mesenquimales inmaduras lleguen a la membrana sinovial en la AR como suceso primario o como mecanismo de reparación. Células mesenquimales primitivas similares circulan en la sangre periférica de la AR y de personas sanas, y en la artritis inducida por colágeno infiltran la membrana sinovial antes de que la inflamación sinovial se evidencie clínicamente. El tratamiento con células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo o de la médula ósea se ha propuesto como modalidad terapéutica[250]. No obstante, la terapia celular sigue siendo fundamentalmente experimental y en la actualidad se centra en enfermedades degenerativas, como la artrosis, y se necesitan estudios controlados meticulosamente para evitar un uso generalizado e inapropiado.

La reparación tisular en la AR es un proceso complejo que también supone el ingreso o la desdiferenciación de células mesenquimales que pueden remodelar la matriz. Estas células son moduladas por el TGF-β y por proteínas morfógenas óseas (BMP), que son miembros de la superfamilia TGF-β y, al igual que este, señalizan a través de la vía SMAD. Varios miembros, como BMP-2 y BMP-7, se expresan en la articulación y facilitan la reparación, aunque la liberación inadecuada también puede incrementar el daño articular o conducir a la formación de anquilosis o entesofitos[251]. La función de las BMP también está regulada por una familia de inhibidores, como Noggin, que pueden limitar el daño del cartílago cuando se sobreexpresa en la artritis murina inducida por antígeno. La modulación del equilibrio relativo y la sincronización de la expresión de BMP podrían utilizarse en última instancia para modificar la influencia destructiva de la sinovitis o regenerar los tejidos dañados.

Conclusión

Las causas y la patogénesis de la AR son complejas e implican la interacción entre el medioambiente y los genes. Muchos años antes de que la enfermedad clínica sea evidente, se observan pruebas de alteración de la regulación inmunitaria, entre las que se encuentran respuestas de anticuerpos a péptidos modificados y aumento de la síntesis de citocinas y quimiocinas. En última instancia, se alcanza un punto crucial, quizá después de un «segundo golpe», cuando los anticuerpos activan al complemento en la articulación y atraen a otras células inmunitarias de la sangre. El medio sinovial local es rico en citocinas, células inflamatorias y proteasas que pueden provocar más respuestas inmunitarias adaptativas y daños en las articulaciones. La comprensión de los diversos acontecimientos patogénicos involucrados en la AR ayuda a entender la diversidad de respuestas a fármacos dirigidos que bloquean el TNF y la IL-6, interfieren en la coestimulación de linfocitos T, disminuyen los linfocitos B o inhiben la transducción de señales de citocinas. A medida que obtengamos más información sobre los acontecimientos cruciales previos a la enfermedad clínica, es decir, «pre-AR», podrían ser factibles abordajes más preventivos que terapéuticos para la AR.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Corr M, Zvaifler NJ: Mesenchymal precursor cells, *Ann Rheum Dis* 61(1):3-5, 2002, PMCID: PMC1753867.
2. Kiener HP, Watts GF, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, *Arthritis Rheum* 62(3):742-752, 2010, PMID: 20131230.
3. Lalor PA, Mapp PI, Hall PA, et al: Proliferative activity of cells in the synovium as demonstrated by a monoclonal antibody, Ki67, *Rheumatol Int* 7(5):183-186, 1987, PMID: 3321379.
4. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200(12):1673-1679, 2004, PMCID: PMC2211995.
5. Croft AP, Naylor AJ, Marshall JL, et al: Rheumatoid synovial fibroblasts differentiate into distinct subsets in the presence of cytokines and cartilage, *Arthritis Res Ther* 18(1):270, 2016, PMCID: PMC5116193.
6. Guma M, Sanchez-Lopez E, Lodi A, et al: Choline kinase inhibition in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(7):1399-1407, 2015, PMCID: PMC4382461.
7. Garcia-Carbonell R, Divakaruni AS, Lodi A, et al: Critical role of Glucose metabolism in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheumatol* 68(7):1614-1626, 2016, PMCID: PMC4963240.
8. Filer A, Ward LSC, Kemble S, et al: Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(12):2105-2112, 2017, PMCID: PMC5705853.
9. van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, et al: Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues, *Arthritis Rheum* 48(8):2132-2145, 2003, PMID: 12905466.
10. You S, Yoo SA, Choi S, et al: Identification of key regulators for the migration and invasion of rheumatoid synoviocytes through a systems approach, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(1):550-555, 2014, PMCID: PMC3890851.
11. Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, et al: Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 9(1):789, 2018, PMCID: PMC5824882.
12. Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB, et al: Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritis and normal joints: stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids, *J Clin Invest* 83(4):1267-1276, 1989, PMCID: PMC303817.
13. Imamura F, Aono H, Hasunuma T, et al: Monoclonal expansion of synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41(11):1979-1986, 1998, PMID: 9811053.
14. Muller-Ladner L, Kriegsmann J, Franklin BN, et al: Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice, *Am J Pathol* 149(5):1607-1615, 1996, PMCID: PMC1865262.
15. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al: Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints, *Nat Med* 15(12):1414-1420, 2009, PMCID: PMC3678354.
16. Lee A, Qiao Y, Grigoriev G, et al: Tumor necrosis factor α induces sustained signaling and a prolonged and unremitting inflammatory response in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 65(4):928-938, 2013, PMCID: PMC3618592.
17. Bartok B, Hammaker D, Firestein GS: Phosphoinositide 3-kinase δ regulates migration and invasion of synoviocytes in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 192(5):2063-2070, 2014, PMID: 24470496.
18. Stanford SM, Svensson MN, Sacchetti C, et al: Receptor protein tyrosine phosphatase α-mediated Enhancement of rheumatoid synovial fibroblast signaling and promotion of arthritis in mice, *Arthritis Rheumatol* 68(2):359-369, 2016, PMCID: PMC4770259.
19. Doody KM, Stanford SM, Sacchetti C, et al: Targeting phosphatase-dependent proteoglycan switch for rheumatoid arthritis therapy, *Sci Transl Med* 7(288), 2015, PMCID: PMC4458332.
20. Cañete JD, Santiago B, Cantaert T, et al: Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(6):720-726, 2007, PMCID: PMC1954653.
21. Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, et al: Accelerating Medicines Partnership in rheumatoid arthritis and lupus network, Bykerk VP, Goodman SM, Donlin LT. Identification of three rheumatoid arthritis disease Subtypes by Machine Learning Integration of synovial histologic features and RNA sequencing data, *Arthritis Rheumatol* 70(5):690-701, 2018, PMID: 29468833.
22. Stephenson W, Donlin LT, Butler A, et al: Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation, *Nat Commun* 9(1):791, 2018, PMCID: PMC5824814.

23. Haraoui B, Wilder RL, Malone DG, et al: Immune function in severe, active rheumatoid arthritis: a relationship between peripheral blood mononuclear cell proliferation to soluble antigens and mononuclear cell subset profiles, *J Immunol* 133(2):697-701, 1984, PMID: 6610709.
24. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al: Synovial tissue research: a state-of-the-art review, *Nat Rev Rheumatol* 13(8):463-475, 2017, PMID: 28701760.
25. Cantaert T, Kolln J, Timmer T, et al: B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis, *J Immunol* 181(1):785-794, 2008, PMID: 18566445.
26. Manzo A, Paoletti S, Carulli M, et al: Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis, *Eur J Immunol* 35(5):1347-1359, 2005, PMID: 15832291.
27. Tsubaki T, Takegawa S, Hanamoto H, et al: Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of early rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts, *Clin Exp Immunol* 141(2):363-371, 2005, PMCID: PMC1809426.
28. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al: CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 195(10):1325-1336, 2002, PMCID: PMC2193749.
29. Kim WJ, Kang YJ, Koh EM, et al: LIGHT is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing the expression of proinflammatory cytokines and MMP-9 in macrophages, *Immunology* 114(2):272-279, 2005, PMCID: PMC1782076.
30. Fava RA, Notidis E, Hunt J, et al: A role for the lymphotoxin/LIGHT axis in the pathogenesis of murine collagen-induced arthritis, *J Immunol* 171(1):115-126, 2003, PMID: 12816989.
31. Park JS, Park MK, Lee SY, et al: TWEAK promotes the production of Interleukin-17 in rheumatoid arthritis, *Cytokine* 60(1):143-149, 2012, 22819243.
32. Rauber S, Luber M, Weber S, et al: Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells, *Nat Med* 23(8):938-944, 2017, PMCID: PMC5575995.
33. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al: Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model, *J Exp Med* 204(12):2803-2812, 2007, PMCID: PMC2118525.
34. Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, et al: TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(2):435-441, 2017, PMCID: PMC5284348.
35. Perl A: Review: metabolic control of immune system Activation in rheumatic diseases, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2259-2270, 2017, PMCID: PMC5711528.
36. Yang Z, Matteson EL, Goronzy JJ, et al: T-cell metabolism in autoimmune disease, *Arthritis Res Ther* 17:29, 2015, PMCID: PMC4324046.
37. Shen Y, Wen Z, Li Y, et al: Metabolic control of the scaffold protein TKS5 in tissue-invasive, proinflammatory T cells, *Nat Immunol* 18(9):1025-1034, 2017, PMCID: PMC5568495.
38. Yamanishi Y, Hiyama K, Ishioka S, et al: Telomerase activity in the synovial tissues of chronic inflammatory and non-inflammatory rheumatic diseases, *Int J Mol Med* 4(5):513-517, 1999, PMID: 10534574.
39. Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et al: Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice, *J Clin Invest* 114(4):582-588, 2004, PMCID: PMC503774.
40. Firestein GS: The disease formerly known as rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 16(3):114, 2014, PMCID: PMC4075245.
41. Burger D, Rezzonico R, Li JM, et al: Imbalance between interstitial collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in synoviocytes and fibroblasts upon direct contact with stimulated T lymphocytes: involvement of membrane-associated cytokines, *Arthritis Rheum* 41(10):1748-1759, 1998, PMID: 9778216.
42. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al: Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis, *Nat Med* 3(2):189-195, 1997, PMID: 9018238.
43. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(1):27-35, 2005, PMID: 15641102.
44. Moradi B, Schnatzer P, Hagmann S, et al: CD4 + CD25 + / highCD127low/- regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints—analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood, *Arthritis Res Ther* 16(2):R97, 2014, PMCID: PMC4060198.
45. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, et al: Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia, *J Exp Med* 201(11):1793-1803, 2005, PMCID: PMC2213274.
46. X.Q. E, Meng HX, Cao Y, et al: Distribution of regulatory T cells and interaction with dendritic cells in the synovium of rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 41(6):413-420, 2012, PMID: 23157225.
47. Ju JH, Heo YJ, Cho ML, et al: Modulation of STAT-3 in rheumatoid synovial T cells suppresses Th17 differentiation and increases the proportion of Treg cells, *Arthritis Rheum* 64(11):3543-3552, 2012, PMID: 22736176.
48. Svensson MN, Andersson SE, Erlandsson MC, et al: Fms-like tyrosine kinase 3 ligand controls formation of regulatory T cells in autoimmune arthritis, *PLoS ONE* 8(1), 2013, e54884, PMCID: PMC3549988.
49. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al: Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy, *J Exp Med* 200(3):277-285, 2004, PMCID: PMC2211983.
50. Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al: Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially CD4(+)CD25(+)Treg cells and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cyto kines, *Biomed Pharmacother* 64(7):463-471, 2010, PMID: 20359858.
51. Morgan ME, Flierman R, van Duivenvoorde LM, et al: Effective treatment of collagen-induced arthritis by adoptive transfer of CD25+ regulatory T cells, *Arthritis Rheum* 52(7):2212-2221, 2005, PMID: 15986351.
52. Rauber S, Luber M, Weber S, et al: Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells, *Nat Med* 23(8):938-944, 2017, PMCID: PMC5575995.
53. Wang H, Marsters SA, Baker T, et al: TACI-ligand interactions are required for T cell activation and collagen-induced arthritis in mice, *Nat Immunol* 2(7):632-637, 2001, PMID: 11429548.
54. Seyler TM, Park YW, Takemura S, et al: BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 115(11):3083-3092, 2005, PMCID: PMC1257539.
55. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al: Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study, *Arthritis Rheum* 58(1):61-72, 2008, PMID: 18163485.
56. Clausen BE, Bridges SL Jr, Lavelle JC, et al: Clonally-related immunoglobulin VH domains and nonrandom use of DH gene segments in rheumatoid arthritis synovium, *Mol Med* 4(4):240-257, 1998, PMCID: PMC2230361.
57. Tan YC, Kongpachith S, Blum LK, et al: Barcode-enabled sequencing of plasmablast antibody repertoires in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2706-2715, 2014, PMCID: PMC456010.
58. Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, de Hair MJ, et al: Rheumatoid arthritis synovial tissue harbours dominant B-cell and plasma-cell clones associated with autoreactivity, *Ann Rheum Dis* 73(4):756-762, 2014, PMID: 23606709.
59. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, et al: CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 50(3):603-610, 2011, PMID: 21098574.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60. Sweeney SR, Kavanaugh A, Lodi A, et al: Metabolomic profiling predicts outcome of rituximab therapy in rheumatoid arthritis, *RMD Open* 2(2), 2016, PMCID: PMC5013418.
61. Owczarczyk K, Lal P, Abbas AR, et al: A plasmablast biomarker for nonresponse to antibody therapy to CD20 in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 3(1011), 2011, 101ra92, PMID: 21937757.
62. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67(3):402-408, 2008, PMCID: PMC2754142.
63. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al: T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent, *J Immunol* 167(8):4710-4718, 2001, 11591802.
64. Yeo L, Lom H, Juarez M, et al: Expression of FcRL4 defines a pro-inflammatory, RANKL-producing B cell subset in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(5):928-935, 2015, PMCID: PMC4392201.
65. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al: Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium, *PLoS Med* 6(1):e1, 2009, PMCID: PMC2621263.
66. MacDonald KP, Pettit AR, Quinn C, et al: Resistance of rheumatoid synovial dendritic cells to the immunosuppressive effects of IL-10, *J Immunol* 163(10):5599-5607, 1999, PMID: 10553089.
67. Toh ML, Bonnefoy JY, Accart N, et al: A CSF-1 receptor monoclonal antibody has potent bone and cartilage protective effects in experimental arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(11):2989-3000, 2014, PMID: 24623505.
68. Malone DG, Wilder RL, Saavedra-Delgado AM, et al: Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues, *Arthritis Rheum* 30(2):130-137, 1987, PMID: 3548731.
69. Lee H, Kashiwakura J, Matsuda A, et al: Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fcγ receptor I and Fcγ receptor II, *Arthritis Rheum* 65(1):109-119, 2013, PMID: 23055095.
70. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al: Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis, *Science* 297(5587):1689-1692, 2002, PMID: 12215644.
71. Schubert N, Dudeck J, Liu P, et al: Mast cell promotion of T cell-driven antigen-induced arthritis despite being dispensable for antibody-induced arthritis in which T cells are bypassed, *Arthritis Rheumatol* 67(4):903-913, 2015, PMID: 25510234.
72. Juurikivi A, Sandler C, Lindstedt KA, et al: Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovia: a potential approach to the treatment of arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(8):1126-1131, 2005, PMCID: PMC1755598.
73. van der Velden D, Lagraauw HM, Wezel A, et al: Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile, *Arthritis Res Ther* 18(1):138, 2016, PMCID: PMC4907027.
74. Schubert N, Dudeck J, Liu P, et al: Mast cell promotion of T cell-driven antigen-induced arthritis despite being dispensable for antibody-induced arthritis in which T cells are bypassed, *Arthritis Rheumatol* 67(4):903-913, 2015, PMID: 25510234.
75. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al: Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 184(7):3336-3340, 2010, PMID: 20200272.
76. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al: NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5(178), 2013, PMCID: PMC3727661.
77. Dwivedi N, Radic M: Citrullination of autoantigens implicates NETosis in the induction of autoimmunity, *Ann Rheum Dis* 73(3):483-491, 2014, PMID: 24291655.
78. Tak PP, Kummer JA, Hack CE, et al: Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 37(12):1735-1743, 1994, PMID: 7986219.
79. Mariaselvam CM, Tamouza R, Krishnamoorthy R, et al: Association of NKG2D gene variants with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 187(3):369-375, 2017, PMCID: PMC5290229.
80. Dalbeth N, Gundle R, Davies RJ, et al: CD56bright NK cells are enriched at inflammatory sites and can engage with monocytes in a reciprocal program of activation, *J Immunol* 173(10):6418-6426, 2004, PMID: 15528382.
81. Park YE, Kim GT, Lee SG, et al: IL-32 aggravates synovial inflammation and bone destruction and increases synovial natural killer cells in experimental arthritis models, *Rheumatol Int* 33(3):671-679, 2013, PMID: 22527134.
82. Marinova-Mutafchieva L, Williams RO, Funa K, et al: Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis, *Arthritis Rheum* 46(2):507-513, 2002, PMID: 1180454.
83. Park KH, Mun CH, Kang MI, et al: Treatment of collagen-induced arthritis using immune modulatory properties of human mesenchymal stem cells, *Cell Transplant* 25(6):1057-1072, 2016, PMID: 25853338.
84. Schett G, Firestein GS: Mr outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(5):787-789, 2010, PMID: 20299352.
85. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, et al: Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA), *Ann Rheum Dis* 72(6):901-907, 2013, PMCID: PMC3726193.
86. Han Z, Boyle DL, Manning AM, et al: AP-1 and NF-κB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis, *Autoimmunity* 28(4):197-208, 1998, PMID: 9892501.
87. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhdoebe TH, et al: Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(3):513-522, 2014, PMCID: PMC4034588.

87a. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al: Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study, *Ann Rheum Dis* 78(2):179-185, 2019.

88. Sparks JA, Iversen MD, Yu Z, et al: Disclosure of personalized rheumatoid arthritis risk using genetics, biomarkers, and lifestyle factors to motivate health behavior improvements: a randomized controlled trial, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017.
89. Liao H, Wu J, Kuhn E, et al: Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50(12):3792-3803, 2004, PMID: 15593230.
90. Tutturen AE, Fleckenstein B, de Souza GA: Assessing the citrullinome in rheumatoid arthritis synovial fluid with and without enrichment of citrullinated peptides, *J Proteome Res* 13(6):2867-2873, 2014, PMID: 24724574.
91. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al: Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5(209), 2013, 209ra150 PMCID: PMC4032227.
92. Jonsson H, Allen P, Peng SL: Inflammatory arthritis requires Foxo3a to prevent Fas ligand-induced neutrophil apoptosis, *Nat Med* 11(6):666-671, 2005, PMID: 15895074.
93. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, et al: IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium, *J Immunol* 149(3):1054-1062, 1992, PMID: 1386092.
94. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, et al: IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium, *J Immunol* 149(3):1054-1062, 1992, PMID: 1386092.
95. Cloutier N, Tan S, Boudreau LH, et al: The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes, *EMBO Mol Med* 5(2):235-249, 2013, PMCID: PMC3569640.
96. Giles JL, Choy E, van den Berg C, et al: Functional analysis of a complement polymorphism (rs17611) associated with rheumatoid arthritis, *J Immunol* 194(7):3029-3034, 2015, PMCID: PMC4367161.

97. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H, et al: Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 46(12):1773-1778, 2007, PMID: 17965442.
98. Siegle I, Klein T, Backman JT, et al: Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases, *Arthritis Rheum* 41(1):122-129, 1998, PMID: 9433877.
99. Yao C, Sakata D, Esaki Y, et al: Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion, *Nat Med* 15(6):633-640, 2009, PMID: 19465928.
100. Elmgreen J, Haagen N, Ahnfelt-Ronne I: Enhanced capacity for release ofleukotriene B4 by neutrophils in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 46(7):501-505, 1987, PMCID: PMC1002182.
101. Gaston JSH, Rickinson AB, Yao QY, et al: The abnormal cytotoxic T cell response to Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and occurs in other arthropathies, *Ann Rheum Dis* 45(11):932-936, 1986, PMCID: PMC1002022.
102. Goronzy JJ, Weyand CM: Thymic function and peripheral T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis, *Trends Immunol* 22(5):251-255, 2001, PMID: 11323282.
103. Li Y, Goronzy JJ, Weyand CM: DNA damage, metabolism and aging in pro-inflammatory T cells: rheumatoid arthritis as a model system, *Exp Gerontol*, 2017, Nov 8. pii: S0531-5565(17)30639-3. PMID: 29101015.
104. Li Y, Shen Y, Hohensinner P, et al: Deficient activity of the Nuclease MRE11A induces T cell aging and promotes arthritogenic effector functions in patients with rheumatoid arthritis, *Immunity* 45(4):903-916, 2016, PMCID: PMC5123765.
105. Rhead B, Holingue C, Cole M, et al: Rheumatoid arthritis naive T cells share Hypermethylation sites with synoviocytes, *Arthritis Rheumatol* 69(3):550-559, 2017, PMCID: PMC5328845.
106. Bankó Z, Pozsgay J, Szili D, et al: Induction and differentiation of IL-10-producing regulatory B cells from healthy blood Donors and rheumatoid arthritis patients, *J Immunol* 198(4):1512-1520, 2017, PMID: 28087671.
107. Bankó Z, Pozsgay J, Gáti T, et al: Regulatory B cells in rheumatoid arthritis: alterations in patients receiving anti-TNF therapy, *Clin Immunol* 184:63-69, 2017, PMID: 28506920.
108. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, et al: Elevated IgA plasmablast levels in subjects at risk of developing rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(10):2372-2383, 2016, PMCID: PMC5042824.
109. Goëb V, Aegerter P, Parmar R, et al: Progression to rheumatoid arthritis in early inflammatory arthritis is associated with low IL-7 serum levels, *Ann Rheum Dis* 72(6):1032-1036, 2013, PMID: 230871178.
110. Unemori EN, Bair MJ, Bauer EA, et al: Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma, *J Biol Chem* 266(34):23477-23482, 1991, PMID: 1660474.
111. Firestein GS, Xu WD, Townsend K, et al: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (interleukin 2 and interleukin 3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 168(5):1573-1586, 1988, PMCID: PMC2189111.
112. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al: Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin, *Arthritis Res Ther* 7(4):R784-R795, 2005, PMCID: PMC1175027.
113. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 42(5):963-970, 1999, PMID: 10323452.
114. Lebre MC, Vieira PL, Tang MW, et al: Synovial IL-21/TNF-producing CD4+ T cells induce joint destruction in rheumatoid arthritis by inducing matrix metalloproteinase production by fibroblast-like synoviocytes, *J Leukoc Biol* 101(3):775-783, 2017, PMID: 27733582.
115. Koenders MI, Lubberts E, van de Loo FA, et al: Interleukin-17 acts independently of TNF-alpha under arthritic conditions, *J Immunol* 176(10):6262-6269, 2006, PMID: 16670337.
116. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, et al: LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study, *Arthritis Rheum* 62(4):929-939, 2010, PMID: 20131262.
117. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al: Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis, *Sci Transl Med* 2(52), 2010, 52ra72, PMID: 209268.
118. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, et al: Interleukin-9 overexpression and Th9 Polarization characterize the inflamed gut, the synovial tissue, and the peripheral blood of patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(8):1922-1931, 2016, PMID: 26895441.
119. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, et al: Interleukin-9 and T helper type 9 cells in rheumatic diseases, *Clin Exp Immunol* 185(2):125-132, 2016, PMCID: PMC4954997.
120. Kundu-Raychaudhuri S, Abria C, Raychaudhuri SP: IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis, *Cytokine* 79:45-51, 2016, PMID: 26751012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Corr M, Zvaifler NJ: Mesenchymal precursor cells, *Ann Rheum Dis* 61(1):3-5, 2002, PMCID: PMC1753867.
2. Kiener HP, Watts GF, Cui Y, et al: Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture, *Arthritis Rheum* 62(3):742-752, 2010, PMID: 20131230.
3. Lalor PA, Mapp PI, Hall PA, et al: Proliferative activity of cells in the synovium as demonstrated by a monoclonal antibody, Ki67, *Rheumatol Int* 7(5):183-186, 1987, PMID: 3321379.
4. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al: Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes, *J Exp Med* 200(12):1673-1679, 2004, PMCID: PMC2211995.
5. Croft AP, Naylor AJ, Marshall JL, et al: Rheumatoid synovial fibroblasts differentiate into distinct subsets in the presence of cytokines and cartilage, *Arthritis Res Ther* 18(1):270, 2016, PMCID: PMC5116193.
6. Guma M, Sanchez-Lopez E, Lodi A, et al: Choline kinase inhibition in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(7):1399-1407, 2015, PMCID: PMC4382461.
7. Garcia-Carbonell R, Divakaruni AS, Lodi A, et al: Critical role of Glucose metabolism in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheumatol* 68(7):1614-1626, 2016, PMCID: PMC4963240.
8. Filer A, Ward LSC, Kemble S, et al: Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(12):2105-2112, 2017, PMCID: PMC5705853.
9. van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, et al: Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues, *Arthritis Rheum* 48(8):2132-2145, 2003, PMID: 12905466.
10. You S, Yoo SA, Choi S, et al: Identification of key regulators for the migration and invasion of rheumatoid synoviocytes through a systems approach, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(1):550-555, 2014, PMCID: PMC3890851.
11. Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, et al: Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis, *Nat Commun* 9(1):789, 2018, PMCID: PMC5824882.
12. Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB, et al: Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritis and normal joints: stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids, *J Clin Invest* 83(4):1267-1276, 1989, PMCID: PMC303817.
13. Imamura F, Aono H, Hasunuma T, et al: Monoclonal expansion of synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 41(11):1979-1986, 1998, PMID: 9811053.
14. Muller-Ladner L, Kriegsmann J, Franklin BN, et al: Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice, *Am J Pathol* 149(5):1607-1615, 1996, PMCID: PMC1865262.
15. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al: Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints, *Nat Med* 15(12):1414-1420, 2009, PMCID: PMC3678354.
16. Lee A, Qiao Y, Grigoriev G, et al: Tumor necrosis factor α induces sustained signaling and a prolonged and unremitting inflammatory response in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 65(4):928-938, 2013, PMCID: PMC3618592.
17. Bartok B, Hammaker D, Firestein GS: Phosphoinositide 3-kinase δ regulates migration and invasion of synoviocytes in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 192(5):2063-2070, 2014, PMID: 24470496.
18. Stanford SM, Svensson MN, Sacchetti C, et al: Receptor protein tyrosine phosphatase α-mediated Enhancement of rheumatoid synovial fibroblast signaling and promotion of arthritis in mice, *Arthritis Rheumatol* 68(2):359-369, 2016, PMCID: PMC4770259.
19. Doody KM, Stanford SM, Sacchetti C, et al: Targeting phosphatase-dependent proteoglycan switch for rheumatoid arthritis therapy, *Sci Transl Med* 7(288), 2015, PMCID: PMC4458332.
20. Cañete JD, Santiago B, Cantaert T, et al: Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(6):720-726, 2007, PMCID: PMC1954653.
21. Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, et al: Accelerating Medicines Partnership in rheumatoid arthritis and lupus network, Bykerk VP, Goodman SM, Donlin LT. Identification of three rheumatoid arthritis disease Subtypes by Machine Learning Integration of synovial histologic features and RNA sequencing data, *Arthritis Rheumatol* 70(5):690-701, 2018, PMID: 29468833.
22. Stephenson W, Donlin LT, Butler A, et al: Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation, *Nat Commun* 9(1):791, 2018, PMCID: PMC5824814.
23. Haraoui B, Wilder RL, Malone DG, et al: Immune function in severe, active rheumatoid arthritis: a relationship between peripheral blood mononuclear cell proliferation to soluble antigens and mononuclear cell subset profiles, *J Immunol* 133(2):697-701, 1984, PMID: 6610709.
24. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al: Synovial tissue research: a state-of-the-art review, *Nat Rev Rheumatol* 13(8):463-475, 2017, 28701760.
25. Cantaert T, Kolln J, Timmer T, et al: B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis, *J Immunol* 181(1):785-794, 2008, PMID: 18566445.
26. Manzo A, Paoletti S, Carulli M, et al: Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis, *Eur J Immunol* 35(5):1347-1359, 2005, PMID: 15832291.
27. Tsubaki T, Takegawa S, Hanamoto H, et al: Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of early rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts, *Clin Exp Immunol* 141(2):363-371, 2005, PMCID: PMC1809426.
28. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, et al: CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 195(10):1325-1336, 2002, PMCID: PMC2193749.
29. Kim WJ, Kang YJ, Koh EM, et al: LIGHT is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing the expression of proinflammatory cytokines and MMP-9 in macrophages, *Immunology* 114(2):272-279, 2005, PMCID: PMC1782076.
30. Fava RA, Notidis E, Hunt J, et al: A role for the lymphotoxin/LIGHT axis in the pathogenesis of murine collagen-induced arthritis, *J Immunol* 171(1):115-126, 2003, PMID: 12816989.
31. Park JS, Park MK, Lee SY, et al: TWEAK promotes the production of Interleukin-17 in rheumatoid arthritis, *Cytokine* 60(1):143-149, 2012, PMID: 22819243.
32. Rauber S, Luber M, Weber S, et al: Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells, *Nat Med* 23(8):938-944, 2017, PMCID: PMC5575995.
33. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al: Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model, *J Exp Med* 204(12):2803-2812, 2007, PMCID: PMC2118525.
34. Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, et al: TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(2):435-441, 2017, PMCID: PMC5284348.
35. Perl A: Review: metabolic control of immune system Activation in rheumatic diseases, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2259-2270, 2017, PMCID: PMC5711528.
36. Yang Z, Matteson EL, Goronzy JJ, et al: T-cell metabolism in autoimmune disease, *Arthritis Res Ther* 17:29, 2015, PMCID: PMC4324046.
37. Shen Y, Wen Z, Li Y, et al: Metabolic control of the scaffold protein TKS5 in tissue-invasive, proinflammatory T cells, *Nat Immunol* 18(9):1025-1034, 2017, PMCID: PMC5568495.
38. Yamanishi Y, Hiyama K, Ishioka S, et al: Telomerase activity in the synovial tissues of chronic inflammatory and non-inflammatory rheumatic diseases, *Int J Mol Med* 4(5):513-517, 1999, PMID: 10534574.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

39. Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et al: Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice, *J Clin Invest* 114(4):582-588, 2004, PMCID: PMC503774.
40. Firestein GS: The disease formerly known as rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 16(3):114, 2014, PMCID: PMC4075245.
41. Burger D, Rezzonico R, Li JM, et al: Imbalance between interstitial collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in synoviocytes and fibroblasts upon direct contact with stimulated T lymphocytes: involvement of membrane-associated cytokines, *Arthritis Rheum* 41(10):1748-1759, 1998, PMID: 9778216.
42. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al: Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis, *Nat Med* 3(2):189-195, 1997, PMID: 9018238.
43. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(1):27-35, 2005, PMID: 15641102.
44. Moradi B, Schnatzer P, Hagmann S, et al: CD4 + CD25 + / highCD127low/- regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints—analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood, *Arthritis Res Ther* 16(2):R97, 2014, PMCID: PMC4060198.
45. Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, et al: Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia, *J Exp Med* 201(11):1793-1803, 2005, PMCID: PMC2213274.
46. X.Q. E, Meng HX, Cao Y, et al: Distribution of regulatory T cells and interaction with dendritic cells in the synovium of rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 41(6):413-420, 2012, PMID: 23157225.
47. Ju JH, Heo YJ, Cho ML, et al: Modulation of STAT-3 in rheumatoid synovial T cells suppresses Th17 differentiation and increases the proportion of Treg cells, *Arthritis Rheum* 64(11):3543-3552, 2012, PMID: 22736176.
48. Svensson MN, Andersson SE, Erlandsson MC, et al: Fms-like tyrosine kinase 3 ligand controls formation of regulatory T cells in autoimmune arthritis, *PLoS ONE* 8(1), 2013, PMCID: PMC3549988.
49. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al: Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy, *J Exp Med* 200(3):277-285, 2004, PMCID: PMC2211983.
50. Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al: Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially CD4(+)CD25(+)Treg cells and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines, *Biomed Pharmacother* 64(7):463-471, 2010, PMID: 20359858.
51. Morgan ME, Flierman R, van Duivenvoorde LM, et al: Effective treatment of collagen-induced arthritis by adoptive transfer of CD25+ regulatory T cells, *Arthritis Rheum* 52(7):2212-2221, 2005, PMID: 15986351.
52. Rauber S, Luber M, Weber S, et al: Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells, *Nat Med* 23(8):938-944, 2017, PMCID: PMC5575995.
53. Wang H, Marsters SA, Baker T, et al: TACI-ligand interactions are required for T cell activation and collagen-induced arthritis in mice, *Nat Immunol* 2(7):632-637, 2001, PMID: 11429548.
54. Seyler TM, Park YW, Takemura S, et al: BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 115(11):3083-3092, 2005, PMCID: PMC1257539.
55. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al: Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study, *Arthritis Rheum* 58(1):61-72, 2008, PMID: 18163485.
56. Clausen BE, Bridges SL Jr, Lavelle JC, et al: Clonally-related immunoglobulin VH domains and nonrandom use of DH gene segments in rheumatoid arthritis synovium, *Mol Med* 4(4):240-257, 1998, PMCID: PMC2230361.
57. Tan YC, Kongpachith S, Blum LK, et al: Barcode-enabled sequencing of plasmablast antibody repertoires in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2706-2715, 2014, PMCID: PMC456010.
58. Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, de Hair MJ, et al: Rheumatoid arthritis synovial tissue harbours dominant B-cell and plasma-cell clones associated with autoreactivity, *Ann Rheum Dis* 73(4):756-762, 2014, PMID: 23606709.
59. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, et al: CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 50(3):603-610, 2011, PMID: 21098574.
60. Sweeney SR, Kavanaugh A, Lodi A, et al: Metabolomic profiling predicts outcome of rituximab therapy in rheumatoid arthritis, *RMD Open* 2(2), 2016, PMCID: PMC5013418.
61. Owczarczyk K, Lal P, Abbas AR, et al: A plasmablast biomarker for nonresponse to antibody therapy to CD20 in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 3(1011), 2011, 101ra92, PMID: 21937757.
62. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results, *Ann Rheum Dis* 67(3):402-408, 2008, PMCID: PMC2754142.
63. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al: T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent, *J Immunol* 167(8):4710-4718, 2001, PMID: 11591802.
64. Yeo L, Lom H, Juarez M, et al: Expression of FcRL4 defines a pro-inflammatory, RANKL-producing B cell subset in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(5):928-935, 2015, PMCID: PMC4392201.
65. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al: Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium, *PLoS Med* 6(1):e1, 2009, PMCID: PMC2621263.
66. MacDonald KP, Pettit AR, Quinn C, et al: Resistance of rheumatoid synovial dendritic cells to the immunosuppressive effects of IL-10, *J Immunol* 163(10):5599-5607, 1999, PMID: 10553089.
67. Toh ML, Bonnefoy JY, Accart N, et al: A CSF-1 receptor monoclonal antibody has potent bone and cartilage protective effects in experimental arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(11):2989-3000, 2014, PMID: 24623505.
68. Malone DG, Wilder RL, Saavedra-Delgado AM, et al: Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues, *Arthritis Rheum* 30(2):130-137, 1987, PMID: 3548731.
69. Lee H, Kashiwakura J, Matsuda A, et al: Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fcγ receptor I and Fcγ receptor II, *Arthritis Rheum* 65(1):109-119, 2013, 23055095.
70. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al: Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis, *Science* 297(5587):1689-1692, 2002, PMID: 12215644.
71. Schubert N, Dudeck J, Liu P, et al: Mast cell promotion of T cell-driven antigen-induced arthritis despite being dispensable for antibody-inducedarthritis in which T cells are bypassed, *Arthritis Rheumatol* 67(4):903-913, 2015, PMID: 25510234.
72. Juurikivi A, Sandler C, Lindstedt KA, et al: Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovia: a potential approach to the treatment of arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(8):1126-1131, 2005, PMCID: PMC1755598.
73. van der Velden D, Lagraauw HM, Wezel A, et al: Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile, *Arthritis Res Ther* 18(1):138, 2016, PMCID: PMC4907027.
74. Schubert N, Dudeck J, Liu P, et al: Mast cell promotion of T cell-driven antigen-induced arthritis despite being dispensable for antibody-induced arthritis in which T cells are bypassed, *Arthritis Rheumatol* 67(4):903-913, 2015, PMID: 25510234.
75. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al: Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium, *J Immunol* 184(7):3336-3340, 2010, 20200272.

76. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al: NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 5(178), 2013, PMCID: PMC3727661.
77. Dwivedi N, Radic M: Citrullination of autoantigens implicates NETosis in the induction of autoimmunity, *Ann Rheum Dis* 73(3):483-491, 2014, PMID: 24291655.
78. Tak PP, Kummer JA, Hack CE, et al: Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue, *Arthritis Rheum* 37(12):1735-1743, 1994, PMID: 7986219.
79. Mariaselvam CM, Tamouza R, Krishnamoorthy R, et al: Association of NKG2D gene variants with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Immunol* 187(3):369-375, 2017, PMCID: PMC5290229.
80. Dalbeth N, Gundle R, Davies RJ, et al: CD56bright NK cells are enriched at inflammatory sites and can engage with monocytes in a reciprocal program of activation, *J Immunol* 173(10):6418-6426, 2004, PMID: 15528382.
81. Park YE, Kim GT, Lee SG, et al: IL-32 aggravates synovial inflammation and bone destruction and increases synovial natural killer cells in experimental arthritis models, *Rheumatol Int* 33(3):671-679, 2013, PMID: 22527134.
82. Marinova-Mutafchieva L, Williams RO, Funa K, et al: Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis, *Arthritis Rheum* 46(2):507-513, 2002, PMID: 1180454.
83. Park KH, Mun CH, Kang MI, et al: Treatment of collagen-induced arthritis using immune modulatory properties of human mesenchymal stem cells, *Cell Transplant* 25(6):1057-1072, 2016, PMID: 25853338.
84. Schett G, Firestein GS: Mr outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(5):787-789, 2010, PMID: 20299352.
85. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, et al: Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA), *Ann Rheum Dis* 72(6):901-907, 2013, PMCID: PMC3726193.
86. Han Z, Boyle DL, Manning AM, et al: AP-1 and NF-κB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis, *Autoimmunity* 28(4):197-208, 1998, PMID: 9892501.
87. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhdoebe TH, et al: Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(3):513-522, 2014, PMCID: PMC4034588.

87a. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al: Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study, *Ann Rheum Dis* 78(2):179-185, 2019.

88. Sparks JA, Iversen MD, Yu Z, et al: Disclosure of personalized rheumatoid arthritis risk using genetics, biomarkers, and lifestyle factors to motivate health behavior improvements: a randomized controlled trial, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017.
89. Liao H, Wu J, Kuhn E, et al: Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50(12):3792-3803, 2004, PMID: 15593230.
90. Tutturen AE, Fleckenstein B, de Souza GA: Assessing the citrullinome in rheumatoid arthritis synovial fluid with and without enrichment of citrullinated peptides, *J Proteome Res* 13(6):2867-2873, 2014, PMID: 24724574.
91. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al: Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med*(209), 2013, 209ra150, PMCID: PMC4032227.
92. Jonsson H, Allen P, Peng SL: Inflammatory arthritis requires Foxo3a to prevent Fas ligand-induced neutrophil apoptosis, *Nat Med* 11(6):666-671, 2005, PMID: 15895074.
93. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, et al: IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium, *J Immunol* 149(3):1054-1062, 1992, PMID: 1386092.
94. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, et al: IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium, *J Immunol* 149(3):1054-1062, 1992, PMID: 1386092.
95. Cloutier N, Tan S, Boudreau LH, et al: The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes, *EMBO Mol Med* 5(2):235-249, 2013, PMCID: PMC3569640.
96. Giles JL, Choy E, van den Berg C, et al: Functional analysis of a complement polymorphism (rs17611) associated with rheumatoid arthritis, *J Immunol* 194(7):3029-3034, 2015, PMCID: PMC4367161.
97. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H, et al: Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation, *Rheumatology (Oxford)* 46(12):1773-1778, 2007, PMID: 17965442.
98. Siegle I, Klein T, Backman JT, et al: Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases, *Arthritis Rheum* 41(1):122-129, 1998, PMID: 9433877.
99. Yao C, Sakata D, Esaki Y, et al: Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion, *Nat Med* 15(6):633-640, 2009, PMID: 19465928.
100. Elmgreen J, Haagen N, Ahnfelt-Ronne I: Enhanced capacity for release ofleukotriene B4 by neutrophils in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 46(7):501-505, 1987, PMCID: PMC1002182.
101. Gaston JSH, Rickinson AB, Yao QY, et al: The abnormal cytotoxic T cell response to Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and occurs in other arthropathies, *Ann Rheum Dis* 45(11):932-936, 1986, PMCID: PMC1002022.
102. Goronzy JJ, Weyand CM: Thymic function and peripheral T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis, *Trends Immunol* 22(5):251-255, 2001, PMID: 11323282.
103. Li Y, Goronzy JJ, Weyand CM: DNA damage, metabolism and aging in pro-inflammatory T cells: rheumatoid arthritis as a model system, *Exp Gerontol*, 2017, pii: S0531-5565(17)30639-3 PMID: 29101015.
104. Li Y, Shen Y, Hohensinner P, et al: Deficient activity of the Nuclease MRE11A induces T cell aging and promotes arthritogenic effector functions in patients with rheumatoid arthritis, *Immunity* 45(4):903-916, 2016, PMCID: PMC5123765.
105. Rhead B, Holingue C, Cole M, et al: Rheumatoid arthritis naive T cells share Hypermethylation sites with synoviocytes, *Arthritis Rheumatol* 69(3):550-559, 2017, PMCID: PMC5328845.
106. Bankó Z, Pozsgay J, Szili D, et al: Induction and differentiation of IL-10-producing regulatory B cells from healthy blood Donors and rheumatoid arthritis patients, *J Immunol* 198(4):1512-1520, 2017, PMID: 28087671.
107. Bankó Z, Pozsgay J, Gáti T, et al: Regulatory B cells in rheumatoid arthritis: alterations in patients receiving anti-TNF therapy, *Clin Immunol 184:63-69*, 2017, PMID: 28506920.
108. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, et al: Elevated IgA plasmablast levels in subjects at risk of developing rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(10):2372-2383, 2016, PMCID: PMC5042824.
109. Goëb V, Aegerter P, Parmar R, et al: Progression to rheumatoid arthritis in early inflammatory arthritis is associated with low IL-7 serum levels, *Ann Rheum Dis* 72(6):1032-1036, 2013, PMID: 230871178.
110. Unemori EN, Bair MJ, Bauer EA, et al: Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma, *J Biol Chem* 266(34):23477-23482, 1991, PMID: 1660474.
111. Firestein GS, Xu WD, Townsend K, et al: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (interleukin 2 and interleukin 3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid synovitis, *J Exp Med* 168(5):1573-1586, 1988, PMCID: PMC2189111.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

112. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al: Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin, *Arthritis Res Ther* 7(4):R784-R795, 2005, PMCID: PMC1175027.
113. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 42(5):963-970, 1999, PMID: 10323452.
114. Lebre MC, Vieira PL, Tang MW, et al: Synovial IL-21/TNF-producing CD4+ T cells induce joint destruction in rheumatoid arthritis by inducing matrix metalloproteinase production by fibroblast-like synoviocytes, *J Leukoc Biol* 101(3):775-783, 2017, PMID: 27733582.
115. Koenders MI, Lubberts E, van de Loo FA, et al: Interleukin-17 acts independently of TNF-alpha under arthritic conditions, *J Immunol* 176(10):6262-6269, 2006, PMID: 16670337.
116. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, et al: LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study, *Arthritis Rheum* 62(4):929-939, 2010, PMID: 20131262.
117. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al: Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis, *Sci Transl Med* 2(52), 2010, 52ra72, PMID: 209268.
118. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, et al: Interleukin-9 overexpression and Th9 Polarization characterize the inflamed gut, the synovial tissue, and the peripheral blood of patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(8):1922-1931, 2016, PMID: 26895441.
119. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, et al: Interleukin-9 and T helper type 9 cells in rheumatic diseases, *Clin Exp Immunol* 185(2):125-132, 2016, PMCID: PMC4954997.
120. Kundu-Raychaudhuri S, Abria C, Raychaudhuri SP: IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis, *Cytokine* 79:45-51, 2016, PMID: 26751012.
121. Chomarat P, Banchereau J, Miossec P: Differential effects of interleukins 10 and 4 on the production of interleukin-6 by blood and synovium monocytes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38(8):1046-1054, 1995, PMID: 7639799.
122. Katsikis KD, Chu CQ, Brennan FM, et al: Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis, *J Exp Med* 179(5):1517-1527, 1994, PMCID: PMC2191503.
123. Joosten LA, Lubberts E, Durez P, et al: Role of interleukin-4 and interleukin-10 in murine collagen-induced arthritis: protective effect of interleukin-4 and interleukin-10 treatment on cartilage destruction, *Arthritis Rheum* 40(2):249-260, 1997, PMID: 9041936.
124. Joosten LAB, Lubberts E, Helsen MMA, et al: Dual role of IL-12 in early and late stages of murine collagen type II arthritis, *J Immunol* 159(8):4094-4102, 1997, PMID: 9379000.
125. Smeets TJ, Kraan MC, Versendaal J, et al: Analysis of serial synovial biopsies in patients with rheumatoid arthritis: description of a control group without clinical improvement after treatment with interleukin 10 or placebo, *J Rheumatol* 26(10):2089-2093, 1999, PMID: 10529122.
126. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, et al: Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA), *Ann Rheum Dis* 72(6):901-907, 2013, PMCID: PMC3726193.
127. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R: Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis, *J Immunol* 144(9):3347-3353, 1990, PMID: 2109776.
128. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate, *Arthritis Rheum* 50(5):1412-1419, 2004, PMID: 15146410.
129. Joosten LA, van De Loo FA, Lubberts E, et al: An IFN-gamma-independent proinflammatory role of IL-18 in murine streptococcal cell wall arthritis, *J Immunol* 165(11):6553-6558, 2000, PMID: 11086098.
130. Xu D, Jiang HR, Kewin P, et al: IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(31):10913-10918, 2008, PMCID: PMC2491487.
131. Lee EJ, So MW, Hong S, et al: Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis, *Cytokine* 77:35-43, 2016, PMID: 26520876.
132. Qin Y, Chen Y, Wang W, et al: HMGB1-LPS complex promotes transformation of osteoarthritis synovial fibroblasts to a rheumatoid arthritis synovial fibroblast-like phenotype, *Cell Death Dis* 5, 2014, PMCID: PMC3944262.
133. Wang LH, Wu MH, Chen PC, et al: Prognostic significance of high-mobility group box protein 1 genetic polymorphisms in rheumatoid arthritis disease outcome, *Int J Med Sci* 14(13):1382-1388, 2017, PMCID: PMC5707755.
134. Biscetti F, Flex A, Alivernini S, et al: The role of high-mobility group box-1 and its Crosstalk with microbiome in rheumatoid arthritis, *Mediators Inflamm* 2017, 2017, 5230374, PMCID: PMC5672636.
135. Georgopoulos S, Plows D, Kollias G: Transmembrane TNF is sufficient to induce localized tissue toxicity and chronic inflammatory arthritis in transgenic mice, *J Inflamm* 46(2):86-97, 1996, PMID: 8734789.
136. Williams RO, Mason LJ, Feldmann M, et al: Synergy between anti-CD4 and anti-tumor necrosis factor in the amelioration of established collagen-induced arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(7):2762-2766, 1994, PMCID: PMC43450.
137. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group, *N Engl J Med* 343(22):1594-1602, 2000, PMID: 11096166.
138. Lindberg J, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al: The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis, *PLoS One* 5(6), 2010, PMCID: PMC2892481.
139. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 50(6):1761-1769, 2004, PMID: 151888351.
140. Rosengren S, Corr M, Firestein GS, et al: The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon, *Ann Rheum Dis* 71(3):440-447, 2012, PMID: 22121136.
141. Nguyen HN, Noss EH, Mizoguchi F, et al: Autocrine loop involving IL-6 family member LIF, LIF receptor, and STAT4 drives sustained fibroblast production of inflammatory mediators, *Immunity* 46(2):220-232, 2017, PMCID: PMC5567864.
142. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. PSUMMIT-1 and 2 Study Groups, *Ann Rheum Dis* 73(6):1000-1006, 2014, PMCID: PMC4033146.
143. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsoe B, et al: Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study, *Arthritis Rheum* 52(9):2686-2692, 2005, PMID: 16142748.
144. Joosten LA, Netea MG, Kim SH, et al: IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(9):3298-3303, 2006, PMCID: PMC1413916.
145. Xu WD, Firestein GS, Taetle R, et al: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. II. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid synovial effusions, *J Clin Invest* 83(3):876-882, 1989, PMCID: PMC303761.
146. Behrens F, Tak PP, Ostergaard M, et al: MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial, *Ann Rheum Dis* 74(6):1058-1064, 2015, PMCID: PMC4431325.

147. Moon SJ, Hong YS, Ju JH, et al: Increased levels of interleukin 34 in serum and synovial fluid are associated with rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody titers in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 40(11):1842-1849, 2013, PMID: 23996288.
148. Corr M, Boyle DL, Ronacher LM, et al: Interleukin 1 receptor antagonist mediates the beneficial effects of systemic interferon beta in mice: implications for rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70(5):858-863, 2011, PMCID: PMC3728888.
149. Wang F, Xu L, Feng X, et al: Interleukin-29 modulates proinflammatory cytokine production in synovial inflammation of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 14(5):R228, 2012, PMCID: PMC3580539.
150. Koch AE, Kunkel SL, Burrows JC, et al: Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8, *J Immunol* 147(7):2187-2195, 1991, PMID: 1918955.
151. Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al: Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis, *J Clin Invest* 94(3):1012-1018, 1994, PMCID: PMC295150.
152. Schmutz C, Hulme A, Burman A, et al: Chemokine receptors in the rheumatoid synovium: upregulation of CXCR5, *Arthritis Res Ther* 7(2):R217-R229, 2005, PMCID: PMC1065316.
153. Nanki T, Urasaki Y, Imai T, et al: Inhibition of fractalkine ameliorates murine collagen-induced arthritis, *J Immunol* 173(11):7010-7016, 2004, PMID: 15557198.
154. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(6):1730-1739, 2012, PMID: 22147649.
155. Haringman JJ, Smeets TJ, Reinders-Blankert P, et al: Chemokine and chemokine receptor expression in paired peripheral blood mononuclear cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 65(3):294-300, 2006, PMCID: PMC1798063.
156. Camps M, Ruckle T, Ji H, et al: Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis, *Nat Med* 11(9):936-943, 2005, PMID: 16127437.
157. Horwitz SM, Koch R, Porcu P, et al: Activity of the PI3K-(,(inhibitor duvelisib in a phase I trial and preclinical models of T-cell lymphoma, *Blood*, 2017, pii: blood-2017-08-802470. PMID: 29233821.
158. Matsuda S, Hammaker D, Topolewski K, et al: Regulation of the cell cycle and inflammatory arthritis by the transcription cofactor LBH gene, *J Immunol* 199(7):2316-2322, 2017, PMCID: PMC5605444.
159. Malyak M, Swaney RE, Arend WP: Levels of synovial fluid interleukin-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis and other arthropathies: potential contribution from synovial fluid neutrophils, *Arthritis Rheum* 36(6):781-789, 1993, PMID: 8507219.
160. Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green G, et al: Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue, *J Exp Med* 180(1):341-346, 1994, PMCID: PMC2191547.
161. Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, et al: Characterisation of a dendritic cell subset in synovial tissue which strongly expresses Jak/STAT transcription factors from patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(8):992-999, 2007, PMCID: PMC1954703.
162. Stillie R, Farooq SM, Gordon JR, et al: The functional significance behind expressing two IL-8 receptor types on PMN, *J Leukoc Biol* 86(3):529-543, 2009, PMID: 19564575.
163. Huckel M, Schurigt U, Wagner AH, et al: Attenuation of murine antigen-induced arthritis by treatment with a decoy oligodeoxynucleotide inhibiting signal transducer and activator of transcription-1 (STAT-1), *Arthritis Res Ther* 8(1):R17, 2006, PMCID: PMC1526583.
164. van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, et al: Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease: evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues, *Arthritis Rheum* 48(8):2132-2145, 2003, PMID: 12905466.
165. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al: The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(6):1311-1316, 2015, PMCID: PMC4431345.
166. Boyle DL, Jones TL, Hammaker D, et al: Regulation of peripheral inflammation by spinal p38 MAP kinase in rats, *PLoS Med* 3(9):e338, 2006, PMCID: PMC1560929.
167. Hammaker D, Firestein GS: Go upstream, young man": lessons learned from the p38 saga, *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 1), 2010, PMCID: PMC2911016.
168. Guma M, Hammaker D, Topolewski K, et al: Antiinflammatory functions of p38 in mouse models of rheumatoid arthritis: advantages of targeting upstream kinases MKK-3 or MKK-6, *Arthritis Rheum* 64(9):2887-2895, 2012, PMCID: 3397277.
169. Inoue T, Boyle DL, Corr M, et al: Mitogen-activated protein kinase kinase 3 is a pivotal pathway regulating p38 activation in inflammatory arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(14):5484-5489, 2006, PMCID: PMC1459381.
170. Han Z, Boyle DL, Chang L, et al: c-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis, *J Clin Invest* 108(1):73-81, 2001, PMCID: PMC209341.
171. Inoue T, Hammaker D, Boyle DL, et al: Regulation of JNK by MKK-7 in fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum* 54(7):2127-2135, 2006, PMID: 16802349.
172. Lee SI, Boyle DL, Berdeja A, et al: Regulation of inflammatory arthritis by the upstream kinase mitogen activated protein kinase kinase 7 in the c-Jun N-terminal kinase pathway, *Arthritis Res Ther* 14(1):R38, 2012, PMCID: PMC3392838.
173. Sioud M, Mellbye O, Forre O: Analysis of the NF-kappa B p65 subunit, Fas antigen, Fas ligand and Bcl-2–related proteins in the synovium of RA and polyarticular JRA, *Clin Exp Rheumatol* 16(2):125-134, 1998, PMID: 9536387.
174. Zaph C, Troy AE, Taylor BC, et al: Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis, *Nature* 446(7135):552-556, 2007, PMID: 17322906.
175. Sohn C, Lee A, Qiao Y, et al: Prolonged tumor necrosis factor α primes fibroblast-like synoviocytes in a gene-specific manner by altering chromatin, *Arthritis Rheumatol* 67(1):86-95, 2015, PMCID: PMC4455921.
176. Tak PP, Gerlag DM, Aupperle KB, et al: Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regulator of synovial inflammation, *Arthritis Rheum* 44(8):1897-1907, 2001, PMID: 11508443.
177. Han Z, Boyle DL, Manning AM, et al: AP-1 and NF-κB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis, *Autoimmunity* 28(4):197-208, 1998, PMID: 9892501.
178. Wakisaka S, Suzuki N, Saito N, et al: Possible correction of abnormal rheumatoid arthritis synovial cell function by jun D transfection in vitro, *Arthritis Rheum* 41(3):470-481, 1998, PMID: 9506576.
179. Sweeney SE, Hammaker D, Boyle DL, et al: Regulation of c-Jun phosphorylation by the I kappa B kinase-epsilon complex in fibroblast-like synoviocytes, *J Immunol* 174(10):6424-6430, 2005, PMID: 15879144.
180. Sweeney SE, Kimbler TB, Firestein GS: Synoviocyte innate immune responses: II. Pivotal role of IFN regulatory factor 3, *J Immunol* 184(12):7162-7168, 2010, PMCID: PMC2913682.
181. Corr M, Boyle DL, Ronacher L, et al: Synergistic benefit in inflammatory arthritis by targeting I kappaB kinase epsilon and interferon beta, *Ann Rheum Dis* 68(2):257-263, 2009, PMCID: PMC2713581.
182. Sarmiento Salinas FL, Santillán Benítez JG, Hernández Navarro MD, et al: NF-κB1/IKKε gene expression and clinical activity in patients with rheumatoid arthritis, *Lab Med* 49(1):11-17, 2017, PMID: 29069487.
183. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 58(11):3309-3318, 2008, PMID: 18975322.
184. Gillooly KM, Pulicicchio C, Pattoli MA, et al: Bruton's tyrosine kinase inhibitor BMS-986142 in experimental models of rheumatoid arthritis enhances efficacy of agents representing clinical standard-of-care, *PLoS One* 12(7), 2017, PMCID: PMC5524405.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

185. Chou CT, Yang JS, Lee MR: Apoptosis in rheumatoid arthritis: expression of Fas, Fas-L, p53, and Bcl-2 in rheumatoid synovial tissues, *J Pathol* 193(1):110-116, 2001, PMID: 11169523.
186. Morel J, Audo R, Hahne M, et al: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation through mitogen-activated protein kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt, *J Biol Chem* 280(16):15709-15718, 2005, PMID: 15684417.
187. Catrina AI, Ulfgren AK, Lindblad S, et al: Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium, *Ann Rheum Dis* 61(10):934-936, 2002, PMCID: PMC1753901.
188. Cha HS, Rosengren S, Boyle DL, et al: PUMA regulation and proapoptotic effects in fibroblast-like synoviocytes, *Arthritis Rheum* 54(2):587-592, 2006, PMID: 16447235.
189. Böhm BB, Freund I, Krause K, et al: ADAM15 adds to apoptosis resistance of synovial fibroblasts by modulating focal adhesion kinase signaling, *Arthritis Rheum* 65(11):2826-2834, 2013, PMID: 23918525.
190. Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, et al: An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype, *Genome Med* 5(4):40, 2013, PMCID: PMC3706831.
191. Pap T, Franz JK, Hummel KM, et al: Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of expression of the tumour suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction, *Arthritis Res* 2(1):59-64, 2000, PMCID: PMC17804.
192. Kato M, Ospelt C, Gay RE, et al: Dual role of autophagy in stress-induced cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheumatol* 66(1):40-48, 2014, PMID: 24449574.
193. Yao Q, Seol DW, Mi Z, et al: Intra-articular injection of recombinant TRAIL induces synovial apoptosis and reduces inflammation in a rabbit knee model of arthritis, *Arthritis Res Ther* 8(1):R16, 2006, PMCID: PMC1526576.
194. Jonsson H, Allen P, Peng SL: Inflammatory arthritis requires Foxo3a to prevent Fas ligand-induced neutrophil apoptosis, *Nat Med* 11(6):666-671, 2005, PMID: 15895074.
195. Scatizzi JC, Hutcheson J, Pope RM, et al: Bim-Bcl-2 homology 3 mimetic therapy is effective at suppressing inflammatory arthritis through the activation of myeloid cell apoptosis, *Arthritis Rheum* 62(2):441-451, 2010, PMCID: PMC2848986.
196. Hong SS, Marotte H, Courbon G, et al: PUMA gene delivery to synoviocytes reduces inflammation and degeneration of arthritic joints, *Nat Commun* 8(1):146, 2017, PMCID: PMC5529536.
197. Yao Q, Wang S, Glorioso JC, et al: Gene transfer of p53 to arthritic joints stimulates synovial apoptosis and inhibits inflammation, *Mol Ther* 3(6):901-910, 2001, PMID: 11407904.
198. Yamanishi Y, Boyle DL, Pinkoski MJ, et al: Regulation of joint destruction and inflammation by p53 in collagen-induced arthritis, *Am J Pathol* 160(1):123-130, 2002, PMCID: PMC1867134.
199. Firestein GS, Nguyen K, Aupperle K, et al: Apoptosis in rheumatoid arthritis: p53 overexpression in rheumatoid arthritis synovium, *Am J Pathol* 149(6):2143-2151, 1996, PMCID: PMC1865342.
200. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, et al: Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(20):10895-10900, 1997, PMCID: PMC23522.
201. Park JS, Lim MA, Cho ML, et al: p53 controls autoimmune arthritis via STAT-mediated regulation of the Th17 cell/Treg cell balance in mice, *Arthritis Rheum* 65(4):949-959, 2013, PMID: 23280308.
202. Izquierdo E, Cañete JD, Celis R, et al: Immature blood vessels in rheumatoid synovium are selectively depleted in response to anti-TNF therapy, *PLoS One* 4(12), 2009, e8131, PMCID: PMC2779850.
203. Stevens CR, Blake DR, Merry P, et al: A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium, *Arthritis Rheum* 34(12):1508-1513, 1991, PMID: 1747135.
204. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al: HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation, *Cell* 112(5):645-657, 2003, PMCID: PMC4480774.
205. Hu F, Shi L, Mu R, et al: Hypoxia-inducible factor-1α and interleukin 33 form a regulatory circuit to perpetuate the inflammation in rheumatoid arthritis, *PLoS One* 8(8), 2013, PMCID: PMC3744448.
206. Gao W, McCormick J, Connolly M, et al: Hypoxia and STAT3 signalling interactions regulate pro-inflammatory pathways in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(6):1275-1283, 2015, PMID: 24525913.
207. van de Sande MG, de Launay D, de Hair MJ, et al: Local synovial engagement of angiogenic TIE-2 is associated with the development of persistent erosive rheumatoid arthritis in patients with early arthritis, *Arthritis Rheum* 65(12):3073-3083, 2013, PMID: 23982963.
208. Jiang S, Li Y, Lin T, et al: IL-35 inhibits angiogenesis through VEGF/Ang2/Tie2 pathway in rheumatoid arthritis, *Cell Physiol Biochem* 40(5):1105-1116, 2016, PMID: 27960151.
209. Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, et al: Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1, *Nature* 376(6540):517-519, 1995, PMID: 7543654.
210. Amin MA, Campbell PL, Ruth JH, et al: A key role for Fut1-regulated angiogenesis and ICAM-1 expression in K/BxN arthritis, *Ann Rheum Dis* 74(7):1459-1466, 2015, PMID: 24665114.
211. Peacock DJ, Banquerigo ML, Brahn E: Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis, *J Exp Med* 175(4):1135-1138, 1992, PMCID: PMC2119184.
212. Shankar J, Thippegowda PB, Kanum SA: Inhibition of HIF-1alpha activity by BP-1 ameliorates adjuvant induced arthritis in rats, *Biochem Biophys Res Commun* 387(2):223-228, 2009, PMID: 19664474.
213. Rabquer BJ, Koch AE: NK4 therapy: a new approach to target angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 15(5):119, 2013, PMCID: PMC3979028.
214. Storgard CM, Stupack DG, Jonczyk A, et al: Decreased angiogenesis and arthritis in rabbits treated with an αvβ3 antagonist, *J Clin Invest* 103(1):47-54, 1999, PMCID: PMC407856.
215. Gerlag DM, Borges E, Tak PP, et al: Suppression of murine collagen-induced arthritis by targeted apoptosis of synovial neovasculature, *Arthritis Res* 3(6):357-361, 2001, PMCID: PMC64846.
216. Fisher BA, Donatien P, Filer A, et al: Decrease in articular hypoxia and synovial blood flow at early time points following infliximab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 34(6):1072-1076, 2016, PMID: 27749236.
217. Hirohata S, Abe A, Murasawa A, et al: Differential effects of IL-6 blockade tocilizumab and TNF inhibitors on angiogenesis in synovial tissues from patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* 27(5):766-772, 2017, PMID: 27846751.
218. Hale LP, Martin ME, McCollum DE, et al: Immunohistologic analysis of the distribution of cell adhesion molecules within the inflammatory synovial microenvironment, *Arthritis Rheum* 32(1):22-30, 1989, PMID: 2463839.
219. Emori T, Hirose J, Ise K, et al: Constitutive activation of integrin α9 Augments self-directed hyperplastic and proinflammatory properties of fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis, *J Immunol* 199(10):3427-3436, 2017, PMCID: PMC5672818.
220. Issekutz TB, Issekutz AC: T lymphocyte migration to arthritic joints and dermal inflammation in the rat: differing migration patterns and the involvement of VLA-4, *Clin Immunol Immunopathol* 61(3):436-447, 1991, PMID: 1934631.
221. Elices MJ, Tsai V, Strahl D, et al: Expression and functional significance of alternatively spliced CS1 fibronectin in rheumatoid arthritis microvasculature, *J Clin Invest* 93(1):405-416, 1994, PMCID: PMC293796.
222. Jorgensen C, Travaglio-Encinoza A, Bologna C: Human mucosal lymphocyte marker expression in synovial fluid lymphocytes of patient with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 21(9):1602-1607, 1994, PMID: 7799335.
223. El Azreq MA, Boisvert M, Cesaro A, et al: α2β1 integrin regulates Th17 cell activity and its neutralization decreases the severity of collagen-induced arthritis, *J Immunol* 191(12):5941-5950, 2013, PMID: 24244022.
224. Jorgensen C, Couret I, Canovas F, et al: Mononuclear cell retention in rheumatoid synovial tissue engrafted in severe combined immu-

nodeficient (SCID) mice is up-regulated by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and mediated through intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), *Clin Exp Immunol* 106(1):20-25, 1996, PMID: 8870693.
225. Ruth JH, Amin MA, Woods JM, et al: Accelerated development of arthritis in mice lacking endothelial selectins, *Arthritis Res Ther* 7(5):R959-R970, 2005, PMCID: PMC1257424.
226. Noss EH, Chang SK, Watts GF, et al: Modulation of matrix metalloproteinase production by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts after cadherin 11 engagement, *Arthritis Rheum* 63(12):3768-3778, 2011, PMCID: PMC5507176.
227. Firestein GS, Paine MM, Littman BH: Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium: quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids, *Arthritis Rheum* 34(9):1094-1105, 1991, PMID: 1657009.
228. Mudgett JS, Hutchinson NI, Chartrain NA, et al: Susceptibility of stromelysin 1–deficient mice to collagen-induced arthritis and cartilage destruction, *Arthritis Rheum* 41(1):110-121, 1998, PMID: 9433876.
229. Lemaire R, Huet G, Zerimech F, et al: Selective induction of the secretion of cathepsins B and L by cytokines in synovial fibroblast-like cells, *Br J Rheumatol* 36(7):735-743, 1997, PMID: 9255106.
230. Hou WS, Li W, Keyszer G, et al: Comparison of cathepsins K and S expression within the rheumatoid and osteoarthritic synovium, *Arthritis Rheum* 46(3):663-674, 2002, PMID: 11920402.
231. Svelander L, Erlandsson-Harris H, Astner L, et al: Inhibition of cathepsin K reduces bone erosion, cartilage degradation and inflammation evoked by collagen-induced arthritis in mice, *Eur J Pharmacol* 613(1–3):155-162, 2009, PMID: 19358841.
232. Lark MW, Bayne EK, Flanagan J, et al: Aggrecan degradation in human cartilage: evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints, *J Clin Invest* 100(1):93-106, 1997, PMCID: PMC508169.
233. Yamanishi Y, Boyle DL, Clark M, et al: Expression and regulation of aggrecanase in arthritis: the role of TGF-beta, *J Immunol* 168(3):1405-1412, 2002, PMID: 11801682.
234. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, et al: ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro, *Nature* 434(7033):648-652, 2005, PMID: 15800625.
235. Yan X, Yin L, Wang Y, et al: The low binding affinity of ADAMTS4 for citrullinated fibronectin may contribute to the destruction of joint cartilage in rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 31(2):201-206, 2013, PMID: 23137648.
236. Firestein GS, Paine MM, Boyle DL: Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis: selective decrease in synovial collagenase gene expression, *Arthritis Rheum* 37(2):193-200, 1994, PMID: 8129774.
237. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al: Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis, *Science* 315(5814):1006-1010, 2007, PMID: 17255475.
238. Wolfe GC, MacNaul KL, Buechel FF, et al: Differential in vivo expression of collagenase messenger RNA in synovium and cartilage: quantitative comparison with stromelysin messenger RNA levels in human rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients and in two animal models of acute inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 36(11):1540-1547, 1993, PMID: 8240430.
239. McGonagle D, Tan AL, Møller Døhn U, et al: Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 60(4):1042-1051, 2009, PMID: 19333927.
240. Bouchareychas L, Grössinger EM, Kang M, et al: Critical role of LTB4/BLT1 in IL-23-induced synovial inflammation and osteoclastogenesis via NF-κB, *J Immunol* 198(1):452-460, 2017, PMCID: PMC5173389.
241. Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al: Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies, *Ann Rheum Dis* 73(5):854-860, 2014, PMID: 23520034.
242. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al: Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss, *Ann Rheum Dis* 75(4):721-729, 2016, PMCID: PMC4819614.
243. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand, *Nature* 402(6759):304-309, 1999, PMID: 10580503.
244. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al: Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum* 44(5):1003-1012, 2001, PMID: 11352231.
245. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, et al: Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(4):569-574, 2010, PMID: 20391513.
246. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling, *Nat Med* 13(2):156-163, 2007, PMID: 17237793.
247. Kwok SK, Cho ML, Park MK, et al: Interleukin-21 promotes osteoclastogenesis in humans with rheumatoid arthritis and in mice with collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheum* 64(3):740-751, 2012, PMID: 21968544.
248. Yang Z, Shen Y, Oishi H, et al: Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis, *Sci Transl Med* 8(331), 2016, 331ra38, PMCID: PMC5074090.
249. Sen M, Chamorro M, Reifert J, et al: Blockade of Wnt-5A/frizzled 5 signaling inhibits rheumatoid synoviocyte activation, *Arthritis Rheum* 44(4):772-781, 2001, PMID: 11315916.
250. Ansboro S, Roelofs AJ, De Bari C: Mesenchymal stem cells for the management of rheumatoid arthritis: immune modulation, repair or both? *Curr Opin Rheumatol* 29(2):201-207, 2017, PMID: 27941390.
251. Lories RJ, Luyten FP: Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease, *Cytokine Growth Factor Rev* 16(3):287-298, 2005, PMID: 15993360.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

76

Características clínicas de la artritis reumatoide

BRYANT R. ENGLAND Y TED R. MIKULS

PUNTOS CLAVE

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica crónica caracterizada por artritis inflamatoria poliarticular de articulaciones pequeñas, así como por diversas manifestaciones extraarticulares.
- La AR preclínica y temprana puede desencadenarse en focos mucosos extraarticulares (boca, intestino y pulmón) en pacientes genéticamente susceptibles, con indicios subclínicos de la enfermedad en las pruebas de imagen y artralgias que auguran la transición a la AR clínica.
- Los pacientes con AR suelen presentar artritis inflamatoria poliarticular que afecta a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, rigidez matutina prolongada y hallazgos analíticos que indican inflamación sistémica, junto con positividad para el factor reumatoide (FR) y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA).
- La positividad del FR y de los ACPA se asocia a una evolución agresiva de la enfermedad que se manifiesta por enfermedad articular erosiva y manifestaciones sistémicas que incluyen afectación extraarticular y mortalidad prematura.
- Las características extraarticulares clave de la AR que acortan la vida son la patología pulmonar intersticial, la patología cardiovascular y las neoplasias malignas.
- Los pacientes con AR presentan menor calidad de vida asociada a la salud, grado funcional físico más bajo, menor persistencia laboral y disminución de la supervivencia; los adelantos en las estrategias terapéuticas han mejorado muchos de los desenlaces a largo plazo.

Epidemiología y carga de enfermedad

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica crónica con múltiples manifestaciones. Su expresión principal ocurre en los tejidos sinoviales y se caracteriza clínicamente por inflamación poliarticular simétrica, que puede dar lugar a una lesión progresiva de la articulación. Como resultado, la AR puede asociarse a discapacidad funcional notable, morbilidad y mortalidad acelerada, lo que supone una carga social sustancial.

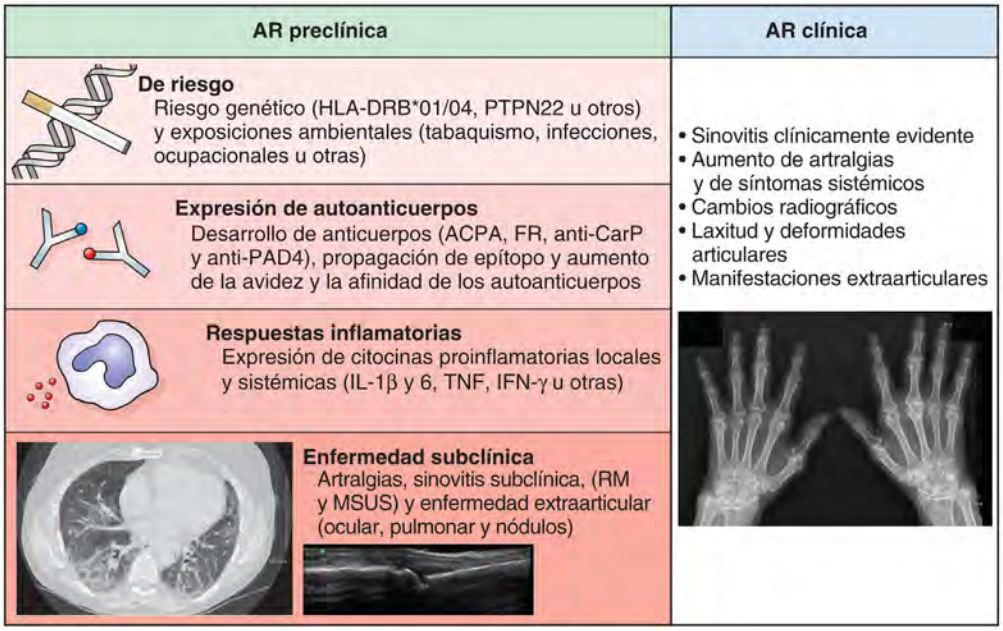
Frecuencia de la enfermedad

La prevalencia de la AR se calcula en un 0,5-1% en la mayoría de los países desarrollados. El estudio Global Burden of Disease llevó a cabo una revisión sistemática rigurosa y un metaanálisis de regresión y calculó una prevalencia global del 0,24%, siendo Australia, la zona occidental de Europa y Norteamérica zonas con una prevalencia de AR mayor (0,4-0,5%) frente a Asia, el norte de África y Oriente Próximo (0,16%)[1]. Las tasas de incidencia de AR más altas se observan en descendientes de indios estadounidenses, con una prevalencia de la enfermedad publicada que se aproxima al 5 y al 7% en los indios pima y chippewa de EE. UU., respectivamente[2]. Hay una prevalencia mucho menor en regiones africanas determinadas y se piensa que se debe a que estas poblaciones presentan menor frecuencia del alelo que contiene el epítopo compartido del antígeno leucocítico humano *(HLA)-DRB1*[3], que es el principal factor de riesgo genético conocido de AR. Un estudio poblacional a lo largo de 40 años realizado en Rochester (Minnesota) (1955-1994) demostró una incidencia anual ajustada por edad y sexo de 44,6 casos/100.000 personas-año[4]. En este estudio las tasas de incidencia fueron aproximadamente dos veces más altas en mujeres que en hombres, y los picos de inicio de enfermedad en mujeres se presentaban a edades más jóvenes (55-64 años) que en los hombres (75-84 años). Cabe destacar que estos autores publicaron las tendencias temporales observadas en este periodo y objetivaron un descenso del 47% en la incidencia general de la AR. Una investigación de seguimiento de la misma población de estudio, extendida hasta 2007, sugirió un reciente aumento de la incidencia entre las mujeres. Estos resultados ponen de manifiesto el posible impacto de las exposiciones ambientales sobre el riesgo y la posible relevancia de la cohorte de nacimiento[5]. Basándose en esta población, se ha estimado que el riesgo de desarrollar AR en adultos estadounidenses a lo largo de la vida es del 3,6% en mujeres y del 1,7% en hombres[6]. La prevalencia de la AR globalmente se ha mantenido estable de 1990 a 2010[1].

Artritis reumatoide preclínica

Recientemente se han logrado avances notables en la comprensión de los factores de riesgo y los mecanismos involucrados en el desarrollo inicial de la enfermedad. Actualmente está bien establecido que autoanticuerpos circulantes (principalmente factor reumatoide [FR] y anticuerpos antiproteína citrulinada [ACPA], pero también anticuerpos antiproteína carbamilada y anticuerpos antipeptidilarginina deiminasa 4) pueden detectarse en el suero antes del inicio de los síntomas de la AR, a menudo varios años antes. El periodo de autoinmunidad que precede a los signos y síntomas articulares iniciales de la enfermedad se ha denominado *AR preclínica* (fig. 76.1). Además de por concentraciones detectables de autoanticuerpos séricos, la AR preclínica se caracteriza a menudo por la presencia de inflamación subclínica, que se refleja en el aumento de las concentraciones séricas de proteína C reactiva (CRP) y otras citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que varias alteraciones posiblemente relevantes de estos biomarcadores del suero pueden augurar el comienzo inminente de la enfermedad. Entre los cambios de los autoanticuerpos se encuentran las concentraciones circulantes aumentadas, un incremento de la avidez

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 76.1** Transición de la artritis reumatoide (AR) preclínica a la AR clínica. *ACPA,* anticuerpo antiproteína citrulinada; *anti-CarP,* proteína anticarbamilada; *anti-PAD4,* antipeptidilargininadeiminasa 4; *FR,* factor reumatoide; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *IFN-γ,* interferón gamma; *IL,* interleucina; *MSUS,* ecografía osteomuscular; *RM,* resonancia magnética; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

de unión y de la afinidad, la glucosilación aberrante (facilitación de la activación del complemento y de la unión al receptor Fc) y extensión del epítopo.

Con el uso de una matriz de antígenos múltiples y muestras preclínicas del Department of Defense Serum Repository estadounidense, los investigadores han demostrado una expansión que depende del tiempo de la especificidad de los ACPA, con un número creciente de subtipos ACPA positivos a través del periodo preclínico y que alcanza su máximo en el momento del inicio de los síntomas de la AR[7]. En este estudio la expansión temprana de los ACPA pronosticaba aumentos posteriores de las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL) 6 y 12p70 e interferón (IFN) γ. Entre los pacientes en los que se desarrolla la AR seropositiva, la detección de estas citocinas y quimiocinas inflamatorias preclínicas parece pronosticar un periodo de tiempo más corto para el inicio de la enfermedad. Incluso, la concentración de estas citocinas pronostica el inicio de la enfermedad de una manera diferente en función de la edad, con un periodo preclínico más largo en individuos mayores (≥40 años) que en los más jóvenes (<40 años)[8].

Cada vez más datos sugieren que los sucesos inflamatorios iniciales que conducen a la AR pueden ocurrir en localizaciones extraarticulares, especialmente en las mucosas[9]. Las pruebas que apoyan que los tejidos de las mucosas pueden ser posibles focos de inicio incluyen: 1) la ausencia de sinovitis demostrable histológicamente en individuos seropositivos durante el periodo preclínico[10]; 2) la función predominante de las exposiciones ambientales, que se sabe que causan lesiones de la mucosa, como factores de riesgo independientes de la AR (p. ej., tabaquismo, silicosis y posiblemente periodontitis)[11,12]; 3) las sólidas mediciones de inmunoglobulina (Ig) A-ACPA para pronosticar el inicio futuro de la enfermedad[13]; 4) la producción de autoanticuerpos asociados a la AR en enfermedades caracterizadas por inflamación mucosa, como las bronquiectasias[14], y quizá la más importante, 5) las pruebas de inflamación mucosa demostrables durante el periodo preclínico. En un estudio de familiares de primer grado (FPG) no afectados de pacientes con AR, los individuos con autoanticuerpos de alto riesgo, definidos por la presencia de ACPA o dos o más isotipos de FR, tenían más probabilidades que los FPG seronegativos de presentar anomalías pulmonares en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) (76 frente al 33%, $p = 0{,}005$)[15], asociación independiente del tabaquismo. La prevalencia y el tipo de anomalías observadas de las vías respiratorias en estos FPG de alto riesgo fueron similares a las apreciadas en pacientes con AR en estadio temprano.

Aparte de los pulmones, otros posibles focos de inicio en la mucosa podrían ser la mucosa oral o intestinal[9], aunque las pruebas que demuestran la inflamación de estas localizaciones en la AR preclínica son limitadas. La frecuencia de periodontitis está aumentada, incluso entre los pacientes con AR temprana no tratada, en comparación con la de los grupos de control[16]. La infección por *Porphyromonas gingivalis* (entre los únicos microorganismos procariotas con capacidad para citrulinar el antígeno proteínico) se ha asociado a la expresión de un autoanticuerpo específico de la enfermedad en individuos con incremento del riesgo de AR[17,18]. También se han detectado en pacientes con AR anticuerpos contra las cepas leucotóxicas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans,* indicativos de periodontitis, y se han asociado a positividad para FR y ACPA[19]. Asimismo, trabajos previos de evaluación del microbioma intestinal han demostrado la abundancia de *Prevotella copri* en pacientes con AR no tratada de nuevo inicio en comparación con los controles[20], y el péptido presentado por la subregión DR del antígeno leucocitario humano (HLA-DR) procedente de este microorganismo puede inducir respuestas de linfocitos T cooperadores (Th) 1 en células mononucleares de la sangre periférica en pacientes con AR temprana[21].

En muchos pacientes las artralgias auguran el final de la enfermedad preclínica y con frecuencia preceden el inicio de la sinovitis detectada mediante exploración física. Las modalidades de imágenes avanzadas, como la resonancia magnética (RM) y la ecografía osteomuscular, han proporcionado una visión clave sobre la transición a la AR clínica. En un estudio en 136 pacientes con positividad de ACPA, de los que el 42% desarrollaron posteriormente AR a lo largo de una media de seguimiento de 18 meses, más del 95% presentaban una sinovitis en la escala de grises en ≥1 articulación, pero solamente el 33% tenían hallazgos en el Doppler de potencia[22]. Este era particularmente informativo de la progresión de la artritis inflamatoria de la misma articulación, con un incremento del riesgo 10 veces mayor si se detectaba cualquier señal de Doppler de potencia. La inflamación identificada en la RM de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articulaciones metacarpofalángicas (MCF), de muñeca y metatarsofalángicas (MTF) era frecuente en 149 pacientes con artralgia clínicamente sospechosa e indicativa de una artritis inflamatoria futura, que apareció en el 20% de los individuos en el transcurso de 18 meses[23]. Es importante destacar que la capacidad predictiva era independiente de otros factores de riesgo clínicos (como edad, afectación articular, CRP y positividad de ACPA) y de una magnitud similar a la de la positividad de ACPA (cociente de riesgo [HR] 5,07 para la inflamación en la RM y de 6,43 para la positividad de ACPA)[23]. Se sabe mucho menos acerca de la transición a la AR clínica en los pacientes seronegativos, en parte por las definiciones típicas para la AR preclínica, que especifican la positividad de los autoanticuerpos, si bien existen diferencias en la duración de los síntomas, la localización de las artralgias y el tiempo hasta la AR aparente entre individuos seronegativos y seropositivos. Los individuos seronegativos tienen menos afectación de la extremidad inferior, un lapso más breve desde el inicio de los síntomas hasta la presentación con artralgias, más articulaciones sensibles y un tiempo más prolongado hasta el desarrollo de artritis que los individuos seropositivos[24].

Presentaciones clínicas de la artritis reumatoide temprana

La presentación inicial de la AR incluye síntomas y signos sistémicos y articulares leves. Las manifestaciones extraarticulares se observan con mayor frecuencia en la enfermedad avanzada, aunque ocasionalmente pueden preceder a las manifestaciones articulares. Entre los hallazgos sistémicos se encuentran la fatiga y con menos frecuencia la pérdida de peso o la febrícula. Los síntomas articulares suelen comenzar con rigidez, dolor e hinchazón, que afectan a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies con una distribución simétrica, incluidas las articulaciones MCF, interfalángicas proximales (IFP) y MTF. La sinovitis relacionada con la AR puede afectar a casi cualquier articulación sinovial del cuerpo, pero la enfermedad no afecta de forma característica a las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (<10% de los casos)[25] ni tampoco a la columna dorsal y a la lumbosacra. La actividad articular en la AR raras veces remite completamente en una articulación afectada mientras se desarrolla en otra. Esta cualidad de la artritis distingue la AR de cuadros como la fiebre reumática, la enfermedad del suero o el reumatismo palindrómico, que pueden caracterizarse por un verdadero patrón de artritis migratoria. Gracias a los crecientes esfuerzos por diagnosticar y tratar antes la AR, las consultas de reumatología por artritis inflamatorias están realizándose en estadios más tempranos de la enfermedad, a menudo antes de cumplir los criterios de la enfermedad clásica. Entre los pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada temprana, el 30-40% presentarán una remisión espontánea, mientras que se desarrollará finalmente una AR diagnosticable en aproximadamente uno de cada cuatro. Además de la positividad de los ACPA, otras características predictivas de una clasificación más tardía como AR en pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada temprana son poliartritis, afectación articular simétrica y presencia de erosiones en las radiografías[26].

Patrones de inicio

El inicio de la AR normalmente sigue uno de los diversos patrones temporales, que abarcan desde la aparición de una enfermedad poliarticular aguda o «explosiva» hasta una artritis inflamatoria mucho más gradual, que puede ser oligoarticular y aditiva durante el curso inicial.

Inicio gradual

La presentación gradual de la enfermedad, que se estima que ocurre en un 55-65% de los pacientes[27], constituye la forma de presentación de la AR temprana más frecuente. Están afectadas con mayor frecuencia las pequeñas articulaciones de las manos, las muñecas y los pies[28]. El patrón articular resulta a menudo simétrico y está acompañado de rigidez matutina, un signo cardinal de artritis inflamatoria que puede durar varias horas. Con menor frecuencia el inicio se caracteriza por una presentación monoarticular u oligoarticular de evolución lenta, con predilección por articulaciones mayores, como codos, rodillas o caderas. Esta presentación parece una espondiloartritis seronegativa, pero con el transcurso del tiempo la mayoría de los pacientes presentan síntomas en otras áreas articulares, como la articulación contralateral, o en otras articulaciones pequeñas, lo que da lugar a un patrón de afectación más común de AR. En pacientes ancianos (>65 años) un inicio gradual puede estar dominado por rasgos sistémicos, como fiebre, pérdida de peso, fatiga, reactantes de fase aguda acusados y afectación ocasional de la cintura proximal, que en conjunto discurren en paralelo a los signos y síntomas de la polimialgia reumática (PMR) o la sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fóvea (RS3PE). Este tipo de presentación también debe apuntar hacia la consideración de una neoplasia maligna oculta[29].

Aparición aguda o intermedia

La AR se manifiesta con menor frecuencia como una artritis poliarticular explosiva en el 8-15% de todos los casos, que puede ser intensamente inflamatoria y afectar a pequeñas y grandes articulaciones cuando se evalúa al paciente por primera vez. Con el inicio agudo el dolor puede ser tan limitante que la evaluación inicial se produce en un entorno ambulatorio urgente. Esta aparición drástica pero poco frecuente de la enfermedad parece más frecuente en los ancianos y se ha descrito como una de las presentaciones características de la AR «de inicio en el anciano» o «de inicio tardío». Se trata de un inicio de enfermedad intermedio en el que los síntomas se desarrollan durante días o semanas y afecta aproximadamente a uno de cada cinco casos.

Inicio atípico

En una minoría de pacientes con AR la presentación inicial implica una simple bursitis o tendinitis, que puede evolucionar a tenosinovitis. Estos pacientes también pueden acudir por síndrome del túnel carpiano temprano por afectación de la muñeca y la compresión posterior del nervio mediano. Al igual que ocurre con las presentaciones graduales, la enfermedad en individuos con una presentación atípica a menudo evoluciona a lo largo del tiempo hasta hallazgos simétricos en articulaciones más pequeñas típicas de la AR.

Otros patrones de inicio

Reumatismo palindrómico. Es una forma poco frecuente de inicio de la enfermedad caracterizada por episodios relativamente breves pero intensos de inflamación articular. Cuando un paciente es visto por un reumatólogo, a menudo puede estar asintomático por la naturaleza autolimitada de los brotes palindrómicos, que pueden durar de unas pocas horas a varios días[30]. La afectación articular en el inicio palindrómico resulta a menudo monoarticular, con un brote máximo de inflamación que se alcanza en unas horas. Este inicio afecta a casi cualquier articulación, pero con mayor frecuencia a rodillas, dedos u hombros. Debido a la presentación muy inflamatoria y a menudo monoarticular, la AR palindrómica puede parecerse mucho a la artropatía por cristales o a la artritis séptica. Los análisis serológicos, como FR y/o ACPA, son a menudo útiles para diferenciar el reumatismo palindrómico de otras artritis inflamatorias[31]. Si se siguen a lo largo del tiempo, entre un tercio y la mitad de los pacientes con reumatismo palindrómico inicial evolucionan hasta el desarrollo de un patrón diario de afectación articular más típico de la AR[30]. Esta evolución de la enfermedad parece más frecuente entre quienes sufren afectación de la mano y presentan positividad de ACPA[31]. La enfermedad en el resto de los pacientes tiende a seguir siendo palindrómica o a evolucionar hacia una artropatía por cristales definida (lo que sugiere lo habituales que son los errores de clasificación iniciales).

Artritis robusta. Como la palindrómica, es un subtipo relativamente poco frecuente de AR que fue descrito por primera vez

en 1973[32]. El perfil típico del paciente es un hombre de edad avanzada con antecedentes ocupacionales marcados de trabajo manual. Los pacientes que sufren artritis robusta suelen presentar una artritis muy inflamatoria que suele afectar a las manos y los pies. Sin embargo, los pacientes afectados suelen tener síntomas escasos o nulos, por lo que en algunos casos da la impresión de que el paciente vive «felizmente ignorante» de su enfermedad[33]. El reto en la atención a estos pacientes es que a menudo no comunican síntomas, lo que condiciona que la exploración física y las evaluaciones analíticas sean los componentes clave en las decisiones del tratamiento médico[33].

Enfermedad extraarticular como presentación inicial. Varios informes han demostrado que las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad pocas veces constituyen la manifestación inicial de la enfermedad en la AR. Este fenómeno relativamente poco frecuente se ha observado quizá más ampliamente con la aparición de nódulos reumatoides que preceden a la sinovitis demostrable[34]. La «nodulosis reumatoide» se ha descrito clásicamente como la combinación de nódulos reumatoides subcutáneos, quistes óseos subcondrales y síntomas articulares recidivantes, entidad con un pronóstico favorable observada sobre todo en el contexto de seropositividad del FR[35]. También se han apreciado otras formas de enfermedad extraarticular que preceden al desarrollo de la sinovitis en pacientes con AR, sobre todo la enfermedad pulmonar. Estudios retrospectivos de cohortes de enfermedad pulmonar intersticial asociada a AR (EPI-AR) han evaluado el inicio de las manifestaciones articulares frente a las pulmonares y confirman que la enfermedad pulmonar antecede a la enfermedad articular en el 10-20% de los pacientes con EPI-AR[36,37]. Un estudio examinó a 74 pacientes que fueron explorados por síntomas respiratorios (la radiografía demostraba afectación de las vías respiratorias y/o intersticial) y ACPA positivos pero sin pruebas de AR o de una conjuntivopatía alternativa[38]. A pesar de que la media de seguimiento fue solamente de 1,2 años, tres de los 33 pacientes con títulos altos de ACPA desarrollaron manifestaciones articulares de AR.

Diagnóstico

El paciente habitual con AR suele presentar dolor e hinchazón de las pequeñas articulaciones de las manos, las muñecas y los pies, con rigidez matutina prolongada que suele persistir más de 1 h. Esta presentación articular típica, la presencia de manifestaciones extraarticulares y los estudios analíticos y radiográficos son cruciales para diferenciar la AR de otras enfermedades inducidas por inflamación. Esto puede compararse con la artrosis, que es una enfermedad articular inflamatoria de «bajo grado» mucho más frecuente (tabla 76.1). Al principio de la evolución natural, los pacientes con AR pueden presentar dificultades para utilizar las manos con la actividad rutinaria y dolor en los pies al cargar peso o al caminar. Los pacientes suelen mencionar un fenómeno de «gelificación» después de periodos de descanso que mejora con la actividad. También pueden presentar síntomas sistémicos, como fatiga y febrícula, pero la poliartritis acompañada de fiebre alta (es decir, >38,5 °C) sugiere con fuerza una etiología alternativa. La exploración articular a menudo revela hinchazón (o sinovitis), hipersensibilidad, hipertermia y limitación de la amplitud del movimiento. Entre otros hallazgos pueden encontrarse eritema palmar y nódulos subcutáneos sobre las superficies extensoras.

Además de la complejidad del diagnóstico precoz, otras enfermedades reumáticas incluidas en el diagnóstico diferencial de la AR pueden compartir muchos de estos hallazgos. Hay enfermedades que pueden caracterizarse por estos hallazgos articulares típicos y que también pueden tener FR positivo, entre las que destacan el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y enfermedades víricas como las hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana (tabla 76.2). La detección de ACPA, gracias a su mayor especificidad, puede ayudar a confirmar la AR en estos contextos. Otras enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial son la gota, particularmente con tofos parecidos a los nódulos subcutáneos de la AR; la artropatía por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD), que se presenta como pseudo-AR, y la artritis psoriásica, con un patrón poliarticular previo al desarrollo de la psoriasis. En los pacientes ancianos hay que considerar la PMR y la RS3PE, mientras que en los más jóvenes los signos y síntomas de la infección por parvovirus B19 o de una artritis reactiva postinfecciosa pueden ser muy similares a los de la AR. Las enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial de la AR y las características distintivas se resumen en la tabla 76.2. El diagnóstico diferencial dicta las evaluaciones posteriores de los análisis, la serología y la radiología. En la AR los análisis iniciales a menudo muestran los siguientes resultados:

- Recuento normal de leucocitos y de la fórmula leucocitaria.
- Trombocitosis, que refleja el aumento de inflamación sistémica.
- Ligera anemia normocítica (anemia de enfermedad crónica); con menor frecuencia, microcítica.
- Análisis de orina normal.
- Analítica de función renal, hepática y otros metabólicos o endocrinos normal.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentada (normalmente <50 mm/h) y elevación de CRP de una magnitud similar. Ambas pueden ser normales hasta en un tercio de los pacientes cuando acuden por primera vez a la consulta médica.
- Seropositividad del FR en aproximadamente el 70% en el momento del diagnóstico; un 15% adicional de los pacientes puede «seroconvertirse» pronto desde un estado FR^- a otro FR^+ a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- Seropositividad de los ACPA, con una frecuencia que se aproxima a la observada con el FR; a diferencia del FR, la positividad de los ACPA es muy específica (>95%) y casi siempre está presente al inicio de los síntomas.
- Anticuerpos antinucleares (ANA) negativos, aunque pueden ser positivos hasta en un 30% de los pacientes, habitualmente con títulos bajos o moderados sin subserología positiva.
- Al principio del proceso de la enfermedad las radiografías a menudo son normales, aparte de la inflamación periarticular de partes blandas y signos de derrame en algunas articulaciones grandes.

La artrocentesis, si se realiza, normalmente muestra inflamación del líquido sinovial con menos de 50.000 leucocitos/mm^3 y una proporción de células polimorfonucleares (PMN) habitualmente menor del 90%. Los recuentos más elevados de leucocitos y PMN en el líquido sinovial son más indicativos de una etiología infecciosa o de cristales. La mayor parte de las veces los valores en el líquido sinovial oscilan entre 5.000 y 25.000 leucocitos/mm^3 en la AR, con un 60-80% de neutrófilos PMN. De forma cualitativa e inespecífica, el análisis de coágulos de mucina en la AR clásicamente muestra que no existe formación de coágulos o un coágulo muy friable causado por una concentración reducida de ácido hialurónico en el líquido sinovial en el contexto inflamatorio. Tanto los cultivos como los análisis de cristales son casi siempre negativos en la AR. A pesar de que carecen de especificidad de la enfermedad, se han descrito ragocitos en el líquido sinovial de la AR (también denominados *células reumatoides* o *células con cuerpos de inclusión*). Los ragocitos son células fagocíticas con gránulos citoplásmicos distintivos que se cree que están compuestos por complejos inmunitarios. Otras pruebas del líquido sinovial, como FR, ACPA, lactato, complemento y glucosa, son de poca utilidad diagnóstica en la AR y por tanto no están indicadas.

Los criterios de clasificación de la AR se han desarrollado para los ensayos clínicos y están basados en componentes de la anamnesis, la exploración física y estudios analíticos y radiológicos. El cumplimiento de los criterios de clasificación de la AR del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 exige la presencia de sinovitis objetiva durante 6 semanas o más para excluir formas de artritis autolimitadas alternativas[39]. Otros componentes de estos criterios se muestran en la tabla 76.3. Debido a que estos criterios incluyen hallazgos más compatibles con la enfermedad de larga duración, como la presencia de lesión radiográfica y nódulos subcutáneos, los criterios de 1987 carecen de sensibilidad para la detección de una AR temprana. Reco-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 76.1 Factores útiles para la diferenciación temprana entre la artritis reumatoide y la artrosis

	Artritis reumatoide	Artrosis
Edad de aparición	Espectro a lo largo de la edad, con un máximo de incidencia a los 50-60 años	Aumenta con la edad
Factores predisponentes	Epítopos de susceptibilidad (HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04) Polimorfismos PTPN22, PADI4, positividad de FR y ACPA Tabaquismo	Traumatismo, uso excesivo y anomalías congénitas (p. ej., acetábulo poco profundo)
Síntomas iniciales	Rigidez matutina y fenómeno de gelificación; el dolor mejora con la actividad	El dolor aumenta a lo largo del día y con la actividad
Afectación articular	Con mayor frecuencia, articulaciones interfalángicas proximales, articulaciones metacarpofalángicas y muñecas; casi nunca articulaciones interfalángicas distales	Articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden), articulaciones interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard), rodillas y columna lumbar
Exploración física	Hinchazón de tejidos blandos y calor	Osteofitos e hinchazón mínima de tejidos blandos inicialmente
Hallazgos radiológicos	Osteopenia periarticular, erosiones marginales y pinzamiento simétrico del espacio articular en las articulaciones grandes	Esclerosis subcondral, osteofitos y pinzamiento asimétrico del espacio articular en las articulaciones grandes
Hallazgos analíticos	Aumento de la proteína C reactiva, FR positivo, ACPA positivos, anemia y trombocitosis	Normal

ACPA, anticuerpos antiproteína citrulinada; *FR,* factor reumatoide; *HLA,* antígeno leucocítico humano.

nociendo la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoces, se propusieron nuevos criterios de clasificación de la AR como parte de una iniciativa conjunta del ACR y la European League Against Rheumatism (EULAR) en 2010 (tabla 76.4)[40]. Los nuevos criterios hacen hincapié en análisis serológicos adicionales, entre los que se encuentran el FR, así como ACPA, VSG y CRP. La afectación articular se caracteriza por hinchazón y/o dolor a la palpación de las articulaciones. La aplicación de estos criterios proporciona una puntuación de 0 a 10, y una valoración de 6 o más se califica como una AR definitiva. Los criterios de 2010 posibilitan un diagnóstico más temprano, incluso con un número muy bajo (o, en algunos casos, nulo) de articulaciones dolorosas y/o tumefactas, recalcando la importancia de su aplicación en los contextos apropiados (pacientes con ≥1 articulación con sinovitis que no se explica mejor por otra enfermedad). Aunque los criterios de 2010 arrojan una excelente sensibilidad (97%) en la identificación de pacientes con AR, la especificidad es sustancialmente menor que la de los criterios de 1987 (55 frente al 76%, respectivamente)[41]. Por defecto, el cumplimiento de los criterios de 1987 satisface los de 2010, que incluyen disposiciones para el uso de otras modalidades de imagen (p. ej., ecografía o RM) para documentar la presencia de sinovitis. Aunque son útiles para la enseñanza y en la práctica clínica, resulta importante reconocer que tanto los criterios de 1987 como los de 2010 se desarrollaron principalmente con el objetivo de identificar a poblaciones de estudio homogéneas para ensayos clínicos de AR y no para el diagnóstico de pacientes concretos.

Las evaluaciones radiológicas son un elemento importante en la valoración de la AR y sirven como una medida de la eficacia del tratamiento en los ensayos terapéuticos. Aunque las evaluaciones radiológicas utilizadas en los ensayos clínicos se centran en medidas cuantitativas de daño articular, como erosiones óseas y estrechamiento del espacio articular, que están limitadas a manos, muñecas y pies, es bien conocido que la AR afecta a otras articulaciones, con hallazgos que pueden ser muy característicos y marcadamente destructivos. Las erosiones óseas de la AR, a menudo acompañadas de osteopenia periarticular, son características en su ubicación, que afecta a la llamada *zona desnuda,* donde la membrana sinovial se envuelve sobre sí misma y yace directamente sobre el hueso. Esta área desnuda se localiza en la zona periarticular de las regiones metafisarias proximal y distal (fig. 76.2). La progresión radiográfica sigue el rastro de los parámetros clínicos de la actividad de la enfermedad, con pocos pacientes progresando una vez que se consigue una remisión mantenida, si bien existe un periodo de latencia (niveles previos de actividad de la enfermedad, duración de la remisión)[42]. Tanto la ecografía como la RM parecen tener una sensibilidad superior a la de la radiografía convencional para la detección de erosiones óseas en la AR y para la identificación de la sinovitis cuando los resultados de la exploración física son contradictorios. Las anquilosis óseas, confirmadas radiológicamente, son infrecuentes en la AR, se asocian a mayor duración y gravedad de la enfermedad y se encuentran en las articulaciones que han sido inmovilizadas por dolor, inflamación, tratamiento o una combinación de estos factores. Como la AR, se caracteriza exclusivamente por pérdida ósea, la presencia de una formación ósea periarticular nueva en las modalidades de imagen sugiere una etiología alternativa, como artrosis, artritis psoriásica, otras espondiloartropatías o una enfermedad cristalina.

Evolución y complicaciones de la artritis reumatoide establecida

Manifestaciones articulares

Dado que la manifestación principal afecta a los tejidos sinoviales, los signos y síntomas de la AR se deben principalmente a la sinovitis activa, que da lugar a tumefacción articular, rigidez, calor a la palpación y dolor. La distribución clásica de las articulaciones en la enfermedad temprana incluye las pequeñas articulaciones de las manos y los pies (MCF, IFP y MTF) (fig. 76.3A). Con el transcurso del tiempo pueden afectarse articulaciones intermedias (muñecas, codos y tobillos) y grandes (caderas, hombros y columna cervical). En la enfermedad más avanzada y de mayor duración la AR también puede afectar a articulaciones atípicas, como las articulaciones temporomandibular (ATM), cricoaritenoidea y esternoclavicular. A diferencia de la artrosis, la AR rara vez afecta a las articulaciones IFD o a la columna dorsal o lumbosacra.

TABLA 76.2 Diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide y características distintivas de la enfermedad

Enfermedad	Características distintivas
Otras conectivopatías/formas de artritis idiopáticas	
Enfermedad de Still de inicio en el adulto[a]	Temperatura >39 °C durante más de 1 semana, leucocitosis >10.000/mm^3 con >80% de PMN, erupción evanescente, artralgias, dolor de garganta, linfoadenopatía, esplenomegalia, disfunción hepática y elevaciones marcadas de la ferritina sérica
Lupus eritematoso sistémico	Artritis no erosiva con distribución articular similar y deformidades reducibles (artropatía de Jaccoud), ANA$^+$ con anti-ADNbc y otras serologías positivas, ACPA$^-$ y afectación asociada de órganos internos, especialmente renal
Espondiloartritis	Predominio masculino, a menudo oligoarticular, con distribución predominantemente en articulaciones grandes y de las extremidades inferiores, afectación de la porción inferior de la espalda, HLA-B27$^+$, FR/ACPA$^-$, uveítis y otras asociaciones, como psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal
Vasculitis	Poliartritis seronegativa en un paciente con síntomas sistémicos, como fiebre, y evidencia de afectación de órganos terminales; elevaciones marcadas de la VSG o de la CRP; presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
Sinovitis simétrica seronegativa recidivante con edema que deja fóvea (RS3PE)	Caracterizada por engrosamiento sinovial e hipersensibilidad articular con edema que deja fóvea asociado de las manos; ocurre en hombres ancianos, muy sensible a glucocorticoides y asociación con tumores; FR/ACPA$^-$
Polimialgia reumática	Afectación del brazo y de la cintura de la cadera; elevaciones marcadas de VSG/CRP; FR/ACPA$^-$; asociación con arteritis de células gigantes
Sarcoidosis	Forma aguda asociada con eritema nudoso y adenopatía hiliar (síndrome de Löfgren), afectación de grandes articulaciones con preferencia en el tobillo, a menudo FR$^+$ y ACPA$^-$, no erosiva, y muestra granulomas no caseosos
Síndrome de Sjögren	Queratoconjuntivitis seca (ojos secos) o xerostomía (boca seca); agrandamiento de las glándulas salivales; ANA (SS-A/SS-B)$^+$ y a menudo FR$^+$ y ACPA$^-$
Fibromialgia	Mialgia sin artritis inflamatoria, FR y ACPA$^-$ y VSG y CRP normales
Relacionadas con infecciones	
Endocarditis bacteriana	Fiebre alta, predominantemente articulaciones grandes, soplo audible, hemocultivos positivos y evidencia de embolia periférica; puede ser FR$^+$ y ACPA$^-$
VIH	Breve dolor articular agudo asociado con viremia inicial seguido por un proceso oligoarticular y fiebre
VHB y VHC	Artritis no erosiva similar a la AR, FR$^+$, ACPA$^-$, hipocomplementemia, serologías positivas para VHB/VHC y crioglobulinas
Parvovirus B19	Artritis no erosiva habitualmente seronegativa, proceso autolimitado, parvovirus IgM$^+$ y presentación vírica
Chikungunya	Virus transmitidos por insectos y enfermedad febril aguda con erupción seguida por poliartritis
Infección postestreptocócica	Artritis no erosiva en un paciente con antecedentes de infección de orofaringe o piel por estreptococos del grupo A y antiestreptolisina O$^+$
Fiebre reumática	Poliartritis que a menudo es aditiva, simétrica y con afectación de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores; nódulos subcutáneos, carditis, corea y erupción cutánea
Enfermedad de Lyme	Puede tener una artritis erosiva o no erosiva, FR y ACPA$^-$, antecedentes de picadura de garrapata y/o erupción cutánea habitual mientras se encuentra en una región endémica
Artropatía por cristales	
Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado	A menudo en mujeres ancianas, incidencia del 5% de presentación como pseudo-AR, las radiografías pueden mostrar condrocalcinosis; asociaciones con hemocromatosis, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo e hipomagnesemia
Gota poliarticular	A menudo afecta a las articulaciones distales, como la primera MTF, y puede afectar a las articulaciones IFD de las manos, nódulos tofáceos asociados, FR/ACPA$^-$ y erosiones con «borde saliente»; hiperuricemia
Manifestaciones sistémicas de otras afecciones médicas	
Enfermedad tiroidea	Poliartralgias y mialgias con otras manifestaciones de enfermedad tiroidea; pueden estar presentes síntomas del túnel carpiano
Tumores malignos	A menudo representa un síndrome paraneoplásico y puede parecer AR; los linfomas pueden presentarse como la AR; puede ser FR$^+$ pero habitualmente es ACPA$^-$
Osteoartropatía hipertrófica	Afectación predominante de rodillas, tobillos y muñecas; asociaciones con enfermedad pulmonar crónica (p. ej., fibrosis quística) y tumores malignos; dolor óseo y periostitis

[a]Véanse los criterios de Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease, *J Rheumatol.* 19:424-430, 1992.

ACPA, anticuerpos antiproteína citrulinada; *ADNbc,* ADN bicatenario; *ANA,* anticuerpos antinucleares; *AR,* artritis reumatoide; *CRP,* proteína C reactiva; *FR,* factor reumatoide; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *IFD,* interfalángica distal; *Ig,* inmunoglobulina; *MTF,* metatarsofalángica; *PMN,* polimorfonucleares; *VHB,* virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 76.3 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de 1987 del American College of Rheumatology (anteriormente American Rheumatism Association)[a]

Criterio	Definición
Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones que dura al menos 1 h antes de la mejoría máxima
Artritis en ≥3 áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares simultáneas con edema o líquido de tejidos blandos (no solamente sobrecrecimiento óseo) observadas por un médico (las 14 posibles áreas articulares son [derechas o izquierdas] las articulaciones IFP, MCF, de las muñecas, de los codos, de las rodillas, de los tobillos y MTF)
Artritis de articulaciones de la mano	Al menos un área articular edematosa, como se describió anteriormente, en articulaciones de la muñeca, MCF o IFP
Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares (como en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo (la afectación bilateral de las articulaciones IFP, MCF o MTF es aceptable sin una simetría absoluta)
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies de extensión o en regiones yuxtaarticulares observados por un facultativo
Factor reumatoide sérico	Demostración de cantidades anómalas de factor reumatoide sérico por cualquier método que haya resultado positivo
Cambios radiográficos	Cambios típicos de AR en las radiografías posteroanteriores de manos y muñecas, entre los que deben encontrarse erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizadas en o adyacentes a las articulaciones afectadas (los cambios de artrosis por sí solos no permiten la calificación)

[a]Para el propósito de la calificación, se dice que un paciente sufre AR con la presencia de cuatro de los siete criterios: los criterios 1 al 4 deben estar presentes durante ≥6 semanas.

AR, artritis reumatoide; *IFP,* interfalángica proximal; *MCF,* metacarpofalángica; *MTF,* metatarsofalángica.

TABLA 76.4 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de 2010 de American College of Rheumatology/European League against Rheumatism[a]

Afectación articular[a]	**(0-5)**
1 articulación mediana o grande[b]	0
2-10 articulaciones medianas o grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas[c] (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones[d] (al menos 1 articulación pequeña)	5
Serología[e,f]	**(0-3)**
FR negativo Y de ACPA negativos	0
FR positivo-bajo O de ACPA positivos-bajos	2
FR positivo-alto O de ACPA positivos-altos	3
Reactantes de fase aguda[e,g]	**(0-1)**
CRP normal Y VSG normal	0
CRP anómala O VSG anómala	1
Duración de los síntomas[h]	**(0-1)**
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

La suma de las puntuaciones debe ser >X para clasificarse como AR

[a]La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o dolorosa a la exploración o signos de sinovitis en RM o ecografía. Se excluyen de la valoración las articulaciones interfalángicas distales, la primera articulación carpometacarpiana y la primera articulación metatarsofalángica. Las categorías de distribución articular se clasifican de acuerdo con la localización y el número de articulaciones afectadas y se asignan a la categoría más elevada posible en función del patrón de afectación articular.

[b]Articulaciones medianas o grandes se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

[c]Articulaciones pequeñas se refiere a las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas de 2 a 5, interfalángicas del pulgar y muñecas.

[d]En esta categoría al menos una de las articulaciones afectadas debe ser una articulación pequeña; las otras pueden incluir cualquier combinación de articulaciones grandes y pequeñas adicionales, así como otras articulaciones no específicamente enumeradas en otra parte (p. ej., temporomandibular, acromioclavicular y esternoclavicular).

[e]Los individuos deben puntuarse de acuerdo con estos criterios solamente si se dispone de al menos un resultado de una prueba serológica y al menos un resultado de una prueba de reactantes de fase aguda. Si no se dispone de un valor de una prueba serológica o de reactante de fase aguda, dicha prueba ha de considerarse negativa/normal.

[f]Negativo se refiere a valores expresados en UI menores o iguales al LSN establecidos por el laboratorio y la prueba de referencia; positivo-bajo se refiere a los valores en UI que superan el LSN pero son menores o iguales a 3 × LSN establecido por el laboratorio y la prueba de referencia; positivo-alto se refiere a valores expresados en UI mayores de 3 × LSN establecido por el laboratorio y la prueba de referencia. Cuando el resultado del FR solamente está disponible como positivo o negativo, un resultado positivo debe calificarse como positivo-bajo.

[g]Un resultado normal/anormal se determina de acuerdo con los estándares del laboratorio local.

[h]La duración de los síntomas hace referencia a lo que el paciente refiere como duración de los síntomas o signos de sinovitis (p. ej., dolor, inflamación e hipersensibilidad) en las articulaciones clínicamente afectadas en el momento de la valoración.

ACPA, anticuerpos antiproteína citrulinada; *AR,* artritis reumatoide; *CRP,* proteína C reactiva; *FR,* factor reumatoide; *LSN,* límite superior de la normalidad; *RM,* resonancia magnética; *UI,* unidades internacionales; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Modificado con autorización de Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 69:1580-1588, 2010.

Manos y muñecas

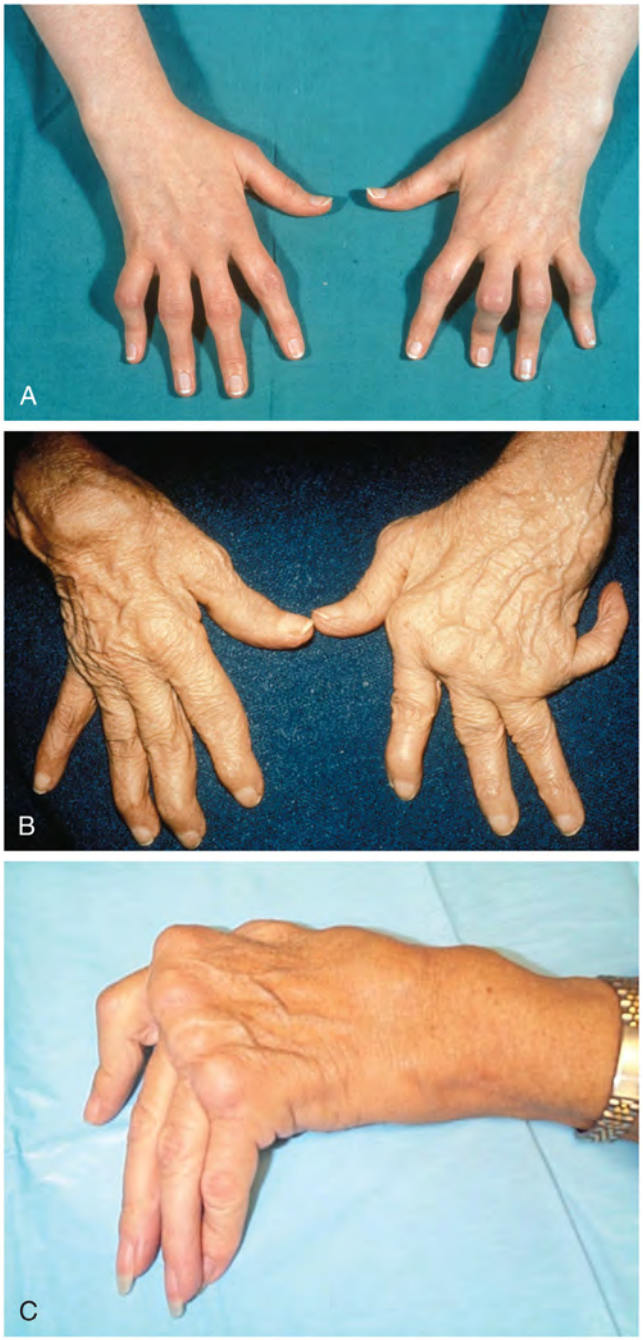
A menudo se estudian juntas, ya que forman una sola unidad funcional. Por ejemplo, la afectación de la muñeca está muy relacionada con la presencia de desviación cubital de las articulaciones MCF[43]. Esto puede ocurrir por debilitamiento del músculo o del tendón del extensor cubital del carpo como resultado directo o indirecto de la inflamación, lo que conduce a desviación radial de la muñeca al rotar los huesos del carpo (la fila proximal en dirección cubital y la fila distal en dirección radial). Posteriormente la desviación cubital de las articulaciones MCF y la subluxación palmar asociada pueden servir como mecanismos compensadores para mantener los tendones digitales alineados normalmente con el radio. Juntos, los cambios de la muñeca y de las articulaciones MCF dan lugar a una deformidad muy característica «en zigzag» (fig. 76.3B y C). Aunque clásicamente se describe como irreversible, la desviación cubital reducible de las articulaciones MCF puede deberse a sinovitis voluminosa, laxitud del tendón después de la reducción de la sinovitis, rotura del tendón o debilidad muscular de las manos. No obstante, la desviación reversible de las articulaciones

● **Fig. 76.2** Erosión habitual en la artritis reumatoide *(flecha)* junto a la zona periarticular donde la membrana sinovial se envuelve sobre sí misma, la llamada *zona desnuda*. (Por cortesía del Dr. Gerald Moore.)

MCF es más típica de procesos no erosivos, como LES o afecciones neurológicas no inflamatorias, como la enfermedad de Parkinson.

La membrana sinovial proliferativa contiene la maquinaria inflamatoria y enzimática suficiente para destruir los ligamentos, los tendones y las regiones articulares distales a la cabeza del cúbito, lo que da como resultado subluxación articular, luxación y erosiones óseas. Esta membrana sinovial inflamatoria también puede invadir y afectar a los espacios tisulares normales y causar síndromes de atrapamientos nerviosos, como el síndrome del túnel carpiano (nervio mediano). La degradación tisular inflamatoria y enzimática, unida a las fuerzas naturales, actúa conjuntamente para perjudicar la integridad de las articulaciones radiocarpiana, radiocubital y mediocarpiana. El ligamento colateral cubital puede ser estirado o incluso destruido por la sinovitis de la articulación radiocubital. Como resultado, la cabeza cubital puede «alzarse» hacia la prominencia dorsal, donde «flota», y se puede presionar fácilmente (la llamada *apófisis estiloides «en tecla de piano»*) (fig. 76.4). La progresión grave de la enfermedad en la muñeca puede conducir a pérdida acentuada del espacio común, erosiones óseas y anquilosis; esta última es más frecuente con la inmovilización de la muñeca por una enfermedad que no remite.

Las deformidades articulares de la AR más conocidas son los dedos en «cuello de cisne» y los dedos en «ojal» (fig. 76.5A y B). La deformidad en «cuello de cisne» supone la flexión de la IFD con hiperextensión simultánea de la IFP. Se piensa que esta afección es el resultado de la participación directa de las articulaciones IFP y/o MCF. En la deformidad de dedos en «ojal» la flexión de la IFP y la hiperextensión de la IFD están relacionadas con la relajación central del ligamento, con desplazamiento de la articulación IFP a través del ojal entre sus bandas laterales. La participación del pulgar en la AR también tiene características únicas. Se han descrito varias deformidades correspondientes provocadas por la participación de las primeras articulaciones MCF, interfalángicas o carpometacarpianas, solas o en combinación. Las deformidades predominantes del pulgar consisten en una deformidad parecida al dedo en «ojal» que comienza con sinovitis de la primera articulación MCF, debilita la cápsula articular y de los tejidos conjuntivos circundantes y culmina con la subluxación del tendón del extensor largo del pulgar en dirección palmar y cubital. Como resultado, la articulación MCF está flexionada de forma anómala y la articulación interfalángica se hiperextiende de forma secundaria, formando una característica «deformidad en Z» (fig. 76.5C). La articulación MCF puede ser parcialmente reducible o estar fija. Con menor frecuencia, los pacientes con AR desarrollan una deformidad del pulgar similar al «cuello de cisne» debida a sinovitis de la articulación carpometacarpiana y a la subluxación articular de la base del pulgar. Esto conduce finalmente a la aducción exagerada del extremo distal de la articulación MCF, que estrecha notablemente el primer espacio interdigital y reduce el tamaño del objeto que un paciente puede coger. En un estudio de cohortes prospectivo de 183 pacientes con AR temprana reclutados de 1985 a



● **Fig. 76.3** (A) Artritis poliarticular con hinchazón fusiforme de las articulaciones interfalángicas proximales junto con deformidad de la muñeca. (B) Subluxación completa con desviación cubital en las articulaciones metacarpofalángicas de un paciente con enfermedad avanzada. (C) Deformidad de la mano en «zigzag». Afectación de la mano y la muñeca en un paciente con artritis reumatoide y enfermedad de larga duración que provoca la desviación radial de la muñeca y la desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas. (A y B, por cortesía del Dr. Iain McInnes; C, por cortesía del Dr. Gerald Moore.)

1989 el 59% desarrollaron una deformidad de la mano a lo largo de los 10 años de seguimiento, y la mayoría de las deformidades ocurrían en los 2 primeros años (56%)[44]. Un valor más alto de los marcadores inflamatorios y un nivel funcional más bajo (marcadores de gravedad de la AR), así como la positividad del FR, se asociaban al desarrollo de deformidades de la mano. Las deformidades de la mano observadas con más frecuencia eran la desviación cubital de las MCF (74%),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

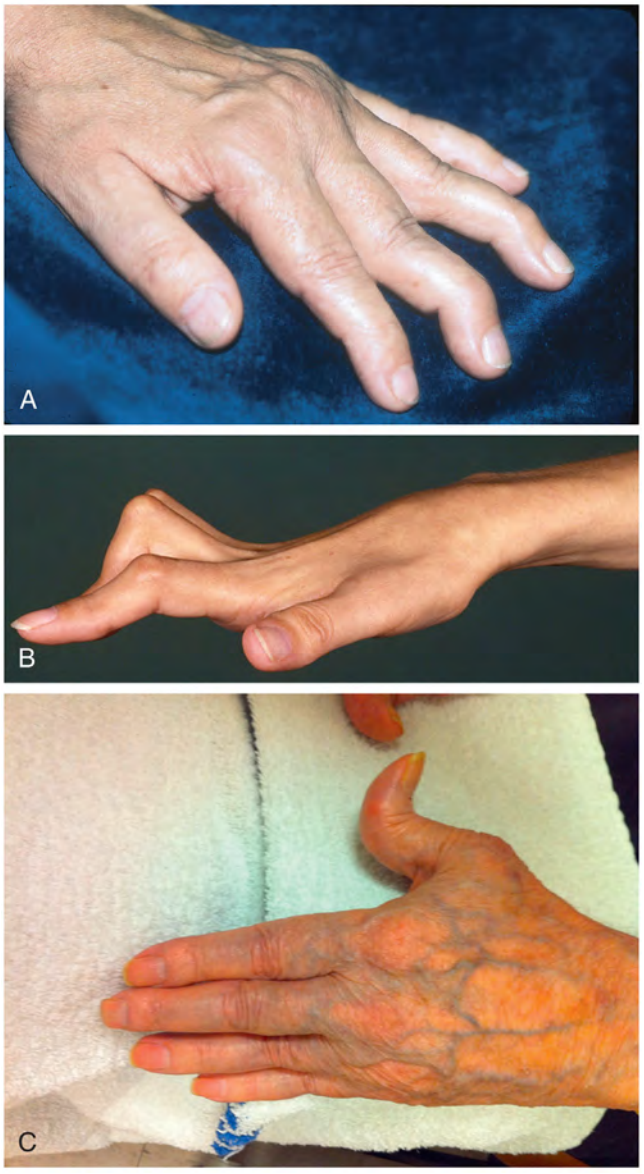
● **Fig. 76.4** Apófisis estiloides en «tecla de piano». Afección de la muñeca en la artritis reumatoide que conduce a la lesión del ligamento colateral cubital con la prominencia o flotación resultante de la cabeza cubital y de la apófisis estiloides. (Por cortesía de la Dra. Amy Cannella.)

deformidad en «ojal» (41%) y deformidad en «cuello de cisne» (40%), y muchos pacientes tenían múltiples deformidades. No se dispone de cálculos sobre deformidades de la mano en pacientes diagnosticados más recientemente durante la era del «tratamiento dirigido».

Una de las manifestaciones más frecuentes de la AR en las manos y una de las causas principales de debilidad de la mano es la tenosinovitis de la vaina de los tendones flexores[45]. Junto con la sinovitis articular de la muñeca, se produce cerca del nervio mediano y puede dar lugar a un síndrome del túnel carpiano por compresión nerviosa. La tenosinovitis puede ocurrir en la mitad de los pacientes con AR y se manifiesta como hinchazón palmar difusa de las falanges o como una crepitación palpable de la vaina de los tendones flexores en la palma. Sin la sinovitis de la AR simultánea y típica, este hallazgo puede constituir un desafío diagnóstico importante. También puede desarrollarse un engrosamiento nodular en las vainas tendinosas o en el sistema de poleas y hacer que el dedo se «quede bloqueado» en flexión de forma fija (conocido como *tenosinovitis estenosante* o *dedo «en gatillo»*), lo que da lugar a un dolor importante. En caso de síntomas crónicos o recidivas frecuentes, la tenosinovitis estenosante puede tratarse con infiltración de la vaina tendinosa o con una intervención quirúrgica.

La AR también constituye la causa más frecuente de roturas tendinosas en la mano. Descrita por Vaughan-Jackson en 1958, la AR puede dar lugar a la rotura por desgaste de los tendones extensores de los dedos, que ocurre en la cabeza cubital en la muñeca[46]. Debido a que la intervención quirúrgica puede evitar la rotura del tendón extensor y la posterior pérdida de función, es fundamental la identificación de los pacientes con mayor riesgo de presentar esta complicación. En la rotura del tendón extensor generalmente se rompe en primer lugar el extensor propio del meñique, defecto que puede pasar desapercibido porque el extensor común de los dedos extiende los cuatro dedos (desde el segundo hasta el quinto) simultáneamente. Por tanto, la prueba de la función del extensor propio del meñique mediante extensión activa independiente del dedo meñique puede ser valiosa para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la reparación preventiva del tendón extensor (fig. 76.6)[47]. Menos frecuentemente la AR puede dar lugar a la rotura del extensor largo del pulgar, además de a roturas por desgaste de los tendones del flexor largo del pulgar y del flexor profundo del dedo índice en el interior del túnel del carpo[48].

Aunque es más típica de la artritis psoriásica grave, la consecuencia más grave de la AR que afecta a la mano puede presentarse como una marcada resorción ósea que comienza en el cartílago articular y se extiende a lo largo de la diáfisis de las falanges involucradas. Como resultado, los dedos se pueden acortar gravemente, exponiendo pliegues



● **Fig. 76.5** (A) Deformidad en «cuello de cisne». Se caracteriza por la hiperextensión de la articulación interfalángica proximal y la flexión de las articulaciones interfalángicas distales. (B) Deformidad en «ojal». Está marcada por la flexión de la articulación interfalángica proximal y la extensión de la articulación interfalángica distal. (C) Deformidad en Z del pulgar. (A y B, por cortesía del Dr. Iain McInnes; C, por cortesía de la Dra. Amy Cannella.)

de la piel sobrante, y las falanges pueden estar retraídas (o telescopadas) entre ellas y sobresalir después en una extensión anómala elongada, a menudo sin provocar dolor. Dado que habitualmente involucra a múltiples dedos, esta artropatía infrecuente se ha denominado *artritis mutilante o mano en «binoculares»*.

Pies y tobillos

Al igual que la mano y la muñeca, también pueden considerarse una unidad funcional. Por ejemplo, las anomalías del retropié que afectan al tobillo y/o a la articulación subastragalina influyen directamente sobre las presiones del antepié con la carga y al soportar peso. Así pues, la corrección óptima de una deformidad existente en el antepié depende de la corrección simultánea de cualquier defecto residual en el retropié. La afectación de tobillo y pie es frecuente en la AR, con afectación del antepié (principalmente en la sinovitis MTF) observada hasta en un 90% de los pacientes en algún momento del proceso de la enfermedad

● **Fig. 76.6** Rotura de los tendones extensores de los dedos cuarto y quinto de la mano. Obsérvense la importante hinchazón de la muñeca y la prominencia de la región de la apófisis estiloides cubital. Esta afección necesita una valoración traumatológica inmediata.

y como manifestación inicial de la enfermedad en aproximadamente el 15% de los pacientes.

Como resultado de la afectación del antepié/MTF, el dolor experimentado durante el impulso al andar provoca una alteración de la mecánica de la marcha. La subluxación plantar de las cabezas metatarsianas ocurre poco después de que se vean afectadas las articulaciones MTF, lo que produce deformidades de las articulaciones IFP como dedos en «garra» o «levantados». A menudo se desarrollan colecciones quísticas, que son evaginaciones de las vainas de los tendones flexores por debajo de las articulaciones MTF[49]. En los pacientes con subluxación de las cabezas metatarsianas puede desarrollarse necrosis por presión y formarse callosidades en las superficies plantares, y las deformidades en «garra» pueden provocar úlceras por presión en la superficie dorsal de las articulaciones IFP (fig. 76.7). La subluxación del metatarso conduce a mayor presión sobre las articulaciones MTF, con una sensación de «caminar sobre bolas» descrita por muchos pacientes. Al mismo tiempo, el *hallux valgus* provoca la superposición progresiva de los dedos segundo y tercero sobre la parte superior del dedo gordo. Con el desarrollo de deformidades fijas, que incluyen un ensanchamiento del antepié, el *hallux valgus* y los dedos en «garra», a menudo persisten síntomas mecánicos del pie en los pacientes, incluso en ausencia de inflamación activa.

La participación del mediopié y del retropié y de las articulaciones adyacentes también resulta frecuente en la AR. Puede ocurrir una deformidad en valgo del retropié, probablemente relacionada con las fuerzas de pronación aplicadas a las articulaciones talonavicular y subastragalina debilitadas e inflamadas (fig. 76.8). De manera similar, la inestabilidad del tobillo puede deberse al estiramiento e incluso a la erosión de los tejidos de soporte ligamentosos. Con la afectación de la articulación subastragalina, que proporciona el eje principal para la inversión y eversión del pie, los pacientes pueden presentar dificultad para la marcha sobre un terreno irregular. Con la afectación del mediopié, la inflamación de las articulaciones talonavicular y cuneonavicular puede dar lugar a la deformidad de pie plano *(pes planus).* Este se puede exacerbar aún más por la insuficiencia del tendón del tibial posterior y del ligamento calcaneonavicular plantar y dar lugar al colapso del arco longitudinal. La inflamación y la subluxación de las articulaciones tarsometatarsianas pueden provocar la deformidad de los pies «en mecedora», similar a la observada en la artropatía de Charcot. En el tendón de Aquiles pueden desarrollarse nódulos reumatoides, y se puede producir una rotura espontánea del tendón en el contexto de la inflamación granulomatosa[50]. De forma similar al síndrome del túnel carpiano en la muñeca, el síndrome del túnel tarsiano puede ocurrir en el tobillo y provocar una neuralgia tibial por compresión.

● **Fig. 76.7** Las úlceras por presión ocurren con mayor probabilidad en áreas de deformidad o en la región plantar de las articulaciones metatarsofalángicas metatarsianas. Este paciente tiene grandes nódulos reumatoides en la planta del pie, lo que crea problemas de calzado y aumento del riesgo de úlceras por presión. (Por cortesía de la Dra. Amy Cannella.)

● **Fig. 76.8** Pie valgo y afectación del retropié con desviación metatarsofalángica y deformidades cruzadas. (Por cortesía de la Dra. Amy Cannella.)

Columna vertebral cervical

Su afectación puede observarse en un 80% de los pacientes con AR, aunque las estimaciones son sumamente variables y parece que la afectación de la columna cervical es la más común en aquellos con enfermedad de larga duración y mal controlada. Revisados por Joaquim y Appenzeller[51], los factores de riesgo de afectación de la columna cervical en la AR incluyen la enfermedad erosiva, el uso de glucocorticoides, el fracaso del tratamiento y la edad temprana al inicio de la enfermedad. Es importante destacar que el desarrollo de la afectación de la columna cervical y sus complicaciones pueden revertirse mediante un tratamiento intensivo. Un estudio demuestra que los pacientes tratados de forma intensiva con terapia combinada de modificadores de la enfermedad tienen menos riesgo de enfermedad de la columna cervical que los tratados con una monoterapia menos agresiva[52].

De los hallazgos de la columna cervical observados en la AR, las presentaciones clínicas más graves se relacionan con subluxación atloidoaxoidea (C1-C2), impactación atloaxoidea y subluxación subaxoidea. De estos, la subluxación atloaxoidea es la anomalía radiológica más observada en la columna cervical[53] y puede incluir:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Desplazamiento del atlas (C1) hacia delante sobre el axis (C2) (prevalencia del 27%).
- Desplazamiento del atlas hacia atrás, lateralmente o en sentido rotatorio sobre el axis (prevalencia del 0,1-0,7%).
- Subluxación del atlas verticalmente en relación con el axis (prevalencia del 11%).

El síntoma más temprano y frecuente de la subluxación atloaxoidea es el dolor que se irradia hacia el occipucio. Otros dos patrones clínicos graves pero menos frecuentes son: 1) cuadriparesia espástica lentamente progresiva con pérdida sensitiva indolora en las manos, y 2) episodios transitorios de disfunción medular espinal asociados a la penetración vertical de la apófisis odontoides y a una probable compresión de la arteria vertebral. En este último caso, las parestesias pueden ocurrir en los hombros o los brazos con el movimiento de la cabeza. En la subluxación vertical C1-C2 los pacientes pueden quejarse de dolor facial con disminución de la sensibilidad en el territorio inervado por las ramas V1 y V2 del V par craneal. En un metaanálisis reciente se sugiere que la incidencia de las subluxaciones atloaxoideas anteriores está disminuyendo con el tiempo, pero las prevalencias de la subluxación vertical, la subluxación subaxial y la mielopatía cervical se mantienen estables[53].

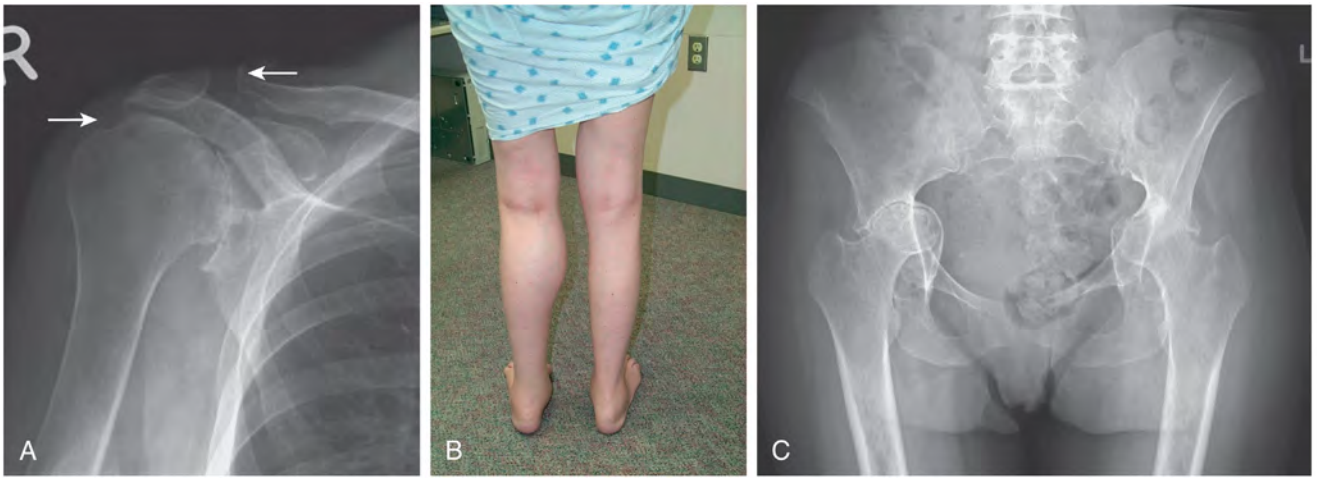
Los síntomas neurológicos provocados por la afectación de la médula espinal a menudo tienen poca relación con el grado de subluxación C1-C2 presente. Los síntomas varían desde simples parestesias hasta alteraciones de la consciencia, pérdida del tono esfinteriano y otros signos bien definidos de compresión medular. Los signos de compresión medular conllevan mal pronóstico y a menudo preceden a una progresión rápida de la mielopatía, con una mortalidad aproximada del 50% en 1 año[54]. Los riesgos aumentan todavía más en el contexto de caídas del paciente, lesión cervical o necesidad de anestesia general con intubación que requiera manipulación cervical. La incidencia de deterioro neurológico sostenido después de la corrección quirúrgica de la enfermedad C1-C2 puede llegar al 6%, lo que sugiere que una estrategia conservadora puede ser óptima para una gran parte de los pacientes asintomáticos.

Al igual que con los síntomas neurológicos, los hallazgos de la exploración física son inespecíficos y poco fiables para la detección de la subluxación C1-C2. Entre los signos físicos pueden encontrarse pérdida de lordosis cervical, resistencia al movimiento pasivo de la columna o protrusión anómala del arco axial con el dedo del examinador en la pared posterior de la faringe. En los pacientes sintomáticos se deben realizar radiografías simples de la columna cervical en flexión solamente después de haber realizado radiografías para descartar una fractura de la apófisis odontoides o la subluxación atloaxoidea de alto grado. Las modalidades de técnicas avanzadas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y principalmente la RM, han demostrado su utilidad, especialmente para definir la patología que afecta a esta región en la AR.

Aunque no están revestidas por membrana sinovial, las articulaciones de la columna cervical pueden estar afectadas, lo que conduce a destrucción del tejido osteocondral y a estrechamiento del espacio discal, que es visible en las radiografías laterales. Los pacientes con afectación de la columna cervical pueden presentar dolor intenso en el cuello, aunque el rango de movimiento pasivo puede estar preservado en ausencia de un espasmo muscular importante. Se han propuesto al menos dos posibles mecanismos para explicar la afectación de la columna cervical característica de la AR: 1) extensión al área discovertebral de la inflamación en las articulaciones neurocentrales adyacentes con revestimiento sinovial (articulaciones de Luschka), y 2) inestabilidad cervical crónica iniciada por la destrucción de las articulaciones apofisarias, que conduce a desalineación vertebral o subluxación franca.

Articulaciones periféricas intermedias y grandes

Su afectación orienta más el diagnóstico hacia una enfermedad de larga duración y a menudo mal controlada. La afectación del codo se describe en aproximadamente un tercio hasta la mitad de los pacientes. La manifestación clínica más temprana es la pérdida de extensión, hallazgo que a menudo pasa desapercibido por el paciente. Puede observarse hinchazón bilateral de la bolsa del olécranon en la AR e identificarse también en la gota o pseudogota, aunque típicamente de forma unilateral. La afectación del hombro afecta no solo a la articulación glenohumeral, sino también a la bolsa subacromial (subdeltoidea), el tercio distal de la clavícula (relacionado con la bursitis inflamatoria adyacente) y los tendones del manguito de los rotadores (fig. 76.9A). A diferencia de otras articulaciones, la afectación del hombro suele ser bastante dolorosa, con síntomas referidos a la región del deltoides. Los pacientes habitualmente se quejan de sueño muy alterado con despertares dolorosos en posición lateral durante el sueño. La disfunción del



● **Fig. 76.9** (A) Los hallazgos en el hombro en la artritis reumatoide incluyen el pinzamiento del espacio articular glenohumeral con erosiones marginales y cambios quísticos de la cabeza humeral *(flecha inferior),* una cabeza humeral muy elevada que indica una rotura del manguito de los rotadores y estrechamiento del extremo distal de la clavícula con ensanchamiento de la articulación acromioclavicular *(flecha superior).* (B) Rotura de quiste de Baker en la pantorrilla izquierda con pseudotromboflebitis asociada. (C) Protrusión acetabular bilateral. Obsérvese el pinzamiento simétrico de la articulación con remodelación de la cabeza femoral y migración medial hacia la pelvis. (A, por cortesía de la Dra. Barbara Weissman; B y C, por cortesía del Dr. Gerald Moore.)

manguito de los rotadores es común en la AR y puede estar relacionada con la proximidad de la membrana sinovial proliferante a la inserción del manguito de los rotadores en el troquíter. Como resultado de una morbilidad sustancial, se ha demostrado que los desgarros del manguito de los rotadores afectan aproximadamente al 20% de los pacientes con AR, y otro 25% presentan pruebas de tendones desgastados[55]. Debido a que el manguito de los rotadores actúa como estabilizador hacia abajo del húmero en la glenoides, la disfunción del manguito puede conducir al desplazamiento superior de la cabeza del húmero debido a la fuerza sin oposición del deltoides, con artrosis degenerativa secundaria de la articulación glenohumeral.

La afectación de la cadera y la rodilla también da lugar a una notable discapacidad. A diferencia de la cadera, la afectación de la rodilla en la AR generalmente se identifica fácilmente en la exploración, con derrames articulares que pueden ser voluminosos y asociados al aumento de la presión intraarticular. Al igual que en el codo, la pérdida de la extensión completa puede ser un hallazgo temprano de la afectación de la rodilla. El aumento de la presión intraarticular, especialmente cuando se acompaña de flexión, puede conducir a una evaginación de los componentes posteriores de la articulación, lo que da como resultado un quiste poplíteo o de Baker. En circunstancias extremas este puede romperse y el líquido inflamatorio puede disecar distalmente la pantorrilla, de forma parecida a una tromboflebitis aguda o una trombosis venosa profunda (fig. 76.9B). Un signo útil pero poco frecuente de rotura de quistes poplíteos es la presencia de un hematoma semilunar por debajo del maleolo lateral o medial. A menudo se utilizan RM y ecografía para identificar un quiste poplíteo y como ayuda para diferenciar esta complicación de otras entidades.

A diferencia de la rodilla, la detección de la afectación de la cadera a menudo supone un desafío. Al igual que ocurre con otras formas de artritis, incluida la artrosis, la afectación de la cadera en la AR se asocia a dolor localizado, más frecuentemente en la ingle y ocasionalmente en los glúteos. De manera similar a otras formas de artritis inflamatoria que afectan a la cadera, la AR conduce a pinzamiento simétrico del espacio articular y a pérdida de cartílago, lo que da lugar a una migración axial de la cabeza del fémur. Esto se diferencia de la artrosis de cadera, que se caracteriza por el pinzamiento asimétrico del espacio articular más evidente en la cara superior de la articulación. En los casos avanzados de afectación de la cadera relacionada con la AR, la cabeza femoral puede colapsarse y sufrir reabsorción con remodelación y migración medial del acetábulo, lo que da lugar a la protrusión acetabular (fig. 76.9C). Bien conocida en la AR, la protrusión del acetábulo puede observarse también en otras formas de artritis inflamatoria, como la espondiloartritis, y se ha descrito en conjuntivopatías genéticas, metabólicas y no inflamatorias, como el síndrome de Stickler[56].

Articulaciones temporomandibular, cricoaritenoidea, esternoclavicular y manubrioesternal

Aunque habitualmente no se consideran articulaciones sinoviales, tanto la articulación temporomandibular como la cricoaritenoidea tienen tejido sinovial y pueden verse afectadas en la AR. Los pacientes con afectación de la ATM a menudo se quejan de dolor mandibular, que puede confundirse con problemas odontológicos o de oído, o con claudicación mandibular en ancianos, en quienes puede sospecharse arteritis de células gigantes con PMR. Al igual que en otras articulaciones, los hallazgos radiográficos de la ATM en la AR pueden incluir pinzamiento del espacio articular o erosiones. Los síntomas de afectación de la articulación cricoaritenoidea suelen ser más sutiles. Las articulaciones cricoaritenoideas son articulaciones diartrodiales responsables de la rotación de las cuerdas vocales a medida que se abducen y aducen. Con la afectación de la articulación cricoaritenoidea en la AR, el paciente puede quejarse de ronquera de aparición reciente, dolor de garganta, disfagia o dolor al hablar. En casos extremos las cuerdas vocales pueden quedar inmóviles en posición aducida en la línea media, lo que causa estridor inspiratorio. La laringoscopia y la TC son los métodos más sensibles para evaluar la artritis cricoaritenoidea. Por último, al igual que en las articulaciones con revestimiento sinovial, las articulaciones esternoclavicular y manubrioesternal también pueden estar afectadas en la AR, aunque esto rara vez causa síntomas debido a su inmovilidad relativa. La afectación patente de la articulación esternoclavicular debe aumentar la sospecha de una posible artritis séptica.

Manifestaciones extraarticulares

El reconocimiento de que la AR es una enfermedad inflamatoria sistémica es un requisito para un tratamiento óptimo. La inflamación en la AR no solo afecta a estructuras articulares, sino potencialmente también a tejidos extraarticulares, lo que conduce al desarrollo de nódulos subcutáneos y a otros signos mucocutáneos, así como a serositis y complicaciones cardiopulmonares, neurológicas, oculares y hematológicas, por nombrar solamente unas pocas. Las manifestaciones extraarticulares se observan hasta en un 50% de los pacientes con AR y generalmente presentan mal pronóstico, con aumento de la morbilidad y de la mortalidad[6]. En una serie de un único centro, el riesgo de mortalidad en pacientes con AR y manifestaciones extraarticulares era más de dos veces el presentado por los pacientes sin enfermedad extraarticular (riesgo relativo, 2,49, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,43-4,03) y las enfermedades cardiovasculares representaban el 70% de todos los fallecimientos en este grupo[57]. Afortunadamente, las complicaciones extraarticulares clínicamente importantes están disminuyendo, probablemente como consecuencia de mejorías en las prácticas de tratamiento. No obstante, algunos de nuestros tratamientos pueden dificultar aún más las valoraciones de las complicaciones extraarticulares en la AR, ya que los tratamientos de remisión de la enfermedad pueden conducir a efectos adversos que imitan estrechamente manifestaciones de la enfermedad extraarticular. Por ejemplo, los glucocorticoides exacerban la osteoporosis y el riesgo de enfermedad cardiovascular, condiciones ya sobrerrepresentadas en los pacientes con AR. El enfoque de esta sección estará en las «verdaderas» manifestaciones extraarticulares de la AR y no en las complicaciones relacionadas con el tratamiento, que se estudian en otras secciones de este libro.

Manifestaciones mucocutáneas

Los nódulos reumatoides aparecen en el 30-40% de los pacientes con AR, principalmente en pacientes seropositivos con enfermedad activa. El antecedente de tabaquismo parece ser un factor de riesgo sólido de desarrollo de nódulos subcutáneos en la AR, particularmente entre los hombres[58]. Cuando están presentes y se confirman histológicamente, los nódulos reumatoides son patognomónicos de AR. En raras ocasiones pueden preceder a la artritis y augurar el desarrollo de otras manifestaciones extraarticulares cuando están presentes al comienzo del curso de la enfermedad. Los nódulos reumatoides se desarrollan con mayor frecuencia en las superficies extensoras y las áreas de presión, como el antebrazo, las regiones del pie y del tendón de Aquiles y las articulaciones de los dedos (fig. 76.10). La aparición de nódulos en localizaciones inusuales puede suponer un dilema diagnóstico importante, y existen publicaciones de nódulos reumatoides que afectan a áreas que recubren el sacro, la planta del pie y el occipucio (en pacientes encamados), además de casos infrecuentes que afectan al corazón y a los pulmones (v. más adelante), a la esclerótica (que rara vez conduce a la perforación del globo ocular) y al sistema nervioso central[59]. En la laringe, los nódulos reumatoides de las cuerdas vocales pueden causar ronquera progresiva y parecer una artritis cricoaritenoidea.

En la exploración física suelen ser subcutáneos y firmes y pueden ser móviles o estar adheridos a las estructuras subyacentes. Debido a que los hallazgos físicos son inespecíficos y los nódulos subcutáneos se pueden observar en otras formas de artritis inflamatoria, puede necesitarse la biopsia para confirmar el diagnóstico en determinadas circunstancias. Otras afecciones que pueden provocar artritis inflamatoria y nódulos son fiebre reumática, gota tofácea, LES y reticulohistiocitosis multicéntrica (tabla 76.5). Histológicamente los nódulos reumatoides se caracterizan por un área central de necrosis bordeada por una corona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 76.10** Nodulosis reumatoide en la superficie extensora del antebrazo (A), en la planta del pie (B) y en la superficie extensora de los dedos (C). (Por cortesía de la Dra. Amy Cannella.)

de fibroblastos en «empalizada» que están rodeados por una cápsula de colágeno con colecciones perivasculares de células inflamatorias. Estos nódulos crecen y acumulan células que se expanden de forma centrífuga, dejando atrás la necrosis central de matriz de tejido conjuntivo. La inspección de lesiones tempranas sugiere que el nódulo está compuesto por pequeñas arteriolas inflamadas[60], lo que apunta a que los nódulos reumatoides son una forma de vasculitis de vasos pequeños. Este hecho puede explicar la relación del hallazgo con otras formas de afectación extraarticular, como la enfermedad cardiovascular. Aunque los nódulos reumatoides pueden retroceder espontáneamente o con tratamiento de remisión de la enfermedad, el aumento de la nodulosis es una complicación rara pero bien conocida del tratamiento con metotrexato, que a menudo ocurre de forma paradójica en pacientes con enfermedad bien controlada[61].

La amiloidosis también puede complicar la enfermedad inflamatoria de larga duración. La púrpura de la amiloidosis puede confundirse con la fragilidad de la piel y la «púrpura senil» observada en pacientes que han estado en tratamiento de larga duración con glucocorticoides. La nefropatía, especialmente la proteinuria, o la diarrea con malabsorción en un paciente con AR de larga duración deben llevar a la sospecha de amiloidosis secundaria.

La vasculitis en la AR puede presentarse como hallazgos cutáneos múltiples, desde infartos de los pliegues ungueales relativamente benignos hasta piodermia gangrenosa profunda, erosiva y cicatrizante (v. la sección sobre vasculitis). La presencia de livedo reticular, con su característica apariencia de encaje (más acusada en las extremidades inferiores), debería hacer pensar en una vasculitis de vasos medianos o una enfermedad asociada del tejido conjuntivo, como LES o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos[62].

La prevalencia del síndrome de Sjögren secundario (exocrinopatía autoinmunitaria) en la AR se ha cifrado en el 17%[63], lo que da como resultado síntomas de queratoconjuntivitis seca (ojos secos) o xerostomía (boca seca). Estos síntomas están acompañados de pruebas objetivas de disfunción lagrimal y de las glándulas salivales.

Manifestaciones oculares

Además de la queratoconjuntivitis seca, la epiescleritis y la escleritis complican la evolución de la enfermedad en menos del 1% de los pacientes con AR. La epiescleritis se presenta habitualmente como un ojo rojo indoloro sin pérdida de la visión o secreción franca; la última es más indicativa de conjuntivitis. La inspección revela vasos sanguíneos ingurgitados, que se mueven con una presión ligera y terminan en el borde límbico. La escleritis también provoca una hiperemia escleral sin secreción pero, a diferencia de la epiescleritis, esta suele ir acompañada de dolor penetrante que puede desencadenarse mediante la palpación del globo ocular y de áreas de coloración oscura. La escleritis puede manifestarse con grados variables de afectación, ser localizada y superficial o ser más generalizada y extenderse a capas tisulares más profundas. En los casos graves la afectación más profunda puede caracterizarse por resorción escleral granulomatosa, que conduce a escleromalacia perforante (fig. 76.11). Aunque la epiescleritis generalmente puede tratarse con fármacos antiinflamatorios tópicos, la escleritis requiere normalmente una valoración rápida por un oftalmólogo, y el tratamiento habitual consiste en terapia inmunomoduladora sistémica o intraocular. En algunos casos la esclerótica puede adelgazarse, incluso en ausencia de inflamación manifiesta, y conducir a escleromalacia.

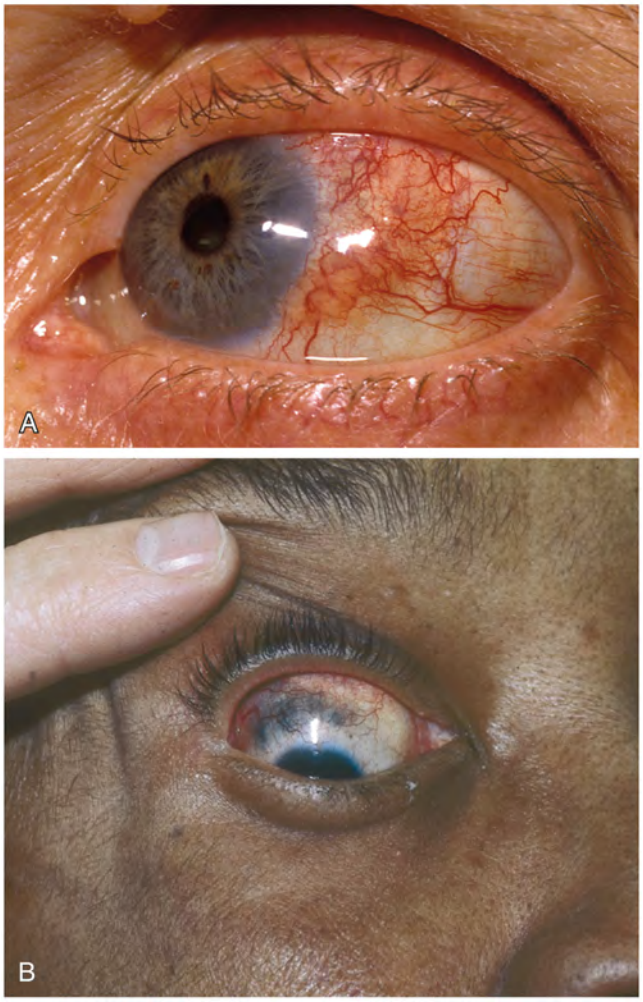
Otras formas de afectación ocular en la AR son la blefaritis crónica o, raras veces, la queratitis ulcerosa. Esta última afección está causada

TABLA 76.5 Diagnóstico diferencial del nódulo reumatoide[a]

Diagnóstico	Características distintivas
Fiebre reumática	Diámetro pequeño (de unos milímetros a 1-2 cm), puede ser transitorio (rara vez perdura >1 mes); localización más proximal por encima del olécranon en lugar del antebrazo proximal; asociación con carditis
Granuloma anular	Nódulo intracutáneo; histológicamente idéntico a los nódulos reumatoides; FR/ACPA$^-$ sin sinovitis
Xantomatosis	Coloración amarilla; a menudo acompañada de altas concentraciones de lipoproteínas plasmáticas y colesterol
Tofos gotosos	A menudo se encuentran en lugares similares a los de los nódulos reumatoides; aspiración y análisis microscópico compuesto de colecciones de cristales de urato monosódico; hiperuricemia asociada; FR/ACPA$^-$
Reticulohistiocitosis multicéntrica	A menudo situado alrededor de las cutículas; histológicamente contiene grandes macrófagos llenos de lípidos
Lupus eritematoso sistémico	Acompañado por otros signos y síntomas de LES activo (histológicamente similar a los nódulos reumatoides)

[a]Otros trastornos menos frecuentes que se deben considerar son eritema *elevatum diutinum*, eritema nudoso, pápulas de Gottron, calcinosis asociada con CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), acrodermatitis crónica atrófica, bejel, pian, pinta, lepra y amiloide.

ACPA, anticuerpos antiproteína citrulinada; *FR*, factor reumatoide; *LES*, lupus eritematoso sistémico.



● **Fig. 76.11** (A) Episcleritis del ojo. Obsérvese que los vasos sanguíneos ingurgitados se detienen en el borde límbico. (B) Escleritis del ojo. Apréciese la zona oscura azulada que indica la escleromalacia perforante inminente, una urgencia oftalmológica. (Por cortesía del Dr. Iain McInnes.)

por el depósito de crioproteínas (complejos FR-IgG), que pueden conducir a la perforación de la cámara anterior. En la AR pueden producirse iritis y uveítis, pero se observan más comúnmente en otras afecciones reumáticas (p. ej., espondiloartritis, sarcoidosis, enfermedad de Behçet y artritis idiopática juvenil).

Manifestaciones óseas

Además de la pérdida de hueso periarticular y de las erosiones locales, la AR es una causa bien conocida de pérdida ósea sistémica, lo que coloca a los pacientes en un riesgo notablemente mayor de desarrollo de osteoporosis y fracturas. Este riesgo se intensifica aún más en el contexto del tratamiento con glucocorticoides y depende de la dosis. En una serie prospectiva de 395 pacientes con AR temprana, más de un tercio experimentaron una fractura durante solo 5 años de seguimiento[64]. Además del uso de glucocorticoides, los factores de riesgo de pérdida ósea y de fracturas en la AR fueron edad, discapacidad, duración prolongada de la enfermedad, disminución de la fuerza de prensión, masa corporal baja e incremento de la inflamación. La inflamación sistémica en la AR da como resultado el aumento de la expresión de factores de crecimiento, como el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF) y el ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) y citocinas proinflamatorias que facilitan la diferenciación de los osteoclastos y, en última instancia, la resorción ósea[65]. Más recientemente se ha implicado a los ACPA como promotores directos de los procesos de osteoclastogénesis y de la pérdida ósea que caracterizan la AR y que en ocasiones la preceden[66]. Estos hallazgos son reforzados por estudios en animales que muestran que las respuestas inmunitarias al autoantígeno citrulinado pueden servir como desencadenante de la disminución de la densidad mineral ósea y de la calidad del hueso[67].

Manifestaciones musculares

La debilidad es un síntoma común del paciente con AR. Aunque puede estar relacionada con molestias articulares, como dolor articular y/o inestabilidad, en la AR también puede ocurrir una patología muscular verdadera, incluida la sarcopenia, como resultado de falta de ejercicio, procesos inflamatorios o atrofia muscular tipo II, lo que complica el uso de glucocorticoides. La llamada *caquexia reumatoide* consiste fundamentalmente en una enfermedad activa de larga duración, pérdida de masa celular corporal, principalmente muscular, y muy relacionada con el riesgo de mortalidad (refleja la adecuada denominación acuñada por Paget hace casi 150 años; la traducción directa es «mal estado general»)[68]. También ha habido informes de miopatía inflamatoria que acompaña a la AR y que se inicia con mialgias y elevación de enzimas musculares. Las biopsias musculares muestran acumulaciones focales de linfocitos y células plasmáticas en una afección conocida como *miositis nodular*. También se ha descrito la miositis necrosante como una complicación infrecuente de la AR.

Manifestaciones hematológicas

Las anomalías hematológicas son frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, y la AR no es una excepción. Los pacientes con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

AR normalmente presentan una anemia normocítica normocrómica leve, que tiende a correlacionarse con el aumento de la actividad de la enfermedad y con los marcadores inflamatorios elevados. Los pacientes con inflamación crónica presentan aumento de la síntesis de ferritina y hemosiderina, retención anómala de hierro por lisis de eritrocitos senescentes e incremento de la lactoferrina, lo que contribuye, en última instancia, a la unión y reducción del hierro sérico. Aunque la anemia leve es frecuente, la presencia de una anemia más grave (p. ej., hemoglobina <10 g/dl) señala una causa alternativa. La anemia mixta plantea un desafío diagnóstico frecuente en la AR. Por ejemplo, un paciente puede tener anemia microcítica (deficiencia de hierro o, con menor frecuencia, anemia de las enfermedades crónicas) y, a la vez, anemia macrocítica (deficiencia de vitamina B_{12} o de folato o uso de metotrexato), escenario clínico que se caracteriza por una población heterogénea de eritrocitos (reflejada en un aumento de la amplitud de su distribución). Además de su utilidad para evaluar las causas de la anemia, la ferritina es un reactante de fase aguda y, por tanto, está influida por la inflamación. En general, una ferritina sérica inferior a 50 ng/ml indica ferropenia, mientras que los valores superiores a 100 ng/ml señalan un almacenamiento adecuado de hierro, independientemente de la actividad de la AR.

La trombocitosis es frecuente en la AR activa y los recuentos plaquetarios sirven como medida indirecta de la inflamación sistémica. El recuento de plaquetas se correlaciona positivamente con los parámetros clínicos y analíticos de actividad de la enfermedad en la AR, como VSG, CRP y varios reactantes de fase aguda[69]. La trombocitopenia, por otra parte, es poco frecuente en la AR en ausencia de supresión de la médula ósea relacionada con el tratamiento o del síndrome de Felty. Al igual que con otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias, la eosinofilia puede acompañar a la AR activa.

Asociado a la presencia del alelo *HLA-DRB1*0401*[70], el síndrome de Felty es poco frecuente, pero grave, y se define por la tríada de AR, esplenomegalia (presente en >90% de los casos) y leucopenia. El síndrome se presenta clásicamente en pacientes con enfermedad de larga duración, caracterizada por seropositividad de FR y ANA y presencia de nódulos reumatoides y deformidades articulares, a menudo en el contexto de una sinovitis mínima. Además de los nódulos reumatoides, estos pacientes a menudo tienen otras manifestaciones extraarticulares y corren más riesgo de infecciones bacterianas y úlceras crónicas no cicatrizantes, que dan lugar a infecciones de la piel. El riesgo de infección bacteriana es mayor en pacientes con neutropenia más acusada (p. ej., recuento absoluto de neutrófilos [RAN] <100/mm^3). También se puede observar un complemento sérico bajo en el síndrome de Felty, con presencia habitual en la biopsia de médula ósea de líneas celulares normales o hiperplásicas. Además de las asociaciones con el alelo HLA-DRB1*0401, el síndrome de Felty se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra histonas citrulinadas que se unen a neutrófilos activados y trampas extracelulares de neutrófilos[71].

El síndrome de linfocitos granulares grandes (LGG) también puede complicar el curso de la AR y estar relacionado con el síndrome de Felty. Además de la neutropenia acusada, los pacientes normalmente muestran expansión de LGG tanto en la sangre como en la médula ósea, pero la esplenomegalia es menos frecuente que en el síndrome de Felty[72]. Los LGG son linfocitos T citotóxicos (LTC) activados *in vivo* o linfocitos citolíticos naturales (NK) y representan proporcionalmente el 85% (LTC) y el 15% (NK) de los síndromes de LGG, respectivamente[73,74]. Los LGG afectan hasta a un 1% de los pacientes con AR, pero también se observan en otras enfermedades inflamatorias (LES y síndrome de Sjögren), infecciones víricas y neoplasias hematológicas malignas (síndrome mielodisplásico). A diferencia de los subgrupos invasivos y mortales de la leucemia de LGG, la linfocitosis asociada a la AR tiende a seguir un curso indolente. Además de la rara transformación maligna (caracterizada por monoclonalidad), los LGG colocan a los pacientes con AR ante un mayor riesgo de infección. Aunque aparentemente va en contra de lo que se puede pensar en el contexto de una neutropenia notoria, el metotrexato sigue siendo el tratamiento de elección, tanto para el síndrome de Felty como para el síndrome de LGG que complican la AR. Otras terapias de segunda línea son ciclosporina, ciclofosfamida, glucocorticoides y factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). La esplenectomía se reserva para pacientes con síndrome de Felty y esplenomegalia documentada resistentes al tratamiento médico.

Neoplasias malignas

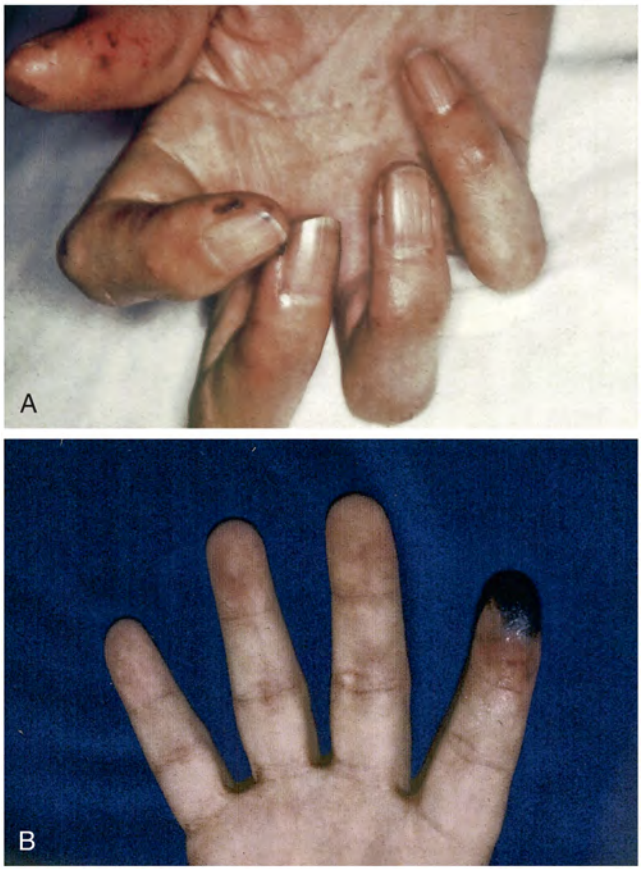
Los pacientes con AR tienen un riesgo de neoplasias malignas un 10% mayor que la población general. El riesgo varía en función del tipo de cáncer y los pacientes con AR tienen una incidencia desproporcionada de neoplasias malignas linfoproliferativas (en concreto, de linfomas de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano), de pulmón y de la piel[75]. Al igual que en la valoración de la etiología de otras manifestaciones extraarticulares, resulta difícil delimitar las contribuciones simultáneas de la AR subyacente y del efecto de los fármacos inmunodepresores utilizados para tratar la enfermedad. El riesgo de linfoma en la AR parece estar estrechamente relacionado con la actividad y gravedad de la AR, incluso en ausencia de tratamientos contra ella. En un estudio amplio de casos y controles en el que participaron más de 11.000 pacientes con AR (muchos sin tratamiento previo), quienes tenían grados más elevados de inflamación corrían un riesgo mayor de linfoma, con un cociente de probabilidades mayor de 25 entre quienes tenían la mayor actividad acumulada de enfermedad[76]. Los pacientes con síndrome de Felty tenían un riesgo de linfoma aproximadamente 12 veces más alto que los pacientes con AR sin esta manifestación extraarticular[77]. En ausencia de tratamiento inmunodepresor, la AR da lugar a expansión clonal de células $CD5^+$, disminuye el número y la función de los linfocitos T supresores y de las células NK e inhibe la función T supresora dirigida contra el virus de Epstein-Barr prooncogénico, que son todos posibles factores que contribuyen a un aumento del riesgo de linfoma en la AR. Estos cambios inmunitarios también pueden explicar el estado general de inmunodepresión que caracteriza la AR, incluso en ausencia de tratamiento inmunomodulador. Se conoce mucho menos de los mecanismos que relacionan la AR con otros cánceres, aunque una expresión más alta de citocinas séricas se asocia a un riesgo más alto de mortalidad oncológica en general y por cáncer de pulmón en una cohorte de hombres con AR[78]. Cada vez hay más pruebas que sugieren que el sistema inmunitario está estrechamente relacionado con la neogénesis y la progresión del cáncer a través de procesos que se han denominado *inmunovigilancia* e *inmunoedición;* varias citocinas bien caracterizadas en la AR también se detectan en el microentorno tumoral. Muchos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) empleados en el tratamiento de la AR también se han vinculado con un mayor riesgo de incidencia de cáncer, pero se comenta con más detalle en otras secciones del texto.

Vasculitis

La de vasos pequeños o medianos puede complicar la evolución natural de la AR. Se trata de una manifestación que es más frecuente en hombres y que está asociada a la positividad del FR (título alto), el tabaco, la enfermedad de larga duración y las lesiones radiográficas. Clínicamente un indicio importante del desarrollo de vasculitis es un complemento sérico bajo con inmunocomplejos y crioglobulinas circulantes asociados, junto con la presencia de otras manifestaciones extraarticulares, incluidos nódulos subcutáneos[79]. Tal vez debido a mejoras en el tratamiento la incidencia de vasculitis reumatoide ha disminuido notablemente en los últimos años, y un estudio de un registro prospectivo de vasculitis demuestra un declive de la incidencia por 5 entre 1990 y 2010[80].

La vasculitis reumatoide puede presentarse de varias formas, entre las que se encuentran:

- Arteritis distal con hemorragias en «astilla», infartos en pliegues ungueales y posible gangrena (fig. 76.12).
- Úlceras cutáneas, incluida la piodermia gangrenosa.



● **Fig. 76.12** (A) Vasculitis de los dedos con infartos de los pliegues ungueales en un paciente seropositivo. (B) Gangrena del dedo índice relacionada con afectación de vasos de mayor diámetro.

- Púrpura palpable.
- Neuropatía periférica con mononeuritis múltiple o polineuropatía sensitiva en «guante y calcetín».
- Arteritis coronaria.
- Capilaritis pulmonar.
- Arteritis que afecta a las vísceras, similar a la panarteritis nudosa (aunque carece de microaneurismas).
- Paquimeningitis reumatoide (infrecuente), confinada a duramadre y piamadre.

Como sucede con otras formas de vasculitis, los signos y síntomas de la vasculitis sistémica en la AR provienen de la oclusión vascular y de la lesión isquémica resultante. La afectación de los órganos es variable, siendo las más frecuentes las afectaciones cutáneas y las del sistema nervioso periférico; la afectación de los pulmones, los riñones, el tubo digestivo y el sistema nervioso central es infrecuente. La afectación intestinal se manifiesta típicamente en forma de dolor abdominal con infarto intestinal, que constituye una urgencia quirúrgica. La gangrena digital, la isquemia/el infarto intestinal con hemorragia o perforación y la mononeuritis múltiple indican una vasculitis grave y se asocian a mal pronóstico[81]. Tras la biopsia diagnóstica o la resección tisular, la anatomía patológica en la vasculitis reumatoide muestra normalmente una «panarteritis» con necrosis fibrinoide. Se pueden observar endarteritis obliterante con gangrena distal y depósitos de inmunocomplejos en los vasos afectados[82]. Al igual que con otras vasculitis, el tratamiento de la vasculitis reumatoide depende del grado y de la gravedad de la afectación de los órganos. Se pueden utilizar enfoques conservadores que consisten en FARME convencionales en la hemorragia en «astilla» o en la púrpura palpable aislada, mientras que los regímenes más agresivos, consistentes en dosis altas de glucocorticoides y tratamiento citotóxico, deben reservarse para los cuadros con afectación de la supervivencia de los órganos. Se han visto casos de tratamiento satisfactorio con FARME biológicos, incluyendo inhibidores del TNF y rituximab. El pronóstico sigue siendo relativamente malo para la vasculitis reumatoide, sin mejorías en la supervivencia con el tiempo, y la mortalidad a 5 años en cohortes recientes oscila entre el 26 y el 50%[80,83].

Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar en la AR es relativamente frecuente, con dianas como la pleura, el parénquima y las vías respiratorias. Aunque alguna vez se ha descrito, la hipertensión arterial pulmonar parece ser relativamente poco frecuente en la AR. Varios factores de riesgo se asocian a las complicaciones pulmonares relacionadas con la AR, pero algunos de los identificados con más frecuencia son el sexo masculino, el tabaquismo y la positividad de autoanticuerpos.

Enfermedad pleural. La pleuritis ostensible clínicamente afecta aproximadamente al 5% de los casos de AR, mientras que la autopsia sugiere que esta cifra es sustancialmente mayor, hasta de un 70%. Los derrames pleurales pueden ser grandes y provocar disnea sintomática. El análisis del líquido pleural en la AR revela normalmente líquido exudativo, con recuentos celulares mixtos (predominio de monocitos), concentraciones elevadas de proteínas y de lactato deshidrogenasa (LDH), concentraciones bajas de glucosa (debido a un defecto del transporte de la glucosa a través de la pleura) y un pH bajo. Los valores bajos del pH y de la glucemia (10-50 mg/dl) son muy característicos de los derrames relacionados con la AR, aunque estos valores también pueden observarse en etiologías infecciosas (especialmente en la tuberculosis)[84].

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Es quizá la forma más grave de afectación pulmonar en la AR. Los factores de riesgo para su desarrollo son el sexo masculino, el tabaquismo, la edad avanzada al inicio de la enfermedad y los autoanticuerpos (ACPA y FR) positivos[37]. Recientemente se ha identificado el factor de riesgo genético principal para la fibrosis pulmonar idiopática, una variante del promotor *MUC5B,* que presenta una gran asociación con la EPI-AR en un estudio multicéntrico a gran escala[85]. Las estimaciones de la prevalencia de la EPI varían ampliamente entre las poblaciones de estudio, quizá con un 10% clínicamente evidentes y otro 30% con afectación parenquimatosa subclínica. La variabilidad en estas estimaciones de la prevalencia refleja probablemente diferencias importantes en los métodos de comprobación de los casos. La evolución clínica de la EPI en la AR es también muy variable y abarca desde una evolución asintomática e indolente hasta una progresión rápida que pone en peligro la vida en una minoría de pacientes. Por término medio, los pacientes con AR complicada por EPI experimentan una reducción de la media de supervivencia a 7 años si se comparan con pacientes sin afectación pulmonar[36]. La TCAR, más sensible que la radiografía de tórax, demuestra normalmente patrones reticulares o reticulonodulares bibasales en ambos campos pulmonares, con un aspecto característico en «panal de abeja» y bronquiectasias de tracción en la enfermedad más avanzada. La biopsia pulmonar, que se ha considerado tradicionalmente la modalidad de referencia para el diagnóstico de la EPI, rara vez se realiza en la actualidad. Probablemente refleja el hecho de que los hallazgos de la TCAR guardan una buena correlación con la biopsia, que la TCAR es más sensible y que las terapias inmunomoduladoras suelen instaurarse con independencia de la histopatología específica. La neumonía intersticial usual es el patrón observado con mayor frecuencia en la TCAR, con resultados en la biopsia que muestran fibrosis heterogénea, focos fibroblásticos y agregados linfoides. Esto contrasta con la EPI detectada en el contexto de otras conjuntivopatías, en las que es más frecuente la neumonía intersticial inespecífica. Esta se caracteriza en la TCAR por opacidades en «vidrio esmerilado» sin patrón en «panal de abeja», segundo patrón más frecuente de EPI observado en la AR. Incluso en casos con una enfermedad limitada, las pruebas de función respiratoria revelan con frecuencia una disminución de la capacidad de difusión, con pruebas de defectos ventilatorios restrictivos (p. ej., disminución de la capacidad vital) y de los volúmenes pulmonares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(p. ej., capacidad pulmonar total), que se hace evidente en una EPI más extensa[37,86].

El síndrome de Caplan[87] constituye una complicación infrecuente de la AR en la que la EPI extraarticular actúa junto con una neumoconiosis (relacionada con exposición a carbón, sílice o asbesto) para producir un síndrome de fibrosis granulomatosa obliterante rápidamente progresivo. Se ha observado una neumonía intersticial linfoide (NIL), trastorno linfoproliferativo benigno del pulmón en pacientes con AR y síndrome de Sjögren[88]. Los hallazgos en la TCAR característicos de la NIL son cambios en «vidrio esmerilado» acompañados de engrosamiento de la trama broncovascular, nódulos pulmonares pequeños mal definidos y quistes de pared delgada dispersos dentro del parénquima pulmonar con localización perivascular o subpleural. En concordancia con un proceso linfoproliferativo, aproximadamente el 80% de los pacientes con NIL tiene signos de gammapatía de IgM policlonal o monoclonal[89]. La neumonía organizada criptógena (también conocida como *bronquiolitis obliterante idiopática con neumonía organizada*) es otro patrón inusual de EPI presente en la AR; parece que responde más a la inmunodepresión que la neumonía intersticial inespecífica. Para complicar aún más el estudio de los pacientes con AR y hallazgos pulmonares parenquimatosos, la mayoría de los FARME usados en el tratamiento de la AR se han asociado a neumonitis farmacológica (sobre todo por metotrexato; v. la sección de los FARME tradicionales).

Enfermedad pulmonar obstructiva. Aunque los vínculos con la enfermedad pulmonar restrictiva se conocen desde hace tiempo, la enfermedad pulmonar obstructiva, y más concretamente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sigue siendo la causa de muerte de etiología respiratoria más frecuente en los pacientes con AR[90]. En estudio previos las enfermedades pulmonares obstructivas se desarrollaban con un 50% más de probabilidades en individuos con AR que en los del grupo de control, incluso después de ajustar las covariables pertinentes, siendo la más importante el tabaquismo[91]. La EPOC es la variante más prevalente de enfermedad pulmonar obstructiva y tiene una relación con la AR más estrecha que el asma. Con una frecuencia bastante menor que la EPOC y el asma, la bronquiolitis obliterativa o constrictiva es una variante infrecuente y grave de enfermedad pulmonar obstructiva que da lugar a un estrechamiento inflamatorio y fibrótico de los bronquiolos, lo que conduce a insuficiencia respiratoria y en algunos casos a la muerte. Desde un punto de vista anatomopatológico, la bronquiolitis se caracteriza por proliferación de fibroblastos, infiltrados inflamatorios, estrechamiento concéntrico de la pared bronquial y estrechamiento de la luz bronquiolar.

Enfermedad pulmonar nodular. Aparte de su aparición en los tejidos subcutáneos, los nódulos reumatoides pueden desarrollarse en el parénquima pulmonar, de forma aislada o en racimos, y pueden servir como sello distintivo del síndrome de Caplan, como ya se ha detallado. Caracterizados por la necrosis central, los nódulos pulmonares de la AR pueden formar cavidades y dar lugar a la formación de fístulas broncopleurales y en raras ocasiones a neumotórax. Aunque puede utilizarse una biopsia con aguja gruesa para la valoración, especialmente en el contexto de un nódulo pulmonar solitario, puede estar justificada una estrategia diagnóstica más invasiva cuando los resultados son contradictorios o si existe una sospecha alta de otros procesos, reconociendo que se ha informado de la coexistencia de nodulosis pulmonar y carcinoma broncógeno en la AR[92]. La importancia de la obtención de una biopsia adecuada queda recalcada por el hecho de que las modalidades de imagen avanzadas (tomografía por emisión de positrones/TC) pueden no discriminar con precisión los nódulos reumatoides de una neoplasia maligna.

Manifestaciones cardiovasculares

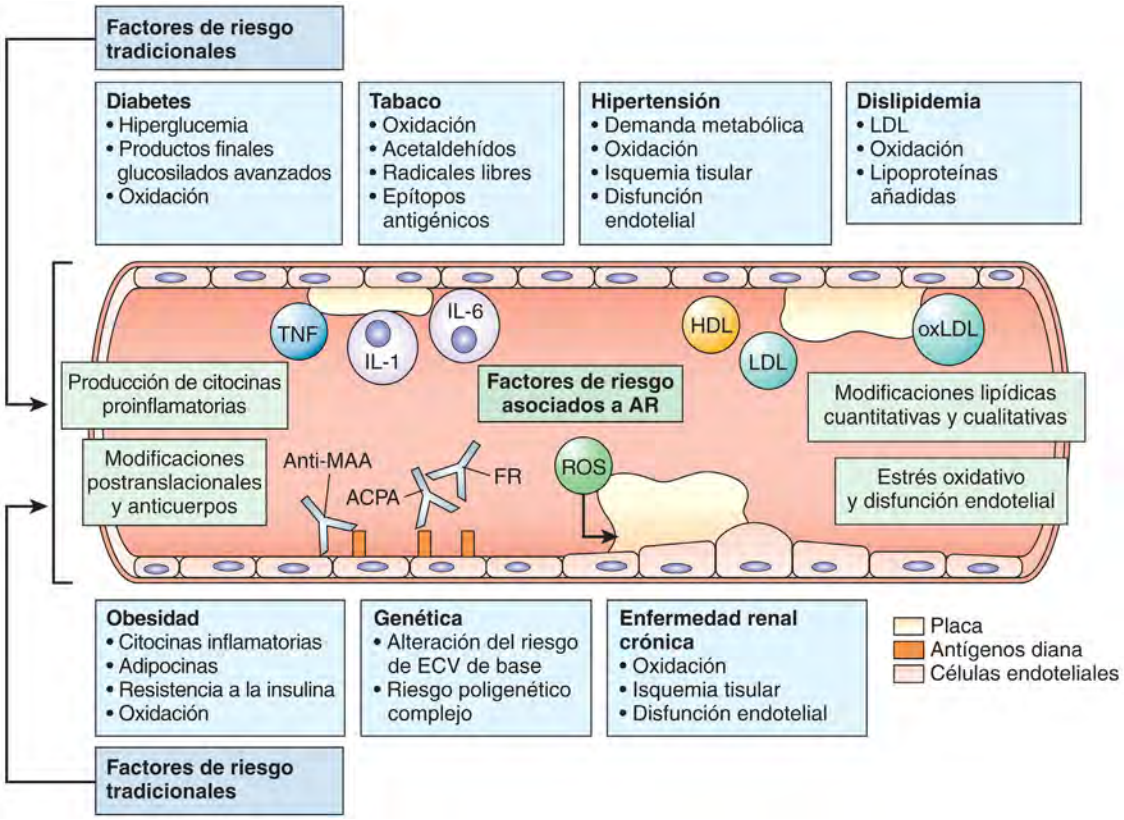
La enfermedad cardiovascular (ECV) es frecuente y constituye la principal causa de mortalidad en la AR[90]. Además de las asociaciones con la aterosclerosis y la enfermedad coronaria, otras manifestaciones cardiacas extraarticulares son serositis, valvulitis y fibrosis.

Aterosclerosis. Los pacientes con AR están afectados de manera desproporcionada por las consecuencias de la ECV[93-95], que incluyen angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular y necesidad de revascularización coronaria. En un metaanálisis de estudios observacionales con 41.490 pacientes se comprobó que los pacientes con AR presentaban un riesgo de episodios de ECV un 48% más alto, con un riesgo relativo acumulado de 1,68 (IC del 95%, 1,40-2,03) específicamente para infarto de miocardio y de 1,41 (IC del 95%, 1,414-1,4) para episodios cerebrovasculares[93]. Un estudio prospectivo a gran escala identificó que el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva se duplicaba en los pacientes con AR en comparación con aquellos sin AR[94]. Por último, un metaanálisis de 111.758 pacientes señaló un aumento del 50% en la mortalidad relacionada con ECV, con un 52% de incremento de los fallecimientos por enfermedad cerebrovascular, así como del 59% de los fallecimientos por miocardiopatía isquémica entre los pacientes con AR en comparación con los individuos de control sin AR[95]. El aumento del riesgo de ECV en la AR parece ir más allá de la explicación por los factores de riesgo tradicionales, como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes[96].

La aterosclerosis prematura y el riesgo de ECV resultante observado parece ser una consecuencia de la carga inflamatoria sistémica que plantea la AR[97]. Varios estudios han demostrado ahora que los mayores grados de actividad de la enfermedad de la AR, que incluyen la VSG y la CRP, son factores predictivos sólidos de episodios cardiacos agudos mayores[98,99]. Estos datos subrayan la posible importancia del tratamiento de remisión de la enfermedad (incluido el metotrexato), no solo como un medio para mejorar los síntomas articulares de la AR, sino también para mitigar las consecuencias de la ECV[100]. Además de asociaciones con reactantes de fase aguda más elevados, tanto la positividad del FR[101] como la de los ACPA[102] están asociadas a un aumento del riesgo de ECV. Aunque los mecanismos que vinculan el estado de los autoanticuerpos con la ECV no se conocen bien, datos recientes han demostrado que los autoantígenos citrulinados se expresan en la placa ateromatosa[103]. Además, los ACPA dirigidos a formas citrulinadas de fibrinógeno y vimentina están asociados a la sobrecarga de la placa aórtica en pacientes con AR. El suero de los pacientes con AR se caracteriza por cambios lipídicos cuantitativos y cualitativos. Las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) disminuyen con la inflamación activa (el cociente entre el colesterol y las LDL permanece estable), lo que quizá explica por qué las concentraciones más bajas de LDL se han relacionado con un riesgo mayor de ECV en la AR, lo que se ha denominado *paradoja lipídica*. Aparte de las concentraciones séricas, la capacidad funcional de las lipoproteínas de alta densidad para regular el flujo de salida del colesterol y actuar como antioxidantes están alteradas en el contexto de la AR activa[104]. Aunque a menudo se comenta por separado, el riesgo de ECV en los pacientes con AR se debe a la compleja interacción de los factores de riesgo tradicionales y de los asociados a la AR mencionados anteriormente (fig. 76.13).

Pericarditis. Es la manifestación cardiaca más frecuente de la AR y puede observarse en un 50% de las autopsias de los pacientes. La enfermedad clínicamente patente es mucho menos frecuente y el taponamiento cardiaco constituye una consecuencia rara. Con la afectación de la AR el líquido pericárdico muestra hallazgos similares a los descritos en la pleuritis relacionada con la AR; una muestra de exudado se caracteriza por infiltración celular, concentraciones elevadas de proteínas y LDH y cifras bajas de glucosa y de pH. Rara vez la pericarditis constrictiva puede complicar la evolución de la AR y obligar a una pericardiectomía o a su extirpación parcial como tratamiento definitivo.

Miocarditis. Es infrecuente, pero puede estar relacionada con una enfermedad granulomatosa o con miocarditis intersticial. El proceso granulomatoso, cuando está presente, se asemeja en la anatomía patológica a nódulos reumatoides y es muy específico de AR.



● **Fig. 76.13** Mecanismos del aumento del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide (AR). *ACPA,* anticuerpos antiproteína citrulinada; *anti-MAA,* aducto antimalondialdehído-acetaldehído; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *FR,* factor reumatoide; *HDL,* lipoproteína de alta densidad; *LDL,* lipoproteína de baja densidad; *ROS,* especies reactivas de oxígeno; *TNF,* factor de necrosis tumoral. (Adaptado de England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al: Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*.361:k1036, 2018.)

Defectos de la conducción. El bloqueo auriculoventricular es una complicación inusual de la AR pero, si está presente, probablemente se encuentre relacionado con una afectación granulomatosa directa. Se ha descrito el bloqueo cardiaco completo y también es más frecuente en pacientes con enfermedad nodular seropositiva[105]. Debido a que la AR es un proceso inflamatorio crónico, los pacientes con enfermedad mal controlada de larga duración presentan riesgo de amiloidosis, lo que puede provocar miocardiopatía y trastornos de la conducción.

Inflamación endocárdica y aortitis granulomatosa. Los estudios ecocardiográficos han demostrado una alta prevalencia de anomalías de la válvula mitral en la AR, a menudo asintomáticas[106]. Aunque se asocia con mayor frecuencia a la espondilitis anquilosante, también se ha observado una valvulopatía aórtica secundaria a la AR[107]. En la AR grave la enfermedad granulomatosa del endocardio puede propagarse hasta la base de la aorta, lo que da como resultado aortitis e insuficiencia valvular, aunque rara vez puede obligar al reemplazo valvular urgente.

Consecuencias de la enfermedad y pronóstico

Consecuencias de la enfermedad

Dada su naturaleza sistémica y poliarticular, la AR puede influir negativamente en el rendimiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud. Comparados con los individuos sin artritis, los pacientes con AR en un estudio tenían un 36% más de posibilidades de referir un estado de salud aceptable o malo, el doble de probabilidades de referir una limitación de la actividad relacionada con la salud y casi un 30% más de probabilidades de necesitar ayuda para su cuidado personal[108]. Probablemente reflejando la tensión que supone vivir con una enfermedad crónica, el deterioro de la calidad de vida como consecuencia de la AR no se limita al campo de la salud física, sino que abarca también el de la salud mental. En un estudio a largo plazo de pacientes con AR con una enfermedad de menos de 1 año de duración desde el reclutamiento, el 39% eran incapaces de trabajar después de un seguimiento de 10 años[109]. Las tasas de discapacidad laboral eran más altas en los pacientes de edad avanzada, con menor formación educativa, en los trabajadores manuales y en los que mencionaban un deterioro físico de base. Igualmente, los gastos asociados a la AR en EE. UU. son asombrosos. Solamente en 2013 los gastos sanitarios se cifraron en más de 10.000 millones de dólares, mientras que los gastos de la sociedad alcanzaban casi los 45.000 millones[110,111]. Aparte de los efectos perjudiciales sobre el rendimiento físico y la calidad de vida, la AR supone un aumento del riesgo de mortalidad prematura. En un metaanálisis de ocho estudios de pacientes con AR en los 2 años posteriores al inicio de la enfermedad en el momento de iniciar el seguimiento se calculó un cociente de mortalidad estandarizada acumulada de 1,48 (IC del 95%, 1,19-1,83)[112].

Pronóstico

Varios factores se han relacionado con malos resultados en la AR, definidos por la reducción de la supervivencia y el aumento de la discapacidad, los costes relacionados con la atención médica, la acumulación de daños articulares estructurales y la necesidad de artroplastia total de las articulaciones. Algunos de los factores que se han asociado con malos desenlaces son:

- Estado de los autoanticuerpos (FR y ACPA)[113-115].
- Medidas indicativas de mayor actividad basal de la enfermedad y de peor estado funcional basal[90,115].
- Enfermedad extraarticular[113].
- Duración de la enfermedad[115].
- Retrasos en el diagnóstico y el tratamiento[116].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Estado de epítopo compartido *HLA-DRB1*[117].
- Tabaquismo y consumo importante de alcohol[113,118].
- Factores ocupacionales y situación socioeconómica[109].
- Enfermedad erosiva[117].
- Enfermedades coexistentes, como depresión, trastorno de estrés postraumático y otros[113,115,119].
- Edad avanzada[90].
- Utilización de fármacos seleccionados (los glucocorticoides empeoran la supervivencia y el metotrexato la mejora)[90,100,115].

Pautas recientes de tratamiento del ACR «estratifican el riesgo» de los pacientes en función de características como la positividad del FR o los ACPA o la presencia de erosiones en las radiografías. Es importante reconocer, sin embargo, que, si bien estos factores pueden estar correlacionados estadísticamente con ciertos resultados de la AR, ninguno (sea de forma aislada o en combinación) ha demostrado ser un factor predictivo sólido de cualquier resultado en un paciente concreto.

Tendencias temporales en las consecuencias

El panorama de la AR ha cambiado de manera espectacular a lo largo de las tres últimas décadas. Gracias a un diagnóstico y a un tratamiento más precoces, al tratamiento intensivo para lograr la remisión de la enfermedad o una actividad de la enfermedad mínima y a la ampliación de las opciones terapéuticas, muchos de las consecuencias para el paciente han mejorado de una manera asombrosa. Los pacientes con AR tienen más posibilidades de alcanzar metas terapéuticas (actividad de la enfermedad baja o remisión) y de mejorar su estado funcional y su calidad de vida[120]. La incidencia de manifestaciones extraarticulares de la enfermedad y de las tasas de artroplastias y de ingresos hospitalarios está disminuyendo. A pesar de estas mejorías cruciales, aún no se ha estrechado de forma consistente el hueco entre las tasas de mortalidad de los pacientes con AR y las de la población general. Se necesita una vigilancia adicional de los pacientes con AR con inicio de la enfermedad en el presente para determinar si las mejorías en las tasas de mortalidad están en el horizonte.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al: The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 Study, *Ann Rheum Dis* 73(7):1316-1322, 2014.
2. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, et al: High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians, *Am J Epidemiol* 129(6):1170-1178, 1989.
3. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al: Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population, *J Rheumatol* 20(4):618-622, 1993.
4. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al: Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period, *Arthritis Rheum* 46(3):625-631, 2002.
5. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007, *Arthritis Rheum* 62(6):1576-1582, 2010.
6. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al: The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 63(3):633-639, 2011.
7. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis, *PLoS One* 7(5), 2012, e35296.
8. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al: The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner, *Arthritis Rheum* 62(11):3161-3172, 2010.
9. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM: When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 26(1):64-71, 2014.
10. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al: A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 50(10):3085-3092, 2004.
11. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhdoebe TH, et al: Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(3):513-522, 2014.
12. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, et al: Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 66(5):1090-1100, 2014.
13. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al: Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 13(1):R13, 2011.
14. Janssen KM, de Smit MJ, Brouwer E, et al: Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in non-rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case-control study, *Arthritis Res Ther* 17:174, 2015.
15. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al: Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 64(6):1756-1761, 2012.
16. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al: Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(10):3083-3094, 2012.
17. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, et al: Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives, *J Rheumatol* 37(6):1105-1112, 2010.
18. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al: *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(11):3522-3530, 2012.
19. Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis, *Science Translational Medicine* 8(369), 2016, 369ra176.
20. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al: Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis, *eLife* 2, 2013, e01202.
21. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al: Evidence of the immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(5):964-975, 2017.
22. Nam JL, Hensor EM, Hunt L, et al: Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis, *Ann Rheum Dis* 75(12):2060-2067, 2016.
23. van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnierse M, et al: Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis, *Ann Rheum Dis* 75(10):1824-1830, 2016.
24. Burgers LE, van Steenbergen HW, Ten Brinck RM, et al: Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: a longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(10):1751-1754, 2017.
25. Ichikawa N, Taniguchi A, Kobayashi S, et al: Performance of hands and feet radiographs in differentiation of psoriatic arthritis from rheumatoid arthritis, *Int J Rheum Dis* 15(5):462-467, 2012.
26. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study, *Arthritis Rheum* 50(3):709-715, 2004.
27. Fleming A, Crown JM, Corbett M: Early rheumatoid disease, *I. Onset, Ann Rheum Dis* 35(4):357-360, 1976.
28. Terao C, Hashimoto M, Yamamoto K, et al: Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis–analysis using more than

17,000 assessments in the KURAMA database, *PLoS One* 8(3), 2013, e59341.
29. Mok CC, Kwan YK: Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature, *Clin Rheumatol* 22(4–5):353-354, 2003.
30. Guerne PA, Weisman MH: Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis, *Am J Med* 93(4):451-460, 1992.
31. Emad Y, Anbar A, Abo-Elyoun I, et al: In palindromic rheumatism, hand joint involvement and positive anti-CCP antibodies predict RA development after 1 year of follow-up, *Clin Rheumatol* 33(6):791-797, 2014.
32. de Haas WH, de Boer W, Griffioen F, et al: Rheumatoid arthritis, typus robustus, *Ann Rheum Dis* 32(1):91-92, 1973.
33. Prasad K, Rath D, Kundu BK: Arthritis robustus: review of a case of an "abnormal" rheumatoid, *SpringerPlus* 3:606, 2014.
34. Sayah A, English 3rd JC: Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations, *J Am Acad Dermatol* 53(2):191-209, 2005, quiz 210-212.
35. Ginsberg MH, Genant HK, Yu TF, et al: Rheumatoid nodulosis: an unusual variant of rheumatoid disease, *Arthritis Rheum* 18(1):49-58, 1975.
36. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al: Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study, *Arthritis Rheum* 62(6):1583-1591, 2010.
37. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics–a large multicentre UK study, *Rheumatology* 53(9):1676-1682, 2014.
38. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al: Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease, *Respir Med* 106(7):1040-1047, 2012.
39. Berglin E, Dahlqvist SR: Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study, *Scand J Rheumatol* 42(5):362-368, 2013.
40. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al: The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report, *Arthritis Rheum* 62(9):2582-2591, 2010.
41. Kennish L, Labitigan M, Budoff S, et al: Utility of the new rheumatoid arthritis 2010 ACR/EULAR classification criteria in routine clinical care, *BMJ Open* 2(5), 2012, e001117.
42. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al: Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment, *Arthritis Rheum* 60(5):1242-1249, 2009.
43. Hastings DE, Evans JA: Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift, *J Bone Joint Surg Am* 57(7):930-934, 1975.
44. Johnsson PM, Eberhardt K: Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 48(11):1398-1401, 2009.
45. Gray RG, Gottlieb NL: Hand flexor tenosynovitis in rheumatoid arthritis. Prevalence, distribution, and associated rheumatic features, *Arthritis Rheum* 20(4):1003-1008, 1977.
46. V-J: OJ: Attritional rupture of tendons in the rheumatoid hand (abstract), *J Bone Joint Surg Am* 40A(1431), 1958.
47. Williamson L, Mowat A, Burge P: Screening for extensor tendon rupture in rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 40(4):420-423, 2001.
48. Mannerfelt L, Norman O: Attrition ruptures of flexor tendons in rheumatoid arthritis caused by bony spurs in the carpal tunnel. A clinical and radiological study, *J Bone Joint Surg Br* 51(2):270-277, 1969.
49. Bienenstock H: Rheumatoid plantar synovial cysts, *Ann Rheum Dis* 34(1):98-99, 1975.
50. Rask MR: Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease. Case report with a nine-year follow-up, *JAMA* 239(5):435-436, 1978.
51. Joaquim AF, Appenzeller S: Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis—a systematic review, *Autoimmun Rev* 13(12):1195-1202, 2014.
52. Kauppi MJ, Neva MH, Laiho K, et al: Rheumatoid atlantoaxial subluxation can be prevented by intensive use of traditional disease modifying antirheumatic drugs, *J Rheumatol* 36(2):273-278, 2009.
53. Zhang T, Pope J: Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis over time: results from a meta-analysis, *Arthritis Res Ther* 17:148, 2015.
54. Collins DN, Barnes CL, Fitz Randolph RL: Cervical spine instability in rheumatoid patients having total hip or knee arthroplasty, *Clin Orthop Relat Res* 272:127-135, 1991.
55. Ennevaara K: Painful shoulder joint in rheumatoid arthritis. A clinical and radiological study of 200 cases, with special reference to arthrography of the glenohumeral joint, *Acta Rheumatol Scand*(Suppl 11):1-116, 1967.
56. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, et al: The hip in Stickler syndrome, *J Pediatr Orthop* 21(5):657-663, 2001.
57. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U: Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality, *Rheumatology* 38(7):668-674, 1999.
58. Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, et al: Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 65(5):601-606, 2006.
59. Jackson CG, Chess RL, Ward JR: A case of rheumatoid nodule formation within the central nervous system and review of the literature, *J Rheumatol* 11(2):237-240, 1984.
60. Sokoloff L: , *The pathophysiologyof peripheal blood vessels in collagen diseases*, Baltimore, 1963, Williams & Wilkins.
61. Falcini F, Taccetti G, Ermini M, et al: Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 40(1):175-178, 1997.
62. Wolf P, Gretler J, Aglas F, et al: Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations, *Br J Dermatol* 131(1):48-51, 1994.
63. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al: Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study, *J Rheumatol* 38(6):983-989, 2011.
64. Michel BA, Bloch DA, Fries JF: Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 18(6):804-808, 1991.
65. Schett G, Teitelbaum SL: Osteoclasts and arthritis, *J Bone Miner Res* 24(7):1142-1146, 2009.
66. Harre U, Georgess D, Bang H, et al: Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin, *J Clin Invest* 122(5):1791-1802, 2012.
67. Dusad A, Duryee MJ, Shaw AT, et al: Induction of bone loss in DBA/1J mice immunized with citrullinated autologous mouse type II collagen in the absence of adjuvant, *Immunol Res* 58(1):51-60, 2014.
68. Rall LC, Roubenoff R: Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions, *Rheumatology (Oxford)* 43(10):1219-1223, 2004.
69. Farr M, Scott DL, Constable TJ, et al: Thrombocytosis of active rheumatoid disease, *Ann Rheum Dis* 42(5):545-549, 1983.
70. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al: The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations, *Medicine* 69(2):69-80, 1990.
71. Dwivedi N, Upadhyay J, Neeli I, et al: Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps, *Arthritis Rheum* 64(4):982-992, 2012.
72. Loughran TP Jr: Clonal diseases of large granular lymphocytes, *Blood* 82(1):1-14, 1993.
73. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowden N, et al: The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis. Immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome, *Arthritis Rheum* 37(9):1326-1330, 1994.
74. Combe B, Andary M, Caraux J, et al: Characterization of an expanded subpopulation of large granular lymphocytes in a patient with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29(5):675-679, 1986.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

75. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al: Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Arthritis Res Ther* 17:212, 2015.
76. Baecklund E, Ekbom A, Sparen P, et al: Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study, *BMJ* 317(7152):180-181, 1998.
77. Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, et al: Incidence of cancer among men with the Felty syndrome, *Ann Intern Med* 120(1):35-39, 1994.
78. England BR, Sokolove J, Robinson WH, et al: Associations of circulating cytokines and chemokines with cancer mortality in men with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(10):2394-2402, 2016.
79. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al: Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study, *Ann Rheum Dis* 55(3):190-192, 1996.
80. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, et al: Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy, *Rheumatology (Oxford)* 53(1):145-152, 2014.
81. Geirsson AJ, Sturfelt G: Truedsson L: Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications, *Ann Rheum Dis* 46(10):727-733, 1987.
82. Fischer M, Mielke H, Glaefke S, et al: Generalized vasculopathy and finger blood flow abnormalities in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 11(1):33-37, 1984.
83. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, et al: Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study, *Rheumatology (Oxford)* 53(5):890-899, 2014.
84. Dodson WH, Hollingsworth JW: Pleural effusion in rheumatoid arthritis. Impaired transport of glucose, *N Engl J Med* 275(24):1337-1342, 1966.
85. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al: MUC5B Promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease, *N Engl J Med* 379:2202-2219, 2018.
86. Frank ST, Weg JG, Harkleroad LE, et al: Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease, *Chest* 63(1):27-34, 1973.
87. Caplan A: Certain unusual radiological appearances in the chest of coalminers suffering from rheumatoid arthritis, *Thorax* 8(1):29-37, 1953.
88. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM: Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 18(3):617-635, 1992.
89. Ferguson EC, Berkowitz EA, Lung CT: Part 2, the interstitial pneumonias–clinical, histologic, and CT manifestations, *AJR Am J Roentgenol* 199(4):W464-W476, 2012.
90. England BR, Sayles H, Michaud K, et al: Cause-specific mortality in male US veterans with rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(1):36-45, 2016.
91. Sparks JA, Lin TC, Camargo CA Jr, et al: Rheumatoid arthritis and risk of chronic obstructive pulmonary disease or asthma among women: a marginal structural model analysis in the Nurses' Health Study, *Semin Arthritis Rheum* 47(5):639-648, 2017.
92. Shenberger KN, Schned AR, Taylor TH: Rheumatoid disease and bronchogenic carcinoma–case report and review of the literature, *J Rheumatol* 11(2):226-228, 1984.
93. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al: Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies, *Ann Rheum Dis* 71(9):1524-1529, 2012.
94. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al: The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years, *Arthritis Rheum* 52(2):412-420, 2005.
95. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al: Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies, *Arthritis Rheum* 59(12):1690-1697, 2008.
96. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al: High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors, *Arthritis Rheum* 44(12):2737-2745, 2001.
97. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al: Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications, *BMJ* 361, 2018, k1036.
98. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al: Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort, *Arthritis Rheum* 52(8):2293-2299, 2005.
99. Symmons DP, Gabriel SE: Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE, *Nat Rev Rheumatol* 7(7):399-408, 2011.
100. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Lancet* 359(9313):1173-1177, 2002.
101. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, et al: Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease, *Ann Rheum Dis* 69(9):1649-1654, 2010.
102. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al: Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 61(4):419-424, 2009.
103. Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, et al: Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65(7):1719-1724, 2013.
104. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al: Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60(10):2870-2879, 2009.
105. Ahern M, Lever JV, Cosh J: Complete heart block in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 42(4):389-397, 1983.
106. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I: Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 18(5–6):163-169, 1999.
107. Iveson JM, Thadani U, Ionescu M, et al: Aortic valve incompetence and replacement in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 34(4):312-320, 1975.
108. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, et al: Health-related quality of life among older adults with arthritis, *Health Qual Life Outcomes* 2(5), 2004.
109. Eberhardt K, Larsson BM, Nived K, et al: Work disability in rheumatoid arthritis–development over 15 years and evaluation of predictive factors over time, *J Rheumatol* 34(3):481-487, 2007.
110. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, et al: Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US, *Curr Med Res Opin* 26(1):77-90, 2010.
111. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ: Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain, *Arch Phys Med Rehabil* 95(5):986-995, 2014, e981.
112. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al: Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis, *Joint Bone Spine* 80(1):29-33, 2013.
113. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al: Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years, *Arthritis Rheum* 48(1):54-58, 2003.
114. Humphreys JH, van Nies J, Chipping J, et al: Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts, *Arthritis Res Ther* 16(6):483, 2014.
115. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, et al: Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry, *Rheumatology* 50(1):101-109, 2011.
116. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al: Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis, *Arthritis Rheum* 62(12):3537-3546, 2010.
117. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, et al: Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may

influence the short-term outcome in early arthritis, *Ann Rheum Dis* 70(7):1251-1256, 2011.
118. Weidmann P, Keusch G: Treatment of therapy-resistant hypertension, *Schweiz Med Wochenschr* 107(31):1081-1093, 1977.
119. Mikuls TR, Padala PR, Sayles HR, et al: Prospective study of posttraumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res* 65(2):227-234, 2013.
120. Aga AB, et al: Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010, *Ann Rheum Dis* 74(2):381-388, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

77

Tratamiento de la artritis reumatoide

JAMES R. O'DELL

PUNTOS CLAVE

- La artritis reumatoide (AR) puede y debe diagnosticarse pronto, y el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), iniciarse en el momento del diagnóstico.
- El tratamiento y su escalada en todos los pacientes han de estar basados en un objetivo de actividad de la enfermedad, sea la remisión o la disminución de dicha actividad.
- Existen más de 20 FARME disponibles para tratar la AR. Los pacientes se benefician cuando reumatólogos con experiencia utilizan todo este arsenal con un abordaje sumamente individualizado.
- El tipo de FARME (convencional o biológico) que recibe el paciente no es tan importante como asegurar que alcance el objetivo de actividad de la enfermedad.
- El FARME inicial y la piedra angular del tratamiento en la mayoría de los pacientes es el metotrexato (MTX). En caso de necesidad, el MTX debe ajustarse a una dosis semanal de 25 mg s.c.
- Muchos pacientes necesitarán combinaciones de FARME, con o sin fármacos biológicos, para lograr el objetivo de actividad de la enfermedad.
- Existen muchos FARME biológicos disponibles muy eficaces para tratar la AR; esencialmente, todos, sobre todo los biológicos, son más eficaces cuando se administran junto con MTX.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden proporcionar un control útil de los síntomas, pero casi nunca están indicados sin el uso simultáneo de FARME.
- Los glucocorticoides son FARME potentes rápidamente eficaces, pero tienen efectos adversos. Solamente deben utilizarse con otros FARME e idealmente solamente como puente a un tratamiento con FARME eficaz. La mejor dosis crónica de glucocorticoides es cero.
- Los biosimilares pueden ser coste-efectivos y han de usarse en la medida de lo posible.
- Las comorbilidades ubicuas de la AR, sobre todo las enfermedades cardiovasculares, deben abordarse y tratarse siempre de forma intensiva.

Introducción

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha evolucionado drásticamente durante los últimos 30 años, tal vez más que el de ninguna otra enfermedad reumática. Todo reumatólogo que haya tenido el privilegio de atender a pacientes con AR durante ese periodo reconocerá inmediatamente, y con entusiasmo, cuánto hemos avanzado. **La mayoría de los pacientes con AR recién diagnosticada pueden esperar conseguir la remisión de la enfermedad o una actividad de la enfermedad baja si son tratados precozmente por un reumatólogo experimentado.** Este resultado esperable es realmente extraordinario, y resulta adecuado dar un paso atrás y analizar las razones que sustentan este cambio abismal. Muchos apuntan al hecho de que los fármacos biológicos estuvieron disponibles en 1998 y rápidamente les adjudican la mayor parte del mérito de la mejoría espectacular de los desenlaces. Afirmaciones como «desde que los productos biológicos han llegado al mercado los resultados han mejorado drásticamente» son comunes. Está claro que este progreso del tratamiento recibió un tremendo impulso con la aprobación de los fármacos biológicos hace algo más de 20 años. Son muy eficaces y, lo que es más importante, han animado tanto a los clínicos como a los pacientes, haciendo que ambas partes piensen que están justificadas las mejores expectativas en cuanto al control de la AR. Sin embargo, es crucial reconocer todos los demás cambios que ocurrieron aproximadamente en ese mismo periodo de tiempo y que han sido universalmente aceptados por los reumatólogos (tabla 77.1).

Es difícil, si no imposible, saber cuáles de estos cambios son los más importantes, aunque todos se han aceptado en el último cuarto del pasado siglo. Es evidente que el diagnóstico precoz, asistido por el uso de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), y los nuevos criterios de clasificación son cruciales[1]. La aceptación universal de que todos los pacientes con AR deben tomar un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME)[2-4] y el uso eficaz de dosis crecientes de metotrexato (MTX) con ácido fólico también han tenido un papel importante. El redescubrimiento de la mejoría de la eficacia y de la tolerancia del MTX subcutáneo también ha sido importante. Además, a mediados de la década de 1990 el uso de FARME combinados se convirtió en una estrategia aceptada[5]. El diagnóstico precoz, el uso eficaz de MTX y FARME combinados y los fármacos biológicos **son las herramientas que permiten a los reumatólogos manejar con éxito la AR** (tabla 77.2).

¡El «tratamiento por objetivos» (*treat-to-target* o T2T) define el ámbito de trabajo y la tarea de los médicos! Por tanto, el T2T probablemente ha sido el factor más importante en la mejoría de los desenlaces de la AR. El ensayo clínico escocés Tight Intensive Control of RA (TICORA) (v. más adelante) fue el estudio original que puso al T2T en el mapa, ya que demostró de manera espectacular los beneficios de este abordaje[6]. TICORA demostró que, si los pacientes son tratados de forma intensiva para lograr la remisión o una baja actividad de la enfermedad, los resultados mejoran significativamente, tanto clínica como radiográficamente, incluso sin el uso de fármacos biológicos. Del mismo modo, en el estudio alemán Behandel-Strategieën (BeSt) el uso intensivo del ajuste terapéutico (T2T) condujo a una mejoría clínica significativa, independientemente de la elección inicial de los fármacos, que incluía tanto los biológicos como los del régimen convencional[7]. Por tanto, **el principio más importante del tratamiento con éxito**

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 77.1 Cambios no biológicos que han mejorado los resultados en la artritis reumatoide

Énfasis en una mejora del diagnóstico precoz
Uso de FARME en todos los pacientes
Incremento del uso y de la dosis de metotrexato, incluida la inyección subcutánea
Uso de ácido fólico con metotrexato
Uso de combinaciones de FARME
Tratamiento de todos los pacientes en función del objetivo de actividad de la enfermedad

FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

TABLA 77.2 Arsenal terapéutico: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad[a]

Convencionales/JAK	Fármacos biológicos (dirigidos)
Metotrexato	Etanercept (TNF)
Hidroxicloroquina	Infliximab (TNF)
Sulfasalazina	Adalimumab (TNF)
Leflunomida	Golimumab (TNF)
Oro (i.m. y v.o.)	Certolizumab (TNF)
Azatioprina	Rituximab (CD20)
Minociclina	Anakinra (IL-1)
Ciclosporina	Abatacept (CD80/86)
Penicilamina	Tocilizumab (IL-6)
Glucocorticoides	Sarilumab (IL-6)
Tofacitinib (JAK)	
Baricitinib (JAK)	
Upadicitinib (JAK)	

[a]Fármacos que pueden enlentecer o detener la progresión de la artritis reumatoide, incluida la progresión radiográfica.

IL, interleucina; *JAK,* cinasa Janus; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

de la AR actualmente no es cuál de los muchos FARME utilizar, sean convencionales o biológicos (v. tabla 77.2), sino que todos los pacientes se traten para conseguir un objetivo de actividad de la enfermedad.

A pesar de que hemos llegado muy lejos, quedan muchos desafíos, entre los que cabe destacar la identificación de marcadores que predigan de manera diferenciada quiénes responderán o experimentarán efectos adversos y, en función de ello, aplicar el tratamiento, junto con nuevos métodos de desarrollo que nos permitan medir la cantidad de inmunodepresión que nuestros fármacos están produciendo para que podamos ajustar las dosis adecuadamente, un factor de necrosis tumoral (TNF) o un «termostato» de interleucina (IL) 6, si se desea.

En este capítulo se tratan los siguientes temas: los principios generales del tratamiento, los objetivos del tratamiento de la AR, la elección del momento de diferentes tratamientos y las estrategias de empleo de todas las herramientas disponibles para cada paciente. La mayoría de los medicamentos no se tratan con detalle aquí; en su lugar, este capítulo se centra en estrategias. Consulte otros capítulos excelentes de este libro para obtener información específica sobre fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; cap. 62), glucocorticoides (cap. 63), FARME tradicionales (cap. 64), MTX y combinaciones (cap. 64), fármacos inmunorreguladores (cap. 65), tratamientos anticitocinas o productos biológicos (caps. 66 y 67) y fármacos cinasa Janus (JAK) (cap. 68).

Objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide

Resulta extraordinario que los reumatólogos dispongan ahora de más de 20 FARME convencionales o biológicos aprobados en su arsenal terapéutico (v. tabla 77.2). Sin embargo, como se señaló anteriormente, a pesar de todas estas magníficas opciones de FARME, **el cambio de paradigma más importante en el tratamiento de la AR ha sido la comprensión de que los pacientes deben tratarse pronto y con un objetivo de baja actividad o de remisión**[2-4,6]. Para personas que no pertenecen a la comunidad reumática, esto parece obvio: si los pacientes tienen hipertensión, hiperlipidemia o diabetes, por supuesto se tratan de manera que sus grados de presión sanguínea, lipoproteínas de baja densidad o valores de HbA1c se reduzcan hasta un objetivo definido y fácilmente medible. El problema con la AR ha sido la falta de parámetros válidos y reproducibles de actividad de la enfermedad y de la remisión que permitan su medición y seguimiento de forma habitual en la consulta. Desafortunadamente, ningún hallazgo de una exploración única o de un solo factor analítico mide satisfactoriamente la actividad de la enfermedad en personas con AR.

Se han propuesto muchas mediciones[8-14], todas compuestas, que incluyen información derivada de una combinación de exploraciones articulares, valoración del paciente y del facultativo de la actividad de la enfermedad, capacidad funcional del paciente y análisis de laboratorio sobre la inflamación (velocidad de sedimentación globular [VSG] y concentraciones de proteína C reactiva [CRP]). El American College of Rheumatology (ACR) ha aprobado una lista de medidas de actividad de la enfermedad que se correlacionan con los resultados. La tabla 77.3 contiene una lista parcial de algunas de las medidas más conocidas. Cada una tiene puntos fuertes y debilidades[14]; algunas dependen solamente de datos tomados por el paciente, otras necesitan recuentos completos de articulaciones por los facultativos y algunas requieren análisis para medir la inflamación. Los facultativos muy atareados raras veces tienen tiempo para documentar la actividad de la enfermedad en más de 60 articulaciones sensibles y edematosas o para esperar a los resultados de los análisis con el fin de tomar decisiones sobre el tratamiento durante la visita del paciente. Por tanto, se están adoptando medidas que simplifican este proceso tanto como es posible, como la reducción de las articulaciones exploradas a 28 (Disease Activity Scale 28 [DAS-28]) o pruebas que no necesitan análisis (Clinical Disease Activity Index) o que dependen por completo de datos informados por el paciente (Routine Assessment Patient Index Data). Existe una alta correlación entre estas medidas y, por tanto, actualmente en la consulta **es muy importante que se mida la actividad de la enfermedad y bastante menos la medida que se utiliza.**

Debido a que ninguno de nuestros tratamientos cura la AR, parecería obvio pensar que el mejor objetivo siguiente debería ser la remisión. Sin embargo, el concepto de remisión como objetivo para los pacientes con AR es problemático. En primer lugar, ha sido difícil alcanzar una definición de remisión que sea relevante y práctica. Para ser relevante, tendría que ser muy predictiva de ausencia de progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo, no solo en las articulaciones, sino también sistémicamente, incluyendo la afectación vascular, aunque sin limitarse a ella. Para ser práctica para los facultativos, una definición de remisión ha de ser fácil de aplicar a los pacientes en tiempo real mientras se valoran en la consulta. Se ha desarrollado una nueva definición de remisión para usarla en ensayos clínicos (tabla 77.4)[1] mediante un esfuerzo conjunto del ACR y la European League Against Rheumatism (EULAR). Esta definición ha sido rigurosamente probada frente a los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 77.3 Instrumentos empleados para la medición de la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide

Instrumento	Rango de puntuación	UMBRALES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD			
		Remisión	Bajo	Moderado	Alto
Disease Activity Scale 28 (DAS-28)	0-9,4	≤2,6	≤3,2	>3,2 y ≤5,1	>5,1
Simplified Disease Activity Index (SDAI)	0,1-86	≤3,3	≤11	>11 y ≤26	>26
Clinical Disease Activity Index (CDAI)	0-76	≤2,8	≤10	>10 y ≤22	>22
Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)	0-10	≤1,4	<2,2	2,2 y ≤4,9	>4,9
Patient Activity Scale (PAS o PASII)	0-10	≤1,25	<1,9	≥1,9 y ≤5,3	>5,3
Routine Assessment Patient Index Data (RAPID)	0-30	≤1	<6	≥6 y ≤12	>12

TABLA 77.4 Definiciones de remisión en ensayos clínicos de artritis reumatoide de American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

Definición basada en la lógica

En cualquier momento el paciente debe cumplir todos los criterios siguientes:
- Recuento de articulaciones dolorosas ≤1[a]
- Recuento de articulaciones inflamadas ≤1[a]
- Proteína C reactiva ≤1 mg/dl
- Valoración global del paciente ≤1 (en una escala de 0-10)

Definición basada en índices

En cualquier momento el paciente debe tener una puntuación del Simplified Disease Activity Index ≤3,3

[a]Incluye 28 articulaciones, más pies y tobillos.

Tomado de Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Arthritis Rheum* 63:573-586, 2011[1].

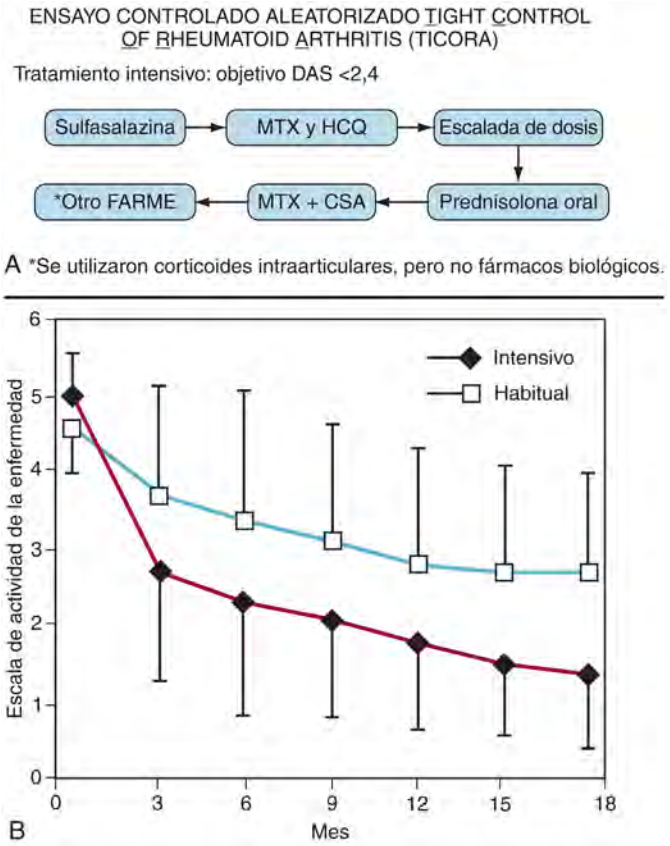
resultados radiológicos a corto plazo en un ensayo aleatorizado controlado (EAC) durante 1 a 2 años. Esta definición normaliza la remisión y, por tanto, es un gran paso adelante para la presentación de informes y la comparación de los resultados entre ensayos clínicos.

Sin embargo, esta definición fue diseñada para ensayos clínicos y no para la atención clínica[15], donde no siempre se realizan recuentos rigurosos de las articulaciones con actividad de la enfermedad y la necesidad de tener resultados de CRP en tiempo real se convierte en un problema importante para el flujo del trabajo asistencial. Se han sugerido versiones de escalas de actividad de la enfermedad que no necesitan análisis, pero no se ha alcanzado una aceptación completa (p. ej., Clinical Disease Activity Index y Patient Activity Scale). Tal vez es más problemático el hecho de que muchas personas que creen que la remisión se define solamente por los datos clínicos siempre subestiman la magnitud de la actividad de la enfermedad de bajo grado que podría encontrarse si se empleasen biopsias sinoviales o técnicas avanzadas de imagen, como la ecografía o la resonancia magnética (RM). Datos significativos indican que muchos, quizá la mayoría, de los pacientes con AR que cumplen con las definiciones de «remisión» tienen una enfermedad activa cuando son valorados mediante ecografía o RM[16-18]. Recientemente se ha publicado que todos los pacientes que se pensaba que estaban en remisión clínica durante el ensayo clínico Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR) (descrito más adelante) presentaban pruebas de inflamación en las exploraciones de RM[19]. De hecho, la recién aceptada definición del ACR/la EULAR permite la presencia de una articulación tumefacta, lo que muchos podrían argumentar que no constituye realmente una remisión clínica completa. Otro problema importante con el término *remisión* es que, según los datos actualmente disponibles, **no está claro en absoluto que la remisión, independientemente de cómo se defina, deba ser el objetivo del tratamiento para todos los pacientes con AR.**

Muchos pacientes están muy bien a pesar de tener grados de actividad de la enfermedad bajos. Esta situación puede ser análoga a los estudios recientes, que demuestran que llevar las concentraciones de HbA1c por debajo de 6,5, algo que parecía apropiado para el control de la diabetes, se asocia a un aumento de la mortalidad cardiovascular, principalmente como resultado de la aparición de hipoglucemia en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular[20]. **La siguiente pregunta continúa sin respuesta en la AR: ¿dónde está el punto de inflexión entre llevar la actividad de la enfermedad a un punto cada vez más bajo y la toxicidad y los costes que conlleva el tratamiento?** Para complicar aún más las cosas, es casi seguro que el punto de inflexión será diferente para cada paciente. Deben tenerse en cuenta los siguientes problemas:

- ¿Cuándo se considera que los riesgos y considerables costes de algunos de nuestros tratamientos para la AR superan los beneficios de escalarlo?
- ¿Qué pacientes que han mejorado drásticamente pero que aún tienen dos articulaciones dolorosas o tumefactas deben cambiar a otro fármaco biológico?
- De manera análoga a los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular mencionados anteriormente, ¿cuáles son los pacientes con AR más expuestos a toxicidad si presionamos demasiado para conseguir la remisión?
- Por último, con los tratamientos actuales la gran mayoría de las remisiones en personas con AR necesitan un tratamiento continuo con FARME, así que el concepto de remisión verdadera, es decir, aquella que no necesita tratamiento, sigue estando más allá de nuestros conocimientos actuales.

A pesar de los problemas de definición de la remisión o de una actividad de la enfermedad baja, es evidente que los pacientes mejoran cuando los médicos tienen un objetivo. TICORA[6] fue el primer estudio en demostrar de manera convincente este concepto de forma aleatoria y, por tanto, sigue siendo la referencia, a pesar de haber transcurrido más de 15 años. En este estudio pacientes que sufrían la enfermedad desde hacía menos de 5 años fueron asignados al azar para recibir la atención habitual o un tratamiento intensivo. Ambos grupos fueron tratados según un algoritmo de FARME convencionales (fig. 77.1A). El grupo de atención habitual recibió seguimiento y valoración periódicos, mientras que el grupo intensivo fue observado mensualmente y su tratamiento se escaló (según protocolo) si no se había alcanzado el objetivo de actividad baja de la enfermedad (definida en este estudio



● **Fig. 77.1** (A) Escala de tratamiento utilizada en el ensayo clínico Tight Intensive Control of Rheumatoid Arthritis (TICORA). (B) Comparación de grupos de tratamiento intensivo y habitual. *CSA,* ciclosporina A; *DAS,* puntuación de actividad de la enfermedad; *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; *HCQ,* hidroxicloroquina; *MTX,* metotrexato. (Modificado con autorización de Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis [the TICORA study]: a single-blind randomized controlled trial, *Lancet* 364:263-269, 2004[6].)

como una puntuación en la DAS ≤2,4). Ambos grupos mejoraron de forma importante, pero el grupo con T2T (es decir, el de tratamiento intensivo) mejoró significativamente más, con puntuaciones medias de DAS de 1,6 en el rango de remisión a los 18 meses (fig. 77.1B). En el grupo de tratamiento intensivo, el 71% de los pacientes lograron una mejora del 70% del compuesto del American College of Rheumatology (ACR70) en comparación con el 18% del grupo de atención habitual (p <0,0001). Además, esta mejoría clínica se tradujo en una disminución significativa de la progresión radiológica de las erosiones en comparación con el grupo de atención habitual (0,5 frente a 3,0; p = 0,002). Es importante destacar que este control mejorado de la enfermedad no estaba asociado a un aumento de acontecimientos adversos asociados al tratamiento. Por último, aunque conlleva visitas más frecuentes, la terapia intensiva se traduce en un ahorro de costes, incluso a corto plazo. Estos resultados fueron particularmente notables, teniendo en cuenta que se obtuvieron usando solo FARME convencionales (v. fig. 77.1A) sin fármacos biológicos. Los hallazgos de otros estudios han corroborado estos hallazgos[7,21]. Además, un metaanálisis de estrategias de control estrechas[22] ha sugerido que las mejores estrategias de control actúan mejor si se realizan según un protocolo, como ocurrió en el estudio TICORA.

Aunque los investigadores de TICORA seleccionaron como objetivo la actividad baja de la enfermedad, podría haber sido la remisión, como se comentó anteriormente. La mayoría de las medidas de actividad de la enfermedad ya mencionadas han definido grados que significan

TABLA 77.5 Costes mensuales de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en EE. UU. (mejores precios del GoodRx, abril de 2019)

Medicamento	Coste (dólares)
Metotrexato, 24 comprimidos de 2,5-mg	18
Hidroxicloroquina, 60 comprimidos de 200 mg	26
Sulfasalazina, 120 comprimidos de 500 mg	24
Tofacitinib, 60 comprimidos de 5 mg	4.417
Etanercept, 4 jeringas s.c. de 50 mg	5.099
Adalimumab, 2 jeringas s.c. de 40 mg	5.099
Abatacept, 4 comprimidos de 125 mg	4.317
Tocilizumab, 2 jeringas de 162 mg, s.c.	4.306
Sarilumab, 2 jeringas de 175,4 mg s.c.	2.876
Infliximab, 400 mg	4.602

Media de datos disponibles (precio del medicamento solamente, no de la infusión). *s.c.,* subcutáneo.

«remisión» (v. tabla 77.3). Predeciblemente, cuanto más presionamos para conseguir la remisión con más fármacos y dosis cada vez mayores de FARME, convencionales y biológicos, más se convierten en una preocupación la toxicidad y el gasto (tabla 77.5). Tanto las directrices del ACR como de la EULAR, así como las revisiones recientes[2-5], establecen que la actividad baja de la enfermedad o la remisión son el objetivo y dejan la decisión sobre el objetivo más apropiado en función de la situación de cada paciente en manos del facultativo. Por tanto, hasta que nuevos datos aclaren esta pregunta, los facultativos tendrán que continuar practicando tanto el arte como la ciencia de la medicina al seleccionar el objetivo más adecuado para cada paciente.

Clases de fármacos

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y azatioprina

Por definición, un FARME tiene la capacidad de mejorar la evolución de la AR. La aplicación más rigurosa de esta definición necesita EAC que demuestren que un FARME tiene la capacidad, no solamente de cambiar la evolución clínica de la enfermedad, sino también de disminuir o detener la progresión radiográfica. Según esta definición, solamente sugieren beneficios radiográficos los nueve FARME convencionales, al menos dos inhibidores de JAK aprobados para su uso y los 10 FARME biológicos enumerados en la tabla 77.2, con la posible excepción de la minociclina y la hidroxicloroquina (HCQ), para las que hay pocos estudios a pequeña escala en los que se valoran. Cuando los FARME enumerados en la tabla 77.2 se emplean de forma aislada o en combinaciones de dos, tres o cuatro, como sucede a menudo, existen más de 10.641 combinaciones posibles para cada paciente, suponiendo que no se empleen fármacos biológicos ni JAK en la combinación. Obviamente, este enorme número de opciones es una buena y una mala noticia para el facultativo: es genial disponer de todas las opciones, pero imposible tenerlas todas presentes o probarlas en pacientes individuales. Por tanto, para usar todos estos fármacos eficazmente, el facultativo debe tener objetivos, estrategias y un conocimiento actualizado de los fármacos y de sus interacciones, toxicidades y nichos singulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el capítulo 64 se analizan en detalle los FARME convencionales más utilizados: MTX, sulfasalazina (SSZ), HCQ y leflunomida (LEF). En conjunto, estos cuatro FARME, junto con los glucocorticoides (v. cap. 63), representan actualmente la amplia mayoría de FARME de uso convencional. Los nuevos fármacos en este campo son el tofacitinib y el baricitinib, aunque hay varios más en camino (v. cap. 68); su posible nicho de tratamiento en la AR se comenta más adelante. A pesar de que son menos utilizados, la azatioprina, la ciclosporina y las tetraciclinas (minociclina y doxiciclina) siguen siendo importantes como nicho de tratamiento. No se abordan en otros apartados del presente libro, por lo que se estudian aquí. El oro, utilizado en el tratamiento de la AR durante más de un siglo, resulta un tratamiento eficaz, sobre todo si se emplea por vía intramuscular[23-25], pero su administración es incómoda y tiene una ventana terapéutica estrecha. En la actualidad se usa tan poco que lo omitiremos. La penicilamina presenta interés histórico[26], pero rara vez se emplea y no se estudia en este capítulo.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Se estudian con detalle en los capítulos 66 y 67. Dentro de esta clase de fármacos disponemos de agentes con capacidad para inhibir muchas citocinas inflamatorias, como el TNF, que se inhibe con tres anticuerpos monoclonales, infliximab, adalimumab y golimumab; la proteína receptora del TNF, que es inhibida con etanercept (ETAN); el fragmento Fab pegilado, que también se une al TNF; la IL-1, que está unida con el antagonista del receptor de IL-1 anakinra, y la IL-6, que es inhibida por anticuerpos monoclonales frente al receptor de IL-6, tocilizumab o sarilumab. También tenemos la capacidad de aniquilar o de inhibir líneas celulares importantes en la inflamación, como las de linfocitos B (con rituximab) y T (con abatacept). **Es quedarse corto afirmar que los fármacos biológicos han cambiado el panorama del tratamiento de la AR para siempre,** tanto en términos de expectativas terapéuticas como de comprensión de la patogenia de la AR, pero, como se comentó anteriormente, también es importante reconocer que no son la única elección en juego (v. tabla 77.1). Debido a su inicio de acción a menudo rápido, especialmente el de los inhibidores del TNF y de la IL-6, y su capacidad para retrasar la progresión radiográfica de la enfermedad, cada vez se utilizan más precozmente y con mayor frecuencia en los pacientes con AR. El desafío para los facultativos es la integración adecuada de los tratamientos convencional y biológico y el empleo de fármacos biológicos cuando sea necesario, pero tras asegurarse de que se han optimizado los tratamientos convencionales, mucho menos costosos y muy eficaces.

Glucocorticoides

Analizados en detalle en el capítulo 63, tienen una larga historia en el tratamiento de la AR. La AR fue seleccionada como la primera enfermedad para ser tratada con el «compuesto E» en la Clínica Mayo en 1948, y el resto es historia[27]. Las respuestas fueron rápidas y drásticas; un análisis de los primeros 14 pacientes tratados reveló que en el 100% las VSG mejoraron en más de un 50% en los primeros 1-3 meses y en el 80%, mejoraron al menos en un 70% (una VSG70 es una ACR70 conveniente). Varios estudios de referencia han demostrado no solo la eficacia clínica[28-32], sino también la importante eficacia radiográfica de los glucocorticoides[30,33]. El ensayo Combinatietherapie Bij Rheumatoide Artritis (COBRA)[29,30] y el brazo COBRA del estudio BeSt (comentado más adelante)[7,21] demostraron nuevamente el importante beneficio clínico y radiográfico que los glucocorticoides pueden proporcionar. Sin embargo, a pesar de su rápido inicio y de todos los otros beneficios positivos de los glucocorticoides en la AR, su toxicidad también es abundante.

Actualmente, los glucocorticoides se usan con más frecuencia y de manera más adecuada combinados con FARME como parte del tratamiento inicial de «inducción» para obtener un control rápido de la AR y luego se ajustan de forma intensiva a medida que el FARME de acción lenta empieza a ejercer su efecto. Datos recientes sugieren que los pacientes en quienes se inicia el tratamiento con la combinación de MTX y prednisona obtienen mejores resultados iniciales que los pacientes que toman MTX como fármaco único[31]. Históricamente se ha creído que, una vez que un paciente con AR comenzaba a tomar glucocorticoides, nunca podría dejar de usarlos. Este escenario claramente ya no es cierto gracias a los FARME efectivos que ahora están disponibles, ya que la disminución de los glucocorticoides con éxito es ahora la regla[7,21,32]. La incapacidad para disminuir los glucocorticoides con éxito, o al menos reducirlos hasta una dosis baja «aceptable», si es el caso, indica claramente que el actual programa de FARME no funciona y debe modificarse. El uso a largo plazo de dosis equivalentes de prednisona mayores de 5-7,5 mg/día es una clara indicación de que el tratamiento con FARME necesita incrementarse. Es importante decir que los **glucocorticoides no deberían emplearse casi nunca para el tratamiento de la AR sin el uso simultáneo de FARME, fijando como meta la remisión o la disminución de la actividad de la enfermedad sin corticoides.**

Otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales

Azatioprina (AZA). Se ha utilizado a dosis de 50-200 mg/día para tratar la AR durante más de 50 años. Debido a que ha sido un medicamento genérico durante muchos años, hay pocas investigaciones recientes sobre la AZA. Aunque claramente no es un FARME de primera línea en el tratamiento actual de la AR, se emplea con más frecuencia como sustituto del MTX cuando existen contraindicaciones o intolerancia a este. Posiblemente, todos los fármacos biológicos actúan mejor al usar simultáneamente MTX, fenómeno particularmente cierto respecto a los inhibidores del TNF. Una de las razones de la mayor eficacia de los inhibidores del TNF con el empleo concurrente del MTX es la capacidad de este para evitar la formación de anticuerpos frente a fármacos. Un metaanálisis reciente ha demostrado que, mientras que el MTX es más eficaz para evitar la formación de estos anticuerpos (proporciona protección hasta un grado del 77%), la AZA también lo hace en un grado aproximadamente del 50%[34]. Por tanto, cuando a los pacientes se administran tratamientos de anticuerpos monoclonales y no pueden tolerar el MTX, el empleo de AZA debe tenerse muy en cuenta. Esta situación se presenta con mayor frecuencia en pacientes con la llamada *gripe por MTX,* pero en otras situaciones, como embarazo, nodulosis por MTX y enfermedad hepática, pulmonar o renal, puede estar indicado el uso de AZA en personas con AR. Especialmente problemática es la población de pacientes con AR, a menudo hombres, que padecen enfermedad pulmonar intersticial por AR. El uso de MTX y LEF puede ser problemático y la AZA se convierte en la mejor elección de FARME convencional. Actualmente la AZA se usa generalmente en combinación con otros FARME convencionales o biológicos. McCarty, uno de los pioneros del tratamiento combinado de la AR, ha publicado sobre la combinación de MTX, AZA y HCQ en 69 pacientes tratados en un estudio multicéntrico[35]. Con esta combinación el 45% de los pacientes alcanzaban la remisión según los criterios del ACR anteriores, y esta combinación se toleraba bien. Además, la combinación de dosis bajas de AZA y MTX era más eficaz que las dosis más elevadas de cualquiera de los dos fármacos, aunque esta diferencia no alcanzaba significado estadístico en un estudio de baja potencia estadística[36].

La neutropenia constituye la complicación más frecuente del tratamiento con AZA. La neutropenia puede predecirse mediante una prueba genética de polimorfismos de la enzima tiopurina metiltransferasa. Los pacientes homocigotos para el polimorfismo mutante que no es funcional (1 de 300, o el 0,3% de los pacientes) son muy sensibles a la toxicidad de la médula ósea y otras por AZA. Los pacientes que son heterocigotos (aproximadamente el 10% de la población) pueden tener una neutropenia más leve[37]. Desafortunadamente, esta prueba es cara; en algunos centros puede costar más de 1.000 dólares, y el reembolso no siempre está asegurado. Algunos facultativos optan por comenzar con dosis bajas de 50 mg/día, revisar el hemograma a las 2 semanas y

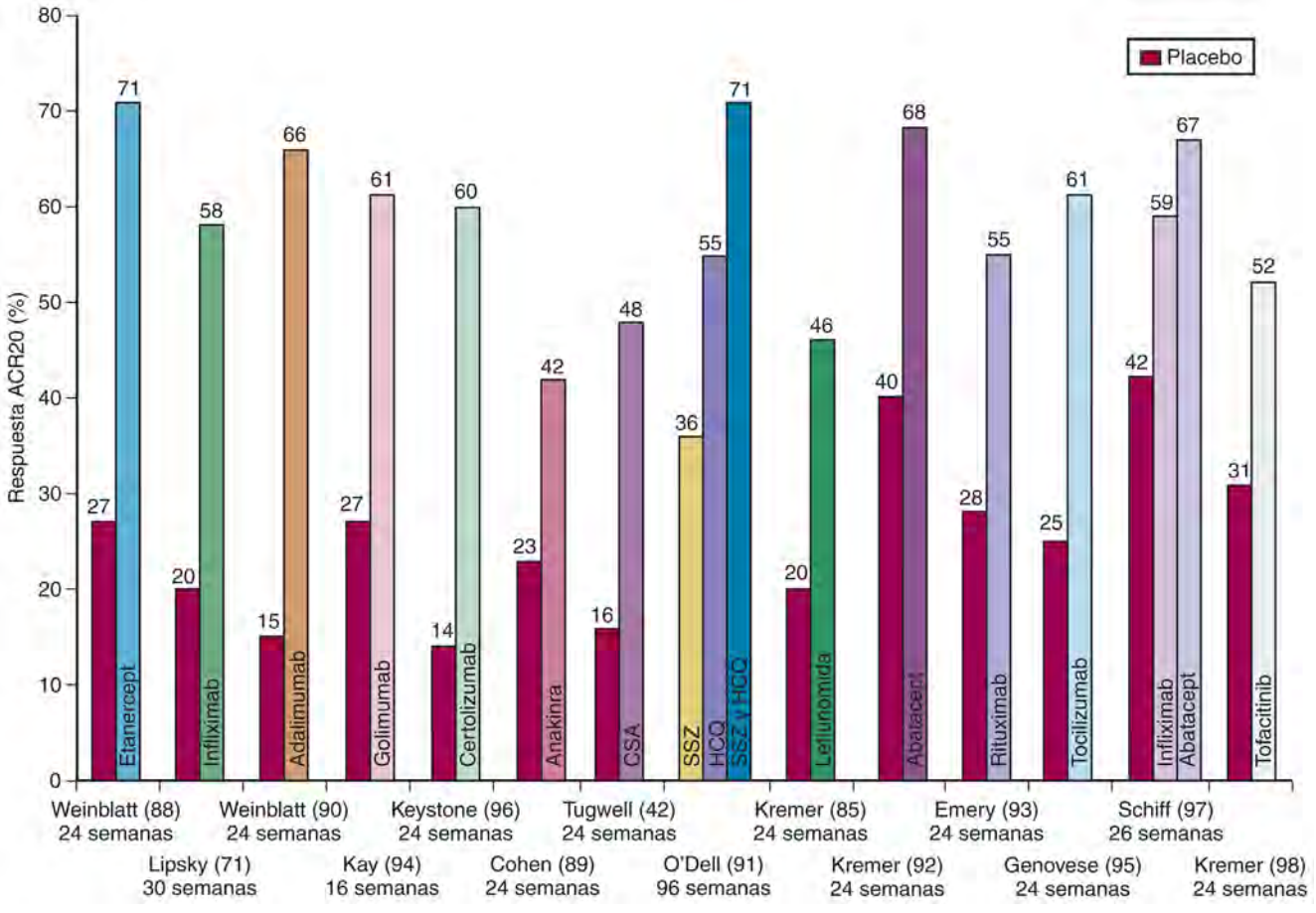
luego aumentar la dosis si es necesario cuando el recuento de leucocitos es aceptable. Se ha especulado que el subconjunto de pacientes con polimorfismos no funcionales raros podría ser el de los que, cuando la AZA se añadía a un régimen estable de MTX, experimentaban una reacción tóxica aguda febril caracterizada por fiebre, leucocitosis y vasculitis leucocitoclásica cutánea[38].

Ciclosporina (CSA). En la década de 1990 se ganó la consideración de ser un punto de apoyo en el tratamiento de la AR[39]. La CSA, que se utiliza principalmente en procedimientos de trasplante para prevenir el rechazo de aloinjertos, inhibe la activación de los linfocitos T cooperadores-inductores $CD4^+$ por bloqueo de la IL-2 y la síntesis de citocinas por otros linfocitos T cooperadores tipo 1[40] y por inhibición de la expresión del ligando de CD40 en los linfocitos T[41]. Este último efecto impide que los linfocitos T emitan señales dependientes del ligando de CD40 a los linfocitos B. El interés por la CSA alcanzó su apogeo a mediados de la década de 1990, cuando algunos estudios[42] demostraron que la incorporación de CSA (2,5-5 mg/kg/día) a una dosis estable de MTX proporcionaba un beneficio añadido notable en comparación con el MTX como tratamiento único (fig. 77.2). Además, este tratamiento parecía ralentizar la progresión radiográfica[43]. En este ensayo clínico la dosis de CSA se disminuía si la concentración de creatinina del paciente aumentaba hasta más del 30% de los valores iniciales. Desafortunadamente, los informes de seguimiento revelaron que solo el 22% de los pacientes continuaban tomando esta combinación a los 18 meses, y las razones más frecuentes para la interrupción eran hipertensión o incremento de la concentración de creatinina[43]. Históricamente el tratamiento de los pacientes con hepatitis C y AR proporcionaba un nicho para la CSA, ya que ejerce una actividad antivírica contra la hepatitis C[44].

Minociclina y doxiciclina

La tetraciclina y sus derivados tienen una larga y accidentada historia en el tratamiento de la AR y otras artritis[45,46]. No representan un tratamiento convencional de la AR, pero pueden tener un nicho en pacientes en los que no es factible la monitorización analítica, en pacientes con infecciones frecuentes o en los que sufren enfermedad periodontal simultánea. El mecanismo de acción de las tetraciclinas en la AR es poco conocido. Las tetraciclinas son antibióticos pero también inhiben las metaloproteinasas, modulan las respuestas inmunitarias y tienen efectos antiinflamatorios. No existen pruebas que apoyen la afirmación de que las tetraciclinas tratan la «infección que causa la AR», como proponían algunos de los partidarios originales de este fármaco[46]. Sin embargo, resulta muy posible que la inhibición de infecciones inespecíficas que incrementan la respuesta inmunitaria a través de la IL-1, el TNF y la IL-6, como periodontitis, bronquitis y gastritis, por nombrar algunas, pueda ser útil para controlar la enfermedad en pacientes con AR.

Cada vez se presta mayor atención al microbioma y a la función que puede desempeñar en la patogenia de la AR, la actividad de la enfermedad y las respuestas al tratamiento[47,48]. La modificación del microbioma por las tetraciclinas es otro posible mecanismo de acción. Las tetraciclinas son potentes antioxidantes[49] y también tienen la capacidad de inhibir la biosíntesis y la actividad de las metaloproteinasas



● **Fig. 77.2** Ensayos clínicos de tratamiento doble ciego en pacientes con enfermedad activa a pesar del metotrexato. *ACR20,* mejora del 20% del compuesto del American College of Rheumatology; *CSA,* ciclosporina; *HCQ,* hidroxicloroquina; *SSZ,* sulfasalazina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la matriz, que ejercen una función fundamental en la degradación del cartílago articular en la AR. Esta inhibición ha sido eficaz en el tratamiento de la artrosis. El supuesto mecanismo es por quelación de las moléculas de calcio y zinc, que conduce posteriormente a alteraciones de las configuraciones moleculares de proenzimas suficientes para inactivarlas[50,51]. La minociclina posee efectos inhibidores leves pero definidos sobre la proliferación de los linfocitos T sinoviales y la síntesis de citocinas y aumenta la síntesis de IL-10. Otra prueba de su capacidad para modular el sistema inmunitario es el hecho de que induce lupus con anticuerpos anti-ADN positivos en algunos pacientes, especialmente cuando se usa para tratar el acné.

La miociclina, administrada a dosis de 100 mg dos veces al día, proporcionaba una mejoría moderada estadísticamente significativa de los parámetros clínicos de actividad de la enfermedad en pacientes con AR establecida en comparación con un placebo[52,53]. Los hallazgos en el tratamiento de la AR en estadio temprano han sido más impresionantes. En un estudio de 46 pacientes con AR con factor reumatoide (FR) positivo en fase inicial que no habían recibido tratamiento previo, los investigadores informaron que el 65% experimentaron una mejoría del 50% en las articulaciones dolorosas y tumefactas y en la duración de la rigidez matutina y de la VSG (criterios de Paulus), mientras que solamente el 13% de quienes recibieron placebo mejoraron de forma similar durante un periodo de 6 meses[54]. En 2001 se publicaron los resultados de un ensayo de 2 años de duración que comparaba minociclina con HCQ[32]. En este pequeño estudio los pacientes tratados con minociclina eran más propensos a lograr una mejora del 50% del compuesto del American College of Rheumatology (ACR50, el objetivo primario) frente a los pacientes tratados con HCQ (60 frente al 33%) y en ellos resultaba más sencillo reducir con éxito la dosis de glucocorticoides. Este estudio confirma nuevamente la posible utilidad de la minociclina, especialmente en pacientes FR-positivos en fase temprana.

Aunque la doxiciclina se estudia con menor frecuencia, las pruebas apoyan el uso de este fármaco en el tratamiento de la AR. En un estudio de pacientes con AR temprana se comparó doxiciclina más MTX frente a MTX como fármaco único. Los investigadores estudiaron dosis bajas (20 mg dos veces al día) y dosis altas (100 mg dos veces al día) de doxiciclina combinada con MTX y encontraron que ambos abordajes eran superiores al MTX solo[55]. Es intrigante especular que la doxiciclina en esta combinación altera el microbioma intestinal para permitir que el MTX sea más eficaz.

Entre los posibles efectos adversos de las tetraciclinas están aturdimiento ligero, vértigo, toxicidad hepática infrecuente, lupus inducido por fármacos y, con el uso a largo plazo, hiperpigmentación cutánea[56]. Los pacientes ancianos parecen tener más riesgo de vértigo. Se han desarrollado síndromes tipo lupus en pacientes que toman minociclina, con autoanticuerpos como anti-ADN y ocasionalmente anticuerpos perinucleares frente al antígeno citoplásmico de los neutrófilos[57]. No se ha publicado el lupus inducido por fármacos con doxiciclina o con el empleo de minociclina en pacientes con AR. La hiperpigmentación puede ser muy notable y limitar el tratamiento en algunas personas[56]. Se resuelve con la suspensión de la minociclina; con doxiciclina es mucho menos frecuente.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE, incluidos los salicilatos, que se describen en detalle en el capítulo 62, han estado omnipresentes en el tratamiento de la AR durante más de un siglo. Durante las últimas décadas, a medida que la toxicidad (especialmente digestiva[58,59], cardiovascular[60,61] y renal[62,63]) se ha hecho evidente y nuestros FARME se han vuelto más eficaces, afortunadamente ha ido disminuyendo el uso de AINE. La toxicidad cardiovascular, relativamente sorprendente, que ahora se sabe que está estrechamente relacionada no solo con los AINE específicos de la ciclooxigenasa 2, sino esencialmente con todos los AINE, ha sido particularmente preocupante en poblaciones de pacientes con AR en las que el exceso de mortalidad se debe en gran parte a una enfermedad cardiovascular acelerada. Al igual que con los glucocorticoides, **los AINE se deben utilizar rara vez sin el uso concomitante de un FARME.** Al igual que sucede con los glucocorticoides, el objetivo debe ser reducir el uso de AINE tan pronto como sea posible para evitar la toxicidad digestiva y cardiovascular.

Abordajes y estrategias de tratamiento

Como se ha detallado anteriormente, el objetivo del tratamiento de todos los pacientes con AR es la remisión o, al menos, la actividad baja de la enfermedad; aparte de las preocupaciones por la toxicidad y, obviamente, las cuestiones relacionadas con los costes, **los médicos no deben centrarse en el fármaco o combinación de fármacos que se utilizan en un paciente concreto, sino en conseguir el objetivo de actividad de la enfermedad para los pacientes con cualquier medicamento que logre dicho objetivo.** No hay ningún FARME o combinación de FARME basado en pruebas que sea adecuado para todos los pacientes. Cada paciente representa un reto único y tiene expectativas, sesgos, grados de actividad de la enfermedad, carga de daños, enfermedades coexistentes y, en muchos países, problemas de cobertura asistencial sanitaria. **Una de las áreas de investigación más importantes en la AR es la identificación de parámetros que predigan qué pacientes responderán a qué tratamiento.** Hasta ahora no han surgido respuestas claras aplicables a la atención clínica.

Algunos investigadores han sugerido que el tratamiento debe ser diferente para los pacientes con AR que presentan buen pronóstico frente a quienes no lo tienen. Este concepto es problemático, ya que resulta difícil separar a los pacientes que tienen un pronóstico bueno frente a los de mal pronóstico. Aunque algunos datos sugieren que ciertas características están asociadas a un pronóstico peor (tabla 77.6), desafortunadamente no existen datos que indiquen que la estratificación de nuestros tratamientos basada en el pronóstico en el plano del paciente individual genere mejores resultados. Un ejemplo podría ser que, si pudiéramos cuantificar perfectamente el pronóstico en una escala de 1 a 10, es concebible que los pacientes con puntuaciones intermedias se beneficiasen más de nuestros tratamientos más radicales, mientras que los pacientes con puntuaciones bajas no los necesitarían y los pacientes con puntuaciones más altas podrían tener una relación inaceptable entre toxicidad y beneficios. La mayoría de los pacientes que reúnen los criterios de clasificación de la AR en la clínica y prácticamente todos los incluidos en los ensayos clínicos tienen AR de mal pronóstico, con varios de los factores enumerados en la tabla 77.6.

TABLA 77.6 Factores asociados a peor pronóstico en la artritis reumatoide

Presencia y titulación de factor reumatoide
Presencia y titulación de anticuerpos frente a CCP
Presencia de epítopos compartidos y número de alelos
Presencia de enfermedad erosiva al inicio
Actividad de la enfermedad al inicio
Magnitud de las elevaciones de VSG o CRP
Presencia de nódulos o enfermedad extraarticular
Sexo femenino
Tabaquismo presente y pasado
Obesidad

CCP, péptido cíclico citrulinado; *CRP*, proteína C reactiva; *VSG*, velocidad de sedimentación globular.

Independientemente de los factores pronósticos, el objetivo para cada paciente es lograr al menos un grado de actividad bajo de la enfermedad. A no ser que se identifiquen parámetros, y hasta que ocurra, los reumatólogos necesariamente seguirán utilizando su juicio clínico para cada paciente individual.

Sin parámetros o biomarcadores que predigan las respuestas diferenciales a los medicamentos en términos de eficacia o toxicidad, se ilustra un abordaje de las decisiones de tratamiento en la figura 77.3. Obsérvese que pueden requerirse varios «giros» de la rueda cuando se necesitan combinaciones. La figura 77.3 ilustra de manera llamativa que actualmente no disponemos de estos parámetros tan necesarios. La figura también enfatiza que, si esperamos tratar la AR de forma racional y científica, es fundamental que encontremos estos parámetros; además, destaca y refuerza la necesidad de incluir biobancos con todos nuestros ensayos clínicos. Respecto a los pacientes individuales, la figura 77.4 (recomendaciones ACR)[2] supone quizá un enfoque más práctico. Desafortunadamente, las recomendaciones del ACR no explican por completo las diferencias en el gasto de los tratamientos. Las poblaciones específicas de pacientes se estudian en las siguientes secciones.

● **Fig. 77.3** Un enfoque para seleccionar el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR). *IL,* interleucina; *JAK,* cinasa Janus; *TNF,* factor de necrosis tumoral. (Ilustración por cortesía del Dr. Robert Wigton.)

Tratamiento inicial del paciente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

El principio más importante del tratamiento eficaz de la AR es el inicio y avance rápidos del tratamiento con FARME tan pronto como sea posible. Aunque este principio es universalmente aceptado, la escasez de datos rigurosos señala directamente hacia este punto. Se han llevado a cabo pocos ensayos aleatorizados y doble ciego en los que los pacientes son asignados al azar a un tratamiento precoz frente a uno tardío[64-68], y es muy improbable, por no decir poco ético, que se lleven a cabo más. En su lugar, aceptamos este principio fundacional basado en la firme creencia generalizada de que el tratamiento precoz de los pacientes previene el daño y la deformidad y preserva la función. Muchos ensayos y series de casos proporcionan pruebas sólidas y fiables que apoyan este principio central. Las pruebas de respaldo de esta idea de sentido común provienen de estudios de cohortes con un tratamiento temprano frente a uno tardío[68], estudios aleatorizados sobre tratamientos intensivos frente a la atención habitual[6], EAC de tratamiento combinado frente a monoterapia[7,21,29,69-73] y, finalmente, estudios sobre la que fue definida previamente como *AR preclínica*[67].

Se ha publicado un estudio de cohortes destacado sobre los pacientes que habían sido diagnosticados recientemente con AR. La primera cohorte recibió FARME precozmente (una media de 123 días después del diagnóstico), mientras que la segunda recibió FARME muy precozmente (una media de 15 días después del diagnóstico)[68]. La primera cohorte tuvo significativamente mayor daño radiográfico a los 2 años y, lo que es importante, continuó con progresión radiográfica, a diferencia de la segunda cohorte. Los resultados del ensayo TICORA (anteriormente reseñado)[6] muestran claramente las ventajas del mejor control de la enfermedad con un tratamiento precoz. Múltiples estudios en AR en estadio temprano han demostrado que, cuando se comparan grupos de pacientes, a quienes reciben tratamientos combinados les va mejor que a quienes reciben monoterapia[7,21,31,69-73]. Algunos ejemplos iniciales de estos estudios son COBRA, con la combinación de MTX, SSZ y prednisolona frente a SSZ aislada[30]; el ensayo clínico Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy (FIN-RACo)[69], con la combinación de MTX, SSZ, HCQ y prednisona frente a SSZ; el estudio BeSt, con múltiples combinaciones comparadas con incrementos o cambios[7,21]; el ensayo clínico Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy (ATTRACT)[71], con la combinación de infliximab y MTX frente a MTX solo, y el estudio PREMIER, con la combinación de adalimumab y MTX frente a cada uno de ellos de forma aislada[72]. En todos estos ensayos clínicos, y en muchos otros, el tratamiento combinado superaba a la monoterapia. Sin embargo, como se analiza en una sección posterior de este capítulo, no cabe decir que todos los pacientes necesitan un tratamiento combinado inicialmente.

Los nuevos criterios de clasificación de la AR del ACR/la EULAR[1] nos permiten clasificar con anterioridad a los pacientes con AR y, por tanto, tratarlos antes. Los criterios, estudiados con detalle en el capítulo 76, fueron diseñados para permitir que los reumatólogos clasificasen a los pacientes en ensayos clínicos de AR lo más precozmente posible. Ha desaparecido el anterior requisito indispensable de que todos deben tener ciertas características durante un mínimo de 6 semanas. El umbral de 6 semanas todavía se reconoce como importante, pero ya no es necesario, y muchos pacientes (tal vez la mayoría), especialmente quienes tienen características de mal pronóstico, cumplen los criterios antes de las 6 semanas. Es importante destacar que la presencia de ACPA, particularmente en títulos muy elevados, tiene un gran peso en los nuevos criterios (3 puntos).

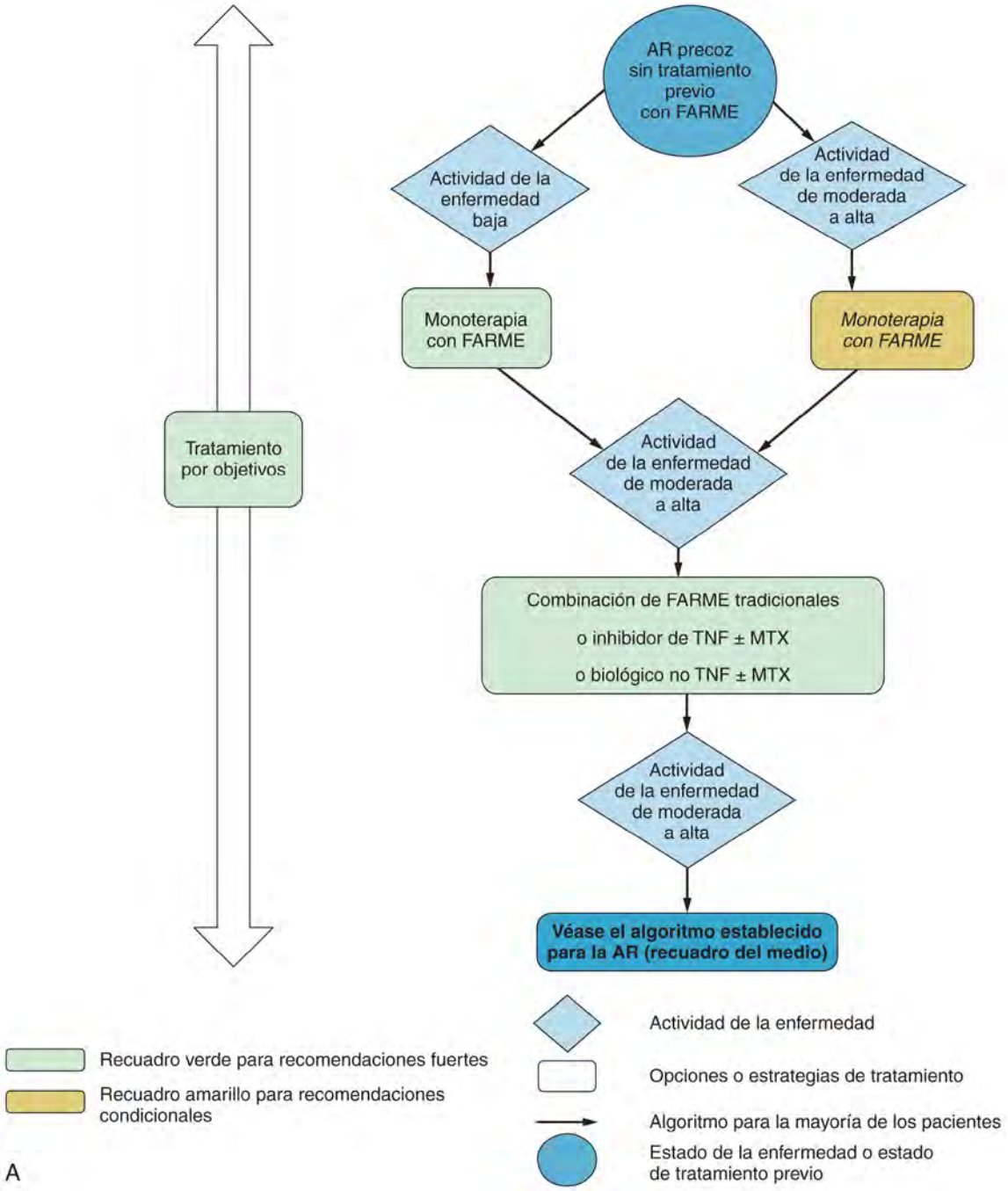
Tratamiento inicial: primer fármaco antirreumático modificador de la enfermedad

Al aceptar la premisa de que el tratamiento con FARME debe comenzarse tan pronto como sea posible, hemos entonces de preguntarnos: ¿qué FARME debemos iniciar? y ¿tenemos que comenzar con monoterapia o con un tratamiento combinado de FARME? Aunque muchos de los estudios citados anteriormente han demostrado que el tratamiento combinado supera a la monoterapia en los EAC, esto no significa que el tratamiento combinado inicial deba ser el abordaje estándar para todos los pacientes en la práctica clínica. La mayoría de los facultativos comienzan inicialmente con FARME en monoterapia; las pruebas que apoyan este enfoque se analizan en una sección posterior de este capítulo y están bien validadas por el ensayo clínico TEAR[73] y el subanálisis de pacientes tratados solo con MTX en este estudio[74]. La decisión del FARME inicial en el marco de cada paciente por separado es compleja, y en este momento está claro que no existe una respuesta correcta para todos los pacientes y en todas las situaciones clínicas (v. figs. 77.3 y 77.4[2]): **un mismo fármaco no se adapta claramente a todos.** Deben considerarse muchos factores, entre los que se encuentran, pero no están limitados a estos, la actividad de la enfermedad del paciente, las enfermedades coexistentes y la preferencia, el gasto relativo

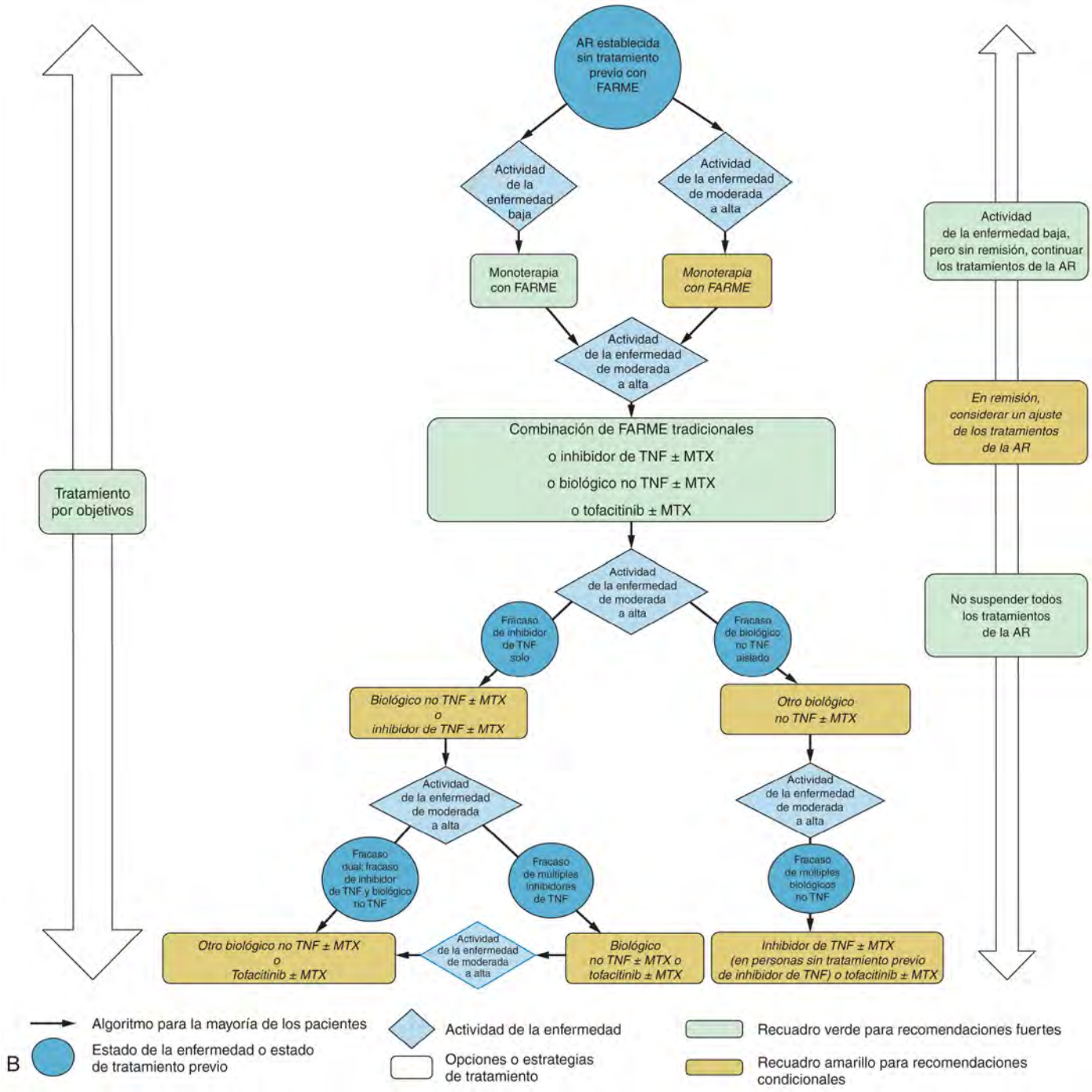
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para el paciente y para el sistema de atención sanitaria (con ponderación de los beneficios y con inclusión de costes directos e indirectos en nuestro pensamiento) y, lo que es más importante, el deseo del paciente (tanto femenino como masculino) de tener descendencia. Hasta que dispongamos de parámetros que permitan la selección basada en datos, esta complicada decisión seguirá necesitando el juicio del médico.

Dados todos estos factores, el MTX debe ser el FARME inicial prescrito para la mayoría de los pacientes. Es barato (v. tabla 77.5), eficaz, bien tolerado, mejora las tasas de supervivencia[75,76] y, lo que es más importante, constituye la piedra angular de los tratamientos combinados con mayor éxito (v. fig. 77.2). El MTX es quizá nuestro fármaco más eficaz, y en estudios comparativos directos su eficacia ha sido igual o mayor que la del resto de las terapias convencionales y biológicas. La posible excepción se identifica en los ensayos en los que el MTX se empleaba a una dosis subóptima (dosis máxima de 20 mg y solamente por vía oral), en los que una dosis óptima de inhibidores de JAK demostraba una eficacia superior. Además, el tratamiento anti-TNF con todos los fármacos actualmente disponibles es mucho más efectivo si incluye el MTX, tanto en términos de resultados clínicos como radiográficos[71,72,77,78] (v. cap. 66 sobre MTX). El MTX, por regla general, se administra por vía oral inicialmente, aunque la dosificación subcutánea tiene una biodisponibilidad más predecible (fig. 77.5) y se tolera mejor. En la mayoría de los casos la dosis debe incrementarse hasta 25 mg/semana si es necesario para controlar la enfermedad, a menos que existan contraindicaciones o problemas de intolerancia. La mayoría de los estudios han demostrado que la eficacia máxima puede



• **Fig. 77.4** Recomendaciones del American College of Rheumatology para el tratamiento de la artritis reumatoide[2]. (A) Enfermedad temprana.

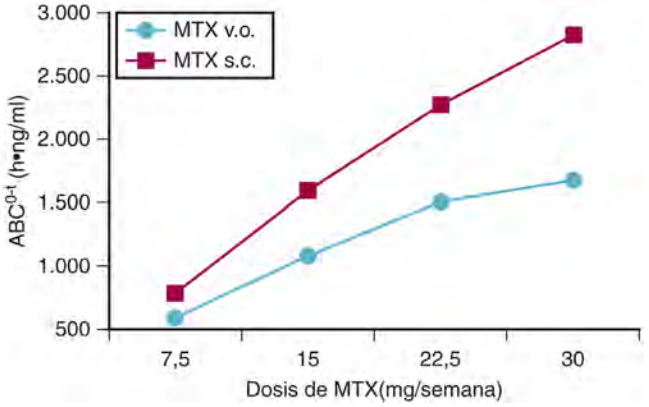


● **Fig. 77.4** (B) Enfermedad establecida. *AR,* artritis reumatoide; *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; *MTX,* metotrexato; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

tardar hasta 6 meses en lograrse, pero que en la mayor parte de las situaciones la respuesta a los 3 meses predice el éxito final. La biodisponibilidad del MTX oral comienza a estabilizarse cuando se alcanza una dosis de 15-20 mg (v. fig. 77.5); por tanto, si no se ha logrado una eficacia aceptable con una dosis semanal única de MTX, existen dos opciones. Se ha demostrado que la división de la dosis semanal de MTX en dos dosis tomadas con un intervalo de 4-12 h el día en el que se toma el MTX mejora la eficacia, presumiblemente debido a una mejor absorción[79]. La mejor estrategia es cambiar a MTX subcutáneo. La biodisponibilidad del MTX y la respuesta clínica mejoran claramente si el MTX se administra por vía subcutánea[80,81]. Algunos investigadores han sugerido que se comience en todos los pacientes con 25 mg/semana de MTX por vía s.c., pero este enfoque prometedor necesita estudios adicionales[82]. No hay datos disponibles para comparar la dosificación de MTX oral dividida con la subcutánea. Si el MTX se utiliza de forma óptima, aproximadamente el 60% de los pacientes tendrán una buena respuesta y, de acuerdo con datos coherentes de varios ensayos clínicos en los que se utilizó el MTX de forma aislada hasta un máximo de 20 mg/semana v.o., el 30% alcanzarán un estado de baja actividad de la enfermedad[6,7,73,83] y no necesitarán un tratamiento adicional.

Desafortunadamente, la posología del MTX no se optimiza por lo general en EE. UU. En un estudio reciente que abarcaba a 272 millones de pacientes se identificaron 35.000 nuevos casos de pacientes con AR diagnosticados en 2012 para los que se disponía de un seguimiento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 77.5** Biodisponibilidad del metotrexato (MTX): v.o. en comparación con s.c. *ABC,* área bajo la curva.

2 años[84]. En estos pacientes con un diagnóstico de AR nuevo, el 25% recibieron fármacos biológicos antes de tratarse con MTX. Cuando se utilizó MTX, la media de la dosis antes de añadir o de cambiar a un fármaco biológico era de 15,3 mg y la media de tiempo hasta dicho cambio era inferior a 3 meses. Además, solamente el 7% de los pacientes recibió MTX subcutáneo antes de un fármaco biológico. Los reumatólogos deben revaluar sus algoritmos terapéuticos (v. más adelante) para beneficiar a nuestros pacientes y nuestros sistemas financieros asistenciales.

Inicio del tratamiento con un único fármaco antirreumático modificador de la enfermedad frente a combinaciones de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Aunque la mayoría de los facultativos todavía prefieren iniciar el tratamiento con monoterapia, el tratamiento con FARME combinados ha cambiado claramente la terapia de la AR para siempre. A principios de la década de 1990 el modelo de tratamiento propugnaba FARME únicos y posteriormente, cuando era necesario, el cambio hacia un FARME diferente. En ese momento no se utilizaban combinaciones de FARME. Los estudios publicados a mediados de la década de 1990 que muestran la impresionante eficacia y tolerancia de diversas combinaciones de FARME cambiaron drásticamente el paradigma del tratamiento[5,42,69]. Actualmente la mayoría de los pacientes con AR se tratan con combinaciones de dos, tres o más FARME. El estudio que colocó en el mapa el tratamiento con FARME combinados fue el llamado *estudio de triple terapia* del grupo de investigadores de RAIN[5]. Este estudio demostraba claramente que la triple combinación de MTX, HCQ y SSZ era notablemente más eficaz que el MTX solo o que la combinación de HCQ y SSZ. Es importante destacar que esta combinación de FARME no condujo a un aumento de la toxicidad. Le siguieron pronto varias publicaciones sobre esta y otras combinaciones de FARME convencionales con éxito[22,29,42,69,70,85].

Actualmente la importante pregunta de si el tratamiento de todos los pacientes debe comenzar con combinaciones de FARME que luego se reducen o si ha de utilizar inicialmente monoterapia y luego incrementarse solo si los pacientes no alcanzan el objetivo es un debate en curso. Ambos enfoques tienen sus partidarios y se pueden presentar datos en apoyo de uno y de otro. Por un lado, no hay duda de que, si se analizan las respuestas a corto plazo en grupos de pacientes, las combinaciones superan a la monoterapia. Esto es válido para combinaciones de FARME convencionales[29,69,70], así como para combinaciones de FARME convencionales con un fármaco biológico[72]. Por otro lado, la estrategia de la monoterapia inicial con incrementos solamente en pacientes que los necesitan era claramente eficaz en el estudio TICORA (como se comentó anteriormente)[6] y, lo que es más importante, en los estudios BeSt[7,21] y TEAR[73,74], y, aunque las respuestas iniciales fueron mejores en estos últimos estudios respecto a los parámetros clínicos de los pacientes tratados inicialmente con combinación de tratamientos, todos los grupos en los estudios BeSt y TEAR tuvieron puntuaciones de DAS o DAS-28 idénticas al final de los 2 años. Los facultativos no tratan a grupos de pacientes sino a pacientes concretos y, si los resultados son similares en 2 años o más, **los enfoques del tratamiento eficaces que minimicen el número de FARME y, por tanto, su posible toxicidad y su coste son deseables, tanto para los pacientes como para los sistemas de atención sanitaria.**

Estudio Behandel-Strategieën (BeSt)

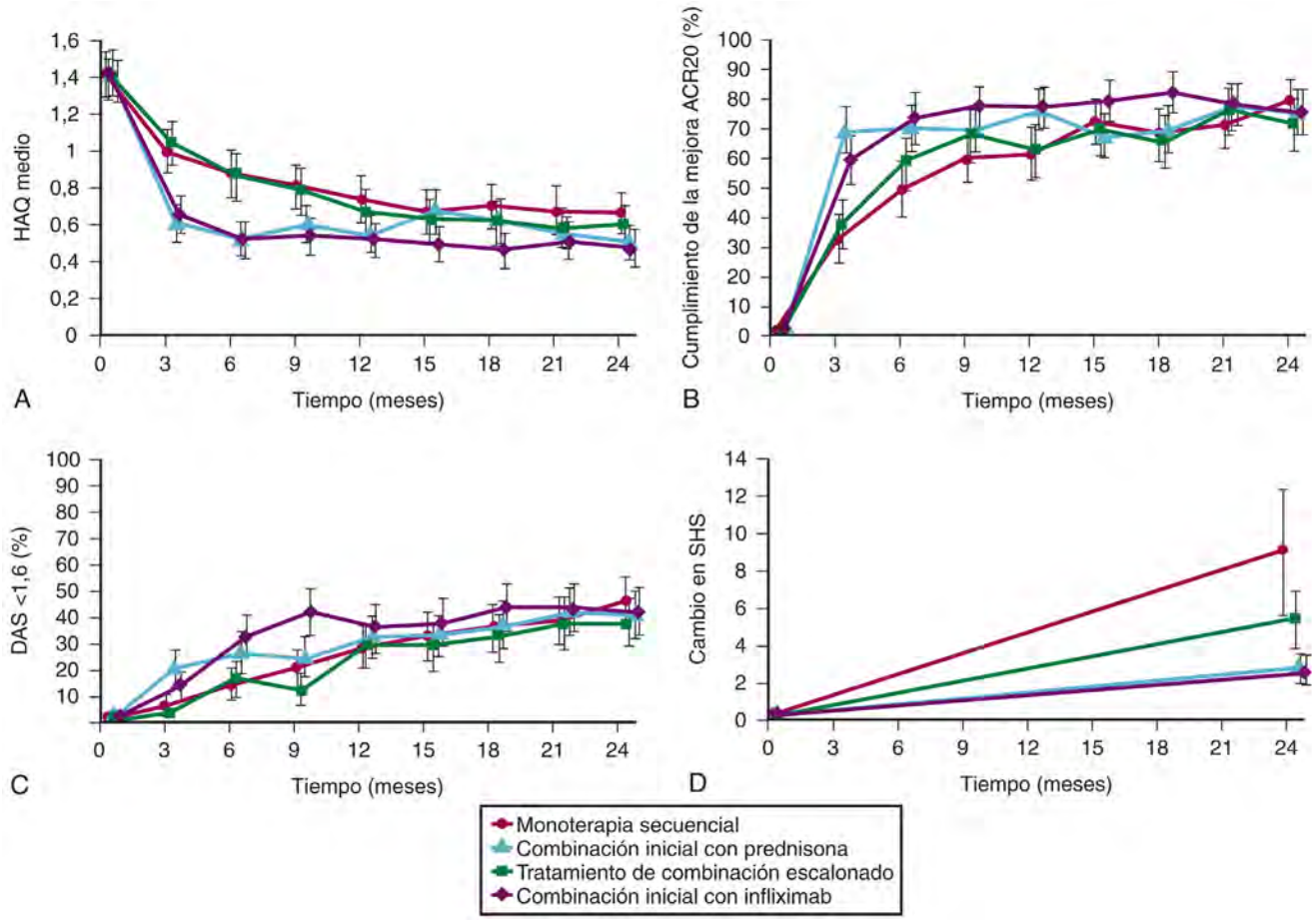
Con 15 años de antigüedad, continúa siendo un importante ensayo multicéntrico aleatorizado en el que 508 pacientes con AR temprana recibieron una de cuatro «estrategias» de tratamiento en un estudio abierto[1,21,86]. Los cuatro grupos del estudio fueron los siguientes:

- **Grupo 1:** monoterapia con FARME secuencial: inicio con MTX 15 mg/semana → MTX 25-30 mg/semana → SSZ → LEF → MTX + infliximab → etc.
- **Grupo 2:** tratamiento combinado escalonado: inicio con MTX 15 mg/semana → MTX 25-30 mg/semana → MTX + SSZ → MTX + SSZ + HCQ → + MTX + SSZ + HCQ + prednisona → MTX + infliximab → etc.
- **Grupo 3:** tratamiento combinado inicial: inicio con MTX 7,5 mg/semana + SSZ 2.000 mg/día + prednisona 60 mg/día (ajustado a 7,5 mg/día a las 7 semanas) → MTX 25-30 mg/semana + SSZ + prednisona → MTX + CSA + prednisona → MTX + infliximab → etc.
- **Grupo 4:** MTX e infliximab al inicio; inicio con MTX 25-30 mg/semana + infliximab 3 mg/kg → infliximab 6 mg/kg cada 8 semanas → infliximab 7,5 → infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas → etc.

Los ajustes del tratamiento se realizaron cada 3 meses con el objetivo de un DAS menor o igual a 2,4 (baja actividad de la enfermedad). El DAS se calcula utilizando las siguientes cuatro variables: Ritchie Articular Index (RAI, un recuento de 66 articulaciones dolorosas), Swollen Joint Count (SJC, 44 articulaciones), VSG (mm/h) y la escala Global Health Assessment (GH) (0-100): DAS = 0,53938 × √RAI + 0,06465 × (SJC) + 0,33 × ln (VSG) + 0,00722 × (GH). Los principales resultados, pasados 1 y 2 años, se muestran en la figura 77.6; ambos grupos de combinación (grupos 3 y 4) mejoraban más rápidamente que los grupos 1 y 2, lo que era previsible, debido a las dosis altas de prednisona en el grupo 3 y a una dosis inicial alta de MTX e infliximab en el grupo 4. Al cabo de 1 año, el DAS y otros resultados clínicos fueron similares en los cuatro grupos y, lo que es más importante, a los 2 años fueron idénticos. Las puntuaciones del Health Assessment Questionnaire (HAQ) mejoraron más en los primeros grupos de combinación (grupos 3 y 4) pasado 1 año, pero no fueron diferentes a los 2 años, y la progresión radiográfica a los 2 años fue mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 y mayor en los grupos 1 y 2 que en los grupos de combinación (progresión media de la escala Sharp-Van der Heijde de 9; 5,2; 2,6, y 2,5, respectivamente). La progresión de la puntuación del estrechamiento del espacio articular (cuya importancia se comenta más adelante), aunque era numéricamente superior en el grupo 1, no resultaba estadísticamente diferente entre los cuatro grupos (4,3; 2,1; 1,5, y 1,2, respectivamente). La interpretación de estas diferencias se complica por el hecho de que, a pesar de tener una enfermedad durante solo 6 meses, el grupo 2 tuvo una mayor progresión radiográfica al inicio.

Conclusiones del estudio BeSt

La conclusión principal del estudio BeSt debe ser que todos los pacientes tratados con un objetivo de actividad de la enfermedad evolucionan bien, incluso si están recibiendo tratamientos muy diferentes. El tipo de tratamiento que reciben no es tan importante; solamente lo es que permanezcan en actividad baja de la enfermedad o en remisión. Hay que hacer algunas salvedades importantes:



● **Fig. 77.6** (A-D) Resultados a los 2 años del estudio Behandel-Strategieen (BeSt). Las barras de error indican intervalos de confianza del 95%. *ACR20,* mejora del 20% del compuesto del American College of Rheumatology; *DAS,* puntuación de actividad de la enfermedad; *HAQ,* Health Assessment Questionnaire; *SHS,* puntuación Sharp-Van der Heijde. (Modificado de Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 146:406-415, 2007[7].)

- La estrategia de agregar un FARME, como en el grupo 2, era más eficaz que la estrategia de pasar de un FARME a otro, al menos para los FARME y su orden de uso del ensayo BeSt. Aunque los resultados clínicos fueron similares a los 2 años en estos grupos, la progresión radiográfica fue mayor en el grupo 1 (media de 9 frente a 5,2), mayor número de pacientes del grupo 1 necesitaron infliximab (26 frente al 6%) y, de todas formas, muchos pacientes del grupo 1 terminaron tomando combinaciones de fármacos.
- El tratamiento inicial con combinaciones de FARME convencionales (grupo 3) o combinaciones que incluían fármacos biológicos (grupo 4) actúa más rápidamente que el tratamiento escalonado (grupo 2). Sin embargo, a los 2 años los resultados clínicos eran idénticos. Había una ventaja estadística de los grupos de tratamiento combinado frente al grupo escalonado en términos de progresión radiográfica global (Δ2,5 puntos en 2 años); no se observaba ninguna diferencia en cuanto al estrechamiento del espacio articular. Esta diferencia en la progresión radiográfica no tiene relevancia clínica, a menos que continúe creciendo a velocidades similares durante años. Deben utilizarse otras estrategias para seguir cambiando los tratamientos en función de la progresión radiográfica en el pequeño grupo de pacientes (tal vez el 10%) que reciben solamente tratamiento convencional, donde es relevante.
- Un subconjunto de pacientes era capaz de suspender el tratamiento farmacológico durante cierto tiempo. En el ensayo clínico BeSt, si se alcanzaba una puntuación de DAS inferior a 1,6 durante 6 meses, se reducían gradualmente todos los medicamentos; esta situación se dio en 115 pacientes (23%). Aunque muchos experimentaban una recidiva, 59 pacientes (11,6%) presentaban remisión durante la interrupción de todo el tratamiento (mediana de seguimiento: 23 meses)[86].

Ensayo clínico Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR)

Fue un estudio de referencia del tratamiento inicial con FARME en pacientes con estadio temprano (duración media de la enfermedad = 3,6 meses) y AR de mal pronóstico (todos tenían FR o ACPA positivos o sufrían erosiones)[73,74]. Es el mayor (n = 755) ensayo clínico sobre AR iniciado por un investigador, aleatorio y doble ciego. El TEAR era un estudio de 2 años y trataba de abordar dos preguntas críticas en esta población de AR en estadio temprano:

1. ¿Debería usarse inicialmente un tratamiento combinado o escalonarse el tratamiento de los pacientes hasta combinaciones de fármacos solo después de un ensayo de MTX en monoterapia?
2. ¿Es el tratamiento combinado de MTX-ETAN superior a la triple terapia (MTX-SSZ-HCQ)?

Los 755 pacientes fueron asignados al azar a cuatro grupos, como se ilustra en la figura 77.7. La asignación al azar se realizó en una proporción de 2:1, con el doble de pacientes asignados al azar a los grupos ETAN. Los pacientes asignados al azar a los grupos de MTX solo se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

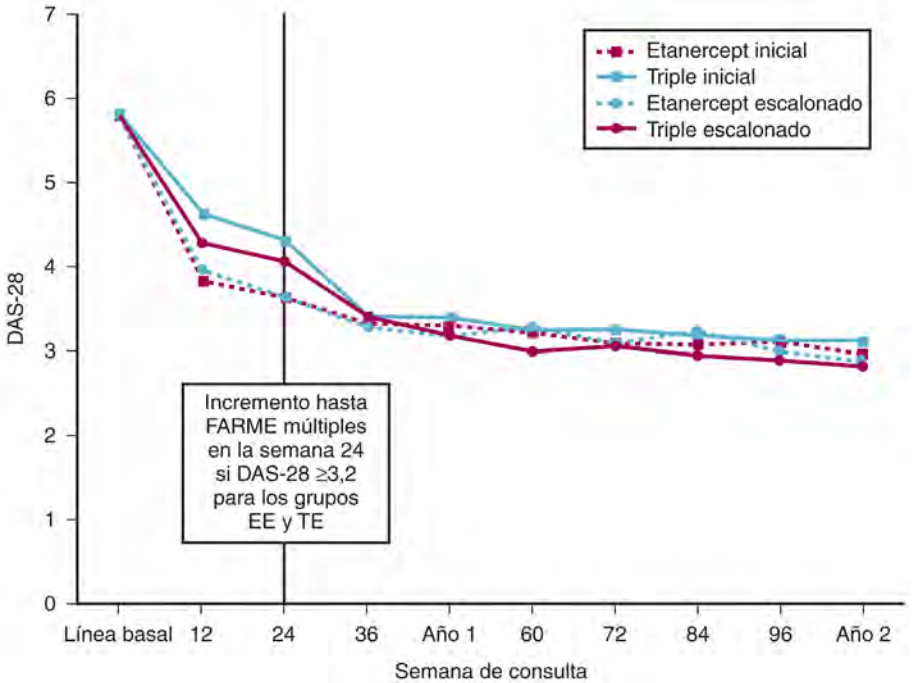
escalonaron a ciegas (el 72% de los pacientes fueron escalonados) a la combinación asignada a los 6 meses, a menos que sus puntuaciones de DAS-28 fueran inferiores a 3,2.

Los principales hallazgos clínicos se ilustran en la figura 77.8. Los cuatro grupos tuvieron una mejoría excelente, con una media de ΔDAS-28 de 2,8. Para el criterio de valoración principal del estudio (media DAS-28 entre las semanas 48 y 102), los cuatro grupos eran idénticos. Los pacientes que comenzaron el tratamiento de combinación (triple o MTX-ETAN) obtuvieron mejores resultados que los que comenzaron con MTX solo al cabo de 6 meses. Sin embargo, esta diferencia desapareció a las 12 semanas desde el momento en el que se escalonó la terapia, y las puntuaciones de DAS-28 del grupo escalonado fueron idénticas a las del resto del estudio (v. fig. 77.8). Los datos de las evaluaciones funcionales y las mediciones de la calidad de vida reflejaron comparablemente los resultados de DAS-28. Se realizaron radiografías al inicio y a las 48 y 102 semanas. Los datos radiográficos se presentan en la tabla 77.7, y el gráfico de probabilidad acumulada se muestra en la figura 77.9. Como se observa, los resultados radiográficos de los cuatro grupos se superponían. La tabla 77.7 demuestra que no hubo diferencias entre los cuatro grupos, pero cuando se combinaron todos los grupos ETAN y se compararon con todos los grupos de triple terapia, el grupo ETAN obtuvo una progresión de puntuación total Sharp (TSS) menor que el grupo de triple terapia ΔTSS de 0,51/año (p = 0,047). Esta pequeña diferencia estadística no era clínicamente relevante (v. comentario siguiente sobre la interpretación de los cambios radiográficos). Es importante destacar que la extensa información sobre efectos adversos no reveló diferencias entre ambos grupos. Muchos investigadores habían especulado que los efectos adversos graves podrían ser más frecuentes en el grupo tratado con ETAN, mientras que en los pacientes asignados a triple terapia sería más frecuente un grado de toxicidad menor, como trastornos digestivos y otros; ni uno ni otro resultado se observaron en este amplio ensayo clínico. Al analizar el grupo asignado a MTX solo del ensayo TEAR[74] se observaba que el grupo que había respondido bien al MTX continuaba evolucionando favorablemente hasta el final del ensayo (2 años), con puntuaciones DAS-28 más bajas y una progresión radiográfica similar a cualquier otro grupo.

● **Fig. 77.7** Esquema de los cuatro diferentes grupos de tratamiento en el ensayo Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR)[68]. Los pacientes de los brazos 3 y 4 fueron tratados con metotrexato (MTX) solo y se incrementó a las 24 semanas si la Disease Activity Scale 28 era mayor de 3,2[73]. *CR,* cribado;*HCQ,* hidroxicloroquina; *SB,* situación basal; *SSZ,* sulfasalazina.

Conclusiones del ensayo clínico TEAR

- Las estrategias que inicialmente tratan a los pacientes con MTX y que progresan de forma escalonada hasta el tratamiento combinado solamente si los pacientes no han alcanzado su objetivo a los 6 meses son tan eficaces como el tratamiento combinado inicial al cabo de 1 y 2 años, sin observarse diferencias en los resultados clínicos ni



● **Fig. 77.8** Resultados del tratamiento en los cuatro grupos del ensayo Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR) durante 102 semanas[76]. *DAS-28,* Disease Activity Scale 28; *EE,* etanercept escalonado; *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; *TE,* triple escalonado. (Modificado de Moreland L, O'Dell J, Paulus H, et al: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis: the TEAR trial, *Arthritis Rheum* 64:2824-2835, 2012[73].)

radiográficos. En el centro del debate sobre el tratamiento inicial, un único FARME frente a la combinación, está la pregunta de cuándo es lo suficientemente pronto para considerar el control de la AR. ¿Es importante controlar la sinovitis y la progresión radiológica en días o semanas o es adecuado el control en 3 a 6 meses? No existen datos claros a largo plazo para responder a esta importante pregunta. Tanto en el ensayo TEAR como en el estudio BeSt, como se comentó anteriormente, los grupos con tratamiento combinado precoz mejoraban con mayor rapidez, pero en ambos ensayos los grupos escalonados parecieron idénticos a los grupos de combinación temprana a los 2 años en términos de parámetros clínicos. Sin embargo, en ambos estudios los primeros grupos de combinación presentaban una progresión radiográfica muy pequeña pero estadísticamente significativa a los 2 años. En el ensayo clínico TEAR esta diferencia era de 0,5 TSS/año y en el ensayo clínico BeSt, de 1,3/año[21]. Por tanto, el aspecto central de esta cuestión es la importancia clínica de los pequeños grados de progresión radiográfica.

- La estrategia de utilizar la triple terapia era tan eficaz como la combinación de MTX-ETAN. Esta observación es claramente importante y debería permitir a los facultativos estar cómodos con esta combinación de tratamiento convencional. Es importante, y algo desalentador, destacar que la media de puntuaciones de DAS-28 de los cuatro grupos entre los años 1 y 2 del ensayo era de alrededor de 3, lo que significa que casi la mitad de los pacientes no cumplían el objetivo (DAS-28 <3,2), independientemente de la asignación del tratamiento. Por tanto, en situaciones clínicas, generalmente después de 6 meses de tratamiento, debe asignarse a estos pacientes otros tratamientos para obtener un mejor control de su enfermedad. Por ejemplo, los pacientes que reciben triple terapia han de asignarse a ETAN y a los pacientes que reciben MTX-ETAN se les debe asignar HCQ más SSZ. Los datos de los estudios sobre pacientes que no han respondido a la triple terapia y posteriormente son tratados con fármacos biológicos, o viceversa, se analizan en una sección posterior, y ambos grupos pueden evolucionar bien.

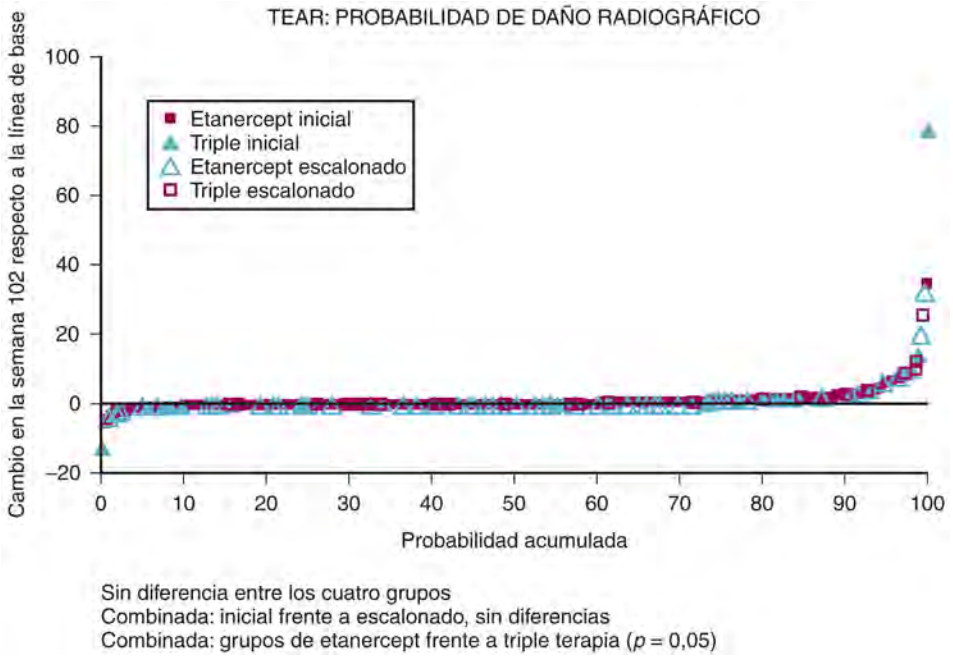
TABLA 77.7 Resultados radiográficos del Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR)[73]

Grupo de tratamiento	N	ΔTSS (a lo largo de 2 años) ± DE[b]
Etanercept inmediato	141	0,52 ± 3,24
Triple terapia inmediata	74	1,96[a] ± 9,48
Etanercept escalonado	139	0,76 ± 2,75
Triple terapia escalonada	63	1,36 ± 5,00

[a]Un grupo atípico en este grupo tuvo un ΔTSS de +78,5 puntos.
[b]Es la media ± desviación estándar.
DE, desviación estándar; *TSS*, puntuación total Sharp.

Tratamiento de los pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con metotrexato

Como se comentó anteriormente, datos excelentes de ensayos clínicos en los que los pacientes en general tienen una alta actividad de la enfermedad y características de mal pronóstico demuestran que aproximadamente el 30% alcanzan un estado de baja actividad de la enfermedad o mejor si se tratan con dosis pequeñas de MTX oral. Esta cifra es constante en los tres ensayos principales que documentaron esta respuesta[7,21,73,83]. Si el tratamiento con MTX se optimiza mediante el cambio a la administración subcutánea y el incremento de la dosis hasta al menos 25 mg/semana, aún más pacientes consiguen controlar la enfermedad. Del ~50% que no alcanzaban este grado de control, la experiencia sugiere que tal vez un tercio mejoraba notablemente y que el paciente o el médico no deseaban escalonar el tratamiento. Esto todavía deja aproximadamente un 40% de pacientes que necesitarán un tratamiento diferente al MTX en monoterapia. La primera pregunta que se debe hacer es: ¿deberían los pacientes cambiar a otro FARME o añadirse otros FARME al MTX? **Los datos de múltiples fuentes, como el ensayo clínico BeSt comentado anteriormente, apoyan fuertemente la incorporación de FARME convencionales o fárma-**



● **Fig. 77.9** Porcentaje de pacientes con mejoría o progresión radiográfica durante las 102 semanas del ensayo Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR)[73] por grupo de tratamiento. Medido por la puntuación total Sharp.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cos biológicos al MTX en lugar del cambio a otro FARME[7,21,87]. Un ensayo clínico reciente ha abordado la pregunta sobre la interrupción del MTX frente al MTX continuo en pacientes con enfermedad activa que comienzan a tomar ETAN. Este ensayo asignaba al azar a 151 pacientes para dejar de tomar MTX o continuar tomándolo mientras comenzaban el ETAN. El grupo que seguía tomando MTX evolucionó mucho mejor, con puntuaciones de mejora del 20% del compuesto del American College of Rheumatology (ACR20) del 86 frente al 64%, y experimentaba una progresión radiográfica notablemente menor[87].

Actualmente existen excelentes datos que apoyan la eficacia de al menos 16 FARME o combinaciones de FARME diferentes disponibles en la consulta cuando se añaden a MTX en este grupo de pacientes (es decir, los que tienen enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX). Esto es cierto para todos los FARME comúnmente utilizados, convencionales, inhibidores de JAK y biológicos. La figura 77.2 destaca los ensayos clínicos ciegos representativos que han estudiado tratamientos aprobados en esta población de pacientes[22,42,72,88-98]. El problema para el médico es la marcada escasez de datos respecto a la comparación de los tratamientos activos entre sí en esta importante población de pacientes. **Saber que más de 16 tratamientos diferentes son mejores que un placebo tiene un valor limitado, ya que la mayoría de los facultativos no usan placebos para tratar a los pacientes con AR.**

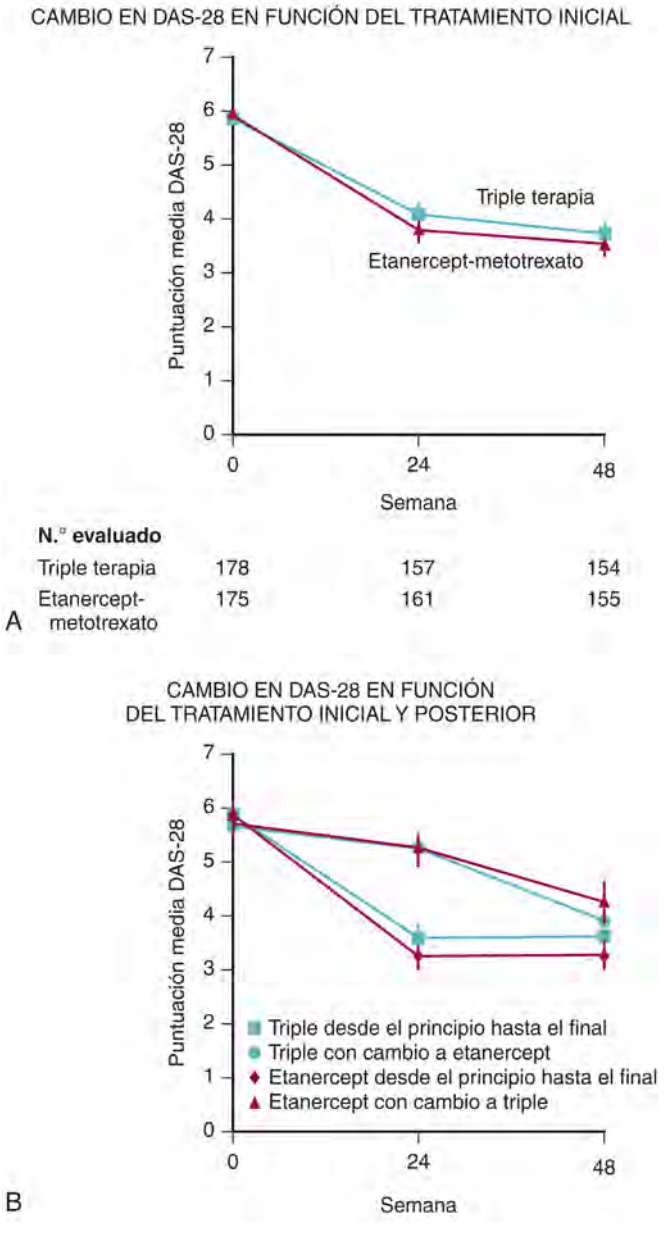
Dos estudios incluidos en la figura 77.2 han proporcionado alguna información mediante la comparación de tratamientos activos entre sí de manera limitada. En el estudio realizado por el grupo RAIN, la combinación de SSZ y HCQ parece ser mejor que cualquier fármaco aislado cuando se añade a MTX[91]. En un estudio[97] la eficacia del abatacept era numéricamente mejor que la del infliximab, sin alcanzar significación estadística. Este estudio ha sido criticado por algunos investigadores debido a la dosis baja y fija de infliximab utilizada (3 mg/kg cada 8 semanas). Esta crítica es justa respecto a la comparación de eficacia, pero lo que es más importante: incluso con esta «dosis baja», las infecciones graves y oportunistas aumentaban en el grupo de infliximab en comparación con el de abatacept. Afortunadamente, varios estudios recientes han arrojado alguna luz adicional sobre los pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX, como se analiza en una sección posterior de este capítulo.

La decisión realmente crucial para los facultativos es si deben añadir tratamientos convencionales adicionales al MTX o saltarse este paso y agregar fármacos biológicos o un JAK. En comparación con el número de tratamientos que sabemos que son eficaces en pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX, existen muchos menos datos que aborden esta cuestión. El estudio de Swefot multicéntrico en esta población de pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con MTX comparaba la incorporación de SSZ y HCQ (triple) con la incorporación de infliximab[83]. A los 6 meses ambos enfoques parecían idénticos, con una respuesta del 25% de pacientes que recibieron terapia triple y un 26% de quienes recibieron infliximab y MTX (buena respuesta EULAR); pasado 1 año, los resultados favorecieron al grupo del fármaco biológico (26% para la terapia triple frente al 39% para el infliximab), pero esta diferencia ya no era evidente al cabo de 2 años[99]. Es importante destacar que en los datos de 2 años de este ensayo no hubo ninguna ventaja al usar fármacos biológicos en primer lugar respecto a la discapacidad laboral[100,101].

Ensayo clínico Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT)

El estudio Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT)[102] fue un ensayo clínico de no inferioridad, doble ciego, aleatorizado y controlado multinacional de 353 pacientes con AR que tenían enfermedad activa a pesar de tomar una media de 19,6 mg/semana de MTX. Fue financiado por la Veterans Administration, el Canadian Institute of Health Research y los National Institutes of Health. De importancia crucial, **este estudio fue diseñado específicamente para probar la estrategia de la incorporación inicial de FARME convencionales (SSZ y HCQ) en comparación con la incorporación inicial de un fármaco biológico (ETAN) a MTX** (fig. 77.10). Es importante destacar que, mientras se mantenía la condición de estudio ciego, en ambos grupos se cambiaba a otro tratamiento si no se observaba una mejoría clínica significativa en 24 semanas. El criterio de valoración principal era la mejoría del DAS-28 a las 48 semanas (ΔDAS-28) sobre la base de la asignación al azar del grupo inicial.

La estrategia de añadir primero los FARME convencionales no fue inferior a la incorporación inicial de ETAN (v. fig. 77.10A). Es importante destacar que la tasa de cambio de triple terapia a ETAN era idéntica (27%) a la tasa de cambio de ETAN a triple terapia (v. fig. 77.10B). Esta tasa de cambio habría sido casi idéntica si los criterios de cambio hubieran sido el ACR20 a las 24 semanas (44 frente al 45%) en lugar de utilizar el punto de cambio de una mejoría clínica



● **Fig. 77.10** (A) Objetivo final principal del ensayo clínico Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT)[102]. (B) RACAT dividido en cambiantes frente a no cambiantes. *DAS-28,* Disease Activity Scale 28.

importante (ΔDAS-28 >1,2). Además, no se encontraron diferencias en los resultados radiográficos, ya que las puntuaciones Sharp modificadas del grupo de terapia triple aumentaban en 0,54, en comparación con un aumento del grupo ETAN de 0,29 (p = 0,43), y las curvas de probabilidad acumulada de las radiografías eran completamente intercambiables. La figura 77.10B también muestra los primeros datos de un seguimiento ciego de los resultados cuando los pacientes pasaron de terapia triple a ETAN, y viceversa; la respuesta es que ambos grupos mejoraban clínicamente en un grado significativo (p = 0,001), y su grado de mejoría era similar.

Durante el ensayo clínico RACAT los efectos adversos digestivos se presentaron en más pacientes en el grupo de triple terapia (30 frente al 22%, p = 0,01), mientras que más pacientes del grupo ETAN sufrieron infecciones (37 frente al 25%, p = 0,02). Se produjeron infecciones graves en 12 pacientes del grupo ETAN y en cuatro pacientes del grupo de terapia triple.

Conclusiones del ensayo clínico RACAT

- La estrategia de añadir primero SSZ y HCQ al MTX (triple terapia) no es inferior a la de añadir primero ETAN en términos clínicos o radiográficos.
- El cambio a ETAN en pacientes con enfermedad activa que reciben triple terapia proporciona un beneficio adicional, al igual que el cambio a triple terapia en pacientes con enfermedad activa, a pesar de tomar MTX y ETAN.
- La toxicidad digestiva fue más frecuente en los pacientes que recibieron triple terapia, y las infecciones resultaron más frecuentes en los pacientes que tomaron ETAN.

Por último, el ensayo TEAR, como se comentó anteriormente[73,74], abordó indirectamente la cuestión del tratamiento convencional combinado primero frente a fármacos biológicos primero, pero, lo que es importante, en un estudio de doble ciego. Aunque TEAR fue diseñado para observar el tratamiento inicial, la mitad de los pacientes fueron inicialmente tratados solo con MTX y son relevantes en este tema. De estos pacientes tratados con MTX solo, el 72% (271 pacientes) no alcanzaron una puntuación de DAS-28 de 3,2 o menor y fueron tratados con ETAN o añadiendo HCQ/SSZ (terapia triple) a ciegas. Como se muestra en la figura 77.8, ambos grupos parecían idénticos 12 semanas después del tratamiento escalonado y continuaron idénticos hasta la semana 102, que era el final del estudio. Es importante destacar que, respecto a la progresión radiográfica, no hubo diferencias en ella en estos «fracasos» del MTX entre el grupo HCQ/SSZ frente al grupo ETAN (progresión media de 1,7 frente a 1,1, p = 0,57). Por tanto, ya no había una penalización a largo plazo para comenzar con la terapia combinada convencional en lugar de añadir un biológico.

Cada vez más se pide a los reumatólogos que proporcionen una atención basada en los costes. Esta demanda nos obliga a considerar, no solo la eficacia clínica de nuestros tratamientos, sino también sus costes económicos y sus consecuencias. El seguimiento a más largo plazo del ensayo de Swefot no mostraba beneficios del grupo biológico en comparación con el grupo de triple terapia, con menos días de trabajo perdidos en el grupo de triple terapia. Los análisis económicos de Swefot[103], TEAR[104] y RACAT[105] han sido presentados en importantes reuniones internacionales de reumatología y han demostrado que la estrategia de utilizar primero fármacos biológicos en lugar de la triple terapia en pacientes con enfermedad activa, a pesar del uso de MTX, cuesta aproximadamente 1-2 millones de dólares por año ajustado por calidad de vida.

Hasta que se disponga de más datos que permitan a los facultativos seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente en función de los diferentes mecanismos de acción de los numerosos tratamientos eficaces (v. tabla 77.2), los datos mencionados determinan que las combinaciones convencionales deben probarse primero. Cuando las combinaciones convencionales no ayudan al paciente a alcanzar el objetivo de actividad de la enfermedad, los datos demuestran que los inhibidores del TNF pueden proporcionar beneficios adicionales[102]. Cuando se necesita un fármaco biológico, y hasta que existan otros datos, la mayoría de los facultativos respaldan el uso de un inhibidor del TNF como primera opción de fármaco biológico, debido en gran parte a su larga trayectoria.

Tratamiento de pacientes «refractarios» o de aquellos con enfermedad activa a pesar de la inhibición del factor de necrosis tumoral

A pesar de la eficacia de las combinaciones convencionales de FARME e inhibidores del TNF, un subconjunto de pacientes seguirá teniendo grados «inaceptables» de actividad de la enfermedad. Las estimaciones del tamaño de este subconjunto oscilan entre el 10 y el 40% de los pacientes con AR. La falta de una definición universal de grados «refractarios» e «inaceptables» de actividad de la enfermedad dificulta este tema. Respecto a los grados de actividad de la enfermedad, está claro, y probablemente es adecuado, que los facultativos estén dispuestos a tolerar una enfermedad más activa en este grupo «refractario» antes de cambiar el tratamiento, en comparación con los pacientes sin tratamiento previo o con aquellos tratados con enfermedad activa a pesar del uso de MTX solamente. Aunque se necesitan datos claros, este enfoque parece prudente, ya que el riesgo de toxicidad y el coste del tratamiento se convierten en factores importantes.

Cada vez más, a medida que aumentan nuestras expectativas para nuestros pacientes, nos esforzamos en el control precoz de la enfermedad y en el empleo más temprano de fármacos biológicos, y los pacientes son clasificados como «refractarios» mucho antes. **Cuando se trata a un paciente «refractario», hay que realizar una inspección minuciosa de los tratamientos previos que «fallaron».** Es frecuente que los pacientes sean tratados inicialmente con dosis bajas de MTX (≤15 mg v.o.) durante 3 meses y que luego se inicie un inhibidor del TNF, con o sin MTX, y posteriormente, si todavía tienen enfermedad activa después de unos meses, el paciente se clasifica inadecuadamente como «refractario». Es crucial la evaluación de si el tratamiento con MTX ha sido optimizado (v. comentario anterior y cap. 64); a menos que existan contraindicaciones, la mayoría de los pacientes deben recibir una dosis de MTX de 25 mg/semana y se ha de usar la administración subcutánea. Como se estudió anteriormente, los datos muestran que la triple terapia es tan eficaz como MTX-ETAN[73,102] y, por tanto, esta combinación debe considerarse cuando los recursos son limitados, antes de adentrarse en la vía de los fármacos biológicos. Además, la triple terapia puede proporcionar beneficios en pacientes que no han respondido a MTX y ETAN[102].

Para los pacientes que realmente son refractarios al tratamiento, como lo eran en la sección anterior los pacientes con enfermedad activa a pesar del uso de MTX, necesitamos urgentemente marcadores o factores que nos informen sobre el mejor de los numerosos abordajes posibles. La buena noticia es que todavía tenemos múltiples opciones con datos para apoyarlas, incluso en esta difícil población de pacientes, entre las que se encuentran el cambio por otro fármaco inhibidor del TNF[106-109], el inicio de rituximab[110], el inicio de abatacept[111], la inhibición de la IL-6[112,113] o la incorporación de un inhibidor de JAK[114-116]. Actualmente los datos que aclaran esta elección son limitados (como se comenta en el texto siguiente) y, por tanto, hasta que se disponga de marcadores o parámetros, tomaremos esta decisión, en gran medida, de forma provisional (v. fig. 77.3).

La estrategia de inhibición del TNF ha estado en vigor durante más tiempo y, debido a su eficacia y al grado de comodidad de los facultativos con su uso, muchos médicos cambian a un segundo inhibidor del TNF antes de hacerlo a un fármaco biológico con un mecanismo de acción diferente o a un JAK. Varios estudios observacionales y un EAC apoyan este enfoque[106-109]. En los estudios observacionales un tema constante ha sido que, si el primer inhibidor del TNF era suspendido por toxicidad o pérdida de eficacia, es más probable que sea más eficaz el segundo inhibidor del TNF que si el primero era suspendido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por ineficacia primaria (cociente de riesgos [HR], 2,7; intervalo de confianza [IC], 2,1-3,4[106]). Los índices de suspensión, en concreto los medidos en estudios observacionales, no son lo mismo que la eficacia y reflejan muchas cosas, como otras opciones de tratamiento disponibles en el momento del estudio. En el estudio citado anteriormente de 2007 no existían opciones de empleo de golimumab, certolizumab, tocilizumab y JAK.

Un solo ensayo aleatorizado ha abordado la eficacia del cambio a un segundo inhibidor del TNF[109]; el golimumab se administraba después del fracaso de al menos un fármaco anti-TNF, y el 43% de los individuos respondieron, en comparación con el 17% del grupo tratado con placebo. Un ensayo reciente en Francia sugiere que un biológico no inhibidor del TNF debe seguirse de una falta de respuesta a un inhibidor del TNF. Este ensayo distribuyó aleatoriamente a 300 fracasos del TNF para recibir un segundo inhibidor del TNF o un biológico no inhibidor del TNF; más pacientes sin un inhibidor del TNF presentaban una respuesta del EULAR buena (69 frente al 52%) a las 24 semanas[117]. Hay que prestar una consideración especial a los pacientes en quienes se han desarrollado anticuerpos antimedicamentosos como causa del fracaso secundario. Recientemente se han publicado datos sobre anticuerpos antimedicamentosos en pacientes tratados con adalimumab. Después de 3 años de tratamiento, se desarrollaron anticuerpos antimedicamentosos en el 28% de los pacientes (fracasos secundarios); en el 67% de los casos estos anticuerpos antimedicamentosos se desarrollaron en los primeros 6 meses. El desarrollo de anticuerpos antimedicamentosos estaba asociado a ausencia o pérdida de eficacia (HR, 3; IC, 1,6 a 5,5) y los pacientes tuvieron menos probabilidades de alcanzar la remisión (HR, 7,1; IC, 2,1-23,4). Es importante destacar que el 38% de los pacientes con anticuerpos antimedicamentosos, en comparación con el 14% de quienes no tuvieron estos anticuerpos, suspendieron el tratamiento debido a la falta de eficacia (p = 0,001). Quizá de mayor preocupación era un hallazgo reciente de que el desarrollo de anticuerpos antiadalimumab se asociaba a sucesos tromboembólicos (HR, 7,6; IC, 1,3-45,1, p = 0,25[118]). Estos interesantes hallazgos plantean la posibilidad de que **el seguimiento del desarrollo de anticuerpos antimedicamentos en los pacientes, no solo frente al adalimumab, sino también frente a otros anticuerpos monoclonales, puede ser una estrategia importante para explicar la falta de eficacia, pero también para prevenir toxicidades, como episodios tromboembólicos.**

Una vez que se ha tomado la decisión de utilizar un fármaco biológico con un mecanismo de acción diferente, están disponibles actualmente tres opciones (aunque este número probablemente aumentará en los próximos años): rituximab, abatacept o inhibición de la IL-6 (tocilizumab o sarilumab). Existen pocos datos disponibles para ayudar a diferenciarlos. Fundamentado en sólidas recomendaciones en la bibliografía médica de que los pacientes seronegativos para ACPA y FR no evolucionan tan bien como los pacientes seropositivos cuando eran tratados con rituximab[119], la mayoría de los facultativos optarían por abatacept o por la inhibición de la IL-6 en pacientes seronegativos. Sin embargo, datos recientes sugieren que la positividad de péptido cíclico citrulinado (CCP) es un factor pronóstico favorable de la respuesta a todos los biológicos en pacientes no tratados previamente con fármacos biológicos[120]. Ensayos aleatorizados han demostrado la eficacia de los tres mecanismos de acción en esta población de pacientes[110-113]. Estos estudios han tenido diseños y resultados de la intervención similares. A los pacientes que tomaban MTX con enfermedad activa o intolerancia a al menos un inhibidor del TNF se les suspendía el inhibidor del TNF y eran asignados al azar para recibir la intervención + MTX o MTX + placebo. Las tasas de respuesta ACR20 en los tres ensayos diferentes para el fármaco activo frente al placebo fueron las siguientes: rituximab, 51 frente al 18%[113]; abatacept, 50 frente al 20%[114]; tocilizumab, 50 frente al 10%[115] y sarilumab, 58 frente al 34%[116]. Todas estas respuestas, sin embargo, son menos sólidas que en pacientes que no han tomado fármacos biológicos. A juzgar por las tasas de respuesta del 50% sorprendentemente similares en estos ensayos clínicos, hay poco que elegir hasta que se disponga de más factores predictivos de respuestas o de datos de estudios comparativos. Un número limitado de ensayos clínicos han comparado los fármacos biológicos entre sí, pero no se realizaron en pacientes que no habían respondido a un inhibidor del TNF. En los pacientes con enfermedad activa que estaban tomando MTX y MTX de base el abatacept era similar al infliximab, con menos índices de infecciones graves[97]. En un ensayo comparativo el abatacept y el adalimumab fueron similares[121], y en un ensayo con monoterapia (ADACTA) el tocilizumab era superior al adalimumab[122]. El último ensayo clínico tiene interés en pacientes que no pueden tomar MTX. Algunas personas han planteado su preocupación sobre el tratamiento con un segundo fármaco biológico después del tratamiento con rituximab, que disminuye de forma acusada el número de linfocitos B durante al menos 6-12 meses. Los datos limitados de estudios observacionales proporcionan cierta tranquilidad, ya que no se ha publicado un aumento significativo de la toxicidad[123].

Nicho terapéutico para los inhibidores de cinasa Janus (JAK)

Hay pocos datos sobre el nicho terapéutico para tofacitinib, baricitinib y upadacitinib (v. cap. 68 para una descripción detallada de los fármacos JAK). La eficacia sustancial de estos fármacos no está en entredicho, pero debe definirse su papel en el algoritmo de tratamiento debido a los costes y a la toxicidad en comparación con los biológicos. Los tres funcionan bien como monoterapia en la fase temprana de la enfermedad[124-126], cuando se añaden al MTX en pacientes con enfermedad activa a pesar del uso de MTX[98,115,116] y en pacientes que no han respondido a un inhibidor del TNF[115,127]. Los estudios han sugerido que su eficacia puede ser similar a la del adalimumab[125]. A diferencia del resto de FARME, la eficacia de estos inhibidores de JAK no aumenta sustancialmente con MTX. Sigue habiendo dudas relativas a la trombosis con estos compuestos y a un aumento en la frecuencia de herpes. Cabe desear que estos últimos efectos puedan mitigarse con la nueva vacuna de zóster recombinante.

Biosimilares: ¿por qué han tardado tanto en adoptarse?

Muchos autores han manifestado preocupaciones importantes, muchas veces infundadas, para la introducción de biosimilares en el mercado de la AR. Por descontado, hemos utilizado biosimilares durante años; cada lote de cualquier biológico es solamente biosimilar y nunca idéntico al precedente. En pocas palabras, los biosimilares deben ser intercambiables[128], y con la mejoría en los procesos de producción más modernos que reducen las impurezas, el reto de los desarrolladores de biosimilares no consiste en mejorarlos. Casi todos los biosimilares aprobados tienen un inicio de acción más rápido y menos reacciones en la zona de inyección cutánea que el innovador. Por tanto, la cuestión real en EE. UU., donde están aprobados seis biosimilares, no ha de ser usarlos, sino cómo vencer los incentivos que llevan a los médicos a utilizar determinadas marcas comerciales. Los biosimilares se han usado con éxito en Europa con ahorros de costes enormes y sin pérdidas de eficacia[129,130].

Tratamiento de los pacientes en remisión que están tomando fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

El hecho de que se incluya este apartado como algo normal en este capítulo es un testimonio elocuente de hasta qué punto ha avanzado el tratamiento de los pacientes con AR. En la actualidad es habitual que los facultativos se pregunten cómo ir reduciendo los FARME en pacientes que están «en remisión». De hecho, un reciente equipo de expertos del ACR reconoció la importancia de esta pregunta y la incluyó como una de las principales prioridades para futuras investigaciones[131]. Dejando aparte la obvia dificultad de definir la «remisión»,

sea en el medio clínico, con pruebas radiográficas, o mediante el uso de pruebas de imagen avanzadas, los facultativos ven un número creciente de pacientes en «remisión» o con grados muy bajos de actividad de la enfermedad, y cada vez más buscan una orientación.

Lamentablemente, existen pocos datos definitivos. Es evidente que no tenemos pruebas analíticas, parámetros inflamatorios o perfiles de citocinas que puedan ayudar a predecir qué pacientes pueden someterse a una disminución progresiva segura de estos fármacos. Los estudios que han examinado la interrupción de todos los FARME han mostrado una tasa inaceptablemente alta de recidivas[21,132]. Algunos informes han señalado que la seronegatividad[133] y la ausencia de sinovitis detectada por ecografía Doppler, pero no por RM[134], predicen una disminución más satisfactoria. Debido a su toxicidad crónica, la principal prioridad debe ser la interrupción de los glucocorticoides y AINE en todos los pacientes. Varios ensayos clínicos[7,21,32] han demostrado que con un tratamiento con FARME eficaz la disminución de glucocorticoides no solamente es posible, sino probable. Tal vez el mejor ejemplo sea el ensayo clínico BeSt, en el que el 92% del grupo 3 (el grupo que recibió dosis altas de prednisona inicialmente) no tomaban nada de prednisona a los 2 años[21]. En este ensayo clínico la prednisona se redujo solamente si la DAS era igual o inferior a 2,4 (un grado bajo de actividad de la enfermedad).

Una vez que el paciente ya no está tomando glucocorticoides y AINE, o tal vez toma solamente los AINE necesarios, pero sigue en remisión, es más difícil saber el fármaco siguiente que debe ajustarse. Una situación frecuente se produce en el paciente que toma un tratamiento combinado con MTX y un inhibidor del TNF. Debido al coste y a las preocupaciones por la toxicidad a largo plazo, tendría sentido reducir el inhibidor del TNF hasta la dosis más baja posible. Muchos de estos pacientes, en la práctica, pueden haber comenzado por un tratamiento combinado o haber añadido el inhibidor del TNF después de un periodo muy breve de MTX. Estos pacientes pueden ser similares a los del ensayo clínico TEAR, que iniciaron la combinación de MTX-ETAN[74]. Para este grupo de pacientes podemos inferir que el ~30% no necesitaban ETAN y podrían haber evolucionado muy bien con MTX solo, al igual que el 28% de los pacientes que comenzaron a tomar MTX solo no necesitaron un tratamiento escalonado. Los pacientes con MTX solo que no precisaron tratamiento escalonado no solamente obtuvieron la puntuación de DAS-28 más baja a los 2 años (media 2,7), sino que también presentaban el menor grado de progresión radiográfica[73,74]. Desafortunadamente, no sabemos cómo seleccionar a estos pacientes.

Si los pacientes han estado en remisión durante 6 meses a 1 año y se están tratando con un fármaco biológico, parece prudente disminuir la dosis o alargar el intervalo entre las inyecciones[132,133]. Sabemos por algunos de los ensayos clínicos anteriores que dosis menores de las que generalmente se prescriben clínicamente pueden ser muy eficaces. Por ejemplo, el ensayo clínico ERA comparó dosis de ETAN de 10 mg y 25 mg administradas dos veces por semana[135]; aunque los datos eran ligeramente mejores para la dosis más alta, la dosis baja claramente tenía una eficacia notable y casi igual a la ETAN a «dosis completa», medida tanto por los parámetros clínicos (ACR20) como por la ausencia de progresión radiográfica. Por tanto, un porcentaje importante de pacientes que en el presente están en remisión puede estar recibiendo una dosis excesiva. Nuestra experiencia y la de otros confirman que la evolución es buena con un alargamiento lento y gradual del intervalo entre las inyecciones subcutáneas. En nuestra consulta no es raro que los pacientes que están en remisión tomen 50 mg de ETAN cada 2-4 semanas o 40 mg de adalimumab cada 3-6 semanas. En contraste, un ensayo clínico reciente ha demostrado que planificar una reducción progresiva no da buenos resultados[133]. En este ensayo clínico los pacientes que alcanzaban la remisión mientras tomaban MTX y ETAN fueron luego asignados al azar hacia una disminución de ETAN hasta 25 mg/semana con MTX, tomando MTX solo (es decir, suspendiendo el ETAN), o a ningún tratamiento. Como era previsible, el grupo que siguió tomando ETAN evolucionó mejor y el grupo sin tratamiento lo hizo peor. Desafortunadamente, un número inaceptable (57%) incluso del grupo ETAN ya no estaba en remisión al cabo de 1 año.

Aunque la pregunta de qué hacer con los pacientes que están en remisión mientras toman FARME es claramente el mejor de los problemas, está claro que necesitamos más orientación para este grupo de pacientes que, afortunadamente, está creciendo. Está claro que tanto la ecografía como la RM (estudiadas a continuación) pueden detectar grados de sinovitis que no son evidentes en la exploración clínica. La ecografía ha demostrado ser prometedora para predecir qué pacientes en remisión clínica son más propensos a experimentar brotes mientras reciben tratamiento estable[136,137], y la sinovitis en la ecografía Doppler predice qué pacientes presentan más probabilidades de sufrir brotes cuando su medicación se reduce de forma gradual (cap. 44). Incluso si estadísticamente los pacientes en los que se demuestra por ecografía que sufren sinovitis presentan más probabilidades de tener brotes, la diferencia tiene una importancia clínica cuestionable[134]. Lo que es más importante es que la ecografía no está ampliamente disponible, lo que limita notablemente su aplicación práctica. Sin duda, es prioritario identificar parámetros clínicamente útiles para diferenciar a los pacientes que pueden someterse con éxito a una reducción progresiva de la medicación, si bien aún estamos lejos de conseguirlo.

Uso de combinaciones de fármacos biológicos

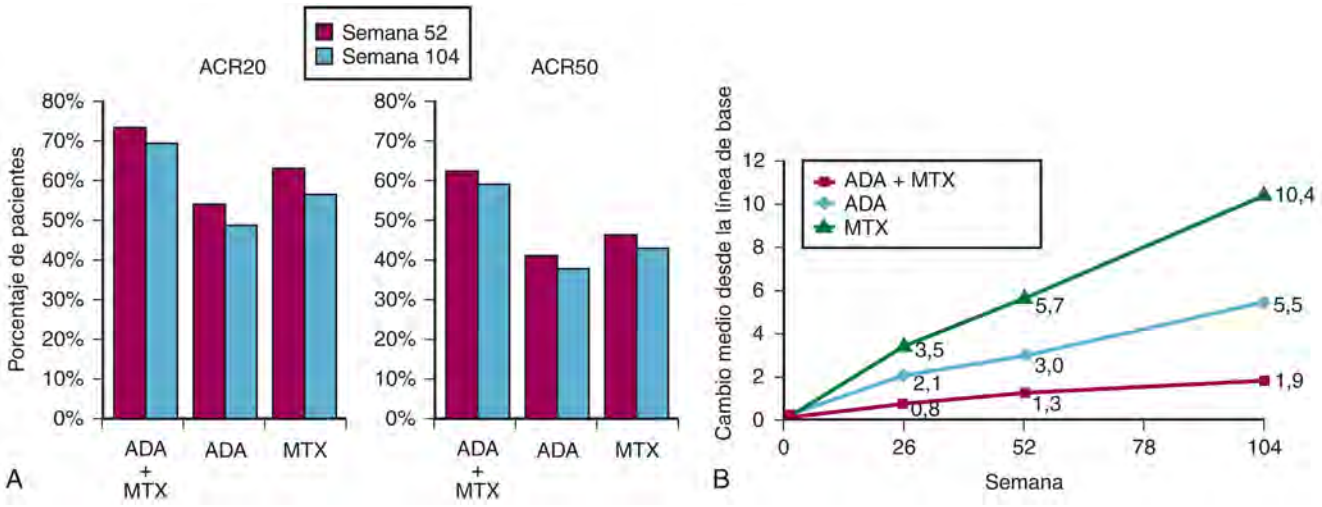
Las combinaciones de FARME convencionales y las combinaciones de estos, especialmente de MTX, con fármacos biológicos han desempeñado una función crucial en la gran mejoría de las respuestas a los tratamientos que actualmente observamos. Sin embargo, hasta ahora los esfuerzos para combinar productos biológicos no han tenido éxito. Hasta la fecha los estudios para combinar ETAN con anakinra no han demostrado un mejor control de la enfermedad, con una puntuación ACR50 del 41% en el grupo de ETAN solo comparada con el 31% en el grupo de combinación, y han demostrado un aumento de infecciones graves en el grupo de combinación (7,4 frente al 0%[138]). Del mismo modo, en pacientes con enfermedad activa a pesar del uso de ETAN, los pacientes fueron asignados al azar para añadir abatacept o placebo; la eficacia demostraba una tendencia estadísticamente no significativa hacia la mejoría (ACR20 para el grupo de combinación, 48 frente al 31%, $p = 0,07$), pero de nuevo se demostraba mayor riesgo de sucesos adversos graves en el grupo con combinación (17 frente al 3%) e infecciones graves (4 frente al 0%[139]). Además, en un pequeño ensayo clínico en el que los pacientes con enfermedad activa, a pesar del uso de MTX y ETAN o adalimumab, se trataron con la adición de rituximab o placebo, mostraron una mejoría muy modesta en la eficacia (puntuación ACR20 del 30 frente al 17%). Una vez más, los acontecimientos adversos graves, incluidas las infecciones, fueron más numerosos en el grupo de tratamiento combinado[140].

A pesar de estos resultados poco alentadores de los ensayos clínicos de combinación de fármacos biológicos, es probable que, en última instancia, los pacientes sean tratados con combinaciones de fármacos biológicos. Lo que sí resulta crucial es disponer de buenos métodos de medición del grado de supresión inmunitaria que inducen nuestras intervenciones: por así decirlo, un termostato para el TNF, la IL-1 o la IL-6[141]. Actualmente es probable que la supresión sea inadecuada en algunos pacientes, por lo que no se logra un control óptimo de la enfermedad, y que la supresión en otros pacientes se produce en grados peligrosos, lo que da lugar a mayor toxicidad. Cuando se desarrollen mejores técnicas de control del sistema inmunitario, no solo podremos usar de manera más eficaz los fármacos biológicos que actualmente tenemos, sino que es probable que podamos combinar de manera segura y eficaz los fármacos biológicos para mejorar los resultados en términos de eficacia y seguridad.

Interpretación de la progresión radiográfica y uso de otras modalidades de imagen

¿Cuál es la relevancia clínica de la progresión radiológica? ¿Cuánta progresión es significativa y en qué periodo? ¿Son importantes las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 77.11** Resultados del ensayo clínico PREMIER[72]. (A) Mejoría clínica medida por la mejora del 20 y del 50% del compuesto del American College of Rheumatology (ACR20 y ACR70). (B) Progresión radiográfica. *ADA,* adalimumab; *MTX,* metotrexato. (Modificado de Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54:26-37, 2006.)

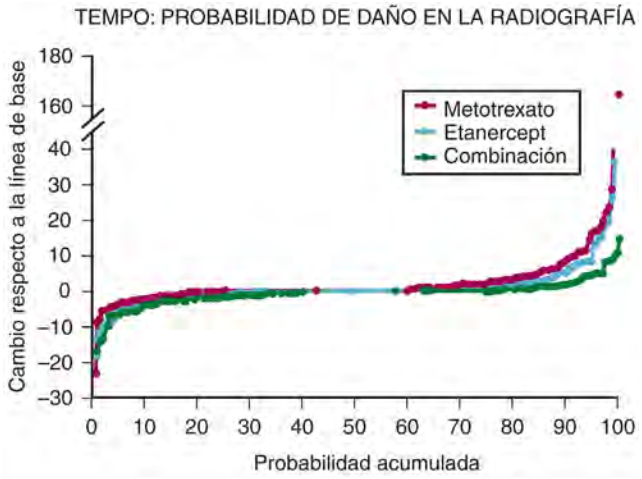
erosiones o deberíamos preocuparnos solo por el estrechamiento del espacio articular? Por último, ¿qué función deberían desempeñar la ecografía o la RM en el tratamiento de la AR?

En los ensayos clínicos los tratamientos de la AR son evaluados mediante parámetros clínicos (p. ej., respuestas ACR20 y DAS) y progresión radiográfica (TSS o van der Heijde Sharp [VHS]). Esta forma de evaluación es problemática por varias razones. La progresión clínica y la radiográfica no siempre son paralelas. Quizá el ejemplo más drástico de este fenómeno tomado de un EAC sea el ensayo PREMIER, donde en los grupos de monoterapia el MTX en monoterapia, incluso a dosis bajas, era significativamente mejor que el adalimumab aislado, mientras que al mismo tiempo el adalimumab aislado era mejor que el MTX aislado respecto a la progresión radiográfica (fig. 77.11[72]). Entonces, ¿qué tratamiento era mejor? Algunos dirían que es discutible porque la combinación de ambos superaba al grupo de monoterapia en ambas medidas. Sin embargo, la cuestión sigue siendo cómo equilibrar la progresión radiográfica frente a los parámetros clínicos. Debido a que **los pacientes no vienen a la consulta lamentando su progresión radiográfica o exigiendo que se detenga,** la cuestión de cómo la progresión radiográfica está relacionada con factores que preocupan a los pacientes, y sobre todo la función física, es muy relevante.

Existen datos que relacionan la progresión del TSS o similar (VHS) con cambios en HAQ (el patrón de referencia para la evaluación de la función física en la AR). Estos datos sugieren que un ΔTSS de 1 = un cambio en HAQ de ~0,01[142]. Está bien aceptado que un ΔHAQ clínicamente significativo es ~0,22, por lo que se necesita un ΔTSS de 22 para que un cambio radiográfico sea clínicamente relevante. Este cambio tan grande nunca se observa en los ensayos clínicos en los que se comparan tratamientos activos, y con las terapias actuales casi nunca se observa en la clínica. Por tanto, aunque muchos EAC han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la progresión radiológica, ningún ensayo comparativo activo actualizado ha demostrado diferencias clínicamente significativas de ningún tratamiento frente a otro transcurridos 1 a 2 años del ensayo clínico. Además, datos recientes sugieren que el estrechamiento del espacio articular se correlaciona bien con la progresión clínica, pero no así las erosiones[143,144], por lo que tal vez no deberíamos preocuparnos del TSS, sino solamente del componente del estrechamiento del espacio articular. Además, ¿durante qué periodo debemos preocuparnos por la progresión radiográfica? Si un ensayo clínico demuestra que el tratamiento A da lugar a dos puntos menos de progresión de TSS por año en comparación con el tratamiento B, significa que, si los mismos tratamientos se usan durante 11 años, los pacientes que reciben el tratamiento A obtendrán un beneficio clínicamente significativo, un HAQ 0,22 menos que los pacientes que reciben el tratamiento B. Esta es la magnitud de la diferencia (ΔTSS de 1 a 2/año) que se ha observado en los ensayos clínicos y que conduce a afirmar la superioridad. Este tipo de extrapolación pone de manifiesto dos problemas:

1. En los ensayos clínicos los pacientes suelen ser asignados al azar a un tratamiento y continúan recibiéndolo durante el estudio, independientemente de su evolución. Este enfoque no refleja el modo en el que se atiende a los pacientes en la consulta; si los pacientes no evolucionan bien, el tratamiento es o debe ser ajustado. Una vez más, el ensayo PREMIER[72] es un ejemplo excelente; los pacientes permanecían en sus grupos asignados durante 2 años (v. fig. 77.11B). Muchos no tenían una respuesta clínica óptima y el tratamiento se habría cambiado si esta respuesta hubiese ocurrido en un entorno clínico real. Estos pacientes no seguirían incluidos en el ensayo mostrando una progresión radiográfica predecible, por lo que en cualquier EAC no es clínicamente relevante la progresión radiográfica que se produce después del momento en el que el tratamiento debería haber provocado el máximo beneficio clínico y, por tanto, el momento en el que tendría que haberse cambiado por otro. En el ensayo clínico PREMIER los tratamientos deberían haber tenido un beneficio máximo a los 6 meses, por lo que, si los datos después de ese momento incluyen a los pacientes que no estaban en el objetivo (al menos con baja actividad de la enfermedad), no es relevante para los pacientes vistos en la consulta.
2. El segundo punto es similar; extrapolar el ejemplo de un ΔTSS de dos por año a 11 años de tratamiento solamente sería relevante si todos los pacientes evolucionasen bien clínicamente. A los pacientes que no evolucionan bien clínicamente se les cambiarían sus tratamientos antes de que las dos progresiones anuales de TSS tuvieran la oportunidad de ser clínicamente relevantes.

Otra razón importante por la que la progresión radiográfica es problemática para el facultativo es que la evaluación formal de la progresión radiográfica casi nunca se realiza fuera de los ensayos clínicos; pocos pacientes tienen una evaluación de la puntuación Sharp formal de las radiografías. En este sentido las radiografías anuales habituales



● **Fig. 77.12** Gráfico de probabilidad de progresión radiográfica del Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO)[77,78].

no están indicadas en muchos pacientes con AR y solo aumentan los costes de la atención. Esto es cierto en pacientes que no evolucionan bien clínicamente. Dichos pacientes necesitan un cambio de tratamiento, independientemente de lo que muestren las radiografías, y esto también es cierto para los pacientes que no están dispuestos cambiar su tratamiento o no pueden hacerlo. La minoría de pacientes que están dentro del objetivo clínico pero que presentan progresión radiográfica son aquellos en quienes esperamos descubrir información importante de las radiografías seriadas.

Finalmente, la forma en la que se presenta la información radiográfica en los ensayos clínicos es problemática. Con mayor frecuencia la progresión media del TSS en el grupo A se compara con la del grupo B, se realiza el análisis estadístico y se nos dice que el tratamiento A es superior al B porque se producen una o dos progresiones menos de TSS en ese grupo. Una forma mucho más informativa de explorar los resultados radiográficos son el examen de los gráficos de probabilidad acumulada de los cambios radiográficos (fig. 77.12) en el ensayo Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO)[77,78] y la figura 77.9 para el ensayo TEAR[73]. Cuando se analizan los datos de esta manera, se aprecia fácilmente que un pequeño número de pacientes, tal vez del 15-20% en el ensayo TEMPO y aún menor en muchos estudios, están dirigiendo el resultado radiográfico. En el ensayo TEAR no hay diferencias entre los cuatro grupos en el gráfico de probabilidad. **A partir de este dato, debemos hacer la siguiente pregunta: ¿quiénes son estos pacientes y cómo nos centramos en este pequeño grupo que se beneficiaría de un tratamiento diferente sin someter al otro 80-95% a riesgos y costes adicionales?** Recientemente, como se mencionó con anterioridad, un estudio[143] ha cuestionado la importancia de las erosiones respecto a las correlaciones clínicas y ha sugerido que el estrechamiento del espacio articular se correlaciona de forma mucho más constante con la progresión clínica; por tanto, en el futuro debemos asegurarnos de tener esto en cuenta.

Finalmente, ¿cuál es el papel, si existe, de las técnicas de imagen «avanzadas» en la evaluación de los pacientes con AR? Claramente, tanto la ecografía como la RM son técnicas potentes para evaluar las erosiones tempranas y detectar la sinovitis. Un posible uso de estas técnicas obviamente sensibles, como se sugirió anteriormente, puede ser verificar la ausencia de sinovitis en pacientes que se consideran en remisión según criterios clínicos[137]. Hasta que se disponga de más estudios, estas técnicas seguirán siendo en gran medida herramientas de investigación respecto a la atención habitual de los pacientes con AR.

Complementos a los medicamentos

Educación del paciente

La AR es una enfermedad de por vida, por lo que no solo tiene sentido que los pacientes bien informados sobre su enfermedad evolucionen mejor, sino que existen datos fiables que demuestran que la educación del paciente conduce a mejores resultados[145]. El uso del Arthritis Self-Management Program conduce a menos dolor, disminución de las consultas médicas y ahorro de costes[146,147]. Las enfermedades crónicas, como la AR, afectan a toda la familia, y la participación de los cónyuges en las sesiones de grupos educativos genera efectos beneficiosos adicionales[148]. El entrenamiento en el manejo del estrés es particularmente eficaz para mejorar las medidas de desamparo, adaptación, dolor, autoeficacia y estado de salud[149]. Desafortunadamente, el nivel educativo, un factor que no podemos modificar fácilmente, está asociado a las tasas de morbilidad y mortalidad. El nivel educativo es inversamente proporcional a estos resultados, lo que no puede explicarse por la edad, la duración de la enfermedad, el recuento articular, las medidas funcionales o los medicamentos[150].

Es claramente importante que los pacientes adopten un papel activo en el tratamiento de su enfermedad. Cuanto mejor comprendan la enfermedad y su tratamiento, más sentirán que controlan su situación. El vínculo que se desarrolla entre el paciente y el médico, ya que trabajan juntos para controlar esta enfermedad a lo largo de la vida, es un factor importante en el resultado y en el grado de satisfacción de ambas partes. Cuanto más estrecho sea el vínculo, menos probable será que los pacientes se frustren y recurran a terapias alternativas que no solo son caras, sino que pueden producir más daños que beneficios.

Control del dolor

Si los pacientes con AR se tratan pronto y eficazmente con FARME y se intensifica el tratamiento para lograr un control excelente de los componentes activos de la enfermedad, se puede minimizar la necesidad de medicamentos específicos para el dolor, especialmente narcóticos. Si el dolor es un problema importante, lo primero que se debe hacer es revisar el programa de FARME y modificarlo para lograr el máximo control de cualquier sinovitis activa. Desafortunadamente, algunos pacientes acuden en un momento tardío de la evolución de su enfermedad, cuando ya se ha producido un considerable daño articular, y es necesario tratar sus síntomas de dolor. El dolor puede ser el factor que limite la eficacia de la terapia física y ocupacional y, como se señaló durante un taller especial auspiciado por la National Advisory Board for Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, se trata frecuentemente en pacientes con artritis[151]. Además de inhibir la función, el dolor es una causa importante de depresión en pacientes con poliartritis. Para maximizar el tratamiento en pacientes con AR temprana o poliartritis indiferenciada, el dolor debe controlarse sin alterar la consciencia o generar adicción. Las estrategias de tratamiento sobre educación, descanso, ejercicio y terapias modificadoras de la enfermedad generalmente son las preferidas para controlar el dolor en las personas con artritis; las estrategias que dependen de los derivados narcóticos no se dirigen al control de la AR activa. En la mayoría de los centros médicos hay especialistas en el tratamiento del dolor, como consultores para los reumatólogos y los médicos de atención primaria (MAP). El capítulo 71 proporciona un excelente estudio de los analgésicos en la enfermedad reumática.

Descanso y/o ejercicio y actividades de la vida diaria

Es esencial que profesionales capacitados eduquen a los pacientes sobre la importancia de encontrar el equilibrio óptimo entre descanso y ejercicio físico para las articulaciones inflamadas. Este componente del tratamiento puede iniciarse mucho antes de alcanzar un diagnós-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tico definitivo. Independientemente de la causa, hallar este equilibrio garantizará que un paciente desarrolle o conserve la fuerza suficiente para mantener la función articular sin exacerbar la inflamación.

Los detalles de la terapia física y ocupacional se describen en el capítulo 41. Un paciente con articulaciones inflamadas de forma aguda y grave puede que no sea el candidato ideal para realizar ejercicio físico y es posible que necesite férulas de reposo para inmovilizar la articulación hasta que los fármacos antiinflamatorios, específicamente los FARME, surtan efecto. Incluso las articulaciones más dolorosas deben movilizarse pasivamente todos los días en un rango completo de movimientos para evitar la aparición de contracturas en flexión. En las articulaciones moderadamente inflamadas, los ejercicios isométricos con contracción muscular en una posición fija proporcionan el tono muscular adecuado sin exacerbar la inflamación y el dolor articular.

Los pacientes con artritis bien controlada se beneficiarán de programas de resistencia variable o de entrenamientos de fuerza de alta intensidad, que proporcionan mejorías significativas en el grado de fuerza, dolor y fatiga. Los pacientes de edad avanzada con AR se benefician de ejercicios de resistencia progresiva, similares a los de pacientes más jóvenes. En un estudio de pacientes ancianos que recibieron entrenamientos estrechamente regulados, la fuerza máxima de todos los grupos musculares mayores se incrementó en un 75% sin exacerbar la actividad de la enfermedad[152]. La prescripción de ejercicio físico mantenido no solo aumenta la fuerza, sino que también ayuda a los pacientes a realizar actividades de la vida diaria, mejora las valoraciones globales y el estado de ánimo y disminuir el dolor[153].

La mayoría de los pacientes con AR deben recibir una o más sesiones con un terapeuta ocupacional acreditado para aprender cómo preservar la función y la alineación de las articulaciones mientras se llevan a cabo las actividades de la vida diaria y para enseñarles los dispositivos de asistencia disponibles. El concepto básico es evitar la aplicación de una fuerza excesiva sobre articulaciones que no soportan peso y evitar cargas de impacto innecesarias en las articulaciones que soportan peso. Un ensayo clínico canadiense prospectivo y controlado demostraba que la terapia domiciliaria por un terapeuta ocupacional producía una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante de la función en pacientes con AR[154].

Comorbilidades e interacciones entre los reumatólogos y los médicos de atención primaria

Los mejores desenlaces posibles de los pacientes con AR solo pueden lograrse con una colaboración cuidadosamente organizada entre los MAP y los reumatólogos. Por un lado, la creciente complejidad de las opciones de tratamiento de la AR, los tratamientos combinados y la posible toxicidad del tratamiento han condicionado que sea esencial que todos los pacientes con AR sean tratados por reumatólogos. Pruebas de buena calidad demuestran que es más probable que los pacientes con AR tomen FARME, así como combinaciones de FARME, y están más satisfechos con su atención cuando son tratados por reumatólogos[155-157]. Por otra parte, la comprensión de la naturaleza crucial de las enfermedades coexistentes asociadas a la AR, especialmente la enfermedad cardiovascular[158], hacen que resulta esencial la atención continuada de un MAP[159] para que los desenlaces sean óptimos.

Un volumen considerable de datos demuestra que los pacientes con AR obtienen mejores resultados cuando la AR es tratada fundamentalmente por reumatólogos. En una serie de 561 pacientes con AR definida en seguimiento durante 20 años, los pacientes tratados por un reumatólogo durante los primeros 2 años de su enfermedad evolucionaron significativamente mejor que los que no fueron tratados por un reumatólogo[159]. Además, los datos indican que la atención continuada y periódica por un reumatólogo (una media de 8,6 visitas/año) genera menor incapacidad funcional que la observada en pacientes que recibieron atención intermitente y esporádica[160]. El análisis de estos datos respaldaba la interpretación de que el empeoramiento de la incapacidad no era la causa de la atención intermitente sino más bien su consecuencia. Además, entre las pruebas que respaldan la atención de un reumatólogo, los pacientes que tenían acceso a estos especialistas tenían puntuaciones de actividad más elevadas que los que eran tratados solo por un MAP. El acceso a cuidados especializados generaba mejorías notables en el cuidado de la artritis, las enfermedades coexistentes y la atención sanitaria en general, por encima de lo observable en pacientes tratados solo por un MAP[161].

TABLA 77.8 Función del médico de atención primaria en el tratamiento de la artritis reumatoide

Vigilancia y tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular
Vigilancia y tratamiento/prevención de la osteoporosis[a]
Reconocimiento de las toxicidades de los medicamentos de la AR e inicio del tratamiento adecuado y oportuno[a]
Reconocimiento de los riesgos de infección y aseguramiento de que el calendario de vacunación está actualizado

[a]En colaboración con un reumatólogo.
AR, artritis reumatoide.

A pesar de la importancia del reumatólogo, el MAP debe estar estrechamente involucrado (tabla 77.8). Recientemente se ha prestado una atención especial a las enfermedades coexistentes con la AR, entre las que se encuentran la aterosclerosis prematura, la insuficiencia cardiaca congestiva y el aumento del riesgo de osteoporosis, fracturas e infecciones. Una revisión reciente por un equipo de cardiólogos y reumatólogos señalaba la AR como un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como de diabetes[158,162]. A este respecto, el MAP necesita abordar, de forma intensiva, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hipertensión y, especialmente, la hiperlipidemia en los pacientes con AR. Las estatinas deben utilizarse de forma intensiva, ya que la razón principal del exceso de mortalidad observado en personas con AR es cardiovascular. Como ventaja adicional, en estudios de modelos animales de AR[163] y en al menos un EAC en seres humanos[164] se ha demostrado que las estatinas disminuyen la actividad de la AR, probablemente por sus efectos antiinflamatorios. Curiosamente, los datos demuestran que el uso de estatinas puede proteger contra el desarrollo de AR[165].

Debido a que la AR y, particularmente, los glucocorticoides son factores de riesgo de osteoporosis, el MAP, de acuerdo con el reumatólogo, necesita abordar este problema. Deben administrarse calcio y la cantidad de vitamina D_3 adecuada a la mayoría de los pacientes. Los bisfosfonatos previenen la osteoporosis inducida por esteroides[166] y su uso debe tenerse muy en cuenta en pacientes que toman corticoides a largo plazo, a menos que existan contraindicaciones (p. ej., mujeres en edad fértil).

Con el aumento del riesgo de infecciones experimentadas por los pacientes con AR debido a su enfermedad y al tratamiento, la actualización de las vacunas, incluidas la vacunación anual de la gripe, la del neumococo cada 5 años y la del herpes zóster, son cruciales[2]. La nueva vacuna para el zóster recombinante (sin virus vivos) está recomendada actualmente por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) por delante de la antigua vacuna con virus vivos en personas mayores de 50 años[167]. Su eficacia es superior al 95% cuando se administran dos dosis a huéspedes inmunocompetentes. En pacientes con enfermedad autoinmunitaria hay menos datos y ciertas preocupaciones[168]. Sin embargo, dado el creciente riesgo de nuestros pacientes para desarrollar zóster y sus complicaciones, los expertos la recomiendan actualmente con fuerza para nuestros pacientes. La recomendación actual es la vacunación contra el zóster 2 semanas antes de comenzar

cualquiera de los fármacos biológicos. Las vacunas contra la gripe y el neumococo pueden administrarse con seguridad a los pacientes que toman fármacos biológicos con una respuesta inmunitaria razonable[169], excepto en los que toman rituximab, en quienes la respuesta está muy disminuida[170,171]. El reumatólogo y el MAP deben recomendar el cese del tabaquismo por todas las razones habituales, más la preocupación sobre la enfermedad cardiovascular y pulmonar, que están incrementadas en la AR; la supresión puede lograr el beneficio adicional de que los pacientes sean más sensibles a los tratamientos[172]. Finalmente, debido a que el MAP es a menudo el primero en atender al paciente, debe estar familiarizado con la toxicidad habitual de los medicamentos de la AR, como los posibles problemas del MTX en pacientes con disminución de la función renal, la neumonitis por MTX y la necesidad de una mayor atención y un tratamiento intensivo de todas las posibles infecciones, como las oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los que toman fármacos biológicos. A menudo la diferencia entre la vida y la muerte o al menos entre resultados excelentes y otros por debajo de los óptimos es la rapidez de respuesta a los primeros signos de advertencia de afecciones tan simples como la celulitis o el infiltrado pulmonar.

Claramente, la mejor asistencia se logra cuando el reumatólogo, el MAP y el paciente adecuadamente educado trabajan juntos y en estrecha colaboración. La consulta oportuna con fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y traumatólogos también desempeña una función en los resultados óptimos. Aunque afortunadamente ha disminuido la necesidad de intervenciones quirúrgicas de reemplazo articular, pocas intervenciones han tenido tanto éxito para la mejoría de la movilidad de los pacientes y la calidad de vida como los reemplazos de cadera y rodilla.

Manejo perioperatorio de la medicación para la artritis reumatoide

No es inusual que surjan dudas sobre lo que se debe hacer con la medicación para la AR cuando se acerca el momento de una intervención quirúrgica. Recientemente el ACR ha trabajado con cirujanos ortopédicos para consensuar unas directrices excelentes[173]. Entre los puntos destacados de estas directrices están mantener todos los FARME convencionales a lo largo del periodo quirúrgico y todos los biológicos antes de la cirugía durante un periodo de tiempo compatible con sus semividas funcionales individuales.

Los pacientes con artritis reumatoide están evolucionando mejor

El pronóstico de los pacientes con AR ha mejorado drásticamente. Todos los reumatólogos que han podido presenciar los cambios durante el último cuarto de siglo han tenido la satisfacción de constatar mejoras en la asistencia. Los días en los que era habitual ver sillas de ruedas, así como subluxaciones cervicales de C1, úlceras crónicas en los miembros inferiores, pericarditis constrictiva y dermatosis corneales esperamos que hayan desaparecido para siempre. A pesar de esta clara percepción por parte los facultativos, la acumulación de pruebas en este sentido ha sido lenta.

Datos recientes del Condado de Olmsted demuestran que los pacientes con AR diagnosticados después de 1995 vivían notablemente más tiempo, casi 9 años más que los diagnosticados antes de 1995[174]. En la misma cohorte de pacientes del Condado de Olmsted, la cirugía de rodilla disminuyó en un 46% y la de la mano en un 55%[175]. Los datos de más de 35.000 veteranos de EE. UU. con AR mostraban una reducción mayor del 30% en las manifestaciones extraarticulares de la AR desde 2000[176]. Ward[177], utilizando datos de California de los años 1983-2001, demostraba que las estancias hospitalarias por vasculitis de AR o esplenectomía por síndrome de Felty disminuían en un 33 y un 71%, respectivamente. Los informes iniciales de numerosos centros, no publicados, indican que la cirugía de reemplazo articular por AR puede reducirse hasta en un 50-80%. Los datos de Suecia y España[178] demuestran que las puntuaciones de actividad de la enfermedad y las puntuaciones de valoración del estado de salud han mejorado de forma considerable durante la última década.

Pueden pasar hasta 20 años para que los resultados de un cambio en el tratamiento o en el abordaje se traduzcan plenamente en una mejoría de los resultados a largo plazo medidos en términos de reemplazos articulares o de mortalidad. Los alentadores datos antes mencionados probablemente reflejan los tratamientos administrados desde principios hasta mediados de la década de 1990 y, por tanto, esperamos que estos informes iniciales sean la primera de muchas futuras buenas noticias, a medida que algunos de los principios terapéuticos en vigor durante la década pasada empiecen a mostrar sus efectos plenos.

Agenda de investigación: necesidades insatisfechas

Como se ha mencionado en numerosas ocasiones en este capítulo, todavía quedan enormes lagunas en nuestro conocimiento sobre la mejor manera de optimizar los más de 20 FARME disponibles en la clínica (v. tabla 77.2) para cuidar a cada paciente. En primer lugar, se debe plantear la necesidad urgente de factores o parámetros que nos permitan diferenciar la probabilidad de respuesta o de toxicidad de diferentes FARME en cada paciente. Esta información es importante para la selección de los FARME en todas las categorías de pacientes previamente estudiadas: pacientes sin tratamiento previo con FARME, con enfermedad activa a pesar de tomar MTX y que no han respondido a MTX más un inhibidor del TNF. Varios estudios han sugerido que factores como el estado serológico[179], haplotipos de antígeno leucocítico humano DRB1[180] y varios hallazgos en el tejido sinovial[181-183] están estadísticamente asociados a respuestas al tratamiento, especialmente a la inhibición del TNF. Desafortunadamente, ninguna de estas diferencias alcanza significación clínica. Respecto a los ensayos específicos necesarios en cada uno de estos grupos de pacientes, se formó recientemente un grupo de trabajo del ACR para dar prioridad a los ensayos de investigación clínica necesarios para avanzar más rápidamente en el tratamiento de la AR[131]. Después de establecer la enérgica recomendación de que todos los estudios posteriores incluyeran muestras biológicas para ayudar en nuestra búsqueda de factores que diferenciasen las respuestas terapéuticas, ordenaron las prioridades del estudio de la siguiente manera:

- Ensayos clínicos para dilucidar la posible función del tratamiento de inducción en la enfermedad temprana.
- Tratamiento de la enfermedad activa a pesar del uso de MTX y del primer inhibidor del TNF.
- Ajuste del tratamiento para pacientes en remisión.
- Tratamiento de la enfermedad activa a pesar del uso de MTX.
- Estratificación de los pacientes para la determinación previa del tratamiento más adecuado para ir más allá del enfoque actual de ensayo y error.

A excepción de los estudios en pacientes en remisión, el grupo de trabajo enfatizó la necesidad de ensayos clínicos que comparasen tratamientos activos entre sí. Otros ensayos clínicos que demuestren la superioridad del producto X sobre el placebo en cualquiera de las áreas anteriormente mencionadas sobre las que actúan varios tratamientos no proporcionarán información útil a los médicos que intenten tomar decisiones clínicas importantes. Es necesaria una verdadera investigación que compare la eficacia para abordar las múltiples opciones disponibles para los pacientes con AR de todas las categorías anteriormente mencionadas. Además, el grupo de trabajo resaltó la importancia de los diseños de ensayos clínicos innovadores que reflejen mejor la práctica clínica[131]. Algunos ejemplos son los ensayos clínicos que permitan dosis escalonadas o el cambio a ciegas del tratamiento en función de la respuesta clínica y que no permitan que los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con enfermedad activa continúen recibiendo un tratamiento a dosis fijas después del punto de respuesta máxima.

Perspectivas futuras

A pesar del progreso alcanzado, no existe cura para la AR, y la gran mayoría de nuestros pacientes necesitan tratamiento con FARME a lo largo de toda su vida, por lo que hay muchas oportunidades para seguir avanzando. En el momento de la publicación de la duodécima edición de este libro, seguramente tendremos varios nuevos fármacos biológicos y quizá varios nuevos FARME de moléculas pequeñas disponibles para su uso en los regímenes de tratamiento. Independientemente de los nuevos tratamientos que amplíen nuestra cartera de opciones, las dos áreas donde aún necesitamos observar el mayor progreso son el perfil de pacientes en función de parámetros que predigan diferentes respuestas a distintos tratamientos y el control de los tipos y de la intensidad de la modificación inmunitaria que estamos produciendo. Cuando se logren progresos importantes en estas áreas, incluso sin nuevos tratamientos, seremos capaces de obtener un control de la enfermedad mucho mayor y más rápido.

Muchas observaciones muestran claramente que la respuesta inmunitaria de la AR comienza años[184-188] antes de que la mayoría de los pacientes presenten el complejo de síntomas clásico. Se están llevando a cabo estudios para aclarar esta transición[187,188] y estudios para el tratamiento de la AR presintomática[189-191]. Más aún, estos estudios sobre enfermedades preclínicas son prometedores para esclarecer los factores desencadenantes de la AR y, de ser así, el objetivo último de la prevención de al menos algunos casos de AR no puede estar muy lejos.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Arthritis Rheum* 63:573-586, 2011.
2. Singh JA: 2015 update of the 2012 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), *Arthritis Rheumatal* 68:1-26, 2016.
3. McInnes IB, O'Dell JR: State-of-the-art: rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69:1898-1906, 2010.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update, *Ann Rheum Dis* 73:492-509, 2014.
5. O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications, *N Engl J Med* 334:1287-1291, 1996.
6. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial, *Lancet* 364:263-269, 2004.
7. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 52:3381-3390, 2005.
8. van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, et al: Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 20:538-541, 1993.
9. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38:44-48, 1995.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MHA, et al: A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice, *Rheumatology (Oxford)* 42:244-257, 2003.
11. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al: Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score, *Arthritis Res Ther* 7:R796-R806, 2005.
12. Yazici Y, Bergman M, Pincus T: Time to score quantitative rheumatoid arthritis measures: 28-Joint Count, Disease Activity Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores, *J Rheumatol* 35:603-609, 2008.
13. Wolfe F, Michaud K, Pincus T: A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the Patient Activity Scale (PAS/PAS-II), *J Rheumatol* 32:2410-2415, 2005.
14. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, et al: Rheumatoid arthritis disease activity measures: a description and analysis of selected measurement tools, *Arthritis Care Res* 64:640-647, 2012.
15. O'Dell JR, Mikuls TR: To improve outcomes we must define and measure them: toward defining remission in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 63:587-589, 2011.
16. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al: Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70:172-175, 2011.
18. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al: Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard, *Rheumatology (Oxford)* 49:683-690, 2010.
19. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, et al: Comprehensive appraisal of MRI findings in sustained RA remission: a sub-study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:929-939, 2015.
20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group:: Effects of intensive glucose lowering in Type 2 diabetes, *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
21. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 146:406-415, 2007.
22. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, et al: Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome, *Rheumatology (Oxford)* 49:2154-2164, 2010.
26. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, et al: A long term five-year randomized trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37:992, 1998.
27. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis, *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24:181-197, 1949.
28. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone: ACTH and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 18:173, 1959.
33. Kirwan JR: the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:142-146, 1995.
29. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet* 350:309-318, 1997.
30. Landewé RBM, Boers M, Verhoeven AC, et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis, *Long-term structural benefits of a brief intervention, Arthritis Rheum* 46:347-356, 2002.
31. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al: Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 156:329, 2012.

32. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine, *Arthritis Rheum* 44:2235-2241, 2001.
34. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, et al: Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up, *JAMA* 305:1460-1468, 2011.
36. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, et al: Comparison of azathioprine, methotrexate and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 35:849-856, 1992.
48. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Gay MA: Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine, *Arthritis Rheum* 39:1016, 1996.
39. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al: Low-dose cyclosporine versus placebo in patients with rheumatoid arthritis, *Lancet* 335:1051, 1990.
42. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:137, 1995.
46. Brown TMcP, Hochberg MC, Hicks JT, et al: Antibiotic therapy of rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study of 98 patients with 451 patient-years of follow-up, *Int Congr Rheumatol* S8(5), 1985.
48. Scher JU, Littman DR, Abramson SB: Microbiome in inflammatory arthritis and human. rheumatic diseases, *Arthritis Rheumatol* 68:35-45, 2016.
49. Clemens DL, Duryee MJ, Sarmiento C, et al: Novel antioxidant properties of doxycycline, *Int J Mol Sci* 19:4078, 2018.
52. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, et al: Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 37:629, 1994.
53. Tilley B, Alarcon G, Heyse S, et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 122:81, 1995.
54. O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, et al: Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 40:842, 1997.
55. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone, *Arthritis Rheum* 54:621-627, 2006.
56. Fay BT, Whiddon AP, Puumala S, et al: Minocycline-induced hyperpigmentation in rheumatoid arthritis, *J Clin Rheumatol* 14:17-20, 2008.
58. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of NSAIDs. A meta-analysis, *Ann Intern Med* 115:787, 1991.
60. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al: Cardiovascular safety of NSAIDs: network meta-analysis, *BMJ* 342:c7086, 2011.
62. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al: NSAIDs and risk of ARF in the general population, *Am J Kidney Dis* 45:531, 2005.
68. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al: Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies, *Am J Med* 111:446-451, 2001.
69. Möttönen R, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Lancet* 353:1568-1573, 1999.
70. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 17:699-704, 1999.
71. Lipsky P, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 343:1594-1602, 2000.
72. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54:26-37, 2006.
73. Moreland L, O'Dell J, Paulus H, et al: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis: the TEAR trial, *Arthritis Rheum* 64:2824-2835, 2012.
74. O'Dell JR, Curtis J, Mikuls TR, et al: Validation of methotrexate-first strategy in patients with early, poor prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial, *Arthritis Rheum* 65:1985-1994, 2013.
76. Wasko MCM, Dasgupta A, Hubert H, et al: Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:334-342, 2013.
77. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363:675-681, 2004.
78. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial, *Arthritis Rheum* 54:1063-1074, 2006.
79. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al: Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:481-485, 2006.
83. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al: Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial, *Lancet* 374:459-466, 2009.
84. Rohr MK, Mikuls TR, Cohen SB, et al: Underuse of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a national analysis of prescribing practices in the US, *Arthritis Care Res* 69:794-800, 2017.
85. Kremer J, Genovese MC, Cannon GW, et al: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 137:726-733, 2002.
88. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate, *N Engl J Med* 340:253-259, 1999.
89. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate, *Arthritis Rheum* 46:614-624, 2002.
90. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial, *Arthritis Rheum* 48:35-45, 2003.
91. O'Dell J, Leff R, Paulsen G, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 46:1164-1170, 2002.
92. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 144:865-876, 2006.
93. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial, *Arthritis Rheum* 54:1390-1400, 2006.
94. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum* 58:964-975, 2008.
95. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheu-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

matic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study, *Arthritis Rheum* 58:2968-2980, 2008.
96. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 58:3319-3329, 2008.
97. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 67:1096-1103, 2008.
98. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al: A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone, *Arthritis Rheum* 64:970-981, 2012.
99. van Vollenhovan RF, Geborek P, Forslind K, et al: Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial, *Lancet* 379:1712-1720, 2012.
100. Eriksson JK, Neovius M, Bratt J, et al: Biological vs. conventional combination treatment and work loss in early RA: a randomized trial, *JAMA Intern Med* 173:1407-1414, 2013.
102. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TT, et al: Comparison of therapies for active rheumatoid arthritis despite methotrexate, *N Engl J Med* 369:307-318, 2013.
104. Jalal H, Curtis JR, Cofield S, et al: Cost-effectiveness analysis of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: analysis based on the TEAR trial, *Arth Care Res* 68:1751-1757, 2016.
105. Bansback N, Phibbs C, Sun H, et al: Cost-effectiveness of adding etanercept vs. sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate therapy: a randomized noninferiority trial, *Arthritis Rheum* 66:S1214, 2014.
108. Erickson AR, Mikuls TR: Switching anti-TNF-alpha agents: what is the evidence? *Curr Rheumatol Rep* 9:416-420, 2007.
110. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy, *Arthritis Rheum* 54:2793-2806, 2006.
111. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition, *N Engl J Med* 15:1114-1123, 2005.
112. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 67:1516-1523, 2008.
114. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial, *Lancet* 381:451-460, 2013.
115. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 376:652-662, 2017.
116. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al: Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 74:333-340, 2015.
117. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, et al: Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug. A randomized clinical trial, *JAMA* 316:1172-1180, 2016.
120. Mikuls TR, Bath A, England BR, et al: Expanded autoantibody profiles predict treatment response to biologic therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 70(Suppl), 2018, Abstract 577.
121. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al: Head-to-head comparison of SC abatacept vs. adalimumab for RA, *Arthritis Rheum* 65:28-38, 2013.
122. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial, *Lancet* 381:1541-1550, 2013.
123. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al: Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 68:1894-1897, 2009.
125. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:508-519, 2012.
127. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al: Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 374:1243-1252, 2016.
128. Bridges Jr. SL, White DW, Worthing AB, et al:, ; on behalf of the American College of Rheumatology., et al: The science behind biosimilars—Entering a new era of biologic therapy, *Arthritis Rheum* 70:334–344, 2018.
131. American College of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Investigators Ad Hoc Task Force: American College of Rheumatology Clinical Trial Priorities and Design Conference, July 22-23, 2010, *Arthritis Rheum* 63:2151-2156, 2011.
133. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al: Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study, *Ann Rheum Dis*, 2015.
135. Bathon J, Martin RW, Fleischmann RM, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 343:1586-1593, 2000.
141. O'Dell JR: TNF-α inhibition: the need for a tumor necrosis factor thermostat, *Mayo Clin Proc* 76:573-575, 2001.
143. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS: Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction, *Ann Rheum Dis* 70:733-739, 2011.
144. Landewé R, van der Heijde D: Joint space narrowing, cartilage and physical function: are we deceived by measurements and distributions? *Ann Rheum Dis* 70:717-718, 2011.
145. Lorig K, Seleznick M, Lubeck D, et al: The beneficial outcomes of the arthritis self-management course are not adequately explained by behavioral change, *Arthritis Rheum* 32:91, 1989.
155. Criswell LA, Such CL, Yelin EH: Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists, *J Rheumatol* 24:2283, 1997.
157. Solomon DH, Bates DW, Panush RS, et al: Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards, *Ann Intern Med* 127:52, 1997.
158. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al: Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications, *BMJ* 361:k1036, 2018.
161. MacLean CH, Louie R, Leake B, et al: Quality of care for patients with rheumatoid arthritis, *JAMA* 284:984-992, 2000.
164. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al: Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 363:2015-2021, 2004.
168. Calabrese L: FDA approves shingles vaccine Shingrix: concerns in autoimmune disease, *FDA News Perspective*, 2017.
169. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al: Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers, *Ann Rheum Dis* 65:191-194, 2006.
173. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al: 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty, *Arthritis Care Res* 69:1111-1124, 2017.

174. Crowson CS, Myasoedova E, Matteson E, et al: Has survival improved in patients recently diagnosed with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 60:S1172, 2009.
184. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors, *Arthritis Rheum* 50:380-386, 2004.
185. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al: The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner, *Arthritis Rheum* 62:3161-3172, 2010.
188. Deane KD: Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention, *Curr Rheumatol Rep* 20:50, 2018.
189. Deane K, Holers M, Striebich C (investigators). Strategy to prevent the onset of clinically-apparent rheumatoid arthritis (StopRA). ClinicalTrials.gov identifier NCT02603146. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603146.
190. Al-Laith M (investigator). Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (APIPPRA). ISRCTN No. 46017566. http://www.isrctn.com/ISRCTN46017566.
191. Van Schaardenburg D (investigator). Statins to prevent rheumatoid arthritis (STAPRA) prevention of rheumatoid arthritis by atorvastatin in seropositive arthralgia patients: A multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5265.
193. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, ACTH, and Other Therapeutic Measures in Chronic Rheumatic Diseases: A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 19:331-337, 1960.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Arthritis Rheum* 63:573-586, 2011.
2. Singh JA: 2015 update of the 2012 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), *Arthritis Rheumatal* 68:1-26, 2016.
3. McInnes IB, O'Dell JR: State-of-the-art: rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 69:1898-1906, 2010.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update, *Ann Rheum Dis* 73:492-509, 2014.
5. O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications, *N Engl J Med* 334:1287-1291, 1996.
6. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial, *Lancet* 364:263-269, 2004.
7. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 52:3381-3390, 2005.
8. van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, et al: Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 20:538-541, 1993.
9. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38:44-48, 1995.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MHA, et al: A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice, *Rheumatology (Oxford)* 42:244-257, 2003.
11. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al: Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score, *Arthritis Res Ther* 7:R796-R806, 2005.
12. Yazici Y, Bergman M, Pincus T: Time to score quantitative rheumatoid arthritis measures: 28-Joint Count, Disease Activity Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores, *J Rheumatol* 35:603-609, 2008.
13. Wolfe F, Michaud K, Pincus T: A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the Patient Activity Scale (PAS/PAS-II), *J Rheumatol* 32:2410-2415, 2005.
14. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, et al: Rheumatoid arthritis disease activity measures: a description and analysis of selected measurement tools, *Arthritis Care Res* 64:640-647, 2012.
15. O'Dell JR, Mikuls TR: To improve outcomes we must define and measure them: toward defining remission in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 63:587-589, 2011.
16. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al: Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 70:172-175, 2011.
17. Saleem B, Brown AK, Keen H, et al: Extended report: should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments, *Ann Rheum Dis* 70:792-798, 2011.
18. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al: Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard, *Rheumatology (Oxford)* 49:683-690, 2010.
19. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, et al: Comprehensive appraisal of MRI findings in sustained RA remission: a sub-study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:929-939, 2015.
20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in Type 2 diabetes, *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
21. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 146:406-415, 2007.
22. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, et al: Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome, *Rheumatology (Oxford)* 49:2154-2164, 2010.
23. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, et al: METGO study Group: a 48-week, randomized double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study, *Arthritis Rheum* 52:1360-1370, 2005.
24. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of second-line drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 33:1449, 1990.
25. Sakkas LI, Chikanza IC, Vaughn RW, et al: Gold induced nephropathy in rheumatoid arthritis and HLA class II genes, *Ann Rheum Dis* 52:300, 1993.
26. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, et al: A long term five-year randomized trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37:992, 1998.
27. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis, *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24:181-197, 1949.
28. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone: ACTH and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 18:173, 1959.
29. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet* 350:309-318, 1997.
30. Landewé RBM, Boers M, Verhoeven AC, et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Long-term structural benefits of a brief intervention, *Arthritis Rheum* 46:347-356, 2002.
31. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al: Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 156:329, 2012.
32. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine, *Arthritis Rheum* 44:2235-2241, 2001.
33. Kirwan JR: the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:142-146, 1995.
34. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, et al: Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up, *JAMA* 305:1460-1468, 2011.
35. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, et al: Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 22:1636-1645, 1995.
36. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, et al: Comparison of azathioprine, methotrexate and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 35:849-856, 1992.
37. Black AJ, McLeod HL, Capell HA: Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy limiting severe toxicity from azathioprine, *Ann Intern Med* 129:716, 1998.
38. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Gay MA: Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine, *Arthritis Rheum* 39:1016, 1996.
39. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al: Low-dose cyclosporine versus placebo in patients with rheumatoid arthritis, *Lancet* 335:1051, 1990.
40. Dronke M, Leonard WJ, Depper JM, et al: Cyclosporine A inhibits T-cell growth factor gene expression at the level of mRNA transcription, *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:5214, 1984.
41. Fuleihan R, Ramesh N, Horner A, et al: Cyclosporine A inhibits CD40 ligand expression in T lymphocytes, *J Clin Invest* 93:1315, 1994.
42. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 333:137, 1995.
43. Stein CM, Pincus T, Yocum D, et al: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group, *Arthritis Rheum* 40:1843-1851, 1997.
44. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, et al: An update on the management of hepatitis C virus-related arthritis, *Expert Opin Pharmacother* 15:2039-2045, 2014.
45. Sanchez I: Tetracycline treatment in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases [in Spanish], *Brasil Med* 82:22-31, 1968.
46. Brown TMcP, Hochberg MC, Hicks JT, et al: Antibiotic therapy of rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study of 98 patients with 451 patient-years of follow-up, *Int Congr Rheumatol* S8(5), 1985.
47. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al: Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64:3083-3094, 2012.
48. Scher JU, Littman DR, Abramson SB: Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases, *Arthritis Rheumatol* 68:35-45, 2016.
49. Clemens DL, Duryee MJ, Sarmiento C, et al: Novel antioxidant properties of doxycycline, *Int J Mol Sci* 19:4078, 2018.
50. Yu LP Jr, Smith GN, Hasty KA, et al: Doxycycline inhibits type XI collagenolytic activity of extracts from human osteoarthritis cartilage and of gelatinase, *J Rheumatol* 18:1450, 1991.
51. Smith GN Jr, Brandt KD, Hasty KA: Activation of recombinant human neutrophil procollagenase in the presence of doxycycline results in fragmentation of the enzyme and loss of enzyme activity, *Arthritis Rheum* 39:235, 1996.
52. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, et al: Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 37:629, 1994.
53. Tilley B, Alarcon G, Heyse S, et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 122:81, 1995.
54. O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, et al: Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 40:842, 1997.
55. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone, *Arthritis Rheum* 54:621-627, 2006.
56. Fay BT, Whiddon AP, Puumala S, et al: Minocycline-induced hyperpigmentation in rheumatoid arthritis, *J Clin Rheumatol* 14:17-20, 2008.
57. Elkayam O, Levartovsky D, Brautbar C, et al: Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena, *Am J Med* 105:484, 1998.
58. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of NSAIDs. A meta-analysis, *Ann Intern Med* 115:787, 1991.
59. Garcia Rodriguez LA, Jick H: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual NSAIDs, *Lancet* 343:769, 1994.
60. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al: Cardiovascular safety of NSAIDs: network meta-analysis, *BMJ* 342:c7086, 2011.
61. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al: Risk of myocardial infarction and sudden death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective NSAIDs: nested case-control study, *Lancet* 365:475, 2005.
62. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al: NSAIDs and risk of ARF in the general population, *Am J Kidney Dis* 45:531, 2005.
63. Murray MD, Brater DC: Renal toxicity of the NSAIDs, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:435, 1993.
64. The HERA, Study Group:: A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study, *Am J Med* 98:156-168, 1995.
65. Egsmose C, Lund B, Borg G, et al: Patients with rheumatoid arthritis benefit from early second-line therapy: 5-year follow-up of a prospective double-blind placebo-controlled study, *J Rheumatol* 22:2208-2213, 1995.
66. Tsakanos E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al: Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study, *J Rheumatol* 27:623-629, 2000.
67. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 56:1424-1432, 2007.
68. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al: Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies, *Am J Med* 111:446-451, 2001.
69. Möttönen R, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial, *Lancet* 353:1568-1573, 1999.
70. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al: Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 17:699-704, 1999.
71. Lipsky P, van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 343:1594-1602, 2000.
72. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 54:26-37, 2006.
73. Moreland L, O'Dell J, Paulus H, et al: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis: the TEAR trial, *Arthritis Rheum* 64:2824-2835, 2012.
74. O'Dell JR, Curtis J, Mikuls TR, et al: Validation of methotrexate-first strategy in patients with early, poor prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial, *Arthritis Rheum* 65:1985-1994, 2013.
75. Choi H, Hernan M, Seeger J, et al: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Lancet* 56:1173-1183, 2002.
76. Wasko MCM, Dasgupta A, Hubert H, et al: Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 65:334-342, 2013.
77. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial, *Lancet* 363:675-681, 2004.
78. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial, *Arthritis Rheum* 54:1063-1074, 2006.
79. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al: Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33:481-485, 2006.
80. Pichlmeier U, Heuer K: Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability, *Clin Exp Rheumatol* 32:563-571, 2014.

81. Bykerk VP, Boire JS, Hitchon CA, et al: The Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH): patients with new-onset synovitis meeting the 2010 ACR/EULAR classification criteria but not the 1987 ACR classification criteria present with less severe disease activity, *J Rheumatol* 39:2071-2080, 2012.
82. Harris JA, Bykerk VP, Hitchon CA, et al: Determining best practices in early rheumatoid arthritis by comparing differences in treatment at sites in the Canadian Early Arthritis Cohort, *J Rheumatol* 40:1823-1830, 2013.
83. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al: Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial, *Lancet* 374:459-466, 2009.
84. Rohr MK, Mikuls TR, Cohen SB, et al: Underuse of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a national analysis of prescribing practices in the US, *Arthritis Care Res* 69:794-800, 2017.
85. Kremer J, Genovese MC, Cannon GW, et al: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 137:726-733, 2002.
86. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, et al: Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study, *Ann Rheum Dis* 70:315-319, 2011.
87. Kameda H, Ueki Y, Saito K, et al: Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial, *Mod Rheumatol* 20:531-538, 2010.
88. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al: A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate, *N Engl J Med* 340:253-259, 1999.
89. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate, *Arthritis Rheum* 46:614-624, 2002.
90. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial, *Arthritis Rheum* 48:35-45, 2003.
91. O'Dell J, Leff R, Paulsen G, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 46:1164-1170, 2002.
92. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* 144:865-876, 2006.
93. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial, *Arthritis Rheum* 54:1390-1400, 2006.
94. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, *Arthritis Rheum* 58:964-975, 2008.
95. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study, *Arthritis Rheum* 58:2968-2980, 2008.
96. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Arthritis Rheum* 58:3319-3329, 2008.
97. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 67:1096-1103, 2008.
98. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al: A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone, *Arthritis Rheum* 64:970-981, 2012.
99. van Vollenhovan RF, Geborek P, Forslind K, et al: Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial, *Lancet* 379:1712-1720, 2012.
100. Eriksson JK, Neovius M, Bratt J, et al: Biological vs. conventional combination treatment and work loss in early RA: a randomized trial, *JAMA Intern Med* 173:1407-1414, 2013.
101. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JA, et al: Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled SWEFOT trial, *Ann Rheum Dis* 72:1927-1933, 2013.
102. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TT, et al: Comparison of therapies for active rheumatoid arthritis despite methotrexate, *N Engl J Med* 369:307-318, 2013.
103. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, et al: Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial, *Ann Rheum Dis* 74:1094-1101, 2015.
104. Jalal H, Curtis JR, Cofield S, et al: Cost-effectiveness analysis of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: analysis based on the TEAR trial, *Arth Care Res* 68:1751-1757, 2016.
105. Bansback N, Phibbs C, Sun H, et al: Cost-effectiveness of adding etanercept vs. sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate therapy: a randomized noninferiority trial, *Arthritis Rheum* 66:S1214, 2014.
106. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al: BSR Biologics Register: Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug, *Rheumatology (Oxford)* 47(7):1000-1005, 2008.
107. Gomez-Reino JJ, Carmona L: Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period, *Arthritis Res Ther* 8:R29, 2006.
108. Erickson AR, Mikuls TR: Switching anti-TNF-alpha agents: what is the evidence? *Curr Rheumatol Rep* 9:416-420, 2007.
109. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, *Lancet* 374:210-221, 2009.
110. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy, *Arthritis Rheum* 54:2793-2806, 2006.
111. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition, *N Engl J Med* 15:1114-1123, 2005.
112. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 67:1516-1523, 2008.
113. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al: Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors, *Arthritis Rheumatol* 69:277-290, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

114. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial, *Lancet* 381:451-460, 2013.
115. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 376:652-662, 2017.
116. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al: Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate, *Ann Rheum Dis* 74:333-340, 2015.
117. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, et al: Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug. A randomized clinical trial, *JAMA* 316:1172-1180, 2016.
118. Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CLM, et al: Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies, *Arthritis Rheum* 63:877-883, 2011.
119. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al: Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial, *J Rheumatol* 35:20-30, 2008.
120. Mikuls TR, Bath A, England BR, et al: Expanded autoantibody profiles predict treatment response to biologic therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 70(Suppl), 2018, Abstract 577.
121. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al: Head-to-head comparison of SC abatacept vs. adalimumab for RA, *Arthritis Rheum* 65:28-38, 2013.
122. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial, *Lancet* 381:1541-1550, 2013.
123. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al: Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients, *Ann Rheum Dis* 68:1894-1897, 2009.
124. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:495-507, 2012.
125. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 367:508-519, 2012.
126. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al: Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment, *Arthritis Rheumatol* 69:506-517, 2017.
127. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al: Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 374:1243-1252, 2016.
128. Bridges Jr. SL, White DW, Worthing AB, et al:, ; on behalf of the American College of Rheumatology., et al: The science behind biosimilars—Entering a new era of biologic therapy, *Arthritis Rheum* 70:334–344, 2018.
129. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator nfliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomized, double-blind, non-inferiority trial, *Lancet* 389:2304-2316, 2017.
130. FirstWord. Viewpoints: Denmark joins Norway in securing a 60 percent-plus discount for biosimilar Remicade—what impact on the rest of Europe? 2017. URL: http://www.fwbiosimilars.com/viewpoints-denmark-joins-norway-securing-60-percent-plus-discountbiosimilar-remicade—what-impact.
131. American College of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Investigators Ad Hoc Task Force: American College of Rheumatology Clinical Trial Priorities and Design Conference, July 22-23, 2010, *Arthritis Rheum* 63:2151-2156, 2011.
132. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al: Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 371:1781-1792, 2014.
133. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al: Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study, *Ann Rheum Dis*, 2015.
134. Naredo E, Valor L, De la Torre I, et al: Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 54:1408-1414, 2015.
135. Bathon J, Martin RW, Fleischmann RM, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 343:1586-1593, 2000.
136. Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al: Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study, *Ann Rheum Dis* 71:1316-1321, 2012.
137. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al: Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity, *Arthritis Rheum* 64:67-76, 2012.
138. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate, *Arthritis Rheum* 50:1412-1419, 2004.
139. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al: Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving Etanercept: a randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 66:228-234, 2007.
140. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, et al: Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 63:622-632, 2011.
141. O'Dell JR: TNF-α inhibition: the need for a tumor necrosis factor thermostat, *Mayo Clin Proc* 76:573-575, 2001.
142. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, et al: Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials, *Ann Rheum Dis* 69:1058-1064, 2010.
143. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS: Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction, *Ann Rheum Dis* 70:733-739, 2011.
144. Landewé R, van der Heijde D: Joint space narrowing, cartilage and physical function: are we deceived by measurements and distributions? *Ann Rheum Dis* 70:717-718, 2011.
145. Lorig K, Seleznick M, Lubeck D, et al: The beneficial outcomes of the arthritis self-management course are not adequately explained by behavioral change, *Arthritis Rheum* 32:91, 1989.
146. Lorig KR, Mazonson PD, Holman HR: Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care costs, *Arthritis Rheum* 36:439, 1993.
147. Lorig K, Ritter PL, Plant K: A disease-specific self-help program compared with a generalized chronic disease self-help program for arthritis patients, *Arthritis Rheum* 53:950-957, 2005.
148. Taal E, Rasker JJ, Wiegman O: Patient education and self-management in the rheumatic diseases: a self-efficacy approach, *Arthritis Care Res* 9:229, 1996.
149. Parker JC, Smarr KL, Buckelew SP, et al: Effects of stress management on clinical outcomes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38:1995, 1807.
150. Pincus T, Callahan LF: Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis, *J Chronic Dis* 311:552, 1984.
151. Bellamy N, Bradley L: Workshop on chronic pain, pain control, and patient outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 39:357, 1996.
152. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, et al: The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 39:415, 1996.
153. Harcom TM, Lampan RM, Banwell BF, et al: Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 28:32, 1985.

154. Helewa A, Goldsmith CH, Lee P, et al: Effects of occupational therapy home service on patients with rheumatoid arthritis, *Lancet* 337:1453, 1991.
155. Criswell LA, Such CL, Yelin EH: Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists, *J Rheumatol* 24:2283, 1997.
156. Lacaille D, Anis AH, Guh DP, et al: Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study, *Arthritis Rheum* 53:241, 2005.
157. Solomon DH, Bates DW, Panush RS, et al: Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards, *Ann Intern Med* 127:52, 1997.
158. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al: Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications, *BMJ* 361:k1036, 2018.
159. Rat AC, Henegariu V, Boissier MC: Do primary care physicians have a place in the management of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 71:190, 2004.
160. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA: Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 18:1290, 1991.
161. MacLean CH, Louie R, Leake B, et al: Quality of care for patients with rheumatoid arthritis, *JAMA* 284:984-992, 2000.
162. Friedewald VE, Ganz P, Kremer JM, et al: Rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 106:442-447, 2010.
163. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al: A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis, *J Immunol* 170:1524-1530, 2003.
164. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al: Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 363:2015-2021, 2004.
165. Jick SS, Choi H, Li L, et al: Hyperlipidaemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 68:546-551, 2009.
166. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al: American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:1515-1526, 2010.
167. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for the use of herpes zoster vaccines, *Am J Transplant* 18:756-762, 2018.
168. Calabrese L: FDA approves shingles vaccine Shingrix: concerns in autoimmune disease, *FDA News Perspective*, 2017.
169. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al: Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers, *Ann Rheum Dis* 65:191-194, 2006.
170. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al: Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab, *Arthritis Rheum* 62:75-81, 2010.
171. Bingham 3rd CO, Looney RJ, Deodhar A, et al: Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, *Arthritis Rheum* 62:64-74, 2010.
172. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, et al: Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors, *Arthritis Rheum* 63:26-36, 2011.
173. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al: 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty, *Arthritis Care Res* 69:1111-1124, 2017.
174. Crowson CS, Myasoedova E, Matteson E, et al: Has survival improved in patients recently diagnosed with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 60:S1172, 2009.
175. Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, et al: Trends in orthopedic surgery utilization among patients with rheumatoid arthritis: a focus on surgery type and gender, *Arthritis Rheum* 62:S652, 2010.
176. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al: Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years, *Rheumatology* 49:1670-1675, 2010.
177. Ward M: Decreases in rates of hospitalizations for manifestations of severe rheumatoid arthritis, 1983-2001, *Arthritis Rheum* 50:1122-1131, 2004.
178. González-Alvaro I, Descalzo MA, Carmona L: EMECAR Study Group: Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort: *Arthritis Res Ther* 10:1-10, 2008.
179. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al: Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R76, 2009.
180. Viatte S, Plant D, Han B, et al: Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality and treatment response, *JAMA* 313:1645-1656, 2015.
181. Lindberg J, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al: The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis, *PLoS One* 5:e11310, 2010.
182. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MGW, Kraan MC, et al: The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor α expression in the synovium, *Ann Rheum Dis* 67:1139-1144, 2008.
183. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, et al: The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:3217-3224, 2009.
184. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors, *Arthritis Rheum* 50:380-386, 2004.
185. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al: The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner, *Arthritis Rheum* 62:3161-3172, 2010.
186. Deane KD, Norris JM, Holers VM: Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation, *Rheum Dis Clin North Am* 36:213-241, 2010.
187. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, et al: A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA, *Arthritis Rheum* 61:1735-1742, 2009.
188. Deane KD: Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention, *Curr Rheumatol Rep* 20:50, 2018.
189. Deane K, Holers M, Striebich C (investigators). Strategy to prevent the onset of clinically-apparent rheumatoid arthritis (StopRA). ClinicalTrials.gov identifier NCT02603146. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603146.
190. Al-Laith M (investigator). Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (APIPPRA). ISRCTN No. 46017566. http://www.isrctn.com/ISRCTN46017566.
191. Van Schaardenburg D (investigator). Statins to prevent rheumatoid arthritis (STAPRA) prevention of rheumatoid arthritis by atorvastatin in seropositive arthralgia patients: A multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5265.
192. Buckland-Wright JC, Clarke GS, Chikanza IC, et al: Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with Myochrysine, *J Rheumatol* 20:243, 1993.
193. Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, ACTH, and Other Therapeutic Measures in Chronic Rheumatic Diseases: A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 19:331-337, 1960.
194. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, et al: Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* 37:930-936, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

78

Síndrome de Sjögren

E. WILLIAM ST. CLAIR Y DAVID L. LEVERENZ

PUNTOS CLAVE

- El síndrome de Sjögren aparece en formas primarias y secundarias. La forma primaria se produce aproximadamente en el 0,06-1,5% de la población general.
- Las características clínicas típicas del síndrome de Sjögren son queratoconjuntivitis seca (ojos secos), xerostomía (boca seca) y tumefacción de las glándulas parótidas.
- Entre las características extraglandulares del síndrome de Sjögren primario están fatiga, fenómeno de Raynaud, poliartralgia/artritis, enfermedad pulmonar intersticial, neuropatía y púrpura.
- El hallazgo histopatológico característico es una infiltración crónica de células mononucleares de las glándulas lagrimales y salivales.
- El diagnóstico del síndrome de Sjögren primario se realiza mediante una evaluación subjetiva y objetiva de sequedad de ojos y boca, pruebas de anticuerpos antinucleares séricos, incluidos anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, y biopsia de glándula salival labial.
- El tratamiento del síndrome de Sjögren actualmente tiene como objetivo el alivio sintomático de la sequedad de los ojos y la boca, así como el control de las manifestaciones extraglandulares de la enfermedad. Hasta ahora el tratamiento modificador de la enfermedad sigue siendo experimental.

Perspectiva histórica

En 1888 Johann von Mikulicz-Radecki describió un caso de tumefacción bilateral indolora de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares[1], entidad que más tarde llevaría su nombre. Los informes pronto siguieron mostrando que la enfermedad de Mikulicz no era una entidad patológica independiente sino más bien un conjunto clínico de enfermedades causado por leucemia, linfoma y tuberculosis. Poco después la enfermedad de las glándulas salivales se relacionó con la sequedad ocular y de la mucosa oral cuando Henri Gougerot, un prestigioso dermatólogo francés, escribió en 1925 sobre tres casos de atrofia de la glándula salival con sequedad ocular, de boca y de vagina. El concepto moderno del síndrome de Sjögren se arraigó firmemente en 1933 cuando Henrik Sjögren, un oftalmólogo sueco, publicó una serie de 19 casos de queratoconjuntivitis seca que incluía dos casos con tumefacción de las principales glándulas salivales[2]. Durante las siguientes dos décadas, Sjögren y otros publicaron extensamente sobre varios aspectos de la enfermedad que ahora lleva su nombre (también llamada *enfermedad de Gougerot-Sjögren*); la mayoría de estas contribuciones iniciales procedían de oftalmólogos europeos.

En 1953 Morgan y Castleman publicaron sus detallados hallazgos histopatológicos de 18 pacientes con aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales[3]. Este tratado anatomopatológico constaba de casos con características clínicas similares a las de la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren. Cabe destacar que 15 de los 18 pacientes eran mujeres con tumefacción de las glándulas lagrimales y salivales que se desarrolló en la quinta y sexta décadas de vida. Morgan y Castleman encontraron en el tejido de las glándulas salivales un «elemento linfoide» consistente acompañado por una sorprendente proliferación de células mioepiteliales y epiteliales. La anatomía patológica de la glándula salival en estos casos era similar a la de los pacientes con queratoconjuntivitis seca descrita por Henrik Sjögren. Debido a que los casos de Sjögren correspondían en su mayoría a mujeres de mediana edad, Morgan y Castleman razonaron incorrectamente que la enfermedad de Mikulicz era un subconjunto del síndrome de Sjögren, pero con manifestaciones clínicas incompletas. Este artículo, ahora clásico, tuvo el efecto de unificar la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren en una sola entidad patológica. Esta creencia prevaleció durante décadas hasta el descubrimiento de la enfermedad asociada a la inmunoglobulina (Ig) G4, considerada actualmente la causa subyacente de la mayoría de los casos publicados de enfermedad de Mikulicz y una entidad independiente del síndrome de Sjögren (v. cap. 128)[4].

Cuando Joseph J. Bunim pronunció la Heberden Oration en la Wellcome Foundation de Londres el 2 de diciembre de 1960, describió con elegante detalle los hallazgos clínicos, anatomopatológicos y analíticos de los 40 pacientes con síndrome de Sjögren evaluados por él mismo, Kurt Bloch, Martin Wohl, Richard Oglesby e Irwin Ship, en el Clinical Center de los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses[5]. Todos los pacientes de su serie tenían al menos dos de las tres características siguientes: queratoconjuntivitis seca, xerostomía (con o sin aumento de tamaño de las glándulas salivales) y artritis reumatoide. Bunim también sabía, por el trabajo de otros, que la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía (síndrome seco) se producían en algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y panarteritis nudosa. En su conferencia destacó que la exocrinopatía se extendía más allá de las glándulas lagrimales y salivales y afectaba a la faringe, la laringe y la tráquea, así como a la vagina. Muchos de los pacientes con síndrome de Sjögren en la cohorte de los NIH también presentaban manifestaciones extraglandulares, como fenómeno de Raynaud, púrpura, infiltrados pulmonares y neuropatía periférica. Entre los casos de los NIH, Talal y Bunim tomaron nota de tres pacientes con sarcoma de células reticulares (un término más antiguo que incluye el linfoma no hodgkiniano [LNH]) y de un cuarto paciente con macroglobulinemia de Waldenström, señalando por primera vez el aumento del riesgo de linfoma en esta enfermedad[6]. Especularon que «un estado crónico de hiperactividad inmunitaria y la proliferación de células inmunológicamente competentes que producen anticuerpos anómalos en los tejidos predisponen al desarrollo relativamente frecuente del linfoma maligno»[6].

El grupo de los NIH también describió los marcadores serológicos del síndrome de Sjögren. En 1965 informó que 12 de sus 16 pacientes (75%) con síntomas de sequedad, pero ninguna prueba de otra conectivopatía, mostraban positividad para los anticuerpos antinucleares séricos (ANA) por inmunofluorescencia indirecta en tejido hepático de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

rata[7]. Aplicando el método de placa de Ouchterlony, demostró además que los sueros de 13 de 16 (81%) de estos pacientes contenían anticuerpos precipitantes de SjD y SjT, autoantígenos posteriormente denominados Ro (SS-A) y La (SS-B). Por otra parte, Bloch y cols. sentaron las bases de nuestros criterios modernos de clasificación al subdividir a sus pacientes en síndrome de Sjögren primario y secundario[8]. El síndrome de Sjögren secundario se refería a pacientes con síntomas de sequedad en el contexto de otra conectivopatía, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o dermatomiositis; por otra parte, se designaba como síndrome de Sjögren primario a pacientes con un complejo de sequedad *(sicca)* en ausencia de otra conectivopatía.

A finales de la década de 1960 y principios de la década de 1970, se investigaron las biopsias de glándula salival labial como prueba diagnóstica del síndrome de Sjögren, lo que condujo al desarrollo de sistemas de clasificación basados en la magnitud de la inflamación crónica en estas muestras tisulares. En 1968 Chisholm y Mason propusieron un sistema de clasificación para las biopsias labiales de las glándulas salivales que usaba una escala de clasificación simple (de 0 a 4) en la que los grados 0, 1 y 2 constituían infiltrados de células mononucleares ausentes, leves y moderados, respectivamente, y los grados 3 y 4 correspondían a puntuaciones de células inflamatorias focales de 1 o más focos por 4 mm^2 de tejido, en los que un foco se equiparaba a un agregado de 50 o más células mononucleares[9]. En este estudio inicial, 9 de los 10 pacientes con síndrome de Sjögren se clasificaron como grado 3 o grado 4. En comparación, las biopsias con calificaciones más bajas procedían de pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas, así como de los grupos de control. Aunque se trataba de un estudio pequeño según los estándares actuales, este trabajo inspiró a otros para validar y refinar estos hallazgos.

Tarpley y cols. en los NIH desarrollaron posteriormente un sistema de clasificación que incorporaba escalas que cuantificaban el grado de inflamación en el tejido glandular salival, así como la magnitud de destrucción de las glándulas acinares[10]. Como era de esperar, encontraron que las biopsias labiales de las glándulas salivales de pacientes con el complejo *sicca* aislado presentaban grados más altos de infiltrados celulares y destrucción acinar que aquellos con síntomas *sicca* y artritis reumatoide o artritis reumatoide sola. Sin embargo, la clasificación de la destrucción acinar no agregaba valor diagnóstico, independientemente de la gravedad de los infiltrados. Un estudio de la University of California en San Francisco modificó más tarde la escala de clasificación de Chisholm y Mason en un estudio de biopsias de glándulas salivales labiales de 54 pacientes con síndrome de Sjögren definido o probable junto con 21 pacientes de control[11]. Sus resultados reforzaron la relevancia diagnóstica de la escala de focos, incluida su relación con el tamaño del foco, y destacaron la presencia de centros germinales (CG). Las biopsias de grado 4 (>1 foco/4 mm^2 de tejido) procedían principalmente de pacientes con síndrome de Sjögren, con las escalas de mayor concentración en pacientes con la forma primaria. El rango para la escala de focos se amplió de 1 a 12, en el que una puntuación de 12 era asignada arbitrariamente a muestras con focos confluentes. Posteriormente se adoptó como la «referencia» para cuantificar la inflamación crónica en las biopsias labiales de glándulas salivales. En el futuro será posible cuantificar de manera más precisa y específica los infiltrados de linfocitos T y B en los tejidos mediante tecnología digital, métodos de barrido de microscopia virtual y valores de imágenes basadas en programas informáticos.

Definiciones y criterios de clasificación

Las características clínicas distintivas del síndrome de Sjögren son la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía, o complejo seco. El término *queratoconjuntivitis seca* deriva del latín y su traducción es «sequedad de la córnea y de la conjuntiva». Xerostomía se refiere a síntomas subjetivos de boca seca. El síndrome de Sjögren se clasifica en primario y secundario. El secundario es la categoría para los pacientes con queratoconjuntivitis seca, xerostomía o ambas en el contexto de otra conectivopatía, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miopatía inflamatoria, esclerosis sistémica (esclerodermia) o una vasculitis sistémica, como granulomatosis con poliangitis. Los pacientes con síndrome de Sjögren primario manifiestan signos y síntomas de queratoconjuntivitis seca y xerostomía en ausencia de otra conectivopatía, siempre que también cumplan criterios serológicos y/o histopatológicos. Debido a que el síndrome de Sjögren primario está asociado a características extraglandulares que se solapan con las de otras enfermedades del tejido conjuntivo, en algunos casos puede ser difícil distinguir la forma primaria de la secundaria.

El síndrome de Sjögren se denomina a menudo *exocrinopatía autoinmunitaria*[12] o *epitelitis autoinmunitaria*[13]. El término *exocrinopatía* resalta la afectación glandular en esta enfermedad, que afecta no solo a las glándulas lagrimales y salivales, sino también a las glándulas sudoríparas apocrinas de la piel y las glándulas submucosas de nariz, faringe, laringe, vías respiratorias grandes y vagina. El término *epitelitis* se debe al hecho de que una de las características del tejido glandular inflamado consiste en las células epiteliales activadas.

El American-European Consensus Group (AECG) propuso en 2002 los primeros criterios de clasificación ampliamente aceptados para el síndrome de Sjögren[14]. Estaba compuesto por seis puntos:

I. Síntomas oculares.
II. Síntomas bucales.
III. Signos oculares (prueba de Schirmer I ≤5 mm/5 min o escala de Rosa de Bengala ≥4 por el sistema de puntuación de van Bijsterveldt).
IV. Características histopatológicas (escala de focos ≥1 en la biopsia de glándulas salivales labiales.
V. Pruebas objetivas de afectación de las glándulas salivales con al menos una prueba anómala (gammagrafía salival, sialografía parotídea o flujo salival no estimulado ≤1,5 ml/15 min).
VI. Prueba positiva para anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B.

Mediante este método los pacientes podían clasificarse en síndrome de Sjögren primario si cumplían cuatro de estos criterios, siempre que el criterio IV (histopatología) o el VI (serología) fueran positivos. Lo pacientes podían cumplir también los criterios si satisfacían tres de cuatro criterios objetivos (III, IV, V y VI). El síndrome de Sjögren secundario se definía por la presencia de los puntos I o II más un resultado positivo de dos de los puntos III, IV y V en el contexto de otra conectivopatía bien definida. Los criterios de exclusión fueron la utilización de fármacos anticolinérgicos, un linfoma previo, radioterapia previa de la cabeza y el cuello, sida, infección por hepatitis C, sarcoidosis y enfermedad injerto contra huésped.

En 2012 la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort (SICCAC) propuso nuevos criterios de clasificación que fueron aceptados provisionalmente por el American College of Rheumatology (ACR)[15]. Estos criterios buscaban clasificar a los pacientes en un síndrome de Sjögren primario meramente por pruebas objetivas. Para satisfacer estos criterios de clasificación, los pacientes debían tener al menos dos de los siguientes:

I. Una prueba positiva de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B en el suero o una prueba de factor reumatoide positiva y un título de ANA igual o mayor de 1:320.
II. Una biopsia de glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal con un foco igual o mayor de 1 por 4 mm^2.
III. Queratoconjuntivitis seca, con una puntuación en la tinción ocular igual o mayor de 3.

Estos criterios de clasificación tenían una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 95,4% y eran más simples que los criterios del AECG revisados en 2002, que se basaban en pruebas de la función glandular salival no disponibles en la mayoría de las consultas. Sin embargo, los criterios de 2012 fueron criticados por ser excesivamente invasivos, ya que precisaban un examen con lámpara de hendidura y/o una biopsia labial. Los estudios en los que se comparan las características operativas de los criterios del AECG de 2002 y los criterios del SICCAC/ACR de 2012 demostraban un consenso general entre estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 78.1 Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren de American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism del 2016

Punto	Puntuación
Histopatología que demuestra sialoadenitis linfocítica focal con puntuaciones de focos ≥1 por 4 mm^2	3
Presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A	3
Puntuación de la tinción ocular SICCA ≥5 usando verde de lisamina y fluoresceína (o Rosa de bengala, puntuación ≥4 según el sistema de puntuación de van Bijsterveldt)	1
Prueba de Schirmer ≤5 mm por 5 min al menos en un ojo	1
Flujo salival total sin estimulación menor de 0,1 ml/min	1

Reglas para la clasificación

Los pacientes pueden clasificarse como un síndrome de Sjögren primario si muestran al menos un síntoma de sequedad ocular o bucal y una puntuación total de 4 o más cuando se suman los pesos de cada uno de los cinco criterios mencionados arriba

Criterios de exclusión

Antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello
Hepatitis C activa (con confirmación de PCR)
Sida
Sarcoidosis
Amiloidosis
EICH
Enfermedad relacionada con IgG4

EICH, enfermedad injerto contra huésped; *Ig,* inmunoglobulina; *PCR:* reacción en cadena de la polimerasa; *SICCA,* Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance; *sida,* síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

dos sistemas de clasificación, siendo las fuentes de discordancia principales los diferentes valores de corte de la tinción ocular (SICCAC/ACR ≥3/12 frente a AECG ≥4/9) y la inclusión de un ANA y/o un factor reumatoide positivos en los criterios del SICCAC/ACR[16,17].

En 2016 el ACR y la European League Against Rheumatism (EULAR) propusieron una nueva serie de criterios de clasificación avalados por ambas organizaciones[18,19]. Este sistema de clasificación se diseñó para aplicarlo a pacientes con sequedad ocular o de la boca o con manifestaciones sistémicas sugestivas de síndrome de Sjögren, y constaba de los puntos siguientes:

I. Histopatología con demostración de sialoadenitis linfocítica con una escala de focos igual o mayor de 1 por 4 mm^2.
II. Presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A.
III. Una puntuación de la tinción ocular SICCA igual o mayor de 5 utilizando como contraste el verde de lisamina o la fluoresceína (o una puntuación de Rosa de Bengala ≥4 según el sistema de puntuación de van Bijsterveldt).
IV. Una prueba de Schirmer igual o menor de 5 mm en 5 min.
V. Flujo salival global no estimulado igual o menor de 0,1 ml/min.

A cada componente se le asigna una puntuación ponderada, con una puntuación máxima de 9 (tabla 78.1). Un paciente puede clasificarse como síndrome de Sjögren primario si su puntuación es igual o mayor de 4. A igual que sucede con los criterios del AECG de 2002, estos criterios solamente se pueden satisfacer si se cumple el punto I (histopatología) o el II (serología). En una cohorte de validación, esta serie de criterios demostraba una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%.

Los criterios de clasificación del ACR/EULAR de 2016 difieren de los criterios publicados previamente en su sistema de puntuación ponderada, la eliminación de los anticuerpos anti-La/SS-B como punto serológico y la utilización de la puntuación de la tinción ocular del SICCA. Los anticuerpos anti-La/SS-B fueron excluidos de estos criterios, ya que el grupo de investigación SICCA y otros no apreciaron diferencias en las características clínicas entre los pacientes con anticuerpos anti-La/SS-B solamente y los pacientes con pruebas negativas para anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B[20]. Las puntuaciones de tinción ocular SICCA utilizan verde de lisamina o fluoresceína en lugar de Rosa de Bengala, que puede resultar dolorosa y dañar la córnea[21]. Los criterios del ACR/la EULAR de 2016 han mostrado una gran concordancia con los criterios de clasificación publicados previamente[22-24].

Epidemiología

El síndrome de Sjögren primario se encuentra entre las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, con un índice de prevalencia que oscila entre el 0,06 y el 1,5%[25-27]. Sin embargo, los datos epidemiológicos son confusos debido a variaciones en las edades de las poblaciones del estudio y a las diferencias en los criterios de clasificación utilizados para la identificación de los casos. La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es más alta en mujeres que en hombres (aproximadamente 20:1), con un máximo de incidencia en la quinta y sexta décadas de la vida[26]. La relación entre sexos, la distribución por edades y las características clínicas pueden variar dependiendo del grupo étnico y la región geográfica de la población en estudio[26,28].

El síndrome de Sjögren primario aparece con poca frecuencia en niños, aunque puede iniciarse ya a partir de los 5 años[29]. Los criterios de clasificación pueden ser menos sensibles para identificar los casos de síndrome de Sjögren primario en niños que en adultos debido a diferencias entre estos dos grupos de edad en la presentación clínica de esta enfermedad[29,30].

La prevalencia del síndrome de Sjögren secundario oscila entre el 4 y el 31% en pacientes con artritis reumatoide, entre el 6 y el 19% en el lupus eritematoso sistémico y entre el 14 y el 21% en la esclerosis sistémica[27]. Para clasificarse como síndrome de Sjögren secundario, los pacientes deben tener síntomas de queratoconjuntivitis seca o xerostomía y pruebas objetivas de disminución del flujo lagrimal o salival.

Etiología y patogenia

En el síndrome de Sjögren primario, un rasgo común de la patogenia de la enfermedad es la presencia de autoanticuerpos séricos, indicativa de pérdida de tolerancia inmunitaria a los autoantígenos. La aparición de autoanticuerpos séricos puede preceder al inicio de la enfermedad clínica y, por tanto, la pérdida de tolerancia inmunitaria parece permisiva y no es suficiente para inducir inflamación y daño tisular. Los linfocitos T y B infiltran las glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, no se conoce con detalle la evolución de estas respuestas celulares aberrantes en los tejidos linfoides secundarios y terciarios y su papel como desencadenantes de la inflamación tisular. A menudo se asume que un sistema inmunitario innato y adaptativo predispuesto genéticamente aumenta la susceptibilidad a la enfermedad y que existen factores ambientales y aleatorios implicados en desencadenar la respuesta inflamatoria crónica.

Debido a que un número desproporcionadamente elevado de los casos de síndrome de Sjögren primario se producen en mujeres, la búsqueda de desencadenantes ambientales ha incluido estudios de regulación anómala de estrógenos y andrógenos. Sin embargo, no se han encontrado diferencias importantes entre los pacientes con síndrome de Sjögren primario y los controles sanos en las concentraciones séricas de hormonas esteroideas sexuales[31]. Otra pieza de la evidencia contra el

papel de las hormonas sexuales en los mecanismos de la enfermedad en marcha es que el tratamiento con la hormona dehidroepiandrosterona, que actúa sobre el receptor de andrógenos, no ha mostrado eficacia clínica en mujeres con síndrome de Sjögren primario[32].

Entre los posibles desencadenantes víricos, los herpes virus humanos, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus, han recibido la máxima atención, dados sus efectos supresores sobre la inmunidad de los linfocitos T, su capacidad para establecer una infección persistente y su tropismo por el tejido glandular salival y lagrimal[33]. Otros estudios han intentado vincular el síndrome de Sjögren primario con la infección por el virus linfotrópico T humano tipo 1, el virus coxsackie y los virus de las hepatitis B y C. La etiología vírica para el síndrome de Sjögren primario viene sugerida además por la presencia de la firma de un interferón (IFN) tipo I, que es un sello distintivo de las defensas del huésped frente a la infección vírica. A pesar de estas pistas tentadoras, las pruebas disponibles no apoyan todavía un papel directo para la infección vírica como causa de la enfermedad.

Genética

Ha sido difícil calcular el riesgo genético para el síndrome de Sjögren primario debido a la ausencia de estudios grandes en gemelos. Sin embargo, numerosas familias grandes tienen dos o más miembros con síndrome de Sjögren primario, lo que atestigua la existencia de un componente genético[34]. El síndrome de Sjögren primario se considera un trastorno genético complejo, similar a la heredabilidad del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. De hecho, las variantes génicas identificadas como factores de riesgo en el síndrome de Sjögren primario incluyen muchas de las identificadas como factores de riesgo en otras enfermedades autoinmunitarias. Además, la agrupación familiar de casos de síndrome de Sjögren primario con casos de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica y patología tiroidea autoinmunitaria implica factores de riesgo genético comunes entre estos trastornos autoinmunitarios[35].

El contribuyente genético más sólido a la susceptibilidad de la enfermedad en el síndrome de Sjögren primario puede identificarse en el locus del antígeno leucocítico humano (HLA) en el cromosoma humano 6p21, especialmente los alelos HLA clase II[36,37]. Los esfuerzos para identificar genes de susceptibilidad a la enfermedad fuera del locus HLA en el síndrome de Sjögren primario se han visto facilitados enormemente por los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*). Los resultados de dichos estudios han demostrado alelos de riesgo no HLA ubicados principalmente en genes relacionados con la señalización del IFN tipo I, el desarrollo de linfocitos B y la inmunidad celular[38-47]. Los genes de la vía del IFN tipo I son de particular interés en el síndrome de Sjögren primario, ya que están muy expresados en la sangre periférica y en las glándulas salivales de los pacientes con esta enfermedad en comparación con los del grupo de control[40]. En la tabla 78.2 puede encontrarse un resumen de las principales asociaciones genéticas en el síndrome de Sjögren primario y su relevancia patológica potencial.

El genoma humano contiene elementos no codificantes conservados con secuencias funcionales, como motivos reguladores en regiones promotoras y no traducidas de genes. Algunos de estos elementos no codificantes conservados codifican micro-ARN que pueden regular la expresión génica. Los micro-ARN influyen tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y actúan sobre la diferenciación y el desarrollo tardío de los linfocitos B, así como en el establecimiento de tolerancia de los linfocitos B. Estudios iniciales han demostrado que los patrones de expresión de micro-ARN en el tejido de las glándulas salivales pueden diferenciar a los pacientes con síndrome de Sjögren de los del grupo de control, lo que señala una función patológica de los micro-ARN en la regulación de la respuesta inflamatoria crónica[48].

La epigenética hace referencia a la regulación de la expresión génica por mecanismos distintos a un cambio en la secuencia del ADN de ese gen. Este tipo de cambio heredable en la expresión génica ocurre fundamentalmente por la alteración de la estructura de la cromatina debida a metilación del ADN y modificación de las histonas. Cada vez hay más pruebas de la contribución de la epigenética al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, como el síndrome de Sjögren primario. En particular, un análisis de metilación de ADN de genoma amplio de tejido de glándula salival en pacientes con síndrome de Sjögren primario detectaba que genes asociados al IFN estaban hipometilados en los linfocitos B en comparación con los controles, lo que conducía a un aumento de la expresión génica del IFN[49].

Inmunidad innata y adaptativa

Se han ampliado muchos conocimientos sobre los mecanismos de la enfermedad en el síndrome de Sjögren primario a partir de modelos animales y en seres humanos con esta enfermedad. Los experimentos en sistemas de modelos permiten analizar hipótesis de modos imposibles en seres humanos y han contribuido a nuestra comprensión de las alteraciones inmunorreguladoras que subyacen en el fenotipo clínico (tabla 78.3)[50,51]. Aunque los estudios en animales han arrojado luz sobre la patogenia de la enfermedad, en seres humanos también han contribuido a nuestros conocimientos de estas vías mecanísticas al proporcionar un acceso rápido al tejido de las glándulas salivales labiales para su análisis inmunohistopatológico detallado. Los estudios de biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario han demostrado que aproximadamente el 90% de las células infiltrantes son linfocitos T $CD4^+$ y linfocitos B, siendo el resto una mezcla de células plasmáticas, linfocitos T $CD8^+$, linfocitos T reguladores $FoxP3^+$, linfocitos citolíticos naturales (NK) $CD56^+$ y macrófagos, así como células dendríticas (DC) mieloides y plasmocíticas[52] (fig. 78.1). La mayoría de los linfocitos T infiltrantes llevan el fenotipo de memoria (CD45RO) y muestran un repertorio restringido de receptores de linfocitos T (TCR), que representa varios tipos de clones diferentes a través de múltiples familias Vβ. La proporción de linfocitos B en el infiltrado aumenta generalmente con la gravedad de la lesión inflamatoria.

Las células mononucleares infiltrantes tienden a confluir alrededor de los conductos y los vasos sanguíneos y en las lesiones inflamatorias más graves forman agregados organizados en estructuras tipo CG. Las estructuras similares a CG muestran infiltrados de células mononucleares bien circunscritos, con componentes de linfocitos B y T, células proliferantes $Ki\text{-}67^+$, redes de DC foliculares $CD21/CD35^+$ y vénulas endoteliales altas $CD31^+$[53]. La expresión de quimiocinas, como CXCL12, CXCL13 y CCL21 por las células epiteliales, vénulas endoteliales altas y en estructuras similares a CG, impulsa un microambiente de las glándulas salivales capaz de atraer y retener a los linfocitos B[54,55]. Las DC mieloides y los macrófagos se encuentran principalmente en la proximidad del epitelio ductal, donde secretan citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL)-6, IL-10, IL-12 e IL-18. Las glándulas salivales menores también contienen un pequeño número de DC plasmocíticas, las principales productoras de IFN tipo I[56]. Se ha detectado una firma robusta de IFN tipo 1 tanto en las glándulas salivales como en la sangre periférica de pacientes con síndrome de Sjögren primario[56-58]. La secreción de IFN tipo 1 por las DC plasmocíticas se encuentra entre las primeras líneas de defensa contra la infección vírica y depende parcialmente de señales a través del receptor tipo Toll (TLR) 7 y el TLR9, lo que proporciona la base para el vínculo entre esta enfermedad y un desencadenante viral o retroviral.

El análisis de las citocinas de los linfocitos T en biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario sugiere una respuesta impulsada predominantemente por linfocitos T cooperadores (Th) 1 y Th17. Los estudios de la expresión de ARN mensajero (ARNm) de citocinas en el tejido de las glándulas salivales muestran principalmente la regulación positiva de IL-2 e IFN-γ, citocinas específicas de Th1 y cantidades menores de IL-4, IL-5 e IL-13, las citocinas específicas de Th2[59]. El microambiente de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren primario también

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 78.2 Asociaciones genéticas en el síndrome de Sjögren primario

Asociaciones genéticas	Papel funcional y posible relevancia patogénica
Genes del HLA	
Alelos de HLA clase II	90% o más de asociación del HLA en poblaciones europeas atribuibles a polimorfismos en los locus DR3 y DR2[36] Polimorfismos de HLA clase II asociados a títulos más altos de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B[36,37] Presenta antígenos peptídicos para la activación de linfocitos T $CD4^+$
Alelos de HLA clase I	Las asociaciones de genes de HLA clase I no son tan fuertes como las de los locus de la clase II e incluyen a B8 y A24[36] Presenta antígenos peptídicos para la activación de linfocitos T $CD8^+$
Vía del IFN tipo I	
IRF5	Factor de transcripción que induce la transcripción del IFN-α y otras citocinas proinflamatorias, como IL-12-p40, IL-6 y TNF Mediador de la señalización a través de TLR7 y TLR9, que son activados por ARN y ADN viral, respectivamente[43] Un polimorfismo en la región promotora del IRF5 se ha asociado a valores más altos de expresión del IRF5 en células epiteliales de glándulas salivales en cultivo infectadas por reovirus (un virus ARN bicatenario)[42]
STAT4	Factor de transcripción implicado en la señalización de IL-12 e IL-23 que promueve el desarrollo de respuestas de Th1 y Th17 Los polimorfismos en los genes *STAT4* y *IRF5* son aditivos en riesgo para síndrome de Sjögren primario[45] Polimorfismos STAT4 similares aumentan el riesgo de lupus eritematoso sistémico y de artritis reumatoide[44]
IL-12A	Codifica la subunidad p35 del heterodímero de la IL-12 (p35/p40), importante para la diferenciación de los linfocitos Th1[38]
Desarrollo de linfocitos B	
BLK	Familia Src de tirosina cinasa implicada en el desarrollo de linfocitos B que se activan durante la señalización del receptor del linfocito B Su menor expresión en el síndrome de Sjögren primario puede permitir teóricamente que los linfocitos B autorreactivos escapen a la deleción[46]
EBF1	Factor de transcripción implicado en el desarrollo de linfocitos B Los ratones que carecen de EBF1 son incapaces de fabricar linfocitos B funcionales Se han observado deleciones de EBF1 en células tumorales de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de origen en linfocitos B[46]
Señalización celular/otros	
TNFSF4/OX40L	Factor coestimulador expresado en células que presentan antígenos, como linfocitos B y T, células dendríticas plasmocitoides, NK y células endoteliales vasculares Promueve las respuestas de Th1 e inhibe la función de los linfocitos T reguladores[46]
CXCR5	Receptor de quimiocina expresado sobre la superficie de los linfocitos B y Th foliculares Regulado al alza en la glándula salival de pacientes con síndrome de Sjögren primario donde promueve la formación de estructuras tipo CG y respuestas de linfocitos B dependientes de linfocitos T[47]
GTF2I, SH2D2A y KLRG1	Otras proteínas que codifican genes que regulan la inmunidad celular[38,39]

BLK, tirosina cinasa linfoide B; *CG,* centro germinal; *CXCR5,* receptor 5 de quimiocina C-X-C; *EBF1,* factor 1 de linfocito B precoz; *GTF2I,* factor de transcripción general IIi; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *IRF5,* factor 5 regulador del interferón; *KLRG1,* receptor G1 tipo lectina de células citolíticas; *NK,* células citolíticas; *SH2D2A,* dominio SH2 que contiene 2A; *STAT4,* transductor de señal y activador de transcripción 4; *Th,* linfocitos T cooperadores; *TLR,* receptor tipo Toll; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TNFSF4,* miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral.

es rico en factor transformante del crecimiento (TGF) β, IL-6 e IL-23, citocinas conocidas por favorecer el desarrollo de linfocitos Th17[60]. Este hallazgo, junto con el aumento de los valores de IL-17 circulante en el síndrome de Sjögren primario, apoya el papel de los linfocitos Th17 en la patogenia de la enfermedad. Además, la glándula salival contiene linfocitos T reguladores $FoxP3^+$[61]. Estas células suelen mostrar un comportamiento supresor, pero desempeñan una función todavía desconocida en la regulación de la lesión inflamatoria crónica.

Varias características del síndrome de Sjögren primario involucran a los linfocitos B en los mecanismos de la enfermedad. Los linfocitos B no son solamente una fuente de autoanticuerpos, sino que también activan a los linfocitos T mediante la presentación de antígenos peptídicos, secretan citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y promueven la organización del tejido linfocítico secundario y terciario. La presencia frecuente de hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos circulantes, crioglobulinemia de IgM monoclonal mixta y autoanticuerpos séricos, así como un incremento del riesgo de LNH en pacientes con síndrome de Sjögren primario, proporcionan pruebas adicionales de que los linfocitos B presentan un estado desregulado. La mayoría de los linfocitos B en el tejido de las glándulas salivales exhiben un fenotipo de memoria, expresan genes de Ig V somática hipermutados y muestran cambios en el uso del gen V_L y una longitud de secuencias CDR3 a partir de reordenamientos de genes V_H, hallazgos característicos de una respuesta guiada por antígeno[62]. Los linfocitos B de la glándula salival parecen estar respondiendo específicamente a antígenos, aunque el lugar de encuentro y la activación del antígeno (glándula salival o tejido linfoide secundario) siguen sin conocerse. Las estructuras tipo CG encontradas en algunas de las biopsias de glándulas salivales proporcionan un ambiente propicio para la selección y diferenciación

TABLA 78.3 Modelos murinos de síndrome de Sjögren[a]

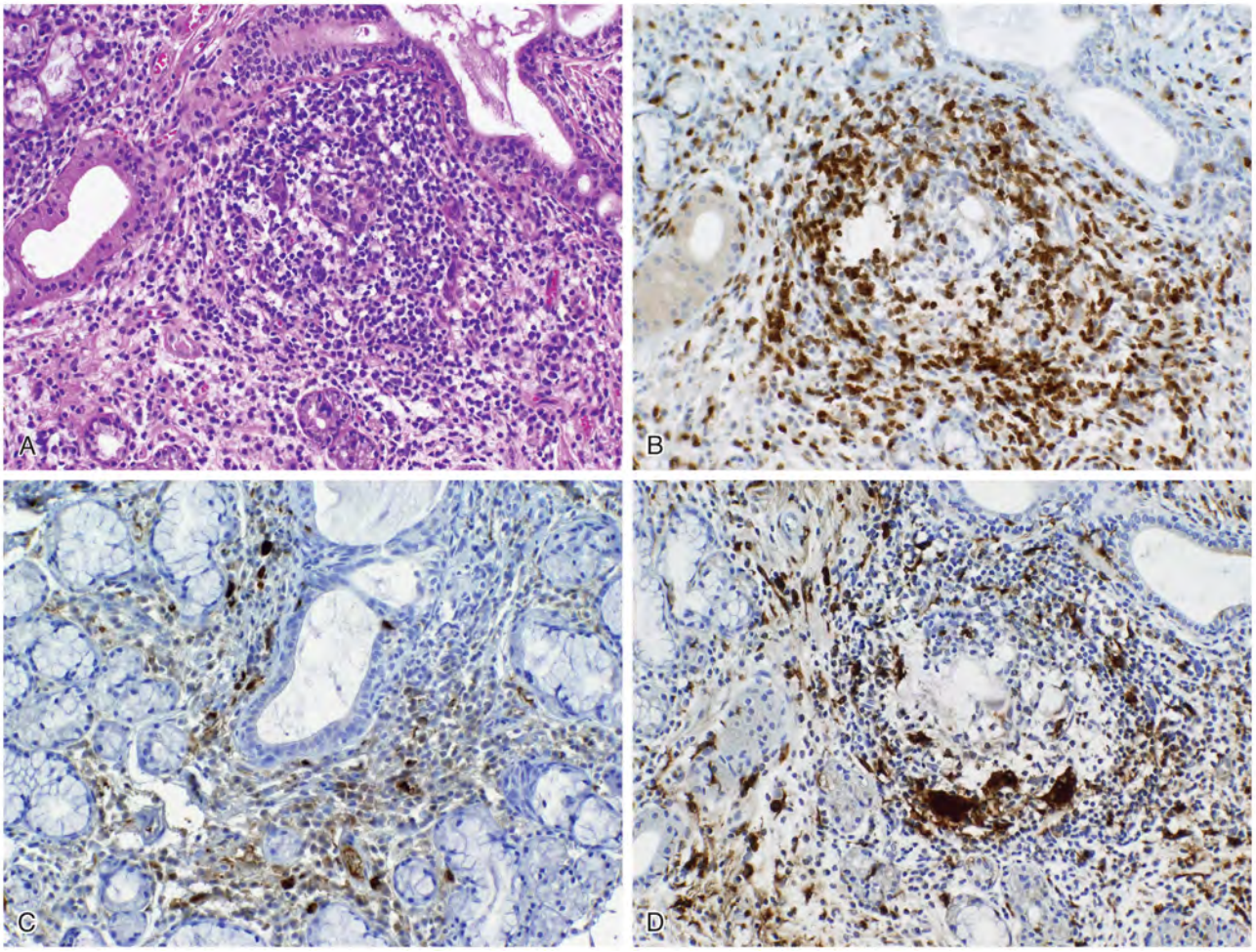
Modelo murino	Fenotipo	Observaciones
Modelos de enfermedad espontánea		
Ratón (NZB)NZW F1	Sialoadenitis focal progresiva	Afectación glandular F > M
MRL/*lpr*	Infiltración linfocítica de glándulas lagrimales y salivales; anticuerpos anti-Ro/SS-A y M3R; proliferación oligoclonal de linfocitos T y síntesis de IgA e IgM en las glándulas salivales	Función secretora normal; ARNm para IL-1 y TNF expresado en glándulas salivales antes del inicio de la sialoadenitis
NOD y sus derivados NOD.H2h4, NOD.Q y NOD.P, NOD.E2fl$^{-/-}$, NOD.*scid*	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales; las cepas de NOD.H2h4 (pero no las cepas de NOD parentales) secretan altas concentraciones de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B; función glandular reducida	Los ratones también desarrollan diabetes; el cambio de haplotipo H2 de H2g7 a H2q (NOD.Q) o H2p (NOD.P) no afecta a la frecuencia de sialoadenitis; la rotura del locus ICA69 evita la inflamación de la glándula lagrimal y reduce la inflamación de la glándula salival; los ratones NOD IFN-$\gamma^{-/-}$ no desarrollan enfermedad glandular; el bloqueo de la vía de señalización LT-βR reduce los infiltrados de las glándulas salivales y mejora la función de la glándula salival
NFS/*sld*	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales; anticuerpos anti-α-fodrina	Respuestas inmunitarias aberrantes frente a α-fodrina; los ratones desarrollan lesiones autoinmunitarias en otros sistemas orgánicos
Modelos inducidos experimentalmente		
Anhidrasa carbónica (ratones PL/J)	Infiltración linfocítica de las glándulas salivales; anticuerpos frente a la anhidrasa carbónica	
Péptidos Ro (ratones Balb/c)	Infiltración linfocítica de las glándulas salivales; hipofunción glandular, anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B	La inducción de la enfermedad necesita múltiples inyecciones de péptido emulsionado de adyuvante de Freund
Modelos anulados o transgénicos		
Id3$^{-/-}$	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales; experimentos de transferencia adoptiva y deleción condicional de Id3 en modelos murinos indican un papel intrínseco para los linfocitos T en la patogenia de la enfermedad; anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B; hiposecreción salival	El tratamiento con anticuerpos anti-CD20 mitiga la enfermedad
PI3K$^{-/-}$	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales; anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B	
BAFF transgénico	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales; población única de linfocitos B de la zona marginal en las glándulas salivales	Ningún anticuerpo anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B; también desarrollan manifestaciones de lupus y anticuerpos anti-ADN y RF
IL-14α transgénica	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales; hipergammaglobulinemia; <25% de los animales desarrollan anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B; hiposecreción glandular; nefropatía leve mediada por inmunocomplejos y neumonía intersticial linfocítica	La IL-14 es un factor de crecimiento de los linfocitos B; los ratones desarrollan grandes linfomas de linfocitos B posteriormente en su vida; acción de LT-α sobre la inflamación de la glándula salival; infiltrado principalmente de linfocitos B con relativamente pocos linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$
IL-12 transgénica	Infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales y salivales; anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B; hiposecreción glandular; volumen de células de los acinos aumentado	Los ratones también desarrollan tiroiditis y patología pulmonar

[a]Véanse referencias bibliográficas 50 y 51 para mayor detalle.

ARNm, ARN mensajero; *BAFF,* factor activador de linfocitos B; *F,* femenina; *ICA69,* antígeno 69 de células de los islotes; *Id3,* ligando 3 de ADN inhibidor de proteínas; *IFN,* interferón; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *LT,* linfotoxina; *LT-βR,* receptor de linfotoxina-β; *M,* masculina; *M3R,* receptor muscarínico tipo 3; *NOD,* diabético no obeso; *NZB/NZW F1,* Nueva Zelanda negro × Nueva Zelanda blanco F1 (ratón híbrido); *PI3K,* fosfatidilinositol 3-cinasa; *RF,* factor reumatoide; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

de antígenos impulsadas por las respuestas de los linfocitos B. La evidencia de la desregulación del sistema inmunitario no se limita al tejido glandular. La distribución de los subconjuntos de linfocitos B de la sangre periférica en el síndrome de Sjögren primario difiere de la de los controles sanos al mostrar proporciones aumentadas de linfocitos B CD27$^-$ *(naïve)* y disminución de las proporciones de linfocitos B CD27$^+$ (memoria)[63]. Estos cambios en la sangre periférica pueden ser el resultado del movimiento anómalo de los linfocitos B de memoria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 78.1** Histopatología de las glándulas salivales labiales en el síndrome de Sjögren primario. (A) Tinción con hematoxilina y eosina (×20). (B) Tinción anti-CD3 de los linfocitos T (×20). (C) Tinción anti-CD21 de los linfocitos B (×20). (D) Tinción anti-CD68 de los macrófagos (×20). Las células mononucleares se agrupan en focos a través de todas las glándulas (A). En esta biopsia la mayoría de las células mononucleares son linfocitos T (B), con menor número de linfocitos B (C) y macrófagos (D).

$CD27^+$ hacia los tejidos diana, de aberraciones en el desarrollo de los linfocitos B o de ambos.

También se han encontrado varios defectos intrínsecos de los linfocitos B en pacientes con síndrome de Sjögren primario, como la retención anómala de transcripciones de la Ig preconmutación en los linfocitos B de memoria $CD27^+$ circulantes posconmutación[64] y la señalización mejorada de linfocitos B debido a la cinética alterada de translocación de receptores de linfocitos B en balsas lipídicas[65]. Además, estudios en pacientes con síndrome de Sjögren primario han demostrado un aumento de las concentraciones séricas y en tejidos de las glándulas salivales del factor activador de los linfocitos B (BAFF), que favorece la supervivencia de los linfocitos B[66]. El BAFF es producido normalmente por monocitos, macrófagos y DC plasmocitoides; sin embargo, en el síndrome de Sjögren primario también lo producen los linfocitos T y B y las células epiteliales salivales[58]. La producción de BAFF está inducida por el IFN tipo I y, por tanto, puede proporcionar un vínculo entre la desregulación inmunitaria innata y adaptativa en el síndrome de Sjögren primario. El interés del BAFF como diana terapéutica ha crecido desde que el belimumab, un anticuerpo monoclonal frente al BAFF, fue aprobado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

La linfotoxina (LT) β, otra molécula relacionada con el linfocito B, está regulada al alza en el tejido salival de los pacientes con síndrome de Sjögren primario[67]. La LT-β es necesaria para la formación de ganglios linfáticos y CG, mientras que el heterodímero LT-α/LT-β puede inducir el desarrollo de estructuras ectópicas tipo CG. La LT-α en forma soluble estimula la secreción de IFN y quimiocinas, que están elevadas en el tejido de la glándula salival enferma. Las concentraciones de IL-14, un factor de crecimiento importante de los linfocitos B, también están aumentadas en el suero y la saliva de pacientes con síndrome de Sjögren primario[68]. Los ratones con IL-14 transgénica desarrollan un fenotipo tipo Sjögren en el que la respuesta tisular local depende de forma crucial de la LT-α[69]. El bloqueo de la señalización del receptor de la LT-β en ratones diabéticos no obesos (NOD) suprime la organización linfocítica en las glándulas salivales y mejora su función, prueba adicional de que las LT pueden actuar en la patogenia del síndrome de Sjögren[70]. No obstante, en un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo de fase II el tratamiento con baminercept, una proteína de fusión del receptor de la LT-β, fracasaba en lograr una mejoría significativa de la enfermedad glandular y extraglandular en los pacientes con síndrome de Sjögren primario[71].

Autoanticuerpos

Anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B no parecen ejercer una función patógena en los mecanismos de la enfermedad, a pesar de su significado diagnóstico y pronóstico. Se desconoce/n el/los antígeno/s estimulante/s para estas respuestas de anticuerpos. Puede que se provoque una respuesta

aberrante a lo propio mediante la expresión alterada de autoantígenos. Se han propuesto varios modelos para explicar la expresión alterada de autoantígenos, como la expresión diferencial de isoformas de proteínas, la modificación postraduccional y la presentación anómala de autoantígenos a través de vesículas apoptósicas, exosomas o preparación cruzada mediada por proteínas del *shock* térmico[72]. Las proteínas Ro/SS-A y La/SS-B muestran, de hecho, una expresión aumentada en la vecindad de las lesiones inmunopatológicas, donde pueden inducir respuestas inmunitarias locales[72]. La saliva de pacientes con síndrome de Sjögren primario contiene anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B[73]. Aunque este hallazgo puede ser el resultado de la síntesis local de autoanticuerpos, también puede reflejar la extravasación de proteínas desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos inflamados.

Entre las otras especificidades de autoanticuerpos, los dirigidos contra el receptor muscarínico (MR) han atraído el mayor interés debido a su posible función en la etiología de la disfunción glandular. La familia de receptores MR está unida a la acetilcolina, que actúa sobre los efectos de las fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares y posganglionares que regulan principalmente el flujo de saliva. El receptor muscarínico tipo 3 (M3R), objetivo de los autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren primario, es el subtipo que controla predominantemente el flujo de saliva. Dos líneas de pruebas apoyan la hipótesis de que los anticuerpos anti-M3R reducen la función de las glándulas exocrinas. En primer lugar, las Ig séricas de pacientes con síndrome de Sjögren primario se unen a los M3R en las membranas celulares de los acinos e inhiben las respuestas de Ca^{2+} provocadas por la acetilcolina en una línea celular de glándulas salivales[74]. Esta respuesta sensible al Ca^{2+} se regula estrechamente a través de vías de señalización intracelulares que abren los canales de Cl^- en la membrana apical, lo que da como resultado un gradiente osmótico y el movimiento de agua hacia la luz del conducto. En segundo lugar, la transferencia pasiva de anticuerpos anti-M3 puede causar hipofunción glandular en ratones NOD, un modelo animal del síndrome de Sjögren[75]. Sin embargo, los diferentes análisis para detectar anticuerpos séricos anti-M3R en pacientes con síndrome de Sjögren primario han generado resultados incoherentes. Por esta razón, ha sido difícil determinar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de los anticuerpos anti-M3R séricos en el síndrome de Sjögren primario y la posible relación de estos autoanticuerpos con la hipofunción glandular.

Se han identificado otros autoantígenos en pacientes con síndrome de Sjögren primario, entre los que se encuentran α-fodrina, poli(ADP) ribosa polimerasa, anhidrasa carbónica, proteína ICA69, proteína salival 1 (SP1), proteína secretora parotídea (PSP), acuaporinas y calponina-3[76-78]. A pesar del entusiasmo inicial por la importancia potencial de la α-fodrina como autoantígeno estimulante en el síndrome de Sjögren primario, estudios posteriores han demostrado que los anticuerpos anti-α- fodrina séricos no son muy específicos para este diagnóstico[79]. Una evaluación reciente de autoanticuerpos frente a la SP1, la anhidrasa carbónica 6 y la PSP comprobó que al menos uno de estos autoanticuerpos estaba presente en el 60,9% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario; sin embargo, también estaban presentes en el 50% de los pacientes de control con ojos secos[77].

Epitelio glandular

En el síndrome de Sjögren primario las células epiteliales glandulares también pueden dirigir en parte la respuesta inmunitaria anómala. Ya hemos mencionado previamente que las células mononucleares se concentran preferentemente alrededor del epitelio ductal en el tejido glandular salival enfermo. Las células epiteliales en las glándulas inflamadas muestran una expresión regulada al alza de moléculas de varios marcadores de superficie celular, como moléculas HLA clases I y II; moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1; CD54), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1; CD106) y la E-selectina, y moléculas coestimulantes como CD40, CD80 y CD86. También producen concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF y BAFF[58,80]. Las células epiteliales de las glándulas salivales expresan receptores funcionales tipo Toll, como TLR3, TLR7 y TLR9, lo que las dota de capacidad para detectar patógenos y moléculas endógenas producidas por tejidos lesionados[80]. Las células epiteliales activadas son probablemente impulsoras importantes de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas aberrantes, no solo en las glándulas lagrimales y salivales, sino también en los pulmones y riñones, así como en otras localizaciones extraglandulares.

Se han propuesto al menos dos modelos para explicar la hipofunción glandular en el síndrome de Sjögren. En un modelo se puede formular la hipótesis de que el tejido glandular es destruido por un ataque inmunitario perpetuado por la exposición persistente a autoanticuerpos u otros estimulantes ambientales (p. ej., infección vírica), lo que conduce a apoptosis de las células epiteliales acinares, fibrosis y pérdida irreversible de la función de la glándula salival[81] (fig. 78.2A). Una debilidad de este modelo es que los estudios sugieren que las células epiteliales rara vez sufren apoptosis en el tejido de las glándulas salivales, a pesar de que está aumentada la expresión de mediadores de muerte celular, como Fas, ligando Fas y Bax (proteína X asociada al linfoma 2 de linfocitos B)[82]. La unión del ligando de CD40 expresado en células epiteliales del tejido de las glándulas salivales también puede conducir a la muerte celular mediada por Fas mediante la inhibición de la proteína celular inhibidora tipo FLICE (c-FLIP), un inhibidor de la muerte celular mediado por Fas[83]. Debido a que ningún estudio ha demostrado que realmente existe un desequilibrio entre las tasas de proliferación y de daño glandular, la relevancia de este modelo sobre la hipofunción glandular es incierta. Tampoco explica por qué muchos pacientes con flujo salival marcadamente disminuido retienen cantidades importantes de tejido acinar de apariencia normal en sus glándulas salivales[84].

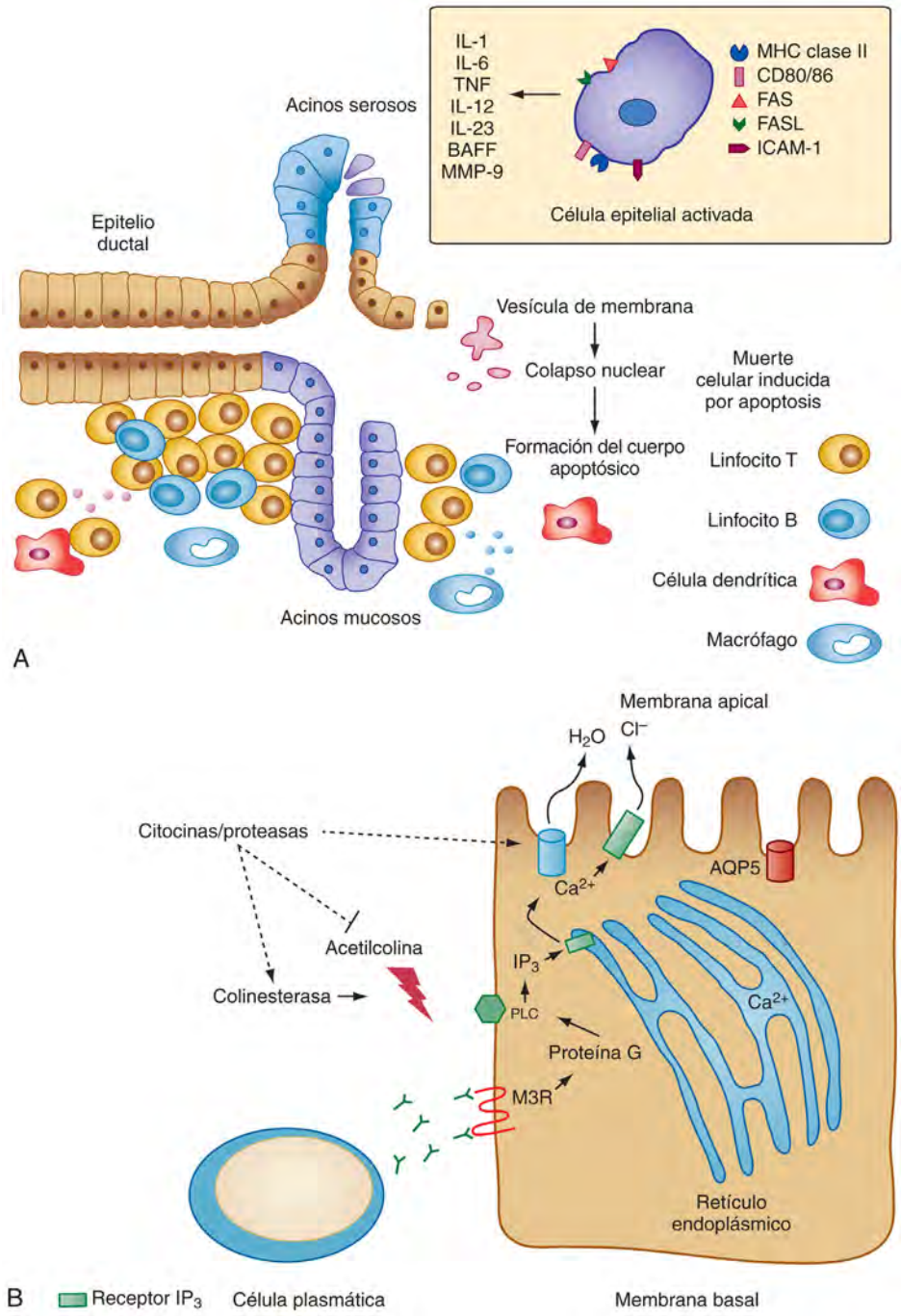
Un segundo modelo supone que la apoptosis no es un factor importante en la pérdida del epitelio de los acinos y, en cambio, formula la hipótesis de que la función glandular está inhibida (y no destruida) por mecanismos mediados por la inmunidad (fig. 78.2B). Este modelo implica un componente de reversibilidad de la pérdida de flujo salival y un proceso patológico que interrumpe la activación de M3R. Entre los mecanismos posibles de estos efectos inhibidores están una reducción de la liberación de acetilcolina, un aumento de la descomposición de la acetilcolina en el espacio de unión neuroglandular (p. ej., la acetilcolina debe difundir 100 nm desde su punto de liberación en la terminación nerviosa hasta el receptor de la célula) y el bloqueo del M3R por anticuerpos[85]. Relativamente pocas pruebas directas apoyan cualquiera de estos mecanismos, excepto los experimentos que muestran que los anticuerpos anti-M3R pueden bloquear la función del receptor. Sin embargo, es posible que el medio de citocinas del tejido glandular inflamado interfiera en los mecanismos que controlan la función de las glándulas acinares. En el ratón NOD, por ejemplo, el deterioro de la secreción de las glándulas salivales no parece explicarse fácilmente por la destrucción de las glándulas acinares[86]. Sin embargo, los modelos «inmunodestructivo» e «inmunoinhibido» no son mutuamente excluyentes y ambos mecanismos pueden contribuir a la hipofunción glandular en distintas etapas de la enfermedad.

Características clínicas

Queratoconjuntivitis seca

La inflamación crónica de las glándulas lagrimales disminuye la secreción de lágrimas acuosas que, si es grave, puede destruir el epitelio conjuntival y bulbar. La deficiencia de lágrimas acuosas produce un ojo seco, lo que causa síntomas o sensación de arenilla o de cuerpo extraño, ardor, fotofobia y fatiga ocular. La exploración habitual de los ojos generalmente revela una reducción del flujo lagrimal, medido por la prueba de Schirmer I. Hallazgos adicionales pueden ser la ausencia de lágrimas en el saco conjuntival y la dilatación de los vasos de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 78.2** Se muestran dos modelos de la patogenia de la inflamación de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren. (A) La hipofunción glandular se explica por la pérdida de tejido secundaria a un ataque inmunitario, lo que da lugar a la muerte celular citotóxica y la apoptosis. Las células epiteliales probablemente desempeñan una función central en este proceso por varios mecanismos: presentación de antígenos y activación de los linfocitos T; síntesis de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) 1, 6, 12 y 23, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la secreción de proteasas. Las células epiteliales también potencian la expresión de Fas (FAS) y ligando Fas (FASL), moléculas de la superficie celular involucradas en la activación de vías de apoptosis. Otras células inmunitarias, como linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas, sirven para amplificar la respuesta inflamatoria crónica. En el modelo (B) la hipofunción glandular proviene de la inhibición de la secreción mediada por receptores del líquido salival en la luz del conducto. La acetilcolina se une al receptor muscarínico tipo 3 (M3R) en la superficie de las células de los acinos, lo que estimula la síntesis del segundo mensajero inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). El IP_3, a su vez, se difunde a través del citoplasma hasta que se une a su receptor, IP_3R, en el retículo endoplásmico. Esta interacción provoca la liberación de calcio hacia el citoplasma, que abre los canales de cloruro sensibles al Ca^{2+} en la membrana apical de la célula. La neutralidad electroquímica se conserva cuando el Na^+ sigue al cloruro a través de la membrana, mientras que el gradiente osmótico impulsa el agua hacia la luz del conducto. Los mecanismos de la hipofunción glandular mediada por la inmunidad podrían incluir la inhibición de la liberación de acetilcolina mediante citocinas, el aumento de la descomposición de la acetilcolina en el espacio sináptico mediante la síntesis regulada de colinesterasas, el bloqueo de M3R por autoanticuerpos, la inhibición de las vías de señalización intracelulares involucradas en el proceso de secreción de líquido o la expresión alterada de la acuaporina 5 (AQP5), que parece el principal responsable del movimiento del agua a través de la membrana celular apical. *BAFF,* factor activador de linfocitos B; *ICAM-1,* molécula de adhesión intercelular 1; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *MMP-9,* metaloproteinasa de la matriz 9;

conjuntiva bulbar. También puede observarse moco espeso en el canto interno del ojo. La exploración con lámpara de hendidura permite una visualización más detallada de la superficie corneal y conjuntival. Después de la tinción con verde de lisamina o fluoresceína sobre la superficie ocular, la exploración con lámpara de hendidura puede mostrar células desvitalizadas o defectos epiteliales, respectivamente, signos de daño corneal y conjuntival. La sequedad grave puede provocar abrasión o úlceras de la córnea.

La anatomía de la película lagrimal orienta el diagnóstico diferencial de un ojo seco (tabla 78.4). La película lagrimal consta de tres capas principales: la capa lipídica externa, la capa acuosa intermedia y la capa de mucina interna. La capa acuosa intermedia está disminuida en el síndrome de Sjögren. Las afecciones asociadas a infiltración de las glándulas lagrimales (p. ej., sarcoidosis) y disminución del flujo lagrimal (p. ej., medicamentos, envejecimiento y deficiencia de estrógenos) también pueden reducir el flujo lagrimal acuoso. La capa lipídica proviene de las glándulas de Meibomio y atrapa la película lagrimal acuosa sobre el globo ocular y lo protege de una evaporación rápida. La disfunción de las glándulas de Meibomio (blefaritis posterior) produce ojos secos por la rápida evaporación de las lágrimas; a menudo se acompaña de deficiencia lagrimal acuosa y puede ser un factor agravante en pacientes con queratoconjuntivitis seca que exige un tratamiento adicional. La disfunción de la glándula de Meibomio se asocia a menudo a rosácea ocular y dermatitis seborreica, dos afecciones que también provocan síntomas de ojos secos. La degradación de los lípidos provocada por la inflamación de las glándulas de Meibomio conduce a la producción de ácidos grasos libres, que irritan la superficie ocular y, a su vez, pueden causar queratopatía puntiforme. La capa de mucina se origina a partir de las células caliciformes de la conjuntiva y, si es deficiente, lleva a una distribución desigual de la película lagrimal sobre la superficie del ojo. La deficiencia de vitamina A y el síndrome de Stevens-Johnson son ejemplos de afecciones asociadas a una capa de mucina anómala.

Xerostomía

Los cambios en la calidad y cantidad de la saliva son responsables de los signos y síntomas de la xerostomía. Aunque los síntomas de sequedad bucal son relativamente frecuentes en la población general, suelen ser más graves en el síndrome de Sjögren, provocando constantes dificultades en la masticación y deglución de alimentos secos, alterando el sabor (metálico, salado o amargo) y dificultando la locución prolongada. Los pacientes con xerostomía pueden tener problemas al usar dentaduras postizas. A pesar de los síntomas de boca seca, muchos pacientes parecen normales a la exploración gracias al flujo salival residual. Otras personas con hipofunción más grave presentan una mucosa oral seca, pegajosa o eritematosa.

Dos complicaciones de la xerostomía son importantes para la atención de los pacientes, especialmente en aquellos con déficit grave del flujo salival. Las complicaciones dentales incluyen caries dental descontrolada, dientes agrietados y empastes sueltos. Una predisposición a candidiasis oral, otra complicación frecuente, se manifiesta típicamente en su variante atrófica, que se caracteriza por eritema y atrofia de la

TABLA 78.4 Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren primario

Enfermedad	Características clínicas/radiológicas/fisiopatológicas	Perfil inmunitario/histopatológico
Ojo seco (queratoconjuntivitis seca)		
Deficiencia de lágrima acuosa (fallo de secreción lagrimal)		
Sarcoidosis[a]	Aumento de tamaño de la glándula lagrimal y parotídea, adenopatía cervical e hiliar, EPI, uveítis, artralgia/artritis y eritema nudoso	ANA negativos o títulos bajos; granulomas no caseificantes en múltiples órganos (p. ej., ganglios linfáticos, pulmones, bazo, hígado, pie y glándulas salivales)
Hepatitis C crónica	Hepatitis crónica	Anticuerpos séricos frente a hepatitis C; carga viral de hepatitis C
EICH crónica	Ocurre después de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; otras características oculares son inflamación y cicatrización conjuntival estéril, con pérdida progresiva de células caliciformes y disfunción de las glándulas de Meibomio	Fibrosis de la glándula lagrimal, con leve inflamación crónica
Bloqueo sensitivo	Cirugía de la córnea (LASIK), deterioro de lentes de contacto y diabetes	
Bloqueo motor	Lesión del VII par craneal	
Relacionadas con la edad	Ninguna	
Fármacos sistémicos[b]		
Evaporación (pérdida excesiva de agua desde la superficie ocular)		
Deficiencias de la glándula de Meibomio	Enrojecimiento y escozor ocular; aumento del tiempo de desintegración e hiperosmolaridad de las lágrimas; secundaria a blefaritis posterior, acné rosácea, dermatitis seborreica y fármacos (p. ej., retinoides)	
Penfigoide cicatricial[c]	Cicatrización de los orificios meibomianos y pérdida de células caliciformes	
Defecto de cierre palpebral o baja velocidad de parpadeo	Proptosis (defecto de cierre palpebral) y enfermedad de Parkinson (baja velocidad de parpadeo)	
Deficiencia de vitamina A	Deterioro del desarrollo de las células caliciformes	

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 78.4 **Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren primario *(cont.)***

Enfermedad	Características clínicas/radiológicas/fisiopatológicas	Perfil inmunitario/histopatológico
Boca seca (hiposalivación)		
Amiloidosis	Síndrome nefrótico	ANA negativos; gammapatía monoclonal; la biopsia a menudo muestra depósitos de amiloide
Hemocromatosis	Cirrosis	Biopsia de glándula salival labial con depósitos pesados de hemosiderina en el epitelio ductal y pérdida de glándulas acinares
EICH crónica	La disfunción de las glándulas salivales es menos frecuente que la disfunción de las glándulas lagrimales; puede estar asociada a la afectación de la mucosa oral de la EICH crónica	Inflamación periductal, fibrosis y atrofia glandular
Hepatitis C crónica	Véase el texto previo	La biopsia de la glándula salival labial muestra una inflamación crónica similar a la del síndrome de Sjögren
Diabetes mellitus	Diabetes tipos I o II	
Radioterapia	Efectos secundarios de la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello	Ausencia de células acinares funcionantes; lesión de los conductos, vasos sanguíneos y nervios
Ansiedad		
Fármacos sistémicos[b]		
Aumento del tamaño de la glándula parótida		
Sarcoidosis[a]	Véase el texto previo	Véase el texto previo
Enfermedades relacionadas con la IgG4	Afectación multiorgánica: agrandamiento de la glándula lagrimal y salival, sialoadenitis esclerosante crónica, pancreatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, nódulos pulmonares, neumonía intersticial, aortitis, nefritis intersticial, prostatitis, pseudotumor orbitario, dacrioadenitis, meningitis e hipofisitis	Elevadas concentraciones séricas de IgG4; infiltrado linfoplasmocítico y abundancia de células plasmáticas $IgG4^+$ en los tejidos
Enfermedad de Castleman multicéntrica	Aumento de tamaño de la glándula lagrimal y salival (poco frecuente); fiebre, linfoadenopatía, hepatomegalia, edema y ascitis (frecuente); aumento de la incidencia de linfoma no hodgkiniano	Concentraciones elevadas de IL-6 sérica; algunos pacientes presentan concentraciones elevadas de IgG4 sérica; la biopsia de los ganglios linfáticos muestra plasmocitosis interfolicular
Diabetes mellitus	Más frecuente en diabetes tipo II que en la tipo I	Sialoadenosis
Alcoholismo		Sialoadenosis
Lesión linfoepitelial del VIH	Afectación bilateral	Infiltrado linfoide extenso con centros germinales reactivos (linfocitos T $CD8 > CD4^+$)
Tumores benignos	Inflamación indolora de la glándula parótida; generalmente unilateral, pero a veces bilateral	Adenoma pleomorfo (generalmente unifocal); tumor de Warthin: a menudo multifocal y bilateral; oncocitoma; muchos otros tipos
Carcinoma maligno	Tumefacción indolora de la glándula parótida y parálisis del nervio facial	Los más frecuentes: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células de los acinos y quiste adenoideo
Linfoma primario de linfocitos B	Inflamación de la glándula parótida unilateral o bilateral	Linfoma más frecuente de subtipo de linfocitos B de la zona marginal (también llamado *tipo MALT*); también pueden aparecer en esta región células foliculares y de la zona del manto; linfoma de linfocitos B grandes difuso (raro)
Linfoma primario de linfocitos T	Rara vez puede presentarse como una masa en la glándula parótida; asociado a VLTH-1	De células anaplásicas de gran tamaño o pleomorfo difuso (células medianas y grandes)
Obstrucción del conducto por cálculos	Aumento de tamaño doloroso de las glándulas salivales	Conductos rotos y granulomas obstructivos

[a]Puede coexistir con el síndrome de Sjögren primario.

[b]Entre los fármacos más frecuentes se encuentran anticolinérgicos (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y espasmolíticos), clonidina, diuréticos, isotretinoína, terapia sustitutiva de estrógenos y amiodarona.

[c]Puede también destruir la glándula lagrimal y provocar obstrucción del conducto lagrimal tarde en la evolución clínica.

ANA, anticuerpos antinucleares; *EICH,* enfermedad del injerto contra el huésped; *EPI,* enfermedad pulmonar intersticial; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *MALT,* tejido linfoide asociado a la mucosa; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VLTH-1,* virus linfotrópico T humano tipo 1.

mucosa oral y de las papilas filiformes del dorso de la lengua, con queilitis angular[87]. A veces puede aparecer un exudado blanco y fino en la superficie de la lengua. La variante de «muguet» se observa con mucha menos frecuencia en pacientes con xerostomía, excepto en caso de antibioterapia reciente.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan aumento de tamaño de las glándulas parótidas o submandibulares durante la evolución de su enfermedad[88]. La tumefacción crónica suele ser indolora y puede ser unilateral o bilateral; a menudo es difusa y firme a la palpación. Los episodios agudos de tumefacción con frecuencia son dolorosos y pueden marcar intermitente la evolución clínica de un síndrome de Sjögren primario. Estos episodios agudos, que probablemente se deben a mucosidades secas que obstruyen transitoriamente los conductos principales, suelen desaparecer en pocos días con tratamiento conservador. De forma infrecuente, las infecciones bacterianas pueden causar tumefacción aguda de las glándulas salivales y deben tenerse en cuenta como etiología posible si el paciente tiene fiebre u otros síntomas constitucionales. El agrandamiento asimétrico de las glándulas, con nódulos palpables duros que aumentan de tamaño, puede indicar una neoplasia, como un linfoma.

Afectación de otras glándulas exocrinas

La hipofunción glandular afecta a conductos nasales (obstrucción del meato por moco seco), laringe (ronquera), tráquea (tos), vagina (dispareunia) y piel (prurito), lo que provoca síntomas de sequedad. Prácticamente cualquier glándula exocrina puede estar involucrada en esta enfermedad.

Manifestaciones extraglandulares

Aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren primario manifiestan signos o síntomas de enfermedad extraglandular, y este porcentaje es incluso mayor si se considera la fatiga una manifestación sistémica[89]. La afectación extraglandular se produce con mayor probabilidad en pacientes con serologías positivas (anticuerpos séricos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B y factor reumatoide), así como con hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia e hipocomplementemia. Sin embargo, solo aproximadamente el 15% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario desarrollan enfermedad extraglandular moderada o grave[89].

Fatiga

Es un fenómeno complejo y multifacético que ocurre en aproximadamente el 70% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario[90]. Otros síntomas son depresión, ansiedad crónica, fibromialgia y déficit de sueño, así como los efectos secundarios de ciertos medicamentos. El United Kingdom Sjögren's Interest Group ha desarrollado el instrumento Profile of Fatigue and Discomfort-Sicca Symptoms Inventory (PROFAD-SSI) para medir específicamente tanto los aspectos somáticos (necesidad de reposo, dificultad para «ponerse en marcha», baja resistencia y músculos débiles) como la fatiga mental (mala concentración y escasa memoria) en esta enfermedad[91]. En 547 pacientes con un diagnóstico confirmado de síndrome de Sjögren primario, la fatiga somática era el factor predictivo dominante de la función física y la salud global[92]. La contribución relativa de las variables cognitivas y de comportamiento a la fatiga fue estudiada en 94 pacientes con síndrome de Sjögren primario y se observó que la fatiga es frecuente en pacientes sin depresión y que solo se explicaba parcialmente por variables psicosociales[93]. El vínculo entre la fatiga y la «actividad de la enfermedad biológica» no se comprende por completo en el síndrome de Sjögren primario. Se ha formulado la hipótesis de que citocinas séricas aumentadas, como la IL-6 y el IFN tipo I, así como la disfunción neuroendocrina y autónoma, son factores que contribuyen a las características físicas y mentales de la fatiga en este contexto[90].

Síndrome de Raynaud

Se ha descrito en un 13-33% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario y a menudo precede en varios años al inicio de los síntomas de síndrome seco[94]. Las úlceras digitales son raras.

Piel

Entre las manifestaciones dermatológicas del síndrome de Sjögren primario las más frecuentes son la xerosis (piel seca), la dermatitis palpebral y la queilitis angular. Además, muchos pacientes desarrollan otras manifestaciones cutáneas, como eritema anular, púrpura y urticaria vasculítica. Se han descrito varias formas de eritema anular: eritema anular tipo «anillo de rosquilla» con borde elevado (tipo I), una lesión tipo lupus eritematoso cutáneo subagudo con eritema policíclico escamoso en los márgenes (tipo II) y un eritema papular tipo mordedura de insecto (tipo III)[95]. Histopatológicamente estas lesiones se caracterizan por un infiltrado linfocítico perivascular profundo sin los cambios epidérmicos asociados al lupus[96]. En algunos casos se observa el depósito de Ig y complemento a lo largo de la membrana basal con degeneración licuefactiva en la capa basal de la piel afectada. La lesión tipo I parece específica del síndrome de Sjögren primario y ocurre predominantemente en las poblaciones asiáticas, por oposición a las occidentales.

Las vasculitis cutáneas se manifiestan de diversas formas, como púrpura palpable, pápulas o máculas eritematosas, úlceras y vasculitis urticarial[97]. Estas lesiones van acompañadas frecuentemente de otras manifestaciones extraglandulares de la enfermedad, como artritis, neuropatía periférica, síndrome de Raynaud, anemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular, hipergammaglobulinemia, factor reumatoide sérico y anticuerpos séricos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. La *livedo reticularis* también se ha descrito en este contexto.

Articulaciones

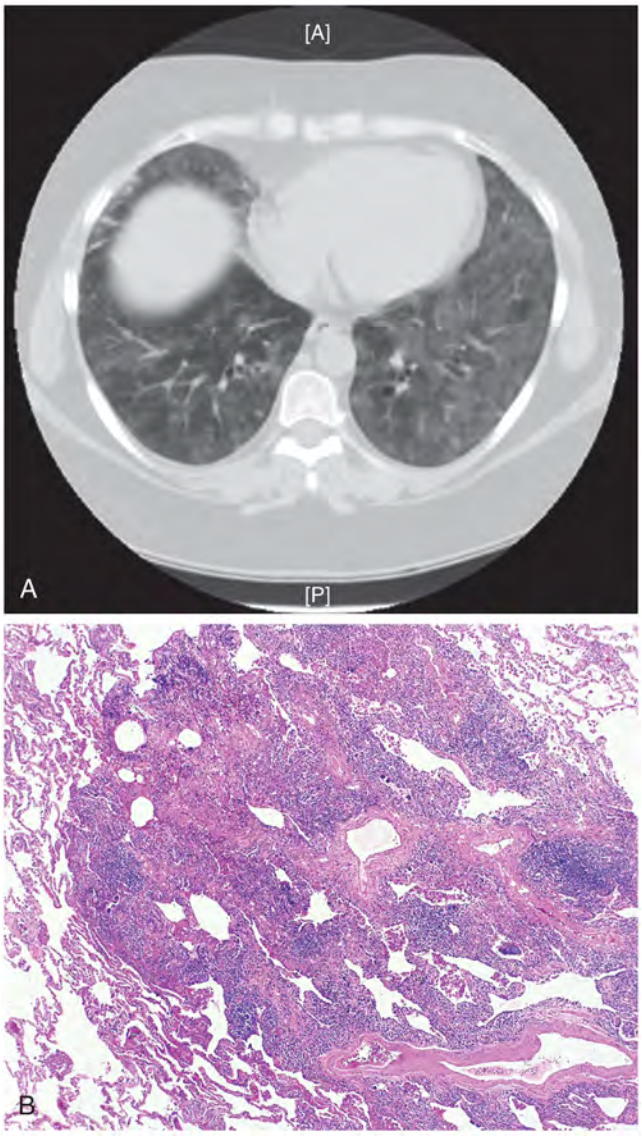
Las poliartralgias son frecuentes en pacientes con síndrome de Sjögren primario. En un estudio retrospectivo los síntomas articulares en el síndrome de Sjögren primario tuvieron una prevalencia del 45%[98]. Un subgrupo de estos pacientes experimenta signos objetivos de sinovitis, que es no erosiva, simétrica, poliarticular y de intensidad variable. Los síntomas articulares pueden preceder al diagnóstico del síndrome de Sjögren primario hasta en un tercio de los casos[99]. En dos estudios separados se detectaron anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) séricos en el 7,5 y el 9,9% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario[100,101]. Sin embargo, solamente en uno su presencia estaba estrechamente asociada a la sinovitis[101] y en ninguno de los dos estudios se observó que la positividad de ACPA séricos estuviera relacionada con erosiones radiográficas o con progresión hacia artritis reumatoide.

Pulmón

La afectación de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar en el síndrome de Sjögren primario puede adoptar varias formas, como xerotraqueítis y xerobronquitis; neumonía intersticial no específica (NINE); neumonía intersticial linfocítica (NIL), un subgrupo de NINE; neumonía intersticial usual (NIU); bronquiolitis, y linfoma[102]. La prevalencia estimada de afectación pulmonar en el síndrome de Sjögren primario varía en función de la exhaustividad de la evaluación. En un estudio de 123 pacientes con síndrome de Sjögren primario el 11,4% presentaban signos o síntomas pulmonares y/o una función pulmonar alterada con hallazgos anómalos en la tomografía computarizada (TC) torácica en el momento de la evaluación[103].

Las pruebas de disfunción de las vías respiratorias pequeñas se encuentran a menudo en pacientes asintomáticos con estudios radiológicos normales. En pacientes sintomáticos la NINE parece el tipo predominante de afectación pulmonar. El diagnóstico se puede establecer a menudo basándose en la presentación clínica, las pruebas de función

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 78.3** Neumonitis intersticial linfocítica en una mujer de 44 años con síndrome de Sjögren primario. (A) Un corte a través de los lóbulos inferiores de una tomografía computarizada de tórax muestra opacidades difusas en «vidrio esmerilado», nódulos múltiples dispersos en la periferia y muchos quistes parenquimatosos de pared delgada. (B) El análisis histopatológico de una resección en cuña del lóbulo inferior de esta paciente muestra un infiltrado intersticial parcheado, nodular, compuesto por células mononucleares, con ensanchamiento de los espacios interlobulares y alveolares, compatible con neumonitis intersticial linfocítica. *[A],* anterior; *[P],* posterior.

respiratoria (PFR) y los resultados anómalos de la TC de tórax. Las PFR en pacientes con NINE muestran un patrón restrictivo con una capacidad de difusión pulmonar reducida de monóxido de carbono. Las TC de tórax revelan opacidades en «vidrio esmerilado» y un patrón nodular reticular. El lavado broncoalveolar, que no suele requerirse para el diagnóstico, muestra pruebas de inflamación alveolar, con recuentos elevados de neutrófilos, de linfocitos o de ambos. La NIL también se asocia a un patrón restrictivo en las PFR. Los hallazgos de la TC del tórax son opacidades en «vidrio esmerilado» y quistes de pared delgada, con nódulos centrolobulillares y engrosamiento del septo interlobular y de la trama broncovascular (fig. 78.3A). En el examen microscópico la biopsia pulmonar de pacientes con NIL muestra un infiltrado intersticial difuso compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos que expanden los espacios interlobulares y alveolares (fig. 78.3B). Las PFR en pacientes con NIU también muestran un patrón restrictivo, como en NINE y NIL, pero la fibrosis del lóbulo inferior, el aspecto en «panal de abeja» y las bronquiectasias por tracción observadas en la TC de tórax la distinguen de los otros dos tipos. En pacientes con bronquiolitis las PFR pueden mostrar un defecto funcional restrictivo u obstructivo. La TC de tórax generalmente muestra infiltrados reticulonodulares, pero puede ser normal en los casos leves. La bronquiolitis folicular se caracteriza por infiltrados linfocíticos nodulares con estructuras tipo CG que circundan los bronquiolos respiratorios.

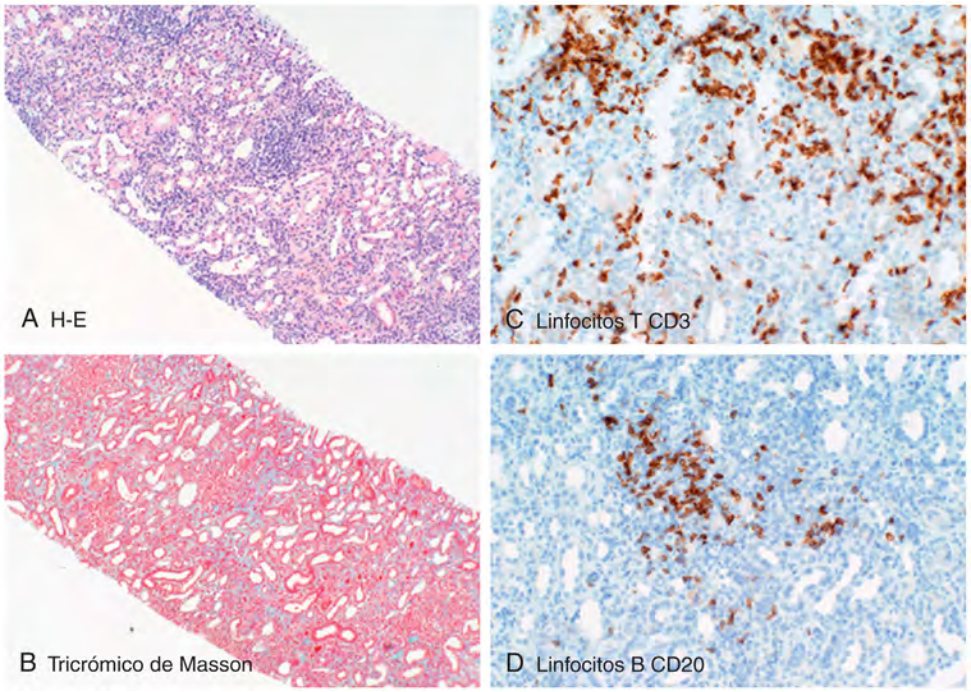
La biopsia pulmonar puede revelar pruebas de NINE, bronquiolitis u otros procesos patológicos. Un estudio evaluó a 33 pacientes con síndrome de Sjögren primario que tenían enfermedad pulmonar comprobada por biopsia y encontraron pruebas de NINE en 20 (61%), LNH en cuatro (12%), bronquiolitis difusa en cuatro (12%) y amiloide en dos (6%)[104]. Las PFR mostraron cambios restrictivos en 19 (58%) pacientes y obstructivos en tres (9%). El análisis del líquido del lavado broncoalveolar de los 28 pacientes que se sometieron a este procedimiento fue uniformemente anómalo y mostró un aumento de los recuentos de linfocitos en 18 (64%) y elevación de los recuentos de neutrófilos en 19 (68%). En 31 pacientes los hallazgos de la TC de tórax revelaron un patrón de NINE en 14 (45%) y un patrón de NIU en cuatro (13%), y tres pacientes (10%) mostraron un patrón de neumonía organizada. No hubo casos de NIL en esta serie. En comparación, un estudio evaluó a 18 pacientes con enfermedad pulmonar comprobada por biopsia y encontró un patrón histopatológico de NINE en cinco (28%), neumonía organizada en cuatro (22%), NIU en tres (17%), NIL en tres (17%), linfoma en dos (11%) y amiloide en un (6%) paciente[105]. La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente del síndrome de Sjögren[106].

Riñón

La nefropatía clínicamente relevante en el síndrome de Sjögren primario está presente solo en aproximadamente el 5% de los pacientes y puede manifestarse con nefritis intersticial tubular, acidosis tubular renal tipo I, glomerulonefritis o diabetes insípida nefrógena[88,107]. La nefritis intersticial tubular, que se caracteriza histopatológicamente por un infiltrado linfocítico peritubular y fibrosis, puede progresar a enfermedad renal terminal (fig. 78.4)[108]. Se ha descrito el caso de un paciente con síndrome de Sjögren primario con nefritis intersticial tubular y síndrome de Gitelman adquirido y ausencia de cotransportador de cloruro de sodio en los túbulos contorneados distales[109]. De forma infrecuente, la pérdida grave de potasio en la acidosis tubular renal tipo I puede conducir a parálisis muscular[110]. La enfermedad glomerular en el síndrome de Sjögren primario puede adoptar varias formas: glomerulonefritis membranoproliferativa, proliferativa mesangial y focal y segmentaria. La enfermedad glomerular es a menudo el resultado del depósito de inmunocomplejos en el riñón y se asocia con mayor frecuencia a linfoma que a enfermedad tubulointersticial[107].

Aparato digestivo

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen mayor incidencia de síntomas digestivos en comparación con la población general. La disfagia y la pirosis son síntomas particularmente frecuentes que pueden deberse a una alteración del flujo salival, de la motilidad esofágica o de ambas. Aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen grados variables de disfunción esofágica, aunque muchos estudios han sido incapaces de correlacionar los síntomas de disfagia con una anomalía funcional[111]. En un estudio se observaba que los pacientes con síndrome de Sjögren primario no tienen una alteración primaria de la motilidad esofágica sino más bien una depuración defectuosa del ácido esofágico que expone el revestimiento esofágico a cantidades excesivas de ácido, lo que a su vez produce cambios morfológicos y alteración de la motilidad secundaria[112]. Otros resultados señalan que la disfunción parasimpática podría estar en la raíz de las anomalías esofágicas[111]. También se ha descrito un caso de un paciente con síndrome de Sjögren primario que desarrolló acalasia esofágica en el contexto de



● **Fig. 78.4** Histopatología de una mujer de 57 años con nefritis tubulointersticial crónica, compatible con la afectación renal en el síndrome de Sjögren primario. (A) Tinción con hematoxilina y eosina (H-E). (B) Tinción tricrómica de Masson. (C) Tinción anti-CD3 de los linfocitos T. (D) Tinción anti-CD20 de los linfocitos B. Infiltrado linfoblástico denso en el intersticio, con fibrosis y atrofia tubular (A y B). La mayoría de las células mononucleares son linfocitos T (C), con menor número de células B, a menudo en pequeños agregados (D).

una neuropatía sensitiva atáxica que dañó el plexo mientérico y produjo la anomalía esofágica[113]. Además, la gastritis atrófica crónica, que puede provocar dispepsia sintomática, se ha descrito en un pequeño número de casos de síndrome de Sjögren primario[114].

Las anomalías de las enzimas hepáticas pueden aparecer en pacientes con síndrome de Sjögren primario por varias razones, la mayoría de las cuales se deben a un trastorno asociado, como la infección por el virus de la hepatitis C, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria o hepatitis inespecífica[115]. Los síntomas intestinales, como dolor abdominal y estreñimiento, ocurren con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de Sjögren primario que en los controles sanos, pero a menudo se desconoce su etiología[116].

Sistema nervioso

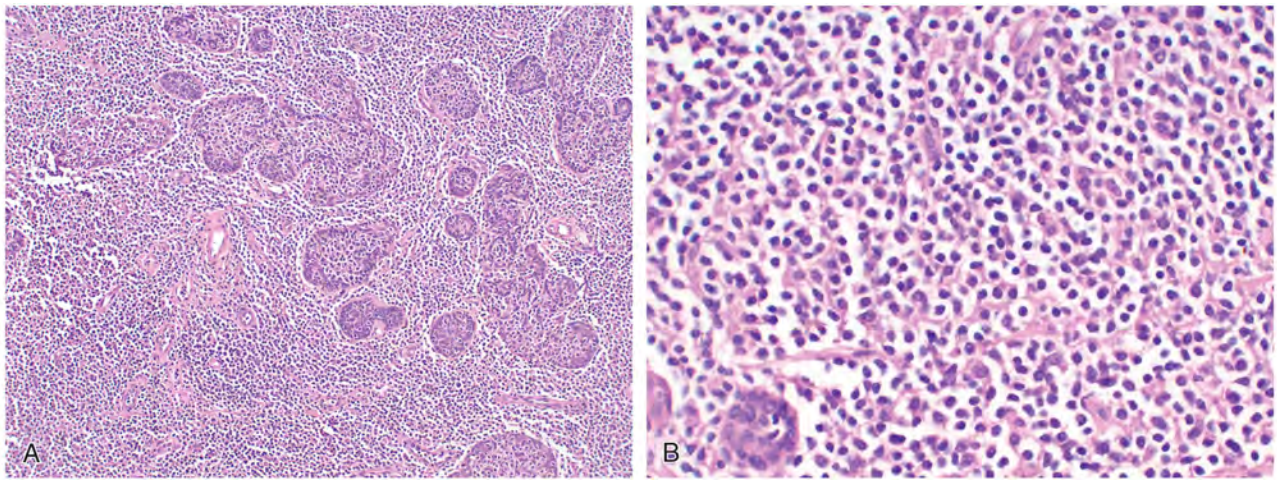
Las anomalías neurológicas son variables en el síndrome de Sjögren primario, con patrones variables de afectación del sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central (SNC). La prevalencia de la afectación del SNC que se puede atribuir directamente al síndrome de Sjögren primario es extremadamente baja (aproximadamente el 1-2% de los pacientes), aunque se han publicado tasas mucho más elevadas si la definición de los casos se realiza de forma más libre. Por ejemplo, se observan tasas de prevalencia más elevadas cuando se incluyen trastornos del estado de ánimo y trastornos cognitivos menores en la definición de la afectación del SNC. Los síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión y las alteraciones cognitivas menores, ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren primario[117]. Sin embargo, estos problemas neuropsiquiátricos aparecen con frecuencia en la población general y en pacientes con enfermedades crónicas en general. De forma infrecuente, se han descrito casos en los que se desarrolla disfunción cognitiva grave en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Las exploraciones de resonancia magnética (RM) de cerebro en estos casos suelen mostrar señales de alta intensidad, potenciadas en T2, inespecíficas en la sustancia blanca, que tienen una relación incierta con los síntomas clínicos del SNC. También se han descrito de forma infrecuente déficits focales del SNC en pacientes con síndrome de Sjögren primario, entre los que se encuentran neuropatía óptica, hemiparesia, trastornos del movimiento, síndromes cerebelosos, ataques isquémicos transitorios recurrentes, mielitis transversa, neuromielitis óptica en asociación con anticuerpos séricos antiacuaporina 4 y otras mielopatías[117-119].

La afectación del sistema nervioso periférico está entre las características extraglandulares más frecuentes del síndrome de Sjögren primario. En un estudio transversal se diagnosticó neuropatía periférica en 17 (27%) de 62 pacientes con síndrome de Sjögren primario, un diagnóstico fundamentado en una exploración neurológica convencional[120]. Sin embargo, 34 (55%) pacientes con síndrome de Sjögren primario en este grupo tenían una velocidad de conducción nerviosa anómala, que incluía a 19 (31%) con neuropatía motora, 8 (13%) con neuropatía sensorial y 7 (11%) con neuropatía sensitivomotora. En este estudio dos pacientes con estudios de velocidad de conducción nerviosa normal fueron diagnosticados de una neuropatía de fibra pequeña, que se caracteriza por la pérdida de fibras de menos de 7 μ y, por tanto, no puede valorarse con estudios de conducción nerviosa convencionales[121]. Las neuropatías de fibra pequeña cada vez se diagnostican con más frecuencia en una gran proporción de pacientes con síndrome de Sjögren primario, aunque se desconoce su verdadera prevalencia. Normalmente las neuropatías de fibra pequeña se manifiestan con síntomas neuropáticos dolorosos y pueden asociarse a disfunción autónoma, como síntomas vasomotores, hiperhidrosis y ortostatismo[121]. El diagnóstico de neuropatía de fibra pequeña exige una biopsia cutánea que demuestre una reducción de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas. Otras neuropatías periféricas que se han descrito en pacientes con síndrome de Sjögren primario son neuropatías craneales, neuropatías autónomas y mononeuropatías múltiples[117]. La mayoría de los casos de neuropatía periférica están dominados por síntomas sensitivos y no suelen progresar a debilidad motora.

Vasculitis

Aparte de la púrpura de las extremidades inferiores, la vasculitis sistémica parece una manifestación rara del síndrome de Sjögren primario. Una vasculitis de pequeños vasos y una crioglobulinemia mixta ti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 78.5** Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa en una mujer con tumefacción indolora de una glándula submandibular. (A) Tinción de hematoxilina y eosina (×10) que demuestra un infiltrado denso de linfocitos B malignos rodeando el epitelio ductal. (B) Infiltrado de linfocitos B malignos a mayor potencia (×40).

pos II o III puede desarrollarse en pacientes en ausencia de infección por el virus de la hepatitis C. Puede ocurrir de forma infrecuente una vasculitis de vaso de tamaño mediano con características que oscilan entre mononeuritis múltiple e isquemia intestinal.

Riesgo de enfermedad cardiovascular

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo aumentado de procesos cerebrovasculares y de infarto de miocardio en comparación con los controles sanos correspondientes[122,123]. Este riesgo más alto puede deberse a un incremento de la prevalencia de hipertensión e hipercolesterolemia en los pacientes con síndrome de Sjögren primario, a pesar de la prevalencia más baja de tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus[123]. Los motivos que apoyan la mayor carga de enfermedad cardiovascular en el síndrome de Sjögren primario se conocen con poco detalle en el momento actual.

Linfoma

El LNH es una complicación del síndrome de Sjögren primario con importante trascendencia para el pronóstico. En un estudio europeo se determinó que la prevalencia de LNH era del 4,3%, con una mediana de tiempo de aproximadamente 7,5 años desde el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario hasta el desarrollo del LNH[124]. El riesgo de LNH en pacientes con síndrome de Sjögren primario aumenta al menos cinco veces en presencia de cualquiera de los factores de riesgo siguientes: neutropenia, crioglobulinemia, esplenomegalia, linfadenopatías o valores bajos de C4[125].

Se han descrito varios tipos histopatológicos de LNH asociados al síndrome de Sjögren primario, como linfoma de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de células foliculares, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma linfoplasmocitoide.

El linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), miembro de la familia de linfomas de linfocitos B de la zona marginal, es el subtipo de LNH con mayor incidencia en el síndrome de Sjögren primario (fig. 78.5). Se desarrolla en focos extranodales en relación con el epitelio mucoso o glandular, como las glándulas lagrimales y salivales, el pulmón, el aparato digestivo y la piel. La característica histopatológica más precoz del linfoma MALT es el hallazgo de linfocitos B monocitoides que rodean al epitelio. La tinción inmunoquímica de estas lesiones demuestra su clonalidad, con infiltrados monotípicos de cadenas ligeras Igκ o Igλ[124]. Con la progresión, estas lesiones muestran proliferación creciente de células neoplásicas, reemplazo de folículos reactivos y dilatación ductal. En el síndrome de Sjögren primario los linfomas MALT se desarrollan con mayor frecuencia en las glándulas salivales, pero también pueden hacerlo en otros focos extranodales, especialmente en el pulmón y en el aparato digestivo.

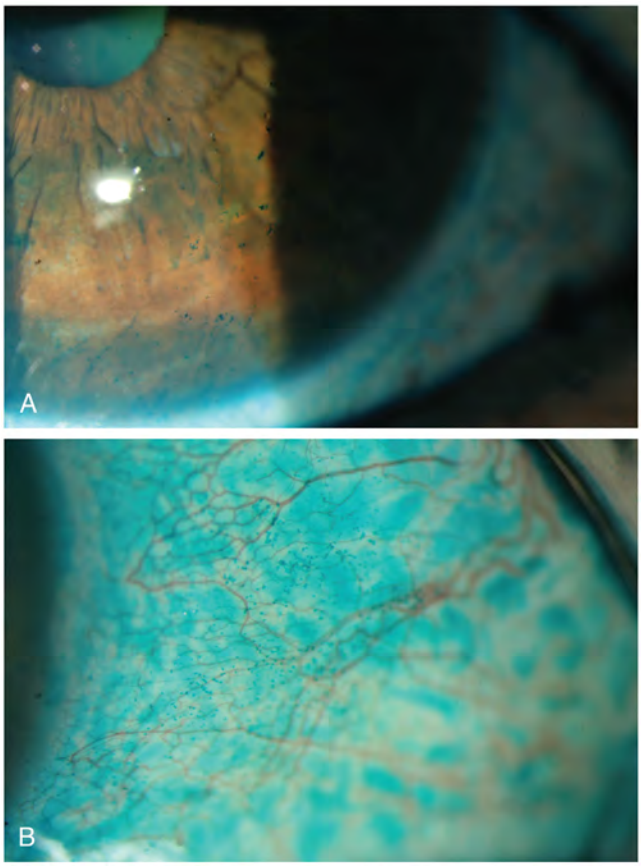
Enfermedades asociadas

El síndrome de Sjögren primario se ha asociado a mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias, como enfermedad tiroidea, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria y enfermedad celiaca. Además, las mujeres con síndrome de Sjögren primario corren riesgo de dar a luz a un niño con lupus neonatal, dada la elevada prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A en esta población.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Queratoconjuntivitis seca y xerostomía

La sospecha del diagnóstico del síndrome de Sjögren se origina inicialmente por los síntomas de sequedad de ojos y boca. Sin embargo, muchos pacientes pueden no ofrecer esta información voluntariamente al principio, ya que no creen que sea lo suficientemente importante para llamar la atención del facultativo. Por tanto, es esencial que el médico pregunte sobre estos síntomas si el paciente no los menciona durante la anamnesis inicial. En los pacientes con síntomas de sequedad de los ojos y la boca, el siguiente paso consisten en profundizar en el estudio de estos síntomas mediante pruebas objetivas. Un método fácil para evaluar el flujo de lágrimas acuosas es la prueba de Schirmer I, que se realiza mediante la inserción de un trozo estéril de papel de filtro en el tercio de medio a lateral del párpado inferior del paciente y midiendo la distancia que empapan las lágrimas durante un periodo de 5 min. Una distancia de 5 mm o menor es el punto de corte habitual de una producción baja anómala de lágrimas. Aunque una prueba de Schirmer I tiene un índice de falsos negativos aproximado del 20%, un flujo normal de lágrimas en el contexto de sensación de cuerpo extraño ocular sugiere un diagnóstico alternativo, como blefaritis. Los pacientes con síntomas de moderados a graves de ojos secos se remiten generalmente a un oftalmólogo para una exploración con lámpara de hendidura. Con ella el oftalmólogo puede examinar cuidadosamente la superficie ocular y evaluar cualquier signo de lesión. La instilación de colorante verde de lisamina o de fluoresceína sobre la superficie del ojo demuestra la integridad de la superficie de la conjuntiva y la córnea. El colorante verde de lisamina tiñe las superficies epiteliales que carecen de mucina (fig. 78.6), mientras que el colorante de fluoresceína señala zonas de alteración celular en la superficie ocular. También se puede



● **Fig. 78.6** Tinción de lisamina de un ojo seco observada mediante exploración con lámpara de hendidura. (A) Tinción punteada de la córnea. (B) Tinción punteada del epitelio conjuntival. (A y B, por cortesía del Dr. W. Craig Fowler, Department of Ophthalmology, University of North Carolina, Chapel Hill.)

usar la fluoresceína para medir el tiempo de disgregación lagrimal. Un tiempo de disgregación lagrimal rápido (menor de 10 s) puede deberse a un déficit de las capas acuosas o lipídicas de la película lagrimal y, por tanto, no puede distinguirse entre una destrucción de la glándula lagrimal y una blefaritis. El verde de lisamina y la fluoresceína son componentes cruciales de la puntuación de tinción ocular SICCA, que es un elemento de las directrices del ACR/la EULAR de 2016 para el síndrome de Sjögren primario[21]. El colorante Rosa de Bengala, que tiñe las células muertas o degeneradas, ya no es el de elección para evaluar la superficie ocular debido a sus efectos tóxicos sobre la córnea.

Se pueden utilizar varios métodos para la evaluación objetiva de la boca seca. No todos los pacientes con xerostomía muestran signos evidentes de mucosa seca en la exploración (p. ej., ausencia de saliva estancada en la zona y saliva densa y pegajosa). La sialometría es un método para medir el flujo salival de glándulas individuales (parotídea, submandibular o sublingual) o de la boca en su conjunto. Un caudal de saliva total no estimulado menor o igual a 1,5 ml/15 min cumple la definición de xerostomía, según los últimos criterios de clasificación. Al realizar la prueba, los pacientes deben mantener la cabeza inclinada hacia delante y después se les pide que traguen una vez para limpiar la boca del exceso de saliva. En este momento se inicia el periodo de recolección de 15 min y luego los pacientes la escupen según sea necesario, acumulando saliva en un tubo de ensayo de almacenamiento de 50 cm^3 pesado previamente. Las muestras se pesan en una balanza de análisis para determinar el volumen (1 g = 1 ml) de saliva.

La sialografía, otra técnica para evaluar la xerostomía, visualiza patrones radiográficos de obstrucción del conducto en las principales glándulas salivales. Es muy útil para diferenciar un proceso inflamatorio de una neoplasia. Esta técnica requiere la inyección de colorante de contraste radiográfico en el conducto salival, seguida por radiografías en serie para visualizar el patrón de flujo del colorante. Es preferible un contraste en solución acuosa frente a otro en solución oleosa, ya que este último puede dañar el tejido adyacente de la glándula salival. La sialografía no se utiliza habitualmente en la práctica clínica porque es un procedimiento invasivo con complicaciones, como rotura del conducto, dolor e infección. La gammagrafía es una técnica de radioisótopos para medir la función de las glándulas salivales. Después de la inyección de pertecnetato de sodio marcado con tecnecio radiactivo en el torrente sanguíneo, es absorbido por la glándula salival y se secreta en la boca, lo que permite determinar el caudal de saliva. La sensibilidad y la especificidad diagnósticas de la gammagrafía de las glándulas salivales para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario se ha calculado que es de un 75 y un 78%, respectivamente[126]. La gammagrafía salival no está ampliamente disponible entre las pruebas habituales.

Ecografía y otras modalidades de imagen

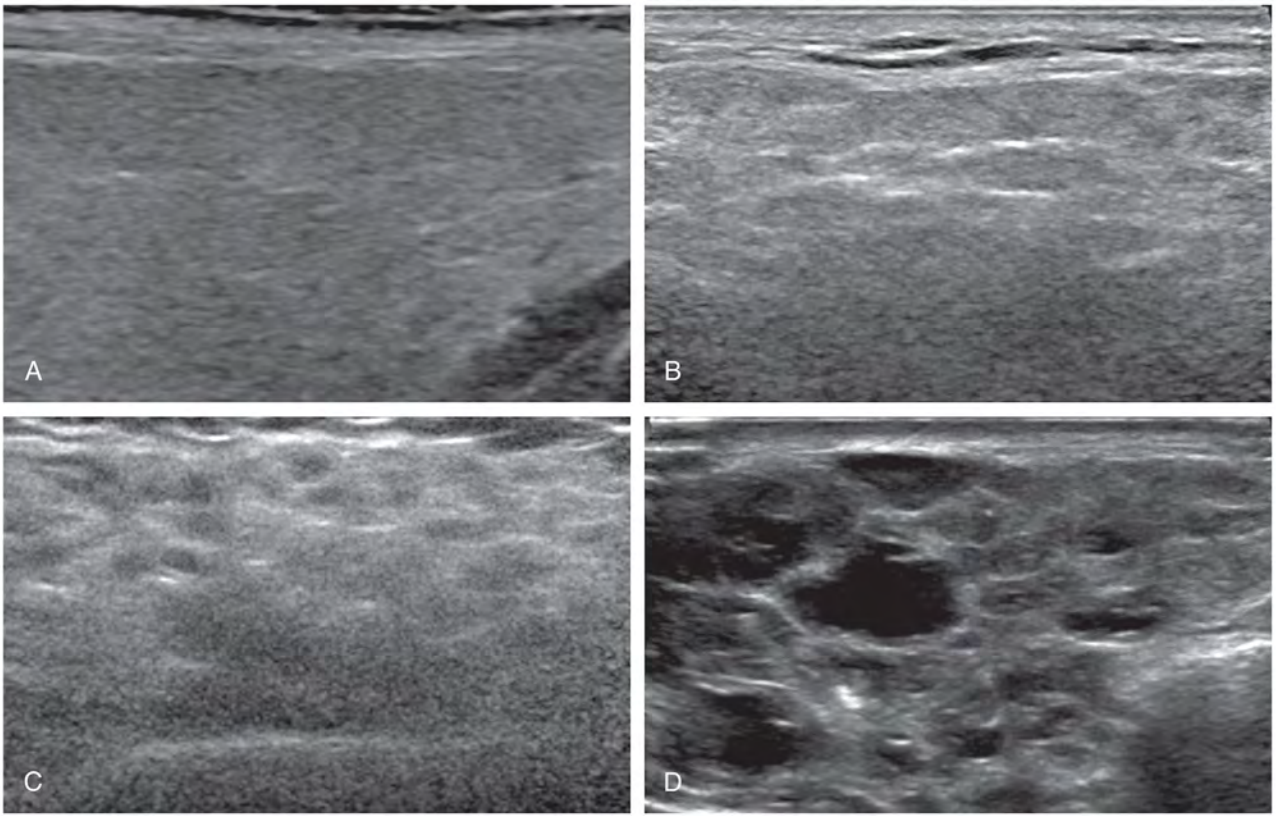
La utilización de la ecografía como herramienta diagnóstica y pronóstica en el síndrome de Sjögren primario ha aumentado de forma mantenida a lo largo de la última década. La ecografía permite detectar anomalías del volumen parenquimatoso, la ecogenicidad, la heterogeneidad y la vascularidad en el tejido de la glándula salival de los pacientes con síndrome de Sjögren primario (fig. 78.7). Los artículos publicados varían notablemente en cuanto a los métodos mediante los que se emplean los parámetros ecográficos en el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario; sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren que la ecografía tiene una sensibilidad y una especificidad comparables a las de la sialografía y la gammagrafía[127].

La RM de las glándulas salivales principales también se ha explorado como herramienta diagnóstica en el síndrome de Sjögren primario. En estos barridos el grado de heterogeneidad de la glándula parótida se correlaciona con las puntuaciones de focos en la histopatología de la glándula salival[128]. Otros estudios han demostrado la utilidad potencial de combinar la RM de las glándulas salivales submandibular y sublingual con la de las parótidas[129]. La silaorresonancia magnética también permite visualizar la patología ductal de forma no invasiva, evitando de este modo las complicaciones de la sialografía convencional descritas anteriormente[128].

Biopsia de glándula salival labial

Se ha considerado durante mucho tiempo el método de referencia para diagnosticar el síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, en la práctica clínica su uso se reserva a menudo para pacientes cuyo diagnóstico sigue siendo incierto después de una evaluación clínica y analítica completa. La biopsia suelen realizarla un cirujano oral, un otorrinolaringólogo u otra persona debidamente capacitada. Para este procedimiento menor se precisa la extracción de cuatro o más lóbulos de las glándulas salivales mediante una pequeña incisión en el labio interno. Una biopsia se considera positiva si el análisis histopatológico muestra una sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación de focos mayor o igual a 1 foco por 4 mm^2 de tejido (un foco se define como un grupo de 50 o más linfocitos). Con una puntuación de focos igual o mayor de 1 por encima del punto de corte, la sensibilidad y la especificidad de la biopsia de glándula salival labial para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario es del 83,5 y el 81,8%, respectivamente[130,131]. La interpretación de las biopsias de las glándulas salivales está sujeta a una considerable variabilidad entre lectores, según su experiencia[132]. Por tanto, se recomienda que las muestras de biopsia sean leídas por un anatomopatólogo experimentado u otro especialista que conozca los matices de la interpretación. Las reglas básicas para la interpretación de las biopsias fueron establecidas por Daniels y Whitcher en 1994. Recomendaron que los focos linfocíticos alberguen solamente una pequeña proporción de células plasmáticas y estén localizados cerca de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 78.7** Ecografía de las glándulas parótidas en el síndrome de Sjögren primario. (A) Glándula parótida normal con ecogenicidad homogénea. (B) Anomalías leves, incluyendo reflectores lineales hiperecogénicos y lesiones hipoecoicas indistintas. (C) Múltiples lesiones hipoecoicas distintas ocupando al menos el 50% del área de superficie glandular. (D) Anomalías avanzadas, incluyendo múltiples lesiones hipoecoicas ovoides, lesiones anecoicas más grandes, que probablemente representan quistes, y lesiones hiperecogénicas puntiformes que representan calcificaciones. (Imagen por cortesía del Dr. Alan N. Baer, Division of Rheumatology, Department of Medicine, Johns Hopkins University.)

acinos de apariencia normal en lóbulos sin dilatación de conductos o fibrosis[133]. Es importante seguir estas reglas, ya que muchas muestras de biopsia, especialmente en las procedentes de personas de edad avanzada, muestran patrones de inflamación compatibles con sialoadenitis crónica inespecífica, conocidas como *infiltrados mixtos de células plasmáticas y linfocíticas,* asociados a dilatación ductal, atrofia acinar y fibrosis. La sialoadenitis inespecífica crónica no se debe confundir con el síndrome de Sjögren. Estas reglas se debatieron recientemente y fueron modificadas por el EULAR Sjögren's Syndrome Study Group con la finalidad de valorar a los pacientes en ensayos clínicos[134]. Entre los puntos comentados en este debate estaba el recuento de focos adyacentes a áreas de atrofia, dilatación ductal y fibrosis. Una vez confirmada la presencia de sialoadenitis linfocítica en la biopsia, la nueva directriz exige la inclusión de todos los focos en la muestra, incluso si están pegados a acinos o conductos anormales.

Evaluación analítica

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan ANA séricos positivos. En un gran estudio realizado en España se detectaron ANA en el suero del 85% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario[81]. Aproximadamente la mitad y un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren primario de este estudio presentaban positividad de anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, respectivamente, y aproximadamente el 50% de los pacientes tenían factor reumatoide positivo. También parece haber un pequeño subconjunto de pacientes (<5%) con síndrome de Sjögren primario con anticuerpos séricos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B negativos pero con anticuerpos anticentrómeros séricos positivos. En un estudio los pacientes con anticuerpos anticentrómeros séricos tuvieron menor prevalencia de ojos secos, hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B que otros pacientes con síndrome de Sjögren primario, y mayor prevalencia de síndrome de Raynaud[135].

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen concentraciones sanguíneas bajas de C3 y C4. Por ejemplo, el 9% de la cohorte de España mencionada anteriormente presentaba concentraciones bajas de C3 o C4. Aproximadamente la misma proporción de pacientes con síndrome de Sjögren primario tiene una crioglobulinemia tipos II o III o una gammapatía monoclonal[81]. Entre los pacientes con una crioglobulinemia tipo II, los de ascendencia europea presentan típicamente una gammapatía monoclonal IgMκ con actividad de factor reumatoide; los pacientes de ascendencia japonesa expresan mayor prevalencia de gammapatías monoclonales IgA e IgG[136]. Las anomalías hematológicas se observan aproximadamente en el 5-15% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, y entre ellas se encuentran neutropenia, linfopenia y trombocitopenia[125].

Aproximación al diagnóstico

El diagnóstico clínico del síndrome de Sjögren primario es muy probable si un paciente con síntomas de sequedad de los ojos y boca seca tiene pruebas objetivas de queratoconjuntivitis seca y/o xerostomía junto con una prueba positiva para anticuerpos anti-Ro/SS-A y no muestra signos de otra conectivopatía. Los pacientes con anticuerpos anti-La/SS-B en

ausencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A son clínicamente indistinguibles de los que carecen de ambos anticuerpos y, por tanto, los anticuerpos anti-La/SS-B han dejado de considerarse útiles para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario[20].

Puede no requerirse obtener pruebas histopatológicas de afectación de las glándulas salivales si el resto de las otras características clínicas y analíticas es compatible con este diagnóstico. En algunos casos se puede establecer un diagnóstico clínico del síndrome de Sjögren primario en presencia de una prueba moderadamente positiva o de títulos altos de ANA sin anticuerpos anti-Ro/SS-A séricos. Debido a que aproximadamente un 25-50% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B negativos, una prueba de ANA positivos puede ser la única evidencia de autoinmunidad. Bajos títulos de ANA séricos tienen relativamente poco valor diagnóstico, a menos que estén acompañados de anticuerpos anti-Ro/SS-A.

La biopsia de las glándulas salivales labiales puede justificarse en casos en los que haya signos y síntomas de queratoconjuntivitis seca y xerostomía en ausencia de análisis serológicos convincentes de autoinmunidad. En este caso se puede utilizar la biopsia de la glándula salival labial para investigar más a fondo el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario a la vez que se exploran otros diagnósticos alternativos, como sarcoidosis o amiloidosis.

El diagnóstico del síndrome de Sjögren primario en niños y adolescentes exige una consideración especial, ya que los pacientes más jóvenes generalmente no se manifiestan igual que los adultos, con síntomas de sequedad de ojos y boca. En comparación con los adultos, los niños y adolescentes presentan con mayor frecuencia parotiditis recidivante, que no está incluida como criterio en los esquemas de clasificación actuales. Sin embargo, si se añade la parotiditis recidivante a los criterios de clasificación del AECG, aumenta su sensibilidad para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario en niños y adolescentes del 39 al 76%[29].

Diagnóstico diferencial

El del síndrome de Sjögren primario es amplio debido a la gran variedad de afecciones que provocan también sequedad de ojos y boca, aumento del tamaño de las glándulas salivales y manifestaciones extraglandulares similares (v. tabla 78.4). La mayoría de los pacientes diagnosticados por un oftalmólogo de queratoconjuntivitis seca no tienen síndrome de Sjögren primario, a pesar de existir una deficiencia en el flujo lagrimal acuoso. La etiología de la queratoconjuntivitis seca en muchos de estos casos suele estar oculta y presumiblemente se halla relacionada con envejecimiento, cambios hormonales u otros procesos degenerativos. La pérdida de lágrimas por evaporación secundaria a disfunción de la glándula de Meibomio es otra causa frecuente de sequedad ocular. Además, los medicamentos con efectos anticolinérgicos pueden contribuir a los síntomas de sequedad. Debido a que aproximadamente el 25% de la población general tiene síntomas de sequedad bucal, no es de extrañar que la sequedad de ojos y boca a menudo pueda coexistir en una persona sin invocar una enfermedad sistémica, como el síndrome de Sjögren.

La parotiditis crónica tiene numerosas etiologías posibles, como la sarcoidosis, que comparte muchas de las características clínicas del síndrome de Sjögren, como sequedad de ojos y boca, artralgias, linfadenopatías y afectación pulmonar. El aumento de tamaño difuso bilateral de las glándulas parótidas también puede deberse a sialoadenitis, un proceso no inflamatorio asociado a diabetes mellitus, hipertrigliceridemia grave, enfermedad hepática crónica y alcoholismo.

Otra entidad clínica, denominada *enfermedad relacionada con la IgG4,* ha surgido como una consideración importante en el diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren primario. La enfermedad relacionada con la IgG4 se caracteriza en algunos casos por elevadas concentraciones séricas de IgG4 y biopsias tisulares que muestran un infiltrado linfoplasmocítico acusado, una cifra elevada de células plasmáticas $IgG4^+$ y un patrón estoriforme de fibrosis. En comparación con el síndrome de Sjögren primario, la enfermedad relacionada con la IgG4 no muestra el mismo predominio femenino y se asocia con menor frecuencia a sequedad de ojos y boca, artralgias y positividad de los ANA séricos, así como a mayor frecuencia de pancreatitis autoinmunitaria[137].

Tratamiento

El del síndrome de Sjögren primario está encaminado fundamentalmente a reducir los signos y síntomas de sequedad de los ojos y la boca y las manifestaciones sistémicas (fig. 78.8). La Sjögren's Syndrome Foundation y la British Society for Rheumatology han propuesto unas directrices para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario[138,139] que pueden servir de referencia útil; sin embargo, se basan en gran medida en opiniones de expertos, dada la escasez de ensayos aleatorizados controlados de alta calidad.

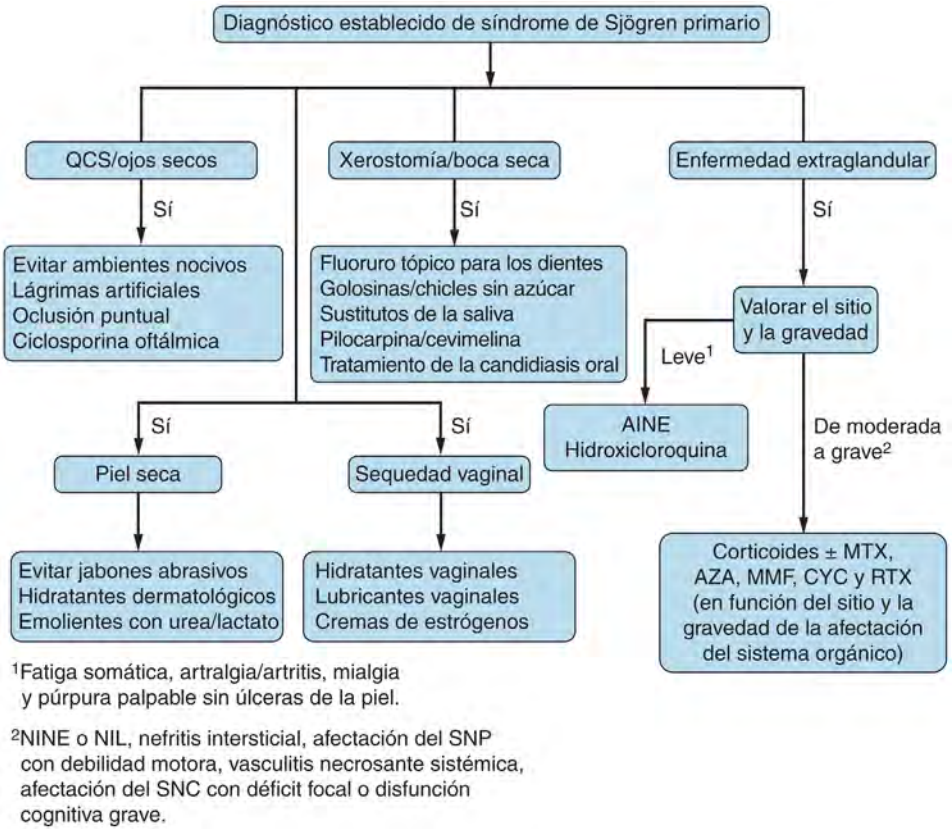
En general, los síntomas de sequedad pueden disminuir mediante la retirada de medicamentos con efectos secantes. Para el tratamiento de los ojos secos se aconseja evitar la calefacción central y el aire acondicionado, así como los ambientes ventosos. Las lágrimas artificiales están disponibles sin receta en varias formulaciones de diferentes viscosidades. Las lágrimas con baja viscosidad se administran más a menudo que las formulaciones con alta viscosidad; estas últimas son más útiles al acostarse para una lubricación prolongada durante las horas de sueño. Las lágrimas artificiales también están disponibles con y sin conservantes. Las lágrimas con conservantes pueden empeorar los ojos secos si se instilan más de cuatro veces al día, ya que los conservantes pueden ser tóxicos para la superficie ocular. Para la instilación frecuente de lágrimas está justificado el uso de formulaciones sin conservantes.

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado una preparación oftálmica de ciclosporina al 0,05% para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca. En los ensayos clínicos esta reduce los signos y síntomas de los ojos secos, incluida una mejoría estadísticamente significativa del flujo lagrimal medido mediante la prueba de Schirmer I[140]. Muchos pacientes tienen problemas para tolerar la ciclosporina oftálmica debido a que provoca escozor. El lifitegrast, un preparado oftálmico novedoso que reduce la inflamación ocular mediante la inhibición del antígeno 1 asociado a la función del linfocito, también ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. Puede mejorar los síntomas de sequedad ocular en comparación con placebo; sin embargo, no se ha comparado directamente con la ciclosporina oftálmica[141]. El lifitegrast puede causar irritación ocular cuando se aplica sobre el ojo, al igual que la ciclosporina oftálmica.

Las lágrimas pueden retenerse bloqueando los canales de drenaje nasolagrimales mediante una oclusión temporal o permanente, procedimiento relativamente sencillo realizado por un oftalmólogo que se puede realizar en pacientes con síntomas persistentes de ojos secos a pesar del uso de lágrimas artificiales. Los tapones se colocan inicialmente en los dos puntos lagrimales inferiores, ya que el 90% de las lágrimas drenan a través de estos canales. Los tapones pueden utilizarse posteriormente para bloquear los dos puntos lagrimales superiores. El desgarro excesivo es la complicación más frecuente de la oclusión de los conductos lagrimales, razón por la que se intenta el bloqueo temporal con tapones de colágeno solubles antes de un cierre permanente. El cierre de los puntos lagrimales a largo plazo puede lograrse mediante tapones de silicona, que en algunos casos son mal tolerados, o cauterización o láser.

La blefaritis complica a menudo el estado de los ojos secos. Los pacientes con blefaritis pueden beneficiarse de compresas calientes y exfoliantes palpebrales con un detergente para los párpados, como champú Johnson para bebés mezclado con agua al 1:1. Algunos oftalmólogos recomiendan evitar los exfoliantes palpebrales porque pueden ser irritantes. Los casos más refractarios de blefaritis pueden tratarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 78.8** Algoritmo de tratamiento del síndrome de Sjögren. El tratamiento del síndrome de Sjögren suele necesitar un enfoque multidisciplinario que involucra a reumatólogos, oftalmólogos, odontólogos/cirujanos orales, otorrinolaringólogos y otros especialistas, en función de la extensión de la enfermedad extraglandular. En todos los casos es prudente minimizar el uso de medicamentos que puedan exacerbar los síntomas de sequedad, como antihistamínicos, antidepresivos, relajantes musculares y otros fármacos con propiedades anticolinérgicas. El tratamiento de la enfermedad extraglandular es individualizado de acuerdo con el sitio y la gravedad de la afectación del sistema orgánico. Los abordajes indicados en el algoritmo para el tratamiento de la enfermedad extraglandular no están respaldados por pruebas de ensayos clínicos controlados con asignación al azar sino más bien por la opinión de expertos basada en series retrospectivas de casos y en la experiencia clínica. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *AZA,* azatioprina; *CYC,* ciclofosfamida; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato; *NIL,* neumonía intersticial linfocítica; *NINE,* neumonía intersticial inespecífica; *QCS,* queratoconjuntivitis seca; *SNC,* sistema nervioso central; *SNP,* sistema nervioso periférico; *RTX,* rituximab.

con farmacoterapia oral crónica con doxiciclina. Ocasionalmente la película lagrimal puede contener residuos mucosos excesivos que pueden dispersarse mediante la instilación de una solución oftálmica de acetilcisteína al 10%, fármaco mucolítico que puede prepararse en una farmacia.

Los síntomas de sequedad de la boca seca pueden tratarse mediante la sustitución de la saliva existente o con la estimulación del flujo salival residual. Existen varias preparaciones de saliva artificial que no necesitan receta y que contienen hipromelosa o metilcelulosa. Sin embargo, proporcionan un alivio limitado en la mayoría de los casos debido a su corta duración de acción. Con más frecuencia los pacientes confían en caramelos sin azúcar o chicles sin azúcar para estimular el flujo salival. Están disponibles dos secretagogos orales con receta médica que estimulan la saliva y el flujo de lágrimas, la pilocarpina y la cevimelina. La pilocarpina, que actúa mediante la estimulación del M3R, se administra a dosis de 5 mg tres o cuatro veces al día y ha demostrado en ensayos clínicos controlados que mejora las medidas subjetivas y objetivas, tanto de ojos secos como de boca seca[142,143]. La cevimelina también estimula el M3R y también se ha demostrado en ensayos clínicos que mejora las medidas subjetivas y objetivas de ojos secos y boca seca[144]. Los efectos secundarios comunes de estos dos secretagogos son sudoración y enrojecimiento, que se deben a su mecanismo de acción. Otros posibles efectos secundarios son alteraciones visuales, micción frecuente, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Debido a sus propiedades farmacológicas, la pilocarpina y la cevimelina están contraindicadas en pacientes con iritis, glaucoma de ángulo estrecho y asma de moderada a grave.

Debido a que la xerostomía es un factor predisponente de caries dentales y rotura de dientes, se recomienda el uso diario de hilo dental, consultas dentales frecuentes y aplicaciones regulares de fluoruro para prevenir la aparición de caries. La candidiasis oral, otra complicación de la xerostomía, puede tratarse durante 10 a 14 días con un elixir de nistatina, comprimidos de clotrimazol o fluconazol. El clotrimazol en crema es beneficioso para el tratamiento de la queilitis angular que suele acompañar a la candidiasis oral.

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario también padecen sequedad de labios, piel y fosas nasales. Este problema puede mitigarse mediante la aplicación frecuente de cremas hidratantes, protectores labiales y aerosoles salinos nasales. El contenido oleoso de las cápsulas de gelatina de vitamina E puede utilizarse de forma tópica sobre la piel o los labios por sus efectos hidratantes. La sequedad vaginal con dispareunia es una queja frecuente de las mujeres con síndrome de Sjögren primario. Esta afección puede responder a humectantes, lubricantes y tratamiento con una crema tópica de estrógenos.

Actualmente el arsenal terapéutico para el síndrome de Sjögren primario carece de un fármaco modificador de la enfermedad probado. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de fatiga, mialgia y artralgia/artritis pueden responder favorablemente al tratamiento con hidroxicloroquina. Sin embargo, un ensayo clínico doble ciego de grupos emparejados controlado con placebo realizado en Francia demostró que el tratamiento con hidroxicloroquina no era mejor que el placebo para reducir la sequedad, el dolor o la fatiga[145]. Un análisis *a posteriori* en pacientes con artralgias de este estudio también observó que el tratamiento con hidroxicloroquina no proporcionaba beneficios significativos sobre la reducción del dolor articular, aunque el número insuficiente de pacientes con sinovitis dificultaba la obtención de conclusiones fiables sobre este punto. En pacientes tratados con hidroxicloroquina hay que tener la precaución de evitar dosis superiores a 5 mg/kg/día del peso corporal real para minimizar el riesgo de toxicidad retiniana[146]. También se recomiendan exploraciones oftalmológicas anuales para controlar posibles complicaciones retinianas.

Los corticoides y otros fármacos inmunosupresores se emplean a menudo para el tratamiento de la enfermedad extraglandular que pone en riesgo algunos órganos. La NINE y la NIL se tratan generalmente con dosis altas de corticoides y otros fármacos inmunosupresores, como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida o rituximab. Debido a que prácticamente no hay datos controlados disponibles para apoyar el uso de estos fármacos en el tratamiento de la NINE y la NIL, este abordaje es necesariamente empírico y exige una supervisión juiciosa y un seguimiento estrecho. La bronquiolitis habitualmente mejora con dosis altas de corticoides solos, pero es obligatorio un seguimiento atento para el tratamiento de las recidivas. Los pacientes asintomáticos cuyas PFR muestran una ligera reducción aislada de capacidad de difusión pulmonar reducida de monóxido de carbono o pruebas de enfermedad de las vías respiratorias bajas pueden ser seguidos cuidadosamente sin tratamiento.

Las medidas conservadoras pueden ser el único tratamiento de la neuropatía periférica sensitiva con el empleo de medicamentos como gabapentina, pregabalina y analgésicos para controlar los síntomas neuropáticos. Las dosis altas de corticoides pueden producir una mejoría transitoria de los síntomas de una neuropatía periférica, pero no está claro si esta estrategia proporciona beneficios a largo plazo que justifiquen los riesgos del uso de corticoides. La debilidad clínicamente demostrable secundaria a una neuropatía motora requiere un tratamiento más intensivo con corticoides y otros fármacos inmunosupresores. Algunos pacientes con afectación motora grave pueden beneficiarse del tratamiento con Ig intravenosa.

En pacientes con púrpura recidivante de las extremidades inferiores la administración de dosis de moderadas a altas de corticoides produce cierto alivio sintomático en la mayoría de los casos; sin embargo, la reducción posterior a dosis bajas y la retirada final, conducen por lo general a la recidiva de la púrpura. Por tanto, lo mejor es evitar los corticoides en ausencia de síntomas graves e incontrolables o de progresión a úlceras cutáneas. Las medidas de soporte proporcionan alivio sintomático en muchos casos y pueden utilizarse en combinación con analgésicos, antihistamínicos o antiinflamatorios no esteroideos para controlar los síntomas dolorosos. Estos pacientes suelen quedar con cambios postinflamatorios de la piel, lo que puede ser un resultado aceptable dados los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides.

Se han investigado recientemente tratamientos biológicos por su eficacia clínica y su seguridad en el síndrome de Sjögren primario. El infliximab y el etanercept, que son inhibidores del TNF, han fracasado en ensayos clínicos controlados a pequeña escala para demostrar beneficios terapéuticos[147,148]. El rituximab se había mostrado prometedor en varios ensayos clínicos pequeños, con pruebas de mejoría en la fatiga y los síntomas de sequedad y de actividad de la enfermedad sistémica, aunque los resultados de dichos estudios eran a menudo contradictorios[149-151]. Sin embargo, dos ensayos aleatorizados a gran escala han fracasado recientemente para demostrar beneficios significativos del rituximab frente al placebo[152,153]. En la actualidad el rituximab se reserva para tratar manifestaciones sistémicas del síndrome de Sjögren primario, una estrategia apoyada solamente por pruebas de casos clínicos que sugieren una tolerancia y una eficacia aceptables[154]. Otros fármacos biológicos, como el belimumab y el abatacept, se han probado solamente en pequeñas muestras abiertas de pacientes para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario, y están en proyecto otras terapias dirigidas adicionales[155,156].

El EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) y el EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) son medidas validadas para evaluar la actividad de la enfermedad y los resultados mencionados por el paciente en el síndrome de Sjögren primario[157]. Estos índices están usándose cada vez con más frecuencia en ensayos clínicos.

Desenlace

La mortalidad global no aumenta en los pacientes con síndrome de Sjögren primario en comparación con la población general, aunque el subgrupo de pacientes con enfermedad grave tiene peores desenlaces. En particular, los pacientes con afectación extraglandular, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinemia presentan un riesgo de mortalidad mayor[158].

Aunque se pueden hacer muchas cosas para mejorar los síntomas del síndrome de Sjögren, muchos pacientes siguen sufriendo una morbilidad significativa como resultado de su enfermedad. Una terapia modificadora de la enfermedad eficaz para el síndrome de Sjögren podría mejorar sustancialmente los desenlaces del paciente y representa una necesidad no satisfecha en este momento. Gracias a los recientes avances en nuestros conocimientos de la patogenia de la enfermedad, de su clasificación y de su diagnóstico, esta meta parece estar más cerca que nunca. Sin embargo, aún quedan por contestar muchas preguntas importantes. ¿Qué conduce a la hipofunción glandular en los primeros estadios de la enfermedad antes de que aumente significativamente el daño glandular? ¿Puede revertirse el daño una vez producido? ¿Cuáles de las muchas citocinas, células inmunitarias y otros mediadores de la enfermedad son más importantes para la progresión de la enfermedad? ¿Qué medidas de resultados deben usarse en los ensayos para demostrar la eficacia terapéutica? Las respuestas a estas cuestiones permitirán avanzar en este campo y posibilitarán el descubrimiento de terapias más eficaces en el futuro.

Conclusión

La incidencia del síndrome de Sjögren primario va en segundo lugar, solamente por detrás de la artritis reumatoide, en el ámbito de los trastornos reumáticos autoinmunitarios. Muchos pacientes con formas leves de síndrome de Sjögren primario probablemente nunca llegan a la consulta del reumatólogo, sino que son tratados exclusivamente por médicos de atención primaria, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y odontólogos. Otros puede que nunca sean remitidos para el diagnóstico debido a la percepción errónea de que se puede hacer poco por los pacientes con este síndrome. Sin embargo, el síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que puede causar una afectación grave de los sistemas orgánicos y conducir a la aparición de linfoma. El reumatólogo está adecuadamente capacitado para diagnosticar con precisión el síndrome de Sjögren primario y liderar un equipo multidisciplinario de especialistas que pueden tratar de forma eficaz las complicaciones multisistémicas de la enfermedad. Aunque actualmente se puede hacer mucho para tratar a los pacientes con síndrome de Sjögren primario, fármacos novedosos en proyecto prometen mejorar pronto la vida de las personas con esta enfermedad.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía seleccionada

1. Mikulicz J: Uber eine eigenartige symmetrishe erkankung der tranen und mundspeicheldrusen, *Beitr Z Chir Fesrchr F Theodor Billroth* 610-630, 1892.
2. Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol Suppl;2:1-151.
3. Morgan WS, Castleman B: A clinicopathologic study of Mikuliczs disease, *Am J Pathol* 29:579-580, 1953.
5. Bunim JJ: Heberden Oration—a broader spectrum of sjogrens syndrome and its pathogenetic implications, *Ann Rheum Dis* 20(1–&), 1961.
6. Talal N, Bunim JJ: The development of malignant lymphoma in the course of Sjoegren's syndrome, *Am J Med* 36:529-540, 1964.
7. Beck JS, Anderson JR, Bloch KJ, et al: Antinuclear and precipitating auto-antibodies in Sjogrens syndrome, *Ann Rheum Dis* 24:16, 1965.
8. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al: Sjogrens syndrome—a clinical pathological and serological study of 62 cases, *Medicine* 44:187, 1965.
9. Chisholm DM, Mason DK: Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease, *J Clin Pathol* 21:656-660, 1968.
10. Tarpley TM, Anderson LG, White CL: Minor salivary-gland involvement in Sjogrens syndrome, *Oral Surg Oral Med O* 37:64-74, 1974.
11. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, et al: The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 37:217-229, 1974.
14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al: Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group, *Ann Rheum Dis* 61:554-558, 2002.
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort, *Arthrit Care Res* 64:475-487, 2012.
16. Rasmussen A, Ice JA, Li H, et al: Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort, *Ann Rheum Dis* 73:31-38, 2014.
17. Cornec D, Saraux A, Cochener B, et al: Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome and reasons for discrepancies, *Arthritis Res Ther* 16:R74, 2014.
19. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al: 2016 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts, *Arthritis Rheumatol* 69:35-45, 2017.
20. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, et al: The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 74:1557-1561, 2015.
21. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al: A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry, *Am J Ophthalmol* 149:405-415, 2010.
22. Billings M, Amin Hadavand M, Alevizos I: Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjogren's syndrome: findings from the NIH cohort, *Oral Diseases* 24:184-190, 2018.
23. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al: Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjogren's syndrome, *Arthrit Res Ther* 19:269, 2017.
26. Qin B, Wang J, Yang Z, et al: Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74:1983-1989, 2015.
28. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al: Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjogren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjogren Project Consortium, *Ann Rheum Dis* 76:1042-1050, 2017.
30. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, et al: Features of childhood Sjogren's syndrome in comparison to adult Sjogren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria, *Clin Exp Rheumatol* 34:343-351, 2016.
31. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al: Sex steroid hormones in primary Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 30:1267-1271, 2003.
32. Pillemer SR, Brennan MT, Sankar V, et al: Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 51:601-604, 2004.
33. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, et al: Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review, *J Autoimmun* 51:17-22, 2014.
34. Bolstad AI, Jonsson R: Genetic aspects of Sjogren's syndrome, *Arthritis Res* 4:353-359, 2002.
35. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, et al: Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 33:2227-2234, 2006.
37. Harley JB, Reichlin M, Arnett FC, et al: Gene interaction at Hla-Dq Enhances autoantibody production in primary Sjogrens-syndrome, *Science* 232:1145-1147, 1986.
39. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, et al: Genome-wide association analysis reveals genetic Heterogeneity of Sjogren's syndrome according to ancestry, *Arthritis Rheumatol* 69:1294-1305, 2017.
40. Mavragani CP, Crow MK: Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 35:225-231, 2010.
41. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al: Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 56:3989-3994, 2007.
42. Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, et al: The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 60:1991-1997, 2009.
44. Korman BD, Alba MI, Le JM, et al: Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 9:267-270, 2008.
45. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, et al: Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 10:68-76, 2009.
47. Jin L, Yu D, Li X, et al: CD4 + CXCR5+ follicular helper T cells in salivary gland promote B cells maturation in patients with primary Sjogren's syndrome, *Int J Clin Exp Pathol* 7:1988-1996, 2014.
48. Alevizos I, Alexander S, Turner RJ, et al: MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum-Us* 63:535-544, 2011.
49. Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Almlof JC, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjogren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes, *Ann Rheum Dis* 75:2029-2036, 2016.
50. Jonsson MV, Delaleu N, Jonsson R: Animal models of Sjogren's syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol* 32:215-224, 2007.
51. Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, et al: Sjogren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models, *J Autoimmun* 33:190-196, 2009.
52. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM: Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 34:400-407, 2010.
53. Jonsson MV, Skarstein K: Follicular dendritic cells confirm lymphoid organization in the minor salivary glands of primary Sjogren's syndrome, *J Oral Pathol Med* 37:515-521, 2008.
56. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al: Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:2770-2775, 2006.

57. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, et al: Peripheral blood gene expression profiling in Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 10:285-296, 2009.
59. Mavragani CP, Moutsopoulos HM: The geoepidemiology of Sjogren's syndrome, *Autoimmun Rev* 9:A305-A310, 2010.
60. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, et al: Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis, *Am J Pathol* 175:1167-1177, 2009.
61. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al: T regulatory and T helper 17 cells in primary Sjogren's syndrome: facts and perspectives, *Mediat Inflamm* 2015:243723, 2015.
62. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T: B cells in Sjogren's syndrome: indications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue, *Arthritis Res Ther* 9:218, 2007.
64. Hansen A, Gosemann M, Pruss A, et al: Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 50:1897-1908, 2004.
65. d'Arbonneau F, Pers JO, Devauchelle V, et al: BAFF-induced changes in B cell antigen receptor-containing lipid rafts in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 54:115-126, 2006.
66. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al: Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome, *J Clin Invest* 109:59-68, 2002.
67. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, et al: Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjogren's syndrome patients from healthy control subjects, *Arthritis Rheum* 52:1534-1544, 2005.
68. Shen L, Suresh L, Li H, et al: IL-14 alpha, the nexus for primary Sjogren's disease in mice and humans, *Clin Immunol* 130:304-312, 2009.
69. Shen L, Suresh L, Wu J, et al: A role for lymphotoxin in primary Sjogren's disease, *J Immunol* 185:6355-6363, 2010.
70. Gatumu MK, Skarstein K, Papandile A, et al: Blockade of lymphotoxin-beta receptor signaling reduces aspects of Sjogren's syndrome in salivary glands of non-obese diabetic mice, *Arthritis Res Ther* 11:R24, 2009.
71. St Clair EW, Baer AN, Wei C, et al: Clinical efficacy and safety of baminercept, a lymphotoxin beta receptor fusion protein, in primary Sjogren's syndrome: results from a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 70:1470-1480, 2018.
73. Halse AK, Marthinussen MC, Wahren-Herlenius M, et al: Isotype distribution of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in plasma and saliva of patients with Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 29:13-19, 2000.
74. Li J, Ha YM, Ku NY, et al: Inhibitory effects of autoantibodies on the muscarinic receptors in Sjogren's syndrome, *Lab Invest* 84:1430-1438, 2004.
75. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, et al: Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7538-7543, 1998.
76. Birnbaum J, Hoke A, Lalji A, et al: Anti-calponin-3 autoantibodies: a new specificity in patients with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheumatol* 70(10):1610-1616, 2018.
77. Karakus S, Baer AN, Agrawal D, et al: Utility of novel autoantibodies in the diagnosis of Sjogren's syndrome among patients with dry eye, *Cornea* 37:405-411, 2018.
78. Tzartos JS, Stergiou C, Daoussis D, et al: Antibodies to aquaporins are frequent in patients with primary Sjogren's syndrome, *Rheumatology* 56:2114-2122, 2017.
80. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK: The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 35:219-224, 2010.
81. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al: Primary Sjogren syndrome in Spain—clinical and immunologic expression in 1010 patients, *Medicine* 87:210-219, 2008.
82. Manganelli P, Quaini F, Andreoli AM, et al: Quantitative analysis of apoptosis and bcl-2 in Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 24:1552-1557, 1997.
83. Ping L, Ogawa N, Sugai S: Novel role of CD40 in Fas-dependent apoptosis of cultured salivary epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 52:573-581, 2005.
85. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM: Sjogrens syndrome—the non-apoptotic model of glandular hypofunction, *Rheumatology* 45:792-798, 2006.
86. Jonsson MV, Delaleu N, Brokstad KA, et al: Impaired salivary gland function in NOD mice: association with changes in cytokine profile but not with histopathologic changes in the salivary gland, *Arthritis Rheum* 54:2300-2305, 2006.
87. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, et al: Oral candidiasis and Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 25:911-915, 1998.
88. Retamozo S, Brito-Zeron P, Zeher M, et al: Epidemiologic subsets drive a differentiated clinical and immunological presentation of primary sjogren syndrome: analysis of 9302 patients from the Big data international sjogren cohort, *Arthritis Rheumatol* 69, 2017.
89. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al: Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients, *Rheumatology* 53:839-844, 2014.
90. Ng WF, Bowman SJ: Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired, *Rheumatology* 49:844-853, 2010.
91. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al: Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool, *Rheumatology* 43:758-764, 2004.
92. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, et al: Primary Sjogren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States, *Health Qual Life Outcomes* 7:46, 2009.
94. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, et al: Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients, *J Rheumatol* 29:726-730, 2002.
95. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, et al: Annular erythema associated with Sjogren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions, *Mod Rheumatol* 20:123-129, 2010.
97. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al: Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients, *Medicine (Baltim)* 83:96-106, 2004.
98. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, et al: Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients, *Rheumatology* 49:1164-1172, 2010.
100. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, et al: Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 64:114-117, 2005.
101. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjogren syndrome may be associated with non-erosive synovitis, *Arthritis Res Ther* 10:R51, 2008.
102. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB: Pulmonary involvement in Sjogren syndrome, *Clin Chest Med* 31:489-500, 2010.
104. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al: Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study, *Am J Respir Crit Care Med* 171:632-638, 2005.
106. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al: Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature, *Medicine (Baltim)* 86:299-315, 2007.
107. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, et al: Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome, *Arthritis Rheum* 65:2945-2953, 2013.
111. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, et al: Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 36:394-401, 2007.
112. Volter F, Fain O, Mathieu E, et al: Esophageal function and Sjogren's syndrome, *Dig Dis Sci* 49:248-253, 2004.
114. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, et al: Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Gastroenterol* 32:108-111, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

115. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, et al: Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome, *Pathol Int* 55:70-76, 2005.
116. Krogh K, Asmussen K, Stengaard-Pedersen K, et al: Bowel symptoms in patients with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 36:407-409, 2007.
117. Segal B, Carpenter A, Walk D: Involvement of nervous system pathways in primary Sjogren's syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 34:885-906, 2008, viii.
118. Michel L, Toulgoat F, Desal H, et al: Atypical neurologic complications in patients with primary Sjogren's syndrome: report of 4 cases, *Semin Arthritis Rheum* 40:338-342, 2011.
119. Kahlenberg JM: Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjogren's syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 40:343-348, 2011.
120. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, et al: Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study, *Arch Neurol* 63:1612-1615, 2006.
121. Sene D, Cacoub P, Authier FJ, et al: Sjogren syndrome-associated small fiber neuropathy: characterization from a prospective series of 40 cases, *Medicine (Baltim)* 92:e10-e18, 2013.
122. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, et al: Cardiovascular risk factors in women with primary Sjogren's syndrome: United Kingdom primary Sjogren's syndrome registry results, *Arthritis Care Res* 66:757-764, 2014.
123. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al: Cardiovascular disease risk burden in primary Sjogren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study, *J Int Med* 278:185-192, 2015.
124. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al: Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome, *Arthritis Rheum* 42:1765-1772, 1999.
125. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, et al: Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects, *Medicine (Baltim)* 88:284-293, 2009.
127. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, et al: Latest advances in ultrasound assessment of salivary glands in sjogren syndrome, *J Clin Rheumatol* 24:218-223, 2018.
128. Niemela RK, Takalo R, Paakko E, et al: Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands, *Rheumatology* 43:875-879, 2004.
129. Kojima I, Sakamoto M, Iikubo M, et al: Diagnostic performance of MR imaging of three major salivary glands for Sjogren's syndrome, *Oral Diseases* 23:84-90, 2017.
132. Costa S, Quintin-Roue I, Lesourd A, et al: Reliability of histopathological salivary gland biopsy assessment in Sjogren's syndrome: a multicentre cohort study, *Rheumatology* 54:1056-1064, 2015.
133. Daniels TE, Whitcher JP: Association of patterns of labial salivary-gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca—analysis of 618 patients with suspected Sjogrens-syndrome, *Arthritis Rheum-Us* 37:869-877, 1994.
134. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, et al: Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 76:1161-1168, 2017.
135. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, et al: Anticentromere antibody positive Sjogren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis, *Arthritis Res Ther* 12:R47, 2010.
136. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, et al: Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients, *Semin Arthritis Rheum* 28:200-205, 1998.
137. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders, *Ann Rheum Dis* 68:1310-1315, 2009.
138. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al: Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjogren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory Musculoskeletal pain, *Arthritis Care Res* 69:517-527, 2017.
139. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al: The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjogren's Syndrome, *Rheumatology* 56:1643-1647, 2017.
140. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group, *Ophthalmology* 107:631-639, 2000.
141. Holland EJ, Whitley WO, Sall K, et al: Lifitegrast clinical efficacy for treatment of signs and symptoms of dry eye disease across three randomized controlled trials, *Curr Med Res Opin1-7*, 2016.
142. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al: Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study, *Ann Rheum Dis* 62:1204-1207, 2003.
143. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al: Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group, *Arch Intern Med* 159:174-181, 1999.
144. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, *Arthritis Rheum* 46:748-754, 2002.
145. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al: Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial, *Jama* 312:249-258, 2014.
148. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al: Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS), *Arthritis Rheum* 50:1270-1276, 2004.
152. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al: Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial, *Ann Intern Med* 160:233-242, 2014.
153. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al: Randomized controlled trial of rituximab and Cost-Effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheumatol* 69:1440-1450, 2017.
154. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al: Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry, *Ann Rheum Dis* 72:1026-1031, 2013.
156. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al: Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study, *Ann Rheum Dis* 74:526-531, 2015.
157. Seror R, Theander E, Brun JG, et al: Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI), *Ann Rheum Dis* 74:859-866, 2015.
158. Singh AG, Singh S, Matteson EL: Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Rheumatology* 55:450-460, 2016.

Bibliografía

1. Mikulicz J: Uber eine eigenartige symmetrishe erkankung der tranen und mundspeicheldrusen, *Beitr Z Chir Fesrchr F Theodor Billroth* 610-630, 1892.
2. Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* Suppl;2:1-151.
3. Morgan WS, Castleman B: A clinicopathologic study of Mikuliczs disease, *Am J Pathol* 29:579-580, 1953.
4. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al: The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity, *Autoimmun Rev* 9:591-594, 2010.
5. Bunim JJ: Heberden Oration—a broader spectrum of Sjogrens syndrome and its pathogenetic implications, *Ann Rheum Dis* 20(1–&), 1961.
6. Talal N, Bunim JJ: The development of malignant lymphoma in the course of Sjoegren's syndrome, *Am J Med* 36:529-540, 1964.
7. Beck JS, Anderson JR, Bloch KJ, et al: Antinuclear and precipitating Auto-antibodies in Sjogrens syndrome, *Ann Rheum Dis* 24:16, 1965.
8. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al: Sjogrens syndrome—a clinical pathological and serological study of 62 cases, *Medicine* 44:187, 1965.
9. Chisholm DM, Mason DK: Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease, *J Clin Pathol* 21:656-660, 1968.
10. Tarpley TM, Anderson LG, White CL: Minor salivary-gland involvement in Sjogrens syndrome, *Oral Surg Oral Med O* 37:64-74, 1974.
11. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, et al: The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 37:217-229, 1974.
12. Strand V, Talal N: Advances in the diagnosis and concept of Sjogrens syndrome (autoimmune exocrinopathy), *B Rheum Dis* 30:1046-1052, 1980.
13. Moutsopoulos HM: Sjogrens-syndrome—autoimmune epithelitis, *Clin Immunol Immunop* 72:162-165, 1994.
14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al: Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group, *Ann Rheum Dis* 61:554-558, 2002.
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort, *Arthrit Care Res* 64:475-487, 2012.
16. Rasmussen A, Ice JA, Li H, et al: Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort, *Ann Rheum Dis* 73:31-38, 2014.
17. Cornec D, Saraux A, Cochener B, et al: Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome and reasons for discrepancies, *Arthritis Res Ther* 16:R74, 2014.
18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al: 2016 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts, *Ann Rheum Dis* 76:9-16, 2017.
19. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al: 2016 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts, *Arthritis Rheumatol* 69:35-45, 2017.
20. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, et al: The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 74:1557-1561, 2015.
21. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al: A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry, *Am J Ophthalmol* 149:405-415, 2010.
22. Billings M, Amin Hadavand M, Alevizos I: Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjogren's syndrome: findings from the NIH cohort, *Oral Diseases* 24:184-190, 2018.
23. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al: Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Res Ther* 19:269, 2017.
24. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al: Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients, *Ann Rheum Dis* 76:1980-1985, 2017.
25. Gabriel SE, Michaud K: Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases, *Arthritis Res Ther* 11:229, 2009.
26. Qin B, Wang J, Yang Z, et al: Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74:1983-1989, 2015.
27. Patel R, Shahane A: The epidemiology of Sjogren's syndrome, *Clin Epidemiol* 6:247-255, 2014.
28. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al: Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjogren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjogren Project Consortium, *Ann Rheum Dis* 76:1042-1050, 2017.
29. Houghton K, Malleson P, Cabral D, et al: Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? *J Rheumatol* 32:2225-2232, 2005.
30. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, et al: Features of childhood Sjogren's syndrome in comparison to adult Sjogren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria, *Clin Exp Rheumatol* 34:343-351, 2016.
31. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al: Sex steroid hormones in primary Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 30:1267-1271, 2003.
32. Pillemer SR, Brennan MT, Sankar V, et al: Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 51:601-604, 2004.
33. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, et al: Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review, *J Autoimmun* 51:17-22, 2014.
34. Bolstad AI, Jonsson R: Genetic aspects of Sjogren's syndrome, *Arthritis Research* 4:353-359, 2002.
35. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, et al: Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 33:2227-2234, 2006.
36. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, et al: Genes and Sjogren's syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 34:847-868, 2008, vii.
37. Harley JB, Reichlin M, Arnett FC, et al: Gene interaction at Hla-Dq Enhances autoantibody production in primary Sjogrens-syndrome, *Science* 232:1145-1147, 1986.
38. Teos LY, Alevizos I: Genetics of Sjogren's syndrome, *Clin Immunol* 182:41-47, 2017.
39. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, et al: Genome-wide association analysis reveals genetic Heterogeneity of Sjogren's syndrome according to Ancestry, *Arthritis Rheumatol* 69:1294-1305, 2017.
40. Mavragani CP, Crow MK: Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 35:225-231, 2010.
41. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al: Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 56:3989-3994, 2007.
42. Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, et al: The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 60:1991-1997, 2009.
43. Uematsu S, Akira S: Toll-like receptors and Type I interferons, *J Biol Chem* 282:15319-15323, 2007.
44. Korman BD, Alba MI, Le JM, et al: Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 9:267-270, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, et al: Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 10:68-76, 2009.
46. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, et al: Association of EBF1, FAM167A(C8orf13)-BLK and TNFSF4 gene variants with primary Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 12:100-109, 2011.
47. Jin L, Yu D, Li X, et al: CD4 + CXCR5+ follicular helper T cells in salivary gland promote B cells maturation in patients with primary Sjogren's syndrome, *Int J Clin Exp Pathol* 7:1988-1996, 2014.
48. Alevizos I, Alexander S, Turner RJ, et al: MicroRNA expression Profiles as Biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum-Us* 63:535-544, 2011.
49. Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Almlof JC, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjogren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes, *Ann Rheum Dis* 75:2029-2036, 2016.
50. Jonsson MV, Delaleu N, Jonsson R: Animal models of Sjogren's syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol* 32:215-224, 2007.
51. Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, et al: Sjogren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models, *J Autoimmun* 33:190-196, 2009.
52. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM: Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 34:400-407, 2010.
53. Jonsson MV, Skarstein K: Follicular dendritic cells confirm lymphoid organization in the minor salivary glands of primary Sjogren's syndrome, *J Oral Pathol Med* 37:515-521, 2008.
54. Amft N, Curnow SJ, Scheel-Toellner D, et al: Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 44:2633-2641, 2001.
55. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, et al: Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 52:1773-1784, 2005.
56. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al: Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:2770-2775, 2006.
57. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, et al: Peripheral blood gene expression profiling in Sjogren's syndrome, *Genes Immun* 10:285-296, 2009.
58. Nocturne G, Mariette X: Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome, *Nat Rev Rheumatol* 9:544-556, 2013.
59. Mavragani CP, Moutsopoulos HM: The geoepidemiology of Sjogren's syndrome, *Autoimmun Rev* 9:A305-A310, 2010.
60. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, et al: Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis, *Am J Pathol* 175:1167-1177, 2009.
61. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al: T regulatory and T helper 17 cells in primary Sjogren's syndrome: facts and perspectives, *Mediat Inflamm* 2015:243723, 2015.
62. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T: B cells in Sjogren's syndrome: indications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue, *Arthritis Res Ther* 9:218, 2007.
63. Bohnhorst JO, Bjorgan MB, Thoen JE, et al: Bm1-Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjogren's syndrome, *J Immunol* 167:3610-3618, 2001.
64. Hansen A, Gosemann M, Pruss A, et al: Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 50:1897-1908, 2004.
65. d'Arbonneau F, Pers JO, Devauchelle V, et al: BAFF-induced changes in B cell antigen receptor-containing lipid rafts in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 54:115-126, 2006.
66. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al: Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome, *J Clin Invest* 109:59-68, 2002.
67. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, et al: Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjogren's syndrome patients from healthy control subjects, *Arthritis Rheum* 52:1534-1544, 2005.
68. Shen L, Suresh L, Li H, et al: IL-14 alpha, the nexus for primary Sjogren's disease in mice and humans, *Clin Immunol* 130:304-312, 2009.
69. Shen L, Suresh L, Wu J, et al: A role for lymphotoxin in primary Sjogren's disease, *J Immunol* 185:6355-6363, 2010.
70. Gatumu MK, Skarstein K, Papandile A, et al: Blockade of lymphotoxin-beta receptor signaling reduces aspects of Sjogren's syndrome in salivary glands of non-obese diabetic mice, *Arthritis Res Ther* 11:R24, 2009.
71. St Clair EW, Baer AN, Wei C, et al: Clinical efficacy and safety of baminercept, a lymphotoxin beta receptor fusion protein, in primary Sjogren's syndrome: results from a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 70:1470-1480, 2018.
72. Routsias JG, Tzioufas AG: Autoimmune response and target autoantigens in Sjogren's syndrome, *Eur J Clin Investig* 40:1026-1036, 2010.
73. Halse AK, Marthinussen MC, Wahren-Herlenius M, et al: Isotype distribution of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in plasma and saliva of patients with Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 29:13-19, 2000.
74. Li J, Ha YM, Ku NY, et al: Inhibitory effects of autoantibodies on the muscarinic receptors in Sjogren's syndrome, *Lab Invest* 84:1430-1438, 2004.
75. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, et al: Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7538-7543, 1998.
76. Birnbaum J, Hoke A, Lalji A, et al: Anti-calponin-3 autoantibodies: a new specificity in patients with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheumatol* 70(10):1610-1616, 2018.
77. Karakus S, Baer AN, Agrawal D, et al: Utility of novel autoantibodies in the diagnosis of Sjogren's syndrome among patients with dry eye, *Cornea* 37:405-411, 2018.
78. Tzartos JS, Stergiou C, Daoussis D, et al: Antibodies to aquaporins are frequent in patients with primary Sjogren's syndrome, *Rheumatology* 56:2114-2122, 2017.
79. Sordet C, Gottenberg JE, Goetz J, et al: Anti-alpha-fodrin autoantibodies are not useful diagnostic markers of primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 64:1244-1245, 2005.
80. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK: The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* 35:219-224, 2010.
81. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al: Primary Sjogren syndrome in Spain—clinical and immunologic expression in 1010 patients, *Medicine* 87:210-219, 2008.
82. Manganelli P, Quaini F, Andreoli AM, et al: Quantitative analysis of apoptosis and bcl-2 in Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 24:1552-1557, 1997.
83. Ping L, Ogawa N, Sugai S: Novel role of CD40 in Fas-dependent apoptosis of cultured salivary epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 52:573-581, 2005.
84. Fox RI, Maruyama T: Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 9:393-399, 1997.
85. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM: Sjogrens syndrome—the non-apoptotic model of glandular hypofunction, *Rheumatology* 45:792-798, 2006.
86. Jonsson MV, Delaleu N, Brokstad KA, et al: Impaired salivary gland function in NOD mice: association with changes in cytokine profile but not with histopathologic changes in the salivary gland, *Arthritis Rheum* 54:2300-2305, 2006.
87. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, et al: Oral candidiasis and Sjogren's syndrome, *J Rheumatol* 25:911-915, 1998.

88. Retamozo S, Brito-Zeron P, Zeher M, et al: Epidemiologic subsets drive a differentiated clinical and immunological presentation of primary sjogren syndrome: analysis of 9302 patients from the Big data international sjogren cohort, *Arthritis Rheumatol* 69, 2017.
89. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al: Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients, *Rheumatology* 53:839-844, 2014.
90. Ng WF, Bowman SJ: Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired, *Rheumatology* 49:844-853, 2010.
91. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al: Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool, *Rheumatology* 43:758-764, 2004.
92. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, et al: Primary Sjogren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States, *Health Qual Life Outcomes* 7:46, 2009.
93. Segal B, Thomas W, Rogers T, et al: Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum* 59:1780-1787, 2008.
94. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, et al: Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients, *J Rheumatol* 29:726-730, 2002.
95. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, et al: Annular erythema associated with Sjogren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions, *Mod Rheumatol* 20:123-129, 2010.
96. Teramoto N, Katayama I, Arai H, et al: Annular erythema: a possible association with primary Sjogren's syndrome, *J Am Acad Dermatol* 20:596-601, 1989.
97. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al: Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients, *Medicine (Baltim)* 83:96-106, 2004.
98. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, et al: Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients, *Rheumatology* 49:1164-1172, 2010.
99. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, et al: The arthropathy of Sjogren's syndrome, *Br J Rheumatol* 32:609-613, 1993.
100. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, et al: Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 64:114-117, 2005.
101. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjogren syndrome may be associated with non-erosive synovitis, *Arthritis Res Ther* 10:R51, 2008.
102. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB: Pulmonary involvement in Sjogren syndrome, *Clin Chest Med* 31:489-500, 2010.
103. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al: Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 30:1317-1324, 2010.
104. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al: Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study, *Am J Respir Crit Care Med* 171:632-638, 2005.
105. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al: Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome, *Chest* 130:1489-1495, 2006.
106. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al: Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature, *Medicine (Baltim)* 86:299-315, 2007.
107. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, et al: Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome, *Arthritis Rheum* 65:2945-2953, 2013.
108. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al: Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study, *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN* 4:1423-1431, 2009.
109. Kim YK, Song HC, Kim WY, et al: Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjogren syndrome, *Am J Kidney Dis* 52:1163-1167, 2008.
110. Pun KK, Wong CK, Tsui EY, et al: Hypokalemic periodic paralysis due to the Sjogren syndrome in Chinese patients, *Ann Intern Med* 110:405-406, 1989.
111. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, et al: Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 36:394-401, 2007.
112. Volter F, Fain O, Mathieu E, et al: Esophageal function and Sjogren's syndrome, *Dig Dis Sci* 49:248-253, 2004.
113. Poglio F, Mongini T, Cocito D: Sensory ataxic neuropathy and esophageal achalasia in a patient with Sjogren's syndrome, *Muscle Nerve* 35:532-535, 2007.
114. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, et al: Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Gastroenterol* 32:108-111, 1997.
115. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, et al: Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome, *Pathol Int* 55:70-76, 2005.
116. Krogh K, Asmussen K, Stengaard-Pedersen K, et al: Bowel symptoms in patients with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol* 36:407-409, 2007.
117. Segal B, Carpenter A, Walk D: Involvement of nervous system pathways in primary Sjogren's syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 34:885-906, 2008, viii.
118. Michel L, Toulgoat F, Desal H, et al: Atypical neurologic complications in patients with primary Sjogren's syndrome: report of 4 cases, *Semin Arthritis Rheum* 40:338-342, 2011.
119. Kahlenberg JM: Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjogren's syndrome, *Semin Arthritis Rheum* 40:343-348, 2011.
120. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, et al: Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study, *Arch Neurol* 63:1612-1615, 2006.
121. Sene D, Cacoub P, Authier FJ, et al: Sjogren syndrome-associated small fiber neuropathy: characterization from a prospective series of 40 cases, *Medicine (Baltim)* 92:e10-e18, 2013.
122. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, et al: Cardiovascular risk factors in women with primary Sjogren's syndrome: United Kingdom primary Sjogren's syndrome registry results, *Arthritis Care Res* 66:757-764, 2014.
123. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al: Cardiovascular disease risk burden in primary Sjogren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study, *J Intern Med* 278:185-192, 2015.
124. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al: Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome, *Arthritis Rheum* 42:1765-1772, 1999.
125. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, et al: Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects, *Medicine (Baltim)* 88:284-293, 2009.
126. Vinagre F, Santos MJ, Prata A, et al: Assessment of salivary gland function in Sjogren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy, *Autoimmun Rev* 8:672-676, 2009.
127. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, et al: Latest advances in ultrasound assessment of salivary glands in sjogren syndrome, *J Clin Rheumatol* 24:218-223, 2018.
128. Niemela RK, Takalo R, Paakko E, et al: Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands, *Rheumatology* 43:875-879, 2004.
129. Kojima I, Sakamoto M, Iikubo M, et al: Diagnostic performance of MR imaging of three major salivary glands for Sjogren's syndrome, *Oral Diseases* 23:84-90, 2017.
130. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al: Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community, *Arthritis Rheum* 36:340-347, 1993.
131. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al: Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome, *Ann Rheum Dis* 55:116-121, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132. Costa S, Quintin-Roue I, Lesourd A, et al: Reliability of histopathological salivary gland biopsy assessment in Sjogren's syndrome: a multicentre cohort study, *Rheumatology* 54:1056-1064, 2015.
133. Daniels TE, Whitcher JP: Association of patterns of labial salivary-gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca—analysis of 618 patients with suspected Sjogrens-syndrome, *Arthritis Rheum-Us* 37:869-877, 1994.
134. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, et al: Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 76:1161-1168, 2017.
135. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, et al: Anticentromere antibody positive Sjogren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis, *Arthritis Res Ther* 12:R47, 2010.
136. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, et al: Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients, *Semin Arthritis Rheum* 28:200-205, 1998.
137. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders, *Ann Rheum Dis* 68:1310-1315, 2009.
138. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al: Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjogren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory Musculoskeletal pain, *Arthritis Care Res* 69:517-527, 2017.
139. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al: The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjogren's Syndrome, *Rheumatology* 56:1643-1647, 2017.
140. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group, *Ophthalmology* 107:631-639, 2000.
141. Holland EJ, Whitley WO, Sall K, et al: Lifitegrast clinical efficacy for treatment of signs and symptoms of dry eye disease across three randomized controlled trials, *Curr Med Res Opin* 1-7, 2016.
142. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al: Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study, *Ann Rheum Dis* 62:1204-1207, 2003.
143. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al: Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group, *Arch Intern Med* 159:174-181, 1999.
144. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, *Arthritis Rheum* 46:748-754, 2002.
145. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al: Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial, *Jama* 312:249-258, 2014.
146. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Recommendations on Screening for Chloroquine and hydroxychloroquine Retinopathy (2016 revision), *Ophthalmology* 123:1386-1394, 2016.
147. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al: Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial, *Arthritis Rheum* 50:2240-2245, 2004.
148. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al: Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS), *Arthritis Rheum* 50:1270-1276, 2004.
149. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al: Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study, *Ann Rheum Dis* 67:1541-1544, 2008.
150. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al: Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20), *Arthritis Rheum* 57:310-317, 2007.
151. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al: Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study, *Arthritis Rheum* 52:2740-2750, 2005.
152. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al: Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial, *Ann Intern Med* 160:233-242, 2014.
153. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al: Randomized controlled trial of rituximab and Cost-Effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheumatol* 69:1440-1450, 2017.
154. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al: Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry, *Ann Rheum Dis* 72:1026-1031, 2013.
155. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, et al: Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study), *Ann Rheum Dis* 73:1393-1396, 2014.
156. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al: Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study, *Ann Rheum Dis* 74:526-531, 2015.
157. Seror R, Theander E, Brun JG, et al: Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI), *Ann Rheum Dis* 74:859-866, 2015.
158. Singh AG, Singh S, Matteson EL: Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Rheumatology* 55:450-460, 2016.

79 Etiología y patogenia de las espondiloartritis

KEITH A. SIKORA Y ROBERT A. COLBERT

PUNTOS CLAVE

- La genética tiene un papel importante en la etiología de las espondiloartritis.
- La mayor contribución genética en la población es el alelo B27 del antígeno leucocítico humano B.
- El eje interleucina (IL) 23/IL-17 tiene un papel importante en la patogenia de las espondiloartritis.
- El factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-17A son mediadores importantes de la inflamación, y en la actualidad, las dianas terapéuticas principales.
- La microbiota intestinal está emergiendo como un componente importante de la patogenia de la espondiloartritis.
- En el transcurso de la espondilitis anquilosante se producen formación de hueso nuevo y destrucción ósea.
- Puede haber una relación temporal compleja entre la inflamación y la formación de hueso nuevo.

Introducción

El término *espondiloartritis* designa un grupo de enfermedades con características clínicas y mecanismos patogénicos coincidentes, aunque existen diferencias clínicas y pronósticas importantes. Aunque se considera que la etiología es principalmente genética, existen desencadenantes ambientales confirmados en forma de infecciones digestivas y genitourinarias en la artritis reactiva, pero no en la espondilitis anquilosante. Está creciendo el interés sobre si los microorganismos comensales que se sabe que desempeñan papeles importantes en la determinación de nuestras respuestas inmunitarias contribuyen también a las espondiloartritis. En los últimos años varios campos de investigación han convergido para aportar pruebas científicas sólidas que implican al eje interleucina (IL) 23/IL-17 en la patogenia de las espondiloartritis. En este capítulo analizamos los mecanismos patogénicos, obtenidos principalmente de estudios sobre la espondilitis anquilosante, pero siempre que es posible examinamos otras formas de espondiloartritis. Para explicar la patogenia por completo, necesitamos conocer qué inicia e impulsa la inflamación crónica espontánea (fig. 79.1), por qué están afectados las entesis y el esqueleto axial, el papel de la inflamación digestiva y los mecanismos que impulsan la formación y la destrucción ósea aberrante, que con frecuencia son simultáneas y se encuentran en estrecha proximidad.

Etiología de las espondiloartritis

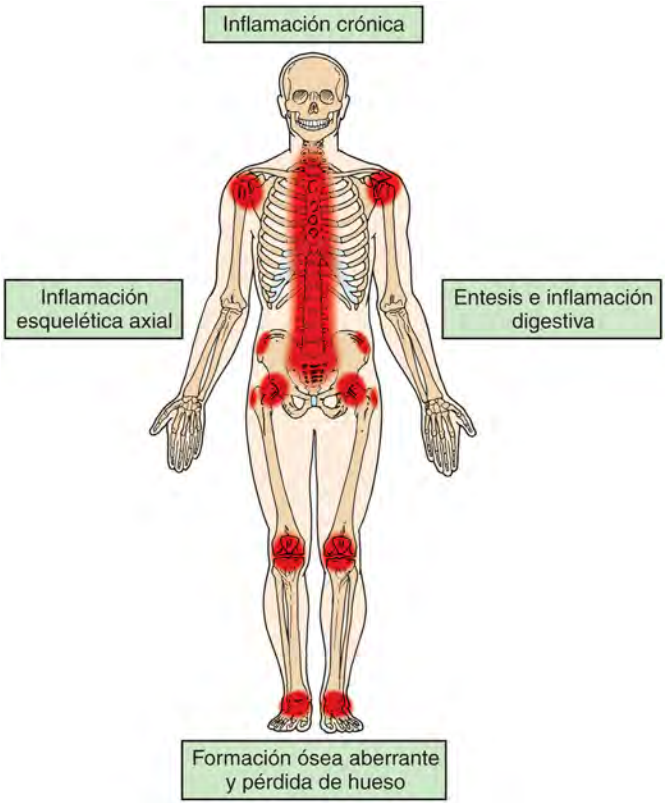
Las espondiloartritis son la consecuencia de una interacción compleja entre polimorfismos genéticos comunes y factores medioambientales. Las contribuciones relativas de los genes y del entorno pueden variar entre diferentes formas de espondiloartritis. En la espondilitis anquilosante se calcula que la heredabilidad es mayor del 90%, lo que sugiere que los componentes medioambientales son ubicuos[1]. Los patógenos digestivos y genitourinarios que son desencadenantes conocidos de la artritis reactiva (cap. 81) no tienen un papel confirmado en la espondilitis anquilosante. Es interesante señalar que la microbiota digestiva comensal, implicada inicialmente de manera directa por primera vez en la aparición de la espondiloartritis asociada al antígeno leucocítico humano (HLA)-B27 en un modelo animal hace más de 20 años[2,3], se considera en la actualidad uno de los factores importantes en la investigación sobre un componente medioambiental de las espondiloartritis humanas.

Genética

El alelo del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, HLA-B27, es el factor de riesgo genético dominante en las espondiloartritis[4,5] y está presente hasta en el 90% de las personas con espondilitis anquilosante[6] frente a menos del 10% de la población, aunque la frecuencia varía geográficamente. Aunque casi es necesario tener el HLA-B27 para que se produzca una espondilitis anquilosante, no resulta suficiente. Están afectados menos del 5% de los portadores de HLA-B27[7], pero a pesar de esta relación sorprendente, conviene destacar que la espondilitis anquilosante también afecta a personas HLA-B27-negativas.

Aunque el HLA-B27 tiene una presencia genética dominante, solamente es responsable de un 20% de la heredabilidad global de la espondilitis anquilosante[8]. En los últimos años los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) con cientos de pacientes y controles han identificado al menos otros 100 genes o regiones genéticas que contribuyen a la predisposición[9,10]. El valor de estos descubrimientos está limitado por la realidad de que solo suponen un 8% adicional de la heredabilidad global[8]. La «heredabilidad perdida» es un problema frecuente en las enfermedades genéticas complejas y puede deberse, al menos en parte, a los cálculos inflados de la heredabilidad global[11]. Otros factores son las interacciones gen a gen (epistasia) que aún deben reconocerse, variantes infrecuentes desconocidas que no están representadas en los mapas actuales de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) y la microbiota[12]. Aunque nuestros conocimientos de la etiología genética de la espondilitis anquilosante y de otras espondiloartritis puede ser incompleto, los descubrimientos realizados hasta ahora han implicado a vías importantes de la respuesta inmunitaria y han mostrado una coincidencia considerable con otras enfermedades inflamatorias inmunitarias, principalmente la enfermedad intestinal inflamato-

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 79.1** Componentes clave de la patogenia de las espondiloartritis. La inflamación crónica puede ser sistémica o principalmente local. Las entesis son el lugar principal de inflamación y patología, con afectación de zonas axiales y periféricas *(rojo)*. Las articulaciones de la raíz de las extremidades (caderas y hombros) están afectadas con frecuencia. La inflamación digestiva es frecuente y puede estar relacionada con manifestaciones articulares.

ria (EII) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), la psoriasis y la artritis psoriásica y la enfermedad de Behçet[9,10] (fig. 79.2). Se analizan vías importantes y mecanismos probables en el contexto de la patogenia.

Medioambiente

La artritis reactiva, definida como artritis que aparece después de una infección y que presenta características de espondiloartritis indiferenciada, es un ejemplo claro de que la exposición a factores medioambientales conocidos desencadena enfermedad en el huésped predispuesto. La mayoría de los microorganismos que causan artritis reactiva son patógenos digestivos (p. ej., género *Salmonella, Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli, Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis, Shigella flexneri* y *Clostridium difficile*), pero también están implicadas las infecciones genitourinarias y respiratorias por *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae,* respectivamente. Las características clínicas, la evolución y la clasificación de la artritis reactiva se exponen en otro apartado (v. cap. 81). Para el objetivo de esta exposición es importante resaltar que, a pesar de que los cultivos son positivos con frecuencia para el patógeno desencadenante en el foco de la infección, el líquido sinovial resulta estéril. Para la artritis reactiva por *Chlamydia* la situación puede ser diferente[13]. Dado que este microorganismo es difícil de cultivar, incluso cuando está presente, un resultado negativo es menos informativo[14]; de hecho, puede haber *Chlamydia* y persistir en el interior de los monocitos o de los macrófagos en la articulación inflamada[15,16]. La mejor prueba para confirmar su presencia es la detección de ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o de lipopolisacáridos específicos mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)[15]. La recuperación es completa sin daño articular o enfermedad crónica en la inmensa mayoría de los pacientes con artritis reactiva. Sin embargo, algunos presentan espondiloartritis crónica con afectación axial y cambios radiográficos[17]. Por tanto, conceptualmente, los microorganismos infecciosos asociados a artritis reactiva pueden ser el desencadenante de una espondiloartritis crónica, pero esto representa un porcentaje pequeño de los pacientes afectados. Es probable que las variantes genéticas, incluido el HLA-B27, tengan un papel relevante en la determinación del pronóstico a largo plazo de la artritis reactiva.

El tubo digestivo humano está colonizado hasta por trillones (10^{12}) de bacterias de más de 1.000 especies diferentes[18]. El microbioma intestinal tiene un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario al mantener la homeostasis inmunitaria y metabólica, y se le adjudica una importancia creciente en las enfermedades inflamatorias cronicas[18]. Los cambios en el microbioma intestinal, o disbiosis, están implicados en la patogenia de la EII con vínculos directos con genes predisponentes implicados en la inmunidad innata y la destrucción bacteriana intracelular[18]. La disbiosis en la EII está asociada a pérdida de diversidad bacteriana y a cambios importantes en los filos. Hay indicios de que la inflamación inmunitaria innata puede causar disbiosis intestinal, aunque también es posible lo contrario, lo que dificulta determinar una relación de causa y efecto[19]. En las espondiloartritis resulta frecuente la inflamación intestinal sin EII manifiesta, y hasta el 60% de los pacientes con espondilitis anquilosante tienen inflamación leve; además aparece EII en el 6,5% durante el transcurso de su enfermedad[20], en consonancia con la superposición en la predisposición genética.

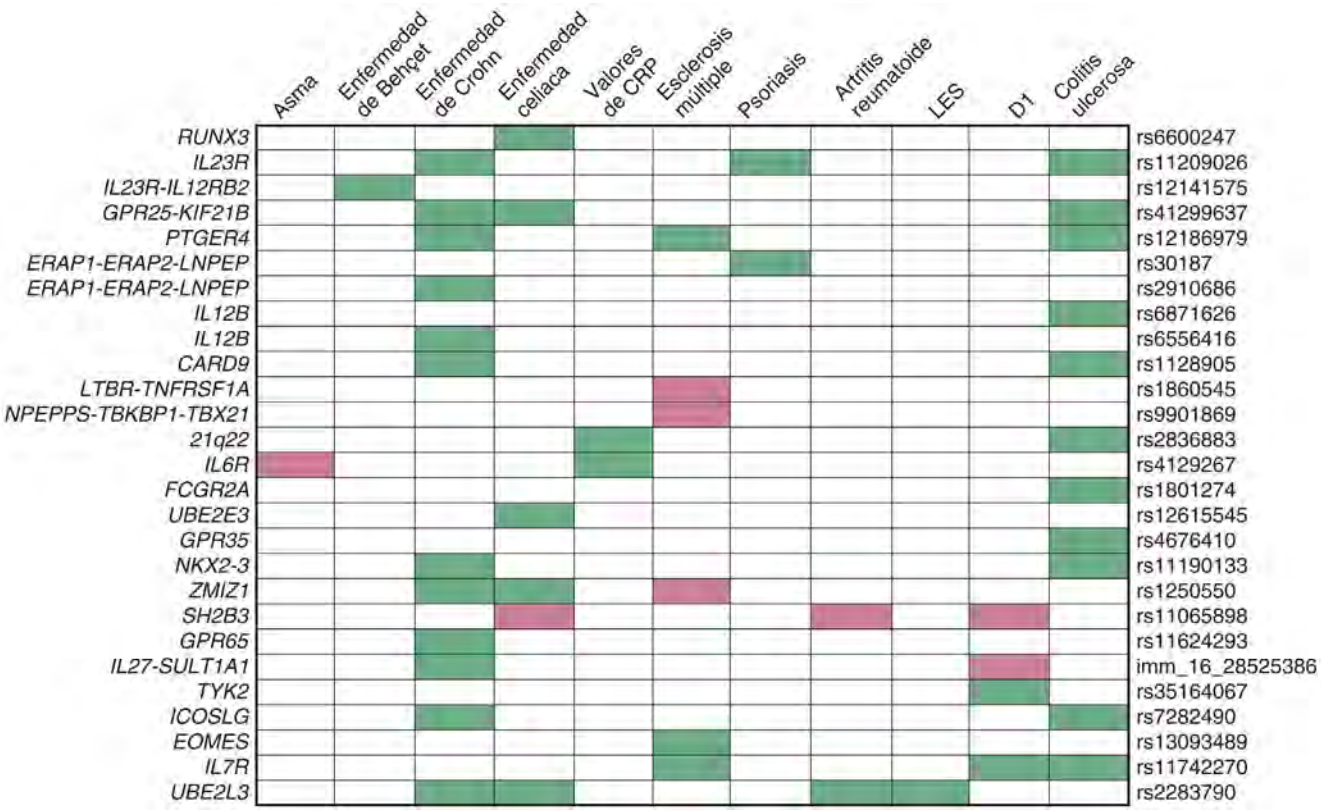
Desde otra perspectiva, hasta el 30% de los pacientes con EII pueden cumplir los criterios de espondiloartritis[21], un 11-52% con sacroilitis asintomática y hasta un 10% con criterios de espondilitis anquilosante[20]. En la EII[22] y en la espondilitis anquilosante[23] pueden detectarse anticuerpos contra microbios intestinales, lo que sugiere pérdida de tolerancia[24]. En las ratas transgénicas HLA-B27 que presentan espondiloartritis los animales permanecen sanos en un entorno completamente libre de microbios conocidos[2,3]. La reintroducción de las bacterias intestinales comensales normales es suficiente para desencadenar colitis y artritis[3]. Curiosamente, mientras que el HLA-B27 ejerce un efecto sustancial sobre la microbiota intestinal en estas ratas, los cambios específicos dependen en gran medida de la cepa (es decir, trasfondo genético) y posiblemente de factores ambientales[25]. Esto sugiere que los cambios inducidos por el HLA-B27 tienen una naturaleza «ecológica» en lugar de deberse a alteraciones en la abundancia de un microbio o de un pequeño número de microbios[25]. Los pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reactiva muestran también diferencias en la microbiota intestinal[26-28]. Aunque se ha planteado la hipótesis de que el HLA-B27 podría alterar la microbiota intestinal favoreciendo la enfermedad inflamatoria[29], no se han establecido las relaciones de causa y efecto. Se necesitan más trabajos para comprender el impacto de la microbiota intestinal sobre la espondiloartritis.

Patogenia de las espondiloartritis

Genómica funcional

HLA-B27

Un paso clave para descifrar los mecanismos patógenos es conocer las consecuencias funcionales de las variantes genéticas que crean predisposición a una enfermedad inflamatoria mediada por la inmunidad. En las espondiloartritis los estudios se han centrado en conocer el papel del HLA-B27 desde que se descubrió esta relación en la década de 1970[4,5], pero sigue habiendo preguntas sin respuesta. Por ejemplo, ¿qué aspecto de la biología del HLA-B27 que lo distingue de alelos estrechamente relacionados es importante para promover una enfermedad inflamatoria mediada por la inmunidad? ¿Tiene el HLA-B27 el mismo papel en la espondiloartritis indiferenciada o en la artritis reactiva que en la espondilitis anquilosante? ¿Cuáles son los tipos celulares clave en los que ejerce su efecto el HLA-B27? ¿Desencadena una respuesta inmunitaria anómala, inflamación u otros efectos



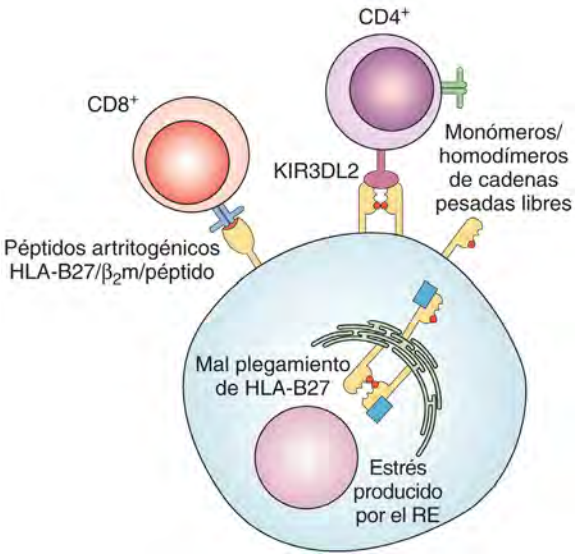
● **Fig. 79.2** Los genes o los locus genéticos de predisposición a la espondilitis anquilosante coinciden con los de otras enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias mediadas por la inmunidad. En las columnas están las enfermedades y en las filas los locus de predisposición a la espondilitis anquilosante. El *verde* indica locus de predisposición compartidos en los que el tamaño del efecto es concordante, y el *violeta,* tamaño discordante del efecto. *CRP,* proteína C reactiva; *D1,* diabetes tipo I; *LES,* lupus eritematoso sistémico. (Tomado de Cortes A, Hadler J, et al: International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium [IGAS]: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 45:730-738, 2013; Macmillan Publishers Ltd., con autorización.)

biológicos? Las perspectivas históricas de la biología del HLA-B27 y de la enfermedad aportan una consideración más detallada de estas preguntas[30,31]. Los tres conceptos principales que en la actualidad reciben más atención pueden dividirse en dos categorías (fig. 79.3). La primera engloba la función natural del HLA-B27 y sugiere que este alelo desencadena la enfermedad por interacciones con los linfocitos T $CD8^+$ mediante la presentación de autopéptidos que se convierten en el objetivo de una respuesta autoinmunitaria. Según esta hipótesis (péptidos artritógenos)[32], las respuestas del linfocito T citotóxico al HLA-B27 expresado en diferentes regiones anatómicas (p. ej., entesis, articulaciones sacroiliacas y úvea) provocarían una inflamación específica del tejido que explicaría el fenotipo de espondiloartritis. La segunda categoría comprende características anómalas del HLA-B27, como la tendencia de la cadena pesada al mal plegamiento durante el ensamblaje en el retículo endoplásmico (RE) (mal plegamiento de HLA-B27)[33] y de los monómeros o dímeros desplegados/mal plegados de cadenas pesadas de HLA-B27 libres de β_2m para ser presentados en la superficie celular (monómeros/dímeros de cadena pesada libre)[34]. Estos mecanismos posibles no son mutuamente excluyentes y ambos tienen una relación fundamental con la interacción entre el péptido y la cadena pesada HLA-B27. La calidad (secuencia/longitud) y la cantidad (suministro) de péptidos disponibles para el HLA-B27 finalmente unidos a él (es decir, aportación y secuencia de péptido) pueden tener efectos notables en su biología. Se analizan en más detalle algunos aspectos de estos conceptos.

Péptidos artritógenos

Las ratas transgénicas con β_2m humana y HLA-B27 (denominadas *ratas transgénicas HLA-B27*) presentan una enterocolitis muy penetrante y una artritis axial y periférica menos frecuente, distrofia ungueal y orquitis/epididimitis[35]. Esta enfermedad depende del compartimento de la médula ósea[36] y también de los linfocitos T. De manera sorprendente, los linfocitos T $CD4^+$ son necesarios, mientras que los linfocitos T $CD8^+$ que interactúan directamente con HLA-B27 no causan enfermedad[37-39]. Hay expansiones llamativas de linfocitos $CD4^+$ Th17 que expresan IL-17A y células que sintetizan IL-17A más interferón (IFN)-γ, y en menor medida, linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1) que expresan IFN-γ[40,41]. Por tanto, los péptidos artritógenos no tienen un papel clave en la espondiloartritis en las ratas transgénicas, mientras que el eje IL-23/IL-17 está activado[42]. Este escenario concuerda con la ausencia de indicios directos de péptidos artritógenos en la espondiloartritis humana y con indicios firmes de la implicación del eje IL-23/IL-17[42]. Sin embargo, conviene destacar que los mecanismos de enfermedad en las ratas transgénicas pueden ser distintos de los del ser humano. Aunque parece improbable que mecanismos completamente diferentes causen la notable coincidencia fenotípica en las espondiloartritis en las ratas y en el ser humano y los elementos comunes de la patogenia descubiertos hasta ahora, sigue habiendo argumentos favorables para un posible papel de los péptidos artritógenos y deben tenerse en cuenta[43].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 79.3** Hipótesis de las características canónicas y no canónicas del antígeno leucocítico humano (HLA)-B27 en la patogenia de las espondiloartritis. Péptidos artritógenos presentados mediante complejos bien plegados de HLA-B27 con β_2m y péptido. Monómeros/homodímeros de cadena pesada libre β_2m y péptido que engloban al receptor similar a inmunoglobulina citolítica 3DL2 (KIR3DL2) y que activan la producción de interleucina 17 (IL-17) por los linfocitos T CD4+. El mal plegamiento de HLA-B27 durante el ensamblaje en el retículo endoplásmico (RE) produce estrés celular, una de cuyas consecuencias puede ser la activación de la respuesta a proteínas desplegadas. (Modificado de Colbert RA, et al: HLB-B27 misfolding and ankylosing spondilytis, *Mol Immunol* 57:44-51, 2014.)

Mal plegamiento de HLA-B27

La singular especificidad de unión al péptido HLA-B27 favorece también el mal plegamiento de las cadenas pesadas recién sintetizadas[33,44]. El mal plegamiento de las proteínas segregadas o unidas a la membrana tiene consecuencias que pueden ir desde la pérdida hasta la ganancia de función. Algunos de estos últimos efectos están causados por generación de estrés en el RE, aumento de la muerte celular y activación de la autofagia[45]. La mayoría de los estudios sobre mal plegamiento del HLA-B27 se han centrado en la generación de estrés en el RE y en la activación de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR), aunque puede tener otras consecuencias[46]. Esto se detecta de inmediato en las ratas transgénicas HLA-B27 que tienen varias copias del transgén, pero solo en algunos tipos celulares y en ciertas circunstancias[47] y no en las ratas que sobreexpresan HLA-B27[46]. El estrés del RE y la activación de la UPR favorecen la inducción de la IL-23 y del IFN-β mediada por receptor[30,40] a través del gen diana UPR *Ddit3* (CHOP)[48], proporcionando un nexo posible entre el HLA-B27 y la enfermedad impulsada por el linfocito Th17 CD4+. Los indicios de activación de la UPR en células o en tejidos de pacientes con HLA-B27 y espondiloartritis son más variables. Los macrófagos del líquido sinovial expresan más gen diana de UPR *Hspa5/BiP*[49]; sin embargo, esto no ha sido manifiesto en los macrófagos derivados de monocitos de la sangre periférica[50,51]. Se observó la activación de la UPR en células mononucleares de la sangre periférica completa en pacientes con espondilitis anquilosante, pero no en testigos sanos HLA-B27-negativos[52], mientras que otros no han hallado indicios de sobreexpresión del gen diana de la UPR[53]. Es necesario evaluar las diferencias en la metodología y en las condiciones experimentales entre estos estudios.

En el tejido de la mucosa ileal de pacientes con espondilitis anquilosante e inflamación intestinal leve estaba activada la autofagia sin que fuera aparente la UPR[54]. La colocalización de cadenas pesadas clase I HLA libre con HRD1 (codificado por SYVN1), una ligasa ubicuitina implicada en la degradación asociada a RE (ERAD) del HLA-B27 mal plegado[55], hizo suponer que el mal plegamiento en el tejido intestinal puede estar asociado a ERAD y a activación de la autofagia, lo que evita la necesidad de activar la UPR. La inhibición de la autofagia aumentaba la frecuencia de células con expresión de IL-23p19, lo que sugiere que la inhibición de la autofagia puede incrementar la producción de IL-23, como se ha publicado[56]. No se ha observado activación de la autofagia en el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante[57]. En conjunto, los indicios concuerdan con la idea de que las consecuencias del mal plegamiento del HLA-B27 dependen del tipo celular y pueden influir en la función del RE solo en determinadas circunstancias, como durante el incremento, cuando pueden acumularse cadenas pesadas mal plegadas[47]. Es necesario investigar más con células humanas que contengan una sola copia de HLA-B27 para determinar si el mal plegamiento puede promover la producción de IL-23 mediante UPR y/o autofagia o si produce otros efectos biológicos.

También hay indicios de que las células dendríticas de ratas transgénicas con HLA-B27 son disfuncionales, con alteración de la viabilidad y de la expresión del MHC clase II, que ocasiona una pérdida preferente de una población CD103+ tolerógena[58-61]. Las células dendríticas tienen la propiedad de disminuir la formación de sinapsis inmunitarias y tienden a promover el desarrollo de Th17[41] y, por tanto, pueden tener un papel en la activación de la enfermedad. No está clara la propiedad molecular del HLA-B27 responsable de estos efectos.

Monómeros y dímeros de cadena pesada libre

Otra característica del HLA-B27 es su tendencia a estar presente en la superficie celular como cadenas pesadas libres β_2m[62], particularmente en forma de monómeros o de homodímeros unidos por disulfuro[34], además de los complejos trimoleculares que contienen péptido y β_2m que predominan. La existencia de monómeros pesados libres sobre la superficie celular se observa con otros alelos HLA clase I[63]. Los homodímeros son formas «aberrantes» con enlace covalente mediante la cisteína desparejada en posición 67. Se forman durante el reciclaje endosómico de complejos de la superficie celular y no parecen proceder del conjunto de dímeros mal plegados en el RE[44,64]. Los monómeros de cadena pesada libre pueden proceder de la pérdida de péptido y de β_2m en la superficie celular. Los péptidos insuficientes (afinidad baja) cargados en células deficientes en la vía de procesamiento del antígeno se disocian con más rapidez del HLA-B27 y promueven la formación de monómeros de cadena pesada libre y homodímeros[44].

Los homodímeros HLA-B27 pueden activar los receptores del leucocito en las familias del receptor de la inmunoglobulina citolítica (KIR) y del receptor similar a inmunoglobulina de los leucocitos (LILR)[64]. Los KIR son receptores de superficie celular muy polimorfos expresados en los linfocitos citolíticos naturales, en subgrupos de linfocitos CD4+, CD8+ y de linfocitos T NK[65,66]. Se expresan diferentes formas de LILR en los linfocitos NK, B y T y en las células dendríticas (LILRB1), o en los monocitos y en las células dendríticas(LILRB2). Tanto los KIR como los LILR se unen a moléculas MHC clase I de manera específica de alelo, y algunas variantes se unen a dímeros HLA-B27. Aunque pueden observarse muchas interacciones, es especialmente importante la unión a KIR3DL2, ya que no interactúa con formas bien plegadas de HLA-B27. Los linfocitos T CD4+ KIR3DL2+ y los linfocitos NK son más numerosos en la sangre y en el líquido sinovial de los pacientes con espondiloartritis[67,68] y pueden activarse para producir IL-17 después de encontrarse con células que expresan una cantidad abundante de dímeros de HLA-B27 en la superficie celular[68]. La producción de IL-17 se inhibe en presencia de anticuerpos que se unen a los dímeros de HLA-B27 o a KIR3DL2, lo que indica la necesidad de una interacción directa. Los monómeros de cadena pesada libre pueden interactuar con KIR y LILR, pero no están claras las contribuciones relativas de los dímeros y los monómeros de cadena pesada libre a la estimulación del linfocito T CD4+. Muchos de estos estudios se han realizado con tetrámeros de homodímeros manipulados o con células transfectadas con HLA-B27 que sobreexpresan homodímeros de superficie celular debido a una deficiencia

en la vía de ensamblaje clase I y, por tanto, la medida en la que las células procedentes de pacientes con espondiloartritis activan los linfocitos T CD4+ con expresión de KIR3DL2 *in vivo* sigue siendo una consideración importante.

Aminopeptidasa de retículo endoplásmico 1

Las variantes de aminopeptidasa de retículo endoplásmico 1 (ERAP1), que codifica un componente importante de la vía de procesamiento y ensamblaje del antígeno MHC clase I, se asocian a espondilitis anquilosante[69,70] y a otras enfermedades asociada a MHC clase I[71-73]. La ERAP1 recorta los aminoácidos N-terminales de los péptidos en el RE destinados a ser presentados por las moléculas MHC clase I[74-76]. Interviene también en la degradación del receptor de citocina y en la regulación de la angiogénesis y de la presión arterial y puede secretarse desde los macrófagos en respuesta a estímulos infecciosos o inflamatorios, lo que da lugar a un aumento de las actividades fagocíticas y sintéticas de óxido nítrico de los macrófagos[77-80]. El efecto genético de la ERAP1 en la espondilitis anquilosante se limita a una enfermedad asociada al HLA-B (HLA-B*27 y HLA-B*40:01) en la que las variantes de pérdida de función o asociadas a disminución de expresión de ERAP1 son protectoras[70,81]. Esto sugiere que la función de recorte de péptidos de la ERAP1 es importante para su asociación a la espondilitis anquilosante e implica la presentación de epítopos individuales a los linfocitos T[82,83]. Sin embargo, diferencias en el suministro de péptidos alteran otras propiedades del HLA-B27, como la dimerización en la superficie celular[63], y también pueden influir en el plegamiento y el ensamblaje.

La predisposición genética es distinta de la vía mayor de histocompatibilidad clase I

Las variantes del gen del receptor IL-23 *(IL23R)* asociadas a EII[84], psoriasis[85] y espondilitis anquilosante[69] han implicado a la vía de señalización IL-23 en enfermedades distintas pero relacionadas[42]. La IL-23 es una citocina crucial para promover la proliferación y la diferenciación de los linfocitos Th17 CD4+[86,87]. También estimula la producción de IL-17 por los Th17 y por células inmunitarias innatas, como los linfocitos T γδ, algunos linfocitos NK, linfocitos T NK invariables, células de Paneth, mastocitos y células inductoras de tejido linfático y una población de linfocitos T CD4−/CD8−/CD3+[88,89]. El SNP *IL23R* (rs11209026), con una asociación más sólida a protección frente a la espondilitis anquilosante y a EII, produce una sustitución Arg381 Gln no sinónima que disminuye la reactividad de la IL-23[90]. Varios GWAS posteriores sobre la espondilitis anquilosante han identificado más genes que pueden influir en la producción de IL-23 (*CRAD9, IL12B* y *PTGER4*), de manera que aumentan el número o la frecuencia de células reactivas a IL-23 (*IL6R* y *IL27*) y la señalización IL-23 (*TYK2* y *STAT3,* además de *IL23R*), lo que fortalece los indicios de que el eje IL-23/IL-17 está implicado en la predisposición[10,70,91,92] (fig. 79.4). Queda por resolver la repercusión funcional de la mayoría de los haplotipos de riesgo o de las variantes genéticas individuales sobre el desarrollo y la función de la célula inmunitaria. Sin embargo, los efectos combinatorios de los alelos de riesgo/la predisposición en una población diversa de pacientes con espondiloartritis mostraban que la variante *IL23R* protectora estaba asociada a disminución de la expresión de genes *TH17* y *Th1,* mientras que los pacientes con un número más alto de SNP de riesgo de la vía IL-23/IL-17 tenían una expresión más pronunciada[93].

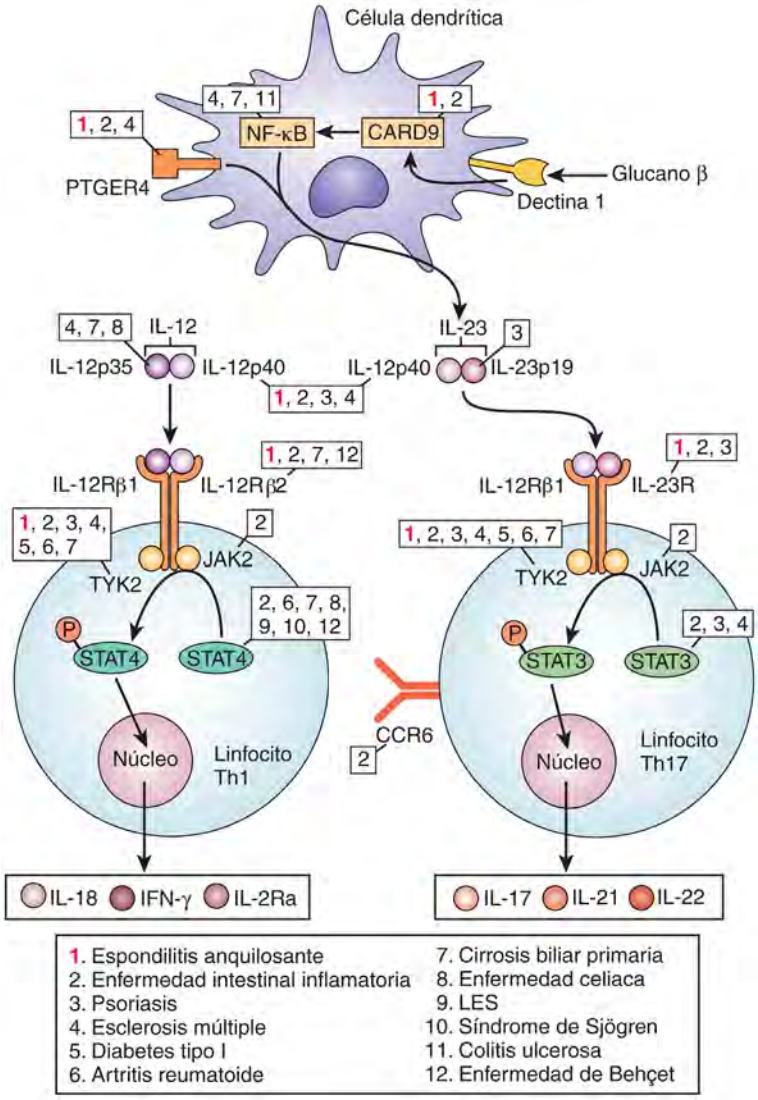
Interleucina 23 y fenotipo de espondiloartritis

La expresión sistémica de IL-23 en ratones causa entesitis periférica y axial y sacroilitis, así como formación de hueso nuevo en las entesis en ausencia de inflamación sinovial inicial. Esto llevó a descubrir una población singular de linfocitos T CD3+/CD4−/CD8− localizada en las entesis, que también expresa al receptor huérfano γt relacionado con RAR factor de transcripción «Th17» (ROR-γt) y el receptor de IL-23[89]. En respuesta a la IL-23, las entesis producen IL-6, IL-17, IL-22 y CXCL1, en consonancia con el fenotipo similar a Th17 de los linfocitos T. Se ha implicado a la IL-22 en la promoción de la remodelación ósea mediada por osteoblastos (fig. 79.5), aunque queda por determinar el objetivo celular de la IL-22. Es posible producir un fenotipo parecido con inflamación intestinal en ratones ZAP-70 cuando se trata a los animales con glucanos β microbianos[94]. Los glucanos β, como el curdlano y el cimosano, son moléculas asociadas a microbios que actúan como inductores potentes de la IL-23 sistémica mediante la vía dectina 1/CARD9. Los ratones SKG acumulan linfocitos Th17 CD4+ autorreactivos debido a una mutación en la subunidad del receptor de linfocitos T ZAP-70, que altera la selección de linfocito T, y producen en exceso citocinas Th17 en respuesta a la IL-23[94]. En conjunto, estos modelos demuestran que la IL-23 puede producir una fenocopia notable de la espondiloartritis humana y la posible importancia de la señalización inmunitaria innata estimulada por productos microbianos. También sugieren vías en las que puede ser importante la intercomunicación entre el sistema inmunitario innato y los linfocitos Th17 CD4+. La existencia de linfocitos T CD3+/CD4−/CD8−/ROR-γt+/IL-23R+ en las entesis proporciona una explicación novedosa de cómo es posible generar el fenotipo singular de espondiloartritis al inicio de la enfermedad, sin autorreactividad mediada por linfocitos T CD8+ ni otras células productoras de IL-17.

Citocinas y células productoras de citocina en las espondiloartritis

Indicios considerables de estudios en el ser humano indican que el eje IL-23/IL-17 está activado en la espondiloartritis[42]. Pueden estar elevadas las concentraciones de IL-17 y/o IL-23 séricas y en el líquido sinovial[95-98], aunque la IL-23 sérica tiene una correlación débil con la actividad de la enfermedad en la espondiloartritis en comparación con la artritis reumatoide[99]. Pueden aumentar el número o la frecuencia de linfocitos Th17 CD4+, incluyendo los que expresan KIR3DL2, en la sangre periférica y en el líquido sinovial de los pacientes con espondiloartritis[68,100-104], en consonancia con los datos de las citocinas. Conviene destacar que otros estudios no han observado un incremento de los linfocitos Th17 CD4+[105-107], incluyendo los que expresan KIR3DL2[104], y en un estudio se observaban más linfocitos T γδ IL-23R+[107]. La variabilidad en los subtipos de espondiloartritis, la duración de la enfermedad y la actividad de la enfermedad pueden ser factores importantes que contribuyen a estas diferencias. En las espondiloartritis puede ser más importante el hecho de que la sangre periférica y el líquido sinovial no reflejan los procesos patológicos activos en articulaciones sacroiliacas, cuerpos vertebrales, articulaciones facetarias y médula ósea adyacentes a estas lesiones inflamatorias axiales. Un buen ejemplo es el factor de necrosis tumoral (TNF), cuya concentración sérica no aumenta de manera uniforme en las espondiloartritis[108,109], e incluso puede ser más baja en la espondilitis anquilosante que en testigos sanos[110], aunque esta citocina se sobreexpresa en las articulaciones sacroiliacas y de la cadera con inflamación activa[111,112] y es un objetivo terapéutico importante. Varios estudios han demostrado la expresión de IL-17 e IL-23 en zonas de inflamación en las espondiloartritis. Los mastocitos en la sinovial de pacientes con espondiloartritis periféricas contienen IL-17[113], mientras que, en los pacientes con espondilitis anquilosante los neutrófilos (mieloperoxidasa [MPO]+/CD15+) y las células mononucleares expresan IL-17 en las articulaciones facetarias[105]. También se ha detectado sobreexpresión de IL-23 en la médula ósea y en el íleon inflamado[114,115]. En biopsias ileales de pacientes con inflamación leve la IL-23 estaba localizada en las células de Paneth y en los monocitos infiltrantes[114], mientras que en la médula ósea de las articulaciones facetarias vertebrales se localizaba predominantemente en los precursores mieloides (MPO+/CD15−) y, en menor grado, en los macrófagos CD68+ o CD163+[115]. Los indicios de estudios clínicos con inhibición de la IL-17A[116] apoyan la importancia de esta citocina en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

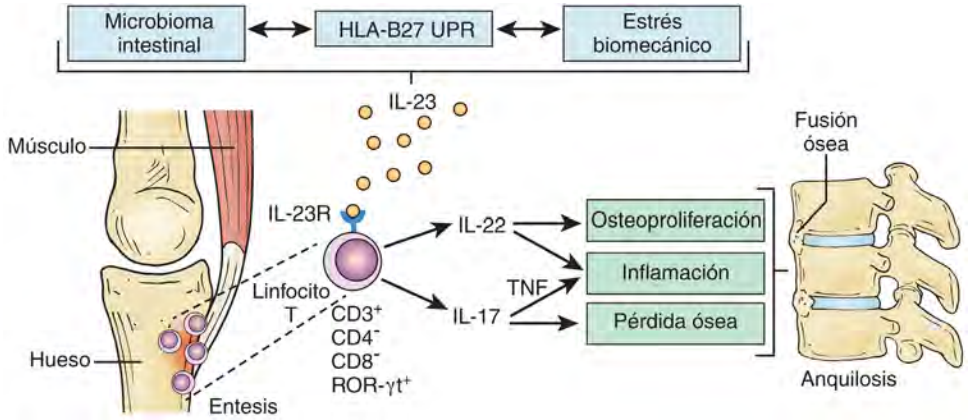


● **Fig. 79.4** Componentes del eje interleucina (IL) 23/IL-17 y vía linfocitos T cooperadores (Th1) con los genes implicados en la patogenia de varias enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad. Varios componentes de la producción de IL-23 de la vía de respuesta del receptor de IL-23 (IL-23R) muestran asociaciones genéticas considerables. Además de los linfocitos Th17 y Th1 convencionales, ahora se sabe que otros linfocitos T y células inmunitarias innatas son muy reactivos a la IL-23 y probablemente están influidos por factores genéticos. Estos tipos celulares distintos son candidatos para tener papeles clave en diferentes enfermedades. El *número 1 en rojo* resalta las asociaciones a espondilitis anquilosante. *CARD9,* proteína con dominio de reclutamiento caspasa 9; *CCR6,* receptor de quimiocina CC 6; *IFN-γ,* interferón γ; *JAK2,* cinasa Janus 2; *LES,* lupus eritematosos sistémico; *NF-κB,* factor nuclear κB; *PTGER4,* receptor de prostaglandina E_2 subtipo EP4; *STAT,* transductor de señal y activador de transcripción; *TYK2,* tirosina cinasa 2. (Tomado de Parkes M, Cortes A, van Heel DA, et al: Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet* 14:661-673, 2013; Macmillan Publishers Ltd.)

patogenia de la espondiloartritis. Sin embargo, biológicos que bloquean a la IL-23 (risankizumab) o a la IL-12 y la IL-23 (ustekinumab) no han podido demostrar su eficacia en la espondilitis anquilosante ni en la espondiloartritis axial, respectivamente[117,118], en ensayos de doble ciego con control de placebo, a pesar de haber tenido resultados alentadores en un ensayo abierto anterior de ustekinumab[119].

Daño estructural en la espondilitis anquilosante

Es un contribuyente importante a la morbilidad en la espondilitis anquilosante y merece una consideración especial. Aunque se producen erosiones, y en la articulación sacroiliaca pueden verse como bordes irregulares o ensanchamiento del espacio articular en las radiografías simples, su gravedad suele ser escasa. La inflamación ósea, u osteítis, se visualiza con frecuencia como edema de la médula ósea y puede causar una pérdida ósea trabecular vertebral considerable, incluso en la fase inicial[120], y contribuye al aumento de las fracturas[121]. La pérdida ósea en la espondilitis anquilosante es problemática, pero la causa principal del daño estructural lo constituye la formación aberrante de hueso. Esto provoca la fusión de las articulaciones sacroiliacas e interapofisarias y el crecimiento y la fusión de sindesmofitos, que, con el paso del tiempo, establecen puentes entre los cuerpos vertebrales para causar anquilosis[122]. La paradoja principal en la espondilitis anquilosante es



● **Fig. 79.5** La interleucina (IL) 23 regula los linfocitos T residentes en las entesis en la patogenia de las espondiloartritis en ratones. Distintas vías pueden aumentar la expresión de IL-23. La IL-23 puede activar los linfocitos T residentes en el interior de las entesis, que pueden promover inflamación local y remodelación ósea mediante diversas citocinas, como la IL-17 y la IL-22. Estas acciones pueden culminar en formación de hueso nuevo y en anquilosis. *TNF,* factor de necrosis tumoral; *UPR,* respuesta a proteínas desplegadas. (Tomado de Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+CD3+CD4−CD8−entheseal resident T cells. *Nat Med* 18:1069-1076, 2012; Macmillan Publishers Ltd.)

que la pérdida y la formación ósea, reguladas a menudo por señales opuestas, se producen simultáneamente y a menudo en yuxtaposición. Esto resulta más notable en y alrededor de los cuerpos vertebrales. La formación aberrante de hueso no se explica por diferencias macroscópicas en el infiltrado inflamatorio en las espondiloartritis, parecido al de trastornos artríticos más erosivos[123].

Homeostasis ósea y formación aberrante de hueso

La homeostasis ósea es un equilibrio regulado estrictamente entre los osteoclastos responsables de la resorción ósea y las células de linaje osteoblástico que forman hueso. Varios factores pueden alterar este equilibrio en las espondiloartritis y merece la pena analizarlos con más detalle. Los osteoclastos derivan de células madre hematopoyéticas de la médula ósea que se diferencian en monocitos y, después, en macrófagos bajo la influencia del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del ligando del receptor activador del factor nuclear κB (NF-κB) (RANKL)[122,124]. Las citocinas proinflamatorias, como TNF, IL-17, IL-6 e IL-1, promueven la osteoclastogénesis y la degradación ósea de manera directa o mediante efectos en la expresión RANKL en otras células[124], mientras que el IFN-β es un inhibidor[125]. La osteoprotegerina inhibe también la osteoclastogénesis mediante la inhibición directa de RANKL. El análisis del tejido de pacientes con espondilitis anquilosante muestra indicios de destrucción ósea y de actividad osteoclástica persistente, incluso en la enfermedad de larga evolución[126]. Se ha observado un incremento de los precursores osteoclásticos en la sangre periférica de pacientes con espondilitis anquilosante[127], que puede estar causado en parte por un medio proosteoclastógeno con disminución de la proporción osteoprotegerina/RANKL en el suero[128]. Pueden contribuir otras citocinas proosteoclastógenas, y el mal plegamiento de HLA-B27 en ratas transgénicas promueve la formación de osteoclastos mediante el aumento de la producción de IL-1α[129].

A diferencia de los osteoclastos, los osteoblastos proceden de células madre mesenquimatosas. En la formación ósea y condral están implicadas varias líneas celulares osteoblásticas (p. ej., progenitoras mesenquimatosas, preosteoblastos, osteoblastos maduros y osteocitos). Tienen escasa definición histológica, pero expresan factores de transcripción diferentes cruciales para sus programas de desarrollo[130]. La formación y el crecimiento óseo se producen mediante dos procesos diferentes. La formación ósea encondral se caracteriza por la diferenciación de células madre mesenquimatosas procedentes de la médula ósea en condrocitos hipertróficos que forman la matriz del tejido condral. Las células mesenquimatosas que se diferencian en osteoblastos son atraídas a la matriz, que, por último, es sustituida por matriz ósea formada por los osteoblastos. Durante la formación ósea membranosa las células mesenquimatosas se diferencian directamente en osteoblastos, que, a continuación, producen matriz ósea calcificada. En la patogenia de la espondilitis anquilosante están implicadas tanto la formación ósea encondral como la membranosa o directa[131-134]. La formación de hueso nuevo, denominada con frecuencia *osteoproliferación,* se considera un proceso de remodelación tisular diferente de una simple proliferación ósea[135], pero también difiere de la remodelación típica en que la actividad de osteoblastos y de osteoclastos está estrictamente equilibrada. Se cree que el hueso nuevo se forma a partir de las entesis y del periostio y afecta principalmente a las articulaciones sacroiliacas, interapofisarias y costovertebrales, así como a los cuerpos vertebrales en la espondilitis anquilosante. Los sindesmofitos crecen a lo largo del eje vertical entre los bordes de los cuerpos vertebrales mediante aposición de hueso nuevo, que ocasiona fusión de las vértebras. Puede haber una pérdida simultánea de matriz trabecular en los cuerpos vertebrales, mientras que se añade simultáneamente hueso cortical a los sindesmofitos en crecimiento en los bordes vertebrales, lo que demuestra la importancia de los factores locales.

El desarrollo óseo está regulado por varios factores solubles, como las proteínas morfogénicas óseas (BMP), la vía de señalización Wnt, hedgehog y factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). Se ha implicado a las vías de señalización BMP y Wnt en la formación ósea aberrante en las espondiloartritis[136] (se expondrá en más detalle). Las BMP estimulan la formación ósea encondral mediante efectos en la diferenciación e hipertrofia de los condrocitos. Son importantes también en procesos iniciales del desarrollo y en la homeostasis de otros sistemas orgánicos[137,138]. Las BMP se antagonizan mediante nogina, segregada por los condrocitos, y por la esclerostina derivada del osteocito. Las proteínas de la familia Wnt también son reguladores importantes de la homeostasis y de la formación ósea inicial y, de manera parecida a las BMP, son cruciales para el desarrollo de otros órganos y tejidos[139]. Las Wnt son expresadas por los osteocitos y pueden estar reguladas por fuerzas mecánicas. Estimulan la formación ósea mediante efectos directos en los osteoblastos y también influyen en la homeostasis del cartílago[140]. Las Wnt señalizan mediante un receptor denominado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frizzled, regulado por la unión al receptor de lipoproteína de baja densidad 5 (LRP5) y LRP6. La señalización Wnt se inhibe mediante esclerostina, que se une a LRP5 y, por tanto, la esclerostina inhibe la formación ósea[141]. Otros antagonistas Wnt son Dickkopf 1 (DKK-1), que, de manera parecida a la esclerostina, se une a LRP5, y la proteína relacionada con frizzled segregada (SFRP), que se une directamente a proteínas Wnt.

La señalización BMP se asocia a la formación ósea excesiva en ratones DBA/1, que desarrollan una entesitis anquilosante periférica espontánea[142]. La administración de nogina, un antagonista de BMP, consigue disminuir y evitar la formación ósea y la anquilosis articular periférica. El incremento de la señalización BMP en una biopsia de un paciente con entesitis del tendón de Aquiles y formación de hueso nuevo sugiere que este aumento de señalización puede estar vinculado a una formación ósea excesiva en personas con espondiloartritis. También se ha implicado a la vía Wnt en la formación ósea aberrante en las espondiloartritis mediante DKK-1 y esclerostina. La DKK-1 y la esclerostina aumentan por el TNF y pueden inhibir la formación de hueso. En consonancia, la inhibición de DKK-1 disminuye realmente la destrucción ósea y promueve la formación de osteofitos, lo que muestra el importante papel de la DKK-1 en la limitación del daño y en una reparación excesiva[143]. En otro modelo animal de espondiloartritis en el que la sobreexpresión manipulada del TNF causa sacroilitis, la inhibición de DKK-1 promueve una fusión articular sacroiliaca[144]. Se observan concentraciones excesivamente bajas de DKK-1 en pacientes con espondilitis anquilosante[145] y aunque estas concentraciones parecen disminuir después de la inhibición del TNF en pacientes con artritis reumatoide, esto no sucede en la espondilitis anquilosante[145]. Las concentraciones más altas de DKK-1 están asociadas a protección frente a la formación de sindesmofitos en la espondilitis anquilosante[145]. Existen también indicios contradictorios de que la DKK-1 está elevada en la espondilitis anquilosante, pero en este estudio era disfuncional[146]. Las diferencias en los métodos usados para detectar la DKK-1 pueden ser responsables de esta discrepancia y es necesario corregirlas[147]. En general, estos datos sugieren que los valores inapropiadamente bajos de DKK-1 (o DKK-1 disfuncional) pueden tener un papel importante en el daño estructural en la espondilitis anquilosante.

La esclerostina, otro inhibidor de la vía Wnt, disminuye en los pacientes con espondilitis anquilosante, lo que se correlaciona con la progresión radiográfica[148]. La disminución de la concentración de esclerostina se confirmó en un estudio reciente, mientras que la DKK-1 no estaba baja, excepto en los pacientes con el máximo daño estructural[149]. Este estudio detectó elevaciones de Wnt-3a que tenían una correlación positiva con el daño estructural, lo que proporciona la primera demostración de que los agonistas Wnt pueden ser además biomarcadores útiles. Curiosamente, se han descrito autoanticuerpos que reconocen la nogina, y la esclerostina pueden promover la osteoproliferación y el daño estructural en la espondilitis anquilosante[150].

Inflamación y formación de hueso nuevo en las espondiloartritis

La relación entre la inflamación y la formación de hueso nuevo en las espondiloartritis es objeto de debate[151]. El argumento que afirma que son procesos distintos y no acoplados se basa en gran parte en estudios que muestran que los inhibidores del TNF no son efectivos en los pacientes con espondilitis anquilosante[152,153] y en el modelo murino DBA/1 de entesitis anquilosante, en el que hay indicios firmes de que la inhibición del TNF no influye en la formación de hueso nuevo en las entesis[154]. El argumento contrario de que la inflamación está acoplada en cierto modo a la formación de hueso nuevo está avalado ahora por varios estudios retrospectivos que comparan cohortes de pacientes tratados con inhibidores del TNF con cohortes de pacientes sin exposición[155-157]. El primer estudio en aportar indicios de que los inhibidores del TNF reducen la progresión radiográfica sugiere que la instauración temprana del tratamiento y un seguimiento prolongado son variables importantes[155]. En consonancia con estos datos, un estudio independiente reveló menos sindesmofitos nuevos y puntuaciones de daño menores (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) después de 8 años en pacientes con inhibidores del TNF, pero sin diferencias después de los primeros 4 años[156]. Otras pruebas apoyan un vínculo entre la inhibición de la actividad de la enfermedad y una menor progresión radiográfica vertebral[157]. Estos estudios concuerdan con un ligero descenso de la progresión radiográfica observado con el uso continuo de antiinflamatorios no esteroideos sugieren un vínculo entre inflamación y formación ósea aberrante[158]. El modelo de entesitis anquilosante DBA/1, en el que los inhibidores del TNF no tienen efecto sobre la incidencia ni sobre el grado de anquilosis articular, puede ser un ejemplo de un modelo animal que refleja inadecuadamente lo que sucede en el ser humano.

Un estudio longitudinal con resonancia magnética (RM) durante 2 años señala que la desaparición de la inflamación (edema de médula ósea) y de las erosiones alrededor de las articulaciones sacroiliacas se asocia de manera independiente a aparición de lesiones «de relleno» y a «metaplasia grasa» en la RM[159]. El término *metaplasia grasa* se usó para describir la hiperintensidad T1 (señal grasa) en regiones de médula ósea sin erosión, mientras que el término *relleno* se refiere a la presencia de una señal grasa en zonas donde se habían producido erosiones. La disminución de las erosiones y el incremento de la metaplasia grasa estaban asociados a anquilosis. Estos hallazgos se utilizaron para sustentar un modelo en el que la anquilosis aparece después de la reparación de las erosiones, con metaplasia grasa y relleno como pasos intermedios importantes[159]. En otro estudio de lesiones vertebrales la inflamación y la degeneración grasa al inicio y la degeneración grasa a los 2 años, incluso en ausencia de inflamación al inicio, estaban asociadas a formación de osteofitos a los 5 años en pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF[160]. Aunque este indicio contradice la idea de que la inflamación es un prerrequisito para la formación de hueso nuevo, otros estudios han demostrado que la RM no tiene sensibilidad suficiente para detectar toda la inflamación, al menos en la articulación sacroiliaca[161]. Por tanto, hay limitaciones importantes en la interpretación de la ausencia de inflamación en las pruebas de imagen. Los trabajos en este campo se ven dificultados considerablemente por la localización de las lesiones en la espondiloartritis axial y por las dificultades inherentes de acceso al tejido. A pesar de los resultados alentadores que apuntan a que los inhibidores del TNF pueden impedir el avance del daño estructural, es importante señalar que los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que en los pacientes tratados con inhibidores del TNF siguen formándose sindesmofitos. Este indicio implica que la supresión de la inflamación con estos fármacos no impide por completo la formación de hueso nuevo. Es claramente necesario conocer mejor la patogenia e identificar las vías para detener y prevenir el daño estructural.

Varios genes identificados mediante GWAS (*ANTXR2, PTGER4, HAPLN1, EDIL3* y *ANO6*)[74,162] pueden influir en la formación ósea en la espondilitis anquilosante[124]. Por ejemplo, *PTGER4* codifica un receptor de la prostaglandina E_2, un mediador inflamatorio que promueve la formación de nódulo óseo mineralizado. *ANTXR2* codifica el receptor de la toxina del carbunco, denominado también *proteína de morfogénesis capilar 2 (CMG2).* Interactúa con LRP6 y LRP5 y está implicado en la regulación de la señalización Wnt. *HAPLN1* codifica el hialuronano y la proteína de unión a proteoglucano 1 (denominada también *Crtl1*), y se halla implicado en la formación ósea encondral. Se ha asociado un SNP en *HAPLN1* a formación de osteofitos y degeneración discal[163]. Además, *ANO6* se expresa en los osteoblastos y en otros tipos celulares, donde es necesario para la mineralización normal[164]. Una vez identificados haplotipos o SNP asociados a enfermedad, resulta posible iniciar estudios funcionales que pueden esclarecer el papel de estos genes en la espondilitis anquilosante.

Objetivos terapéuticos presentes y futuros en las espondiloartritis

Direccionamiento hacia el eje interleucina 23/interleucina 17

El TNF es un objetivo terapéutico importante en la espondilitis anquilosante. De manera sorprendente, se sabe poco sobre su origen celular predominante, los mecanismos que regulan su producción en las espondiloartritis o si los factores genéticos influyen en la respuesta celular a esta citocina. El TNF puede ser un desencadenante retrógrado relativamente temprano en la fase inicial de la enfermedad y/o un mediador de mecanismos anterógrados con bucles de retrorregulación positiva y negativa en la inflamación más crónica que influyen en su efecto global[161]. Los indicios acumulados que implican una alteración de la regulación del eje IL-23/IL-17 en las espondiloartritis son sólidos, y aunque los resultados iniciales de los estudios clínicos sobre bloqueo de la IL-17A son alentadores[116], la diana de la IL-23 no ha demostrado beneficios clínicos[117,118]. Además, se necesita saber más acerca de los desenlaces vertebrales a largo plazo en los pacientes con espondiloartritis axial tratados con inhibidores del TNF o de la IL-17.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment, *Arthritis Rheum* 40:1823-1828, 1997.
2. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats, *J Exp Med* 180:2359-2364, 1994.
3. Rath HC, et al: Normal luminal bacteria, especially bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human β2 microglobulin transgenic rats, *J Clin Invest* 98:945-953, 1996.
4. Brewerton DA, Hart FD, Nicholis A, et al: Ankylosing spondylitis and HL-A 27, *Lancet* 1:904-907, 1973.
5. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 288:704-706, 1973.
6. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al: HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom, *Ann Rheum Dis* 55:268-270, 1996.
7. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh B, et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population, *Arthritis Rheum* 27:241-249, 1984.
8. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP: Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 12:81-91, 2016.
9. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al: Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associationsand highlights disease-specific patterns at shared loci, *Nat Genet* 48:510-521, 2016.
10. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, et al: Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases, *Nat Rev Genet* 14:661-673, 2013.
11. Vineis P, Pearce NE: Genome-wide association studies may be misinterpreted: genes versus heritability, *Carcinogenesis* 32:1295-1298, 2011.
12. Sandoval-Motta S, Aldana M, Martinez-Romero E, et al: The human microbiome and the missing heritability problem, *Front Genet* 8:80, 2018.
13. Zeidler H, Hudson AP: New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis* 73:637-644, 2014.
14. Hannu T, Inman R, Granfors K, et al: Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:419-433, 2006.
15. Zeidler H, Kuipers J, Kohler L: Chlamydia-induced arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 16:380-392, 2004.
16. Rihl M, Kohler L, Klos A, et al: Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 65:281-284, 2006.
17. Kaarela K, Jantti JK, Kotaniemi KM: Similarity between chronic reactive arthritis and ankylosing spondylitis. A 32-35-year follow-up study, *Clin Exp Rheumatol* 27:325-328, 2009.
18. Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF: Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease, *Immunol Rev* 260:35-49, 2014.
19. Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al: Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol* 14:573-584, 2017.
20. Jacques P, Van Praet L, Carron P, et al: Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides, *Rheum Dis Clin North Am* 38:569-582, 2012.
21. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al: Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association, *J Rheumatol* 27:2860-2865, 2000.
22. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, et al: Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens, *Gastroenterology* 123:689-699, 2002.
23. Wallis D, Assaduzzaman A, Weisman M, et al: Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate subclinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: an observational study, *Arthritis Res Ther* 15:R166, 2013.
24. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al: Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD), *Clin Exp Immunol* 102:448-455, 1995.
25. Gill T, Asquith M, Brooks SR, et al: Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritisimplicate an ecological model of dysbiosis, *Arthritis Rheumatol* 70:555-565, 2018.
26. Costello ME, Ciccia F, Willner D, et al: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 67:686-691, 2015.
27. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al: Decreased diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease, *Arthritis Rheumatol* 67:128-139, 2015.
28. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR: Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 70:242-254, 2018.
29. Rosenbaum JT, Davey MP: Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome, *Arthritis Rheum* 63:3195-3198, 2011.
30. Colbert RA, Tran T, Layh-Schmitt G, et al: HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis, *Mol Immunol* 57:44-51, 2014.
31. Bowness P: HLA-B27, *Ann Rev Immunol* 31:29-48, 2015.
32. Benjamin RJ, Parham P: Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis, *Immunol Today* 11:137-142, 1990.
33. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, et al: Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies, *J Immunol* 163:6665-6670, 1999.
34. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, et al: Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure, *J Immunol* 162:5045-5048, 1999.
35. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders, *Cell* 63:1099-1112, 1990.
36. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, et al: Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment, *J Exp Med* 178:1607-1616, 1993.
37. Breban M, et al: T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats, *J Immunol* 156:794-803, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

38. May E, Dorris ML, Saturntira N, et al: CD8ab T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats, *J Immunol* 170:1099-1105, 2003.
39. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, et al: Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8, *Arthritis Rheum* 60:1977-1984, 2009.
40. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al: HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats, *Arthritis Rheum* 60:2633-2643, 2009.
41. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al: Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats, *Arthritis Rheum* 64:110-120, 2012.
42. Smith JA, Colbert RA: Review: the interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond, *Arthritis Rheumatol* 66:231-241, 2014.
43. Sorrentino R, Bockmann RA, Fiorillo MT: HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity, *Mol Immunol* 57:22-27, 2014.
44. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, et al: HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum, *J Biol Chem* 277:23459-23468, 2002.
45. Arensdorf AM, Diedrichs D, Rutkowski DT: Regulation of the transcriptome by ER stress: non-canonical mechanisms and physiological consequences, *Front Genet* 4:256, 2013.
46. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, et al: HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response, *J Immunol* 175:2438-2448, 2005.
47. Turner MJ, Delay ML, Bai S, et al: HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease, *Arthritis Rheum* 56:215-223, 2007.
48. Goodall JC, et al: Endoplasmic reticulum stress-induced transcription factor, CHOP, is crucial for dendritic cell IL-23 expression, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17698-17703, 2010.
49. Gu J, Rihl M, Märker-Hermann E, et al: Clues to the pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles, *J Rheumatol* 29:2159-2164, 2002.
50. Smith JA, Barnes MD, Hong D, et al: Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation, *Arthritis Rheum* 58:1640-1649, 2008.
51. Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA: Ankylosing spondylitis macrophage production of higher levels of interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without induction of a significant unfolded protein response, *Arthritis Rheum* 63:3807-3817, 2011.
52. Feng Y, Ding J, Fan CM, et al: Interferon-gamma contributes to HLA-B27-associated unfolded protein response in spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 39:574-582, 2012.
53. Neerinckx B, Carter S, Lories RJ: No evidence for a critical role of the unfolded protein response in synovium and blood of patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73:629-630, 2014.
54. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al: Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation, *Ann Rheum Dis* 73:1566-1574, 2014.
55. Burr ML, Cano F, Svobodova S, et al: HRD1 and UBE2J1 target misfolded MHC class I heavy chains for endoplasmic reticulum-associated degradation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:2034-2039, 2011.
56. Peral de Castro C, Jones SA, Ní Cheallaigh C, et al: Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion, *J Immunol* 189:4144-4153, 2012.
57. Neerinckx B, Carter S, Lories R: IL-23 expression and activation of autophagy in synovium and PBMCs of HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. Response to: 'evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation' by Ciccia et al, *Ann Rheum Dis* 73:e68, 2014.
58. Hacquard-Bouder C, et al: Defective costimulatory function is a striking feature of antigen-presenting cells in an HLA-B27-transgenic rat model of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 50:1624-1635, 2004.
59. Hacquard-Bouder C, Falgarone G, Bosquet A, et al: Alteration of antigen-independent immunologic synapse formation between dendritic cells from HLA-B27-transgenic rats and CD4+ T cells: selective impairment of costimulatory molecule engagement by mature HLA-B27, *Arthritis Rheum* 56:1478-1489, 2007.
60. Dhaenens M, et al: Dendritic cells from spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats display altered cytoskeletal dynamics, class II major histocompatibility complex expression, and viability, *Arthritis Rheum* 60:2622-2632, 2009.
61. Utriainen L, Firmin D, Wright P, et al: Expression of HLA-B27 causes loss of migratory dendritic cells in a rat model of spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:3199-3209, 2012.
62. Malik P, Klimovitsky P, Deng LW, et al: Uniquely conformed peptide-containing beta 2-microglobulin-free heavy chains of HLA-B2705 on the cell surface, *J Immunol* 169:4379-4387, 2002.
63. Tran T, Hong S, Edwan JH, et al: ERAP1 reduces accumulation of aberrant disulfide-linked forms of HLA-B27 on the cell surface, *Mol Immunol* 74:10-17, 2016.
64. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, et al: Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling, *Eur J Immunol* 33:748-759, 2003.
65. Shaw J, Hatano H, Kollnberger S: The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27, *Mol Immunol* 57:52-58, 2014.
66. Lanier LL: NK cell recognition, *Annu Rev Immunol* 23:225-274, 2005.
67. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, et al: Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 52:3586-3595, 2005.
68. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al: Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis, *J Immunol* 186:2672-2680, 2011.
69. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, et al: Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants: *Nat Genet* 39:1329-1337, 2007.
70. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al: Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility, *Nat Genet* 43:761-767, 2011.
71. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, et al: A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1, *Nat Genet* 42:985-990, 2010.
72. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1, *Nat Genet* 45:202-207, 2013.
73. Reeves E, James E: The role of polymorphic ERAP1 in autoinflammatory disease, *Biosci Rep* 38, 2018, BSR 20171503.
74. Serwold T, Gaw S, Shastri N: ER aminopeptidases generate a unique pool of peptides for MHC class I molecules, *Nat Immunol* 2:644-651, 2001.
75. York IA, Chang SC, Saric T, et al: The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues, *Nat Immunol* 3:1177-1184, 2002.
76. Saric T, Chang SC, Hattori A, et al: An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides, *Nat Immunol* 3:1169-1176, 2002.

77. Abe M, Sato Y: Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) is required for the development of vascular as well as hematopoietic system in embryoid bodies, *Genes Cells* 11:719-729, 2006.
78. Suzuki T, Abe M, Miyashita H, et al: Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) affects RhoA activation in endothelial cells, *J Cell Physiol* 211:708-715, 2007.
79. Goto Y, Ogawa K, Hattori A, et al: Secretion of endoplasmic reticulum amoinopeptidase 1 is involved in the activation of macrophages induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma, *J Biol Chem* 286:21906-21914, 2011.
80. Goto Y, Ogawa K, Nakamura TJ, et al: Substrate-dependent nitroc oxide synthesis by secreted endoplasmic reticulum amoinopeptidase 1, *J Biochem* 157:439-449, 2015.
81. Costantino F, Talpin A, Evnouchidou I, et al: ERAP1 gene expression is influenced by nonsynonymous polymorphisms associated with predisposition to spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 67:1525-1534, 2015.
82. Chen L, Fischer R, Peng Y, et al: Critical role of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 in determining the length and sequence of peptides bound and presented by HLA-B27, *Arthritis Rheumatol* 66:284-294, 2014.
83. Martin-Esteban A, Gomez-Molina P, Sanz-Bravo A, et al: Combined effects of ankylosing spondylitis-associated ERAP1 polymorphisms outside the catalytic and peptide-binding sites on the processing of natural HLA-B27 ligands, *J Biol Chem* 289:3978-3990, 2014.
84. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene, *Science* 314:1461-1463, 2006.
85. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes, *Am J Hum Genet* 80:273-290, 2007.
86. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al: The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo, *Nat Immunol* 10:314-324, 2009.
87. Zuniga LA, Jain R, Haines C, et al: Th17 cell development: from the cradle to the grave, *Immunol Rev* 252:78-88, 2013.
88. Cua DJ, Tato CM: Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system, *Nat Rev Immunol* 10:479-489, 2010.
89. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3 + CD4–CD8– entheseal resident T cells, *Nat Med* 18:1069-1076, 2012.
90. Sarin R, Wu X, Abraham C: Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:9560-9565, 2011.
91. International Genetics of Ankylosing Spondylitis;, Cortes A, Hadler J, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci, *Nat Genet* 45:730-738, 2013.
92. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al: The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing, *Nat Rev Immunol* 14:585-600, 2014.
93. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, et al: Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis, *Arthritis Rheum* 65:1510-1521, 2013.
94. Ruutu M, Thomas G, Steck R, et al: Beta-glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice, *Arthritis Rheum* 64:2211-2222, 2012.
95. Chen WS, et al: Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis, *J Chin Med Assoc* 75:303-308, 2012.
96. Mei Y, Pan F, Gao J, et al: Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 30:269-273, 2011.
97. Singh R, Aggarwal A, Misra R: Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy, *J Rheumatol* 34:2285-2290, 2007.
98. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, et al: Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis, *Joint Bone Spine* 74:304-305, 2007.
99. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, et al: Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 69:618-623, 2010.
100. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al: Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides, *Arthritis Rheum* 58:2307-2317, 2008.
101. Shen H, Goodall JC, Gaston JS: Frequency and phenotype of T helper 17 cells in peripheral blood and synovial fluid of patients with reactive arthritis, *J Rheumatol* 37:2096-2099, 2010.
102. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS: Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:1647-1656, 2009.
103. Zhang L, Li YG, Li YH, et al: Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 7, 2012.
104. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al: IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities, *Rheumatology (Oxford)* 54:728-735, 2014.
105. Appel H, et al: Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response, *Arthritis Res Ther* 13:R95, 2011.
106. Bautista-Caro MB, Arroyo-Villa I, Castillo-Gallego C, et al: Decreased Th17 and Th1 cells in the peripheral blood of patients with early non-radiographic axial spondyloarthritis: a marker of disease activity in HLA-B27(+) patients, *Rheumatology (Oxford)* 52:352-362, 2013.
107. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al: Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 64:1420-1429, 2012.
108. Keller C, Webb A, Davis J: Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review, *Ann Rheum Dis* 62:1128-1132, 2003.
109. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al: Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 26:211-215, 2007.
110. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G: Tumor necrosis factor-alpha promoter -308/238 polymorphism association with less severe disease in ankylosing spondylitis is unrelated to serum TNF-alpha and does not predict TNF inhibitor response, *J Rheumatol* 41:1675-1682, 2014.
111. Braun J, Bollow M, Neure L, et al: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 38:499-505, 1995.
112. Chen WS, Chen CH, Lin KC, et al: Immunohistological features of hip synovitis in ankylosing spondylitis with advanced hip involvement, *Scand J Rheumatol* 38:154-155, 2009.
113. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:99-109, 2012.
114. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, et al: Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 60:955-965, 2009.
115. Appel H, Maier R, Bleil J, et al: In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 65:1522-1529, 2013.
116. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al: Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 373:2534-2548, 2015.
117. Baeten D, Ostergaard M, Wei JCC, et al: Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose finding phase 2 study, *Ann Rheum Dis* 77:1295-1302, 2018.
118. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al: Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 71:258-270, 2019.
119. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al: Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS), *Ann Rheum Dis* 73:817-823, 2014.
120. Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al: Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 2:1483-1485, 1989.

Bibliografía

1. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment, *Arthritis Rheum* 40:1823-1828, 1997.
2. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats, *J Exp Med* 180:2359-2364, 1994.
3. Rath HC, et al: Normal luminal bacteria, especially bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human β2 microglobulin transgenic rats, *J Clin Invest* 98:945-953, 1996.
4. Brewerton DA, Hart FD, Nicholis A, et al: Ankylosing spondylitis and HL-A 27, *Lancet* 1:904-907, 1973.
5. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 288:704-706, 1973.
6. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al: HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom, *Ann Rheum Dis* 55:268-270, 1996.
7. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh B, et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population, *Arthritis Rheum* 27:241-249, 1984.
8. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP: Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 12:81-91, 2016.
9. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al: Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associationsand highlights disease-specific patterns at shared loci, *Nat Genet* 48:510-521, 2016.
10. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, et al: Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases, *Nat Rev Genet* 14:661-673, 2013.
11. Vineis P, Pearce NE: Genome-wide association studies may be misinterpreted: genes versus heritability, *Carcinogenesis* 32:1295-1298, 2011.
12. Sandoval-Motta S, Aldana M, Martinez-Romero E, et al: The human microbiome and the missing heritability problem, *Front Genet* 8:80, 2018.
13. Zeidler H, Hudson AP: New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis* 73:637-644, 2014.
14. Hannu T, Inman R, Granfors K, et al: Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:419-433, 2006.
15. Zeidler H, Kuipers J, Kohler L: Chlamydia-induced arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 16:380-392, 2004.
16. Rihl M, Kohler L, Klos A, et al: Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 65:281-284, 2006.
17. Kaarela K, Jantti JK, Kotaniemi KM: Similarity between chronic reactive arthritis and ankylosing spondylitis. A 32-35-year follow-up study, *Clin Exp Rheumatol* 27:325-328, 2009.
18. Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF: Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease, *Immunol Rev* 260:35-49, 2014.
19. Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al: Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol* 14:573-584, 2017.
20. Jacques P, Van Praet L, Carron P, et al: Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides, *Rheum Dis Clin North Am* 38:569-582, 2012.
21. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al: Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association, *J Rheumatol* 27:2860-2865, 2000.
22. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, et al: Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens, *Gastroenterology* 123:689-699, 2002.
23. Wallis D, Assaduzzaman A, Weisman M, et al: Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate subclinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: an observational study, *Arthritis Res Ther* 15:R166, 2013.
24. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al: Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD), *Clin Exp Immunol* 102:448-455, 1995.
25. Gill T, Asquith M, Brooks SR, et al: Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritisimplicate an ecological model of dysbiosis, *Arthritis Rheumatol* 70:555-565, 2018.
26. Costello ME, Ciccia F, Willner D, et al: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 67:686-691, 2015.
27. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al: Decreased diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease, *Arthritis Rheumatol* 67:128-139, 2015.
28. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR: Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 70:242-254, 2018.
29. Rosenbaum JT, Davey MP: Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome, *Arthritis Rheum* 63:3195-3198, 2011.
30. Colbert RA, Tran T, Layh-Schmitt G, et al: HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis, *Mol Immunol* 57:44-51, 2014.
31. Bowness P: HLA-B27, *Ann Rev Immunol* 31:29-48, 2015.
32. Benjamin RJ, Parham P: Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis, *Immunol Today* 11:137-142, 1990.
33. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, et al: Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies, *J Immunol* 163:6665-6670, 1999.
34. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, et al: Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure, *J Immunol* 162:5045-5048, 1999.
35. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders, *Cell* 63:1099-1112, 1990.
36. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, et al: Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment, *J Exp Med* 178:1607-1616, 1993.
37. Breban M, et al: T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats, *J Immunol* 156:794-803, 1996.
38. May E, Dorris ML, Saturntira N, et al: CD8ab T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats, *J Immunol* 170:1099-1105, 2003.
39. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, et al: Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8, *Arthritis Rheum* 60:1977-1984, 2009.
40. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al: HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats, *Arthritis Rheum* 60:2633-2643, 2009.
41. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al: Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats, *Arthritis Rheum* 64:110-120, 2012.
42. Smith JA, Colbert RA: Review: the interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond, *Arthritis Rheumatol* 66:231-241, 2014.
43. Sorrentino R, Bockmann RA, Fiorillo MT: HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity, *Mol Immunol* 57:22-27, 2014.
44. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, et al: HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum, *J Biol Chem* 277:23459-23468, 2002.
45. Arensdorf AM, Diedrichs D, Rutkowski DT: Regulation of the transcriptome by ER stress: non-canonical mechanisms and physiological consequences, *Front Genet* 4:256, 2013.
46. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, et al: HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response, *J Immunol* 175:2438-2448, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Turner MJ, Delay ML, Bai S, et al: HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease, *Arthritis Rheum* 56:215-223, 2007.
48. Goodall JC, et al: Endoplasmic reticulum stress-induced transcription factor, CHOP, is crucial for dendritic cell IL-23 expression, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17698-17703, 2010.
49. Gu J, Rihl M, Märker-Hermann E, et al: Clues to the pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles, *J Rheumatol* 29:2159-2164, 2002.
50. Smith JA, Barnes MD, Hong D, et al: Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation, *Arthritis Rheum* 58:1640-1649, 2008.
51. Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA: Ankylosing spondylitis macrophage production of higher levels of interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without induction of a significant unfolded protein response, *Arthritis Rheum* 63:3807-3817, 2011.
52. Feng Y, Ding J, Fan CM, et al: Interferon-gamma contributes to HLA-B27-associated unfolded protein response in spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 39:574-582, 2012.
53. Neerinckx B, Carter S, Lories RJ: No evidence for a critical role of the unfolded protein response in synovium and blood of patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73:629-630, 2014.
54. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al: Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation, *Ann Rheum Dis* 73:1566-1574, 2014.
55. Burr ML, Cano F, Svobodova S, et al: HRD1 and UBE2J1 target misfolded MHC class I heavy chains for endoplasmic reticulum-associated degradation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:2034-2039, 2011.
56. Peral de Castro C, Jones SA, Ní Cheallaigh C, et al: Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion, *J Immunol* 189:4144-4153, 2012.
57. Neerinckx B, Carter S, Lories R: IL-23 expression and activation of autophagy in synovium and PBMCs of HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. Response to: 'evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation' by Ciccia et al, *Ann Rheum Dis* 73:e68, 2014.
58. Hacquard-Bouder C, et al: Defective costimulatory function is a striking feature of antigen-presenting cells in an HLA-B27-transgenic rat model of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 50:1624-1635, 2004.
59. Hacquard-Bouder C, Falgarone G, Bosquet A, et al: Alteration of antigen-independent immunologic synapse formation between dendritic cells from HLA-B27-transgenic rats and CD4+ T cells: selective impairment of costimulatory molecule engagement by mature HLA-B27, *Arthritis Rheum* 56:1478-1489, 2007.
60. Dhaenens M, et al: Dendritic cells from spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats display altered cytoskeletal dynamics, class II major histocompatibility complex expression, and viability, *Arthritis Rheum* 60:2622-2632, 2009.
61. Utriainen L, Firmin D, Wright P, et al: Expression of HLA-B27 causes loss of migratory dendritic cells in a rat model of spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:3199-3209, 2012.
62. Malik P, Klimovitsky P, Deng LW, et al: Uniquely conformed peptide-containing beta 2-microglobulin-free heavy chains of HLA-B2705 on the cell surface, *J Immunol* 169:4379-4387, 2002.
63. Tran T, Hong S, Edwan JH, et al: ERAP1 reduces accumulation of aberrant disulfide-linked forms of HLA-B27 on the cell surface, *Mol Immunol* 74:10-17, 2016.
64. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, et al: Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling, *Eur J Immunol* 33:748-759, 2003.
65. Shaw J, Hatano H, Kollnberger S: The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27, *Mol Immunol* 57:52-58, 2014.
66. Lanier LL: NK cell recognition, *Annu Rev Immunol* 23:225-274, 2005.
67. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, et al: Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 52:3586-3595, 2005.
68. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al: Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis, *J Immunol* 186:2672-2680, 2011.
69. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC);, Burton PR, et al: Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants, *Nat Genet* 39:1329-1337, 2007.
70. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al: Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility, *Nat Genet* 43:761-767, 2011.
71. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, et al: A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1, *Nat Genet* 42:985-990, 2010.
72. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1, *Nat Genet* 45:202-207, 2013.
73. Reeves E, James E: The role of polymorphic ERAP1 in autoinflammatory disease, *Biosci Rep* 38, 2018, BSR 20171503.
74. Serwold T, Gaw S, Shastri N: ER aminopeptidases generate a unique pool of peptides for MHC class I molecules, *Nat Immunol* 2:644-651, 2001.
75. York IA, Chang SC, Saric T, et al: The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues, *Nat Immunol* 3:1177-1184, 2002.
76. Saric T, Chang SC, Hattori A, et al: An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides, *Nat Immunol* 3:1169-1176, 2002.
77. Abe M, Sato Y: Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) is required for the development of vascular as well as hematopoietic system in embryoid bodies, *Genes Cells* 11:719-729, 2006.
78. Suzuki T, Abe M, Miyashita H, et al: Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) affects RhoA activation in endothelial cells, *J Cell Physiol* 211:708-715, 2007.
79. Goto Y, Ogawa K, Hattori A, et al: Secretion of endoplasmic reticulum amoinopeptidase 1 is involved in the activation of macrophages induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma, *J Biol Chem* 286:21906-21914, 2011.
80. Goto Y, Ogawa K, Nakamura TJ, et al: Substrate-dependent nitroc oxide synthesis by secreted endoplasmic reticulum amoinopeptidase 1, *J Biochem* 157:439-449, 2015.
81. Costantino F, Talpin A, Evnouchidou I, et al: ERAP1 gene expression is influenced by nonsynonymous polymorphisms associated with predisposition to spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 67:1525-1534, 2015.
82. Chen L, Fischer R, Peng Y, et al: Critical role of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 in determining the length and sequence of peptides bound and presented by HLA-B27, *Arthritis Rheumatol* 66:284-294, 2014.
83. Martin-Esteban A, Gomez-Molina P, Sanz-Bravo A, et al: Combined effects of ankylosing spondylitis-associated ERAP1 polymorphisms outside the catalytic and peptide-binding sites on the processing of natural HLA-B27 ligands, *J Biol Chem* 289:3978-3990, 2014.
84. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene, *Science* 314:1461-1463, 2006.

85. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes, *Am J Hum Genet* 80:273-290, 2007.
86. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al: The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo, *Nat Immunol* 10:314-324, 2009.
87. Zuniga LA, Jain R, Haines C, et al: Th17 cell development: from the cradle to the grave, *Immunol Rev* 252:78-88, 2013.
88. Cua DJ, Tato CM: Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system, *Nat Rev Immunol* 10:479-489, 2010.
89. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3 + CD4–CD8– entheseal resident T cells, *Nat Med* 18:1069-1076, 2012.
90. Sarin R, Wu X, Abraham C: Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:9560-9565, 2011.
91. International Genetics of Ankylosing Spondylitis;, Cortes A, Hadler J, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci, *Nat Genet* 45:730-738, 2013.
92. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al: The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing, *Nat Rev Immunol* 14:585-600, 2014.
93. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, et al: Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis, *Arthritis Rheum* 65:1510-1521, 2013.
94. Ruutu M, Thomas G, Steck R, et al: Beta-glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice, *Arthritis Rheum* 64:2211-2222, 2012.
95. Chen WS, et al: Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis, *J Chin Med Assoc* 75:303-308, 2012.
96. Mei Y, Pan F, Gao J, et al: Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 30:269-273, 2011.
97. Singh R, Aggarwal A, Misra R: Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy, *J Rheumatol* 34:2285-2290, 2007.
98. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, et al: Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis, *Joint Bone Spine* 74:304-305, 2007.
99. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, et al: Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 69:618-623, 2010.
100. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al: Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides, *Arthritis Rheum* 58:2307-2317, 2008.
101. Shen H, Goodall JC, Gaston JS: Frequency and phenotype of T helper 17 cells in peripheral blood and synovial fluid of patients with reactive arthritis, *J Rheumatol* 37:2096-2099, 2010.
102. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS: Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 60:1647-1656, 2009.
103. Zhang L, Li YG, Li YH, et al: Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, *PLoS ONE* 7, 2012.
104. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al: IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities, *Rheumatology (Oxford)* 54:728-735, 2014.
105. Appel H, et al: Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response, *Arthritis Res Ther* 13:R95, 2011.
106. Bautista-Caro MB, Arroyo-Villa I, Castillo-Gallego C, et al: Decreased Th17 and Th1 cells in the peripheral blood of patients with early non-radiographic axial spondyloarthritis: a marker of disease activity in HLA-B27(+) patients, *Rheumatology (Oxford)* 52:352-362, 2013.
107. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al: Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 64:1420-1429, 2012.
108. Keller C, Webb A, Davis J: Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review, *Ann Rheum Dis* 62:1128-1132, 2003.
109. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al: Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 26:211-215, 2007.
110. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G: Tumor necrosis factor-alpha promoter -308/238 polymorphism association with less severe disease in ankylosing spondylitis is unrelated to serum TNF-alpha and does not predict TNF inhibitor response, *J Rheumatol* 41:1675-1682, 2014.
111. Braun J, Bollow M, Neure L, et al: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 38:499-505, 1995.
112. Chen WS, Chen CH, Lin KC, et al: Immunohistological features of hip synovitis in ankylosing spondylitis with advanced hip involvement, *Scand J Rheumatol* 38:154-155, 2009.
113. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:99-109, 2012.
114. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, et al: Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 60:955-965, 2009.
115. Appel H, Maier R, Bleil J, et al: In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 65:1522-1529, 2013.
116. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al: Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 373:2534-2548, 2015.
117. Baeten D, Ostergaard M, Wei JCC, et al: Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose finding phase 2 study, *Ann Rheum Dis* 77:1295-1302, 2018.
118. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al: Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 71:258-270, 2019.
119. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al: Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS), *Ann Rheum Dis* 73:817-823, 2014.
120. Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al: Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 2:1483-1485, 1989.
121. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al: Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study, *Ann Rheum Dis* 68:1839-1842, 2009.
122. Lories RJ, Haroon N: Bone formation in axial spondyoarthritis, *Best Prac Res Clin Rheumatol* 28:765-777, 2014.
123. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al: Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients, *Arthritis Rheum* 50:2931-2941, 2004.
124. Gravallese EM, Schett G: Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis, *Nat Rev Rheum* 14:631-640, 2018.
125. Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, et al: RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta, *Nature* 416:744-749, 2002.
126. Neidhart M, et al: Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 68:1334-1339, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127. Im CH, Kang EH, Ki JY, et al: Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis is elevated in ankylosing spondylitis, *Clin Exp Rheumatol* 27:620-625, 2009.
128. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC: Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 31:2236-2241, 2004.
129. Layh-Schmitt G, Yang EY, Kwon G, et al: HLA-B27 alters the response to TNFalpha and promotes osteoclastogenesis in bone marrow monocytes from HLA-B27 transgenic rats, *Arthritis Rheum* 65:2123-2131, 2013.
130. Long F: Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage, *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:27-38, 2012.
131. Francois RJ, Gardner DL, Degrave EJ, et al: Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis, *Arthritis Rheum* 43:2011-2024, 2000.
132. Appel H, et al: Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 54:2845-2851, 2006.
133. Appel H, et al: Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Res Ther* 8:R143, 2006.
134. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al: Immunohistochemical analysis of osteoblasts in zygapophyseal joints of patients with ankylosing spondylitis reveal repair mechanisms similar to osteoarthritis, *J Rheumatol* 37:823-828, 2010.
135. Lories RJ, Schett G: Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 38:555-567, 2012.
136. Lories RJ, Luyten FP: Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease, *Cytokine Growth Factor Rev* 16:287-298, 2005.
137. Lefebvre V, Bhattaram P: Vertebrate skeletogenesis, *Curr Top Dev Biol* 90:291-317, 2010.
138. Hogan BL: Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development, *Genes Dev* 10:1580-1594, 1996.
139. Clevers H, Nusse R: Wnt/beta-catenin signaling and disease, *Cell* 149:1192-1205, 2012.
140. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ: Wnt signaling and osteoarthritis, *Bone* 44:522-527, 2009.
141. Semenov M, Tamai K, He X: SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor, *J Biol Chem* 280:26770-26775, 2005.
142. Lories RJ, Derese I, Luyten FP: Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis, *J Clin Invest* 115:1571-1579, 2005.
143. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling, *Nat Med* 13:156-163, 2007.
144. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al: Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints, *Ann Rheum Dis* 69:592-597, 2010.
145. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al: High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 71:572-574, 2012.
146. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, et al: Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 62:150-158, 2010.
147. Corr M: Wnt signaling in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 33:759-762, 2014.
148. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al: Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 60:3257-3262, 2009.
149. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, et al: Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis, *J Rheumatol* 41:1349-1356, 2014.
150. Tsui FW, Tsui HW, Las Heras F, et al: Serum levels of novel noggin and sclerostin-immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73:1873-1879, 2014.
151. Maksymowych WP, Elewaut D, Schett G: Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation, *Arthritis Rheum* 64:1713-1719, 2012.
152. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al: Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 58:3063-3070, 2008.
153. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al: Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept, *Arthritis Rheum* 58:1324-1331, 2008.
154. Lories RJ, Matthys P, de Vlam K, et al: Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoperiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 63:595-598, 2004.
155. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al: The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 65:2645-2654, 2013.
156. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al: Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73:710-715, 2014.
157. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al: TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort, *Ann Rheum Dis* 77:63-69, 2018.
158. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial, *Arthritis Rheum* 52:1756-1765, 2005.
159. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al: Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 66:2958-2967, 2014.
160. Baraliakos X, Heldmann F, Calhoff J, et al: Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography, *Ann Rheum Dis* 73:1819-1825, 2014.
161. Gong Y, Zheng N, Chen SB, et al: Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis, *Arthritis Rheum* 64:1399-1406, 2012.
162. Lin Z, Bei JX, Shen M, et al: A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis, *Nat Genet* 44:73-77, 2012.
163. Urano T, Narusawa K, Shiraki M, et al: Single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women, *Eur Spine J* 20:572-577, 2011.
164. Ehlen HW, Chinenkova M, Moser M, et al: Inactivation of anoctamin-6/Tmem16f, a regulator of phosphatidylserine scrambling in osteoblasts, leads to decreased mineral deposition in skeletal tissues, *J Bone Miner Res* 28:246-259, 2013.

80

Espondilitis anquilosante y otras formas de espondiloartritis axial

SJEF VAN DER LINDEN, MATTHEW BROWN, LIANNE S. GENSLER, TONY KENNA, WALTER P. MAKSYMOWYCH Y WILLIAM J. TAYLOR

PUNTOS CLAVE

- El espectro completo de la espondilitis anquilosante (EA)/espondiloartritis axial comprende tanto la EA radiográfica (según los criterios de Nueva York modificados) como la EA/patología axial no radiográfica.
- Los criterios de clasificación para la espondiloartritis axial y la resonancia magnética han ampliado el espectro de la EA, pero carecen de especificidad. La aplicación de los criterios de clasificación como herramienta diagnóstica conduce a un sobrediagnóstico y a un tratamiento inadecuado.
- La EA/espondiloartritis axial no radiográfica (SpA axial-nr) aparece 2-4 veces con más frecuencia que la EA según los criterios de Nueva York modificados y puede mostrar una actividad comparable de la enfermedad.
- La EA/SpA axial-nr es más heterogénea que la EA según los criterios de Nueva York modificados; la prevalencia del antígeno leucocítico humano (HLA)-B27 varía mucho, no hay un predominio masculino y los pacientes pueden progresar o no a sacroilitis radiográfica.
- La resonancia magnética de las articulaciones sacroiliacas puede demostrar lesiones inflamatorias y estructurales antes de que aparezcan los cambios estructurales en las radiografías convencionales.
- En muchas poblaciones la EA radiográfica afecta al 1-3% de las personas *HLA-B27*$^+$. La enfermedad es más frecuente en familias de probandos con EA; la EA radiográfica afecta aproximadamente al 10% de los familiares de primer grado de los pacientes con EA *HLA-B27*$^+$.
- Los antiinflamatorios no esteroideos, la fisioterapia y la educación del paciente son tratamientos de primera línea.
- Los inhibidores del factor de necrosis tumoral son eficaces para tratar los signos y los síntomas en la enfermedad de moderada a grave. Los fármacos biológicos dirigidos a otras citocinas, como la interleucina (IL)-17A, también muestran eficacia clínica.

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA)/espondiloartritis axial pertenece a la familia de enfermedades conocidas como *espondiloartritis axiales,* pero este grupo de trastornos constituye una familia de enfermedades heterogéneas, no una sola enfermedad con diferentes manifestaciones clínicas[1] (tablas 80.1 y 80.2). La sacroilitis radiográfica se considera un sello distintivo de la EA clásica. La inflamación de las articulaciones sacroiliacas (SI) y de la columna vertebral puede causar, finalmente, anquilosis ósea. La anquilosis vertebral tiende a aparecer en las fases avanzadas de la enfermedad y no suele observarse en pacientes con enfermedad leve.

En muchos pacientes con EA el dolor de espalda comienza durante la tercera década de la vida. Por lo general, transcurren 6-8 años de media desde el inicio del dolor de espalda hasta que un médico establece un diagnóstico definitivo de EA. Este retraso diagnóstico en la mayoría de los pacientes se debe principalmente a la evidencia radiográfica relativamente tardía de la sacroilitis en las radiografías simples convencionales[2,3]. La sacroilitis activa en la resonancia magnética (RM) predice la aparición posterior de sacroilitis en las radiografías. Por esta razón, muchos pacientes en una fase inicial de la EA presentan habitualmente síntomas característicos de EA pero sin signos radiográficos evidentes de sacroilitis. Por tanto, no es posible diagnosticarlos de EA según los criterios de Nueva York modificados[4]. En dichos pacientes con sospecha de EA en una fase inicial, la mejor prueba de imagen para detectar la sacroilitis es la RM[3]. Con el tiempo puede aparecer una sacroilitis radiográfica (es decir, daño estructural de las articulaciones SI) en una proporción considerable de estos pacientes (aproximadamente el 20-25% en un periodo de 15 años) y avanzará a EA, cumpliendo los criterios de Nueva York modificados[4-7]. Este hallazgo implica también que una proporción considerable de los pacientes permanecerán en esta fase (no radiográfica) de la enfermedad, con inflamación de las articulaciones SI en algún momento pero sin daños detectables radiográficamente durante los años siguientes. Por tanto, para describir correctamente a estos pacientes se ha abandonado el término *EA temprana* en favor del más apropiado *espondiloartritis axial no radiográfica* (SpA axial-nr)[3] (fig. 80.1). El término *espondiloartritis axial* (SpA axial) abarca la EA no radiográfica y la EA radiográfica clásica (según los criterios de Nueva York modificados). La prevalencia total de la SpA axial es de dos a cuatro veces mayor que la de EA según los criterios de Nueva York modificados[8-10]. A diferencia de los criterios de Nueva York modificados, no existe predominio masculino para la EA en los pacientes con SpA axial-nr[9]. En estudios de población sobre la SpA axial, la prevalencia del antígeno leucocítico humano *(HLA)-B27* varía mucho (20-97%) según cómo se incluya a los pacientes[9,10]. A nivel de grupo, los pacientes con SpA axial-nr tienden a responder menos favorablemente al tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF) que los pacientes con EA según los criterios de Nueva York modificados[11,12]. Datos prospectivos recientes demostraban que cerca del 5-10% de los pacientes con SpA axial-nr desarrollan sacroilitis radiográfica al cabo de 5 años de seguimiento, especialmente en aquellos con inflamación en la RM[5]. Este capítulo se centra en la EA radiográfica. Sin embargo, muchos aspectos se aplican también a los pacientes con EA no radiográfica o SpA axial[13,14].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 80.1 Formas de espondiloartritis axial

EA radiográfica y EA/SpA axial no radiográfica
Artritis reactiva
Artropatía de la enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
Artritis psoriásica
Espondilitis anquilosante de inicio juvenil

EA, espondilitis anquilosante; *SpA axial,* espondiloartritis axial.

TABLA 80.2 Características clínicas de las espondiloartritis

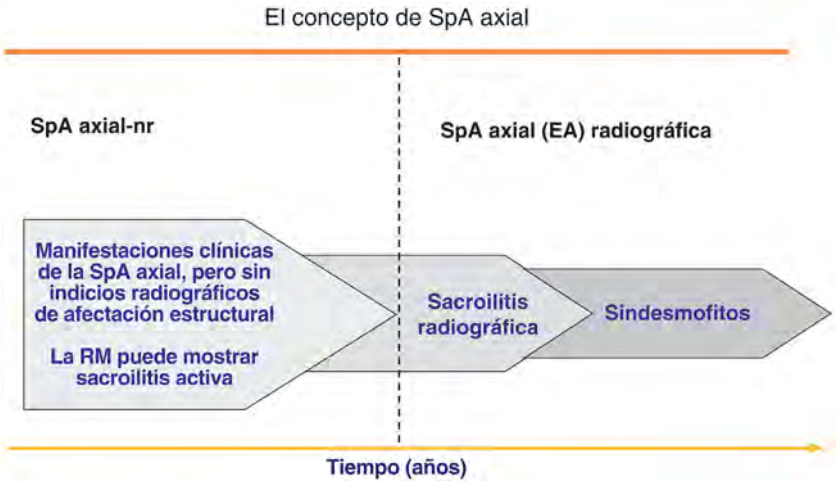
Patrón típico de artritis periférica: predominio en la extremidad inferior, asimétrica
Ausencia de factor reumatoide
Ausencia de nódulos subcutáneos y de otras manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide
Manifestaciones extraarticulares coincidentes características del grupo (p. ej., uveítis anterior)
Agrupación familiar marcada
Asociación con *HLA-B27*

Clasificación

Criterios de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial

Los criterios de clasificación están diseñados para estudios clínicos y epidemiológicos y también para la investigación de la etiopatogénesis de las enfermedades. Dichos criterios deben crear grupos homogéneos de pacientes con un diagnóstico clínico previo establecido por distintos profesionales. El uso inapropiado de los criterios de clasificación como criterios diagnósticos aumenta la probabilidad de sobrediagnósticos debido a la inclusión de pacientes con diagnósticos positivos falsos. Esto se asienta en particular si los criterios carecen de especificidad y si la probabilidad previa de enfermedad en dicho contexto es baja. Obsérvese que solamente el 5% de las personas con dolor de espalda padecen espondiloartritis[15].

El diagnóstico de EA se basa en la integración de características clínicas, analíticas y de imagen en un contexto específico. La enfermedad puede asociarse a psoriasis o a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica. En la práctica cotidiana el diagnóstico clínico de sospecha de EA se basa habitualmente en indicios de sacroilitis en las radiografías simples de la pelvis. Aunque la sacroilitis radiográfica es frecuente en la EA, no es una manifestación temprana ni imprescindible de la enfermedad[16]. A diferencia de los criterios de Nueva York, los indicios radiográficos de sacroilitis no son imprescindibles para cumplir los criterios de Roma (tabla 80.3). Tanto los criterios de Roma como los de Nueva York estaban pensados principalmente para su uso en estudios epidemiológicos. La falta de sensibilidad o de especificidad provocó una modificación de los criterios de Nueva York de la EA[4] (v. tabla 80.3). Dos criterios, la disminución de la movilidad de la columna lumbar y la de la expansión torácica, pueden reflejar la duración de la enfermedad. Por lo general, no están presentes en la fase inicial de la enfermedad[17]. Por este motivo, los criterios de Nueva York no son útiles para la inclusión de los casos iniciales de EA debido



● **Fig. 80.1** Esta figura muestra esquemáticamente un concepto unificador de la amplia gama de la espondilitis (EA), llamada también *espondiloartritis axial (SpA axial),* que posee un espectro amplio. El dolor de espalda inflamatorio es el síntoma principal, que puede estar presente a lo largo de toda la enfermedad sin que concurra una afectación estructural. Los tamaños decrecientes de las tres flechas de izquierda a derecha de esta figura tienen la finalidad de recalcar que solamente un porcentaje de los pacientes con SpA axial no radiográfica (SpA axial-nr) progresa a EA/SpA axial radiográfica, mientras que otros se mantienen como una SpA axial-nr, quizá para siempre, o tienen una enfermedad evolutiva autolimitada. Esta figura también demuestra que no todos los pacientes con sacroilitis radiográfica evolucionan para formar sindesmofitos, con la consiguiente anquilosis vertebral. *RM,* resonancia magnética. (Tomado de Khan MA, van der Linden S: Axial spondyloarthritis: a better name for an old disease. A step toward uniform reporting. *ACR Open* 1[5]:336-339, 2019. Permiso otorgado por el editor Wiley. Adaptado de Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-1008, 2005, Fig. 1.)

TABLA 80.3 Criterios de espondilitis anquilosante

Roma, 1961

Criterios clínicos
1. Dolor y rigidez lumbar durante más de 3 meses que no desaparecen con reposo
2. Dolor y rigidez en la columna dorsal
3. Limitación de la movilidad de la columna lumbar
4. Limitación de la expansión torácica
5. Antecedentes o indicios de iritis o sus secuelas

Criterio radiográfico
La radiografía muestra cambios sacroiliacos bilaterales característicos de espondilitis anquilosante (excluye la artrosis bilateral de las articulaciones sacroiliacas)

Espondilitis anquilosante definitiva
Sacroilitis bilateral de grados 3 o 4 con al menos un criterio clínico como mínimo o con al menos cuatro criterios clínicos

Nueva York modificados, 1984

Criterios
1. Lumbalgia de 3 meses de duración como mínimo que mejora con ejercicio pero no con reposo
2. Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital
3. Disminución de la expansión torácica respecto a los valores normales por edad y sexo
4. Sacroilitis bilateral de grados 2 a 4
5. Sacroilitis unilateral de grados 3 o 4

Espondilitis anquilosante definitiva
Sacroilitis unilateral de grados 3 o 4, o bilateral de grados 2 a 4, y cualquier criterio clínico

Gradación de las radiografías
Normal, 0; sospechosa, 1; sacroilitis mínima, 2; sacroilitis moderada, 3; anquilosis, 4

Datos tomados de van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27:361-368, 1984.

TABLA 80.4 Criterios de clasificación de la ASAS de la espondiloartritis axial en pacientes con dolor de espalda de 3 meses o más de duración y edad de inicio menor de 45 años

Sacroilitis en pruebas de imagen	0	*HLA-B27*
más		más
≥1 característica SpA		≥2 características SpA

Característica de SpA	Sacroilitis en pruebas de imagen
Dolor de espalda inflamatorio	Inflamación activa (aguda) en RM muy sugestiva de sacroilitis asociada a SpA o sacroilitis radiográfica definitiva según los criterios de Nueva York modificados
Artritis	
Entesitis (talón)	
Uveítis	
Dactilitis	
Psoriasis	
Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa	
Buena respuesta a AINE	
Antecedente familiar de SpA	
HLA-B27	
CRP alta[a]	

[a]La CRP alta se considera una característica de SpA en el contexto de dolor de espalda crónico.

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *ASAS,* Assessment of Spondyloarthritis International Society; *CRP,* proteína C reactiva; *HLA-B27,* antígeno leucocítico humano-B27; *RM,* resonancia magnética; *SpA,* espondiloartritis axial.

Tomado de Rudwaleit M: New classification criteria for spondyloarthritis. *Int J Adv Rheumatol* 8:1-7, 2010.

TABLA 80.5 Espectro de la espondilitis anquilosante/espondiloartritis axial

EA clásica según los criterios de Nueva York modificados

EA/SpA axial precoz, aún no radiográfica

EA/SpA axial, sin haber desarrollado nunca sacroilitis radiográfica

EA, espondilitis anquilosante; *SpA axial,* espondiloartritis axial.

a la falta de sensibilidad. La RM resulta útil para detectar las manifestaciones axiales antes de la presencia de sacroilitis radiográfica[5,18]. Para englobar la EA no radiográfica y la EA clásica (según los criterios de Nueva York modificados), se han propuesto criterios de clasificación (los de la Assessment of SpondyloArthritis [ASAS]) para el espectro completo de la EA (tabla 80.4)[13]. El *espectro completo de la EA* y la *espondiloartritis axial* son sinónimos (EA/SpA axial). Estos términos proporcionan un paraguas para pacientes en quienes predomina la afectación axial, con independencia de la presencia de daño estructural en las radiografías (tabla 80.5). Según los criterios de clasificación de la ASAS[13], un paciente con dolor de espalda crónico y una edad al inicio menor de 45 años puede clasificarse (pero no diagnosticarse) como SpA axial en presencia de sacroilitis en las pruebas de imagen (radiografías o RM), más otra característica de espondiloartritis (SpA) como mínimo o, en ausencia de sacroilitis en las pruebas de imagen, en presencia de *HLA-B27* más dos características adicionales de SpA como mínimo (v. tabla 80.4). La sensibilidad de todo el conjunto de criterios de la ASAS para la SpA axial era del 83% y la especificidad, bastante baja (84%)[13]. En el estudio de la ASAS sobre estos criterios nuevos, el 30% de todos los pacientes considerados como SpA axial tenían una sacroilitis radiográfica evidente y cumplían los criterios de Nueva York modificados de EA. Por este motivo, dos tercios se clasificaron como SpA axial-nr[13]. Conviene recordar que los pacientes clasificados como SpA axial según los criterios de la ASAS tienden a ser más heterogéneos que los pacientes con EA clasificados mediante los criterios de Nueva York modificados[13,14,19]. Debido a la falta de especificidad de los criterios de la ASAS, la aplicación de estos criterios de clasificación como herramienta diagnóstica generaría un riesgo considerable de sobrediagnóstico y de tratamiento inadecuado, ya que la prevalencia de SpA axial en pacientes con dolor de espalda crónico es solamente del 5%[15]. La aplicación de los criterios de clasificación de la ASAS en dicho contexto generaría que casi cuatro personas fuesen etiquetadas falsamente como positivas por cada persona con SpA axial verdadera[19]. Claramente, los criterios de clasificación no son idóneos con fines diagnósticos[19,20].

Epidemiología

Prevalencia

La de la EA está relacionada con la frecuencia del *HLA-B27.* Esto es así también para los subtipos B27 asociados a la enfermedad, pero no en las poblaciones en las que es frecuente el subtipo *HLA-B27*06,* que no tiene una asociación firme a EA[21-23].

En personas blancas la prevalencia estimada de EA, definida según los criterios de Nueva York modificados, varía entre 68/100.000 en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una población mayor de 20 años en Países Bajos y 197/100.000 en EE. UU.[24,25]. La media de las tasas de prevalencia global se estima en 238/100.000 en Europa, 319/100.000 en Norteamérica y 167/100.000 en Asia[26]. En la población general es probable que la EA radiográfica afecte al 1-2% de los adultos *HLA-B27*+ con un subtipo B27 asociado a enfermedad, pero puede haber diferencias regionales o geográficas[24,27]. Por ejemplo, en el norte de Noruega la EA radiográfica puede afectar al 6,7% de las personas *HLA-B27*+[27].

La enfermedad es mucho más frecuente en los familiares de primer grado y *HLA-B27*+ que en los pacientes con EA y *HLA-B27*+*;* alrededor del 10-30% de estos parientes tienen signos o síntomas de EA (según los criterios de Nueva York modificados) y aproximadamente el 30% de los parientes de primer grado aparentemente sanos cumplen los criterios de clasificación para SpA axial[24,28]. De hecho, un antecedente familiar positivo de EA representa un factor de riesgo firme de la enfermedad.

La prevalencia de SpA axial en la población, en particular de la SpA axial-nr, no está claramente definida[29]. Sin embargo, hay algunos indicios para sugerir que la prevalencia de la SpA axial puede ser de dos a cuatro veces mayor que la prevalencia de la EA radiográfica[10,30].

Incidencia

No hay indicios adecuados de que la incidencia de EA haya cambiado en las últimas décadas[31]. Las características clínicas, la edad de inicio y el plazo de supervivencia han permanecido estables[32]. Un estudio escandinavo reveló una incidencia global ajustada por edad y sexo de 7,3/100.000 personas-año, mientras que en EE. UU. se observó una incidencia global de 3,1/100.000 personas-año[33].

Distribución racial

La EA está presente en todo el mundo, pero existen diferencias de prevalencia relacionadas con la raza. Esto puede reflejar diferencias en la distribución del *HLA-B27* entre las razas. Alrededor del 90% de los pacientes blancos con EA radiográfica tienen *HLA-B27,* mientras que la EA y el *HLA-B27* están casi ausentes (prevalencia de B27 <1%) en los negros africanos y en los japoneses. En los afroamericanos, debido a la mezcla racial con los blancos, el 2% tienen B27, pero solo alrededor del 50% de los pacientes negros con EA cuentan con B27. Proporcionalmente, los afroamericanos se ven afectados con menos frecuencia que los blancos americanos.

Carga de la enfermedad

La EA se asocia a una considerable carga para el paciente y la sociedad. Aparte de las manifestaciones articulares axiales y periféricas, las extraarticulares, como las entesitis y la uveítis anterior aguda (UAA), y las enfermedades concomitantes, como la EII y la psoriasis, también contribuyen a la carga de la enfermedad. Además, una proporción amplia de pacientes tienen osteoporosis vertebral, que provoca fracturas vertebrales y cifosis dorsal. Todas estas características disminuyen la calidad de vida. El deterioro del rendimiento físico y la actividad de la enfermedad se correlacionan claramente con las puntuaciones psicológicas de ansiedad y depresión[34]. La prevalencia de depresión es alta[35]. También puede apreciarse el impacto de la EA en distintos aspectos laborales, desde la necesidad de asistencia en el trabajo hasta el aumento de bajas laborales y de jubilación[36,37]. Los factores socioeconómicos y los niveles educativos más altos se asocian a mayor probabilidad de mantener en activo a los pacientes[38]. La uveítis, la edad, el rendimiento físico y la actividad de la enfermedad predicen los desenlaces laborales adversos a largo plazo[39]. Los pacientes con EA tienen un impacto importante en el uso de recursos sanitarios y no sanitarios, que generan un coste total medio (directo y de productividad) de unos 6.700-9.500 dólares/año-paciente[40-42].

La carga de la enfermedad aumenta con su duración. Se precisa un diagnóstico y un tratamiento tempranos para prevenir o disminuir el deterioro funcional y mejorar el pronóstico del paciente, ya que la carga causada por la EA empeora la calidad de vida y todos los costes asociados a la EA están ocasionados por una pérdida funcional y por la actividad de la enfermedad[43].

Aunque la EA/SpA axial-nr pueden asociarse a menos características inflamatorias y rigidez vertebral, parece que la carga de la enfermedad resulta similar a la de la EA según los criterios de Nueva York modificados[44,45]. Las comorbilidades en la SpA influyen de forma adversa sobre el rendimiento físico, la capacidad laboral y la calidad de vida[46]. El incremento de la prevalencia de enfermedad cardiovascular entre los pacientes con EA contribuye a la carga de la enfermedad[47].

Genética

Los estudios en gemelos y en familias han mostrado que el riesgo de EA aumenta mucho en las familias y en gran medida está determinado genéticamente, y que los factores genéticos tienen papeles importantes en la determinación de la actividad y la gravedad de la enfermedad[48,49]. En los últimos años se han logrado avances importantes en la definición de los alelos (variantes genéticas) subyacentes en esta predisposición genética, con al menos 116 locus (regiones genéticas) conocidos asociados a la enfermedad, incluyendo locus diferentes en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y en regiones no-MHC.

Asociaciones del complejo mayor de histocompatibilidad a espondilitis anquilosante

La asociación del *HLA-B27* a la EA se detectó por primera vez a principios de la década de 1970 y desde entonces se ha identificado un número creciente de subtipos de HLA-B27, con más de 100 subtipos conocidos en la actualidad. La mayoría de estos subtipos son demasiado infrecuentes para saber si están asociados a enfermedad. El subtipo HLA-B27 ancestral es el *HLA-B*2705,* del que han surgido los otros subtipos, principalmente mediante mutación puntual. La EA aparece con los siguientes subtipos HLA-B27: *B*2702, B*2704, B*2705, B*2706, B*2707, B*2708, B*2710, B*2714, B*2715* y *B*2719.* Dos subtipos pueden tener una asociación infrecuente o posiblemente ausente a EA: *HLA-B*2706,* presente en el sureste asiático, y *HLA-B*2709,* presente en Cerdeña. El impacto de la variación del subtipo en el riesgo de EA ha sido una pieza clave de la investigación del mecanismo por el que el HLA-B27 causa EA. El HLA-B27 está presente en el 85-95% de los casos de EA primaria en comparación con una prevalencia aproximada del 8% en la mayoría de las poblaciones de origen europeo[50]. La prevalencia de HLA-B27 es más baja (~60%) en la EA asociada a psoriasis o a EII.

Los pacientes homocigotos para el *HLA-B27* tienen alrededor del doble de riesgo de EA en comparación con los heterocigotos para el B27. El cociente de posibilidades de EA para el *HLA-B27* (definido mediante la etiqueta de polimorfismo de nucleótido único [SNP, *single-nucleotide polymorphism*] rs116488202) para los heterocigotos de *HLA-B27* es de 62 y para los homocigotos es de 105[51]. El *HLA-B27* se utiliza ampliamente en la práctica clínica como complemento diagnóstico en los pacientes con dolor de espalda crónico, mientras que la rama clínica de los criterios de clasificación de SpA axial de la ASAS requiere la presencia de *HLA-B27* para clasificar la enfermedad. También se usa la tipificación *HLA-B27* para determinar el riesgo de recidiva de EA en las familias, que es muy bajo en ausencia de *HLA-B27* (probabilidad <1%). No se recomienda el cribado poblacional del HLA-B27, ya que la prevalencia de EA es bastante baja en la comunidad y aproximadamente solo el 5% de las personas con *HLA-B27* sufren EA. La enfermedad aparece en las personas *HLA-B27*- con una media de una década más tarde que en las personas *HLA-B27*+, pero la actividad y la gravedad de la anquilosis son similares. Hay indicios que sugieren que las personas *HLA-B27*- tienen menos respuestas a los iTNF; no obstante, en general estos fármacos son claramente efectivos para tratar la EA

HLA-B27⁻. Se desconoce si otros efectos genéticos influyen en las respuestas de la EA a los iTNF, pero como los estudios amplios sobre la artritis reumatoide (AR) no han encontrado indicios convincentes de una asociación genética de variantes genéticas individuales a la respuesta al tratamiento con un iTNF, es improbable que esto sea así en la EA. En este punto no hay datos acerca de los efectos genéticos sobre la respuesta a los inhibidores de la interleucina (IL)-17. Sin embargo, será especialmente interesante ver si las variantes genéticas influyen en el riesgo de presentar anticuerpos contra los iTNF, lo que se asocia a una pérdida de eficacia de estos fármacos.

La prevalencia mundial de EA está relacionada con la de HLA-B27. Las regiones con prevalencia de *HLA-B27* alta son Escandinavia y algunas poblaciones indígenas norteamericanas, y la prevalencia es baja en la mayor parte de África y en aborígenes australianos. Estas diferencias pueden ser consecuencia de cuellos de botella de población en la historia de la humanidad o de una selección natural del HLA-B27 en algunas poblaciones. Conviene recordar que el *HLA-B27* protege frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hace poco tiempo se ha señalado que el *HLA-B27* puede influir en la supervivencia, posiblemente mediante un efecto sobre el riesgo cardiovascular. Este hallazgo sugiere otra posible presión selectiva en la prevalencia del *HLA-B27*[52].

El *HLA-B27* no es el único alelo HLA-B asociado a EA. Varios estudios confirman el papel del *HLA-B60* (denominado también *HLA-B40*), que multiplica por 1,5 el riesgo de EA[53], y otros muchos alelos HLA-B, HLA-A y HLA tienen efectos modestos sobre la susceptibilidad a la EA[54].

Asociaciones de la espondilitis anquilosante distintas del complejo mayor de histocompatibilidad

Se cree que la mayor parte del riesgo genético de EA está determinada por locus fuera del MHC. Hasta ahora se han demostrado de manera convincente más de 110 locus no-MHC asociados a la enfermedad, lo que ha aportado más luz a la patogenia de la enfermedad (se resumen en la tabla 80.6).

Genes aminopeptidasa y espondilitis anquilosante

Tres genes de la vía aminopeptidasa están firmemente asociados a EA: *ERAP1* y *ERAP2,* codificados en el cromosoma 5q15, y *NPEPPS* (aminopeptidasa sensible a puromicina), en el cromosoma 17q21. En *ERAP1* hay, como mínimo, dos haplotipos asociados, con uno determinado por el SNP no codificante rs30187 y otro donde el SNP protector de la EA conduce a una variación específica de corte y empalme, la transcripción de una isoforma diferente y, finalmente, a una producción mucho menor de proteínas y, por tanto, a una reducción de la ERAP1 funcional[51,55]. En el *ERAP2* la asociación genética es muy amplia, pero en el haplotipo clave asociado a enfermedad una variante protectora (rs2248374[G]) conduce a un producto ARN transcrito que sufre una degradación mediada por interrupción y, por tanto, sin producto de proteína traducido[56]. Esta variante es, por consiguiente, la variante principal en el *ERAP2.*

La interacción gen a gen entre el *ERAP1* y el *HLA-B27* es el primer ejemplo de interacción reproducida estadísticamente significativa en cualquier enfermedad humana e indica que el mecanismo por el que el HLA-B27 causa EA probablemente implica un procesamiento peptídico aberrante[57]. El *ERAP1* también interacciona con el *HLA-B40* para causar EA, y ahora se sabe también que las mismas variantes en *ERAP1* se asocian a psoriasis, y se observa una interacción con *HLA-Cw6,* el alelo principal de la psoriasis HLA clase I[58]. Del mismo modo, en la enfermedad de Behçet hay una asociación del *ERAP1* restringida a los casos *HLA-B51,* el alelo HLA clase I principal de la enfermedad de Behçet[59]. Esto sugiere que los genes *HLA-B27, HLA-B40, HLA-Cw6* y *HLA-B51* actúan en estas enfermedades mediante mecanismos similares.

Genes de la vía interleucina 23 y espondilitis anquilosante

El descubrimiento genético de la asociación del *IL23R* a la EA fue la primera demostración de la implicación de esta vía en la EA y ha motivado la recomendación de los inhibidores de la vía IL-23 para su uso en la EA. Actualmente hay varios polimorfismos identificados con asociaciones independientes en el *IL23R* asociados a EA, EII, psoriasis y otras enfermedades asociadas. En la actualidad también se han asociado a EA otros genes de la vía IL-23, como *IL12B, TYK2* y *JAK2,* así como otros genes que interactúan con la vía IL-23, como *IL1RL1, IL1RL2, IL6R, PTGER4* y *CARD9.* Apenas se conocen los mecanismos subyacentes en estas asociaciones, pero estos hallazgos demuestran con claridad que esta es una vía importante en la patogenia de la EA. Por consiguiente, es un objetivo importante para desarrollar terapias para la EA. La asociación del *IL23R* está presente en la enfermedad *HLA-B27*⁺ y *HLA-B27*⁻ y, por tanto, esta vía es apropiada para ambos subgrupos de EA[60]. Está investigándose si estos genes tienen algún papel en la regulación de la actividad de la enfermedad o en el grado de anquilosis. Se ha demostrado la asociación de variantes del *IL23R* con la uveítis anterior, aparte de la asociación con otras variantes asociadas a la EA, como *HLA-B27* y SNP en *ERAP1* y el cromosoma 2p15 en umbrales de genoma amplio significativos[61].

Desarrollo de los linfocitos y genes de activación

La asociación de EA a diversas citocinas, receptores de citocinas y factores de transcripción implicados en la regulación del desarrollo y la activación de los linfocitos apunta a la implicación clave de los tipos celulares afectados en la patogenia de la EA. Los genes asociados son *EOMES, RUNX3, TBX21, ZMIZ1, IL7* e *IL7R*[51,60,62]. La importancia funcional de estos hallazgos se analiza con más detalle a continuación.

Patogenia

Los avances en la genética de la EA han ampliado el conocimiento de su patogenia. De los más de 110 locus asociados a la propensión a sufrir EA, varios están en «vías patógenas», que pueden ser importantes impulsores inmunopatógenos de la EA: papeles típicos y atípicos del HLA-B27, el ERAP1 y otras aminopeptidasas implicadas en el recorte de péptidos y en la presentación del antígeno y citocinas IL-23 e IL-17[51]. El análisis del solapamiento entre los SNP asociados a EA y marcadores epigenéticos de activación génica en tipos celulares y tisulares ha implicado, sin resultar sorprendente, a células del sistema inmunitario (linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ y linfocitos T reguladores), pero también de la mucosa gastrointestinal, lo que implica una inmunidad intestinal desordenada en la patogenia de la enfermedad[63].

HLA-B27

A pesar de más de 40 años de investigación, se desconoce su papel exacto. Los modelos actuales de actuación del HLA-B27 en la EA pueden dividirse en modelos clásicos, sobre cómo actúan los alelos clase I en la presentación del antígeno y en modelos no clásicos, asociados a propiedades irregulares del HLA-B27, como una velocidad de plegamiento lenta y la formación de homodímero en la superficie celular.

El papel dominante de las moléculas HLA clase I, como el HLA-B27, es la presentación de los antígenos a los linfocitos T CD8. En el caso de células infectadas o transformadas, la presentación de antígenos extraños o tumorales genera señales de peligro para los linfocitos CD8. El modelo del «péptido artritógeno» de patogenia de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 80.6 Locus con asociación establecida a espondilitis anquilosante[a]

Locus	Gen	SNP	*Odds ratio*	Heredabilidad explicada (%)	Mecanismo de acción probable
1p31	*IL23R*	rs11209026	1,650	0,352	Activación/diferenciación de células con expresión de IL-23R
1p31	*IL23R*	rs12141575	1,147	0,100	Activación/diferenciación de células con expresión de IL-23R
1p36	*RUNX3*	rs6600247	1,164	0,138	Diferenciación de linfocitos T
1q21	*IL6R*	rs4129267	1,176	0,151	Diferenciación de linfocitos Th17 y otros efectos inmunológicos
1q23	*FCGR2A*	rs1801274	1,123	0,080	Desconocido
1q23	*FCGR2A*	rs2039415	1,088	0,037	Desconocido
1q32	*GPR25-KIF21B*	rs41299637	1,201	0,162	Desconocido; ¿detección bacteriana?
1q32	*HHAT*	rs12758027	1,094	0,048	Desconocido
2p15	Intergénico	rs6759298	1,308	0,407	Desconocido
2q11	*IL1R2-IL1R1*	rs4851529	1,103	0,055	Influencia en respuesta a IL-1
2q12	*IL1R2-IL1R1*	rs2192752	1,112	0,047	Influencia en respuesta a IL-1
2q31	*UBE2E3*	rs12615545	1,109	0,062	Ubicuitinación
2q37	*GPR35*	rs4676410	1,131	0,06	¿Detección bacteriana?
3p24	*EOMES*	rs13093489	1,119	0,067	Diferenciación de linfocitos T
4q21	*ANTXR2*	rs12504282	1,136	0,096	Desconocido
5p13	*PTGER4*	rs12186979	1,093	0,047	Inducción de expresión de IL-23 y, por tanto, en activación/diferenciación de células con expresión de IL-23R; anabolismo óseo
5p13	*IL7R*	rs11742270	1,113	0,054	Diferenciación de linfocitos T
5q15	*ERAP1*	rs30187	1,318	0,411	Recorte de péptido antes de presentación de HLA clase I
5q15	*ERAP1*	rs1065407	1,171	0,136	Recorte de péptido antes de presentación de HLA clase I
5q15	*ERAP2*	rs2910686	1,171	0,147	Recorte de péptido antes de presentación de HLA clase I
5q33	*IL12B*	rs6871626	1,117	0,066	Activación/diferenciación de células con expresión de IL-23R
5q33	*IL12B*	rs6556416	1,107	0,054	Diferenciación de linfocitos T
6p21	*HLA-B*27*	rs116488202	60	20,089	Presentación de péptidos a los linfocitos T o mal plegamiento, que provoca reacción de estrés del retículo endoplásmico
6p21	*HLA-A*02*	rs2394250	1,214	0,22	Presentación de péptidos a los linfocitos T
6q15	*BACH2*	rs17765610	1,172	0,064	Diferenciación de linfocitos B o T CD4
6q15	*BACH2*	rs639575	1,081	0,034	Diferenciación de linfocitos B o T CD4
7q31	*GPR37*	rs2402752	1,108	0,052	¿Detección bacteriana?
9q34	*CARD9*	rs1128905	1,124	0,082	Activación de Th17 después de exposición a glucano β
10q22	*ZMIZ1*	rs1250550	1,11	0,059	Diferenciación de linfocitos T
10q24	*NKX2-3*	rs11190133	1,181	0,136	Diferenciación de linfocitos T
12p13	*LTBR-TNFRSF1A*	rs1860545	1,131	0,086	Señalización del TNF
12p13	*LTBR-TNFRSF1A*	rs7954567	1,113	0,062	Señalización del TNF
12q24	*SH2B3*	rs11065898	1,129	0,06	Señalización del TCR
14q31	*GPR65*	rs11624293	1,234	0,086	¿Detección bacteriana?

TABLA 80.6 Locus con asociación establecida a espondilitis anquilosante[a] *(cont.)*

Locus	Gen	SNP	*Odds ratio*	Heredabilidad explicada (%)	Mecanismo de acción probable
16p11	*IL27-SULT1A1*	imm_16_28525386	1,112	0,064	Equilibrio de diferenciación de linfocitos Th17/Th1
16p11	*IL27-SULT1A1*	rs35448675	1,236	0,007	Equilibrio de diferenciación de linfocitos Th17/Th1
17q11	*NOS2*	rs2531875	1,122	0,074	Síntesis de óxido nítrico
17q11	*NOS2*	rs2297518	1,129	0,055	Síntesis de óxido nítrico
17q21	*NPEPPS-TBKBP1-TBX21*	rs9901869	1,146	0,111	Diferenciación de células linfáticas innatas/recorte de péptido antes de presentación de HLA clase I, respectivamente
19p13	*TYK2*	rs35164067	1,155	0,08	Señalización por receptores de citocina, incluyendo IL-23R
19p13	*TYK2*	rs6511701	1,098	0,036	Señalización por receptores de citocina, incluyendo IL-23R
21q22	Intergénico	rs2836883	1,19	0,14	Desconocido
21q22	*ICOSLG*	rs7282490	1,1	0,052	Diferenciación de linfocitos T
22q11	*UBE2L3*	rs2283790	1,124	0,052	Ubicuitinación

[a]La heredabilidad explicada supone un modelo aditivo, con prevalencia de enfermedad del 0,5%. Frecuencia de alelo y *odds ratio* en muestras de ancestros europeos de Cortes et al. y en *ANTXR2* de Karaderi et al.

HLA, antígeno leucocítico humano; *IL,* interleucina; *SNP,* polimorfismo de nucleótido único; *TCR,* receptor de linfocitos T; *Th,* linfocito T cooperador; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Tomado de Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Gen* 45:730-738, 2013; y Karaderi T, Keidel SM, Pointon JJ, et al: Ankylosing spondylitis is associated with the anthrax toxin receptor 2 gene *(ANTXR2). Ann Rheum Dis* 73:2054-2058, 2014.

EA sugiere que en personas con predisposición genética la presentación anormal de autopéptidos por las moléculas HLA provoca el reconocimiento de autoantígenos inocuos como peligrosos, lo que causa autorreactividad mediante respuestas de los linfocitos T CD8. Se han identificado linfocitos T autorreactivos en la membrana sinovial de pacientes con EA, pero estos estudios no se han reproducido de manera convincente[64-66]. Este modelo no está bien respaldado por estudios en ratas transgénicas B27, en las que la patogenia de la enfermedad es independiente de los linfocitos T $CD8^+$. Una advertencia respecto a este modelo es que las ratas transgénicas B27 expresan en la región 40-50 copias de HLA-B27 comparadas con, como máximo, dos copias en el ser humano. Los efectos de esta sobreexpresión de alelos clase I en este modelo animal obligan a interpretar con cautela los datos de estos experimentos, ya que es posible que un trastorno parecido a la EA aparezca por mecanismos patógenos diferentes.

Durante la presentación y el procesamiento del antígeno, la cadena pesada muy polimorfa del HLA-B27 forma enlaces no covalentes con la microglobulina β_2, y este complejo se carga con un péptido antes de su transporte a la superficie celular. El proceso muy ordenado de ensamblaje HLA:péptido, que se realiza en el retículo endoplásmico (RE), es más lento con HLA-B27 que con cualquier otra molécula HLA[67]. La teoría de respuesta de proteína no plegada (UPR) propone que el ensamblaje lento de los complejos HLA-B27 activa las vías de estrés del RE que conducen a la secreción de IL-23 por los macrófagos. El apoyo a la teoría UPR es, de nuevo, más firme en las ratas transgénicas B27, pero también se ha observado en la membrana sinovial de los pacientes con EA[68,69]. Sin embargo, datos recientes de pacientes con EA han mostrado escasos indicios de estrés en el RE en células circulantes en los pacientes con EA[70].

Después del transporte a la superficie celular, la microglobulina β_2 puede disociarse de la cadena pesada dejando una cadena pesada libre. Las cadenas pesadas libres pueden dimerizarse a continuación para formar homodímeros de cadena pesada en la superficie celular. Artículos recientes señalan que algunos subgrupos de linfocitos T y de linfocitos citolíticos (NK) pueden reconocer los homodímeros B27 mediante receptores de inmunoglobulina citolítica (KIR) específicos. El reconocimiento de los homodímeros de cadena pesada B27 en la superficie celular por los linfocitos T $CD4\ KIR3DL2^+$ activa la secreción de IL-17 por dichos linfocitos T[71].

ERAP1 y otras aminopeptidasas

Fuera del locus *HLA,* el *ERAP* es la asociación más firme a la propensión de la EA. La ERAP1 es una aminopeptidasa implicada en el recorte de péptidos procesados mediante el proteosoma, de una longitud de 13 a 15 aminoácidos a péptidos de ocho a nueve aminoácidos. Por eso se considera que es un «director molecular» que da forma a los péptidos antes de cargarlos en las moléculas MHC clase I. La asociación a EA se ha descrito y validado en varios estudios[57,72]. Como mínimo, se han descrito dos haplotipos *ERAP1* asociados a EA, etiquetados por SNP no sinónimos rs30187 y rs10050860[51]. Estos SNP solo se asocian a pacientes $HLA\text{-}B27^+$, lo que demuestra la interacción gen-gen entre *ERAP1* y *HLA-B27*[57]. A pesar de este hallazgo, nuestro conocimiento sobre el papel exacto de ERAP1 en la patogenia de la EA sigue siendo limitado.

La ERAP1 está presente en estado cerrado (activa enzimáticamente) o abierto (inactiva enzimáticamente). La cristalografía de rayos X comprobó que el principal SNP asociado a EA rs30187 (K528R) en el *ERAP1* se localiza en la región bisagra de la enzima que controla el cambio entre la conformación abierta y la cerrada. Los estudios funcionales que comparan el peptidoma de unión del HLA-B27 de las líneas celulares que transportan variantes del *ERAP1* demuestran un aumento de la actividad enzimática conferida por el transporte de la variante Lys528 que resulta del polimorfismo asociado al riesgo de EA rs30187[73]. Este incremento de actividad de la ERAP1 da lugar a un aumento de la destrucción del epítopo peptídico, pero también eleva la producción de algunos péptidos respecto a la variante Arg528 protectora[74]. Los complejos HLA: péptido alterados pueden tener un efecto acusado sobre la estabilidad de la superficie celular del HLA-B27, con efectos simultáneos sobre la implicación de los linfocitos T autorreactivos y los linfocitos T citolíticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los polimorfismos de *ERAP1* pueden contribuir a los tres modelos de actuación del HLA-B27 en la EA. Las tasas alteradas de recorte de péptido mediado por la ERAP1 pueden conducir a la presentación en la superficie celular de péptidos anormales en el contexto del HLA-B27. La actividad enzimática alterada puede alterar la velocidad de plegamiento de los complejos HLA-B27:péptido en el interior del RE, contribuyendo así a la UPR y al estrés del RE. Recientemente se han observado variantes de la ERAP1 que alteran las concentraciones de cadenas pesadas libres en la superficie de la célula HLA-B27[75].

Ahora se sabe que las asociaciones del *ERAP1* pueden dividirse en un efecto de SNP primario en rs30187 y en una asociación independiente secundaria con rs10050860, que conserva la relevancia sobre el acondicionamiento de la señal primaria. Las personas homocigotas con HLA-B27$^+$ para las variantes protectoras de ambos SNP proporcionan un riesgo de enfermedad de tres a cuatro veces menor que los portadores de HLA-B27 que heredan simultáneamente los alelos de riesgo. Significativamente, estas asociaciones no prevalecen en la enfermedad HLA-B27/HLA-B40 negativa[76].

Después del ajuste respecto a la asociación del *ERAP1,* se han identificado también variantes en dos aminopeptidasas adicionales en el locus del cromosoma 5q15, el *ERAP2* y la leucilcisteinilaminopeptidasa *(LNPEP)*[51]. La asociación al SNP principal en el *ERAP2* sigue siendo apreciable en los casos HLA-B27$^-$; no está claro si existe una asociación independiente entre *LNPEP* y EA. La aminopeptidasa citosólica *NPEPPS* en el cromosoma 17q21 es la cuarta aminopeptidasa asociada a la enfermedad, implicada en el procesamiento del péptido antes del transporte de los sustratos al RE[51]. Al igual que el *ERAP1,* las variantes con pérdida de función en el *ERAP2* protegen de la EA. El alelo protector en rs2248374 produce transcritos de *ERAP2* truncados que sufren una degradación mediada por interrupción, lo que disminuye la expresión de la proteína completamente en los homocigotos y un 50% aproximadamente en los heterocigotos[56]. Está justificado conocer mejor cómo actúa cada una de estas aminopeptidasas en la EA, pero la inhibición de la ERAP1 y de la ERAP2 puede ser, como mínimo, una estrategia terapéutica atractiva en la EA.

Vía de señalización de la interleucina 23

La IL-23 señaliza a través del receptor de superficie celular formado por una subunidad IL-23 específica (IL-23R) y una subunidad compartida con el IL-12R (IL-12RB1). La señalización de IL-23 es necesaria para el desarrollo de células secretoras de IL-17 e IL-22. Como se ha explicado antes, se han asociado a EA los polimorfismos en el *IL23R,* y más recientemente algunos componentes retrógrados de la vía de señalización IL-23, *JAK2* y *Tyk2* y la subunidad IL-23 *IL12B*[51,72].

En circunstancias fisiológicas la IL-23, la IL-17 y la IL-22 regulan la homeostasis intestinal. La IL-23, la IL-23R y la IL-17 están aumentadas en la EA. La inhibición de la IL-12/IL-23 o de la IL-17 con anticuerpos monoclonales, como ustekinumab o secukinumab, respectivamente, son terapias novedosas y prometedoras en la EA, con una eficacia parecida a los iTNF.

Los avances en el conocimiento de las células implicadas en la señalización de la IL-23 en la EA han arrojado luz sobre nuevos subgrupos de células inmunitarias implicadas en la patogenia de la EA. Hasta hace poco se creía que los linfocitos T CD4 eran el tipo celular predominante implicado en las respuestas inmunitarias mediadas por la IL-23. Sin embargo, estudios en ratones indicadores con proteína fluorescente verde (GFP)-IL-23R revelaron que los linfocitos T CD4 son solo un componente pequeño de la familia de señalización de la IL-23. Otros tipos celulares en estos ratones expresan una concentración alta de IL-23R, como linfocitos T γδ, macrófagos, células dendríticas y células parecidas a las inductoras de tejido linfático (LTi). Se han descrito varias células reactivas a la IL-23 «no clásicas», como linfocitos T γδ, linfocitos T CD4$^+$ KIR3DL2$^+$, mastocitos y neutrófilos[71,77-79]. Se desconoce la jerarquía exacta de estos tipos de células, pero es razonable pensar que cada tipo celular tiene papeles específicos de tejido en la regulación de las respuestas de la IL-23 en la EA. Tampoco está clara la procedencia de la mayor parte de la IL-23 en la EA.

Los ensayos clínicos de agentes biológicos que bloquean a estas citocinas, independientemente de la fuente de la IL-23 y la IL-17, han demostrado resultados divergentes. Los ensayos clínicos de fase III del bloqueo de la IL-17 con el anticuerpo monoclonal de la IL-17 completamente humanizado, secukinumab, han demostrado los beneficios clínicos de la inhibición de la IL-17[80-82]. Por el contrario, la inhibición de la señalización IL-12/IL-23 a través del bloqueo de la subunidad compartida de la IL-12/23 por el anticuerpo monoclonal completamente humanizado, ustekinumab, no ha logrado las medidas de valoración primarias en la EA[83].

Inmunidad de la mucosa y el microbioma

Durante muchos años se ha reconocido el solapamiento entre la EA y la inflamación intestinal, de manera que un 5-10% de los pacientes con EA desarrollan una EII diagnosticada clínicamente y otro 70% manifiestan inflamación intestinal subclínica[84]. Además, los pacientes con EA muestran un aumento de la permeabilidad intestinal[85]. Los primeros estudios genéticos aportaron pruebas de susceptibilidades genéticas compartidas entre la EA y la EII, pero las comparativas genéticas de enfermedad cruzadas facilitadas por el proyecto Immunochip han demostrado la magnitud del solapamiento genético[86,87]. De los genes con solapamiento, varios están en la vía de señalización de la IL-23, como *IL23R, IL12B, TYK2, JAK2* e *IL27*. Otros están implicados en la inmunidad de la mucosa, como *TBX21, RUNX3, EOMES, NKX2-3, ZMIZ1* e *ICOSLG,* mientras que otros desempeñan papeles en la percepción microbiana (*GPR35, GPR37* y *GPR65*).

La IL-23 es un regulador importante de la salud de la mucosa y actúa como mediadora de las respuestas antimicrobianas y en la protección contra bacterias extracelulares. Está notablemente aumentada en el íleon terminal de los pacientes con EA[88]. Se ha planteado la hipótesis de que las respuestas de la IL-23 en la EA están exageradas como resultado de la alteración del microbioma en el intestino de la EA. El examen del microbioma en las biopsias de la mucosa y en muestras fecales de pacientes con EA demuestra composiciones singulares de la microflora intestinal en los pacientes con EA[89]. Las alteraciones del microbioma no indican necesariamente un mecanismo patogénico, ya que pueden ser una consecuencia de la enfermedad, más que impulsoras. No obstante, al menos en estudios animales hay una evidencia sólida de un papel causal para el microbioma en la patogenia de la enfermedad. Las ratas transgénicas HLA-B27 expresan múltiples copias del HLA-B27 humano, junto con una cadena ligera del MHC invariable, la microglobulina β_2. Estos animales desarrollan una enfermedad tipo SpA, pero tanto la inflamación intestinal como la articular están reducidas en el entorno libre de gérmenes[90,91]. Recientemente el estado de portador HLA-B27 influye sobre la microbiota intestinal de ratas transgénicas HLA-B27 y en pacientes con EA[92,93]. Sin embargo, todavía no se ha mapeado por completo la interacción precisa entre la genética del huésped, las respuestas inmunitarias y la microbiota, y siguen sin estar claras sus influencias colectivas sobre la salud y la enfermedad.

Remodelación estructural y anquilosis

Una característica distintiva importante entre artritis seronegativas y seropositivas es que, a pesar de que la inflamación produce habitualmente erosión, al menos al principio, en las fases más avanzadas en ambos grupos de enfermedades se produce osteoproliferación en las enfermedades seronegativas. Hay pocos indicios directos en el ser humano de los procesos involucrados en la enfermedad osteoproliferativa, dada la dificultad para obtener muestras de tejido apropiadas para su análisis histopatológico. Por este motivo, la mayor parte de la información disponible procede de estudios de imagen o en modelos murinos de la enfermedad.

No hay duda de que la inflamación es un paso inicial crítico del proceso osteoproliferativo. La proteína C reactiva (CRP) inicial es un factor predictivo del cambio radiográfico futuro, y van en aumento los indicios de que la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF) no impide por completo la formación ósea pero ralentiza considerablemente la anquilosis[94-96]. Esto es particularmente evidente en los pacientes que consiguen una remisión clínica de la actividad de la enfermedad. Se ha planteado que la inhibición del TNF libera la formación ósea impulsada por la vía Wnt debido al descenso de la expresión del inhibidor Wnt DKK-1[97]. Sin embargo, sería previsible que esto acelerara la anquilosis en pacientes tratados con iTNF cuando, de hecho, se observa lo contrario. Esto puede reflejar el efecto supresor de la inhibición del TNF sobre la actividad de la enfermedad en los primeros estadios de la inflamación antes de la activación de las vías formadoras de hueso[95,96].

Los valores de IL-17A y de IL-12/23p40 están elevados en el suero y en el líquido sinovial de los pacientes con EA. La IL-17A regula la expresión de la JAK2, que se expresa intensamente en el tejido óseo de pacientes con EA, lo que puede promover la actividad osteoblástica[98]. Los linfocitos T γδ que expresan IL-17A pueden promover la diferenciación de los osteoblastos desde las células madre mesenquimtosas[99]. La IL-17A ha activado previamente la expresión de citocinas proinflamatorias, como RANKL, y metaloproteinasas desde una amplia variedad de tipos celulares[100]. Este papel dual de la IL-17A sobre la formación de hueso y las vías reabsortivas puede depender del medio de citocinas extracelular y del estadio de la diferenciación de diferentes tipos celulares, pero sugiere la posibilidad de que la IL-17A puede ser una citocina diana que vincula la inflamación con la formación de hueso nuevo.

El tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sobre todo en los pacientes con elevación de reactantes de fase aguda, ralentiza la formación de hueso nuevo[101]. Esto puede ser posible por la asociación conocida entre la EA y variantes genéticas en el *PTGER4*[57], que codifican un receptor para la prostaglandina E_2 (PGE_2). Esta se produce en las entesis en respuesta al estrés físico, lo que impulsa la producción de IL-23 y la formación ósea. Sin embargo, un estudio más reciente del tratamiento crónico con AINE en comparación con un tratamiento a demanda usando un diseño de estudio muy similar no pudo demostrar ningún beneficio para ralentizar la formación de hueso nuevo, incluso en pacientes con elevación de los reactantes de fase aguda[102].

Los estudios de RM de la columna y de las articulaciones SI sugieren que la metaplasia grasa de la médula ósea es un paso intermedio antes de la formación de hueso nuevo y que, una vez que se ha producido metaplasia grasa, puede formarse hueso nuevo[103,104]. No se conocen bien los procesos celulares y moleculares involucrados, pero algunos estudios con modelos animales sugieren la participación de las vías Wnt y de la proteína morfogenética ósea (BMP), que son las vías anabólicas óseas principales en los animales vertebrados[105]. Estas pueden ser objetivos terapéuticos útiles para disminuir la tasa de anquilosis en la EA, pero se pueden necesitar fármacos que actúen específicamente sobre la formación ósea causada por la inflamación para evitar una osteoporosis generalizada como efecto secundario.

En los últimos años se ha relacionado la nogina y la esclerostina con esta enfermedad, y pueden contribuir a la neoformación ósea en pacientes con EA[106].

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones esqueléticas

Dolor y rigidez lumbares

El dolor de espalda es un síntoma muy frecuente, presente hasta en un 80% de la población general. Por este motivo, es importante tener presente que el dolor de espalda en la EA/SpA axial tiene características inflamatorias que la distinguen del dolor de espalda mecánico[107-109] (tabla 80.7). El dolor de espalda es la característica más prevalente de la EA (tabla 80.8). En la práctica clínica a menudo no se identifica bien el dolor de espalda inflamatorio (DEI)[110]. Los cálculos del porcentaje de adultos con dolor de espalda crónico que tienen DEI oscilan entre el 2,3 y casi el 25%[111-113]. A los 10 años la probabilidad de los pacientes con DEI de tener espondiloartritis era del 30%, mientras que la resolución del DEI sucedía en el 43%. Los factores predictivos más importantes para la progresión del DEI a espondiloartritis eran uveítis, sexo masculino y antecedentes familiares de espondiloartritis[111].

El dolor se percibe principalmente en la profundidad de la región glútea y es sordo, difícil de localizar y de inicio gradual. Puede ser intenso en esta fase inicial de la enfermedad; se localiza en las articulaciones SI, pero a veces se irradia a la cresta iliaca o a la región del trocánter mayor o desciende por la cara posterior del muslo. La irradiación del dolor glúteo puede apuntar a la compresión de una raíz del nervio ciático. El dolor glúteo alterna habitualmente entre un lado y el otro. La tos, el estornudo u otras maniobras que causan una torsión brusca de la espalda pueden acentuar el dolor. Aunque suele ser intermitente o unilateral al principio, después de unos meses suele volverse persistente y bilateral, y la región lumbar baja se vuelve rígida y dolorosa. El dolor se asocia a una sensación de rigidez lumbar que empeora por la mañana y puede despertar al paciente del sueño, en especial durante la

TABLA 80.7 Características del dolor de espalda inflamatorio en la espondilitis anquilosante y en la espondiloartritis axial

Inicio de los síntomas antes de los 45 años
Duración de los síntomas de más de 3 meses (dolor crónico)
Localizado en la región lumbar
Dolor de glúteos alternante
Despertar por dolor de espalda en la segunda mitad de la noche
Rigidez matutina durante 30 min como mínimo
Inicio gradual de los síntomas
Mejoría con ejercicio
Sin mejoría del dolor con reposo
Mejoría con antiinflamatorios no esteroideos

TABLA 80.8 Rasgos característicos de la espondilitis anquilosante

Dolor vertebral inflamatorio crónico
Dolor torácico
Dolor de glúteos alternante
Uveítis anterior aguda
Sinovitis (predominio en las extremidades inferiores, asimétrica)
Entesitis (talón y plantar)
Sacroilitis radiográfica
Antecedente familiar de espondilitis anquilosante
Enfermedad intestinal inflamatoria crónica
Psoriasis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

segunda mitad de la noche. Muchos pacientes no distinguen entre dolor y rigidez lumbar. La rigidez matutina puede durar hasta 3 h. Tanto la rigidez como el dolor tienden a mejorar con una ducha caliente, un programa de ejercicio o actividad física; no mejoran con reposo. El cansancio, como consecuencia del dolor y de la rigidez lumbar crónicos, puede ser un problema importante y acentuarse por trastornos del sueño causados por estos síntomas.

Dolor torácico

Con la afectación subsiguiente de la columna dorsal (incluyendo las articulaciones costovertebrales y costotransversas) y la presencia de entesitis en las articulaciones costoesternal y manubrioesternal, los pacientes pueden experimentar dolor torácico acentuado al toser o estornudar; en ocasiones se define como «pleurítico». Sin embargo, el dolor torácico en la región esternal puede ser también una manifestación precoz de la enfermedad. El dolor torácico, además del DEI, tiene valor diagnóstico (sensibilidad del 48% y especificidad del 93%)[113]. El dolor torácico se asocia a menudo a dolor a la palpación de las articulaciones costoesternales. Puede detectarse una disminución de leve a moderada de la expansión torácica en la fase inicial de la EA. El dolor torácico es relativamente frecuente en los familiares *HLA-B27*$^+$, incluso en ausencia de indicios radiográficos de sacroilitis[114].

Dolor a la palpación

El extraarticular en algunas regiones es un síntoma notorio en algunos pacientes. Estas lesiones están causadas por entesitis. Las zonas dolorosas a la palpación más frecuentes son las uniones costoesternales, las apófisis espinosas, las crestas iliacas, los trocánteres mayores, las tuberosidades isquiáticas y tibiales y los talones (tendinitis aquílea o fascitis plantar). En las radiografías pueden observarse espolones óseos en estas zonas.

Articulaciones

Las de las cinturas o «raíces» de las extremidades (caderas y hombros) son las articulaciones periféricas afectadas con más frecuencia en la EA, y el dolor en estas regiones es el síntoma inicial hasta en el 15% de los pacientes. La afectación del hombro, pero sobre todo la de la cadera, puede causar una discapacidad física considerable. La enfermedad coexistente en la columna lumbar contribuye mucho a la discapacidad de las extremidades inferiores. Las caderas y los hombros están afectados en alguna fase de la enfermedad hasta en el 35% de los pacientes. La afectación de la cadera es relativamente más frecuente como manifestación inicial si la enfermedad empieza en la infancia (EA juvenil). En niños de 8 a 10 años la afectación de la cadera como manifestación de la EA juvenil es el tipo más frecuente de artritis crónica. Estos niños con afectación de la cadera son en su mayoría *HLA-B27*$^+$ y no presentan anticuerpos antinucleares. La EA puede afectar también a la articulación de la rodilla, a menudo con derrame intermitente. La articulación temporomandibular está afectada en el 10% de los pacientes aproximadamente.

Manifestaciones extramusculoesqueléticas

Los síntomas inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso y febrícula, son frecuentes. Otras manifestaciones extraesqueléticas son más localizadas.

Enfermedad ocular

La UAA o iridociclitis es la manifestación extraarticular más frecuente de la EA, presente en el 25-30% de los pacientes en algún momento durante la enfermedad. No existe una relación clara entre la actividad de la artropatía y esta manifestación extraarticular. Por lo general, el inicio de la inflamación ocular es agudo y habitualmente unilateral, pero las crisis pueden alternar. El ojo está rojo y duele, con deterioro visual. Puede haber fotofobia y lagrimeo. Si no se trata el ojo, o si se retrasa el tratamiento, pueden producirse sinequias posteriores y glaucoma. La mayoría de las crisis remiten en 4-8 semanas sin secuelas si se inicia pronto el tratamiento. La UAA es más frecuente en los pacientes con EA B27$^+$ que en los B27$^-$[115]. Los familiares con UAA pueden tener un riesgo más alto de EA. La incidencia calculada de UAA en un estudio de una familia suiza era de 89 crisis/1.000 pacientes-año en los pacientes con EA, pero solo de 8/1.000 personas-año en los familiares B27$^+$ sanos[116]. Hasta el 70% de los pacientes con UAA B27$^+$ tienen SpA axial (según los criterios de la ASAS)[117,118].

Enfermedad cardiovascular

Puede ser asintomática u ocasionar problemas considerables. Las manifestaciones de la afectación cardiaca son aortitis ascendente, insuficiencia de la válvula aórtica, arritmias, cardiomegalia y pericarditis. En circunstancias infrecuentes la aortitis puede preceder a otras manifestaciones de la EA. Se ha detectado insuficiencia aórtica en el 3,5% de los pacientes que habían sufrido la enfermedad durante 15 años y en el 10% después de 30 años[119]. Las causas principales de la insuficiencia aórtica son inflamación y dilatación de la aorta. La frecuencia de arritmias aumenta con el paso del tiempo, y están presentes en el 2,7% de los pacientes con una duración de la enfermedad de 15 años y en el 8,5% después de 30 años[119]. Tanto la insuficiencia aórtica como las arritmias son el doble de frecuentes en pacientes con artritis periférica. La prevalencia de infarto de miocardio es alta en los pacientes con EA (4,4%) en comparación con la población general (1,2%)[47]. Se han comunicado algunos casos de EA con una arteritis de Takayasu simultánea[120].

Neumopatía

La afectación pulmonar es una manifestación poco frecuente y tardía de la EA. Se caracteriza por fibrosis lentamente progresiva de los lóbulos pulmonares superiores y aparece por término medio dos décadas después del inicio de la EA. Los pacientes pueden tener tos, disnea y en ocasiones hemoptisis[121].

La tomografía computarizada (TC) de alta resolución puede ser útil para detectar una neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas respiratorios, pero las radiografías de tórax son normales[122,123].

La ventilación pulmonar está conservada habitualmente; un incremento de la contribución diafragmática ayuda a compensar la rigidez de la pared torácica debida a la afectación de las articulaciones torácicas por el proceso inflamatorio. Pueden disminuir moderadamente la capacidad vital y la capacidad pulmonar total como consecuencia de la restricción de la movilidad de la pared torácica, pero el volumen residual y la capacidad funcional residual están habitualmente aumentados.

Afectación neurológica

Las complicaciones neurológicas de la EA pueden estar causadas por fracturas vertebrales, inestabilidad, compresión o inflamación. Los accidentes de tráfico o los traumatismos leves pueden causar fracturas de una columna vertebral osteoporótica vulnerable[124]. Los niveles afectados con más frecuencia son C5-C6 o C6-C7.

Igual que en la AR, la EA puede producir subluxación atlantoaxoidea, atlantooccipital y superior del axis como consecuencia de la inestabilidad ocasionada por el proceso inflamatorio. La subluxación atlantoaxoidea anterior espontánea es una complicación notable en el 2% de los pacientes y puede causar o no signos de compresión medular espinal[125].

Las causas no traumáticas de complicaciones neurológicas ocasionadas por compresión son osificación del ligamento longitudinal posterior (que puede llevar a mielopatía compresiva), lesiones destructivas del disco intervertebral y estenosis vertebral.

El síndrome de la cola de caballo es una complicación infrecuente pero grave de la EA de larga evolución. Afecta a las raíces nerviosas lumbosacras y ocasiona dolor y pérdida de sensibilidad, pero con frecuencia se asocia a síntomas urinarios y digestivos. Es habitual un

inicio gradual de incontinencia urinaria y fecal, impotencia, anestesia en «silla de montar» y en ocasiones abolición de los reflejos del tobillo. Los síntomas motores, si están presentes, suelen ser leves. La TC y la RM permiten un diagnóstico correcto no invasivo de esta complicación de la EA[126]. La aracnoiditis y las adherencias aracnoideas pueden ser importantes en la patogenia.

Afectación renal

Las complicaciones renales pueden ser frecuentes en los pacientes con EA[127]. La nefropatía por inmunoglobulina A ocurre en muchos pacientes con EA. Estos pacientes tienen a menudo una concentración sérica alta de IgA (93%) y afectación renal (27%) al inicio[128]. Puede haber microhematuria y proteinuria hasta en el 35% de los casos. No está clara la importancia de estos hallazgos en relación con un deterioro futuro de la función renal[129]. La amiloidosis (secundaria) es una complicación poco frecuente[130].

Osteoporosis

En las fases iniciales de la EA ya es posible apreciar una disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Se menciona en más del 50% de los pacientes con una enfermedad de menos de 10 años de duración. La prevalencia global de la osteoporosis es aproximadamente del 15%[131,132]. Las deformidades osteoporóticas de la columna dorsal contribuyen notablemente a la postura anómala, en especial a la hipercifosis fija[133]. Los daños en la columna cervical y lumbar asociados a la enfermedad, el acuñamiento dorsal y la actividad de la enfermedad determinan la hipercifosis en la EA[134]. El incremento de la distancia occipucio-pared se asocia a fracturas vertebrales. La prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas sintomáticas está aumentada en la EA[135]. Las complicaciones neurológicas son bastante frecuentes, incluso después de un traumatismo banal[136]. Es difícil realizar una valoración adecuada de la densidad ósea de la columna vertebral en presencia de sindesmofitos, ya que pueden provocar valores falsos altos de la DMO.

Exploración física

Movilidad vertebral

Para conseguir un diagnóstico temprano, el médico debe completar una exploración física meticulosa. Al explorar la columna vertebral, puede haber cierto grado de disminución de la movilidad de la columna lumbar al realizar la flexión hacia delante, la hiperextensión o la flexión lateral. La pérdida temprana de la lordosis lumbar fisiológica es a menudo el primer signo y se detecta con facilidad en la inspección.

La prueba de Schober (o sus modificaciones) es útil para detectar la disminución de la flexión hacia delante de la columna lumbar, aunque habitualmente es normal en las fases iniciales de la enfermedad. Con el paciente levantado, se realiza una marca con un rotulador en la piel sobre la quinta apófisis espinosa lumbar (habitualmente a la altura de la espina iliaca posterosuperior u «hoyuelo de Venus») y otra marca 10 cm por encima en la línea media. Después se pide al paciente que se incline hacia delante al máximo sin doblar las rodillas. Si la distancia entre ambas marcas es menor de 15 cm, existe una disminución de la movilidad de la columna lumbar. También puede reducirse la flexión lateral, y la rotación vertebral puede provocar dolor. Los valores normales para la flexión vertebral anterior y lateral deben corregirse para la edad y el sexo[137,138].

Expansión torácica

Disminuye de ligera a moderadamente a menudo en las fases iniciales de la EA. Los valores normales dependen del sexo y de la edad y hay una coincidencia entre los normales y los de los pacientes con EA[139,140]. Valores por debajo de 5 cm en las personas jóvenes con un inicio gradual de dolor de espalda inflamatorio crónico son muy sugestivos de EA. La expansión torácica debe medirse en inspiración máxima después de una espiración forzada máxima a la altura del cuarto espacio intercostal en los hombres y justo debajo de las mamas a la altura xifoesternal en las mujeres.

Entesitis

La exploración de tuberosidades isquiáticas, trocánteres mayores, apófisis espinosas, uniones costocondrales y manubrioesternales, inserción del supraespinoso y crestas iliacas puede determinar la presencia de entesitis. El dolor del talón, sobre todo al levantarse de la cama, es una manifestación característica de entesitis del tendón de Aquiles y de fascitis plantar.

Sacroilitis

La presión directa sobre las articulaciones SI puede provocar dolor, igual que otras maniobras especiales, aunque estas últimas carecen de especificidad y sensibilidad. Estos signos pueden ser negativos también en la fase inicial o volverse negativos en las fases avanzadas cuando la inflamación pasa a fibrosis o a anquilosis ósea.

Postura

En el transcurso de la enfermedad el paciente puede perder su postura normal. La afectación de la columna cervical se manifiesta por dolor y disminución de la movilidad cervical. El médico puede detectar una inclinación del cuello hacia delante con el paciente levantado e intentando apoyar el occipucio contra la pared.

En pacientes con enfermedad grave, tras una progresión de muchos años, toda la columna vertebral se vuelve cada vez más rígida, con pérdida de la postura normal por la pérdida gradual de la lordosis lumbar y la aparición de cifosis torácica[133,134]. El abdomen se vuelve protuberante y la respiración, principalmente diafragmática. Estas deformidades habituales suelen evolucionar después de unos 10 años o más de sufrir la enfermedad (v. e-fig. 80.1).

Pruebas analíticas

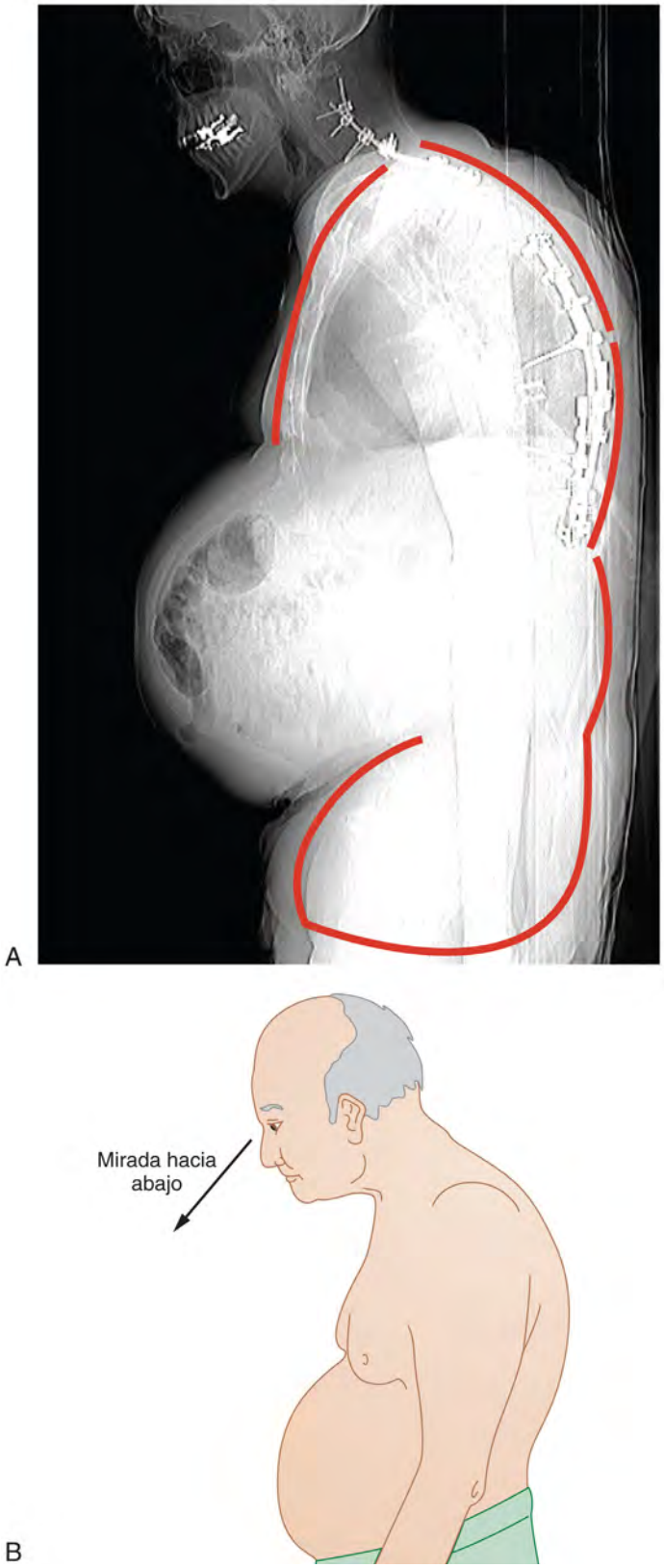
En general, los análisis de sangre habituales no son útiles para el diagnóstico de EA. La elevación de los valores de calprotectina fecal puede sugerir una EII asociada en el contexto clínico adecuado[141] y tiene una especificidad y una sensibilidad superiores al 90%[142]. Una velocidad de sedimentación globular o una CRP normales no descartan enfermedad activa, aunque la CRP se correlaciona con la actividad de la enfermedad mencionada por el paciente (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]) y una CRP elevada se asocia a mejor respuesta al tratamiento[143]. Ni la velocidad de sedimentación globular ni la CRP sirven para valorar la actividad de la enfermedad[144]. Puede haber una anemia normocrómica leve en el 15% de los pacientes. La fosfatasa alcalina sérica (procedente principalmente del hueso) está elevada en algunos pacientes, pero sin relación con la actividad o la duración de la enfermedad. Es frecuente cierto grado de elevación de la IgA sérica en la EA. Su concentración se correlaciona con los reactantes de fase aguda. La enfermedad activa se asocia a una concentración baja de lípidos, en especial del colesterol en lipoproteínas de alta densidad, lo que provoca un lipidograma más aterógeno[145].

Pruebas de imagen

Radiografía simple

Los cambios radiográficos característicos de EA se localizan principalmente en el esqueleto axial, en especial en las articulaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **e-Fig. 80.1** (A) La *línea roja* señala la anquilosis de los huesos pélvicos, la columna y la pared torácica que causan una postura anómala y un vientre sobresaliente de un hombre con espondilitis anquilosante grave de larga evolución. (B) Mirada hacia abajo debida a hipercifosis de la columna anquilosada en un paciente con espondilitis anquilosante grave de larga evolución. (Con autorización de: C. Spinelli out of Schmied, Baumberger, Morbus Bechterew, Der entzündliche Wirbelsäulen-Rheumatismus 3.Ed.2003 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer.)

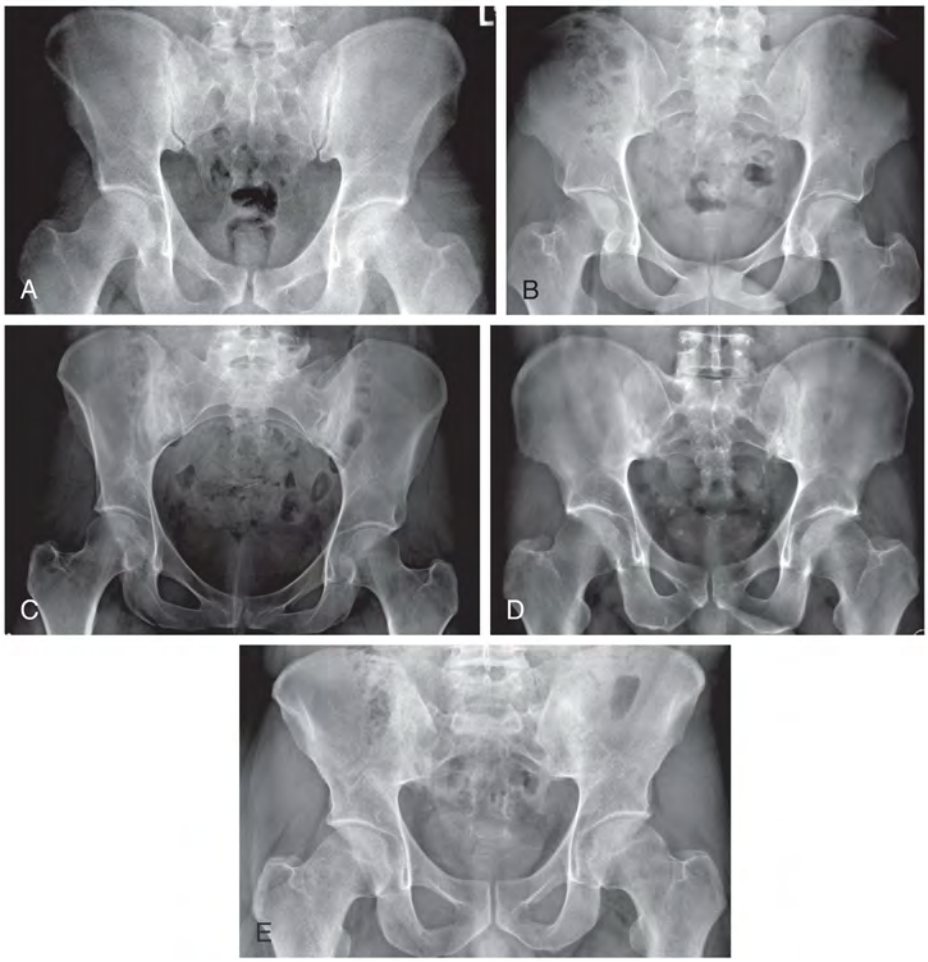
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SI, discovertebrales, apofisarias, costovertebrales y costotransversas. Evolucionan durante muchos años y los hallazgos más tempranos, sistemáticos y característicos se observan en las articulaciones SI. Los hallazgos radiográficos de sacroilitis consisten en borrosidad de la lámina ósea subcondral, seguida de erosiones y esclerosis del hueso adyacente. Los cambios en la porción sinovial de la articulación (es decir, el tercio inferior) se deben principalmente a osteítis inflamatoria del hueso subcondral adyacente[146]. El avance de las erosiones en el hueso subcondral puede ocasionar un ensanchamiento aparente del espacio articular SI. Con el tiempo se producen fibrosis gradual, calcificación, formación de puentes interóseos y anquilosis ósea. Es práctico graduar la sacroilitis radiográfica aplicando los criterios de Nueva York modificados (fig. 80.2; v. tabla 80.3).

Con frecuencia se ven erosiones óseas y osteítis («desflecamiento») en zonas de inserción de tendones y ligamentos en el hueso, sobre todo en el calcáneo, las tuberosidades isquiáticas, la cresta iliaca, los trocánteres femorales, la inserción del supraespinoso y las apófisis espinosas vertebrales. En la fase inicial de la evolución de los sindesmofitos hay inflamación en las capas superficiales del anillo fibroso, lo que provoca erosión de los ángulos adyacentes de los cuerpos vertebrales, visible en las radiografías. La reparación tisular provoca una «cuadratura» de los cuerpos vertebrales y esclerosis ósea reactiva, lo que constituye la lesión de Romanus observada en las radiografías. La osificación gradual del anillo fibroso puede causar un «puente» óseo completo entre las vértebras[147]. La anquilosis concomitante es frecuente en las articulaciones apofisarias, con osificación de los ligamentos adyacentes. En algunos pacientes esto puede ocasionar una fusión completa de la columna vertebral (columna en «caña de bambú»).

La afectación de la cadera puede causar pinzamiento concéntrico del espacio articular, irregularidad del hueso subcondral con esclerosis subcondral, formación de osteofitos en el borde exterior de la superficie articular y, con el paso del tiempo, anquilosis ósea.

Existen varios sistemas de puntuación homologados para cuantificar el daño estructural en la EA[148-150]. El Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) contiene puntuaciones para la columna cervical y lumbar y para las articulaciones SI y de la cadera. El Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) solo evalúa la columna lumbar; el SASSS modificado evalúa la columna lumbar y cervical anterior. Estos métodos de puntuación son más apropiados para los ensayos clínicos y los estudios de observación.



● **Fig. 80.2** Radiografías pélvicas de las articulaciones sacroiliacas graduadas para sacroilitis según los criterios de Nueva York modificados. (A) Articulaciones normales (Grado 0). (B) Leve borramiento de los márgenes corticales del tercio inferior de cada articulación (Grado 1). (C) Erosión y esclerosis de cada articulación, indicativas de sacroilitis bilateral definida (Grado 2). (D) Erosión extensa con pseudoensanchamiento de cada articulación, de manera que los márgenes articulares dejan de ser claramente visibles (Grado 3). (E) Anquilosis articular, que es completa en la articulación izquierda y parcial en la articulación derecha (Grado 4).

Tomografía computarizada y resonancia magnética

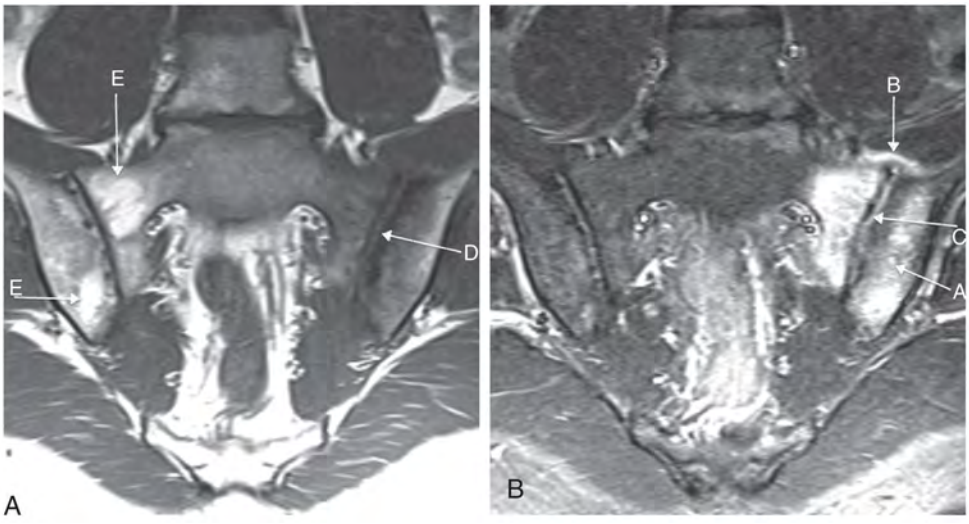
La TC puede detectar anomalías óseas, como esclerosis y erosión, antes que con la radiografía simple, pero su uso está limitado por la exposición a la radiación, y no detecta cambios en partes blandas ni en la médula ósea cuando aparecen las características lesiones iniciales de la sacroilitis. Se han desarrollado técnicas de baja radiación para obtener imágenes de las articulaciones SI que irán sustituyendo gradualmente a las radiografías simples[151]. La TC de baja radiación de la columna también puede mostrarse útil para valorar la progresión de la enfermedad mediante una valoración más precisa de la formación de hueso nuevo que con las radiografías simples[152]. Las secuencias de RM usadas en la práctica habitual para obtener imágenes de la articulación SI pueden detectar sacroilitis, al menos en el 50% de los pacientes con EA/SpA axial-nr[153]. Estas secuencias incluyen técnicas de saturación de grasa, como las secuencias de pulsos de radiofrecuencia para neutralizar la señal de la grasa (STIR), muy sensibles para detectar el edema de la médula ósea, hallazgo frecuente en la EA/SpA axial (fig. 80.3). La secuencia potenciada en T1 (T1W) permite detectar erosiones y metaplasia grasa, que pueden aparecer pronto en la enfermedad y se asocian a resolución de la inflamación (v. e-figs. 80.2 y 80.3). La RM diagnóstica debe incluir ambas secuencias, mientras que el papel del realce con gadolinio sigue siendo confuso por su coste considerable y por el tiempo prolongado de imagen, que algunos pacientes tienen dificultades para soportar. Además, no parece que mejore la exactitud diagnóstica frente a las imágenes convencionales[154].

La inflamación vertebral solo puede verse mediante RM, habitualmente como edema de la médula ósea en las vértebras en los ángulos vertebrales anteriores y posteriores y alrededor del disco intervertebral (fig. 80.4). Los elementos laterales y posteriores, como las articulaciones costovertebrales y costotransversas, las articulaciones facetarias, los pedículos y los ligamentos vertebrales, pueden presentar también lesiones inflamatorias (v. e-fig. 80.4)[155]. La resolución de la inflamación se asocia a metaplasia grasa en estas mismas localizaciones (v. fig. 80.4). La RM y la ecografía pueden ser útiles para evaluar una entesitis, como la tendinitis del Aquiles y el dolor en el talón. Se han establecido definiciones para evaluar las entesitis mediante ecografía[156,157]. La cuantificación de la inflamación vertebral mediante RM es muy sensible a los cambios y en la actualidad se considera un componente esencial de los ensayos clínicos. Las puntuaciones de la inflamación en la RM se correlacionan bien con la CRP, pero solo débilmente con los síntomas en los pacientes con EA. Los indicios muestran una asociación entre inflamación en la RM y aparición en el futuro de cambios estructurales en las radiografías en ambas articulaciones SI y en la columna[6,104,158-161]. La resolución de la inflamación, sobre todo con iTNF, se asocia a aparición de metaplasia grasa en las articulaciones SI y en la columna vertebral[162,163]. La histopatología de esta lesión sigue siendo confusa, pero puede ser un tejido intermediario importante asociado a la aparición de anquilosis[164,165]. Los indicios señalan que las lesiones inflamatorias sin signos de metaplasia grasa concomitante pueden desaparecer por completo sin secuelas si se administra un tratamiento antiinflamatorio efectivo[166,167]. Por el contrario, las lesiones inflamatorias que ya presentan metaplasia grasa pueden tener más riesgo de formación de hueso nuevo, incluso si desaparece la inflamación con tratamiento. Por esta razón, se ha propuesto el concepto de una ventana de oportunidad para el tratamiento con antiinflamatorios, pero precisa una evaluación adicional con estudios prospectivos[167].

Diagnóstico

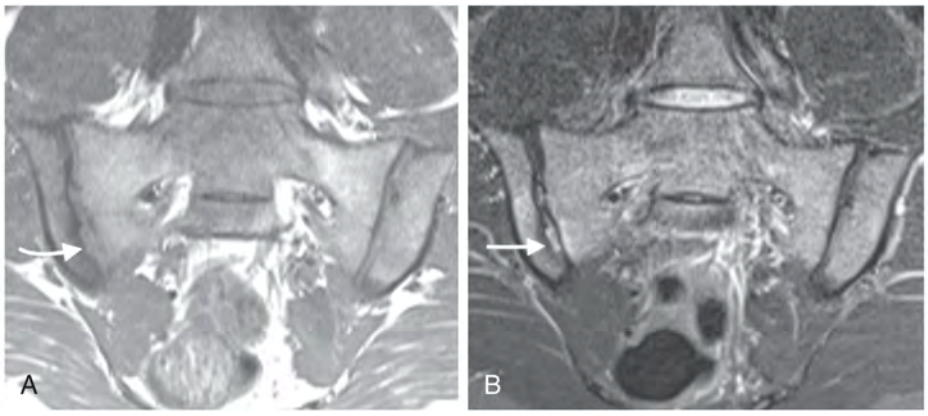
Las manifestaciones clínicas de la EA aparecen por lo general al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta; es excepcional que empiecen en adultos mayores de 40 años[24]. El diagnóstico de EA en la fase inicial de la enfermedad depende principalmente de una anamnesis y una exploración física meticulosas. Dos características de la anamnesis son cruciales: 1) la presencia de dolor inflamatorio y rigidez lumbar, y 2) un antecedente familiar de EA. El dolor torácico puede apoyar el diagnóstico[113,114].

La lumbalgia tiene características «inflamatorias en la EA» (v. tabla 80.7). Un antecedente familiar aumenta la probabilidad de EA previa a la prueba del 0,1% en una persona de la población general al 10% aproximadamente en un familiar de primer grado de un paciente con EA[24]. La probabilidad de que un familiar de primer grado con un antecedente familiar de EA tenga EA se incrementa del 10 hasta casi el 50% si este familiar tiene dolor de espalda inflamatorio. Por el contrario, la probabilidad de que una persona con dolor de espalda inflamatorio (sin otras indicaciones inflamatorias) pero sin antecedente



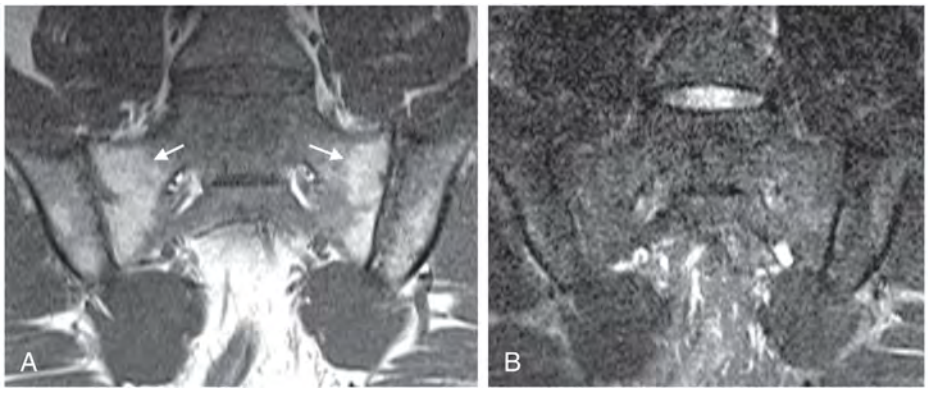
● **Fig. 80.3** Imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 (A) y con secuencia de STIR (B) de un joven de 23 años con dolor de espalda inflamatorio y radiografía pélvica dudosa en las que se observan: *(A),* edema de médula ósea en el iliaco izquierdo y en el sacro; *(B),* inflamación capsular; *(C),* inflamación del espacio articular; *(D),* erosión difusa del iliaco izquierdo con ensanchamiento del espacio articular, y *(E),* lesión grasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

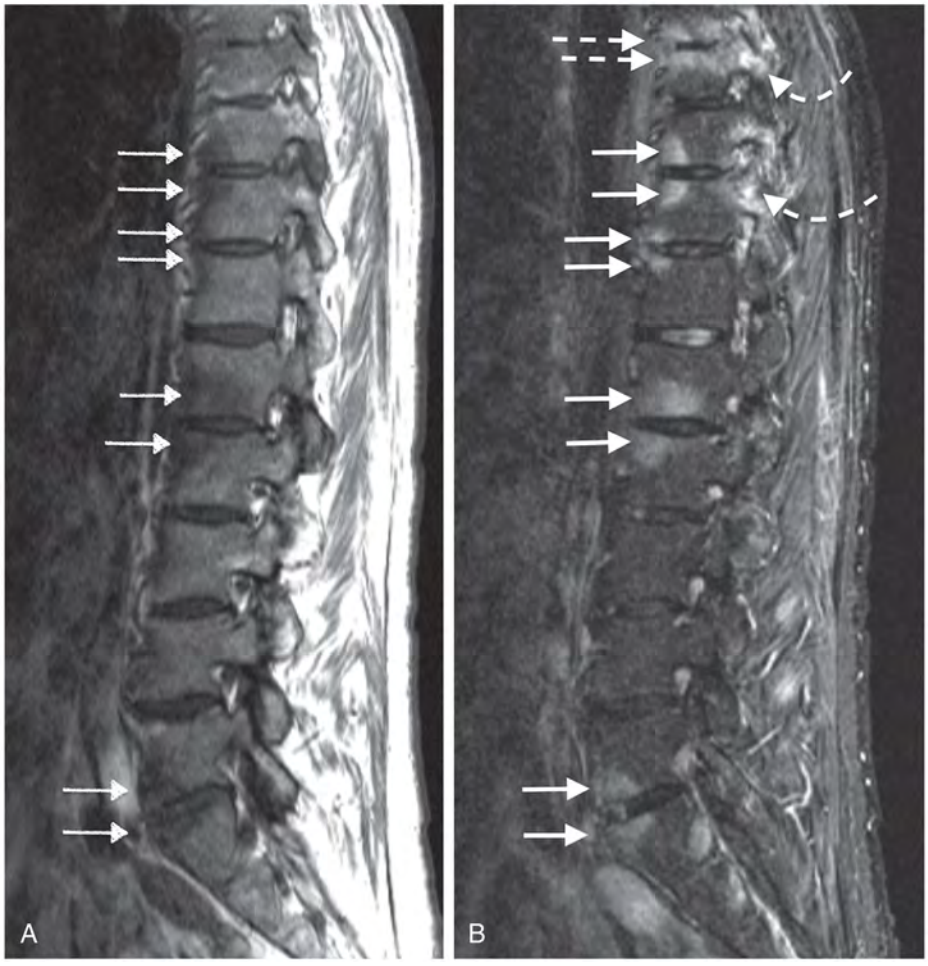


● **e-Fig. 80.2** Resonancia magnética de las articulaciones sacroiliacas que muestra la erosión del hueso iliaco derecho. (A) Secuencia potenciada en T1. La *flecha* señala la erosión iliaca derecha, con pérdida de hueso cortical en su localización prevista, y la pérdida de matriz ósea adyacente. (B) Secuencia de recuperación de inversión short tau (STIR). La *flecha* indica la señal brillante que señala inflamación en el foco de la erosión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **e-Fig. 80.3** Resonancia magnética de las articulaciones sacroiliacas que muestra metaplasia grasa. (A) Secuencia potenciada en T1. Las *flechas* indican la señal brillante en la médula ósea del sacro que muestra la metaplasia grasa. (B) Secuencia de recuperación de inversión short tau (STIR). El barrido no destaca nada notorio, lo que se traduce en una ausencia de focos de inflamación. La metaplasia grasa se desarrolla normalmente una vez resuelta la inflamación.



• **e-Fig. 80.4** Resonancia magnética de la columna que muestra edema de la médula ósea en la porción lateral de la columna, donde se evidencian los cuerpos vertebrales, los pedículos y las apófisis facetarias. (A) Secuencia potenciada en T1. Las *flechas* apuntan hacia zonas de los cuerpos vertebrales donde se evidencia pérdida de señal de la grasa de la médula ósea. (B) Secuencia de recuperación de inversión short tau (STIR). Las *flechas continuas* señalan el edema de la médula en los ángulos vertebrales anteriores que se corresponden con zonas de pérdida de señal de la grasa medular en la secuencia potenciada en T1. Las *flechas discontinuas* señalan el edema medular de la placa terminal vertebral. Las *flechas curvas* muestran el edema de las apófisis facetarias.

familiar de EA tenga EA, sube del 0,1% a solo el 1%. El diagnóstico de EA se confirma normalmente por indicios radiográficos de sacroilitis bilateral. La proyección anteroposterior (AP) de la pelvis es adecuada habitualmente para realizar el diagnóstico. Una dificultad importante para el diagnóstico precoz radiográfico es la anatomía compleja de la articulación. La porción condral, que es la región afectada principalmente al inicio de la enfermedad, es convexa en sentido anteroinferior en el tercio anterior de la articulación. Además, la cavidad articular es oblicua, con la cara posterior medial y la cara anterior lateral. Esto dificulta la interpretación de los cambios subcondrales iniciales mediante una proyección AP convencional. El gas intestinal superpuesto y los tejidos blandos dificultan todavía más la detección de anomalías. La detección fiable de sacroilitis radiográfica resulta difícil, incluso para los expertos, aunque estén bien formados y tengan una amplia experiencia[168,169].

Pocos indicios apoyan el uso de proyecciones específicas de la articulación SI si la proyección AP de la pelvis es contradictoria. La RM de la pelvis es una opción más útil que una radiografía adicional. Este proceso está avalado por las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el uso de modalidades de imagen en el diagnóstico y el tratamiento de la espondiloartritis en la práctica clínica y también por la European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR) Arthritis Subcommittee[170,171].

En la mayoría de los pacientes adultos puede establecerse un diagnóstico clínico de EA sin la prueba del *HLA-B27.* Esta valoración no suele tener un valor adicional en la enfermedad consolidada o como medida de cribado[172]. Sin embargo, en los pacientes jóvenes con dolor de espalda crónico inflamatorio una prueba de *HLA-B27* positiva aumenta la probabilidad de EA, en especial si las pruebas de imagen de las articulaciones SI no aportan resultados concluyentes. En este contexto la RM puede ayudar a diagnosticar a los pacientes con espondiloartritis[153,173].

Se ha propuesto un enfoque basado en las probabilidades previas a la prueba y en los cocientes de verosimilitudes para diagnosticar la enfermedad en una fase inicial con predominio de manifestaciones axiales antes de los indicios convincentes de sacroilitis radiográfica[108]. La mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico de SpA axial-nr tienen indicios en la RM de EA/SpA axial[153], y el grado de edema óseo en la RM predice la aparición de sacroilitis radiográfica en el seguimiento[6]. Por consiguiente, la RM es en la actualidad un criterio de imagen aceptable para diagnosticar la EA/SpA axial y resulta especialmente útil cuando la anamnesis apunta a un dolor de espalda inflamatorio, la radiografía pélvica es normal o dudosa y el paciente es HLA-B27$^+$ o tiene un antecedente familiar de EA. La RM en estas circunstancias debe incluir secuencias T1W y STIR de la articulación SI. La imagen se obtiene en el plano frontal oblicuo con

● **Fig. 80.4** Resonancia magnética de la columna que muestra edema de médula ósea y metaplasia grasa en los cuerpos vertebrales de la columna. (A) Secuencia potenciada en T1. Las *flechas* señalan los ángulos vertebrales y adyacentes a las placas terminales vertebrales, donde el aumento de la señal denota metaplasia grasa. (B) Secuencia de recuperación inversa short tau (STIR). Las *flechas* señalan el edema de la médula ósea en los ángulos vertebrales anteriores y adyacentes a las placas terminales vertebrales.

cortes consecutivos paralelos a la superficie posterior del sacro para apreciar de manera adecuada la porción condral de la articulación (v. e-fig. 80.5). Las imágenes en el plano axial pueden mostrar mejor la porción ligamentosa, pero no se ha demostrado que aumente la utilidad diagnóstica. El realce con gadolinio puede ser útil para mostrar lesiones como sinovitis y capsulitis, pero estas aparecen a menudo simultáneamente con edema de la médula ósea subcondral, por lo que no mejora la utilidad diagnóstica[154]. El edema de la médula ósea en el hueso subcondral se detecta en secuencias con supresión grasa, como STIR, y es la lesión más frecuente en la fase inicial de la enfermedad. Se ha propuesto una definición de RM positiva consensuada mediante la Assessment for Ankylosing Spondylitis/Outcome Measures in Rheumatology (ASAS/OMERACT), que afirma que, para considerar la RM positiva para EA/SpA axial (v. e-fig. 80.6), es suficiente un solo corte frontal que muestre con claridad la presencia de edema de la médula ósea en varias localizaciones[174]. Una lesión única debe ser evidente en dos cortes consecutivos para considerar la RM positiva para SpA. La designación de RM positiva mediante esta definición puede realizarse con más fiabilidad que la sacroilitis radiográfica[175]. La finalidad de esta definición consiste en clasificar la enfermedad una vez establecido el diagnóstico por un reumatólogo y no se ha de usar para la asignación diagnóstica, ya que puede haber diagnósticos falsos positivos hasta en el 40% de las personas sin EA/SpA axial o incluso con dolor de espalda[176,177].

La valoración de las lesiones estructurales, especialmente de las erosiones, puede mejorar la detección de la EA/SpA axial[153,178]. La metaplasia grasa puede ser útil para el diagnóstico si está adyacente al hueso subcondral, tiene un borde nítido y produce una hiperintensidad homogénea en T1 (v. e-fig. 80.3). Sin embargo, es infrecuente la metaplasia grasa aislada, y a menudo se asocia a otras lesiones estructurales y a edema de la médula ósea[179]. Un principio fundamental para evaluar las imágenes de RM es la evaluación simultánea de las secuencias T1W y STIR, ya que ambas proporcionan con frecuencia información que refuerza la confianza en la certeza diagnóstica global. Por ejemplo, un edema mínimo de la médula ósea puede no ser por sí mismo definitivo de EA/SpA axial, pero si la secuencia T1W muestra también una erosión o una zona de metaplasia grasa, la suma de la evaluación de la RM puede ser definitiva para EA/SpA axial. La importancia de la interpretación contextual simultánea de las RM que pueden demostrar características de inflamación, así como lesiones estructurales, es un concepto crucial para la evaluación diagnóstica y para la aplicación de la definición de la ASAS de una RM positiva para clasificar la enfermedad[180]. Hay que interpretar con precaución las lesiones pequeñas de edema de la médula ósea presentes solamente en uno o dos cortes semicoronales, especialmente en la porción posteroinferior de la articulación SI, donde los ligamentos se unen a la parte inferior del ilion. El edema de la médula ósea característico de la EA/SpA axial se observa típicamente en la médula ósea subcondral en los cortes anteriores, que muestran la porción condral de la articulación, pero también pueden observarse lesiones pequeñas en esta localización en personas de edad avanzada con artrosis (v. e-fig. 80.7).

La RM de la columna vertebral se realiza en el plano sagital y se obtienen imágenes en las mitades cervicodorsal y dorsolumbar. Puede mostrar edema de la médula ósea en los ángulos vertebrales y/o metaplasia grasa en la SpA axial-nr (v. e-fig. 80.4). Sin embargo, no se recomienda la RM de la columna vertebral para la evaluación habitual de la EA/SpA axial a menos que la RM de la articulación SI sea dudosa y el índice de sospecha clínico de EA/SpA axial resulte alto. Las lesiones en los ángulos vertebrales con edema de médula ósea y/o metaplasia grasa pueden estar presentes en dos o tres niveles vertebrales en personas sanas, en especial en pacientes con trastornos mecánicos[181]. Las pruebas de imagen vertebrales ordinarias no se extienden lo suficiente en sentido lateral para cubrir todas las estructuras vertebrales laterales que pueden estar inflamadas. Se han elaborado protocolos de RM específicos para la columna vertebral en la EA/SpA axial con el objetivo de corregir este posible defecto[155].

La ASAS ha propuesto una definición de consenso de una RM positiva de la columna para clasificar la enfermedad y exige la presencia de tres o más lesiones inflamatorias en las vértebras, y cada una debe estar presente en dos o más cortes sagitales consecutivos[182]. Sin embargo, la incorporación de la RM de columna como criterio de imagen de los criterios de clasificación de la ASAS en la SpA axial solo condujo a un aumento del 1-2% en el porcentaje de pacientes clasificados como EA/SpA axial y, por tanto, no se recomienda[183].

En el otro extremo de la escala de edad, la EA de inicio juvenil no es infrecuente en los pacientes jóvenes. Estos pacientes tienden a presentar entesitis y artritis periférica, que pueden ser graves e incapacitantes. Las radiografías de las articulaciones SI son particularmente difíciles de interpretar en los niños, especialmente el hueso cortical sacro, y pueden generar un número importante de diagnósticos erróneos de la enfermedad[184]. Las imágenes de RM de las articulaciones SI han de realizarse de la misma manera que en los adultos, y los indicios indican que el refuerzo de contraste no incrementa la precisión diagnóstica frente al uso de técnicas de supresión grasa[185,186].

Espondilitis anquilosante en hombres y mujeres

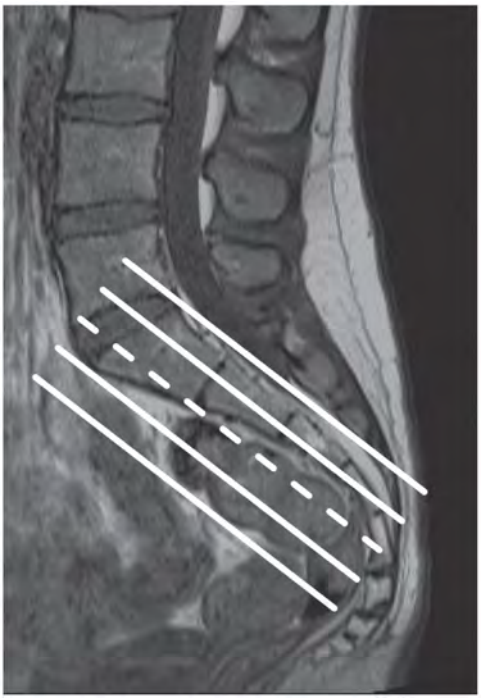
Clínicamente la EA es más frecuente en los hombres según los criterios de Nueva York modificados, con una proporción de 2:1 a 3:1 aproximadamente. Por el contrario, los estudios de pacientes con EA/ SpA axial-nr muestran con frecuencia un predominio femenino[187]. Una explicación probable puede ser que la posibilidad de cambios estructurales sea más baja en las mujeres. Otra puede ser la falta de especificidad de los criterios de clasificación de la ASAS[13]. Esto provocaría la inclusión de falsos positivos de pacientes femeninas que cumplen los criterios, pero que en realidad no tienen SpA axial. Por supuesto, ambas posibilidades no son mutuamente excluyentes.

Se cree que la expresión de la enfermedad mediante los criterios de Nueva York es diferente en hombres y en mujeres. Un estudio de casos y controles comparó a 35 pacientes femeninas con 70 pacientes masculinos como controles y no halló diferencias en los síntomas vertebrales, la expansión torácica, la artritis periférica, las manifestaciones extraarticulares o el resultado funcional. Sin embargo, los hombres con EA tenían con más frecuencia que las mujeres cambios vertebrales radiográficos y afectación de la articulación de la cadera. Se mantiene la controversia, pero por término medio la enfermedad parece ser más grave en los hombres[188,189].

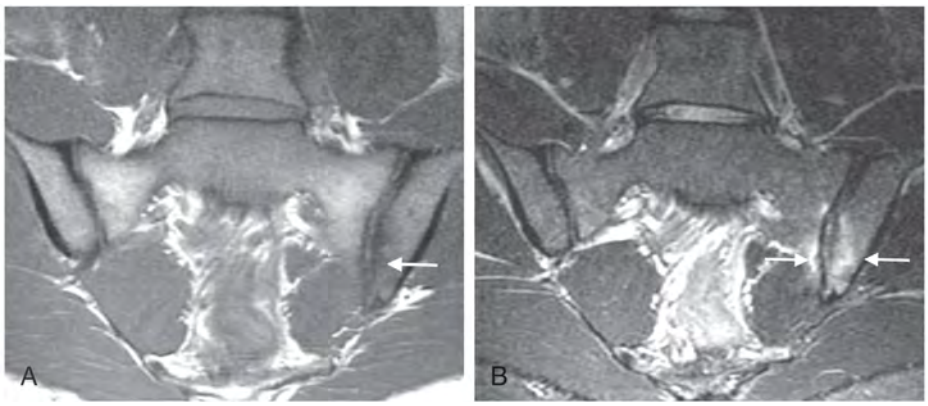
Las mujeres con EA tienen una fertilidad normal[190]. La mayoría (50-60%) de las pacientes no presentan cambios relevantes en la actividad de la enfermedad durante el embarazo, pero es posible un aumento de la rigidez matutina y de la lumbalgia, sobre todo durante la noche, hacia la semana 20 de gestación aproximadamente, que dura varios días o semanas[191]. En cerca del 50% de las pacientes aproximadamente se observa una reagudización de los síntomas en el primer semestre después del parto. La sacroilitis, incluso la anquilosis completa de las articulaciones SI, no es una contraindicación para el parto vaginal. Habitualmente puede emplearse anestesia epidural, ya que la mayoría de las pacientes tienen una duración corta de la enfermedad y no presentan sindesmofitos vertebrales extensos. El pronóstico fetal no empeora en las pacientes con EA. Sin embargo, todos los embarazos en pacientes con EA deben considerarse potencialmente de alto riesgo y precisan una colaboración cercana entre reumatólogos y ginecólogos.

Un estudio no comparativo en 612 pacientes con EA (media de edad: 50,8 años; 71,6% de hombres) observó un impacto notable en las relaciones sexuales (tasa de respuesta: 38%). La función deficiente, la depresión, la actividad de la enfermedad, el desempleo y una autoconfianza débil estaban asociados, de manera independiente, al deterioro de las relaciones sexuales del paciente[192].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

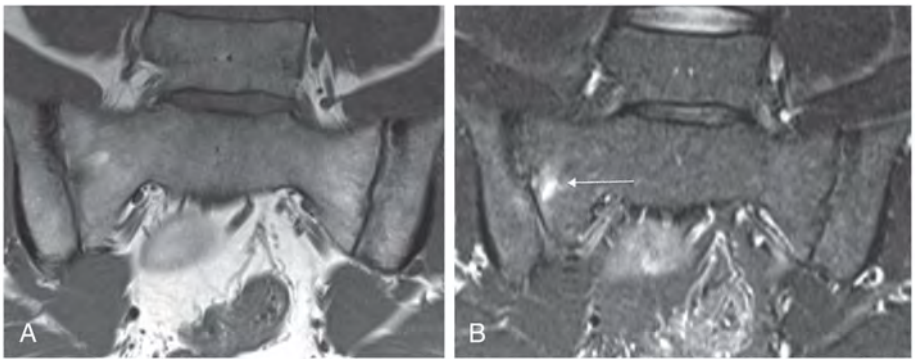


● **e-Fig. 80.5** Resonancia magnética de la articulación sacroiliaca. Se obtienen imágenes consecutivas (15-20 cortes de 3 mm de grosor) en la orientación semicoronal a lo largo del eje largo del hueso sacro. Esto permite visualizar la porción condral de la articulación.



● **e-Fig. 80.6** Resonancia magnética que muestra edema de la médula ósea en el hueso iliaco izquierdo en una espondiloartritis axial inicial. (A) Secuencia potenciada en T1. La *flecha* señala una erosión iliaca izquierda con pérdida de hueso cortical en su localización prevista, así como la pérdida de matriz medular adyacente. (B) Secuencia de recuperación de inversión short tau (STIR). Las *flechas* apuntan a la señal brillante en dos localizaciones que indican edema de la médula ósea en los huesos sacro e iliaco izquierdo en un solo corte semicoronal a través de la articulación sacroiliaca. La señal del edema es intensa y está localizada en una zona subcondral típica para la espondiloartritis axial. Este aspecto cumple la definición de ASAS-OMERACT de una resonancia magnética positiva que permite establecer una clasificación de la enfermedad[171].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **e-Fig. 80.7** Resonancia magnética que muestra una zona focal de edema de la médula ósea en un corte anterior del sacro derecho. (A) Secuencia potenciada en T1. No hay anomalías estructurales para sugerir un diagnóstico de espondiloartritis axial. (B) Secuencia de recuperación de inversión short tau (STIR). La *flecha* apunta a la señal brillante en la parte anterior del sacro derecho, que señala un edema de la médula ósea, que puede apreciarse en pacientes con artrosis de la articulación sacroiliaca.

Evolución

En general es muy variable y se caracteriza por remisiones espontáneas y reagudizaciones. Su pronóstico se ha considerado bastante favorable. La enfermedad puede tener una evolución relativamente leve o autolimitada o dar lugar a una deformidad vertebral grave, discapacidad y afectación extraarticular, incluida aortitis. Los hombres con EA pueden tener una progresión mayor hacia afectación radiográfica[193]. La esperanza de vida disminuye un poco, en especial después de transcurrir 10 años de la enfermedad[194]. Un estudio finlandés indica que el riesgo de mortalidad de los pacientes con EA aumentaba un 50% en comparación con controles emparejados por edad y sexo. Las causas de muerte son complicaciones de la enfermedad, como amiloidosis o fracturas vertebrales, cardiovasculares, digestivas y nefropatía[195]. No hay diferencias entre la EA familiar y esporádica respecto a la edad de inicio, la edad en el momento del diagnóstico o la prevalencia de artritis periférica y UAA[196].

Las limitaciones funcionales aumentan con la duración de la enfermedad. Aunque el daño estructural observado en las radiografías está relacionado claramente con un deterioro de la función física y de la movilidad vertebral a nivel de grupo, pacientes concretos con radiografías normales pueden tener una disminución importante de la movilidad vertebral, mientras que aquellos con anomalías radiográficas graves pueden contar con una función bastante buena en las tareas cotidianas[197].

El pronóstico funcional de la EA es menos favorable de lo que se pensaba anteriormente. La jubilación de los pacientes con empleos remunerados varía del 10% a los 20 años de duración de la enfermedad al 30% después de 10 años, dependiendo de las características de los pacientes incluidos y del sistema de seguridad social analizado[36-40,198-201]. La tasa de jubilación de trabajos con esfuerzo físico ajustada por edad y sexo era 3,1 veces mayor en los pacientes daneses que en la población general[201]. Una edad avanzada al inicio de la enfermedad, el trabajo físico, un nivel educativo inferior y estrategias de afrontamiento caracterizadas por limitación y alternancia de actividades estaban asociados a un riesgo más alto de incapacidad laboral[36-40,199-201]. La orientación vocacional, la formación profesional, el acceso fácil al puesto de trabajo y el apoyo de los compañeros y el tratamiento pueden disminuir la probabilidad de jubilación[198,202]. La baja laboral en los pacientes con empleos remunerados estaba ligada a la actividad de la enfermedad y a la presencia de manifestaciones de enfermedad extravertebral[36-40,198,201,203]. Los pacientes con afectación articular periférica tienen más probabilidades de solicitar la baja laboral que los pacientes de EA solo con manifestaciones axiales.

En general los primeros 10 años de enfermedad son especialmente importantes respecto al pronóstico ulterior. La mayor parte de la pérdida funcional en pacientes con EA se produce en este periodo y se asocia a la presencia de artritis periférica, cambios radiográficos vertebrales y aparición de la denominada *columna en «caña de bambú»*[204,205]. Aunque la progresión radiográfica es muy variable, los indicios radiográficos de afectación vertebral, en especial la presencia de sindesmofitos, pueden ser el factor principal que pronostica, de manera independiente, la progresión radiográfica adicional[206].

Cada día hay más indicios de la importancia de la inflamación en la predisposición a la progresión radiográfica. Los parámetros clínicos de inflamación, en particular la Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) y la CRP, se asocian al riesgo del pronóstico, en especial al inicio de la enfermedad, en consonancia con los datos de la RM que evalúan el riesgo del pronóstico de lesiones inflamatorias en la columna vertebral[94,207,208]. Esto concuerda también con los datos de un estudio de cohorte observacional que demuestra que la aplicación temprana del tratamiento anti-TNF puede disminuir el riesgo de progresión radiográfica al reducir la actividad inflamatoria[96]. El tabaquismo y el consumo de AINE también han influido en el riesgo del pronóstico, pero no está claro si este efecto está relacionado con la inflamación[209-211]. Los biomarcadores que reflejan la remodelación del tejido conjuntivo (p. ej., metaloproteinasa 3 y vimentina citrulinada) y la formación de hueso (p. ej., esclerostina y Dickkopf-1) se han relacionado con la progresión radiográfica[212-215].

TABLA 80.9 Aspectos fundamentales para valorar la espondilitis anquilosante de la World Health Organization-International League of Associations for Rheumatology Core Sets for Ankylosing Spondylitis

Dominio[a]	Instrumento
Función	BASFI o Dougados Functional Index
Dolor	EVA: semana anterior, dolor vertebral nocturno por EA EVA: semana anterior, dolor vertebral por EA
Movilidad vertebral	Expansión torácica y prueba de Schober modificada y distancia occipucio-pared (flexión vertebral lateral o BASMI)
Evaluación global del paciente	EVA: última semana
Rigidez	Duración de rigidez vertebral matinal, última semana
Articulaciones periféricas y entesis	Número de articulaciones inflamadas (recuento de 44 articulaciones); índice de entesis validado
Reactantes de fase aguda	Velocidad de sedimentación globular
Radiografías de la columna vertebral	Proyecciones laterales de la columna lumbar y de la columna cervical
Radiografías de las caderas	Radiografía de pelvis, incluyendo articulaciones sacroiliacas y caderas
Cansancio	EVA de cansancio de BASDAI

[a]Dominios de tratamiento antirreumático neutralizador de la enfermedad: 1-10; dominios de fármacos antirreumáticos modificadores de los síntomas: 1-5, 10; dominios de fisioterapia: 1-5, 10; dominios de mantenimiento de historia clínica: 1-7.

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; *BASFI,* Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; *BASMI,* Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; *EA,* espondilitis anquilosante; *EVA,* escala visual analógica.

Tomado de van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al: Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: progress report of ASAS Working Group—assessments in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 26:951-954, 1999.

La afectación de la articulación de la cadera puede causar una discapacidad grave. Tras 30 años de enfermedad, el 12-25% de los pacientes se han sometido como mínimo a una artroplastia de cadera[216]. Es de sobra conocido que solamente una minoría de personas con EA/SpA axial-nr desarrollan a la larga sacroilitis radiográfica después de una media de seguimiento de 10,6 años, aunque cuanto mayor es el periodo de observación, mayor es la tasa de transición[6,217].

Valoración y seguimiento

Los signos y síntomas, como dolor vertebral y disminución de la movilidad, pueden ser consecuencia de la actividad actual de la enfermedad o los daños. Hay numerosos instrumentos para evaluar estos factores. Por ejemplo, hay muchas maneras de medir la disminución de la movilidad de la columna lumbar. Se han elaborado instrumentos nuevos para valorar distintos aspectos de la enfermedad, como los Bath and Edmonton AS Metrology Indices, el Bath AS Global Index, el BASRI, el Bath AS Disease Activity Index y el Dougados Functional Index[218-223]. Sin embargo, la unificación y la validación de muchos de estos instrumentos son incompletas o nulas. Se formó un grupo de

TABLA 80.10 Criterios de mejoría y de remisión parcial del Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group

Criterios de mejoría ASAS-20

Mejoría del 20% y de 10 unidades, como mínimo, en tres de los cuatro dominios siguientes, sin empeoramiento del 20% o más o de 10 unidades en el dominio restante:
- BASFI
- Rigidez matutina
- Evaluación global del paciente
- Dolor

Criterios de mejoría ASAS-40

Mejoría del 40% y de 20 unidades, como mínimo, en tres de los cuatro dominios siguientes, sin empeoramiento en el dominio restante:
- BASFI
- Rigidez matutina
- Evaluación global del paciente
- Dolor

Criterios de mejoría ASAS-5/6

Mejoría del 20%, como mínimo, en cinco de los seis dominios siguientes:
- BASFI
- Rigidez matutina
- Evaluación global del paciente
- Dolor
- Reactantes de fase aguda
- Movilidad vertebral

Criterios ASAS de remisión parcial

Una cifra inferior a 20 unidades en los cuatro dominios de los criterios de mejoría ASAS-20

ASAS, Assessment in Ankylosing Spondylitis; *BASFI*, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Tomado de Anderson J.J, Baron G, van der Heijde D, et al: Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 44:1876-1886, 2001; y Brandt J, Listing J, Sieper J, et al: Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNFα treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63:1438-1444, 2004.

trabajo internacional de la ASAS para seleccionar, proponer y evaluar conjuntos principales de mediciones para diferentes entornos[224]. Se pensó que un conjunto de variables determinado debe orientarse hacia una tarea concreta. Por ejemplo, al evaluar la eficacia de la fisioterapia, no es realista incluir mediciones de los cambios radiográficos en la columna vertebral. Sin duda, el conjunto de mediciones para evaluar la respuesta de un fármaco modificador de la enfermedad es diferente del conjunto que solo mide la efectividad analgésica. Se han definido instrumentos para cuatro entornos: tratamiento antirreumático para neutralizar la enfermedad; fármacos antirreumáticos modificadores de los síntomas, como los AINE, y fisioterapia y mantenimiento de las actividades en la práctica cotidiana (tabla 80.9)[224]. También se han elaborado y validado criterios compuestos para evaluar la respuesta de los pacientes individuales. Los criterios de mejora ASAS-20 se utilizan con frecuencia en estudios clínicos[225]. Además, se han propuesto criterios de mejora más estrictos, como ASAS-40 y ASAS-5/6[226], y criterios para definir la remisión parcial. Los tres conjuntos de criterios de mejora y los criterios de remisión parcial se muestran en la tabla 80.10[225,226]. La ASDAS permite a los médicos definir los estados de actividad de la enfermedad y demostrar la mejoría aplicando valores de corte[208].

Se ha elaborado un instrumento de calidad de vida basado en las necesidades específicas para la EA. Los pacientes lo aceptan bien y es fácil de realizar, y ha mostrado escalamiento, propiedades psicométricas y sensibilidad al cambio óptimos[227,228].

Otro instrumento específico de la enfermedad (Evaluation of Ankylosing Spondilytis Quality of Life; EASI-QoL), que puntúa los dominios de la función física, la actividad de la enfermedad, el bienestar emocional y la participación social, también ha demostrado propiedades psicométricas excelentes y sensibilidad en un contexto de ensayos clínicos[229].

Tratamiento

Se han recopilado las recomendaciones actualizadas que destacan los componentes clave del tratamiento de la enfermedad basados en la evidencia[230-232] (tablas 80.11 y 80.12; fig. 80.5). La mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones extraesqueléticas sintomáticas, excepto la UAA, presente aproximadamente en el 30-40%. El número de pacientes que han sufrido uveítis aumenta con la duración de la enfermedad. Habitualmente la enfermedad ocular puede tratarse bien con gotas oculares con corticoides para bajar la inflamación y con fármacos midriáticos para prevenir o disminuir las sinequias (adherencias del iris a la córnea o al cristalino). Al inicio hay que informar a los pacientes de que pueden sufrir una UAA en el transcurso de la enfermedad.

Los objetivos terapéuticos en la EA son aliviar el dolor, la rigidez y el cansancio y mantener una postura óptima y una función física y psicosocial adecuadas[233]. No hay indicios de que ninguno de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, incluyendo la sulfasalazina y el metotrexato (MTX), alteren o inhiban la inflamación observada en la columna vertebral y en las entesis en la EA.

Una explicación completa de la enfermedad, su evolución, complicaciones posibles (p. ej., UAA) y su pronóstico es muy útil para conseguir la adherencia terapéutica del paciente. Los grupos de autoayuda aportan información importante y apoyo social. Además, las organizaciones de pacientes proporcionan con frecuencia acceso a hidroterapia y a fisioterapia de grupo. Los ejercicios son una pieza clave del tratamiento; es preferible realizarlos después de una ducha o de un baño calientes. La natación y los ejercicios para favorecer la extensión o las actividades deportivas, como el voleibol o el esquí de fondo, son apropiados. Estas actividades contrarrestan los efectos cifóticos del dolor y el cansancio en la postura y disminuyen la rigidez. Los pacientes deben evitar deportes enérgicos o de contacto si la columna vertebral está fusionada u osteoporótica, ya que aumentan el riesgo de fracturas.

Algunos aparatos, como los retrovisores de tamaño especial, pueden incrementar la comodidad y la seguridad, en especial si la columna cervical está bastante afectada. En este caso es necesario también un soporte cervical apropiado para disminuir el riesgo de fractura en la columna cervical osteoporótica vulnerable por accidentes de tráfico.

Al considerar el tratamiento de la EA/SpA axial, resulta de suma utilidad estratificar a los pacientes en función de la enfermedad activa y estable. A pesar de que la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tienen indicaciones independientes para la EA radiográfica y la enfermedad no radiográfica, los expertos tratan a estos grupos de manera similar, si bien se basan en una carga de pruebas diferente[230,234].

Tratamiento farmacológico

En esta sección revisamos las pruebas y las recomendaciones para el uso del tratamiento farmacológico en la EA/SpA axial. Para ampliar los mecanismos de acción y los efectos adversos de cada fármaco se remite a otros capítulos excelentes en este libro en busca de información sobre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. cap. 62), glucocorticoides (v. cap. 63), biológicos (v. caps. 66 y 67) y cinasa Janus (JAK) (v. cap. 68).

Antiinflamatorios no esteroideos

La primera línea de tratamiento en los pacientes con EA/SpA axial activa consiste normalmente en una dosis completa de un AINE administrado de forma continua, si bien es importante conocer sus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 80.11 **Actualización de 2016 de las recomendaciones de la ASAS-EULAR para el tratamiento de la espondiloartritis axial**

Principios generales	LoE	GoR	LoA (0-10)
La SpA axial es una enfermedad potencialmente grave con diversas manifestaciones que normalmente necesita un tratamiento multidisciplinar coordinado por un reumatólogo			9,9 (0,31) 100% ≥8
El objetivo principal del tratamiento de un paciente con SpA axial es maximizar la calidad de vida a través del control de los síntomas y la inflamación, la prevención de daños estructurales progresivos, la preservación/normalización de la función y la participación social			9,8 (0,47) 100% ≥8
El tratamiento óptimo de los pacientes con SpA axial exige la combinación de modalidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas			9,8 (0,45) 100% ≥8
El tratamiento de la SpA axial debe dirigirse hacia la mejor asistencia y basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo			9,5 (0,91) 100% ≥8
La SpA axial conlleva costes individuales, médicos y sociales altos, que debe considerar el reumatólogo al cargo del tratamiento			9,3 (1,17) 97% ≥8
Recomendaciones			
El tratamiento de los pacientes con SpA axial debe individualizarse en función de los signos y síntomas presentes de la enfermedad (manifestaciones axiales, periféricas y extraarticulares) y las características del paciente, incluyendo comorbilidades y factores psicosociales	5	D	9,7 (0,65) 100% ≥8
La monitorización de la enfermedad de los pacientes con SpA axial debe incluir los resultados mencionados por el paciente, hallazgos clínicos, pruebas analíticas y resultados de modalidades de imagen, todo con los instrumentos apropiados y relevantes para la presentación clínica. La frecuencia de la monitorización debe decidirse de forma individualizada en función de los síntomas, la gravedad y el tratamiento	5	D	9,6 (0,78) 100% ≥8
El tratamiento debe venir dictado por una meta terapéutica definida de antemano	5	D	8,9 (1,45) 93% ≥8
Los pacientes deben recibir educación acerca de la SpA axial y ser animados para realizar ejercicio[a] de forma regular y dejar de fumar[b]; hay que considerar la terapia física[c]	2[a] 5[b] 1a[c]	B[a] D[b] A[c]	9,6 (0,78) 100% ≥8
Los pacientes que sufren dolor y rigidez deben usar AINE como tratamiento farmacológico de primera línea hasta la dosis máxima, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios. En los pacientes que responden bien a AINE administrados de forma continua si por lo demás siguen estando sintomáticos:	1a	A	9,4 (0,94) 100% ≥8
Analgésicos, como paracetamol y fármacos opioides o pseudoopioides, pueden considerarse para el dolor residual una vez que han fracasado los tratamientos recomendados previamente, cuando están contraindicados y/o cuando se toleran mal	5	D	8,8 (0,94) 100% ≥8
Se pueden considerar las inyecciones[a] de glucocorticoides en la zona local de la inflamación osteomuscular. Los pacientes con afectación axial no deben recibir tratamiento a largo plazo con glucocorticoides sistémicos[b]	2[a] 5[b]	B[a] D[b]	9,4 (0,78) 100% ≥8
Los pacientes con una enfermedad puramente axial no deben tratarse normalmente con FARMEsc[d]; puede considerarse la sulfasalazina[c] en los pacientes con artritis periférica	1a[c]	A	9,2 (0,78) 100% ≥8
Los FARMEb se deben considerar en los pacientes con una actividad de la enfermedad persistentemente alta, a pesar de los tratamientos convencionales; la práctica actual consiste en iniciar una terapia con iTNF	1a (TNFi); 1b (IL-17i)	A	9,6 (1,09) 93% ≥8
Cuando fracasa un iTNF hay que considerar el cambio a otro iTNF[a] o a terapia IL-17i[e]	2[a] 1b[e]	B[a] A[e]	9,6 (0,95) 97% ≥8
Cuando un paciente está en una situación de remisión sostenida, puede considerarse la reducción de la dosis de FARMEb	2	B	9,1 (1,57) 97% ≥8
La artroplastia total de cadera debe considerarse en los pacientes con dolor refractario o discapacidad y evidencias radiográficas de afectación estructural, independientemente de la edad; la osteotomía correctora vertebral en centros especializados puede considerarse en pacientes con una deformidad discapacitante grave	4	C	9,4 (0,82) 100% ≥84
Cuando ocurre un cambio significativo en la evolución de la enfermedad, hay que considerar otras causas, aparte de la inflamación, como una fractura vertebral, y realizar la evaluación apropiada, incluyendo pruebas de imagen	5	D	9,9 (0,31) 97% ≥8

[d]1a (sulfasalazina; metotrexato); 1b (leflunomida); otros 4 FARMEsc.

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *FARMEb,* fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; *FARMEsc,* fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; *GoR*, grado de recomendación; *IL-17i,* inhibidor de la interleucina 17; *iTNF,* inhibidor del factor de necrosis tumoral; *LoA,* nivel de acuerdo (consenso); *LoE,* nivel de evidencia; *SpA,* espondiloartritis.

LOE: un nivel de evidencia 1A hace referencia a la evidencia que deriva de un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados (ECA); el nivel 1B se corresponde, como mínimo, con un ECA; el nivel 2A significa que, como mínimo, hay un estudio controlado sin aleatorización; el nivel 2B significa que, como mínimo, hay un estudio tipo cuasiexperimental; el niel 3 se corresponde con estudios descriptivos, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos clínicos, y el nivel 4 procede de informes u opiniones de comités de expertos y/o de la experiencia clínica de autoridades respetadas.

GOR: el GoR A implica estudios de nivel 1 consistentes; B indica estudios de nivel 2 o 3 consistentes o extrapolaciones de estudios de nivel 1; C implica estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de niveles 2 o 3, y D refleja pruebas de nivel 5 o estudios inquietantemente inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel.

LOA: los principios generales y las recomendaciones se enviaron a los miembros del grupo de trabajo y se les pidió que añadiesen de forma anónima su nivel de consenso con cada una de las afirmaciones. Esta valoración se realizó mediante una escala numérica (0-10), siendo 0 una «falta total de acuerdo» y 10 «completamente de acuerdo».

Tomado de van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.

TABLA 80.12 Recomendaciones clave para el tratamiento de los pacientes con espondilitis anquilosante activa y espondiloartritis axial no radiográfica actualizadas en 2019 de ACR/SAA/SPARTAN

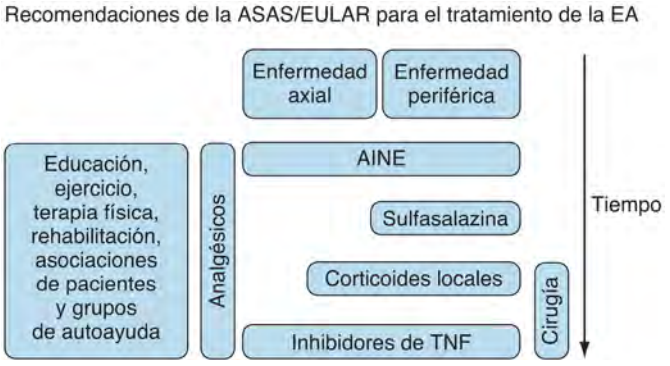
En adultos con EA activa, recomendamos firmemente el tratamiento con AINE frente al no tratamiento con AINE, y recomendamos condicionalmente el tratamiento continuo con AINE frente al tratamiento a demanda con AINE
En adultos con EA a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos condicionalmente el tratamiento con sulfasalazina, metotrexato o tofacitinib frente al no tratamiento con estos fármacos, pero la sulfasalazina o el metotrexato solamente deben considerarse en los pacientes con artritis periférica acusada o cuando no se dispone de iTNF
En adultos con EA a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos condicionalmente el tratamiento con iTNF frente al tratamiento con tofacitinib
Recomendamos firmemente el tratamiento con iTNF frente al no tratamiento con iTNF
No recomendamos ningún iTNF en particular, pero las comorbilidades y las diferencias del paciente pueden influir en la elección del iTNF
En adultos con EA a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos firmemente el tratamiento con secukinumab o ixekizumab frente al no tratamiento con secukinumab o ixekizumab, y recomendamos condicionalmente secukinumab o ixekizumab frente al tratamiento con tofacitinib, pero recomendamos condicionalmente un iTNF frente al tratamiento con secukinumab o ixekizumab
En adultos con EA a pesar del tratamiento con AINE y con contraindicaciones para un iTNF, recomendamos condicionalmente el tratamiento con secukinumab o ixekizumab frente al tratamiento con sulfasalazina, metotrexato o tofacitinib
En adultos con EA activa a pesar del tratamiento con el primer iTNF usado, recomendamos condicionalmente el tratamiento con secukinumab o ixekizumab frente al tratamiento con un iTNF diferente en pacientes sin respuesta primaria al iTNF, y un iTNF diferente en los pacientes sin una respuesta secundaria al iTNF
En adultos con EA activa a pesar del tratamiento con el primer iTNF usado, recomendamos firmemente no cambiar a un tratamiento con un biosimilar del primer iTNF
En adultos con EA activa a pesar del tratamiento con el primer iTNF usado, recomendamos condicionalmente no incorporar sulfasalazina o metotrexato sino un agente biológico nuevo
En adultos con EA activa, recomendamos firmemente no tratar con glucocorticoides sistémicos
En adultos con sacroilitis aislada, a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos condicionalmente el tratamiento con glucocorticoides parenterales administrados localmente frente al no tratamiento con glucocorticoides locales
En adultos con enfermedad axial y entesitis aguda a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos condicionalmente usar un tratamiento con glucocorticoides parenterales administrados localmente frente al no tratamiento con glucocorticoides. Deben evitarse las inyecciones peritendinosas en los tendones de Aquiles, rotuliano y del cuádriceps
En los adultos con enfermedad axial y artritis periférica activa, a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos condicionalmente usar un tratamiento con glucocorticoides parenterales administrados localmente frente al no tratamiento con glucocorticoides locales
Recomendamos firmemente el tratamiento con terapia física frente al no tratamiento con terapia física, y recomendamos condicionalmente las intervenciones de terapia física activa (ejercicio supervisado) frente a las intervenciones de terapia física pasiva (masajes, ultrasonidos o calor), y recomendamos condicionalmente las intervenciones de terapia física sobre terreno duro frente a las intervenciones de terapia acuática
En los adultos que reciben tratamiento con iTNF, no recomendamos condicionalmente el tratamiento simultáneo con una dosis baja de metotrexato
No recomendamos condicionalmente los ejercicios de espalda sin supervisión
Recomendamos condicionalmente la evaluación y el asesoramiento sobre caídas
Recomendamos condicionalmente la participación en programas educativos de cuidado personal individualmente o en grupo
En los adultos con fusión vertebral u osteoporosis avanzada de la columna, no recomendamos firmemente un tratamiento de manipulación vertebral
En los adultos con artrosis de cadera avanzada, recomendamos firmemente el tratamiento mediante artroplastia total de cadera frente a un tratamiento sin cirugía
En los adultos con cifosis grave, no recomendamos condicionalmente la osteotomía vertebral electiva.
En los adultos con SpA axial no radiográfica activa, a pesar del tratamiento con AINE, recomendamos condicionalmente el tratamiento con iTNF frente al no tratamiento con iTNF

ACR, American College of Rheumatology; *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *EA,* espondilitis anquilosante; *iTNF,* inhibidor del TNF; *SAA,* Spondylitis Association of America; *SpA,* espondiloartritis; *SPARTAN,* Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network.

Tomado de Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 71(10):1285-1299, 2019; y Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 71(10):1599-1613, 2019.

efectos adversos, especialmente en pacientes con EII coexistente e hipertensión o nefropatía comórbida. No hay un AINE concreto de elección y las pruebas indirectas sugieren que la eficacia es parecida[235]. Sin embargo, esta prueba se basa solamente en AINE que se han evaluado. Según nuestra opinión, resulta mucho más útil utilizar una formulación de liberación extendida en los pacientes con enfermedad activa, ya que permite alcanzar un valor basal del fármaco durante la noche sin necesidad de varias dosis al día. Cuando un primer AINE no consigue la eficacia adecuada, debe probarse con un segundo AINE. Normalmente la respuesta es rápida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 80.5** Tratamiento recomendado de la espondilitis anquilosante (EA) basado en la experiencia clínica y en la evidencia científica. La progresión de la enfermedad, con el tiempo, se desplaza en vertical de arriba abajo. Estas recomendaciones se elaboraron antes de disponer del secukinumab. El secukinumab estaba aprobado, pero no disponible en el momento de publicar estas recomendaciones. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *ASAS/EULAR,* Assessment in Ankylosing Spondylitis/European League Against Rheumatism; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

y se puede realizar una evaluación a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento.

¿Hay que mantener el tratamiento con AINE con una dosis continua o diaria alta en los pacientes que consiguen un estado de actividad de la enfermedad bajo o una enfermedad inactiva? No hay estudios sobre la interrupción de estos fármacos que aborden directamente esta cuestión. Las recomendaciones actuales en los pacientes con enfermedad estable es utilizarlos a demanda[230]. La precaución que hay que adoptar en esta situación es que pueden necesitar AINE a diario o a dosis altas para mantener este estado. Hay un solo estudio con celecoxib en la EA administrado de forma continua frente a una posología a demanda en el que se sugería que la administración continua lograba reducir más la progresión radiográfica vertebral que con la posología a demanda[101]. Sin embargo, más recientemente se ha estudiado el diclofenaco en el estudio Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on RAdiographic Damage in Ankylosing Spondylitis (ENRADAS), que fijan como criterio de valoración la progresión radiográfica, sin apreciar beneficios en el grupo con una administración continua frente al grupo con una posología a demanda[102].

Glucocorticoides

No hay pruebas de que los sistémicos funcionen bien en la EA/SpA axial, y las directrices actuales recomiendan con fuerza evitar su uso en la EA/SpA axial[230]. Los corticoides orales sistémicos para el tratamiento de la EA se han evaluado en un estudio comparativo con placebo durante 2 semanas de 50 mg/día de prednisolona, 20 mg de prednisolona o placebo. El estudio no apreció diferencias en el criterio principal de valoración (mejora del 50% del BASDAI) en ninguno de los grupos de tratamiento, pero sí en los criterios secundarios de valoración (BASDAI medio, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index [BASMI] y ASDAS). El descenso medio del BASDAI en el grupo con 50 mg de prednisolona era mayor que con placebo (2,39 frente a 0,66, respectivamente)[236]. Pueden considerarse las inyecciones intraarticulares para las articulaciones periféricas y las SI. Nuestra opinión es que las inyecciones en la articulación SI solamente funcionan bien transitoriamente y se asocian a una radiación adicional innecesaria durante la inyección guiada por radioscopia o TC, aunque la directriz de ACR/SAA/SPARTAN proporciona una recomendación condicional para los glucocorticoides locales en la articulación SI en casos de sacroilitis aislada.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales

Los FARME sintéticos convencionales (FARMEsc) tradicionales se han estudiado sin demostrarse beneficios en la EA/SpA axial[237,238]. En un subgrupo de pacientes con inflamación articular periférica puede haber beneficios solamente en la enfermedad periférica, aunque si existe afectación axial hay que tener en cuenta cuál es la opción terapéutica más eficaz y segura para cubrir ambas manifestaciones.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Han revolucionado el tratamiento de la EA. Su introducción estaba basada en el hallazgo de la expresión del TNF en las biopsias de articulaciones SI en pacientes con EA, en la observación de que la sobreexpresión del TNF causa sacroilitis en modelos animales y en los datos clínicos iniciales que demostraban la eficacia de un iTNF, el infliximab, en la enfermedad de Crohn. Cinco iTNF tienen un efecto favorable comprobado en la EA según los estudios de fase III de referencia: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab (por vía subcutánea o intravenosa). En la SpA axial-nr se han estudiado el adalimumab, el certolizumab, el etanercept y el golimumab. El infliximab es un anticuerpo monoclonal híbrido IgG_1 en el que la porción Fab procede del ratón. Se emplea a dosis de 5 mg/kg cada 6-8 semanas después de una dosis de carga a las 0, 2 y 6 semanas. El etanercept es una proteína de fusión IgG_1 del receptor de TNF recombinante autoadministrado mediante inyección subcutánea una (50 mg) o dos (25 mg) veces por semana. El adalimumab y el golimumab son anticuerpos monoclonales humanos autoadministrados mediante inyección subcutánea de forma quincenal (40 mg) o mensual (50 mg), respectivamente. El certolizumab es un fragmento Fab pegilado de un anticuerpo monoclonal de un iTNF humanizado que se administra mediante inyección subcutánea a dosis de 400 mg cada 2 semanas durante 4 semanas (a las 0,2 y 4 semanas) y después a una dosis de 200 mg quincenal o de 400 mg mensual. Ninguno de estos fármacos precisa tratamiento concomitante con MTX. Las directrices recomiendan usar estos fármacos en monoterapia, ya que no hay pruebas de que el MTX sea necesario para la eficacia primaria o para la prevención de la formación de anticuerpos frente al fármaco. El infliximab es el iTNF más inmunogénico, y es razonable considerar una dosis baja de MTX, a pesar de la ausencia de evidencias sólidas.

Los iTNF se recomiendan en la EA/SpA axial cuando los pacientes tienen una respuesta inadecuada o muestran intolerancia a AINE. Los países tienen requisitos distintos para la elección terapéutica, y en la mayoría se exige un BASDAI ≥4 (al menos una actividad moderada de la enfermedad) para la EA específicamente. EE. UU. exige solamente la opinión del reumatólogo para la indicación y un diagnóstico según el código de la International Classification of Disease (ICD). En el caso concreto de la enfermedad no radiográfica, las agencias reguladoras han otorgado su aprobación en el contexto de signos objetivos de inflamación (edema de la médula ósea en la RM y/o elevación de la CRP), además de una actividad de la enfermedad subjetiva. La FDA otorgó la aprobación para la primera indicación en la enfermedad no radiográfica en 2019 para el certolizumab pegol basándose en un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de fase III de doble ciego durante 52 semanas[239].

Consideraciones para las manifestaciones extramusculoesqueléticas

Existen situaciones especiales que hay que tener en cuenta cuando se va a iniciar el tratamiento con un iTNF[1,4]. Si un paciente padece EII, se recomienda prescribir un iTNF que sea un anticuerpo monoclonal. El adalimumab, el golimumab y el infliximab están aprobados para la colitis ulcerosa, mientras que el adalimumab, el certolizumab pegol y el infliximab lo están para la enfermedad de Crohn. En los pacientes con uveítis anterior recurrente frecuente también se recomienda el uso de un anticuerpo monoclonal. En este caso las mejores evidencias son para el adalimumab y el infliximab, aunque pueden considerarse otros fármacos.

Enfermedad estable con tratamiento a base de un inhibidor del factor de necrosis tumoral

¿Hay que suspender un AINE cuando el paciente con EA/SpA axial responde a la instauración de un iTNF? En el ensayo Study to Evaluate

the NSAIDS Sparing Effect of Etanercept in Subjects With Axial Spondyloarthritis (SPARSE) se valoraba el efecto ahorrador de AINE con iTNF en pacientes con EA/SpA axial y se observó que el 41% de los pacientes expuestos a etanercept eran capaces de liberarse del AINE frente al 14% del grupo con placebo (p = 0,013)[240]. ¿Hay que suspender la dosis de iTNF o disminuirla cuando los pacientes alcanzan una enfermedad inactiva? Los datos observacionales en la EA sugieren que, cuando se suspenden los iTNF, los pacientes suelen tener un brote, aunque la disminución de la dosis puede ser una opción razonable en algunos casos[241]. Al reducir la dosis de etanercept en un grupo aleatorizado de pacientes con enfermedad estable no se apreciaron diferencias entre los grupos al año del seguimiento[242]. Del mismo modo, una reducción de la dosis no lograba resultados distintos al cabo de 1 año en un estudio con varios iTNF y posiblemente se asociaba a menos incidentes adversos[243]. Este tipo de reducción es recomendada por las directrices de la ASAS-EULAR, pero tiene una recomendación en contra condicional en la directriz de 2019 de ACR/SAA/SPARTAN[244]. Se ha llevado a cabo un ECA de suspensión en la SpA axial-nr, el ABILITY 3[245]. En este estudio los pacientes con SpA axial-nr activa comenzaron a tomar adalimumab de forma abierta durante 28 semanas. En caso de alcanzar la enfermedad inactiva, los pacientes eran distribuidos aleatoriamente para mantener el adalimumab o para suspender el fármaco, y todos se sometieron a un seguimiento durante 40 semanas. Como cabría esperar, más pacientes del grupo con placebo padecieron un brote, pero el 47% de los pacientes aleatorizados para tomar placebo no tuvieron brotes a lo largo de las 40 semanas de seguimiento.

A diferencia de la AR y de la artritis psoriásica (APs), donde los datos de ECA demuestran que el iTNF reduce la progresión radiográfica, no existen datos de ECA de alta calidad sobre inhibición de la progresión radiográfica en la EA/SpA axial.

Inhibidores de la interleucina 17A

Hay dos con eficacia demostrada en la EA/SpA axial, más concretamente en la EA radiográfica (SpA axial radiográfica) basada en ensayos clínicos de fase III[80,246]. En el momento de redactar este capítulo, solamente el secukinumab y el ixekizumab cuentan con la aprobación de la FDA para su uso en la EA radiográfica. Además, el bimekizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe doblemente a la IL-17A y a la IL-17F, está en desarrollo con resultados positivos en estudios de fase IIb en la EA radiográfica. El secukinumab se administra a una dosis de 150 mg s.c. cada 4 semanas, con o sin un régimen de carga semanal de 150 mg durante 4 semanas. El ixekizumab se administra a una dosis de 80 mg s.c. cada 4 semanas. Las recomendaciones de tratamiento norteamericanas establecen la conveniencia de los inhibidores de la IL-17 después de una respuesta inadecuada a un iTNF o cuando los iTNF están contraindicados, ya que las tasas de respuesta a la IL-17i parecen numéricamente menores, si bien no se han publicado estudios comparativos ni ensayos en personas que no responden adecuadamente al iTNF. Las recomendaciones de la ASAS-EULAR sugieren considerar la administración de inhibidores de la IL-17 en personas que no responden adecuadamente al iTNF[244].

Inhibidores de la cinasa Janus

Dos tienen datos de fase 2 con una supuesta eficacia en la EA, pero aún no se han aprobado para esta indicación[247,248]. El tofacitinib, un inhibidor JAK 1,3, se estudió en un ensayo de fase II de 16 semanas con una mejoría significativa de los síntomas y los signos, incluida una mejoría de la inflamación en la RM. El filgotinib, un inhibidor JAK 1, se estudió en un ensayo de 12 semanas con mejoría en la actividad de la enfermedad, cuantificada por el cambio del criterio de valoración primaria desde el valor basal en el ASDAS.

Otros fármacos

Una evaluación de la relación entre respuesta y una dosis controlada (60 frente a 10 mg) de un bisfosfonato, pamidronato, administrado por vía intravenosa mensualmente durante 6 meses, ha demostrado pruebas de eficacia sintomática, principalmente en pacientes únicamente con afectación axial[249]. En un ECA abierto de 48 semanas los pacientes con EA/SpA axial asignados a pamidronato frente a golimumab no exhibieron diferencias en el dolor o en la calidad de vida, pero el grupo con golimumab mostró una supresión significativa de la inflamación, tanto por CRP como en la RM, en comparación con los pacientes expuestos a pamidronato[250]. En general, los efectos secundarios son significativos y los beneficios, limitados, de manera que estos fármacos no se recomiendan como tratamiento primario de la EA.

La talidomida se ha utilizado en tres estudios abiertos de EA radiográfica por su conocido efecto anti-TNF mediante un aumento de la degradación del ARN mensajero del TNF[251-253]. En un estudio se observaba mejoría en el 80% de los pacientes, con deterioro 3 meses después de suspender el tratamiento[252]. Los efectos secundarios frecuentes son somnolencia, estreñimiento y vértigo. Hay que prestar atención especial a otros efectos secundarios graves de la talidomida, como la teratogénesis y la neuropatía periférica.

Ensayos biológicos fracasados

Se han estudiado varios agentes biológicos en ensayos hasta la fase III con fracaso en los criterios de valoración. El rituximab se estudió en un ensayo de fase II con una supuesta eficacia, pero no en pacientes que no respondían a un iTNF[254,255]. El abatacept no mostró eficacia en la EA[256]. El tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, y el sarilumab, un inhibidor del receptor de la IL-6, no demostró eficacia, sin mejoría en el edema de la médula ósea en la RM[257,258]. A pesar de la eficacia del ustekinumab y de la aprobación para su uso en la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la APs, el programa de fase III se cerró pronto, cuando el ensayo en pacientes con EA sin tratamiento previo de agentes biológicos no satisfizo el criterio de valoración primario[83]. El inhibidor de la IL-23, risankizumab, no cumplió con su criterio de valoración primaria en la EA, a pesar de su eficacia en la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la APs[259].

Tratamiento por objetivos

No se han publicado estudios de tratamiento por objetivos para la EA/SpA axial, aunque están en marcha. Los expertos en este campo se reunieron para desarrollar directrices de tratamiento por objetivos[260]. A pesar de la ausencia de evidencias directas, el grupo de expertos recomendaba el tratamiento de la EA/SpA axial hasta lograr el objetivo de una enfermedad inactiva o de una actividad baja de la enfermedad en algunos casos. Las recomendaciones se basaban en evidencias indirectas de que la menor actividad de la enfermedad se asociaba a menos progresión radiográfica, aunque no hay ECA en este momento para demostrar la causalidad[207].

Tratamiento no farmacológico

Este abordaje terapéutico es sumamente importante para los pacientes con EA/SpA axial. Los pacientes se sienten mejor con el ejercicio, y la mejoría con el ejercicio es uno de los criterios para el dolor de espalda inflamatorio. La directriz de la ASA-EULAR para la EA/SpA axial recomienda el ejercicio en todos los pacientes[234]. La fisioterapia mejora los resultados en los pacientes con EA[230,261]. Aparte de la terapia física formal, los pacientes deben realizar ejercicios de espalda y estiramientos[230]. En un ECA un programa de fisioterapia supervisada en grupos era mejor que los programas individualizados para mejorar la movilidad y la rigidez dorsolumbar. Este programa, que consistía en hidroterapia, ejercicios y actividades deportivas dos veces por semana en sesiones de 3 horas, mejoraba la salud global y disminuía la rigidez, según la valoración del paciente[262]. Un programa de ejercicio intensivo en *spa* durante 3 semanas lograba una mejoría notable de los criterios de valoración subjetivos y objetivos que se mantenía hasta 9 meses. El uso de recursos sanitarios, en concreto el consumo de AINE y las bajas laborales, disminuyó considerablemente durante este periodo de seguimiento de 9 meses. Los beneficios clínicos de estos tratamientos pueden lograrse con costes aceptables[263,264]. Una revisión Cochrane llegó a la conclusión de que un programa de ejercicio a domicilio es mejor que la ausencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 80.13 Revisión Cochrane de las intervenciones de fisioterapia y de la terapia de la espondiloartritis en pacientes con espondilitis anquilosante: conclusiones

Los programas de ejercicio domiciliario son mejores que la ausencia de intervención
La fisioterapia grupal supervisada es mejor que el ejercicio domiciliario
La terapia combinada intrahospitalaria y de ejercicio de la espondiloartritis seguida de fisioterapia grupal semanal extrahospitalaria supervisada es mejor que solo la fisioterapia grupal semanal

Tomado de Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002822, 2004.

de intervención, que la fisioterapia grupal supervisada es mejor que los ejercicios a domicilio y que la terapia combinada mediante ejercicio en *spa* con el paciente ingresado, seguida de fisioterapia grupal semanal extrahospitalaria supervisada, resulta mejor que la fisioterapia grupal semanal sola (evidencia de nivel A) (tabla 80.13)[261]. La tendencia hacia un efecto positivo de la fisioterapia en el tratamiento de la EA/SpA axial aconseja profundizar la investigación en este campo. Los nuevos estudios deben analizar otras intervenciones de fisioterapia usadas habitualmente en la práctica clínica. Además, hay que evaluar el impacto de la fisioterapia sobre la función física en los pacientes con buena respuesta a los fármacos biológicos.

Permanecer en decúbito prono durante 15 a 30 min una o varias veces al día es útil para corregir la tendencia a la cifosis, que empeora por el dolor y el cansancio, y las contracturas en flexión de las articulaciones de la cadera. Los pacientes deben dormir en decúbito supino sobre un colchón firme con una pequeña almohada de soporte cervical. Además de la terapia física formal, los pacientes han de realizar ejercicios de espalda y estiramientos[230].

No hay pruebas para una dieta antiinflamatoria o sin gluten en la EA/SpA axial, aunque, según nuestra opinión, una dieta libre de alimentos procesados generalmente es buena para cualquier paciente, independientemente de su estado.

Tratamiento quirúrgico

Los resultados a largo plazo de las artroplastias totales de cadera en la EA son satisfactorios. El desenlace de 138 artroplastias totales de cadera y de 12 revisiones era bueno o muy bueno en el 86% de los pacientes, y el 63% de pacientes no referían dolor. La movilidad era buena o muy buena en el 44% de los casos. La media de seguimiento era de 7,5 años (intervalo: 1-34 años). En conjunto, el 69% de los receptores de una prótesis de cadera masculinos menores de 60 años estaban trabajando en el momento de realizar la encuesta[265]. Puede formarse hueso ectópico, con una tasa de osificación heterotópica del 30%[265-267]. Un estudio amplio de implantes cementados con más de 10 años de seguimiento ha demostrado que el 96% tenían puntuaciones de dolor bajas y que la supervivencia del implante era excelente[268,269]. Por lo general, los implantes cementados duran más que los no cementados.

En algunos pacientes puede requerirse una osteotomía vertebral para corregir una deformidad en flexión notable cuando la visión hacia delante está muy dificultada, aunque hay que observar que la directriz de 2019 de ACR/SAA/SPARTAN no recomienda condicionalmente la osteotomía vertebral para la cifosis grave. La intervención puede provocar una hernia diafragmática.

En pacientes con EA/SpA axial se necesita una evaluación preoperatoria meticulosa de la afectación cervical, incluyendo pruebas de imagen. La anestesia general debe planificarse bien, ya que se precisa intubación con manipulación cervical. Estos movimientos pueden aumentar el riesgo de fractura de los sindesmofitos o de las vértebras osteoporóticas. Si la afectación de la columna cervical es extensa, puede precisarse una colocación especial debido a la cifosis. También es importante una evaluación respiratoria en la enfermedad evidente porque la función respiratoria puede estar deteriorada.

Resumen del tratamiento

Las opciones terapéuticas para la EA/SpA axial siguen siendo limitadas, solamente con dos agentes biológicos aprobados y sin más opciones terapéuticas por vía oral que los AINE. No obstante, la aparición de los fármacos biológicos ha revolucionado el panorama terapéutico de la enfermedad. A pesar de la espectacularidad de las mejorías, la mayoría de los pacientes no alcanzan un estado de enfermedad inactiva, posiblemente por el retraso inaceptable del diagnóstico y por la carga significativa de afectación en el momento de reconocer la enfermedad por primera vez. Las opciones terapéuticas se limitan incluso más por los efectos terapéuticos diferenciales a través de las manifestaciones extraarticulares. Están en marcha tratamientos por objetivos para guiar nuestro abordaje sobre el manejo de la EA/SpA axial con pruebas más sólidas.

Osteoporosis

Aparece de forma particular en los pacientes con EA con una duración prolongada de la enfermedad y una enfermedad activa. La radioabsorciometría de energía doble (DEXA) es apropiada, pero los sindesmofitos de la columna lumbar pueden aumentar las lecturas de la DMO de manera artificiosa. Las imágenes de DEXA laterales y volumétricas pueden mejorar la utilidad de la evaluación mediante DEXA lumbar[270]. Una vez confirmado el diagnóstico de osteoporosis, los pacientes deben someterse a un cribado de causas secundarias o de factores agravantes.

En la actualidad no está claro si los fármacos antiosteoporóticos, como los bisfosfonatos o el denosumab, son eficaces para prevenir las fracturas vertebrales[124]. Disminuir la actividad de la enfermedad de la EA puede ser más prometedor para neutralizar la osteoporosis de la columna vertebral. Un metaanálisis ha demostrado una mejoría significativa de la DMO tanto en la cadera como en la columna lumbar solamente después de 2 años de tratamiento con un iTNF[271]. No obstante, en un estudio de cohorte longitudinal de registros suecos no se pudo demostrar una reducción de la tasa de fracturas[272]. Los autores sugieren que el periodo de observación probablemente fue demasiado breve.

Conclusión

El espectro completo de la EA se conoce también ampliamente en la actualidad como *espondiloartritis axial (SpA axial).* La EA/SpA axial-nr es más heterogénea que la EA según los criterios de Nueva York modificados. Sin embargo, la EA no radiográfica resulta más heterogénea que la EA radiográfica. La uniformidad de la nomenclatura facilitará la comunicación y la publicación de resultados de los estudios. Por tanto, se sugiere utilizar preferentemente el término SpA axial[7]. El uso inapropiado de los criterios de clasificación con fines diagnósticos aumenta el riesgo de etiquetar a las personas de EA y/o SpA axial-nr. Los AINE, la fisioterapia y la información al paciente siguen siendo terapias de primera línea. Las pruebas actuales sugieren que la supresión precoz de la inflamación con tratamiento biológico puede reducir o retrasar el riesgo de formación de hueso nuevo en el esqueleto axial. Se necesitan más estudios para identificar a los pacientes que evolucionarán desde una EA/SpA axial-nr a una EA/SpA axial radiográfica y cómo puede prevenirse dicha progresión o retrasarse con un tratamiento precoz.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34:1218-1227, 1991.

3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-1008, 2005.
4. van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27:361-368, 1984.
5. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al: Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 76:1823-1828, 2017.
6. Wang R, Gabriel SE, Ward MM: Progression of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: a population-based cohort study, *Arthritis Rheumatol* 68:1415-1421, 2016.
7. Khan MA, van der Linden S: Axial Spondyloarthritis: a better name for an old disease. A step toward uniform reporting, *ACR Open* 1, 2019, xx-xx.
8. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al: The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort, *Arthritis Rheum* 60:717-727, 2009.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of assessment of spondyloArthritis International society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68:777-783, 2009.
14. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, et al: Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 72(2):162-164, 2013.
16. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al: Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients, *Arthritis Rheum* 28:40-43, 1985.
19. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, et al: The ASAS criteria for axial spondyloarthritis: strengths, weaknesses, and proposals for a way forward, *Curr Rheumatol Rep* 17(9):62-73, 2015.
21. Nasution AR, Marjuadi A, Kunmartini S, et al: HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondylarthropathy, *J Rheumatol* 24:1111-1114, 1997.
24. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population, *Arthritis Rheum* 27:241-249, 1984.
26. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al: Global prevalence of ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):650-657, 2014.
27. Gran JT, Husby G: Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology, *J Rheumatol* 11:788-793, 1984.
28. Turina MC, de Winter JJ, Paramarta JE, et al: Clinical and imaging signs of spondyloarthritis in first-degree relatives of HLA-B27-Positive ankylosing spondylitis patients: The Pre-Spondyloarthritis (Pre-SpA) Cohort Study, *Arthritis Rheumatol* 68(10):2444-2455, 2016.
29. Bohn R, Cooney M, Deodhar A, et al: Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature, *Clin Exp Rheumatol* 36(2):263-274, 2018.
31. Feldtkeller E, Zeller A, Rudwaleit M: Comment on "Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades", *Clin Exp Rheumatol* 31(6):992, 2013.
32. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al: Ankylosing spondylitis in rochester, minnesota, 1935-1989, *Arthritis Rheum* 35:1476-1482, 1992.
33. Wright KA, Crowson CS, Michet CJ, et al: Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(6):836-841, 2015.
34. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, et al: Disease and psychological status in ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)* 45:1288-1293, 2006.
36. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al: Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients, *Ann Rheum Dis* 60:353-358, 2001.
37. Strömbeck B, Jacobsson L, Bremander A, et al: Patients with ankylosing spondylitis have increased sick leave—a registry-based case-control study over 7 yrs, *Rheumatology* 48:289-292, 2009.
38. Rodrigues Manica S, Sepriano A, Ramiro S, et al: Work participation in spondyloarthritis across countries: analysis from the ASAS-COMOSPA study, *Ann Rheum Dis* 77(9):1303-1310, 2018.
39. Castillo-Ortiz JD, Ramiro S, Landewé R, et al: Work outcome in patients with ankylosing spondylitis: Results from a 12-year followup of an international study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(4):544-552, 2016.
40. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al: Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries, *Ann Rheum Dis* 61:429-437, 2002.
43. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP: Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada, *J Rheumatol* 33:289-295, 2006.
44. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al: The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis, *Semin Arthritis Rheum* 44(5):556-562, 2015.
46. Nikiphorou E, Ramiro S, van der Heijde D, et al: Assessment of spondyloArthritis international society comorbidities in spondyloarthritis study task force. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of spondyloarthritis international society comorbidities in spondyloarthritis study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(8):1257-1262, 2018.
48. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment, *Arthritis Rheum* 40(10):1823-1828, 1997.
51. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci, *Nat Genet* 45(7):730-738, 2013.
53. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, et al: HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients, *Arthritis Rheum* 32(9):1135-1141, 1989.
55. Hanson A, Cuddihy T, Haynes K, et al: Genetic variants in ERAP1 and ERAP2 associated with immune-mediated diseases influence protein expression and isoform profile, *Arthritis Rheum* 70(2):255-265, 2018.
56. Andres AM, Dennis MY, Kretzschmar WW, et al: Balancing selection maintains a form of ERAP2 that undergoes nonsense-mediated decay and affects antigen presentation, *PLoS Genet* 6(10), 2010.
57. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al: Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility, *Nat Genet* 43(8):761-767, 2011.
60. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al: Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci, *Nat Genet* 42(2):123-127, 2010.
61. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, et al: Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 67(1):140-151, 2015.
63. Li Z, Haynes K, Pennisi DJ, et al: Epigenetic and gene expression analysis of ankylosing spondylitis-associated loci implicate immune cells and the gut in the disease pathogenesis, *Genes Immun* 18(3):135-143, 2017.
64. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, et al: HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis, *Lancet* 342:646-650, 1993.
68. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, et al: HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response, *J Immunol* 175:2438-2448, 2005.
70. Neerinckx B, Carter S, Lories RJ: No evidence for a critical role of the unfolded protein response in synovium and blood of patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73(3):629-630, 2014.
71. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al: Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis, *J Immunol* 186:2672-2680, 2011.
73. Seregin SS, Rastall DP, Evnouchidou I, et al: Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 alleles associated with increased risk of ankylosing spondylitis reduce HLA-B27 mediated presentation of multiple antigens. 46(8):497–508, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

77. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al: Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 64:1420-1429, 2012.
78. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:99-109, 2012.
79. Appel H, Maier R, Wu P, et al: Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response, *Arthritis Res Ther* 13:R95, 2011.
95. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al: TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort, *Ann Rheum Dis* 77:63-69, 2017.
102. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al: Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS), *Ann Rheum Dis* 75:1438-1443, 2016.
111. Wang R, Crowson CS, Wright K, et al: Clinical evolution in patients with New-Onset inflammatory back pain: a population-based cohort study, *Arthritis Rheumatol* 70(7):1049-1055, 2018.
112. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD: The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10, *Ann Rheum Dis* 72(3):369-373, 2013.
114. van der Linden S, Khan MA, Rentsch HU, et al: Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 15:836-883, 1988.
124. Vosse D, Lems WF, Geusens PP: Spinal fractures in ankylosing spondylitis: prevalence, prevention and management, *Int J Clin Rheumatol* 8(5):595-606, 2013.
134. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, et al: Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 65:770-774, 2006.
141. Kopylov U, Starr M, Watts C, et al: Detection of crohn disease in patients with spondyloarthropathy: The SpACE capsule study, *J Rheumatol* 45:498-505, 2018.
142. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V: Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis, *BMJ* 341:c3369, 2010.
144. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al: Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 26:980-984, 1999.
146. Schichikawa K, Tsujimoto M, Nishioka J, et al: Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis, Ziff M, Cohen SB, editors: *The spondyloarthropathies: advances in inflammation research*, vol 9, New York, 1985, Raven Press.
153. Weber U, Lambert RGW, Ostergaard M, et al: The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects, *Arthritis Rheum* 62:3048-3058, 2010.
158. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al: Inflammatory lesions of the spine on MRI predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation, *Arthritis Rheum* 60:93-102, 2009.
159. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al: Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years, *Arthritis Rheum* 58:3413-3418, 2008.
103. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al: Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis, *RMD Open* 3, 2017.
161. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al: Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 76:1823-1828, 2017.
164. Chiowchanwisawakit P, Lambert RGW, Conner-Spady B, et al: Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 63:2215-2225, 2011.
165. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P: Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 66(11):2958-2967, 2014.
166. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al: Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography, *Ann Rheum Dis* 73(10):1819-1825, 2014.
167. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, et al: Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification, *Ann Rheum Dis* 72:23-28, 2013.
169. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al: Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 62:519-525, 2003.
170. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice, *Ann Rheum Dis* 74:1327-1339, 2015.
171. Sudoł-Szopińska I, Jurik AJ, Eshed I, et al: Recommendations of the ESSR arthritis subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases, *Semin Musculoskelet Radiol* 19:396-411, 2015.
174. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, et al: Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group, *Ann Rheum Dis* 68:1520-1527, 2009.
178. Weber U, Østergaard M, Lambert RGW, et al: Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 74:1976-1982, 2015.
180. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, et al: Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group, *Ann Rheum Dis* 75:1958-1963, 2016.
181. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al: Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 74:985-992, 2015.
194. Khan MA, Khan MK, Kushner I: Survival among patients with ankylosing spondylitis: a lifetable analysis, *J Rheumatol* 8:86-90, 1981.
195. Lehtinen K: Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 52:174-176, 1993.
202. Chorus AMJ, Boonen A, Miedema HS, et al: Employment perspectives of patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 61:693-699, 2002.
204. Gran JT, Skomsvolly JF: The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients, *Br J Rheumatol* 36:766-767, 1997.
206. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al: The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis—evidence for major individual variations in a large proportion of patients, *J Rheumatol* 36(5):997-1002, 2009.
207. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al: Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort, *Ann Rheum Dis* 73(8):1455-1461, 2014.
211. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 71:809-816, 2012.
217. Xia Q, Fan D, Yang X, et al: Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Medicine* 96:e5960, 2017.
220. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al: The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, *J Rheumatol* 68(Suppl 2):ii31-ii35, 2009.

227. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al: Development of the ASQoL: A quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 62:20-26, 2003.
230. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.
231. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(10):1285-1299, 2019.
232. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 71(10):1599-1613, 2019.
234. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.
235. Wang R, Dasgupta A, Ward MM, et al: Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials, *Ann Rheum Dis* 75(6):1152-1160, 2016.
237. Chen J, Veras MMS, Liu C, et al: Methotrexate for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev*(2), 2013, CD004524.
238. Chen J, Lin S, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev*(11), 2014, CD004800.
239. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al: A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2019.
240. Dougados M, Wood E, Combe B, et al: Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study, *Arthritis Res Ther* 16(6):481, 2014, 1-13.
241. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, et al: Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease, *Clin Exp Rheumatol* 31(4 Suppl 78):S43-46, 2013.
242. Zavada J, Uher M, Sisol K, et al: A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study, *Ann Rheum Dis* 75(1):96-102, 2016.
243. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, et al: Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis, *Arthritis Res Ther* 21(1):11, 2019, PMCID: PMC6323809.
244. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.
245. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al: Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study, *Lancet* 392(10142):134-144, 2018.
246. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, *Lancet* 392(10163):2441-2451, 2018.
247. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study, *Ann Rheum Dis* 76(8):1340-1347, 2017.
248. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al: Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, *Lancet* 392(10162):2378-2387, 2018.
249. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al: A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 46:766-773, 2002.
250. Mok CC, Li OC, Chan KL, et al: Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial, *Scand J Rheumatol* 44(6):480-486, 2015.
254. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al: Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial, *Arthritis Rheum* 62(5):1290-1297, 2010, 2010.
255. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al: One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare, *Ann Rheum Dis* 72(2):305-306, 2013.
256. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study, *Ann Rheum Dis* 70(6):1108-1110, 2011.
257. Sieper J, Braun J, Kay J, et al: Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN), *Ann Rheum Dis* 2015(74):1051-1057, 2015.
258. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al: Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials, *Ann Rheum Dis* 73(1):95-100, 2013.
259. Baeten D, Østergaard M: Wei JC-C, et al: Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study, *Ann Rheum Dis* 77(9):1295-1302, 2018.
260. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force, *Ann Rheum Dis* 77(1):3-17, 2018.
261. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2008, CD002822.
262. Hidding A, van der Linden S, Boers M, et al: Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial, *Arthritis Care Res* 6:117-125, 1993.
263. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, et al: Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 45:430-438, 2001.
264. van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, et al: Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 47:459-467, 2002.
265. Calin A, Elswood J: The outcome of 138 total hip replacements and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years, *J Rheumatol* 16:955-958, 1989.
266. Tang WM, Chiu KY: Primary total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis, *J Arthroplasty* 15:52-58, 2000.
267. Zhu Y, Zhang F, Chen W, et al: Incidence and risk factors for heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis, *Arch Orthop Trauma Surg* 135(9):1307-1314, 2015.
268. Joshi AB, Markovic L, Hardinge K, et al: Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: an analysis of 181 hips, *J Arthroplasty* 17:427-433, 2002.
269. Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, et al: Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73:1194-1197, 2014.
270. Klingberg E, Lorentzon M, Mellstrom D, et al: Osteoporosis in ankylosing spondylitis—prevalence, risk factors and methods of assessment, *Arthritis Res Ther* 14:R108, 2012.
271. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, et al: Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 44(2):155-161, 2014.
272. Robinson Y, Olerud C, Willander J: Do biological disease-modifying antirheumatic drugs reduce the spinal fracture risk related to ankylosing spondylitis? A longitudinal multiregistry matched cohort study, *BMJ Open* 7(12), 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group: Preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34:1218-1227, 1991.
2. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al: Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up, *J Rheumatol* 15:1109-1114, 1988.
3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-1008, 2005.
4. van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27:361-368, 1984.
5. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al: Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 76:1823-1828, 2017.
6. Wang R, Gabriel SE, Ward MM: Progression of patients with nonradiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: a population-based cohort study, *Arthritis Rheumatol* 68:1415-1421, 2016.
7. Khan MA, van der Linden S: Axial Spondyloarthritis: a better name for an old disease. A step toward uniform reporting, *ACR Open* 1, 2019, xx-xx.
8. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al: The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort, *Arthritis Rheum* 60:717-727, 2009.
9. van Hoeven L, Luime J, Han H, et al: Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(3):446-453, 2014.
10. Bakland G, Alsing R, Singh K, et al: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(3):448-453, 2013.
11. Ciurea A, Weber U, Stekhoven D, et al: all: Rheumatologists of Swiss Clinical Quality Management. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: comparison between private rheumatology practices and academic centers in a large observational cohort, *J Rheumatol* 42(1):101-105, 2015.
12. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al: Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort, *Arthritis Rheum* 65(12):3096-3106, 2013.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68:777-783, 2009.
14. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, et al: Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 72(2):162-164, 2013.
15. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH: Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(6):905-910, 2012.
16. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al: Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients, *Arthritis Rheum* 28:40-43, 1985.
17. Goei Thé HS, Steven MM, van der Linden S, et al: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis, *Br J Rheumatol* 24:242-249, 1985.
18. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, et al: Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: Experience from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort, *Rheumatology (Oxford)* 52:1492-1499, 2013.
19. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, et al: The ASAS criteria for axial spondyloarthritis: strengths, weaknesses, and proposals for a way forward, *Curr Rheumatol Rep* 17(9):62-73, 2015.
20. Aggarwall R, Ringold S, Khanna D, et al: Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:891-897, 2015.
21. Nasution AR, Marjuadi A, Kunmartini S, et al: HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondylarthropathy, *J Rheumatol* 24:1111-1114, 1997.
22. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, et al: Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis, *Eur J Immunol* 25:3199-3201, 1995.
23. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, et al: HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis, *Tissue Antigens* 45:169-176, 1995.
24. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population, *Arthritis Rheum* 27:241-249, 1984.
25. Ahearn JM, Hochberg MC: Epidemiology and genetics of ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 16(Suppl):22-28, 1988.
26. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al: Global prevalence of ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)* 53(4):650-657, 2014.
27. Gran JT, Husby G: Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology, *J Rheumatol* 11:788-793, 1984.
28. Turina MC, de Winter JJ, Paramarta JE, et al: Clinical and imaging signs of spondyloarthritis in first-degree Relatives of HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis Patients: The Pre-Spondyloarthritis (Pre-SpA) Cohort Study, *Arthritis Rheumatol* 68(10):2444-2455, 2016.
29. Bohn R, Cooney M, Deodhar A, et al: Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature, *Clin Exp Rheumatol* 36(2):263-274, 2018.
30. Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al: Rheumatic diseases in China, *Arthritis Res Ther* 10(1):R17, 2008.
31. Feldtkeller E, Zeller A, Rudwaleit M: Comment on "Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades", *Clin Exp Rheumatol* 31(6):992, 2013.
32. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al: Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989, *Arthritis Rheum* 35:1476-1482, 1992.
33. Wright KA, Crowson CS, Michet CJ, et al: Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(6):836-841, 2015.
34. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, et al: Disease and psychological status in ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)* 45:1288-1293, 2006.
35. Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, et al: Determinants of psychological well-being in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data, *Ann Rheum Dis* 77(7):1017-1024, 2018.
36. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al: Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients, *Ann Rheum Dis* 60:353-358, 2001.
37. Strömbeck B, Jacobsson L, Bremander A, et al: Patients with ankylosing spondylitis have increased sick leave—a registry-based case-control study over 7 yrs, *Rheumatology* 48:289-292, 2009.
38. Rodrigues Manica S, Sepriano A, Ramiro S, et al: Work participation in spondyloarthritis across countries: analysis from the ASAS-COMOSPA study, *Ann Rheum Dis* 77(9):1303-1310, 2018.
39. Castillo-Ortiz JD, Ramiro S, Landewé R, et al: Work outcome in patients with ankylosing spondylitis: results from a 12-year followup of an international study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(4):544-552, 2016.
40. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al: Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries, *Ann Rheum Dis* 61:429-437, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, et al: Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries, *Ann Rheum Dis* 62:732-740, 2003.
42. Ward MM: Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 46:223-231, 2002.
43. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP: Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada, *J Rheumatol* 33:289-295, 2006.
44. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al: The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis, *Semin Arthritis Rheum* 44(5):556-562, 2015.
45. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, et al: Characterization of patients with ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(11):1661-1670, 2018.
46. Nikiphorou E, Ramiro S, van der Heijde D, et al: Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study Task Force. Association of Comorbidities in Spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(8):1257-1262, 2018.
47. Peters M, Visman I, Nielen M, et al: Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 69:579-581, 2010.
48. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment, *Arthritis Rheum* 40(10):1823-1828, 1997.
49. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al: Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 44(6):1396-1400, 2001.
50. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al: HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom, *Ann Rheum Dis* 55(4):268-270, 1996.
51. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al: Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci, *Nat Genet* 45(7):730-738, 2013.
52. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, et al: The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009, *Arthritis Rheum* 64(5):1407-1411, 2012.
53. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, et al: HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients, *Arthritis Rheum* 32(9):1135-1141, 1989.
54. Reveille JD, Zhou X, Lee M, et al: HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 78(1):66-73, 2019.
55. Hanson A, Cuddihy T, Haynes K, et al: Genetic variants in ERAP1 and ERAP2 associated with immune-mediated diseases influence protein expression and isoform profile, *Arthritis Rheum* 70(2):255-265, 2018.
56. Andres AM, Dennis MY, Kretzschmar WW, et al: Balancing selection maintains a form of ERAP2 that undergoes nonsense-mediated decay and affects antigen presentation, *PLoS Genet* 6(10), 2010.
57. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al: Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility, *Nat Genet* 43(8):761-767, 2011.
58. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al: A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1, *Nat Genet* 42(11):985-990, 2010.
59. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1, *Nat Genet* 45(2):202-207, 2013.
60. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al: Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci, *Nat Genet* 42(2):123-127, 2010.
61. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, et al: Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 67(1):140-151, 2015.
62. Danoy P, Pryce K, Hadler J, et al: Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease, *PLoS Genet* 6(12), 2010.
63. Li Z, Haynes K, Pennisi DJ, et al: Epigenetic and gene expression analysis of ankylosing spondylitis-associated loci implicate immune cells and the gut in the disease pathogenesis, *Genes Immun* 18(3):135-143, 2017.
64. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, et al: HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis, *Lancet* 342:646-650, 1993.
65. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, et al: CD8(+) T-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis, *J Clin Invest* 106:47-53, 2000.
66. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, et al: HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 52:892-901, 2005.
67. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al: Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies, *J Immunol* 163:6665-6670, 1999.
68. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, et al: HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response, *J Immunol* 175:2438-2448, 2005.
69. Dong W, Zhang Y, Yan M, et al: Upregulation of 78-kDa glucose-regulated protein in macrophages in peripheral joints of active ankylosing spondylitis, *Scand J Rheumatol* 37:427-434, 2008.
70. Neerinckx B, Carter S, Lories RJ: No evidence for a critical role of the unfolded protein response in synovium and blood of patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73(3):629-630, 2014.
71. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al: Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis, *J Immunol* 186:2672-2680, 2011.
72. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al: Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants, *Nat Genet* 39:1329-1337, 2007.
73. Seregin SS, Rastall DP, Evnouchidou I, et al: Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 alleles associated with increased risk of ankylosing spondylitis reduce HLA-B27 mediated presentation of multiple antigens. 46(8):497–508, 2013.
74. Tang Y, Yang P, Wang F, et al: Association of polymorphisms in ERAP1 and risk of ankylosing spondylitis in a Chinese population, *Gene* 10(646):8-11, 2018.
75. Haroon N, Tsui FW, Uchanska-Ziegler B, et al: Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) exhibits functionally significant interaction with HLA-B27 and relates to subtype specificity in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 71:589-595, 2012.
76. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al: Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility, 43(8):761–767, 2011.
77. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al: Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 64:1420-1429, 2012.
78. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:99-109, 2012.
79. Appel H, Maier R, Wu P, et al: Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response, *Arthritis Res Ther* 13:R95, 2011.
80. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al: Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis, *N Engl J Med* 373(26):2534-2548, 2015.
81. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al: Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study, *Ann Rheum Dis* 76(6):1070-1077, 2017.

82. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, et al: Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the phase 3 MEASURE 1 trial, *Clin Exp Rheumatol* 36(1):50-55, 2018.
83. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al: Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. 2018. [Epub ahead of print].
84. Mielants H, De Vos M, Goemaere S, et al: Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II, *Role of disease* 18(3):394-400, 1991.
85. Vaile JH, Meddings JB, Yacyshyn BR, et al: Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives, 26(1):128-135, 1999.
86. Danoy P, Pryce K, Hadler J, et al: Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease, 6(12):e1001195, 2010.
87. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al: Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci, 48(5):510–518, 2016.
88. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A et al: Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis, 60(4):955–965, 2009.
89. Costello ME, Ciccia F, Willner D, et al: brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis, 67(3):686–691, 2015.
90. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders, 63(5):1099–1112, 1990.
91. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27transgenic rats, 180(6):2359–2364, 1994.
92. Gill T, Asquith M, Brooks SR, et al: Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritis implicate an ecological model of dysbiosis, 70(4):555–565, 2018.
93. Breban M, Tap J, Leboime A, et al: Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis, 76(9):1614–1622, 2017.
94. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al: The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 65(10):2645-2654, 2013.
95. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al: TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort, *Ann Rheum Dis* 77:63-69, 2017.
96. Won Park Jun, Kim Min Jung, Lee Jeong Seok, et al: Impact of tumor necrosis factor inhibitor versus nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on radiographic progression in early ankylosing spondylitis: its relationship to inflammation control during treatment, *Arthritis Rheum* 71:82-90, 2019.
97. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling, *Nat Med* 13(2):156-163, 2007.
98. Jo S, Wang SE, Lee YL, et al: IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis, *Arthritis Res Ther* 20:115, 2018.
99. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, et al: IL-17-producing gammadelta T cells enhance bone regeneration, *Nat Commun* 7:10928, 2016.
100. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL: IL-17 Signaling: The Yin and the Yang, *Trends Immunol* 38(5):310-322, 2017.
101. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial, *Arthritis Rheum* 52(6):1756-1765, 2005.
102. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al: Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS), *Ann Rheum Dis* 75:1438-1443, 2016.
103. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al: Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis, *RMD Open* 3, 2017.
104. Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, et al: MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 75:1486-1493, 2016.
105. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K: Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis, *Arthritis Res Ther* 11(2):221, 2009.
106. Tsui FW, Tsui HW, Las Heras F, et al: Serum levels of novel noggin and sclerostin-immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73(10):1873-1879, 2014.
107. Calin A, Porta J, Fries JF: Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis, *JAMA* 237:2613-2614, 1977.
108. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria, *Arthritis Rheum* 65:569-578, 2006.
109. Braun J, Inman R: Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondylarthritis, *Ann Rheum Dis* 69:1264-1268, 2010.
110. Jois R, Macgregor A, Gaffney K: Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care, *Rheumatology* 47:1364-1366, 2008.
111. Wang R, Crowson CS, Wright K, et al: Clinical evolution in patients with new-onset inflammatory back pain: a population-based cohort study, *Arthritis Rheumatol* 70(7):1049-1055, 2018.
112. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD: The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10, *Ann Rheum Dis* 72(3):369-373, 2013.
113. van der Linden S, Baumberger H, Khan MA: Specificity of Spinal Pain Features in Assessment and Classification of Spondyloarthritis. Abstract 2016 ACR/ARHP Annual Meeting November 11-16, 2016 in Washington, DC.
114. van der Linden S, Khan MA, Rentsch HU, et al: Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 15:836-883, 1988.
115. Khan MA, Kushner I, Braun WE: Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 20:909-912, 1977.
116. Van der Linden S, Rentsch HU, Gerber N, et al: The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of a Swiss family study, *Br J Rheumatol* 27(Suppl 2):39-41, 1988.
117. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al: A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool), *Ann Rheum Dis* 74(11):1990-1995, 2015.
118. Juanola X, Loza Santamaría E, Cordero-Coma M: SENTINEL Working Group: Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project, *Ophthalmology* 23(8):1632-1636, 2016.
119. Graham DC, Smythe HA: The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis, *Bull Rheum Dis* 9:171-174, 1958.
120. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, et al: A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis, *J Int Med Res* 46(6):2486-2494, 2018.
121. Strobel ES, Fritschka E: Case report and review of the literature: fatal pulmonary complications in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 16:617-622, 1997.
122. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, et al: Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis: correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography, *Br J Rheumatol* 36:677-682, 1997.
123. Quismorio F Jr: Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis, *Curr Opin Pulm Med* 2:342-345, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

124. Vosse D, Lems WF, Geusens PP: Spinal fractures in ankylosing spondylitis: prevalence, prevention and management, *Int J Clin Rheumatol* 8(5):595-606, 2013.
125. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Hernandez-Chavez A, et al: Two year follow-up of anterior and vertical atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 24:507-510, 1997.
126. Tyrrell PNM, Davies AM, Evans N: Neurological disturbances in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 53:714-717, 1994.
127. Levy AR, Szabo SM, Rao SR: Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(3):440-445, 2014.
128. Lai KN, Li PKT, Hawkins B, et al: IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men, *Ann Rheum Dis* 48:435-437, 1989.
129. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, et al: Renal abnormalities in ankylosing spondylitis, *Scand J Rheumatol* 26:19-23, 1997.
130. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al: Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic review of 137 patients using abdominal fat aspiration, *J Rheumatol* 24:912-915, 1997.
131. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, et al: High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review, *Clin Rheumatol* 31(11):1529-1535, 2012.
132. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, et al: Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis, *Am J Med* 103:233-241, 1997.
133. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, et al: High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis, *J Rheumatol* 28:1856-1861, 2001.
134. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, et al: Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 65:770-774, 2006.
135. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al: Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study, *J Rheumatol* 21:1877-1882, 1994.
136. Graham B, van Peteghem PK: Fractures of the spine in ankylosing spondylitis: diagnosis, treatment, and complications, *Spine* 14:803-807, 1989.
137. Moll JM, Wright V: Normal range of spinal mobility. An objective clinical study, *Ann Rheum Dis* 30(4):381-386, 1971.
138. Moll JM, Liyanage SP, Wright V: An objective clinical method to measure lateral spinal flexion, *Rheumatol Phys Med* 11(5):225-239, 1972.
139. Moll JM, Wright V: An objective clinical study of chest expansion, *Ann Rheum Dis* 31(1):1-8, 1972.
140. Moll JM, Wright V: The pattern of chest and spinal mobility in ankylosing spondylitis. An objective clinical study of 106 patients, *Rheumatol Rehabil* 12(3):115-134, 1973.
141. Kopylov U, Starr M, Watts C, et al: Detection of crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the space capsule study, *J Rheumatol* 45:498-505, 2018.
142. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V: Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis, *BMJ* 341:c3369, 2010.
143. Benhamou M, Gossec L, Dougados M: Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein, *Rheumatol* 49:536-541, 2010.
144. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al: Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 26:980-984, 1999.
145. van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJL, et al: Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 65:1473-1477, 2006.
146. Schichikawa K, Tsujimoto M, Nishioka J, et al: Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis, Ziff M, Cohen SB, editors: *The spondyloarthropathies: advances in inflammation research*, vol 9, New York, 1985, Raven Press.
147. Aufdermaur M: Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 48:628-631, 1989.
148. Calin A, Mackay K, Santos H, et al: A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index, *J Rheumatol* 26:988-992, 1999.
149. Dawes PT: Stoke ankylosing spondylitis spine score, *J Rheumatol* 26:993-996, 1999.
150. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al: Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system, *Ann Rheum Dis* 64:127-129, 2005.
151. Chahal BS, Kwan ALC, Dhillon SS, et al: Radiation exposure to the sacroiliac joint from low-dose ct compared with radiography, *AJR* 211:1058-1062, 2018.
152. de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, et al: Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort, *Ann Rheum Dis* 77(2):293-299, 2018.
153. Weber U, Lambert RGW, Ostergaard M, et al: The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects, *Arthritis Rheum* 62:3048-3058, 2010.
154. de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, et al: Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in the early detection of spondyloarthritis: no added value of gadolinium compared with short tau inversion recovery sequence, *Rheumatology* 52(7):1220-1224, 2013.
155. Rennie WJ, Dhillon SS, Conner-Spady B, et al: MRI assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae, *Arthritis Rheum* 61:1187-1193, 2009.
156. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al: Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(5):741-748, 2014.
157. OMERACT definition enthesitis (W17).
158. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al: Inflammatory lesions of the spine on MRI predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation, *Arthritis Rheum* 60:93-102, 2009.
159. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al: Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years, *Arthritis Rheum* 58:3413-3418, 2008.
160. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al: Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis, *RMD Open* 3:e000399, 2017.
161. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al: Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 76:1823-1828, 2017.
162. Song I-H, Hermann KG, Haibel H, et al: Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48, *Ann Rheum Dis* 70:1257-1263, 2011.
163. Pedersen SJ, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P: Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis, *Arthritis Res Ther* 16:R100, 2014.
164. Chiowchanwisawakit P, Lambert RGW, Conner-Spady B, et al: Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 63:2215-2225, 2011.
165. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P: Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheumatol* 66(11):2958-2967, 2014.

166. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al: Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography, *Ann Rheum Dis* 73(10):1819-1825, 2014.
167. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, et al: Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification, *Ann Rheum Dis* 72:23-28, 2013.
168. van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al: Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results of the DESIR cohort, *Arthritis Rheumatol* 66(9):2403-2411, 2014.
169. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al: Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 62:519-525, 2003.
170. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice, *Ann Rheum Dis* 74:1327-1339, 2015.
171. Sudoł-Szopińska I, Jurik AJ, Eshed I, et al: Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases, *Semin Musculoskelet Radiol* 19:396-411, 2015.
172. Khan MA, Khan MK: Diagnostic value of HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome, *Ann Intern Med* 96:70-76, 1982.
173. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R, et al: Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration: the Maastricht Early Spondyloarthritis Clinic, *Ann Rheum Dis* 66:92-98, 2007.
174. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, et al: Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group, *Ann Rheum Dis* 68:1520-1527, 2009.
175. van den Berg R, Lenczner G, Thévenin F, et al: Classification of axial SpA based on positive imaging (radiographs and/or MRI of the sacroiliac joints) by local rheumatologists or radiologists versus central trained readers in the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 74:2016-2021, 2015.
176. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al: Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain, *Arthritis Rheumatol* 70:1042-1048, 2018.
177. Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al: Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes, *Arthritis Rheumatol* 70:736-745, 2018.
178. Weber U, Østergaard M, Lambert RGW, et al: Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 74:1976-1982, 2015.
179. Weber U, Pedersen SJ, Zubler V, et al: Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis, *J Rheumatol* 41(1):75-83, 2014.
180. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, et al: Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group, *Ann Rheum Dis* 75:1958-1963, 2016.
181. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al: Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 74:985-992, 2015.
182. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al: Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS). Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group, *Ann Rheum Dis* 71:1278-1288, 2012.
183. Ez-Zaitouni Z, Bakker PAC, van Lunteren M, et al: The yield of a positive MRI of the spine as imaging criterion in the ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: results from the SPACE and DESIR cohorts, *Ann Rheum Dis* 76(10):1731-1736, 2017.
184. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al: all: Radiographs in screening for sacroiliitis in children: what is the value? *Arthritis Res Ther* 20:141, 2018.
185. Weiss PF, Xaio R, Biko DM, et al: Assessment of sacroiliitis at diagnosis of juvenile spondyloarthritis by radiography, magnetic resonance imaging, and clinical examination, *Arthritis Care Res* 68:187-194, 2016.
186. Herregods N, Jaremko JL, Baraliakos X, et al: Limited role of gadolinium to detect active sacroiliitis on MRI in juvenile spondyloarthritis, *Skeletal Radiol* 44:1637-1646, 2015.
187. Sieper J, van der Heijde D: Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 65(3):543-551, 2013.
188. Kidd B, Mullee M, Frank A, et al: Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females, *J Rheumatol* 15:1407-1409, 1988.
189. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G: AS: clinical course in women and men, *J Rheumatol* 20:2069-2072, 1993.
190. Østensen M, Østensen H: Ankylosing spondylitis—the female aspect, *J Rheumatol* 25:120-124, 1998.
191. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al: A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments, *Ann Rheum Dis* 63:1212-1217, 2004.
192. Healey E, Haywood K, Jordan K, et al: Ankylosing spondylitis and its impact on sexual relationships, *Rheumatology* 48:1378-1381, 2009.
193. Webers C, Essers I, Ramiro S, et al: Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study, *Rheumatology* 55:419-428, 2016.
194. Khan MA, Khan MK, Kushner I: Survival among patients with ankylosing spondylitis: a lifetable analysis, *J Rheumatol* 8:86-90, 1981.
195. Lehtinen K: Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 52:174-176, 1993.
196. Van der Paardt M, Dijkmans B, Giltay E, et al: Dutch patients with familial and sporadic ankylosing spondylitis do not differ in disease phenotype, *J Rheumatol* 29:2583-2584, 2002.
197. Wanders A, Landewe R, Dougados M, et al: Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 64:988-994, 2005.
198. Guillemin F, Briancon S, Pourel J, et al: Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis: possible predictive factors, *Arthritis Rheum* 33:1001-1006, 1990.
199. Ramos-Remus C, Prieto-Parra RE, Michel-Diaz J, et al: A five-year cumulative analysis of labor-status and lost working days in patients with ankylosing spondylitis (AS), *Arthritis Rheum* 41(Suppl):1136, 1998.
200. Ward M, Kuzis S: Risk factors for work disability in patients with ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 28:315-321, 2001.
201. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al: Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 60:1033-1039, 2001.
202. Chorus AMJ, Boonen A, Miedema HS, et al: Employment perspectives of patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 61:693-699, 2002.
203. Webers C, Ramiro S, Landewé R, et al: Sick leave and its predictors in ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study, *RMD Open* 4(2):e000766, 2018.
204. Gran JT, Skomsvolly JF: The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients, *Br J Rheumatol* 36:766-767, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

205. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, et al: Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 21:1883-1887, 1994.
206. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al: The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis—evidence for major individual variations in a large proportion of patients, *J Rheumatol* 36(5):997-1002, 2009.
207. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al: Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort, *Ann Rheum Dis* 73(8):1455-1461, 2014.
208. Machado P, Landewé R, Lie E, et al: Ankylosing Sponylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores, *Ann Rheum Dis* 70:47-53, 2011.
209. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al: Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 64:1388-1398, 2012.
210. Kroon F, Landewe R, Dougados M, et al: Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 71:1623-1629, 2012.
211. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort, *Ann Rheum Dis* 71:809-816, 2012.
212. Maksymowych WP, Landewé R, Conner-Spady B, et al: Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 56:1846-1853, 2007.
213. Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E, et al: Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression, *Arthritis Rheum* 65:972-990, 2013.
214. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al: Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic spondylitis, *Arthritis Rheum* 60:3257-3262, 2009.
215. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al: High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 71:572-574, 2012.
216. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al: Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery, *Rheumatology* 49:73-81, 2010.
217. Xia Q, Fan D, Yang X, et al: Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Medicine* 96:e5960, 2017.
218. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, et al: Development and validation of the Edmonton ankylosing spondylitis metrology index (EDASMI), *Arthritis Rheum* 55(4):575-582, 2006.
219. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H, et al: Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index (BASMI), *J Rheumatol* 21:1694-1698, 1994.
220. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al: The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, *J Rheumatol* 68(Suppl 2):ii31-ii35, 2009.
221. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), *J Rheumatol* 21:2281-2285, 1994.
222. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al: Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 15:302-307, 1988.
223. Garrett S, Jenkinson T, Whitelock H, et al: A new approach to defining disease status in AS: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), *J Rheumatol* 21:2286-2291, 1994.
224. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al: Selection of specific instruments for each domain in core set for DC-ART, SM-ARD, physical therapy and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: progress report of ASAS working group, *J Rheumatol* 26:951-954, 1999.
225. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al: Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 44:1876-1886, 2001.
226. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al: Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNFα treatment in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 63:1438-1444, 2004.
227. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al: Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 62:20-26, 2003.
228. Davis J, Revicki D, van der Heijde D, et al: Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study, *Arthritis Rheum* 57:1050-1057, 2007.
229. Packham JC, Jordan KP, Haywood KL, et al: Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire: responsiveness of a new patient-reported outcome measure, *Rheumatology* 51:707-714, 2012.
230. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.
231. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(10):1285-1299, 2019.
232. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 71(10):1599-1613, 2019.
233. Khan MA, Skosey JL: Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In Samter M, editor: *Immunological diseases*, Boston, 1988, Little Brown, pp 1509-1538.
234. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.
235. Wang R, Dasgupta A, Ward MM, et al: Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials, *Ann Rheum Dis* 75(6):1152-1160, 2016.
236. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al: Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled short-term trial, *Ann Rheum Dis* 73:243-246, 2013.
237. Chen J, Veras MMS, Liu C, et al: Methotrexate for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev*(2), 2013, CD004524.
238. Chen J, Lin S, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev*(11), 2014, CD004800.
239. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al: A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol*, 2019.
240. Dougados M, Wood E, Combe B, et al: Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study, *Arthritis Res Ther* 16(6):481, 2014, 1-13.
241. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, et al: Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease, *Clin Exp Rheumatol* 31(4 Suppl 78):S43-S46, 2013.
242. Zavada J, Uher M, Sisol K, et al: A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study, *Ann Rheum Dis* 75(1):96-102, 2016.

243. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, et al: Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis, *Arthritis Res Ther* 21(1):11, 2019, PMCID: PMC6323809.
244. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991, 2017.
245. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al: Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study, *Lancet* 392(10142):134-144, 2018.
246. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, *Lancet* 392(10163):2441-2451, 2018.
247. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study, *Ann Rheum Dis* 76(8):1340-1347, 2017.
248. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al: Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, *Lancet* 392(10162):2378-2387, 2018.
249. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al: A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 46:766-773, 2002.
250. Mok CC, Li OC, Chan KL, et al: Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial, *Scand J Rheumatol* 44(6):480-486, 2015.
251. Wei JC-C, Chan TW, Lin H-S, et al: Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial, *J Rheumatol* 30(12):2627-2631, 2003, 2003.
252. Huang F, Gu J, Zhao W, et al: One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 47:249-254, 2002.
253. Choudhury MR, Hassan MM, Kabir ME, et al: An open label clinical trial of thalidomide in NSAIDs refractory ankylosing spondylitis, *Mod Rheumatol* 28(4):730-732, 2018.
254. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al: Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial, *Arthritis Rheum* 62(5):1290-1297, 2010, 2010.
255. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al: One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare, *Ann Rheum Dis* 72(2):305-306, 2013.
256. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study, *Ann Rheum Dis* 70(6):1108-1110, 2011.
257. Sieper J, Braun J, Kay J, et al: Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN), *Ann Rheum Dis* 2015(74):1051-1057, 2015.
258. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al: Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials, *Ann Rheum Dis* 73(1):95-100, 2013.
259. Baeten D, Østergaard M, Wei JC-C, et al: Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study, *Ann Rheum Dis* 77(9):1295-1302, 2018.
260. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force, *Ann Rheum Dis* 77(1):3-17, 2018.
261. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2008, CD002822.
262. Hidding A, van der Linden S, Boers M, et al: Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial, *Arthritis Care Res* 6:117-125, 1993.
263. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, et al: Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 45:430-438, 2001.
264. van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, et al: Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 47:459-467, 2002.
265. Calin A, Elswood J: The outcome of 138 total hip replacements and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years, *J Rheumatol* 16:955-958, 1989.
266. Tang WM, Chiu KY: Primary total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis, *J Arthroplasty* 15:52-58, 2000.
267. Zhu Y, Zhang F, Chen W, et al: Incidence and risk factors for heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis, *Arch Orthop Trauma Surg* 135(9):1307-1314, 2015.
268. Joshi AB, Markovic L, Hardinge K, et al: Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: an analysis of 181 hips, *J Arthroplasty* 17:427-433, 2002.
269. Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, et al: Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73:1194-1197, 2014.
270. Klingberg E, Lorentzon M, Mellstrom D, et al: Osteoporosis in ankylosing spondylitis—prevalence, risk factors and methods of assessment, *Arthritis Res Ther* 14:R108, 2012.
271. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, et al: Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 44(2):155-161, 2014.
272. Robinson Y, Olerud C, Willander J: Do biological disease-modifying antirheumatic drugs reduce the spinal fracture risk related to ankylosing spondylitis? A longitudinal multiregistry matched cohort study, *BMJ Open* 7(12), 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

81

Artritis reactiva

JOHN D. CARTER Y ALAN P. HUDSON

PUNTOS CLAVE

- La artritis reactiva (ARe) es una forma de espondiloartritis (SpA) desencadenada por infecciones concretas.
- Su diagnóstico se basa en los síntomas y los signos de la SpA, incluyendo afectación extraarticular y evidencia de una infección previa. Sin embargo, la infección desencadenante en la ARe inducida por *Chlamydia* puede ser silente.
- La ARe suele ser autolimitada, pero la enfermedad puede cronificarse.
- La espondiloartritis indiferenciada (SpA-ind) puede tener características periféricas y axiales.
- La SpA-ind es un diagnóstico provisional, de modo que muchos casos evolucionan hacia otras formas de SpA.
- El tratamiento de la SpA-ind depende de que la enfermedad predominante sea axial o periférica.

Artritis reactiva

Introducción y perspectiva histórica

La artritis reactiva (ARe) es un síndrome inflamatorio que puede deberse a ciertas infecciones digestivas o genitourinarias. La tríada clásica de síntomas que abarca la ARe incluye una artritis inflamatoria aguda, cuadros oculares inflamatorios (conjuntivitis) y disuria. No obstante, la mayoría de los pacientes que desarrollan esta artritis no debutan con esta tríada clásica, y se han descrito muchas otras manifestaciones clínicas de la ARe[1,2]. La ARe pertenece al grupo de artritis conocidas como *espondiloartritis* (SpA). Las SpA se agrupan juntas, ya que comparten características clínicas, radiográficas y analíticas, como se comenta más adelante en este capítulo. Curiosamente, desde hace siglos se conoce la asociación de una artritis inflamatoria aguda junto a otras manifestaciones clínicas posibles después de ciertas infecciones digestivas o genitourinarias. De hecho, la ARe es uno de los primeros procesos patológicos sistémicos en reconocerse como una interacción clásica entre un patógeno y un huésped.

El término *artritis reactiva* (ARe) se introdujo en 1969 para describir este síndrome, que aparece después de una infección desencadenante[1,3]. No obstante, hay una ambigüedad considerable en la bibliografía médica en cuanto a la nomenclatura del cuadro y se han utilizado numerosos términos y epónimos. Quizá el epónimo usado con más frecuencia para describir este cuadro hasta hace relativamente poco era *enfermedad de Reiter*. En 1942 dos investigadores de Harvard, Bauer y Engelmann, identificaron un caso de ARe y, al revisar la bibliografía, comprobaron que el Dr. Hans Reiter había descrito el mismo síndrome en 1916[4,5]. El paciente de Reiter, un oficial del ejército alemán, desarrolló artritis aguda, uretritis no gonocócica y conjuntivitis después de un episodio de disentería. En los últimos años la designación de *enfermedad de Reiter* se ha vuelto problemática, ya que después de la Segunda Guerra Mundial Hans Reiter fue arrestado, juzgado y condenado en los juicios de Nuremburg por crímenes de guerra. También se ha sugerido que los profesionales sanitarios han asociado muchas veces el término *enfermedad de Reiter* a la tríada clásica de síntomas, lo que ha provocado una disminución de los diagnósticos o incluso el establecimiento de diagnósticos erróneos (v. secciones posteriores). En la actualidad el cuadro artrítico se encuadra entre las SpA y suele conocerse como *ARe*. Algunos artículos señalan que cerca de la mitad de todos los casos de ARe se deben a una infección genital por *Chlamydia trachomatis;* en tales casos la enfermedad se designa sencillamente *artritis inducida por Chlamydia*[6]. Curiosamente, varios artículos han señalado que algunos casos de ARe pueden atribuirse a la infección por el patógeno respiratorio relacionado *Chlamydia pneumoniae*[7,8].

Las referencias bibliográficas históricas están repletas de pacientes con ARe, y de manera importante pero más recientemente se ha reconocido la relación entre el huésped y el patógeno. La primera descripción de ARe puede datarse alrededor del 460 a. C, cuando Hipócrates escribió: «un joven no sufre de gota hasta que mantiene relaciones sexuales»; en aquella época el término *gota* se usaba indiscriminadamente para describir una artritis inflamatoria de cualquier origen[9]. Varios autores han especulado que Cristóbal Colón pudo haber padecido ARe en 1494 cuando desarrolló un cuadro de fiebre y artritis grave de las extremidades inferiores después de un caso de disentería[10]. Otros autores han descrito casos similares, incluida la descripción de Pierre van Forest de un caso de «artritis secundaria y uretritis» en 1507[11], la asociación de artritis y diarrea de Thomas Sydenham en 1686[12], la documentación de Stoll de artritis después de una disentería en 1776[13] y la descripción de Yvan de un capitán francés que desarrolló «oftalmia» y artritis inflamatoria de las extremidades inferiores después de una infección venérea[14]. Quizá la primera descripción, y la más elocuente de la ARe en la bibliografía médica moderna, fue la de Brodie en 1818 cuando describió a cinco pacientes con uretritis, artritis y conjuntivitis[15]. Mientras tanto, Cooper propuso en 1824 la relación entre las infecciones venéreas y la artritis, particularmente de las extremidades inferiores, y en 1916, el mismo año en el que Reiter describió un caso de ARe en un oficial del ejército alemán, dos médicos franceses (Fiessinger y Leroy) describieron otro caso claro de ARe[16]. Aparte de las descripciones de la ARe de Reiter y de las de los médicos franceses en el mismo año hace ya más de un siglo, la bibliografía incluye claramente la descripción de casos de ARe muchos años antes que Reiter o Fiessinger y Leroy.

Se han definido los patógenos etiológicos que desencadenan la ARe, e incluyen diversas especies de patógenos digestivos de los géneros *Salmonella, Shigella, Campylobacter* y *Yersinia,* y el patógeno genitourinario *C. trachomatis.* Se ha implicado a otros muchos patógenos bacterianos como desencadenantes probables o potenciales de ARe (se comentan más adelante en este capítulo).

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Epidemiología

A pesar del extenso número de descripciones a lo largo de los siglos y de saber que la ARe se debe a una infección bacteriana, los estudios epidemiológicos de la enfermedad siguen siendo en cierto modo problemáticos. Como se ha señalado en el apartado anterior, ha habido una gran ambigüedad sobre la nomenclatura exacta para esta entidad clínica, y lo mismo sucede en términos de la sobredependencia aparente de la «tríada clásica» de la ARe en el diagnóstico. Además, varios estudios han sugerido una sobredependencia similar para la presencia del antígeno leucocítico humano (HLA)-B27 para diagnosticar la ARe[17]. Dado que la ARe representa la interrelación clásica entre el huésped y el entorno, y dada la variabilidad mundial de las bacterias y la genética, la incidencia y la prevalencia de la enfermedad son sumamente variables. La mayoría de los casos de ARe tienen una naturaleza transitoria, lo que añade dificultades para la recolección de los datos epidemiológicos. En el caso concreto de la ARe inducida por *Chlamydia,* cada vez hay más datos que señalan firmemente que la infección inicial puede ser clínicamente silente, lo que dificulta enormemente el diagnóstico[18]. Tampoco se comprende bien el porcentaje de pacientes con ARe que desarrollan artritis periférica frente a artritis axial o frente a una combinación de ambas. Quizá un hecho más relevante es la inexistencia hasta la fecha de series de criterios de clasificación o de diagnóstico aceptadas universalmente.

El primer intento por desarrollar criterios diagnósticos para la ARe tuvo lugar en 1979, cuando un grupo de expertos se reunieron y analizaron 249 casos; sin embargo, fueron incapaces de definir criterios de aceptación universales[19]. El American College of Rheumatology propuso criterios diagnósticos para la ARe en 1981, pero sencillamente especificaban una artritis seronegativa que aparecía después de un episodio de uretritis, cervicitis o diarrea. El tercer Taller Internacional sobre ARe se reunió en 1995 y una de sus metas fue proponer nuevos criterios diagnósticos[20]. Los criterios propuestos eran en cierto modo imprecisos, pero afirmaban que el paciente debe presentar la artritis periférica típica (oligoartritis asimétrica, predominantemente de las extremidades inferiores), así como indicios de una infección precedente (diarrea o uretritis clínica en las 4 semanas previas). La confirmación de laboratorio de la infección resulta esencial cuando no hay una infección clínica clara. Es preciso señalar que la especificación del periodo de 4 semanas es en cierto modo arbitraria, ya que algunos pacientes desarrollan su artritis 6 semanas o más después de la infección, aunque parece que una ampliación del tiempo por encima de las 4 semanas puede reducir la especificidad de los criterios. El grupo reconoció la débil asociación del HLA-B27 con la ARe incluso entonces, y afirmó específicamente que esta determinación no debe formar parte de los criterios diagnósticos. El cuarto Taller Internacional se reunió en 1999 y añadió cierta claridad a la nomenclatura y a la clasificación de la ARe[21]. Se llegó al acuerdo de utilizar el término *artritis reactiva;* también se consensuó la necesidad de que los médicos diferencien entre ARe aguda y crónica aplicando la duración de corte recomendada de 6 meses.

Como la mayoría de los individuos expuestos a las bacterias etiológicas no desarrollan ARe, el concepto de *tasa de ataque* es extremadamente importante. Esta tasa representa el porcentaje de personas expuestas a una bacteria específica que desarrollan ARe. Las tasas de ataque pueden variar ampliamente entre las bacterias etiológicas y en poblaciones diferentes, pero por lo general oscilan entre el 1 y el 30% dependiendo del estudio y del microorganismo etiológico en la ARe postentérica[17,22,23]; la tasa de ataque de la ARe posclamidia oscila entre el 4 y el 8%[24-27]. Como la prevalencia de los desencadenantes bacterianos también puede variar ampliamente en las poblaciones con el paso del tiempo, especialmente con los microorganismos entéricos, la incidencia y la prevalencia pueden variar también en consecuencia.

El cociente por sexo para la ARe postentérica es casi de 1:1, pero la ARe adquirida por vía venérea suele diagnosticarse con más frecuencia en los hombres, debido fundamentalmente al requisito para una infección genital confirmada y a que dichas infecciones son a menudo subclínicas en las mujeres[1,17]. Los adultos tienen más probabilidades de desarrollar ARe que los niños[28]. En Escandinavia se menciona una incidencia anual de 10-30 casos/100.000[29,30]. En uno de estos estudios las incidencias de ARe postentéricas y posclamidias eran prácticamente iguales, de 5/100.000 y de 4,6/100.000, respectivamente[29]. En EE. UU. la incidencia anual ajustada a la edad estimada de ARe en hombres de menos de 50 años es de 3,5/100.000[31]; sin embargo, no se identificaron casos femeninos, lo que sugiere con fuerza una infravaloración. En un estudio alemán se señalaba una prevalencia de 10/100.000[32]. La incidencia de ARe en África aumentó con la aparición de la epidemia del sida, sin asociación al B27; este alelo es raro en estas poblaciones[33]. El número esperable de casos de ARe frente a los realmente diagnosticados puede implicar un infradiagnóstico de la ARe; quizá esto sea más cierto en el caso de la ARe posclamidia. Como las infecciones genitales agudas por *C. trachomatis* representan una enfermedad de declaración obligatoria en EE. UU., la incidencia anual de dichas infecciones está bien descrita. Un cálculo de la incidencia de ARe inducida por *Chlamydia* en EE. UU., aplicando la tasa de ataque conocida, sugiere un número importante de errores diagnósticos o de infradiagnósticos.

Los primeros artículos sugerían que el 60-85% de los pacientes que desarrollan ARe secundaria a *Shigella, Yersinia* o *C. trachomatis* son positivos para el HLA-B27[34]. No obstante, otros estudios señalan una prevalencia menor de B27 en la ARe inducida por *Salmonella,* y un estudio sugiere que no hay ninguna asociación con la ARe inducida por *Campylobacter*[35-37]. Varios estudios epidemiológicos recientes comunitarios o de fuentes comunes demuestran que la prevalencia del B27 en la ARe es menor del 50%[38-43]. Sin embargo, los datos relativos al HLA-B27 en el contexto de la ARe siguen siendo convincentes respecto a que el antígeno HLA conduce a la cronicidad de la enfermedad[17]. También condiciona que el huésped padezca síntomas agudos fulminantes, y a menudo le predispone a la tríada clásica de los síntomas[44,45].

Etiología y microorganismos desencadenantes

Entre las bacterias reconocidas como desencadenantes etiológicos de la ARe están varias especies de los géneros *Salmonella, Shigella, Campylobacter* y *Yersinia,* así como el patógeno genital *C. trachomatis* (p. ej., tabla 81.1). No obstante, se ha implicado a otros muchos patógenos infecciosos como causas potenciales de ARe, como *C. pneumoniae* (v. tabla 81.1), *Ureaplasma urealyticum, Helicobacter pylori,* diversos parásitos intestinales, *Escherichia coli*[45-47], *Clostridium difficile*[48] y el bacilo de Calmette-Guerin intravesicular[49]. En este capítulo abordamos los desencadenantes definidos.

C. trachomatis es el patógeno etiológico de ARe más frecuente en EE. UU.[1,6,50]. Es interesante que las características clínicas de la ARe son compatibles, con independencia de que la infección sea entérica o venérea. La variante de ARe posdisentería casi siempre va precedida de una infección sintomática, y muchos estudios señalan que cuanto más grave es la infección digestiva inicial, mayor es la probabilidad de que se desarrolle una ARe[47,51]. Por el contrario, como ya hemos mencionado, las infecciones genitales iniciales por *C. trachomatis* suelen ser asintomáticas[1,17,26,52], especialmente en mujeres, y los datos indican que estas infecciones asintomáticas provocan casos de ARe[18,52].

Los cuatro microorganismos entéricos que se sabe que causan ARe representan a una proporción importante de los casos de ARe como grupo. *Salmonella* son bacterias gramnegativas móviles con forma de bacilo con una amplia distribución en fuentes animales y ambientales. Como los brotes de *Salmonella* son relativamente frecuentes en todo el mundo, estos microorganismos representan las bacterias entéricas estudiadas con más frecuencia asociadas a la ARe. La tasa de ataque para la ARe inducida por *Salmonella* ha oscilado entre el 6 y el 30% en diferentes estudios[53,54]. Las cuatro especies de *Shigella* (*S. flexneri,*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 81.1 Microbios desencadenantes de artritis reactiva

Causas definidas

Posvenérea:
Chlamydia trachomatis

Postentérica:
Salmonella (*S. enteritidis, S. typhimurium, S. bovismorbificans* y *S. blockley*)
Shigella (*S. flexneri, S. dysenteriae, S. sonnei* y *S. boydii*)
Campylobacter (*C. jejuni* y *C. coli*)
Yersinia (*Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*)

Causas probables

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Bacilo de Calmette-Guerin (intravesicular)

Causas posibles

Bacillus cereus
Brucella abortus
Clostridium difficile
Escherichia coli
Helicobacter pylori
Hafnia alvei
Lactobacillus
Linfogranuloma venéreo
Neisseria meningitidis serogrupo B
Pseudomonas
Parásitos intestinales (*Strongyloides stercoralis, Taenia saginata, Giardia lamblia, Ascaris lumbricoides,* filariasis y *Cryptosporidium*)

Otros tipos de artritis inflamatoria en las que las bacterias pueden tener un papel etiológico

Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)
Propionibacterium acnes (SAPHO)
Especies de *Streptococcus* (artritis reactiva postestreptocócica)
Tropheryma whippelii (enfermedad de Whipple)

SAPHO, sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis.

Adaptada de Carter JD: Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect Dis Clin North Am* 20:827, 2006.

S. dysenteriae, S. sonnei y *S. boydii*) pueden causar ARe. La tasa de ataque para la ARe inducida por *Shigella* se ha cifrado en el 7-9%[40]. Las especies de *Campylobacter* también son bacterias gramnegativas móviles y una causa extremadamente frecuente de infecciones entéricas. A pesar de la alta frecuencia de infección, parece que estos microorganismos son algo menos artritogénicos, con una tasa de ataque del 1-5%[55]. Las especies de *Yersinia* parecen tener una tasa de ataque del 12-23%[45,56], pero aparentemente estos microorganismos han sido una causa menos frecuente de ARe en los últimos años[45,57].

C. trachomatis es un patógeno gramnegativo intracelular obligado; esta especie bacteriana está compuesta por 14 cepas/serovares (A, B, Ba y C son serovares ocular/tracoma; de D a K son serovares genitales), más tres biovares del linfogranuloma venéreo (LGV; de L1 a L3). Las infecciones por clamidias no suelen ser clonales y estos microorganismos pueden y suelen intercambiar ADN entre las cepas, lo que condiciona que la producción de nuevas cepas sea frecuente. La tasa de ataque para la ARe inducida por *C. trachomatis* genital es del 4-8%. Se ha demostrado la presencia de *C. trachomatis* en cerca de la mitad de los pacientes con una infección urogenital sintomática previa que desarrollaron ARe[58,59]. Un hecho importante es que dos estudios previos con resultados similares demostraron que las infecciones iniciales asintomáticas pueden dar lugar a ARe, quizá en la mayoría de los casos[1,18,26]. Desde el punto de vista histórico, la infección con LGV era relativamente infrecuente en EE. UU. y Europa, aunque estos microorganismos se han detectado cada vez más en infecciones anales en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; algunos estudios recientes han implicado al LGV como la fuente de la ARe en pacientes con dichas infecciones[60]. De nuevo señalamos que el patógeno respiratorio relacionado *C. pneumoniae* se ha implicado como una causa de ARe (p. ej., referencias 1,7,8), aunque los datos disponibles indican que su frecuencia es menor que con *C. trachomatis*.

La ARe se ha descrito como una artritis «estéril» que aparece después de una infección por restos desencadenantes bacterianos conocidos, y su aparente esterilidad se debe a la incapacidad de estos microorganismos para poderse cultivar de rutina a partir del líquido sinovial en pacientes con artritis. No obstante, muchos estudios han demostrado que las clamidias etiológicas en la ARe pueden infectar a células monocíticas en el foco de la infección primaria y se mantienen intracelularmente en dichas células durante la propagación desde el aparato genital hasta la membrana sinovial. El proceso que permite a las bacterias mantenerse intactas en el interior de las células monocíticas no se ha dilucidado aún, pero está claro que en este contexto los microorganismos sufren una parada transcripcional para ciertos genes que gobiernan la división celular más adelante en el ciclo de desarrollo intracelular[61-63]. El análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la PCR-transcriptasa inversa ha demostrado que las clamidias sinoviales en el interior de las células monocíticas del huésped son viables y metabólicamente activas, aunque están en un estado aberrante conocido como *persistencia*. Estas clamidias sinoviales aberrantes se han detectado mediante microscopia electrónica[64,65]. Muchos de los productos génicos que se producen en grandes cantidades durante una infección aguda normal por clamidias están regulados a la baja cuando los microorganismos se hallan en un estado persistente[61-63]. Se ha demostrado la presencia de clamidias persistentes en otros tejidos orgánicos y en otros cuadros patológicos, lo que sugiere que pueden estar implicadas en numerosas entidades clínicas. Varios estudios bien controlados relativos a la ARe han demostrado de forma consistente que la tasa de positividad de la PCR para el ADN de clamidias es significativamente más alta en los pacientes con Are en comparación con los controles. Un informe reciente sorprendente ha señalado que las clamidias persistentes sinoviales pertenecen singularmente a los serovares oculares, no a los genitales[66]. Aunque es preciso confirmar esta observación inusual, la presencia de cepas de clamidias oculares puede explicar en parte dos características enigmáticas de la ARe. En primer lugar, los serovares oculares solamente están implicados en raras ocasiones como parte del inóculo en las infecciones genitales (1-5% de las veces), lo que explica posiblemente la tasa de ataque. En segundo lugar, los pacientes con ARe inducida por *Chlamydia* desarrollan a menudo síntomas oculares. Curiosamente, estudios recientes han demostrado que la elevación de los valores de triptófano puede reactivar a las clamidias persistentes hacia el ciclo de desarrollo bifásico normal, y se sabe de la existencia de una diferencia significativa en la capacidad de los serovares oculares y genitales de *C. trachomatis* para contrarrestar la deprivación del triptófano. Hace años que se han identificado pistas de la aparente artritogenicidad de los serovares de clamidias oculares. En la década de 1960 y a comienzos de 1970 *Bedsonia* (conocida ahora como *C. trachomatis*) recuperada de pacientes con ARe causaba artritis el 100% de las veces cuando se inyectaba a conejos. De manera congruente, la inyección intraarticular de estos mismos microorganismos causaba a menudo afectación ocular[67,68].

Al igual que con las clamidias, se han realizado esfuerzos extensos para detectar los patógenos entéricos en el tejido o el líquido sinovial de los pacientes con ARe postentéricos. Se ha demostrado la existencia de ADN bacteriano o productos de degradación bacterianos pero, a diferencia de lo que sucede con las clamidias, no se han demostrado

microorganismos viables[69-71]; la única excepción reside en un estudio dirigido a *Yersinia*[72], que no se ha replicado en otro estudio similar[73]. Aún queda por determinar si estos microorganismos persistentes sinoviales o los fragmentos bacterianos desencadenan una respuesta autoinmunitaria o si realmente impulsan el proceso inflamatorio.

La ARe representa una interrelación clásica del huésped y el ambiente. Los desencadenantes ambientales desempeñan un papel innegable en la génesis de la enfermedad y posiblemente en la propagación, aunque la susceptibilidad genética también tiene su cometido. Como ya se ha mencionado, el papel que desempeña el HLA-B27 en la fisiopatología de la ARe ahora parece haberse exagerado. Claramente, los pacientes negativos para el B27 pueden desarrollar ARe, y de hecho lo hacen, pero es importante recordar que el HLA-B27 tiene múltiples alelos que pueden influir en la respuesta del huésped y en la susceptibilidad de la enfermedad. Pocos estudios han analizado los alelos del HLA-B27 específicos en el contexto de la ARe. En un artículo reciente se sugería que el HLA-B*2705 es el alelo que se observa con más frecuencia en los pacientes con ARe y B27^{+}[74]. Otro estudio sugería que el HLA-B*5703 aumenta el riesgo de la tríada clásica de síntomas de ARe en una población específica[75]. Aún nos queda mucho por aprender acerca de otros locus del HLA y de genes no-HLA que pueden ser importantes en la fisiopatología de la ARe. Existen muchos datos que indican que los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corren más riesgo de ARe y que los síntomas pueden mejorar con tratamiento antirretroviral para el VIH[76].

Características clínicas

La ARe comparte muchas con otras SpA. A pesar de tener varios agentes etiológicos diferentes, con algunas diferencias en la fisiopatología en función del microbio desencadenante, las características clínicas de la ARe son bastante congruentes, independientemente de la infección iniciadora. El síndrome clínico que abarca la ARe puede implicar a muchos sistemas orgánicos diferentes, aunque muestra predilección por la membrana sinovial, la uretra, los ojos y la piel (tabla 81.2). Los síntomas aparecen normalmente en las primeras 1-4 semanas desde la infección inicial, pero en ocasiones se retrasan más. Se dice que un paciente tiene una enfermedad crónica si experimenta síntomas durante más de 6 meses. Tradicionalmente los reumatólogos han pensado que el 90% o más de los casos de ARe se resuelven espontáneamente en semanas o meses, pero datos más recientes señalan que un porcentaje mayor de pacientes, a pesar de seguir siendo una minoría, avanza hacia una enfermedad crónica[36,38-40,42,77]. Normalmente los pacientes tienen síntomas más significativos durante la fase aguda de la enfermedad; pueden consistir en síntomas constitucionales (malestar general y fatiga) y fiebre. Las manifestaciones a largo plazo tienden a ser leves si los síntomas persisten. En estos casos crónicos no es inusual que los síntomas presenten altibajos.

De todos los tipos de SpA, las manifestaciones articulares fenotípicas de la ARe son las más similares a las de la artritis psoriásica (APs). Estas características inflamatorias articulares incluyen sinovitis, entesitis y dactilitis. Aunque tanto la ARe como la APs pueden manifestarse como artritis periférica o axial, o como una combinación de ambas, la artritis periférica de la ARe afecta más típicamente a las articulaciones grandes de las extremidades inferiores (fig. 81.1). No hay datos epidemiológicos disponibles para poder establecer la frecuencia de la artritis periférica frente a la afectación axial aislada o frente a una combinación de ambas, pero muchos reumatólogos están de acuerdo en que la distribución oligoarticular asimétrica es la más frecuente. La práctica totalidad de los pacientes con ARe tienen síntomas periféricos en el momento de la presentación, y aproximadamente la mitad muestran síntomas axiales[19].

De los que presentan afectación periférica, algunos datos señalan que la entesitis es más frecuente que la sinovitis[78]. Se conocen dos tipos diferentes de entesis (inserciones óseas de un tendón o un ligamento) en el cuerpo humano, pero ambas parecen susceptibles a enfermedad inflamatoria en la ARe[79]. Las localizaciones habituales de las entesis son el tendón de Aquiles, la inserción/fascia plantar y el tendón rotuliano. Algunos autores han argumentado que la sacroilitis es, al menos en parte, una forma de entesitis. A menudo pueden verse indicios de entesitis en las radiografías simples en pacientes con ARe crónica (figs. 81.2 y 81.3).

La dactilitis es un hallazgo relativamente frecuente en la ARe, al igual que en otros tipos de SpA, en especial la APs (fig. 81.4). Una serie de estudios sugiere que está presente en el 28% de los pacientes que acuden con ARe[80]. Resulta difícil definir la fisiopatología subyacente, pero se han identificado elementos de sinovitis, entesitis y tenosinovitis[81]. La dactilitis también resulta de utilidad en el diagnóstico diferencial, ya que solamente se ve en otros pocos cuadros (sarcoidosis, gota, drepanocitosis y una gama de infecciones). La dactilitis puede ser refractaria al tratamiento.

Las características extraarticulares más frecuentes de la ARe tienen una naturaleza mucocutánea y ocular. La uretritis o la cervicitis ocurren rara vez en la ARe posclamidia, pero estos mismos síntomas son también infrecuentes en la variedad postentérica. Sin embargo, como ya hemos señalado, la ausencia de estos síntomas no descarta una ARe. Las lesiones cutáneas típicas incluyen queratoderma blenorrágico, balanitis circinada y cambios ungueales; en menos ocasiones pueden aparecer úlceras bucales. El queratoderma blenorrágico resulta clínicamente diferente de la psoriasis pustulosa palmoplantar (fig. 81.5). La información disponible es relativamente escasa para definir la frecuencia con la que aparece este exantema en la ARe, pero los primeros artículos la detectan en cerca del 20% de los casos[19]. Lo mismo puede decirse para la balanitis circinada; los cálculos sugieren que aparece en cerca del 10-15% de los casos[82,83] (fig. 81.6). Curiosamente, las características histológicas de la balanitis circinada se parecen a las de la psoriasis pustulosa[84], y los casos crónicos pueden tener el aspecto de una psoriasis en placas. Los cambios ungueales consisten en onicolisis y hoyuelos, que aparecen en cerca del 10% de los pacientes[19]. La relación entre la artritis interfalángica distal y la afectación ungueal está bien reconocida en la APs[85]; es probable que lo mismo sea cierto para la ARe, pero no hay datos definitivos a este respecto. La variante más frecuente de afectación ocular combina conjuntivitis y uveítis anterior, aunque se han descrito otras muchas manifestaciones[86]. La afectación ocular es unilateral en cerca de dos tercios de los casos y todas las manifestaciones oculares pueden cronificarse y/o recidivar, obligando a una terapia sistémica.

Hallazgos analíticos, radiográficos y de imágenes avanzadas

Actualmente no se dispone de una prueba diagnóstica directa para la ARe. El diagnóstico sigue siendo clínico, a pesar de la falta de criterios diagnósticos validados. Hay que intentar en todo momento realizar un cultivo del microorganismo desencadenante a partir de muestras genitales o fecales de pacientes con ARe aguda, aunque los intentos por documentar la bacteria etiológica en ocasiones son infructuosos. Desde un punto de vista histórico, esto es particularmente cierto en la ARe posclamidia. Las bacterias desencadenantes no pueden cultivarse a partir de líquido o tejido sinovial pero, como se detalla en secciones previas, estas bacterias o productos bacterianos se han demostrado en las mismas muestras sinoviales mediante PCR. No hay datos disponibles para conocer la sensibilidad o la especificidad de las pruebas de PCR con fines de revisión, si bien se sugiere un análisis de muestras uretrales o cervicales en los pacientes con sospecha de ARe inducida por *Chlamydia*[87,88]. Como estas bacterias circulan al tejido sinovial, puede argumentarse que las muestras genitales serán negativas, incluso con PCR. Los reactantes de fase aguda (RFA) a menudo están elevados en la fase aguda.

En la ARe crónica se pueden analizar las muestras fecales y urogenitales para evaluar los microorganismos etiológicos, pero en muchos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 81.2 Manifestaciones clínicas de la artritis reactiva

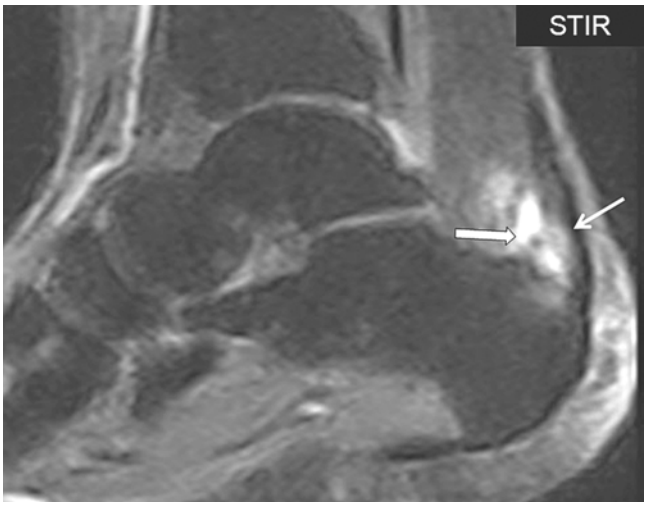
Síntomas agudos	Síntomas crónicos (>6 meses)
Con más frecuencia oligoartritis, pero puede ser poliartritis o monoartritis	
Axiales Afectadas con frecuencia: Articulaciones sacroiliacas Columna lumbar Afectadas ocasionalmente: Columna torácica (normalmente se observa en la artritis reactiva crónica) Columna cervical (normalmente se observa en la artritis reactiva crónica) Articulaciones cartilaginosas (sínfisis del pubis; articulaciones esternoclavicular y costoesternal)	**Axiales** Articulaciones sacroiliacas Columna lumbar Columna torácica Columna cervical Articulaciones cartilaginosas (sínfisis del pubis; articulaciones esternoclaviculares)
Periféricas Afectadas con más frecuencia: Articulaciones grandes de las extremidades inferiores (especialmente rodillas) Dactilitis (dedo en «salchicha»): muy específica de espondiloartropatía	**Periféricas** Articulaciones grandes de las extremidades inferiores (especialmente rodillas) Dactilitis (dedo en «salchicha»): muy específica de espondiloartropatía
Entesitis Característica distintiva Inflamación en la zona de transición, donde las estructuras colagenosas, como tendones y ligamentos, se unen al hueso Localizaciones frecuentes: fascitis plantar y tendinitis aquílea, pero puede afectarse cualquier entesis	**Entesitis** La inflamación crónica puede hacer que las fibras de colágeno sufran metaplasia formando hueso fibroso La entesitis crónica conduce a hallazgos radiográficos: Espolones plantar/aquíleo Periostitis Sindesmofitos no marginales Sindesmosis de las articulaciones sacroiliacas
Mucosas Úlceras bucales (generalmente indoloras) Disuria estéril (ocurre con las formas posvenérea y posdisentérica)	**Mucosas** Disuria estéril
Cutáneas Queratoderma blenorrágico: Exantema pustuloso o en placas en las plantas y/o las palmas Indistinguible macroscópica e histológicamente de la psoriasis pustulosa Puede afectar a uñas (onicolisis, queratosis subungueal y hoyuelos ungueales) cuero cabelludo y extremidades Balanitis circinada: Eritema o lesiones tipo placa en el vástago y/o el glande del pene	**Cutáneas** Queratoderma blenorrágico Balanitis circinada
Oculares Conjuntivitis: Normalmente solo durante la fase aguda Uveítis anterior (iritis): A menudo recurrente Rara vez descritas: Escleritis, *pars planitis* e iridociclitis	**Oculares** Uveítis anterior (iritis): A menudo recurrente Rara vez descritas: Escleritis, *pars planitis* e iridociclitis
Cardiacas Pericarditis (infrecuente)	**Cardiacas** Insuficiencia aórtica Patologías valvulares

Tomado de Carter JD, Hudson AP: Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am* 35:21, 2009.

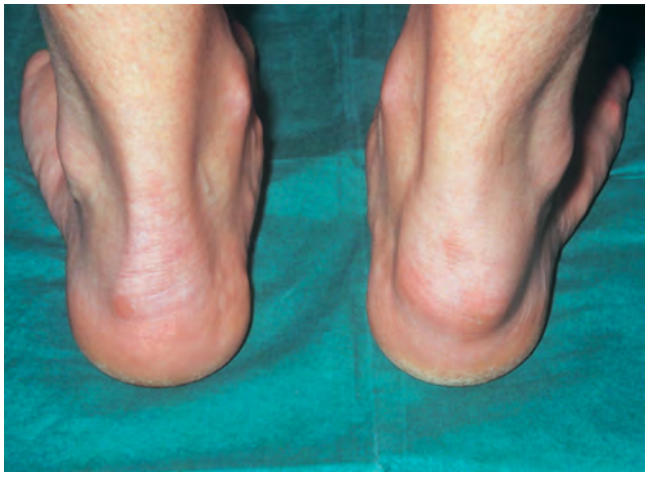
pacientes la prueba es negativa, lo que limita la utilidad de esta estrategia[89,90]. No hay datos disponibles para evaluar si el análisis de la PCR de las muestras uretrales o cervicales en los pacientes con enfermedad crónica podría ser útil. El análisis de PCR de las muestras sinoviales podría ser útil en los pacientes crónicos, pero esta estrategia solamente se emplea en la actualidad como herramienta experimental. Las pruebas serológicas para anticuerpos frente a microorganismos causales no son fiables[17]. Algunos datos sugieren también que los RFA se normalizan en los pacientes con enfermedad crónica. Dado que más de la mitad de los pacientes afectados son HLA-B27−, no debe usarse este antígeno genético como herramienta diagnóstica.

El aspecto de la ARe en la radiografía simple es compatible con el de la APs; sin embargo, puede que los cambios no sean tan graves. En términos de enfermedad periférica, los cambios radiográficos pueden estar ausentes o limitados a osteoporosis yuxtaarticular en la fase inicial de la enfermedad. En la enfermedad de larga evolución con erosio-

● **Fig. 81.1** Artritis inflamatoria de la rodilla típica de la artritis reactiva. (Tomado de MD et al: Review of orthopaedics, ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders.)



● **Fig. 81.3** Resonancia magnética que muestra una entesitis *(flecha fina)* y una bursitis de la inserción del Aquiles *(flecha gruesa).* STIR, recuperación de la inversión short tau. (Tomado de Baraliakos X, Braun J. Imaging of spondyloarthritis. In: Rheumatology 7E, Gravallese EM, et al [eds]. 2019, Elsevier.)



● **Fig. 81.2** Entesitis en la zona de inserción del tendón de Aquiles derecho. (Tomado de Rheumatology, Seventh Edition. Ellen M. Gravallese, et al eds. Elsevier, 2019.)

● **Fig. 81.4** Dactilitis del segundo y del tercer dedos en el lado derecho y del segundo dedo en el lado izquierdo. (Tomado de Ophthalmology, Fifth Edition. Eds, Jay S. Duker, Myron Yanoff. Elsevier Inc. 2019.)

nes marginales, estrechamiento del espacio articular y periostitis, es característica la formación reactiva de hueso nuevo. Son frecuentes los espolones en la inserción del tendón de Aquiles y/o la fascia plantar. Los cambios axiales en las radiografías simples incluyen sacroilitis y sindesmofitos no marginales (figs. 81.7 y 81.8). Esta es una diferencia importante con la espondilitis anquilosante (EA) y con la artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las modalidades de imágenes avanzadas, en particular la resonancia magnética (RM), se han aconsejado recientemente para detectar cambios precoces en la SpA no radiográfica. Las lesiones de la médula ósea, la esclerosis y las erosiones, que normalmente son asimétricas, pueden apreciarse en las articulaciones sacroiliacas en la RM (fig. 81.9); en la columna pueden apreciarse el «signo del borde reluciente», o lesión de Romanus, y sindesmofitos no marginales. Estos hallazgos de imagen avanzados son similares a los de otras SpA.

Diagnóstico

Como ya hemos mencionado, no hay criterios diagnósticos o de clasificación aceptados universalmente para la ARe de cualquier etiología. De forma parecida a la ya comentada, no existe una prueba diagnóstica, y las pruebas analíticas comunes normalmente no son de utilidad. Hay que intentar aislar el microorganismo etiológico, pero una prueba negativa no descarta una ARe. El reconocimiento de una SpA de base y la identificación potencial de una de las infecciones desencadenantes siguen siendo los medios más prácticos para el diagnóstico de la ARe hasta disponer de pruebas mejores y de mayor disponibilidad.

Tratamiento

Es incontestable el papel que desempeñan los microorganismos desencadenantes en la génesis de la ARe. Aún queda por resolver si los mismos criterios impulsan el proceso inflamatorio o si desencadenan una respuesta inmunitaria independiente pero relacionada. El tratamiento de la ARe aguda es relativamente directo, pero la ambigüedad que rodea a la fisiopatología se refleja en las diversas estrategias terapéuticas para pacientes que desarrollan enfermedad crónica.

La mayoría de los casos de ARe son autolimitados, de manera que el tratamiento inicial suele ser conservador. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son eficaces en la mayoría de los casos como enfoque terapéutico inicial. Dos estudios clínicos aleatorizados han demostrado su eficacia. El primero era un estudio cruzado doble ciego

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

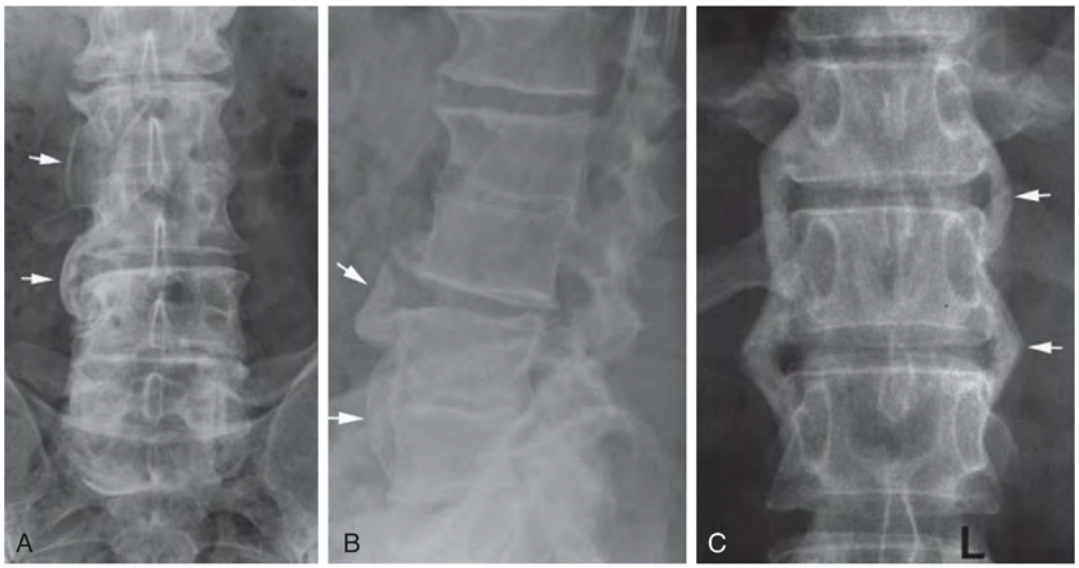
● **Fig. 81.5** Queratoderma blenorrágico precoz (A) y crónico (B) que muestra pápulas y placas psoriasiformes engrosadas en el pie de un paciente con artritis reactiva. (A, tomado de Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence, Fourth Edition. 2011. Elsevier. Tomado de Schachner LA and Hansen RC, eds. Pediatric dermatology, Edinburgh: Mosby; 2003: Fig. 15.16. B, tomado de Callen JP, Jorizzo JL, Bolognia JL, Piette WW, Zone JJ 2003 Dermatological Signs of Internal Disease, 4th edition. Saunders.)

● **Fig. 81.6** Balanitis circinada. (Tomado de Talley & O'Connor's Clinical examination: A systematic guide to physical diagnosis, Eighth Edition. Talley NJ, O'Connor S, eds. Elsevier, 2018.)

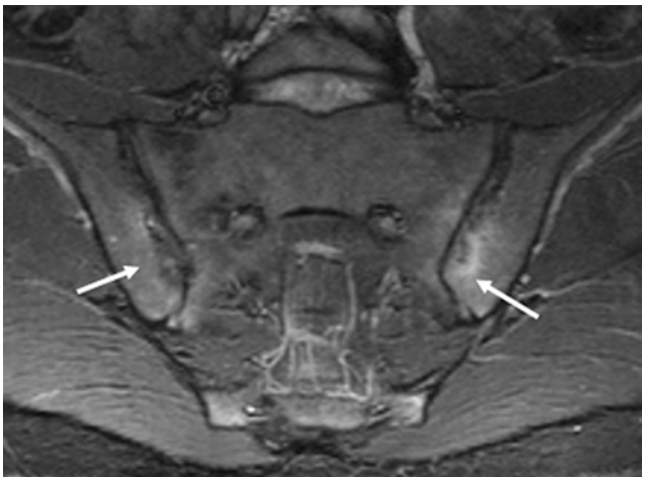
● **Fig. 81.7** Sacroilitis radiográfica (obsérvese el aspecto asimétrico en la artritis reactiva). (Tomado de http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/ankylosing-spondylitis/images/figure-3.jpg. Acceso el 30 de septiembre de 2014.)

en el que se comparaba azapropazona con indometacina en pacientes con APs y ARe[91]. Ambos fármacos eran eficaces, con cierta tendencia en favor de la indometacina. En el segundo se comparaba ketoprofeno con indometacina en 50 pacientes con ARe[92]; ambos eran eficaces, sin diferencias significativas entre los dos. En los pacientes que no responden a AINE se han usado corticoides. Como la ARe puede presentarse como monoartritis u oligoartritis, los corticoides intraarticulares suelen ser bastante eficaces, particularmente en el contexto agudo. La entesitis puede beneficiarse de la administración de glucocorticoides intralesionales. Los corticoides sistémicos son más eficaces para los síntomas periféricos que para las manifestaciones axiales[50,93]. Los corticoides tópicos constituyen el tratamiento inicial de muchas de las características extraarticulares de la ARe, como iritis/uveítis, queratoderma blenorrágico y balanitis circinada[50,93]. En los pacientes con infección por el VIH y ARe, muchos de ellos con lesiones cutáneas graves, las lesiones de la piel responden particularmente al tratamiento antirretroviral[76].

Los datos también demuestran que el tratamiento precoz de las infecciones desencadenantes con antibióticos disminuye la probabilidad de desarrollar ARe[17]. Los antibióticos se han estudiado como tratamiento potencial para la ARe durante la fase aguda con resultados contradictorios. En un estudio precoz se sugería que la limeciclina podría



● **Fig. 81.8** Sindesmofitos no marginales que se aprecian en la artritis reactiva. Radiografía (A) anteroposterior y (B) lateral de la columna lumbar que muestra una formación voluminosa de hueso nuevo paravertebral *(flechas)* además de una fusión de los cuerpos vertebrales segundo y tercero. (C) Radiografía anteroposterior de la unión toracolumbar que demuestra la coalescencia de osificaciones paravertebrales *(flechas)*. (Tomado de http://openi.nlm.nih.gov/legacy/detailedresult.php?img=3259357_13244_2010_61_Fig18_HTML&req=4. Acceso el 30 de septiembre de 2014.)



● **Fig. 81.9** Secuencia STIR (recuperación de inversión short tau) semicoronal que muestra signos de actividad de la enfermedad en forma de edema (aumento de intensidad de la señal) en la médula ósea alrededor de la porción distal de las articulaciones, más acusada en el lado izquierdo *(flechas)*. (Tomado de http://www.spa-imaging.org/default.asp?MainMenuId=-394&PageId=406. Acceso el 30 de septiembre de 2014.)

disminuir la duración de la ARe, particularmente en los pacientes con ARe inducida por *Chlamydia*[94]; sin embargo, los estudios posteriores no confirmaron este efecto[95-99]. En estos ensayos se incluyó a pacientes con ARe postentérica y posvenérea.

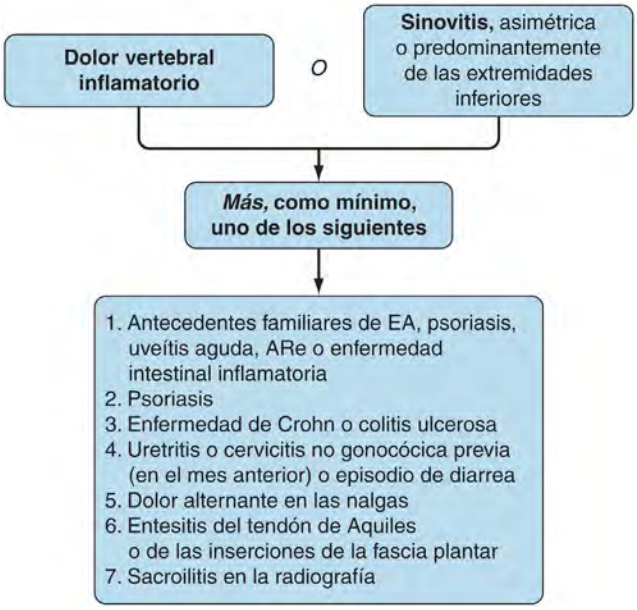
En los pacientes con ARe establecida o crónica la estrategia más eficaz está menos clara. Se han estudiado los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y antibióticos. Aunque se aconsejan varios FARME como agentes terapéuticos potenciales para la ARe crónica, solamente se ha evaluado formalmente la sulfasalazina en un estudio clínico prospectivo. En dicho estudio los AINE habían fracasado en todos los pacientes y el seguimiento había durado 36 semanas[100]. Se identificó una tendencia en favor de la sulfasalazina sobre el placebo en términos de respuesta global, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. Sin embargo, la sulfasalazina era significativamente mejor que el placebo en algunos de los criterios de valoración secundarios. El metotrexato, la azatioprina y la ciclosporina pueden usarse en la ARe crónica, pero los datos que avalan su empleo son en gran medida anecdóticos. No existen ensayos aleatorizados en la ARe para evaluar con precisión la eficacia del tratamiento anti-TNF, pero varios casos clínicos y dos estudios abiertos a pequeña escala sugieren beneficios clínicos con estos fármacos en el tratamiento de la ARe[101-104]. Es preciso señalar que estudios *in vitro* han demostrado una regulación al alza de la replicación de las clamidias cuando disminuyen los valores de TNF[105], de manera que esta estrategia terapéutica se debe utilizar con precaución en los pacientes con sospecha de ARe inducida por *Chlamydia*.

Como hemos mencionado, un estudio de principios de la década de 1990 sugería beneficios al administrar limeciclina como tratamiento para la ARe aguda[94]. Esto condujo a la realización de varios estudios para evaluar la utilidad del tratamiento a largo plazo con antibióticos, como ciprofloxacino, azitromicina y doxiciclina, todos ellos con resultados negativos[95-99]. Estos estudios incluían a pacientes con ARe aguda y crónica, pero no se realizaron muchos esfuerzos por separar a los pacientes postentéricos de aquellos con artritis posclamidia. Más recientemente hay datos que sugieren que un ciclo prolongado de antibioterapia combinada, específicamente doxiciclina más rifampicina, representa un tratamiento eficaz para la ARe crónica posclamidia[106].

Conclusión

La singularidad de la ARe es que es una enfermedad sistémica con un desencadenante etiológico conocido. Representa la interrelación clásica entre el huésped y el entorno. Dado que normalmente no pueden detectarse desencadenantes bacterianos con los cultivos de rutina del líquido sinovial, se ha denominado *artritis inflamatoria «estéril»,* que aparece después de dichas infecciones. No obstante, los avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la ARe han puesto en duda que sea una artritis estéril. Se ha hecho mucho hincapié en el conocimiento de la genética del huésped para establecer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 81.10** Criterios del European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) para la espondiloartritis. *ARe,* artritis reactiva; *EA,* espondilitis anquilosante/espondiloartritis axial. (Tomado de omicsgroup.org. acceso el 29 de septiembre de 2014.)

la susceptibilidad a la enfermedad, pero las características bacterianas específicas parecen ser singularmente artritogénicas. Dado que la ARe aguda suele ser autolimitada, la estrategia terapéutica inicial debe ser conservadora, aunque en los pacientes con enfermedad crónica está justificado un tratamiento más intensivo.

Espondiloartritis indiferenciada

Introducción y perspectiva histórica

En 1978 se identificó como una entidad unificada un grupo de artritis inflamatorias con factor reumatoide negativo que compartían rasgos clínicos y radiográficos[107]. Originalmente se denominaron *poliartritis seronegativas,* pero actualmente se conocen como *espondiloartritis* (SpA). Aunque pueden afectar tanto al sistema osteomuscular axial como al periférico y comparten características solapadas, existe la suficiente heterogeneidad para permitir una subclasificación. Las SpA se asocian al desarrollo de ciertas comorbilidades, como patología cardiovascular, depresión, osteoporosis y diabetes mellitus[108]. Los subtipos reconocidos actualmente son la EA/SpA axial, la APs, la artritis asociada a EII, la ARe y la SpA indiferenciada. El término *espondiloartritis indiferenciada* (SpA-ind) se emplea para designar a los pacientes con características clínicas y radiográficas compatibles con las SpA pero que no cumplen los criterios para cualquiera de las categorías de la enfermedad establecidas. Como se ilustra antes en este mismo capítulo, el desencadenante etiológico de un tipo específico de SpA (p. ej., ARe) a menudo es silente, lo que oscurece el diagnóstico correcto. De hecho, parece lógico que muchas de las causas de SpA-ind puedan ser una ARe. Más recientemente se ha sugerido que estos subtipos representan presentaciones diferentes de un trastorno en lugar de entidades diferentes pero relacionadas[109]. También se ha debatido si la SpA-ind es una entidad distinta[110]. El que sean subtipos distintos o no, o si representan o no realmente un proceso patológico verdadero, puede tener implicaciones importantes para la práctica clínica. Esta ambigüedad contribuye a dificultar el diagnóstico de SpA-ind; también se traduce en que el tratamiento ideal es menos aparente.

TABLA 81.3 Criterios de Amor

Síntomas clínicos o antecedentes	Puntos
Dolor lumbar o dorsal por la noche o rigidez matutina de la columna lumbar o dorsal	1
Oligoartritis asimétrica	2
Dolor en las nalgas	1
Afecta de forma alternativa a la nalga derecha o a la izquierda	2
Dedo de la mano del pie en «salchicha» (dactilitis)[a]	2
Talalgia o cualquier otra entesopatía bien definida (entesitis)[a]	2
Iritis	2
Uretritis o cervicitis no gonocócica acompañante o en el mes previo al inicio de la artritis	1
Diarrea aguda acompañante o en el mes previo al inicio de la artritis	1
Presencia o antecedentes de psoriasis, balanitis o enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)	2
Hallazgo radiológico	
Sacroilitis (grado >2 si es bilateral; grado >3 si es unilateral)	3
Base genética	
Presencia de HLA-B27 o antecedentes familiares de espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, uveítis, psoriasis o enterocolopatías crónicas	2
Respuesta al tratamiento	
Buena respuesta a AINE en menos de 48 h o recidiva del dolor en menos de 48 h si se suspenden los AINE	2

[a]Se considera que un paciente padece espondiloartritis si la suma de la puntuación es de 6 o más. Una puntuación total de 5 o más clasifica para una espondiloartritis probable.

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *HLA,* antígeno leucocítico humano.

Actualmente existen varios sistemas de clasificación para las SpA. En 1991 se desarrollaron los criterios del European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) para intentar establecer criterios para las SpA[111] (fig. 81.10). Estos criterios han demostrado una sensibilidad y una especificidad del 87% para el diagnóstico de SpA. En cierto modo son menos idóneos para el diagnóstico de la enfermedad precoz, pero resultan extremadamente útiles para la enfermedad establecida. En 1995 se desarrollaron los criterios de Amor para la SpA[112] (tabla 81.3). Son similares a los criterios del ESSG, pero incluyen al antígeno HLA-B27. Otros criterios de clasificación que se han propuesto son los de Calin y Berlín[113,114] (tablas 81.4 y 81.5). Más recientemente se han desarrollado los criterios de clasificación de la Association of SpondyloArthritis International Society (ASAS)[115] (fig. 81.11), que subdividen las SpA en enfermedad axial y periférica, y donde se hace más hincapié en las características de la presentación clínica, junto con imágenes avanzadas, como la RM, para intentar clasificar antes a los pacientes. La finalidad primordial de estas series de criterios de clasificación es facilitar la investigación al permitir poblaciones de estudio homogéneas, aunque también se pueden usar como guía en la práctica clínica.

Epidemiología

Dada la naturaleza del diagnóstico, los datos relativos a la incidencia y la prevalencia de la SpA-ind son limitados y variables. La prevalencia general de la SpA en la población caucásica se calcula en el 0,5-2%[116]. Sin embargo, datos recientes del programa Center of Disease Control's National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) sugieren una prevalencia mayor. En esta encuesta la frecuencia del dolor de espalda crónico aumenta hasta el 19,4% y casi un tercio de los pacientes presentan dolor de espalda inflamatorio; de ellos, el 11,4% de la población adulta estadounidense puede padecer SpA axial[117]. Los datos de esta misma encuesta no difieren significativamente entre los grupos de edad o entre los sexos; sin embargo, los individuos no hispanos de raza blanca tienen una probabilidad significativamente mayor de padecerla en comparación con los de raza negra no hispanos[118]. Curiosamente, estos mismos datos demuestran una frecuencia descendente del antígeno HLA-B27 con la edad, lo que sugiere un impacto negativo sobre la supervivencia a largo plazo. Es difícil valorar cuantitativamente la prevalencia verdadera de la SpA-ind en estos u otros grupos, dada la ausencia de criterios diagnósticos específicos y el hecho de que a menudo pasa desapercibida. Esto puede ser particularmente cierto en los pacientes con SpA-ind que se presentan sobre todo con síntomas periféricos.

A pesar de estas limitaciones, pocos estudios han intentado definir la prevalencia de la SpA-ind. Un estudio alemán a gran escala demostraba que la prevalencia global de la SpA es del 1,9%, siendo la EA el tipo más frecuente (0,86%), seguido de la SpA-ind (0,67%)[119]. Un estudio de cohorte prospectivo que realizó un seguimiento de 175 pacientes en una consulta específica para SpA ambulatoria clasificó al 23% como SpA-ind[120]. Otro informe sugería que la SpA-ind era el doble de frecuente que la EA, con un 40% de los pacientes incluidos con SpA-ind[121]. La SpA-ind se demostraba en el 16,1% de los pacientes con SpA en un estudio español[122], en el 17,8% en Suecia[123] y en el 28,2% de pacientes multirraciales con SpA precoz[124]. La SpA-ind

TABLA 81.4 Criterios de Calin para el dolor de espalda inflamatorio[a]

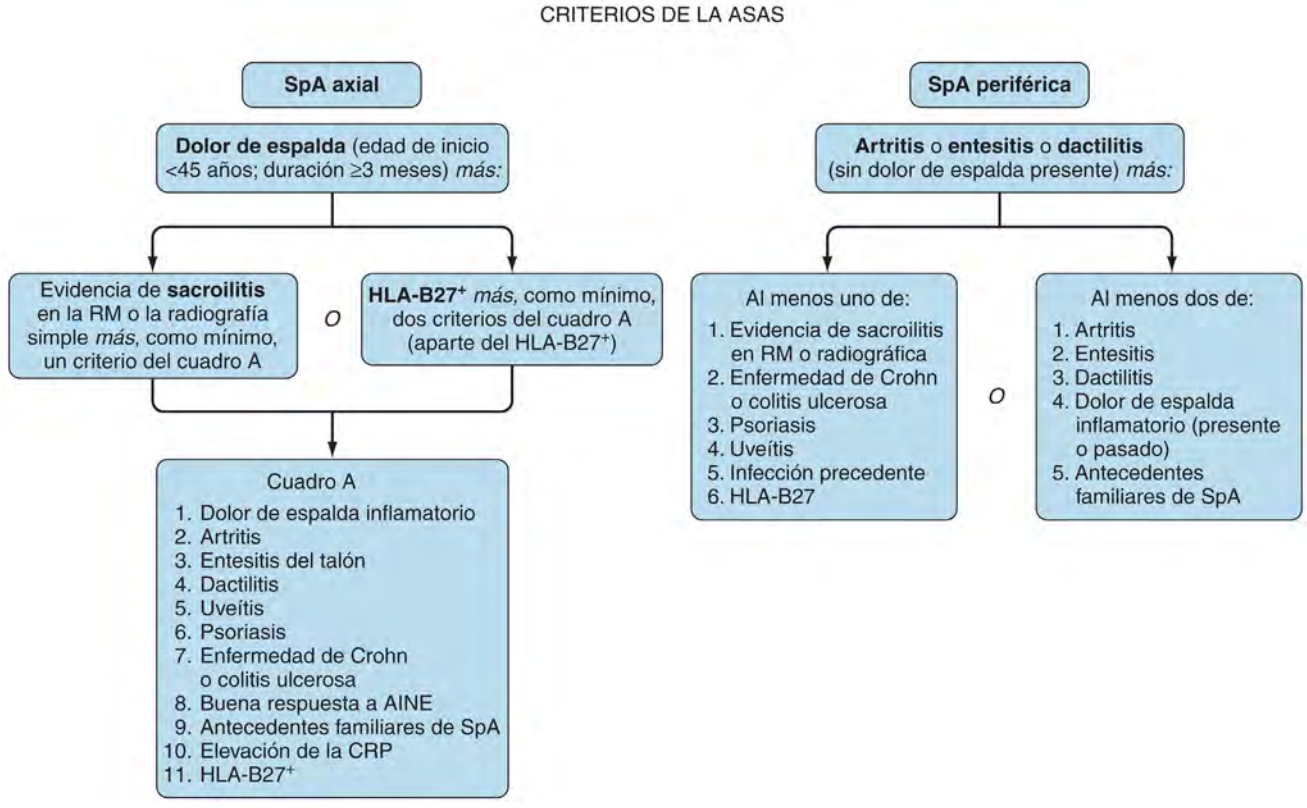
Edad al inicio <40 años
Duración del dolor >3 meses
Inicio insidioso
Rigidez matutina
Mejoría con el ejercicio

[a]Exige la presencia de cuatro de los cinco criterios.

TABLA 81.5 Criterios de Berlín para el dolor de espalda inflamatorio[a]

Duración de la rigidez matutina >30 min
Mejoría del dolor de espalda con el ejercicio, no con el reposo
Despertar nocturno (solamente en la segunda mitad de la noche)
Dolor de nalgas alternante

[a]Sensibilidad del 70% y especificidad del 81% si se cumplen dos de los cuatro criterios.



● **Fig. 81.11** Criterios de clasificación de la Association of SpondyloArthritis International Society (ASAS) para la espondiloartritis axial y periférica. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *CRP,* proteína C reactiva; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *RM,* resonancia magnética; *SpA,* espondiloartritis. (Tomado de omicsgroup.org. acceso el 29 de septiembre de 2014.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

también se ha asociado a infección por el VIH, con una prevalencia del 2,2-11,1%[125]. La SpA-ind puede ser el subtipo de SpA más infradiagnosticado. Otro estudio en España evaluó a 514 pacientes con uveítis anterior y comprobó que el 53% de estos pacientes no estaban diagnosticados de SpA hasta su primer episodio de uveítis; de los que se diagnosticaron, el 91% padecía SpA-ind[126].

Muchos pacientes con SpA-ind evolucionan a subtipos mejor definidos si se siguen a lo largo del tiempo. En una cohorte brasileña de pacientes con SpA-ind con predominio de pacientes femeninas, los síntomas periféricos eran los más prevalentes al inicio de la enfermedad, seguidos por una frecuencia alta de manifestaciones axiales a lo largo de un periodo de seguimiento de 8 años[127]. En esta misma cohorte, y después de 2,5 años de seguimiento, el 16,7% se clasificaron como EA y el 2,7% como APs. Un estudio similar con predominio de hombres demostró ritmos de progresión similares del 24,3 y del 2,7% hacia EA y APs, respectivamente[128]. Un metaanálisis reciente ha demostrado que el ritmo de progresión de los pacientes con SpA-ind que evolucionaban a EA era del 32%; sin embargo, el ritmo era variable y se explicaba fundamentalmente por la duración del seguimiento y por la zona geográfica[129]. La positividad del HLA-B27 y el dolor en las nalgas son factores predictivos importantes de progresión. En los pacientes con SpA-ind que evolucionan a EA la sacroilitis radiográfica puede tardar años en desarrollarse[130]; sin embargo, la carga de la enfermedad es similar, con o sin sacroilitis radiográfica[131,132].

Aunque los pacientes con SpA-ind pueden evolucionar, algunos experimentan una resolución espontánea de los síntomas. En el mismo estudio que demostraba que los pacientes con SpA-ind pueden progresar a EA o APs, el 22,5% de los pacientes con SpA-ind también experimentaba remisión[128]. Esto también sucedía en otros estudios. El hecho de que la SpA-ind pueda remitir espontáneamente discurre en paralelo con la ARe, lo que sugiere que algunos pacientes con SpA-ind pueden, de hecho, padecer una ARe con una infección desencadenante asintomática o no reconocida. Otro análisis de los pacientes con SpA sugiere que los pacientes con un inicio de la enfermedad a los 40 años o antes manifiestan predominantemente síntomas axiales, mientras que aquellos con un inicio más tardío de la enfermedad suelen tener más manifestaciones periféricas[133].

Genética, patogenia y etiología

Dado que la SpA-ind está poco descrita, los datos relativos a la etiología y la patogenia son extremadamente limitados. Aparte del HLA-B27, hay otros factores genéticos, como HLA-Cw*0602, HLA-B38, HLA-B39, HLA-B60 y HLA-DRB1, así como otros fuera del HLA (p. ej., ERAP-1 e interleucina [IL] 23R), que se han asociado a las SpA en general. Dado que existe una congruencia fenotípica entre la SpA y la SpA-ind, es probable que estos genes también desempeñen un papel en la SpA-ind. Aproximadamente el 50-70% de los pacientes con SpA-ind son HLA-B27^{+}[134]. El alelo HLA-B*5703 estaba aumentado de un modo significativo en las personas con positividad para el VIH con SpA-ind en una población de Zambia[135]. HLA-B60, HLA-C3, HLA-DR12, CXCR4, IL-1β, IL-8 e integrina 1 también se han relacionado directamente con la SpA-ind[136,137]. Los perfiles de expresión génica en las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con EA e SpA-ind identificaron el RGS1 como un biomarcador candidato, especialmente para la SpA-ind[138].

Los estudios han investigado un desencadenante bacteriano potencial para la SpA-ind. Estos estudios se han concentrado en los desencadenantes conocidos de la ARe, y los datos resultantes han sugerido los vínculos etiológicos potenciales con clamidias y salmonelas[139,140]. No obstante, el ADN de un amplio espectro de especies bacterianas, incluyendo aquellas de las que se conoce su implicación en la ARe y otras no asociadas previamente a ARe, también se ha detectado en los pacientes con SpA-ind. Sigue sin estar clara la relevancia patogénica de estos hallazgos.

Características clínicas

El cuadro clínico de la SpA-ind concuerda con el de otras formas de SpA. La mayoría de los tipos de SpA comienzan aproximadamente a los 15-45 años, incluida la SpA-ind. Al igual que otros tipos de SpA, la SpA-ind puede debutar en la infancia o más adelante en la vida. La mayoría de las personas con SpA-ind tienen una vida larga y productiva, pero ciertas complicaciones pueden conducir a discapacidad. Ciñéndonos a la definición estricta del cuadro, la SpA-ind abarca una gran cantidad de huéspedes, que se incluyen en la familia de las SpA sin características singulares o identificativas. Aunque los diferentes criterios de clasificación intentan facilitar la investigación clínica y no tienen un cometido para el diagnóstico clínico, son útiles como grupo para identificar las diferentes características fenotípicas potenciales de la SpA-ind. Los sesgos de asignación pueden ir a favor de la SpA-ind en los pacientes que manifiestan características radiográficas axiales, en oposición a aquellos que solamente tienen manifestaciones periféricas.

La presentación clínica de la SpA-ind está dominada por la inflamación, que puede afectar a esqueleto axial (columna y articulaciones sacroiliacas), articulaciones periféricas (especialmente las articulaciones grandes de las extremidades inferiores), entesitis, dactilitis y localizaciones extraarticulares. Las manifestaciones extraarticulares son heterogéneas y compartidas por todos los miembros del grupo de SpA; las excepciones son las lesiones mucocutáneas en la APs y la ARe, manifestaciones genitourinarias en la ARe y manifestaciones gastrointestinales en la artritis asociada a la EII, y posiblemente la EA. No obstante, puede haber manifestaciones oculares y cardiacas en la SpA-ind. El 20-30% de los pacientes con SpA-ind experimentan síntomas abdominales intermitentes leves o periodos breves de diarrea; la inflamación intestinal es sobre todo subclínica y solamente se puede demostrar mediante ileocolonoscopia[141]. Además de la base genética y del posible papel de los desencadenantes ambientales, también parece que el estrés mecánico desempeña un papel en las características articulares de la SpA-ind. La proporción estimada entre hombres y mujeres para la SpA-ind es de 3:2[134].

Datos recientes sugieren que los pacientes con SpA-ind son más jóvenes y suelen tener una enfermedad de menor duración que aquellos con EA o APs[142]. Estos pacientes suelen presentar una artritis mixta axial y periférica, con predominio de la primera, y casi la mitad presentan sacroilitis radiográfica[142]. La actividad global de la enfermedad tiende a ser similar a la de otros subtipos de SpA. Se ha observado pérdida de hueso en la cadera en pacientes con SpA-ind precoz relacionada con actividad de la enfermedad[143].

Hallazgos analíticos, radiográficos y de imágenes avanzadas

No se han descrito hallazgos analíticos específicos en los pacientes con SpA-ind. Los RFA, como la proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación globular, pueden estar normales o elevados. Sin embargo, el pronóstico es peor si están elevados. Las características de la SpA-ind en las radiografías simples son similares a las de otros subtipos de SpA, sin características singulares. Aunque la sacroilitis radiográfica de la EA y de la SpA asociada a EII suele ser bilateral y simétrica, las características radiográficas de la SpA-ind suelen ser asimétricas y/o unilaterales, como puede observare en la APs o la ARe. Dado que muchos pacientes con SpA-ind tienen una duración breve de la enfermedad y pueden progresar al subtipo clásico de la SpA (como EA), recientemente se han realizado esfuerzos para identificar a los pacientes con SpA axial no radiográfica, incluida la SpA-ind. La RM de las articulaciones sacroiliacas puede demostrar sinovitis y edema de médula ósea (osteítis). Estas lesiones pueden detectarse meses o años antes de la aparición de sacroilitis en la radiografía simple. No obstante, aunque los hallazgos de la RM son sumamente sugestivos, no

2.
s.

son exclusivos de la SpA-ind o de las SpA en general. Los datos demuestran que los deportistas aficionados y los de élite tienen a menudo indicios en la RM de edema de médula ósea que afectan a las articulaciones sacroiliacas; el 30-41% cumple la definición de la ASAS de sacroilitis activa[144].

Diagnóstico

No existen actualmente pruebas diagnósticas específicas para la SpA-ind. Los pacientes se describen normalmente como seronegativos (es decir, con ausencia de factor reumatoide). No obstante, la SpA-ind, y la SpA en general, es bastante fácil de distinguir de la artritis reumatoide por la presentación clínica. Otros hallazgos útiles pero inespecíficos pueden consistir en anemia de enfermedad crónica y líquido sinovial inflamatorio (>2.000 leucocitos/ml, con predominio de neutrófilos). Como ya hemos señalado, la prueba del HLA-B27 tiene un valor limitado.

Los criterios de clasificación de la ASAS más actualizados podrían ser los de mayor utilidad. Los criterios de clasificación de la ASAS para la SpA axial se definen por la presencia de sacroilitis en la radiografía o en la RM con un mínimo de una característica de SpA o la presencia de HLA-B27 con un mínimo de dos características clínicas. La especificidad de estos criterios es mayor que la de los criterios del ESSG modificados para la RM y que la de los criterios de Amor modificados[145]. También hay criterios de clasificación de la ASAS para pacientes que solamente tienen manifestaciones periféricas (v. tabla 81.1).

Tratamiento

Las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con SpA han estado limitadas hasta hace poco tiempo. Los AINE se han empleado como fármacos de primera línea, ya que ayudan a mitigar los síntomas de los pacientes con SpA, especialmente cuando sufren síntomas axiales. Los inhibidores del TNF se han estudiado extensamente en pacientes con EA y APs en los últimos años y han demostrado una eficacia excelente para tratar los síntomas clínicos de ambos cuadros. Estos mismos fármacos han demostrado un efecto protector radiográfico sobre las articulaciones periféricas de pacientes con APs, pero parece que es mínimo o nulo sobre las características axiales radiográficas de los pacientes con SpA. Curiosamente, los estudios retrospectivos a gran escala sugieren un efecto protector radiográfico axial con AINE en la EA[146]. Parece haber un papel claro para la fisioterapia regular en la EA para prevenir la pérdida de movilidad vertebral.

Hay muchos menos datos sobre tratamientos específicamente eficaces para la SpA-ind. Como ya hemos señalado, la SpA-ind no debe considerarse una forma más leve de EA u otro tipo de SpA. Los datos demuestran una actividad de la enfermedad comparable entre la SpA-ind y la EA en términos de medidas de actividad de la enfermedad, entesitis y uveítis[131]. La mayoría de las recomendaciones terapéuticas se extrapolan de los estudios de EA y de APs. Los AINE, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y los FARME son los principales agentes terapéuticos usados en la SpA-ind, particularmente en los que presentan manifestaciones periféricas. Del grupo de FARME, la sulfasalazina o el metotrexato son los fármacos usados. La sulfasalazina es el único FARME tradicional que ha demostrado tener una eficacia potencial en un ensayo clínico prospectivo en SpA-ind[147]. Las inyecciones locales de corticoides pueden ser eficaces en casos de monoartritis u oligoartritis, entesitis, bursitis o tenosinovitis[148]. Hay que considerar la administración de inhibidores del TNF en pacientes con afectación axial o manifestaciones graves, a pesar del tratamiento convencional. Los inhibidores del TNF son eficaces para tratar los síntomas clínicos, disminuyen los RFA y mejoran los hallazgos de RM en los pacientes con SpA-ind[13].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Carter JD, Hudson AP: *Spondyloarthritis—reactive arthritis. Encyclopedia of medical immunology—autoimmune diseases. In Mackay IR, Rose NR, editors*, New York, 2014, Springer Science and Business Media, pp 1115–1122.
2. Parker CT, Thomas D: Reiter's syndrome and reactive arthritis, *J Am Osteopath Assoc* 100(2):101-104, 2000.
3. Aho K, Ahvonen P, Lassus A, et al: HLA antigen 27 and reactive arthritis, *Lancet* 2:157, 1973.
4. Bauer W, Engelmann EP: Syndrome of unknown aetiology characterized by urethritis, conjunctivitis, and arthritis (so-called Reiter's Disease), *Trans Assoc Am Physicians* 57:307-308, 1942.
5. Reiter H: Über einer bisher unerkannte Spirochäteninfektion (spirochaetosis arthritica), *Dtsche Med Wschr* 42:1535-1536, 1916.
6. Carter JD, Inman RD, Whittum-Hudson J, et al: Chlamydia and chronic arthritis, *Ann Med* 44:784-792, 2012.
7. Schumacher HR, Gérard HC, Arayssi TK, et al: Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in synovial tissue of arthritis patients, *Arthritis Rheum* 42:1889-1893, 1999.
8. Contini C, Grilli A, Badia L, et al: Detection of Chlamydophila pneumoniae in patients with arthritis: significance and diagnostic value, *Rheumatol Int* 31:1307-1313, 2011.
9. Llydce: *Hippocratic writing*, New York (NY), 1978, Pelican Books, p 229.
10. Allison DJ: Christopher Columbus: the first case of Reiter's disease in the old world? *Lancet* 2:1309, 1980.
11. Sharp JT: Reiter's syndrome. In Hollander JH, McCarthy DJ, editors: *Arthritis and allied conditions*, ed 8, Philadelphia (PA), 1979, Lea and Febiger, pp 1223-1229.
12. Sydenham T: *The works of Thomas Sydenham. M.D. Translated by RG Latham*, London, 1848, Sydenham Society, II, pp 257-259.
13. Stoll M: De l'arthrite dysenterique, *Arch Med Gen Trop* 14:29-30, 1869.
14. Yvan AU: Observation sur une metastase de gonorrhee, *Ann Soc Med Prat de Montpellier* 119-125, 1806.
15. Brodie BC: *Pathological and surgical observations on diseases of the joints*, London, 1818, Longman, p 54.
16. Fiessinger M, Leroy E: Contribution a l'etude d'une epidemie de dysenterie dans le somme, *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 40:2030-2069, 1916.
17. Carter JD, Hudson AP: Reactive arthritis: clinical aspects and medical management, *Rheum Dis Clin North Am* 35(1):21-44, 2009.
18. Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, et al: Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 60(5):1311-1316, 2009.
19. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, et al: Reiter's syndrome: evaluation of proposed criteria, *Ann Rheum Dis* 38(Suppl 1), 1979, suppl 8-11.
20. Kingsley G, Sieper J: Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts, *Ann Rheum Dis* 55(8):564-584, 1996.
21. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, et al: On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999, *J Rheumatol* 27(9):2185-2192, 2000.
22. Eastmond CJ, Rennie JA, Reid TM: An outbreak of Campylobacter enteritis—a rheumatological followup survey, *J Rheumatol* 10(1):107-108, 1983.
23. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al: Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis, *Clin Infect Dis* 33:1010-1014, 2001.
24. Morris D, Inman RD: Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment, *Curr Rheumatol Rep* 14(5):390-394, 2012.
25. Carter JD, Rehman A, Guthrie J, et al: A prospective analysis of the attack rate of Chlamydia-induced reactive arthritis and the effect of the CCR5-delta-32 mutation, *J Rheumatol* 40:1578-1582, 2013.

26. Rihl M, Köhler L, Klos A, et al: Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 65(3):281-284, 2006.
27. Rich E, Hook 3rd EW, Alarcon GS, et al: Reactive arthritis in patients attending an urban sexually transmitted disease clinic, *Arthritis Rheum* 39(7):1172-1177, 1996.
28. Rudwaleit M, Richter S, Braun J, et al: Low incidence of reactive arthritis in children following a Salmonella outbreak, *Ann Rheum Dis* 60(11):1055-1057, 2001.
29. Isomäki H, Raunio J, von Essen R, et al: Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland, *Scand J Rheumatol* 7(3):18-92, 1978.
30. Kvien TK, Glennås A, Melby K, et al: Reactive arthritis: incidence-triggering agents and clinical presentation, *J Rheumatol* 21(1):115-122, 1994.
31. Michet CJ, Machado EB, Ballard DJ, et al: Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980, *Arthritis Rheum* 31(3):428-431, 1988.
32. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors, *Arthritis Rheum* 41(1):58-67, 1998.
33. Njobvu P, McGill P, Kerr H, et al: Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia, *J Rheumatol* 25(8):1553-1559, 1998.
34. Paronen J: Reiter's disease: a study of 344 cases observed in Finland, *Acta Med Scand* 131(Suppl 212):1-112, 1948.
35. Rohekar S, Tsui FW, Tsui HW, et al: Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of salmonella, *J Rheumatol* 35(8):1599-1602, 2008.
36. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, et al: Campylobacter-triggered reactive arthritis: a population-based study, *Rheumatology* 41:312-318, 2002.
37. Pope JE, Krizova A, Garg AX, et al: Campylobacter reactive arthritis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 37(1):48-55, 2007.
38. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Koskimies S, et al: Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella infection in Finland, *Br J Rheumatol* 33(12):1136-1141, 1994.
39. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Pelkonene P, et al: Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella bovismorbificans infection, *J Infect* 36(3):289-295, 1998.
40. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, et al: Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study, *Ann Rheum Dis* 64(4):594-598, 2005.
41. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB: A prospective, randomized 9-month comparison of doxycycline vs. doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis—with special reference to Chlamydia-induced arthritis, *J Rheumatol* 31(10):1973-1980, 2004.
42. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, et al: Reactive arthritis following an outbreak of Campylobacter jejuni infection, *J Rheumatol* 31(3):528-530, 2004.
43. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al: Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 63(9):1113-1139, 2004.
44. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, et al: Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases, *Clin Exp Rheumatol* 26(1 Suppl 48):S12-S17, 2008.
45. Schiellerup P, Krogfelt KA, Locht H: A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA-B27, *J Rheumatol* 35(3):480-487, 2008.
46. Garg AX, Marshall J, Salvadori M, et al: Walkerton Health Study Investigators. A gradient of acute gastroenteritis was characterized, to assess risk of long-term health sequelae after drinking bacterial-contaminated water, *J Clin Epidemiol* 59(4):421-428, 2006.
47. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, et al: Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 67(12):1689-1696, 2008.
48. Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC: Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis? *Clin Rheumatol* 27(2):253-255, 2008.
49. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al: Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review, *Rheumatol Int* 26(6):481-488, 2006.
50. Flores D, Marquez J, Garza M, et al: Reactive arthritis: newer developments, *Rheum Dis Clin North Am* 29(1):37-59, 2003.
51. Garg AX, Marshall J, Salvadori M, et al: A gradient of acute gastroenteritis was characterized, to assess risk of long-term health sequelae after drinking bacterial-contaminated water, *J Clin Epidemiol* 59(4):421-428, 2006.
52. Manavi K: A review on infection with Chlamydia trachomatis, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 20(6):941-951, 2006.
53. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al: Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis, *Clin Infect Dis* 33(7):1010-1014, 2001.
54. Buxton JA, Fyfe M, Berger S, et al: Reactive arthritis and other sequelae following sporadic Salmonella typhimurium infection in British Columbia, Canada: a case control study, *J Rheumatol* 29(1):2154-2158, 2002.
55. Pope JE, Krizova A, Garg AX, et al: Campylobacter reactive arthritis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 37(1):48-55, 2007.
56. Hannu T, Mattila L, Nuorti JP, et al: Reactive arthritis after an outbreak of Yersinia pseudotuberculosis serotype O:3 infection, *Ann Rheum Dis* 62(9):866-869, 2003.
57. Leirisalo-Repo M, Hannu T, Mattila L: Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies, *Curr Opin Rheumatol* 15(4):408-412, 2003.
58. Rahman MU, Hudson AP, Schumacher HR: Chlamydia and Reiter's syndrome (reactive arthritis), *Rheum Dis Clin N Am* 18:67-79, 1992.
59. Zeidler H, Hudson AP: Causality of chlamydiae in arthritis and spondyloarthritis: a plea for increased translational research, *Curr Reumatol Rep* 18:9, 2016.
60. Pendle S, Gowers A: Reactive arthritis associated with proctitis due to Chlamydia trachomatis serovar L2b, *Sex Transm Dis* 39(1):79-80, 2012.
61. Gérard HC, rauß-Opatz B, Rudy D, et al: Expression of Chlamydia trachomatis genes required for DNA synthesis and cell division in active vs. persistent infection, *Mol Microbiol* 41:731-741, 2001.
62. Gérard HC, Freise J, Rudy D, et al: Chlamydia trachomatis genes whose products are related to energy metabolism are expressed differentially in active vs. persistent infection, *Microb Infect* 4:13-22, 2002.
63. Carter JD, Inman RD, Whittum-Hudson J, et al: Chlamydia and chronic arthritis, *Ann Med* 44(8):784-792, 2012.
64. Norton WL, Lewis D, Ziff M: Light and electron microscopic observation on the synovitis of Reiter's disease, *Arthritis Rheum* 9(6):747-757, 1966.
65. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV, et al: Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome. Immunocytochemical identification of chlamydial antigen in patients with early disease, *Arthritis Rheum* 31(8):937-946, 1988.
66. Gerard HC, Stanich JA, Whittum-Hudson JA, et al: Patients with Chlamydia-associated arthritis have ocular (trachoma), not genital, serovars of C. trachomatis in synovial tissue, *Microb Pathog* 48(2):62-68, 2010.
67. Schachter J, Barnes MG, Jones JP Jr, et al: Isolation of bedsoniae from the joints of patients with Reiter's syndrome, *Proc Soc Exp Biol Med* 122(5):283-285, 1966.
68. Gilbert RJ, Schachter J, Engleman EP, et al: Antibiotic therapy in experimental bedsonial arthritis, *Arthritis Rheum* 16(1):30-33, 1973.
69. Braun J, Tuszewski M, Eggens U, et al: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. I. Screening of synovial fluid samples of patients with spondyloarthropathies and other arthritides, *J Rheumatol* 24(6):1092-1100, 1997.
70. Granfors K, Jalkanen S, Toivanen P, et al: Bacterial lipopolysaccharide in synovial fluid cells in Shigella triggered reactive arthritis, *J Rheumatol* 19(3):500, 1992.
71. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P, et al: Salmonella-triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction, immunocyto-

chemical staining, and gas-chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid, *Arthritis Rheum* 42(1):84-89, 1999.
72. Gaston JS, Cox C, Granfors K: Clinical and experimental evidence for persistent Yersinia infection in reactive arthritis, *Arthritis Rheum* 42(10):2239-2242, 1999.
73. Nikkari S, Merilahti-Palo R, Saario R, et al: Yersinia-triggered reactive arthritis. Use of polymerase chain reaction and immunocytochemical in the detection of bacterial components from synovial specimens, *Arthritis Rheum* 35(6):682-687, 1992.
74. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, et al: Frequency of HLA-B27 and its alleles in patients with Reiter syndrome: comparison with the frequency in other spondyloarthropathies and a healthy control population, *Rheumatol Int* 28(5):483-486, 2008.
75. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Njobvu P, et al: Influence of HLA-B*5703 and HLA-B*1403 on susceptibility to spondyloarthropathies in the Zambian population, *J Rheumatol* 35(11):2236-2240, 2008.
76. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R: Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active anti-retroviral therapy: emergence of a new syndrome of a new reconstitution and changing patterns of disease, *Semin Arthritis Rheum* 35(3):166-174, 2005.
77. Inman RD, Johnston ME, Hodge M, et al: Postdysenteric reactive arthritis. A clinical and immunogenetic study following an outbreak of salmonellosis, *Arthritis Rheum* 31(11):1377-1383, 1988.
78. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, et al: Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 67(12):1689-1696, 2008.
79. Benjamin M, McGonagle D: The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites, *J Anat* 199(Pt 5):503-526, 2001.
80. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M: Dactylitis: implications for clinical practice, *Semin Arthritis Rheum* 28(1):41-47, 1998.
81. Healy PJ, Helliwell PS: Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations, *Curr Rheumatol Rep* 8(5):338-341, 2006.
82. Angulo JM, Castro F, Quispe E, et al: A clinical profile of reactive arthritis in a Peruvian series: a pilot study, *J Clin Rheumatol* 6(3):128-135, 2000.
83. Pavlica L, Mitrović D, Mladenović V, et al: Reiter's syndrome—analysis of 187 patients, *Vojnosanit Pregl* 54(5):437-446, 1997.
84. Kanerva L, Kousa M, Niemi KM, et al: Ultrahistopathology of balanitis circinata, *Br J Vener Dis* 58(3):188-195, 1982.
85. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO: Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 26(8):1752-1756, 1999.
86. Kiss S, Letko E, Qamruddin S, et al: Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome, *Ophthalmology* 110(9):1764-1769, 2003.
87. Janssen KJH, Dirks JAMC, Dukers-Muijrers NHTM, et al: Review of Chlamydia trachomatis viability methods: assessing the clinical diagnostic impact of NAAT positive results, *Expert Rev Mol Diagn* 18(8):739-747, 2018.
88. Kelly H, Coltart CEM, Pant Pai N, et al: Systematic reviews of point-of-care tests for the diagnosis of urogenital Chlamydia trachomatis infections, *Sex Transm Infect* 93(S4):S22-S30, 2017.
89. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, et al: Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study, *Arthritis Rheum* 44(11):2679-2685, 2001.
90. Wollenhaupt J, Schnarr S, Kuipers JG: Bacterial antigens in reactive arthritis and spondarthritis. Rational use of laboratory testing in diagnosis and follow-up, *Baillieres Clin Rheumatol* 12(4):627-647, 1998.
91. Lassus A: A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease, *Curr Med Res Opin* 4(1):65-69, 1976.
92. Juvakoski T, Lassus A: A double-blind cross-over evaluation of ketoprofen and indomethacin in Reiter's disease, *Scand J Rheumatol* 11(2):106-108, 1982.
93. Herrera-Esparza R, Medina F, Avalos-Díaz E: Tacrolimus therapy for circinate balanitis associated with reactive arthritis, *J Clin Rheumatol* 15(8):377-379, 2009.
94. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al: Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis, *Arthritis Rheum* 34(1):6-14, 1991.
95. Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al: No benefit of long-term ciprofloxacin in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 42(7):1386-1396, 1999.
96. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al: Effect of three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 62(9):880-884, 2003.
97. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, et al: Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis, *Ann Rheum Dis* 60(12):1088-1094, 2001.
98. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, et al: Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis, *Arthritis Rheum* 42(9):1894-1897, 1999.
99. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al: Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 63(9):1113-1119, 2004.
100. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study, *Arthritis Rheum* 39(12):2021-2027, 1996.
101. Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, et al: Treatment of reactive arthritis with infliximab, *Scand J Rheumatol* 32(2):122-124, 2003.
102. Schrafranski MD: Infliximab for reactive arthritis secondary to Chlamydia trachomatis infection, *Rheumatol Int* 30(5):679-680, 2010.
103. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al: Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial, *Arthritis Rheum* 53(4):613-617, 2005.
104. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al: Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis, *Arthritis Rheum* 63(5):1274-1280, 2011.
105. Ishihara T, Aga M, Hino K, et al: Inhibition of Chlamydia trachomatis growth by human interferon-alpha: mechanisms and synergistic effect with interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha, *Biomed Res* 26(4):179-185, 2005.
106. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al: Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective study, *Arthritis Rheum* 62(5):1298-1307, 2010.
107. Wright V: Seronegative polyarthritis: a unified concept, *Arthritis Rheum* 21(6):619-633, 1978.
108. Terenzi R, Monti S, Tesei G, et al: One year in review 2017: spondyloarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 1:1-14, 2018.
109. Baeten D, Breban M, Lories R, et al: Are spondyloarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum* 65:12-20, 2013.
110. Deodhar A, Miossec P, Baraliakos X: Is undifferentiated spondyloarthritis a discrete entity? A debate, *Autoimmun Rev* 1:29-32, 2018.
111. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34(10):1218-1227, 1991.
112. Amor B, Dougados M, Listrat V, et al: Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed* 62(1):10-15, 1995.
113. Calin A, Porta J, Fries JF, et al: Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis, *J Am Med Assoc* 237:2613-2614, 1977.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

114. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria, *Arthritis Rheum* 54:569-578, 2006.
115. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al: The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70:25-31, 2011.
116. Zeidler H, Brandt J, Schnarr S: Undifferentiated spondyloarthritis. In Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D, editors: *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies—a companion to rheumatology*, ed 3, Philadelpha, 2006, Mosby, pp 75.
117. Reveille JD, Weisman MH: The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States, *Am J Med Sci* 345(6):431-436, 2013.
118. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD: The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10, *Ann Rheum Dis* 72(3):369-373, 2013.
119. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors, *Arthritis Rheum* 41(1):58-67, 1998.
120. Paramarta JE, De Rycke L, Ambarus CA, et al: Undifferentiated spondyloarthritis vs ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life prospective cohort study of clinical presentation and response to treatment, *Rheumatology (Oxford)* 52(10):1873-1878, 2013.

Bibliografía

1. Carter JD, Hudson AP: *Spondyloarthritis—reactive arthritis. Encyclopedia of medical immunology—autoimmune diseases. In Mackay IR, Rose NR, editors*, New York, 2014, Springer Science and Business Media, pp 1115–1122.
2. Parker CT, Thomas D: Reiter's syndrome and reactive arthritis, *J Am Osteopath Assoc* 100(2):101-104, 2000.
3. Aho K, Ahvonen P, Lassus A, et al: HLA antigen 27 and reactive arthritis, *Lancet* 2:157, 1973.
4. Bauer W, Engelmann EP: Syndrome of unknown aetiology characterized by urethritis, conjunctivitis, and arthritis (so-called Reiter's Disease), *Trans Assoc Am Physicians* 57:307-308, 1942.
5. Reiter H: Über einer bisher unerkannte Spirochäteninfektion (spirochaetosis arthritica), *Dtsche Med Wschr* 42:1535-1536, 1916.
6. Carter JD, Inman RD, Whittum-Hudson J, et al: Chlamydia and chronic arthritis, *Ann Med* 44:784-792, 2012.
7. Schumacher HR, Gérard HC, Arayssi TK, et al: Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in synovial tissue of arthritis patients, *Arthritis Rheum* 42:1889-1893, 1999.
8. Contini C, Grilli A, Badia L, et al: Detection of Chlamydophila pneumoniae in patients with arthritis: significance and diagnostic value, *Rheumatol Int* 31:1307-1313, 2011.
9. Llydce: *Hippocratic writing*, New York (NY), 1978, Pelican Books, p 229.
10. Allison DJ: Christopher Columbus: the first case of Reiter's disease in the old world? *Lancet* 2:1309, 1980.
11. Sharp JT: Reiter's syndrome. In Hollander JH, McCarthy DJ, editors: *Arthritis and allied conditions*, ed 8, Philadelphia (PA), 1979, Lea and Febiger, pp 1223-1229.
12. Sydenham T: *The works of Thomas Sydenham. M.D. Translated by RG Latham*, London, 1848, Sydenham Society, II, pp 257-259.
13. Stoll M: De l'arthrite dysenterique, *Arch Med Gen Trop* 14:29-30, 1869.
14. Yvan AU: Observation sur une metastase de gonorrhee, *Ann Soc Med Prat de Montpellier* 119-125, 1806.
15. Brodie BC: *Pathological and surgical observations on diseases of the joints*, London, 1818, Longman, p 54.
16. Fiessinger M, Leroy E: Contribution a l'etude d'une epidemie de dysenterie dans le somme, *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 40:2030-2069, 1916.
17. Carter JD, Hudson AP: Reactive arthritis: clinical aspects and medical management, *Rheum Dis Clin North Am* 35(1):21-44, 2009.
18. Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, et al: Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis, *Arthritis Rheum* 60(5):1311-1316, 2009.
19. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, et al: Reiter's syndrome: evaluation of proposed criteria, *Ann Rheum Dis* 38(Suppl 1), 1979, suppl 8-11.
20. Kingsley G, Sieper J: Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts, *Ann Rheum Dis* 55(8):564-584, 1996.
21. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, et al: On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999, *J Rheumatol* 27(9):2185-2192, 2000.
22. Eastmond CJ, Rennie JA, Reid TM: An outbreak of Campylobacter enteritis—a rheumatological followup survey, *J Rheumatol* 10(1):107-108, 1983.
23. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al: Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis, *Clin Infect Dis* 33:1010-1014, 2001.
24. Morris D, Inman RD: Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment, *Curr Rheumatol Rep* 14(5):390-394, 2012.
25. Carter JD, Rehman A, Guthrie J, et al: A prospective analysis of the attack rate of Chlamydia-induced reactive arthritis and the effect of the CCR5-delta-32 mutation, *J Rheumatol* 40:1578-1582, 2013.
26. Rihl M, Köhler L, Klos A, et al: Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 65(3):281-284, 2006.
27. Rich E, Hook 3rd EW, Alarcon GS, et al: Reactive arthritis in patients attending an urban sexually transmitted disease clinic, *Arthritis Rheum* 39(7):1172-1177, 1996.
28. Rudwaleit M, Richter S, Braun J, et al: Low incidence of reactive arthritis in children following a Salmonella outbreak, *Ann Rheum Dis* 60(11):1055-1057, 2001.
29. Isomäki H, Raunio J, von Essen R, et al: Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland, *Scand J Rheumatol* 7(3):18-92, 1978.
30. Kvien TK, Glennås A, Melby K, et al: Reactive arthritis: incidence-triggering agents and clinical presentation, *J Rheumatol* 21(1):115-122, 1994.
31. Michet CJ, Machado EB, Ballard DJ, et al: Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980, *Arthritis Rheum* 31(3):428-431, 1988.
32. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors, *Arthritis Rheum* 41(1):58-67, 1998.
33. Njobvu P, McGill P, Kerr H, et al: Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia, *J Rheumatol* 25(8):1553-1559, 1998.
34. Paronen J: Reiter's disease: a study of 344 cases observed in Finland, *Acta Med Scand* 131(Suppl 212):1-112, 1948.
35. Rohekar S, Tsui FW, Tsui HW, et al: Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of salmonella, *J Rheumatol* 35(8):1599-1602, 2008.
36. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, et al: Campylobacter-triggered reactive arthritis: a population-based study, *Rheumatology* 41:312-318, 2002.
37. Pope JE, Krizova A, Garg AX, et al: Campylobacter reactive arthritis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 37(1):48-55, 2007.
38. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Koskimies S, et al: Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella infection in Finland, *Br J Rheumatol* 33(12):1136-1141, 1994.
39. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Pelkonene P, et al: Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella bovismorbificans infection, *J Infect* 36(3):289-295, 1998.
40. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, et al: Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study, *Ann Rheum Dis* 64(4):594-598, 2005.
41. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB: A prospective, randomized 9-month comparison of doxycycline vs. doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis—with special reference to Chlamydia-induced arthritis, *J Rheumatol* 31(10):1973-1980, 2004.
42. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, et al: Reactive arthritis following an outbreak of Campylobacter jejuni infection, *J Rheumatol* 31(3):528-530, 2004.
43. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al: Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 63(9):1113-1139, 2004.
44. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, et al: Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases, *Clin Exp Rheumatol* 26(1 Suppl 48):S12-S17, 2008.
45. Schiellerup P, Krogfelt KA, Locht H: A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA-B27, *J Rheumatol* 35(3):480-487, 2008.
46. Garg AX, Marshall J, Salvadori M, et al: Walkerton health study investigators. A gradient of acute gastroenteritis was characterized, to assess risk of long-term health sequelae after drinking bacterial-contaminated water, *J Clin Epidemiol* 59(4):421-428, 2006.
47. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, et al: Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 67(12):1689-1696, 2008.
48. Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC: Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis? *Clin Rheumatol* 27(2):253-255, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al: Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review, *Rheumatol Int* 26(6):481-488, 2006.
50. Flores D, Marquez J, Garza M, et al: Reactive arthritis: newer developments, *Rheum Dis Clin North Am* 29(1):37-59, 2003.
51. Garg AX, Marshall J, Salvadori M, et al: A gradient of acute gastroenteritis was characterized, to assess risk of long-term health sequelae after drinking bacterial-contaminated water, *J Clin Epidemiol* 59(4):421-428, 2006.
52. Manavi K: A review on infection with Chlamydia trachomatis, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 20(6):941-951, 2006.
53. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al: Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis, *Clin Infect Dis* 33(7):1010-1014, 2001.
54. Buxton JA, Fyfe M, Berger S, et al: Reactive arthritis and other sequelae following sporadic Salmonella typhimurium infection in British Columbia, Canada: a case control study, *J Rheumatol* 29(1):2154-2158, 2002.
55. Pope JE, Krizova A, Garg AX, et al: Campylobacter reactive arthritis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 37(1):48-55, 2007.
56. Hannu T, Mattila L, Nuorti JP, et al: Reactive arthritis after an outbreak of Yersinia pseudotuberculosis serotype O:3 infection, *Ann Rheum Dis* 62(9):866-869, 2003.
57. Leirisalo-Repo M, Hannu T, Mattila L: Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies, *Curr Opin Rheumatol* 15(4):408-412, 2003.
58. Rahman MU, Hudson AP, Schumacher HR: Chlamydia and Reiter's syndrome (reactive arthritis), *Rheum Dis Clin N Am* 18:67-79, 1992.
59. Zeidler H, Hudson AP: Causality of chlamydiae in arthritis and spondyloarthritis: a plea for increased translational research, *Curr Reumatol Rep* 18:9, 2016.
60. Pendle S, Gowers A: Reactive arthritis associated with proctitis due to Chlamydia trachomatis serovar L2b, *Sex Transm Dis* 39(1):79-80, 2012.
61. Gérard HC, rauß-Opatz B, Rudy D, et al: Expression of Chlamydia trachomatis genes required for DNA synthesis and cell division in active vs. persistent infection, *Mol Microbiol* 41:731-741, 2001.
62. Gérard HC, Freise J, Rudy D, et al: Chlamydia trachomatis genes whose products are related to energy metabolism are expressed differentially in active vs. persistent infection, *Microb Infect* 4:13-22, 2002.
63. Carter JD, Inman RD, Whittum-Hudson J, et al: Chlamydia and chronic arthritis, *Ann Med* 44(8):784-792, 2012.
64. Norton WL, Lewis D, Ziff M: Light and electron microscopic observation on the synovitis of Reiter's disease, *Arthritis Rheum* 9(6):747-757, 1966.
65. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV, et al: Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome. Immunocytochemical identification of chlamydial antigen in patients with early disease, *Arthritis Rheum* 31(8):937-946, 1988.
66. Gerard HC, Stanich JA, Whittum-Hudson JA, et al: Patients with Chlamydia-associated arthritis have ocular (trachoma), not genital, serovars of C. trachomatis in synovial tissue, *Microb Pathog* 48(2):62-68, 2010.
67. Schachter J, Barnes MG, Jones JP Jr, et al: Isolation of bedsoniae from the joints of patients with Reiter's syndrome, *Proc Soc Exp Biol Med* 122(5):283-285, 1966.
68. Gilbert RJ, Schachter J, Engleman EP, et al: Antibiotic therapy in experimental bedsonial arthritis, *Arthritis Rheum* 16(1):30-33, 1973.
69. Braun J, Tuszewski M, Eggens U, et al: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. I. Screening of synovial fluid samples of patients with spondyloarthropathies and other arthritides, *J Rheumatol* 24(6):1092-1100, 1997.
70. Granfors K, Jalkanen S, Toivanen P, et al: Bacterial lipopolysaccharide in synovial fluid cells in Shigella triggered reactive arthritis, *J Rheumatol* 19(3):500, 1992.
71. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P, et al: Salmonella-triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction, immunocytochemical staining, and gas-chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid, *Arthritis Rheum* 42(1):84-89, 1999.
72. Gaston JS, Cox C, Granfors K: Clinical and experimental evidence for persistent Yersinia infection in reactive arthritis, *Arthritis Rheum* 42(10):2239-2242, 1999.
73. Nikkari S, Merilahti-Palo R, Saario R, et al: Yersinia-triggered reactive arthritis. Use of polymerase chain reaction and immunocytochemical in the detection of bacterial components from synovial specimens, *Arthritis Rheum* 35(6):682-687, 1992.
74. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, et al: Frequency of HLA-B27 and its alleles in patients with Reiter syndrome: comparison with the frequency in other spondyloarthropathies and a healthy control population, *Rheumatol Int* 28(5):483-486, 2008.
75. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Njobvu P, et al: Influence of HLA-B*5703 and HLA-B*1403 on susceptibility to spondyloarthropathies in the Zambian population, *J Rheumatol* 35(11):2236-2240, 2008.
76. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R: Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active anti-retroviral therapy: emergence of a new syndrome of a new reconstitution and changing patterns of disease, *Semin Arthritis Rheum* 35(3):166-174, 2005.
77. Inman RD, Johnston ME, Hodge M, et al: Postdysenteric reactive arthritis. A clinical and immunogenetic study following an outbreak of salmonellosis, *Arthritis Rheum* 31(11):1377-1383, 1988.
78. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, et al: Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 67(12):1689-1696, 2008.
79. Benjamin M, McGonagle D: The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites, *J Anat* 199(Pt 5):503-526, 2001.
80. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M: Dactylitis: implications for clinical practice, *Semin Arthritis Rheum* 28(1):41-47, 1998.
81. Healy PJ, Helliwell PS: Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations, *Curr Rheumatol Rep* 8(5):338-341, 2006.
82. Angulo JM, Castro F, Quispe E, et al: A clinical profile of reactive arthritis in a Peruvian series: a pilot study, *J Clin Rheumatol* 6(3):128-135, 2000.
83. Pavlica L, Mitrović D, Mladenović V, et al: Reiter's syndrome—analysis of 187 patients, *Vojnosanit Pregl* 54(5):437-446, 1997.
84. Kanerva L, Kousa M, Niemi KM, et al: Ultrahistopathology of balanitis circinata, *Br J Vener Dis* 58(3):188-195, 1982.
85. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO: Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of veterans affairs cooperative study group on seronegative spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 26(8):1752-1756, 1999.
86. Kiss S, Letko E, Qamruddin S, et al: Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome, *Ophthalmology* 110(9):1764-1769, 2003.
87. Janssen KJH, Dirks JAMC, Dukers-Muijrers NHTM, et al: Review of Chlamydia trachomatis viability methods: assessing the clinical diagnostic impact of NAAT positive results, *Expert Rev Mol Diagn* 18(8):739-747, 2018.
88. Kelly H, Coltart CEM, Pant Pai N, et al: Systematic reviews of point-of-care tests for the diagnosis of urogenital Chlamydia trachomatis infections, *Sex Transm Infect* 93(S4):S22-S30, 2017.
89. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, et al: Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study, *Arthritis Rheum* 44(11):2679-2685, 2001.
90. Wollenhaupt J, Schnarr S, Kuipers JG: Bacterial antigens in reactive arthritis and spondarthritis. Rational use of laboratory testing in diagnosis and follow-up, *Bailliere's Clin Rheumatol* 12(4):627-647, 1998.
91. Lassus A: A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease, *Curr Med Res Opin* 4(1):65-69, 1976.

92. Juvakoski T, Lassus A: A double-blind cross-over evaluation of ketoprofen and indomethacin in Reiter's disease, *Scand J Rheumatol* 11(2):106-108, 1982.
93. Herrera-Esparza R, Medina F, Avalos-Díaz E: Tacrolimus therapy for circinate balanitis associated with reactive arthritis, *J Clin Rheumatol* 15(8):377-379, 2009.
94. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al: Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis, *Arthritis Rheum* 34(1):6-14, 1991.
95. Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al: No benefit of long-term ciprofloxacin in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 42(7):1386-1396, 1999.
96. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al: Effect of three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 62(9):880-884, 2003.
97. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, et al: Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis, *Ann Rheum Dis* 60(12):1088-1094, 2001.
98. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, et al: Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis, *Arthritis Rheum* 42(9):1894-1897, 1999.
99. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al: Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 63(9):1113-1119, 2004.
100. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study, *Arthritis Rheum* 39(12):2021-2027, 1996.
101. Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, et al: Treatment of reactive arthritis with infliximab, *Scand J Rheumatol* 32(2):122-124, 2003.
102. Schrafranski MD: Infliximab for reactive arthritis secondary to Chlamydia trachomatis infection, *Rheumatol Int* 30(5):679-680, 2010.
103. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al: Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial, *Arthritis Rheum* 53(4):613-617, 2005.
104. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al: Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis, *Arthritis Rheum* 63(5):1274-1280, 2011.
105. Ishihara T, Aga M, Hino K, et al: Inhibition of Chlamydia trachomatis growth by human interferon-alpha: mechanisms and synergistic effect with interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha, *Biomed Res* 26(4):179-185, 2005.
106. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al: Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective study, *Arthritis Rheum* 62(5):1298-1307, 2010.
107. Wright V: Seronegative polyarthritis: a unified concept, *Arthritis Rheum* 21(6):619-633, 1978.
108. Terenzi R, Monti S, Tesei G, et al: One year in review 2017: spondyloarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 1:1-14, 2018.
109. Baeten D, Breban M, Lories R, et al: Are spondyloarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum* 65:12-20, 2013.
110. Deodhar A, Miossec P, Baraliakos X: Is undifferentiated spondyloarthritis a discrete entity? A debate, *Autoimmun Rev* 1:29-32, 2018.
111. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 34(10):1218-1227, 1991.
112. Amor B, Dougados M, Listrat V, et al: Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed* 62(1):10-15, 1995.
113. Calin A, Porta J, Fries JF, et al: Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis, *J Am Med Assoc* 237:2613-2614, 1977.
114. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria, *Arthritis Rheum* 54:569-578, 2006.
115. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al: The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70:25-31, 2011.
116. Zeidler H, Brandt J, Schnarr S: Undifferentiated spondyloarthritis. In Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D, editors: *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies—a companion to rheumatology*, ed 3, Philadelphia, 2006, Mosby, pp 75.
117. Reveille JD, Weisman MH: The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States, *Am J Med Sci* 345(6):431-436, 2013.
118. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD: The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10, *Ann Rheum Dis* 72(3):369-373, 2013.
119. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors, *Arthritis Rheum* 41(1):58-67, 1998.
120. Paramarta JE, De Rycke L, Ambarus CA, et al: Undifferentiated spondyloarthritis vs ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life prospective cohort study of clinical presentation and response to treatment, *Rheumatology (Oxford)* 52(10):1873-1878, 2013.
121. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, et al: Spondyloarthropathy in the community: clinical syndromes and disease manifestations in Alaskan Eskimo populations, *J Rheumatol* 26(7):1537-1544, 1999.
122. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, Grupo de Estudio emAR II: et al: Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. emAR II study, *Rheumatol Clin* 8(3):107-113, 2012.
123. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, et al: Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden, *Ann Rheum Dis* 70(6):943-948, 2011.
124. Roussou E, Sultana S: Early spondyloarthritis in multiracial society: differences between gender, race, and disease subgroups with regard to first symptom at presentation, main problem that the disease is causing to patients, and employment status, *Rheumatol Int* 32(6):1597-1604, 2012.
125. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, et al: There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies, *Rheum Dis Clin North Am* 18(1):257-266, 1992.
126. Pato E, Bañares A, Jover JA, et al: Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis, *J Rheumatol* 27(9):2198-2202, 2000.
127. da Cruz Lage R, de Souza Bomtempo CA, Kakehasi AM, et al: Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: an eight-year follow-up study, *Rheumatol Int* 34(7):1019-1023, 2014.
128. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al: Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup, *J Rheumatol* 37(6):1195-1199, 2010.
129. Xia Q, Fan D, Yang X, et al: Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: a systemic review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 4:e5960, 2017.
130. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27:361-368, 1984.
131. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al: The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort, *Arthritis Rheum* 60:717-727, 2009.
132. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al: Patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis in several aspects, *Arthritis Care Res* 64:1415-1422, 2012.
133. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, et al: Brazilian registry of spondyloarthritis. Effect of age at disease onset in the clinical profile of

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients, *Clin Exp Rheumatol* 30(3):351-357, 2012.
134. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR: Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances, *Curr Rheumatol Rep* 12(5):311-317, 2010.
135. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Njobvu P, et al: Influence of HLA-B*5703 and HLA-B*1403 on susceptibility to spondyloarthropathies in the Zambian population, *J Rheumatol* 35(11):2236-2240, 2008.
136. Liao HT, Lin KC, Chen CH, et al: Human leukocyte antigens in undifferentiated spondyloarthritis, *Semin Arthritis Rheum* 37(3):198-201, 2007.
137. Davis JC Jr, Mease PJ: Insights into the pathology and treatment of spondyloarthritis: from the bench to the clinic, *Semin Arthritis Rheum* 38(2):83-100, 2008.
138. Gu J, Wei YL, Wei JC, et al: Identification of RGS1 as a candidate biomarker for undifferentiated spondylarthritis by genome-wide expression profiling and real-time polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 60(11):3269-3279, 2009.
139. Carter JD, Gerard HC, Espinoza L, et al: Chlamydiae as etiologic agents for chronic undifferentiated spondyloarthropathy, *Arthritis Rheum* 60:1311-1316, 2009.
140. Singh AK, Aggarwal A, Chaurasia S, et al: Identification of immunogenic HLA-B*27:05 binding peptides of salmonella outer membrane protein in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy, *J Rheumatol* 40(2):173-185, 2013.
141. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al: Gut inflammation and spondyloarthropathies, *Curr Rheumatol Rep* 4(6):525-532, 2002.
142. Paramarta JE, De Rycke L, Ambarus CA, et al: Undifferentiated spondyloarthritis vs ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life prospective cohort study of clinical presentation and response to treatment, *Rheumatology (Oxford)* 52(10):1873-1878, 2013.
143. Haugeberg G, Bennett AN, McGonagle D, et al: Bone loss in very early inflammatory back pain in undifferentiated spondyloarthropathy: a 1-year observational study, *Ann Rheum Dis* 69(7):1364-1366, 2010.
144. Weber U, Jurik AG, Zeden A, et al: Frequency and anatomic distribution of MRI features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis, 70(5):736–745, 2018.
145. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68:777-783, 2009.
146. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort, *Ann Rheum Dis* 71(10):1616-1622, 2012.
147. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al: Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondyloarthritis: a multicenter randomized controlled trial, *Ann Rheum Dis* 65:1147-1153, 2006.
148. Braun J, Baraliakos X, Godolias G, et al: Therapy of ankylosing spondylitis—a review. Part I: conventional medical treatment and surgical therapy, *Scand J Rheumatol* 34:97-108, 2005.

82

Artritis psoriásica

OLIVER FITZGERALD Y CONOR MAGEE

PUNTOS CLAVE

- Hay que sospechar una artritis psoriásica en un paciente con distribución articular asimétrica que puede tener características adicionales, como dactilitis, entesitis o dolor de espalda inflamatorio, y con factor reumatoide negativo.
- Se han validado criterios de clasificación, como los de la Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR).
- La artritis psoriásica es una enfermedad progresiva. Alrededor del 47% de los pacientes presentan erosiones en los 2 años siguientes al diagnóstico. La enfermedad poliarticular y una velocidad de sedimentación globular alta son marcadores de mal pronóstico.
- Para la inclusión en estudios clínicos se necesita un conjunto fundamental de dominios e instrumentos.
- Los análisis de la membrana sinovial muestran aumento de la vascularidad y presencia de neutrófilos y pueden ayudar a distinguir esta espondiloartropatía de la artritis reumatoide. Un cambio en la infiltración sinovial de linfocitos T $CD3^+$ puede estar asociado a respuesta clínica al tratamiento.
- La afectación prominente de las entesis con edema de médula ósea en las inserciones de las entesis en la resonancia magnética ha dado lugar a la hipótesis de que la artritis psoriásica puede originarse en las entesis.
- Los linfocitos T $CD8^+$ y la respuesta inmunitaria innata podrían participar en la patogenia de la enfermedad.
- Aunque hay pocos indicios de la eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis psoriásica, las terapias biológicas han demostrado su eficacia en la enfermedad cutánea y articular.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) forma parte de la familia de las espondiloartropatías y puede definirse como una artropatía inflamatoria asociada a psoriasis y, habitualmente, con factor reumatoide negativo. Hasta la década de 1950 se pensaba que una artritis inflamatoria asociada a psoriasis era una artritis reumatoide (AR) que coincidía con psoriasis. Poco a poco se aceptó la distinción entre AR y APs basándose principalmente en aspectos clínicos y radiológicos. Wright describió las características clínicas clásicas en 1959 y con su compañero Moll publicó sus criterios de clasificación en 1973[1,2]. Hasta hace poco estos criterios han sido los más sencillos y utilizados en los estudios clínicos. En 1964 la American Association of Rheumatism incluyó por primera vez a la APs como entidad clínica propia en la clasificación de las enfermedades reumáticas[3].

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos han apoyado el concepto de que la APs es una enfermedad singular distinta de la AR. La prevalencia de artritis inflamatoria resulta más alta en los pacientes con psoriasis, del 7-42 frente al 2-3% en la población general. La prevalencia de psoriasis en pacientes con artritis también es más alta: el 2,6-7 frente al 0,1-2,8% en la población general[4].

La prevalencia de la psoriasis varía según la localización geográfica, y es más frecuente en general en localizaciones alejadas del ecuador[5]. La psoriasis puede comenzar a cualquier edad, pero alcanza su máximo a los 20-30 años. Aunque no se ha registrado ninguna predilección por sexo, sí se ha observado una predisposición genética.

La prevalencia comunicada de APs en la población general oscila entre el 0,056 y el 0,28%. En un estudio poblacional amplio en EE. UU. se cifró en el 0,25%[6]. Los casos se definieron como pacientes que referían un «diagnóstico médico» de psoriasis y APs. La cifra descrita para la prevalencia de la APs en los pacientes con psoriasis (7-42%) es sumamente variable, en parte por la ausencia de criterios diagnósticos ampliamente aceptados. También varía en función de la población estudiada. En un estudio se investigó la prevalencia de la APs diagnosticada por un reumatólogo en pacientes con psoriasis en centros dermatológicos de Europa/Norteamérica y se comprobó que casi un tercio de los pacientes con psoriasis tenían APs (285 [30%] de los 949 pacientes evaluados)[7]. En otro estudio los investigadores observaron que el 29% de los pacientes que acudían a una consulta de dermatología sin un diagnóstico conocido de artritis inflamatoria padecían una APs no diagnosticada[8].

La incidencia registrada de APs en la población general ha cambiado de 3 a 23 casos/100.000. Los datos de Minnesota, EE. UU., han demostrado una incidencia de 6,59/100.000, mientras que en Finlandia se identificaron 16 casos nuevos de APs en una población de 87.000, lo que supone una incidencia media de 23/100.000[9,10]. Se calcularon los cocientes de riesgo (HR) de presentar APs en una muestra que comprendía cinco generaciones utilizando una base de datos genealógica islandesa[11]. Los resultados confirmaron un componente genético complejo, con un HR significativo hasta en los familiares de cuarto grado de pacientes con APs, así como una contribución medioambiental importante. Un estudio prospectivo demostró que la incidencia de APs en pacientes con psoriasis establecida es del 2,7%[12].

Características clínicas

La psoriasis en placas, o *psoriasis vulgaris,* es el fenotipo cutáneo más frecuente en pacientes con APs. Puede haber otros tipos de afectación cutánea (fig. 82.1). Aunque la artritis aparece habitualmente en el contexto de un diagnóstico confirmado de psoriasis, algunos pacientes pueden desconocer que la tienen. Alternativamente, la psoriasis puede aparecer después de la artritis, como sucede aproximadamente en el 15% de los casos[13]. Si se ve por primera vez a un paciente con las manifestaciones articulares clásicas de APs pero no tiene psoriasis ni una erupción cutánea, el médico debe examinar con atención su piel,

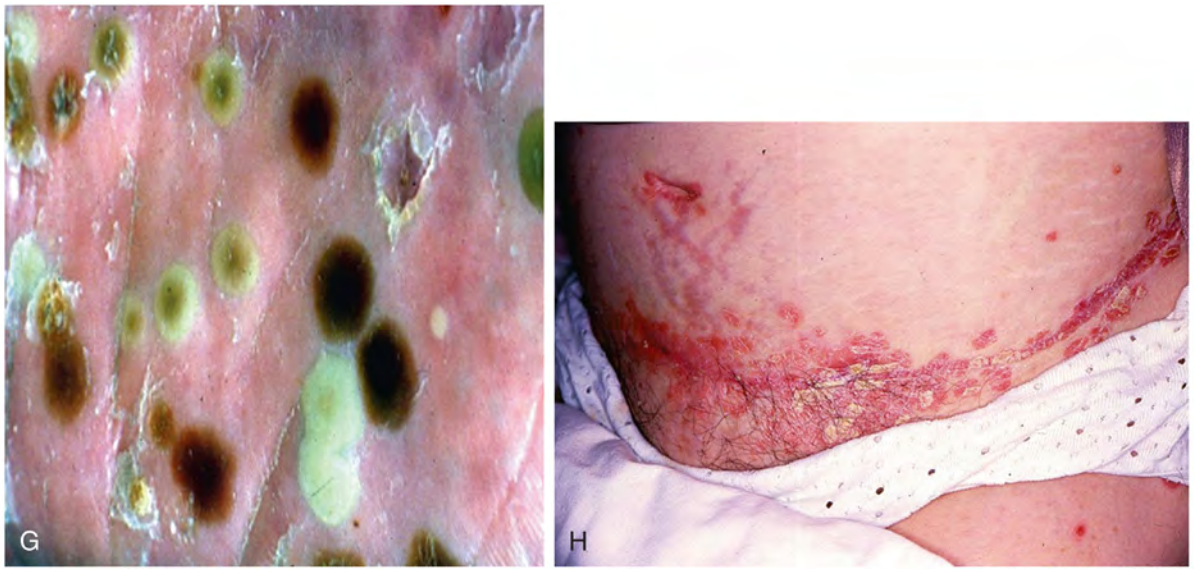
© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

incluyendo el cuero cabelludo, las regiones umbilical e interglútea y las uñas, ya que la psoriasis se localiza con frecuencia en dichas zonas. Aunque un estudio estadounidense sugiere que la prevalencia de APs en pacientes con psoriasis aumenta con la gravedad de esta[6], en la práctica clínica se ha observado una relación escasa entre el grado de afectación cutánea y la gravedad de la artritis.

Los cambios ungueales psoriásicos, como los hoyuelos, los surcos o la onicolisis, son muy frecuentes en los pacientes con psoriasis, y los hoyuelos representan un factor de riesgo para el desarrollo de APs. En la figura 82.2 se muestran ejemplos de cambios distróficos ungueales.

Las características típicas de la APs, como la dactilitis y la entesitis, resultan de utilidad para establecer el diagnóstico. La dactilitis, que se caracteriza por una tumefacción en forma de salchicha de los dedos de las manos o de los pies (v. fig. 82.4B), puede apreciarse en el 29-33,5% de los pacientes con APs en la presentación inicial, y el 48% pueden

● **Fig. 82.1** Fenotipos clínicos de psoriasis: psoriasis en placas (psoriasis vulgar). (A y B) En la cara extensora del codo y en el cuero cabelludo. (C) Psoriasis genital. (D) Psoriasis inframamaria y en la flexura umbilical. (E) Psoriasis en gotas en padre e hijo. (F) Psoriasis eritrodérmica en tronco y extremidades superiores.



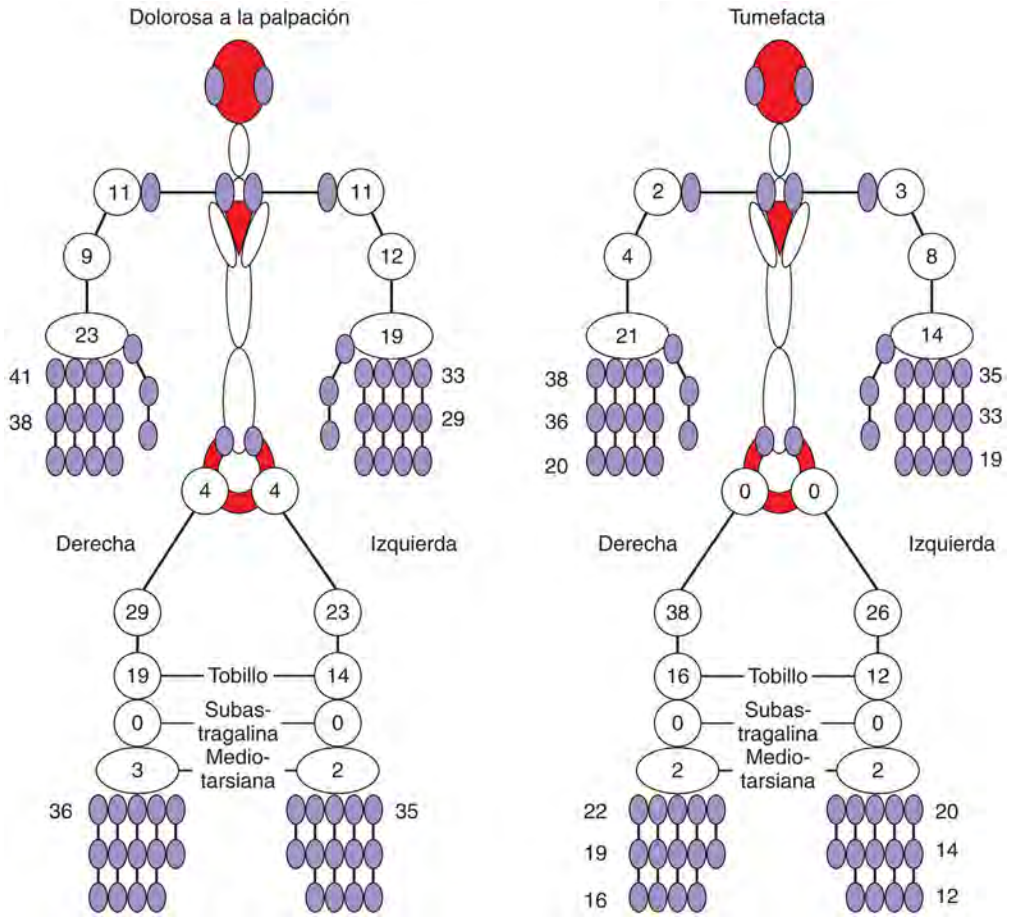
● **Fig. 82.1** ***(cont.)*** (G) Psoriasis pustulosa en el pie. (H) Fenómeno de Koebner en una herida quirúrgica abdominal.

● **Fig. 82.2** Cambios distróficos ungueales. (A) Punteado ungueal. (B) Onicolisis. (C) Cambio destructivo grave con pérdida ungueal y formación de pústula.

padecer un episodio de dactilitis durante el seguimiento[14,15]. Los estudios de ecografía y resonancia magnética (RM) han demostrado que la inflamación articular y tenosinovial es notoria en los dedos afectados con dactilitis[16,17]. La entesitis, o inflamación en la zona de inserción del ligamento en el hueso, es una característica de todas las espondiloartropatías y puede ser una de las características de presentación en la APs. En conjunto, la entesitis se identifica en el 38% de los pacientes en el momento de la presentación[14]. Las entesis afectadas con más frecuencia son las inserciones del tendón de Aquiles y la fascia plantar. Otras localizaciones son las inserciones de los tendones del cuádriceps y del rotuliano, la cresta iliaca, el manguito de los rotadores y los epicóndilos en el codo. Los pacientes mencionan dolor en dichas localizaciones, a veces con palpación dolorosa y tumefacción en la exploración física. La afectación de la entesis puede ser asintomática y la ecografía resulta más sensible que la palpación clínica. A menudo se detectan espolones en la radiografía, aunque su presencia no siempre se asocia a síntomas.

Los pacientes con APs tienen síntomas y signos de inflamación articular, entesítica o vertebral. En la figura 82.3 se muestran las articulaciones afectadas en la presentación en 129 pacientes con APs incipiente. En un artículo fundamental sobre la APs, Moll y Wright[18] describieron cinco patrones clínicos (fig. 82.4):

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 82.3** Frecuencia (%) de afectación articular periférica en las extremidades en 129 pacientes con artritis psoriásica incipiente determinada mediante dolor a la palpación articular y tumefacción (articulaciones interfalángicas distales de la mano y articulaciones interfalángicas proximales y distales de los pies no evaluadas para dolor a la palpación como parte del Ritchie Articular Index).

1. Oligoartritis asimétrica.
2. Poliartritis simétrica.
3. Predominio articular interfalángico distal (IFD).
4. Predominio de espondiloartritis.
5. Artritis destructiva (mutilante).

Estos criterios de clasificación son los más citados, pero se han propuesto numerosos criterios alternativos. La variabilidad en la definición de los términos ha ocasionado diferencias en la frecuencia registrada de APs en subgrupos en los diferentes estudios. Además, el patrón de afectación articular no resulta fijo. La enfermedad del paciente puede fluctuar y verse influida por el tratamiento. En un estudio de 129 pacientes con APs incipiente, 53 de los 77 clasificados inicialmente como poliarticular fueron reevaluados a los 2 años; 26 de 53 (49%) pacientes se clasificaron después como oligoarticular, 19 (36%) mantuvieron la clasificación de poliarticular y 12 (23%) estaban en remisión[14].

El estudio CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) ha incluido en el análisis un desglose de los subtipos del patrón de enfermedad[19]. Este estudio multicéntrico tenía datos de 588 casos con APs y de 536 controles. A diferencia del estudio original de Moll y Wright, pero similar a muchas publicaciones posteriores, alrededor del 63% de los pacientes tenían afectación poliarticular, frente al 13% con enfermedad oligoarticular. Los otros patrones de afectación articular descritos por Moll y Wright eran mucho menos frecuentes. La enfermedad IFD predominante estaba presente en menos del 5%, pero en cualquier subtipo puede haber afectación IFD. La espondiloartritis predominante es infrecuente, pero puede haber afectación vertebral en el 40-70% de los casos de APs, dependiendo de si se hacen radiografías o no[20]. Los factores de riesgo para afectación vertebral son una artritis periférica grave y el antígeno leucocítico humano (HLA)-B*27[21]. Por último, la artritis mutilante, una forma destructiva de artritis asociada a acortamiento digital, es infrecuente, pero puede aparecer en más pacientes con el tiempo si no se controla la enfermedad. El Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) ha elaborado un acuerdo global sobre las características de la artritis mutilante que incluye características clínicas y radiológicas. El acuerdo fue que la definición de artritis mutilante debe implicar a articulaciones periféricas, en especial de manos y pies, pero no a articulaciones axiales. Se consideró suficiente la afectación de una articulación. No se consideró importante la rapidez de la destrucción articular. Las características clínicas y radiológicas eran importantes, pero se pensó que eran más sensibles las características radiográficas. Los criterios clínicos son acortamiento de los dedos, telescopaje digital y/o articulación inestable no causada por subluxación. Los criterios radiográficos son erosión de todas las superficies articulares en ambos lados de la articulación y/o «lápiz en copa», y se consideró que la osteolisis era la característica definitoria. Aunque la anquilosis era una característica de destrucción articular grave, se colocó en una categoría diferente de la artritis mutilante[22].

● **Fig. 82.4** Patrones de artropatía periférica: enfermedad poliarticular asimétrica. (A) Afectación de articulación interfalángica distal y linfedema de antebrazo. (B) Dactilitis de los dedos del pie con cambios cutáneos y ungueales. (C) Predominio de afectación articular interfalángica distal. (D) Artritis mutilante.

Otras características sistémicas de inflamación son frecuentes en los pacientes con APs, como rigidez tras reposo y fatiga. En un estudio factores como la actividad de la enfermedad, la discapacidad física, el dolor y el sufrimiento psicológico contribuyen a la fatiga, y la fibromialgia y la hipertensión comórbidas complican aún más el cuadro[23]. Si se compara con otros parámetros de resultados principales, la fatiga es un parámetro de desenlace independiente que puede cambiar[24].

Con la excepción obvia de la psoriasis y del cambio distrófico ungueal, la enfermedad extraarticular es menos frecuente en la APs que en la AR. Hay una relación bien establecida entre el ojo y la enfermedad psoriásica. La APs suele preceder al desarrollo de complicaciones oculares psoriásicas, aunque no siempre sucede así. La incidencia de uveítis en los pacientes con APs es unas 3,5 veces más alta que en la población general[25]. La uveítis suele afectar a la cámara anterior en la APs, pero también puede aparecer una uveítis posterior e incluso una panuveítis, y estas variantes pueden ser más graves y amenazan la visión. Otras complicaciones oculares asociadas a la enfermedad psoriásica son conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y epiescleritis[26].

La enfermedad intestinal inflamatoria es más frecuente en los pacientes con APs que en otros pacientes con psoriasis o que en la población general. Algunos estudios han observado una asociación entre la APs y la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, mientras que en otros solo se ha observado una relación entre la APs y la enfermedad de Crohn. También parece haber mayor prevalencia de inflamación intestinal subclínica en los pacientes con APs con afectación axial[27].

El linfedema, o edema distal en las extremidades, puede ser más frecuente en la APs; un estudio de casos y controles detectó este trastorno en el 21% de los pacientes con APs y en el 4,9% de los controles (v. fig. 82.4A)[28]. Por último, la amiloidosis es poco frecuente, pero se ha descrito en la APs.

Diagnóstico diferencial

Las diversas características clínicas de la APs pueden dificultar el diagnóstico. Aunque suele manifestarse como una poliartritis o una oligoartritis, su presentación inicial puede ser como una monoartritis. En estos pacientes, y en particular cuando los síntomas tienen un inicio agudo, hay que tener siempre presente la posibilidad de una artritis séptica. Las artropatías asociadas a cristales a menudo se manifiestan como una enfermedad monoarticular y se distinguen mejor mediante un análisis de cristales del líquido sinovial. Los valores séricos de urato pueden estar elevados en los pacientes con APs, lo que añade más confusión.

Algunas manifestaciones articulares, si están presentes, ayudan a distinguir la APs de la AR, como dactilitis, afectación IFD e inflamación en las entesis (tabla 82.1; v. fig. 82.4). Además, el dolor de espalda inflamatorio o la sacroilitis en la radiografía simple o en la RM deben hacer sospechar una APs, ya que la afectación vertebral resulta infrecuente en la AR. La ausencia de nódulos reumatoides o de otras características sistémicas frecuentes en la AR puede ser otra característica diferencial útil.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 82.1 Características clínicas que distinguen la artritis psoriásica de la artritis reumatoide

	Artritis psoriásica	Artritis reumatoide
Psoriasis	+	–
Simétrica	+	++
Asimétrica	++	+
Entesopatía	+	–
Dactilitis	+	–
Distrofia ungueal	+	–
Asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana	+	–

También es importante distinguir la APs de otras espondiloartropatías. La dactilitis puede ser una manifestación de la artritis reactiva, en la que un exantema pustuloso palmoplantar (queratoderma blenorrágico) puede ser indistinguible clínica e histológicamente de la psoriasis pustulosa (v. fig. 82.1G). En relación con la afectación vertebral, la sacroilitis puede ser unilateral, y los cambios vertebrales en la radiografía simple pueden ser más asimétricos en la APs que en la espondilitis anquilosante (EA) clásica/espondiloartritis axial. La espondiloartritis axial con afectación predominante de las IFD a veces puede ser difícil de distinguir de la artrosis. La presencia de otras características clínicas descritas en la sección previa debe ayudar al médico a establecer el diagnóstico correcto.

Se han elaborado herramientas de cribado para la artritis en pacientes con psoriasis para ayudar a los dermatólogos y a los médicos generales a identificar los casos de APs. Un estudio comparativo directo entre tres de estos cuestionarios de cribado (Psoriatic Arthritis Screening Evaluation [PASE], Psoriasis Epidemiology Screening Tool [PEST] y Toronto Psoriatic Arthritis Screen [ToPAS]) demostraba una diferencia escasa en el rendimiento[29]. Este estudio evidenciaba que los tres cuestionarios presentaban especificidades relativamente bajas (29,7-38,5%), identificando a menudo a los pacientes con otros cuadros reumáticos, en particular con artrosis. El PEST es la herramienta de cribado empleada con más frecuencia en la práctica clínica, aunque pasa por alto a pacientes con predominio de afectación vertebral o entésica[8].

Pruebas analíticas

Actualmente no hay ninguna que permita diagnosticar la APs, y este sigue siendo un campo que necesita estudiarse más a fondo. Aunque la ausencia de factor reumatoide se considera una característica importante para distinguirla de la AR, algunos pacientes (5-16%) con características típicas de APs tienen una concentración baja de factor reumatoide. Al principio se creía que los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) eran específicos de la AR, pero en la actualidad se sabe que están presentes también en el 5% de los pacientes con APs[30]. Hasta que se disponga de una prueba diagnóstica más definitiva, es difícil establecer un diagnóstico categórico en estos pacientes. Los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva (CRP) y el amiloide sérico A, pueden estar elevados en pacientes con APs, pero con menos frecuencia e intensidad que en los pacientes con AR. Estos marcadores están elevados sobre todo en pacientes con enfermedad poliarticular y pueden actuar como marcadores de mal pronóstico[31].

Pruebas de imagen

Aunque se han logrado avances considerables en la aplicación, en concreto, de la ecografía osteomuscular (EOM) y de la RM en pacientes con artritis, incluyendo la APs, las radiografías simples siguen siendo el «patrón de referencia» para evaluar los cambios óseos en las articulaciones periféricas en la APs.

Radiografía simple

En el 47% de los pacientes con APs pueden aparecer cambios erosivos en los 2 años posteriores al inicio de la enfermedad[14]. En algunos pacientes las características radiográficas distintivas reflejan el fenotipo clínico (fig. 82.5). Estas características son afectación articular asimétrica, afectación de las articulaciones interfalángicas de los dedos de la mano y del pie, con signos de erosión y resorción ósea coincidentes en ocasiones, que provocan la deformidad clásica en «lápiz en copa», pinzamiento del espacio articular o afectación de las entesis, a menudo con espolones óseos o periostitis, y afectación vertebral, con frecuencia más leve y asimétrica que en la EA clásica.

La progresión radiográfica en la APs es lenta en las fases iniciales de la enfermedad, con incremento de la puntuación de erosión de Sharp modificada (para incluir las articulaciones IFD en las manos) de 1,2 en la presentación a 3 a los 2 años[14]. En la APs se han utilizado los sistemas de puntuación de Larson y Sharp, pero no son específicas de la APs ni se han validado ampliamente. Otros sistemas de puntuación propuestos para la APs son la puntuación de Sharp modificada (MSS), el método de Sharp/van der Heijde modificado (SHS), el método de Steinbrocker modificado y la puntuación de Ratingen para la APs. Excepto el método de Ratingen, estos métodos de puntuación se diseñaron y validaron para usarlos en la AR y más adelante se modificaron para utilizarlos en la APs. Ninguno de los métodos radiográficos existentes es lo bastante factible ni sensible a los cambios para aplicarse con facilidad en estudios observacionales longitudinales de gran tamaño[32].

Ecografía osteomuscular

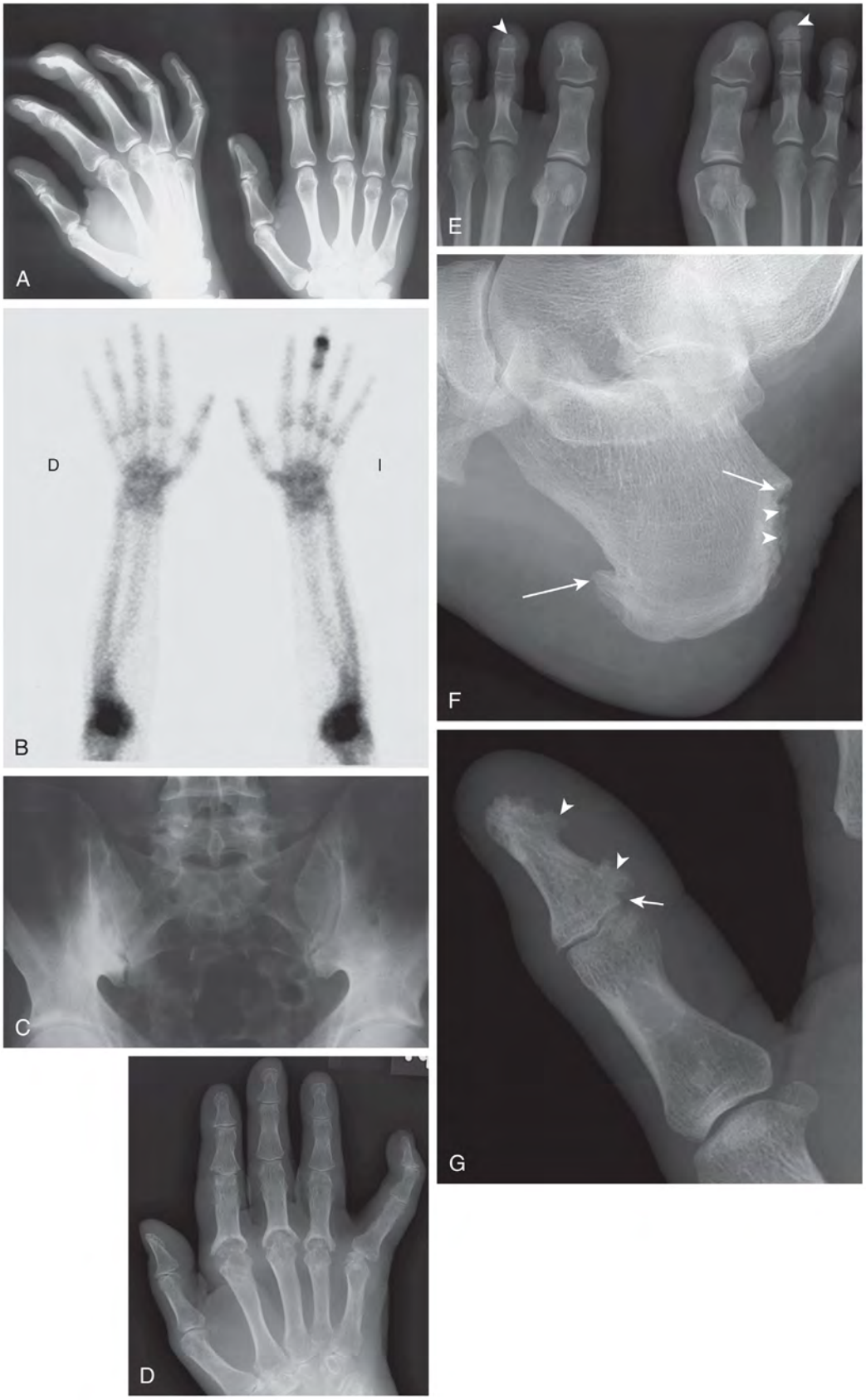
Muchas aplicaciones de la EOM son útiles en la APs; es probable que las aplicaciones aumenten gracias a los avances en la tecnología (en concreto, el Doppler de potencia) que puede emplearse para identificar el flujo sanguíneo (fig. 82.6). Se ha comprobado que la EOM es más sensible que la exploración clínica para detectar la sinovitis leve en la APs incipiente. En un estudio el 96% de los pacientes tenían como mínimo una articulación con sinovitis subclínica, y esto provocaba que la mayoría de los pacientes con un diagnóstico clínico de oligoartritis se reclasificaran como poliartritis[33]. Esta reclasificación puede ocasionar cambios relevantes en el pronóstico y el tratamiento. También se ha usado la EOM para el seguimiento objetivo de la respuesta al tratamiento de la sinovitis[34].

Las características de la EOM en las entesis son engrosamiento entesítico, cambio hipoecógeno, incremento de la vascularidad observado en el Doppler color, tenosinovitis y erosiones óseas o formación de entesofitos[35,36]. La EOM es más sensible que la exploración clínica para detectar la entesopatía en la extremidad inferior. También detecta un porcentaje más alto de anomalías entesíticas subclínicas ocultas en pacientes con APs incipiente, con independencia de las exploraciones clínicas y los síntomas[36,37].

La EOM se ha utilizado en estudios de dedos con APs y ha demostrado que la dactilitis está causada por una combinación de inflamación sinovial y tenosinovial[16,17]. Por último, la guía mediante EOM para aspiración o infiltración de entesis o articulaciones pequeñas es una aplicación excepcional en los pacientes con APs.

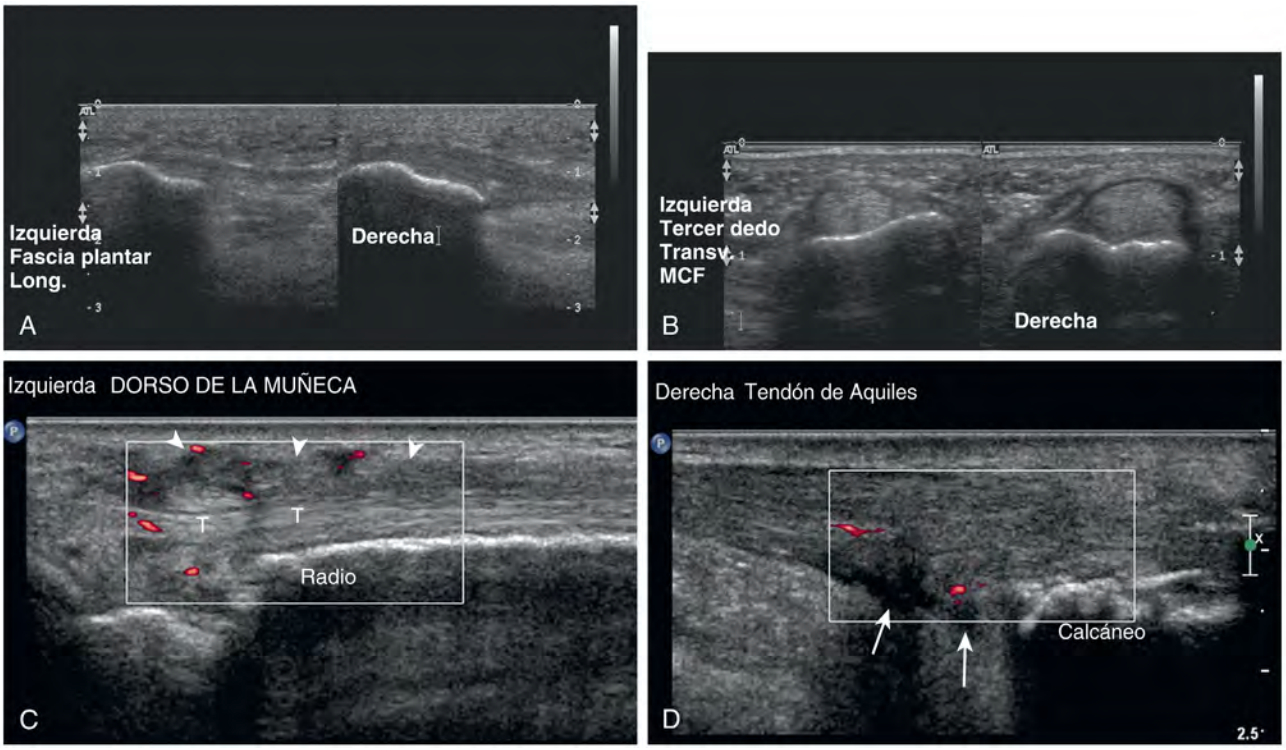
Resonancia magnética

Es especialmente útil para aportar nuevos hallazgos sobre la patogenia de la enfermedad en la APs (fig. 82.7). Basándose en el edema acusado de la médula ósea relacionado con una entesitis observado en la RM, algunos investigadores[38] han propuesto que la APs, a diferencia de la



● **Fig. 82.5** Características radiográficas de la artritis psoriásica. (A) Monoartritis interfalángica distal del tercer dedo de la mano izquierda con neoformación ósea prominente. (B) Gammagrafía ósea del mismo paciente que en A. (C) Sacroilitis derecha asimétrica. (D) Artritis mutilante. Cambios destructivos graves con erosiones múltiples y deformidades en «lápiz en copa». (E) Acroosteolisis. Destrucción de los penachos de las falanges distales del segundo dedo de ambos pies *(puntas de flecha).* (F) Entesitis. Proyección lateral del calcáneo con una erosión grande en la cara dorsal del calcáneo en la inserción del tendón de Aquiles *(flecha grande).* Hay cierta neoformación ósea perióstica asociada *(puntas de flecha).* También se ve espolón calcáneo plantar grande *(flecha pequeña),* que indica entesopatía en el origen de la fascia plantar. (G) Periostitis. La radiografía del pulgar muestra una erosión marginal de la base de la falange distal *(flecha),* con recubrimiento excesivo de la superficie de esta falange con hueso nuevo perióstico irregular *(puntas de flecha). D,* derecha; *I,* izquierda. (Por cortesía del Dr. Robin Gibney y del Dr. Eric Heffernan.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 82.6** Hallazgos de ecografía musculoesquelética en la artritis psoriásica. (A) Engrosamiento de la fascia plantar derecha comparada con la izquierda. (B) Corte transversal a través del tercer dedo de la mano izquierda en la articulación metacarpofalángica con tenosinovitis derecha. (C) Tenosinovitis extensora. La imagen ecográfica longitudinal del dorso de la muñeca muestra engrosamiento lobulado hipoecógeno de la vaina tendinosa extensora *(puntas de flecha)* alrededor del tendón extensor del dedo *(T).* El Doppler de potencia muestra hiperemia *(píxeles rojos y naranjas)* en la vaina tendinosa engrosada. (D) Entesitis y bursitis retrocalcánea. La imagen ecográfica longitudinal con Doppler de potencia muestra engrosamiento hipoecógeno de la bolsa retrocalcánea *(flechas),* en profundidad a un tendón de Aquiles con engrosamiento distal pronunciado. El flujo en color del tendón está alterado, lo que indica neovascularización. También hay irregularidad de la cortical del calcáneo en la inserción tendinosa causada por erosiones. *MCF,* metacarpofalángica. (Por cortesía del Dr. Robin Gibney y del Dr. Eric Heffernan.)

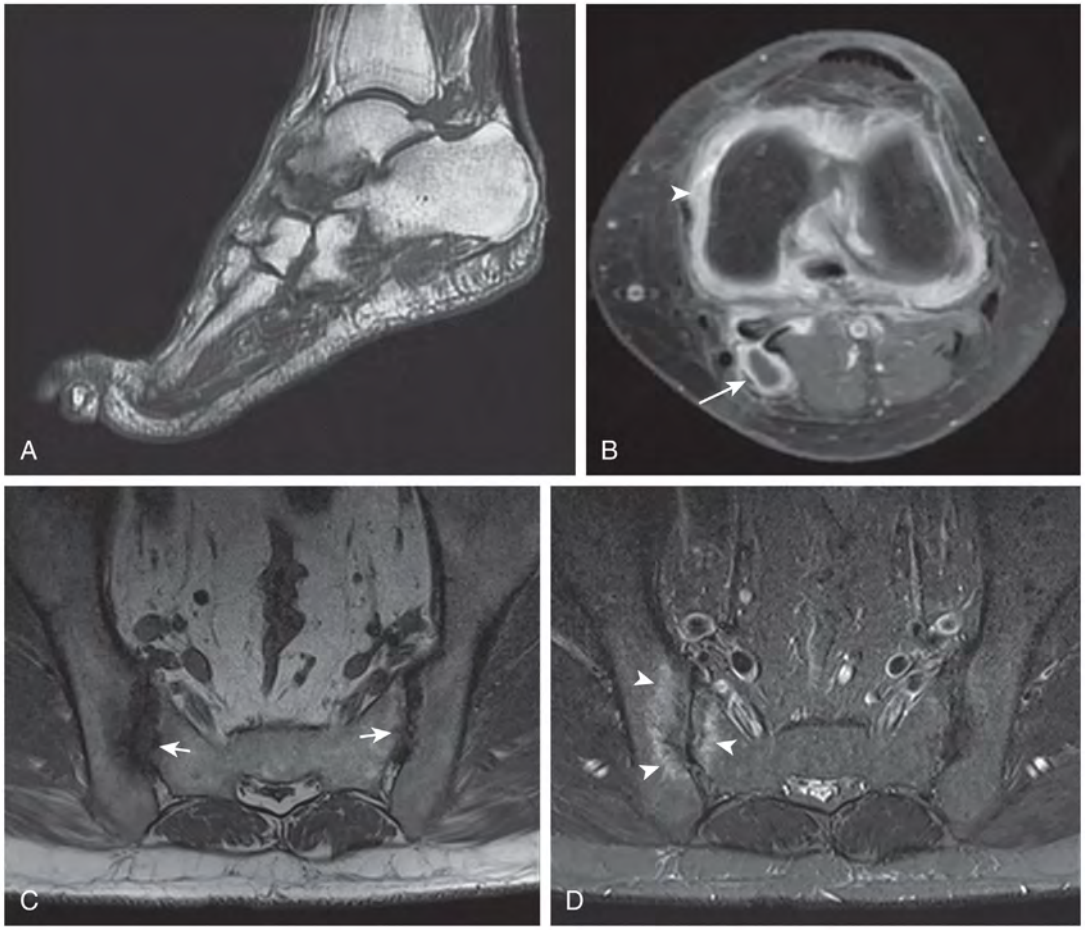
AR, es una enfermedad basada en la entesis. La RM puede utilizarse para estudiar todos los aspectos de la afectación articular, incluyendo las entesis, pero no se ha aclarado su papel como herramienta clínica rutinaria en la APs. La aplicación de la RM para obtener imágenes de las articulaciones sacroiliacas o de la columna vertebral puede ser especialmente útil en la APs, sobre todo para aclarar si hay una afectación axial activa[39]. Un sistema de puntuación de RM mide la inflamación articular periférica y la afectación en pacientes con APs (PsAMRIS), con resultados iniciales prometedores[40,41].

Otras pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) o la gammagrafía se han reemplazado en gran medida por la RM. La micro-TC es una modalidad de imagen excelente para detectar cambios morfológicos del hueso yuxtaarticular[42], pero la TC suele reservarse para los pacientes en los que está contraindicada la RM o cuando no se dispone de ella. La tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado ser una modalidad prometedora para detectar los cambios precoces en la APs. En un estudio la PET/TC detectaba entesitis asintomáticas en un tercio de los pacientes con psoriasis[43]. Otro estudio explorador utilizó la PET con fluoruro [F^{18}] de alta resolución para analizar el patrón del metabolismo óseo en la articulación IFD en la APs en comparación con la artrosis y las articulaciones sanas. Hay una mayor captación de fluoruro [F^{18}] en las entesis, el periostio y los mechones de la falange distal de la APs en comparación con la artrosis[44].

Diagnóstico y criterios de clasificación

No existen criterios diagnósticos ni tampoco una única prueba diagnóstica para la APs, y su naturaleza heterogénea puede dificultar sobremanera el diagnóstico. No obstante, en su forma más simple la APs puede considerarse una artritis que aparece en presencia de psoriasis pero en ausencia de factor reumatoide. La mayoría de los pacientes con APs cumplen esta definición simple. La artritis puede ser predominantemente vertebral o afectar solo a las entesis. La psoriasis puede aparecer después de la artritis en el 15% de los pacientes y puede haber títulos bajos del factor reumatoide. Teniendo en cuenta estas dificultades, el grupo CASPAR publicó unos criterios de clasificación nuevos basados en un análisis de 588 pacientes con APs y 536 controles (tabla 82.2). Estos criterios se han validado en la actualidad en varios estudios prospectivos y retrospectivos, con una sensibilidad y una especificidad altas, incluyendo a pacientes con APs incipiente[45]. En el campo de la investigación clínica, los criterios de CASPAR tienen una especificidad de 0,987 y una sensibilidad de 0,914. Los criterios de clasificación de CASPAR deben usarse actualmente para garantizar la uniformidad de los pacientes reclutados para estudios de cohortes o ensayos controlados aleatorizados. En la figura 82.8 se propone un algoritmo diagnóstico individualizado.



● **Fig. 82.7** (A) Imagen de resonancia magnética ponderada en T1 del pie izquierdo que confirma la afectación astragaloescafoidea grave con edema óseo. (B) Sinovitis de rodilla. La imagen de resonancia magnética transversal ponderada en T1 con saturación grasa y contraste muestra engrosamiento notable difuso de la membrana sinovial de la rodilla *(punta de flecha).* La sinovitis se extiende a un pequeño quiste de Baker en la fosa poplítea *(flecha).* (C) Sacroilitis asimétrica. La imagen transversal ponderada en T1 muestra esclerosis hipointensa alrededor de la articulación sacroiliaca derecha, además de erosiones bilaterales *(flechas).* (D) Imagen transversal con recuperación de la inversión con tau corto del mismo paciente que en C en la que se observa edema notable en ambos lados de la articulación sacroiliaca derecha *(puntas de flecha),* con edema mínimo en la *izquierda.* (Por cortesía del Dr. Robin Gibney y del Dr. Eric Heffernan.)

Curso clínico y evolución

La aparición de terapias biológicas eficaces ha tenido un impacto formidable sobre la progresión clínica de la APs y los estudios realizados en la época prebiológica aportan una información importante sobre la evolución natural de la enfermedad. Se han estudiado cinco cohortes iniciales[14,46-49] con una duración media de la enfermedad de 6-12 meses, una mediana de edad del paciente al inicio de la psoriasis de 27-31 años y una mediana de edad del paciente al inicio de la artritis de 38-52 años. En general, se observó una relación débil entre grado de afectación cutánea e inicio de la APs. Las articulaciones pequeñas de las manos y los pies estaban afectadas con más frecuencia; las articulaciones IFD, en un tercio de los pacientes, habitualmente en asociación con enfermedad ungueal, presente en dos tercios; un tercio presentaban dactilitis y entesitis; el 2-4% tenían solamente afectación vertebral, con o sin otras afectaciones articulares, pero la afectación vertebral estaba presente en el 20% del total. Durante el seguimiento, la enfermedad había seguido avanzando en la mayoría de los pacientes. Alrededor del 47% de los pacientes presentaban enfermedad erosiva en un plazo de 2 años[14]. Los marcadores de progresión eran la enfermedad poliarticular y una elevación de la velocidad de sedimentación globular. Las terapias biológicas inhiben de forma eficaz los daños radiográficos progresivos[50-52].

Los estudios que examinan la mortalidad y la morbilidad en la APs han arrojado resultados contradictorios. Los estudios iniciales mostraban tasas de mortalidad más altas en los pacientes con APs que en la población general[53], mientras que en un estudio poblacional más amplio y reciente los investigadores no demostraban un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con APs[54]. Estos resultados diferentes pueden reflejar, al menos en parte, los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad a lo largo de las dos últimas décadas, pero también que estos estudios siguen a cohortes diferentes (p. ej., asistencia secundaria frente a primaria).

Comorbilidades en la artritis psoriásica

Enfermedad cardiovascular

Está claramente establecido que la inflamación local y sistémica desempeña un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis[55]. Parece que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular están elevadas en la APs. Se ha propuesto el concepto de «marcha psoriásica», en el que la inflamación sistémica provoca resistencia a la insulina, que desencadena a su vez disfunción celular endotelial que conduce a aterosclerosis y, a la larga, a infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares[56]. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 82.2 Criterios de Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) de la artritis psoriásica

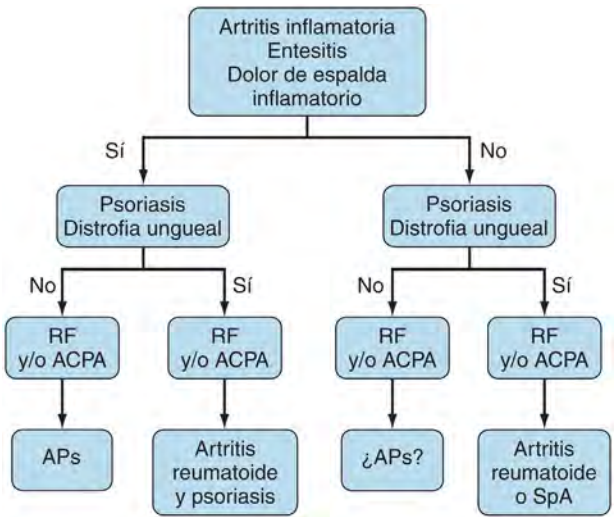
Artropatía inflamatoria (articulación, columna vertebral o entesítica) con ≥3 puntos de los siguientes:

1. Indicios de psoriasis (uno de a, b o c)
   a. Psoriasis actual[a]: psoriasis en piel o en cuero cabelludo presente en ese momento, según un reumatólogo o dermatólogo
   b. Antecedente personal de psoriasis: el antecedente de psoriasis que puede obtenerse del paciente, el médico de familia, el dermatólogo, el reumatólogo u otro profesional sanitario cualificado
   c. Antecedente familiar de psoriasis: antecedente de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado, según el historial del paciente
2. Distrofia ungueal psoriásica: distrofia ungueal psoriásica típica, como onicolisis, punteado e hiperqueratosis en la exploración física presente
3. Factor reumatoide negativo: por cualquier técnica, excepto látex, pero preferiblemente mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción o nefelometría, según los valores de referencia del laboratorio local
4. Dactilitis (uno de a o b)
   a. Tumefacción presente de todo un dedo
   b. Antecedente: antecedente de dactilitis registrado por un reumatólogo
5. Indicios radiográficos de neoformación ósea yuxtaarticular: osificación difusa cerca de los bordes articulares (pero excluyendo la formación de osteofito) en radiografías simples de manos o pies

[a]La psoriasis presente puntúa 2, pero todos los demás apartados puntúan 1.

Especificidad 0,987 y sensibilidad 0,914 para los criterios CASPAR.

CASPAR, Classification of Psoriatic Arthritis.



● **Fig. 82.8** Algoritmo diagnóstico para pacientes individuales con posible artritis psoriásica (APs). Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones articulares características de la APs, pero sin manifestaciones cutáneas ni ungueales. Solo puede hacerse un diagnóstico definitivo de APs cuando más adelante aparece la psoriasis. *ACPA,* anticuerpos antiproteína citrulinada; *RF,* factor reumatoide; *SpA,* espondiloartritis axial.

riesgo de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes y dislipidemia estaba aumentado en cohortes de APs prospectivas transversales y longitudinales[57,58].

Los marcadores indirectos de aterosclerosis son desfavorables en la APs en términos de incremento del riesgo cardiovascular. Se ha observado que la aterosclerosis asintomática de la arteria carótida desempeña un papel sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis inflamatoria. Varios estudios han evaluado la aterosclerosis carotídea asintomática en pacientes con APs utilizando el grosor íntima-media carotídeo (GIMc). El GIMc es uniformemente más alto en la psoriasis y en la APs que en la población general. En un estudio[59] se comparaba la extensión de la aterosclerosis asintomática en pacientes con APs y solo con psoriasis. Este estudio comparaba a 125 pacientes con APs y a 114 pacientes con psoriasis. Se midieron dos indicadores indirectos de aterosclerosis asintomática: el GIMc y el área total de la placa (ATP) carotídea. Los autores señalan que los pacientes con APs tienen una aterosclerosis asintomática más avanzada, como demuestra una ATP carotídea más alta, que los pacientes con psoriasis (ATP [raíz cuadrada del área en mm^2] 3,33 ± 3,34 frente a 2,43 ± 2,72; p = 0,03). La diferencia del GIMc entre los grupos no alcanzaba significación estadística. Los investigadores examinaron la carga de la placa coronaria en pacientes con APs mediante angiotomografía coronaria. Sugerían que la actividad y la gravedad de la enfermedad pueden predecir la carga de la placa coronaria mejor que los factores de riesgo tradicionales[60]. En un estudio más reciente se observa que el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con enfermedad psoriásica se asocia a una reducción de las placas carotídeas en los hombres y a una mejoría de la inflamación vascular tanto en hombres como en mujeres[61].

Por último, una revisión sistemática de las enfermedades cardiovasculares concomitantes en la APs revela una prevalencia más alta de enfermedades cardiovasculares en pacientes con APs que en la población general, así como un aumento de prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular[62]. Es importante señalar que, al evaluar las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades concomitantes, debemos distinguir cuidadosamente entre las enfermedades concomitantes asociadas a la psoriasis y las asociadas a y/o modificadas por los riesgos cardiovasculares coexistentes y por el tratamiento de la artritis. La European League Against Rheumatism (EULAR) ha publicado recomendaciones basadas en la evidencia del tratamiento del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis inflamatoria[63].

Diabetes mellitus y síndrome metabólico

La obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo II son más prevalentes en los pacientes con APs. En un estudio de 109 pacientes con APs comparados con 699 controles con AR y con 122 controles con EA, el cociente de posibilidades (OR) ajustado para el síndrome metabólico en la APs era de 2,44 (1,48-4,01; p <0,001) respecto a la AR o la EA. Los OR ajustados para la obesidad central, la alteración de la glucosa en ayunas y el valor bajo de lipoproteínas de alta densidad (HDL) también eran significativamente más altos en los pacientes con APs[64]. En otro estudio con APs, el 44% presentaban síndrome metabólico y el 16% resistencia a la insulina. También se observaba una asociación significativa entre el síndrome metabólico y las APs más graves (OR 4,47, p <0,001)[65]. En un estudio que usaba una base de datos de la práctica general en Reino Unido, el The Health Improvement Network (THIN), los autores evaluaron el riesgo de diabetes incidental en pacientes con APs, psoriasis y AR. Sugerían que el riesgo global de diabetes está aumentado en los pacientes con APs. Los HR equiparados por sexo y edad para la diabetes eran de 1,72 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,46-2,02) en la APs, de 1,39 (IC del 95%, 1,32-1,45) en la psoriasis y de 1,12 (IC del 95%, 1,01-1,25) en la AR. Después de ajustar el índice de masa corporal, el tabaquismo, el alcohol, la utilización basal de glucocorticoides y las comorbilidades, los HR eran de 1,33 (1,09, 1,61) en la APs, 1,21 (1,15, 1,27) en la psoriasis y 0,94 (0,84, 1,06) en la AR[66].

Otras comorbilidades

La prevalencia de hepatopatía grasa está aumentada en los pacientes con psoriasis y se eleva aún más en aquellos con APs. En los pacientes con psoriasis el incremento de la prevalencia de la hepatopatía grasa no alcohólica se asociaba a síndrome metabólico, hipercolesterolemia, obesidad y gravedad de la psoriasis[67]. La hepatopatía puede deberse

• **Fig. 82.9** Serie de dominios principales de la artritis psoriásica actualizada de 2016. La actividad de la enfermedad osteomuscular (OM) abarca las articulaciones periféricas, entesitis, dactilitis y síntomas vertebrales; la salud cutánea incluye la piel y las uñas; el estado global del paciente se define como el estado de salud asociada a enfermedad referido por el paciente. El círculo interno (central) incluye dominios que se deben medir en los ensayos controlados aleatorizados de la artritis psoriásica y en los estudios observaciones longitudinales. El círculo intermedio incluye dominios que son importantes pero que no es posible evaluar en todos los estudios controlados aleatorizados y estudios observaciones longitudinales. El círculo externo o agenda de investigación incluye dominios que pueden ser importantes pero que necesitan más estudio.

a medicamentos usados para tratar la APs, sobre todo metotrexato y leflunomida, y la presencia de hepatopatía puede complicar la elección del tratamiento.

En algunos estudios se ha apreciado un aumento del riesgo de osteoporosis en los pacientes con APs, y los que han recibido glucocorticoides sistémicos corren un riesgo particular[68].

La depresión y la ansiedad son más frecuentes en los pacientes con APs. El desempleo, un número elevado de articulaciones con inflamación activa y una puntuación más alta en el Physician Global Assessment se asociaban a mayor probabilidad de depresión[69].

Instrumentos y dominios de evolución

La medición de la respuesta al tratamiento de la APs en los ensayos clínicos se complica por la naturaleza heterogénea de la enfermedad y sus múltiples dominios (artritis, psoriasis, entesitis, dactilitis, etc.). Este campo ha sido de gran interés para los miembros del grupo GRAPPA y del Outcome Measures in Rheumatoide Arthritis Clinical Trials (OMERACT). Muchos de los datos utilizados hasta ahora en estudios clínicos se han adaptado de la AR y no se han validado. Los aspectos controvertidos son el número de articulaciones que deben contarse, la utilidad de la respuesta de fase aguda en la APs y el grado de importancia que tiene incluir en el estudio una medición de la función o de la calidad de vida. Actualmente se ha actualizado un conjunto fundamental de dominios que han de incluirse en los estudios clínicos, junto con otros dominios adicionales importantes, pero no imprescindibles, e incluso otros que requieren más investigación (fig. 82.9)[70]. Todavía no se han elaborado ni validado instrumentos para muchos de estos dominios, y algunos, como el Psoriasis Assessment Severity Index (PASI), tienen limitaciones conocidas[71]. Se han propuesto y validado instrumentos para la dactilitis y la entesitis[72,73].

En los estudios clínicos sobre la APs, se han utilizado numerosas puntuaciones compuestas (p. ej., American College of Rheumatology [ACR]20, ACR50 y ACR70 y criterios de respuesta EULAR Disease Activity Score [DAS]), la mayoría adaptados también de la AR y sin validación extensa en la APs. Se ha elaborado un sistema de puntuación, el PsARC, para la APs. Aunque se ha empleado en numerosos estudios, no se ha validado de forma generalizada y se considera que su sensibilidad y capacidad de discriminación pueden ser insuficientes[74]. Es necesario un gran esfuerzo para elaborar un instrumento compuesto sensible y validado para la APs. Una medición compuesta es una manera de evaluar todos los criterios de valoración pertinentes en un solo instrumento. Lo ideal es que un índice compuesto combine practicabilidad y viabilidad con validez y relevancia clínica. También debe proporcionar una medida de la actividad de la enfermedad, así como de la respuesta al tratamiento.

Se han propuesto dos índices compuestos de enfermedad relacionada con la articulación. El primero, el Disease Activity Index for Psoriativ Arthritis (DAPSA), una adaptación del Disease Activity Index for Reactive Arthritis (DAREA), se ha elaborado a partir de una cohorte clínica y se ha validado utilizando datos de estudios clínicos. El DAPSA calcula los siguientes componentes: número de articulaciones dolorosas a la palpación (0-68), número de articulaciones tumefactas (0-66), concentración de CRP (mg/dl), escala visual analógica (EVA) del dolor (0-10) y EVA de actividad global de la enfermedad (0-10)[75]. El segundo, un índice de respondedor articular ponderado, el Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), es una medida de la respuesta que refleja la afectación articular en la APs y se ha elaborado a partir de estudios aleatorizados comparativos con placebo sobre fármacos biológicos en la APs[76]. El PsAJAI incluye el número de articulaciones, el valor de CRP, la valoración global por parte del médico de la actividad de la enfermedad, la valoración global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente y el Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Se han propuesto tres enfoques basados en dominios. El primero, el Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), valora hasta cinco dominios: articulaciones periféricas, piel, entesis, dactilitis y manifestaciones vertebrales[77]. Para cada dominio, los instrumentos se usan para valorar el grado de actividad de la enfermedad y el grado de afectación sobre la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud. Las puntuaciones de los dominios individuales se suman para lograr una puntuación compuesta global (rango 0-15). Este instrumento se ha validado en un amplio conjunto de datos procedentes de estudios clínicos: el Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA). A diferencia del DAPSA, este instrumento puede distinguir las respuestas globales al tratamiento entre dos dosis de etanercept, lo que hace pensar que el CPDAI es un instrumento más sensible para detectar cambios en los dominios distintos de las articulaciones y global del paciente, sobre todo en dominios como entesitis, dactilitis y piel[78]. El segundo, el proyecto Grappa Composite Exercise (GRACE)[79], deriva de dos mediciones compuestas de la actividad de la enfermedad para la APs en un estudio longitudinal: la Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) y la Arithmetic Mean of Desirability Functions (AMDF). El PASDAS se elaboró utilizando la regresión lineal y los valores de corte definidos por el médico para la actividad de la enfermedad. Es un índice ponderado que incorpora las valoraciones de médicos y pacientes de la actividad global de la enfermedad, el número de articulaciones tumefactas y dolorosas a la palpación, dactilitis y entesitis, el componente físico del Medical Outcome Study Short Form 36 y la CRP. El AMDF (renombrado como *medición GRACE*) es un índice compuesto basado en transformaciones de puntuaciones que incorpora mediciones de la afectación cutánea y articular junto con la función física. Los dominios son el número de articulaciones dolorosas a la palpación, el número de articulaciones inflamadas, la EVA cutánea del paciente, la EVA articular del paciente, la EVA global del paciente, el HAQ, el instrumento Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) y el PASI. Ambos instrumentos tenían un buen rendimiento y distinguieron entre enfermedad activa e inactiva, pero con menos capacidad para discriminar en subgrupos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con oligoartritis y en pacientes con enfermedad cutánea grave. Se efectuó una comparación de PASDAS, AMDF, CPDAI y DAPSA utilizando datos del estudio GO-REVEAL. Este análisis permitió una comparación de su rendimiento en un estudio de una intervención muy efectiva. Todos los índices lograron discriminar el tratamiento del placebo. El PASDAS, el AMDF y el CPDAI modificado reflejaron mejor algunos dominios, como piel, entesitis y dactilitis, además del componente articular de la enfermedad. Los índices compuestos han demostrado tanto validez aparente, de contenido y convergente como respuesta al cambio; sin embargo, se necesita una evaluación adicional de estos índices en estudios de fiabilidad[80]. Por último, el cuestionario PsAID se ha elaborado y validado en un estudio longitudinal y transversal internacional en 13 países. Se propusieron dos cuestionarios preliminares ponderados derivados del paciente para valorar el impacto de la APs en la vida del paciente. Uno era para estudios clínicos y contenía nueve dominios y el otro era para la práctica clínica y contenía 12. Los dominios eran dolor, fatiga y problemas cutáneos, capacidad para trabajar y participar en actividades recreativas, capacidad funcional, malestar, alteración del sueño, afrontamiento y ansiedad. Se añadieron dominios de sentimientos de vergüenza, participación social y depresión al cuestionario para la práctica clínica[81].

También se han desarrollado y validado los criterios de actividad mínima de la enfermedad (MDA)[82], que son un método sencillo para medir de manera aceptable el estado de actividad de la enfermedad del paciente. La definición de los MDA se acordó en el OMERACT como un estado de actividad de la enfermedad considerado un objetivo útil de tratamiento para el paciente y el médico, dadas las posibilidades y las limitaciones terapéuticas actuales. Los MDA engloban la remisión y una actividad baja de la enfermedad como objetivos terapéuticos aceptables. Pueden utilizarse como un índice de respondedor, además de como objetivo para las intervenciones terapéuticas. Se considera que los pacientes con APs tienen MDA si cumplen cinco de los siete criterios siguientes:

1. Número de articulaciones dolorosas a la palpación ≤1.
2. Número de articulaciones tumefactas ≤1.
3. PASI ≤ 1 o área de superficie corporal ≤3.
4. Dolor en la EVA ≤15.
5. Actividad global del paciente ≤20.
6. HAQ ≤5.
7. Entesis dolorosas a la palpación ≤1.

Aunque el MDA puede ser una medición sumamente útil para evaluar el estado de la enfermedad, tiene sus limitaciones. Por ejemplo, un paciente con APs puede tener una psoriasis grave en marcha y cumplir potencialmente los criterios para el MDA. Actualmente se está considerando una definición de los criterios de remisión en la APs pero, como hemos mencionado, la naturaleza heterogénea de la enfermedad dificulta la elaboración de una definición de mayor aceptación[83]. Se necesitan más trabajos sobre este tema.

Patogenia

Muchos estudios han analizado los componentes clave de la patogenia de la enfermedad, como la contribución de factores genéticos, el papel de la infección o de los traumatismos, estudios de modelos animales o zonas afectadas por la enfermedad y la importancia de componentes del sistema inmunitario, como las citocinas. A pesar de que se han logrado grandes avances en la identificación de factores que contribuyen al desarrollo de APs, en conjunto, la patogenia de la enfermedad sigue sin comprenderse del todo.

Factores genéticos

La agregación familiar de la psoriasis y de la APs es bien conocida. Los estudios de psoriasis en gemelos han mostrado un grado elevado de concordancia en gemelos monocigóticos[84]. Se ha investigado a fondo el sustrato genético de esta agregación en la psoriasis, pero mucho menos en la APs. Los estudios sobre la APs han incluido con frecuencia a los pacientes como un subgrupo de cohortes de psoriasis más numeroso, y no siempre se ha reconocido la diversidad de fenotipos clínicos. Los primeros estudios se centraron en la contribución genética de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) localizada en el cromosoma 6, mientras que una serie de estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) más recientes han revelado las contribuciones genéticas de locus sin relación con el MHC.

Desde hace tiempo se conoce la estrecha asociación entre psoriasis y la región HLA-C del MHC. Ha habido mucha controversia sobre si se debe al propio HLA-C*60, presente en el 60% aproximadamente de las cohortes de psoriasis, o a una región telomérica adyacente. Elder[85] demostró definitivamente que la región HLA de predisposición a psoriasis es el HLA-C*60, a menudo en desequilibrio de ligamiento con otros alelos HLA-B, como HLA-B*57, HLA-B*37 y HLA-B*13. La presencia de HLA-C*60 se asocia a edad más baja del paciente al inicio de la psoriasis (enfermedad tipo 1, <40 años) y a enfermedad más extensa y grave. Varios estudios[86,87] han demostrado que en los pacientes con APs la frecuencia de HLA-C*60 era más baja que en los pacientes con psoriasis (2,87 frente al 57,5%; p <0,001). Se han observado asociaciones adicionales de la APs con HLA-B27, HLA-B*08, HLA-B*38 y HLA-B*39. También se ha apreciado que la artritis aparece mucho más próxima a la psoriasis en los subgrupos HLA-B*27:05:02 o B*39:01:01 que en el HLA-C*06:02 de pacientes con APs. En conjunto, los pacientes con HLA-B*27:05:02 tenían una penetrancia parecida de enfermedad osteomuscular y cutánea, y el inicio era casi simultáneo; sin embargo, casi un tercio de estos pacientes tenían un inicio de la enfermedad cutánea posterior al de la enfermedad osteomuscular (p. ej., *APs sin psoriasis*). Por el contrario, en los pacientes con HLA-C*06:02 el intervalo entre enfermedad cutánea y osteomuscular era de más de una década, y el gen *HLA-C*06:02* podía especificar un efecto de enfermedad cutánea grave muy penetrante y enfermedad cutánea diferida y más leve, con una penetrancia mucho menor.

En otro estudio preliminar el HLA-B*27:05 estaba asociado con firmeza a dactilitis, entesitis y sacroilitis simétrica. Por el contrario, el HLA-B*08:01 se asociaba a sacroilitis predominantemente asimétrica, fusión articular, deformidades articulares y dactilitis. El HLA-C*06 estaba asociado negativamente a sacroilitis asimétrica[88].

Estos hallazgos sugieren que la asociación entre el MHC y la psoriasis está cerca de la región HLA-C, mientras que la asociación del MHC con las manifestaciones articulares probablemente se halla más cerca de la región HLA-B. Un estudio de una cohorte numerosa de pacientes con APs en Reino Unido encontró un desequilibrio de ligamiento entre HLA-C*06 y HLA-DRBI*07 y observó que portar ambos alelos estaba asociado a menos articulaciones afectadas o dañadas (Pauline Ho; comunicación personal, 2007)[89].

Se han explorado otros genes de la región MHC en relación con la psoriasis y la APs. Los polimorfismos del activador del TNF o un gen en desequilibrio de ligamiento con el TNF pueden predisponer al paciente o aumentar la predisposición a la psoriasis y a la APs. Un estudio observó una asociación adicional entre el alelo TNF-308 y la progresión de la enfermedad en la APs incipiente[90]. Los investigadores han señalado un polimorfismo A-A9 relacionado con la cadena del MHC clase I (MICA) que confiere un riesgo relativo adicional, sobre todo de enfermedad poliarticular, en pacientes con psoriasis portadores de HLA-C*06:02[91]. Se observó el polimorfismo MICA-A9 en desequilibrio de ligamiento con alelos HLA-B (B*57:01, B*38:01). Estos hallazgos sugieren que el gen *MICA* u otros genes cercanos pueden estar implicados en la aparición de la APs.

Los GWAS representan una herramienta poderosa para identificar regiones de susceptibilidad genética asociadas a una enfermedad concreta. Los GWAS en la psoriasis han identificado otras regiones de susceptibilidad no-MHC, conocidas como *regiones PSORS,* en los cromosomas 4, 6 y 17. Hasta la fecha no se han identificado candidatos génicos.

GWAS en la APs han confirmado asociaciones con HLA-C e interleucina (IL) 12B. Han identificado una región nueva de predisposición TRAF3IP2 en el cromosoma 6p, que codifica una proteína implicada en la señalización IL-17 y que interactúa con miembros de la familia del factor de transcripción del factor nuclear κB (NF-κB)/Rel[92,93]. Otros estudios[94] han aportado indicios relevantes de genoma completo de la implicación del locus REL en la predisposición a la APs y han confirmado la asociación con psoriasis vulgar observada con anterioridad. Se encontró una asociación relevante de genoma completo entre APs y un polimorfismo de nucleótido único (rs13017599), detectado en el 2p16, cerca del locus REL que codifica c-Rel (rs13017599, $p = 1{,}18 \times 10^{-8}$; OR, 1,27; IC del 95%, 1,18-1,35). Finalmente, en un estudio de asociación de casos y controles, los investigadores identificaron al 5q31 como un locus de susceptibilidad específico para la APs[95].

Factores medioambientales

Su papel en la activación de la enfermedad cutánea o articular en los pacientes con psoriasis o con APs se apoya principalmente en observaciones clínicas, aunque no se conoce bien el mecanismo. Desde hace tiempo se conoce una asociación firme entre psoriasis en gotas e infecciones estreptocócicas previas en la infancia[96]. Se ha propuesto que esta asociación puede estar relacionada con un superantígeno estreptocócico. Algunos expertos han encontrado antígenos bacterianos en muestras de tejido sinovial de pacientes con APs, pero puede ser parecido a lo que ocurre en los controles sin enfermedades inflamatorias[97].

El fenómeno de Koebner (v. fig. 82.1H) está presente en el 52% de los pacientes con psoriasis. Este fenómeno consiste en la aparición de psoriasis en zonas de traumatismos cutáneos. Se ha propuesto que los traumatismos pueden desencadenar episodios de inflamación articular y se ha acuñado el término *fenómeno de Koebner profundo.* En un estudio de casos y controles, una lesión previa se asociaba de forma significativa al desarrollo de APs[98].

Existe una asociación bien establecida entre el tabaquismo y la psoriasis, así como entre el tabaquismo y la APs en la población general. Sin embargo, paradójicamente, algunos estudios (pero no todos) han demostrado que el tabaquismo no se asocia de forma negativa al desarrollo de APs en pacientes con psoriasis establecida[98,99]. Se necesitan más estudios prospectivos para aclarar el papel exacto del tabaquismo en la progresión de la enfermedad psoriásica.

Por último, se ha propuesto una conexión entre estrés y agravamiento de la psoriasis, apoyada en gran medida en estudios observacionales clínicos. Puede existir una asociación parecida en la APs, pero no se ha evaluado de manera sistemática.

Modelos animales

Aunque se ha detectado espondiloartropatía en diversos primates, los modelos de roedores han demostrado su utilidad para aclarar las vías patógenas. En las ratas transgénicas para moléculas HLA-B*27 clase I se han descrito manifestaciones cutáneas, ungueales y articulares parecidas a las del fenotipo humano[100]. Las ratas transgénicas HLA-B*27 en un entorno sin microbios parecen estar protegidas de la artropatía. Los ratones con carencia genética del MHC clase II presentan enfermedad cutánea y articular, pero la enfermedad está confinada a las falanges distales y la enfermedad cutánea y ungueal solo afecta a los dedos[101]. La afectación de las falanges distales y las uñas se observaba en ratones macho DBA/1 envejecidos de diferentes camadas enjaulados juntos durante 12 semanas[102]. Estos animales presentaban dactilitis, periostitis y entesitis anquilosante.

Por último, se demostró que la proteína JunB estaba expresada en la piel sana y psoriásica sin afectación clínica, pero era bastante menor en las lesiones psoriásicas[103]. La deleción epidérmica de JunB y c-Jun en un modelo de ratón provocaba una enfermedad cutánea y articular con una penetrancia del 100% y un fenotipo clínico e histológico muy parecido a los de la psoriasis y la APs humana. En experimentos adicionales los mismos expertos demostraron que la artropatía, pero no la enfermedad cutánea, precisaba linfocitos T y B y una señalización de receptor del TNF intacta.

Inmunopatología

Los fenómenos patológicos clave en la APs ocurren en la piel, la membrana sinovial, las entesis, el cartílago y el hueso. Se han descrito con precisión las características anatomopatológicas en la piel y en la membrana sinovial, pero pocos estudios se han centrado en la entesis. En relación con el cartílago y el hueso, los estudios han mostrado la presencia de osteoclastos en la unión cartílago-tejido de granulación y numerosos precursores osteoclásticos en la circulación de pacientes con APs. Estudios detallados parecidos a los llevados a cabo en la AR en la interfase membrana sinovial-cartílago-hueso podrían aportar información valiosa sobre la destrucción articular en la APs.

Piel

La afectada por psoriasis se caracteriza por hiperplasia epidérmica, leucocitos mononucleares en la dermis papilar, neutrófilos en la capa córnea y aumento de distintos subgrupos de células dendríticas[104]. Los linfocitos T $CD8^+$ son los linfocitos T predominantes en la epidermis, mientras que los linfocitos T dérmicos contienen una mezcla de $CD4^+$ y $CD8^+$. La mayoría de los linfocitos T en las lesiones cutáneas expresan adresina, un antígeno linfocítico cutáneo, a diferencia de los linfocitos T circulantes y los linfocitos T presentes en la membrana sinovial inflamada en la APs[105]. Por último, en la psoriasis sobresalen los cambios vasculares, con un incremento marcado y dilatación de los vasos sanguíneos superficiales.

Membrana sinovial psoriásica

Muchos de los primeros estudios sobre la patología sinovial en la APs pusieron de relieve la presencia de cambios vasculares notorios y llamativos. En el primer estudio que comparó el tejido sinovial en la APs y la AR, el análisis inmunopatológico cuantitativo confirmaba los cambios vasculares sobresalientes y comprobaba que el número de vasos era bastante mayor en la APs[106]. La hiperplasia de la capa de revestimiento era menos notoria en la APs, con menos macrófagos entrando en la membrana sinovial y saliendo de la capa de revestimiento. La cifra de linfocitos T y de sus subgrupos y la de linfocitos B eran parecidas a la observada en la AR. Aunque no se observaba infiltración neutrófila, este estudio examinó la expresión de moléculas de adhesión en los dos subgrupos de pacientes y observó que la expresión de selectina E era bastante más baja en la APs. Otros investigadores han confirmado muchas de estas observaciones.

En un estudio[107] se compararon las características inmunopatológicas sinoviales en pacientes con espondiloartropatías, incluyendo la APs, y en pacientes con AR. Mediante un sistema de puntuación semicuantitativo, los autores identificaron muchas características propias del grupo de las espondiloartropatías como conjunto y del subgrupo con APs por separado. El aumento de la vascularidad, una cifra más alta de neutrófilos (observada también en la piel con psoriasis) y una cifra más alta de macrófagos infiltrantes $CD163^+$, un marcador de los macrófagos tisulares maduros, distinguían las espondiloartropatías de la AR. No había diferencias significativas entre la APs oligoarticular y poliarticular.

El papel importante de la vasculatura en la patogenia de la APs queda mejor reflejado, probablemente por los numerosos vasos sanguíneos tortuosos y dilatados observados mediante artroscopia en las articulaciones psoriásicas[108]. Se cree que la interacción de factores de crecimiento clave regula estrictamente la formación de vasos nuevos o el proceso angiógeno. Los factores de crecimiento, como el TNF, el factor de crecimiento transformante (TGF) β, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), angiopoyetinas (ANG-1 y ANG-2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), están presentes en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la piel y en el tejido sinovial[109,110]. Pueden representar un fenómeno principal en la APs o una reacción o una respuesta a la hipoxia, ya que se expresan en una fase temprana de la inflamación. Otra posibilidad es que haya una predisposición genética a la activación endotelial, que ocasiona la formación de vasos nuevos y el incremento del movimiento celular.

Es interesante que dos estudios hayan identificado una relación entre un cambio en la infiltración de linfocitos T $CD3^+$ y la respuesta clínica en pacientes que empiezan terapias biológicas[111,112]. Los cambios en la infiltración de CD3 se correlacionan también con cambios en la valoración con RM de la sinovitis. Los cambios en la infiltración de CD3 pueden ser útiles como biomarcador tisular de la respuesta al tratamiento. En otro estudio había una disminución de la expresión de los linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+$ en la membrana sinovial de los pacientes con APs tratados con abatacept[113].

Entesis

Laloux y cols.[114] describieron las características inmunopatológicas de las entesis en pacientes con espondiloartropatía, incluyendo la APs, obtenidas mediante artroplastia, y las compararon con las de la AR. El número de pacientes era bajo en este estudio, pero se observó un aumento uniforme de la expresión de linfocitos T $CD8^+$ en las entesis en pacientes con APs en comparación con los pacientes con AR. Estos hallazgos concuerdan con la asociación bien descrita de la APs con antígenos HLA clase I y también con la dominancia previamente descrita de los linfocitos T $CD8^+$ activados y maduros en muestras de líquido sinovial de pacientes con APs en comparación con pacientes con AR[115]. Por el contrario, otro estudio de biopsias ecoguiadas de cinco zonas de entesitis aguda en la fase inicial de la espondiloartropatía demostraba una respuesta inflamatoria con incremento de la vascularidad e infiltración celular, con predominio de macrófagos[116]. Estos estudios arrojan hallazgos contradictorios respecto al tipo de célula infiltrante predominante y, por tanto, se necesitan más trabajos en este campo. Es atractivo sugerir que antígenos procedentes de las entesis pueden desencadenar una respuesta inmunitaria en el tejido sinovial adyacente, pero hasta la fecha no se han encontrado indicios de esta hipótesis, si bien no hay duda de que es un campo de estudio interesante en el futuro. Una búsqueda de antígenos candidatos comunes a las entesis y a la piel podría aportar información.

Citocinas

Las muestras de tejido sinovial de articulaciones con APs presentan una concentración más alta de citocinas IL-2 e interferón γ de linfocitos T cooperadores (Th) tipo 1 que los explantes cultivados del mismo modo de pacientes con artrosis y AR[117]. Este perfil de linfocitos Th1 también se ha observado también en placas de psoriasis[118]. Los explantes de membrana sinovial psoriásica presentaban concentraciones altas de citocinas IL-1β y TNF. Por el contrario, no presentaban IL-4 ni IL-5, pero la IL-10 estaba muy expresada en la membrana sinovial psoriásica, aunque no en la piel. Con técnicas inmunohistoquímicas y de expresión génica, se observaba un perfil parecido de producción de citocinas en la membrana sinovial de la APs[119,120]. En el tejido sinovial de la APs están presentes otras citocinas innatas, como la IL-18 y la IL-15, que disminuyen mediante tratamiento con metotrexato.

Se ha estudiado el papel de los linfocitos Th17, y se ha determinado mejor un importante papel inmunomodulador en la psoriasis que en la APs. La comparación de la expresión génica en la piel afectada en respondedores y en no respondedores al etanercept revelaba un descenso rápido de citocinas innatas de la cascada de sepsis IL-1β e IL-8 en ambos grupos, pero solo en los respondedores disminuyeron a cifras basales los genes de la vía IL-17[121]. Se ha detectado un aumento de linfocitos Th17 circulantes en la APs[122] y se ha hallado un incremento de IL-17 en piel, tejido y líquido sinovial de pacientes con APs[123]. Un estudio demostraba que los linfocitos T CD4-IL-17^+ (predominantemente linfocitos T $CD8^+$) están presentes en una concentración elevada en el líquido sinovial de la APs, pero no en el líquido sinovial de la AR. Además, la frecuencia de estos linfocitos T $CD4^-$ IL-17^+ se correlaciona con indicadores serológicos, clínicos y de imagen de actividad de la APs y con el estado de enfermedad erosiva[124]. A favor del papel clave de la vía Th17 se ha observado una asociación entre psoriasis y APs con polimorfismos genéticos en citocinas clave implicadas en la diferenciación de los linfocitos T en subtipos Th1 y Th17, IL-12 e IL-23[125], y la inhibición de la subunidad p40 común de IL-12/IL-23 ha logrado una mejoría clínica de las manifestaciones cutáneas y articulares[126]. Otras observaciones de otros investigadores[127] han revelado una proporción más alta de células $CD4^+$ productoras de IL-17 e IL-22 en las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con psoriasis y APs que en los controles sanos. No había diferencias en la frecuencia de linfocitos T $CD4^+$ IL-17^+ e IL-22^+ entre los pacientes con psoriasis aislada y los pacientes con APs. Además de las asociaciones genéticas descritas con anterioridad, en la actualidad hay bastantes datos que implican el eje IL-17/IL-23 en modelos murinos de psoriasis y de espondiloartropatía; algunos investigadores[128] han mostrado que las zonas anatómicas inflamadas en la espondiloartropatía están preparadas para reaccionar rápidamente a la IL-23 por la presencia de una población previamente no identificada de células residentes IL-$23R^+$. También demostraron que la exposición *in vivo* a IL-23 es suficiente para provocar una inflamación entesítica muy específica en ausencia de linfocitos Th y con una cinética rápida. Estas observaciones refuerzan la implicación fundamental del eje IL-17/IL-23 en la psoriasis y en la APs.

Las concentraciones de TNF están elevadas en la piel psoriásica, la membrana sinovial y el líquido sinovial de pacientes con APs[117,129]. Varias líneas de indicios apoyan el concepto de que el TNF es una citocina importante en la articulación psoriásica. Los ratones transgénicos TNF presentan una destrucción ósea extensa parecida a la observada en algunos pacientes con APs. En un estudio de 129 pacientes con APs incipiente, los pacientes con erosiones tenían una probabilidad significativamente más alta de presentar el alelo TNF-308 A, asociado a producción elevada de TNF[90]. Como se ha explicado antes, los estudios inmunohistoquímicos y de expresión génica han mostrado un incremento notable del TNF en la membrana sinovial psoriásica. El análisis histopatológico de muestras de membrana sinovial de ocho pacientes con espondiloartropatía, cuatro con APs tratados con infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF, revelaba una disminución de la vascularidad, del grosor del revestimiento sinovial y de la infiltración celular mononuclear después del tratamiento[130,131]. En otro estudio que examinaba la membrana sinovial de pacientes con APs, la terapia con infliximab inducía un descenso considerable del número de macrófagos infiltrantes, del área vascular $CD31^+$, de neovasos $\alpha v\beta 3^+$/vasos aglutinina *Ulex europaeus*$^+$, del VEGF y de su receptor KDR/flk-1 (VEGFR-2) y de los vasos factor derivado de células estromales 1 (SDF-1^+)[132].

Metaloproteinasas de la matriz y destrucción del cartílago

Las radiografías de articulaciones psoriásicas revelan una pérdida de cartílago reflejada por el pinzamiento del espacio articular. De manera parecida a la AR, se identificaron metaloproteinasas de la matriz (MMP) e inhibidores tisulares de MMP (TIMP) en el revestimiento sinovial y en capas subyacentes en la APs[133,134]. En concreto, los estudios inmunohistoquímicos revelaron que la MMP-9 se localizaba en las paredes de los vasos sanguíneos, mientras que MMP-1, MMP-2, MMP-3, TIMP-1 y TIMP-2 presentaban un patrón de tinción intersticial en el revestimiento sinovial. Las concentraciones séricas de MMP-3 bajaron mucho y con rapidez después del tratamiento anti-TNF, lo que plantea la posibilidad de que esta molécula pueda ser útil como biomarcador. En otro estudio se detectaron concentraciones similares de ARN mensajero MMP-1 y MMP-3 en el tejido sinovial de la AR y

de la APs, a pesar de que los pacientes con AR tenían más erosiones en las radiografías simples[135]. El aumento de la proporción MMP/TIMP-1 en el tejido sinovial favorecía la degradación del cartílago, aunque la expresión de MMP no estaba elevada considerablemente en la unión cartílago-tejido de granulación en comparación con otras zonas. Estos hallazgos indican un aumento de MMP en la membrana sinovial en la APs, pero quedan por definir sus funciones exactas.

Remodelación ósea

Las radiografías de las articulaciones con APs pueden revelar una alteración notable de la remodelación ósea en forma de resorción ósea (osteolisis o resorción del penacho, erosiones excéntricas grandes y deformidades en «lápiz en copa») y formación de hueso nuevo (periostitis, formación de espolones óseos, sindesmofitos y anquilosis ósea). Es importante en la remodelación ósea que las muestras de biopsia de la articulación con APs muestran osteoclastos multinucleados grandes en cavidades de resorción profundas en la unión hueso-tejido de granulación[136]. Estos osteoclastos desempeñan un papel importante en la resorción ósea.

La osteoclastogénesis (diferenciación de monocitos en osteoclastos) es un proceso dependiente del contacto dirigido por los osteoblastos y las células del estroma en la médula ósea. Estas células producen señales necesarias para la diferenciación en osteoclasto de un precursor de osteoclastos derivado de la población de monocitos $CD14^+$. Una de estas señales es el ligando del receptor activador de NF-κB (RANKL), un miembro de la superfamilia TNF que se une al receptor activador de NF-κB (RANK) en la superficie de los precursores de osteoclastos y de los osteoclastos. La interacción ligando-receptor estimula la proliferación y la diferenciación de los precursores de osteoclastos y la activación de los osteoclastos. Se ha propuesto que la expresión relativa de RANKL y de su antagonista natural, la osteoprotegerina, controla en última instancia la osteoclastogénesis. Se ha detectado un aumento acusado de proteína RANKL y una expresión baja de osteoprotegerina en la capa de revestimiento sinovial de pacientes con APs en comparación con pacientes con artrosis[136]. También se observaron osteoclastos con una expresión firme de RANK en los conos de corte que atraviesan el hueso subcondral, a favor de un ataque bidireccional en el hueso en articulaciones psoriásicas. Además, los precursores del osteoclasto, derivados de monocitos $CD14^+$ circulantes, estaban muy elevados en la sangre periférica de pacientes con APs en comparación con los controles sanos. El tratamiento de los pacientes con APs con fármacos anti-TNF disminuye considerablemente la concentración de precursores de osteoclastos circulantes, lo que va a favor de un papel fundamental del TNF en la generación de esta población de precursores.

No se conocen bien los mecanismos responsables de la formación de hueso nuevo en la articulación psoriásica. Se ha demostrado un incremento de las concentraciones circulantes de marcadores de formación ósea, en especial de fosfatasa alcalina, en pacientes con APs en comparación con los pacientes con AR, tanto antes como después del tratamiento con un inhibidor del TNF[137]. El TGF-β y el VEGF pueden ser cruciales en este proceso de neoformación ósea porque la expresión de TGF-β es muy alta en los tejidos sinoviales de pacientes con EA y actúa de manera sinérgica con el VEGF para formar hueso en modelos animales[138]. Algunos investigadores[139] han demostrado que las proteínas morfogénicas óseas (BMP) BMP-2 y BMP-7 están aumentadas en regiones de neoformación patológica. Estos investigadores demostraron que la expresión de Smad-1 y Smad-5, moléculas de señalización anterógradas de BMP, estaba muy aumentada en regiones de neoformación ósea del calcáneo de un paciente con periostitis y tendinitis del Aquiles. Estos estudios aportan indicios de que las moléculas de BMP, y posiblemente el VEGF y el TGF-β, son posibles mediadores de la anquilosis y la periostitis en la articulación y en las entesis psoriásicas. Por último, la vía Wnt y el equilibrio entre Wnt y Dickkopf-1 (DKK-1), antagonista Wnt, que se une al complejo del receptor Wnt en las superficies de las células de la línea del osteoblasto, pueden tener bastante importancia en la alteración de la remodelación ósea presente en la APs.

Resumen de la patogenia

Al considerar un modelo de la patogenia de la APs, debemos tener en cuenta la predisposición genética, el papel del medioambiente, los mecanismos inmunitarios celulares y las citocinas, quimiocinas y otras proteínas segregadas. Durante algún tiempo la hipótesis principal había sido que la APs es un proceso inmunitario impulsado por un antígeno del MHC clase I (fig. 82.10) y hay pruebas considerables que apoyan esta hipótesis. Sin embargo, a pesar de un análisis meticuloso del fenotipo del receptor de linfocito T, no se ha observado ningún proceso impulsado por antígenos, aparte del impulsado por el virus de Epstein-Barr[140]. En la actualidad está investigándose el posible papel de componentes de la respuesta inmunitaria innata, como los receptores tipo Toll o las células portadoras de receptores citolíticos naturales. Es posible que la interacción de factores medioambientales, como los derivados de patógenos, o los expresados después de un traumatismo, con receptores tipo Toll en una persona con predisposición genética, ponga en marcha fenómenos de señalización intracelular que provoquen la liberación de citocinas, activación inmunitaria y liberación de enzimas destructivas como las MMP (fig. 82.11). Todavía es motivo de debate si la APs es fundamentalmente una enfermedad autoinmunitaria o autoinflamatoria.

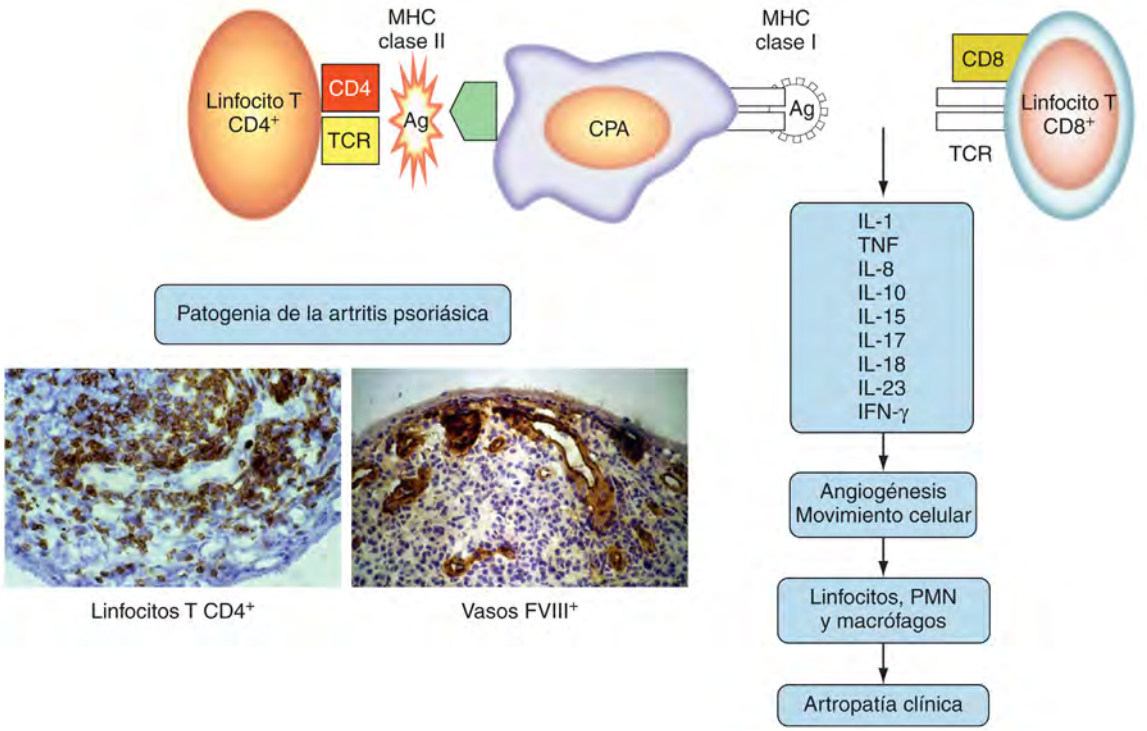
Tratamiento

Al analizar las medidas terapéuticas para la APs, la naturaleza diversa del fenotipo clínico (artritis periférica, enfermedad cutánea y ungueal, enfermedad axial, dactilitis y entesitis) puede complicar las decisiones terapéuticas porque no todos los tratamientos son efectivos para todas las manifestaciones, y los pacientes presentan con frecuencia una mezcla de manifestaciones simultáneas. Tanto la EULAR como el GRAPPA han publicado recomendaciones para el tratamiento de la APs[141,142]. La figura 82.12 muestra el esquema de tratamiento desarrollado por el GRAPPA. Las decisiones terapéuticas pueden estar condicionadas por la manifestación más grave de la enfermedad en el momento de la evaluación. En la tabla 82.3 se muestra la nomenclatura empleada normalmente para describir las clases de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Por último, al analizar la evidencia científica del efecto terapéutico presentada en la sección siguiente, se han aplicado las recomendaciones de la Agency for Health Care Policy and Research, y las intervenciones se puntúan por categorías de evidencia (niveles 1-4) y la potencia de la recomendación (grados A-D)[143].

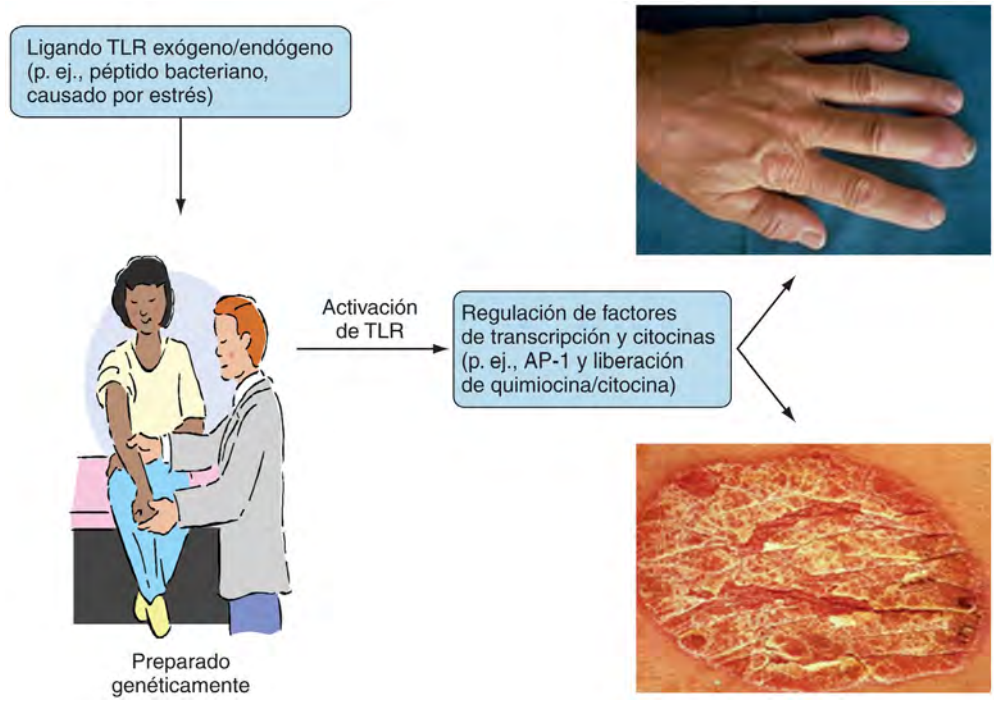
Fármacos clásicos (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos)

Aunque se han publicado pocos datos concluyentes de un efecto terapéutico favorable en la APs, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son los que se utilizan con más frecuencia en primer lugar en la APs, sea cual sea el fenotipo clínico (nivel 1b, grado A)[144]. La opinión de los expertos apoya el uso de antiinflamatorios no esteroideos, aunque se han registrado reagudizaciones ocasionales de la psoriasis. El uso de glucocorticoides sistémicos no está basado en la evidencia (nivel 4, grado D), aunque en un estudio el 24% de los pacientes tomaban prednisolona[145]. Han surgido problemas que sugieren que la retirada de los corticoides puede agravar la psoriasis. Ningún estudio comparativo aleatorizado ha examinado los corticoides intraarticulares en la APs ni el uso de infiltraciones locales en las entesis o en las dactilitis. Según la opinión de los expertos, los corticoides intraarticulares pueden ser bastante efectivos, sobre todo en la forma oligoarticular o en presencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 82.10** Modelo clásico de patogenia de la artritis psoriásica. *CPA,* célula presentadora de antígenos; *FVIII,* factor VIII; *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *PMN,* neutrófilos polimorfonucleares; *TCR,* receptor de linfocitos T; *TNF,* factor de necrosis tumoral.



● **Fig. 82.11** Modelo alternativo que incorpora conceptos nuevos a la patogenia de la enfermedad. *AP-1,* proteína activadora 1; *TLR,* receptor tipo Toll.

de entesitis localizada, como la fascitis plantar (nivel 4, grado D). La enfermedad cutánea leve (PASI <10) se neutraliza habitualmente con corticoides tópicos o derivados de la vitamina D; estos últimos son más apropiados como tratamiento de mantenimiento[146].

El tratamiento sistémico está indicado en pacientes con articulaciones inflamadas de manera persistente a pesar del tratamiento convencional, como se ha explicado antes; la enfermedad axial, la entesitis o la dactilitis persistentes o resistentes al tratamiento, en especial si es multifocal, o la psoriasis de moderada a grave (PASI >10).

Hay pocos estudios controlados aleatorizados de fármacos antirreumático modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc) y su tamaño es escaso. Basándose en la evidencia científica

y en opiniones de expertos, casi todos los FARMEsc pueden tener un efecto favorable de pequeño a moderado en las articulaciones periféricas, las entesis y la dactilitis[144,147,148]. Las manifestaciones axiales y la enfermedad ungueal no responden bien[149]. Se han logrado mejorías buenas o moderadas de la enfermedad cutánea con algunos de los fármacos sistémicos más antiguos, como metotrexato, ciclosporina, sulfasalazina, leflunomida y acitretina (todos de nivel 1b, grado A)[146].

La evidencia científica más sólida sobre los FARMEsc procede de estudios de la artropatía periférica y de la psoriasis. Seis estudios comparativos aleatorizados han evaluado el uso de sulfasalazina en la APs (nivel 1a, grado A). El estudio más numeroso incluyó a 221 pacientes. De los pacientes en quienes se utilizó el sistema de puntuación PsARC, el 59% lograron una respuesta terapéutica pero, en consonancia con otros estudios, también se observó una tasa elevada de respuesta terapéutica (42,7%) en los pacientes tratados con placebo[74].

Para muchos reumatólogos el metotrexato sigue siendo el FARMEsc de elección en pacientes con APs, pero hay escasa evidencia científica favorable a su uso (nivel 3, grado B). Un pequeño estudio comparativo aleatorizado concluyó que el metotrexato era tan efectivo como la ciclosporina. Otro estudio de 72 pacientes con APs activa y una respuesta incompleta al metotrexato a los que se añadió ciclosporina observó diferencias significativas solo en la sinovitis detectada mediante EOM y puntuaciones PASI favorables al tratamiento combinado[34]. Recientemente se han publicado de forma resumida los resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el estudio SEAM-PsA. En este ensayo se examinaba la respuesta al tratamiento con metotrexato, etanercept o una combinación de ambos en pacientes con APs. Los autores observaron que el 30,6% de los pacientes que recibieron solamente metotrexato consiguieron una respuesta ACR50, mientras que el 22,9% lograba el MDA. Sin embargo, en este estudio no se disponía de un único grupo de placebo para comparar[150]. Aunque la evidencia científica señala que la ciclosporina puede ser tan efectiva como el metotrexato, su uso es escaso porque su perfil de efectos secundarios es alto (nivel 1b, grado B)[151].

Probablemente el mejor estudio controlado aleatorizado publicado en la APs de un FARMEsc examinaba el uso de leflunomida (nivel 1b, grado A)[152]. Este estudio incluía a 190 pacientes que recibieron leflunomida o placebo durante 24 semanas. De los pacientes tratados con leflunomida, el 59% cumplían los criterios de respuesta primaria (PsARC), en comparación con el 30% de los pacientes con placebo, con mejorías significativas, pero pequeñas, de parámetros como puntuaciones articulares, resultados en el cuestionario de valoración de la salud, PASI y puntuaciones en el Dermatology Life Quality Index. Respecto a otros FARMEsc antiguos, como las sales de oro y los antipalúdicos, no se han encontrado evidencias de un efecto terapéutico favorable; se ha registrado una reagudización de la psoriasis, por lo que no pueden recomendarse estos fármacos. Un pequeño estudio controlado aleatorizado con azatioprina señalaba un efecto favorable, con disminución de la puntuación de Ritchie (nivel 2b, grado B). Poca o ninguna evidencia indica que el tratamiento con una combinación de FARMEsc sea beneficioso o seguro en la APs.

Excepto en la psoriasis, hay pruebas limitadas de que los FARMEsc son beneficiosos para otras características de la APs, como dactilitis, enfermedad axial o entesitis. Sin embargo, la ausencia de evidencia científica no significa ausencia de efecto. Se precisan más estudios comparativos aleatorizados que examinen específicamente estas manifestaciones en la APs. En la psoriasis, el metotrexato y la ciclosporina tienen probablemente una eficacia igual o superior (nivel 1b, grado A)[146]. Los efectos adversos, en especial con la ciclosporina, pueden limitar su uso en algunos pacientes.

Fármacos biológicos (FARMEb y FARMEbs)

El enfoque terapéutico de la APs ha cambiado mucho con la introducción de las terapias biológicas. Como consecuencia de numerosos estudios aleatorizados comparativos amplios bien ejecutados, la evidencia científica acumulada indica que los tratamientos anti-TNF son efectivos para neutralizar los signos y los síntomas de artritis periférica, lo que mejora la calidad de vida y evita la progresión radiológica (en general, nivel 1b, grado A)[144]. De hecho, las tasas de remisión de Disease Activity Scale 28 son más altas en pacientes con APs que en pacientes con AR después de 1 año de tratamiento anti-TNF[153]. Los pacientes tratados con 25 mg s.c. de etanercept dos veces a la semana lograban una mejoría considerable de las respuestas ACR20 (59 frente al 15%) a las 12 semanas en comparación con los tratados con placebo[50]. A los 12 meses la progresión radiográfica de la enfermedad (puntuación Sharp total modificada) se detenía en el grupo de etanercept (–0,03 U) frente a un empeoramiento +1,00 U en el grupo con placebo.

Aunque los anti-TNF no se han comparado en ningún estudio, su efecto en la artritis periférica puede ser parecido. La evidencia científica indica que los anti-TNF son efectivos también para otras manifestaciones de la enfermedad, como la enfermedad ungueal, la entesitis y la dactilitis[147,148,154]. Estos estudios están limitados por la ausencia de un instrumento validado para medir estas manifestaciones. Los efectos de los anti-TNF pueden ser bastante notables en la psoriasis[155]. Se consiguieron mejorías considerables de las puntuaciones PASI (p. ej., PASI = 75 en el 59% de los pacientes tratados con adalimumab frente al 1% en los pacientes tratados con placebo después de 24 semanas; PASI = 90 en el 50%)[51]. Se ha observado mejor respuesta cutánea, pero no articular, en pacientes tratados con 50 mg s.c. de etanercept dos veces a la semana en comparación con una vez a la semana[156].

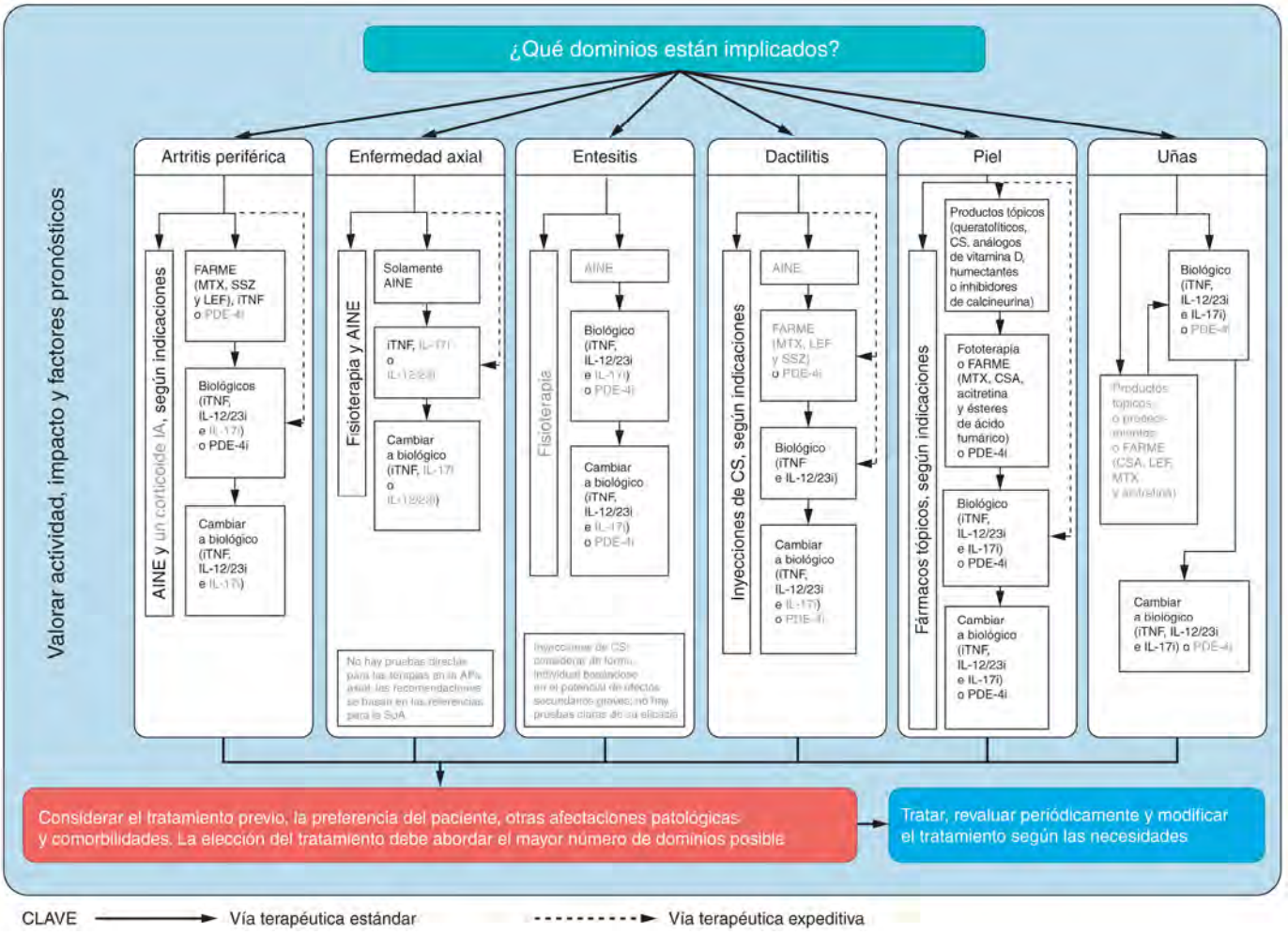
Otros inhibidores del TNF aprobados para el tratamiento de la APs son el golimumab y el certolizumab pegol. En un estudio de 409 pacientes la respuesta de ACR20 era significativamente mayor en los pacientes con certolizumab pegol, 200 mg cada 2 semanas y 400 mg cada 4 semanas, que con placebo (58 y 51,9 frente al 24,3% [$p < 0{,}001$]) a la semana 12[157]. Se evaluó el golimumab en 405 pacientes. El 48% de los pacientes tratados con golimumab lograron una respuesta ACR20 en comparación con el 9% de los pacientes del grupo con placebo[158]. Los datos a 5 años con golimumab confirman su eficacia clínica, seguridad y detención de la progresión radiográfica (cambio medio en SHS total ≤0,3).

Los últimos 5 años han sido testigos de la aparición de una serie de biosimilares inhibidores del TNF (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biosimilares [FARMEbs]). Estos compuestos pueden ayudar posiblemente a reducir los costes asistenciales y aumentan el acceso de los pacientes a las terapias biológicas, y sus perfiles de seguridad parecen muy similares a los del producto de referencia[159].

El metotrexato suele prescribirse como complemento del tratamiento inhibidor anti-TNF para la APs. Su papel en este contexto se evaluó empleando el registro noruego de FARME. El estudio evaluó a 440 pacientes, 170 con anti-TNF solo y 270 combinado con metotrexato. Los resultados mostraban que la supervivencia del fármaco anti-TNF del grupo con medicación combinada con metotrexato fue mayor que sin metotrexato. El efecto se observó principalmente en los pacientes con infliximab, lo que plantea la posibilidad de un papel del metotrexato en la inhibición de la formación de anticuerpos contra el fármaco cuando los pacientes reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales[160]. Sin embargo, los resultados del estudio SEAM-PsA demostraron un beneficio adicional escaso del tratamiento combinado de metotrexato con etanercept frente a la monoterapia con etanercept[150].

En los últimos años se han descubierto otras terapias novedosas que actúan en vías diferentes en la APs. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ completamente humano que se une a la subunidad p40 común compartida por la IL-12 e IL-23. Se ha aprobado para la psoriasis y la APs. Ha logrado mejorías considerables y prolongadas de los signos/síntomas de APs en un grupo diverso de pacientes con APs activa (ACR20 del 43,8% en el grupo con ustekinumab frente al 20,2% con placebo). A los 12 meses el ustekinumab había detenido la progresión radiográfica del daño articular (cambio en la puntuación de van der Heijde-Sharp modificada-PsA [vdH-S] entre el inicio y la semana 52;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 82.12** Esquema de tratamiento del Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) para la artritis psoriásica activa. El texto claro indica recomendaciones condicionales para fármacos que actualmente carecen de las aprobaciones reguladoras o para los que las recomendaciones solamente se basan en datos abstractos. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *APs,* artritis psoriásica; *CS,* corticoides; *CSA,* ciclosporina A; *FARME,* fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; *IA,* intraarticular; *IL-12/23i,* inhibidor de la IL-12/23; *iTNF,* inhibidor del factor de necrosis tumoral; *LEF,* leflunomida; *MTX,* metotrexato; *PDE-4i,* inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (apremilast); *phototx,* fototerapia; *SpA,* espondiloartritis axial; *SSZ,* sulfasalazina.

TABLA 82.3 Nomenclatura de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FARMEsc	FARME sintéticos convencionales/fármacos tradicionales
FARMEst	FARME sintéticos dirigidos/moléculas pequeñas
FARMEb	FARME biológicos originales/biológicos
FARMEbs	FARME biosimilares/biológicos

b, biológico; *bs,* biosimilar; *FARME,* fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; *sc,* sintético; *st,* sintético dirigido.

1,2 ± 5,4, 0,6 ± 2,6, 0,7 ± 3,7 con placebo, ustekinumab, 45 y 90 mg, respectivamente)[161]. Cada vez hay más indicios de que la IL-17 es importante en la patogenia de la APs. Se ha propuesto el bloqueo de la IL-17A como diana terapéutica de la APs. El secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A de afinidad alta, completamente humano, que se une y neutraliza a la IL-17A. El secukinumab se ha aprobado para la APs y la EA. En un estudio de fase 3 doble ciego comparativo con placebo, una proporción significativamente mayor de pacientes consiguieron una ACR20 a la semana 24 con 300 mg (54%, $p > 0{,}0001$), 150 mg (51%, $p < 0{,}0001$) y 75 mg (29%, $p = 0{,}039$) de secukinumab que con placebo (15%). Además, los datos a las 52 semanas del mismo estudio sugieren que la eficacia del secukinumab persiste durante un periodo prolongado[162]. El ixekizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la IL-17A aprobado para el tratamiento de la APs. Al cabo de 12 y 24 semanas de tratamiento con ixekizumab, en comparación con los pacientes tratados con placebo, se observaba una mejoría de la actividad de la enfermedad y de la discapacidad funcional. También se apreciaba una progresión significativamente menor del daño estructural[163]. El abatacept es una proteína de fusión humana que inhibe la activación de los linfocitos T mediante un bloqueo de la coestimulación. Está aprobado para el tratamiento de la APs. En un estudio de 424 pacientes, la mayoría tratados previamente con un inhibidor del TNF, el abatacept aumentaba notablemente la respuesta ACR20 frente al placebo al cabo de 24 semanas (39,4 frente al 22,3%; $p < 0{,}001$). El impacto sobre las lesiones psoriásicas solamente era modesto[164].

Moléculas pequeñas (FARMEst)

Hay una serie de moléculas pequeñas que se han desarrollado para el tratamiento de la APs. La ventaja que las distingue de otras terapias biológicas es su disponibilidad en preparados orales.

El apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) 4 aprobado para el tratamiento de la APs. En la semana 16 el número de pacientes tratados con apremilast que alcanzaban la ACR20 era significativamente mayor que los que recibían placebo (31% [20 mg dos veces al día] vs. 40% [30 mg dos veces al día] frente al 19% [placebo]; p <0,001). El apremilast mostraba un perfil de seguridad aceptable y, en general, se toleraba bien[165].

Parece que los inhibidores de la cinasa Janus (JAK) influyen sobre la señalización de citocinas implicadas en la patogenia de la APs. El tofacitinib es un inhibidor de la JAK aprobado para el tratamiento de la APs. En un estudio de fase 3 de pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a FARMEsc, los tratados con tofacitinib tenían una tasa de respuesta ACR20 significativamente mayor al cabo de 3 meses que los que recibieron placebo (50% [5 mg dos veces al día] frente al 61% [10 mg dos veces al día] frente al 33% [placebo]; p = 0,01, p <0,001).

Tratamientos actualmente en desarrollo

El arsenal de opciones terapéuticas en la APs parece que va a ampliarse en un futuro cercano con el desarrollo de más biológicos y terapias de moléculas pequeñas. El guselkumab, un anticuerpo monoclonal completamente humanizado frente a la IL-23, está aprobado actualmente para el tratamiento de la psoriasis, y los resultados de un ensayo en fase 2 parecen prometedores[166]. El bimekizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe tanto la IL-17A como la IL-17F, está en fase de desarrollo. En un ensayo clínico de prueba de concepto, el 57% de los pacientes alcanzaban una respuesta ACR50 al cabo de 12 semanas de tratamiento[167]. Aparte del tofacitinib, hay al menos otros cuatro inhibidores de JAK aprobados, o en fase de desarrollo, para la AR. Es bastante probable que algunos, u otros inhibidores de JAK, estén disponibles para el tratamiento de la APs.

Tratamiento por objetivos

Se ha publicado el primer estudio de tratamiento por objetivos *(treat-to-target)* en la APs. En el estudio Tight Control in Psoriatic Arthritis (TICOPA) se aleatorizaron 206 pacientes a una regulación estricta (protocolo escalonado dirigido por actividad mínima de la enfermedad con metotrexato, combinación de FARME y anti-TNF) o a tratamiento ordinario. En el grupo de regulación estricta, el 61,7% consiguieron una respuesta ACR20 en comparación con el 44,6% del grupo de tratamiento ordinario. Hubo más reacciones adversas en el grupo de regulación estricta pero ninguna fue imprevista[168]. Este estudio pone de relieve la posibilidad de adoptar un enfoque de tratar hasta alcanzar el objetivo de la APs y de aceptar la actividad mínima de la actividad como posible objetivo en el futuro.

Conclusión

Las opciones terapéuticas para la APs siguen aumentando, y la aparición de terapias biológicas y de moléculas pequeñas consigue que los pacientes con APs estén alcanzando un grado de regulación de la enfermedad que no se creía posible hasta ahora.

Sin embargo, estos fármacos son caros y sobrecargan mucho los sistemas sanitarios. Conviene recordar que, aunque la mayoría de los pacientes satisfacen los criterios de valoración clínicos primarios de ACR20 en los ensayos clínicos, esto indica, en el mejor de los casos, una respuesta parcial. Hasta la fecha menos del 25% de los pacientes satisfacen los criterios de valoración más estrictos, como una respuesta ACR70 o MDA. Además, algunos pacientes no responden a los biológicos, no es inusual que haya respuestas discordantes y algunos tratamientos pueden perder eficacia con el tiempo o los pacientes pueden empezar a sufrir efectos secundarios inaceptables. Se necesitan vías mejores para seleccionar el mejor tratamiento para los pacientes con APs.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Wright V: Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation, *Am J Med* 27(3):454-462, 1959.
2. Moll J, Wright V, editors: *Psoriatic arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 1973.
3. Blumberg BS, Bunim JJ, Calmns E, et al: ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative), *Arthritis Rheum* 7(1):93-97, 1964.
4. Gladman D, Antoni C, Mease P, et al: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome, *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii14-ii17, 2005.
5. Chandran V, Raychaudhuri SP: Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Autoimmun* 34(3):J31 4-J321, 2010.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al: Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States, *J Am Acad Dermatol* 53(4):573, 2005, e1-e13.
7. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al: Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics, *J Am Acad Dermatol* 69(5):729-735, 2013.
8. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O: High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires, *Ann Rheum Dis* 72(5):736-740, 2013.
9. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al: The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991, *J Rheumatol* 27(5):1247-1250, 2000.
10. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, et al: Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey, *J Rheumatol* 30(11):2460-2468, 2003.
11. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B: A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations—the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study, *Rheumatology* 48(11):1424-1428, 2009.
12. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al: The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study, *Arthritis & Rheumatology* 68(4):915-923, 2016.
13. Gladman D, Shuckett R, Russell M, et al: Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients, *QJM: Int J Med* 62(2):127-141, 1987.
14. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al: A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience, *Rheumatology* 42(12):1460-1468, 2003.
15. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al: Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 64(2):188-190, 2005.
16. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, et al: Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis, *J Rheumatol* 26(8):1746-1751, 1999.
17. Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, et al: Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging, *J Rheumatol* 24(5):926-930, 1997.
18. Moll J, Wright V: Familial occurrence of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 32(3):181, 1973.
19. Helliwell P, Porter G, Taylor W: Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(1):113-117, 2007.
20. Battistone MJ, Manaster B, Reda DJ, et al: The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort, *Skelet Radiol* 28(4):196-201, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

21. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, et al: Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2010, jrheum. 091059.
22. Chandran V, Gladman DD, Helliwell PS, et al: Arthritis mutilans: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting, *J Rheumatol*, 2013.
23. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et al: Longitudinal analysis of fatigue in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2010, jrheum.100179.
24. Minnock P, Kirwan J, Veale D, et al: Fatigue is an independent outcome measure and is sensitive to change in patients with psoriatic arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 2010.
25. Charlton R, Green A, Shaddick G, et al: Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study, *Ann Rheum Dis* 77(2):277-280, 2018.
26. Au S-c, Yaniv S, Gottlieb AB, editors: *Psoriatic eye manifestations. Psoriasis forum*, Los Angeles, CA, 2011, SAGE Publications Sage CA.
27. Schatteman L, Mielants H, Veys E, et al: Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopic study, *J Rheumatol* 22(4):680-683, 1995.
28. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study, *Clin Exp Rheumatol* 19(3):291-296, 2001.
29. Coates L, Aslam T, Al Balushi F, et al: Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study), *Br J Dermatol* 168(4):802-807, 2013.
30. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, et al: The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis, *Rheumatology* 44(8):1056-1060, 2005.
31. Gladman DD, Farewell V, Nadeau C: Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model, *J Rheumatol* 22(4):675-679, 1995.
32. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al: Feasibility, reliability, and sensitivity to change of four radiographic scoring methods in patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Care & Research* 66(2):311-317, 2014.
33. Freeston JE, Coates LC, Nam JL, et al: Is There subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with Gray-Scale and power Doppler Ultrasound, *Arthritis Care & Research* 66(3):432-439, 2014.
34. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(6):859-864, 2005.
35. Balint P, Sturrock R: Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 59(12):931-934, 2000.
36. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al: Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study, *Arthritis Rheum* 48(2):523-533, 2003.
37. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al: Ultrasound detects occult entheseal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity, *Clin Exp Rheumatol* 31(2):219-224, 2013.
38. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P: Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on, *Arthritis Rheum* 42(6):1080-1086, 1999.
39. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al: Brief report: magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA–B27, *Arthritis Rheum* 65(9):2274-2278, 2013.
40. Østergaard M, McQUEEN F, Wiell C, et al: The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands, *J Rheumatol* 36(8):1816-1824, 2009.
41. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, et al: Validation of the OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging score (PsAMRIS) for the hand and foot in a randomized placebo-controlled trial, *J Rheumatol*, 2015, jrheum. 141010.
42. Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, et al: Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography, *Arthritis Rheum* 62(2):330-339, 2010.
43. Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, et al: Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: an onset of psoriatic arthritis? *J Dermatol* 43(6):650-654, 2016.
44. Tan AL, Tanner SF, Waller ML, et al: High-resolution [18F] fluoride positron emission tomography of the distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis—a bone–enthesis–nail complex, *Rheumatology* 52(5):898-904, 2013.
45. Tillett W, Costa L, Jadon D, et al: The ClASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria–a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study, *J Rheumatol* 39(1):154-156, 2012.
46. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al: Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis, *J Rheumatol* 24(9):1744-1749, 1997.
47. Jones S, Armas J, Cohen M, et al: Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease, *Rheumatology* 33(9):834-839, 1994.
48. Punzi L, Pianon M, Rossini P, et al: Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease, *Ann Rheum Dis* 58(4):226-229, 1999.
49. Khan M, Schentag C, Gladman DD: Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression, *J Rheumatol* 30(5):1022-1026, 2003.
50. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression, *Arthritis Rheum* 50(7):2264-2272, 2004.
51. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(10):3279-3289, 2005.
52. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al: Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 373(14):1329-1339, 2015.
53. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, et al: Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death, *Arthritis Rheum* 41(6):1103-1110, 1998.
54. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, et al: Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study, *Ann Rheum Dis* 73(1):149-153, 2014.
55. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 352(16):1685-1695, 2005.
56. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al: The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity, *Exp Dermatol* 20(4):303-307, 2011.
57. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al: Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 33(11):2167-2172, 2006.
58. Gladman DD, Ang M, Su L, et al: Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 68(7):1131-1135, 2009.
59. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, et al: The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone, *Ann Rheum Dis* 72(5):715-720, 2013.
60. Szentpetery A, Healy GM, Brady D, et al: Higher coronary plaque burden in psoriatic arthritis is independent of metabolic syndrome and associated with underlying disease severity, *Arthritis Rheumatol* 70(3):396-407, 2018.
61. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al: Association of tumor necrosis factor inhibitor treatment with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease, *Arthritis Rheumatol* 70(3):408-416, 2018.
62. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al: Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 72(2):211-216, 2013.
63. Peters M, Symmons D, McCarey D, et al: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients

with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(2):325-331, 2010.
64. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, et al: Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis, *Arthritis Care & Research* 63(2):195-202, 2011.
65. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, et al: High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease, *J Rheumatol*, 2014, jrheum.140021.
66. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al: Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study, *Rheumatology* 53(2):346-352, 2013.
67. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al: Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis, *J Hepatol* 51(4):778-786, 2009.
68. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al: Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 28(1):138-143, 2001.
69. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al: Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors, *J Rheumatol*, 2014, jrheum.130797.
70. Orbai A-M, de Wit M, Mease P, et al: International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials, *Ann Rheum Dis* 76(4):673-680, 2017.
71. Mease PJ: Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen joint assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (MNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PSAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (Facit-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PSARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PSAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), *Arthritis Care & Research* 63(S11):S64-S85, 2011.
72. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, et al: Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 32(9):1745-1750, 2005.
73. Healy PJ, Helliwell PS: Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis, *Arthritis Care Res* 59(5):686-691, 2008.
74. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study, *Arthritis Rheum* 39(12):2013-2020, 1996.
75. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al: Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2010, annrheumdis122259.
76. Gladman DD, Tom BD, Mease PJ, et al: Informing response criteria for psoriatic arthritis (PsA). II: Further considerations and a proposal-the PsA joint activity index, *J Rheumatol*, 2010, jrheum.100479.
77. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al: Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 70(2):272-277, 2011.
78. FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, et al: Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set, *Ann Rheum Dis* 71(3):358-362, 2012.
79. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al: The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project), *Ann Rheum Dis* 72(6):986-991, 2013.
80. Helliwell PS, Kavanaugh A: Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab, *Arthritis Care & Research* 66(5):749-756, 2014.
81. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al: A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative, *Ann Rheum Dis* 73(6):1012-1019, 2014.
82. Coates LC, Helliwell PS: Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data, *Arthritis Care & Research* 62(7):965-969, 2010.
83. Mease PJ, Coates LC, editors: *Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis.Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 2017.
84. Eastmond C: Genetics and HLA antigens: in psoriatic arthritis, *Baillière's Clin Rheumatol* 8:245-261, 1994.
85. Elder JT: PSORS1: linking genetics and immunology, *J Investig Dermatol* 126(6):1205-1206, 2006.
86. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al: HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype, *Arthritis Rheum* 64(4):1134-1144, 2012.
87. Eder L, Chandran V, Pellet F, et al: Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis, *Ann Rheum Dis* 71(1):50-55, 2012.
88. Haroon M, Winchester R, Giles JT, et al: Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype, *Ann Rheum Dis* 75(1):155-162, 2016.
89. Ho PY, Barton A, Worthington J, et al: Investigating the role of the HLA-Cw* 06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(5):677-682, 2008.
90. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al: Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity, *Arthritis Rheum* 48(5):1408-1413, 2003.
91. González S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, et al: MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 29(5):973-978, 2002.
92. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al: Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis, *Nat Genet* 42(11):996, 2010.
93. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al: Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2, *Nat Genet* 42(11):991, 2010.
94. Ellinghaus E, Stuart PE, Ellinghaus D, et al: Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL, *J Investig Dermatol* 132(4):1133-1140, 2012.
95. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al: Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis, *Nat Commun* 6:6046, 2015.
96. Rasmussen JE: The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis, *Pediatr Infect Dis J* 19(2):153-154, 2000.
97. Wilbrink B, van der Heijden IM, Schouls LM, et al: Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers, *Arthritis Rheum* 41(3):535-543, 1998.
98. Eder L, Law T, Chandran V, et al: Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis, *Arthritis Care & Research* 63(8):1091-1097, 2011.
99. Nguyen U-SD, Zhang Y, Lu N, et al: Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 77(1):119-123, 2018.
100. Yanagisawa H, Richardson JA, Taurog JD, et al: Characterization of psoriasiform and alopecic skin lesions in HLA-B27 transgenic rats, *Am J Pathol* 147(4):955, 1995.
101. Bárdos T, Zhang J, Mikecz K, et al: Mice lacking endogenous major histocompatibility complex class II develop arthritis resembling psoriatic arthritis at an advanced age, *Arthritis Rheum* 46(9):2465-2475, 2002.
102. Lories R, Matthys P, De Vlam K, et al: Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoperiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 63(5):595-598, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

103. Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins, *Nature* 437(7057):369, 2005.
104. Bos J, De Rie M, Teunissen M, et al: Psoriasis: dysregulation of innate immunity, *Br J Dermatol* 152(6):1098-1107, 2005.
105. Pitzalis C, Cauli A, Pipitone N, et al: Cutaneous lymphocyte antigen-positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 39(1):137-145, 1996.
106. Veale D, Yanni G, Rogers S, et al: Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 36(7):893-900, 1993.
107. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al: Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo-and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 7(3):R569, 2005.
108. Reece R, Canete J, Parsons W, et al: Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 42(7):1481-1484, 1999.
109. Fearon U, Griosios K, Fraser A, et al: Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis, *J Rheumatol* 30(2):260-268, 2003.
110. Leong TT, Fearon U, Veale DJ: Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: clues to disease pathogenesis, *Curr Rheumatol Rep* 7(4):325-329, 2005.
111. Van Kuijk AWR, Gerlag DM, Vos K, et al: A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue, *Ann Rheum Dis* 68(8):1303-1309, 2009.
112. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al: Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy-a single centre, open-label study, *Arthritis Research & Therapy* 13(1):R7, 2011.
113. Szentpetery A, Heffernan E, Gogarty M, et al: Abatacept reduces synovial regulatory T-cell expression in patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 19(1):158, 2017.
114. Laloux L, Voisin M, Allain J, et al: Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 60(4):316-321, 2001.
115. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, et al: Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 26(5):1117-1124, 1999.
116. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al: Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy, *Ann Rheum Dis* 61(6):534-537, 2002.
117. Ritchlin C, Haas-Smith S, Hicks D, et al: Patterns of cytokine production in psoriatic synovium, *J Rheumatol* 25(8):1544-1552, 1998.
118. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al: The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-γ, interleukin-2, and tumor necrosis factor-α, defining TC1 (Cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 effector populations: 1 a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients, *J Investig Dermatol* 113(5):752-759, 1999.
119. Danning C, Illei G, Hitchon C, et al: Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 43(6):1244-1256, 2000.
120. Kane D, Gogarty M, O'Leary J, et al: Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate, *Arthritis Rheum* 50(10):3286-3295, 2004.

Bibliografía

1. Wright V: Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation, *Am J Med* 27(3):454-462, 1959.
2. Moll J, Wright V, editors: *Psoriatic arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 1973.
3. Blumberg BS, Bunim JJ, Calmns E, et al: ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative), *Arthritis Rheum* 7(1):93-97, 1964.
4. Gladman D, Antoni C, Mease P, et al: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome, *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2): ii14-ii17, 2005.
5. Chandran V, Raychaudhuri SP: Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Autoimmun* 34(3): J314-J321, 2010.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al: Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States, *J Am Acad Dermatol* 53(4):e1-e13, 2005, 573.
7. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al: Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics, *J Am Acad Dermatol* 69(5):729-735, 2013.
8. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O: High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires, *Ann Rheum Dis* 72(5):736-740, 2013.
9. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al: The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991, *J Rheumatol* 27(5):1247-1250, 2000.
10. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, et al: Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey, *J Rheumatol* 30(11):2460-2468, 2003.
11. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B: A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations—the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study, *Rheumatology* 48(11):1424-1428, 2009.
12. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al: The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study, *Arthritis & Rheumatology* 68(4):915-923, 2016.
13. Gladman D, Shuckett R, Russell M, et al: Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients, *QJM: Int J Med* 62(2):127-141, 1987.
14. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al: A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience, *Rheumatology* 42(12):1460-1468, 2003.
15. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al: Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 64(2):188-190, 2005.
16. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, et al: Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis, *J Rheumatol* 26(8):1746-1751, 1999.
17. Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, et al: Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging, *J Rheumatol* 24(5):926-930, 1997.
18. Moll J, Wright V: Familial occurrence of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 32(3):181, 1973.
19. Helliwell P, Porter G, Taylor W: Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(1):113-117, 2007.
20. Battistone MJ, Manaster B, Reda DJ, et al: The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort, *Skelet Radiol* 28(4):196-201, 1999.
21. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, et al: Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2010, jrheum. 091059.
22. Chandran V, Gladman DD, Helliwell PS, et al: Arthritis mutilans: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting, *J Rheumatol*, 2013.
23. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et al: Longitudinal analysis of fatigue in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2010, jrheum. 100179.
24. Minnock P, Kirwan J, Veale D, et al: Fatigue is an independent outcome measure and is sensitive to change in patients with psoriatic arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 2010.
25. Charlton R, Green A, Shaddick G, et al: Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study, *Ann Rheum Dis* 77(2):277-280, 2018.
26. Au S-c, Yaniv S, Gottlieb AB, editors: *Psoriatic eye manifestations. Psoriasis forum*, Los Angeles, CA, 2011, SAGE Publications Sage CA.
27. Schatteman L, Mielants H, Veys E, et al: Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopic study, *J Rheumatol* 22(4):680-683, 1995.
28. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study, *Clin Exp Rheumatol* 19(3):291-296, 2001.
29. Coates L, Aslam T, Al Balushi F, et al: Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study), *Br J Dermatol* 168(4):802-807, 2013.
30. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, et al: The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis, *Rheumatology* 44(8):1056-1060, 2005.
31. Gladman DD, Farewell V, Nadeau C: Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model, *J Rheumatol* 22(4):675-679, 1995.
32. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al: Feasibility, reliability, and sensitivity to change of four radiographic scoring methods in patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Care & Research* 66(2):311-317, 2014.
33. Freeston JE, Coates LC, Nam JL, et al: Is There subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with Gray-Scale and power Doppler Ultrasound, *Arthritis Care & Research* 66(3):432-439, 2014.
34. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 64(6):859-864, 2005.
35. Balint P, Sturrock R: Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography, *Ann Rheum Dis* 59(12):931-934, 2000.
36. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al: Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study, *Arthritis Rheum* 48(2):523-533, 2003.
37. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al: Ultrasound detects occult entheseal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity, *Clin Exp Rheumatol* 31(2):219-224, 2013.
38. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P: Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on, *Arthritis Rheum* 42(6):1080-1086, 1999.
39. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al: Brief report: magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease Relates to HLA–B27, *Arthritis Rheum* 65(9):2274-2278, 2013.
40. Østergaard M, McQUEEN F, Wiell C, et al: The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands, *J Rheumatol* 36(8):1816-1824, 2009.
41. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, et al: Validation of the OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging score (PsAMRIS) for the hand and foot in a randomized placebo-controlled trial, *J Rheumatol*, 2015, jrheum. 141010.
42. Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, et al: Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography, *Arthritis Rheum* 62(2):330-339, 2010.
43. Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, et al: Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: an onset of psoriatic arthritis? *J Dermatol* 43(6):650-654, 2016.
44. Tan AL, Tanner SF, Waller ML, et al: High-resolution [18F] fluoride positron emission tomography of the distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis—a bone–enthesis–nail complex, *Rheumatology* 52(5):898-904, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Tillett W, Costa L, Jadon D, et al: The ClASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria–a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study, *J Rheumatol* 39(1):154-156, 2012.
46. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al: Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis, *J Rheumatol* 24(9):1744-1749, 1997.
47. Jones S, Armas J, Cohen M, et al: Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease, *Rheumatology* 33(9):834-839, 1994.
48. Punzi L, Pianon M, Rossini P, et al: Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease, *Ann Rheum Dis* 58(4):226-229, 1999.
49. Khan M, Schentag C, Gladman DD: Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression, *J Rheumatol* 30(5):1022-1026, 2003.
50. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression, *Arthritis Rheum* 50(7):2264-2272, 2004.
51. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 52(10):3279-3289, 2005.
52. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al: Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 373(14):1329-1339, 2015.
53. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, et al: Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death, *Arthritis Rheum* 41(6):1103-1110, 1998.
54. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, et al: Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study, *Ann Rheum Dis* 73(1):149-153, 2014.
55. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 352(16):1685-1695, 2005.
56. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al: The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity, *Exp Dermatol* 20(4):303-307, 2011.
57. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al: Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 33(11):2167-2172, 2006.
58. Gladman DD, Ang M, Su L, et al: Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 68(7):1131-1135, 2009.
59. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, et al: The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone, *Ann Rheum Dis* 72(5):715-720, 2013.
60. Szentpetery A, Healy GM, Brady D, et al: Higher coronary plaque burden in psoriatic arthritis is independent of metabolic syndrome and associated with underlying disease severity, *Arthritis & Rheumatology* 70(3):396-407, 2018.
61. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al: Association of tumor necrosis factor inhibitor treatment with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease, *Arthritis & Rheumatology* 70(3):408-416, 2018.
62. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al: Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 72(2):211-216, 2013.
63. Peters M, Symmons D, McCarey D, et al: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(2):325-331, 2010.
64. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, et al: Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis, *Arthritis Care & Research* 63(2):195-202, 2011.
65. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, et al: High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease, *J Rheumatol*, 2014, jrheum.140021.
66. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al: Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study, *Rheumatology* 53(2):346-352, 2013.
67. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al: Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis, *J Hepatol* 51(4):778-786, 2009.
68. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al: Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 28(1):138-143, 2001.
69. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al: Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors, *J Rheumatol*, 2014, jrheum.130797.
70. Orbai A-M, de Wit M, Mease P, et al: International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials, *Ann Rheum Dis* 76(4):673-680, 2017.
71. Mease PJ: Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen joint assessment, Psoriasis Area and Severity Index (Pasi), Nail Psoriasis Severity Index (Napsi), Modified Nail Psoriasis Severity Index (Mnapsi), Mander/Newcastle Enthesitis Index (Mei), Leeds Enthesitis Index (Lei), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (Sparcc), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (Mases), Leeds Dactylitis Index (Ldi), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (Dlqi), Psoriatic Arthritis Quality of Life (Psaqol), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (Facit-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (Psarc), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (Psajai), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (Dapsa), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), *Arthritis Care & Research* 63(S11) :S64-S85, 2011.
72. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, et al: Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 32(9):1745-1750, 2005.
73. Healy PJ, Helliwell PS: Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis, *Arthritis Care Res* 59(5):686-691, 2008.
74. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study, *Arthritis Rheum* 39(12):2013-2020, 1996.
75. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al: Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2010, annrheumdis122259.
76. Gladman DD, Tom BD, Mease PJ, et al: Informing response criteria for psoriatic arthritis (PsA). II: Further considerations and a proposal-the PsA joint activity index, *J Rheumatol*, 2010, jrheum. 100479.
77. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al: Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 70(2):272-277, 2011.
78. FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, et al: Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set, *Ann Rheum Dis* 71(3):358-362, 2012.
79. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al: The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project), *Ann Rheum Dis* 72(6):986-991, 2013.
80. Helliwell PS, Kavanaugh A: Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab, *Arthritis Care & Research* 66(5):749-756, 2014.
81. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al: A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative, *Ann Rheum Dis* 73(6):1012-1019, 2014.
82. Coates LC, Helliwell PS: Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data, *Arthritis Care & Research* 62(7):965-969, 2010.
83. Mease PJ, Coates LC, editors: *Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis.Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 2017.

84. Eastmond C: Genetics and HLA antigens: in psoriatic arthritis, *Bailliere's Clin Rheumatol* 8:245-261, 1994.
85. Elder JT: PSORS1: linking genetics and immunology, *J Investig Dermatol* 126(6):1205-1206, 2006.
86. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al: HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype, *Arthritis Rheum* 64(4):1134-1144, 2012.
87. Eder L, Chandran V, Pellet F, et al: Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis, *Ann Rheum Dis* 71(1):50-55, 2012.
88. Haroon M, Winchester R, Giles JT, et al: Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype, *Ann Rheum Dis* 75(1):155-162, 2016.
89. Ho PY, Barton A, Worthington J, et al: Investigating the role of the HLA-Cw* 06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(5):677-682, 2008.
90. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al: Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity, *Arthritis Rheum* 48(5):1408-1413, 2003.
91. González S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, et al: MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 29(5):973-978, 2002.
92. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al: Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis, *Nat Genet* 42(11):996, 2010.
93. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al: Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2, *Nat Genet* 42(11):991, 2010.
94. Ellinghaus E, Stuart PE, Ellinghaus D, et al: Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL, *J Investig Dermatol* 132(4):1133-1140, 2012.
95. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al: Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis, *Nat Commun* 6:6046, 2015.
96. Rasmussen JE: The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis, *Pediatr Infect Dis J* 19(2):153-154, 2000.
97. Wilbrink B, van der Heijden IM, Schouls LM, et al: Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers, *Arthritis Rheum* 41(3):535-543, 1998.
98. Eder L, Law T, Chandran V, et al: Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis, *Arthritis Care & Research* 63(8):1091-1097, 2011.
99. Nguyen U-SD, Zhang Y, Lu N, et al: Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 77(1):119-123, 2018.
100. Yanagisawa H, Richardson JA, Taurog JD, et al: Characterization of psoriasiform and alopecic skin lesions in HLA-B27 transgenic rats, *Am J Pathol* 147(4):955, 1995.
101. Bárdos T, Zhang J, Mikecz K, et al: Mice lacking endogenous major histocompatibility complex class II develop arthritis resembling psoriatic arthritis at an advanced age, *Arthritis Rheum* 46(9):2465-2475, 2002.
102. Lories R, Matthys P, De Vlam K, et al: Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoperiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 63(5):595-598, 2004.
103. Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins, *Nature* 437(7057):369, 2005.
104. Bos J, De Rie M, Teunissen M, et al: Psoriasis: dysregulation of innate immunity, *Br J Dermatol* 152(6):1098-1107, 2005.
105. Pitzalis C, Cauli A, Pipitone N, et al: Cutaneous lymphocyte antigen-positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 39(1):137-145, 1996.
106. Veale D, Yanni G, Rogers S, et al: Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 36(7):893-900, 1993.
107. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al: Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo-and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 7(3):R569, 2005.
108. Reece R, Canete J, Parsons W, et al: Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 42(7):1481-1484, 1999.
109. Fearon U, Griosios K, Fraser A, et al: Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis, *J Rheumatol* 30(2):260-268, 2003.
110. Leong TT, Fearon U, Veale DJ: Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: clues to disease pathogenesis, *Curr Rheumatol Rep* 7(4):325-329, 2005.
111. Van Kuijk AWR, Gerlag DM, Vos K, et al: A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue, *Ann Rheum Dis* 68(8):1303-1309, 2009.
112. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al: Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy-a single centre, open-label study, *Arthritis Research & Therapy* 13(1):R7, 2011.
113. Szentpetery A, Heffernan E, Gogarty M, et al: Abatacept reduces synovial regulatory T-cell expression in patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 19(1):158, 2017.
114. Laloux L, Voisin M, Allain J, et al: Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 60(4):316-321, 2001.
115. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, et al: Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 26(5):1117-1124, 1999.
116. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al: Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy, *Ann Rheum Dis* 61(6):534-537, 2002.
117. Ritchlin C, Haas-Smith S, Hicks D, et al: Patterns of cytokine production in psoriatic synovium, *J Rheumatol* 25(8):1544-1552, 1998.
118. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al: The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-γ, interleukin-2, and tumor necrosis factor-α, defining TC1 (Cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 effector populations: 1 a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients, *J Investig Dermatol* 113(5):752-759, 1999.
119. Danning C, Illei G, Hitchon C, et al: Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 43(6):1244-1256, 2000.
120. Kane D, Gogarty M, O'Leary J, et al: Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate, *Arthritis Rheum* 50(10):3286-3295, 2004.
121. Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al: Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes, *J Allergy Clin Immunol* 124(5):1022-1030, 2009, e395.
122. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al: Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides, *Arthritis Rheum* 58(8):2307-2317, 2008.
123. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP: Scid mouse model of psoriasis: a unique tool for drug development of autoreactive T-cell and th-17 cell-mediated autoimmune diseases, *Indian J Dermatol* 55(2):157, 2010.
124. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al: Interleukin-17+ CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression, *Arthritis & Rheumatology* 66(5):1272-1281, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

125. Filer C, Ho P, Smith RL, et al: Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 58(12):3705-3709, 2008.
126. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *The Lancet* 373(9664):633-640, 2009.
127. Benham H, Norris P, Goodall J, et al: Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis, *Arthritis Research & Therapy* 15(5):R136, 2013.
128. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+ CD4– CD8– entheseal resident T cells, *Nat Med* 18(7):1069, 2012.
129. Partsch G, Steiner G, Leeb B, et al: Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid, *J Rheumatol* 24(3):518-523, 1997.
130. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al: Immunomodulatory effects of anti–tumor necrosis factor α therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study, *Arthritis Rheum* 44(1):186-195, 2001.
131. Kruithof E, Rycke LD, Roth J, et al: Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies, *Arthritis Rheum* 52(12):3898-3909, 2005.
132. Canete JD, Pablos JL, Sanmarti R, et al: Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum* 50(5):1636-1641, 2004.
133. Ribbens C, Porras MM, Franchimont N, et al: Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment, *Ann Rheum Dis* 61(2):161-166, 2002.
134. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, et al: Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor α blockade in spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 50(9):2942-2953, 2004.
135. Kane D, Jensen LE, Grehan S, et al: Quantitation of metalloproteinase gene expression in rheumatoid and psoriatic arthritis synovial tissue distal and proximal to the cartilage-pannus junction, *J Rheumatol* 31(7):1274-1280, 2004.
136. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al: Mechanisms of TNF-α–and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis, *J Clin Invest* 111(6):821-831, 2003.
137. Szentpetery A, McKenna MJ, Murray BF, et al: Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 40(5):653-662, 2013.
138. Peng H, Wright V, Usas A, et al: Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell–expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4, *J Clin Invest* 110(6):751-759, 2002.
139. De Klerck B, Carpentier I, Lories RJ, et al: Enhanced osteoclast development in collagen-induced arthritis in interferon-γ receptor knock-out mice as related to increased splenic CD11b+ myelopoiesis, *Arthritis Research & Therapy* 6(3):R220, 2004.
140. Curran SA, FitzGerald OM, Costello PJ, et al: Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing autoantigens, *J Immunol* 172(3):1935-1944, 2004.
141. Gossec L, Smolen J, Ramiro S, et al: European League against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, *Ann Rheum Dis* 75(3):499-510, 2016.
142. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis, *Arthritis & Rheumatology* 68(5):1060-1071, 2016.
143. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al: Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization, *Ann Intern Med* 139(6):493-498, 2003.
144. Soriano ER, McHUGH NJ: Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1422-1430, 2006.
145. Grassi W, De Angelis R, Cervini C: Corticosteroid prescribing in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Clin Rheumatol* 17(3):223-226, 1998.
146. Strober BE, Siu K, Menon K: Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1442-1446, 2006.
147. Ritchlin CT: Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1435-1438, 2006.
148. Helliwell PS: Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1439-1441, 2006.
149. Nash P: Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1431-1434, 2006.
150. Mease P, Gladman D, Collier D, et al: Etanercept and methotrexate as Monotherapy or in combination in patients with psoriatic arthritis: a phase 3, double-blind, randomized controlled study [abstract], *Arthritis & Rheumatology* 70(S10), 2018.
151. Mihatsch M, Wolff K: Consensus conference on cyclosporin A for psoriasis February 1992, *Br J Dermatol* 126(6):621-623, 1992.
152. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 50(6):1939-1950, 2004.
153. Saber TP, Ng C, Renard G, et al: Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Research & Therapy* 12(3):R94, 2010.
154. Cassell S, Kavanaugh AF: Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1452-1456, 2006.
155. Boehncke W-H, Prinz J, Gottlieb AB: Biologic therapies for psoriasis. A systematic review, *J Rheumatol* 33(7):1447-1451, 2006.
156. Sterry W, Ortonne J-P, Kirkham B, et al: Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, *Bmj* 340:c147, 2010.
157. Mease P, Fleischmann R, Deodhar AA, et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA), *Ann Rheum Dis* 73(1):48-55, 2014.
158. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al: Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four–week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum* 60(4):976-986, 2009.
159. Reinisch W, Smolen J, editors: *Biosimilar safety factors in clinical practice.Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 2015.
160. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al: The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study, *Ann Rheum Dis* 73(1):132-137, 2014.
161. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials, *Ann Rheum Dis* 73(6):1000-1006, 2014.
162. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al: Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *The Lancet* 386(9999):1137-1146, 2015.
163. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, *Ann Rheum Dis* 76(1):79-87, 2017.
164. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al: Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(9):1550-1558, 2017.

165. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al: Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, *Ann Rheum Dis* 73(6):1020-1026, 2014.
166. Deodhar A, Gottlieb AB: Boehncke W-H, et al: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study, *The Lancet* 391(10136):2213-2224, 2018.
167. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al: Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation, *Ann Rheum Dis* 77(4):523-532, 2018.
168. Coates L, Moverley A, McParland L, et al: Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial, *The Lancet* 383:S36, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

83

Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y otras artropatías enteropáticas

RICHARD ZAMORE, MEENAKSHI BEWTRA Y ALEXIS OGDIE

PUNTOS CLAVE

- La artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un miembro de la familia de las espondiloartritis (SpA).
- Se han formulado diversas hipótesis para explicar el vínculo entre la inflamación intestinal y la articular: (a) la disbiosis en el intestino puede conducir a inflamación sistémica; (b) puede haber elementos genéticos compartidos que pueden explicar aberraciones fisiológicas en diferentes tejidos; (c) puede existir una activación exuberante de la vía del linfocito colaborador tipo 17 (Th17) como resultado de la disbiosis, de anomalías genéticas o de otros mecanismos que conducen a la inflamación en tejidos susceptibles, o (d) puede haber translocación de células inflamatorias desde el intestino hasta la articulación.
- La clasificación previa de las artritis asociadas a la EII incluía las categorías «tipo I» y «tipo II», pero puede que sea mejor clasificarlas como SpA axial o periférica. Por dicho motivo, los criterios de clasificación de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) para la SpA axial y la SpA periférica pueden ser de gran utilidad para guiar la valoración.
- La artritis asociada a la EII presenta manifestaciones parecidas a las de otros trastornos de la familia de las espondiloartropatías y puede incluir enfermedad axial o periférica, con características de las SpA, como entesitis y dactilitis. También puede haber uveítis y psoriasis.
- El tratamiento de la artritis asociada a la EII consta de terapias empleadas normalmente para la SpA, pero depende de si el paciente sufre una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa.
- Ciertas terapias que se prescriben a menudo para la SpA no son eficaces para la EII (p. ej., etanercept) y algunas pueden agravar la EII (p. ej., secukinumab). Del mismo modo, algunas terapias con eficacia en la EII (p. ej., ustekinumab) carecen de ella para la enfermedad axial. Por tanto, hay que tener en cuenta la actividad de la EII y de la artritis inflamatoria para elegir el tratamiento, y estas decisiones deben realizarse conjuntamente con el gastroenterólogo.

Introducción

En los últimos años ha ido creciendo el reconocimiento del papel del intestino en la fisiopatología de las enfermedades sistémicas. En particular, cada vez hay más referencias en la bibliografía médica sobre la asociación entre la patología intestinal y diversas enfermedades reumáticas, como las artropatías. La artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (llamada a veces *artritis enteropática*) es una de estas enfermedades que muestra una relación clara entre el intestino y las articulaciones. En este capítulo ofrecemos una visión general de la artritis asociada a la EII y comentamos la fisiopatología de la mucosa intestinal y del microbioma intestinal en relación con las espondiloartritis (SpA) y la EII. Más adelante describimos las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la artritis asociada a la EII. Después, abordamos otras artropatías asociadas a la patología intestinal.

Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal

Las SpA son un grupo de artritis inflamatorias con características clínicas compartidas, como la espondilitis axial y la sacroilitis, la artritis inflamatoria periférica (a menudo asimétrica, pero a veces con una presentación simétrica similar a la de la artritis reumatoide [AR]), la entesitis y la dactilitis[1]. Las SpA incluyen la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (APs), la artritis reactiva y las artritis asociadas a la EII. Además, el síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) y la enfermedad de Behçet comparten algunas de las características de las SpA[1-3].

Ciertos investigadores describieron por primera vez en 1929 la artritis periférica en los pacientes con EII[4,5]. También describieron la propensión a los brotes de artritis con las exacerbaciones de la colitis. Durante varias décadas los pacientes con este cuadro se clasificaban a menudo como AR. Más tarde, a finales de la década de 1950, numerosos autores describieron la sacroilitis en pacientes con EII[6-9]. En 1964 la American Rheumatism Association clasificó la artritis asociada a la EII como una entidad clínica independiente[10]. En 1976 Wright y Moll incluyeron la enteroartritis como parte del grupo de enfermedad de las SpA[11].

Más allá de la relación típica entre la EII y los síndromes clínicos que ocurren en la SpA, la inflamación intestinal asintomática es relativamente frecuente en estas enfermedades. Un análisis reciente de una cohorte de 65 pacientes con SpA observó pruebas de inflamación intestinal microscópica asintomática en el 46% de los pacientes[12]. En otro estudio se comprobó que un tercio de los pacientes con EA y

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

APs presentan inflamación intestinal microscópica, pero sin signos ni síntomas de EII. Del mismo modo, la sacroilitis asintomática se descubre con frecuencia en pacientes con EII en las imágenes de la pelvis realizadas para evaluar la EII del paciente[13,14].

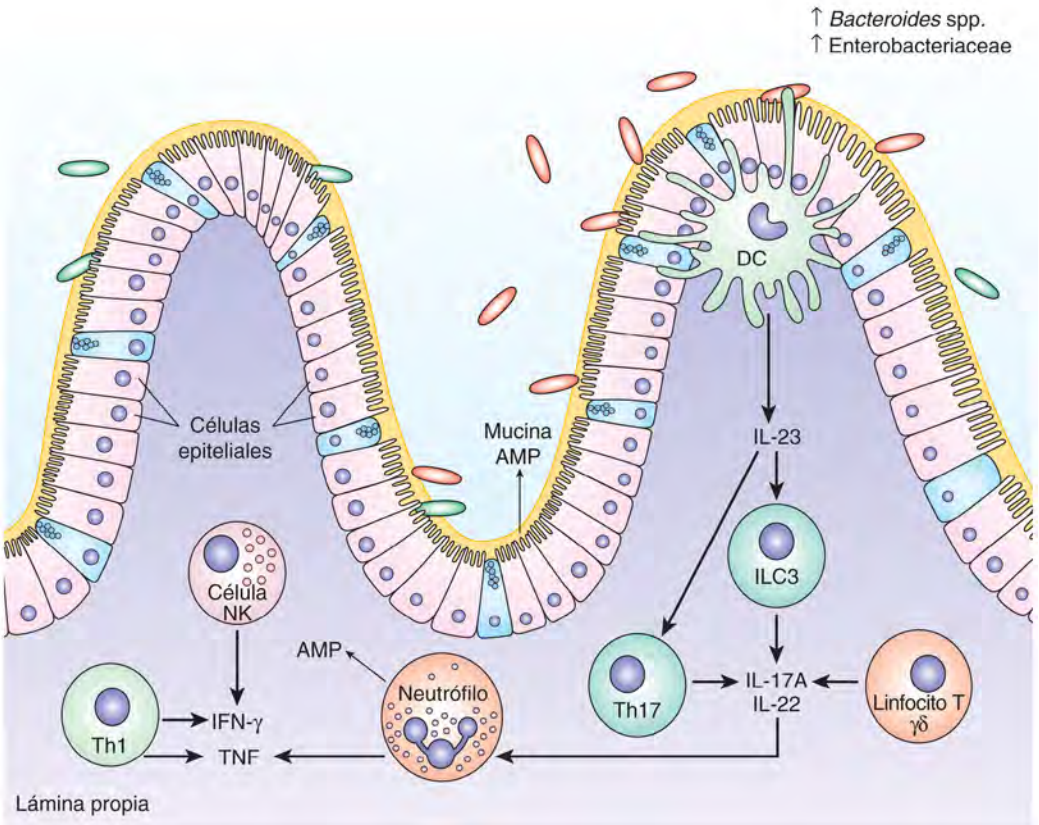
Hasta la fecha nuestros conocimientos son relativamente escasos acerca de la artritis asociada a la EII y sigue siendo una entidad patológica poco estudiada. Por otra parte, hay un desacuerdo generalizado sobre la manera de clasificar las artritis asociadas la EII, así como su lugar en el contexto de otras artropatías enteropáticas. En este capítulo proporcionamos una visión general de lo que se conoce y de los puntos de desacuerdo o cuándo existen pocos datos. Examinamos la fisiopatología de la SpA y la EII y dónde se entrecruzan estas dos enfermedades. Además, examinamos las modalidades terapéuticas disponibles actualmente y las estrategias terapéuticas clínicas contemporáneas.

Fisiopatología de la espondiloartritis y la enfermedad inflamatoria intestinal: de la mucosa intestinal y el microbioma a la artropatía

Visión general del entorno intestinal en la salud

La mucosa intestinal sirve de barrera y actúa como una línea de defensa frente a agentes ambientales potencialmente nocivos y mantiene a la vez la tolerancia a la microflora normal. El epitelio intestinal se considera una barrera permeable (fig. 83.1)[15]. La capa superior está compuesta por células epiteliales conectadas por zonas de oclusión que sellan el espacio intraepitelial, así como por células caliciformes productoras de mucina. Las zonas de oclusión se consideran guardianes que limitan la permeabilidad a través del epitelio[15]. Debajo de las zonas de oclusión se encuentran los linfocitos intraepiteliales, que son inspectores inmunitarios. Recubriendo las células epiteliales hay una capa de mucina que sirve como primera capa de defensa entre los patógenos y el epitelio intestinal. Por debajo de las células epiteliales está la membrana basal, que separa la capa epitelial de la lámina propia subyacente[15]. La lámina propia, uno de los principales contribuyentes de la inmunidad intestinal, contiene linfocitos, células dendríticas y macrófagos[15].

El intestino normal está compuesto por un microbioma floreciente. Se calcula que millones de millones de microbios viven en el intestino humano, gran parte de los cuales residen en el intestino distal[16]. Nuestros conocimientos acerca del papel del microbioma en la salud y la enfermedad está ampliándose con rapidez. El microbioma desempeña un papel en el mantenimiento de la homeostasis intestinal[16]. Entre las funciones del microbioma destacan la modulación del sistema inmunitario innato y adaptativo, así como la defensa del huésped a través de la inhibición de la colonización patogénica[16]. Las fluctuaciones en la población microbiana pueden desencadenar o mantener una enfermedad inflamatoria (dentro del intestino y en otros tejidos por todo el cuerpo) y, del mismo modo, la inmunosupresión consiguiente puede conducir a alteraciones en el microbioma. El conocimiento de esta premisa facilita la comprensión del porqué de las enfermedades del sistema gastrointestinal. Sean infecciosas o inflamatorias, pueden conducir a alteraciones de la inmunidad en todo el cuerpo, en particular en las articulaciones, como comentamos más adelante en este capítulo.



● **Fig. 83.1** La pared intestinal está compuesta por una capa de células epiteliales en la parte superior, y por encima de ella hay una capa de mucina. Por debajo de la capa epitelial está la lámina propia, que contiene linfocitos, células dendríticas y macrófagos. Cada una de estas capas tiene un cometido importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. *AMP,* péptidos antimicrobianos; *NK,* asesina natural. (Adaptado de Kabeerdoss J, et al: Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2016;36[4]:457-468.)

Mantenimiento del equilibrio en el intestino

La barrera mucosa desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis. La capa mucosa (secretada por las células caliciformes) proporciona una barrera física y química. Uno de los cometidos cruciales de esta barrera es mantener a los microbios intestinales a una distancia segura de las células epiteliales intestinales, un mecanismo de inmunovigilancia en el intestino[17]. Aparte de la barrera mucosa, los péptidos antimicrobianos (PAM) y las células linfoides innatas (CLI) también ayudan a confinar a los microbios intestinales. Los PAM son secretados desde las células de Paneth (estas células también secretan interleucina (IL) 23, a la que volveremos en breve). Además, la inmunoglobulina (Ig) A secretada por las células plasmáticas también apoya la homeostasis. En un estado normal, todos estos componentes existen en armonía. En otras palabras, hay un estado de tolerancia inmunitaria: las células epiteliales secretan IL-33, los linfocitos T reguladores secretan factor de crecimiento transformante (TGF)-β e IL-10, y las células linfoides innatas (RORgamma-t+) secretan IL-22. Las CLI desempeñan un cometido importante en el mantenimiento de este equilibrio; la ausencia o la disfunción de estas células conducen a disbiosis. Por otra parte, el equilibrio entre los linfocitos T cooperadores (Th) tipo 17 y los linfocitos Treg también parece tener importancia en el mantenimiento de la homeostasis[17].

Disrupción de la barrera

La capa mucosa del intestino representa una barrera física y química importante. Las alteraciones de esta barrera o los polimorfismos proteicos asociados a la perturbación de la capa mucosa se asocian a una alteración de las respuestas inmunitarias en el intestino y estimulan una generalización de la alteración inmunitaria. En el intestino de la enfermedad de Crohn (EC) y en las SpA está alterada la regulación de la producción de moco[17]. Cuando ocurre esta lesión, los microbios disponen de un acceso directo al microentorno celular y penetran a través de la capa mucosa. Sigue sin estar claro si ocurre en primer lugar la lesión de la capa mucosa o si ciertos microbios o disbiosis son los causantes de esta lesión; ambas hipótesis son plausibles. Sin embargo, los ratones libres de gérmenes no desarrollan inflamación colónica micro- o macroscópica; así pues, se necesita la presencia de microbios para que se produzca este proceso. Las células epiteliales intestinales, expuestas a los microbios procedentes del otro lado de la capa mucosa, desencadenan entonces una respuesta inflamatoria, enviando una «señal de peligro» mediante la secreción de IL-1 e IL-6. Después, las células dendríticas secretan IL-12 e IL-23, estimulando las respuestas de los linfocitos Th1 y Th17. Esto conduce a la producción de IL-17 y a la secreción de interferón γ. Los linfocitos B también comienzan a secretar IgG específica del comensal. En conjunto, estos factores pueden causar daños tisulares locales (es decir, enfermedad inflamatoria intestinal o inflamación intestinal subclínica).

Disbiosis en la enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis

En la EII hay un descenso de la diversidad intestinal y, sobre todo, una pérdida de microbios que normalmente promueven la homeostasis intestinal[17-19]. Los microbios que inducen inflamación, como *Prevotellaceae,* pueden estar aumentados. Se han observado alteraciones similares en el microbioma intestinal en pacientes con SpA[19]. Los pacientes con SpA muestran de dos a tres veces más cantidad de *Ruminococcus gnavus* que los pacientes con AR y que los controles sanos. Un incremento en estas bacterias se correlaciona positivamente con la actividad de la SpA en los pacientes con antecedentes de EII[19].

Del intestino a la articulación

¿Por qué la inflamación o la activación inmunitaria en el intestino pueden dar lugar a sinovitis y/o entesitis? Hay varios mecanismos potenciales y se han formulado varias teorías. En primer lugar, puede haber simplemente una genética compartida, con desencadenantes ambientales compartidos. Después, el incremento de la permeabilidad intestinal permite la exposición de las células inmunitarias mucosas a antígenos microbianos. Esto puede conducir después a la acumulación de antígenos microbianos sistémicamente, que estimulan la inflamación articular. Alternativamente, la exposición de las células inmunitarias mucosas a antígenos microbianos puede llevar a una respuesta inflamatoria sistémica que desencadena artritis inflamatoria. Finalmente, otra hipótesis es que la activación inmunitaria conduce a la translocación de células inflamatorias del intestino a la membrana sinovial, lo que viene sugerido por estudios que demuestran macrófagos compartidos en el intestino y la membrana sinovial de las SpA y un aumento de la afinidad de los linfocitos T mucosos por proteínas sinoviales (fig. 83.2)[17,20]. Esta última hipótesis es la que ha recibido más apoyos en los últimos años[21]. En las secciones siguientes se describen con más detalle cada una de estas hipótesis.

Genética compartida

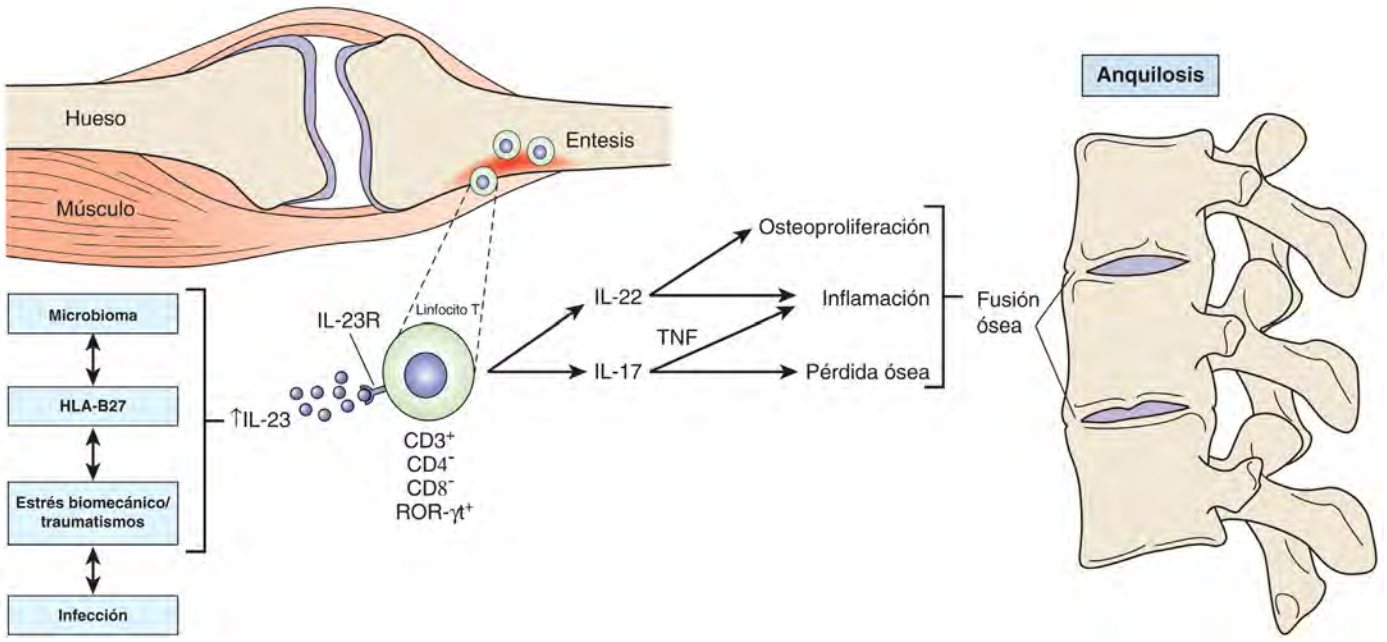
La positividad del antígeno leucocítico humano (HLA)-B27 está presente en el 50-60% de los pacientes con espondilitis asociada a la EII. No obstante, la asociación no es tan firme con la artritis periférica asociada a la EII[22]. Durante muchos años se ha postulado que el HLA-B27 contribuye al desarrollo de la inflamación intestinal y articular, en parte por la disfunción celular al encontrarse con un patógeno intracelular[17]. En lugar de cargar la proteína para una presentación adecuada del antígeno, el HLA-B27 tosco puede formar homodímeros que conducen a una respuesta de proteínas no plegadas y, a la larga, a una respuesta de «peligro» inflamatoria (producción de IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 y factor de necrosis tumoral [TNF]) o de autofagia (lo que condiciona una cascada inflamatoria similar)[12]. Los estudios en modelos de rata HLA-B27 sugieren que los microbios inducen cambios inflamatorios similares a los observados en personas con EII. Además, en las personas sanas se han observado diferencias en la microbiota entre hermanos positivos y negativos para el HLA-B27, lo que sugiere un papel del trasfondo genético sobre la composición de la microbiota intestinal[18]. La disbiosis puede deberse a infecciones (p. ej., *Campylobacter* y otras infecciones largamente asociadas a artritis reactiva) o a antibióticos.

El HLA-B27 no es el único factor de riesgo para la EA o la EII. Las aminopeptidasas 1 y 2 del retículo endoplásmico (*ERAP1* y *ERAP2*) son locus genéticos que pueden desempeñar algún papel en recortar proteínas para la presentación a moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Esta relación es particularmente relevante en los pacientes HLA-B27+. Está establecida la interacción entre la ERAP1 y el HLA-B27, pero no con la ERAP2[23,24]. La asociación entre la ERAP y la EA es más firme que con la EII, pero se ha demostrado la asociación con la EII[23]. En el capítulo 79 se puede ampliar la patogenia relacionada con el HLA-B27[25].

Además del HLA-B27 y la ERAP, existen otras vías genéticas comunes en las SpA y la EII. Se han demostrado polimorfismos del IL-23R en la EII y la SpA, con varios locus de susceptibilidad compartidos[22,26]. Estos polimorfismos conducen normalmente a un aumento de linfocitos Th17 y de la secreción de IL-17, IL-22 e IL-21. Las mutaciones en la proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de la caspasa (CARD9) se han asociado a la EII y la EA. La CARD9 puede desempeñar un papel protector en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, de modo que, cuando está mutada, conduce a enfermedad. No obstante, sigue sin estar claro el mecanismo inflamatorio preciso, ya que la mayoría de los polimorfismos de la CARD9 asociados a la EA se relacionan con una disminución de la expresión de la CARD9[17].

Las proteínas de la vía de la CARD9 actúan como señales mediadoras entre los receptores de dectina 1 y dectina 2[17] y reconocen el β-glucano en las paredes de las células bacterianas y micóticas. La exposición del β-glucano induce el fenotipo de SpA dependiente de IL-23 en ratones SKG (un modelo de ratón

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 83.2** Vínculo hipotético entre el intestino y la articulación. Puede que la disbiosis intestinal la permeabilidad intestinal y provoque inflamación local y la consiguiente inflamación sistémica. Otra alternativa es que las células linfoides innatas pueden viajar hasta la articulación para estimular la inflamación local, comenzando en la entesis. *HLA,* antígeno leucocítico humano. (Tomado de Ciccia et al: *Curr Opinion Rheumatol* 2016;28[1].)

que desarrolla espontáneamente artritis autoinmunitaria crónica) y respuestas de IL-23 exageradas en los macrófagos de pacientes con EA[17]. Las mutaciones en la CARD9 también pueden conducir a la activación de inflamasomas en respuesta a algunas de las proteínas de la pared celular de bacterias y hongos. En los ratones sin CARD9 la exposición a *Citrobacter* lleva al desarrollo de inflamación intestinal pero, si crecen en un entorno libre de gérmenes, estos ratones no desarrollan inflamación intestinal, lo que sugiere de nuevo la necesidad de la microbiota para que aparezca la enfermedad.

El locus de susceptibilidad genética más consistente para la EII está en el cromosoma 16q12 (IBD1) en NOD2/CARD15. El NOD2/CARD15 conduce a un aumento de la actividad inmunitaria y a la producción de DAMPS (proteínas S100). Esto desencadena una cascada inflamatoria. Cabe destacar que la calprotectina, empleada a menudo para medir y valorar el grado de inflamación intestinal (se comenta más tarde en el manejo), es un heterodímero de S100A8 y S100A9. Hasta la fecha no hay un vínculo claro entre NOD2/CARD15 y la EA[22]. No obstante, ha habido asociaciones con las proteínas S100 en la SpA. Por último, pueden existir otros nexos genéticos entre la EA y la EII. En un amplio estudio de exoma en cerca de 5.000 pacientes con EA y en 21.000 controles sanos se identificaron tres variantes asociadas a la EA, *CDKAL1, C7orf72* y *TLR10,* que se han asociado previamente a EII[27].

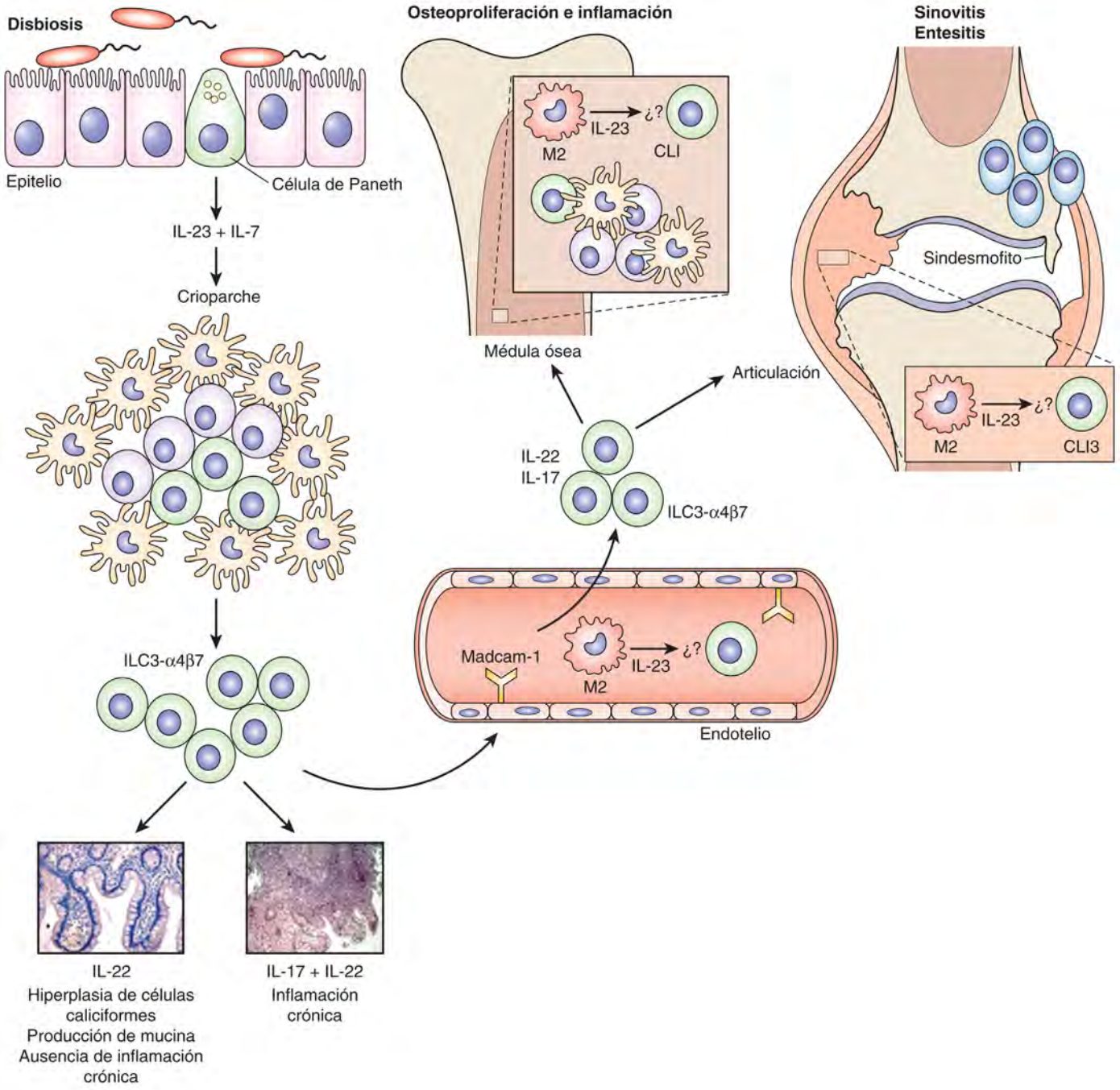
La vía del linfocito colaborador T tipo 17 y las implicaciones para el desarrollo de la espondiloartritis

Se ha observado que la vía del Th17 desempeña un papel importante en el desarrollo y el mantenimiento de la SpA en los ratones[28,29], y también se ha identificado como una vía importante en la EII. La respuesta de los Th17 es un componente importante de la respuesta inmunitaria normal, particularmente en la protección frente a infecciones, como las infecciones micóticas y algunas bacterianas. Las respuestas de Th17 excesivamente exuberantes también se han asociado a cuadros autoinmunitarios. Los linfocitos Th17 facilitan la regulación del borde mucoso, y la microbiota intestinal se ha relacionado con la homeostasis de esta vía a nivel del intestino. Sin embargo, una señalización excesiva de los Th17 (respecto a los linfocitos T reguladores) conduce a la activación de las CLI. Una actividad sin control de las CLI puede impulsar una inflamación intestinal y una inflamación más generalizada[20]. Un tipo concreto de CLI, la CLI3, está notablemente expandida en el intestino, la sangre y la membrana sinovial de los pacientes con EA[20].

Como hemos mencionado, la activación de la vía del Th17 conduce a la diferenciación de células linfoides innatas potencialmente patogénicas que producen IL-22 e IL-17. Cabe recordar que la liberación de IL-23 por la estimulación de los Th-17 puede llevar a la producción de IL-22 e IL-17, aunque también hay otros mecanismos a través de los cuales pueden producirse citocinas[28]. Se ha observado una hiperproducción de IL-23 en las paredes intestinales de los pacientes con EA[12]. Los estudios en ratones tipo salvaje han demostrado que, cuando aumentan los valores de IL-23 (mediante una técnica de microcírculo en el que la IL-23 albergada en microcírculos inyectados intravenosamente se aloja en el hígado y se libera IL-23), estos ratones desarrollan fenotipo de SpA[28]. Una teoría es que la IL-23 producida en el intestino, posiblemente debido a alteraciones en el microbioma o a una inflamación en marcha, puede conducir al desarrollo de SpA de una forma parecida. Uno de los problemas de esta teoría es que los inhibidores de la IL-23 no han demostrado eficacia en la EA hasta la fecha, lo que puede generar dudas sobre si estas observaciones son lo suficientemente parecidas en la enfermedad humana[30].

Papel de la disbiosis en la estimulación de la artropatía

Algunos estudios han supuesto que la disbiosis en el intestino conduce a aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación local y posteriormente inflamación sistémica, en particular la inflamación impulsada por los linfocitos Th17 y la IL-23. La microbiota intestinal puede desencadenar una respuesta de Th17. Por ejemplo, las diferencias en la respuesta a bacterias filamentosas segmentadas, en comparación con las respuestas a bacterias no comensales, y la disregulación de estas respuestas, están relacionadas con la inflamación en el intestino[16]. Esta respuesta inflamatoria incrementa la producción de IL-23, activando al IL-23R en las células linfoides innatas dentro de las entesis (fig. 83.3).



● **Fig. 83.3** La fisiopatología propuesta de la espondiloartritis comienza en la entesis y se plantea la hipótesis de que está desencadenada por incrementos en la interleucina (IL) 23 local o circulante. Esto puede estar estimulado por alteraciones a nivel del intestino, incluyendo entre otras etiologías una respuesta proteica no plegada en el contexto de antígeno leucocítico humano (HLA) B27, fuerzas de cizallamiento locales o infección. *CLI,* células linfoides innatas. (Adaptado de Lories RJ, McInnes IB: Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med,* 2012. 18[7]:1018-1019.)

Finalmente, las células epiteliales intestinales pueden activarse (potencialmente por disbiosis) y migrar después a la circulación hasta las entesis; esto se ha demostrado en modelos animales. Las CLI3 parecen ser células residentes tisulares, normalmente en focos de la mucosa. Sin embargo, estas «células residentes tisulares» pueden tener la capacidad de viajar. Las CLI3 NKp44+ en pacientes con EA expresan el receptor central intestinal α-4-β-7, tanto en el intestino como en la médula ósea, tejidos donde también hay una gran expresión del ligando MAdCAM1. Esto sugiere la capacidad migratoria de las células desde el intestino hasta la membrana sinovial[20].

Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal

La artritis inflamatoria es la manifestación extraintestinal más frecuente de la EII[13]. La artritis asociada a la EII ocurre tanto en la EC como en la colitis ulcerosa (CU)[31,32]. En conjunto, la prevalencia de la artritis inflamatoria en los pacientes con EII oscila ampliamente, aunque generalmente en el rango del 13-33%[32-35,36]. Los pacientes con artritis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inflamatoria asociada a la EII comparten muchas de las características de la SpA[35]. La mayoría de los estudios epidemiológicos han desglosado históricamente la artritis asociada a la EII en enfermedad periférica y axial. Por ejemplo, en un metaanálisis reciente se apreciaba que en los pacientes con EII la prevalencia de EA, sacroilitis y artritis periférica era del 3, 10 y el 13%, respectivamente[35]. Sin embargo, la prevalencia de enfermedad axial puede ser mayor debido a la presencia de sacroilitis asintomática, que no atrae a menudo la atención del médico que trata una enfermedad intestinal[13]. Por el contrario, la prevalencia de EII es menor entre los pacientes con SpA. En un metaanálisis amplio se observaba que la EII aparecía en cerca del 6,8% de los pacientes con EA[37].

Como la EII y la SpA tienen a menudo un inicio insidioso, a veces resulta difícil determinar cuál es el proceso que ocurre en primer lugar. Dado el solapamiento entre estos cuadros, la nomenclatura se convierte en un problema. ¿Es artritis asociada a la EII o una SpA con EII? La mayoría utiliza el término *artritis asociada a la EII* para referirse a los pacientes que desarrollan primero EII o en los que la EII impulsa la terapia. En conjunto, actualmente se supone que la fisiopatología es parecida y, por tanto, es probable que las diferencias de la terminología no sean tan importantes ni significativas. Independientemente del término empleado, es frecuente la coexistencia de ambos procesos. En un estudio de manifestaciones extraintestinales en el Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort, la artritis periférica y la enfermedad axial estaban presentes antes del diagnóstico de EII en el 20 y el 40% de los pacientes, respectivamente[38]. En un estudio poblacional se observaba que en los pacientes con EA el riesgo más alto de desarrollar EII se situaba en el primer año después del diagnóstico[39]. Ciertas características de la inflamación intestinal se correlacionan con una artropatía más activa. Por ejemplo, es más probable que ocurra artritis en pacientes con enfermedad del intestino grueso, así como en los pacientes con abscesos, poliposis pseudomembranosa o enfermedad perianal[13].

Manifestaciones clínicas

La afectación articular en la artritis asociada a la EII se parece a la observada en otros tipos de SpA e incluye artritis inflamatoria (periférica, axial o ambas), entesitis y dactilitis. Puede apreciarse cualquier combinación de estas manifestaciones, como sucede normalmente en otros tipos de SpA. Además, en los pacientes afectados pueden verse otras manifestaciones extraintestinales de la EII y manifestaciones extraarticulares de la SpA, como uveítis, eritema nudoso y pioderma gangrenoso.

La artritis periférica es una de las manifestaciones más frecuentes de la artritis asociada a la EII. La artritis periférica observada en los pacientes con EII se ha clasificado históricamente en dos fenotipos, tipo I y tipo II. Este esquema de clasificación surgió por primera vez de investigadores de consultas de EII en Oxford[40]. Su estudio, publicado en 1998, era una revisión de notas de casos de todos los pacientes con EII vistos en su consulta, incluidos 976 pacientes con CU y 483 con EC. Observaron un patrón entre sus pacientes y los clasificaron en artritis pauciarticular (tipo I) o poliarticular (tipo II) (tabla 83.1). Revisaron después su evolución natural, las distribuciones de las articulaciones y la frecuencia de otras complicaciones para afinar aún más cada tipo[40]. Desde entonces, este esquema se ha convertido en la referencia para las discusiones sobre la artritis periférica asociada a la EII y se cita a menudo en las referencias bibliográficas. La distinción entre artritis tipos I y II es relevante para comprender la bibliografía médica y, por tanto, describimos los dos tipos con más detalle. No obstante, es preciso señalar que este esquema de clasificación ya no suele usarse a menudo en la práctica reumatológica. Una manera más práctica y fiable de clasificar la enfermedad es gracias a un método empleado en la SpA en general, como los criterios validados de la Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) para la SpA axial o aquellos para la SpA periférica[41,42]. Los criterios de la ASAS y otros sistemas de clasificación para la SpA se comentan con más detalle en el capítulo 80.

TABLA 83.1 Esquema de clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal[40]

Características	Tipo I	Tipo II
Distribución	Oligoarticular, asimétrica y migratoria	Poliarticular, simétrica
Articulaciones afectadas con frecuencia	Rodillas y tobillos	Metacarpofalángicas
Enfermedad erosiva	Rara	Puede ocurrir si es progresiva
Evolución clínica	Autolimitada	Persistente, requiere a menudo terapia inmunosupresiva
Asociación con enfermedad intestinal	Los brotes se asocian a enfermedad intestinal	Asociación mínima

Los reumatólogos no han alcanzado hasta ahora un acuerdo uniforme sobre cómo clasificar y categorizar las diferentes manifestaciones de la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes desarrollan normalmente un patrón de enfermedad similar al de otras espondiloartritis. Por tanto, puede clasificarse inicialmente por la distribución de las articulaciones afectadas, sea como artritis fundamentalmente periférica o como artritis axial (con espondilitis y/o sacroilitis) o ambas. La clasificación mostrada aquí no se ha validado según nuestros conocimientos, aunque es el método de clasificación citado con más frecuencia.

Los pacientes con un patrón de la enfermedad predominantemente oligoarticular, conocido históricamente como *artritis tipo I,* desarrollan una artropatía asimétrica que afecta a articulaciones grandes y pequeñas. Las extremidades inferiores están afectadas con más frecuencia, incluyendo rodillas, tobillos y articulaciones metatarsofalángicas. La artritis puede ser migratoria. Normalmente es menos grave que la enfermedad de predominio poliarticular, a menudo autolimitada y transitoria y se resuelve sola sin tratamiento[13]. Sin embargo, es frecuente la recurrencia de la enfermedad. La enfermedad erosiva resulta rara. La artritis observada en estos pacientes ocurre precozmente en el transcurso de la enfermedad intestinal e incluso puede aparecer varios años antes del desarrollo de la enfermedad intestinal. Los brotes suelen asociarse a menudo a enfermedad intestinal activa y a menudo coexisten la artritis y las recaídas de la enfermedad intestinal[13]. En un estudio se mencionaba que la extirpación quirúrgica del colon en los pacientes con CU tenía un efecto curativo en la artritis tipo I, lo que viene a apoyar el vínculo entre la actividad de la enfermedad intestinal y articular[13]. Los pacientes con este patrón como característica predominante de su artropatía suelen desarrollar manifestaciones extraintestinales observadas en pacientes con EII, como eritema nudoso y uveítis[43].

Los pacientes con un patrón de la enfermedad predominantemente poliarticular, conocido históricamente como *artritis tipo II,* desarrollan una poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas, sobre todo de las articulaciones metacarpofalángicas[13]. Este patrón tipo AR de la enfermedad rara vez precede a la enfermedad intestinal, y la actividad de la artropatía es independiente de la actividad de la enfermedad intestinal[43]. La sinovitis en los pacientes con este patrón de artropatía normalmente es más grave, puede ser erosiva y no resulta autolimitada. Según la descripción inicial, este tipo de artritis necesita tratamiento con más frecuencia mediante terapia inmunosupresora. En realidad, estas categorías son flexibles y cambian con el tiempo.

La enfermedad axial observada en la artritis asociada a la EII es parecida a la observada en la SpA en general. Puede oscilar de una sacroilitis asintomática a una lumbalgia inflamatoria, con o sin sacroilitis, a una espondilitis anquilosante verdadera. Los síntomas incluyen lumbalgia inflamatoria y dolor en las nalgas. La rigidez matutina es una

característica sobresaliente, y el dolor suele empeorar con el reposo y se alivia con el movimiento. Los síntomas pueden ser intermitentes. Los pacientes pueden describir que se despiertan en las últimas horas de la noche por dolor de espalda. Otras características importantes incluyen la persistencia de los síntomas durante más de 3 meses y el inicio antes de los 45 años. Tradicionalmente se ha pensado que la actividad de la enfermedad axial no se asocia a la actividad de la enfermedad intestinal y que los brotes aparecen de manera independiente. Sin embargo, algunos estudios han sugerido una asociación entre las puntuaciones de la actividad clínica de la EA y el desarrollo de EC, así como con las puntuaciones de actividad de la enfermedad en la EC[44,45]. En otro estudio se observa que los pacientes con EII que desarrollan SpA axial tienen más probabilidades de presentar una evolución crónica y activa de la EII[46]. La resección intestinal quirúrgica no influye sobre la enfermedad axial[13].

La entesitis y la dactilitis son frecuentes y características de la SpA. La entesitis puede aparecer en el tendón de Aquiles, la fascia plantar, el tendón rotuliano, los epicóndilos externo e interno y en otra amplia gama de localizaciones de entesitis por todo el cuerpo. La entesitis se identifica clínicamente presionando sobre la zona de la inserción tendinosa y desencadenando dolor (estos parámetros clínicos pueden tener una sensibilidad moderada, pero la especificidad es baja); la entesitis también se puede medir mediante resonancia magnética o ecografía[47]. Las erosiones y/o la formación de hueso nuevo pueden ocurrir en cualquiera de las localizaciones de la entesitis. La dactilitis es la tumefacción inflamatoria de los dedos de las manos o de los pies causada por tenosinovitis e inflamación de la totalidad del grosor de muchos de los tejidos de los dedos. La dactilitis y la entesitis ocurren con menos frecuencia en la artritis asociada a la EII que en otros tipos de SpA, como la APs[48]. No obstante, en un estudio reciente se sugería que la dactilitis puede ser más frecuente de lo que se creía antiguamente en los pacientes con artritis asociada a la EII, con una prevalencia del 15% en una cohorte[49]. En este estudio la dactilitis era más frecuente en los pacientes con EII con EC y en aquellos con artritis periférica[49].

El SAPHO es otro trastorno osteomuscular que se asocia a EII. A veces parece formar parte de la familia de las SpA y haber una asociación con el HLA-B27[2]. En una revisión se observaba que la EII estaba presente en el 4,8% de los pacientes con SAPHO, mientras que este síndrome estaba presente en el 0,2% de los pacientes con EII[50].

Por último, la osteoartropatía hipertrófica es otro tipo de artropatía que se observa en la EII[13]. La osteoartropatía hipertrófica consiste en una proliferación excesiva de piel uy hueso en localizaciones distales de las extremidades. La proliferación perióstica y la sinovitis pueden aparecer en estadios tardíos. Los pacientes pueden desarrollar deformidad ampollosa en las puntas de los dedos. Estas deformidades ampollosas son un signo de mal pronóstico para la gravedad de la enfermedad intestinal en los pacientes con EII[13]. De forma parecida, la osteoartropatía hipertrófica se asocia a un desacoplamiento de la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos y de la formación de hueso nuevo, características clave en la EA.

Aunque la artropatía es la manifestación extraintestinal más frecuente en la EII, hay otras manifestaciones extraintestinales adicionales de la EII, que se describen en la tabla 83.2.

Diagnóstico

La artritis asociada a la EII se debe sospechar cuando un paciente con EII desarrolla dolor articular, rigidez o síntomas de dolor de espalda inflamatorio (tabla 83.3). Una vez sospechado el cuadro, el diagnóstico de la artropatía es similar al de las SpA en general. La anamnesis debe centrarse en la distribución de las articulaciones afectadas, los síntomas que pueden sugerir dolor articular inflamatorio (p. ej., rigidez matutina, tumefacción y mejoría con la actividad), actividad presente de la EII y la relación del dolor articular con la actividad de la enfermedad intestinal. Dichos pacientes deben someterse a una exploración física detallada, prestando mucha atención a las articulaciones tumefactas, la dactilitis, la entesitis, la espondilitis axial y la sacroilitis, particularmente en los pacientes con síntomas de dolor de espalda inflamatorio (v. más detalles de la valoración de la SpA en el cap. 80). Hay que descartar otras manifestaciones extraintestinales de la EII, como eritema nudoso o patología ocular inflamatoria. Se han de obtener pruebas analíticas que apoyen el diagnóstico de artritis inflamatoria, como la proteína C reactiva (CRP), si bien puede estar elevada también en presencia de enfermedad intestinal activa. Hay que plantear la necesidad de artrocentesis en presencia de artritis monoarticular u oligoarticular con la finalidad de descartar infección y enfermedad por cristales y para documentar un líquido inflamatorio.

No existe una prueba formal para confirmar la artritis asociada a la EII. En su lugar, el diagnóstico se establece en un paciente con EII confirmada y características de artritis inflamatoria, como ya hemos descrito. Dado que la artritis puede desarrollarse en primer lugar, los reumatólogos deben realizar un seguimiento de los pacientes con SpA ante la posibilidad de que desarrollen signos o síntomas de EII (p. ej., dolor abdominal nuevo, diarrea, deposiciones sanguinolentas o anemia nueva). Estos pacientes deben ser remitidos a un gastroenterólogo para un estudio de EII.

Cribado de la espondiloartritis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Como cada vez está más claro que la precocidad en la identificación y el tratamiento de la SpA conduce a mejores desenlaces, el cribado de los pacientes con EII ha recibido gran atención. Recientemente se han desarrollado herramientas de cribado. Hay varios cuestionarios que se han diseñado para facilitar la detección precoz del dolor de espalda inflamatorio y/o la SpA axial en los pacientes con EII[51-53].

Valoración y monitorización de la actividad de la enfermedad

Los niveles de actividad de la enfermedad articular e intestinal se deben vigilar de forma regular y objetiva en los pacientes con artritis asociada a la EII[54,55]. En este caso nos centraremos en la monitorización de la enfermedad articular. No obstante, el nivel de actividad de la enfermedad intestinal debe tenerse siempre en cuenta a la hora de adoptar decisiones terapéuticas. La selección de la mejor terapia para estos pacientes suele ser un reto, de manera que resulta crucial una buena relación entre el reumatólogo y el gastroenterólogo.

En general, como sucede en otros tipos de SpA, la monitorización ha de registrar de manera objetiva la situación clínica del paciente, y esta medida debe vigilarse en cada consulta[55]. En general, las medidas que se emplean en la SpA suelen ser útiles para medir la actividad de la artritis asociada a la EII. Dichas medidas incluyen la Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) y una medida de resultados referida por el paciente desarrollada recientemente, el ASAS Health Index (ASAS HI). En el capítulo 80 puede consultarse una descripción más detallada de la medición de la actividad de la enfermedad en los pacientes con SpA. Los resultados referidos por el paciente (como el BASDAI y el ASAS HI) son mediciones útiles que se pueden monitorizar longitudinalmente y a menudo con más prácticas en el contexto clínico. El Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3) es una medida de resultados referida por el paciente que se emplea a menudo en la práctica en varias enfermedades en EE. UU. y que guarda una buena correlación con el BASDAI para valorar la actividad de la enfermedad en los pacientes con EA[56].

Estudios recientes han investigado otros métodos para ayudar a monitorizar específicamente la actividad de la enfermedad en los pacientes con artritis asociada a la EII, aunque actualmente no se emplean en la práctica clínica. La utilización de biomarcadores fecales, como la calprotectina, representa pruebas no invasivas prometedoras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 83.2 Manifestaciones extraintestinales no osteomusculares de la enfermedad inflamatoria intestinal

Mucocutáneas	El eritema nudoso (10-15%) sigue a la actividad intestinal El pioderma gangrenoso (1-5%) es en la mayoría de los casos independiente de la actividad de la enfermedad El síndrome de Sweet sigue a la actividad intestinal La estomatitis aftosa y/o la pioestomatitis vegetante (hasta el 10%) siguen a la actividad intestinal
Oculares	La escleritis o la epiescleritis (2-3%) siguen a la actividad de la enfermedad La uveítis (2-6%) puede discurrir en paralelo o no a la actividad de la enfermedad
Hepatopancreaticobiliares	La colangitis esclerosante primaria (hasta el 7,5%) no discurre en paralelo a la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal Pancreatitis aguda
Tromboembólicas	Manifestaciones venosas y arteriales (1-6%) y aumento del riesgo con niveles altos de actividad de la enfermedad
Pulmonares	Patología de las vías respiratorias altas; manifestaciones de las vías respiratorias grandes y pequeñas; aumento del riesgo en pacientes con colitis ulcerosa en comparación con el de pacientes con enfermedad de Crohn
Renales y urológicas	Glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial (a considerar) y cálculos renales
Neurológicas	Neuropatías periféricas; enfermedades desmielinizantes; en la mayoría son independientes de la enfermedad intestinal
Hematológicas/ neoplásicas	Anemia de enfermedad crónica La amiloidosis es rara en la enfermedad de Crohn y no se menciona en la colitis ulcerosa

Modificada de Ott C, Schölmerich J: Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 10:585-595, 2013.

para la evaluación de la actividad de la enfermedad y la cicatrización de la mucosa en los pacientes con EII[57]. También pueden tener su papel para evaluar la artritis y predecir la evolución de la enfermedad. En un estudio la elevación de la calprotectina fecal identificaba con precisión a los pacientes con SpA e inflamación intestinal y más inflamación articular en la resonancia magnética, y los pacientes con niveles basales más altos lograban mejor respuesta de sus artritis mediante tratamiento con inhibidores del TNF[58]. Sin embargo, las pruebas disponibles son contradictorias. Algunos estudios han demostrado que los niveles de calprotectina representan un marcador independiente para progresión vertebral radiográfica en pacientes con SpA axial, mientras que otros no han observado una asociación entre los niveles de calprotectina y las medidas de la actividad de la enfermedad clínica en los pacientes con EA[12].

TABLA 83.3 Criterios para el dolor de espalda inflamatorio (DEI)

1. Edad de inicio <40 años
2. Inicio insidioso
3. Mejoría con el ejercicio
4. Sin mejoría con el reposo
5. Dolor por la noche (con mejoría al levantarse)

La endoscopia con cápsula (un procedimiento en el que el paciente traga una cámara diminuta que registra imágenes de la totalidad del tubo digestivo) resultaba de utilidad para la detección de inflamación subclínica del intestino delgado y en la EC en pacientes con EA y puede ser más sensible que la colonoscopia tradicional gracias a la capacidad para visualizar áreas no recogidas mediante la colonoscopia[59]. No obstante, hay que reseñar que se sabe poco acerca del papel de la inflamación intestinal subclínica en los pacientes con EA, y muchos pueden argumentar que la ganancia que aporta la detección y la monitorización de la enfermedad subclínica es escasa, hasta que se disponga de más pruebas.

Están en fase de desarrollo otros biomarcadores novedosos. La esclerostina (SOST) puede ser un marcador de enfermedad axial en pacientes con EII[60]. Los pacientes afectados de SpA axial y EII tienen valores más bajos de SOST y cifras más altas de IgG anti-SOST en comparación con los pacientes que solamente padecen EII, EII y artritis periférica (sin afectación axial) y los controles[60]. Ambos biomarcadores mostraban una precisión razonable para predecir la presencia de SpA axial en pacientes con EII[60]. Los estudios han demostrado que los valores séricos de microglobulina β_2 (β_2-M), un componente de las moléculas clase I del MHC, incluido el HLA-B27, estaban elevados en la EC frente a los controles sanos y que los valores séricos eran más altos cuando los pacientes tenían un valor más alto de actividad de la enfermedad intestinal[61]. Como la β_2-M forma parte de la molécula del HLA-B27, puede haber un papel compartido con la patogenia de la SpA. No obstante, la β_2-M también es un marcador general de inflamación. Estos biomarcadores potenciales aún están en sus inicios, y se necesitan más estudios en pacientes con EII y diversos tipos de artritis inflamatoria.

Tratamiento

El manejo de la artritis asociada a la EII debe centrarse en el bienestar del paciente y en sus manifestaciones clínicas. Lo ideal es contar con un equipo multidisciplinar en el que el tratamiento sea manejado conjuntamente por un reumatólogo y un gastroenterólogo. Los pacientes tienen retrasos más breves en el diagnóstico y mejores desenlaces, tanto de los síntomas articulares como intestinales, cuando se emplea esta estrategia[62,63]. Ante la decisión de una estrategia terapéutica, es importante tener en cuenta el patrón de la artritis y el tipo de EII (CU frente a EC). Algunos tratamientos son útiles para todas las diferentes manifestaciones de la artritis asociada a la EII, mientras que otros solamente son eficaces para aspectos concretos de la enfermedad[64].

En general, las modalidades de tratamiento son similares a las empleadas en la SpA (v. caps. 80 y 82). En las secciones siguientes ahondamos en cada una de estas terapias (tabla 83.4). La utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como primer paso del tratamiento es controvertida y se comenta con más detalle en la sección siguiente. La introducción de moléculas pequeñas/fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos se puede usar para la artritis periférica (y a veces para la dactilitis o la entesitis), mientras que la enfermedad axial necesita un inhibidor del TNF cuando el tratamiento inicial con AINE ha resultado insatisfactorio. La terapia

TABLA 83.4 Opciones de tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y no biológicos

Clase de fármaco	Terapias	Eficaz en la SpA	Eficaz en la EII	Notas
FARME no biológico	Metotrexato	+	+	A menudo como terapia combinada cuando se usa para la EII
	Azatioprina	–[a]	+	
	Sulfasalazina	+	+	Normalmente es más beneficiosa para la CU que para la EC
Inhibidor del TNF	Adalimumab	+	+	Subcutáneo
	Infliximab	+	+	Intravenoso
	Etanercept	+	–	No se recomienda en la artritis asociada a la EII
Inhibidor de la IL-12 y la IL-23	Ustekinumab	+	+	Solamente en la EC No es eficaz para la SpA axial
Inhibidor de la IL-17	Secukinumab	+	–	Informes infrecuentes de inducción de EII; en general, no debe usarse en pacientes con EII activa
	Ixekizumab	+	–	
CTLA4-Ig	Abatacept	+	–	No es eficaz en la EII
Inhibidor de la JAK	Tofacitinib	+	+	Solamente en la CU Solamente se dispone de datos de fase II para la SpA axial
Inhibidor de la IL-6	Tocilizumab	–	–	Se asocia a úlceras intestinales
Inhibidor de α4β7	Vedolizumab	–	+	Específico del intestino; puede verse empeoramiento de la artritis inflamatoria tras el cambio a vedolizumab

[a]La azatioprina puede ser útil para las artritis inflamatorias periféricas (sin pruebas en este contexto), pero no se conoce su eficacia para la enfermedad axial.

CU, colitis ulcerosa; *EC,* enfermedad de Crohn; *EII,* enfermedad inflamatoria intestinal; *FARME,* fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; *IL,* interleucina; *JAK,* cinasa Janus; *SpA,* espondiloartritis; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

física es una parte importante del tratamiento y debe recomendarse a todos los pacientes con enfermedad axial[65], y también puede ser beneficiosa para aquellos con enfermedad periférica.

Antiinflamatorios no esteroideos

Su utilización en la artritis asociada a la EII es un tema controvertido. Se sabe que los AINE tienen un papel reconocido en el tratamiento de la SpA[66]. No obstante, la disminución de la producción de prostaglandinas secundaria a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) 1 y la COX-2 por los AINE se ha implicado en la recidiva clínica de la EII[67]. Este proceso de razonamiento ha conducido a un temor más común entre los reumatólogos y los gastroenterólogos respecto a que los AINE pueden inducir una exacerbación de la EII; sin embargo, la prueba que evalúa esta relación es débil y contradictoria. En una revisión se observó que no hay una relación causal entre los AINE y la recidiva de la EII[68]. En otra revisión, basada fundamentalmente en casos clínicos, se concluyó que las exacerbaciones de la EII ocurren tras la administración de AINE[69]. Incluso otra revisión, basada en un ensayo clínico aleatorizado (ECA), llegaba a la conclusión de que la mayoría de los pacientes con EII toleran los AINE; uno de cada cinco pacientes puede experimentar una recaída, y las recidivas normalmente son leves y no precisan una escalada en el tratamiento de la EII[70]. En un metaanálisis a gran escala no se observaba ninguna asociación entre los AINE y la exacerbación de la CU o la EC[71]. También se ha prestado atención al uso de inhibidores selectivos de la COX-2 debido a su perfil más bajo de efectos secundarios digestivos. Algunas revisiones han observado que los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden tener un riesgo más bajo como inductores de recidivas[69,71,72]. No obstante, aunque en teoría son más seguros, las recomendaciones actuales del American College of Rheumatology (ACR) señalan que no hay pruebas suficientes para apoyar la utilización de inhibidores selectivos de la COX-2 por delante de otros AINE en los pacientes con EII[65]. Las recomendaciones más recientes para el tratamiento de la EA, así como un panel de expertos italiano reciente sobre el tratamiento de los pacientes con coexistencia de SpA y EII, sugieren que los ciclos breves de AINE para tratar la artritis son seguros en pacientes con EII quiescente[65,73]. Uno de los problemas que pueden surgir es si los pacientes desarrollan síntomas digestivos tras iniciar los AINE. Puede ser difícil para los gastroenterólogos determinar si los síntomas están relacionados con el uso de AINE o con la enfermedad intestinal activa. Por tanto, la utilización de AINE debe comentarse con el gastroenterólogo del paciente antes de instaurarlos, siempre que sea factible. En resumen, hay efectos perjudiciales teóricos, pero sin pruebas. Por dicho motivo, los ciclos cortos de AINE son una opción razonable en los pacientes con EII inactiva. Se deben suspender cuando aparecen signos o síntomas de empeoramiento de la enfermedad intestinal, y el paciente ha de ser evaluado por un gastroenterólogo.

Papel de los glucocorticoides

Su utilización y eficacia en la artritis asociada a la EII se parecen a las que se observan en otras SpA, si bien también se pueden usar para el manejo de la enfermedad intestinal. La distribución de la enfermedad articular debe dictar si se considera o no la administración de glucocorticoides. Los intraarticulares tienen un papel en el tratamiento de la artritis periférica oligoarticular. Como en otros tipos de SpA, los glucocorticoides sistémicos pueden tener un papel en los brotes graves de artritis periférica. Cuando se emplean para este fin, deben administrarse durante el ciclo más breve posible y a la dosis más baja posible para tratar eficazmente al paciente[74]. Su administración ha de evitarse para la enfermedad axial, ya que carece de eficacia y existe riesgo de efectos adversos[65].

Los glucocorticoides se necesitan a menudo para el manejo de la enfermedad intestinal en los pacientes con EC y CU. Siempre que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sea posible se usarán fármacos con efectos sistémicos limitados (como budesonida o formulaciones tópicas) en la CU o la EC leves. Comparada con la prednisona oral, esta formulación de glucocorticoides tiene menos efectos secundarios sistémicos y menor efecto sobre la densidad mineral ósea[75,76]. La eficacia de la budesonida sobre la artritis inflamatoria resulta menos clara. En un estudio se sugiere que puede ser tan eficaz como la prednisolona en la AR y en otro se demuestran beneficios al tratar artralgias en pacientes con EII[77,78].

Para la enfermedad intestinal más grave a veces se utilizan prednisona oral o metilprednisolona intravenosa para inducir la remisión. Los pacientes que reciben glucocorticoides para el manejo de la enfermedad intestinal y la artritis periférica corren riesgo de que se acumulen dosis altas con el tiempo. En estos pacientes puede plantearse un cribado de osteoporosis y seguir las directrices del ACR para el manejo de la salud ósea en el contexto de un tratamiento con glucocorticoides[79]. Aparte de las consideraciones típicas al usar glucocorticoides, hay que prestar una precaución particular en los niños, ya que pueden causar retraso del crecimiento en los niños con EII[80].

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

Los tradicionales tienen un papel importante en el manejo de la artritis asociada a la EII. En lo relativo a la enfermedad articular, suelen utilizarse sobre todo para el manejo de la artritis periférica. Al igual que sucede en otros tipos de SpA, hay pocas pruebas de que sean eficaces en el tratamiento de la enfermedad axial[81].

El metotrexato es un inmunosupresor que se prescribe en monoterapia o en terapias combinadas para la EII[64]. Es eficaz para la terapia de mantenimiento en la EC[82]. Por el contrario, en el estudio METEOR se comprobó que no mejoraba el mantenimiento de la remisión libre de corticoides en la CU, si bien había una tendencia hacia niveles de remisión más altos[83]. No se han llevado a cabo hasta la fecha ensayos aleatorizados a gran escala específicos de metotrexato en pacientes con EII y artritis periférica. En un estudio observacional pequeño se apreció que el metotrexato mejoraba los síntomas articulares en pacientes con artritis periférica y CU[84]. El metotrexato tiene un largo historial de aplicación en la artritis periférica en los pacientes con SpA. Los resultados de su eficacia en la APs son contradictorios[85-87].

La sulfasalazina se emplea a veces para el manejo de la EII. Hay pruebas que apoyan su uso en la afectación intestinal en la CU[88]. La prueba no es tan firme sobre su eficacia en la EC, pero aún sigue utilizándose en ocasiones[89]. La sulfasalazina ha sido eficaz para el manejo de la artritis periférica en pacientes con SpA. En un estudio realizado por el Department of Veterans Affairs en 600 pacientes con SpA seronegativa se comprobó que los pacientes con manifestaciones articulares periféricas tratados con sulfasalazina tenían una tasa de respuesta del 59% (articulaciones dolorosas a la palpación/tumefactas) en comparación con el 43% del grupo con placebo[90]. Un hecho importante es que los pacientes con enfermedad axial tratados con sulfasalazina tenían una tasa de respuesta similar a la del grupo con placebo.

La azatioprina se usa para mantener la remisión en los pacientes con EII, tanto en monoterapia como en combinaciones de inmunosupresores[91,92]. Parece que tiene algún efecto sobre la artritis periférica en las enfermedad reumáticas, pero se emplea rara vez en la SpA y no se ha estudiado en profundidad.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Se utilizan ampliamente en el manejo de los pacientes con artritis asociada a la EII, ya que hay pruebas sustanciales para su eficacia, tanto en la EII como en la SpA. Numerosos ECA a gran escala han demostrado sus beneficios en pacientes con SpA, tanto en la enfermedad axial como en la periférica. En los capítulos 80 y 82 pueden consultarse más detalles sobre el uso de los inhibidores del TNF en la SpA. El infliximab es eficaz en la EC y la CU de moderada a grave, promueve el cierre de las fístulas y la cicatrización de la mucosa y ahorra corticoides[93]. El adalimumab también es eficaz para inducir y mantener la remisión en la EC y la CU de moderada a grave[94]. El etanercept, por otra parte, ha sido ineficaz en la EC[95] y se ha asociado a brotes de EII[96,97]. En un estudio observacional sobre el etanercept en pacientes con artritis asociada a la EII se observó un efecto positivo sobre la enfermedad articular, pero sin efectos sobre la enfermedad intestinal[98]. Esto puede guardar relación con su estructura diferente como proteína de fusión[99]. Por tanto, dada la presencia de otros inhibidores del TNF que funcionan tanto para la artritis inflamatoria como para la EII, generalmente se evita la administración de etanercept en los pacientes con EII[65,100]. Se han probado también otros inhibidores del TNF para la EII y la SpA. El certolizumab se ha aprobado para el tratamiento de la EA, la APs y la EC, mientras que el golimumab lo ha sido para el tratamiento de la EA, la APs y la CU[67,81].

En conjunto, pocos estudios han evaluado específicamente los efectos del tratamiento en pacientes con artritis y EII. Por este motivo, la mayoría de los datos que informan sobre las decisiones terapéuticas proceden de ensayos en la EII y, por separado, de ensayos en la APs, la EA o la SpA periférica. En un estudio con un solo grupo se evaluó la respuesta a infliximab en 30 pacientes con EC y SpA a lo largo de 12 meses, con una evaluación periódica por parte de un reumatólogo y un gastroenterólogo[101]. Las puntuaciones de la actividad de la enfermedad articular e intestinal mejoraban significativamente y se mantenían a lo largo de los 12 meses del seguimiento. Los pacientes mencionaban también mejorías en las puntuaciones de la calidad de vida relacionadas con la salud. En otro estudio se analizaron los resultados acumulados de 11 ensayos clínicos de adalimumab en la EC que mencionaban efectos sobre las manifestaciones extraintestinales[102]. Se incluyó a más de 1.200 pacientes con artralgias o artritis. El análisis acumulado mostró una reducción significativa y mantenida de las artralgias y la artritis.

Los biosimilares cada vez se emplean con más frecuencia en pacientes con EII y SpA, sobre todo en Europa. Se han probado numerosos biosimilares del TNF para su uso en la EA, la APs y la EII. Su aplicación específica en la artritis asociada a la EII se ha extrapolado de dichas indicaciones. Dada su similitud con el fármaco original y a su uso para las mismas indicaciones que los fármacos originales, el biosimilar de etanercept debería evitarse en los pacientes con EII.

Otros biológicos

A lo largo de las dos últimas décadas ha aumentado la disponibilidad de un número creciente de terapias biológicas dirigidas para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, como la SpA y la EII. En esta sección revisamos algunos de los biológicos dirigidos no-TNF que se han considerado para su uso en la artritis asociada a la EII.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 de la IL-12 y la IL-23. Es eficaz en la APs[103]. También lo es para la EC refractaria al tratamiento con TNF (notablemente con una dosis mayor que la usada en la APs)[104]. En un ensayo reciente en la CU también se ha demostrado la eficacia del ustekinumab[105], aprobado para la EC y la CU. Mediante la extrapolación de datos en la Ps, es una opción para los pacientes con artritis asociada a la EII. Un punto importante es que el ustekinumab no era eficaz para la enfermedad axial, por lo que su uso debe limitarse a aquellos con artritis periférica.

El tofacitinib, una molécula pequeña inhibidora de la cinasa Janus, también tiene su papel en el tratamiento de la artritis asociada a la EII. En dos ensayos clínicos en APs se demostró su eficacia en comparación con placebo[106,107]. Además, es eficaz para la inducción y la remisión de la CU activa de moderada a grave, aunque con una estrategia de posología distinta a la empleada en la AR y la APs[108]. Mientras que en un ensayo de fase IIb en la EC sugería un efecto del tratamiento menor, no era estadísticamente significativo[109]. El tofacitinib puede considerarse una buena opción para pacientes con CU y artritis asociada a la

EII. Hasta ahora no cuenta con la aprobación para el tratamiento de la enfermedad axial, aunque en un ensayo de fase II se sugiere su eficacia para el manejo de la EA y están en marcha estudios adicionales[110]. Es preciso señalar que el tofacitinib a una dosis de 10 mg dos veces al día recibió una advertencia de «recuadro negro» en 2019 por la posibilidad de tromboembolia y muerte.

Algunos biológicos usados en la SpA no son eficaces en los pacientes con EII. El secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la IL-17a. No solo no era eficaz para el tratamiento de la EII[111], sino que los estudios de extensión a largo plazo de ECA también han identificado varios casos de EII nueva o brotes de EII previamente quiescente en pacientes que inician tratamiento con secukinumab[111]. Por tanto, el secukinumab debe evitarse en los pacientes con EII. El ixekizumab es otro anticuerpo monoclonal frente a la IL-17a que se ha relacionado en raras ocasiones con una EII de nuevo comienzo y, por tanto, ha de evitarse en pacientes con EII[112,113]. El abatacept, una Ig CTLA-4 que inhibe la coestimulación de los linfocitos T, no ha demostrado eficacia para el tratamiento de la EII[114]. El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la IL-6, no ha sido eficaz en la SpA y se ha asociado a úlceras y perforaciones intestinales y, por tanto, no es una opción ideal en pacientes con EII[64].

El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal contra la integrina α4β7, es singular entre los biológicos usados para el tratamiento de la EII, ya que se dirige específicamente al tubo digestivo. Ha demostrado su eficacia, en comparación con placebo, tanto en la CU como en la EC[115]. Se postulaba que puede mejorar los síntomas articulares al tratar la inflamación digestiva que puede ser la impulsora de la enfermedad articular. El análisis *a posteriori* de los ensayos GEMINI, que demostraban la eficacia inicial para la CU y la EC, evidenció una leve mejoría de los síntomas articulares[115]. No obstante, en la práctica clínica no existe el sentimiento de que se obtengan beneficios con estos fármacos para el tratamiento de la artritis inflamatoria. Además, otros estudios han sugerido la posibilidad de que el vedolizumab desencadena casos nuevos de artritis inflamatoria[116], posiblemente en el contexto de un cambio de un inhibidor del TNF a vedolizumab, donde la artritis inflamatoria estaba controlada con un inhibidor del TNF y el cambio de inhibidor provocaba la reaparición o el desarrollo de síntomas. Finalmente, dada la limitación de pruebas sobre su eficacia y por las dudas de que pueda desencadenar una artritis inflamatoria, el vedolizumab no se utiliza de rutina en el tratamiento de los pacientes con artritis asociada a la EII.

Probióticos

Se emplean de forma generalizada en los pacientes con EII. No obstante, aunque la evidencia de sus beneficios es leve en la CU (particularmente en los pacientes con reservorio en J y pouchitis), no hay pruebas de su eficacia en la EC[117]. En un estudio pequeño los probióticos no eran eficaces para la SpA[118]. Actualmente no hay pruebas para apoyar su uso en pacientes con artritis asociada a la EII.

Otras artropatías enteropática

Enfermedad de Whipple

En 1907 George H. Whipple describió el caso de un médico de 36 años con «pérdida gradual de peso y fuerza, deposiciones compuestas principalmente de grasas neutras y ácidos grasos, signos abdominales indefinidos y una artritis múltiple singular»[119]. Esta constelación de síntomas, conocida actualmente como *enfermedad de Whipple,* se debe a *Tropheryma whipplei,* un bacilo grampositivo del orden *Actinomycetales*. *T. whipplei* es ubicuo en el ambiente y se asocia a menudo a los sistemas de aguas residuales. Se transmite por vía oral-oral u oral-fecal y, por tanto, se identifica a menudo en zonas con higiene defectuosa[120].

Las características cardinales de la enfermedad de Whipple son artralgias, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal. Los síntomas gastrointestinales suelen asociarse a malabsorción. Los síntomas pueden manifestarse durante años, y a menudo las artralgias son las primeras en debutar. Los pacientes pueden acudir también con fiebre, así como con manifestaciones neurológicas, cardiacas, dermatológicas y de otros órganos. Los síntomas articulares más frecuentes son artralgias migratorias de las articulaciones grandes. El derrame y la afectación articular son inusuales. Se ha descrito sacroilitis[120]. Dado que el cuadro es en cierto modo similar a la distribución articular de la SpA, se ha planteado la hipótesis de una posible asociación entre la enfermedad de Whipple y la positividad del HLA-B27. Sin embargo, los estudios no han confirmado tal asociación[121]. Parece que la enfermedad tiene predilección por los descendientes europeos, y en una cohorte de 122 pacientes europeos se ha demostrado una asociación con los alelos del HLA DRB1*13 y DQB1*06[122]. El diagnóstico suele implicar el descarte de otras causas más frecuentes de diarrea, seguido de la tinción con ácido peryódico de Schiff y una prueba de CRP para *T. whipplei* desde los focos afectados, como el tubo digestivo o el líquido sinovial. La estrategia inicial para el tratamiento incluye ceftriaxona intravenosa, seguido de una terapia de mantenimiento con trimetoprima-sulfametoxazol. Los casos refractarios se han tratado mediante una combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina[123].

Brucelosis

Es una zoonosis transmitida a los seres humanos por líquidos procedentes de animales infectados o a partir de productos alimenticios de origen animal. La especie más frecuente del género *Brucella* causante de infección en el ser humano es *B. melitensis.* La brucelosis secundaria a *B. melitensis* es la zoonosis más frecuente a nivel mundial[124]. Las regiones endémicas incluyen países del Mediterráneo, Asia Central, China, África subsahariana y zonas de Centroamérica y Sudamérica, aunque están emergiendo constantemente nuevos focos de distribución geográfica [124]. La brucelosis aguda es una enfermedad febril sistémica cuyos síntomas pueden consistir en malestar general, artralgias, mialgias y cefaleas. La infección focal aparece en el 30% de los pacientes. En los que presentan una infección localizada la afectación articular es la más frecuente y aparece en dos tercios de los casos[125].

La enfermedad articular en la brucelosis puede manifestarse como artritis periférica, sacroilitis o espondilitis. Los niños afectados manifiestan sobre todo una artritis monoarticular de la rodilla o la cadera, mientras que en los adultos hay una predilección por la enfermedad periférica o axial[126,127]. La sacroilitis puede ser extremadamente aguda y dolorosa[120]. Pueden producirse complicaciones de la espondilitis brucelar, como abscesos epidurales[128]. El diagnóstico se establece mediante cultivo del microorganismo de la sangre o de otros tejidos afectados o mediante pruebas serológicas. El líquido sinovial no resulta particularmente útil en el diagnóstico de la brucelosis y rara vez es positivo el cultivo del líquido sinovial[129]. El análisis del líquido sinovial puede revelar un líquido inflamatorio, pero el recuento de leucocitos rara vez supera los 15.000[129]. El tratamiento de primera línea para la brucelosis no complicada es doxiciclina durante 6 semanas, combinada con estreptomicina durante 2-3 semanas o rifampicina durante 6 semanas[120]. Los pacientes con espondilitis necesitan un tratamiento más largo y deben recibirlo como mínimo 12 semanas[130]. También parece que responden mejor a una combinación de doxiciclina y estreptomicina, en comparación con la combinación de doxiciclina y rifampicina[131].

Enfermedad celiaca

Es una enfermedad autoinmunitaria crónica sensible al gluten del intestino delgado que afecta principalmente a personas genéticamente susceptibles. Se calcula que el 0,5-1% de la población mundial está afectada por la enfermedad celiaca[132]. La enfermedad se asocia firmemente a los locus génicos HLA-DQ2 y DQ8, y los estudios sugieren que las personas positivas para DQ2 y DQ8 presentan una tasa de enfermedad celiaca de 1:7 en comparación con la tasa 1:2.518 en pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sin susceptibilidad genética[132]. Lo más frecuente es que los pacientes manifiesten diarrea y deposiciones malolientes y flotantes relacionadas con esteatorrea, y pueden desarrollar signos de malabsorción.

Puede haber una asociación entre la enfermedad celiaca y el desarrollo de artritis, aunque este punto sigue sin estar claro. En un estudio de casos y controles de 200 pacientes y 40 controles se observó que la artritis estaba presente en el 26% de los pacientes, en comparación con el 7,5% en los controles[133]. La artritis era periférica en 19 pacientes, axial en 15 y con un solapamiento de ambas en 18. También se han mencionado casos de artritis como síntoma de presentación de la enfermedad celiaca[134]. Se necesitan más estudios para caracterizar mejor esta asociación. Un punto importante es que los pacientes con enfermedad celiaca también son más propensos a osteopatía metabólica que la población general[135]. La osteoporosis también puede ser una manifestación de la enfermedad celiaca subclínica[136]. El tratamiento de la enfermedad celiaca consiste en el cumplimiento estricto de una dieta sin gluten.

Síndrome de dermatosis-artritis asociado al intestino

El síndrome de dermatosis-artritis asociado al intestino se identificó por primera vez en la década de 1970 en pacientes que se habían sometido a una cirugía de derivación yeyunoileal. En esa época se diagnosticaba hasta en el 20% de los pacientes sometidos a dicho procedimiento[137]. Denominada inicialmente *artritis por derivación,* desde entonces se ha renombrado, ya que puede diagnosticarse en pacientes que se someten a otros tipos de cirugía abdominal y en pacientes con cuadros que causan una función anormal del intestino, como la EII[120]. El cuadro consiste en una dermatosis neutrofílica caracterizada por fiebre y/o síntomas pseudogripales, seguido de artralgias, mialgias y erupciones cutáneas inflamatorias[138]. Las manifestaciones articulares normalmente son artritis oligoarticulares, asimétricas, episódicas y no erosivas de articulaciones grandes y pequeñas. Puede haber tenosinovitis y entesitis. El diagnóstico que se establece fundamentalmente es clínico en pacientes con las erupciones cutáneas típicas. El tratamiento consiste en reanastomosis en pacientes que se han sometido a cirugía de derivación; los antibióticos incluyen minociclina, neomicina y metronidazol, así como alivio sintomático con glucocorticoides locales u orales[120].

Otros cuadros

Hay otros cuadros que merece la pena mencionar en el contexto de la artritis enteropática, pero su conexión entre el intestino y la patología articular no es tan clara. La colitis microscópica se ha asociado a diversos cuadros autoinmunitarios. La enfermedad de Poncet, una artritis relacionada con la tuberculosis, parece tener una posible asociación con el HLA-B27. Los enterovirus y las hepatitis víricas afectan a diversas porciones del tubo digestivo y a veces pueden asociarse a poliartritis. La colitis pseudomembranosa, específicamente *Clostridium difficile,* se ha asociado a artritis reactiva[139]. Diversos parásitos que infectan el tubo digestivo pueden asociarse a artritis.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Dougados M, Baeten D: Spondyloarthritis, *Lancet* 377(9783):2127-2137, 2011.
2. Rukavina I: SAPHO syndrome: a review, *J Child Orthop* 9(1):19-27, 2015.
3. Chang HK, et al: The comparison between Behcet's disease and spondyloarthritides: does Behcet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci* 17(4):524-529, 2002.
4. Bargen J: COmplications and sequelae of chronic ulcerative colitis*, *Ann Intern Med* 3(4):335-352, 1929.
5. Peluso R, et al: Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment, *Clin Dev Immunol* 2013:631408, 2013.
6. Bywaters EG, Ansell BM: Arthritis associated with ulcerative colitis; a clinical and pathological study, *Ann Rheum Dis* 17(2):169-183, 1958.
7. McBride JA, et al: Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory diseases of the intestines, *Br Med J* 2(5355):483-486, 1963.
8. Steinberg VL, Storey G: Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory lesions of the intestines, *Br Med J* 2(5054):1157-1159, 1957.
9. Stewart JS, Ansell BM: Ankylosing spondylitis associated with regional enteritis, *Gastroenterology* 45:265-268, 1963.
10. Blumberg BS, et al: Ara nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative), *Arthritis Rheum* 7:93-97, 1964.
11. Wright V: *Psoriatic arthritis*, Seronegative polyarthritis, 1976, pp 169-223.
12. Wendling D: The gut in spondyloarthritis, *Joint Bone Spine* 83(4):401-405, 2016.
13. Voulgari PV: Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease, *Ann Gastroenterol* 24(3):173-180, 2011.
14. De Kock I, et al: Prevalence of CT features of axial spondyloarthritis in patients with Crohn's disease, *Acta Radiol* 58(5):593-599, 2017.
15. Turner JR: Intestinal mucosal barrier function in health and disease, *Nat Rev Immunol* 9(11):799-809, 2009.
16. Silva MJB, et al: The multifaceted role of commensal microbiota in homeostasis and gastrointestinal diseases, *J Immunol Res*:2015, 2015.
17. Asquith M, et al: The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(5):687-702, 2014.
18. Wen C, et al: Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis, *Genome Biol* 18(1):142, 2017.
19. Breban M, et al: Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(9):1614-1622, 2017.
20. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G: Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis, *Curr Opin Rheumatol* 28(1):89-96, 2016.
21. Norman E,LA, Kuhn KA: Gut-Joint T cell trafficking in a model of Bacteria-Driven murine IBD-Spa [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
22. Reveille JD: The genetic basis of spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 70(Suppl 1):i44-i50, 2011.
23. Vitulano C, et al: The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis, *Clin Exp Immunol* 190(3):281-290, 2017.
24. Agrawal N, Brown MA: Genetic associations and functional characterization of M1 aminopeptidases and immune-mediated diseases, *Genes Immun* 15(8):521-527, 2014.
25. Castro-Santos P, et al: ERAP1 and HLA-C interaction in inflammatory bowel disease in the Spanish population, *Innate Immun* 23(5):476-481, 2017.
26. Asquith M, Rosenbaum JT: The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies, *Curr Opin Rheumatol* 28(4):405-412, 2016.
27. Robinson PC, et al: Exome-wide study of ankylosing spondylitis demonstrates additional shared genetic background with inflammatory bowel disease, *NPJ Genom Med* 1:16008, 2016.
28. Sherlock JP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4−CD8− entheseal resident T cells, *Nat Med* 18:1069, 2012.
29. Lories RJ, McInnes IB: Primed for inflammation: enthesis-resident T cells, *Nat Med* 18(7):1018-1019, 2012.
30. Janssen Research;, Development L, sponsor: A study to evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of anti-TNFα refractory participants with active radiographic axial spondyloarthritis, *ClinicalTrials.gov identifier*, 2018. NCT02438787.
31. Palm O, et al: Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study), *J Rheumatol* 29(3):511, 2002.

32. Malaty HM, Lo GH, Hou JK: Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease, *Clin Exp Gastroenterol* 10:259-263, 2017.
33. Brakenhoff LK, et al: The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases, *J Crohns Colitis* 4(3):257-268, 2010.
34. Shivashankar R, et al: Incidence of Spondyloarthropathy in patients with ulcerative colitis: a population-based study, *J Rheumatol* 40(7):1153-1157, 2013.
35. Karreman MC, et al: The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis, *J Crohns Colitis* 11(5):631-642, 2017.
36. Card TR, Langan SM, Chu TP: Extra-Gastrointestinal manifestations of inflammatory bowel disease may be less common than previously reported, *Dig Dis Sci* 61(9):2619-2626, 2016.
37. Stolwijk C, et al: Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74(1):65-73, 2015.
38. Vavricka SR, et al: Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of ibd diagnosis in the swiss inflammatory bowel disease cohort, *Inflamm Bowel Dis* 21(8):1794-1800, 2015.
39. Stolwijk C, et al: The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study, *Ann Rheum Dis* 74(7):1373-1378, 2015.
40. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history, *Gut* 42(3):387-391, 1998.
41. Rudwaleit M, et al: The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70(1):25-31, 2011.
42. Rudwaleit M, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009.
43. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK: Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 15(44):5517-5524, 2009.
44. Essers I, et al: Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS, *Rheumatology (Oxford)* 54(4):633-640, 2015.
45. Liu S, et al: Clinical features of crohn disease concomitant with ankylosing spondylitis: a preliminary single-center study, *Medicine (Baltimore)* 95(28):e4267, 2016.
46. Ossum AM, et al: Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with Long-term inflammatory bowel disease: Results from 20 years of Follow-up in the IBSEN study, *J Crohns Colitis* 12(1):96-104, 2018.
47. Schett G, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment, *Nat Rev Rheumatol* 13(12):731-741, 2017.
48. Cantini F, et al: Case-control study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: role of coexistent psoriasis, *J Rheumatol* 44(9):1341-1346, 2017.
49. Peluso R, et al: Dactylitis in enteropathic spondyloarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 34(5):842-847, 2016.
50. Naves JE, et al: A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association, *Dig Dis Sci* 58(8):2138-2147, 2013.
51. Alnaqbi KA, et al: Development, sensibility, and reliability of the Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire in inflammatory bowel disease, *J Rheumatol* 40(10):1726-1735, 2013.
52. Queiro R: Performance of two screening questionnaires for inflammatory arthritis in patients with inflammatory bowel disease, *Biomed Res Int* 2018:8618703, 2018.
53. Di Carlo M, et al: The DETection of arthritis in inflammatory boweL diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel disease for the presence of spondyloarthritis, *Clin Rheumatol* 37(4):1037-1044, 2018.
54. Peyrin-Biroulet L, et al: Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for Treat-to-Target, *Am J Gastroenterol* 110(9):1324-1338, 2015.
55. Smolen JS, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force, *Ann Rheum Dis* 77(1):3-17, 2018.
56. Danve A, et al: Routine Assessment of Patient Index Data 3 score (RAPID3) correlates well with Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in the assessment of disease activity and monitoring progression of axial spondyloarthritis, *Clin Rheumatol* 34(1):117-124, 2015.
57. Boon GJ, et al: Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 21(40):11469-11480, 2015.
58. Ostgard RD, et al: Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis, *Scand J Rheumatol* 47(1):48-55, 2018.
59. Kopylov U, et al: Detection of crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the SpACE Capsule Study, *J Rheumatol* 45(4):498-505, 2018.
60. Luchetti MM, et al: Sclerostin and antisclerostin antibody serum levels predict the presence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease, *J Rheumatol* 45(5):630-637, 2018.
61. Turina MC, Landewe R, Baeten D: Lessons to be learned from serum biomarkers in psoriasis and IBD—the potential role in SpA, *Expert Rev Clin Immunol* 13(4):333-344, 2017.
62. Luchetti MM, et al: Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A 12-mo observational multidisciplinary study, *World J Gastroenterol* 23(39):7139-7149, 2017.
63. Conigliaro P, et al: Impact of a multidisciplinary approach in enteropathic spondyloarthritis patients, *Autoimmun Rev* 15(2):184-190, 2016.
64. Peluso R, et al: Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases, *Ther Adv Chronic Dis* 6(2):65-77, 2015.
65. Ward MM, et al: American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(2):282-298, 2016.
66. Song IH, et al: Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Arthritis Rheum* 58(4):929-938, 2008.
67. Klein A, Eliakim R: Non steroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease, *Pharmaceuticals* 3(4):1084-1092, 2010.
68. Forrest K, Symmons D, Foster P: Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 20(10):1035-1043, 2004.
69. Kefalakes H, et al: Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 65(10):963-970, 2009.
70. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease, *Scand J Gastroenterol* 50(3):255-263, 2015.
71. Moninuola OO, et al: Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation, *Aliment Pharmacol Ther* 47(11):1428-1439, 2018.
72. Miao XP, et al: Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database Syst Rev*(10):Cd007744, 2014.
73. Olivieri I, et al: Italian expert panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease, *Autoimmun Rev* 13(8):822-830, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

74. Coates LC: et al: New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1251-1253, 2017.
75. Bar-Meir S, et al: Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The israeli budesonide study group, *Gastroenterology* 115(4):835-840, 1998.
76. Schoon EJ, et al: Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(2):113-121, 2005.
77. Kirwan JR, et al: A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 63(6):688-695, 2004.
78. Florin TH, et al: Treatment of joint pain in Crohn's patients with budesonide controlled ileal release, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27(4):295-298, 2000.
79. Buckley L, et al: 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of Glucocorticoid-Induced osteoporosis, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1521-1537, 2017.
80. Ahmed SF, et al: Pathophysiology and management of abnormal growth in children with chronic inflammatory bowel disease, *World Rev Nutr Diet* 106:142-148, 2013.
81. Simone D, et al: Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) and combination therapy of conventional DMARD in patients with spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement, *J Rheumatol Suppl* 93:65-69, 2015.
82. Herfarth HH, et al: Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD), *Inflamm Bowel Dis* 22(1):224-233, 2016.
83. Carbonnel F, et al: Methotrexate is not superior to placebo for inducing Steroid-Free remission, but induces Steroid-Free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis, *Gastroenterology* 150(2):380-388.e4, 2016.
84. Peluso R, et al: [Methotrexate in the treatment of peripheral arthritis in ulcerative colitis], *Reumatismo* 61(1):15-20, 2009.
85. Kingsley GH, et al: A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 51(8):1368-1377, 2012.
86. Roychowdhury B, et al: Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 41(11):1330-1332, 2002.
87. Mease PJ GD, Collier DH, Ritchlin CT, et al: Etanercept and Methotrexate As Monotherapy or in Combination in Patients with Psoriatic Arthritis: A Phase 3, Double-Blind, Randomized Controlled Study [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
88. Nikfar S, et al: A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis, *Dig Dis Sci* 54(6):1157-1170, 2009.
89. Lim WC, et al: Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 7, 2016:.
90. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study, *Arthritis Rheum* 42(11):2325-2329, 1999.
91. Chande N, et al: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 10:Cd000545, 2016.
92. Timmer A, et al: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis, *Cochrane Database Syst Rev*(9):Cd000478, 2012.
93. Present DH, et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease, *N Engl J Med* 340(18):1398-1405, 1999.
94. Devlin SM, Panaccione R: Adalimumab for the treatment of Crohn's disease, *Expert Opin Biol Ther* 8(7):1011-1019, 2008.
95. Sandborn WJ, et al: Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Gastroenterology* 121(5):1088-1094, 2001.
96. O'Toole A, Lucci M, Korzenik J: Inflammatory bowel disease provoked by etanercept: Report of 443 possible cases combined from an IBD referral center and the FDA, *Dig Dis Sci* 61(6):1772-1774, 2016.
97. Haraoui B, Krelenbaum M: Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: possible mechanisms of action, *Semin Arthritis Rheum* 39(3):176-181, 2009.
98. Marzo-Ortega H, et al: Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis, *Ann Rheum Dis* 62(1):74-76, 2003.
99. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK: Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis, *Expert Rev Clin Pharmacol* 10(8):899-910, 2017.
100. Singh JA, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 71(1):5-32, 2019.
101. Generini S, et al: Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations, *Ann Rheum Dis* 63(12):1664-1669, 2004.
102. Louis EJ, et al: Adalimumab reduces extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: a pooled analysis of 11 clinical studies, *Adv Ther* 35(4):563-576, 2018.
103. Ritchlin C, et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial, *Ann Rheum Dis* 73(6):990-999, 2014.
104. MacDonald JK, et al: Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 11, 2016:.
105. Sandborn WJ, et al: A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease, *Gastroenterology* 135(4):1130-1141, 2008.
106. Mease P, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 377(16):1537-1550, 2017.
107. Gladman D, et al: Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors, *N Engl J Med* 377(16):1525-1536, 2017.
108. Sandborn WJ, et al: Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *N Engl J Med* 376(18):1723-1736, 2017.
109. Panes J, et al: Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials, *Gut* 66(6):1049-1059, 2017.
110. van der Heijde D, et al: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study, *Ann Rheum Dis* 76(8):1340-1347, 2017.
111. Hueber W, et al: Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial, *Gut* 61(12):1693-1700, 2012.
112. Reich K, et al: Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: a presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials, *J Am Acad Dermatol* 76(3):441-448. e2, 2017.
113. Genovese MC, Gellett CJ, Xu AM, et al: W: Incidence of inflammatory bowel disease among patients treated with ixekizumab: An update on adjudicated data from an integrated database of patients with psoriasis and psoriatic arthritis [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
114. Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M: Inflammatory bowel disease therapies discontinued between 2009 and 2014, *Expert Opin Investig Drugs* 24(7):949-956, 2015.
115. Fleisher M, et al: Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease, *Dig Dis Sci* 63(4):825-833, 2018.
116. Varkas G, et al: An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series, *Ann Rheum Dis* 76(5):878-881, 2017.

117. Abraham BP, Quigley EMM: Probiotics in inflammatory bowel disease, *Gastroenterol Clin North Am* 46(4):769-782, 2017.
118. Jenks K, et al: Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial, *J Rheumatol* 37(10):2118-2125, 2010.
119. Whipple GH: *A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues*, Baltimore, 1907, Johns Hopkins Hospital.
120. Firestein Ka: *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Dougados M, Baeten D: Spondyloarthritis, *Lancet* 377(9783):2127-2137, 2011.
2. Rukavina I: SAPHO syndrome: a review, *J Child Orthop* 9(1):19-27, 2015.
3. Chang HK, et al: The comparison between Behcet's disease and spondyloarthritides: does Behcet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci* 17(4):524-529, 2002.
4. Bargen J: COmplications and sequelae of chronic ulcerative colitis*, *Ann Intern Med* 3(4):335-352, 1929.
5. Peluso R, et al: Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment, *Clin Dev Immunol* 2013:631408, 2013.
6. Bywaters EG, Ansell BM: Arthritis associated with ulcerative colitis; a clinical and pathological study, *Ann Rheum Dis* 17(2):169-183, 1958.
7. McBride JA, et al: Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory diseases of the intestines, *Br Med J* 2(5355):483-486, 1963.
8. Steinberg VL, Storey G: Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory lesions of the intestines, *Br Med J* 2(5054):1157-1159, 1957.
9. Stewart JS, Ansell BM: Ankylosing spondylitis associated with regional enteritis, *Gastroenterology* 45:265-268, 1963.
10. Blumberg BS, et al: Ara nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (Tentative), *Arthritis Rheum* 7:93-97, 1964.
11. Wright V: *Psoriatic arthritis*, *Seronegative polyarthritis*:169-223, 1976.
12. Wendling D: The gut in spondyloarthritis, *Joint Bone Spine* 83(4):401-405, 2016.
13. Voulgari PV: Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease, *Ann Gastroenterol* 24(3):173-180, 2011.
14. De Kock I, et al: Prevalence of CT features of axial spondyloarthritis in patients with Crohn's disease, *Acta Radiol* 58(5):593-599, 2017.
15. Turner JR: Intestinal mucosal barrier function in health and disease, *Nat Rev Immunol* 9(11):799-809, 2009.
16. Silva MJB, et al: The multifaceted role of commensal microbiota in homeostasis and gastrointestinal diseases, *J Immunol Res*:2015, 2015.
17. Asquith M, et al: The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(5):687-702, 2014.
18. Wen C, et al: Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis, *Genome Biol* 18(1):142, 2017.
19. Breban M, et al: Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 76(9):1614-1622, 2017.
20. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G: Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis, *Curr Opin Rheumatol* 28(1):89-96, 2016.
21. Norman E,LA, Kuhn KA: Gut-Joint T cell trafficking in a model of Bacteria-Driven murine IBD-Spa [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
22. Reveille JD: The genetic basis of spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 70(Suppl 1):i44-50, 2011.
23. Vitulano C, et al: The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis, *Clin Exp Immunol* 190(3):281-290, 2017.
24. Agrawal N, Brown MA: Genetic associations and functional characterization of M1 aminopeptidases and immune-mediated diseases, *Genes Immun* 15(8):521-527, 2014.
25. Castro-Santos P, et al: ERAP1 and HLA-C interaction in inflammatory bowel disease in the Spanish population, *Innate Immun* 23(5):476-481, 2017.
26. Asquith M, Rosenbaum JT: The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies, *Curr Opin Rheumatol* 28(4):405-412, 2016.
27. Robinson PC, et al: Exome-wide study of ankylosing spondylitis demonstrates additional shared genetic background with inflammatory bowel disease, *NPJ Genom Med* 1:16008, 2016.
28. Sherlock JP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4−CD8− entheseal resident T cells, *Nat Med* 18:1069, 2012.
29. Lories RJ, McInnes IB: Primed for inflammation: enthesis-resident T cells, *Nat Med* 18(7):1018-1019, 2012.
30. Janssen Research;, Development L, sponsor: A study to evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of anti-TNFα refractory participants with active radiographic axial spondyloarthritis, *ClinicalTrials.gov identifier*, 2018:.
31. Palm O, et al: Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study), *J Rheumatol* 29(3):511, 2002.
32. Malaty HM, Lo GH, Hou JK: Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease, *Clin Exp Gastroenterol* 10:259-263, 2017.
33. Brakenhoff LK, et al: The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases, *J Crohns Colitis* 4(3):257-268, 2010.
34. Shivashankar R, et al: Incidence of spondyloarthropathy in patients with ulcerative colitis: a population-based study, *J Rheumatol* 40(7):1153-1157, 2013.
35. Karreman MC, et al: The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and Meta-analysis, *J Crohns Colitis* 11(5):631-642, 2017.
36. Card TR, Langan SM, Chu TP: Extra-Gastrointestinal manifestations of inflammatory bowel disease may be less common than previously reported, *Dig Dis Sci* 61(9):2619-2626, 2016.
37. Stolwijk C, et al: Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74(1):65-73, 2015.
38. Vavricka SR, et al: Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the swiss inflammatory bowel disease cohort, *Inflamm Bowel Dis* 21(8):1794-1800, 2015.
39. Stolwijk C, et al: The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study, *Ann Rheum Dis* 74(7):1373-1378, 2015.
40. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history, *Gut* 42(3):387-391, 1998.
41. Rudwaleit M, et al: The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70(1):25-31, 2011.
42. Rudwaleit M, et al: The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009.
43. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK: Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 15(44):5517-5524, 2009.
44. Essers I, et al: Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS, *Rheumatology (Oxford)* 54(4):633-640, 2015.
45. Liu S, et al: Clinical features of crohn disease concomitant with ankylosing spondylitis: a preliminary single-center study, *Medicine (Baltimore)* 95(28):e4267, 2016.
46. Ossum AM, et al: Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease: results from 20 years of Follow-up in the IBSEN Study, *J Crohns Colitis* 12(1):96-104, 2018.
47. Schett G, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment, *Nat Rev Rheumatol* 13(12):731-741, 2017.
48. Cantini F, et al: Case-control study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: role of coexistent psoriasis, *J Rheumatol* 44(9):1341-1346, 2017.
49. Peluso R, et al: Dactylitis in enteropathic spondyloarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 34(5):842-847, 2016.
50. Naves JE, et al: A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association, *Dig Dis Sci* 58(8):2138-2147, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

51. Alnaqbi KA, et al: Development, sensibility, and reliability of the Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire in inflammatory bowel disease, *J Rheumatol* 40(10):1726-1735, 2013.
52. Queiro R, et al: Performance of two screening questionnaires for inflammatory arthritis in patients with inflammatory bowel disease, *Biomed Res Int* 2018:8618703, 2018.
53. Di Carlo M, et al: The DETection of arthritis in inflammatory boweL diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel disease for the presence of spondyloarthritis, *Clin Rheumatol* 37(4):1037-1044, 2018.
54. Peyrin-Biroulet L, et al: Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for Treat-to-Target, *Am J Gastroenterol* 110(9):1324-1338, 2015.
55. Smolen JS, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force, *Ann Rheum Dis* 77(1):3-17, 2018.
56. Danve A, et al: Routine Assessment of Patient Index Data 3 score (RAPID3) correlates well with Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI) in the assessment of disease activity and monitoring progression of axial spondyloarthritis, *Clin Rheumatol* 34(1):117-124, 2015.
57. Boon GJ, et al: Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 21(40):11469-11480, 2015.
58. Ostgard RD, et al: Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis, *Scand J Rheumatol* 47(1):48-55, 2018.
59. Kopylov U, et al: Detection of crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the SpACE capsule study, *J Rheumatol* 45(4):498-505, 2018.
60. Luchetti MM, et al: Sclerostin and antisclerostin antibody serum levels predict the presence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease, *J Rheumatol* 45(5):630-637, 2018.
61. Turina MC, Landewe R, Baeten D: Lessons to be learned from serum biomarkers in psoriasis and IBD—the potential role in SpA, *Expert Rev Clin Immunol* 13(4):333-344, 2017.
62. Luchetti MM, et al: Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A 12-mo observational multidisciplinary study, *World J Gastroenterol* 23(39):7139-7149, 2017.
63. Conigliaro P, et al: Impact of a multidisciplinary approach in enteropathic spondyloarthritis patients, *Autoimmun Rev* 15(2):184-190, 2016.
64. Peluso R, et al: Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases, *Ther Adv Chronic Dis* 6(2):65-77, 2015.
65. Ward MM, et al: American college of Rheumatology/Spondylitis association of America/Spondyloarthritis research and treatment network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* 68(2):282-298, 2016.
66. Song IH, et al: Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Arthritis Rheum* 58(4):929-938, 2008.
67. Klein A, Eliakim R: Non Steroidal Anti-Inflammatory drugs and inflammatory bowel disease, *Pharmaceuticals* 3(4):1084-1092, 2010.
68. Forrest K, Symmons D, Foster P: Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 20(10):1035-1043, 2004.
69. Kefalakes H, et al: Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 65(10):963-970, 2009.
70. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease, *Scand J Gastroenterol* 50(3):255-263, 2015.
71. Moninuola OO, et al: Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation, *Aliment Pharmacol Ther* 47(11):1428-1439, 2018.
72. Miao XP, et al: Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database Syst Rev*(10), 2014:.
73. Olivieri I, et al: Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease, *Autoimmun Rev* 13(8):822-830, 2014.
74. Coates LC, et al: New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1251-1253, 2017.
75. Bar-Meir S, et al: Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group, *Gastroenterology* 115(4):835-840, 1998.
76. Schoon EJ, et al: Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(2):113-121, 2005.
77. Kirwan JR, et al: A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 63(6):688-695, 2004.
78. Florin TH, et al: Treatment of joint pain in Crohn's patients with budesonide controlled ileal release, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27(4):295-298, 2000.
79. Buckley L, et al: 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of Glucocorticoid-Induced osteoporosis, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1521-1537, 2017.
80. Ahmed SF, et al: Pathophysiology and management of abnormal growth in children with chronic inflammatory bowel disease, *World Rev Nutr Diet* 106:142-148, 2013.
81. Simone D, et al: Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) and combination therapy of conventional DMARD in patients with spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement, *J Rheumatol Suppl* 93:65-69, 2015.
82. Herfarth HH, et al: Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD), *Inflamm Bowel Dis* 22(1):224-233, 2016.
83. Carbonnel F, et al: Methotrexate is not superior to placebo for inducing Steroid-Free remission, but induces Steroid-Free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis, *Gastroenterology* 150(2):380-388. e4, 2016.
84. Peluso R, et al: [Methotrexate in the treatment of peripheral arthritis in ulcerative colitis], *Reumatismo* 61(1):15-20, 2009.
85. Kingsley GH, et al: A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 51(8):1368-1377, 2012.
86. Roychowdhury B, et al: Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 41(11):1330-1332, 2002.
87. Mease PJ GD, Collier DH, Ritchlin CT, et al: Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination in patients with psoriatic arthritis: a Phase 3, Double-Blind, randomized controlled study [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
88. Nikfar S, et al: A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis, *Dig Dis Sci* 54(6):1157-1170, 2009.
89. Lim WC, et al: Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 7, 2016:.
90. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study, *Arthritis Rheum* 42(11):2325-2329, 1999.
91. Chande N, et al: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 10:Cd000545, 2016.
92. Timmer A, et al: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis, *Cochrane Database Syst Rev*(9):Cd000478, 2012.
93. Present DH, et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease, *N Engl J Med* 340(18):1398-1405, 1999.
94. Devlin SM, Panaccione R: Adalimumab for the treatment of Crohn's disease, *Expert Opin Biol Ther* 8(7):1011-1019, 2008.

95. Sandborn WJ, et al: Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Gastroenterology* 121(5):1088-1094, 2001.
96. O'Toole A, Lucci M, Korzenik J: Inflammatory bowel disease provoked by etanercept: report of 443 possible cases combined from an IBD referral center and the FDA, *Dig Dis Sci* 61(6):1772-1774, 2016.
97. Haraoui B, Krelenbaum M: Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: possible mechanisms of action, *Semin Arthritis Rheum* 39(3):176-181, 2009.
98. Marzo-Ortega H, et al: Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis, *Ann Rheum Dis* 62(1):74-76, 2003.
99. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK: Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis, *Expert Rev Clin Pharmacol* 10(8):899-910, 2017.
100. Singh JA, et al: Special article: 2018 american college of Rheumatology/National psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 71(1):5-32, 2019.
101. Generini S, et al: Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations, *Ann Rheum Dis* 63(12):1664-1669, 2004.
102. Louis EJ, et al: Adalimumab reduces extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: a pooled analysis of 11 clinical studies, *Adv Ther* 35(4):563-576, 2018.
103. Ritchlin C, et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial, *Ann Rheum Dis* 73(6):990-999, 2014.
104. MacDonald JK, et al: Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Rev* 11, 2016:.
105. Sandborn WJ, et al: A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease, *Gastroenterology* 135(4):1130-1141, 2008.
106. Mease P, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis, *N Engl J Med* 377(16):1537-1550, 2017.
107. Gladman D, et al: Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors, *N Engl J Med* 377(16):1525-1536, 2017.
108. Sandborn WJ, et al: Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, *N Engl J Med* 376(18):1723-1736, 2017.
109. Panes J, et al: Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials, *Gut* 66(6):1049-1059, 2017.
110. van der Heijde D, et al: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study, *Ann Rheum Dis* 76(8):1340-1347, 2017.
111. Hueber W, et al: Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial, *Gut* 61(12):1693-1700, 2012.
112. Reich K, et al: Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: a presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials, *J Am Acad Dermatol* 76(3):441-448. e2, 2017.
113. Genovese MC, Gellett CJ, Xu AM, et al: W: Incidence of inflammatory bowel disease among patients treated with ixekizumab: an update on adjudicated data from an integrated database of patients with psoriasis and psoriatic arthritis [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
114. Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M: Inflammatory bowel disease therapies discontinued between 2009 and 2014, *Expert Opin Investig Drugs* 24(7):949-956, 2015.
115. Fleisher M, et al: Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease, *Dig Dis Sci* 63(4):825-833, 2018.
116. Varkas G, et al: An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series, *Ann Rheum Dis* 76(5):878-881, 2017.
117. Abraham BP, Quigley EMM: Probiotics in Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterol Clin North Am* 46(4):769-782, 2017.
118. Jenks K, et al: Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial, *J Rheumatol* 37(10):2118-2125, 2010.
119. Whipple GH: *A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues*, Baltimore, 1907, Johns Hopkins Hospital.
120. Firestein Ka: *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier.
121. Olivieri I, et al: Lack of association with spondyloarthritis and HLA-B27 in Italian patients with Whipple's disease, *J Rheumatol* 28(6):1294-1297, 2001.
122. Martinetti M, et al: The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease, *Gastroenterology* 136(7):2289-2294, 2009.
123. Lagier JC, et al: Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome, *J Antimicrob Chemother* 69(1):219-227, 2014.
124. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N: Brucellosis: a re-emerging zoonosis, *Vet Microbiol* 140(3–4):392-398, 2010.
125. Colmenero JD, et al: Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases, *Medicine (Baltimore)* 75(4):195-211, 1996.
126. Bosilkovski M, et al: Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region, *Pediatr Infect Dis J* 32(8):815-819, 2013.
127. Bosilkovski M, et al: Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia, *Croat Med J* 45(6):727-733, 2004.
128. Solera J, et al: Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey, *Clin Infect Dis* 29(6):1440-1449, 1999.
129. Khateeb MI, et al: Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait, *Ann Rheum Dis* 49(12):994-998, 1990.
130. Pappas G, et al: Treatment of brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen, *Int J Antimicrob Agents* 24(5):502-507, 2004.
131. Alp E, Doganay M: Current therapeutic strategy in spinal brucellosis, *Int J Infect Dis* 12(6):573-577, 2008.
132. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR: Celiac disease: [revalence, diagnosis, pathogenesis and treatment, *World J Gastroenterol* 18(42):6036-6059, 2012.
133. Lubrano E, et al: The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients, *Br J Rheumatol* 35(12):1314-1318, 1996.
134. Slot O, Locht H: Arthritis as presenting symptom in silent adult coeliac disease, *Two cases and review of the literature* 29:260-263, 2000.
135. Kemppainen T, et al: Osteoporosis in adult patients with celiac disease, *Bone* 24(3):249-255, 1999.
136. Mustalahti K, et al: Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening, *Lancet* 354(9180):744-745, 1999.
137. Kennedy C: The spectrum of inflammatory skin disease following jejuno-ileal bypass for morbid obesity, *Br J Dermatol* 105(4):425-435, 1981.
138. Truchuelo MT, et al: Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome: another cutaneous manifestation of inflammatory intestinal disease, *Int J Dermatol* 52(12):1596-1598, 2013.
139. Horton DB, et al: Epidemiology of clostridium difficile Infection-Associated reactive arthritis in children: an underdiagnosed, potentially morbid condition, *JAMA Pediatr* 170(7), 2016:.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84 Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico

MARY K. CROW

PUNTOS CLAVE

- El lupus eritematoso sistémico (LES) se debe a la activación crónica y recurrente del sistema inmunitario, con producción de anticuerpos y de otros productos proteicos que contribuyen a la inflamación y al daño tisular.
- El LES afecta principalmente a las mujeres y comienza normalmente en los años fértiles, lo que sugiere el papel de las hormonas y de factores relacionados con el sexo, aún sin caracterizar, en la patogenia de la enfermedad.
- Hay variantes genéticas asociadas al LES, y la mayoría guardan relación con la función del sistema inmunitario innato o adaptativo. Los defectos del complemento son los que confieren el riesgo de enfermedad más alto. Mutaciones o variantes comunes en genes que codifican componentes de la vía del receptor tipo Toll endosómico o reguladores de ácidos nucleicos endógenos contribuyen a la activación del sistema inmunitario innato.
- Hay factores ambientales que contribuyen al inicio del lupus y a sus brotes.
- El reconocimiento de inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos como estímulos de los receptores tipo Toll ha añadido un papel nuevo e importante a los inmunocomplejos en la patogenia del LES.
- La producción de interferón (IFN) tipo I, la expresión amplia de genes inducibles por el IFN tipo I y los efectos del IFN sobre la activación y la función del sistema inmunitario destacan como mecanismos primordiales de la patogenia del lupus.
- Subgrupos de linfocitos T, como los linfocitos T cooperadores (Th) foliculares, citocinas y factores de supervivencia solubles, como el estimulador del linfocito B (BLyS), promueven la diferenciación de los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos.
- Las plaquetas y los neutrófilos, junto con material extracelular de los neutrófilos y ADN mitocondrial, han recibido mucha atención como efectores patogénicos importantes. El complemento es un mediador importante de la inflamación.

Introducción

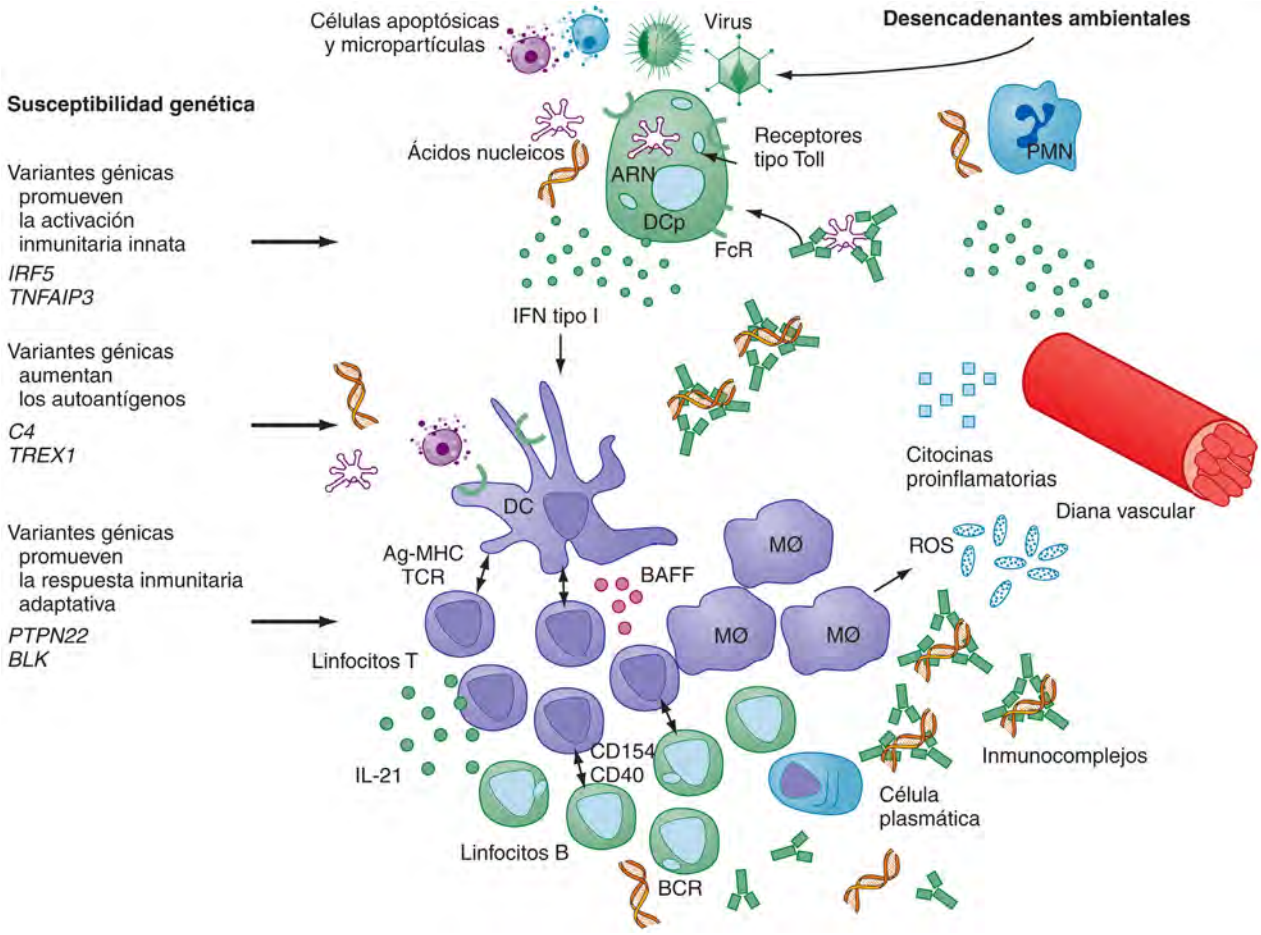
El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades más ampliamente estudiadas en medicina. En la mayoría de los casos afecta a mujeres jóvenes en sus años fértiles, con la posibilidad de causar una desfiguración física notoria, morbilidad y, en ocasiones, mortalidad, por lo que el LES es un foco de promoción firme para apoyar los estudios experimentales que, a la larga, generarán perspectivas sobre la patogenia y mejorarán los desenlaces de los pacientes. De hecho, la caracterización de los contribuyentes inmunitarios al lupus, el prototipo de las enfermedades autoinmunitarias, ha sido el centro de un estudio particularmente intenso desde que floreció la disciplina de la inmunología en las décadas de 1950 y 1960. Los intentos para definir las variaciones genéticas que subyacen a la susceptibilidad al lupus han apoyado el papel fundamental del sistema inmunitario en la patogenia de la enfermedad, pero han ampliado la visión de la patología del lupus más allá del importante papel que desempeñan los autoanticuerpos y los linfocitos T para incluir una contribución significativa del sistema inmunitario innato a la enfermedad. El papel contribuyente de la vasculatura como diana del sistema inmunitario y de sus productos ha recibido un interés renovado como uno de los componentes importantes de la patogenia del lupus. En conjunto, estos avances recientes proporcionan perspectivas importantes sobre cómo la intersección de la diversidad genética con desencadenantes ambientales amplifica la activación del sistema inmunitario y la vulnerabilidad de los órganos diana para generar las manifestaciones clásicas del lupus y sus comorbilidades clínicamente significativas. En la figura 84.1 se muestra una visión general esquemática de muchos de los contribuyentes del LES y cómo sus interacciones impulsan la autoinmunidad y el daño hístico.

Visión histórica de la patogenia del lupus

A lo largo de muchas décadas se ha profundizado en los mecanismos inmunopatogénicos que conducen al desarrollo de autoinmunidad en los pacientes con LES y a los daños tisulares derivados de la enfermedad. Los avances se han logrado a través de las herramientas científicas disponibles en cada momento, junto con una observación astuta por parte de médicos e investigadores. Las descripciones de las manifestaciones clínicas del LES han definido una enfermedad multisistémica que afecta normalmente a la piel y las articulaciones, a menudo con patologías renales, cardiacas y/o neurológicas documentadas mediante estudios histológicos o de imagen. Las alteraciones de los vasos sanguíneos en muchos órganos se identificaron como un componente importante del proceso anatomopatológico en los primeros estudios, con la «piel de cebolla» patognomónica de las arteriolas esplénicas, infiltración celular y afectación de los glomérulos renales, y vasculopatía en la piel y el encéfalo expresada clínicamente como nefritis, lividez reticular e ictus. La célula del lupus eritematoso, descrita por Hargreaves en 1948, sugería que la endocitosis de restos celulares, un mecanismo que sigue siendo un concepto importante de la patogenia del lupus, estaba activa en las zonas de inflamación.

El reconocimiento de la existencia de anticuerpos dirigidos contra componentes celulares, en particular los núcleos celulares, en el suero

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 84.1** Elementos que contribuyen a la patogenia del lupus eritematoso sistémico. Los mecanismos que promueven el desarrollo del lupus eritematoso sistémico están relacionados con el perfil genético de base del individuo. Muchas de las variantes genéticas asociadas a la enfermedad (se ilustran ejemplos) contribuyen a una producción excesiva o a una alteración de la eliminación de ácidos nucleicos estimuladores; a una mayor generación de productos de la respuesta inmunitaria innata, en particular del interferón (IFN) tipo I; a una alteración del umbral para la activación, o a la eficiencia de la señalización de células de la respuesta inmunitaria adaptativa. En la mayoría de los casos, se necesitan múltiples variantes genéticas de riesgo para establecer un estado de activación inmunitaria que sea receptiva a desencadenantes ambientales que favorecen el desarrollo de autoinmunidad. En casos infrecuentes, una mutación de un regulador crucial de la activación inmunitaria puede ser suficiente para iniciar una alteración del estado inmunitario que puede conducir a la enfermedad. El IFN es un producto de las células dendríticas plasmocitoides (DCp). La activación de las células por ácidos nucleicos intracelulares o por desencadenantes exógenos, como un virus o restos procedentes de células dañadas o agonizantes, puede representar el mecanismo para el inicio de la enfermedad. Una vez que el IFN-α se produce, actúa como mediador de numerosos efectos sobre células del sistema inmunitario que imitan la respuesta a una infección vírica. La capacidad de presentación de antígenos de las células dendríticas mieloides puede aumentarse, promoviendo así la activación de linfocitos T autorreactivos y la diferenciación de los linfocitos B hacia la producción de anticuerpos patogénicos. Los linfocitos T activados expresan CD154 (ligando CD40) y producen interleucina 21 (IL-21), proporcionando una ayuda eficaz para que los linfocitos B generen células plasmáticas productoras de anticuerpos. El IFN-α también apoya la producción de factor activador de los linfocitos B (BAFF, conocido también como *estimulador del linfocito B*), un factor de supervivencia y diferenciación para los linfocitos B. Una vez producidos los autoanticuerpos, los inmunocomplejos amplifican la activación inmunitaria mediante el acceso a receptores endosómicos tipo Toll en las DCp y los linfocitos B y los depositan directamente en la proximidad de los vasos sanguíneos, induciendo con ello la activación del complemento, inflamación y daños tisulares. Las especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) y las citocinas proinflamatorias producidas por los monocitos y los macrófagos contribuyen al daño tisular, al igual que el IFN-α, lo que estimula a las células endoteliales, y se asocia a reparación vascular deficiente y esclerosis. *Ag-MHC,* antígeno-complejo mayor de histocompatibilidad; *BCR,* receptor de linfocito B; *FcR,* receptor Fc; *MØ,* macrófago; *TCR,* receptor de linfocito T.

de pacientes con LES dirigió la atención de los investigadores hacia el sistema inmunitario. La conclusión alcanzada fue que el lupus reflejaba un proceso autoinmunitario. Los estudios anatomopatológicos de los riñones de pacientes con nefritis lúpica que demostraban el depósito glomerular de inmunoglobulinas (Ig) y de componentes del complemento, junto con la extracción de autoanticuerpos anti-ADN de los riñones lúpicos, contribuían al concepto de que los autoanticuerpos, en particular los anti-ADN, eran patogénicos. El aislamiento en el suero del lupus de complejos de anticuerpos con ADN, ARN o proteínas de unión al ADN o al ARN, como las histonas o los componentes del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

espliceosoma, era un factor importante para la clasificación del LES como una enfermedad predominantemente autoinmunitaria mediada por inmunocomplejos. Aunque la patogenia del lupus depende de los inmunocomplejos y de las respuestas inflamatorias que inducen, las investigaciones posteriores identificaron la práctica totalidad de los componentes celulares y muchos productos del sistema inmunitario como elementos contribuyentes de la disfunción del sistema inmunitario que, a la larga, son responsables de la enfermedad en el LES.

El desarrollo del campo de la inmunología celular en la década de 1970 y la posterior identificación del receptor antigénico del linfocito T, junto con familias de moléculas coestimuladoras que actúan como mediadoras de las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos o los linfocitos B, llevaron a la implicación de los linfocitos T autorreactivos como reguladores importantes de las respuestas inmunitarias, aparte de ser colaboradores para la diferenciación de los linfocitos B hacia células productoras de autoanticuerpos en el caso de los pacientes con LES. Se describieron numerosas deficiencias en la función de los linfocitos T, como una alteración de las citocinas típicas de los linfocitos T, como la interleucina (IL) 2, y los estudios de modelos de lupus murino apoyan firmemente el papel esencial que desempeñan los linfocitos T en la patogenia del lupus.

El descubrimiento de los receptores tipo Toll (TLR) en la década de 1990, la comprobación de que reconocen determinantes comunes expresados por los microbios y la demostración de que actúan de mediadores en la activación del sistema inmunitario supusieron un gran avance y quizá representan el hito más significativo en muchas décadas. Estos hallazgos han aportado mayor conocimiento de la patogenia del lupus. La caracterización de ligandos exógenos típicos de cada uno de los TLR ha venido seguida de la identificación de ligandos endógenos para sus receptores. Los ácidos nucleicos son los ligandos más relevantes de los TLR para la amplificación de la activación del sistema inmunitario y para la autoinmunidad en el LES. En los últimos años se han definido sensores adicionales de ADN y ARN presentes en el citoplasma. No está clara la magnitud de la contribución de los TLR, de los receptores citoplásmicos o de ambos al inicio de la activación del sistema inmunitario en el LES o al aumento de la actividad inmunitaria iniciada por otras vías moleculares. El potencial de los TLR y de los sensores citosólicos para señalizar la transcripción de genes nuevos y la producción de mediadores patogénicos, como el interferón (IFN) tipo I, están apoyados por abundantes datos.

A pesar de los enormes avances que se han logrado para aclarar la patogenia del LES, están menos definidos los desencadenantes ambientales que inician la autoinmunidad en algunos individuos, pero no en otros. Las observaciones clínicas han apuntado a la exposición a la luz solar, la infección microbiana y ciertos fármacos como factores que pueden conducir al inicio o a la exacerbación del lupus. No está clara la existencia de un cambio molecular común por estos desencadenantes ambientales, pero entre los procesos que pueden generar una autoestimulación de los ácidos nucleicos hacia el sistema inmunitario están los daños del ADN mediados por la luz ultravioleta (UV), la modificación de la metilación del ADN y la oxidación del ADN mitocondrial o de otros componentes celulares.

Los avances tecnológicos significativos de los últimos años, junto con el desarrollo de consorcios de investigadores que han cooperado para compartir muestras biológicas de cohortes de pacientes y participantes de control, han apoyado un progreso importante para definir las variantes genéticas que muestran una asociación estadística con un diagnóstico de LES. Estos estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) han ayudado a identificar genes asociados al lupus que codifican componentes importantes de vías moleculares que promueven la producción de IFN tipo I o la respuesta a este IFN, que alteran el umbral para la activación de los linfocitos o que generan estímulos inmunitarios. Además, conceptos nuevos sugeridos por mutaciones de un solo gen que alteran la regulación de la integridad del genoma y la degradación de ácidos nucleicos, con los consiguientes síndromes clínicos tipo lupus, apuntan hacia la importancia de los ácidos nucleicos endógenos como desencadenantes potenciales de la enfermedad[1,2].

TABLA 84.1 Variantes genéticas asociadas a lupus eritematoso sistémico. Genes del complejo mayor de histocompatibilidad

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad asociados al lupus eritematoso sistémico

Las deficiencias homocigóticas de componentes del complemento precoces (C2, C4A y C4B) aumentan el riesgo 5-10 veces
HLA-DR2 aumenta el riesgo relativo entre 2 y 3 veces
HLA-DR3 aumenta el riesgo relativo entre 2 y 3 veces
DR2/DRX se asocia a anticuerpos anti-Sm
DR3/DRX se asocia a anticuerpos anti-Ro y anti-La
DR2/DR3 se asocia a anticuerpos anti-Ro, anti-La y/o anti-Sm y también se asocia a anticuerpos anti-ADNbc
DR3/DR3 se asocia a anticuerpos anti-Sm

En conjunto, estos avances científicos han conducido al diseño de programas de desarrollo farmacológico, cuyos mecanismos se dirigen probablemente hacia la actividad de la enfermedad o la progresión clínica. En este capítulo se revisan los estudios recientes que han arrojado luz a la inmunopatogenia del LES.

Contribuciones genéticas a la patogenia del lupus

Los conceptos vigentes en los estudios genéticos de enfermedades humanas complejas, como el LES, identifican variantes comunes con un peso escaso sobre el riesgo de la enfermedad, así como mutaciones de frecuencia baja que pueden tener gran influencia sobre el riesgo para desarrollar lupus o un síndrome tipo lúpico.

Las observaciones de la aparición de varios individuos con LES dentro de una misma familia, junto con la elevada frecuencia de concordancia del LES en gemelos idénticos, han apuntado hacia una fuerte contribución genética en el LES. Los datos de un registro de salud nacional en Taiwán sugieren que la contribución de la heredabilidad genética para la aparición de LES es del 44% y que los gemelos idénticos tienen un riesgo relativo (RR) de desarrollar LES de 316, mientras que el RR en los hermanos es de 24, en comparación con las personas sin lazos familiares[3]. Además, la sugerencia de que numerosas enfermedades autoinmunitarias se asocian a factores de susceptibilidad genética comunes está avalada por la agregación de varias enfermedades autoinmunitarias distintas dentro de una misma familia. El ritmo del descubrimiento de variantes genéticas comunes, identificadas normalmente mediante análisis estadísticos de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) en relación con un diagnóstico de LES, ha aumentado, mientras que los costes de la genotipificación han disminuido. En un estudio basado en la plataforma ImmunoChip SNP se identificaron más de 50 variantes de riesgo no-HLA y se señaló que algunas de dichas variantes diferían entre las personas de raza blanca y los afroamericanos[4]. Muchos de los SNP asociados al lupus están cerca de proteínas codificadoras de genes implicadas en la función del sistema inmunitario, lo que identifica vías moleculares relevantes y apoya la centralidad del sistema inmunitario en la patogenia de la enfermedad. Los elementos reguladores que pueden orquestar programas de expresión génica complejos relevantes para la patogenia del lupus están notablemente enriquecidos en los SNP asociados al LES, y en un estudio provocador se proponía que la EBNA2, una proteína codificada por el virus de Epstein-Barr (VEB), se puede unir a muchas de estas localizaciones reguladoras polimórficas[5,6].

Los genes asociados al lupus que contribuyen a la patogenia pueden considerarse en relación con sus papeles sobre la función inmunitaria (tablas 84.1 y 84.2). En paralelo a los requisitos para la activación del sistema inmunitario estimulada por antígenos extraños, los genes asociados al LES están implicados en la generación o en la alteración de la

TABLA 84.2 Regiones genómicas asociadas al lupus eritematoso sistémico-genes distintos del complejo mayor de histocompatibilidad por ancestros[4]

Gen[a]	Proteína
Europeo	
ATG5	Proteína relacionada con autofagia 5
BANK1	Proteína estructural del linfocito B con una repetición de anquirina 1
BLK	Tirosina cinasa específica del linfocito B
CLEC16A	Dominio de lectina tipo C que contiene 16A
DEF6	DEF6, factor de intercambio de nucleótido guanina
DGKQ	Diacilglicerol cinasa teta
ETS1	ETS protooncogén 1
FCGR2A	Fragmento Fc del receptor IIa de la IgG
GRB2	Proteína 2 de unión al receptor del factor de crecimiento
GTF2I	Factor IIi de transcripción general
IFIH1	Interferón inducido por el dominio 1 de la helicasa C
IKZF1	IKAROS, familia de dedos de zinc 1
IKZF3	IKAROS, familia de dedos de zinc 3
IL10	Interleucina 10
IL12A	Interleucina 12A
IRF5	Factor 5 regulador del interferón
IRF7	Factor 7 regulador del interferón
IRF8	Factor 8 regulador del interferón
ITGAM	Subunidad alfa M de la integrina
JAZF1	JAZF, dedos de zinc 1
MSRA	Metionina sulfóxido reductasa A
NMNAT2	Adenililtransferasa 2 del nucleótido de nicotinamida
OLIG3	Factor 3 de transcripción del oligodendrocito
PKIA	Inhibidor alfa de la proteína cinasa dependiente de CAMP
PTPN22	Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22
PTTG1-MIR146A	Transformador 1 de tumor hipofisario
PXK	Dominio PX que contiene serina/treonina cinasa
SLC15A4	Miembro 4 de la familia portadora de soluto 15
SLC17A4	Miembro 4 de la familia portadora de soluto 17
STAT4	Transductor y activador de la señal de transcripción 4
TMEM39A-TIMMDC1	Proteína transmembrana 39A-translocasa del dominio catalítico 1 de la membrana mitocondrial interna
TNFAIP3	Proteína 3/A29 inducida por el TNF
TNFSF4	Miembro 4/ligando 0x40 de la superfamilia del TNF
TNIP1	Proteína 1 de interacción con el TNFAIP
TYK2	Tirosina cinasa 2
UBE2L3	Ubiquitina que conjuga la enzima E2 L3
WDFY4	Miembro 4 de la familia WDFY
Africano	
BLK	Tirosina cinasa específica de linfocito B
IRF5	Factor 5 regulador del interferón
ITGAM	Subunidad alfa M de la integrina
PLAT	Activador del plasminógeno, tipo tisular
PTTG1	Transformador 1 de tumor hipofisario
Hispano	
CLEC16A	Dominio de lectina tipo C que contiene 16A
GALC	Galactosilceraminidasa
IRF5	Factor 5 regulador del interferón
ITGAM	Subunidad alfa M de la integrina
NCF2	Factor 2 del citoplasma de neutrófilos
TNIP1	Proteína 1 de interacción con TNFAIP3
STAT4	Transductor y activador de la señal de transcripción 4

[a]Datos derivados de la referencia 4. Los genes enumerados tienen un valor de $p < 5 \times 10^{-8}$.

Ig, inmunoglobulina; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Tomado de Goldman L, Schafer AI, editors. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Goldman-Cecil Medicine,* ed 26, Philadelphia, 2020, Elsevier.

eliminación de autoantígenos, la activación de la respuesta inmunitaria innata o la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Otras variantes genéticas pueden influir sobre la vulnerabilidad del órgano diana. Aunque pocas de estas variantes están en regiones codificantes, y rara vez se caracteriza con detalle su influencia sobre la expresión génica o la función proteica, hay suficiente información acerca de la función de los genes asociados a SNP para formular hipótesis y probarlas en estudios genéticos funcionales.

Las deficiencias, infrecuentes pero de alto riesgo, de productos génicos de la vía del complemento, como C2, C4 y C1q, parecen contribuir a la patogenia del lupus al alterar la eliminación de restos celulares. Un incremento en la disponibilidad de restos nucleares puede aportar una cantidad suficiente de autoantígenos para inducir a los linfocitos T autorreactivos o servir como adyuvante endógeno para la activación de la respuesta inmunitaria innata. El bloqueo del haplotipo 8.1 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el antígeno leucocitario humano (HLA)-B8/DR3/DQw2/C4AQO, que se asocia a susceptibilidad al lupus, codifica los alelos B8 y DR3 y es portador de un gen *C4B* corto y ningún gen *C4A,* mientras que otros haplotipos sin riesgo llevan un segmento *C4B* más largo y/o una o más copias de *C4A.* De hecho, el RR relacionado con el alelo desprovisto de *C4A* es el doble que el del HLA-B8 o el del DR3, lo que apunta hacia la relevancia de los genes *C4* en el riesgo para desarrollar la enfermedad[7]. Este haplotipo de riesgo se asocia también a una enfermedad acelerada en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia huma-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

na (VIH), en la diabetes insulinodependiente y en otras enfermedades autoinmunitarias. El déficit de C1q, la proteína de reconocimiento para la vía clásica del complemento, puede contribuir a la enfermedad debido a la importancia de su papel en la promoción de la eliminación de restos celulares apoptósicos por los fagocitos mononucleares[8]. El C1q desempeña un papel adicional en la producción de IFN-α al dirigir los inmunocomplejos estimuladores hacia los monocitos en lugar de hacerlo hacia las células dendríticas plasmocitoides (DCp) que producen IFN. A través de este mecanismo, el déficit de C1q puede aumentar el IFN-α y promover una desregulación inmunitaria amplia[9]. La proteína C reactiva (CRP), un miembro de la familia pentraxina, también contribuye a la eliminación de restos apoptósicos. Los polimorfismos en *CRP* se han asociado al LES y a una reducción de los valores de CRP, pero sigue sin estar clara la magnitud de la contribución genética a los valores basales de CRP que se debe a variaciones en el gen propiamente dicho frente a variaciones en otros genes.

La caracterización de los pacientes con síndromes raros ha demostrado que mutaciones en los genes que regulan la integridad o la degradación del ADN o el ARN endógeno pueden dar lugar a un exceso de ácidos nucleicos estimuladores, activación del sistema inmunitario innato y producción excesiva de IFN tipo I[2,10-17]. Dos DNasas, la DNasa1 y la DNasa1L3, degradan el ADN en trampas extracelulares de neutrófilos (NET), y la ausencia de dichas enzimas se asocia a oclusiones vasculares secundarias a la acumulación de coágulos de NET intravasculares[18]. Las variantes genéticas en el *DNASE1* pueden contribuir al LES, y las familias con una mutación de cambio del marco de lectura en el gen *DNASE1L3* incluyen a pacientes con lupus agresivo y anticuerpos anti-ADN o un síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémico[19,20]. La DNasa1L3 degrada el ADN asociado a micropartículas circulantes. Un informe reciente describe a varios individuos con mutaciones bialélicas en el *DNASE2* y algunos rasgos de LES, como glomerulonefritis membranoproliferativa, anticuerpos anti-ADN y valores altos de IFN-α[21]. El producto génico, la DNasa II, normalmente es responsable de la digestión del ADN extruido desde las células apoptósicas y los precursores eritroides.

Los estudios de familias con una enfermedad tipo lupus, el síndrome de Aicardi-Goutières (SAG), han identificado mutaciones adicionales implicadas en el control de la integridad de los ácidos nucleicos. El SAG se caracteriza por lesiones cutáneas, autoanticuerpos, afectación del sistema nervioso central (SNC) y valores altos de IFN I pero, a diferencia del LES, normalmente se diagnostica en niños pequeños. Las mutaciones en el gen *TREX1,* que codifica una DNasa necesaria para degradar el ADN estimulador de transcripción inversa, se han identificado en pacientes con SAG, y en un modelo murino se ha demostrado una conexión funcional entre el *TREX1* y el control de la producción de IFN tipo I, de modo que el déficit en el *TREX1* causaba un incremento de los valores de IFN-β[10-14,17]. En un análisis de más de 8.000 pacientes con lupus se observaron mutaciones del *TREX1* en aproximadamente el 0,5% de los casos. Además, una variante común en el gen *TREX1* confería un cociente de posibilidades para el diagnóstico de lupus de 1,73 en comparación con los controles sanos[22]. También se han identificado en pacientes con SAG mutaciones en el *SAMHD1*, un gen que codifica una enzima que elimina los fosfatos del desoxirribonucleótido trifosfato (dNTP), lo que disminuye los nucleótidos disponibles para la transcripción inversa, y se asocian a la activación de una respuesta de daño del ADN y a la producción de IFN tipo I. Las mutaciones en miembros de la familia *RNASEH2* que eliminan ribonucleótidos de híbridos de ARN-ADN también activan una respuesta inmunitaria innata y se asocian al diagnóstico de SAG[2,13].

Los progenitores de los pacientes con SAG que eran heterocigotos para la variante *RNASEH2* exhibían un fenotipo autoinmunitario intermedio caracterizado por anticuerpos antinucleares y presentaban una acumulación de ribonucleótidos en sus genomas y un daño del ADN caracterizado por una elevación de la formación del dímero pirimidínico ciclobutano y la activación de la vía p53[23]. El *ADAR,* con mutaciones que también se han asociado a SAG, codifica una desaminasa de adenosina específica del ARN que convierte la adenosina en inosina en los ARN bicatenarios (ARNbc), en particular en los ricos en secuencias Alu, y actúa normalmente como supresor de la respuesta del IFN tipo I intrínseca celular[13,16]. Cada uno de estos productos génicos desempeña un papel en el control de la calidad de los ácidos nucleicos endógenos, reduce el riesgo del genoma para la producción de transposones parecidos a virus endógenos y parece tener importancia para evitar la activación aberrante de una respuesta inmunitaria innata caracterizada por la activación de la vía del IFN[2]. Una forma adicional de SAG se asocia a variantes genéticas del *IFIH1,* que codifica el sensor MDA5 del ARN[15]. En dichos pacientes el reconocimiento de los ARNbc ricos en Alu impulsa la producción amplificada de IFN tipo I[24]. En conjunto, estos síndromes se han denominado *interferonopatías* y representan pistas importantes de los mecanismos patogénicos relevantes del LES[2,12].

Un síndrome con algunas características compatibles con la vasculopatía que caracteriza a muchos pacientes con LES o esclerosis sistémica se desarrolla en niños pequeños con mutaciones en el *TMEM173,* que codifica el STING (estimulador de genes del IFN), un componente esencial de la vía de la activación del sistema inmunitario independiente del TLR, que funciona en sentido distal al reconocimiento del ADN citoplásmico gracias a la GMP-AMP sintetasa (cGAS)[25]. Entre las características clínicas de los pacientes con alteraciones genéticas con función de ganancia *STING* destacan el exantema cutáneo, un patrón vascular de pseudolividez, úlceras distales en las extremidades, patología pulmonar intersticial, marcadores de inflamación sistémica y títulos bajos de autoanticuerpos. Estos pacientes muestran un aumento de la transcripción de IFN-β y de genes estimulados por el IFN y fosforilación constitutiva del transductor de la señal y del activador de la transcripción (STAT) 1, un componente de señalización de la vía de la cinasa Janus (JAK)-STAT, que se activa distalmente al IFNAR, el receptor del IFN tipo I. Los estudios *in vitro* que utilizan un inhibidor de la JAK avalan la dirección del brazo efector de la vía del IFN en este síndrome[25]. Tomadas en conjunto, estas demostraciones recientes de la asociación de variantes genéticas raras que codifican proteínas que regulan la degradación o el reconocimiento de ácidos nucleicos con LES o con síndromes pseudolúpicos apuntan hacia el papel central de dichos ácidos como desencadenantes de la activación del sistema inmunitario y de la enfermedad.

Aparte de la información proporcionada por las inusuales mutaciones descritas antes, un gran número de SNP asociados al lupus presentes en los genes que codifican proteínas implicadas en la inducción de IFN tipo I, o una respuesta a esta familia de citocinas, atrae una atención adicional sobre el importante papel del IFN tipo I y de la respuesta del sistema inmunitario innato en la patogenia del LES[4,26-28]. El factor 5 regulador del IFN (IRF5) y el IRF7 son proteínas citoplásmicas que se translocan hasta el núcleo después de la activación eficaz de los TLR endosómicos por el ADN o el ARN. El IRF5 y el IRF7 actúan entonces como factores de transcripción para iniciar la transcripción de IFN-α y de otros mediadores proinflamatorios. El *TNFAIP3* codifica la A20, una proteína que regula varios mecanismos celulares proinflamatorios, incluida la señalización a través de los TLR endosómicos y la activación del factor nuclear-κB (NF-κB)[29]. Las variantes genéticas en *IRF5, IRF7, TNFAIP3, TNIP1* y otras asociadas al lupus pueden rastrearse hasta las vías moleculares responsables de la inducción o la regulación del sistema inmunitario innato o de la respuesta a sus productos, particularmente el IFN-α[4,30].

Una tercera serie de variantes génicas asociadas al lupus contribuye a la activación del sistema inmunitario adaptativo al alterar los umbrales para la activación linfocítica o la eficiencia de la señalización celular. El haplotipo 8.1 ancestral del MHC, que está estrechamente asociado a un diagnóstico de LES, junto con otras enfermedades autoinmunitarias, parecen influir en los primeros estadios de la activación del sistema inmunitario. Aunque una presentación más eficiente de autoantígenos por parte de alelos clase II del MHC asociados a la enfermedad parecería el mecanismo más probable por el que el haplotipo de riesgo del MHC confiere predisposición a autoinmunidad, los datos disponibles apuntan hacia alteraciones inmunitarias, muchas centradas en el

linfocito T, en personas sanas portadoras del haplotipo ancestral[7]. El impacto de estos alelos se define mejor clínicamente determinando las respuestas inmunitarias que generan especificidades de autoanticuerpos concretos, y parece que los alelos tienen importancia para determinar si los autoanticuerpos anti-AND, los anticuerpos específicos para proteínas asociadas al ARN o ambos pueden ser inducidos a través de una diferenciación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T[31]. Otras variantes asociadas al lupus que alteran la activación del sistema inmunitario están implicadas en la señalización de citocinas, como el *STAT4,* o sobre la eficiencia de la señalización distal de los receptores de antígenos de superficie de los linfocitos T y B, como *PTPN22* en el caso de los linfocitos T y B y *BANK1, BLK, TNFAIP3* y otros en el caso de los linfocitos B[4]. Los micro-ARN son transcritos de ARN que regulan la longevidad de los ARN mensajero (ARNm) diana y representan otra fuente de variabilidad genética que puede influir en la regulación del sistema inmunitario adaptativo[32].

Una cuarta categoría de variantes genéticas asociadas al lupus define determinantes de afectación de órganos diana. El conocimiento de los determinantes genéticos de la vulnerabilidad de los órganos diana a los daños oxidativos o de mediación inmunitaria está menos desarrollado que el papel de las variantes genéticas en la alteración del sistema inmunitario en el LES. Además de los SNP en el *TNIP1,* que codifica una proteína asociada a la señalización del TLR y al riesgo de nefritis lúpica, estudios recientes han confirmado una asociación entre el *MTMR3,* que codifica la proteína 3 relacionada con la miotubularina, con la nefritis lúpica, así como un vínculo entre los alelos del *APOL1,* implicados en el transporte del colesterol y la nefropatía terminal. La asociación en la última enfermedad ocurre fundamentalmente en afroamericanos[33-37]. En las tablas 84.1 y 84.2 se enumeran muchas de las variantes genéticas documentadas que tienen una asociación estadística con un diagnóstico de LES.

Aunque progresos impresionantes basados en el GWAS han identificado una asociación estadística de las variaciones de secuencia en genes o locus de genes con un diagnóstico de LES, quizá las perspectivas mejor desarrolladas respecto al impacto funcional de las variantes asociadas al lupus sobre la función inmunitaria han surgido de estudios de productos génicos implicados en la producción de IFN tipo I. Los alelos de riesgo para el *IRF5* y el *IRF7* se asocian a un aumento de la actividad del IFN tipo I en pacientes que presentan autoanticuerpos dirigidos contra proteínas asociadas al ADN o al ARN[26,38]. Dichos estudios apoyan la hipótesis de que los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos representan estímulos importantes que actúan a través de TLR endosómicos, como TLR7 y TLR9, los TLR que actúan de mediadores de las señales celulares a través del IRF5 y factores de transcripción del IRF7[1,39].

El fuerte apoyo para la activación y la alteración de la regulación de la vía del TLR, junto con variaciones en la señalización de los linfocitos, apuntan hacia dianas terapéuticas potenciales para estudios futuros. Asimismo, la reciente identificación de mutaciones inusuales que codifican enzimas necesarias para la degradación o la regulación de ácidos nucleicos intracelulares sugiere que el estudio adicional de vías de activación del sistema inmunitario innato independientes del TLR, mediadas por sensores de ácidos nucleicos y sus cinasas asociadas y moléculas de adaptación, así como vías de afectación del ADN, pueden ser campos fructíferos para investigaciones futuras.

El análisis de subfenotipos seguirá ampliando la información sobre la genotipificación de pacientes y controles[40,41]. Un estudio de pacientes con LES anti-ADN bicatenario positivo (anti-ADNbc$^+$) y anti-ADNbc$^-$, junto con controles sanos, identificó que el HLA-DR3, el *STAT4* y el *ITGAM* muestran una asociación significativa con la presencia de anticuerpos anti-ADNbc[42]. Un estudio de casos asociaba además el *PTPN22,* el *IRF5* y el *PTTG1* con anticuerpos anti-ADNbc. Por el contrario, un grupo diferente de genes asociados al lupus demostraba una asociación comparable entre los pacientes con anti-ADNbc$^+$ y anti-ADNbc$^-$, incluyendo *FCGR2A, OX40L, IL10, PXK, UHRF1BP1, PRDM1, BLK* e *IRAK1.* Aunque resulta posible que algunas de estas variantes se asocien a especificidades de autoanticuerpos, es más probable que representen riesgos de activación del sistema inmunitario general, inflamación o daño tisular.

Aún no está claro si los conceptos relativos a los factores específicos de susceptibilidad genética pueden usarse para predecir el desarrollo de lupus o manifestaciones concretas de la enfermedad. Un estudio transancestral amplio reciente usando la plataforma Immunochip ha demostrado un patrón de riesgo amplificado para LES a medida que aumentaban las variantes de riesgo, lo que sugiere una hipótesis de impacto («golpe») acumulado para la susceptibilidad a la enfermedad[4]. El análisis de las cifras de variantes de riesgo procedentes de un grupo seleccionado de SNP asociados al lupus documentado podría ser una estrategia prometedora para predecir la enfermedad. Es necesario señalar que las cohortes de LES estudiadas en el GWAS proceden predominantemente de personas con ancestros europeos. Los datos proporcionados de descendientes de africanos e hispano-amerindios sugieren variantes de riesgo solapadas y singulares, y la extensión de los datos procedentes de los grupos ancestrales probablemente aportará una perspectiva importante de los riesgos especiales que dan lugar a una enfermedad particularmente grave en dichos grupos.

Predominio femenino del lupus eritematoso sistémico

La descripción de las contribuciones genéticas al LES no puede ignorar el espectacular predominio femenino 9:1 de la enfermedad. De todos los rasgos clínicos característicos del lupus, la extrema inclinación sexual sigue siendo la menos comprendida. Es probable que las contribuciones hormonales a la activación del sistema inmunitario representen uno de los componentes del predominio femenino de la enfermedad; los estrógenos pueden modular la activación de los linfocitos y de las DCp, y la prolactina está expresada en valores altos en el suero lúpico[43,44].

Incluso con la contribución de las hormonas al aumento de la activación inmunitaria, hay que examinar otros factores para comprender por qué nueve o 10 mujeres son diagnosticadas de LES por cada paciente masculino con la enfermedad. También resulta curioso que el síndrome de Klinefelter, caracterizado por un genotipo 47,XXY, sea 14 veces más frecuente en los hombres con LES que en los que no lo padecen[45]. Estos datos sugieren que un efecto de la dosis génica del cromosoma X puede ser un contribuyente relevante en la patogenia del LES. La identificación del cromosoma X como posible factor de riesgo para el LES proporciona una base para formular nuevas hipótesis relativas a la susceptibilidad a la enfermedad, aunque sigue sin aclararse su naturaleza. Ha surgido un posible papel para la alteración de la regulación de los procesos epigenéticos, como la metilación del ADN, y los estudios en ratones han apoyado el impacto de las duplicaciones de porciones del cromosoma X que codifican el gen *TLR7* en la activación del sistema inmunitario innato, en la producción de IFN tipo I y en la generación de autoinmunidad[43,46]. Cabe destacar que los datos procedentes de un estudio en modelos de ratones humanizados apoyan el papel de los estrógenos y de la dosis del cromosoma X en el aumento de la producción desde las DCp de IFN tipo I en respuesta a la unión al TLR7[47]. Los estudios de metilación del ADN son más sugestivos de una metilación alterada que refleja una activación inmunitaria generalizada, y se centran particularmente en genes estimulados por el IFN tipo I en lugar de ser un acontecimiento etiológico primario relacionado con el cromosoma X[48-50]. Sin embargo, el gen *TLR7* se localiza en una región del cromosoma X en la que se ha documentado el escape de la inactivación del cromosoma X[51], y un estudio curioso reciente usando análisis de células únicas indica que la expresión bialélica del TLR7 ocurre de forma variable en los linfocitos B de mujeres sanas y se asocia a un incremento de la expresión de la proteína TLR7[52]. Es preciso realizar estudios similares en pacientes con lupus e investigar los determinantes de la expresión bialélica.

También merece un estudio más a fondo el papel patogénico potencial de diferentes acontecimientos que ocurren en el ovario en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

comparación con los testículos. El inicio del LES tiene lugar normalmente durante los años fértiles de las mujeres, después de la menarquia y antes de la menopausia. Se ha observado una asociación positiva entre una menarquia precoz y el LES, y la lactancia materna confiere un efecto protector[53]. Ambas observaciones pueden ser compatibles con los eventos moleculares y celulares relacionados con la ovulación como factores contribuyentes de la patogenia del lupus. También resulta curioso considerar la biología de la maduración de las células germinativas, de manera que las células germinativas femeninas sufren una segunda división meiótica antes de la ovulación todos los meses, lo que podría implicar a mecanismos y mediadores que afectan al reconocimiento inmunitario. Aunque aún no se comprende con detalle, la desmetilación y remetilación del ADN orquestada cuidadosamente, junto con la producción de ARN reguladores y de proteínas PIWI asociadas al ARN en las células germinativas y en células somáticas asociadas, puede proporcionar una fuente de complejos que contienen ácidos nucleicos estimuladores con la posibilidad de acceder a vías con dependencia o no de los TLR y provocar activación inmunitaria[54]. El reto que plantea perseguir dichos conceptos radica en la limitación obvia del acceso al tejido ovárico para su estudio, aunque a este respecto pueden ser de utilidad los modelos murinos.

Desencadenantes ambientales del lupus

En el estudio mencionado de Taiwán se indica que la heredabilidad explica aproximadamente el 44% del riesgo de desarrollar LES, lo que apoya la fuerte contribución genética, pero permite a la vez la existencia de factores ambientales y de acontecimientos estocásticos (es decir, la probabilidad) para el desarrollo de LES en una persona[3]. Aunque se han identificado algunos desencadenantes ambientales de la enfermedad basándose en estudios de observación clínica y epidemiológicos, en general no se comprende del todo el rango de factores que pueden inducir la enfermedad y los mecanismos que la provocan[55]. Está demostrado que determinados factores socioeconómicos contribuyen a que el pronóstico de los pacientes con lupus no sea bueno, probablemente en relación con un acceso asistencial deficiente[56]. Las diferentes contribuciones de un estado socioeconómico bajo frente a los factores genéticos que influyen en la gravedad de la enfermedad en ciertos grupos étnicos resultan difíciles de esclarecer.

Las manifestaciones clínicas que suelen estar presentes en el momento del diagnóstico, como la astenia y las artralgias, han sugerido que un virus podría iniciar la enfermedad. De hecho, estudios epidemiológicos que demuestran mayor prevalencia de anticuerpos específicos para el antígeno del VEB en niños con LES en comparación con la población general, así como la mayor frecuencia de anticuerpos anti-VEB en una cohorte militar antes del diagnóstico del lupus, apoyan el posible papel de dicho virus en la patogenia de la enfermedad[57]. Además, los pacientes con LES muestran un aumento de ADN del VEB en la sangre.

Varios mecanismos potenciales pueden explicar el papel patogénico del VEB en el LES, incluida la producción de ARN codificante del VEB que induce IFN tipo I, la unión del EBNA2 de alelos de riesgo específicos a regiones reguladoras genómicas, la utilización de vías de señalización de linfocitos B para promover la activación y la diferenciación de dichos linfocitos y la generación de autoanticuerpos que reaccionan con proteínas de unión al ADN y al ARN a través de un mecanismo de mimetismo molecular[6,58]. Los ARN de pequeño tamaño codificante del VEB, o EBER, se expresan en células infectadas de forma latente con el VEB. Los EBER inducen la expresión de IFN tipo I tras la unión a la proteína cinasa dependiente de ARNbc (PKR) y la activación de la señalización a través de una vía independiente del TLR. El EBNA2, codificado en el genoma del VEB, puede unirse a los locus genómicos que se han asociado estadísticamente al diagnóstico de LES mediante alelos de riesgo específicos, regulando de este modo la expresión de genes relevantes que pueden alterar la función del sistema inmunitario[6]. Este fenómeno también se observaba en locus de riesgo asociados a otras enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. Un mecanismo relacionado implica la transformación por el VEB de los linfocitos B al activar repeticiones terminales largas de retrovirus endógenos, liberando su capacidad para servir como potenciadores y promotores[59]. La proteína 1 de membrana latente codificada por el VEB puede actuar como un imitador del CD40 y favorecer la disfunción del linfocito B y la autoinmunidad en ratones propensos a lupus[60]. En un estudio reciente se demuestra que anticuerpos específicos para la proteína EBNA-1 codificada por el virus también pueden reaccionar con el ADNbc[61]. Se desconoce la base molecular de esta reactividad cruzada aparente, aunque el ADN se puede asociar con la EBNA-1 y explicar la reactividad descrita de los anticuerpos. Las respuestas de los linfocitos T específicas para el VEB se han estudiado en pacientes con lupus y se ha observado que son deficientes, lo que contribuye al creciente número de células mononucleares infectadas por el VEB y al aumento en el número de copias de ADN del VEB presente en los pacientes con LES[62].

Aunque el VEB puede ser o no un agente etiológico importante en el LES, estudios recientes en modelos murinos de infección persistente con virus de coriomeningitis linfocítica proporcionan un sistema útil para estudiar los mecanismos patogénicos que parecen sumamente relevantes en la inmunopatogenia del LES[63-65]. La producción mantenida de IFN tipo I y un cambio desde la expansión de los linfocitos T efectores a la expansión de los linfocitos Th foliculares acompaña a la inflamación y al daño orgánico que caracteriza a los modelos de infección vírica persistente. En ratones con una producción prolongada de IFN, el bloqueo del receptor del IFN tipo I anula la afectación tisular. Los datos de comparaciones del sistema inmunitario en pacientes con infección por el VIH-1 con macacos infectados con la versión simiesca asociada pero menos letal del virus apoyan el concepto de la producción crónica de IFN tipo I como un mecanismo importante que promueve una inflamación generalizada parecida a la que se observa en pacientes con lupus[66]. Además, estudios de ratones humanizados infectados por el VIH han documentado un efecto beneficioso del bloqueo del IFNAR junto con tratamiento antirretroviral[67,68]. Estos modelos de infección vírica crónica proporcionan una guía para estudios adicionales acerca de los mecanismos clave que sustentan la enfermedad en pacientes con lupus.

Hay un creciente interés también por la contribución potencial de bacterias endógenas en el inicio o la exacerbación de la autoinmunidad y el LES. Los papeles propuestos para la microflora en la génesis de la autoinmunidad y la inflamación relevante para el LES incluyen la reactividad cruzada de anticuerpos y de linfocitos T/mimetismo molecular entre bacterias comensales que expresan epítopos asociados a Ro y el antígeno Ro humano[69]. Los anticuerpos anti-Ro son característicos del LES, si bien no son específicos de la enfermedad. En un estudio de provocación la translocación de bacterias intestinales comensales al hígado en ratones propensos a lupus inducía anticuerpos anti-ADN, IFN genuino e inflamación tisular[70]. La demostración de ADN específico para el microbio implicado, *Enterococcus gallinarum,* en muestras de hígado de pacientes con LES o hepatitis autoinmunitaria proporciona cierto apoyo para la relevancia clínica potencial de los hallazgos curiosos en el ratón. Un estudio de secuencias de ARN ribosómico de bacterias presentes en muestras fecales de pacientes con LES demostraba una gran cantidad de *Ruminococcus gnavus* y una asociación de dicho microbio con la actividad de la enfermedad y con los anticuerpos anti-ADN[71]. Estas primeras perspectivas de las interacciones patogénicas entre nuestro microbioma y el sistema inmunitario de personas genéticamente susceptibles necesitan un estudio adicional y su confirmación.

Las toxinas ambientales tienen interés, aunque no se ha explicado por completo su papel potencial en la patogenia del lupus. Los datos apoyan actualmente que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para LES, con una asociación entre el riesgo y el número de paquetes/año, con una relación muy estrecha entre el tabaco y anti-ADNbc y LES grave[55,72]. Tal como se propone actualmente respecto a la patogenia de la artritis reumatoide, el tabaco puede representar un estímulo inflamatorio de las células epiteliales o mononucleares en los pulmones,

lo que promueve una modificación proteica y una inflamación inespecífica. A diferencia del consumo de tabaco, la ingesta moderada de alcohol es un factor de riesgo negativo para LES[73]. Los datos del Nurses' Health Study identificaron la menarquia precoz (edad ≤10 años), la utilización de hormonas posmenopáusicas y el consumo de anticonceptivos orales con un RR significativo de LES incidental (RR 2,1, 1,9 y 1,5, respectivamente)[74], aunque los ensayos controlados con placebo demostraron que los anticonceptivos orales no incrementaban la tasa de reagudizaciones del lupus y la terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas no incrementaba la tasa de reagudizaciones graves en 12 meses y solamente se apreciaba un incremento modesto del riesgo de reagudizaciones de leves a moderadas[75,76]. Los datos apoyan que los pesticidas domésticos contribuyen al desarrollo de lupus en mujeres afroamericanas[77], y el sílice también representa un factor patogénico en el LES, dada su conocida capacidad para actuar como adyuvante[78]. Los datos derivados del análisis del Black Women's Health Study implicaban además a la obesidad durante la adolescencia con un diagnóstico más tardío de LES[79], y datos interesantes del estudio de parientes de pacientes con lupus identificaron que menos de 7 h de sueño nocturno se asociaban a una transición al LES[80].

Dos desencadenantes bien descritos del lupus, la luz UV y ciertos fármacos, probablemente promueven la patogenia del lupus a través de sus efectos sobre el ADN. La luz UV induce roturas en el ADN que pueden alterar la expresión génica o conducir a la muerte celular apoptósica o necrótica. Incluso en ausencia de muerte celular, las roturas del ADN o el mantenimiento prolongado de enlaces cruzados entre proteínas y el ADN pueden proporcionar un adyuvante o un estímulo antigénico al sistema inmunitario. A este respecto, datos recientes demuestran que la generación de dímeros de ciclobutano pirimidina inducidos por la luz UV y la inducción de genes estimulados por el IFN en células de personas heterocigóticas para mutaciones en los genes *RNASEH2* codifican enzimas que eliminan ribonucleótidos del ADN genómico[23]. Se ha propuesto que la alteración de la metilación del ADN es un mecanismo probable del lupus inducido por fármacos[81]. En el caso de la hidralazina, el fármaco inhibe la señalización de la vía de la cinasa extracelular con señal regulada (ERK), lo que disminuye la expresión de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT) y la DNMT3a, dos enzimas que actúan de mediadoras de la metilación del ADN. La modificación de la señalización de la ERK puede estar mediada por los efectos de agentes oxidantes sobre la proteína cinasa C delta, un regulador proximal de la ERK[82]. La alteración de la metilación del ADN y otras modificaciones epigenéticas pueden alterar la expresión génica de células de primera aumentando la reactividad a estímulos posteriores[83]. La disminución de la metilación del ADN también puede generar ácidos nucleicos ricos en retroelementos endógenos, con el potencial para activar sensores de ácidos nucleicos, lo que promueve la activación del sistema inmunitario[84].

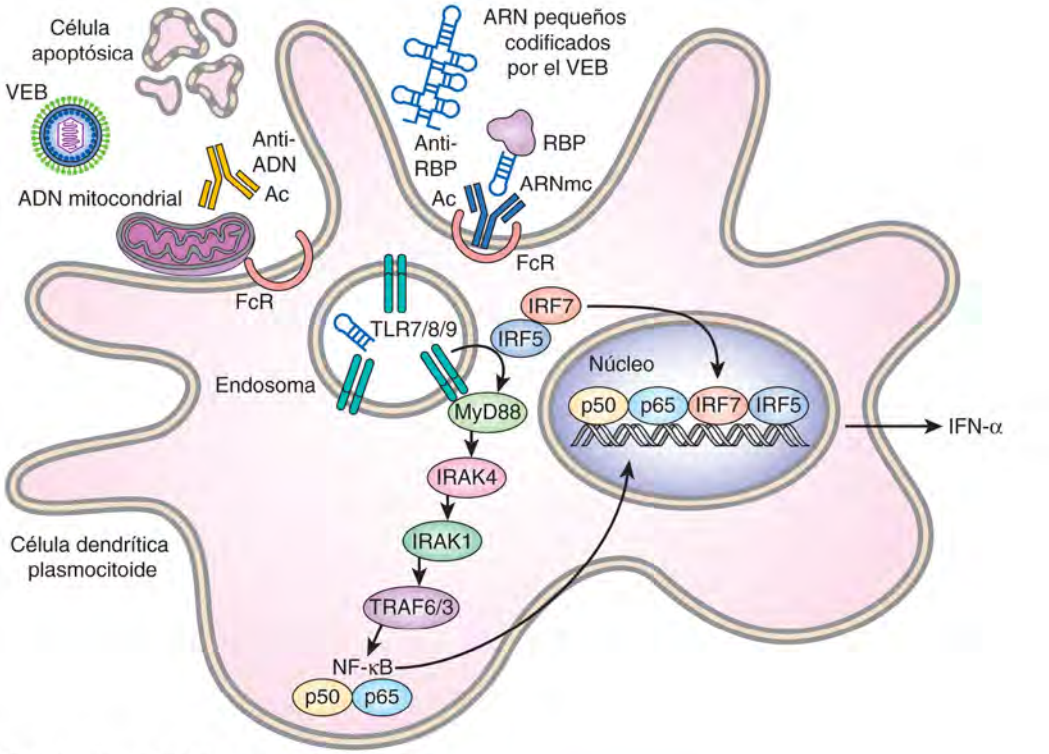
Activación del sistema inmunitario innato en el lupus eritematoso sistémico

Posiblemente el avance reciente más significativo que ha mejorado el conocimiento de la patogenia del LES y de otras enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias ha sido el descubrimiento de los TLR y, en términos más generales, el esclarecimiento del papel central de la activación del sistema inmunitario en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, la inflamación y la reparación tisular[85]. Los TLR están compuestos por un ectodominio con repeticiones ricas en leucina, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico que se asocia a moléculas adaptadoras que inician la señalización, activando así miembros de la familia del factor regular del IFN, el NF-κB, y miembros de la familia de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK). La activación de la respuesta inmunitaria innata independiente de los TLR puede iniciarse a través de sensores de ARN intracitoplásmicos, como RIG-I y MDA5, cuya señal discurre a través de una proteína de adaptación mitocondrial, la proteína de señalización antivírica mitocondrial (MAVS), para activar la TBK1[86,87]. Los sensores del ADN incluyen IFI16, DAI y la nucleotidiltransferasa cGAS, que genera un dinucleótido cíclico con unión 2′-5′, el cGAMP, que se une a la proteína del retículo endoplásmico STING, activando también la TBK1[88-91]. El reconocimiento del ARN y del ADN conduce a la activación del IRF3, así como del NF-κB, que actúan como factores de transcripción que generan IFN-β y otros mediadores proinflamatorios[92]. Aunque estás vías de detección de ácidos nucleicos evolucionaron probablemente para detectar microbios infecciosos, también pueden activarse por ácidos nucleicos endógenos de gran relevancia como mecanismos de inducción de IFN tipo I y para la patogenia del LES. Aunque los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos cuentan con un apoyo sólido para ser desencadenantes relevantes de los TLR endosómicos, aún no se ha definido la naturaleza de los desencadenantes de las vías independientes de los TLR mediadas por sensores citosólicos. Entre los candidatos están los ácidos nucleicos derivados de retroelementos endógenos, como el elemento nuclear 1 intercalado largo (LINE1) y el ADN mitocondrial oxidado[93,94]. La investigación sobre la activación del sistema inmunitario innato por ácidos nucleicos complementa la demostración de la amplia expresión de genes inducibles por el IFN tipo I en células sanguíneas periféricas de pacientes con lupus, conocido como *firma de IFN*[95-97]. La figura 84.2 muestra muchos de los componentes clave de las vías del sistema inmunitario dependientes o independientes de los TLR con relevancia en la activación y el control de las respuestas inmunitarias lúpicas.

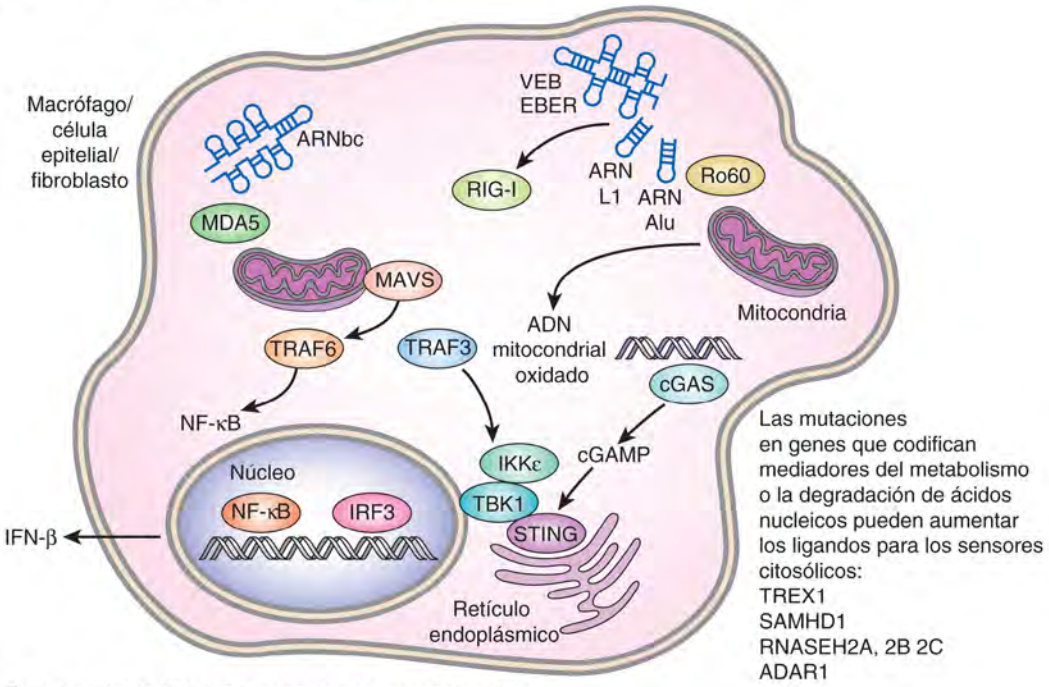
Los TLR endosómicos, en particular el TLR7, reactivo con ARN monocatenario, y el TLR9, reactivo con ADN rico en CpG no metilado, se han asociado a la patogenia del lupus basándose en estudios *in vitro,* que demuestran la activación de dichos TLR por inmunocomplejos que logran acceder a sus compartimentos intracitoplásmicos con la ayuda de receptores Fc que se unen al fragmento Fc de la Ig en el complejo[98-100]. Los datos clínicos que demuestran la asociación de autoanticuerpos con especificidad por proteínas de unión al ARN (como Ro, La, Smith [Sm] y ribonucleoproteínas [RNP]), con expresión elevada de genes inducidos por IFN en células periféricas del paciente, apuntan hacia un papel significativo de los inmunocomplejos que contienen ARN en la activación inmunitaria innata y en la producción de IFN[101]. Las proteínas derivadas de neutrófilos, incluidos el cuadro 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) y la proteína catelicidina LL37, pueden facilitar el acceso de dichos inmunocomplejos a endosomas que contienen TLR[102]. Los ratones con lupus deficientes en uno u otro TLR han apoyado el papel del TLR7 en la generación de IFN tipo I, en autoanticuerpos específicos para proteínas de unión al ARN y en la enfermedad[103]. La activación del TLR9 también puede generar IFN-α, pero los hallazgos en ratones MRL/*lpr* deficientes en TLR9 (Fas-deficientes) han demostrado una enfermedad más grave, lo que sugiere que la activación del TLR9 puede ser en realidad protectora. Parece que la activación del TLR9 puede regular la vía del *TLR7,* lo que da lugar a una reducción de la producción de autoanticuerpos asociados al ARN[104]. Aparte de demostrar el importante papel de los TLR endosómicos en la patogenia del lupus, los datos vinculan la activación de la vía del TLR con la producción de especificidades de autoanticuerpos particulares. Estos avances significativos en la caracterización del papel de los TLR, el IFN tipo I y la respuesta inmunitaria innata en el lupus han sugerido nuevas dianas terapéuticas que actualmente están en desarrollo (fig. 84.3).

El esclarecimiento de los mecanismos de inducción de IFN tipo I, siendo las DCp los principales productores, ha promovido estudios que han identificado papeles para otros tipos de células en esta vía. Los macrófagos, particularmente aquellos con un perfil proinflamatorio M1, muestran una expresión particularmente fuerte de los genes estimulados por el IFN tipo I, y análisis recientes describen dichas células como asociadas a la actividad de la enfermedad lúpica y a las reagudizaciones del lupus[105]. Las plaquetas, ampliamente ignoradas en los estudios de la patogenia del LES, promovían la producción de IFN desde las DCp a través de señales mediadas por el ligando CD40 (CD154) sobre plaquetas activadas y por el CD40 en las DCp[106].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A. Inducción de IFN tipo I mediada por TLR



B. Inducción de IFN tipo I mediada por sensor citosólico

• **Fig. 84.2** Vías moleculares que actúan de mediadoras en la activación del sistema inmunitario innato. (A) Inducción de IFN tipo I mediada por receptor tipo Toll (TLR). Las células dendríticas plasmocitoides son los productores más activos de interferón (IFN) tipo I inducidos por la activación de los TLR endosómicos (TLR7 y TLR9 en la célula dendrítica plasmocitoide [DCp] y TLR8 en los monocitos). Los ARN monocatenarios (ARNmc) (p. ej., ARN pequeños codificados por el virus de Epstein-Barr [VEB], ARN U1 o hY asociado a proteínas de unión al ARN [RBP, *RNA-binding proteins*] y anticuerpos anti-RBP) o los ADN bicatenarios (ADNbc) (p. ej., ADN vírico, ADN derivado de células apoptósicas o ADN mitocondrial asociado a anticuerpos anti-ADN y ADN en el contexto de trampas extracelulares de neutrófilos [NET] derivadas de neutrófilos) acceden al TLR7 o al TLR9, respectivamente, de una forma dependiente del receptor Fc. Una cascada de señalización, que implica a respuesta primaria 88 de diferenciación mieloide (MyD88), receptor de interleucina 1 asociado a las cinasas 4 y 1 (IRAK4 e IRAK1), factores 3 y 6 asociados al factor de necrosis tumoral (TRAF3 y TRAF6), junto con los factores reguladores del IFN5 y 7 (IRF5 e IRF7), da lugar a activación y translocación de factor nuclear kappa beta (NF-κB) y de los IRF al núcleo y a transcripción de IFN-α.

● **Fig. 84.2 *(cont.)*** (B) Inducción de IFN tipo I mediada por sensor citosólico. Los ARN pequeños (p. ej., ARN Alu, ARN asociado potencialmente a Ro60, ARN codificado por LINE-1 [L1], ARN pequeño codificado por VEB-EBER y ARN vírico) se pueden unir directamente a los sensores del ARN gen 1 inducible por el ácido retinoico *(RIG-I)* o MDA5, o pueden promover un aumento de la permeabilidad de la mitocondria y liberar ADN mitocondrial oxidado al citoplasma. El ADN citoplásmico puede interaccionar con el sensor de ADN GMP-AMP sintetasa (ADN cGAS). La vía de detección de ARN induce al IFN-β después de activar las proteínas de señalización antivíricas mitocondriales (MAVS) asociadas a mitocondrias y activar TRAF3, TRAF6, TBK1/inhibidor de la subunidad épsilon del factor nuclear kappa B cinasa (IKKε) y NF-κB. El ADN induce al IFN-β después de generar GMP-AMP cíclico (cGAMP) y la activación de STING y TBK1/IKKε. Las mutaciones en los genes asociados al síndrome de Aicardi-Goutières (p. ej., *TREX1, SAMHD1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C* y *ADAR*) pueden aumentar los ácidos nucleicos citoplásmicos disponibles e impulsar un aumento de la señalización a través de sensores de ARN y de ADN. *Ac,* anticuerpo; *ARNbc,* ARN bicatenario; *MDA5,* proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma. (Crow MK, Olferiev M, Kirou KA: Type I interferons in autoimmune disease. Annu Rev Pathol 14:369-393, 2019. Reproducido con autorización del Annual Review of Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, Volume 14 © 2018 by Annual Reviews, http://www.annualreviews.org.)

Los queratinocitos cutáneos producen IFN-κ, que puede promover la expresión de productos génicos estimulados por el IFN y contribuyen al reclutamiento de células inflamatorias potencialmente importantes para la patogenia del lupus cutáneo[107]. El acceso a la médula ósea desde pacientes con LES ha apoyado la capacidad de las células en dicho lugar para producir IFN-β[108], y los estudios de pacientes con STING, asociada a mutaciones de ganancia de función en *TMEM173,* que codifica STING, sugieren que las células epiteliales pueden ser productoras adicionales de IFN tipo I[25].

Los estudios de diversos grupos han investigado la contribución de los neutrófilos y de sus productos a la activación de la vía del IFN y han documentado la presencia de granulocitos de baja densidad en la circulación de los pacientes con lupus[109].

Las NET han atraído la atención como mediadores potenciales de la activación del sistema inmunitario innato. Derivan de un proceso celular discreto, conocido como *NETosis,* en el que agregados de ADN derivado de la mitocondria o del núcleo y sus histonas asociadas, HMGB1, LL37, elastasa y mieloperoxidasa, son sistemáticamente expulsados al entorno extracelular. La generación de NET puede inducirse a través de la interacción de los neutrófilos con células endoteliales vasculares, plaquetas activadas o diversas citocinas. Los datos implican también a los nucleosomas y a los inmunocomplejos que contienen ARN en la inducción de la NETosis[110,111]. Las NET suponen un mecanismo curioso, y posiblemente significativo, que puede explicar algunas de las alteraciones observadas en la función inmunitaria. Tienen la capacidad de inducir la producción de IFN tipo I por las DCp, sirven como fuente de autoantígenos relevantes para la presentación de los linfocitos T y actúan como mediadoras en la lesión vascular y la trombosis[112].

Como ya se ha descrito, el esclarecimiento en los últimos años del papel significativo de los TLR que detectan ácidos nucleicos ha atraído la atención sobre el importante papel de los autoantígenos en el impulso de la enfermedad en el lupus. La contribución de los restos apoptósicos, sea a través de un aumento de la apoptosis y/o una alteración de la eliminación de células apoptósicas, asumida durante algunos años como un mecanismo probable que impulsa la activación del sistema inmunitario, centra su especificidad en los ácidos nucleicos y en sus proteínas asociadas. Las ampollas apoptósicas son ricas en dianas típicas de autoanticuerpos, como Ro y Sm. La atención sobre las denominadas *micropartículas,* partículas pequeñas rodeadas de membrana liberadas por células activadas y agonizantes, ha generado datos que demuestran la unión de dichas partículas a algunos autoanticuerpos en el plasma lúpico[113]. La combinación del incremento de la generación de material nuclear, modificado quizá por el estrés oxidativo, y la alteración de la eliminación puede ser un mecanismo importante en la inmunopatogenia del lupus[114]. El papel del C1q y de componentes del complemento en la eliminación de restos apoptósicos se ha sugerido como una explicación para la estrecha asociación de las carencias de C1q, C2 y C4 con el LES[115]. Un segundo papel para componentes del complemento que probablemente reducen la patogenicidad de los inmunocomplejos es la capacidad del complemento para solubilizar los inmunocomplejos, lo que reduce la probabilidad de que dichos complejos se depositen en los tejidos y causen daños[116].

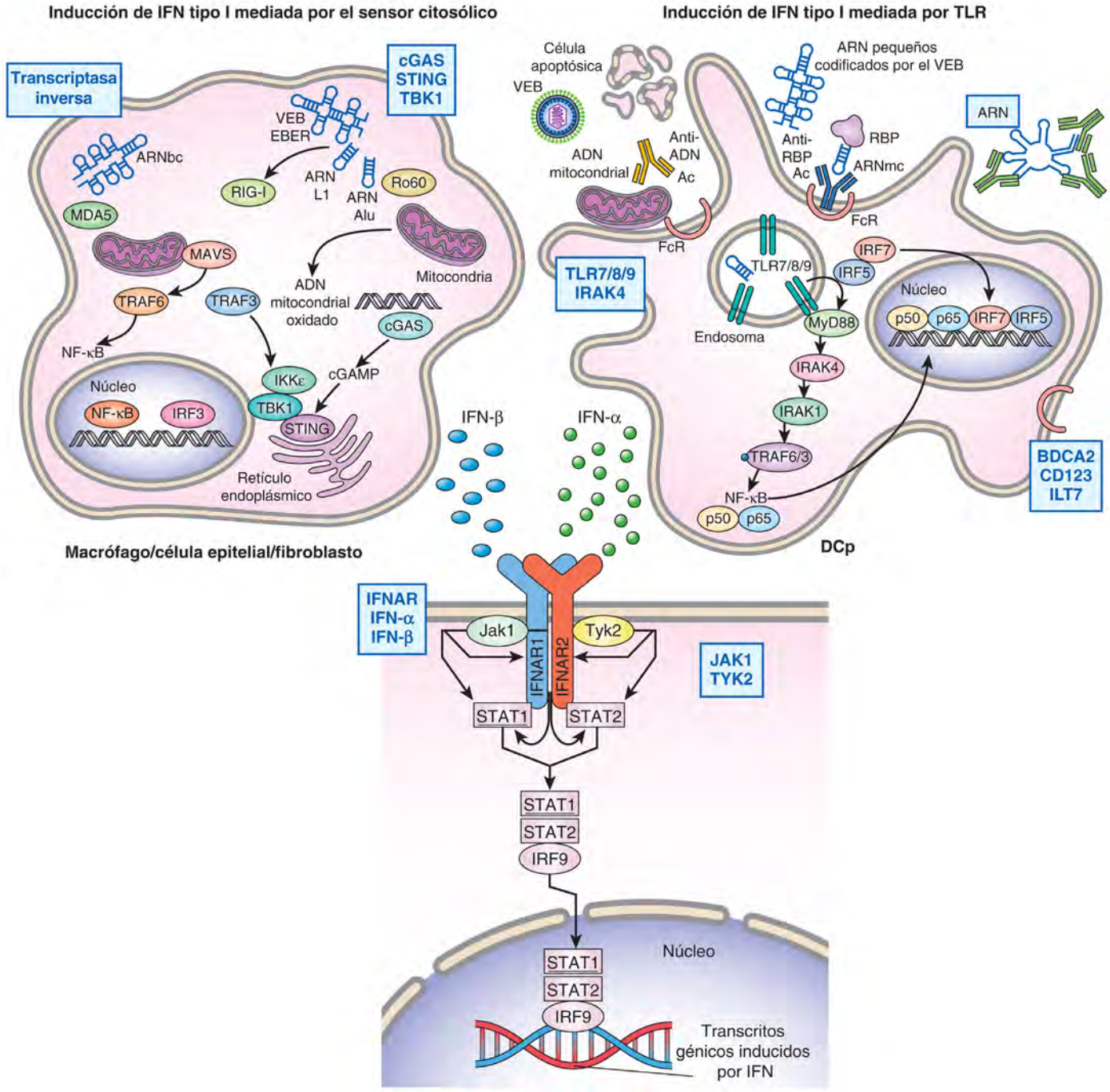
Alteraciones del sistema inmunitario adaptativo en el lupus eritematoso sistémico

La función de los linfocitos T se ha estudiado extensamente en los pacientes con LES y se han documentado diferencias o alteraciones en las vías de señalización, en la producción de citocinas, en la proliferación celular y en las funciones reguladoras[117]. Los linfocitos T $CD4^+$ se consideran un requisito para el desarrollo del lupus; basan su papel esencial en proporcionar señales de cooperación que impulsen la diferenciación de los linfocitos B a células productoras de autoanticuerpos. Aunque los experimentos *in vitro* apoyan la capacidad de citocinas como la IL-21 y el factor activador de los linfocitos B (BAFF)/estimulador de linfocitos B (BLyS) y los ligandos TLR para mediar en la producción de linfocitos B, los linfocitos T se identifican como los impulsores más eficientes de la diferenciación de los linfocitos B[118].

El estado de la activación y los mecanismos de señalización de los linfocitos T lúpicos son diferentes de los de los linfocitos T de personas sanas. Entre las alteraciones funcionales destacan la disminución de la proliferación en respuesta a linfocitos T no propios o a linfocitos T no alogénicos o en respuesta a la presentación de antígenos solubles. Los linfocitos T lúpicos expresan fácilmente el ligando CD40 (CD154) después de la activación y mantienen la expresión de esta molécula coestimuladora más tiempo que los linfocitos T de control, lo que conduce a mayor ayuda para la activación y la diferenciación de los linfocitos B expuestos a dichos linfocitos T. Otra observación de gran tradición es que los linfocitos T lúpicos producen menos IL-2 que los linfocitos T de control, lo que quizá es un factor que contribuye al deterioro de la generación de linfocitos T reguladores (Treg) dependientes de la IL-2. La base molecular de la alteración de la activación de los linfocitos T en los pacientes con lupus es compleja, y una observación es la sustitución del receptor de la cadena zeta del linfocito T con la cadena gamma común, que es un componente de la maquinaria de señalización del receptor Fc. La corrección de este defecto puede normalizar la señalización de los linfocitos T y la producción de IL-2[119]. Se ha observado un aumento de las respuestas del calcio tras la unión del receptor del linfocito T, y la hiperpolarización de las mitocondrias en los linfocitos T se asocia a una alteración de la activación y de la función de los linfocitos T[120].

Los estudios en linfocitos T del lupus demuestran alteraciones epigenéticas en el genoma del lupus que influyen sobre la autoinmunidad. El tratamiento de los linfocitos T humanos y de ratón con 5-azacitidina incrementaba la expresión de la molécula de adhesión del antígeno 1 de función del linfocito (LFA1; CD11a) y las respuestas proliferativas a linfocitos T no propios[81]. Los linfocitos T lúpicos estudiados *ex vivo* muestran hipometilación de regiones reguladoras, en particular de genes estimulados por el IFN tipo I, y un estudio de metilación del genoma en gemelos idénticos discordantes para el lupus mostraba una metilación relativamente menor del gemelo con lupus activo[121].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 84.3** Dianas terapéuticas potenciales para el control de las respuestas inmunitarias innatas. Desarrollo de la terapia para inhibir células que producen interferón (IFN) tipo I con su receptor, IFNAR, o la señalización distal eficaz de la unión del receptor ofrecen esperanzas para reducir la desregulación inmunitaria y las manifestaciones clínicas de la enfermedad caracterizadas por la firma de IFN. Las dianas terapéuticas potenciales están identificadas en *azul*. Los estímulos potenciales para la producción de IFN tipo I incluyen inmunocomplejos que contienen ARN o ADN y que pueden inhibirse en su actividad por la RNasa, ácidos nucleicos citoplásmicos ricos en secuencias de retroelementos endógenos que pueden reducirse por inhibidores de la transcriptasa inversa o ADN mitocondrial. Las células responsables de la producción robusta de IFN tipo I, las células dendríticas plasmocitoides (DCp), pueden inhibirse dirigiéndose a receptores de la superficie celular que identifican DCp o que regulan la producción de DCp de IFN, incluyendo BDCA2, CD123 o ILT7. La terapia dirigida hacia receptores tipo Toll 7 y 8 (TLR7 y TLR8) y posiblemente TLR9 o receptor de interleucina 1 asociado a la cinasa 4 (IRAK4) puede disminuir la producción de IFN por las DCp, y los inhibidores de GMP-AMP sintetasa (cGAS), STING o TBK1 pueden reducir la producción de IFN tipo I activada por ácidos nucleicos citoplásmicos. La inhibición directa de IFN tipo I seleccionado utilizaba anticuerpos monoclonales específicos, y todos los tipos de IFN pueden ser dianas potenciales usando reactivos IFNAR solubles. Los anticuerpos monoclonales frente a un componente del IFNAR deben inhibir la unión del ligando al receptor. Las señales transducidas por el IFNAR pueden reducirse mediante inhibidores de molécula pequeña de cinasa Janus 1 (JAK1) o TYK2, con la consiguiente reducción de la expresión génica estimulada por el IFN tipo I. *Ac,* anticuerpo; *bc,* bicatenario; *mc,* monocatenario; *RBP,* proteínas de unión al ARN; *VEB,* virus de Epstein-Barr.

Las modificaciones epigenéticas del genoma lúpico no se acompañan necesariamente de transcripción génica, pero pueden representar un genoma que está «cebado» y listo para responder a estímulos posteriores con una expresión génica exagerada o mantenida[83].

La linfopenia generalizada es típica del LES, pero se han descrito expansiones de poblaciones de linfocitos T específicos. La población de linfocitos Th foliculares, caracterizada por la expresión de ICOS, CXCR5 y Bcl-6, y por la producción de IL-21, es un mediador de señales importantes que promueven la diferenciación de linfocitos B específicos de autoantígenos[122]. Una población de células $CD8^+$ con un fenotipo de linfocitos T CD8 «agotado» se ha asociado a un pronóstico relativamente bueno en los pacientes con lupus[123]. Además, el análisis de las poblaciones de linfocitos T en los pacientes con LES que participaban en un ensayo terapéutico de rapamicina, un inhibidor de la serina/treonina cinasa mTOR, identificaba el agotamiento relativo de linfocitos T efectores-de memoria $CD8^+$ como predictivo de la respuesta, con un aumento de dichas células en el transcurso del tratamiento[124]. Se necesitan nuevas investigaciones que iluminen los mecanismos para explicar los fenotipos y los perfiles funcionales de los linfocitos T $CD8^+$ en el LES para intentar guiar de forma adecuada las nuevas estrategias terapéuticas.

La regulación y la función de los linfocitos Treg, con capacidad para suprimir las respuestas inmunitarias, y de los linfocitos Th17, que promueven la inflamación mediante la producción de IL-17, se ha estudiado ampliamente en los últimos años. Algunos estudios de pacientes con lupus muestran un agotamiento relativo de Treg y un aumento de células Th17 y de IL-17[125]. La influencia funcional de dichas alteraciones en el lupus humano sigue sin estar clara, pero los ensayos clínicos de investigación de un inhibidor de la IL-12 y la IL-23 pueden proporcionar un aval sobre la relevancia de las poblaciones de linfocitos T apoyadas por dichas citocinas[126].

La producción de citocinas está alterada en el LES, siendo la reducción de la producción de IL-2 un rasgo característico de los linfocitos T del paciente, al igual que en las personas portadoras del haplotipo HLA 8.1[7]. Aunque esta deficiencia en la IL-2 estaba ligada inicialmente a respuestas proliferativas, a menudo escasas de los linfocitos T lúpicos estimulados por linfocitos T autólogos o alogénicos o por antígenos solubles, el reconocimiento de que la IL-2 es importante para el mantenimiento de los Treg sugiere otro mecanismo a través del cual, la alteración de la producción de IL-2 puede contribuir a la activación del sistema inmunitario y a la autoinmunidad y es una oportunidad para corregir el déficit mediante la administración de IL-2 a dosis bajas[127].

La regulación de los linfocitos B también está alterada en el LES, lo que contribuye a la producción de autoanticuerpos y citocinas. El fenotipo activado de los linfocitos B del LES tiene el potencial de promover una presentación eficiente de autoantígenos específicos a los linfocitos T. Aún no está claro si la alteración de la función de los linfocitos B resulta estrictamente secundaria a una mayor disponibilidad de la ayuda de los linfocitos T, a la supervivencia de los linfocitos B, a la proliferación y la diferenciación de factores y a la señalización a través de TLR o si la disfunción primaria del linfocito B contribuye también a la autoinmunidad. Entre las dianas terapéuticas potenciales que pueden modificar el programa de diferenciación de los linfocitos B están BAFF/BLyS, IL-10 e IL-21, sugerencia apoyada por el éxito de los estudios clínicos de bloqueo de BAFF/BLyS[128].

Los estudios de activación de base de los linfocitos B lúpicos, así como su respuesta a la estimulación antigénica, están alterados si se comparan con los linfocitos B de personas sanas, y los estudios actuales están explorando las implicaciones funcionales de las variantes génicas asociadas al lupus en varias cinasas, fosfatasas y moléculas adaptadoras, como BLK, BANK y PTPN22, para la función del linfocito B. Los estudios de la variante de riesgo del *PTPN22* en los linfocitos B de participantes sanos apuntan hacia la influencia de dicha variante asociada al lupus en la alteración de la contraselección de los linfocitos B autorreactivos[129]. La deficiencia de *LYN* en los ratones se asocia a un fenotipo pseudolúpico, y se han descrito deficiencias similares en la cinasa LYN en los linfocitos B lúpicos[130]. El gen que codifica el receptor Fc inhibidor, *FCGR2B,* es polimórfico, y se han asociado al LES diversas variantes[131]. Los linfocitos B del LES muestran una reducción de la expresión de este FcR y una alteración de la producción de citocinas cuando se une mediante inmunocomplejos. Curiosamente, la capacidad inhibidora del FcγRIIb puede explotarse mediante un anticuerpo bifuncional modificado genéticamente que liga simultáneamente el CD19 y el FcγRIIb. Se ha observado que este anticuerpo suprime las funciones de los linfocitos B en un ratón al que se le implantaron linfocitos B humanos[132].

Las investigaciones actuales sobre las células productoras de anticuerpos están definiendo varias categorías de células del linaje B que contribuyen a la autoinmunidad y a la enfermedad. Una población de linfocitos B descrita recientemente, las denominadas *ABCs* (células B asociadas a la edad), depende de los factores de transcripción T-bet e IRF5 y es rica en pacientes con lupus y con otras enfermedades autoinmunitarias[133]. No se ha definido por completo su papel preciso en la producción de autoanticuerpos. La señalización a través del TLR7 es importante para la diferenciación de dichas células, lo que amplía el papel significativo de dicho TLR en la patogenia del lupus a partir de la inducción de IFN tipo I en las DCp a una asociación con la función de los linfocitos B y con la autoinmunidad[134]. Se ha propuesto que las células plasmáticas de vida larga que son mantenidas por quimiocinas y productos de células del estroma en nichos protectores en la médula ósea son fuentes de estos autoanticuerpos lúpicos, como anti-Sm y anti-Ro, que se mantienen crónicamente en valores bastante constantes. Dichos anticuerpos han sido refractarios a la modulación por parte de una terapia reductora de linfocitos B o inmunosupresora[135]. Por el contrario, las células preplasmáticas circulantes, o plasmablastos, son fuentes de anticuerpos anti-ADNbc, que fluctúan en algunos pacientes asociadas a variaciones en la actividad de la enfermedad y que pueden ser susceptibles a una terapia antilinfocitos B[136].

Las alteraciones en los linfocitos T y B que se han descrito en la función inmunitaria lúpica son indudablemente un reflejo de numerosas variaciones genéticas que actúan alterando la activación celular y la eficiencia de la señalización celular. También son el resultado de interacciones entre dichos linfocitos, junto con células presentadoras de antígenos y sus productos, que, con el tiempo, amplifican el nivel global de activación inmunitaria. El aumento en la producción de IFN tipo I y la presencia de anticuerpos antinucleares en familiares sanos de pacientes con lupus refleja las consecuencias de las variaciones genéticas que están entre los factores que predisponen al LES[137]. Cuando se amplifican los circuitos de la activación inmunitaria por desencadenantes ambientales, se dan las condiciones para generar la autoinmunidad característica de linfocitos T y B necesaria para que se produzcan daños tisulares y enfermedad.

Autoinmunidad en el lupus eritematoso sistémico

Los autoanticuerpos se consideran tradicionalmente mediadores esenciales en la patología del LES, sobre todo cuando están en forma de inmunocomplejos. La práctica totalidad de los pacientes con lupus presentan una prueba de anticuerpos antinucleares positiva, y la mayoría tienen una o más especificidades de autoanticuerpos características que se han asociado al lupus (v. también el cap. 58). De ellas, las más específicas para LES son el anti-ADNbc y el anti-Sm. Curiosamente, dichas especificidades se han vinculado funcionalmente en estudios murinos, que demuestran que los ADNbc pueden unirse a un péptido compuesto de los aminoácidos 83 a 119 de la proteína SmD1, y los linfocitos T específicos para dicho péptido pueden ayudar a la producción de anticuerpos anti-ADNbc[138,139]. Se han descrito imitadores microbianos de autoantígenos asociados al lupus, lo que sugiere que el microbioma puede aportar desencadenantes endógenos a las especificidades de los autoanticuerpos[140]. Los anticuerpos anti-Ro, anti-La y anti-RNP son característicos del LES, pero también se observan en otras enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

autoinmunitarias sistémicas. Los autoanticuerpos característicos en el LES pueden clasificarse en función de sus dianas, incluido el ADN y las proteínas de unión al ADN, agregadas normalmente en nucleosomas que albergan histonas; ARN y proteínas asociadas al ARN, agregadas normalmente en partículas citoplásmicas o RNP nucleares; fosfolípidos expuestos en membranas plasmáticas y proteínas asociadas, como la β_2-glucoproteína I, y proteínas de la membrana celular, normalmente expresadas en las células sanguíneas. A algunos de estos autoantígenos dirigidos normalmente contra autoanticuerpos lúpicos se accede más probablemente a través de células presentadoras de antígenos en forma de ampollas rodeadas de membrana celular procedentes de células apoptósicas o micropartículas, agregados pequeños de material celular derivado de células y generados después de la inversión de la fosfatidilserina a la cara externa de la membrana celular en el contexto de la activación celular y la apoptosis. Aunque algunos pacientes que presentan un cuadro clínico característico de LES no tienen títulos significativos de dichos autoanticuerpos, es probable que padezcan una autoinmunidad no definida dirigida a antígenos inespecíficos.

Los anticuerpos patogénicos en el LES suelen ser los producidos por células que están muy adelantadas en el proceso de diferenciación de los linfocitos B, sean preplasmáticas o plasmáticas, y han sufrido un cambio de clase de Ig, un proceso impulsado por los linfocitos Th $CD4^+$ y, en algunos casos, por ligandos del TLR con factores de diferenciación de linfocitos B, como IL-21 y BLyS/BAFF[118]. No es posible definir con certeza el primer paso en la generación de autoanticuerpos y, de hecho, es probable que la generación de autoinmunidad pueda comenzar de varias formas. La presentación de autoantígenos mediante una célula presentadora de antígenos excesivamente activada, activación estocástica de linfocitos T autorreactivos de escasa avidez presentes en personas sanas pero con el potencial de expandir e impulsar la diferenciación de los linfocitos B con una especificidad amplia para autoantígenos, o la activación directa de linfocitos B autorreactivos en presencia de ligandos de los TLR, como los proporcionados por el ADN rico en CpG de bacterias o virus o de restos nucleares propios, pueden ser los puntos de partida para el desarrollo de la autoinmunidad patogénica. Como ya se ha señalado, los epítopos microbianos presentes en bacterias endógenas pueden representar también el punto de inicio para la generación de autoinmunidad[69]. El proceso puede comenzar con la producción de IFN tipo I desde una célula infectada por un virus o por una célula con un deterioro de la degradación de ácidos nucleicos intracelulares, lo que altera el umbral para la activación del sistema inmunitario por exposiciones posteriores a autoantígenos. El daño del ADN oxidativo o de mediación UV por factores estresantes ambientales puede coordinarse con una alteración del mantenimiento de la integridad del genoma hacia una activación inmunitaria reactivada. Menos importante que el punto de inicio preciso es el hecho de que la autoinmunidad se desarrolla y va construyéndose con el tiempo[141]. Los datos de análisis de la prevalencia de varios autoanticuerpos lúpicos en sueros recolectados de miembros de tropas militares en los que se desarrolló LES más tarde demuestran una secuencia curiosa. Los anticuerpos anti-Ro son normalmente los que aparecen antes, los anticuerpos anti-ADNbc aparecen varios años más tarde y los anti-Sm, los anticuerpos más específicos para el diagnóstico de LES, aparecen aproximadamente en el momento del diagnóstico clínico. Este patrón, junto con los estudios de modelos murinos que demuestran la propagación determinante de especificidades de autoanticuerpos, no solo hacia proteínas diferentes dentro de la partícula de proteína-ácido nucleico, sino también hacia otras dianas de autoantígenos, proporciona pistas sobre la patogenia del lupus que aún no se conoce en detalle, pero que parece prometedora para innovaciones futuras con el fin de aclarar los mecanismos patogénicos importantes[142]. Otras especificidades de autoanticuerpos que se asocian a la actividad lúpica y a nefritis lúpica proliferativa y que parecen patogénicas incluyen las reactivas con C1q. Parece que los anticuerpos anti-C1q reconocen a epítopos del C1q cuando se unen a células apoptósicas precozmente[143].

En la mayoría de los pacientes con lupus que desarrollan patología y daños cutáneos hay un cambio desde un predominio de la Ig policlonal M hacia la IgG policlonal, impulsado por linfocitos Th y citocinas. De hecho, algunos anticuerpos IgM que muestran autorreactividad se consideran protectores, y el cambio de IgM a IgG o IgA representa un punto importante de la alteración de la respuesta inmunitaria que contribuye a la inmunopatogenia del LES. Algunos de estos anticuerpos naturales IgM reaccionan con células apoptósicas, y en realidad inhiben su activación a través de los TLR[144].

Aparte de la clase de Ig, con anticuerpos de clase cambiada y mejor capacidad para acceder a espacios extravasculares en comparación con los anticuerpos IgM, la secuencia de aminoácidos y la carga del lugar de unión del antígeno pueden influir en la patogenicidad. Las argininas en la región CDR3 de los anticuerpos anti-ADNbc son características e influyen en la unión a sus dianas de ADN. El mimetismo molecular es un concepto que se ha aplicado a la reactividad de los anticuerpos específicos para una proteína microbiana que también reacciona con autoantígenos, pero el concepto también se puede aplicar a la reactividad de anticuerpos que se unen inesperadamente a dos autoantígenos distintos. Por ejemplo, se observa que algunos anticuerpos anti-ADNbc se unen a un péptido que es un rasgo de los receptores de glutamato en neuronas del SNC[145]. Aparte de las características de la clase de Ig y del lugar de unión del antígeno que influyen en el acceso y en la afinidad de la unión, la glucosilación y la capacidad de fijación del complemento son determinantes importantes de la capacidad del anticuerpo para unirse a los receptores Fc y promover la activación del complemento, lo que provoca la muerte de la célula diana o inflamación.

El papel de los autoanticuerpos del LES en la patogenia de la enfermedad se ha centrado tradicionalmente en el depósito de inmunocomplejos en la piel, el glomérulo renal y otras zonas de lesión tisular, junto con la contribución potencial de dirigir los anticuerpos hacia antígenos locales o «plantados». Sin embargo, con el reconocimiento en los últimos años de que los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos pueden inducir directamente la señalización celular y la transcripción de genes nuevos tras acceder a los TLR endosómicos, se ha definido un papel patogénico importante adicional para los autoanticuerpos como moduladores inmunitarios.

Especificidades de autoanticuerpos lúpicos concretos se han asociado a manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad (tabla 84.3). Quizá la caracterización mejor desarrollada de los mecanismos por los que un autoanticuerpo actúa de mediador en la enfermedad es el papel del anticuerpo anti-Ro derivado de la madre en el síndrome lúpico neonatal. Después de la transferencia placentaria del anticuerpo anti-Ro, parece que se forman inmunocomplejos que contienen ARN, lo que activa la producción de citocinas que contribuyen a la fibrosis del sistema de conducción cardiaco[146]. Este escenario, parecido al que actúa como mediador en la producción de IFN tipo I por las DCp, identifica los inmunocomplejos de ácidos nucleicos y los autoanticuerpos como reguladores de la producción de citocinas, con el consiguiente daño tisular. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La, aunque son frecuentes en varias enfermedades autoinmunitarias, también se asocian característicamente a síntomas de sequedad, lupus cutáneo subagudo y, como se ha señalado, al lupus neonatal. Los anticuerpos anti-RNP se observan en el LES y en conectivopatías mixtas.

Los anticuerpos antifosfolípidos, siendo el anticoagulante lúpico el que tiene el perfil de anticuerpo más informativo, contribuyen al daño placentario y a la trombosis vascular, así como al desarrollo de trombocitopenia en el síndrome antifosfolípido y en algunos pacientes con lupus[147]. Los estudios en un modelo murino y apoyados por datos de pacientes señalan que el daño tisular y la trombosis dependen de la inflamación promovida por la activación del sistema del complemento por anticuerpos antifosfolípidos[148]. Otros mecanismos similares pueden ser relevantes en algunas variantes de nefropatía lúpica caracterizadas por microangiopatía.

Mecanismos del daño orgánico dirigido

A la larga, la enfermedad clínica es un reflejo del daño tisular mediado por las secuelas inflamatorias de la autoinmunidad descrita y de la activación del sistema inmunitario, junto con una respuesta de

TABLA 84.3 Correlaciones entre las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico y los autoanticuerpos, los inmunocomplejos y los linfocitos T

Manifestación	Autoanticuerpos	Inmunocomplejos	Linfocitos T
Nefritis	Anti-ADNbc Anti-Ro Anti-C1q Ids 16/6, 3I y GN2	+	+
Artritis	¿?	+	+
Dermatitis	Anti-Ro Anti-ADNbc Id 16/6		+
Vasculitis	Anti-Ro	+	+
SNC	Antirribosomal P Antineuronal Anti-NR2	+	
Hematológicas			
Linfopenia	Antilinfocítico		
Hemolisis	Antieritrocítico		
Trombocitopenia	Antiplaquetario	+	
Coagulación	Antifosfolípido		
Pérdida fetal	Antifosfolípido		
Lupus neonatal	Anti-Ro		
Síndrome seco	Anti-Ro		+
Enfermedad leve	Anti-RNP sin otros autoanticuerpos, salvo anticuerpo antinuclear		

bc, bicatenario; *RNP*, ribonucleoproteína; *SNC*, sistema nervioso central.

reparación exagerada o aberrante. La visión clásica de los mecanismos que provocan la lesión tisular supone la activación del sistema del complemento por el depósito de inmunocomplejos en el tejido, así como la liberación de productos de los fagocitos, incluidas enzimas desde los gránulos de los neutrófilos e intermediarios reactivos del oxígeno desde los macrófagos. Estudios recientes en sistemas de ratón y seres humanos con un análisis extenso de células infiltrantes renales en varios momentos puntuales del proceso patológico han identificado poblaciones de monocitos que actúan de mediadoras de la inflamación y que contribuyen a la aparición de esclerosis y disfunción orgánica[149]. Los linfocitos T y B infiltrantes presentes en el intersticio renal también pueden contribuir a la afectación renal, con la demostración de una producción *in situ* de autoanticuerpos específicos para vimentina en un artículo[150,151]. Los estudios de modelos murinos han demostrado que el IFN-α también puede contribuir al desarrollo de semilunas en los riñones lúpicos[152].

De nuevo ha vuelto a destacarse el papel de la vasculatura como un órgano diana significativo que contribuye a la enfermedad en el lupus, tras varias décadas en las que los investigadores se habían centrado predominantemente en el sistema inmunitario y en las contribuciones de los autoanticuerpos a la anatomía patológica[153]. Durante muchos años se ha observado la alteración de la estructura y de la función de los vasos venosos y arteriales, incluidos la piel de cebolla concéntrica periarteriolar en el bazo, la microangiopatía y los microtrombos asociados que se observan en algunos órganos, así como la disfunción endotelial que se ha asociado a una aterosclerosis prematura en pacientes con lupus. Estudios recientes se han centrado en el papel potencial del IFN tipo I sobre las células endoteliales y las células progenitoras de las células endoteliales y han postulado que el aumento en la producción de IFN tipo I es, como mínimo, uno de los contribuyentes de la alteración de la reparación vascular y de la enfermedad cardiovascular en el LES[154,155]. La caracterización de la microangiopatía de la vasculatura en la enfermedad de Degos, un síndrome con algunas características anatomopatológicas comunes con el LES, ha atraído la atención sobre la asociación de la activación de la vía del IFN con la esclerosis vascular y los daños endoteliales[156]. Una posible contribución directa del IFN tipo I a la lesión vascular complementa el papel descrito previamente de los productos de activación del complemento C3a y C5a y de la expresión de moléculas de adhesión de la superficie celular endotelial E-selectina, la molécula 1 de adhesión celular vascular y la molécula 1 de adhesión intercelular en las reagudizaciones del lupus. También se ha propuesto un papel para los granulocitos y los lípidos proinflamatorios[157,158]. Los podocitos son células epiteliales especializadas y componentes del glomérulo renal que, cuando se dañan, contribuyen a la proteinuria característica de la nefritis lúpica[159]. Los estudios actuales están investigando las vías de señalización y los productos de los podocitos que pueden representar dianas terapéuticas para los pacientes con nefritis lúpica[160].

Los mecanismos del lupus del SNC han extendido el concepto de que los autoanticuerpos con especificidad doble por el ADN y el receptor NMDA contribuyen a la muerte celular excitotóxica para considerar la contribución de las citocinas al daño neuronal y a las manifestaciones clínicas de la afectación del SNC[161,162].

Conclusión

Los avances considerables en el conocimiento de los mecanismos de la patogenia del lupus han establecido los cimientos en los que se basará el desarrollo futuro de terapias dirigidas a mejorar el pronóstico de los pacientes[1,39,164,165]. El reconocimiento de un cometido fundamental para la activación del sistema inmunitario innato, incluido el papel del IFN tipo I en la patogenia del lupus, supone un avance fundamental. El rápido progreso que se ha logrado en la caracterización de variantes génicas que se asocian al diagnóstico del lupus ha aportado pruebas sólidas de que las alteraciones en las vías moleculares que regulan la integridad del genoma, la degradación de los ácidos nucleicos, la señalización inmunitaria innata dependiente e independiente del TLR y los umbrales de activación linfocítica y de eficiencia de la señalización son mecanismos relevantes que determinan la susceptibilidad a padecer la enfermedad. Los productos del sistema inmunitario, incluidos los autoanticuerpos y sus inmunocomplejos, citocinas y componentes del complemento, junto con los mediadores proinflamatorios y los productos reactivos de oxígeno liberados desde los neutrófilos y los macrófagos, siguen siendo mediadores clave del daño tisular. Sin embargo, otros conceptos importantes que pueden guiar las estrategias terapéuticas futuras pueden ser el papel patogénico adicional de los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos como moduladores inmunitarios, por su importante capacidad para acceder e inactivar los TLR endosómicos, así como las perspectivas sobre la regulación de los ácidos nucleicos citoplásmicos endógenos. La definición y después la señalización como dianas de los componentes del sistema inmunitario innato implicados en la activación mediada por los ácidos nucleicos de las vías dependientes e independientes del TLR, junto con la modulación de la ayuda de los linfocitos T patogénicos para la diferenciación de los linfocitos B hacia células productoras de autoanticuerpos, parece una estrategia terapéutica racional a la vista de nuestros conocimientos actuales sobre los mecanismos patogénicos. Parece probable que ninguna estrategia será suficiente para controlar la enfermedad, sino que más bien se necesitarán terapias combinadas dirigidas frente a los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo para mejorar el desenlace de los pacientes. Al final, la prevención de la enfermedad es una meta importante. Los esfuerzos para aplicar las numerosas lecciones aprendidas respecto a los mecanismos patogénicos del LES para evaluar a los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad pueden conducir al diseño de estrategias preventivas.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Crow MK: Type I interferon in the pathogenesis of lupus, *J Immunol* 192(12):5459-5468, 2014.
2. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ: Self-Awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies, *Annu Rev Immunol*, 2019 [Epub ahead of print].
3. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al: Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families, *JAMA Intern Med* 175(9):1518-1526, 2015.
4. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunninghame Graham DS, et al: Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus, *Nat Commun* 17(8):16021, 2017.
5. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al: Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA, *Science* 337(6099):1190-1195, 2012.
6. Harley JB, Chen X, Pujato M, et al: Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity, *Nat Genet* 50(5):699-707, 2018.
7. Price P, Witt C, Allcock R, et al: The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases, *Immunol Rev* 167:257-274, 1999.
8. Mevorach D: Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system, *Apoptosis* 15(9):1114-1123, 2010.
9. Santer DM, Hall BE, George TC, et al: C1q deficiency leads to the defective suppression of IFN-alpha in response to nucleoprotein containing immune complexes, *J Immunol* 185(8):4738-4749, 2010.
10. Rice G, Newman WG, Dean J, et al: Heterozygous mutations in *TREX1* cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome, *Am J Hum Genet* 80(4):811-815, 2007.
11. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, et al: Mutations in the gene encoding the 3′-5′ DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 39(9):1065-1067, 2007.
12. Crow YJ: Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity, *Ann NY Acad Sci* 1238:91-98, 2011.
13. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al: Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1, *Am J Med Genet* 167A:296-312, 2015.
14. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R: Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus, *J Mol Med* 94:1111-1127, 2016.
15. Robinson T, Kariuki SN, Franek BS, et al: Autoimmune disease risk variant of IFIH1 is associated with increased sensitivity to IFN-α and serologic autoimmunity in lupus patients, *J Immunol* 187:1298-1303, 2011.
16. Rice GI, Forte GM, Szynkiewicz M, et al: Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study, *Lancet Neurol* 12(12):1159-1169, 2013.
17. Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, et al: Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity, *Cell* 134(4):587-598, 2008.
18. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al: Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps, *Science* 358(6367):1202-1206, 2017.
19. Almlöf JC, Nystedt S, Leonard D, et al: Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus, *Hum Genet* 138(2):141-150, 2019.
20. Sisirak V, Sally B, D'Agati V, et al: Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity, *Cell* 166(1):88-101, 2016.
21. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al: Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II;1; deficiency, *Nat Commun* 8(1):2176, 2017.
22. Namjou B, Kothari PH, Kelly JA, et al: Evaluation of the *TREX1* gene in a large multi-ancestral lupus cohort, *Genes Immun* 12(4):270-279, 2011.
23. Günther C, Kind B, Reijns MA, et al: Defective removal of ribonucleotides from DNA promotes systemic autoimmunity, *J Clin Invest* 125:413-424, 2015.
24. Ahmad S, Mu X, Yang F, et al: Breaching self-tolerance to Alu duplex RNA underlies MDA5-mediated inflammation, *Cell* 172(4):797-810, 2018.
25. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371(6):507-518, 2014.
26. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, et al: Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients, *Arthritis Rheum* 58(8):2481-2487, 2008.
27. Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al: Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther* 12(4):R151, 2010.
28. Ramos PS, Williams AH, Ziegler JT, et al: Genetic analyses of interferon pathway-related genes reveals multiple new loci associated with systemic lupus erythematosus (SLE), *Arthritis Rheum* 63:2049-2057, 2011.
29. Boone DL, Turer EE, Lee EG, et al: The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses, *Nat Immunol* 5(10):1052-1060, 2004.
30. Ghodke-Puranik Y, Imgruet M, Dorschner JM, et al: Novel genetic associations with interferon in systemic lupus erythematosus identified by replication and fine-mapping of trait-stratified genome-wide screen, *Cytokine*, 2019 [Epub ahead of print].
31. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al: Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE, *Eur J Hum Genet* 15(8):823-830, 2007.
32. Luo X, Yang W, Ye DQ, et al: A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus, *PLoS Genet* 7(6):e1002128, 2011.
33. Adrianto I, Wang S, Wiley GB, et al: Association of two independent functional risk haplotypes in TNIP1 with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(11):3695-3705, 2012.
34. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK, et al: ABIN1 dysfunction as a genetic basis for lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 24(11):1743-1754, 2013.
35. Zhou XJ, Nath SK, Qi YY, et al: Brief Report: identification of MTMR3 as a novel susceptibility gene for lupus nephritis in northern Han Chinese by shared-gene analysis with IgA nephropathy, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2842-2848, 2014.
36. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, et al: End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1, *Arthritis Rheumatol* 66(2):390-396, 2014.
37. Chung SA, Brown EE, Williams AH, et al: Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol* 25(12):2859-2870, 2014.
38. Salloum R, Franek BS, Kariuki SN, et al: Genetic variation at the IRF7/PHRF1 locus is associated with autoantibody profile and serum interferon-alpha activity in lupus patients, *Arthritis Rheum* 62(2):553-561, 2010.
39. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA: Type I interferons in autoimmune disease, *Annu Rev Pathol* 14:369-393, 2019.

40. Morris DL, Fernando MM, Taylor KE, et al: MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE, *Genes Immun* 15(4):210-217, 2014.
41. Taylor KE, Chung SA, Graham RR, et al: Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes, *PLoS Genet* 7(2):e1001311, 2011.
42. Chung SA, Taylor KE, Graham RR, et al: Differential genetic associations for systemic lupus erythematosus based on anti-dsDNA autoantibody production, *PLoS Genet* 7(3):e1001323, 2011.
43. Webb K, Peckham H, Radziszewska A, et al: Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration, *Front Immunol* 9:3167, 2018.
44. Song GG, Lee YH: Circulating prolactin level in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity: a meta-analysis, *Lupus* 26(12):1260-1268, 2017.
45. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al: Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome, *Arthritis Rheum* 58(8):2511-2517, 2008.
46. Deane JA, Pisitkun P, Barrett RS, et al: Control of Toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation, *Immunity* 27(5):801-810, 2007.
47. Laffont S, Rouquié N, Azar P, et al: X-chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN-α production of plasmacytoid dendritic cells from women, *J Immunol* 193(11):5444-5452, 2014.
48. Absher DM, Li X, Waite LL, et al: Genome-wide DNA;1; methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations, *PLoS Genet* 9:e1003678, 2013.
49. Mok A, Solomon O, Nayak RR, et al: Genome-wide profiling identifies associations between lupus nephritis and differential methylation of genes regulating tissue hypoxia and type 1 interferon responses, *Lupus Sci Med* 3(1):e000183, 2016.
50. Lanata CM, Chung SA, Criswell LA: DNA methylation 101: what is important to know about DNA methylation and its role in SLE risk and disease heterogeneity, *Lupus Sci Med* 5(1):e000285, 2018.
51. Carrel L, Willard HF: X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females, *Nature* 434(7031):400-404, 2005.
52. Souyris M, Cenac C, Azar P, et al: TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells, *Sci Immunol* 3(19):eaap8855, 2018.
53. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, et al: Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women, *Arthritis Rheum* 56(4):1251-1262, 2007.
54. Castañeda J, Genzor P, Bortvin A: piRNAs, transposon silencing, and germline genome integrity, *Mutat Res* 714:95-104, 2011.
55. Barbhaiya M, Costenbader KH: Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 28(5):497-505, 2016.
56. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time, *Ann Rheum Dis* 65(9):1168-1174, 2006.
57. Moon UY, Park SJ, Oh ST, et al: Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood, *Arthritis Res Ther* 6(4):R295-R302, 2004.
58. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, et al: Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus, *Autoimmun Rev* 8(4):337-342, 2009.
59. Leung A, Trac C, Kato H, et al: LTRs activated by Epstein-Barr virus-induced transformation of B cells alter the transcriptome, *Genome Res* 28(12):1791-1798, 2018.
60. Peters AL, Stunz LL, Meyerholz DK, et al: Latent membrane protein 1, the EBV-encoded oncogenic mimic of CD40, accelerates autoimmunity in B6.Sle1 mice, *J Immunol* 185(7):4053-4062, 2010.
61. Yadav P, Tran H, Ebegbe R, et al: Antibodies elicited in response to EBNA-1 may cross-react with dsDNA, *PLoS One* 6(1):e14488, 2011.
62. Kang I, Quan T, Nolasco H, et al: Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 172(2):1287-1294, 2004.
63. Teijaro JR, Ng C, Lee AM, et al: Persistent LCMV;1; infection is controlled by blockade of type I interferon signaling, *Science* 340:207-211, 2013.
64. Wilson EB, Yamada DH, Elsaesser H, et al: Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection, *Science* 340:202-207, 2013.
65. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA: Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases, *Transl Res* 165:296-305, 2015.
66. Hardy GA, Sieg S, Rodriguez B, et al: Interferon-alpha is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers, *PLoS One* 8:e56527, 2013.
67. Zhen A, Rezek V, Youn C, et al: Targeting type I interferon-mediated activation restores immune function in chronic HIV infection, *J Clin Invest* 127:260-268, 2017.
68. Cheng L, Ma J, Li J, et al: Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs, *J Clin Invest* 127:269-279, 2017.
69. Greiling TM, Dehner C, Chen X, et al: Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus, *Sci Transl Med* 10:434, 2018.
70. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al: Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans, *Science* 359:1156-1161, 2018.
71. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al: Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal, Ann Rheum Dis, 2019. pii: annrheumdis-2018-214856. [Epub ahead of print].
72. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, et al: Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts, *Ann Rheum Dis* 77(2):196-202, 2018.
73. Barbhaiya M, Lu B, Sparks JA, et al: Influence of alcohol consumption on the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Study Cohorts, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(3):384-392, 2017.
74. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, et al: Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women, *Arthritis Rheum* 56(4):1251-1262, 2007.
75. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 353(24):2550-2558, 2005.
76. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al: The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial, *Ann Intern Med* 142(12 Pt 1):953-962, 2005.
77. Williams JN, Chang SC, Sinnette C, et al: Pesticide exposure and risk of systemic lupus erythematosus in an urban population of predominantly African-American women, *Lupus* 27(13):2129-2134, 2018.
78. Somers EC, Richardson BC: Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus, *Lupus* 23(6):568-576, 2014.
79. Cozier YC, Barbhaiya M, Castro-Webb N, et al: A prospective study of obesity and risk of systemic lupus erythematosus (SLE) among Black women, *Semin Arthritis Rheum*(18):30425-30426, 2018, pii: S0049-0172.
80. Young KA, Munroe ME, Harley JB, et al: Less than 7 hours of sleep per night is associated with transitioning to systemic lupus erythematosus, *Lupus* 27(9):1524-1531, 2018.
81. Richardson B: Epigenetically altered T cells contribute to lupus flares, *Cells* 8(2):E127, 2019.
82. Li Y, Gorelik G, Strickland FM, et al: Oxidative stress, T cell DNA methylation, and lupus, *Arthritis Rheumatol* 66(6):1574-1582, 2014.
83. Park SH, Kang K, Giannopoulou E, et al: Type I interferons and the cytokine TNF cooperatively reprogram the macrophage epigenome to promote inflammatory activation, *Nat Immunol* 18(10):1104-1116, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84. Mavragani CP, Nezos A, Sagalovskiy I, et al: Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: role of methylating enzymes, *J Autoimmun* 88:75-82, 2018.
85. Kopp EB, Medzhitov R: The Toll-receptor family and control of innate immunity, *Curr Opin Immunol* 11(13–18), 1999.
86. Barbalat R, Ewald SE, Mouchess ML, et al: Nucleic acid recognition by the innate immune system, *Annu Rev Immunol* 29:185-214, 2011.
87. Kato H, Takeuchi O, Mikamo-Satoh E, et al: Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5, *J Exp Med* 205:1601-1610, 2008.
88. Dhanwani R, Takahashi M, Sharma S: Cytosolic sensing of immunostimulatory DNA, the enemy within, *Curr Opin Immunol* 50:82-87, 2018.
89. Barber GN: STING-dependent cytosolic DNA sensing pathways, *Trends Immunol* 35(2):88-93, 2014.
90. Sun L, Wu J, Du F, et al: Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway, *Science* 339:786-791, 2013.
91. Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, et al: cGAS produces a 2′-5′-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING, *Nature* 498:380-384, 2013.
92. Lazear HM, Lancaster A, Wilkins C, et al: IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling, *PLoS Pathog* 9:e1003118, 2013.
93. Mavragani CP, Sagalovskiy I, Guo Q, et al: Expression of Long Interspersed Nuclear Element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease, *Arthritis Rheum* 68(11):2686-2696, 2016.
94. West AP, Shadel GS: Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology, *Nat Rev Immunol* 17:363-375, 2017.
95. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood, *J Exp Med* 197(6):711-723, 2003.
96. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2610-2615, 2003.
97. Crow MK, Kirou KA, Wohlgemuth J: Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE, *Autoimmunity* 36(8):481-490, 2003.
98. Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, et al: Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG, *Arthritis Rheum* 50(6):1861-1872, 2004.
99. Bave U, Magnusson M, Eloranta ML, et al: Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG, *J Immunol* 171(6):3296-3302, 2003.
100. Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, et al: Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus, *J Exp Med* 202(8):1131-1139, 2005.
101. Kirou KA, Lee C, George S, et al: Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease, *Arthritis Rheum* 52(5):1491-1503, 2005.
102. Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al: Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE, *Nat Immunol* 8:487-496, 2007.
103. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, et al: Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus, *Immunity* 25(3):417-428, 2006.
104. Nickerson KM, Christensen SR, Shupe J, et al: TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus, *J Immunol* 184(4):1840-1848, 2010.
105. Labonte AC, Kegerreis B, Geraci NS, et al: Identification of alterations in macrophage activation associated with disease activity in systemic lupus erythematosus, *PLoS One* 13(12):e0208132, 2018.
106. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al: Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 2(47):47ra63, 2010.
107. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, et al: Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa, *Ann Rheum Dis* 77(11):1653-1664, 2018.
108. Gao L, Bird AK, Meednu N, et al: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with systemic lupus erythematosus have a senescence-associated secretory phenotype mediated by a mitochondrial antiviral signaling protein-interferon-β feedback loop, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1623-1635, 2017.
109. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, et al: A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs, *J Immunol* 184(6):3284-3297, 2010.
110. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra20, 2011.
111. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al: Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra19, 2011.
112. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al: Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187(1):538-552, 2011.
113. Ullal AJ: Reich 3rd CF, Clowse M, et al: Microparticles as antigenic targets of antibodies to DNA and nucleosomes in systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun* 36(3–4):173-180, 2011.
114. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al: Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing, *Immunity* 39:482-495, 2013.
115. Gullstrand B, Martensson U, Sturfelt G, et al: Complement classical pathway components are all important in clearance of apoptotic and secondary necrotic cells, *Clin Exp Immunol* 156(2):303-311, 2009.
116. Johnston A, Auda GR, Kerr MA, et al: Dissociation of primary antigen-antibody bonds is essential for complement mediated solubilization of immune precipitates, *Mol Immunol* 29(5):659-665, 1992.
117. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR: Aberrant T cell signaling and subsets in systemic lupus erythematosus, *Front Immunol* 9:1088, 2018.
118. Ettinger R, Sims GP, Robbins R, et al: IL-21 and BAFF/BLyS synergize in stimulating plasma cell differentiation from a unique population of human splenic memory B cells, *J Immunol* 178(5):2872-2882, 2007.
119. Nambiar MP, Fisher CU, Warke VG, et al: Reconstitution of deficient T cell receptor zeta chain restores T cell signaling and augments T cell receptor/CD3-induced interleukin-2 production in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 48(7):1948-1955, 2003.
120. Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, et al: Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 54(9):2983-2988, 2006.

Bibliografía

1. Crow MK: Type I interferon in the pathogenesis of lupus, *J Immunol* 192(12):5459-5468, 2014.
2. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ: Self-Awareness: Nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies, *Annu Rev Immunol*, 2019 [Epub ahead of print].
3. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al: Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families, *JAMA Intern Med* 175(9):1518-1526, 2015.
4. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunninghame Graham DS, et al: Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus, *Nat Commun* 17(8):16021, 2017.
5. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al: Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA, *Science* 337(6099):1190-1195, 2012.
6. Harley JB, Chen X, Pujato M, et al: Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity, *Nat Genet* 50(5):699-707, 2018.
7. Price P, Witt C, Allcock R, et al: The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases, *Immunol Rev* 167:257-274, 1999.
8. Mevorach D: Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system, *Apoptosis* 15(9):1114-1123, 2010.
9. Santer DM, Hall BE, George TC, et al: C1q deficiency leads to the defective suppression of IFN-alpha in response to nucleoprotein containing immune complexes, *J Immunol* 185(8):4738-4749, 2010.
10. Rice G, Newman WG, Dean J, et al: Heterozygous mutations in *TREX1* cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome, *Am J Hum Genet* 80(4):811-815, 2007.
11. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, et al: Mutations in the gene encoding the 3′-5′ DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 39(9):1065-1067, 2007.
12. Crow YJ: Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity, *Ann NY Acad Sci* 1238:91-98, 2011.
13. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al: Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1, *Am J Med Genet* 167A:296-312, 2015.
14. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R: Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus, *J Mol Med* 94:1111-1127, 2016.
15. Robinson T, Kariuki SN, Franek BS, et al: Autoimmune disease risk variant of IFIH1 is associated with increased sensitivity to IFN-α and serologic autoimmunity in lupus patients, *J Immunol* 187:1298-1303, 2011.
16. Rice GI, Forte GM, Szynkiewicz M, et al: Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study, *Lancet Neurol* 12(12):1159-1169, 2013.
17. Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, et al: Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity, *Cell* 134(4):587-598, 2008.
18. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al: Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps, *Science* 358(6367):1202-1206, 2017.
19. Almlöf JC, Nystedt S, Leonard D, et al: Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus, *Hum Genet* 138(2):141-150, 2019.
20. Sisirak V, Sally B, D'Agati V, et al: Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity, *Cell* 166(1):88-101, 2016.
21. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al: Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency, *Nat Commun* 8(1):2176, 2017.
22. Namjou B, Kothari PH, Kelly JA, et al: Evaluation of the *TREX1* gene in a large multi-ancestral lupus cohort, *Genes Immun* 12(4):270-279, 2011.
23. Günther C, Kind B, Reijns MA, et al: Defective removal of ribonucleotides from DNA promotes systemic autoimmunity, *J Clin Invest* 125:413-424, 2015.
24. Ahmad S, Mu X, Yang F, et al: Breaching self-tolerance to Alu duplex RNA underlies MDA5-mediated inflammation, *Cell* 172(4):797-810, 2018.
25. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371(6):507-518, 2014.
26. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, et al: Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients, *Arthritis Rheum* 58(8):2481-2487, 2008.
27. Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al: Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther* 12(4):R151, 2010.
28. Ramos PS, Williams AH, Ziegler JT, et al: Genetic analyses of interferon pathway-related genes reveals multiple new loci associated with systemic lupus erythematosus (SLE), *Arthritis Rheum* 63:2049-2057, 2011.
29. Boone DL, Turer EE, Lee EG, et al: The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses, *Nat Immunol* 5(10):1052-1060, 2004.
30. Ghodke-Puranik Y, Imgruet M, Dorschner JM, et al: Novel genetic associations with interferon in systemic lupus erythematosus identified by replication and fine-mapping of trait-stratified genome-wide screen, Cytokine 30002-X(19):S1043-4666, 2019. [Epub ahead of print].
31. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al: Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE, *Eur J Hum Genet* 15(8):823-830, 2007.
32. Luo X, Yang W, Ye DQ, et al: A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus, *PLoS Genet* 7(6):e1002128, 2011.
33. Adrianto I, Wang S, Wiley GB, et al: Association of two independent functional risk haplotypes in TNIP1 with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(11):3695-3705, 2012.
34. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK, et al: ABIN1 dysfunction as a genetic basis for lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 24(11):1743-1754, 2013.
35. Zhou XJ, Nath SK, Qi YY, et al: Brief Report: identification of MTMR3 as a novel susceptibility gene for lupus nephritis in northern Han Chinese by shared-gene analysis with IgA nephropathy, *Arthritis Rheumatol* 66(10):2842-2848, 2014.
36. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, et al: End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1, *Arthritis Rheumatol* 66(2):390-396, 2014.
37. Chung SA, Brown EE, Williams AH, et al: Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol* 25(12):2859-2870, 2014.
38. Salloum R, Franek BS, Kariuki SN, et al: Genetic variation at the IRF7/PHRF1 locus is associated with autoantibody profile and serum interferon-alpha activity in lupus patients, *Arthritis Rheum* 62(2):553-561, 2010.
39. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA: Type I interferons in autoimmune disease, *Annu Rev Pathol* 14:369-393, 2019.
40. Morris DL, Fernando MM, Taylor KE, et al: MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE, *Genes Immun* 15(4):210-217, 2014.
41. Taylor KE, Chung SA, Graham RR, et al: Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes, *PLoS Genet* 7(2):e1001311, 2011.
42. Chung SA, Taylor KE, Graham RR, et al: Differential genetic associations for systemic lupus erythematosus based on anti-dsDNA autoantibody production, *PLoS Genet* 7(3):e1001323, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

43. Webb K, Peckham H, Radziszewska A, et al: Sex and pubertal differences in the type 1 interferon pathway associate with both X chromosome number and serum sex hormone concentration, *Front Immunol* 9:3167, 2018.
44. Song GG, Lee YH: Circulating prolactin level in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity: a meta-analysis, *Lupus* 26(12):1260-1268, 2017.
45. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al: Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome, *Arthritis Rheum* 58(8):2511-2517, 2008.
46. Deane JA, Pisitkun P, Barrett RS, et al: Control of Toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation, *Immunity* 27(5):801-810, 2007.
47. Laffont S, Rouquié N, Azar P, et al: X-chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN-α production of plasmacytoid dendritic cells from women, *J Immunol* 193(11):5444-5452, 2014.
48. Absher DM, Li X, Waite LL, et al: Genome-wide DNA methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations, *PLoS Genet* 9:e1003678, 2013.
49. Mok A, Solomon O, Nayak RR, et al: Genome-wide profiling identifies associations between lupus nephritis and differential methylation of genes regulating tissue hypoxia and type 1 interferon responses, *Lupus Sci Med* 3(1):e000183, 2016.
50. Lanata CM, Chung SA, Criswell LA: DNA methylation 101: what is important to know about DNA methylation and its role in SLE risk and disease heterogeneity, *Lupus Sci Med* 5(1):e000285, 2018.
51. Carrel L, Willard HF: X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females, *Nature* 434(7031):400-404, 2005.
52. Souyris M, Cenac C, Azar P, et al: TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells, *Sci Immunol* 3(19):eaap8855, 2018.
53. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, et al: Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women, *Arthritis Rheum* 56(4):1251-1262, 2007.
54. Castañeda J, Genzor P, Bortvin A: piRNAs, transposon silencing, and germline genome integrity, *Mutat Res* 714:95-104, 2011.
55. Barbhaiya M, Costenbader KH: Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 28(5):497-505, 2016.
56. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time, *Ann Rheum Dis* 65(9):1168-1174, 2006.
57. Moon UY, Park SJ, Oh ST, et al: Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood, *Arthritis Res Ther* 6(4):R295-R302, 2004.
58. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, et al: Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus, *Autoimmun Rev* 8(4):337-342, 2009.
59. Leung A, Trac C, Kato H, et al: LTRs activated by Epstein-Barr virus-induced transformation of B cells alter the transcriptome, *Genome Res* 28(12):1791-1798, 2018.
60. Peters AL, Stunz LL, Meyerholz DK, et al: Latent membrane protein 1, the EBV-encoded oncogenic mimic of CD40, accelerates autoimmunity in B6.Sle1 mice, *J Immunol* 185(7):4053-4062, 2010.
61. Yadav P, Tran H, Ebegbe R, et al: Antibodies elicited in response to EBNA-1 may cross-react with dsDNA, *PLoS One* 6(1):e14488, 2011.
62. Kang I, Quan T, Nolasco H, et al: Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 172(2):1287-1294, 2004.
63. Teijaro JR, Ng C, Lee AM, et al: Persistent LCMV infection is controlled by blockade of type I interferon signaling, *Science* 340:207-211, 2013.
64. Wilson EB, Yamada DH, Elsaesser H, et al: Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection, *Science* 340:202-207, 2013.
65. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA: Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases, *Transl Res* 165:296-305, 2015.
66. Hardy GA, Sieg S, Rodriguez B, et al: Interferon-alpha is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers, *PLoS One* 8:e56527, 2013.
67. Zhen A, Rezek V, Youn C, et al: Targeting type I interferon-mediated activation restores immune function in chronic HIV infection, *J Clin Invest* 127:260-268, 2017.
68. Cheng L, Ma J, Li J, et al: Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs, *J Clin Invest* 127:269-279, 2017.
69. Greiling TM, Dehner C, Chen X, et al: Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus, *Sci Transl Med* 10:434, 2018.
70. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al: Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans, *Science* 359:1156-1161, 2018.
71. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al: Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal, Ann Rheum Dis, 2019. pii: annrheumdis-2018-214856. [Epub ahead of print].
72. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, et al: Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts, *Ann Rheum Dis* 77(2):196-202, 2018.
73. Barbhaiya M, Lu B, Sparks JA, et al: Influence of alcohol consumption on the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Study Cohorts, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(3):384-392, 2017.
74. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, et al: Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women, *Arthritis Rheum* 56(4):1251-1262, 2007.
75. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 353(24):2550-2558, 2005.
76. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al: The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial, *Ann Intern Med* 142(12 Pt 1):953-962, 2005.
77. Williams JN, Chang SC, Sinnette C, et al: Pesticide exposure and risk of systemic lupus erythematosus in an urban population of predominantly African-American women, *Lupus* 27(13):2129-2134, 2018.
78. Somers EC, Richardson BC: Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus, *Lupus* 23(6):568-576, 2014.
79. Cozier YC, Barbhaiya M, Castro-Webb N, et al: A prospective study of obesity and risk of systemic lupus erythematosus (SLE) among Black women, *Semin Arthritis Rheum*(18):30425-30426, 2018, pii: S0049-0172.
80. Young KA, Munroe ME, Harley JB, et al: Less than 7 hours of sleep per night is associated with transitioning to systemic lupus erythematosus, *Lupus* 27(9):1524-1531, 2018.
81. Richardson B: Epigenetically altered T cells contribute to lupus flares, *Cells* 8(2):E127, 2019.
82. Li Y, Gorelik G, Strickland FM, et al: Oxidative stress, T cell DNA methylation, and lupus, *Arthritis Rheumatol* 66(6):1574-1582, 2014.
83. Park SH, Kang K, Giannopoulou E, et al: Type I interferons and the cytokine TNF cooperatively reprogram the macrophage epigenome to promote inflammatory activation, *Nat Immunol* 18(10):1104-1116, 2017.
84. Mavragani CP, Nezos A, Sagalovskiy I, et al: Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: role of methylating enzymes, *J Autoimmun* 88:75-82, 2018.
85. Kopp EB, Medzhitov R: The Toll-receptor family and control of innate immunity, *Curr Opin Immunol* 11:13-18, 1999.
86. Barbalat R, Ewald SE, Mouchess ML, et al: Nucleic acid recognition by the innate immune system, *Annu Rev Immunol* 29:185-214, 2011.
87. Kato H, Takeuchi O, Mikamo-Satoh E, et al: Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-

inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5, *J Exp Med* 205:1601-1610, 2008.
88. Dhanwani R, Takahashi M, Sharma S: Cytosolic sensing of immunostimulatory DNA, the enemy within, *Curr Opin Immunol* 50:82-87, 2018.
89. Barber GN: STING-dependent cytosolic DNA sensing pathways, *Trends Immunol* 35(2):88-93, 2014.
90. Sun L, Wu J, Du F, et al: Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway, *Science* 339:786-791, 2013.
91. Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, et al: cGAS produces a 2′-5′-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING, *Nature* 498:380-384, 2013.
92. Lazear HM, Lancaster A, Wilkins C, et al: IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling, *PLoS Pathog* 9:e1003118, 2013.
93. Mavragani CP, Sagalovskiy I, Guo Q, et al: Expression of Long Interspersed Nuclear Element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease, *Arthritis Rheum* 68(11):2686-2696, 2016.
94. West AP, Shadel GS: Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology, *Nat Rev Immunol* 17:363-375, 2017.
95. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood, *J Exp Med* 197(6):711-723, 2003.
96. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2610-2615, 2003.
97. Crow MK, Kirou KA, Wohlgemuth J: Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE, *Autoimmunity* 36(8):481-490, 2003.
98. Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, et al: Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG, *Arthritis Rheum* 50(6):1861-1872, 2004.
99. Bave U, Magnusson M, Eloranta ML, et al: Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG, *J Immunol* 171(6):3296-3302, 2003.
100. Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, et al: Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus, *J Exp Med* 202(8):1131-1139, 2005.
101. Kirou KA, Lee C, George S, et al: Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease, *Arthritis Rheum* 52(5):1491-1503, 2005.
102. Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al: Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE, *Nat Immunol* 8:487-496, 2007.
103. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, et al: Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus, *Immunity* 25(3):417-428, 2006.
104. Nickerson KM, Christensen SR, Shupe J, et al: TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus, *J Immunol* 184(4):1840-1848, 2010.
105. Labonte AC, Kegerreis B, Geraci NS, et al: Identification of alterations in macrophage activation associated with disease activity in systemic lupus erythematosus, *PLoS One* 13(12):e0208132, 2018.
106. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al: Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 2(47):47ra63, 2010.
107. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, et al: Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa, *Ann Rheum Dis* 77(11):1653-1664, 2018.
108. Gao L, Bird AK, Meednu N, et al: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with systemic lupus erythematosus have a senescence-associated secretory phenotype mediated by a mitochondrial antiviral signaling protein-interferon-β feedback loop, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1623-1635, 2017.
109. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, et al: A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs, *J Immunol* 184(6):3284-3297, 2010.
110. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra20, 2011.
111. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al: Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus, *Sci Transl Med* 3(73):73ra19, 2011.
112. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al: Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187(1):538-552, 2011.
113. Ullal AJ, Reich CF 3rd, Clowse M, et al: Microparticles as antigenic targets of antibodies to DNA and nucleosomes in systemic lupus erythematosus, *J Autoimmun* 36(3–4):173-180, 2011.
114. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al: Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing, *Immunity* 39:482-495, 2013.
115. Gullstrand B, Martensson U, Sturfelt G, et al: Complement classical pathway components are all important in clearance of apoptotic and secondary necrotic cells, *Clin Exp Immunol* 156(2):303-311, 2009.
116. Johnston A, Auda GR, Kerr MA, et al: Dissociation of primary antigen-antibody bonds is essential for complement mediated solubilization of immune precipitates, *Mol Immunol* 29(5):659-665, 1992.
117. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR: Aberrant T cell signaling and subsets in systemic lupus erythematosus, *Front Immunol* 9:1088, 2018.
118. Ettinger R, Sims GP, Robbins R, et al: IL-21 and BAFF/BLyS synergize in stimulating plasma cell differentiation from a unique population of human splenic memory B cells, *J Immunol* 178(5):2872-2882, 2007.
119. Nambiar MP, Fisher CU, Warke VG, et al: Reconstitution of deficient T cell receptor zeta chain restores T cell signaling and augments T cell receptor/CD3-induced interleukin-2 production in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 48(7):1948-1955, 2003.
120. Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, et al: Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 54(9):2983-2988, 2006.
121. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, et al: Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus, *Genome Res* 20(2):170-179, 2010.
122. Song W, Craft J: T follicular helper cell heterogeneity: time, space, and function, *Immunol Rev* 288(1):85-96, 2019.
123. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, et al: A $CD8^+$ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease, *Nat Med* 16(5):586-591, 2010.
124. Lai ZW, Kelly R, Winans T, et al: Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial, *Lancet* 391(10126):1186-1196, 2018.
125. Xing Q, Wang B, Su H, et al: Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis, *Rheumatol Int* 32(4):949-958, 2012.
126. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study, *Lancet* 392(10155):1330-1339, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127. Humrich JY, Riemekasten G: Low-dose interleukin-2 therapy for the treatment of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 31(2):208-212, 2019.
128. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, et al: Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to 13 years in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheumatol*, 2019 [Epub ahead of print].
129. Menard L, Saadoun D, Isnardi I, et al: The *PTPN22* allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans, *J Clin Invest* 121:3635-3644, 2011.
130. Flores-Borja F, Kabouridis PS, Jury EC, et al: Decreased LYN expression and translocation to lipid raft signaling domains in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 52(12):3955-3965, 2005.
131. Blank MC, Stefanescu RN, Masuda E, et al: Decreased transcription of the human FCGR2B gene mediated by the -343 G/C promoter polymorphism and association with systemic lupus erythematosus, *Hum Genet* 117(2–3):220-227, 2005.
132. Horton HM, Chu SY, Ortiz EC, et al: Antibody-mediated coengagement of FcgammaRIIb and B cell receptor complex suppresses humoral immunity in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 186(7):4223-4233, 2011.
133. Manni M, Gupta S, Ricker E, et al: Regulation of age-associated B cells by IRF5 in systemic autoimmunity, *Nat Immunol* 19(4):407-419, 2018.
134. Rubtsov AV, Rubtsova K, Fischer A, et al: Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c' B-cell population is important for the development of autoimmunity, *Blood* 118(5):1305-1315, 2011.
135. Hiepe F, Dorner T, Hauser AE, et al: Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation, *Nat Rev Rheumatol* 7(3):170-178, 2011.
136. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, et al: HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 69(1):305-308, 2010.
137. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, et al: High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus, *Genes Immun* 8:492-502, 2007.
138. Dieker JW, Van Bavel CC, Riemekasten G, et al: The binding of lupus-derived autoantibodies to the C-terminal peptide (83-119) of the major SmD1 autoantigen can be mediated by double-stranded DNA and nucleosomes, *Ann Rheum Dis* 65(11):1525-1528, 2006.
139. Langer S, Langnickel D, Enghard P, et al: The systemic and SmD183-119-autoantigen-specific cytokine memory of Th cells in SLE patients, *Rheumatology (Oxford)* 46(2):238-245, 2007.
140. Zhao Z, Ren J, Dai C, et al: Nature of T cell epitopes in lupus antigens and HLA-DR determines autoantibody initiation and diversification, *Ann Rheum Dis* 78(3):380-390, 2019.
141. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349(16):1526-1533, 2003.
142. Jiang C, Deshmukh US, Gaskin F, et al: Differential responses to Smith D autoantigen by mice with HLA-DR and HLA-DQ transgenes: dominant responses by HLA-DR3 transgenic mice with diversification of autoantibodies to small nuclear ribonucleoprotein, double-stranded DNA, and nuclear antigens, *J Immunol* 184(2):1085-1091, 2010.
143. Bigler C, Schaller M, Perahud I, et al: Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells, *J Immunol* 183(5):3512-3521, 2009.
144. Chen Y, Khanna S, Goodyear CS, et al: Regulation of dendritic cells and macrophages by an anti-apoptotic cell natural antibody that suppresses TLR responses and inhibits inflammatory arthritis, *J Immunol* 183(2):1346-1359, 2009.
145. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus, *Nat Med* 7(11):1189-1193, 2001.
146. Izmirly PM, Halushka MK, Rosenberg AZ, et al: Clinical and pathologic implications of extending the spectrum of maternal autoantibodies reactive with ribonucleoproteins associated with cutaneous and now cardiac neonatal lupus from SSA/Ro and SSB/La to U1RNP, *Autoimmun Rev* 16(9):980-983, 2017.
147. Garcia D, Erkan D: Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 378(21):2010-2021, 2018.
148. Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, et al: Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies, *Ann Rheum Dis* 77(4):549-555, 2018.
149. Maria NI, Davidson A: Renal macrophages and dendritic cells in SLE nephritis, *Curr Rheumatol Rep* 19(12):81, 2017.
150. Winchester R, Wiesendanger M, Zhang HZ, et al: Immunologic characteristics of intrarenal T cells: trafficking of expanded CD8+ T cell β-chain clonotypes in progressive lupus nephritis, *Arthritis Rheum* 64(5):1589-1600, 2012.
151. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, et al: Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis, *Arthritis Rheumatol* 66(12):3359-3370, 2014.
152. Triantafyllopoulou A, Franzke CW, Seshan SV, et al: Proliferative lesions and metalloproteinase activity in murine lupus nephritis mediated by type I interferons and macrophages, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(7):3012-3017, 2010.
153. Hopkins P, Belmont HM, Buyon J, et al: Increased levels of plasma anaphylatoxins in systemic lupus erythematosus predict flares of the disease and may elicit vascular injury in lupus cerebritis, *Arthritis Rheum* 31(5):632-641, 1988.
154. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, et al: Endothelial dysfunction is associated with activation of the type I interferon system and platelets in patients with systemic lupus erythematosus, *RMD Open* 3(2):e000508, 2017.
155. Liu Y, Kaplan MJ: Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update, *Curr Opin Rheumatol* 30(5):441-448, 2018.
156. Magro CM, Poe JC, Kim C, et al: Degos disease: a C5b-9/interferon-alpha-mediated endotheliopathy syndrome, *Am J Clin Pathol* 135(4):599-610, 2011.
157. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, et al: Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus, *JCI Insight* 3(8), 2018, pii: 99276. eCollection.
158. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, et al: Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 60(8):2428-2437, 2009.
159. Bhargava R, Tsokos GC: The immune podocyte, *Curr Opin Rheumatol* 31(2):167-174, 2019.
160. Maeda K, Otomo K, Yoshida N, et al: CaMK4 compromises podocyte function in autoimmune and nonautoimmune kidney disease, *J Clin Invest* 128(8):3445-3459, 2018.
161. Mader S, Brimberg L, Diamond B: The role of brain-reactive autoantibodies in brain pathology and cognitive impairment, *Front Immunol* 8:1101, 2017.
162. Schwartz N, Stock AD, Putterman C: Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions, *Nat Rev Rheumatol* 15(3):137-152, 2019.
163. Deleted in review.
164. Kirou KA, Gkrouzman E: Anti-interferon alpha treatment in SLE, *Clin Immunol* 148:303-312, 2013.
165. Stohl W: Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus, *Nat Rev Rheumatol* 9(12):705-720, 2013.

85

Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

MARIA DALL'ERA Y DAVID WOFSY

PUNTOS CLAVE

- El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica que se caracteriza por un curso de remisiones y reagudizaciones y un pronóstico muy variable.
- El LES se caracteriza por la producción de una serie amplia de autoanticuerpos. Los anticuerpos antinucleares muestran la mayor sensibilidad para el diagnóstico y los anticuerpos anti-ADN bicatenario y anti-Smith, la mayor especificidad.
- Las mujeres en edad fértil y las poblaciones afroamericana, asiática e hispana tienen la mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad.
- Los síntomas generales, el exantema, las úlceras mucosas, la poliartritis inflamatoria, la fotosensibilidad y la serositis son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad.
- La nefritis lúpica se encuentra entre las más frecuentes de las manifestaciones que ponen en peligro la vida.
- La aterosclerosis, una complicación del LES de larga duración, requiere una modificación importante de los factores de riesgo.
- Es importante tener en consideración la posibilidad del lupus inducido por fármacos o del lupus cutáneo subagudo inducido por fármacos en un paciente con un síndrome pseudolúpico en tratamiento con un fármaco con una asociación conocida a estos síndromes.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmunitaria sistémica prototípica, caracterizada por una afectación multisistémica diversa y por la producción de unos autoanticuerpos. Las manifestaciones clínicas en pacientes individuales pueden ser muy variables y van desde una afectación articular y cutánea leve hasta una enfermedad de los órganos internos grave y peligrosa para la vida. Los criterios para la clasificación del LES los elaboró por primera vez el American College of Rheumatology (ACR) en 1971, los revisó en 1982 y por segunda vez en 1997[1,2] (tabla 85.1). Una persona debe cumplir cuatro de los 11 criterios para ser clasificada como enfermo de LES tras haber excluido otros diagnósticos razonables. A cada criterio se le asigna el mismo peso. El paciente no tiene que manifestar los cuatro criterios simultáneamente; de los 11 criterios los cuatro requeridos pueden cumplirse durante un periodo de semanas o años. Los criterios del ACR se elaboraron como una forma de clasificar a los pacientes con LES con el objetivo de incluirlos en ensayos clínicos y epidemiológicos. Estos criterios se citan a menudo en la práctica clínica para apoyar un diagnóstico de LES. Sin embargo, el cumplimiento de estos criterios de clasificación no es un requisito para el diagnóstico. Más bien este suele apoyarse en el juicio de un médico con experiencia que reconozca una constelación característica de síntomas y signos en el marco de unos estudios serológicos que lo apoyen, tras excluir posibilidades diagnósticas diferenciales alternativas.

En un intento por mejorar los criterios de clasificación del ACR, las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) diseñaron unos criterios de clasificación revisados[3]. Estos criterios se dividieron en categorías «clínicas» e «inmunitarias» y los criterios finales constaban de 11 categorías clínicas y seis inmunitarias. A un paciente se le clasificaba como afectado por LES si: 1) presentaba una nefritis lúpica demostrada con biopsia con una prueba de anticuerpo antinuclear (ANA) o de anti-ADN bicatenario positiva, o 2) si cumplía cuatro de los criterios, incluidos al menos un criterio clínico y uno inmunitario. Los nuevos criterios propuestos por el ACR en 1997 se validaron usando datos de 690 pacientes con LES y de control adicionales que no se hubieran incluido en la fase de derivación. En esta fase de validación los criterios de las SLICC eran más sensibles (97 frente al 83%) pero menos específicos (84 frente al 96%) que los del ACR. Los criterios de las SLICC están usándose cada vez con más frecuencia junto a los del ACR como criterios de elegibilidad en los ensayos clínicos contemporáneos del lupus. Ambas series de criterios son reconocidos por la Food and Drug Administration y por la Agencia Europea de Medicamentos.

Más recientemente un grupo de trabajo compuesto por miembros del ACR y de la European League Against Rheumatism (EULAR) completaron el diseño de una nueva serie de criterios de clasificación del LES. Las metas generales de este esfuerzo conjunto eran desarrollar criterios con una especificidad parecida a la de los criterios del ACR de 1997, pero con una mejoría de la sensibilidad y de la clasificación del LES precoz. A diferencia de los criterios de clasificación previos, en esta serie se emplean criterios ponderados. Los criterios finales constan de siete dominios clínicos y tres inmunitarios, con criterios que son aditivos en una escala continua. Una positividad de los ANA ≥1:80 también es uno de los requisitos para la clasificación (tabla 85.2). Para diseñar estos criterios se estableció un proceso de cuatro fases. La primera, consistente en una revisión sistemática de la sensibilidad y especificidad de los ANA y la generación de elementos empleando tres abordajes distintos, dio lugar a la generación de 144 criterios candidatos[4]. Uno de los aspectos singulares de esta fase era la inclusión de la perspectiva del paciente con LES a través de una encuesta transversal en la que se le preguntaba acerca de los primeros síntomas de la enfermedad. La segunda fase empleaba una técnica grupal nominal para reducir los criterios candidatos hasta 40 elementos. En la tercera fase un panel de expertos refinaba y ponderaba los criterios candidatos mediante un análisis de decisión de múltiples criterios. En la cuarta

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 85.1 Actualización de 1997 de los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico del American College of Rheumatology revisados de 1982[a]

Criterio	Definición
Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares respecto de los pliegues nasolabiales
Exantema discoide	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; puede aparecer una cicatriz atrófica en las lesiones antiguas
Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de una reacción inusual a la luz solar, determinada por lo referido por el paciente o la observación del médico
Úlceras orales	Úlcera oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
Serositis	Antecedente de dolor torácico pleurítico o roce compatible con pleuritis escuchado por un médico o signo de derrames pleurales *o* pericarditis demostrada con electrocardiograma o roce o signo de derrame pericárdico
Trastorno renal	Proteinuria persistente >0,5 g/día, >3+ si no se realiza una cuantificación *o* cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, de hemoglobina, tubulares granulares o mixtos
Trastorno neurológico	Convulsiones: sin fármacos causales ni alteraciones metabólicas conocidas (p. ej., uremia, acidosis y desequilibrio electrolítico) *o* psicosis: sin fármacos causales ni alteraciones metabólicas conocidas (p. ej., uremia, acidosis y desequilibrio electrolítico)
Trastorno hematológico	Anemia hemolítica con reticulocitosis *o* leucopenia <4.000/mm^3 *o* linfopenia <1.500/mm^3 *o* trombocitopenia <100.000/mm^3 sin fármacos causales
Trastorno inmunitario	Anti-ADN: anticuerpos frente a ADN natural en título anómalo *o* anti-Sm: presencia de anticuerpos frente a antígeno nuclear Sm *o* hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos en función de: 1) concentración alterada en el suero de anticuerpos anticardiolipínicos tipo IgG o IgM; 2) resultado positivo de prueba de detección de anticoagulante lúpico usando un método estándar, o 3) falsa prueba serológica positiva de sífilis que se sabe que es positiva durante al menos 6 meses y confirmada con la prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* y la prueba de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes
Anticuerpos antinucleares positivos	Título anómalo de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o análisis equivalente en algún momento y sin fármacos que se sabe que se asocian a síndromes lúpicos inducidos por fármacos

[a]Es necesaria la presencia de cuatro o más criterios para la clasificación como lupus eritematoso sistémico. Hay que excluir todos los demás diagnósticos razonables.

Ig, inmunoglobulina; *Sm*, Smith.

TABLA 85.2 Criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism

Clínicos			Inmunológicos		
Constitucionales	Fiebre	2	aPL	aCL IgG o B2GP1 o LA	2
Cutáneos	Alopecia no cicatricial	2	Complemento	C3 o C4 bajo	3
	Úlceras bucales	2		C3 + C4 bajo	4
	LECS o discoide	4			
	LECA	6			
Artritis	Artritis (sinovitis en ≥2 articulaciones o PTT y rigidez matutina)	6	Anticuerpos	Anti-DNA	6
				Anti-Sm	6
Neurológicos	Delirium	2			
	Psicosis	3			
	Convulsiones	5			
Serositis	Derrame pleural/pericárdico	5			
	Pericarditis aguda	6			
Hematológicos	Leucopenia	3			
	Trombocitopenia	4			
	AHAI	4			
Renales	CPCO >0,5	4			
	Clases II o V	8			
	Clases III o IV	10			

aCL, anticuerpos anticardiolipínicos; *AHAI*, anemia hemolítica autoinmunitaria; *aPL*, anticuerpos antifosfolípidos; *CPCO*, cociente proteína/creatinina en la orina; *IgG*, inmunoglobulina G; *LECA*, lupus eritematoso cutáneo agudo; *LECS*, lupus eritematoso cutáneo subagudo; *PTT*, púrpura trombocitopénica trombótica; *Sm*, Smith.

fase los criterios candidatos se verificaban en 500 pacientes con LES y en 500 pacientes de control, y se estableció una sensibilidad del 98% y una especificidad del 96% para la clasificación del LES. Junto con los criterios previos del ACR y de las SLICC, este esfuerzo del ACR y la EULAR reflejó la continuación de los esfuerzos para seguir afinando y actualizando los criterios de clasificación basados en datos clínicos nuevos y los avances en el conocimiento de la enfermedad.

Epidemiología

La prevalencia y la incidencia del LES varían ampliamente en la bibliografía médica publicada. La prevalencia publicada oscila entre 20 y el 240/100.000 personas, y la incidencia publicada oscila entre 1 y el 10/100.000 personas-año[5]. Esta variación se debe en parte a diferencias metodológicas entre los estudios (p. ej., diferentes definiciones de caso del LES y métodos de confirmación de los casos) y a la diferente composición racial/étnica de las poblaciones de estudio. Para determinar estimaciones epidemiológicas más precisas y actuales del LES en EE. UU., los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) financiaron cinco registros poblacionales de lupus para realizar una vigilancia extensa de la enfermedad en diferentes condados de Georgia, Michigan, California, Nueva York y el Indian Health Service (IHS) con 6,5 millones de personas[6-10]. Los registros de Georgia y Michigan constaban principalmente de pacientes de raza blanca y afroamericana, mientras que los registros de California y Nueva York incluían un número sustancial de pacientes asiáticos e hispanos. El registro del IHS constaba de indígenas americanos y de nativos de Alaska[6-10]. Usando los criterios de clasificación del ACR como definición de caso, los registros de Georgia, Michigan, California y Nueva York mencionaban tasas de incidencia normalizadas de 4,6-5,6/100.000 personas-año y proporciones de prevalencia de 62,2-84,8/100.000 personas. Estos registros confirmaron las sorprendentes disparidades por sexo, raza o etnia en la incidencia y la prevalencia del LES. Las tasas de incidencia y las proporciones de prevalencia más altas se apreciaban en las mujeres afroamericanas, seguidas de las mujeres hispanas y finalmente de las mujeres de raza blanca. En el registro de California la tasa de incidencia normalizada por edad entre las mujeres afroamericanas era seis veces más alta que en las mujeres de raza blanca. Los CDC han financiado posteriormente estudios longitudinales de estas poblaciones de registros con la finalidad de mejorar el conocimiento de la evolución natural, s tratamientos y los desenlaces del LES.

La mayoría de los pacientes con LES se diagnostican en el intervalo de edad de 15 a 64 años[11]. Los pacientes con LES de inicio pediátrico (<16 años) tienen más probabilidades de ser afroamericanos que los pacientes con LES de inicio tardío[11]. El LES tiende a ser más grave en los hombres y en los pacientes pediátricos. El LES de inicio tardío (>50 años) se caracteriza por comienzo más insidioso, con mayor aparición de serositis y afectación pulmonar y menor incidencia de exantema malar, fotosensibilidad, alopecia, fenómeno de Raynaud, enfermedad neuropsiquiátrica y nefritis[11,12].

Manifestaciones clínicas

El LES las tiene diversas y pueden diferir de forma importante de un paciente a otro. Igual que pueden variar ampliamente los signos y síntomas del LES entre los pacientes, puede hacerlo la gravedad de la enfermedad. Algunos pacientes tendrán una enfermedad relativamente leve, que no supone amenaza para ningún órgano vital, pero la enfermedad de otros progresará rápidamente a una situación de riesgo vital.

La gran variabilidad en la expresión y gravedad del LES constituye un problema importante para hacer un diagnóstico preciso. Aunque es difícil puntualizar sus frecuencias exactas, está claro que la mayoría de las manifestaciones de presentación frecuentes son los síntomas generales (fiebre, astenia o pérdida de peso), las manifestaciones cutáneas (p. ej., exantema malar) y las manifestaciones articulares (artritis o artralgias). Cada una de estas manifestaciones parece presente al menos en el 50% de los pacientes con LES en el momento del diagnóstico. Las otras manifestaciones clínicas del LES son mucho menos probables como manifestaciones iniciales, aunque prácticamente cualquiera puede ser el primer indicio para un correcto diagnóstico. Es más frecuente que estas manifestaciones aparezcan mientras la enfermedad evoluciona. Tomados en su conjunto, varios estudios descriptivos de la bibliografía médica[1,13-17] apoyan la frecuencia acumulada de síntomas y signos que se resume en la tabla 85.3.

TABLA 85.3 Frecuencias de varias manifestaciones del lupus eritematoso sistémico[a]

Manifestación	Frecuencia (%)
Síntomas generales (astenia, fiebre y pérdida de peso)	90-95
Afectación mucocutánea (exantema malar, alopecia, úlceras mucosas, lesiones discordes, etc.)	80-90
Afectación osteomuscular (artritis/artralgias, necrosis avascular, miositis, etc.)	80-90
Serositis (pleuritis, pericarditis y peritonitis)	50-70
Glomerulonefritis	40-60
Afectación neuropsiquiátrica (deterioro cognitivo, depresión, psicosis, convulsiones, accidente cerebrovascular, síndromes desmielinizantes, neuropatía periférica, etc.)	40-60
Citopenia autoinmunitaria (anemia y trombocitopenia)	20-30

[a]El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad heterogénea que puede afectar a casi cualquier sistema orgánico de forma variable.

Afectación mucocutánea

Es muy frecuente en el LES. Los investigadores han clasificado las lesiones cutáneas del lupus eritematoso (LE) como «específicas del lupus» o «no específicas del lupus» en función del hallazgo histopatológico de la dermatitis de la interfase[18,19] (tabla 85.4). En un paciente con LES la presencia de lesiones específicas del lupus confirma el diagnóstico de LE cutáneo; las lesiones no específicas del lupus pueden aparecer en otras enfermedades diferentes al LES. Las lesiones específicas del lupus se subdividen a su vez en lesiones de lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) y lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) en función de la información cronológica, clínica e histopatológica adicional. El lupus discoide es el subtipo más frecuente de LECC. El LECS y el LECC pueden aparecer como entidades aisladas distintas o como una de las diversas manifestaciones del LES. El riesgo de LES varía con cada subgrupo cutáneo. Un estudio de 161 pacientes con lesiones específicas del lupus mostró que estaban presentes los criterios de clasificación del LES en el 72% de los pacientes con LECA, el 58% con LECS, el 28% con cualquier forma de lupus discoide y el 6% con lupus discoide localizado limitado a la cabeza y el cuello. Muchos pacientes mostraron más de un tipo de lesión cutánea[20].

Lupus eritematoso cutáneo agudo

Puede ser localizado o generalizado. La manifestación característica de la lesión del LECA se observa en la región malar (exantema «en mariposa») y se caracteriza por un eritema confluente, macular o papular que dura de días a semanas y aparece de forma simétrica en las mejillas y el puente de la nariz. A diferencia de las lesiones de la dermatomiositis, las lesiones del LECA no afectan a los pliegues nasolabiales, que son zonas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 85.4 Clasificación de Gilliam de las lesiones cutáneas asociadas al lupus

A. Lesiones cutáneas específicas del LE
1. LECA
LECA localizado
LECA generalizado

2. LECS
LECS anular
LECS papuloescamoso

3. LECC
LED clásico: a) localizado; b) generalizado
LED hipertrófico/verrugoso
Lupus tipo paniculitis/profundo
LED mucoso
LE *tumidus*
LE pernio
LED liquenoide (solapamiento LED-liquen plano)

B. Lesiones cutáneas inespecíficas del LE
1. Enfermedad vascular cutánea
Vasculitis
Vasculitis leucocitoclásica
Tipo panarteritis nudosa
Vasculopatía
Similar a enfermedad de Degos
Similar a atrofia blanca
Telangiectasia periungueal
Lividez reticular
Tromboflebitis
Fenómeno de Raynaud
Eritromelalgia

2. Alopecia no cicatricial
«Pelo del lupus»
Efluvio telógeno
Alopecia pelada

3. Esclerodactilia

4. Nódulos reumatoides

5. Calcinosis cutánea

6. Lesiones ampollosas inespecíficas del LE

7. Urticaria

8. Mucinosis papulonodular

9. Piel laxa/anetodermia

10. Acantosis pigmentaria (resistencia a insulina tipo B)

11. Eritema multiforme (síndrome de Rowell)

12. Úlceras en las piernas

13. Liquen plano

LE, lupus eritematoso; *LECA,* lupus eritematoso cutáneo agudo; *LECC,* lupus eritematoso cutáneo crónico; *LECS,* lupus eritematoso cutáneo subagudo; *LED,* lupus discoide.

protegidas del sol (fig. 85.1). Puede haber induración y descamación. El eritema es también frecuente en la frente, los párpados, el mentón y el cuello. El exantema malar del LES puede simular varios exantemas faciales, como el acné, la rosácea, la dermatitis seborreica, la dermatitis perioral, la dermatitis atópica y la erisipela. Si el diagnóstico sigue sin estar claro tras una evaluación clínica y serológica extensa, la biopsia de la lesión puede ayudar a distinguir el lupus cutáneo de otros trastornos dermatológicos. Es importante recordar que otras formas de lesiones

● **Fig. 85.1** Lupus eritematoso cutáneo agudo localizado (exantema malar, exantema «en mariposa»). Esta lesión se caracteriza por un eritema macular o papular en una distribución malar que respeta los pliegues nasolabiales.

cutáneas específicas del lupus, como el lupus discoide, pueden tener también una distribución malar.

La forma generalizada de LECA se refiere al eritema macular o maculopapular generalizado que se produce en una distribución fotosensible en una zona del cuerpo. Afecta con frecuencia a las superficies palmares, el dorso de las manos y las superficies extensoras de los dedos de las manos. Al contrario que las pápulas de Gottron de la dermatomiositis, el eritema del LECA respeta las articulaciones metacarpofalángicas y suele localizarse en las articulaciones interfalángicas. En las formas graves de LECA puede darse una erupción ampollosa generalizada similar a la necrolisis epidérmica tóxica. Esta variante aparece cuando los cambios de interfase en la unión dermoepidérmica son lo suficientemente graves para desprender la epidermis de la dermis. Las lesiones del LECA curan sin cicatriz, aunque puede observarse una hiperpigmentación postinflamatoria temporal.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Se caracteriza por la presencia de lesiones fotosensibles no cicatriciales que pueden adoptar dos formas: 1) lesiones papuloescamosas que recuerdan a la psoriasis, o 2) lesiones anulares policíclicas con escamas periféricas y aclaramiento central (fig. 85.2). Ambas formas pueden aparecer a la vez en el mismo paciente. El LECS muestra predilección por la espalda, el cuello, los hombros y las superficies extensoras de los brazos y suele respetar la zona central de la cara. Las lesiones suelen durar de semanas a meses y curan sin dejar cicatriz. De forma muy inusual puede producirse una erupción similar a la necrolisis epidérmica tóxica a partir de las lesiones del LECS tras la exposición al sol[21]. El LECS, en particular el subtipo anular, se asocia estrechamente a la presencia de anticuerpos anti-SS-A/Ro[22]. Se sabe que varios fármacos inducen el LECS: los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la terbinafina, la hidroclorotiazida y los antagonistas del calcio están implicados frecuentemente. El intervalo de tiempo entre la exposición al fármaco y el desarrollo de lesiones cutáneas puede oscilar desde varios días hasta 6 años. Curiosamente, los fármacos que están implicados en el LECS inducido por fármacos son distintos de los que causan el LES inducido por fármacos[22a]. Finalmente, se ha considerado que el LECS puede ser un síndrome paraneoplásico[23].

Lupus eritematoso cutáneo crónico

Se refiere a una variedad de subtipos de lesiones fotosensibles que pueden llevar a atrofia cutánea y a cicatrización y que pueden persistir varios meses o años. El lupus discoide (LED) es el subtipo más frecuente de LECC. El LED se subdivide en el lupus discoide localizado

● **Fig. 85.2** Lupus cutáneo subagudo (variante papuloescamosa). Las lesiones aparecen de forma característica en la espalda, el cuello, los hombros y las superficies extensoras de los brazos, suelen respetar la zona central de la cara y curan sin cicatriz.

(limitado a la cabeza y al cuello) y generalizado (que se produce por encima y por debajo del cuello) (figs. 85.3 y 85.4). El término *discoide* se refiere a la aparición en forma de disco muy bien delimitada de las lesiones, que son placas elevadas eritematosas con escamas adherentes que con frecuencia aparecen en el cuero cabelludo, la cara y el cuello del paciente. Las mejillas, la nariz, los pabellones auriculares y el labio superior son localizaciones clásicas de las lesiones. El borde eritematoso elevado denota el componente en expansión activo. El taponamiento folicular es un hallazgo característico. Si no se trata, el LED puede dar lugar a alopecia y desfiguramiento permanentes. Se ha descrito el carcinoma epidermoide como secuela del LED de larga duración; por ello, son cruciales la vigilancia activa de las lesiones conocidas y la evaluación de cualquier lesión que cambie[24]. Otros subtipos de LED son el LED mucoso (descrito en un apartado posterior) y el LE hipertrófico. El LE hipertrófico consiste en lesiones crónicas e induradas que se cubren de escamas hiperqueratósicas en múltiples capas. Estas lesiones pueden ser origen de confusión diagnóstica porque pueden parecerse, a simple vista y en el estudio histológico, a un carcinoma epidermoide[25].

Otras formas de LECC son el lupus tipo paniculitis/profundo, el lupus pernio y el lupus *tumidus* (hinchado). El lupus tipo paniculitis es una paniculitis lobular que muestra predilección por el cuero cabelludo, la cara, los brazos, las nalgas y los muslos. Las lesiones pueden dar lugar a zonas deprimidas y contraídas. Cuando una lesión discoide cutánea se sitúa sobre la paniculitis, la entidad se llama *lupus profundo*[26]. A menudo se necesita biopsia para asegurar el diagnóstico porque se han descrito casos de linfomas T que simulan una paniculitis. No obstante, la biopsia debe hacerse con cuidado porque las lesiones tienden a romperse. El lupus tipo paniculitis es una de las pocas paniculitis que pueden aparecer por encima de la cintura. La paniculitis del lupus se asocia a un bajo riesgo de LES concomitante. El lupus pernio se manifiesta como pápulas o placas dolorosas, eritematosas o violáceas que aparecen en las zonas acras, especialmente en los dedos de las manos, los dedos de los pies, los talones, la nariz y los pabellones auriculares. Las lesiones se producen por el aire frío y húmedo. El lupus pernio se parece morfológicamente a los sabañones idiopáticos, pero es más probable que estos aparezcan incluso en los climas cálidos. La histopatología demuestra un infiltrado linfocítico perivascular profundo[27].

Las lesiones del lupus *tumidus* se caracterizan por placas edematosas y eritematosas con una superficie lisa. Estas lesiones son muy fotosensibles y muestran predilección por la región cigomática de la cara. La epidermis no se ve afectada; por ello no hay escamas por encima ni tapones foliculares.

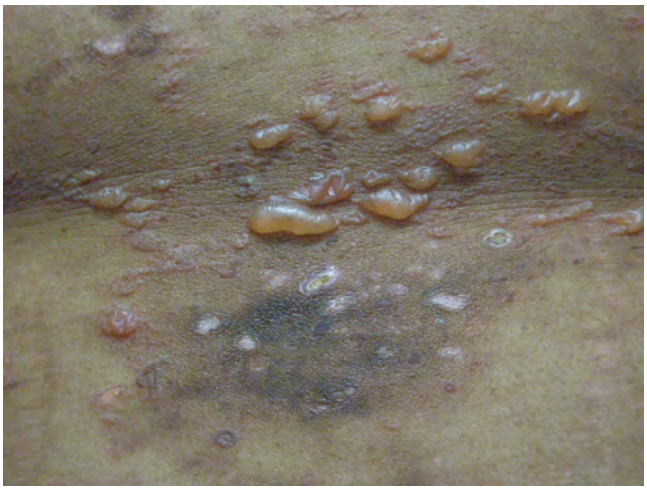
● **Fig. 85.3** Lupus eritematoso discoide en la cara y el cuello cabelludo. Las lesiones discoides son una forma de lupus cutáneo crónico y se encuentran con frecuencia en el cuero cabelludo, la cara y los pabellones auriculares. Si no se tratan, estas lesiones pueden conducir a una alopecia y desfiguración permanentes.

● **Fig. 85.4** Lupus eritematoso discoide en el dorso de las manos. Las lesiones respetan las articulaciones interfalángicas proximales, una manifestación característica de los exantemas específicos del lupus.

Otras lesiones cutáneas del lupus eritematoso sistémico

En los pacientes con LES pueden aparecer lesiones cutáneas no específicas del lupus, como la vasculitis leucocitoclásica cutánea, las lesiones ampollosas, el eritema periungueal, la lividez reticular y la lividez racemosa. La vasculitis leucocitoclásica cutánea se presenta con mayor frecuencia como una púrpura palpable en las extremidades inferiores. El lupus eritematoso ampolloso es una manifestación cutánea inusual caracterizada por cambios cutáneos vesiculoampollosos subepidérmicos que se manifiestan en forma de una erupción ampollosa no cicatricial[28]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 85.5** Lupus eritematoso ampolloso. Estas lesiones son una manifestación inusual del lupus y se caracterizan por lesiones ampollosas no cicatriciales.

(fig. 85.5). El LES puede asociarse a otros trastornos ampollosos, como el penfigoide ampolloso y la dermatitis herpetiforme. El hallazgo en la exploración física del eritema periungueal representa una dilatación de los capilares en la base de la uña. El médico puede visualizar estos capilares en la cabecera del paciente con un dermatoscopio o un oftalmoscopio. Otros trastornos asociados al eritema periungueal son la esclerodermia y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC). Al contrario que la esclerodermia y la EMTC, el LES no se asocia a la fuga capilar. La lividez reticular y la lividez racemosa se caracterizan por un patrón reticular de eritematoso a violáceo de la piel o por patrones enrejados. A diferencia de la lividez reticular, la lividez racemosa siempre es patológica y de caracteriza por un patrón reticular irregular con círculos «rotos». Ambas lesiones se asocian firmemente al síndrome antifosfolípido (SAF). La atrofia blanca, caracterizada por placas blancas estrelladas con atrofia central e hiperpigmentación periférica, también se asocia al SAF.

Fotosensibilidad

Aparece con frecuencia en el LES. En un estudio las pruebas de fotoprovocación revelaron una reacción anómala de la piel a la luz ultravioleta A, ultravioleta B o visible en más del 90% de los pacientes con lupus[29]. La mayor parte de las reacciones cutáneas anómalas se produjeron 1-2 semanas después de la exposición a la luz y persistieron de semanas a meses. Los pacientes fotosensibles pueden referir un empeoramiento de sus síntomas sistémicos, como astenia y dolor articular, tras la exposición al sol. Durante la evaluación de un paciente fotosensible, la erupción solar polimorfa (ESPM) y los medicamentos fototóxicos son consideraciones diagnósticas importantes[30]. La diferenciación aguda entre la ESPM y el LES resulta esencial porque la ESPM se trata con fototerapia a base de radiación ultravioleta, pero este tratamiento empeoraría el LES. La ESPM puede aparecer también en pacientes con un LES conocido.

Alopecia

Es frecuente en el contexto del LES y normalmente se divide en alopecia específica del lupus, alopecia inespecífica del lupus y alopecia sin relación con el lupus. La alopecia específica del lupus se refiere al LECA, el LECS o las lesiones de LE discoide que aparecen en el cuero cabelludo. Son lesiones inflamatorias activas que se asocian a eritema y escamas de base. La alopecia cicatricial es una complicación frecuente del LE discoide secundaria a una destrucción de los orificios de los folículos pilosos de mediación inflamatoria. Las lesiones discoides del cuero cabelludo suelen aparecer en el vértice y las zonas parietales[31].

La alopecia inespecífica del lupus incluye lesiones no cicatriciales que aparecen en otros contextos diferentes al LES. Entre los ejemplos destacan el «pelo del lupus», áreas difusas de alopecia que fluctúan con la actividad del LES, y la alopecia *areata.* El «pelo del lupus» se caracteriza por un cabello tosco y de forma irregular con una gran fragilidad en la línea frontal del pelo y se asocia a enfermedad sistémica activa[32]. La incidencia de alopecia *areata* (zonas delimitadas desprovistas de pelo) parece estar aumentada en los pacientes con LES[33].

La alopecia no relacionada con el lupus incluye el efluvio telógeno secundario a estrés metabólico o a medicación, alopecia androgénica, alopecia fibrosante frontal, tiña de la cabeza y alopecia por tracción.

Úlceras mucosas

Las lesiones nasales u orales que representan los correlatos mucosos del lupus cutáneo son frecuentes en los pacientes con LES[34]. Las lesiones lúpicas orales agudas debutan como máculas rojas, eritema palatino o petequias, erosiones o úlceras. Estas lesiones suelen ser indoloras. Las lesiones orales subagudas son inusuales y se caracterizan por placas rojas, redondas y bien delimitadas. Las lesiones discoides orales se presentan como lesiones dolorosas, bien demarcadas, redondas y rojas con estrías hiperqueratósicas radiantes blancas. La mucosa yugal es la zona más frecuentemente afectada. Cuando las lesiones evolucionan, pueden tomar un aspecto «en panal de miel». El lupus discoide oral afecta con frecuencia al labio y se propaga al borde libre de los labios. Las lesiones discoides mucosas también pueden darse en la conjuntiva y las zonas genitales. En general, las úlceras orales lúpicas tienen un comienzo gradual y pueden aparecer en cualquier lugar de la mucosa oral, aunque las localizaciones más frecuentes son el paladar duro, la mucosa yugal y el borde libre del labio[35]. Estas lesiones suelen ser unilaterales o asimétricas. La relación entre la presencia de lesiones orales y la actividad sistémica de la enfermedad sigue sin estar clara. La candidiasis oral y el liquen plano oral pueden adquirir un aspecto similar al de las úlceras orales del LES. El aspecto histopatológico y la inmunopatología de las lesiones mucosas son similares a las alteraciones observadas en la piel. No hay vasculitis.

Anatomía patológica de la piel e inmunopatología

Una biopsia cutánea es útil en el diagnóstico del lupus cutáneo en el marco de una presentación clínica atípica. Siempre hay que hacer un estudio de inmunofluorescencia, junto con un estudio histológico tradicional. Las lesiones «específicas del lupus» se caracterizan por una dermatitis de interfase que consiste en un infiltrado celular mononuclear en la unión dermoepidérmica. Otras observaciones anatomopatológicas presentes en las lesiones cutáneas del lupus son la degeneración vasculopática de la capa basal de queratinocitos, la inflamación perivascular y perianexial, los tapones foliculares, el depósito de mucina y la hiperqueratosis. Estas observaciones se producen en diferentes grados en varias lesiones cutáneas específicas del lupus; las lesiones discoides muestran cambios más profundos[36]. Por el contrario, las lesiones tempranas del LECA pueden tener mínimos signos histopatológicos y solo un infiltrado linfocítico escaso.

El estudio de inmunofluorescencia muestra un depósito granular de inmunoglobulinas (Ig) y componentes del complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica. La IgG y la IgM son los subtipos de Ig que con más frecuencia se depositan. También se han identificado varios componentes del complemento, incluidos C3, C1q y el complejo de ataque a la membrana. La inmunofluorescencia directa de la piel sin lesiones expuesta al sol se denomina *prueba de la banda lúpica*. Aunque a menudo se ve en los pacientes con LES, también puede observarse en los pacientes con otras enfermedades reumáticas, así como en personas sanas. En un estudio el 20% de los adultos jóvenes sanos tenían una IFD positiva en la piel expuesta al sol[37]. Es importante señalar que las pruebas serológicas con anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN bicatenario (anti-ADNbc) y anti-Smith (anti-Sm) han sustituido en gran medida a la prueba de la banda lúpica para confirmar el diagnós-

● **Fig. 85.6** Artropatía tipo Jaccoud. Estas deformidades en las manos se parecen a las de los pacientes con antecedentes de fiebre reumática y se deben a una laxitud ligamentosa, articular o de ambos tipos. Las deformidades en las manos, como la desviación cubital en las articulaciones metacarpofalángicas, las deformidades «en cuello de cisne» y «en ojal» y la hiperextensión en la articulación interfalángica del pulgar se parecen mucho a las deformidades que se ven en la artritis reumatoide. La falta de erosiones en las radiografías y su carácter reducible distinguen este trastorno de la artritis deformante de la artritis reumatoide. (Por cortesía del Dr. D. Vassilopoulos.)

tico de LES. Se cree que la IFD de la piel sin lesiones protegida del sol es más específica del LES.

Afectación osteomuscular

Artritis

Junto con las artralgias son manifestaciones muy frecuentes del LES, presentes hasta en el 90% de los pacientes en algún momento durante el curso de su enfermedad[38,39]. La gravedad de la afectación puede ir desde un dolor articular leve hasta una artritis deformante. Aunque puede afectar a cualquier articulación, la artritis lúpica se caracteriza normalmente por una artritis inflamatoria simétrica que afecta predominantemente a las rodillas, las muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos[40]. Los derrames sinoviales suelen ser pequeños y no tan inflamatorios como los presentes en la artritis reumatoide (AR). Hay que resaltar que los estudios ecográficos han demostrado una frecuencia elevada de sinovitis y tenosinovitis subclínica en los pacientes con LES, sin tumefacción o calor articular clínicamente aparentes[41]. Pueden producirse deformidades en las manos debido a una laxitud ligamentosa o de la cápsula articular y a una subluxación articular. Esta manifestación se denomina *artropatía similar a la de Jaccoud* porque se parece a la artropatía que aparece en los pacientes con fiebre reumática (fig. 85.6). Estas deformidades suelen ser reducibles, aunque en ocasiones pueden ser fijas y asociarse a incapacidad. La artropatía similar a la de Jaccoud aparece a veces también en el pie[42].

Aunque la artritis lúpica no se asocia de forma clásica a erosiones en la radiografía simple, se ha descrito una afectación erosiva en un pequeño subgrupo de pacientes[43]. En estudios con técnicas de imagen más sensibles se ha demostrado una prevalencia mayor de enfermedad erosiva. En un estudio ecográfico de 108 pacientes con antecedentes de afectación osteomuscular, las erosiones óseas afectaban al 26% de los pacientes[44]. En un estudio de resonancia magnética (RM) con contraste de 34 pacientes con LES y síntomas articulares se demostró la presencia de lesiones óseas en la muñeca en el 93% de los pacientes, y en las articulaciones metacarpofalángicas, en el 63%. La presencia de erosiones era independiente del estado de los anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) o del factor reumatoide (RF)[45]. Además, los estudios de RM han demostrado erosiones ocasionales en algunos pacientes con artritis lúpica[46]. Un subgrupo de los pacientes con LES que también cumplen criterios de la AR se ha denominado históricamente *rhupus*. Un estudio demostró la presencia de erosiones articulares marginales en la radiografía simple en el 60% de tales pacientes[47]. La artritis erosiva suele ser una característica de la EMTC. Además de la artritis, con frecuencia se observan tendinitis o tenosinovitis en los pacientes con LES[48]. La ruptura tendinosa es muy frecuente.

Las biopsias sinoviales de los pacientes con artritis lúpica han mostrado varias anomalías, como depósito de material similar a la fibrina, proliferación focal o difusa del recubrimiento celular sinovial, congestión vascular, infiltrado perivascular de células mononucleares, vasculitis y obliteración de la luz de los vasos[49]. Los estudios radiográficos de los pacientes con LES han revelado cambios como lesiones óseas quísticas, tumefacción de tejidos blandos periarticulares, desmineralización, esclerosis acras, subluxaciones articulares y erosiones[50,51].

Osteonecrosis

Es un trastorno doloroso e incapacitante que se produce en algunos pacientes con LES[52]. Constituye el resultado final de una interrupción del aporte sanguíneo al hueso, lo que conduce a una hiperemia reactiva del hueso adyacente, a la desmineralización y finalmente al colapso. Los lugares afectados con mayor frecuencia son las cabezas femorales, las mesetas tibiales y los cóndilos femorales, pero también pueden afectarse las articulaciones pequeñas. La osteonecrosis es a menudo bilateral, y puede haber derrames articulares. La osteonecrosis de la cabeza femoral debe sospecharse en un paciente con LES que tenga dolor inguinal que empeore con el apoyo del peso y el movimiento de la cadera. El dolor puede irradiarse hacia abajo por la cara lateral del muslo, y puede ser evidente la cojera. Aunque las radiografías simples y la RM pueden ser útiles para hacer el diagnóstico de la osteonecrosis, la RM es la prueba más sensible. Un estudio prospectivo con RM de 45 pacientes con LES en tratamiento con glucocorticoides demostró que aparecía una osteonecrosis silente de la cabeza femoral en el 34% de los pacientes[53]. Sin embargo, los estudios de RM pueden ser demasiado sensibles como indicador, en el sentido de que algunos pacientes con lupus y signos indicativos en la RM nunca progresan hasta los síntomas clínicos de osteonecrosis. Por tanto, los hallazgos de la RM siempre deben interpretarse en el contexto del marco clínico. El uso de dosis altas de glucocorticoides es un factor de riesgo bien conocido de osteonecrosis, pero esta también se ha descrito en pacientes con LES que nunca tomaron glucocorticoides. Un estudio de RM de 72 pacientes recién diagnosticados de LES demostró que la osteonecrosis suele aparecer en los primeros 3 meses que siguen al inicio de dosis altas de glucocorticoides[54]. Un estudio de cohorte longitudinal de 1.729 pacientes con LES de raza blanca seguidos a lo largo de 40 años demostró una prevalencia de osteonecrosis del 13,5[55], y el 47% de los pacientes presentó afectación de múltiples articulaciones al diagnosticarse por primera vez la osteonecrosis. En un análisis multivariable, solamente la media de la dosis de glucocorticoides predecía la incidencia de osteonecrosis. Esta aparecía con dosis de glucocorticoides bajas, incluso de 10 mg/día, con una duración media de tratamiento con glucocorticoides de 3,4 años en el momento de su diagnóstico. Los estudios epidemiológicos han mostrado que la actividad elevada de la enfermedad, medida con el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), y los medicamentos citotóxicos se asocian también a necrosis avascular[56,57].

Miositis

Aunque las mialgias son frecuentes en el LES, la verdadera miositis es relativamente infrecuente. Un estudio de pacientes con LES en los National Institutes of Health (NIH) encontró una prevalencia de miositis del 8%[58]. En la mayoría de estos pacientes fue una manifestación inicial del LES. La miositis suele afectar a la zona proximal de las extremidades superiores e inferiores. Los hallazgos histológicos en la miositis del LES son a menudo menos pronunciados que los observados en la polimiositis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Un estudio con biopsias de 55 pacientes no seleccionados con LES demostró que varias alteraciones anatomopatológicas, como la atrofia de las fibras tipo II, la vasculitis linfocítica y la miositis, estaban aumentadas en los pacientes con LES en comparación con los pacientes control[59].

Es importante distinguir la miositis secundaria al LES de las miopatías inducidas por fármacos causadas por glucocorticoides, fármacos antipalúdicos, colchicina o estatinas porque el tratamiento resulta muy diferente. Las enzimas musculares, como la creatina fosfocinasa (CPK) y la aldolasa, suelen ser normales en los pacientes con miopatía inducida por glucocorticoides e hidroxicloroquina. Las muestras de biopsia suelen revelar datos característicos, como cambios vacuolares en la miopatía por hidroxicloroquina y atrofia de las fibras tipo II en la miopatía por glucocorticoides sin signos de inflamación. La colchicina puede dar lugar a una miopatía o a una neuromiopatía con elevación de las concentraciones séricas de CPK. El estudio histológico del músculo revela una miopatía vacuolar. Finalmente, es importante pensar en términos generales sobre las posibles causas de la miopatía y la miositis en los pacientes con LES, incluidas la enfermedad tiroidea, las anomalías de los electrolitos y la miositis infecciosa. También debemos considerar la posibilidad de una EMTC porque la miositis puede ser una manifestación destacada de este trastorno.

Afectación renal

Consideraciones generales

La afectación renal es frecuente en el LES y una causa significativa de morbilidad y mortalidad[60,61]. Se calcula que hasta el 90% de los pacientes con LES tendrán signos anatomopatológicos de afectación renal en la biopsia, pero solo aparecerá una nefritis con relevancia clínica en el 50%. La presentación clínica de la nefritis lúpica es muy variable, desde una hematuria asintomática con o sin proteinuria hasta un síndrome nefrótico claro o una glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. La nefritis lúpica suele aparecer en los primeros 5 años de enfermedad, aunque hay excepciones. Se ha mencionado el desarrollo de nefritis lúpica 15 años después del diagnóstico de LES[62]. De este modo, el cribado periódico en busca de la presencia de la nefritis es un componente crucial de la evaluación activa y del tratamiento de los pacientes con LES. Las técnicas de cribado habituales comprenden el inicio de una poliuria, la nicturia o la orina espumosa y la exploración del paciente en busca de hipertensión o edema en las extremidades inferiores. Es importante buscar a intervalos regulares proteinuria o hematuria y un cambio en la creatinina sérica. En los pacientes con LES activo es prudente realizar un estudio de cribado cada 3 meses.

Tipos de afectación renal en el lupus eritematoso sistémico

Se han descrito varias formas de afectación renal en el LES, como la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos (la forma más frecuente), la podocitopatía lúpica, la enfermedad tubulointersticial y la enfermedad vascular. La glomerulonefritis se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos y la infiltración de células inflamatorias en el glomérulo. El patrón de lesión glomerular se relaciona sobre todo con el lugar de depósito de los inmunocomplejos. La enfermedad tubulointersticial y vascular puede producirse con o sin la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. La podocitopatía lúpica es un subtipo de nefritis lúpica reconocido recientemente que se caracteriza por un proceso de borramiento difuso de los podocitos en ausencia de depósitos inmunitarios en la pared capilar y proliferación glomerular. La enfermedad tubulointersticial se ha observado hasta en el 66% de las muestras de biopsia renal en el LES[63] y se caracteriza por infiltrados celulares inflamatorios, daño tubular y fibrosis intersticial. La presencia de enfermedad tubulointersticial es un factor predictivo fuerte de mal pronóstico renal a largo plazo[64,65].

Las lesiones vasculares renales en el LES comprenden la «vasculopatía del lupus», la microangiopatía trombótica (MAT), la vasculitis y la esclerosis vascular inespecífica[66,67]. La vasculopatía del lupus se define como la presencia de trombos que contienen Ig y complemento dentro de los capilares glomerulares o de la luz arteriolar. No hay cambios inflamatorios en la pared vascular. La MAT se caracteriza por la presencia de trombos de fibrina dentro del capilar glomerular o la luz arteriolar y puede asociarse a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL). El hallazgo de la MAT debe hacer considerar la nefropatía del SAP. La frecuencia de MAT fue del 24% en un estudio de 148 pacientes con nefritis lúpica demostrada con biopsia[68]. En la mayoría de los pacientes con MAT demostrada se pensó que tenían una MAT limitada al riñón, dado que no había ningún proceso morboso identificable alternativo que explicara la MAT, como un síndrome urémico hemolítico con púrpura trombocitopénica trombótica, hipertensión maligna ni aPL. Los pacientes con nefritis lúpica demostrada con biopsia y MAT tenían mayores grados de proteinuria, mayores concentraciones séricas de creatinina y peor pronóstico renal. Aunque sumamente inusual, puede producirse una verdadera vasculitis caracterizada por infiltración leucocítica y necrosis fibrinoide de las paredes arteriales. Se observan con frecuencia lesiones vasculares escleróticas inespecíficas caracterizadas por un engrosamiento fibroso de la íntima. La presencia de tales lesiones vasculares se asocia al descenso de la supervivencia renal[69]. En un estudio de 341 pacientes con nefritis lúpica se identificaron lesiones vasculares renales en el 82% de los pacientes. Los depósitos inmunitarios vasculares fueron la lesión más frecuente observada (el 74% de los pacientes)[70]. Además de las lesiones renales relacionadas con el lupus descritas antes, pueden surgir anomalías renales no relacionadas en los pacientes con LES. Tales lesiones anatomopatológicas comprenden la glomerulosclerosis segmentaria focal, la nefrosclerosis hipertensiva, la nefropatía diabética y la enfermedad de la membrana basal fina[71]. Dado que los pacientes con LES pueden estar tomando fármacos potencialmente nefrotóxicos, también es importante considerar una etiología asociada a fármacos de la nefropatía. En un paciente con LES en el que se sospeche una enfermedad renal, la biopsia renal es crucial para distinguir entre estas posibles causas y guiar las decisiones terapéuticas apropiadas.

Evaluación analítica

Análisis de orina

Un análisis de orina con estudio microscópico resulta esencial en el cribado y la vigilancia de la nefritis lúpica[72]. Puede haber hematuria, piuria, eritrocitos dismórficos, cilindros de eritrocitos y cilindros de leucocitos. Los cilindros de eritrocitos son muy específicos, pero no sensibles, del diagnóstico de glomerulonefritis. Las primeras muestras de orina de la mañana, que tienden a estar concentradas y a ser ácidas, son ideales para detectar cilindros de eritrocitos. Los leucocitos, los eritrocitos y los cilindros de leucocitos pueden indicar la presencia de afectación tubulointersticial. La hematuria sin proteinuria podría ser el resultado de urolitiasis, contaminación menstrual o alteraciones vesicales, en particular del carcinoma de células transicionales, en un paciente expuesto antes a la ciclofosfamida.

La medición precisa de la proteinuria es crucial porque la proteinuria resulta un indicador muy sensible del daño glomerular. Además, los estudios de enfermedad renal crónica han demostrado que la magnitud de la proteinuria es un potente factor predictivo de reducción de la filtración glomerular (FG)[73]. La excreción normal diaria de proteínas es menor de 150 mg. Aunque la herramienta de referencia es la proteína en la orina de 24 h recogida de forma precisa, esta prueba puede ser engorrosa para los pacientes y tiende a errores, en el sentido de que se recoja demasiada orina o una cantidad insuficiente. Por ello, muchos médicos están usando en la actualidad la relación proteína/creatinina en una muestra de orina recogida al azar, dada su comodidad. El uso de la relación en una muestra es polémico porque los datos sugieren que no es representativa de los hallazgos obtenidos en la muestra de 24 h,

especialmente en el intervalo de 0,5 a 3,0 (el intervalo de la mayoría de las reactivaciones de la nefritis lúpica)[74]. No obstante, la relación en una muestra puede ser una prueba de cribado útil para detectar la presencia de proteinuria, y resulta útil para diferenciar la proteinuria nefrótica de la que no lo es[75]. No debe usarse una tira de orina para cuantificar la proteinuria porque refleja las concentraciones de proteínas y varía dependiendo del volumen de la muestra. Muchos expertos recomiendan actualmente calcular la relación proteína/creatinina de una muestra de orina de 12 o 24 h como medida de referencia para evaluar la proteinuria[76].

Medida de la función renal

Aunque fácil de medir, la creatinina sérica es un indicador bastante insensible de la reducción temprana de la FG. La creatinina se filtra libremente a través del glomérulo y también se secreta en el túbulo proximal. Cuando la FG disminuye, el aumento de la creatinina sérica es contrarrestado mediante un incremento de la secreción tubular de creatinina. Además, los cambios hemodinámicos, como los causados por el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antiinflamatorios no esteroideos, son una causa frecuente de cambios en las concentraciones séricas de creatinina sin que la enfermedad renal subyacente progrese. Sin embargo, la tendencia de la creatinina sérica a lo largo de un tiempo es un método razonable con el que seguir la función renal de un paciente. Muchos médicos prefieren utilizar ecuaciones que estimen la FG, como las ecuaciones de los estudios Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) o Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). La ecuación de la CKD-EPI es más precisa que la de la MDRD en los pacientes con FG más altas. Cualquiera que sea el método elegido, la detección de cambios en la función renal a lo largo de un periodo es más importante que el valor absoluto cuando se sigue a pacientes con nefritis lúpica en la práctica clínica.

Biopsia renal

Cuando un paciente con LES tiene manifestaciones clínicas o analíticas que sugieren la presencia de una nefritis, hay que realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico, evaluar el grado de actividad de la enfermedad y determinar un curso apropiado de tratamiento. La importancia de la biopsia renal se subrayó en el documento del ACR para la identificación del caso, el tratamiento y la vigilancia de la nefritis lúpica[77]. De acuerdo con este documento, la biopsia se recomienda mucho en pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: 1) incremento de la creatinina sérica sin causas alternativas convincentes; 2) proteinuria confirmada mayor o igual de 1 g/24 h; 3) proteinuria mayor de 0,5 g/24 h más hematuria, o 4) proteinuria mayor de 0,5 g/24 h más cilindros celulares. La proteinuria puede medirse en una muestra de 24 h o en una relación proteína/creatinina en una sola muestra.

Antes de la biopsia renal se recomienda hacer una ecografía para evaluar el tamaño y la estructura renal y excluir la trombosis de la vena renal. Un riñón de tamaño inferior al 75% de lo normal es una contraindicación relativa para la biopsia[78]. La International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) clasifica la glomerulonefritis del LES en seis categorías en función de las observaciones obtenidas en el microscopio óptico, el estudio de inmunofluorescencia y el microscopio electrónico[79] (tabla 85.5 y fig. 85.7).

Una sola biopsia podría mostrar solo una de las clases anatomopatológicas de la ISN/RPS o una combinación clases. La clase I se caracteriza por glomérulos de aspecto normal al microscopio óptico y depósitos inmunitarios mesangiales en el estudio de inmunofluorescencia. La clase II se caracteriza por una proliferación mesangial al microscopio óptico y depósitos mesangiales en el estudio de inmunofluorescencia. Las lesiones de nefritis lúpica clases III y IV son muy inflamatorias y se caracterizan por el depósito de inmunocomplejos en el espacio subendotelial. Se las ha descrito tradicionalmente como «proliferativas» debido a la presencia de células endocapilares en

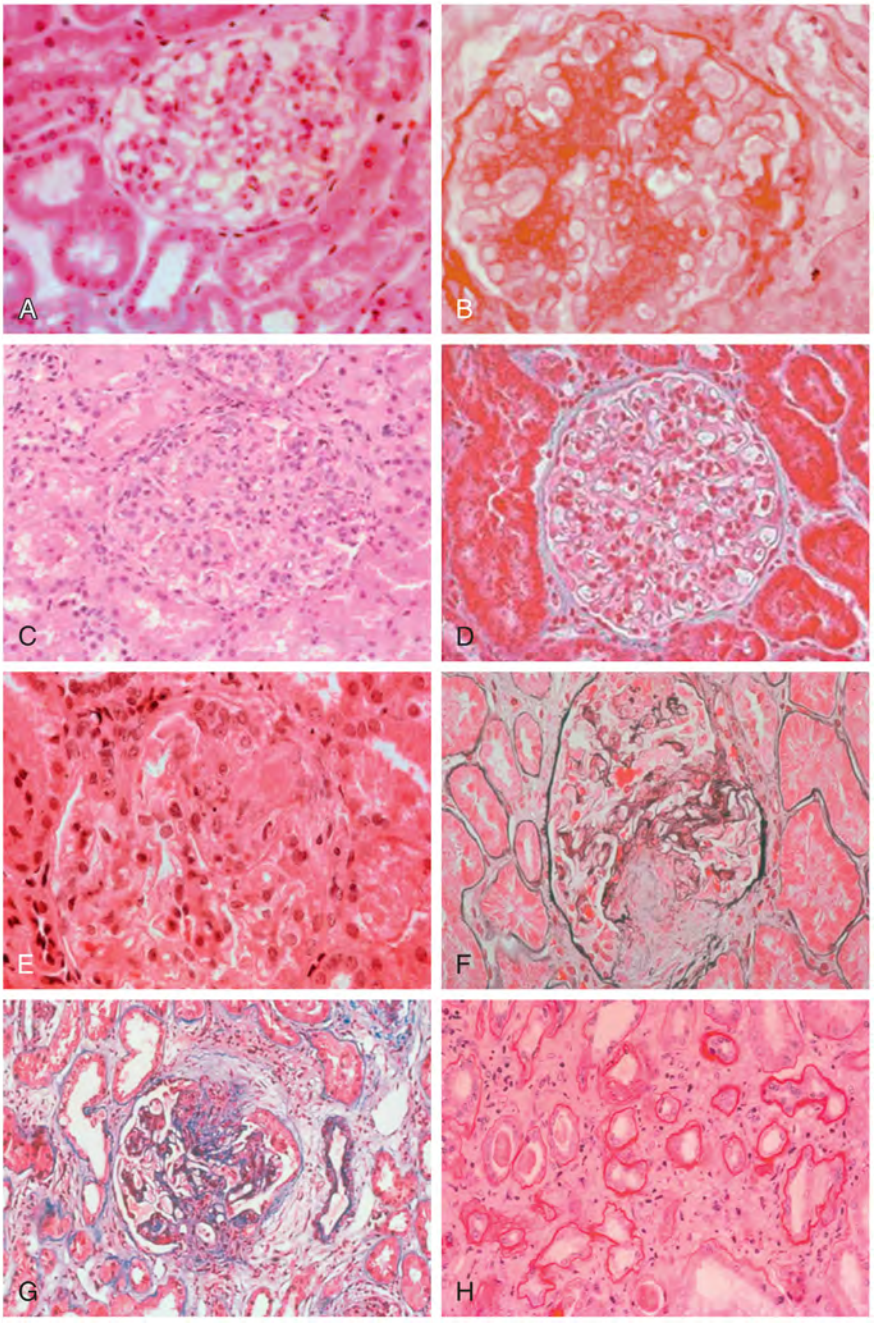
TABLA 85.5 Clasificación de la nefritis lúpica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

Tipo de la OMS	
Clase I	**Nefritis lúpica mesangial mínima** Glomérulos normales en microscopia óptica, pero depósitos inmunitarios mesangiales por inmunofluorescencia
Clase II	**Nefritis proliferativa mesangial** Hipercelularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopia óptica, con depósitos inmunitarios mesangiales Pueden ser visibles pocos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no por microscopia óptica
Clase III	**Nefritis lúpica focal** Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva que afecta a <50% de todos los glomérulos, habitualmente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales
Clase IV	**Nefritis lúpica difusa** Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva que afecta a ≥50% de todos los glomérulos, habitualmente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se subdivide en la nefritis lúpica segmentaria difusa (IV-S) cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias y en nefritis lúpica global difusa (IV-G) cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Segmentario se define como una lesión glomerular que afecta a menos de la mitad del copete glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos «en asa de alambre» pero con poca o ninguna proliferación glomerular
Clase V	**Nefritis lúpica membranosa** Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopia óptica e inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales La nefritis clase V puede darse combinada con las clases III o IV, en cuyo caso se diagnostican ambas La nefritis clase V puede mostrar lesiones escleróticas avanzadas
Clase VI	**Nefritis lúpica avanzada esclerótica** ≥90% de los glomérulos esclerosados de forma global sin actividad residual

OMS, Organización Mundial de la Salud.

Modificado de Weening JJ, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15:241, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 85.7** (A a D) Tipos de lupus de la Organización Mundial de la Salud (v. una descripción detallada de las observaciones histológicas en la tabla 85.4). (A) Glomérulo normal (tipo I). (B) Mesangial proliferativa (tipo II). (C) Nefritis proliferativa. Un incremento llamativo de la celularidad mesangial y endocapilar produce un aspecto lobular del copete glomerular y afecta a la permeabilidad de la mayoría de las asas capilares. Cuando afecta a menos del 50% de los glomérulos, la nefritis se denomina *focal* (tipo III). Cuando afecta a más del 50% de los glomérulos, la nefritis se llama *difusa* (tipo IV). (D) Nefropatía membranosa (tipo V). En la nefropatía lúpica membranosa las paredes capilares del copete glomerular son prominentes y ampliamente permeables y recuerdan a estructuras «rígidas» con menor distensibilidad. (E a H) Características histológicas de riesgo alto que sugieren nefritis grave. (E) Necrosis fibrinoide con cariorrexis en un paciente con glomerulonefritis proliferativa focal. (F y G) Medias lunas celulares con capas de células endoteliales proliferativas y recubrimiento de monocitos en la cápsula de Bowman junto con un infiltrado intersticial de predominio mononuclear. (H) Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular. Obsérvense el engrosamiento de las membranas basales tubulares y la degeneración epitelial tubular con separación de los túbulos residuales causada por el depósito de tejido conjuntivo colagenoso entre los túbulos.

proliferación dentro de los glomérulos. Se cree que son lesiones interrelacionadas que difieren en su distribución del depósito endocapilar de inmunocomplejos. La clase III denota que menos del 50% de los glomérulos están afectados, y la clase IV, que lo están el 50% o más de los glomérulos. Las lesiones clase IV se subclasifican en función de si la mayoría de los glomérulos muestran afectación focal (<50% de los copetes glomerulares) o global (≥50% de los copetes glomerulares). Estas lesiones se describen además como activas (A), crónicas (C) o una combinación de ambas (A/C). Las lesiones activas y crónicas se toman en consideración cuando se determina si la designación de la clase III o IV es más apropiada. Los depósitos inmunitarios subendoteliales gruesos forman las clásicas lesiones «en asa de alambre». A veces hay lesiones «en asa de alambre» sin proliferación celular. La nefritis lúpica clase V se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos en el espacio subepitelial, lo que da lugar a un engrosamiento generalizado de las asas capilares. Estas observaciones son similares a las apreciadas en la nefritis membranosa idiopática. Sin embargo, la presencia de depósitos mesangiales concomitantes, el depósito de C1q en la inmunofluorescencia o los cuerpos de inclusión tubulorreticulares favorecerían el diagnóstico de lupus. Esta lesión suele manifestarse en forma de proteinuria en el intervalo nefrótico. La nefritis clase V puede darse en una forma histopatológica pura o combinada con características de la nefritis clases III o IV. La nefritis clase VI se define por la presencia de más del 90% de glomérulos escleróticos de forma global. Además del tipo de trastorno glomerular, el sistema de clasificación de la ISN/RPS dicta que deben anotarse en la línea diagnóstica la enfermedad tubulointersticial o la enfermedad vascular. No obstante, es importante señalar que la clase de nefritis lúpica se basa completamente en el estudio anatomopatológico glomerular.

Los estudios de inmunofluorescencia son un complemento importante de las observaciones de la microscopia óptica. La inmunofluorescencia revela el tipo y patrón de depósito de inmunocomplejos. La nefritis lúpica se caracteriza por un patrón granular de inmunofluorescencia a lo largo de la membrana basal glomerular, el mesangio y/o las membranas basales tubulares. Los hallazgos característicos de la nefritis lúpica se denominan a veces *patrón completo* porque en los depósitos se encuentran IgG, IgM, IgA, C3 y C1q. La microscopia electrónica es útil para localizar de forma más precisa los lugares de depósito de inmunocomplejos. La observación de cuerpos de inclusión tubulorreticulares dentro de las células endoteliales es muy indicativa del diagnóstico de nefritis lúpica. No obstante, como los cuerpos de inclusión tubulorreticulares se asocian a mayores concentraciones de interferón-α, hay que excluir infecciones víricas crónicas, como las hepatitis B/C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La biopsia renal es especialmente importante porque parámetros urinarios como la hematuria y el grado de proteinuria predicen de forma imperfecta el trastorno renal subyacente[80,81]. Por ejemplo, la hematuria podría faltar en los pacientes con una nefritis grave clase IV, y la proteinuria puede ser modesta en los pacientes con nefritis clase V. Puede estar indicado repetir la biopsia renal en ciertas situaciones clínicas (p. ej., si un paciente no está respondiendo apropiadamente al tratamiento, si un paciente empeora de forma inesperada tras haber alcanzado una buena respuesta al tratamiento o para determinar si la proteinuria residual tras un ciclo de tratamiento es el resultado de una nefritis lúpica activa o de una glomerulosclerosis). Las biopsias renales repetidas pueden ser especialmente útiles para ayudar a decidir si el tratamiento debe ir reduciéndose o si se ha de suspender el tratamiento de mantenimiento. Los estudios han demostrado discordancia entre los parámetros clínicos e histopatológicos de actividad de la enfermedad[82,83]. En un estudio, a pesar de la normalización de la creatinina sérica y de la supresión de la proteinuria a menos de 500 mg/día, más del 50% de los pacientes seguían presentando actividad en la biopsia renal. Por el contrario, el 60% de los pacientes con una proteinuria baja persistente no presentaban actividad en la biopsia[82]. La biopsia renal repetida también puede ser útil para detectar la transformación de clase que se produce en el 15-50% de los pacientes con nefritis lúpica durante el curso de su enfermedad. La transformación de clase puede producirse espontáneamente o como resultado del tratamiento.

Evolución

Todas las clases histopatológicas de la ISN/RPS conllevan un pronóstico renal distinto. Los pacientes con nefritis clases I y II tienen un excelente pronóstico renal y no precisan ningún tratamiento específico dirigido a la nefropatía. Por el contrario, el pronóstico renal a largo plazo de la nefritis clases III o IV es malo sin un tratamiento inmunodepresor. Aunque el pronóstico renal a largo plazo de la nefritis clase V es más favorable que el de la nefritis clases III o IV, los pacientes clase V tienen más probabilidades de sufrir las complicaciones mórbidas del síndrome nefrótico, incluidas la enfermedad cardiovascular, la enfermedad tromboembólica y la hiperlipidemia. En una revisión sistemática de 187 estudios de pacientes adultos con nefritis lúpica se demostró un riesgo acumulado a los 15 años de nefropatía terminal del 44% para la nefritis lúpica clase IV frente al 20% para la nefritis lúpica clase V. Curiosamente, el riesgo de nefropatía terminal disminuyó notablemente desde la década de 1970 hasta mediados de la década de 1990, pero desde entonces se ha estabilizado[84]. Los motivos para dicha estabilización necesitan estudiarse con mayor profundidad, pero entre ellos pueden destacarse los límites de la eficacia de nuestros fármacos actuales o los problemas del acceso de los pacientes a estos medicamentos. Varios estudios epidemiológicos han definido los factores demográficos, clínicos e histopatológicos asociados al resultado renal en los pacientes con nefritis lúpica. Algunos estudios han mostrado que los afroamericanos y los hispanos/latinos experimentan generalmente peor pronóstico renal que las poblaciones blanca y china. Las razones de esta disparidad tienen que ver probablemente con una combinación de factores génicos y socioeconómicos.

Afectación pleuropulmonar

Las manifestaciones pleuropulmonares del LES son diversas y pueden afectar a cualquier aspecto del pulmón (tabla 85.6).

Pleuritis

Se producirá hasta en el 50% de los pacientes con LES [85]. Los derrames pleurales con repercusión clínica suelen ser pequeños, bilaterales y exudativos[86]. La pleuritis suele manifestarse con dolor pleurítico, pero los derrames pleurales pueden ser asintomáticos y detectarse en una radiografía de tórax hecha por otro motivo. Los derrames pleurales masivos que exigen pleurocentesis o pleurodesis son infrecuentes, pero se han descrito[87]. La presencia de pleuritis suele corresponder con un LES activo en otros sistemas orgánicos[88]. La evaluación toracoscópica ha demostrado nódulos en la pleura visceral con depósitos de Ig detectados en la inmunofluorescencia. El diagnóstico diferencial de los derrames pleurales en un paciente con LES incluye infección, neoplasias malignas e insuficiencia cardiaca. Además, los derrames pleurales son una manifestación frecuente del lupus inducido por fármacos. Sin infección, se ha visto que las concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva (CRP) se correlacionan bien con la presencia de pleuritis y otras formas de serositis en el LES[88,89].

Neumonitis lúpica

La aguda es una manifestación inusual del LES que se presenta como una enfermedad respiratoria aguda grave con fiebre, tos, infiltrados pulmonares e hipoxemia. La radiografía de tórax suele revelar infiltrados acinares bilaterales en los lóbulos inferiores que aparecen a menudo junto con un derrame pleural. Las observaciones histopatológicas son inespecíficas y comprenden daño alveolar difuso, infiltrados celulares inflamatorios, membranas hialinas y hemorragia alveolar[90]. Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado depósitos granulares de IgG y C3 dentro de los tabiques alveolares[91]. Como las características

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 85.6 Manifestaciones pleuropulmonares del lupus eritematoso sistémico

Manifestación	Características clave
Pleuritis	Puede producirse con o sin derrame Puede correlacionarse con elevación de proteína C reactiva en el suero
Derrame pleural	Puede ser asintomático Suele ser pequeño, bilateral y exudativo Manifestación frecuente del lupus inducido por fármacos Deben excluirse infección, neoplasia maligna e insuficiencia cardiaca
Neumonitis aguda	Enfermedad respiratoria grave con fiebre, tos, infiltrados pulmonares e hipoxemia Puede haber derrame pleural Elevada mortalidad Puede requerirse la broncoscopia con lavado broncoalveolar para excluir la infección
Enfermedad pulmonar intersticial crónica	Puede producirse tras una neumonitis aguda o de forma más lenta Se presenta como disnea con el esfuerzo, dolor torácico pleurítico y tos seca La tomografía computarizada de alta resolución es más sensible que la radiografía para detectar la enfermedad Deben excluirse la infección, el edema pulmonar y las neoplasias malignas
Hemorragia alveolar difusa	Se presenta con disnea y tos, infiltrados alveolares y reducción de la concentración sanguínea de hemoglobina Puede haber o no hemoptisis La capacidad de difusión del monóxido de carbono suele estar aumentada La broncoscopia con lavado broncoalveolar confirma el diagnóstico y excluye la infección Elevada mortalidad
Hipertensión pulmonar	Se presenta con disnea con el esfuerzo, astenia, dolor torácico y tos seca El diagnóstico debe confirmarse con un cateterismo cardiaco derecho Excluya causas secundarias de hipertensión pulmonar, como la enfermedad tromboembólica
Síndrome del pulmón contraído	Disnea, volúmenes pulmonares bajos y elevación de los hemidiafragmas sin afectación del parénquima pulmonar

clínicas y anatomopatológicas de la neumonitis lúpica aguda son inespecíficas, es crucial hacer una evaluación cuidadosa para excluir otros posibles procesos pulmonares, como la infección. Si los cultivos de sangre y esputo habituales no son diagnósticos, la broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) puede ser útil para detectar microorganismos patógenos pulmonares. Un patrón de «árbol y brotes» en la tomografía computarizada de alta resolución puede sugerir la presencia de una neumonía atípica. No resulta inusual tratar a los pacientes simultáneamente de una infección potencial y de una neumonitis lúpica mientras se realiza el estudio. La neumonitis lúpica aguda se asocia a morbilidad y mortalidad significativas. En una serie de 12 pacientes se publicó una mortalidad del 50%, y las muertes se debieron a insuficiencia respiratoria, infecciones oportunistas y complicaciones tromboembólicas. Tres de los pacientes supervivientes progresaron a neumonitis intersticial crónica[92].

Enfermedad pulmonar intersticial crónica

Es una manifestación inusual del LES. Se produce con más frecuencia en otras enfermedades del tejido conjuntivo, como la esclerosis sistémica, la AR y la polimiositis/dermatomiositis. La enfermedad pulmonar intersticial en el marco del LES puede aparecer tras uno o más episodios de neumonitis aguda, pero puede hacerlo de forma lenta[92]. Los síntomas son similares a los vistos en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial idiopática: disnea con el esfuerzo, dolor torácico pleurítico y tos seca crónica. El diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial se hace a menudo en función de las observaciones clínicas y radiográficas; no se realiza la biopsia pulmonar de forma habitual. Los resultados de la radiografía de tórax podrían ser normales al principio de la enfermedad, pero pueden mostrar opacidades reticulares. Los estudios de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con reducción de la capacidad pulmonar total y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La TCAR es más sensible que la radiografía de tórax para detectar la enfermedad pulmonar intersticial y distinguir las lesiones reversibles (opacidades «en vidrio esmerilado») de las fibróticas irreversibles. La neumonía intersticial inespecífica y la neumonía intersticial habitual son los patrones más frecuentes detectados en el estudio histopatológico y la TCAR. Antes de hacer el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, es importante excluir infección, edema pulmonar y neoplasias malignas.

Hemorragia alveolar difusa

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una manifestación del LES peligrosa para la vida que se produce en menos del 2% de los pacientes. Se caracteriza por el comienzo agudo o subagudo de disnea y tos en el marco de nuevos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax y por una reducción de la concentración sanguínea de hemoglobina. Como en otras causas de HAD, no siempre hay hemoptisis. Aunque la mayoría de los pacientes están demasiado afectados para realizar pruebas formales de función pulmonar, la DLCO está aumentada de forma característica en el marco de la HAD debido a la presencia de hemoglobina extravascular dentro de los alveolos. La broncoscopia con BAL es importante para excluir la infección y confirmar el diagnóstico. Los hallazgos característicos son la visualización de sangre en las vías respiratorias y un líquido del BAL serosanguinolento que no se aclara con el lavado continuado. Puede haber macrófagos cargados de hemosiderina en el líquido del BAL. Se han descrito varios patrones histopatológicos en la HAD del lupus, como la hemorragia pulmonar blanda, la capilaritis, el daño alveolar difuso y la vasculitis de las arteriolas pequeñas y de las arterias pulmonares musculares pequeñas. La HAD suele producirse en el marco del LES con actividad clínica y serológica, y la nefritis lúpica es la manifestación concurrente del LES más frecuente. No obstante, la HAD puede ser en ocasiones la primera manifestación del LES. A menudo se requiere la ventilación mecánica[93], y son frecuentes las complicaciones infecciosas. A pesar de un tratamiento intensivo, la mortalidad por HAD continúa siendo del 50%.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación inusual y devastadora del LES que se define mediante una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo en el cateterismo del lado derecho del corazón. La HP puede ser secundaria a varios trastornos, como la enfermedad pulmonar, que lleven a la hipoxemia, la enfermedad tromboembólica crónica, la enfermedad venooclusiva pulmonar o la cardiopatía izquierda. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un subtipo de HP que se define por una presión de enclavamiento capilar pulmonar normal y una resistencia capilar pulmonar elevada en el cateterismo del lado derecho del corazón[94]. Los síntomas de HP son la disnea de esfuerzo, la astenia, el dolor torácico y la tos seca. Las observaciones de la exploración física pueden incluir segundo tono cardiaco pulmonar pronunciado, elevación paraesternal izquierda y

signos de un estado de sobrecarga de volumen. La radiografía de tórax y la TCAR son importantes para excluir la neumonitis lúpica. La radiografía de tórax puede mostrar una cardiomegalia y un segmento arterial pulmonar prominente. El electrocardiograma muestra a menudo una desviación del eje a la derecha. Los estudios de función pulmonar muestran una reducción de la DLCO. Aunque la ecocardiografía Doppler transtorácica es una prueba de cribado adecuada para la HP, el diagnóstico debe confirmarse mediante un cateterismo del lado derecho del corazón. Como en la enfermedad pulmonar intersticial, la HAP es más frecuente en la esclerodermia y en la EMTC.

En un paciente con LES que ha sido diagnosticado de HP debe realizarse una evaluación en busca de causas secundarias. La gammagrafía de ventilación y perfusión (V/Q), la tomografía computarizada helicoidal o ambas son útiles para excluir la enfermedad tromboembólica crónica. La ecocardiografía puede excluir la insuficiencia cardiaca izquierda y el cortocircuito intracardiaco. Puede ser útil un estudio del sueño para excluir la apnea del sueño obstructiva. Se precisa una evaluación en busca de una enfermedad pulmonar intersticial. Algunos estudios sugieren que la HAP es más frecuente en los pacientes con fenómeno de Raynaud. Los hallazgos de la necropsia sugieren que la patogenia de la HAP en el marco del LES es probablemente multifactorial e incluye mecanismos vasculares primarios e inflamatorios/inmunitarios. Hay macrófagos y linfocitos dentro de las lesiones plexiformes vasculares. Además, la IgG y el complemento se depositan dentro de las paredes arteriales pulmonares.

Otros

El síndrome del pulmón contraído aparece en un pequeño subgrupo de pacientes con LES y debe considerarse cuando se evalúa a un paciente con LES que tiene disnea y dolor torácico pleurítico inexplicados[95-97]. El síndrome se caracteriza por reducción de los volúmenes pulmonares, elevación de hemidiafragmas y defectos ventilatorios constrictivos en el marco de un parénquima pulmonar normal. Cabe destacar que el síndrome del pulmón contraído es un diagnóstico de exclusión una vez descartadas enfermedades vasculares alveolares, intersticiales y pulmonares. La media de tiempo hasta el diagnóstico es de 4-6,5 años tras el diagnóstico de LES[98]. La causa del trastorno sigue siendo discutida. Se han señalado como posibles factores la miopatía diafragmática, la expansión anómala de la pared torácica, la neuropatía frénica y la inflamación/fibrosis pleural. El pronóstico de este síndrome es bueno, y resulta infrecuente la insuficiencia respiratoria progresiva.

Aunque la enfermedad bronquiolar sintomática es infrecuente en el LES, se han descrito anomalías en los estudios de la función pulmonar hasta en dos terceras partes de los pacientes con LES[99]. Un estudio de pacientes no fumadores con LES encontró que el 24% tenían estudios de función pulmonar compatibles con una enfermedad de la vía respiratoria pequeña. Se han descrito casos clínicos inusuales de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa en el marco del LES[100].

Finalmente, se ha observado un síndrome conocido como *hipoxemia reversible aguda* en pacientes con LES activo. Este síndrome se caracteriza por hipoxemia y un gradiente alveolar-arterial de presión parcial de oxígeno alterado sin ninguna enfermedad pulmonar parenquimatosa. Se cree que podría deberse a la lesión de la célula endotelial vascular pulmonar y la leucoaglutinación secundaria a la activación del complemento.

Afectación cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una complicación frecuente del LES y puede afectar al pericardio, el miocardio, las válvulas y las arterias coronarias[101].

Pericarditis

Con o sin derrame, es la manifestación cardiaca más frecuente del LES y se produce en más del 50% de los pacientes con LES en algún momento durante el curso de su enfermedad[102]. La pericarditis suele ser recurrente y puede asociarse a febrícula. Los derrames pericárdicos suelen ser pequeños y asintomáticos y suelen detectarse en una ecocardiografía realizada por otro motivo. Compatible con esta observación, los estudios de necropsia han mostrado que los signos histopatológicos de pericarditis son mucho más frecuentes que la enfermedad clínica sintomática durante la vida[103]. La pericarditis sintomática se presenta de forma clásica con un dolor torácico precordial agudo que mejora cuando el paciente está en posición erguida e inclinado hacia delante. Puede haber disnea y palpitaciones. Pueden detectarse un roce pericárdico y una taquicardia en la auscultación cardiaca. El electrocardiograma demuestra una elevación difusa del segmento ST. De forma análoga a la pleuritis, la pericarditis suele aparecer en el marco del LES activo en otros sistemas orgánicos. Aunque infrecuente, se ha descrito la pericarditis del LES complicada con derrames grandes y la fisiología del taponamiento. Se han comunicado derrames purulentos que necesitan pericardiocentesis, pero son inusuales. El diagnóstico diferencial del dolor precordial en un paciente con LES incluye la costocondritis, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la embolia pulmonar, la isquemia miocárdica, la pleuritis, la neumonitis y la HP.

Miocarditis

Es una manifestación infrecuente del LES que debe sospecharse en un paciente que acude con varias combinaciones de las siguientes manifestaciones clínicas: dolor torácico, insuficiencia cardiaca o cardiomegalia inexplicadas, taquicardia inexplicada y alteraciones electrocardiográficas inexplicadas. Los valores de troponina y de péptido natriurético tipo B están elevados con frecuencia. La ecocardiografía puede confirmar la presencia de una disfunción sistólica o diastólica o una hipocinesia global. La RM cardiaca también puede ser útil para el diagnóstico de la miocarditis, ya que es muy sensible para detectar cambios tisulares inflamatorios[104]. Por último, una biopsia endomiocárdica confirma el diagnóstico y excluye otras causas de miocardiopatía, como la toxicidad por hidroxicloroquina. La observación anatomopatológica discriminadora de la toxicidad por hidroxicloroquina es la vacuolización del miocito sin una miocarditis activa. Las observaciones histopatológicas de la miocarditis por LES incluyen el infiltrado mononuclear perivascular e intersticial y en ocasiones fibrosis y cicatrices.

Anomalías valvulares

Se han descrito varias en los pacientes con LES, como la endocarditis de Libman-Sacks (también conocida como *endocarditis verrugosa atípica*), el engrosamiento valvular, la insuficiencia y la estenosis valvular. Un estudio con ecocardiografía transesofágica (ETE) demostró una prevalencia de anomalías valvulares del 61% en los pacientes con LES en comparación con el 9% en los controles, y hubo vegetaciones en el 43% de los pacientes con LES y 0% en los controles[105]. El engrosamiento valvular con predilección por las válvulas mitral y aórtica fue la anomalía más frecuente, que ocurrió en el 50% de los pacientes con LES. La insuficiencia y estenosis valvulares se detectaron en el 25 y el 4% de los pacientes, respectivamente[105]. En este estudio la presencia y progresión de la enfermedad valvular no se asoció a la actividad del LES ni a su tratamiento. Durante un periodo de seguimiento de hasta 5 años, algunas anomalías valvulares se resolvieron, y se produjeron algunas lesiones nuevas. La incidencia combinada de accidente cerebrovascular, embolia periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, endocarditis infecciosa, necesidad de sustitución valvular y muerte fue del 22% en los pacientes con enfermedad valvular, en comparación con el 15% en los pacientes sin enfermedad valvular[105].

La endocarditis de Libman-Sacks se ha reconocido en múltiples estudios anatomopatológicos como una anomalía valvular característica en el LES. Las verrugas del Libman-Sacks suelen mostrarse como lesiones granulares en forma de pera, planas o elevadas, que aparecen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con más frecuencia en las caras ventriculares de la valva posterior de la válvula mitral[106]. Las verrugas se extienden a menudo hasta el endocardio parietal ventricular izquierdo adyacente y pueden llevar a la adherencia de la valva y las cuerdas tendinosas al endocardio parietal ventricular, lo que provoca insuficiencia valvular. Pueden verse afectadas las cuatro válvulas, pero estudios recientes sugieren un predominio de las lesiones en el lado izquierdo. Las lesiones no producen con frecuencia ningún síntoma porque suelen encontrarse en la superficie inferior de las valvas, rodeadas de tejido fibroso. Desde el punto de vista histológico se han descrito dos tipos de verrugas: 1) lesiones activas que consisten en aglomeraciones de fibrina con linfocitos y células plasmáticas infiltrantes, y 2) lesiones cicatrizadas que consisten en un tejido fibroso vascularizado denso con o sin calcificación. También hay combinaciones de lesiones activas y cicatrizadas. Las verrugas no suelen contener de forma característica células polimorfonucleares; por ello, la presencia de tales células debe llevar a considerar una endocarditis infecciosa. Los estudios inmunopatológicos han demostrado un depósito de Ig y complemento en un patrón granular en la base de la válvula, a lo largo de la valva y dentro de la propia verruga. Con frecuencia se escuchan soplos cardiacos en los pacientes con LES. Pueden deberse simplemente a estados de flujo elevado, como fiebre y anemia, o reflejar trastornos cardiacos, como prolapso de la válvula mitral o endocarditis infecciosa. Cuando se evalúa un soplo nuevo, la primera prueba adecuada es un ecocardiograma transtorácico (ETT). Sin embargo, debe usarse una ETE en el caso de que la ETT no sea diagnóstica o en un paciente con sospecha de complicación tromboembólica. La ETE ha resultado superior a la ETT para detectar la endocarditis de Libman-Sacks[107]. Aunque se cree que las complicaciones tromboembólicas son inusuales en la endocarditis de Libman-Sacks, un estudio demostró que la cardiopatía valvular detectada con ETT se asociaba a la presencia de infartos cerebrales en la RM[108]. Revisiones sistemáticas han sugerido que la presencia de anomalías valvulares en el LES se asocia a aPL[109,110]. Un estudio de 1.656 pacientes con LES determinó que la probabilidad de sufrir una cardiopatía valvular de los pacientes con LES y aPL era tres veces mayor que en los pacientes con LES y sin aPL. El riesgo de cardiopatía valvular fue mayor en los pacientes con anticoagulante lúpico o anticuerpos IgG contra la cardiolipina[110].

Enfermedad arterial coronaria

Tanto intraparietal como extraparietal, es más frecuente en los pacientes con LES. Los estudios de necropsia han demostrado una proliferación fibrosa de la íntima en las arterias coronarias intraparietales pequeñas y una obstrucción de estas arterias por material hialino[111]. Estas lesiones son análogas a las observadas en estudios anatomopatológicos de tejido renal y del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LES. Las grandes arterias coronarias epicárdicas pueden estar obstruidas debido a los émbolos arteriales, la trombosis *in situ,* la vasculitis o la enfermedad ateroesclerótica. La verdadera vasculitis arterial coronaria es sumamente inusual. Por el contrario, la enfermedad ateroesclerótica representa una complicación bien reconocida de la LES prolongada[112]. Los estudios de necropsia han demostrado aterosclerosis en el 25-40% de los pacientes con LES. Un estudio epidemiológico demostró que las mujeres jóvenes con LES tienen un riesgo 50 veces superior de infarto de miocardio que controles de la misma edad[113]. Una cohorte multicéntrica seguida desde el nacimiento determinó que el sexo masculino y la edad superior en el momento del diagnóstico de LES se asociaban de forma significativa a la presencia de una enfermedad ateroesclerótica[114]. Aunque los pacientes con LES tienen más probabilidades de tener factores de riesgo clásicos de aterosclerosis, como hipertensión y exposición a los glucocorticoides, estos factores no son por sí solos responsables del mayor riesgo de aterosclerosis observado en los pacientes con LES[115]. Si bien no se conocen del todo los mecanismos precisos de la aterosclerosis acelerada del LES, es probable que resulte importante una interrelación entre los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, factores relacionados con la autoinmunidad y fármacos empleados para el tratamiento del LES. Un ejemplo de un factor no tradicional relacionado con la autoinmunidad es el colesterol lipoproteína de alta densidad proinflamatoria (piHDL). En el marco de la inflamación, la lipoproteína de alta densidad puede hacerse proinflamatoria en lugar de antiinflamatoria. Un estudio demostró una prevalencia de piHDL del 45% en mujeres con LES en comparación con el 20% en pacientes femeninas con AR y el 4% de las mujeres control[116]. En otro estudio piHDL se asoció de forma positiva a medidas de aterosclerosis subclínica[117]. Se ha realizado un estudio prospectivo de 210 mujeres con LES para intentar elaborar una puntuación de riesgo que podría utilizarse para predecir la presencia y progresión de la placa carotídea[118]. Como resultado se creó el grupo Predictors of Risk for Elevated Flares, Damage Progression, and Increased Cardiovascular Disease in Patients with SLE (PREDICTS), que comprende cuatro nuevos biomarcadores (función de piHDL, concentraciones de leptina, concentraciones de inductor soluble débil de la apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TNF) [TWEAK] y concentraciones de homocisteína) y dos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (≥48 años y antecedente de diabetes). Una puntuación alta que usó el grupo PREDICTS se asoció a un aumento de 28 veces el riesgo de placa carotídea basal y progresión de la placa en mujeres con LES. Queda por determinar cómo pueden usarse perfiles de riesgo como este en la práctica clínica para ayudar en la selección de tratamientos preventivos para los pacientes con LES con riesgo alto de aterosclerosis.

La posibilidad de enfermedad arterial coronaria ha de considerarse en cualquier paciente con LES al que se vea con dolor torácico o disnea, y debemos estar dispuestos a realizar con facilidad una evaluación funcional con una prueba de sobrecarga cardiaca. El cateterismo cardiaco también podría ser necesario para el diagnóstico y la intervención terapéutica. Es importante evaluar en estos pacientes la presencia de aPL porque la trombosis arterial coronaria puede ser una manifestación del SAF. La evaluación y el tratamiento de los factores de riesgo modificables, como la obesidad, el tabaco, la hipertensión y la hiperlipidemia, son importantes para mitigar el desarrollo y la progresión de la enfermedad ateroesclerótica.

Afectación neuropsiquiátrica

Consideraciones generales

El lupus neuropsiquiátrico (LESNP) consiste en un amplio abanico de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas que pueden afectar a cualquier aspecto del SNC y del sistema nervioso periférico (SNP). Con la intención de mejorar la terminología y la clasificación del LESNP, un subcomité del ACR lo clasificó en 19 síndromes que afectaban al SNC y al SNP[119] (tabla 85.7). Cada síndrome tiene su nomenclatura normalizada y las definiciones de sus casos. La extensión de este sistema de clasificación subraya la complejidad del LESNP. Los trastornos del SNC van desde procesos difusos, como estado confusional agudo, cefalea, psicosis y trastornos del estado de ánimo, a procesos más focales, como convulsiones, mielopatía y corea. Curiosamente, el sistema de clasificación del ACR ha eliminado de la jerga el críptico término *cerebritis lúpica.* Aunque las definiciones de caso del ACR son muy útiles como plataforma sobre la que estudiar el LESNP, sigue siendo difícil la atribución precisa de las manifestaciones neuropsiquiátricas. A menudo es difícil distinguir si los síntomas neuropsiquiátricos son el resultado de un LES activo o de otros factores, como la infección, las anomalías metabólicas, la hipertensión acentuada, los efectos adversos de los medicamentos o problemas neurológicos o psiquiátricos independientes. Ninguna prueba analítica ni de imagen es suficientemente sensible ni específica para confirmar el diagnóstico de LESNP. En cambio, el diagnóstico se hace caso a caso y se basa en una evaluación clínica exhaustiva que se corrobora con las observaciones (o la falta de ellas) obtenidas en las pruebas de imagen encefálicas, las pruebas serológicas, la punción lumbar y la evaluación neuropsiquiátrica. La atribución correcta al

TABLA 85.7 Clasificación de los síndromes neuropsiquiátricos en el lupus eritematoso sistémico del American College of Rheumatology

Sistema nervioso central	Sistema nervioso periférico
Meningitis aséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedad cerebrovascular	Trastorno autónomo
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatía, simple/múltiple
Cefalea	Miastenia grave
Trastorno del movimiento	Neuropatía craneal
Mielopatía	Plexopatía
Convulsiones	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Trastorno de ansiedad	
Disfunción cognitiva	
Trastorno del estado de ánimo	
Psicosis	

V. referencia 119.

LES o a causas alternativas resulta esencial para asegurar la administración de un tratamiento adecuado. Incluso después de confirmar la atribución al LES, otro problema al que se enfrenta el médico es la distinción entre los síntomas crónicos y una actividad mantenida de la enfermedad inflamatoria, que obliga a una terapia inmunosupresora. Independientemente de la atribución, los fenómenos neuropsiquiátricos en los pacientes con LES se asocian a una reducción de la calidad de vida asociada a la salud[120].

Patogenia

Múltiples mecanismos patógenos están implicados sin duda en los diversos síndromes del LESNP, pero en la mayoría de los casos se desconoce la patogenia precisa. Además, es probable que los mecanismos varíen dependiendo de si la manifestación afecta al SNC o al SNP. Los mecanismos subyacentes de las manifestaciones del SNC pueden agruparse en dos categorías amplias: lesión primaria de los vasos y del parénquima encefálico. Puede darse también una combinación de las dos categorías. La lesión vascular puede tomar varias formas, como: 1) daño de vasos pequeños y grandes debido a complicaciones tromboembólicas, a menudo a consecuencia de los aPL; 2) una vasculopatía blanda de los vasos pequeños caracterizada por hialinización vascular, inflamación perivascular y proliferación endotelial, y 3) lesiones ateroescleróticas. Por el contrario, la verdadera vasculitis de los vasos sanguíneos cerebrales con un infiltrado inflamatorio dentro de las paredes vasculares es sumamente inusual. Los estudios histopatológicos en tejidos de cerebro humano de necropsia han demostrado numerosas anomalías del SNC, incluyendo infartos multifocales grandes y pequeños, hemorragias, vasculopatías de vasos pequeños blandos, atrofia cortical, edema cerebral y desmielinización. En los vasos cerebrales de los pacientes con lupus del SNC hay depósitos de la vía clásica del complemento, como C1q, C4d y C5b-9. Este hallazgo sugiere que la activación del complemento puede unir la inflamación vascular mediada por anticuerpos con el resultado final de la lesión microtrombótica[121].

La lesión primaria del parénquima encefálico puede producirse por la acción de autoanticuerpos reactivos cerebrales, citocinas, quimiocinas y células infiltrantes, a menudo en el marco de una barrera hematoencefálica (BHE) rota. Se cree que varios subtipos de autoanticuerpos intervienen en varias de las manifestaciones en el SNC del LES[122]. Estos autoanticuerpos son capaces de unirse a antígenos neuronales y no neuronales. Los efectos neurológicos de la unión del anticuerpo pueden ser reversibles o, por el contrario, desencadenar mecanismos de lesión irreversible y pérdidas neuronales que progresan, incluso en ausencia de anticuerpos. Los anticuerpos pueden producirse intratecalmente o transferirse pasivamente desde la circulación sistémica a través de una brecha en la BHE. Las diferentes agresiones a la BHE permiten que los anticuerpos accedan a diferentes regiones encefálicas[123]. De los diversos anticuerpos que se han asociado al lupus del SNC, los datos más sólidos son para los aPL, los anticuerpos antirribosomales P y los anticuerpos frente al receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDAR). Los aPL suelen asociarse en la mayoría de los casos a manifestaciones focales, como ictus y convulsiones, a través de una trombosis vascular. Además de su papel bien establecido en las complicaciones trombóticas, que llevan a la isquemia cerebral, los aPL pueden unirse directamente a las células neuronales y provocar su lesión. Los aPL se han asociado a un deterioro cognitivo difuso, incluso sin un acontecimiento isquémico. Los anticuerpos antirribosómicos P se han asociado a las manifestaciones del SNC de la psicosis, la depresión y los trastornos del estado de ánimo en algunos estudios. Aunque los anticuerpos antirribosómicos P solo se detectan aproximadamente en el 14% de los pacientes con LES, se cree que la especificidad de estos anticuerpos respecto al LES es mayor del 90%[124]. Finalmente, un subgrupo de anticuerpos anti-ADN que reacciona de forma cruzada con las subunidades GluN2A/GluN2B del NMDAR podría estar implicado en las anomalías cognitivas del LES. En un modelo animal la penetración de estos anticuerpos en el SNC tras la brecha de la BHE provoca la muerte apoptósica de la célula no inflamatoria. La afectación neuronal en el hipocampo provoca disfunción cognitiva y alteración de la memoria espacial. Es importante destacar que los cambios funcionales y estructurales ocurren cuando los anticuerpos ya no son detectables en el SNC. Nuevas pruebas sugieren que las neuronas supervivientes son coartadas secundariamente por microglía activada[125].

Abordaje diagnóstico

La evaluación diagnóstica de un paciente con un posible LESNP se ajusta a la manifestación neuropsiquiátrica de presentación. Dependiendo de la manifestación se aconseja consultar con un neurólogo o un psiquiatra. El primer paso más importante es la exclusión de una explicación alternativa de los síntomas o signos neuropsiquiátricos. La punción lumbar con el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se debe llevar a cabo en todo paciente con síntomas o signos neuropsiquiátricos. En el LCR hay que estudiar el recuento celular con su fórmula, los valores de proteínas y de glucosa, tinción de Gram y cultivo, análisis de detección de enfermedades venéreas (VDRL), IgG, índice de IgG, bandas oligoclonales y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), así como tinciones especiales para patógenos. La principal utilidad del LCR es excluir un origen infeccioso. A veces se observan pleocitosis linfocítica leve y elevación de las proteínas en el LCR en el lupus del SNC, pero no están siempre presentes. Las observaciones en el LCR no son lo suficientemente sensibles ni específicas para confirmar un diagnóstico de LESNP. Es importante reconocer que la infección es una causa frecuente de síntomas del SNC en los pacientes con LES hospitalizados con una alteración del estado mental[126], y debe excluirse rigurosamente. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección infrecuente que también ha de considerarse en un paciente con LES al que se ve con síntomas de disfunción del SNC. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es más frecuente en los pacientes con LES que en los pacientes con otras enfermedades reumáticas, incluso sin tratamiento inmunodepresor significativo[127,128]. De este modo, en un paciente con LES y síntomas neurológicos inexplicados hay que hacer una PCR del LCR en busca de la presencia del virus John Cunningham. En situaciones en las que la PCR es negativa, se precisa una biopsia encefálica para confirmar el diagnóstico. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa son importantes en el marco de la sospecha de una neuropatía periférica. El electroencefalograma es necesario en la evaluación de las convulsiones. Las pruebas neuropsicológicas pueden ser útiles en la sospecha de una disfunción cognitiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La RM es la prueba de imagen de elección en los pacientes con sospecha de LESNP. Las anomalías más frecuentes son las lesiones focales en la sustancia blanca pequeñas, hiperintensas y ponderadas en T2 localizadas en la sustancia blanca periventricular y subcortical de las regiones frontoparietales del encéfalo. Sin embargo, estas observaciones son inespecíficas y pueden observarse en otros procesos morbosos, como la enfermedad vascular ateroesclerótica y la esclerosis múltiple (EM). Otras observaciones frecuentes en la RM son la atrofia cortical, la dilatación ventricular, el edema cerebral, las alteraciones difusas de la sustancia blanca, las anomalías de la sustancia gris, el infarto, la leucoencefalopatía y la hemorragia[129]. La RM es especialmente útil para detectar la presencia de infartos, hemorragia y mielopatía, y a veces puede ayudar a excluir trastornos infecciosos, como el absceso cerebral[129]. Es más probable que la RM muestre anomalías en el marco de defectos neurológicos focales, convulsiones, disfunción cognitiva crónica y enfermedad mediada por aPL, y menos probable que muestre anomalías en el marco de la cefalea, el estado confusional agudo y los síndromes psiquiátricos. Un estudio de 74 pacientes con lupus neuropsiquiátrico de comienzo reciente encontró resultados anómalos en la RM en el 42%[130]. Dada la amplia variedad de posibles observaciones en la RM, es crucial que las observaciones de la RM (o su ausencia) se interpreten en el contexto de cada caso individual.

Las estimaciones sobre la prevalencia del LESNP han variado ampliamente en la bibliografía médica, en gran medida dependiendo de la extensión con la que se hayan incluido en el análisis la cefalea y las anomalías cognitivas leves. Sin embargo, la mayoría de estos estudios sugieren que predominan las manifestaciones del SNC frente a las del SNP. En los siguientes párrafos se describen los síndromes y diagnósticos diferenciales asociados más frecuentes.

Algunos síndromes neuropsiquiátricos lúpicos

Las cefaleas se describen en más del 50% de los pacientes con LES, pero es sumamente difícil atribuir la cefalea al LES. Se han descrito cefaleas tipo migrañoso y tensional. Un metaanálisis[131] determinó que la prevalencia de síndromes primarios con cefalea no era distinta en el LES y en los pacientes control y que la cefalea no se relacionaba con la actividad de la enfermedad. La evaluación de la cefalea en un paciente con LES debe parecerse a la de un paciente sin LES y estar dirigida por la presencia o ausencia de manifestaciones preocupantes, como fiebre, signos meníngeos, alteración del estado mental y signos neurológicos focales.

Cada vez se reconoce más en los pacientes con LES la disfunción cognitiva, manifestada sobre todo por déficits en el razonamiento, la memoria y la concentración. Algunos han estimado una prevalencia hasta del 80%, aunque el deterioro cognitivo grave es mucho menos frecuente. Algunos estudios sugieren que la disfunción cognitiva puede asociarse a la presencia de aPL, pero no se ha establecido de forma definitiva ninguna relación causal. Los últimos datos sugieren que los anticuerpos anti-NMDAR también se pueden asociar a anomalías cognitivas, en especial al deterioro de la memoria espacial. El registro de la presencia y extensión de la disfunción cognitiva a través de pruebas neuropsiquiátricas puede ser útil para establecer una situación basal en un paciente en particular que puede seguirse durante un tiempo, en concreto cuando se está considerando una intervención terapéutica.

En el LES pueden producirse trastornos psiquiátricos, como la psicosis, la depresión y la ansiedad, y se recomienda vivamente consultar con un psiquiatra en la evaluación de los pacientes con estos síntomas. Un paciente con LES al que se ve con psicosis constituye un desafío diagnóstico y terapéutico distinto. El diagnóstico diferencial comprende la infección del SNC, la esquizofrenia primaria, las anomalías metabólicas sistémicas y la psicosis que aparece como efecto adverso del tratamiento con glucocorticoides o drogas. La psicosis inducida por esteroides depende de la dosis y suele aparecer en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Aunque inusual, pueden aparecer neuropatía y mielopatía óptica como parte del espectro del LESNP. La neuropatía óptica se caracteriza clásicamente por pérdida visual central monocular, defecto pupilar aferente y defectos de la visión del color[132,133]. Otras características, como el dolor del ojo con el movimiento y la tumefacción del disco óptico, dependen de si la localización de la afectación del nervio óptico es anterior o posterior. La neuropatía óptica asociada al lupus puede deberse a mecanismos trombóticos o inflamatorios. Los estudios histopatológicos han demostrado hallazgos variables, como desmielinización en algunos casos y trombosis vascular con necrosis axonal en otros[134]. La mielopatía es un síndrome de disfunción de la médula espinal caracterizado por parestesias, entumecimiento y debilidad en las dos extremidades inferiores que puede progresar rápidamente hasta afectar a las extremidades superiores y los músculos de la respiración. Suele notarse un nivel sensitivo, y es frecuente la afectación autónoma del intestino y de la vejiga. El dolor o las molestias en banda alrededor del abdomen son un síntoma característico. La porción medular torácica se ve afectada con más frecuencia, ya que su vascularización resulta menos robusta en esta región medular[135,136]. Cuando la lesión medular se debe a un proceso inflamatorio de base, suele emplearse el término *mielitis*. El diagnóstico diferencial de la mielitis incluye enfermedades con mediación inmunitaria, como el LES, la neuromielitis óptica (NMO) y la EM, aparte de enfermedades infecciosas y síndromes paraneoplásicos. También es importante diferenciar la mielitis de otras causas de mielopatía, como anomalías estructurales de la médula espinal, carencias vitamínicas y la lesión vascular de la médula espinal. La RM de la médula espinal representa la primera prueba y la más crucial. El hallazgo típico en la mielitis es una lesión de alta densidad presente en las imágenes ponderadas en T2. La manifestación más frecuente de la mielitis del lupus es una lesión longitudinal extensa (que se extiende tres o más cuerpos vertebrales). Es importante analizar el LCR para excluir la infección. Resulta frecuente observar pleocitosis y/o elevación de proteínas en el LCR.

La mielitis lúpica puede aparecer en cualquier momento en el transcurso de la enfermedad y manifestarse o no con una actividad de la enfermedad generalizada. En un estudio retrospectivo de 22 pacientes con mielitis lúpica se mencionaban dos patrones clínicos distintos al inicio de la crisis de mielitis[137]. Estos dos patrones se denominaron *mielitis de la sustancia gris* y *mielitis de la sustancia blanca*. La mielitis de la sustancia gris se caracterizaba por la presencia de flacidez e hiporreflexia; la mielitis de la sustancia blanca exhibía un patrón de espasticidad e hiperreflexia. Los pacientes del grupo de la sustancia gris experimentaban un deterioro rápido, que alcanzaba su máximo a las 6 h y que se manifestaba sobre todo con fiebre, náuseas o vómitos, velocidad de sedimentación globular alta y otros síntomas de LES activo. Cabe destacar que la mayoría de estos pacientes tienen más probabilidades de experimentar recurrencias de sus mielitis, padecen neuritis óptica simultánea y tienen positividad para aPL y/o anticuerpos anti-NMO. Finalmente, en los pacientes con mielitis de la sustancia gris hay más probabilidades de que el LCR sea inflamatorio, con leucocitosis alta con neutrofilia, elevación de proteínas y valores de glucosa bajos.

Las anomalías de la mielitis lúpica que se demuestran con más frecuencia en los estudios de necropsia son vasculitis, microhemorragias y trombosis microvascular de pequeños vasos, que conducen a necrosis isquémica de la médula. También se ha observado mielitis en ausencia de lesiones vasculares[138].

La combinación de neuritis óptica y mielitis constituye un especial desafío clínico porque esta combinación de manifestaciones puede darse en el marco del LES, la EM o trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)[139]. Para complicar el asunto, la presentación clínica del SAF puede parecerse a la de una enfermedad desmielinizante. Una anamnesis clínica exhaustiva, una RM, el análisis del LCR y las pruebas serológicas son útiles para distinguir estas entidades. El LESNP y la EM pueden tener lesiones en la sustancia blanca idénticas en la RM encefálica. Las lesiones de la médula espinal pueden diferir en que las lesiones medulares de la EM suelen abarcar una zona que mide

menos de dos segmentos vertebrales, pero las lesiones del LES son a menudo extensas en sentido longitudinal con la afectación de más de tres segmentos de médula espinal. Aunque puede haber bandas oligoclonales en el LCR de los pacientes con LES y EM, la falta de ellas y la presencia de una pleocitosis reducen significativamente la probabilidad de EM. Aunque se han descrito ANA positivos hasta en el 27% de los pacientes con EM[140], estudios subserológicos más específicos, como los anti-ADNbc y anti-Sm, favorecen el diagnóstico de LES. La NMOSD es una enfermedad autoinmunitaria del SNC caracterizada por episodios de neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa o ambas. En la NMOSD anticuerpos reactivos cerebrales se unen a la proteína del canal del agua AQP4, presente en los astrocitos que rodean los vasos sanguíneos. La AQP4 está muy expresada en la interfase de la BHE en el cerebro, el nervio óptico y la médula espinal. El anticuerpo se produce en la circulación sistémica, pero también puede detectarse en el LCR. En la mayoría de los pacientes la NMOSD es una enfermedad progresiva y recurrente que aparece de forma impredecible[141]. Los criterios diagnósticos para la NMOSD recalcan las características clínicas centrales y se estratifican en función de la presencia o ausencia de anticuerpo IgG NMO[142]. Aparte de la mielitis y la neuritis óptica, el síndrome del área postrema y el síndrome del tronco encefálico agudo están entre las características clínicas. Es importante descartar diagnósticos alternativos, como la EM. El LES y la NMOSD pueden aparecer de forma simultánea en un paciente.

Los pacientes con LES tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular; el accidente cerebrovascular isquémico resulta más frecuente que la hemorragia intracerebral[143]. En una cohorte de concepción internacional de pacientes con LES, los fenómenos cerebrovasculares eran el cuarto incidente neuropsiquiátrico más frecuente[144]. Los estudios han demostrado una asociación entre la presencia de aPL y/o la cardiopatía valvular y el riesgo de accidente cerebrovascular[102]. La RM encefálica es una prueba crucial en el diagnóstico del accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, y la angiografía por resonancia magnética puede detectar aneurismas de vasos grandes. La ecocardiografía, la ecografía carotídea y la electrocardiografía son pruebas diagnósticas importantes en el marco de una sospecha de enfermedad cerebrovascular tromboembólica.

Un posible simulador del lupus del SNC es el síndrome de la encefalopatía reversible posterior (SERP), que se describió por primera vez en 1996 en una serie de casos de 15 pacientes[145]. Dos de los 15 pacientes originales padecían LES. El SERP es un síndrome clínico radiológico caracterizado por cefalea, disminución de la consciencia, cambios visuales y convulsiones en el contexto de un edema en la sustancia blanca cerebral posterior. Se ha asociado a varios trastornos, como la hipertensión, la eclampsia, la enfermedad renal, los tratamientos inmunodepresores, el trasplante de órganos sólidos y la enfermedad autoinmunitaria. Cuando el SERP aparece en el marco de un LES activo, no está claro si el SERP es una manifestación del lupus del SNC o una complicación de un trastorno concomitante, como el tratamiento inmunodepresor, la enfermedad renal o la hipertensión.

El LES también se asocia a una neuropatía periférica. Un estudio extenso de más de 2.000 pacientes con LES demostró una prevalencia del 6% de neuropatía periférica, y un 67% de las neuropatías eran atribuibles al LES[146]. El tipo más frecuente de neuropatía era una polineuropatía axónica sensitiva o sensitivomotora. De los pacientes, el 17% tenían una neuropatía de fibra pequeña demostrada por biopsia. Este es un subtipo cada vez más reconocido de neuropatía periférica que no se incluyó en las definiciones del caso de LESNP de 1999 del ACR. Las neuropatías de fibra pequeña afectan a las fibras C sin mielinizar, con síntomas de quemazón y parestesias. Los estudios de conducción nerviosa son normales. El diagnóstico se confirma mediante una biopsia cutánea que demuestra menor densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas. En los pacientes con LES puede aparecer también una neuropatía vasculítica de fibra grande devastadora que lleva a una mononeuritis múltiple. También se han descrito neuropatías autónomas, neuropatías craneales, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias y anomalías de la unión neuromuscular que se parecen a las de la miastenia grave. Cuando nos encontramos con un paciente con LES y una neuropatía periférica, resulta esencial que el médico considere y excluya causas diferentes al LES, como infecciones (p. ej., VIH, sífilis, enfermedad de Lyme y lepra), neoplasias malignas, trastornos endocrinos (p. ej., diabetes mellitus e hipotiroidismo), toxinas (p. ej., alcohol y metales pesados), deficiencias de vitaminas (p. ej., vitaminas B_{12} y B_6) y fármacos (p. ej., hidroxicloroquina, colchicina y exceso de vitamina B_6).

Afectación digestiva

El LES puede afectar a cualquier parte del aparato digestivo[147]. Se aprecia disfagia hasta en el 13% de los pacientes secundaria a dismotilidad esofágica, pirosis y disminución de la producción de saliva en un contexto de síndrome de Sjögren secundario. Los estudios manométricos han detectado anomalías de la motilidad esofágica proximal y distal[148]. Al contrario que la esclerodermia, la afectación del esfínter esofágico inferior es inusual en el LES[149]. Se han descrito varios posibles mecanismos patógenos, como la atrofia muscular, la inflamación del músculo esofágico y el daño isquémico o vasculítico del plexo de Auerbach.

Se ha descrito dolor abdominal, en ocasiones acompañado de náuseas y vómitos, hasta en el 40% de los pacientes con LES, y puede ser el resultado de causas relacionadas con el LES, efectos adversos de medicamentos y causas no relacionadas con el LES, como la infección[150]. Cuando se evalúa a un paciente con LES y dolor abdominal, es crucial que el médico excluya trastornos que no se relacionan con el LES. Es importante señalar que, cuando a los pacientes se les trata con glucocorticoides, otros inmunodepresores o ambos, pueden quedar enmascarados los signos clínicos de un trastorno agudo en el abdomen, como el dolor de rebote. Por ello es frecuente que el diagnóstico se retrase. Las causas de dolor abdominal relacionadas con el LES son la peritonitis, la pancreatitis, la vasculitis mesentérica y la pseudoobstrucción intestinal. Aunque los estudios de necropsia han revelado signos de inflamación peritoneal hasta en el 72% de los pacientes con LES[150], la presencia de ascitis es inusual. Si se ve a un paciente con LES que tiene dolor abdominal y ascitis, se aconseja realizar una paracentesis para excluir la infección. La ascitis también puede verse en presencia de síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca y pericarditis constrictiva. La peritonitis asimismo puede darse en el marco de la isquemia mesentérica, el infarto intestinal y la pancreatitis. De este modo, las pruebas de imagen abdominales son una parte importante de la evaluación inicial.

La pancreatitis causada por el LES es infrecuente y suele asociarse a un LES activo en los órganos. Cuando se considera el posible diagnóstico de pancreatitis, es importante señalar que la elevación de la amilasa sérica puede crear confusión: se ha observado en pacientes con LES sin pancreatitis[151]. Aunque los glucocorticoides y la azatioprina se han asociado al desarrollo de la pancreatitis en los pacientes sin LES, estos medicamentos no parecen desempeñar ningún papel en el desarrollo de la pancreatitis en los pacientes con LES[152]. Hay que excluir causas de pancreatitis diferentes al LES, como la enfermedad biliar, el consumo de alcohol y la hipertrigliceridemia.

La vasculitis mesentérica es una manifestación muy inusual del LES. A los pacientes con este trastorno se les puede ver con una gran diversidad de síntomas, desde dolor cólico, hinchazón y anorexia hasta un trastorno agudo en el abdomen con diarrea y hemorragia digestiva[153]. Son esenciales un diagnóstico preciso y un tratamiento rápido para evitar posibles complicaciones catastróficas de la necrosis intestinal, la perforación y la septicemia. La radiografía abdominal puede mostrar distensión de las asas intestinales, engrosamiento de la pared intestinal con signo de la huella del dedo y/o aire libre en el abdomen. La ecografía puede ser útil para demostrar el edema y el engrosamiento de la pared intestinal. Se cree que la TC abdominal es la modalidad de prueba de imagen más útil para el diagnóstico tem-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

prano de la isquemia mesentérica y puede mostrar una prominencia de los vasos mesentéricos con un patrón «en empalizada» que irrigan las asas intestinales dilatadas, ascitis y engrosamiento de la pared intestinal con un signo de halo doble[154]. La gastroscopia y la colonoscopia pueden revelar a veces signos de isquemia y úlceras. Como la vasculitis mesentérica lúpica afecta a los vasos pequeños (arteriolas y vénulas) de la submucosa intestinal, la angiografía mesentérica no suele ser diagnóstica. Sin embargo, la angiografía puede ser útil para excluir causas de isquemia mesentérica radicadas en vasos más grandes, como la panarteritis nudosa, la enfermedad ateroesclerótica o la trombosis debida a SAF.

Se han descrito anomalías en las pruebas hepáticas hasta en el 60% de los pacientes con LES en algún momento durante el curso de su enfermedad, pero la hepatopatía con relevancia clínica es pocas veces una manifestación directa del LES[155]. Por esta razón, la presencia de hepatopatía debe llevarnos pronto a buscar causas diferentes al LES, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el metotrexato y la azatioprina. Las enzimas hepáticas alteradas pueden deberse a una esteatosis hepática como resultado de la obesidad, una diabetes mellitus concomitante o un tratamiento con corticoides. También hay que excluir infecciones como las producidas por el virus de la hepatitis, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Una vez que los medicamentos y las infecciones se han excluido como posibles culpables, las anomalías persistentes de las pruebas hepáticas deben llevar a estudiar al paciente con ecografía abdominal y posiblemente una biopsia hepática. Se cree que la hepatitis lúpica es una entidad distinta de la hepatitis autoinmunitaria[156]. La hepatitis lúpica suele caracterizarse por la presencia de inflamación lobular con escasez de infiltrados linfocíticos. Estas observaciones contrastan con las de la hepatitis autoinmunitaria, en la que predominan la inflamación periportal (interfase) y los infiltrados linfocíticos densos. Aunque se ven con poca frecuencia ANA en ambos trastornos, los anticuerpos frente al músculo liso y anti-LKM son más frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria que en la lúpica. Pocas veces una hiperplasia regenerativa nodular complica el LES. Este trastorno produce una nodularidad difusa en el hígado con escasa fibrosis y puede dar lugar a una hipertensión portal. La hiperplasia nodular regenerativa también se asocia a la presencia de aPL en algunos pacientes[157]. Se han descrito trastornos vasculares del hígado, como el síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad hepática venooclusiva y el infarto hepático, especialmente en el marco de los aPL.

Otras manifestaciones digestivas inusuales del LES son la pseudoobstrucción intestinal (SOI) y la enteropatía perdedora de proteínas[158]. La SOI se caracteriza por una disminución de la motilidad intestinal causada por una disfunción del músculo liso visceral o del sistema nervioso entérico[159]. El intestino delgado se ve afectado con mayor frecuencia que el intestino grueso. Entre los síntomas de presentación se encuentran el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y la distensión abdominal. La SOI se asocia con frecuencia a ureterohidronefrosis, cistitis intersticial o dilatación del conducto biliar y pancreático. La SOI puede cronificarse y asociarse a reagudizaciones recurrentes. Los pacientes con una enteropatía perdedora de proteínas experimentan dolor abdominal, edema con fóvea profunda y diarrea en el contexto de una hipoalbuminemia. Hay que excluir otras causas de hipoalbuminemia, como hepatopatías o un síndrome nefrótico debido a una enfermedad renal.

Afectación ocular

El LES puede afectar al ojo de diversas formas[160]. La manifestación ocular más frecuente es la queratoconjuntivitis seca, que puede producirse con o sin un síndrome de Sjögren secundario[161]. Pueden detectarse anomalías retinianas en la exploración oftalmoscópica en forma de hemorragias retinianas, lesiones de aspecto vasculítico, manchas algodonosas y exudados duros. Se cree que la retinopatía del LES es una vasculopatía mediada por inmunocomplejos, el resultado de acontecimientos microtrombóticos o ambos. La presencia de alteraciones retinianas se correlaciona con la nefritis lúpica, el lupus del SNC y la presencia de aPL[162]. En el LES pueden producirse una epiescleritis y una escleritis. La uveítis es sumamente inusual. El lupus discoide puede afectar al párpado inferior y a la conjuntiva. Los glucocorticoides y los fármacos antipalúdicos, dos medicamentos que se usan con frecuencia en el tratamiento del LES, pueden afectar al ojo. Las cataratas subcapsulares posteriores, la presión intraocular elevada y la maculopatía serosa central son complicaciones bien descritas del tratamiento glucocorticoide, y la maculopatía es una complicación inusual pero grave del uso de la hidroxicloroquina y la cloroquina. El riesgo de toxicidad retiniana es bajo si la dosis diaria de cloroquina se mantiene por debajo de los 2,3 mg/kg del peso corporal real y la dosis diaria de hidroxicloroquina en o por debajo de los 6,5 mg/kg del peso corporal real[163].

Afectación hematológica

Es frecuente en el LES; pueden afectarse las tres líneas sanguíneas celulares. Cuando se evalúa a un paciente con alteraciones hematológicas como las que se describirán más adelante, siempre es necesario considerar la posible mielodepresión debida a medicamentos como el metotrexato, la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida. Además, los glucocorticoides son una causa frecuente de linfopenia y leucocitosis secundaria a la neutrofilia.

Anemia

La anemia de la enfermedad crónica (AEC) es la anemia más frecuente en el LES. Es hipoproliferativa, normocrómica, normocítica y se caracteriza por hierro sérico bajo, transferrina baja y ferritina sérica de normal a aumentada. La AEC puede coexistir con anemias debidas a otros procesos y debe distinguirse de la anemia ferropénica, que también es frecuente en los pacientes con LES. La anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) debe sospecharse en el marco de las siguientes alteraciones de laboratorio: aumento de la bilirrubina sérica desconjugada, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y del recuento de reticulocitos y reducción de la haptoglobina sérica. La prueba de Coombs directa suele ser positiva y estar mediada por anticuerpos IgG antieritrocíticos de reacción caliente. El frotis de sangre periférica muestra esferocitosis. Algunos artículos han sugerido una asociación entre la AHAI y la presencia de anticuerpos anticardiolipina[164,165]. Puede darse una prueba de Coombs directa positiva sin hemolisis. La AHAI puede ser la manifestación de presentación del LES o anteceder a un LES florido en muchos años.

La anemia hemolítica microangiopática (AHMA), caracterizada por la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica, debe llevar a considerar un síndrome urémico hemolítico con púrpura trombocitopénica trombótica. La púrpura trombocitopénica trombótica es un síndrome que consiste en AHMA, trombocitopenia, fiebre, síntomas neurológicos y afectación renal y puede asociarse al LES. Como la AHMA, la trombocitopenia, los síntomas neurológicos y la afectación renal pueden darse también en un síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC); siempre deben medirse los aPL como parte de la evaluación. La insuficiencia de la médula ósea y renal, la aplasia pura de eritrocitos y la toxicidad medular inducida por medicamentos son otras posibles causas de anemia en los pacientes con LES.

Leucopenia

Se produce aproximadamente en el 50% de los pacientes con LES y puede ser secundaria a la linfopenia o la neutropenia. Un estudio de 158 pacientes recién diagnosticados con síntomas activos de LES demostró que el 75% de los pacientes tenían recuentos de linfocitos inferiores a 1.500 células/μl y que la linfopenia aparecía finalmente en el 93%[166]. La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos en algunos pacientes con LES se correlaciona con la linfopenia y el agravamiento de la enfermedad[167]. La linfopenia puede ser un efecto adverso del tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores.

La neutropenia debida al LES puede deberse a una destrucción inmunitaria o a una supresión medular. La neutropenia grave asociada al LES (menos de 1.000/μl) resulta infrecuente.

Trombocitopenia

Se observa de forma leve hasta en el 50% de los pacientes con LES, pero también puede darse una trombocitopenia acentuada. La trombocitopenia puede ser el resultado de una destrucción inmunitaria de las plaquetas similar a la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI). La principal diana es el antígeno plaquetario IIb/IIIa. La trombocitopenia también puede deberse a un proceso de consumo, como la púrpura trombocitopénica trombótica o la esplenomegalia. Se han encontrado anticuerpos antitrombopoyetina en los sueros de algunos pacientes con LES, y se ha correlacionado con los recuentos bajos de plaquetas[168]. La trombocitopenia crónica de baja intensidad es una manifestación característica del SAF. Como la AHAI, la PTI aislada puede preceder al desarrollo de un LES completo en varios años[169].

Linfoadenopatía y esplenomegalia

La linfoadenopatía aparece con frecuencia asociada al LES activo y se caracteriza por la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño, blandos e indoloros. La linfoadenopatía puede ser focal o generalizada; típicamente se ven afectadas las regiones cervical, axilar e inguinal. El estudio histopatológico del ganglio linfático demuestra una hiperplasia reactiva y varios grados de necrosis coagulativa. La presencia de cuerpos de hematoxilina es específica del LES. Se han descrito las características histológicas de la enfermedad de Castleman[170]. El diagnóstico diferencial de la linfoadenopatía en un paciente con LES comprende la infección, un proceso linfoproliferativo o ambos; a veces se precisa la biopsia del ganglio linfático para el diagnóstico. Por último, la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, caracterizada por adenopatías cervicales, fiebre y pérdida de peso, puede imitar un LES. Puede observarse una esplenomegalia en pacientes con LES que puede asociarse a una hepatomegalia. Los estudios histopatológicos demuestran una fibrosis periarterial (lesiones «en piel de cebolla»). También se han descrito la atrofia esplénica y la asplenia funcional[171].

Diagnóstico

Establecer el diagnóstico de LES puede ser difícil debido a sus manifestaciones heterogéneas y a su curso clínico ondulante. Ninguna manifestación clínica ni prueba analítica pueden servir de prueba diagnóstica definitiva. En cambio, el LES lo diagnostica un médico experimentado basándose en una constelación de síntomas, signos y hallazgos analíticos característicos en el contexto clínico apropiado. Aunque no siempre podemos apoyarnos en los criterios de clasificación del ACR y de las SLICC (v. tabla 85.1) para llegar al diagnóstico en pacientes individuales, sirven de recordatorios útiles de la amplia variedad de manifestaciones clínicas que pueden verse en el LES.

Pruebas serológicas

Desempeñan un papel importante en el diagnóstico del LES. El LES es la enfermedad autoinmunitaria humoral sistémica prototípica. Como tal, se caracteriza por la producción de una amplia variedad de autoanticuerpos, que proporcionan a menudo importante información diagnóstica[172] (tabla 85.8). Estudios que usan tecnologías de matrices han demostrado la presencia de unos 100 autoanticuerpos diferentes en los pacientes con LES. La característica serológica principal es la presencia de ANA, lo que se refleja por una prueba de ANA positiva. El método de referencia para detectar los ANA es la prueba de inmunofluorescencia indirecta usando una línea tumoral celular epitelial humana (línea celular HEp2). Con este método, la prueba de ANA es muy sensible; resulta positiva en más del 95% de las personas con LES. No obstante, los ANA a veces pueden ser negativos en pacientes concretos en el transcurso de su enfermedad y después del tratamiento. Debido al deseo de automatización y de ahorro de costes, algunos laboratorios emplean un análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o análisis múltiple como su método de estudio de los ANA. Sin embargo, los métodos ELISA y múltiple son menos precisos que el de inmunofluorescencia, lo que da lugar a mayor frecuencia de falsos negativos. Un aspecto importante es la variación en las características del rendimiento de los diferentes equipos de inmunofluorescencia, lo que ocasiona tasas variables de negatividad de la prueba de ANA[173]. También se producen pruebas de ANA positivas en muchas otras enfermedades autoinmunitarias, como la AR, la esclerodermia, la polimiositis y la tiroiditis autoinmunitaria. Los ANA también son detectables en bajo título (<1:80) en muchas personas sin enfermedades autoinmunitarias, en especial en los ancianos[174]. Por tanto, una prueba positiva no es suficiente para establecer el diagnóstico de LES. Por otra parte, una prueba negativa puede ser útil para excluir el LES. Aunque se ha descrito el LES ANA negativas, es muy inusual con el método de estudio de la inmunofluorescencia. En esos casos inusuales, otras pruebas (p. ej., anti-Ro/SS-A) suelen confirmar la presencia de autoanticuerpos asociados al lupus[175].

Una vez establecida la presencia de ANA, es importante determinar qué antígenos nucleares particulares pueden ser el objetivo de los autoanticuerpos porque algunas de estas respuestas específicas frente al antígeno proporcionan una gran especificidad diagnóstica. La prueba más importante entre ellas es la que detecta anticuerpos anti-ADNbc. Los anticuerpos anti-ADNbc están presentes en no más del 50 al 60% de los pacientes con LES, de forma que su ausencia no excluye la posibilidad del LES. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos es muy específica del LES y, por tanto, puede ser muy útil para establecer un diagnóstico definitivo. De forma análoga, los anticuerpos frente al antígeno Sm tienen una gran especificidad respecto al LES, pero están incluso en menos pacientes con LES (~30%). El antígeno Sm es un componente de los *antígenos nucleares extraíbles (ENA),* término que se refiere a una mezcla heterogénea de antígenos nucleares diferentes al ADN que pueden «extraerse» de las células en el laboratorio. Estos antígenos son sobre todo ribonucleoproteínas que pueden dividirse en dos subgrupos principales en función de su sensibilidad a la digestión por una ribonucleasa. Los antígenos sensibles a la ribonucleasa se denominan *RNP*. Los antígenos resistentes a la ribonucleasa se denominan *Sm* (porque estos anticuerpos se detectaron por primera vez en un paciente llamado Smith). Al contrario que los anti-Sm, los anti-RNP no son específicos del LES. Sin embargo, los títulos altos de anticuerpos anti-RNP pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico de EMTC[176].

Pueden hallarse otros numerosos autoanticuerpos en los pacientes con LES. Pueden encontrarse anticuerpos frente a antígenos citoplásmicos, como Ro y La (SS-A y SS-B), en algunos pacientes con LES. Aunque estos autoanticuerpos carecen de sensibilidad y especificidad respecto al LES, en ocasiones se asocian a síndromes clínicos particulares. El mejor ejemplo de tal relación está en la presencia de anticuerpos anti-Ro en más del 90% de los casos de lupus neonatal[177,178]. Los anticuerpos anti-Ro también se ven con mayor frecuencia en los pacientes con LECS[179]. Otros autoanticuerpos pueden dirigirse contra moléculas de la superficie celular o proteínas circulantes. Por ejemplo, los anticuerpos frente a componentes sanguíneos pueden ser responsables de anemia hemolítica, neutropenia o trombocitopenia y pueden detectarse anticuerpos frente a fosfolípidos y proteínas ligadoras de fosfolípidos en algunos pacientes con LES con o sin SAF (v. cap. 82). Debe señalarse que puede encontrarse RF (anti-IgG) en el 15-20% de las personas con LES, haya o no artropatía[180]. También puede haber ACPA.

El consumo de complemento debido a la enfermedad por inmunocomplejos puede conducir a la hipocomplementemia en los pacientes con LES[181,182]. Como la hipocomplementemia es inusual en otras enfermedades, su presencia en un paciente con LES puede proporcionar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 85.8 Autoanticuerpos y significado clínico en el lupus eritematoso sistémico

Autoanticuerpo	Prevalencia en el LES (%)	Asociaciones clínicas
Anticuerpo antinuclear		
Anti-ADNbc	60	Un 95% de especificidad en el LES; fluctúa con la actividad de la enfermedad; asociado a la glomerulonefritis
Anti-Smith	20-30	Un 99% de especificidad en el LES; asociado a anticuerpos anti-U1RNP
Anti-U1RNP	30	Anticuerpo asociado a enfermedad mixta del tejido conjuntivo y a menor frecuencia de glomerulonefritis
Anti-Ro/SS-A	30	Asociado a síndrome de Sjögren, fotosensibilidad, LECS, lupus neonatal y bloqueo cardiaco congénito
Anti-La/SS-B	20	Asociado a síndrome de Sjögren, LECS, lupus neonatal, bloqueo cardiaco congénito y anti-Ro/SS-A
Antihistona	70	También asociado a lupus desencadenado por fármacos
Antifosfolípidos	30	Asociado a trombosis arterial y venosa y morbilidad en embarazo

LECS, lupus eritematoso cutáneo subagudo; *LES,* lupus eritematoso sistémico.

pruebas valiosas en apoyo del diagnóstico. Además, como suele reflejar una activación del complemento por inmunocomplejos, su presencia es a menudo un signo de enfermedad activa. Sin embargo, pueden encontrarse deficiencias hereditarias del complemento en pacientes con LES (C1q, C2 y C4), de modo que la ausencia de un componente particular del complemento no siempre refleja el consumo[183-185]. Por esta razón, a menudo hay que medir más de un componente del complemento (p. ej., C3 y C4) antes de concluir que la hipocomplementemia es el resultado de la actividad de la enfermedad.

La utilidad de las pruebas serológicas en la evaluación de la actividad de la enfermedad y en la predicción de sus reactivaciones sigue siendo un tema discutido. Sin una deficiencia hereditaria del complemento, la hipocomplementemia es un indicador fiable de que la enfermedad está activa, pero las concentraciones normales del complemento no excluyen la actividad de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos anti-ADNbc se correlacionan con la actividad de la enfermedad en algunos pacientes, pero no en otros. Un estudio reciente intentó resolver el largo debate sobre el valor pronóstico de los cambios en la serología del lupus[186]. En este estudio a los pacientes con un lupus clínico inactivo se les realizó una vigilancia de las concentraciones de anti-ADNbc, C3a, C3, C4 y CH50 con el fin de identificar a los pacientes con una enfermedad activa pero sin expresión clínica. Se les asignó después de forma aleatoria al tratamiento con corticoides o placebo para determinar si el tratamiento de la enfermedad con actividad serológica podía impedir las reagudizaciones clínicas. Los resultados fueron dudosos. Algunos pacientes con actividad serológica se reagudizaron, y aparentemente se evitaron algunas reagudizaciones. Sin embargo, en la mayoría de los sujetos de control el deterioro serológico no se siguió de ninguna reagudización clínica, y la mayoría de las reagudizaciones que se produjeron en la población original de pacientes que habían sido vigilados no se vieron precedidas de un deterioro serológico. De este modo, no hay ningún sustituto del conocimiento del patrón de enfermedad de un paciente particular ni asociación entre las manifestaciones clínicas y serológicas en tal paciente.

Diagnóstico diferencial

Debido a la afectación de múltiples sistemas orgánicos y a la falta de especificidad de los síntomas y/o los signos, muchas enfermedades sistémicas pueden simular un LES. Por ello, antes de hacer un diagnóstico de LES debe realizarse un estudio exhaustivo en busca de enfermedades infecciosas, malignas y autoinmunitarias de otro tipo.

Varias infecciones víricas pueden producir síntomas y signos que están presentes en el LES. Además, muchas enfermedades víricas se asocian a la producción de autoanticuerpos. Una anamnesis cuidadosa del paciente y las pruebas serológicas en busca de posibles microorganismos patógenos deberían ayudar a asegurar un diagnóstico correcto. Los pacientes con el parvovirus B19 pueden presentar exantema, fiebre, poliartritis inflamatoria simétrica y citopenias. Además, se ha observado la presencia de ANA, anti-ADNbc e hipocomplementemia en algunos casos. El citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr pueden parecerse al LES en que los pacientes tienen a menudo astenia, citopenias, dolor abdominal y alteraciones en las pruebas hepáticas. A los pacientes con una infección aguda por el VIH se les ve de forma característica con fiebre, linfoadenopatía difusa y úlceras orales. Pueden surgir una artritis inflamatoria y autoanticuerpos positivos en los pacientes con hepatitis B y C.

Las neoplasias malignas, en particular el linfoma no hodgkiniano, puede manifestarse con síntomas inespecíficos, dolor articular, citopenias (incluida la anemia hemolítica autoinmunitaria), linfoadenopatía, exantema y ANA positivos. La leucemia linfocítica granular grande (LLGG) es un trastorno clonal de linfocitos granulares grandes que se parece al LES, dada su asociación con citopenias (sobre todo neutropenias), fiebres, esplenomegalia, ANA y RF positivos. Los médicos deben estar particularmente alerta ante la posibilidad de una neoplasia maligna en pacientes ancianos con síndromes nuevos que recuerden al lupus. Es importante asegurarse de que los pacientes se sometan a las pruebas de cribado de neoplasias malignas adecuadas.

Otras enfermedades autoinmunitarias, como la AR, la dermatomiositis y la enfermedad de Still, comparten a menudo manifestaciones clínicas parecidas a las del LES. Podría ser difícil diferenciar estos trastornos en sus primeras fases. Los pacientes con AR y LES pueden presentar una artritis inflamatoria simétrica con predilección por las muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos. Los ANA y el RF pueden estar elevados en ambos trastornos, aunque la ACPA indica una AR y los anti-ADNbc o los anti-Sm indican un LES. Los exantemas eritematosos y fotosensibles de la dermatomiositis y el LES pueden tener un aspecto clínico e histopatológico idéntico. Una anamnesis cuidadosa del paciente y las pruebas serológicas de apoyo ayudarán a hacer el diagnóstico correcto. Otro rasgo distintivo es que el exantema

malar del LES respeta los pliegues nasolabiales, mientras que el de la dermatomiositis sí los afecta. Los médicos deben considerar además la EMTC cuando evalúen a un paciente con un posible LES. La EMTC es un síndrome caracterizado por un título alto de anticuerpos anti-RNP junto con manifestaciones clínicas que a menudo están presentes en el LES, la esclerodermia y la polimiositis. A los pacientes se les ve con frecuencia con las manos edematosas e hinchadas y fenómeno de Raynaud. Al contrario que el LES, puede aparecer una artritis erosiva que parece muy similar a la AR en los pacientes con EMTC.

Debe realizarse una evaluación cuidadosa del lupus inducido por fármacos en todo paciente nuevo en el que se sospeche el diagnóstico de LES. Esto es especialmente importante en una persona mayor que presente un síndrome similar al lupus. Son manifestaciones frecuentes las artralgias, las mialgias, la fiebre y la serositis. Se ha implicado a una amplia variedad de fármacos en el desarrollo del lupus inducido por fármacos; son causas bien conocidas la minociclina, la procainamida, la hidralazina, la isoniazida, el interferón α y los inhibidores del TNF. La hidroclorotiazida se asocia al LECS inducido por fármacos. Todos estos fármacos pueden dar lugar a una prueba de ANA positiva. La minociclina se asocia en ocasiones a los anticuerpos anti-ADNbc y a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de tinción perinuclear (P-ANCA), y los inhibidores del TNF pueden dar lugar a positividad en la prueba de anticuerpos anti-ADNbc. Hay anticuerpos contra la histona en más del 95% de los casos de lupus inducido por fármacos, con la excepción de los casos causados por minociclina. Sin embargo, los anticuerpos contra la histona no pueden usarse para confirmar un diagnóstico de lupus inducido por fármacos porque hasta el 80% de los pacientes con LES idiopático producirán este tipo de anticuerpos.

Lupus neonatal

Es una enfermedad autoinmunitaria de los recién nacidos adquirida de forma pasiva que se debe al paso transplacentario de anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B maternos[171]. Puede darse en madres con LES, en las que tienen síndrome de Sjögren o en pacientes en las que no se ha diagnosticado ninguna enfermedad autoinmunitaria. El lupus neonatal puede afectar a múltiples sistemas orgánicos, como el corazón, la piel, el hígado y el sistema hematológico; las complicaciones más graves son el bloqueo cardiaco congénito completo y la miocardiopatía[187,188]. El término *lupus neonatal* procede de las primeras lesiones cutáneas observadas en los recién nacidos afectados, que eran similares a las lesiones del LECS.

El bloqueo cardiaco completo congénito se asocia a una mortalidad neonatal hasta del 20%, y la mayoría de los pacientes acabarán necesitando un marcapasos permanente. Esta complicación se produce hasta en el 2% de los niños nacidos de madres con un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-LA/SS-B. Por ello, los anticuerpos maternos son esenciales, pero no suficientes, para producir la enfermedad. Cuando una mujer ha dado a luz a un niño con un bloqueo cardiaco completo, el riesgo de recidiva en otro embarazo es aproximadamente del 17%. Una vez que una mujer ha dado a luz a un niño con manifestaciones cutáneas de lupus neonatal (sin bloqueo cardiaco), el riesgo de bloqueo cardiaco en un embarazo posterior es del 18%[189]. Las pruebas procedentes de estudios de laboratorio sugieren que durante el desarrollo fetal los cardiocitos fetales sufren una apoptosis que da lugar a la expresión de Ro/SS-A y La/SS-B en la superficie celular. La unión de anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B a los cardiocitos fetales lleva a una lesión inflamatoria y a la consiguiente fibrosis del nódulo auriculoventricular (AV) y del tejido que lo rodea. El nódulo sinoauricular (SA) también puede verse afectado. Estudios prospectivos han demostrado que el periodo vulnerable para el corazón fetal se sitúa entre las 16 y las 24 semanas de gestación. Por ello se recomienda que las madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B se sometan a una monitorización con ecocardiografía fetal desde las 16 semanas de gestación. Se ha puesto esperanza en que la detección de las primeras fases del bloqueo cardiaco (de primer y segundo grados) pueda permitir un tratamiento que evite la progresión a un bloqueo cardiaco de tercer grado. En la actualidad el tratamiento de elección es la administración materna de un glucocorticoide fluorado, como la dexametasona. Los glucocorticoides fluorados se prefieren por su capacidad para atravesar la placenta y entrar en la circulación fetal. Sin embargo, el tratamiento del bloqueo cardiaco incompleto sigue siendo polémico debido a que no se han definido con claridad sus beneficios y a que los glucocorticoides se han asociado a varios efectos adversos fetales graves, como el retraso del crecimiento intrauterino, el oligohidramnios y la supresión suprarrenal. El bloqueo cardiaco completo es irreversible incluso con tratamiento, y los bloqueos de primer o segundo grados pueden o no revertir con tratamiento. Complicando la situación, el bloqueo cardiaco completo puede darse sin un bloqueo precedente de primer o segundo grado. Además de los bloqueos de conducción, se han observados anomalías cardiacas estructurales en el marco del lupus neonatal, incluidos, entre otros, el conducto arterioso permeable, el defecto del tabique ventricular o del tabique auricular y el agujero oval permeable. También se han descrito miocarditis y pericarditis.

El exantema, una manifestación frecuente del lupus neonatal, consiste en lesiones anulares eritematosas que se parecen al subtipo anular de LECS. El exantema aparece de forma característica en el cuero cabelludo, la cara, el tronco y las extremidades, con predilección por la zona periorbitaria; a menudo se presenta después de exponer al recién nacido a la luz ultravioleta. Las lesiones suelen aparecer en las primeras 4-6 semanas de vida, pero pueden estar presentes en el momento del nacimiento. El exantema es autolimitado y no exige tratamiento. Las lesiones tienden a resolverse a los 6 meses de edad, momento en el que los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B maternos ya no están en la circulación del niño. Las lesiones aparecen aproximadamente en un 25% de los niños nacidos de madres con anti-SS-A/SS-B positivos. Otras manifestaciones menos frecuentes del lupus neonatal son las afectaciones hepática, hematológica y neurológica[190]. Entre las manifestaciones hepáticas están la elevación asintomática de las pruebas de función hepática, la hepatitis, la hepatomegalia, la colestasis y la cirrosis. Entre las manifestaciones hematológicas se encuentran la trombocitopenia, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la leucopenia. Se han descrito complicaciones neurológicas, como la mielopatía, las convulsiones y la meningitis aséptica.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 11:1271-1277, 1982.
2. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64:2677-2686, 2012.
5. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al: Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 39:257-268, 2010.
6. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, et al: The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: the Georgia Lupus Registry, *Arthritis Rheum* 66(2):357-368, 2014.
7. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al: Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program, *Arthritis Rheum* 66(2):369-378, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

11. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, et al: Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature, *Medicine* 83:348-359, 2004.
13. Dubois EL, Tuffanelli DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases, *JAMA* 190:104-111, 1964.
15. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, et al: Systemic lupus erythematosus: a review of the clinico-laboratory features and immunopathogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets, *Medicine* 64:285-295, 1985.
16. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al: Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients, *Semin Arthritis Rheum* 21:55-64, 1991.
17. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al: European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE: disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients, *Clin Exp Rheumatol* 10:527-539, 1992.
18. Gilliam JN, Sontheimer RD: Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus, *J Am Acad Dermatol* 4:471-475, 1981.
19. Sontheimer RD: The lexicon of cutaneous lupus erythematosus: a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus, *Lupus* 6:84-95, 1997.
20. Watanabe T, Tsuchida T: Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations: dermatologic, systemic, and laboratory features in 191 patients, *Dermatology* 190:277-283, 1995.
22. Gilliam JN, Sontheimer RD: Skin manifestations of SLE, *Clin Rheum Dis* 8:207-218, 1982.
24. Parikh N, Choi J, Li M, et al: Squamous cell carcinoma arising in a recent plaque of discoid lupus erythematosus, in a sun-protected area, *Lupus* 19:210-212, 2010.
26. Walling HW, Sontheimer RD: Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol* 10:365-381, 2009.
28. Vassileva S: Bullous systemic lupus erythematosus, *Clin Dermatol* 22:129-138, 2004.
29. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al: Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol, *Br J Dermatol* 149:131-137, 2003.
30. Tutrone WD, Spann CT, Scheinfeld N, et al: Polymorphic light eruption, *Dermatol Ther* 16:28-39, 2003.
31. Fabbri P, Amato L, Chiarini C, et al: Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus: a clinical, histopathologic and immunopathologic study, *Lupus* 13:455-462, 2004.
32. Alarcon-Segovia D, Cetina JA: Lupus hair, *Am J Med Sci* 267:241-242, 1974.
33. Werth VP, White WL, Sanchez MR, et al: Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus, *Arch Dermatol* 128:368-371, 1992.
34. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, et al: Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions, *Eur J Dermatol* 18:376-381, 2008.
35. Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, et al: Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus—a clinical, histopathological and immunopathological study, *J Rheumatol* 11:38-42, 1984.
36. David-Bajar KM, Davis BM: Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus, *Lupus* 6:145-157, 1997.
38. Grossman JM: *Lupus arthritis*, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:495-506, 2009.
40. Labowitz R, Schumacher HR: Articular manifestations of systemic lupus erythematosus, *Ann Intern Med* 74:911-921, 1971.
42. Morley KD, Leung A, Rynes RI: *Lupus foot*, *Br Med J* 284:557-558, 1982.
43. Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al: Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 35:77-83, 2008.
46. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al: Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 48:157-165, 2003.
47. Tani C, Aniello D, Delle D, et al: Rhupus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients, *Autoimmun Rev* 12(4):537-541, 2013.
48. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM, et al: MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome, *Radiology* 236:593-600, 2005.
50. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, et al: Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus, *Radiology* 126:313-317, 1978.
51. Leskinen RH, Skrifvars BV, Laasonen LS, et al: Bone lesions in systemic lupus erythematosus, *Radiology* 153:349-352, 1984.
52. Dubois EL, Cozen L: Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus, *JAMA* 174:966-971, 1960.
53. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI, *Lupus* 14:385-390, 2005.
54. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al: Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops early after starting high dose corticosteroid treatment, *Ann Rheum Dis* 60:1145-1148, 2001.
56. Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, et al: Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus, *Lupus* 16:239-244, 2007.
58. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steinberg AD: Muscle involvement in systemic lupus erythematosus, *JAMA* 246:766-768, 1981.
59. Lim KL, Abdul-Wahab R, Lowe J, et al: Muscle biopsy abnormalities in systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and laboratory parameters, *Ann Rheum Dis* 53:178-182, 1994.
60. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al: Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort, *Rheumatology* 48:542-545, 2009.
61. Mok CC, Kwok RC, Yip PS: Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 65(8):2154-2160, 2013.
63. Brentjens JR, Sepulveda M, Baliah T, et al: Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus, *Kidney Int* 7:342-350, 1975.
64. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, et al: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data, *Kidney Int* 45:544-550, 1994.
66. Descombes E, Droz D, Drouet L, et al: Renal vascular lesions in lupus nephritis, *Medicine* 76:355-368, 1997.
67. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V: Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol* 4:1499-1515, 1994.
68. Song D, Wu LH, Wang FM, et al: The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis, *Arthritis Res Ther* 15(1):R12, 2013.
69. Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al: Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL), *Am J Kidney Dis* 18:240-248, 1991.
70. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al: Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions, *Kidney Int* 83(4):715-723, 2013.
71. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, et al: Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature, *Hum Pathol* 32:1125-1135, 2001.
72. Austin HA: Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease, *Lupus* 7:618-621, 1998.
73. Keane WF: Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease, *Am J Kidney Dis* 35(4 Suppl 1):S97-S105, 2005.

74. Birmingham DJ, Rovin BH, Shidham G, et al: Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares, *Kidney Int* 72:865-870, 2007.
75. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria, *N Engl J Med* 309:1543-1546, 1983.
77. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis, *Arthritis Care Res* 64(6):797-808, 2012.
78. Grande JP, Balow JE: Renal biopsy in lupus nephritis, *Lupus* 7:611-617, 1998.
79. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited, *J Am Soc Nephrol* 15:241-250, 2004.
81. Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, et al: Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine, *Scand J Rheumatol* 28:288-299, 1999.
86. Good JT Jr, King TE, Antony VB, et al: Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies, *Chest* 84:714-718, 1983.
88. Man BL, Mok CC: Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome, *Lupus* 14:822-826, 2005.
89. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al: C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study, *J Rheumatol* 17:1642-1648, 1990.
90. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM: The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of the pathologic changes in 120 patients, *Am J Med* 71:791-798, 1981.
92. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis, *Medicine* 54:397-409, 1975.
93. Todd DJ, Costenbader KH: Dyspnea in a young woman with active systemic lupus erythematosus, *Lupus* 18:777-784, 2009.
95. Hoffbrand BI, Beck ER: Unexplained dyspnea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus, *Br Med J* 1:1273-1277, 1965.
96. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al: Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 31:289-298, 2002.
99. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, et al: Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus, *Chest* 94:312-315, 1988.
102. Crozier IG, Li E, Milne MJ, et al: Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography, *Am J Cardiol* 65:1145-1148, 1990.
103. Bulkley BH, Roberts WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients, *Am J Med* 58:243-264, 1975.
105. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH: An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 335:1424-1430, 1996.
106. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, et al: Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 69:849-858, 1980.
107. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, et al: Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study, *J Rheumatol* 35:224-229, 2008.
108. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, et al: Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, *Cardiology* 108:331-337, 2007.
109. Mattos P, Santiago MB: Association of antiphospholipid antibodies with valvulopathy in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Clin Rheumatol* 30(2):165-171, 2011.
110. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, et al: Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome, *Curr Rheumatol Rep* 15(4):320, 2013.
111. Haider YS, Roberts WC: Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years, *Am J Med* 70:775-781, 1981.
112. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 60:221-225, 1976.
113. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study, *Am J Epidemiol* 145:408-415, 1997.
114. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al: Systemic Lupus International Collaborating Clinics: atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res* 62:881-887, 1995.
115. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 44:2331-2337, 1991.
116. McMahon M, Grossman JM, Fitzgerald J, et al: Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54(8):2541-2549, 2006.
117. McMahon M, Grossman JM, Skaggs B, et al: Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 60(8):2428-2437, 2009.
118. McMahon M, Skaggs BL, Grossman JM, et al: A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 66(1):130-139, 2014.
119. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes, Arthritis Rheum 42:599-608, 1999.
124. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhao H, et al: Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile, *BMC Med* 11:98, 2013.
127. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 60:3761-3765, 2009.
128. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies, *Arthritis Rheum* 64(9):3043-3051, 2012.
129. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Kornfeld M, et al: Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 40:32-52, 2010.
130. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, et al: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 63(3):722-732, 2011.
131. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ: A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth, *Brain* 127(Pt 5):1200-1209, 2004.
132. Lin YC, Wang AG, Yen MY: Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review, *Acta Ophthalmol* 87:204-210, 2009.
139. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR: Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)* 44:434-439, 2005.
140. Jarius S, Wildemann B, Paul F: Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment, *Clin Exp Immunol* 176(2):149-164, 2014.
141. Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica, *Neurology* 66:1485-1489, 2006.
145. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, *N Engl J Med* 334(8):494-500, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

146. Oomatia A, Fang H, Petri M, et al: Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five year study period, *Arthritis Rheum* 66(4):1000-1009, 2014.
148. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA: A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 38:917-932, 1999.
149. Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, et al: Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients, *Clin Exp Rheumatol* 12:515-521, 1993.
150. Hoffman BI, Katz WA: The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 9:237-247, 1980.
152. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, et al: Lupus-associated pancreatitis, *Semin Arthritis Rheum* 35:260-267, 2006.
155. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S: The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature, *Am J Med* 69:187-194, 1980.
159. Perlemuter G, Chaussade S, Wechsler B, et al: Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus, *Gut* 43:117-122, 1998.
161. Davies JB, Rao PK: Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Ophthalmol* 19:512-518, 2008.
164. Fong KY, Loizou S, Boey ML, et al: Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus, *Br J Rheumatol* 31:453-455, 1992.
166. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D: Lymphopenia in systemic lupus erythematosus: clinical, diagnostic, and prognostic significance, *Arthritis Rheum* 21:295-305, 1978.
169. Rabinowitz Y, Dameshek W: Systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: a review, *Ann Intern Med* 52:1-28, 1960.
171. Piliero P, Furie R: Functional asplenia in systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 20:185-189, 1990.
172. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al: Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens, *Arch Pathol Lab Med* 124:71-81, 2000.
174. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al: Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals, *Arthritis Rheum* 40:1601-1611, 1997.
176. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA), *Am J Med* 52:148-159, 1972.
177. Watson RM, Lane AT, Barnett NK, et al: Neonatal lupus erythematosus: a clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature, *Medicine* 63:362-378, 1984.
178. McCauliffe DP: Neonatal lupus erythematosus: a transplacentally acquired autoimmune disorder, *Semin Dermatol* 14:47-53, 1995.
181. Lloyd W, Schur PH: Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE), *Medicine* 60:208-217, 1981.
184. Agnello V: Complement deficiency states, *Medicine* 57:1-24, 1978.
186. Tseng C-E, Buyon JP, Kim M, et al: The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 54:3623-3632, 2006.
187. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP: Neonatal lupus syndromes, *Rheum Dis Clin N Am* 33:267-285, 2007.
188. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies, *J Pediatr* 142:678-683, 2003.
189. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, et al: Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block, *Arthritis Rheum* 62(4):1153-1157, 2010.
190. Silverman E, Jaeggi E: Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus, *Scand J Immunol* 72:223-225, 2010.

Bibliografía

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 11:1271-1277, 1982.
2. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64:2677-2686, 2012.
4. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al: Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data, *Arthritis Care Res* 70(3):428-438, 2018.
5. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al: Understanding the epidemiology and progession of systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 39:257-268, 2010.
6. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, et al: The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: the Georgia Lupus Registry, *Arthritis Rheum* 66(2):357-368, 2014.
7. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al: Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program, *Arthritis Rheum* 66(2):369-378, 2014.
8. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, et al: The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project, *Arthritis Rheumatol* 69(10):1996-2005, 2017.
9. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, et al: The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program, *Arthritis Rheumatol* 69(10):2006-2017, 2017.
10. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, et al: Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a Population-Based Registry of American Indian and Alaskan Native People, 2007-2009, *Arthritis Rheumatol* 66(9):2494-2502, 2014.
11. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, et al: Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature, *Medicine* 83:348-359, 2004.
12. Sohn IW, Joo YB, Won S, et al: Late-onset systemic lupus erythematosus: is it "mild lupus? *Lupus* 27(2):235-242, 2018.
13. Dubois EL, Tuffanelli DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases, *JAMA* 190:104-111, 1964.
14. Estes D, Christian CL: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis, *Medicine* 50:85-95, 1971.
15. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, et al: Systemic lupus erythematosus: a review of the clinico-laboratory features and immunopathogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets, *Medicine* 64:285-295, 1985.
16. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al: Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients, *Semin Arthritis Rheum* 21:55-64, 1991.
17. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al: European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE: disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients, *Clin Exp Rheumatol* 10:527-539, 1992.
18. Gilliam JN, Sontheimer RD: Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus, *J Am Acad Dermatol* 4:471-475, 1981.
19. Sontheimer RD: The lexicon of cutaneous lupus erythematosus: a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus, *Lupus* 6:84-95, 1997.
20. Watanabe T, Tsuchida T: Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations: dermatologic, systemic, and laboratory features in 191 patients, *Dermatology* 190:277-283, 1995.
21. Perera GK, Black MM, McGibbon DH: Bullous subacute cutaneous lupus erythematosus, *Clin Exp Dermatol* 29:265-267, 2004.
22. Gilliam JN, Sontheimer RD: Skin manifestations of SLE, *Clin Rheum Dis* 8:207-218, 1982.

22a. Szczęch J, Samotij D, Werth VP, et al: Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature, *Lupus* 26(8):791-807, 2017.

23. Chaudhry SI, Murphy LA, White IR: Subacute cutaneous lupus erythematosus: a paraneoplastic dermatosis? *Clin Exp Dermatol* 30:655-658, 2005.
24. Parikh N, Choi J, Li M, et al: Squamous cell carcinoma arising in a recent plaque of discoid lupus erythematosus, in a sun-protected area, *Lupus* 19:210-212, 2010.
25. Perniciaro C, Randle HW, Perry HO: Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma, *Dermatol Surg* 21:255-257, 1995.
26. Walling HW, Sontheimer RD: Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol* 10:365-381, 2009.
27. Wang ML, Chan MP: Comparative analysis of Chilblain Lupus Erythematosus and Idiopathic Perniosis: histopathologic features and immunohistochemistry for CD123 and CD30, *Am J Dermatopathol* 40(4):265-271, 2018.
28. Vassileva S: Bullous systemic lupus erythematosus, *Clin Dermatol* 22:129-138, 2004.
29. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al: Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol, *Br J Dermatol* 149:131-137, 2003.
30. Tutrone WD, Spann CT, Scheinfeld N, et al: Polymorphic light eruption, *Dermatol Ther* 16:28-39, 2003.
31. Fabbri P, Amato L, Chiarini C, et al: Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus: a clinical, histopathologic and immunopathologic study, *Lupus* 13:455-462, 2004.
32. Alarcon-Segovia D, Cetina JA: Lupus hair, *Am J Med Sci* 267:241-242, 1974.
33. Werth VP, White WL, Sanchez MR, et al: Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus, *Arch Dermatol* 128:368-371, 1992.
34. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, et al: Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions, *Eur J Dermatol* 18:376-381, 2008.
35. Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, et al: Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus—a clinical, histopathological and immunopathological study, *J Rheumatol* 11:38-42, 1984.
36. David-Bajar KM, Davis BM: Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus, *Lupus* 6:145-157, 1997.
37. Fabré VC, Lear S, Reichlin M, et al: Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence, *Arch Dermatol* 127:1006-1011, 1991.
38. Grossman JM: *Lupus arthritis*, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:495-506, 2009.
39. Mahmoud K, Zayat A, Vital EM: Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol* 29(5):486-492, 2017.
40. Labowitz R, Schumacher HR: Articular manifestations of systemic lupus erythematosus, *Ann Intern Med* 74:911-921, 1971.
41. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, et al: The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Rheumatology* 55(3):485-494, 2016.
42. Morley KD, Leung A, Rynes RI: *Lupus foot*, *Br Med J* 284:557-558, 1982.
43. Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al: Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 35:77-83, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44. Gabba A, Piga M, Vacca A, et al: Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients, *Rheumatology* 51(12):2278-2285, 2012.
45. Ball EM, Tan AL, Fukuba E, et al: A study of erosive phenotypes in lupus arthritis using magnetic resonance imaging and anti-citrullinated protein antibody, anti-RA33 and RF autoantibody status, *Rheumatology* 53(10):1835-1843, 2014.
46. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al: Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 48:157-165, 2003.
47. Tani C, Aniello D, Delle D, et al: Rhupus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients, *Autoimmun Rev* 12(4):537-541, 2013.
48. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM, et al: MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome, *Radiology* 236:593-600, 2005.
49. Goldenberg DL, Cohen AS: Synovial membrane histopathology in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis, gout, pseudogout, systemic lupus erythematosus, infectious arthritis and degenerative joint disease, *Medicine* 57:239-252, 1978.
50. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, et al: Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus, *Radiology* 126:313-317, 1978.
51. Leskinen RH, Skrifvars BV, Laasonen LS, et al: Bone lesions in systemic lupus erythematosus, *Radiology* 153:349-352, 1984.
52. Dubois EL, Cozen L: Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus, *JAMA* 174:966-971, 1960.
53. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI, *Lupus* 14:385-390, 2005.
54. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al: Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops early after starting high dose corticosteroid treatment, *Ann Rheum Dis* 60:1145-1148, 2001.
55. Gladman DD, Dhillon N, Su J, et al: Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors, *Lupus* 27(1):76-81, 2018.
56. Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, et al: Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus, *Lupus* 16:239-244, 2007.
57. Calvo-Alén J, McGwin G, Toloza S: LUMINA Study Group, et al: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study, *Ann Rheum Dis* 65:785-790, 2006.
58. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steinberg AD: Muscle involvement in systemic lupus erythematosus, *JAMA* 246:766-768, 1981.
59. Lim KL, Abdul-Wahab R, Lowe J, et al: Muscle biopsy abnormalities in systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and laboratory parameters, *Ann Rheum Dis* 53:178-182, 1994.
60. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al: Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort, *Rheumatology* 48:542-545, 2009.
61. Mok CC, Kwok RC, Yip PS: Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 65(8):2154-2160, 2013.
62. Alexandre AR, Carreira PL, Isenberg DA: Very delayed lupus nephritis: a report of three cases and literature review, *Lupus Sci Med* 5(1), 2018.
63. Brentjens JR, Sepulveda M, Baliah T, et al: Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus, *Kidney Int* 7:342-350, 1975.
64. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, et al: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data, *Kidney Int* 45:544-550, 1994.
65. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, et al: Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: a retrospective cohort study, *Semin Arthritis Rheum* 47(4):545-551, 2018.
66. Descombes E, Droz D, Drouet L, et al: Renal vascular lesions in lupus nephritis, *Medicine* 76:355-368, 1997.
67. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V: Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol* 4:1499-1515, 1994.
68. Song D, Wu LH, Wang FM, et al: The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis, *Arthritis Res Ther* 15(1):R12, 2013.
69. Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al: Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL), *Am J Kidney Dis* 18:240-248, 1991.
70. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al: Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions, *Kidney Int* 83(4):715-723, 2013.
71. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, et al: Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature, *Hum Pathol* 32:1125-1135, 2001.
72. Austin HA: Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease, *Lupus* 7:618-621, 1998.
73. Keane WF: Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease, *Am J Kidney Dis* 35(4 Suppl 1):S97-S105, 2005.
74. Birmingham DJ, Rovin BH, Shidham G, et al: Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares, *Kidney Int* 72:865-870, 2007.
75. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria, *N Engl J Med* 309:1543-1546, 1983.
76. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, et al: A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis, *Kidney Int* 76:1284-1288, 2009.
77. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis, *Arthritis Care Res* 64(6):797-808, 2012.
78. Grande JP, Balow JE: Renal biopsy in lupus nephritis, *Lupus* 7:611-617, 1998.
79. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited, *J Am Soc Nephrol* 15:241-250, 2004.
80. Eiser AR, Katz SM, Swartz C: Clinically occult diffuse proliferative lupus nephritis: an age-related phenomenon, *Arch Intern Med* 139:1022-1025, 1979.
81. Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, et al: Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine, *Scand J Rheumatol* 28:288-299, 1999.
82. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, et al: The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients, *Lupus* 23(8):840-847, 2014.
83. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, et al. Role of early repeated.
84. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM: Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and bayesian meta-analysis, *Arthritis Rheumatol* 68(6):1432-1441, 2016.
85. Ryu S, Fu W, Petri MA: Associates and predictors of pleurisy or pericarditis in SLE, *Lupus Sci Med* 4(1):e000221, 2017.
86. Good JT Jr, King TE, Antony VB, et al: Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies, *Chest* 84:714-718, 1983.
87. Breuer GS, Deeb M, Fisher D, et al: Therapeutic options for refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: a case study and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 34:744-749, 2005.
88. Man BL, Mok CC: Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome, *Lupus* 14:822-826, 2005.
89. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al: C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythe-

matosus: a prospective longitudinal study, *J Rheumatol* 17:1642-1648, 1990.
90. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM: The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of the pathologic changes in 120 patients, *Am J Med* 71:791-798, 1981.
91. Inoue T, Kanayama Y, Ohe A, et al: Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus, *Ann Intern Med* 91:30-34, 1979.
92. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis, *Medicine* 54:397-409, 1975.
93. Todd DJ, Costenbader KH: Dyspnea in a young woman with active systemic lupus erythematosus, *Lupus* 18:777-784, 2009.
94. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al: Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the french pulmonary hypertension registry, *Chest* 153(1):143-151, 2018, Epub 2017 Aug 26.
95. Hoffbrand BI, Beck ER: Unexplained dyspnea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus, *Br Med J* 1:1273-1277, 1965.
96. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al: Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 31:289-298, 2002.
97. Deeb M, Tselios K, Gladman DD, et al: Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: a single-centre experience, *Lupus* 27(3):365-371, 2018.
98. Borrell H, Narváez J, Alegre JJ, et al: Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 95(33):e4626, 2016.
99. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, et al: Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus, *Chest* 94:312-315, 1988.
100. Gammon RB, Bridges TA, al-Nezir H, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus, *Chest* 102:1171-1174, 1992.
101. Tselios K, Urowitz MB: Cardiovascular and pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus, *Curr Rheumatol Rev* 13(3):206-218, 2017.
102. Crozier IG, Li E, Milne MJ, et al: Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography, *Am J Cardiol* 65:1145-1148, 1990.
103. Bulkley BH, Roberts WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients, *Am J Med* 58:243-264, 1975.
104. Mavrogeni S, Bratis K, Markussis V, et al: The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis, *Lupus* 22(1):34-43, 2013.
105. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH: An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 335:1424-1430, 1996.
106. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, et al: Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 69:849-858, 1980.
107. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, et al: Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study, *J Rheumatol* 35:224-229, 2008.
108. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, et al: Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, *Cardiology* 108:331-337, 2007.
109. Mattos P, Santiago MB: Association of antiphospholipid antibodies with valvulopathy in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Clin Rheumatol* 30(2):165-171, 2011.
110. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, et al: Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome, *Curr Rheumatol Rep* 15(4):320, 2013.
111. Haider YS, Roberts WC: Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years, *Am J Med* 70:775-781, 1981.
112. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 60:221-225, 1976.
113. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study, *Am J Epidemiol* 145:408-415, 1997.
114. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al: Systemic Lupus International Collaborating Clinics: atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res* 62:881-887, 1995.
115. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 44:2331-2337, 1991.
116. McMahon M, Grossman JM, Fitzgerald J, et al: Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 54(8):2541-2549, 2006.
117. McMahon M, Grossman JM, Skaggs B, et al: Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 60(8):2428-2437, 2009.
118. McMahon M, Skaggs BL, Grossman JM, et al: A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 66(1):130-139, 2014.
119. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes, Arthritis Rheum 42:599-608, 1999.
120. Hanly JG: Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE, *Nat Rev Rheumatol* 10(6):338-347, 2014.
121. Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, et al: Brain histopathology in patients with systemic lupuserythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement, *Rheumatology (Oxford)* 56(1):77-86, 2017.
122. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, et al: Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review, *J Neurol* 261(9):1706-1714, 2014.
123. Mader S, Brimberg L, Diamond B: The role of brain-reactive autoantibodies in brain pathology and cognitive impairment, *Front Immunol* 8:1101, 2017.
124. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhao H, et al: Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile, *BMC Med* 11:98, 2013.
125. Chang EH, Volpe BT, Mackay M, et al: Selective impairment of spatial cognition caused by autoantibodies to the n-methyl-d-aspartate receptor, *EBioMedicine* 2(7):755-764, 2015.
126. Futrell N, Schultz LR, Millikan C: Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus, *Neurology* 42:1649-1657, 1992.
127. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 60:3761-3765, 2009.
128. Molloy ES, Calabrese LH: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies, *Arthritis Rheum* 64(9):3043-3051, 2012.
129. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Kornfeld M, et al: Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 40:32-52, 2010.
130. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, et al: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 63(3):722-732, 2011.
131. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ: A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth, *Brain* 127(Pt 5):1200-1209, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132. Lin YC, Wang AG, Yen MY: Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review, *Acta Ophthalmol* 87:204-210, 2009.
133. Rizzo JF 3rd, Lessell S: Optic neuritis and ischemic optic neuropathy: overlapping clinical profiles, *Arch Ophthalmol* 109:1668-1672, 1991.
134. Jabs DA, Miller NR, Newman SA, et al: Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus, *Arch Ophthalmol* 104(4):564-568, 1986.
135. Li XY, Xiao HB, Pai P: Myelitis in systemic lupus erythematosus, *J Clin Neurosci* 44:18-22, 2017.
136. Saison J, Costedoat-Chalumeau N, Maucort-Boulch D, et al: Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients, *Lupus* 24(1):74-81, 2015.
137. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al: Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 60(11):3378-3387, 2009.
138. Andrianakos AA, Duffy J, Suzuki M, et al: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. Report of three cases and review of the literature, *Ann Intern Med* 83(5):616-624, 1975.
139. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR: Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)* 44:434-439, 2005.
140. Jarius S, Wildemann B, Paul F: Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment, *Clin Exp Immunol* 176(2):149-164, 2014.
141. Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica, *Neurology* 66:1485-1489, 2006.
142. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: *Neurology* 85(2):177-189, 2015.
143. Krishnan E: Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 118:1415.e1-1415.e7, 2005.
144. Hanly JG, Li Q, Su L, et al: Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018.
145. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, *N Engl J Med* 334(8):494-500, 1996.
146. Oomatia A, Fang H, Petri M, et al: Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five year study period, *Arthritis Rheum* 66(4):1000-1009, 2014.
147. Ebert EC, Hagspiel KD: Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus, *J Clin Gastroenterol* 45(5):436-441, 2011.
148. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA: A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 38:917-932, 1999.
149. Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, et al: Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients, *Clin Exp Rheumatol* 12:515-521, 1993.
150. Hoffman BI, Katz WA: The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 9:237-247, 1980.
151. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, et al: Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature, *Medicine* 61:25-32, 1982.
152. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, et al: Lupus-associated pancreatitis, *Semin Arthritis Rheum* 35:260-267, 2006.
153. Ju JH, Min JK, Jung CK, et al: Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE, *Nat Rev Rheumatol* 5(5):273-281, 2009.
154. Ko SF, Lee TY, Cheng TT, et al: CT findings at lupus mesenteric vasculitis, *Acta Radiol* 38:115-120, 1997.
155. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S: The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature, *Am J Med* 69:187-194, 1980.
156. Youssef WI, Tavill AS: Connective tissue diseases and the liver, *J Clin Gastroenterol* 35:345-349, 2002.
157. Morlà RM, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al: Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies: report of two cases and review of the literature, *Lupus* 8:160-163, 1999.
158. Li Z, Xu D, Wang Z, et al: Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 26(11):1127-1138, 2017.
159. Perlemuter G, Chaussade S, Wechsler B, et al: Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus, *Gut* 43:117-122, 1998.
160. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS: Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus, *Br J Ophthalmol* 100(1):135-141, 2016.
161. Davies JB, Rao PK: Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Ophthalmol* 19:512-518, 2008.
162. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, et al: Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 59:705-708, 2000.
163. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision), *Ophthalmology* 123(6):1386-1394, 2016.
164. Fong KY, Loizou S, Boey ML, et al: Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus, *Br J Rheumatol* 31:453-455, 1992.
165. Delezé M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, et al: Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus: relationship to antiphospholipid antibodies, *J Rheumatol* 16:926-930, 1989.
166. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D: Lymphopenia in systemic lupus erythematosus: clinical, diagnostic, and prognostic significance, *Arthritis Rheum* 21:295-305, 1978.
167. Winfield JB, Winchester RJ, Kunkel HG: Association of cold-reactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 18:587-594, 1975.
168. Füreder W, Firbas U, Nichol JL, et al: Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 11:221-226, 2002.
169. Rabinowitz Y, Dameshek W: Systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: a review, *Ann Intern Med* 52:1-28, 1960.
170. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, et al: Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases, *Pathol Int* 50:304-312, 2000.
171. Piliero P, Furie R: Functional asplenia in systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 20:185-189, 1990.
172. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al: Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens, *Arch Pathol Lab Med* 124:71-81, 2000.
173. Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, et al: Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE, *Ann Rheum Dis*, 2018, pii: annrheumdis-2017-212599.
174. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al: Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals, *Arthritis Rheum* 40:1601-1611, 1997.
175. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M: Serologic findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus, *Medicine* 60:87-94, 1981.
176. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA), *Am J Med* 52:148-159, 1972.
177. Watson RM, Lane AT, Barnett NK, et al: Neonatal lupus erythematosus: a clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature, *Medicine* 63:362-378, 1984.
178. McCauliffe DP: Neonatal lupus erythematosus: a transplacentally acquired autoimmune disorder, *Semin Dermatol* 14:47-53, 1995.
179. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, et al: Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus, *J Invest Dermatol* 99:251-257, 1992.
180. Singer JM: The latex fixation test in rheumatic diseases, *Am J Med* 31:766-779, 1961.

181. Lloyd W, Schur PH: Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE), *Medicine* 60:208-217, 1981.
182. Swaak AJG, Gorenwold J, Bronsveld W: Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 45:359-366, 1986.
183. Kirschfink M, Petry F, Khirwadkar K, et al: Complete functional C1q deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE), *Clin Exp Immunol* 94:267-272, 1993.
184. Agnello V: Complement deficiency states, *Medicine* 57:1-24, 1978.
185. Sturfelt G, Truedsson L, Johansen H, et al: Homozygous C4A deficiency in systemic lupus erythematosus: analysis of patients from a defined population, *Clin Genet* 38:427-433, 1990.
186. Tseng C-E, Buyon JP, Kim M, et al: The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 54:3623-3632, 2006.
187. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP: Neonatal lupus syndromes, *Rheum Dis Clin N Am* 33:267-285, 2007.
188. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies, *J Pediatr* 142:678-683, 2003.
189. Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, et al: Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block, *Arthritis Rheum* 62(4):1153-1157, 2010.
190. Silverman E, Jaeggi E: Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus, *Scand J Immunol* 72:223-225, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

86

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

ANTONIS FANOURIAKIS, GEORGE BERTSIAS
Y DIMITRIOS T. BOUMPAS

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) debe dirigirse a la remisión o, en caso de que no sea factible, a un descenso de la actividad de la enfermedad y a la prevención de los brotes.
- Hay que minimizar la toxicidad farmacológica, especialmente la derivada de los glucocorticoides.
- Se recomienda el mantenimiento con hidroxicloroquina en todos los pacientes con LES sin contraindicaciones.
- La hidroxicloroquina no ha de superar la dosis de 5 mg/kg de peso real, y se deben realizar exámenes oftalmológicos al inicio, a los 5 años y luego anualmente.
- El LES con afectación orgánica importante grave suele tratarse con dosis altas de glucocorticoides y pulsos de ciclofosfamida intravenosa.
- En la nefritis lúpica moderadamente grave, el micofenolato de mofetilo es igualmente eficaz y tiene un mejor perfil de toxicidad que la ciclofosfamida.
- La azatioprina o el micofenolato de mofetilo se recomiendan para el mantenimiento de la respuesta renal en la nefritis lúpica.
- El belimumab (Acm anti-BLyS) debe considerarse en los casos con actividad persistente de la enfermedad o con reagudizaciones frecuentes a pesar del tratamiento convencional o cuando no puede reducirse paulatinamente la dosis de glucocorticoides hasta una dosis diaria aceptable.
- El rituximab (Acm anti-CD20) se puede usar en los casos graves o refractarios.
- El asesoramiento previo a la concepción y planificación gestacional esencial para completar con éxito los embarazos.

Evolución clínica y estrategia terapéutica general

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento del lupus eritematoso sistémico moderado o grave incluye un tratamiento inmunodepresor de inducción intensivo inicial seguido de un tratamiento de mantenimiento menos intenso.
- Solamente un pequeño porcentaje de pacientes con lupus eritematoso sistémico consigue periodos prolongados de remisión de la enfermedad.

La evolución clínica del lupus eritematoso sistémico (LES) sigue normalmente un curso alternante con recaídas y periodos de remisión. Estudios recientes han demostrado que un mismo número de pacientes tiene una enfermedad activa continua, y solo un porcentaje pequeño experimenta largos periodos de remisión de la enfermedad[1-3]. A pesar de las mejoras en la supervivencia global (85-90% durante los primeros 10 años)[4], los pacientes con LES aún tienen riesgo de sufrir una muerte prematura[5]. La inflamación persistente da lugar inevitablemente a un daño orgánico importante irreversible, que está ligado a una menor calidad de vida y a una mayor mortalidad[6,7]. De acuerdo con ello, las estrategias terapéuticas deben dirigirse a reducir la carga global de inflamación sistémica. Conseguir estos objetivos exige: 1) una evaluación precisa de la actividad de la enfermedad y de las reactivaciones; 2) una estratificación de los pacientes en función de la gravedad de la afectación de los órganos diana; 3) el uso de fármacos seguros y eficaces para inducir pronto la remisión y evitar las reactivaciones, y 4) la prevención y el tratamiento de la enfermedad y de los trastornos concomitantes relacionados con el tratamiento.

En general, a los pacientes con manifestaciones leves del lupus (cutáneas, articulares y mucosas) se les trata con fármacos antipalúdicos o antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), solos o combinados con dosis bajas de glucocorticoides (GC) orales. El LES grave con afectación de órganos importantes exige un periodo inicial de tratamiento inmunodepresor intensivo (tratamiento de inducción) para controlar la actividad inmunitaria aberrante y detener la lesión tisular, seguido de un periodo más largo de mantenimiento menos intensivo y tóxico para consolidar la remisión y evitar las reactivaciones. El tratamiento inmunodepresor ayuda a reducir el uso de los GC, lo que disminuye sus efectos adversos.

Preferencias del paciente y del médico

Los pacientes con LES experimentan mala calidad de vida, lo que se asocia solo en parte a la actividad de la enfermedad y al daño orgánico[8]. De hecho, los pacientes considerados en «remisión» por sus médicos mencionan a menudo una carga sintomática residual considerable; algunos factores contribuyentes importantes son la astenia, la fibromialgia, la depresión y la disfunción cognitiva[9]. Los médicos responsables deben abordar de forma periódica estos aspectos y utilizar tratamientos sintomáticos o reparadores cuando esté indicado. Conocer que una proporción significativa de los pacientes tienen trastornos concomitantes relacionados con la enfermedad y el tratamiento ha desplazado la atención de los médicos hacia tratamientos complementarios y estrategias preventivas primarias, como medidas protectoras de infección y de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.

A los profesionales de la salud se les anima para que impliquen a los pacientes en las decisiones terapéuticas, reconociéndoles como expertos que disponen de un conocimiento único de su propia salud y de sus

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

preferencias terapéuticas y de resultados[10]. Este enfoque puede ser particularmente difícil en los pacientes con lupus grave, a los que podría ser útil un tratamiento citotóxico que se acompaña de una toxicidad significativa[11]. Los médicos deben proporcionar a los pacientes una información equilibrada que asegure una percepción precisa de los riesgos y beneficios de los medicamentos recetados[12].

Fármacos usados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

PUNTOS CLAVE

- Las dosis de GC para el tratamiento de mantenimiento crónico deben reducirse a menos de 7,5 mg/día de prednisona y retirarse cuando sea posible.
- La utilización de pulsos intravenosos de metilprednisolona en las etapas iniciales del tratamiento puede facilitar la reducción de GC.
- La hidroxicloroquina se recomienda a todos los pacientes con LES, dados sus numerosos efectos beneficiosos.
- Los pulsos de ciclofosfamida intravenosos se recomiendan en el LES que amenaza la viabilidad de un órgano.
- El micofenolato de mofetilo es igualmente eficaz y presenta un mejor perfil de toxicidad que la ciclofosfamida en la nefritis lúpica proliferativa moderadamente grave.
- Los inhibidores de la calcineurina pueden usarse en la nefritis lúpica refractaria, combinados normalmente con micofenolato de mofetilo.
- El belimumab está aprobado para el LES moderadamente activo a pesar de un tratamiento estándar.
- El rituximab se ha probado en la enfermedad grave refractaria al tratamiento inmunosupresor.
- La aprobación de fármacos nuevos es un desafío, dadas la heterogeneidad y la controversia en el diseño de los ensayos clínicos.

Glucocorticoides

Ejercen efectos inhibidores amplios sobre las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T y B, así como sobre las funciones efectoras de los monocitos y los neutrófilos. En función de estos efectos y de su rápido comienzo de acción, los GC han resultado muy eficaces en el tratamiento de las manifestaciones agudas del LES.

El tratamiento con dosis bajas de GC (≤10 mg de equivalente de prednisona/día) se usa generalmente cuando otros tratamientos iniciales (fundamentalmente antipalúdicos) no se toleran o no controlan la actividad de la enfermedad. En la enfermedad de moderada a grave los GC se usan preferentemente combinados con fármacos inmunosupresores a dosis de 0,5-0,7 mg/kg en una sola dosis, habitualmente por la mañana. Cuando se combinan con fármacos inmunosupresores, la dosis de GC pocas veces debe superar los 0,5-0,6 mg/kg de prednisona debido a la posibilidad de que aparezcan infecciones y otros efectos tóxicos. La reducción de la dosis de GC puede empezar después de las primeras 4 semanas de tratamiento, fijando como meta una dosis máxima de 7,5 mg/día al cabo de 6 meses. El uso concomitante de fármacos inmunosupresores facilita la reducción y disminuye la toxicidad acumulada de los GC.

En la enfermedad grave y rápidamente progresiva, o cuando son necesarias dosis mayores de 0,6 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para controlar la actividad de la enfermedad, puede introducirse el tratamiento con pulsos de GC. Se usan pulsos intravenosos de metilprednisolona (MP) (250-1.000 mg/día durante 1-3 días consecutivos), ya que permiten que la dosis por v.o. acumulada sea menor y con menos daños, sin comprometer la eficacia[13,14]. Además de acelerar la remisión, los pulsos i.v. de MP pueden permitir el uso de dosis menores de GC durante el periodo de inducción.

La toxicidad por GC puede conllevar acontecimientos adversos tempranos (efectos sobre el humor, acné, mialgias e infecciones), tardíos (metabólicos) y de inicio tardío (osteoporosis, necrosis ósea avascular, cataratas y enfermedad cardiovascular)[15]. Si bien enmascarados por la mayor actividad sistémica de la enfermedad, la mayoría de los efectos se consideran dependientes de la dosis acumulada y de su duración. La exposición crónica a dosis de GC mayores de 6-7,5 mg/día de equivalente de prednisona se asocia claramente a mayor riesgo de daño orgánico irreversible[14,16,17]. El ajuste del uso de los GC en función del perfil individual del paciente (actividad de la enfermedad y riesgo de toxicidad) y el comienzo temprano de las medidas de prevención primaria (profilaxis de la osteoporosis) tienen una importancia primordial.

Antipalúdicos

Estos fármacos, sobre todo la hidroxicloroquina (HCQ), se consideran de apoyo para el tratamiento del LES gracias a sus diversos efectos beneficiosos. Es importante destacar que los estudios observacionales prospectivos han mencionado una asociación inversa entre el empleo de HCQ y el aumento de los daños orgánicos irreversibles, así como con la mortalidad[6,7,18]. Otros efectos que se han descrito van desde la prevención del bloqueo cardiaco congénito hasta un perfil metabólico más favorable y menor riesgo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL)[19-21]. En un ensayo aleatorizado controlado (EAC) en pacientes activos estables con LES en tratamiento con HCQ, los que alcanzaron concentraciones sanguíneas de HCQ mayores o iguales a 1.000 ng/ml tuvieron tendencia a sufrir menos reagudizaciones del LES (20,5 frente al 35,1%) durante un periodo de 7 meses[22].

La HCQ se tolera bien, con bajas frecuencias de acontecimientos adversos digestivos y cutáneos leves. La principal preocupación que surge al administrarla es el riesgo de toxicidad retiniana. Las técnicas de cribado más sensibles para la detección de retinopatía inducida por HCQ (10-12 campos visuales y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral) sugieren que esta última puede ser más prevalente de lo que pensaba anteriormente; el riesgo puede llegar al 10% o más entre los pacientes tratados durante mucho tiempo (más de 10 años)[23,24]. Una dosis mayor de 5 mg/kg/día de peso real y una duración de más de 5 años, en especial de más de 10, se asocian particularmente a un aumento del riesgo de toxicidad retiniana. Los pacientes con nefropatía crónica, anomalías retinianas o maculares previas o tratados simultáneamente con tamoxifeno corren más riesgo. Así pues, la dosis no debe superar los 5 mg/kg/día de peso real. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas sistemáticas al inicio, a los 5 años y después anualmente si la exploración inicial es normal[25]. Una monitorización más frecuente está justificada en los pacientes con anomalías retinianas previas o con otros factores de riesgo.

Fármacos inmunosupresores y citotóxicos

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un tratamiento ahorrador de esteroides en el LES leve o moderado, en particular para las manifestaciones articulares y cutáneas del LES[26]. El MTX se administra una vez a la semana por vía oral o parenteral. Una revisión sistemática de la bibliografía médica ha publicado una reducción significativa del Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) en los pacientes tratados con MTX en comparación con los controles (cociente de posibilidades [OR], 0,44), seguida de una disminución significativa de la dosis media de GC (OR, 0,34)[27]. Se recomienda la administración concomitante de ácido fólico (1-2 mg/día) para minimizar la toxicidad (tabla 86.1).

Ciclofosfamida

Farmacología y vía de administración. La ciclofosfamida (CYC) es un fármaco alquilante que elimina los linfocitos y reduce la producción de autoanticuerpos en el lupus (tabla 86.2). La administración oral e intravenosa de CYC da lugar a unas concentraciones plasmáticas similares, y la semivida sérica es aproximadamente de 6 h. La CYC se metaboliza en varios metabolitos activos en el citocromo P450 hepático y de otros tejidos. Los fármacos que inducen las enzimas microsómicas hepáticas (barbitúricos, alcohol, fenitoína y rifampicina)

TABLA 86.1 Monitorización farmacológica recomendada en el lupus eritematoso sistémico

Fármaco	Dosis	Ajuste de la dosis	Toxicidad que exige vigilancia	Evaluación basal	Vigilancia de laboratorio
Azatioprina	50-200 mg/día en 1-3 dosis con alimento	25% si FGe 10-30 ml/min; 50% si FGe <10 ml/min	Mielosupresión, hepatotoxicidad y enfermedad linfoproliferativa	Hem., plaquetas, Cr, AST o ALT	Hem. y plaquetas cada 2 semanas, con cambios en la dosis; durante la monitorización cada 1-3 meses
Micofenolato de mofetilo	1-3 g/día en 2 dosis divididas con alimento	Máximo 1 g/día si FGe <25 ml/min	Mielosupresión, hematotoxicidad e infección	Hem., plaquetas, Cr, AST o ALT	Hem. y plaquetas cada 1-2 semanas con cambios en la dosis; durante la monitorización cada 1-3 meses
Ciclofosfamida	50-150 mg/día en una sola dosis con el desayuno. Aumentar el consumo de líquidos (al menos 3 l de agua/día) y vaciar la vejiga antes de acostarse[a]	25% si FGe 25-50 ml/min; 30-50% si FGe <25 ml/min; 25% si Bil sérica 3,1-5 mg/dl o transaminasas >3 veces LSN	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, enfermedad mieloproliferativa y neoplasias malignas	Hem., plaquetas, Cr, AST o ALT y análisis de orina	Hem. con diferencial cada 1-2 semanas, con cambios en la dosis y después cada 1-3 meses; mantener leucocitos >4.000/mm^3 con ajuste de la dosis; análisis de orina para hematuria, AST o ALT cada 3 meses; análisis de orina para hematuria cada 6-12 meses tras el cese
Metotrexato	7,5-25 mg/semana en 1-3 dosis con alimento o leche/agua	50% si FGe 10-50 ml/min; evitar su uso si FGe <10 ml/min; evitar su uso en disfunción hepática (Bil sérica 3,1-5 mg/dl o transaminasas >3 veces LSN)	Mielosupresión, fibrosis hepática y neumonitis	Radiografía de tórax, serología VHB/VHC en pacientes de alto riesgo, AST o ALT, Alb, FA y Cr	Hem. con plaquetas, AST, Alb y Cr cada 1-3 meses
Ciclosporina A	100-400 mg/día en 2 dosis a la misma hora cada día con comidas o entre ellas	Evitar en la alteración de la función renal	Insuficiencia renal, anemia, hipertensión	Hem., Cr, ácido úrico, AST o ALT, Alb, FA y presión arterial	Cr cada 2 semanas hasta dosis estable, después mensual; Hem., potasio, AST o ALT, Alb, y FA cada 1-3 meses; concentraciones de fármacos solo con dosis >3 mg/kg/día
Tacrolimús	1-4 mg/día en 2 dosis a la misma hora cada día	Uso prudente en la insuficiencia hepática o renal	Insuficiencia renal, neurotoxicidad, neoplasias malignas, infecciones e hiperpotasemia	Cr, potasio, AST o ALT, glucosa y presión arterial	Una vez a la semana durante las primeras 3-4 semanas y después cada 1-3 meses; vigilar las concentraciones valle del fármaco
Rituximab	1.000 mg los días 1 y 15	Ninguna	Reactivación del VHB (inusual)	Hem., Cr, AST o ALT, serología VHB (pacientes de alto riesgo) y PCT	Hem. y plaquetas

[a]Véase en la tabla 86.3 la posología intravenosa de la ciclofosfamida.

Obsérvese que los estudios controlados con placebo no han podido demostrar su eficacia en ensayos clínicos controlados.

Alb, albúmina sérica; *ALT,* alanina transaminasa; *AST,* aspartato transaminasa; *Bil,* bilirrubina; *FA,* fosfatasa alcalina; *FGe,* filtración glomerular estimada; *Hem.,* hemograma completo; *LSN,* límite superior de la normalidad; *PCT,* prueba cutánea de la tuberculina; *SCr,* creatinina sérica; *VHB,* virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C.

pueden acelerar el metabolismo de la CYC en sus metabolitos activos y así incrementar sus efectos farmacológicos y tóxicos. Por el contrario, los fármacos que inhiben las enzimas microsómicas hepáticas (antipalúdicos, antidepresivos tricíclicos y alopurinol) pueden reducir la conversión de CYC en sus metabolitos activos. Alrededor del 20% del fármaco se excreta por los riñones, por lo que es necesario ajustar la dosis en los casos de deterioro renal.

Los ensayos de los National Institutes of Health (NIH) demostraron la eficacia equivalente, aunque menor toxicidad, de los regímenes i.v. mensuales (0,5-1 g/m^2) respecto a los orales, lo que ha llevado al uso predominante de CYC i.v. en la práctica clínica (tabla 86.3). Es frecuente la mielotoxicidad reversible y tiene relación con la dosis. Tras un tratamiento en pulsos, el valor más bajo de número de linfocitos del paciente aparece los días 7 a 10, y el de granulocitos, los días 10 a 14. La dosis debe ajustarse para mantener el recuento de leucocitos del paciente por encima de 3.000 células/mm^3. La granulocitopenia suele recuperarse pronto pasados 21-28 días. Son frecuentes la alopecia reversible y las náuseas, mientras que las infecciones (especialmente por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 86.2 Indicaciones para el tratamiento inmunosupresor en el lupus eritematoso sistémico

Indicaciones generales

Afectación de órganos importantes o afectación extensa de órganos secundarios (piel) resistente a otros fármacos o ambos
Fallo a la respuesta o incapacidad de lograr la reducción de los glucocorticoides hasta dosis aceptables (<7,5 mg/día) durante un tiempo prolongado

Afectación de órganos específicos

Renal

Nefritis proliferativa o membranosa (síndrome nefrítico o nefrótico) o ambas

Hematológica

Trombocitopenia grave (plaquetas <20.000-30.000/mm^3)
Síndrome tipo púrpura trombocitopénica trombótica
Anemia hemolítica o aplásica autoinmunitaria grave (hemoglobina <8 g/dl) que no responde a los glucocorticoides

Pulmonar

Neumonitis lúpica y/o hemorragia alveolar

Cardiaca

Miocarditis con depresión de la función ventricular izquierda y pericarditis con taponamiento inminente

Digestiva

Vasculitis abdominal y peritonitis

Sistema nervioso

Mielitis transversa, encefalitis, neuritis óptica, psicosis resistente a glucocorticoides, mononeuritis múltiple, neuropatía periférica grave y estado confusional agudo

herpes zóster) y las neoplasias malignas (incluidos la toxicidad vesical y el carcinoma) son acontecimientos adversos menos frecuentes, aunque mucho más graves (v. más adelante «Enfermedades concomitantes en el lupus eritematoso sistémico» y «Aspectos relacionados con la salud de la mujer»). La toxicidad gonadal es la principal preocupación en el tratamiento con CYC y su aparición depende fundamentalmente de la dosis acumulada y de la edad del paciente[28,29]. Los regímenes de CYC con dosis acumuladas más bajas se asocian a reducción notable del riego de insuficiencia ovárica prematura[30].

Uso en la nefritis lúpica (NL). Los EAC con seguimiento largo han demostrado que el tratamiento con pulsos intermitentes i.v. de CYC es eficaz en la nefritis lúpica proliferativa (NLP) de moderada a grave[31,32]. La CYC retrasa la cicatrización renal progresiva, conserva la función renal y reduce el riesgo de progresión a una nefropatía terminal (NPT)[33]. Tras el tratamiento de inducción es necesario un régimen de mantenimiento para reducir el riesgo de reactivaciones[34]. La combinación de tratamiento con pulsos i.v. de CYC y de MP mejora el resultado renal sin aumentar la toxicidad[35]. Varios tipos de NLP (es decir, con reducción aguda de la filtración glomerular u observaciones adversas en la biopsia renal) pueden tratarse con siete pulsos mensuales de CYC (0,5-1 g/m^2 i.v.), seguidos de terapia de mantenimiento (v. más adelante en este capítulo). En los casos más graves, los pulsos mensuales de MP i.v. pueden administrarse durante el periodo de inducción.

En el Euro-Lupus Nephritis Trial, que estudió a pacientes de raza blanca con formas leves de NL, las dosis bajas de CYC i.v. (seis pulsos quincenales a dosis fijas de 500 mg cada una combinadas con tres dosis de 750 mg/día de MP i.v.), seguidas de azatioprina (AZA) como mantenimiento, tuvieron una eficacia comparable y menor toxicidad

TABLA 86.3 Protocolo de los National Institutes of Health para la administración y vigilancia del tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa

FG estimada por métodos estándar (fórmula de Cockcroft-Gault o de la Modification of Diet in Renal Disease)

Calcule el área superficial corporal (m^2): ASC = ✓ talla (cm) × peso (kg)/3.600

CYC: dosis y administración:
- Primera dosis 0,75 g/m^2 (0,5 g/m^2 si la FG es < un tercio de lo normal esperado)
- Administre CYC en 150 ml i.v. de solución normal durante 30-60 min (alternativa: puede tomarse la dosis equivalente de pulso de CYC v.o. en pacientes muy motivados y cumplidores)
- Determine leucocitos los días 10 y 14 después de cada pulso de CYC (el paciente debe retrasar la prednisona hasta la extracción de sangre para la prueba con el fin de evitar la leucocitosis transitoria inducida por esteroides)
- Ajuste las dosis posteriores de CYC hasta una dosis máxima de 1 g/m^2 para mantener la cifra mínima de leucocitos >1.500/mm^3. Si la cifra mínima de leucocitos disminuye <1.500/mm^3, reduzca la siguiente dosis un 25%

Repita los pulsos de CYC i.v. de manera mensual (cada 3 semanas en la enfermedad sumamente agresiva) durante otros 6 meses (total de siete pulsos) y considere la continuación con un cuarto de la dosis durante 1 año tras alcanzar la remisión

Protección de la vejiga frente a la cistitis hemorrágica inducida por CYC
- Diuresis con glucosa al 5% y salino al 0,45% (2 l-250 ml/h). Micción frecuente; continúe con dosis altas de líquidos v.o. durante 24 h. Los pacientes vuelven a la clínica si no pueden mantener un consumo adecuado de líquido
- Considere el mesna (cada dosis un 20% de la dosis total de CYC) i.v. o v.o. a las 0, 2, 4 y 6 h de la dosis de CYC. El mesna es especialmente importante cuando puede ser difícil alcanzar una diuresis mantenida o el pulso de CYC se administra en el marco ambulatorio
- Si se prevén dificultades con la diuresis mantenida (p. ej., síndrome nefrótico grave) o la micción (p. ej., vejiga neurógena), introduzca una sonda urinaria de tres luces con lavado vesical continuo con solución de irrigación antibiótica estándar (p. ej., 3 l) o solución salina normal durante 24 h para minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica

Antieméticos (habitualmente administrados v.o.)
- Antagonistas del receptor para la serotonina: 1 mg de granisetrón con la dosis de CYC (habitualmente repetir dosis en 12 h); 8 mg de ondansetrón 3 veces/día durante 1-2 días

Vigile el equilibrio hídrico durante la hidratación. Utilice la diuresis si el paciente presenta una acumulación progresiva de líquido

Complicaciones del pulso de CYC
- Esperadas: náuseas y vómitos (efecto central de la CYC), controlados en su mayor parte por los antagonistas del receptor para la serotonina; adelgazamiento transitorio del pelo (pocas veces grave con dosis de CYC ≤1 g/m^2)
- Frecuentes: infección significativa solo si la leucopenia no se ha controlado con atención; modesto incremento del herpes zóster (riesgo muy bajo de diseminación); infertilidad (masculina y femenina); amenorrea proporcional a la edad de la paciente durante el tratamiento y a la dosis acumulada de CYC. En las mujeres con riesgo alto de amenorrea persistente, considere el uso de 3,75 mg s.c. de leuprorelina 2 semanas antes de cada dosis de CYC

CYC, ciclofosfamida; *FG*, filtración glomerular.

que las dosis altas de CYC i.v. (ocho pulsos)[36]. La supervivencia media de los pacientes a los 10 años fue del 92% en los dos grupos; la NT y la duplicación de la creatinina (Cr) no difirieron entre los dos grupos[37]. Por tanto, las dosis bajas de CYC i.v. pueden ser una alternativa en los pacientes con una NL moderadamente grave y conllevan el beneficio adicional de una menor toxicidad gonadal[30].

La CYC i.v. se ha usado también en la nefritis lúpica membranosa (NLM), en un ECA en el que se comparaban ciclosporina A (CsA), CYC (0,5-1 g/m^2 i.v. × seis dosis bimensuales) y los GC solos en 42 pacientes[38]. Todos los pacientes recibieron prednisona v.o. en días alternos (1 mg/kg en días alternos durante 8 semanas; después se redujo). Al cabo de 1 año, la probabilidad acumulada de remisión fue del 27% con prednisona, del 60% con CYC i.v. y del 83% con CsA. Las cifras de recaída de síndrome nefrótico fueron 10 veces mayores en los pacientes tratados con CsA que con CYC i.v.

Uso en la enfermedad extrarrenal. La CYC ha demostrado su eficacia en las manifestaciones extrarrenales del lupus peligrosas para la vida o resistentes, como la trombocitopenia grave (recuento de plaquetas <20.000/mm^3), la enfermedad neurológica, manifestaciones cardiopulmonares graves y la afectación cutánea extensa[39-41]. Algunos investigadores[42] han publicado la superioridad de la CYC i.v. frente a la MP i.v. en el LES neurológico grave no trombótico (convulsiones, neuropatía periférica, neuritis óptica, mielitis transversa, enfermedad del tronco del encéfalo, coma y oftalmoplejia internuclear).

Azatioprina

Inhibe la conversión de las bases purínicas, como la inosina en los ribonucleótidos adenina y guanina. La AZA (2-2,5 mg/kg/día) es segura a largo plazo sin un incremento significativo del riesgo de infecciones; un estudio en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria ha relacionado la AZA con un aumento del riesgo de cáncer, pero sin pruebas de causalidad[43]. Los síntomas digestivos son frecuentes y puede producirse una elevación leve de enzimas hepáticas, pero la lesión hepática grave resulta inusual. También es frecuente la toxicidad medular reversible dependiente de la dosis; se encuentra leucopenia en el 4,5% y trombocitopenia en el 2% (v. tabla 86.1) de los pacientes, respectivamente. La toxicidad por AZA se ha asociado a polimorfismos génicos que dan lugar a menor actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y menor capacidad de desintoxicar los metabolitos intermedios[44]. Disponemos de pruebas genéticas, aunque no de forma generalizada, de detección de alelos variantes de *TPMT,* de modo que podemos ajustar las primeras dosis de AZA en función de ellas. El uso concomitante de alopurinol, que inhibe la xantina oxidasa (la enzima que metaboliza la AZA), incrementa sustancialmente la toxicidad y debe evitarse.

Los pacientes con manifestaciones de gravedad moderada, como síntomas constitucionales, trombocitopenia con plaquetas de 30-50 × 10^3/mm^3 y serositis, pueden responder a la AZA, habitualmente combinada con dosis de inicio de moderadas a elevadas de GC (v. tabla 86.2). La AZA también se ha usado en un estudio controlado de pacientes europeos con NLP que se asignaron aleatoriamente para recibir pulsos i.v. de CYC más prednisona o MP i.v. más AZA y una dosis de prednisona en pauta descendente. Los dos grupos recibieron un tratamiento de mantenimiento con AZA más prednisona después del segundo año. A pesar de que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la cifra de duplicación de la Cr, la NPT ni la mortalidad tras una mediana de seguimiento de 9,6 años, se produjeron recaídas renales con mayor frecuencia en el grupo de AZA (cociente de riesgo [HR], 4,5)[45]. Las biopsias renales repetidas mostraron que la progresión de las lesiones crónicas se detuvo de forma más eficaz con CYC que con AZA[46]. De este modo, la AZA se ha abandonado como opción terapéutica en la fase de inducción de la NL, a menos que no se disponga de otras alternativas o cuando están contraindicadas, como sucede durante la gestación.

Al contrario que en la inducción, la AZA es eficaz para mantener la respuesta en el LES[47]. Dos EAC han comparado la AZA con el micofenolato de mofetilo (MMF) como regímenes de mantenimiento en la NLP. En el ensayo MAINTAIN, que incluyó a pacientes europeos que recibieron una inducción con dosis bajas de CYC i.v., los dos fármacos fueron igualmente eficaces en cuanto a tiempo transcurrido hasta la reactivación renal, las reactivaciones graves, la remisión renal y la duplicación de la Cr (media de seguimiento de 110 meses)[48,49]. Las biopsias renales repetidas no revelaron diferencias histológicas entre los dos grupos[50]. Por el contrario, el Aspreva Lupus Management Study (ALMS), que incluyó a un gran número de pacientes de diferentes etnias que recibieron terapia de inducción con CYC i.v. o MMF, comunicó más reactivaciones renales en el grupo de AZA que en el de MMF (v. micofenolato de mofetilo en el siguiente apartado)[51]. Para este fin pueden utilizarse dos fármacos como terapia de mantenimiento[52] en función de su disponibilidad, experiencia clínica y posibilidades de embarazo porque el MMF se asocia a mayor riesgo de aborto espontáneo y malformación fetal.

Micofenolato de mofetilo

Farmacología. El micofenolato es un profármaco del ácido micofenólico (MPA), un potente inhibidor de la inosina deshidrogenasa monofosfato, que es indispensable para la síntesis *de novo* de los nucleótidos de guanosina. Se administra por vía oral como MMF o como micofenolato de sodio con cubierta entérica (eMPS). Una dosis de 720 mg de eMPS aproximadamente equivale a una dosis de 1 g de MMF. La falta de una vía de síntesis de nucleótidos de rescate en los linfocitos los vuelve una diana selectiva para el MMF. El MMF tiene una excelente biodisponibilidad oral, con concentraciones máximas a las 1-2 h de su administración y una semivida de 17 h. Aunque se ha propuesto la vigilancia que guíe la posología del MMF en el trasplante renal, aún es necesaria su validación en la NL[53]. El MMF es teratógeno y no debe administrarse durante el embarazo.

Uso en la NL

Tratamiento de inducción. Varios EAC han demostrado la igual o incluso superior eficacia del MMF sobre la CYC en la inducción de la respuesta renal en la NLP. No obstante, el ALMS, uno de los EAC más extensos y con mayor diversidad racial en la NL, no pudo demostrar la superioridad del MMF (2-3 g/día) sobre los pulsos mensuales de CYC (0,5-1 g/m^2 i.v.), ambos combinados con prednisona v.o. (dosis de inicio máxima, 60 mg/día)[54]. A los 6 meses la respuesta fue del 56% en los pacientes tratados con MMF y del 53% en los tratados con CYC i.v. El análisis realizado *a posteriori* sugirió la superioridad del MMF en los pacientes de raza negra e hispanos y no inferioridad en el subgrupo de pacientes con mala función renal de base[55,56]. Los metaanálisis de los EAC mencionados antes y otros han concluido que el MMF es tan eficaz como la CYC como tratamiento de inducción de la NLP y se asocia a menores riesgos de leucopenia, amenorrea y alopecia, pero no infecciones[52,57]. Basándose en estos datos, el MMF se considera actualmente el tratamiento de primera línea en la NLP moderadamente grave, especialmente cuando preocupa la toxicidad gonadal.

Un análisis agrupado de 84 pacientes con NLM pura que participó en dos EAC ha demostrado efectos antiproteinúricos y cifras de remisión del síndrome nefrótico comparables en los pacientes tratados con MMF y con CYC i.v.[58]. Debido a su perfil de toxicidad más favorable en comparación con la CYC, el MMF se considera el primer tratamiento de la NLM.

Tratamiento de mantenimiento. Los metaanálisis de los EAC que comparan el MMF con la AZA como tratamiento de mantenimiento en la NLP han mostrado cifras comparables de remisión renal, duplicación de la Cr y remisión renal durante un periodo de 3 años[52,57]. Sin embargo, el tratamiento con AZA se acompañó de un mayor riesgo de recaídas renales (riesgo relativo, 1,45) y de leucopenia (riesgo relativo, 7,1). Pueden usarse el MMF y la AZA para el mantenimiento de la respuesta en la NLP en función de su disponibilidad y potencial de embarazo. La retirada temprana (antes de los 18-24 meses) del MMF o el cambio a otro inmunosupresor se asocian a mayor riesgo de reactivación renal[59].

Uso en el lupus extrarrenal. Un estudio aleatorizado reciente comparó el eMPS y la AZA, ambos combinados con GC (dosis de inicio: 20-30 mg/día) y antipalúdicos en 240 pacientes con LES de raza blanca sin afectación renal. La mayoría de los pacientes presentaban manifes-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

taciones osteomusculares y mucocutáneas, pero casi el 30% manifestaban además patología cardiorrespiratoria[60]. El criterio de valoración primario del estudio era el ritmo de remisión (cuantificado mediante SLEDAI-2K y British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]) a los 3 y a los 24 meses, y los resultados se decantaban notablemente hacia el lado del grupo con eMPS; el 71,2% de los pacientes alcanzaba un SLEDAI clínico = 0 a los 24 meses en comparación con el 48,3% en el grupo con AZA. El eMPS también reducía más la incidencia de reagudizaciones que la AZA (71,7 frente al 50% para reagudizaciones A o B de BILAG), sin una toxicidad excesiva[60]. El análisis *a posteriori* de los datos del ALMS mostró que el MMF era igual de eficaz que el tratamiento con pulsos i.v. de CYC en el control de la actividad extrarrenal de la enfermedad, en particular en los dominios general, mucocutáneo, osteomuscular y hematológico[61]. En estudios observacionales el MMF reduce la actividad de la enfermedad y la tasa de reagudizaciones y permite ir reduciendo los GC[62,63], observándose las mejores respuestas en las manifestaciones mucocutáneas, osteomusculares, vasculíticas y cardiopulmonares.

Inhibidores de la calcineurina

Ciclosporina A

Farmacología. La CsA es un inhibidor de la calcineurina (ICN) que desactiva los linfocitos T y reduce la presentación del antígeno y la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B del lupus. Tras su administración oral se alcanza una concentración sérica máxima al cabo de 1-8 h. La concentración del fármaco se mide en la sangre completa, pero pocas veces se precisa en las enfermedades autoinmunitarias, a no ser que se use CsA en dosis mayores o iguales a 3 mg/kg/día. La respuesta clínica se produce 1-2 meses después del inicio del tratamiento. Numerosos fármacos interactúan con la CsA, lo que reduce las concentraciones del fármaco (rifampicina, fenitoína, fenobarbital y nafcilina) o las aumenta (eritromicina, claritromicina, azoles, antagonistas del calcio, amiodarona, alopurinol y colchicina). Otros fármacos pueden potenciar los efectos nefrotóxicos de la CsA (antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, quinolonas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y anfotericina B). Entre los efectos adversos frecuentes se encuentran los síntomas digestivos, el hirsutismo, la hiperplasia gingival y la elevación leve de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina. También puede haber temblor, parestesias, trastornos electrolíticos (hiperpotasemia e hipomagnesemia) e hiperuricemia. La hipertensión se produce casi en el 20% de los pacientes que reciben CsA y se controla mediante una reducción de la dosis o un tratamiento antihipertensivo. Un efecto adverso significativo es la nefrotoxicidad, que es reversible después de ajustar la dosis o suspender el fármaco. Los médicos deben evitar usar CsA en pacientes con alteración de la función renal (v. tabla 86.1).

Uso en la NLP. Se ha demostrado la eficacia de la CsA, usada junto con los GC, en la NLP, incluidos los casos resistentes[64,65]. En el ensayo CICLOFA-LUNE 40 pacientes con NLP recién diagnosticada e insuficiencia renal leve recibieron un tratamiento secuencial de inducción-mantenimiento con CYC (bolos de 10 mg/kg v.o.) o CsA (4-5 mg/kg/día; después, reducción), combinados ambos con GC v.o.[66]. A los 9 meses el 76% del grupo de CYC y el 68% del grupo de CsA alcanzaron una respuesta renal; tras una mediana de seguimiento extendido de 7,7 años se observaron cifras comparables de insuficiencia renal terminal, acontecimientos adversos, Cr media, proteinuria y puntuación de la lesión de las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)[67]. Algunos investigadores han demostrado también una eficacia comparable de la AZA y la CsA como tratamientos de mantenimiento en los pacientes con NLP difusa y función renal conservada[68]. La CsA puede usarse para el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la NLP, pero solo como opción de segunda línea, debido a su perfil de seguridad.

Uso en la NLM. Algunos investigadores[38] compararon el tratamiento con prednisona sola o combinada con CsA o pulsos de CYC i.v. en el tratamiento de la NLM. Las cifras de remisión al cabo de 1 año fueron del 27% con prednisona, del 60% con CYC i.v. y del 83% con CsA. Pero, tras suspenderse el tratamiento, las cifras de recaída del síndrome nefrótico fueron 10 veces mayores en el grupo de CsA que en el de CYC i.v., lo que sugiere que, como mínimo, los pacientes tratados con CsA pueden necesitar tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas en la NLM.

Uso en el lupus extrarrenal. Estudios no controlados de corta duración han demostrado mejoras en la actividad de la enfermedad (clínicas y serológicas) y citopenias, con una reducción modesta de GC en los pacientes con LES que recibieron dosis bajas de CsA[69-71]. El BILAG comparó el efecto ahorrador de esteroides de la CsA (2,5-3,5 mg/kg/día) con el de AZA (2-2,5 mg/kg/día) en el lupus moderadamente grave[72]. Aunque casi el 50% de los pacientes no respondieron, la reducción media de la dosis de prednisolona a los 12 meses fue de 9,5 mg en el grupo de CsA y de 10,2 mg en el grupo de AZA. Los dos grupos evolucionaron de forma análoga respecto a la actividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, las reactivaciones, el aumento del daño y la evaluación de la calidad de vida. La CsA puede usarse como fármaco ahorrador de esteroides alternativo en pacientes con LES, especialmente para las manifestaciones hematológicas, pero vigilando estrechamente la función renal y la presión arterial.

Tacrolimús

Farmacología. El tacrolimús (TAC) es un ICN 10-100 veces más potente que la CsA. La nefrotoxicidad reversible y una elevación de la presión arterial dependientes de la dosis son menos frecuentes que con la CsA. Otros efectos adversos son la miocardiopatía en niños, la ansiedad, las convulsiones, el delirium y el temblor, la diabetes y la hiperlipidemia. Estudios sin grupos de control a pequeña escala han demostrado respuestas favorables al TAC en los pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria o reagudizaciones menores del lupus[73,74].

Uso en la NL. Los estudios controlados y los metaanálisis han demostrado efectos beneficiosos del TAC en la NLP y en la NLM, incluidos casos de enfermedad resistente[75]. En pacientes asiáticos con NL con una función renal relativamente conservada, el TAC mostró una acción antiproteinúrica rápida y al menos la misma eficacia que con MMF o CYC i.v. en la inducción de una respuesta renal a los 6-12 meses[76-78]. A pacientes chinos con clases III-IV (81%) o clase V pura (19%) de NL se les administró prednisolona (0,6 mg/kg/día) con TAC (0,06-0,1 mg/kg/día) o MMF (2-3 g/día)[79]. A los 6 meses se consiguió una respuesta renal completa en el 59% de los pacientes del grupo de MMF y en el 62% de los pacientes del grupo de TAC. Durante el mantenimiento con AZA se produjeron reactivaciones proteinúricas y nefríticas en el 24 y en el 18% de los pacientes del grupo de MMF, y en el 35 y el 27% del grupo de TAC, respectivamente[79]. También se ha usado el tratamiento de mantenimiento prolongado con TAC, aunque pueden surgir hipertensión o acontecimientos adversos metabólicos en una proporción considerable de pacientes[80]. Está pendiente la validación de la eficacia del fármaco en grupos de población no asiáticos.

El interés reciente en el TAC y, en general, en los ICN ha venido impulsado por su combinación con el MMF para tratar la NL como parte del «tratamiento multidirigido»[81,82]. En un ECA a gran escala reciente en pacientes chinos, incluyendo ambas fases del tratamiento de la NL (n = 362 y 206 en las fases de inducción y de mantenimiento, respectivamente), se observó que la combinación de TAC y MMF era superior a la CYC i.v. en la fase de inducción (tasa de respuesta global a los 6 meses: 83,5 frente al 63,0%, respectivamente; p <0,001) e igual a la AZA para el mantenimiento (tasa de recurrencia similar a los 18 meses: 5,47 frente al 7,62%, respectivamente, con menos incidentes adversos en el grupo multidirigido)[83,84]. No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución, dado el rápido efecto antiproteinúrico del TAC y la falta de datos de seguridad a largo plazo y de eficacia. Con los datos actuales, hay que considerar el tratamiento «multidirigido» una alternativa en los pacientes con NL y una respuesta incompleta al tratamiento inmunosupresor estándar, en especial para la proteinuria refractaria.

Otras terapias no biológicas

Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ejerce efectos inmunomoduladores mediante la interacción con anticuerpos antiidiotípicos, la interferencia con el complemento y las citocinas, la citolisis de células diana, la inducción de apoptosis a través de los receptores Fc y la modulación de moléculas coestimuladoras[85]. Una revisión sistemática de 13 estudios llegó a la conclusión de que el tratamiento con IGIV lograba una reducción significativa en las puntuaciones de actividad de la enfermedad en el LES y mejorías en los valores séricos de complemento[86]. Se han mencionado mejorías en las citopenias, en especial en la trombocitopenia autoinmunitaria y la anemia hemolítica, la proteinuria, la artritis, la fiebre y las manifestaciones mucocutáneas[87]. Entre los incidentes adversos frecuentes destacan fiebre, mialgias, cefaleas y artralgias; otras menos frecuentes consisten en meningitis aséptica, nefropatía en pacientes que reciben preparados que contienen sacarosa y complicaciones tromboembólicas en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo ateroesclerótico.

Tratamientos biológicos

Belimumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la proteína estimuladora del linfocito B (BLyS). Después de EAC satisfactorios, está aprobado para su administración i.v. (10 mg/kg/mes) o s.c. (200 mg/semana)[88-90]. Los pacientes reclutados en los ECA tenían un LES moderadamente activo (SLEDAI medio: 9-10, excluyendo el lupus renal o neuropsiquiátrico grave) y recibieron combinaciones de HCQ y GC, con o sin inmunosupresores. El tratamiento con belimumab consiguió una reducción modesta, aunque estadísticamente significativa, de la actividad de la enfermedad (diferencia en el criterio de valoración primario, el índice de respuesta del LES [SRI] compuesto, que oscilaba entre el 9 y el 14,7% en los tres estudios y OR para alcanzar una respuesta de ISR a las 52 semanas de 1,31 para el belimumab)[91]. Los resultados más fuertes se observaron en los dominios osteomuscular (artritis), mucocutáneo (alopecia, úlceras y exantema malar) e inmunitario, y además en la vasculitis cutánea[92]. Los pacientes tratados con belimumab mostraron un riesgo significativamente reducido de reactivación grave del LES (HR, 0,74), reducciones modestas de la dosis de GC y mejoras en la astenia y la calidad de vida relacionada con la salud[93,94]. El análisis *a posteriori* mostró que la eficacia farmacológica fue mayor en los pacientes que tenían puntuaciones de SLEDAI mayores o iguales a 10 o una actividad serológica (C3/C4 bajo y/o anti-ADN bicatenario [anti-ADNbc] altos) o en los que recibían GC en el momento del reclutamiento[95]. Una serie de estudios observacionales ha confirmado posteriormente la eficacia del fármaco en poblaciones de pacientes en tiempo real[96-98]. Basándose en los datos de ECA y de estudios sin grupos de control, el belimumab debe considerarse en la enfermedad extrarrenal con un control inadecuado (actividad mantenida de la enfermedad o reagudizaciones frecuentes) para el tratamiento de primera línea (incluyendo normalmente una combinación de HCQ y prednisona, con o sin fármacos inmunosupresores) e incapacidad para reducir progresivamente la dosis diaria de GC a valores aceptables (es decir, máximo de 7,5 mg/día). Los ensayos de aprobación y los estudios observacionales no han incluido a pacientes con enfermedad grave/de riesgo orgánico, y actualmente se está estudiando la eficacia del fármaco en la NL; por tanto, con los conocimientos actuales, el belimumab no está indicado, al menos como régimen de inducción, en pacientes con formas graves de LES.

Los datos de seguimiento a largo plazo (hasta 7 años) indican que el belimumab se tolera generalmente bien, sin un incremento significativo del riesgo de infecciones graves, aunque pueden encontrarse reacciones a la infusión especialmente durante las primeras tres infusiones (tabla 86.4)[99,100].

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano contra el CD20, una proteína de la membrana celular que se expresa en todos los estadios de desarrollo de los linfocitos B, excepto la célula troncal hematopoyética y la célula plasmática. Su mecanismo de acción implica la citotoxicidad a través de la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la inducción de la apoptosis. El RTX se tolera generalmente bien y las reacciones leves a la infusión son el acontecimiento adverso más frecuente. Estas reacciones suelen evitarse con una premedicación con antihistamínicos y GC. Son frecuentes las infecciones leves (ocurren hasta en el 20% de los pacientes), pero el riesgo global de infecciones oportunistas o graves no aumenta de forma significativa. Los ensayos clínicos controlados no han demostrado ningún beneficio clínico estadísticamente significativo, pero numerosos estudios observacionales han aportado pruebas de la eficacia del fármaco, tanto en la enfermedad renal como en la extrarrenal.

Uso en el lupus extrarrenal. En el ensayo Exploratory Phase II/III LES Evaluation of Rituximab (EXPLORER), a los pacientes con LES extrarrenal activo de moderado a grave se les asignó aleatoriamente a recibir RTX (dos infusiones bisemanales de 1.000 mg a nivel basal y a los 6 meses) o placebo, combinados con la inmunodepresión de fondo (AZA, MMF y MTX) y prednisona (0,5-1 mg/kg/día)[101]. En la semana 52 no se observaron diferencias en los pacientes tratados con RTX y placebo en las respuestas clínicas parciales ni importantes. Sin embargo, el ensayo EXPLORER ha sido criticado por la elevada intensidad de los tratamientos de fondo, que podrían haber diluido los efectos del RTX. Por el contrario, pruebas procedentes de varios estudios incontrolados, con más de 1.200 pacientes con LES y manifestaciones extrarrenales resistentes al tratamiento inmunodepresor, sugieren la eficacia del RTX, que se usa principalmente como tratamiento complementario a los GC, otros fármacos inmunodepresores o ambos[102-104]. Se observaron respuestas completas o parciales en el 64-91% de los pacientes en los siguientes 3-9 meses, en particular en los dominios osteomuscular (artritis), hematológico (anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia) e inmunitario. Se produjeron recaídas después del primer ciclo de RTX en el 20-67% de los pacientes en estudios observacionales, y la mayoría pareció responder de forma satisfactoria a la repetición del tratamiento con RTX[105]. Como norma, se necesita que haya fracasado más de un fármaco inmunosupresor antes de la administración de RTX, salvo en los casos de trombocitopenia autoinmunitaria grave, dada la eficacia demostrada del fármaco, tanto en el lupus como en la trombocitopenia inmunitaria aislada[106].

Uso en la NL. El ensayo LUNAR evaluó el RTX frente al placebo, ambos combinados con MMF (3 g/día), en 144 pacientes con NLP activa[107]. En la semana 52 no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta renal entre los dos grupos, a pesar de que más del 15% de los pacientes tratados con RTX lograban una respuesta parcial. Como en el ensayo EXPLORER, el intenso tratamiento de fondo con MMF podría haber enmascarado la superioridad del RTX sobre el placebo. Por el contrario, los datos observacionales de 300 pacientes con NL activa, a pesar del tratamiento con GC más inmunodepresores (CYC, MMF o AZA), apoyan la eficacia del RTX[108]. Tras una media de 60 semanas, las cifras de respuesta renal completa y parcial fueron aproximadamente del 40 y del 34%, respectivamente, con respuestas menores en la clase mixta V + III-IV o en la clase pura V de NL. En un estudio sin asignación aleatoria, pacientes con NLP activa recibieron tratamiento de inducción con GC más RTX (1.000 mg los días 0 y 14), MMF (2-2,5 g/día) o dosis bajas de CYC (3 g i.v.) seguidas de mantenimiento con AZA, MMF o CsA[109]. Las cifras de respuesta renal a los 12 meses fueron comparables entre los grupos de RTX, MMF y CYC i.v. (71, 53 y 65%, respectivamente). El mismo grupo trató a pacientes con NLP vistos con una reactivación proteinúrica grave con CYC v.o. (1-2 mg/kg/día durante 3 meses) o RTX, seguidos de un mantenimiento con MMF o AZA[110]. A los 12 meses se observaba una resolución de la proteinuria (hasta <0,5 g/24 h) en el 90% de los pacientes tratados con RTX frente al 71% en los pacientes tratados con CYC. En la NLM, un estudio multicéntrico retrospectivo de monoterapia con RTX en 15 pacientes mencionaba una tasa de respuesta completa del 58% a los 12 meses[111]. Finalmente, en el estudio RITUXILUP se usaban solamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 86.4 Indicaciones para el tratamiento con belimumab y rituximab

	Belimumab	Rituximab[a]
Indicaciones principales	• Enfermedad de nuevo inicio o activa persistente (candente) a pesar del tratamiento convencional (incluye normalmente una combinación de HCQ, glucocorticoides e inmunosupresores) • Imposibilidad para reducir paulatinamente los glucocorticoides a <7,5 mg/día (equivalente de prednisona) en los 3-6 meses del tratamiento convencional • Recaídas frecuentes (al menos 1/año) a pesar del tratamiento convencional	• Enfermedad activa que pone en peligro un órgano y refractaria a tratamientos inmunosupresores (incluyendo ciclofosfamida)
Manifestaciones con mayor probabilidad de respuesta	• Artritis, mucocutánea, vasculitis cutánea y actividad inmunitaria • Sin pruebas de manifestaciones orgánicas graves o que ponen en riesgo la vida; se puede considerar para mantener la respuesta (inducida por otros fármacos inmunosupresores/biológicos) y para prevenir recaídas, como agente ahorrador de corticoides, para controlar la actividad residual/adicional del LES	• Artritis («ruhpus»), vasculitis (incluyendo vasculitis visceral), neuropsiquiátricas, nefritis, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitaria
Predictores de respuesta	• *Respuestas más altas:* poliartritis, actividad de enfermedad alta (SLEDAI ≥10) y aumento de anti-ADNbc • *Respuestas más bajas:* tabaquismo e incremento de la afectación orgánica	• *Respuestas más altas:* poliartritis, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmunitaria y aumento de anti-ADNbc • *Respuestas más bajas:* lupus cutáneo discoide y nefritis clase mixta V + III/IV
Valoración de la respuesta	• Inicio gradual de la respuesta a las 8 semanas; 40-50% alcanzará una mejoría clínicamente significativa (es decir, reducción de SLEDAI en ≥4; reducción del PGA ≥1) a los 4-6 meses • Algunos pacientes con una respuesta modesta a los 6 meses pueden mejorar más hasta los 12 meses • Pueden producirse reagudizaciones, especialmente durante el primer año del tratamiento • Fracaso del tratamiento: 1) ausencia de algún tipo de mejoría al cabo de 6 meses; 2) ausencia de mejoría clínicamente significativa después de 12 meses, y 3) reagudización grave de algún órgano principal	• Inicio gradual de la respuesta a las 8 semanas; 65-70% alcanzará una mejoría clínicamente significativa a los 6 meses • Algunos pacientes (incluidos los casos de nefritis) con una respuesta parcial a los 6 meses pueden mejorar más hasta los 12 meses • Pueden producirse reagudizaciones (25-40% después de un solo ciclo de tratamiento) • Plantear repetir los ciclos de tratamiento (cada 6 meses) en los casos refractarios graves o en casos con respuesta parcial/incompleta después del primer ciclo • Monitorización posible de los recuentos de linfocitos B periféricos como biomarcador de la repetición del tratamiento

[a]A pesar de los ensayos aleatorizados controlados fallidos, el rituximab se emplea como terapia de «rescate» en ciertas circunstancias clínicas.

ADNbc, ADN bicatenario; *HCQ,* hidroxicloroquina; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *PGA,* Physician Global Assessment; *SLEDAI,* Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Modificado de Fanouriakis A, Bertsias G: Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 6(1):e000310, 2019.

pulsos MP i.v. *(sin ningún GC v.o.)* combinados con RTX y MMF para tratar a 50 pacientes con NL activa y se mencionaba una tasa de remisión del 86% a las 52 semanas[112]. Sin embargo, estos resultados iniciales prometedores se siguieron de una finalización prematura de un ensayo aleatorizado por falta de reclutamiento.

Aunque se trata de estudios pequeños y sin aleatorización, proporcionan pruebas sobre la eficacia del RTX en el tratamiento de la NL refractaria/recurrente. No obstante, dada su indicación fuera de ficha técnica, el RTX puede considerarse tras el fracaso de otras terapias (CYC y MMF) o en la NL recurrente.

En la figura 86.1 se muestran los fármacos usados con más frecuencia en el tratamiento del LES, independientemente del nivel de evidencia para las manifestaciones extrarrenales.

Tratamientos biológicos novedosos y actualmente probados

Inhibición del interferón

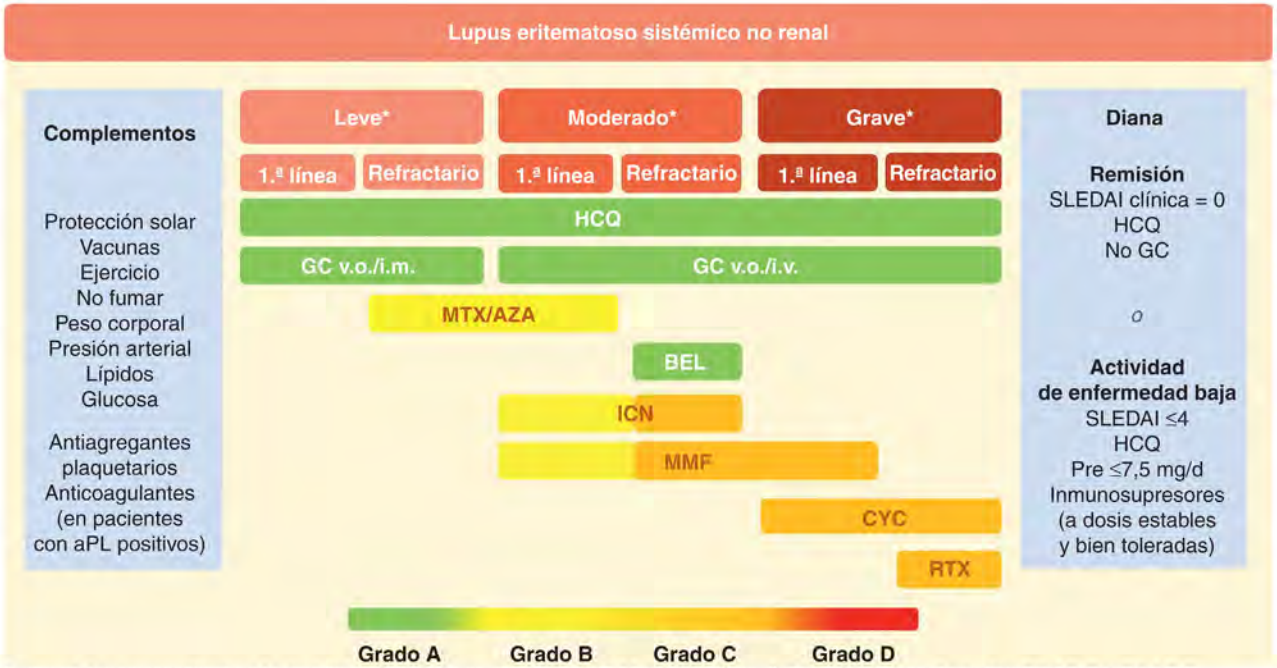
Al interferón tipo I (IFN-α) se le ha implicado en la patogenia del lupus debido a una rotura de la tolerancia inmunitaria. Dos estudios de fase IIb dirigidos al IFN-α con sifalimumab (Acm anti-IFN-α) y especialmente anifrolumab (Acm contra la subunidad 1 del receptor para IFN-α) en pacientes con un LES seropositivo de moderado a grave, a pesar de un tratamiento estándar, arrojaron resultados alentadores, y el número de pacientes que lograban una respuesta SRI con sifalimumab era significativamente mayor que con placebo[113,114]; la presencia de una firma génica del IFN de base se asociaba a una respuesta más fuerte en los pacientes tratados con anifrolumab. Sin embargo, y de forma inesperada, en un estudio posterior de fase III no se lograron resultados satisfactorios. De forma parecida, en un estudio de fase IIb con un Acm diferente frente al IFN-α, rontalizumab, no se cumplió el criterio de valoración primario[115].

Ustekinumab

Es un Acm antiinterleucina (IL)-12/23 aprobado para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. En un ensayo multicéntrico de fase 2 aleatorizado, con control de placebo en 102 pacientes con LES, con un LES extrarrenal moderadamente grave, la incorporación al tratamiento de ustekinumab se asoció a un número significativamente mayor de respuestas SRI-4 en comparación con el placebo (62 frente al 33%), con un buen perfil de seguridad[116]. Dado el número relativamente pequeño de pacientes, se necesitan ensayos de fase 3 más amplios para establecer la eficacia del fármaco.

Epratuzumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD22 que modula la función del linfocito B. A pesar de los resultados iniciales del ensayo EMBLEM en fase IIb en el LES de moderado a grave (los pacientes que recibieron una dosis acumulada de epratuzumab de 2.400 mg obtuvieron



Leve: síntomas constitucionales/artritis leve/exantema ≤9% ASC/PLT 50-100 x 10^3/mm^3; SLEDAI ≤6; manifestación BILAG C o BILAG B
Moderado: artritis tipo AR/exantema 9-18%/vasculitis cutánea ≤18% ASC/PLT 20-50 x 10^3/mm^3/serositis; SLEDAI 7-12; manifestaciones ≥2 BILAG
Grave: enfermedad mayor con riesgo orgánico (cerebritis, mielitis, neumonitis o vasculitis mesentérica; trombocitopenia con plaquetas <20 x 10^3/mm^3, enfermedad tipo PTT o síndrome hemofagocítico agudo; SLEDAI >12; ≥1 manifestación BILAG)

• **Fig. 86.1** Fármacos recomendados para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en función de la estratificación de la gravedad de la enfermedad. La graduación de la recomendación/el nivel de evidencia hace referencia a las manifestaciones extrarrenales. *aPL,* anticuerpos antifosfolípidos; *AR,* artritis reumatoide; *AZA,* azatioprina; *BEL,* belimumab; *BILAG,* British Isles Lupus Assessment Group; *CYC,* ciclofosfamida; *GC,* glucocorticoides; *HCQ,* hidroxicloroquina; *ICN,* inhibidores de la calcineurina; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato; *PLT,* plaquetas; *Pre,* prednisona; *PTT,* púrpura trombocitopénica trombótica; *RTX,* rituximab; *SLEDAI,* Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

mejorías significativas en la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo)[117], los ensayos posteriores de fase 3 EMBODY con más de 1.500 pacientes con lupus arrojaron resultados desalentadores. Tanto el epratuzumab como el placebo se acompañaban de descensos similares en el SLEDAI y cifras parecidas de pacientes alcanzaban una respuesta de valoración del lupus combinada basada en el BILAG (BICLA)[118].

Inhibición de la cinasa Janus

El baricitinib es un inhibidor oral selectivo de la cinasa Janus 1 (JAK1) y de la JAK2 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En un estudio aleatorizado reciente de fase 2 de 24 semanas en 314 pacientes con afectación cutánea y articular, la dosis de baricitinib de 4 mg/día se acompañaba de una diferencia marginal estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que lograban la resolución de la artritis o del exantema, definido por el SLEDAI (OR para la resolución de 1,8 frente al placebo; p = 0,04)[119]. El perfil de seguridad era compatible con los estudios previos del baricitinib en la AR y abre la vía para estudios futuros de fase 3.

Inhibición del factor activador de los linfocitos B más allá del belimumab

Los ensayos de inhibidores del factor activador de los linfocitos B (BAFF) posteriores, tras el éxito del belimumab, hacen hincapié en el hallazgo de nuevos fármacos eficaces para el lupus. El blisibimod inhibe selectivamente el BAFF soluble y el unido a la membrana. En pacientes con LES seropositivo activo, una dosis de blisibimod 200 mg/semana demostraba eficacia frente al placebo en un estudio de fase 2[120], con reducciones en las reagudizaciones, la dosis de GC, los valores de proteinuria y mejorías en la serología. Sin embargo, el ensayo posterior de fase 3 CHABLIS-SC1 en 442 pacientes no alcanzaba su criterio de valoración primario (versión actualizada del SRI), aunque más pacientes en el brazo del blisibimod lograban una reducción paulatina satisfactoria de los GC[121]. Al mismo tiempo, los dos ensayos enormes (cada uno con más de 1.100 pacientes) ILLUMINATE de tabalumab, un Acm contra el BAFF, demostraban resultados contradictorios. El ILLUMINATE 1 no alcanzaba el criterio de valoración primario[122], mientras que en el ILLUMINATE 2 el tabalumab cumplía su criterio de valoración primario solamente a dosis más altas y fracasaba en el cumplimiento de los criterios de valoración secundarios en pacientes con enfermedad de moderada a grave[123]. Debido a la heterogeneidad de estos resultados, se detuvo el desarrollo posterior del fármaco.

Tratamiento de las manifestaciones específicas del lupus eritematoso sistémico y algoritmos terapéuticos

PUNTOS CLAVE

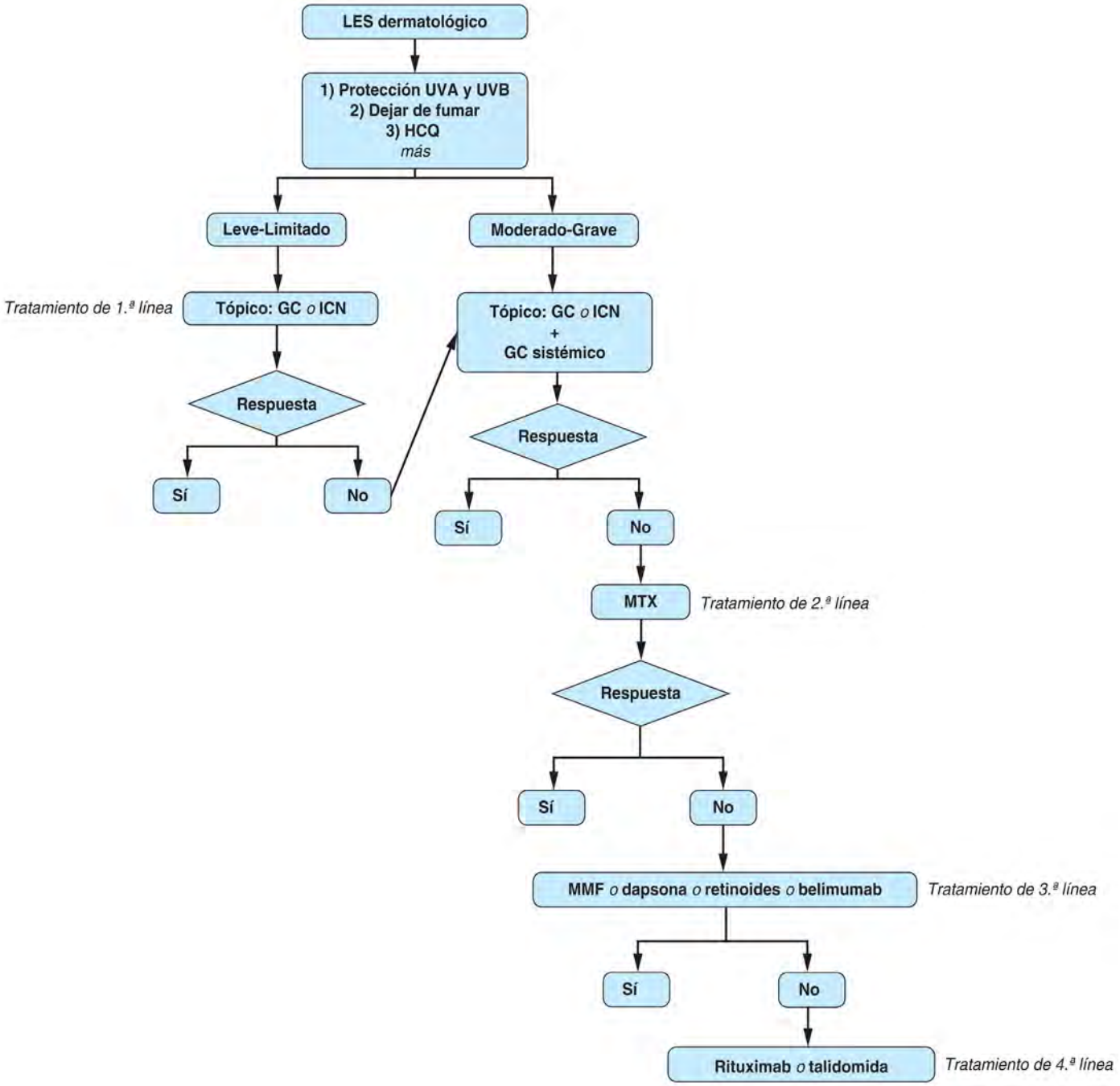
Para las manifestaciones cutáneas se recomiendan la profilaxis de la exposición solar, los GC y los ICN tópicos y los antipalúdicos sistémicos.
En la NLP moderadamente grave se recomiendan el MMF o las dosis bajas de CYC i.v.; se prefieren dosis altas de CYC i.v. en los casos de NLP grave.
El tratamiento de mantenimiento de la NL consta de AZA o MMF.
Se recomiendan los GC, los inmunosupresores o ambos para los acontecimientos neuropsiquiátricos que se consideren consecuencia de un proceso inmunitario o inflamatorio.
Se recomienda un tratamiento antiagregante/anticoagulante en el síndrome antifosfolípido (SAF).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Afectación mucocutánea y articular

Para todas las formas de afectación cutánea (incluida la fotosensibilidad) en el LES, hay que dar máxima importancia al uso de medidas de protección solar (cremas protectoras solares de amplio espectro y ropa protectora). Es esencial abandonar el consumo de tabaco, ya que también interfiere en la eficacia de los antipalúdicos en el lupus cutáneo[124]. Los GC tópicos reducen el enrojecimiento y la descamación. Los ICN tópicos (tacrolimús y pimecrolimús) son una alternativa útil, especialmente para la cara, porque producen menos efectos atróficos y menos rosácea que los corticoides tópicos[125].

El tratamiento sistémico de primera línea para la afectación cutánea consiste en antipalúdicos sistémicos, si no se han recetado ya, que se pueden usar solos o combinados con GC v.o. a dosis moderadas[126]. La HCQ es el antipalúdico de elección debido a sus efectos beneficiosos adicionales en el LES; en caso de respuesta incompleta o de indicios de retinopatía, puede usarse quinacrina (en el primer caso, como complemento al tratamiento con HCQ), aunque no está disponible en todos los países[127]. Casi el 40% de los pacientes no responderán al tratamiento de primera línea. En dichos casos puede añadirse MTX, ya que se ha mostrado eficaz en el lupus eritematoso cutáneo subagudo refractario y en el lupus eritematoso discoide[128]. Otras alternativas son los retinoides, la dapsona y el MMF[129-131]. El belimumab y el RTX también tienen una eficacia demostrada en las manifestaciones mucocutáneas, pero en los estudios publicados no se empleó una valoración validada para la respuesta de las lesiones cutáneas; el RTX puede ser menos eficaz en el lupus cutáneo crónico[103,132]. Por último, la talidomida se reserva para los casos de lupus eritematoso cutáneo graves recalcitrantes debido a su posible neurotoxicidad grave y potencialmente irreversible (fig. 86.2)[133,134].



● **Fig. 86.2** Algoritmo sugerido para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico (LES). Véanse los detalles en el texto. *GC,* glucocorticoides; *HCQ,* hidroxicloroquina; *ICN,* inhibidores de la calcineurina; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato; *UVA/UVB,* ultravioleta A/B.

En la artritis lúpica leve es suficiente el tratamiento con antipalúdicos. En la enfermedad persistente o muy activa se aconseja utilizar fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), en particular el MTX[27]. Los pacientes con una respuesta inadecuada a los FARME se pueden beneficiar de un tratamiento con belimumab, aunque este fármaco resulta menos eficaz en los casos de una artritis grave parecida a la AR[96]. En dichos casos, o en los síndromes de AR y LES solapados resistentes a los FARME, puede usarse RTX.

Nefritis lúpica

Terapia de inducción y de mantenimiento

Las estrategias terapéuticas actuales en la NL son una fase de inducción inicial, dirigida a mejorar sustancialmente la actividad de la enfermedad (o incluso alcanzar la remisión), seguida de una fase de mantenimiento, en la que el objetivo es maximizar el efecto terapéutico, consolidar la respuesta y prevenir las recurrencias. La estratificación del riesgo, en función del estudio anatomopatológico renal y las características demográficas, clínicas y analíticas del paciente, posibilita identificar a los pacientes con riesgo de mal pronóstico y que se podrían beneficiar de un tratamiento citotóxico más intensivo (tabla 86.5)[135]. La figura 86.3 y la tabla 86.6 resumen las recomendaciones terapéuticas en la NL.

Tratamiento de las reactivaciones renales y de la enfermedad recurrente

Alrededor del 30 al 50% de los pacientes con NLP de moderada a grave recaerán tras conseguir una remisión parcial o completa[136]. Las reactivaciones renales se caracterizan por un sedimento urinario activo y aumentos significativos de la creatinina sérica (SCr) (≥30% de incremento), y pueden influir de forma negativa en el pronóstico renal[137]; por el contrario, las reactivaciones proteinúricas sin cambios significativos de la función renal tienen un pronóstico más benigno. Los factores de riesgo de progresión a la NPT tras la reactivación nefrítica son los pacientes con una pérdida grave de función renal (Cr >2 mg/dl) en el momento de la respuesta, la respuesta parcial al tratamiento y la elevada cronicidad e índices de actividad en la biopsia renal. Hay que plantear la conveniencia de una biopsia renal repetida en el momento de la reagudización, dada la posibilidad de un cambio de clase histológica o la presencia de cronicidad avanzada.

Las opciones terapéuticas para la enfermedad recurrente consisten en 1) cambiar entre MMF y CYC[138]; 2) ICN (sola o añadida al MMF), o 3) RTX. En las reagudizaciones nefríticas graves nuestra estrategia preferida es una terapia citotóxica intensiva, con pulsos mensuales de CYC i.v. (si no se ha empleado previamente) combinados con MP i.v.

TABLA 86.5 Definiciones de la gravedad de la nefritis lúpica

Nefritis proliferativa	
Leve	1. Nefritis clase III sin características histológicas de gravedad (semilunas y necrosis fibrinoide)[a]; bajo índice de cronicidad (≤3); función renal normal; sin proteinuria en el intervalo nefrótico
Moderadamente grave	1. Enfermedad leve tal y como se define arriba con respuesta parcial o nula al tratamiento inicial de inducción o remisión tardía (>12 meses), *o* 2. Nefritis proliferativa focal con características histológicas adversas o incremento reproducible de Cr ≥30%, *o* 3. Nefritis clase IV sin características histológicas adversas
Grave	1. Moderadamente grave, como se define arriba, pero que no remite tras 6-12 meses de tratamiento, *o* 2. Enfermedad proliferativa con alteración de la función renal y necrosis fibrinoide o con semilunas en >25% de los glomérulos, *o* 3. Nefritis mixta membranosa y proliferativa, *o* 4. Nefritis proliferativa con cronicidad alta sola (índice de cronicidad >4) o combinada con actividad alta (índice de cronicidad >3 e índice de actividad >10), *o* 5. Glomerulonefritis rápidamente progresiva (duplicación de Cr en 2-3 meses)
Nefropatía membranosa	
Leve	1. Proteinuria fuera del intervalo nefrótico con función renal normal
Moderada	2. Proteinuria dentro del intervalo nefrótico con función renal normal en la presentación
Grave	3. Proteinuria dentro del intervalo nefrótico con función renal alterada en la presentación (≥30% de incremento de Cr)

[a]El tratamiento concomitante con glucocorticoides, fármacos inmunodepresores o ambos puede modificar el sedimento urinario y las observaciones histológicas, y ha de tenerse en consideración.
SCr, creatinina sérica.

Afectación del sistema nervioso central

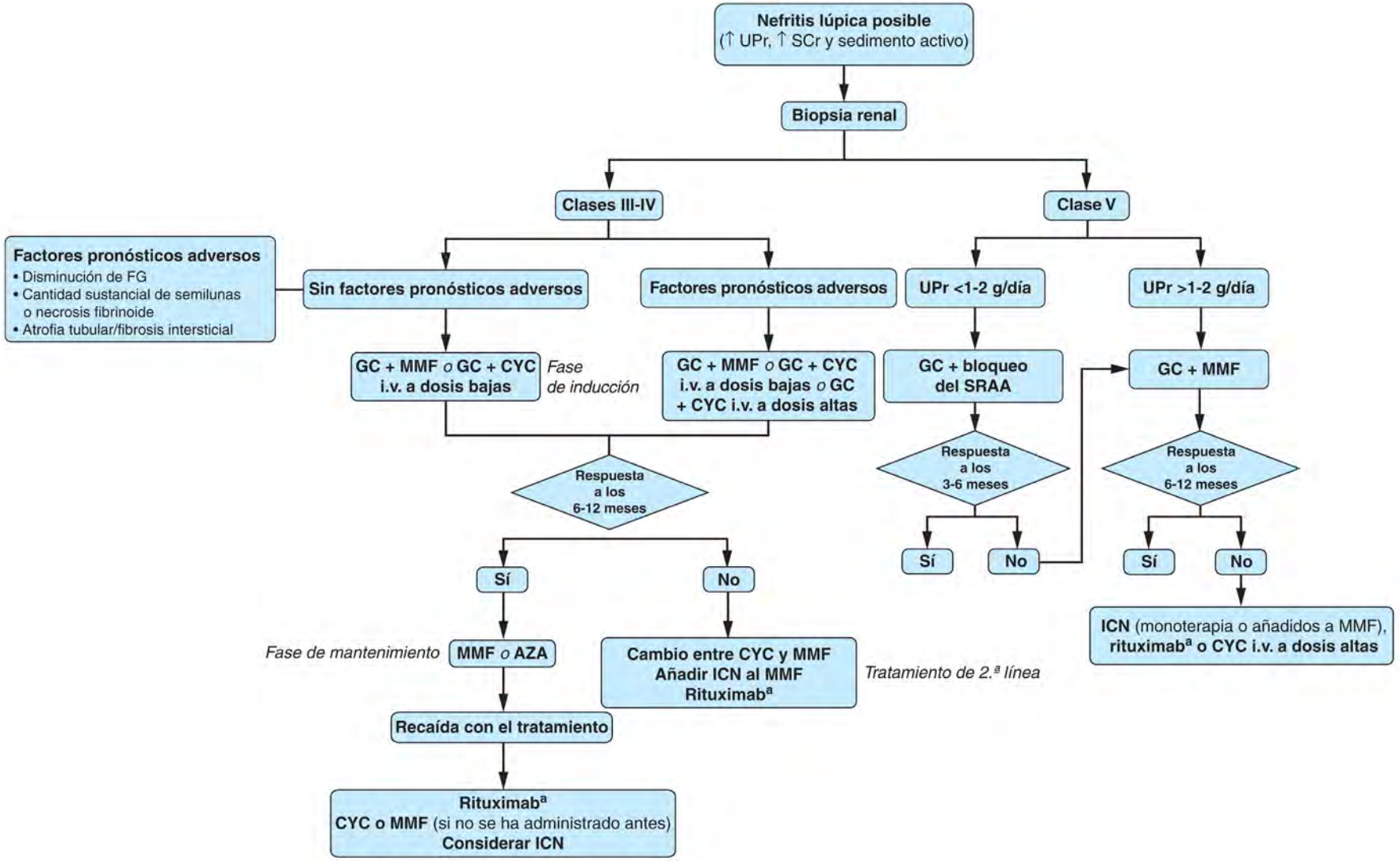
El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico constituye un desafío clínico debido a la atribución *per se* ambigua de los síndromes neuropsiquiátricos al LES y a la escasez de ensayos controlados[139]. La atribución de las manifestaciones neuropsiquiátricas al LES exige un abordaje multidisciplinar para descartar cuadros imitadores (infecciones, neoplasias malignas, etc.), y hay que considerar la presencia de factores de riesgo («favorecedores») (tipo y cronología de la manifestación, presencia de actividad generalizada no neurológica, resultados anormales en las pruebas de neuroimagen y del análisis del líquido cefalorraquídeo, aPL positivos), así como factores de confusión que favorezcan otros diagnósticos (fig. 86.4)[140]. El tratamiento inmunodepresor (GC solos o combinados con AZA en los casos de leves a moderados y CYC i.v. o RTX en los casos graves) se aconseja en los episodios neuropsiquiátricos considerados que puedan ser un proceso inmunitario o inflamatorio (p. ej., estado confusional agudo, meningitis aséptica, mielitis, neuritis óptica, convulsiones resistentes, neuropatías periféricas o psicosis) o cuando se producen en el contexto de un lupus activo generalizado[141-143]. El tratamiento anticoagulante se recomienda en episodios relacionados con los aPL, especialmente para la enfermedad cerebrovascular trombótica[144]. Los dos cuadros fisiopatológicos (inflamatorio y trombótico) pueden ser difíciles de distinguir o pueden coexistir en un mismo paciente. En estos casos puede considerarse una combinación de terapia inmunosupresora y anticoagulante/antitrombótica, como sucede en la enfermedad cerebrovascular que ocurre en presencia de una actividad de la enfermedad generalizada.

Afectación hematológica

Las citopenias periféricas son frecuentes, aunque suelen ser leves en el LES. Es necesaria una evaluación clínica y analítica exhaustiva para excluir fármacos causantes u otras causas secundarias.

Las manifestaciones hematológicas que necesitan con frecuencia tratamiento inmunosupresor son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI). En la figura 86.5 se describe el tratamiento inicial y el posterior de una trombocitopenia lúpica significativa. Los GC constituyen la piedra angular del tratamiento cuando está indicado (trombocitopenia: recuento de plaquetas <20-30 × 10^3/mm^3 o sangrado activo, AHAI: hemoglobina <8-9 mg/dl).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 86.3** Tratamiento recomendado de la nefritis lúpica proliferativa. La mejora (reducción de la proteinuria, estabilización o incremento de la filtración glomerular) se evalúa los primeros 3-4 meses siguientes al inicio del tratamiento. Todos los regímenes de inducción comprenden el pulso intravenoso de metilprednisolona (MP i.v.) (1 g/pulso × 3) seguido de prednisona (0,5-0,6 mg/kg v.o. durante las primeras 4 semanas siguientes a la inducción y después se reduce). Véase también la tabla 86.6. *AZA,* azatioprina; *CYC,* ciclofosfamida; *FG,* filtración glomerular; *GC,* glucocorticoides; *ICN,* inhibidores de la calcineurina; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *SCr,* creatinina sérica; *SRAA,* sistema renina-angiotensina-aldosterona; *UPr,* proteinuria. [a]A pesar del ensayo aleatorizado controlado fallido, la evidencia no aleatorizada sugiere que el rituximab es eficaz en los casos refractarios de la nefritis lúpica.

TABLA 86.6 Tratamiento de la nefritis lúpica

Nefritis lúpica clases I-II

Se recomienda el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona
GC (prednisona, 0,5-1 mg/kg/día durante 4-6 semanas, y después reduzca): en casos de proteinuria >1 g/día, sedimento urinario activo, características histológicas de podocitopatía o actividad extrarrenal de la enfermedad. Tres pulsos/día consecutivos de MP i.v. pueden acelerar la remisión y permitir el uso de dosis menores de GC (0,5 mg/kg/día)
Considere el tratamiento inmunosupresor (AZA, 1-2 mg/kg/día) para reducir la dosis acumulada de esteroides

Nefritis lúpica clases III-IV (± V)

Tratamiento inicial (de inducción) recomendado

Pulsos de MP (750-1.000 mg i.v. × 3 días), seguidos de prednisona, 0,5 mg/kg/día v.o.; pueden usarse dosis iniciales más altas si hay una actividad lúpica extrarrenal significativa
Tratamiento inmunosupresor
- Dosis baja de CYC (500 mg i.v. × 6 cada 2 semanas): en pacientes de raza blanca con enfermedad moderadamente grave
- MMF (3 g/día; o dosis equivalente de eMPS): en enfermedad moderadamente grave; de segunda línea en enfermedad grave; preferible en pacientes de raza negra o hispanos
- Dosis alta de CYC (0,75-1 g/m^2 i.v. × 7 pulsos/mes): en enfermedad grave

Tratamiento posterior (mantenimiento)

Los pacientes que mejoran (reducción de la proteinuria con estabilización o aumentos de la FG) en tratamiento de inducción pueden continuar con el tratamiento de mantenimiento
Reducción gradual de GC: 7,5-15 mg de equivalente de prednisona en días alternos
Tratamiento inmunodepresor
- MMF (2 g/día): preferido si hay inducción con MMF o en NL grave
- AZA (2 mg/kg/día): preferido si hay inducción con CYC i.v. o se contempla embarazo

Duración del tratamiento de mantenimiento: mínimo de 3 años; la reducción temprana (antes de 18-24 meses después de la respuesta renal) o la retirada del tratamiento inmunodepresor se asocian a mayor riesgo de reactivación

Nefritis lúpica clase V

Se recomienda el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Considere el tratamiento inmunosupresor en casos de proteinuria >1 g/día (en particular si hay proteinuria en el intervalo nefrótico), FG reducida

Tratamiento inicial (inducción)

Prednisona 0,5 mg/kg/día v.o.; considere pulsos iniciales de MP (750-1.000 mg i.v. × 3 días) en casos graves
Tratamiento inmunosupresor
- MMF (3 g/día; o dosis equivalente de eMPS): en enfermedad moderadamente grave o enfermedad grave
- ICN (ciclosporina A o tacrolimús): en enfermedad leve o moderadamente grave

Dosis alta de CYC (0,75-1 g/m^2 i.v. × 7 pulsos mensuales): en enfermedad moderadamente grave o enfermedad grave

Tratamiento posterior (mantenimiento)

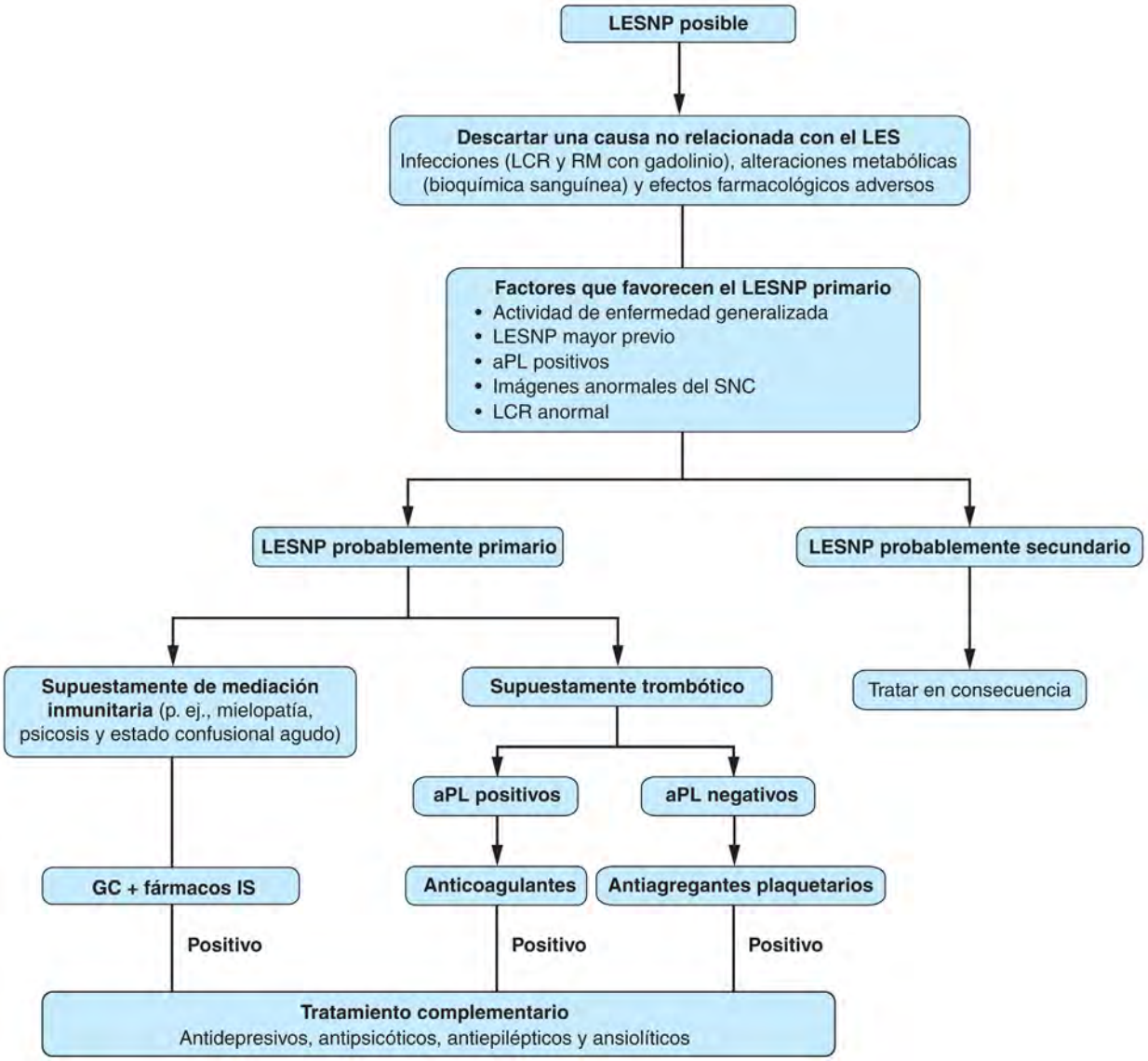
Los pacientes que mejoran (reducción de la proteinuria con estabilización o incremento de la FG) en tratamiento de inducción pueden continuar con el tratamiento de mantenimiento
Reducción gradual de GC: 7,5-15 mg de equivalente de prednisona en días alternos
Tratamiento inmunosupresor
- MMF (2 g/día): preferido si hay inducción con MMF; en enfermedad moderadamente grave o enfermedad grave
- ICN (ciclosporina A o tacrolimús): en enfermedad leve o moderadamente grave; consideración atenta de los riesgos de hipertensión, nefrotoxicidad o efectos adversos metabólicos

Objetivos terapéuticos y enfermedad resistente

La respuesta temprana al tratamiento a los 6 meses (definida como la normalización de la concentración de Cr y la reducción de la proteinuria al menos en un 50% o a menos de 1 g/día) es un factor predictivo de buen pronóstico renal a largo plazo[220,221]
La imposibilidad de conseguir la mejora de la función renal y de la proteinuria tras los 3-4 primeros meses o la respuesta tras 6-12 meses de tratamiento deben precipitar las decisiones sobre el cambio de tratamiento o su intensificación
La hematuria microscópica o la proteinuria no nefrótica pueden no desaparecer durante varios meses, y la respuesta renal completa (definida como una proteinuria <0,5 g/día con una FG normal o casi normal [± 10%]) puede producirse una media de 1,5-2 años después del tratamiento[222]
No está justificado suspender o cambiar el tratamiento inmunosupresor por no haberse logrado la respuesta renal completa antes de completar al menos 2 años de tratamiento, a no ser que se haya producido un empeoramiento definido de la enfermedad (aumento reproducible de la Cr y/o incremento de la proteinuria)

AZA, azatioprina; *CYC,* ciclofosfamida; *eMPS,* micofenolato de sodio con cubierta entérica; *FG,* filtración glomerular; *GC,* glucocorticoides; *ICN,* inhibidores de la calcineurina; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MP,* metilprednisolona; *NL,* nefritis lúpica; *SCr,* creatinina sérica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 86.4** Estrategia diagnóstica y tratamiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con una posible afectación neuropsiquiátrica. Resonancia magnética (RM) cerebral o espinal que incluye protocolos en T1, T2, FLAIR y ponderada en difusión. *aPL,* anticuerpos antifosfolípidos; *GC,* glucocorticoides; *IS,* inmunosupresores; *LCR,* líquido cefalorraquídeo; *LESNP,* lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; *SNC,* sistema nervioso central.

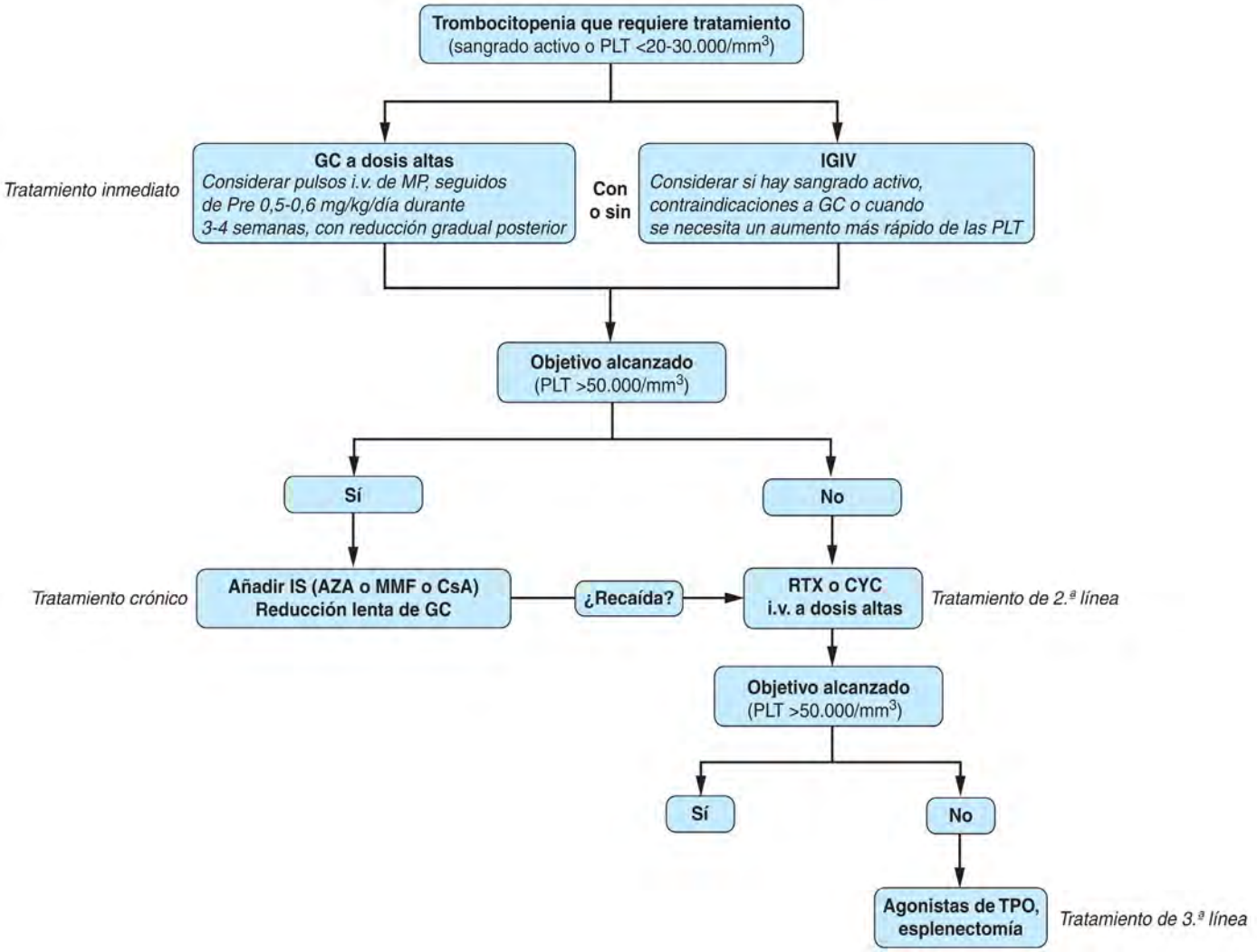
Es aconsejable el uso de pulsos i.v. de MP durante la fase de tratamiento inmediato y la instauración temprana de fármacos ahorradores de GC (AZA, MMF o CsA) para intentar facilitar la reducción paulatina de los GC. La IGIV también se puede administrar en la fase aguda cuando la respuesta a los GC no es la adecuada. En los pacientes que no responden a los GC (es decir, incapacidad para alcanzar un recuento de plaquetas >50.000/mm^3) o con recaídas, debe plantearse la administración de RTX, aunque también se ha usado la CYC[106,145]. Los agonistas de la trombopoyetina o la esplenectomía han de considerarse cuando fracasan todas las alternativas terapéuticas[146].

El tratamiento de la AHAI sigue los mismos principios, con la excepción de los agonistas de la trombopoyetina.

Síndrome antifosfolípido

Hay aPL (anticardiolipina, anti-β_2-glucoproteína I [anti-β_2GPI] y anticoagulante lúpico) en el 30-40% de los pacientes con LES y confieren mayor riesgo de complicaciones trombóticas, desenlaces obstétricos adversos y aumento irreversible de los daños[147,148]. La combinación de trombosis vascular, morbilidad obstétrica o ambas y la presencia persistente de aPL medidos al menos con una diferencia de 12 semanas definen el SAF[149]. Los estudios en el SAF no han distinguido entre pacientes con SAF primario y con un SAF y un LES solapado; por tanto, los principios del tratamiento del SAF (antiagregación o anticoagulación, diana del índice internacional normalizado [INR]) no difieren entre los dos cuadros y se describirán con detalle en el capítulo 87.

Debe sospecharse otro tipo de nefropatía vascular oclusiva de vasos pequeños con características histológicas de microangiopatía trombótica y lesiones vasculares crónicas, denominada *nefropatía del SAF,* en los pacientes con aPL y LES con hipertensión, proteinuria (habitualmente en intervalo subnefrótico), hematuria y deterioro renal[150]. A estos pacientes puede beneficiarles el tratamiento antiagregante o antitrombótico, aunque sigue siendo frecuente que se desarrolle una NPT[151]. Se ha demostrado la activación aberrante de la vía del objetivo en mamíferos de la rapamicina (mTOR) en la nefropatía del SAF y en las lesiones renales vasculares relacionadas con el SAF superpuestas a una NL inflamatoria, lo que sugiere que los fármacos dirigidos contra esta vía pueden resultar útiles en estos pacientes[152].



• **Fig. 86.5** Algoritmo sugerido para el tratamiento de la trombocitopenia autoinmunitaria en el lupus eritematoso sistémico (LES). *AZA,* azatioprina; *CsA,* ciclosporina A; *CYC,* ciclofosfamida; *GC,* glucocorticoides; *IGIV,* inmunoglobulina intravenosa; *IS,* inmunosupresor; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MP,* metilprednisolona; *PLT,* plaquetas; *Pre,* prednisona; *RTX,* rituximab; *TPO,* trombopoyetina.

Temas especiales: tratamiento dirigido, enfermedad resistente y lupus en el embarazo

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento dirigido en el LES debe encaminarse a minimizar la actividad de la enfermedad, prevenir las reagudizaciones, detener los daños crecientes y mejorar la supervivencia y la calidad de vida.
- El resultado del embarazo en las mujeres con LES es óptimo cuando la enfermedad permanece inactiva durante al menos 6 meses antes de la concepción.
- La continuación de la HCQ durante el embarazo se asocia a mejores resultados maternos y fetales.

Tratamiento dirigido en el lupus eritematoso sistémico

Al igual que sucede en la AR, un grupo de trabajo internacional ha propuesto recientemente el principio del tratamiento dirigido para el LES[153]. No obstante, y a diferencia de la AR, el LES muestra una heterogeneidad notoria y ciertas metas del tratamiento del LES pueden aplicarse a todos los pacientes. Entre estas metas destacan: 1) control de la actividad de la enfermedad; 2) prevención de las reagudizaciones de la enfermedad; 3) minimización de los daños irreversibles crecientes; 4) evitación de la toxicidad farmacológica, y 5) mejora de la calidad de vida del paciente. Esos objetivos tienen una interdependencia estrecha y se alcanzan mejor mediante un plan estratégico diseñado de forma individualizada, en lugar de ser una cuestión de fármacos individuales. Esta estrategia debe tener en consideración las preferencias del paciente, la edad, el potencial de fertilidad, la seguridad y los costes de los fármacos disponibles[154].

En cuanto al control de la actividad de la enfermedad, la meta óptima ha de ser la ausencia de actividad en todos los sistemas orgánicos (reflejada en un SLEDAI = 0) con la menor dosis posible de GC y con una dosis de mantenimiento estándar de fármacos inmunosupresores. Sin embargo, estudios recientes han demostrado también que un estado de «actividad de enfermedad baja» puede conferir del mismo modo un riesgo bajo en lo referente a futuros incrementos de daños[155-157]. El Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) se ha definido como un SLEDAI-2K ≤4 sin actividad en un órgano principal, sin actividad de enfermedad nueva, con una valoración global del médico del Physician Global Assessment (PGA) (0 a 3) ≤1, una dosis de prednisona ≤7,5 mg/día y dosis bien toleradas de fármacos inmunosupresores[158];

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 86.7 Abordaje para el tratamiento del embarazo en el lupus eritematoso sistémico

Planificación del embarazo
- Comentar los posibles deseos de quedarse embarazada en cada consulta o al cambiar de medicación
- Estratificar el riesgo en función del estado de la enfermedad, la presencia de autoanticuerpos específicos y los fármacos usados
- Hay que asegurar que el lupus está inactivo durante un mínimo de 6 meses
- Desaconsejar el embarazo si Cr >2 mg/dl
- Fármacos permitidos durante el embarazo: GC, HCQ, AZA y CsA

Determinar los aPL y otros anticuerpos que puedan tener relevancia (anti-SSA y anti-SSB)

Después de la concepción
- Obtener una serología y una bioquímica de base (Cr, Alb, ácido úrico, anti-ADNbc y C3/C4)
- Monitorización estrecha de la presión arterial y de la proteinuria. Cuando aparecen, distinguir entre nefritis lúpica y preeclampsia
- Monitorización de BCC entre la semana 18 y la 24 de la gestación en las mujeres con anticuerpos anti-SSA y/o anti-SSB o con un episodio previo de BCC
- La presencia de actividad lúpica generalizada, un sedimento de orina activo y un complemento sérico bajo están a favor de una nefritis lúpica
- En las pacientes con SAF, considerar la combinación de heparina y ácido acetilsalicílico para reducir la pérdida del embarazo y la trombosis. Las pacientes con aPL pueden tratarse con ácido acetilsalicílico, aunque no hay datos adecuados para apoyar su administración

ADNbc, ADN bicatenario; *Alb,* albúmina sérica; *aPL,* anticuerpos antifosfolípidos; *AZA,* azatioprina; *BCC,* bloqueo cardiaco congénito; *CsA,* ciclosporina A; *GC,* glucocorticoides; *HCQ,* hidroxicloroquina; *SAF,* síndrome antifosfolípido; *SCr,* creatinina sérica.

para que el pronóstico sea significativo, debe estar presente durante un tiempo sustancial (es decir, al menos 12 meses).

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico resistente

La CYC i.v. combinada con MP i.v. se ha considerado durante mucho tiempo el tratamiento de elección de la mayoría de los pacientes con lupus grave peligroso para la vida. En los casos menos graves, el MMF se puede usar en pacientes con LES resistente, incluidos casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo[131] y casos de NL con una respuesta inadecuada a la CYC[138]. Se ha demostrado la eficacia de los ICN en el lupus resistente al tratamiento inmunosupresor estándar[70], en particular en la NL, donde se han ilustrado los beneficios del tratamiento combinado con MMF[78,80]. El belimumab debe considerarse en pacientes con manifestaciones extrarrenales activas de una gravedad moderada que no responden al estándar del tratamiento y/o que no mantienen una dosis de prednisona aceptable (≤7,5 mg/día). En ciertas manifestaciones, en las que los fármacos inmunosupresores convencionales no han logrado un control adecuado de la enfermedad, el RTX (como terapia «fuera de ficha técnica») puede resultar de utilidad. Algunos ejemplos son las citopenias, especialmente la trombocitopenia (tasas de respuesta completa [RC] de hasta un 90%), manifestaciones neuropsiquiátricas inflamatorias (RC del 61%), NLP (RC del 51%) y artritis similar a la AR[102,106,159]. En algunos pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) o trombocitopenia autoinmunitaria, también pueden considerarse las IGIV como tratamiento complementario. El trasplante de células madres hematopoyéticas autólogo debe reservarse para los pacientes con LES en estado crítico y se ha de realizar en centros con experiencia en este procedimiento[160].

Tratamiento del lupus en el embarazo

El embarazo puede incrementar la actividad de la enfermedad y precipitar la aparición de reactivaciones, que son habitualmente leves; el 35-50% de las pacientes con lupus presentan una actividad de la enfermedad evidente durante la gestación[161]. Los factores de riesgo para desenlaces maternos y fetales adversos (preeclampsia, pérdida del embarazo y parto prematuro, etc.) son la enfermedad activa durante los 6 meses previos a la concepción, la interrupción de la HCQ, un antecedente de NL y la presencia de aPL, especialmente anticoagulante lúpico[161,162]. El tratamiento de la mujer embarazada con una reactivación del LES es difícil y debe abordarse de forma multidisciplinar (tabla 86.7).

El lupus neonatal es inusual en niños nacidos de madres con anticuerpos anti-SSA/Ro o anti-SSB/La. La complicación de mayor gravedad es el bloqueo cardiaco completo (BCC) neonatal, que aparece hasta en el 2% de estos embarazos y tiene una mortalidad del 20 al 30%. Cabe destacar que el riesgo de recidiva en una madre que ya ha tenido un niño con BCC se acerca al 20%[163]. Por tanto, a todas las mujeres con LES se les debe hacer un cribado de anticuerpos anti-Ro/La antes de planificar un embarazo. El periodo más vulnerable para la aparición de los trastornos de la conducción es entre las semanas 18 y 26 de gestación, durante las cuales hay que evaluar a las pacientes con anti-Ro/La mediante ecocardiografía Doppler fetal semanal o quincenalmente para una pronta identificación de las anomalías de conducción, sobre todo de una prolongación del intervalo PR. Si aparece BCC, ninguna modalidad terapéutica lo revierte[163]. Por el contrario, el bloqueo de primer grado puede revertirse potencialmente con GC fluorados, como la dexametasona (4 mg/día), instaurados en el momento del diagnóstico y mantenidos durante todo el embarazo[164]. Curiosamente, lo más importante es que la utilización de HCQ se ha asociado a menor riesgo de recidivas del lupus cardiaco neonatal, aunque datos recientes sugieren que también se asocia a una reducción significativa del riesgo (60%) para las manifestaciones cutáneas del síndrome[19,165].

Respecto a la lactancia materna, la American Academy of Pediatrics (AAP) establece que la lactancia es permisible en las mujeres que reciben GC, pero que el intervalo entre la dosis y la toma de leche debe ser al menos de 4 h si la dosis de prednisona es mayor de 20 mg/día. Los antipalúdicos y la AZA pueden continuarse durante la lactancia; la ciclosporina también se considera compatible con la lactancia, aunque los datos son limitados. Por el contrario, el MTX, el MMF, la leflunomida y la CYC están contraindicados durante la lactancia.

Enfermedades concomitantes

PUNTOS CLAVE

- En un paciente con LES con una posible infección, hay que considerar el síndrome clínico, el antecedente de exposición epidemiológica y el grado neto de inmunodepresión.
- Las vacunas son seguras, eficaces e importantes en los pacientes con LES estable inactivo. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores o dosis altas de GC.
- Puede preferirse la hemodiálisis a la diálisis peritoneal en la nefropatía terminal. Hay que evaluar a los pacientes para un posible trasplante renal.
- Se recomienda una adhesión estricta a las guías de prevención primaria de enfermedad cardiovascular de la población general.

Infecciones y vacunaciones

Factores de riesgo y tratamiento general

Las infecciones son responsables del 20-55% de todas las muertes en los pacientes con LES. El sistema respiratorio, las vías urinarias y el SNC son los lugares afectados con mayor frecuencia[166]. El riesgo de infección en el LES se asocia a factores relacionados con el tratamiento

y con la enfermedad; las dosis altas de GC (cada aumento de 10 mg/día de prednisona se asocia a un incremento de 11 veces de riesgo de infección grave), la CYC, el MMF y el RTX se asocian a aumento del riesgo de infección. Además, una actividad de la enfermedad alta, una leucopenia grave y la presencia de afectación renal también son factores contribuyentes independientes[167-170]. La protección frente a las infecciones debe ser proactiva, centrándose tanto en la prevención primaria como en un diagnóstico y un tratamiento oportunos.

La evaluación de un paciente con lupus que recibe tratamiento inmunosupresor y que presenta síntomas o signos que sugieren infección se complica porque las infecciones pueden simular una reactivación del lupus[171]. Las observaciones que favorecen el diagnóstico de infección son la presencia de tiritona, leucocitosis y/o neutrofilia (especialmente sin tratamiento esteroide) y un valor de proteína C reactiva (CRP) alto[172]. Un valor de proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRPas) >6 mg/dl se ha asociado a infección activa en el LES (especificidad del 84%), pero en algunas ocasiones no sucede en la práctica clínica[173]. Del mismo modo, la elevación de los valores séricos de procalcitonina puede facilitar la distinción entre una infección y una reagudización de la enfermedad en el LES; en una revisión sistemática de la bibliografía médica se sugiere que un valor de procalcitonina ≥0,5 μg/l sugiere firmemente una infección bacteriana en el contexto del LES[174]. A la espera de los resultados microbiológicos, puede instaurarse un tratamiento antimicrobiano empírico (incluidos antibióticos de amplio espectro ante la sospecha de infección hospitalaria) basándose en la gravedad del síndrome clínico y en el estado neto de inmunosupresión (fig. 86.6). El reconocimiento temprano de la sepsis es de crucial relevancia; para este fin, escalas validadas, como la valoración rápida del fallo orgánico secuencial (qSOFA), permiten identificar a los pacientes con riesgo de desenlaces adversos[175].

Vacunaciones

Aunque hipotéticamente pueden inducir una activación policlonal en el lupus que precipite una reactivación, se cree que son seguras[176]. Los pacientes con lupus deben recibir las vacunas siguiendo las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para la inmunización de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunitarias[177]. Las vacunas de microorganismos vivos inactivados (sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, virus de la varicela-zóster y *vaccinia* [viruela]) están contraindicadas en los pacientes que toman fármacos inmunosupresores o dosis mayores de 20 mg/día de prednisona. La vacunación contra la gripe y *Streptococcus pneumoniae* (tanto el conjugado neumocócico 13 como la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos) es obligatoria, a pesar de que las cifras de seroprotección y seroconversión son menores en el lupus que las de los controles sanos[178]. Deben administrarse preferentemente durante la remisión de la enfermedad. La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) también se recomienda en los pacientes adolescentes con lupus, dada su seguridad y la probabilidad de infección persistente por el VPH y la consiguiente neoplasia intraepitelial escamosa resultante en el contexto del LES[179].

La vacunación frente al herpes zóster (Zostavax) puede plantearse en los pacientes con lupus mayores de 50 años, pero debe administrarse al menos 14 días antes de empezar el tratamiento inmunosupresor o diferirse al menos 1 mes tras suspender la dosis alta de GC o el tratamiento inmunosupresor intensivo. La vacuna Shingrix, nueva y mucho más eficiente, no se ha probado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, por lo que aún no puede recomendarse. La vacunación frente a la hepatitis B con vacunas recombinantes parece eficaz y segura en los pacientes inactivos con LES tratados con dosis bajas de GC que no reciben fármacos inmunosupresores[180]. La utilización de GC puede contribuir a que las respuestas de anticuerpos estén amortiguadas.

Nefropatía crónica y nefropatía terminal

Factores de riesgo y diálisis

Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis han demostrado una disminución del riesgo de NPT asociada a NL entre las décadas de 1970 y 1990 (riesgo a los 15 años desde más del 30 al 22%), que iba seguida de una fase de estabilización y, sorprendentemente, de un aumento del riesgo en los últimos años[181]. La NL clase IV es la que confiere el riesgo más alto de desarrollar NPT. Otro estudio reciente ha demostrado que la mortalidad por cualquier causa secundaria a NPT asociada a NL ha disminuido durante los últimos 20 años, al menos en EE. UU., donde la tasa de mortalidad/100 pacientes-año ha disminuido de 11,1 en 1995-1999 a 6,7 en 2010-2014 (HR de mortalidad de 0,51 a 0,68, dependiendo de la raza del paciente)[182]. Las infecciones y los episodios cardiovasculares constituyen las principales causas de muerte, aunque su incidencia ha disminuido también. Entre los factores clínicos predictivos de NPT están una función renal basal disminuida y la hipertensión, así como la incapacidad para lograr la remisión, mientras que la presencia de necrosis fibrinoide, semilunas fibrosas y fibrosis intersticial con atrofia tubular también se asocian a un aumento del riesgo[183,184]. En los pacientes con un deterioro rápido de la función renal, el tratamiento inmunosupresor (pulso de MP i.v. y CYC, 0,4-0,5 g/m^2 i.v., administrada 8-10 h antes de la diálisis, de manera que se puede eliminar el fármaco) puede continuar durante la diálisis.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con LES en diálisis se acerca al 80-90%, comparable a la de los pacientes con LES que no están en diálisis[185]. La hemodiálisis puede ser la primera opción de tratamiento renal sustitutivo, especialmente en los pacientes que aún están recibiendo tratamiento inmunosupresor, debido a las mayores cifras de complicaciones infecciosas (sobre todo la peritonitis) en los pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria, aunque la última se considera generalmente segura en el LES[186]. Puede considerarse la suspensión del tratamiento citotóxico en los pacientes con una elevación estable de la Cr ≥5 mg/dl con un sedimento urinario inactivo, una biopsia renal que muestre solo fibrosis y atrofia o un tamaño contraído del riñón. En un estudio reciente se sugería que el tiempo invertido en la diálisis antes del trasplante renal (>2 años, en particular) puede tener una influencia negativo sobre la supervivencia[187]. No obstante, un periodo mínimo de 3 meses de diálisis puede permitir que algunos pacientes recuperen una función renal adecuada durante periodos de tiempo significativos.

Trasplante renal

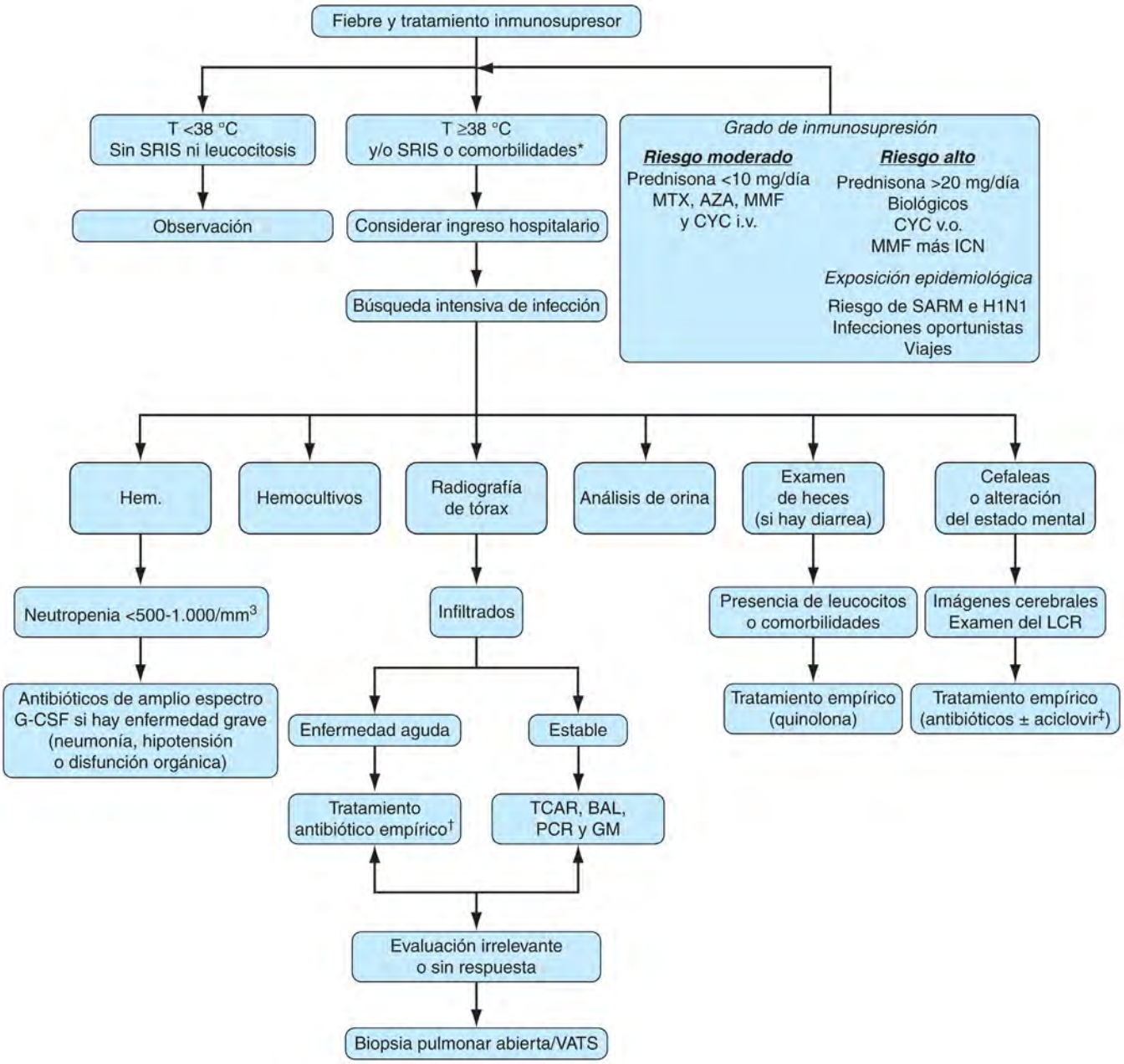
Es una alternativa viable para los pacientes con lupus y NT. La supervivencia del injerto y del paciente resulta generalmente comparable a la de otros grupos de pacientes, aunque la base étnica puede influir sobre la supervivencia a largo plazo[188,189]. El trasplante preventivo debe tenerse en cuenta porque se acompaña de resultados superiores para el injerto y el paciente.

No existen estudios prospectivos que comparen varios regímenes inmunosupresores después del trasplante renal en el LES. Generalmente se incluyen los ICN en la fase de inducción (6-12 meses) para evitar el rechazo agudo del trasplante[190]. Su uso debe minimizarse durante la fase de mantenimiento, y es preferible emplear otros fármacos inmunosupresores (MMF y AZA). Los estudios de biopsia de vigilancia han demostrado que la recurrencia subclínica de la NL (habitualmente clases leves I/II) en el aloinjerto renal no es inusual, aunque rara vez constituye un problema clínico significativo. Los factores de riesgo de la recidiva son la raza negra, el sexo femenino y el trasplante de un donante vivo[191,192]. El SAF se ha asociado a la trombosis renal después del trasplante y a un mal resultado del injerto, y aconseja un tratamiento anticoagulante[193].

Morbilidad cardiovascular

El LES se considera un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (ECV) debido a los factores de riesgo tradicionales y los asociados a la enfermedad, como una actividad de la enfermedad persistente, la presencia de aPL y el uso de GC[194]. Biomarcadores como la lipoproteína de alta densidad (HDL) proinflamatoria o la CRP están elevados en los pacientes con lupus y se han correlacionado con el engrosamiento de la íntima y la media carotídeas, un marcador subrogado de una aterosclerosis subclínica[195].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 86.6** Evaluación y tratamiento iniciales de los pacientes con lupus eritematoso sistémico que reciben tratamiento inmunosupresor y tienen fiebre u otros síntomas y signos que sugieren infección. *Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): temperatura (T) ≥38 °C o <36 °C, taquicardia (frecuencia cardiaca >90/min), taquipnea (frecuencia respiratoria >20/min), leucocitos >12.000/mm^3; enfermedades concomitantes: edad mayor de 65 años, diabetes, enfermedad cardiopulmonar crónica. †Considere tratamiento empírico de neumonía por *Pneumocystis* en la hipoxemia grave o infiltrados pulmonares difusos. ‡Considere tuberculosis y otras infecciones oportunistas del sistema nervioso central. *AZA,* azatioprina; *BAL,* lavado broncoalveolar; *CYC,* ciclofosfamida; *G-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos; *GM,* galactomanano; *H1N1,* gripe H1N1; *Hem.,* hemograma completo; *ICN,* inhibidores de la calcineurina; *LCR,* líquido cefalorraquídeo; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa; *SARM, Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; *TCAR,* tomografía torácica de alta resolución; *VATS,* toracoscopia con vídeo. (Modificado de Papadimitraki ED, Bertsias K, Chamilos MD, Boumpas DT: Systemic lupus erythematosus: cytotoxic drugs. In: Tsokos G, Buyon JP, Koike T, Lahita RG, editors: *Systemic lupus erythematosus*, ed 5, St. Louis, 2010, Elsevier, pp 1083-1108.)

Se recomienda el control estrecho de los factores de riesgo tradicionales de la ECV en los pacientes con LES. La prevención primaria de la ECV debe seguir los principios que se aplican a la población general. En todos los pacientes con lupus hay que calcular el riesgo de ECV a 10 años utilizando alguna de las escalas de predicción validadas. Esto es muy importante, ya que muchos pacientes con LES son jóvenes y el riesgo relativo les proporciona una predicción más exacta que el riesgo absoluto[196]. Es muy importante dejar de fumar. Hay que controlar la hipertensión manteniéndola por debajo de 130/80 mmHg. Para la dislipidemia, dos EAC recientes realizados en el LES de adultos y niños no han demostrado el beneficio de la atorvastatina en el engrosamiento de la íntima y la media carotídeas ni en las calcificaciones en la arteria

coronaria[197,198]. El ácido acetilsalicílico a dosis bajas disminuye el riesgo de ECV en el LES (HR de 0,24 en un estudio retrospectivo)[199], pero se desaconseja su utilización universal para la prevención primaria de la ECV por estudios recientes en la población general, en los que los beneficios del ácido acetilsalicílico eran contrarrestados en gran medida por un riesgo de sangrado significativamente mayor[200].

Osteoporosis

La actividad de la enfermedad, la menopausia prematura causada por el uso de fármacos gonadotóxicos, la deficiencia relativa de vitamina D y el uso de GC sistémicos contribuyen a una menor densidad mineral ósea en el LES[201]. Las modificaciones del estilo de vida, como la implicación en el ejercicio y el mantenimiento de un índice de masa corporal normal, son importantes, al igual que abandonar el consumo de tabaco y reducir la ingesta de alcohol. Se recomiendan suplementos de vitamina D en casos de carencias (<20 ng/ml) o de insuficiencia (<30 ng/ml) para mantener los valores de 25-OH vitamina por encima de 30 ng/ml[202].

Para prevenir la osteoporosis inducida por GC, las directrices del American College of Rheumatology (ACR) de 2017 para la población general incluyen la estratificación del riesgo de fracturas, incluyendo el cálculo de la puntuación FRAX para pacientes mayores de 40 años. Cuando el tratamiento está justificado, los bisfosfonatos suelen considerarse los fármacos de primera elección[203].

Neoplasias malignas en el lupus

Los pacientes con LES tienen un riesgo ligeramente elevado de sufrir cáncer en general (incidencia estandarizada [SIR], 1,14-1,28)[204,205]. Ciertos tipos de neoplasias malignas son más frecuentes en los pacientes con LES, en particular el linfoma no hodgkiniano, el cáncer de cuello uterino y el pulmonar. Se ha implicado al tratamiento inmunosupresor, a las exposiciones a virus y a la propia enfermedad en este riesgo alterado.

El linfoma no hodgkiniano se asocia al LES (SIR, 3,6-4,3), incluso en la enfermedad de inicio en la edad pediátrica[206,207], siendo el subtipo más frecuente el linfoma B de células grandes. El linfoma de Hodgkin también es más frecuente (SIR, 3,2). En consecuencia, se necesita un alto índice de sospecha para detectar pronto el linfoma, seguido de un estudio intensivo y una disposición a realizar una biopsia de un ganglio linfático.

La displasia cervical está aumentada en las mujeres con LES (OR agrupada, 8,7)[208] debido a una alteración en la eliminación del VPH. Se recomienda realizar un estudio citológico de cribado cervical con pruebas de detección del VPH en todas las pacientes con LES; en las mujeres con ADN del VPH detectable hay que realizar a continuación un cribado mediante estudio citológico cervical cada 6 meses. En el resto de las pacientes es suficiente con repetir el cribado de forma anual. Las pacientes menores de 25 años deben vacunarse frente al VPH, como en la población general. El mayor riesgo de cáncer de pulmón puede ser menor de lo que antes se creía, aunque es mayor en los fumadores (SIR, 1,16-1,3)[204,209]. Por el contrario, los pacientes con LES parecen tener un riesgo ligeramente reducido de sufrir ciertos cánceres no hematológicos (mama, ovario, endometrio y próstata: SIR, 0,66-0,77)[204]. Basándose en lo anterior, está justificada la implementación de estrategias preventivas para minimizar las neoplasias malignas en todos los pacientes con lupus (control de la enfermedad, administración juiciosa de fármacos citotóxicos, abandono del tabaco y vacunación frente al VPH)[210].

Aspectos relacionados con la salud de la mujer

PUNTOS CLAVE

- Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina reducen las cifras de fallo gonadal en las mujeres jóvenes con LES grave tratado con dosis altas de CYC.
- Los métodos anticonceptivos, incluidas las hormonas, son generalmente seguros en la mayoría de las pacientes con LES.

El fallo ovárico prematuro es un efecto adverso del tratamiento con dosis altas de CYC que depende de la edad y de la dosis; una dosis acumulada >10 g y una edad superior a 40 años se asocian a un riesgo particularmente aumentado. Por el contrario, el régimen Euro-Lupus de CYC con dosis bajas se asocia a un riesgo significativamente menor de toxicidad gonadal[30]. Las estrategias para conservar la fertilidad en mujeres con LES después de la pubertad son los anticonceptivos hormonales, los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la crioconservación de embriones y ovocitos[211]. Hay que considerar las preferencias individuales de la paciente. En las pacientes tratadas con dosis altas de CYC, recomendamos un protocolo con antagonistas de GnRH para protegerlas frente al fallo ovárico prematuro. En los hombres, la administración de testosterona y el banco de esperma constituyen estrategias válidas para conservar la función testicular o la fertilidad (v. tabla 86.3)[212].

Los métodos anticonceptivos hormonales son generalmente seguros en la mayoría de las pacientes con LES con una enfermedad estable e inactiva. Dos EAC no encontraron ningún incremento significativo en las reactivaciones en las pacientes sin actividad acentuada de la enfermedad en la entrada en el estudio, y una revisión sistemática concluyó que los beneficios de su uso superan los posibles riesgos en la mayoría de los métodos anticonceptivos[213]. Sin embargo, las mujeres con aPL deben evitar los métodos hormonales combinados debido al mayor riesgo de trombosis. De forma parecida, en las pacientes alrededor de la menopausia se puede utilizar un tratamiento hormonal sustitutivo para tratar las manifestaciones menopáusicas vasomotoras sobresalientes, siempre que la enfermedad esté estable/inactiva y los aPL sean negativos. Por otra parte, cuando los aPL son positivos, hay que sopesar cuidadosamente el uso de tratamiento hormonal sustitutivo frente al riesgo de trombosis y ECV. La EULAR ha publicado recientemente recomendaciones relacionadas con la salud de las mujeres en el LES[214].

Recomendaciones basadas en pruebas y en expertos para el lupus eritematoso sistémico

Dada la naturaleza sistémica del LES, numerosos aspectos médicos están implicados en la asistencia de dichos pacientes, lo que dicta una estrategia multidisciplinar. Para este fin, la EULAR ha diseñado unas recomendaciones que cubren los aspectos más importantes del diagnóstico, el tratamiento y la monitorización[143,214-217]. Desarrolladas no solo por especialistas sino también por internistas y médicos de atención primaria, se basan en la combinación de una estrategia basada en pruebas y en el consenso de opinión de expertos. El ACR y la Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) han publicado también recomendaciones similares[218,219].

Tendencias actuales y perspectivas futuras

La última década ha sido testigo de avances importantes en la definición de los factores de riesgo y los fenotipos, lo que ha aclarado la patogenia y optimizado el tratamiento del lupus. Los estudios han creado paradigmas novedosos de la patogenia y el tratamiento que han beneficiado al campo total de la inflamación médica y de la autoinmunidad. Los nuevos criterios de clasificación han permitido un reconocimiento más precoz del diagnóstico y la clasificación para los estudios clínicos. El reconocimiento de los factores complementarios que promueven la producción de IFN-α a través de los receptores tipo Toll ofrece nuevas dianas terapéuticas además de los tratamientos dirigidos contra los linfocitos B y T, el metabolismo celular y diferentes poblaciones de células efectoras. De forma parecida a la terapia dirigida en la esclerosis múltiple de la microglía cerebral a través de fármacos nuevos, el reposicionamiento farmacológico puede representar una frontera terapéutica en la enfermedad neuropsiquiátrica. Los inhibidores de la cinasa están ganando terreno en la artritis y a la larga encontrarán su hueco también en el lupus. La terapia anticitocinas frente a la IL-12, la IL-17 y la IL-23 dirigida a la inflamación articular y cutánea ha logrado resultados prometedores para el lupus sin afectación visceral. La NL

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aún está esperando una innovación importante, especialmente para los casos refractarios graves, mientras que el lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico representa una frontera importante en las cohortes más recientes. La fatiga es otra frontera que necesita documentarse y tratarse mejor. La exploración de los factores génicos y ambientales (especialmente el tabaquismo) que determinan la predisposición a la enfermedad podría llevar finalmente a identificar a los sujetos con riesgo y a aclarar los principales acontecimientos que producen la autoinmunidad.

Al contrario que las enfermedades monogénicas, la expansión de la medicina personalizada en el lupus está a la espera de una descripción más completa de la predisposición. Los esfuerzos de secuenciación pangenómica de nueva generación de células aisladas en tejidos diana que se están realizando proporcionarán en algunos años una descripción más completa de las relaciones existentes entre la variación de la secuencia del genoma y los fenotipos clínicos.

Mientras tanto, se han añadido nuevos fármacos al arsenal, y nuevas estrategias terapéuticas pretenden inducir una pronta remisión con un tratamiento y una prevención más intensos de las reactivaciones con tratamientos menos tóxicos. Existe finalmente consenso en que lo más importante es una estrategia dirigida a la remisión y su mantenimiento con el tratamiento que mejor se ajuste al paciente. Con la aprobación del primer fármaco biológico, la enfermedad está mostrando finalmente signos de rendirse a un tratamiento más dirigido y revelar su heterogeneidad y complejidad. Y, lo que es más importante, cada vez está más claro que nunca que un resultado óptimo exige no solo un tratamiento de las reactivaciones de la enfermedad, sino también de las enfermedades concomitantes. Para ello, el lupus subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinar y de excelentes habilidades por parte del internista.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al: Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 41(9):1808-1816, 2014.
2. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al: Prevalence of remission and its effect on damage and quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 76(8):1420-1425, 2017.
3. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al: Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes, *Ann Rheum Dis* 74(12):2117-2122, 2015.
4. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al: Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016, *Ann Rheum Dis* 76(12):2009-2016, 2017.
5. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al: Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(4):608-616, 2014.
6. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, et al: Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort, *Ann Rheum Dis* 74:1706-1713, 2014.
7. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al: From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(11):1627-1635, 2017.
8. Schmeding A, Schneider M: Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27(3):363-375, 2013.
9. Schneider M, Mosca M, Pego-Reigosa JM, et al: Understanding remission in real-world lupus patients across five European countries, *Lupus* 25(5):505-512, 2016.
10. Say RE, Thomson R: The importance of patient preferences in treatment decisions–challenges for doctors, *BMJ* 327(7414):542-545, 2003.
11. Fraenkel L, Bogardus S, Concato J: Patient preferences for treatment of lupus nephritis, *Arthritis Rheum* 47(4):421-428, 2002.
12. Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, Schouffoer AA, et al: Health care in systemic lupus erythematosus (SLE): the patient's perspective, *Clin Rheumatol* 33(9):1279-1287, 2014.
13. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al: Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017.
14. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, et al: Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 53(8):1470-1476, 2014.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al: Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 30(9):1955-1959, 2003.
16. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al: Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage, *J Rheumatol* 36(3):560-564, 2009.
17. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al: Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort, *Lupus Sci Med* 2(1):e000066, 2015.
18. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al: Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort, *Lupus*, 2017.
21. Petri M: Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients, *Curr Rheumatol Rep* 13(1):77-80, 2011.
22. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, et al: Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study), *Ann Rheum Dis* 72(11):1786-1792, 2013.
23. Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy, *JAMA Ophthalmol* 132(12):1453-1460, 2014.
24. Kim JW, Kim YY, Lee H, et al: Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine, *J Rheumatol* 44(11):1674-1679, 2017.
25. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision), *Ophthalmology* 123(6):1386-1394, 2016.
26. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al: Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 59(12):1796-1804, 2008.
27. Sakthiswary R, Suresh E: Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy, *Lupus* 23(3):225-235, 2014.
28. Mayorga J, Alpizar-Rodriguez D, Prieto-Padilla J, et al: Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 25(7):675-683, 2016.
30. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al: Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone, *Arthritis Rheumatol* 69(6):1267-1271, 2017.
31. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs, *N Engl J Med* 314(10):614-619, 1986.
32. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM: et al: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis, *Lancet* 340(8822):741-745, 1992.
36. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide, *Arthritis Rheum* 46(8):2121-2131, 2002.

37. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide, *Ann Rheum Dis* 69(1):61-64, 2010.
40. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al: Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study, *Lupus* 25(6):627-636, 2016.
42. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al: Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 64(4):620-625, 2005.
45. Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, et al: Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 71(6):966-973, 2012.
48. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al: Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial, *Ann Rheum Dis* 69(12):2083-2089, 2010.
49. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al: Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 75(3):526-531, 2016.
51. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis, *N Engl J Med* 365(20):1886-1895, 2011.
52. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al: Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials, *Am J Kidney Dis* 70(3):324-336, 2017.
54. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 20(5):1103-1112, 2009.
56. Walsh M, Solomons N, Lisk L, et al: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study, *Am J Kidney Dis* 61(5):710-715, 2013.
57. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al: Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis, *J Rheumatol* 43(10):1801-1815, 2016.
58. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al: Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis, *Kidney Int* 77(2):152-160, 2010.
60. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al: Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 76(9):1575-1582, 2017.
61. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, et al: Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial, *Arthritis Rheum* 62(1):211-221, 2010.
63. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al: Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study, *J Rheumatol* 43(3):552-558, 2016.
64. Moroni G, Doria A, Ponticelli C: Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence, *Nephrol Dial Transplant* 24(1):15-20, 2009.
65. Sheikholeslami M, Hajialilo M, Rasi Hashemi SS, et al: Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis, *Mod Rheumatol* 1-7, 2017.
67. Zavada J, Sinikka Pesickova S, Rysava R, et al: Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A, *Lupus* 23(1):69-74, 2014.
72. Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al: The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE, *Rheumatology (Oxford)* 49(4):723-732, 2010.
74. Watanabe H, Yamanaka R, Sada KE, et al: The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study, *Lupus* 25(1):54-60, 2016.
75. Hannah J, Casian A, D'Cruz D: Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis, *Autoimmun Rev* 15(1):93-101, 2016.
76. Li X, Ren H, Zhang Q, et al: Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis, *Nephrol Dial Transplant* 27(4):1467-1472, 2012.
79. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al: Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 75(1):30-36, 2016.
80. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al: Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis, *Rheumatology (Oxford)* 53(12):2232-2237, 2014.
83. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al: Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 162(1):18-26, 2015.
84. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al: Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis, *J Am Soc Nephrol* 28(12):3671-3678, 2017.
86. Sakthiswary R, D'Cruz D: Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 93(16):e86, 2014.
87. Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al: Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases, *Isr Med Assoc J* 10(1):55-57, 2008.
88. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 377(9767):721-731, 2011.
89. Furie R, Petri M, Zamani O, et al: A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 63(12):3918-3930, 2011.
90. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al: Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Arthritis Rheumatol* 69(5):1016-1027, 2017.
92. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials, *Ann Rheum Dis* 71(11):1833-1838, 2012.
95. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al: Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response, *Ann Rheum Dis* 71(8):1343-1349, 2012.
96. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al: Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active, *Systemic Lupus Erythematosus*, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(1):115-123, 2017.
98. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S, et al: Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a real-life observational study, *Semin Arthritis Rheum*, 2018.
101. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial, *Arthritis Rheum* 62(1):222-233, 2010.
102. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al: Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 44(2):175-185, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

104. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al: Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry, *Clin Exp Rheumatol* 33(4):449-456, 2015.
106. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, et al: Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults, *Am J Hematol* 93(3):424-429, 2018.
107. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study, *Arthritis Rheum* 64(4):1215-1226, 2012.
108. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottle A, et al: Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis, *Nephrol Dial Transplant* 28(1):106-111, 2013.
109. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al: Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study, *Rheumatology (Oxford)* 53(9):1570-1577, 2014.
110. Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, et al: Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study, *Ann Rheum Dis* 71(10):1751-1752, 2012.
112. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al: Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids, *Ann Rheum Dis* 72(8):1280-1286, 2013.
113. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al: Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(11):1909-1916, 2016.
114. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al: Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheumatol* 69(2):376-386, 2017.
116. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study, *Lancet*, 2018.
118. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, et al: Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials, *Arthritis Rheumatol* 69:362-375, 2017.
119. Wallace DJ, Furie R, Tanaka Y, et al: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, *Lancet* 392(10143):222-231, 2018.
121. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, et al: Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 77:883-889, 2018.
122. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al: Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(2):323-331, 2016.
123. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, et al: Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(2):332-340, 2016.
126. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, et al: Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol* 177(1):188-196, 2017.
128. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, et al: Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients, *Br J Dermatol* 153(1):157-162, 2005.
130. Klebes M, Wutte N, Aberer E: Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature, *Dermatology* 232(1):91-96, 2016.
133. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, et al: Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol* 78(2):342-350.e4, 2018, c.
134. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgo Z, et al: S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(3):389-404, 2017.
138. Rivera F, Mérida E, Illescas ML, et al: Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis, *Am J Nephrol* 40:105-112, 2014.
139. Fanouriakis A, Boumpas DT, Bertsias GK: Pathogenesis and treatment of CNS lupus, *Curr Opin Rheumatol* 25(5):577-583, 2013.
140. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al: Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 54(5):891-898, 2015.
141. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al: Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study, *Lupus* 25(6):627-636, 2016.
143. Bertsias GK, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs, *Ann Rheum Dis* 69(12):2074-2082, 2010.
144. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al: Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies, *Lupus* 20(2):206-218, 2011.
147. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al: The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort, *Lupus* 25(7):719-726, 2016.
151. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al: Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions, *Kidney Int* 83(4):715-723, 2013.
153. Van Vollenhoven R, Mosca M, Bertsias G, et al: Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force, *Annals of the Rheumatic Diseases* 73:958-967, 2014.
155. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al: Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018.
156. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al: Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL), *Ann Rheum Dis* 76(12):2071-2074, 2017.
157. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al: Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission, *Ann Rheum Dis* 77(1):104-110, 2018.
158. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al: Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), *Ann Rheum Dis* 75(9):1615-1621, 2016.
160. Alchi B, Jayne D, Labopin M, et al: Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry, *Lupus* 22(3):245-253, 2013.
162. Buyon JP, Kim M, Salmon J: Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus, *Ann Intern Med* 163(3):153-163, 2015.
163. Izmirly P, Saxena P, Buyon JP: Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus, *Curr Opin Rheumatol* 29(5):467-472, 2017.
165. Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A, et al: Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cuta-

neous neonatal lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 77(12):1742-1749, 2018.
167. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al: Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis, *BMC Med* 14(1):137, 2016.
169. Rua-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al: Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 47(1):38-45, 2017.
170. Hiraki LT, Feldman CH, Marty FM, et al: Serious infection rates among children with systemic lupus erythematosus enrolled in Medicaid, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(11):1620-1626, 2017.
171. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al: Distinguishing infections vs. Flares in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 56(suppl 1):i46-i54, 2017.
176. Mathian A, Pha M, Amoura Z: Lupus and vaccinations, *Curr Opin Rheumatol* 30(5):465-470, 2018.
178. Puges M, Biscay P, Barnetche T, et al: Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1664-1672, 2016.
181. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM: Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-Analysis, *Arthritis Rheumatol* 68(6):1432-1441, 2016.
182. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, et al: All-cause and cause-specific mortality trends of end-stage renal disease due to lupus nephritis from 1995 to 2014, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
183. Park DJ, Kang JH, Lee JW, et al: Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis, *Lupus* 26(11):1139-1148, 2017.
184. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al: Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis, *Clin J Am Soc Nephrol* 12(5):734-743, 2017.
188. Ramirez-Sandoval JC, Chavez-Chavez H, Wagner M, et al: Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort, *Lupus* 27(8):1303-1311, 2018.
189. Gonzalez-Suarez ML, Contreras G: Lower kidney allograft survival in African-Americans compared to Hispanic-Americans with lupus, *Lupus* 26(12):1269-1277, 2017.
191. ÇeltİIk A, Şen S, Tamer AF, et al: Recurrent lupus nephritis after transplantation: clinicopathological evaluation with protocol biopsies, *Nephrology (Carlton)* 21(7):601-607, 2016.
194. Gustafsson JT, Svenungsson E: Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity* 47(2):67-76, 2014.
195. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, et al: High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(9):3052-3053, 2012.
197. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al: Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS), *Ann Rheum Dis* 70(5):760-765, 2011.
198. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al: Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents, *Arthritis Rheum* 64(1):285-296, 2012.
199. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al: Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study, *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1623-1630, 2016.
201. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, et al: Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review, *Autoimmun Rev* 16(11):1155-1159, 2017.
203. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al: 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1521-1537, 2017.
204. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al: Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study, *J Autoimmun* 42:130-135, 2013.
205. Cao L, Tong H, Xu G, et al: Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis, *PLoS One* 10(4):e0122964, 2015.
206. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al: Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment, *Ann Rheum Dis* 73(1):138-142, 2014.
207. Bernatsky S, Clarke AE, Zahedi Niaki O, et al: Malignancy in pediatric-onset systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 44(10):1484-1486, 2017.
208. Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al: Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature, *Autoimmun Rev* 13(7):730-735, 2014.
209. Ni J, Qiu LJ, Hu LF, et al: Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis, *Lupus* 23(3):284-292, 2014.
210. Ladouceur A, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al: Managing cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus, *Expert Rev Clin Immunol* 14(10):793-802, 2018.
211. Silva CA, Bonfa E, Ostensen M: Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(12):1682-1690, 2010.
212. Marder W, McCune WJ, et al: Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients, *Gynecol Endocrinol* 28(8):624-627, 2012.
213. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M: Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 1):341-353, 2009.
214. Andreoli L, Bertsias G, Agmon-Levin N, et al: EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* 76(3):476-485, 2017.
215. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, *Ann Rheum Dis* 67(2):195-205, 2008.
216. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 71(11):1771-1782, 2012.
218. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(6):797-808, 2012.
219. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al: First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR), *Ann Rheum Dis* 77(11):1549-1557, 2018.
220. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial, *Arthritis Rheum* 50(12):3934-3940, 2004.
221. Korbet SM, Lewis EJ: Collaborative Study Group: Severe lupus nephritis: the predictive value of a >/= 50% reduction in proteinuria at 6 months, *Nephrol Dial Transplant* 28(9):2313-2318, 2013.
222. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al: Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment, *J Rheumatol* 41(4):688-697, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al: Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 41(9):1808-1816, 2014.
2. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al: Prevalence of remission and its effect on damage and quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 76(8):1420-1425, 2017.
3. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al: Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes, *Ann Rheum Dis* 74(12):2117-2122, 2015.
4. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al: Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016, *Ann Rheum Dis* 76(12):2009-2016, 2017.
5. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al: Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(4):608-616, 2014.
6. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, et al: Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort, *Ann Rheum Dis* 74:1706-1713, 2014.
7. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al: From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(11):1627-1635, 2017.
8. Schmeding A, Schneider M: Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27(3):363-375, 2013.
9. Schneider M, Mosca M, Pego-Reigosa JM, et al: Understanding remission in real-world lupus patients across five European countries, *Lupus* 25(5):505-512, 2016.
10. Say RE, Thomson R: The importance of patient preferences in treatment decisions–challenges for doctors, *BMJ* 327(7414):542-545, 2003.
11. Fraenkel L, Bogardus S, Concato J: Patient preferences for treatment of lupus nephritis, *Arthritis Rheum* 47(4):421-428, 2002.
12. Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, Schouffoer AA, et al: Health care in systemic lupus erythematosus (SLE): the patient's perspective, *Clin Rheumatol* 33(9):1279-1287, 2014.
13. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al: Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017.
14. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, et al: Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 53(8):1470-1476, 2014.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al: Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 30(9):1955-1959, 2003.
16. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al: Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage, *J Rheumatol* 36(3):560-564, 2009.
17. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al: Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort, *Lupus Sci Med* 2(1):e000066, 2015.
18. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al: Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort, *Lupus*, 2017.
19. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al: Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus, *Circulation* 126(1):76-82, 2012.
20. Durcan L, Winegar DA, Connelly MA, et al: Longitudinal Evaluation of Lipoprotein Variables in Systemic Lupus Erythematosus Reveals Adverse Changes with Disease Activity and Prednisone and More Favorable Profiles with Hydroxychloroquine Therapy, *J Rheumatol* 43(4):745-750, 2016.
21. Petri M: Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients, *Curr Rheumatol Rep* 13(1):77-80, 2011.
22. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, et al: Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study), *Ann Rheum Dis* 72(11):1786-1792, 2013.
23. Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy, *JAMA Ophthalmol* 132(12):1453-1460, 2014.
24. Kim JW, Kim YY, Lee H, et al: Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine, *J Rheumatol* 44(11):1674-1679, 2017.
25. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision), *Ophthalmology* 123(6):1386-1394, 2016.
26. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al: Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 59(12):1796-1804, 2008.
27. Sakthiswary R, Suresh E: Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy, *Lupus* 23(3):225-235, 2014.
28. Mayorga J, Alpizar-Rodriguez D, Prieto-Padilla J, et al: Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 25(7):675-683, 2016.
29. Akawatcharangura P, Taechakraichana N, Osiri M: Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand, *Lupus* 25(4):436-444, 2016.
30. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al: Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone, *Arthritis Rheumatol* 69(6):1267-1271, 2017.
31. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs, *N Engl J Med* 314(10):614-619, 1986.
32. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis, *Lancet* 340(8822):741-745, 1992.
33. Bargman JM: How did cyclophosphamide become the drug of choice for lupus nephritis? *Nephrol Dial Transplant* 24(2):381-384, 2009.
34. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis, *Ann Intern Med* 135(4):248-257, 2001.
35. Gourley MF: Austin 3rd HA, Scott D, et al: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 125(7):549-557, 1996.
36. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide, *Arthritis Rheum* 46(8):2121-2131, 2002.
37. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide, *Ann Rheum Dis* 69(1):61-64, 2010.
38. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al: Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 20(4):901-911, 2009.
39. Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, et al: High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomized trial, *Arthritis Rheum* 62(5):1487-1493, 2010.
40. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al: Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study, *Lupus* 25(6):627-636, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Thomas G, Cohen Aubart F, et al: Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients, *J Rheumatol* 44(1):24-32, 2017.
42. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al: Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 64(4):620-625, 2005.
43. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, et al: Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease, *Am J Epidemiol* 177(11):1296-1305, 2013.
44. Askanase AD, Wallace DJ, Weisman MH, et al: Use of pharmacogenetics, enzymatic phenotyping, and metabolite monitoring to guide treatment with azathioprine in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 36(1):89-95, 2009.
45. Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, et al: Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 71(6):966-973, 2012.
46. Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, et al: Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis, *Arthritis Rheum* 56(3):924-937, 2007.
47. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis, *N Engl J Med* 350(10):971-980, 2004.
48. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al: Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial, *Ann Rheum Dis* 69(12):2083-2089, 2010.
49. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al: Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 75(3):526-531, 2016.
50. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al: Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial, *Nephrol Dial Transplant* 27(5):1924-1930, 2012.
51. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis, *N Engl J Med* 365(20):1886-1895, 2011.
52. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al: Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials, *Am J Kidney Dis* 70(3):324-336, 2017.
53. van Gelder T, Berden JH, Berger SP: To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transplant* 30:560-564, 2014.
54. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 20(5):1103-1112, 2009.
55. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al: Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study, *Rheumatology (Oxford)* 49(1):128-140, 2010.
56. Walsh M, Solomons N, Lisk L, et al: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study, *Am J Kidney Dis* 61(5):710-715, 2013.
57. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al: Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis, *J Rheumatol* 43(10):1801-1815, 2016.
58. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al: Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis, *Kidney Int* 77(2):152-160, 2010.
59. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al: Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis, *Rheumatology (Oxford)* 52(3):480-486, 2013.
60. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al: Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial, *Ann Rheum Dis* 76(9):1575-1582, 2017.
61. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, et al: Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial, *Arthritis Rheum* 62(1):211-221, 2010.
62. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al: Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: results from a retrospective study in a large monocentric cohort and review of the literature, *Immunol Res* 60(2–3):270-276, 2014.
63. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al: Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study, *J Rheumatol* 43(3):552-558, 2016.
64. Moroni G, Doria A, Ponticelli C: Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence, *Nephrol Dial Transplant* 24(1):15-20, 2009.
65. Sheikholeslami M, Hajialilo M, Rasi Hashemi SS, et al: Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis, *Mod Rheumatol* 1-7, 2017.
66. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, et al: Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study, *Lupus* 19(11):1281-1289, 2010.
67. Zavada J, Sinikka Pesickova S, Rysava R, et al: Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A, *Lupus* 23(1):69-74, 2014.
68. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al: A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years, *Clin J Am Soc Nephrol* 1(5):925-932, 2006.
69. Germano V, Picchianti Diamanti A, et al: Cyclosporine A in the long-term management of systemic lupus erythematosus, *J Biol Regul Homeost Agents* 25(3):397-403, 2011.
70. Ogawa H, Kameda H, Amano K, et al: Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice, *Lupus* 19(2):162-169, 2010.
71. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, et al: Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 15(2):76-79, 2006.
72. Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al: The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE, *Rheumatology (Oxford)* 49(4):723-732, 2010.
73. Li Y, Feng X: Efficacy and safety of tacrolimus in systemic lupus erythematosus patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study, *Lupus* 27(1):60-65, 2018.
74. Watanabe H, Yamanaka R, Sada KE, et al: The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study, *Lupus* 25(1):54-60, 2016.
75. Hannah J, Casian A, D'Cruz D: Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis, *Autoimmun Rev* 15(1):93-101, 2016.
76. Li X, Ren H, Zhang Q, et al: Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis, *Nephrol Dial Transplant* 27(4):1467-1472, 2012.
77. Wang S, Li X, Qu L, et al: Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study, *Lupus* 21(9):1025-1035, 2012.
78. Yap DY, Yu X, Chen XM, et al: Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome, *Nephrology (Carlton)* 17(4):352-357, 2012.
79. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al: Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 75(1):30-36, 2016.

80. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al: Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis, *Rheumatology (Oxford)* 53(12):2232-2237, 2014.
81. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido MT, Medrano AS, et al: Long-term outcomes–mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases, *Nephrol Dial Transplant* 25(12):3939-3948, 2010.
82. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, et al: Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis, *Lupus* 19(8):935-940, 2010.
83. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al: Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 162(1):18-26, 2015.
84. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al: Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis, *J Am Soc Nephrol* 28(12):3671-3678, 2017.
85. Martínez T, Garcia-Robledo JE, Plata I, et al: Mechanisms of action and historical facts on the use of intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus, *Autoimmun Rev*, 2019, pii: S1568-9972(19)30007-2.
86. Sakthiswary R, D'Cruz D: Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 93(16):e86, 2014.
87. Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al: Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases, *Isr Med Assoc J* 10(1):55-57, 2008.
88. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 377(9767):721-731, 2011.
89. Furie R, Petri M, Zamani O, et al: A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 63(12):3918-3930, 2011.
90. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al: Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Arthritis Rheumatol* 69(5):1016-1027, 2017.
91. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, et al: Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis, *BioDrugs* 28(2):211-228, 2014.
92. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials, *Ann Rheum Dis* 71(11):1833-1838, 2012.
93. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al: Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(7):2328-2337, 2012.
94. van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, et al: Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials, *Arthritis Rheumatol* 68(9):2184-2192, 2016.
95. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al: Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response, *Ann Rheum Dis* 71(8):1343-1349, 2012.
96. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al: Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active, *Systemic Lupus Erythematosus*, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(1):115-123, 2017.
97. Parodis I, Sjowall C, Jonsen A, et al: Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus, *Autoimmun Rev* 16(4):343-351, 2017.
98. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S, et al: Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a real-life observational study, *Semin Arthritis Rheum*, 2018.
99. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al: Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 41(2):300-309, 2014.
100. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et al: Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Continuation of a Seventy-Six-Week Phase III Parent Study in the United States, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
101. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial, *Arthritis Rheum* 62(1):222-233, 2010.
102. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al: Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 44(2):175-185, 2014.
103. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al: Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register, *Rheumatology (Oxford)* 57(3):470-479, 2018.
104. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al: Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry, *Clin Exp Rheumatol* 33(4):449-456, 2015.
105. Lan L, Han F, Chen JH: Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *J Zhejiang Univ Sci B* 13(9):731-744, 2012.
106. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, et al: Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults, *Am J Hematol* 93(3):424-429, 2018.
107. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study, *Arthritis Rheum* 64(4):1215-1226, 2012.
108. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottle A, et al: Beyond the LUNAR trial, *Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis, Nephrol Dial Transplant* 28(1):106-111, 2013.
109. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al: Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study, *Rheumatology (Oxford)* 53(9):1570-1577, 2014.
110. Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, et al: Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study, *Ann Rheum Dis* 71(10):1751-1752, 2012.
111. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al: Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study, *Medicine (Baltimore)* 96(27):e7429, 2017.
112. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al: Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids, *Ann Rheum Dis* 72(8):1280-1286, 2013.
113. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al: Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(11):1909-1916, 2016.
114. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al: Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheumatol* 69(2):376-386, 2017.
115. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuca R, et al: A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE), *Ann Rheum Dis* 75(1):196-202, 2016.
116. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study, *Lancet*, 2018.
117. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al: Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study, *Ann Rheum Dis* 73:183-190, 2014.
118. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, et al: Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials, *Arthritis Rheumatol* 69:362-375, 2017.
119. Wallace DJ, Furie R, Tanaka Y, et al: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, *Lancet* 392(10143):222-231, 2018.
120. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al: A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study, *Ann Rheum Dis* 74(9):1667-1675, 2015.
121. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, et al: Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 77:883-889, 2018.
122. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al: Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(2):323-331, 2016.
123. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, et al: Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Rheum Dis* 75(2):332-340, 2016.
124. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, et al: Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database, *Br J Dermatol* 171(3):571-579, 2014.
125. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al: Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *J Am Acad Dermatol* 65(1):54-64, 2011, e1-2.
126. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, et al: Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol* 177(1):188-196, 2017.
127. Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, et al: Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine, *Lupus* 18(8):735-739, 2009.
128. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, et al: Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients, *Br J Dermatol* 153(1):157-162, 2005.
129. Sigges J, Biazar C, Landmann A, et al: Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus, *Autoimmun Rev* 12(7):694-702, 2013.
130. Klebes M, Wutte N, Aberer E: Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature, *Dermatology* 232(1):91-96, 2016.
131. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, et al: Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy, *Br J Dermatol* 156(6):1321-1327, 2007.
132. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al: Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheumatol* 67(6):1586-1591, 2015.
133. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, et al: Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol* 78(2):342-350.e4, 2018, c.
134. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgo Z, et al: S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(3):389-404, 2017.
135. Bertsias G, Boumpas DT: Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient, *Nat Clin Pract Rheumatol* 4(9):464-472, 2008.
136. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al: Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies, *Arthritis Rheum* 46(4):995-1002, 2002.
137. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al: Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis, *Kidney Int* 50(6):2047-2053, 1996.
138. Rivera F, Mérida E, Illescas ML, et al: Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis, *Am J Nephrol* 40:105-112, 2014.
139. Fanouriakis A, Boumpas DT, Bertsias GK: Pathogenesis and treatment of CNS lupus, *Curr Opin Rheumatol* 25(5):577-583, 2013.
140. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al: Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 54(5):891-898, 2015.
141. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al: Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study, *Lupus* 25(6):627-636, 2016.
142. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al: Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence, *Semin Arthritis Rheum* 41(3):364-372, 2011.
143. Bertsias GK, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs, *Ann Rheum Dis* 69(12):2074-2082, 2010.
144. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al: Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies, *Lupus* 20(2):206-218, 2011.
145. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, et al: Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients, *Medicine (Baltimore)* 95(6):e2818, 2016.
146. You YN, Tefferi A, Nagorney DM: Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus, *Ann Surg* 240(2):286-292, 2004.
147. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al: The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort, *Lupus* 25(7):719-726, 2016.
148. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, et al: The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 25(12):1365-1368, 2016.
149. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al: Antiphospholipid syndrome, *Nat Rev Rheumatol* 4:17103, 2018.
150. Tektonidou MG: Antiphospholipid syndrome nephropathy: from pathogenesis to treatment, *Front Immunol* 9:1181, 2018.
151. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al: Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions, *Kidney Int* 83(4):715-723, 2013.
152. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, et al: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 371(4):303-312, 2014.
153. Van Vollenhoven R, Mosca M, Bertsias G, et al: Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force, *Annals of the Rheumatic Diseases* 73:958-967, 2014.
154. Fanouriakis A, Bertsias G: Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus, Lupus Sci Med, 2018 (In press).

155. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al: Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018.
156. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al: Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL), *Ann Rheum Dis* 76(12):2071-2074, 2017.
157. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al: Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission, *Ann Rheum Dis* 77(1):104-110, 2018.
158. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al: Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), *Ann Rheum Dis* 75(9):1615-1621, 2016.
159. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C: Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis, *Lupus* 22(14):1489-1503, 2013.
160. Alchi B, Jayne D, Labopin M, et al: Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry, *Lupus* 22(3):245-253, 2013.
161. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al: A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, *Clin J Am Soc Nephrol* 5(11):2060-2068, 2010.
162. Buyon JP, Kim M, Salmon J: Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus, *Ann Intern Med* 163(3):153-163, 2015.
163. Izmirly P, Saxena P, Buyon JP: Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus, *Curr Opin Rheumatol* 29(5):467-472, 2017.
164. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study, *Am J Cardiol* 103(8):1102-1106, 2009.
165. Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A, et al: Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 77(12):1742-1749, 2018.
166. Pasoto SG, Ribeiro AC, Bonfa E: Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 26(5):528-537, 2014.
167. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al: Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis, *BMC Med* 14(1):137, 2016.
168. Chen D, Xie J, Chen H, et al: Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors, *J Rheumatol* 43(9):1650-1656, 2016.
169. Rua-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al: Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 47(1):38-45, 2017.
170. Hiraki LT, Feldman CH, Marty FM, et al: Serious infection rates among children with systemic lupus erythematosus enrolled in Medicaid, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(11):1620-1626, 2017.
171. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al: Distinguishing infections vs. Flares in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 56(suppl 1):i46-i54, 2017.
172. Zhou WJ, Yang CD: The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients, *Lupus* 18(9):807-812, 2009.
173. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, et al: High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20:588-597, 2011.
174. Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al: Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review, *Clin Rheumatol* 33(9):1209-1215, 2014.
175. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA* 315(8):762-774, 2016.
176. Mathian A, Pha M, Amoura Z: Lupus and vaccinations, *Curr Opin Rheumatol* 30(5):465-470, 2018.
177. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 70(3):414-422, 2011.
178. Puges M, Biscay P, Barnetche T, et al: Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1664-1672, 2016.
179. Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al: Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study, *Ann Rheum Dis* 72(5):659-664, 2013.
180. Aytac MB, Kasapcopur O, Aslan M, et al: Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheumatol* 29(5):882-886, 2011.
181. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM: Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-Analysis, *Arthritis Rheumatol* 68(6):1432-1441, 2016.
182. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, et al: All-cause and cause-specific mortality trends of end-stage renal disease due to lupus nephritis from 1995 to 2014, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
183. Park DJ, Kang JH, Lee JW, et al: Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis, *Lupus* 26(11):1139-1148, 2017.
184. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al: Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis, *Clin J Am Soc Nephrol* 12(5):734-743, 2017.
185. Inda-Filho A, Neugarten J, Putterman C, et al: Improving outcomes in patients with lupus and end-stage renal disease, *Semin Dial* 26(5):590-596, 2013.
186. Proença de Moraes T, Massignan B, Figueiredo AE, et al: Systemic lupus erythematosus and clinical outcomes in peritoneal dialysis, *Lupus* 24(3):290-298, 2015.
187. Ntatsaki E, Velo-Garcia A, Vassiliou VS, et al: Impact of pre-transplant time on dialysis on survival in patients with lupus nephritis, *Clin Rheumatol* 37(9):2399-2404, 2018.
188. Ramirez-Sandoval JC, Chavez-Chavez H, Wagner M, et al: Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort, *Lupus* 27(8):1303-1311, 2018.
189. Gonzalez-Suarez ML, Contreras G: Lower kidney allograft survival in African-Americans compared to Hispanic-Americans with lupus, *Lupus* 26(12):1269-1277, 2017.
190. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, et al: The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients, *Nephrol Dial Transplant* 22(12):3623-3630, 2007.
191. Çeltİk A, Şen S, Tamer AF, et al: Recurrent lupus nephritis after transplantation: clinicopathological evaluation with protocol biopsies, *Nephrology (Carlton)* 21(7):601-607, 2016.
192. Norby GE, Strom EH, Midtvedt K, et al: Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study, *Ann Rheum Dis* 69(8):1484-1487, 2010.
193. Canaud G, Bienaime F, Noel LH, et al: Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies, *Am J Transplant* 10(9):2051-2060, 2010.
194. Gustafsson JT, Svenungsson E: Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity* 47(2):67-76, 2014.
195. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, et al: High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(9):3052-3053, 2012.
196. Piepoli MF, Hoes AW, Agewal S, et al: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *Eur Heart J* 37(29):2315-2381, 2016.

197. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al: Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS), *Ann Rheum Dis* 70(5):760-765, 2011.
198. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al: Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents, *Arthritis Rheum* 64(1):285-296, 2012.
199. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al: Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study, *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1623-1630, 2016.
200. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al: Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 392(10152):1036-1046, 2018.
201. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, et al: Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review, *Autoimmun Rev* 16(11):1155-1159, 2017.
202. Mok CC: Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update, *Expert Rev Clin Immunol* 9(5):453-463, 2013.
203. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al: 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1521-1537, 2017.
204. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al: Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study, *J Autoimmun* 42:130-135, 2013.
205. Cao L, Tong H, Xu G, et al: Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis, *PLoS One* 10(4):e0122964, 2015.
206. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al: Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment, *Ann Rheum Dis* 73(1):138-142, 2014.
207. Bernatsky S, Clarke AE, Zahedi Niaki O, et al: Malignancy in pediatric-onset systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 44(10):1484-1486, 2017.
208. Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al: Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature, *Autoimmun Rev* 13(7):730-735, 2014.
209. Ni J, Qiu LJ, Hu LF, et al: Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis, *Lupus* 23(3):284-292, 2014.
210. Ladouceur A, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al: Managing cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus, *Expert Rev Clin Immunol* 14(10):793-802, 2018.
211. Silva CA, Bonfa E, Ostensen M: Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(12):1682-1690, 2010.
212. Marder W, McCune WJ, et al: Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients, *Gynecol Endocrinol* 28(8):624-627, 2012.
213. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M: Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 1):341-353, 2009.
214. Andreoli L, Bertsias G, Agmon-Levin N, et al: EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* 76(3):476-485, 2017.
215. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, *Ann Rheum Dis* 67(2):195-205, 2008.
216. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 71(11):1771-1782, 2012.
217. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al: European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies, *Ann Rheum Dis* 69(7):1269-1274, 2010.
218. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, et al: American College of Rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(6):797-808, 2012.
219. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al: First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR), *Ann Rheum Dis* 77(11):1549-1557, 2018.
220. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial, *Arthritis Rheum* 50(12):3934-3940, 2004.
221. Korbet SM, Lewis EJ: Collaborative Study Group: Severe lupus nephritis: the predictive value of a >/= 50% reduction in proteinuria at 6 months, *Nephrol Dial Transplant* 28(9):2313-2318, 2013.
222. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al: Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment, *J Rheumatol* 41(4):688-697, 2014.

87

Síndrome antifosfolípido

MEDHA BARBHAIYA, JANE E. SALMON Y DORUK ERKAN

PUNTOS CLAVE

- Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) son una familia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas con afinidad a los fosfolípidos, sobre todo contra β_2-glucoproteína I.
- Las manifestaciones del síndrome antifosfolípido (SAF) clínicas van desde la ausencia de síntomas hasta la trombosis arterial/venosa y el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC).
- Las pérdidas de embarazos suelen producirse pasadas las 10 semanas de gestación (pérdida del feto), pero pueden ser más tempranas.
- El diagnóstico debe realizarse en presencia de las manifestaciones clínicas características y los aPL positivos persistentes (determinados como mínimo con 12 semanas de diferencia).
- La prevención de la trombosis secundaria carece de un abordaje estratificado realizado en función del riesgo; la eficacia de la anticoagulación de alta intensidad no se apoya en estudios controlados prospectivos.
- Una estrategia frecuente para prevenir la pérdida fetal en las pacientes con aPL positivos y antecedente de morbilidades en el embarazo es la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina.
- La prevención primaria de la trombosis en las personas con aPL positivos persistentes exige estratificar el riesgo; son cruciales la eliminación de los factores de riesgo reversibles de la trombosis y la profilaxis durante los periodos de alto riesgo. La eficacia del ácido acetilsalicílico no se apoya en estudios controlados prospectivos.
- Los pacientes con SAFC reciben habitualmente una combinación de anticoagulación, corticoides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis.

Introducción

El diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF) requiere que un paciente sufra un acontecimiento clínico (trombosis o morbilidad en el embarazo) y la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), que se demuestra con un análisis del suero en fase sólida (anticuerpo contra la cardiolipina [aCL] o inmunoglobulina [Ig] G o IgM contra la β_2-glucoproteína I [aβ_2-GPI]), un análisis de coagulación (inhibidor de la coagulación dependiente de fosfolípidos: prueba del anticoagulante lúpico [AL]) o ambos. En la tabla 87.1 se presentan los criterios de clasificación para el SAF[1] revisados en 2004[2]; está en marcha un esfuerzo internacional para desarrollar nuevos criterios de clasificación para el SAF[3].

Ciertos factores no se incluyen como parte de los criterios de clasificación, pero pueden ser útiles para diagnosticar a pacientes individuales. Algunos de estos factores son la IgA aCL o anti-β_2-GPI, la cardiopatía valvular, la nefropatía por aPL, la trombocitopenia y la lividez reticular (tabla 87.2).

El SAF puede ser un diagnóstico aislado (SAF primario) o asociarse al lupus eritematoso sistémico (LES) u otra enfermedad reumática. Los fármacos y las infecciones pueden inducir una positividad transitoria de los aPL, pero probablemente no el síndrome[4].

Epidemiología

Habitualmente hay títulos bajos transitorios de aCL hasta en el 10% de los donantes sanos de sangre[5,6]; sin embargo, aparece un título de moderado a elevado persistente de aCL/anti-β_2-GPI o una prueba de AL positiva en menos del 1%. La prevalencia de pruebas positivas de aPL aumenta con la edad. El 10-40% de los pacientes con LES[6] y aproximadamente el 20% de los pacientes con artritis reumatoide[7] tienen pruebas de aPL positivas; sin embargo, la incidencia de SAF resulta relativamente baja.

Basándonos en un número limitado de estudios sin controlar y sin estratificación del riesgo, los datos disponibles sugieren una tasa de incidencia de trombosis anual del 0-5,3% en los pacientes con aPL positivos, incluyendo a aquellos con otra enfermedad autoinmunitaria sistémica; sin embargo, en las personas con aPL positivos sin otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas o factores de riesgo para trombosis, el riesgo anual de la primera trombosis es relativamente bajo (<1%/año)[8,9]. El perfil de aPL (riesgo bajo o alto de trombosis) y las características clínicas del paciente (presencia o ausencia de otros factores de riesgo génicos o adquiridos de trombosis) influyen en el riesgo individual de trombosis[10].

Aunque es difícil determinar la frecuencia de un perfil de aPL de riesgo alto en pacientes de la población general (sin enfermedades autoinmunitarias) con manifestaciones clínicas relacionadas con los aPL debido a la falta de datos sólidos, las mejores estimaciones de la frecuencia global de aPL son de un 6% en la morbilidad en el embarazo, un 14% en los accidentes cerebrovasculares, un 17% en una edad joven (<50 años), un 11% en el infarto de miocardio y un 10% en la trombosis venosa profunda[11,12]. El 20% de las mujeres que han experimentado tres o más pérdidas fetales consecutivas[13] y el 14% de los pacientes con una enfermedad tromboembólica venosa recidivante tienen aPL[14].

Etiología

La activación de células diana por los aPL se considera ampliamente como la fuerza impulsora para los desenlaces anatomopatológicos en el SAF[15-17]. Normalmente puede haber valores bajos de aPL; una de las funciones del aPL normal puede ser participar en la eliminación fisiológica de lípidos oxidados. Sin embargo, los acontecimientos trombóticos ocurren solamente de forma ocasional en pacientes con aPL presentes de forma persistente, y las infusiones de aPL en modelos experimentales no inducen trombosis cuando se administran de manera aislada[18],

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 87.1 Criterios revisados de la clasificación de Sapporo del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular[a]
   Uno o más episodios clínicos[b] de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños[c] en cualquier tejido u órgano
2. Morbilidad en el embarazo
   (a) Una o más muertes inexplicadas de fetos con una morfología normal a partir de la 10.ª semana de gestación,
   (b) *o* Uno o más nacimientos prematuros de un niño con una morfología normal antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia, preeclampsia grave o características reconocidas de insuficiencia placentaria[d] *o*
   (c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluidas anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas paternas y maternas

Criterios analíticos

1. Anticoagulante lúpico presente en el plasma en dos o más ocasiones con un intervalo mínimo de 12 semanas detectado siguiendo las directrices de la International Society on Thrombosis and Hemostasis
2. Anticuerpos anticardiolipínicos del isotipo IgG o IgM en el suero o el plasma, presentes en títulos medios o altos (>40 GPL o MPL, o > percentil 99), en dos o más ocasiones con un intervalo al menos de 12 semanas, medidos mediante un ELISA estandarizado
3. Anticuerpo frente a β_2-glucoproteína I del isotipo IgG o IgM en el suero o el plasma (en título > percentil 99) presente en dos o más ocasiones con un intervalo al menos de 12 semanas, medido mediante un ELISA estandarizado

Hay un SAF definitivo si se cumplen al menos uno de los criterios clínicos y uno de los analíticos. La clasificación en SAF debe evitarse si se separan menos de 12 semanas o más de 5 años la positividad de la prueba de anticuerpos antifosfolípidos y la manifestación clínica. En estudios de poblaciones de pacientes que tienen más de un tipo de morbilidad del embarazo, se urge a los investigadores a estratificar a los grupos de sujetos en función de a, b o c en esta tabla

[a]Los factores hereditarios o adquiridos coexistentes de trombosis no son razones para excluir a los pacientes de los ensayos de SAF. Sin embargo, deben reconocerse dos subgrupos de pacientes con SAF por la presencia y ausencia de factores de riesgo adicional de trombosis. Los casos indicativos (pero no exhaustivos) son la edad (>55 años en hombres y >65 años en mujeres), la presencia de cualquier factor de riesgo establecido de enfermedad cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, elevación de lipoproteínas de densidad baja o reducción de colesterol de lipoproteína de alta densidad, consumo de cigarrillos, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, índice de masa corporal >30 kg/m^2, microalbuminuria y filtración glomerular estimada <60 ml/min), trombofilias hereditarias, consumo de anticonceptivos orales, síndrome nefrítico, neoplasias malignas, inmovilización y cirugía. De este modo, a los pacientes que cumplen estos criterios se les debe estratificar en función de las causas contribuyentes a la trombosis.

[b]Un episodio trombótico en el pasado puede considerarse un criterio clínico, siempre que la trombosis se demuestre mediante pruebas diagnósticas apropiadas y no se encuentre ningún diagnóstico alternativo o causa de la trombosis.

[c]La trombosis venosa superficial no se incluye en los criterios clínicos.

[d]Las características de la insuficiencia placentaria aceptadas generalmente son una prueba de vigilancia fetal anómala o intranquilizadora (p. ej., una prueba de estrés no reactiva) que sugiere hipoxemia fetal, un análisis de ondas de velocimetría Doppler anómalo que sugiere hipoxemia fetal (p. ej., flujo telediastólico final ausente en la arteria umbilical), un oligohidramnios (p. ej., índice de líquido amniótico ≤5 cm) o un peso posnatal inferior al percentil 10 para la edad de gestación.

A los investigadores se les aconseja encarecidamente clasificar a los pacientes con SAF que participan en estudios en una de las siguientes categorías: I, más de un criterio analítico presente (cualquier combinación); IIa, solo anticoagulante lúpico presente; IIb, solo anticuerpos anticardiolipínicos presentes; IIc, solo anticuerpos frente a β_2-glucoproteína I presentes.

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas; *Ig*, inmunoglobulina; *GLP*, inmunoglobulina G fosfolípida; *MPL*, inmunoglobulina M fosfolípida; *SAF*, síndrome antifosfolípido.

Tomado de Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006.

TABLA 87.2 Otras características que sugieren la presencia de anticuerpos antifosfolípidos

Clínicas

Lividez reticular
Trombocitopenia (habitualmente 50.000-100.000 plaquetas/mm^3)
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Cardiopatía valvular (vegetaciones o engrosamiento)
Síndrome similar a la esclerosis múltiple, corea u otras mielopatías

Analíticas

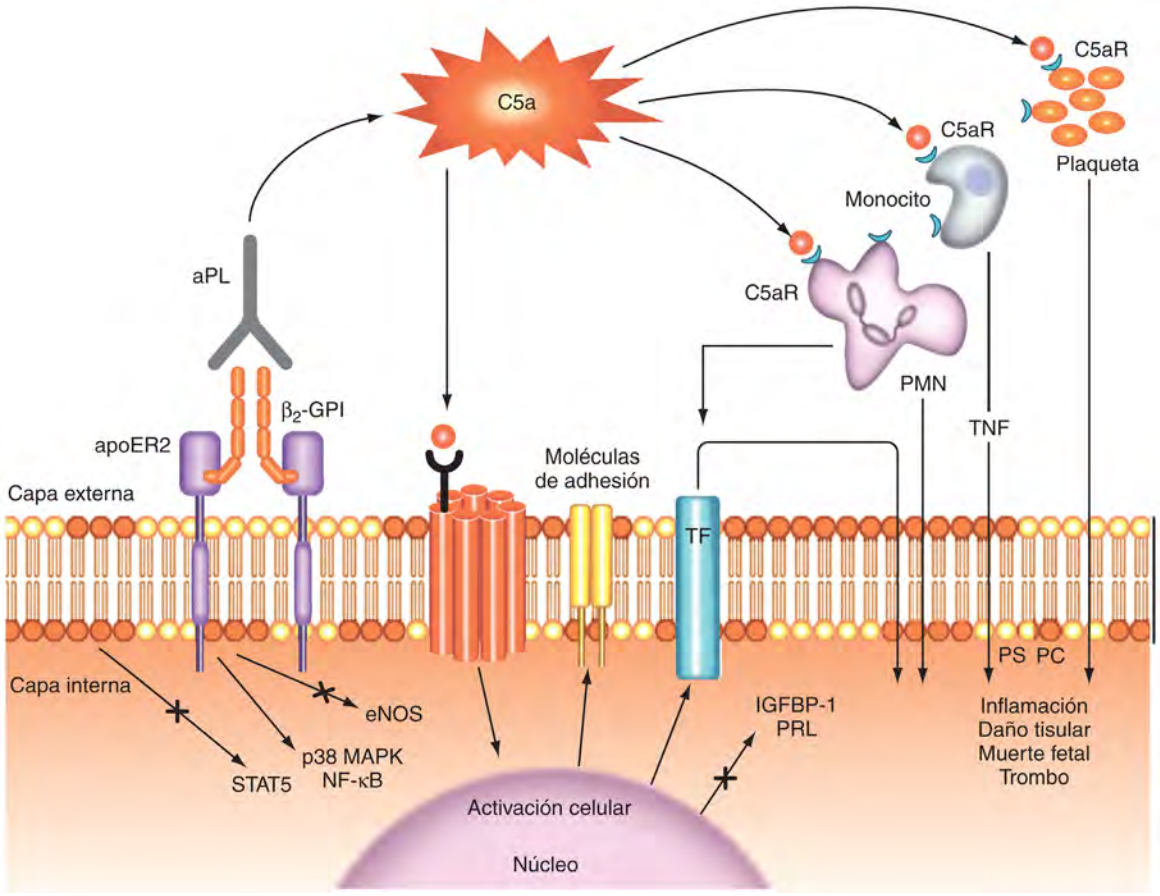
Anticuerpos IgA anticardiolipínicos
IgA anti-β_2-glucoproteína I

lo que indica que los anticuerpos son necesarios pero insuficientes y que otros factores pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del SAF. En la figura 87.1 se ilustran las vías patogénicas potenciales. El modelo de «dos impactos» de la trombosis asociada a aPL propone que un «primer impacto» iniciador altera el endotelio y que un «segundo impacto» potencia la trombosis[19] en un paciente con una predisposición genética subyacente. Los segundos impactos o desencadenantes del SAF pueden consistir en factores ambientales (como infección y hormonas que contienen estrógenos), inflamación (por enfermedades autoinmunitarias sistémicas simultáneas), estilo de vida (tabaquismo y obesidad) y factores protrombóticos (cirugía, inmovilidad, enfermedad médica aguda y neoplasias malignas), aunque estos factores aún están por determinar.

Como los valores elevados de aPL pueden persistir durante años en personas asintomáticas, es probable que la lesión vascular, la activación de la célula endotelial o ambas precedan inmediatamente a la aparición de trombosis en los portadores del anticuerpo. Curiosamente, al menos el 50% de los pacientes con SAF y factores vasculares presentan otros factores de riesgo para trombosis adquiridos en el momento de sus acontecimientos[20,21]. Además, estudios en familias apoyan el concepto de una predisposición genética al SAF, en parte justificada por el sistema del antígeno leucocítico humano (HLA), siendo las asociaciones más consistentes con el HLA-DR4 y el HLA-DRw53[22-24]. Otros genes también pueden desempeñar un papel en la patogenia del SAF, como el *IRF5* (que codifica el factor 5 regulador del interferón) y el *STAT4* (que codifica el transductor de la señal y el activador de la transcripción 4)[25].

Los modelos animales sugieren un papel claro para los anticuerpos anti-β_2-GPI, especialmente contra el dominio I, en la inducción del fenotipo protrombótico. El mimetismo molecular entre las estructuras bacteriana y vírica y la β_2-GPI, junto con los cambios de configuración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 87.1** Mecanismo propuesto de la trombosis y la lesión placentaria relacionadas con los anticuerpos antifosfolípidos (aPL). El fosfolípido con carga negativa fosfatidilserina (PS, *círculos amarillos*) migra de la cara interna a la externa de la membrana celular durante la activación o la apoptosis de las plaquetas y de las células endoteliales y está presente normalmente en los trofoblastos. El fosfolípido neutro fosfatidilcolina (PC, *círculos rojos*) es el principal constituyente de la capa externa de las células inactivadas. La β_2-glucoproteína I (β_2-GPI) dimérica se une entonces a la PS (probablemente a través de receptores de superficie para β_2-GPI, como apoER2', anexina A2 o un receptor tipo Toll), y el aPL se une a la β_2-GPI, lo que activa la vía clásica del complemento y lleva a la generación de C5a, que induce: 1) la expresión de moléculas de adhesión (p. ej., molécula de adhesión intracelular 1 y factor tisular [TF]), y 2) la activación de los monocitos, los polimorfonucleares (PMN) y las plaquetas, lo que da lugar a la liberación de mediadores proinflamatorios (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF] y receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1) y al inicio del estado proadhesivo y protrombótico. El entrecruzamiento de los receptores para apoER2' antagoniza la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS), bloqueando su fosforilación y llevando al aumento de la adhesión de los leucocitos y a la trombosis. El factor nuclear κB (NF-κB) y la proteína cinasa activada por el mitógeno p38 (p38 MAPK) intervienen en la cascada de señales intracelulares. Los aPL también reducen la expresión del transductor de la señal y activador de la transcripción 5 (STAT5) trofoblástico, lo que reduce la producción por la célula estromal endometrial de prolactina (PRL) y de la proteína 1 ligadora del factor de crecimiento insulínico (IGFBP-1).

de la β_2-GPI tras la exposición a la infección, pueden inducir la formación de autoanticuerpos[26,27]. En modelos animales experimentales la inmunización pasiva o activa con péptidos víricos[28], péptidos bacterianos[29] y β_2-GPI[30] heteróloga induce aPL policlonales y acontecimientos clínicos asociados al SAF. Los anticuerpos contra la protrombina y la cardiolipina también pueden incrementar el riesgo trombótico en ratones, con independencia de la β_2-GPI[31,32]. Los aPL son capaces de regular al alza la expresión del receptor 7 tipo Toll (TLR7) en las células dendríticas plasmocitoides, sensibilizando a estas células al ligando y perpetuando y amplificando por tanto las respuestas inmunitarias[33].

Sin embargo, los aPL inducidos por ciertas infecciones (*Treponema* sifilítico y no sifilítico, *Borrelia burgdorferi*, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], *Leptospira* o parásitos) parecen ser independientes del cofactor y se unen directamente a los fosfolípidos[34]. Algunos fármacos (clorpromazina, procainamida, quinidina y fenitoína) también pueden inducir aPL independientes de β_2-GPI. Datos recientes ponen en evidencia la creencia de que la producción de aPL independiente del cofactor no es patogénica y puede aumentar el riesgo[35] de trombosis *in vivo*[35,36]. Por el contrario, los aPL autoinmunitarios se unen a la β_2-GPI o a otras proteínas plasmáticas ligadoras de fosfolípidos, que a su vez se unen a fosfolípidos con cargas negativas, como la cardiolipina (aPL dependientes de β_2-GPI). La variación en la activación de ciertas moléculas de señalización intracelulares puede determinar los genes que están regulados al alza en respuesta a la actividad de los aPL y, por tanto, los fenotipos clínicos del SAF que se manifestarán.

Patogenia

La evidencia actual demuestra una amplia gama de efectos de los aPL sobre una variedad de células, factores de la coagulación, proteínas reguladoras y mediadores de la inflamación. El proceso empieza con la activación o apoptosis de las plaquetas, las células endoteliales, los

monocitos, los neutrófilos, los fibroblastos o los trofoblastos, momento en el que la fosfatidilserina (un fosfolípido con carga negativa) migra de la zona interna de la membrana celular a la externa con carga eléctrica normalmente neutra. El antígeno principal al que se unen los aPL no es un fosfolípido, sino una proteína plasmática de unión al fosfolípido, es decir, la β_2-GPI. *In vivo* la β_2-GPI se une a la fosfatidilserina sobre las membranas celulares activadas o apoptósicas, incluyendo las de los trofoblastos, las plaquetas y las células endoteliales. En condiciones fisiológicas, la β_2-GPI puede actuar en la eliminación de las células apoptósicas[37] y como anticoagulante natural[38]. Aunque los ratones que carecen de β_2-GPI son fértiles, el éxito de la gestación precoz está moderadamente comprometido; se cree que la β_2-GPI es necesaria para la implantación óptima y la morfogénesis placentaria[39]. En ciertos modelos murinos de lupus la eliminación de la β_2-GPI potencia la autoinmunidad[40]. Los polimorfismos de β_2-GPI influyen en la generación de aPL en los individuos, pero solo tienen una relación débil con la aparición del SAF[41]. Un grupo de 50 genes regulados al alza pueden ejercer algún efecto en la aparición de la trombosis en personas con aPL positivos[42]. Otros antígenos diana potenciales para los aPL son protrombina, anexina V, proteínas C y S, cininógenos de alto y bajo peso molecular, activador del plasminógeno tisular, factores VII, XI y XII, componente C4 del complemento y factor H del complemento[43].

Receptores diana y transducción de la señal intracelular

Parece que la activación de la célula diana se produce a través de la interacción del aPL con el antígeno principal β_2-GPI. La β_2-GPI circulante se une a la fosfatidilserina sobre las superficies celulares y después el aPL se une a la β_2-GPI, lo que aumenta la avidez de la β_2-GPI por las superficies fosfolípidas[44]. En los modelos animales la infusión de anti-β_2-GPI incrementa la expresión del factor tisular, lo que conduce a la activación de la cascada de la coagulación[45]. La unión del aPL con la β_2-GPI sobre las superficies celulares regula al alza la expresión de moléculas de adhesión celular protrombóticas, como la E-selectina y el factor tisular. Curiosamente, las personas que carecen congénitamente de β_2-GPI[46] y los ratones que no tienen β_2-GPI parecen ser normales.

Todavía no se ha identificado la proteína de unión a la β_2-GPI que transduce las señales de la membrana celular al núcleo, y puede variar en las diferentes células. Muchos estudios refieren la importancia de la interacción del aPL con el TLR4, la anexina A2 y el apoER2 (un miembro de la superfamilia del receptor de lipoproteína de baja densidad, conocido también como *proteína 8 asociada al receptor de la lipoproteína, LRP8*) en la activación de las células endoteliales en el SAF[47-49]. Otros receptores candidatos que se han sugerido son TLR2, calreticulina y nucleolina. El apoER2 se asocia a la β_2-GPI en la membrana celular[44]. Tanto el factor nuclear κB como la proteína cinasa activada por mitógeno desempeñan un papel en la cascada de señalización intracelular distal[50,51]. Además, mediante la regulación a la baja del transductor de señal y el activador de la transcripción 5 (STAT5), los aPL inhiben la producción de prolactina placentaria y proteína 1 de unión al factor de crecimiento insulínico[52] e influyen de modo adverso sobre la formación de un sincitio trofoblástico, la migración de los trofoblastos, la invasión y la apoptosis placentaria, procesos necesarios para el desarrollo placentario normal. Los estudios con trofoblastos extravellositarios humanos del primer trimestre demuestran que los anticuerpos contra la β_2-GPI desencadenan la producción de citocinas proinflamatorias (como interleucina [IL] 1, IL-7 e IL-8) a través del TLR4[53]. Pueden estar implicados también otros receptores, pero no se conocen sus mecanismos exactos.

Activación de la cascada del complemento

Los aPL inician también la activación del complemento. La unión del dímero aPL-β_2-GPI con las superficies celulares activa la cascada del complemento e inicia de este modo una cascada de señalización intracelular, probablemente a través de receptores de superficie para C5a y la β_2-GPI. Los fragmentos del complemento activados reclutan y activan células efectoras inflamatorias, incluidos monocitos, neutrófilos y plaquetas, lo que da lugar a la liberación de productos proinflamatorios (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF], oxidantes y proteasas) y a la inducción de un fenotipo protrombótico[19,44,54].

La alteración de la función del endotelio y de los trofoblastos mediada por el complemento explica parcialmente las complicaciones y las microtrombosis asociadas al aPL. La trombosis placentaria y las interacciones del aPL con las células deciduales también contribuyen a las complicaciones durante el embarazo.

En modelos animales experimentales los aPL provocan la resorción del feto y un aumento en el tamaño y la duración de los trombos venosos y arteriales inducidos por traumatismos[55,56]. La inhibición de la activación del complemento impide la muerte fetal inducida experimentalmente por aPL y el desarrollo placentario anormal asociado a una disregulación angiogénica y a preeclampsia; los ratones sin C5 desarrollan gestaciones normales a pesar del aPL[57], lo que implica que un mecanismo efector mediado por el complemento es requisito absoluto para que se produzca la muerte del feto. La activación del complemento desencadena la producción de mediadores inflamatorios, como el TNF, e influye en el desarrollo placentario y en la remodelación vascular[58]. Además, la reducción de la expresión del factor de crecimiento parecido al factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina mediada por el aPL conduce a una placentación defectuosa en el SAF[59]. Por otra parte, el C4d, un fragmento del complemento y un marcador de la activación de la vía clásica del complemento, está presente en las placentas de mujeres con LES y/o SAF y en mujeres con preeclampsia y ausente en los controles sanos[60-62], lo que apoya el papel del complemento en la patogenia de los desenlaces gestacionales adversos asociados al SAF.

El papel para la trombosis local en las complicaciones del embarazo es menos claro. La activación del complemento también se precisa para la trombosis experimental[57,63]. Comparados con los ratones de control, los ratones con defectos de los factores del complemento C3, C5 y C6 muestran menos respuestas trombóticas tras la administración de aPL y la lesión vascular[64]. La activación del complemento en el SAF puede modularse mediante rivaroxabán, un inhibidor directo del factor Xa, basándose en la evidencia reciente de que los niveles de los marcadores de la activación C3a, C5a, SC5b-9 y el fragmento Bb estaban disminuidos en los pacientes con SAF trombótico tras cambiar de warfarina a rivaroxabán en el ensayo Rivaroxaban in APS (RAPS)[65,66]. Además, la heparina atenúa la activación del complemento[67].

Resistencia a la proteína C activada

Aunque las dianas antigénicas más comunes de los aPL son las proteínas de unión a los fosfolípidos β_2-GPI y protrombina, la vía de la proteína C anticoagulante, que desempeña un papel central en la regulación de la coagulación y en el mantenimiento de la fluidez de la sangre, también puede ser una diana clave del aPL. La resistencia a la proteína C activada predispone firmemente a la tromboembolia venosa[68]. El aPL induce *in vitro* resistencia a la proteína C activada; los autoanticuerpos compiten con la proteína C activada por unirse al fosfolípido, limitando de este modo el acceso de la proteína C a su sustrato[69]. El efecto *in vivo* se desconoce actualmente. Los pacientes con SAF trombótico presentan mayor resistencia tanto a la proteína C activada humana recombinante como a la activación de la proteína C endógena, lo que sugiere que anticuerpos antiproteína C de gran avidez, asociados a mayor resistencia a la proteína C activada, pueden servir de marcadores para un fenotipo trombótico grave[70]. Se necesitan modelos animales para investigar el papel de la resistencia a la proteína C activada inducida por el aPL en el desarrollo de la tromboembolia venosa en los pacientes con SAF.

Otros mecanismos

Estudios experimentales siguen desenmarañando los mecanismos que subyacen a la trombosis inducida por aPL y a las dianas terapéuticas. Otros mecanismos posibles de la trombosis mediada por aPL son el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estrés oxidativo, el deterioro de la función de la óxido nítrico sintetasa endotelial, el aumento de la expresión de la glucoproteína IIb/IIIa, la reducción de la activación del inhibidor del factor tisular sobre los monocitos, la disminución de la fibrinolisis y la alteración del escudo anticoagulante de la anexina V[19]. Los neutrófilos también pueden activarse directamente por anticuerpos anti-β_2-GPI que reconocen y se unen al antígeno β_2-GPI de la superficie celular, estimulando así la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) a través del desarrollo de especies reactivas de oxígeno y TLR4[71]. El aumento en la formación de NET y una mayor circulación de granulocitos de baja densidad en pacientes con SAF pueden conducir a un incremento del interferón tipo 1[71]; las NET también están presentes infiltrando los espacios intervellositarios placentarios, asociadas a cambios inflamatorios y vasculares en personas con LES y con preeclampsia[72]. Las manifestaciones microtrombóticas, como la vasculopatía en el SAF, pueden explicarse en parte por la regulación al alza de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) sobre las células endoteliales[73,74]. Estudios prospectivos de ensayos novedosos, incluidos antidominio I y antifosfatidilserina/protrombina, dianas potenciales para el desarrollo de trombosis, pueden revelar un papel mecanicista importante para estos anticuerpos.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas van desde la positividad asintomática de los aPL (sin antecedentes de complicaciones vasculares o gestacionales) hasta el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) (múltiples trombosis a lo largo de días). Por ello, a los pacientes se les debe evaluar y tratar como si tuvieran una única enfermedad.

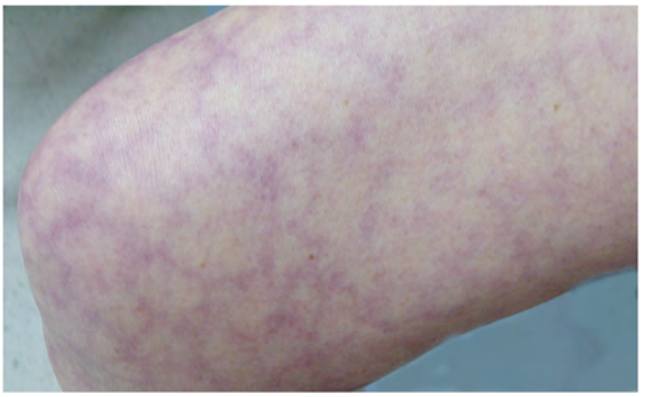
Oclusión vascular

El SAF afecta a todos los sistemas orgánicos. Sus principales manifestaciones son las trombosis venosa o arterial y la pérdida del embarazo (v. tabla 87.1). Excepto por su gravedad, la juventud de los pacientes afectados y sus localizaciones anatómicas inusuales (síndrome de Budd-Chiari; trombosis del seno sagital y de la extremidad superior), las trombosis venosas en el SAF no difieren de las atribuibles a otras causas. El SAFC puede solaparse con otras microangiopatías trombóticas. De manera análoga, las trombosis arteriales difieren de las no asociadas a los aPL solo por su naturaleza recidivante, sus localizaciones inusuales y la ocurrencia en pacientes jóvenes. La trombosis venosa profunda y el accidente cerebrovascular son las manifestaciones clínicas más frecuentes del SAF. La microangiopatía trombótica renal, la lesión endotelial capilar glomerular y la trombosis de los vasos renales producen proteinuria sin células en la orina y sin hipocomplementemia y pueden llevar a hipertensión grave, insuficiencia renal o ambas[75].

Morbilidad en el embarazo

Las pérdidas de embarazos en las pacientes con aPL suelen tener lugar pasadas las 10 semanas de gestación (pérdida fetal), aunque pueden ser más tempranas. Estas pérdidas del embarazo preembrionarias o embrionarias (<10 semanas de gestación) suelen deberse a defectos cromosómicos y génicos de otro tipo. El embarazo en las mujeres con SAF suele ser normal hasta el segundo trimestre, cuando el crecimiento fetal se hace más lento y disminuye el volumen de líquido amniótico. La restricción del crecimiento uterino debida a insuficiencia placentaria en pacientes con SAF también es elevada y oscila entre el 15 y el 40%, aunque sigue siendo controvertida la definición de la insuficiencia placentaria[76]. Las pacientes con SAF pueden desarrollar preeclampsia precoz grave o síndrome HELLP (hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas).

En un estudio prospectivo y multicéntrico (PROMISSE), el principal factor predictivo de resultado adverso del embarazo tras las primeras 12 semanas de gestación en embarazos asociados a aPL fue la positividad de la prueba del AL[77]. Las trombosis anteriores y el LES también fueron factores de riesgo de resultados adversos del embarazo. Las pérdidas anteriores de embarazos no predijeron el resultado, pero estudios anteriores sugirieron que las pérdidas anteriores y tardías de embarazos predecían futuras pérdidas, independientemente del perfil de aPL.



● **Fig. 87.2** Lividez reticular en una persona con síndrome antifosfolípido.

Otras manifestaciones fuera de los criterios clásicos

Muchos pacientes tienen lividez reticular o trombocitopenia (fig. 87.2), aunque estos trastornos no son específicos del SAF. Se desconoce la incidencia de la cardiopatía valvular (vegetaciones, engrosamiento o ambas), que es una manifestación tardía, junto con su patogenia en las personas con SAF. Estudios recientes sugieren que el SAF no añade mayor riesgo a la aterosclerosis producida por el LES[78]. La hipertensión pulmonar puede aparecer por una embolia pulmonar recidivante o una trombosis de vasos pequeños; en raras ocasiones un paciente con aPL puede acudir con una hemorragia pulmonar difusa. Algunos pacientes desarrollan síntomas neurológicos no focales, como falta de concentración, olvidos y mareo. Las lesiones pequeñas hiperintensas múltiples en la resonancia magnética (RM), sobre todo en la sustancia blanca periventricular, no se correlacionan bien con los síntomas clínicos. En pocos casos los anticuerpos contra la antiprotrombina de alta afinidad pueden causar hemorragias al agotar la protrombina (síndrome de la hipoprotrombinemia anticoagulante lúpica)[79].

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Es una complicación inusual, brusca y peligrosa para la vida. Consiste en múltiples trombosis de las arterias medianas y pequeñas que ocurren (a pesar de una anticoagulación aparentemente adecuada) a lo largo de un periodo de días y causan accidentes cerebrovasculares; infartos cardiacos, hepáticos, suprarrenales, renales e intestinales, y gangrena periférica[80]. En una revisión de 220 pacientes con SAFC, las principales manifestaciones clínicas fueron las afectaciones renal (70%), pulmonar (66%), cerebral (60%), cardiaca (52%) y cutánea (47%)[81]. La insuficiencia suprarrenal aguda puede ser el primer acontecimiento clínico. En la tabla 87.3 se proponen los criterios formales de este síndrome[80]. Los pacientes presentan a menudo trombocitopenia moderada y otras manifestaciones de las microangiopatías trombóticas[82]; los eritrocitos están menos fragmentados que en el síndrome urémico hemolítico o en la púrpura trombocitopénica trombótica, y los productos de escisión de la fibrina no aumentan de forma llamativa. Puede haber insuficiencia renal y hemorragia pulmonar. Las muestras de biopsia tisular evidencian una oclusión vascular no inflamatoria. Entre los factores que pueden precipitar un SAFC destacan infecciones, fármacos, procedimientos quirúrgicos mayores y menores y la retirada de la anticoagulación.

TABLA 87.3 Criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico

1. Pruebas de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos[a]
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de 1 semana
3. Confirmación por estudio histopatológico de la oclusión en vaso pequeño al menos en un órgano o tejido[b]
4. Confirmación analítica de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipínicos o anti-β_2-glucoproteína I)[c]

SAF catastrófico definitivo

Los cuatro criterios

SAF catastrófico probable

Criterios 2 a 4 y dos órganos, sistemas o tejidos afectados

Criterios 1-3, excepto que no haya confirmación con 6 semanas de diferencia debido a la muerte temprana del paciente no estudiado antes del episodio catastrófico

Criterios 1, 2 y 4

Criterios 1, 3 y 4 y desarrollo de un tercer acontecimiento más de 1 semana, pero menos de 1 mes, después del primero, a pesar de la anticoagulación

[a]Habitualmente signos clínicos de oclusión vascular, confirmados mediante técnicas de imagen cuando es apropiado. La afectación renal se define por un aumento del 50% de la concentración sérica de creatinina, hipertensión sistémica grave, proteinuria o alguna combinación de estas.

[b]Para la confirmación histopatológica debe haber pruebas significativas de trombosis, aunque la vasculitis puede coexistir en ocasiones.

[c]Si el paciente no ha sido diagnosticado antes de SAF, la confirmación analítica exige que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se detecte en dos o más ocasiones con una diferencia de al menos 6 semanas (no necesariamente en el momento del acontecimiento), según los criterios preliminares propuestos para la clasificación del SAF.

SAF, síndrome antifosfolípido; *SAFC*, síndrome antifosfolípido catastrófico.

Tomado de Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al: Catastrophic anti-phospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 12:530-534, 2003.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Pruebas analíticas

El diagnóstico del SAF exige la demostración de aPL positivos, incluidos una prueba del AL positiva y/o un título de aCL/aβ_2-GPI de moderado a elevado (con un valor de corte ≥40 IgG fosfolípida [GPL]/IgM fosfolípida [MPL] o > percentil 99 para aCL y > percentil 99 para aβ_2-GPI). En los pacientes con una prueba del AL, aCL y anti-β_2-GPI negativas, deben solicitarse aCL IgA y anti-β_2-GPI cuando haya sospecha alta de SAF. Los resultados de aPL positivos exigen repetir la prueba pasadas 12 semanas o más para excluir un anticuerpo transitorio sin relevancia clínica o una positividad falsa durante infecciones o trombosis agudas[5]. El diagnóstico de SAF ha de ponerse en duda si menos de 12 semanas o más de 5 años separan la prueba de aPL positiva de la manifestación clínica[2]. Aunque la prevalencia del aPL se aproxima al 10% en la población sana general, un AL persistente o una positividad de moderada a alta de los títulos aCL/aβ_2-GPI resulta infrecuente. En una revisión de cómo se define la positividad del aPL en la bibliografía médica, el 60% de los artículos no aplicaban un valor de corte de moderado a alto para aCL, y solamente el 30% de los artículos demostraban aPL «persistentes»[11,83].

La prueba del AL es un factor predictivo más específico pero menos sensible de trombosis que la prueba de los aCL; se correlaciona mejor con los acontecimientos clínicos relacionados con los aPL[84]. El AL es la prueba de aPL más sólida para predecir las complicaciones del embarazo; el poder predictivo de los aCL se debe a su asociación al AL[77]. Sin embargo, pueden producirse falsos resultados positivos y negativos en la prueba del AL en los pacientes anticoagulados (con heparina o warfarina). La documentación de un AL exige un proceso en cuatro pasos: 1) demostración de una prueba de cribado de coagulación dependiente de fosfolípidos prolongado, como el tiempo de tromboplastina parcial activada o el tiempo del veneno de víbora de Russell diluido (sin embargo, las anomalías leves no se han ligado claramente al SAF); 2) la falta de corrección de la prueba de cribado prolongada mezclando plasma del paciente con plasma normal pobre en plaquetas, lo que demuestra la presencia de un inhibidor; 3) el acortamiento o la corrección de la prueba de cribado prolongada mediante la adición de un exceso de fosfolípidos, lo que demuestra la dependencia de los fosfolípidos, y 4) la exclusión de otros inhibidores[85]. Aproximadamente el 80% de los pacientes con una prueba positiva de AL tienen aCL, y el 20% de los pacientes con estos aCL presentan una prueba positiva para el AL[86].

El análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) de aCL es sensible, pero no específico, del SAF[87]. Aunque la prueba de ELISA disponible de forma amplia para detectar aCL IgG e IgM está estandarizada, hay una considerable variabilidad entre los laboratorios comerciales que la realizan, especialmente en la detección del isotipo IgA[88]. Los títulos bajos de aCL o anti-β_2-GPI y los aPL transitorios no tienen relaciones o las tienen menos probadas con el SAF. Las pruebas de ELISA diferentes a los aCL y anti-β_2-GPI no están estandarizadas ni aceptadas ampliamente como predictivas de la enfermedad clínica; no forman parte de los criterios de clasificación actualizados del SAF[2].

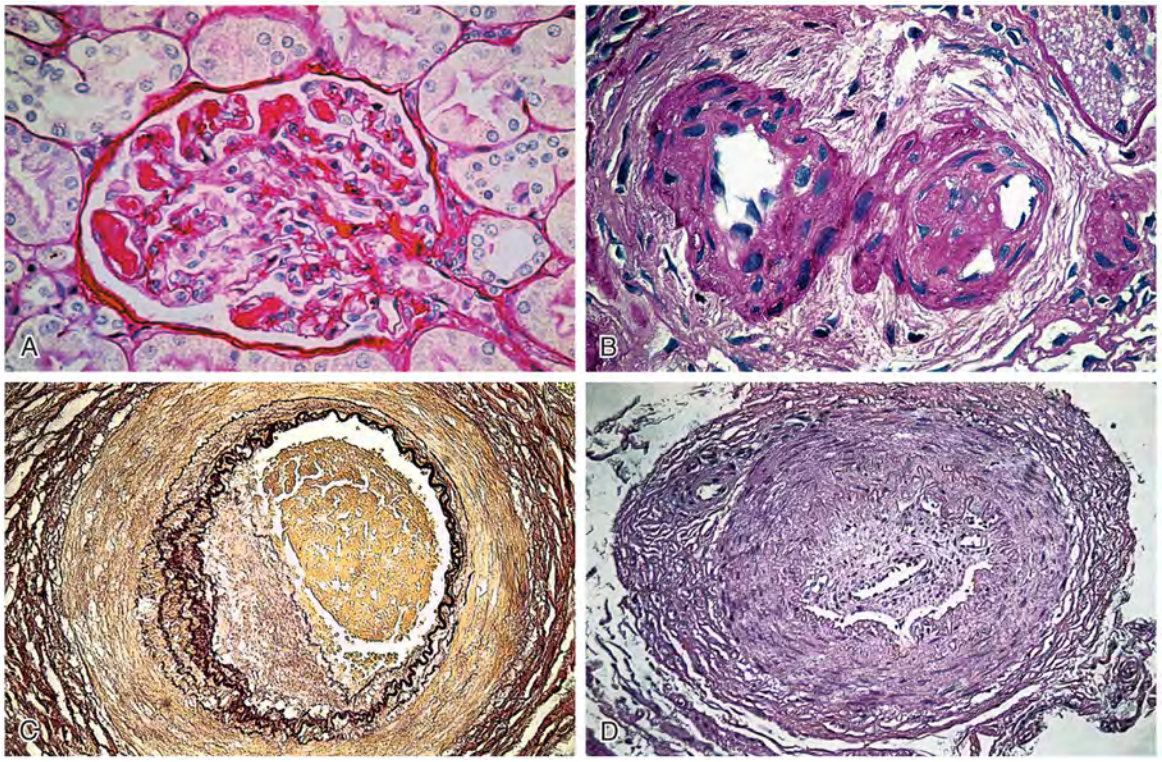
Una prueba falsamente positiva de sífilis no cumple los criterios analíticos, pero debe alertar a los médicos para que soliciten las pruebas de detección de aPL que hemos descrito, especialmente en los pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas con los aPL.

Estudiar o no a personas con enfermedad venosa oclusiva o pérdidas fetales recidivantes comprobando simultáneamente deficiencias de las proteínas C y S y la antitrombina III o estudiar mutaciones del factor V de Leiden y de la protrombina dependen de aspectos económicos y de probabilidad clínica; tales pruebas son aconsejables cuando son factibles.

Hay anticuerpos antinucleares y anti-ADN aproximadamente en el 45% de los pacientes con un diagnóstico clínico de SAF primario sin una enfermedad acompañante[89]; estos anticuerpos no implican el diagnóstico adicional de LES si el paciente carece de indicadores clínicos de LES. La trombocitopenia en el SAF suele ser moderada (>50.000/mm^3); en pacientes con nefropatía por aPL aparecen proteinuria e insuficiencia renal. El estudio anatomopatológico muestra trombos en arterias pequeñas y glomerulares y recanalización (fig. 87.3). La hipocomplementemia, los cilindros de eritrocitos y la piuria no son característicos de la microangiopatía trombótica renal y, cuando están presentes, implican una glomerulonefritis lúpica. La velocidad de sedimentación globular, la hemoglobina y el recuento de leucocitos son habitualmente normales en los pacientes con un SAF primario no complicado, excepto durante la trombosis aguda. El fragmento de protrombina 1 + 2 y otros marcadores de activación de la coagulación no predicen una trombosis inminente.

Sin embargo, hay un número pequeño de pacientes con rasgos clásicos de SAF pero que muestran una negatividad persistente cuando se intentan comprobar los criterios de aPL, lo que sugiere la necesidad de identificar nuevos anticuerpos para mejorar la exactitud diagnóstica del síndrome[90]. Una sesión especial durante el 15.° Congreso Internacional sobre aPL debatió específicamente el complejo antifosfatidilserina/protrombina, el antidominio I, los isotipos IgA de aCL y aβ_2-GPI, los anticuerpos APhL y la resistencia a la anexina A5 como pruebas potenciales de aPL sin criterios para identificar a los pacientes con SAF[91]. Aunque datos recientes sugieren un papel potencial para el aPL sin criterios como factor de riesgo independiente para el SAF

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 87.3** Microangiopatía trombótica renal en el síndrome antifosfolípido. (A) Biopsia renal de una mujer de 35 años con SAF primario, microhematuria y proteinuria no nefrótica. El glomérulo contiene microtrombos y luces capilares ocluidas, y es evidente la tumefacción endotelial. (B) La arteria renal pequeña de la misma paciente contiene un trombo organizado, con recanalización y arteriosclerosis (ácido peryódico de Schiff, ×100). (C) Muestra de necropsia de un hombre de 45 años con síndrome antifosfolípido primario. Obsérvense el trombo en varios estadios de organización, la lámina elástica intacta con reduplicación focal y el engrosamiento medial (tinción de Verhoeff, ×100). (D) Arteria periférica de tamaño mediano del mismo paciente. Obsérvense el trombo organizado con recanalización, el engrosamiento fibroíntimo acentuado, la hipertrofia medial y la estenosis extrema de la luz (hematoxilina y eosina, ×75). (Por cortesía del Dr. Surya V. Seshan.)

trombótico, estas pruebas se emplean fundamentalmente en el ámbito experimental, dada su limitada disponibilidad comercial y la falta de estandarización[91-95]. En el futuro las pruebas para aPL sin criterios pueden mejorar el diagnóstico del SAF y ayudar a predecir el riesgo de trombosis. Se necesitan más estudios antes de poder recomendar determinar rutinariamente el aPL sin criterios clínicos.

Pruebas de imagen

La RM muestra una oclusión vascular e infartos compatibles con los síntomas clínicos, sin características especiales (aparte de múltiples infartos cerebrales, por lo demás inexplicados en una persona joven). Son frecuentes múltiples lesiones pequeñas e hiperintensas en la sustancia blanca, que no implican de forma inequívoca un infarto cerebral. Las oclusiones ocurren habitualmente en vasos que están por debajo del límite de resolución de la angiografía; por ello, ni la angiografía ni la angiografía por RM están indicadas a no ser que las observaciones clínicas indiquen una enfermedad de vasos medianos o grandes. La ecocardiografía o la RM cardiaca pueden mostrar una endocarditis de Libman-Sacks acentuada y trombos intracardiacos[96].

Anatomía patológica

La piel, el riñón y otros tejidos muestran la oclusión trombótica de arterias y venas de todos los calibres, la lesión endotelial aguda y crónica y sus secuelas y la recanalización en las lesiones tardías. En algún momento se pensó que la insuficiencia uteroplacentaria se debía a la trombosis o la vasculopatía de las arterias espirales (aterosis, engrosamiento de la íntima, necrosis fibrinoide y ausencia de cambios fisiológicos en las arterias espirales)[97]. De manera compatible con la importancia de la inflamación en modelos murinos de SAF, observaciones recientes demuestran infiltrados inflamatorios, en particular de macrófagos, y sugieren que la inflamación contribuye a la lesión placentaria en los pacientes[98]. La observación de una vasculitis necrosante sugiere lupus concomitante u otras enfermedades del tejido conjuntivo. No se han publicado otras observaciones diagnósticas de inmunofluorescencia ni microscopia electrónica.

Diagnóstico diferencial

Los aCL inducidos por la infección son habitualmente transitorios y se relacionan con mayor frecuencia con la IgM que con la IgG[99]. Los aPL transitorios o los títulos bajos de aCL no son concluyentes para el diagnóstico. Los laboratorios de investigación pueden distinguir los aPL autoinmunitarios de los inducidos por la infección determinando la dependencia de anticuerpo frente a β_2-GPI. En un paciente que tiene lupus o una enfermedad similar, lividez reticular o trombocitopenia de larga duración, y con una prueba de aPL persistentemente positiva además de síntomas relacionados con el SAF, habitualmente no es necesario excluir otros diagnósticos.

Debido a que la prevalencia de aPL positivos por ELISA aumenta con la edad y el diagnóstico diferencial de la oclusión vascular es más amplio que en los adultos jóvenes, hay que tener un cuidado particular a la hora de diagnosticar el SAF en los pacientes mayores de 60 años. Los títulos altos y mantenidos de IgG aCL, la lividez reticular, la trombocitopenia, las enfermedades reumáticas coexistentes y la falta de otras causas apoyan un diagnóstico de SAF.

La deficiencia hereditaria de proteínas C y S y antitrombina III y la presencia de mutaciones del factor V de Leiden (A506G), la protrombina (G20210A) y la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR, C677T) son causas menos frecuentes de pérdida fetal[100]. La atribución de la pérdida del embarazo al SAF es más cierta cuando no hay ninguna otra explicación plausible, cuando la pérdida se produce después de la demostración de un latido cardiaco fetal (10 semanas), cuando un perfil significativo de aPL es repetidamente positivo antes y después del embarazo y cuando la placenta muestra vasculopatía e infartos. Una sola pérdida del embarazo antes de las 10 semanas de gestación en una paciente con una prueba de aCL positiva baja es más probablemente atribuible a anomalías cromosómicas fetales, infección o alteraciones maternas hormonales o anatómicas.

Las coagulopatías independientes pueden incrementar más el riesgo trombótico en los pacientes con aPL. Estos y otros factores de riesgo trombóticos adquiridos (hipertensión, diabetes, síndrome nefrótico, insuficiencia venosa e inmovilidad) son causas alternativas de enfermedad tromboembólica. La oclusión arterial se produce en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, émbolos infectados o estériles de origen cardiaco o vascular, septicemia, hiperhomocisteinemia, mixoma, arteritis de Takayasu, panarteritis nudosa y enfermedad de Raynaud grave. La relación entre el síndrome de Sneddon (accidente cerebrovascular y lividez reticular, con o sin aPL) y el SAF es incierta.

Pocos trastornos simulan o se solapan con el SAFC. Entre ellos están la septicemia, la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico, la trombocitopenia inducida por heparina y la embolia diseminada desde mixomas, trombos auriculares o placas ateroscleróticas. Los SAFC «definitivo» y «probable» se han definido en función de criterios de clasificación preliminares[80]; sin embargo, en un marco de vida real hay algunos pacientes con aPL con múltiples trombosis orgánicas o microangiopatías trombóticas que no cumplen estos criterios. El diagnóstico anterior de SAF o la positividad persistente de aPL con relevancia clínica tienen gran importancia para el diagnóstico del SAFC; sin embargo, casi la mitad de los pacientes que desarrollan SAFC carecen de antecedentes de positividad de los aPL[82]. Las oclusiones de vasos pequeños que ocurren en sucesión rápida indican una coagulación intravascular diseminada. Las afectaciones cerebral y renal indican una púrpura trombocitopénica trombótica; la insuficiencia renal y la hemolisis hacen pensar en un síndrome hemolítico urémico. Pocas veces hay aPL en pacientes con diagnósticos alternativos. La insuficiencia suprarrenal es muy indicativa de un SAFC y de un síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

TABLA 87.4 Recomendaciones terapéuticas para las personas con positividad persistente de anticuerpos antifosfolípidos

Circunstancias clínicas	Recomendación
Asintomático	Ningún tratamiento[a]
Trombosis venosa	Warfarina, INR 2,5-3[a]
Trombosis arterial	Warfarina, INR 2,5-3[a]
Trombosis recidivante	Warfarina, INR 3-4 ± dosis baja de ácido acetilsalicílico
Embarazo:	
Primer embarazo	Ningún tratamiento[b]
Una pérdida del embarazo a <10 semanas	Ningún tratamiento[b]
≥1 pérdida fetal o ≥3 pérdidas (pre)embrionarias y ninguna trombosis	Heparina profiláctica[c] + dosis baja de ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo; suspender 6-12 semanas después del parto
Trombosis independientemente de antecedentes gestacionales	Heparina terapéutica[d] o dosis bajas de ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo y warfarina después del parto
Nódulos o deformidad valvular	Ningún tratamiento eficaz conocido; anticoagulación completa si hay émbolos o trombos intracardiacos demostrados
Trombocitopenia >50.000/mm^3	Ningún tratamiento
Trombocitopenia <50.000/mm^3	Prednisona, IGIV y rituximab
Síndrome antifosfolípido catastrófico	Anticoagulación + corticoides + IGIV o plasmaféresis

[a]El ácido acetilsalicílico (81 mg/día) puede considerarse en pacientes de riesgo alto con múltiples factores de riesgo cardiovasculares diferentes a los anticuerpos antifosfolípidos.
[b]Puede considerarse el ácido acetilsalicílico (81 mg/día).
[c]Enoxaparina, 0,5 mg/kg s.c. una vez al día.
[d]Enoxaparina, 1 mg/kg s.c. dos veces al día o 1,5 mg/kg s.c. una vez al día.
IGIV, inmunoglobulina intravenosa; *INR*, índice normalizado internacional.

Tratamiento

Trombosis

Las recomendaciones terapéuticas se resumen en la tabla 87.4. La anticoagulación con heparina es el tratamiento de la trombosis aguda en los pacientes con SAF. La warfarina, asociada en ocasiones a una dosis baja de ácido acetilsalicílico, se usa en la profilaxis secundaria de la trombosis. Dos ensayos controlados con asignación aleatoria demostraron que las dosis moderadas de warfarina (índice normalizado internacional [INR], 2-3) y la warfarina de alta intensidad (INR, 3-4) ofrecen la misma protección frente a la recidiva en los pacientes con SAF después de la primera trombosis[101,102]. La intensidad de la anticoagulación para una trombosis arterial relacionada con aPL es aún objeto de debate porque en los dos estudios los pacientes con complicaciones arteriales constituyeron menos de la mitad de la población de estudio. Aunque los pacientes con SAF que tienen trombosis arteriales con un riesgo alto de recidiva pueden precisar una anticoagulación de alta intensidad, sin estudios con estratificación del riesgo, el «riesgo alto» carece de una definición consensuada y actualmente solo se basa en el juicio clínico.

El ácido acetilsalicílico es el tratamiento estándar después de un accidente cerebrovascular isquémico o una crisis isquémica transitoria para prevenir una recidiva en pacientes con aPL negativos. Aunque la mayoría de los pacientes con aPL y accidentes cerebrovasculares isquémicos reciben warfarina, el Antiphospholipid Antibody in Stroke Study (APASS) concluyó que en pacientes seleccionados con aPL positivos que no tienen fibrilación auricular ni estenosis de grado alto el ácido acetilsalicílico y la warfarina (INR objetivo: 2,2) son equivalentes en cuanto a eficacia y complicaciones hemorrágicas importantes[103]. Los resultados del APASS no se aplican probablemente al SAF definido de forma tradicional porque la edad media de los participantes en el estudio era mucho mayor que la de la población media con SAF; además, la determinación de aPL se realizó solo en la entrada en el estudio, y el valor de corte del título para asignar a un paciente al grupo de aCL positivo fue muy bajo. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico es una opción en los pacientes mayores con aPL positivos con una sola prueba de detección de aCL con títulos bajos cuya afectación consista en un accidente cerebrovascular.

Algunos pacientes precisan dosis mayores de las esperadas de heparina y warfarina para alcanzar una anticoagulación terapéutica. No es infrecuente que las pruebas positivas de AL hagan que el INR carezca de fiabilidad[104]. A los pacientes con valores de INR que fluctúan cons-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tantemente o acontecimientos recidivantes a pesar del INR terapéutico se les puede vigilar midiendo la actividad del antifactor Xa o con otro análisis apropiado.

En los pacientes bien anticoagulados que continúan sufriendo trombosis puede considerarse la adición de ácido acetilsalicílico (81-325 mg/día). Las pruebas experimentales (con modelos *in vitro* y en animales) y clínicas (en pacientes con lupus) sugieren que la hidroxicloroquina puede reducir la incidencia de trombosis; de forma análoga, las pruebas experimentales indican que las estatinas pueden interferir en una trombosis mediada por aPL[105]. Sin embargo, se necesitan estudios controlados para determinar la eficacia de la hidroxicloroquina y de las estatinas en los pacientes con SAF. Los corticoides no tienen ningún papel establecido en el tratamiento del SAF, pero se usan en los síntomas reumáticos de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas acompañantes. Sin embargo, se dan dosis altas de corticoides de forma empírica a los pacientes con una trombocitopenia grave, una anemia hemolítica y SAFC[106].

No se han publicado estudios controlados en pacientes con SAF sobre el clopidogrel, la pentoxifilina, la combinación de ácido acetilsalicílico y dipiridamol, el argatrobán o la hirudina. Los inhibidores directos de la trombina o antifactor Xa se han utilizado ampliamente para la profilaxis de la trombosis primaria en pacientes que se someten a una artroplastia de cadera o de rodilla, para el tratamiento de la trombosis venosa y para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en los pacientes con fibrilación auricular. Numerosas series de casos retrospectivos están dedicados al uso de anticoagulantes orales directos para la profilaxis de la trombosis secundaria en pacientes con SAF y han demostrado resultados contradictorios en cuanto a su eficacia[107].

Dos ensayos controlados aleatorizados han evaluado el uso del rivaroxabán en pacientes con SAF. El ensayo RAPS intentaba evaluar el uso de anticoagulación oral directa para la profilaxis de la trombosis secundaria en pacientes con SAF con tromboembolismo venoso. El resultado primario incluía la variación del porcentaje en el potencial de trombina endógena desde el momento de la asignación aleatoria hasta el día 42, fijando la ausencia de inferioridad en una diferencia menor del 20% a partir del grupo de tratamiento con warfarina[65]. El ensayo RAPS no alcanzaba su criterio de valoración primario (umbral de no inferioridad fijado), el Trial on Rivaroxaban in APS (TRAPS), completado recientemente, difería del RAPS y evaluaba el empleo del rivaroxabán frente a la warfarina en pacientes con SAF de alto riesgo (triple aPL positivo) e incluía a pacientes con episodios venosos y arteriales[108]. El ensayo TRAPS intentaba determinar si el rivaroxabán no era inferior a la warfarina en cuanto a eficacia y seguridad en esta población de pacientes, pero se suspendió pronto debido al exceso de episodios tromboembólicos arteriales y hemorrágicos en el grupo con rivaroxabán. Por tanto, actualmente no se recomienda la administración de rivaroxabán en los pacientes con SAF porque los riesgos superan los beneficios, aunque se necesitan más estudios. Hay en marcha varios ensayos controlados aleatorizados que intentan evaluar la utilización de otros anticoagulantes orales directos en la profilaxis de la trombosis secundaria en el SAF. Uno es el ensayo ASTRO-APS, un estudio piloto prospectivo, aleatorizado, abierto y a ciegas para comparar el riesgo de trombosis en pacientes con SAF usando apixabán frente a una dosis baja de warfarina[109].

El 15.° International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force on Treatment Trends determinó que no hay pruebas suficientes para formular recomendaciones en este momento acerca del uso de anticoagulantes orales directos en el SAF. Mientras que en el ensayo RAPS se sugiere que el rivaroxabán puede ser útil en pacientes con SAF con un tromboembolismo venoso único que precisa una anticoagulación de intensidad estándar, este punto necesita confirmarse con otros estudios en los que se utilicen parámetros de resultados clínicos. Ni la hirudina ni el fondaparinux inactivan el complemento, y ninguno de los fármacos protege a los ratones con SAF experimental frente a la pérdida del embarazo, de modo que pueden ser ineficaces en las enfermedades humanas. La experiencia clínica sugiere que los fármacos trombolíticos para la trombosis aguda son inútiles porque se producen rápidamente nuevas oclusiones.

Los datos disponibles actualmente, aunque retrospectivos y sin estratificar en función del riesgo, indican que la anticoagulación de por vida de los pacientes con SAF que han tenido acontecimientos vasculares es apropiada[110]. Sin embargo, dada la aceptación reciente de que muchas complicaciones trombóticas tienen desencadenantes reconocibles, un grupo de trabajo sobre la prevención y el tratamiento de la trombosis recomendó que, en casos de una primera complicación venosa, un perfil de riesgo bajo de aPL y un factor precipitante transitorio conocido, la anticoagulación debe limitarse a 3-6 meses[111].

Morbilidad en el embarazo

La heparina está indicada en el diagnóstico del embarazo en una mujer con aPL que haya sufrido antes una pérdida de un embarazo atribuible al SAF. Como la warfarina es teratógena, solo se usa heparina sin fraccionar o de bajo peso molecular en el tratamiento de los embarazos afectados en EE. UU.; en otros países puede considerarse aceptable cambiar a la warfarina pasado el primer trimestre[112]. La heparina de bajo peso molecular es el tratamiento de elección debido al menor riesgo de trombocitopenia y de osteoporosis.

Las pacientes con pérdidas anteriores de algún feto después de la semana 10 de gestación deben tratarse con heparina profiláctica (enoxaparina, 30-40 mg s.c. una vez al día), junto con dosis bajas de ácido acetilsalicílico; este régimen incrementa la supervivencia fetal de un 50% (sin tratar) a un 80%[113,114]. Las mujeres que han sufrido trombosis previas han de recibir una anticoagulación completa (enoxaparina, 1 mg/kg s.c. dos veces al día o 1,5 mg/kg s.c. al menos una vez al día) a lo largo del embarazo debido a que el riesgo de nuevas trombosis aumenta mucho durante el embarazo y durante el periodo puerperal. Incluso con tratamiento puede haber prematuridad y disminución del crecimiento fetal. El clopidogrel y los nuevos fármacos antitrombóticos no han sido aprobados para su uso en el embarazo. Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y la hidroxicloroquina pueden considerarse en pacientes en las que fracasa el tratamiento con heparina.

En mujeres con aPL y trombosis anteriores, la warfarina se cambia a heparina o heparina de bajo peso molecular antes de la concepción, si es posible, o en el momento de la primera falta menstrual. En mujeres con aPL sin trombosis anteriores, si la heparina está indicada durante el embarazo, el tratamiento comienza tras confirmarse el embarazo, se continúa hasta 48 h antes del parto previsto (para permitir la anestesia epidural) y se reanuda durante 8-12 semanas a lo largo del periodo puerperal. Algunos médicos recomiendan empezar la heparina antes de la concepción; pero ningún ensayo clínico apoya esta recomendación, y el riesgo asociado al tratamiento prolongado con heparina es considerable. Las pacientes de la mayoría de las series publicadas recibieron dosis bajas de ácido acetilsalicílico, así como heparina, pero se desconoce el beneficio de la adición de ácido acetilsalicílico.

Debido al riesgo de trombosis puerperal, es prudente continuar la anticoagulación durante 8-12 semanas en el puerperio y después retirarla reduciendo gradualmente la dosis. Si se desea, la conversión de la heparina en warfarina puede realizarse pasadas la primera o segunda semanas del puerperio. La lactancia materna es permisible con heparina y con warfarina.

Ningún estudio justifica inequívocamente el tratamiento de las mujeres con aPL durante un primer embarazo, de las mujeres con solo pérdidas muy tempranas o de mujeres cuyos títulos de aPL sean bajos o transitorios. No obstante, es frecuente ofrecer a tales pacientes dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Personas asintomáticas con anticuerpos antifosfolípidos positivos

La persistencia de los aPL durante décadas sin ninguna complicación clínica está bien documentada. La probabilidad de que el síndrome aparezca finalmente en una persona asintomática en la que se encuentran accidentalmente aPL resulta seguramente baja[115].

La anticoagulación no está indicada para el tratamiento profiláctico de las personas asintomáticas con aPL positivos. En las personas con títulos persistentes de moderados a altos de aPL, es apropiada la educación sobre el significado de las pruebas alteradas, como la exposición de los signos de alarma que deben comunicarse. Son cruciales la eliminación de los factores de riesgo reversibles de trombosis y la profilaxis durante los periodos de riesgo alto, como las intervenciones quirúrgicas. El efecto protector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico como profilaxis de la trombosis primaria no está avalado por datos controlados prospectivos o aleatorizados. Un metaanálisis reciente demostraba que el riesgo de primera trombosis disminuye gracias a la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico en personas asintomáticas con aPL positivos y en pacientes con LES o SAF obstétrico; sin embargo, no observó ninguna reducción significativa del riesgo cuando se consideraron solo estudios prospectivos o los que exhibían la mejor calidad metodológica[116]. En el único ensayo con asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg) no parecieron mejores que el placebo en la prevención de los primeros episodios trombóticos en pacientes persistentemente asintomáticos con aPL; la incidencia de la primera trombosis fue relativamente baja[10]. Actualmente no hay ensayos clínicos en los que se evalúe la anticoagulación oral directa para la profilaxis primaria en personas con aPL positivos, por lo que no se recomiendan estos fármacos.

La hidroxicloroquina puede tener propiedades mecanicistas protectoras en las personas con aPL positivos, incluidas la protección de la superficie endotelial, la disminución de la unión del aPL con los sincitiotrofoblastos placentarios y la modulación de la inflamación[117-119]. Aunque la hidroxicloroquina parece ser protectora frente a la trombosis en los pacientes con LES y aPL positivos, sigue siendo incierto su papel en las personas con aPL positivos sin enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Las estatinas regulan a la baja los biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos en los pacientes con SAF y pueden tener cierto papel en las personas con aPL positivos y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

Se han desarrollado dos herramientas de estratificación del riesgo para predecir el riesgo trombótico y obstétrico en las pacientes con aPL positivos: la escala antifosfolípida (aPL-S) y la escala global del SAF (GAPSS)[120,121]. Ambas derivaban de cohortes retrospectivas de pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas e incluían el aPL sin criterios como parte de su puntuación. La aPL-S cuantifica el riesgo asociado con diversos aPL y puntos asignados a cada prueba. La GAPSS no solo cuantifica el riesgo asociado al aPL, sino que incluye también factores de riesgo cardiovascular (hipertensión e hiperlipidemia) en su modelo de puntuación para cuantificar el riesgo de trombosis y de incidentes obstétricos. Estudios de validación recientes han observado que las puntuaciones más altas de las escalas aPL-S y GAPSS se asocian a trombosis[122-125]. Sin embargo, se necesita una validación prospectiva adicional en personas asintomáticas de diferentes etnias con aPL positivos persistentes para confirmar su rendimiento clínico real. En este momento sigue siendo incierta su utilidad clínica en esta población.

Aunque los fármacos que inducen el lupus (p. ej., hidralazina y fenitoína) también pueden inducir aPL, pueden recetarse en pacientes con aPL si no se dispone de alternativas. Los fármacos que promueven la trombosis (estrógenos y anticonceptivos orales que contienen estrógenos) no se consideran actualmente seguros, incluso en mujeres asintomáticas en las que por azar se han descubierto títulos altos de anticuerpos. Este consejo no se traduce en recomendar estudiar a todas las mujeres sanas antes de recetar tales medicamentos, pero sugiere prestar una atención especial y realizar una evaluación adicional en aquellas con antecedentes familiares o indicios clínicos de enfermedades reumáticas, lividez reticular, falsas pruebas positivas de la sífilis o una trombocitopenia en el límite. No disponemos de información fiable respecto a la seguridad de la anticoncepción solo con progesterona, la píldora «del día después» ni el uso de raloxifeno, bromocriptina o leuprolida en pacientes con SAF. Una pequeña revisión retrospectiva de mujeres sometidas a técnicas de reproducción artificial (fecundación *in vitro*) demostró que no se producían complicaciones trombóticas[126].

Personas con anticuerpos antifosfolípidos positivos con acontecimientos ambiguos o «sin criterios» tradicionales

Algunos pacientes con pruebas positivas de aPL sufren incidentes clínicos de significado ambiguo (cambios cognitivos o episodios confusionales, trastornos visuales inespecíficos y pérdidas de embarazo muy tempranas). No se ha alcanzado consenso sobre el tratamiento de tales personas. Como la anticoagulación completa conlleva un riesgo alto, muchos médicos recetan dosis bajas (81 mg) de ácido acetilsalicílico, hidroxicloroquina o ambos a diario. Ningún dato publicado apoya o rechaza esta recomendación.

En función de la patogenia supuesta, algunos médicos recetan anticoagulación a los pacientes con manifestaciones de aPL fuera de los criterios tradicionales, como la lividez reticular, la trombocitopenia, las úlceras en las piernas, la nefropatía por aPL o la valvulopatía. La eficacia de la anticoagulación se desconoce en estos trastornos. Un pequeño estudio descriptivo y transversal proporciona pruebas de que la eliminación de linfocitos B con rituximab se tolera bien y puede ser eficaz en la trombocitopenia y las úlceras cutáneas resistentes en los pacientes con aPL[127]. Un estudio piloto descriptivo abierto en fase IIa que evaluó la eficacia y seguridad del rituximab en pacientes sin los criterios de aPL o resistentes a la anticoagulación demostró que el rituximab, incluso sin inducir ningún cambio sustancial en los perfiles de aPL, puede controlar eficazmente algunas manifestaciones fuera de los criterios de aPL[128].

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Su inicio es habitualmente brusco y de inmediato peligroso para la vida. El diagnóstico temprano puede ser difícil, especialmente en pacientes sin una anamnesis compatible con SAF. Sin embargo, es crucial su diagnóstico temprano porque, al contrario que otras causas de síndrome de disfunción orgánica múltiple, el tratamiento apropiado comprende la anticoagulación y los corticoides combinados con intercambios repetidos de plasma, IGIV y, en situaciones desesperadas, otras modalidades, como la ciclofosfamida o el rituximab[129]. Un caso clínico describía la mejoría de una microangiopatía trombótica posterior a un trasplante de riñón en un paciente con SAF que fue tratado con eculizumab (inhibidor terminal del complemento)[130]. En otro paciente con SAFC resistente a la anticoagulación, la inmunodepresión, la plasmaféresis y el rituximab, el eculizumab bloqueó con éxito la actividad del complemento, abortó la trombosis progresiva y revirtió la trombocitopenia[131].

Personas con anticuerpos antifosfolípidos negativos y con un incidente clínico

En los pacientes con sospecha clínica de SAF pero con resultados normales en las pruebas de aCL, AL y anti-β_2-GPI, hay que buscar causas alternativas de la coagulación. Incluso en los pacientes con enfermedades reumáticas concomitantes el SAF puede no ser la causa de la tromboembolia recidivante o de la pérdida del embarazo. Los pacientes con LES desarrollan embolias por una valvulopatía relacionada con el LES, una vasculitis o un ateroma. Otros pacientes tienen el factor V de Leiden u otras mutaciones procoagulantes. La pérdida de embarazos recidivante puede deberse a anomalías cromosómicas, infecciones uterinas, diabetes, hipertensión o una coagulopatía diferente a la de los aPL. El concepto de SAF «seronegativo» es sumamente polémico.

Evolución

La hipertensión pulmonar, la afectación neurológica, la isquemia miocárdica, la nefropatía, la gangrena de las extremidades y el SAFC se asocian a peor pronóstico. Durante un seguimiento prolongado se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

producen una morbilidad e incapacidad graves en una proporción impredecible de pacientes con SAF primario que experimentan acontecimientos vasculares importantes y en los que sufren retrasos en el diagnóstico y el tratamiento. Por ello, el resultado funcional a largo plazo de los pacientes con SAF primario es malo; a los 10 años se produce un daño orgánico permanente en un tercio de los pacientes, y una quinta parte no pueden realizar las actividades de la vida diaria[132].

Los resultados a largo plazo de los niños nacidos de gestaciones con SAF son desconocidos. En muchos pacientes con SAF de larga duración, el desarrollo de una valvulopatía cardiaca grave exige una sustitución valvular, y pocos pacientes desarrollan insuficiencia renal debido a microangiopatía trombótica. La trombosis inmediata puede causar la pérdida de un riñón o de otro órgano trasplantado; la positividad de los aPL se correlaciona con una mala supervivencia del injerto después del trasplante renal en los pacientes con LES[133].

Pueden producirse complicaciones perioperatorias graves en los pacientes con aPL a pesar de la profilaxis porque tienen un riesgo adicional de trombosis cuando se someten a intervenciones quirúrgicas. De este modo deben identificarse claramente las estrategias perioperatorias antes de realizar cualquier intervención quirúrgica; además, hay que emplear con intensidad las intervenciones antitrombóticas farmacológicas y físicas, los periodos sin anticoagulación deben mantenerse en un mínimo absoluto, la manipulación intravascular para vías y monitorización ha de minimizarse y cualquier desviación del curso normal tiene que considerarse un posible acontecimiento relacionado con la enfermedad[134].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome: report of an international workshop, *Arthritis Rheum* 42:1309-1311, 1999.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006.
3. Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al: Development of new international classification criteria for antiphospholipid syndrome: phase II item reduction survey [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018, https://acrabstracts.org/abstract/development-of-new-international-classification-criteria-for-antiphospholipid-syndrome-phase-ii-item-reduction-survey/.
4. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al: Characteristics of human immunodeficiency virus and chlorpromazine-induced antiphospholipid antibodies: effect of beta 2 glycoprotein I on binding to phospholipid, *J Rheumatol* 21:94-99, 1994.
5. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, et al: Prevalence, follow-up and clinical significance of the aCL in normal subjects, *Thromb Haemost* 72:209-213, 1994.
6. Petri M: Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome, *J Autoimmun* 15:145-151, 2000.
7. Olech E, Merrill JT: *Curr Rheumatol Rep* 8:100-108, 2006.
8. Somers E, Magder LS, Petri ML: Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 29:2531-2536, 2002.
9. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D: Primary thrombosis prophylaxis in persistently antiphospholipid antibody-positive individuals: where do we stand in 2018? *Curr Rheumatol Rep* 20(11):66, 2018.
10. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals, *Arthritis Rheum* 56:2382-2391, 2007.
11. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al: Estimated frequency of antiphospholipid antibodies with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature, *Arthritis Care Res* 65, 2013, 1869–1773.
12. Sciascia S, Sanna G, Khamashta M, et al: The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review, *Ann Rheum Dis*, 2014 [Epub ahead of print].
13. Stephenson MD: Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples, *Fertil Steril* 66:24-29, 1996.
14. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism, *Blood* 86:3685-3691, 1995.
15. Koike T, Ichikawa K, Kasahara H: Epitopes on beta2-GPI recognized by anticardiolipin antibodies, *Lupus* 7(Suppl 2):S14, 1998.
16. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, et al: Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V, *Arthritis Rheum* 54:2558-2567, 2006.
17. Reddel SW, Wang YX, Sheng YH, et al: Epitope studies with anti-beta 2-glycoprotein I antibodies from autoantibody and immunized sources, *J Autoimmun* 15:91-96, 2000.
18. Pierangeli SS, et al: Effect of human IgG antiphospholipid antibodies on an in vivo thrombosis model in mice, *Thromb Haemost* 71:670-674, 1994.
19. Giannakopoulas B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 368:1033-1044, 2013.
20. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al: Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome (APS) classification criteria (abstract), *Arthritis Rheum* 54:S796, 2006.
21. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al: A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome, *Rheumatology* 41:924-929, 2002.
22. Exner T, Barber S, Kronenberg H, et al: Familial association of the lupus anticoagulant, *Br J Haematol* 45:89-96, 1980.
23. Matthey F, Walshe K, Mackie IJ, et al: Familial occurrence of the antiphospholipid syndrome, *J Clin Pathol* 42:495-497, 1989.
24. Jolidon RM, Knecht H, Humair L, et al: Different clinical presentations of a lupus anticoagulant in the same family, *Klin Wochenschr* 69:340-344, 1991.
25. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, et al: Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: an update, *Autoimmun Rev* 15:433-439, 2016.
26. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, et al: Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 24:389-393, 2012.
27. de Laat, B. et al: Immune responses against domain I of β2-glycoprotein I are driven by conformational changes: domain I of β2-glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope.
28. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN: Origin of antiphospholipid antibodies, *Rheum Dis Clin North Am* 27:551-563, 2001.
29. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al: Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome, *J Clin Invest* 109:797-804, 2002.
30. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al: Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with beta 2 glycoprotein I (apolipoprotein H), *J Clin Invest* 90:1105-1109, 1992.
31. Vega-Ostertag M, Liu X, KwanKi H, et al: A human monoclonal antiprothrombin antibody is thrombogenic in vivo and upregulates expression of tissue factor and Eselectin on endothelial cells, *Br J Haematol* 135:214-219, 2006.
32. Haj-Yahia S, et al: Anti-prothrombin antibodies cause thrombosis in a novel qualitative exvivo animal model, *Lupus* 12:364-369, 2003.
33. Prinz N, Clemens N, Strand D, et al: Antiphospholipid antibodies induce translocation of TLR7 and TLR8 to the endosome in human monocytes and plasmacytoid dendritic cells, *Blood* 118:2322-2332, 2011.
34. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I, et al: Distinguishing features of anti-beta2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome, *Thromb Haemost* 87:599-605, 2002.
35. Forastiero R, Martinuzzo M, de Larranaga G, et al: Antiβ2glycoprotein I antibodies from leprosy patients do not show thrombogenic effects in an in vivo animal model, *J Thromb Haemost* 9:859-861, 2011.

36. Manukyan D, et al: Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice, *J Thromb Haemost* 14:1011-1020, 2016.
37. Casciola-Rosen L, Rosen A, Petri M, et al: Surface blebs on apoptotic cells are sites of enhanced procoagulant activity: implications for coagulation events and antigenic spread in systemic lupus erythematosus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:1624-1629, 1996.
38. Mori T, Takeya H, Nishioka J, et al: Beta 2-glycoprotein I modulates the anticoagulant activity of activated protein C on the phospholipid surface, *Thromb Haemost* 75:49-55, 1996.
39. Miyakis S, Robertson SA, Krilis SA: Beta-2-glycoprotein I and its role in antiphospholipid syndrome-lessons from knockout mice, *Clin Immunol* 112:136-143, 2004.
40. Giannakopoulos B, et al: *Arthritis Rheum* 66:2270-2280, 2014.
41. Kamboh MI, Manzi S, Mehdi H, et al: Genetic variation in apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) affects the occurrence of antiphospholipid antibodies and apolipoprotein H concentrations in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 8:742-750, 1999.
42. Potti A, Bild A, Dressman HK, et al: Gene-expression patterns predict phenotypes of immune-mediated thrombosis, *Blood* 107:1391-1396, 2006.
43. Bertolaccini ML, Hughes GR: Antiphospholipid antibody testing: which are most useful for diagnosis? *Rheum Dis Clin North Am* 32:455-463, 2006.
44. Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, et al: Dimers of beta 2-glycoprotein 1 increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2, *J Biol Chem* 278:33831-33838, 2003.
45. de Groot PG, Urbanus RT: The significance of autoantibodies against β2glycoprotein I, *Blood* 120:266-274, 2012.
46. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM: Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis, *Thromb Haemost* 67:649-653, 1992.
47. van Lummel M, Pennings MT, Derksen RH, et al: The binding site in β2-glycoprotein I for ApoER2 on platelets is located in domain V, *J Biol Chem* 280:36729-36736, 2005.
48. Erkan D, Lockshin MD: What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 6:451-457, 2004.
49. Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano MG, Shilagard T: Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo, *Blood* 114:3074-3083, 2009.
50. Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Rochemonteix B, et al: NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies, *Thromb Haemost* 88:851-857, 2002.
51. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN: Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies, *Thromb Res* 114:467-476, 2004.
52. Mak IYH, Brosens JJ, Christian M, et al: Regulated expression of signal transducer and activator of transcription, Stat5, and its enhancement of PRL expression in human endometrial stromal cells in vitro, *J Clin Endocrinol Metab* 87:2581-2587, 2002.
53. Mulla MJ, et al: Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway, *Am J Reprod Immunol* 62:96-111, 2009.
54. Simantov R, LaSala J, Lo SK, et al: Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies, *J Clin Invest* 96:2211-2219, 1996.
55. Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, et al: Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM, and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome, *Thromb Haemost* 74:1361-1367, 1995.
56. Jankowski M, Vreys I, Wittevrongel C, et al: Thrombogenicity of β2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically-induced thrombosis model in the hamster, *Blood* 101:157-162, 2003.
57. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, et al: The complement system in the pathophysiology of pregnancy, *Mol Immunol* 43:68-77, 2006.
58. Berman J, Girardi G, Salmon JE: TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss, *J Immunol* 174:485-490, 2005.
59. Di Simone N, Marana R, Castellani R: Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid-mediated defective placentation, *Arthritis Rheum* 62:1504-1512, 2010.
60. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, et al: Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies, *Am J Obstet Gynecol* 196:167.e1-167.e5, 2007.
61. Cohen D, et al: Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss, *J Pathol* 225:502-511, 2011.
62. Viall CA, Chamley LW: Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature, *Autoimmun Rev* 14:446-471, 2015.
63. Fleming SD, Egan RP, Chai C, et al: Anti-phospholipid antibodies restore mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury in complement receptor 2/complement receptor 1-deficient mice, *J Immunol* 173:7055-7061, 2004.
64. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, et al: Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome, *Ann NY Acad Sci* 1051:413-420, 2005.
65. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al: Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial, *Lancet Haematol* 3:e426-e436, 2016.
66. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, et al: *J Thromb Haemost* 14(11):2177-2186, 2016, Epub 2016 Sep 30.
67. Girardi G, Redecha P, Salmon JE: Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation, *Nat Med* 10(11):1222-1226, 2004, Epub 2004 Oct 17. 15489858.
68. Dahlback B: Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway, *Int J Hematol* 79:109-116, 2004.
69. Wahl D, Membre A, Perret-Guillaume C, et al: Mechanisms of antiphospholipid-induced thrombosis: effects on the protein C system, *Curr Rheumatol Rep* 11:77-81, 2009.
70. Arachchillage DR, et al: *J Thromb Haemost JTH* 12:1801-1809, 2014.
71. Yalavarthi S, et al: Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheumatol* 67:2990-3003, 2015.
72. Marder W, et al: Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies, *Lupus Sci Med* 3:e000134, 2016.
73. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, et al: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 371:303-312, 2014.
74. Agostinis C, Biffi Canaud G, Bienaime F, et al: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 371:303-312, 2014.
75. Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM, et al: Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis, *Q J Med* 91:401-409, 1998.
76. Serrano F, Noguiera I, Borges A, et al: Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a Portugese population, *Acta Reumatol Port* 34:492-497, 2009.
77. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al: Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum* 64:2311-2318, 2012.
78. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al: Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:2399-2406, 2003.
79. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD: Lupus-anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus: report of 2 cases and review of literature, *Lupus* 8:560-564, 1999.
80. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al: Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines, *Lupus* 12:530-534, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

81. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al: Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* 64:1205-1209, 2005.
82. Aguilar CL, Erkan D: Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease, *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 5:305-315, 2013.
83. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al: The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 74:2028-2033, 2015.
84. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature, *Blood* 101:1827-1832, 2003.
85. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update, *Thromb Haemost* 74:1185-1190, 1995.
86. Cervera R, Piette JC, Font J, et al: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients, *Arthritis Rheum* 46:1019-1027, 2002.
87. Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, et al: Autoantibodies to β2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests, *J Rheumatol* 25:667-674, 1998.
88. Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, et al: Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis* 64:1321-1325, 2005.
89. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S: Brief report: validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid antibody syndrome, *Arthritis Rheum* 43:440-443, 2000.
90. Hughes GR, Khamashta MA: Seronegative antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* 62:1127, 2003.
91. Bertolaccini ML, Amengual O, Artim-Eser B, et al: Clinical and prognostic significance of noncriteria antiphospholipid antibody tests. In Erkan D, Lockshin MD, editors: *Antiphospholipid syndrome: current research highlights and clinical insights*, Cham, 2017, Springer International Publishing Imprint: Springer.
92. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends, *Autoimmun Rev* 13:917-930, 2014.
93. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al: Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome, *A systematic review, Thromb Haemost* 111:354-364, 2014.
94. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM: Role of anti-domain 1-beta2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost* 14:1779-1787, 2016.
95. Rand JH, Wu XX, Lapinski R, et al: Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome, *Blood* 104:2783-2790, 2004.
96. Erel H, Erkan D, Lehman TJ, et al: Diagnostic usefulness of 3 dimensional gadolinium enhanced magnetic resonance venography in antiphospholipid syndrome, *J Rheumatol* 29:1338-1339, 2002.
97. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational-age infants, *Br J Obstet Gynaecol* 93:1049-1059, 1986.
98. Stone S, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome, *Placenta* 27:457-467, 2006.
99. Levy RA, Gharavi AE, Sammaritano LR, et al: Characteristics of IgG antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and syphilis, *J Rheumatol* 17:1036-1041, 1990.
100. Kupferminc MJ, Eldo A, Steinman N, et al: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy, *N Engl J Med* 340:9-13, 1999.
101. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al: Comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, *N Engl J Med* 349:1133-1138, 2003.
102. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS), *J Thromb Haemost* 3:848-853, 2005.
103. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke, *J Am Med Assoc* 291:576-584, 2004.
104. Ortel TL, Moll S: Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants, *Ann Intern Med* 127:177-185, 1997.
105. Erkan D, Lockshin MD: New approaches for managing antiphospholipid syndrome, *Nat Clin Pract Rheumatol* 5:160-170, 2009.
106. Erkan D, Aguilar CL, Andrade D, et al: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends, *Autoimmun Rev* 2014(13):685-696, 2014.
107. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg D: Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost*, 2018.
108. Pengo V, et al: Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome, *Blood* 132(13):1365-1371, 2018.
109. Woller SC, et al: Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS), *Clin Appl Thromb Hemost* 22(3):239-247, 2016.
110. Brunner HI, Chan WS, Ginsberg JS, et al: Long term anticoagulation is preferable for patients with antiphospholipid antibody syndrome: result of a decision analysis, *J Rheumatol* 29:490-501, 2002.
111. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al: Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, *Lupus* 20:206-218, 2011.
112. Vilela VS, de Jesus NR, Levy RA: Prevention of thrombosis during pregnancy, *Isr Med Assoc J* 4:794-797, 2002.
113. Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone, *Am J Obstet Gynecol* 174:1584-1589, 1996.
114. Rai R, Cohen H, Dave M, et al: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies), *BMJ* 314:253-257, 1997.
115. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al: Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals, *J Rheumatol* 31:1560-1567, 2004.
116. Arnaud L, Mathian A, Rufatti A, et al: Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis, *Autoimmun Rev* 13, 2014, 281–281.
117. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al: Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug, *Blood* 115:2292-2299, 2010.
118. Sacre K, Criswell LA, McCune JM: Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther* 14:R155, 2012.
119. Wu XX, Guller S, Rand JH: Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression, *Am J Obstet Gynecol* 205, 2011, 576.e7–14.
120. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al: GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score, *Rheumatology* 52:1397-1403, 2013.

Bibliografía

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome: report of an international workshop, *Arthritis Rheum* 42:1309-1311, 1999.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006.
3. Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al: Development of new international classification criteria for antiphospholipid syndrome: phase II item reduction survey [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018, https://acrabstracts.org/abstract/development-of-new-international-classification-criteria-for-antiphospholipid-syndrome-phase-ii-item-reduction-survey/.
4. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al: Characteristics of human immunodeficiency virus and chlorpromazine-induced antiphospholipid antibodies: effect of beta 2 glycoprotein I on binding to phospholipid, *J Rheumatol* 21:94-99, 1994.
5. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, et al: Prevalence, follow-up and clinical significance of the aCL in normal subjects, *Thromb Haemost* 72:209-213, 1994.
6. Petri M: Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome, *J Autoimmun* 15:145-151, 2000.
7. Olech E, Merrill JT: The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 8:100-108, 2006.
8. Somers E, Magder LS, Petri ML: Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 29:2531-2536, 2002.
9. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D: Primary thrombosis prophylaxis in persistently antiphospholipid antibody-positive individuals: where do we stand in 2018? *Curr Rheumatol Rep* 20(11):66, 2018.
10. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals, *Arthritis Rheum* 56:2382-2391, 2007.
11. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al: Estimated frequency of antiphospholipid antibodies with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature, *Arthritis Care Res*, 2013, 1869–1773.
12. Sciascia S, Sanna G, Khamashta M, et al: The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review, *Ann Rheum Dis*, 2014 [Epub ahead of print].
13. Stephenson MD: Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples, *Fertil Steril* 66:24-29, 1996.
14. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism, *Blood* 86:3685-3691, 1995.
15. Koike T, Ichikawa K, Kasahara H: Epitopes on beta2-GPI recognized by anticardiolipin antibodies, *Lupus* 7(Suppl 2):S14, 1998.
16. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, et al: Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V, *Arthritis Rheum* 54:2558-2567, 2006.
17. Reddel SW, Wang YX, Sheng YH, et al: Epitope studies with anti-beta 2-glycoprotein I antibodies from autoantibody and immunized sources, *J Autoimmun* 15:91-96, 2000.
18. Pierangeli SS, et al: Effect of human IgG antiphospholipid antibodies on an in vivo thrombosis model in mice, *Thromb Haemost* 71:670-674, 1994.
19. Giannakopoulas B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 368:1033-1044, 2013.
20. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al: Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome (APS) classification criteria (abstract), *Arthritis Rheum* 54:S796, 2006.
21. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al: A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome, *Rheumatology* 41:924-929, 2002.
22. Exner T, Barber S, Kronenberg H, et al: Familial association of the lupus anticoagulant, *Br J Haematol* 45:89-96, 1980.
23. Matthey F, Walshe K, Mackie IJ, et al: Familial occurrence of the antiphospholipid syndrome, *J Clin Pathol* 42:495-497, 1989.
24. Jolidon RM, Knecht H, Humair L, et al: Different clinical presentations of a lupus anticoagulant in the same family, *Klin Wochenschr* 69:340-344, 1991.
25. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, et al: Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: an update, *Autoimmun Rev* 15:433-439, 2016.
26. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, et al: Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 24:389-393, 2012.
27. de Laat, B. et al: Immune responses against domain I of β2-glycoprotein I are driven by conformational changes: domain I of β2-glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope.
28. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN: Origin of antiphospholipid antibodies, *Rheum Dis Clin North Am* 27:551-563, 2001.
29. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al: Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome, *J Clin Invest* 109:797-804, 2002.
30. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al: Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with beta 2 glycoprotein I (apolipoprotein H), *J Clin Invest* 90:1105-1109, 1992.
31. Vega-Ostertag M, Liu X, KwanKi H, et al: A human monoclonal antiprothrombin antibody is thrombogenic in vivo and upregulates expression of tissue factor and Eselectin on endothelial cells, *Br J Haematol* 135:214-219, 2006.
32. Haj-Yahia S, et al: Anti-prothrombin antibodies cause thrombosis in a novel qualitative exvivo animal model, *Lupus* 12:364-369, 2003.
33. Prinz N, Clemens N, Strand D, et al: Antiphospholipid antibodies induce translocation of TLR7 and TLR8 to the endosome in human monocytes and plasmacytoid dendritic cells, *Blood* 118:2322-2332, 2011.
34. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I, et al: Distinguishing features of anti-beta2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome, *Thromb Haemost* 87:599-605, 2002.
35. Forastiero R, Martinuzzo M, de Larranaga G, et al: Antiβ2glycoprotein I antibodies from leprosy patients do not show thrombogenic effects in an in vivo animal model, *J Thromb Haemost* 9:859-861, 2011.
36. Manukyan D, et al: Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice, *J Thromb Haemost* 14:1011-1020, 2016.
37. Casciola-Rosen L, Rosen A, Petri M, et al: Surface blebs on apoptotic cells are sites of enhanced procoagulant activity: implications for coagulation events and antigenic spread in systemic lupus erythematosus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:1624-1629, 1996.
38. Mori T, Takeya H, Nishioka J, et al: Beta 2-glycoprotein I modulates the anticoagulant activity of activated protein C on the phospholipid surface, *Thromb Haemost* 75:49-55, 1996.
39. Miyakis S, Robertson SA, Krilis SA: Beta-2-glycoprotein I and its role in antiphospholipid syndrome-lessons from knockout mice, *Clin Immunol* 112:136-143, 2004.
40. Giannakopoulos B, et al: *Arthritis Rheum* 66:2270-2280, 2014.
41. Kamboh MI, Manzi S, Mehdi H, et al: Genetic variation in apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) affects the occurrence of antiphospholipid antibodies and apolipoprotein H concentrations in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 8:742-750, 1999.
42. Potti A, Bild A, Dressman HK, et al: Gene-expression patterns predict phenotypes of immune-mediated thrombosis, *Blood* 107:1391-1396, 2006.
43. Bertolaccini ML, Hughes GR: Antiphospholipid antibody testing: which are most useful for diagnosis? *Rheum Dis Clin North Am* 32:455-463, 2006.
44. Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, et al: Dimers of beta 2-glycoprotein 1 increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2, *J Biol Chem* 278:33831-33838, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. de Groot PG, Urbanus RT: The significance of autoantibodies against β2glycoprotein I, *Blood* 120:266-274, 2012.
46. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM: Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis, *Thromb Haemost* 67:649-653, 1992.
47. van Lummel M, Pennings MT, Derksen RH, et al: The binding site in β2-glycoprotein I for ApoER2 on platelets is located in domain V, *J Biol Chem* 280:36729-36736, 2005.
48. Erkan D, Lockshin MD: What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 6:451-457, 2004.
49. Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano MG, Shilagard T: Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo, *Blood* 114:3074-3083, 2009.
50. Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Rochemonteix B, et al: NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies, *Thromb Haemost* 88:851-857, 2002.
51. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN: Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies, *Thromb Res* 114:467-476, 2004.
52. Mak IYH, Brosens JJ, Christian M, et al: Regulated expression of signal transducer and activator of transcription, Stat5, and its enhancement of PRL expression in human endometrial stromal cells in vitro, *J Clin Endocrinol Metab* 87:2581-2587, 2002.
53. Mulla MJ, et al: Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway, *Am J Reprod Immunol* 62:96-111, 2009.
54. Simantov R, LaSala J, Lo SK, et al: Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies, *J Clin Invest* 96:2211-2219, 1996.
55. Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, et al: Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM, and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome, *Thromb Haemost* 74:1361-1367, 1995.
56. Jankowski M, Vreys I, Wittevrongel C, et al: Thrombogenicity of β2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically-induced thrombosis model in the hamster, *Blood* 101:157-162, 2003.
57. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, et al: The complement system in the pathophysiology of pregnancy, *Mol Immunol* 43:68-77, 2006.
58. Berman J, Girardi G, Salmon JE: TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss, *J Immunol* 174:485-490, 2005.
59. Di Simone N, Marana R, Castellani R: Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid-mediated defective placentation, *Arthritis Rheum* 62:1504-1512, 2010.
60. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, et al: Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies, *Am J Obstet Gynecol* 196:167.e1-167.e5, 2007.
61. Cohen D, et al: Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss, *J Pathol* 225:502-511, 2011.
62. Viall CA, Chamley LW: Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature, *Autoimmun Rev* 14:446-471, 2015.
63. Fleming SD, Egan RP, Chai C, et al: Anti-phospholipid antibodies restore mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury in complement receptor 2/complement receptor 1-deficient mice, *J Immunol* 173:7055-7061, 2004.
64. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, et al: Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome, *Ann. NY Acad. Sci* 1051:413-420, 2005.
65. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al: Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial, *Lancet Haematol* 3:e426-e436, 2016.
66. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, et al: *J Thromb Haemost* 14(11):2177-2186, 2016, Epub 2016 Sep 30.
67. Girardi G, Redecha P, Salmon JE: Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation, *Nat Med* 10(11):1222-1226, 2004, Epub 2004 Oct 17. 15489858.
68. Dahlback B: Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway, *Int J Hematol* 79:109-116, 2004.
69. Wahl D, Membre A, Perret-Guillaume C, et al: Mechanisms of antiphospholipid-induced thrombosis: effects on the protein C system, *Curr Rheumatol Rep* 11:77-81, 2009.
70. Arachchillage DR, et al: *J Thromb Haemost JTH* 12:1801-1809, 2014.
71. Yalavarthi S, et al: Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheumatol* 67:2990-3003, 2015.
72. Marder W, et al: Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies, *Lupus Sci Med* 3:e000134, 2016.
73. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, et al: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 371:303-312, 2014.
74. Agostinis C, Biffi Canaud G, Bienaime F, et al: Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome, *N Engl J Med* 371:303-312, 2014.
75. Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM, et al: Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis, *Q J Med* 91:401-409, 1998.
76. Serrano F, Noguiera I, Borges A, et al: Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a Portugese population, *Acta Reumatol Port* 34:492-497, 2009.
77. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al: Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum* 64:2311-2318, 2012.
78. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al: Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349:2399-2406, 2003.
79. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD: Lupus-anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus: report of 2 cases and review of literature, *Lupus* 8:560-564, 1999.
80. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al: Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines, *Lupus* 12:530-534, 2003.
81. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al: Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* 64:1205-1209, 2005.
82. Aguilar CL, Erkan D: Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease, *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 5:305-315, 2013.
83. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al: The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 74:2028-2033, 2015.
84. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature, *Blood* 101:1827-1832, 2003.
85. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update, *Thromb Haemost* 74:1185-1190, 1995.
86. Cervera R, Piette JC, Font J, et al: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients, *Arthritis Rheum* 46:1019-1027, 2002.
87. Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, et al: Autoantibodies to β2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests, *J Rheumatol* 25:667-674, 1998.

88. Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, et al: Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis* 64:1321-1325, 2005.
89. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S: Brief report: validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid antibody syndrome, *Arthritis Rheum* 43:440-443, 2000.
90. Hughes GR, Khamashta MA: Seronegative antiphospholipid syndrome, *Ann Rheum Dis* 62:1127, 2003.
91. Bertolaccini ML, Amengual O, Artim-Eser B, et al: Clinical and prognostic significance of noncriteria antiphospholipid antibody tests. In Erkan D, Lockshin MD, editors: *Antiphospholipid syndrome: current research highlights and clinical insights*, Cham, 2017, Springer International Publishing Imprint: Springer.
92. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends, *Autoimmun Rev* 13:917-930, 2014.
93. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al: Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review, *Thromb Haemost* 111:354-364, 2014.
94. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM: Role of anti-domain 1-beta2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost* 14:1779-1787, 2016.
95. Rand JH, Wu XX, Lapinski R, et al: Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome, *Blood* 104:2783-2790, 2004.
96. Erel H, Erkan D, Lehman TJ, et al: Diagnostic usefulness of 3 dimensional gadolinium enhanced magnetic resonance venography in antiphospholipid syndrome, *J Rheumatol* 29:1338-1339, 2002.
97. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational-age infants, *Br J Obstet Gynaecol* 93:1049-1059, 1986.
98. Stone S, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome, *Placenta* 27:457-467, 2006.
99. Levy RA, Gharavi AE, Sammaritano LR, et al: Characteristics of IgG antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and syphilis, *J Rheumatol* 17:1036-1041, 1990.
100. Kupferminc MJ, Eldo A, Steinman N, et al: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy, *N Engl J Med* 340:9-13, 1999.
101. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al: Comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, *N Engl J Med* 349:1133-1138, 2003.
102. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS), *J Thromb Haemost* 3:848-853, 2005.
103. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke, *J Am Med Assoc* 291:576-584, 2004.
104. Ortel TL, Moll S: Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants, *Ann Intern Med* 127:177-185, 1997.
105. Erkan D, Lockshin MD: New approaches for managing antiphospholipid syndrome, *Nat Clin Pract Rheumatol* 5:160-170, 2009.
106. Erkan D, Aguilar CL, Andrade D, et al: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends, *Autoimmun Rev* 2014(13):685-696, 2014.
107. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg D: Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost*, 2018.
108. Pengo V, et al: Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome, *Blood* 132(13):1365-1371, 2018.
109. Woller SC, et al: Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS), *Clin Appl Thromb Hemost* 22(3):239-247, 2016.
110. Brunner HI, Chan WS, Ginsberg JS, et al: Long term anticoagulation is preferable for patients with antiphospholipid antibody syndrome: result of a decision analysis, *J Rheumatol* 29:490-501, 2002.
111. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al: Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, *Lupus* 20:206-218, 2011.
112. Vilela VS, de Jesus NR, Levy RA: Prevention of thrombosis during pregnancy, *Isr Med Assoc J* 4:794-797, 2002.
113. Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone, *Am J Obstet Gynecol* 174:1584-1589, 1996.
114. Rai R, Cohen H, Dave M, et al: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies), *BMJ* 314:253-257, 1997.
115. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al: Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals, *J Rheumatol* 31:1560-1567, 2004.
116. Arnaud L, Mathian A, Rufatti A, et al: Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis, *Autoimmun Rev* 13, 2014, 281–281.
117. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al: Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug, *Blood* 115:2292-2299, 2010.
118. Sacre K, Criswell LA, McCune JM: Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther* 14:R155, 2012.
119. Wu XX, Guller S, Rand JH: Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression, *Am J Obstet Gynecol* 205, 2011, 576.e7–14.
120. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al: GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score, *Rheumatology (Oxford)* 52:1397-1403, 2013.
121. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al: Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events, *Arthritis Rheum* 64:504-512, 2012.
122. Fernandez Mosteirin N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, et al: Independent validation of the adjusted GAPSS. Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting, *Lupus* 26:1328-1332, 2017.
123. Sciascia S, Radin M, Sanna G, et al: Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
124. Oku K, Amengual O, Atsumi T: Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis, *Lupus* 23:1269-1272, 2014.
125. Oku K, Amengual O, Yasuda S, et al: How to identify high-risk APS patients: clinical utility and predictive values of validated scores, *Curr Rheumatol Rep* 19:51, 2017.
126. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al: Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum* 43:550-556, 2000.
127. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD: Rituximab in the primary antiphospholipid syndrome (PAPS) (abstract), *Arthritis Rheum* 52:4078, 2005.
128. Erkan D, Vega J, Ramon G, et al: Rituximab in antiphospholipid syndrome (RITAPS)—a pilot open-label phase II prospective trial for non-criteria manifestations of antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum* 65:464-471, 2013.
129. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al: McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

of the catastrophic antiphospholipid syndrome, *J Thromb Haemost*, 2018 [Epub ahead of print]. 29978552.
130. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA: Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS, *N Engl J Med* 362:1744-1755, 2010.
131. Shapira I, Andrade D, Allen SL, et al: Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab, *Arthritis Rheum* 64:2719-2723, 2012.
132. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, et al: Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years, *J Rheumatol* 27:2817-2821, 2000.
133. Raklyar I, DeMarco PJ, Wu J, et al: Anticardiolipin antibody correlates with poor graft survival in renal transplantation for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 52:S384, 2005.
134. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, et al: Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of the literature and recommendations, *J Rheumatol* 29:843-849, 2002.

88 Etiología y patogenia de la esclerosis sistémica

JOHN VARGA

PUNTOS CLAVE

- La esclerodermia/esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica de causa desconocida con una predisposición genética relativamente modesta, lo que sugiere que en su patogenia desempeñan un papel determinante desencadenantes ambientales, dietéticos y modificaciones epigenéticas.
- La ES tiene manifestaciones clínicas sumamente variables que reflejan la tríada patogénica subyacente de desregulación inmunitaria, microangiopatía y fibrosis sistémica.
- Las manifestaciones clínicas e inmunológicas, el curso y el desenlace de la enfermedad y las firmas moleculares varían notablemente entre los pacientes, lo que sugiere la existencia de distintos subgrupos de ES o endofenotipos.
- Se producen lesiones vasculares precoces en los vasos sanguíneos pequeños que progresan a una vasculopatía obliterante generalizada que causa isquemia tisular, estrés oxidativo y complicaciones vasculares.
- La desregulación inmunitaria, que se manifiesta por activación de células inmunitarias, autoanticuerpos específicos de la enfermedad, evidencias de activación de la inmunidad innata y el «papel del interferón», es notoria y se asocia a variantes de genes relacionados con la inmunidad.
- La fibrosis, caracterizada por una producción excesiva de macromoléculas de la matriz y su depósito en un andamiaje extracelular rígido, puede ser un rasgo acusado que distingue la ES de otros cuadros autoinmunitarios.
- La fibrosis se asocia a una activación mantenida de las células mesenquimales en múltiples órganos.
- Los procesos patogénicos implicados en la ES reproducen algunos de los hitos celulares, moleculares y metabólicos del envejecimiento y en potencia pueden ser objetivos seleccionados para el tratamiento.

Introducción

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad huérfana de causa desconocida, manifestaciones clínicas diversas y evolución natural variable. Su patogenia sigue sin comprenderse del todo y los modelos animales de la enfermedad han tenido una utilidad limitada. Las características distintivas de la ES son: 1) autoinmunidad e inflamación; 2) alteraciones funcionales y estructurales en los vasos sanguíneos pequeños, y 3) fibrosis vascular e intersticial generalizada que afecta a la piel y a la mayoría de los órganos internos. Esta constelación singular de procesos fisiopatológicos distintos pero relacionados, que se ilustra en la figura 88.1, define la ES y es responsable de sus manifestaciones clínicas características. En su fase inicial, la ES suele estar dominada por manifestaciones clínicas que reflejan inflamación y lesión vascular; en las fases avanzadas de la enfermedad, la fibrosis intratable y la insuficiencia vascular subyacentes son las manifestaciones clínicas más acusadas. Sin embargo, hay una enorme variabilidad entre los pacientes en cuanto a la presencia, la gravedad y la cronología de la progresión de estas características. Los avances recientes en biología celular y molecular, ingeniería genética del ratón y el mapeo del destino celular, combinados con estudios metabólicos humanos, del microbioma, genéticos y genómicos funcionales, han descubierto una gran cantidad de moléculas, vías de señalización y tipos celulares, así como los cambios del destino asociados a la ES. La secuencia siguiente representa una visión integrada contemporánea plausible de la patogenia de la ES: en respuesta a desencadenantes del entorno, las modificaciones epigenéticas en un individuo con una predisposición genética permisiva desencadenan una cascada de acontecimientos, con una lesión vascular sistémica temprana, activación de plaquetas y de células inmunitarias, así como reprogramación metabólica, autoinmunidad, estrés oxidativo y diferenciación de células mesenquimales, lo que da como resultado una activación persistente de miofibroblastos, una acumulación excesiva de matriz y una lesión tisular progresiva. Con el tiempo, la insuficiencia vascular crónica y la fibrosis generalizada conducen a una alteración arquitectónica y a insuficiencia de órganos vitales, lo que explica la importante morbimortalidad.

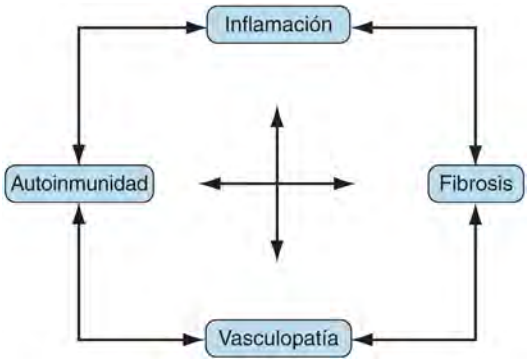
Etiología

No se conocen bien ni la causa de la ES ni la contribución exacta de la predisposición genética. La evidencia indica que las exposiciones ambientales, factores dietéticos y del estilo de vida, toxinas y fármacos pueden ser desencadenantes potenciales para la patogenia de la enfermedad, directamente a través de la inducción de daños inmunitarios y tisulares e indirectamente a través de la modulación de la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos.

Riesgo genético: estudios familiares

Se considera que la agrupación familiar de una enfermedad es una evidencia de la predisposición hereditaria a la enfermedad, pero podría explicarse también por exposiciones ambientales compartidas, antecedentes genéticos compartidos o la interacción entre los genes y el entorno[1]. La prevalencia de la ES está notablemente aumentada en los parientes de primer grado de las personas con ES (1,6%) en comparación con la población general (0,026%). En un estudio, por

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 88.1** Cuarteto fisiopatológico que subyace en las manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica. Generalmente la autoinmunidad, la inflamación y la vasculopatía preceden al inicio de la fibrosis y contribuyen a su progresión. La obliteración vascular y la fibrosis intersticial perpetúan y agravan aún más la autoinmunidad crónica y la inflamación.

ejemplo, el riesgo relativo de ES en los parientes de primer grado de personas con ES era de 13, lo que identifica los antecedentes familiares positivos como el factor de riesgo para la ES más fuerte conocido[2]. Sin embargo, en un estudio relativamente grande de gemelos con ES (42 series de gemelos) solo se observaba una tasa de concordancia de la enfermedad relativamente pequeña (4,7%), aunque la concordancia para la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) era del 90% en los gemelos monocigóticos (idénticos) y del 40% en los dicigóticos (mellizos)[3]. Los estudios de seguimiento demostraron la presencia de patrones de metilación discordantes en células sanguíneas procedentes de pacientes con ES y de sus gemelos sanos, lo que sugiere un papel potencial para que alteraciones epigenéticas impulsen los cambios celulares que subyacen en la ES. Los árboles genealógicos de pacientes con ES demuestran mayor prevalencia de enfermedad de Raynaud y de fibrosis pulmonar[4]. Además, hasta el 36% de los parientes de primer grado de pacientes con ES tienen trastornos autoinmunitarios, y los más frecuentes son el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (LES).

Estudios de asociación genética

Se han realizado utilizando abordajes de genes candidatos y estudios de asociación en todo el genoma (GWA) libre de hipótesis en grandes cohortes de pacientes de diversos países y etnias. Al igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, la asociación genética más fuerte para la ES es con el *locus* de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6, incluyendo al antígeno leucocítico humano (HLA). La interpretación de las asociaciones del HLA se complica por el amplio desequilibrio de ligamiento de los haplotipos de riesgo. Desde hace tiempo se sabe que alelos específicos del HLA se asocian a la ES y a perfiles de autoanticuerpos específicos. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles se descubrieron fuertes asociaciones de la ES positiva para Topo-1 con los haplotipos HLA DRB1*1104, DQA1*0501 y DQB1*0301[5]. Típicamente, los abordajes de gen candidato buscan polimorfismos de nucleótido único [SNP], *single-nucleotide polymorphisms*), la forma más frecuente de variación del ADN. Los locus de predisposición no-HLA asociados a la ES incluyen dos genes dentro de la región del CMH: *PSORSIC1* y *Notch4,* este último implicado por la secuenciación del exoma completo en una forma familiar rara de ES. Los genes asociados a la ES localizados fuera de la región del CMH incluyen al no receptor de proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22), que se ha asociado a LES, miastenia grave, vitíligo y enfermedad de Addison; el Sox5, un regulador del destino celular; la DNAsa11L3, un homólogo de la DNAsa 1 implicado en el procesamiento del ADN y en la apoptosis; el PPAR-γ; la CSK, una c-Src tirosina cinasa implicada en la diferenciación de los miofibroblastos; la CAV1; la IL-1β; el NLRP1, un andamiaje de inflamasoma que promueve la maduración y el procesamiento de pro-IL-1β, y el factor regulador del interferón 5 (IRF5), un factor de transcripción que media la inducción del interferón (IFN) tipo I y se asocia al LES, así como a la ES y a la enfermedad pulmonar intersticial. La asociación del IRF5 con la ES resulta especialmente interesante, a la vista del papel patogénico potencial del IFN tipo I en las respuestas inmunitarias. En la tabla 88.1 se resumen los genes de predisposición a la ES identificados hasta la fecha, aunque, sin duda, quedan muchos más por descubrir. Aunque diversas variantes genéticas asociadas a la ES son compartidas con otras enfermedades autoinmunitarias, no se asocian a cuadros fibróticos, como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Además de los SNP clásicos, los polimorfismos genéticos informativos en la ES también comprenden variaciones en el número de copias, variantes alélicas poco frecuentes y cambios epigenéticos.

Otros estudios de genes candidatos, de asociación del genoma amplio y de secuenciación del exoma completo

Hasta ahora los abordajes de genes candidatos centrados en genes que participan en la homeostasis vascular o en la remodelación de la matriz extracelular (MEC) no han dado lugar a asociaciones sólidas con la ES. Se han llevado a cabo varios GWA en poblaciones grandes y con orígenes étnicos diversos y actualmente están en marcha los primeros estudios de secuenciación de exoma completo para descubrir variantes raras. Estos abordajes sin sesgos tienen una ventaja sobre los estudios de genes candidatos porque son guiados por el descubrimiento en lugar de por una hipótesis *a priori.* En el primer GWA de la ES a gran escala se analizaron 300.000 SNP en una cohorte de 2.296 casos y 5.014 sujetos control sanos[6]. Se descubrieron asociaciones estadísticamente significativas y reproducibles con SNP en la región del HLA, así como con genes en las vías del IFN (*IRF5, IRF7* e *IRF8*), *TNFAIP3* y *CD247*. Los resultados de los estudios genéticos de la ES hasta la fecha pueden resumirse de la siguiente forma: 1) la mayor parte de los locus de susceptibilidad a la ES se localizan en regiones génicas intrónicas que pueden influir sobre la transcripción de ARN no codificador o representar un desequilibrio de ligamiento con variantes genéticas de regiones codificadoras o reguladoras; 2) numerosas variantes genéticas asociadas a la ES parecen estar implicadas en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, y 3) se comparten en gran parte con el LES y otras enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Es preciso mencionar que en los GWA pueden pasarse por alto asociaciones genéticas importantes empleando las tecnologías actuales, que capturan solamente variantes genéticas comunes. Es de prever que los esfuerzos en marcha en los que se emplea la secuenciación del exoma completo para identificar variantes codificadoras inusuales ligadas a la ES potencien nuestros conocimientos sobre la patogenia. A pesar de la abundancia de información emergente, las asociaciones genéticas descubiertas hasta la fecha son de una magnitud relativamente modesta, con cocientes de posibilidades generalmente de menos de 1,5. Este hallazgo señala el papel potencial de las interacciones entre los genes (epistasis), en particular para los genes de las mismas vías moleculares. Probablemente sean incluso más importantes las contribuciones de las interacciones entre los genes y el entorno, que han permanecida en gran medida oscurecidas hasta la fecha. Aún resta por aclararse cómo los locus de riesgo genético compartidos entre diversos trastornos autoinmunitarios con características clínicas muy diferentes contribuyen a los fenotipos específicos de la enfermedad en la ES. Además, todavía se desconocen en gran medida los nexos mecanísticos entre las variantes genéticas asociadas a la ES y los mecanismos patogénicos de la enfermedad que impulsan la expresión de las manifestaciones clínicas.

Factores epigenéticos

La contribución genética relativamente modesta a la predisposición a la enfermedad en la ES ha generado una atención creciente sobre el

TABLA 88.1 Algunos genes de predisposición a la esclerosis sistémica

Locus	Cromosoma	Método de descubrimiento	Subconjuntos de ES asociados, anticuerpos	Mecanismo patógeno potencial
HLA	6	Varios	Varios	Presentación de antígeno
PTPN22	1p3.2	CG y GWAS	Topo1+ positivo	Tirosina fosfatasa y activación de linfocitos T y B
NLRP1	17p13.2	GWAS	EScd y fibrosis pulmonar	Componentes del inflamasoma y procesamiento de IL-1β
IRF5	7q32	CG, GWAS e IC	EScd	Factor de transcripción necesario para la inducción del interferón tipo I
STAT4	2q32.3	CG, GWAS e IC	EScl y ACA	Factor de transcripción para IL-12 e IL-23
BANK1	4q24	CG y WES	EScd	Proteína de andamiaje que participa en la señalización de los linfocitos B
TNFSF4 (OX40L)	1q25	CG y GWAS	ES y ACA	Coestimulación de los linfocitos T
TNFAIP3	6q23	CG, GWAS e IC	EScd, EPI y HAP	Enzima editora de ubiquitina que regula NF-κB, NLRP y TGF-β y señalización de Wnt
Proteína 1 de interacción con TNFAIP3 1 (TNIP1)	5q	GWAS	Desconocido	Inhibe la señalización del NF-κB
IRAK1	Xq28 No sinónimo	GWAS	EScd, Topo1+ y EPI	Señalización de TLR y activación del NF-κB
CD247	1q24	GWAS	Desconocido	Receptor de linfocito T y activación de linfocito T
T-bet	17.q21.32	CG y GWAS	ES	Factor de transcripción para polarización de linfocito Th1

Basado en los estudios de genes candidatos y los estudios de asociación del genoma completo publicados desde 2015.

ACA, anticuerpos anticentrómero; *CG,* gen candidato; *EPI,* enfermedad pulmonar intersticial; *ES,* esclerosis sistémica; *EScd,* esclerosis sistémica cutánea difusa; *EScl,* esclerosis sistémica cutánea limitada; *GWAS,* estudios de asociación en todo el genoma; *HAP,* arteria pulmonar; *IC,* inmunochip; *IL,* interleucina; *NF-κB,* factor nuclear κB; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *Th1,* T cooperadores 1; *TLR,* receptor tipo Toll; *WES,* secuenciación de exoma completo.

papel que podría desempeñar la epigenética. Las modificaciones epigenéticas están inducidas por exposiciones ambientales y pueden alterar hereditariamente la expresión génica y la función celular sin cambios en el código genético y de una manera específica en el tipo celular (v. cap. 22). De hecho, que los fibroblastos, las células endoteliales y las células inmunitarias de pacientes con ES conserven parcialmente sus fenotipos patológicos durante algún tiempo *ex vivo* sugiere que estas células han sufrido un sellado aberrante a nivel epigenético. Los tres tipos principales de modificaciones epigenéticas (metilación del ADN, modificaciones de las histonas, incluidas la acetilación y la metilación, y la expresión de los ARN no codificantes, largos y micro) se han descrito en la ES, parecen desarrollarse pronto y están implicadas en la patogenia (tabla 88.2).

La relación entre la metilación del ADN y la expresión génica es compleja, de modo que la metilación en elementos reguladores conduce normalmente a represión, mientras que en regiones intragénicas lleva a un aumento de la expresión génica. Hasta la fecha la alteración de la metilación del ADN en el contexto de la ES se ha investigado más extensamente en los fibroblastos y en las células inmunitarias. Un análisis de la metilación del ADN de genoma amplio en fibroblastos de la ES ha revelado un gran número de sitios de citosina-fosfatidilguanina (CpG) metilados diferencialmente en comparación con los fibroblastos de personas sanas[7]. El análisis de las vías de los genes que estaban anormalmente metilados en la ES implicaba a genes que participan en la interacción MEC-receptor y la adhesión focal. Otros estudios han demostrado que, en fibroblastos de ES explantados, los factores de transcripción antifibrótica PARP1, el factor de integración 1 de la leucemia de Friend (Fli-1) y el factor 5 tipo Kruppel (KLF5) estaban reprimidos debido a un silenciamiento génico por la metilación del promotor[8]. En un estudio de metilación de ADN en células sanguíneas de gemelos discordantes

TABLA 88.2 Alteraciones epigenéticas significativas seleccionadas en la esclerosis sistémica

Proceso epigenético	Modificador (dianas terapéuticas)	Tipo celular	Cambio en la ES
Metilación de ADN	DNMT (5-aza)	Linfocitos T y fibroblastos	↓ DNMT1 Aumento de DNMT1
	ADN desacetilasa	Fibroblastos	↓ TET1
Acetilación de histona	HAT (ácido anacárdico)	Linfocitos B y fibroblastos	Aumento de p300
	HDAC (TSA, resveratrol y hexafluoro)	Fibroblastos	Aumento de HDAC1, HDAC3 ↓ SIRT1 y SIRT3
Metilación de histona	HMT (DZNep)	Linfocitos T	Aumento de JMJD3
	HMT	Fibroblastos	Aumento de EZH2
	H3K27me3	Fibroblastos	Aumentados

DNMT, ADN metiltransferasa; *ES,* esclerosis sistémica; *H3K27me3,* histona H3 lisina 27 trimetilación; *HAT,* histona acetiltransferasa; *HDAC,* histona desacetilasa; *SIRT,* sirtuina; *TET,* enzima de traslocación diez-once (ADN desmetilasa).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para ES, un diseño de estudio que minimiza los efectos de confusión sobre la metilación del ADN debido a la heterogeneidad genética y a efectos de la edad y ambientales vitales precoces, se apreciaron numerosas diferencias entre los gemelos afectados y los sanos, y el solapamiento entre la enfermedad cutánea difusa y limitada solamente era limitado. Muchas de las localizaciones metiladas diferencialmente estaban en genes relacionados con la función inmunitaria, así como las localizaciones de CpG asociadas al envejecimiento. Estos resultados proporcionan un apoyo adicional al papel de los cambios epigenéticos, específicamente en genes relacionados con la función inmunitaria y el envejecimiento celular, como impulsores de una alteración de la funcionalidad celular que conduce a enfermedad en la ES, así como el papel patogénico de la diferente arquitectura epigenética específica de cada subtipo. Curiosamente, estos cambios epigenéticos en las células inmunitarias son detectables en estadios precoces de la enfermedad, incluso antes de la aparición de fibrosis tisular, lo que indica que son elementos primarios, más que secundarios, a la enfermedad propiamente dicha. Otros estudios con linfocitos T procedentes de pacientes con ES y de controles han demostrado una disminución generalizada de la metilación del ADN y de los genes reguladores de la metilación, como *DNMT1,* lo que conduce a una expresión elevada de CD40L, CD11a y otros marcadores de la activación inmunitaria. Por el contrario, el aumento de la metilación del ADN se menciona en el promotor de FOXP3, el factor de transcripción que controla la diferenciación de los linfocitos T reguladores (Treg), en los linfocitos T $CD4^+$ de pacientes con ES, lo que podría explicar en parte el menor número de Treg en la ES. Además, los fibroblastos de la ES mostraban cantidades elevadas de genes reguladores de la metilación, como *TET1* y *MeCP2,* e hipermetilación del ADN global, junto con silenciamiento de reguladores negativos de la señalización fibrótica Wnt/β-catenina, como DKK1, WIF y SFRP1[9-11].

La metilación del ADN también regula la inactivación del cromosoma X, y algunas pruebas sugieren su contribución potencial al acusado predominio femenino de la ES.

Las modificaciones postraduccionales de las histonas nucleosómicas, incluidas la acetilación/desacetilación y la metilación, que también pueden influir positiva o negativamente en la expresión génica alterando el epigenoma, se han relacionado con la ES. Por ejemplo, los valores de histona acetiltransferasa p300 inducible por el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) están elevados en los fibroblastos de la ES. En los normales, la p300 promueve la producción de colágeno y la transformación de los miofibroblastos mediante la estimulación de la transcripción del gen profibrótico[12].

Por otra parte, los valores de las histonas desacetilasas clase III sirtuina 1 y 3 (SIRT1 y SIRT3) son más bajos en la ES, lo que puede contribuir directamente a una actividad del TGF-β no verificada y a señalización fibrótica. La enzima histona metiltransferasa EZH2, parte del complejo represor Polycomb (PRC2), que cataliza la metilación de la H3 lisina (H3K27me3), se ha implicado directamente en la estimulación vascular aberrante y en las respuestas fibróticas. La expresión de la EZH2 es variable, aumentada o disminuida en los linfocitos T y en los fibroblastos de pacientes con ES, y puede ser una diana para la inhibición farmacológica.

Como las alteraciones epigenéticas están en un estado dinámico metaestable y son potencialmente reversibles, hay un gran interés en el desarrollo de terapias dirigidas para reprogramar selectivamente panoramas epigenómicos aberrantes en la ES. Ya están en uso diversos modificadores epigenéticos en el cáncer, y teóricamente se dirigen a las metilasas de ADN, la SIRT3 y otras HDAC; la inhibición BET o la EZH2 también resultan prometedoras para el tratamiento de la ES. Sin embargo, se necesita un conocimiento más detallado del patrón, la heterogeneidad y el papel causal de las alteraciones epigenéticas en la ES antes de plantear las terapias dirigidas para ensayos clínicos.

Los micro-ARN (miARN) son una gran familia de 18 a 23 nucleótidos de ARN no codificantes que actúan como reguladores intracelulares de la expresión génica. El miR155, el miR21 y el miR29, que se expresan de forma anormal en la ES, son especialmente interesantes. El miR21, que aumenta en los fibroblastos en la ES, suprime la expresión de Smad7 antifibrótica y promueve así la expresión de genes profibróticos[13]. Por el contrario, el miR29, que disminuye en los fibroblastos en la ES y es suprimido por el TGF-β, el receptor tipo Toll 4 (TLR4) y otros estímulos profibróticos, tiene efectos inhibidores sobre la expresión génica fibrótica[14,15]. También pueden detectarse miARN en la circulación y ejercen actividades biológicas cuando se incorporan a microvesículas. Aunque aún no se han definido ni caracterizado funcionalmente la gama completa y el mecanismo de acción de los miARN, junto con los ARN largos no codificadores que están regulados de forma aberrante en la ES, estos ARN reguladores parecen ser importantes biomarcadores potenciales y como dianas terapéuticas en la ES.

Microorganismos infecciosos y virus

Junto con la exposición a ciertos fármacos y factores ambientales, laborales y dietéticos, el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus humano (CMVh) y el parvovirus B19 se han relacionado con la ES. Los pacientes con ES tienen anticuerpos anti-CMVh dirigidos contra los epítopos proteínicos UL83 y UL94 del virus. Los anticuerpos anti-UL94 pueden inducir la apoptosis de las células endoteliales y la activación de los fibroblastos, lo que sugiere una participación directa de los anticuerpos antivíricos en la lesión tisular. Los anticuerpos frente a la topoisomerasa I pueden reaccionar de forma cruzada con proteínas derivadas del CMVh, lo que implica la mimetización molecular como un mecanismo que relaciona la infección por el CMVh con la ES[16]. El CMVh participa en la patogenia de la vasculopatía del aloinjerto, una complicación del trasplante de órganos que se caracteriza por la formación de neoíntima vascular y la proliferación de células del músculo liso y que recuerda sorprendentemente a la vasculopatía proliferativa obliterante que se observa en la ES. En los fibroblastos dérmicos el CMVh estimula la síntesis de los factores de crecimiento profibróticos[17]. En un estudio reciente se identificó material genético del VEB dentro de los fibroblastos dérmicos y los microvasos de la piel de pacientes con ES. Además, el VEB induce respuestas celulares mediadas por el TLR en los fibroblastos en la ES, lo que sugiere una función potencial de la reactivación del VEB en la lesión vascular y la fibrosis en la ES. No se conoce aún el papel potencial de la microflora intestinal en la patogenia de la ES, pero es probable que alteraciones características en la microflora modulen los procesos inmunitarios o fibróticos.

Exposiciones ambientales, factores dietéticos, fármacos y radiación

Aunque los agrupamientos geográficos de la enfermedad indican un papel para las exposiciones ambientales compartidas, en general no se ha conseguido establecer las aparentes agrupaciones de la ES en estudios detallados. Por otro lado, se han registrado brotes epidémicos bien documentados de enfermedades tipo ES con inicio agudo y curso crónico. Una de estas enfermedades, denominada *síndrome del aceite tóxico,* estuvo relacionada con el consumo de aceite de colza de cocina contaminado[18]. En 1989 se produjo un brote explosivo del síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM) que se relacionó con los suplementos dietéticos que contienen L-triptófano[19]. La epidemia de SEM disminuyó después de la prohibición del L-triptófano, pero se siguen registrando casos esporádicos de SEM asociados a la ingestión de L-triptófano y otros complementos alimentarios. Aunque la fibrosis de órganos y cutánea tipo esclerodermia era una manifestación destacada en estos síndromes toxicoepidémicos aparentemente *de novo,* las características clínicas, inmunológicas y analíticas asociadas los diferencian claramente de la ES[20].

Parece que la frecuencia de ES aumenta en los hombres con exposición laboral al polvo de sílice. Esta observación se confirmó recientemente en un metaanálisis de 16 estudios observacionales, con estimaciones del riesgo de hasta 15[21]. Otras exposiciones ambientales que se

TABLA 88.3 Fármacos y factores del entorno relacionados con síndromes tipo esclerodermia

Productos químicos
Sílice
Metales pesados
Mercurio
Sustancias químicas orgánicas
Cloruro de vinilo
Benceno
Tolueno
Tricloroetileno
Fármacos y drogas
Bleomicina
Pentazocina
Taxol
Cocaína
Suplementos dietéticos/supresores del apetito
L-triptófano (o contaminantes)
Mazindol
Fenfluramina
Dietilpropión

relacionan con la ES son el cloruro de polivinilo, el tolueno, el xileno, el tricloroetileno y los disolventes orgánicos. En otros informes se manifestó una asociación entre la ES y las exposiciones a pesticidas, tintes para el cabello y vapores industriales. Aunque se sabe que la exposición al tabaco aumenta el riesgo de múltiples enfermedades autoinmunitarias, hasta ahora no hay pruebas de que sea un factor de riesgo para la ES.

Ciertos fármacos se han relacionado con enfermedades similares a la ES. El mejor estudiado es la bleomicina, un fármaco antineoplásico que induce fibrosis cutánea y pulmonar en el ratón (se analiza en un apartado posterior). Otros fármacos potencialmente implicados son la pentazocina, el docetaxel, el paclitaxel y la cocaína. Los supresores del apetito se han relacionado con el desarrollo de hipertensión en la arteria pulmonar (HAP). Aunque la aparición de ES en mujeres después de una mamoplastia estética con implantes de silicona suscitó una preocupación significativa respecto a una posible asociación causal[22], estudios epidemiológicos a gran escala posteriores y un metaanálisis no han podido confirmar un aumento del riesgo de ES o de otras conectivopatías[23]. La radioterapia para las neoplasias malignas se ha relacionado con la aparición de ES *de novo,* así como con el agravamiento de la fibrosis tisular en los pacientes con ES preexistente[24]. En la tabla 88.3 se enumeran algunos de los fármacos y factores del entorno que se han relacionado con el desarrollo de ES.

Alteraciones del microbioma en la esclerodermia o la esclerosis sistémica

La microflora intestinal (la composición de bacterias, hongos y virus en el ecosistema intestinal) influye notablemente en el desarrollo de la función y la tolerancia inmunitaria, y desempeña un papel en varias enfermedades. En adultos sanos está dominada por los filos Bacteroides y Firmicutes. Varios estudios observacionales y cruzados han documentado la alteración de la composición de la microflora intestinal en los pacientes con ES en comparación con los controles sanos equiparables geográficamente, incluyendo una disminución en las bacterias que normalmente son beneficiosas, como el género *Faecalibacterium,* así como un incremento simultáneo en géneros potencialmente nocivos, como el *Fusobacterium*. Estos cambios pueden reflejar diferencias dietéticas, factores genéticos y la localización geográfica, así como la duración de la enfermedad. A pesar de las pruebas experimentales desconcertantes de que una disbiosis temprana puede dar lugar, por ejemplo, a una cambio en la propensión a desarrollar fibrosis más tarde en la vida, sigue sin estar claro si los cambios observados en la composición de la microflora intestinal en la ES tienen un papel patogénico en la respuesta inmunitaria y fibrótica o si las alteraciones son el resultado de la enfermedad y sus complicaciones, como las de la motilidad intestinal o las secundarias a la inmunoterapia.

Microquimerismo

Las mujeres sanas albergan células madre de origen fetal en la circulación, en ocasiones residentes en los tejidos, que persisten durante muchos años, o incluso décadas, después del embarazo, un estado denominado *microquimerismo.* Algunos estudios demuestran mayores cifras elevadas de células fetales circulantes en las mujeres con ES respecto a las sanas[25]. Se ha sugerido que la persistencia de células fetales en pacientes con ES podría estar relacionada con la patogenia de la enfermedad a través de una respuesta tipo injerto contra huésped desencadenada por las células fetales o de una respuesta (auto)inmunitaria contra las células fetales. Sin embargo, otras pruebas señalan que el microquimerismo puede ejercer un efecto protector en una amplia gama de cuadros autoinmunitarios y de otro tipo.

Patología

Características generales

Las características patológicas distintivas de la ES son una vasculopatía proliferativa/obliterante no inflamatoria que afecta a las arterias pequeñas y a las arteriolas en múltiples lechos vasculares, la pérdida de capilares (rarefacción) y la fibrosis, que es más prominente en la piel, los pulmones y el corazón[26]. En general, las células inflamatorias tisulares están ausentes en la ES de larga duración, pero pueden ser prominentes en los pacientes con la enfermedad en una fase temprana. Los infiltrados se localizan predominantemente alrededor de los vasos sanguíneos y están formados sobre todo por linfocitos T $CD4^+$, linfocitos B, células dendríticas (DC) y monocitos/macrófagos.

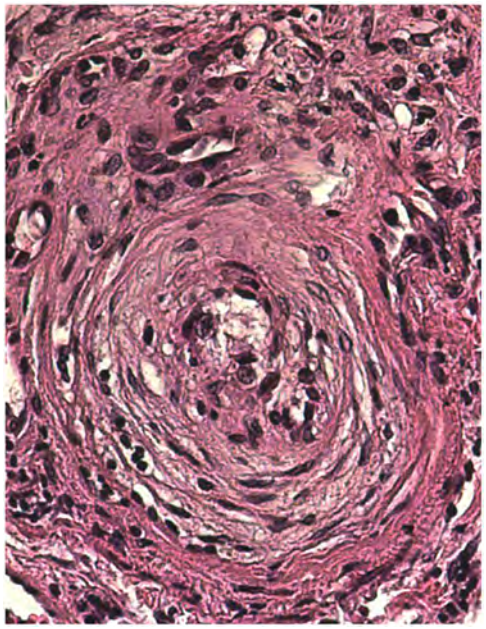
Patología vascular

La lesión vascular y la activación son los primeros y, posiblemente, los principales acontecimientos en la patogenia de la ES. Pueden detectarse evidencias histopatológicas de la lesión vascular en la piel afectada y no afectada y están presentes antes de la fibrosis[27]. El fenómeno de Raynaud suele preceder a otras manifestaciones de la ES. Otros signos indicativos de vasculopatía sistémica son telangiectasia mucocutánea, anomalías en los capilares de los pliegues ungueales (capilares gigantes, hemorragias y zonas avasculares o con ausencia de capilares), HAP, fositas y úlceras isquémicas en la punta de los dedos, ectasia vascular del antro gástrico (también denominada *estómago «en sandía»*) y crisis renal esclerodérmica.

El hallazgo histopatológico más característico en las arterias pequeñas y medianas es la proliferación leve de la íntima (fig. 88.2). Se cree que la hipertrofia de la íntima, un hallazgo que comparten la ES y la arteriopatía crónica del injerto contra huésped, es el resultado de la proliferación y la migración de las células de la mioíntima y la acumulación local de colágeno y otros componentes de la MEC[28]. Las membranas basales vasculares se engrosan y se duplican. Estos cambios son más destacados en el corazón, los pulmones, los riñones y el aparato digestivo. Una revisión sistemática de biopsias cutáneas en la ES reveló una disminución notable del número de capilares (rarefacción) y la pérdida de cadherina endotelial vascular, una molécula necesaria para la formación de vasos vasculares[29]. Sorprendentemente, en este estudio se demostró que la mejoría clínica después del tratamiento inmunosupresor en altas dosis se acompañaba de regeneración capilar en la piel.

El deterioro de la fibrinolisis, el aumento de las concentraciones del factor von Willebrand y la agregación plaquetaria continua son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 88.2** Aspecto histológico de la vasculopatía de vasos pequeños en la esclerosis sistémica. Se observa una arteriola pulmonar con hipertrofia medial extensa y engrosamiento de la íntima, que causan estrechamiento marcado de la luz vascular.

prominentes y contribuyen a crear un medio procoagulante. La lesión de las células endoteliales provoca un aumento de la agregación plaquetaria, la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de endotelina 1 (ET-1) y la apoptosis de las células endoteliales[30]. Las lesiones vasculíticas y el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos son infrecuentes en la ES. En las últimas fases de la ES el depósito extenso de fibrina y la fibrosis perivascular causan oclusión luminal progresiva y puede haber una notable escasez de vasos sanguíneos pequeños y de capilares en el tejido lesionado[31]. La pérdida de la irrigación vascular origina hipoxia tisular crónica, que contribuye directamente a la fibrosis. La vasculopatía proliferativa/obliterante generalizada de las arterias pequeñas y medianas y la rarefacción capilar son las características patológicas distintivas de todas las formas de ES. En pacientes con ES y HAP destacan la proliferación de la íntima de las arteriolas pulmonares y la evidencia de enfermedad venooclusiva. A diferencia de la HAP idiopática, la arteriopatía plexógena en la ES resulta infrecuente[32].

Fibrosis tisular

La fibrosis secundaria a un depósito excesivo de MEC es uno de los rasgos anatomopatológicos distintivos de la ES y puede afectar de forma sincrónica a casi todos los órganos. La MEC es un armazón complejo y dinámico compuesto de cientos de proteínas que proporciona un soporte arquitectónico para las células del estroma y presenta señales que modulan el comportamiento celular. La fibrosis se caracteriza por la acumulación excesiva de colágeno fibrilar, glucoproteínas (fibronectina, proteína de la matriz oligomérica del cartílago, laminina y tenascina), proteoglucanos (heparán sulfato y versican), proteínas de la matriz celular (CCN2), elastina y otros componentes estructurales de la MEC[33]. El depósito de matriz sin control provoca la alteración y, en última instancia, la obliteración completa de la estructura tisular. La fibrosis en la ES resulta más notoria en la piel, los pulmones, el tubo digestivo, el corazón, las vainas tendinosas y el tejido perifascicular que rodea el músculo esquelético. En el examen histopatológico de estos órganos se observa tejido conjuntivo relativamente acelular, con haces gruesos y muy compactos de colágeno hialinizado.

Hallazgos anatomopatológicos específicos de órganos

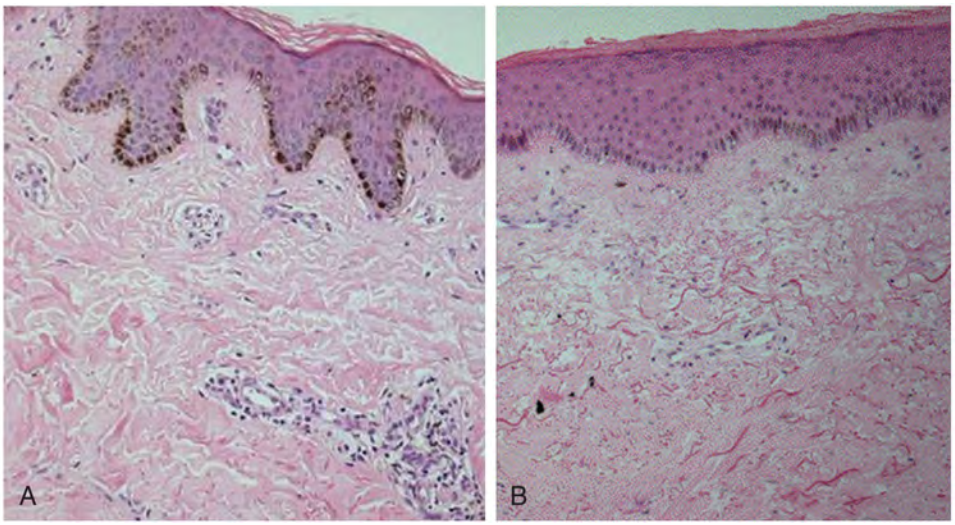
Piel

La fibrosis cutánea es el sello clínico y anatomopatológico distintivo de la ES y de un grupo diverso de otros síndromes similares a la esclerodermia. La gravedad de la fibrosis cutánea, cuantificada clínicamente mediante palpación, tiende a correlacionarse con fibrosis de órganos internos, así como con los desenlaces de la enfermedad. La fibrosis se acompaña de una expansión notable de la dermis con obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas y otros apéndices cutáneos, y de la sustitución de la capa adiposa intradérmica. En la dermis fibrótica hay un aumento en la acumulación de colágeno; además, los haces de colágeno muestran una pérdida de la alineación aleatoria característica de la piel normal. Estudios recientes señalan que las propiedades biomecánicas y estructurales del microentorno fibrótico contribuyen directamente a la persistencia de la fibrosis. La acumulación de colágeno es más acusada en la dermis reticular (profunda) y afecta progresivamente a la capa adiposa dérmica subyacente, con compresión de las células grasas (adipocitos). En las biopsias cutáneas de la ES en una fase temprana se aprecian edema dérmico y, en ocasiones, infiltrados de células mononucleares centrados alrededor de los vasos sanguíneos (fig. 88.3). También pueden detectarse mastocitos y eosinófilos, pero con menos fecuencia[34]. En la piel lesionada aumenta la cifra de miofibroblastos del músculo liso con positividad de actina α, un tipo de célula mesenquimatosa intermedia entre los fibroblastos y las células contráctiles del músculo liso que desempeña una función importante en la fibrogénesis[35].

Cuando la enfermedad progresa, la piel sufre atrofia con pérdida de los pliegues epidérmicos y dérmicos y borrado de las papilas que recuerdan los cambios que se observan en el envejecimiento. En los pacientes con una enfermedad establecida, la dermis fibrótica es en gran parte acelular y contiene haces compactos de colágeno hialinizado, escasez de glándulas sudoríparas y ecrinas que se atrofian con pérdida de tejido adiposo periglandular y la capa adiposa dérmica interpuesta entre la dermis y el músculo. En un estudio doble ciego de biopsias cutáneas en la ES se observó que el grado histológico de la fibrosis cutánea se correlacionaba estrechamente con la extensión de la afectación cutánea clínica[36]. La disminución del número de vasos linfáticos dérmicos puede ser marcada y contribuye a la acumulación de líquido intersticial y al edema cutáneo[37]. La pérdida de capilares dérmicos, también conocida como *rarefacción,* se asocia a hipoxia tisular crónica, que estimula la expresión de factores angiógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En la piel clínicamente afectada y no afectada, aparentemente «normal», se detectan indicios de hipoxia tisular[38].

El análisis bioquímico demuestra que el colágeno de la dermis fibrótica es normal, y las proporciones relativas de los colágenos fibrilares principales (tipos I y III) son comparables a las de la piel sana[39]. Por el contrario, el colágeno tipo VII menor no fibrilar, que normalmente se limita a la zona de la membrana basal dermoepidérmica, es abundante en toda la dermis lesionada. Las enzimas que median la modificación postraduccional del colágeno y la elastina, como la lisil oxidasa (LOXL2) y la lisil hidroxilasa (PLOD2), están elevadas, lo que da lugar al incremento de los enlaces cruzados del colágeno derivados del aldehído que puede explicar la naturaleza esclerótica densa de la dermis fibrótica[40].

El perfil de expresión sin sesgos del genoma completo de la piel lesionada usando la técnica de chips *(microarrays)* proporciona perspectivas de la secuencia de acontecimientos de que subyacen en la fibrosis de la ES. Los resultados de varios estudios revelan perfiles de transcriptoma alterados en la ES, con elevación de la expresión de muchos genes implicados en la inmunidad celular y la inflamación, la homeostasis de la MEC, el metabolismo y las vías de señalización del TGF-β, CCN2, interleucina (IL)-13 y Wnt[41,42]. Curiosamente, la piel que parece clínicamente afectada o sana es indistinguible en



● **Fig. 88.3** Histología de la piel de un paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa. Obsérvese la infiltración perivascular focal en la dermis con células inflamatorias mononucleares. También se observan activación de las células endoteliales microvasculares y un aumento del depósito de matriz extracelular en la dermis (A). Regresión de las características inflamatorias en las fases tardías de la enfermedad. Las estructuras secundarias de la piel, como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas y sudoríparas, están obliteradas, las papilas epiteliales se aplanan y la dermis muestra una acumulación densa de tejido conectivo hialinizado, compuesto fundamentalmente por colágeno tipo I (B). Obsérvese la orientación no aleatoria de los haces de colágeno. Tinción con hematoxilina y eosina, aumento original ×40.

términos de sus perfiles de expresión génica. Sin embargo, las biopsias cutáneas de diferentes pacientes con ES con manifestaciones clínicas similares pueden mostrar una heterogeneidad marcada en cuanto a su «característica molecular», con patrones distintos que definen reproducibles «subconjuntos génicos intrínsecos»[43].

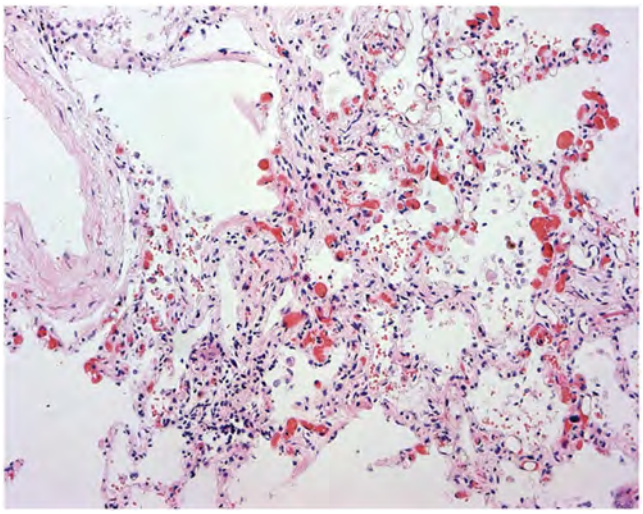
Pulmones

Los estudios anatomopatológicos muestran una tasa sumamente variable de afectación en la ES. En las primeras fases de la ES los pulmones muestran a menudo una infiltración parcheada de las paredes alveolares con linfocitos, plasmocitos, macrófagos y eosinófilos (fig. 88.4). En esta fase la tomografía computarizada de alta resolución puede demostrar un patrón de opacidad «en vidrio esmerilado». Cuando la enfermedad progresa, pueden desarrollarse fibrosis pulmonar intersticial y lesión vascular, que suelen coexistir dentro de las mismas lesiones. El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares, que se aprecia mejor con la tinción de elastina, subyace en la HAP, y en la autopsia suele descubrirse que se asocia a embolias pulmonares múltiples y fibrosis del miocardio.

El patrón histológico más característico de la neumopatía asociada a la ES es la neumonía intersticial inespecífica, que se caracteriza por inflamación intersticial de leve a moderada, hiperplasia de los neumocitos tipo II y fibrosis con una distribución bastante uniforme[44]. Con menos frecuencia, la ES se asocia al patrón de neumonía intersticial usual, que se caracteriza por focos fibroblásticos dispersos y distribución parcheada de la fibrosis, que puede tener un pronóstico peor. El engrosamiento parietal alveolar progresivo finalmente causa obliteración de los espacios aéreos y formaciones «en panal de abeja», con la consiguiente pérdida de vasos sanguíneos pulmonares. Este proceso afecta al intercambio gaseoso y contribuye al empeoramiento de la hipertensión pulmonar. La fibrosis pulmonar extensa también puede predisponer al carcinoma primario de pulmón.

Tubo digestivo

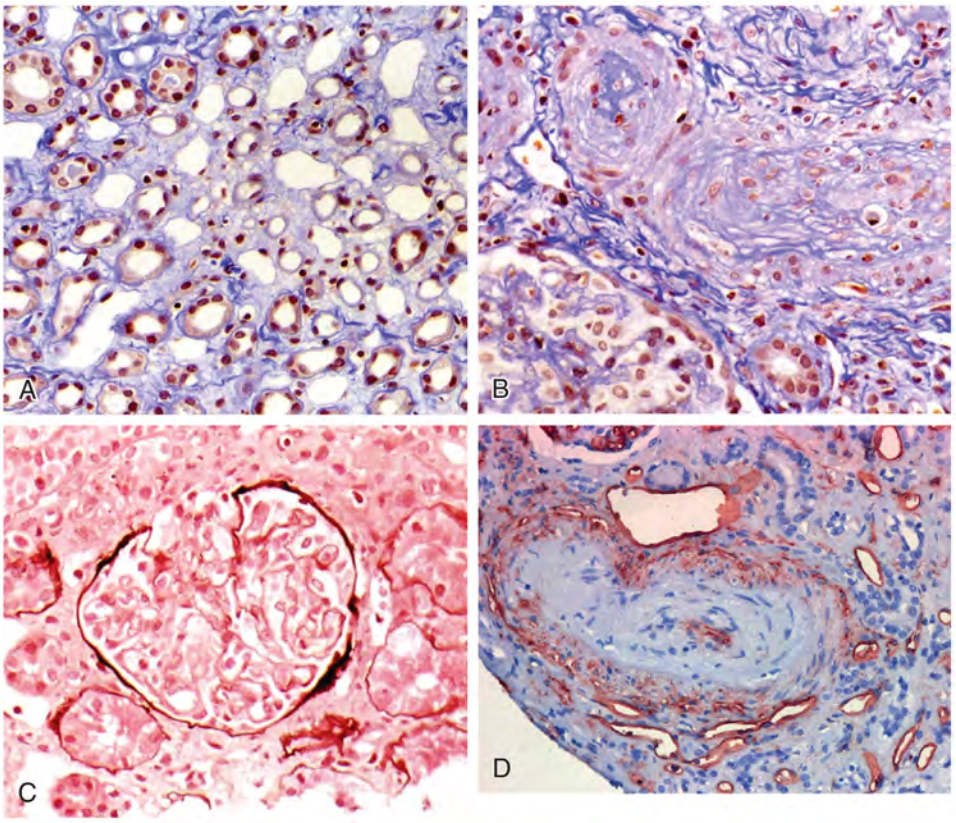
Casi siempre se ve afectado en las personas con ES, y se han observado cambios anatomopatológicos en todos los niveles, desde la boca hasta el recto. Afecta sobre todo al esófago, con fibrosis en la lámina propia,



● **Fig. 88.4** Aspecto histológico del pulmón en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica. Aunque existe una variación sustancial en la histología de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica, las características constantes son la disminución de los espacios aéreos, el infiltrado de células inflamatorias y el engrosamiento y el depósito de matriz en las paredes alveolares siguiendo un patrón de neumonía intersticial inespecífico. No suele necesitarse la biopsia de pulmón para establecer el diagnóstico.

la submucosa, las capas musculares y lesiones vasculares características[45]. La sustitución de la estructura intestinal normal causa trastorno de la actividad peristáltica, reflujo gastroesofágico, gastroparesia y alteración de la motilidad del intestino delgado, pseudoobstrucción y sobrecrecimiento bacteriano. Estudios recientes aportan pruebas de una alteración acusada de la composición del entorno de la microflora intestinal en la ES. Sigue sin estar claro si la disbiosis intestinal observada contribuye a los procesos patogénicos locales y sistémicos (fibróticos e inmunitarios) en la ES o si es un reflejo de una alteración de la motilidad intestinal (es decir, una consecuencia de la enfermedad).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 88.5** Aspecto histológico del riñón en un paciente con crisis renal esclerodérmica. Los hallazgos histológicos característicos son fibrosis intersticial (A) y oclusión de las arterias intrarrenales con formación de neoíntima, necrosis fibrinoide de la pared del vaso y duplicación de la lámina elástica interna (piel de cebolla) (B). Los glomérulos están encogidos, pero carecen de células inflamatorias o cambios proliferativos (C). Puede producirse trombosis intravascular, que se asemeja a los cambios renales de la púrpura trombocitopénica trombótica (D).

En su lugar, el reflujo gastroesofágico crónico se complica por inflamación esofágica, ulceraciones, formación de estenosis y microaspiración recurrente. Hasta un tercio de los pacientes con ES que tienen reflujo gastroesofágico grave desarrollan esófago de Barrett. Se caracteriza por metaplasia del revestimiento escamoso normal del esófago hacia un epitelio cilíndrico[46]. Puesto que la metaplasia de Barrett es una lesión premaligna asociada a un aumento del riesgo de adenocarcinoma de más de 30 veces, debe hacerse un seguimiento continuo de la displasia y del adenocarcinoma en estos pacientes.

Riñones

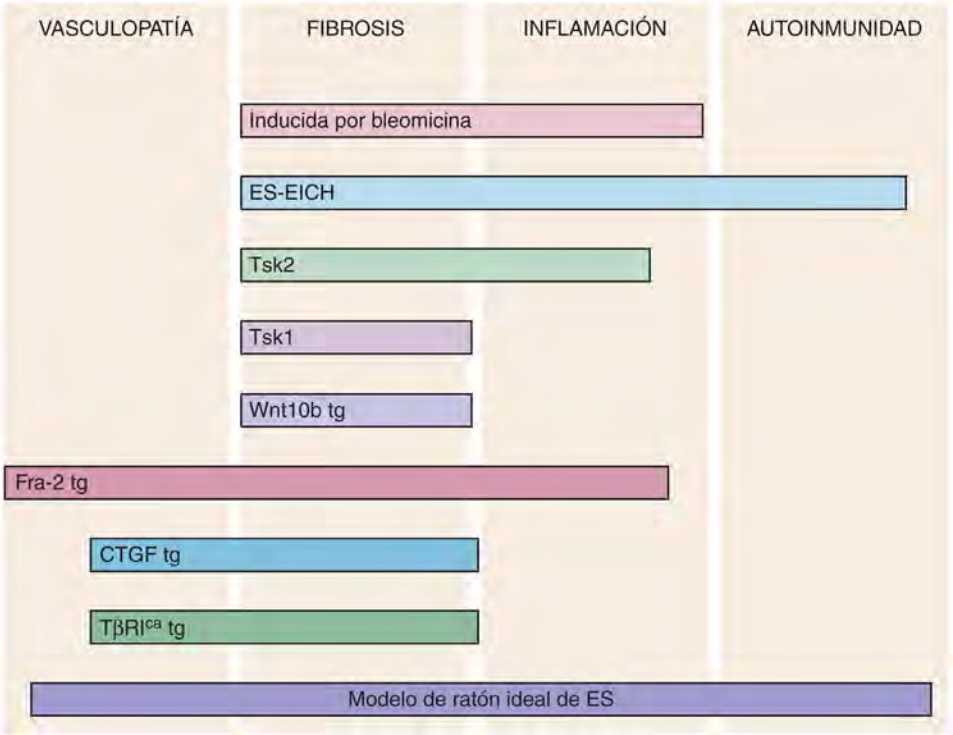
En ellos predominan las lesiones vasculares, mientras que la glomerulonefritis es infrecuente en la ES, excepto en los pacientes con síndromes de superposición. La isquemia renal crónica se asocia a glomérulos retraídos y a otros cambios isquémicos. La crisis renal esclerodérmica aguda se asocia a cambios histopatológicos que no pueden diferenciarse de los de otras formas de microangiopatías trombóticas[47]. En las arterias renales interlobulares pequeñas y arqueadas se observan duplicación de la lámina elástica, proliferación notable de la íntima (piel de cebolla) y necrosis fibrinoide de las paredes arteriolares[48]. Sin embargo, hay que destacar que también se han registrado cambios anatomopatológicos similares en pacientes con ES que no experimentan crisis renales. El engrosamiento de la íntima produce estrechamiento grave y oblitera-ción total de la luz que predisponen a hemolisis microangiopática. La insuficiencia vascular produce cambios tubulares, como el aplanamiento y la degeneración de las células tubulares. Aunque el cuadro clínico de la crisis renal esclerodérmica se parece a la púrpura trombocitopénica trombótica, la crisis esclerodérmica renal no se asocia a disminución o ausencia de la concentración o la actividad de la proteasa que escinde el factor von Willebrand *(ADAMTS13)*. En la figura 88.5 se muestran los rasgos histológicos característicos asociados a la crisis renal esclerodérmica.

Corazón

En la autopsia se encuentran evidencias de alteraciones cardiacas hasta en el 80% de los pacientes con ES[49]. Los derrames pericárdicos son frecuentes y en ocasiones pueden producirse fibrosis y pericarditis constrictiva. Los cambios microvasculares son destacados en el endocardio. Un hallazgo patológico característico es la necrosis en bandas de contracción del miocardio, que se cree que refleja los episodios repetidos de isquemia-reperfusión causados por el «fenómeno de Raynaud del miocardio»[50]. Puede producirse fibrosis intersticial y perivascular significativa en el corazón en ausencia de alteraciones cardiacas clínicamente evidentes. En ocasiones la miositis del músculo esquelético en la ES se acompaña de miocarditis aguda[49].

Hallazgos anatomopatológicos en otros órganos

La fibrosis de la glándula tiroidea resulta frecuente, con bandas anchas de tejido fibroso en la glándula y atrofia y obliteración de los folículos en ausencia de inflamación. Las anomalías de las pruebas de la función tiroidea y de los anticuerpos antitiroideos son habituales. La disfunción eréctil es frecuente y puede ser una manifestación inicial de la enfermedad en los hombres. El análisis anatomopatológico muestra extensos cambios proliferativos/obliterantes en los vasos sanguíneos del pene[51]. Puede producirse fibrosis de las glándulas salivales y lagrimales



● **Fig. 88.6** Modelos animales de esclerosis sistémica (ES). Los modelos de ratón reproducen las características fisiopatológicas concretas de la ES. Se muestran los principales procesos patológicos de la ES (inflamación, autoinmunidad, microangiopatía y fibrosis) y en qué medida están representados en los modelos de enfermedad que se utilizan habitualmente. *CTGF,* factor de crecimiento del tejido conjuntivo; *EICH,* enfermedad del injerto contra el huésped; *tg,* transgénico. (Modificado de Distler JH, Distler O, Beyer C, Schett G: Animal models of systemic sclerosis: prospects and limitations. *Arthritis Rheum* 62:2831-2844, 2010.)

en ausencia de inflamación y estar asociada al síndrome de Sjögren. En las biopsias sinoviales se observan fibrosis y cambios vasculares característicos en las arteriolas pequeñas[52].

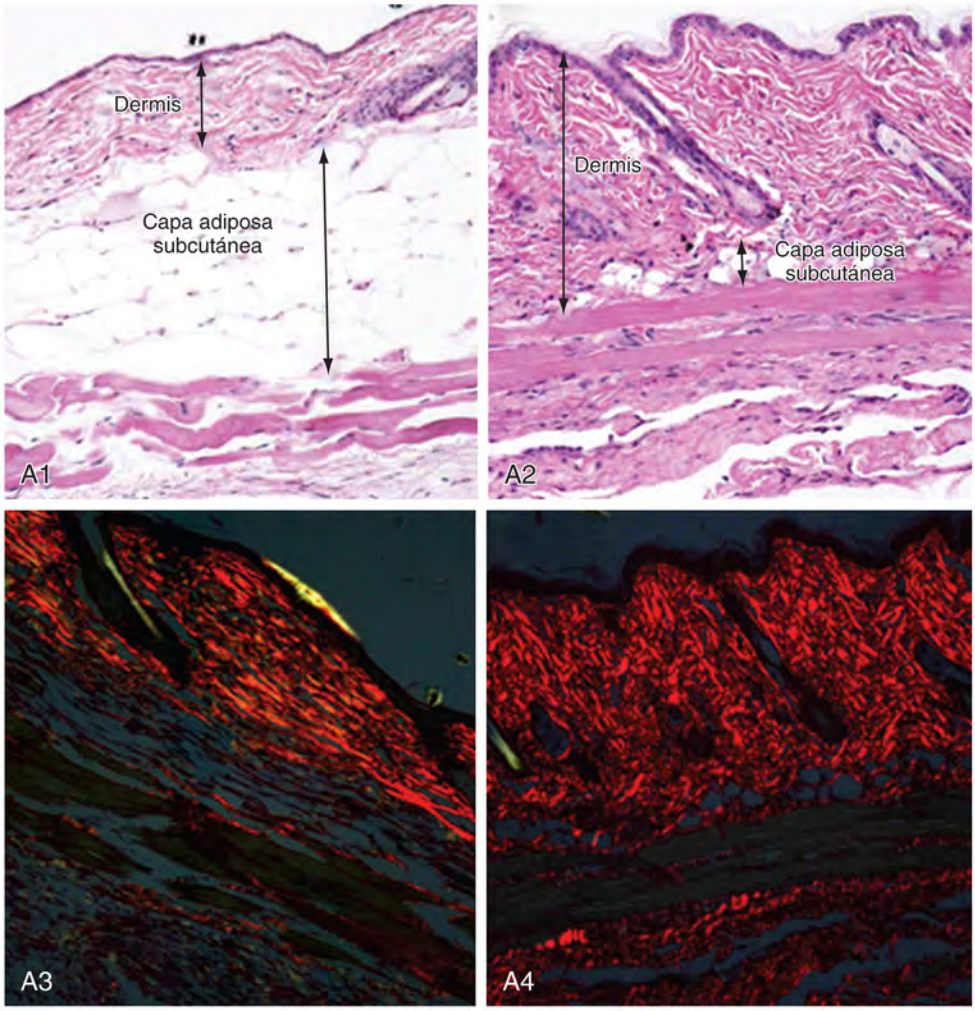
Modelos animales de esclerodermia

Los modelos animales son herramientas de investigación indispensables para comprender enfermedades humanas complejas, en particular una tan compleja como la ES. Estos modelos se utilizan para identificar los procesos celulares y moleculares, descubrir y validar posibles dianas terapéuticas y biomarcadores y desarrollar y evaluar nuevas estrategias de tratamiento. Existen varios modelos animales de la ES en uso, aunque ninguno reproduce completamente todas las características cardinales de la enfermedad: microangiopatía obliterante y proliferativa, autoinmunidad, inflamación y fibrosis multiorgánica crónica[53]. Sin embargo, como se ilustra en la figura 88.6, determinados modelos animales reproducen características o fases concretas de la ES. En términos generales, los modelos de ratón usados para estudiar la ES pueden dividirse en cuatro tipos: 1) modelos de origen natural, en los que las mutaciones que ocurren espontáneamente en los ratones se asocian a un fenotipo similar a la esclerodermia espontánea transmitido genéticamente, como tirantez de la piel (ratón Tsk1/+); 2) ES inducida experimentalmente, donde se provoca un fenotipo de esclerodermia, como la fibrosis, mediante exposiciones químicas o por manipulación del sistema inmunitario (fibrosis cutánea y pulmonar inducida por bleomicina o angiotensina II); 3) trasplante de células de médula ósea no compatibles con HLA, lo que causa una enfermedad fibrótica-inflamatoria tipo injerto contra huésped esclerodermatosa crónica, y 4) manipulaciones genéticas dirigidas que originan cepas de ratón modificadas a través de la ingeniería genética con rasgos hereditarios similares a la esclerodermia o que los protegen de ellas.

Modelos animales hereditarios de esclerodermia

Los ratones mutantes Tsk1/+ albergan una duplicación parcial espontánea del gen de la fibrilina 1. Mientras que los ratones homocigóticos Tsk1 mueren en el útero a los 8-10 días de gestación, los ratones heterocigóticos (Tsk1/+) sobreviven y desarrollan tirantez cutánea hacia las 5 semanas de vida. En contraste con la ES, los ratones Tsk1/+ tienen hiperplasia subcutánea prominente, pero una dermis relativamente sana[54]. Además, aunque se produce cierto grado de fibrosis cardiaca, los pulmones muestran cambios enfisematosos en lugar de fibrosis. La mutación Tsk1 es una duplicación en tándem intragénica en el gen de la fibrilina 1, que da lugar a una proteína anormalmente grande de 450 kDa[55]. La fibrilina 1 es una proteína de la MEC asociada a las microfibrillas, ampliamente distribuida, que modula la latencia y la activación del TGF-β[56]. La acumulación de la proteína de la fibrilina 1 mutante anormalmente grande podría desestabilizar la matriz[57] o alterar el control homeostático de la latencia del TGF-β; sin embargo, no se conocen los mecanismos precisos que relacionan la mutación de la fibrilina Tsk1/+ con la hiperplasia cutánea. No se han demostrado mutaciones correspondientes de la fibrilina 1 en pacientes con ES. Otras mutaciones a lo largo del gen de la fibrilina 1 causan el síndrome de Marfan, que se caracteriza por hipertrofia ósea, desplazamiento del cristalino y dilatación de la aorta, asociados a un aumento de la actividad del TGF-β en múltiples tejidos. Los pacientes con síndrome de la piel rígida, un trastorno mendeliano autosómico dominante infrecuente con fibrosis cutánea que se inicia en la infancia, tienen mutaciones heterocigóticas en el dominio RGD de la fibrilina 1. Los ratones genéticamente modificados que albergan mutaciones análogas de la fibrilina 1 desarrollan fibrosis cutánea difusa asociada al aumento de la señalización y la activación del TGF-β de las DC plasmocitoides (DCp)[58].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 88.7** Modelo de enfermedad inducida por bleomicina. Los ratones recibieron una inyección subcutánea de solución salina tamponada con fosfato (A1 y A3) o bleomicina (A2 y A4) durante 28 días. (A1-A4) Cambios cutáneos. (A1 y A2) Tinción con hematoxilina y eosina. (A3 y A4) Tinción con rojo sirio. Obsérvense la fibrosis dérmica y la pérdida de la capa adiposa intradérmica (A2) y el aumento de la acumulación de colágeno (A4).

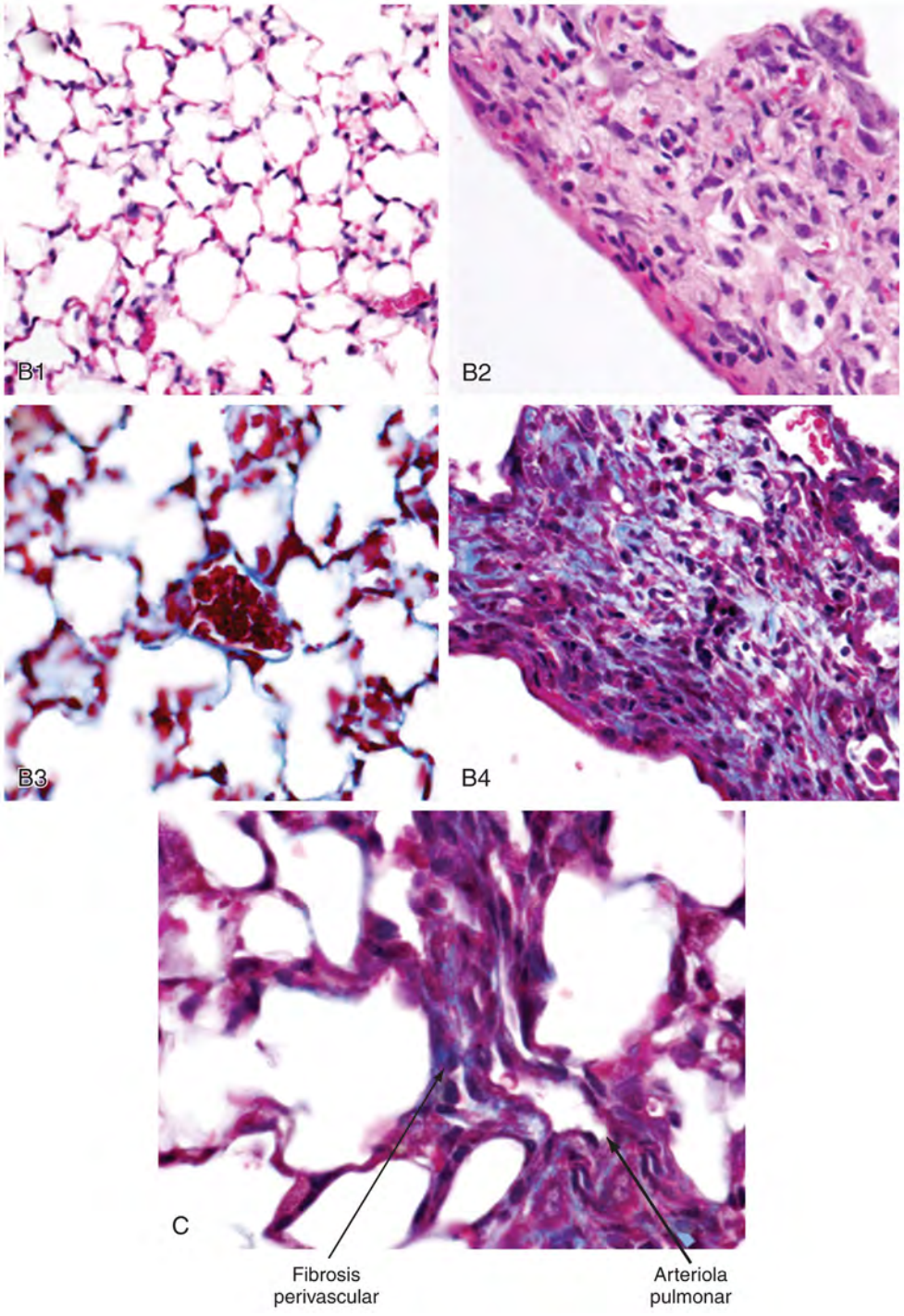
La cepa de ratón Tsk2 desarrolla espontáneamente cambios en la piel tipo esclerodermia a las 4 semanas de edad. En contraste con los Tsk1/+, los ratones Tsk2/+ tienen una dermis engrosada, infiltrada con células inflamatorias mononucleares, y muestran signos de autoinmunidad. El fenotipo Tsk2, que surge originalmente en ratones normales expuestos a etilnitrosourea, se debe a una mutación de sentido erróneo en el extremo aminoterminal del gen *COL3A1* (estas mutaciones se habían asociado con anterioridad al síndrome de Ehlers-Danlos)[59].

Modelos animales inducibles de esclerodermia

Puede provocarse fibrosis cutánea y pulmonar crónica (fig. 88.7) en ratones BALB/c o C57 mediante inyecciones subcutáneas de bleomicina, angiotensina II, oxidantes como radicales hidroxilo o hipoclorito y ligandos de TLR. Los cambios histopatológicos reproducen los que se observan en la ES: infiltración de células mononucleares, expresión elevada de citocinas, como TGF-β, IL-4, IL-6 e IL-13, y quimiocinas, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), seguida de fibrosis dérmica con depósito excesivo de colágeno, acumulación de miofibroblastos del músculo liso con positividad de actina α y desaparición del tejido adiposo blanco dérmico, así como una lesión microvascular variable[60,61]. Los autoanticuerpos no son generalmente prominentes en estos modelos, y la fibrosis cutánea sigue siendo limitada en extensión y tiende a resolverse espontáneamente. El trasplante de células de la médula ósea o del bazo de ratones a receptores inmunodeficientes sin correspondencia con el locus de histocompatibilidad menor da lugar a una enfermedad tipo injerto contra huésped esclerodermiforme crónica con fibrosis intersticial y perivascular de la piel y los pulmones, así como a autoinmunidad[62].

Manipulaciones genéticas en ratones que dan lugar a fenotipos parecidos a la esclerodermia

Las cepas de ratones con mutaciones genéticas de ganancia o de pérdida de función pueden desarrollar fenotipos espontáneos similares a la esclerodermia. Los ratones con expresión constitutiva o inducible de la señalización del TGF-β en los fibroblastos reproducen características clínicas, histológicas y bioquímicas clave de la ES y apoyan la importancia de la alteración de la señalización del TGF-β en la patogenia[63,64]. Otros modelos prometedores de la ES son los ratones transgénicos que sobreexpresan CTGF, el receptor de PDGF (PDGFR) α, Wnt10b y Fra-2, y los ratones nulos para la caveolina 1, uPAR, SPAG17 y Fli-1[65]. En estos ratones se desarrollan de forma espontánea cambios fibróticos y vasculares similares a la esclerodermia en la piel, y en algunos casos en los pulmones y en otros órganos. Otros ratones modificados genéticamente con



● **Fig. 88.7 *(cont.)*** (B1-B4) Cambios pulmonares. (B1 y B2) Tinción con hematoxilina y eosina. (B3 y B4) Tinción tricrómica. Obsérvese la fibrosis pulmonar densa que oblitera el parénquima alveolar (B2 y B4). (C) Fibrosis perivascular en la arteriola pulmonar. (Por cortesía del Dr. Melichian.)

relevancia para la ES muestran un aumento de la sensibilidad a la inducción de fibrosis. Entre los ejemplos en encuentran los ratones nulos para *T-bet,* nulos para *VEGF* y transgénicos con haploinsuficiencia A20. Aunque los modelos de ratón de enfermedad humana pueden servir como herramientas de investigación poderosas para explorar la patogenia, no reproducen con certeza todos los rasgos de la enfermedad y su capacidad para predecir las respuestas terapéuticas en los seres humanos es limitada. Esto es parcialmente cierto debido a diferencias sustanciales entre los sistemas inmunitarios del ratón y el hombre, así como a diferencias en la arquitectura tisular y en la función de los órganos. Los modelos de enfermedad humanizados tienen el potencial de superar algunas de estas limitaciones. A modo de ejemplo, cuando los equivalentes de piel humana modificados genéticamente que se construyen usando fibroblastos y queratinocitos procedentes de pacientes con ES son injertados en las espaldas de ratones con inmunodeficiencia combinada grave, la piel humana injertada exhibía un fenotipo de ES patológico y aberración de los fibroblastos hasta una duración de 16 semanas. Dichos modelos humanizados de piel de ES ofrecen nuevas oportunidades de estudio de la patogenia y de su tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Patogenia

Perspectiva general integral

La patogenia de la ES resulta compleja y poco conocida. Como ya se ha comentado previamente, muestra un grado elevado de variabilidad de un paciente a otro, y los modelos animales existentes captan solo de manera imperfecta sus atributos patológicos y clínicos y su evolución natural dinámica. Un paradigma completo en cuanto a los sistemas de la patogenia de la ES necesita integrar los siguientes mecanismos patológicos cardinales: lesión vascular, activación de la inmunidad innata y adaptativa y activación persistente de los miofibroblastos que produce fibrosis tisular sincrónica en numerosos órganos. Existen evidencias de todos los mecanismos patológicos que operan en los pacientes con ES; sin embargo, la contribución relativa de los procesos individuales a las manifestaciones de la enfermedad puede variar considerablemente de un paciente a otro y en diferentes etapas en el transcurso de la enfermedad. Como se ilustra en la figura 88.1, la interacción compleja y dinámica entre estos procesos distintos es responsable del inicio, la amplificación y el mantenimiento de la lesión tisular que subyace en los síntomas y signos de la ES[66].

Vasculopatía

La lesión vascular es un acontecimiento precoz en la patogenia de la ES (v. fig. 88.5). Las evidencias de la afectación vascular aparecen pronto y son generalizadas, y su progresión en el tiempo se asocia a secuelas clínicas significativas[67]. La presencia de cambios microvasculares en los pliegues ungueales en una persona con fenómeno de Raynaud primario identifica un riesgo elevado de progresión a ES, lo que indica que la microvasculopatía generalmente precede a otras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Lesión vascular y endotelio activado

La lesión vascular inicial en la ES podría ser desencadenada por factores circulantes, como moléculas citotóxicas (no identificadas) o granzimas proteolíticas derivadas de los linfocitos T[68]. Otras causas posibles comprenden anticuerpos anticélulas endoteliales y antirreceptor de células endoteliales, virus vasculotropos, citocinas inflamatorias, especies reactivas del oxígeno (ROS) y otras formas de estrés del entorno. La lesión vascular en la ES da lugar a la activación de las células endoteliales, con aumento de la expresión de la molécula 1 de adhesión de las células endoteliales vasculares y la E-selectina, y a alteración de la secreción de mediadores vasoactivos, seguida de agregación plaquetaria, activación de las cascadas trombótica y fibrinolítica y generación de trombina[67]. Las células endoteliales activadas muestran alteraciones epigenéticas duraderas y mayor propensión a diferenciarse en células mesenquimatosas a través de la transición endotelio-mesénquima impulsada por el TGF-β y Notch. Este proceso se caracteriza por la pérdida de marcadores endoteliales, como CD31, y la adquisición de marcadores mesenquimatosos, como la actina α del músculo liso. La activación plaquetaria es acusada en la ES. Las plaquetas activadas liberan micropartículas circulantes, factor 4 plaquetario (conocido también como *CXCL-4,* una quimiocina), tromboxano A_2, PDGF, factor de crecimiento epidérmico (EGF), HMGB1, serotonina y TGF-β. Estos mediadores derivados de las plaquetas, que promueven la coagulación, potencian la vasoconstricción y estimulan directamente la activación de los fibroblastos y la transdiferenciación de los miofibroblastos. Las células estructurales de las paredes de los vasos sanguíneos pequeños (células murales), llamadas *pericitos,* expresan CD248, sirven como progenitores de los miofibroblastos y muestran una marcada hiperplasia en la piel lesionada[69,70].

Las anomalías funcionales destacadas del endotelio vascular comprenden la alteración de la producción de los vasodilatadores derivados del endotelio, como el óxido nítrico, la trombomodulina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y las prostaciclinas, y un aumento de la liberación de vasoconstrictores, como ET-1. El desequilibrio consiguiente de los vasodilatadores y vasoconstrictores altera las respuestas del flujo sanguíneo. Además, la desregulación de los nervios sensitivos y simpáticos da lugar a una disminución de la liberación de neuropéptidos vasodilatadores y a un incremento de la expresión de vasoconstrictores, como el receptor adrenérgico α2 en las células del músculo liso vascular. Los episodios recurrentes de isquemia-reperfusión fomentan el estrés oxidativo, con producción de H_2O_2 y otras ROS, que también contribuyen a la activación y al envejecimiento de los miofibroblastos. En los microvasos dañados se produce un aumento de la permeabilidad vascular, y las células endoteliales lesionadas promueven la migración transendotelial de los leucocitos. Las plaquetas están expuestas al tejido conectivo subendotelial, lo que promueve la agregación plaquetaria. Las células endoteliales activadas liberan ET-1, que, además de vasoconstricción, promueve también la adhesión leucocítica, la proliferación celular del músculo liso vascular y la activación de los fibroblastos (fig. 88.8). Las concentraciones de ET-1 están elevadas en el tejido dañado, en la sangre y en los líquidos del lavado broncoalveolar de personas con ES[71].

Lesión vascular y fracaso de la reparación vascular compensatoria

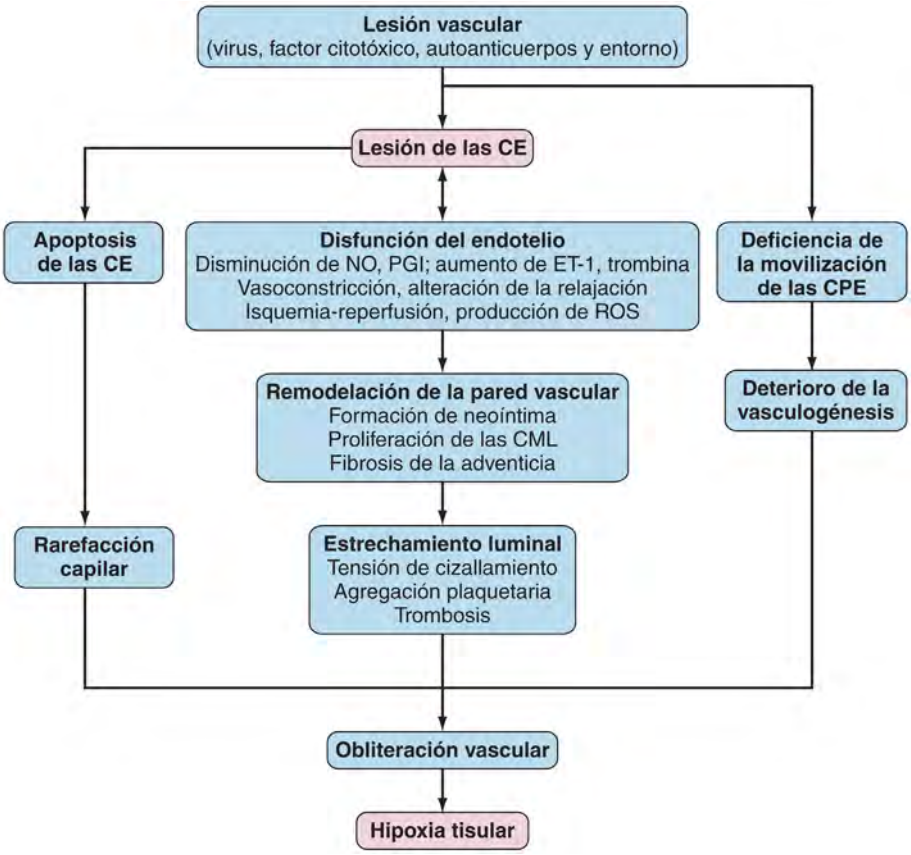
En los vasos medianos y más grandes se produce una combinación de hipertrofia medial y de la íntima y fibrosis de la adventicia. Junto con la apoptosis de las células endoteliales y la trombosis, el proceso culmina en vasculopatía obliterante con la escasez característica de vasos sanguíneos que se observa en la angiografía en la fase tardía de la ES. La pérdida de la microvasculatura produce disminución del flujo sanguíneo e hipoxia tisular crónica, que induce los genes α dependientes del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), como VEGF y sus receptores.

El equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos está básicamente desregulado en la ES. Las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la angiogénesis endostatina, un producto de la degradación del colágeno tipo XVIII, están elevadas[72]. Otros investigadores han descubierto altas concentraciones de los factores angiogénicos, como VEGF y sus receptores, factor de crecimiento de fibroblastos básico, IL-8, CXCL-12 y PDGF en la circulación y en el tejido[73,74]. Sigue sin estar claro por qué, a la vista de la hipoxia tisular y del aumento de los factores angiogénicos, hay un fracaso de la angiogénesis o la vasculogénesis compensadora en la ES. Una posibilidad interesante implica un corte y empalme alternativo del VEGF para generar una isoforma antiangiogénica llamada $VEGF_{165b}$. La isoforma $VEGF_{165b}$ es liberada por las plaquetas en la ES y se sobreexpresa en la piel de los pacientes con ES, lo que sugiere que un acontecimiento de empalme alternativo que produce un cambio de la isoforma VEGF angiogénica a antiangiogénica desempeña un papel crucial en el fracaso de la respuesta antiangiogénica compensadora adecuada a la hipoxia en la ES.

La vasculogénesis, o formación *de novo* de vasos sanguíneos, depende críticamente de las células progenitoras endoteliales (CPE) circulantes derivadas de la médula ósea y su diferenciación en células endoteliales maduras. En los pacientes con ES se ha documentado una disminución del número de CPE $CD34^+$ y la alteración de su diferenciación a células endoteliales maduras[75-77]. Puesto que las CPE son necesarias para la vasculogénesis fisiológica en los tejidos isquémicos, el defecto de la movilización o de la función de las células progenitoras puede comprometer la reparación vascular. Todavía no se ha resuelto si la disminución de las CPE circulantes en la ES se debe a la disminución de la liberación desde la médula ósea como resultado de la fibrosis o el «agotamiento» o su destrucción en la circulación periférica.

Hipoxia

En la ES la microangiopatía generalizada y la pérdida capilar resultante conducen a una disminución del flujo sanguíneo y a la hipoxia



• **Fig. 88.8** Patogenia de la vasculopatía de la esclerosis sistémica. Una lesión vascular inicial causa lesión y activación de las células endoteliales (CE), con cambios funcionales reversibles y aumento de la expresión de las moléculas de adhesión y de la diapedesis leucocítica, que dan lugar a inflamación perivascular. El endotelio dañado promueve la agregación plaquetaria y la liberación de trombina y muestra alteración de la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), incremento de la producción de vasoconstrictores como la endotelina 1 (ET-1) y liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS). La vasoconstricción consecuente y la vasodilatación deficiente agravan la lesión vascular, lo que da lugar a remodelación de la pared vascular progresiva e irreversible, oclusión luminal, agregación plaquetaria, trombosis *in situ* e hipoxia tisular. La pérdida de vasos sanguíneos dañados puede agravarse por la vasculogénesis insuficiente. *CML,* células del músculo liso; *CPE,* células progenitoras de las células endoteliales; *PGI,* prostaglandina I.

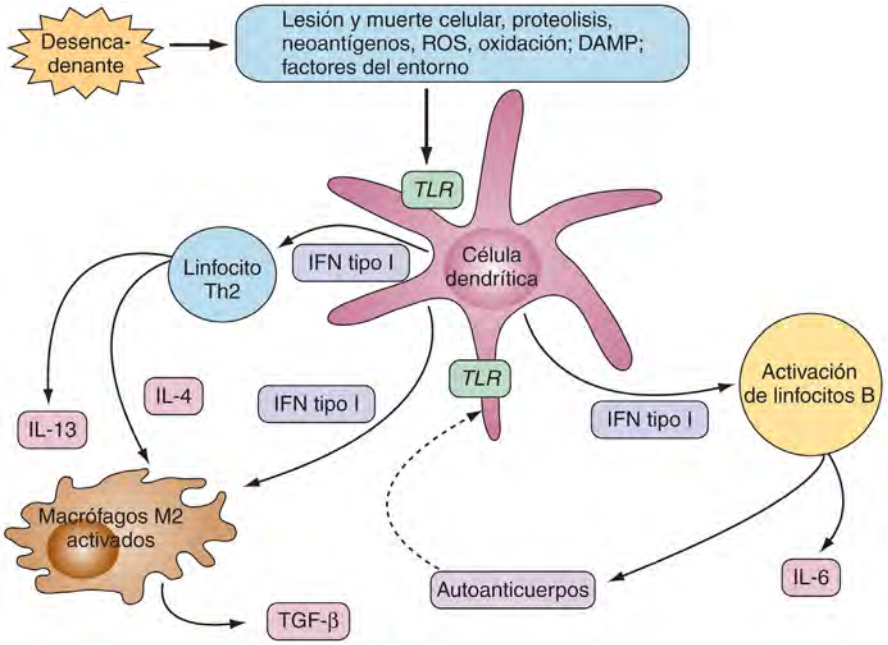
consiguiente de los tejidos afectados. Con el inicio de la fibrosis, la acumulación excesiva de MEC aumenta la distancia de difusión desde los vasos sanguíneos hasta las células, lo que agrava más la hipoxia tisular[78]. La hipoxia es en sí un potente inductor de los factores de transcripción básicos hélice-bucle-hélice HIF-1α y HIF-1β, que en condiciones de normoxia son indetectables debido a una degradación proteosómica rápida mediada por el supresor tumoral de von Hippel-Lindau. En las células hipóxicas la proteína de von Hippel-Lindau no puede unirse a su diana, por lo que HIF-1α está protegido de la degradación y se traslada al núcleo, donde se une a elementos del ADN sensibles a la hipoxia e induce la transcripción de genes regulados por la hipoxia que participan en la eritropoyesis, la angiogénesis y el metabolismo de la glucosa. La hipoxia también es un potente estímulo de los genes de la MEC, como colágenos, prolilhidroxilasas y lisil oxidasa, y estimula directamente la transdiferenciación de las células epiteliales en miofibroblastos[79,80]. Estas y otras respuestas profibrógenas inducidas por la hipoxia están parcialmente mediadas por el TGF-β autocrino. Un estudio reciente en el que se ha demostrado el aumento de la fibrosis en ratones con deleción específica de células mieloides en el VEGF ha proporcionado un apoyo experimental convincente de la importancia de la hipoxia en la fibrosis[81].

Se ha documentado un estado de hipoxia tisular en la ES con medios no invasivos, y las concentraciones cutáneas de oxígeno se relacionan inversamente con el grosor de la piel. Utilizando un electrodo de aguja insertado en la dermis se descubrió que las concentraciones de pO_2 eran significativamente menores en los pacientes con ES en comparación con los sujetos control (23,7 frente a 33,6 mmHg).

Estrés oxidativo y especies reactivas del oxígeno

El estrés oxidativo es el resultado de un desequilibrio entre la generación de moléculas derivadas del oxígeno químicamente reactivo denominadas *ROS* y los mecanismos de defensa antioxidantes. Hay pruebas sustanciales que apuntan a un papel para el aumento de la generación de ROS en pacientes con ES[82,83]. El endotelio genera ROS en respuesta a episodios de isquemia-perfusión, mientras que los fibroblastos generan ROS en respuesta a TGF-β, PDGF, angiotensina II y ET-1 o en respuesta a anticuerpos anti-PDGFR estimulantes. Además, los fibroblastos y los monocitos dérmicos de la ES explantados producen ROS espontáneamente[84]. Varias enzimas celulares, así como las mitocondrias, pueden generar ROS. En la ES el incremento de actividad de la enzima asociada a la membrana, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato oxidasa (Nox4) desempeña un papel notable. El peróxido de hidrógeno y otros radicales libres del oxígeno pueden estimular la síntesis de colágeno, la transdiferenciación de los miofibroblastos y la secreción y la activación de las vías del TGF-β y Wnt-β-catenina, así como inducir la senescencia celular. De forma parecida al proceso de envejecimiento biológico, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 88.9** Desregulación de los inmunocomplejos en la esclerodermia. Un acontecimiento desencadenante, como la infección, la lesión oxidativa, restos de células necrosadas/apoptósicas o toxinas del entorno, causa la activación de las células dendríticas, posiblemente a través de receptores tipo Toll (TLR). Las células dendríticas activadas producen interferón (IFN) tipo I, que provoca la polarización de los linfocitos T cooperadores (Th) 2, la diferenciación de los monocitos a un fenotipo activado alternativamente (M2) y la activación de los linfocitos B con maduración de los plasmocitos y producción de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos forman inmunocomplejos que, a su vez, inducen más la producción de IFN tipo I a través de la señalización de TLR. Los linfocitos Th2-polarizados y los macrófagos M2 secretan quimiocinas y citocinas profibróticas que inducen activación de los fibroblastos e inflamación adicional. Otros subconjuntos de linfocitos T, como los linfocitos T reguladores y Th17, también pueden estar implicados. *DAMP,* patrones moleculares asociados a la lesión; *ROS,* especies reactivas del oxígeno; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β.

células de la ES muestran indicios de estrés mitocondrial, alteración de la mitofagia y reprogramación metabólica.

Inflamación y desregulación inmunitaria en la patogenia de la esclerosis sistémica

Los hallazgos recientes de estudios genéticos y genómicos a escala de genoma sin sesgos, junto con la aplicación de las técnicas de fenotipificación celular de alto rendimiento, han redirigido el interés hacia el papel patogénico de la desregulación inmunitaria en la ES. En las primeras etapas de la enfermedad, la piel y los pulmones dañados muestran acumulación perivascular temprana y acusada de células mononucleares, macrófagos, DCp, mastocitos y células linfoides innatas (CLI). En la sangre está elevado el número de monocitos circulantes, y los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos y las DC muestran evidencias de activación y polarización. La «firma de IFN tipo I» característica del LES y otras enfermedades autoinmunitarias también se observa en los pacientes con ES. La autoinmunidad humoral, manifestada por la presencia de autoanticuerpos altamente específicos y mutuamente excluyentes, puede detectarse, incluso antes que otras manifestaciones clínicas, y es notoria en todo el curso de la enfermedad (fig. 88.9). Las sorprendentes asociaciones genéticas entre la ES y el locus de HLA clase II, así como numerosos genes relacionados con la función de los linfocitos B y T y la inmunidad innata (v. sección previa), proporcionan un apoyo convincente para una base inmunológica del riesgo de enfermedad. Los resultados de estudios terapéuticos recientes de intervenciones inmunomoduladoras globales (mieloablativas) y dirigidas en la ES proporcionan más pruebas de que el sistema inmunitario contribuye a la enfermedad progresiva.

Efectores celulares de la desregulación inmunitaria

Subconjuntos y activación de linfocitos T

La activación de los linfocitos T es evidente tanto en los tejidos dañados en la ES como en la sangre periférica, y los linfocitos T parecen desempeñar una función directa en la lesión tisular. En las primeras fases de la enfermedad se observan linfocitos T CD4 y CD8 activados, junto con monocitos/macrófagos, linfocitos B, eosinófilos, mastocitos y linfocitos citolíticos naturales, en una distribución perivascular en la piel y los pulmones dañados y en otros órganos afectados, y pueden detectarse en estos tejidos antes de la aparición de la fibrosis o incluso en la piel clínicamente sana[85]. En los estudios de hibridación *in situ* se observa que los fibroblastos con expresión destacada de genes de procolágeno en las primeras fases de la ES cutánea son adyacentes a las células inflamatorias, lo que sugiere que ellos o sus productos solubles desempeñan una función directa en la activación de los fibroblastos[86].

En la ES los linfocitos T que infiltran el tejido son predominantemente $CD4^+$, expresan marcadores de activación (CD69, CD45, HLA-DR e IL-2R) y muestran firmas del receptor de linfocitos T restringidas, lo que sugiere expansión oligoclonal de los linfocitos T en respuesta a un antígeno que todavía no se ha identificado[87]. En los pulmones se observa un predominio de linfocitos T $CD8^+$ y γ/δ[88]. Todavía no sabemos si los linfocitos T del tejido lesionado se activan de forma inespecífica (por citocinas o quimiocinas) o en respuesta al antígeno. En la sangre periférica también se detectan pruebas de la activación de los linfocitos T en la ES, con concentraciones séricas elevadas de receptores de IL-2, IL-2R y quimiocinas, secreción espontánea de citocinas y aumento de la expresión del antígeno asociado a la función leucocítica 1 (LFA-1) y α1 integrinas, que permiten que los linfocitos T se adhieran directamente al endotelio y los fibroblastos. Al mismo

tiempo, las células endoteliales vasculares expresan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), E-selectina y otras moléculas de adhesión que facilitan la diapedesis de los leucocitos. Los linfocitos de la sangre periférica muestran la «firma de IFN», definida por la expresión de genes IFN tipo I inducibles[89-91].

Equilibrio de citocinas de los linfocitos T cooperadores 1/ T cooperadores 2 y respuestas inmunitarias polarizadas

Una característica distintiva de varios cuadros asociados a fibrosis es el equilibrio sesgado entre las citocinas de los linfocitos T cooperadores (Th) 1 y de los Th2. Los linfocitos Th2 secretan abundantemente IL-4, IL-5 e IL-13, pero solo concentraciones bajas de la citocina característica de los Th1, IFN-γ. Las citocinas de los Th2 estimulan directamente la síntesis de colágeno, la transdiferenciación de los miofibroblastos y la producción de TGF-β, un potente estímulo para la acumulación de MEC, mientras que el IFN-γ bloquea estas respuestas y ejerce efectos antifibróticos. Así, el exceso de Th2 de la respuesta inmunitaria crea un entorno profibrótico.

El apoyo para el papel profibrótico de una respuesta inmunitaria Th2 polarizada procede de estudios en animales, en los que se demuestra que los linfocitos Th2 polarizados *in vitro* inducen fibrosis cuando se transfieren de forma pasiva a ratones, lo que apoya la importancia en la fibrosis. Por otra parte, en los ratones que carecen del factor de transcripción T-bet, que dirige la diferenciación de Th1, se desarrolla una fibrosis exagerada de la piel en respuesta a la bleomicina[92,93].

En los pacientes con ES se produce una alteración del equilibrio de las citocinas de Th1/Th2 con un perfil Th2 predominante. Por ejemplo, las concentraciones séricas de IFN-γ y la producción *in vitro* de IFN-γ por los monocitos de la sangre periférica disminuyen en la ES. Los análisis de chips de los leucocitos de la sangre periférica en la ES han mostrado un aumento de la expresión de GATA3, que controla la polarización de Th2. Los linfocitos T $CD4^+$ clonados a partir de biopsias cutáneas de la ES secretan IL-4, pero no IFN-γ[94]. Las líneas de linfocitos T generadas a partir de biopsias cutáneas o líquido alveolar de la ES producen concentraciones elevadas de citocinas Th2, y el predominio de Th2 predice la disminución acelerada de la función pulmonar[95,96]. El análisis proteómico y el de transcriptoma mediante chips del ADN también han demostrado un predominio de citocinas Th2 en el líquido del lavado broncoalveolar en la ES y linfocitos $CD8^+$. Además, en un estudio longitudinal de pacientes con ES se observó que la mejoría cutánea a lo largo del tiempo se asociaba a una disminución de las concentraciones séricas de citocinas Th2 y a un aumento concomitante de IL-12, una citocina Th1[97].

Otros subconjuntos de linfocitos T en la esclerodermia o la esclerosis sistémica

Los linfocitos Th17 participan en la patogenia de la artritis reumatoide y de otras enfermedades inflamatorias. Los estudios describían un número elevado de linfocitos T $CD4^+$ productores de IL-17 tanto en la sangre periférica como en el líquido del lavado broncoalveolar en la ES, pero aún están por aclararse sus papeles directos en la patogenia[98].

Los linfocitos Treg supresores (Foxp3/CD25) son importantes en el control de la autoinmunidad y están implicados en la ES. Los órganos afectados preferentemente en la ES, como la piel, el intestino y los pulmones, albergan la mayor parte de las reservas de Treg del organismo. En un estudio se descubrió que, aunque la frecuencia de Treg en la sangre periférica aumentaba en los pacientes con ES, estas células Treg mostraban un deterioro de la capacidad supresora y una secreción defectuosa de TGF-β e IL-10[99]. En otros estudios se demostró la disminución del número de linfocitos T $Foxp3^+$ $CD4^+$ en la piel lesionada en la ES en comparación con otras enfermedades cutáneas inflamatorias. Pruebas recientes indican que los Treg desempeñan un papel inhibidor directo en la fibrosis. Un aumento de la implantación de los Treg y en el número de Treg circulantes guarda relación con la mejoría clínica en pacientes con ES que se someten a un trasplante hematopoyético autólogo, lo que avala aún más el papel beneficioso antifibrótico de los Treg en la ES.

Monocitos y macrófagos

Los que se originan en progenitores circulantes o residen en los tejidos están emergiendo como actores principales en la reparación tisular y la fibrosis. Los macrófagos regulan tanto la inmunidad innata como la reparación tisular en virtud de su capacidad de secretar reguladores paracrinos de la función celular[100].

Los monocitos derivados de la médula ósea son una fuente importante de citocinas y quimiocinas, como IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF), MCP-1, PDGF y TGF-β, todas importantes en los procesos inflamatorios y fibroproliferativos. Además, los monocitos producen colagenasas y otras enzimas que degradan la matriz y sus inhibidores, así como transglutaminasas que se entrecruzan con el colágeno. En las primeras fases de la ES, los macrófagos son abundantes en la piel lesionada y expresan marcadores de activación, como Siglec-1 y AIF-1. Los macrófagos son células notablemente plásticas que se polarizan en respuesta a estímulos específicos, con el fenotipo activado clásicamente inducido por el IFN-γ y el activado alternativamente en respuesta a IL-4 y TGF-β. Las biopsias cutáneas y pulmonares en la ES muestran una firma génica notoria de macrófagos activados alternativamente.

En los pacientes con ES, el número de monocitos circulantes guarda relación con la gravedad de la afectación pulmonar y expresan valores elevados de CCL18 y CD163, un marcador de monocitos/macrófagos activados alternativamente. El número de macrófagos que expresan CD163 y CD204 y otros marcadores de activación también aumenta en la piel y en los pulmones lesionados. Los monocitos inflamatorios caracterizados por la expresión de superficie del receptor de macrófagos limpiadores con estructura colagenosa (MARCO), CD206 y la NAD hidrolasa CD38 se acumulan en los órganos afectados y desempeñan un papel en la fibrosis. Los tratamientos dirigidos a los monocitos o los macrófagos, o a subconjuntos concretos de estas células, pueden representar una estrategia terapéutica potencial.

Células dendríticas

Las que portan marcadores de superficie CD11c son células presentadoras de antígeno potentes que residen en la piel y otros tejidos y crean un puente entre la inmunidad innata y adaptativa al modular la función de los linfocitos T y B y los monocitos/macrófagos (v. fig. 88.9). Las DC se clasifican a grandes rasgos en convencionales (mieloides) y plasmocitoides (DCp). Las DCp, conocidas principalmente como la mayor fuente de IFN tipo I, desempeñan un papel fundamental en la inmunidad antivírica innata. Normalmente están ausentes en el tejido no linfoide normal, pero bajo la influencia de quimiocinas, como la CCL9 y la quemerina, son reclutadas hacia los focos de inflamación. Secretan citocinas inflamatorias y profibróticas, así como quimiocina, incluida la CXCL4 (conocida también como *PF4*), y TGF-β, lo que sugiere que participan en la fibrogénesis de forma independiente de sus propiedades estimuladoras de los linfocitos T. La activación de las DCp está mediada por el TLR7 y el TLR9, que reconocen el ADN y el ARN endógenos en forma de inmunocomplejos. Estudios recientes demuestran que las DC $CD11c^+$ activadas se acumulan en el tejido lesionado en modelos animales de fibrosis y en los pacientes con ES[58,101]. Las DCp activadas pueden modular directa o indirectamente la activación de los fibroblastos residentes. Sin embargo, hay que profundizar en sus papeles exactos y en su mecanismo de acción en la patogenia de la ES.

Mastocitos y células linfoides innatas

Los mastocitos se acumulan en el tejido fibrótico en la ES, así como en modelos animales. Los mastocitos activados liberan citocinas fibrogénicas, como TGF-β, IL-4 e IL-13, así como serina proteasas, como triptasa, que activa a receptores profibróticos en los trofoblastos. En un modelo de ratón transgénico descrito recientemente, los mastocitos activados se adherían a los fibroblastos y esta interacción heterotípica causaba la activación de los fibroblastos y fibrosis. Las CLI son un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tipo celular identificado recientemente que representa al equivalente inmunitario innato de los linfocitos Th polarizados. Las CLI están elevadas en el tejido lesionado, así como en la circulación en la ES, parecen estar sesgadas a un fenotipo ILC2 polarizado y son fuentes potenciales de citocinas fibrogénicas, como la IL-13. Sin embargo, aún está por definir su papel preciso en la patogenia de la ES.

Autoinmunidad humoral y linfocitos B

Autoanticuerpos en la esclerosis sistémica: consideraciones patogenéticas

La autoinmunidad humoral, que se manifiesta por autoanticuerpos séricos con múltiples especificidades antigénicas, puede detectarse prácticamente en todos los pacientes con ES y aparecer incluso antes del inicio de las manifestaciones de la enfermedad clínica. La presencia de autoanticuerpos de la ES ayuda a establecer el diagnóstico y la clasificación, así como a predecir las complicaciones específicas de órganos y la evolución clínica. Sin embargo, no se ha establecido de forma concluyente un papel patogénico directo de los autoanticuerpos de la ES. Hay pruebas de que los valores de autoanticuerpos de la ES, en especial de anti-ADN topoisomerasa I, pueden relacionarse con la extensión de la fibrosis cutánea y pulmonar y fluctuar con la actividad de la enfermedad.

Existen varias hipótesis para explicar la producción de autoanticuerpos en la ES. Autoantígenos como la ADN topoisomerasa I podrían, en presencia de ROS, someterse a la escisión proteolítica, exponiendo epítopos crípticos que rompen la tolerancia inmunitaria[102]. Otros mecanismos posibles son el mimetismo molecular como consecuencia de una infección vírica, la hiperreactividad crónica de los linfocitos B y la expresión alterada o la localización subcelular de péptidos autoantigénicos potenciales. Como alternativa, los autoanticuerpos de la ES pueden ser generados por linfocitos B en respuesta a ligandos de TLR endógenos, como restos celulares que contienen ácido nucleico.

Artículos recientes describen la presencia en la ES de una amplia gama de anticuerpos funcionales que se dirigen contra diversos componentes de la MEC, receptores de la superficie celular, fibroblastos y células endoteliales. Los autoanticuerpos estimuladores pueden inducir la activación de células diana o la apoptosis *in vitro*[103,104]. En un estudio se detectaron autoanticuerpos contra receptores de PDGF en los pacientes con ES y se indujo la generación de ROS y la diferenciación de miofibroblastos en cultivos de fibroblastos. No se sabe si estos autoanticuerpos preceden a la fibrosis o son una consecuencia de esta, y aún no se ha establecido su función patógena directa en la ES.

Linfocitos B en la esclerosis sistémica

Los informes recientes y las pistas de los estudios genéticos proporcionan evidencias crecientes de una función directa potencial de los linfocitos B en la patogenia de la ES. Los linfocitos B tienen múltiples funciones de regulación inmunitaria, además de la generación de anticuerpos, como la presentación de antígenos, la producción de IL-6 y citocinas, la organogénesis linfoide y la diferenciación de linfocitos T. En los estudios de genes candidatos y de GWA en la ES se han implicado varios genes de los linfocitos B, como *BANK1, BLK, CSK* y *PTPN22,* y todos ellos participan en la regulación de la señalización de los linfocitos B. Aunque estos están aumentados en los pulmones en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la ES[105], generalmente no se limitan estrictamente a la piel lesionada, sino que también están en los vasos sanguíneos circundantes. Sin embargo, los chips demuestran firmas moleculares indicativas de la activación de los linfocitos B y de células plasmáticas en muestras de biopsias de piel en la ES, particularmente en las primeras fases de la enfermedad. Los pacientes con ES muestran anomalías intrínsecas de los linfocitos B, con números elevados de linfocitos B vírgenes, números reducidos de plasmocitos y aumento de la expresión de los marcadores de activación CD95 y CD86, así como CD19, un receptor de la superficie celular que regula las respuestas de los linfocitos B intrínsecas e inducidas por receptor de antígeno[106]. Los ratones transgénicos que sobreexpresan CD19 desarrollan autoinmunidad espontánea y títulos altos de anticuerpos antitopoisomerasa I. La activación crónica de los linfocitos B en la ES no solo puede ser responsable de la producción de autoanticuerpos, sino que también puede contribuir directamente a la fibrosis porque los linfocitos B activados secretan TGF-β e IL-6, que estimulan directamente los fibroblastos. Las concentraciones de factor activador de los linfocitos B perteneciente a la familia del TNF (BAFF) están elevadas en el suero y en la piel lesionada en pacientes con ES, así como la expresión del receptor de BAFF en los linfocitos B. El BAFF estimula específicamente a los linfocitos B efectores y promueve las citocinas fibrogénicas. El agotamiento de linfocitos B o el bloqueo del BAFF en los ratones atenúan la esclerodermia. En estudios clínicos de reducción de linfocitos B mediante terapias dirigidas contra el CD20 y el CD19 se han registrado mejorías clínicas en la ES, sobre todo en pacientes que muestran una firma génica de células plasmáticas elevada en las biopsias cutáneas de base.

Firma del interferón tipo I y señalización de la inmunidad innata: paralelismos con el lupus eritematoso sistémico

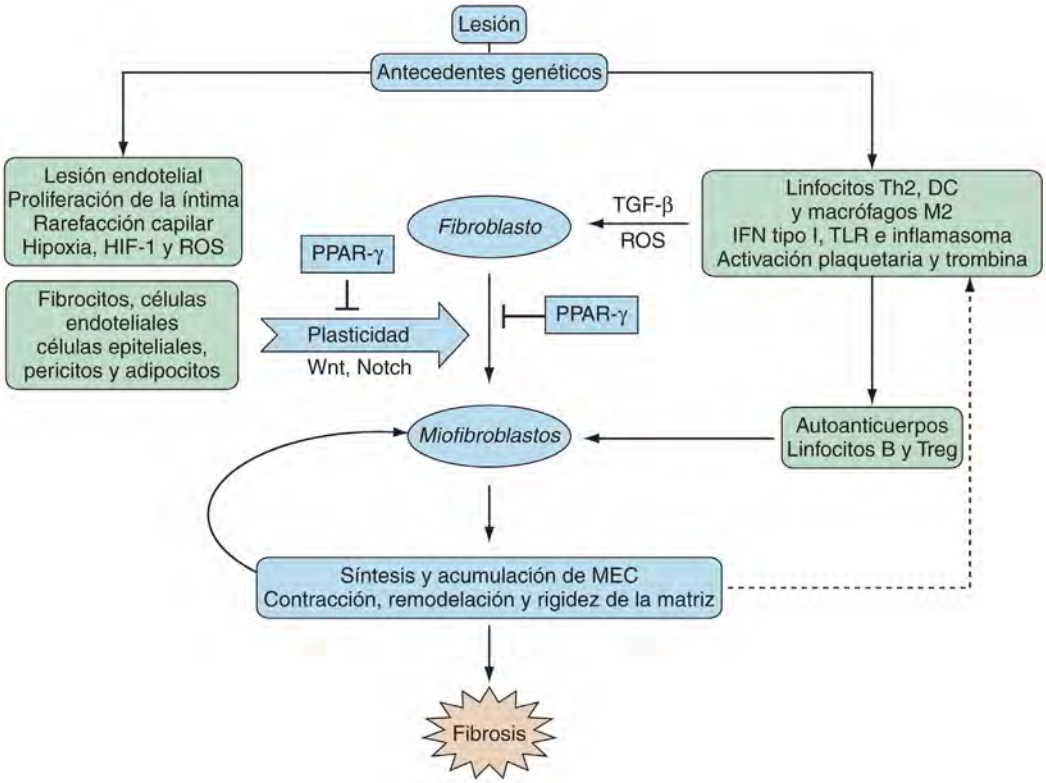
La estimulación de DCp por ligandos de TLR3, TLR7 y TLR9 da lugar a la secreción abundante de IFN tipo I. Según esto, la presencia de IFN o de respuestas celulares dependientes de IFN sugiere señalización continua de la inmunidad innata mediada por TLR. Los IFN tipo I (α y β) son en sí mismos potentes moduladores de la inmunidad innata. La expresión elevada de los genes regulados por IFN (la «firma de IFN») en las células de la sangre periférica, que indica su exposición al IFN en la circulación o en la periferia, se describió primero en pacientes con LES[107]. Los inmunocomplejos circulantes que contienen anticuerpos para los ácidos nucleicos sirven como ligandos endógenos de TLR que estimulan la secreción de IFN tipo I por las DCp y los macrófagos. Al igual que en el LES, se detecta una firma de IFN destacada en los leucocitos de los pacientes con ES. De hecho, en un estudio reciente se ha observado que los genes que más se expresaban en los leucocitos de la sangre periférica en la ES estaban regulados por IFN[90]. Además, la incubación de leucocitos con sueros de ES inducía la secreción de IFN, lo que indica la activación de TLR por inmunocomplejos que contienen ácido nucleico en el suero[108]. Aunque estas observaciones, junto con los estudios de inmunogenética, recalcan un paralelismo entre el LES y la ES, siguen sin aclararse los motivos por los que estas dos enfermedades autoinmunitarias relacionadas muestran fenotipos clínicos que en gran medida no se superponen. Además, aún no se han establecido el papel patogénico directo del IFN tipo I en la angiopatía y la fibrosis de la ES ni los mecanismos responsables.

Fibrosis

Se caracteriza por la sustitución de la estructura tisular normal por tejido conjuntivo rígido con pocas células. La fibrosis en múltiples órganos es el rasgo anatomopatológico característico de la ES, se debe a unas respuestas vasculares y de mediación inmunitaria a las lesiones y se perpetúa mediante una amplificación autoamplificadora entre células mesenquimatosas y la cicatriz (fig. 88.10)[109].

Matriz extracelular

El tejido conjuntivo se compone de un compartimento celular de fibroblastos y miofibroblastos residentes y células infiltrantes incrustados en una MEC formada por proteínas estructurales grandes, como colágeno, proteoglucanos, elastina, microfibrillas, proteínas de adhesión y otras proteínas estructurales. La MEC también sirve como un depósito que retiene factores de crecimiento y proteínas de la matriz celular que controlan la diferenciación, la función y la supervivencia de las células mesenquimatosas. Hasta la fecha no se ha logrado una caracterización



● **Fig. 88.10** Modelo progresivo para la patogenia de la fibrosis en la esclerosis sistémica. La fibrosis es el resultado final de la desregulación inmunitaria, la lesión vascular y la hipoxia. Las lesiones causan daño vascular, inflamación perivascular y señalización inmunitaria innata, con estrés oxidativo, secreción de citocinas y quimiocinas inflamatorias y fibrógenas, autoanticuerpos, activación de fibroblastos y transdiferenciación de células progenitoras mesenquimatosas a miofibroblastos. La hipoxia tisular, la remodelación estructural de la matriz y el aumento de la rigidez contribuyen aún más a la diferenciación y la persistencia de los fibroblastos, lo que provoca alteración de la estructura tisular e insuficiencia de órganos. *DC,* células dendríticas; *HIF-1,* factor inducible por hipoxia 1; *IFN,* interferón; *MEC,* matriz extracelular; *PPAR-γ,* receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ; *ROS,* especies reactivas del oxígeno; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *Th2,* T cooperador 2; *TLR,* receptores tipo Toll.

integral de la MEC fibrótica, llamada *matrisoma*. La acumulación excesiva de MEC en la fibrosis es el resultado de la sobreproducción por los fibroblastos en respuesta a señales autocrinas y paracrinas, como citocinas y quimiocinas; hipoxia y ROS; señales biológicas, estructurales y mecánicas de la MEC circundante o a través de interacciones entre las células (tabla 88.4). También son importantes la degradación y el recambio de la MEC deteriorada, así como la expansión del almacén tisular de células mesenquimatosas productoras de MEC.

Regulación de la síntesis de colágeno

El colágeno pertenece a una familia de más de dos docenas de proteínas estructurales con funciones críticas en el desarrollo, el crecimiento y la diferenciación de los órganos. La piel, los huesos y los tendones se componen en gran medida de colágeno tipo I, la proteína más abundante en los mamíferos, con cantidades más pequeñas de colágeno tipo III asociado. El colágeno tipo II se encuentra principalmente en el cartílago articular, mientras que el colágeno tipo IV se encuentra en las membranas basales. Los colágenos fibrilares consisten en tres cadenas α organizadas en una triple hélice característica. Esta estructura es posible por la presencia de una glicina cada tres residuos de la secuencia de repetición Gly-X-Y, donde X suele ser prolina e Y, hidroxiprolina. Durante su biosíntesis, el colágeno fibrilar se somete a extensas modificaciones enzimáticas dentro de la célula, seguidas por la maduración y el ensamblaje extracelulares. Los enlaces cruzados covalentes estabilizan la red de fibras de colágeno en el espacio extracelular.

Las señales del entorno enseñan a los fibroblastos a responder a las necesidades tisulares dinámicas durante el desarrollo y la cicatrización de las heridas (v. tabla 88.4). Los genes que codifican los diversos colágenos albergan elementos reguladores de acción en cis reconocidos por factores de transcripción de unión al ADN, como Sp1, Ets1, Smad2/3, STAT3, Egr-1 y el factor de unión a CCAAT (CBF), que estimulan la transcripción de genes del colágeno, así como Sp3, C/EBP, YB1, c-Krox, KLF5 y Fli-1, que suprimen la transcripción de genes del colágeno[109]. Estos factores de transcripción de unión al ADN también interactúan entre sí y con cofactores no de unión al ADN, proteínas de andamiaje, enzimas modificadoras de cromatina, como p300/CBP y PCAF, e histona desacetilasas. Sus actividades de unión al ADN, las interacciones entre proteínas y las modificaciones postraduccionales, como la ubiquitinación y la acetilación, también están controladas por señales extracelulares. Las alteraciones en las concentraciones, las actividades o las interacciones entre los diversos factores de transcripción, cofactores y enzimas modificadoras de la cromatina contribuyen a la activación persistente de los fibroblastos en la fibrosis.

Células efectoras de la fibrosis: fibroblastos

Los fibroblastos son células versátiles derivadas del mesénquima embrionario que residen en el estroma tisular que son capaces tanto de sintetizar como de resorber la MEC. Aunque los fibroblastos adultos no estimulados en situación de homeostasis son biosintéticamente quiescentes, con las lesiones se activan para secretar macromoléculas y enzimas proteolíticas de la MEC, factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas; se adhieren al tejido conjuntivo y lo contraen; se diferencian en miofibroblastos resistentes a la apoptosis, o sufren senescencia celular. En condiciones normales, estas funciones biosintéticas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 88.4 Mediadores seleccionados implicados en la patogenia de la esclerosis sistémica

Señal	Origen celular primario
TGF-β	Células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), plaquetas y fibroblastos
PDGF	Plaquetas, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales
CTGF/CCN2	Fibroblastos
IGF-1	Fibroblastos
IL-1α	Queratinocitos y macrófagos
IL-4[a] e IL-13[a]	Linfocitos Th2, mastocitos y macrófagos M2
IL-6[a]	Macrófagos, linfocitos B y T y fibroblastos
Oncostatina M	Macrófagos, linfocitos B y T y fibroblastos
IL-33[a]	Macrófagos, células dendríticas, mastocitos y fibroblastos
Quimiocinas (MCP-1, MCP-3 y CXCL4)	Neutrófilos, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos y plaquetas
TSLP	Células no hematopoyéticas (fibroblastos y células microvasculares) (inducidas por plaquetas)
Factor de crecimiento de fibroblastos	Fibroblastos
ET-1	Células endoteliales
Ligandos Wnt	Vía del desarrollo reactivada de forma anormal
Notch/Jagged	Vía del desarrollo reactivada de forma anormal
Hipoxia	Tejido hipoperfundido hipóxico
Hedgehog	Reactivación aberrante de la vía del desarrollo
LPA	Generado en el lugar de la lesión por hidrolisis de fosfolípidos
Adipocinas (adiponectina, leptina, visfatina y adipsina)	Generadas por adipocitos y también por células inflamatorias y células endoteliales
ROS	Generadas por macrófagos activados, fibroblastos y células endoteliales

[a]Citocina Th2.

CTGF, factor de crecimiento del tejido conjuntivo; *ET-1*, endotelina 1; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *IL*, interleucina; *LPA*, ácido lisofosfatídico; *MCP*, proteína quimiotáctica de monocitos; *PDGF*, factor de crecimiento derivado de plaquetas; *ROS*, especies reactivas del oxígeno; *TGF-β*, factor de crecimiento transformante β; *Th2*, T cooperadores 2; *TSLP*, linfopoyetina estromal tímica.

proinflamatoria, de adhesión y prosupervivencia se combinan para permitir a los fibroblastos una cicatrización eficaz de las heridas. En contraste con el mantenimiento homeostático de la MEC, donde el programa de reparación de los fibroblastos está estrechamente regulado y autolimitado, la fibrosis patológica se caracteriza por la activación descontrolada de los fibroblastos que da lugar a la acumulación exagerada, desorganizada y persistente de MEC y a la remodelación. Los fibroblastos derivados de diversas localizaciones anatómicas conservan patrones de expresión génica notablemente diferentes[110]. Esta aparente «memoria posicional» de los fibroblastos se rige por el sellado genético por los factores de transcripción de la familia homeobox (HOX). Además, estudios más recientes mediante secuenciación de ARN de una sola célula demuestran una heterogeneidad considerable en las poblaciones de fibroblastos tisulares en cuanto a perfiles de expresión génica, marcadores de superficie celular, función y contribución relativa al proceso patogénico[111]. Por ejemplo, un subgrupo de fibroblastos que exhibe el marcador de superficie CD26 (dipeptidil peptidasa-4 [DPP4]) parece ser el principal responsable de la fibrosis en la piel.

Células efectoras de la fibrosis: miofibroblastos, pericitos y células endoteliales, y plasticidad celular

En la fibrosis la reserva tisular de células mesenquimatosas modificadoras de la matriz activadas se expande no solo por la proliferación de los fibroblastos residentes, sino también por la transdiferenciación de otros tipos de células progenitoras del estroma y por la afluencia de células progenitoras derivadas de la médula ósea. Los miofibroblastos se caracterizan por la incorporación de la actina α del músculo liso a las fibras de estrés del citoesqueleto. Son células mesenquimatosas no musculares contráctiles en la piel y otros órganos parenquimatosos que se originan a partir de fibroblastos residentes, así como de células epiteliales y endoteliales, y células murales perivasculares (pericitos) y preadipocitos. Aunque hasta la fecha no se han identificado marcadores de superficie distintivos singulares, los miofibroblastos muestran valores elevados de cadherina 11, integrinas y receptores para el PDGF (PDGFRA); secretan fibronectina-EDA, proteínas de la matriz celular, como CCN2, colágeno, inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) y otros componentes estructurales de la MEC, y son una fuente importante de TGF-β durante la respuesta fibrótica. En la cicatrización normal de las heridas, los miofibroblastos pueblan transitoriamente el tejido de granulación precoz y después desaparecen debido a la apoptosis. La eliminación ordenada de los miofibroblastos activados es un paso crucial en la reparación normal de las heridas. Por el contrario, en la fibrogénesis patológica, los miofibroblastos se vuelven resistentes a la apoptosis y persisten en el tejido lesionado, contribuyendo así a la formación de una MEC rígida y contraída característica de una cicatriz crónica. La resistencia relativa a la apoptosis de los miofibroblastos, debida a una tolerancia alterada del factor proapoptósico (Bcl-2) y antiapoptósico (Bcl-X), contribuye a la resistencia patogénica del miofibroblasto profibrótico en la ES y puede ser una diana potencial para fármacos, como el navitoclax. En modelos de fibrosis en ratones, una proporción sustancial de miofibroblastos activados en la piel se origina a partir de células progenitoras que expresan Engrailed 1, que pueden identificarse mediante el marcador de superficie CD26. Un hecho importante es que diversos modelos animales demuestran que la diferenciación de los miofibroblastos es un proceso reversible.

Los pericitos (células murales) que residen en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños están en contacto íntimo con el endotelio subyacente y regulan la homeostasis vascular. En los pacientes con ES se ha registrado un aumento notable de pericitos en el compartimento microvascular y un incremento de la expresión de receptores de PDGF. Los pericitos activados que expresan CD248, ADAM12 o el activador Gli1 transcripcional de la vía *hedgehog* pueden diferenciarse en miofibroblastos productores de colágeno en la fibrosis. La transición de pericito a miofibroblasto parece que representa un nexo entre la lesión microvascular y la fibrosis.

Bajo ciertas condiciones, las células epiteliales también pueden someterse a una transformación fenotípica y convertirse en fibroblastos. La transición epitelio-mesénquima (TEM) desempeña una función fundamental durante el desarrollo embrionario de los vertebrados. Tras la lesión, las células epiteliales pierden los marcadores característicos y la adhesión de las células entre sí y adquieren marcadores de fibroblastos

como la actina α del músculo liso. La TEM patológica es prominente en el cáncer y también se ha relacionado con la fibrosis renal y la fibrosis pulmonar idiopática, si bien no se ha establecido su significado en la patogenia de la ES. De manera similar a las células epiteliales, las endoteliales vasculares, las mesoteliales y los adipocitos intradérmicos también pueden experimentar una transición a miofibroblastos con la lesión fibrótica. Estos procesos se han demostrado en diversas formas de fibrosis experimental y podrían participar en la ES. Aún está por determinar si los miofibroblastos que se originan a partir de progenitores diferentes presentan fenotipos y funciones idénticas o distintas.

Fibrocitos y células progenitoras mesenquimatosas derivadas de monocitos

Los fibrocitos son células progenitoras mesenquimatosas circulantes $CD34^+$ derivadas de la médula ósea raras que pueden presentar antígeno y sintetizar colágeno[112]. Expresan $CD14^+$ (un marcador de monocitos), así como receptores de quimiocinas (CCR3, CCR5 y CXCR4), que permiten que se acumulen en tejidos específicos. El papel de los fibrocitos en la fibrosis se estableció en modelos animales usando anticuerpos neutralizantes y en ratones CXCR4 deficientes. Los ratones con senescencia acelerada tienen mayor número de fibrocitos circulantes y aumento de la sensibilidad a la fibrosis inducida por la bleomicina. En otros estudios se han identificado células progenitoras mesenquimatosas pluripotenciales derivadas de monocitos en la sangre periférica. A pesar de estas observaciones experimentales, se desconoce la relevancia patogénica de las células progenitoras derivadas de la médula ósea en la ES.

Senescencia celular y fibrosis en la esclerodermia o la esclerosis sistémica

La senescencia celular, uno de los rasgos distintivos del envejecimiento biológico. Es un estado de parada estable del ciclo celular. Las células expuestas a estrés genómico, proteómico, oxidativo o metabólico dejan de dividirse, lo que sirve normalmente como mecanismo protector para limitar la transmisión de mutaciones nocivas[113]. Sin embargo, a medida que las células senescentes van acumulándose progresivamente en los tejidos, en parte debido a la ineficiencia de la eliminación inmunitaria, comienzan a predominar sus efectos nocivos, incluida la promoción de remodelación tisular aberrante. Los efectos perjudiciales de la acumulación de miofibroblastos senescentes en la piel y los pulmones consisten en el agotamiento de la reserva de células progenitoras activas desde el punto de vista mitótico y la secreción de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), el secretoma, compuesto por los prototipos de quimiocinas y citocinas inflamatorias y profibróticas, como TGF-β, IL-6, MCP-1 y PDGF. Estudios recientes indican que la fibrosis orgánica se acompaña de la acumulación prematura de miofibroblastos senescentes que se caracterizan por la expresión de p16 y p21, vías pro-supervivencia y antiapoptósica (efrinas y Bcl-2), alteraciones mitocondriales, agotamiento de NAD, disminución de la actividad de enzimas de histona desacetilasa antienvejecimiento (sirtuinas), indicios de daños en el genoma y el telómero y secretoma asociado a SASP. Aunque estos hallazgos proporcionan un apoyo para considerar la fibrosis un «fenotipo de envejecimiento acelerado», aún está por determinar la importancia de la senescencia celular crónica en la patogenia de la ES y como diana terapéutica empleando estrategias «senolíticas».

Determinantes moleculares de la fibrosis: factor de crecimiento transformante β

Normalmente la expresión de genes de la MEC está estrechamente controlada por mediadores paracrinos/autocrinos, el contacto entre las células, la hipoxia y el contacto con la MEC circundante. De la multitud de citocinas que participan en la ES (v. tabla 88.4), el TGF-β se considera el regulador principal de la fibrogénesis tanto fisiológica (cicatrización de heridas y reparación tisular) como patológica[113].

TABLA 88.5 Factor de crecimiento transformante β: actividades relevantes para la patogenia de la esclerosis sistémica

Recluta monocitos/macrófagos; favorece la activación alternativa de macrófagos
Estimula la síntesis de colágeno, fibronectina, proteoglucanos, elastina e inhibidor tisular de metaloproteinasas; inhibe las metaloproteinasas de la matriz; regula el micro-ARN
Estimula la proliferación, la adhesión y la quimiotaxia de fibroblastos
Induce la producción de citocinas fibrógenas: factor de crecimiento del tejido conjuntivo; estimula la producción de endotelina 1
Estimula la generación de especies reactivas del oxígeno de Nox4 y las mitocondrias
Estimula la expresión de receptores de TGF-β y PDGF
Promueve la diferenciación de fibroblastos-miofibroblastos y la transición epitelio-mesénquima y endotelio-mesénquima; suprime la adipogénesis
Inhibe la apoptosis de miofibroblastos; promueve el fenotipo de senescencia

PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; *TGF-β*, factor de crecimiento transformante β.

El TGF-β, un miembro de una gran superfamilia de citocinas, que también incluye la activina y las proteínas morfogenéticas óseas, es secretado por las plaquetas, los monocitos/macrófagos, las DC y los fibroblastos, y la mayoría de los tipos de células expresan receptores de superficie para el TGF-β. Este desempeña papeles esenciales en la reparación de los tejidos, la angiogénesis y la regulación inmunitaria, y su desregulación se relaciona con el cáncer, la fibrosis y la autoinmunidad. El TGF-β se secreta generalmente como un complejo latente que queda retenido en una forma inactiva dentro de la MEC. Al producirse la lesión, el TGF-β latente se convierte *in situ* en su forma biológicamente activa. La activación del TGF-β latente está controlada en parte por la fibrilina 1 y mediada por integrinas de la membrana celular, trombospondinas, αvβ6 integrina y enzimas proteolíticas. Debido a su gran importancia en la orquestación de las respuestas fibróticas, el TGF-β se considera una diana terapéutica potencial en la ES[114].

Señalización celular por el factor de crecimiento transformante β: vías Smad canónicas

El tipo de respuesta provocada por el TGF-β es específico de la célula diana y depende mucho del contexto. En las células mesenquimatosas el TGF-β actúa como un potente inductor de la síntesis de colágeno fibrilar y la proliferación, la migración, la adhesión y la senescencia de fibroblastos y suprime la producción de metaloproteinasas que degradan la matriz (tabla 88.5). En las células endoteliales y epiteliales y en los adipocitos, el TGF-β impulsa la transdiferenciación en miofibroblastos. La unión del TGF-β activado al receptor de superficie de TGF-β tipo II desencadena una cascada de transducción de la señal intracelular que conduce a la expresión del gen diana. Las vías de transducción de la señal del TGF-β canónicas conservadas evolutivamente implican al receptor de TGF-β tipo I transmembrana, una serina-treonina cinasa que a su vez fosforila Smads citosólicas. Las Smad2/3 fosforiladas forman heterocomplejos con Smad4 y se trasladan al núcleo, donde se unen a elementos de unión a Smad (EUS) finales y regulan la transcripción junto a cofactores, como la histona acetilasa p300/CBP. En muchos genes inducibles por TGF-β se encuentran secuencias de EUS conservadas, como colágeno tipo I, inhibidor del activador del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plasminógeno 1, actina α del músculo liso y factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF). La fuerza y la duración de la señalización del TGF-β a través de la vía de Smad están estrechamente controladas por inhibidores endógenos, como Smad7.

Señalización no canónica del factor de crecimiento transformante β

Las vías no Smad alternativas también desempeñan una función en la señalización del TGF-β. En la señalización no Smad del TGF-β participan proteína cinasas (c-Abl, ERK1/2, p38 y JNK, cinasa de adhesión focal [FAK], CDK5 y cinasa activada por TGF-β [TAK1]); las vías JAK-STAT que convergen en STAT3; la proteína tirosina fosfatasa PTP4A1; lípido cinasas, como fosfatidilinositol 3-cinasa y su diana en sentido descendente Akt, y ARN no codificadores, como miR29. c-Abl es especialmente importante en la ES porque esta tirosina cinasa no receptor implicada en la leucemia mielógena crónica media la señalización profibrótica del TGF-β y el PDGF y se activa en los fibroblastos en la ES[115]. El imatinib, un inhibidor de molécula pequeña de c-Abl, invirtió la expresión génica anormal de la MEC en los fibroblastos en la ES y previno la fibrosis cutánea en modelos de ratón de la esclerodermia. En un estudio reciente se observaba que la IL-11, inducida en respuesta al TGF-β, mediaba en muchos de sus efectos profibróticos en los fibroblastos de una manera autocrina, dependiente de ERK, mientras que la inhibición farmacológica de la actividad de la IL-11 protegía a los ratones de la fibrosis[116]. Curiosamente, la expresión de la IL-11 estaba notablemente elevada en los fibroblastos de la ES *in vitro*.

Citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas y mediadores lipídicos

Además del TGF-β, mediadores solubles, como CTGF, PDGF, IL-4, IL-6, IL-11, IL-13, la adenosina, la prostaglandina F2α, adipocinas y el ácido lisofosfatídico (ALP1), se expresan de forma aberrante y contribuyen a la patogenia de la ES y representan dianas terapéuticas potenciales.

Factor de crecimiento del tejido conjuntivo

Conocido también como *CCN2,* el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) es un factor de crecimiento de la matriz celular rico en cisteína de 40 kDa implicado en la angiogénesis, la cicatrización de las heridas y el desarrollo. Aunque resulta indetectable en adultos sanos, aumenta notablemente en los tejidos fibróticos. En los pacientes con ES, las concentraciones séricas de CTGF se correlacionan con el grado de fibrosis cutánea y pulmonar. La expresión del CTGF puede ser inducida por el TGF-β, la IL-4 y el VEGF, mientras que el TNF y las prostaciclinas bloquean la estimulación. Los ratones transgénicos que sobreexpresan CTGF desarrollan fibrosis cutánea difusa y enfermedad microvascular similares a la esclerodermia[117]. Aunque los receptores celulares para el CTGF y el mecanismo de acción subyacente de las respuestas profibróticas del CTGF no se han caracterizado por completo, la terapia dirigida contra el CTGF puede ser una estrategia terapéutica potencial para controlar la fibrosis.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas

Se trata de proteínas heterodiméricas con enlaces disulfuro que actúan principalmente en las células del estroma y desempeñan una función clave en la cicatrización de las heridas. Originalmente se aislaron a partir de las plaquetas, pero los macrófagos, las células endoteliales, los fibroblastos y las células envejecidas también secretan isoformas del PDGF. Mediante la señalización a través de los receptores del PDGF transmembrana α y β, el PDGF actúa como un mitógeno de fibroblastos potente y quimioatrayente e induce la generación de ROS y la síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglucanos, así como la secreción de TGF-β1, MCP-1 e IL-6. Los ratones transgénicos que expresan un receptor de PDGF-α constitutivamente activo desarrollan espontáneamente fibrosis en la piel y en múltiples órganos[118]. Los fibroblastos de la piel lesionada de pacientes con ES muestran un aumento de la expresión del PDGF y del receptor de PDGF-β[119], y las concentraciones de PDGF se incrementan en el líquido del lavado broncoalveolar en la ES. Parece que algunos pacientes con ES tienen anticuerpos circulantes funcionales para el receptor de PDGF que pueden inducir la activación de fibroblastos y la generación de ROS; sin embargo, dichos autoanticuerpos también se han detectado en pacientes con la enfermedad del injerto contra el huésped, y todavía no se ha establecido su importancia en la patogenia.

Vías del desarrollo (morfógenas): Wnt, Hedgehog y Notch

Los morfógenos Wnt, Hedgehog y Notch participan en las vías del desarrollo embrionario que parecen estar desreguladas en la fibrosis y la ES. Las Wnt comprenden una familia de glucoproteínas poco solubles con funciones dobles en la adhesión entre las células y la regulación transcripcional. A pesar de que desempeñan papeles esenciales en la morfogénesis, la homeostasis de las células madre y la determinación del destino celular, la señalización Wnt anormal está relacionada con el cáncer, la artritis reumatoide y la artrosis, la osteoporosis, la HAP, la fibrosis y el envejecimiento. La señalización Wnt intracelular está mediada por vías tanto canónicas (β-catenina) como no canónicas, con amplia comunicación cruzada con la señalización TGF-β. Los ratones transgénicos que sobreexpresan Wnt10b o una β-catenina mutante constitutivamente activa desarrollan fibrosis tisular no inflamatoria[120]. En los pulmones de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática aumenta la acumulación de β-catenina nuclear en los focos fibróticos. Los análisis del transcriptoma del genoma amplio de biopsias cutáneas de la ES muestran aumento de la expresión de ligandos, receptores y dianas de Wnt. Parece que la señalización Wnt-β-catenina constitutiva en la ES se debe, al menos en parte, al silenciamiento epigenético de inhibidores de Wnt endógenos, como DKK-1.

Notch, el receptor transmembrana de Jagged, tiene una función fundamental en el desarrollo embrionario, la cicatrización de las heridas y la reparación de los tejidos. La señalización Notch a través de Snail, Twist y Slug regula las respuestas de las células endoteliales y los fibroblastos, incluida la diferenciación de los miofibroblastos. La señalización Notch aumentó notablemente en la piel y los pulmones en un modelo de ratón de la esclerodermia. La actividad de la ADAM-17, una proteinasa que inicia la transducción de la señal Notch, está elevada en las biopsias cutáneas en la ES[121].

La señalización Hedgehog (HH) representa otra vía del desarrollo implicada en la reparación tisular. El ligando de HH de mamífero mejor caracterizado, el sonic hedgehog (SHH), se une a su receptor parcheado sobre una amplia gama de tipos celulares y activa una vía de señalización celular a través de Gli1 y factores de transcripción relacionados. Los componentes de las vías HH están elevados en las biopsias de la ES, y el SHH desencadena respuestas profibróticas *in vitro*. Curiosamente, la actividad de varios morfógenos del desarrollo está regulada por su localización en el cilio primario, lo que implica potencialmente la formación de cilios alterados en el HH aberrante y señalización de Notch en la fibrosis.

Interleucinas

Los miembros de la familia de la IL-1 son secretados por varios tipos de células. En un estudio reciente se demostró que en la ES los queratinocitos epidérmicos secretan IL-1α, y su cocultivo con fibroblastos de piel sana dio lugar a la activación de los fibroblastos y la diferenciación de miofibroblastos mediada por la IL-1α. La citocina de Th2 IL-4 estimula la proliferación de los fibroblastos, la quimiotaxia, la síntesis de colá-

geno y la producción de TGF-β, CTGF y TIMP. Las concentraciones séricas de IL-4 son elevadas en la ES, y el número de linfocitos T que producen IL-4 aumenta tanto en la sangre periférica como en la piel. La IL-6, que es producida por los monocitos, los linfocitos B y T, los fibroblastos y las células endoteliales, estimula directamente la síntesis de colágeno y de TIMP-1 en los fibroblastos y promueve una respuesta inmunitaria Th2 polarizada. Las actividades biológicas de la IL-6 están mediadas por la vía de señalización intracelular del transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT)-cinasa Janus (JAK), que se comparte con otras muchas citocinas. Observaciones recientes revelan indicios de activación de la vía JAK-STAT asociada a la fibrosis en la ES y proporcionan la base para los tratamientos dirigidos a la JAK para atenuar las respuestas celulares fibróticas. Las concentraciones séricas de IL-6 están elevadas en la ES y se correlacionan con la gravedad de la afectación cutánea. Otra citocina de Th2, IL-13, se relaciona con el asma y una variedad de trastornos fibróticos. La IL-13 tiene efectos profibróticos que son tanto indirectos a través de la estimulación de la producción de TGF-β por los macrófagos como directos mediante la estimulación de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. Los valores séricos de IL-13 están elevados en la ES. Recientemente la IL-11, regulada al alza en los fibroblastos de la ES, se ha señalado como un mediador autocrino de las actividades profibróticas del TGF-β y como diana terapéutica potencial en la fibrosis.

Quimiocinas

Representan una superfamilia de más de 40 mediadores solubles de bajo peso molecular. Originalmente identificadas basándose en sus efectos quimiotácticos sobre los leucocitos, las quimiocinas tienen una amplia gama de dianas celulares y actividades biológicas, como la regulación de la angiogénesis, la cicatrización de las heridas y la fibrosis. La quimiocina CC MCP-1 estimula la producción de colágeno directamente, así como a través de la inducción del TGF-β endógeno. Las concentraciones séricas y en el líquido del lavado broncoalveolar de MCP-1, junto con las de la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1α, IL-8 (CXCL8) y CCL18, están elevadas en la ES y se correlacionan con la gravedad de la fibrosis cutánea. Las células mononucleares y los fibroblastos dérmicos de los pacientes con ES producen espontáneamente estas quimiocinas, y los fibroblastos de las lesiones de la ES muestran una expresión constitutivamente alta del receptor de MCP-1 CCR2. Puesto que la MCP-1 dirige una respuesta Th2, se cree que el eje MCP-1-CCR2 desempeña una función importante en la patogenia de la ES mediante la amplificación de la estimulación del colágeno y la promoción de la producción de citocinas Th2. Significativamente, los ratones sin MCP-1 son resistentes al desarrollo de fibrosis inducida por la bleomicina[122]. Un estudio global sobre la expresión de las quimiocinas en la piel en la ES reveló un aumento de las concentraciones de MCP-1, CCL19, CXCL13 y MCP-3, en particular con la enfermedad en una fase temprana[123].

Otras quimiocinas que se sobreexpresan en el tejido lesionado o el suero en los pacientes con ES o en modelos animales de esclerodermia incluyen las quimiocinas CC reguladas tras la activación, los linfocitos T normales excretados y secretados (RANTES) y la quimiocina pulmonar y regulada por activación (PARC), la CXCL4 (conocida también como *PF4*), así como MIP-2 y fractalquina (quimiocinas CXC). La proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1) estimula la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos e induce el TGF-β. Los pacientes con ES tienen concentraciones elevadas de IGF-1 en el líquido del lavado broncoalveolar. La expresión de IGFBP-3 aumenta notablemente en los fibroblastos en la ES. La sobreexpresión mediada por adenovirus de IGFBP-5 causó fibrosis crónica similar a la esclerodermia en ratones[124].

Angiotensina II

Es una hormona peptídica vasoconstrictora que se genera a partir de la escisión proteolítica de la angiotensina I por la enzima convertidora de la angiotensina. El sistema renina-angiotensina participa en la fibrosis patológica en el corazón, el hígado, los pulmones y los riñones. Las concentraciones séricas de angiotensina II están elevadas en los pacientes con ES difusa, y se han detectado anticuerpos funcionales dirigidos al receptor tipo I de angiotensina II. Además, la angiotensina II aumenta en los fibroblastos dérmicos en la ES. En los cultivos de fibroblastos, la angiotensina II promueve la síntesis de colágeno y la producción de TGF-β. La administración subcutánea crónica de angiotensina II induce una fibrosis cutánea similar a la esclerodermia e inflamación en los ratones, mientras que el tratamiento con un inhibidor del receptor tipo I de angiotensina II mejora la fibrosis.

Lípidos bioactivos

Son potentes moduladores de la función de los fibroblastos y la reparación tisular. Aunque algunos prostanoides inhiben las respuestas fibróticas, la prostaglandina F ($PGF_{2\alpha}$) estimula la producción de colágeno y la proliferación de los fibroblastos y aumenta en los pacientes con fibrosis pulmonar[125]. Los ratones con deleción dirigida del receptor de PGF están protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina. El ALP, generado por la hidrolisis de fosfolípidos de la membrana, ejerce múltiples actividades biológicas a través de receptores transmembrana acoplados a la proteína G. El ALP tiene efectos profibróticos, incluida la estimulación de la quimiotaxia de los fibroblastos y la producción de CTGF. Un estudio reciente indica que el ALP induce la activación del TGF-β mediada por la αvβ6 integrina en las células epiteliales, lo que contribuye a la señalización autocrina sostenida del TGF-β[126]. Las concentraciones de ALP están elevadas en los pulmones de pacientes con fibrosis pulmonar. Además, los ratones que carecen del receptor del ALP están protegidos de la fibrosis cutánea y pulmonar inducida por la bleomicina. A la vista de este importante papel en la fibrosis, el ALP está investigándose actualmente como diana terapéutica potencial.

Regulación de la función de los fibroblastos a través de la señalización inmunitaria innata: receptores tipo Toll, ligandos endógenos e inflamasoma

La firma notoria del IFN tipo I en los leucocitos en la ES y los estudios genéticos que demuestran una asociación entre los genes de la inmunidad innata y la ES apoyan la función de la respuesta inmunitaria innata mediada por TLR en la patogenia. Todos los miembros de la familia TLR se expresan en los fibroblastos normales. La activación de TLR4 por su ligando LPS microbiano tiene una función crítica en la fibrosis hepática, con sensibilización al TGF-β como mecanismo subyacente. En la ES los TLR de los fibroblastos se activan por ligandos de TLR endógenos. Estos denominados *patrones moleculares asociados a daños* generados por lesión tisular, autoinmunidad y estrés oxidativo pueden agruparse a grandes rasgos en tres categorías: moléculas derivadas de la MEC, como hialuronato y sus productos de degradación de bajo peso molecular, la tenascina C, la fibronectina de extradominio A de corte y empalme alternativo (EDA) (Fn-EDA) y el biglucano; proteínas de estrés celular (alarminas), como HMGB1 liberadas por plaquetas activadas y otros tipos celulares lesionados o necróticos, y ácidos nucleicos e inmunocomplejos. Las concentraciones de TLR3 y TLR4 están elevadas en las biopsias cutáneas y pulmonares de la ES y se correlacionan con la progresión de la enfermedad. Las moléculas asociadas a la lesión Fn-EDA y la tenascina C son isoformas de empalme alternativo de proteínas de la MEC con una gran expresión durante el desarrollo normal, pero habitualmente están ausentes en el tejido adulto en situaciones fisiológicas. Se generan transitoriamente durante la lesión tisular, pero durante la fibrosis se acumulan en la piel y los pulmones dañados en la ES, donde son detectadas por células residentes del estroma como ligandos de TLR4 endógenos para provocar respuestas profibróticas persistentes[127].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los receptores tipo NOD (NLR) que detectan la inmunidad innata intracelular, el gen inducible por ácido retinoico I *(RIG-I)* y NALP3 responden a ácidos nucleicos citosólicos, moléculas endógenas asociadas a la lesión, el estrés oxidativo y las señales del entorno, como sílice, bleomicina y gadolinio. Una vez activados, estos sensores facilitan el ensamblaje del inflamasoma con la activación de la caspasa 1 y la secreción de pro-IL-1β e IL-18. *NLRP1* se ha identificado como un gen de predisposición a la ES y la fibrosis pulmonar asociada. La activación del inflamasoma y la generación de IL-1β desempeñan una función importante en la fibrosis experimental del ratón y también podrían participar en la ES[128].

Regulación de la fibrosis de la matriz a través de sensores y transducción mecánicos

La propia cicatriz fibrótica desempeña un papel clave en el mantenimiento de la actividad persistente de los miofibroblastos y en impedir la resolución de la fibrosis. Las células mesenquimatosas residentes del estroma detectan pistas estructurales y mecánicas procedentes de la matriz circundante a través de sensores mecánicos que incluyen receptores de integrina, así como a través del reconocimiento de pistas bioquímicas derivadas de la matriz, como la tenascina C, a través de TLR y otros receptores de reconocimiento de patrón. Un microentorno fibrótico rígido activa vías de transducción mecánica celulares que incluyen cinasas de adhesión focal y la proteína Yes asociada (YAP), así como STAT3, que la traslada al núcleo. Las vías de transducción mecánica impulsan la activación de miofibroblastos, bloqueando a la vez la apoptosis de los miofibroblastos mediante la inducción de la expresión del factor prosupervivencia Bcl-X. Aparte de la rigidez de la matriz, los fibroblastos también detectan cambios estructurales en el colágeno. Recientemente se ha demostrado que un aumento de la alineación de los haces de colágeno en la dermis fibrótica, a diferencia de la orientación aleatoria del colágeno característica de la dermis normal, basta para inducir y mantener un fenotipo de fibroblasto activado. De este modo, un microentorno fibrótico es a la vez un resultado y un impulsor de la activación del miofibroblasto y responsable de la persistencia de la fibrosis. El tratamiento farmacológico dirigido a los sensores y la transducción mecánicas para impedir la persistencia de la actividad de los miofibroblastos y la supervivencia son estrategias emergentes para la fibrosis intratable.

Regulación negativa de la actividad del miofibroblasto y de la acumulación de matriz

Aparte de las citocinas inhibidoras, como el IFN-γ y la adiponectina, los fibroblastos están equipados con una variedad de moléculas endógenas que reprimen la expresión génica de la MEC y la estimulación del TGF-β para intentar prevenir una cicatrización excesiva tras la lesión. Por ejemplo, Smad7 bloquea la transducción de la señal del TGF-β mediante la aceleración de la degradación del receptor de TGF-β mediada por ubicuitina. En los fibroblastos de la ES se ha demostrado el deterioro funcional de Smad7. Otros represores endógenos de la síntesis de colágeno intrínsecos de la célula implicados potencialmente en la patogenia de la ES son los factores de transcripción Sp3, Fli-1, p53, Ras, Nrf2 y el receptor de la hormona nuclear, receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR-γ), las desacetilasas SIRT1 y SIRT3 y micro-ARN como miR29a. La alteración de la expresión o la función de estos inhibidores endógenos puede contribuir al fracaso de la restricción de la activación de los fibroblastos que subyace en la fibrosis de la ES.

Interferón γ

Es el prototipo de las citocinas de los Th1, un regulador negativo de la activación de los fibroblastos que anula la expresión génica del colágeno, la contracción de la matriz mediada por fibroblastos y la transdiferenciación de los miofibroblastos desencadenada por el TGF-β[129]. En algunos estudios se ha demostrado que los fibroblastos de la ES eran relativamente resistentes a los efectos inhibidores del IFN-γ. Sin embargo, en estudios clínicos del IFN-γ en la ES se ha observado una mejora modesta e inconsistente de la fibrosis cutánea.

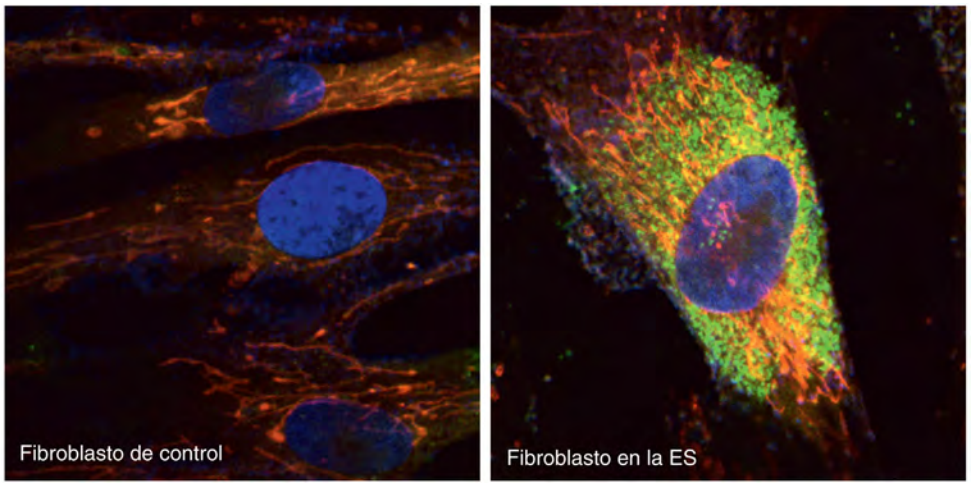
Receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas

El receptor nuclear PPAR-γ modula la señalización del TGF-β y la plasticidad de las células mesenquimatosas y se asocia funcionalmente a la fibrosis. Originalmente identificado como un regulador clave de la adipogénesis, la homeostasis de la glucosa y el metabolismo, tiene una doble función como receptor nuclear y como factor de transcripción inducible por ligando. Los restos lipídicos electrófilos y los prostanoides, como 15d-prostaglandina J_2 (15d-PGJ_2), pueden actuar como ligandos endógenos para el PPAR-γ, mientras que fármacos antidiabéticos sensibilizantes a la insulina de la clase de la tiazolidinediona, que comprenden la rosiglitazona y la pioglitazona, son agonistas farmacológicos potentes del PPAR-γ. Este tiene efectos intensos sobre los procesos vasculares e inflamatorios, y las anomalías de su función están relacionadas con la lipodistrofia, la aterosclerosis, la HAP y las enfermedades inflamatorias. En los fibroblastos, la 15d-PGJ_2 o los ligandos farmacológicos del PPAR-γ anulan la producción de colágeno inducida por el TGF-β, la transdiferenciación de los miofibroblastos y otras respuestas fibróticas, mientras que al tratamiento con PPAR mitigaba la fibrosis en los ratones. Tanto la expresión como la actividad del PPAR-γ se ven afectadas en los pacientes con ES cutánea difusa[130]. Hay que mencionar que varios factores asociados a la ES, como el TGF-β, los ligandos de Wnt, la IL-13, la hipoxia, el ALP y el CTGF, inhiben la función del PPAR-γ. El tratamiento dirigido al PPAR-γ mediante agonistas novedosos es una estrategia terapéutica potencial en la ES.

Fibroblastos en la esclerodermia

Los fibroblastos explantados de la piel o los pulmones de pacientes con ES muestran un fenotipo activado anormal que persiste durante los pases en serie *in vitro,* lo que indica una reprogramación celular intrínseca y duradera. Sin embargo, los fibroblastos de la ES cultivados *ex vivo* no recapitulan por completo el perfil de la expresión génica profibrótica alterada de las biopsias cutáneas de la ES, lo que sugiere que en la ES la fibrosis impulsada por los fibroblastos activados representa una combinación de cambios génicos autónomos de la célula junto con la activación *in vivo* por pistas extracelulares, incluyendo pistas biofísicas y ultraestructurales de la matriz que emanan del microentorno. El «fenotipo del fibroblasto de ES» se caracteriza por aumento de la síntesis de MEC, secreción constitutiva de citocinas y quimiocinas profibróticas, activación de FAK y la consiguiente diferenciación de los miofibroblastos, insensibilidad a señales inhibidoras, alteraciones mitocondriales y energéticas, generación de ROS y resistencia a la apoptosis. Muchas de estas características de los fibroblastos de la ES son reminiscencias del fenotipo de la célula senescente, lo que sugiere que el objetivo de las vías antiapoptósicas o de senescencia podría promover la destrucción selectiva de fibroblastos de la ES y potenciar la resolución de la fibrosis.

Numerosas moléculas implicadas en la transducción de la señal intracelular se expresan anormalmente, están mal localizadas o se activan constitutivamente en los fibroblastos en la ES. La lista comprende la proteína cinasa C, Smad3, STAT3, FAK, Akt, SIRT1, Egr-1, p300, c-Abl y las sirtuinas SIRT1 y SIRT3. El incremento de la expresión de factores prosupervivencia Bcl-2 y Akt en los fibroblastos en la ES reflejando potencialmente una transducción mecánica desde un microentorno rígido puede desempeñar una función en su resistencia a la apoptosis. Las alteraciones mitocondriales y la generación espontánea



● **Fig. 88.11** Producción espontánea de especies reactivas del oxígeno (ROS) por los fibroblastos cutáneos en la esclerosis sistémica (ES). Se incubaron fibroblastos de la piel de sujetos sanos y de pacientes con ES en medios con sondas MitoSOX roja y CellROX verde para medir la generación de ROS mitocondriales o citosólicas, respectivamente. Los núcleos están teñidos con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI; *color azul*). Obsérvese el marcado aumento de la acumulación de ROS tanto citosólicas *(rojo)* como mitocondriales *(verde)* en los fibroblastos de la ES que da lugar a un estrés oxidativo constitutivo. Imágenes confocales representativas. (Por cortesía del Dr. Jun Wei.)

de ROS contribuyen a la activación sostenida de estos fibroblastos en un bucle de autoamplificación (fig. 88.11). Puesto que muchos de los rasgos distintivos fenotípicos de los fibroblastos en la ES pueden ser inducidos en fibroblastos normales tratados con TGF-β, el fenotipo ES podría contribuir en parte a la señalización autocrina del TGF-β. Las concentraciones del receptor del TGF-β son elevadas en los fibroblastos en la ES, lo que puede sensibilizar a estas células al TGF-β producido endógenamente o a las concentraciones bajas del TGF-β del entorno. Además, en la ES los fibroblastos expresan trombospondina y αvβ3 integrinas, que activan el TGF-β latente en la superficie celular. En consonancia con la hipótesis del TGF-β autocrino, en la ES los fibroblastos muestran señalización constitutiva del TGF-β con activación de Smad3 elevada. En otros estudios se han demostrado defectos de la expresión o la función de los supresores endógenos de la señalización del TGF-β y de la producción de MEC, como Smad7, Fli-1, adiponectina y NF4a1, lo que sugiere que el fracaso de la suspensión de la activación de los fibroblastos puede representar un defecto fundamental en la ES.

La activación autocrina del TGF-β no puede explicar completamente todas las características fenotípicas de los fibroblastos en la ES, lo que indica que tanto los mecanismos de señalización del TGF-β independientes de Smad como los acontecimientos de activación no mediados por TGF-β subyacen en la inducción o el mantenimiento del fenotipo ES. Este fenotipo autónomo también podría ser el resultado de la señalización anormal mediada por integrina de la MEC circundante. Por otra parte, las alteraciones epigenéticas en los fibroblastos en la ES están asociadas a la disfunción persistente y hereditaria de los fibroblastos. Por ejemplo, el silenciamiento del gen *FLI1,* un importante regulador negativo endógeno de la expresión génica del colágeno mediante la metilación del ADN o la desacetilación de histonas de la cromatina en los fibroblastos que aumenta la síntesis de colágeno.

Conclusión

La información derivada de los estudios de asociación genética y de secuenciación de exoma completo, el análisis a escala del genoma de la expresión génica y las modificaciones epigenéticas en tejidos y tipos celulares concretos han dado lugar a la identificación de un elevado número de alteraciones en los proceso inmunitarios, inflamatorios, del desarrollo, del envejecimiento y metabólicos que se originan a partir de interacciones entre el entorno y los genes y que subrayan las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la ES. Al mismo tiempo, estos estudios imparciales de alto rendimiento también destacan el sorprendente grado de heterogeneidad molecular y redundancia que son los sellos distintivos de la ES y representan un problema considerable en la clasificación, el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas. Es interesante señalar que los genes asociados a mayor riesgo de ES son predominantemente los que participan en la inflamación, la inmunidad innata y la señalización de las células inmunitarias y muestran una superposición generalizada con el riesgo genético asociado al LES, la psoriasis, la artritis reumatoide y otros trastornos autoinmunitarios. Estas observaciones sugieren que la activación inmunitaria puede desempeñar un papel principal en la susceptibilidad a la enfermedad de la ES.

Sin embargo, aún se desconoce por qué enfermedades autoinmunitarias diferentes con factores de riesgo genéticos compartidos significativos, como la ES y el LES, muestran tal diversidad y ausencia de solapamiento de manifestaciones clínicas y anatomopatológicas, evoluciones naturales, respuestas a los tratamientos inmunomoduladores y resultados de la enfermedad. Se están empezando a descubrir los papeles del envejecimiento celular y de exposiciones ambientales en la ES y la forma en la que provocan modificaciones epigenéticas duraderas específicas del tipo celular que contribuyen a la persistencia de los procesos inflamatorios, autoinmunitarios y fibróticos. Probablemente estos conocimientos contribuyan a la identificación de nuevos biomarcadores de actividad de la enfermedad y de subtipos y al descubrimiento y la validación de nuevas dianas terapéuticas. Aunque no hay tratamientos modificadores de la enfermedad eficaces aprobados actualmente para la ES, conocer mejor su patogenia está abriendo la puerta a la evaluación de nuevos inmunomoduladores, antifibróticos y modificadores epigenéticos que pueden aplicarse mediante una estrategia dirigida con precisión para el tratamiento de la ES.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Dieudé P, Boileau C, Allanore Y: Immunogenetics of systemic sclerosis, *Utoimmun Rev* 10:282-290, 2011.
2. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al: Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma, *Arthritis Rheum* 39:1362-1370, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies, *Arthritis Rheum* 48:1956-1963, 2003.
4. Frech T, Khanna D, Markewitz B, et al: Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study, *Arthritis Rheum* 62:2109-2116, 2010.
5. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al: Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis* 69:822-827, 2010.
6. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, et al: Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus, *Nat Genet* 42:426-429, 2010.
7. Altorok N, Tsou P-S, Coit P, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies, *Ann Rheum Dis* 74:1612-1620, 2015.
8. Noda S, Asano Y, Nishimura S, et al: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun* 5:5797, 2014.
9. Wang YY, et al: DNA hypermethylation of the forkhead box protein 3 (FOXP3) promoter in CD4+ T cells of patients with systemic sclerosis, *Br J Dermatol* 171:39-47, 2014.
10. Dees C, et al: The Wnt antagonists DKK1 and SFRP1 are downregulated by promoter hypermethylation in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 73:1232-1239, 2014.
11. Wang Y, Fan P-S, Kahaleh B: Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts, *Arthritis Rheum* 54:2271-2279, 2006.
12. Ghosh AK, et al: p300 is elevated in systemic sclerosis and its expression is positively regulated by TGF-β: epigenetic feed-forward amplification of fibrosis, *J Invest Dermatol* 133:1302-1310, 2013.
13. Zhu H, et al: MicroRNA-21 in scleroderma fibrosis and its function in TGF-β-regulated fibrosis-related genes expression, *J Clin Immunol* 33:1100-1109, 2013.
14. Bhattacharyya S, et al: Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor-β responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma, *Am J Pathol* 182:192-205, 2013.
15. Maurer B, et al: MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 62:1733-1743, 2010.
16. Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, et al: Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes, *J Exp Med* 175:1103-1109, 1992.
17. Markiewicz M, Smith EA, Rubinchik S, et al: The 72-kilodalton IE-1 protein of human cytomegalovirus (HCMV) is a potent inducer of connective tissue growth factor (CTGF) in human dermal fibroblasts, *Clin Exp Rheumatol* 22(3 Suppl 33):S31-S34, 2004.
18. Tabuenca JM: Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline, *Lancet* 2:567-568, 1981.
19. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al: Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan, *N Engl J Med* 322:869-873, 1990.
20. Mori Y, Kahari VM, Varga J: Scleroderma-like cutaneous syndromes, *Curr Rheumatol Rep* 4:113-122, 2002.
21. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, et al: Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis, *Int Arch Occup Environ Health* 83:763-769, 2010.
22. Varga J, Schumacher HR, Jimenez SA: Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants, *Ann Intern Med* 111:377-383, 1989.
23. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS: Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases, *N Engl J Med* 342:781-790, 2000.
24. Varga J, Haustein UF, Creech RH, et al: Exaggerated radiation-induced fibrosis in patients with systemic sclerosis, *J Am Med Assoc* 265:3292-3295, 1991.
25. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA: Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis, *N Engl J Med* 338:1186-1191, 1998.
26. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls, *Am J Med* 46:428-440, 1969.
27. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, et al: Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy, *Br J Dermatol* 126:561-568, 1992.
28. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, et al: Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma, *J Pathol* 166:255-263, 1992.
29. Fleming JN, Nash RA, McLeod DO, et al: Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS One* 3:e1452, 2008.
30. Kahaleh MB: Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action, *Arthritis Rheum* 34:978-983, 1991.
31. Yousem SA: The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome, *Hum Pathol* 21:467-474, 1990.
32. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al: Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy, *Eur Respir J* 34:371-379, 2009.
33. Hawkins RA, Claman HN, Clark RA, et al: Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis: a link in chronic fibrosis? *Ann Intern Med* 102:182-186, 1985.
34. Cox D, Earle L, Jimenez SA, et al: Elevated levels of eosinophil major basic protein in the sera of patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 38:939-945, 1995.
35. Jelaska A, Korn JH: Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 43:2230-2239, 2000.
36. Verrecchia F, Laboureau J, Verola O, et al: Skin involvement in scleroderma—where histological and clinical scores meet, *Rheumatology* 46:833-841, 2007.
37. Rossi A, Sozio F, Sestini P, et al: Lymphatic and blood vessels in scleroderma skin, a morphometric analysis, *Hum Pathol* 41:366-374, 2010.
38. Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, et al: The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis, *Hum Pathol* 37:190-197, 2006.
39. Varga J, Bashey RI: Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis, *Int Rev Immunol* 12:187-199, 1995.
40. van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF, et al: Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis, *J Biol Chem* 278:40967-40972, 2003.
41. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, et al: Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12319-12324, 2003.
42. Gardner H, Shearstone JR, Bandaru R, et al: Gene profiling of scleroderma skin reveals robust signatures of disease that are imperfectly reflected in the transcript profiles of explanted fibroblasts, *Arthritis Rheum* 54:1961-1973, 2006.
43. Milano A, Pendergrass SA, Sargent JL, et al: Molecular subsets in the gene expression signatures of scleroderma skin, *PLoS One* 3:e2696, 2008.
44. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al: Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 66:1967-1978, 2014.
45. Roberts CG, Hummers LK, Ravich WJ, et al: A case-controlled study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma), *Gut* 55:1697-1703, 2006.
46. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al: Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 52:2882-2888, 2005.
47. Fisher ER, Rodnan GP: Pathologic observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis, *AMA Arch Pathol* 65:29-39, 1958.

48. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al: Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis, *A case-control autopsy study, Arthritis Rheum* 31:393-400, 1988.
49. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr: Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association, *Am Heart J* 125:194-203, 1993.
50. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, et al: Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study, *J Card Fail* 9:311-317, 2003.
51. Nehra A, Hall SJ, Basile G, et al: Systemic sclerosis and impotence: a clinicopathological correlation, *J Urol* 153:1140-1146, 1995.
52. Schumacher HR Jr: Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid, *Am J Clin Pathol* 60:593-600, 1973.
53. Distler JH, Distler O, Beyer C, et al: Animal models of systemic sclerosis: prospects and limitations, *Arthritis Rheum* 62:2831-2844, 2010.
54. Baxter RM, Crowell TP, McCrann ME, et al: Analysis of the tight skin (Tsk1/ +) mouse as a model for testing antifibrotic agents, *Lab Invest* 85:1199-1209, 2005.
55. Siracusa LD, McGrath R, Ma Q, et al: A tandem duplication within the fibrillin 1 gene is associated with the mouse tight skin mutation, *Genome Res* 6:300-313, 1996.
56. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome, *Nat Genet* 33:407-411, 2003.
57. Lemaire R, Farina G, Kissin E, et al: Mutant fibrillin 1 from tight skin mice increases extracellular matrix incorporation of microfibril-associated glycoprotein 2 and type I collagen, *Arthritis Rheum* 50:915-926, 2004.
58. Gerber EE, Gallo EM, Fontana SC, et al: Integrin-modulating therapy prevents fibrosis and autoimmunity in mouse models of scleroderma, *Nature* 503:126-130, 2013.
59. Long KB, Li Z, Burgwin CM, et al: The Tsk2/+ mouse fibrotic phenotype is due to a gain-of-function mutation in the PIIINP segment of the Col3a1 gene, *J Invest Dermatol* 135:718-727, 2015.
60. Takagawa S, Lakos G, Mori Y, et al: Sustained activation of fibroblast transforming growth factor-beta/Smad signaling in a murine model of SSc, *J Invest Dermatol* 121:41-50, 2003.
61. Marangoni RG, Korman B, Wei J, et al: Myofibroblasts in cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors, *Arthritis Rheumatol* 67:1062-1073, 2015.
62. Zhang Y, McCormick LL, Desai SR, et al: Murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma: cutaneous cytokines, chemokines, and immune cell activation, *J Immunol* 168:3088-3098, 2002.
63. Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, et al: Postnatal induction of transforming growth factor beta signaling in fibroblasts of mice recapitulates clinical, histologic, and biochemical features of scleroderma, *Arthritis Rheum* 56:334-344, 2007.
64. Denton CP, Lindahl GE, Khan K, et al: Activation of key profibrotic mechanisms in transgenic fibroblasts expressing kinase-deficient type II transforming growth factor-β receptor (TβRIIδk), *J Biol Chem* 280:16053-16065, 2005.
65. Noda S, Asano Y, Nishimura S, et al: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun* 5:5797, 2014.
66. Varga J, Abraham DJ: Systemic sclerosis: paradigm multisystem fibrosing disorder, *J Clin Invest* 117:557-567, 2007.
67. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM: Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease, *Arthritis Rheum* 65:1953-1962, 2013.
68. Kahaleh MB, Sherer GK, LeRoy EC: Endothelial injury in scleroderma, *J Exp Med* 149:1326-1335, 1979.
69. Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham DJ, et al: Activation of microvascular pericytes in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 42:930-941, 1999.
70. Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, et al: Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis, *Arthritis Res Ther* 7:R1113-R1123, 2005.
71. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, et al: Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro, *Am J Respir Cell Mol Biol* 11:439-445, 1994.
72. Hebbar M, Peyrat JP, Hornez L, et al: Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 43:889-893, 2000.
73. Distler O, Distler JH, Scheid A, et al: Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis, *Circ Res* 95:109-116, 2004.
74. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al: Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers, *Arthritis Res* 4:R11, 2002.
75. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis, *Lancet* 364:603-610, 2004.
76. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al: Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54:1946-1951, 2006.
77. Del Papa ND, Quirici N, Soligo D, et al: Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54:2605-2615, 2006.
78. Beyer C, Schett G, Gay S, et al: Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis, *Arthritis Res Ther* 11:220, 2009.
79. Distler JH, Jüngel A, Pileckyte M, et al: Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 56:4203-4215, 2007.
80. Zhou G, Dada LA, Wu M, et al: Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297:L1120-L1130, 2009.
81. Stockmann C, Kerdiles Y, Nomaksteinsky M, et al: Loss of myeloid cell-derived vascular endothelial growth factor accelerates fibrosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4329-4334, 2010.
82. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma, *N Engl J Med* 360:1989-2003, 2009.
83. Piera-Velazquez S, Jimenez SA: Role of cellular senescence and NOX4-mediated oxidative stress in systemic sclerosis pathogenesis, *Curr Rheumatol Rep* 17:473, 2015.
84. Svegliati S, Cancello R, Sambo P, et al: Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts, *J Biol Chem* 280:36474-36482, 2005.
85. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, et al: Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis, *Quantification, subtyping, and clinical correlations, Arthritis Rheum* 27:645-653, 1984.
86. Kahari VM, Sandberg M, Kalimo H, et al: Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization, *J Invest Dermatol* 90:664-670, 1988.
87. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, et al: Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis, *J Immunol* 168:3649-3659, 2002.
88. Yurovsky VV, Wigley FM, Wise RA, et al: Skewing of the $CD8^+$ T-cell repertoire in the lungs of patients with systemic sclerosis, *Hum Immunol* 48:84-97, 1996.
89. York MR, Nagai T, Mangini AJ, et al: A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and Toll-like receptor agonists, *Arthritis Rheum* 56:1010-1020, 2007.
90. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, et al: Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum, *Arthritis Rheum* 62:589-598, 2010.
91. Duan H, Fleming J, Pritchard DK, et al: Combined analysis of monocyte and lymphocyte messenger RNA expression with serum protein profiles in patients with scleroderma, *Arthritis Rheum* 58:1465-1474, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

92. Lakos G, Melichian D, Wu M, et al: Increased bleomycin-induced skin fibrosis in mice lacking the Th1-specific transcription factor T-bet, *Pathobiology* 73:224-237, 2006.
93. Aliprantis AO, Wang J, Fathman JW, et al: Transcription factor T-bet regulates skin sclerosis through its function in innate immunity and via IL-13, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2827-2830, 2007.
94. Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, et al: Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis, *Am J Pathol* 151:1751-1758, 1997.
95. Parel Y, Aurrand-Lions M, Scheja A, et al: Presence of $CD4^+$ $CD8^+$ double-positive T cells with very high interleukin-4 production potential in lesional skin of patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 56:3459-3467, 2007.
96. Boin F, De Fanis U, Bartlett SJ, et al: T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease, *Arthritis Rheum* 58:1165-1174, 2008.
97. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al: Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis, *J Rheumatol* 33:275-284, 2006.
98. Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al: The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes, *PLoS One* 4:e5903, 2009.
99. Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al: Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression, *PLoS One* 4:e5981, 2009.
100. Dowson C, Simpson N, Duffy L, et al: *Curr Rheumatol Rep* 19(1):2, 2017, Review 28116578.
101. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al: Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis, *N Engl J Med* 370:433-443, 2014.
102. Casciola-Rosen L, Wigley F, Rosen A: Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis, *J Exp Med* 185:71-79, 1997.
103. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis, *N Engl J Med* 354:2667-2676, 2006.
104. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, et al: DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients, *Arthritis Rheum* 54:963-973, 2006.
105. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, et al: B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 56:3167-3168, 2007.
106. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al: Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity, *J Immunol* 165:6635-6643, 2000.
107. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2610-2615, 2003.
108. Kim D, Peck A, Santer D, et al: Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis, *Arthritis Rheum* 58:2163-2173, 2008.
109. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J: Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities, *Nat Rev Rheumatol* 8:42-54, 2011.
110. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, et al: Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:12877-12882, 2002.
111. Tabib T, Morse C, Wang T, et al: SFRP2/DPP4 and FMO1/LSP1 define major fibroblast populations in human skin, *J Invest Dermatol* 138(4):802-810, 2018, Epub 2017 Dec 6. Erratum in: J Invest Dermatol. 2018 Sep;138(9):2086 29080679.
112. Abe R, Donnelly SC, Peng T, et al: Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites, *J Immunol* 166:7556-7562, 2001.
113. Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al: Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease, *Nat Commun* 8:14532, 2017.
114. Varga J, Pasche B: Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis, *Nat Rev Rheumatol* 5:200-206, 2009.
115. Bhattacharyya S, Ishida W, Wu M, et al: A non-Smad mechanism of fibroblast activation by transforming growth factor-beta via c-Abl and Egr-1: selective modulation by imatinib mesylate, *Oncogene* 28:1285-1297, 2009.
116. Schafer S, Viswanathan S, Widjaja AA, et al: IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis, *Nature* 552(7683):110-115, 2017, Epub 2017 Nov 13 29160304.
117. Sonnylal S, Shi-Wen X, Leoni P, et al: Selective expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vivo promotes systemic tissue fibrosis, *Arthritis Rheum* 62(5):1523-1532, 2010.
118. Olson LE, Soriano P: Increased PDGFRalpha activation disrupts connective tissue development and drives systemic fibrosis, *Dev Cell* 16(2):303-313, 2009.
119. Klareskog L, Gustafsson R, Scheynius A, et al: Increased expression of platelet-derived growth factor type B receptors in the skin of patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 33:1534-1541, 1990.
120. Wei J, Melichian D, Komura J, et al: Canonical Wnt signaling induces skin fibrosis and subcutaneous lipoatrophy: a novel mouse model for scleroderma? *Arthritis Rheum* 63:1707-1717, 2011.

Bibliografía

1. Dieudé P, Boileau C, Allanore Y: Immunogenetics of systemic sclerosis, *Autoimmun Rev* 10:282-290, 2011.
2. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al: Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma, *Arthritis Rheum* 39:1362-1370, 1996.
3. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies, *Arthritis Rheum* 48:1956-1963, 2003.
4. Frech T, Khanna D, Markewitz B, et al: Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study, *Arthritis Rheum* 62:2109-2116, 2010.
5. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al: Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis* 69:822-827, 2010.
6. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, et al: Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus, *Nat Genet* 42:426-429, 2010.
7. Altorok N, Tsou P-S, Coit P, et al: Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies, *Ann Rheum Dis* 74:1612-1620, 2015.
8. Noda S, Asano Y, Nishimura S, et al: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun* 5:5797, 2014.
9. Wang YY, et al: DNA hypermethylation of the forkhead box protein 3 (FOXP3) promoter in CD4+ T cells of patients with systemic sclerosis, *Br J Dermatol* 171:39-47, 2014.
10. Dees C, et al: The Wnt antagonists DKK1 and SFRP1 are downregulated by promoter hypermethylation in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 73:1232-1239, 2014.
11. Wang Y, Fan P-S, Kahaleh B: Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts, *Arthritis Rheum* 54:2271-2279, 2006.
12. Ghosh AK, et al: p300 is elevated in systemic sclerosis and its expression is positively regulated by TGF-β: epigenetic feed-forward amplification of fibrosis, *J Invest Dermatol* 133:1302-1310, 2013.
13. Zhu H, et al: MicroRNA-21 in scleroderma fibrosis and its function in TGF-β-regulated fibrosis-related genes expression, *J Clin Immunol* 33:1100-1109, 2013.
14. Bhattacharyya S, et al: Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor-β responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma, *Am J Pathol* 182:192-205, 2013.
15. Maurer B, et al: MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 62:1733-1743, 2010.
16. Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, et al: Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes, *J Exp Med* 175:1103-1109, 1992.
17. Markiewicz M, Smith EA, Rubinchik S, et al: The 72-kilodalton IE-1 protein of human cytomegalovirus (HCMV) is a potent inducer of connective tissue growth factor (CTGF) in human dermal fibroblasts, *Clin Exp Rheumatol* 22(3 Suppl 33):S31-S34, 2004.
18. Tabuenca JM: Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline, *Lancet* 2:567-568, 1981.
19. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al: Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan, *N Engl J Med* 322:869-873, 1990.
20. Mori Y, Kahari VM, Varga J: Scleroderma-like cutaneous syndromes, *Curr Rheumatol Rep* 4:113-122, 2002.
21. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, et al: Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis, *Int Arch Occup Environ Health* 83:763-769, 2010.
22. Varga J, Schumacher HR, Jimenez SA: Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants, *Ann Intern Med* 111:377-383, 1989.
23. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS: Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases, *N Engl J Med* 342:781-790, 2000.
24. Varga J, Haustein UF, Creech RH, et al: Exaggerated radiation-induced fibrosis in patients with systemic sclerosis, *J Am Med Assoc* 265:3292-3295, 1991.
25. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA: Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis, *N Engl J Med* 338:1186-1191, 1998.
26. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls, *Am J Med* 46:428-440, 1969.
27. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, et al: Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy, *Br J Dermatol* 126:561-568, 1992.
28. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, et al: Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma, *J Pathol* 166:255-263, 1992.
29. Fleming JN, Nash RA, McLeod DO, et al: Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS One* 3:e1452, 2008.
30. Kahaleh MB: Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action, *Arthritis Rheum* 34:978-983, 1991.
31. Yousem SA: The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome, *Hum Pathol* 21:467-474, 1990.
32. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al: Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy, *Eur Respir J* 34:371-379, 2009.
33. Hawkins RA, Claman HN, Clark RA, et al: Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis: a link in chronic fibrosis? *Ann Intern Med* 102:182-186, 1985.
34. Cox D, Earle L, Jimenez SA, et al: Elevated levels of eosinophil major basic protein in the sera of patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 38:939-945, 1995.
35. Jelaska A, Korn JH: Role of apoptosis and transforming growth factor beta1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 43:2230-2239, 2000.
36. Verrecchia F, Laboureau J, Verola O, et al: Skin involvement in scleroderma—where histological and clinical scores meet, *Rheumatology* 46:833-841, 2007.
37. Rossi A, Sozio F, Sestini P, et al: Lymphatic and blood vessels in scleroderma skin, a morphometric analysis, *Hum Pathol* 41:366-374, 2010.
38. Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, et al: The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis, *Hum Pathol* 37:190-197, 2006.
39. Varga J, Bashey RI: Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis, *Int Rev Immunol* 12:187-199, 1995.
40. van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF, et al: Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis, *J Biol Chem* 278:40967-40972, 2003.
41. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, et al: Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12319-12324, 2003.
42. Gardner H, Shearstone JR, Bandaru R, et al: Gene profiling of scleroderma skin reveals robust signatures of disease that are imperfectly reflected in the transcript profiles of explanted fibroblasts, *Arthritis Rheum* 54:1961-1973, 2006.
43. Milano A, Pendergrass SA, Sargent JL, et al: Molecular subsets in the gene expression signatures of scleroderma skin, *PLoS One* 3:e2696, 2008.
44. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al: Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 66:1967-1978, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45. Roberts CG, Hummers LK, Ravich WJ, et al: A case-controlled study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma), *Gut* 55:1697-1703, 2006.
46. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al: Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 52:2882-2888, 2005.
47. Fisher ER, Rodnan GP: Pathologic observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis, *AMA Arch Pathol* 65:29-39, 1958.
48. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al: Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study, *Arthritis Rheum* 31:393-400, 1988.
49. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr: Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association, *Am Heart J* 125:194-203, 1993.
50. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, et al: Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study, *J Card Fail* 9:311-317, 2003.
51. Nehra A, Hall SJ, Basile G, et al: Systemic sclerosis and impotence: a clinicopathological correlation, *J Urol* 153:1140-1146, 1995.
52. Schumacher HR Jr: Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid, *Am J Clin Pathol* 60:593-600, 1973.
53. Distler JH, Distler O, Beyer C, et al: Animal models of systemic sclerosis: prospects and limitations, *Arthritis Rheum* 62:2831-2844, 2010.
54. Baxter RM, Crowell TP, McCrann ME, et al: Analysis of the tight skin (Tsk1/ +) mouse as a model for testing antifibrotic agents, *Lab Invest* 85:1199-1209, 2005.
55. Siracusa LD, McGrath R, Ma Q, et al: A tandem duplication within the fibrillin 1 gene is associated with the mouse tight skin mutation, *Genome Res* 6:300-313, 1996.
56. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome, *Nat Genet* 33:407-411, 2003.
57. Lemaire R, Farina G, Kissin E, et al: Mutant fibrillin 1 from tight skin mice increases extracellular matrix incorporation of microfibril-associated glycoprotein 2 and type I collagen, *Arthritis Rheum* 50:915-926, 2004.
58. Gerber EE, Gallo EM, Fontana SC, et al: Integrin-modulating therapy prevents fibrosis and autoimmunity in mouse models of scleroderma, *Nature* 503:126-130, 2013.
59. Long KB, Li Z, Burgwin CM, et al: The Tsk2/+ mouse fibrotic phenotype is due to a gain-of-function mutation in the PIIINP segment of the Col3a1 gene, *J Invest Dermatol* 135:718-727, 2015.
60. Takagawa S, Lakos G, Mori Y, et al: Sustained activation of fibroblast transforming growth factor-beta/Smad signaling in a murine model of SSc, *J Invest Dermatol* 121:41-50, 2003.
61. Marangoni RG, Korman B, Wei J, et al: Myofibroblasts in cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors, *Arthritis Rheumatol* 67:1062-1073, 2015.
62. Zhang Y, McCormick LL, Desai SR, et al: Murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma: cutaneous cytokines, chemokines, and immune cell activation, *J Immunol* 168:3088-3098, 2002.
63. Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, et al: Postnatal induction of transforming growth factor beta signaling in fibroblasts of mice recapitulates clinical, histologic, and biochemical features of scleroderma, *Arthritis Rheum* 56:334-344, 2007.
64. Denton CP, Lindahl GE, Khan K, et al: Activation of key profibrotic mechanisms in transgenic fibroblasts expressing kinase-deficient type II transforming growth factor-β receptor (TβRIIδk), *J Biol Chem* 280:16053-16065, 2005.
65. Noda S, Asano Y, Nishimura S, et al: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun* 5:5797, 2014.
66. Varga J, Abraham DJ: Systemic sclerosis: paradigm multisystem fibrosing disorder, *J Clin Invest* 117:557-567, 2007.
67. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM: Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease, *Arthritis Rheum* 65:1953-1962, 2013.
68. Kahaleh MB, Sherer GK, LeRoy EC: Endothelial injury in scleroderma, *J Exp Med* 149:1326-1335, 1979.
69. Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham DJ, et al: Activation of microvascular pericytes in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 42:930-941, 1999.
70. Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, et al: Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis, *Arthritis Res Ther* 7:R1113-R1123, 2005.
71. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, et al: Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro, *Am J Respir Cell Mol Biol* 11:439-445, 1994.
72. Hebbar M, Peyrat JP, Hornez L, et al: Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 43:889-893, 2000.
73. Distler O, Distler JH, Scheid A, et al: Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis, *Circ Res* 95:109-116, 2004.
74. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al: Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers, *Arthritis Res* 4:R11, 2002.
75. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis, *Lancet* 364:603-610, 2004.
76. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al: Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54:1946-1951, 2006.
77. Del Papa ND, Quirici N, Soligo D, et al: Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54:2605-2615, 2006.
78. Beyer C, Schett G, Gay S, et al: Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis, *Arthritis Res Ther* 11:220, 2009.
79. Distler JH, Jüngel A, Pileckyte M, et al: Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 56:4203-4215, 2007.
80. Zhou G, Dada LA, Wu M, et al: Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297:L1120-L1130, 2009.
81. Stockmann C, Kerdiles Y, Nomaksteinsky M, et al: Loss of myeloid cell-derived vascular endothelial growth factor accelerates fibrosis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4329-4334, 2010.
82. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma, *N Engl J Med* 360:1989-2003, 2009.
83. Piera-Velazquez S, Jimenez SA: Role of cellular senescence and NOX4-mediated oxidative stress in systemic sclerosis pathogenesis, *Curr Rheumatol Rep* 17:473, 2015.
84. Svegliati S, Cancello R, Sambo P, et al: Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts, *J Biol Chem* 280:36474-36482, 2005.
85. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, et al: Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis, *Quantification, subtyping, and clinical correlations, Arthritis Rheum* 27:645-653, 1984.
86. Kahari VM, Sandberg M, Kalimo H, et al: Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization, *J Invest Dermatol* 90:664-670, 1988.
87. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, et al: Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis, *J Immunol* 168:3649-3659, 2002.
88. Yurovsky VV, Wigley FM, Wise RA, et al: Skewing of the $CD8^+$ T-cell repertoire in the lungs of patients with systemic sclerosis, *Hum Immunol* 48:84-97, 1996.
89. York MR, Nagai T, Mangini AJ, et al: A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and Toll-like receptor agonists, *Arthritis Rheum* 56:1010-1020, 2007.

90. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, et al: Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum, *Arthritis Rheum* 62:589-598, 2010.
91. Duan H, Fleming J, Pritchard DK, et al: Combined analysis of monocyte and lymphocyte messenger RNA expression with serum protein profiles in patients with scleroderma, *Arthritis Rheum* 58:1465-1474, 2008.
92. Lakos G, Melichian D, Wu M, et al: Increased bleomycin-induced skin fibrosis in mice lacking the Th1-specific transcription factor T-bet, *Pathobiology* 73:224-237, 2006.
93. Aliprantis AO, Wang J, Fathman JW, et al: Transcription factor T-bet regulates skin sclerosis through its function in innate immunity and via IL-13, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2827-2830, 2007.
94. Mavalia C, Scaletti C, Romagnani P, et al: Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis, *Am J Pathol* 151:1751-1758, 1997.
95. Parel Y, Aurrand-Lions M, Scheja A, et al: Presence of $CD4^+$ $CD8^+$ double-positive T cells with very high interleukin-4 production potential in lesional skin of patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 56:3459-3467, 2007.
96. Boin F, De Fanis U, Bartlett SJ, et al: T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease, *Arthritis Rheum* 58:1165-1174, 2008.
97. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al: Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis, *J Rheumatol* 33:275-284, 2006.
98. Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al: The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes, *PLoS One* 4:e5903, 2009.
99. Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al: Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression, *PLoS One* 4:e5981, 2009.
100. Wermuth PJ, Jimenez SA: The significance of macrophage polarization subtypes for animal models of tissue fibrosis and human fibrotic diseases, *Clin Transl Med* 4(2), 2015.
101. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al: Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis, *N Engl J Med* 370:433-443, 2014.
102. Casciola-Rosen L, Wigley F, Rosen A: Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis, *J Exp Med* 185:71-79, 1997.
103. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis, *N Engl J Med* 354:2667-2676, 2006.
104. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, et al: DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients, *Arthritis Rheum* 54:963-973, 2006.
105. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, et al: B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 56:3167-3168, 2007.
106. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al: Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity, *J Immunol* 165:6635-6643, 2000.
107. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2610-2615, 2003.
108. Kim D, Peck A, Santer D, et al: Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis, *Arthritis Rheum* 58:2163-2173, 2008.
109. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J: Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities, *Nat Rev Rheumatol* 8:42-54, 2011.
110. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, et al: Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:12877-12882, 2002.
111. Lemos DR, Duffield JS: Tissue-resident mesenchymal stromal cells: implications for tissue-specific antifibrotic therapies, *Sci Transl Med* 10(426), 2018, pii: eaan5174 29386358.
112. Abe R, Donnelly SC, Peng T, et al: Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites, *J Immunol* 166:7556-7562, 2001.
113. Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al: Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease, *Nat Commun* 8:14532, 2017.
114. Varga J, Pasche B: Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis, *Nat Rev Rheumatol* 5:200-206, 2009.
115. Bhattacharyya S, Ishida W, Wu M, et al: A non-Smad mechanism of fibroblast activation by transforming growth factor-beta via c-Abl and Egr-1: selective modulation by imatinib mesylate, *Oncogene* 28:1285-1297, 2009.
116. Schafer S, Viswanathan S, Widjaja AA, et al: IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis, *Nature* 552(7683):110-115, 2017, Epub 2017 Nov 13 29160304.
117. Olson LE, Soriano P: Increased PDGFRalpha activation disrupts connective tissue development and drives systemic fibrosis, *Dev Cell* 16(2):303-313, 2009.
118. Klareskog L, Gustafsson R, Scheynius A, et al: Increased expression of platelet-derived growth factor type B receptors in the skin of patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 33:1534-1541, 1990.
119. Wei J, Melichian D, Komura J, et al: Canonical Wnt signaling induces skin fibrosis and subcutaneous lipoatrophy: a novel mouse model for scleroderma? *Arthritis Rheum* 63:1707-1717, 2011.
120. Kavian N, Servettaz A, Mongaret C, et al: Targeting ADAM-17/notch signaling abrogates the development of systemic sclerosis in a murine model, *Arthritis Rheum* 62:3477-3487, 2010.
121. Ferreira AM, Takagawa S, Fresco R, et al: Diminished induction of skin fibrosis in mice with MCP-1 deficiency, *J Invest Dermatol* 126:1900-1908, 2006.
122. Mathes AL, Christmann RB, Stifano G, et al: Global chemokine expression in systemic sclerosis (SSc): CCL19 expression correlates with vascular inflammation in SSc skin, *Ann Rheum Dis* 73:1864-1872, 2014.
123. Yasuoka H, Hsu E, Ruiz XD, et al: The fibrotic phenotype induced by IGFBP-5 is regulated by MAPK activation and egr-1-dependent and -independent mechanisms, *Am J Pathol* 175:605-615, 2009.
124. Oga T, Matsuoka T, Yao C, et al: Prostaglandin F(2alpha) receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta, *Nat Med* 15:1426-1430, 2009.
125. Tager AM, LaCamera P, Shea BS, et al: The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak, *Nat Med* 14:45-54, 2008.
126. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, et al: Fibronectin EDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling, *Sci Transl Med* 6(232ra50), 2014.
127. Bhattacharyya S, Wang W, Qin W, et al: TLR4-dependent fibroblast activation drives persistent organ fibrosis in skin and lung, *JCI Insight* 3(13):98850, 2018 [Epub ahead of print] 29997297.
128. Gasse P, Mary C, Guenon I, et al: IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice, *J Clin Invest* 117:3786-3799, 2007.
129. Pakshir P, Hinz B: The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication, *Matrix Biol* 68-69(81–93), 2018, Epub 2018 Jan 31 29408013.
130. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, et al: PPARγ downregulation by TGFβ in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis, *PLoS One* 5:e13778, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

89

Características clínicas y tratamiento de la esclerosis sistémica

FREDRICK M. WIGLEY Y FRANCESCO BOIN

PUNTOS CLAVE

- La esclerosis sistémica es una enfermedad multisistémica del tejido conjuntivo que afecta a la piel y los órganos internos.
- El proceso patológico se caracteriza por inflamación crónica con grados variables de acumulación de colágeno (fibrosis) en los tejidos afectados y vasculopatía obliterante de la vasculatura periférica y visceral.
- La esclerodermia se asocia a morbilidad y mortalidad elevadas en ciertos subgrupos, en especial cuando están afectados los pulmones, el corazón, el tubo digestivo y los riñones.
- Se recomienda el tratamiento eficaz de las manifestaciones de la enfermedad específicas de órganos, aunque todavía no existe un tratamiento modificador de la enfermedad disponible.

Perspectiva histórica

Algunas personas creen que Cario Curzio (Nápoles, Italia) fue el primero en describir la esclerosis sistémica (ES) (esclerodermia) en 1753. Sin embargo, una revisión cuidadosa del caso registrado sugiere que el diagnóstico era realmente de *escleredema,* basado en la distribución de los cambios cutáneos y en que la paciente, de 17 años, mejoró con sangrías, leche caliente y pequeñas dosis de mercurio. En 1836 Fantonetti (1791-l877), un médico milanés, se convirtió en la primera persona en utilizar la palabra *esclerodermia* (del griego *sklerosis,* que significa «endurecimiento», y *derma,* que significa «piel») para designar una enfermedad de la piel en un adulto, incluso si en este caso el diagnóstico más probable fuera el de escleredema. El primer caso convincente de esclerodermia se registró en 1842 y varios casos admisibles se publicaron antes de 1847, cuando Gintrac utilizó el término *sclérodermie,* estableciendo este trastorno como una entidad clínica específica[1]. En 1860 ya se habían registrado numerosos casos y se publicaron varios artículos sobre la enfermedad. Maurice Raynaud (1834-1881) describió a un paciente con *sclérodermie* y *asphyxie locale* inducida por el frío, que fue la primera descripción del fenómeno de Raynaud (FR) en una persona con esclerodermia. Sir William Osler describió la esclerodermia cuando estaba en el Hospital Johns Hopkins, entre 1891 y 1897[2]. Osler reconoció la naturaleza sistémica de la enfermedad y quedó tan impresionado con su gravedad que escribió:

> *En sus formas más graves, la esclerodermia difusa es una de las enfermedades humanas más terribles. Como Titón, «perecer lentamente», y como él, ser «derrotado, desfigurado y arrasado» hasta convertirse literalmente en una momia, encerrado en una piel de acero que se contrae lentamente, cada vez más tirante, es un destino que nunca se ha representado en ninguna tragedia antigua o moderna.*

Matsui (Japón, 1924) destacó la importancia de la afectación visceral como parte de la esclerodermia basándose en varias autopsias. Goetz (Ciudad del Cabo, 1945) confirmó la afectación multisistémica y propuso el nombre de *esclerosis sistémica progresiva* para esta enfermedad[3].

El concepto de subtipos de esclerodermia se introdujo en 1964, cuando Winterbauer registró casos con síndrome de CRST (calcinosis, FR, esclerodactilia y telangiectasia)[4]. En 1920 se observó un grupo similar de pacientes y se le dio el nombre de los autores a la enfermedad: síndrome de Thibierge-Weissenbach. En un estudio se reconoció que la dismotilidad esofágica era frecuente en estos pacientes, y por esta razón se introdujo el término *síndrome de CREST*[5].

En 1969 se compararon 58 casos de esclerodermia en autopsias con sujetos de control compatibles[6]. Se observó que los órganos más afectados y con más frecuencia por esta enfermedad eran la piel, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones, el músculo esquelético y el pericardio. En este informe se describió por primera vez el carácter sistémico de la enfermedad vascular esclerodérmica con hallazgos de cambios arteriales tanto renales como pulmonares. En 1979 unos investigadores introdujeron un método clínico para evaluar la extensión de la enfermedad cutánea[7]. En la década de 1970, un subcomité de expertos estableció los criterios diagnósticos y algunos investigadores propusieron la clasificación de la enfermedad en dos subgrupos principales definidos por la afectación cutánea: *limitada y difusa.* Más adelante, el trabajo de varios investigadores llevó al reconocimiento de que la esclerodermia tiene una base autoinmune y la aparición de autoanticuerpos específicos se asocia a subtipos de la enfermedad y es útil para predecir su evolución. En 2001 Leroy y Medsger propusieron que la presencia de FR, las anomalías en los capilares de los pliegues ungueales y los hallazgos serológicos positivos de autoanticuerpos específicos de la esclerodermia serían adecuados para diagnosticar la enfermedad *temprana*[8]. En 2013 se propusieron nuevos criterios de clasificación derivados de la colaboración entre el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR), que han mejorado significativamente la sensibilidad y especificidad de los criterios previos del ACR de 1980, especialmente en los pacientes con la enfermedad temprana o limitada[9].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En la actualidad el trabajo científico ha revelado información detallada sobre la patogenia de la enfermedad, y ahora se reconoce que la esclerodermia es un trastorno autoinmune poligenético complejo, asociado a un proceso biológico distinto que implica fibrosis tisular y afectación vascular progresiva. Aunque aún no se ha descubierto un fármaco con claras propiedades modificadoras de la enfermedad y la capacidad de controlar por completo el proceso patológico subyacente, se han logrado importantes avances en el tratamiento de las manifestaciones de la enfermedad en órganos específicos. En la década de 1970 el descubrimiento de que un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) podía revertir la crisis renal esclerodérmica cambió el curso de la enfermedad renal en las personas con esclerodermia y aumentó la supervivencia de los pacientes. Los tratamientos actuales para la enfermedad gastrointestinal, cardiaca, pulmonar, vascular y pulmonar intersticial (EPI) han mejorado la calidad de vida y la supervivencia.

Epidemiología

Incidencia y prevalencia

La esclerodermia es una enfermedad infrecuente, con una incidencia estimada de aproximadamente 18-20 casos por millón de habitantes/año y una prevalencia de 100-300 casos por millón de habitantes. Las tasas registradas varían según el método de determinación, la población de estudio y la definición de la enfermedad. La esclerodermia afecta a todas las razas y se encuentra en diversas áreas geográficas, pero su prevalencia y gravedad varían entre los diferentes grupos raciales y étnicos. La prevalencia de la esclerodermia parece ser mayor en EE. UU., donde se ha estimado que es de 24,2/100.000, que en Europa, donde en los estudios recientes realizados en Islandia, Inglaterra, Francia, Polonia y Grecia se han estimado tasas entre 7,1 y 15,8/100.000[10,11]. En Australia las estimaciones son similares a las de EE. UU., mientras que en Asia (es decir, Japón y Taiwán) se han registrado prevalencias más bajas (3,8-5,6/100.000), similares a las de Europa[12,13]. La prevalencia más alta se ha registrado en los nativos americanos choctaw (469/100.000), en los que la enfermedad parece más grave que en otras poblaciones[14]. En varios estudios estadounidenses se ha observado que los afroamericanos tienen una tasa superior de incidencia específica de la edad y experimentan una enfermedad más grave que las personas de raza blanca[15]. Aparece igual en las zonas urbanas y rurales. En informes ocasionales se ha descrito un número inusualmente alto de casos de esclerodermia en regiones geográficas restringidas, lo que sugiere una distribución no aleatoria de la enfermedad. Por ejemplo, en un área rural de la provincia de Roma se registró un agrupamiento geográfico de esclerodermia y de enfermedades con características relacionadas que sugería una prevalencia 1.000 veces superior a lo esperado[16]. Del mismo modo, en un estudio realizado en el Reino Unido se observó mayor prevalencia en tres áreas geográficas agrupadas cerca de los aeropuertos en comparación con otras zonas del Reino Unido[17].

La edad promedio en el momento del inicio está entre 35 y 50 años, y la enfermedad es más frecuente en las mujeres (proporción mujeres:hombres de 3-7:1). La aparición de la enfermedad en personas de edad avanzada está bien establecida; es poco frecuente que la enfermedad se manifieste antes de los 25 años. La edad avanzada en el momento del inicio se asocia a mayor riesgo de enfermedad multisistémica y, en particular, a hipertensión en la arteria pulmonar (HAP). Se ha observado un incremento progresivo de la incidencia de esclerodermia al aumentar la edad. Durante el periodo de 1963 a 1982, en Pittsburgh, Pensilvania, las tasas más altas de esclerodermia se observaron en las mujeres afroamericanas entre 45 y 54 años y en las mujeres de raza blanca entre 55 y 64 años[18]. En Detroit, Michigan[10], se registró una edad menor en el momento del diagnóstico de la enfermedad en las mujeres afroamericanas en comparación con las mujeres de raza blanca. El interés por definir las formas preclínicas o precoces de la esclerodermia ha conducido a la identificación de pacientes con manifestaciones mínimas y un riesgo de progresión diferente. La evolución para definir la ES es más frecuente en pacientes que presentan manifestaciones mínimas de la enfermedad, como FR, cambios capilares de los pliegues ungueales y autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia[19,20].

Supervivencia

La mortalidad en los pacientes con esclerodermia es alta, y la mayoría de las muertes (hasta el 75%) se atribuyen directamente a las manifestaciones de la enfermedad[21-23]. La supervivencia está notablemente influenciada por el subtipo de la enfermedad, el grado de afectación de los órganos internos y las enfermedades concomitantes. Los factores asociados a mal pronóstico son la enfermedad cutánea difusa, la presencia de enfermedad pulmonar (en particular HAP), la afectación renal o cardiaca, la insuficiencia gastrointestinal (GI) grave, la enfermedad multisistémica, la edad avanzada cuando aparece la enfermedad y la presencia de anemia. Los estudios realizados en cohortes de inicio señalan que la mortalidad precoz está vaticinada por el sexo masculino, una edad avanzada en el inicio de la enfermedad, un subtipo de enfermedad difuso, desarrollo de HAP y crisis renal[24]. A lo largo de las dos últimas décadas se ha identificado cada vez con mayor frecuencia la mortalidad secundaria a la cardiopatía asociada a la esclerodermia. La hipertensión pulmonar secundaria con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HP-ICFEp) tiene un pronóstico particularmente malo. La miocardiopatía se menciona como una causa fundamental de muerte entre pacientes tailandeses[25]. También se ha registrado peor evolución de la enfermedad y mayor mortalidad en los pacientes afroamericanos[26,27].

La tasa de mortalidad normalizada (TMN) es el parámetro que se utiliza para evaluar la mortalidad relativa de una enfermedad en comparación con la población general. En los estudios de pacientes con esclerodermia se ha registrado una TMN de 1,46 a 7,1. Un metaanálisis a gran escala ha observado que los pacientes con esclerodermia tienen una TMN global de 2,82 y que no depende del sexo, la localización geográfica o el subtipo de enfermedad, aunque la mortalidad era notablemente mayor en los pacientes con esclerodermia difusa que en aquellos con esclerodermia limitada[28]. En otro estudio de 284 pacientes de esclerodermia fallecidos se registró una duración media estimada de la enfermedad desde el inicio del FR hasta la muerte de 7,1 años en los casos de enfermedad cutánea difusa y de 15 años en los casos de enfermedad cutánea limitada. Como era de esperar, entre las causas de la muerte no relacionadas con la esclerodermia se encuentran la infección, las neoplasias malignas y los eventos cardiovasculares. La aterosclerosis prematura se ha considerado la causa de la muerte temprana en otras enfermedades autoinmunes inflamatorias. Estudios recientes indican que la esclerodermia también se asocia de forma independiente a un mayor riesgo del esperado en la población general de desarrollar complicaciones debido a la afectación macroscópica cerebrovascular o de las arterias coronarias[29-31].

Varios estudios sugieren que la causa principal de la muerte ha cambiado con el tiempo. Se cree que el aumento de la supervivencia en los últimos años es el resultado de un manejo más asertivo y de tratamientos más eficaces para las complicaciones que afectan a órganos específicos. En concreto, la evolución natural de las complicaciones renales esclerodérmicas ha cambiado debido al uso de inhibidores de la ECA para la crisis renal. Históricamente, la supervivencia a 1 año de los pacientes con crisis renal esclerodérmica era inferior al 15%[32]. Los estudios de casos y controles recientes realizados después de la introducción de los inhibidores de la ECA sugieren una supervivencia a 1 año superior al 85%. Los datos de un registro prospectivo de 160 pacientes con HAP incidental referían una supervivencia a 1, 3, 5 y 8 años del 95, 75, 63 y 49%, respectivamente[33]. Por el contrario, en otro ensayo se mencionaba que, a pesar de los beneficios significativos conferidos con las terapias avanzadas para la HAP, la media de supervivencia en la HAP de la ES sigue siendo corta, de solamente unos 4 años[34]. En un centro de esclerodermia, la supervivencia a los 10 años desde el momento del diagnóstico de la enfermedad aumentó del 54% en el grupo de 1972-1981 al 66% en el grupo de 1982-1991[35]. En otro estudio se observó que la supervivencia a los 5 años de los pacientes con esclerodermia cutánea

difusa mejoró del 69% en 1990-1993 al 84% en 2000-2003 (p = 0,018), mientras que la supervivencia a los 5 años en los pacientes con esclerodermia cutánea limitada se mantuvo sin cambios y fue del 93 y del 91%, respectivamente[36]. En una encuesta de pacientes en Australia se observó que, a lo largo de los últimos 30 años, la supervivencia mejoró significativamente para las mujeres, pero no para los hombres[37]. En el estudio retrospectivo Spanish Scleroderma Registry se apreciaba un declive significativo de las muertes relacionadas con la enfermedad desde el 72% en el periodo 1990-1999 hasta el 48% en el periodo 2000-2009 (p = 0,006)[22]. Aunque no se ha definido el tratamiento ideal o universal para la esclerodermia, un estudio en el que se comparaba la supervivencia en pacientes tratados apreciaba que era peor en el grupo no tratado con inmunosupresores: 84% a los 24 meses[38].

Exposiciones ambientales

La agrupación geográfica de los casos de esclerodermia sugiere que la exposición al entorno puede ser responsable de la enfermedad, pero aún no hay pruebas definitivas. Las epidemias de enfermedades similares a la esclerodermia después de la exposición a toxinas alimentarias (L-triptófano o aceite de colza adulterado), laborales (sílice) o farmacológicas (p. ej., bleomicina y medios de contraste basados en gadolinio) apoyan la idea de que ciertos compuestos químicos pueden desencadenar una enfermedad fibrótica. Las manifestaciones típicas de la esclerodermia se han descrito entre mineros del carbón y trabajadores expuestos a sílice, en particular hombres. En un metaanálisis de 15 estudios de casos y controles y cuatro estudios de cohortes de exposición a sílice se observaba un cociente de posibilidades (OR) global de 2,81 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,86-4,23; p <0,001) y un riesgo relativo (RR) de 17,52 (IC del 95%, 5,98-51,37; p <0,001), respectivamente[39]. Los casos más probables eran de hombres que manifestaban una afectación cutánea difusa y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)[40]. Aunque se ha observado que la exposición laboral a los disolventes (p. ej., diluyentes o decapantes de pintura, alcoholes minerales, tricloroetileno, tricloroetano, percloroetano, gasolina, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados y disolventes BTX que contienen benceno, tolueno o xileno), metales pesados o cloruro de polivinilo se asocia a la esclerodermia, la función de estos productos como causa de la enfermedad es controvertida y no se ha demostrado.

Casos clínicos han sugerido que la silicona presente en los implantes mamarios puede desempeñar un papel en el desencadenamiento de la esclerodermia. En un estudio reciente en el que se evaluaban los resultados a largo plazo relacionados con implantes en mujeres a las que se colocaron implantes de silicona se indicaba una tasa de incidencia normalizada (TIN) de la esclerodermia de 7 en comparación con la población general[41]. Por el contrario, en otros estudios epidemiológicos no se ha descubierto una incidencia de esclerodermia mayor en las mujeres con implantes mamarios o con exposición a la silicona. Los fármacos y drogas considerados causas potenciales de enfermedades similares a la ES son la bleomicina, la pentazocina y la cocaína. Curiosamente, el consumo de tabaco no se asocia a mayor riesgo de esclerodermia[42]. En un estudio realizado en Canadá se observó que, en realidad, el consumo de tabaco se asociaba a una disminución de la gravedad de la enfermedad cutánea esclerodérmica, aunque los mecanismos de este hallazgo no están claros[43]. Una encuesta en 3.319 pacientes (23% de exfumadores, 11% de fumadores activos) no apreciaba un efecto adverso mayor del tabaquismo sobre la progresión de las manifestaciones cutáneas o pulmonares específicas de la esclerodermia[44].

Características clínicas

Criterios diagnósticos

En 1980 un subcomité del ACR estableció los criterios diagnósticos «preliminares» teniendo en cuenta el consenso de los expertos que evaluaron un estudio multicéntrico en el que se comparó a pacientes con esclerodermia con otros grupos de enfermos[45]. El propósito de estos criterios era proporcionar certeza y coherencia diagnósticas para la investigación y otros trámites documentales. En consecuencia, a pesar de tener una alta especificidad, su sensibilidad era baja en los pacientes con esclerodermia en estadio temprano, y el 20% de los que tenían la enfermedad cutánea limitada no cumplían estos criterios[8]. Desde entonces, los conocimientos sobre la importancia pronóstica de los autoanticuerpos específicos de la esclerodermia aumentaron significativamente, y el uso de la capilaroscopia del pliegue ungueal se convirtió en una herramienta de diagnóstico fiable ampliamente aceptada, lo que apoyó la recomendación de algunos expertos de revisar los criterios de clasificación de 1980 para que también incluyeran a los pacientes con manifestaciones de la enfermedad temprana[19,46]. Por esta razón, el ACR y la EULAR crearon un comité conjunto para definir nuevos criterios de clasificación, que se publicaron en 2013 (tabla 89.1)[9]. El hallazgo único de engrosamiento de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) sigue siendo un criterio que por sí solo es suficiente para clasificar a un paciente como con esclerodermia. Si el engrosamiento cutáneo solo se localiza distal a las articulaciones MCF, se aplica un sistema de puntos basado en la presencia de otras siete manifestaciones específicas, que son engrosamiento de la piel de los dedos, lesiones en la punta de los dedos, telangiectasias, anomalías de los capilares del pliegue ungueal, HAP y/o EPI, FR y autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia. Los pacientes con una puntuación combinada de 9 o más se clasifican como con esclerodermia. Los nuevos criterios tienen una especificidad de 0,91 y una sensibilidad de 0,92, que en general representan un rendimiento mucho mejor en comparación con los criterios anteriores. Sin embargo, los pacientes sin engrosamiento de la piel pero con FR, anomalías de los capilares del pliegue ungueal y autoanticuerpos específicos de la esclerodermia positivos, siguen sin cumplir los criterios ACR/EULAR de 2013.

En estudios longitudinales grandes se ha confirmado que en un alto porcentaje de pacientes con este fenotipo «precoz» se desarrolla esclerodermia en un periodo de seguimiento de 2-4 años[19,47]. Por tanto, aunque los criterios de clasificación son útiles para definir los casos con fines de investigación, el médico debe tener en cuenta las características sutiles de la enfermedad para hacer un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento inmediato. La mayoría de los expertos aceptarían el hallazgo de tres de las cinco características del síndrome de CREST (*c*alcinosis, *R*aynaud, disfunción *e*sofágica, *s*clerodactilia y *t*elangiectasias) para hacer un diagnóstico clínico de esclerodermia. En la práctica clínica es necesario reconocer que, aunque algunos pacientes no presentan cambios cutáneos, tienen la enfermedad sistémica (ES sin esclerodermia), y que muchos pacientes se presentarán con una expresión parcial de la enfermedad (p. ej., solo FR con cambios en los pliegues ungueales) y desarrollarán la enfermedad bien definida más adelante. Los expertos argumentan que debe considerarse el diagnóstico de esclerodermia en los pacientes con expresión parcial, especialmente cuando hay un autoanticuerpo específico relacionado con la esclerodermia, y que han de recibir el tratamiento correspondiente.

Clasificación y subgrupos clínicos

El proceso patológico de la esclerodermia es complejo, y su expresión clínica es muy heterogénea, de forma que la enfermedad se expresa en varios fenotipos clínicos distintos. Clasificar a los pacientes en subtipos es útil tanto para fines de investigación como para la práctica clínica. Un subtipo específico puede definir un mayor riesgo de afectación de órganos internos y el pronóstico general. La forma tradicional de clasificar a los pacientes es por el grado de engrosamiento cutáneo determinado en la exploración física. La piel se puntúa pellizcando un pliegue y decidiendo si está anormalmente engrosado debido al proceso de la esclerodermia. Un comité de expertos decidió por consenso que pueden identificarse dos grandes grupos de pacientes según la distribución de los cambios cutáneos y los resultados clínicos y analíticos asociados (fig. 89.1)[48]. Se considera que los pacientes tienen la *enfermedad cutánea*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

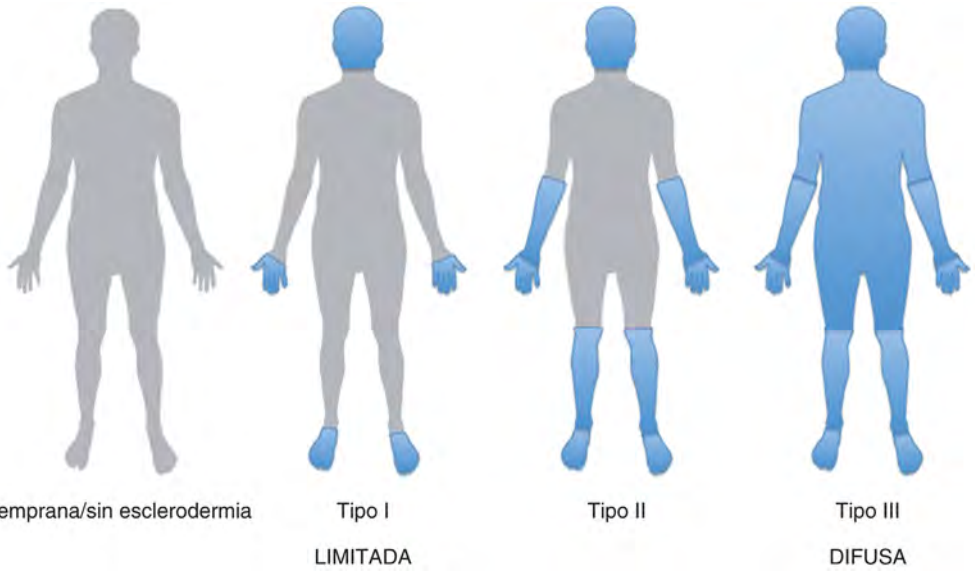
TABLA 89.1 Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism (2013)

Ítem	Subítem	Peso/puntuación[a]
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones MCF *(criterio suficiente)*	—	9
Engrosamiento de la piel de los dedos *(solo se cuenta la puntuación más alta)*	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia en las manos (distal a las MCF, pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones en la punta de los dedos *(solo se cuenta la puntuación más alta)*	Úlceras en pulpejos de los dedos	2
	Cicatrices puntiformes en la punta de los dedos	3
Telangiectasia	—	2
Anomalías de los capilares del pliegue ungueal	—	2
Hipertensión en la arteria pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial *(la puntuación máxima es 2)*	Hipertensión en la arteria pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	—	3
Autoanticuerpos relacionados con la ES *(la puntuación máxima es 3)*	ACA Scl-70 ARN Pol	3

[a]**La puntuación total se determina sumando el peso máximo (puntuación) de cada categoría. Los pacientes con una puntuación total ≥9 se clasifican como con ES definida.**

ACA, anticentrómero; *ARN Pol,* anti-ARN polimerasa III; *ES,* esclerosis sistémica; *MCF,* metacarpofalángicas; *Scl-70,* topoisomerasa 1.

Modificado de van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 65:2737-2747, 2013.



● **Fig. 89.1** Clasificación de la esclerodermia y subgrupos clínicos. La mayoría de los expertos clasifican la esclerodermia en dos grupos principales: limitada y difusa. La esclerodermia limitada comprende a los pacientes con cambios no cutáneos (esclerodermia temprana o esclerosis sistémica «sin» esclerodermia) y puede ser tipo I (fibrosis limitada a los dedos) o II (fibrosis hasta los codos y las rodillas). La esclerodermia difusa (tipo III) afecta a la extremidad más proximal o al tronco (se excluye la cara). *ES,* esclerosis sistémica.

difusa si los cambios de la piel se localizan proximales a los codos y/o las rodillas o en el tronco, con exclusión de la cara. Estos pacientes tienden a tener un mayor riesgo de enfermedad multisistémica y una supervivencia peor. Se considera que los pacientes tienen la *enfermedad limitada* si se producen cambios cutáneos distales a los codos y/o las rodillas y no en el tronco. En este grupo puede haber engrosamiento de la piel de la cara. Algunos médicos sostienen que el término *síndrome de CREST* debe eliminarse y que estos pacientes han de clasificarse en el grupo de la enfermedad cutánea limitada. Otros creen que el síndrome de CREST es un subtipo único dentro del grupo más amplio de enfermedades cutáneas limitadas con una evolución patológica distinta.

Otro sistema de clasificación menos popular divide a los pacientes en tres grupos según los cambios cutáneos: limitado (solo los dedos), intermedio (piel hasta los codos o las rodillas) y difuso (piel por encima de los codos y/o las rodillas y/o el tronco). En los estudios en los que se ha utilizado esta clasificación se ha descubierto que el grupo intermedio presenta resultados clínicos diferenciados, incluida una estadística de supervivencia intermedia entre los subgrupos limitados (mejor) y

difusos (peor)[49]. Se ha reconocido un subtipo de la enfermedad con ausencia de fibrosis cutánea que se ha denominado *esclerodermia sin esclerodermia.* La presencia de autoanticuerpos específicos en el suero predice las características clínicas de la enfermedad, lo que indica que la clasificación puede basarse en el tipo de autoanticuerpos (v. Evolución natural de la enfermedad). En los pacientes con expresión temprana o parcial de la enfermedad (p. ej., FR solo con anomalías del asa capilar del pliegue ungueal) suele diagnosticarse una enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo. Aproximadamente en el 20% de estos pacientes se desarrollarán características claras de la esclerodermia, por lo general en los 2-4 años siguientes[19].

Los pacientes con esclerodermia suelen presentar características de otras enfermedades reumáticas o autoinmunes. Se considera que estos pacientes tienen un *síndrome de superposición.* Los síndromes de superposición más frecuentes son la poliartritis, la miositis, el síndrome seco y el hipotiroidismo. Menos frecuentemente, la esclerodermia puede asociarse a cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, vasculitis, artritis reumatoide y glomerulonefritis pauciinmune asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). La enfermedad mixta del tejido conjuntivo es un síndrome de superposición en el que se manifiestan características de esclerodermia, polimiositis, exantema similar al lupus y poliartritis de tipo reumatoide.

Evolución natural de la enfermedad

La evolución de la enfermedad y el resultado clínico final varían notablemente entre los pacientes que cumplen los criterios para un diagnóstico de esclerodermia. La expresión clínica de los cambios de la enfermedad varía con el tiempo, con características de la vasculopatía, como el FR, manifestándose durante las primeras fases, seguida de un proceso inflamatorio que desencadena grados variables de fibrosis cutánea y de afectación de órganos internos. Los pacientes pueden encuadrarse en subtipos muy distintos de esclerodermia para los que se puede predecir la gravedad de la enfermedad y el tipo de afectación orgánica interna mediante la extensión y el ritmo de piel afectada, la raza, la edad de inicio y los autoanticuerpos asociados. La enfermedad de órganos internos suele ser más grave en los pacientes con afectación cutánea difusa que en la esclerodermia limitada. En una encuesta de 695 pacientes que tenían una consulta de base durante el año posterior al inicio del FR se comprobó que las manifestaciones diferentes del FR eran: esclerosis cutánea (75%), síntomas GI (71%), alteración de la capacidad de difusión para el monóxido menor del 80% de la prevista (65%), úlceras digitales (34%), afectación cardiaca (32%), capacidad vital forzada (CVF) menor del 80% de la prevista (31%), aumento de la presión arterial sistólica pulmonar de más de 40 mmHg (14%) y crisis renal (3%)[50]. Aproximadamente la mitad de estas manifestaciones orgánicas ocurrían en los 2 primeros años tras el inicio del cuadro. Los pacientes que solamente acuden con esclerodactilia tienen mejor pronóstico a largo plazo; sin embargo, un subgrupo de estos pacientes puede desarrollar complicaciones a largo plazo, como disfunción GI, EPI o HP. Los pacientes con afectación cutánea difusa tienen más probabilidades de desarrollar afectación orgánica interna antes durante la evolución de la enfermedad. La progresión del engrosamiento cutáneo se detiene en algunos casos al cabo de varios meses con una enfermedad relativamente leve, mientras que en otros sigue durante años para afectar a la mayor parte de la superficie corporal (v. «Afectación cutánea»).

Principios generales de la evaluación de la enfermedad

Medidas de la actividad y la gravedad de la enfermedad

La determinación y medición de la actividad de la enfermedad, la gravedad y la lesión es uno de los retos del estudio o el cuidado de los pacientes con esclerodermia. Estas medidas no son independientes entre sí, por lo que no pueden considerarse de forma aislada. La actividad es una medida dinámica y reversible de la enfermedad en curso; resulta un reflejo directo de los procesos biológicos que están teniendo lugar, como la inflamación autoinmunomediada o la fibrosis tisular progresiva. La gravedad es una medida de la influencia de la lesión en el enfermo como un todo o en un órgano específico en un momento determinado. En su grado más extremo, la gravedad es una medida de la lesión final irreversible. Resulta importante distinguir la actividad reversible de la enfermedad de la lesión irreversible porque, aunque ambas pueden causar angustia clínica, las intervenciones son diferentes. Los pacientes con esclerodermia acumulan lesiones irreversibles a lo largo del tiempo, por lo que es mejor medir la actividad al principio, cuando la enfermedad puede ser reversible.

La medida de los cambios del grosor de la piel (puntuación cutánea de Rodnan modificada) se usa como una medida sustituta de la gravedad de la enfermedad y un factor predictivo de la extensión de la afectación de los órganos y del pronóstico general (v. «Afectación cutánea»)[51]. También se utiliza como una puntuación cuantificable, fácil de obtener y válida que cambia con el tiempo en respuesta al tratamiento. Por tanto, la puntuación cutánea ahora se utiliza con frecuencia en los estudios clínicos como una medida del resultado principal. En los pacientes con enfermedad cutánea difusa, la mejoría de la puntuación cutánea se asocia a mejor resultado clínico.

También se emplean escalas más detalladas para órganos específicos, así como otras medidas compuestas que incluyen pruebas funcionales y autoevaluaciones de los resultados clínicos. Por ejemplo, se ha desarrollado una herramienta para la evaluación de la piel que combina la puntuación cutánea de Rodnan modificada con una puntuación en una escala visual analógica (EVA) de la evaluación del paciente de la actividad cutánea, una puntuación en una EVA de la evaluación del médico de la actividad cutánea y las medidas obtenidas con un durómetro[52]. Existe un cuestionario validado GI para definir la enfermedad GI de leve a grave[53]. Las herramientas para evaluar la gravedad y los resultados de la HAP relacionada con la esclerodermia son la presión en la arteria pulmonar y la función cardiaca medida mediante cateterismo del corazón derecho y ecocardiografía, la prueba de esfuerzo midiendo la saturación de oxígeno después de una marcha de 6 min, la clase funcional según la New York Heart Association, la gravedad de la disnea en una EVA y las medidas de la calidad de vida y la función obtenidas mediante el Short Form-36 y el Health Assessment Questionnaire and Disability Index (HAQ-DI) y la escala global del médico. Las medidas del resultado que se consideran válidas en los pacientes con esclerodermia son la puntuación del FR para la gravedad del FR, la CVF y el índice de disnea de Mahler para hacer el seguimiento de la EPI, la creatinina sérica, la presión arterial y el hemograma completo durante una crisis renal esclerodérmica, así como la creatina fosfocinasa sérica para controlar la enfermedad muscular.

Varios investigadores[54] han desarrollado una escala para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes individuales, tanto en un momento determinado como longitudinalmente (tabla 89.2). Esta escala se basa en una puntuación que va de 0 (normal) a 4 (fase terminal) para cada sistema orgánico afectado en la esclerodermia y comprende una medida general, junto con medidas del sistema vascular periférico, la piel, las articulaciones y los tendones, el tubo digestivo, los pulmones, el corazón y los riñones. Muchos expertos utilizan ahora esta escala de la gravedad para definir el estado de un paciente en estudios clínicos y en estudios en los que se investiga el riesgo para los resultados clínicos. La escala de gravedad de la enfermedad de Medsger permite medir la actividad de la enfermedad si se utiliza en estudios con observaciones seriadas, cuando las escalas de órganos individuales pueden combinarse en una puntuación compuesta.

El HAQ-DI es una herramienta autoadministrada desarrollada inicialmente para medir el deterioro funcional en la artritis reumatoide, pero también se ha validado y se utiliza en personas con esclerodermia, en las que se relaciona con signos físicos objetivos y refleja el curso de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 89.2 Escala de la gravedad de la esclerosis sistémica de Medsger[a]

Sistema orgánico	0 (normal)	1 (leve)	2 (moderada)	3 (grave)	4 (terminal)
General	Pérdida de peso <5%; Hct +37%; Hb +12,3 g/dl	Pérdida de peso 5-10%; Hct 33-37%; Hb 11-12,2 g/dl	Pérdida de peso 10-15%; Hct 29-33%; Hb 9,7-10,9 g/dl	Pérdida de peso 15-20%; Hct 25-29%; Hb 8,3-9,6 g/dl	Pérdida de peso +20%; Hct 25%; Hb <8,3 g/dl
Vascular periférico	Sin FR; FR que no requiere vasodilatadores	FR que requiere vasodilatadores	Cicatrices puntiformes en los dedos	Úlceras en la punta de los dedos	Gangrena digital
Piel	PCT 0	PCT 1-14	PCT 15-29	PCT 30-39	PCT +40
Articulaciones/ tendones	PDP 0-0,9 cm	PDP 1-1,9 cm	PDP 2-3,9 cm	PDP 4-4,9 cm	PDP +5 cm
Músculo	Fuerza muscular proximal normal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal grave	Necesidad de ayuda para la deambulación
Tubo digestivo	Esofagograma normal; series del intestino delgado normales	Hipoperistaltismo esofágico distal; anomalías en las series del intestino delgado	Necesidad de antibióticos debido a la proliferación bacteriana	Síndrome de malabsorción; episodios de pseudoobstrucción	Necesidad de hiperalimentación
Pulmones	DLCO +80%; CVF +80%; sin fibrosis en la radiografía; PAPe <35 mmHg	DLCO 70-79%; CVF 70-79%; estertores basilares; fibrosis en la radiografía; PAPe 35-49 mmHg	DLCO 50-69%; CVF 50-69%; PAPe 50-64 mmHg	DLCO <50%; CVF <50%; PAPe +65 mmHg	Necesidad de oxígeno
Corazón	ECG normal; FEVI +50%	Defecto de la conducción en el ECG; FEVI 45-49%	Arritmia en el ECG; FEVI 40-44%	Arritmia en el ECG que requiere tratamiento; FEVI 30-40%	ICC; FEVI <30%
Riñones	Sin antecedentes de CRE con creatinina sérica <1,3 mg/dl	Antecedentes de CRE con creatinina sérica <1,5 mg/dl	Antecedentes de CRE con creatinina sérica 1,5-2,4 mg/dl	Antecedentes de CRE con creatinina sérica 2,5-5 mg/dl	Antecedentes de CRE con creatinina sérica >5 mg/dl o necesidad de diálisis

[a]Si un nivel de gravedad incluye dos elementos, solo uno es necesario para que el paciente se clasifique como con la enfermedad con ese nivel de gravedad.

CRE, crisis renal esclerodérmica; *CVF,* capacidad vital forzada; *DLCO,* capacidad de difusión del monóxido de carbono; *ECG,* electrocardiograma; *FEVI,* fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *FR,* fenómeno de Raynaud; *Hb,* hemoglobina; *Hct,* hematocrito; *ICC,* insuficiencia cardiaca congestiva; *PAPe,* presión de la arteria pulmonar estimada; *PCT,* puntuación cutánea total; *PDP,* distancia desde la punta de los dedos hasta la palma en flexión.

Modificado de Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29):S51, 2003.

enfermedad. Los grados más altos de deterioro según las puntuaciones HAQ se han encontrado en pacientes con esclerodermia que tienen la enfermedad cutánea difusa, puntuaciones cutáneas más altas, anomalías de la función de las manos, presencia de miopatía o fricción por contacto y artralgia[55]. La puntuación HAQ varía cuando se producen cambios en la afectación cutánea y en la enfermedad de órganos progresiva[56]. El HAQ es útil para evaluar a los pacientes con FR y se correlaciona con la gravedad y la presencia de úlceras digitales. Los instrumentos EVA que evalúan la enfermedad en varios dominios específicos de la esclerodermia se suman al HAQ para centrarse en los problemas específicos de la esclerodermia, como las medidas del FR y las úlceras digitales. Además, la encuesta Short Form-36, una herramienta simple de autoevaluación formada por 36 preguntas sobre ocho dominios, se utiliza para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud.

Desarrollar una escala de actividad supone un reto mucho mayor que establecer medidas de la gravedad. Los intentos comprenden la evaluación de los cambios de la puntuación cutánea, la definición de evidencias de enfermedad pulmonar activa y la documentación de la insuficiencia cardiaca congestiva o la crisis renal esclerodérmica en curso. Se ha usado una puntuación compuesta generada como una evaluación global del médico para medir la actividad de la enfermedad. Esta puntuación global simple tiene alguna ventaja, pero está influenciada, además de por la actividad de la enfermedad, por la gravedad del órgano y la lesión irreversible[57].

La disponibilidad de herramientas fiables para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento durante los ensayos clínicos ha sido todo un reto. El European Scleroderma Study Group (EScSG) ha desarrollado un índice de actividad preliminar sobre 11 variables de actividad principales identificadas en una cohorte multicéntrica amplia de pacientes con esclerodermia[58]. Este índice proporciona una valoración más específica de órganos que una medida de la actividad global. El concepto y la validez de criterio del EScSG Activity Index (EScSG-AI) se han verificado en otras cohortes; sin embargo, aún no se ha evaluado su fiabilidad[59]. Mediante una estrategia de consenso de expertos, se ha diseñado un índice de respuesta combinada para usar en los ensayos clínicos en la esclerodermia difusa precoz (CRISS) con el objetivo de medir la respuesta al tratamiento usando una sola puntuación que refleje los cambios en parámetros clínicos clave, así como en los resultados manifestados por el paciente[60].

Un cuerpo significativo de investigación se ha dedicado a definir medidas más precisas de la actividad de la enfermedad y el pronóstico, que comprenden la cuantificación de los marcadores serológicos

TABLA 89.3 Autoanticuerpos y fenotipos asociados en la esclerodermia

Antígeno	Subtipo	Fenotipo clínico
Scl-70	Difuso	Fibrosis pulmonar y afectación cardiaca
Centrómero (proteínas B y C)	Limitado	Isquemia digital grave, HAP, síndrome seco y calcinosis
ARN polimerasa III	Difuso	Enfermedad cutánea grave, roces tendinosos, cáncer, EVAG y crisis renal (± sin esclerodermia)
U3-RNP (fibrilarina)	Difuso o limitado	HAP primaria; afectación esofágica, cardiaca y renal; miopatía
Th/To	Limitado	Fibrosis pulmonar, crisis renal infrecuente y disfunción GI inferior
B23	Difuso o limitado	HAP y enfermedad pulmonar
Cardiolipina, β_2GPI	Limitado	HAP y pérdida digital
PM/Scl	Sobreposición	Miositis, fibrosis pulmonar y acroosteolisis
U1-RNP	Sobreposición	LES, artritis inflamatoria y fibrosis pulmonar

EVAG, ectasia vascular del antro gástrico; *GI,* gastrointestinal; *GPI,* glucoproteína I; *HAP,* hipertensión en la arteria pulmonar; *LES,* lupus eritematosos sistémico; *RNP,* partícula de ribonucleoproteína; *Scl-70,* topoisomerasa 1.

Modificado de Boin F, Rosen A: Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 9:165-172, 2007.

de la inflamación, la activación inmunitaria y los subgrupos celulares circulantes, pero ninguna se ha convertido en una herramienta clínicamente útil y ampliamente aceptada. En estos momentos no existe una «prueba de referencia» para medir la actividad de la esclerodermia, y la definición de biomarcadores u otras medidas de la actividad de la enfermedad sigue siendo un desafío importante.

Autoanticuerpos

La medida de los presentes en la esclerodermia puede ser útil para determinar las características clínicas y el pronóstico de la enfermedad. Los autoanticuerpos específicos relacionados con la esclerodermia se han establecido factores predictivos sólidos del patrón de las complicaciones orgánicas y del desenlace de la enfermedad (tabla 89.3)[61]. Los tres tipos de autoanticuerpos de la esclerodermia que se observan con más frecuencia son los anticentrómero, antitopoisomerasa I (anti-Scl-70) y anti-ARN polimerasa III.

Los anticuerpos anticentrómero tienen una especificidad alta en los pacientes con esclerodermia limitada, pero pueden estar presentes en cerca del 5% de los pacientes con enfermedad difusa. Los pacientes con anticuerpos anticentrómero suelen ser mujeres de raza blanca de edad avanzada. La enfermedad cutánea generalmente se limita a los dedos de las manos. El curso de la enfermedad es indolente, y el diagnóstico suele retrasarse hasta que se descubren anticuerpos anticentrómero o se hace evidente la enfermedad orgánica tardía. Es frecuente que los pacientes tengan características del síndrome de CREST. La calcinosis subcutánea es una manifestación tardía que aparece como pequeñas agrupaciones en áreas de los dedos y a lo largo del antebrazo y la parte anterior de la pierna. En el grupo con positividad para anticuerpos anticentrómero, el FR puede agravarse y se asocia a mayor riesgo de enfermedad macrovascular; causa gangrena digital y amputación. La EPI es menos frecuente, pero se produce enfermedad vascular pulmonar progresiva con HAP e insuficiencia cardiaca derecha en una proporción significativa de pacientes. En conjunto, los estudios epidemiológicos indican que los anticuerpos anticentrómero son factores predictivos de un pronóstico favorable. Tanto los dirigidos contra diferentes epítopos como los dirigidos en la esclerodermia también pueden observarse en pacientes con síndrome de Sjögren primario, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria[62].

Los anticuerpos anti-Scl-70 están presentes fundamentalmente en la afectación cutánea difusa, pero pueden detectarse hasta en el 30% de los pacientes con esclerodermia limitada. La positividad de anti-Scl-70 se asocia a afectación orgánica, sobre todo EPI grave, artritis, roces de fricción tendinosos, CRE y cardiopatía. La asociación entre la EPI y el anti-Scl-70 es independiente del grado de afectación cutánea. La positividad de este anticuerpo en pacientes afroamericanos conlleva un pronóstico especialmente malo y mayor mortalidad relacionada con la esclerodermia. Generalmente los pacientes tienen una enfermedad cutánea difusa y corren riesgo de que se produzcan cambios rápidos en la piel y crisis renales, habitualmente en los primeros años desde el inicio de la enfermedad. El FR puede ser el primer síntoma, con mayor riesgo de úlceras isquémicas digitales recurrentes. En los pacientes con cambios cutáneos difusos es frecuente la afectación de los tendones y las articulaciones, lo que causa contracturas, especialmente en los dedos de las manos y los codos. El grado de engrosamiento de la piel varía mucho en estos pacientes, pero generalmente el nivel de gravedad de la afectación cutánea se establece en los primeros 1-3 años de la enfermedad.

Los anticuerpos anti-ARN polimerasa III se asocian a enfermedad cutánea difusa rápida y agresiva y mayor riesgo de afectación renal, así como de hemorragias digestivas por ectasia vascular antral gástrica (EVAG)[63]. Estos pacientes tienen la peor enfermedad cutánea, que se extiende rápidamente y se asocia a signos y síntomas de fibrosis tisular profunda que afecta a las articulaciones, los tendones y los músculos. Las contracturas en flexión de los dedos de las manos, las muñecas, los codos, los hombros, las caderas, las rodillas y los tobillos son las complicaciones que pueden aparecer en los primeros meses desde el inicio de la actividad de la enfermedad. La fricción tendinosa por contacto es frecuente. La miopatía «fibrosante» sin inflamación, junto con la artropatía y la enfermedad cutánea, conducen a la pérdida de la fuerza y la flexibilidad. En las primeras fases de la enfermedad se produce una discapacidad significativa. Aproximadamente el 25-40% de los pacientes con positividad para este anticuerpo tienen alto riesgo de desarrollar nefropatía esclerodérmica con crisis hipertensivas e insuficiencia renal. Este riesgo es mayor en las primeras fases, cuando se producen cambios cutáneos rápidamente progresivos. Las personas con este anticuerpo presentan menos probabilidades de desarrollar afectación pulmonar. Las cardiopatías pueden ser una complicación tardía. La afectación de la piel y de partes blandas es el problema más preocupante a largo plazo en este subtipo de esclerodermia y una fuente importante de discapacidad.

En los estudios realizados en diferentes países se ha observado una asociación constante entre la esclerodermia y las neoplasias malignas subyacentes en sujetos positivos para los anti-ARN polimerasa III[64-66]. Se ha descrito una estrecha relación temporal entre la detección de cáncer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(sobre todo de mama y pulmón) y el inicio de esclerodermia, lo que señala la importancia del cribado apropiado de las enfermedades neoplásicas subyacentes en este subgrupo de pacientes.

Los anticuerpos que exhiben un patrón de tinción nucleolar típico mediante una prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) de inmunofluorescencia indirecta pueden detectarse hasta en el 40% de los pacientes con esclerodermia asociados a fenotipos y resultados clínicos específicos[67]. De estos, los anticuerpos anti-Th/To y anti-PM/Scl se asocian a enfermedad cutánea limitada, mientras que los anti-U3-RNP (fibrilarina) se asocian a la enfermedad difusa. Los pacientes con anticuerpos anti-Th/To tienen más riesgo de desarrollar EPI grave e HP. Los anti-U3-RNP predicen un pronóstico menos favorable con una mayor frecuencia de afectación de órganos internos, como EPI, HAP y crisis renal. Este subgrupo de autoanticuerpos está presente con frecuencia en los afroamericanos con enfermedad cutánea difusa y mal pronóstico. Estos pacientes tienen a menudo cambios cutáneos de hiperpigmentación e hipopigmentación y contracturas de las articulaciones grandes asociadas a miopatía inflamatoria o fibrótica que causan una morbilidad significativa. La cardiopatía suele ser subclínica hasta las fases avanzadas de la enfermedad, cuando puede producirse insuficiencia cardiaca derecha e izquierda.

Los anticuerpos anti-PM/Scl, anti-Ku y anti-U1-RNP se observan principalmente en pacientes con síndromes de superposición. La presencia de anti-PM/Scl se asocia a inicio agudo de debilidad como resultado de la miopatía inflamatoria y a mayor riesgo de EPI. La positividad de anti-Ku está muy asociada a la afectación muscular y articular. Los anticuerpos anti-U1-RNP se observan en pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo, particularmente en afroamericanos con esclerodermia limitada. La poliartritis, la miositis y el lupus con afectación cutánea o renal son complicaciones habituales. La enfermedad cutánea difusa y el riesgo de un inicio tardío de HAP están aumentados globalmente. Subtipos de autoanticuerpos menos frecuentes se han asociado a manifestaciones clínicas singulares, incluidos los anti-B23 con HAP, los anti-IFI-16 con isquemia digital y los anti-RNPC-3 con EPI y riesgo de cáncer[68,69]. Varios estudios recientes también han mencionado la detección en pacientes con esclerodermia de autoanticuerpos dirigidos contra receptores funcionales[70]. Estos incluyen autoanticuerpos frente al receptor de tipo I de la angiotensina II (AT1R), el receptor tipo A de la endotelina 1 (ETAR), el receptor muscarínico 3 (M3R) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR)[71,72]. Se necesitan estudios epidemiológicos y mecanísticos más amplios para confirmar su relevancia y su papel en la patogenia de la enfermedad. Los anticuerpos anti-SS-A/Ro52 están presentes en el 35,6% de los pacientes con esclerodermia, aunque no se asocian a manifestaciones clínicas específicas. La prueba de ANA puede ser negativa hasta en el 11% de los pacientes con esclerodermia.

Manifestaciones clínicas

Principios generales

Varios principios básicos pueden ser de ayuda en el abordaje de los pacientes con esclerodermia. El primer principio es que la esclerodermia se divide en diferentes subtipos, cada uno con un fenotipo clínico único; por tanto, determinar cuidadosamente el subtipo específico del paciente sienta las bases para decidir la estrategia terapéutica más adecuada. Incluso en un subtipo concreto, las manifestaciones clínicas y la actividad de la enfermedad en la esclerodermia pueden ser muy variables, lo que refleja probablemente las diferentes predisposiciones a complicaciones sistémicas o al riesgo de padecerlas. También son el resultado de un proceso biológico dinámico único de la esclerodermia, que presenta grados de actividad de la enfermedad que varían con el tiempo y que pueden cambiar de naturaleza en etapas diferentes. En la fase inicial suele haber signos de acontecimientos inflamatorios clásicos, visibles en la piel y en partes blandas, pero más adelante predomina un proceso fibrótico y, aunque sea subclínico, causa gradualmente una afectación multiorgánica. A lo largo de todo el proceso de la enfermedad existe una vasculopatía notoria en arterias periféricas y vasos tisulares pequeños. Esta vasculopatía es la responsable del FR precoz en el transcurso de la enfermedad y puede conducir con el tiempo a una afectación de órganos importantes, como crisis renal esclerodérmica (CRE), HP, úlceras digitales y cardiopatía.

Aunque la piel puede ser el sitio de los hallazgos físicos más llamativos, la esclerodermia es una enfermedad multisistémica, y el médico debe buscar complicaciones tempranas en órganos. Aunque lo ideal sería contar con un fármaco modificador de la enfermedad que controle todas las manifestaciones clínicas de la esclerodermia, el manejo más satisfactorio de este cuadro se ha centrado en un abordaje específico de órgano. Es preciso identificar pronto la afectación orgánica oculta para poder implementar una terapia dirigida y personalizar el programa de tratamiento hacia aspectos de la enfermedad activa (p. ej., EPI activa aislada). Cuando un paciente presenta una enfermedad cutánea inflamatoria rápidamente progresiva sin signos precoces de afectación de otros órganos vitales, parece razonable utilizar un tratamiento combinado o una inmunosupresión secuencial, seguido por inmunosupresión de mantenimiento durante un tiempo prolongado. El programa antiinflamatorio se acopla entonces a intervenciones terapéuticas específicas del órgano necesarias (v. apartados siguientes). El componente que falta para un abordaje verdaderamente integral es la disponibilidad de un fármaco antifibrótico directo capaz de prevenir el progreso de la fibrosis una vez que la fase inflamatoria está bajo control. Además, actualmente están manejándose las manifestaciones vasculares relacionadas con la esclerodermia con fármacos vasoactivos eficaces, si bien no hay perspectivas claras sobre el papel real de la inmunosupresión en la prevención del inicio y la progresión de la vasculopatía sistémica.

Obviamente, la intervención temprana es lo más importante para tener éxito; una vez que se establecen las lesiones irreversibles en los tejidos o los órganos, el tratamiento de apoyo se convierte en la opción principal y, con frecuencia, en la única. Más recientemente se ha usado una amplia gama de fármacos biológicos dirigidos a vías inflamatorias específicas y agentes con efectos antifibróticos, solos o combinados, para intentar controlar la enfermedad agresiva. La enfermedad grave que no responde también está tratándose con estrategias terapéuticas mielo- o inmunoablativas, con o sin trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Estas estrategias pueden lograr el control rápido de la enfermedad cutánea y la estabilización de la función pulmonar, y en un estudio un aumento de la supervivencia global y libre de incidentes[73-76]. Sin embargo, la morbimortalidad relacionada con el tratamiento a base de estos protocolos sigue siendo una preocupación importante y justifica que los médicos sean escrupulosos en la selección de los candidatos. Además, los datos a largo plazo relativos a la duración de los efectos beneficiosos, así como a la posibilidad de complicaciones tardías (p. ej., neoplasias malignas), son limitados. Al final, es preciso llevar a cabo más investigaciones para determinar si los resultados favorables obtenidos con los programas de tratamiento mieloablativo se deben a una inmunosupresión intensa y prolongada o a una «restauración» verdadera de la respuesta inmunitaria desregulada.

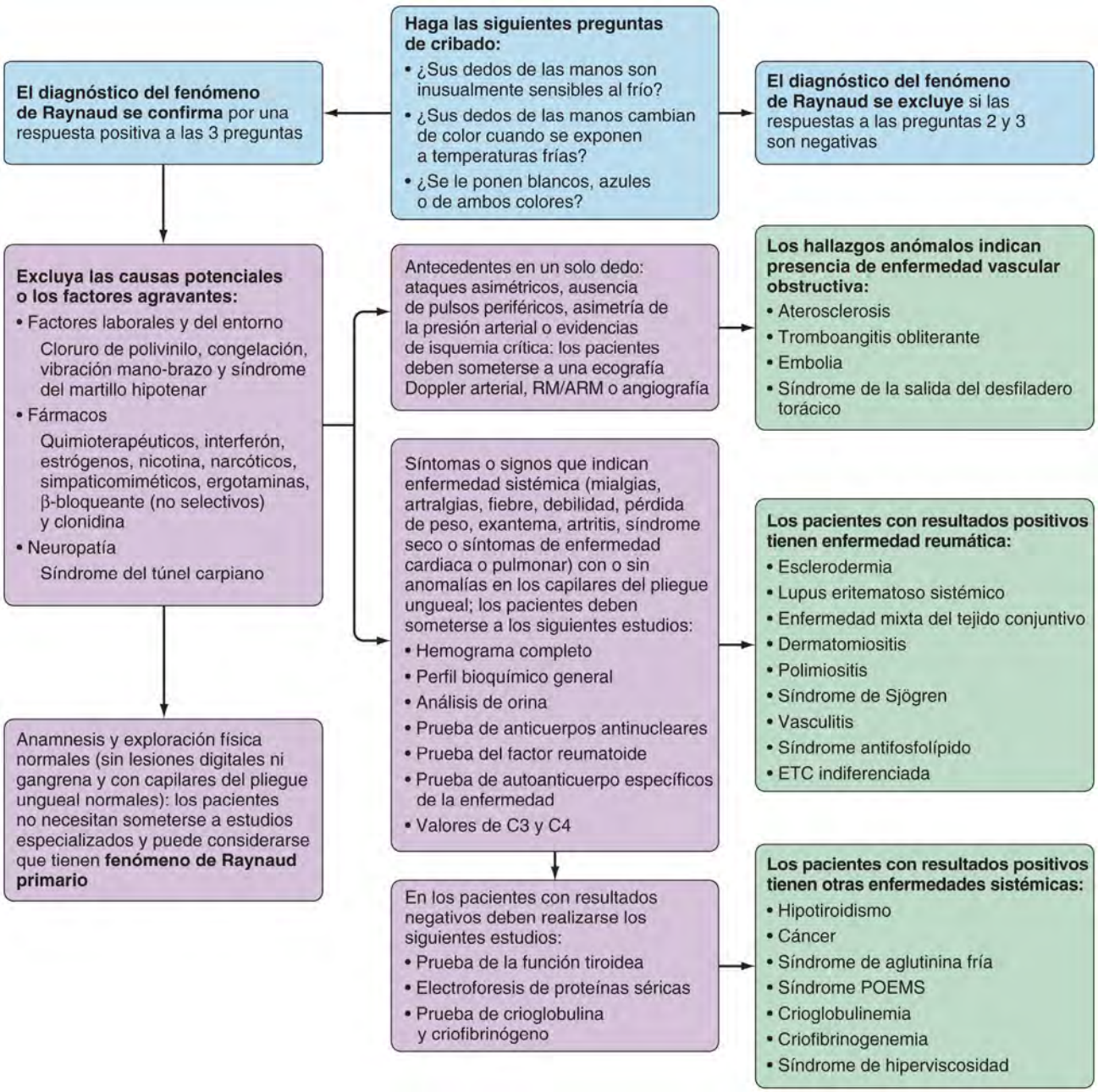
Fenómeno de Raynaud

PUNTOS CLAVE

- El FR es frecuente en la población general y generalmente se presenta con un curso clínico benigno.
- En la esclerodermia el FR es más sintomático clínicamente y puede asociarse a manifestaciones de isquemia digital.
- En el FR asociado a la esclerodermia se producen anomalías de la regulación vasomotora, con disfunción endotelial progresiva y daños vasculares estructurales.
- El tratamiento del FR debe incluir el control de una vasorreactividad excesiva, la prevención de episodios microtrombóticos y la modificación de la enfermedad vascular estructural.

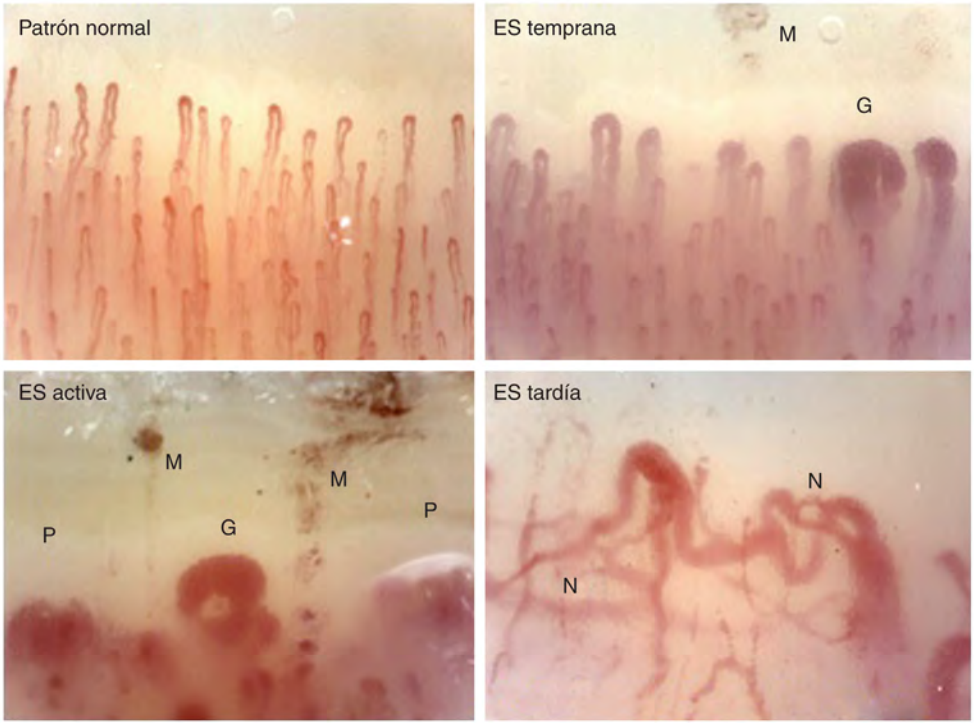
● **Fig. 89.2** Fenómeno de Raynaud activo con palidez bien delimitada en la punta de los dedos en un paciente con esclerodermia.

El FR es una respuesta vascular exagerada de la circulación arterial de los dedos provocada por la baja temperatura ambiental y el estrés emocional. El diagnóstico se basa en los antecedentes de sensibilidad excesiva al frío y de episodios recurrentes de palidez muy delimitada y/o cianosis de la piel de los dedos (fig. 89.2). La palidez refleja el vasoespasmo de la arteria digital, y la cianosis se produce debido a la desoxigenación del flujo sanguíneo venoso lento. A continuación puede aparecer algo de rubor (enrojecimiento) cutáneo debido a la hiperemia reactiva que se produce una vez que se restaura el flujo sanguíneo normal. Varios estudios en todo el mundo calculan una prevalencia del FR que oscila entre el 3 y el 15% de la población general. Es más frecuente en las mujeres (3-4:1) y en su forma primaria suele aparecer antes de los 20 años. Durante la exposición al frío (en especial durante los cambios de temperatura y en los meses de invierno) aumentan la frecuencia y la intensidad de los ataques de FR. Clínicamente el FR puede clasificarse en las formas primaria y secundaria (fig. 89.3). En la primaria se producen episodios vasoespásticos recidivantes en ausencia de un proceso



● **Fig. 89.3** Abordaje para el diagnóstico del fenómeno de Raynaud. *ARM,* angiografía por resonancia magnética; *ETC,* enfermedad del tejido conjuntivo; *POEMS,* polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel; *RM,* resonancia magnética.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 89.4** Patrones de las anomalías capilares del pliegue ungueal evaluadas mediante capilaroscopia con vídeo en pacientes con esclerodermia. *Imagen superior derecha.* «Patrón temprano» en el que se observan algunos capilares dilatados/gigantes, algunas hemorragias capilares y ausencia de evidencias de pérdida o distorsión de los capilares. *Imagen inferior izquierda.* El «patrón activo» se presenta con asas capilares dilatadas y microhemorragias frecuentes, pérdida moderada de capilares y desorganización leve de la estructura capilar. *Imagen inferior derecha.* El «patrón tardío» se caracteriza por pérdida grave de capilares con áreas avasculares, capilares tupidos/ramificados (neovascularización) y desorganización de la estructura capilar normal. *ES,* esclerosis sistémica; *G,* capilares gigantes; *M,* microhemorragias; *N,* neoangiogénesis; *P,* pérdida de capilares. (Por cortesía del profesor Maurizio Cutolo.)

patológico subyacente. El inicio en una edad temprana (<20 años), las manifestaciones simétricas de los síntomas, la gravedad de leve a moderada, la ausencia de asociación con ulceración digital o gangrena tisular, la exploración capilar normal del pliegue ungueal y un título de ANA negativo son indicativos de FR primario[77]. El FR secundario se produce en una variedad de contextos, que incluyen enfermedades reumáticas autoinmunes, como esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren y dermatomiositis/polimiositis; traumatismos laborales (p. ej., síndrome del martillo hipotenar); uso de ciertos fármacos o toxinas (p. ej., antimigrañosos, derivados de la ergotamina, anfetaminas y antineoplásicos, especialmente cisplatino y bleomicina); anomalías hematológicas, como crioglobulinemia, paraproteinemia, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos) y criofibrinogenemia; causas laborales y ambientales, incluyendo traumatismos vasculares (p. ej., lesión de la arteria cubital distal en el síndrome del martillo hipotenar, utilización de herramientas vibratorias, sabañones y síndrome del túnel del carpo), y la enfermedad vascular compresiva u obstructiva (p. ej., síndrome de la salida torácica). El hipotiroidismo puede predisponer al FR. La vasculitis puede causar isquemias digitales, pero la ausencia de cambios de color reversibles e inducidos por el frío ayuda a distinguirla de un FR verdadero.

La capilaroscopia del pliegue ungueal es la herramienta que más se usa en la cabecera para diferenciar a los pacientes con FR primario de los que tienen esclerodermia u otra enfermedad reumática. Maricq y LeRoy describieron por primera vez el patrón anormal de los capilares del pliegue ungueal que se observa en la esclerodermia[78]. Se ha descrito también la utilidad de la evaluación de los patrones de las anomalías capilares del pliegue ungueal para controlar la progresión hacia manifestaciones más graves de la enfermedad[79]. El método de detección más simple consiste en recubrir la piel del pliegue ungueal con aceite de inmersión y después observar la zona con un microscopio de disección bifocal o con un dispositivo portátil, como un oftalmoscopio fijado en 20 o 40 dioptrías. También pueden emplearse dermatoscopios portátiles para realizar una exploración rápida y eficaz de esta zona[80]. En centros especializados se ha utilizado una técnica de videocapilaroscopia computarizada del pliegue ungueal que proporciona imágenes digitales mejoradas con las que pueden evaluarse el flujo sanguíneo local y hacerse el seguimiento del curso de la enfermedad[81]. Los pacientes con FR primario tienen asas capilares del pliegue ungueal normales, finas y «en empalizada» (fig. 89.4), mientras que en el FR secundario la dilatación/extensión y la pérdida de las asas capilares representan indicios de enfermedad microvascular.

En la esclerodermia los patrones de las anomalías capilares parecen relacionarse con el curso de las manifestaciones de la enfermedad sistémica. La dilatación capilar (capilares gigantes), las microhemorragias y cierta desorganización de la red capilar son típicas de la enfermedad temprana; en las últimas fases de la esclerodermia se observan zonas avasculares, vacías, y signos de neoangiogénesis con distorsión estructural grosera[82,83]. Las características clínicas de la esclerodermia se desarrollan en aproximadamente el 20-30% de los pacientes que en el momento de la presentación tienen FR y cambios anormales en los capilares del pliegue ungueal pero no cumplen los criterios diagnósticos, generalmente en un periodo de 3-4 años[19]. Los pacientes que se presentan con FR, cambios capilares en el pliegue ungueal y positividad de autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia tienen una probabilidad del 70-80% de desarrollar esclerodermia en los 2-3 años siguientes a la presentación. Por tanto, la capilaroscopia representa una

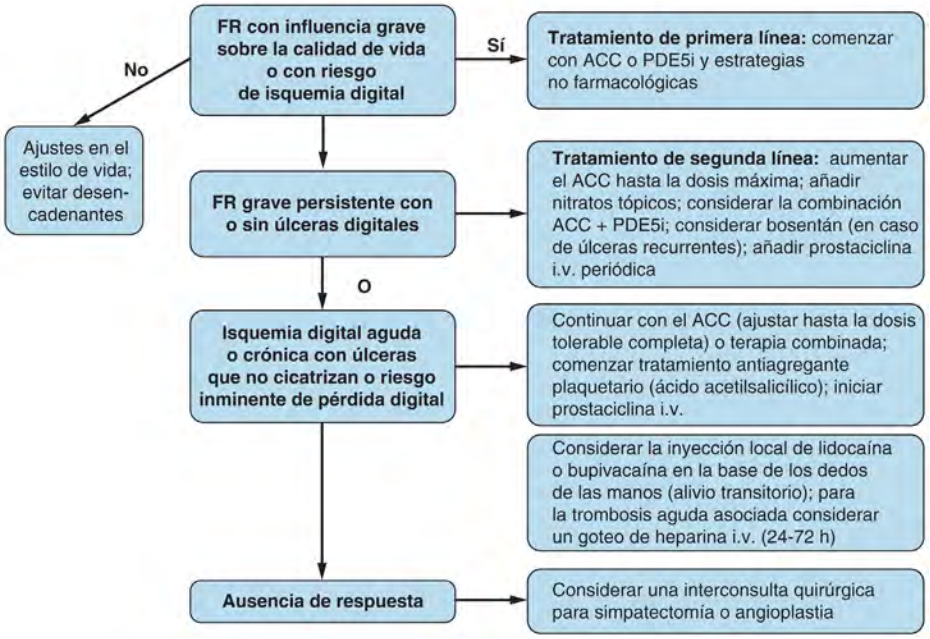
● **Fig. 89.5** La esclerodermia y el fenómeno de Raynaud pueden asociarse a ulceraciones de los dedos e isquemia digital grave. (A) Úlceras traumáticas sobre las articulaciones interfalángicas proximales. (B y C) Úlceras digitales isquémicas causadas por la enfermedad de las arterias pequeñas. (D) Gangrena digital como resultado de la enfermedad macrovascular.

importante herramienta estándar para la exploración de los pacientes que se presentan con FR y puede ayudar a distinguir la presencia de FR primario de una esclerodermia precoz.

El FR ocurre en la práctica totalidad de los pacientes con esclerodermia y a menudo es el primer síntoma de la enfermedad. En la esclerodermia el FR y la isquemia digital son las manifestaciones clínicas tanto de la regulación anormal del control vasomotor local como de la enfermedad vascular estructural permanente. Normalmente la vasoconstricción inducida por el frío de los vasos sanguíneos periféricos se produce a través de la estimulación simpática. Las anomalías de la termorregulación se asocian a una vasculopatía no vasculítica, que se caracteriza por disfunción endotelial y proliferación fibrótica, que produce un aumento del contenido de colágeno de la íntima de los vasos pequeños y medianos, lo que causa pérdida de la flexibilidad y obliteración de la luz de los vasos. Las fositas digitales con pérdida de tejido de la punta de los dedos y las ulceraciones pequeñas, superficiales y dolorosas son muy frecuentes (30-50%) y por lo general, una consecuencia de la enfermedad que afecta a las arterias pequeñas y las arteriolas de la piel (fig. 89.5). La ulceración extensa y profunda de la parte distal de los dedos es una consecuencia de la oclusión de los vasos más grandes (p. ej., la arteria digital) asociada a vasoespasmo grave y generalmente se presenta como una demarcación clara de la parte distal de los dedos, con dolor intenso y localizado debido a la isquemia. El fracaso para revertir estos acontecimientos puede conducir a la pérdida de todo el dedo o de la extremidad debido al infarto del tejido profundo.

Aunque pueden usarse varios métodos para puntuar los ataques de FR de forma objetiva, ninguna prueba se considera lo bastante práctica o reproducible para sustituir los criterios clínicos para el diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes con un ataque de FR activo se presentan con las puntas de los dedos de las manos o de los pies afectados frías, y puede existir una línea de demarcación de la palidez o la cianosis de la piel. Si no se trata, en las fases posteriores del FR grave pueden observarse signos de isquemia digital crítica que produce ulceraciones dolorosas que no remiten. Estos hallazgos justifican el tratamiento médico inmediato. Pueden utilizarse varios métodos para evaluar la gravedad del FR. Tradicionalmente se pide al paciente que registre en un diario la frecuencia y la duración de los ataques durante los días de actividad habitual. La puntuación del trastorno de Raynaud (RCS) es una medida basada en el paciente que tiene en cuenta la influencia del FR en el paciente y comprende el dolor, el malestar y el efecto sobre la función diaria. Se ha propuesto un índice compuesto que emplea seis medidas de resultados, incluida la RCS, la frecuencia y la duración de los ataques, los síntomas del ataque y la EVA del paciente y del médico de la valoración global, con el fin de intentar normalizar las mediciones de los resultados para evaluar el efecto terapéutico en los ensayos clínicos para el FR[84]. Esta puntuación compuesta parece ser prometedora para reducir la elevada tasa de respuesta al placebo que suele observarse cuando solamente se mide un resultado en los estudios clínicos. Se han empleado también otras medidas analíticas, como el láser Doppler, la termografía y la pletismografía, en un intento de obtener datos objetivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 89.6** Abordaje para el tratamiento farmacológico del fenómeno de Raynaud (FR) y la isquemia digital aguda. *ACC,* antagonistas de los canales del calcio; *PDE5i,* inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Tratamiento del fenómeno de Raynaud y de la isquemia digital

El objetivo principal del tratamiento del FR es mejorar la calidad de vida y prevenir la isquemia digital secundaria mediante el uso de medidas farmacológicas y no farmacológicas (fig. 89.6). En el contexto de la isquemia digital aguda se requiere una intervención rápida con ambas modalidades de tratamiento. El tratamiento no farmacológico resulta esencial para un manejo eficaz. Comienza por la educación del paciente acerca de las causas del FR y la transmisión de una estrategia clara con el fin de evitar desencadenantes de los episodios de FR mediante cambios en el estilo de vida. La prevención principal y más importante es evitar las bajas temperaturas ambientales, en particular la transición rápida de un entorno cálido o muy caliente a uno frío. Una temperatura ambiente cálida reduce la frecuencia y la gravedad del FR primario y del secundario. La vestimenta debe tener varias capas de ropa holgada para mantener una temperatura corporal central cálida y no solo el calor en las extremidades afectadas. Los pacientes con un episodio isquémico agudo se tratan mejor con reposo en un entorno cálido (en casa o en el hospital), aislado de las bajas temperaturas. Otros tratamientos posibles consisten en reducir al mínimo la angustia emocional (disminución del tono simpático) y evitar los factores agravantes, como el consumo de tabaco, los fármacos simpaticomiméticos (p. ej., preparados para el trastorno del déficit de atención), los fármacos para la migraña (p. ej., agonistas de la serotonina) y los β-bloqueantes no selectivos (p. ej., propranolol). Aunque se ha observado que las terapias conductuales (como la biorretroalimentación, el entrenamiento autógeno y el condicionamiento clásico) son útiles, su beneficio es controvertido y no desempeñan ninguna función en el tratamiento de la isquemia aguda relacionada con la esclerodermia[85]. De hecho, la biorretroalimentación sola no es útil para el FR primario.

La farmacoterapia para el FR en la esclerodermia consiste en el uso de una variedad de vasodilatadores orales o sistémicos. Los antagonistas del calcio se consideran los fármacos de primera línea para el tratamiento del FR. Actúan principalmente induciendo vasodilatación arterial a través de la inhibición directa de la contracción de las células del músculo liso de los vasos, pero también proporcionan otros beneficios, como la disminución del estrés oxidativo y la inhibición de la activación plaquetaria[86,87]. En la mayoría de los estudios publicados en los que se ha evaluado la eficacia de los antagonistas del calcio en el FR se han utilizado dihidropiridinas (p. ej., nifedipino, amlodipino, nisoldipino, isradipino y felodipino), y en algunos se han analizado fármacos no dihidropiridínicos. Parece que los antagonistas del calcio son más eficaces en el FR primario que en el secundario[88,89]. En un metaanálisis de 17 estudios en los que se evaluó la eficacia de las formulaciones de antagonistas del calcio de acción corta y de acción prolongada se registró una disminución del 33% de la gravedad de los ataques y una disminución de cerca del 50% del número de ataques a la semana[90]. La recomendación actual para el tratamiento del FR no urgente es el uso de una formulación de liberación prolongada de un antagonista de los canales del calcio. La dosis debe ajustarse según la eficacia clínica, y han de controlarse los efectos adversos frecuentes (p. ej., hipotensión, cefalea y edema de los pies). En los casos urgentes se prefiere una formulación de acción corta, pero la titulación debe controlarse cuidadosamente. Aunque probablemente los antagonistas de los canales del calcio son los fármacos más eficaces, también se han utilizado otros muchos vasodilatadores con indicios de eficacia, como nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i, p. ej., sildenafilo) y prostaglandinas intravenosas.

Entre otros fármacos que se están probando para el tratamiento del FR se encuentran los que aumentan la disponibilidad de óxido nítrico (p. ej., cilostazol), antagonistas de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina), inhibidores de ρ-cinasa, inyección local de toxina botulínica, antioxidantes (acetilcisteína), bloqueantes del receptor de angiotensina y antagonistas selectivos del receptor adrenérgico α2. En los casos resistentes puede emplearse una combinación de estos fármacos, si se tolera. Se han usado diversas formulaciones de nitroglicerina tópica y oral. Aunque se obtiene cierto grado de eficacia, el uso de nitroglicerina está limitado por los efectos adversos considerables, como cefalea, mareos e irritación cutánea local. Se cree que los PDE5i de la guanina monofosfato cíclico son eficaces en el tratamiento del FR al mantener el efecto vasodilatador del óxido nítrico[91,92]. En los estudios en los que se han utilizado PDEi se han registrado efectos variables pero generalmente beneficiosos en el manejo del FR. En una revisión sistemática y en un metaanálisis de los PDE5i (como sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo) para el tratamiento del FR secundario se observaron mejorías estadísticamente significativas de la RCS, la frecuencia de los ataques de FR y la duración diaria de los ataques de FR[93]. A pesar

de la ventaja teórica de los inhibidores de la ECA, en un estudio del quinapril se demostró que estos fármacos no afectan a la aparición de úlceras digitales o a la frecuencia o la gravedad de los episodios de FR[94]. Por tanto, aunque los ECA son críticos para el tratamiento de la crisis renal esclerodérmica (v. «Afectación renal»), no tienen una función importante en el tratamiento del FR.

Se está dando una nueva importancia a la prevención de la enfermedad vascular esclerodérmica mediante el uso de fármacos inmunodepresores y vasoprotectores. Los inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A) reductasa (estatinas) pueden modificar potencialmente la progresión de la lesión vascular y prevenir la isquemia vascular a través de diferentes funciones pleotropas, como la mejora de la disfunción endotelial, la reducción de la coagulación y la introducción de efectos antiinflamatorios leves[95]. Los datos indican que las estatinas pueden aumentar el número de células progenitoras endoteliales y mejorar la remodelación vascular después de la lesión[96,97]. Aunque en un estudio aleatorizado controlado con placebo del empleo de estatinas en la esclerodermia demostraba una reducción significativa del número de úlceras digitales que se formaron, se necesitan más estudios[98].

Las infusiones intravenosas de prostaciclinas vasodilatadoras (p. ej., alprostadilo, epoprostenol, iloprost y treprostinil) reducen la gravedad y la frecuencia de los ataques de FR y son más útiles durante los periodos de isquemia crítica sostenida[99]. Los efectos de estos fármacos en el tratamiento del FR incluyen un intenso efecto vasodilatador, la inhibición de la agregación plaquetaria y la mejora de la función vascular a través de otros mecanismos. Una prostaciclina suministrada mediante infusión intravenosa se puede administrar de forma intermitente a los pacientes con esclerodermia durante los meses de invierno o durante todo el año, o pueden utilizarse de forma aguda durante una crisis vascular. Las prostaciclinas orales no han demostrado aún su eficacia.

La endotelina 1 está muy relacionada con la patogenia del FR y la enfermedad vascular de la esclerodermia[100]. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico, se demostró la eficacia del bosentán, un bloqueante del receptor de endotelina 1, en la prevención de nuevas úlceras digitales y la mejora de la función de las manos, pero no mejoraban los FR ni la curación de las úlceras existentes en comparación con el placebo[101].

La simpatectomía es una opción viable para los pacientes con FR que no responden al tratamiento médico y debe considerarse una intervención aguda durante un episodio isquémico crítico. La simpatectomía digital localizada con lisis de la fibrosis alrededor de los vasos es eficaz para la isquemia aguda y, en la mayoría de los casos, ha sustituido a la simpatectomía cervical[102]. La respuesta a la simpatectomía no se mantiene en el tiempo, lo que sugiere un beneficio limitado a largo plazo. De hecho, los ataques de FR se repiten más adelante y se requiere un tratamiento médico para prevenir nuevos episodios. En informes sin control, las inyecciones de toxina botulínica A en las manos y los dedos han demostrado efectos favorables tanto en el tratamiento de la isquemia digital aguda como en el control de la actividad vasoespástica crónica[103]. Sin embargo, en un ensayo con control de placebo de toxina botulínica A inyectada en los dedos de las manos de pacientes con esclerodermia no se apreciaron beneficios clínicos ni en el flujo sanguíneo digital[104]. Por tanto, debe estudiarse más a fondo el papel exacto de la terapia de inyección botulínica. Cuando se produce isquemia digital aguda, ha de realizarse una evaluación cuidadosa de la enfermedad macrovascular corregible, en especial cuando está demarcado todo el dedo o el episodio afecta a una extremidad inferior. En este contexto se recomienda realizar los estudios apropiados, como ecografía Doppler arterial o angiografía. Si existe enfermedad macrovascular, la cirugía vascular puede ayudar a aliviar el proceso oclusivo. En los pacientes con esclerodermia puede producirse una afectación preferente de la arteria cubital[105].

Los pacientes con isquemia digital crítica necesitan una atención inmediata y en algunos casos deben ser hospitalizados para reducir la actividad vasoespástica, mantener el calor e iniciar rápidamente el tratamiento vasodilatador. Aunque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico formal, los expertos están de acuerdo en que las infusiones de prostaglandinas vasodilatadoras intravenosas pueden maximizar eficazmente la vasodilatación. El tratamiento antiagregante plaquetario con dosis bajas de ácido acetilsalicílico puede ser útil, pero no se han demostrado sus beneficios en la fase aguda. La heparinización puede considerarse durante las crisis isquémicas agudas de los dedos, pero no se recomienda la anticoagulación crónica en la esclerodermia. Puede considerarse la fibrinolisis para tratar la oclusión aguda de los vasos arteriales de mayor tamaño, pero no se ha estudiado el uso habitual de esta práctica en la isquemia digital crítica relacionada con la esclerodermia. La simpatectomía química del dedo afectado mediante infiltración local de lidocaína o bupivacaína puede proporcionar alivio inmediato. En los casos resistentes se emplea un abordaje quirúrgico para la simpatectomía digital.

Las lesiones isquémicas digitales han de tratarse con antibióticos tópicos y lavado diario con agua y jabón. Los procedimientos de desbridamiento deben realizarse con mucho cuidado porque el traumatismo tisular puede extender la lesión local debido a la naturaleza avascular del tejido digital afectado. Debe permitirse que se produzca la autoamputación de las lesiones de las puntas de los dedos de la mano que progresan a gangrena seca. Es mejor ofrecer la amputación quirúrgica solo en los casos de dolor intratable o de infección del tejido profundo.

Afectación cutánea

La manifestación clínica más evidente de la esclerodermia es la enfermedad de la piel. El grado de afectación puede variar entre los pacientes, y la gravedad y la distribución pueden cambiar con el tiempo en la misma persona. Casi todos los enfermos con esclerodermia presentan engrosamiento y endurecimiento de la piel debido al aumento del depósito de colágeno y matriz extracelular en la dermis. La distribución de los cambios cutáneos es característica: afectan con más frecuencia e intensidad a los dedos, las manos, los antebrazos, las piernas, los pies y la cara y, en menor medida, a la parte proximal de las extremidades y a la parte anterior del tronco. Típicamente no se ve afectada la parte media de la espalda. La esclerodermia se subdivide clásicamente en las formas cutáneas limitada y difusa (fig. 89.7). La esclerodermia limitada se define por engrosamiento de la piel que se limita a la cara y las extremidades distalmente a los codos y las rodillas. Por lo general, en esta forma de la enfermedad solo están afectados los dedos de las manos y la cara. En contraste, la afectación cutánea difusa se caracteriza por engrosamiento generalizado de la piel, incluidas la parte proximal de las extremidades y áreas del tronco. La afectación cutánea proximal define el subconjunto cutáneo difuso, pero puede estar ausente en las primeras fases de la enfermedad cuando los signos de engrosamiento de la piel no son prominentes, son más evidentes otras manifestaciones de la enfermedad (p. ej., FR y anomalías capilares del pliegue ungueal) y todavía no hay pruebas de afectación de los órganos internos.

Tradicionalmente los pacientes se agrupan en los subtipos cutáneo limitado y cutáneo difuso, pero la evidencia sugiere la existencia de un grupo intermedio de pacientes. Cada subgrupo de la enfermedad definido por el grado de engrosamiento de la piel tiene un patrón de manifestaciones patológicas y un riesgo de resultados clínicos específicos únicos. Por tanto, la expresión de la enfermedad cutánea puede utilizarse como un factor predictivo o un «biomarcador clínico» del curso de la enfermedad. A pesar de que la clasificación de la enfermedad en función del patrón de afectación cutánea es un método simple, popular y tradicional, se sabe que el perfil de autoanticuerpos, de las escalas compuestas de órganos y de biomarcadores genéticos y moleculares puede mejorar la precisión de la definición de la actividad de la enfermedad y predecir su evolución. El grado variable de afectación de la piel puede cuantificarse mediante la exploración física. El sistema de puntuación más aceptado (la puntuación cutánea de Rodnan modificada) se aplica pellizcando la piel en 17 áreas diferentes del cuerpo y promediando subjetivamente el grosor de cada sitio específico

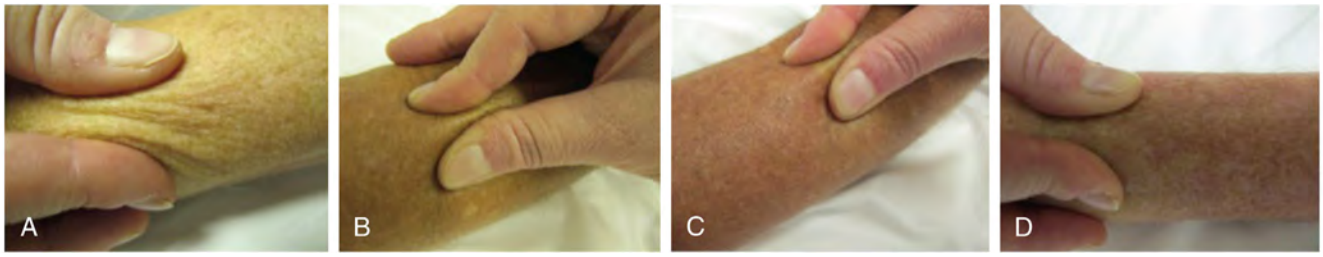
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 89.7** En la esclerodermia, la afectación, de la piel se subdivide en las formas cutáneas «limitada» y «difusa». (A) Esclerodactilia en la enfermedad cutánea limitada. (B) Cambios en el tronco en la enfermedad cutánea difusa. (C) Signos inflamatorios al principio de la enfermedad cutánea activa. (D) Contractura del dedo en la fase fibrótica crónica de la afectación cutánea en la esclerodermia.

de 0 (normal) a 3 (muy grueso; fig. 89.8). La puntuación de la piel (51 como máximo) es una herramienta de medición clínica útil que puede utilizarse para cuantificar la gravedad de la enfermedad cutánea[51]. Aunque la extensión total de la afectación de la piel medida por la puntuación cutánea puede predecir ciertos resultados clínicos, no define la cualidad del proceso cutáneo ni el grado de actividad de la enfermedad en ningún punto temporal único. Por tanto, es importante hacer un seguimiento de la puntuación de la piel a lo largo del tiempo y medir los cambios secuencialmente para controlar la progresión de la enfermedad.

La afección cutánea en la esclerodermia comienza con signos clínicos de inflamación y se denomina *fase edematosa* porque se caracteriza por edema sin fóvea de las zonas del cuerpo afectadas. En los pacientes con esclerodermia limitada este acontecimiento es leve y se limita a los dedos; sin embargo, en la forma difusa de la enfermedad la inflamación cutánea y el edema pueden ser extensos y tan exagerados en las extremidades, que imitan un estado de sobrecarga de líquido, como la insuficiencia cardiaca congestiva. El edema también puede causar compresión tisular local. Por ejemplo, cuando está afectada la zona de la muñeca no es infrecuente que a los pacientes con esclerodermia se les diagnostique síndrome del túnel carpiano (especialmente en el inicio de la enfermedad) para explicar las molestias en la mano y la muñeca. Los signos y síntomas de inflamación asociados al edema son frecuentes. El eritema de la piel, el prurito y el dolor intenso (v. fig. 89.7C) son característicos de la enfermedad cutánea difusa activa avanzada. Este dolor tiene una cualidad neuropática, y el paciente refiere una sensación de «alfileres y agujas». El proceso patológico conduce a la pérdida de los apéndices cutáneos, así como a una disminución del crecimiento del pelo y a la pérdida de las glándulas sudoríparas exocrinas, por lo que la superficie de la piel se vuelve seca y produce incomodidad. Pueden producirse pápulas pequeñas en las áreas traumatizadas debido al rascado, que dan a la superficie una textura adoquinada. La fase edematosa se prolonga durante varias semanas, pero finalmente da paso a una fase fibrótica, con actividad persistente que puede durar meses o años.

Durante la fase fibrótica, la inflamación aguda es clínicamente menos evidente, y el depósito excesivo de colágeno en la dermis aumenta el grosor de la piel, haciéndola inflexible y causando mayor pérdida de los apéndices cutáneos. La fibrosis se extiende más allá de la dermis hacia las capas más profundas y se produce pérdida del tejido adiposo subcutáneo (lipodistrofia). En las últimas fases de la enfermedad, la piel en realidad se hace más fina debido a la atrofia y tiene un aspecto apergaminado no inflamatorio. La fibrosis del tejido más profundo provoca contracturas permanentes alrededor de las articulaciones o puede afectar al músculo subyacente y causar miopatía (v. fig. 89.7D). Los pacientes con esclerodermia cutánea difusa experimentan los cambios cutáneos generalizados más llamativos; los que tienen la enfermedad cutánea limitada pueden presentar solo la inflamación y el engrosamiento de los dedos típicos de la esclerodactilia.

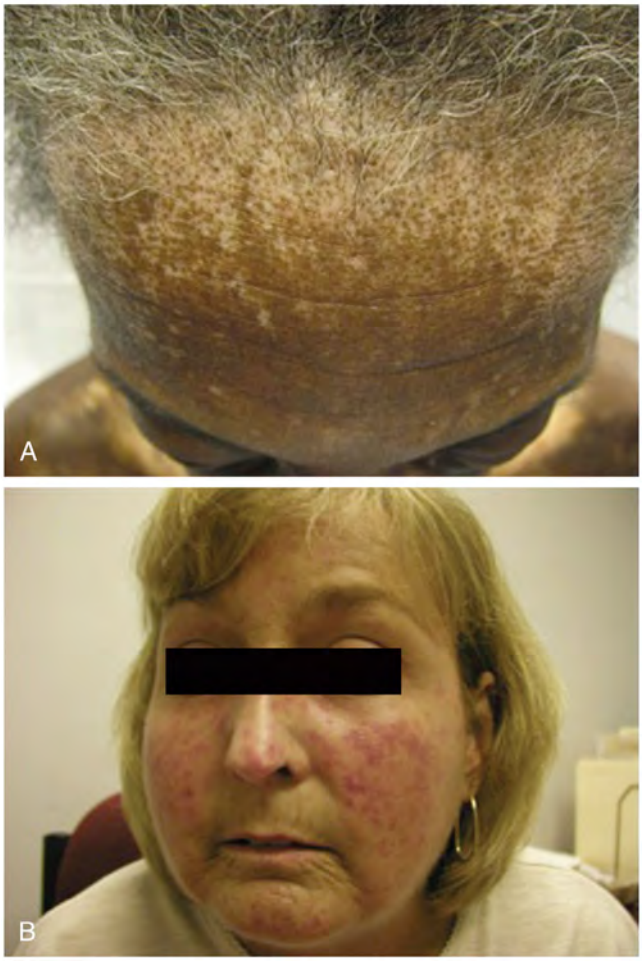


● **Fig. 89.8** Método utilizado para la semicuantificación del grosor de la piel en la esclerodermia. La puntuación cutánea de Rodnan modificada se obtiene mediante palpación clínica de 17 áreas diferentes del cuerpo (dedos, manos, antebrazos, brazos, tórax, abdomen, muslos, piernas y pies) y el cálculo del promedio subjetivo del grosor de cada sitio específico: (A) 0 = normal. (B) 1 = leve. (C) 2 = moderado. (D) 3 = grave. La puntuación máxima es de 51.

La cara «en máscara», la disminución del tamaño de las aperturas oral y orbitarias y las arrugas verticales (ritidosis) de la piel alrededor de la boca son consecuencias de la fibrosis de la piel y los tejidos blandos. En algunos pacientes la atrofia de las encías y la tirantez de la piel facial hacen que los dientes de delante parezcan más prominentes. Suelen producirse contracturas en flexión de los dedos, las muñecas y los codos como consecuencia de la esclerosis dérmica y la fibrosis con atrofia de los tejidos subyacentes. Pueden desarrollarse úlceras cutáneas como una complicación de la fibrosis avascular o del adelgazamiento de la piel dañada, y son muy frecuentes en los sitios de traumatismos, como sobre las articulaciones MCF o interfalángicas proximales o en la punta de los codos, especialmente cuando hay contracturas en estos sitios (v. fig. 89.5A). A veces se forman ulceraciones debido a la enfermedad vascular subyacente y la isquemia tisular (v. «Tratamiento de la enfermedad vascular»). Aunque es infrecuente, pueden producirse úlceras en los tobillos o en las extremidades inferiores como resultado de la enfermedad oclusiva macrovascular o de trastornos concomitantes (enfermedad venosa). Pueden aparecer áreas de hipopigmentación (similar al vitíligo) y/o parches de despigmentación con conservación de la pigmentación perifolicular (aspecto de «sal y pimienta»), generalmente en la cara, los brazos y el tronco (fig. 89.9A). Puede observarse bronceado general de la piel, incluso en ausencia de exposición al sol.

La afectación activa de la piel, aunque es sumamente variable, puede persistir durante los primeros 12-18 meses de la enfermedad, y después de este intervalo no se observan más signos clínicos de inflamación o fibrosis cutánea progresiva. Durante esta fase posterior, la piel comienza a repararse y puede recuperar la textura normal o, en las zonas más gravemente afectadas (p. ej., los dedos y las manos), puede volverse fina y atrófica. Durante esta fase de recuperación se produce crecimiento de pelo fuerte, en particular en los antebrazos, y el picor y el dolor desaparecen, lo que es compatible con la resolución espontánea de la actividad de la enfermedad. La piel no suele volver a entrar en una fase activa años después del inicio de la enfermedad y puede recuperar la textura y el color normales gradualmente. En los pacientes en los que, con el tiempo, se establece un fenotipo que se limita a los dedos (con más o menos cambios faciales), la enfermedad no se transforma en la forma difusa.

Las telangiectasias son lesiones cutáneas eritematosas densas de origen vascular, por lo que se blanquean cuando se les aplica presión local. Están formadas por vénulas poscapilares vasodilatadas sin evidencia de inflamación y se asemejan al tipo de lesiones que se observan en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasias hemorrágicas hereditarias). Las telangiectasias se desarrollan principalmente en los dedos, las manos, la cara y las mucosas, pero también pueden encontrarse en las extremidades y el tronco (fig. 89.9B). Tienden a ser más numerosas con el tiempo tanto en el tipo limitado como en el difuso de la enfermedad cutánea y son más evidentes en los pacientes de raza blanca con esclerodermia limitada. Se cree que el mecanismo biológico que da lugar al desarrollo de telangiectasias en la esclerodermia está relacionado con la hipoxia tisular crónica subyacente, que estimula la



● **Fig. 89.9** Manifestaciones cutáneas en pacientes con esclerodermia. (A) Despigmentación con conservación de la pigmentación perifolicular (aspecto de «sal y pimienta») en la frente. (B) Grandes telangiectasias faciales.

secreción anormal de factores de crecimiento vasculares (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular). Así, el desarrollo de las telangiectasias puede indicar una lesión vascular en curso y anomalías de la reparación vascular o la angiogénesis. La carga total de telangiectasias se asocia a mayor riesgo de HP, lo que sugiere que son biomarcadores clínicos de la enfermedad vascular sistémica. Pueden observarse las anomalías de los capilares del pliegue ungueal cuando se aplica aceite de inmersión a la superficie de la piel de la base de las uñas y se visualiza directamente con un oftalmoscopio (una vez aplicado el aceite de inmersión a la superficie cutánea), un dermatoscopio o un videocapilaroscopio. En la esclerodermia temprana pueden observarse asas capilares dilatadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(capilares gigantes) y microhemorragias. En las fases posteriores los capilares del pliegue ungueal están atenuados y desorganizados (v. fig. 89.4).

A pesar de la evidencia de inflamación activa durante la fase edematosa temprana de la afectación cutánea en la esclerodermia, no se ha demostrado uniformemente la eficacia de la administración de corticoides sistémicos para detener el progreso de la enfermedad. Se han utilizado otros inmunomoduladores y los fármacos más nuevos con posibles «propiedades modificadoras de la enfermedad» (es decir, propiedades antifibróticas) para controlar la enfermedad cutánea, pero hasta la fecha no se ha demostrado el éxito de ninguno de forma uniforme. En la fase activa temprana de la esclerodermia difusa, el prurito puede ser uno de los síntomas más angustiantes. Suelen emplearse antihistamínicos, analgésicos o antidepresivos tricíclicos (p. ej., doxepina), pero por lo general solo proporcionan un beneficio parcial. La fototerapia, la naltrexona a dosis baja y la gabapentina pueden ser útiles. La sequedad de la superficie cutánea da lugar a la aparición de lesiones en las estructuras exocrinas debido a la disminución o la ausencia de la producción de aceite natural (sebo). Esta sequedad puede empeorar el prurito, por lo que se producen traumatismos cutáneos por el rascado repetitivo. También pueden originarse ulceración e infección tisular secundaria. El mejor abordaje para el tratamiento consiste en la aplicación tópica frecuente de una preparación emoliente, el lavado periódico con agua y jabón y el uso de antibióticos tópicos en todas las ulceraciones traumáticas. La fisioterapia es importante para evitar contracturas graves articulares y de la piel y ayudar a los pacientes con las actividades de la vida diaria.

Afectación gastrointestinal

PUNTOS CLAVE

- Las manifestaciones de la dismotilidad intestinal están universalmente presentes en los pacientes con esclerodermia y pueden afectar a cualquier segmento del tubo digestivo.
- La afectación orofaríngea es frecuente y conduce a problemas, con patologías periodontales y problemas de masticación y deglución.
- La afectación del tubo digestivo superior es con más frecuencia sintomática, pero la disfunción del tubo digestivo inferior puede causar una morbilidad significativa.
- La disfunción grave del tubo digestivo inferior se asocia a mal pronóstico global.

Casi todos los pacientes con esclerodermia tienen síntomas de trastorno GI, que varían desde una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) leve hasta disfunción intestinal grave, que puede ser potencialmente mortal. Puede estar afectado prácticamente cualquier segmento del tubo digestivo (tabla 89.4).

Orofaringe

Los pacientes pueden declarar que les resulta difícil masticar debido a la disminución de la flexibilidad facial causada por la fibrosis de la piel y el tejido más profundo. La tirantez de la piel alrededor de la boca puede reducir la apertura oral y causar incapacidad para abrir la boca lo suficiente para una correcta higiene dental o para morder alimentos sólidos grandes, como una manzana (fig. 89.10). La sequedad de la mucosa causada por la disminución de la producción de saliva puede dificultar la masticación. En algunos pacientes la enfermedad periodontal, la regresión de las encías y la distensión del ligamento dental pueden causar aflojamiento de los dientes, que también afecta a la capacidad para masticar. La resorción ósea de estructuras mandibulares puede complicar la movilidad y la salud de los dientes.

La función de la faringe superior suele ser normal, pero en un subgrupo de pacientes puede desarrollarse una miopatía que causa debilidad de los músculos faríngeos, imitando una enfermedad neuromuscular[106]. Esta manifestación se caracteriza por disfunción faríngea con dificultad para iniciar la deglución y tos frecuente como resultado de la penetración laríngea, y puede asociarse a mayor riesgo de aspiración de alimentos o líquidos. Aunque la esclerodermia se ha analizado en pocos estudios anatomopatológicos de las estructuras faríngeas superiores, se sabe que se producen tanto miositis como fibrosis.

Esófago

La disfagia resultante de la enfermedad esofágica es el síntoma GI más frecuente y afecta aproximadamente al 90% de los pacientes. La pirosis, la regurgitación y la disfagia para pastillas y sólidos (más que para líquidos) son los síntomas más habituales, pero la disfunción esofágica puede causar también dolor retroesternal atípico (especialmente por la noche), tos periódica, una sensación de que los alimentos «se atascan» en el esófago y náuseas. En la esclerodermia la afectación esofágica se caracteriza por pérdida de la función normal del músculo liso, especialmente en los dos tercios inferiores del órgano, e hipotonía del esfínter esofágico inferior (fig. 89.11A). Los estudios funcionales de la motilidad esofágica sugieren que la disfunción neuronal es frecuente en los pacientes con esclerodermia y que puede preceder a la disfunción miopática y a los cambios histológicos de las capas de músculo liso[107]. En la evaluación manométrica se identificó la presencia de hipomotilidad esofágica en zonas del músculo liso que más tarde no presentaban ninguna anomalía histológica. En otros estudios se ha demostrado la actividad del músculo liso del esófago en respuesta a la estimulación farmacológica (provocación con metacolina) al principio de la enfermedad, que suele estar ausente en los pacientes con esclerodermia más avanzada. No se conoce la causa de estas anomalías, pero las pruebas indican que los autoanticuerpos dirigidos contra las neuronas colinérgicas mientéricas pueden desempeñar algún papel[108]. Hay pruebas clínicas y analíticas de que la disfunción neuronal precede a la enfermedad muscular esofágica.

La fibrosis tisular se ha considerado a menudo como la causa de la enfermedad del esófago en la esclerodermia. Sin embargo, los estudios anatomopatológicos demuestran atrofia de las capas de músculo liso del esófago distal en ausencia de fibrosis significativa. La isquemia del esófago en la esclerodermia se aprecia en los estudios funcionales al mostrar alteración del flujo sanguíneo del esófago después de la exposición a temperaturas frías y la institución de protocolos de recalentamiento. Se ha descrito hiperplasia no inflamatoria de la capa íntima en las arteriolas del tubo digestivo. Generalmente no hay infiltrados inflamatorios en el músculo liso a no ser que exista una esofagitis transmural grave, lo que indica que la inflamación no es una característica cardinal de la patogenia de las lesiones del músculo liso del esófago en la esclerodermia.

La gravedad de los síntomas esofágicos puede no reflejar con exactitud la gravedad de la enfermedad subyacente. Por tanto, debe realizarse una evaluación completa de la afectación del esófago a todos los pacientes con esclerodermia. Si no se trata, el reflujo GI puede causar esofagitis, hemorragia, estenosis esofágica o lesiones precancerosas, como el esófago de Barrett. Los pacientes asintomáticos sin anomalías en los resultados de las pruebas analíticas (p. ej., anemia o prueba positiva de hemorragia GI) no requieren intervenciones específicas. Los pacientes con ERGE leve pueden tratarse empíricamente con fármacos que bloquean la producción de ácido gástrico (p. ej., antagonistas del receptor H_2 de la histamina o inhibidores de la bomba de protones). Cuando los síntomas son más graves (p. ej., ERGE diaria con disfagia) o el tratamiento con antagonistas del receptor H_2 o con inhibidores de la bomba de protones fracasa, debe realizarse una endoscopia GI superior para evaluar exhaustivamente la anatomía del esófago y la extensión de la enfermedad relacionada. La endoscopia directa es apropiada para descartar el esófago de Barrett, la estenosis o un foco de esofagitis o de hemorragia no controladas. Puede estar aumentado el riesgo de infección por *Candida* en casos de inmunosupresión y de supresión ácida crónica. El tránsito de bario y la cineesofagografía son

TABLA 89.4 Manifestaciones gastrointestinales de la esclerodermia

Localización	Manifestación	Tratamiento
Orofaringe	Tirantez de la piel alrededor de la boca Disminución de la apertura oral Periodontitis y enfermedad de las encías	Cuidados dentales y periodontales con regularidad
	Sequedad de la boca	Saliva artificial
	Dificultad de la deglución Tos y aspiración	Ejercicios dirigidos y rehabilitación para la deglución
Esófago	Reflujo ácido (pirosis) Disfagia	Modificaciones del estilo de vida Inhibidores de la bomba de protones Procinéticos Antiácidos
	Estenosis Esófago de Barrett	Tratamientos e intervenciones endoscópicos
Estómago	Gastroparesia y dispepsia	Procinéticos
	Ectasia vascular del antro gástrico	Inhibidores de la bomba de protones y reemplazo de hierro Láser endoscópico o crioterapia Transfusiones Cirugía
Intestino delgado y grueso	Hipomotilidad y estreñimiento	Laxantes suaves Fármacos promotilidad
	Proliferación bacteriana y diarrea Pseudoobstrucción Neumatosis intestinal Malabsorción Pseudodivertículos colónicos	Dieta FODMAP escasa Rotación de antibióticos Octreotida Evitación de la cirugía Apoyo nutricional enteral o parenteral
Ano-recto	Incompetencia del esfínter	Biorretroalimentación, estimulación del nervio sacro y cirugía

FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

pruebas sensibles para la estenosis esofágica. Sin embargo, la medición directa de la motilidad a través de la manometría esofágica puede ser necesaria si no está clara la causa de los síntomas, como el dolor torácico atípico. Aunque las complicaciones del esófago de Barrett (p. ej., cáncer de esófago) son poco frecuentes, se recomienda repetir periódicamente la endoscopia para volver a evaluar el estado, incluso si los síntomas están bajo control terapéutico.

Es fundamental que los pacientes modifiquen su conducta alimentaria como complemento a la farmacoterapia. Los resultados suelen ser mejores cuando los enfermos ingieren cantidades más pequeñas de comida y con más frecuencia, evitan la ingesta de alimentos durante varias horas antes de acostarse, hacen la comida principal más cerca del mediodía, salen a caminar después de comer para ayudar al vaciado gastroesofágico y evitan los alimentos que agravan los síntomas (p. ej., salsas picantes y bebidas con cafeína o carbonatadas). La hora de acostarse suele ser un momento de reflujo intenso. Se puede mejorar evitando llenar el estómago desde por lo menos 2-3 h antes de la hora de acostarse y durmiendo con un ángulo de 25-30° elevando el tronco durante el sueño.

El tratamiento del reflujo mediante supresión del ácido gástrico con antiácidos o antagonistas del receptor H_2 suele ser útil, pero en general es decepcionante en los pacientes con esclerodermia. A la inversa, los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol y lansoprazol) pueden ser muy eficaces. Suele ser necesario el tratamiento diario a largo plazo. Pueden utilizarse dosis más altas de un inhibidor de la bomba de protones o una combinación con antagonistas del receptor H_2 periódicamente para los síntomas incidentales. Si los síntomas no se controlan con las dosis recomendadas de los fármacos, puede requerirse realizar un estudio ambulatorio del pH de 24 h para determinar si los síntomas persistentes se deben al reflujo ácido incontrolado. Debe añadirse un fármaco procinético (p. ej., metoclopramida o domperidona) cuando hay síntomas de disfagia o hallazgos endoscópicos de esofagitis a pesar del uso eficaz de la supresión de ácido. Estos fármacos tienden a ser eficaces al principio de la enfermedad, pero es menos probable que sean útiles más adelante, cuando existe disfunción esofágica avanzada. Muchos pacientes responden a dosis relativamente bajas, por ejemplo, solo a la hora de acostarse. Teniendo en cuenta el incremento del riesgo de complicaciones neurológicas cuando se emplea metoclopramida a largo plazo, muchos médicos recomiendan domperidona como una alternativa relativamente más segura cuando es necesario el tratamiento procinético a largo plazo. La domperidona no ha de administrarse a sujetos con prolongación del intervalo QT preexistente o asociada a otros fármacos inhibidores de CYP3A4 debido a su potencial arritmógeno[109]. La eritromicina y otros macrólidos pueden ser beneficiosos para las anomalías de la motilidad del tubo digestivo superior y la gastroparesia. Sin embargo, la falta de eficacia a largo plazo secundaria a la taquifilaxia, las interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados por la CYP3A4 y el riesgo de resistencia a antibióticos limitan su uso. La prucaloprida, un agonista selectivo del receptor de serotonina de alta afinidad que se utiliza habitualmente para el estreñimiento, puede ser beneficiosa en pacientes con ERGE[110]. La buspirona, un agonista oral del receptor de la 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1A), puede mejorar el ERGE sintomático en los pacientes con esclerodermia[111].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

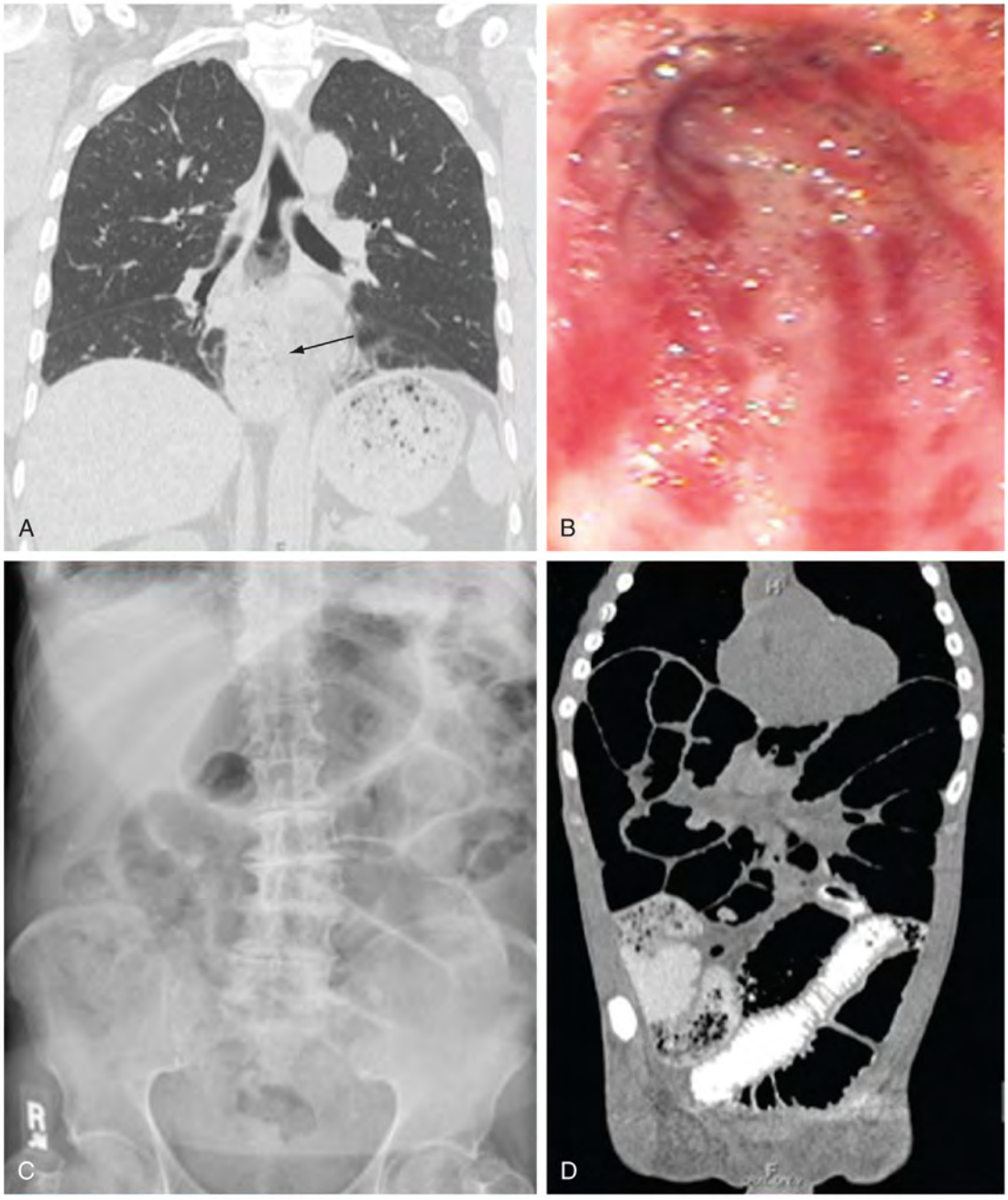
● **Fig. 89.10** Manifestaciones orales. (A) Tirantez de la piel que rodea la boca con disminución de la apertura oral, fruncimiento alrededor de los labios y sequedad de las mucosas. (B) Enfermedad periodontal con regresión de las encías y aflojamiento de los dientes. (C y D) Telangiectasias en labios y lengua.

Estómago

El grado de retraso del vaciado gástrico (gastroparesia) se subestima en la esclerodermia; la gastroparesia suele causar saciedad temprana, empeoramiento de los síntomas de ERGE, anorexia, dolor abdominal, sensación de distensión abdominal o náuseas. Con frecuencia la pérdida de peso en los pacientes con esclerodermia es una consecuencia de la ingesta calórica inadecuada como resultado de la falta de apetito debido a la mala función gástrica. Se han utilizado procinéticos para mejorar el vaciado gástrico y los síntomas relacionados, pero los resultados son generalmente decepcionantes y el tratamiento más eficaz suele ser a veces varias comidas en pequeñas cantidades con un alto contenido calórico. Pueden producirse gastritis o úlceras gástricas. En un subgrupo de pacientes se produce dilatación de la microvasculatura de la mucosa gástrica. Se cree que esta manifestación, también denominada *ectasia vascular del antro gástrico (EVAG),* está causada por anomalías de la angiogénesis que producen dilatación anormal de los microvasos y malformaciones arteriovenosas similares a las telangiectasias que se observan en la piel, los labios y la mucosa oral. En general estas lesiones son asintomáticas, pero pueden causar hemorragia GI oculta. Las agrupaciones extensas de malformaciones arteriovenosas dan lugar a rayas rojas longitudinales en el revestimiento interior del estómago que convergen hacia el píloro y se describen en la endoscopia como «estómago en sandía» por su aspecto (fig. 89.11B). El tratamiento endoscópico con fotocoagulación con láser o crioterapia puede usarse para realizar la ablación de los vasos hemorrágicos. Aunque es infrecuente, la hemorragia que se asocia a la EVAG puede ser resistente y requerir múltiples transfusiones, repetir el láser o la crioterapia o incluso cirugía gástrica (p. ej., resección antral o gástrica). En estos casos la terapia hormonal (combinación de estrógenos/progesterona) ha tenido un éxito variable.

Tubo digestivo inferior

La sensación de plenitud, la distensión abdominal, la diarrea y el estreñimiento son molestias frecuentes causadas por la dismotilidad de los intestinos delgado y grueso en los pacientes con esclerodermia. Los estudios funcionales y anatomopatológicos sugieren que la enfermedad microvascular, la disfunción neural, la atrofia del músculo liso y la fibrosis tisular, similares a las observadas en el esófago, causan enfermedad intestinal. La mayoría de los casos se presentan de forma similar al síndrome del intestino irritable. El estreñimiento debido a la función intestinal lenta o atónica puede seguirse de episodios repetidos de diarrea con malabsorción, pérdida progresiva de peso y desnutrición grave. Se cree que la diarrea está causada por sobrecrecimiento bacteriano como consecuencia de la disfunción intestinal, pero se han considerado otras causas, como la disminución del flujo sanguíneo mesentérico. Los episodios recidivantes de pseudoobstrucción constituyen uno de los problemas intestinales más graves en la esclerodermia. Estos episodios se confunden a veces con urgencias quirúrgicas. La pseudoobstrucción es una manifestación de pérdida profunda de la función del músculo liso intestinal, que causa dismotilidad grave y segmentos de dilatación luminal. La neumatosis quística intestinal a veces complica la esclerodermia del intestino cuando el gas se filtra por la pared intestinal enferma y se dirige hacia el mesenterio o la cavidad peritoneal, imitando una perforación intestinal (fig. 89.11C y D). Los divertículos de boca ancha asintomáticos, que también son el resultado de la fibrosis y la atrofia de la pared intestinal, son patognomónicos de la esclerodermia.



● **Fig. 89.11** Manifestaciones gastrointestinales en la esclerodermia. (A) Tomografía computarizada torácica (proyección sagital) en la que se observa dismotilidad esofágica grave con dilatación y retención del contenido gástrico *(flecha).* (B) Endoscopia superior: ectasia vascular del antro gástrico que se presenta como estómago «en sandía». (C y D) Radiografía simple y tomografía computarizada abdominales: dismotilidad del intestino delgado con pseudoobstrucción y neumatosis quística intestinal.

Los vólvulos, la estenosis y la perforación son complicaciones poco frecuentes de la afectación intestinal grave.

El tratamiento del tubo digestivo inferior consiste en evitar los ciclos de estreñimiento-diarrea mediante la ingestión adecuada de fibra, el uso de ablandadores de las heces (docusato) o, si el estreñimiento es grave, administrando dosis periódicas de laxantes osmóticos (polietilenglicol). Una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) parece resultar beneficiosa en los pacientes con esclerodermia y alteración de la motilidad del tubo digestivo inferior al disminuir la carga osmótica y por la rápida fermentación de los microbios del colon. También puede sugerirse la administración de probióticos, aunque no se ha estudiado con detalle. La lubiprostona es útil si predomina el estreñimiento crónico. Actualmente hay disponibles nuevos compuestos para el estreñimiento crónico y resistente, como la prucaloprida y la linaclotida, pero su eficacia en la esclerodermia todavía no se ha probado formalmente. Algunos expertos también apoyan el uso de la piridostigmina y octreotida en pacientes con esclerodermia e hipomotilidad GI inferior grave y persistente y pseudoobstrucción. Otros fármacos procinéticos son menos eficaces para el tratamiento del tubo digestivo inferior. Se ha observado que la octreotida ayuda a los pacientes con hipomotilidad GI inferior grave y pseudoobstrucción. En los casos de plenitud, episodios recurrentes de diarrea o episodios de pseudoobstrucción, el uso de antibióticos y/o probióticos cíclicos es útil. La colestiramina a dosis bajas puede ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

beneficiosa en algunos casos de diarrea intratable. La nutrición parenteral total puede llegar a ser necesaria en pacientes con enfermedad intestinal grave relacionada con la esclerodermia que no responde a otro tratamiento médico. La presencia de insuficiencia intestinal que obligue a la administración de nutrición parenteral total se asocia a mal pronóstico global. La incontinencia fecal puede manifestarse en la esclerodermia debido a disfunción de los esfínteres anales tanto interno (atrofia y fibrosis) como externo (debilidad). El tratamiento apropiado consiste en endurecer las heces, realizar ejercicios para fortalecer los músculos de la pelvis, proporcionar métodos de biorretroalimentación y la reparación quirúrgica de los factores agravantes, como el prolapso rectal o las hemorroides graves.

Afectación pulmonar

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad pulmonar es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con esclerodermia.
- La fibrosis pulmonar se produce en los subgrupos limitado y difuso de la esclerodermia, y su evolución es variable en términos de gravedad y resultado.
- Generalmente los pacientes que no son de raza blanca y que son anti-Scl-70 positivos tienen el peor pronóstico.
- Las pruebas de la función pulmonar (espirometría y capacidad de difusión) son útiles para la detección y el seguimiento de la EPI.
- El grado de fibrosis pulmonar en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) predice la evolución.
- El tratamiento actual de la EPI relacionada con la esclerodermia se limita a la inmunosupresión.
- Los factores de riesgo para hipertensión arterial pulmonar son una esclerodermia de inicio en una edad avanzada, el fenotipo limitado y la presencia de numerosas telangiectasias.

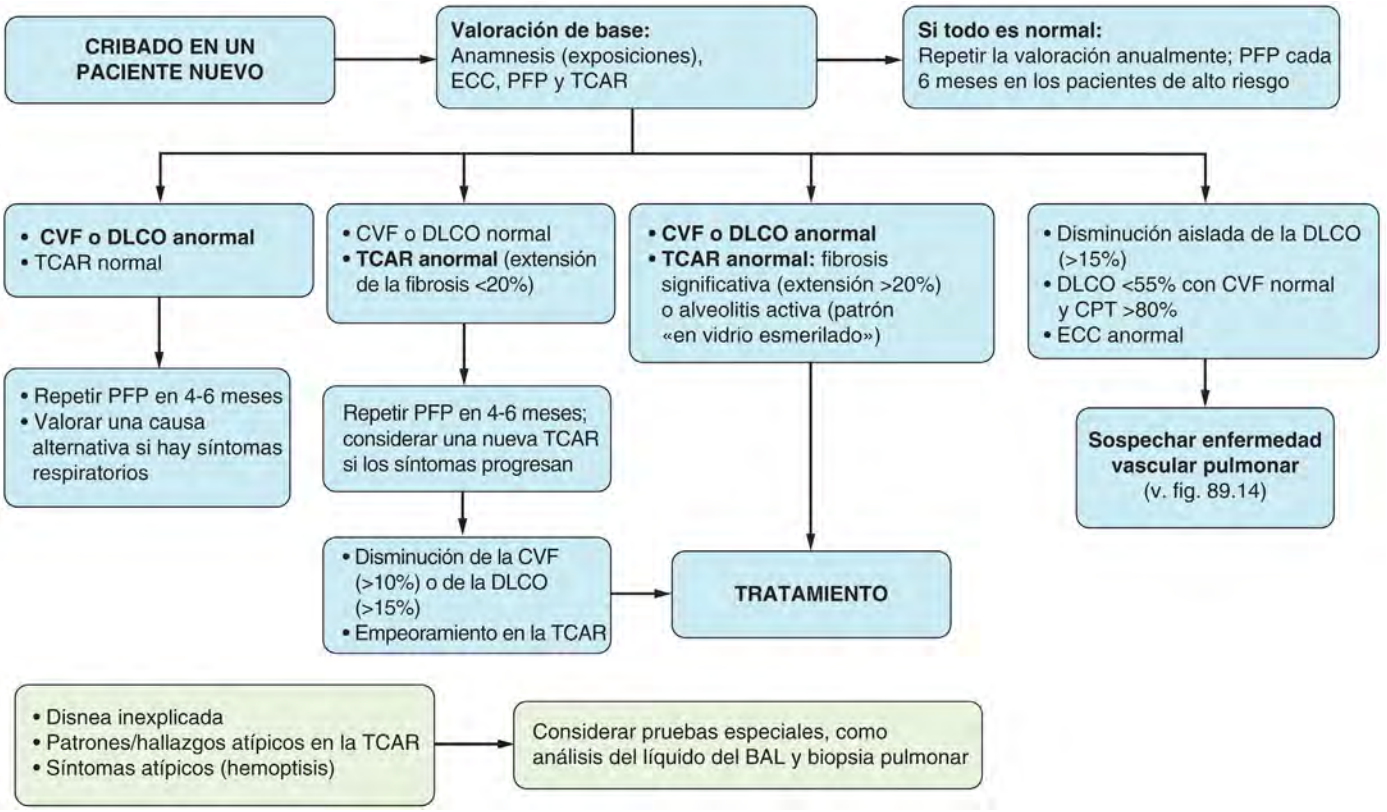
En la mayoría de los pacientes con esclerodermia se produce afectación pulmonar. La EPI y la HP se reconocen como las complicaciones pulmonares más frecuentes y en la actualidad se consideran la principal causa de muerte en la esclerodermia. En un estudio de una base de datos de EUSTAR en una cohorte de más de 5.800 pacientes se comprobó que el 35% de las muertes relacionadas con la esclerodermia se atribuían directamente a EPI, un 26% a HAP y un 4% a nefropatía[21]. Combinadas, se calcula que la enfermedad pulmonar es responsable del 60% de las muertes relacionadas con la esclerodermia[35]. Aunque la EPI y la HP pueden aparecer al mismo tiempo, suele dominar uno de los procesos sobre el otro. La enfermedad pulmonar puede manifestarse sin síntomas, causar una limitación significativa de la calidad de vida o progresar a insuficiencia respiratoria. La aspiración crónica, la enfermedad pleural, el neumotórax espontáneo, la debilidad neuromuscular, la neumonitis inducida por fármacos y el cáncer de pulmón deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de un paciente con esclerodermia que presenta síntomas respiratorios.

Enfermedad pulmonar intersticial

Es la manifestación pulmonar más frecuente; se vuelve clínicamente significativa hasta en el 60% de los pacientes con esclerodermia cutánea difusa y en el 20% de los pacientes con enfermedad cutánea limitada. El mayor riesgo de desarrollar EPI progresiva grave se ha observado en los pacientes con afectación cutánea difusa, afroamericanos, nativos americanos y los positivos para Scl-70, anti-U3-RNP o anti-Th/To. La positividad para los anticuerpos anti-Scl-70 se ha relacionado con fuerza con un estado de portador de los alelos HLA-DRB1*11 y HLA-DPB*13101, lo que sugiere la existencia de una predisposición genética en la EPI[112,113]. Los datos de un estudio reciente de pacientes con enfermedad pulmonar activa demostraron que los pacientes con esclerodermia limitada y con esclerodermia difusa no podían diferenciarse respecto a sus funciones pulmonares de referencia, aunque los pacientes con enfermedad cutánea limitada se presentaron con fibrosis pulmonar más extensa, lo que quizá refleja un retraso en el diagnóstico y el progreso más avanzado de la afectación pulmonar antes del ingreso en el estudio[114].

Generalmente la EPI se manifiesta por disminución de los volúmenes pulmonares y aumento de la fibrosis del parénquima, con engrosamiento intersticial reticular, que es mayor en las bases pulmonares. El patrón histológico más frecuente de alveolitis fibrosante en la esclerodermia es la neumonía intersticial inespecífica (NINE), en oposición a la neumonía intersticial usual, que es la presentación típica en la fibrosis pulmonar idiopática. También puede encontrarse un patrón mixto de NINE y neumonía intersticial usual. La clasificación histopatológica no parece predecir el resultado, pero una mayor gravedad de la enfermedad y las alteraciones funcionales respiratorias en la presentación inicial se asocian a mal pronóstico[115]. La biopsia pulmonar quirúrgica no es necesaria en los pacientes con esclerodermia que están experimentando un curso de la enfermedad típico, ya que la histopatología tiene a ser repetitiva (NINE) y no representa un factor predictivo útil de la evolución posterior de la enfermedad. La EPI suele caracterizarse por un defecto ventilatorio restrictivo funcional con disminución del intercambio gaseoso. En los pacientes con afectación grave pueden apreciarse panales en el parénquima pulmonar y bronquiectasia, así como cierto grado de obstrucción de las vías respiratorias. Las reacciones pleurales no son frecuentes en la esclerodermia. Pueden producirse casos infrecuentes de neumotórax espontáneo, síndrome de disnea aguda del adulto y hemorragia pulmonar. La aspiración como consecuencia de una disfunción orofaríngea o de ERGE, la infección secundaria y la insuficiencia cardiaca pueden complicar el curso de la enfermedad pulmonar en la esclerodermia. Algunos investigadores consideran que la ERGE asociada a la aspiración crónica es un factor desencadenante potencial del desarrollo de EPI en la esclerodermia[116].

En las primeras fases de la EPI, la alveolitis fibrosante activa subyacente puede ser totalmente asintomática y no detectarse en las radiografías torácicas convencionales. Los síntomas más frecuentes de la enfermedad pulmonar en la esclerodermia son disnea (inicialmente en esfuerzo) y fatiga. El dolor torácico no es típico, y la tos no productiva suele ser una complicación tardía, en particular asociada a la presencia de bronquiectasias por tracción. En los pacientes con esclerodermia la tos no suele ser el resultado de un problema pulmonar primario, sino más bien una manifestación de la ERGE con irritación laríngea asociada. El hallazgo más característico de la EPI en la exploración física consiste en las crepitaciones inspiratorias sutiles bilaterales (es decir, crepitaciones en «velcro») en la base de los pulmones. Las pruebas de la función pulmonar (PFP) son el método que más se utiliza para detectar la EPI (fig. 89.12). La primera anomalía funcional es una disminución de la capacidad de difusión respiratoria única del monóxido de carbono (DLCO). Aunque la disminución de la DLCO se relaciona con la gravedad de la fibrosis pulmonar medida mediante TCAR y predice un peor resultado, no es una medida muy específica, y también puede ser anormal en el contexto de la enfermedad vascular pulmonar y el enfisema o la enfermedad obstructiva crónica subyacentes. Los estudios revelan que la detección de cambios «en vidrio esmerilado» o de fibrosis con TCAR pueden producirse antes de que se produzca un declive significativo en la función pulmonar y, por tanto, puede ser una prueba más sensible para diagnosticar más precozmente la enfermedad pulmonar. Los defectos restrictivos de la ventilación se identifican por la disminución de la CVF y la capacidad pulmonar total. La herramienta más fiable para hacer el seguimiento de la EPI a lo largo del tiempo es hacer mediciones en serie de la CVF. Una disminución de la CVF de más del 10% del valor inicial suele indicar actividad de la enfermedad y se asocia a un aumento de la mortalidad. El curso de la enfermedad pulmonar puede permanecer estable o mostrar un empeoramiento de los síntomas después de intervalos variables (meses o años) sin cambios de la función pulmonar. En algunos casos la progresión es invariable y conduce rápidamente a la fase terminal de la enfermedad pulmonar.



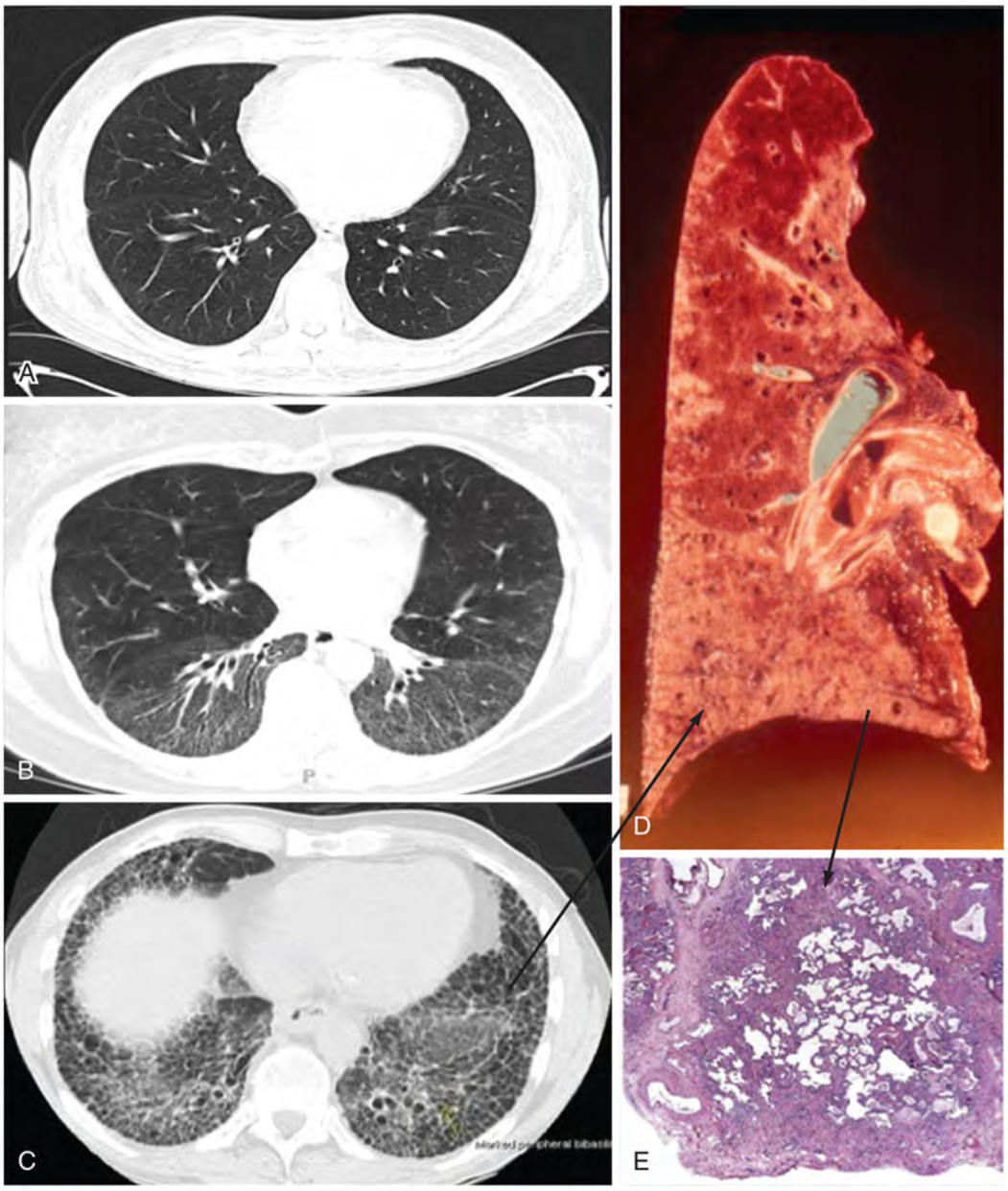
● **Fig. 89.12** Abordaje de la enfermedad pulmonar en la esclerodermia. Este abordaje se recomienda para todos los pacientes con esclerodermia que tienen la enfermedad tanto de nueva aparición como de larga evolución. *BAL,* lavado broncoalveolar; *CPT,* capacidad pulmonar total; *CVF,* capacidad vital forzada; *DLCO,* capacidad de difusión; *ECC,* ecocardiograma; *PFP,* prueba de la función pulmonar; *TCAR,* tomografía computarizada de alta resolución.

Los estudios longitudinales de poblaciones grandes de pacientes revelan la existencia de subgrupos que siguen una evolución singular de la enfermedad pulmonar y que se asocian a características serológicas y clínicas específicas. Los pacientes con anticuerpo anticentrómero y una afectación cutánea limitada tienen menos probabilidades de padecer EPI, mientras que los pacientes con anticuerpos anti-Scl-70 tienen con más frecuencia una enfermedad progresiva. Los pacientes que presentan una CVF normal durante las primeras fases de la esclerodermia tienen mejor pronóstico pulmonar, mientras que una disminución de la CVF en la consulta inicial se asocia a progresión adicional de la afectación pulmonar, generalmente en los primeros 2-4 años desde el inicio de la enfermedad. La presencia de EPI predice un incremento de la mortalidad. En un estudio se observó que en los pacientes con EPI grave la supervivencia a los 9 años era aproximadamente del 30%, mientras que en los pacientes sin afectación grave de órganos era del 72%[35]. Se cree que la disminución más rápida de la CVF se produce dentro de los primeros 3 años desde el inicio de la enfermedad, pero la EPI puede progresar también más tarde, por lo que se recomienda controlar el estado respiratorio con regularidad y comprobar la función pulmonar una vez al año.

La TCAR es más precisa que la radiografía torácica para evaluar la enfermedad pulmonar difusa; es un método bien establecido, sensible y no invasivo para detectar y describir la EPI en personas con esclerodermia. La extensión de la fibrosis pulmonar en la TCAR se relaciona estrechamente con las anomalías en las PFP y puede utilizarse para predecir el pronóstico[117]. La evidencia reciente demuestra que el grado de los cambios en la TCAR, junto con el grado de disfunción pulmonar, puede utilizarse para generar un sistema de estadificación sencillo (enfermedad limitada frente a extensa) con un buen valor pronóstico[118]. Una CVF inferior al 70% o una extensión de la enfermedad mayor del 20% de acuerdo con la TCAR predicen la progresión de la EPI y mayor mortalidad. Hay características de fibrosis en la TCAR en el 55-65% de todos los pacientes con esclerodermia y en casi todos los pacientes con anomalías en las PFP. La primera anomalía y la más frecuente en la TCAR suele localizarse en la parte posterior y basilar de los pulmones en forma de aumento de las atenuaciones pulmonares subpleurales sin distorsión estructural distinta. Cuando la enfermedad progresa, se observa un incremento de las opacidades «en vidrio esmerilado», pero ha sido bien establecido que estos cambios por sí solos no siempre son indicativos de inflamación activa ni pueden predecir la progresión. La detección posterior de un patrón reticular fino suele preceder a la fibrosis pulmonar abierta, que se manifiesta por distorsión del parénquima, engrosamiento intersticial intralobular reticular, bronquiectasias por tracción y bronquioloectasias y, en las últimas fases, espacios de aire quísticos y áreas «en panal de abeja» (fig. 89.13). Cuando hay anomalías intersticiales reticulares en la TCAR, la regresión de la enfermedad no se produce nunca, o casi nunca. Ni las manifestaciones clínicas ni el perfil de autoanticuerpos son suficientes para seleccionar a los pacientes con riesgo de EPI progresiva. Por tanto, en la consulta inicial, todos los pacientes deben someterse a un examen con TCAR y pruebas funcionales respiratorias para realizar un cribado de EPI. Se recomienda un seguimiento a intervalos de 6-12 meses.

Los estudios anatomopatológicos de los pacientes con esclerodermia que tienen enfermedad pulmonar temprana han demostrado que la presencia de un infiltrado inflamatorio intersticial mixto que se difunde en los espacios alveolares (alveolitis) precede a la fibrosis pulmonar. Se ha supuesto que la medida de las concentraciones anormales de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar (BAL) permite identificar a los pacientes con enfermedad pulmonar activa que están en riesgo de progresión y que podrían beneficiarse del tratamiento inmunosupresor. Un recuento anormal de células en el BAL, en particular el aumento de los granulocitos (neutrófilos y eosinófilos), se asocia a enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 89.13** Enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la esclerodermia: tomografía computarizada torácica de alta resolución que muestra (A) el pulmón normal, (B) inflamación alveolar activa (opacidad «en vidrio esmerilado») y (C) enfermedad pulmonar en fase terminal con áreas «en panal de abeja». (D) Anatomía patológica macroscópica. (E) Histología que muestra alveolitis fibrosante.

pulmonar más grave y a mortalidad en pacientes con EPI relacionada con la esclerodermia[119]. Sin embargo, la utilidad de la citología del BAL en la predicción de la progresión de la enfermedad pulmonar o la respuesta al tratamiento no se han confirmado de manera uniforme. En algunos estudios observacionales se ha indicado que la presencia de alveolitis granulocítica en el BAL se asocia a un deterioro significativo de las PFP a lo largo del tiempo en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor[120]. Por el contrario, en otros estudios no se ha encontrado una asociación clara entre las anomalías celulares en el BAL y los resultados clínicos[121]. Actualmente las evidencias para recomendar el uso clínico habitual de la citología del BAL para predecir el resultado en los pacientes con esclerodermia y EPI siguen siendo insuficientes. Se han investigado otros biomarcadores para hacer el seguimiento de la actividad y la progresión de la EPI con mayor precisión, pero aún no están disponibles para su uso clínico habitual. Los marcadores de la lesión celular alveolar, como KL-6 o las proteínas surfactantes A (SP-A) y D (SP-D), aumentan en el suero de los pacientes con esclerodermia que tienen EPI activa y predicen la supervivencia[122,123]. El incremento de las concentraciones de metaloproteinasas de la matriz (p. ej., MMP-7) y moléculas proinflamatorias, como CCL-18 o interleucina (IL) 6, también se asocia a la disminución de la función pulmonar y a peor resultado[124-126].

La detección precoz y la intervención terapéutica inmediata siguen siendo esenciales para prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar. El tratamiento actual de la EPI relacionada con la esclerodermia suele dirigirse contra la respuesta inmunitaria y el proceso inflamatorio, impulsando la lesión pulmonar y la fibrosis tisular. En un estudio aleatorizado controlado con placebo en el que se comparó el tratamiento durante 1 año con ciclofosfamida oral (CYC) con un placebo, se observó algún beneficio moderado del fármaco activo (mejora de la CVF)[114]. Este beneficio desaparecía por completo después de 2 años de seguimiento, lo que señala que puede estar indicado un abordaje

inmunosupresor secuencial o de mantenimiento para conservar la respuesta clínica. Otros estudios han demostrado ciertos beneficios al usar azatioprina (AZA) como tratamiento de mantenimiento, seguido de CYC intravenosa mensualmente. Un estudio comparativo de CYC oral con micofenolato de mofetilo (MMF) demostraba una mejoría igual (leve) de la función pulmonar en ambos grupos de tratamiento, con menos reacciones adversas en los pacientes tratados con MMF[127]. Por tanto, el MMF se considera un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con esclerodermia y una alternativa a la CYC. Se han usado protocolos inmunosupresores más radicales, como el trasplante autólogo o alógeno de células madre hematopoyéticas, precedido por regímenes de acondicionamiento mieloablativos o inmunoablativos, para tratar la esclerodermia grave. A pesar de la frecuente incidencia de acontecimientos adversos precoces relacionados con el tratamiento, incluida la muerte, aportan ciertos beneficios, como la estabilidad y la mejoría de la función pulmonar. Sin embargo, hay que valorar con más detalle los desenlaces a largo plazo y la toxicidad del tratamiento[75,76]. El tratamiento inmunosupresor representa actualmente la estrategia principal para tratar la EPI relacionada con la esclerodermia activa, pero están realizándose investigaciones para determinar si las nuevas inmunoterapias biológicas o si fármacos antifibróticos, como los usados en la fibrosis pulmonar idiopática (p. ej., nintedanib y pirfenidona), mejorarán los desenlaces clínicos (v. «Tratamiento»).

Al final, sigue siendo muy importante seleccionar cuidadosamente a los pacientes e iniciar el tratamiento solamente en aquellos con evidencias de enfermedad pulmonar activa. De hecho, en la mayoría de los casos no se observa progresión hasta la enfermedad grave, o es mínima, a pesar de cierta evidencia de fibrosis pulmonar subyacente. Es mejor realizar la identificación de los pacientes que requieren tratamiento con estudios en serie y una cuidadosa evaluación de las PFP y de la TCAR.

El trasplante de pulmón es una opción en pacientes con EPI grave que no responden al tratamiento médico. La morbilidad y la mortalidad de los pacientes con esclerodermia cuidadosamente seleccionados que se someten a un trasplante de pulmón son similares a las de los pacientes que se someten al trasplante debido a una enfermedad pulmonar idiopática[128]. En un estudio retrospectivo de 47 enfermos con esclerodermia que se sometieron a un trasplante de pulmón se registraron tasas de supervivencia a 1 y a 3 años del 68 y el 46%, respectivamente[129]. Otra encuesta en 90 pacientes mencionaba desenlaces similares, con supervivencias a 1, 3 y 5 años del 81, 68 y 61%, respectivamente[130].

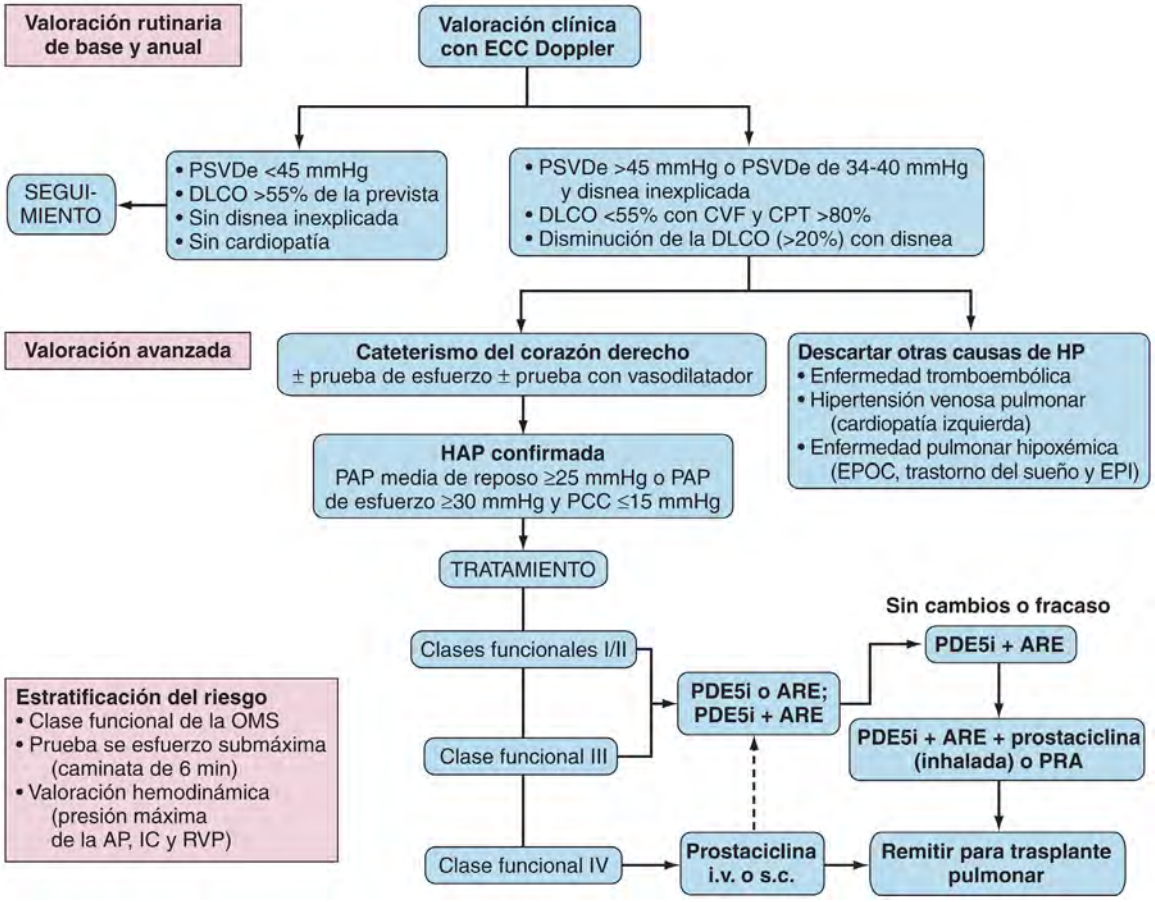
Hipertensión pulmonar

La enfermedad vascular arterial pulmonar representa un desafío clínico con consecuencias potencialmente mortales. Ahora se considera que las arterias de tamaño pequeño y mediano son una diana fundamental del proceso de la enfermedad en la esclerodermia. Esto afecta a los lechos vasculares sistémicos, incluidos el corazón y los pulmones, lo que provoca defectos en la reactividad vascular con una vasoconstricción anormal y conduce también a una anomalía de la remodelación vascular. Los vasos sanguíneos afectados por esclerodermia muestran una producción anormal de mediadores vasculares locales, incluyendo aumento de la secreción de endotelina, síntesis defectuosa de óxido nítrico y pérdida de actividad de la prostaciclina. Estos cambios llevan a vasoconstricción y a formación progresiva de neoíntima, estrechamiento luminal y obliteración de arterias de mediano tamaño y precapilares. Dada la elevada capacitancia de las arterias pulmonares, estas lesiones alteran el flujo sanguíneo, lo que explica el incremento de la resistencia y la evolución final hacia la HAP y sus consecuencias. La agresión al sistema vascular pulmonar puede ser puramente «precapilar» y manifestarse con HAP o desdoblarse como HP a través de mecanismos precapilares, poscapilares o ambos. Algunas causas cardiacas, como la insuficiencia del ventrículo izquierdo (VI), pueden conducir a disfunción de las cavidades cardiacas derechas, y siempre deben examinarse cuidadosamente.

Los síntomas típicos asociados a la HAP que se manifiesta clínicamente son disnea de esfuerzo, fatiga y, con menos frecuencia, dolor torácico. La exploración física puede ser normal durante las primeras fases de la HAP pero, cuando la enfermedad progresa, se observan un soplo sistólico de insuficiencia tricúspide, un componente pulmonar fuerte (el S2), galope S3 y signos de insuficiencia cardiaca derecha (p. ej., tirón paraesternal en el lado derecho, pulso venoso yugular prominente y elevado, hepatomegalia y signos de sobrecarga de líquido con edema periférico). Más adelante los pacientes se vuelven disneicos con una actividad física leve, tienen taquicardia en reposo y presentan hipoxia con el ejercicio. Puede producirse un síncope repentino o la muerte debido a la hipoxia y la insuficiencia cardiaca congestiva.

Generalmente la HAP es una complicación tardía de la esclerodermia que suele manifestarse después de 10 años desde el inicio de la enfermedad, sobre todo en pacientes con afectación cutánea limitada. Sin embargo, todo paciente debe considerarse de riesgo para HP o HAP. Cada vez es más evidente que en algunos pacientes este trastorno puede desarrollarse pronto y no ser detectado. En un estudio francés de una cohorte con esclerodermia se identificó una proporción importante de pacientes en los que la HAP en realidad se desarrolló en los 5 años siguientes a la aparición de la enfermedad[131]. La exploración simple de cabecera no es muy sensible para detectar HP, en particular durante las primeras fases, por lo que se recomienda hacer un cribado a todos los pacientes con esclerodermia usando pruebas objetivas, como el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma (ECC) y PFP (fig. 89.14). El estudio diagnóstico inicial también debería tener como objetivo excluir una enfermedad no esclerodérmica, como la enfermedad tromboembólica crónica y la apnea del sueño obstructiva subyacente. El ECG puede ser normal pero, cuando la enfermedad progresa, pueden observarse signos de esfuerzo del corazón derecho, con hipertrofia del ventrículo derecho (VD) y desviación del eje a la derecha. La detección del aumento de la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en el ECC es útil, pero hay que confirmar los valores mediante cateterismo del corazón derecho (CCD) debido a la posibilidad de resultados falsos positivos o falsos negativos. Cuando en el ECC se estima una PSVD superior a 45 mmHg, aproximadamente el 95% de las veces se confirma este hallazgo en el CCD[132]. Algunos médicos usan el gradiente tricúspide como una medida de la presión arterial pulmonar. El cribado no invasivo adicional comprende PFP. Una baja DLCO sin evidencia de enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva (CVF baja) sugiere un defecto del intercambio gaseoso como resultado de una enfermedad vascular pulmonar o de HAP. La DLCO puede disminuir progresivamente durante años antes de que se establezca el diagnóstico de HAP[133]. El aumento del propéptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP) sérico puede indicar la presencia de HAP y esfuerzo del corazón derecho, incluso cuando el incremento de las concentraciones es moderado (>395 pg/ml)[134]. El diagnóstico de HAP debe confirmarse mediante CCD, que proporciona una medición directa de la hemodinámica pulmonar y ayuda a definir la causa de la HP. La HAP se define como una presión media en la arteria pulmonar en reposo igual o superior a 25 mmHg, con presión en cuña capilar pulmonar normal igual o inferior a 15 mmHg. Además de confirmar las anomalías de los valores hemodinámicos, el CCD puede ayudar a diferenciar la HAP verdadera de la hipertensión venosa pulmonar causada por insuficiencia cardiaca izquierda o enfermedad oclusiva pulmonar. La prueba de la marcha de 6 min puede proporcionar información funcional de referencia, pero no permite evaluar con precisión la gravedad de la HAP. Puesto que los parámetros hemodinámicos de referencia no se relacionan bien con el curso clínico de la HAP en los pacientes con esclerodermia, se han introducido nuevas pruebas dinámicas cardiopulmonares, como el ECC de esfuerzo y el esfuerzo durante el CCD, pero su función en el diagnóstico o el seguimiento de la HAP todavía no se ha establecido del todo. Los estudios de esfuerzo realizados en pacientes con esclerodermia han revelado que las cavidades cardiacas derechas también pueden estar capitaneadas por la disfunción miocárdica subyacente. Este defecto puede conducir a dilatación de las cavidades cardiacas derechas en condiciones de esfuerzo, con menor capacidad para compensar la elevación de las presiones en dichas cavidades generadas por la progresión de la enfermedad vascular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 89.14** Abordaje de la hipertensión en la arteria pulmonar (HAP) asociada a la esclerodermia. Este abordaje se recomienda para todos los pacientes con esclerodermia de inicio reciente o, especialmente, enfermedad de larga duración con esclerodermia limitada. Clase funcional: clasificación funcional de la gravedad de la HAP de la Organización Mundial de la Salud (OMS) según el grado de función y los síntomas asociados. El aumento de la clase funcional de la OMS refleja síntomas más graves y una mayor restricción de la actividad. *AP,* arteria pulmonar; *ARE,* antagonista del receptor de endotelina; *CPT,* capacidad pulmonar total; *CVF,* capacidad vital forzada; *DLCO,* capacidad de difusión; *ECC,* ecocardiograma; *EPI,* enfermedad pulmonar intersticial; *EPOC,* enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *HAP,* hipertensión en la arteria pulmonar; *HP,* hipertensión pulmonar; *IC,* índice cardiaco; *PAP,* presión en la arteria pulmonar; *PCC,* presión en cuña capilar; *PDE5i,* inhibidor de la fosfodiesterasa 5; *PRA,* antagonista del receptor IP de la prostaciclina; *PSVDe,* presión sistólica del ventrículo derecho estimada; *RVP,* resistencia vascular pulmonar.

pulmonar. Parece que la miocardiopatía derecha asociada explica el mal pronóstico observado en la HAP relacionada con la esclerodermia en comparación con la HAP idiopática.

Sobre la base de la definición y las herramientas utilizadas para obtener las medidas, la prevalencia de la HAP en los pacientes con esclerodermia es variable. Usando el ECC como herramienta de diagnóstico, se ha estimado que la prevalencia de la HAP está entre el 30 y el 50% de todos los pacientes estudiados, y en las investigaciones en las que se ha utilizado el CCD para la confirmación se ha detectado una prevalencia del 8-12%[135,136]. Clínicamente la enfermedad vascular pulmonar relacionada con la esclerodermia puede presentarse de formas diferentes. En algunos pacientes se manifiesta y progresa como HAP grave aislada en ausencia de otra enfermedad pulmonar significativa. En otros pacientes puede asociarse a fibrosis pulmonar leve o grave que se cree que parece conducir a hipoxia y lesión pulmonar causante de enfermedad vascular. Generalmente la asociación de EPI y HAP implica peor pronóstico. En un tercer grupo de pacientes la enfermedad vascular pulmonar se presenta con disnea de esfuerzo, disminución aislada de la DLCO sin signos significativos de EPI (es decir, bajos volúmenes pulmonares) y ECC y/o CCD normales en reposo. Se considera que estos pacientes tienen una enfermedad pulmonar microvascular y pueden correr un riesgo elevado de desarrollar HAP franca. El aumento del riesgo de desarrollar HAP se ha asociado a la enfermedad cutánea limitada, la edad avanzada en el momento del inicio de la esclerodermia, el sexo masculino, la reducción de la densidad capilar del pliegue ungueal, una DLCO baja, un aumento de la PSVD estimada en el ECC o un valor sérico alto de NT-proBNP. La HAP puede aparecer asociada a varios autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia, incluyendo los anticuerpos anticentrómero, anti-U3-RNP, anti-Th/To, anti-Ku y anti-U1- RNP. Los pacientes con anticuerpos anticentrómero suelen desarrollar la HAP más tarde en el transcurso de la enfermedad, aunque los estudios de casos y controles no han podido identificar los anticuerpos anticentrómero como un factor de riesgo independiente para HAP. Los pacientes con anticuerpos anti-Scl-70 rara vez desarrollan HAP, pero pueden manifestar HP secundaria a EPI e hipoxia crónica. Algunos estudios sugieren que la presencia combinada de anticuerpos anticentrómero, anti-B23 y anti-β_2-glucoproteína I también aumenta el riesgo de HAP.

La HAP y la HP tienen una gran influencia en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados. La evolución natural de la enfermedad se caracteriza por la progresión del deterioro hemodinámico, que da lugar a insuficiencia cardiaca derecha y mal resultado. A pesar

de la disponibilidad de nuevos tratamientos dirigidos, la supervivencia promedio en los pacientes con esclerodermia que tienen HAP está entre 1 y 3 años[137,138]. Es más probable que se produzca un incremento progresivo rápido de la presión pulmonar en los pacientes con enfermedad cutánea limitada y edad avanzada cuando se inicia la esclerodermia. Este curso más agresivo se asocia a una elevada mortalidad. La supervivencia de los pacientes con HAP asociada a EPI es significativamente peor (supervivencia a los 3 años del 46%) que la de los pacientes solo con HAP (supervivencia a los 3 años del 64%)[139]. Esta diferencia posiblemente se explica por la presencia de enfermedades concomitantes subyacentes a la esclerodermia, en particular, de afectación cardiaca biventricular (miocardio). Un aumento de 10 veces las concentraciones sanguíneas de NT-proBNP se asocia a mayor mortalidad[140]. Los valores de ácido úrico están elevados en los pacientes con HAP y se asocian a la gravedad de la HAP y a un incremento de la mortalidad. Los hallazgos en el ECC pueden ayudar a predecir el pronóstico. Por ejemplo, el grado de desplazamiento sistólico del anillo tricúspide refleja la función ventricular derecha, y un desplazamiento sistólico del anillo tricúspide de menos de 1,8 cm se asocia a disminución de la supervivencia en los pacientes con HAP[141]. En un estudio reciente se demostró que la resistencia vascular pulmonar, el índice del volumen sistólico y la capacitancia de la arteria pulmonar son factores predictivos sólidos de la supervivencia[142]. Este hallazgo sugiere que la disfunción ventricular derecha se asocia a peor resultado. El sexo masculino y una clase funcional de la New York Heart Association más alta también tienen una influencia negativa en el pronóstico. Se ha señalado que la supervivencia ha mejorado con las formas actuales de tratamiento. En un estudio se registró una supervivencia a los 2 años del 47% en los sujetos de control históricos en comparación con un valor del 71% en los pacientes tratados con las terapias modernas[143].

Se recomienda a todos los pacientes con HAP seguir un estilo de vida activo según la tolerancia. Los programas educativos y de ejercicios formales pueden mejorar su calidad de vida. El tratamiento convencional consiste en la administración de diuréticos (del asa y ahorradores de potasio) y suplemento de oxígeno si es necesario. La anticoagulación no se recomienda, ya que los estudios sugieren peor pronóstico en los pacientes con esclerodermia que están anticoagulados. Los antagonistas de los canales del calcio no desempeñan ningún papel en el tratamiento de la HAP relacionada con la esclerodermia. En los últimos años han aparecido varios fármacos dirigidos disponibles para el tratamiento de la HAP. En muchos estudios clínicos en los que se han probado estos fármacos en la HAP idiopática han participado aproximadamente un 20% de pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo, principalmente esclerodermia. Los tratamientos específicos comprenden derivados de prostaglandina (p. ej., epoprostenol, treprostinil, beraprost e iloprost), antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., bosentán, sitaxentán, ambrisentán y macitentán), PDE5i (p. ej., sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo), un agonista selectivo del receptor de la prostaciclina (receptor IP, selexipag) y un estimulante del guanilato ciclasa soluble (riociguat). Las prostaglandinas inhalatorias pueden ser una opción en los casos graves. Estos fármacos pueden mejorar la hemodinámica, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. No existen pruebas procedentes de estudios clínicos que sugieran que cualquiera de estos fármacos sea mejor que otro, pero la evidencia señala que el tratamiento con prostaciclinas es el más eficaz y debe plantearse inmediatamente en los pacientes con HAP grave. La mayoría de los médicos creen que la intervención temprana es más importante porque se consiguen mejores resultados y que el tratamiento combinado puede ser útil (v. fig. 89.14). Por lo general, en los pacientes con enfermedad de leve a moderada (clases funcionales I o II) se suele iniciar el tratamiento con un fármaco oral único (es decir, sildenafilo, bosentán o ambrisentán). Sin embargo, los datos de ensayos clínicos recientes indicaban un beneficio favorable sobre la supervivencia para la terapia combinada de ambrisentán y tadalafilo en comparación con la monoterapia en pacientes con HAP diagnosticada de nuevas[144-146]. El sildenafilo y el bosentán también pueden usarse combinados, incluso a pesar de las dudas existentes sobre su interacción y el aumento de la hepatotoxicidad[147]. Los pacientes que presentan una enfermedad más grave (clases funcionales III o IV) y los que no responden al tratamiento inicial generalmente se tratan con prostaglandinas inhalatorias o intravenosas combinadas. El trasplante pulmonar o de corazón-pulmón sigue siendo el tratamiento de último recurso para la HAP cuando fracasa el tratamiento médico. En los pacientes con esclerodermia cuidadosamente seleccionados para el trasplante, el resultado es similar al de los pacientes con otras causas de enfermedad pulmonar. En la esclerodermia la HAP es una enfermedad progresiva para la que puede no ser suficiente un tratamiento específico o único, por lo que es importante el seguimiento longitudinal cuidadoso. Las pruebas no invasivas con evaluación clínica periódica mediante marcha de 6 min, la repetición de las PFP y el ECC son útiles. Cuando es necesario tomar una decisión terapéutica importante, como cambiar o añadir un nuevo tratamiento, puede estar indicado repetir el CCD. Las futuras intervenciones terapéuticas dirigidas al proceso inflamatorio subyacente y a la desregulación de la proliferación endotelial que media la remodelación vascular pulmonar y la consiguiente insuficiencia del corazón derecho podrían mejorar más la supervivencia de los pacientes con esclerodermia que tienen HAP.

Afectación cardiaca

Las manifestaciones clínicas de las cardiopatías son muy variables, desde la afectación cardiaca clínicamente silente a la insuficiencia cardiaca franca. La prevalencia registrada de cardiopatías varía del 10 a más del 50%, dependiendo del método de diagnóstico utilizado, pero en general tiende a subestimarse. Los síntomas como la disnea, el dolor torácico o las palpitaciones se atribuyen habitualmente a la afectación más evidente de otro órgano, como los pulmones o el tubo digestivo superior, y la contribución de las cardiopatías no suele apreciarse hasta las fases posteriores. Pueden producirse cardiopatías en ambos subtipos de esclerodermia, difusa y limitada, y manifestarse como un trastorno cardiaco primario o asociadas a insuficiencia de otro órgano. Cuando es clínicamente evidente, la enfermedad cardiaca conlleva un mal pronóstico general y predice una supervivencia más corta[22,148,149]. Junto con la fibrosis pulmonar y la HAP, la cardiopatía es responsable de la mayoría de las muertes en la esclerodermia. En un estudio se observó que el 25% de las muertes podrían estar relacionadas directamente con las enfermedades cardiacas (principalmente, insuficiencia cardiaca y arritmias)[21]. En una encuesta de España se menciona que la mortalidad por cardiopatía ha aumentado si se compara el periodo 1990-1999 con el periodo 2000-2009[22].

Aunque la esclerodermia es más frecuente en mujeres, la afectación cardiovascular grave se detecta en los hombres y, cuando está presente, se asocia a pronóstico peor[148]. En un gran metaanálisis la afección cardiaca se asoció a aumento de la mortalidad (cociente de riesgo [HR], 2,8; IC del 95%, 2,1-3,8) después de los ajustes según la edad y el sexo[150]. En un estudio en el que se compararon 129 pacientes con esclerodermia que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 55% con 256 sujetos que tenían una FEVI normal se demostró que el sexo masculino, la edad, las ulceraciones digitales, la miositis y no utilizar antagonistas del calcio son factores independientes asociados a la disfunción del VI[151]. Un examen de datos publicados identificó pruebas de que la miocardiopatía en los pacientes con esclerodermia se asocia a varios indicadores de mal pronóstico, como enfermedad cutánea difusa, serología específica de esclerodermia positiva, etnia negra, edad más avanzada al inicio de la enfermedad, roces por fricción tendinosos y malas puntuaciones de la calidad de vida[152].

En la esclerodermia la cardiopatía puede caracterizarse por la afectación del endocardio, el miocardio y el pericardio, por separado o de forma concomitante. Como consecuencia, se han registrado derrame pericárdico, arritmias auriculares y/o ventriculares, trastornos de la conducción, insuficiencia valvular, isquemia de miocardio, hipertrofia de miocardio e insuficiencia cardiaca. No suele producirse pericarditis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

clínicamente manifiesta, pero es frecuente descubrir derrame pericárdico asintomático y hemodinámicamente benigno en el ECC. En un estudio controlado se detectó derrame pericárdico significativo aproximadamente en el 15% de los pacientes en comparación con el 4% de los sujetos de control[153]. En los estudios anatomopatológicos se ha demostrado que es detectable cierto grado de afectación pericárdica en el 33-77% de los pacientes con esclerodermia, generalmente con evidencias de pericarditis fibrinosa con adherencias e infiltrados crónicos de células inflamatorias[154]. La alteración hemodinámica resultante de la fisiología del taponamiento es infrecuente, pero puede requerir la intervención aguda con medicación antiinflamatoria, pericardiocentesis o creación de una ventana pericárdica para la descompresión lenta. La presencia de un gran derrame pericárdico, incluso si es asintomático, supone un signo de mal pronóstico, especialmente si se asocia a HAP o nefropatía.

La fibrosis focal del miocardio es el rasgo característico de la afectación cardiaca primaria establecida en la esclerodermia. En un estudio *in vitro* realizado en tejido procedente de biopsias endomiocárdicas obtenidas durante cateterismos cardiacos del corazón derecho se demuestra que los miocitos de VD de pacientes con esclerodermia presentan una depresión de la función del sarcómero y una escasa reserva contráctil en comparación con las biopsias obtenidas de personas con HAP idiopática[155].

Los estudios han proporcionado datos controvertidos respecto al aumento del riesgo de la enfermedad arterial coronaria ateroesclerótica. Aunque en los estudios anatomopatológicos y en un análisis de angiografías coronarias se ha detectado poca afectación de las arterias coronarias en los pacientes con esclerodermia, los estudios epidemiológicos parecen indicar mayor riesgo de aterosclerosis en esta enfermedad, como ocurre en otros trastornos reumáticos, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico[31,156]. Por tanto, si aparecen los síntomas típicos de la angina de pecho, deben considerarse la aterosclerosis de los vasos coronarios u otro proceso. El dolor torácico atípico también puede estar causado por problemas musculoesqueléticos, enfermedad por reflujo esofágico o HAP, que imitan una cardiopatía. Las lesiones cardiacas fibróticas de los pacientes con esclerodermia son irregulares, afectan al miocardio de ambos ventrículos y generalmente se acompañan de evidencias de enfermedad microvascular con hipertrofia concéntrica de la íntima asociada a necrosis fibrinoide de las arterias y las arteriolas coronarias intramurales[157]. Este fenómeno produce una disminución de la reserva del flujo coronario incluso con arterias coronarias epicárdicas normales y en ausencia de disfunción cardiaca clínicamente manifiesta[158]. Se ha demostrado que el vasoespasmo de los vasos coronarios y los defectos de la perfusión miocárdica asociados se producen en reposo, con el ejercicio y después de la exposición a bajas temperaturas[159]. Estos hallazgos sugieren que la fibrosis del miocardio puede estar asociada a vasoespasmo reversible de la circulación coronaria microvascular y que los vasodilatadores, como los antagonistas del calcio, pueden mejorar el flujo coronario y evitar una mayor lesión cardiaca[160]. Los pacientes con dolor torácico tipo angina pueden necesitar someterse a estudios angiográficos porque es probable que los estudios de perfusión nucleares no sean normales debido a la enfermedad microvascular.

El ECG y la monitorización con Holter suelen mostrar algún defecto de la conducción cardiaca o arritmia asintomática, que se cree que son consecuencias de la fibrosis del miocardio. Las extrasístoles ventriculares son las anomalías más frecuentes, pero también se observan disfunción del nodo sinusal, bloqueo cardiaco de primer grado, arritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular y fibrilación auricular) y arritmias ventriculares (taquicardia ventricular). El bloqueo cardiaco completo es poco frecuente. El síncope relacionado con la esclerodermia es una manifestación funesta de la HAP en fase tardía o una arritmia importante. Cuando se sospecha una arritmia, debe prescribirse un estudio con una monitorización Holter con prontitud. En los casos graves está indicada una evaluación más extensa con estudios electrofisiológicos, ya que un marcapasos o el tratamiento ablativo pueden ayudar a abordar estas complicaciones potencialmente mortales. En las personas con miocardiopatía avanzada documentada y depresión significativa de la fracción de eyección ha de considerarse la colocación de un dispositivo desfibrilador cardioversor implantable automático para prevenir la muerte cardiaca súbita[161].

La ecografía transtorácica (ETT), una prueba cardiaca no invasiva muy utilizada, es una herramienta sensible para detectar la presencia de enfermedades cardiacas. La ETT puede proporcionar estimaciones del incremento de la presión del VD y de la arteria pulmonar, así como evidencias de disfunción del corazón derecho, como dilatación ventricular y auricular o anomalías del movimiento de la pared septal. No suele detectarse disminución de la contractilidad del VI en los pacientes con esclerodermia utilizando la ETT convencional, pero pueden encontrarse anomalías de la relajación hasta en el 40% de los casos[162]. Se detecta disfunción diastólica del VI, especialmente en los pacientes con esclerodermia difusa, y puede producirse en ausencia de hipertensión sistémica (independiente de la nefropatía) y asociada a enfermedad vascular pulmonar. La insuficiencia cardiaca con ICFEp no es infrecuente en la esclerodermia. Cuando está presente, la ICFEp puede plantear un reto significativo para su manejo y conlleva un pronóstico malo, sobre todo cuando se asocia a una disfunción sistólica significativa o a HP-ICFEp[24]. El deterioro grave de la contractilidad y la disfunción diastólica también se observa en el VD y puede deberse a cardiopatía primaria o ser secundaria a enfermedad vascular pulmonar y asociarse a HP[163]. La presencia de disfunción diastólica está relacionada con mal pronóstico[164].

Aunque la ETT es muy útil en el seguimiento de las anomalías cardiacas subyacentes más adelante en el proceso de la enfermedad, carece de sensibilidad durante las fases preclínicas de la afectación cardiaca. Se ha observado que los nuevos métodos de diagnóstico, como el ECC Doppler tisular (con o sin imágenes de deformación *[strain]*) y la resonancia magnética (RM), que se han aplicado más recientemente al estudio de la miocardiopatía en la esclerodermia, pueden detectar anomalías antes que el ECC convencional y con mayor precisión[165,166]. El análisis de la deformación derivada del jaspeado del VD mediante ECC bidimensional ha revelado un patrón heterogéneo de deformación cardiaca con una disfunción miocárdica regional significativa en los pacientes con esclerodermia en comparación con los controles[167]. Estas anomalías no se apreciaban con las mediciones convencionales de la función. La prueba de esfuerzo de provocación durante el ECC también puede utilizarse para detectar la disfunción diastólica subyacente y la HP no reconocida previamente en los estudios en reposo.

La medición sistemática del péptido natriurético cerebral (BNP) o su prohormona, NT-proBNP, ha mejorado la evaluación cardiaca. Las concentraciones sanguíneas de NT-proBNP reflejan la sobrecarga de la presión o el volumen del VD y del VI. Puede ser una prueba útil y un marcador pronóstico fiable para el seguimiento de la insuficiencia cardiaca izquierda o derecha en los pacientes con esclerodermia y predice independientemente la mortalidad[142,168,169]. La elevación de los valores séricos de Scl-70 también se detecta en los pacientes con esclerodermia asociada a anomalías ecocardiográficas, como una fracción de eyección baja e hipocinesia regional, y representar un marcador útil para identificar una lesión del miocardio en curso en la cardiopatía asociada a la esclerodermia[170,171].

Los pacientes con esclerodermia cutánea difusa e inflamación del músculo esquelético (polimiositis) son especialmente propensos al desarrollo de miocardiopatía grave y suelen tener un pronóstico particularmente malo. De hecho, puede producirse miocarditis aguda asociada a enfermedad muscular inflamatoria y presentarse como insuficiencia cardiaca súbita. En estos casos está indicada la institución inmediata del tratamiento inmunosupresor. La RM cardiaca y/o la biopsia endomiocárdica pueden ser herramientas útiles para diferenciar la miocarditis franca de la fibrosis miocárdica que con frecuencia se presenta en los pacientes con esclerodermia. No está claro si el tratamiento antiinflamatorio está indicado para los derrames pleurales pequeños, estables y asintomáticos. En casos seleccionados, los antiinflamatorios

no esteroideos o la colchicina pueden ser útiles. Es importante saber que la cardiopatía a menudo es una manifestación oculta, pero grave, en la esclerodermia. La detección precoz y el manejo apropiado son elementos cruciales para mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones potencialmente mortales. Se recomienda una estrategia diseñada de antemano, con un equipo multidisciplinar compuesto de cardiólogos, neumólogos y reumatólogos[172].

Afectación renal

PUNTOS CLAVE

- La crisis renal esclerodérmica es un trastorno potencialmente mortal que afecta al 5-10% de los pacientes con esclerodermia.
- Los factores de riesgo de la crisis renal esclerodérmica son la enfermedad cutánea difusa temprana, el uso de corticoides y la presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III.
- La intervención farmacológica temprana con inhibidores de la ECA es crucial para controlar, y posiblemente revertir, el proceso patológico.

La afectación renal en la esclerodermia se caracteriza clásicamente por la aparición repentina de presión arterial muy alta (hipertensión maligna), renina plasmática elevada y aumento de la creatinina sérica que reflejan insuficiencia renal aguda, junto con una constelación de síntomas y manifestaciones clínicas, como cefalea, malestar, retinopatía hipertensiva, encefalopatía y edema pulmonar, que habitualmente se denomina *crisis renal esclerodérmica (CRE).* La nefropatía en la esclerodermia también puede ser asintomática; a pesar de la alta prevalencia de lesiones histopatológicas nefrovasculares típicas de la vasculopatía esclerodérmica, un deterioro renal clínicamente importante, independiente de la CRE, solo se observa en una minoría de los pacientes[173]. Aunque la CRE es la complicación renal más reconocida, las anomalías de la función renal pueden explicarse por factores distintos a la nefropatía esclerodérmica intrínseca, como los efectos adversos de los fármacos, las enfermedades concomitantes o las enfermedades cardiacas, GI o pulmonares asociadas. Se han identificado casos de nefropatía por oxalato demostrada por biopsia en pacientes con esclerodermia y parece estar relacionada con la disfunción digestiva subyacente[174].

Un estudio sugiere que la proteinuria inexplicable leve sin pérdida de la función renal o indicios de glomerulopatía es un signo frecuente de la nefropatía en la esclerodermia[175]. También puede producirse una enfermedad renal inflamatoria sobreañadida. Se han registrado varios casos de glomerulonefritis semilunar necrotizante pauciinmune asociada a ANCA específicos de mieloperoxidasa en pacientes con esclerodermia, con una presentación que imita la CRE[176].

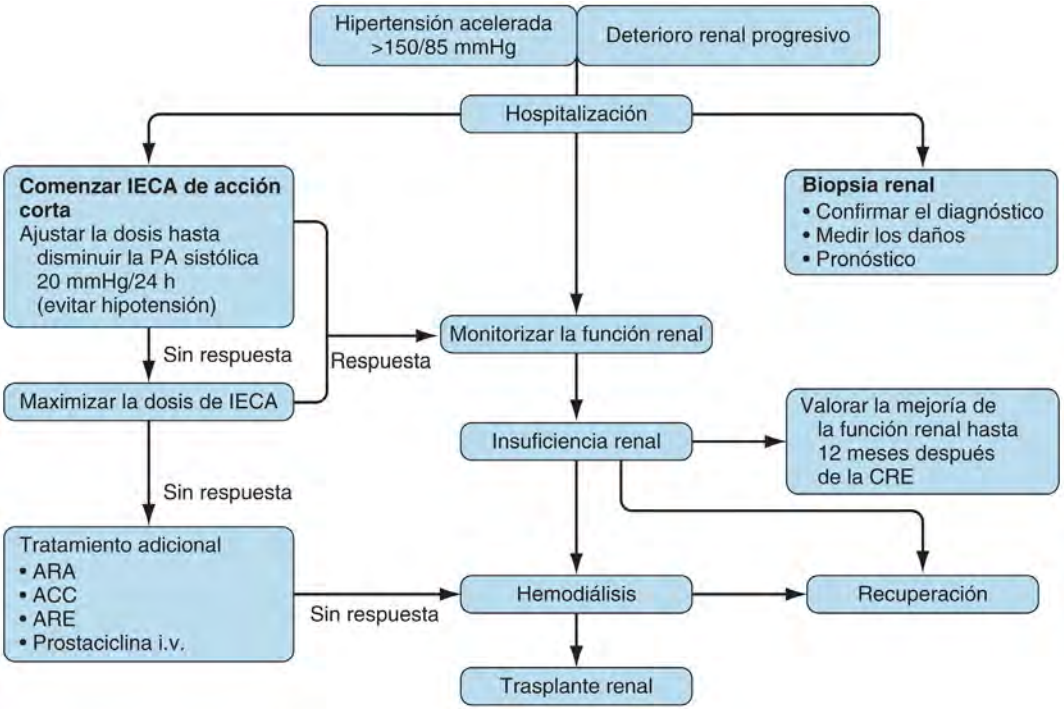
La CRE debe tenerse en cuenta en los pacientes con esclerodermia en los que se produce un aumento repentino y grave de la presión arterial, con o sin insuficiencia renal; en pacientes con insuficiencia renal repentina, con o sin hipertensión, y en pacientes con anemia hemolítica microangiopática de inicio súbito, con o sin hipertensión o insuficiencia renal. Es poco probable que la hipertensión no maligna sola, sin signos de disfunción renal o anomalías urinarias leves, se deba a la CRE. La CRE afecta al 5-10% de los pacientes, sobre todo a los que tienen esclerodermia difusa. Por lo general, se detecta en los primeros 2-4 años desde el inicio de la enfermedad. La duración promedio estimada de la esclerodermia en el momento del diagnóstico de la CRE es de 8 meses[177,178]. No es frecuente que se produzca en la enfermedad más avanzada[179]. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar CRE son los que tienen esclerodermia cutánea difusa, sobre todo los que presentan enfermedad cutánea que progresa rápidamente. La CRE es una complicación infrecuente en los pacientes con esclerodermia limitada (aproximadamente el 1-2%). Los afroamericanos y los pacientes con enfermedad cutánea difusa que son tratados con dosis altas de corticoides (>40 mg/día de prednisona) o con dosis bajas de ciclosporina tienen un riesgo mayor de desarrollar CRE. Una dosis baja a largo plazo de prednisona también puede elevar el riesgo de CRE. Por esta razón se recomienda evitar el uso de corticoides o, si son necesarios, administrar dosis de menos de 15 mg. Otro estudio ha identificado características clínicas adicionales en el momento del diagnóstico de la esclerodermia que se asociaban al desarrollo futuro de CRE: proteinuria, anemia, hipertensión, elevación de la velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, hipotiroidismo y positividad de anticuerpos anti-Ro[180]. Los anticuerpos frente a la ARN polimerasa III estaban presentes en el 60% de los pacientes con CRE en un estudio[181]. La crisis renal también se asocia a ANA anti-U3-RNP positivos (patrón moteado) y a anticuerpos anti-Scl-70, pero por lo general no se observa en los pacientes con anticuerpos anticentrómero.

Los pacientes que experimentan una CRE se presentan con signos típicos de hipertensión maligna, como cefalea, alteración visual, signos de insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar florido, confusión o signos neurológicos como resultado de la encefalopatía hipertensiva en el contexto de una presión arterial anormalmente alta, por lo general superior a 150/90 mmHg. La encefalopatía hipertensiva se caracteriza por un inicio agudo o subagudo de letargo, fatiga, confusión, cefalea, trastornos visuales (incluida ceguera por retinopatía hipertensiva), convulsiones o hemorragia cerebral. Aproximadamente en el 10% de los casos se produce CRE con presión arterial normal. La anemia de nueva aparición, el derrame pericárdico asintomático y la cardiopatía pueden preceder a una CRE. Las pruebas analíticas en el inicio pueden mostrar creatinina normal o elevada, proteinuria modesta o ausente y/o hematuria microscópica. Generalmente la insuficiencia renal no es el signo de presentación de la CRE, sino más bien una complicación tardía de la enfermedad no tratada. Sin embargo, puede producirse un rápido incremento de la creatinina sérica durante varios días, con un análisis de orina bastante benigno, con una excreción de menos de 2 g de proteína en 24 h, y hematuria leve con algunos cilindros granulares. La anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia pueden acompañar o preceder a la CRE y ser el único hallazgo en los pacientes con normotensión. Esta presentación con CRE normotensiva suele implicar peor pronóstico. Puede ser difícil diferenciar la microangiopatía trombótica asociada a la CRE de la púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, pero es importante, porque los tratamientos son diferentes. Un análisis preciso de la actividad de ADAMT (una desintegrina y metaloproteinasa [familia ADAM] con motivos de trombospondina 1) 13 puede ser útil porque su nivel debe ser normal en la esclerodermia.

Los peores resultados son más frecuentes entre los hombres y los pacientes que se presentan con creatinina superior a 3 mg/dl (265 mmol/l). Aproximadamente dos tercios de los pacientes con CRE necesitarán diálisis, pero alrededor de la mitad recuperarán la función y podrán suspender el tratamiento, por lo general en varias semanas, y la mayoría antes de 6 meses[177]. Sin embargo, algunos pacientes se recuperan después de hasta 24 meses de diálisis de apoyo, lo que diferencia la CRE de otras causas de insuficiencia renal. La incidencia de nefropatía terminal por esclerodermia parece haber disminuido en EE. UU. desde 1996. Después de iniciar el tratamiento para la CRE, los pacientes con esclerodermia tenían más probabilidades de recuperar la función renal y menor probabilidad de necesitar un trasplante que pacientes con un proceso similar sin esclerodermia[181].

La crisis renal imita fielmente la hipertensión maligna, con insuficiencia renal progresiva rápida como resultado de la enfermedad microvascular, el vasoespasmo y la isquemia tisular. La lesión característica de la enfermedad vascular, como la hiperplasia de la íntima o el estrechamiento luminal que afecta en particular a las arterias arqueadas renales, se detecta incluso en pacientes sin CRE. Aunque se han descrito bien las características histopatológicas de la nefropatía, todavía se sabe poco sobre la patogenia de la CRE. Se supone que la enfermedad intrínseca de los vasos renales se complica por un intenso vasoespasmo que causa un aumento de las concentraciones plasmáticas de renina, que conduce a la hipertensión maligna. Un estudio demostraba la presencia de un descenso significativo en la actividad hemolítica del complemento en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 89.15** Tratamiento de la crisis renal esclerodérmica. *ACC,* antagonista de los canales del calcio; *ARA,* antagonista del receptor de angiotensina; *ARE,* antagonista del receptor de endotelina; *CRE,* crisis renal esclerodérmica; *IECA,* inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; *PA,* presión arterial.

la CRE frente a los pacientes sin CRE, lo que indicaba que durante una crisis renal se produce un consumo del complemento[182]. Hallazgos similares en otros pacientes y algunos casos clínicos sugieren que la administración precoz de eculizumab, un inhibidor de C5, puede tener algún fundamento terapéutico en los pacientes con CRE potencialmente mortal refractaria al tratamiento convencional[183]. Hay algún indicio de que los valores séricos del péptido NT-proBNP pueden ser de utilidad para estratificar el riesgo en la predicción del desenlace renal en la CRE. Valores superiores al valor de corte de 360 pmol/l (IC del 95%, 0,84-1,00; área bajo la curva, 0,94) identifican selectivamente a los pacientes con probabilidad de necesitar terapia sustitutiva renal[184].

Antes del descubrimiento de los inhibidores de la ECA, las crisis renales hipertensivas tenían un desenlace mortal casi siempre. Por el contrario, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA presentan una buena evolución en el 60% de los casos, y la muerte o la nefropatía terminal son ahora mucho menos frecuentes. La mortalidad a 1 año asociada a la CRE ha disminuido del 76% a menos del 15%. Sin embargo, a pesar del agresivo tratamiento antihipertensor, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con CRE sigue siendo solo del 65%. Aunque los inhibidores de la ECA son el tratamiento estándar para la CRE, todavía no está claro si otros fármacos relacionados, como los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), pueden ser eficaces en el tratamiento o la prevención de la crisis. La endotelina y otros mediadores de la enfermedad vascular participan en la patogenia de la CRE y, por tanto, la interferencia en la función de la endotelina mediante un inhibidor específico puede ofrecer un nuevo abordaje terapéutico. Una prostaglandina vasodilatadora (prostaciclina) también puede proporcionar un control rápido de la presión arterial, a la vez que mejora el flujo sanguíneo renal. El resultado general en la CRE sigue siendo insatisfactorio en términos de la evolución de la enfermedad aguda, la morbilidad y la necesidad de trasplante o apoyo renal a largo plazo con diálisis. Actualmente no hay evidencias para apoyar el uso profiláctico de inhibidores de la ECA en pacientes con esclerodermia que tienen riesgo de CRE. En varios estudios se ha demostrado que el uso de un inhibidor de la ECA antes del inicio de la CRE se asocia a peor resultado, incluido el aumento de la mortalidad[177,178,185].

La hipertensión que se desarrolla *de novo* en un paciente con esclerodermia debe evaluarse urgentemente porque la clave del éxito del tratamiento es la detección precoz y la intervención rápida (fig. 89.15). Los pacientes con CRE deben ser hospitalizados y empezar a tomar de inmediato un inhibidor de la ECA. Hay que administrar captopril, un inhibidor de la ECA de acción rápida, e ir aumentando la dosis progresivamente hasta conseguir una disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg en 24 h, evitando la hipotensión. El tratamiento continúa con un inhibidor de la ECA, aunque la creatinina siga aumentando. Si no se consigue controlar la presión arterial con la dosis completa de un inhibidor de la ECA, pueden añadirse otros fármacos antihipertensores, como antagonistas del canal del calcio, ARA, inhibidores de endotelina y prostaciclina. Se recomienda mantener de por vida el tratamiento con el inhibidor de la ECA en todos los pacientes que experimentan CRE, independientemente de que necesiten o no terapia sustitutiva renal[186]. Algunos pacientes siguen teniendo insuficiencia renal progresiva a pesar de que se haya conseguido controlar la presión arterial. Siempre deben tenerse en cuenta otras causas de nefropatía, especialmente en los pacientes con esclerodermia limitada y en los que tienen proteinuria elevada o anomalías en el análisis de orina, como cilindros de eritrocitos. Ha de realizarse una biopsia renal para confirmar el diagnóstico y obtener información sobre el pronóstico determinando el grado de la lesión renal. La detección de otras formas de inflamación glomerular a través de una biopsia renal es importante porque determinará un abordaje de tratamiento específico diferente. Los pacientes con CRE pueden recuperar la función renal hasta 3 años después de la crisis, y lo más frecuente es que lo hagan en 12-18 meses.

Se ha realizado el trasplante renal con éxito en pacientes con esclerodermia, y mejora la supervivencia general en comparación con la diálisis a largo plazo. En un estudio internacional realizado desde 1987 hasta 2013 se documentaban los desenlaces de 34 pacientes con esclerodermia sometidos a trasplante renal por una insuficiencia renal terminal[187]. La supervivencia de los pacientes era del 100, el 90,3 y el 82,5% al cabo de 1, 3 y 5 años tras el trasplante, respectivamente. La afectación pulmonar de ES era un factor de riesgo independiente

de muerte tras el trasplante. La recurrencia de la CRE es infrecuente (5%) después del trasplante renal. La supervivencia del aloinjerto renal a los 3 años es aproximadamente del 60%, comparable con la tasa observada en el lupus eritematoso sistémico. No se recomienda realizar el trasplante renal hasta tener la seguridad de que la recuperación no se producirá de forma espontánea. Esto puede determinarse en parte evaluando el grado de lesión en la biopsia renal y esperando al menos 6 meses después de la recuperación de la crisis aguda. En ausencia de una enfermedad sistémica grave o de otra contraindicación extrarrenal, los pacientes con esclerodermia con insuficiencia renal terminal deben considerarse candidatos a trasplante renal.

Afectación osteomuscular

Los síntomas osteomusculares son prácticamente universales y a menudo el signo más precoz de la enfermedad, con estimaciones de hasta un 20-30% de pacientes con esclerodermia con síntomas musculares o articulares en el primer año tras el diagnóstico. Las manifestaciones oscilan desde artralgias y/o mialgias hasta poliartritis inflamatoria y miositis. Los síntomas articulares y musculares están presentes a la larga en la mayoría de los pacientes, lo que causa dolor, disminución de la flexibilidad y debilidad. Con frecuencia los pacientes experimentan síntomas inespecíficos precoces, como dolor, rigidez y molestias musculares difusas que imitan un síndrome similar a la gripe. El deterioro funcional de las manos, que se caracteriza por disminución de la movilidad, de la destreza y de la fuerza de prensión, puede comprometer gravemente la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. El grado y el tipo de enfermedad osteomuscular varían mucho y están muy influenciados por la duración y el nivel de actividad global de la enfermedad y por el subtipo de afectación cutánea. Por ejemplo, en la esclerodermia difusa temprana, el dolor, que suele estar muy extendido en las áreas de inflamación y fibrosis avanzada de la piel, puede afectar a las estructuras articulares, los tendones, el tejido subcutáneo y el músculo subyacente. En las fases más avanzadas de la enfermedad difusa, las contracturas articulares y la atrofia muscular suelen asociarse a dolor y pérdida de la función, lo que provoca una discapacidad significativa. En los pacientes con esclerodermia limitada, la hinchazón de los dedos y la pérdida de la función de la mano y la prensión pueden ser los únicos síntomas osteomusculares en todo el curso de la enfermedad. Aunque las evidencias histológicas sugieren que se produce sinovitis, la artralgia, el dolor y la rigidez sin signos de artritis franca constituyen el cuadro clínico habitual. Sin embargo, los síndromes de superposición de poliartritis de tipo reumatoide o miopatía inflamatoria pueden dominar el cuadro clínico en un paciente. La afectación osteomuscular contribuye con fuerza a la discapacidad y al deterioro de la calidad de vida. La pérdida de músculo, o sarcopenia, está presente en el 20% de los pacientes con esclerodermia y se asocia a deterioro físico que afecta a las actividades de la vida diarias y a la capacidad para participar en actividades laborales[188]. La presencia de miopatía se asocia a cardiopatía y a mal pronóstico global.

En la fase temprana edematosa de la esclerodermia difusa se diagnostica con frecuencia síndrome del túnel carpiano debido a la hinchazón del tejido blando y la inflamación de la mano y la muñeca. Puede observarse artritis erosiva con pinzamiento del espacio articular, pero la hinchazón del tejido blando, la osteopenia periarticular y las contracturas articulares son más habituales. En los dedos de los pacientes con esclerodermia en fases tardías se producen resorción ósea distal, osteolisis y calcinosis periarticular. Las contracturas de las articulaciones interfalángicas proximales y MCF son las más frecuentes, y no suelen producirse contracturas de las articulaciones interfalángicas distales. Los pacientes con enfermedad cutánea difusa presentan contracturas de las articulaciones grandes, como las muñecas, los codos, los hombros, las caderas, las rodillas y los tobillos, que son el rasgo distintivo de la esclerodermia grave, se asocian a fibrosis y anquilosis de la articulación y son el resultado de la enfermedad suprayacente de la piel, la fascia, la cápsula articular y los tendones.

El roce por fricción tendinosa puede sentirse como una crepitación áspera sobre las articulaciones o sobre el antebrazo o la pierna cuando se mueve la articulación adyacente. Se cree que esta fricción es el resultado de la tenosinovitis de bajo grado, el edema local y la fibrosis de la vaina tendinosa, la fascia y las estructuras articulares. Se observa principalmente en los pacientes con enfermedad cutánea difusa, y cuando está presente es un indicador de un mal pronóstico general. Afecta a alrededor del 15 al 30% de los enfermos y es más frecuente en los pacientes con la enfermedad cutánea difusa y en los que tienen anticuerpos anti-Scl-70, anti-ARN polimerasa o anti-U3-RNP[189].

Las frecuencias de la sinovitis, la fricción por contacto del tendón y las contracturas articulares registradas en un gran estudio multicéntrico fueron del 16, el 11 y el 31%, respectivamente[190]. Es más probable que la sinovitis, la fricción por contacto del tendón y las contracturas articulares se produzcan juntas, y son más prevalente en los pacientes con el subgrupo cutáneo difuso. Estas manifestaciones también tienden a estar asociadas a afectación grave vascular, muscular, renal y pulmonar intersticial y se asocian a una enfermedad más grave y a inflamación sistémica.

Generalmente la artritis erosiva se asocia a calcinosis periarticular (fig. 89.16A) y puede observarse con pérdida ósea significativa u osteolisis. En un estudio radiológico de 120 pacientes, las anomalías encontradas fueron erosión (21%), pinzamiento del espacio articular (28%), artritis (definida por la erosión concomitante y pinzamiento del espacio articular, 18%), osteopenia radiográfica (23%), acroosteolisis (22%), contractura de flexión (27%) y calcinosis (23%)[190]. Los estudios radiológicos utilizando la ecografía y la RM confirman que la afectación de la mano suele estar en una fase avanzada, con cambios articulares, óseos y de los tejidos blandos adyacentes[191,192]. La reabsorción de las falanges distales se asocia significativamente a úlceras digitales y calcificación extraarticular; las contracturas en flexión se asocian a la forma cutánea difusa y a puntuaciones de la discapacidad HAQ altas[193].

La calcinosis en más frecuente en los pacientes con úlceras digitales y se observa de manera similar en los pacientes con el subtipo cutáneo difuso o limitado. A menudo se desarrollan depósitos de calcio en el tejido subcutáneo de áreas sometidas a traumatismos, como las superficies extensoras de los antebrazos, los codos o las rótulas. A diferencia de la calcinosis más extensa que se observa en los pacientes con miositis, los depósitos de calcio en la esclerodermia tienden a agruparse alrededor de las articulaciones y en los sitios de traumatismos. Estos depósitos pueden restringir el movimiento articular y se pueden asociar a inflamación aguda local similar a una artritis gotosa. También pueden romper la piel y dejar salir un material espeso y blanco. Cuando la piel se rompe, puede producirse una infección secundaria.

En los pacientes con enfermedad cutánea limitada o difusa pueden producirse poliartritis erosiva, aparentemente específica de la esclerodermia, o artritis reumatoide seropositiva. Sin embargo, la prevalencia de esclerodermia con superposición de artritis reumatoide es baja (1-2%), con una incidencia estimada del 5%[190,194,195]. Este hallazgo se confirma por la baja frecuencia de anticuerpos antiproteína citrulinada que se encuentran en los pacientes con esclerodermia y artritis. Cuando existe artritis inflamatoria, pueden ser útiles los fármacos tradicionales utilizados en la artritis reumatoide. En una serie de casos se demostró que el inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) etanercept puede ser eficaz al mejorar la enfermedad articular inflamatoria activa y generalmente es seguro y bien tolerado.

La sensación de debilidad en los músculos de las manos, los brazos y las piernas es muy frecuente (80%). Puede ser sutil o profunda. En un estudio se detectó debilidad mensurable en el 30% de los pacientes, con alteración de la fuerza proximal más que de la distal. La miopatía en las personas con esclerodermia suele ser multifactorial, pero los pacientes con afectación muscular tienen más riesgo de mal resultado y menor supervivencia. Un estudio ha señalado que la presencia de debilidad muscular se asocia a varias características de una carga peor de la enfermedad y ha predicho independientemente la discapacidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

• **Fig. 89.16** (A) Manos de un paciente con esclerodermia en las que se observa reabsorción de las falanges distales, que se corresponde con evidencias radiográficas (B y C) de acroosteolisis, calcinosis y erosiones articulares.

medida por la puntuación HAQ-DI[196]. Generalmente la debilidad está provocada por la atrofia muscular como consecuencia de la pérdida de flexibilidad causada por la enfermedad articular y la fibrosis cutánea, que reducen la movilidad y el ejercicio habituales. También puede producirse debido a la desnutrición resultante de la enfermedad intestinal relacionada con la esclerodermia. Con frecuencia la debilidad muscular en la esclerodermia se debe a una enfermedad muscular directa. Un estudio anatomopatológico de 42 personas con enfermedad muscular (79% mujeres y 64% con esclerodermia difusa) ha detectado varios tipos de miopatía, incluyendo necrosis muscular (67%), miopatía inflamatoria (48%), atrofia neurógena aguda (48%) y fibrosis (33%)[197].

En las personas con esclerodermia difusa, la fibrosis puede extenderse al músculo estriado y causar atrofia muscular y debilidad clínica. Este fenómeno se denomina *miopatía fibrosante* y se presenta en el contexto de la enfermedad cutánea difusa grave con contracturas articulares y aumento leve de la creatina fosfocinasa (CPK). El electromiograma (EMG) demuestra miopatía no irritable, y en la biopsia muscular se observan poca inflamación, fibrosis y atrofia muscular tipo 2. La miopatía fibrosante no responde a los fármacos antiinflamatorios tradicionales, como los corticoides, y se asocia a afectación miocárdica, insuficiencia cardiaca y arritmias, que pueden ser graves e irreversibles[198]. Este subtipo histológico singular de miopatía conlleva una mortalidad mayor en comparación con la enfermedad muscular esclerodérmica, caracterizada por inflamación y/o necrosis[199].

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con esclerodermia tienen una enfermedad muscular inflamatoria definida, que puede seguir el mismo curso que la polimiositis y otras formas de miopatía inflamatoria idiopática. Estos pacientes presentan con mayor rapidez debilidad muscular proximal rápidamente progresiva asociada a valores elevados de CPK, un EMG típico de una miopatía irritable y una biopsia con miositis inflamatoria típica. En los casos de polimiositis grave puede producirse miocarditis con insuficiencia cardiaca. Las concentraciones de anticuerpos anti-PM/Scl-100 son elevadas en alrededor del 4% de los pacientes con esclerodermia y suelen asociarse a enfermedad muscular inflamatoria aguda. Los enfermos con debilidad muscular deben someterse a una evaluación exhaustiva de las causas subyacentes mediante medidas analíticas de enzimas musculares, estudios de EMG, RM y biopsia muscular. Estas pruebas ayudan a diferenciar la enfermedad muscular inflamatoria de otras formas de miopatía.

Afectación endocrina

El problema endocrino más frecuente asociado a la esclerodermia es la enfermedad de la glándula tiroidea, mientras que la prevalencia de otras endocrinopatías es similar a la de la población general. La diabetes puede asociarse a rasgos que imitan la esclerodermia, como el síndrome del túnel del carpo, la contractura de Dupuytren, la contractura en flexión de los dedos de la mano y de la palma (queiroartropatía), o escleredema del diabético, con engrosamiento de la dermis, que afectan fundamentalmente a la parte superior de la espalda y al cuello. La fibrosis tiroidea, la tiroiditis autoinmune, con el consiguiente hipotiroidismo, y el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves son frecuentes y a menudo hallazgos insospechados en la esclerodermia. Se ha registrado enfermedad tiroidea en el 10-15% de los pacientes con esclerodermia[200-202]. Una serie en la que se descubrió tiroiditis de Hashimoto en el 6% y enfermedad de Graves en el 3% de los pacientes afectados de esclerodermia sugería una base autoinmune de la enfermedad tiroidea[203]. En un estudio de 719 pacientes con esclerodermia, se observó que 273 (38%) tenían al menos otro trastorno autoinmune; el más frecuente fue una enfermedad tiroidea autoinmune[204]. En otro estudio de cohortes se mencionaba un aumento del riesgo de enfermedad tiroidea entre las mujeres con esclerodermia al compararlas con los controles, incluyendo hipotiroidismo subclínico (OR 3,2; IC del 95%, 1,8, 5,7), hipotiroidismo clínico (OR, 14,5; IC del 95%, 2,3, 90,9), positividad de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (OR, 2,7; IC del 95%, 1,8, 4,1) y un patrón ecográfico tiroideo hipoecoico

(OR 3,2; IC del 95%, 2,2, 4,7)[205]. La enfermedad tiroidea autoinmune debe investigarse específicamente en los pacientes con cirrosis biliar primaria, CREST y síndrome de Sjögren, ya que hay datos de solapamientos con todos estos cuadros. La enfermedad tiroidea puede pasar desapercibida, ya que muchos síntomas del hipotiroidismo o el hipertiroidismo pueden solaparse con manifestaciones clínicas de la esclerodermia y atribuirse incorrectamente a la enfermedad sistémica. La monitorización de la función tiroidea es importante en todos los pacientes con síndrome CREST y en aquellos con una enfermedad de larga duración. Los tratamientos para la enfermedad tiroidea son eficaces y se deben implementar, ya que la disfunción tiroidea persistente puede influir negativamente en el manejo global de la esclerodermia.

Otras manifestaciones asociadas

La esclerodermia se manifiesta con frecuencia con características obvias de un FR clínicamente visible, piel fibrótica, molestias osteomusculares, disfunción GI y enfermedad pulmonar y cardiaca. Hay otras manifestaciones asociadas a la enfermedad que a menudo pasan desapercibidas, aunque ocasionan una morbilidad significativa. Entre ellas destacan enfermedad neurológica y audiovestibular, complicaciones bucales, síndrome seco, hepatopatía, osteopatía (osteoporosis, osteolisis y necrosis avascular), lesiones cutáneas de la extremidad inferior y disfunción eréctil (DE). El conocimiento de estos problemas asociados puede mejorar la calidad de vida e impedir un sufrimiento innecesario.

Las complicaciones neurológicas pueden ser un problema significativo desapercibido. La afectación de los sistemas nerviosos periférico y autónomo son las complicaciones neurológicas que se aprecian con más frecuencia. Aunque no se ha investigado a fondo la prevalencia verdadera, una encuesta de estudios con 182 casos mencionaba que la miopatía (51,8%), la neuropatía trigeminal (16,52%), la polineuropatía periférica sensitiva y motora (14,25%) y el síndrome del túnel del carpo (6,56%) eran las manifestaciones que con más frecuencia afectan al sistema nervioso periférico[206]. La neuropatía periférica en la esclerodermia puede deberse a múltiples causas, incluyendo una carencia nutricional por una enfermedad GI, neuropatía por atrapamiento, vasculitis o una vasculopatía de vasos pequeños típica de la enfermedad vascular esclerodérmica. También se ha mencionado una neuropatía autónoma con afectación del sistema cardiovascular y GI.

La enfermedad vascular del sistema nervioso central viene sugerida por la detección más común en pacientes con esclerodermia de lesiones asintomáticas de la sustancia blanca en la RM con más frecuencia que los controles. Estas lesiones del sistema nervioso central guardan relación con la presencia de cefaleas clínicas, depresión y vasculopatías periféricas y parecen deberse a la afectación de las ramas arteriales más pequeñas y de las arterias perforantes[206]. Los pacientes con una afectación vascular cerebral grave tienen más probabilidades de tener HAP o una CRE asociada. En una encuesta de pacientes que eran positivos para anticuerpos anticentrómero se demostraba la presencia de una pérdida subjetiva de audición el 54% de las veces, frente al 0% de los controles, con una pérdida de audición objetiva detectada mediante una audiometría en el 77% de los pacientes en comparación con el 26% de los controles (p <0,001)[207]. La pérdida auditiva era bilateral en la mayoría de los casos y se atribuía a una pérdida auditiva neurosensitiva. En pacientes de más edad con esclerodermia, la alteración de la función de las vías urinarias es un cuadro comórbido frecuente. Las pruebas derivadas de estudios urodinámicos sugieren que la disfunción autónoma también puede afectar a la función vesical en los pacientes con esclerodermia que manifiestan aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, dificultades para iniciar la micción y disminución del chorro.

Los cambios faciales alteran la apertura bucal y disminuyen la flexibilidad facial. Las líneas verticales alrededor de los labios y el adelgazamiento de estos, junto con el afinamiento de la nariz afectan a la autoestima, especialmente en las mujeres más jóvenes. La reducción de la apertura bucal impide la higiene oral diaria y la facilidad para realizar los procedimientos dentales pertinentes. Los dientes se aflojan por la pérdida de la fuerza normal del ligamento periodontal que une los dientes al hueso alveolar. La disminución de la saliva y la dificultad para la higiene bucal conducen a una enfermedad periodontal significativa. El tratamiento de las manifestaciones bucales obliga a una interconsulta rápida para una asistencia odontológica experta y a una limpieza frecuente con un tratamiento a base de flúor. La pilocarpina y la cevimelina son agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos que pueden incrementar la producción de saliva y mejorar los síntomas de xerostomía. La sequedad de los ojos (queratoconjuntivitis seca) y/o de las mucosas (xerostomía) ocurre en cerca del 25% de los pacientes. La sequedad de los ojos puede deberse a una fibrosis cutánea periorbitaria facial intensa, que impide cerrar los párpados. En estos casos se deben usar lágrimas artificiales tópicas.

Aunque el hígado suele preservarse como diana orgánica fundamental en la esclerodermia, a menudo se identifican pruebas funcionales anormales, bien como consecuencia de un proceso comórbido, bien asociadas a la enfermedad autoinmune. Tanto la cirrosis biliar primaria como la hepatitis autoinmune pueden aparecer en la esclerodermia. La prevalencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y autoanticuerpos microsomales hepatorrenales (LKM-1) está aumentada en los pacientes con esclerodermia en comparación con los controles sanos. La prevalencia de la cirrosis biliar primaria en los pacientes con esclerodermia oscila entre el 2 y el 2,5% y normalmente aparece en pacientes con esclerodermia limitada con positividad para anticuerpos anticentrómero.

La enfermedad ósea puede tener diversas causas. La mayoría de los pacientes con esclerodermia son mujeres que están cerca o en la menopausia, por lo que tienen riesgo de osteoporosis y sus complicaciones. Este riesgo aumenta por la naturaleza inflamatoria crónica de la enfermedad, la inactividad y varios fármacos que se usan habitualmente, como los corticoides o los inhibidores de la bomba de protones. La malabsorción y la falta de exposición al sol pueden causar hipovitaminosis D, y la disfunción intestinal puede limitar el consumo de calcio. Se ha registrado necrosis avascular de los huesos carpianos, y se cree que es un resultado de la enfermedad vascular periférica en la esclerodermia. Además, pueden producirse osteolisis o resorción ósea de las puntas o las yemas de los dedos de las manos, las falanges medias, el radio distal y el cúbito (y, con menor frecuencia, la clavícula distal, las costillas, la mandíbula y la parte distal de los dedos de los pies) (fig. 89.16B y C). La acroosteolisis es bastante frecuente y se presenta con acortamiento del dedo o dolor en la punta de los dedos. Se cree que la osteolisis es una manifestación de la enfermedad vascular periférica y la deficiencia del flujo sanguíneo nutricional en los huesos afectados.

Existen varias causas de lesiones de las extremidades inferiores, como fibrosis cutánea, dermatitis por estasis, lipodermatosclerosis, paniculitis, calcinosis subcutánea y úlceras en las piernas. Estas últimas pueden ser el resultado de la rotura traumática de la piel fibrótica atrófica, úlceras isquémicas como resultado de la enfermedad vascular esclerodérmica y episodios vasculares oclusivos causados por un estado de hipercoagulabilidad asociado. La vasculopatía livedoide es una complicación infrecuente que causa ulceraciones en las piernas y los pies debido a la vasculitis o la trombosis de los vasos pequeños.

La presencia de DE a menudo no se investiga. Sin embargo, los estudios demuestran que la DE y la impotencia asociada están presentes en más del 80% de los hombres con esclerodermia como resultado de una fibrosis local del músculo liso de los cuerpos cavernosos, así como por enfermedad microvascular esclerodérmica. El tratamiento de la DE es difícil y consiste en la exclusión de cuadros comórbidos, el uso de PDEi y la posibilidad de la colocación quirúrgica de prótesis del pene.

Aspectos psicosociales

La esclerodermia es una enfermedad que puede alterar prácticamente todos los aspectos de la vida del paciente. Aunque puede expresarse de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

forma leve, el paciente que se diagnostica por primera vez se enfrenta a una crisis vital y debe lidiar con una enfermedad crónica y rara, que es compleja y que la comunidad médica no entiende del todo. En una revisión de 26 estudios se identificaban motivos mayores de sufrimiento psicosocial entre los pacientes con esclerodermia, como una transformación angustiante del aspecto, limitaciones físicas palpables, alteraciones de las relaciones sociales, incertidumbre para afrontar la situación y sentimientos de soledad e incomprensión[208]. Los pacientes aprenden que la esclerodermia es una enfermedad potencialmente mortal que altera la capacidad física y puede ser desfigurante. Al principio, los enfermos suelen estar confusos, ansiosos y asustados. El miedo y la incomprensión se convierten en una fuente importante de angustia. Los estudios sobre la adaptación psicosocial apoyan la conclusión de que una proporción importante de pacientes con esclerodermia tienen dificultades para adaptarse a la enfermedad y a una calidad de vida reducida. Además, varios fármacos utilizados para tratar la enfermedad y sus complicaciones pueden tener cierta influencia sobre el estado de ánimo y la sensación de bienestar.

No parece que la edad, el sexo, el origen étnico, la educación o el estado civil afecten a los aspectos psicosociales de la enfermedad. Sin embargo, algunos datos señalan que ser discapacitado y tener bajos ingresos económicos causa mayor angustia psicológica. La depresión es frecuente en los pacientes con esclerodermia y se relaciona más con la personalidad, el grado de dolor y el nivel de apoyo social del enfermo que con la gravedad real de la enfermedad. La discapacidad relacionada con la enfermedad, medida por el HAQ-DI, es un factor predictivo más importante de los problemas de adaptación que los síntomas de la enfermedad relacionados con la gravedad. El dolor y la fatiga también son manifestaciones habituales en la esclerodermia y, junto con los síntomas depresivos, son los determinantes más importantes del funcionamiento físico y la adaptación social (dos componentes importantes de la calidad de vida relacionada con la salud) en los pacientes con los subtipos de la enfermedad limitado y difuso.

Los rasgos de la personalidad influyen en el grado de adaptación psicológica. Los pacientes con esclerodermia que se describen a sí mismos como ansiosos, preocupados, tensos o detallistas son más propensos a estar deprimidos que los que se describen como afables, extrovertidos y sociables. La imprevisibilidad de la enfermedad y la falta de control incrementan la angustia. La expresión de un elevado grado de incertidumbre por parte del paciente se relaciona con una mala adaptación. Por tanto, la educación del paciente para que comprenda mejor la enfermedad y la definición de las expectativas puede reducir la incertidumbre y mejorar la calidad de vida. La insatisfacción con la imagen corporal es una preocupación importante. Los pacientes se angustian por los cambios relacionados con la enfermedad en las partes visibles del cuerpo, especialmente la cara, los dedos de las manos y las manos. En un estudio se observó que la tirantez de la piel y los cambios faciales no eran tan angustiosos como la disfunción y la deformidad de las manos con contracciones de los dedos. Un estudio de una cohorte de pacientes con esclerodermia mencionaba que las preocupaciones relativas al aspecto eran muy frecuentes, particularmente en los hombres de cualquier grupo de edad y en las mujeres más jóvenes[209].

La esclerodermia afecta a la función sexual tanto en hombres como en mujeres. Mientras que la DE es la causa más frecuente de problemas sexuales en los hombres, los cambios físicos generales y en el aparato genital son los principales contribuyentes de las alteraciones de la función sexual en las mujeres. Las mujeres, especialmente con la enfermedad cutánea difusa, tienen un alto grado de deterioro sexual en comparación con las mujeres que padecen otras enfermedades crónicas en las que la función sexual ha recibido mayor atención. Tanto en las mujeres con esclerodermia como en las mujeres con otras enfermedades crónicas puede disminuir el deseo sexual durante el curso de la enfermedad. No se ha estudiado bien la influencia de la función sexual sobre la calidad de vida ni ha sido abordada por los médicos responsables del tratamiento, pero la disfunción sexual existe y debe abordarse adecuadamente como parte de la atención integral.

Los factores psicológicos de importancia demostrada en la esclerodermia son el dolor, la depresión y la angustia por el desfiguramiento, la función física y la función social. Aunque estas dimensiones de la calidad de vida están interrelacionadas, el dolor, la depresión y la angustia por el desfiguramiento son frecuentes y pueden responder a la intervención psicológica. Esta intervención comienza proporcionando apoyo compasivo más allá de la prescripción de fármacos. Es importante pasar tiempo en un entorno cómodo, informando a los pacientes sobre la esclerodermia, transmitiéndoles una idea clara del grado de su enfermedad y explicándoles lo que tienen que hacer y lo que se puede hacer para que se sientan mejor. Tener información sobre el apoyo social y las circunstancias de la vida, como los problemas económicos, el entorno laboral y la estructura familiar, proporciona un marco para ayudar a disminuir la angustia externa. Por ejemplo, convocar una reunión familiar para explicar la realidad de la situación sanitaria o las necesidades del paciente puede reducir la tensión en el hogar y aclarar la capacidad del paciente en cuanto a sus funciones familiares. Un ajuste en el entorno laboral (p. ej., permiso para utilizar un calefactor) puede suponer una gran diferencia. Claramente el apoyo social eficaz mejora la calidad de vida. Es muy importante que en las visitas de seguimiento se dedique un tiempo a analizar el afrontamiento y el apoyo social. Es útil tener en cuenta la personalidad del paciente cuando se abordan preocupaciones específicas. El tratamiento de la depresión subyacente y, sobre todo, el abordaje del dolor relacionado con la enfermedad ayudan a mejorar la calidad de vida y reducir la angustia psicológica y social. La insatisfacción con la imagen corporal es un problema importante en las mujeres con esclerodermia y siempre ha de evaluarse. La identificación y el tratamiento tempranos de la insatisfacción con la propia imagen pueden ayudar a prevenir la depresión y el deterioro psicosocial en esta población. La posibilidad de muerte prematura debido a la enfermedad es lo que los pacientes más temen y debe tratarse con el paciente y la familia. Con mucha frecuencia la esperanza de vida no se ve influenciada por la enfermedad, pero los pacientes siguen teniendo miedo a morir porque tienen esclerodermia. Cuando un paciente se enfrenta a la muerte a causa de una enfermedad grave, hay que proporcionarle apoyo sincero y sensible.

Tratamiento

La estrategia terapéutica actual está influenciada por las pruebas de que la esclerodermia es una enfermedad autoinmune crónica que se manifiesta con un entramado singular de manifestaciones anatomopatológicas que afectan a órganos diana, con fibrosis tisular y vasculopatía oclusiva que afecta a las arterias de pequeño y mediano tamaño. Los intentos de modificar la enfermedad se han centrado fundamentalmente en una inmunosupresión no selectiva, con la idea de que puede reducir la inflamación, recortando de este modo la activación de las vías distales que se sabe que propagan la fibrosis multiorgánica y la lesión vascular generalizada. Los resultados de esta estrategia han arrojado algunas pruebas de éxito en órganos concretos, pero han sido más bien infructuosas en cuanto al control de la enfermedad global. El descubrimiento de mediadores específicos que impulsan la fibrosis tisular ha generado esfuerzos en marcha para interferir directamente con estas vías biológicas. Además, ha aumentado la atención sobre que la enfermedad vascular subyacente no solo es responsable de la reactividad vascular anormal, sino también de una oclusión vascular progresiva y de atenuación de arterias de pequeño calibre, con la consiguiente hipoxia tisular e isquemia orgánica, con todas sus consecuencias. Por tanto, ahora se están usando con más consistencia fármacos que mejoran la función vascular y protegen al endotelio. La mayor parte de los estudios clínicos publicados o las series de casos de tratamiento se han dirigido hacia la enfermedad cutánea esclerodérmica, la EPI y la hipertensión arterial pulmonar, centrándose en sistemas orgánicos que tienen parámetros cuantificables más definidos. Más recientemente los ensayos clínicos están usando puntuaciones compuestas como

resultados primarios, teniendo en cuenta los desenlaces derivados del paciente y determinaciones de insuficiencias orgánicas concretas y de la supervivencia[60]. Estas puntuaciones intentan proporcionar una valoración más global del beneficio potencial que puede lograrse con las intervenciones terapéuticas que están investigándose.

Inmunoterapia

Generalmente en la esclerodermia se utilizan tratamientos inmunosupresores no selectivos para tratar las manifestaciones en órganos específicos, como la enfermedad cutánea temprana progresiva, la EPI activa y las artropatías y miopatías inflamatorias subyacentes (tabla 89.5). En un estudio aleatorizado controlado con placebo se demostró que la CYC tiene una eficacia modesta en la EPI relacionada con la esclerodermia[114]. Los protocolos terapéuticos utilizan CYC como un régimen oral diario o como tratamiento intravenoso mensual hasta el control de la enfermedad, definido por la estabilidad o la mejoría de la función pulmonar. Después de la CYC suele instaurarse un tratamiento de mantenimiento con AZA o MMF, que tienen efectos antiproliferativos sobre las células inflamatorias, en particular sobre los linfocitos T y B activados[210]. Un ensayo clínico realizado en pacientes con EPI asociada a esclerodermia ha demostrado que el MMF durante 2 años o la CYC durante 1 año, seguido de placebo durante 12 meses en ambos casos, lograba una mejoría significativa de parámetros de la función pulmonar especificados de antemano. El MMF se toleraba mejor y se asociaba a menos toxicidad que la CYC[127]. Por tanto, la preferencia actual es utilizar MMF como fármaco de primera línea para tratar la EPI. Este estudio presentaba también pruebas de que el micofenolato diario puede mejorar la fibrosis cutánea esclerodérmica, apoyando aún más los beneficios mencionados y la utilización común de MMF en el tratamiento de la enfermedad cutánea esclerodérmica[211-215].

El metotrexato (MTX) se utiliza con frecuencia en pacientes con esclerodermia para tratar la artritis y la miositis inflamatorias asociadas. La eficacia del MTX en el tratamiento de la enfermedad cutánea y la función pulmonar se ha investigado en dos estudios aleatorizados controlados con placebo, y se ha observado solo un pequeño beneficio en las puntuaciones cutáneas después de 6 meses (con inyecciones intramusculares semanales) o después de 12 meses (con tratamiento oral semanal), respectivamente[216,217]. Sobre la base de los resultados de estos estudios, muchos expertos utilizan MTX para la enfermedad cutánea activa. Sin embargo, otros prefieren usar MMF como fármaco inicial para la enfermedad cutánea activa basándose en las pruebas recabadas de series de casos no controlados y análisis *a posteriori* de ensayos clínicos sobre EPI en los que se muestran beneficios favorables sobre la enfermedad cutánea y una buena tolerancia.

La inmunoterapia selectiva también se ha utilizado en la esclerodermia. Los tratamientos dirigidos a los linfocitos T, como la ciclosporina A, el sirolimús (rapamicina) y la globulina antitimocítica, han mostrado cierto beneficio[218,219]. Sin embargo, estos estudios por lo general eran pequeños y estaban limitados por la toxicidad del fármaco. El uso de la fotoinmunoterapia o fotoféresis extracorpórea proporciona una modesta mejoría en la enfermedad cutánea, pero carece de eficacia en las manifestaciones de los órganos internos[220]. Actualmente la fototerapia en todas sus modalidades se emplea fundamentalmente para la esclerodermia localizada, como la morfea.

Varios ensayos clínicos (aleatorizados y abiertos) han demostrado la eficacia de los tratamientos biológicos más novedosos para tratar la esclerodermia, incluyendo fármacos dirigidos contra citocinas, como TNF (infliximab y etanercept), IL-6 (tocilizumab), IL-1 (rilonacept) y factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) (fresolimumab, CAT-192); bloqueando la coestimulación entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T (abatacept), y la inhibición de la función del linfocito B mediante depleción (rituximab, MEDI-551) o antagonismo de la supervivencia (belimumab)[221-230]. En general ninguno de estos ensayos proporciona pruebas sólidas de un control global de la enfermedad. En un estudio doble ciego, la utilización de tocilizumab comparada con placebo no lograba una reducción significativa de la tirantez cutánea[222]. Sin embargo, en los pacientes tratados con placebo que pasaban a tratarse y que se mantenían en tratamiento con tocilizumab se apreciaba una mejoría de la puntuación cutánea y la estabilización de la CVF[229]. En los estudios preliminares del rituximab, un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico dirigido contra CD20, una molécula de superficie expresada en los prelinfocitos B tempranos y los linfocitos B maduros, se han observado algunos resultados prometedores, como mejoría de la fibrosis cutánea y estabilización de la función pulmonar[230-234]. La recomendación para la utilización de tocilizumab o rituximab está a la espera de que se confirme en estudios controlados más grandes. La administración de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con esclerodermia se ha evaluado en pequeños estudios abiertos, con alguna evidencia de que puede mejorar la fibrosis cutánea, la artropatía o los síntomas digestivos[235-238].

Recientemente se han terminado los estudios de la inmunoterapia celular utilizando el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogo precedido por regímenes de acondicionamiento mieloablativos o no mieloablativos[74-76]. En el estudio Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) y en el American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial (ASSIST), los pacientes con esclerodermia se asignaron al azar para recibir TCMH o dosis intravenosas en pulsos de CYC mensuales durante 6 o 12 meses, respectivamente[74,75]. En general estas investigaciones han confirmado las observaciones previas de que el TCMH es eficaz para controlar rápidamente la enfermedad cutánea, estabilizar la función pulmonar y mejorar la calidad de vida según la evaluación por las medidas del resultado notificadas por el paciente[239-241]. En el estudio ASTIS también se ha demostrado una mejoría de la supervivencia global y de la supervivencia libre de incidentes a largo plazo para el TCMH al compararlo con CYC intravenosa mensual. En un tercer estudio, el Scleroderma Cyclophosphamide Or Transplantation (SCOT), se asignaba aleatoriamente a los pacientes con esclerodermia grave para someterse a trasplante de células madre autólogo mieloablativo (36 participantes) o para recibir CYC (39 participantes)[76]. A diferencia del ASTIS y el ASSIST, en el protocolo del SCOT se añadía irradiación corporal total al régimen de acondicionamiento y no se empleaba CYC para la movilización de las células madre. El criterio de valoración primario era una puntuación compuesta del rango global (GRCS) en la que se comparaban los participantes con uno u otro régimen basándose en una jerarquía de múltiples características de la enfermedad evaluadas: muerte, supervivencia libre de incidentes (supervivencia sin insuficiencia respiratoria, renal o cardiaca), CVF, la puntuación en el cuestionario de valoración de la salud y del índice de discapacidad (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) y puntuación cutánea de Rodnan modificada. En la población con intención de tratar la GRCS a los 54 meses demostraba que el 67% de 1.404 comparativas por parejas iba a favor del TCMH en comparación con la CYC (p = 0,01). A los 72 meses los cálculos de Kaplan-Meier de supervivencia libre de incidentes (74 frente al 47%) y la supervivencia global (86 frente al 51%) también estaban a favor del trasplante (p = 0,03 y 0,02, respectivamente). La mortalidad asociada al tratamiento en el grupo de trasplante era del 3% a los 54 meses y del 6% a los 72 meses en comparación con el 0% en el grupo con CYC. Con los regímenes de acondicionamiento no mieloablativos (inmunoablativos) sin TCMH se han obtenido resultados similares[242]. A pesar de estos hallazgos positivos, la mejoría funcional de varios órganos (p. ej., piel y pulmones) y de la remisión mantenida libre de fármacos, esta estrategia no se considera el estándar asistencial para la esclerodermia, particularmente por el riesgo de morbimortalidad relacionada con el tratamiento (3% en SCOT; 10,1% en ASTIS) asociada a una inmunosupresión con dosis altas y por la evidencia de que la enfermedad puede recidivar con el tiempo. La mieloablación, con o sin TCMH autólogo, es una alternativa para la esclerodermia progresiva grave que debe llevarse a cabo en centros experimentados, seleccionado con cuidado a los pacientes en los que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 89.5 Inmunoterapia y tratamiento antifibróticos en la esclerodermia

Categoría terapéutica	Fármaco	Estudios clínicos (referencia)
Inmunoterapia no selectiva	Ciclofosfamida	Tashkin 2006[114] Hoyles 2006[210] Nadashkevich 2006[249] Tashkin 2016[127]
	Micofenolato de mofetilo	Derk 2009[212] Liossis 2006[213] Nihtyanova 2007[214] Gerbino 2008[250] Zamora 2008[251] Le 2011[215] Tashkin 2016[127]
	Azatioprina	Dheda 2004[252] Nadashkevich 2006[249] Paone 2007[253] Berezne 2008[254]
	Metotrexato	van den Hoogen 1996[216] Pope 2001[217]
Inmunoterapia dirigida a linfocitos T	Ciclosporina A	Clements 1993[219] Filaci 1999[255] Morton 2000[218]
	Globulina antitimocítica	Matteson 1996[256] Stratton 2001[257]
	Fotoféresis extracorpórea	Rook 1993[258] Krasagakis 1998[259] Knobler 2006[220]
	Sirolimús (rapamicina)	Su 2009[260]
Inmunoterapia dirigida a linfocitos B	Rituximab	Lafyatis 2009[232] Smith 2010[230] Daoussis 2010[261] Jordan 2015[231] Sircar 2018[233] Thiebaut 2018[234]
	MEDI-551 (anti-CD19)	Schiopu[228]
IGIV	IGIV	Amital 2003[262] Levy 2004[235] Ihn 2007[263] Nacci 2007[236] Raja 2016[238] Sanges 2017[237]
Inmunoterapia biológica	Inhibidores del TNF	Lam 2007[264]
	Infliximab	Denton 2009[221]
	Abatacept	Chakravarty 2015[227]
	Tocilizumab	Khanna 2016[222]
	Belimumab	Gordon 2018[226]
	Rilonacept	Mantero 2018[223]
Terapia antifibrótica	CAT-192 (anti-TGF-β ab)	Denton 2007[225]
	Fresolimumab	Rice 2015[224]
	Mesilato de imatinib	Gordon 2009[265]
		Pope 2011[245]

TABLA 89.5 Inmunoterapia y tratamiento antifibróticos en la esclerodermia *(cont.)*

Categoría terapéutica	Fármaco	Estudios clínicos (referencia)
Inmunoterapia celular	Ciclofosfamida a dosis altas seguida de TCMH autólogo	Binks 2001[239] McSweeney 2002[266] Farge 2004[240] Nash 2007[267] Oyama 2007[241] Vonk 2008[73] Burt 2011[74] van Laar 2014[75] Sullivan 2018[76]

IGIV, inmunoglobulina intravenosa; *TCMH,* trasplante de células madre hematopoyéticas; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

ha fracasado una inmunosupresión con dosis bajas u otras terapias experimentales novedosas, y en aquellos que tienen asociada una enfermedad orgánica visceral que no ha progresado hasta una fase de disfunción significativa.

Tratamiento de la fibrosis

Hasta la fecha ningún fármaco ha demostrado convincentemente la capacidad para bloquear los fibroblastos activados y revertir el proceso de la enfermedad fibrótica en pacientes con esclerodermia, pero varios fármacos potenciales se están utilizando fuera de la indicación autorizada o se están investigando. Su uso se sigue basando en datos *in vitro,* estudios en animales o series de casos, ya que todavía no hay estudios formales controlados bien diseñados.

La D-penicilamina, un quelante que bloquea el entrecruzamiento del colágeno, se ha usado antiguamente. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado doble ciego en el que se comparó la eficacia de una dosis baja frente a alta en la esclerodermia difusa temprana no se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones cutáneas de los dos grupos a los 24 meses[243]. El TGF-β es una citocina que se sabe que promueve la proliferación y la diferenciación de los fibroblastos, además de la regulación positiva del colágeno y la síntesis de la matriz extracelular. Por tanto, representa una diana interesante para controlar específicamente la progresión del depósito de colágeno y de matriz extracelular en los tejidos. En un estudio relativamente pequeño de fases I/II se investigó un anticuerpo recombinante humano neutralizante del TGF-β en comparación con un placebo en pacientes con esclerodermia difusa temprana[225]. No se observó ningún beneficio clínico cuando se evaluaron la puntuación cutánea o los parámetros de las PFP. Aunque los resultados de este estudio fueron negativos, no son incompatibles con la idea de que un anticuerpo neutralizante más potente podría ser útil. Se está realizando un nuevo estudio.

El imatinib, el dasatinib y el nintedanib son pequeñas moléculas que inhiben la actividad tirosina cinasa de las abl cinasas y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, interfiriendo así en importantes vías profibróticas activadas en la esclerodermia. Además, el dasatinib inhibe las Src cinasas, que también participan en la diferenciación y la función secretora de los fibroblastos[244]. En varios estudios pequeños no controlados de inhibidores de tirosina cinasa no se ha registrado beneficio, pero sí acontecimientos adversos frecuentes, como retención de líquidos, náuseas, fatiga y aumento de la creatina cinasa[245,246]. Aunque los estudios clínicos realizados hasta la fecha no han proporcionado evidencias sólidas para su uso en el tratamiento de la fibrosis cutánea y sistémica, están llevándose a cabo otros nuevos. En particular, el nintedanib está investigándose en la actualidad para la EPI asociada a la esclerodermia[247].

La pirfenidona (5-metil-1-fenilpiridin-2[1H]-ona) es otro fármaco novedoso con propiedades antifibróticas y antiinflamatorias. En un estudio controlado aleatorizado de fase III en el que se la comparó con un placebo, se demostró un beneficio significativo (disminución de la progresión de la enfermedad) de la pirfenidona y un perfil de efectos adversos relativamente leve en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática[248]. Se está realizando un estudio clínico en la EPI relacionada con la esclerodermia.

Se están obteniendo nuevos datos sobre las vías moleculares que desempeñan una función única en la fibrosis que pueden proporcionar nuevas dianas para el tratamiento. Estos conocimientos comprenden información sobre la diferenciación de fibroblastos-miofibroblastos, la transición epitelio-mesénquima y las interacciones de los fibroblastos con la matriz extracelular a través de integrinas celulares.

Tratamiento de la enfermedad vascular

Aunque la esclerodermia generalmente se considera un trastorno fibrosante, es bien sabido que la vasculopatía subyacente desempeña una función básica en su patogenia y en la lesión tisular asociada. En el FR están afectados los vasos sanguíneos periféricos pequeños y medianos implicados en la nutrición tisular y la termorregulación corporal. Las consecuencias patológicas y clínicas de la enfermedad vascular esclerodérmica no se limitan a la piel, sino que están muy extendidas y se encuentran en todos los órganos afectados. Hasta ahora no se han propuesto directrices para un tratamiento general de la enfermedad vascular en la esclerodermia, por lo que los tratamientos farmacológicos se centran en el abordaje de la enfermedad específica de órganos, como la CRE, la HAP y el FR (v. apartados relacionados). Aunque todavía se utilizan de forma habitual estrategias de tratamiento convencionales con vasodilatadores inespecíficos, ahora existen nuevos fármacos dirigidos a procesos biológicos específicos implicados en la enfermedad vascular esclerodérmica (es decir, prostaciclinas, antagonistas de endotelina, estatinas y PDEi), con evidencias de efectos beneficiosos más amplios (v. secciones sobre el FR y la HP).

Conclusión de las recomendaciones prácticas actuales para el tratamiento

La clave del abordaje actual de la esclerodermia es no tratar solo un problema aislado que parece dominante, sino apreciar la complejidad y la dinámica de esta enfermedad multisistémica (tabla 89.6). Es necesario distinguir la enfermedad reversible activa del daño tisular irreversible. Ahora se sabe desde una perspectiva clínica que la patogenia de la esclerodermia presenta una secuencia singular de acontecimientos, con una fase inflamatoria precoz obvia, seguida de una etapa fibrótica más indolente, que puede ser clínicamente silente hasta que se produce la insuficiencia orgánica final. También está presente una enfermedad vascular candente, impulsada por una agresión directa a arterias que propagan la fibrosis vascular, la oclusión luminal y una reparación anormal (p. ej., angiogénesis defectuosa). Está claro que la utilización de un solo fármaco no es eficaz para controlar todos estos procesos de una vez y manejar eficazmente todo el espectro de todas las manifestaciones clínicas de la esclerodermia. Como se necesita un tratamiento a largo plazo, hay que realizar ajustes basándose en la evolución de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 89.6 Recomendaciones actuales para el tratamiento de la esclerodermia

Manifestación	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo/de segunda línea
Fenómeno de Raynaud	Vasodilatadores (AC o PDE5i) Antiagregantes plaquetarios	PDE5, prostaciclinas y AET
Nefropatía hipertensiva	Inhibidores de la ECA	ARA, AC, prostaciclinas y trasplante renal (esperar como mínimo 24 meses)
Afectación GI	GI superior Cuidado dental/periodontal, modificaciones del estilo de vida, inhibidores de la bomba de protones y procinéticos	EGD para tratar la estenosis y/o EVAG
	GI inferior Probióticos y antibióticos rotativos	Procinéticos Nutrición parenteral total
Piel	Micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida	IGIV, GAT y TCMH (casos progresivos graves y estudio de investigación
Enfermedad pulmonar intersticial	Micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida	Estudio de investigación (fármacos biológicos y antifibróticos novedosos)
Hipertensión en la arteria pulmonar	PDE5i, AET, combinación (PDE5i + AET), PRA prostaciclinas y estimulantes de guanilato ciclasa soluble	Tratamiento combinado, atrioseptostomía, trasplante de pulmón y estudio de investigación
Afectación cardiaca	Tratamiento para la insuficiencia cardiaca, diuréticos y AC	Inmunosupresión e IGIV (inflamación del miocardio)
Articulaciones	Prednisona, metotrexato, inhibidores del TNF, rituximab y tocilizumab	IGIV (si hay contracturas y fricción) y FT/TO
Músculos	Prednisona, metotrexato y azatioprina	IGIV
Psicosociales	Antidepresivos, control del dolor y control del sueño	Grupo de apoyo

AC, antagonistas del calcio; *AET,* antagonista del receptor de la endotelina; *ARA,* antagonistas del receptor de angiotensina; *ECA,* enzima convertidora de la angiotensina; *EGD,* esofagogastroduodenoscopia; *EVAG,* ectasia vascular del antro gástrico; *FT/TO,* fisioterapia/terapia ocupacional; *GAT,* globulina antitimocítica; *GI,* gastrointestinal; *IGIV,* inmunoglobulina intravenosa; *PDE5i,* inhibidor de la fosfodiesterasa 5; *PRA,* agonista del receptor IP de la prostaciclina; *TCMH,* trasplante de células madre hematopoyéticas; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

circunstancias clínicas y anatomopatológicas específicas. La precocidad en la detección e intervención para amortiguar la actividad de la enfermedad es lo más importante. Se recomienda un abordaje combinado para intentar tratar la respuesta inmunitaria, la enfermedad vascular y la fibrosis del tejido subyacente.

Los pacientes con FR problemático deben tomar fármacos vasoactivos que puedan revertir el vasoespasmo, proteger los vasos y prevenir la isquemia tisular. El tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico tiene beneficios teóricos y prácticos. El tratamiento vasodilatador debe comenzar con un antagonista de los canales del calcio y ha de añadirse un segundo fármaco si es necesario, que puede ser un PDEi o nitroglicerina tópica. La prostaciclina diaria intravenosa u oral intermitente puede reducir la frecuencia del FR y proteger potencialmente los vasos de la lesión. También puede estar indicada la administración de otros fármacos que pueden prevenir el daño vascular, como los antagonistas del receptor de la endotelina o los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). El bosentán, un inhibidor de la endotelina, está aprobado actualmente para tratar a los pacientes con esclerodermia que presentan úlceras digitales recurrentes. Todavía no se ha demostrado que la inmunosupresión propiamente dicha prevenga la enfermedad vascular, pero están realizándose ensayos clínicos para explorar esta posibilidad (p. ej., rituximab).

Los pacientes con enfermedad renal hipertensiva deben tratarse de urgencia con un inhibidor de la ECA o, si es necesario, con antihipertensivos adicionales, como un ARA, antagonistas de los canales del calcio o un análogo de la prostaciclina. No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA para prevenir una CRE.

Todos los pacientes necesitan cuidados dentales profesionales periódicos, y se puede recomendar el uso de pilocarpina o cevimelina si se observa pérdida de la producción de saliva. Los pacientes con enfermedad GI superior deben tratarse con cambios del estilo de vida, como la mejora de sus hábitos alimentarios; con inhibidores de la bomba de protones, y, si los síntomas no remiten, con fármacos procinéticos (p. ej., metoclopramida, domperidona o buspirona). Si está afectado el tubo digestivo inferior, se pueden usar una dieta adecuada, probióticos o fármacos procinéticos (p. ej., octreotida, piridostigmina y prucaloprida). En los pacientes con malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la rotación de antibióticos puede mejorar los episodios de pseudoobstrucción, diarrea o malnutrición.

El tratamiento de la afección cutánea inactiva tardía se basa en los cuidados de apoyo y en el empleo tópico de productos humectantes. En la actualidad la estrategia terapéutica de primera línea para la enfermedad cutánea activa se basa en medicación antiinflamatoria inmunosupresora. Algunos recomiendan MTX para la enfermedad leve. El MMF es el fármaco de elección para muchos médicos para la enfermedad cutánea activa precoz. También puede considerarse la terapia combinada con MMF e inmunoglobulinas intravenosas. Se necesitan tratamientos más innovadores y específicos. Actualmente están en marcha ensayos clínicos en busca del mejor tratamiento para la enfermedad cutánea difusa precoz. Estas terapias incluyen protocolos

de eliminación de células inmunitarias (es decir, rituximab y globulina antitimocítica) o fármacos biológicos (es decir, tocilizumab, abatacept y belimumab). La inmunoablación o la mielosupresión con o sin rescate con células madre hematopoyéticas pueden ser una opción en pacientes seleccionados que no responden al tratamiento convencional. Hay que conseguir que los pacientes participen en los nuevos estudios clínicos, dada la ausencia de un fármaco modificador de la enfermedad completamente eficaz.

La EPI activa debe tratarse con inmunosupresión. Ahora se utiliza MMF habitualmente como tratamiento inicial. La CYC (v.o./ o i.v./ mes) también puede usarse durante 6-12 meses, seguido por el mantenimiento (varios años) con un fármaco inmunosupresor secundario (es decir, MMF o AZA). En los casos resistentes hay que considerar la inmunosupresión en altas dosis (TCMH) o las nuevas terapias (p. ej., tocilizumab, rituximab, pirfenidona, nintedanib o ensayos clínicos). El trasplante de pulmón es una opción viable para los pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal.

La enfermedad vascular pulmonar y la HAP se tratan mejor con fármacos vasoactivos, como inhibidores de la endotelina 1, PDEi, análogos de la prostaciclina o estimulantes del guanilato ciclasa soluble administrados solos o combinados. Parece que en ausencia de enfermedad embólica no hay indicaciones para la anticoagulación. De nuevo, está explorándose el papel de los inmunosupresores para la HAP, pero aún no se ha definido. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca asociada es lo más importante.

La cardiopatía debe tratarse con fármacos vasoactivos, como antagonistas del calcio, otros antihipertensores, diuréticos y antiarrítmicos. La inmunosupresión ha de utilizarse en caso de enfermedad miocárdica o pericárdica inflamatoria.

Las distintas manifestaciones de un síndrome solapado con artritis inflamatoria deben tratarse con un abordaje terapéutico similar al empleado en la artritis reumatoide con inmunosupresión o biológicos nuevos. La esclerodermia tiene una forma singular de enfermedad osteomuscular que se presenta como una artropatía erosiva asociada a fricción por contacto tendinosa. Esto puede dar lugar a la larga a sarcopenia, contracturas articulares, osteolisis y calcinosis secundaria. La intervención precoz con los mismos fármacos utilizados para la enfermedad cutánea esclerodérmica activa se emplea para prevenir la discapacidad. La enfermedad en las fases tardías necesita atención, con medidas de apoyo para facilitar las actividades de la vida diaria, incluida la terapia física, un programa de ejercicios domiciliario y un buen control del dolor.

El tratamiento de la enfermedad muscular varía dependiendo de la presencia de miositis inflamatoria o miopatía fibrosante. La primera se trata con corticoides, MTX u otros inmunodepresores eficaces para la polimiositis inmunomediada. El proceso muscular fibrosante se trata mejor con el mismo abordaje que se utiliza en la enfermedad cutánea esclerodérmica.

Todos los pacientes necesitan educación y apoyo emocional y físico. La esclerodermia es una enfermedad dolorosa, y resulta esencial tratar el dolor para reducir la depresión y mejorar la calidad de vida. La optimización del descanso nocturno puede requerir una ayuda para conciliar el sueño (p. ej., lorazepam o zolpidem). La ansiedad y la depresión pueden tratarse con medicación ansiolítica (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). El dolor necesita un abordaje integral, que puede requerir gabapentina o el uso intermitente de narcóticos. La fisioterapia y la terapia ocupacional son más importantes al principio de la enfermedad para reducir el dolor y mejorar las actividades de la vida diaria. El asesoramiento familiar mejora el afrontamiento de la enfermedad por parte del paciente al proporcionar información clara de lo que se puede necesitar en la vida diaria. La adaptación del entorno laboral (p. ej., pasar menos tiempo en el lugar de trabajo, ajustar la temperatura ambiente, consentir la flexibilidad y cambiar de tareas) o ayudar a los pacientes para obtener apoyo para la discapacidad también son importantes. La comunicación abierta entre el médico y el paciente constituye un elemento esencial de la atención.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

10. Mayes MD, Lacey JVJ, Beebe-Dimmer J, et al: Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population, *Arthritis Rheum* 48:2246-2255, 2003.
14. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al: Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma: association with an Amerindian HLA haplotype, *Arthritis Rheum* 39:1362-1370, 1996.
15. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, et al: Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter American cohort: analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database, *Medicine (Baltimore)* 96(51):e8980, 2017.
19. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:3902-3912, 2008.
21. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database, *Ann Rheum Dis* 69:1809-1815, 2010.
23. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al: Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort, *Arthritis Rheumatol* 69:1067-1077, 2017.
24. Bourji KI, Kelemen BW, Mathai SC, et al: Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction, *Pulm Circ* 7:409-420, 2017.
26. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al: Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma: a 20-year experience at the Johns Hopkins scleroderma center and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 92:191-205, 2013.
29. Chiang CH, Liu CJ, Huang CC, et al: Systemic sclerosis and risk of ischaemic stroke: a nationwide cohort study, *Rheumatology (Oxford)* 52:161-165, 2013.
30. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al: The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study, *Ann Rheum Dis* 72:1188-1193, 2013.
32. Steen VD, Medsger TA Jr: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis, *Ann Intern Med* 133:600-603, 2000.
33. Kolstad KD, Li S, Steen V, et al: Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma registry (PHAROS), *Chest*, 2018, pii: S0012-3692(18)30736-0. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.002. [Epub ahead of print].
35. Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002, *Ann Rheum Dis* 66:940-954, 2007.
36. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al: Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study, *Q J Med* 103:109-115, 2010.
38. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al: Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS), *Ann Rheum Dis* 76:1207-1218, 2017.
39. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X: Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis, *Clin Rheumatol* 36:569-582, 2017.
48. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis, *J Rheumatol* 15:202-205, 1988.
49. Cottrell TR, Wise RA, Wigley FM, et al: The degree of skin involvement identifies distinct lung disease outcomes and survival in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 73:1060-1066, 2014.
50. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al: Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study, *PLoS One* 11(10):e0163894, 2016, eCollection 2016.

51. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, et al: Skin score: a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 33:1256-1263, 1990.
53. Khanna D, Hays RD, Maranian P, et al: Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument, *Arthritis Rheum* 61:1257-1263, 2009.
54. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing, *J Rheumatol* 26:2159-2167, 1999.
58. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al: European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes, *Ann Rheum Dis* 60:592-598, 2001.
60. Khanna D, Berrocal VJ, Giannini EH, et al: The American College of Rheumatology provisional composite response index for clinical trials in early diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Arthritis Rheumatol* 68:299-311, 2016.
61. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr: Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 31:196-203, 1988.
64. Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al: Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies, *Arthritis Rheum* 62:2787-2795, 2010.
65. Airo P, Ceribelli A, Cavazzana I, et al: Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies, *J Rheumatol* 38:1329-1334, 2011.
67. Ho KT, Reveille JD: The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma, *Arthritis Res Ther* 5:80-93, 2003.
68. Costa S, Mondini M, Caneparo V, et al: Detection of anti-IFI16 antibodies by ELISA: clinical and serological associations in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 50:674-681, 2011.
72. Svegliati S, Amico D, Spadoni T, et al: Agonistic anti-PDGF receptor autoantibodies from patients with systemic sclerosis impact human pulmonary artery smooth muscle cells function in vitro, *Front Immunol* 8:75, 2017.
73. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, et al: Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 67:98-104, 2008.
74. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial, *Lancet* 378:498-506, 2011.
75. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial, *JAMA* 311:2490-2498, 2014.
76. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al: Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma, *N Engl J Med* 378:35-47, 2018.
79. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, et al: Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 64:821-825, 2012.
82. Herrick AL, Cutolo M: Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 62:2595-2604, 2010.
84. Gladue H, Maranian P, Paulus HE, et al: Evaluation of test characteristics for outcome measures used in Raynaud's phenomenon clinical trials, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:630-636, 2013.
90. Thompson AE, Pope JE: Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 44:145-150, 2005.
91. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy, *Circulation* 112:2980-2985, 2005.
92. Gore J, Silver R: Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 64:1387, 2005.
98. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M: Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers, *J Rheumatol* 35:1801-1808, 2008.
99. Cruz JE, Ward A, Anthony S, et al: Evidence for the use of epoprostenol to treat Raynaud's phenomenon with or without digital ulcers: a review of the literature, *Ann Pharmacother* 50:1060-1067, 2016.
101. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist, *Arthritis Rheum* 50:3985-3993, 2004.
104. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al: The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating scleroderma-associated Raynaud's phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Arthritis Rheumatol* 69:1661-1669, 2017.
108. Kumar S, Singh J, Kedika R, et al: Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310:G1052-G1060, 2016.
110. Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, et al: Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series, *J Med Case Rep* 8:34, 2014.
111. Karamanolis GP, Panopoulos S, Denaxas K, et al: The 5-HT1A receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial, *Arthritis Res Ther* 18:195, 2016.
112. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al: Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis* 69:822-882, 2010.
114. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N Engl J Med* 354:2655-2666, 2006.
115. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome, *Am J Respir Crit Care Med* 165:1581-1586, 2002.
117. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al: High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease, *Chest* 134:358-367, 2008.
118. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system, *Am J Respir Crit Care Med* 177:1248-1254, 2008.
119. Silver RM, Metcalf JF, Stanley JH, et al: Interstitial lung disease in scleroderma: analysis by bronchoalveolar lavage, *Arthritis Rheum* 27:1254-1262, 1984.
122. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al: Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis, *Clin Exp Rheumatol* 21:429-436, 2003.
125. Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al: Serum CC chemokine ligand-18 predicts lung disease worsening in systemic sclerosis, *Eur Respir J* 38:1355-1360, 2011.
126. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al: Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis, *J Rheumatol* 40:435-446, 2013.
127. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial, *Lancet Respir Med* 4:708-719, 2016.
128. Shah RJ, Boin F: Lung transplantation in patients with systemic sclerosis, *Curr Rheumatol Rep* 19:23, 2017.
129. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, et al: Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation, *Transplantation* 95:975-980, 2013.
130. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al: Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter,

observational cohort study, *J Heart Lung Transplant* 37:903-911, 2018.
132. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, et al: Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization, *J Rheumatol* 35:458-465, 2008.
133. Steen V, Medsger TA Jr: Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement, *Arthritis Rheum* 48:516-522, 2003.
134. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al: High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:284-291, 2008.
136. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study, *Arthritis Rheum* 52:3792-3800, 2005.
137. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al: Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension, *Arthritis Rheum* 54:3043-3050, 2006.
138. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al: Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis, *Chest* 123:344-350, 2003.
139. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 60:569-577, 2009.
140. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al: Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension, *Eur Respir J* 35:95-104, 2010.
142. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al: Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 182:252-260, 2010.
144. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med* 373:834-844, 2015.
145. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al: Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study, *Lancet Respir Med* 4:894-901, 2016.
146. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al: Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 192:1102-1110, 2015.
148. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al: A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study, *Ann Rheum Dis* 75:163-169, 2016.
150. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al: Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data, *Am J Med* 118:2-10, 2005.
151. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al: Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 69:218-221, 2010.
152. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH: Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group, *Rheumatology (Oxford)* 56:882-895, 2017.
155. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al: Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension, *Circulation* 137:2360-2370, 2018.
156. Akram MR, Handler CE, Williams M, et al: Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma, *Rheumatology (Oxford)* 45:1395-1398, 2006.
158. Montisci R, Vacca A, Garau P, et al: Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 62:890-893, 2003.
161. Bernardo P, Conforti ML, et al: Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 38:1617-1621, 2011.
163. Meune C, Khanna D, Aboulhosn J, et al: A right ventricular diastolic impairment is common in systemic sclerosis and is associated with other target-organ damage, *Semin Arthritis Rheum* 45:439-445, 2016.
166. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al: Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients, *Ann Rheum Dis* 68:1878-1884, 2009.
167. Mukherjee M, Chung SE, Ton VK, et al: Unique abnormalities in right ventricular longitudinal strain in systemic sclerosis patients, *Circ Cardiovasc Imaging* 9(6), 2016, pii: e003792. Epub.
169. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis, *Int J Cardiol* 223:385-389, 2016.
172. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, et al: Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 56:912-921, 2017.
177. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes, *Q J Med* 100:485-494, 2007.
178. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al: Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients, *Ann Rheum Dis* 67:110-116, 2008.
180. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, et al: Risk factors for future scleroderma renal crisis at systemic sclerosis diagnosis, *J Rheumatol*, 2018 [Epub ahead of print].
181. Sexton DJ, Reule S, Foley RN: End-stage kidney disease from scleroderma in the United States, 1996 to 2012, *Kidney Int Rep* 3:148-154, 2017.
185. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al: Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the international scleroderma renal crisis survey, *Semin Arthritis Rheum* 43:666-672, 2014.
187. Bertrand D, Dehay J, Ott J, et al: Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study, *Transpl Int* 30:256-265, 2017.
190. Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al: Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database, *J Rheumatol* 37:1488-1501, 2010.
197. Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, et al: Spectrum of muscle histopathologic findings in forty-two scleroderma patients with weakness, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:1416-1425, 2015.
199. Paik JJ, Wigley FM, Shah AA, et al: Association of fibrosing myopathy in systemic sclerosis and higher mortality, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1764-1770, 2017.
205. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al: Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis, *Eur J Endocrinol* 156:431-437, 2007.
206. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, et al: Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 43:335-347, 2013.
208. Nakayama A, Tunnicliffe DJ, Thakkar V, et al: Patients' perspectives and experiences living with systemic sclerosis: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies, *J Rheumatol* 43:1363-1375, 2016.
210. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma, *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006.
211. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:439-444, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

212. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al: A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1595-1599, 2009.
213. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP: Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease, *Rheumatology (Oxford)* 45:1005-1008, 2006.
215. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al: Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 70:1104-1107, 2011.
216. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al: Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial, *Br J Rheumatol* 35:364-372, 1996.
217. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma, *Arthritis Rheum* 44:1351-1358, 2001.
222. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial, *Lancet* 387:2630-2640, 2016.
226. Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, et al: Belimumab for the treatment of early diffuse systemic sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial, *Arthritis Rheumatol* 70:308-316, 2018.
229. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate), *Ann Rheum Dis* 77:212-220, 2018.
231. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group, *Ann Rheum Dis* 74:1188-1194, 2015.
233. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al: Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2018 [Epub ahead of print].
234. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, et al: Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review, *Autoimmun Rev* 17:582-587, 2018.
235. Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al: Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study, *Arthritis Rheum* 50:1005-1007, 2004.
237. Sanges S, Rivière S, Mekinian A, et al: Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature, *Autoimmun Rev* 16:377-384, 2017.
242. Tehlirian CV, Hummers LK, White B, et al: High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in scleroderma, *Ann Rheum Dis* 67:775-781, 2008.
245. Pope J, McBain D, Petrlich L, et al: Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center, *Arthritis Rheum* 63:3547-3551, 2011.
248. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *N Engl J Med* 370:2083-2092, 2014.
262. Amital H, Rewald E, Levy Y, et al: Fibrosis regression induced by intravenous gammaglobulin treatment, *Ann Rheum Dis* 62:175-177, 2003.
263. Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al: High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma, *Br J Dermatol* 156:1058-1060, 2007.
264. Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al: Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease, *J Rheumatol* 34:1636-1637, 2007.

Bibliografía

1. Barnett AJ: History of scleroderma. In Clements PJ, Furst DE, editors: *Systemic sclerosis*, Baltimore, 1996, Williams & Wilkins, pp 3-22.
2. Osler W: *The principles and practice of medicine*, New York, 1894, Appleton, pp 993.
3. Goetz R: Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera, *Clin Proc S Africa* 4:337-342, 1945.
4. Winterbauer RH: Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Bull Johns Hopkins Hosp* 114:361-383, 1964.
5. Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, et al: The "CREST" syndrome: comparison with systemic sclerosis (scleroderma), *Arch Intern Med* 139:1240-1244, 1979.
6. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls, *Am J Med* 46:428-440, 1969.
7. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J: Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma, *Arthritis Rheum* 22:130-140, 1979.
8. LeRoy EC, Medsger TA Jr: Criteria for the classification of early systemic sclerosis, *J Rheumatol* 28:1573-1576, 2001.
9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 65:2737-2747, 2013.
10. Mayes MD, Lacey JVJ, Beebe-Dimmer J, et al: Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population, *Arthritis Rheum* 48:2246-2255, 2003.
11. Kanecki K, Goryński P, Tarka P, et al: Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland—differences between rural and urban regions, *Ann Agric Environ Med* 24:240-244, 2017.
12. Tamaki T, Mori S, Takehara K: Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo, *Arch Dermatol Res* 283:366-371, 1991.
13. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al: Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan, *Scand J Rheumatol* 40:373-378, 2011.
14. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al: Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma: association with an Amerindian HLA haplotype, *Arthritis Rheum* 39:1362-1370, 1996.
15. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, et al: Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database, *Medicine (Baltimore)* 96(51):e8980, 2017.
16. Valesini G, Litta A, Bonavita MS, et al: Geographical clustering of scleroderma in a rural area in the province of Rome, *Clin Exp Rheumatol* 11:41-47, 1993.
17. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, et al: Geographical clustering of scleroderma in south and west London, *Br J Rheumatol* 29:93-96, 1990.
18. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, et al: Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: a twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982, *Arthritis Rheum* 40:441-445, 1997.
19. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:3902-3912, 2008.
20. Trapiella-Martínez L, Díaz-López JB, Caminal-Montero L, et al: Very early and early systemic sclerosis in the Spanish Scleroderma Registry (RESCLE) cohort, *Autoimmun Rev* 16:796-802, 2017.
21. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database, *Ann Rheum Dis* 69:1809-1815, 2010.
22. Rubio-Rivas M, Simeón-Aznar CP, Velasco C, et al: Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE), *Clin Exp Rheumatol* 106(Suppl 4):40-47, 2017.
23. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al: Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort, *Arthritis Rheumatol* 69:1067-1077, 2017.
24. Bourji KI, Kelemen BW, Mathai SC, et al: Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction, *Pulm Circ* 7:409-420, 2017.
25. Wangkaew S, Prasertwitayakij N, Phrommintikul A, et al: Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study, *Rheumatol Int* 37:2087-2094, 2017.
26. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al: Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma: a 20-year experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 92:191-205, 2013.
27. Silver RM, Bogatkevich G, Tourkina E, et al: Racial differences between blacks and whites with systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 24:642-648, 2012.
28. Lee YH: Overall and sex- and disease subtype-specific mortality in patients with systemic sclerosis: an updated meta-analysis, *Z Rheumatol*, 2018 [Epub ahead of print].
29. Chiang CH, Liu CJ, Huang CC, et al: Systemic sclerosis and risk of ischaemic stroke: a nationwide cohort study, *Rheumatology (Oxford)* 52:161-165, 2013.
30. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al: The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study, *Ann Rheum Dis* 72:1188-1193, 2013.
31. Au K, Singh MK, Bodukam V, et al: Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheum* 63:2078-2090, 2011.
32. Steen VD, Medsger TA Jr: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis, *Ann Intern Med* 133:600-603, 2000.
33. Kolstad KD, Li S, Steen V, et al: Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma registry (PHAROS), *Chest*, 2018, pii: S0012-3692(18)30736-0. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.002. [Epub ahead of print].
34. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, et al: Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension, *Arthritis Res Ther* 19:122, 2017.
35. Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002, *Ann Rheum Dis* 66:940-954, 2007.
36. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al: Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study, *Q J Med* 103:109-115, 2010.
37. Kennedy N, Walker J, Hakendorf P, et al: Improving life expectancy of patients with scleroderma. Results from the South Australian Scleroderma Register, *Intern Med J*, 2018 [Epub ahead of print].
38. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al: Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS), *Ann Rheum Dis* 76:1207-1218, 2017.
39. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X: Occupational and environmental scleroderma, *Systematic review and meta-analysis, Clin Rheumatol* 36:569-582, 2017.
40. Freire M, Alonso M, Rivera A, et al: Clinical peculiarities of patients with scleroderma exposed to silica: A systematic review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 45:294-300, 2015.
41. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC, et al: US FDA breast implant postapproval studies: long-term outcomes in 99,993 patients, *Ann Surg*, 2018 [Epub ahead of print].
42. Chaudhary P, Chen X, Assassi S, et al: Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 63:3098-3102, 2011.
43. Gyger G, Hudson M, Lo E, et al: Does cigarette smoking mitigate the severity of skin disease in systemic sclerosis? *Rheumatol Int* 33:943-948, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44. Jaeger VK, Valentini G, Hachulla E, et al: Smoking in systemic sclerosis: a longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group study, *Arthritis Rheumatol*, 2018 [Epub ahead of print].
45. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma): Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, *Arthritis Rheum* 23:581-590, 1980.
46. Cutulo M, Matucci-Cerinic M: Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis, *Clin Exp Rheumatol* 25:663-665, 2007.
47. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, et al: Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting, *Ann Rheum Dis* 47:634-641, 1988.
48. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis, *J Rheumatol* 15:202-205, 1988.
49. Cottrell TR, Wise RA, Wigley FM, et al: The degree of skin involvement identifies distinct lung disease outcomes and survival in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 73:1060-1066, 2014.
50. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al: Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study, *PLoS One* 11(10):e0163894, 2016, eCollection 2016.
51. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, et al: Skin score: a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 33:1256-1263, 1990.
52. Merkel PA, Silliman NP, Denton CP, et al: Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial, *Arthritis Rheum* 59:699-705, 2008.
53. Khanna D, Hays RD, Maranian P, et al: Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma clinical trial consortium gastrointestinal tract instrument, *Arthritis Rheum* 61:1257-1263, 2009.
54. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing, *J Rheumatol* 26:2159-2167, 1999.
55. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al: Assessment of disease severity and prognosis, *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29):S42-S46, 2003.
56. Steen VD, Medsger TA Jr: The value of the health assessment questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time, *Arthritis Rheum* 40:1984-1991, 1997.
57. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, et al: Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis: report from OMERACT 6, *J Rheumatol* 30:1630-1647, 2003.
58. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al: European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes, *Ann Rheum Dis* 60:592-598, 2001.
59. Nevskaya T, Baron M, Pope JE, et al: Predictive value of European Scleroderma Group activity index in an early scleroderma cohort, *Rheumatology (Oxford)* 56:1111-1122, 2017.
60. Khanna D, Berrocal VJ, Giannini EH, et al: The American College of Rheumatology provisional composite response index for clinical trials in early diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Arthritis Rheumatol* 68:299-311, 2016.
61. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr: Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 31:196-203, 1988.
62. Kuramoto N, Ohmura K, Ikari K, et al: Anti-centromere antibody exhibits specific distribution levels among anti-nuclear antibodies and may characterize a distinct subset in rheumatoid arthritis, *Sci Rep* 7:6911, 2017.
63. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, et al: Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study, *J Rheumatol* 41:99-105, 2014.
64. Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al: Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies, *Arthritis Rheum* 62:2787-2795, 2010.
65. Airo P, Ceribelli A, Cavazzana I, et al: Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies, *J Rheumatol* 38:1329-1334, 2011.
66. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al: Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma, *Arthritis Res Ther* 16:R53, 2014.
67. Ho KT, Reveille JD: The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma, *Arthritis Res Ther* 5:80-93, 2003.
68. Costa S, Mondini M, Caneparo V, et al: Detection of anti-IFI16 antibodies by ELISA: clinical and serological associations in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 50:674-681, 2011.
69. Shah AA, Xu G, Rosen A, et al: Brief report: anti-RNPC-3 Antibodies as a marker of cancer-associated scleroderma, *Arthritis Rheumatol* 69:1306-1312, 2017.
70. Berger M, Steen VD: Role of antireceptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma, *Autoimmun Rev* 16:1029-1035, 2017.
71. Becker MO, Kill A, Kutsche M, et al: Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis, *Am J Respir Crit Care Med* 190:808-817, 2014.
72. Svegliati S, Amico D, Spadoni T, et al: Agonistic anti-PDGF receptor autoantibodies from patients with systemic sclerosis impact human pulmonary artery smooth muscle cells function in vitro, *Front Immunol* 8:75, 2017.
73. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, et al: Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 67:98-104, 2008.
74. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial, *Lancet* 378:498-506, 2011.
75. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial, *JAMA* 311:2490-2498, 2014.
76. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al: Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma, *N Engl J Med* 378:35-47, 2018.
77. LeRoy EC: Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndromes, and other fibrosing syndromes, *Curr Opin Rheumatol* 4:821-824, 1992.
78. Maricq HR, LeRoy EC: Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy, *Arthritis Rheum* 16:619-628, 1973.
79. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, et al: Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 64:821-825, 2012.
80. Muroi E, Hara T, Yanaba KA, et al: Portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungual nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis, *Rheumatol Int* 31:1601-1606, 2011.
81. Anderson ME, Allen PD, Moore T, et al: Computerized nailfold video capillaroscopy—a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon, *J Rheumatol* 32:841-848, 2005.
82. Herrick AL, Cutolo M: Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 62:2595-2604, 2010.
83. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al: Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 27:155-160, 2000.
84. Gladue H, Maranian P, Paulus HE, et al: Evaluation of test characteristics for outcome measures used in Raynaud's phenomenon clinical trials, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:630-636, 2013.
85. Karavidas MK, Tsai PS, Yucha C, et al: Thermal biofeedback for primary Raynaud's phenomenon: a review of the literature, *Appl Psychophysiol Biofeedback* 31:203-216, 2006.

86. Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, et al: Nifedipine decreases sVCAM-1 concentrations and oxidative stress in systemic sclerosis but does not affect the concentrations of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor 1, *Arthritis Res Ther* 6:R309-R314, 2004.
87. Malamet R, Wise RA, Ettinger WH, et al: Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon: evidence for inhibition of platelet activation, *Am J Med* 78:602-608, 1985.
88. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up: *Arch Intern Med* 160:1101-1108, 2000.
89. Kahan A, Amor B, Menkes CJ: A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon, *Ann Rheum Dis* 44:30-33, 1985.
90. Thompson AE, Pope JE: Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis, *Rheumatology (Oxford)* 44:145-150, 2005.
91. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy, *Circulation* 112:2980-2985, 2005.
92. Gore J, Silver R: Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 64:1387, 2005.
93. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al: Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials, *Ann Rheum Dis* 72:1696-1699, 2013.
94. Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al: Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril, *Arthritis Rheum* 56:3837-3846, 2007.
95. Davignon J: Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins, *Circulation* 109(23 Suppl 1):III39-III43, 2004.
96. Derk CT, Jimenez SA: Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? *Autoimmun Rev* 5:25-32, 2006.
97. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al: Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54:1946-1951, 2006.
98. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M: Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers, *J Rheumatol* 35:1801-1808, 2008.
99. Cruz JE, Ward A, Anthony S, et al: Evidence for the use of epoprostenol to treat Raynaud's phenomenon with or without digital ulcers: a review of the literature, *Ann Pharmacother* 50:1060-1067, 2016.
100. Mayes MD: Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease, *Arthritis Rheum* 48:1190-1199, 2003.
101. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist, *Arthritis Rheum* 50:3985-3993, 2004.
102. Bogoch ER, Gross DK: Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations, *J Rheumatol* 32:642-648, 2005.
103. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP: Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review, *Semin Arthritis Rheum* 41:599-603, 2012.
104. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al: The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating scleroderma-associated Raynaud's phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Arthritis Rheumatol* 69:1661-1669, 2017.
105. Park JH, Sung YK, Bae SC, et al: Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis, *Rheumatol Int* 29:1081-1086, 2009.
106. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, et al: Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients, *Am J Gastroenterol* 88:870-876, 1993.
107. Lock G, Straub RH, Zeuner M, et al: Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 25:1330-1335, 1998.
108. Kumar S, Singh J, Kedika R, et al: Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310:G1052-G1060, 2016.
109. Doggrell SA, Hancox JC: Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactogogue medicine, *Expert Opin Drug Saf* 13:131-138, 2014.
110. Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, et al: Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series, *J Med Case Rep* 8:34, 2014.
111. Karamanolis GP, Panopoulos S, Denaxas K, et al: The 5-HT1A receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial, *Arthritis Res Ther* 18:195, 2016.
112. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al: Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis* 69:822-882, 2010.
113. Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, et al: Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP, *Genes Immun* 2:76-78, 2001.
114. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N Engl J Med* 354:2655-2666, 2006.
115. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome, *Am J Respir Crit Care Med* 165:1581-1586, 2002.
116. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, et al: Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence, *Semin Arthritis Rheum* 40:241-249, 2010.
117. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al: High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease, *Chest* 134:358-367, 2008.
118. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system, *Am J Respir Crit Care Med* 177:1248-1254, 2008.
119. Silver RM, Metcalf JF, Stanley JH, et al: Interstitial lung disease in scleroderma: analysis by bronchoalveolar lavage, *Arthritis Rheum* 27:1254-1262, 1984.
120. Silver RM, Wells AU: Histopathology and bronchoalveolar lavage, *Rheumatology (Oxford)* 47(Suppl 5):v62-v64, 2008.
121. Mittoo S, Wigley FM, Wise R, et al: Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 56:4195-4202, 2007.
122. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al: Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis, *Clin Exp Rheumatol* 21:429-436, 2003.
123. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al: Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis, *Am J Respir Crit Care Med* 162:258-263, 2000.
124. Moinzadeh P, Krieg T, Hellmich M, et al: Elevated MMP-7 levels in patients with systemic sclerosis: correlation with pulmonary involvement, *Exp Dermatol* 20:770-773, 2011.
125. Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al: Serum CC chemokine ligand-18 predicts lung disease worsening in systemic sclerosis, *Eur Respir J* 38:1355-1360, 2011.
126. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al: Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis, *J Rheumatol* 40:435-446, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial, *Lancet Respir Med* 4:708-719, 2016.
128. Shah RJ, Boin F: Lung transplantation in patients with systemic sclerosis, *Curr Rheumatol Rep* 19(23), 2017.
129. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, et al: Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation, *Transplantation* 95:975-980, 2013.
130. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al: Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study, *J Heart Lung Transplant* 37:903-911, 2018.
131. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al: Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 136:1211-1219, 2009.
132. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, et al: Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization, *J Rheumatol* 35:458-465, 2008.
133. Steen V, Medsger TA Jr: Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement, *Arthritis Rheum* 48:516-522, 2003.
134. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al: High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 58:284-291, 2008.
135. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al: Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach, *Ann Rheum Dis* 62:1088-1093, 2003.
136. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study, *Arthritis Rheum* 52:3792-3800, 2005.
137. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al: Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension, *Arthritis Rheum* 54:3043-3050, 2006.
138. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al: Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis, *Chest* 123:344-350, 2003.
139. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 60:569-577, 2009.
140. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al: Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension, *Eur Respir J* 35:95-104, 2010.
141. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al: Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 174:1034-1041, 2006.
142. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al: Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 182:252-260, 2010.
143. Williams MH, Das C, Handler CE, et al: Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era, *Heart* 92:926-932, 2006.
144. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med* 373:834-844, 2015.
145. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberá JA, et al: Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study, *Lancet Respir Med* 4:894-901, 2016.
146. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al: Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 192:1102-1110, 2015.
147. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al: Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension, *Eur Respir J* 29:469-475, 2007.
148. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al: A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study, *Ann Rheum Dis* 75:163-169, 2016.
149. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al: Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival, *Rheumatol Int* 37:75-84, 2017.
150. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al: Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data, *Am J Med* 118:2-10, 2005.
151. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al: Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 69:218-221, 2010.
152. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH: Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group, *Rheumatology (Oxford)* 56:882-895, 2017.
153. Allanore Y, Meune C, Kahan A: Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 47(Suppl 5):v51-v53, 2008.
154. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ: Pericardial involvement in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 56:393-394, 1997.
155. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al: Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension, *Circulation* 137:2360-2370, 2018.
156. Akram MR, Handler CE, Williams M, et al: Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma, *Rheumatology (Oxford)* 45:1395-1398, 2006.
157. James TN: De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease, *Circulation* 50:844-856, 1974.
158. Montisci R, Vacca A, Garau P, et al: Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 62:890-893, 2003.
159. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al: Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis, *Ann Intern Med* 105:661-668, 1986.
160. Nitenberg A, Foult JM, Kahan A, et al: Reduced coronary flow and resistance reserve in primary scleroderma myocardial disease, *Am Heart J* 112:309-315, 1986.
161. Bernardo P, Conforti ML, et al: Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 38:1617-1621, 2011.
162. Kahan A, Allanore Y: Primary myocardial involvement in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 45(Suppl 4):iv14-iv17, 2006.
163. Meune C, Khanna D, Aboulhosn J, et al: A right ventricular diastolic impairment is common in systemic sclerosis and is associated with other target-organ damage, *Semin Arthritis Rheum* 45:439-445, 2016.
164. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V: Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort, *Scand J Rheumatol* 46:281-287, 2017.
165. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al: Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients, *Arthritis Rheum* 58:1803-1809, 2008.
166. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al: Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients, *Ann Rheum Dis* 68:1878-1884, 2009.
167. Mukherjee M, Chung SE, Ton VK, et al: Unique abnormalities in right ventricular longitudinal strain in systemic sclerosis patients, *Circ Cardiovasc Imaging* 9(6), 2016, pii: e003792. Epub.
168. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al: Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension, *Chest* 129:1313-1321, 2006.

169. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis, *Int J Cardiol* 223:385-389, 2016.
170. Nordin A, Svenungsson E, Björnådal L, et al: Troponin I and echocardiography in patients with systemic sclerosis and matched population controls, *Scand J Rheumatol* 46:226-235, 2017.
171. Wildi K, Twerenbold R, Mueller C: How acute changes in cardiac troponin concentrations help to handle the challenges posed by troponin elevations in non-ACS-patients, *Clin Biochem* 48:218-222, 2015.
172. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, et al: Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 56:912-921, 2017.
173. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, et al: Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis, *Scand J Rheumatol* 38:295-298, 2009.
174. Ligon CB, Hummers LK, McMahan ZH: Oxalate nephropathy in systemic sclerosis: Case series and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 45:315-320, 2015.
175. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, et al: Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma, *J Rheumatol* 32:649-655, 2005.
176. Kamen DL, Wigley FM, Brown AN: Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis in scleroderma—a different kind of renal crisis, *J Rheumatol* 33:1886-1888, 2006.
177. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes, *Q J Med* 100:485-494, 2007.
178. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al: Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients, *Ann Rheum Dis* 67:110-116, 2008.
179. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, et al: Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis: a prospective study with 10-year followup, *Arthritis Rheum* 37:67-74, 1994.
180. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, et al: Risk factors for future scleroderma renal crisis at systemic sclerosis diagnosis, *J Rheumatol*, 2018, pii: jrheum.171186 [Epub ahead of print].
181. Sexton DJ, Reule S, Foley RN: End-stage kidney disease from scleroderma in the United States, 1996 to 2012, *Kidney Int Rep* 3:148-154, 2017.
182. Okrój M, Johansson M, Saxne T, et al: Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis, *Arthritis Res Ther* 18:267, 2016.
183. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, et al: Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis, *Medicine (Baltimore)* 95:e4459, 2016.
184. Chighizola CB, Pregnolato F, Meroni PL, et al: N-terminal pro brain natriuretic peptide as predictor of outcome in scleroderma renal crisis, *Clin Exp Rheumatol* 34(5 Suppl 100):122-128, 2016.
185. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al: Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey, *Semin Arthritis Rheum* 43:666-672, 2014.
186. Lynch BM, Stern EP, Ong V, et al: UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis, *Clin Exp Rheumatol* 34(Suppl 100):106-109, 2016.
187. Bertrand D, Dehay J, Ott J, et al: Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study, *Transpl Int* 30:256-265, 2017.
188. Siegert E, March C, Otten L, et al: Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis, *Nutrition* 55-56:51-55, 2018.
189. Steen VD: Autoantibodies in systemic sclerosis, *Semin Arthritis Rheum* 35:35-42, 2005.
190. Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al: Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database, *J Rheumatol* 37:1488-1501, 2010.
191. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, et al: Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1414-1417, 2009.
192. Low AH, Lax M, Johnson SR, et al: Magnetic resonance imaging of the hand in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 36:961-964, 2009.
193. Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al: Radiological hand involvement in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 65:1088-1092, 2006.
194. Szucs G, Szekanecz Z, Zilahi E, et al: Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity, *Rheumatology (Oxford)* 46:989-993, 2007.
195. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, et al: Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 21:91-94, 2003.
196. Paik JJ, Wigley FM, Mejia AF, et al: Independent association of severity of muscle weakness with disability as measured by the health assessment questionnaire disability index in scleroderma, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:1695-1703, 2016.
197. Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, et al: Spectrum of muscle histopathologic findings in forty-two scleroderma patients with weakness, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:1416-1425, 2015.
198. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr: Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association, *Am Heart J* 125:194-203, 1993.
199. Paik JJ, Wigley FM, Shah AA, et al: Association of fibrosing myopathy in systemic sclerosis and higher mortality, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1764-1770, 2017.
200. Gordon MB, Klein I, Dekker A, et al: Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism, *Ann Intern Med* 95:431-435, 1981.
201. Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I: Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma), *J Rheumatol* 13:103-107, 1986.
202. Toki S, Motegi S, Yamada K, et al: Demographic and clinical features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis, *J Dermatol* 41:1053-1057, 2014.
203. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, et al: Association of systemic and thyroid autoimmune diseases, *Clin Rheumatol* 25:240-245, 2006.
204. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, et al: Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis, *J Autoimmun* 31:156-159, 2008.
205. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al: Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis, *Eur J Endocrinol* 156:431-437, 2007.
206. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, et al: Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 43:335-347, 2013.
207. Amor-Dorado JC, Arias-Nunez MC, Miranda-Filloy JA, et al: Audiovestibular manifestations in patients with limited systemic sclerosis and centromere protein-B (CENP-B) antibodies, *Medicine (Baltimore)* 87:131-141, 2008.
208. Nakayama A, Tunnicliffe DJ, Thakkar V, et al: Patients' perspectives and experiences living with systemic sclerosis: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies, *J Rheumatol* 43:1363-1375, 2016.
209. Jewett LR, Kwakkenbos L, Carrier ME, et al: Examination of the association of sex and race/ethnicity with appearance concerns: a Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) Cohort study, *Clin Exp Rheumatol* 34(Suppl 100):92-99, 2016.
210. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma, *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006.
211. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:439-444, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

212. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al: A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:1595-1599, 2009.
213. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP: Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease, *Rheumatology (Oxford)* 45:1005-1008, 2006.
214. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al: Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis, *Rheumatology (Oxford)* 46:442-445, 2007.
215. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al: Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 70:1104-1107, 2011.
216. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al: Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial, *Br J Rheumatol* 35:364-372, 1996.
217. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma, *Arthritis Rheum* 44:1351-1358, 2001.
218. Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma, *Rheumatology* 39:865-869, 2000.
219. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al: Cyclosporine in systemic sclerosis: results of a forty-eight-week open safety study in ten patients, *Arthritis Rheum* 36(75–83), 1993.
220. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis, *J Am Acad Dermatol* 54:793-799, 2006.
221. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al: An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 68:1433-1439, 2009.
222. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial, *Lancet* 387:2630-2640, 2016.
223. JC1 Mantero, Kishore N1, Ziemek J, et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of IL1-trap, rilonacept, in systemic sclerosis, *A phase I/II biomarker trial, Clin Exp Rheumatol* 36(4 Suppl 113):146-149, 2018.
224. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, et al: Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients, *J Clin Invest* 125:2795-2807, 2015.
225. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al: Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192, *Arthritis Rheum* 56:323-333, 2007.
226. Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, et al: Belimumab for the treatment of early diffuse systemic sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial, *Arthritis Rheumatol* 70:308-316, 2018.
227. Chakravarty EF, Martyanov V, Fiorentino D, et al: Gene expression changes reflect clinical response in a placebo-controlled randomized trial of abatacept in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Arthritis Res Ther* 17:159, 2015.
228. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, et al: Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study, *Arthritis Res Ther* 18:131, 2016.
229. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate), *Ann Rheum Dis* 77:212-220, 2018.
230. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study, *Ann Rheum Dis* 69:193-197, 2010.
231. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group, *Ann Rheum Dis* 74:1188-1194, 2015.
232. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al: B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 60:578-583, 2009.
233. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al: Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2018 [Epub ahead of print].
234. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, et al: Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review, *Autoimmun Rev* 17:582-587, 2018.
235. Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al: Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study, *Arthritis Rheum* 50:1005-1007, 2004.
236. Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al: Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study, *Ann Rheum Dis* 66:977-979, 2007.
237. Sanges S, Rivière S, Mekinian A, et al: Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature, *Autoimmun Rev* 16:377-384, 2017.
238. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, et al: Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 55:115-119, 2016.
239. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease, *Ann Rheum Dis* 60:577-584, 2001.
240. Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al: Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry, *Ann Rheum Dis* 63:974-981, 2004.
241. Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al: Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis, *Bone Marrow Transplant* 40:549-555, 2007.
242. Tehlirian CV, Hummers LK, White B, et al: High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in scleroderma, *Ann Rheum Dis* 67:775-781, 2008.
243. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al: High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial, *Arthritis Rheum* 42:1194-1203, 1999.
244. Skhirtladze C, Distler O, Dees C, et al: Src kinases in systemic sclerosis: central roles in fibroblast activation and in skin fibrosis, *Arthritis Rheum* 58:1475-1484, 2008.
245. Pope J, McBain D, Petrlich L, et al: Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center, *Arthritis Rheum* 63:3547-3551, 2011.
246. Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP: Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: a review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib, *Semin Arthritis Rheum* 42:377-390, 2013.
247. Distler O, Brown KK, Distler JHW, et al: Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™), *Clin Exp Rheumatol* 35(4 Suppl 106):75-81, 2017.
248. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al: A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *N Engl J Med* 370:2083-2092, 2014.
249. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis, *Clin Rheumatol* 25:205-212, 2006.
250. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA: Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease, *Chest* 133:455-460, 2008.
251. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al: Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease, *Respir Med* 102:150-155, 2008.
252. Dheda K, Lalloo UG, Cassim B, et al: Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease, *Clin Rheumatol* 23:306-309, 2004.

253. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al: Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy, *Clin Exp Rheumatol* 25:613-616, 2007.
254. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, et al: Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study, *J Rheumatol* 35:1064-1072, 2008.
255. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al: Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy, *Rheumatology (Oxford)* 38:992-996, 1999.
256. Matteson EL, Shbeeb MI, McCarthy TG, et al: Pilot study of antithymocyte globulin in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 39:1132-1137, 1996.
257. Stratton RJ, Wilson H, Black CM: Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma, *Rheumatology (Oxford)* 40:84-88, 2001.
258. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV: Photopheresis for scleroderma? Let's abandon the innuendos and get to the data, *J Rheumatol* 20:1081-1083, 1993.
259. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, et al: Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis, *Dermatology* 196:309-315, 1998.
260. Su TI, Khanna D, Furst DE, et al: Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: results from a randomized, single-blind pilot study, *Arthritis Rheum* 60:3821-3830, 2009.
261. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study, *Rheumatology (Oxford)* 49:271-280, 2010.
262. Amital H, Rewald E, Levy Y, et al: Fibrosis regression induced by intravenous gammaglobulin treatment, *Ann Rheum Dis* 62:175-177, 2003.
263. Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al: High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma, *Br J Dermatol* 156:1058-1060, 2007.
264. Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al: Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease, *J Rheumatol* 34:1636-1637, 2007.
265. Gordon J, Mersten J, Lyman S, et al: Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of systemic sclerosis: interim results of a phase IIa, one year, open label clinical trial, *Arthritis Rheum* 60(Suppl 10):414, 2009.
266. McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, et al: High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes, *Blood* 100:1602-1610, 2002.
267. Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al: High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study, *Blood* 110:1388-1396, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

90

Enfermedades inflamatorias del músculo y otras miopatías

KANNEBOYINA NAGARAJU, ROHIT AGGARWAL
E INGRID E. LUNDBERG

PUNTOS CLAVE

- Las miopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares que se caracterizan por debilidad muscular crónica y afectación frecuente de otros órganos.
- Las miopatías suelen ir acompañadas de concentraciones séricas elevadas de enzimas musculares y de anomalías electromiográficas.
- En la histología se observan grados variables de inflamación y de degeneración y regeneración de la fibra muscular.
- Algunos pacientes tienen autoanticuerpos que se unen a moléculas que participan en la síntesis de proteínas, y estos anticuerpos suelen asociarse a fenotipos clínicos distintos.
- Los corticoides y los fármacos inmunosupresores son tratamientos habituales para la mayoría de las enfermedades musculares inflamatorias.

Introducción

Las enfermedades musculares inflamatorias son un grupo heterogéneo de trastornos reumáticos autoinmunitarios sistémicos que se caracterizan por debilidad muscular crónica, fatiga muscular y afectación variable de otros órganos. La mayoría de los casos tienen grados variables de infiltración de células mononucleares en el músculo esquelético. Estos trastornos se describieron en la bibliografía especializada hace más de un siglo como trastornos musculares generalizados que afectan principalmente al tronco y los músculos proximales de las extremidades, con o sin afectación cutánea[1-5]. También se ha reconocido que estas enfermedades pueden ser desde agudas e incluso mortales hasta trastornos insidiosos, crónicos de progresión lenta, con patrones de recaídas y remisiones. El resumen de Steiner[6] de casos de miositis en 1905 establecía una clara distinción entre la polimiositis (PM) idiopática y otras formas de miositis causadas por bacterias y parásitos[6], y en 1916 Stertz[7] fue el primero en registrar una asociación entre la dermatomiositis (DM) y las neoplasias malignas internas[7]. Casi al mismo tiempo, Batten[8] describió el primer caso de DM con las características histológicas clásicas en un niño.

Desde la década de 1940 se reconoce que puede producirse PM en ausencia de lesiones cutáneas, dolor muscular o síntomas indefinidos. Puede presentarse de forma aguda, subaguda o insidiosa crónica, y en un porcentaje de los casos se observan características sistémicas o afectación de órganos y tejidos[9]. Varios investigadores han descrito el diagnóstico diferencial de forma independiente, y la forma más crónica se diferenció de una variante de distrofia muscular en adultos[10,11]. Banker y Victor[12] observaron que la DM en los niños era diferente, con un mayor grado de inflamación vascular y trombosis (angiopatía sistémica). En 1975 Bohan y Peter propusieron el primer esquema de clasificación y el primer conjunto de criterios diagnósticos para la miositis, que todavía se utilizan mucho[13,14]. Incluyen la PM y la DM, pero no el subgrupo denominado *miositis por cuerpos de inclusión (MCI).* La MCI se definió posteriormente por la presencia de cambios histopatológicos distintos, incluyendo vacuolas e inclusiones nucleares y citoplásmicas, así como características clínicas diferenciadas, incluida la afectación muscular distal y asimétrica, a diferencia de la afectación muscular simétrica proximal observada en la PM y en la DM, así como resistencia a los glucocorticoides[15,16].

Más recientemente hemos observado un espectro evolutivo de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) en un trastorno autoinmunitario sistémico con afectación frecuente de los sistemas muscular, pulmonar, articular, cutáneo, digestivo y del corazón. El espectro de la enfermedad de la miositis se ha ampliado desde trastornos musculares inflamatorios primarios, incluyendo PM, DM y MCI, hasta abarcar subgrupos clínicos nuevos, incluidos la miopatía necrosante de mediación inmunitaria (MNMI), el síndrome antisintetasa, la dermatomiositis juvenil (DMJ), la DM amiopática y la miositis asociada al cáncer[17].

Esta innovación se basa en gran medida en la identificación de autoanticuerpos nuevos que son sumamente específicos para el trastorno del espectro de la miositis y que se asocian con firmeza a fenotipos clínicos distintos.

Epidemiología

La incidencia anual de la MII puede variar en poblaciones diferentes. Un estudio reciente de un registro poblacional sugiere una tasa de incidencia global para la MII de 11 (13 para las mujeres y 9,7 para los hombres)/millón de personas en Suecia[18]. Varios estudios retrospectivos han registrado una incidencia anual de menos de 10 personas/millón[19-23] (tabla 90.1). Esta cifra puede ser una estimación demasiado baja cuando se necesita una biopsia muscular positiva para establecer el diagnóstico. Los datos sobre la prevalencia son menos. Para la MII en su conjunto, la prevalencia era de 12-14/millón en dos estudios escandinavos recientes poblacionales[18,24].

La prevalencia de la MCI como entidad independiente se calculaba en 33/millón en Noruega[25], 10,7/millón en EE. UU., 9,3/millón en Australia y 4,9/millón en Países Bajos[25-28]. Se ha registrado una prevalencia de MCI ajustada según la edad en las personas de más de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 90.1 Incidencia de las miopatías inflamatorias

País	Fechas de estudio	Incidencia (millones/año)	Referencia
EE. UU.	1963-1982	5,5	19
EE. UU.	1947-1968	5,0	21
Australia	1989-1991	7,4	22
Suecia	1984-1993	7,6	18

50 años de 16-35/millón[27,28]. En algunas zonas geográficas parece que la MCI es la miopatía progresiva adquirida más frecuente, y representa del 16 al 28% de todas las miopatías inflamatorias[28]. Sin embargo, puede haber sesgos de referencia en estos estudios. Los estudios de incidencia-prevalencia deben interpretarse con cautela, ya que en la mayoría no se ha registrado el intervalo de confianza de los resultados.

La incidencia de los diversos subgrupos de MII varía según el origen étnico, la edad y el sexo. En algunos estudios se ha observado que la incidencia de PM es mayor en los pacientes afroamericanos que en las personas de raza blanca[19]. Las MII pueden afectar a cualquier grupo de edad, desde la primera infancia hasta la última etapa de la vida adulta. La PM suele iniciarse al final de la adolescencia o más adelante: la edad promedio de los pacientes cuando aparece la enfermedad es de 50-60 años. La DM muestra dos picos: a los 5-15 años y a los 45-65 años. La MCI generalmente afecta a personas de más de 50 años y es infrecuente en adultos más jóvenes. En algunos estudios se han registrado tasas de incidencia específicas según el sexo. Por ejemplo, la PM y la DM afectan más a las mujeres que a los hombres (proporción >2:1), mientras que en la MCI es al contrario (otra vez, proporción >2:1). No hay datos de la epidemiología en subgrupos de MII nuevos.

Las miopatías inflamatorias pueden estar asociadas a otras enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo, como esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, panarteritis nudosa y sarcoidosis. Una proporción importante de todos los pacientes con miositis (11-40%) tiene una enfermedad del tejido conjuntivo asociada[26,29,30]. Varios estudios también han confirmado una asociación entre las neoplasias malignas y las miopatías inflamatorias. Un estudio retrospectivo de personas con miositis a lo largo de un periodo de 20 años reveló que la miositis se asociaba a neoplasia maligna aproximadamente en el 12% (37/309) de los pacientes. Una mayoría (81%, 30/37) de los sujetos estudiados tenían DM, y el resto (19%), PM. En general la frecuencia de las neoplasias malignas varía mucho en los distintos estudios (del 4 al 42%)[20,31]. pero la incidencia de tumores malignos suele ser mayor en los pacientes con DM que con MCI o PM[32]. Es difícil determinar el riesgo relativo de una neoplasia maligna en particular porque diversas neoplasias malignas se han asociado a la miositis, pero en los estudios solo se ha registrado un pequeño número de neoplasias individuales.

Etiología de la miositis

Factores de riesgo genéticos

Una asociación con genes de la respuesta inmunitaria y los informes ocasionales sobre la agrupación familiar de la miositis respaldan la participación de factores genéticos en estas enfermedades[33-38]. Los polimorfismos en los genes del antígeno leucocítico humano (HLA) clases I y II son factores de riesgo genéticos conocidos para varias enfermedades autoinmunitarias, entre ellas la miositis, pero los mecanismos de estas asociaciones no están claros. Una posibilidad es que, puesto que los productos génicos influyen en el desarrollo del repertorio de linfocitos T, la tolerancia y la respuesta inmunitaria a los elementos extraños, se han seleccionado ciertos polimorfismos dependiendo de desencadenantes del entorno. Parece que los haplotipos HLA-DRB1*0301 y HLA-DQA1*0501 son los factores de riesgo genéticos conocidos más importantes para todas las formas de miositis en las personas de raza blanca. Sin embargo, diferentes fenotipos tienen factores de protección y de riesgo de HLA adicionales[38,39]. En los pacientes afroamericanos, ni DRB1*0301 ni DQA1*0501 se asocian sólidamente a la miositis. En cambio, se ha observado que el alelo HLA-DRB1*08 representa el mayor riesgo general de miositis, mientras que HLA-DRB1*14 es muy protector en los pacientes afroamericanos. El haplotipo HLA-B8/DR3/DR52/DQ2 se encuentra en una proporción significativa de pacientes con MCI[40]. El riesgo y la protección que confieren las asociaciones del HLA difieren significativamente entre los distintos grupos étnicos y serológicos. Por ejemplo, en algunas poblaciones (p. ej., coreanos y mesoamericanos) no hay asociación con los genes del HLA[36]. Además, HLA-DRB1*0301, que es un factor de riesgo en las personas de raza blanca, representa un factor protector en la población japonesa[41]. Los alelos HLA-DRB1*0301, HLA-DQA1*0501 y HLA-DQB1*0201 están muy asociados a los anticuerpos específicos de la miositis en pacientes con PM[42]. Estudios recientes han identificado los alelos *HLA-DRB1* HLA-DRB1*01:01 y HLA-DRB1*13:01 como factores de riesgo para MCI[43]. Desafortunadamente, no disponemos de datos mecanicistas que apoyen la participación de las moléculas del HLA en la patogenia de la enfermedad. En algunos estudios se ha observado que hay células quiméricas derivadas de células madre en la sangre periférica y en el tejido muscular de pacientes con DMJ, lo que indica que los alelos del HLA controlan la aparición de quimerismo y explican la asociación con el HLA que existe en estos trastornos[44,45]. Igual que otros trastornos autoinmunitarios, la miositis es un trastorno multigénico complejo en el que participan otros genes de la respuesta inmunitaria no-HLA (p. ej., citocinas y receptores, como factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina [IL] 1 y receptor 1 del factor de necrosis tumoral [TNFR-1]), componentes del complemento (p. ej., C4 y C2), alotipos de cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig) y receptores de linfocitos T[46]. Los polimorfismos en algunos genes no-HLA, como el gen transductor de la señal y activador de la transcripción 4 *(STAT4)* y *C8orf13-BLK,* parecen contribuir de forma destacada en las poblaciones asiáticas[47,48]. Los estudios de candidatos y de secuenciación del exoma completo han identificado que, variantes raras en los genes *VCP, SQSTM1* y *FYCO1* se asocian a MCI, lo que indica deterioro de la autofagia como mecanismo de la patogenia de la MCI[49,50].

Actualmente se desconoce la contribución exacta del componente genético en estos trastornos, en parte debido a que son muy infrecuentes, al pequeño número de sujetos en cualquier cohorte única y a la heterogeneidad observada en el fenotipo de la enfermedad. Estudios recientes han confirmado que el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) como la principal región genética asociada a DM, DMJ, PM y MCI en poblaciones amplias de raza blanca[51,52]. Además, la DM también comparte características genéticas no-MHC con otras enfermedades autoinmunitarias, lo que indica la presencia de otros locus de riesgo nuevos[53]. Actualmente se están realizando intentos de colaboración internacional para identificar nuevos factores de riesgo genéticos y del entorno en la miositis.

Factores de riesgo del entorno

La asociación temporal del inicio de la miositis y los factores del entorno en ciertas personas indican que las exposiciones específicas en el contexto de ciertos antecedentes genéticos pueden iniciar la inflamación muscular. Datos epidemiológicos recientes indican que las infecciones, en particular las del sistema respiratorio y digestivo, y la afectación pulmonar de las vías respiratorias altas y bajas se asocian a aumento del riesgo de MII[54]. Además, otros factores del entorno

TABLA 90.2 Posibles factores de riesgo del entorno

Microorganismos infecciosos

Virus

Familia picornavirus, enterovirus
- Polio, virus de Coxsackie tipos A y B y virus echo

Retrovirus
- VIH-1 y VLTH-1

Parvovirus B19
Virus de la hepatitis C
Virus de la hepatitis B

Bacterias

Estafilococos
Clostridios
Micobacterias

Parásitos

Toxoplasma gondii
Trypanosoma cruzi
Borrelia burgdorferi

Factores no infecciosos

Fármacos

D-penicilamina
Corticoides
Cloroquina
Estatinas
- Atorvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina

Fibratos hipolipidemiantes
- Bezafibrato, clofibrato y gemfibrocilo

L-triptófano
Factores biológicos
- Hormona del crecimiento, interferón α e IL-2

Vacuna contra el tétanos, BCG, difteria, hepatitis B y hepatitis A
Fármacos diversos
- Anestesia local, hidroxiurea y acetato de leuprolida

Exposición a la radiación ultravioleta

Factores diversos

Implantes mamarios de silicona, enfermedad crónica del injerto contra el huésped asociada a trasplante de médula ósea, inyección de colágeno y exposición a sílice

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; *IL,* interleucina; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia adquirida; *VLTH-1,* virus linfotropo T humano 1.

frecuentes implicados en la miositis son los microorganismos infecciosos, como virus y bacterias, y los factores no infecciosos, como fármacos y suplementos alimentarios (tabla 90.2). Por ejemplo, se sabe que los enterovirus (gripe, virus de Coxsackie y virus echo) y los retrovirus (virus linfotropo-T humano 1) producen inflamación muscular. Generalmente la miositis asociada a enterovirus afecta a los niños y es autolimitada. La presencia de altos títulos de anticuerpos antivíricos y de partículas víricas en las muestras de suero y tejidos de los pacientes[55,56], así como la inducción de la inflamación muscular por enterovirus en modelos animales, respaldan las causas víricas. Se ha observado una asociación más reciente entre una infección previa por citomegalovirus y un subfenotipo de pacientes con PM y DM con alta frecuencia de los denominados *linfocitos T CD28 nulos,* lo que refleja probablemente estimulación crónica (v. más adelante), lo que indica que algunas infecciones víricas pueden influir en el sistema inmunitario y conducir a la inflamación crónica[57]. Del mismo modo, se sabe que algunos microorganismos, como estafilococos, clostridios y micobacterias, afectan al músculo esquelético y causan inflamación muscular aguda, pero no hay pruebas de que causen realmente inflamación muscular crónica autosostenida.

Parásitos como *Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi* y *Borrelia burgdorferi* se han relacionado con la activación de la MII. Las pruebas que apoyan una causa parasitaria comprenden la obtención de parásitos de algunos pacientes con miositis y su respuesta serológica a los parásitos, la mejoría de los síntomas de la miositis después del tratamiento con fármacos antiparasitarios, un cuadro histológico de la inflamación que incluye infiltración de macrófagos y linfocitos T CD4 y la inducción de miositis después de una infección parasitaria en modelos animales[58-64].

Es probable que la radiación ultravioleta (UV) sea un factor de riesgo para la DM porque los datos epidemiológicos han demostrado un gradiente de latitud de la PM y la DM; la última es más frecuente cerca del ecuador y la primera en los países septentrionales. La proporción entre la PM y la DM se asocia a un gradiente de latitud y se relaciona directamente con la radiación UV. Esta relación resulta particularmente estrecha en un subgrupo de pacientes con DM con autoanticuerpos antihelicasa nuclear (anti-Mi-2), lo que indica que la luz UV puede ser un factor de riesgo del entorno para su desarrollo. La asociación entre la exposición a la luz UV y el subtipo de miositis indica que la luz UV es un modificador exógeno que puede influir en el fenotipo clínico y serológico de la miositis[65,66].

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para un subtipo de miositis, el anti-Jo-1 positivo (uno de los síndromes antisintetasa; v. apartado sobre autoanticuerpos), y tiene una posible interacción con el genotipo HLA-DRB1*03[67]. También se ha apreciado que algunos factores del entorno y laborales, como polvo, gases o humos, son factores de riesgo para pacientes con síndrome antisintetasa[68]. Estos factores de riesgo inhalatorios, junto con la alta frecuencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) como una manifestación de los síndromes antisintetasa, señalan la importancia del pulmón como objetivo de la reacción inmunitaria en este subgrupo de miositis.

Las neoplasias malignas representan un factor de riesgo adicional para la miositis y están muy asociadas a la DM. Esta primera observación clínica se ha confirmado en estudios epidemiológicos[31,69]. En cuanto a la PM y la MCI, la asociación con las neoplasias malignas es menos convincente. El mayor riesgo de neoplasias malignas asociadas a la DM se ha establecido tanto en el momento del diagnóstico de DM como más de 10 años después del diagnóstico. Un subgrupo de DM, denominado *dermatomiositis asociada al cáncer* (DMAC), suele utilizarse para clasificar a los pacientes con DM con un cáncer detectado en los 3 años anteriores o posteriores al diagnóstico de DM, aunque el intervalo de tiempo entre la neoplasia maligna y la DM varía entre los estudios. Ninguna neoplasia maligna específica se asocia a la DM; las neoplasias más frecuentes también son las más habituales en la población.

Todavía no se conoce el mecanismo fisiopatológico de la relación entre las neoplasias malignas y la DM, pero podría haber varias explicaciones. La estrecha asociación entre estas neoplasias y la aparición de DM, la observación de que a veces la debilidad muscular mejora tras la eliminación de un tumor y el hecho de que la reaparición del tumor a veces coincide con debilidad muscular indican que la DM podría ser un fenómeno paraneoplásico, es decir, el desarrollo de miositis es una consecuencia de la neoplasia maligna (relacionada con autoantígenos) o la neoplasia y la DM comparten mecanismos patológicos. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a esta asociación única no están claros. Un informe reciente ha arrojado algo de luz sobre la conexión entre la DM y las neoplasias malignas al demostrar que los antígenos específicos de la miositis se expresan abundantemente en los tejidos cancerosos, así como en las células musculares en regeneración de los pacientes con miositis[70,71]. Se ha propuesto que en la miositis asociada al cáncer una respuesta autoinmunitaria dirigida contra este reacciona de forma cruzada con las células musculares en regeneración, lo que da lugar a un bucle de alimentación anticipativa de la lesión tisular y la selección del antígeno[72]. Esto se apoya en la asociación entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la DMAC y dos autoanticuerpos específicos de la miositis recientemente identificados (TIF1γ y NXP2) en pacientes adultos (v. apartado sobre autoanticuerpos de la miositis). Las neoplasias malignas que se desarrollan durante la enfermedad establecida podrían explicarse por la presencia de inflamación crónica o por el tratamiento inmunodepresor prolongado, que podrían contribuir a su desarrollo.

Un informe reciente señala una nueva asociación entre la miositis y la hipertensión, la diabetes y la cardiopatía isquémica. La prevalencia de hipertensión y diabetes en esta población fue del 62 y el 29%, respectivamente, considerablemente más alta que la prevalencia de referencia del 9,4 y el 4%, respectivamente. Los autores de este informe indican que es más probable que la hipertensión y la cardiopatía isquémica estén presentes antes del diagnóstico de miositis, mientras que la hipertensión y la diabetes son más frecuentes después del diagnóstico de miositis en los pacientes con DM que en los pacientes con PM o MCI, lo que significa que resulta esencial que el médico realice una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo vasculares en estos enfermos[73]. El mismo grupo también observó que en los pacientes con MII el riesgo de mortalidad aumenta un 75%, y las enfermedades cardiovasculares, seguidas por la infección y las neoplasias malignas, son las causas más frecuentes de la muerte[74]. Un primer paso importante para descubrir las interacciones entre los genes y el entorno que podrían conducir a estrategias preventivas consiste en la catalogación genética y de los factores de riesgo y protectores del entorno en fenotipos de enfermedad bien definidos[75].

Imitaciones de la miositis

Existen diversos factores que inducen el espectro clínico y patológico que imita la miositis en algunas personas (v. tabla 90.2). Sabemos que varios fármacos causan una miopatía que se asemeja mucho a la miositis. Por ejemplo, los hipolipidemiantes más utilizados, como las estatinas (p. ej., atorvastatina y lovastatina), pueden provocar una miopatía que se asemeja a la miositis inflamatoria. Estos fármacos inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima limitante de la velocidad que participa en la conversión de HMG-CoA en ácido mevalónico, evitando así la síntesis de intermediarios metabólicos esteroles y no esteroles bioactivos en la vía sintética del colesterol. Todavía no está claro el mecanismo por el que estos fármacos causan miopatía[76-78]. En los pacientes con anticuerpos anti-HMGCR suele producirse necrosis prominente de las miofibrillas con poca o ninguna inflamación muscular, lo que se denomina *miopatía necrosante de mediación inmunitaria (MNMI).* Se ha señalado que las estatinas regulan positivamente el autoantígeno HMG-CoA en las células musculares en regeneración, que, a su vez, mantienen una respuesta autoinmunitaria incluso después de suspender las estatinas, lo que proporciona un mecanismo para la MNMI inducida por estatinas[79]. Sin embargo, según los últimos estudios, algunos de los pacientes con MNMI con anticuerpos anti-HMGCR no han recibido nunca estatinas, lo que indica la posibilidad de otros desencadenantes potenciales para este tratorno[80] (v. detalles en la miopatía necrosante de mediación inmunitaria). Otros fármacos, como la hidroxiurea, pueden causar exantemas cutáneos similares a los de la DM[81]. Los inhibidores del TNF se han asociado a la aparición de enfermedades autoinmunitarias, como la vasculitis y un síndrome similar al lupus. Informes recientes han señalado que los inhibidores del TNF en pacientes con artritis inflamatoria inducen o agravan la DM o la PM con anti-Jo-1[82-85]. Otros informes indican que el hidróxido de aluminio que se utiliza como adyuvante en las vacunas es una causa de miofascitis macrofágica. En el estudio histológico se observa infiltración de macrófagos y algunos linfocitos T $CD8^+$ en el endomisio, el perimisio y el epimisio, así como aumento clínico de la concentración de creatina cinasa (CK), debilidad muscular, mialgias, fatiga y artralgias[86]. A pesar de que existen algunos informes de casos de miositis inducida por vacunas, en la investigación sistemática no se ha descubierto ninguna relación entre las vacunas y la miositis[87].

Patogenia

Nuestros conocimientos sobre la patogenia en las miopatías inflamatorias humanas han avanzado significativamente[84,85,88-91]. Generalmente se cree que las MII son de origen autoinmunitario porque suelen asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., tiroiditis de Hashimoto) y muchos pacientes muestran una respuesta de autoanticuerpos, que incluye la presencia de autoanticuerpos específicos de la miositis asociados a fenotipos clínicos específicos. El desarrollo de manifestaciones orgánicas extramusculares, como la EPI, la artritis o el exantema cutáneo, como primeras manifestaciones clínicas en muchos pacientes ha suscitado la posibilidad de que una reacción inmunitaria puede comenzar realmente en otros focos diferentes a los del músculo esquelético.

Respuesta inmunitaria humoral

Más del 50% de todos los pacientes con MII tienen autoanticuerpos definidos de forma única; algunos son específicos de la miositis y otros simplemente se asocian a la miositis. Generalmente se denominan *autoanticuerpos específicos de la miositis* (MSA) y *autoanticuerpos asociados a la miositis* (MAA), respectivamente. Los MAA comprenden autoanticuerpos contra diversos antígenos nucleares y citoplásmicos. Los anticuerpos antinucleares (ANA) presentes en la miositis no se asocian en particular a ningún subgrupo de enfermedades, mientras que los MSA que se dirigen contra antígenos de la vía de la síntesis de proteínas (p. ej., aminoacil-ARN de transferencia [ARNt] sintetasas y partículas de reconocimiento de señal) y componentes nucleares (p. ej., Mi-2) suelen asociarse a grupos y subgrupos de la enfermedad clínica distintos (p. ej., ARNt sintetasas con la EPI y Mi-2 con la DM) (tabla 90.3; v. tabla 90.6).

Los anticuerpos antihistidil-ARNt sintetasa son los que se detectan con más frecuencia y se encuentran aproximadamente en el 16-20% de los pacientes con MII y en cerca del 90% de los pacientes con MII y EPI[92-95]. Los anticuerpos contra otras aminoacil-ARNt sintetasas, como treonil-ARNt sintetasa (PL-7), alanil-ARNt sintetasa (PL-12), isoleucil-ARNt sintetasa (OJ), glicil-ARNt sintetasa (EJ), asparaginil-ARNt sintetasa (KS), tirosil-ARNt sintetasa (Ha) y fenilalanil-ARNt sintetasa (Zo) son menos frecuentes (1-5%). Los anticuerpos anti-Mi-2 están muy asociados a la DM[96,97], con características prominentes, como pápulas de Gottron, exantema «en heliotropo» y los signos de la V y «del chal». Anti-TIF1γ y anti-NXP2 se asocian a la DMAC en adultos y a la DMJ[98-100]. Los anticuerpos anti-MDA5 se asocian a la DM clínicamente amiopática y a la EPI progresiva rápida en la población asiática, mientras que el fenotipo clínico es menos específico en las personas de raza blanca[101].

Generalmente una persona solo tiene un MSA porque estos anticuerpos suelen ser mutuamente excluyentes. Los MSA son frecuentes o están ausentes en pacientes con MCI. Estos autoanticuerpos a veces están presentes antes del inicio de la enfermedad clínica[102]. En estudios recientes se ha observado que los pacientes con MCI tienen anticuerpos dirigidos contra las proteínas del músculo, como la 50-nucleotidasa citosólica 1A (CN1A), que se encuentran en un tercio de los enfermos con MCI[103,104]. Se ha identificado otra reactividad de anticuerpo en pacientes con desmina dirigida a MCI[105]. Recientemente se han descrito anticuerpos anticortactina en pacientes con PM, DM y MAN (miopatía autoinmunitaria necrosante), pero no con MCI[106].

Los MAA, como PM-Ec, se asocian con frecuencia a un síndrome de superposición típico con rasgos de la esclerosis sistémica[107,108]. Este síndrome se caracteriza por enfermedad muscular leve, artritis prominente y afectación cutánea limitada y suele responder al tratamiento[109]. Algunos pacientes con miositis también tienen otros MAA, como anti-snRNP, anti-Ro/SS-A, anti-Ku y anti-PMS1. Algunos de los MSA y de los MAA muestran fuertes asociaciones inmunogenéticas; por ejemplo, los anticuerpos contra aminoacil-ARNt sintetasas se han asociado a HLA-DQA1*0501; anti-Jo-1, a HLA-DRB1*03; anti-SRP,

TABLA 90.3 Anticuerpos específicos de la miositis

Autoanticuerpos	Enfermedad/características clínicas
Autoanticuerpos antisintetasa[a]	Síndrome antisintetasa; miositis; enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fenómeno de Raynaud, fiebre, «manos de mecánico»; más frecuente en la polimiositis que en la dermatomiositis
SRP[b]	Miopatía necrosante de mediación inmunitaria; posible enfermedad grave y afectación cardiaca
Helicasas con cromodominio de unión al ADN 3 y 4 (Mi-2α y β)[c]	Dermatomiositis
Anti-MDA5/anti-CADM-140	Dermatomiositis; lesiones mucocutáneas; enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva; afectación muscular mínima
Anti-TIF1γ	Dermatomiositis juvenil; dermatomiositis en adultos con neoplasias malignas
Antiproteína de la matriz nuclear (NXP) 2/anti-MJ	Predominantemente dermatomiositis juvenil; contracturas articulares; calcinosis; dermatomiositis del adulto con neoplasias malignas
Anti-HMG-CoA reductasa	Miopatía asociada a estatinas; miositis necrosante de mediación inmunitaria
Anti-cINA	Miositis por cuerpos de inclusión
Anti-FHL1	Miopatía grave

[a]Los anticuerpos antisintetasa que se encuentran habitualmente en la miositis se dirigen a la histidil-ARNt sintetasa (Jo-1), treonil-ARNt sintetasa (PL-7), alanil-ARNt sintetasa (PL-12), isoleucil-ARNt sintetasa (OJ), glicil-ARNt sintetasa (EJ) y asparaginil-ARNt sintetasa (KS), tirosil-ARNt sintetasa (Ha) y fenilalanil-ARNt sintetasa (Zo).

[b]Autoanticuerpos que se unen habitualmente a una proteína SRP de 54 kDa en la población de pacientes estadounidenses y proteínas de 72, 54 y 9 kDa en la población japonesa.

[c]Se dirige a una proteína helicasa de 240 kDa que es parte del complejo desacetilasa de remodelación del nucleosoma.

cINA, 5'-nucleotidasa 1A citoplásmica; *FHL1*, cuatro dominios de LIM y medio 1; *HMG-CoA*, 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A; *MDA*, gen asociado a la diferenciación del melanoma 5; *SRP*, partícula de reconocimiento de señal; *TIF1γ*, factor de transcripción intermediario 1 γ.

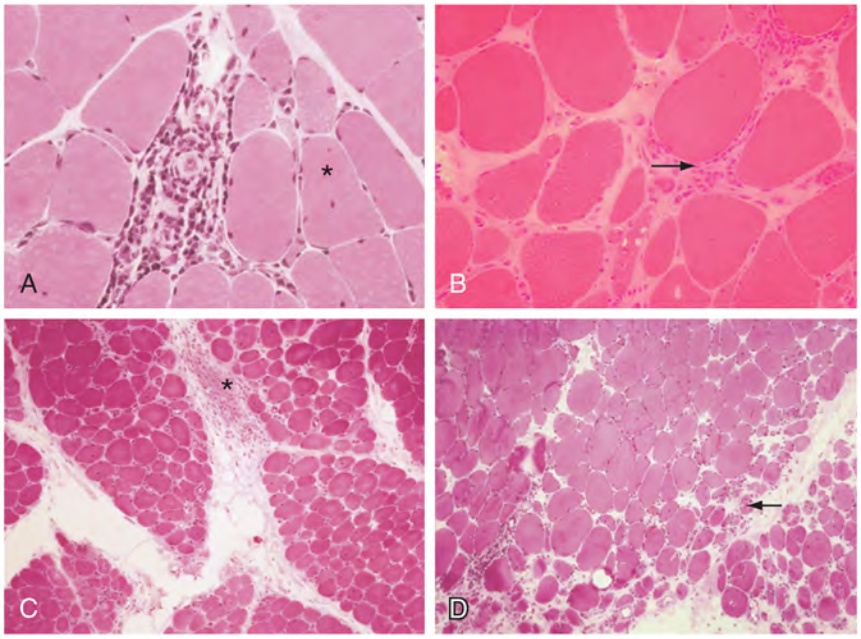
a DR5; anti-Mi-2, a DR7, y anti-PM-Ec, a DR3, lo que indica que el sistema inmunitario adaptativo participa en la patogenia de estos subgrupos de miositis, ya que una función principal de las moléculas del HLA clase II es presentar antígenos a los linfocitos T. Del mismo modo, se ha descubierto que los alelos de HLA-DRB1 (DRB1*11:01) se asocian a un riesgo elevado de miopatía inducida por estatinas con anti-HMGCR[110]. Estos anticuerpos son excelentes marcadores clínicos, y pueden ayudar a diagnosticar y clasificar estos trastornos heterogéneos en subgrupos homogéneos.

Respuesta inmunitaria mediada por células

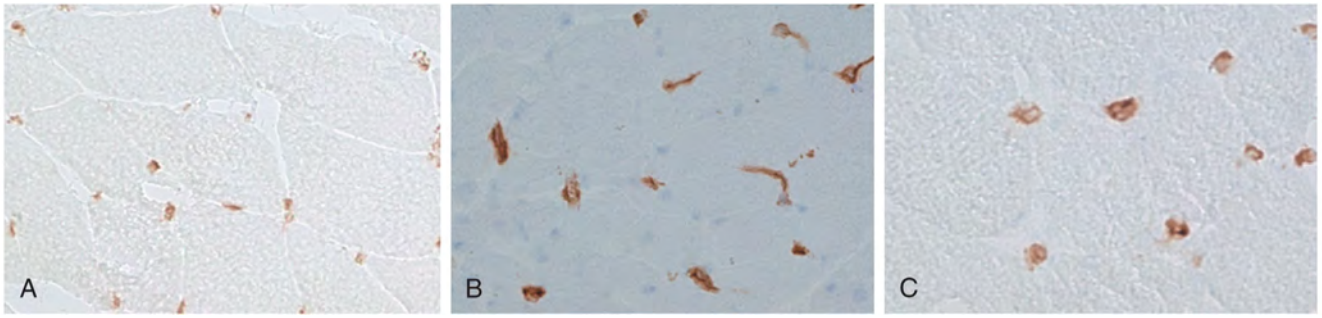
Se ha investigado fundamentalmente en el tejido muscular y en la sangre periférica de pacientes con MII. Por lo general los linfocitos T y los macrófagos predominan en los infiltrados musculares en la miositis[111]. Las citocinas producidas por estos subgrupos de linfocitos T inducen a los macrófagos a polarizarse hacia fenotipos proinflamatorios M1 (clásico) por prorresolución M2 (alternativo). Los macrófagos M1 infiltran el músculo en las primeras etapas para ayudar a eliminar los restos necróticos, mientras que los macrófagos M2 llegan más tarde para apoyar la cicatrización tisular[112]. La proporción relativa de linfocitos y macrófagos en el músculo esquelético parece variar en entidades clínicas diferentes; por ejemplo, en la miopatía anti-HMGCR predominan los M2 sobre los linfocitos T CD4+ y CD8+ T y las DC plasmocitoides CD123 + . La presencia de M2 es compatible con el papel conocido de los macrófagos en la regeneración del músculo esquelético[113]. A nivel celular existen diferencias claras en la distribución y la localización de los diversos subconjuntos de linfocitos en el tejido muscular en las distintas MII. Se observan dos patrones principales de infiltrados de células inflamatorias en el tejido muscular. El primero tiene una distribución predominantemente perivascular (fig. 90.1A), con frecuencia en zonas del perimisio (fig. 90.1C), y está formado en gran parte por linfocitos T $CD4^+$, macrófagos y células dendríticas (DC). En ocasiones se encuentran linfocitos B en algunos pacientes. Este patrón se observa principalmente en pacientes con DM que tienen exantema cutáneo, pero a veces se encuentra en pacientes sin exantema. Estudios recientes señalan también que distintos patrones de autoanticuerpos pueden asociarse a diferentes características histopatológicas en la MII[114]. El segundo patrón tiene una distribución predominantemente endomisial (fig. 90.1B), con células inflamatorias mononucleares que suelen rodear, y a veces invadir, las fibras musculares no necrosadas. Estos infiltrados celulares inflamatorios están compuestos principalmente por linfocitos T $CD8^+$ y macrófagos, pero también hay linfocitos T $CD4^+$ y DC. Generalmente este patrón se aprecia en pacientes sin exantema cutáneo y con frecuencia en los clasificados con PM o MCI. En algunos enfermos se encuentran los dos patrones de inflamación en la misma biopsia. Las dos localizaciones distintas y las composiciones variables de las poblaciones de células inflamatorias en las dos áreas indican dos mecanismos patógenos diferentes: uno que se dirige a los vasos sanguíneos y otro a las fibras musculares. También se observa inflamación notable en otros órganos.

La afectación vascular en pacientes con DM también se manifiesta en la piel y puede observarse clínicamente en forma de cambios en el pliegue ungueal y en el tubo digestivo. Los capilares muestran hiperplasia clara, vacuolización y necrosis, que contribuyen a una isquemia que podría causar lesiones en las fibras[115,116]. Uno de los primeros acontecimientos en la patogenia de la DM parece ser la activación de la cascada del complemento. Esta activación conduce al depósito posterior de los componentes del complemento, que a su vez da lugar al depósito de complejos de ataque a la membrana líticos en las células endoteliales y a la posterior pérdida de capilares debido a la lesión mediada por el complemento. Los capilares están anormalmente engrosados y dilatados y se parecen a las vénulas endoteliales altas, que son características de los vasos que facilitan el tráfico de linfocitos (fig. 90.2). Los capilares también muestran signos de neovascularización[117]. Esta pérdida de capilares da lugar a algunos de los rasgos histopatológicos característicos de esta enfermedad: necrosis y pérdida capilar, inflamación perivascular e isquemia (infrecuente) y atrofia perifascicular (una característica tardía; v. fig. 90.1C y D). Los estudios recientes también señalan una función de los genes inducibles por el interferón (IFN) tipo I en la patogenia de la DM. Las DC plasmocitoides producen IFN tipo I e inducen la expresión de proteínas inducibles por IFN, como MxA y el gen inducible por IFN 15 *(ISG15)*, en las fibras musculares y en los capilares perifasciculares de las biopsias de la DM, lo que indica que la lesión de las fibras musculares y los capilares es el resultado de la sobreproducción intracelular de una o más proteínas inducibles por el IFN tipo I en la DM[118,119]. Aunque no se dispone de comparaciones directas, los cambios patológicos en la DMJ y del adulto parecen ser similares, excepto en que todas las características patológicas básicas son más prominentes en la forma infantil (v. más adelante en este capítulo). No se conocen bien los factores que inician la activación del complemento en esta enfermedad, pero las consecuencias de la lesión mediada por el complemento son claramente visibles en la DM[120].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 90.1** Tinción con hematoxilina y eosina de una biopsia muscular en la que se observa inflamación perivascular. (A) Variación del tamaño de la fibra y nucleación central *(asterisco).* (B) Inflamación del endomisio y aumento de la fibrosis *(flecha).* (C) Inflamación del perimisio *(asterisco).* (D) Atrofia perifascicular *(flecha).* (B, por cortesía del Dr. Inger Nennesmo; D, por cortesía del Dr. Paul Plotz.)

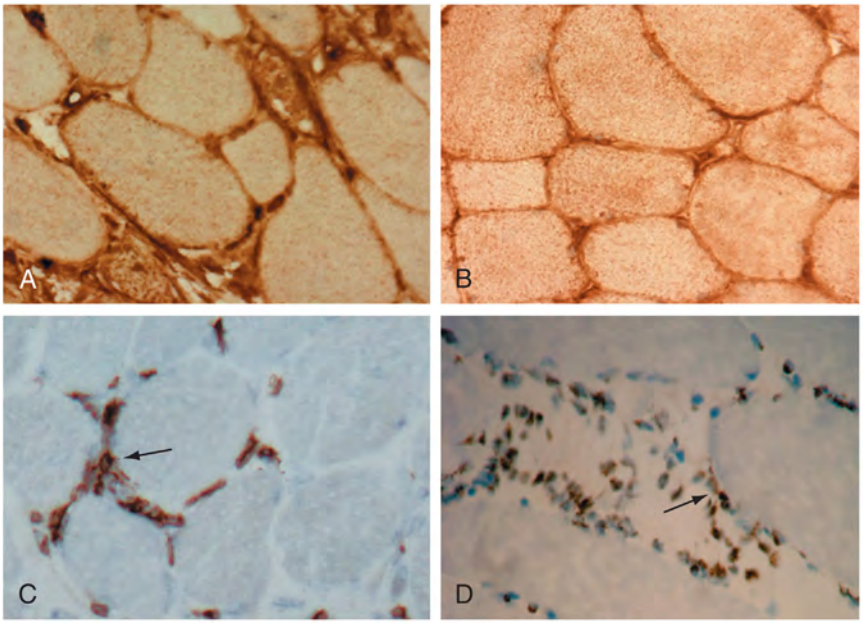


● **Fig. 90.2** Biopsia muscular teñida con CD146 (Mel-CAM), un marcador de células endoteliales. Se observan los resultados en muestras sana (A), con dermatomiositis (B) y con polimiositis (C). Obsérvese el tamaño anormal de los capilares tanto en la dermatomiositis como en la polimiositis.

Estudios recientes han proporcionado pruebas de que la inmunidad innata mediada por el IFN tipo I está relacionada con la expresión de receptores inmunitarios innatos, como receptores tipo Toll (TLR) (p. ej., TLR3, TLR7 y TLR9). En otros estudios se ha descubierto que los precursores musculares inmaduros que expresan el MHC clase I pueden servir como fuente de IFN tipo I, IFN-β, en la miositis. Los experimentos *in vitro* señalan que el IFN-β inducido por TLR3, en combinación con el IFN-γ, aumenta la expresión de moléculas del MHC clase I, lo que indica una relación entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo en la miositis[121].

Los agregados inflamatorios del endomisio contienen un alto porcentaje de linfocitos T, en particular $CD8^+$ activados, macrófagos y $CD4^+$, y algunos linfocitos citolíticos naturales. Los estudios de microscopia de inmunoelectrones han proporcionado pruebas de la invasión, la sustitución y la probable destrucción de las fibras musculares no necrosadas por los linfocitos T y los macrófagos[122]. Los linfocitos T citolíticos (LTC) infiltrados expresan gránulos que contienen perforina, que se orientan de forma característica hacia la fibra muscular diana, lo que indica que la lesión de la fibra muscular puede estar parcialmente mediada por mecanismos citotóxicos dependientes de perforina (fig. 90.3B y C)[123]. En la PM y la MCI hay signos de proliferación clonal de linfocitos T $CD8^+$ tanto en el músculo como en la circulación periférica[124,125]. Las líneas de linfocitos T de los pacientes muestran citotoxicidad contra miotubos autólogos[126], lo que indica que la lesión de la fibra muscular en la PM y la MCI está mediada por LTC. Se sabe que los LTC median la lesión de la célula diana a través de las vías perforina granzima B y Fas-FasL. La sobreexpresión de moléculas antiapoptósicas, como Bcl-2, la proteína inhibidora de la enzima convertidora de IL-1 similar al dominio de muerte asociado a Fas (FLIP) y el inhibidor humano de la proteína similar a la proteína de apoptosis en el músculo esquelético de pacientes con miositis, indica que la lesión por LTC mediada por perforina-granzima B puede desempeñar una función principal en la lesión y la disfunción de la fibra muscular en la miositis[127-129].

En contraste con los resultados anteriores, los estudios recientes también han demostrado acumulaciones de linfocitos B, plasmocitos, DC mieloides, macrófagos activados tardíos que expresan el marcador 25F9 y linfocitos T $CD8^+$ $CD28^-$ y $CD4^+$ $CD28^-$ (linfocitos T



● **Fig. 90.3** Tinciones del antígeno leucocítico humano (HLA) ABC, linfocitos T CD8⁺ y granzima B en biopsias de polimiositis. La expresión del HLA es evidente en las fibras musculares, infiltrantes y endoteliales (A). Se observa tinción sarcoplásmica y en la superficie celular del HLA en las fibras musculares (B), los linfocitos T CD8⁺ (C, *flecha*) y las células granzima B positivas (D) que rodean las fibras musculares *(flecha).*

expandidos-TCR V[β]) en el músculo esquelético y en la circulación periférica de pacientes con PM, DM y MCI. Se cree que estos linfocitos CD28⁻ y los macrófagos activados tardíos que expresan 25F9 tienen un potencial citotóxico y producen citocinas proinflamatorias en el músculo esquelético en la MII[130,131]. El papel de los linfocitos T (Treg) que expresan FOXP3 y el efecto de dichas células sobre el músculo inflamado se han investigado en las formas adulta y juvenil de la MII[132,133]. La presencia de una inflamación muscular significativa en la DMJ, a pesar de la elevada proporción de linfocitos Treg en el medio, sugiere que la función de estos linfocitos está alterada.

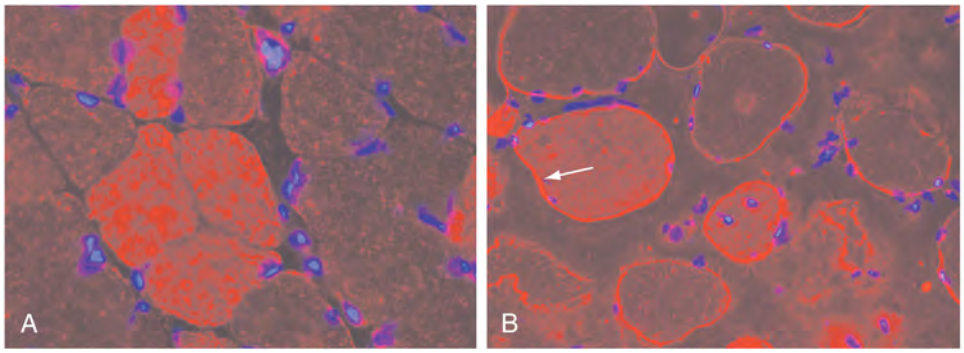
Sobre la base de los datos descritos se han propuesto dos vías como mediadores principales de la lesión y la inflamación musculares: una mediada por LTC dirigidos contra las fibras musculares, que predomina en la PM y la MCI, y otra dirigida contra los vasos, que predomina en la DM. Sin embargo, el grado de inflamación no se relaciona de forma coherente con la gravedad de los cambios estructurales en las fibras musculares o con la gravedad de la enfermedad clínica[134], lo que indica que los procesos no inmunitarios también desempeñan una función en la patogenia de la enfermedad. La función de los procesos no inmunitarios se apoya en las siguientes observaciones. En primer lugar, se producen cambios estructurales notables en las fibras musculares en ausencia de células inflamatorias[135,136]. En segundo lugar, no hay una relación entre el grado de inflamación y el de debilidad muscular[137]. En tercer lugar, algunos pacientes con miositis no responden al tratamiento antiinflamatorio, incluso potente[138,139]. En cuarto lugar, el tratamiento con esteroides puede eliminar las células inflamatorias en el tejido muscular en la miositis, pero esta eliminación por sí sola no mejora sustancialmente la enfermedad clínica, lo que indica que los tratamientos inmunodepresores modulan la actividad de la enfermedad pero no cambian otros mediadores del proceso patológico[140]. Finalmente, la enfermedad clínica puede progresar cuando la inflamación identificable ha disminuido[141], lo que indica una función de los mecanismos inmunitarios en la patogenia de la miositis. Por tanto, actualmente no se conoce la contribución exacta de las vías inmunitarias a la lesión muscular.

Expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I

Las células del músculo esquelético sanas no expresan constitutivamente ni muestran moléculas del MHC clase I, aunque pueden ser inducidas a hacerlo por citocinas proinflamatorias, como el IFN-γ o el TNF[135,142-144], o por la alarmina HMGB1[145]. Por el contrario, en las MII humanas la aparición temprana y abundante del MHC clase I en las células musculares no necrosadas es una característica llamativa, incluso en las células musculares distantes de la infiltración linfocítica[135,136,146]. Generalmente se aprecia tinción del MHC clase I en el sarcolema de las fibras musculares, pero en algunas fibras se observa tinción tanto en el sarcolema como en el sarcoplasma (fig. 90.3A y B). En algunos pacientes la expresión se limita a unos pocos grupos (a menudo al principio de la enfermedad), mientras que en otros casi todas las fibras se tiñen positivamente, especialmente en las últimas fases y en los casos resistentes al tratamiento. Los investigadores han estudiado el significado biológico de estas observaciones creando un modelo de ratón transgénico condicional que sobreexpresa el MHC clase I del ratón singénico. La sobreexpresión de moléculas del MHC clase I en el músculo esquelético de ratones da lugar al desarrollo de características clínicas, bioquímicas, histológicas e inmunitarias que se asemejan a la miositis humana y proporciona un modelo muy parecido a la enfermedad humana. La enfermedad en estos ratones es inflamatoria, limitada al músculo esquelético, autosostenida, más grave en las hembras y con frecuencia se acompaña de MSA[147]. Los estudios recientes con este modelo también indican que la sobreexpresión del MHC clase I causa estrés del retículo endoplásmico (RE), atrofia muscular y disminución de la capacidad para generar fuerza del músculo esquelético, lo que indica una función del MHC clase I en la debilidad muscular en la miositis[91,148].

Diversas observaciones en personas con miositis y en el modelo de ratón de la miositis indican que las moléculas del MHC clase I median la lesión y la disfunción de las fibras musculares en ausencia de linfocitos. Por ejemplo, en la miositis humana la inducción de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 90.4** Expresión del factor nuclear κB (NF-κB) en biopsias de una persona sana y un paciente con miositis. Tinción inmunofluorescente con anti-NF-κB de conejo y anticonejo rojo Texas y contratinción con 4,6-diamino-2-fenilindol *(núcleos azules).* Obsérvense la expresión citoplásmica del NF-κB en el músculo sano (A) y un patrón subsarcolémico en la biopsia de la miositis (B, *flecha*). (Tomado de Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, et al: Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and destruction. *Arthritis Rheum* 52:1824-1835, 2005.)[91]

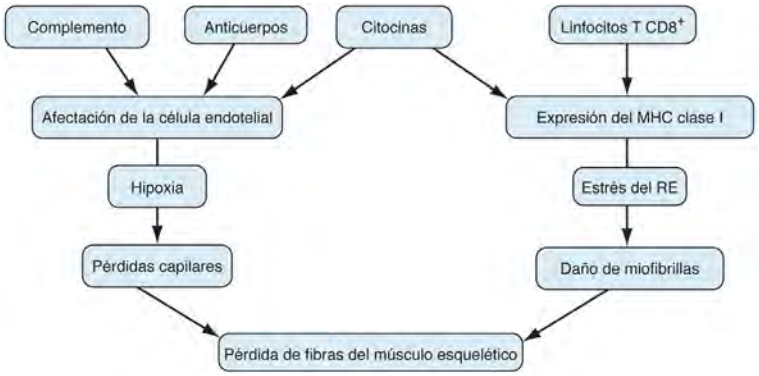
antígenos del MHC clase I en las fibras musculares se produce pronto, antes de la infiltración de células inflamatorias[149,150]. La tinción del MHC clase I en las biopsias humanas de miositis muestra un patrón de reactividad interna tanto en la superficie celular como en el retículo sarcoplásmico, lo que demuestra que parte de las moléculas del MHC clase I pueden quedar retenidas en el RE de estas fibras[91,136,151]. La sobreexpresión persistente del MHC clase I en las fibras musculares puede producirse en ausencia de un infiltrado inflamatorio[141]. Después de la inducción controlada del MHC clase I en el modelo de ratón se produce debilidad muscular antes de la infiltración de células mononucleares[141]. Recientemente los investigadores han demostrado que la transferencia génica *in vivo* de plásmidos del MHC clase I atenúa la regeneración y la diferenciación musculares[152]. Juntas, estas observaciones, en particular la retención evidente del MHC clase I dentro de la célula en la enfermedad tanto humana como murina, indican que la lesión de la fibra muscular que se observa en la miositis no puede estar únicamente mediada por un ataque inmunitario (p. ej., LTC y autoanticuerpos), sino que también pueden participar mecanismos no inmunitarios, como la respuesta al estrés del RE y la hipoxia. La activación del estrés del RE en las células está relacionada con la inducción de diferentes formas de muerte celular, como la autofagia y la apoptosis. La expresión de moléculas que facilitan la autofagia (ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral [TRAIL]) y la apoptosis (inductor débil de apoptosis similar al TNF [TWEAK]) aumentaron en los pacientes con miositis, lo que proporciona una base molecular para la lesión muscular progresiva en esta enfermedad[153,154].

En la miositis parece que la sobreexpresión del MHC clase I en las fibras musculares inicia unos cambios celulares autónomos que contribuyen a la patología de las fibras musculares. Las últimas investigaciones indican que la sobreexpresión del MHC clase I en las fibras musculares da lugar a la activación de las vías de respuesta al estrés del RE y del factor nuclear-κB (NF-κB) en las miopatías inflamatorias humanas y en el modelo murino de miositis[91,155]. NF-κB puede activarse en minutos por una variedad de estímulos, que incluyen citocinas inflamatorias como TNF e IL-1, señales de activación de linfocitos T e inductores de estrés. Es probable que en la miositis humana NF-κB active las vías tanto clásica (citocinas proinflamatorias) como no clásica (respuesta al estrés del RE)[91,155-158]. Además, hay pruebas de que los genes diana corriente abajo (p. ej., MHC clase I, molécula de adhesión intercelular [ICAM], proteína quimioatrayente de monocitos [MCP] 1) regulados por la vía del NF-κB están muy regulados de forma positiva en los pacientes con miositis[151,159,160]. Los estudios han indicado que el NF-κB p65 se activa tanto en biopsias de miositis humanas como en el modelo murino[91,155,161,162], lo que señala que esta vía puede participar directamente en la lesión de la fibra muscular (fig. 90.4).

Citocinas e hipoxia

Se cree que otras moléculas efectoras producidas en el tejido muscular por células inflamatorias, células endoteliales y fibras musculares desempeñan una función en la patogenia de la miositis[85]. La mayor parte de los datos obtenidos se refieren a las citocinas, pero también hay algunos datos sobre las quimiocinas. Las citocinas cuya presencia en el tejido muscular de los pacientes con MII se ha demostrado de forma más coherente son las que tienen propiedades proinflamatorias: IL-1α, IL-1β, TNF e IFN-α. Hace poco también se demostró que la IL-10, la IL-13, la IL-18, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), la CCL3 (proteína inflamatoria de macrófagos [MIP-1α]), la CCL4 (MIP-1β), la CCL11 (eotaxina), la IL-15 y la IL-15Rα están regulados de forma positiva significativamente y que el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) está regulado de forma negativa en pacientes con MII, cuando se comparan con personas no afectadas[163,164]. Además, se descubrió que el grupo de alta movilidad box 1 (HMGB1) de unión al ADN muestra patrones tanto extranucleares como extracelulares en el tejido muscular de los pacientes con PM y DM. La estimulación con IFN-γ demostró un aumento de la expresión del HMGB1 en los núcleos musculares y el sarcoplasma. La exposición al HMGB1 indujo una regulación positiva reversible del MHC clase I en las fibras musculares y una disminución irreversible de la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico durante la fatiga, lo que señala una función temprana del HMGB1 y del MHC clase I en la patogenia de la MII[145]. Además de inducir la regulación positiva de las moléculas del MHC clases I y II en las fibras musculares, las citocinas pueden tener un efecto directo sobre la función de la fibra muscular, como se ha demostrado para el TNF[165]. Todavía no se conoce bien la importancia relativa de las diversas citocinas y quimiocinas en los pacientes con miositis, pero estas moléculas son biomarcadores potenciales candidatos en esta enfermedad, como se ha indicado en un estudio reciente que demuestra que la producción de IL-6 sérica y la firma del gen del IFN tipo I en la sangre periférica se relacionan con la actividad de la enfermedad en pacientes con DM[166]. Los estudios recientes proporcionan pruebas de cómo las citocinas proinflamatorias, como el TNF, disminuyen los micro-ARN miógenos (p. ej., miR-1, miR-133a, miR-133b y miR-206) y facilitan la degeneración muscular en la miositis[167].

La afectación de los microvasos se observó por primera vez en la DM, pero también es evidente en la PM. Las células endoteliales en ambos subgrupos muestran un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión y las citocinas proinflamatorias, como la IL-1α. Este fenotipo puede ser inducido por la hipoxia tisular, que puede ser el resultado de la pérdida capilar y de la inflamación del tejido local. La



● **Fig. 90.5** Mecanismos de la lesión de la fibra muscular en la miositis. *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *RE,* retículo endoplásmico.

hipoxia del tejido muscular puede contribuir a los síntomas clínicos y a la fatiga muscular y estar asociada a los mecanismos de la enfermedad en las miopatías inflamatorias[85]. La expresión del receptor del VEGF en las fibras musculares y la reactividad del factor inducible por hipoxia (HIF)-2α en las células endoteliales de los pacientes con PM y MCI apoyan la función de la hipoxia en estos trastornos. En los pacientes con DM se detectó expresión del HIF-1α y del HIF-1β en las células endoteliales, mientras que la expresión del HIF-2α, el receptor de eritropoyetina, VEGF y VEGF-R también se apreciaron en las fibras musculares. Estas observaciones indican que la privación de la irrigación sanguínea por mecanismos inmunomediados podría desencadenar la regulación positiva de las proteínas relacionadas con la hipoxia como una respuesta adaptativa[168]. Además, el análisis espectroscópico de resonancia magnética (RM), antes y después de una carga de trabajo, ha demostrado concentraciones reducidas de sustratos energéticos que son importantes para la contracción muscular, como adenosina trifosfato y fosfocreatina, en comparación con las concentraciones en las personas sanas. Este hallazgo apoya la hipótesis de que se produce una alteración metabólica adquirida en las miopatías inflamatorias crónicas, y esta alteración puede contribuir a la disminución del rendimiento muscular.

Los chips *(microarrays)* han proporcionado nuevos y numerosos datos sobre la DM. Al principio el perfil del ARN mensajero en la DM mostró una predominancia de vías sensibles al IFN tipo I, lo que indica la posible persistencia de una respuesta antivírica[169]. La expresión tan llamativa del gen *MxA* inducible por el IFN fue especialmente prevalente. Esta firma se confirmó y se extendió[118], lo que apoya la importante función de la respuesta inmunitaria innata, con infiltración prominente de DC plasmocitoides en la DM en comparación con las otras miopatías inflamatorias. Pruebas recientes han demostrado valores elevados de IFN tipo I y de genes inducidos por IFN tipo I (firma del IFN), no solo en el músculo esquelético, sino también en la piel y en la sangre de los pacientes[118,170,171]. Algunos estudios han confirmado que los valores de los genes de la firma del IFN guardan relación con la actividad de la enfermedad[171,172]. No se conoce con detalle el mecanismo molecular asociado a la debilidad muscular inducida por el IFN tipo I, pero hay pruebas de que el IFN-β puede inducir especies reactivas del oxígeno y daños mitocondriales en la miositis, lo que sugiere un nexo potencial para la causa del deterioro funcional de la bioenergética muscular en estos trastornos[173].

Mecanismos propuestos de la lesión muscular

Los datos disponibles indican que en la lesión y la disfunción de la fibra muscular que se producen en la miositis participan tanto mecanismos inmunitarios (mediados por células y humorales) como no inmunitarios (estrés del RE e hipoxia). Las lesiones del músculo esquelético activan las células inmunitarias innatas, por lo que se liberan patrones moleculares asociados a la lesión. La señalización del TLR activa varias células presentadoras de antígenos (CPA) en el músculo, que activan los linfocitos T CD4 e inician respuestas de linfocitos T específicas de autoantígeno y respuestas de autoanticuerpos. La sobreexpresión del MHC de clase I en el músculo también conduce a la activación de la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8. Los patrones moleculares asociados a la lesión se unen a los TLR superficiales o endógenos que se expresan en las células inmunitarias, los capilares y los fibroblastos que se infiltran en el músculo. La señalización del TLR activa el NF-κB y los inflamasomas, lo que da lugar a la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión. Las citocinas como el TNF pueden inducir directamente la muerte de las células musculares y también inhibir eficazmente la miogénesis a través de micro-ARN. La señalización del TLR también conduce a la activación del inflamasoma (secreción de IL-1) y, potencialmente, a la inducción de la piroptosis en el músculo afectado, mientras que la activación de TRAIL induce la autofagia en el músculo. Citocinas desconocidas reducen la expresión de las enzimas limitantes de la velocidad del ciclo de los nucleótidos de purina y del AMPD1 en el músculo esquelético. Es probable que esta deficiencia adquirida de AMPD1 cause debilidad muscular y fatiga en los pacientes con miositis. Además, la acumulación del MHC clase I en el RE provoca la respuesta de estrés del RE en el músculo. Por tanto, varias vías inmunitarias, no inmunitarias y metabólicas contribuyen directa e indirectamente a la debilidad y la lesión muscular en la miositis. Actualmente no está clara la contribución relativa de cada una de estas vías a la lesión de la fibra muscular (fig. 90.5). Por tanto, el uso de fármacos específicos para inhibir estas vías, solos o combinados, ayudaría a definir sus funciones en la miositis y a demostrar que son fármacos potencialmente eficaces.

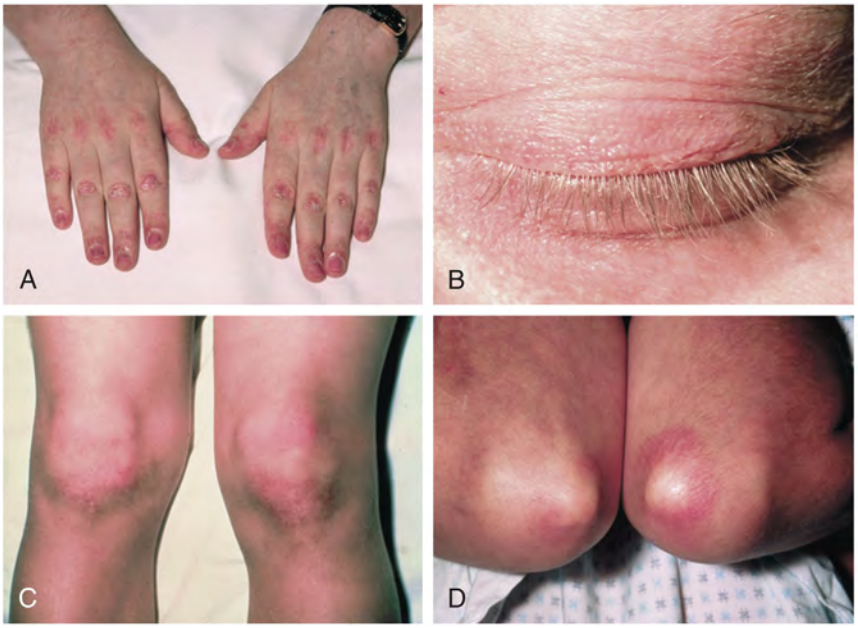
Características clínicas

Las miopatías inflamatorias pueden aparecer más frecuentemente como entidades patológicas únicas, como se comenta más adelante; sin embargo, la miositis puede coexistir con alguna otra enfermedad reumática, lo que se conoce como *miositis solapada*. Las enfermedades reumáticas que se asocian a las miopatías inflamatorias con más frecuencia son la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, el síndrome de Sjögren y el LES; sin embargo, la artritis reumatoide también puede asociarse a miopatías inflamatorias. La MCI puede asociarse al síndrome de Sjögren, el LES y otras enfermedades autoinmunitarias[143,174]. Las características clínicas de la PM y la DM se analizan con detalle en la sección siguiente, y posteriormente se comentan características clínicas distintivas de otros subgrupos de MII, como la MCI, las miopatías necrosantes y el síndrome antisintetasa.

Polimiositis y dermatomiositis

Los síntomas predominantes en los pacientes con PM o DM son debilidad muscular y baja resistencia muscular. La debilidad es más pronunciada en los grupos musculares proximales (típicamente, mús-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 90.6** Rasgos característicos de los cambios cutáneos en la dermatomiositis. (A) Pápulas de Gottron. (B) Exantema «en heliotropo». (C) Signo de Gottron en la rodilla. (D) Signo de Gottron en el codo. (Por cortesía del Dr. Paul Plotz.)

culos del cuello, la zona de la pelvis, el muslo y el hombro) y tiene una distribución simétrica. Generalmente los pacientes tienen más problemas para realizar movimientos repetitivos que ejercicios de contracción única e informan de dificultad para caminar cuesta arriba o subir escaleras, mantener los brazos por encima de los hombros o levantarse de una silla. Además, en los casos graves los músculos distales pueden estar afectados en la PM y la DM, lo que deteriora la fuerza de prensión y la calidad de vida relacionada con la salud[175]. El inicio de la debilidad muscular suele ser subagudo y evolucionar durante algunas semanas, o puede ser insidioso y desarrollarse durante varios meses. Si no se trata, la debilidad muscular progresa lentamente y, en los casos más graves, los pacientes pueden llegar a depender de una silla de ruedas. Pueden producirse problemas con la deglución y la nutrición debido a la alteración de la contractilidad de los músculos de la garganta (disfagia), y pueden causar neumonía por aspiración. En casos infrecuentes los pacientes experimentan dificultad respiratoria debido a la debilidad del diafragma o los músculos torácicos, y pueden requerir ventilación asistida.

Piel

La DM se caracteriza por la presencia de ciertos tipos de exantemas característicos[176]; los mismos tipos suelen observarse en los niños y en los adultos. Las manifestaciones cutáneas más específicas son las pápulas de Gottron y el exantema «en heliotropo» (fig. 90.6). Las pápulas de Gottron son pápulas que sobresalen ligeramente, de color violáceo, rosa o rojo oscuro, y se localizan sobre la cara dorsal de las articulaciones metacarpianas o interfalángicas. También pueden aparecer sobre la cara extensora de las articulaciones de la muñeca, el codo o la rodilla. Se considera que son patognomónicas de la DM. El exantema macular (sin pápulas) con la misma distribución que las pápulas de Gottron se denomina *signo de Gottron* (v. fig. 90.6C y D). El exantema «en heliotropo» es un eritema rojo o violáceo periorbitario en uno o ambos párpados, a menudo con edema (v. fig. 90.6B). El eritema lineal que recubre las superficies extensoras de las articulaciones también es relativamente específico de la DM (fig. 90.7A). Muchos pacientes con DM tienen exantema fotosensible, que típicamente se encuentra en el cuello o en el hemitórax superior (el llamado *signo de la V*) o en la cara o el cuero cabelludo, aunque no es específico de la DM (fig. 90.7B y C). También resulta frecuente el exantema localizado sobre los hombros y la parte alta de la espalda («signo del chal»; fig. 90.7D) o sobre las caderas y los muslos («signo de las pistoleras»). El prurito es un problema frecuente en la DM y a veces puede ser muy intenso. Los pacientes con DM suelen tener lesiones cutáneas en los dedos, como eritema periungueal, telangiectasias en el lecho ungueal y crecimiento cuticular excesivo (fig. 90.8C), que pueden dar lugar incluso a úlceras digitales. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son paniculitis, *livedo reticularis* y alopecia no cicatricial. En los niños con DM puede observarse vasculitis, pero es infrecuente en los adultos.

En general el exantema cutáneo es de leve a moderado, con eritema local. En casos infrecuentes puede producirse un eritema difuso grave (eritrodermia), a veces con lesiones vesiculoampollosas o úlceras. El exantema cutáneo puede preceder a los síntomas musculares en meses o incluso años, y en algunos pacientes las manifestaciones cutáneas pueden ser el único signo clínico de la DM. Este trastorno suele denominarse *DM clínicamente amiopática* o *DM* sine *miositis* (v. texto siguiente). El patrón del exantema en los nudillos y el dorso de la mano es diferente en el LES y la DM. Generalmente en la DM el exantema no afecta a las falanges y sí a los nudillos, mientras que en el LES se localiza sobre las falanges y no afecta a los nudillos (fig. 90.8A y B). Sin embargo, las características cutáneas histopatológicas que aparecen en la DM no son específicas; la mayoría también se observan en los pacientes con LES, por lo que la biopsia de la piel no suele ser útil para distinguir estos dos trastornos. Las manifestaciones cutáneas pueden no responder al tratamiento inmunodepresor, a pesar de la mejoría de los síntomas musculares, por lo que es posible que el exantema cutáneo y la inflamación muscular estén causados por diferentes vías moleculares o mecanismos patológicos.

La calcinosis, que puede ser grave, se produce principalmente en la DMJ, aunque en ocasiones se observa en los adultos. Se localiza predominantemente en las zonas que han sido objeto de fricción o traumatismo, como los codos o las rodillas. A veces puede ser extensa y causar úlceras. Suele localizarse en el tejido subcutáneo, pero también puede desarrollarse en la piel, la fascia o el músculo, y puede visualizarse en la radiografía, la tomografía computarizada (TC) o la RM. Parece que la calcinosis progresa mientras la enfermedad inflamatoria está activa. Además, una vez que se ha desarrollado, suele ser resistente

• **Fig. 90.7** Rasgos característicos de los cambios cutáneos en la dermatomiositis. (A) Eritema lineal. (B) Exantema en el cuero cabelludo. (C) Signo de la V. (D) «Signo del chal». (Por cortesía del Dr. Paul Plotz.)

• **Fig. 90.8** Exantema eritematoso en la mano en la dermatomiositis y el lupus eritematoso sistémico. (A) Obsérvense los cambios en los nudillos y el dorso de la mano en la dermatomiositis (signo de Gottron). (B) No hay exantema en los nudillos, pero sí en las falanges en el lupus. (C) Cambios en los capilares del pliegue ungueal en la dermatomiositis. (Por cortesía del Dr. Paul Plotz.)

al tratamiento, aunque algunos datos indican que el progreso de la calcinosis puede inhibirse mediante el tratamiento eficaz del proceso inflamatorio de la piel y el músculo[177].

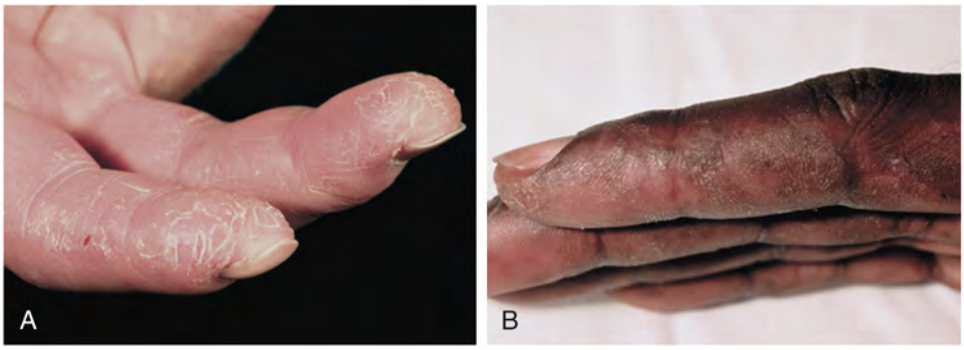
Otro tipo de patología cutánea que se observa en las miopatías inflamatorias es lo que se denomina «manos de mecánico». Este exantema suele asociarse a la presencia de autoanticuerpos antisintetasa y puede producirse tanto en la PM como en la DM. El exantema es una fisura hiperqueratósica de los dedos con descamación, especialmente en la cara radial de los dedos índice (fig. 90.9).

Pulmones

La afectación pulmonar es frecuente (30-40%) en la PM y la DM y una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos trastornos. Los síntomas clínicos, como la disnea y la tos, son frecuentes. La afectación de los pulmones puede estar causada por la debilidad de los músculos respiratorios o por la inflamación del tejido pulmonar (EPI). La debilidad de los músculos respiratorios puede conducir a enfermedad pulmonar restrictiva, y la afectación de los músculos de la faringe es un factor de riesgo para la neumonía por aspiración. La EPI, causada por la inflamación a nivel alveolar, es frecuente en la PM y la DM y suele asociarse con fuerza a autoanticuerpos antisintetasa (70-80% en la EPI) y a anti-MDA5 (50-80% en la EPI). La EPI se diagnostica usando técnicas sensibles, como la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax y las medidas de la función pulmonar y la capacidad de difusión[178]. En la mayoría de los casos los cambios están presentes en el momento del diagnóstico de miositis; sin embargo, la EPI puede preceder al desarrollo de la miositis clínica y a veces se desarrolla después de que se inicia el tratamiento inmunodepresor para la miositis. En la mayoría de los casos la EPI es de leve a moderada y tiene un curso lento y progresivo. Los anticuerpos antisintetasa y anti-MDA5 están muy asociados a la EPI, por lo que sirven como biomarcadores. La EPI, especialmente en los pacientes con anti-MDA5 y a veces en el síndrome antisintetasa, puede progresar rápidamente y conducir a muerte, ingreso hospitalario o necesidad de oxígeno en los pocos meses siguientes al inicio de la enfermedad[179]. En ocasiones el tratamiento inmunodepresor mejora la función pulmonar. El curso y el resultado varían dependiendo de la histopatología, lo que indica que la EPI está causada por diferentes mecanismos patológicos.

En general el curso clínico y la histopatología de la EPI en la miositis son similares a los de la EPI idiopática. Sin embargo, la res-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 90.9** «Manos de mecánico» en un paciente de raza blanca (A) y en uno afroamericano (B). Obsérvense los cambios cutáneos característicos en la cara lateral de los dedos. (Por cortesía del Dr. Paul Plotz.)

puesta a la inmunosupresión y el pronóstico son generalmente más favorables en comparación con la EPI idiopática, como la fibrosis pulmonar idiopática. Los hallazgos histopatológicos más comunes son la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial usual, la neumonía criptógena organizada y la lesión alveolar difusa. Algunos estudios sugieren que la neumonía intersticial inespecífica y la neumonía criptógena organizada responden favorablemente a los corticoides y a la inmunosupresión, mientras que los cambios histopatológicos compatibles con lesión alveolar difusa y la neumonía intersticial usual muestran respuestas menos robustas y tienen peor pronóstico.

Artritis

La artralgia y la artritis son frecuentes en los pacientes con PM o DM, y a veces son el rasgo de presentación. La forma más frecuente de artritis es una artritis simétrica de las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, por lo que puede imitar a la artritis reumatoide. Esta artritis generalmente no es erosiva, aunque a veces puede ser erosiva y destructiva. La artritis resulta más frecuente en los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 y otros autoanticuerpos antisintetasa, pero también se observa en pacientes con síndromes de superposición de otras enfermedades reumáticas.

Corazón

La enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo de muerte entre los pacientes con PM y DM. Sin embargo, la afectación cardiaca clínicamente evidente es poco frecuente, lo que quizá indica que puede pasarse por alto en estos trastornos. Suelen descubrirse manifestaciones subclínicas cuando se evalúa formalmente a los pacientes con PM o DM por un trastorno cardiaco subyacente. Las más frecuentes son las anomalías de la conducción y las arritmias detectadas en el electrocardiograma. En la RM cardiaca es frecuente encontrar miocardiopatías subclínicas, incluso en pacientes que se cree que están en remisión[180]. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que pueden causar manifestaciones cardiacas en los pacientes con PM o DM son la miocarditis y la enfermedad arterial coronaria, así como la afectación de los vasos pequeños del miocardio.

Se recomienda realizar un electrocardiograma a los pacientes en los que se diagnostica PM o DM por primera vez. Las pruebas séricas, como la banda miocárdica de CK (BM-CK), no son fiables para detectar las afecciones cardiacas en los pacientes con miopatías inflamatorias porque las fibras musculares esqueléticas en regeneración pueden liberar BM-CK, una característica común en las biopsias de pacientes con PM o DM. La proporción BM-CK/CK total puede ser superior al 3%, un valor umbral que se utiliza para definir la lesión del miocardio. Un marcador más específico de la lesión del miocardio en los pacientes con miositis es el aumento de las concentraciones séricas de la isoforma cardiaca de la troponina I. Las otras isoformas cardiacas de la troponina, la troponina C y la troponina T, son menos específicas y también se expresan en el músculo esquelético adulto; se ha registrado incremento de las concentraciones séricas en varios trastornos musculares.

Tubo digestivo

La disfagia es frecuente en los pacientes con miopatías inflamatorias, especialmente en los que tienen MCI y casos graves de PM y DM. La debilidad muscular en ocasiones llega a ser grave y causa problemas de nutrición y neumonía por aspiración. La fisiopatología está relacionada con la debilidad de la lengua, los músculos de la faringe y a veces del esófago inferior. El reflujo, que requiere un cuidado especial, es frecuente y afecta al 15-50% de los pacientes. El estreñimiento, la diarrea y el dolor de estómago son síntomas menos habituales y pueden ser el resultado de los trastornos de la motilidad intestinal o de la inflamación del tubo digestivo. La vasculitis de los vasos sanguíneos del tubo digestivo es infrecuente, pero puede complicarse con hemorragia intestinal y se observa sobre todo en la DMJ.

Síndrome antisintetasa

Los MSA son muy específicos para el espectro de la enfermedad de la miositis y están muy asociados a fenotipos clínicos y, por tanto, pueden ser útiles para identificar los subgrupos clínicos de la miositis. Los MSA más frecuentes son los autoanticuerpos antisintetasa dirigidos contra las aminoacil-ARNt sintetasas (anti-Jo-1, anti-EJ, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-KS, anti-OJ, anti-Ha y anti-Zo)[181]. En los pacientes con autoanticuerpos antisintetasa se ha identificado un subgrupo de miositis clínicamente distinto, que suele denominarse *síndrome antisintetasa*[42,182]. El más frecuente de los autoanticuerpos antisintetasa es el anti-Jo-1, que se dirige a la histidil-ARNt sintetasa. Este autoanticuerpo está presente aproximadamente en el 20-30% de los pacientes con PM o DM, pero no suele encontrarse en los pacientes con MCI[84]. El síndrome antisintetasa se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antisintetasa y un conjunto de características clínicas que comprenden EPI (lo más frecuente), miositis clínica, fenómeno de Raynaud, fiebre, poliartritis simétrica no erosiva de las articulaciones pequeñas y «manos de mecánico» (v. fig. 90.9). Notablemente, algunos de los autoanticuerpos antisintetasa se asocian principalmente a la EPI (anti-PL12 y anti-PL7), y puede pasarse por alto que estos pacientes con EPI tienen un síndrome antisintetasa en ausencia de síntomas musculares y articulares.

Dermatomiositis clínicamente amiopática

Un subgrupo de DM se conoce clínicamente como *DM amiopática.* Estos pacientes tienen un exantema cutáneo típico de la DM, pero sin signos clínicos de afectación muscular[183]. La definición propuesta se basa en una biopsia cutánea compatible con DM y ausencia de pruebas clínicas o analíticas de miositis durante 6 meses o más. Sin embargo, algunos de estos pacientes tienen miositis subclínica, basada en la RM del músculo, la biopsia o los hallazgos del electromiograma (EMG)

● **Fig. 90.10** Características clínicas asociadas a los pacientes con anticuerpos anti-MDA5 positivos. Pápulas palmares (A) y dedos isquémicos (B) en pacientes con MDA5. (Reproducido con autorización de The Journal of Rheumatology, MOGHADAM-KIA S, et al., Antimelanoma Differentiation-associated Gene 5 Antibody: Expanding the Clinical Spectrum in North American Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2017;44[3]:319-325. Reservados todos los derechos.)

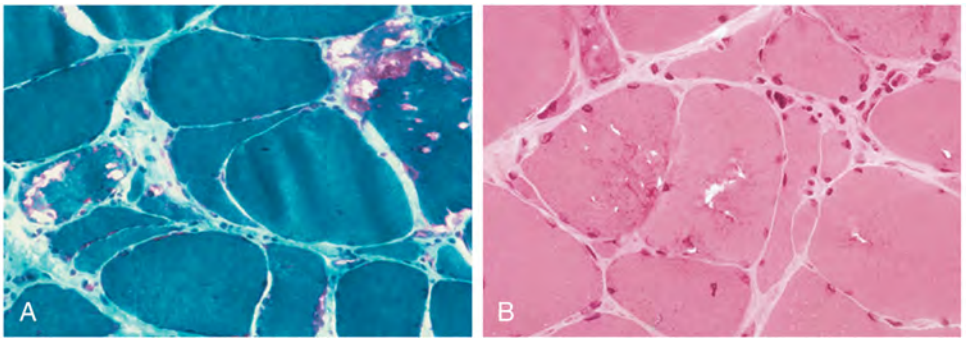
en la presentación; otros manifiestan miositis clínicamente evidente en algún momento posterior o tienen elevaciones pequeñas de las enzimas musculares, si bien carecen de debilidad muscular objetiva o subjetiva. Se conocen como *dermatomiositis hipomiopática*. Desde el punto de vista clínico, las dermatomiositis amiopática e hipomiopática se comportan de manera parecida y habitualmente se denomina *dermatomiositis clínicamente amiopáticas* (DMCA). Algunos pacientes que parecen tener inicialmente una DMCA pueden desarrollar una miositis franca más adelante. Sin embargo, los pacientes con DMCA pueden desarrollar manifestaciones extramusculares, como EPI, que pueden ser graves, especialmente cuando se asocia a anticuerpos anti-MDA5. Los anticuerpos anti-MDA5 en la DMCA, así como en la DM típica, se asocian a exantemas cutáneos característicos con pápulas de las palmas, úlceras cutáneas y dedos isquémicos (fig. 90.10). Además, el anti-MDA5, debido a su asociación con una EPI de progresión rápida, conlleva un mal pronóstico en los pacientes con DMCA y con DM. La DMCA puede asociarse a neoplasias malignas, como en la DM clásica. No se conoce la frecuencia de este subgrupo, pero algunos estudios recientes señalan que esta forma de DM podría ser más habitual de lo que se creía.

Dermatomiositis juvenil

Su incidencia es de 1,7-3/millón de niños, y es la MII más frecuente en esta población; la PM y las miositis de superposición son mucho menos frecuentes y tienen peor pronóstico. La miositis asociada a las neoplasias malignas es muy infrecuente en los niños y representa menos del 1% de todas las MII en este grupo[184]. Puesto que la DMJ representa el 85-90% de todos los casos de MII juvenil, nos centraremos en ella. El inicio de la enfermedad tiene dos picos, a los 6 y a los 11 años. Es más frecuente en las niñas que en los niños en Europa y Norteamérica, mientras que en Japón y Arabia Saudí esta diferencia es menos destacada. El diagnóstico se basa en los parámetros clínicos y analíticos, ya que no se realizan EMG o biopsias musculares a la mayoría de los niños. El descubrimiento de más anticuerpos específicos de la miositis significa que actualmente pueden encontrarse en más del 70% de todos los niños con DMJ. Los anticuerpos anti-TIF1γ y anti-NXP2 son los autoanticuerpos más prevalentes en la DMJ[185,186]. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al principio de la enfermedad son debilidad muscular, tendencia a la fatiga, exantema cutáneo, malestar general y, en algunos casos, fiebre[177]. Las concentraciones de CK tienden a aumentar ligeramente, mientras que otras enzimas musculares, como la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden estar elevadas con más frecuencia. El exantema cutáneo suele ser patognomónico y similar al de la DM del adulto: las manifestaciones cutáneas más típicas son la decoloración «en heliotropo» de los párpados superiores, las pápulas de Gottron, el eritema periungueal y las anomalías de las asas capilares (dilatadas y tortuosas, con disminución de la densidad capilar). La calcinosis, la ulceración cutánea y la lipodistrofia son más frecuentes en los casos juveniles que en los adultos. Se observa calcinosis en el 30-70% de los niños con DMJ, y la presencia de autoanticuerpos anti-NXP2 aumenta el riesgo de calcinosis y se asocia a una enfermedad más agresiva[187]. Además, el retraso del diagnóstico, la afectación cardiaca y un curso prolongado de la enfermedad incrementan el riesgo de calcinosis[188]. Se localiza con más frecuencia en sitios expuestos a traumatismos y puede observarse en la piel, las fascias o los músculos. En algunos niños se hace más prominente y causa contracturas y ulceraciones. La vasculopatía que afecta al tubo digestivo, con ulceración, perforación o hemorragia, es infrecuente, pero afecta más a los niños que a los adultos con DM. Puesto que esta vasculopatía puede ser un signo grave, debe incluirse el cribado de la afectación gastrointestinal en la evaluación de los pacientes con DMJ. La EPI no suele observarse en la DMJ.

La Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) ha desarrollado recientemente unas directrices consensuadas para el tratamiento de la DMJ[189]. La prednisona diaria, empezando con 1-2 mg/kg/día, se considera el tratamiento de primera línea, con el uso complementario de metilprednisolona intravenosa, metotrexato e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) para el tratamiento de primera línea de la DMJ de moderada a grave. El micofenolato de mofetilo, el tacrolimús, la ciclosporina y el rituximab se utilizan para la enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 90.11** Tinción tricrómica y con hematoxilina y eosina de una biopsia de miositis por cuerpos de inclusión. Obsérvense las inclusiones con *bordes rojos* (A) y la marcada variación del tamaño de la fibra muscular (A y B). (Por cortesía del Dr. Paul Plotz.)

resistente. El pronóstico general es variable, con tasas de mortalidad bajas del 2-3% y tasas de remisión más altas, del 24-40% en los 2 años siguientes (lo que permite suspender el tratamiento inmunodepresor). Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan un curso crónico[185,190-192]. Los efectos secundarios del tratamiento inmunodepresor, como el retraso del crecimiento, son habituales.

Miositis por cuerpos de inclusión

Se distingue de la PM y la DM por las características clínicas e histopatológicas[193,194]. La MCI esporádica es una entidad distinta de la miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria familiar, comparte algunas características clínicas e histopatológicas, pero no produce signos de inflamación del tejido muscular. La MCI se identificó en la década de 1960 como un subgrupo de la miopatía inflamatoria, distinta de la PM, principalmente por las características histopatológicas típicas, como inclusiones y vacuolas ribeteadas sarcoplásmicas y nucleares[15,16]. Después se identificó un fenotipo clínico característico, con un inicio muy insidioso de debilidad muscular proximal y distal asimétrica (localizada predominantemente en los músculos del muslo [cuádriceps] y los flexores de los dedos) que evoluciona a lo largo de años y resistencia al tratamiento con glucocorticoides. Los casos de MCI esporádicos a veces se diagnostican erróneamente como PM porque los cambios histopatológicos clásicos (vacuolas ribeteadas e inclusiones) pueden no ser evidentes en las biopsias realizadas al principio (fig. 90.11).

En contraste con la PM y la DM, la MCI es más frecuente en los hombres que en las mujeres, y afecta sobre todo a personas de más de 50 años. El inicio es más insidioso que en la PM o la DM y no suele causar dolor. Los síntomas iniciales más frecuentes son dificultad para subir escaleras y caminar cuesta arriba y caídas frecuentes como consecuencia de la debilidad de los músculos extensores de la rodilla, así como debilidad en los flexores de los dedos de las manos, que conduce a una dificultad para actividades de agarre y sujeción. La debilidad muscular puede ser prominente; incluso caminar más de un cierto límite puede convertirse en un problema. La disfagia también puede ser una de las primeras características clínicas y refleja la afectación de los músculos de la faringe. El curso evoluciona lentamente hasta que se produce atrofia muscular, que puede ser notable, sobre todo en los músculos del muslo y el antebrazo. Puede desarrollarse debilidad grave, y muchos pacientes llegan a depender de una silla de ruedas. La afectación de órganos extramusculares resulta infrecuente, aunque un subgrupo de pacientes con MCI tiene síntomas de sequedad de mucosas y puede desarrollar síndrome de Sjögren secundario[195]. Generalmente la MCI es resistente al tratamiento con glucocorticoides y otros inmunodepresores, por lo que algunos han cuestionado si es una enfermedad autoinmunitaria o una miopatía degenerativa sostenida por la acumulación anormal de proteínas, como amiloide β en las fibras musculares. Aunque esta cuestión sigue siendo objeto de debate entre los expertos, el descubrimiento de nuevos autoanticuerpos dirigidos contra la 5'-nucleotidasa 1A citoplásmica en la MCI ha aportado algunas pruebas de un proceso autoinmunitario subyacente.

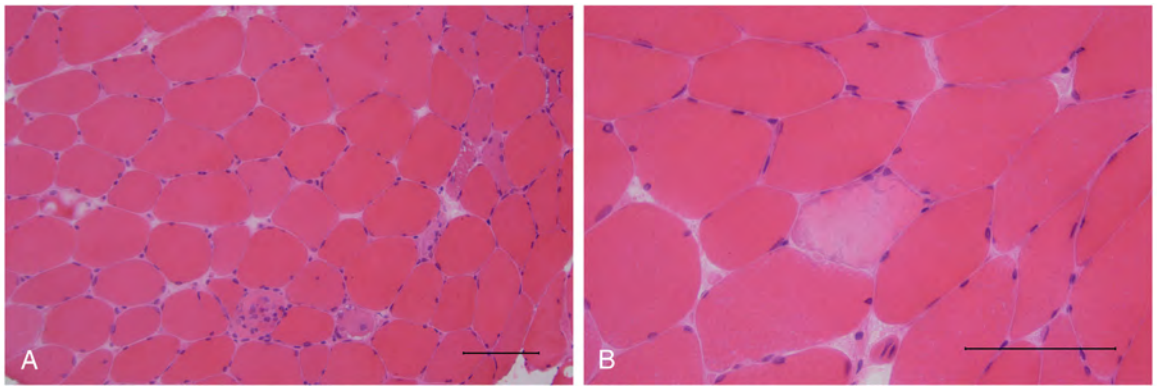
Miopatías necrosantes de mediación inmunitaria

En la última década se ha identificado otro subgrupo de MII que se define por el predominio de necrosis de las fibras musculares sin la infiltración linfocítica clásica que se observa en la biopsia muscular en otras MII[79,196] (fig. 90.12). Este subgrupo se caracteriza por la presencia de uno o dos autoanticuerpos en dos tercios de los casos; anticuerpos anti-SRP o anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa (HMGCR); mientras que un tercio de los casos permanecen con negatividad de autoanticuerpos y algunos pueden asociarse a una neoplasia maligna subyacente. Los pacientes con autoanticuerpos frente a la HMGCR pueden subdividirse en los que tienen antecedentes de exposición a estatinas y los que nunca han tenido contacto con ellas (miositis necrosante no inducida por estatinas). La miopatía autoinmunitaria necrosante (MAN) no inducida por estatinas aparece en un subgrupo de pacientes que no han recibido nunca estatinas y tienen anticuerpos HMGCR. Suelen ser pacientes más jóvenes, con valores elevados de CK y que responden peor al tratamiento inmunosupresor que en comparación con la miopatía necrosante inducida por estatinas[197].

La presencia de autoanticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR, junto con una regulación positiva del MHC clase I en las fibras musculares y el depósito del complemento (C5b-9) en el sarcolema, sugiere una etiología autoinmunitaria de la miopatía necrosante. La distribución del depósito del complemento es diferente de la del depósito capilar que puede observarse en el síndrome antisintetasa o la DM[198,199]. También pueden verse biopsias musculares necrosantes en otras etiologías no autoinmunitarias, como el hipotiroidismo y miopatías hereditarias, tóxicas o asociadas al cáncer[200].

Miopatía por estatinas

Las estatinas (p. ej., lovastatina y simvastatina) son fármacos hipolipidemiantes que se sabe que causan miopatía necrosante. La mayoría de los casos de miopatía por estatinas se resuelven cuando se suspende el tratamiento, de manera que se consideran miopatías por estatinas tóxicas. Esto es diferente de la miopatía necrosante descrita antes asociada a anticuerpos anti-HMGCR. Sin embargo, estos anticuerpos no están presentes en los pacientes con miopatía por estatinas tóxica o en la mayoría de los que se han expuesto a las estatinas[201]. La forma autoinmunitaria de la miopatía por estatinas requiere tratamiento inmunodepresor, como la PM o la DM. Otras sustancias que se sabe que causan miopatía necrosante tóxica son los derivados del ácido fíbrico (clofibrato y gemfibrocilo), el ácido nicotínico, la intoxicación por organofosfatos y el ácido ε-aminocaproico.



● **Fig. 90.12** Miopatía necrosante. Biopsia muscular de un hombre de 17 años con autoanticuerpos anti-HMGCR sin antecedentes de exposición a estatinas u otros fármacos. (A) Tinción con hematoxilina y eosina de una biopsia muscular que muestra varias fibras necróticas pálidas sin infiltrados inflamatorios (Bar 100 μm). (B) El mismo paciente que en (A) en otra parte de la biopsia muestra hallazgos discretos; se visualiza únicamente una fibra necrótica, sin infiltrado inflamatorio visible (Bar 100 μm). (Por cortesía del Dr. Inger Nennesmo.)

Miositis asociada a neoplasias malignas

En varios informes preliminares de casos se ha observado una asociación entre la DM y neoplasias malignas, confirmada más tarde por estudios más sistemáticos. La asociación del cáncer es mucho más fuerte para la DM (20-30%) que para la PM (10-15%). La implicación clínica de esta asociación, independientemente de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen, es que resulta imprescindible hacer el cribado de los tumores en los pacientes con DM en el momento del diagnóstico y en las recaídas, especialmente si los síntomas no responden al tratamiento inmunodepresor convencional. Los tipos de neoplasias malignas varían y no solo comprenden las neoplasias hematológicas, como el linfoma, sino también tumores sólidos, como los cánceres de pulmón, de ovario, de mama y de colon. En general se recomienda un cribado adecuado para la edad y el sexo, incluyendo analítica rutinaria, radiografía de tórax, colonoscopia, examen de la próstata, mamografía y estudio ginecológico. Si se encuentra alguna anomalía, los médicos deben dictar una investigación más exhaustiva para neoplasias malignas. Sin embargo, dos tipos de autoanticuerpos específicos de la miositis están muy asociados a la DM y las neoplasias malignas en los adultos: anti-TIF1γ y anti-NXP2[202,203]. Los pacientes con estos autoanticuerpos se consideran de alto riesgo y, por tanto, los expertos recomiendan un cribado más intensivo y frecuente, incluyendo estudios de TC. El origen étnico debe considerarse en el cribado porque los tipos de cáncer varían según la raza, y los cánceres de pulmón y nasofaríngeos son más frecuentes en los asiáticos que en las personas de raza blanca[204].

Criterios de clasificación y diagnósticos

Hasta ahora no están validados de forma prospectiva para la miositis. La división de las enfermedades en subgrupos homogéneos sirve para varias funciones importantes, como poder estimar la incidencia y la prevalencia, entender la patogenia y la evolución natural de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Hace más de tres décadas Bohan y Peter[13,14] propusieron un conjunto de cinco criterios para facilitar el diagnóstico de los pacientes con MII (tabla 90.4). Clasificaron la MII en cinco grupos: PM idiopática primaria, DM idiopática primaria, MII asociadas a neoplasias malignas, MII infantiles asociadas a vasculitis y MII asociadas a enfermedades vasculares del colágeno. Los criterios de exclusión fueron los signos de enfermedad neurológica central o periférica, los antecedentes familiares de enfermedad muscular (aunque se ha registrado miositis familiar en docenas de casos) y síntomas y signos que indican distrofia muscular, miositis granulomatosa, infecciones (como triquinosis, esquistosomiasis, tripanosomiasis, infección por estafilococos y toxoplasmosis), miopatía inducida por fármacos, miopatía tóxica, rabdomiolisis, trastornos metabólicos, endocrinopatías, miastenia grave y miositis después de una infección vírica (gripe o rubéola). La clasificación de Bohan y Peter tiene varios puntos débiles; uno de los más importantes es que no reconoce a los pacientes con MCI y otro, que sobrediagnostica a los pacientes con PM y que define vagamente las variables de los criterios.

La MCI se reconoció más tarde como una entidad patológica independiente[193,194]. Otras formas focales y difusas de miositis, como la orbitaria, nodular focal, macrofágica o eosinófila, son relativamente infrecuentes.

Desde que Bohan y Peter propusieron sus criterios de clasificación, los avances en la investigación clínica han llevado a la identificación de ciertos autoanticuerpos que se asocian sorprendentemente a algunos fenotipos clínicos de miositis (v. tabla 90.3).

A lo largo de los últimos 10 años, una colaboración multidisciplinar ha desarrollado criterios de clasificación impulsados por datos para la MII, los criterios de clasificación de 2017 de European League against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) para las formas juvenil y del adulto de las MII y sus subgrupos[205]. Se desarrollaron dos modelos: uno para pacientes con disponibilidad de datos de biopsia muscular y otro para pacientes con el exantema cutáneo típico de la DM sin biopsias musculares. Estos modelos aumentaron la sensibilidad y la especificidad y funcionan bien para clasificar los subgrupos de DM, DMJ, PM, MCI y DM amiopática clínica. Los nuevos criterios incluyen los autoanticuerpos anti-Jo-1 y recalcan la necesidad de normalizar las pruebas de autoanticuerpos para minimizar el riesgo de resultados falsos positivos o falsos negativos (tabla 90.5)[206].

Hallazgos físicos

Aunque lo primero que se observa en la mayoría de los casos es debilidad muscular o fatiga, las MII son enfermedades sistémicas del tejido conjuntivo y suelen afectar a otros órganos, por lo que el médico debe realizar una exploración clínica completa cuando los pacientes se presentan con síntomas musculares. Esta exploración también podría ser útil para diferenciar la MII de las miopatías no inflamatorias.

Los problemas musculares notificados por muchos pacientes no solo consisten en debilidad muscular, sino también en fatiga o disminución de la función muscular y dolor. Por tanto, deben diferenciarse en la evaluación, midiendo la fuerza muscular y haciendo pruebas para detectar la fatiga muscular mediante movimientos repetitivos. En la DM y la PM suele observarse una debilidad muscular simétrica más proximal que distal, mientras que la afectación muscular y distal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 90.4 Criterios de clasificación EULAR/ACR para las miopatías inflamatorias idiopáticas del adulto y juvenil y sus subgrupos principales[a] y criterios de clasificación de Bohan y Peter

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ACR	PUNTUACIÓN	
Variable	Sin biopsia muscular	Con biopsia muscular
Edad de inicio del primer síntoma presuntamente relacionado con la enfermedad en ≥18 años y <40 años	1,3	1,5
Edad de inicio del primer síntoma presuntamente relacionado con la enfermedad en ≥40 años	2,1	2,2
Debilidad muscular		
Debilidad simétrica objetiva, normalmente progresiva, de la zona proximal de las extremidades superiores	0,7	0,7
Debilidad simétrica objetiva, normalmente progresiva, de la zona proximal de las extremidades inferiores	0,8	0,5
Los flexores del cuello son relativamente más débiles que los extensores del cuello	1,9	1,6
En las piernas los músculos proximales son relativamente más débiles que los músculos distales	0,9	1,2
Manifestaciones cutáneas		
Exantema «en heliotropo»	3,1	3,2
Pápulas de Gottron	2,1	2,7
Signo de Gottron	3,3	3,7
Otras manifestaciones clínicas		
Disfagia o dismotilidad esofágica	0,7	0,6
Determinaciones de laboratorio		
Presencia de autoanticuerpos anti-Jo-1 (anti-histidil-ARNt sintetasa)	3,9	3,8
Elevación de las concentraciones séricas de una de las siguientes enzimas, CK[b] *o* LDH[b] *o* aspartato aminotransferasa (ASAT/AST/SGOT)[b] *o* alanina aminotransferasa (ALAT/ALT/SGPT)[b]	1,3	1,4
Características de la biopsia muscular: presencia de		
Infiltrado endomisial de células mononucleares circundantes, pero sin miofibras invasoras		1,7
Infiltrado perimisial y/o perivascular de células mononucleares		1,2
Atrofia perifascicular		1,9
Vacuolas ribeteadas		3,1
Biopsia muscular disponible		
MII probable: puntuación agregada (probabilidad ≥55 y <90%): ≥6,7 y <8,7 MII definida: puntuación agregada (probabilidad ≥90%): ≥8,7		
Biopsia muscular no disponible		
MII probable: puntuación agregada (probabilidad ≥55 y <90%): ≥5,5 y <7,5 MII definida: puntuación agregada (probabilidad ≥90%): ≥7,5		
Criterios de clasificación de Bohan y Peter		
Exclusión de todas las demás miopatías 1. Debilidad muscular proximal simétrica 2. Aumento de las enzimas musculares séricas, como CK, AST, ALT, aldolasa y LDH 3. Hallazgos electromiográficos anormales, como unidades motoras cortas, pequeñas y polifásicas; fibrilaciones; ondas agudas positivas; irritabilidad de inserción, y descargas repetitivas de alta frecuencia extrañas 4. Resultados anormales de la biopsia muscular, como infiltración mononuclear, regeneración, degeneración y necrosis 5. Exantemas cutáneos, como exantema «en heliotropo», signo de Gottron y pápulas de Gottron		

[a]Adaptado de Lundberg IE, et al: 2017 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 76(12):1955-1964, 2017.

[b]Valores séricos por encima del límite superior de la normalidad.

ALT, alanina aminotransferasa; *AST,* aspartato aminotransferasa; *CK,* creatinina cinasa; *EULAR/ACR,* European League against Rheumatism/American College of Rheumatology; *LDH,* lactato deshidrogenasa.

TABLA 90.5 Características clínicas y analíticas de los subgrupos de miopatía inflamatoria idiopática

Características diagnósticas	Dermatomiositis	Polimiositis	Miositis por cuerpos de inclusión	Miopatía necrosante
Características clínicas				
Edad	Niños y adultos	Adultos[a]	Adultos >50 años	Adultos
Inicio de la enfermedad	Subaguda	Subaguda	Crónica	Subaguda
Debilidad muscular	Proximal	Proximal	Patrón selectivo[b]	Proximal
Simetría	Simétrica	Simétrica	Asimétrica	Simétrica
Características sistémicas	Sí[c]	Sí[c]	Sí[d]	Sí[d]
Cambios cutáneos	Sí[e]	No	No	No
Calcinosis	Sí[f]	Infrecuente	No	No
Enfermedad autoinmunitaria sistémica asociada	Sí[g]	Sí[g]	Sí[h]	No
Neoplasia maligna asociada[i]	Sí	¿?	¿?	¿¿??
Características analíticas				
Enzimas séricas[j]	De normales a elevadas	De normales a elevadas	De normales a elevadas	Elevadas
Anomalías en la EMG[k]	Sí	Sí	Sí	Sí
Anomalías en la biopsia muscular	Atrofia perifascicular, pérdida capilar, expresión irregular del MHC clase I y microinfartos	Invasión por linfocitos T $CD8^+$ de las fibras no necrosadas y expresión del MHC clase I en las fibras	Invasión por linfocitos T $CD8^+$, expresión del MHC, fibras vacuoladas e inclusiones tubulofilamentosas en las fibras	Fibras necrosadas y en regeneración y regulación positiva del MHC clase I en fibras ocasionales

[a]Infrecuente en los niños.

[b]Afectación temprana de los flexores de los dedos, debilidad de los flexores o los extensores de la muñeca y afectación del cuádriceps femoral.

[c]Algunos pacientes tienen disfagia, sinovitis y enfermedad pulmonar intersticial.

[d]Algunos pacientes tienen disfagia.

[e]Signo de Gottron y exantema «en heliotropo».

[f]Especialmente en los niños.

[g]Se superpone con la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

[h]Se asocia al síndrome de Sjögren y, con menos frecuencia, a otras enfermedades del tejido conjuntivo.

[i]La dermatomiositis se asocia con más frecuencia al cáncer que la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión y no está sobrerrepresentada en la polimiositis o la miositis por cuerpos de inclusión.

[j]Las concentraciones séricas de la creatina cinasa, la aspartato y la alanina transaminasa, la lactato deshidrogenasa y la aldolasa pueden ser desde normales hasta muy elevadas.

[k]Potenciales miopáticos de la unidad motora con descargas espontáneas en la dermatomiositis, con y sin descargas espontáneas en la polimiositis, y patrón mixto de potenciales de la unidad motora de corta y larga duración en la miositis por cuerpos de inclusión.

EMG, electromiografía; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *¿?,* la asociación entre la PM/MCI y las neoplasias malignas no está clara; *¿¿??,* la miopatía necrosante (pero no la miopatía autoinmunitaria necrosante) puede estar asociada al cáncer.

se observa en la MCI, aunque también puede ser asimétrica. En las primeras fases la atrofia no suele ser un fenómeno acusado en la PM o la DM. En las fases posteriores puede producirse una atrofia simétrica moderada de los músculos proximales. En los pacientes con MCI suelen desarrollarse una atrofia más grave de los músculos cuádriceps y flexores de los antebrazos, que puede ser asimétrica, así como deformidades en las articulaciones de los dedos de las manos y dificultad para cerrar los puños.

La fuerza muscular puede comprobarse de varias formas. El médico puede detectar rápidamente la debilidad en los músculos proximales de las piernas pidiendo al paciente que se ponga de pie sin apoyo cuando está sentado o en cuclillas. Una prueba más estandarizada fácil de realizar en la clínica es la muscular manual, que se clasifica de acuerdo con la escala del Medical Research Council (MRC). Hay muchas variantes de esta prueba, pero los International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS) recomiendan una forma corta, dirigida a ocho músculos del lado dominante, como parte de la puntuación de la actividad de la enfermedad[207]. En muchos pacientes con PM o DM los resultados de la prueba muscular manual indican que la fuerza es normal en la mayoría de los grupos musculares examinados, a pesar de la queja de debilidad muscular y de fatiga por parte de los pacientes. En estos pacientes las pruebas que implican un número de repeticiones suelen ser un método más sensible para detectar el deterioro muscular. El Functional Index in Myositis-2 es una medida del resultado específica de la miositis que evalúa un número de repeticiones. En esta prueba participan más los grupos musculares proximales que los distales. Los fisioterapeutas suelen utilizar este índice[208]. Generalmente los pacientes con MCI tienen debilidad de los extensores de la rodilla y los flexores de los dedos.

El médico también debe examinar la piel para detectar cambios, como los del pliegue ungueal y el cuero cabelludo. Las articulaciones pueden verse afectadas por artritis, y han de considerarse cuidadosamente los cambios cardiacos y pulmonares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hallazgos analíticos

Las pruebas analíticas son componentes críticos tanto del diagnóstico como del tratamiento. Generalmente se utilizan combinaciones de estas pruebas para evaluar a los pacientes. Puesto que ninguna prueba analítica es muy específica para la MII, los resultados suelen interpretarse teniendo en cuenta el contexto clínico.

Pruebas bioquímicas

La medida de las concentraciones séricas de las enzimas musculares es una parte importante de la evaluación de los pacientes con miositis. Las concentraciones elevadas de las enzimas séricas derivadas del músculo reflejan una lesión en curso del parénquima muscular. Estas medidas ayudan a diferenciar la MII de otros trastornos, como la miopatía por esteroides y la desnervación, en los que la atrofia es una característica destacada[209]. Tradicionalmente la concentración sérica de CK es el primer paso en la evaluación de los pacientes con MII. En el suero hay tres isoformas de la CK: MM (músculo esquelético), MB (músculo cardiaco) y BB (cerebro). En comparación con otras enzimas musculares séricas, parece que la CK es un indicador relativamente específico y sensible del grado de lesión de la fibra muscular. Sin embargo, el rango es muy variable: las concentraciones son normales en algunos pacientes y aumentan cientos de veces en otros.

En general en el 80-90% de los adultos con miositis se detecta un aumento de la CK en la evaluación inicial. Sin embargo, en cierta proporción de pacientes, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad, las concentraciones de CK son normales o se elevan de forma relativamente modesta, en parte debido a la falta de masa muscular o a la presencia de inhibidores de la actividad de la CK[210,211]. La concentración normal de CK resulta relativamente más frecuente en la DM que en la PM. En ausencia de un aumento de la CK, por lo general es más fácil diagnosticar DM que PM debido a la presencia de exantema cutáneo en la primera. También sabemos que las concentraciones de CK suelen ser más bajas en los pacientes con MCI que en los que tienen PM o DM. Por tanto, un valor normal de la CK no excluye un diagnóstico de MII, en particular de MCI o DM.

El aumento constante de la concentración de CK suele ser un signo de actividad inflamatoria. Generalmente un valor elevado de la CK se relaciona con la actividad global de la enfermedad en el tiempo, pero no con la fuerza o las medidas funcionales de la actividad de la enfermedad[212,213]. Las medidas de la CK no suelen ser útiles para el seguimiento de las reagudizaciones de la enfermedad y siempre deben evaluarse en el contexto clínico. Las concentraciones de CK pueden normalizarse sin que se produzca mejoría clínica o pueden incrementarse sin empeoramiento clínico; sin embargo, concentraciones crecientes indican un posible brote y justifican una evaluación clínica más estrecha. El aumento de la CK no es específico de la miositis; también se observa en otras enfermedades musculares, como distrofias musculares, rabdomiolisis, hipotiroidismo y muchas miopatías inducidas por fármacos. La isoforma cardiaca de la troponina I es la más específica como indicador de la afectación del miocardio y el marcador sérico más fiable para la detección de la lesión del miocardio en pacientes con enfermedad muscular inflamatoria[214].

La medición de otras enzimas musculares séricas, como la aldolasa, la AST, la ALT y la LDH, incrementa significativamente la probabilidad de diagnosticar miositis, especialmente en los pacientes con la enfermedad activa y concentraciones de CK normales. La aldolasa, la LDH y la AST se relacionan mejor con la actividad de la enfermedad en pacientes con DMJ. El inconveniente principal de estas enzimas es que también están elevadas en las hepatopatías, por lo que hay que identificar el origen muscular antes de interpretar los datos[215].

La concentración de mioglobina sérica es un índice sensible de la integridad de la membrana de la fibra muscular y, por tanto, puede utilizarse para evaluar el grado de actividad de la enfermedad. La ventaja de la prueba de mioglobina es que implica una reacción inmunitaria no enzimática. Los inconvenientes son que en los pacientes con miositis se observa un amplio rango de concentraciones séricas de mioglobina debido a la variación circadiana[216] y que la prueba está menos disponible que la CK para su uso habitual.

Histopatología

La biopsia muscular es importante para el diagnóstico de las miopatías inflamatorias y un componente crítico para descartar otras miopatías[217,218]. Para que los resultados de la biopsia sean óptimos es importante seleccionar un músculo moderadamente débil. Las características histológicas pueden agruparse en generales (comunes a todas las MII) y específicas (únicas para un subgrupo determinado). Las características generales son necrosis de fibras, regeneración, degeneración, variación del diámetro de la fibra, aumento del tejido conjuntivo e inflamación. Las características específicas de la DM son pérdida de capilares, alteraciones de la morfología de los capilares, necrosis capilar con depósito de productos del complemento (p. ej., complejo de ataque a la membrana) en las paredes de los vasos y, con poca frecuencia, infartos musculares. Otro hallazgo histopatológico específico, aunque es un signo tardío, lo que constituye la atrofia perifascicular. Los infiltrados típicamente tienen una distribución perivascular. En los infiltrados inflamatorios domina el alto porcentaje de linfocitos T CD4 y macrófagos en los sitios de inflamación, y en ocasiones hay linfocitos B evidentes. Aunque la atrofia perifascicular es el rasgo característico de los cambios histológicos que se observan en la DM, a veces no resulta visible si la biopsia se ha obtenido al principio del curso de la enfermedad. En la DM temprana la expresión del MHC clase I es irregular y las áreas perifasciculares generalmente están teñidas. Algunas de las características de la biopsia presentes en los pacientes con DM, como las anomalías de la microvasculatura, se han mencionado en pacientes con autoanticuerpos anti-Jo-1, mientras que otras características de la biopsia muscular son diferentes de la DM, como la necrosis de fibras en regiones perifasciculares con fragmentación permisial[219].

Las características de la PM son la presencia de macrófagos y linfocitos T $CD8^+$ activados y la expresión de moléculas del MHC clase I en las fibras musculares. La invasión de células mononucleares alrededor de las fibras musculares no necrosadas en las zonas del endomisio es un rasgo característico de la PM y la MCI. Las características histológicas de la MCI se asemejan a las de la PM, pero también comprenden rasgos únicos, como vacuolas con un borde rojo e inclusiones citoplásmicas (o nucleares) y depósitos de amiloide[194]. También puede observarse un número mayor de fibras citocromo *c* oxidasa-negativas, pero este cambio no es específico de la MCI. En la MCI la microscopia electrónica suele mostrar tubulofilamentos citoplásmicos e intranucleares de 15-21 nm que no se encuentran en la DM o la PM. No es infrecuente no encontrar vacuolas ribeteadas ni inclusiones tubulofilamentosas en las biopsias. En esta situación el diagnóstico puede basarse en las características clínicas típicas. La falta de respuesta al tratamiento inmunodepresor apoya más el diagnóstico de MCI en un paciente por otro lado típico. La inflamación que rodea las fibras necrosadas es una característica de algunas distrofias musculares (p. ej., distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular de cinturas y extremidades tipo IIB y distrofia muscular de Duchenne), en las que es secundaria a la degeneración de las células musculares. Las características inmunitarias e histológicas comunes y únicas de los distintos subgrupos se enumeran en las tablas 90.6 y 90.7, respectivamente.

Pruebas de imagen

Músculos

La ecografía, la TC y la RM son las tres técnicas de imagen generales que se utilizan para evaluar el músculo esquelético. La RM se ha convertido en el método de elección para la exploración de las anomalías musculares del tejido blando porque permite ver y cuantificar de for-

TABLA 90.6 Características inmunitarias de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Características	Dermatomiositis	Polimiositis	Miositis por cuerpos de inclusión	Miositis necrosante
Infiltración de linfocitos B	+	±	±	–
Infiltración de linfocitos T	+	+	+	–
Infiltración de linfocitos T $CD8^+$ en fibras no necrosadas	±	+	+	–
Complejo de ataque a la membrana vascular	+	–	–	+
Depósito de inmunoglobulina en los vasos sanguíneos	+	–	–	+
Expresión del MHC clase I en las fibras musculares	±[a]	+	+	±
Citocinas y quimiocinas	+	+	+	Desconocido
Moléculas de adhesión celular	+	+	+	Desconocido
Anticuerpos antinucleares	+	+	+[b]	–
Anticuerpos anti-Jo-1[c]	+	+	–	–
Anticuerpos antipartícula de reconocimiento de señal	–	+	–	+
Anticuerpos anti-Mi-2[d]	+	–	–	–
Anticuerpos anti-PM-Scl[e]	+	+	–	–
Anticuerpos anti-HMGCR	–	–	–	+
Anti-MDA5	+	–	–	–
Anti-SAE	+	–	–	–
Anti-TIF1γ	+	–	–	–
Anti-NXP2/MJ	+			

[a]Sobre todo en las zonas perifasciculares y en las fibras necrosadas.

[b]Con menos frecuencia, pero un 20% más elevados que en la población sana.

[c]La frecuencia varía dependiendo del origen étnico; más frecuente en la polimiositis que en la dermatomiositis.

[d]Presente solo en una proporción de pacientes con polimiositis (9%), dermatomiositis (21%) y miositis por cuerpos de inclusión (3%).

[e]Presente solo en una proporción de pacientes con polimiositis (7%) y dermatomiositis (6%).

HMGCR, 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa; *MHC*, complejo mayor de histocompatibilidad; *SAE*, enzima activadora del modificador similar a ubicuitina pequeña; *TIF1γ*, factor de transcripción intermediario 1 γ.

ma eficaz la inflamación, la infiltración de grasa, la calcificación y las alteraciones del tamaño del músculo, así como la localización de los cambios patológicos en grupos específicos de músculos (fig. 90.13). La RM puede utilizarse como guía para la obtención de muestras de biopsia musculares, para valorar una enfermedad muscular activa frente a daños, así como ayuda diagnóstica, dado que algunos resultados son característicos de PM, DM y MCI. En la actualidad la RM se emplea sobre todo para la valoración diagnóstica de la DMJ y la RM de la totalidad del cuerpo y puede realizarse con facilidad en niños pequeños. La RM es una herramienta potencial para el resultado que se usa en el análisis longitudinal de las respuestas al tratamiento y en los estudios clínicos, aunque su sensibilidad a los cambios no se ha validado[220-223].

La ecografía puede emplearse para detectar las anomalías de la vascularización, y las tasas del flujo de sangre pueden controlarse eficazmente con la técnica Doppler color. Aún no se ha determinado la utilidad de la ecografía en el diagnóstico o como herramienta para hacer el seguimiento del tratamiento en los pacientes con MII. La TC es la prueba de elección para identificar las calcificaciones en los tejidos blandos (p. ej., DMJ), pero no es útil para detectar los cambios inflamatorios en el tejido muscular. Las imágenes transversales de la TC permiten cuantificar la atrofia muscular y la sustitución de grasa en los músculos profundos, que generalmente no son accesibles para la ecografía. Combinando la RM y el análisis espectroscópico por RM P-31 se consigue la evaluación más completa y precisa de los pacientes, pero no se ha valorado para su uso en la práctica clínica[220].

Pulmones

La radiografía y la TCAR de los pulmones son importantes para detectar la afectación pulmonar y deben considerarse en el momento del diagnóstico de la miositis porque la prevalencia de la EPI es elevada. En contraste, la radiografía convencional no siempre es lo suficientemente sensible para detectar la EPI. También son pruebas importantes para evaluar los efectos del tratamiento inmunodepresor. La TCAR de tórax basal se recomienda en pacientes con autoanticuerpos con un riesgo elevado de EPI (antisintetasa y anti-MDA5), incluso sin síntomas pulmonares.

Electromiografía

Los cambios en la EMG son un indicador útil de los cambios miopáticos, que son muy sensibles, pero habitualmente inespecíficos para las miopatías. Las anomalías principales son irritabilidad eléctrica anormal, disminución de la duración media y de la amplitud de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

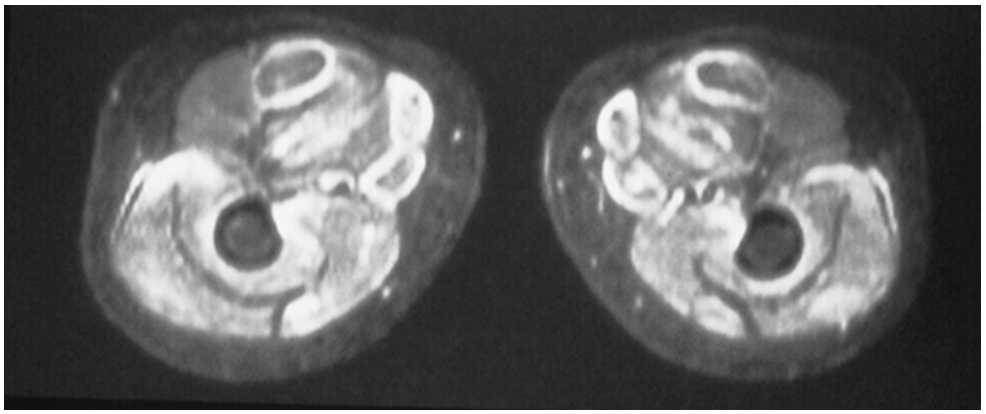
TABLA 90.7 Características histológicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Características	Dermatomiositis	Polimiositis	Miositis por cuerpos de inclusión	Miopatía necrosante
Necrosis de fibras musculares	+	+	+	+
Variación del diámetro de la fibra	+	+	+	–
Regeneración de las fibras musculares	+	+	+	+
Proliferación del tejido conjuntivo	+	+	+	+
Infiltración de células mononucleares[a]	+	+	+	(+)[a], fundamentalmente macrófagos
Inflamación perivascular y del perimisio	+	±	±	–
Inflamación del endomisio	±	+	+	–
Atrofia perifascicular	+	–	–	–
Capilares anormalmente dilatados	+	±	–	–
Disminución de la densidad capilar	+	±	–	–
Depósito del complemento sobre las paredes de los vasos	+	±	–	+
Microinfartos	+	–	–	–
Invasión de fibras no necrosadas por linfocitos T citotóxicos y macrófagos	–	+	+	–
Expresión del MHC clase I en las fibras musculares	±	+	+	+
Vacuolas ribeteadas con depósitos de amiloide y tubulofilamentos[b]	–	–	+	–
Fibras anguladas o atróficas e hipertróficas	–	–	+	–
Fibras rojo desigual o citocromo oxidasa negativas	–	–	+	–

[a]La inflamación está ausente en una pequeña proporción de biopsias de polimiositis y dermatomiositis.

[b]También se observa en los trastornos neurógenos crónicos y en las miopatías distales.

MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.



● **Fig. 90.13** Imágenes de resonancia magnética (recuperación de la inversión con tau corto) del muslo. Obsérvese la inflamación simétrica del músculo afectado, que se aprecia como áreas brillantes respecto al músculo no afectado.

potenciales de la unidad motora (corta duración y baja amplitud) o aumento en el porcentaje de potenciales de unidad motora polifásicos (incremento de polifasia) y activación rápida de los potenciales de la unidad motora en relación con el grado de actividad (aumento del reclutamiento). Más tarde, en el curso de la enfermedad se pierden las fibras de algunas unidades motoras y disminuye el reclutamiento. La irritabilidad eléctrica anormal en la DM y la PM implica mayor actividad de inserción, trenes de ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación. La actividad eléctrica espontánea es una medida razonable de la actividad de la enfermedad en la DM y la PM. Los primeros

estudios indicaban que las anomalías en la EMG se relacionan con las alteraciones de la fuerza muscular y de las enzimas musculares en el suero; sin embargo, existe consenso sobre que la EMG no es muy sensible a los cambios de la fuerza muscular. En las MII la inflamación suele ser irregular, y la EMG es útil para determinar de qué músculo deben tomarse muestras de biopsia. Puesto que la EMG puede causar cambios histopatológicos que complican la interpretación de la biopsia, lo mejor es realizar la EMG en un lado y obtener la biopsia del mismo músculo del lado contralateral. Incluso en la MCI, en la que la enfermedad suele ser asimétrica, esta técnica resulta útil siempre que el músculo contralateral también esté débil.

Pruebas de la función pulmonar

Las pruebas de la función pulmonar son un medio importante para evaluar objetivamente la afectación respiratoria. Típicamente los pacientes demuestran un deterioro ventilatorio restrictivo, con disminución de la capacidad pulmonar total, la capacidad residual funcional, el volumen residual, el volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF_1) y la capacidad vital forzada (CVF), pero con una proporción VEF_1:CVF normal o elevada y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Las pruebas de la función pulmonar también son importantes para estimar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, junto con el estudio radiográfico del pulmón.

Diagnóstico diferencial

El de las MII y otras miopatías es importante porque las asociaciones clínicas y la respuesta a las intervenciones terapéuticas difieren significativamente. Hay otras miopatías muy similares a las MII (tabla 90.8).

Miopatías distróficas

Disferlinopatía

Los defectos genéticos del gen de la disferlina causan distrofia muscular de cinturas y extremidades tipo 2B y distrofia muscular distal tipo Miyoshi. Estas enfermedades pueden aparecer al final de la adolescencia o al principio de la tercera década de vida. La debilidad en el fenotipo de cinturas y extremidades 2B adopta primero una distribución pélvico-femoral: afecta primero al músculo cuádriceps y después se produce debilidad en los brazos en las fases posteriores de la enfermedad. Un inicio relativamente agudo con concentraciones elevadas de enzimas musculares séricas señala la PM como un diagnóstico diferencial. La debilidad en el fenotipo de Miyoshi se produce predominantemente en los músculos gastrocnemio y sóleo, lo que afecta a la capacidad del paciente para caminar de puntillas. La debilidad progresa lentamente, y la deambulación generalmente se pierde en la cuarta década de vida (o antes en algunos casos). Las concentraciones séricas de CK son altas durante la fase activa de la enfermedad. En general la biopsia muscular es distrófica, con infiltración significativa de células mononucleares y pequeños defectos del sarcolema con engrosamiento de las estructuras de la lámina basal sobre los defectos[224].

Distrofia muscular facioescapulohumeral

El fenotipo facioescapulohumeral se produce debido a una deleción parcial de D4Z4 que se repite cerca del telómero 4q del cromosoma en 4q35. Generalmente la debilidad afecta primero a los músculos faciales y el inicio es insidioso. La debilidad del hombro es frecuente debido a la debilidad de los músculos que fijan la escápula. La debilidad normalmente progresa despacio, con cambios miopáticos típicos en el EMG, como potenciales de la unidad motora voluntarios polifónicos, breves y de poca amplitud. La presencia de inflamación perivascular, del endomisio y del perimisio es una característica habitual[225]. Las concentraciones séricas de CK son elevadas y varían según la edad y el sexo del paciente.

Distrofinopatías

Estos trastornos recesivos ligados al cromosoma X están causados por mutaciones en el gen de la distrofina. Las formas más leves de la distrofia muscular de Becker se manifiestan por mialgias, calambres musculares, intolerancia al ejercicio, debilidad leve de la cintura y las extremidades y miopatía del cuádriceps. El fenotipo de Becker grave que se observa en los pacientes de menos de 8 años no puede diferenciarse del fenotipo de Duchenne. En los pacientes asintomáticos se observa un aumento de las concentraciones séricas de CK. En la distrofia de Becker el número de fibras necrosadas y en regeneración es menor en comparación con el fenotipo de Duchenne y la incidencia de núcleos hipercontraídos y centrales aumenta con la edad[226].

Miopatía miotónica proximal

La expansión CCTG en el intrón 1 del gen del factor de transcripción del dedo de zinc *(ZNF9)* da lugar a distrofia miotónica tipo II. Generalmente la miotonía parece mínima o ausente, pero resulta detectable en la EMG. La debilidad es principalmente proximal, con mínima o ninguna afectación facial. Esta enfermedad suele afectar al músculo liso, el músculo cardiaco y el diafragma. El bloqueo cardiaco de primer grado es la anomalía más frecuente, y la muerte súbita está bien documentada[227]. En las biopsias musculares se observan características inespecíficas, como núcleos centrales, masas sarcoplásmicas y atrofia de las fibras tipo I.

Sarcoglucanopatía

Las mutaciones en los sarcoglucanos (α, β, γ y δ) producen distrofia muscular de la cintura y las extremidades tipos IIC a IIF. Las sarcoglucanopatías suelen comenzar en la infancia; los pacientes tienen una edad promedio en el momento del inicio de la enfermedad de 6 a 8 años. Se presentan inicialmente como debilidad muscular pélvica, con «marcha de pato» y dificultad para realizar las tareas habituales, como levantarse del suelo, subir escaleras y correr. Afectan a los músculos del tronco de forma prominente, y la afectación de las extremidades superiores generalmente se produce después de la afectación de las extremidades inferiores. No suelen afectar a los músculos distales hasta más tarde en el curso de la enfermedad[228]. En estos trastornos suele observarse miocardiopatía dilatada, y las biopsias musculares muestran regeneración y necrosis notables.

Trastornos neuromusculares

Trastornos de la motoneurona

Estas enfermedades, incluida la esclerosis lateral amiotrófica, son trastornos degenerativos y progresivos de las motoneuronas en la médula espinal, el tronco del encéfalo y la corteza motora cerebral que se manifiestan clínicamente con amiotrofia y reflejos exagerados. Se caracterizan por la pérdida selectiva de la función de las motoneuronas superiores o inferiores, que finalmente causa una pérdida progresiva de ambos tipos de motoneuronas con el tiempo. En la EMG se observan potenciales de fibrilación y fasciculación en los músculos de las extremidades inferiores y superiores o en los músculos bulbares. En las biopsias musculares se aprecian atrofia por desnervación y cambios miopáticos secundarios en los músculos crónicamente desnervados. La MCI es el trastorno muscular primario que más tiende a confundirse con la esclerosis lateral amiotrófica, y la biopsia muscular ayuda a diferenciarlas. Las concentraciones séricas de CK están ligeramente aumentadas, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad y en hombres físicamente activos.

Atrofia muscular espinal

Las formas de aparición tardía de la atrofia muscular espinal (AME) se caracterizan por debilidad muscular progresiva y atrofia y disminución de los reflejos tendinosos. La EMG y las pruebas musculares revelan cambios neurógenos en el músculo. Los resultados típicos de la biopsia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 90.8 Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias

Enfermedad	Características diagnósticas clave
Miopatías distróficas	
Disferlinopatía (miopatía de Miyoshi y DMCE2B)	Mutaciones del gen de la disferlina Debilidad muscular progresiva proximal (DMCE2B) y distal (miopatía de Miyoshi) Inicio al final de la adolescencia o al principio de la tercera década de vida Aumento de las concentraciones de CK Inflamación en la biopsia muscular No responde a los esteroides
Distrofia muscular facioescapulohumeral	La deleción parcial en D4Z4 se repite cerca del telómero 4q del cromosoma en 4q35 La debilidad inicial facial y de la cintura escapular progresa hasta la cintura pélvica y las extremidades Concentraciones séricas de CK normales o ligeramente aumentadas
Distrofia de Becker	Mutaciones en el gen de la distrofina Trastornos recesivos ligados al cromosoma X Debilidad de cinturas y extremidades y miocardiopatía Concentraciones séricas de CK elevadas
Miopatía miotónica proximal	Expansión CCTG en el intrón 1 del gen *ZNF9* Autosómica dominante Debilidad muscular proximal
Distrofia muscular de la cintura de las extremidades (LGMD2D, LGMD2E, LGMD2C y LGMD2F)	Mutaciones en los sarcoglucanos (α, β, γ y δ) Debilidad de cinturas y extremidades y miocardiopatía Concentraciones séricas de CK elevadas
Miopatías metabólicas	
Deficiencia de maltasa ácida	Mutaciones en la ácido α-glucosidasa Debilidad muscular proximal Afectación de los músculos respiratorios Anomalías de la irritabilidad en la EMG Aumento de las concentraciones séricas de CK
Enfermedad de McArdle	Mutaciones en el gen de la miofosforilasa Intolerancia al ejercicio Debilidad muscular proximal fija Aumento de las concentraciones séricas de CK
Miopatías mitocondriales	Mutaciones en los genes del complejo I-IV, el complejo V y la coenzima Q10 Miopatía con debilidad de cinturas y extremidades Intolerancia al ejercicio y fatiga Aumento de las concentraciones séricas de CK
Miopatías endocrinas	
Síndrome de Cushing	Inicio insidioso Debilidad muscular proximal Concentraciones séricas de CK, AST y LDH normales
Miopatía tirotóxica	Inicio subagudo de debilidad muscular proximal Concentraciones séricas de CK normales o ligeramente aumentadas Debilidad de los músculos respiratorios
Miopatías infecciosas	
Miopatía por el VIH	Miopatía progresiva Debilidad muscular proximal simétrica Inflamación del endomisio Aumento de las concentraciones séricas de CK
Miopatías parasitarias	
Miopatía por protozoos	Características clínicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas Inflamación focal o difusa Miocarditis Aumento de las concentraciones séricas de CK

TABLA 90.8 Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias *(cont.)*

Enfermedad	Características diagnósticas clave
Miopatías inducidas por fármacos	
Miopatía por zidovudina	Debilidad muscular proximal Aumento de las concentraciones séricas de lactato Fibras rojas desordenadas y mitocondrias anormales en el músculo Mejora cuando se suspende el fármaco
Miopatía por estatinas	Miopatía necrosante Miopatía proximal dolorosa aguda o subaguda Aumento de las concentraciones séricas de CK
Miopatía por corticoides	Debilidad proximal y distal Atrofia tipo 2 y cambios vacuolares en el músculo Aumento de las concentraciones séricas de CK
Miopatía inducida por D-penicilamina, interferón α y procainamida	Debilidad muscular proximal y dolor Inflamación y necrosis en el músculo Cambios cutáneos Aumento de las concentraciones séricas de CK
Enfermedades neuromusculares	
Enfermedad de la motoneurona	Signos de motoneurona superior e inferior Debilidad asimétrica con atrofia por desnervación Fasciculaciones y fatigabilidad Fibrilaciones y potenciales de la unidad motora agrandados en la EMG Aumento modesto de las concentraciones séricas de CK
Atrofia muscular en la columna vertebral	Debilidad muscular simétrica y atrofia Cambios neurógenos en la EMG y la biopsia Concentraciones séricas de CK normales
Miastenia grave	Debilidad y fatigabilidad anormales Respuesta decreciente en la EMG Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina Prueba de fármacos anticolinesterasa positiva

AST, aspartato transaminasa; *CK,* creatina cinasa; *DMCE,* distrofia muscular de cinturas y extremidades; *EMG,* electromiografía; *LDH,* lactato deshidrogenasa; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

muscular comprenden grupos pequeños y grandes de fibras atróficas en las formas crónicas y graves de la AME, respectivamente. Los cambios histoquímicos muestran agrupación de tipos de fibras, lo que indica reinervación. Las concentraciones séricas de CK se elevan ligeramente en los casos de inicio juvenil y son normales en otras formas de AME. En la EMG se observan anomalías de la actividad eléctrica espontánea (fibrilaciones, ondas agudas positivas y fasciculaciones), lo que indica desnervación en curso.

Miastenia grave

Sus manifestaciones clínicas son debilidad anormal que empeora con el ejercicio repetido o sostenido y fatiga. Generalmente es más grave en los músculos proximales que en los músculos distales. Esta es una enfermedad generalizada que afecta a los músculos oculares externos y en la que se producen pruebas de fármacos anticolinesterasa positivas y una respuesta en la EMG decreciente. Los pacientes suelen ser positivos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina.

Miopatías metabólicas

Deficiencia de maltasa ácida

Esta glucogenosis autosómica recesiva está causada por mutaciones en el gen de la maltasa ácida. Existen tres variantes: del lactante, infantil y del adulto. La forma del lactante se manifiesta en los primeros meses después del nacimiento como debilidad e hipotonía que progresan rápidamente, y se produce la muerte debido a la insuficiencia cardiorrespiratoria. La forma infantil se manifiesta como una miopatía en la que la debilidad generalmente es mayor en los músculos proximales que en los distales; la enfermedad progresa de forma relativamente lenta y los pacientes mueren debido a insuficiencia respiratoria. La forma adulta se presenta en la tercera década de vida como una miopatía progresiva que se asemeja a la PM o a la distrofia muscular de cinturas y extremidades, además de con síntomas respiratorios. Las enzimas musculares séricas (CK, AST y LDH) aumentan en las tres formas de la enfermedad, y la EMG indica miopatía en los tres casos.

Enfermedad de McArdle

Es la glucogenosis muscular no lisosómica más frecuente. La intolerancia al ejercicio es el rasgo característico de este trastorno, y suele manifestarse como fatiga temprana, mialgia y rigidez de los músculos durante el ejercicio que se alivia con el reposo. La EMG es normal en algunos pacientes y muestra cambios miopáticos inespecíficos en otros. La prueba de esfuerzo isquémico del antebrazo no muestra prácticamente ningún incremento del lactato venoso en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las concentraciones séricas de CK aumentan de forma variable. Las biopsias musculares muestran depósitos subsarcolémicos de glucógeno en la periferia de las fibras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Miopatías mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales son heterogéneas y a menudo suponen un reto diagnóstico. Se ha propuesto que la miopatía es el resultado de mutaciones en el ADN mitocondrial en el músculo esquelético[229]. El curso clínico de la miopatía pura varía de una enfermedad rápidamente progresiva a casi reversible y puede iniciarse desde la lactancia hasta la edad adulta. La debilidad es facioescapulohumeral y más proximal que distal y afecta a los músculos orbiculares y extraoculares. Los pacientes suelen quejarse de intolerancia al ejercicio y fatiga y sufren episodios recurrentes de mioglobinuria. La biopsia muscular tiene una función fundamental en el diagnóstico de estas enfermedades, especialmente el uso de tinciones mitocondriales especiales que detectan la succinato deshidrogenasa, la tinción de Cox y la tinción tricrómica de Gomori.

Miopatías endocrinas

Síndrome de Cushing

Es una enfermedad por exceso de glucocorticoides endógenos que se manifiesta con debilidad muscular y consunción. El tratamiento crónico con corticoides produce manifestaciones similares y pérdida significativa de fuerza después de unas pocas semanas de tratamiento. En la biopsia muscular se aprecia aumento de la vacuolización y acumulación de glucógeno en el músculo tipo II. La debilidad suele iniciarse de forma insidiosa, es principalmente proximal y afecta de forma más grave a las piernas que a los brazos. Generalmente las concentraciones séricas de las enzimas musculares (CK, AST y LDH) son normales. La debilidad muscular puede revertirse en muchos casos si las concentraciones de glucocorticoides vuelven a los valores normales.

Miopatía hipertiroidea e hipotiroidea

La enfermedad tiroidea miopática se caracteriza principalmente por debilidad muscular proximal y pérdida muscular. Si se produce debilidad distal, generalmente es posterior a la miopatía proximal. La intolerancia al ejercicio, la fatiga y la falta de aliento son molestias habituales, y la debilidad de los músculos respiratorios da lugar a insuficiencia respiratoria y a la necesidad de apoyo ventilatorio. Los pacientes suelen tener dificultad para levantarse cuando están sentados o para levantar los brazos por encima de la cabeza. Las enzimas musculares séricas (CK, AST y ALT) suelen ser normales o descender en el hipertiroidismo y elevarse en el hipotiroidismo. Los hallazgos en la EMG son variables, con potenciales de la unidad motora de corta duración y aumento de los potenciales polifásicos en los músculos proximales; las fibrilaciones y las fasciculaciones son infrecuentes.

Miopatías infecciosas

Miopatía por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las manifestaciones neuromusculares son frecuentes en la miopatía inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Generalmente una de las características clínicas es una miopatía de aparición subaguda que progresa lentamente y suele comenzar como debilidad muscular proximal simétrica con o sin pérdida muscular, similar a la de la MII. En la EMG se aprecia actividad espontánea, con potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y potenciales de la unidad motora polifásicos de baja amplitud y breves.

Miopatía por el virus linfotropo T humano 1

En algunas regiones del mundo (p. ej., Japón y Jamaica) se ha observado miositis asociada al virus linfotropo T humano 1 (VLTH-1). Estos pacientes tienen síntomas de PM o de MCI solos o combinados con paraparesia espástica tropical[230]. Las características típicas comprenden debilidad y aumento de las concentraciones séricas de CK. Los hallazgos histológicos consisten en inflamación intersticial, necrosis de fibras musculares en la PM e inflamación del endomisio, vacuolas, depósitos de amiloide y tubulofilamentos en la MCI.

Miopatías parasitarias

Las enfermedades causadas por diversos parásitos (protozoos, como toxoplasmosis, tripanosomiasis, sarcocistosis y paludismo; cestodos, como cisticercosis, equinococosis, cenurosis y esparganosis, y nematodos, como triquinosis, toxocariasis y dracunculosis) pueden causar miositis. Las características clínicas comprenden molestias inespecíficas (como mialgia e inflamación focal), así como características típicas de la PM y la DM. En cada infección parasitaria se observan cambios típicos en la biopsia muscular (p. ej., la presencia de taquizoítos y quistes de toxoplasma junto con inflamación del perimisio y el endomisio). Para hacer el diagnóstico es útil combinar la biopsia muscular con los hallazgos serológicos.

Miopatías inducidas por fármacos

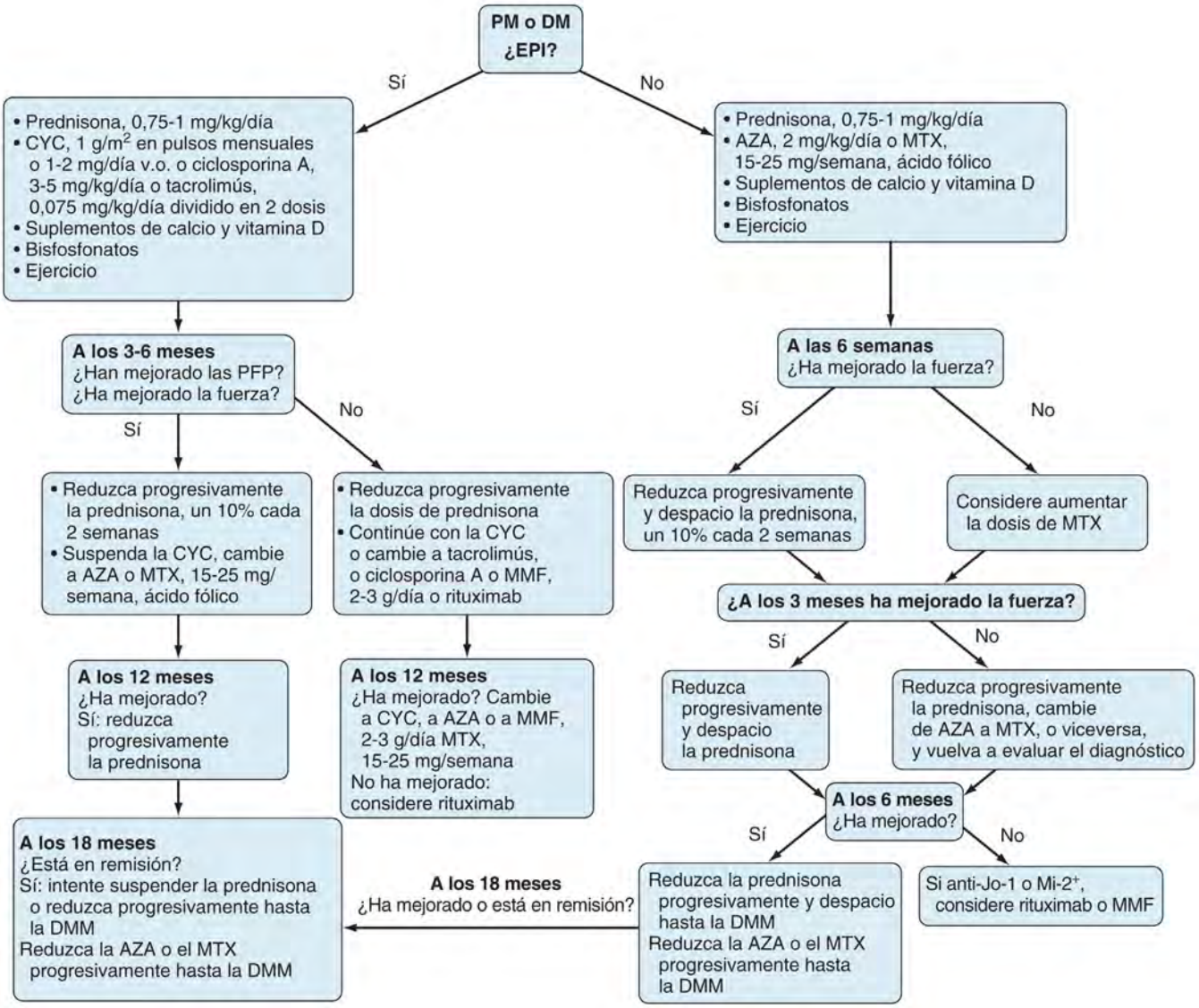
La más frecuente es la causada por las estatinas, ya que son fármacos de uso habitual, como ya se ha comentado. También se sabe que otros fármacos, como el IFN-α, que se han utilizado para tratar la hepatitis vírica y ciertas neoplasias malignas, inducen características clínicas que se asemejan a la PM. Una familia de fármacos más reciente que puede inducir miopatías inflamatorias consiste en las nuevas terapias antineoplásicas, como los inhibidores del punto de control[254]. Los fármacos anfifílicos, como la cloroquina, la hidroxicloroquina y la amiodarona, dan lugar a la formación de vacuolas citoplásmicas, necrosis y ramificación longitudinal de las fibras musculares[231]. Los fármacos que afectan a los microtúbulos, como la colchicina y la vincristina, también provocan cambios miopáticos y dan lugar a la aparición de vacuolas autofágicas características en las fibras musculares. Los análogos de nucleósidos, como la zidovudina, se han utilizado para tratar el VIH porque actúan como falsos sustratos para la transcriptasa inversa del virus, pero también pueden causar mialgias, debilidad muscular proximal y fatiga, y a veces se asocian a aumento de la concentración sérica de CK. En estos pacientes la miopatía mitocondrial inducida por la zidovudina puede coexistir con la miopatía inflamatoria mediada por linfocitos T inducida por el VIH[232]. Se sabe que la D-penicilamina induce características clínicas que recuerdan a la DM. La recuperación suele ocurrir tras retirar el fármaco.

Tratamiento y evolución

El tratamiento recomendado para los pacientes con PM o DM se basa en una combinación de farmacoterapia y ejercicio físico, aunque no está claro cuál es el tratamiento farmacológico más adecuado. Se han realizado pocos estudios controlados, por lo que las recomendaciones se basan en las observaciones clínicas de series de casos. En la figura 90.14 se ofrece un esquema de tratamiento propuesto teniendo en cuenta estas limitaciones. Además de proporcionar el tratamiento, es importante dar a los pacientes información adecuada sobre su enfermedad y su abordaje. Lo mejor es que este componente educativo sea proporcionado por un equipo de reumatología y grupos de apoyo a pacientes.

Tratamiento farmacológico

El inicial en la PM y la DM consiste en la administración de glucocorticoides a altas dosis: 0,75-1 mg/kg de peso corporal/día de prednisona durante 4-8 semanas, seguidos de una reducción paulatina de la dosis (5-10 mg) a lo largo de 6 meses, y el posterior intento de destete de la prednisona a los 12 meses. La mayoría de los expertos recomiendan combinar los glucocorticoides con otro fármaco inmunodepresor para reducir sus efectos secundarios y potenciar el efecto inmunodepresor. Los inmunodepresores que más se utilizan son la azatioprina y el metotrexato. En la fase de extensión de uno de los pocos estudios controla-



● **Fig. 90.14** Algoritmo de tratamiento para los pacientes adultos con polimiositis (PM) o dermatomiositis (DM). *AZA,* azatioprina; *CYC,* ciclofosfamida; *DMM,* dosis mínima de mantenimiento; *EPI,* enfermedad pulmonar intersticial; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato; *PFP,* prueba de la función pulmonar.

dos con placebo, doble ciego, que se han publicado, la combinación de azatioprina y glucocorticoides, en comparación con la prednisona sola, se asoció a mayor capacidad funcional y necesidad menor de prednisona después de 1 y 3 años[233,234]. La dosis recomendada de azatioprina es de 2 mg/kg/día. La posología del metotrexato es similar a la de la artritis reumatoide, hasta 25 mg/semana, aunque hay informes sobre dosis más altas. La afectación pulmonar relacionada con la miositis no parece una contraindicación para el metotrexato.

La combinación de metotrexato y azatioprina ha logrado resultados satisfactorios en unos pocos pacientes con miositis refractaria en un estudio prospectivo, cruzado, aleatorizado y abierto en el que se compararon dos abordajes intensivos. Hay varias series y casos clínicos novedosos que sugieren que el micofenolato de mofetilo puede ser un buen fármaco de segunda línea en pacientes refractarios a corticoides, metotrexato y/o azatioprina. El micofenolato está usándose cada vez con más frecuencia para los exantemas refractarios de la DM y para la EPI en la miositis. Del mismo modo, se han mencionado varios informes beneficiosos de la ciclosporina A o del tacrolimús y representan otra terapia alternativa potencial, especialmente en pacientes con EPI[235]. La ciclofosfamida puede resultar valiosa en los pacientes con EPI; sin embargo, el rituximab se está usando con más frecuencia en pacientes refractarios a los fármacos inmunosupresores orales tradicionales. La IGIV es el tratamiento que se ha probado en varios estudios, incluyendo uno aleatorizado con control de placebo en la DM. Es un buen complemento para cualquier línea de tratamiento en la miositis, pero suele usarse más a menudo para la DM resistente el tratamiento, la miositis asociada a cáncer, la disfagia, la EPI y los casos de infección o embarazo. También puede resultar eficaz en la miopatía necrosante con positividad para anti-HMGCR. Sin embargo, el uso de IGIV está limitado por sus costes elevados, la necesidad de infusiones largas y repetidas, problemas de tolerancia y porque el efecto terapéutico puede ser transitorio[236]. Los pulsos intravenosos de dosis altas de metilprednisolona pueden ser útiles en los pacientes con enfermedad grave, que progresa rápidamente y que puede ser potencialmente mortal, así como en la EPI moderada.

El tratamiento farmacológico, que comprende la disminución progresiva de la dosis de corticoides, debe ser guiado por las medidas de los resultados clínicos. Como se ha mencionado antes, las medidas del resultado más adecuadas son la resistencia y la fuerza muscular, así como la monitorización de manifestaciones de órganos concretos, como exantemas cutáneos o EPI. Los efectos secundarios de los glucocorticoides a estas dosis elevadas son frecuentes. Se recomienda la profilaxis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contra la osteoporosis con vitamina D y calcio y, cuando está indicado clínicamente, bisfosfonatos. La miopatía por esteroides es otra posible consecuencia del tratamiento con glucocorticoides especialmente problemática en pacientes con miopatías inflamatorias. No existe una prueba específica para verificar esta miopatía pero, en ausencia de enfermedad clínica activa, la miopatía por esteroides podría contribuir a la debilidad muscular. Si se sospecha miopatía por esteroides, se recomienda reducir progresivamente la dosis de los glucocorticoides y evaluar cuidadosamente la respuesta clínica. Los glucocorticoides también pueden causar hipopotasemia, que, si no se corrige, puede asociarse a debilidad muscular que se interpreta incorrectamente como actividad de la miositis.

La reducción de los linfocitos B ha surgido recientemente como una nueva estrategia en las enfermedades autoinmunitarias. Un abordaje consiste en usar rituximab (anticuerpo monoclonal contra CD20). Aunque en un gran estudio clínico multicéntrico aleatorizado (RIM) en pacientes con PM, DM y DMJ resistentes no se cumplió su criterio de valoración, un análisis *post hoc* del estudio RIM indicaba que la presencia de autoanticuerpos anti-Jo-1 o anti-Mi-2 puede tener una respuesta favorable después del rituximab[237-239]. Hay varias series de casos favorables sobre el uso del rituximab en pacientes con EPI, especialmente en el síndrome antisintetasa. El uso de inhibidores del TNF ha producido resultados contradictorios, pero actualmente no se recomiendan para la miositis, especialmente tras los casos de empeoramiento de la enfermedad después de la administración de anti-TNF. Por ejemplo, el tratamiento con 3 mg/kg de infliximab mejoró la función muscular en pacientes con DMJ. Sin embargo, la interpretación de los datos de este estudio fue complicada porque todos los pacientes fueron tratados concomitantemente con una dosis decreciente de prednisona[240]. En un segundo estudio más grande en el que se analizó el empleo del infliximab en pacientes con PM, DM o MCI se observó que los síntomas de la enfermedad mejoraron solo en el 30% de los pacientes, mientras que el resto de los participantes sufrieron efectos secundarios adversos o empeoramiento de la enfermedad[241]. Además, en un estudio piloto del etanercept se produjo empeoramiento del exantema asociado a la DM[242].

Generalmente la MCI no responde a los glucocorticoides. Hay informes de casos esporádicos de «estabilización» durante un periodo de meses, pero es probable que reflejen la evolución natural de la enfermedad. En realidad, la administración prolongada de glucocorticoides a pacientes con MCI puede causar un empeoramiento de los aspectos clínicos de la enfermedad, a pesar de la mejoría de las concentraciones de CK y la disminución del número de linfocitos T en la biopsia. El tratamiento con prednisona también aumenta el número de fibras que contienen amiloide.

En algunos estudios pequeños se ha demostrado algún efecto beneficioso de la IGIV, el metotrexato, la globulina antilinfocitos T o el micofenolato. Sin embargo, en un estudio abierto en el que se comparó el metotrexato con la globulina antilinfocitos T se observó deterioro en el grupo del metotrexato[243].

Los esteroides anabolizantes y la oxandrolona pueden tener algunos efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular, aunque esto debe confirmarse en estudios más grandes. La mayoría de los expertos consideran que su uso está justificado en combinación con glucocorticoides durante un periodo limitado en pacientes que tienen infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular o en combinación con un tratamiento más inmunodepresor más agresivo (p. ej., metotrexato y azatioprina) en pacientes con otra enfermedad del tejido conjuntivo. El tratamiento de la DMJ es similar al de la MII del adulto (v. el apartado clínico sobre la DMJ para obtener más información).

Tratamiento no farmacológico

Aproximadamente el 75% de todos los pacientes mejoran con el tratamiento inmunodepresor, pero pocos recuperan la función muscular normal, incluso en ausencia de inflamación muscular. Hace décadas se aconsejaba a los pacientes con miositis que no hicieran ejercicio debido a la posibilidad de sufrir lesiones musculares e inflamación, pero en publicaciones recientes se ha demostrado que la combinación del tratamiento inmunodepresor y el ejercicio es un abordaje seguro y tiene efectos claramente beneficiosos sobre la fuerza y la función muscular[244]. La inflamación crónica conduce a la pérdida de músculo esquelético debido a los bajos niveles de actividad física, los efectos negativos de los glucocorticoides y las citocinas circulantes. Además, en las fases avanzadas de la enfermedad, los pacientes con PM y DM pueden seguir experimentando debilidad muscular a pesar de la ausencia de inflamación muscular[141]. Se ha demostrado que el ejercicio es seguro y puede mejorar el rendimiento muscular y la calidad de vida relacionada con la salud, tanto en la fase temprana como en la tardía de la enfermedad. Las nuevas pruebas indican que el ejercicio también puede disminuir la inflamación muscular y sistémica[245]. Igual que en las personas sanas, el ejercicio tiene beneficio a corto plazo y debe realizarse con regularidad[244,246-249].

En dos estudios pequeños de pacientes inmunodeprimidos con miositis, los programas de ejercicio submáximo personalizados mejoraban[246] la función muscular sin causar aumento de la inflamación. Esta mejora se produjo en los pacientes en los que los programas de ejercicio se habían adaptado de forma individual[250] y realizaban rutinas de ejercicios en su domicilio[251]. El examen de las biopsias realizadas tanto antes como después del ejercicio indicó que la fuerza muscular mejoraba debido al incremento de la proporción de fibras musculares de contracción lenta (tipo I) y a la reducción de la inflamación y la fibrosis[251,252]. Otras pruebas indican que la combinación del ejercicio y el tratamiento inmunodepresor es un abordaje seguro y puede mejorar el rendimiento sin agravar la enfermedad y que el ejercicio puede reducir la inflamación muscular y sistémica[240,253]. El régimen de ejercicios ha de ser individualizado y supervisado por un fisioterapeuta para evitar la actividad muscular excesiva, y deben combinarse los ejercicios aeróbicos y de resistencia a partir aproximadamente de 4 semanas después de iniciar la inmunodepresión[246]. Actualmente se recomienda el ejercicio como terapia combinada con el tratamiento inmunodepresor.

Evaluación de la actividad de la enfermedad y la evolución

La variable más importante que debe medirse en los pacientes con miositis es la fuerza muscular o la función física. Es igualmente importante evaluar si el deterioro de la fuerza muscular corresponde a una enfermedad activa o a una lesión muscular irreversible. En los pacientes en los que predominan las manifestaciones extramusculares, tienen que evaluarse y seguirse de pruebas relevantes.

Exploración del músculo

Prueba muscular manual. Existen varias herramientas para medir el rendimiento muscular, pero el método más utilizado en la práctica clínica y en los estudios clínicos es la prueba muscular manual con la escala MRC (v. anteriormente). El inconveniente es que estas herramientas miden la fuerza muscular, pero no la resistencia, que a menudo es un problema importante en la PM o la DM. Antes el número de grupos musculares evaluados usando la prueba muscular manual variaba, y se utilizaban diferentes escalas (de grado 5 o 10). Recientemente se ha alcanzado un consenso para evaluar ocho grupos de músculos en el lado dominante usando una escala de 0 a 10 puntos, en la que 0 indica que no hay contracción muscular, 5 señala la capacidad de mantener la posición de prueba sin ninguna presión adicional y 10 indica la capacidad de mantener la posición de prueba contra una presión fuerte. Los valores intermedios entre estas puntuaciones se basan en el aumento de la resistencia gradual contra la presión ejercida por el examinador. Los ocho grupos de músculos que se comprueban son los flexores del cuello, los abductores del hombro (deltoides medial), el bíceps braquial, los extensores de la muñeca, los extensores de la rodilla

(cuádriceps), los dorsoflexores del tobillo, el glúteo mayor y el glúteo medio. La puntuación obtenida varía entre 0 y 80.

Functional Index in Myositis. Junto con su forma revisada, el Functional Index in Myositis-2, se desarrolló para medir el resultado en los pacientes con PM o DM. Esta prueba mide el número de repeticiones que pueden realizar grupos de músculos definidos[208,213]. Es un método más sensible para medir el deterioro de la función muscular en pacientes con PM o DM[208]. El inconveniente es que se tarda más tiempo en realizarlo, requiere una formación importante y, por tanto, resulta difícil utilizarlo en la práctica clínica diaria. Es preferible que sea un fisioterapeuta el que aplique el Functional Index in Myositis-2, y puede combinarse con la prueba muscular manual en la consulta por parte del médico. El Functional Index in Myositis-3, una versión abreviada, está sometiéndose a validación y será más factible ponerlo en marcha de forma regular en la consulta.

Enzimas musculares. Hay cinco enzimas que se deben evaluar en cualquier paciente con miositis: CK, LDH, AST, ALT y aldolasa. Aunque la CK es la que se emplea con más frecuencia para el diagnóstico inicial y las respuestas posteriores al tratamiento, en ciertos subgrupos, como la DMJ, la AST, la ALT y la LDH pueden estar alteradas con más frecuencia. Por tanto, la enzima muscular con mayor anormalidad de base (respecto a su límite superior de la normalidad) es la que se debe usar para valorar las respuestas al tratamiento o las recaídas. Aunque las enzimas musculares proporcionan una valoración objetiva de la enfermedad muscular activa, sobre todo son beneficiosas para los pacientes con PM y MAN. En los pacientes con DM, MCI y DMJ los valores de las enzimas musculares puede que no guarden buena relación con la actividad de la enfermedad.

Pruebas de imagen. La RM y la ecografía muscular pueden ser herramientas valiosas para valorar la enfermedad muscular y la respuesta longitudinal al tratamiento en el futuro. Sin embargo, actualmente no se han normalizado ni validado, y muy pocos centros especializados son capaces de realizar valoraciones longitudinales de la miositis con la RM.

Afectación extramuscular

En algunos pacientes predominan los síntomas extramusculares entre las características clínicas. Estos síntomas pueden requerir otras herramientas de evaluación, como las que se utilizan en la EPI. Para el seguimiento del efecto del tratamiento de la EPI se recomiendan las pruebas funcionales pulmonares y la TCAR cuando empeora la función pulmonar sin una explicación clara. Del mismo modo, cuando el exantema o las artralgias son las características clínicas dominantes, se realiza una exploración clínica frecuente del exantema y de la artritis para comprobar las respuestas al tratamiento, respectivamente. Una herramienta clínica llamada *CDASI,* que es una puntuación del exantema en la DM basada en la apreciación del médico, se puede usar para realizar una evaluación semicuantitativa de las respuestas del exantema al tratamiento. Del mismo modo, en la consulta se pueden emplear herramientas de actividad de la enfermedad para la artritis reumatoide, y más concretamente para contar las articulaciones específicamente dolorosas a la palpación o el número de articulaciones edematosas, con el fin de evaluar las articulaciones y las respuestas al tratamiento; sin embargo, no se han validado para la miositis.

Medidas de los resultados en los ensayos clínicos de la miositis. El IMACS, una colaboración internacional de profesionales sanitarios interesados en la miositis, estableció la recomendación consensuada de que las medidas del resultado en los pacientes con miositis deben comprender herramientas que midan la actividad de la enfermedad, la lesión y la calidad de vida relacionada con la salud. La red IMACS ha desarrollado una medida del resultado para evaluar la actividad de la enfermedad en la miositis y otra para medir la lesión de los órganos: la herramienta de evaluación de la actividad de la enfermedad en la miositis y el índice de lesión en la miositis, respectivamente[207]. Como la miositis es un trastorno complejo y heterogéneo, un consenso de expertos ha definido seis medidas centrales de la miositis que cubren diferentes aspectos de la enfermedad con el fin de usarlas en todos los ensayos clínicos de miositis futuros (enumerados en la tabla 90.9). Estas medidas del resultado se han desarrollado para los estudios clínicos y la investigación, pero también pueden ser útiles en la práctica clínica, aunque requieren formación. Además, esta serie de seis medidas centrales de la miositis se combinaban de forma compuesta aplicando un análisis de datos y una metodología de consenso en una única respuesta o criterios de resultados para los ensayos clínicos. Esta nueva medida o herramienta fue validada y aceptada recientemente por el ACR y la EULAR y se denomina *criterios de respuesta en la miositis de ACR-EULAR de 2016*[255]. Puede encontrarse información más detallada sobre estas medidas del resultado en la web de IMACS: https://dir-apps.niehs.nih.gov/imacs.

TABLA 90.9 Medida de la actividad de la enfermedad: conjunto básico

Evaluación general por el médico de la actividad de la enfermedad en una EVA
Evaluación general por el paciente o sus padres de la actividad de la enfermedad (EVA)
Evaluación funcional (cuestionario de evaluación de la salud)
Pruebas de la fuerza muscular (prueba muscular manual)
Concentraciones séricas de al menos 2 de 4 enzimas musculares (CK, LDH, AST, ALT y aldolasa)
Puntuación de la actividad de la enfermedad extramuscular (EVA para evaluar la MYOACT o MITAX o evaluación general por el médico de la actividad de la enfermedad en una EVA), en la que se valora la actividad de la enfermedad en 7 sistemas orgánicos (síntomas generales, piel, articulaciones, tubo digestivo, pulmones, corazón y músculos)

ALT, alanina transaminasa; *AST,* aspartato transaminasa; *CK,* creatina cinasa; *EVA,* escala visual analógica; *LDH,* lactato deshidrogenasa; *MYOACT,* actividad de la enfermedad en la miositis; *MYTAX,* índice de actividad de la miositis por intención de tratamiento.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Wagner E: Fall einer seltenen Muskelkranheit, *Dtsch Arch Heilkd* 4:282-283, 1863.
2. Wagner E: Ein Fall von acuter polymyositis, *Dtsch Arch Klin Med* 40:241-266, 1887.
3. Jackson H: Myositis universalis acuta infectiosa, *Bost Med Surg J* 116:498-499, 1887.
4. Unverricht H: Polymyositis acuta progressiva, *Z Klin Med* 12:533-549, 1887.
5. Unverricht H: Dermatomyositis acuta, *Dtsch Med Wochenschr* 17:41-44, 1891.
6. Steiner WR: Dermatomyositis, with report of a case which presented a rare muscle anomaly but once described in man, *J Exp Med* 6:407-442, 1905.
7. Stertz G: Polymyositis, *Berl Klin Wochenschr* 53:489, 1916.
8. Batten F: Case of dermatomyositis in a child, with pathological report, *Br J Child Dis* 9:247-253, 1912.
9. Pearson CM: Polymyositis, *Annu Rev Med* 17:63-82, 1966.
10. Levison P: Polymyositis, acute and subchronic, with round-cell infiltration of muscles, *Acta Psychiat Neurol* 12:89, 1937.
11. Urechia CI, Dragomir L: Un cas de polymyosite, *Monatsschr Psychiatr Neurol* 107:111-112, 1943.
12. Banker BQ, Victor M: Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood, *Med* 45:261-289, 1966.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

13. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts), *N Engl J Med* 292:344-347, 1975.
14. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.
15. Yunis E, Samaha F: Inclusion body myositis, *Lab Investig* 25:240-248, 1971.
16. Carpenter S, Karpati G, Heller I, et al: Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy, *Neurology* 28:8-17, 1978.
17. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP: Classification of myositis, *Nat Rev Rheumatol* 14:269-278, 2018.
18. Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, et al: Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study, *Rheumatol (United Kingdom)* 56:802-810, 2017.
19. Oddis C, Conte C, Steen V, et al: Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982, *J Rheumatol* 17:1329-1334, 1990.
20. Mastaglia FL, Phillips BA: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria, *Rheum Dis Clin North Am* 28:723-741, 2002.
21. Medsger TJ, Dawson WJ, Masi A: The epidemiology of polymyositis, *Am J Med* 48:715-723, 1970.
22. Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, et al: Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering, *J Rheumatol* 26:1094-1100, 1999.
23. Weitoft T: Occurrence of polymyositis in the county of Gävleborg, Sweden, *Scand J Rheumatol* 26:104-106, 1997.
24. Dobloug C, et al: Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; Data from a large and unselected Norwegian cohort, *Ann Rheum Dis* 74:1551-1556, 2015.
25. Dobloug G, et al: High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study, *Eur J Neurol* 22:672, 2015.
26. Felice K, North W: Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period, *Med* 80:320-327, 2001.
27. Phillips B, Zilko P, Mastaglia F: Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia, *Muscle Nerve* 23:970-972, 2000.
28. Badrising U, et al: Epidemiology of inclusion body myositis in The Netherlands: a nationwide study, *Neurology* 55:1385-1387, 2000.
29. Amato A, Barohn R: Idiopathic inflammatory myopathies, *Neurol Clin* 15:615-648, 1997.
30. Foote R, Kimbrough S, Stevens J: Lupus myositis, *Muscle Nerve* 5:65-68, 1982.
31. Hill CL, et al: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study, *Lancet* 357:96-100, 2001.
32. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy, *A population-based cohort study, Ann Intern Med* 134:1087-1095, 2001.
33. Shamim E, Miller F: Familial autoimmunity and the idiopathic inflammatory myopathies, *Curr Rheumatol Rep* 2:201-211, 2000.
34. Shamim E, Rider L, Miller F: Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 12:482-491, 2000.
35. Rider L, et al: Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy, *Arthritis Rheum* 41, 1998, 710-709.
36. Rider L, et al: Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American Whites: a tale of two loci, *Arthritis Rheum* 42:1285-1290, 1999.
37. O'Hanlon T, et al: Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in caucasians, *Med* 84:338-349, 2005.
38. O'Hanlon TP, et al: Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies, *Medicine (Baltimore)* 85:111-127, 2006.
39. O'Hanlon TP, et al: HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies, *Arthritis Rheum* 54:3670-3681, 2006.
40. Badrising U, et al: Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis, *Neurology* 63:2396-2398, 2004.
41. Furuya T, et al: Association of HLA class 1 and class 2 alleles with myositis in Japanese patients, *J Rheumatol* 25:1109-1114, 1998.
42. Love L, et al: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups, *Med* 70:360-374, 1991.
43. Rothwell S, Lilleker JB, Lamb JA: Genetics in inclusion body myositis, *Curr Opin Rheumatol* 29:639-644, 2017.
44. Artlett C, Cox L, Jimenez S: Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens, *Arthritis Rheum* 43:1062-1067, 2000.
45. Reed A, Picornell Y, Harwood A, et al: Chimerism in children with juvenile dermatomyositis, *Lancet* 356:2156-2157, 2000.
46. Reed A, Ytterberg S: Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies, *Rheum Dis Clin North Am* 28:891-916, 2002.
47. Sugiura T, et al: Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population, *Ann Rheum Dis* 71:1646-1650, 2012.
48. Sugiura T, et al: Association between a C8orf13-BLK polymorphism and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population: an additive effect with STAT4 on disease susceptibility, *PLoS One* 9, 2014.
49. Güttsches A, et al: Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis, *Ann Neurol* 81:227-239, 2017.
50. Weihl C, et al: Targeted sequencing and identification of genetic variants in sporadic inclusion body myositis, *Neuromuscul Disord* 25:289-296, 2015.
51. Rothwell S, et al: Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups, *Ann Rheum Dis* 75:1558-1566, 2016.
52. Rothwell S, et al: Immune-array analysis in sporadic inclusion body myositis reveals HLA–DRB1 amino acid heterogeneity across the myositis spectrum, *Arthritis Rheumatol* 69:1090-1099, 2017.
53. Miller FW, et al: Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders, *Arthritis Rheum* 65:3239-3247, 2013.
54. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, et al: Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study, *Ann Rheum Dis* 76:1803-1808, 2017.
55. Travers R, Hughes G, Cambridge G, et al: Coxsackie B neutralisation titres in polymyositis/dermatomyositis, *Lancet* 1:1268, 1977.
56. Pearson C: Editorial: myopathy with viral-like structures, *N Engl J Med* 292:641, 1975.
57. Fasth AER, et al: T cell infiltrates in the muscles of patients with dermatomyositis and polymyositis are dominated by CD28null T cells, *J Immunol* 183:4792-4799, 2009.
58. Behan W, Behan P, Draper I, et al: Does Toxoplasma cause polymyositis? Report of a case of polymyositis associated with toxoplasmosis and a critical review of the literature, *Acta Neuropathol* 61:246-252, 1983.
59. Calore E, et al: Skeletal muscle pathology in 2 siblings infected with Toxoplasma gondii, *J Rheumatol* 27:1556-1559, 2000.
60. Bretagne S, et al: Lack of Toxoplasma gondii DNA in muscles of patients with inflammatory myopathy and increased anti-Toxoplasma antibodies, *Muscle Nerve* 17:822-824, 1994.

61. Cossermelli W, et al: Polymyositis in Chagas's disease, *Ann Rheum Dis* 37:277-280, 1978.
62. Buckner FS, Wilson AJ, Van Voorhis WC: Detection of live Trypanosoma cruzi in tissues of Infected mice by using histochemical stain for β-galactosidase, *Infect Immun* 67:403-409, 1999.
63. Atlas E, Novak S, Duray P, et al: Lyme myositis: muscle invasion by Borrelia burgdorferi, *Ann Intern Med* 109:245-246, 1988.
64. Andersson J, et al: CBA/J mice infected with Trypanosoma cruzi: an experimental model for inflammatory myopathies, *Muscle Nerve* 27:442-448, 2003.
65. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, et al: Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease, *Arthritis Rheum* 48:2285-2293, 2003.
66. Shah M, Targoff IN, Rice MM, et al: Ultraviolet radiation exposure is associated with clinical and autoantibody phenotypes in juvenile myositis, *Arthritis Rheum* 65:1934-1941, 2013.
67. Chinoy H, et al: Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study, *Ann Rheum Dis* 71:961-965, 2012.
68. Labirua-Iturburu A, et al: Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome, *Clin Rheumatol* 33:221-225, 2014.
69. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, *A population-based study, N Engl J Med* 326:363-367, 1992.
70. Casciola-Rosen L: Autoimmune myositis: new concepts for disease initiation and propagation, *Curr Opin Rheumatol* 17:699-700, 2005.
71. Casciola-Rosen L, et al: Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy, *J Exp Med* 201:591-601, 2005.
72. Rosen A, Casciola-Rosen L: Stem cells in inflammatory disease, *Curr Opin Rheumatol* 18:618-619, 2006.
73. Limaye V, Lester S, Blumbergs P, et al: Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus, *Int J Rheum Dis* 13:132-137, 2010.
74. Limaye V, Hakendorf P, Woodman R, et al: Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis, *Intern Med J* 42:191-198, 2012.
75. Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, et al: Risk factors and disease mechanisms in myositis, *Nat Publ Gr* 14:255-268, 2018.
76. Sinzinger H, Rodrigues M: Atorvastatin and fibrinogen—a small subgroup shows extreme response, *Atherosclerosis* 145:415-417, 1999.
77. Sinzinger H, Schmid P, O'Grady J: Two different types of exercise-induced muscle pain without myopathy and CK-elevation during HMG-Co-enzyme-A-reductase inhibitor treatment, *Atherosclerosis* 143:459-460, 1999.
78. Argov Z: Drug-induced myopathies, *Curr Opin Neurol* 13:541-545, 2000.
79. Mammen AL, et al: Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy, *Arthritis Rheum* 63:713-721, 2011.
80. Allenbach Y, et al: Anti-HMGCR autoantibodies in european patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin, *Med* 93:150-157, 2014.
81. Vassallo C, et al: Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia, *Clin Exp Dermatol* 26:141-148, 2001.
82. Klein R, et al: Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis, *Arch Dermatol* 146:780-784, 2010.
83. Ishikawa Y, et al: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature, *Clin Rheumatol* 29:563-566, 2010.
84. Lundberg IE: The physiology of inflammatory myopathies : an overview, *Acta Physiol Scand* 171:207-213, 2001.
85. Lundberg IE: New possibilities to achieve increased understanding of disease mechanisms in idiopathic inflammatory myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 14:639-642, 2002.
86. Gherardi R, et al: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle, *Brain* 124:1821-1831, 2001.
87. Lyon M, Bloch D, Hollak B, et al: Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey, *J Rheumatol* 16:1218-1224, 1989.
88. Dalakas M, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis, *Lancet (London, England)* 362:971-982, 2003.
89. Nagaraju K: Immunological capabilities of skeletal muscle cells, *Acta Physiol Scand* 171:215-223, 2001.
90. Nagaraju K: Update on immunopathogenesis in inflammatory myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 13:461-468, 2001.
91. Nagaraju K, et al: Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction, *Arthritis Rheum* 52:1824-1835, 2005.
92. Brouwer R, et al: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis, *Ann Rheum Dis* 60:116-123, 2001.
93. Vázquez-Abad D, Rothfield NF: Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis, *Arthritis Rheum* 39:292-296, 1996.
94. Arnett F, et al: Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis, *Arthritis Rheum* 39:1507-1518, 1996.
95. Richards TJ, et al: Characterization and peripheral blood biomarker assessment of Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 60:2183-2192, 2009.
96. Mierau R, et al: Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain, *Arthritis Rheum* 39:868-876, 1996.
97. Targoff IN, Reichlin M: The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 28:796-803, 1985.
98. Bodoki L, et al: Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort, *Autoimmun Rev* 13:1211-1219, 2014.
99. Ghirardello A, et al: Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis, *Curr Rheumatol Rep* 15:335, 2013.
100. Ichimura Y, et al: Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy, *Ann Rheum Dis* 71:710-713, 2012.
101. Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al: Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies, *Mod Rheumatol* 22:625-629, 2012.
102. Miller FW, Twitty SA, Biswas T, et al: Origin and regulation of a disease-specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotype stability, and isotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies, *J Clin Invest* 85:468-475, 1990.
103. Pluk H, et al: Autoantibodies to cytosolic 5′-nucleotidase 1A in inclusion body myositis, *Ann Neurol* 73:397-407, 2013.
104. Greenberg S: Cytoplasmic 5′-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: isotypes and diagnostic utility, *Muscle Nerve* 50:488-492, 2014.
105. Ray A, et al: Autoantibodies produced at the site of tissue damage provide evidence of humoral autoimmunity in inclusion body myositis, *PLoS One* 7:e46709, 2012.
106. Labrador-Horrillo M, et al: Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin, *Autoimmun Rev* 13:1008-1012, 2014.
107. Oddis C, et al: Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations, *Arthritis Rheum* 35:1211-1217, 1992.
108. Błaszczyk M, et al: Childhood scleromyositis: an overlap syndrome associated with PM-Scl antibody, *Pediatr Dermatol* 8:1-8, 1991.
109. Hausmanowa-Petrusewicz I, et al: Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies, *Arthritis Rheum* 40:1257-1266, 1997.
110. Mammen AL, et al: Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase-associated autoimmune myopathy, *Arthritis Care Res* 64:1233-1237, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

111. Gallardo E, et al: Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients, *Neurology* 57:2136-2138, 2001.
112. Rigamonti E, Zordan P, Sciorati C, et al: Macrophage plasticity in skeletal muscle repair, *Bio Med Res Int*:2014, 2014.
113. Liu X, et al: Macrophage depletion impairs skeletal muscle regeneration: the roles of regulatory factors for muscle regeneration, *Cell Biol Int* 41:228-238, 2017.
114. Allenbach Y, Mammen A, Benveniste O, et al: 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. 2018 1, (28AD).
115. Emslie-Smith A, Engel A: Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study, *Ann Neurol* 27:343-356, 1990.
116. Kissel J, Mendell J, Rammohan K: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis, *N Engl J Med* 314:329-334, 1986.
117. Nagaraju K, et al: Endothelial cell activation and neovascularization are prominent in dermatomyositis, *J Autoimmune Dis* 3:2, 2006.
118. Greenberg Sa, et al: Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis, *Ann Neurol* 57:664-678, 2005.
119. Salajegheh M, et al: Interferon-stimulated gene 15 (ISG15) conjugates proteins in dermatomyositis muscle with perifascicular atrophy, *Ann Neurol* 67:53-63, 2010.
120. Kissel J, Halterman R, Rammohan K, et al: The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis, *Arch Neurol* 48:26-30, 1991.

Bibliografía

1. Wagner E: Fall einer seltenen Muskelkranheit, *Dtsch Arch Heilkd* 4:282-283, 1863.
2. Wagner E: Ein Fall von acuter polymyositis, *Dtsch Arch Klin Med* 40:241-266, 1887.
3. Jackson H: Myositis universalis acuta infectiosa, *Bost Med Surg J* 116:498-499, 1887.
4. Unverricht H: Polymyositis acuta progressiva, *Z Klin Med* 12:533-549, 1887.
5. Unverricht H: Dermatomyositis acuta, *Dtsch Med Wochenschr* 17:41-44, 1891.
6. Steiner WR: Dermatomyositis, with report of a case which presented a rare muscle anomaly but once described in man, *J Exp Med* 6:407-442, 1905.
7. Stertz G: Polymyositis, *Berl Klin Wochenschr* 53:489, 1916.
8. Batten F: Case of dermatomyositis in a child, with pathological report, *Br J Child Dis* 9:247-253, 1912.
9. Pearson CM: Polymyositis, *Annu Rev Med* 17:63-82, 1966.
10. Levison P: Polymyositis, acute and subchronic, with round-cell infiltration of muscles, *Acta Psychiat Neurol* 12:89, 1937.
11. Urechia CI, Dragomir L: Un cas de polymyosite, *Monatsschr Psychiatr Neurol* 107:111-112, 1943.
12. Banker BQ, Victor M: Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood, *Med* 45:261-289, 1966.
13. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts), *N Engl J Med* 292:344-347, 1975.
14. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.
15. Yunis E, Samaha F: Inclusion body myositis, *Lab Investig* 25:240-248, 1971.
16. Carpenter S, Karpati G, Heller I, et al: Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy, *Neurology* 28:8-17, 1978.
17. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP: Classification of myositis, *Nat Rev Rheumatol* 14:269-278, 2018.
18. Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, et al: Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study, *Rheumatol (United Kingdom)* 56:802-810, 2017.
19. Oddis C, Conte C, Steen V, et al: Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982, *J Rheumatol* 17:1329-1334, 1990.
20. Mastaglia FL, Phillips BA: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria, *Rheum Dis Clin North Am* 28:723-741, 2002.
21. Medsger TJ, Dawson WJ, Masi A: The epidemiology of polymyositis, *Am J Med* 48:715-723, 1970.
22. Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, et al: Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering, *J Rheumatol* 26:1094-1100, 1999.
23. Weitoft T: Occurrence of polymyositis in the county of Gävleborg, Sweden, *Scand J Rheumatol* 26:104-106, 1997.
24. Dobloug C, et al: Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; Data from a large and unselected Norwegian cohort, *Ann Rheum Dis* 74:1551-1556, 2015.
25. Dobloug G, et al: High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study, *Eur J Neurol* 22:672, 2015.
26. Felice K, North W: Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period, *Med* 80:320-327, 2001.
27. Phillips B, Zilko P, Mastaglia F: Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia, *Muscle Nerve* 23:970-972, 2000.
28. Badrising U, et al: Epidemiology of inclusion body myositis in The Netherlands: a nationwide study, *Neurology* 55:1385-1387, 2000.
29. Amato A, Barohn R: Idiopathic inflammatory myopathies, *Neurol Clin* 15:615-648, 1997.
30. Foote R, Kimbrough S: Stevens: J: Lupus myositis, *Muscle Nerve* 5:65-68, 1982.
31. Hill CL, et al: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study, *Lancet* 357:96-100, 2001.
32. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy, *A population-based cohort study, Ann Intern Med* 134:1087-1095, 2001.
33. Shamim E, Miller F: Familial autoimmunity and the idiopathic inflammatory myopathies, *Curr Rheumatol Rep* 2:201-211, 2000.
34. Shamim E, Rider L, Miller F: Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 12:482-491, 2000.
35. Rider L, et al: Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy, *Arthritis Rheum* 41, 1998, 710-709.
36. Rider L, et al: Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American Whites: a tale of two loci, *Arthritis Rheum* 42:1285-1290, 1999.
37. O'Hanlon T, et al: Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in caucasians, *Med* 84:338-349, 2005.
38. O'Hanlon TP, et al: Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies, *Medicine (Baltimore)* 85:111-127, 2006.
39. O'Hanlon TP, et al: HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies, *Arthritis Rheum* 54:3670-3681, 2006.
40. Badrising U, et al: Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis, *Neurology* 63:2396-2398, 2004.
41. Furuya T, et al: Association of HLA class 1 and class 2 alleles with myositis in Japanese patients, *J Rheumatol* 25:1109-1114, 1998.
42. Love L, et al: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups, *Med* 70:360-374, 1991.
43. Rothwell S, Lilleker JB, Lamb JA: Genetics in inclusion body myositis, *Curr Opin Rheumatol* 29:639-644, 2017.
44. Artlett C, Cox L, Jimenez S: Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens, *Arthritis Rheum* 43:1062-1067, 2000.
45. Reed A, Picornell Y, Harwood A, et al: Chimerism in children with juvenile dermatomyositis, *Lancet* 356:2156-2157, 2000.
46. Reed A, Ytterberg S: Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies, *Rheum Dis Clin North Am* 28:891-916, 2002.
47. Sugiura T, et al: Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population, *Ann Rheum Dis* 71:1646-1650, 2012.
48. Sugiura T, et al: Association between a C8orf13-BLK polymorphism and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population: an additive effect with STAT4 on disease susceptibility, *PLoS One* 9, 2014.
49. Güttsches A, et al: Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis, *Ann Neurol* 81:227-239, 2017.
50. Weihl C, et al: Targeted sequencing and identification of genetic variants in sporadic inclusion body myositis, *Neuromuscul Disord* 25:289-296, 2015.
51. Rothwell S, et al: Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups, *Ann Rheum Dis* 75:1558-1566, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Rothwell S, et al: Immune-array analysis in sporadic inclusion body myositis reveals HLA–DRB1 amino acid heterogeneity across the myositis spectrum, *Arthritis Rheumatol* 69:1090-1099, 2017.
53. Miller FW, et al: Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders, *Arthritis Rheum* 65:3239-3247, 2013.
54. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, et al: Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study, *Ann Rheum Dis* 76:1803-1808, 2017.
55. Travers R, Hughes G, Cambridge G, et al: Coxsackie B neutralisation titres in polymyositis/dermatomyositis, *Lancet* 1:1268, 1977.
56. Pearson C: Editorial: myopathy with viral-like structures, *N Engl J Med* 292:641, 1975.
57. Fasth AER, et al: T cell infiltrates in the muscles of patients with dermatomyositis and polymyositis are dominated by CD28null T cells, *J Immunol* 183:4792-4799, 2009.
58. Behan W, Behan P, Draper I, et al: Does Toxoplasma cause polymyositis? Report of a case of polymyositis associated with toxoplasmosis and a critical review of the literature, *Acta Neuropathol* 61:246-252, 1983.
59. Calore E, et al: Skeletal muscle pathology in 2 siblings infected with Toxoplasma gondii, *J Rheumatol* 27:1556-1559, 2000.
60. Bretagne S, et al: Lack of Toxoplasma gondii DNA in muscles of patients with inflammatory myopathy and increased anti-Toxoplasma antibodies, *Muscle Nerve* 17:822-824, 1994.
61. Cossermelli W, et al: Polymyositis in Chagas's disease, *Ann Rheum Dis* 37:277-280, 1978.
62. Buckner FS, Wilson AJ, Van Voorhis WC: Detection of live Trypanosoma cruzi in tissues of Infected mice by using histochemical stain for β-galactosidase, *Infect Immun* 67:403-409, 1999.
63. Atlas E, Novak S, Duray P, et al: Lyme myositis: muscle invasion by Borrelia burgdorferi, *Ann Intern Med* 109:245-246, 1988.
64. Andersson J, et al: CBA/J mice infected with Trypanosoma cruzi: an experimental model for inflammatory myopathies, *Muscle Nerve* 27:442-448, 2003.
65. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, et al: Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease, *Arthritis Rheum* 48:2285-2293, 2003.
66. Shah M, Targoff IN, Rice MM, et al: Ultraviolet radiation exposure is associated with clinical and autoantibody phenotypes in juvenile myositis, *Arthritis Rheum* 65:1934-1941, 2013.
67. Chinoy H, et al: Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study, *Ann Rheum Dis* 71:961-965, 2012.
68. Labirua-Iturburu A, et al: Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome, *Clin Rheumatol* 33:221-225, 2014.
69. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, *A population-based study, N Engl J Med* 326:363-367, 1992.
70. Casciola-Rosen L: Autoimmune myositis: new concepts for disease initiation and propagation, *Curr Opin Rheumatol* 17:699-700, 2005.
71. Casciola-Rosen L, et al: Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy, *J Exp Med* 201:591-601, 2005.
72. Rosen A, Casciola-Rosen L: Stem cells in inflammatory disease, *Curr Opin Rheumatol* 18:618-619, 2006.
73. Limaye V, Lester S, Blumbergs P, et al: Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus, *Int J Rheum Dis* 13:132-137, 2010.
74. Limaye V, Hakendorf P, Woodman R, et al: Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis, *Intern Med J* 42:191-198, 2012.
75. Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, et al: Risk factors and disease mechanisms in myositis, *Nat Publ Gr* 14:255-268, 2018.
76. Sinzinger H, Rodrigues M: Atorvastatin and fibrinogen—a small subgroup shows extreme response, *Atherosclerosis* 145:415-417, 1999.
77. Sinzinger H, Schmid P, O'Grady J: Two different types of exercise-induced muscle pain without myopathy and CK-elevation during HMG-Co-enzyme-A-reductase inhibitor treatment, *Atherosclerosis* 143:459-460, 1999.
78. Argov Z: Drug-induced myopathies, *Curr Opin Neurol* 13:541-545, 2000.
79. Mammen AL, et al: Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy, *Arthritis Rheum* 63:713-721, 2011.
80. Allenbach Y, et al: Anti-HMGCR autoantibodies in european patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin, *Med* 93:150-157, 2014.
81. Vassallo C, et al: Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia, *Clin Exp Dermatol* 26:141-148, 2001.
82. Klein R, et al: Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis, *Arch Dermatol* 146:780-784, 2010.
83. Ishikawa Y, et al: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature, *Clin Rheumatol* 29:563-566, 2010.
84. Lundberg IE: The physiology of inflammatory myopathies : an overview, *Acta Physiol Scand* 171:207-213, 2001.
85. Lundberg IE: New possibilities to achieve increased understanding of disease mechanisms in idiopathic inflammatory myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 14:639-642, 2002.
86. Gherardi R, et al: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle, *Brain* 124:1821-1831, 2001.
87. Lyon M, Bloch D, Hollak B, et al: Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey, *J Rheumatol* 16:1218-1224, 1989.
88. Dalakas M, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis, *Lancet (London, England)* 362:971-982, 2003.
89. Nagaraju K: Immunological capabilities of skeletal muscle cells, *Acta Physiol Scand* 171:215-223, 2001.
90. Nagaraju K: Update on immunopathogenesis in inflammatory myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 13:461-468, 2001.
91. Nagaraju K, et al: Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction, *Arthritis Rheum* 52:1824-1835, 2005.
92. Brouwer R, et al: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis, *Ann Rheum Dis* 60:116-123, 2001.
93. Vázquez-Abad D, Rothfield NF: Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis, *Arthritis Rheum* 39:292-296, 1996.
94. Arnett F, et al: Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis, *Arthritis Rheum* 39:1507-1518, 1996.
95. Richards TJ, et al: Characterization and peripheral blood biomarker assessment of Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease, *Arthritis Rheum* 60:2183-2192, 2009.
96. Mierau R, et al: Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain, *Arthritis Rheum* 39:868-876, 1996.
97. Targoff IN, Reichlin M: The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 28:796-803, 1985.
98. Bodoki L, et al: Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort, *Autoimmun Rev* 13:1211-1219, 2014.
99. Ghirardello A, et al: Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis, *Curr Rheumatol Rep* 15:335, 2013.
100. Ichimura Y, et al: Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy, *Ann Rheum Dis* 71:710-713, 2012.
101. Sato S, Kuwana M, Fujita T: Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies, *Mod Rheumatol* 22:625-629, 2012.

102. Miller FW, Twitty SA, Biswas T, et al: Origin and regulation of a disease-specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotype stability, and isotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies, *J Clin Invest* 85:468-475, 1990.
103. Pluk H, et al: Autoantibodies to cytosolic 5′-nucleotidase 1A in inclusion body myositis, *Ann Neurol* 73:397-407, 2013.
104. Greenberg S: Cytoplasmic 5′-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: isotypes and diagnostic utility, *Muscle Nerve* 50:488-492, 2014.
105. Ray A, et al: Autoantibodies produced at the site of tissue damage provide evidence of humoral autoimmunity in inclusion body myositis, *PLoS One* 7, 2012.
106. Labrador-Horrillo M, et al: Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin, *Autoimmun Rev* 13:1008-1012, 2014.
107. Oddis C, et al: Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations, *Arthritis Rheum* 35:1211-1217, 1992.
108. Błaszczyk M, et al: Childhood scleromyositis: an overlap syndrome associated with PM-Scl antibody, *Pediatr Dermatol* 8:1-8, 1991.
109. Hausmanowa-Petrusewicz I, et al: Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies, *Arthritis Rheum* 40:1257-1266, 1997.
110. Mammen AL, et al: Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase-associated autoimmune myopathy, *Arthritis Care Res* 64:1233-1237, 2012.
111. Gallardo E, et al: Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients, *Neurology* 57:2136-2138, 2001.
112. Rigamonti E, Zordan P, Sciorati C, et al: Macrophage plasticity in skeletal muscle repair, *BioMed Res Int*:2014, 2014.
113. Liu X, et al: Macrophage depletion impairs skeletal muscle regeneration: the roles of regulatory factors for muscle regeneration, *Cell Biol Int* 41:228-238, 2017.
114. Allenbach Y, Mammen A, Benveniste O, et al: 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. 2018 1, (28AD).
115. Emslie-Smith A, Engel A: Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study, *Ann Neurol* 27:343-356, 1990.
116. Kissel J, Mendell J, Rammohan K: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis, *N Engl J Med* 314:329-334, 1986.
117. Nagaraju K, et al: Endothelial cell activation and neovascularization are prominent in dermatomyositis, *J Autoimmune Dis* 3:2, 2006.
118. Greenberg Sa, et al: Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis, *Ann Neurol* 57:664-678, 2005.
119. Salajegheh M, et al: Interferon-stimulated gene 15 (ISG15) conjugates proteins in dermatomyositis muscle with perifascicular atrophy, *Ann Neurol* 67:53-63, 2010.
120. Kissel J, Halterman R, Rammohan K, et al: The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis, *Arch Neurol* 48:26-30, 1991.
121. Tournadre A, Lenief V, Eljaafari A, et al: Immature muscle precursors are a source of interferon-beta in myositis: role of Toll-like receptor 3 activation and contribution to, *Arthritis Rheum* 64:533-541, 2012.
122. Arahata K, Engel A: Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. III: immunoelectron microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury, *Ann Neurol* 19:112-125, 1986.
123. Goebels N, et al: Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis, *J Clin Invest* 97:2905-2910, 1996.
124. Mantegazza R, et al: Analysis of T cell receptor repertoire of muscle-infiltrating T lymphocytes in polymyositis. Restricted Vα/β rearrangements may indicate antigen-driven selection, *J Clin Invest* 91:2880-2886, 1993.
125. Bender A, et al: T cell receptor repertoire in polymyositis: clonal expansion of autoaggressive CD8+ T cells, *J Exp Med* 181:1863-1868, 1995.
126. Hohlfeld R, Engel A: Coculture with autologous myotubes of cytotoxic T cells isolated from muscle in inflammatory myopathies, *Ann Neurol* 29:498-507, 1991.
127. Behrens L, Bender A, Johnson M, et al: Cytotoxic mechanisms in inflammatory myopathies: co-expression of Fas and protective Bcl-2 in muscle fibres and inflammatory cells, *Brain* 120:929-938, 1997.
128. Nagaraju K, et al: The inhibition of apoptosis in myositis and in normal muscle cells, *J Immunol* 164:5459-5465, 2000.
129. Li M, Dalakas MC: Expression of human IAP-like protein in skeletal muscle : a possible explanation for the rare incidence of muscle fiber apoptosis in T-cell mediated inflammatory myopathies, *J Neuroimmunol* 106:1-5, 2000.
130. Pandya JM, et al: Expanded T cell receptor Vβ-restricted T cells from patients with sporadic inclusion body myositis are proinflammatory and cytotoxic CD28null T cells, *Arthritis Rheum* 62:3457-3466, 2010.
131. Rostasy KM, et al: Distinct inflammatory properties of late-activated macrophages in inflammatory myopathies, *Acta Myol* 27:49-53, 2008.
132. Waschbisch A, Schwab N, Ruck T, et al: FOXP3+ T regulatory cells in idiopathic inflammatory myopathies, *J Neuroimmunol* 225:137-142, 2010.
133. Vercoulen Y, et al: Increased presence of FOXP3+ regulatory T cells in inflamed muscle of patients with active juvenile dermatomyositis compared to peripheral blood, *PLoS One* 9:2-8, 2014.
134. DeVere R, Bradley W: Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality, *Brain* 98:637-666, 1975.
135. Emslie-Smith A, Arahata K, Engel A: Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes, and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies, *Hum Pathol* 20:224-231, 1989.
136. Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, et al: Interleukin-1alpha expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients: important pathogenic features independent of inflammatory cell clusters in muscle, *Arthritis Rheum* 46:1044-1055, 2002.
137. Plotz P, et al: Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders, *Ann Intern Med* 111:143-157, 1989.
138. Adams E, et al: A pilot study: use of fludarabine for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures, *J Rheumatol* 26:352-360, 1999.
139. Nawata Y, et al: Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine, *J Rheumatol* 26:1527-1533, 1999.
140. Lundberg I, Kratz a K, Alexanderson H, et al: Decreased expression of interleukin-1alpha, interleukin-1beta, and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 43:336-348, 2000.
141. Nyberg P, Wikman A, Nennesmo I, et al: Increased expression of interleukin 1alpha and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis, *J Rheumatol* 27:940-948, 2000.
142. Engel A, Arahata K, Emslie-Smith A: Immune effector mechanisms in inflammatory myopathies, *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 68:141-157, 1990.
143. Nagaraju K, et al: A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli, *Clin Exp Immunol* 113:407-414, 1998.
144. Hohlfeld R, Engel A: HLA expression in myoblasts, *Neurology* 41:2015, 1991.
145. Grundtman C, et al: Effects of HMGB1 on in vitro responses of isolated muscle fibers and functional aspects in skeletal muscles of idiopathic inflammatory myopathies, *FASEB J* 24:570-578, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

146. Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S: Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles, *Ann Neurol* 23:64-72, 1988.
147. Nagaraju K, et al: Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:9209-9214, 2000.
148. Li CKC, et al: Overexpression of MHC class I heavy chain protein in young skeletal muscle leads to severe myositis: implications for juvenile myositis, *Am J Pathol* 175:1030-1040, 2009.
149. Tajima Y, Moriwaka F, Tashiro K: Temporal alterations of immunohistochemical findings in polymyositis, *Intern Med* 33:263-270, 1994.
150. Dalakas M: Immunopathogenesis of inflammatory myopathies, *Ann Neurol* 37:S74-S86, 1995.
151. Bartoccioni E, et al: MHC class I, MHC class II and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in inflammatory myopathies, *Clin Exp Immunol* 95:166-172, 1994.
152. Pavlath G: Regulation of class I MHC expression in skeletal muscle: deleterious effect of aberrant expression on myogenesis, *J Neuroimmunol* 125:42-50, 2002.
153. Morosetti R, et al: TWEAK in inclusion-body myositis muscle: possible pathogenic role of a cytokine inhibiting myogenesis, *Am J Pathol* 180:1603-1613, 2012.
154. Alger HM, et al: The role of tumor necrosis factor-α-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in mediating autophagy in myositis skeletal muscle: a potential non-immune mechanism of muscle damage, *Arthritis Rheum* 63:3448-3457, 2011.
155. Vattemi G, Engel WK, McFerrin J, et al: Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in inclusion body myositis muscle, *Am J Pathol* 164:1-7, 2004.
156. Lundberg I, Brengman J, Engel A: Analysis of cytokine expression in muscle in inflammatory myopathies, Duchenne dystrophy, and non-weak controls, *J Neuroimmunol* 63:9-16, 1995.
157. Lundberg I, Ulfgren A, Nyberg P, et al: Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies, *Arthritis Rheum* 40:865-874, 1997.
158. Kuru S, et al: Tumor necrosis factor-alpha expression in muscles of polymyositis and dermatomyositis, *Acta Neuropathol* 99:585-588, 2000.
159. De Bleecker J, Engel A: Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies and Duchenne dystrophy, *J Neuropathol Exp Neurol* 53:369-376, 1994.
160. Nagaraju K, et al: Costimulatory markers in muscle of patients with idiopathic inflammatory myopathies and in cultured muscle cells, *Clin Immunol* 92:161-169, 1999.
161. Chevrel G, Granet C, Miossec P: Contribution of tumour necrosis factor alpha and interleukin (IL) 1beta to IL6 production, NF-kappaB nuclear translocation, and class I MHC expression in muscle cells: in vitro regulation with specific cytokine inhibitors, *Ann Rheum Dis* 64:1257-1262, 2005.
162. Monici M, Aguennouz M, Mazzeo A, et al: Activation of nuclear factor-kappaB in inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy, *Neurology* 60:993-997, 2003.
163. Loell I, Lundberg I: Can muscle regeneration fail in chronic inflammation: a weakness in inflammatory myopathies? *J Intern Med* 269:243-257, 2011.
164. Szodoray P, et al: Idiopathic inflammatory myopathies, signified by distinctive peripheral cytokines, chemokines and the TNF family members B-cell activating factor and a proliferation inducing ligand, *Rheumatology* 49:1867-1877, 2010.
165. Reid MB, Lännergren J, Westerblad H: Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-α, *Am J Respir Crit Care Med* 166:479-484, 2002.
166. Bilgic H, et al: Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 60:3436-3446, 2009.
167. Georgantas RW, et al: Inhibition of myogenic microRNAs 1, 133, and 206 by inflammatory cytokines links inflammation and muscle degeneration in adult inflammatory myopathies, *Arthritis Rheumatol (Hoboken)* 66:1022-1033, 2014.
168. Probst-Cousin S, Neundörfer B, Heuss D: Microvasculopathic neuromuscular diseases: lessons from hypoxia-inducible factors, *Neuromuscul Disord* 20:192-197, 2010.
169. Tezak Z, et al: Gene expression profiling in DQA1*0501+ children with untreated dermatomyositis: a novel model of pathogenesis, *J Immunol* 168:4154-4163, 2002.
170. Greenberg SA: Dermatomyositis and type 1 interferons, *Curr Rheumatol Rep* 12:198-203, 2010.
171. Baechler E, et al: An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity, *Mol Med* 13:59-68, 2007.
172. Walsh RJ, et al: Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis, *Arthritis Rheum* 56:3784-3792, 2007.
173. Meyer A, et al: IFN-β-induced reactive oxygen species and mitochondrial damage contribute to muscle impairment and inflammation maintenance in dermatomyositis, *Acta Neuropathol* 134:655-666, 2017.
174. Yood R, Smith T: Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 12:568-570, 1985.
175. Regardt M, Henriksson EW, Alexanderson H, et al: Patients with polymyositis or dermatomyositis have reduced grip force and health-related quality of life in comparison with reference values: an observational study, *Rheumatology* 50:578-585, 2011.
176. Santmyire-Rosenberger B, Dugan E: Skin involvement in dermatomyositis, *Curr Opin Rheumatol* 15:714-722, 2003.
177. Ramanan A, Feldman B: Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 28:833-857, 2002.
178. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, et al: Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis, *Ann Rheum Dis* 63:297-301, 2004.
179. Moghadam-Kia S, Oddis C, Sato S, et al: Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor Survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:689-694, 2016.
180. Mavrogeni S, Douskou M, Manoussakis M: Contrast-enhanced CMR imaging reveals myocardial involvement in idiopathic inflammatory myopathy without cardiac manifestations, *JACC Cardiovasc Imaging* 4:1324-1325, 2011.
181. Hamaguchi Y, et al: Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome, *PLoS One* 8:e60442, 2013.
182. Love L, Miller F: Noninfectious environmental agents associated with myopathies, *Curr Opin Rheumatol* 5:712-718, 1993.
183. Gerami P, Schope J, McDonald L, et al: A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies, *J Am Acad Dermatol* 54:597-613, 2006.
184. Limaye V, et al: The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis, *Rheumatol Int* 33:965-971, 2013.
185. Shah M, et al: The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Med (United States)* 92:25-41, 2013.
186. Rider LG, Katz JD, Jones OY: Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Rheum Dis Clin North Am* 39:877-904, 2013.
187. Tansley SL, et al: Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset, *Rheumatol (United Kingdom)* 53:2204-2208, 2014.
188. Sallum A, et al: Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis, *J Pediatr* 84:68-74, 2008.
189. Huber AM, et al: Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a children's arthritis and rheumatology research alliance consensus conference, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:219-225, 2010.

190. Huber A, et al: Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus conference, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:546-553, 2012.
191. Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, et al: Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 58:571-576, 2008.
192. Miles L, et al: Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients, *Arthritis Rheum* 57:1183-1191, 2007.
193. Griggs R: The current status of treatment for inclusion-body myositis, *Neurology* 66:S30-S32, 2006.
194. Griggs RC, et al: Inclusion body myositis and myopathies, *Ann Neurol* 38:705-713, 1995.
195. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, et al: Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain, *J Rheumatol* 29:717-725, 2002.
196. Hengstman GJD, et al: Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy, *Ann Rheum Dis* 65:1635-1638, 2006.
197. Werner J, et al: Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy, *Arthritis Rheum* 64:4087-4093, 2012.
198. Mehndiratta P, et al: Isolated necrotizing myopathy associated with ANTI-PL12 antibody, *Muscle Nerve* 46:282-286, 2012.
199. Meyer A, et al: Immune-mediated necrotizing myopathies are serologically heterogeneous and autoantibodies may predict their clinical phenotype: two cases associated with anti-Pl7 antibodies, *Scand J Rheumatol* 43:81-83, 2014.
200. Mammen AL: Necrotizing myopathies: beyond statins, *Curr Opin Rheumatol* 26:679-683, 2014.
201. Mohassel P, Mammen A: Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies, *Muscle Nerve* 48:477-483, 2013.
202. Targoff I, et al: A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 54:3682-3689, 2006.
203. Gunawardena H, et al: Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis, *Rheumatology* 47:324-328, 2008.
204. Ungprasert P, et al: Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in Asian population, *ISRN Rheumatol* 1-7(2013), 2013.
205. Lundberg IE, et al: European league against rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups, *Ann Rheum Dis* 76(2017):1955-1964, 2017.
206. Pilkington C, et al: A47: progress report on development of classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Arthritis Rheumatol* 66:S70-S71, 2014.
207. Miller F, et al: Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Rheumatology* 40:1262-1273, 2001.
208. Alexanderson H, et al: Functional index-2: validity and reliability of a disease-specific measure of impairment in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 55:114-122, 2006.
209. Askari A, Vignos PJ, Moskowitz R: Steroid myopathy in connective tissue disease, *Am J Med* 61:485-492, 1976.
210. Kagen L, Aram S: Creatine kinase activity inhibitor in sera from patients with muscle disease, *Arthritis Rheum* 30:213-217, 1987.
211. Targoff I: Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies, *Rheum Dis Clin North Am* 28:859-890, 2002.
212. Kroll M, Otis J, Kagen L: Serum enzyme, myoglobin and muscle strength relationships in polymyositis and dermatomyositis, *J Rheumatol* 13:349-355, 1986.
213. Josefson A, Romanus E, Carlsson J: A functional index in myositis, *J Rheumatol* 23:1380-1384, 1996.
214. Kiely P, Bruckner F, Nisbet J, et al: Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin I, *Ann Rheum Dis* 59:750-751, 2000.
215. Helfgott S, Karlson E, Beckman E: Misinterpretation of serum transaminase elevation in "occult" myositis, *Am J Med* 95:447-449, 1993.
216. Bombardieri S, Clerico A, Riente L, et al: Circadian variations of serum myoglobin levels in normal subjects and patients with polymyositis, *Arthritis Rheum* 25:1419-1424, 1982.
217. Dalakas M: Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies, *Rheum Dis Clin North Am* 28:779-798, 2002.
218. Hilton-Jones D: Inflammatory muscle diseases, *Curr Opin Neurol* 14:591-596, 2001.
219. Mescam-Mancini L, et al: Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis, *Brain* 138:2485-2492, 2015.
220. Park J, et al: Magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy provide unique quantitative data useful in the longitudinal management of patients with dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 37:736-746, 1994.
221. Fraser D, et al: Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies, *J Rheumatol* 18:1693-1700, 1991.
222. Fraser D, Frank J, Dalakas M: Inflammatory myopathies: MR imaging and spectroscopy, *Radiology* 179:341-342, 1991.
223. Bartlett M, et al: Quantitative assessment of myositis in thigh muscles using magnetic resonance imaging, *Magn Reson Imaging* 17:183-191, 1999.
224. Selcen D, Stilling G, Engel A: The earliest pathologic alterations in dysferlinopathy, *Neurology* 56:1472-1481, 2001.
225. Figarella-Branger D, Pellissier J, Serratrice G, et al: Immunocytochemical study of the inflammatory forms of facioscapulohumeral myopathies and correlation with other types of myositis, *Ann Pathol* 9:100-108, 1989.
226. Kaido M, Arahata K, Hoffman E, et al: Muscle histology in Becker muscular dystrophy, *Muscle Nerve* 14:1067-1073, 1991.
227. Holt J, Lambert E: Heart disease as the presenting feature in myotonia atrophica, *Br Heart J* 26:433-436, 1964.
228. Angelini C, et al: The clinical spectrum of sarcoglycanopathies, *Neurology* 52:176-179, 1999.
229. DiMauro S: Introduction: mitochondrial encephalomyopathies, *Brain Pathol* 10:419-421, 2000.
230. Higuchi I, et al: The main HTLV-I-harboring cells in the muscles of viral carriers with polymyositis are not macrophages but CD4+ lymphocytes, *Acta Neuropathol* 92:358-361, 1996.
231. Drenckhahn D, Lüllmann-Rauch R: Experimental myopathy induced by amphiphilic cationic compounds including several psychotropic drugs, *Neuroscience* 4:549-562, 1979.
232. Dalakas M, et al: Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy, *N Engl J Med* 322:1098-1105, 1990.
233. Bunch T: Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup, *Arthritis Rheum* 24:45-48, 1981.
234. Bunch T, Worthington J, Combs J, et al: Azathioprine with prednisone for polymyositis: a controlled, clinical trial, *Ann Intern Med* 92:365-369, 1980.
235. Vencovský J, et al: Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis, *Scand J Rheumatol* 29:95-102, 2000.
236. Dalakas MC, et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis, *N Engl J Med* 329:1993-2000, 1993.
237. Oddis CV, et al: Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial, *Arthritis Rheum* 65:314-324, 2013.
238. Unger L, Kampf S, Luthke K, et al: Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis : differential effects in a real-life population, *Rheumatology (Oxford)* 53:1630-1638, 2014.
239. Basnayake C, Cash K, Blumbergs P, et al: Use of rituximab in histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis: a case series, *Clin Rheumatol* 34:371-377, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

240. Riley P, et al: Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis, *Rheumatology (Oxford)* 47:877-880, 2008.
241. Dastmalchi M, et al: A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies, *Ann Rheum Dis* 67:1670-1677, 2008.
242. Amato A, et al: A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis, *Ann Neurol* 70:427-436, 2011.
243. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, et al: Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study, *Neurology* 61:260-262, 2003.
244. Wiesinger G, et al: Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme, *Br J Rheumatol* 37:196-200, 1998.
245. Nader G, Lundberg I: Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle, *Curr Opin Rheumatol* 21:599-603, 2009.
246. Lundberg I, Vencovský J, Alexanderson H: Therapy of myositis: biological and physical, *Curr Opin Rheumatol* 26:704-711, 2014.
247. Wiesinger G, et al: Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients, *Br J Rheumatol* 37:1338-1342, 1998.
248. Gualano B, et al: Vascular Occlusion training for inclusion body myositis : a novel therapeutic approach, *J Vis Exp Jun* 5:1894, 2010.
249. Alexanderson H, Stenström C, Jenner G, et al: The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis, *Scand J Rheumatol* 29:295-301, 2000.
250. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al: Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 57:768-777, 2007.
251. Dastmalchi M, et al: Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel nonimmune-mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 57:1303-1310, 2007.
252. Nader G, et al: A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis, *Mol Med* 16:455-464, 2010.
253. Lundberg I, Nader G: Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease, *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:597-604, 2008.
254. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al: Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer, *Neurology* 91(10):e985-e994, 2018, Epub 2018 Aug 8.30089619.
255. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, et al: International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative, *Ann Rheum Dis* 76(5):792-801, 2017.

91

Síndromes de superposición

JONATHAN GRAF

PUNTOS CLAVE

- Hay cierta controversia sobre si las enfermedades solapadas del tejido conectivo, como la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), representan enfermedades distintas o realmente son la presentación incompleta de una enfermedad reumática clásica en evolución.
- Hay varios locus genéticos comunes sobresalientes que se asocian a diferentes enfermedades reumáticas con características clínicas solapadas en pacientes con EMTC y síndromes similares.
- Las serologías de determinados autoanticuerpos se correlacionan a menudo con signos, síntomas y pronósticos clínicos, lo que permite una fenotipificación más precisa de los pacientes con enfermedades superpuestas del tejido conectivo.
- La EMTC no tiene unas características distintivas singulares, aunque estas enfermedades constan a menudo de la superposición de características del lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la miositis inflamatoria y/o la artritis reumatoide.
- Una de las complicaciones más graves del síndrome solapado catalogado como EMTC es la hipertensión arterial pulmonar, que se asocia a una morbimortalidad importante.
- No hay estrategias normalizadas para el tratamiento de los pacientes con EMTC o con síndromes solapados; más bien, viene dictado por las manifestaciones de la enfermedad en órganos específicos y por su gravedad

Introducción

Uno de los retos habituales del tratamiento de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo (ETC) es diseñar una estrategia asistencial para aquellos cuyos signos o síntomas sugieren una enfermedad autoinmunitaria subyacente pero cuyas características clínicas no encajan nítidamente en una sola enfermedad o en un síndrome definido clásicamente. Uno de los motivos de esta ambigüedad diagnóstica es que las enfermedades reumáticas suelen definirse de forma descriptiva, aplicando criterios de clasificación que se basan principalmente en el reconocimiento de patrones clínicos y serológicos, más que en una sola prueba que sirva de referencia, lo que deja a muchos pacientes sin una denominación precisa para su enfermedad. Por ejemplo, un hombre que desarrolla un fenómeno de Raynaud de inicio tardío y enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el contexto de títulos altos de anticuerpos antinucleares (ANA) con un patrón nucleolar probablemente padezca una ETC subyacente, pero está menos claro cómo llamarla y cómo predecir si evolucionará hacia una enfermedad reumática clínicamente significativa. Resulta crucial comprender mejor las ETC solapadas para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes.

Antecedentes históricos

El concepto de la ETC solapada se comprende mejor en el contexto histórico de cómo se reconocieron y se definieron el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el prototipo de un síndrome de superposición. El lupus se describió originalmente en el siglo XIX como una enfermedad cutánea con hallazgos clínicos, anatómicos e histológicos distintivos[1]. A principios del siglo XX fue creciendo el número de pacientes con lupus y afectación de órganos internos, y de dichas observaciones surgió el concepto del LES como una enfermedad sistémica única con diversas manifestaciones clínicas, entre las que se encontraban las cutáneas en algunos pacientes[1]. Los avances posteriores en las pruebas serológicas, como la prueba de ANA fluorescente y la identificación de autoanticuerpos específicos para el ADN bicatenario humano, condujeron al concepto unificador más moderno del LES como una enfermedad inmunitaria más que anatómica[1].

En la década de 1960 y principios de 1970 los investigadores identificaron un subgrupo distinto de pacientes con LES atípico que mostraban un solapamiento de características del LES, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica (ES)[2,3]. Al igual que muchos de los pacientes con LES, presentaban autoanticuerpos frente a un antígeno ribonuclear macromolecular derivado de un extracto nuclear salino, el antígeno nuclear extraíble (ENA)[1]. La caracterización posterior del antígeno mediante tratamiento enzimático con tripsina y ribonucleasa puso de relieve que los pacientes con «LES atípico» reaccionaban a un componente diferente de la macromolécula, la proteína ribonuclear, que los pacientes con LES clásico[4]. Provistos de una descripción clínica y de una prueba serológica congruente, los investigadores describieron un nuevo síndrome de superposición, la *enfermedad mixta del tejido conectivo,* y sugirieron criterios de clasificación para facilitar la identificación de dichos pacientes para su estudio posterior[2]. Aunque esta clasificación lleva en uso más de 40 años, sigue habiendo cierto debate sobre si la EMTC es una enfermedad aislada o si puede ser una etapa intermedia de una enfermedad en evolución que a la larga es posible clasificar[5-9]. Además, la clasificación de la EMTC no describe adecuadamente a muchos pacientes que tienen características de solapamiento, o incompletas, de una o más enfermedades autoinmunitarias. Dada la limitación de nuestros conocimientos sobre los mecanismos moleculares que subyacen en dichas enfermedades, sigue sin estar claro si estos pacientes padecen una enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) definible y singular, una variante incompleta de una enfermedad reumática definida clásicamente o se trata de dos o más enfermedades autoinmunitarias independientes pero coexistentes.

Inmunogenética de los síndromes de superposición

Parece que la susceptibilidad genética contribuye significativamente al desarrollo de autoinmunidad sistémica. Dado que los pacientes con EMTC y otros síndromes de superposición presentan características clínicas y serológicas de múltiples enfermedades autoinmunitarias distintas, alelos de riesgo genético compartidos por numerosas

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 91.1 Locus de riesgo notable con múltiples enfermedades autoinmunitarias

Gen	Alelo(s) de riesgo	Enfermedades
HLA DRB1	HLADRB1 04:01 y otros con secuencia de aminoácidos consensuada de «epítopo» desde la posición 70 hasta la 74	AR EMTC
	HLADRB1 03:01 y 15:01	LES
	HLADRB1 11:04 (DR5)	ES
	HLADRB1 09:01 y 15:01	EMTC
PTPN22	R620W	LES, ES y polimiositis
STAT4	Rs757486	AR, LES y ES
IRF-5	Rs2004640	LES, ES, polimiositis, AR, artritis idiopática juvenil y SS

AR, artritis reumatoide; *EMTC*, enfermedad mixta del tejido conectivo; *ES*, esclerosis sistémica; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *SS*, síndrome de Sjögren.

enfermedades autoinmunitarias confieren también el riesgo para desarrollar estas enfermedades. Aunque se ha implicado a cientos de locus genéticos en los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS *genome-wide association studies*) de la autoinmunidad, unos pocos aumentan el riesgo de desarrollar numerosas enfermedades autoinmunitarias y muchos se agrupan en el interior de genes que tienen vías funcionales comunes que pueden tener un cometido en la patogenia de la enfermedad[10,11] (tabla 91.1).

Los polimorfismos en genes que codifican el complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA) son los que confieren el riesgo más significativo para desarrollar enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Parece que muchos de estos polimorfismos HLA aumentan la permisividad de la presentación de los autoantígenos a los receptores de linfocitos T afines. Quizá el que mejor está caracterizado es el epítopo compartido asociado a la artritis reumatoide (AR), presente con mayor frecuencia, aunque no de manera exclusiva, en el interior de la molécula HLA DR4, cuya presencia confiere un riesgo elevado para AR erosiva con positividad de anticuerpos citrulinados[12,13]. Por el contrario, el riesgo de desarrollar LES se ha asociado con más frecuencia al HLA DR3, mientras que la ES se ha asociado al HLA DR5[5,14-16].

Otros polimorfismos del HLA DR confieren un riesgo significativo para desarrollar EMTC y otros síndromes de superposición, pero no enfermedades como el LES o la ES, que comparten muchas de las características clínicas del solapamiento[5,14-16]. De hecho, estas asociaciones genéticas aportan pruebas de la exclusividad de la EMTC como enfermedad. Más concretamente, el HLA DRB1*04:01 permite identificar a los pacientes con EMTC cuyos fenotipos permanecen estables e indistinguibles del LES, la ES o la polimiositis[5]. También permiten identificar a una población de pacientes que desarrollan una poliartritis inflamatoria y erosiva indistinguible de la AR[5,14-17]. En algunos pacientes con EMTC, el DRB1*15:01 y el DRB1*09:01 también pueden conferir un riesgo significativo para desarrollar la enfermedad[18]. En un estudio independiente de pacientes suecos no solo se implicaba al DRB1*04 como alelo de susceptibilidad para EMTC, sino también a la homocigosidad para un polimorfismo específico del gen A del CMH clase I (MICA)[19].

La proteína tirosina fosfatasa N22 (PTPN22) es otro gen para el que los polimorfismos funcionales se asocian con fuerza a un riesgo elevado de múltiples trastornos autoinmunitarios. Varios estudios han mencionado que algunos polimorfismos, como el del alelo menor R620W, guardan relación no solo con el desarrollo de LES, sino también de ES y de polimiositis[20-28]. De igual modo, se ha mapeado el aumento del riesgo para múltiples enfermedades autoinmunitarias en locus situados dentro de genes implicados en la señalización intracelular y la transcripción. Uno de estos ejemplos es el STAT4, que se activa a través de la vía de señalización de la cinasa Janus. El alelo rs757486 de STAT4 se ha vinculado firmemente con el desarrollo de AR, LES y ES, enfermedades con características clínicas que se solapan en pacientes con EMTC y EITC[29-33].

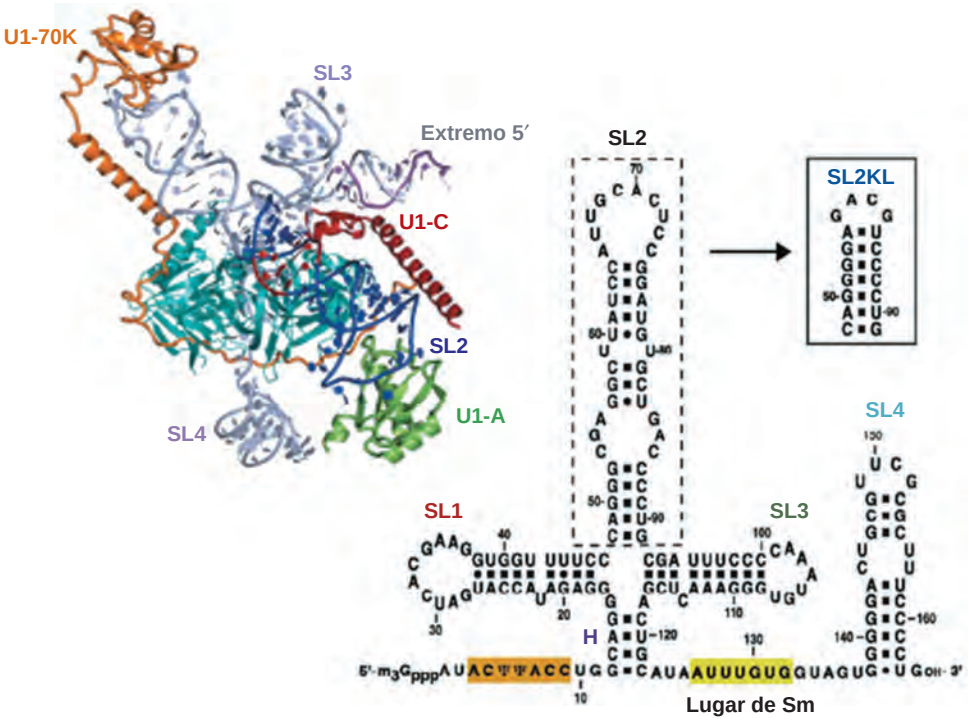
Otro ejemplo es el factor 5 regulador del interferón (IRF-5), uno de una serie de factores de transcripción activados como parte de la respuesta inmunitaria innata a infecciones víricas. La regulación al alza de genes inducibles por el interferón es uno de los sellos distintivos genómicos de los pacientes con LES activa, miositis y ES, cuyas características clínicas se solapan en muchos pacientes con ETC. Los polimorfismos en el IRF-5 se asocian en numerosos estudios a través de muchas raíces étnicas diferentes al desarrollo de LES y posiblemente a algunas de sus manifestaciones clínicas más específicas[34]. De hecho, polimorfismos diferentes confieren mayor riesgo de LES en poblaciones distintas de pacientes, lo que podría explicar las variaciones en el espectro clínico general entre las diferentes poblaciones étnicas[34-39]. Algunos de los mismos polimorfismos de nucleótido único que confieren mayor riesgo para LES también se han asociado independientemente a otra enfermedad autoinmunitaria que incluye ES, miositis inflamatoria, artritis idiopática juvenil, AR y síndrome de Sjögren[31-33,40-49].

Autoanticuerpos en los síndromes de superposición

La producción de autoanticuerpos es una característica sobresaliente de los pacientes con ETC solapadas, como la EMTC[50-52]. En muchos casos la respuesta de autoanticuerpos en los pacientes con ETC solapadas se dirige contra los mismos autoantígenos que los descritos en los pacientes con enfermedades reumáticas más clásicas, como el LES o la ES. Por definición, los ANA se observan en casi todos los pacientes con EMTC y también se mencionan en el 58-100% de los pacientes con EITC[53-57]. Entre los ejemplos de ANA específicos presentes en la EITC están los anticuerpos contra el antígeno Ro (SS-A), mencionados en el 8-30% de los pacientes, y contra la topoisomerasa 1 (Scl-70), particularmente en los pacientes con solapamientos y características clínicas de esclerodermia limitada y ES[53,57,58].

A menudo esta respuesta de autoanticuerpos se dirige contra antígenos singulares o epítopos distintos en autoantígenos más ubicuos y puede guardar relación con características clínicas específicas y/o el pronóstico. Estas dianas antigénicas suelen ser macromoléculas complejas compuestas de polipéptidos y ácidos nucleicos que están implicados en los cortes y empalmes, la transcripción u otra maquinaria molecular esencial para la función celular[50,54,56,59,60]. Una subunidad particular de la molécula del espliceosoma humano, la proteína ribonuclear nuclear pequeña U1 (U1snRP), es una diana de la autoinmunidad en pacientes con LES, EMTC y otras ETC[50,52,61,62] (fig. 91.1). Consta de una molécula de ARN rica en uridina y de un núcleo de proteínas dirigido por anticuerpos anti-Smith en los pacientes con LES[63]. La U1snRP contiene también un fragmento separado que consta de tres proteínas, A, C y 70K, que es reconocido por los anticuerpos en los pacientes con EMTC y, en menor medida, por aquellos con LES[51,52,62]. Estos anticuerpos, conocidos como *anti-RNP,* son un requisito para clasificar a los pacientes con EMTC en función de los criterios establecidos, pero también están presentes en el 23-39% de los pacientes con LES[51,64,65]. Algunas pruebas sugieren que la respuesta de anticuerpos anti-RNP se dirige contra epítopos diferentes en los pacientes con EMTC que en aquellos con LES[3,66].

La identificación de autoanticuerpos adicionales y de sus dianas ha permitido caracterizar mejor a los pacientes con ETC definidas clásicamente y con EITC. Además, la especificidad de los autoanticuerpos en los pacientes con EITC proporciona información descriptiva y pronóstica sobre la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, incluyendo la presencia o ausencia de la afectación de un órgano interno concreto (tabla 91.2). Por ejemplo, entre los pacientes con síndromes de



● **Fig. 91.1** Anatomía del espliceosoma. El espliceosoma consta de cinco ARN nucleares pequeños (ARNsn) que forman complejos con proteínas para formar una partícula de ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP). Esta estructura subcelular es responsable de cortar y empalmar intrones desde el pre-ARNm para formar ARN mensajero (ARNm) a través del lugar de reconocimiento de corte y empalme 59. Los anticuerpos contra varios de los constituyentes del espliceosoma son un rasgo común de los trastornos reumáticos autoinmunitarios, con tendencia a asociarse a perfiles clínicos diferentes (v. tabla 86.2). La partícula de RNP nuclear pequeña U1 (U1snRNP) del espliceosoma está compuesta de U1 ARN, proteínas de RNP (70 kDa, A y C) y proteína Sm comunes (B′B, D, E, F y G). La estructura del U1 ARN consta de ARN monocatenario y ARN bicatenario denominados *bucles troncales I, II, III y IV*. Un mapa de la densidad de electrones del núcleo funcional de la U1snRNP con una resolución de 5,5 A ha permitido visualizar espacialmente el ARN y la colocación de las siete proteínas Sm, el U1-C y el U1-70K dentro del mapa. Una característica sorprendente es el polipéptido amino (N)-terminal del U1-70K, que se extiende a lo largo de una distancia de 180 A desde su dominio de unión al ARN, se envuelve alrededor del dominio central que consta de las siete proteínas Sm y contacta finalmente con el U1-C, crucial para el reconocimiento del lugar de corte y empalme 59. (Modificado de Newman J: Structural studies of the spliceosome. *Curr Opin Struct Biol* 20:82-89, 2010; y Pomeranz AD: Crystal structure of human spliceosomal U1snRNP at 5.5 A resolution. *Nature* 458:457-480, 2009.)

superposición de miositis inflamatoria, aquellos con anticuerpos contra el antígeno PM/Scl tienen más probabilidades de exhibir características clínicas de una esclerosis limitada o ES y de EPI[51,53]. Del mismo modo, una subpoblación de pacientes con miositis y anticuerpos que se dirigen contra el antígeno Ku exhibe indicios de una enfermedad pulmonar autoinmunitaria solapada, incluyendo tanto fibrosis pulmonar como hipertensión pulmonar[67,68]. Por el contrario, los anticuerpos descritos recientemente contra el factor 5 de diferenciación del melanoma (MDA5) identifican a un subgrupo más amiopático de pacientes, con un solapamiento de dermatomiositis y de EPI. En estos pacientes el exantema cutáneo característico puede tener una naturaleza más ulcerativa que la que se observa normalmente en otras formas de dermatomiositis y la presencia de anticuerpos anti-MDA5 predice una evolución más progresiva y refractaria de la EPI (fig. 91.2).

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Controversia

Descrita originalmente hace más de cuatro décadas, el concepto de EMTC como una enfermedad singular sigue siendo motivo de controversia hasta nuestros días. Los expertos a ambos lados de este debate se han enfrentado entre sí en ediciones especiales de revistas científicas dedicadas a este tema[69,70]. La descripción original de la EMTC se escogió de una sola cohorte de pacientes con LES que se comportaban clínicamente de manera distinta que el resto de sus compañeros. Este subgrupo mostraba características solapadas de numerosas ETC, como el LES, la miositis inflamatoria, la ES y la AR[2]. Los anticuerpos anti-RNP eran prevalentes en este subgrupo, pero no exclusivos, y ayudaban a diferenciar la EMTC de otras enfermedades, como el LES.

Como norma general, estos pacientes se describían con una evolución «más leve» de la enfermedad que los pacientes con una LES más típica, es decir, una incidencia de glomerulonefritis menor, daños orgánicos internos menos graves y un pronóstico más benigno, con tasas de supervivencia favorables en comparación con las de otras ETC[71]. Algunos estudios han arrojado dudas sobre estas impresiones iniciales y han mencionado desenlaces más graves y un pronóstico peor del previamente pensado. Muchos de estos estudios cuestionan también la estabilidad del fenotipo clínico de la EMTC, mencionando tasas más altas de evolución desde la EMTC hasta enfermedades reumáticas bien definidas, como el LES o la ES, y con peores desenlaces[5,9].

Estabilidad fenotípica

Los resultados de estudios metodológicamente más sólidos y recientes han desafiado a los primeros artículos y cuestionan tanto la naturaleza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado para Francisco Rivas Flor (frivasf87@gmail.com) en 12th of October University Hospital de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 07, 2022.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 91.2 Especificidades notables de anticuerpos en los síndromes de superposición de la enfermedad del tejido conectivo

Autoanticuerpo	Asociación con ETC	Fenotipo clínico
Anti-SS-A (52 kDa)	SS, LES, ES y MII	Miositis, EPI, CBP y HAI
Anti-SS-A (60 kDa)	SS, LES, ES y MII	QCS
Anti-U1-RNP	LES y EMTC	Artritis, FR, miositis, fibrosis cutánea y EPI
Anti-Scl-70	ES	Afectación cutánea difusa y de órganos internos y EPI
Anti-RNA pol III	ES	Fibrosis cutánea difusa y crisis renal
Anti-centrómero	ES	Esclerodermia limitada, FR, HTp y CBP
Anti-Th/To	ES	Esclerodermia limitada
Anti-U3-RNP/fibrilarina	ES	Esclerodermia difusa
Anti-PM/Scl	ES y MII	Superposición ES/miositis
Anticuerpos antimitocondriales	ES y SS	Cirrosis biliar
Anti-SRP	MII	Miositis necrotizante y afectación muscular extraesquelética
Anti-HMG-CoA reductasa	MII	Miopatía necrotizante inmunomediada
Anticuerpos antiamino acil ARNt sintetasa	MII solapada	«Manos de mecánico», FR, fiebre, EPI y miositis
Anti-TIF1γ	MII	Dermatomiositis y miositis asociada a cáncer
Anti-NXP2	MII	Dermatomiositis juvenil, miositis asociada a cáncer y miopatía distal
Anti-MI2	MII	Dermatomiositis
Anti-MDA5	MII solapada	Dermatomiositis amiopática, úlceras cutáneas y EPI
Anti-Ku	MII solapada	Miositis, EPI y HTp
Anticélula endotelial	EMTC	HTp

CBP, cirrosis biliar primaria; *EMTC*, enfermedad mixta del tejido conectivo; *EPI*, enfermedad pulmonar intersticial; *ES*, esclerosis sistémica; *ETC*, enfermedad del tejido conectivo; *FR*, fenómeno de Raynaud; *HAI*, hepatitis autoinmunitaria; *HTp*, hipertensión pulmonar; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *MII*, miopatía inflamatoria idiopática; *QCS*, queratoconjuntivitis seca; *SS*, síndrome de Sjögren.

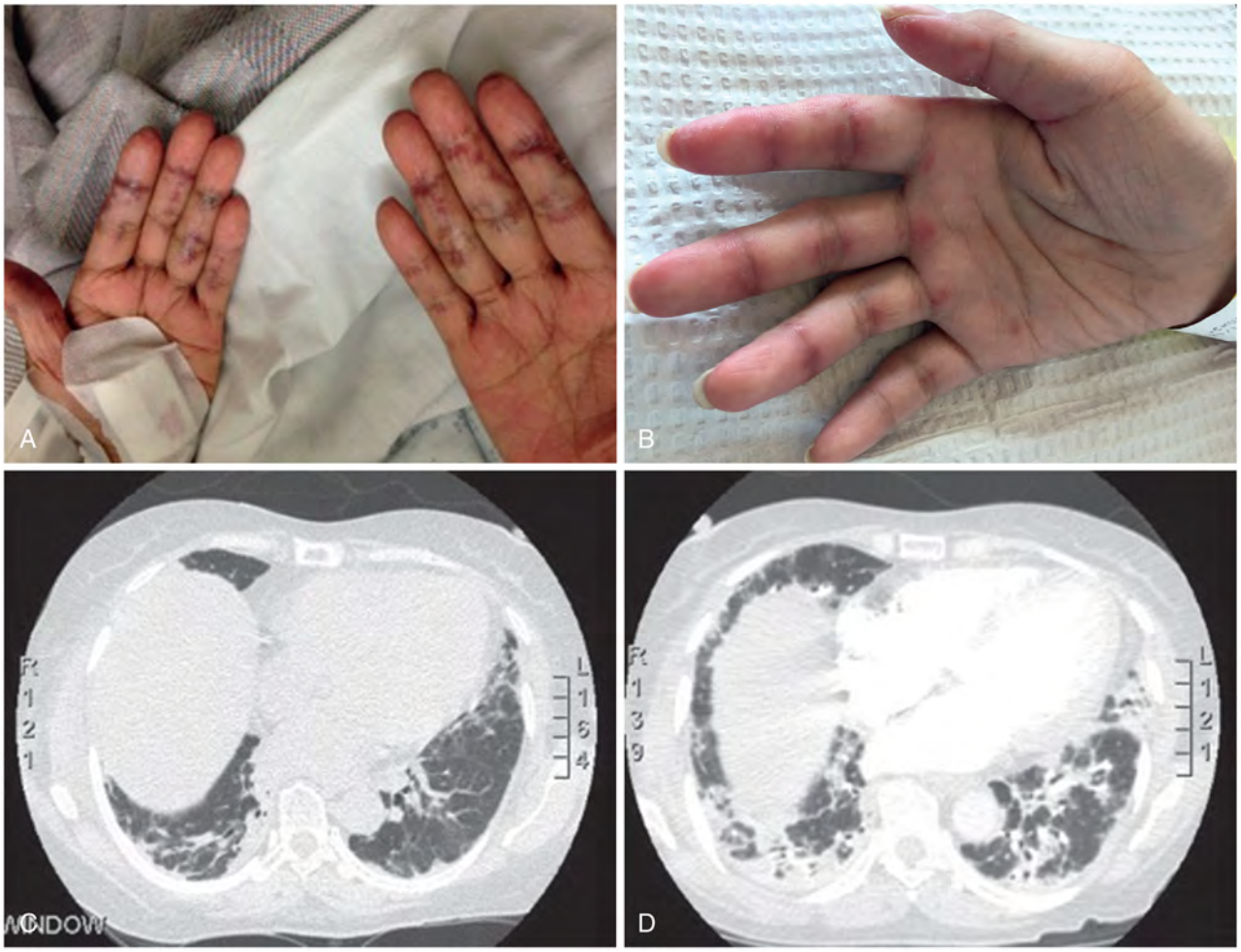
benigna como la inestabilidad fenotípica de la EMTC. Entre estos estudios se incluye un estudio poblacional grande realizado a lo largo de tres décadas en el que no solo se mencionaba una tasa de mortalidad global similar en la EMTC y la población general, sino también que solamente una minoría de pacientes clasificados originalmente como con EMTC evolucionaba alguna vez hacia otra enfermedad reumática[71]. En otra cohorte observacional grande de 118 pacientes con EMTC se observaba que solamente el 12% evolucionaban hacia otra ETC bien definida a lo largo de una media de 17 años[17]. Los pacientes se encuadraban en una evolución hacia EMTC cuando desarrollaban características clínicas nuevas de una enfermedad reumática bien definida, junto a un cambio equiparable en el perfil de autoanticuerpos[17]. Estos hallazgos corroboran lo de otros artículos que sugieren que la EMTC es una entidad distinta, no solo un paso intermedio en la evolución a otras ETC[72]. Estas conclusiones son importantes, ya que algunos piensan que el diagnóstico de EMTC tiene relevancia pronóstica, determina la asistencia clínica y mejora potencialmente los resultados de los pacientes[73].

Epidemiología y clasificación

La EMTC es infrecuente, con una tasa de incidencia que oscila entre 0,2 y 1,9/100.000 pacientes-año[71,74]. Como en el LES, hay un desequilibrio sorprendente en la prevalencia de la EMTC entre ambos sexos, pues afecta a las mujeres con una frecuencia 5-10 veces mayor que a los hombres[72,75]. Hay pocos datos que describan la predisposición étnica o racial hacia la enfermedad. Tras la descripción original de Sharp de la EMTC y la publicación posterior de los criterios de clasificación, se han desarrollado otras tres series de criterios para clasificar a los pacientes con EMTC (tabla 91.3). Cada una exige la presencia de anticuerpos anti-RNP como requisito. Aunque la mayor parte del resto de características clínicas son similares entre las diferentes series de criterios, cada una aporta su valor específico diferencial, lo que conduce a una clasificación inconsistente de algunos pacientes que cumplen criterios para la EMTC con una o más series pero no con otras. Dos estudios diferentes de pacientes con un diagnóstico clínico de EMTC observaron que los criterios propuestos por Alarcón-Segovia y Kasukawa eran los más sensibles, mientras que los de Sharp resultaban los menos sensibles[71,72].

Características clínicas

La EMTC carece de rasgos distintivos singulares dado que, por naturaleza, es un síndrome de superposición. La EMTC puede comenzar por cualquiera de sus características solapadas del LES, la ES, la miositis inflamatoria o la AR, y estas características clínicas pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad[3] (tabla 91.4). Entre las manifestaciones clínicas que se mencionan con más frecuencia destacan el fenómeno de Raynaud, la esclerodactilia, la tumefacción de las manos y las poliartritis/artralgias[3,59]. Otros hallazgos menos frecuentes son nefritis, adenopatías y alopecia, que se asocian más característicamente al LES[4].



● **Fig. 91.2** (A y B) Ejemplos de exantemas cutáneos ulcerados en la superficie palmar de dos pacientes con anti-MDA5 asociado a un síndrome de superposición. (C y D) Progresión de la fibrosis pulmonar intersticial en el transcurso de unos pocos meses en un paciente con anti-MDA5 asociado a un síndrome de superposición.

Afectación articular

El espectro de la afectación articular en la EMTC varía desde una poliartritis simétrica leve no erosiva, comparable a la que se observa en el LES, hasta una poliartritis más grave, erosiva y potencialmente destructiva, prácticamente indistinguible de la AR[76,77]. Las poliartralgias y la artritis son frecuentes y están presentes en las fases tempranas de la enfermedad; afectan al 60-95% de los pacientes con EMTC[3,59]. Muchos de estos pacientes tienen factor reumatoide positivo y unos pocos presentan incluso autoanticuerpos específicos de la AR contra las proteínas citrulinadas[78,79]. Cuando estos pacientes seropositivos se presentan con poliartritis erosiva, puede ser difícil distinguirlos de los pacientes con AR, a menos o hasta que se manifiesten otros rasgos solapados.

Afectación cutánea

El fenómeno de Raynaud es uno de los hallazgos más prevalentes en los pacientes con EMTC y parece que ocurre hasta en el 75-90% a lo largo de la evolución de la enfermedad (fig. 91.3A). A menudo es un síntoma precoz que impulsa al paciente a solicitar una consulta médica o puede ser un signo detectado por el médico al evaluar al paciente. En ocasiones puede manifestarse incluso meses o años antes de la aparición de otros hallazgos clínicos típicos de la EMTC[2,71]. Otro hallazgo frecuente es la tumefacción de la mano y de los dedos, asociada a menudo al fenómeno de Raynaud (fig. 91.3B). El aspecto de la tumefacción digital y del fenómeno de Raynaud puede parecerse al de la ES, particularmente en su fase esclerodérmica precoz, y también se ha mencionado la presencia de esclerodactilia, esclerodermia proximal, úlceras digitales y calcinosis[59]. La capilaroscopia del pliegue ungueal revela con frecuencia bucles capilares dilatados, ausencias capilares y malformaciones vasculares similares a las observadas en la ES o la miositis inflamatoria[80] (fig. 91.4). De hecho, la presencia de capilares periungueales anormales es uno de los hallazgos más específicos en los pacientes cuyo fenotipo de EMTC se mantiene estable con el tiempo. Con menos frecuencia, los pacientes con EMTC pueden experimentar exantemas cutáneos parecidos a los del LES y la dermatomiositis, fotosensibilidad y úlceras bucales.

Manifestaciones pulmonares

Aunque la EMTC se considera una enfermedad más leve que otras ETC, puede ocasionar daños orgánicos graves y potencialmente mortales, particularmente en lo que respecta al pulmón. En conjunto, la afectación pulmonar se observa hasta en el 85% de los pacientes con EMTC[3,81]. La EPI explica la mayoría de los casos de afectación pulmonar y se manifiesta con un patrón similar al observado en otras ETC, como la ES y la miositis inflamatoria[82-85]. En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), las características predominantes son las opacidades «en vidrio esmerilado», normalmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con una distribución basilar y periférica, respetando en parte la zona subpleural, imitando sobre todo un patrón de neumonitis intersticial inespecífica[81,82,85,86] (fig. 91.5). Con frecuencia se observan también engrosamiento septal intralobular, reticulación y nódulos subpleurales[85,87]. También puede apreciarse un patrón radiográfico menos común parecido al de la neumonitis intersticial usual que aparece en la TCAR como una fibrosis más intensa, con grados variables «en panal de abeja», bronquiectasias por tracción y una escasez relativa de opacidades «en vidrio esmerilado»[84-86].

Algunos pacientes con EMTC y EPI están asintomáticos[83] y otros manifiestan síntomas, entre los que destacan tos y empeoramiento de la disnea. El grado de fibrosis puede oscilar de leve a grave y, según un estudio, casi el 20% de los pacientes con EPI se catalogan con una fibrosis grave en la TCAR[87]. En otros se sugiere que la mayor parte de la fibrosis pulmonar asociada a la EMTC es leve, aunque puede empeorar en el transcurso de la enfermedad y causar un declive de la función pulmonar y un aumento de la mortalidad[88]. A medida que progresa la EPI, las pruebas funcionales pulmonares revelan una enfermedad pulmonar restrictiva y un descenso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, hallazgos que se incorporan a los criterios de clasificación de la EMTC propuestos por Kasukawa.

Posiblemente la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es la manifestación pulmonar de mayor relevancia clínica de la EMTC. Los artículos publicados indican que afecta al 3,4-23,8% de los pacientes, dependiendo del estudio citado, los métodos usados para clasificar a los pacientes con EMTC y HAP y la modalidad de cribado empleada para detectar la HAP[79,89]. La etiología de la HAP en la EMTC es similar a la de otros cuadros relacionados, como la esclerodermia limitada y la ES, y puede manifestarse como una arteriopatía primaria o ser secundaria a una EPI y una fibrosis de base[90,91]. Desde el punto de vista histopatológico, la arteriopatía se debe a proliferación de la íntima e hipertrofia de la capa media de los vasos (fig. 91.6). Otras causas de HAP, aunque menos frecuentes, pueden ser la enfermedad tromboembólica pulmonar y la disfunción poscapilar del ventrículo izquierdo[90].

La HAP es la causa más importante de mortalidad en los pacientes con EMTC, incluso con los recientes avances en la farmacoterapia[75,92,93].

TABLA 91.3 Ejemplos de enfermedad mixta del tejido conectivo

Criterios	Alarcón-Segovia	Kahn	Kasukawa
Serología (debe estar presente)	Título de anti-RNP ≥1:1.600	Anti-RNP con moteado de ANA >1:1.200	Anti-RNP positivos
Criterios clínicos	≥3 criterios clínicos:	Fenómeno de Raynaud **Y** ≥2 criterios clínicos restantes:	≥1 criterio de hallazgos comunes y ≥1 signo de 2/3 de superposición de enfermedad (LES, ES y polimiositis)
	Manos hinchadas	Dedos de las manos hinchados	Hallazgos comunes: 1. Fenómeno de Raynaud 2. Manos o dedos de las manos hinchados
	Sinovitis	Sinovitis	Hallazgos tipo lupus: 1. Poliartritis 2. Adenopatías 3. Eritema facial 4. Pericarditis o pleuritis 5. Leucopenia o trombocitopenia
	Miositis	Miositis	Hallazgos tipo ES: 1. Esclerodactilia 2. Fibrosis pulmonar, patrón restrictivo en las pruebas funcionales pulmonares o disminución de la DLCO 3. Hipomotilidad o dilatación esofágica
	Esclerodactilia		Hallazgos tipo polimiositis: 1. Debilidad muscular 2. Elevación de creatina cinasa 3. Patrón miogénico en la electromiografía
	Fenómeno de Raynaud		
Notas adicionales	Si hay una tumefacción simultánea de las manos, fenómeno de Raynaud y esclerodactilia, deben estar presentes también sinovitis y/o miositis para cumplir los criterios clínicos		

ANA, anticuerpos antinucleares; *DLCO*, capacidad de difusión del monóxido de carbono; *ES*, esclerosis sistémica; *LES*, lupus eritematoso sistémico; *RNP*, partícula de ribonucleoproteína.

Un estudio realizó un seguimiento de 179 pacientes, 25 de los cuales habían sido diagnosticados de HAP. Estos 25 pacientes con HAP tenían una mortalidad a los 5 años notablemente menor (73%) que los otros 154 sin HAP (96%)[94]. Curiosamente, estos autores observaron mayor prevalencia de anticuerpos anticélulas endoteliales en los pacientes con EMTC y HAP en comparación con aquellos sin HAP[94]. Otro estudio que siguió a 201 casos de EMTC a lo largo de 12 años observó que uno de cada seis pacientes diagnosticados de HAP fallecieron de su enfermedad[79].

TABLA 91.4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad mixta del tejido conectivo

Órgano	Manifestación clínica
OM	Artritis (puede ser erosiva)
Piel	FR, manos hinchadas, esclerodactilia y úlceras digitales
Pulmonar	EPI (NINE > NIU) y HTp
Cardiovascular	Pericarditis, prolapso de la válvula mitral, bloqueo cardiaco y miocardiopatía
Gastrointestinal	ERGE, disfagia, hemorragia digestiva y neumatosis intestinal
Riñón	GMN membranosa, GMN proliferativa difusa, crisis renal, MAT y nefritis intersticial

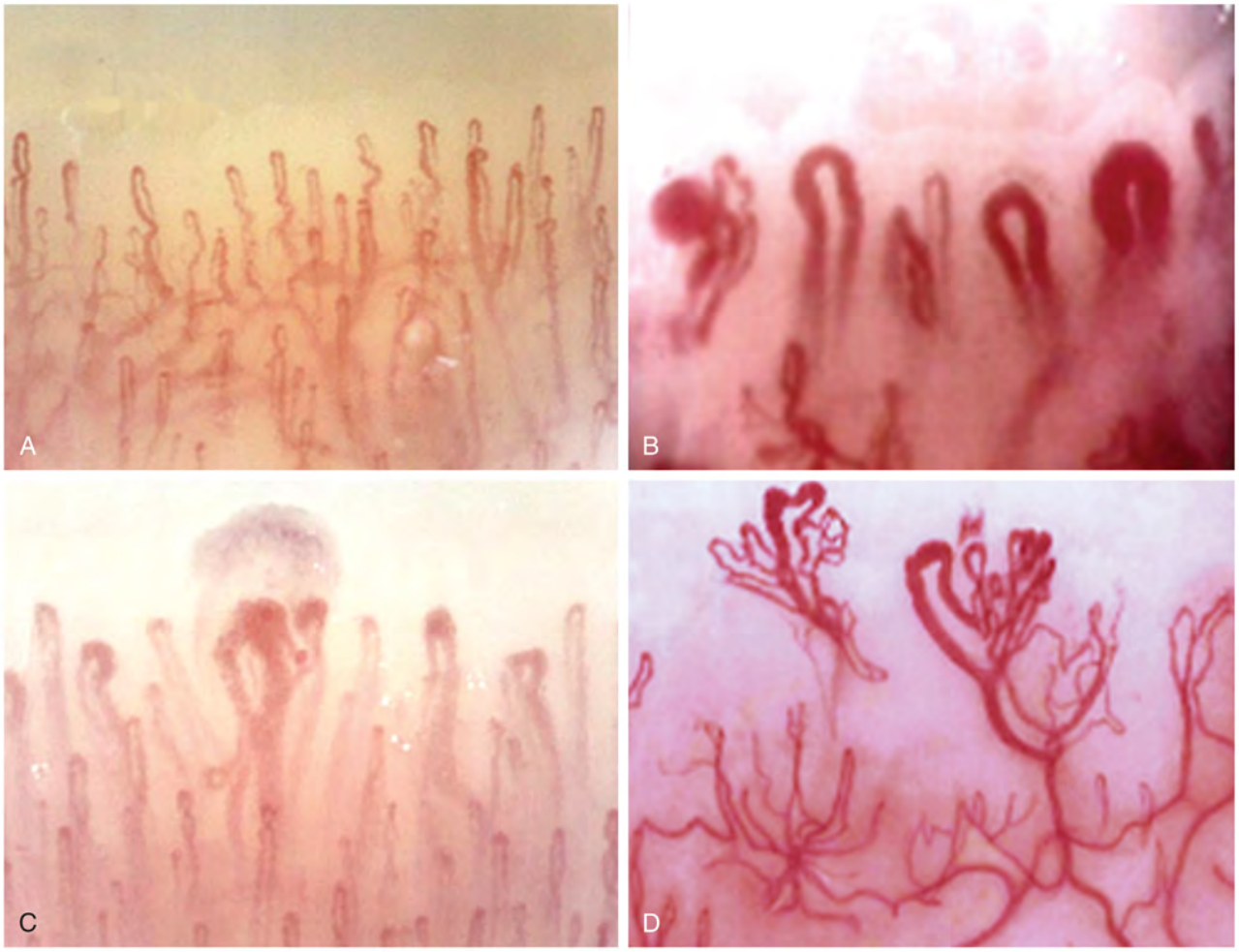
EPI, enfermedad pulmonar intersticial; *ERGE,* enfermedad por reflujo gastroesofágico; *FR,* fenómeno de Raynaud; *GMN,* glomerulonefritis; *HTp,* hipertensión pulmonar; *MAT,* microangiopatía trombótica; *NINE,* neumonitis intersticial inespecífica; *NIU,* neumonitis intersticial usual; *OM,* osteomuscular.

Riñón

La EMTC afecta a los riñones en el 25-40% de los pacientes[3,95]. En muchos casos esta afectación es leve, los pacientes suelen estar asintomáticos y la prevalencia de nefropatía grave resulta infrecuente[3]. La glomerulonefritis (GMN) membranosa es la lesión anatomopatológica más frecuente y a menudo se asocia al depósito de inmunocomplejos en el mesangio y/o el espacio subepitelial[95-97]. Sin embargo, el espectro de la anatomía patológica puede ir desde una GMN mesangial leve hasta una GMN proliferativa difusa más grave, con depósitos inmunitarios subendoteliales, semilunas celulares e hipocomplementemia[95,96,98]. Los niños con EMTC muestran una prevalencia relativamente mayor de GMN proliferativa que los adultos, lo que tiene importancia tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de sus nefropatías[98]. En raras ocasiones los pacientes con EMTC pueden experimentar hipertensión maligna, lesión renal aguda y anemia hemolítica microangiopática, parecido a la que se observa en la crisis renal asociada a la ES[3,96,99,100]. También se ha mencionado la posibilidad de nefritis intersticial, microangiopatía trombótica y glomerulopatía colapsante[101]. El pronóstico global de los pacientes adultos con EMTC y nefropatía es excelente, aunque varios estudios han demostrado que hasta el 14% de los pacientes con afectación renal, en particular aquellos con GMN proliferativa, pueden progresar hacia una nefropatía terminal[95].

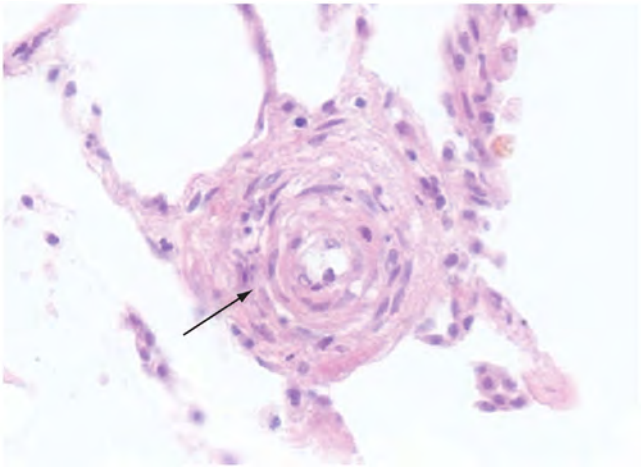
● **Fig. 91.3** (A) Fenómeno de Raynaud en los pies de un paciente con una enfermedad de superposición del tejido conectivo. (B) Dedos de las manos hinchados en un paciente con un brote agudo de enfermedad mixta del tejido conectivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 91.4** Capilaroscopia del pliegue ungueal en pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad mixta del tejido conectivo. (A) Capilares normales. (B) Paciente con esclerosis sistémica y enfermedad mixta del tejido conectivo que muestra bucles capilares dilatados y engrosados. (C) Esclerodermia precoz con capilares irregulares y marginación leve. (D) Esclerodermia avanzada con marginación capilar y neoangiogénesis. (Modificado de Cutolo M: Capillaroscopy as an outcome measure for clinical trials on the peripheral vasculopathy in SSc—is it useful? *Int J Rheumatol* 2010.)

● **Fig. 91.5** Tomografía computarizada de alta resolución de un paciente con miositis solapada que muestra el patrón de neumonitis intersticial inespecífica basilar característico, con opacidades periféricas «en vidrio esmerilado» y que respeta relativamente la región subpleural.



● **Fig. 91.6** Arteriopatía de vasos pequeños en la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo. La *flecha* indica proliferación de la íntima e hipertrofia medial. (Tomado de Bull TM, et al: Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am* 31:451-464, 2005.)

Sistema cardiovascular

La afectación cardiaca es frecuente y puede detectarse en el 24-63% de los pacientes con EMTC, según una revisión sistemática de la bibliografía[102]. Esta amplia variación entre los estudios puede atribuirse, al menos en parte, a cómo se define y se detecta la cardiopatía[3,75,89,102-104]. La manifestación cardiaca más frecuente es la pericarditis, que puede afectar al 30-43% de los pacientes[75,89,102]. Aunque los derrames pericárdicos suelen ser silentes, al igual que en la ES de manera parecida a los que se asocian a EMTC, rara vez son lo suficientemente importantes para causar una fisiología de taponamiento y de compromiso hemodinámico[105-108]. Aparte de la pericarditis, la EMTC puede afectar al resto de las capas del corazón. Se han descrito cardiopatías valvulares, en especial prolapso de la válvula mitral[103,109]. Otros estudios mencionan indicios de anomalías del sistema de conducción, desde un retraso asintomático de la conducción interventricular en el ecocardiograma hasta un bloqueo cardiaco completo, disfunción miocárdica y miocarditis, y anomalías de llenado del ventrículo izquierdo[109,110]. La miocardiopatía, la disfunción sistólica de los ventrículos izquierdo y derecho y la insuficiencia cardiaca congestiva pueden deberse a varios mecanismos, incluida la HAP, la hiperplasia de la íntima y la arteriopatía de las arterias coronarias, así como la miocarditis franca[103,109-111].

Tubo digestivo

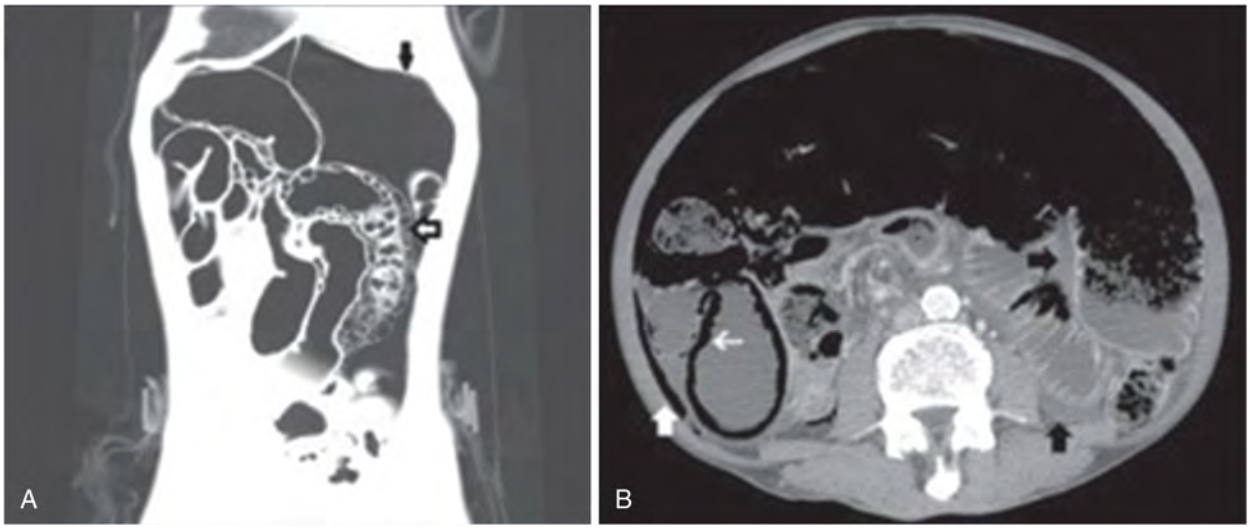
Las complicaciones gastrointestinales de la EMTC se solapan notablemente con las de la ES. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y la disfagia son, con mucho, las más frecuentes; se mencionan hasta en el 77% y el 61%, respectivamente, de los pacientes con ES, EMTC y EITC[112]. Estos porcentajes eran algo menores, pero aún bastante significativos, en un estudio limitado a pacientes con EMTC, con un 48% de pacientes que experimentaban pirosis y un 38% con disfagia[113]. La EMTC puede afectar tanto al tercio superior del esófago, que alberga músculo estriado, como a los dos tercios inferiores, que constan fundamentalmente de músculo liso. La manometría esofágica revela en ocasiones anomalías de la presión del esfínter esofágico inferior, disminución de la amplitud y reducción de la coordinación de las ondas peristálticas a lo largo del cuerpo esofágico y, en menos ocasiones, disminución de la presión del esfínter esofágico superior[3,114]. La disfunción esofágica asociada a la EMTC parece menos grave que la que se observa en la ES y muchos pacientes tienen solamente una afectación leve o incluso están asintomáticos[114], Curiosamente, en un estudio se observaba mayor prevalencia de EPI en la TC de los pacientes que presentaban datos radiográficos de dilatación esofágica o pruebas clínicas de dismotilidad, lo que sugiere que la aspiración crónica puede contribuir, al menos en parte, a la enfermedad del parénquima pulmonar[115].

La EMTC puede afectar también a cualquier otro componente del tubo digestivo. La hemorragia digestiva secundaria a vasculitis puede ocurrir prácticamente a lo largo de toda su longitud, incluyendo al duodeno, el intestino delgado y el colon[116,117]. Algunos de estos casos han respondido al tratamiento inmunosupresor, mientras que otros han experimentado complicaciones mortales[116,117]. También se han mencionado casos de isquemia mesentérica, colitis, hemorragia digestiva y perforación intestinal con peritonitis[3].

La neumatosis intestinal es una complicación infrecuente de la EMTC y la ES y puede tener mal pronóstico, si bien puede presentar una evolución más benigna en pacientes con ETC con pruebas de aire intraabdominal pero sin peritonitis clínica[118] (fig. 91.7). Se desconoce la etiología de la neumatosis intestinal, pero una causa puede asociarse a sobrecrecimiento bacteriano y a una producción excesiva de hidrógeno, lo que puede conducir a fugas de gas luminal hacia la pared intestinal[118]. Muchos de estos pacientes pueden tratarse de forma conservadora con oxígeno y medidas de apoyo[118-120]. Otras manifestaciones digestivas son hemoperitoneo, hematobilia, pancreatitis, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria y enteropatía pierdeproteínas[121-125].

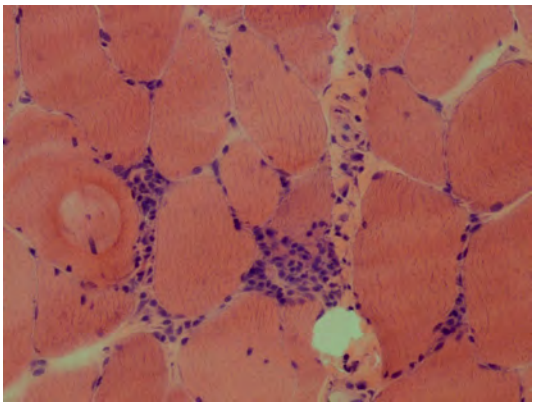
Afectación muscular

La miositis inflamatoria es una característica solapada distintiva y parte de la descripción original de la EMTC[2]. Aproximadamente el 80-90% de los pacientes con EMTC tienen afectación muscular de un tipo u otro[3]. Las mialgias son frecuentes, a menudo sin debilidad demostrable, o anomalías de los valores de creatina cinasa (CK), de las pruebas de imagen o de las pruebas de electromiografía. La miositis inflamatoria,



● **Fig. 91.7** (A) Tomografía computarizada que demuestra la presencia de aire libre en la cavidad abdominal de un paciente con enfermedad mixta del tejido conectivo y neumatosis intestinal. Se evidencia una neumatosis extensa que incluye bolsas de aire submucosas y subserosas *(flecha blanca)* y aire extraluminal *(flecha negra)*. (B) Se identifica la presencia de aire intramural circunferencial (submucoso y subseroso) en la porción proximal del colon derecho *(flecha blanca fina)* como neumoperitoneo *(flecha blanca gruesa)*. (Tomado de Kinjo M: Lurking in the wall: Pneumatosis cystoides intestinalis with scleroderma. *Am J Med* 129:382-383, 2016.)[148]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 91.8** Características histológicas de la polimiositis que pueden apreciarse en la esclerosis sistémica y en la enfermedad mixta del tejido conectivo: infiltrados inflamatorios que rodean e invaden las fibras no necróticas, con hematoxilina y eosina. (Tomado de Dimachkie MM. Idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 231(1-2):32-42, 2011.)

cuando está presente, puede oscilar desde elevaciones asintomáticas en el suero de enzimas musculares hasta características clínicas similares a la polimiositis, destacando la debilidad muscular proximal simétrica y la elevación de la CK. La evaluación diagnóstica puede revelar rasgos miopáticos inespecíficos en la electromiografía e indicios de edema en la musculatura proximal en las imágenes de resonancia magnética STIR potenciadas en T1 y en las imágenes T2 con supresión de grasa. Las biopsias musculares pueden ser indistinguibles de las observadas en pacientes con polimiositis o dermatomiositis y a veces pueden tener características histopatológicas de ambas enfermedades simultáneamente, incluyendo un infiltrado endomisial de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ y un infiltrado perivascular simultáneo de linfocitos T $CD4^+$ y linfocitos B[126] (fig. 91.8). Aunque muchos pacientes con EMTC presentan una enfermedad muscular de inicio subagudo, en otros debuta más a menudo de una forma más aguda en el contexto de la actividad de la enfermedad sistémica, que puede incluir fiebre[3,9].

Enfermedad neurológica

La afectación del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico es relativamente infrecuente en la EMTC en comparación con otras ETC, como el LES. No obstante, hay manifestaciones clínicas características que incluyen la neuralgia del trigémino, que puede ser un síntoma de presentación inicial en los pacientes con EMTC y afecta a ambos lados de la cabeza[127,128]. Algunos de estos pacientes pueden responder a los corticoides[127]. También se han mencionado casos de polirradiculopatía, mononeuritis múltiple y neuropatía periférica[129]. Las cefaleas, a menudo tipo migrañoso, son un hallazgo relativamente frecuente, pero no las psicosis y los trastornos convulsivos. Entre las manifestaciones del sistema nervioso central de la EMTC destacan casos de meningitis aséptica, mielitis transversa, infartos y hemorragias cerebrales, síndrome de la cola de caballo, aracnoiditis adhesiva, miastenia grave, vasculitis retiniana, neuritis óptica y neuromielitis óptica con anticuerpos antiacuaporina 4 positivos[129-132].

Pacientes que se presentan con una enfermedad reumática indiferenciada

Muchos pacientes se presentan con signos y síntomas sugestivos de una ETC pero sin un diagnóstico claro al inicio de la enfermedad. Estos pacientes suelen ser ANA-positivos y tienen como mínimo una característica clínica de la ETC, pero no cumplen los criterios para una ETC definida[133]. Por ejemplo, un paciente con fenómeno de Raynaud, artralgias y dedos de las manos hinchados, puede tener ANA positivos, pero sin otras características clínicas sugestivas de ES, LES u otra ETC. Un subgrupo de estos pacientes probablemente presenta características clínicas incompletas de una enfermedad que, con el paso del tiempo, evolucionará a un síndrome reumático reconocible[58]. Sin embargo, la mayoría de los que se presentan inicialmente con síntomas indiferenciados permanecen de esta manera a lo largo de todo el transcurso de su enfermedad[58]. Por último, algunos pacientes no encajan con nitidez en un solo diagnóstico patológico, sino que más bien tienen un solapamiento verdadero de dos o más enfermedades autoinmunitarias distintas, cada una con sus sellos clínicos y serológicos distintivos.

Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo: un fenotipo estable

Sigue habiendo una controversia considerable en los pacientes que manifiestan características clínicas sugestivas de una ETC, pero no diagnósticas, sobre si padecen su propia ETC distintiva en oposición a una variante clínica de una enfermedad reumática «con nombre propio». Un estudio de 91 pacientes examinó los perfiles clínicos y serológicos de pacientes con EITC a lo largo de una media de 5 años. Solamente el 13% evolucionaron con el tiempo a LES y ninguno hacia ES o miositis inflamatoria idiopática[56]. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes con EITC experimentaban uno o más de lo siguientes: artralgias, fenómeno de Raynaud, artritis, leucopenia, síntomas secos, alopecia o fotosensibilidad. Estos síntomas se mantenían notablemente constantes a lo largo del tiempo[56]. Los pocos pacientes que evolucionaban a LES lo hacían de forma distintiva, con progresión hacia nefritis, serositis y anemia hemolítica, como ejemplos. Los perfiles serológicos también se mantenían estables y la mayoría exhibían una especificidad de ANA definible única, a menudo contra los antígenos Ro (SS-A) o RNP[56].

Otro estudio multicéntrico transversal de 184 pacientes observó una frecuencia y una constelación similar de signos y síntomas, así como un perfil clínico global más leve[133]. Por último, en una cohorte húngara de más de 600 pacientes con EITC se mencionaba que 2/3 se mantenían indiferenciados tras 5 años de seguimiento, con fenómeno de Raynaud, artralgias y artritis como representantes de la mayoría de las quejas mencionadas[134]. Por tanto, la EITC puede representar un grupo definido y fenotípicamente estable de ETC que se asocia a menudo a una evolución clínica más leve, particularmente en pacientes que en los primeros años no muestran indicios de transformación o de evolución hacia otras ETC[56-58,73].

Esclerosis sistémica indiferenciada precoz

La ES limitada y difusa se presenta a menudo en pacientes que no muestran todas las características clásicas de la enfermedad al inicio. De hecho, el fenómeno de Raynaud aislado suele ser el síntoma de presentación en un paciente con ANA positivos, y una progresión más breve desde el Raynaud a otras características de la ES indica una evolución de la enfermedad más agresiva[135]. Sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes con fenómeno de Raynaud nunca progresan hacia ES u otra ETC. Los pacientes con títulos más altos de ANA, aquellos con anticuerpos frente a autoantígenos específicos de la ES, como la topoisomerasa I, y aquellos con anomalías capilares en el pliegue ungueal tienen más probabilidades de progresar desde un estado indiferenciado a ES.

Síndromes de superposición con rasgos dominantes de esclerodermia

Muchos pacientes con ES limitada y difusa comparten características clínicas solapadas con otras enfermedades autoinmunitarias. En algunas ocasiones los pacientes padecen en realidad simultáneamente dos o más enfermedades autoinmunitarias clasificables independientes, como

aquellos con ES que presentan también signos y síntomas de miositis inflamatoria. En dos estudios se observaron pruebas de miopatías inflamatorias en el 14-17% de los pacientes con ES, pero este porcentaje ha oscilado ampliamente en otros estudios en función de la rigurosidad en la definición de la miopatía[136-138]. En un tercer estudio se mencionaba una prevalencia del 5,9% de un «síndrome de superposición de esclerodermia y polimiositis» en una cohorte observacional de pacientes procedentes de un solo centro[139].

El solapamiento de la ES y la miositis es más frecuente en la ES difusa que en la limitada y a menudo carece del perfil de anticuerpos característico de la ES o de la miositis por separado[139]. Es infrecuente en los pacientes que tienen anticuerpos anticentrómero[137,139]. En su lugar, los pacientes con este síndrome y con otros de superposición con la ES presentan a menudo perfiles de autoanticuerpos característicos que guardan relación con sus fenotipos solapados. En el caso de superposición entre la ES y la miositis, algunos pacientes tienen un patrón nucleolar de ANA característico para el antígeno PM/Scl. Los pacientes con superposición entre ES y miositis pueden presentar una prevalencia mayor de fibrosis pulmonar intersticial, más afectación miocárdica, incluida la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte de causa cardiaca, y aumento de la mortalidad en comparación con aquellos que solamente tienen ES[138-140].

La enfermedad hepatobiliar autoinmunitaria es otra entidad clínica que se sabe desde hace mucho tiempo que se asocia tanto a la ES como al síndrome de Sjögren primario. En un registro amplio de 1.572 pacientes con ES, el 7,5% presentaban indicios de enfermedad hepatobiliar y más del 60% padecían cirrosis biliar primaria (CBP)[141]. De los pacientes con solapamiento entre ES y CBP, la mayoría padecían una ES limitada, positividad para anticuerpos anticentrómeros y positividad (92%) para anticuerpos antimitocondriales, de forma parecida a los pacientes con CBP sin ES[141].

Síndromes de superposición con características dominantes de miositis

Aparte del solapamiento clínico con la ES, algunos pacientes con miositis inflamatoria idiopática experimentan manifestaciones extramusculares de su enfermedad que incluyen una artritis inflamatoria tipo AR, EPI y exantemas fotosensibles similares desde el punto de vista clínico e histológico a los observados en el LES[142]. En un estudio multicéntrico retrospectivo reciente se mencionaba que los pacientes con enfermedades solapadas con miositis tenían más probabilidades de ser más jóvenes y del sexo femenino que aquellos con miositis inflamatoria sin características solapadas[142]. A medida que han ido evolucionando nuestros conocimiento sobre las miopatías inflamatorias idiopáticas, cada vez está más claro que lo que antiguamente se creía que era una sola enfermedad, con o sin afectación cutánea (polimiositis/dermatomiositis) según la clasificación de Bohan y Peter de 1975, en realidad representa un gran número de enfermedades, muchas de las cuales tienen una histopatología muscular, especificidad de autoanticuerpos, manifestaciones clínicas y pronóstico diferentes[143,144]. A modo de ejemplo, muchos pacientes clasificados originariamente como polimiositis con un fenómeno de Raynaud solapado y AR, en realidad padecen una enfermedad anti-Jo-1 (antisintetasa), un síndrome diferente asociado a fiebre, aspereza de la piel de los dedos de las manos («manos de mecánico»), fenómeno de Raynaud, poliartritis inflamatoria y EPI[144] (fig. 91.9).

Síndrome de Sjögren y enfermedad tiroidea autoinmunitaria

Los síntomas compatibles con el síndrome de Sjögren son prevalentes en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, como el LES, la AR y otros. Estos pacientes son seronegativos con más frecuencia que los que padecen un síndrome de Sjögren primario y tienen menos riesgo de afectación extraglandular. Desde el punto de vista clínico, los pacientes tanto con el síndrome de Sjögren primario como secundario experimentan síntomas similares de sequedad de ojos, boca o piel. En el examen histopatológico, los que presentan la enfermedad secundaria suelen tener una afectación más leve de las glándulas exocrinas, con o sin agregados linfoides característicos. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria también se observa con frecuencia en los pacientes con AR, LES y otros cuadros autoinmunitarios. En algunos casos la enfermedad tiroidea puede anteceder al inicio de las enfermedades reumáticas. La mayoría de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto fabrican autoanticuerpos contra la tiroperoxidasa y/o la tiroglobulina, mientras que aquellos con enfermedad de Graves fabrican anticuerpos frente al receptor de la tirotropina. Estos pacientes pueden manifestarse a través de todo el espectro de la enfermedad, desde positividad de autoanticuerpos subclínica hasta signos y síntomas francos de déficit o exceso de hormonas tiroideas, como tirotoxicosis o mixedema.

Tratamiento de los síndromes de superposición del tejido conectivo

Todos los pacientes con EMTC deben someterse a un seguimiento estrecho y recibir el tratamiento consiguiente de sus valoraciones clínicas y analíticas y de la afectación específica subyacente de los órganos internos[59] (tabla 91.5). Como la afectación pulmonar y la HAP son morbilidades importantes que pueden comenzar de forma asintomática, la mayoría de los pacientes con EMTC han de someterse a un cribado a intervalos regulares mediante una combinación de TCAR del tórax, pruebas funcionales pulmonares y ecocardiograma[3,59]. No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos y a doble ciego para la EMTC o para las enfermedades solapadas de la EITC para guiar las estrategias terapéuticas para estas enfermedades[93,145]. De hecho, en una revisión sistemática reciente de las directrices para la práctica clínica en el caso de la EMTC se revisaron 124 referencias y no se encontró que ninguna fuese satisfactoria para guiar el desarrollo de directrices para la práctica clínica[93]. Como resultado, no existe ninguna estrategia normalizada para el tratamiento de los pacientes con EMTC o síndromes de superposición. Los pacientes con EMTC y otros síndromes de superposición tienen, en general, un pronóstico global mejor que sus homólogos con enfermedades reumáticas definidas clásicamente, incluyendo mejor respuesta al tratamiento con corticoides[3]. Sin embargo, numerosos estudios observacionales refutan este concepto, especialmente para los pacientes que desarrollan HAP[9,75,92]. Por tanto, el tratamiento suele estar dictado por la o las manifestaciones de órganos principales y se aprovecha de la estrategia terapéutica de complicaciones similares en otras enfermedades reumáticas, como LES, ES, AR y miositis inflamatorias[93].

Los corticoides ofrecen una estrategia de primera línea para las complicaciones inflamatorias, como miositis, alveolitis, artritis, dermatitis, nefritis y serositis[3,59]. Los corticoides a dosis bajas suelen ser beneficiosos para la afectación más leve de las manifestaciones de la piel, pleuropericárdicas y articulares. Las dosis más altas de corticoides suelen reservarse para la afectación más grave de órganos internos, como miositis, EPI, nefritis, miocarditis y vasculitis. Es interesante que, además de la terapia estándar con un inhibidor de la bomba de protones, los corticoides también pueden aportar beneficios a los pacientes con EMTC y disfunción esofágica, a diferencia de los que padecen ES. La medicación antipalúdica, como la hidroxicloroquina, se puede usar para tratar exantemas cutáneos, artritis y otras características estrechamente solapadas con el LES.

El fenómeno de Raynaud se puede tratar de forma conservadora manteniendo las extremidades, la cabeza y otras partes del cuerpo protegidas de la exposición al frío y evitando sustancias simpaticomiméticas[3]. En los casos graves o refractarios pueden emplearse vasodilatadores, como antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (como sildenafilo) y análogos de la prostaciclina para controlar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

• **Fig. 91.9** Exantemas de dos pacientes con síndromes asociados a miositis. (A) Exantema de «manos de mecánico» en un paciente con miositis solapada asociada a antisintetasa. (B) Pápulas de Gottron en un paciente con dermatomiositis asociada a antisintetasa negativa.

TABLA 91.5 Algoritmo propuesto para los pacientes con síndromes de superposición del tejido conectivo[a]: estrategias terapéuticas

Tratamiento	Pulmón/alveolitis	Pulmón/HTp	Artritis	Miositis	Dermatitis	Nefritis	FR/úlceras digitales
1.ª línea	CS	ACC	L-CS HCQ	CS	T-CS/L-CS HCQ	CS	ACC
2.ª línea	MMF AZA	Análogos de la prostaciclina, antagonistas del receptor de la endotelina y PDE5i	MTX	IGIV MTX AZA	Cambiar a cloroquina o añadir quinacrina	MMF	PDE5i
3.ª línea y más	CYC	Elegir un fármaco diferente de los anteriores	MMF AZA	CYC Rituximab	MMF	CYC	Antagonistas del receptor de la endotelina (úlceras digitales) Análogos de la prostaciclina

[a]Todos los pacientes con EMTC deben someterse a un cribado a intervalos regulares para la presencia de enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar (tomografía computarizada de tórax de alta resolución, pruebas funcionales pulmonares y ecocardiografía).

ACC, antagonistas de los canales del calcio; *AZA,* azatioprina; *CS,* corticoides sistémicos (dosis de moderada a alta); *CYC,* ciclofosfamida; *FR,* fenómeno de Raynaud; *HCQ,* hidroxicloroquina; *HTp,* hipertensión pulmonar; *IGIV,* inmunoglobulina intravenosa; *L-CS,* corticoides sistémicos a dosis bajas; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato (dosis baja); *PDE5i,* inhibidores de la fosfodiesterasa 5; *T-CS,* corticoides tópicos.

los síntomas y las complicaciones isquémicas. Se puede usar inmunoglobulina intravenosa para los casos graves de miositis inflamatoria, al igual que en pacientes con polimiositis y dermatomiositis, incluyendo a los que presentan afectación esofágica[146,147]. Los tratamientos inmunosupresores y citotóxicos se reservan para los casos más graves de afectación orgánica interna, tanto cuando se necesita un tratamiento aditivo para controlar la actividad de la enfermedad como cuando se desea reservar los efectos del tratamiento con corticoides a largo plazo[59]. Estos tratamientos consisten en metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida.

El metotrexato a dosis baja puede resultar particularmente útil para tratar a los pacientes con artritis inflamatoria más grave que no responden a antiinflamatorios no esteroideos o a dosis bajas de corticoides. Tanto el metotrexato como la azatioprina pueden ser eficaces para tratar la miositis inflamatoria. La afectación pulmonar y renal grave a menudo necesita tratamiento con azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida. El tratamiento de la HAP ha avanzado considerablemente en los últimos años y ha mejorado la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y los síntomas. El cateterismo del corazón derecho puede ser de suma utilidad para guiar la elección terapéutica específica, incluyendo antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, análogos de la prostaciclina y antagonistas del receptor de la endotelina.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Sharp GC, Anderson PC: Current concepts in the classification of connective tissue diseases, *Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD), J Am Acad Dermatol* 2(4):269-279, 1980.
2. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al: Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA), *Am J Med* 52(2):148-159, 1972.
3. Ortega-Hernandez O-D, Shoenfeld Y: Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(1):61-72, 2012.
4. Sharp GC, Irvin WS, May CM, et al: Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systematic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *N Engl J Med* 295(21):1149-1154, 1976.
5. Gendi NS, Welsh KI, Van Venrooij WJ, et al: HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation, *Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients, Arthritis Rheum* 38(2):259-266, 1995.
6. De Clerck LS, Meijers KA, Cats A: Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical and laboratory findings in MCTD, SLE, PSS, and RA patients, *Clin Rheumatol* 8(1):29-36, 1989.
7. Lázaro MA, Maldonado Cocco JA, Catoggio LJ, et al: Clinical and serologic characteristics of patients with overlap syndrome: is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity? *Medicine (Baltimore)* 68(1):58-65, 1989.
8. Black C, Isenberg DA: Mixed connective tissue disease—goodbye to all that, *Br J Rheumatol* 31(10):695-700, 1992.
9. Nimelstein SHMD, Brody SMD, Mcshane DMD, et al: Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients, *Medicine (Baltim)* 59(4):239-248, 1980.
10. Cho JH, Gregersen PK: Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease, *N Engl J Med* 365(17):1612-1623, 2011.
11. Gregersen PK, Olsson LM: Recent advances in the genetics of autoimmune disease, *Annu Rev Immunol* 27(1):363-391, 2009.
12. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis, *An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum* 30(11):1205-1213, 1987.
13. Klareskog L, Catrina AI, Paget S: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 373(9664):659-672, 2009.
14. Yoshida K, Inoue H, Komai K, et al: Mixed connective tissue disease is distinct from systemic lupus erythematosus: study of major histocompatibility complex class I polypeptide-related sequence A and HLA gene polymorphisms, *Tissue Antigens* 81(1):44-45, 2013.
15. Dong RP, Kimura A, Hashimoto H, et al: Difference in HLA-linked genetic background between mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus, *Tissue Antigens* 41(1):20-25, 1993.
16. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, et al: The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases, *Rheumatology* 54(3):528-535, 2015.
17. Reiseter S, Gunnarsson R, Corander J, et al: Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 19(1):284, 2017.
18. Paradowska-Gorycka A, Stypińska B, Olesińska M, et al: Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients, *HLA* 87(1):13-18, 2016.
19. Hassan AB, Nikitina-Zake L, Padyukov L, et al: MICA4/HLA-DRB1*04/TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients, *Hum Immunol* 64(2):290-296, 2003.
20. J de AS, C A, P S-G, S C. Systemic lupus erythematosus: old and new susceptibility genes versus clinical manifestations, *Curr Genomics* 15(1):52-65, 2014.
21. Mohan C, Putterman C: Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, *Nat Rev Nephrol* 11(6):329-341, 2015.
22. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, et al: Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE, *Am J Hum Genet* 75(3):504-507, 2004.
23. Gourh P, Tan FK, Assassi S, et al: Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54(12):3945-3953, 2006.
24. Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J, et al: Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 70(3):454-462, 2011.
25. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, et al: The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis, *Arthritis Rheum* 58(7):2183-2188, 2008.
26. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, et al: Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups, *Ann Rheum Dis* 75(8):1558-1566, 2016.
27. Maundrell A, Lester S, Rischmueller M, et al: The PTPN22 gene is associated with idiopathic inflammatory myopathy, *Muscle Nerve* 55(2):270-273, 2017.
28. Chinoy H, Platt H, Lamb JA, et al: The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients, *Arthritis Rheum* 58(10):3247-3254, 2008.
29. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al: STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 357(10):977-986, 2007.
30. Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, et al: A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5, *Hum Mol Genet* 17(18):2868-2876, 2008.
31. Carmona FD, Onat AM, Fernández-Aranguren T, et al: Analysis of systemic sclerosis-associated genes in a Turkish population, *J Rheumatol* 43(7):1376-1379, 2016.
32. Xu Y, Wang W, Tian Y, et al: Polymorphisms in STAT4 and IRF5 increase the risk of systemic sclerosis: a meta-analysis, *Int J Dermatol* 55(4):408-416, 2016.
33. Zhao W, Yue X, Liu K, et al: The status of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis is associated with IRF5, STAT4, IRAK1, and CTGF polymorphisms, *Rheumatol Int* 37(8):1303-1310, 2017.
34. Santana-de Anda K, Gómez-Martín D, Díaz-Zamudio M, et al: Interferon regulatory factors: beyond the antiviral response and their link to the development of autoimmune pathology, *Autoimmun Rev* 11(2):98-103, 2011.
35. Sigurdsson S, Nordmark G, Göring HHH, et al: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus, *Am J Hum Genet* 76(3):528-537, 2005.
36. Sigurdsson S, Göring HHH, Kristjansdottir G, et al: Comprehensive evaluation of the genetic variants of interferon regulatory factor 5 (IRF5) reveals a novel 5 bp length polymorphism as strong risk factor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

for systemic lupus erythematosus, *Hum Mol Genet* 17(6):872-881, 2008.
37. Reddy MVPL, Velázquez-Cruz R, Baca V, et al: Genetic association of IRF5 with SLE in Mexicans: higher frequency of the risk haplotype and its homozygozity than Europeans, *Hum Genet* 121(6):721-727, 2007.
38. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al: A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 38(5):550-555, 2006.
39. Sanchez E, Webb RD, Rasmussen A, et al: Genetically determined Amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 62(12):3722-3729, 2010.
40. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al: Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum* 56(12):3989-3994, 2007.
41. Nordang GBN, Viken MK, Amundsen SS, et al: Interferon regulatory factor 5 gene polymorphism confers risk to several rheumatic diseases and correlates with expression of alternative thymic transcripts, *Rheumatol Oxf Engl* 51(4):619-626, 2012.
42. Zochling J, Newell F, Charlesworth JC, et al: An Immunochip-based interrogation of scleroderma susceptibility variants identifies a novel association at DNASE1L3, *Arthritis Res Ther* 16(5):438, 2014.
43. Wang J, Yi L, Guo X, et al: Association of the IRF5 SNP rs2004640 with systemic sclerosis in Han Chinese, *Int J Immunopathol Pharmacol* 27(4):635-638, 2014.
44. Tsou P-S, Sawalha AH: Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics, *J Autoimmun* 83:73-94, 2017.
45. Tang L, Chen B, Ma B, et al: Association between IRF5 polymorphisms and autoimmune diseases: a meta-analysis, *Genet Mol Res GMR* 13(2):4473-4485, 2014.
46. Sharif R, Mayes MD, Tan FK, et al: IRF5 polymorphism predicts prognosis in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 71(7):1197-1202, 2012.
47. Chairta P, Nicolaou P, Christodoulou K: Genomic and genetic studies of systemic sclerosis: a systematic review, *Hum Immunol* 78(2):153-165, 2017.
48. Carmona FD, Martin J-E, Beretta L, et al: The systemic lupus erythematosus IRF5 risk haplotype is associated with systemic sclerosis, *PLoS One* 8(1):e54419, 2013.
49. Chen S, Wang Q, Wu Z, et al: Genetic association study of TNFAIP3, IFIH1, IRF5 polymorphisms with polymyositis/dermatomyositis in Chinese Han population, *PLoS One* 9(10):e110044, 2014.
50. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, et al: Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update, *Clin Rev Allergy Immunol* 58(1):40-51, 2020.
51. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al: Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians? *Front Immunol* 9:541, 2018.
52. Somarelli JA, Mesa A, Rodriguez R, et al: Epitope mapping of the U1 small nuclear ribonucleoprotein particle in patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease, *Lupus* 20(3):274-289, 2011.
53. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, et al: Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes, *J Rheumatol* 38(11):2406-2409, 2011.
54. Mosca M, Tani C, Talarico R, et al: Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases, *Autoimmun Rev* 10(5):256-258, 2011.
55. Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ, et al: Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases, *J Rheumatol* 18(9):1340-1343, 1991.
56. Mosca M, Tavoni A, Neri R, et al: Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year, *Lupus* 7(2):95-100, 1998.
57. Mosca M, Tani C, Carli L, Undifferentiated CTD: et al: a wide spectrum of autoimmune diseases, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(1):73-77, 2012.
58. Mosca M, Tani C, Neri C, et al: Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD), *Autoimmun Rev* 6(1):1-4, 2006.
59. Venables PJW: Mixed connective tissue disease, *Lupus* 15(3):132-137, 2006.
60. Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ: Facts and controversies in mixed connective tissue disease, *Med Clínica Engl Ed* 150(1):26-32, 2018.
61. Deshmukh US, Bagavant H, Lewis J, et al: Epitope spreading within lupus-associated ribonucleoprotein antigens, *Clin Immunol* 117(2):112-120, 2005.
62. Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ: The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases, *Immunol Rev* 233(1):126-145, 2010.
63. Riemekasten G, Hahn BH: Key autoantigens in SLE, *Rheumatology (Oxford)* 44(8):975-982, 2005.
64. Sharp GC: Diagnostic criteria for classification of MCTD. In Kasukawa R, Sharp GC, editors: *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*, Amsterdam, 1987, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), pp 23-30.
65. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R: American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests, *Arthritis Rheum* 51(6):1030-1044, 2004.
66. Barakat S, Briand JP, Abuaf N, et al: Mapping of epitopes on U1 snRNP polypeptide A with synthetic peptides and autoimmune sera, *Clin Exp Immunol* 86(1):71-78, 1991.
67. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al: Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis, *Autoimmunity* 39(3):217-221, 2006.
68. Ghirardello A, Borella E, Beggio M, et al: Myositis autoantibodies and clinical phenotypes, *Auto Immun Highlights* 5(3):69-75, 2014.
69. Swanton J, Isenberg D: Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years, *Rheum Dis Clin N Am* 31(3):421-436, 2005.
70. Aringer M, Steiner G, Smolen JS: Does mixed connective tissue disease exist? Yes, *Rheum Dis Clin North Am* 31(3):411-420, 2005, v.
71. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al: Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985-2014: a population-based study, *Arthritis Care Res* 68(12):1843-1848, 2016.
72. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al: To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity, *Semin Arthritis Rheum* 41(4):589-598, 2012.
73. Tani C, Carli L, Vagnani S, et al: The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease, *J Autoimmun* 48-49:46-49, 2014.
74. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe I-M, et al: The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients, *Ann Rheum Dis* 70(6):1047-1051, 2011.
75. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings, *Arthritis Rheum* 42(5):899-909, 1999.
76. Bennett RM, O'Connell DJ: The arthritis of mixed connective tissue disease, *Ann Rheum Dis* 37(5):397-403, 1978.
77. Ramos-Niembro F, Alarcón-Segovia D, Hernández-Ortíz J: Articular manifestations of mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 22(1):43-51, 1979.
78. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, et al: Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients, *J Rheumatol* 41(12):2395-2402, 2014.
79. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al: Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival, *Lupus* 21(13):1412-1422, 2012.
80. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, et al: Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease, *Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum* 29(2):189-195, 1986.
81. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, et al: Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD), *Rheumatol Oxf Engl* 44(5):656-661, 2005.

82. Lynch DA: Lung disease related to collagen vascular disease, *J Thorac Imaging* 24(4):299-309, 2009.
83. Prakash UB: Respiratory complications in mixed connective tissue disease, *Clin Chest Med* 19(4):733-746, 1998, ix.
84. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al: State-of-the-art imaging of the lung for connective tissue disease (CTD), *Curr Rheumatol Rep* 17(12):69, 2015.
85. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients, *J Thorac Imaging* 16(2):94-98, 2001.
86. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review, *Curr Respir Care Rep* 1:224-232, 2012.
87. Gunnarsson R, Aaløkken TM, Ø M, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study, *Ann Rheum Dis* 71(12):1966-1972, 2012.
88. Reiseter S, Gunnarsson R, Mogens Aaløkken T, et al: Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study, *Rheumatol Oxf Engl* 57(2):255-262, 2018.
89. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al: Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 40(7):1134-1142, 2013.
90. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, et al: Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease, *Medicine (Baltim)* 97(28):e11437, 2018.
91. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, et al: Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease, *Am Rev Respir Dis* 124(4):499-503, 1981.
92. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease, *Medicine (Baltim)* 63(2):92-107, 1984.
93. Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, et al: Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines, *RMD Open* 4(Suppl 1):e000783, 2018.
94. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, et al: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension, *Scand J Immunol* 64(1):69-76, 2006.
95. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al: Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study, *Semin Arthritis Rheum* 16(2):135-145, 1986.
96. Pope JE: Other manifestations of mixed connective tissue disease, *Rheum Dis Clin N Am* 31(3):519-533, 2005.
97. Ichikawa K, Konta T, Sato H, et al: The clinical and pathological characteristics of nephropathies in connective tissue diseases in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR), *Clin Exp Nephrol* 21(6):1024-1029, 2017.
98. Ito S, Nakamura T, Kurosawa R, et al: Glomerulonephritis in children with mixed connective tissue disease, *Clin Nephrol* 66(3):160-165, 2006.
99. Vij M, Agrawal V, Jain M: Scleroderma renal crisis in a case of mixed connective tissue disease, *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab* 25(4):844-848, 2014.
100. Andersen GN, Vasko J: Scleroderma renal crisis and concurrent isolated pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and overlap syndrome: report of two cases, *Clin Rheumatol* 21(2):164-169, 2002.
101. Rifkin SI, Gutta H, Nair R, et al: Collapsing glomerulopathy in a patient with mixed connective tissue disease, *Clin Nephrol* 75(Suppl 1):32-36, 2011.
102. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, et al: Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review, *Int J Cardiol* 171(3):326-330, 2014.
103. Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, et al: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults, *Circulation* 68(6):1182-1193, 1983.
104. Oetgen WJ, Mutter ML, Lawless OJ, et al: Cardiac abnormalities in mixed connective tissue disease, *Chest* 83(2):185-188, 1983.
105. Abugroun A, Hallak O, Ahmed F, et al: Massive hemorrhagic pericardial effusion with cardiac tamponade as initial manifestation of mixed connective tissue disease, *Cardiol Res* 9(1):68-71, 2018.
106. Arroyo-Ávila M, Vilá LM: Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease, *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 21(1):42-45, 2015.
107. Kumar MS, Smith M, Pischel KD: Case report and review of cardiac tamponade in mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 55(5):826-830, 2006.
108. Bezerra MC, Saraiva F, Carvalho JF, et al: Cardiac tamponade due to massive pericardial effusion in mixed connective tissue disease: reversal with steroid therapy, *Lupus* 13(8):618-620, 2004.
109. Lundberg IE: Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease, *Lupus* 14(9):708-712, 2005.
110. Fairley SL, Herron B, Wilson CM, et al: Acute fulminant necrotising lymphocytic myocarditis in a patient with mixed connective tissue disease: a rapid clinical response to immunosuppression, *Ulster Med J* 83(2):119-120, 2014.
111. Hammann C, Genton CY, Delabays A, et al: Myocarditis of mixed connective tissue disease: favourable outcome after intravenous pulsed cyclophosphamide, *Clin Rheumatol* 18(1):85-87, 1999.
112. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, et al: Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders, *Am J Gastroenterol* 93(7):1085-1089, 1998.
113. Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al: Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease, *Gastroenterology* 98(5 Pt 1):1232-1238, 1990.
114. Doria A, Bonavina L, Anselmino M, et al: Esophageal involvement in mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 18(5):685-690, 1991.
115. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, et al: Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease, *Respir Med* 103(6):854-860, 2009.
116. Hirose W, Nakane H, Misumi J, et al: Duodenal hemorrhage and dermal vasculitis associated with mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 20(1):151-154, 1993.
117. Cooke CL, Lurie HI: Case report: fatal gastrointestinal hemorrhage in mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 20(7):1421-1427, 1977.
118. Koppikar S, Yu D, Ropeleski M, et al: Recurrent benign pneumatosis intestinalis in a patient with mixed connective tissue disease, *Arch Rheumatol* 33(4):478-481, 2018.
119. Balbir-Gurman A, Brook OR, Chermesh I, et al: Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma-related conditions, *Intern Med J* 42(3):323-329, 2012.
120. Aoki Y, Nagashima T, Kamimura T, et al: Marked pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 33(8):1705-1706, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Sharp GC, Anderson PC: Current concepts in the classification of connective tissue diseases, *Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD), J Am Acad Dermatol* 2(4):269-279, 1980.
2. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al: Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA), *Am J Med* 52(2):148-159, 1972.
3. Ortega-Hernandez O-D, Shoenfeld Y: Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(1):61-72, 2012.
4. Sharp GC, Irvin WS, May CM, et al: Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systematic lupus erythematosus and other rheumatic diseases, *N Engl J Med* 295(21):1149-1154, 1976.
5. Gendi NS, Welsh KI, Van Venrooij WJ, et al: HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation, *Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients, Arthritis Rheum* 38(2):259-266, 1995.
6. De Clerck LS, Meijers KA, Cats A: Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical and laboratory findings in MCTD, SLE, PSS, and RA patients, *Clin Rheumatol* 8(1):29-36, 1989.
7. Lázaro MA, Maldonado Cocco JA, Catoggio LJ, et al: Clinical and serologic characteristics of patients with overlap syndrome: is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity? *Medicine (Baltimore)* 68(1):58-65, 1989.
8. Black C, Isenberg DA: Mixed connective tissue disease—goodbye to all that, *Br J Rheumatol* 31(10):695-700, 1992.
9. Nimelstein SHMD, Brody SMD, Mcshane DMD, et al: Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients, *Medicine (Baltim)* 59(4):239-248, 1980.
10. Cho JH, Gregersen PK: Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease, *N Engl J Med* 365(17):1612-1623, 2011.
11. Gregersen PK, Olsson LM: Recent advances in the genetics of autoimmune disease, *Annu Rev Immunol* 27(1):363-391, 2009.
12. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis, *An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum* 30(11):1205-1213, 1987.
13. Klareskog L, Catrina AI, Paget S: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 373(9664):659-672, 2009.
14. Yoshida K, Inoue H, Komai K, et al: Mixed connective tissue disease is distinct from systemic lupus erythematosus: study of major histocompatibility complex class I polypeptide-related sequence A and HLA gene polymorphisms, *Tissue Antigens* 81(1):44-45, 2013.
15. Dong RP, Kimura A, Hashimoto H, et al: Difference in HLA-linked genetic background between mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus, *Tissue Antigens* 41(1):20-25, 1993.
16. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, et al: The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases, *Rheumatology* 54(3):528-535, 2015.
17. Reiseter S, Gunnarsson R, Corander J, et al: Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study, *Arthritis Res Ther* 19(1):284, 2017.
18. Paradowska-Gorycka A, Stypińska B, Olesińska M, et al: Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients, *HLA* 87(1):13-18, 2016.
19. Hassan AB, Nikitina-Zake L, Padyukov L, et al: MICA4/HLA-DRB1*04/TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients, *Hum Immunol* 64(2):290-296, 2003.
20. J de AS, C A, P S-G, S C. Systemic lupus erythematosus: old and new susceptibility genes versus clinical manifestations, *Curr Genomics* 15(1):52-65, 2014.
21. Mohan C, Putterman C: Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, *Nat Rev Nephrol* 11(6):329-341, 2015.
22. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, et al: Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE, *Am J Hum Genet* 75(3):504-507, 2004.
23. Gourh P, Tan FK, Assassi S, et al: Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 54(12):3945-3953, 2006.
24. Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J, et al: Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 70(3):454-462, 2011.
25. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, et al: The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis, *Arthritis Rheum* 58(7):2183-2188, 2008.
26. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, et al: Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups, *Ann Rheum Dis* 75(8):1558-1566, 2016.
27. Maundrell A, Lester S, Rischmueller M, et al: The PTPN22 gene is associated with idiopathic inflammatory myopathy, *Muscle Nerve* 55(2):270-273, 2017.
28. Chinoy H, Platt H, Lamb JA, et al: The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients, *Arthritis Rheum* 58(10):3247-3254, 2008.
29. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al: STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 357(10):977-986, 2007.
30. Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, et al: A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5, *Hum Mol Genet* 17(18):2868-2876, 2008.
31. Carmona FD, Onat AM, Fernández-Aranguren T, et al: Analysis of systemic sclerosis-associated genes in a Turkish population, *J Rheumatol* 43(7):1376-1379, 2016.
32. Xu Y, Wang W, Tian Y, et al: Polymorphisms in STAT4 and IRF5 increase the risk of systemic sclerosis: a meta-analysis, *Int J Dermatol* 55(4):408-416, 2016.
33. Zhao W, Yue X, Liu K, et al: The status of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis is associated with IRF5, STAT4, IRAK1, and CTGF polymorphisms, *Rheumatol Int* 37(8):1303-1310, 2017.
34. Santana-de Anda K, Gómez-Martín D, Díaz-Zamudio M, et al: Interferon regulatory factors: beyond the antiviral response and their link to the development of autoimmune pathology, *Autoimmun Rev* 11(2):98-103, 2011.
35. Sigurdsson S, Nordmark G, Göring HHH, et al: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus, *Am J Hum Genet* 76(3):528-537, 2005.
36. Sigurdsson S, Göring HHH, Kristjansdottir G, et al: Comprehensive evaluation of the genetic variants of interferon regulatory factor 5 (IRF5) reveals a novel 5 bp length polymorphism as strong risk factor for systemic lupus erythematosus, *Hum Mol Genet* 17(6):872-881, 2008.
37. Reddy MVPL, Velázquez-Cruz R, Baca V, et al: Genetic association of IRF5 with SLE in Mexicans: higher frequency of the risk haplotype and its homozygozity than Europeans, *Hum Genet* 121(6):721-727, 2007.
38. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al: A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus, *Nat Genet* 38(5):550-555, 2006.
39. Sanchez E, Webb RD, Rasmussen A, et al: Genetically determined Amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 62(12):3722-3729, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al: Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome, *Arthritis Rheum* 56(12):3989-3994, 2007.
41. Nordang GBN, Viken MK, Amundsen SS, et al: Interferon regulatory factor 5 gene polymorphism confers risk to several rheumatic diseases and correlates with expression of alternative thymic transcripts, *Rheumatol Oxf Engl* 51(4):619-626, 2012.
42. Zochling J, Newell F, Charlesworth JC, et al: An Immunochip-based interrogation of scleroderma susceptibility variants identifies a novel association at DNASE1L3, *Arthritis Res Ther* 16(5):438, 2014.
43. Wang J, Yi L, Guo X, et al: Association of the IRF5 SNP rs2004640 with systemic sclerosis in Han Chinese, *Int J Immunopathol Pharmacol* 27(4):635-638, 2014.
44. Tsou P-S, Sawalha AH: Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics, *J Autoimmun* 83:73-94, 2017.
45. Tang L, Chen B, Ma B, et al: Association between IRF5 polymorphisms and autoimmune diseases: a meta-analysis, *Genet Mol Res GMR* 13(2):4473-4485, 2014.
46. Sharif R, Mayes MD, Tan FK, et al: IRF5 polymorphism predicts prognosis in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 71(7):1197-1202, 2012.
47. Chairta P, Nicolaou P, Christodoulou K: Genomic and genetic studies of systemic sclerosis: a systematic review, *Hum Immunol* 78(2):153-165, 2017.
48. Carmona FD, Martin J-E, Beretta L, et al: The systemic lupus erythematosus IRF5 risk haplotype is associated with systemic sclerosis, *PLoS One* 8(1):e54419, 2013.
49. Chen S, Wang Q, Wu Z, et al: Genetic association study of TNFAIP3, IFIH1, IRF5 polymorphisms with polymyositis/dermatomyositis in Chinese Han population, *PLoS One* 9(10):e110044, 2014.
50. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, et al: Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update, *Clin Rev Allergy Immunol* 58(1):40-51, 2020.
51. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al: Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians? *Front Immunol* 9:541, 2018.
52. Somarelli JA, Mesa A, Rodriguez R, et al: Epitope mapping of the U1 small nuclear ribonucleoprotein particle in patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease, *Lupus* 20(3):274-289, 2011.
53. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, et al: Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes, *J Rheumatol* 38(11):2406-2409, 2011.
54. Mosca M, Tani C, Talarico R, et al: Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases, *Autoimmun Rev* 10(5):256-258, 2011.
55. Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ, et al: Early undifferentiated connective tissue disease. II. The frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases, *J Rheumatol* 18(9):1340-1343, 1991.
56. Mosca M, Tavoni A, Neri R, et al: Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year, *Lupus* 7(2):95-100, 1998.
57. Mosca M, Tani C, Carli L, et al: A wide spectrum of autoimmune diseases, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(1):73-77, 2012.
58. Mosca M, Tani C, Neri C, et al: Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD), *Autoimmun Rev* 6(1):1-4, 2006.
59. Venables PJW: Mixed connective tissue disease, *Lupus* 15(3):132-137, 2006.
60. Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ: Facts and controversies in mixed connective tissue disease, *Med Clínica Engl Ed* 150(1):26-32, 2018.
61. Deshmukh US, Bagavant H, Lewis J, et al: Epitope spreading within lupus-associated ribonucleoprotein antigens, *Clin Immunol* 117(2):112-120, 2005.
62. Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ: The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases, *Immunol Rev* 233(1):126-145, 2010.
63. Riemekasten G, Hahn BH: Key autoantigens in SLE, *Rheumatology (Oxford)* 44(8):975-982, 2005.
64. Sharp GC: Diagnostic criteria for classification of MCTD. In Kasukawa R, Sharp GC, editors: *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*, Amsterdam, 1987, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), pp 23-30.
65. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R: American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests, *Arthritis Rheum* 51(6):1030-1044, 2004.
66. Barakat S, Briand JP, Abuaf N, et al: Mapping of epitopes on U1 snRNP polypeptide A with synthetic peptides and autoimmune sera, *Clin Exp Immunol* 86(1):71-78, 1991.
67. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al: Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis, *Autoimmunity* 39(3):217-221, 2006.
68. Ghirardello A, Borella E, Beggio M, et al: Myositis autoantibodies and clinical phenotypes, *Auto Immun Highlights* 5(3):69-75, 2014.
69. Swanton J, Isenberg D: Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years, *Rheum Dis Clin N Am* 31(3):421-436, 2005.
70. Aringer M, Steiner G, Smolen JS: Does mixed connective tissue disease exist? Yes, *Rheum Dis Clin North Am* 31(3):411-420, 2005, v.
71. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al: Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985-2014: a population-based study, *Arthritis Care Res* 68(12):1843-1848, 2016.
72. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al: To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity, *Semin Arthritis Rheum* 41(4):589-598, 2012.
73. Tani C, Carli L, Vagnani S, et al: The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease, *J Autoimmun46-49*:48-49, 2014.
74. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe I-M, et al: The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients, *Ann Rheum Dis* 70(6):1047-1051, 2011.
75. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings, *Arthritis Rheum* 42(5):899-909, 1999.
76. Bennett RM, O'Connell DJ: The arthritis of mixed connective tissue disease, *Ann Rheum Dis* 37(5):397-403, 1978.
77. Ramos-Niembro F, Alarcón-Segovia D, Hernández-Ortíz J: Articular manifestations of mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 22(1):43-51, 1979.
78. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, et al: Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients, *J Rheumatol* 41(12):2395-2402, 2014.
79. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al: Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival, *Lupus* 21(13):1412-1422, 2012.
80. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, et al: Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease, *Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum* 29(2):189-195, 1986.
81. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, et al: Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD), *Rheumatol Oxf Engl* 44(5):656-661, 2005.
82. Lynch DA: Lung disease related to collagen vascular disease, *J Thorac Imaging* 24(4):299-309, 2009.
83. Prakash UB: Respiratory complications in mixed connective tissue disease, *Clin Chest Med* 19(4):733-746, 1998, ix.
84. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al: State-of-the-art imaging of the lung for connective tissue disease (CTD), *Curr Rheumatol Rep* 17(12):69, 2015.
85. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients, *J Thorac Imaging* 16(2):94-98, 2001.
86. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review, *Curr Respir Care Rep* 1:224-232, 2012.

87. Gunnarsson R, Aaløkken TM, Ø M, et al: Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study, *Ann Rheum Dis* 71(12):1966-1972, 2012.
88. Reiseter S, Gunnarsson R, Mogens Aaløkken T, et al: Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study, *Rheumatol Oxf Engl* 57(2):255-262, 2018.
89. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al: Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 40(7):1134-1142, 2013.
90. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, et al: Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease, *Medicine (Baltim)* 97(28):e11437, 2018.
91. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, et al: Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease, *Am Rev Respir Dis* 124(4):499-503, 1981.
92. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease, *Medicine (Baltim)* 63(2):92-107, 1984.
93. Chaigne B, Scirè CA, Talarico R, et al: Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines, *RMD Open* 4(Suppl 1):e000783, 2018.
94. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, et al: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension, *Scand J Immunol* 64(1):69-76, 2006.
95. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al: Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study, *Semin Arthritis Rheum* 16(2):135-145, 1986.
96. Pope JE: Other manifestations of mixed connective tissue disease, *Rheum Dis Clin N Am* 31(3):519-533, 2005.
97. Ichikawa K, Konta T, Sato H, et al: The clinical and pathological characteristics of nephropathies in connective tissue diseases in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR), *Clin Exp Nephrol* 21(6):1024-1029, 2017.
98. Ito S, Nakamura T, Kurosawa R, et al: Glomerulonephritis in children with mixed connective tissue disease, *Clin Nephrol* 66(3):160-165, 2006.
99. Vij M, Agrawal V, Jain M: Scleroderma renal crisis in a case of mixed connective tissue disease, *Saudi J Kidney Dis Transplant* 25(4):844-848, 2014.
100. Andersen GN, Vasko J: Scleroderma renal crisis and concurrent isolated pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and overlap syndrome: report of two cases, *Clin Rheumatol* 21(2):164-169, 2002.
101. Rifkin SI, Gutta H, Nair R, et al: Collapsing glomerulopathy in a patient with mixed connective tissue disease, *Clin Nephrol* 75(Suppl 1):32-36, 2011.
102. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, et al: Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review, *Int J Cardiol* 171(3):326-330, 2014.
103. Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, et al: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults, *Circulation* 68(6):1182-1193, 1983.
104. Oetgen WJ, Mutter ML, Lawless OJ, et al: Cardiac abnormalities in mixed connective tissue disease, *Chest* 83(2):185-188, 1983.
105. Abugroun A, Hallak O, Ahmed F, Gaznabi S: Massive hemorrhagic pericardial effusion with cardiac tamponade as initial manifestation of mixed connective tissue disease, *Cardiol Res* 9(1):68-71, 2018.
106. Arroyo-Ávila M, Vilá LM: Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease, *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 21(1):42-45, 2015.
107. Kumar MS, Smith M, Pischel KD: Case report and review of cardiac tamponade in mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 55(5):826-830, 2006.
108. Bezerra MC, Saraiva F, Carvalho JF, et al: Cardiac tamponade due to massive pericardial effusion in mixed connective tissue disease: reversal with steroid therapy, *Lupus* 13(8):618-620, 2004.
109. Lundberg IE: Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease, *Lupus* 14(9):708-712, 2005.
110. Fairley SL, Herron B, Wilson CM, et al: Acute fulminant necrotising lymphocytic myocarditis in a patient with mixed connective tissue disease: a rapid clinical response to immunosuppression, *Ulster Med J* 83(2):119-120, 2014.
111. Hammann C, Genton CY, Delabays A, et al: Myocarditis of mixed connective tissue disease: favourable outcome after intravenous pulsed cyclophosphamide, *Clin Rheumatol* 18(1):85-87, 1999.
112. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, et al: Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders, *Am J Gastroenterol* 93(7):1085-1089, 1998.
113. Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al: Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease, *Gastroenterology* 98(5 Pt 1):1232-1238, 1990.
114. Doria A, Bonavina L, Anselmino M, et al: Esophageal involvement in mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 18(5):685-690, 1991.
115. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, et al: Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease, *Respir Med* 103(6):854-860, 2009.
116. Hirose W, Nakane H, Misumi J, et al: Duodenal hemorrhage and dermal vasculitis associated with mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 20(1):151-154, 1993.
117. Cooke CL, Lurie HI: Case report: fatal gastrointestinal hemorrhage in mixed connective tissue disease, *Arthritis Rheum* 20(7):1421-1427, 1977.
118. Koppikar S, Yu D, Ropeleski M, et al: Recurrent benign pneumatosis intestinalis in a patient with mixed connective tissue disease, *Arch Rheumatol* 33(4):478-481, 2018.
119. Balbir-Gurman A, Brook OR, Chermesh I, et al: Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma-related conditions, *Intern Med J* 42(3):323-329, 2012.
120. Aoki Y, Nagashima T, Kamimura T, et al: Marked pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 33(8):1705-1706, 2006.
121. Sedej K, Toplak N, Praprotnik M, et al: Autoimmune hepatitis as a presenting manifestation of mixed connective tissue disease in a child case report and review of the literature, *Pediatr Rheumatol Online J [Internet]* 13, 2015, Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641331/.
122. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, et al: Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients, *Ann Rheum Dis* 60(11):1046-1049, 2001.
123. Kobayashi Y, Shimojima Y, Kondo Y, et al: Protein-losing gastroenteropathy related to mixed connective tissue disease: a case report of a successful outcome and literature review, *Intern Med Tokyo Jpn* 56(15):2057-2062, 2017.
124. Chao C-T, Lai C-Y, Chang P-L, et al: Mixed connective tissue disease with protein-losing enteropathy: discussion of the treatment strategy, *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 17(5):286-287, 2011.
125. Furuya T, Suzuki T, Onoda N, et al: Mixed connective tissue disease associated with protein losing enteropathy: successful treatment with intravenous cyclophosphamide therapy, *Intern Med Tokyo Jpn* 31(12):1359-1362, 1992.
126. Vianna MAAG, Borges CTL, Borba EF, et al: Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis, *Arq Neuropsiquiatr* 62(4):923-934, 2004.
127. Hojaili B, Barland P: Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder, *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 12(3):145-147, 2006.
128. Nascimento IS, Bonfá E, de Carvalho JF, et al: Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia, *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 16(5):205-208, 2010.
129. Hao Y, Feng L, Teng Y, et al: Management of multiple neurological complications in mixed connective tissue disease: a case report, *Medicine (Baltim)* 97(31):e11360, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

130. Silva SA, Cunha PS, Brito AS, et al: Devic's syndrome and mixed connective tissue disease: an unusual association, *Acta Reumatol Port* 43(2):146-150, 2018.
131. Parperis K: A rare case of mixed connective tissue disease complicated with neuromyelitis optica, *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 18(5):261-262, 2012.
132. Khan MU, Devlin JAJ, Fraser A: Adhesive arachnoiditis in mixed connective tissue disease: a rare neurological manifestation, *BMJ Case Rep*:2016, 2016.
133. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, et al: Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients, *Clin Rheumatol* 28(8):915-921, 2009.
134. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al: Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD), *Clin Exp Rheumatol* 21(3):313-320, 2003.
135. Prete M, Fatone MC, Favoino E, et al: Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy, *Autoimmun Rev* 13(6):655-667, 2014.
136. Clements PJ, Furst DE, Campion DS, et al: Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations, *Arthritis Rheum* 21(1):62-71, 1978.
137. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, et al: Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy, *Clin Rheumatol* 24(2):99-102, 2005.
138. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA: Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association, *Am Heart J* 125(1):194-203, 1993.
139. Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HK, et al: Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology, *Arthritis Res Ther* 16(3):R111, 2014.
140. Bhansing KJ, van Riel PLCM, van Engelen BGM, et al: Patients with systemic sclerosis/polymyositis overlap have a worse survival rate than patients without it, *J Rheumatol* 43(10):1838-1843, 2016.
141. Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, et al: Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry, *Semin Arthritis Rheum* 47(6):849-857, 2018.
142. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, et al: Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry, *Int J Rheum Dis* 22(8):1393-1401, 2019.
143. Tartar DM, Chung L, Fiorentino DF: Clinical significance of autoantibodies in dermatomyositis and systemic sclerosis, *Clin Dermatol* 36(4):508-524, 2018.
144. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, et al: Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients, *Medicine (Baltim)* 84(4):231-249, 2005.
145. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al: Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines, *RMD Open* 4(Suppl 1):e000786, 2018.
146. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al: Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients, *Arthritis Rheum* 46(2):467-474, 2002.
147. Marie I, Menard J-F, Hatron PY, et al: Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients, *Arthritis Care Res* 62(12):1748-1755, 2010.
148. Kinjo M: Lurking in the wall: pneumatosis cystoides intestinalis with scleroderma, *Am J Med* 129(4):382-383, 2016.

92 Clasificación y epidemiología de las vasculitis sistémicas

RENNIE L. RHEE Y PETER A. MERKEL

PUNTOS CLAVE

- Las vasculitis son un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por la inflamación de los vasos sanguíneos que tienen el potencial de causar isquemia y daño orgánico.
- Los criterios de clasificación están destinados a crear cohortes homogéneas de pacientes para la investigación clínica y no deben usarse indistintamente como criterios diagnósticos.
- Los criterios de clasificación de muchos tipos de vasculitis han evolucionado a medida que ha avanzado nuestra comprensión de las enfermedades individuales.
- Actualmente, el sistema de clasificación más utilizado para las vasculitis comienza con el tamaño del vaso afectado predominantemente, y a continuación se clasifica según las características clínicas presentes.
- La incidencia de las vasculitis puede variar según las regiones geográficas, la edad, el sexo y la raza, lo que sugiere que los factores de riesgo genéticos y ambientales contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad.

Introducción

Las vasculitis son un grupo de procesos complejos que se caracterizan por la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos que pueden provocar isquemia y daño orgánico. Una vasculitis se considera *primaria* cuando no se identifica una etiología subyacente, como infección, enfermedad del tejido conjuntivo, origen farmacológico o neoplasia maligna, y *secundaria* cuando la vasculitis se considera una consecuencia de una de estas comorbilidades o exposiciones. La naturaleza heterogénea y abigarrada de la evolución clínica como resultado de la inflamación vascular, así como la falta de una única prueba de referencia para el diagnóstico o la clasificación, han supuesto un gran esfuerzo para desarrollar criterios útiles tanto para la atención clínica como para la investigación. La primera parte de este capítulo revisará los criterios de clasificación actuales en vasculitis, y la segunda parte abordará los datos epidemiológicos actuales sobre las vasculitis.

Clasificación de las vasculitis

Introducción al concepto de clasificación

Las vasculitis son un grupo diverso de trastornos, cada uno con una patogenia, una historia natural y un enfoque terapéutico asociado distintos, lo que subraya el valor de las categorizaciones precisas. Debido a la comprensión limitada de la fisiopatología de estas enfermedades complejas y sus características superpuestas, se han desarrollado y revisado varios sistemas de categorización por colaboraciones internacionales para garantizar la coherencia en las definiciones de las enfermedades (es decir, la nomenclatura) y los criterios de clasificación. Más recientemente, también se ha puesto en marcha el desarrollo de criterios diagnósticos en vasculitis.

Existen diferencias importantes en el propósito de los sistemas de nomenclatura, los criterios de clasificación y los criterios de diagnóstico y, por tanto, no deben usarse indistintamente.

Un *sistema de nomenclatura* especifica el nombre que debe usarse para definir un proceso patológico específico. Un sistema de nomenclatura proporciona un marco sobre el cual se pueden desarrollar criterios de clasificación y diagnóstico. En 1994 se convocó la primera Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) internacional sobre la nomenclatura de las vasculitis sistémicas para abordar la necesidad de términos y definiciones estandarizados; en 2012 se elaboró una versión revisada[1,2]. Antes de la CHCC, se usaban diferentes nombres para la misma enfermedad y, a la inversa, se empleaba el mismo nombre para referirse a diferentes enfermedades. Por ejemplo, el término *panarteritis nudosa (PAN)* se utilizó inicialmente para describir casi cualquier forma de arteritis necrotizante; posteriormente, se observó que las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) tenían una presentación clínica y una evolución diferentes, y se les dio nombres distintos para diferenciarlos de la PAN. Durante la última década, la medicina académica se ha alejado de los epónimos a la nomenclatura descriptiva o basada en la etiología, y este movimiento ha dado lugar a varios cambios en los nombres de las enfermedades del grupo de las vasculitis (p. ej., la *granulomatosis de Wegener* fue reemplazada por la *granulomatosis con poliangitis* y la *púrpura de Schönlein-Henoch* fue reemplazada por la *vasculitis por inmunoglobulina A [IgA]*)[2].

Los *criterios de clasificación* son un conjunto de observaciones estandarizadas que tienen como objetivo crear una cohorte relativamente homogénea de pacientes para la investigación clínica[3]. Los sistemas de clasificación se basan en el sistema de nomenclatura e incluyen características de una enfermedad que la distinguen de otras enfermedades similares. El objetivo de los criterios de clasificación es estandarizar las poblaciones de pacientes mediante la identificación de pacientes que comparten características clave de una patología y están menos enfocados en identificar a todos los posibles pacientes con la afección. Los criterios de clasificación son menos útiles para los pacientes individuales y más importantes en el estudio de grupos de pacientes, lo que permite la comparación de los resultados entre los estudios y garantiza la inclusión adecuada en los ensayos clínicos. Los criterios de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

clasificación tienen como objetivo tener una alta especificidad, mientras que se da una menor prioridad a la sensibilidad; por tanto, las tasas de falsos negativos de la mayoría de los criterios de clasificación los hacen menos útiles en la atención clínica de rutina (es decir, un paciente determinado puede tener el diagnóstico correcto, pero puede no cumplir con los criterios de clasificación).

A diferencia de los criterios de clasificación, los *criterios de diagnóstico* son un conjunto de síntomas, signos y pruebas que guían la atención de pacientes individuales y deben tener una alta sensibilidad y especificidad. Se han hecho menos intentos para desarrollar criterios de diagnóstico en las vasculitis, debido a los desafíos de elaborar criterios que puedan aplicarse a las manifestaciones heterogéneas que se observan en las vasculitis.

El estudio internacional en curso *Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis* trata de desarrollar un conjunto validado y basado en datos de criterios de clasificación revisados para las vasculitis, así como criterios de diagnóstico[4]. Dado el mayor conocimiento de la vasculitis, las pruebas de diagnóstico más modernas y los avances en las pruebas de imagen vascular, se están revaluando los criterios existentes, lo que indica los avances sustanciales que se han logrado en este campo. Se espera que los nuevos criterios de clasificación estén listos para su uso en 2021.

Marco para la clasificación de las vasculitis: tamaño del vaso frente a la patogenia

El sistema de clasificación más utilizado en las vasculitis, que se utilizará en este capítulo, comienza con la separación de las vasculitis según el tamaño del vaso predominantemente afectado (tabla 92.1 y fig. 92.1). *Vaso grande* hace referencia a la aorta y sus ramas principales, y a las venas correspondientes; *vaso medio* incluye las principales arterias y venas viscerales, como las arterias renales, mesentéricas y coronarias; y *vaso pequeño* hace referencia a las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas intraparenquimatosas[2]. Sin embargo, este método tiene limitaciones. La categoría de tamaño de vaso se basa en el tamaño de vaso *predominantemente* afectado, pero las vasculitis en todas las categorías principales pueden afectar a arterias de cualquier tamaño. Además, es posible que un subconjunto de pacientes (como en la enfermedad de Behçet) no presente una afectación vascular perceptible, aunque existe la posibilidad de que sufra una verdadera vasculitis. Más importante aún, la clasificación basada en el tamaño de los vasos no proporciona información sobre los procesos biológicos. A medida que crece el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, la sistematización de acuerdo con el proceso de la enfermedad (p. ej., vasculitis de vasos pequeños asociada a ANCA frente a inmunocomplejos) se está volviendo cada vez más popular y los esquemas de categorización molecular eventualmente pueden complementar o incluso reemplazar los métodos actuales de clasificación.

Vasculitis de vasos pequeños

Las vasculitis de vasos pequeños se pueden dividir en vasculitis asociada a ANCA y vasculitis mediada por inmunocomplejos.

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

La vasculitis asociada a ANCA (VAA) es un grupo de vasculitis de vasos pequeños caracterizadas por vasculitis necrotizante que afecta predominantemente a vasos pequeños, pocos o ningún depósito inmunitario y asociación con ANCA. La VAA incluye la granulomatosis con poliangitis (GPA), la poliangitis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA). El descubrimiento de los ANCA tuvo un impacto importante en la clasificación de las vasculitis, particularmente dentro de las vasculitis de vasos pequeños. Por ejemplo, la inclusión de la PAM dentro de las VAA en lugar de dentro de la panarteritis nudosa o la vasculitis por IgA estuvo influida en parte por su asociación con los ANCA[1]. Notablemente, la PAM no se incluyó entre las vasculitis contenidas en los Criterios de clasificación de vasculitis del American College of Rheumatology (ACR) de 1990.

Si bien existen características superpuestas entre los tres tipos de VAA, las diferencias en la patología predominante, las manifestaciones orgánicas y la especificidad de ANCA ayudan a distinguirlos. La GPA se asocia más comúnmente con inflamación granulomatosa, afectación del tracto respiratorio superior e inferior y ANCA con patrón citoplasmático y especificidad por anticuerpos frente a la proteinasa 3 (PR3). Los pacientes con PAM con frecuencia presentan glomerulonefritis y patrón perinuclear con especificidad para anticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO). Sin embargo, es importante tener en cuenta que existe un grado considerable de superposición entre la GPA y la PAM, y en ambas enfermedades se pueden observar pruebas de ANCA positivas, de tipo PR3 y/o MPO, o negativas. La GEPA se distingue por su asociación con el asma, la eosinofilia sanguínea y la inflamación rica en eosinófilos en las biopsias tisulares. Los ANCA son relativamente menos comunes en la GEPA (del 38 al 73%) y, si son positivos, generalmente son MPO-ANCA[5].

En 1990, el ACR desarrolló criterios de clasificación para la GPA y la GEPA que se han modificado a lo largo de los años y se han utilizado ampliamente en la investigación clínica, lo que permitió grandes avances en nuestra comprensión de la epidemiología y el tratamiento de estas enfermedades[6,7] (v. tabla 92.1). El grupo de trabajo de la European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology International Trial Organization/Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PReS) desarrolló criterios de clasificación para la GPA pediátrica[8]. Actualmente se están desarrollando criterios de clasificación revisados para los niños para incorporar enfermedades adicionales (p. ej., la PAM) y pruebas diagnósticas más modernas. No está claro y es controvertido si son necesarios criterios de clasificación separados para la población pediátrica, ya que muchas vasculitis a menudo se presentan de manera similar en adultos y niños, aunque con prevalencias diferentes.

A pesar de la adopción generalizada de los criterios de la ACR, los enfoques para usar los criterios difieren entre los centros. En particular, la ausencia de criterios para la PAM llevó a algunos investigadores a incorporar definiciones de la CHCC, pero esto llevó a que los pacientes cumplieran con más de un criterio o a que no pudieran ser clasificados en absoluto. Para abordar este problema, se desarrolló una metodología para clasificar la vasculitis asociada a ANCA y la panarteritis nudosa para minimizar a los pacientes no clasificados e incluir la PAM[9]. Este algoritmo de clasificación utilizó una secuencia de pasos para asegurar que los pacientes se ubicaran en categorías únicas.

Clasificación según la especificidad del anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos. Dentro de la GPA y PAM, la subclasificación por especificidad antigénica de los ANCA (PR3 frente a MPO) se prefiere sobre las clasificaciones clínico-patológicas, como GPA o PAM, según estudios genéticos y resultados que están más estrechamente alineados con la especificidad de ANCA que con el subtipo de enfermedad. Varios estudios han demostrado que los ANCA desempeñan un papel patogénico en las VAA, aunque las observaciones clínicas sugieren que los ANCA por sí solos no son suficientes para inducir la actividad de la enfermedad[10-16]. Dos estudios de asociación del genoma completo encontraron que las distinciones genéticas están más estrechamente alineadas con la especificidad de los ANCA que las presentaciones clínicas, lo que apoya aún más que los ANCA puedan contribuir a la patogenia y a la propensión a la enfermedad[17,18]. Además, varios estudios han encontrado que, en comparación con la clasificación por tipo de enfermedad (GPA frente a PAM), la especificidad de los ANCA está más estrechamente asociada con la respuesta al tratamiento, las recaídas y otros resultados a largo plazo[19-22]. Estas asociaciones clínicas y genéticas con la especificidad de los ANCA sugieren que el tipo de ANCA puede clasificar subconjuntos de VAA mejor que la clasificación tradicional GPA/PAM.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 92.1 Criterios de clasificación seleccionados para los principales tipos de vasculitis

Tamaño del vaso predominantemente afectado	Enfermedad	Criterio de clasificación	Sensibilidad	Especificidad
	Vasculitis asociada a ANCA			
Vaso pequeño	Granulomatosis con poliangitis (GPA)	ACR de 1990: al menos dos de los siguientes: 1. Inflamación nasal u oral (úlceras orales dolorosas o indoloras, secreción nasal purulenta o sanguinolenta) 2. Radiografía de tórax anormal (nódulos, infiltrados fijos, cavidades) 3. Sedimento urinario (microhematuria o cilindros de glóbulos rojos) 4. Inflamación granulomatosa dentro de la pared de la arteria o en el área perivascular o extravascular en la biopsia 5. Anticuerpos positivos a PR3 (añadido a criterios modificados[59]) EULAR/PReS (pediátrico): tres de los seis siguientes: 1. Hematuria y/o proteinuria importante 2. Inflamación granulomatosa en la biopsia (o glomerulonefritis pauciinmune en la biopsia renal) 3. Inflamación de los senos nasales 4. Estenosis subglótica, traqueal o endobronquial 5. Radiografía o TC de tórax anormal 6. Tinción PR3-ANCA o C-ANCA	66-88%	88-92%
	Poliangitis microscópica (PAM)	Ninguno		
	Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA; Churg-Strauss)	ACR de 1990: al menos cuatro de seis: 1. Asma 2. Eosinofilia >10% 3. Neuropatía: mono o poli 4. Infiltrados pulmonares no fijos 5. Anomalía de los senos paranasales (dolor o sensibilidad en los senos u opacificación radiográfica de los senos) 6. Eosinófilos extravasculares en biopsia	57-85%	99%
	Vasculitis de vaso pequeño mediada por inmunocomplejos			
	Vasculitis por IgA (Schönlein-Henoch)	ACR de 1990: al menos dos de cuatro: 1. Púrpura palpable, no relacionada con trombocitopenia 2. Edad ≤20 al inicio de la enfermedad 3. Angina intestinal (dolor abdominal difuso, peor después de las comidas o diagnóstico de isquemia intestinal que suele incluir diarrea sanguinolenta) 4. Granulocitos de la pared en la biopsia EULAR/PReS (pediátrico): Púrpura palpable más uno de los siguientes: 1. Dolor abdominal difuso 2. Cualquier biopsia que muestre un depósito de IgA predominante 3. Artritis o artralgia 4. Afectación renal (hematuria o proteinuria) 5. Dolor articular agudo	73-87%	88-96%
	Vasculitis crioglobulinémica (VC)	Criterios de de Vita et al.[60]: requieren que al menos dos de los tres ítems (cuestionario, clínica o pruebas de laboratorio) sean positivos y se detecten crioglobulinas séricas en, al menos, dos ocasiones con ≥12 semanas de diferencia		
	Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)	Ninguno		
	Enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-GBM; de Goodpasture)	Ninguno		

TABLA 92.1 Criterios de clasificación seleccionados para los principales tipos de vasculitis *(cont.)*

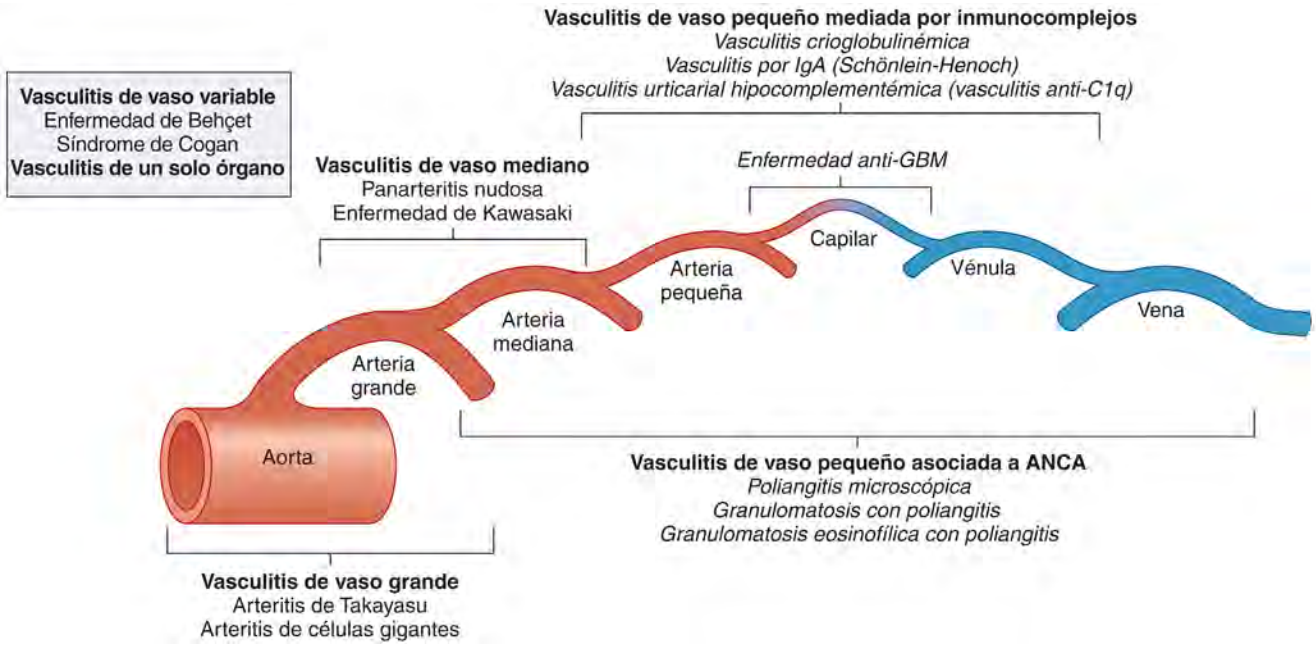
Tamaño del vaso predominantemente afectado	Enfermedad	Criterio de clasificación	Sensibilidad	Especificidad
Vaso mediano	Panarteritis nudosa (PAN)	ACR de 1990: al menos tres de 10: 1. Pérdida de peso ≥4 kg 2. Livedo reticularis 3. Dolor o sensibilidad testicular 4. Mialgias, debilidad o sensibilidad en las piernas 5. Mononeuropatía o polineuropatía 6. PA diastólica >90 mmHg 7. BUN o creatinina elevados 8. Virus de la hepatitis B 9. Anormalidad arteriográfica (aneurismas u oclusiones de arterias viscerales no debidas a arteriosclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias) 10. Biopsia de arteria pequeña o mediana con granulocitos +/− monocitos en la pared arterial EULAR/PReS (pediátrico): O bien una biopsia que muestre vasculitis necrotizantes de arterias pequeñas y medianas O anomalías angiográficas (aneurismas u oclusiones) más al menos dos de los siguientes: 1. Afectación cutánea (livedo reticularis, nódulos subcutáneos dolorosos, otras lesiones vasculíticas) 2. Mialgia o sensibilidad muscular 3. Hipertensión arterial 4. Mononeuropatía o polineuropatía 5. Análisis de orina anormal y/o función renal alterada 6. Dolor o sensibilidad testicular 7. Signos o síntomas que sugieran vasculitis en cualquier otro sistema de órganos importante (gastrointestinal, cardiaco, pulmonar o SNC)	41-82%	87-88%
	Enfermedad de Kawasaki (EK)	EULAR/PReS: Fiebre durante al menos 5 días más cuatro de los siguientes: 1. Cambios en las extremidades periféricas o el área perineal 2. Exantema polimorfo 3. Hiperemia conjuntival bilateral 4. Cambios de labios y cavidad oral: hiperemia de mucosa bucal y faríngea 5. Adenopatía cervical		
Vaso grande	Arteritis de células gigantes (ACG)	ACR de 1990: al menos tres de cinco: 1. Edad al inicio de la enfermedad ≥50 años 2. Cefalea nueva 3. Anormalidad de la arteria temporal (sensibilidad a la palpación o disminución de pulsos no relacionada con arteriosclerosis de arterias cervicales) 4. Velocidad de sedimentación globular elevada ≥50 mm/h 5. Biopsia arterial anormal (vasculitis con infiltración de células mononucleares o inflamación granulomatosa generalmente con células gigantes multinucleadas)	81-94%	91-95%
	Arteritis de Takayasu (TAK)	ACR de 1990: al menos tres de seis: 1. Edad al inicio de la enfermedad <40 años 2. Claudicación de extremidades 3. Disminución del pulso de la arteria braquial 4. Diferencia de presión arterial sistólica >10 mmHg entre brazos 5. Soplo aórtico o en arterias subclavias 6. Anormalidad del arteriograma (estrechamiento u oclusión de toda la aorta, sus ramas primarias, o arterias grandes en la región proximal de las extremidades superiores o inferiores, no debidas a arteriosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares; cambios generalmente focales o segmentarios) EULAR/PReS (pediátrico): Anomalías angiográficas más al menos uno de los siguientes cuatro: 1. Disminución del pulso de arterias periféricas o claudicación de las extremidades 2. Diferencia de presión arterial >10 mmHg 3. Soplo aórtico y/o de sus ramas principales 4. Hipertensión	74-91%	98%

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 92.1 Criterios de clasificación seleccionados para los principales tipos de vasculitis *(cont.)*

Tamaño del vaso predominantemente afectado	Enfermedad	Criterio de clasificación	Sensibilidad	Especificidad
Vaso variable	Enfermedad de Behçet	Criterios del ISG: Ulceración oral recurrente (tres veces en 12 meses) más dos de los siguientes: 1. Úlceras genitales recurrentes 2. Lesiones oculares (uveítis anterior o posterior, células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana) 3. Lesiones cutáneas (eritema nudoso, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulares, nódulos acneiformes) 4. Prueba de patergia positiva Criterios ICBD: puntuación total ≥4 1. Lesiones oculares (dos puntos) 2. Aftosis genital (dos puntos) 3. Aftosis oral (dos puntos) 4. Lesiones cutáneas (un punto) 5. Manifestaciones neurológicas (un punto) 6. Manifestaciones vasculares (un punto) 7. Prueba de patergia positiva (un punto)	81-95% 94-95%	96-98% 91-92%
	Síndrome de Cogan	Ninguno		
Otros	Vasculitis de un solo órgano	Ninguno		
	Vasculitis secundaria	Ninguno		



● **Fig. 92.1** Clasificación de varias vasculitis primarias según el tamaño de los vasos sanguíneos predominantemente afectados. Los ejemplos de vasculitis de un solo órgano incluyen la vasculitis primaria del SNC, la vasculitis cutánea aislada y la neuropatía vasculítica. Aunque se usa ampliamente, este enfoque para clasificar las vasculitis puede finalmente ser reemplazado por esquemas de clasificación molecular que reflejen procesos patogénicos. *ANCA,* anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; *anti-GBM,* antimembrana basal glomerular. (Adaptado de Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al.: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.)

Vasculitis de vasos pequeños mediada por inmunocomplejos

Las vasculitis primarias restantes que afectan predominantemente a los vasos pequeños tienen una característica inmunopatológica común de inflamación mediada por inmunocomplejos que conduce a la lesión tisular. Esto contrasta con la vasculitis asociada a ANCA, que es pauci-inmune (es decir, pocos o ningún depósito inmune). Entre las vasculitis de vasos pequeños mediadas por inmunocomplejos, la vasculitis por IgA es la única enfermedad que tiene criterios de clasificación validados disponibles[8,23].

Vasculitis por IgA (Schönlein-Henoch). La vasculitis por IgA se caracteriza por el depósito de IgA e inmunocomplejos de IgA en la biopsia de tejidos. Las características comunes incluyen exantema (a menudo púrpura), artritis/artralgias, dolor abdominal y enfermedad renal (hematuria, proteinuria). Los criterios del ACR de 1990 se desarrollaron para distinguir la vasculitis por IgA de otros tipos de vasculitis que se observan en adultos[23] (v. tabla 92.1). En 2005, la EULAR/PReS desarrolló criterios para pacientes pediátricos[8].

Vasculitis crioglobulinémica. El depósito de crioglobulinas circulantes que provocan daño orgánico es la característica distintiva de la vasculitis crioglobulinémica (VC). Es importante destacar que es posible tener crioglobulinemia asintomática sin un trastorno clínicamente aparente de VC y, por tanto, la detección de crioglobulinas circulantes por sí sola es insuficiente para diagnosticar una VC. La VC se clasifica habitualmente, además, por la composición de inmunoglobulinas de las crioglobulinas[24]:

- Tipo I: las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales, generalmente IgG o IgM. La crioglobulinemia tipo I se desarrolla en el contexto de gammapatías monoclonales o neoplasias malignas del linaje de células B (p. ej., mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o leucemia linfocítica crónica).
- Tipo II: las crioglobulinas están compuestas de IgM monoclonal (o IgG o IgA) con actividad de factor reumatoide e inmunoglobulinas policlonales. La crioglobulinemia tipo II se asocia con mayor frecuencia con la infección por el virus de la hepatitis C, pero también se puede observar en infecciones por el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasias malignas o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren.
- Tipo III: las crioglobulinas son una mezcla de IgG policlonal e IgM policlonal, y el tipo III a menudo es secundario a trastornos autoinmunitarios, pero también a infecciones como el virus de la hepatitis C.

Tanto el tipo II como el tipo III se denominan crioglobulinemia mixta y causan vasculitis cutánea, neuropatía periférica y glomerulonefritis membranoproliferativa, así como síntomas inespecíficos, como fatiga, artralgias y mialgias.

Vasculitis urticarial hipocomplementémica. La *vasculitis urticarial hipocomplementémica (VUH)* hace referencia a un trastorno autoinmunitario que cursa con vasculitis urticarial, que generalmente afecta a la piel y se asocia con hipocomplementemia[25]. Cuando se presentan con características sistémicas adicionales, como artritis, glomerulonefritis, uveítis, episcleritis o dolor abdominal recurrente, la enfermedad se conoce como *síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica.* La VUH se asocia comúnmente con niveles séricos bajos de C1q y autoanticuerpos anti-C1q.

Enfermedad antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture). La presentación de la enfermedad antimembrana basal glomerular (GBM, del inglés *glomerular basement membrane*) generalmente cursa con glomerulonefritis y hemorragia pulmonar, y se distingue de otros síndromes pulmonares-renales por la presencia de anticuerpos anti-GBM, que han sido implicados en la patogenia de la enfermedad. Entre el 10 y el 50% de los pacientes con enfermedad anti-GBM también son positivos para ANCA y pueden desarrollar características adicionales de vasculitis asociada a ANCA tanto en el momento de la presentación de la enfermedad anti-GBM como más adelante en el curso clínico cuando la enfermedad anti-GBM está inactiva[26]. Los ANCA también pueden detectarse años antes del inicio de la enfermedad anti-GBM, lo que respalda aún más la teoría de que los ANCA pueden estar involucrados en la patogenia de la enfermedad[27].

Vasculitis de vasos medianos

Panarteritis nudosa

La definición de PAN ha evolucionado considerablemente desde que se describió inicialmente en el siglo XIX. Las primeras clasificaciones de la PAN incluyeron lo que más tarde se denominó *poliangitis microscópica y vasculitis por hipersensibilidad,* pero nuevos conocimientos llevaron al reconocimiento de que se trataba de enfermedades distintas. La PAN afecta predominantemente a las arterias medianas, como las arterias viscerales principales y sus ramas, y comúnmente cursa con aneurismas inflamatorios y estenosis arteriales. Para distinguir la PAN de la PAM, la definición de PAN excluye específicamente la presencia de glomerulonefritis y ANCA. Los criterios del ACR de 1990 para la clasificación de la PAN incluyen muchas de las manifestaciones comunes, como síntomas constitucionales inespecíficos, neuropatía, afectación renal y dolor testicular. La PAN está estrechamente relacionada con la infección por el virus de la hepatitis B y, en menor grado, está asociada con el virus de la hepatitis C y el VIH. La EULAR/PreS propuso criterios separados para la PAN infantil, eliminando el criterio de la infección por hepatitis B y modificó el resto de criterios[8].

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK) ocurre por lo general en niños menores de 5 años y afecta predominantemente a las arterias medianas y pequeñas. La arteritis coronaria es una complicación común. La American Heart Association publicó criterios de diagnóstico y pautas de tratamiento para la EK que fueron desarrollados por un comité de expertos y actualizados en 2017[28]. El diagnóstico de la EK clásica requiere 5 días o más de fiebre más, al menos, cuatro de las cinco características clínicas principales[28]. Los pacientes con sospecha de EK, pero que no cumplieron con estos criterios de diagnóstico, se considera que tienen EK incompleta, pero aún pueden beneficiarse del tratamiento. Otros grupos de Japón y Europa han elaborado criterios de diagnóstico similares[8,29].

Vasculitis de vasos grandes

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes (ACG) se considera una enfermedad que se observa exclusivamente en adultos de edad avanzada y, por definición, el inicio ocurre solo a la edad de 50 años o más. Los primeros criterios de clasificación, como los criterios de clasificación de la ACG de la ACR de 1990, se centraron en los síntomas craneales de cefalea, anomalías de la arteria temporal y una biopsia arterial anormal, generalmente de la arteria temporal; por tanto, en el pasado, la ACG se conocía comúnmente como *arteritis temporal.* Sin embargo, la sustitución del término *arteritis temporal* por ACG fue motivada por un mayor reconocimiento de que la ACG puede afectar a muchas otras arterias grandes extracraneales, como la aorta y sus ramas. Los avances actuales en la obtención de imágenes de la vasculatura demuestran que hasta el 30% de los pacientes con ACG presentan afectación de grandes vasos extracraneales, como aneurismas de la aorta torácica y afectación de la arteria subclavia[30,31]. Los ensayos clínicos más recientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

han modificado los criterios anteriores para incluir pacientes con vasculitis de grandes vasos identificada por pruebas de imagen[32,33]. Las modificaciones adicionales a los criterios también han incluido la elevación de la proteína C reactiva (con o sin elevación de la velocidad de sedimentación globular) y síntomas de polimialgia reumática, que ocurren en, aproximadamente, el 50% de los pacientes con ACG. Es de destacar que la ACG es un buen ejemplo de vasculitis que tiene el potencial de afectar a una variedad de tamaños arteriales, como arterias grandes y medianas (p. ej., aorta) y arterias más pequeñas (p. ej., arteria central de la retina).

Arteritis de Takayasu

A diferencia de la ACG, la arteritis de Takayasu (TAK) ocurre por lo general en pacientes menores de 50 años y la presentación clásica de la TAK cursa con signos y síntomas relacionados con sus efectos sobre la aorta y sus ramas principales. Por tanto, los criterios de clasificación del ACR de 1990 incluyeron claudicación de las extremidades, pulsos periféricos disminuidos y lecturas diferenciales de presión arterial periférica. Con modalidades de pruebas de imagen mejoradas que permiten un diagnóstico más temprano de la enfermedad, un ensayo clínico reciente modificó los criterios para basarse más en las características de las pruebas de imagen[34].

Arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu: ¿dos enfermedades diferentes o un espectro de la misma enfermedad? Con la creciente conciencia de la participación de grandes vasos en la ACG, se han identificado muchas similitudes entre la ACG y la TAK, lo que plantea la cuestión de si estas dos enfermedades separadas son expresiones variables de la misma enfermedad[35,36]. Las similitudes entre la ACG y la TAK incluyen la superposición de signos y síntomas, patrones similares de afectación de grandes vasos, hallazgos histológicos semejantes y variantes genéticas comunes. Sin embargo, los estudios también han sugerido variaciones en la distribución vascular y diferencias en la efectividad de las terapias[32,34,37-40]. Además, la ACG y la TAK tienen diferentes asociaciones genéticas, proporcionando más evidencia de una patogenia distinta[40a,40b,40c]. Los desafíos en la definición de estos grupos superpuestos de vasculitis de grandes vasos subrayan la necesidad de criterios de clasificación actualizados y un conocimiento más detallado de la fisiopatología de estas dos entidades.

Otras clasificaciones

Vasculitis de vasos variables: enfermedad de Behçet y síndrome de Cogan

Desde que se describió la enfermedad de Behçet por primera vez en la década de 1930, se han propuesto más de 15 criterios de clasificación para la enfermedad. En un esfuerzo por desarrollar un criterio estandarizado, el International Study Group (ISG) para la enfermedad de Behçet elaboró un nuevo conjunto de criterios en 1990 que requería, al menos, tres recurrencias de úlceras orales durante un periodo de 12 meses y, al menos, dos de los siguientes: ulceración genital recurrente, lesiones oculares, lesiones cutáneas o prueba de patergia positiva[41]. En varias cohortes de validación posteriores, la especificidad de los criterios del ISG fue alta, pero la sensibilidad baja. En 2014, un equipo internacional de 27 países desarrolló los nuevos International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) para mejorar la sensibilidad en comparación con los criterios del ISG. Los criterios ICBD ya no requerían la presencia de aftas orales e incluían lesiones vasculares y manifestaciones neurológicas. A pesar de la mayor sensibilidad descrita de los criterios ICBD, los criterios del ISG continúan siendo los criterios de clasificación preferidos para su uso en ensayos clínicos sobre la enfermedad de Behçet[42].

Actualmente, no hay una clasificación validada o criterios de diagnóstico para el síndrome de Cogan, una enfermedad caracterizada por lesiones inflamatorias oculares (en particular, queratitis intersticial), hipoacusia neurosensorial, disfunción vestibular, aortitis, aneurismas aórticos y valvulitis.

Vasculitis de un solo órgano

La vasculitis también puede ocurrir en un solo órgano, como la piel o el SNC. En estos casos, se necesita una evaluación integral para asegurar que la presentación no sea una expresión temprana o limitada de una vasculitis sistémica. A menudo, los pacientes clasificados originalmente con vasculitis de un solo órgano desarrollarán posteriormente otras manifestaciones orgánicas que requieren la reclasificación de la enfermedad. La angitis primaria del SNC es la vasculitis de un solo órgano más claramente reconocida y puede afectar a arterias de tamaño mediano y pequeño.

Causas secundarias de vasculitis

Muchas otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas se asocian con vasculitis, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la policondritis recidivante. La vasculitis también se puede atribuir a una amplia variedad de fármacos, toxinas o agentes infecciosos. Las causas más frecuentes de vasculitis sistémica de vasos pequeños grave inducida por fármacos incluyen la hidralazina y el propiltiouracilo, que se asocian con MPO-ANCA y pueden provocar potencialmente hemorragia alveolar y glomerulonefritis. Casi todas las clases de medicamentos se han asociado con vasculitis, aunque la verdadera causalidad puede ser difícil de probar. Con el advenimiento de la inmunoterapia para tratar el cáncer, se reconoce la vasculitis asociada con los inhibidores de los puntos de control inmunitarios[43,44].

Epidemiología de la vasculitis

Asegurar una clasificación adecuada de cada tipo de vasculitis es un primer paso fundamental para realizar una investigación clínica, como los estudios epidemiológicos. Comprender la epidemiología de la enfermedad permite identificar los factores de riesgo y los patrones de enfermedad. Estas observaciones pueden informar estudios sobre fisiopatología y tratamiento y manejo clínico. La tabla 92.2 presenta las principales características epidemiológicas de varias formas de vasculitis sistémica. Esta sección revisará temas comunes en la epidemiología de varios tipos de vasculitis.

Geografía

Las incidencias de diversas vasculitis sistémicas varían mucho en función de la localización geográfica. Esta variación puede reflejar diferencias genéticas, en las exposiciones ambientales dictadas por el continente y la latitud, y la prevalencia de otros factores de riesgo de la enfermedad. Aunque la enfermedad de Behçet es inusual en EE. UU. (afecta solo a alrededor de 1 cada 300.000 personas), el trastorno es bastante más frecuente entre los habitantes de los países que rodean la antigua Ruta de la Seda[41,45]. De forma análoga, aunque la arteritis de Takayasu es inusual en EE. UU., la enfermedad es la causa descrita más frecuente de estenosis de la arteria renal en India. Varios estudios indican que la prevalencia de la ACG en el condado de Olmsted, Minnesota, es similar a la de los países escandinavos, con una incidencia anual de alrededor de 240 casos por cada millón de personas mayores de 50 años[46]. La similitud de los datos de prevalencia en estos países refleja probablemente los factores de riesgo genéticos compartidos de este trastorno, porque muchos de los habitantes actuales del condado de Olmsted descienden de Escandinavia y del norte de Europa. Con el aumento constante de la migración mundial y las sociedades cada vez más móviles, la prevalencia de las vasculitis continuará cambiando en muchos países y los médicos deben evitar depender demasiado de las suposiciones de la rareza de algunas enfermedades para evitar pasar por alto el diagnóstico.

TABLA 92.2 Predisposiciones geográficas, raciales, de edad y de sexo entre varios tipos de vasculitis

	VARIACIONES GEOGRÁFICAS Y RACIALES EN LA INCIDENCIA		
Enfermedad	**Región o raza con mayor incidencia anual**	**Región o raza con menor incidencia anual**	**Predisposiciones de edad y sexo**
Granulomatosis con poliangitis[54,61-72]	Hemisferio norte y Australia (2-12/millón)	Asia y África (1-2/millón)	Media de edad 50-60 años Proporción de mujeres a hombres 1:1
Poliangitis microscópica[54,61,64-67,69,71,73]	Asia y sur de Europa (8-18/millón)	Norte de Europa, Norteamérica, Australia (1-7/millón)	Media de edad 60-70 años Proporción de mujeres a hombres 1:1
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis[61,64,66,69,71,73]	Similar en todas las regiones (1-2/millón)		Media de edad 40-50 años Proporción de mujeres a hombres 1:1
Vasculitis por IgA	Niños asiáticos (240/millón)	Niños blancos o negros (62-178/millón)	Menos frecuente en adultos (incidencia 3-14/millón)
Arteritis de células gigantes[74-81]	Ascendencia del norte de Europa (174-340/millón)	Asia y África (0-1/millón)	Media de edad 70 años Proporción de mujeres a hombres 3:1
Arteritis de Takayasu[82-90]	Ascendencia asiática y africana (1-3/millón)	Norteamérica, Europa, Medio Oriente, Australia (0,5-1/millón)	Edad <40 años Proporción de mujeres a hombres 9:1
Panarteritis nudosa[64,86,91-95]	Similar en todas las regiones con un ligero predominio en blancos[a] (1-8/millón)		Edad 50-70 años Proporción de mujeres a hombres 1:1,5
Enfermedad de Kawasaki[96-107]	Asia (500-2.600/millón)	Norteamérica, Europa, Australia (32-114/millón)	Edad <5 años
Enfermedad de Behçet	De Asia Oriental al mar Mediterráneo («Ruta de la Seda»)	Europa Occidental y América del Norte	Proporción de mujeres a hombres en Oriente Medio 1:3 y en EE. UU. 5:1

[a]Dada la estrecha asociación entre la infección por el virus de la hepatitis B y la panarteritis nudosa, en las regiones con políticas de vacunación universales respecto al virus de la hepatitis B se ha observado una marcada reducción de la prevalencia de esta enfermedad[108].

Edad, sexo y etnia

La edad es una consideración importante en la epidemiología de la vasculitis. Entre los pacientes con EK, el 80% tienen menos de 5 años[47]. Por el contrario, la ACG casi exclusivamente se observa en pacientes mayores de 50 años y la media de edad de los pacientes con ACG es de 72 años. La edad también puede afectar a la gravedad de la enfermedad y a su resultado. La mayoría de los casos de vasculitis por IgA se observan en niños y siguen un curso autolimitado que se resuelve en varias semanas. En los adultos, la vasculitis por IgA tiene mayor probabilidad de cronificación y de mal pronóstico renal[48].

Existen diferencias de sexo notables en la epidemiología de varios tipos de vasculitis. La arteritis de Takayasu tiene una tendencia abrumadora a ocurrir en mujeres (relación mujer:hombre de 9:1)[49]. Las formas pauciinmunes de vasculitis, como la GPA, se producen en hombres y mujeres con frecuencia aproximadamente igual, pero existen algunas pruebas de predominio femenino entre los pacientes con la forma leve de la enfermedad y de predominio masculino entre los pacientes con GPA grave[50]. La enfermedad de Behçet tiende a ser más grave en los pacientes hombres más jóvenes, con mayor frecuencia de afectación ocular avanzada.

Algunas formas de vasculitis muestran notables variaciones en la tendencia a afectar a grupos étnicos específicos. Por ejemplo, la ACG y la GPA se producen de forma muy predominante en personas de raza blanca, mientras que la arteritis de Takayasu y la EK tienen mayores incidencias en las personas de origen asiático[47,49,51-53]. Además, la proporción relativa de pacientes con vasculitis asociada a ANCA que tienen anticuerpos contra la antiproteinasa 3 (PR3-ANCA) frente a anticuerpos contra la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) es bastante diferente entre el norte de Europa (mayoritariamente anti-PR3 ANCA) y Japón (gran mayoría anti-MPO ANCA)[54].

Genética

Aunque los factores de riesgo genético son, sin duda, importantes en la predisposición a algunas formas de vasculitis, los casos familiares son inusuales (con la excepción de la ACG, como se expondrá más adelante). La rareza de casos familiares en las vasculitis indica que la base genética de estos trastornos es poligénica y compleja. El nexo más estrecho entre cualquier gen y la vasculitis es la asociación del antígeno leucocítico humano (HLA) B51 a la enfermedad de Behçet, que se encuentra en alrededor del 80% de los pacientes de origen asiático con la enfermedad[45]. La prevalencia de *HLA-B51* es considerablemente mayor entre los pacientes con enfermedad de Behçet en Japón que entre los individuos control sin la enfermedad (el 55 frente a menos del 15%). Sin embargo, entre los casos esporádicos de enfermedad de Behçet que afectan a pacientes de raza blanca en EE. UU., el *HLA-B51* ocurre en menos del 15% de los casos. Además de aumentar el riesgo de predisposición a la enfermedad en algunos pacientes, el *HLA-B51* incrementa su gravedad. Los pacientes con este gen tienen, con mayor probabilidad, uveítis posterior, afectación del SNC u otras manifestaciones graves.

Son frecuentes los informes de agregación familiar en la ACG. Los estudios genéticos han indicado los papeles de alelos de la clase II del HLA como HLA-DRB1*0401 y HLA-DRB1*0101, aunque las asociaciones específicas han variado de un estudio a otro[55,56]. Otro trabajo indica que algunos polimorfismos de microsatélites de factor de necrosis tisular podrían contribuir a la predisposición a la enfermedad[57].

Dos estudios de asociación pangenómicos confirmaron un modesto componente genético en la patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA[17,18]. Estos estudios demostraron que las asociaciones genéticas más estrechas lo fueron al tipo de ANCA (anti-PR3 comparado con anticuerpos anti-MPO) en lugar de a los diagnósticos clínicos de GPA

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frente a PAM. En especial, los genes *PRTN3, SERPINA1* y *PTPN22* confieren un riesgo más elevado de VAA con ANCA anti-PR3, lo que confirma el papel fundamental de la autorreactividad de la anti-proteinasa 3 en la patogenia de la enfermedad.

Ambiente

Diversas exposiciones ambientales y ocupacionales se han ligado al desarrollo de la vasculitis, aunque con frecuencia faltan datos confirmatorios. Los medicamentos y algunas infecciones presentan asociaciones bien conocidas a la vasculitis. Por ejemplo, antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas son causas frecuentes de vasculitis inducidas por fármacos, y casi cualquier medicamento puede desencadenar una vasculitis. Los virus de las hepatitis B y C tienen nexos bien conocidos con la panarteritis nudosa y la vasculitis crioglobulinémica mixta, respectivamente. Además, los medicamentos y las infecciones posiblemente pueden servir de desencadenantes de la vasculitis por IgA.

Se han publicado asociaciones, si bien no se han confirmado, entre la exposición a polvo de sílice inhalado y algunos tipos de vasculitis pauciinmune[58]. El conocimiento preciso de las relaciones entre las exposiciones y la vasculitis es complicado por las dificultades para obtener medidas fiables de los niveles de estas exposiciones, la probabilidad de sesgo de recuerdo entre los pacientes diagnosticados de vasculitis y la elección de los grupos de control adecuados.

Las diferencias epidemiológicas entre tipos individuales de vasculitis plantean cuestiones urgentes sobre la etiología de estas enfermedades. Finalmente, mejores perspectivas sobre la patogenia de estos trastornos deberían explicar estas diferencias epidemiológicas y facilitar el desarrollo de nuevos tratamientos y esquemas de clasificación más refinados. En particular, la elucidación de las vías celulares y moleculares, así como los factores de riesgo genéticos de vasculitis y otras enfermedades reumáticas, probablemente mejorarán los criterios de clasificación actuales. Lo más probable es que los criterios se muevan hacia un híbrido de marcadores clínicos, de imagen, genéticos y moleculares de la enfermedad, y los pesos relativos de estos componentes individuales estarán determinados por el grado de conocimiento de la patogenia de la enfermedad y la importancia de las variables para resultados clínicos. Por tanto, la clasificación de las enfermedades evoluciona continuamente y debe responder a los cambios en el conocimiento de los procesos patológicos.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides, *Proposal of an international consensus conference, Arthritis Rheum* 37(2):187-192, 1994.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 65(1):1-11, 2013.
3. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al: Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res* 67(7):891-897, 2015.
4. Craven A, Robson J, Ponte C, et al: ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS), *Clin Exp Nephrol* 17(5):619-621, 2013.
5. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum* 52(9):2926-2935, 2005.
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 33(8):1101-1107, 1990.
7. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis), *Arthritis Rheum* 33(8):1094-1100, 1990.
8. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al: EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis* 65(7):936-941, 2006.
9. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies, *Ann Rheum Dis* 66(2):222-227, 2007.
10. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro, *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(11):4115-4119, 1990.
11. Rarok AA, Limburg PC, Kallenberg CG: Neutrophil-activating potential of antineutrophil cytoplasm autoantibodies, *J Leukoc Biol* 74(1):3-15, 2003.
12. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice, *J Clin Invest* 110(7):955-963, 2002.
13. Little MA, Smyth CL, Yadav R, et al: Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo, *Blood* 106(6):2050-2058, 2005.
14. Bansal PJ, Tobin MC: Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement, *Ann Allergy Asthma Immunol* 93(4):398-401, 2004.
15. Cui Z, Zhao MH, Segelmark M, et al: Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals, *Kidney Int* 78(6):590-597, 2010.
16. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al: Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis, *Rheumatology* 51(1):100-109, 2012.
17. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al: Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 367(3):214-223, 2012.
18. Merkel PA, Xie G, Monach PA, et al: Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheumatol* 69(5):1054-1066, 2017.
19. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al: Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type, *Ann Rheum Dis* 75(6):1166-1169, 2016.
20. Mahr A, Katsahian S, Varet H, et al: Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis, *Ann Rheum Dis* 72(6):1003-1010, 2013.
21. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort, *Arthritis Rheum* 65(1):270-281, 2013.
22. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis, *Ann Intern Med* 143(9):621-631, 2005.
23. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura, *Arthritis Rheum* 33(8):1114-1121, 1990.
24. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases, *Am J Med* 57(5):775-788, 1974.
25. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al: The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients, *Arthritis Rheumatol* 67(2):527-534, 2015.
26. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al: Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients, *Kidney Int* 92(3):693-702, 2017.

27. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al: Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease, *J Am Soc Nephrol* 22(10):1946-1952, 2011.
28. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart association, *Circulation* 135(17):e927-e999, 2017.
29. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al: Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition), *Pediatr Int* 47(2):232-234, 2005.
30. Garcia-Martinez A, Arguis P, Prieto-Gonzalez S, et al: Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation), *Ann Rheum Dis* 73(10):1826-1832, 2014.
31. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al: Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years, *Arthritis Rheum* 48(12):3522-3531, 2003.
32. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69(4):837-845, 2017.
33. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis, *N Engl J Med* 377(4):317-328, 2017.
34. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69(4):846-853, 2017.
35. Grayson PC: Lumpers and splitters: ongoing issues in the classification of large vessel vasculitis, *J Rheumatol* 42(2):149-151, 2015.
36. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS: Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine (Baltimore)* 88(4):221-226, 2009.
37. Furuta S, Cousins C, Chaudhry A, et al: Clinical features and radiological findings in large vessel vasculitis: are Takayasu arteritis and giant cell arteritis 2 different diseases or a single entity? *J Rheumatol* 42(2):300-308, 2015.
38. Barra L, Yang G, Pagnoux C: Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis, *Autoimmun Rev* 17(7):683-693, 2018.
39. Samson M, Espigol-Frigole G, Terrades-Garcia N, et al: Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis, *Eur J Intern Med* 50:12-19, 2018.
40. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al: Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 146(9):621-630, 2007.
40a. Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al: Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-Immunochip strategy, *Sci Rep* 7:43953, 2017.
40b. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, et al: A genome-wide association study identifies risk alleles in plasminogen and P4HA2 associated with giant cell arteritis, *Am J Hum Genet* 100:64-74, 2017.
40c. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al: Identification of susceptibility loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in Takayasu arteritis in a genome-wide association study, *Arthritis Rheumatol* 67:1361-1368, 2015.
41. Criteria for diagnosis of Behcet's disease: International study group for Behcet's disease, *Lancet* 335(8697):1078-1080, 1990.
42. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al: Apremilast for Behcet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study, *N Engl J Med* 372(16):1510-1518, 2015.
43. Cappelli LC, Shah AA, Bingham 3rd CO: Immune-related adverse effects of cancer immunotherapy—implications for rheumatology, *Rheum Dis Clin North Am* 43(1):65-78, 2017.
44. Daxini A, Cronin K, Sreih AG: Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review, *Clin Rheumatol* 37(9):2579-2584, 2018.
45. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al: Behcet's disease, *N Engl J Med* 341(17):1284-1291, 1999.
46. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern, *Ann Intern Med* 123(3):192-194, 1995.
47. Barron KS, Shulman ST, Rowley A, et al: Report of the national institutes of health workshop on Kawasaki disease, *J Rheumatol* 26(1):170-190, 1999.
48. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, et al: Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome, *Arthritis Rheum* 40(5):859-864, 1997.
49. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al: Takayasu arteritis, *Ann Intern Med* 120(11):919-929, 1994.
50. Stone JH: Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial, *Arthritis Rheum* 48(8):2299-2309, 2003.
51. Johnson LN, Arnold AC: Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California, *J Neuro Ophthalmol* 14(1):38-44, 1994.
52. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al: Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The glomerular disease collaborative network, *Ann Intern Med* 113(9):656-663, 1990.
53. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, *Ann Intern Med* 116(6):488-498, 1992.
54. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K, *Rheumatology (Oxford)* 50(10):1916-1920, 2011.
55. Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, et al: HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 37(4):514-520, 1994.
56. Rauzy O, Fort M, Nourhashemi F, et al: Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis, *Ann Rheum Dis* 57(6):380-382, 1998.
57. Mattey DL, Hajeer AH, Dababneh A, et al: Association of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica with different tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms, *Arthritis Rheum* 43(8):1749-1755, 2000.
58. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, et al: Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 12(1):134-142, 2001.
59. Design of the Wegener's granulomatosis etanercept trial (WGET): *Control Clin Trials* 23(4):450-468, 2002.
60. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al: Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis, *Ann Rheum Dis* 70(7):1183-1190, 2011.
61. Berti A, Cornec D, Crowson CS, et al: The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted county, Minnesota: a twenty-year US population-based study, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2338-2350, 2017.
62. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, et al: Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database, *Arthritis Rheum* 61(10):1412-1416, 2009.
63. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, et al: Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981-2000, *Clin Exp Rheumatol* 26(3 Suppl 49):S81-S85, 2008.
64. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al: Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register, *Arthritis Rheum* 53(1):93-99, 2005.
65. Panagiotakis SH, Perysinakis GS, Kritikos H, et al: The epidemiology of primary systemic vasculitides involving small vessels in Crete (southern Greece): a comparison of older versus younger adult patients, *Clin Exp Rheumatol* 27(3):409-415, 2009.
66. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Guerrero J, et al: The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions, *Arthritis Rheum* 49(3):388-393, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

67. Anderson K, Klassen J, Stewart SA, et al: Does geographic location affect incidence of ANCA-associated renal vasculitis in northern Saskatchewan, Canada? *Rheumatology (Oxford)* 52(10):1840-1844, 2013.
68. Wu CS, Hsieh CJ, Peng YS, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Taiwan: a hospital-based study with reference to the population-based National Health Insurance database, *J Microbiol Immunol Infect* 48(5):477-482, 2015.
69. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, et al: Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population, *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1656-1663, 2016.
70. Knight A, Ekbom A, Brandt L, et al: Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001, *J Rheumatol* 33(10):2060-2063, 2006.
71. Ormerod AS, Cook MC: Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales, *Intern Med J* 38(11):816-823, 2008.
72. O'Donnell JL, Stevanovic VR, Frampton C, et al: Wegener's granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient, *Intern Med J* 37(4):242-246, 2007.
73. Piram M, Maldini C, Mahr A: Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides, *Curr Opin Rheumatol* 24(2):193-200, 2012.
74. Elling P, Olsson AT, Elling H: Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of Mycoplasma pneumoniae infection, *J Rheumatol* 23(1):112-119, 1996.
75. Dadoniene J, Kirdaite G, Mackiewicz Z, et al: Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: a university hospital population based study, *Ann Rheum Dis* 64(2):335-336, 2005.
76. Abstracts of the American College of Rheumatology & Association of Rheumatology Health Professionals: Annual Scientific meeting. November 6-11, 2010. Atlanta, Georgia, USA, Arthritis Rheum 62(Suppl 10):1, 2010.
77. Chandran AK, Udayakumar PD, Crowson CS, et al: The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a 60-year period 1950-2009, *Scand J Rheumatol* 44(3):215-218, 2015.
78. Baldursson O, Steinsson K, Bjornsson J, et al: Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis, *Arthritis Rheum* 37(7):1007-1012, 1994.
79. Franzen P, Sutinen S, von Knorring J: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984-1988, *J Rheumatol* 19(2):273-276, 1992.
80. Noltorp S, Svensson B: High incidence of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in a Swedish community, *Clin Exp Rheumatol* 9(4):351-355, 1991.
81. Haugeberg G, Irgens KA, Thomsen RS: No major differences in incidence of temporal arteritis in northern and western Norway compared with reports from southern Norway, *Scand J Rheumatol* 32(5):318-319, 2003.
82. Birlik M, Kucukyavas Y, Aksu K, et al: Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey, *Clin Exp Rheumatol* 34(3 Suppl 97):S33-S39, 2016.
83. Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD, et al: Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies, *Clin Exp Rheumatol* 33(2 Suppl 89), 2015, S-11-18.
84. Gudbrandsson B, Molberg O, Garen T, et al: Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in southern Norway, *Arthritis Care Res* 69(2):278-285, 2017.
85. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al: The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK, *Rheumatology* 48(8):1008-1011, 2009.
86. Nesher G, Ben-Chetrit E, Mazal B, et al: The incidence of primary systemic vasculitis in Jerusalem: a 20-year hospital-based retrospective study, *J Rheumatol* 43(6):1072-1077, 2016.
87. Hall S, Barr W, Lie JT, et al: Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients, *Medicine (Baltimore)* 64(2):89-99, 1985.
88. Koide K: Takayasu arteritis in Japan, *Heart Vessels Suppl* 7:48-54, 1992.
89. el-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, et al: Takayasu's arteritis in Kuwait, *J Trop Med Hyg* 98(5):299-305, 1995.
90. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, et al: The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey, *Rheumatol Int* 36(7):911-916, 2016.
91. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, et al: Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study, *Clin Rheumatol* 17(5):364-368, 1998.
92. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C: Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997, *Clinical and epidemiologic aspects, Medicine (Baltimore)* 78(5):292-308, 1999.
93. Kurland LT, Hauser WA, Ferguson RH, et al: Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus, *Mayo Clin Proc* 44(9):649-663, 1969.
94. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, et al: Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa, *Rheumatology* 48(12):1560-1565, 2009.
95. Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al: Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom, *Arthritis Rheum* 43(2):414-419, 2000.
96. Singh S, Vignesh P, Burgner D: The epidemiology of Kawasaki disease: a global update, *Arch Dis Child* 100(11):1084-1088, 2015.
97. Uehara R, Belay ED: Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States, *J Epidemiol* 22(2):79-85, 2012.
98. Lin YT, Manlhiot C, Ching JC, et al: Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006, *Pediatr Int* 52(5):699-706, 2010.
99. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al: Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens, *Pediatr Infect Dis J* 28(1):21-24, 2009.
100. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, et al: Incidence of Kawasaki disease in northern European countries, *Pediatr Int* 54(6):770-772, 2012.
101. Heuclin T, Dubos F, Hue V, et al: Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography, *J Pediatr* 155(5):695-699 e1, 2009.
102. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, et al: Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period, *Pediatr Cardiol* 34(6):1476-1481, 2013.
103. Royle JA, Williams K, Elliott E, et al: Kawasaki disease in Australia, 1993-95, *Arch Dis Child* 78(1):33-39, 1998.
104. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al: Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey, *J Epidemiol* 25(3):239-245, 2015.
105. Kim GB, Han JW, Park YW, et al: Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011, *Pediatr Infect Dis J* 33(1):24-27, 2014.
106. Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al: Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006, *Pediatrics* 123(3):e401-e405, 2009.
107. Ma XJ, Yu CY, Huang M, et al: Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2003 through 2007, *Chin Med J (Engl)* 123(19):2629-2634, 2010.
108. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al: Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database, *Arthritis Rheum* 62(2):616-626, 2010.

93

Arteritis de células gigantes, polimialgia reumática y arteritis de Takayasu

DAVID B. HELLMANN

PUNTOS CLAVE

- La arteritis de células gigantes afecta a adultos mayores de 50 años.
- Las manifestaciones más frecuentes de la arteritis de células gigantes son los síntomas inespecíficos, la cefalea, la claudicación mandibular y los síntomas visuales. Casi todos los pacientes que no han recibido tratamiento tienen una velocidad de sedimentación globular elevada.
- El diagnóstico de arteritis de células gigantes suele confirmarse con una biopsia de la arteria temporal.
- El tratamiento precoz de la arteritis de células gigantes puede evitar la ceguera.
- La polimialgia reumática puede aparecer por sí sola o con la arteritis de células gigantes.
- La polimialgia reumática responde a 10-20 mg/día de prednisona, mientras que la arteritis de células gigantes requiere una dosis inicial de prednisona de, aproximadamente, 60 mg/día. La terapia antiinterleucina 6 con tocilizumab está aprobada en EE. UU. para el tratamiento de la arteritis de células gigantes.
- La arteritis de Takayasu suele afectar a la aorta y a sus ramas principales en mujeres jóvenes.

Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG) y la polimialgia reumática (PMR) se exponen juntas porque afectan a subgrupos epidemiológicos semejantes de pacientes y a menudo coinciden en el mismo paciente. Aunque la ACG es una enfermedad de personas de edad avanzada y la arteritis de Takayasu (AT) es una enfermedad de personas jóvenes, su predilección común por una vasculitis de arterias grandes y sus cambios histopatológicos casi idénticos llevan a incluirlas en el mismo capítulo.

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

Criterios de clasificación del American College of Rheumatology

El American College of Rheumatology (ACR) ha propuesto criterios de clasificación para el diagnóstico de la ACG (tabla 93.1)[1]. Se han planteado tres esquemas de clasificación de la PMR (tabla 93.2)[2-4]. Los criterios provisionales del 2012 se elaboraron en parte para incorporar información de la evaluación ecográfica.

Definiciones

Arteritis de células gigantes

La ACG es la forma más frecuente de vasculitis sistémica en los adultos[5]. La enfermedad afecta, sobre todo, a las ramas extracraneales de la arteria carótida en los pacientes mayores de 50 años. La complicación más temida de la ACG es la pérdida irreversible de la visión. Puesto que se desconoce la causa de la ACG, se han usado varios nombres –como *arteritis temporal, arteritis craneal* y *arteritis granulomatosa*– para subrayar diferentes características sobresalientes[6]. Todos los nombres de esta enfermedad tienen ventajas e inconvenientes. Las designaciones *arteritis temporal* y *arteritis craneal,* por ejemplo, transmiten con qué frecuencia se ven afectadas las arterias temporales u otras arterias craneales, pero no captan la naturaleza más generalizada de la ACG. Aunque los términos *arteritis granulomatosa* y ACG reconocen un hallazgo anatomopatológico importante, ello no es tan relevante porque las células gigantes faltan, aproximadamente, en la mitad de los casos y pueden estar presentes en otras formas de vasculitis. Sin disponer de un nombre perfecto, este capítulo se doblega ante la convención y se refiere a esta enfermedad como *arteritis de células gigantes.*

Polimialgia reumática

Polimialgia reumática, un término sugerido por Barber, es un síndrome caracterizado por el dolor en las porciones proximales de las extremidades y en el tórax. Dado que no hay pruebas diagnósticas ni observaciones anatomopatológicas específicas, la PMR se define por sus manifestaciones clínicas. Las manifestaciones incluidas en la mayoría de las definiciones de la PMR son las siguientes: 1) dolor y rigidez matutinas que duran 1,5 h o más en el hombro, la cintura pélvica, el cuello o una combinación de estos; 2) una duración de estos síntomas de 1 mes o más; 3) edad del paciente mayor de 50 años, y 4) pruebas analíticas de inflamación sistémica, como una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada[2]. Algunas definiciones también incluyen una rápida respuesta a pequeñas dosis de glucocorticoides, como 10 mg/día de prednisona[7]. La presencia de otra enfermedad específica diferente a la ACG, como la artritis reumatoide (AR), la infección crónica, la polimiositis o neoplasias malignas, excluye el diagnóstico de PMR.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 93.1 Criterios de clasificación del American College of Rheumatology de la arteritis de células gigantes

Criterio[a]	Definición
Edad en el comienzo de la enfermedad ≥50 años	Aparición de síntomas u observaciones que empiezan a los 50 años o más
Cefalea de nueva aparición	Dolor de cabeza localizado de nueva aparición o de tipo nuevo
Anomalía en la arteria temporal	Dolor espontáneo o a la palpación en la arteria temporal o disminución del pulso sin relación con una arteriosclerosis de las arterias cervicales
VSG elevada	VSG ≥50 mm/h por el método de Westergren
Biopsia de arteria anómala	Muestra de biopsia con arteria que muestra una vasculitis, caracterizada por un predominio de un infiltrado de células mononucleares o inflamación granulomatosa, habitualmente con células gigantes multinucleadas

[a]Para la clasificación, se afirma que un paciente con vasculitis tiene una arteritis de células gigantes (temporal) si hay presentes al menos tres de estos cinco criterios. La presencia de cualquiera de los tres o más criterios ofrece una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%.

VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tomado de Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 33:1125, 1990.

Epidemiología

La incidencia de ACG varía ampliamente en diferentes poblaciones, desde menos de 0,1 por 100.000 a 77 por 100.000 individuos de 50 años o mayores[5,8-12]. El mayor factor de riesgo de ACG es la edad avanzada: la enfermedad casi nunca aparece en individuos menores de 50 años y su incidencia aumenta después de manera estable. La edad promedio en el momento del diagnóstico ha aumentado durante el último medio siglo, de 74,7 años en la década de 1950 a 79,2 años en la actualidad[13]. También son importantes la nacionalidad, la ubicación geográfica y la raza. La mayor incidencia se da en los escandinavos y en los estadounidenses de origen escandinavo. La menor incidencia de ACG se comunica en japoneses, indios norteamericanos y estadounidenses de raza negra. En Europa Occidental, la ACG es más frecuente en latitudes septentrionales que meridionales[14]. El diagnóstico de ACG ha aumentado durante los últimos 20-40 años, posiblemente debido a la mayor conciencia de los médicos sobre su existencia[5,8]. Algunos estudios han publicado variaciones estacionales y el agrupamiento de casos, con valores máximos aproximadamente cada 7 años[8,11]. La prevalencia de ACG en el condado de Olmsted, Minnesota, hogar de muchos inmigrantes escandinavos, es de 200 por 100.000 habitantes de, al menos, 50 años. Los estudios de necropsia sugieren que la ACG puede ser más frecuente de lo que parece por su expresión clínica. Östberg[15] encontró arteritis en el 1,6% de 889 casos de necropsia mediante el examen de secciones de la arteria temporal y de dos secciones transversas de la aorta.

La predisposición genética a la ACG fue sugerida, en un principio, por informes de ACG en familias[16] y, más recientemente, estudios que demuestran su asociación a genes de la clase II de la región del antígeno leucocítico humano (HLA)[17,18]. El 60% de los pacientes con ACG tienen variantes del haplotipo HLA-DRB1*04, que tienen una secuencia común en la segunda región hipervariable de la molécula B1[17]. Esta secuencia difiere de la asociada a la AR[17]. La baja prevalencia de estos alelos en los estadounidenses de raza negra podría explicar por qué la ACG es infrecuente en esta población. Hasta la fecha, la ACG es la forma de vasculitis sistémica más estrechamente asociada a los genes de la clase II del HLA. La predisposición a la ACG y la PMR también se ha asociado a polimorfismos de los genes del TNF, de las moléculas de adhesión intercelular y de la interleucina (IL) 18[5].

La existencia de factores de riesgo ambientales es sugerida por el agrupamiento geográfico de casos de ACG. El tabaco aumenta el riesgo de ACG seis veces en las mujeres[19]. De las múltiples enfermedades infecciosas potencialmente relacionadas con la ACG, la varicela-zóster ha recibido la mayor atención[20-26]. Un estudio encontró antígenos virales de varicela-zóster en las arterias temporales inflamadas del 74% de los pacientes con ACG en comparación con el 8% de los controles[20]. Sin embargo, otro estudio identificó el antígeno viral de varicela-zóster en solo 3 de las 25 arterias temporales afectadas[23]. Además, no se han encontrado incidencias más altas de ACG en países con mayor incidencia de herpes zóster[24]. Otros estudios han implicado a *Mycoplasma pneumoniae,* el parvovirus B19 y el virus paragripal de tipo I[11,12]. Los resultados del examen de muestras de biopsia de arteria temporal con métodos de reacción en cadena de la polimerasa para detectar el parvovirus B19 han sido negativos o inconsistentes[27]. La supuesta asociación entre la ACG y la infección por *Chlamydia pneumoniae* no ha resistido un escrutinio exhaustivo[28]. Un estudio fue incapaz de identificar bacterias en las biopsias de arterias temporales[29]. El sexo y el estado de salud también influyen en el desarrollo de la ACG. Las mujeres se ven afectadas, aproximadamente, el doble de veces que los hombres[11]. Sufrir diabetes reduce el riesgo de ACG en el 50% en las mujeres[2]. Aunque los pacientes con ACG tienen un mayor riesgo de sufrir aneurismas en la aorta torácica, no tienen una mortalidad global mayor[11].

La PMR es de dos a tres veces más frecuente que la ACG[5,9,10,30]. En el condado de Olmsted, Minnesota, se diagnosticaron 245 casos de PMR durante el periodo de 22 años comprendido entre 1970 y 1991, lo que proporciona una incidencia media anual de 52,5 casos por 100.000 individuos de 50 años o más[30]. La prevalencia de PMR (casos activos más remitidos) fue, aproximadamente, de 600 por 100.000 individuos de 50 años o más[30]. La PMR se asocia a los mismos genes *HLA-DR4* que la ACG[17,31].

Etiología, anatomía patológica y patogenia

Las causas de la ACG y la PMR son desconocidas. Puesto que los estudios anatomopatológicos han proporcionado pistas importantes sobre la patogenia, estos se expondrán en primer lugar.

En la ACG, la inflamación se encuentra, sobre todo, en las arterias musculares de tamaño mediano que se originan en el cayado de la aorta[11,15,32-34]. La inflamación tiende a afectar a las arterias de forma segmentaria (lo que produce posiblemente «lesiones salteadas» dentro de las arterias), pero pueden afectarse porciones largas de las arterias[35]. En pacientes que han fallecido durante la fase activa de la ACG, la mayor frecuencia de afectación grave se notó en las arterias temporales superficiales, las arterias vertebrales y las arterias oftálmica y ciliar posterior[36]. Las arterias carótida interna, carótida externa y retiniana central se afectan con menor frecuencia[36]. En otros estudios de necropsia, las lesiones fueron más frecuentes en las porciones proximal y distal de la aorta y en las arterias carótida interna y externa, subclavia, braquial y abdominal[15]. Puesto que la ACG afecta a los vasos con una lámina elástica interna y a los *vasa vasorum,* y dado que las arterias intracraneales pierden estas estructuras tras penetrar en la duramadre, no es sorprendente que la ACG afecte pocas veces a las arterias intracraneales[36-38]. En algunos pacientes con ACG, las biopsias de seguimiento o los estudios de necropsia han mostrado la persistencia de una inflamación crónica leve, incluso aunque los síntomas se hayan resuelto[2].

Al principio de la enfermedad, grupos de linfocitos se limitan a la región de la lámina elástica interna o externa, o la adventicia. La inflamación puede limitarse a los *vasa vasorum* en algunos casos[3]. El engrosamiento de la íntima con un infiltrado celular prominente es una característica de los casos más avanzados. En las zonas muy afectadas se afectan todas las capas (fig. 93.1). Se encuentra una inflamación transparietal de porciones de la pared arterial (como la lámina elástica) y granulomas que contienen histiocitos multinucleados y células gigantes

TABLA 93.2 Criterios diagnósticos[b] y para la clasificación de la polimialgia reumática

Criterios diagnósticos de Chuang et al.[2] (1982)

Edad de 50 años o más
Dolor y rigidez bilateral durante 1 mes o más, y afectación de dos de las siguientes zonas: cuello o tórax, hombros o regiones proximales de los brazos y caderas o caras proximales de los muslos
VSG >40 mm/h
Exclusión de todos los demás diagnósticos, excepto la arteritis de células gigantes

Criterios diagnósticos de Healey3 (1984)

Dolor persistente durante, al menos, 1 mes y afectación de dos de las siguientes zonas: cuello, hombros y cintura pélvica
Rigidez matutina que dura >1 h
Respuesta rápida a la prednisona (≤20 mg/día)
Ausencia de otras enfermedades capaces de causar los síntomas osteomusculares
Edad mayor de 50 años
VSG >40 mm/h

Criterios de clasificación provisionales de la EULAR/ACR4 (2012)

Elementos requeridos: edad de 50 años o más, dolor bilateral en los hombros y proteína C reactiva y/o VSG alteradas[a]

Y

	Puntos sin eco (0-6)	Puntos con eco[c] (0-8)
Rigidez matutina de duración >45 min	2	2
Dolor o limitación del arco de movilidad en la cadera	1	1
Ausencia de factor reumatoide o anticuerpo antiproteína citrulinada	2	2
Ausencia de otras afectaciones articulares	1	1
Al menos un hombro con bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis del bíceps y/o sinovitis glenohumeral (posterior o axilar), y al menos una cadera con sinovitis y/o bursitis trocantérea	No aplicable	1
Ambos hombros con bursitis subdeltoidea, tenosinovitis del bíceps o sinovitis glenohumeral	No aplicable	1

[a]Una puntuación de 4 o más clasifica como polimialgia reumática en el algoritmo sin ecografía (eco) y una puntuación de 5 o más clasifica como polimialgia reumática en el algoritmo con eco.

[b]Dentro de cada grupo de criterios, todas las observaciones deben estar presentes para establecer el diagnóstico de polimialgia reumática.

[c]Criterios ecográficos opcionales.

VSG, velocidad de sedimentación globular.

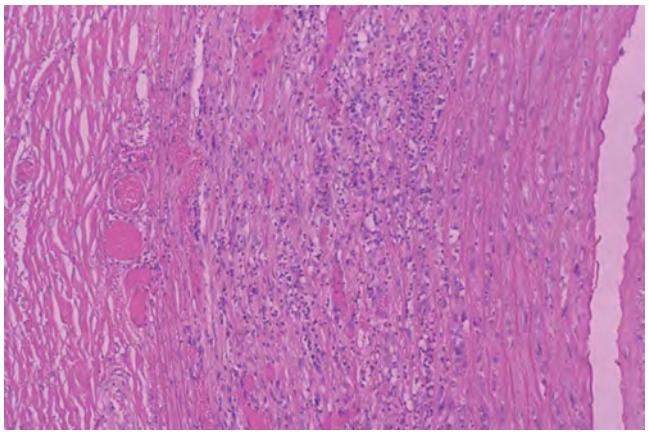
Tomado de Chuang T-Y, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT: Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 97:672, 1982; Healey LA: Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 13:322, 1984; y Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 64:943-954, 2012. Reproducido con autorización.

de cuerpo extraño, histiocitos, linfocitos (que son, sobre todo, linfocitos T CD4+) y algunas células plasmáticas y fibroblastos[33,39,40]. Pueden verse eosinófilos, pero los leucocitos polimorfonucleares son inusuales. Puede producirse una trombosis en los lugares de inflamación activa; más tarde, estas zonas pueden recanalizarse. El proceso inflamatorio suele ser más acentuado en la porción interna de la media adyacente a la lámina elástica interna. Hay una fragmentación y desintegración de las fibras elásticas, muy asociada a una acumulación de células gigantes (fig. 93.2; v. e-fig. 93.1). Sin embargo, solo se observan células gigantes, aproximadamente, en la mitad de las muestras examinadas de forma sistemática; por tanto, no son necesarias para formular el diagnóstico si otras características son compatibles. Al contrario que algunas otras formas de vasculitis sistémicas (p. ej., panarteritis nudosa, vasculitis microscópica, granulomatosis con polivasculitis [GPV]), la necrosis fibrinoide es inusual, si es que se observa alguna vez en la ACG[3].

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran cambios inflamatorios que son específicos de cada capa de la arteria afectada[12,33,40-43]. Se encuentran células dendríticas, que pueden presentar el antígeno y activar los linfocitos T, en la adventicia junto a dos linajes separados de linfocitos T CD4+: 1) linfocitos T cooperadores (Th) 1 que secretan interferón (IFN) γ e IL-2, y 2) linfocitos Th17 que secretan miembros de la familia de la IL-17, como la IL-17A[44-46]. Los linfocitos T adventicios muestran signos de expansión clonal. La adventicia está también infiltrada por macrófagos que secretan IL-1, IL-6 y factor de crecimiento transformador (TGF) β. La media está poblada, sobre todo, por los macrófagos, que, al contrario que en otras capas, producen metaloproteinasas de la matriz y radicales libres de oxígeno. Cerca de la íntima, los macrófagos secretan óxido nítrico y se unen para formar sincitios –las células gigantes– que producen factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y sustancias que estimulan la proliferación de la íntima[33,47].

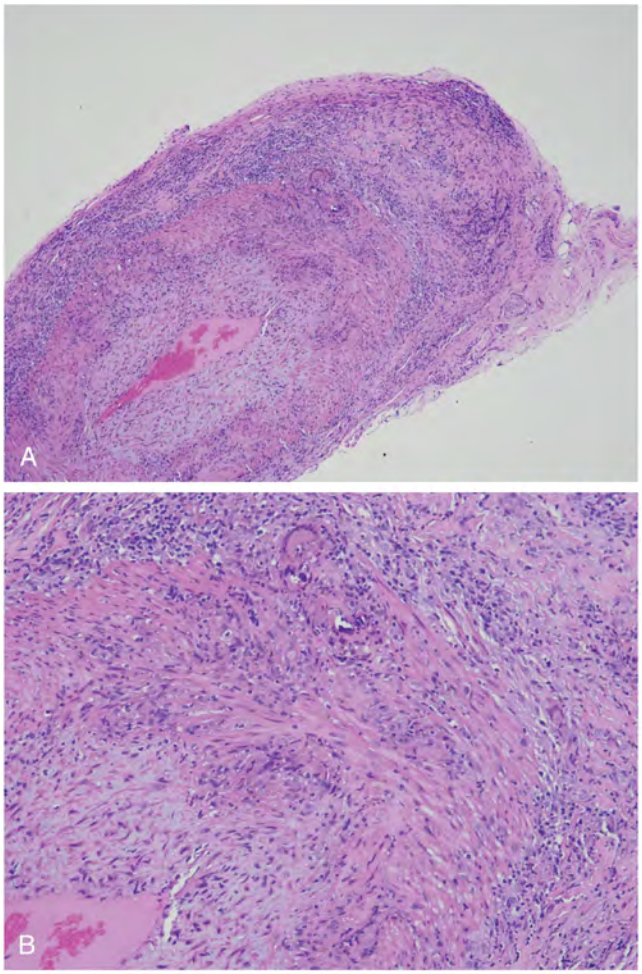
Aunque el aspecto macroscópico de las arterias en los pacientes con PMR suele ser sano, estudios inmunohistoquímicos de arterias temporales aparentemente no afectadas revelan aumentos de las mismas citocinas inflamatorias relacionadas con el macrófago de la ACG[33]. La citocina del linfocito T IFN-γ se expresa de forma abundante en la ACG y falta en las arterias de los pacientes que solo tienen PMR. Desde el punto de vista anatomopatológico, relativamente poco más se ha encontrado en las arterias de los pacientes con PMR. Se han

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

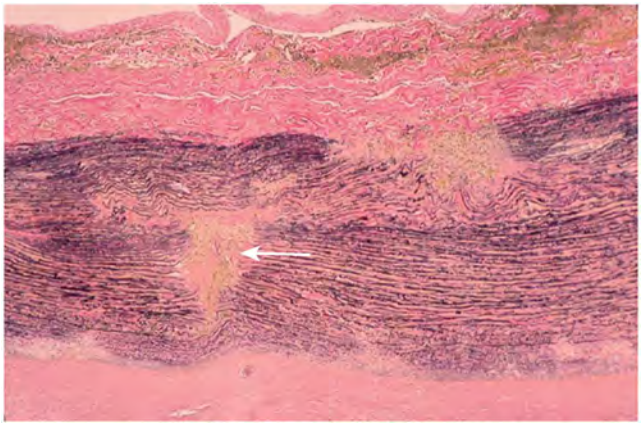


● **e-Fig. 93.1** Aortitis en arteritis de células gigantes. La media de la aorta está infiltrada de células gigantes y células mononucleares inflamatorias (hematoxilina y eosina, ×40). (Por cortesía del Dr. Gene Hunder.)

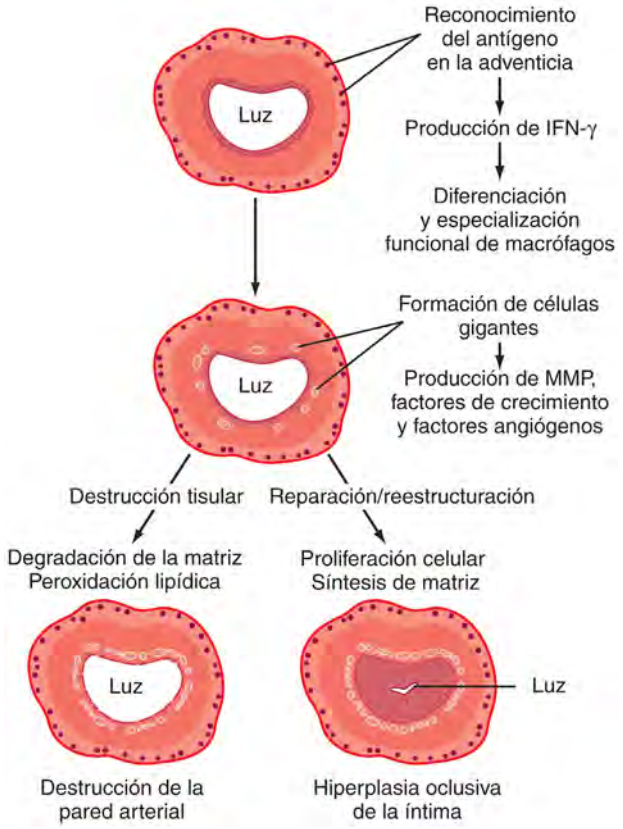
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 93.1** Arteritis de células gigantes. (A) Sección transversal de una arteria temporal que muestra una inflamación transparietal con células mononucleares y células gigantes (hematoxilina y eosina, ×10). (B) Imagen a mayor aumento (×100) que muestra células gigantes infiltrando la media. (Por cortesía del Dr. Frederic Askin.)



● **Fig. 93.2** Arteritis de células gigantes que afecta a la porción proximal de la aorta en un paciente que murió de una rotura de la aorta ascendente. Esta sección de la aorta ascendente es distal a la porción rota y muestra una destrucción de las fibras elásticas *(flecha)* (tinción elástica de van Gieson, ×64). Las secciones vecinas teñidas con hematoxilina y eosina muestran infiltrados de leucocitos mononucleares en las zonas de rotura de las fibras.



● **Fig. 93.3** Modelo propuesto de la patogenia de la arteritis de células gigantes. *IFN,* interferón; *MMP,* metaloproteinasas de la matriz.

observado miocarditis granulomatosa y hepatitis[48]. Las biopsias musculares pueden ser normales o mostrar una atrofia muscular inespecífica de tipo II. Sin embargo, varios artículos han demostrado la presencia de una sinovitis linfocítica en las rodillas, las articulaciones esternoclaviculares y los hombros, y signos de una reacción similar en las articulaciones sacroiliacas[49,50]. Se ha demostrado una sinovitis (sobre todo subclínica) en gammagrafías óseas que demuestran una mayor captación de pertecnetato de tecnecio en las articulaciones de 2 de 25 pacientes con PMR[49]. Estudios más sensibles que han usado RM y ecografía han demostrado de forma convincente que, en la PMR, los principales focos de inflamación son las bolsas serosas que rodean al hombro más que la propia articulación glenohumeral[6]. Los sueros de los pacientes con ACG, PMR o ambas muestran signos de inflamación sistémica, con concentraciones aumentadas de inmunocomplejos circulantes durante la enfermedad activa[51], y de IL-6 e IL-1[8].

Estas observaciones, junto con los resultados de los experimentos en los que se implantaron arterias temporales de pacientes con ACG en ratones con una inmunodeficiencia combinada grave (SCID), sugieren que la ACG se debe a una respuesta inmunitaria adaptativa en la pared de una arteria[33,45,52,53]. En este modelo (fig. 93.3), el factor desencadenante principal es la activación de las células dendríticas localizadas en la adventicia, la única capa arterial que atraviesan normalmente los *vasa vasorum.* En las arterias de tamaño grande y mediano, los estudios inmunohistoquímicos revelan que las células dendríticas de las arterias temporales tienen un fenotipo específico y expresan fascina y CD11c[33,44]. Las células dendríticas expresan receptores de tipo Toll (TLR), que normalmente sirven de centinelas y vigilan cualquier brecha inmunitaria de la adventicia[54]. En la ACG, la activación de los TLR situados en las células dendríticas parece el acontecimiento inicial desencadenante[44,54,55]. De los muchos tipos diferentes de TLR, el TLR-2 y el TLR-4 podrían ser los más importantes en la ACG. Aunque se desconoce el desencadenante exacto de la respuesta inmunitaria adaptativa en la ACG, los experimentos realizados en el

modelo murino de ACG-SCID han demostrado que el lipopolisacárido transportado por la sangre sirve de ligando eficaz del TLR en las arterias temporales. Otros constituyentes de los microorganismos o de algunos autoantígenos (p. ej., lípidos oxidados) podrían también ser ligandos de los TLR que activaran las células dendríticas arteriales. Las células dendríticas de los pacientes con ACG son deficientes en la expresión del ligando 1 de muerte programada; la deficiencia de este punto de control inmunoinhibitorio contribuye a la activación de las células T en la pared del vaso[56,57].

Una vez que sus TLR se han unido a sus ligandos, las células dendríticas pasan de un estado en reposo a otro activo y liberan citocinas, como la IL-6 y la IL-18, que reclutan, activan y retienen linfocitos T $CD4^+$ en el vaso sanguíneo. El papel fundamental de las células dendríticas en la activación de los linfocitos T y en el mantenimiento de la vasculitis se ha demostrado en el modelo murino ACG-SCID. La eliminación de las células dendríticas reduce mucho el infiltrado de linfocitos T y suprime la vasculitis. Como se ha señalado, dos poblaciones distintas de linfocitos T $CD4^+$ se activan y expanden: los linfocitos Th1 productores de IFN-γ y los linfocitos Th17 productores de IL-17. El IFN-γ hace que los macrófagos migren, se diferencien y formen granulomas[46,54]. La producción de metaloproteinasas de la matriz y peroxidantes lipídicos por los macrófagos en la media da lugar a la destrucción de la lámina elástica. El vaso intenta contrarrestar la destrucción tisular elaborando varios factores de crecimiento, como el PDGF, el factor de crecimiento endotelial vascular y el TGF-β, que impulsan a las células musculares lisas de la media a revertir de un fenotipo contráctil a uno secretor y migrar a la íntima. La proliferación de las células musculares lisas de la íntima da lugar a la oclusión de la luz[33,44].

La PMR parece que da lugar a una respuesta inmunitaria adaptativa similar, pero menos intensa, en los vasos sanguíneos (manifestado por la producción *in situ* de muchas citocinas inflamatorias). De acuerdo con este modelo, la PMR y la ACG empiezan con la activación de las células dendríticas en el límite entre la adventicia y la media[44,55]. Sin embargo, la característica diferenciadora de la PMR es la ausencia de linfocitos T productores de IFN-γ. Sin IFN-γ para estimular el reclutamiento y diferenciación de los macrófagos, el grado de inflamación arterial en la PMR continúa siendo subclínico. De este modo, parece que el desarrollo de la ACG exige la activación de la célula dendrítica vascular y un repertorio de linfocitos T inductor de enfermedad[33,44,55]. Los síntomas inespecíficos de la PMR y la ACG se atribuyen a las concentraciones altas de citocinas inflamatorias (p. ej., IL-1 e IL-6) encontradas en los sueros. Aún no está claro si estas elevaciones séricas de las citocinas se deben solo a una inflamación del vaso sanguíneo o a alguna otra fuente de inflamación. Este modelo resulta aún más atractivo por su capacidad de explicar por qué coexisten algunos subgrupos de manifestaciones clínicas.

Características clínicas

La edad promedio de comienzo de la ACG y la PMR es, aproximadamente, de 79 años, con límites desde los 50 a los 90 años más o menos[11,13]. Se han descrito ocasionalmente pacientes más jóvenes con PMR. Las mujeres se ven afectadas, aproximadamente, el doble que los hombres[30]. Aunque el comienzo de la enfermedad es habitualmente lento, por lo general a lo largo de semanas o meses, en una tercera parte de los casos la enfermedad comienza de forma tan brusca que algunos pacientes recuerdan el día exacto en que se pusieron enfermos[11,48].

Arteritis de células gigantes

Manifestaciones clásicas. Las manifestaciones más frecuentes de la ACG son los síntomas inespecíficos, la cefalea, los síntomas visuales, la claudicación mandibular y la PMR[11] (tabla 93.3). Casi todos los pacientes experimentan uno o más síntomas inespecíficos, como la astenia, la pérdida de peso, el malestar y la fiebre.

TABLA 93.3 Síntomas de la arteritis de células gigantes

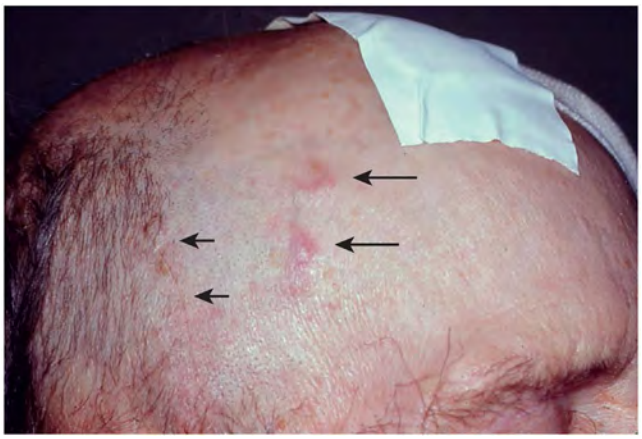
Síntoma	Frecuencia (%)
Cefalea	76
Pérdida de peso	43
Fiebre	42
Astenia	39
Cualquier síntoma visual	37
Anorexia	35
Claudicación mandibular	34
Polimialgia reumática	34
Artralgias	30
Pérdida de visión unilateral	24
Pérdida de visión bilateral	15
Vértigo	11
Diplopía	9

Modificado de Smetana GW, Schering RH: Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 287:92, 2002. Datos de una revisión de 2.475 pacientes publicada en la bibliografía médica.

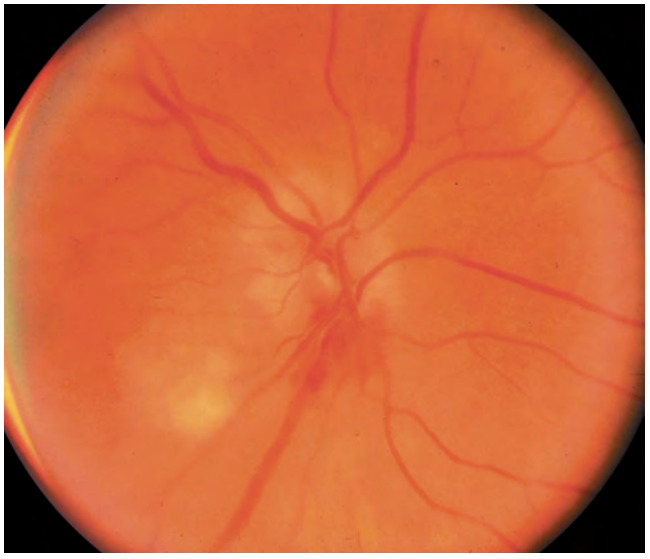
Junto con los síntomas inespecíficos, la cefalea es el síntoma más frecuente en la ACG y está presente en casi tres cuartas partes de los pacientes[58]. El dolor suele describirse como de carácter perforante, de intensidad moderada, y suele notarse en la zona temporal. Sin embargo, la descripción de la cefalea varía enormemente. Puede ser de leve a tan intensa que el paciente busque alivio inmediato en el departamento de urgencias. El dolor puede localizarse en cualquier parte del cráneo, incluido el occipucio (por la afectación de la arteria occipital)[11,15]. La característica más constante es que el paciente experimenta la cefalea como algo nuevo e inusual. En los pacientes sin tratar, la cefalea puede desaparecer en semanas, aunque la actividad de la enfermedad continúe. La cefalea de la ACG no se asocia a menudo a ningún hallazgo en la exploración física. Se manifiestan anomalías en la arteria temporal –como aumento de tamaño, tumefacción nodular, dolor en la presión o pérdida del pulso– solo, aproximadamente, en la mitad de los pacientes (fig. 93.4). Algunos pacientes notan dolor en la presión en el cuero cabelludo, que puede agravarse al cepillar o peinar el cabello.

Los síntomas visuales son frecuentes en la ACG, especialmente la pérdida de visión y la diplopía. La pérdida de visión puede ser unilateral o (con menos frecuencia) bilateral, transitoria o permanente, y parcial o completa[59,60]. La pérdida de visión que dura más de unas horas no suele revertir. La pérdida de visión refleja a menudo una neuropatía óptica isquémica anterior causada por una arteritis oclusiva de la arteria ciliar posterior, el principal aporte sanguíneo de la cabeza del nervio óptico. La arteria ciliar posterior es una rama de la arteria oftálmica (que deriva, a su vez, de la arteria carótida interna). Con menor frecuencia, la pérdida de visión en la ACG deriva de una oclusión de una arteria retiniana. Independientemente del lugar de la lesión responsable, la pérdida de visión en la ACG suele ser profunda, y más del 80% de los pacientes son incapaces de ver agitarse una mano[59]. La pérdida de visión es menos probable en los pacientes con ACG que tienen fiebre u otros síntomas sistémicos[61,62]. Una posible explicación de este efecto protector de la fiebre y otras manifestaciones sistémicas es que los pacientes con una inflamación sistémica destacada muestran una angiogenia más extensa en las biopsias de la arteria temporal[7]. La angiogenia asociada a una mayor inflamación puede dar lugar al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 93.4** Arteritis de células gigantes (ACG) que afecta a la arteria temporal. Segmentos cortos de arteria curvada estaban eritematosos y dolían a la palpación *(flechas largas).* El apósito en el cuero cabelludo cubre una arteria similar que se biopsió y mostró una ACG. Una muestra de biopsia anterior del segmento proximal de la arteria temporal derecha, que era normal en la exploración física, resultó normal en el estudio histológico. Puede verse la ligera cicatriz de esa biopsia por encima y por delante del pabellón auricular derecho *(flechas cortas).*



● **Fig. 93.5** Aspecto oftalmoscópico de la fase aguda de una neuropatía óptica isquémica anterior observada en pacientes con arteritis de células gigantes y pérdida de visión. La papila óptica está pálida y tumefacta, las venas retinianas están dilatadas y son visibles varias hemorragias en forma de llama y una mancha en algodón (infarto retiniano). (Por cortesía del Dr. Neil R. Miller.)

desarrollo de una circulación colateral que reduzca las posibilidades de acontecimientos isquémicos[7].

El aspecto inicial del fondo de ojo en el marco de una ceguera causada por una neuropatía óptica isquémica anterior es el de una neuritis óptica isquémica: palidez y edema ligeros de la papila óptica, con manchas dispersas en algodón y pequeñas hemorragias[59] (fig. 93.5). Más tarde se produce una atrofia óptica. La ceguera rara vez es el primer síntoma, sino que es habitual que se manifieste semanas o incluso meses después de la aparición de otros síntomas. La exploración oftalmoscópica en los pacientes sin afectación ocular es generalmente normal. En la mayoría de los informes, la incidencia de ceguera es del 20% o menos[7,59,63]. En una serie de 245 pacientes, 34 (14%) tenían alguna pérdida de visión permanente[63]. En 32 de estos pacientes, la deficiencia apareció antes de empezar el tratamiento glucocorticoide; en los otros 2, la pérdida de visión ocurrió después de empezar el tratamiento. La pérdida de visión progresó en 3 de los 32 después de iniciar el tratamiento y mejoró en 5 pacientes. Al cabo de 5 años de seguimiento, entre los pacientes que tenían deficiencias visuales causadas por la ACG en el momento en que se empezaron los glucocorticoides, el riesgo de una pérdida adicional de visión fue del 13% durante el periodo de seguimiento. Si no se había producido ninguna pérdida en el momento del comienzo del tratamiento glucocorticoide, había un riesgo de solo el 1% de nueva pérdida de visión durante los siguientes 5 años.

Otra posible complicación ocular de la ACG es la oftalmoplejía. La diplopía suele deberse a una parálisis de los nervios oculomotores causada por la isquemia y suele resolverse después de empezar el tratamiento. La afectación del nervio oculomotor en la ACG suele respetar la pupila[59]. Pocas veces la lesiones arteriales producen un infarto de la corteza occipital y una pérdida de visión.

La claudicación intermitente puede producirse en los músculos de la masticación (claudicación mandibular), las extremidades y, en ocasiones, los músculos de la lengua o los implicados en la deglución[11]. En los músculos de la mandíbula se aprecian molestias, especialmente cuando se mastica carne; estas pueden afectar a los músculos de un lado de la mandíbula más que a los del otro. La detección de la claudicación mandibular puede facilitarse mediante la «prueba del chicle», en la que se provocan molestias mandibulares al pedir al paciente que masque chicle a una velocidad de una masticación por segundo durante 2-3 min[64]. Un estrechamiento vascular acentuado por la ACG puede conducir a la gangrena del cuero cabelludo o de la lengua.

Manifestaciones atípicas. Aproximadamente, al 40% de los pacientes se les ve con manifestaciones de la enfermedad consideradas atípicas[45,65-67] (tabla 93.4). En estos pacientes no aparecen la cefalea, la claudicación mandibular, los síntomas visuales ni la PMR o son menos llamativos.

La fiebre aparece hasta en el 40% de los pacientes con ACG, pero suele ser de bajo grado y quedar ensombrecida por otros síntomas clásicos. Sin embargo, el 15% de los pacientes con ACG pueden presentarse

TABLA 93.4 Manifestaciones atípicas de la arteritis de células gigantes

Fiebre de origen desconocido
Síntomas respiratorios (especialmente tos)
Manifestaciones otolaríngeas
Glositis
Infarto lingual
Dolor faríngeo
Hipoacusia
Enfermedad de arterias grandes
Aneurisma aórtico
Disección aórtica
Claudicación de las extremidades
Fenómeno de Raynaud
Manifestaciones neurológicas
Neuropatía periférica
Crisis isquémica transitoria, accidente cerebrovascular
Demencia
Delirio
Infarto de miocardio
Lesiones tumorales
Masa mamaria
Masa ovárica y uterina
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Anemia hemolítica microangiopática

con una fiebre de origen desconocido (FOD) en la que los picos febriles son altos y dominan el cuadro clínico[7,48]. Aunque la ACG causa solo el 2% de todos los casos de FOD, es responsable del 16% de estas fiebres en los individuos mayores de 65 años[48]. Aproximadamente, dos terceras partes de los pacientes experimentan escalofríos, temblores y sudoraciones profusas, características atribuidas a menudo a una infección o a neoplasias malignas. La mediana de temperatura es de 39,1 °C y el máximo, 39,8 °C. El recuento de leucocitos en la FOD inducida por la ACG suele ser normal o casi (al menos antes de empezar con la prednisona).

Se producen problemas neurológicos, aproximadamente, en el 30% de los pacientes[1,68]. Estos son diversos, pero los más frecuentes son las neuropatías y las crisis isquémicas transitorias o los accidentes cerebrovasculares. La hemiparesia o las complicaciones en el tronco del encéfalo son el resultado de un estrechamiento u oclusión de la arteria carótida o vertebrobasilar. La ACG afecta de forma preferente a la circulación posterior: la relación 3:2 de accidentes cerebrovasculares y crisis isquémicas transitorias anteriores:posteriores que se observa en la población normal alcanza casi la de 1:1 en los pacientes con ACG[69]. También se han descrito el delirio, la demencia reversible y la mielopatía. Sin embargo, a menudo es difícil asignar una causa exacta al acontecimiento isquémico del SNC, dada la población de edad avanzada en la que se produce la ACG. Las neuropatías de la ACG comprenden las mononeuropatías y las polineuropatías periféricas, y pueden afectar a las extremidades superiores e inferiores. Probablemente son secundarias a la afectación de las arterias nutrientes, pero disponemos de poca documentación anatomopatológica. Entre las vasculitis, la ACG tiene una propensión casi única a afectar a la raíz nerviosa C5, lo que produce una pérdida de la abducción del hombro[37]. Las mononeuropatías que afectan a las manos y los pies, tan típicas de la panarteritis y de otras formas de vasculitis, aparecen menos en los pacientes con ACG.

Se producen síntomas respiratorios destacados aproximadamente en el 10% de los pacientes[70]. Entre ellos están la tos con o sin esputo, el dolor de garganta y la ronquera. Cuando estos síntomas son intensos o una primera manifestación de la ACG, pueden desviar la atención del médico que realiza la exploración de la arteritis subyacente. La vasculitis puede inducir estos síntomas al causar isquemia o hiperirritabilidad de los tejidos afectados. Las manifestaciones otolaríngeas de la ACG son el dolor faríngeo, el dolor dental, el dolor lingual, la glositis y las úlceras o infartos de la lengua[70,71].

Hay pruebas clínicas de la afectación de arterias grandes en el 10-15% de los pacientes en el momento de la presentación y finalmente hasta en el 27%[3,50,72]. La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) ha revelado que hay una afectación subclínica de las arterias grandes en la gran mayoría de los pacientes con ACG. Un estudio con PET, por ejemplo, mostró que el 88% de 35 pacientes tenían una captación aumentada de FDG en las arterias grandes, con afectación subclavia en el 7% y afectación aórtica en el 54%[73].

La enfermedad con signos clínicos puede dividirse en los estadios temprano (en el primer año del diagnóstico) y tardío (años después del diagnóstico). La enfermedad temprana suele consistir, principalmente, en la estenosis de una arteria grande que da lugar a una claudicación de las extremidades; soplos sobre las arterias carotídea, subclavia, axilar y braquial; reducción o ausencia de pulsos en el cuello o los brazos, y fenómeno de Raynaud (fig. 93.6)[72]. Las características angiográficas que apuntan a ACG son las estenosis u oclusiones arteriales con paredes lisas alternando con zonas de calibre normal o aumentado sin placas irregulares ni úlceras, localizadas especialmente en las arterias carótida, subclavia, axilar y braquial. La enfermedad tardía produce, sobre todo, aneurismas aórticos torácicos[72]. La tendencia del aneurisma a aparecer tardíamente se confirmó en una serie de 41 pacientes en la que el tiempo medio entre el diagnóstico de la ACG y el reconocimiento de esta complicación fue de 7 años[51]. El aneurisma torácico es 17 veces más frecuente en los pacientes con ACG que en las personas sin esta

● **Fig. 93.6** Angiografía por TC que muestra una arteritis de células gigantes que produce un estrechamiento brusco de segmentos de las arterias subclavia izquierda *(flecha)* y axilar *(flechas dobles)*. (Por cortesía del Dr. Elliot Levy.)

enfermedad. Para poner este riesgo en contexto, los aneurismas aórticos torácicos son dos veces más probables como complicación de la ACG que los cánceres de pulmón como resultado del tabaco. El aneurisma aórtico abdominal es también 2,4 veces más frecuente en los pacientes con ACG[3,51]. En conjunto, casi uno de cada cinco pacientes (18%) con ACG presenta un aneurisma o disección aórtica[72]. Los pacientes con una afectación de arterias grandes no tienen a menudo cefalea ni otras manifestaciones clásicas de la ACG, y menos del 50% tienen una biopsia anómala de la arteria temporal. La angiografía por TC y la angiografía por resonancia magnética (ARM) son las modalidades de imagen que más se usan para detectar la afectación de arterias grandes en la ACG.

En las mujeres, la ACG puede presentarse de modo infrecuente como una masa mamaria u ovárica[67,74]. Las lesiones en forma de masa en estos tejidos se deben a la inflamación granulomatosa en y alrededor de las arterias. La angina de pecho, la insuficiencia cardiaca congestiva y el infarto de miocardio secundarios a la arteritis coronaria son inusuales.

Subgrupos clínicos. Los estudios sugieren que la ACG no es una única enfermedad, sino un conjunto de subgrupos clínicos que se explican por la expresión diferencial de citocinas inflamatorias[75,76]. Las complicaciones isquémicas, como la ceguera, el accidente cerebrovascular y la afectación de arterias grandes, son más frecuentes en los pacientes que expresan cantidades elevadas de IFN-γ y bajas de IL-6[76]. Por el contrario, los pacientes que producen cantidades altas de IL-6 tienen más probabilidades de tener manifestaciones inflamatorias intensas (como la fiebre y los síntomas inespecíficos) y menos probabilidades de sufrir una pérdida de visión u otra complicación isquémica[76-78].

Polimialgia reumática

Como en la ACG, los pacientes con PMR disfrutan de forma característica de buena salud antes del comienzo de la enfermedad[11]. Hay manifestaciones sistémicas, como el malestar, la febrícula y la pérdida de peso, en más de la mitad de los pacientes, y pueden ser sus síntomas iniciales. Las fiebres altas en picos son infrecuentes en la PMR sin una ACG[48]. Pueden aparecer artralgias y mialgias bruscamente o hacerlo de forma lenta durante semanas o meses[2]. Puede haber malestar, astenia y depresión, junto con dolor y rigidez, durante meses antes de alcanzar el diagnóstico. En la mayoría de los pacientes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 93.5 Hallazgos físicos y alteraciones analíticas en la arteritis de células gigantes

Característica	Frecuencia (%)
Cualquier anomalía en la arteria temporal	65
Arteria temporal prominente o agrandada	47
Falta de pulso en la arteria temporal	45
Dolor a la palpación en el cuero cabelludo	31
Cualquier anomalía en el fondo de ojo	31
VSG alterada	96
VSG >50 mm/h	83
VSG >100 mm/h	39
Anemia	44

VSG, velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Smetana GW, Schering RH: Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 287:92, 2002.

la cintura escapular es la primera en hacerse sintomática; en el resto se afectan desde el principio la cadera o el cuello. La molestia puede comenzar en un hombro o en una cadera, pero suele hacerse bilateral en semanas. Los síntomas se centran en la porción proximal de la extremidad, la musculatura axial y las inserciones tendinosas. La rigidez matutina que se parece a la de la AR y la «gelificación» tras la inactividad suelen ser notables. Si los síntomas son intensos, el dolor es más persistente. Aunque el movimiento de las articulaciones acentúa el dolor, a menudo se siente en las porciones proximales de las extremidades más que en las articulaciones[2]. Hay dolor y tumefacción articular distal en algunos casos, como la tumefacción difusa distal con edema con fóvea[79]. Es frecuente el dolor nocturno y el movimiento durante el sueño puede despertar al paciente. La fuerza muscular no suele verse afectada, aunque el dolor con el movimiento dificulta la interpretación de las maniobras de prueba de la fuerza. El dolor con el movimiento también hace que estos pacientes tengan dificultades para levantarse de la cama o salir de la bañera. En los últimos estadios del síndrome puede producirse una atrofia muscular y la contractura de la cápsula del hombro puede limitar los movimientos pasivo y activo.

Como se ha señalado, muchos autores han descrito la presencia de inflamación en la bolsa y sinovitis en la PMR, y es indudablemente la causa de muchas observaciones del trastorno[6]. Un examen cuidadoso puede revelar una sinovitis transitoria de las rodillas, las muñecas y las articulaciones esternoclaviculares. Los hombros y las caderas están revestidos de músculos fuertes, y los derrames mínimos de la sinovitis ligera no son palpables en la exploración física. La sinovitis se ha demostrado mediante biopsias, análisis sinovial, gammagrafías articulares, ecografía y RM[48-50].

Pruebas analíticas

Excepto por los hallazgos de la biopsia arterial, los resultados analíticos en la PMR y la ACG son similares (tabla 93.5). Suele haber una anemia normocrómica de leve a moderada en las dos enfermedades durante sus fases activas. Los recuentos de leucocitos y diferencial son generalmente normales. Son características de ambas una elevación acentuada de la VSG y de la proteína C reactiva (CRP)[80,81]. En un estudio de 177 pacientes con ACG demostrada con biopsia y medida de la CRP y de la VSG, la CRP fue ligeramente más sensible que la VSG (el 86,4 frente al 84,2%)[81]. El cociente de probabilidades de la elevación concordante de la CRP y la VSG fue de 3,06[81]. Siete pacientes sin tratar (4%) tenían valores normales de VSG y CRP. Los pacientes con marcadores inflamatorios normales eran los que más probabilidades tenían de tener PMR y los que menos de tener síntomas inespecíficos o anemia[81]. Es frecuente una VSG mayor de 100 mm/h (método de Westergren), pero los casos de ACG demostrada por biopsia sin tratar pueden acompañarse de concentraciones normales o casi normales[80,81]. De los pacientes con ACG, el 10,8% acudieron con una VSG menor de 50 mm/h y el 3,6% tenían una cifra menor de 30 mm/h[80]. Algunos casos inusuales parecen incapaces de presentar una VSG o CRP elevadas durante cualquier proceso inflamatorio, incluida una ACG activa. La VSG y la CRP también pueden ser relativamente bajas o normales en los pacientes que están recibiendo corticoides por otro problema[80]. De este modo, una VSG o una CRP normales no excluyen la presencia de ACG, especialmente en un paciente con síntomas y observaciones, por lo demás, clásicos. Los recuentos de plaquetas están a menudo elevados.

Muchas veces hay cambios inespecíficos en las proteínas plasmáticas, como un descenso de la concentración de albúmina y un incremento de α_2-globulinas, fibrinógeno y otros reactantes proteínicos de fase aguda. Puede haber ligeros incrementos de las γ-globulinas y del complemento. Los resultados de las pruebas de detección de anticuerpos antinucleares y del factor reumatoide son generalmente negativos.

Los resultados de las pruebas de función hepática son ligeramente anómalos, aproximadamente, en una tercera parte de los pacientes con ACG y en un número ligeramente inferior de los que padecen PMR. La alteración más frecuente es un aumento de la concentración de fosfatasa alcalina, pero también pueden encontrarse aumentos en la aspartato transaminasa y una prolongación del tiempo de protrombina. Las muestras de biopsias hepáticas son generalmente normales; se ha observado hepatitis granulomatosa[48]. La función renal y los análisis de orina suelen ser normales. Se encuentran cilindros de eritrocitos en algunos casos, pero su presencia no se correlaciona con la afectación clínica de arterias grandes[35].

Las concentraciones séricas de creatina cinasa y de otras enzimas reflejo del daño muscular son normales. Los electromiogramas suelen ser normales y la biopsia muscular muestra características histológicas normales o solo la atrofia leve característica de la enfermedad.

El análisis del líquido sinovial descrito en la ACG o la PMR muestra signos de inflamación leve, como un aumento del recuento de leucocitos en el líquido sinovial, con una media de 2.900 células/mm^3, pero unos límites entre 300 y 20.000 células/mm^3; el 40-50% son leucocitos polimorfonucleares. Las concentraciones de complemento en el líquido sinovial suelen ser normales. En algunos casos, la biopsia sinovial ha mostrado una sinovitis linfocítica[49,50].

Las concentraciones séricas de IL-6 están elevadas en los pacientes con PMR y ACG, y parecen ir muy paralelas a la actividad inflamatoria[82]. Las concentraciones del factor VIII o del factor de von Willebrand están elevadas en los pacientes con ACG y PMR.

Diagnóstico diferencial

Las pruebas de que la PMR y la ACG están relacionadas y deben considerarse manifestaciones diferentes de una enfermedad común son abundantes[11,33]. Las asociaciones a la edad, la etnia, la región geográfica y alelos de la clase II del HLA son las mismas en los dos trastornos. Además, ambos trastornos implican la producción elevada de muchas de las mismas citocinas inflamatorias. Entre el 30 y el 50% de los pacientes con ACG sufren una PMR. Aproximadamente, el 10-15% de los pacientes que parecen tener solo una PMR muestran biopsias positivas en la arteria temporal. Sin síntomas de ACG (p. ej., cefalea, claudicación mandibular, síntomas visuales, fiebre alta), la PMR no parece por sí misma causar ninguna pérdida de visión y responde a las dosis bajas de glucocorticoides[11].

El diagnóstico de la ACG debe considerarse en cualquier paciente mayor de 50 años que experimente una pérdida de visión, diplopía, una forma nueva de cefalea, claudicación mandibular, PMR, FOD, síntomas inespecíficos inexplicados, anemia y una VSG alta. La ACG

TABLA 93.6 Cocientes de verosimilitudes[a] para los síntomas, los signos y las observaciones analíticas en la arteritis de células gigantes

Hallazgo	Cociente de verosimilitudes positivo (IC del 95%)	Cociente de verosimilitudes negativo (IC del 95%)
Síntomas		
Claudicación mandibular	4,2 (2,8-6,2)	0,72 (0,65-0,81)
Diplopía	3,4 (1,3-8,6)	0,95 (0,91-0,99)
Pérdida de peso	1,3 (1,1-1,5)	0,89 (0,79-1,0)
Cualquier cefalea	1,2 (1,1-1,4)	0,7 (0,57-0,85)
Astenia	NS	NS
Anorexia	NS	NS
Artralgias	NS	NS
Polimialgia reumática	NS	NS
Fiebre	NS	NS
Pérdida visual	NS	NS
Signos		
Arteria temporal arrosariada	4,6 (1,1-18,4)	0,93 (0,88-0,99)
Arteria temporal dolorosa a la palpación	2,6 (1,9-3,7)	0,82 (0,74-0,92)
Cualquier alteración en la arteria temporal	2,0 (1,4-3)	0,53 (0,38-0,75)
Dolor a la palpación en el cuero cabelludo	1,6 (1,2-2,1)	0,93 (0,86-1)
Sinovitis	0,41 (0,23-0,72)	1,1 (1,0-1,2)
Atrofia óptica	NS	NS
Resultados analíticos		
VSG alterada	1,1 (1,0-1,2)	0,2 (0,08-0,51)
VSG >50 mm/h	1,2 (1,0-1,4)	0,35 (0,18-0,67)
VSG >100 mm/h	1,9 (1,1-3,3)	0,8 (0,68-0,95)
Anemia	NS	NS

[a]Basado en una revisión de la bibliografía médica, con un número de pacientes por cada variable de 68 a 2.475.

IC, intervalo de confianza; *NS,* no significativo; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Smetana GW, Schering RH: Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 287:92, 2002.

puede causar muchas formas de molestias craneales (p. ej., cefalea, dolor en la presión en el cuero cabelludo, claudicación mandibular, dolor de garganta, gingival y lingual), de modo que la enfermedad también debe considerarse en cualquier paciente mayor de 50 años en que aparezca un dolor nuevo e inexplicado «por encima del cuello». Las variadas manifestaciones de la ACG conllevan que también deba considerarse en el diagnóstico diferencial de un paciente de edad avanzada que acuda con tos seca, un accidente cerebrovascular, una claudicación de los brazos o una radiculopatía aguda en C5 acompañados de los otros síntomas o hallazgos clásicos de la ACG.

Solo algunos pocos síntomas u observaciones individuales aumentan o reducen de manera importante la probabilidad de que un paciente tenga esta enfermedad[58] (tabla 93.6). Por ejemplo, la claudicación mandibular, la diplopía, los signos anómalos en la arteria temporal, el dolor en la presión en el cuero cabelludo y la VSG superior a 50 mm/h aumentan la probabilidad de que un paciente tenga una ACG[58]. En una serie de 373 pacientes, la presencia de claudicación mandibular o diplopía aumentó la probabilidad de una biopsia positiva en más de tres veces; la presencia de claudicación mandibular y visión doble tuvo un valor predictivo positivo del 100% de una biopsia diagnóstica de la arteria temporal[83]. Por el contrario, la ausencia de cefalea o alteraciones en la arteria temporal en la exploración física, la presencia de sinovitis y una VSG normal reducen la probabilidad de ACG.

Muchos trastornos pueden parecerse a la ACG (tabla 93.7). Hay muchas causas de pérdida monocular de visión, además de la vasculitis, como la enfermedad tromboembólica inducida por arteriosclerosis[59]. Los pacientes con una pérdida de visión no arterítica no tienen otros síntomas, signos ni observaciones relacionados con la ACG. El examen del fondo de ojo puede ayudar a revelar placas de Hollenhorst en casos causados por émbolos de colesterol. La neuropatía óptica isquémica anterior, la causa más frecuente de pérdida de visión en la ACG, también puede deberse a una arteriosclerosis. La neuropatía óptica no arterítica produce siempre una papila óptica y una relación entre la excavación y la papila óptica pequeñas, mientras que la neuropatía óptica relacionada con la ACG da lugar a una papila óptica de un tamaño variable[59]. De este modo, un tamaño normal o grande de la excavación en un paciente con una neuropatía óptica anterior isquémica hace pensar en una ACG hasta que se demuestre lo contrario[59].

Los síntomas inespecíficos con anemia y una VSG elevada en una persona de edad avanzada también pueden deberse a infecciones ocultas (p. ej., tuberculosis, endocarditis bacteriana, VIH) o neoplasias malignas (especialmente el linfoma y el mieloma múltiple). Estos diagnósticos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 93.7 Diagnóstico diferencial de la arteritis de células gigantes y de la polimialgia reumática

Tipo de enfermedad	Entidades específicas
Arteritis de células gigantes	
Infecciones ocultas	Tuberculosis, endocarditis bacteriana, virus de la inmunodeficiencia humana
Neoplasias malignas	Linfoma y mieloma múltiple
Amiloidosis sistémica	—
Otras formas de vasculitis	Arteritis de Takayasu, vasculitis granulomatosa asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, panarteritis nudosa, vasculitis primaria del SNC Otros trastornos vasculares que producen una neuropatía óptica isquémica anterior
Polimialgia reumática	
Principio de artritis reumatoide	—
Polimiositis	—
Infecciones crónicas	Endocarditis bacteriana
Fibromialgia	—
Complicación de medicamento	Estatinas
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo
Sinovitis remitente seronegativa con edema con fóvea	—

subrayan el valor de solicitar pruebas serológicas selectivas, estudios de imagen e inmunoelectroforesis en los pacientes adecuados. La amiloidosis sistémica puede parecerse mucho a la ACG y es uno de los pocos trastornos diferentes a la ACG que causa claudicación mandibular. Pueden no detectarse depósitos amiloides en la arteria temporal, a no ser que la muestra se tiña con rojo Congo. La poliartritis en un paciente de edad avanzada tiene muchas más probabilidades de ser causada por una AR que por una ACG. En un estudio de 520 pacientes con ACG, menos del 2% presentaron poliartritis antes de diagnosticarse la ACG.

Se han formulado criterios para clasificar la ACG que pueden ayudar a diferenciar esta arteritis de otras formas de vasculitis[84] (v. tabla 93.1). La AT, como la ACG, puede afectar a la aorta y a las principales ramas de la cabeza y de los brazos. La AT, sin embargo, es una enfermedad de mujeres jóvenes. La vasculitis granulomatosa asociada a ANCA (VGA) puede afectar a la arteria temporal y, además de la amiloidosis sistémica, es una excepción a la regla de que la claudicación mandibular es patognomónica de la ACG. La VGA, sin embargo, casi siempre produce una afectación delatora de la vía respiratoria o de los riñones, y se asocia a ANCA. La panarteritis nudosa también puede afectar a la arteria temporal y debe considerarse si la biopsia no contiene células gigantes y el paciente muestra otras características atípicas de una ACG, como la arteritis mesentérica. La necrosis fibrinoide de los *vasa vasorum* se produce en la panarteritis, pero pocas veces o nunca en la ACG. La vasculitis primaria del SNC difiere de la ACG en que afecta a arterias intracraneales.

El diagnóstico de la PMR es clínico y depende de la identificación de los síntomas y observaciones señalados antes. La ecografía puede mejorar la precisión diagnóstica[85]. Se han propuesto dos grupos de criterios para el diagnóstico[2,3] (v. tabla 93.2). Varios trastornos pueden simular una PMR (v. tabla 93.7). Puede ser difícil distinguir la fase temprana de una AR de una PMR, especialmente en el 15% de los pacientes sin factor reumatoide y en los pocos pacientes con AR que no han presentado una sinovitis prominente en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies. Los pacientes con polimiositis se quejan mucho más de debilidad que de dolor (lo opuesto al patrón de síntomas descrito por los pacientes con PMR). Además, en la polimiositis, las concentraciones de enzimas musculares están elevadas y los electromiogramas son anómalos. Aunque los pacientes con neoplasias pueden tener dolor osteomuscular generalizado, no existe ninguna asociación entre la PMR y las neoplasias malignas. Por tanto, no es necesario buscar ningún tumor subyacente a no ser que haya algún indicio clínico de un tumor o el paciente muestre una mala respuesta atípica a las dosis bajas de prednisona.

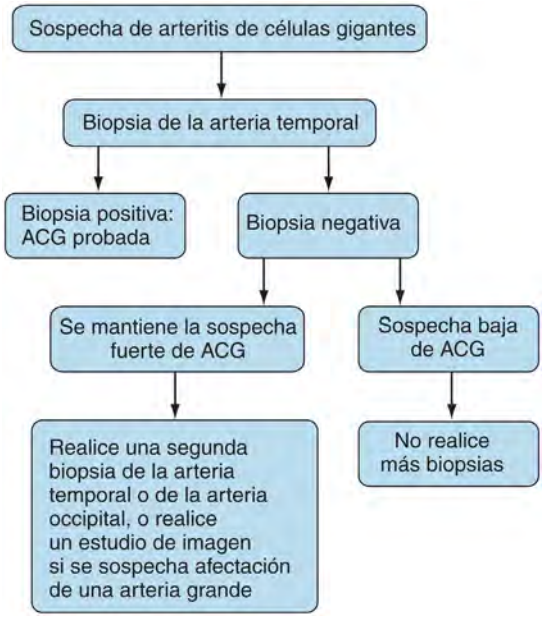
Algunos pacientes con infecciones crónicas, como la endocarditis bacteriana, pueden tener observaciones parecidas a las de la PMR, y hay que conseguir hemocultivos en los pacientes con fiebre. Los pacientes con fibromialgia no suelen experimentar la típica rigidez matutina y tienen resultados analíticos que son normales o casi. En raras ocasiones, la rigidez de las primeras fases de la enfermedad de Parkinson puede confundirse con la PMR si la bradicinesia y el temblor de la enfermedad de Parkinson son sutiles o faltan. La estenosis de la columna lumbar causa, en ocasiones, en los pacientes dolor y rigidez en la zona de la cintura pélvica. La ausencia de síntomas por encima de la cintura ayuda a diferenciarla de la PMR. Las estatinas reductoras del colesterol pueden producir mialgias con o sin elevaciones de las enzimas musculares, pero pocas veces se parecen a la PMR. El hipotiroidismo en el anciano puede simular muchos trastornos, como la PMR. Un síndrome peculiar de sinovitis seronegativa con remisiones y edema con fóvea (denominado *síndrome RS_3PE*) puede ser difícil de diferenciar de la PMR y ambos podrían ser trastornos relacionados. En los pacientes con el síndrome RS_3PE aparece una polisinovitis simétrica aguda de las articulaciones distales con edema con fóvea de las manos y los pies. El síndrome RS_3PE y la PMR responden a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y a las dosis bajas de prednisona[11,84].

Evaluación diagnóstica en la arteritis de células gigantes

La biopsia de la arteria temporal es la «prueba de referencia» en el diagnóstico de la ACG[11,86]. Puesto que la ACG no afecta a la arteria de forma continua, la biopsia de la arteria temporal debe dirigirse al lado sintomático, si es evidente. Suele ser adecuado extirpar una pequeña sección (1-2 cm) de arteria temporal en los pacientes con anomalías palpables del vaso[87]. En otros casos, el cirujano debe intentar extirpar una muestra de 4-6 cm y el anatomopatólogo examinar múltiples secciones[11]. En manos expertas, la biopsia de la arteria temporal está prácticamente libre de morbilidad y mortalidad. La necrosis del cuero cabelludo pocas veces complica una ACG activa, pero nunca se ha producido como consecuencia de una biopsia de la arteria temporal[86].

Las biopsias de la arteria temporal realizadas en instituciones con experiencia en el tratamiento de la ACG son sensibles y tienen un alto valor predictivo negativo. En la Mayo Clinic, la sensibilidad de la biopsia de la arteria temporal es, aproximadamente, del 90-95%, lo que significa que solo en el 5-10% de los pacientes con biopsias negativas se acabará demostrando ACG (mediante otra biopsia, angiografía o en la necropsia) y será preciso administrar tratamiento con corticoides[86]. Las cifras de sensibilidad observadas antes incluyen a algunos pacientes a los que se les hizo una biopsia bilateral de la arteria temporal. Las estimaciones del valor de las biopsias bilaterales varían[84,88,89]. De 234 casos de ACG demostrada por biopsia, la biopsia unilateral fue positiva en el 86% y la segunda biopsia, en el 14%[84]. Otros estudios indican que una segunda biopsia de la arteria temporal mejora el rendimiento diagnóstico en solo el 3-5%[89].

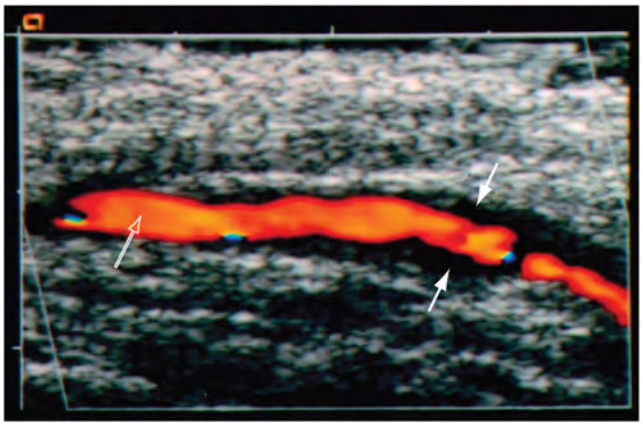
El tratamiento de un paciente con una biopsia unilateral negativa depende de la fuerza con la que el cuadro clínico del paciente haga pensar en la ACG (fig. 93.7). Cuando aún se sospecha fuertemente



● **Fig. 93.7** Algoritmo para el diagnóstico de la arteritis de células gigantes (ACG).

la ACG, hay que considerar una segunda biopsia o una prueba de imagen (v. exposición siguiente). Optar por una segunda biopsia de la arteria temporal no tiene probablemente ningún sentido en los pacientes con claudicación mandibular o diplopía. A los pacientes cuyo principal síntoma es la cefalea occipital se les puede diagnosticar mediante una biopsia de la arteria occipital[90]. A los pacientes que tienen signos de afectación subclavia y axilar manifestada mediante claudicación en los brazos, presiones arteriales desiguales en los brazos y soplos supraclaviculares o axilares se les puede diagnosticar mediante una angiografía, una RM o una TC[76,85]. Es típico que los pacientes con ACG extracraneal tengan estenosis u oclusiones lisas y afiladas de las arterias subclavia, axilar y braquial proximal. En una serie, la biopsia de la arteria temporal fue positiva solo en el 58% de los pacientes con afectación de las arterias grandes[76]. La RM y la TC son los métodos mejor establecidos para detectar la afectación aórtica de la ACG[11].

Se han propuesto otras técnicas de imagen para ayudar al diagnóstico de la ACG. La ecografía dúplex en color mostró anomalías de la arteria temporal en 28 de 30 pacientes con ACG (sensibilidad del 93%)[91]. La observación más característica fue un halo oscuro alrededor de la luz de la arteria temporal (fig. 93.8). Sin embargo, el valor diagnóstico de la ecografía es limitado, debido a la falta de experiencia con esta técnica en la mayoría de los centros médicos y a las estimaciones conflictivas de su sensibilidad y especificidad[92-95]. Un metaanálisis de 2.036 pacientes en 23 estudios estimó que la sensibilidad y la especificidad del signo del halo eran del 69 y el 82%, respectivamente. Otro estudio encontró que la ecografía no mejoraba la precisión diagnóstica de una exploración física realizada cuidadosamente[96]. La RM de alta resolución puede demostrar un realce del contraste y un engrosamiento parietal de arterias craneales superficiales en la ACG. Estudios pequeños han hallado una sensibilidad del 91% y una especificidad del 73%, comparada con la biopsia de la arteria temporal[92-94]. Los mejores resultados se alcanzan con escáneres de RM de 3 T y los de 7 T pueden ser incluso más sensibles[7,8,85]. La PET se ha mostrado prometedora en la detección de la afectación oculta de la aorta y los grandes vasos por ACG; sin embargo, las estimaciones de la sensibilidad han variado del 65 al 100%, y la especificidad, del 77 al 99%[92,94]. La PET no puede visualizar arterias pequeñas que están cerca de tejidos muy metabólicos, como el encéfalo, y por ello no puede usarse para estudiar las arterias craneales superficiales. Las PET repetidas no predicen el riesgo de recaída[94]. En los raros pacientes con una anamnesis convincente de



● **Fig. 93.8** Estudio ecográfico dúplex color de una arteria temporal tumefacta y dolorosa en un paciente con arteritis de células gigantes. La pared arterial con un engrosamiento variable se ve como un «halo» claro *(flechas sólidas)* alrededor de la luz en el centro *(flecha hueca)*. (Por cortesía del Dr. Gene Hunder.)

ACG, pero biopsias bilaterales negativas de las arterias temporales, debemos reconsiderar los trastornos que se parecen a la ACG descritos antes (p. ej., pedir al anatomopatólogo que tiña las arterias biopsiadas con rojo Congo para excluir una amiloidosis sistémica). Si no hay ningún otro diagnóstico evidente, entonces es razonable buscar una enfermedad oculta de vasos grandes con una prueba de imagen como la PET o la ARM. Pocas veces, el cuadro clínico de un paciente indica con claridad una ACG a pesar de las biopsias y pruebas de imagen negativas. En este caso, el médico puede tratar al paciente de ACG mientras vigila atentamente la aparición de otra enfermedad.

Tratamiento y evolución

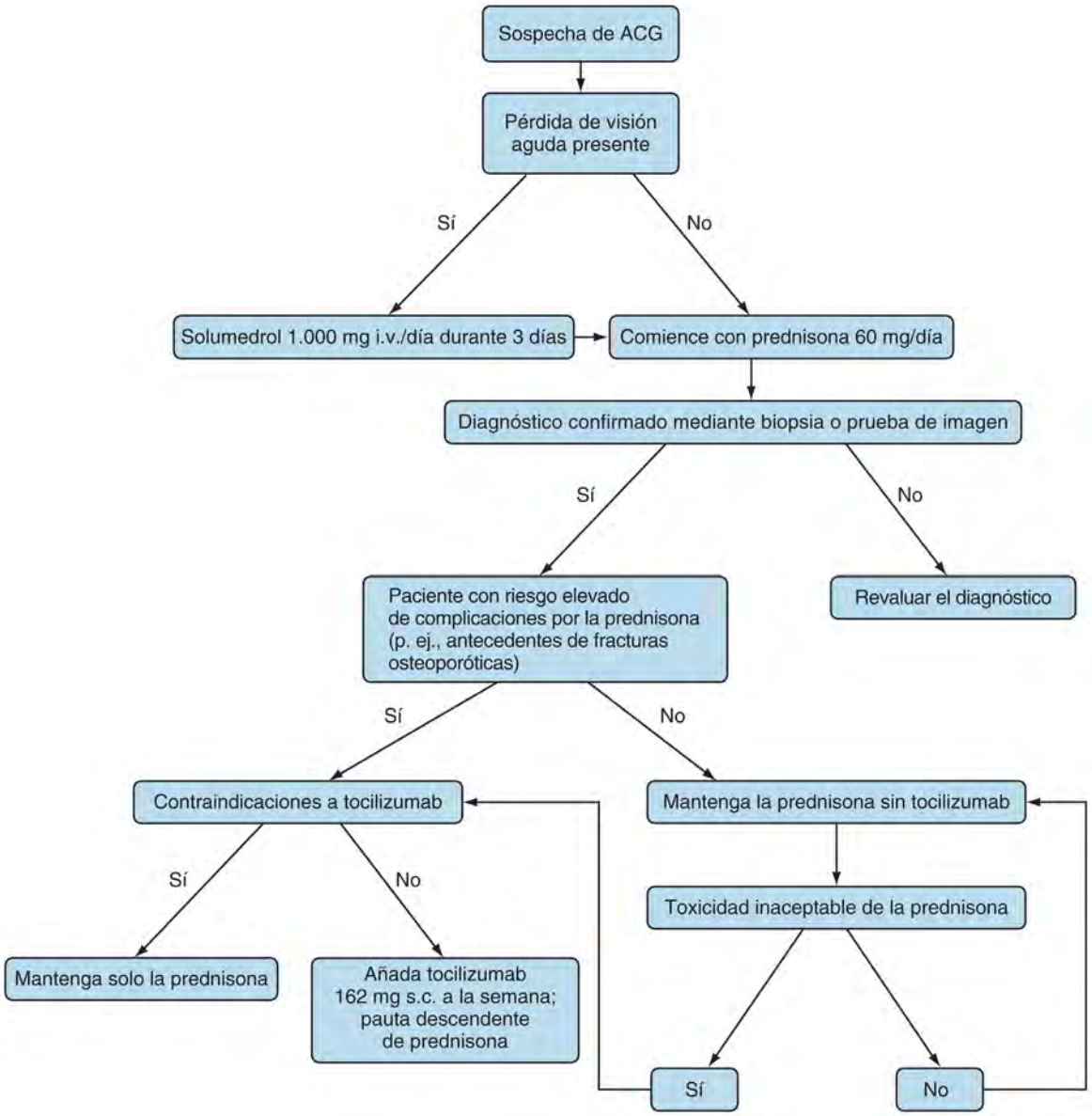
La mayoría de los autores recomiendan comenzar con tratamiento glucocorticoide tan pronto como se sospeche con fuerza el diagnóstico de ACG. El principal objetivo del tratamiento es evitar la pérdida de visión. Como la pérdida de visión es casi siempre permanente, parece prudente empezar el tratamiento con corticoides lo antes posible, incluso antes de realizar la biopsia. Afortunadamente, el rendimiento diagnóstico de la biopsia de la arteria temporal no se altera por el tratamiento con corticoides durante, al menos, 2 semanas y quizá más[97].

Tratamiento inicial de la arteritis de células gigantes

Hasta hace poco, los corticoides se consideraban el tratamiento inicial de elección para la arteritis de células gigantes. Las dudas sobre el papel previamente indiscutido del tratamiento con corticoides surgieron en 2017 cuando el tocilizumab (un inhibidor de IL-6) fue aprobado en EE. UU. por la Federal Drug Administration para tratar la arteritis de células gigantes. Debido a importantes cuestiones sin respuesta sobre la eficacia a largo plazo del tocilizumab (v. más adelante), los corticoides actualmente conservan su título como fármaco de primera elección para el tratamiento inicial de la arteritis de células gigantes (v. fig. 93.9 para el algoritmo de tratamiento).

En casi todos los casos es adecuada una primera dosis de 40-60 mg/día o equivalente de prednisona[11]. Dividir la dosis durante las primeras 1-2 semanas puede acelerar la mejoría. Si el paciente no responde pronto, hay que aumentar la dosis. Un ensayo con asignación aleatoria doble ciego y controlado con placebo de 27 pacientes con ACG indicó que el tratamiento inicial con metilprednisolona intravenosa (15 mg/kg de peso ideal al día) durante 3 días permitió una reducción más rápida de los corticoides orales y aumentó la probabilidad de alcanzar una remisión mantenida[98]. El pequeño tamaño del estudio y el posible excesivo apoyo en las pruebas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 93.9** Algoritmo para el tratamiento de la arteritis de células gigantes.

analíticas para definir las recaídas plantea dudas sobre la generabilidad de estos resultados. De hecho, un ensayo controlado multicéntrico y con asignación aleatoria de pulsos intravenosos de una sola dosis de 240 mg de metilprednisolona en el tratamiento inicial de 164 pacientes con ACG no mostró ningún beneficio[99]. También se han probado pulsos intravenosos de dosis altas de metilprednisolona (1.000 mg/día) durante 3 días en pacientes con una pérdida reciente de la visión. Lamentablemente, la pérdida continuó siendo permanente en la gran mayoría. La naturaleza oclusiva de la vasculitis es un argumento en contra del uso del tratamiento trombolítico agudo en el tratamiento de la ceguera.

Puesto que todos los pacientes con ACG requieren meses de tratamiento glucocorticoide, las medidas para prevenir la osteoporosis deben empezar pronto, como se describió en el capítulo 107. Además, dado que los factores de riesgo tradicionales de la aterosclerosis (p. ej., tabaco, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia) podrían incrementar el riesgo de pérdida de visión o de accidente cerebrovascular en la ACG[62], reducir o eliminar estos factores de riesgo es una parte importante del tratamiento general.

Tratamiento posterior de la arteritis de células gigantes

La dosis inicial eficaz de prednisona debe continuarse hasta que todos los síntomas, signos y alteraciones de laboratorio reversibles se hayan normalizado[11]. Esto suele tardar 2-4 semanas. Después de eso, la dosis puede reducirse gradualmente un máximo del 10% de la dosis total cada semana o cada 2 semanas[11]. La decisión de reducir la prednisona debe basarse en una evaluación compuesta de los síntomas, los signos y los marcadores analíticos de inflamación del paciente. La VSG y la concentración sérica de CRP son generalmente los marcadores analíticos de inflamación más cómodos y útiles. La VSG es fiable solo si se mide nada más obtener la muestra de sangre. Las concentraciones séricas de IL-6 parecen el marcador más sensible de actividad de la ACG, pero no se dispone de esta prueba de forma generalizada[100]. La CRP puede ser algo más sensible que la VSG para detectar reagudizaciones[100]. En algún punto durante la reducción del tratamiento farmacológico, la VSG o la CRP pueden aumentar de nuevo por encima de lo normal y hay que interrumpir temporalmente las reducciones de prednisona. Si a lo largo de la siguiente semana,

más o menos, el paciente no presenta signos ni síntomas de ACG activa, puede reanudarse habitualmente la reducción de la prednisona (a decrementos menores y a intervalos más largos). Son necesarias dosis de 10-20 mg/día o más durante varios meses antes de que sean posibles más reducciones. Sin embargo, si la dosis de prednisona depende de las concentraciones de marcadores inflamatorios sin el contexto clínico general del paciente, hay riesgo de efectos adversos relacionados con los corticoides. Las reducciones graduales permiten identificar la dosis supresora mínima y ayudan a evitar las reagudizaciones debidas a una reducción demasiado rápida. Incluso con una reducción gradual de prednisona, más del 50% de los pacientes experimentan reagudizaciones de la actividad de la enfermedad durante el primer año[101]. Estas reagudizaciones pueden tratarse habitualmente aumentando la prednisona 10 mg por encima de la última dosis con la que la enfermedad estuvo controlada.

La mayoría de los pacientes con ACG padecen una enfermedad crónica que requiere tratamiento con prednisona durante, al menos, 1 año y, a menudo, durante varios años. En un estudio prospectivo en el que a 40 pacientes se les realizó biopsia de arteria temporal de seguimiento, cuatro de nueve pacientes biopsiados 12 meses después de comenzar el tratamiento con corticoides tenían inflamación arterial persistente[101a]. Una minoría de los pacientes presentan una evolución autolimitada de solo unos meses[11]. Los glucocorticoides finalmente pueden reducirse y suspenderse en algunos pacientes. Muchos pacientes requieren dosis menores de prednisona durante varios años o más para controlar los síntomas osteomusculares.

La experiencia casi universal de efectos adversos importantes asociados a los corticoides diarios ha llevado a investigar tratamientos alternativos de ahorro de esteroides, sin mucho éxito. La prednisona en días alternos, por ejemplo, no es un tratamiento inicial eficaz para la ACG. De forma análoga, no se ha demostrado claramente que sean eficaces los fármacos citotóxicos, la dapsona, los antipalúdicos ni la ciclosporina[11,102]. La combinación de dosis baja oral semanal de metotrexato y prednisona fue ahorradora de esteroides en un ensayo terapéutico doble ciego y controlado con placebo, pero no en otro[101]. No parece que las estatinas modifiquen el curso de la ACG ni la necesidad de corticoides[103].

La definición de las células y citocinas implicadas en la patogenia de la ACG han planteado ensayos con fármacos biológicos. Por ejemplo, el papel atribuido al TNF en la propagación de un proceso vasculítico granulomatoso indicó que los inhibidores del TNF podrían ser eficaces en el tratamiento de la ACG. Lamentablemente, ni el infliximab ni el etanercept son eficaces en la ACG[104,105].

La búsqueda de una alternativa a los corticoides finalmente logró el éxito en 2017 cuando se aprobó tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6, para la ACG en EE. UU. La puerta al tratamiento de pacientes con ACG con tocilizumab se abrió con el descubrimiento de que la IL-6 se expresaba, en gran medida, en las arterias afectadas y en la circulación de los pacientes con ACG[106-109]. Resultados alentadores en 24 pacientes con ACG descritos en casos clínicos y series pequeñas impulsó un ensayo de fase 3 realizado en 251 pacientes con ACG asignados aleatoriamente en forma doble ciego para recibir tocilizumab semanalmente o cada 2 semanas, junto con prednisona (inicialmente de 20 a 60 mg al día) en pauta descendente durante un periodo de 26 o 52 semanas[110]. La remisión sostenida de la ACG, la medida de resultado primaria, se logró en el 56% de los que recibieron tocilizumab semanalmente y en el 53% de los que recibieron tocilizumab en semanas alternas, en comparación con el 14 y el 18% de los dos grupos de placebo[110]. Los pacientes tratados con tocilizumab durante 52 semanas respondieron con puntuaciones más altas en cuestionarios de calidad de vida y recibieron casi la mitad de la dosis acumulada de prednisona que los de los grupos tratados con placebo. Los eventos adversos ocurrieron con frecuencias similares en los pacientes tratados con tocilizumab y placebo; los acontecimientos adversos graves fueron más frecuentes en los grupos tratados con placebo.

El entusiasmo por el tocilizumab debe moderarse hasta que se respondan las siguientes preguntas: 1) ¿El tocilizumab es eficaz más allá de las 52 semanas? Se ha señalado la posibilidad de que los inhibidores de la IL-6 puedan suprimir los síntomas y signos sistémicos sin eliminar la vasculitis en una necropsia de un paciente tratado con tocilizumab que parecía haber respondido y murió por otras causas, y que mostró una arteritis activa persistente[107]. 2) ¿Se mantiene la ventaja relativa de seguridad del tocilizumab con estudios más extensos y a más largo plazo? El tocilizumab incorpora una advertencia de recuadro negro en EE. UU. porque el fármaco puede aumentar el riesgo de infecciones graves. 3) Dado que aproximadamente solo la mitad de los pacientes con ACG tratados con tocilizumab lograron una remisión sostenida a las 52 semanas, ¿podría ser más eficaz otra terapia? Dadas estas preguntas sin respuesta, es prudente reservar tocilizumab para pacientes con brotes repetidos de ACG que no pueden tratarse con dosis bajas de prednisona y para pacientes que tienen un riesgo muy alto de sufrir efectos secundarios de la prednisona[111].

Otros agentes biológicos también pueden ser eficaces. La adición a la prednisona de abatacept, que inhibe la activación de las células T al bloquear la participación de CD28, redujo la tasa de recaída en un ensayo pequeño controlado doble ciego[112]. Unos pocos casos clínicos y estudios abiertos pequeños han descrito algunos casos de aparentes respuestas en pacientes con ACG tratados con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab para reducir los linfocitos B, con ustekinumab para bloquear IL-12 e IL-23 o con anakinra para inhibir los receptores para la IL-1[113]. Entre los agentes no biológicos, la azatioprina ahorró glucocorticoides en un ensayo pequeño. Un estudio retrospectivo sugirió que la dapsona también podría ahorrar esteroides[114]. Estudios pequeños no controlados han respaldado la creencia de que la ciclofosfamida puede ser eficaz en pacientes con ACG que no pueden tolerar la reducción de la dosis de prednisona.

Ningún ensayo doble ciego, aleatorizado y prospectivo ha estudiado el posible papel complementario del ácido acetilsalicílico o de los anticoagulantes en el tratamiento de la ACG[115]. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico es, en teoría, atractivo porque, en modelos experimentales de ACG, inhibe la producción de IFN-γ más eficazmente que la prednisona[116]. Además, tres estudios retrospectivos encontraron que los pacientes con ACG que tomaban dosis bajas de ácido acetilsalicílico o anticoagulantes tenían un riesgo de tres a cinco veces menor de sufrir una complicación isquémica, como la pérdida de visión[117-119]. Juntos, estos estudios sugieren que es razonable administrar dosis bajas de ácido acetilsalicílico a los pacientes con ACG que no tienen un riesgo excesivo de hemorragia digestiva.

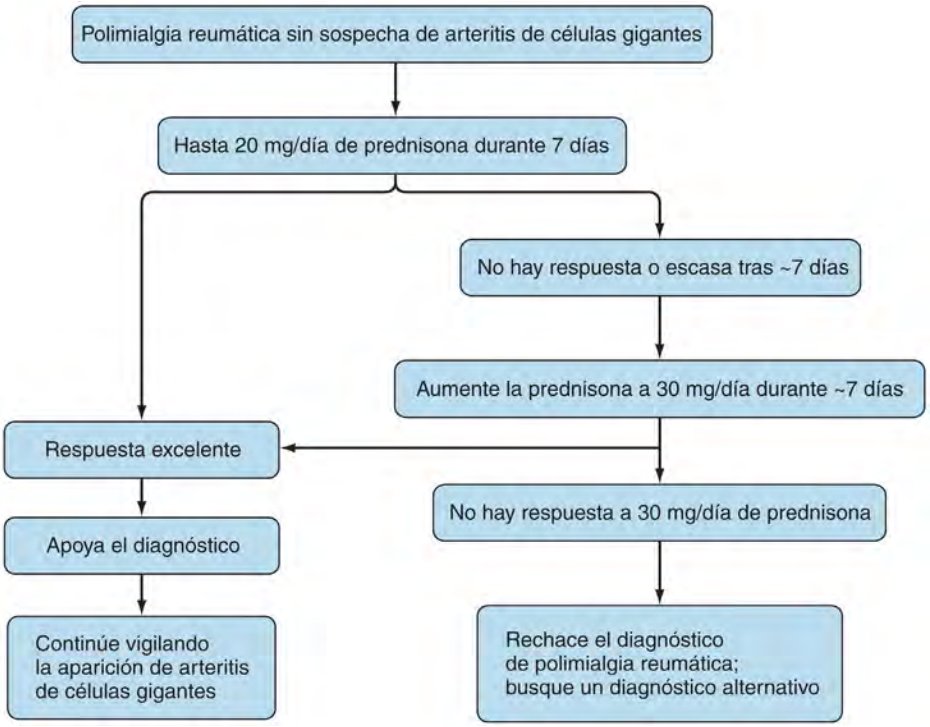
La claudicación de los brazos por la ACG que afecta a las arterias subclavia y axilar suele mejorar o resolverse con tratamiento corticoide. Algunos casos inusuales de pacientes con ACG que tienen una marcada claudicación de la extremidad superior y no responden al tratamiento corticoide pueden beneficiarse de la angioplastia con balón. En una serie de 10 pacientes, todos mejoraron en un principio después de la angioplastia, pero en el 50% volvió una reestenosis sintomática en los siguientes 2 meses[120]. En todos los casos, la estenosis recidivó en las lesiones vasculares mayores de 3 cm de longitud[120].

Los aneurismas aórticos torácicos están muy aumentados en los pacientes con ACG. Aunque pueden estar presentes desde el principio, los aneurismas suelen apreciarse tardíamente en el curso de la enfermedad, una media de 7 años después de su comienzo. Algunos autores han recomendado solicitar radiografías de tórax o ecocardiografías anuales para detectar los aneurismas de la aorta torácica.

Tratamiento de la polimialgia reumática

Los pacientes con PMR sin síntomas, signos ni indicios en la biopsia de ACG suelen tratarse al principio con 10-20 mg/día de prednisona o equivalente[121,122]. Una revisión sistemática de 30 estudios recomendó comenzar el tratamiento con prednisona en 15 mg/día; las dosis iniciales menores fueron menos eficaces, y las dosis mayores, más tóxicas[123]. Se han usado salicilatos y AINE, pero son menos atractivos; los salicilatos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 93.10** Algoritmo para el diagnóstico de la polimialgia reumática sin arteritis de células gigantes.

y los AINE solo controlan los síntomas adecuadamente en una minoría de los pacientes con síntomas leves y aumentan las reacciones adversas farmacológicas cuando se usan con glucocorticoides[2,8]. El tratamiento con prednisona suele dar lugar a una mejora rápida (a menudo en una noche) y espectacular del dolor y de la rigidez osteomuscular, y un retorno más gradual de la VSG y de la CRP a la normalidad. Una minoría de los pacientes con PMR aislada no responden a los 20 mg/día de prednisona tras 1 semana y pueden precisar hasta 30 mg/día como tratamiento inicial. Los estudios señalan que estos casos resistentes tienen, con más probabilidad, VSG superiores a 50 mm/h y concentraciones altas de IL-6. Si un paciente no responde a 30 mg/día de prednisona durante 1 semana, esto debe llevar a estudiar otro diagnóstico (fig. 93.10). Las dosis menores de prednisona podrían no suprimir la arteritis subyacente si está presente. De este modo, hay que observar al paciente cuidadosamente incluso aunque el dolor mejore. En los pacientes con PMR, la dosis debe reducirse gradualmente tan rápido como los síntomas lo permitan. La VSG, la CRP y la concentración de IL-6 anteriores al tratamiento y las respuestas iniciales al tratamiento son útiles para dividir a los pacientes en subgrupos con diferentes necesidades terapéuticas[121]. Si los resultados analíticos se normalizan mientras el paciente está recibiendo una dosis menor, la probabilidad de una vasculitis activa subyacente parece mucho menor y también el riesgo de complicaciones vasculares. Sin embargo, esto no es cierto en todos los casos, porque se ha observado una arteritis activa incluso cuando la VSG mejoró.

Una vez que los síntomas, signos y alteraciones analíticas de la PMR se hayan resuelto (habitualmente tras 2-3 semanas de tratamiento), la dosis diaria de prednisona puede reducirse lentamente. Algunos expertos recomiendan reducir la prednisona en 2,5 mg cada semana hasta alcanzar los 10 mg/día, momento en el que deben reducirse los decrementos en 1 mg al mes[123]. Son frecuentes las reactivaciones, que exigen un incremento de la dosis para alcanzar la remisión antes de intentar una reducción más lenta. La minoría de pacientes con PMR consigue liberarse de la prednisona en menos de 1 año. Muchos precisan, al menos, 2 años de dosis bajas de prednisona[124].

Algunos estudios, pero no todos, sugieren que el metotrexato oral (10 mg una vez a la semana durante 48 semanas) puede reducir la necesidad a largo plazo de corticoides en los pacientes con PMR[123,125]. Aún no se sabe si la reducción pequeña, aunque estadísticamente significativa, de la prednisona conseguida con el metotrexato tiene relevancia clínica sobre los efectos adversos relacionados con la prednisona. El tocilizumab se aprobó para el tratamiento de la ACG, no así para el tratamiento aislado de la PMR.

Arteritis de Takayasu

La AT, también conocida como *enfermedad sin pulso* o *tromboaortopatía oclusiva,* es una forma de vasculitis de causa desconocida que afecta, sobre todo, a la aorta y a sus ramas principales, sobre todo en mujeres jóvenes[126,127]. La enfermedad recibe su nombre del oftalmólogo japonés que en 1908 describió el caso de una joven con anastomosis retinianas peculiares causadas por isquemia retiniana debida a una vasculitis de vasos grandes[1].

Criterios de clasificación del American College of Rheumatology

Los criterios de clasificación del ACR para el diagnóstico de la AT se enumeran en la tabla 93.8.

Epidemiología

Aunque la AT se ha descrito en todo el mundo, es más frecuente en Japón, China, India y el Sudeste asiático. La enfermedad es también prevalente en México. Aunque la incidencia de AT en Japón es casi de 150 por millón y año, es solo de 0,2-2,6 por millón en Europa Occidental y Norteamérica. La AT afecta a las mujeres ocho veces más que a los hombres. La mediana de edad del paciente al comienzo es de 25 años; sin embargo, aproximadamente el 25% de los casos empiezan antes de los 20 años y al 10-20% de los pacientes se les ve después de

TABLA 93.8 Criterios de clasificación del American College of Rheumatology de la arteritis de Takayasu[a]

Comienzo antes de los 40 años
Claudicación de las extremidades
Reducción del pulso en la arteria braquial
Presión arterial desigual en los brazos (>10 mmHg)
Soplo subclavio o aórtico
Prueba angiográfica de estrechamiento u oclusión de la aorta o sus ramas primarias, o arteritis de arteria grande de extremidad

[a]La presencia de tres o más de estos seis criterios es sensible (91%) y específica (98%) del diagnóstico de la arteritis de Takayasu.

American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis, *Arthritis Rheum* 33:1129, 1990; tomado de Hellmann DB: Takayasu arteritis. In Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors: *Current rheumatology diagnosis and treatment,* New York, 2004, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p 245.

los 40 años[126]. Los estudios inmunogenéticos realizados en pacientes japoneses señalan una asociación a varios HLA, especialmente HLA-Bw52, Dw12, DR2 y DQw1[128]. Se han encontrado asociaciones a HLA diferentes en coreanos e indios. No se ha encontrado ninguna asociación al HLA en pacientes norteamericanos. En los pacientes mexicanos, la AT se ha asociado a exposiciones anteriores a *Mycobacterium tuberculosis.*

Etiología y patogenia

Se desconoce la causa de la AT. El aspecto anatomopatológico casi idéntico de la AT y la ACG ha invitado a especular sobre la aplicación a la AT del modelo inmunopatógeno de la ACG descrito antes (v. fig. 93.3)[33,54]. De hecho, algunos han argumentado que la AT y la ACG constituyen un espectro dentro de la misma enfermedad. Como en la ACG, se cree que la AT se debe a un proceso autoinmunitario que se dirige contra las arterias que contienen capa elástica. Ambas se caracterizan por una panarteritis con infiltración de células dendríticas, linfocitos T (incluidos αβ, γδ y citotóxicos), linfocitos citolíticos naturales y macrófagos. En la AT, la mayoría de los linfocitos son linfocitos citolíticos secretores de perforina, como los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales. Los receptores del linfocito T en la AT, como en la ACG, son oligoclonales, lo que sugiere que la vasculitis es inducida en ambas enfermedades por una respuesta de linfocitos T frente a un antígeno específico, pero desconocido[129]. La inflamación crónica de la pared vascular lleva a la formación de un aneurisma, una estenosis o una trombosis con mayor frecuencia en la AT que en la ACG. En la AT se producen disecciones, pero no son frecuentes y lo son menos que en la aortitis sifilítica[130]. La fase tardía de la AT, como en la ACG, se caracteriza por una proliferación de la íntima con aterosclerosis sobreañadida, necrosis de la media con cicatriz y fibrosis de la adventicia. Como en la ACG, la afectación inflamatoria en la AT puede ser continua o segmentaria, con zonas salteadas de vaso normal interpuestas entre zonas afectadas[130]. Es posible que el sistema inmunitario humoral pueda desempeñar algún papel en la patogenia de la AT. La mayoría de los pacientes con AT poseen anticuerpos contra las células endoteliales que pueden dañar los vasos al inducir la producción endotelial de citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión y apoptosis.

El agrupamiento geográfico de los casos ha señalado que la base genética y los factores ambientales participan en la patogenia de la AT. Sin embargo, los estudios inmunogenéticos (descritos anteriormente) no han identificado ningún factor de riesgo genético compartido de forma universal. La edad de comienzo temprana y el predominio femenino en la AT y en el lupus eritematoso sistémico han invitado a especular sobre la influencia de las hormonas femeninas en la promoción del proceso morboso autoinmunitario. En algunos países, la aparente asociación de la AT a tasas elevadas de exposiciones a la tuberculosis ha hecho pensar en una causa infecciosa. Se ha producido un modelo animal de AT en ratones usando un virus herpes que infecta a las células musculares lisas de la media. En ese modelo, la media de las grandes arterias elásticas sirve de lugar de privilegio inmunitario que permite al virus herpes propagar una respuesta inflamatoria crónica en la aorta y sus ramas principales[131].

TABLA 93.9 Características clínicas de la arteritis de Takayasu

Característica	En la presentación (%)	Presente en cualquier momento (%)
Vasculares	50	100
Soplo		80
Claudicación (extremidad superior)	30	62
Claudicación (extremidad inferior)	15	32
Hipertensión	20	33
Presiones arteriales desiguales en los brazos	15	50
Carotidinia	15	32
Insuficiencia aórtica		20
SNC	30	57
Mareo	20	35
Anomalía visual	10	30
Accidente cerebrovascular	5	10
Osteomusculares	20	53
Dolor en la pared torácica	10	30
Dolor articular	10	30
Mialgias	5	15
Generales	33	43
Malestar	20	30
Fiebre	20	25
Pérdida de peso	15	20
Cardiacas	15	38
Insuficiencia aórtica	8	20
Angina	2	12
Insuficiencia cardiaca congestiva	2	10

Datos basados en un estudio de 60 pacientes norteamericanos publicado por Kerr GS, Hallahan CW, Giordano A, et al.: Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 120:919, 1994; tomado de Hellmann DB: Takayasu arteritis. In Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors: *Current rheumatology diagnosis and treatment,* New York, 2004, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p 243.

Características clínicas

Aunque las primeras manifestaciones de la AT son variadas, la gran mayoría de los pacientes muestran síntomas y signos de insuficiencia vascular (por estenosis, oclusión o aneurisma), inflamación sistémica o ambos[96,126] (tabla 93.9). En una serie norteamericana de 60 pacientes seguidos en los National Institutes of Health, los síntomas vasculares de presentación más frecuentes fueron la claudicación (35%), la reducción o ausencia de pulso (25%), el soplo carotídeo (20%), la hiperten-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sión (20%), la carotidinia (20%), el mareo (20%) y las presiones arteriales asimétricas en los brazos (15%)[126]. Hubo accidente cerebrovascular, insuficiencia aórtica y alteraciones visuales al comienzo en menos del 10% de los pacientes. Las manifestaciones extremas de la isquemia retiniana que se observaron en la paciente original de Takayasu se observan ahora en escasas ocasiones[126]. La pérdida permanente de visión, la principal preocupación en la ACG, se observa pocas veces en la AT.

La claudicación afecta a los brazos al menos el doble de veces que a las piernas. Para muchas mujeres jóvenes, la claudicación de los brazos se revela primero como dolor o cansancio en los brazos cuando se intenta sostener un objeto en alto. De forma general, el soplo es el signo más frecuente y se encuentra finalmente en el 80% de los pacientes. Aunque el soplo sobre la arteria carótida es más frecuente, también puede encontrarse en las zonas supraclavicular, infraclavicular, axilar, del flanco, torácica, abdominal y femoral. Una tercera parte de los pacientes tienen múltiples soplos[126]. Finalmente se produce una desigualdad en las presiones sanguíneas de los brazos en la mitad de todos los pacientes. La cefalea, que es frecuente en la AT, no se correlaciona con la enfermedad carotídea ni vertebral, que aparece casi en el 40% de los pacientes[126,132].

Los síntomas inespecíficos, osteomusculares y otros síntomas de inflamación sistémica son también síntomas de presentación frecuentes[96,126]. Alrededor de uno de cada cinco pacientes con AT acude con fiebre y malestar, que pueden acompañarse de sudores nocturnos y pérdida de peso. Puede parecer que algunos pacientes con signos mínimos o nulos de insuficiencia vascular padecen una fiebre de origen desconocido durante semanas o meses antes de que se haga evidente el diagnóstico de AT. Una minoría de los pacientes acuden con mialgias o artralgias (v. tabla 93.9). Algunos pacientes sufren un intenso dolor de espalda a la altura de la columna torácica, quizás como resultado de la inflamación aórtica que irrita fibras nerviosas nociceptivas.

La afectación cardiaca tiene lugar finalmente en casi una tercera parte de los pacientes (v. tabla 93.9)[126]. La insuficiencia aórtica aparece en el 20% de los casos debido a la dilatación de la raíz aórtica. La insuficiencia aórtica es importante, porque con frecuencia progresa y puede provocar una dilatación ventricular izquierda con insuficiencia mitral secundaria e insuficiencia cardiaca congestiva. A menudo es necesario, finalmente, sustituir la válvula aórtica. La angina puede surgir como consecuencia de la enfermedad arterial coronaria. La AT de las arterias coronarias suele producir lesiones ostiales, pero también una vasculitis difusa o aneurismas de las arterias coronarias[133-135]. La miocarditis también se produce en la AT y causa una insuficiencia cardiaca congestiva potencialmente reversible. La pericarditis es inusual. La AT es, junto con la enfermedad de Behçet, una de las pocas formas de vasculitis que puede afectar a las arterias pulmonares grandes. Aunque la AT de las arterias pulmonares es inusual (aparece en menos del 3% de los pacientes), los pacientes afectados pueden acudir con tos, dolor en la pared torácica, disnea o hemoptisis.

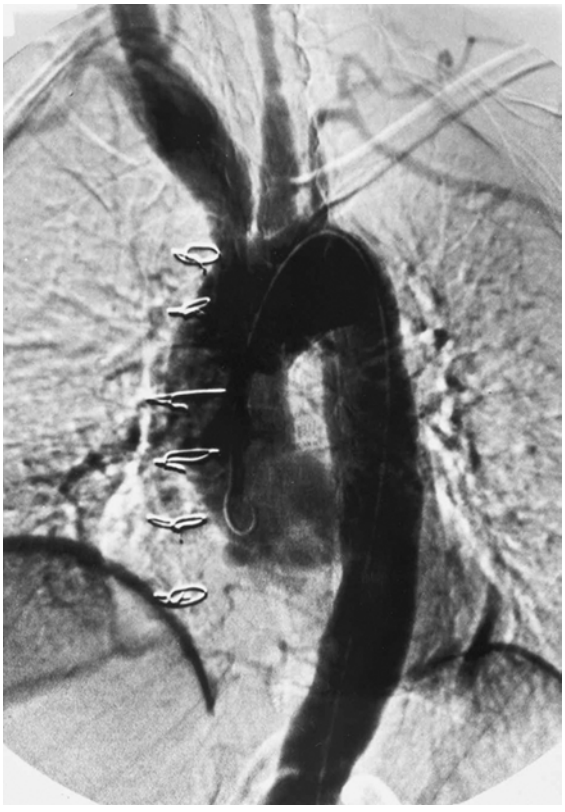
Al contrario que la panarteritis o la GPV, la AT pocas veces causa neuropatías periféricas. Aparecen manifestaciones cutáneas en menos del 10% de los pacientes con AT[126]. El eritema nudoso es la más frecuente, pero en casos inusuales pueden aparecer púrpura, lividez reticular y úlceras. Como en la ACG, una minoría de los pacientes con AT que padecen enfermedad activa tienen tos seca persistente.

Pruebas analíticas

En la presentación, la VSG se eleva con más frecuencia (80%) que la CRP (~50%)[96]. Son frecuentes la anemia leve y la hipergammaglobulinemia. El recuento de leucocitos suele ser normal o está ligeramente elevado. El recuento de plaquetas está elevado en una tercera parte de los pacientes y puede superar las 500.000/µl en los que tienen la enfermedad activa. La creatinina sérica y el análisis de orina suelen ser normales. Cualquier anomalía renal es habitualmente secundaria a la hipertensión; al contrario que la vasculitis asociada a ANCA, la AT pocas veces causa glomerulonefritis.

Pruebas de imagen

Las anomalías vasculares en la AT pueden visualizarse mediante una angiografía tradicional, una RM, una ARM, una angiografía por TC o una ecografía[36,92,94,126,136] (figs. 93.11 a 93.13). Cada prueba de imagen tiene ventajas e inconvenientes (tabla 93.10). La primera anomalía detectable en la AT es el engrosamiento de la pared vascular por la inflamación. La RM, la ecografía y, en menor grado, la TC pueden detectar este engrosamiento temprano de la pared vascular. La angiografía tradicional es invasiva y es menos sensible para visualizar el espesor parietal; sin embargo, la angiografía tradicional es la prueba de referencia para delimitar con precisión las estenosis, las oclusiones y los aneurismas que caracterizan a las fases tardías de la AT. Además, solo la angiografía tradicional permite la medición directa de la presión arterial central, que no podría obtenerse de otro modo en los pacientes con lesiones estenosadas que afectaran a las cuatro extremidades. Aunque la ARM no proporciona el mismo nivel de detalle que la angiografía tradicional, se acerca. Dado que la ARM no es invasiva ni utiliza radiación ionizante, se ha convertido en la prueba de imagen preferida para evaluar la extensión de la afectación y el daño vascular, tanto al principio como durante el seguimiento. El papel de la RM en la evaluación de la actividad morbosa no está claro, porque el edema de la pared vascular y el realce con contraste no se han correlacionado bien con las medidas clínicas de la actividad de la enfermedad[94]. Aunque sería de esperar que la PET fuera más sensible que la angiografía en la detección temprana de la inflamación vascular que precede al desarrollo de las estenosis, su sensibilidad puede no ser mayor que la de

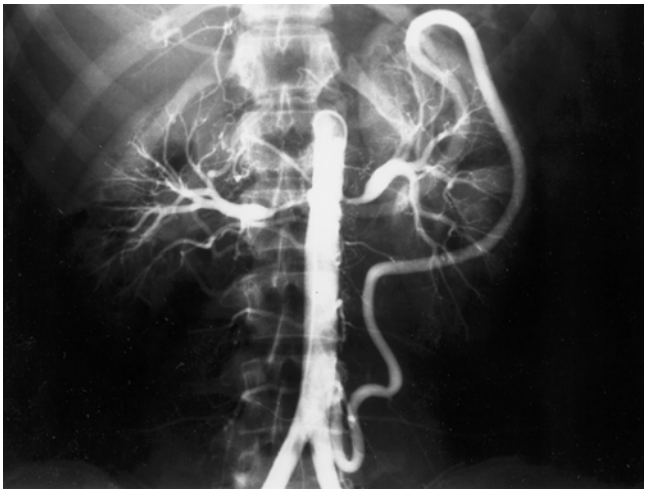


● **Fig. 93.11** Angiografía que muestra múltiples cambios de la arteritis de Takayasu, como la dilatación de la raíz aórtica (con hilos quirúrgicos metálicos de una sustitución anterior de la válvula aórtica), la dilatación aneurismática de las arterias innominada y carótida derecha, y la oclusión de la porción distal de la arteria carótida común izquierda. (Tomado de Hellmann DB, Flynn JA: Clinical presentation and natural history of Takayasu's arteritis and other inflammatory arteritides. In Perler BA, Becker GJ, editors: *Vascular intervention: a clinical approach,* New York, 1998, Thieme Medical and Scientific Publisher, pp 249-256.)

● **Fig. 93.12** Imagen de resonancia magnética (sección sagital) a través del tórax que muestra un engrosamiento de la aorta torácica ascendente y descendente en una mujer de 26 años con arteritis de Takayasu. (Tomado de Hellmann DB: Takayasu arteritis. In Imboden J, Hellmann DB, Stone JH, editors: *Current rheumatology: diagnosis & treatment,* New York, 2004, McGraw-Hill, p 244.)

la RM. La PET no tiene ningún papel establecido en el seguimiento de la enfermedad en la AT. De hecho, un estudio de 28 pacientes con AT demostró que la PET no se correlacionó con la evaluación clínica, biológica ni por RM de la actividad de la enfermedad[137].

Los lugares más frecuentes de lesiones en la AT son la aorta (65%) y la arteria subclavia izquierda (93%)[126] (tabla 93.11). La arteria subclavia izquierda se ve afectada ligeramente más que la derecha. También se ven afectadas con frecuencia las arterias carótida, renal y vertebral[126]. Las lesiones pueden ser estenosadas (93%), ocluidas (57%), dilatadas



● **Fig. 93.13** Angiografía que muestra estenosis bilateral de las arterias renales. Una gran rama cólica izquierda de la arteria mesentérica inferior proporciona circulación colateral al intestino. (Tomado de Hellmann DB, Flynn JA: Clinical presentation and natural history of Takayasu's arteritis and other inflammatory arteritides. In Perler BA, Becker GJ, editors: *Vascular intervention: a clinical approach,* New York, 1998, Thieme Medical and Scientific Publisher, pp 249-256.)

TABLA 93.10 Comparación de las pruebas de imagen en la arteritis de Takayasu

Técnica	Ventajas	Desventajas
Angiografía tradicional	Calidad de imagen de referencia Permite medir la PAC Permite realizar la angioplastia a la vez	Cruenta Exposición a la radiación No visualiza el espesor de la pared vascular
Angiografía por resonancia magnética	Calidad de imagen excelente Incruenta No hay exposición a radiación ionizante Visualiza el espesor de la pared vascular	La calidad de la imagen no es la de referencia No puede usarse en pacientes con marcapasos No puede medirse la PAC
Ecografía	Incruenta No hay exposición a radiación ionizante Puede visualizar el edema de la pared vascular	La calidad de la imagen no es la de referencia Calidad de la imagen afectada por la obesidad Depende del operador No puede medirse la PAC
Angiografía por TC	Calidad de imagen excelente	Exposición a la radiación ionizante No puede medirse la PAC Es necesario contraste intravenoso
Tomografía por emisión de positrones	Puede medir la intensidad de la inflamación vascular	Exposición a la radiación ionizante No se ve bien la anatomía vascular No puede medirse la PAC Es necesario contraste intravenoso

PAC, presión arterial central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 93.11 Frecuencia de afectación de los vasos sanguíneos en la arteritis de Takayasu

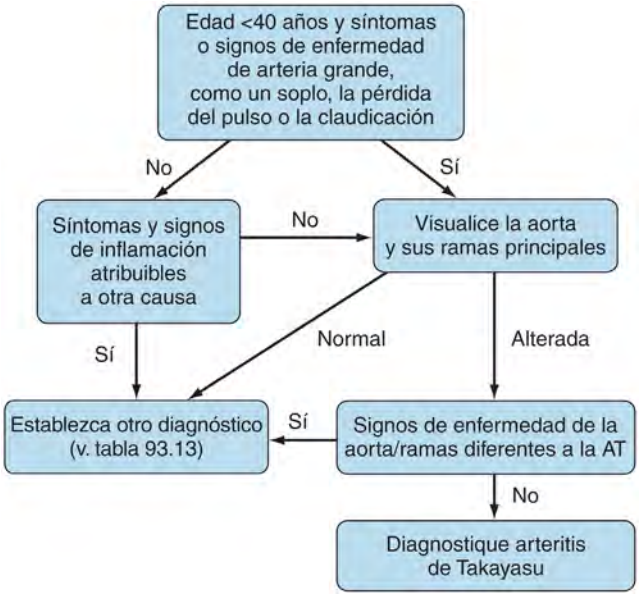
Vaso sanguíneo	Incidencia (%)
Aorta	65
Cayado o raíz aórtica	35
Aorta abdominal	47
Aorta torácica	17
Arteria subclavia	93
Arteria carotídea común	58
Arteria renal	38
Arteria vertebral	35
Ejes celiacos	18
Arteria iliaca común	17
Arteria pulmonar	5

Datos basados en un estudio de 60 pacientes estadounidenses publicado por Kerr GS, Hallahan CW, Giordano A, et al.: Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 120:919, 1994; tomado de Hellmann DB: Takayasu arteritis. In Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors: *Current rheumatology diagnosis and treatment,* New York, 2004, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p 245.

(16%) o aneurismáticas (7%). Las lesiones estenosadas son, aproximadamente, cuatro veces más frecuentes que las lesiones aneurismáticas[126]. Los segmentos estenosados suelen medir varios centímetros y pueden verse seguidos de zonas de dilatación (v. fig. 93.11). La mayoría de los pacientes (53%) tienen lesiones vasculares por encima y por debajo del diafragma. Sin embargo, la distribución por frecuencias de las lesiones aórticas varía considerablemente de un país a otro[126].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

El ACR ha establecido criterios de clasificación para el diagnóstico de la AT (v. tabla 93.8). En la práctica clínica, el diagnóstico de AT se asegura casi siempre con una prueba de imagen (v. tabla 93.10) que demuestre las anomalías características de la aorta y de sus ramas principales (fig. 93.14). En escasas ocasiones, el diagnóstico es sugerido inicialmente por la inflamación granulomatosa encontrada por el anatomopatólogo en una sección de la aorta u otra arteria grande que se haya extirpado o biopsiado durante una intervención vascular. Lamentablemente, el diagnóstico de AT se retrasa a menudo; este retraso duró una media de 44 meses en una serie amplia. El impedimento más frecuente para un diagnóstico rápido es que el médico no considere la AT en el diagnóstico diferencial. Aunque la rareza de la AT ayuda a explicar su omisión en la consideración diagnóstica, otra razón es que algunos pacientes tienen características llamativas de inflamación que camuflan o eclipsan las anomalías vasculares algo más familiares. De hecho, algunos pacientes con AT se presentan, sobre todo, con FOD. La mayoría de estos pacientes muestran otras manifestaciones de la AT, aunque sutiles, como los soplos, la reducción de los pulsos, las presiones arteriales desiguales en los brazos o la insuficiencia aórtica. En otros pacientes con anomalías vasculares más destacadas, el médico podría verse tentado a fijarse en anomalías familiares como la anemia o la trombocitosis. De este modo, en lugar de solicitar pruebas de imagen que expliquen la presión arterial baja y desigual del paciente en el brazo izquierdo, el médico podría remitir al paciente equivocadamente al hematólogo, el gastroenterólogo o el oncólogo para realizar nuevas pruebas sanguíneas e intervenciones que retrasarían aún más el diagnóstico.



● **Fig. 93.14** Algoritmo para el diagnóstico de la arteritis de Takayasu (AT).

Muchos de estos retrasos pueden evitarse recordando que la AT debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente menor de 40 años que acuda con FOD, insuficiencia aórtica, hipertensión o pulsos desiguales o ausentes. Los retrasos en el diagnóstico también pueden disminuirse buscando con atención pulsos desiguales o ausentes en las extremidades superiores y escuchando soplos no solo sobre las arterias carótidas, sino por encima y debajo de la clavícula (para el caso de los soplos en la arteria subclavia), y sobre el abdomen y los flancos (para el caso de los soplos en la arteria renal y otras arterias mesentéricas). Reconocer que la anemia y la trombocitosis pueden ser manifestaciones de trastornos inflamatorios activos como la vasculitis también puede ayudar a realizar el diagnóstico de AT.

Una vez que una prueba de imagen muestre la enfermedad de la aorta o sus ramas principales, el diagnóstico diferencial se estrecha a un grupo de trastornos que habitualmente se diferencian fácilmente (tabla 93.12). La mayoría de las enfermedades reumáticas que pueden afectar a la aorta se distinguen por sus características asociadas. Por ejemplo, el síndrome de Cogan suele producir una inflamación ocular (especialmente una queratitis) y una disfunción vestibuloauditiva. La única enfermedad reumática que puede ser difícil de distinguir de la AT es la ACG (tabla 93.13). Habitualmente, la edad y la distribución de las lesiones del paciente permiten una rápida diferenciación, pero puede ser difícil e, incluso, imposible distinguir la AT de la ACG en los pacientes de 50 años o más. La similitud del tratamiento (v. exposición siguiente) disminuye la importancia práctica que supone solucionar este dilema diagnóstico.

Las infecciones de la aorta son inusuales en la mayoría de los países. La sífilis terciaria puede excluirse con una prueba de anticuerpos antitreponémicos fluorescente negativa (la prueba de la reagina plasmática rápida da falsos resultados negativos, aproximadamente, en una cuarta parte de los pacientes con sífilis tardía). Otras enfermedades de la aorta (v. tabla 93.13) suelen distinguirse bien de la AT mediante la anamnesis y la exploración física. Cada vez hay más conciencia de la existencia de un pequeño subgrupo de pacientes que tienen una aortitis no infecciosa que es difícil de clasificar. En un centro se encontraron aortitis no infecciosas en el 8% de los pacientes a los que se resecó la aorta ascendente[138]. Aunque casi el 70% tenían células gigantes, solo una minoría se ajustaba bien a un diagnóstico de AT o ACG. Una fracción de los casos de aortitis torácica o abdominal se deben a una enfermedad relacionada con la IgG_4 ($ER\text{-}IgG_4$), una enfermedad inmunitaria sistémica caracterizada por una infiltración de células plasmáticas portadoras de IgG_4 en la aorta u otros órganos afectados[139,140].

TABLA 93.12 Diagnóstico diferencial de la arteritis de Takayasu: otras enfermedades que pueden afectar a la aorta

Tipo de enfermedad	Entidades específicas
Reumática	Arteritis de células gigantes, síndrome de Cogan, policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Buerger, enfermedad de Behçet
Infecciosa	Sífilis, tuberculosis
Otras	Aterosclerosis, ergotismo, daño inducido por radiación, fibrosis retroperitoneal, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, neurofibromatosis, coartación de la aorta congénita, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad sistémica relacionada con IgG_4

Ig, inmunoglobulina.

Tomado de Hellmann DB: Takayasu arteritis. In Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editors: *Current rheumatology diagnosis and treatment,* New York, 2004, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p 243.

Tratamiento

Tratamiento médico

Los corticoides son la piedra angular del tratamiento de la AT activa[126,141,142]. La prednisona, en una dosis de 0,5-1 mg/kg al día, está indicada para el tratamiento de la enfermedad activa. Los criterios de una enfermedad activa son el comienzo por primera vez o el empeoramiento de dos o más de los siguientes: 1) fiebre u otras manifestaciones sistémicas (sin otra causa); 2) VSG elevada; 3) síntomas o signos de isquemia o inflamación vascular (p. ej., claudicación, falta de pulso y carotidinia), y 4) lesiones angiográficas típicas[126]. Aunque aproximadamente el 85% de los pacientes con AT acuden con una enfermedad activa, aproximadamente el 15% no lo hacen[96]. La primera dosis de prednisona se continúa durante 4-12 semanas antes de comenzar una reducción gradual, como se hace cuando se trata a pacientes con ACG (v. exposición anterior). Aunque casi dos terceras partes de los pacientes consiguen la remisión, más de la mitad recaen después. Las recaídas son especialmente frecuentes cuando la dosis de prednisona es inferior a 20 mg al día.

Las recaídas pueden tratarse aumentando la dosis de prednisona o añadiendo un fármaco inmunodepresor. Ningún fármaco para la AT se ha evaluado en ensayos doble ciego controlados con placebo. Sin embargo, los ensayos abiertos han llevado a pensar que el metotrexato oral semanal (empezando con 0,3 mg/kg a la semana, con una dosis inicial inferior a 15 mg/semana) es un fármaco ahorrador de corticoides moderadamente eficaz[143]. El metotrexato puede incrementarse gradualmente hasta los 25 mg/semana. Hay que poner énfasis en reducir la dosis de corticoides, porque el metotrexato rara vez permite eliminar la prednisona completamente; la mayoría de los pacientes continúan necesitando al menos 5-10 mg/día de prednisona. Pequeños ensayos abiertos han proporcionado incluso resultados más alentadores sobre la eficacia de los inhibidores del TNF (etanercept e infliximab) en el tratamiento de los pacientes con AT resistente[144-146]. Estos ensayos subrayan que, aunque estos fármacos pueden tratar la AT, pocas veces la curan: son probables las recaídas cuando se interrumpe el tratamiento[144]. El tocilizumab, que bloquea el receptor para la IL-6, se ha considerado eficaz en pacientes concretos[106,107,147-149].

TABLA 93.13 Comparación entre la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu

Característica	Arteritis de células gigantes	Arteritis de Takayasu
Relación mujer:hombre	2:1	8:1
Intervalo de edades	≥50 años	<40 años
Edad promedio de inicio	72 años	25 años
Pérdida visual	10-30%	Inusual
Afectación de la aorta o de sus ramas principales	25%	100%
Estudio histopatológico	Arteritis granulomatosa	Arteritis granulomatosa
Afectación de la arteria pulmonar	No	Ocasional
Hipertensión renal	Inusual	Frecuente
Claudicación	Infrecuente	Frecuente
Grupos étnicos con mayor incidencia	Escandinavos	Asiáticos
Respuesta a corticoides	Sí	Sí
Soplos	Minoría	Mayoría
Necesidad de intervención quirúrgica	Inusual	Frecuente

Casos clínicos y pequeñas series señalan que otros fármacos ahorradores de corticoides podrían ser la azatioprina (2 mg/kg al día), el micofenolato de mofetilo (2.000 mg/día), la ciclosporina, el tacrolimús, la leflunomida y la ciclofosfamida (2 mg/kg al día)[126,142,150,151]. La toxicidad de la ciclofosfamida en las mujeres jóvenes es tan alta que pocas veces se usa en la AT[126]. Aunque el abatacept (CTLA-4Ig) podría ser eficaz en el tratamiento de la ACG, un ensayo controlado aleatorizado doble ciego sugirió que este fármaco es ineficaz en la AT[152].

Los esfuerzos para prevenir la osteoporosis deben empezar pronto (como se describió en el cap. 107). Hay que tratar al máximo los factores de riesgo modificables de aterosclerosis (especialmente la hipertensión, el tabaco, la inactividad, la diabetes y la hiperlipidemia).

Tratamiento quirúrgico

La AT es la forma de vasculitis que con más frecuencia precisa intervenciones de revascularización[126,153,154]. Lamentablemente, el tratamiento médico pocas veces reduce o revierte las lesiones estenosadas. El tratamiento de las lesiones estenosadas o aneurismáticas puede exigir una cirugía de derivación (especialmente de las arterias cervicobraquiales, las arterias coronarias o las arterias renales estenosadas); una sustitución de la válvula aórtica (por una insuficiencia aórtica), o una angioplastia transluminal percutánea (especialmente para las arterias renales estenosadas que producen hipertensión).

Una revisión de la experiencia obtenida con las intervenciones vasculares en la AT apoya varias recomendaciones generales. En primer lugar, la mera presencia de estenosis no exige una intervención. El intestino, por ejemplo, tiene colaterales tan densas que incluso las estenosis críticas de las arterias celiaca, mesentérica superior o inferior no producen habitualmente síntomas ni precisan intervención quirúrgica alguna. Además, muchos pacientes con claudicación en los brazos desarrollarán

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

circulación colateral y mejorarán sustancialmente con el tiempo solo con tratamiento médico. Para la insuficiencia vascular de la extremidad superior, esperar pacientemente una respuesta al tratamiento médico da habitualmente mayores dividendos que acometer una intervención quirúrgica rápida. En segundo lugar, siempre que sea posible hay que diferir la intervención quirúrgica hasta que la AT esté en remisión; las intervenciones realizadas durante la enfermedad activa proporcionan a menudo resultados decepcionantes[155]. En tercer lugar, la cirugía de derivación consigue mejores resultados que la angioplastia[141]. Con los injertos de derivación, los vasos autógenos dan mejores resultados que los sintéticos (cifra de reestenosis del 9 frente al 36%). Los pacientes a quienes se les realiza cirugía aórtica pueden sufrir aneurismas anastomóticos; estos aneurismas aparecieron en casi el 14% de pacientes seguidos durante 20 años[153,156]. Aunque la angioplastia ofrece buenos resultados a corto plazo, los resultados a largo plazo son a menudo decepcionantes, excepto en los segmentos estenosados muy cortos[156]. La experiencia con endoprótesis tradicionales ha sido, en su mayor parte, decepcionante.

Evolución

El 20% de los pacientes con AT tienen una enfermedad autolimitada. El resto tienen un curso en recaídas y remisiones o progresivo que exige corticoides crónicos, inmunodepresores o ambos. Casi dos terceras partes de los pacientes experimentan nuevas lesiones angiográficas. En un estudio de los National Institutes of Health, el 74% de los pacientes experimentaron alguna forma de morbilidad y el 47% quedaron permanentemente incapacitados[126]. En un estudio japonés de 120 pacientes, la supervivencia a los 15 años fue del 83%[156]. Uno de 126 pacientes estadounidenses con AT publicó una supervivencia a los 10 años del 97% y a los 15 años del 85%[142]. Los pacientes con AT tienen una mortalidad mayor que la población general; el estudio estimó una mortalidad estandarizada en la AT de 3,0 (IC del 95%, de 1,0 a 8,0)[142]. La edad de inicio por encima de los 35 años; el desarrollo de complicaciones importantes (es decir, retinopatía, hipertensión, insuficiencia aórtica y aneurismas), o un curso progresivo se asociaron a una menor supervivencia[156]. La insuficiencia cardiaca congestiva y la insuficiencia renal son las causas más frecuentes de muerte[153]. Parece que el embarazo se tolera relativamente bien en presencia de una buena asistencia médica y siempre que no exista afectación aórtica abdominal[126,157,158].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 33:1122, 1990.
2. Chuang T-Y, Hunder GG, Ilstrup DM, et al: Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study, *Ann Intern Med* 97:672, 1982.
3. Healey LA: Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis, *Semin Arthritis Rheum* 13:322, 1984.
4. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 64:943-954, 2012.
5. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al: Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, *Arthritis Rheum* 61:15, 2009.
6. Hunder GG: The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, *Mayo Clin Proc* 81:1071, 2006.
7. Healey LA, Wilske KR: *The systemic manifestations of temporal arteritis*, New York, 1978, Grune & Stratton.
8. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in cyclic pattern, *Ann Intern Med* 123:192, 1995.
9. Nordborg E, Bengtsson B-A:: Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis (GCA), *J Intern Med* 227:233, 1990.
10. Barrier J, Pion P, Massari R, et al: Epidemiologic approach to Horton's disease in Department of Loire-Atlantique: 110 cases in 10 years (1970-1979), *Rev Med Interne* 3:13, 1983.
13. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al: Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 69:780, 2010.
14. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, et al: Incidence, prevalence, and survival of biopsy-proven giant cell arteritis in Northern Italy during a 26-year period, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:430, 2017.
15. Östberg G: On arteritis with special reference to polymyalgia arteritica, *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 237(Suppl):1, 1973.
16. Liang GC, Simkin PA, Hunder GG, et al: Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 17:19, 1974.
18. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, et al: A genome-wide association study identifies risk alleles in plasminogen and P4HA2 associated with giant cell arteritis, *Am J Hum Genet* 100:64, 2017.
20. Gilden D, White T, Khmeleva N, et al: Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis, *Neurology* 84:1948, 2015.
21. Gilden D, White T, Khmeleva N, et al: Blinded search for varicella zoster virus in giant cell arteritis (GCA)-positive and GCA-negative temporal arteries, *J Neurol Sci* 364:141, 2016.
22. Nagel MA, White T, Khmeleva N, et al: Analysis of varicella-zoster virus in temporal arteries biopsy positive and negative for giant cell arteritis, *JAMA Neurol* 72:1281, 2015.
23. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, et al: Identification of herpes zoster-associated temporal arteritis among cases of giant cell arteritis, *Am J Ophthalmol* 187:51, 2018.
24. Ing EB, Ing R, Liu X, et al: Does herpes zoster predispose to giant cell arteritis: a geo-epidemiologic study, *Clin Ophthalmol* 12:113, 2018.
25. England BR, Mikuls TR, Xie F, et al: Herpes zoster as a risk factor for incident giant cell arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69:2351, 2017.
26. Procop GW, Eng C, Clifford A, et al: Varicella zoster virus and large vessel vasculitis, the absence of an association, *Pathog Immun* 2:228, 2017.
27. Álvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, et al: Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction, *Ann Rheum Dis* 6:780, 2005.
32. Bongartz T, Matteson EL: Large-vessel involvement in giant cell arteritis, *Curr Opin Rheumatol* 18:10, 2006.
33. Weyand CM, Goronzy JJ: Medium- and large-vessel vasculitis, *N Engl J Med* 39:160, 2003.
34. Muratore F, Cavazza A, Bolardi L, et al: Histopathologic findings of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to those without arteritis: a population-based study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:865, 2016.
35. Klein RG, Campbell RJ, Hunder GG, et al: Skip lesions in temporal arteritis, *Mayo Clin Proc* 51:50, 1976.
36. Wilkinson IMS, Russell RWR: Arteries of the head and neck in giant cell arteritis: a pathological study to show the pattern of arterial involvement, *Arch Neurol* 27:378, 1972.
38. Reich KA, Giansiracusa DF, Strongwater SL: Neurologic manifestations of giant cell arteritis, *Am J Med* 89:67, 1990.
41. Wagner AD, Garonzy JJ, Weyand CM: Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis: evidence for two components of the disease, *J Clin Invest* 94:1134, 1994.
44. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, et al: Vascular dendritic cells in giant cell arteritis, *Ann N Y Acad Sci* 1062:195, 2005.
45. Shmerling RH: An 81-year-old woman with temporal arteritis, *J Am Med Assoc* 295:2525, 2006.
46. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ: IFN-γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:43-49, 2010.

52. Weyand C, Goronzy J: Immune mechanisms in medium and large vessel vaculitis, *Nat Rev Rheumatol* 9:731, 2013.
53. Weyand C, Goronzy J: Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatic, *N Engl J Med* 371:50, 2014.
54. Piggott K, Biousse V, Newman NJ, et al: Vascular damage in giant cell arteritis, *Autoimmunity* 2:596, 2009.
55. Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ, et al: Toll-like receptors in giant cell arteritis, *Clin Immunol* 115:38, 2005.
56. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al: Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E970, 2017.
57. Watanabe R, Zhang H, Berry G, et al: Immune checkpoint dysfunction in large and medium vessel vasculitis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312:H1052, 2017.
58. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis? *J Am Med Assoc* 287:92, 2002.
59. Miller NR: Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB, editors: *Rheumatic disease clinics of North America*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, pp 781.
60. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, et al: Evaluating the incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis, *Ophthalmology* 123:1999, 2016.
61. Nesher G, Berkun Y, Mates M, et al: Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis, *Medicine* 83(114), 2004.
62. Gonzalez-Gay MA, Piñeiro A, Gomez-Gigirey A, et al: Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis, *Medicine* 83:342, 2004.
64. Kuo C-H, McCluskey P, Fraser CL: Chewing gum text for jaw claudication in giant-cell arteritis, *N Engl J Med* 374:1794, 2016.
67. Hernández-Rodriguez J, Tan CD, Rodriguez ER, et al: Gynecologic vasculitis: an analysis of 163 patients, *Medicine* 88:169, 2009.
69. Gonzalez-Gay MA, Varquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al: Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis, *Medicine* 88:227, 2009.
71. Hamilton CR, Shelley WM, Tumulty PA: Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica, *Medicine* 50(1), 1971.
72. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al: Incidence and predictors of large-vessel complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years, *Arthritis Rheum* 48:3522, 2003.
73. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al: Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients, *Arthritis Rheum* 55:131, 2006.
74. Kariv R, Sidi Y, Gur H: Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion: four case reports and an analysis of 79 reported cases, *Medicine* 79:349, 2000.
75. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, et al: What is the current evidence for disease subsets in giant cell arteritis? *Arthritis Rheumatol* 70:1366, 2018.
77. Liozon E, Herrmann F, Ly K, et al: Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients, *Am J Med* 111:211-217, 2001.
81. Kermani T, Schmidt J, Crowson C, et al: Utility of erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis, *Semin Arthritis Rheum* 41:866, 2012.
83. Younge BR, Cook BE Jr, Bartley GB, et al: Initiation of glucocorticoid therapy: before or after temporal artery biopsy? *Mayo Clin Proc* 79:483, 2004.
85. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: current challenges and opportunities, *Nat Rev Rheumatol* 13:578, 2017.
87. Gonzalez-Gay MA: The diagnosis and management of patients with giant cell arteritis, *J Rheumatol* 32:1186, 2005.
88. Breuer GS, Nesher G, Nesher R: Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis, *J Rheumatol* 36:79, 2009.
89. Boyev LR, Miller NR, Green WR: Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis, *Am J Ophthalmol* 128:211, 1999.
92. Hall JK: Giant-cell arteritis, *Curr Opin Ophthalmol* 19(5), 2008.
93. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, et al: Meta-analysis: test performance in ultrasonography for giant-cell arteritis, *Ann Intern Med* 12:359, 2005.
94. Blockmans D, Bley T, Schmidt W: Imaging for large-vessel vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 21:19, 2009.
95. Luqmani R, Lee E, Singh S, et al: The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study, *Health Technol Assess* 20:1, 2016.
96. Park M-C, Lee S-W, Park Y-B, et al: Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification, *Scand J Rheumatol* 3:28, 2005.
97. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al: How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 120:987, 1994.
98. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al: Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial, *Arthritis Rheum* 54:3310, 2006.
99. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, et al: A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients, *J Rheumatol* 27:1484, 2000.
100. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, et al: Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity, *Arthritis Rheum* 3:101, 2000.
101. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:1309, 2002.
101a. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, et al: Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients, *Mod Pathol* 30:788, 2017.
102. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al: Prenisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis, *Clin Rheumatol* 33:227, 2014.
103. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, et al: Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study, *J Rheumatol* 40:910, 2013.
104. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al: Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 16:621, 2007.
105. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, et al: A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects, *Ann Rheum Dis* 67:625, 2008.
106. Unizony S, Stone JH, Stone JR: New treatment strategies in large-vessel vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 25(3), 2013.
107. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al: Tocilizumab for the treatment of large-vessel (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1720, 2012.
108. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, et al: Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review, *Clin Exp Rheumatol* 32:S79, 2014.
109. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al: An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy, *Ann Rheum Dis* 76:898, 2017.
110. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis, *N Engl J Med* 377:317, 2017.
111. Hellmann DB: Giant cell arteritis—more ecstasy, less agony, *N Engl J Med* 377:385, 2017.
112. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-IG) for the treatment of giant cell arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69:837, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

113. Kim-Heang L, Stirnemann J, Liozon E, et al: Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis, *Jt Bone Spine* 81:76, 2014.
114. Ly KH, Dalmay F, Gondran G, et al: Steroid-sparing effect and toxicity of dapsone treatment in giant cell arteritis: a single-center, retrospective study of 70 patients, *Medicine (Baltimore)* 95:e4974, 2016.
115. Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA, et al: Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis, *Cochrane Database Syst Rev* 8, 2014.
116. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, et al: Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:457, 2002.
117. Nesher G: Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 50:1332, 2004.
118. Lee MS, Smith SD, Galor A, et al: Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 54:3306, 2006.
119. Souza AW, Okamoto KY, Abrantes F, et al: Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil, *Clinics* 68:317, 2013.
120. Both M, Aries PM, Müller-Hülsbeck S, et al: Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis, *Ann Rheum Dis* 65:1124, 2006.
121. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al: Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica, *Arch Intern Med* 159:577, 1999.
122. Kermani T, Warrington K: Polymyalgia rheumatic, *Lancet* 381:63, 2013.
125. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al: Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 141:493, 2004.
126. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al: Takyasu arteritis, *Ann Intern Med* 120:919, 1994.
128. Origuchi T, Fukui S, Umeda M, et al: The severity of Takayasu arteritis is associated with the HLA-B52 allele in Japanese patients, *Tohoku J Exp Med* 239:67, 2016.
129. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, et al: Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis, *J Clin Invest* 93:750, 1994.
130. Tavora F, Burke A: Review of isolated ascending aortitis: differential diagnosis, including syphilitic, Takayasu's and giant cell aortitis, *Pathology* 38:302, 2006.
132. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS: Takayasu arteritis and giant cell arteritis, *A spectrum within the same disease?, Medicine* 88:221, 2009.
133. Talwar KK, Kuman K, Chopra P, et al: Cardiac involvement in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis), *Am Heart J* 122:1666, 1991.
134. Malik IS, Harare O, Al-Nahhas A, et al: Takayasu's arteritis: management of left main stem stenosis, *Heart* 89:e9, 2003.
135. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al: Angiographic findings and surgical treatment of coronary artery involvement in Takayasu arteritis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:570, 2003.
136. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al: Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis, *Ann Rheum Dis* 63:995, 2004.
137. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al: Is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum* 60:1193, 2009.
138. Liang KP, Chowdhary VR, Michet CJ, et al: Noninfectious ascending aortitis: a case series in 64 patients, *J Rheumatol* 36:2290, 2009.
139. Stone JR: Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG-related systemic disease, *Curr Opin Rheumatol* 23:88, 2011.
140. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al: The clinical spectrum of IgG4-related disease, *Autoimmun Rev*, 2014, pii:S1568-S9972.
141. Keser G, Direskeneli H, Aksu K: Management of Takayasu arteritis: a systematic review, *Rheumatology* 53:793, 2014.
142. Schmidt J, Kermani T, Bacani K, et al: Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients, *Mayo Clin Proc* 88:882, 2013.
143. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al: Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate, *Arthritis Rheum* 37:578, 1994.
144. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al: Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 67:1567, 2008.
145. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, et al: Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicenter study, *Rheumatology* 51(5):882-886, 2012.
146. Stern S, Clemente G, Reiff A, et al: Treatment of pediatric Takayasu arteritis with infliximab and cyclophosphamide, *Clin Rheumatol* 20(4):183-188, 2014.
147. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al: Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis, *Rheumatology (Oxford)* 51:151-156, 2012.
148. Tombetti A, Franchini S, Papa M, et al: Treatment of refractory takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center, *Rheumatol* 40:2047, 2013.
149. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, et al: Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis, *Clin Rheumatol* 20:125, 2014.
150. de Souza AW, de Almeida AR, de Cinque AH, et al: Leflunomide in Takayasu arteritis—a long term observational study, *Rev Bras Rheumatol Engl Ed* 56:371, 2016.
151. Koening CL, Langford CA: Novel therapeutic strategies for large vessel vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am* 32:173, 2006.
152. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-41g) for the treatment of Takayasu arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69:846, 2017.
153. Miyata T, Sato O, Koyama H, et al: Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis, *Circulation* 108:1474, 2003.
154. Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al: Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality, *Circulation* 112:3707, 2005.
155. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al: Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis, *Circulation* 125:813, 2012.
156. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al: Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis, *Circulation* 118:2738, 2008.
157. Sharma BK, Jain S, Visishta K: Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis, *Int J Cardiol* 75(Suppl):S159, 2000.
158. Alpay-Kanitez N, Omma A, Erer B, et al: Favourable pregnancy outcome in Takayasu arteritis: a single centre experience, *Clin Exp Rheumatol* 33(2 Suppl 89), 2015, S-7–S-10.

Bibliografía

1. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 33:1122, 1990.
2. Chuang T-Y, Hunder GG, Ilstrup DM, et al: Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study, *Ann Intern Med* 97:672, 1982.
3. Healey LA: Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis, *Semin Arthritis Rheum* 13:322, 1984.
4. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative, *Arthritis Rheum* 64:943-954, 2012.
5. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al: Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, *Arthritis Rheum* 61:15, 2009.
6. Hunder GG: The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, *Mayo Clin Proc* 81:1071, 2006.
7. Healey LA, Wilske KR: *The systemic manifestations of temporal arteritis*, New York, 1978, Grune & Stratton.
8. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in cyclic pattern, *Ann Intern Med* 123:192, 1995.
9. Nordborg E, Bengtsson B-A:: Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis (GCA), *J Intern Med* 227:233, 1990.
10. Barrier J, Pion P, Massari R, et al: Epidemiologic approach to Horton's disease in Department of Loire-Atlantique: 110 cases in 10 years (1970-1979), *Rev Med Interne* 3:13, 1983.
11. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *N Engl J Med* 347:261, 2002.
12. Levine SM, Hellmann DB: Giant cell arteritis, *Curr Opin Rheumatol* 14(3), 2002.
13. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al: Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study, *Ann Rheum Dis* 69:780, 2010.
14. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, et al: Incidence, prevalence, and survival of biopsy-proven giant cell arteritis in Northern Italy during a 26-year period, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:430, 2017.
15. Östberg G: On arteritis with special reference to polymyalgia arteritica, *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 237(Suppl):1, 1973.
16. Liang GC, Simkin PA, Hunder GG, et al: Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 17:19, 1974.
17. Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, et al: HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 37:514, 1994.
18. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, et al: A genome-wide association study identifies risk alleles in plasminogen and P4HA2 associated with giant cell arteritis, *Am J Hum Genet* 100:64, 2017.
19. Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S, et al: Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors, *Arthritis Rheum* 41:1998, 1960.
20. Gilden D, White T, Khmeleva N, et al: Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis, *Neurology* 84:1948, 2015.
21. Gilden D, White T, Khmeleva N, et al: Blinded search for varicella zoster virus in giant cell arteritis (GCA)-positive and GCA-negative temporal arteries, *J Neurol Sci* 364:141, 2016.
22. Nagel MA, White T, Khmeleva N, et al: Analysis of varicella-zoster virus in temporal arteries biopsy positive and negative for giant cell arteritis, *JAMA Neurol* 72:1281, 2015.
23. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, et al: Identification of herpes zoster-associated temporal arteritis among cases of giant cell arteritis, *Am J Ophthalmol* 187:51, 2018.
24. Ing EB, Ing R, Liu X, et al: Does herpes zoster predispose to giant cell arteritis: a geo-epidemiologic study, *Clin Ophthalmol* 12:113, 2018.
25. England BR, Mikuls TR, Xie F, et al: Herpes zoster as a risk factor for incident giant cell arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69:2351, 2017.
26. Procop GW, Eng C, Clifford A, et al: Varicella zoster virus and large vessel vasculitis, the absence of an association, *Pathog Immun* 2:228, 2017.
27. Álvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, et al: Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction, *Ann Rheum Dis* 6:780, 2005.
28. Regan MJ, Wood BJ, Hsieh YH, et al: Chlamydia pneumoniae and temporal arteritis: failure to detect the organism by PCR in 180 cases and controls, *Arthritis Rheum* 46:1056, 2002.
29. Koening CL, Peterson SG, Podnecky NL, et al: Absence of bacteria in the temporal arteries of patients with giant cell arteritis, *J Clin Rheumatol* 22(1):43-44, 2016.
30. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al: Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted county, Minnesota, 1970-1991, *Arthritis Rheum* 38:369, 1995.
31. Sakkas LI, Loqueman N, Panayi GS, et al: Immunogenetics of polymyalgia rheumatica, *Br J Rheumatol* 29:331, 1990.
32. Bongartz T, Matteson EL: Large-vessel involvement in giant cell arteritis, *Curr Opin Rheumatol* 18:10, 2006.
33. Weyand CM, Goronzy JJ: Medium- and large-vessel vasculitis, *N Engl J Med* 39:160, 2003.
34. Muratore F, Cavazza A, Bolardi L, et al: Histopathologic findings of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to those without arteritis: a population-based study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:865, 2016.
35. Klein RG, Campbell RJ, Hunder GG, et al: Skip lesions in temporal arteritis, *Mayo Clin Proc* 51:50, 1976.
36. Wilkinson IMS, Russell RWR: Arteries of the head and neck in giant cell arteritis: a pathological study to show the pattern of arterial involvement, *Arch Neurol* 27:378, 1972.
37. Caselli RJ, Hunder GG: Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis, *Rheum Dis Clin North Am* 19:941, 1993.
38. Reich KA, Giansiracusa DF, Strongwater SL: Neurologic manifestations of giant cell arteritis, *Am J Med* 89:67, 1990.
39. Cid MC, Campo E, Ercilla G, et al: Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subsets and the immunological activation markers in temporal arteritis, *Arthritis Rheum* 32:884, 1989.
40. Weyand CM, Garonzy JJ: Arterial wall injury in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 42:844, 1999.
41. Wagner AD, Garonzy JJ, Weyand CM: Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis: evidence for two components of the disease, *J Clin Invest* 94:1134, 1994.
42. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, et al: Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Ann Intern Med* 121:484, 1994.
43. Grunewald J, Andersson R, Rydberg L, et al: CD4+ and CD8+ T cell expansions using selected TCR V and J gene segments at the onset of giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 37:1221, 1994.
44. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, et al: Vascular dendritic cells in giant cell arteritis, *Ann N Y Acad Sci* 1062:195, 2005.
45. Shmerling RH: An 81-year-old woman with temporal arteritis, *J Am Med Assoc* 295:2525, 2006.
46. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ: IFN-γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis, *Curr Opin Rheumatol* 23:43-49, 2010.
47. Kaiser M, Weyand CM, Bjornsson J, et al: Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 1:623, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Calamia KT, Hunder GG: Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin, *Arthritis Rheum* 2:11, 1981.
49. O'Duffy JD, Hunder GG, Wahner HW: A follow-up study of polymyalgia rheumatica: evidence of chronic axial synovitis, *J Rheumatol* 7:685, 1980.
50. Chou CT, Schumacher HR Jr: Clinical and pathologic studies of synovitis in polymyalgia rheumatica, *Arthritis Rheum* 27:1107, 1984.
51. Papaioannou CC, Gupta RC, Hunder GG, et al: Circulating immune complexes in giant cell arteritis polymyalgia rheumatica, *Arthritis Rheum* 23:1021, 1980.
52. Weyand C, Goronzy J: Immune mechanisms in medium and large vessel vaculitis, *Nat Rev Rheumatol* 9:731, 2013.
53. Weyand C, Goronzy J: Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatic, *N Engl J Med* 371:50, 2014.
54. Piggott K, Biousse V, Newman NJ, et al: Vascular damage in giant cell arteritis, *Autoimmunity* 2:596, 2009.
55. Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ, et al: Toll-like receptors in giant cell arteritis, *Clin Immunol* 115:38, 2005.
56. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al: Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E970, 2017.
57. Watanabe R, Zhang H, Berry G, et al: Immune checkpoint dysfunction in large and medium vessel vasculitis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312:H1052, 2017.
58. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis? *J Am Med Assoc* 287:92, 2002.
59. Miller NR: Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB, editors: *Rheumatic disease clinics of North America*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, pp 781.
60. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, et al: Evaluating the incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis, *Ophthalmology* 123:1999, 2016.
61. Nesher G, Berkun Y, Mates M, et al: Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis, *Medicine* 83(114), 2004.
62. Gonzalez-Gay MA, Piñeiro A, Gomez-Gigirey A, et al: Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis, *Medicine* 83:342, 2004.
63. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, et al: Visual prognosis in giant cell arteritis, *Ophthalmology* 100:550, 1993.
64. Kuo C-H, McCluskey P, Fraser CL: Chewing gum text for jaw claudication in giant-cell arteritis, *N Engl J Med* 374:1794, 2016.
65. Healy LA, Wilske KR: Presentation of occult giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 23:641, 1980.
66. Hellmann DB: Occult manifestations of giant cell arteritis, *Med Rounds* 2:296, 1989.
67. Hernández-Rodriguez J, Tan CD, Rodriguez ER, et al: Gynecologic vasculitis: an analysis of 163 patients, *Medicine* 88:169, 2009.
68. Hollenhorst RW, Brown JR, Wagener HP, et al: Neurologic aspects of temporal arteritis, *Neurology* 10:490, 1960.
69. Gonzalez-Gay MA, Varquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al: Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis, *Medicine* 88:227, 2009.
70. Larson TS, Hall S, Hepper NGG, et al: Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis, *Ann Intern Med* 101:594, 1984.
71. Hamilton CR, Shelley WM, Tumulty PA: Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica, *Medicine* 50(1), 1971.
72. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al: Incidence and predictors of large-vessel complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years, *Arthritis Rheum* 48:3522, 2003.
73. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al: Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients, *Arthritis Rheum* 55:131, 2006.
74. Kariv R, Sidi Y, Gur H: Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion: four case reports and an analysis of 79 reported cases, *Medicine* 79:349, 2000.
75. van der Geest KSM, Sandovici M, van Sleen Y, et al: What is the current evidence for disease subsets in giant cell arteritis? *Arthritis Rheumatol* 70:1366, 2018.
76. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, et al: Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 42:311, 1999.
77. Liozon E, Herrmann F, Ly K, et al: Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients, *Am J Med* 111:211-217, 2001.
78. Cid MC, Font C, Oristrell J, et al: Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis, *Arthritis Rheum* 41:26, 1998.
79. Salvarani C, Gabriel S, Hunder GG: Distal extremity swelling with pitting edema in polymyalgia rheumatica: report of nineteen cases, *Arthritis Rheum* 39:73, 1996.
80. Wise CM, Agudelo CA, Chmelewski WL, et al: Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: a review of five cases, *Arthritis Rheum* 34:1571, 1991.
81. Kermani T, Schmidt J, Crowson C, et al: Utility of erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis, *Semin Arthritis Rheum* 41:866, 2012.
82. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al: Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 36:1286, 1993.
83. Younge BR, Cook BE Jr, Bartley GB, et al: Initiation of glucocorticoid therapy: before or after temporal artery biopsy? *Mayo Clin Proc* 79:483, 2004.
84. McCarty DJ, O'Duffy D, Pearson L, et al: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: RS3PE syndrome, *J Am Med Assoc* 25:2763, 1985.
85. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: current challenges and opportunities, *Nat Rev Rheumatol* 13:578, 2017.
86. Hall S, Hunder GG: Is temporal artery biopsy prudent? *Mayo Clin Proc* 59:793, 1984.
87. Gonzalez-Gay MA: The diagnosis and management of patients with giant cell arteritis, *J Rheumatol* 32:1186, 2005.
88. Breuer GS, Nesher G, Nesher R: Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis, *J Rheumatol* 36:79, 2009.
89. Boyev LR, Miller NR, Green WR: Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis, *Am J Ophthalmol* 128:211, 1999.
90. Jundt JW, Mock D: Temporal arteritis with normal erythrocyte sedimentation rates presenting as occipital neuralgia, *Arthritis Rheum* 3:217, 1991.
91. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl L, et al: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis, *N Engl J Med* 337:1336, 1997.
92. Hall JK: Giant-cell arteritis, *Curr Opin Ophthalmol* 19(5), 2008.
93. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, et al: Meta-analysis: test performance in ultrasonography for giant-cell arteritis, *Ann Intern Med* 12:359, 2005.
94. Blockmans D, Bley T, Schmidt W: Imaging for large-vessel vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 21:19, 2009.
95. Luqmani R, Lee E, Singh S, et al: The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study, *Health Technol Assess* 20:1, 2016.

96. Park M-C, Lee S-W, Park Y-B, et al: Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification, *Scand J Rheumatol* 3:28, 2005.
97. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al: How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 120:987, 1994.
98. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al: Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial, *Arthritis Rheum* 54:3310, 2006.
99. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, et al: A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients, *J Rheumatol* 27:1484, 2000.
100. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, et al: Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity, *Arthritis Rheum* 3:101, 2000.
101. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:1309, 2002.
101a. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, et al: Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients, *Mod Pathol* 30:788, 2017.
102. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al: Prenisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis, *Clin Rheumatol* 33:227, 2014.
103. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, et al: Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study, *J Rheumatol* 40:910, 2013.
104. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al: Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 16:621, 2007.
105. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, et al: A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects, *Ann Rheum Dis* 67:625, 2008.
106. Unizony S, Stone JH, Stone JR: New treatment strategies in large-vessel vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 25(3), 2013.
107. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al: Tocilizumab for the treatment of large-vessel (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1720, 2012.
108. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, et al: Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review, *Clin Exp Rheumatol* 32:S79, 2014.
109. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al: An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy, *Ann Rheum Dis* 76:898, 2017.
110. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis, *N Engl J Med* 377:317, 2017.
111. Hellmann DB: Giant cell arteritis—more ecstasy, less agony, *N Engl J Med* 377:385, 2017.
112. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-IG) for the treatment of giant cell arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69:837, 2017.
113. Kim-Heang L, Stirnemann J, Liozon E, et al: Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis, *Jt Bone Spine* 81:76, 2014.
114. Ly KH, Dalmay F, Gondran G, et al: Steroid-sparing effect and toxicity of dapsone treatment in giant cell arteritis: a single-center, retrospective study of 70 patients, *Medicine (Baltimore)* 95:e4974, 2016.
115. Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA, et al: Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis, *Cochrane Database Syst Rev* 8, 2014.
116. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, et al: Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 46:457, 2002.
117. Nesher G: Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 50:1332, 2004.
118. Lee MS, Smith SD, Galor A, et al: Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis, *Arthritis Rheum* 54:3306, 2006.
119. Souza AW, Okamoto KY, Abrantes F, et al: Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil, *Clinics* 68:317, 2013.
120. Both M, Aries PM, Müller-Hülsbeck S, et al: Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis, *Ann Rheum Dis* 65:1124, 2006.
121. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al: Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica, *Arch Intern Med* 159:577, 1999.
122. Kermani T, Warrington K: Polymyalgia rheumatic, *Lancet* 381:63, 2013.
123. Hernández-Rodriguez J, Cid MC, López-Soto A, et al: Treatment of polymyalgia rheumatica, *A systemic review, Arch Intern Med* 169:1839, 2009.
124. Narvaez J, Nolla-Sole JM, Clavaguera MT, et al: Longterm therapy in polymyalgia rheumatica: effect of coexistent temporal arteritis, *J Rheumatol* 26:195, 1999.
125. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al: Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med* 141:493, 2004.
126. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al: Takyasu arteritis, *Ann Intern Med* 120:919, 1994.
127. Takayasu M: A case of a peculiar change in the central retinal vessels, *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 12:55, 1908.
128. Origuchi T, Fukui S, Umeda M, et al: The severity of Takayasu arteritis is associated with the HLA-B52 allele in Japanese patients, *Tohoku J Exp Med* 239:67, 2016.
129. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, et al: Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis, *J Clin Invest* 93:750, 1994.
130. Tavora F, Burke A: Review of isolated ascending aortitis: differential diagnosis, including syphilitic, Takayasu's and giant cell aortitis, *Pathology* 38:302, 2006.
131. Dal Canto AJ, Swanson PE, O'Guin AK, et al: IFN-gamma action in the media of the great elastic arteries, a novel immunoprivileged site, *J Clin Invest* 107:R15, 2001.
132. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS: Takayasu arteritis and giant cell arteritis, *A spectrum within the same disease?, Medicine* 88:221, 2009.
133. Talwar KK, Kuman K, Chopra P, et al: Cardiac involvement in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis), *Am Heart J* 122:1666, 1991.
134. Malik IS, Harare O, Al-Nahhas A, et al: Takayasu's arteritis: management of left main stem stenosis, *Heart* 89:e9, 2003.
135. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al: Angiographic findings and surgical treatment of coronary artery involvement in Takayasu arteritis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:570, 2003.
136. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al: Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis, *Ann Rheum Dis* 63:995, 2004.
137. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al: Is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum* 60:1193, 2009.
138. Liang KP, Chowdhary VR, Michet CJ, et al: Noninfectious ascending aortitis: a case series in 64 patients, *J Rheumatol* 36:2290, 2009.
139. Stone JR: Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG-related systemic disease, *Curr Opin Rheumatol* 23:88, 2011.
140. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al: The clinical spectrum of IgG4-related disease, *Autoimmun Rev*, 2014, pii:S1568-S9972.
141. Keser G, Direskeneli H, Aksu K: Management of Takayasu arteritis: a systematic review, *Rheumatology* 53:793, 2014.
142. Schmidt J, Kermani T, Bacani K, et al: Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients, *Mayo Clin Proc* 88:882, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

143. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al: Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate, *Arthritis Rheum* 37:578, 1994.
144. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al: Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 67:1567, 2008.
145. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, et al: Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicenter study, *Rheumatology* 51(5):882-886, 2012.
146. Stern S, Clemente G, Reiff A, et al: Treatment of pediatric Takayasu arteritis with infliximab and cyclophosphamide, *Clin Rheumatol (Oxford)* 20(4):183-188, 2014.
147. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al: Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis, *Rheumatology* 51:151-156, 2012.
148. Tombetti A, Franchini S, Papa M, et al: Treatment of refractory takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center, *Rheumatol* 40:2047, 2013.
149. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, et al: Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis, *Clin Rheumatol* 20:125, 2014.
150. de Souza AW, de Almeida AR, de Cinque AH, et al: Leflunomide in Takayasu arteritis—a long term observational study, *Rev Bras Rheumatol Engl Ed* 56:371, 2016.
151. Koening CL, Langford CA: Novel therapeutic strategies for large vessel vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am* 32:173, 2006.
152. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-41g) for the treatment of Takayasu arteritis, *Arthritis Rheumatol* 69:846, 2017.
153. Miyata T, Sato O, Koyama H, et al: Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis, *Circulation* 108:1474, 2003.
154. Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al: Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality, *Circulation* 112:3707, 2005.
155. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al: Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis, *Circulation* 125:813, 2012.
156. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al: Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis, *Circulation* 118:2738, 2008.
157. Sharma BK, Jain S, Visishta K: Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis, *Int J Cardiol* 75(Suppl):S159, 2000.
158. Alpay-Kanitez N, Omma A, Erer B, et al: Favourable pregnancy outcome in Takayasu arteritis: a single centre experience, *Clin Exp Rheumatol* 33(2 Suppl 89), 2015, S-7–S-10.

94

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

SHARON A. CHUNG Y PAUL A. MONACH

PUNTOS CLAVE

- Las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son la granulomatosis con polivasculitis (GPV), la polivasculitis microscópica (PVM) y la granulomatosis eosinófila con polivasculitis (GEPV). Afectan a los vasos de tamaño pequeño y mediano, y comparten características clínicas, anatomopatológicas y diagnósticas.
- Las pruebas de detección de ANCA, especialmente el inmunoanálisis enzimático, son útiles para diagnosticar las vasculitis asociadas a ANCA en el contexto clínico apropiado, pero no está clara su utilidad en la evaluación de la actividad de la enfermedad.
- La GPV se caracteriza desde un punto de vista histológico por una inflamación granulomatosa necrosante además de la vasculitis. Las manifestaciones clínicas frecuentes son las lesiones nasosinusales destructivas, los nódulos pulmonares y la glomerulonefritis pauciinmune. La GPV se asocia con mayor frecuencia a los ANCA de tinción citoplasmática y los anticuerpos frente a la proteinasa 3.
- La PVM se caracteriza desde un punto de vista histológico por una vasculitis sin inflamación granulomatosa. Las manifestaciones clínicas frecuentes son una glomerulonefritis pauciinmune rápidamente progresiva y una hemorragia alveolar. La PVM se asocia con más frecuencia a ANCA de tinción perinuclear y a anticuerpos frente a la mieloperoxidasa.
- La GEPV se caracteriza desde un punto de vista histológico por una infiltración tisular eosinófila, además de la vasculitis. Las manifestaciones clínicas frecuentes son el asma y la eosinofilia periférica. Solo el 40% de los pacientes producen ANCA detectables.
- En los pacientes con una enfermedad de riesgo vital es necesario un tratamiento combinado (con esteroides y ciclofosfamida o rituximab) para inducir la remisión. La remisión a menudo puede mantenerse con medicamentos menos tóxicos, como el metotrexato, la azatioprina y dosis más bajas de rituximab. Con los regímenes terapéuticos actuales se consigue la remisión de la enfermedad en el 75-93% de los pacientes.

Introducción

Las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se dirigen a los vasos de tamaño pequeño y mediano en múltiples sistemas orgánicos, con una afectación particularmente frecuente nasosinusal, pulmonar y renal. Las enfermedades específicas incluidas en esta categoría son la granulomatosis con polivasculitis (GPV), la polivasculitis microscópica (PVM), la granulomatosis eosinófila con polivasculitis (GEPV; también conocida como síndrome de Churg-Strauss) y la vasculitis limitada al riñón. Estas enfermedades se clasifican juntas, dada su asociación a los anticuerpos frente a antígenos del citoplasma de los neutrófilos (proteinasa 3 [PR3] y mieloperoxidasa [MPO]), y muchas manifestaciones clínicas, pruebas diagnósticas y estrategias terapéuticas solapadas.

Criterios de clasificación y nomenclatura

Para ayudar a aclarar y diferenciar los diversos síndromes vasculíticos, múltiples grupos han propuesto criterios de clasificación y definiciones de la enfermedad. Dado que la revisión de los criterios de clasificación en desarrollo por parte del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) no ha finalizado, los criterios anteriores siguen en uso. En 1990, el ACR propuso criterios de clasificación para la GPV y la GEPV. Estos se desarrollaron comparando pacientes con GPV o GEPV con otras formas de vasculitis. En aquel momento, no se elaboraron criterios para la PVM. Estos criterios se elaboraron para facilitar la investigación, al asegurar el reclutamiento de pacientes con los mismos tipos de vasculitis en estudios de diferentes instituciones y grupos[1].

Se seleccionaron cuatro criterios de clasificación para la GPV:

1. Sedimento urinario alterado (cilindros de eritrocitos o >5 eritrocitos por campo de aumento alto).
2. Observaciones anómalas en una radiografía de tórax (p. ej., nódulos, cavidades o infiltrados fijos).
3. Úlceras orales o secreción nasal.
4. Observaciones en la biopsia de inflamación granulomatosa.

La presencia de dos o más de estos criterios se asoció a una sensibilidad del 88,2% y a una especificidad del 92%[2]. No se incluyeron los ANCA, dada su identificación relativamente reciente en ese momento.

Para la GEPV se seleccionaros seis criterios:

1. Asma.
2. Eosinofilia mayor del 10% en el recuento diferencial de leucocitos.
3. Mononeuropatía (incluida la múltiple) o polineuropatía.
4. Infiltrados pulmonares variables en la radiografía de tórax.
5. Alteraciones en los senos paranasales.
6. Una muestra de biopsia que contiene un vaso sanguíneo con eosinófilos extravasculares.

La presencia de cuatro o más de estos seis criterios tuvo una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99,7%[3].

Para definir mejor la nomenclatura de las vasculitis sistémicas se celebró la primera Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) en 1994 con la intención de llegar a un consenso sobre los nombres de las

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 94.1 Nombres y definiciones de las vasculitis de vasos pequeños presentadas por la Chapel Hill Consensus Conference de 2012

Nombre	Definición y comentarios
Vasculitis de vasos pequeños	La vasculitis afecta, sobre todo, a los vasos pequeños, definidos como arterias, arteriolas, capilares y vénulas intraparenquimatosas pequeñas. Pueden afectarse arterias y venas de tamaño mediano
Vasculitis asociadas a ANCA	Vasculitis necrosantes con pocos o ningún depósito inmunitario que afectan, sobre todo, a los vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas), asociadas a ANCA MPO o ANCA PR3. No todos los pacientes tienen ANCA. Añada un prefijo que indique la reactividad de los ANCA (p. ej., MPO-ANCA, PR3-ANCA, sin ANCA)
Granulomatosis con polivasculitis	Inflamación granulomatosa necrosante que afecta habitualmente a la vía respiratoria superior y a la inferior, y vasculitis necrosante que afecta, sobre todo, a los vasos de tamaños pequeño y mediano (p. ej., capilares, vénulas, arteriolas, arterias y venas). Es frecuente la glomerulonefritis necrosante
Polivasculitis microscópica	Vasculitis necrosante con poco o ningún depósito inmunitario que afecta, sobre todo, a los vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas o arteriolas). Puede haber una arteritis necrosante que afecte a las arterias de tamaño pequeño y mediano. La glomerulonefritis necrosante es muy frecuente. A menudo hay una capilaritis pulmonar. No hay inflamación granulomatosa
Granulomatosis eosinófila con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)	Inflamación granulomatosa necrosante y rica en eosinófilos que afecta, a menudo, a la vía respiratoria, y vasculitis necrosante que afecta, sobre todo, a los vasos de tamaños pequeño y mediano y se asocia al asma y a la eosinofilia. Los ANCA son más frecuentes cuando hay glomerulonefritis
Vasculitis por inmunocomplejos	Vasculitis con depósitos moderados a intensos de inmunoglobulinas y/o componentes del complemento en la pared vascular que afecta, sobre todo, a los vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). Es frecuente la glomerulonefritis
Enfermedad por anticuerpos anti-GBM	Vasculitis que afecta a los capilares glomerulares, los capilares pulmonares o ambos, con depósito en GBM de autoanticuerpos anti-GBM. La afectación pulmonar produce hemorragias pulmonares, y la afectación renal produce glomerulonefritis con necrosis y medias lunas
Vasculitis crioglobulinémica	Vasculitis con depósitos inmunitarios de crioglobulinas que afectan a los vasos pequeños (sobre todo a capilares, vénulas o arteriolas) y asociada a crioglobulinas séricas. Se afectan, a menudo, la piel, los glomérulos y los nervios periféricos
Vasculitis por inmunoglobulina A (púrpura de Henoch-Schönlein)	Vasculitis, depósitos inmunitarios con predominio de IgA1 que afectan a los vasos pequeños (sobre todo a los capilares, las vénulas o las arteriolas). Afecta, a menudo, a la piel y al tubo digestivo, y con frecuencia causa artritis. Puede producirse una glomerulonefritis indistinguible de la nefropatía IgA
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)	Vasculitis acompañada de urticaria e hipocomplementemia que afecta a los vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas o arteriolas) y se asocia a anticuerpos anti-C1q. Son frecuentes la glomerulonefritis, la artritis, la enfermedad pulmonar obstructiva y la inflamación ocular

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *GBM,* membrana basal glomerular; *MPO,* mieloperoxidasa; *PR3,* proteinasa 3.

formas más frecuentes de vasculitis sistémicas. Las vasculitis se clasifican en los grupos de vasos grandes, medianos y pequeños. Esta conferencia definió por primera vez formalmente la PVM y la diferenció de la panarteritis nudosa (PAN) clásica, definiendo la PVM como una vasculitis necrosante pauciinmune que afecta a los vasos pequeños, con o sin afectación de los vasos medianos. La PAN se definió como una arteritis de vasos medianos y pequeños sin afectación de las arteriolas, las vénulas o los capilares (incluidos los capilares glomerulares)[4]. El sistema de nomenclatura de la CHCC se revisó en 2012 y recomendó un cambio para dejar de usar los epónimos. Otros cambios fueron la adición de una vasculitis de vasos variables y de un solo órgano, así como la vasculitis asociada a la enfermedad sistémica y la vasculitis asociada a una etiología probable (p. ej., vasculitis asociada a infección, fármacos o neoplasias malignas)[5]. En la tabla 94.1 se presentan los nombres y definiciones de las vasculitis asociadas a ANCA (GPV, PVM y GEPV, como se plantearon en la conferencia de 2012 de la CHCC). Se incluyeron definiciones de otras vasculitis de vasos pequeños como elemento comparativo.

Es importante destacar que los criterios de clasificación del ACR y las definiciones de la CHCC no pretenden servir de criterios diagnósticos, porque comienzan con la premisa de que se sabe que un paciente tiene alguna forma de vasculitis. En un estudio prospectivo se observó que los criterios de clasificación del ACR funcionaban mal como criterios diagnósticos de la GPV, la PAN, la arteritis de células gigantes y la vasculitis por hipersensibilidad. Se diagnosticó una vasculitis en 51 de los 198 pacientes remitidos por una posible vasculitis (26%). El valor predictivo positivo de los criterios de estas cuatro vasculitis fue del 17-29% en todos los pacientes y del 29-75% en los pacientes con vasculitis[6]. En un estudio de GPV, GEPV, PAN y PVM que usó criterios diagnósticos basados en las definiciones de la CHCC, muchos casos cumplieron más de un grupo de criterios y pocos pacientes cumplieron los criterios de la PVM[7]. Otros grupos han elaborado criterios diagnósticos de las vasculitis asociadas a los ANCA, pero estos criterios no se aceptan de forma generalizada[8]. El ACR y la EULAR están realizando una puesta al día en la actualidad de los criterios de clasificación y elaborarán criterios diagnósticos en su estudio patrocinado de forma conjunta denominado Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos de las vasculitis asociadas a los ANCA (VAA) se han visto frenados por los criterios de clasificación y definiciones de enfermedad que están en marcha, junto con la rareza de estas

enfermedades. La mayoría de las investigaciones epidemiológicas de las VAA han estudiado poblaciones de origen europeo. Estos estudios indican una incidencia global de, aproximadamente, 10-30 individuos por millón y año, con un ligero predominio masculino (hombre:mujer, 1,5:1)[9,10]. Estas enfermedades son inusuales en la infancia y la incidencia aumenta con la edad, con un máximo entre los 65 y los 74 años (6 casos/100.000)[11]. Comparados con los pacientes que empiezan a sufrir VAA en la edad adulta, los pacientes que empiezan a padecerla en la infancia tienen mayor incidencia de estenosis subglótica y menor incidencia de afectación renal[12].

Las VAA son más frecuentes en las poblaciones de origen europeo. En Francia, la prevalencia global de GPV, PVM, PAN y GEPV fue dos veces mayor en los individuos de origen europeo (104,7 casos/millón) que en el resto (52,5 casos/millón)[13]. La GPV y la PVM son relativamente inusuales en las personas de origen africano[14]. Necesitamos más estudios sobre la epidemiología de las VAA en poblaciones no europeas.

La prevalencia de las VAA ha aumentado desde la década de 1990. Entre 1994 y 2006, la prevalencia de GPV en Alemania aumentó de 58 a 98 casos por millón; la de PVM, de 9 a 28 casos por millón, y la de GEPV, de 7 a 24 casos por millón[15]. En Reino Unido, la prevalencia de GPV aumentó de 28,8 por millón en 1990 a 64,8 por millón en 2005[16]. Este aumento refleja probablemente una mayor conciencia y un diagnóstico más frecuente de la enfermedad tras la elaboración de los criterios de clasificación del ACR, las definiciones de la CHCC y las pruebas de detección de ANCA, así como una mayor supervivencia.

En las poblaciones europeas, la GPV es la VAA más prevalente. La incidencia de GPV es de 4,9 a 10,5 casos por millón anual. La prevalencia global es de 24 a 157 por millón, y las mayores prevalencias se comunican en Suecia y Reino Unido[11,15]. La variación en la incidencia y la prevalencia entre diferentes países ha sugerido que el riesgo de la enfermedad declina en un gradiente norte-sur en el hemisferio norte[16].

La incidencia de PVM en las poblaciones europeas se sitúa entre 0,5 y 11,6 casos/millón/año. Al contrario que la GPV, la mayor incidencia de PVM parece ocurrir en el sur de Europa, en concreto en Grecia y España. La PVM es también más frecuente en algunas poblaciones no europeas, con una incidencia de 14,8 casos/millón/año en Japón y de 24 casos/millón/año en Kuwait, la mayor incidencia publicada hasta ahora[11,16]. La prevalencia de PVM es de 0 a 66 casos por millón en los países europeos[11].

La prevalencia y la incidencia globales de VAA parecen similares entre Japón (prevalencia, 86 casos por millón; incidencia, 22,6 casos por millón) y Reino Unido (prevalencia, 50 casos por millón; incidencia, 21,8 casos por millón). Sin embargo, más del 80% de los pacientes de Japón tienen tinción perinuclear (p-ANCA) o anticuerpos MPO-ANCA, mientras que dos terceras partes de los pacientes de Reino Unido tienen tinción citoplasmática (c-ANCA) o anticuerpos PR3-ANCA. Como se deduce de las diferencias serológicas, la PVM es más frecuente en Japón (que ocurre en el 83% de los pacientes con VAA), mientras que la GPV es más frecuente en Reino Unido (que ocurre en el 66% de los pacientes con VAA). Comparados con los pacientes de Reino Unido que tienen GPV, la afectación renal es menos frecuente en Japón[17,18]. En China, no se han definido estimaciones poblacionales sobre la prevalencia e incidencia de la enfermedad. Sin embargo, la PVM supone, aproximadamente, del 75 al 80% de los casos de VAA y los MPO-ANCA son más prevalentes que los PR3-ANCA, incluso entre pacientes con síntomas clínicos sugestivos de GPV[19,20]. Estos hallazgos sugieren que en las poblaciones de Asia Oriental la prevalencia general de VAA es, al menos, tan común como en Reino Unido, pero la GPV es mucho menos común.

La GEPV es la menos frecuente de las vasculitis asociadas a los ANCA. Entre las poblaciones europeas, la incidencia de GEPV es de 0,5-6,8 casos por millón de individuos[11,16,21]. La incidencia de GEPV en los pacientes con asma se sitúa entre 34,6 y 64,4 por millón[21,22]. La prevalencia global de GEPV en poblaciones europeas se ha calculado entre 2 y 38 casos por millón[11,13]. No se ha demostrado claramente un predominio de ningún sexo. En Japón, la prevalencia de GEPV se ha calculado en 17,8 casos por millón y las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los hombres[23].

Factores desencadenantes

Se ha planteado que las exposiciones ambientales, las infecciones y los fármacos podrían ser factores desencadenantes del desarrollo de VAA. Entre las exposiciones ambientales y ocupacionales, las asociaciones más reproducibles se han observado al silicio cristalino y la mayoría de los estudios muestran un cociente de probabilidades (OR) de 2,5-5. Se han estudiado asociaciones a otras exposiciones, como los metales pesados, el cultivo agrícola, los disolventes orgánicos y los pesticidas, pero los resultados no han sido reproducibles[24]. El patrón cíclico de aparición observado en algunos estudios ha señalado la influencia de la infección sobre la patogenia de la GPV[25]. Sin embargo, la única asociación clara se ha observado con *Staphylococcus aureus,* donde el estado de portador nasal de *S. aureus* se ha asociado a mayor riesgo de recaída de GPV[26]. No se ha establecido el papel de *S. aureus* u otros microorganismos infecciosos en el inicio de la enfermedad. Se están realizando estudios iniciales para investigar el papel del microbioma nasal en el desarrollo y la actividad de la enfermedad[27]. Finalmente, los fármacos que más se han relacionado con la VAA son el propiltiouracilo, la hidralazina, la minociclina, y la cocaína adulterada con levamisol[28]. El uso de antagonistas de los leucotrienos y omalizumab se ha ligado al desarrollo de la GEPV. Estos fármacos pueden desenmascarar la GEPV subyacente al permitir reducir los corticoesteroides o cuando se recetan en pacientes con una GEPV no diagnosticada y que está empeorando, pero no puede excluirse un nexo causal[29-31].

Genética

La GPV, la PVM y la GEPV son enfermedades genéticas complejas, con múltiples variantes genéticas con unos efectos modestos que influyen en el riesgo de enfermedad. Por tanto, son necesarias cohortes grandes de pacientes e individuos control para identificar factores de riesgo genéticos. La GPV es la más estudiada de estas tres enfermedades.

Los estudios de la GPV han señalado una influencia genética sobre la predisposición a la enfermedad. Un estudio basado en un registro nacional realizado en Suecia mostró que el riesgo relativo calculado de GPV en un familiar de primer grado de una persona con GPV era de 1,56 (intervalo de confianza [IC] del 95%, de 0,35 a 6,9). Este riesgo familiar es menor que en otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple, pero de una magnitud parecida al del riesgo familiar de la artritis reumatoide[32]. Los familiares de primer grado de los pacientes con GPV tienen mayor incidencia de artritis reumatoide seropositiva (cociente de riesgos instantáneos [HR], 1,54; intervalo de confianza [IC] del 95%, de 1,09 a 2,19), así como de otras enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple (HR, 1,92; IC del 95%, de 1,16 a 3,16)[33]. Los hijos de personas con GPV tienen mayor riesgo de artritis reumatoide (incidencia estandarizada, 1,34)[34]. En una cohorte independiente, una puntuación del riesgo genético basada en genes predisponentes a la artritis reumatoide se asoció al riesgo de GPV[35]. Estas observaciones sugieren que la GPV y la artritis reumatoide comparten factores de riesgo genéticos.

Los estudios iniciales de genes candidato de GPV han reproducido asociaciones a la región de la clase II del antígeno leucocítico humano (HLA), *CTLA4, PTPN22* y *SERPINA1.* Las asociaciones más estrechas con la región HLA se han observado entre la GPV y el haplotipo extendido que contiene *HLA-DPB1*0401,* que se ha reproducido en pacientes con ANCA[36,37]. Algunas variantes de *antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA4)* asociadas con la GPV influyen en la expresión superficial o en la estabilidad del ARN mensajero[35,38-40]. Sin embargo, estas asociaciones no se identificaron en los estudios de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociación genoma completo[41]. La variante R620W (rs2476601) de *PTPN22* asociada a la GPV[35,42,43] interrumpe su unión a la tirosina cinasa c-src, con lo que altera la reactividad del receptor de los linfocitos B y T. Los alelos infrecuentes Z y S de *SERPINA1* asociados con la GPV codifican el déficit de α_1-antitripsina, un inhibidor de serina proteasa que es un inhibidor importante de la PR3[44]. Metaanálisis adicionales han identificado asociaciones con ocho genes fuera de la región HLA[45].

Se han publicado dos estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genoma-wide association studies*) sobre la GPV y la PVM. El primer estudio examinó a 2.267 personas con VAA y a 6.858 individuos control de origen europeo septentrional. Las asociaciones genéticas de mayor significación estadística en la cohorte combinada (GPV y PVM) lo fueron al *HLA-DP* (OR, 3,67; $P = 1,5 \times 10^{-71}$), *COL11A2* (OR, 1,83; $P = 6,4 \times 10^{-24}$) y *SERPINA1* (OR, 0,51; $P = 2,4 \times 10^{-9}$)[41]. Un segundo GWAS estudió 1.020 casos de GPV y 2.734 individuos de control de origen europeo. Este estudio confirmó la estrecha asociación con el alelo *HLA-DPB1*04*[46]. Se observó una asociación con *SEMA6A,* pero no pudo ser replicada por un segundo grupo[47]. También se observó una asociación nominal con *SERPINA1.*

Los estudios genéticos también indican que las asociaciones basadas en la especificidad de los ANCA pueden ser más fuertes que las asociaciones a fenotipos morbosos específicos o a la cohorte global. Por ejemplo, en el primer GWAS publicado, la asociación al *HLA-DP* fue más fuerte en los individuos con anticuerpos PR3-ANCA (OR, 7,03; $P = 6,2 \times 10^{-89}$). Las asociaciones a *SERPINA1* se observaron en individuos con anticuerpos PR3-ANCA (OR, 0,53; $P = 5,6 \times 10^{-12}$) y no en individuos con anticuerpos MPO-ANCA (OR, 1,1; $P = 0,22$). Las asociaciones al gen de PR3 solo se observaron en individuos con anticuerpos PR3-ANCA (OR, 0,73; $P = 2,6 \times 10^{-7}$). En el subgrupo con anticuerpos MPO-ANCA, *HLA-DQ* mostró asociaciones más estrechas (OR, 0,65; $P = 2,1 \times 10^{-8}$)[41]. Otros metaanálisis también han indicado asociaciones más estrechas con el subtipo de ANCA en comparación con los diagnósticos clínicos[45]. Estos estudios sugieren que la variación genética puede influir más en la especificidad del autoanticuerpo que el fenotipo morboso clínico.

No se ha publicado ningún GWAS de la GEPV. Los estudios de genes candidato han implicado a *HLA-DRB1*0401* y el haplotipo *IL-10.2* extendido como locus de predisposición a la GEPV[48-50], pero estas asociaciones necesitan más confirmación.

Los estudios de asociación genética realizados de este modo han examinado hasta ahora, sobre todo, a personas de origen europeo y la epidemiología de la GPV y la PVM difiere entre países europeos y asiáticos. Los estudios genéticos de PVM en Japón han señalado asociaciones entre la PVM e *IRF5,* el haplotipo *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* y *KIR2DS3*[51,52]. Estudios en China han sugerido asociación entre la PVM y *HLA-DRB1*1101,* la GPV con *HLA-DRB1*1202,* y replicado con asociación entre *HLA-DPB1* y la GPV[53,54]. Estas asociaciones, además de *HLA-DPB1* y *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03*[55], necesitan ser replicadas[55]. Un estudio de estadounidenses de origen africano con VAA demostró que la probabilidad de tener *HLA-DRB1*15* fue 73,3 veces mayor en las personas con PR3-ANCA que en los individuos control sanos. Además, un número desproporcionado de personas de origen europeo eran portadoras del alelo *HLA-DRB1*1501* comparados con las personas de origen africano portadoras del alelo *HLA-DRB1*1503*[14]. Son necesarios más estudios en poblaciones que no sean europeas para determinar si los factores de riesgo genéticos identificados en las personas europeas son aplicables a otros grupos étnicos.

Manifestaciones clínicas

Aunque la VAA puede afectar a casi todos los sistemas orgánicos, su frecuencia de afectación varía mucho. Los datos sobre la afectación orgánica proceden de un pequeño número de cohortes de 30 a 400 pacientes[56-67]. Algunos informes indican que con frecuencia se ven afectados nuevos sistemas orgánicos con el tiempo, en particular en la GPV[56,57]. La diversidad de presentaciones dentro de un sistema orgánico dado es evidente en series de casos y revisiones centradas en ese sistema orgánico y en casos clínicos particularmente inusuales[56,59,68-71].

No todas las características clínicas de las VAA son atribuibles directamente al daño vascular local. Este fenómeno es obvio respecto a los síntomas inespecíficos, pero, además, el riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas está elevado sin ninguna inflamación de las venas[72,73] y también se desconoce la fisiopatología de la artritis. Además, desconocemos la extensión con la que las mialgias y los síntomas digestivos indican una vasculitis en estos sistemas orgánicos.

Como aproximación general, todas las manifestaciones de la PVM pueden verse en la GPV o la GEPV, en particular en los pacientes con ANCA. La GPV, por definición, se caracteriza por una inflamación granulomatosa necrosante perivascular, y la GEPV por una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y/o una infiltración parenquimatosa por eosinófilos. Lamentablemente, muchas de las series y ensayos clínicos extensos no permiten comparar la afectación de sistemas orgánicos en la PVM, la GPV y la GEPV, porque algunas o todas las entidades se agruparon como vasculitis asociadas a ANCA[64,74-77].

Granulomatosis con polivasculitis

Aunque la variedad de presentaciones y evoluciones posteriores en la GPV es sumamente amplia, el análisis longitudinal de grandes cohortes coincide generalmente en la frecuencia de afectación de diferentes sistemas orgánicos con el tiempo (tabla 94.2)[56,57,59]. Las frecuencias en los niños parecen similares a las de los adultos[58]. La inflamación en la vía respiratoria superior es el primer síntoma más frecuente[56,57]. La progresión a la glomerulonefritis o la hemorragia alveolar continúa siendo una vía frecuente hasta el diagnóstico, pero el desarrollo de pruebas de ANCA ha facilitado el diagnóstico en estadios más «localizados»[78,79] o «limitados»[80], o con presentaciones inusuales. Los síntomas inespecíficos y la inflamación de la vía respiratoria superior o inferior pueden aparecer a la vez que las vasculitis sistémicas o precederlos en semanas, meses o años[79].

La inflamación de la vía respiratoria superior en la GPV llama la atención por su potencial destructivo, pero no siempre hay lesiones permanentes y su velocidad de afectación es muy variable. Son corrientes las epistaxis, la rinorrea mucopurulenta y las costras nasales sanguinolentas. También es frecuente una inflamación de los senos paranasales que causa dolor (fig. 94.1), que puede ser exacerbado por el escaso flujo de aire sobre el tejido inflamado. El tabique nasal está expuesto a un riesgo particular y la perforación del tabique puede progresar hasta el colapso y una deformidad característica en «silla de montar» (fig. 94.2). Puede haber erosiones óseas en cualquier lugar, por ejemplo, en los senos, el paladar duro y la órbita, pero es mucho menos frecuente. La afectación subglótica se produce en, aproximadamente, el 15% de los casos[56,69,70] y causa a menudo una obstrucción (fig. 94.3) como consecuencia de la inflamación activa o de la posterior cicatrización, y puede ser peligrosa para la vida. Se observa especialmente en niños y adultos jóvenes[81].

La afectación ocular y orbitaria es también llamativa en la GPV, tanto en cuanto a su frecuencia (el 30-60% con el tiempo y mucho mayor que en la PVM o la GEPV) como a su diversidad[56,59,68]. La conjuntivitis y la epiescleritis son frecuentes, por lo general cursan sin dolor y no constituyen ningún peligro para el paciente. Por el contrario, la escleritis suele ser dolorosa y puede poner en peligro la visión si no se trata intensamente. Estos trastornos no pueden distinguirse mediante una simple inspección. La vasculitis retiniana, la uveítis, la parálisis de los nervios oculomotores y la neuropatía óptica son menos frecuentes, pero están bien descritas[59,68]. La inflamación de la glándula, el saco o el conducto lagrimal, que se ve

TABLA 94.2 Manifestaciones a lo largo del tiempo de los subtipos de vasculitis asociadas a ANCA en la mayor serie publicada[a]

Sistema orgánico	GPV	PVM	GEPV
ONG	83-99	1-20	48-77
Articulación/músculo	59-77	14-54+	30-39+
Riñón	66-77	69-100	22-27
Pulmón	66-85	25-55	51-58
Ojo	34-61	1-15	7
Corazón	8-25	3-24	16-27
Piel	33-46	11-62	40-57
Nervio periférico	15-40	13-60	51-76
SNC	8-11	5-12	5-14
Aparato digestivo	6-13	3-31	22-31
Síntomas inespecíficos	58+	67-84	49-68

[a]Los números indican porcentajes. No todas las manifestaciones se comunicaron en todos los estudios. Algunos estudios comunicaron manifestaciones individuales separadas que se distribuyeron en grupos para esta tabla; en estos casos se usó el mayor porcentaje entre las manifestaciones descritas por separado, y «+» indica que es probable que el porcentaje de los grupos de manifestaciones fuera mayor.

GEPV, granulomatosis eosinófila con polivasculitis; *GPV,* granulomatosis con polivasculitis; *ONG,* oído, nariz y garganta; *PVM,* polivasculitis microscópica; *SNC,* sistema nervioso central.

Datos tomados de Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al.: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 43:1021-1032, 2000; Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al.: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 65:270-281, 2013; y Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al.: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 41:325-333, 2014.

● **Fig. 94.1** TC de los senos que muestra sinusitis y destrucción del tabique nasal.

● **Fig. 94.2** Deformidad en silla de montar en un paciente con granulomatosis con polivasculitis. (Por cortesía del Dr. G. Hoffman.)

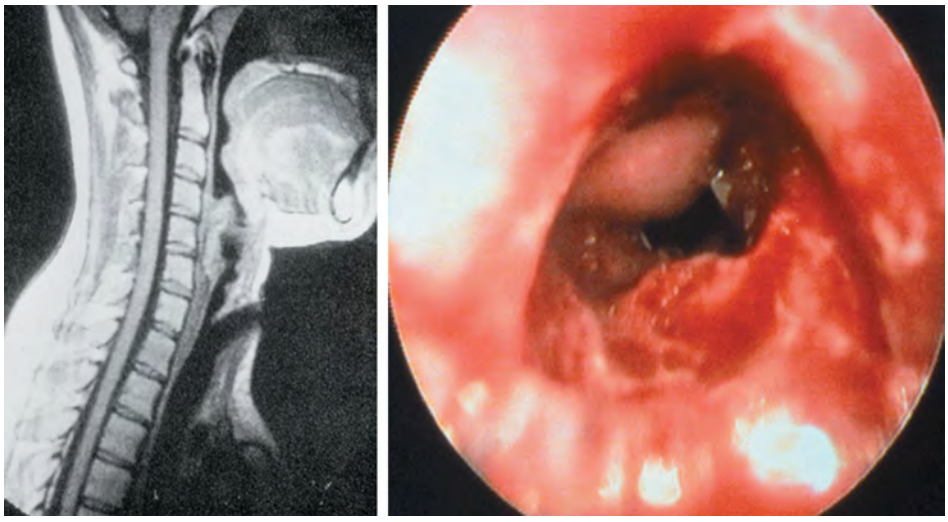
aproximadamente en el 10% de los pacientes, conduce a un lagrimeo excesivo, y el bloqueo de la entrada del conducto lagrimal en la nariz puede producir síntomas parecidos[56,68]. El pseudotumor orbitario (fig. 94.4) es notable, porque es relativamente frecuente (6-15%) y provoca ceguera en el 50% de los individuos afectados a pesar de un tratamiento intensivo[56,59,68].

Otras manifestaciones en la cabeza incluyen la congestión ótica y la hipoacusia conductiva, que pueden ser el resultado de una inflamación del oído medio o de la trompa de Eustaquio, o de una obstrucción de la trompa en su entrada en la nariz. Las úlceras orales, la gingivitis y la condritis auricular son manifestaciones bien descritas, aunque menos frecuentes[56,69-71].

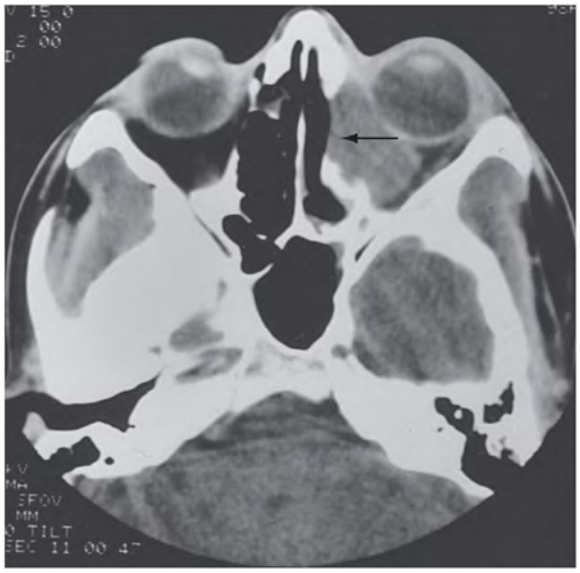
El pulmón se ve afectado de diferentes formas. Los nódulos pulmonares, que son necrosantes y se cavitan con frecuencia (fig. 94.5), aparecen a menudo antes de la vasculitis sistémica o sin ella, y por ello son una característica frecuente de GPV «localizada»[78,79] o «limitada»[80]. La enfermedad nodular es, a menudo, asintomática o simplemente produce tos. La hemorragia alveolar, caracterizada por disnea y hemoptisis desde leves hasta peligrosas para la vida, es también frecuente, pero distinta a la enfermedad nodular desde los puntos de vista clínico y radiográfico[82,83]. Otras manifestaciones pulmonares bien descritas incluyen la pleuritis[56] y las lesiones endobronquiales distales a la subglotis[84]; la frecuencia de estas últimas puede estar infravalorada, porque solo pueden diagnosticarse de forma definitiva con la broncoscopia. La fibrosis pulmonar y las bronquiectasias con relevancia clínica son relativamente infrecuentes en la GPV porque la enfermedad pulmonar parenquimatosa generalmente cura sin cicatriz.

El dolor osteomuscular es frecuente incluso en la fase temprana de la enfermedad. Se observan la afectación monoarticular, oligoarticular y poliarticular. Las artralgias son más frecuentes que la artritis inflamatoria detectable en la exploración física[56]. Las mialgias no se acompañan habitualmente de alteraciones en la exploración ni en las pruebas analíticas y por ello las manifestaciones osteomusculares de la GPV pueden parecerse a las de la polimialgia reumática, las espondiloartropatías, la artritis reumatoide, las artropatías por depósito de cristales, la amplia variedad de enfermedades del tejido conjuntivo o, incluso, la fibromialgia. Una presentación articular distintiva es relativamente frecuente en la GPV, pero infrecuente en otras enfermedades: las artralgias o artritis migratorias de las articulaciones grandes, en las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 94.3** Estenosis subglótica en un paciente con granulomatosis con polivasculitis. RM *(izquierda)* e imagen endoscópica *(derecha)*. (Por cortesía del Dr. G. Hoffman. Tomado de Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488-498, 1992.)



● **Fig. 94.4** TC de las órbitas que muestra una masa retroorbitaria (pseudotumor orbitario).

que los pacientes experimentan un dolor intenso en una muñeca, un codo, un hombro, un tobillo o una rodilla durante unos días antes de su resolución completa, que se sigue algunos días después de síntomas análogos en una o dos articulaciones distintas.

En la GPV se observa vasculitis cutánea de vasos pequeños y, con menor frecuencia, vasculitis de arterias pequeñas. Se han descrito la púrpura, las pápulas, las vesículas o ampollas, las úlceras, la isquemia digital, los nódulos subcutáneos y la lividez racemosa[85,86]. Una lesión característica es un nódulo cutáneo superficial no eritematoso con signos anatomopatológicos de granuloma necrosante en empalizada, aunque esta lesión se observa también en la GEPV y en otras enfermedades sistémicas[87,88].

La neuropatía periférica puede presentarse como una polineuropatía sensitiva o una neuropatía multifocal (mononeuritis múltiple) con deficiencias sensitivas y motoras. El dolor neuropático es frecuente, pero no universal, en el marco de la pérdida sensitiva. Las neuropatías craneales son menos frecuentes, con la excepción de la hipoacusia neurosensitiva, que es una fuente importante de morbilidad[89]. Aunque se dan alteraciones en el SNC, como el accidente cerebrovascular en los pacientes con GPV, la vasculitis de las arterias intracerebrales se considera inusual; la paquimeningitis es otra manifestación infrecuente, pero que se ha descrito[90].

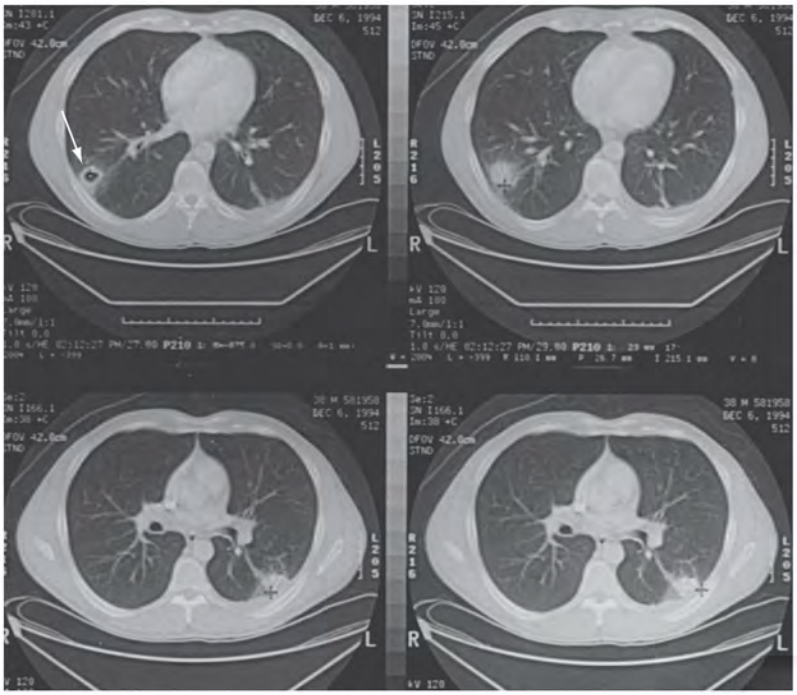
Los pacientes con GPV tendrán problemas cardiacos y síntomas digestivos, pero la vasculitis del músculo cardiaco o de los órganos digestivos es muy infrecuente[91,92]. La pericarditis, por el contrario, es una fuente más frecuente de dolor torácico directamente atribuible a la GPV[56].

Se observa una glomerulonefritis (GN) en muchos pacientes en el momento del diagnóstico y afecta a más de la mitad en algún momento del curso de la enfermedad[56,57,59]. En la biopsia, la GN se caracteriza por ser pauciinmune y es, con frecuencia, necrosante y en medias lunas (fig. 94.6). La función renal puede deteriorarse de forma importante en 1 semana o más lentamente a lo largo de meses o, incluso, años. La enfermedad renal con frecuencia es asintomática, hasta que aparece uremia o síndrome nefrótico, y este último solo aparece en una minoría de los pacientes.

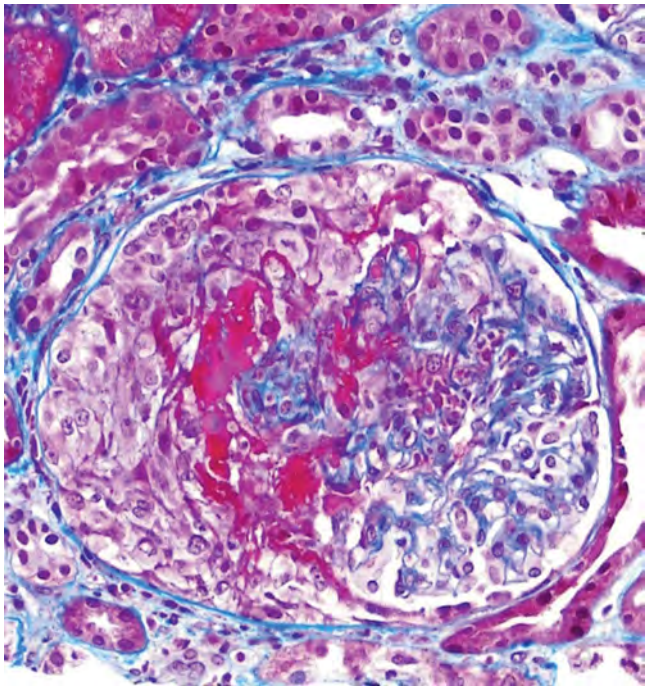
Polivasculitis microscópica

Las características clínicas de la PVM consisten en un subgrupo de las vistas en la GPV (es decir, características que carecen de inflamación granulomatosa)[59,67]. Las frecuencias publicadas de las manifestaciones han variado mucho más que en la GPV o la GEPV (v. tabla 94.2), probablemente por múltiples razones: es de esperar que las series procedentes de centros nefrológicos comuniquen cifras muy altas de afectación renal[61]; las series que incluyen pacientes sin ANCA y sin GN pueden incluir pacientes con un diagnóstico polémico[59,60]; es difícil definir con confianza la afectación de algunos sistemas orgánicos (p. ej., cardiaco, digestivo y del SNC), y, lo que es más interesante, parece haber importantes diferencias en la PVM entre los pacientes de Europa y el este de Asia, en particular en el tipo de afectación pulmonar[67].

Con estos inconvenientes podemos hacer las siguientes declaraciones provisionales: la GN es probablemente más frecuente en la PVM que en la GPV, al menos en el momento del diagnóstico[56,57,59,61,67,93]. La vasculitis cutánea, la neuropatía[94], los síntomas inespecíficos, los síntomas osteomusculares y el riesgo de hemorragia alveolar son probablemente similares. La afectación ocular es de forma característica menos frecuente. La afectación digestiva se ha publicado con frecuencias bajas o relativamente altas según las series, de modo que es difícil sacar conclusiones[59,67]. Como en la GPV, también es difícil determinar la frecuencia de vasculitis verdadera del SNC o miocárdica; se han detectado anomalías miocárdicas subclínicas[95].



● **Fig. 94.5** TC de los pulmones que muestra nódulos pulmonares. El nódulo del lado derecho está cavitado *(flecha)*.



● **Fig. 94.6** Glomerulonefritis en medias lunas asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Esta sección teñida con ácido peryódico de Schiff muestra un glomérulo con una media luna celular que oblitera parcialmente el espacio de Bowman. Puesto que todos los tipos de glomerulonefritis con medias lunas tienen un aspecto similar al microscopio óptico, es necesaria la inmunofluorescencia para distinguir las causas pauciinmune, por inmunocomplejos y por anticuerpos antimembrana basal glomerular. (Por cortesía del Dr. S. Bagnasco.)

Una manifestación que parece más frecuente en la PVM que en la GPV es la fibrosis pulmonar[67,96-98].

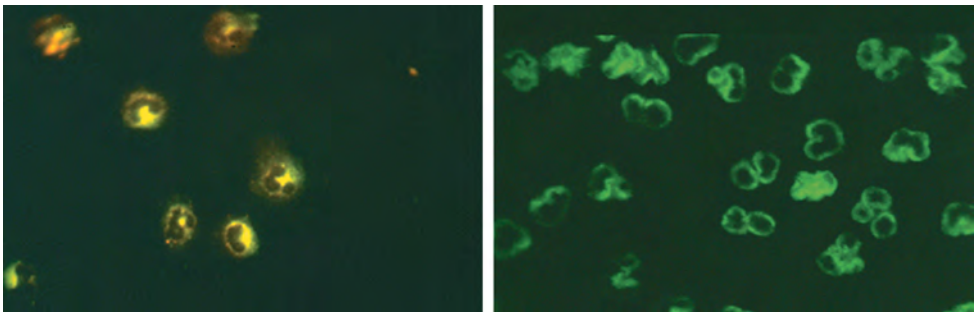
La duración de los síntomas antes del diagnóstico de PVM es amplia. Los primeros síntomas son a menudo inespecíficos y osteomusculares; aparecen con frecuencia a lo largo de días a meses, pero pueden encontrarse presentes durante años[99]. Los pacientes que tienen PVM (o anticuerpos MPO-ANCA) suelen presentarse en estadios más avanzados de insuficiencia renal, con más daño renal histológico que los pacientes con GPV (o anticuerpos PR3-ANCA)[100,101]. Sin embargo, no está claro que la GN en la PVM sea intrínsecamente peor que en la GPV; porque las manifestaciones «granulomatosas» de la GPV pueden adelantar el diagnóstico. La GN pauciinmune grave asociada a los anticuerpos MPO-ANCA y sin ningún signo de vasculitis en otro lugar a menudo se denomina vasculitis limitada al riñón o GN necrosante con medias lunas en lugar de PVM[61,74].

Granulomatosis eosinófila con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)

Aunque las principales características de la GEPV son el asma y la eosinofilia periférica desproporcionada respecto a lo que podría verse en el asma o en la atopia, son necesarios otros síntomas y observaciones para establecer el diagnóstico[102]. Los síntomas inespecíficos y los osteomusculares son frecuentes y pueden ser el primer indicio de la presencia de la enfermedad más allá del asma. La propia asma es casi universal, pero no siempre grave, y es variable en su comienzo respecto al de la GEPV. Aunque la GEPV está íntimamente ligada al asma, los trastornos son diferentes: los pacientes presentan con frecuencia reagudizaciones del asma sin exacerbaciones de otras manifestaciones de la GEPV y a menudo los síntomas del asma en lugar de los específicos de la GEPV requieren control con el uso crónico de los corticoides[62,102].

Las manifestaciones específicas de órgano de la GEPV son atribuibles a la vasculitis, la infiltración parenquimatosa eosinófila o ambas. Las frecuencias publicadas de afectación orgánica se muestran en la tabla 94.2[62,65,66]. La afectación de la vía respiratoria superior es frecuente en la GEPV, pero, al contrario que la GPV, es habitualmente de carácter «alérgico» y pocas veces destructiva. La GN y la hemorragia alveolar son inusuales y se asocian mucho a la presencia de ANCA (habitualmente MPO-ANCA)[62,66,103], que se detectan generalmente solo en el 35-40% de los pacientes con GEPV[66,103].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 94.7** Inmunofluorescencia de anticuerpos citoplasmáticos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA, *izquierda*), que se correlacionan en gran medida con los anticuerpos antiproteinasa 3 y tinción perinuclear (p-ANCA, *derecha*), que es indicativa de los anticuerpos antimieloperoxidasa. La tinción inmunofluorescente positiva debe confirmarse con pruebas específicas frente a la proteinasa 3 y la mieloperoxidasa. (Por cortesía del Dr. C.G.M. Kallenberg.)

La afectación cutánea es, al menos, tan frecuente en la GEPV como en la GPV, pero de nuevo incluye lesiones «alérgicas» como la urticaria, además de una amplia variedad de manifestaciones de la vasculitis cutánea[85]. Pueden observarse nódulos que representan granulomas, como en la GPV. La afectación digestiva, como la infiltración eosinófila en el tubo digestivo, puede ser más frecuente en la GEPV que en la GPV o la PVM[104].

La neuropatía, que se considera debida a la vasculitis en lugar de a las neurotoxinas de los eosinófilos, es más frecuente en la GEPV que en la GPV o la PVM[59,62,65], y la neuropatía multifocal se puede emplear para distinguir la GEPV de un síndrome hipereosinófilo (SHE)[66,105]. Por último, la afectación cardiaca con relevancia clínica es claramente más común en la GEPV que en la PVM o la GPV, de manera que alrededor del 15% de los pacientes tienen una miocarditis eosinófila lo suficientemente grave como para producir una miocardiopatía[59,62]. La afectación cardiaca se parece a la vista en el SHE y se observa habitualmente en los pacientes sin ANCA[62,66,103].

Pruebas diagnósticas

Los papeles de las pruebas analíticas, otras pruebas diagnósticas y la biopsia en el diagnóstico de la GPV, la PVM o la GEPV varían con el contexto clínico.

Los ANCA se descubrieron en un principio y establecieron como prueba clínica usando la tinción con inmunofluorescencia de los neutrófilos. Después se identificó al antígeno diana del patrón c-ANCA, que era la PR3, y el antígeno del patrón p-ANCA, que era la MPO. La tinción inmunofluorescente (fig. 94.7) se empleó previamente como prueba de detección antes de las pruebas de anticuerpos anti-PR3 y anti-MPO con el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Sin embargo, la inmunofluorescencia p-ANCA tiene poca especificidad en las VAA, mientras que los anticuerpos ANCA anti-MPO y anti-PR3 tienen una elevada especificidad en las VAA. Por tanto, la declaración de consenso más reciente propone que los métodos ELISA se utilicen como principal método de detección selectiva[106].

Los anticuerpos PR3-ANCA o MPO-ANCA son suficientemente específicos como para considerarlos diagnósticos en los casos en los que la vasculitis es muy probable (tabla 94.3). Ejemplos son la isquemia digital (diagnosticada por exploración física); la neuropatía no compresiva (diagnosticada por estudios de conducción nerviosa), y la hemorragia alveolar (diagnosticada mediante lavado broncoalveolar o hemoptisis presenciada más imagen de TC compatible con una hemorragia difusa). Hay diferencias de opinión en un área clave. Algunos expertos creen que debe realizarse una biopsia renal siempre que sea posible para confirmar la glomerulonefritis pauciinmune y dar información pronóstica en función del grado de daño permanente[101,107,108], mientras que otros expertos argumentan que son suficientes los cilindros de eritrocitos en la orina si hay anticuerpos PR3-ANCA o MPO-ANCA.

La escasa especificidad de los p-ANCA por sí mismos (es decir, sin pruebas positivas de anticuerpos frente a MPO) se conoce bien. Sin embargo, las pruebas positivas de anticuerpos anti-MPO o anti-PR3 se han registrado en otros trastornos: la endocarditis[109], el lupus sistémico[110], la enfermedad inflamatoria intestinal[111] y el uso de cocaína adulterada con levamisol[112]. Es importante recordar estas asociaciones, porque los síndromes clínicos se solapan sustancialmente con los de las VAA. En la endocarditis, el lupus y el uso de cocaína/levamisol, la presencia de más autoanticuerpos es la regla. En el caso de la cocaína/levamisol, a menudo hay una desconexión entre el patrón de ANCA observado en la inmunofluorescencia y las pruebas de detección del antígeno específico[112].

Aparte de la enfermedad renal característica, la enfermedad de la PVM en otros órganos es difícil de distinguir de la de otras formas de vasculitis de vasos pequeños con el microscopio óptico. Las vasculitis asociadas a los ANCA tienen más probabilidades de afectar a las arterias pequeñas y a las arteriolas que las vasculitis asociadas a los inmunocomplejos, pero la afectación de capilares y vénulas es el lugar más frecuente en todas las formas de vasculitis de vasos pequeños[113]. La ausencia o escasez de depósito de inmunocomplejos por inmunofluorescencia es útil, pero no definitiva, porque los depósitos inmunitarios pueden haber sido consumidos por los fagocitos en las lesiones de más de 48 h. Una biopsia definitiva de GPV debería incluir granulomas extravasculares necrosantes además de la vasculitis de vasos pequeños, pero esta combinación de características se observa en una minoría de las muestras de biopsia. De forma análoga, la combinación de vasculitis de vasos pequeños y granuloma necrosante rico en eosinófilos se visualiza en una minoría de muestras de biopsia en la GEPV. No obstante, a menudo es importante simplemente confirmar, por biopsia, la presencia de vasculitis en algún sistema orgánico en un paciente en el que sea probable la PVM, la GPV o la GEPV, pero también hay que pensar en trastornos diferentes a las vasculitis.

La presencia de vasculitis, demostrada por biopsia o considerada con fuerza por la demostración de una neuropatía multifocal[66,105], es a menudo esencial para distinguir la GEPV del SHE, porque solo el 40% de los pacientes con GEPV tienen ANCA, habitualmente MPO-ANCA[66,103]. A su vez, un recuento circulante elevado de eosinófilos o la infiltración eosinófila en la biopsia distinguen la GEPV de la PVM, la GPV y otras formas de vasculitis. Un recuento de eosinófilos circulantes alto también es a menudo una pista de que un paciente tiene GEPV o SHE en lugar de solo asma y poliposis nasal.

La demostración mediante biopsia de GPV es muy deseable en el paciente que no tiene ANCA. Solo el 60-70% de los pacientes con la enfermedad limitada a la vía respiratoria superior tienen pruebas positivas de PR3-ANCA o MPO-ANCA, al contrario del 90% o más de los que tienen vasculitis sistémicas[56,57,79,80]. Por desgracia, solo aproximadamente el 20% de las biopsias nasales mostrarán la tríada de inflamación granulomatosa, necrosis y vasculitis. Las neoplasias malignas, el consumo de cocaína por vía nasal, otros traumatismos crónicos y las infecciones también pueden causar una inflamación crónica, una necrosis y una destrucción de los tejidos blandos y el hueso en la vía respiratoria superior[69,70]. En el pulmón, la GPV es uno de los muchos trastornos que puede provocar nódulos debidos a una

TABLA 94.3 Marcos clínicos en los que es adecuado comprobar los ANCA y en los que una prueba positiva de anticuerpos antiproteinasa 3 o antimieloperoxidasa podría considerarse diagnóstica de GPV o de PVM[a]

Enfermedad	Manifestación	Técnica de exploración	Pruebas analíticas u otras	Pruebas de imagen	Problemas con la biopsia
GPV > PVM	Escleritis	Exploración oftalmológica			
GPV	Pseudotumor orbitario	Inspección habitual o con herramienta de medida		TC o RM	
GPV > PVM	Hipoacusia neurosensitiva		Audiometría		Imposible
GPV	Inflamación nasosinusal	Otoscopio o exploración con fibra óptica		TC de los senos	Se observan las tres características[b] solo en el 10% de las GPV
GPV	Inflamación subglótica	Laringoscopia		TC del cuello	Se correlaciona poco con la exploración o el pronóstico
GPV	Nódulos pulmonares			TC torácica	1. Transbronquial: pocas veces se observan las tres características diagnósticas[b] 2. Biopsia quirúrgica: cruenta
GPV/PVM	Hemorragia alveolar	Inspección (hemoptisis presenciada) o broncoscopia con BAL		TC torácica	Cruenta y el paciente está a menudo en estado crítico
GPV/PVM	Isquemia de los dedos	Inspección habitual		Angiografía	Imposible
GPV/PVM	Neuropatía periférica	Exploración neurológica: sensitiva y motora	Estudios de conducción nerviosa/ electromiografía		Es probable que dé lugar a una zona de deficiencia sensitiva permanente; pequeña probabilidad de dolor crónico
GPV/PVM	Nefritis		Sedimento urinario: cilindros de eritrocitos		

[a]Si se acompaña de eosinofilia periférica acentuada, entonces la GEPV es el diagnóstico más probable. La biopsia es, a menudo, innecesaria para diagnosticar la escleritis o la hemorragia alveolar, es a menudo inespecífica o no diagnóstica de GPV en la enfermedad nasosinusal, subglótica u orbitaria, y es imposible en la isquemia de los dedos o la hipoacusia neurosensitiva. El valor de la biopsia de un nódulo pulmonar o de un nervio periférico depende de lo típica o atípica que sea la presentación general de las vasculitis asociadas a los ANCA. Algunos expertos recomiendan realizar una biopsia renal a todos los pacientes con sospecha de nefritis. La enfermedad cutánea no se incluye en la tabla, porque el aspecto de la vasculitis cutánea es inespecífico; la biopsia cutánea es, por tanto, particularmente valiosa para diagnosticar la vasculitis, aunque a menudo es imposible diferenciarla de otras causas de vasculitis cutánea.

[b]Inflamación granulomatosa, necrosis y vasculitis de vasos pequeños.

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *BAL,* lavado broncoalveolar; *GEPV,* granulomatosis eosinófila con polivasculitis; *GPV,* granulomatosis con polivasculitis; *PVM,* polivasculitis microscópica; *TC,* tomografía computarizada.

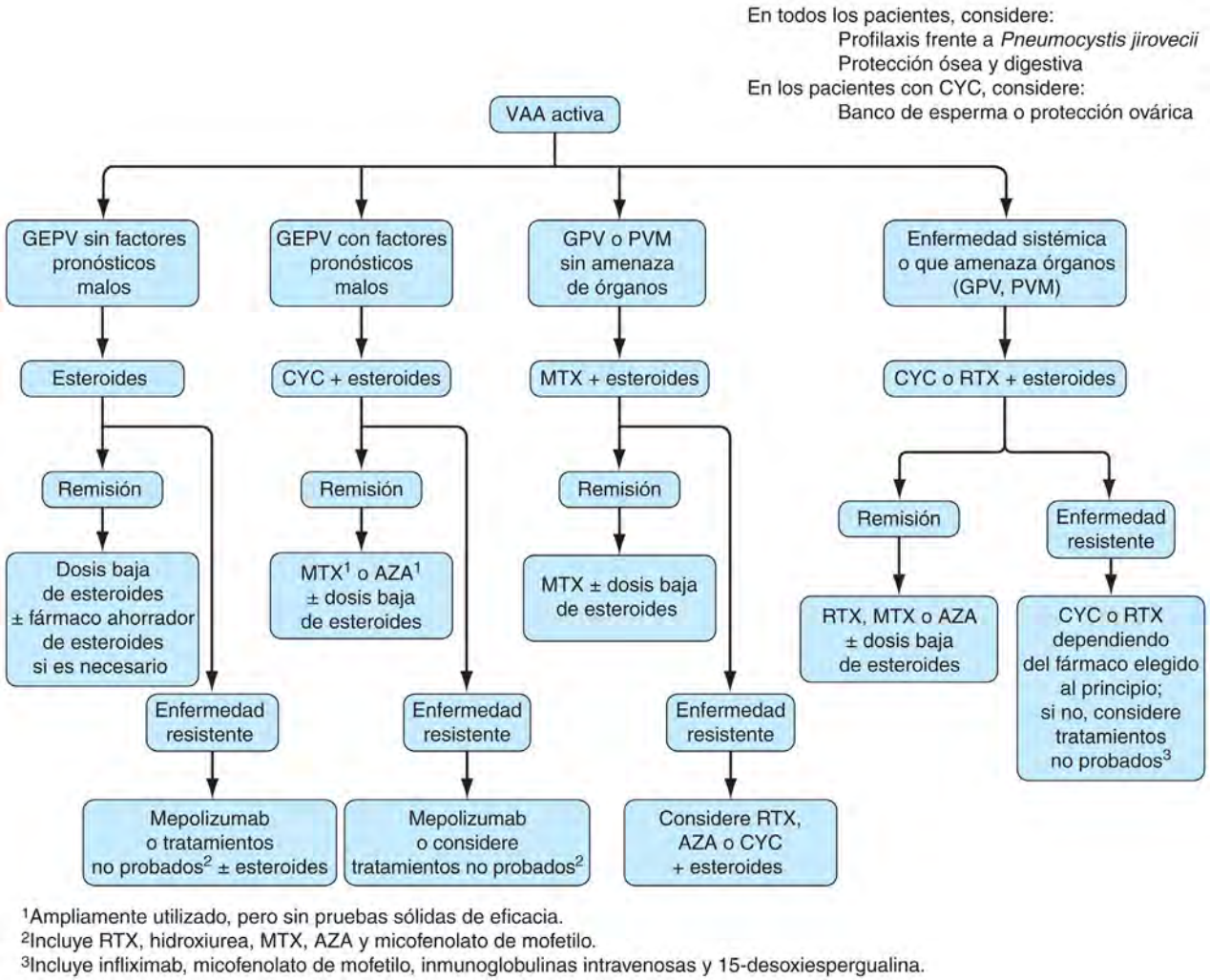
inflamación granulomatosa[114]; se cree que la característica clave de la vasculitis es mucho más probable en una biopsia por escisión que en una biopsia con aguja transbronquial o transtorácica.

Es difícil determinar la actividad de la VAA. Los pacientes son proclives a sufrir infecciones sistémicas y localizadas debido al uso de fármacos inmunodepresores y a unas secreciones mal drenadas por la lesión de la vía respiratoria. Los síntomas de estas infecciones son parecidos a los síntomas de las VAA. Puede haber una fluctuación de los síntomas cuando los pacientes han sufrido un daño orgánico considerable (como la vía respiratoria en la GPV, la insuficiencia cardiaca congestiva en la GEPV o la neuropatía periférica en todas las formas de VAA) con o sin enfermedad activa. Los síntomas osteomusculares e inespecíficos pueden aparecer en una amplia variedad de trastornos agudos y crónicos, y la mayoría de los pacientes con VAA refieren algún grado de astenia crónica independiente del estado aparente de la enfermedad. Quizá la mayor dificultad es excluir la inflamación renal activa en un paciente con una lesión renal anterior, porque la proteinuria y la hematuria pueden persistir sin signos de daño renal adicional a lo largo de periodos largos[115] y la pérdida gradual de la función renal restante puede ser atribuible a enfermedad de bajo grado *(grumbling disease),* pero también puede presentarse sin ningún síntoma de inflamación activa[61].

Tratamiento

Un estudio retrospectivo realizado por Walton[116] publicado en 1958 demostró que, sin tratamiento, la mediana de supervivencia de los pacientes con GPV era, aproximadamente, de 5 meses, y que el 81% de los pacientes morían antes de transcurrido 1 año desde el diagnóstico. La muerte se debió, sobre todo, al fracaso progresivo de múltiples sistemas orgánicos. El uso de glucocorticoides para el tratamiento prolongó la mediana de supervivencia, aproximadamente, a los 12,5 meses[117,118]. El mal pronóstico de estas enfermedades no se revirtió hasta que se usaron fármacos alquilantes a principios de la década de 1960[117]. Los regímenes terapéuticos actuales ayudan a inducir la remisión y después la mantienen usando fármacos de menor toxicidad. El tratamiento se ajusta a la gravedad de la enfermedad; las terapias más agresivas se reservan para las manifestaciones orgánicas y de riesgo vital (fig. 94.8). EULAR ha presentado guías para el tratamiento de la vasculitis primaria de vasos pequeños y medianos[119,120].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 94.8** Algoritmo de tratamiento para las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (VAA). *AZA,* azatioprina; *Cr,* creatinina sérica; *CYC,* ciclofosfamida; *GEPV,* granulomatosis eosinófila con polivasculitis; *GPV,* granulomatosis con polivasculitis; *IP,* intercambio de plasma; *MTX,* metotrexato; *PVM,* polivasculitis microscópica; *RTX,* rituximab.

Inducción de remisión para la granulomatosis con polivasculitis y polivasculitis microscópica

Desde la década de 1960, la ciclofosfamida oral, un fármaco alquilante derivado de las mostazas nitrogenadas, se ha usado en dosis de 2 mg/kg/día, junto con los glucocorticoides, para inducir la remisión de la GPV y la PVM. Cuando se usa la ciclofosfamida oral, las cifras de remisión de las vasculitis asociadas a los ANCA son del 75 al 93%[56,118], en claro contraste con la sombría mediana de supervivencia anterior al uso de este medicamento. En los primeros regímenes terapéuticos, la ciclofosfamida se usaba de forma continua durante, al menos, 1 año. Sin embargo, este uso prolongado se asoció a efectos adversos importantes. En un estudio de 158 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA tratados con ciclofosfamida durante, al menos, 6 meses, el 46% experimentaron una infección grave (como neumonías, infecciones cutáneas y septicemias bacterianas y micóticas); el 43%, una cistitis inducida por ciclofosfamida; el 2,8%, cáncer de vejiga (un aumento de 33 veces), y el 1,3%, un linfoma (un incremento de 11 veces). El riesgo de neoplasias malignas tras el uso de ciclofosfamida depende de la dosis. Entre las mujeres de 18 a 35 años, el 57% sufrieron la retirada de la menstruación durante, al menos, 1 año, y no pudieron quedarse embarazadas o presentaron indicios analíticos de fracaso ovárico[56]. En parte para minimizar la toxicidad, algunos estudios han ajustado la dosis de ciclofosfamida en función de la disfunción renal o la edad avanzada. Sin embargo, estos ajustes no han sido constantes en los ensayos clínicos. Debido a los efectos tóxicos observados con el uso prolongado de ciclofosfamida, se han buscado otros regímenes con ciclofosfamida para minimizar la toxicidad.

Una alternativa al uso diario de ciclofosfamida por vía oral para inducir la remisión es usar pulsos intravenosos (i.v.) de ciclofosfamida. En el ensayo CICLOPS, 149 pacientes con GPV o PVM recibieron prednisolona y fueron asignados aleatoriamente a recibir pulsos de ciclofosfamida (15 mg/kg i.v. cada 2 semanas × 3 dosis; después, 15 mg/kg i.v. cada 3 semanas hasta la remisión, y después continuaron durante 3 meses más) o ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día hasta la remisión, después, 1,5 mg/kg/día × 3 meses más). Tras recibir la ciclofosfamida, todos los pacientes recibieron azatioprina. En el grupo de pulsos de ciclofosfamida, la dosis media acumulada fue, aproximadamente, la mitad que la del grupo oral diario (8,2 frente a 15,9 g), y, en consecuencia, se observó menos leucopenia en el grupo de los pulsos. La mediana de tiempo hasta la remisión fue, aproximadamente, de 3 meses en los dos grupos y no hubo diferencias en la mejora de la función renal en los dos grupos[74]. El seguimiento a largo plazo (mediana de duración de 4,3 años) no mostró ninguna diferencia en la supervivencia ni en la función renal, pero una mayor frecuencia de recaídas en el grupo de pulsos que

en el de la vía oral diaria (el 39,5 frente al 20,8%; HR de recaída en el grupo de la vía oral diaria, 0,5; IC del 95%, de 0,26 a 0,93; $P = 0{,}029$)[121].

Una alternativa a la ciclofosfamida oral diaria utilizada cada vez más para inducir la remisión es el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD20, que se expresa en los linfocitos B en desarrollo desde el estadio de linfocito B inmaduro hasta el de linfocito B de memoria. El mecanismo de acción de rituximab no se conoce con claridad, pero puede inducir la apoptosis de los linfocitos B en desarrollo e inducir su eliminación. Hay que señalar que las células troncales B y las células plasmáticas no expresan CD20 y por ello no se ven afectadas por el rituximab. En el ensayo Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis, que era doble ciego y se diseñó para probar la ausencia de inferioridad, 197 pacientes con GPV o PVM recibieron tratamiento glucocorticoide y fueron asignados al azar para recibir ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) o rituximab i.v. (375 mg/m^2 semanales × 4 dosis). A los pacientes del grupo de ciclofosfamida se les cambió a azatioprina (2 mg/kg/día) tras alcanzar la remisión con 3-6 meses de tratamiento con ciclofosfamida; a los pacientes del grupo de rituximab se les cambió al placebo oral tras completar las cuatro infusiones. En el criterio de valoración primario a los 6 meses, el rituximab no fue inferior a la ciclofosfamida en la inducción de la remisión y fue potencialmente superior a la ciclofosfamida en los pacientes con una enfermedad en recaídas. No se encontró ninguna diferencia en las cifras de remisión en función del tipo de afectación renal, la presencia de hemorragia alveolar, la especificidad de los ANCA ni el tipo de enfermedad, ni en función de que los pacientes perdieran los ANCA durante el curso del tratamiento[77]. En el estudio de seguimiento a los 18 meses, un solo ciclo de rituximab continuó sin ser inferior a la ciclofosfamida oral seguida de azatioprina. No se encontró ninguna diferencia importante entre la duración de la remisión completa, la gravedad de las recaídas ni la frecuencia de acontecimientos adversos[122]. En el ensayo Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated Vasculitis (RITUXVAS), a 44 pacientes recién diagnosticados de vasculitis asociadas a ANCA se les distribuyó (3:1) para recibir rituximab junto con dos infusiones de ciclofosfamida o ciclofosfamida i.v. durante 3-6 meses, seguido de azatioprina. Las cifras de remisión mantenida y de mediana de aumento de la filtración glomerular a los 12 meses, así como de acontecimientos adversos graves y muerte fueron similares en los dos grupos[123]. Ambos estudios indican que la eficacia del rituximab es comparable a la de la ciclofosfamida en la inducción de la remisión. La combinación de rituximab y ciclofosfamida, análoga al régimen de RITUXVAS, nunca se ha comparado con rituximab solo. Los estudios no controlados han demostrado que en los pacientes en los que se usa rituximab y ciclofosfamida para la inducción de la remisión pueden reducirse los glucocorticoides más rápidamente[124,125], pero se necesitan ensayos controlados para confirmar estos hallazgos.

El metotrexato también se ha comparado con la ciclofosfamida oral en la inducción de la remisión de la enfermedad sistémica o localizada temprana. En el ensayo Nonrenal Wegener's Granulomatosis Treated Alternatively with Methotrexate se distribuyó al azar a 100 pacientes con un nuevo diagnóstico de PVM o GPV, y sin manifestaciones orgánicas ni peligrosas para la vida, como una hemoptisis grave, una neuropatía rápidamente progresiva ni afectación renal importante (es decir, creatinina sérica >1,7 mg/dl o 150 µmol/l, cilindros de eritrocitos en la orina o proteinuria >1 g/día) para recibir hasta 25 mg/semana de metotrexato oral o 2 mg/kg/día de ciclofosfamida. Ambos grupos recibieron tratamiento de mantenimiento durante 10 meses, que después se redujo y suspendió a los 12 meses. A los 6 meses, la frecuencia de remisión fue similar en los dos grupos (el 89,8% en el grupo de metotrexato y el 93,8% en el grupo de ciclofosfamida; $P = 0{,}041$). En el grupo de metotrexato, la remisión se retrasó en los pacientes con una enfermedad más extensa o afectación pulmonar, y la frecuencia de recaídas fue mayor a los 18 meses (el 69,5% en el grupo de metotrexato frente al 46,5% en el grupo de ciclofosfamida). De este modo, aunque el metotrexato indujo la remisión en los pacientes sin afectación orgánica ni riesgo vital, fue menos eficaz que la ciclofosfamida. Dada la elevada frecuencia de recaídas observada en los grupos de tratamiento de metotrexato y ciclofosfamida, el tratamiento de estas enfermedades debe continuarse más allá de los 12 meses[126].

De forma más reciente se ha estudiado el abatacept como fármaco inductor de la remisión en la GPV en recaídas que no es grave. La adición de este fármaco a la prednisona y al tratamiento de mantenimiento de la remisión (p. ej., metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo) se asoció a la remisión de la enfermedad y a la reducción del uso de las dosis de glucocorticoides[127]. La eficacia de este fármaco se está investigando en un ensayo extenso (ClinicalTrials.gov; identificador: NCT02108860).

El micofenolato de mofetilo se ha estudiado como alternativa a la ciclofosfamida para inducir la remisión. En el ensayo Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Remission Induction of ANCA-associated Vasculitis se distribuyó al azar a 140 pacientes para recibir micofenolato de mofetilo (2.000-3.000 mg/día) o pulsos i.v. de ciclofosfamida. El micofenolato de mofetilo no fue inferior a la ciclofosfamida en cuanto a su capacidad para lograr la remisión a los 6 meses con un régimen de glucocorticoides en pauta descendente (el 67% para micofenolato de mofetilo y el 61% para ciclofosfamida). Sin embargo, las tasas de recaída fueron más altas en los que recibieron micofenolato de mofetilo que en los que recibieron ciclofosfamida durante el seguimiento (el 33 frente al 19%, con una tasa de incidencia de 1,97; IC del 95%, de 0,96 a 4,23; $P = 0{,}049$)[128]. Por tanto, el interés en utilizar micofenolato de mofetilo como agente de inducción de la remisión ha disminuido[129,130].

No se ha establecido el régimen de dosificación óptimo de glucocorticoides para la inducción y el mantenimiento de la remisión. Los individuos que presentan cuadros que ponen en peligro la vida o los órganos a menudo se tratan con glucocorticoides intravenosos en pulsos (p. ej., metilprednisolona 1.000 mg por vía intravenosa al día durante 3 días) seguidos de dosis altas de glucocorticoides orales (p. ej., prednisona 1 mg/kg día) que se reducen gradualmente durante muchos meses (p. ej., de 6 a 18 meses)[77,126,131]. Sin embargo, el uso de glucocorticoides se asocia con una morbilidad importante[132,133]. Por tanto, el estudio PEXIVAS (NCT00987389) se realizó en parte para examinar la eficacia de un régimen de glucocorticoides de dosis reducida (<60% del régimen estándar a los 6 meses) en pacientes con VAA grave. Los resúmenes iniciales indican que el uso de un régimen de dosis reducida de glucocorticoides no aumentó sustancialmente el riesgo de muerte o enfermedad renal en etapa terminal y provocó menos infecciones graves en comparación con un régimen de dosis estándar[134]. Por tanto, es posible que las pautas estándar de glucocorticoides desarrolladas durante los últimos 50 años hayan utilizado dosis innecesariamente altas.

Mantenimiento de la remisión de la granulomatosis con polivasculitis y la polivasculitis microscópica

Dados los efectos tóxicos asociados al uso prolongado de la ciclofosfamida, una estrategia frecuente es «inducir» la remisión usando tratamientos más tóxicos, como la ciclofosfamida, y después «mantenerla» usando un tratamiento de menor toxicidad. Los medicamentos usados para mantener la remisión son la azatioprina, el metotrexato, el micofenolato de mofetilo, la leflunomida, el trimetoprim/sulfametoxazol, el etanercept y el rituximab.

Primero se demostró que la azatioprina era eficaz para mantener la remisión en el ensayo Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies, que trató a 155 pacientes recién diagnosticados de GPV o PVM con ciclofosfamida oral durante, al menos, 3 meses y después asignó

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al azar a los pacientes a continuar con ciclofosfamida o a cambiar a la azatioprina (2 mg/kg/día). La frecuencia de recaídas fue parecida en los dos grupos (el 15,5% en el grupo de azatioprina frente al 13,7% en el grupo de ciclofosfamida; $P = 0,65$), como la frecuencia de efectos adversos. Este estudio fue el primer ensayo aleatorizado en indicar que podría reducirse la duración del tratamiento con ciclofosfamida sin efectos adversos importantes[75].

Se ha demostrado que el metotrexato mantiene la remisión con la misma eficacia que la azatioprina. En este estudio, a 129 pacientes con GPV o PVM que alcanzaron la remisión con ciclofosfamida se les distribuyó aleatoriamente para recibir azatioprina (2 mg/kg/día) o metotrexato (hasta 25 mg/semana) durante 12 meses. Los dos medicamentos mostraron frecuencias similares de mantenimiento de la remisión, así como de efectos adversos, a los 28 meses de seguimiento. Hay que señalar que el 73% de los pacientes recayeron después de suspender el medicamento de estudio a los 12 meses[76]. El seguimiento a largo plazo de los pacientes en este ensayo (mediana de duración de 11,8 años) no mostró ninguna diferencia en la supervivencia global a los 10 años, los acontecimientos adversos ni las recaídas. La positividad de los anticuerpos PR3-ANCA pronosticó de forma importante las recaídas a largo plazo[135].

El ensayo International Mycophenolate Mofetil Protocol to Reduce Outbreaks of Vasculitides ha investigado el micofenolato de mofetilo como fármaco para mantener la remisión. Tras la inducción de la remisión con ciclofosfamida, se distribuyó al azar a 156 pacientes para recibir azatioprina (2 mg/kg/día) o micofenolato de mofetilo (2.000 mg/día) y se les siguió durante una mediana de 39 meses. Las recaídas fueron más frecuentes en el grupo de micofenolato (HR de recaída en el grupo de micofenolato, 1,65; IC del 95%, de 1,06 a 2,7; $P = 0,03$). Los resultados secundarios, como la función renal y la proteinuria, y la frecuencia de efectos adversos graves no difirieron entre los grupos[136]. De este modo se cree que el micofenolato de mofetilo es menos eficaz que la azatioprina en el mantenimiento de la remisión en las VAA.

En un ensayo de 54 pacientes distribuidos al azar para recibir leflunomida (30 mg/día) o metotrexato (comenzando en 7,5 mg/semana y alcanzando los 20 mg/semana tras 8 semanas), los pacientes del grupo de leflunomida mostraron una menor frecuencia de recaídas a los 6 meses (6/26 en el grupo de leflunomida comparados con 13/28 en el grupo de metotrexato). Una mayor frecuencia de recaídas en el grupo de metotrexato llevó a una terminación prematura del estudio. Sin embargo, las cifras de acontecimientos adversos fueron mayores en el grupo de leflunomida[137]. Por tanto, necesitamos más estudios para determinar el papel de la leflunomida como tratamiento de mantenimiento de la remisión.

Tras los informes de un efecto beneficioso del trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) en el tratamiento de la GPV, un estudio doble ciego distribuyó al azar a 81 pacientes con GPV que estaban en remisión para recibir TMP-SMX (800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim) o placebo durante 24 meses. Una mayor proporción de los pacientes del grupo de TMP-SMX que del grupo placebo permaneció en remisión (el 82 frente al 60%). Un análisis de subgrupos mostró que los pacientes con lesiones nasales o de la vía respiratoria superior fueron los más beneficiados del uso de TMP-SMX[138]. De este modo, aunque esta asociación no se usa habitualmente en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con vasculitis asociadas a los ANCA, podría ser beneficiosa en los pacientes con manifestaciones nasales o respiratorias superiores.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) han mostrado un éxito considerable como tratamiento modificador de la enfermedad en otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. Las primeras series de casos clínicos han señalado que el infliximab podría ser eficaz en el control de la actividad de la enfermedad en la GPV y la PVM[139]. El inhibidor del TNF estudiado de forma más rigurosa en la GPV y en la PVM para el mantenimiento de la remisión es el etanercept. En el ensayo Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET), 174 pacientes recibieron un tratamiento de inducción estándar de la remisión (ciclofosfamida o metotrexato) y fueron distribuidos al azar para recibir etanercept o placebo concomitantes, que se continuaron durante la fase de mantenimiento de la remisión. No hubo ninguna diferencia estadística en la frecuencia de remisiones mantenidas entre los grupos de etanercept y placebo (el 69,7 frente al 75,3%; $P = 0,39$) ni en el tiempo transcurrido hasta la remisión. Sin embargo, la incidencia de cánceres sólidos fue considerablemente superior en el grupo de etanercept (seis cánceres frente a ninguno; $P = 0,01$), lo que indica que combinar el tratamiento con ciclofosfamida con el tratamiento contra el TNF podría aumentar mucho el riesgo de cáncer[140]. Basándose en estos resultados, los inhibidores del TNF no se usan generalmente para tratar las vasculitis asociadas a los ANCA.

También se ha investigado el uso de rituximab como fármaco de mantenimiento de la remisión[141-143]. En el ensayo Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN), 115 pacientes con GPV, PVM o vasculitis renal limitada fueron distribuidos al azar para recibir azatioprina (2 mg/kg/día × 12 meses, seguido de 1,5 mg/kg/día × 6 meses y después 1 mg/kg/día × 4 meses) o rituximab (500 mg i.v. × 2 dosis en la entrada al estudio y después cada 6 meses × 18 meses), tras haber alcanzado la remisión inducida con ciclofosfamida. A los 28 meses (el criterio de valoración primario), la frecuencia de recaídas importantes fue considerablemente inferior en el grupo de rituximab (el 5% en el grupo de rituximab frente al 29% en el grupo de azatioprina)[131]. La frecuencia de efectos adversos graves, como infecciones graves y neoplasias malignas, fue similar en los dos grupos. Esta diferencia en la frecuencia de recaídas ha persistido a los 39 meses del seguimiento (el 12,7% en el grupo de rituximab y el 48,1% en el grupo de azatioprina; HR de recaída en el grupo de rituximab, 0,2; IC del 95%, de 0,11 a 0,45; $P < 0,0001$)[144]. En el ensayo de seguimiento MAINRITSAN2, 162 pacientes con GPV o PVM recidivante o recién diagnosticada que lograron una remisión completa después de la terapia de inducción fueron aleatorizados para recibir rituximab 500 mg i.v. siguiendo una pauta fija (cada 6 meses) o según un esquema personalizado basado en los parámetros de laboratorio (cuando las células B $CD19^+$ se volvían detectables o los títulos de ANCA se duplicaban) hasta el mes 18. En el mes 28 (criterio de valoración primario), el 9,9% de los participantes en el grupo de pauta fija en comparación con el 17,7% de los individuos del grupo de infusión personalizada había sufrido una recaída ($P = 0,22$). Los del grupo de infusión personalizada recibieron menos infusiones en comparación con el grupo de pauta fija (mediana 3 frente a 5, respectivamente). Este estudio sugiere que los recuentos de células B $CD19^+$ y los títulos de ANCA pueden usarse para guiar la dosificación de rituximab para el mantenimiento de la remisión[145]. El ensayo internacional abierto, con asignación al azar y controlado que compara rituximab con azatioprina como tratamiento de mantenimiento en las vasculitis asociadas a ANCA está investigando la eficacia de una dosis diferente de rituximab (1.000 mg i.v. cada 4 meses × 5 dosis) como fármaco de mantenimiento de la remisión[146].

El uso de dosis bajas de glucocorticoides (5-10 mg/día de prednisona o prednisolona) como componente estándar del tratamiento de mantenimiento es fuente de una considerable controversia y de práctica variable. No se ha completado ningún ensayo con asignación aleatoria que investigue esta cuestión. Comparar las frecuencias de recaídas entre los ensayos es problemático debido a los diferentes regímenes terapéuticos, los diferentes tipos de participantes y las diferentes definiciones de remisión y recaída. Con estos inconvenientes, un metaanálisis demostró que los ensayos que continuaron de forma sistemática con los glucocorticoides durante 12-18 meses comunicaron frecuencias de recaída mucho menores que los que los suspendieron antes, habitualmente en el sexto mes[147].

Fármacos adyuvantes y alternativos

El papel del intercambio de plasma (IP) en el tratamiento de las vasculitis asociadas a los ANCA se investigó en el ensayo Methylprednisolone or Plasma Exchange for Severe Renal Vasculitis. En este ensayo, a 137 pacientes con GPV o PVM recién diagnosticada que

tenían afectación renal confirmada con biopsia y una creatinina sérica mayor de 5,8 mg/dl (500 µmol/l) se les distribuyó al azar para recibir siete intercambios de plasma o 3.000 mg de metilprednisolona i.v., además de ciclofosfamida y prednisona. Cuando se comparó con la metilprednisolona i.v., el IP se asoció a una reducción del 24% en el riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal a los 12 meses. No se observó ninguna diferencia en la supervivencia[148]. El IP está siendo examinado en el estudio PEXIVAS, donde 704 pacientes con GPV o PVM con enfermedad grave (tasa de filtración glomerular estimada <50 m/min y/o hemorragia pulmonar) fueron aleatorizados para recibir IP (siete intercambios en 14 días) o ningún IP. Los resultados iniciales presentados en forma de resumen sugieren que la tasa de mortalidad por cualquier causa o enfermedad renal en etapa terminal fue similar entre los grupos IP (28%) y no IP (31%) (HR, 0,86; IC del 95%, de 0,65 a 1,13; $P = 0,27$). Por tanto, esta terapia no se considera definitiva y se espera la publicación final del ensayo PEXIVAS[134,149].

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se han considerado en pacientes incapaces de recibir tratamiento inmunodepresor tradicional. Las series de casos que han usado IGIV para inducir la remisión han obtenido resultados conflictivos. En un ensayo con asignación aleatoria y controlado con placebo de 17 pacientes que recibieron una sola dosis de IGIV (2.000 mg/kg), 14 pacientes presentaron una actividad de la enfermedad considerablemente reducida, pero este efecto no persistió más allá de los 3 meses[150,151]. Necesitamos ensayos clínicos controlados más grandes para comprender completamente la eficacia de este fármaco.

Otros tratamientos para las VAA investigados en estudios más pequeños son la globulina antitimocítica, que reduce los linfocitos T[152], la desoxiespergualina, que inhibe la maduración del linfocito T[153] y el alemtuzumab (anti-CD52), que elimina los linfocitos T y B[154].

Tratamiento de la granulomatosis eosinófila con polivasculitis

El tratamiento óptimo de la GEPV está peor definido que el de la GPV y la PVM. En parte debido a las diferencias en las manifestaciones clínicas, a los pacientes con GEPV se les excluye con frecuencia de los ensayos clínicos con asignación aleatoria de la GPV y la PVM. Incluso así, los tratamientos que han resultado útiles en la GPV y la PVM se usan para tratar la GEPV, y también se aplica la misma estrategia terapéutica general de inducir la remisión con un medicamento más tóxico y mantenerla con un medicamento menos tóxico.

La vasculitis y las manifestaciones asmáticas de la GEPV suelen tratarse por separado. El tratamiento del asma sigue generalmente las guías recomendadas de tratamiento de la enfermedad en los pacientes sin GEPV. Sin embargo, muchos síntomas de asma dependen de los corticoesteroides y por ello puede usarse una inmunodepresión adicional para ahorrar esteroides. El tratamiento inicial de las manifestaciones sistémicas o vasculíticas de la GEPV se apoya en los corticoesteroides. A los pacientes con GEPV que no tienen factores pronósticos adversos tal y como define la Five Factor Score original (creatinina sérica >1,58 mg/dl, proteinuria >1 g/día, afectación digestiva grave, miocardiopatía o afectación del SNC) se les puede tratar solo con corticoesteroides, pero el 35% de los pacientes recaen cuando se reducen los corticoides[155]. En los pacientes con una enfermedad más grave además de los corticoides están indicados otros fármacos inmunodepresores. Como en la GPV y la PVM, antes del estudio definitivo sobre rituximab, la ciclofosfamida se usa generalmente para tratar manifestaciones orgánicas o que pongan en peligro la vida[156]. Los fármacos para mantener la remisión expuestos en el apartado anterior no se han estudiado en profundidad en la GEPV. Un estudio abierto con asignación aleatoria mostró que la azatioprina era eficaz y mantenía la remisión comparada con la ciclofosfamida[155], pero un ensayo aleatorizado más reciente no ha observado reducción en la tasa de recidivas[157]. Aproximadamente, el 80% de todos los pacientes requieren el uso prolongado de glucocorticoides para tratar manifestaciones como el asma y la enfermedad nasosinusal[155,156].

El conocimiento actual de la eficacia del rituximab en la GEPV deriva de casos clínicos y series de casos. La mayoría de los pacientes con GEPV fueron tratados con rituximab, porque su enfermedad era resistente a los tratamientos habituales (p. ej., ciclofosfamida) o por intolerancia a los medicamentos. En la serie de casos más extensa hasta la fecha se trató con rituximab a 41 pacientes con GEPV. Quince eran resistentes al tratamiento tradicional, 21 sufrían recidivas y 5 presentaban enfermedad de comienzo reciente. A los 12 meses, se observó una mejoría clínica en el 88% de los pacientes y la prednisona se redujo en todos los casos. Los pacientes con ANCA positivos tenían más probabilidades de lograr la remisión. En una serie adicional, nueve pacientes estaban en remisión completa o parcial a los 3 meses del tratamiento con rituximab. No se observaron reagudizaciones en tres pacientes retratados con rituximab para mantener la remisión[158]. Las tasas de remisión y recaída fueron similares en 14 pacientes que recibieron rituximab para la inducción de la remisión y en 14 pacientes que recibieron ciclofosfamida[159]. Se necesita un ensayo aleatorizado para determinar la eficacia del rituximab en la GEPV.

Las opciones para el tratamiento de los pacientes con GEPV cambiaron de manera importante tras la publicación de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre mepolizumab[160], un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5, una citocina crucial para la activación de los eosinófilos. De 136 participantes, el 28% de los pacientes que recibieron mepolizumab lograron la remisión definida por el protocolo durante, al menos, 24 semanas durante el ensayo de 52 semanas, en comparación con el 3% en el grupo que recibió placebo. La tasa de recidiva se redujo al 50%, al igual que la dosis diaria promedio de prednisona. Este ensayo (MIRRA) se basó en la experiencia previa con mepolizumab en el SHE[161] y en dos estudios piloto no controlados de mepolizumab en GEPV[162,163]. Los resultados primarios y varios secundarios en MIRRA se basaron en la capacidad de reducir la prednisona a 4 mg o en la necesidad de aumentar la dosis, por cualquier motivo. Por tanto, se necesitan estudios adicionales para determinar la eficacia del mepolizumab y fármacos similares para el asma, la inflamación eosinofílica parenquimatosa y las manifestaciones vasculíticas. Por ahora, el mepolizumab debe considerarse como un fármaco ahorrador de esteroides que se utiliza para el mantenimiento de la remisión y para controlar los brotes que no amenazan a los órganos, pero no como tratamiento para la enfermedad activa que amenaza a los órganos.

Evolución

Aunque las vasculitis asociadas a los ANCA aún son, en ocasiones, mortales debido a la gravedad de la enfermedad desde su inicio o la resistencia al tratamiento, a la mayoría de los pacientes se les puede tratar con éxito, lo que tiene dos importantes secuelas. En primer lugar, el riesgo importante de muerte en los primeros 6 meses siguientes al diagnóstico (aproximadamente, del 10%) se debe, sobre todo, a la infección como consecuencia del tratamiento y no a la propia vasculitis[164]. En segundo lugar, el riesgo moderadamente aumentado de muerte a largo plazo es multifactorial y se debe a la infección, la enfermedad cardiovascular y las neoplasias malignas. Además, la lesión orgánica permanente afecta al pronóstico general. El único factor aparte de la edad avanzada que se asocia estrechamente a la mortalidad a largo plazo en la PVM y la GPV es la disfunción renal[164]. De forma análoga, la miocardiopatía es, con diferencia, el factor de riesgo vital más importante en la GEPV[62].

Aunque la mortalidad se ha reducido mucho, la morbilidad continúa siendo alta debido al daño permanente (en particular, la insuficiencia renal, los síntomas nasosinusales, la hipoacusia, la neuropatía y la disnea) y las consecuencias del tratamiento (diabetes, hipertensión, osteoporosis, debilidad y algunas neoplasias malignas)[100]. Muchos pacientes refieren astenia y pérdida de la energía (síntomas que no pueden evaluarse de forma objetiva) como las consecuencias negativas más importantes de sufrir una vasculitis[165].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estudios previos indicaron una mayor incidencia de cáncer en la GPV. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado riesgos de cáncer vesical, leucemia y linfoma menores de lo que se había descrito anteriormente, lo que refleja que los tratamientos actuales probablemente se relacionen con el menor aumento del riesgo[166-168]. Sigue habiendo un mayor riesgo de cánceres cutáneos diferentes al melanoma[166,167], y es difícil evaluar los riesgos relativos de cánceres infrecuentes en las enfermedades inusuales. Estudios adicionales han mostrado un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular[168,169].

Las recidivas afectan al pronóstico general del paciente. El riesgo de recaída en la GPV es de un 60%[56,57,122,170,171] y el de la PVM, de alrededor del 30%[61,122,170-172]. No sabemos si esta diferencia se debe al fenotipo de la enfermedad o a la especificidad de los ANCA[122,170,171]. No es sorprendente que haber sufrido recaídas en el pasado aumente también el riesgo de posteriores recaídas[122]. La GPV localizada/limitada puede tener una frecuencia mayor de recaídas que la GPV sistémica/grave[79,80], y el 30-55% de estos pacientes pueden carecer de ANCA[79,80].

La persistencia y el aumento de los títulos de c-ANCA/PR3-ANCA se asociaron a un mayor riesgo de reactivación en algunos, pero no en todos los estudios. En un metaanálisis, la probabilidad fue, aproximadamente, de 2, es decir, por debajo del nivel considerado «diagnóstico» para tomar decisiones terapéuticas con confianza[173].

La recaída de la vasculitis o de la enfermedad eosinófila parenquimatosa tras la enfermedad nasosinusal y el asma es, aproximadamente, igual de frecuente en la GEPV que en la PVM, y es algo más frecuente en los pacientes con ANCA que sin ellos[62]. Las recaídas de la enfermedad nasosinusal y del asma son frecuentes y a menudo son la principal razón de que más del 80% de los pacientes con GEPV necesiten continuar tomando prednisona y a menudo otros fármacos inmunodepresores[62].

Patogenia

La PVM, la GPV y la GEPV se caracterizan por una vasculitis leucocitoclástica: necrosis fibrinoide de las arteriolas, los capilares y las vénulas por neutrófilos, que infiltran el tejido vecino y mueren dejando fragmentos característicos de sus núcleos visibles al microscopio. A veces se observa, además, la afectación de las arterias pequeñas, pero la afectación de las venas pequeñas es inusual[113]. Aunque pueden observarse algunos depósitos de inmunoglobulinas y complemento (estas enfermedades son «pauciinmunes» en lugar de no inmunitarias)[113,174], se cree que el depósito de inmunocomplejos desempeña un papel pequeño en la patogenia, si es que desempeña alguno. Puesto que los ANCA se asocian mucho a la vasculitis necrosante pauciinmune, gran parte del estudio de la patogenia se ha centrado en la generación y modo de acción de los ANCA.

Aunque el grueso de la MPO y del PR3 es intracelular en los gránulos del neutrófilo, estas proteínas pueden pasar a la superficie celular de forma constitutiva o por estímulos inflamatorios[175] y servir de dianas a los ANCA para activar a los neutrófilos[176,177]. Además, la MPO y el PR3 pueden servir de dianas extracelulares después de la desgranulación o, en particular, tras la liberación asociada a las trampas extracelulares de los neutrófilos[177].

La mejor prueba de que los ANCA son directamente patógenos procede de un modelo murino en el que los anticuerpos anti-MPO (producidos por ratones *Mpo*−/− inmunizados con MPO murino) producen una GN pauciinmune cuando se transfieren a ratones normales[178]. Son necesarios neutrófilos y la activación del componente C5 del complemento con el receptor C5a para producir la GN[179-181]. Sin embargo, no se observan otras características de la GN y la propia GN es relativamente leve[178,182]. Se produce una GN de mayor gravedad y más características de las vasculitis sistémicas transfiriendo células esplénicas a ratones SCID[178], pero no está claro si toda esta enfermedad es atribuible a los anticuerpos anti-MPO o incluso a una inmunidad de linfocitos T específica frente a la MPO.

Los intentos de producir un modelo igualmente simple utilizando PR3 no han tenido éxito y los intentos de demostrar la patogenicidad de la autoinmunidad anti-PR3 exigen una manipulación experimental considerable y producen una enfermedad limitada. No está claro si esta dificultad se debe a una estructura y biología diferentes del PR3 en los seres humanos y en los roedores (o es una prueba de que los anticuerpos anti-PR3 tienen una limitada patogenicidad de forma aislada). La producción de la vasculitis usando anticuerpos humanos anti-PR3 y ratones con sistemas inmunitarios «humanizados» apoya la explicación del humano frente al ratón y puede proporcionar mejores pruebas a favor de que los anticuerpos anti-PR3 causan la vasculitis[182,183]. Se han obtenido modelos murinos de SHE[184], pero no la combinación de vasculitis eosinófila y necrosante, que sería un modelo más específico de GEPV.

La inmunidad de los linfocitos T está implicada en cualquier proceso que dé lugar a anticuerpos de alta afinidad, pero además se encuentran linfocitos T $CD4^+$ en las lesiones granulomatosas necrosantes de la GPV que están probablemente implicados en la activación de los macrófagos y el reclutamiento local de neutrófilos[185]. Se han descrito múltiples cambios en los porcentajes de subgrupos de linfocitos T (linfocitos Th1, Th2, Th17 y T reguladores) en los pacientes con diferentes formas de VAA, en diferentes tejidos y en diferentes estadios de actividad de la enfermedad[185].

El número de proteínas circulantes relacionadas con la inmunidad, la inflamación, la lesión vascular y la reparación tisular es tan grande en la GPV y la PVM muy activas que es difícil obtener información sobre la fisiopatología a partir de estudios de biomarcadores[186,187]. En la GEPV, los productos circulantes de los eosinófilos están elevados en la enfermedad sin tratar[188]. Como era de esperar, los marcadores de las respuestas Th2 están elevados[189-191], pero también se ha implicado recientemente a los linfocitos Th17[192].

Los factores de riesgo genéticos y ambientales conocidos solo explican una pequeña parte del riesgo de la GPV, la PVM o la GEPV. Aunque es posible que mutaciones genéticas inusuales o únicas (incluidas las somáticas) o exposiciones ambientales inusuales puedan contribuir más al riesgo, también merece la pena subrayar que, en muchas enfermedades autoinmunes, es probable que el azar desempeñe un papel importante en si se rompe o no la tolerancia a un autoantígeno particular.

Conclusión

En los últimos 30 años se ha hecho un progreso considerable en el diagnóstico y el tratamiento de las vasculitis asociadas a los ANCA. Aunque este progreso ha reducido de forma espectacular la mortalidad de las VAA, los pacientes continúan acumulando daño orgánico debido a los retrasos diagnósticos y a la naturaleza recidivante de estas enfermedades. Por ello siguen quedando muchos desafíos. A médicos e investigadores les sería útil un mejor conocimiento del papel de los ANCA en la patogenia de la enfermedad, la identificación de los biomarcadores procesables en la clínica de la actividad de la enfermedad y el desarrollo de tratamientos más dirigidos para reducir la toxicidad farmacológica. Con este conocimiento adicional podría continuar mejorando el pronóstico de los pacientes con VAA.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

2. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 33(8):1101-1107, 1990.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis), *Arthritis Rheum* 33(8):1094-1100, 1990.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 65(1):1-11, 2013.

9. Berti A, Cornec D, Crowson CS, et al: The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota: a twenty-year US population-based study, *Arthritis Rheum* 69(12):2338-2350, 2017.
11. Watts RA, Lane S, Scott DG: What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19(2):191-207, 2005.
12. Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ: Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis, *Pediatr Nephrol* 17(9):754-761, 2002.
13. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al: Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate, *Arthritis Rheum* 51(1):92-99, 2004.
14. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, et al: DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans, *J Am Soc Nephrol* 22(6):1161-1167, 2011.
17. Kobayashi S, Fujimoto S: Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America, *Clin Exp Nephrol* 17(5):611-614, 2013.
20. Li ZY, Ma TT, Chen M, et al: The prevalence and management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China, *Kidney Dis* 1(4):216-223, 2016.
21. Martin RM, Wilton LV, Mann RD: Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 8(3):179-189, 1999.
22. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al: Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective, *J Rheumatol* 32(6):1076-1080, 2005.
24. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA: Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants, *Clin Exp Rheumatol* 24(2 Suppl 41):S82-91, 2006.
26. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al: Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis, *Rheumatology* 46(6):1029-1033, 2007.
28. Pendergraft 3rd WF, Niles JL: Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 26(1):42-49, 2014.
30. Bibby S, Healy B, Steele R, et al: Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database, *Thorax* 65(2):132-138, 2010.
32. Knight A, Sandin S, Askling J: Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease, *Arthritis Rheum* 58(1):302-307, 2008.
33. Knight A, Sandin S, Askling J: Increased risk of autoimmune disease in families with Wegener's granulomatosis, *J Rheumatol* 37(12):2553-2558, 2010.
34. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al: Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions, *Arthritis Rheum* 60(3):661-668, 2009.
35. Chung SA, Xie G, Roshandel D, et al: Meta-analysis of genetic polymorphisms in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) reveals shared susceptibility loci with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(10):3463-3471, 2012.
41. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al: Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 367(3):214-223, 2012.
44. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al: Alpha(1)-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 62(12):3760-3767, 2010.
45. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, et al: Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 75(9):1687-1692, 2015.
46. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al: Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis, *Arthritis Rheum* 65(9):2457-2468, 2013.
56. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, *Ann Intern Med* 116(6):488-498, 1992.
57. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients, *Arthritis Rheum* 43(5):1021-1032, 2000.
58. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al: Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood, *Arthritis Rheum* 60(11):3413-3424, 2009.
59. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al: Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 42(5):507-514, 2013.
61. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 7(1):33-39, 1996.
62. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort, *Arthritis Rheum* 65(1):270-281, 2013.
65. Keogh KA, Specks U: Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists, *Am J Med* 115(4):284-290, 2003.
66. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum* 52(9):2926-2935, 2005.
67. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan, *J Rheumatol* 41(2):325-333, 2014.
68. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I: Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management, *Semin Arthritis Rheum* 35(5):284-292, 2006.
70. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, et al: Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), *Autoimmun Rev* 12(4):501-505, 2013.
72. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, et al: Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study, *Ann Intern Med* 142(8):620-626, 2005.
73. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al: High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients, *Ann Rheum Dis* 68(4):564-567, 2009.
74. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 150(10):670-680, 2009.
75. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *N Engl J Med* 349(1):36-44, 2003.
76. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al: Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 359(26):2790-2803, 2008.
77. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):221-232, 2010.
79. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al: Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69(11):1934-1939, 2010.
81. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al: Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 39(10):1754-1760, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

82. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al: Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis, *Review of 87 open lung biopsies from 67 patients, Am J Surg Pathol* 15(4):315-333, 1991.
84. Daum TE, Specks U, Colby TV, et al: Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis, *Am J Respir Crit Care Med* 151(2 Pt 1):522-526, 1995.
85. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E: Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis, *Autoimmun Rev* 12(4):467-476, 2013.
88. Wilmoth GJ, Perniciaro C: Cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Winkelmann granuloma): confirmation of the association with systemic disease, *J Am Acad Dermatol* 34(5 Pt 1):753-759, 1996.
92. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al: Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis, *Medicine* 84(2):115-128, 2005.
94. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, et al: Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials, *Rheumatology* 50(12):2214-2222, 2011.
96. Huang H, Wang YX, Jiang CG, et al: A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China, *BMC Pulmonary Medicine* 14:8, 2014.
97. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al: Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis, *Clin Rheumatol* 34(7):1273-1277, 2014.
100. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al: Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials, *Ann Rheum Dis* 74(1):177-184, 2013.
101. Quintana LF, Perez NS, De Sousa E, et al: ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis, *Nephrol Dial Transplant* 29(9):1764-1769, 2014.
102. Keogh KA, Specks U: Churg-Strauss syndrome, *Semin Respir Crit Care Med* 27(2):148-157, 2006.
103. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome, *Ann Intern Med* 143(9):632-638, 2005.
106. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al: Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, *Nat Rev Rheumatol* 13(11):683-692, 2017.
113. Jennette JC: Implications for pathogenesis of patterns of injury in small- and medium-sized-vessel vasculitis, *Clevel Clin J Med* 69(Suppl 2):SII33-SII38, 2002.
115. Magrey MN, Villa-Forte A, Koening CL, et al: Persistent hematuria after induction of remission in Wegener granulomatosis: a therapeutic dilemma, *Medicine* 88(6):315-321, 2009.
116. Walton EW: Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis), *Br Med J* 2(5091):265-270, 1958.
118. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years, *Ann Intern Med* 98(1):76-85, 1983.
119. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68(3):310-317, 2009.
120. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 75(9):1583-1594, 2016.
121. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 71(6):955-960, 2012.
122. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al: Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 369(5):417-427, 2013.
123. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):211-220, 2010.
126. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum* 52(8):2461-2469, 2005.
128. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial, *Ann Rheum Dis* 78(3):399-405, 2019.
131. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 371(19):1771-1780, 2014.
133. Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al: Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review, *Clin Ther* 33(10):1413-1432, 2011.
134. Walsh M, Merkel PA, Jayne D: The effects of plasma exchange and reduced-dose glucocorticoids during remission-induction for treatment of severe ANCA-associated vasculitis [abstract], *Arthritis Rheum* 70(Suppl 10), 2018.
136. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al: Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial, *JAMA* 304(21):2381-2388, 2010.
137. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al: Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis, *Rheumatology* 46(7):1087-1091, 2007.
138. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis, *Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group, N Engl J Med* 335(1):16-20, 1996.
140. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research G: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis, *N Engl J Med* 352(4):351-361, 2005.
144. Terrier B, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis: follow up at 39 months, *Arthritis Rheum* 65(10 Supplement):S1190, 2013.
145. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al: Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2), *Ann Rheum Dis* 77(8):1143-1149, 2018.
147. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al: Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis, *Arthrit Care Res* 62(8):1166-1173, 2010.
148. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis, *J Am Soc Nephrol* 18(7):2180-2188, 2007.
151. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity, *QJM* 93(7):433-439, 2000.
155. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al: Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients, *Arthritis Rheum* 58(2):586-594, 2008.
156. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al: Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients, *Arthritis Rheum* 57(4):686-693, 2007.
157. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al: Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 69(11):2175-2186, 2017.

158. Thiel J, Hassler F, Salzer U, et al: Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome), *Arthritis Res Ther* 15(5):R133, 2013.
160. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al: Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, *N Engl J Med* 376(20):1921-1932, 2017.
164. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al: Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 70(3):488-494, 2011.
165. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, et al: Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective, *Arthrit Care Res* 62(11):1639-1645, 2010.
168. Tan JA, Choi HK, Xie H, et al: All-cause and cause-specific mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis: a population-based study, *Arthrit Care Res* 71(1):155-163, 2019.
171. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 71(6):955-960, 2011.
176. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro, *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(11):4115-4119, 1990.
177. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al: Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis, *Nat Med* 15(6):623-625, 2009.
178. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice, *J Clin Invest* 110(7):955-963, 2002.
181. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al: C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN, *J Am Soc Nephrol* 25(2):225-231, 2014.
185. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG: T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides, *Arthritis Res Ther* 13(4):236, 2011.
186. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, et al: Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 72(8):1342-1350, 2013.
190. Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, et al: Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 29(1 Suppl 64):S23-S34, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis, *Introduction, Arthritis Rheum* 33(8):1065-1067, 1990.
2. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 33(8):1101-1107, 1990.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis), *Arthritis Rheum* 33(8):1094-1100, 1990.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides, *Proposal of an international consensus conference, Arthritis Rheum* 37(2):187-192, 1994.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 65(1):1-11, 2013.
6. Rao JK, Allen NB, Pincus T: Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis, *Ann Intern Med* 129(5):345-352, 1998.
7. Lane SE, Watts RA, Barker TH, et al: Evaluation of the Sorensen diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis, *Rheumatology* 41(10):1138-1141, 2002.
8. Ozaki S: ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy, *Allergol Int* 56(2):87-96, 2007.
9. Berti A, Cornec D, Crowson CS, et al: The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota: a twenty-year US population-based study, *Arthritis Rheum* 69(12):2338-2350, 2017.
10. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al: Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, *Nephrol Dial Transplant* 30(Suppl 1):i14-i22, 2015.
11. Watts RA, Lane S, Scott DG: What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19(2):191-207, 2005.
12. Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ: Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis, *Pediatr Nephrol* 17(9):754-761, 2002.
13. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al: Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate, *Arthritis Rheum* 51(1):92-99, 2004.
14. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, et al: DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans, *J Am Soc Nephrol* 22(6):1161-1167, 2011.
15. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E: Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany, *Rheumatology* 53(5):882-889, 2014.
16. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG: Epidemiology of ANCA-associated vasculitis, *Rheum Dis Clin N Am* 36(3):447-461, 2010.
17. Kobayashi S, Fujimoto S: Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America, *Clin Exp Nephrol* 17(5):611-614, 2013.
18. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K, *Rheumatology* 50(10):1916-1920, 2011.
19. Liu LJ, Chen M, Yu F, et al: Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis, *Rheumatology* 47(5):708-712, 2008.
20. Li ZY, Ma TT, Chen M, et al: The prevalence and management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China, *Kidney Dis* 1(4):216-223, 2016.
21. Martin RM, Wilton LV, Mann RD: Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 8(3):179-189, 1999.
22. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al: Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective, *J Rheumatol* 32(6):1076-1080, 2005.
23. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al: A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan, *Mod Rheumatol* 24(4):640-644, 2014.
24. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA: Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants, *Clin Exp Rheumatol* 24(2 Suppl 41):S82-91, 2006.
25. Watts RA, Mooney J, Skinner J, et al: The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis, *Rheumatology* 51(5):926-931, 2012.
26. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al: Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis, *Rheumatology* 46(6):1029-1033, 2007.
27. Lamprecht P, Fischer N, Huang J, et al: Changes in the composition of the upper respiratory tract microbial community in granulomatosis with polyangiitis, *J Autoimmun* 97:29-39, 2019.
28. Pendergraft 3rd WF, Niles JL: Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 26(1):42-49, 2014.
29. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al: The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study, *Thorax* 63(8):677-682, 2008.
30. Bibby S, Healy B, Steele R, et al: Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database, *Thorax* 65(2):132-138, 2010.
31. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, et al: Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab, *Chest* 136(2):507-518, 2009.
32. Knight A, Sandin S, Askling J: Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease, *Arthritis Rheum* 58(1):302-307, 2008.
33. Knight A, Sandin S, Askling J: Increased risk of autoimmune disease in families with Wegener's granulomatosis, *J Rheumatol* 37(12):2553-2558, 2010.
34. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al: Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions, *Arthritis Rheum* 60(3):661-668, 2009.
35. Chung SA, Xie G, Roshandel D, et al: Meta-analysis of genetic polymorphisms in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) reveals shared susceptibility loci with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 64(10):3463-3471, 2012.
36. Heckmann M, Holle JU, Arning L, et al: The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping, *Ann Rheum Dis* 67(7):972-979, 2008.
37. Jagiello P, Gencik M, Arning L, et al: New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes, *Hum Genet* 114(5):468-477, 2004.
38. Zhou Y, Huang D, Paris PL, et al: An analysis of CTLA-4 and proinflammatory cytokine genes in Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 50(8):2645-2650, 2004.
39. Huang D, Giscombe R, Zhou Y, et al: Polymorphisms in CTLA-4 but not tumor necrosis factor-alpha or interleukin 1beta genes are associated with Wegener's granulomatosis, *J Rheumatol* 27(2):397-401, 2000.
40. Giscombe R, Wang X, Huang D, et al: Coding sequence 1 and promoter single nucleotide polymorphisms in the CTLA-4 gene in Wegener's granulomatosis, *J Rheumatol* 29(5):950-953, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al: Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 367(3):214-223, 2012.
42. Jagiello P, Aries P, Arning L, et al: The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 52(12):4039-4043, 2005.
43. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al: The protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 C1858T polymorphism and vasculitis: a meta-analysis, *Mol Biol Rep* 39(8):8505-8511, 2012.
44. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al: Alpha(1)-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 62(12):3760-3767, 2010.
45. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, et al: Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 75(9):1687-1692, 2015.
46. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al: Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis, *Arthritis Rheum* 65(9):2457-2468, 2013.
47. Wieczorek S, Holle JU, Cohen Tervaert JW, et al: The SEM6A6 locus is not associated with granulomatosis with polyangiitis or other forms of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides in Europeans: comment on the article by Xie et al, *Arthritis Rheum* 66(5):1400-1401, 2014.
48. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al: HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum* 56(9):3159-3166, 2007.
49. Wieczorek S, Hellmich B, Gross WL, et al: Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al, *Arthritis Rheum* 58(1):329-330, 2008.
50. Wieczorek S, Hellmich B, Arning L, et al: Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 58(6):1839-1848, 2008.
51. Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, et al: Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA-positive vasculitis in a Japanese population, *Genes Immun* 14(8):527-529, 2013.
52. Tsuchiya N: Genetics of microscopic polyangiitis in the Japanese population, *Ann Vasc Dis* 5(3):289-295, 2012.
53. Luo H, Chen M, Yang R, et al: The association of HLA-DRB1 alleles with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese patients, *Hum Immunol* 72(5):422-425, 2011.
54. Wu Z, Wu Q, Xu J, et al: HLA-DPB1 variant rs3117242 is associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides in a Han Chinese population, *Int J Rheum Dis* 20(8):1009-1015, 2017.
55. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, et al: Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA-positive vasculitides in a Japanese population: a case-control study, *PLoS One* 11(5):e0154393, 2016.
56. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, *Ann Intern Med* 116(6):488-498, 1992.
57. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients, *Arthritis Rheum* 43(5):1021-1032, 2000.
58. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al: Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood, *Arthritis Rheum* 60(11):3413-3424, 2009.
59. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al: Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 42(5):507-514, 2013.
60. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients, *Arthritis Rheum* 42(3):421-430, 1999.
61. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 7(1):33-39, 1996.
62. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort, *Arthritis Rheum* 65(1):270-281, 2013.
63. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al: Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients, *Rheumatology* 40(7):763-771, 2001.
64. Li ZY, Chang DY, Zhao MH, et al: Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center, *Arthritis Rheum* 66(7):1920-1926, 2014.
65. Keogh KA, Specks U: Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists, *Am J Med* 115(4):284-290, 2003.
66. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum* 52(9):2926-2935, 2005.
67. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan, *J Rheumatol* 41(2):325-333, 2014.
68. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I: Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management, *Semin Arthritis Rheum* 35(5):284-292, 2006.
69. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al: Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis, *Rhinology* 44(4):227-233, 2006.
70. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, et al: Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), *Autoimmun Rev* 12(4):501-505, 2013.
71. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, et al: Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review, *JADA (J Am Dent Assoc)* 138(3):338-348, 2007, quiz 396, 398.
72. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, et al: Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study, *Ann Intern Med* 142(8):620-626, 2005.
73. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al: High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients, *Ann Rheum Dis* 68(4):564-567, 2009.
74. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 150(10):670-680, 2009.
75. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *N Engl J Med* 349(1):36-44, 2003.
76. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al: Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 359(26):2790-2803, 2008.
77. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):221-232, 2010.
78. Boudes P: Purely granulomatous Wegener's granulomatosis: a new concept for an old disease, *Semin Arthritis Rheum* 19(6):365-370, 1990.

79. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al: Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69(11):1934-1939, 2010.
80. Stone JH: Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial, *Arthritis Rheum* 48(8):2299-2309, 2003.
81. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al: Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 39(10):1754-1760, 1996.
82. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al: Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients, *Am J Surg Pathol* 15(4):315-333, 1991.
83. Uner AH, Rozum-Slota B, Katzenstein AL: Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP)-like variant of Wegener's granulomatosis, *A clinicopathologic study of 16 cases, Am J Surg Pathol* 20(7):794-801, 1996.
84. Daum TE, Specks U, Colby TV, et al: Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis, *Am J Respir Crit Care Med* 151(2 Pt 1):522-526, 1995.
85. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E: Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis, *Autoimmun Rev* 12(4):467-476, 2013.
86. Lega JC, Seror R, Fassier T, et al: Characteristics, prognosis, and outcomes of cutaneous ischemia and gangrene in systemic necrotizing vasculitides: a retrospective multicenter study, *Semin Arthritis Rheum* 43(5):681-688, 2014.
87. Dicken CH, Winkelmann RK: The Churg-Strauss granuloma: cutaneous, necrotizing, palisading granuloma in vasculitis syndromes, *Arch Pathol Lab Med* 102(11):576-580, 1978.
88. Wilmoth GJ, Perniciaro C: Cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Winkelmann granuloma): confirmation of the association with systemic disease, *J Am Acad Dermatol* 34(5 Pt 1):753-759, 1996.
89. Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, et al: Hearing loss in Wegener's granulomatosis, *Otol Neurotol* 25(5):833-837, 2004.
90. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al: Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease, *Clin Exp Rheumatol* 24(2 Suppl 41):S60-S64, 2006.
91. Oliveira GH, Seward JB, Tsang TS, et al: Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis, *Mayo Clin Proc* 80(11):1435-1440, 2005.
92. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al: Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis, *Medicine* 84(2):115-128, 2005.
93. Sinico RA, Di Toma L, Radice A: Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis, *Autoimmun Rev* 12(4):477-482, 2013.
94. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, et al: Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials, *Rheumatology* 50(12):2214-2222, 2011.
95. Mavrogeni S, Manoussakis MN, Karagiorga TC, et al: Detection of coronary artery lesions and myocardial necrosis by magnetic resonance in systemic necrotizing vasculitides, *Arthritis Rheum* 61(8):1121-1129, 2009.
96. Huang H, Wang YX, Jiang CG, et al: A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China, *BMC Pulmonary Medicine* 14:8, 2014.
97. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al: Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis, *Clin Rheumatol* 34(7):1273-1277, 2014.
98. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al: Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study, *Arthritis Res Ther* 16(2):R101, 2014.
99. Agard C, Mouthon L, Mahr A, et al: Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum* 49(5):709-715, 2003.
100. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al: Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials, *Ann Rheum Dis* 74(1):177-184, 2013.
101. Quintana LF, Perez NS, De Sousa E, et al: ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis, *Nephrol Dial Transplant* 29(9):1764-1769, 2014.
102. Keogh KA, Specks U: Churg-Strauss syndrome, *Semin Respir Crit Care Med* 27(2):148-157, 2006.
103. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome, *Ann Intern Med* 143(9):632-638, 2005.
104. Zhang L, Duan L, Ding S, et al: Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients, *Scand J Gastroenterol* 46(9):1074-1080, 2011.
105. Kahn JE, Bletry O, Guillevin L: Hypereosinophilic syndromes, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22(5):863-882, 2008.
106. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al: Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, *Nat Rev Rheumatol* 13(11):683-692, 2017.
107. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al: Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 21(10):1628-1636, 2010.
108. Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, et al: Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine, *Am J Kidney Dis* 55(2):250-258, 2010.
109. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, et al: Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis, *Arthritis Rheum* 66(6):1672-1677, 2014.
110. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies, *European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE, Clin Exp Rheumatol* 16(5):541-546, 1998.
111. Roozendaal C, Kallenberg CG: Are anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) clinically useful in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clin Exp Immunol* 116(2):206-213, 1999.
112. Poon SH, Baliog CR Jr, Sams RN, et al: Syndrome of cocaine-levamisole-induced cutaneous vasculitis and immune-mediated leukopenia, *Semin Arthritis Rheum* 41(3):434-444, 2011.
113. Jennette JC: Implications for pathogenesis of patterns of injury in small- and medium-sized-vessel vasculitis, *Clevel Clin J Med* 69(Suppl 2):SII33-SII38, 2002.
114. Mukhopadhyay S, Wilcox BE, Myers JL, et al: Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause: clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules, *Chest* 144(3):813-824, 2013.
115. Magrey MN, Villa-Forte A, Koening CL, et al: Persistent hematuria after induction of remission in Wegener granulomatosis: a therapeutic dilemma, *Medicine* 88(6):315-321, 2009.
116. Walton EW: Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis), *Br Med J* 2(5091):265-270, 1958.
117. Hollander D, Manning RT: The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis, *Ann Intern Med* 67(2):393-398, 1967.
118. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years, *Ann Intern Med* 98(1):76-85, 1983.
119. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68(3):310-317, 2009.
120. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 75(9):1583-1594, 2016.
121. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 71(6):955-960, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al: Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 369(5):417-427, 2013.
123. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, *N Engl J Med* 363(3):211-220, 2010.
124. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft 3rd WF, et al: Combination therapy with rituximab and cyclophosphamide for remission induction in ANCA vasculitis, *Kidney Int Rep* 3(2):394-402, 2018.
125. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al: A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis, *Rheumatology* 58(2):260-268, 2019.
126. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum* 52(8):2461-2469, 2005.
127. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al: An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), *Ann Rheum Dis* 73(7):1376-1379, 2014.
128. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial, *Ann Rheum Dis* 78(3):399-405, 2019.
129. Jones R, Harper L, Ballarin J, et al: A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCYC". On behalf of the European vasculitis study group, *Presse Med* 42(4):678-679, 2013.
130. Schonermarck U, Gross WL, de Groot K: Treatment of ANCA-associated vasculitis, *Nat Rev Nephrol* 10(1):25-36, 2014.
131. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 371(19):1771-1780, 2014.
132. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al: Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use, *Arthritis Rheum* 55(3):420-426, 2006.
133. Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al: Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review, *Clin Ther* 33(10):1413-1432, 2011.
134. Walsh M, Merkel PA, Jayne D: The effects of plasma exchange and reduced-dose glucocorticoids during remission-induction for treatment of severe ANCA-associated vasculitis [abstract], *Arthritis Rheum* 70(Suppl 10), 2018.
135. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, et al: Granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: long-term outcomes of the prospective WEGENT trial comparing azathioprine vs. methotrexate for remission maintenance in 126 patients, *Arthritis Rheum* 66(11 Supplement):S820-S821, 2014.
136. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al: Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial, *JAMA* 304(21):2381-2388, 2010.
137. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al: Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis, *Rheumatology* 46(7):1087-1091, 2007.
138. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis, *Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group, N Engl J Med* 335(1):16-20, 1996.
139. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al: Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 43(4):542-557, 2014.
140. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research G: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis, *N Engl J Med* 352(4):351-361, 2005.
141. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL: Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN* 5(8):1394-1400, 2010.
142. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al: Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center, *Arthritis Rheum* 64(11):3770-3778, 2012.
143. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al: Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum* 64(11):3760-3769, 2012.
144. Terrier B, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis: follow up at 39 months, *Arthritis Rheum* 65(10 Supplement):S1190, 2013.
145. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al: Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2), *Ann Rheum Dis* 77(8):1143-1149, 2018.
146. Jayne D, Smith R, Merkel PA: An international, open label, randomized controlled trial campring rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis (RITAZAREM), *Presse Med* 42(4P2):768, 2013.
147. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D: Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis, *Arthrit Care Res* 62(8):1166-1173, 2010.
148. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis, *J Am Soc Nephrol* 18(7):2180-2188, 2007.
149. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al: Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial, *Trials* 14:73, 2013.
150. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV: Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases, *Nat Rev Rheumatol* 7(6):349-359, 2011.
151. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity, *QJM* 93(7):433-439, 2000.
152. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al: Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients, *Kidney International* 65(4):1440-1448, 2004.
153. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, et al: Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis, *Ann Rheum Dis* 68(7):1125-1130, 2009.
154. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D: Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H), *Ann Rheum Dis* 67(9):1322-1327, 2008.
155. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al: Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients, *Arthritis Rheum* 58(2):586-594, 2008.
156. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al: Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients, *Arthritis Rheum* 57(4):686-693, 2007.
157. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al: Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* 69(11):2175-2186, 2017.
158. Thiel J, Hassler F, Salzer U, et al: Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome), *Arthritis Res Ther* 15(5):R133, 2013.
159. Thiel J, Troilo A, Salzer U, et al: Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis, *J Allergy Clin Immunol Pract* 5(6):1556-1563, 2017.

160. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al: Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, *N Engl J Med* 376(20):1921-1932, 2017.
161. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al: Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab, *N Engl J Med* 358(12):1215-1228, 2008.
162. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al: Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 125(6):1336-1343, 2010.
163. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al: Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome, *Ann Intern Med* 155(5):341-343, 2011.
164. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al: Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 70(3):488-494, 2011.
165. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, et al: Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective, *Arthrit Care Res* 62(11):1639-1645, 2010.
166. Heijl C, Harper L, Flossmann O, et al: Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials, *Ann Rheum Dis* 70(8):1415-1421, 2011.
167. Knight A, Askling J, Ekbom A: Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis, *Int J Cancer* 100(1):82-85, 2002.
168. Tan JA, Choi HK, Xie H, et al: All-cause and cause-specific mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis: a population-based study, *Arthrit Care Res* 71(1):155-163, 2019.
169. Mourguet M, Chauveau D, Faguer S, et al: Increased ischemic stroke, acute coronary artery disease and mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, *J Autoimmun* 96:134-141, 2019.
170. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis, *Ann Intern Med* 143(9):621-631, 2005.
171. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up, *Ann Rheum Dis* 71(6):955-960, 2011.
172. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, et al: Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence, *Rheumatology* 50(8):1414-1423, 2011.
173. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al: Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis, *Rheumatology* 51(1):100-109, 2012.
174. Haas M, Eustace JA: Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases, *Kidney International* 65(6):2145-2152, 2004.
175. Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al: Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention, *Am J Kidney Dis* 62(6):1176-1187, 2013.
176. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro, *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(11):4115-4119, 1990.
177. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al: Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis, *Nat Med* 15(6):623-625, 2009.
178. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice, *J Clin Invest* 110(7):955-963, 2002.
179. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, et al: The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies, *Am J Pathol* 167(1):39-45, 2005.
180. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al: C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 20(2):289-298, 2009.
181. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al: C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN, *J Am Soc Nephrol* 25(2):225-231, 2014.
182. Coughlan AM, Freeley SJ, Robson MG: Animal models of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Clin Exp Immunol* 169(3):229-237, 2012.
183. Little MA, Al-Ani B, Ren S, et al: Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system, *PLoS One* 7(1):e28626, 2012.
184. Yamada Y, Cancelas JA, Rothenberg ME: Murine model of hypereosinophilic syndromes/chronic eosinophilic leukemia, *Int Arch Allergy Immunol* 149(Suppl 1):102-107, 2009.
185. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG: T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides, *Arthritis Res Ther* 13(4):236, 2011.
186. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, et al: Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 72(8):1342-1350, 2013.
187. Monach PA: Biomarkers in vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 26(1): 24-30, 2014.
188. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, et al: Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome—a serum marker closely correlating with disease activity, *Rheumatology* 47(6):804-808, 2008.
189. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al: IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome, *Ann Rheum Dis* 71(3):390-393, 2012.
190. Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, et al: Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 29(1 Suppl 64):S23-S34, 2011.
191. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J: Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment, *Curr Opin Rheumatol* 24(1):24-30, 2012.
192. Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, et al: Cytokine production profile of CD4+ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17, *Int Arch Allergy Immunol* 149(Suppl 1):61-65, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

95

Panarteritis nudosa y trastornos relacionados

RAASHID LUQMANI Y ABID AWISAT

PUNTOS CLAVE

- La panarteritis nudosa (PAN), que se caracteriza por una vasculitis de arterias de tamaño mediano con pocos o ningún depósito inmunitario, es relativamente inusual, especialmente comparada con las vasculitis de vasos pequeños asociados a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).
- Una forma de PAN que hoy día es infrecuente se debe al virus de la hepatitis B y suele responder bien al tratamiento antivírico, el intercambio de plasma o los glucocorticoides. La PAN no asociada a la hepatitis B debe tratarse agresivamente con ciclofosfamida y glucocorticoides, usando el mismo enfoque que se emplea en las vasculitis sistémicas asociadas a los ANCA.
- La incidencia y la prevalencia de PAN no asociada a la hepatitis es de alrededor de 1 por millón anual. La incidencia de PAN ha disminuido de forma considerable debido a una menor incidencia de hepatitis B, así como a una reclasificación de los pacientes (es decir, un mejor reconocimiento de las vasculitis asociadas a los ANCA).
- Las características iniciales de la PAN son pérdida de peso de comienzo lento, lesiones cutáneas purpúricas junto con mononeuritis múltiple y síntomas de isquemia mesentérica.
- No hay afectación glomerular en las personas con PAN y su presencia debe inducir a pensar en otros diagnósticos, especialmente en las vasculitis de vasos pequeños asociadas a los ANCA.
- La hematuria con deterioro renal es inusual en las personas con PAN, pero puede aparecer debido a un infarto renal.
- La «PAN cutánea» es una forma limitada de vasculitis que no tiene relación con la PAN sistémica.
- La enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante) afecta a los dos sexos y a las extremidades superiores e inferiores; se ha establecido el papel del consumo de tabaco en la enfermedad de Buerger, pero no se ha dilucidado su mecanismo.
- Se han notificado en niños formas monogénicas de vasculitis recientemente reconocidas, lo que sugiere mecanismos novedosos en estos trastornos.
- La evidencia para el tratamiento de otras formas inusuales de vasculitis es limitada.

Panarteritis nudosa

Definición y clasificación

El término *periarteritis nudosa* se introdujo originalmente en 1866 y después se usó para describir cualquier forma de vasculitis sistémica[1]. El término ha sido cambiado por el de panarteritis nudosa (PAN) y se ha revisado la definición, que ahora describe «una inflamación necrosante de las arterias de tamaño mediano o pequeño sin glomerulonefritis ni vasculitis en las arteriolas, los capilares o las vénulas»[2].

Los criterios del American College of Rheumatology (ACR), que se diseñaron para clasificar a los pacientes como casos de PAN y distinguirlos de los pacientes con otras formas de vasculitis sistémicas primarias, tienen un uso limitado, porque no diferencian entre la PAN y la polivasculitis microscópica (PVM); ambos trastornos se incluyen bajo el término genérico de PAN. Son necesarios tres de los 10 criterios del ACR (tabla 95.1) para considerar que un paciente sufre una PAN[3].

La sensibilidad de los criterios del ACR de PAN (o PVM) es del 82,2%, con una especificidad del 86,6% cuando se usan para clasificar la enfermedad[3]. Las definiciones de vasculitis (incluida la de PAN) fueron publicadas en 1994 por la Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)[2] y se actualizaron en 2013[4]. La PVM, la granulomatosis con polivasculitis (GPV) y la granulomatosis eosinófila con polivasculitis (GEPV; antes síndrome de Churg-Strauss) se distinguieron de la PAN basándose en las observaciones anatomopatológicas de la afectación de los vasos pequeños en las últimas tres enfermedades; por el contrario, la PAN no afecta a los vasos pequeños.

Sigue habiendo mucha confusión respecto a los términos usados para describir a los pacientes con diferentes formas de vasculitis. Merece la pena considerar este tema durante un momento, porque, tras revisar los casos de los pacientes cuya enfermedad había recibido antes la etiqueta de *PAN,* las manifestaciones clínicas iniciales indican muy a menudo otra forma de vasculitis, habitualmente la PVM o la GPV. En un intento de racionalizar el nombre de diferentes formas de vasculitis, la European Medicines Agency (EMA) elaboró un algoritmo para ayudar a clasificar a los pacientes con vasculitis sistémicas primarias de vasos pequeños y medianos[5]. Se utilizó un árbol de decisiones que sitúa a la PAN en la parte baja del árbol[5]. En otras palabras, se asignó a los pacientes a alguna otra forma de vasculitis cuando fue posible y el término *PAN* se aplicó solo como último recurso cuando no se había alcanzado ningún otro diagnóstico. Esto podría parecer un punto de vista muy negativo del trastorno, pero, teniendo en cuenta el uso excesivo del término PAN en el pasado, la verdadera incidencia y prevalencia de la PAN son bajas en la actualidad.

El algoritmo de la EMA es particularmente útil, porque la PVM es un trastorno más frecuente que la PAN, pero no está incluido en los criterios de clasificación del ACR (se considera parte de la PAN), mientras que en la definición de la CHCC, la PAN y la PVM se tratan como entidades separadas. Hay importantes diferencias entre la PAN y la PVM en cuanto a la patogenia, la afectación orgánica, la tendencia a las recaídas y el pronóstico[6]. En la definición de la CHCC, la PAN es una enfermedad de vasos medianos; en comparación, la PVM es una enfermedad, sobre todo, de vasos pequeños que incluye la glomerulonefritis y la capilaritis pulmonar[2].

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 95.1 Criterios del American College of Rheumatology para la clasificación de la panarteritis nudosa

Pérdida de peso ≥4 kg
Lividez reticular
Dolor testicular espontáneo o en la presión
Mialgias, debilidad o dolor en las piernas
Mononeuropatía o polineuropatía
Presión arterial diastólica >90 mmHg
Elevación de nitrógeno ureico en sangre o de concentración de creatinina
Virus de la hepatitis B
Alteración arteriográfica
Biopsia de una arteria pequeña o mediana que contiene neutrófilos

A veces se usan erróneamente criterios de la polivasculitis microscópica.

Tomado de Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 33:1088-1093, 1990.

TABLA 95.2 Variables predictivas para la clasificación de la panarteritis nudosa

Variable	Predicción positiva de PAN	Predicción negativa de PAN
Serología positiva de hepatitis B	+	
Alteraciones arteriográficas	+	
Mononeuropatía o polineuropatía	+	
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos		+
Asma		+
Signos óticos, nasales o faríngeos		+
Glomerulopatía		+
Crioglobulinemia		+

PAN, panarteritis nudosa.

Modificado de Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, et al.: A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum* 58:1528-1538, 2008.

A los pacientes se les evalúa usando el algoritmo de la EMA si tienen un diagnóstico clínico de vasculitis asociada a ANCA o de PAN. En el algoritmo, la PAN se considera un diagnóstico de exclusión. La primera parte del algoritmo es determinar si la enfermedad del paciente cumple los criterios de Lanham[7] o del ACR[8] de GEPV. Si cumple los criterios, la enfermedad de paciente se clasifica como GEPV. En caso contrario, el siguiente paso es determinar si la enfermedad del paciente cumple los criterios del ACR o la definición de la CHCC de GPV[2,9], bien mediante pruebas histológicas o marcadores sustituto adecuados y una prueba de detección de ANCA positiva. En el caso contrario, se procede a lo largo del algoritmo en sentido inferior para ver si la enfermedad del paciente cumple la definición de PVM[2], con un estudio histológico que muestre una vasculitis de vasos pequeños o una glomerulonefritis y ningún marcador sustituto de GPV, o marcadores sustituto de glomerulonefritis y una prueba de ANCA positiva. Solo cuando se han excluido la GEPV, la GPV y la PVM, es posible establecer un diagnóstico de PAN en este esquema. Para cumplir la definición de PAN en este algoritmo, debe haber características histológicas o angiográficas compatibles con el diagnóstico. La enfermedad de cualquier paciente restante se determina como inclasificable. La validación inicial del algoritmo utilizó casos clínicos evaluados por varios expertos en vasculitis. De hecho, cada caso se asignó a uno de los trastornos, sin que hubiera necesidad de describir ningún caso como inclasificable. Este resultado podría no reflejar la práctica clínica, en la que algunos pacientes parecen mostrar un solapamiento entre diferentes formas de vasculitis o formas incompletas de una vasculitis en particular. Este importante aspecto ha empezado a abordarse en un grupo de trabajo sobre la clasificación y los criterios diagnósticos de las vasculitis[10,11].

El French Vasculitis Study Group propuso un conjunto de factores predictivos (tabla 95.2) para su uso como criterios diagnósticos[12]. Dichos criterios derivaron de 949 pacientes con una vasculitis conocida (incluidos 262 pacientes considerados como con PAN) y no de pacientes indiferenciados, y, por tanto, constituyen actualmente un sistema diferente de clasificación.

La combinación de síntomas generales inespecíficos y síntomas isquémicos en uno o más sistemas orgánicos debe alertar al médico de la posibilidad de una vasculitis sistémica. La PAN suele debutar con síntomas inespecíficos, como la fiebre, la pérdida de peso y las mialgias, combinados con manifestaciones en uno o múltiples órganos debidas a la isquemia o el infarto. La manifestación orgánica más frecuente es de tipo neurológico y consiste en mononeuritis múltiple, seguida de lesiones cutáneas, dolor abdominal por isquemia mesentérica e infarto renal. El dolor testicular debido a la orquitis isquémica es una manifestación clásica de la PAN, pero es inusual en el momento de la presentación. Algunos pacientes pueden presentarse con síntomas abdominales agudos que exijan una intervención quirúrgica debido a un infarto intestinal, hepático, esplénico o pancreático. Son posibles el infarto de miocardio, la miocardiopatía isquémica, la isquemia óptica y las complicaciones isquémicas del aparato genital femenino, pero son inusuales. Recientemente se ha revisado la afectación cutánea de las vasculitis y se ha propuesto un nuevo conjunto de definiciones de enfermedad, que se describen con más detalle en la sección sobre formas dermatológicas de vasculitis.

Epidemiología

La epidemiología de la PAN ha cambiado con el tiempo. Los programas de vacunación eficaces contra el virus de la hepatitis B (VHB), el mejor cribado del VHB y los cambios importantes acontecidos en la definición y la clasificación de las vasculitis han dado lugar a una reducción sustancial de la verdadera incidencia de lo que previamente denominábamos PAN. Antes de la definición de la CHCC de 1994, la PVM se incluía en los cálculos de incidencia y prevalencia de la PAN, cuya repercusión se puso de manifiesto en un estudio que comparó la incidencia de la PAN en tres regiones europeas: 4,4-9,7 por millón según los criterios de la ACR frente a 0-0,9 por millón según la definición de la CHCC[13].

De acuerdo con los criterios del ACR, la incidencia de PAN es de 2-9 por millón en Europa y EE. UU.[14]. Se ha comunicado una mayor incidencia, de 16 por millón (según la definición de la CHCC), en Kuwait[15], y de 77 por millón en una población de Alaska con endemia de VHB, aunque se basó solo en 13 casos reales de PAN por VHB (en un estudio realizado antes de disponer de los criterios del ACR o de las definiciones de la CHCC)[16]. La prevalencia de PAN según los criterios del ACR es de 31-33 por millón en Europa Occidental[17-19] y de 2-9 por millón en Alemania según la definición de la CHCC[20]. Un pequeño estudio australiano evaluó la incidencia y la prevalencia de diferentes formas de vasculitis entre 1995 y 2005 en una misma región y señaló un descenso en la incidencia de PAN de 2,3 por millón anual a 1,1 por millón anual[21].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Un estudio de 2009 evaluó la incidencia y la supervivencia de pacientes con diferentes formas de vasculitis y estimó la incidencia de PAN en 0,9 (entre 0 y 1,7) por millón anual. Esta estimación establece una diferencia de casi 10 veces con la incidencia de GPV y PVM (entre 9,8 y 10,1 por millón anual)[22].

La PAN puede aparecer a cualquier edad, pero el intervalo de edad más frecuente en el momento del diagnóstico es de 40 a 60 años. No hay ninguna diferencia entre sexos[19]. En una población multiétnica de Francia, los pacientes de origen europeo tenían una mayor prevalencia de PAN que los pacientes de otros orígenes[18]. La PAN que comienza en la infancia es menos frecuente que la que comienza en la vida adulta, con una baja mortalidad (3,8% en 52 niños seguidos durante más de 6 años), pero un riesgo considerable de complicaciones graves, incluidas la hipertensión y la parálisis de los nervios craneales, que por sí mismas predicen una peor morbilidad posterior[23].

Un estudio de 133 niños diagnosticados inicialmente de PAN observó una disminución en la incidencia de nuevos casos durante un periodo de 25 años[24]. Curiosamente, nueve de estos niños fueron reclasificados con deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) en lugar de PAN de inicio en la infancia[50] (v. más adelante) y alrededor de una tercera parte de los evaluados tenían, al menos, una mutación en el gen de la fiebre mediterránea, lo que sugiere que estos pacientes en realidad sufren una forma de fiebre mediterránea familiar.

Etiología y patogenia

La PAN se relaciona a menudo con la infección por el virus de la hepatitis B[25]. La incidencia de PAN relacionada con el VHB sigue a la frecuencia de infecciones por el VHB, antes responsable del 7-38,5% de los pacientes diagnosticados de PAN[18,26]. La prevalencia de la PAN relacionada con el VHB se ha reducido en los últimos años debido a la vacunación frente al VHB y al mejor cribado de los hemoderivados[18,27]. La PAN aparece en el 1-5% de los pacientes con infección por el VHB[16], lo que confiere un aumento del riesgo aproximadamente mayor de 1.000 veces que el de la población basal[14]. Por el contrario, en Alaska, una zona endémica de VHB, se encuentra una incidencia anual muy aumentada de PAN por VHB (77 por millón), sobre todo como resultado de la transmisión vertical[16]. La exposición demostrada al VHB se debe a los hemoderivados, el consumo de drogas por vía intravenosa y el contacto sexual. El cribado de los hemoderivados en busca del VHB y la vacunación en masa frente al virus ha reducido satisfactoriamente la incidencia de la PAN por el VHB, como se demuestra en los pacientes franceses, en los que la proporción de casos de PAN debidos al VHB se ha reducido del 38,5% en los años setenta al 17,4% en el periodo 1997-2002[28].

En la PAN relacionada con el VHB, el mecanismo propuesto de la vasculitis abarca la lesión vascular directa por el virus en replicación o el depósito de inmunocomplejos. El depósito de inmunocomplejos lleva a la activación de la cascada del complemento, lo que da lugar a una respuesta inflamatoria y al posterior daño endotelial. La vasculitis se produce habitualmente en los primeros meses que siguen a la infección por el VHB y puede ser la primera manifestación de esta infección. Las pruebas de la naturaleza patógena del VHB y de los inmunocomplejos se apoyan en la eficacia de una estrategia terapéutica para erradicar el VHB con tratamiento antivírico y de la eliminación de los inmunocomplejos con intercambio de plasma sin necesidad de inmunodepresión prolongada[28,29].

Varios autores[30] han descrito 31 pacientes que tenían una vasculitis asociada al virus de la hepatitis C (VHC), que clasificaron como una PAN en función de los criterios del ACR y de las definiciones de la CHCC. Esta cohorte, que representa aproximadamente una quinta parte de sus pacientes con una vasculitis por el VHC, tenía fiebre, pérdida de peso, hipertensión grave, afectación digestiva, mononeuropatía multifocal sensitiva y motora grave, microaneurismas renales y hepáticos, y aumento de la proteína C reactiva con más frecuencia que los otros pacientes con vasculitis por el VHC. Por el contrario, su respuesta al tratamiento fue mejor.

En el resto de los pacientes con PAN, la causa de la enfermedad se desconoce en gran medida. Se cree que son importantes factores genéticos, infecciosos y ambientales, pero no hay pruebas concluyentes[13]. Sin embargo, un estudio reciente de secuenciación del exoma de seis familias con múltiples miembros afectados ha demostrado un nexo con una mutación recesiva de pérdida de función de la DADA2 y esto se ha convertido en un área de creciente interés en las formas pediátricas de vasculitis (v. más adelante)[31].

La respuesta de la PAN idiopática al tratamiento inmunodepresor apunta a un mecanismo inmunitario. En la PAN idiopática no está claro el papel de los inmunocomplejos. Hay pruebas de una disfunción endotelial, un incremento de citocinas inflamatorias y un aumento de la expresión de moléculas de adhesión. Las lesiones inflamatorias tienden a ocurrir en las zonas de bifurcación vascular, donde es más probable que haya un flujo turbulento. Tras el acontecimiento desencadenante hay una inflamación necrosante focal y segmentaria de las arterias de tamaño mediano y pequeño que lleva a una proliferación de la íntima, con la consiguiente trombosis, lo que da lugar a la isquemia o el infarto del órgano o tejido irrigado por estas arterias.

Algunos casos clínicos describen la aparición de la PAN en pacientes con una tricoleucemia previa[32,33]. A la mayoría de estos pacientes se les había realizado una esplenectomía antes de que apareciera la PAN. Los posibles mecanismos de la asociación entre la tricoleucemia y la PAN son la reactividad cruzada de los anticuerpos contra las células tumorales y el endotelio, el daño directo del endotelio por las células tumorales y la producción local de citocinas proinflamatorias, lo que desencadenaría la lesión de la pared vascular[33].

Características anatomopatológicas

Debido a las variadas manifestaciones de la enfermedad, podría ser adecuado obtener muestras de biopsias de varios lugares diferentes cuando se considere el diagnóstico en cada paciente concreto. La toma de la muestra debe dirigirse en función del patrón de afectación clínica sugerido por la anamnesis o la exploración física. El músculo, los nervios periféricos, el riñón, los testículos y el recto, cuando están afectados, proporcionan los resultados más útiles. Sin embargo, la afectación cutánea y los resultados positivos de una biopsia cutánea no siempre indican una afectación sistémica[34,35] (v. apartado sobre PAN cutánea).

Una biopsia de una arteria de tamaño mediano mostrará una inflamación necrosante transparietal «focal y segmentaria»[35,36] (fig. 95.1). Si alguna característica clínica o analítica indica una afectación de los vasos pequeños, hay que ampliar la evaluación, porque estas características sugieren otra forma de vasculitis, como la PVM[37].

Es frecuente la inflamación en la bifurcación de los vasos. La coexistencia de diferentes estadios de inflamación y cicatrización, así como una pared vascular normal, es típica en los pacientes con PAN. Las zonas de inflamación aguda tendrán habitualmente un infiltrado celular pleomorfo de linfocitos, neutrófilos, macrófagos y eosinófilos. Pueden aparecer aneurismas en el lugar de las lesiones activas y este aspecto morfológico ha llevado al término «nudosa» (fig. 95.2). La cicatrización proliferativa en otras zonas puede llevar al estrechamiento de los vasos[34-38].

Características clínicas

Aunque la PAN puede debutar a cualquier edad, suele hacerlo entre los 40 y los 60 años. No hay ninguna diferencia entre sexos. El diagnóstico puede ser difícil, porque puede haber manifestaciones individuales de

● **Fig. 95.1** Esta angiografía del eje celiaco de un paciente con panarteritis nudosa muestra un patrón vascular irregular con pequeños aneurismas en los vasos hepáticos.

● **Fig. 95.2** Livedo en un paciente con panarteritis nudosa cutánea. (Por cortesía del profesor Sunderkoetter, Department of Dermatology, University Hospital of Muenster.)

la PAN en otras enfermedades. La tabla 95.3 resume las observaciones clínicas en la PAN. La presencia de síntomas generales inespecíficos, como la fiebre, la pérdida de peso, el dolor articular y muscular (encontrado en el 65-80% de los casos de PAN) y los síntomas isquémicos en uno o más sistemas orgánicos deben plantear la posibilidad de una vasculitis sistémica[19,38]. Puede haber manifestaciones específicas de algún órgano al comienzo de la enfermedad o la evolución inicial puede ser insidiosa, con la aparición de una afectación de un órgano específico de meses a años después. La afectación de los órganos puede ser aislada o en forma de enfermedad multisistémica[39]. En una serie sueca, las manifestaciones más frecuentes se produjeron al comienzo de la enfermedad: sistema nervioso (55%), piel (44%), abdominal (33%) y renal (11%)[19]. Una revisión de 348 pacientes diagnosticados de PAN desde la década de 1960[40] indicó que la media de edad en el momento del diagnóstico era de 51 años y los síntomas más frecuentes eran las manifestaciones generales en más del 90% de los casos, las manifestaciones neurológicas en el 79%, la afectación cutánea en el 50%, la afectación abdominal en el 36%, la hipertensión en el 35%, los microaneurismas de la arteria renal en el 66% y la PAN demostrada con estudio histológico en el 70%. El subgrupo de 123 pacientes con PAN asociada a la hepatitis B tenían más probabilidades de experimentar una neuropatía periférica, un dolor abdominal, una miocardiopatía, una orquitis y una hipertensión que los 225 pacientes con PAN y sin VHB. La frecuencia de recaídas fue del 22% a lo largo de un periodo de 6 años (el 28% en la PAN no relacionada con el VHB comparada con el 11% en la PAN por el VHB). La mortalidad fue del 25% (el 20% en la PAN no relacionada con el VHB comparada con el 34% en la PAN relacionada con el VHB). La supervivencia a los 5 años sin recaída fue mayor en los pacientes con PAN relacionada con el VHB (el 67 comparada con el 59%). La conclusión fue que la PAN no relacionada con el VHB tenía en particular una alta mortalidad, especialmente en las personas de edad avanzada, y que esta era peor en los pacientes con manifestaciones cutáneas.

Evaluación clínica de los pacientes

En todos los pacientes con sospecha de vasculitis son necesarias una anamnesis y una exploración física exhaustivas para identificar los posibles sistemas orgánicos afectados. Se recomienda usar la Birmingham Vasculitis Activity Score como lista de comprobación de las manifestaciones importantes de la enfermedad[41] para guiar el estudio dirigido y diseñar después un plan terapéutico. La tabla 95.3 enumera las manifestaciones típicas que hay que evaluar en las personas con sospecha de PAN. Hasta en el 23% de los casos debemos esperar nuevas manifestaciones de la enfermedad durante el seguimiento[42], lo que subraya la necesidad de revisión y evaluación periódicas de todos los pacientes.

Pruebas analíticas

No disponemos de ninguna prueba analítica específica para diagnosticar la PAN, pero algunas pruebas pueden servirnos para apoyar el diagnóstico, identificar los órganos afectados y excluir otros diagnósticos (tabla 95.4).

Pruebas de imagen

La angiografía radioscópica tradicional con contraste ha sido habitualmente la modalidad de imagen de elección (v. fig. 95.1), pero cada vez más está siendo reemplazada por técnicas más seguras y menos invasivas, como la angiografía por TC o la angiografía por RM. Las observaciones clásicas son los aneurismas múltiples pequeños, la ectasia vascular y las lesiones oclusivas focales en los vasos de tamaño mediano, habitualmente en las arterias renales y en las mesentéricas. La sensibilidad publicada de la angiografía tradicional es hasta del 89% y la especificidad del 90% cuando se realiza a pacientes con sospecha de vasculitis[43]. La angiografía por RM y TC son alternativas menos invasivas a la angiografía tradicional, pero mucho menos sensibles para detectar los microaneurismas[44].

La angiografía por RM y TC tiene la ventaja de mostrar zonas de infarto renal y otros posibles problemas. En el marco de una alta sospecha de PAN y una angiografía por TC o RM normal, aún es necesario proceder a la angiografía tradicional. La ecografía Doppler puede identificar aneurismas renales y hepáticos relacionados con la PAN[45]. Puede ser útil una radiografía torácica para excluir otras enfermedades,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 95.3 Afectación orgánica en la panarteritis nudosa

Sistema	Observación	Frecuencia	Referencias
General	Fiebre y pérdida de peso (actual y anterior)	>90%	40
Osteomuscular	Artritis, artralgias, mialgias o debilidad; cuando se afecta el músculo, es un lugar adecuado para la biopsia	24-80%	19, 28
Piel	Púrpura, nódulos, lividez reticular, úlceras, erupciones ampollosas o vesiculares y edema cutáneo segmentario	44-50%	19, 40, 125, 126
Cardiovascular	Isquemia cardiaca, miocardiopatía, hipertensión	35%	28, 35, 40
Oído, nariz y faringe	Ninguna afectación; las costras nasales, la sinusitis y la hipoacusia hacen pensar en otro diagnóstico, como la granulomatosis con polivasculitis	Ninguna	
Respiratorio	No se ve afectación pulmonar en la PAN; las observaciones respiratorias anómalas sugieren otro diagnóstico	Ninguna	
Abdominal	El dolor es una manifestación temprana de la afectación de la arteria mesentérica; la afectación progresiva puede causar infarto intestinal, hepático o esplénico, perforación intestinal o hemorragia de un aneurisma arterial roto; son presentaciones menos frecuentes la apendicitis, la pancreatitis o la colecistitis como resultado de la isquemia o el infarto; hay que evaluar la presencia de dolor abdominal o peritonitis y las pérdidas de sangre en el tacto rectal	33-36%	19, 40
Renal	Hay una vasculitis que afecta a las arterias renales en muchos casos, pero no suele ser sintomática; puede manifestarse con afectación renal, infartos renales o rotura de aneurismas arteriales renales; la isquemia glomerular puede dar lugar a una proteinuria o hematuria leves, pero no hay cilindros de eritrocitos, porque no hay inflamación glomerular; si hay signos de inflamación glomerular, entonces hay que considerar otro diagnóstico, como la polivasculitis microscópica o la granulomatosis con polivasculitis; la hipertensión es una manifestación de la isquemia renal que activa el sistema renina-angiotensina	11-66%	19, 40
Sistema nervioso	Mononeuritis múltiple, con síntomas sensitivos previos a las deficiencias motoras; la afectación del SNC es una observación menos frecuente y puede presentarse con encefalopatía, convulsiones y accidente cerebrovascular	55-79%	19, 40
Ocular	Deterioro visual, hemorragia retiniana e isquemia óptica	Inusual	28, 35
Otros	La afectación mamaria o uterina es inusual; el dolor testicular por la orquitis isquémica es una manifestación característica, aunque una presentación infrecuente	Inusual	127, 128

PAN, panarteritis nudosa.

como otras vasculitis que pueden afectar a los pulmones, y también para excluir la infección.

Panarteritis nudosa en los niños

Se han descrito casos pediátricos de panarteritis, pero, comparados con los casos en adultos, hay menos certeza sobre la definición del caso. En un escrutinio cuidadoso de 110 pacientes etiquetados en un principio de PAN infantil, con una media de edad de 9 años y una relación hombre:mujer igual, solo al 57% se les clasificó después de tener una PAN sistémica; una tercera parte tenían PAN cutánea; el 5% tenían una PAN clásica asociada al antígeno de superficie de la hepatitis B, y el 8% tenían una PVM ANCA+[46].

Una serie de 15 casos de PAN infantil de India[47] describió fiebre prolongada, mialgias acentuadas, afectación cutánea y elevación de reactantes de fase aguda en todos los pacientes. Fueron frecuentes la hipertensión (93%) y la neuropatía periférica (46%). Nueve pacientes sufrieron una gangrena periférica con úlceras y seis pacientes tuvieron lividez reticular. No hubo afectación renal, pulmonar ni testicular. Las muestras de biopsia cutánea mostraron una vasculitis necrosante de los vasos de tamaño mediano.

Una serie reciente de 133 pacientes con PAN infantil también confirmó diferencias con la enfermedad de inicio en la edad adulta. El 65% tenía fiebre; la afectación de órganos fue la siguiente: cutánea en el 81%, renal en el 41%, neurológica en el 32%, intestinal en el 24%, cardiaca en el 8% y pulmonar en el 5% de los casos[24]. En un registro francés de pacientes con vasculitis, comparando la PA de inicio en la edad infantil con la PAN de inicio en el adulto y la PAN cutánea respectivamente[48] para la enfermedad sistémica, la gravedad fue similar en adultos y niños; los niños sufrían menos mononeuritis múltiple y más recaídas que la enfermedad de inicio en la edad adulta. Por el contrario, en la PAN cutánea, se observó menos púrpura y mialgia en la enfermedad de inicio de la infancia en comparación con la enfermedad de inicio en la edad adulta.

Una comparación entre pacientes adultos con PAN de inicio en la edad pediátrica de dos países diferentes (Reino Unido y Turquía) mostró características y resultados clínicos similares con un riesgo de mortalidad del 13 al 15%[49].

TABLA 95.4 Pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de panarteritis nudosa

Prueba	Apoya el diagnóstico de PAN	Apoya otro diagnóstico	Observación
Elevación de la proteína C reactiva	+		Apoya la presencia de inflamación sistémica, pero es inespecífica
Elevación de la VSG	+		Apoya la presencia de inflamación sistémica, pero es inespecífica
Elevación de la creatinina sérica	±	±	Un aumento de la creatinina sérica habitualmente sin hematuria o proteinuria en el análisis de orina puede indicar una isquemia o infarto renal; la proteinuria o hematuria importante (especialmente de cilindros de eritrocitos) sugeriría una afectación glomerular, que *no* es característica de la PAN
Pruebas de función hepática alteradas	+		Pueden apuntar a una hepatitis, bien por el VHB o por una hepatitis isquémica debida a una PAN que afecte a las arterias hepáticas
Serología del VHB positiva	+		Se observa en la PAN por el VHB
Anemia	+		Debida a inflamación crónica o hemorragia digestiva
ANCA positivos		+	Unos ANCA positivos pueden sugerir otro tipo de vasculitis, como la granulomatosis con polivasculitis o la PVM
Elevación de la creatina cinasa sérica	±	±	Normal o levemente elevada, a pesar de cualquier afectación muscular
Hemocultivos		+	Para excluir la endocarditis u otro simulador infeccioso de vasculitis
Serología de VHC y crioglobulinas positivas		+	El VHC se asocia a una manifestación limitada a la piel de la PAN, pero no suele asociarse a una vasculitis de vasos pequeños relacionada con la crioglobulinemia
Factor reumatoide y ACPA positivos		+	Para excluir la artritis reumatoide, especialmente en el contexto de un paciente que acude, sobre todo, con artritis
ANA y anti-ADNbc positivos		+	En los pacientes con características clínicas compatibles con LES u otra enfermedad del tejido conjuntivo
VIH positivo		+	

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; *ADNbc,* ADN bicatenario; *ANA,* anticuerpos antinucleares; *ANCA,* anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *PAN,* panarteritis nudosa; *PVM,* polivasculitis microscópica; *VHB,* virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al.: EULAR recommendations for management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:310-317, 2009.

Deficiencia de adenosina desaminasa tipo 2 (DADA2) y otras enfermedades autoinflamatorias que causan vasculitis en niños

La DADA2 es una vasculopatía monogénica rara que a menudo se presenta durante la primera infancia, con muchas características clínicas, que van desde fiebre y vasculitis cutánea (livedo racemosa) hasta accidentes cerebrovasculares de inicio temprano, vasculopatía periférica, afectación gastrointestinal e inmunodeficiencia. Los signos de inflamación sistémica y vasculopatía no siempre están presentes en la infancia, por lo que algunos pacientes pueden ser diagnosticados por primera vez en la vida adulta. Se conoce que esta entidad puede simular una PAN[50], lo que causa problemas al revisar series publicadas más antiguas, porque es probable que hayan incluido algunos casos de DADA2 que fueron diagnosticados incorrectamente de PAN.

La DADA2 es una enfermedad autosómica recesiva, causada por una mutación de pérdida de función de la enzima ADA2. Se describió por primera vez y se secuenció genéticamente en 2014[51]. La ADA2 se expresa de modo destacado en las células mieloides y es producida por células dendríticas, macrófagos y monocitos activados[52]. La deficiencia de ADA2 se asocia con la polarización de los monocitos-macrófagos hacia macrófagos M1, que se sabe que promueven la inflamación y el daño tisular[53]. La inmunodeficiencia humoral es común, con niveles bajos de inmunoglobulina que aumentan el riesgo de infección bacteriana. Se han descrito otras citopenias, como la aplasia aislada de glóbulos rojos.

El tratamiento de esta rara enfermedad monogénica es un desafío, basado en series de casos pequeñas. Se han utilizado terapias empleadas en la PAN (glucocorticoides, fármacos inmunosupresores), así como en el trasplante de células madre hematopoyéticas, pero no existen estudios controlados[54].

Otras enfermedades autoinflamatorias relativamente recién descubiertas que imitan a la PAN en la infancia y la niñez incluyen los genes de ganancia de función de interferón, la vasculopatía asociada con inicio en la infancia (SAVI) y la haploinsuficiencia de A20 (HA20). La SAVI es causada por mutaciones de ganancia de función en *TMEM173* y fue descrita por primera vez[55] en seis pacientes que presentaban a los pocos meses de vida inflamación sistémica, erupciones ulcerosas, infartos cutáneos y enfermedad pulmonar intersticial. La HA20 está causada por una mutación de pérdida de función en el gen *TNFAIP3* que codifica la proteína A20, que funciona como un regulador negativo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la vía NF-kappa B[56]. La HA20 cursa con úlceras genitales y/o gastrointestinales que imitan la enfermedad de Behçet, síntomas musculoesqueléticos y afectación cutánea[57].

Polivasculitis microscópica frente a panarteritis nudosa

El French Vasculitis Study Group[12] ha definido la PAN como ANCA negativa con un patrón clínico que difiere de forma significa de la PVM. Una comparación de pacientes con PAN y PVM mostró diferencias en las manifestaciones cutáneas de los 162 pacientes con PVM y de los 248 pacientes con PAN[47]. Los pacientes con PVM tenían mayor frecuencia de púrpura (26%) que los pacientes con PAN (solo el 19%). Por el contrario, la urticaria fue más frecuente en los pacientes con PAN (el 6 frente al 1,2%). Las manifestaciones cutáneas influidas por la infección por el VHB fueron menos frecuentes (con una frecuencia de solo el 30%) en los pacientes VHB-positivos que en los pacientes VHB-negativos (54%). El estudio histológico de la piel fue, sin embargo, idéntico en los pacientes con PVM y PAN (v. más detalles sobre la PVM en el cap. 89).

La evolución a largo plazo de la PAN se comparó con la de las vasculitis asociadas a ANCA en un gran estudio de cohortes de 2.217 pacientes con vasculitis (el 16% tenían PAN)[58]. La tasa de mortalidad (por 100 personas-año) de la PAN (2,47) fue mejor que la de la PVM (3,84), pero peor que la de la GPV (1,97) y la GEPV (1,53).

Formas dermatológicas de vasculitis

La piel es el órgano más grande del cuerpo. Si bien se ve afectada con frecuencia en diferentes formas de vasculitis, incluida la PAN, también puede ser el único o el principal órgano involucrado en algunas formas de vasculitis. Siempre habrá algún grado de incertidumbre sobre si una lesión cutánea es simplemente la manifestación más obvia de una enfermedad multisistémica aún no identificada, si es una forma limitada de una afección multiorgánica o si se trata verdaderamente de una enfermedad de un solo órgano aislada. La terminología de estas patologías no ha aclarado la posición: por ejemplo, muchos casos de vasculitis cutánea aislada de un solo órgano se denominan comúnmente *panarteritis nudosa cutánea.* En 2017 se publicó una revisión extensa sobre la afectación cutánea en la vasculitis[59]. Estas definiciones de afectación de la piel en la vasculitis nos permiten considerar qué patologías son predominante o exclusivamente enfermedades cutáneas y cuáles incluyen la afectación de la piel como parte de una enfermedad multisistémica general. Basándose en el marco proporcionado por la Chapel Hill Conference, las definiciones de vasculitis sistémicas primarias[4], la enmienda dermatológica[59] proporcionan un buen resumen de la afectación cutánea (o no) en las principales formas de vasculitis multisistémica y una breve descripción de las diferentes enfermedades cutáneas que se manifiestan como vasculitis. La tabla 95.5 está adaptada directamente de las enmiendas dermatológicas a las Chapel Hill Consensus Definitions for Vasculitis de 2012 y resume cada una de las formas de vasculitis, con o sin afectación cutánea.

TABLA 95.5 Afectación cutánea por vasculitis como parte de una vasculitis sistémica o como una forma de vasculitis restringida o predominante en la piel

Nombre según la CHCC de 2012[a]	Componente cutáneo de la vasculitis sistémica	Variante limitada a la piel o predominantemente cutánea
Vasculitis de vaso grande (VVG)		
Arteritis de Takayasu	No	No
Arteritis de células gigantes	Raro: la vasculitis oclusiva de las arterias extracutáneas puede causar un infarto cutáneo que resulte en necrosis del cuero cabelludo. En muy raras ocasiones puede afectar a pequeñas arterias en el tejido celular subcutáneo o la submucosa	No
Vasculitis de vaso mediano (VVM)		
Panarteritis nudosa	Arteritis aguda de pequeñas arterias o arteriolas, que se manifiesta como arteritis digital, púrpura o nódulos cutáneos con úlceras En un subgrupo, puede existir afectación de vénulas poscapilares cutáneas	Arteritis que afecta a las pequeñas arterias de la hipodermis que se extiende a las arteriolas en la unión dermosubcutánea, pero no a las vénulas poscapilares
Enfermedad de Kawasaki	No	No
Vasculitis de vaso pequeño (VVP)		
Polivasculitis microscópica	Vasculitis de vasos pequeños (vénulas poscapilares, arteriolas, vénulas o arterias pequeñas) de la piel, a menudo con leucocitoclasia y sin inflamación granulomatosa	Vasculitis de vasos pequeños (vénulas poscapilares, arteriolas, vénulas o arterias pequeñas) en la piel, asociada a ANCA, sin inflamación granulomatosa cutánea y sin vasculitis sistémica
Granulomatosis con polivasculitis	Vasculitis de vasos pequeños (vénulas poscapilares, arteriolas, venas o arterias pequeñas) de la piel, a menudo con leucocitoclasia e inflamación granulomatosa dérmica extravascular no vasculítica	Vasculitis de vasos cutáneos pequeños (espectro similar al de la PVM), con inflamación granulomatosa dérmica extravascular no vasculítica, asociada a ANCA, pero sin eosinofilia y sin antecedentes de asma y sin vasculitis sistémica
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis	Vasculitis rica en eosinófilos de vasos pequeños (vénulas poscapilares, arteriolas, vénulas o arterias pequeñas) en la piel, a veces con leucocitoclasia y, p. ej., inflamación granulomatosa dérmica extravascular no vasculítica	Vasculitis rica en eosinófilos de vasos pequeños (espectro similar al de la PVM) en la piel, y con, p. ej., inflamación granulomatosa dérmica extravascular no vasculítica, asociada a ANCA y con antecedentes de asma, pero sin vasculitis sistémica

TABLA 95.5 Afectación cutánea por vasculitis como parte de una vasculitis sistémica o como una forma de vasculitis restringida o predominante en la piel *(cont.)*

Nombre según la CHCC de 2012[a]	Componente cutáneo de la vasculitis sistémica	Variante limitada a la piel o predominantemente cutánea
Enfermedad antimembrana basal glomerular	No	No
Vasculitis crioglobulinémica	Vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños (vénulas poscapilares, venas pequeñas o arteriolas) asociada con crioglobulinas séricas (generalmente de tipo II y III)	Vasculitis crioglobulinémica de la piel sin vasculitis sistémica
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)	Vasculitis leucocitoclástica IgA1 dominante de arteriolas y vénulas poscapilares cutáneas, con depósitos vasculares de IgA	Vasculitis cutánea con IgA dominante sin vasculitis sistémica
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)	Vasculitis leucocitoclástica cutánea de vénulas principalmente poscapilares con depósitos vasculares de inmunoglobulinas y que se manifiesta con lesiones urticariales duraderas, pueden estar presentes anticuerpos anti-C1q	Vasculitis hipocomplementémica sin vasculitis sistémica (pero a menudo asociada con otras enfermedades sistémicas, p.ej., lupus eritematoso)
Vasculitis urticarial normocomplementémica	Raro	Vasculitis de pequeños vasos acompañada de lesiones urticariformes de larga duración, asociadas a normocomplementemia y ausencia de anticuerpos anti-C1q. Puede formar parte de un espectro con dermatosis urticarial neutrofílica
Vasculitis de vasos variable (VVV)		
Enfermedad de Behçet	Una reacción neutrofílica basada en vasos con leucocitoclasia y vasculitis de vasos pequeños (muco)cutáneos de, principalmente, vénulas y/o tromboflebitis, asociada con vasculitis en otros órganos	Vasculitis (muco)cutánea en pacientes con enfermedad de Behçet en ausencia de vasculitis sistémica
Síndrome de Cogan	Raro: vasculitis de pequeñas arterias en la hipodermis y la unión dermosubcutánea y pequeños vasos en la dermis	No
Vasculitis asociada con enfermedad sistémica		
Por ejemplo, lupus eritematoso, artritis reumatoide, sarcoidosis, etc.	Vasculitis cutánea como componente de vasculitis sistémica. El tipo de vasculitis cutánea (vasculitis de vasos pequeños o medianos) varía según la enfermedad sistémica subyacente	Vasculitis cutánea sin vasculitis sistémica
Vasculitis asociada a etiología probable		
Por ejemplo, fármacos, infecciones, sepsis, enfermedades autoinmunitarias, etc.	Vasculitis cutánea como componente de vasculitis sistémica	Vasculitis cutánea sin vasculitis sistémica
Vasculitis de un solo órgano no incluidas en la CHCC de 2012		
Vasculitis IgM/IgG	No	Vasculitis leucocitoclástica cutánea IgM o IgG dominante/codominante de, principalmente, las vénulas poscapilares, sin afectación sistémica ni crioglobulinas
Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)	No	Vasculitis con paniculitis lobulillar de, principalmente, vasos sanguíneos pequeños del lóbulo graso (vénulas poscapilares) y rara vez de vasos pequeños o medianos en la hipodermis o los tabiques con combinaciones variables de vasculitis de las vénulas del lóbulo graso y/o venas o arterias de los tabiques del tejido conjuntivo
Eritema elevado persistente	No	Dermatosis neutrofílica y vasculitis leucocitoclástica fibrosante localizada crónica (asociada con gammapatía monoclonal, enfermedad hematológica o infección por virus de la inmunodeficiencia humana)
Vasculitis macular hipergammaglobulinémica	No	Vasculitis macular recidivante de corta duración de vasos sanguíneos pequeños con depósitos perivasculares de inmunoglobulinas (generalmente asociada con hipergammaglobulinemia policlonal)

[a]CHCC 2012: International Chapel Hill Consensus Conference revisada en 2012.

Adaptada de Sunderkotter CH, Zelger B, Chen KR, et al.: Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheumatol* 70(2):171-184, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 95.3** Úlcera cutánea y lividez en un paciente con una panarteritis nudosa cutánea. (Por cortesía del profesor Sunderkoetter, Department of Dermatology, University Hospital of Muenster.)

Panarteritis nudosa cutánea

La PAN cutánea es una arteritis crónica localizada que afecta a las arterias pequeñas, las arteriolas o ambas en el panículo adiposo (vasos medianos) y en la unión dermosubcutánea. Puede haber o no arteritis en el músculo esquelético y en los nervios periféricos, pero el trastorno afecta pocas veces a las arterias pequeñas o las arteriolas en la dermis, y no afecta a las vénulas en absoluto. Puesto que también puede afectar a los vasos en los músculos y los nervios por debajo de la piel afectada[60], se ha recomendado usar el término *vasculitis restringida a la extremidad,* pero este término no podría aplicarse a los pacientes que tienen manifestaciones más generalizadas de la enfermedad; no se recomienda en las definiciones recientes de las manifestaciones cutáneas de las vasculitis[59]. Al contrario que la PAN sistémica, la PAN cutánea suele ser una enfermedad más crónica. Debido a la afectación de las arterias pequeñas o las arteriolas[61], las manifestaciones clínicas características son la lividez (p. ej., un patrón asimétrico irregular de la también conocida como *livedo reticular* o *racemosa;* v. fig. 95.2) y los nódulos intradérmicos pequeños con o sin úlceras (fig. 95.3). Si la enfermedad afecta a los vasos en el músculo y epineuro local, los pacientes pueden experimentar neuropatía y dolor. *PAN cutánea* es, quizás, un término inadecuado, porque podría sugerir que la enfermedad puede hacerse más generalizada; sin embargo, pruebas sólidas indican que la PAN cutánea no progresa a la PAN clásica o sistémica[61-67].

Los hallazgos anatomopatológicos de una biopsia cutánea son indistinguibles entre la PAN sistémica y la PAN cutánea[36], pero una distinción importante es la falta de afectación venular en la PAN cutánea. En una revisión retrospectiva de pacientes con PAN cutánea de un grupo japonés se siguió a 22 pacientes con una vasculitis cutánea probada con estudio histológico: el 32% tenían una neuropatía periférica y el 27%, mialgias, lo que sugiere la necesidad de revisar los criterios actuales para diferenciar entre la PAN cutánea y la PAN. Se señaló que los dos trastornos eran, de hecho, distintos, pero que la PAN cutánea no se limita a la piel[60]. La infección por el VHC se asoció a la PAN cutánea en un estudio retrospectivo de 16 pacientes, en el que 5 individuos sufrían una infección por el VHC[68].

Panarteritis nudosa por el virus de la hepatitis B

La vasculitis por la hepatitis B se produce en personas con una antigenemia crónica por la hepatitis B, la mayoría de las cuales tienen una hepatopatía activa[25]. Las manifestaciones varían de una vasculitis difusa de vasos pequeños predominante en la piel a lesiones en vasos más grandes, como es típico en la PAN. Los síntomas clínicos pueden comprender todo el espectro de manifestaciones vasculíticas, desde la púrpura y otros exantemas hasta el dolor abdominal, la hipertensión, la enfermedad renal y el accidente cerebrovascular. La PAN asociada al VHB es un trastorno cada vez menos frecuente debido a los mejores programas de vacunación frente a la hepatitis B. Se revisó una cohorte de 115 pacientes con PAN en función de su inclusión en estudios entre 1972 y 2002[28]. El tratamiento de la PAN relacionada con la hepatitis B con esteroides más fármacos antivíricos e intercambio plasmático dio lugar a que el 81% de los pacientes alcanzaran la remisión y a una cifra consiguiente de recaída del 10%. Sin embargo, el 36% murió después. La seroconversión del estado de anticuerpos frente a la hepatitis B se asoció a una remisión completa y a ninguna recaída. En los pacientes con una prueba de ANCA negativa, la principal causa de muerte fue la afectación intestinal. El intercambio de plasma no solo consiguió controlar la enfermedad en combinación con los esteroides y el tratamiento antivírico, sino que facilitó la seroconversión e impidió las complicaciones secundarias a largo plazo de las infecciones por el VHB, como la afectación hepática.

Panarteritis nudosa no relacionada con el virus de la hepatitis B

El French Vasculitis Study Group ha combinado datos de la PAN y la PVM, centrándose más en la gravedad de las manifestaciones morbosas que en el tipo de enfermedad en sus estudios terapéuticos o pronósticos. Por ejemplo, los investigadores[69] describieron la evolución de 124 pacientes con un nuevo diagnóstico de PAN o PVM en los que el pronóstico era probablemente bueno (en función de la falta de factores pronósticos adversos medidos según el Five-Factor Score). Todos los pacientes fueron tratados con corticoides, seguidos de azatioprina o ciclofosfamida solo si experimentaban una recaída. Noventa y ocho de estos pacientes alcanzaron la remisión solo con esteroides, pero 46 de ellos sufrieron una recaída. El tratamiento primario con esteroides no controló la enfermedad en 26 pacientes, y 49 de los 124 pacientes originales precisaron más inmunodepresión. Se observaron cifras similares de mejoría usando azatioprina o ciclofosfamida. Por tanto, a pesar de la falta de factores pronósticos adversos, solo la enfermedad de alrededor del 50% de los pacientes pudo tratarse únicamente con corticoides. Un estudio de intercambio de plasma en 62 pacientes con una mezcla de GEPV y lo que se describió como una PAN indicó que no se obtenía ningún beneficio clínico añadiendo el intercambio de plasma al tratamiento estándar con pulsos intermitentes de dosis altas de ciclofosfamida y esteroides. Este estudio de mediados de la década de 1990 describe pacientes con PAN, pero la mayoría de estos pacientes tenían probablemente PVM[70]. La tabla 95.6 enumera los regímenes terapéuticos para la PAN no relacionada con el VHB basados en las directrices de la European League Against Rheumatism sobre el tratamiento de las vasculitis de vasos pequeños y medianos[71].

El tratamiento de la PAN no relacionada con el VHB debe corresponderse con la gravedad de la enfermedad definida con la Five-Factor Score pronóstica y comprende inmunodepresión intensa con corticoides y ciclofosfamida en los pacientes con valores en la Five-Factor Score de, al menos, 1[72].

TABLA 95.6 Pulso de ciclofosfamida y metilprednisolona para la panarteritis nudosa no relacionada con el virus de la hepatitis B

Fase	Fármaco	Dosis	Vía	Frecuencia	Duración
Inducción	Ciclofosfamida	15 mg/kg por pulso	i.v.	Cada 2 semanas × 3, después cada 3 semanas × 3-6	3-6 meses
Inducción	Prednisolona	1 mg/kg hasta 60 mg/día	Oral	Durante 4 semanas, después reducir a 15 mg/día en 3 meses y después reducir hasta 10 mg/día en 6 meses	6 meses
Mantenimiento	Azatioprina	2 mg/kg/día	Oral	Diario	18-24 meses, después detener
Mantenimiento	Prednisona	7,5 mg/día	Oral	Diario	18-24 meses, después reducir

i.v., intravenosa.

Evolución

La vasculitis incontrolada es responsable del 58-73% de las muertes que se producen en el primer año del diagnóstico[72-74]. El diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento han mejorado los pronósticos. En la PAN no relacionada con el VHB, la supervivencia a los 7 años es del 79%, comparada con una supervivencia a los 5 años del 72,5% en la PAN relacionada con el VHB. Estas cifras son similares a las de los pacientes con vasculitis asociada a los ANCA[75]. La frecuencia de recaídas en los pacientes con PAN relacionada con el VHB es baja (<10%) comparada con la de las personas con una PAN no relacionada con el VHB (cifras de recaída del 19,4-57%)[28,72]. El diagnóstico tardío (>3 meses) incrementa el riesgo de recaída, pero no afecta a la mortalidad[76]. La seroconversión desde la positividad del antígeno e de la hepatitis B a la positividad del anticuerpo frente al antígeno e de la hepatitis B (es decir, erradicación de la infección vírica activa) se consigue casi en el 50% de los pacientes tratados con glucocorticoides y fármacos antivíricos más un intercambio de plasma limitado[28].

Una herramienta diagnóstica diseñada para personas con PAN sirve para distinguir a los pacientes con mayor o menor riesgo de presentar mala evolución. Esta sencilla puntuación clínica (Five-Factor Score), evaluada en el momento del diagnóstico, consiste en la valoración de las siguientes alteraciones: proteinuria (<1 g/día), elevación de la creatinina (>1,58 mg/dl), afectación digestiva, afectación del SNC y miocardiopatía[77]. Se asigna un punto por ítem. La supervivencia es menor en los pacientes con puntuaciones más altas (86% de supervivencia con 0 puntos, 69% de supervivencia con un punto y 47% de supervivencia con dos o más puntos) en el comienzo cuando se sigue a los pacientes hasta 6 años[77]. La mortalidad también puede determinarse usando la Birmingham Vasculitis Activity Score, un índice clínico de actividad de la enfermedad[41,72]. La edad avanzada en el momento del diagnóstico es un factor predictivo adverso importante de la supervivencia en el primer año y tras 5 años de seguimiento[73,78].

Un estudio de 118 pacientes[79] con PAN o PVM con buen pronóstico (Five-Factor Score = 0) demostró que, tras más de 8 años de seguimiento, la mortalidad era mejor que la de la GPV (93% a los 5 años y 86% a los 8 años), basándose en el tratamiento solo con glucocorticoides en el 88% de los pacientes; fue necesaria una inmunodepresión adicional en el 18% de los pacientes, que aumentó al 47% durante el seguimiento.

Síndrome de Cogan

El síndrome de Cogan[80] es una forma inusual de vasculitis. La mediana de edad en el momento de su comienzo es de 25 años[81,82]. Los pacientes suelen debutar con enrojecimiento ocular doloroso o hipoacusia de forma concurrente o en un intervalo de 4 meses en el 75% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes no aparecen las manifestaciones de una vasculitis sistémica más generalizada, con la excepción de la aortitis y el aneurisma o la insuficiencia aórtica, que ocurren en alrededor del 12% de los pacientes[83]. En el síndrome de Cogan atípico, en el que la manifestación ocular es la epiescleritis, la escleritis, la iritis, la uveítis o la coriorretinitis en lugar de la queratitis intersticial, hay un peor pronóstico y mayor frecuencia de manifestaciones aórticas y sistémicas de otros tipos[84]. Los síntomas oculares suelen consistir en fotofobia con ojos rojos e irritables. Los síntomas audiovestibulares son de comienzo rápido, con una hipoacusia parcial o completa (a menudo bilateral), vértigo y ataxia. Aunque el vértigo y la ataxia pueden mejorar, la hipoacusia suele ser permanente. En alrededor del 50% de los casos habrá síntomas generales, como pérdida de peso, fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y púrpura. La afectación aórtica es la manifestación más grave del síndrome de Cogan y responsable de la mayoría de las muertes. Las manifestaciones oftálmicas y audiovestibulares pueden preceder a la afectación aórtica desde meses hasta varios años. En pocos casos surge una vasculitis generalizada con púrpura y gangrena[85].

Anatomía patológica

Hay una mezcla de inflamación aguda y crónica en los vasos grandes, especialmente alrededor de la lámina elástica interna. Los principales hallazgos son una infiltración de neutrófilos, eosinófilos, células mononucleares y fibrosis. En ocasiones pueden encontrarse granulomas que contienen células gigantes en las lesiones.

Características clínicas

El diagnóstico del síndrome de Cogan se basa, en gran medida, en las características clínicas, apoyado en las alteraciones histológicas y la exclusión de otros trastornos. No hay ningún marcador serológico definitivo. La mayoría de los pacientes tienen leucocitosis, anemia, trombocitosis y un aumento de la velocidad de sedimentación durante las fases activas de la enfermedad. Los pacientes con aortitis muestran una dilatación de la raíz aórtica y una insuficiencia aórtica en la ecocardiografía o la RM. Algunos casos inusuales publicados muestran la presencia de autoanticuerpos, como los dirigidos contra la célula endotelial[85] y contra la mieloperoxidasa (MPO)[86], pero se desconoce su papel en la enfermedad. Informes recientes sugieren que los anticuerpos frente a la proteína del *shock* térmico son frecuentes (en más del 90% de los casos) en los pacientes con un síndrome de Cogan típico, pero estos anticuerpos son mucho menos frecuentes (17%) en las formas atípicas[87].

Tratamiento

No hay una buena base de evidencia porque no se han realizado estudios prospectivos del tratamiento en personas con esta enfermedad inusual. La queratitis intersticial suele responder a los corticoides tópicos. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mayoría de los expertos tratan los síntomas audiovestibulares agudos con dosis altas de glucocorticoides, con una rápida respuesta en menos de 1 mes (o ninguna en todos los casos resistentes). Para tratar el trastorno se han usado fármacos citotóxicos[88], metotrexato[89] y ciclosporina[90]. La evolución es variable: algunos pacientes tienen un solo episodio y después quedan libres de enfermedad activa. El curso más típico es el de aumento y disminución de los síntomas durante meses o años. La mayoría de los pacientes sufren una hipoacusia permanente y casi la mitad pierde la audición por completo; por el contrario, pocos experimentan efectos permanentes sobre la visión[91].

La implantación coclear puede restaurar con éxito un cierto grado de audición en estos pacientes y se recomienda al principio de la evolución de la enfermedad[92]. Pueden ser necesarias la colocación de una prótesis valvular aórtica y la reparación quirúrgica de los aneurismas aórticos, pero, como en la arteritis de Takayasu[93], probablemente es mejor asegurarse de que no hay actividad de la enfermedad en el momento de la operación quirúrgica.

Enfermedad de Buerger

La enfermedad de Buerger, también conocida como *tromboangitis obliterante,* es una enfermedad inflamatoria vasooclusiva que afecta predominantemente al aporte vascular de las extremidades inferiores en fumadores hombres jóvenes, aunque también pueden afectarse mujeres y adultos mayores[94]. La media de edad de inicio es 35 años. El tabaco, especialmente los cigarrillos, es claramente importante, pero el mecanismo de acción continúa siendo desconocido. No hay ninguna asociación clara al antígeno leucocítico humano[95]. Se han descrito anticuerpos dirigidos contra el colágeno, la elastina y la laminina en algunos pacientes[96,97]. Se ha descrito la presencia de concentraciones altas de anticuerpos contra la célula endotelial en los pacientes con la enfermedad activa, pero no en los pacientes en remisión[98]. También se han descrito en casos graves ANCA dirigidos contra la MPO, la lactoferrina y la elastasa[99]. De forma más reciente, se ha descrito un nexo con la enfermedad periodontal y los anticuerpos contra la cardiolipina[100].

Anatomía patológica

En la mayoría de los casos, la enfermedad de Buerger afecta a las arterias pequeñas y a las venas en las regiones distales de las extremidades, pero algunas descripciones de casos refieren la afectación de arterias viscerales, como las arterias coronarias, pulmonares y mesentéricas. Se produce una infiltración transparietal de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos con la conservación de la lámina elástica interna[100]. La trombosis es destacada y pueden encontrarse microabscesos en la pared vascular y el tejido que la rodea. En las células infiltrantes hay muchos linfocitos T $CD3^+$ y se han descrito macrófagos $CD68^+$ y células dendríticas aumentados durante la actividad de la enfermedad[101].

Características clínicas

La enfermedad de Buerger suele empezar con dolor e isquemia bilaterales en las extremidades inferiores, aunque los síntomas pueden comenzar en las extremidades superiores. Al principio, los síntomas pueden ser leves, con parestesias o dolor tras la exposición al frío. Sin embargo, la mayoría de los casos evolucionan con rapidez con un incremento del dolor isquémico (claudicante) en la extremidad, cianosis digital, hemorragias en astilla y vesículas cutáneas. Puede haber úlceras digitales, especialmente tras traumatismos leves[102]. La enfermedad suele empezar a nivel distal y los síntomas empeoran en las yemas de los dedos de los pies (y de las manos), pero progresan a los vasos de mayor tamaño más proximales a lo largo de varios años. Habitualmente, la enfermedad de Buerger no produce claudicación en la región proximal de las piernas. Se produce una flebitis superficial aproximadamente en una tercera parte de los pacientes, lo que puede ser el primer síntoma. Entre los cambios angiográficos típicos están las zonas bilaterales múltiples de estrechamiento u oclusión en las arterias digitales, palmares, plantares, cubitales, radiales, tibiales y peroneas. Pueden aparecer vasos colaterales pequeños alrededor de la oclusión en forma de sacacorchos. Las lesiones más proximales se parecen a las de la oclusión aterosclerótica. Aunque estas observaciones son típicas, ninguna es patognomónica; sin una confirmación anatomopatológica, el diagnóstico diferencial abarca la aterosclerosis prematura; el síndrome de hiperviscosidad; la esclerodermia y otras enfermedades reumáticas; la arteritis de Takayasu; la enfermedad embólica, como los émbolos de colesterol y los mixomas auriculares; la toxicidad por ergotamina, y el síndrome de la salida torácica.

Tratamiento

El aspecto más importante del tratamiento es dejar de fumar. En los pacientes incapaces de hacerlo pueden usarse sustitutos de la nicotina, al menos a corto plazo[103].

Las extremidades afectadas deben protegerse de traumatismos y del frío. Las úlceras y la celulitis requieren a menudo antibióticos y curas locales. El uso anecdótico de antagonistas del calcio y pentoxifilina ha resultado beneficioso en algunos pacientes, pero no en todos. La simpatectomía parece proporcionar poco o ningún alivio a largo plazo y no suele recomendarse[104]. La prostaciclina intravenosa es eficaz[105] y superior al ácido acetilsalicílico[106], y también superior a la simpatectomía lumbar para el dolor en reposo o las úlceras isquémicas[104] según dos grandes ensayos controlados con asignación aleatoria. La combinación del abandono del tabaco y la prostaciclina intravenosa ha resultado eficaz en un estudio abierto de 13 casos[107]. Otros abordajes que usan células troncales derivadas de la médula ósea, factor de crecimiento básico del fibroblasto y factor estimulante de colonias de granulocitos han resultado eficaces en el tratamiento de las úlceras y la isquemia en las piernas en pequeños estudios abiertos[108-111]. Una serie de 26 pacientes con enfermedad de Buerger respondió bien a un trasplante autógeno de células mononucleares de médula ósea, con un incremento posterior de la frecuencia de pacientes sin amputación a los 4 años del 6% en 16 individuos control no tratados al 95% en los casos tratados[112]. El factor de crecimiento del hepatocito ha resultado eficaz en una serie de 22 pacientes con enfermedad vascular periférica, de los cuales 8 se clasificaron como con enfermedad de Buerger[113].

Se ha descrito que un abordaje quirúrgico radical que usa injertos de epiplón en estudios quirúrgicos extensos abiertos tiene más del 90% de éxitos en la mejoría de las complicaciones isquémicas graves[114].

La revascularización endovascular en los casos de isquemia crítica de miembros ha tenido éxito en más del 80% de los procedimientos en una serie de 44 pacientes[115].

En los pacientes que siguen fumando, alrededor de la mitad precisan amputaciones, a menudo múltiples veces a medida que se afectan vasos más proximales[116]. La mayoría de los pacientes que dejan de fumar dejan de empeorar, pero algunos precisarán la amputación. Sin embargo, la extremidad isquémica puede ser fuente de dolor y úlceras durante muchos años.

Síndrome de Susac

El síndrome de Susac es otro trastorno inusual que afecta a un amplio abanico de edades, desde los niños hasta los adultos de edad avanzada[117-119].

Se desconoce la causa de este síndrome. La presentación suele caracterizarse por un comienzo repentino de una hipoacusia neurosensitiva en el contexto de una encefalopatía y una oclusión de una rama de arteria retiniana[117].

El diagnóstico diferencial comprende el síndrome de Cogan y la GPV. Los mecanismos patógenos sugieren una endoteliopatía en lugar de una verdadera vasculitis. No obstante, se ha publicado que el tratamiento con fármacos inmunodepresores, incluidos los glucocorticoides y los fármacos citotóxicos, conduce a la mejora en algunos pacientes, pero no se ha realizado ningún ensayo controlado[118]. El diagnóstico

se apoya en la combinación de características clínicas y la exclusión de otras causas. Un estudio mediante pruebas de imagen de 13 pacientes sugirió anomalías predominantemente en el cuerpo calloso más que en la corteza cerebral, lo que lo distingue de 15 pacientes con vasculitis primaria del SNC[119]. El pronóstico es variable, pero la mayoría de los pacientes recuperan algo de audición[120]. Recientemente se han descrito anticuerpos antiendoteliales asociados a la enfermedad[121].

Vasculitis inducida por virus

La vasculitis inducida por virus más frecuente hoy día es la crioglobulinemia asociada al VHC (v. cap. 96). La mayoría de los pacientes con crioglobulinemia tienen a la vez una infección por el virus de la hepatitis C. El tratamiento con fármacos inmunodepresores solo ha sido moderadamente satisfactorio y muchos pacientes mueren debido a la vasculitis o la hepatopatía. Un grupo de investigadores[30] ha descrito una cohorte de 72 pacientes tratados con un tratamiento antivírico combinado. Los pacientes respondieron bien a una combinación de interferón α y ribavirina; sin embargo, el 40% precisaron glucocorticoides, aproximadamente al 12% se le realizó un intercambio de plasma y el 6% recibió fármacos inmunodepresores por complicaciones graves. La mortalidad fue superior al 10%. En una cohorte similar, a pesar de la erradicación viral, las crioglobulinas circulantes persistieron en el 20% de los pacientes y se notificaron recaídas importantes en el 11%[122]. La vasculitis debida a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se expone en el capítulo 120. Aunque la manifestación reumática más frecuente de la infección por el parvovirus B19 es la artritis (v. cap. 121), en algunos niños con una infección crónica por el parvovirus B19 se ha descrito una vasculitis similar a la PAN. Dada la elevada incidencia de la infección en los niños, no está claro si la presencia del virus es coincidente o causal en los pocos casos de vasculitis descritos[123].

Infecciones y vasculitis

Sigue especulándose mucho sobre la relación entre las infecciones y el desarrollo de la vasculitis. ¿Es el microorganismo directamente responsable de la inducción de la vasculitis o solo actúa como desencadenante? ¿Son la presencia del microorganismo o las pruebas de su presencia reciente o anterior suficientes para indicar que desempeñó un papel clave en el comienzo o propagación de la enfermedad? ¿Cambió la vasculitis o su tratamiento la arquitectura tisular, suprimió las respuestas inmunitarias y aumentó la probabilidad de infección secundaria? Con pocas excepciones, como se expuso antes en este capítulo, el nexo entre la vasculitis y la infección continúa siendo tenue[124].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Kussmaul A, Maier R: Uber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche arteriener krankung (periarteritis nodosa), die mit morbus brightii and rapid fortschreitender allgemeiner muskellahmung einhergeht, *Deutsches Arch Klin Med* 1:484-517, 1866.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides, *Proposal of an international consensus conference, Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.
3. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa, *Arthritis Rheum* 33:1088, 1990.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies, *Ann Rheum Dis* 66:222-227, 2007.
6. Lhote F, Cohen P, Guillevin L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and churg-strauss syndrome, *Lupus* 7:238-258, 1998.
7. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the churg-strauss syndrome, *Medicine (Baltimore)* 63:65-81, 1984.
8. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis), *Arthritis Rheum* 33:1094-1100, 1990.
9. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 33:1101-1107, 1990.
10. Basu N, Watts R, Bajema I, et al: EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis, *Ann Rheum Dis* 69:1744-1750, 2010.
11. Craven A, Robson J, Ponte C, et al: ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS), *Clin Exp Nephrol* 17:619-621, 2013.
12. Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, et al: A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides, *Arthritis Rheum* 58:1528-1538, 2008.
13. Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al: Epidemiology of vasculitis in Europe, *Ann Rheum Dis* 60:1156-1157, 2001.
14. Watts RA, Scott DG: Epidemiology of vasculitis. In Bridges L, Ball G, editors: *Vasculitis, Oxford*, United Kingdom, 2008, Oxford University Press, pp 7-22.
15. el Reshaid K, Kapoor MM, el Reshaid W, et al: The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa in Kuwait, *Nephrol Dial Transplant* 12:1874-1882, 1997.
16. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, et al: Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in alaskan eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up, *Hepatology* 9:97-101, 1989.
17. Koldingsnes W, Nossent H: Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway, *Arthritis Rheum* 3:2481-2487, 2000.
18. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al: Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, wegener's granulomatosis, and churg-strauss syndrome in a french urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate, *Arthritis Rheum* 51:92-99, 2004.
19. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al: Prevalence of wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and churg-strauss syndrome within a defined population in southern Sweden, *Rheumatology (Oxford)* 46:1329-1337, 2007.
20. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, et al: Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany, *Rheumatology (Oxford)* 39:1396-1402, 2000.
21. Ormerod AS, Cook MC: Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales, *Intern Med J* 38:816-823, 2008.
22. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, et al: Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and polyarteritis nodosa, *Rheumatology (Oxford)* 48:1560-1565, 2009.
23. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, et al: Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa, *Clin Exp Rheumatol* 3(Suppl 82):S134-S137, 2014.
24. Sönmez HE, Armag˘an B, Ayan G, et al: Polyarteritis nodosa: Lessons from 25 years of experience, *Clin Exp Rheumatol*, 2018.
25. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, et al: Association between polyarteritis nodosa and australia antigen, *Lancet* 2:1149-1153, 1970.
26. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al: Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus: A prospective study with long-term observation of 41 patients, *Medicine (Baltimore)* 74:238-253, 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

27. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L: Vasculitides secondary to infections, *Clin Exp Rheumatol* 24(2 Suppl 41):S71-S81, 2006.
28. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al: Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients, *Medicine (Baltimore)* 84:313-322, 2005.
29. Guillevin L, Lhote F, Leon A, et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges, *A prospective trial in 33 patients, J Rheumatol* 20:289-298, 1993.
30. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al: Antiviral therapy for hepatitis C virus–associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: A long-term followup study, *Arthritis Rheum* 54:3696-3706, 2006.
31. Navon EP, Pierce SB, Segel R, et al: Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy, *N Engl J Med* 370:921-931, 2014.
32. Wooten MD, Jasin HE: Vasculitis and lymphoproliferative diseases, *Semin Arthritis Rheum* 26:564-574, 1996.
33. Hasler P, Kistler H, Gerber H: Vasculitides in hairy cell leukemia, *Semin Arthritis Rheum* 25:134-142, 1995.
34. Morgan AJ, Schwartz RA: Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review, *Int J Dermatol* 49:750-756, 2010.
35. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA: Polyarteritis nodosa revisited, *Curr Rheumatol Rep* 7:288-296, 2005.
36. Lie JT: Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes, *American college of rheumatology subcommittee on classification of vasculitis, Arthritis Rheum* 33:1074-1087, 1990.
37. Jennette JC, Falk RJ: The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis, *Clin Exp Rheumatol* 25(1 Suppl 44):S52-S56, 2007.
38. Stone JH: Polyarteritis nodosa, *JAMA* 288:1632-1639, 2002.
39. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, et al: Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa, *J Autoimmun* 48(–49):84-89, 2014.
40. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al: Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database, *Arthritis Rheum* 62:616-626, 2010.
41. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis, *Q J Med* 87:671-678, 1994.
42. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, et al: Vasculitis clinical research consortium, *New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis, J Rheumatol* 40:1905-1912, 2013.
43. Hekali P, Kajander H, Pajari R, et al: Diagnostic significance of angiographically observed visceral aneurysms with regard to polyarteritis nodosa, *Acta Radiol* 32:143-148, 1991.
44. Ozaki K, Miyayama S, Ushiogi Y, et al: Renal involvement of polyarteritis nodosa: CT and MR findings, *Abdom Imaging* 34:265-270, 2009.
45. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Fitoz S, et al: Polyarteritis nodosa: successful diagnostic imaging utilizing pulsed and color Doppler ultrasonography and computed tomography angiography, *Eur J Pediatr* 165:120-123, 2006.
46. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al: Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children, *J Pediatr* 145:517-522, 2004.
47. Mondal R, Sarkar S, Pal P, et al: Childhood polyarteritis nodosa: A prospective multicentre study from eastern India, *Indian J Pediatr* 81:371-374, 2014.
48. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, et al: Childhood- versus adult-onset polyarteritis nodosa results from the French vasculitis study group registry, *Autoimmun Rev* 17(10):984-989, 2018.
49. Karadag O, Erden A, Bilginer Y, et al: *Rheumatol Int* 38:1833, 2018.
50. Lee PY: Vasculopathy, immunodeficiency, and bone marrow failure: the intriguing syndrome caused by deficiency of adenosine deaminase 2, *Front Pediatr* 6:282, 2018.
51. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2, *N Engl J Med* 370(10):911-920, 2014.
52. Iwaki-Egawa S, Yamamoto T, Watanabe Y: Human plasma adenosine deaminase 2 is secreted by activated monocytes, *Biol Chem* 387(3):319-321, 2006.
53. Meyts I: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment, *J Clin Immunol*:569-578, 2018.
54. Hashem H, Kumar AR, Müller I, et al: Deficiency of adenosine deaminase type 2 foundation. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2, *Blood* 130(24):2682-2688, 2017.
55. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371(6):507-518, 2014.
56. Aksentijevich I, Zhou Q: NF-kappaB pathway in autoinflammatory diseases: dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases, *Front Immunol* 8:399, 2017.
57. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al: A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognized NF-kB-mediated autoinflammatory disease, *Ann Rheum Dis* 77(5):728-735, 2018.
58. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, et al: Mortality in systemic necrotizing vasculitides: a retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry, *Autoimmun Rev* 17(7):653-659, 2018.
59. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al: Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheumatol* 70(2):171-184, 2018.
60. Kluger N, Pagnoux C, Guillevin L, et al: Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis, *Br J Dermatol* 159:615-620, 2008.
61. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria, *Arch Dermatol Res* 301:117-121, 2009.
62. Diaz-Perez JL, De Lagran ZM, Diaz-Ramon JL, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa, *Semin Cutan Med Surg* 26:77-86, 2007.
63. Chen KR: Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases, *J Dermatol* 16:429-442, 1989.
64. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, et al: Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients, *J Am Acad Dermatol* 31:605-612, 1994.
65. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE: Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases, *Br J Dermatol* 136:706-713, 1997.
66. Till SH, Amos RS: Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection, *Br J Rheumatol* 36:909-911, 1997.
67. Maillard H, Szczesniak S, Martin L, et al: Cutaneous periarteritis nodosa: diagnostic and therapeutic aspects of 9 cases, *Ann Dermatol Venereol* 126:125-129, 1999.
68. Fleuret C, Kupfer-Bessaguet I, Prigent S, et al: Cutaneous periarteritis nodosa recurring over a period of 30 years in streptococcal infections and progressing toward systemic vasculitis, *Ann Dermatol Venereol* 137:220-224, 2010.
69. Soufir N, Descamps V, Crickx B, et al: Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases, *Arch Dermatol* 135:1001-1002, 1999.
70. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients, *Arthritis Rheum* 62:1186-1197, 2010.
71. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al: Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis, *A prospective, randomized trial in sixty-two patients, Arthritis Rheum* 38:1638-1645, 1995.

72. Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM: Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis, *Mayo Clin Proc* 55:146-155, 1980.
73. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR Recommendations for management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68:310-317, 2009.
74. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al: Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and churg-strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients, *Medicine (Baltimore)* 84:323-330, 2005.
75. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al: Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients, *Arthritis Rheum* 44:666-675, 2001.
76. Phillip R, Luqmani R: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review, *Clin Exp Rheum* 26(S51):S94-S104, 2008.
77. Agard C, Mouthon L, Mahr A, et al: Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum* 49:709-715, 2003.
78. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients, *Medicine (Baltimore)* 75:17-28, 1996.
79. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al: Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients, *Br J Rheumatol* 27:258-264, 1988.
80. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al: Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors, *Autoimmun Rev* 13:197-205, 2014.
81. Cogan DG: Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms, *Arch Ophthalmol* 33:144-149, 1945.
82. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, et al: Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature, *Mayo Clin Proc* 61:344-361, 1986.
83. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, et al: Cogan syndrome: Studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 59:426-441, 1980.
84. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, et al: Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century, *Mayo Clin Proc* 81:483-488, 2006.
85. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al: Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature, *Rheumatology (Oxford)* 43:1007-1015, 2004.
86. Vollertsen RS: Vasculitis and Cogan's syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 16:433-439, 1990.
87. Ottaviani F, Cadoni G, Marinelli L, et al: Anti-endothelial cell autoantibodies in patients with sudden hearing loss, *Laryngoscope* 109:1084-1087, 1999.
88. Yamanishi Y, Ishioka S, Takeda M, et al: Atypical Cogan's syndrome associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, *Br J Rheumatol* 35:601-603, 1996.
89. Bonaguri C, Orsoni J, Russo A, et al: Cogan's syndrome: anti-Hsp70 antibodies are a serological marker in the typical form, *Isr Med Assoc J* 16:285-288, 2014.
90. Van Doornum S, McColl G, Walter M, et al: Prolonged prodrome, systemic vasculitis, and deafness in Cogan's syndrome, *Ann Rheum Dis* 60:69-71, 2001.
91. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al: The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), *Circulation* 82(5 Suppl):IV3-IV8, 1990.
92. Shamriz O, Tal Y, Gross M: Autoimmune inner ear disease: immune biomarkers, audiovestibular aspects, and therapeutic modalities of cogan's syndrome, *J Immunol Res* 1498640:1-8, 2018.
93. Olin JW: Thromboangiitis obliterans, *Curr Opin Rheumatol* 6:44-49, 1994.
94. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al: Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans, *N Engl J Med* 308:1113-1116, 1983.
95. Hada M, Sakihama T, Kamiya K, et al: Cellular and humoral immune responses to vascular components in thromboangiitis obliterans, *Angiology* 44:533-540, 1993.
96. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, et al: Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans, *Am J Med Sci* 315:17-23, 1998.
97. Halacheva KS, Manolova IM, Petkov DP, et al: Study of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), *Scand J Immunol* 48:544-550, 1998.
98. Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, et al: Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in buerger disease, *J Clin Periodontol* 36:830-835, 2009.
99. Lie JT: Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 16:269-292, 1990.
100. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al: Immunohistochemical analysis of arterial cell wall infiltration in Buerger's disease (Endarteritis obliterans), *J Vasc Surg* 29:451-458, 1999.
101. Joyce JW: Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans), *Rheum Dis Clin North Am* 16:463-470, 1990.
102. Kawallata H, Kanekura T, Gushi A, et al: Successful treatment of digital ulceration in Buerger's disease with nicotine chewing gum, *Br J Dermatol* 140:187-188, 1999.
103. Bozkurt AK, Köksal C, Demirbas MY, et al: A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease, *Int Angiol* 25:162-168, 2006.
104. Melillo E, Grigoratos C, De Sanctis F, et al: Noninvasive transcutaneous monitoring in long-term follow-up of patients with thromboangiitis obliterans treated with intravenous iloprost, *Angiology* 66:531-538, 2015.
105. Fiessinger JN, Schäfer M: Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans, *The TAO Study, Lancet* 335:555-557, 1990.
106. Spanos K, Georgiou E, Saleptsis V, et al: Effectiveness of intravenous ilomedin infusion and smoking cessation in the treatment of acutely symptomatic Buerger disease, *Angiology* 66:114-117, 2015.
107. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al: Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia, *Am Heart J* 156:1010-1018, 2008.
108. Dash NR, Dash SN, Routray P, et al: Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells, *Rejuvenation Res* 12:359-366, 2009.
109. Hashimoto T, Koyama H, Miyata T, et al: Selective and sustained delivery of basic fibroblast growth factor (bFGF) for treatment of peripheral arterial disease: results of a phase I trial, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38:71-75, 2009.
110. Kawamoto A, Katayama M, Handa N, et al: Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34(+) cells in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial, *Stem Cells* 27:2857-2864, 2009.
111. Idei N, Soga J, Hata T, et al: Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: a comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and Buerger disease, *Circ Cardiovasc Interv* 4:15-25, 2011.
112. Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al: Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2503-2509, 2012.
113. Agarwal VK: Long-term results of omental transplantation in chronic occlusive arterial disease (Buerger's disease), *Int Surg* 90:167-174, 2005.
114. Jiménez-Ruiz CA, Dale LC, Astray Mochales J, et al: Smoking characteristics and cessation in patients with thromboangiitis obliterans, *Monaldi Arch Chest Dis* 65:217-221, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

115. Kim DH, Ko YG, Ahn CM, et al: Immediate and late outcomes of endovascular therapy for lower extremity arteries in Buerger disease, *J Vasc Surg* 67:1769-1777, 2018.
116. Susac JO: Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women, *Neurology* 44:591-593, 1994.
117. Egan RA: Diagnostic criteria and treatment algorithm for susac syndrome, *J Neuroophthalmol*, 2018.
118. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al: Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases, *Nat Rev Neurol* 9:307-316, 2013.
119. Marrodan M, Acosta JN, Alessandro L, et al: Clinical and imaging features distinguishing susac syndrome from primary angiitis of the central nervous system, *J Neurol Sci* 395:29-34, 2018.
120. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF, et al: Long-term outcome in Susac syndrome, *Medicine (Baltimore)* 86:93-102, 2007.

Bibliografía

1. Kussmaul A, Maier R: Uber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche arteriener krankung (periarteritis nodosa), die mit morbus brightii and rapid fortschreitender allgemeiner muskellahmung einhergeht, *Deutsches Arch Klin Med* 1:484-517, 1866.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides, *Proposal of an international consensus conference, Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.
3. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa, *Arthritis Rheum* 33:1088, 1990.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies, *Ann Rheum Dis* 66:222-227, 2007.
6. Lhote F, Cohen P, Guillevin L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome, *Lupus* 7:238-258, 1998.
7. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome, *Medicine (Baltimore)* 63:65-81, 1984.
8. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis), *Arthritis Rheum* 33:1094-1100, 1990.
9. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 33:1101-1107, 1990.
10. Basu N, Watts R, Bajema I, et al: EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis, *Ann Rheum Dis* 69:1744-1750, 2010.
11. Craven A, Robson J, Ponte C, et al: ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS), *Clin Exp Nephrol* 17:619-621, 2013.
12. Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, et al: A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides, *Arthritis Rheum* 58:1528-1538, 2008.
13. Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al: Epidemiology of vasculitis in Europe, *Ann Rheum Dis* 60:1156-1157, 2001.
14. Watts RA, Scott DG: Epidemiology of vasculitis. In Bridges L, Ball G, editors: *Vasculitis, Oxford*, United Kingdom, 2008, Oxford University Press, pp 7-22.
15. el Reshaid K, Kapoor MM, el Reshaid W, et al: The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa in Kuwait, *Nephrol Dial Transplant* 12:1874-1882, 1997.
16. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, et al: Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up, *Hepatology* 9:97-101, 1989.
17. Koldingsnes W, Nossent H: Epidemiology of wegener's granulomatosis in northern Norway, *Arthritis Rheum* 3:2481-2487, 2000.
18. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al: Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate, *Arthritis Rheum* 51:92-99, 2004.
19. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al: Prevalence of wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and churg-strauss syndrome within a defined population in southern Sweden, *Rheumatology (Oxford)* 46:1329-1337, 2007.
20. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, et al: Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany, *Rheumatology (Oxford)* 39:1396-1402, 2000.
21. Ormerod AS, Cook MC: Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales, *Intern Med J* 38:816-823, 2008.
22. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, et al: Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa, *Rheumatology (Oxford)* 48:1560-1565, 2009.
23. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, et al: Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa, *Clin Exp Rheumatol* 3(Suppl 82):S134-S137, 2014.
24. Sönmez HE, Armag˘an B, Ayan G, et al: Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience, *Clin Exp Rheumatol*, 2018.
25. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, et al: Association between polyarteritis nodosa and Australia antigen, *Lancet* 2:1149-1153, 1970.
26. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al: Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus: a prospective study with long-term observation of 41 patients, *Medicine (Baltimore)* 74:238-253, 1995.
27. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L: Vasculitides secondary to infections, *Clin Exp Rheumatol* 24(2 Suppl 41):S71-S81, 2006.
28. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al: Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients, *Medicine (Baltimore)* 84:313-322, 2005.
29. Guillevin L, Lhote F, Leon A, et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges, *A prospective trial in 33 patients, J Rheumatol* 20:289-298, 1993.
30. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al: Antiviral therapy for hepatitis C virus–associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study, *Arthritis Rheum* 54:3696-3706, 2006.
31. Navon EP, Pierce SB, Segel R, et al: Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy, *N Engl J Med* 370:921-931, 2014.
32. Wooten MD, Jasin HE: Vasculitis and lymphoproliferative diseases, *Semin Arthritis Rheum* 26:564-574, 1996.
33. Hasler P, Kistler H, Gerber H: Vasculitides in hairy cell leukemia, *Semin Arthritis Rheum* 25:134-142, 1995.
34. Morgan AJ, Schwartz RA: Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review, *Int J Dermatol* 49:750-756, 2010.
35. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA: Polyarteritis nodosa revisited, *Curr Rheumatol Rep* 7:288-296, 2005.
36. Lie JT: Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes, *American college of rheumatology subcommittee on classification of vasculitis, Arthritis Rheum* 33:1074-1087, 1990.
37. Jennette JC, Falk RJ: The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis, *Clin Exp Rheumatol* 25(1 Suppl 44):S52-S56, 2007.
38. Stone JH: Polyarteritis nodosa, *JAMA* 288:1632-1639, 2002.
39. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, et al: Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa, *J Autoimmun* 48(–49):84-89, 2014.
40. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al: Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database, *Arthritis Rheum* 62:616-626, 2010.
41. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis, *Q J Med* 87:671-678, 1994.
42. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, et al: Vasculitis clinical research consortium, *New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis, J Rheumatol* 40:1905-1912, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

43. Hekali P, Kajander H, Pajari R, et al: Diagnostic significance of angiographically observed visceral aneurysms with regard to polyarteritis nodosa, *Acta Radiol* 32:143-148, 1991.
44. Ozaki K, Miyayama S, Ushiogi Y, et al: Renal involvement of polyarteritis nodosa: CT and MR findings, *Abdom Imaging* 34:265-270, 2009.
45. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Fitoz S, et al: Polyarteritis nodosa: successful diagnostic imaging utilizing pulsed and color Doppler ultrasonography and computed tomography angiography, *Eur J Pediatr* 165:120-123, 2006.
46. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al: Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children, *J Pediatr* 145:517-522, 2004.
47. Mondal R, Sarkar S, Pal P, et al: Childhood polyarteritis nodosa: a prospective multicentre study from eastern India, *Indian J Pediatr* 81:371-374, 2014.
48. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, et al: Childhood- versus adult-onset polyarteritis nodosa results from the French vasculitis study group registry, *Autoimmun Rev* 17(10):984-989, 2018.
49. Karadag O, Erden A, Bilginer Y, et al: *Rheumatol Int* 38:1833, 2018.
50. Lee PY: Vasculopathy, immunodeficiency, and bone marrow failure: the intriguing syndrome caused by deficiency of adenosine deaminase 2, *Front Pediatr* 6:282, 2018.
51. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2, *N Engl J Med* 370(10):911-920, 2014.
52. Iwaki-Egawa S, Yamamoto T, Watanabe Y: Human plasma adenosine deaminase 2 is secreted by activated monocytes, *Biol Chem* 387(3):319-321, 2006.
53. Meyts I Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment, *J Clin Immunol*569-578, 2018.
54. Hashem H, Kumar AR, Müller I, et al: Deficiency of adenosine deaminase type 2 foundation. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2, *Blood* 130(24):2682-2688, 2017.
55. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome, *N Engl J Med* 371(6):507-518, 2014.
56. Aksentijevich I, Zhou Q: NF-kappaB pathway in autoinflammatory diseases: dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases, *Front Immunol* 8:399, 2017.
57. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al: A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognized NF-kB-mediated autoinflammatory disease, *Ann Rheum Dis* 77(5):728-735, 2018.
58. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, et al: Mortality in systemic necrotizing vasculitides: a retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry, *Autoimmun Rev* 17(7):653-659, 2018.
59. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al: Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheumatol* 70(2):171-184, 2018.
60. Kluger N, Pagnoux C, Guillevin L, et al: Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis, *Br J Dermatol* 159:615-620, 2008.
61. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria, *Arch Dermatol Res* 301:117-121, 2009.
62. Diaz-Perez JL, De Lagran ZM, Diaz-Ramon JL, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa, *Semin Cutan Med Surg* 26:77-86, 2007.
63. Chen KR: Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases, *J Dermatol* 16:429-442, 1989.
64. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, et al: Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients, *J Am Acad Dermatol* 31:605-612, 1994.
65. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE: Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases, *Br J Dermatol* 136:706-713, 1997.
66. Till SH, Amos RS: Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection, *Br J Rheumatol* 36:909-911, 1997.
67. Maillard H, Szczesniak S, Martin L, et al: Cutaneous periarteritis nodosa: diagnostic and therapeutic aspects of 9 cases, *Ann Dermatol Venereol* 126:125-129, 1999.
68. Fleuret C, Kupfer-Bessaguet I, Prigent S, et al: Cutaneous periarteritis nodosa recurring over a period of 30 years in streptococcal infections and progressing toward systemic vasculitis, *Ann Dermatol Venereol* 137:220-224, 2010.
69. Soufir N, Descamps V, Crickx B, et al: Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases, *Arch Dermatol* 135:1001-1002, 1999.
70. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients, *Arthritis Rheum* 62:1186-1197, 2010.
71. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al: Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis, *A prospective, randomized trial in sixty-two patients, Arthritis Rheum* 38:1638-1645, 1995.
72. Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM: Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis, *Mayo Clin Proc* 55:146-155, 1980.
73. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR Recommendations for management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68:310-317, 2009.
74. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al: Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients, *Medicine (Baltimore)* 84:323-330, 2005.
75. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al: Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients, *Arthritis Rheum* 44:666-675, 2001.
76. Phillip R, Luqmani R: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review, *Clin Exp Rheum* 26(S51):S94-S104, 2008.
77. Agard C, Mouthon L, Mahr A, et al: Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum* 49:709-715, 2003.
78. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients, *Medicine (Baltimore)* 75:17-28, 1996.
79. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al: Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients, *Br J Rheumatol* 27:258-264, 1988.
80. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al: Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors, *Autoimmun Rev* 13:197-205, 2014.
81. Cogan DG: Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms, *Arch Ophthalmol* 33:144-149, 1945.
82. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, et al: Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature, *Mayo Clin Proc* 61:344-361, 1986.
83. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, et al: Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 59:426-441, 1980.
84. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, et al: Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century, *Mayo Clin Proc* 81:483-488, 2006.
85. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al: Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature, *Rheumatology (Oxford)* 43:1007-1015, 2004.
86. Vollertsen RS: Vasculitis and Cogan's syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 16:433-439, 1990.

87. Ottaviani F, Cadoni G, Marinelli L, et al: Anti-endothelial cell autoantibodies in patients with sudden hearing loss, *Laryngoscope* 109:1084-1087, 1999.
88. Yamanishi Y, Ishioka S, Takeda M, et al: Atypical Cogan's syndrome associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, *Br J Rheumatol* 35:601-603, 1996.
89. Bonaguri C, Orsoni J, Russo A, et al: Cogan's syndrome: anti-Hsp70 antibodies are a serological marker in the typical form, *Isr Med Assoc J* 16:285-288, 2014.
90. Van Doornum S, McColl G, Walter M, et al: Prolonged prodrome, systemic vasculitis, and deafness in Cogan's syndrome, *Ann Rheum Dis* 60:69-71, 2001.
91. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al: The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), *Circulation* 82(5 Suppl):IV3-IV8, 1990.
92. Shamriz O, Tal Y, Gross M: Autoimmune inner ear disease: immune biomarkers, audiovestibular aspects, and therapeutic modalities of cogan's syndrome, *J Immunol Res* 1498640:1-8, 2018.
93. Olin JW: Thromboangiitis obliterans, *Curr Opin Rheumatol* 6:44-49, 1994.
94. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al: Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans, *N Engl J Med* 308:1113-1116, 1983.
95. Hada M, Sakihama T, Kamiya K, et al: Cellular and humoral immune responses to vascular components in thromboangiitis obliterans, *Angiology* 44:533-540, 1993.
96. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, et al: Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans, *Am J Med Sci* 315:17-23, 1998.
97. Halacheva KS, Manolova IM, Petkov DP, et al: Study of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), *Scand J Immunol* 48:544-550, 1998.
98. Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, et al: Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease, *J Clin Periodontol* 36:830-835, 2009.
99. Lie JT: Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 16:269-292, 1990.
100. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al: Immunohistochemical analysis of arterial cell wall infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans), *J Vasc Surg* 29:451-458, 1999.
101. Joyce JW: Buerger's disease (thromboangiitis obliterans), *Rheum Dis Clin North Am* 16:463-470, 1990.
102. Kawallata H, Kanekura T, Gushi A, et al: Successful treatment of digital ulceration in Buerger's disease with nicotine chewing gum, *Br J Dermatol* 140:187-188, 1999.
103. Bozkurt AK, Köksal C, Demirbas MY, et al: A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease, *Int Angiol* 25:162-168, 2006.
104. Melillo E, Grigoratos C, De Sanctis F, et al: Noninvasive transcutaneous monitoring in long-term follow-up of patients with thromboangiitis obliterans treated with intravenous iloprost, *Angiology* 66:531-538, 2015.
105. Fiessinger JN, Schäfer M: Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans, *The TAO Study, Lancet* 335:555-557, 1990.
106. Spanos K, Georgiou E, Saleptsis V, et al: Effectiveness of intravenous ilomedin infusion and smoking cessation in the treatment of acutely symptomatic Buerger disease, *Angiology* 66:114-117, 2015.
107. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al: Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia, *Am Heart J* 156:1010-1018, 2008.
108. Dash NR, Dash SN, Routray P, et al: Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells, *Rejuvenation Res* 12:359-366, 2009.
109. Hashimoto T, Koyama H, Miyata T, et al: Selective and sustained delivery of basic fibroblast growth factor (bFGF) for treatment of peripheral arterial disease: results of a phase I trial, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38:71-75, 2009.
110. Kawamoto A, Katayama M, Handa N, et al: Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34(+) cells in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial, *Stem Cells* 27:2857-2864, 2009.
111. Idei N, Soga J, Hata T, et al: Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: a comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and Buerger disease, *Circ Cardiovasc Interv* 4:15-25, 2011.
112. Makino H, Aoki M, Hashiya N, et al: Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2503-2509, 2012.
113. Agarwal VK: Long-term results of omental transplantation in chronic occlusive arterial disease (Buerger's disease), *Int Surg* 90:167-174, 2005.
114. Jiménez-Ruiz CA, Dale LC, Astray Mochales J, et al: Smoking characteristics and cessation in patients with thromboangiitis obliterans, *Monaldi Arch Chest Dis* 65:217-221, 2006.
115. Kim DH, Ko YG, Ahn CM, et al: Immediate and late outcomes of endovascular therapy for lower extremity arteries in Buerger disease, *J Vasc Surg* 67:1769-1777, 2018.
116. Susac JO: Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women, *Neurology* 44:591-593, 1994.
117. Egan RA: Diagnostic criteria and treatment algorithm for susac syndrome, *J Neuroophthalmol*, 2018.
118. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al: Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases, *Nat Rev Neurol* 9:307-316, 2013.
119. Marrodan M, Acosta JN, Alessandro L, et al: Clinical and imaging features distinguishing Susac syndrome from primary angiitis of the central nervous system, *J Neurol Sci* 395:29-34, 2018.
120. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF, et al: Long-term outcome in Susac syndrome, *Medicine (Baltimore)* 86:93-102, 2007.
121. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, et al: Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study, *J Neuroinflammation* 11:46, 2014.
122. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, et al: Long-Term outcomes of patients with HCV-Associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure, *Gastroenterology* 155:311-315, 2018.
123. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, et al: Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 343:1255-1258, 1994.
124. van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG: Infectious triggers for vasculitis, *Curr Opin Rheumatol* 26:416-423, 2014.
125. Gibson LE: Cutaneous vasculitis update, *Dermatol Clin* 19:603-615, 2001.
126. Gibson LE, Su WP: Cutaneous vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am* 21:1097-1113, 1995.
127. Ng WF, Chow LT, Lam PW: Localized polyarteritis nodosa of breast—report of two cases and a review of the literature, *Histopathology* 23:535-539, 1993.
128. Teichman JM, Mattrey RF, Demby AM, et al: Polyarteritis nodosa presenting as acute orchitis: a case report and review of the literature, *J Urol* 149:1139-1140, 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

96

Vasculitis de vasos pequeños mediadas por inmunocomplejos

JOHN H. STONE

PUNTOS CLAVE

- Las vasculitis mediadas por inmunocomplejos (IC) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos ligados a un exceso de producción de IC o a una eliminación ineficiente o mal regulada de los IC.
- Los tipos de vasculitis mediada por IC más comunes son las vasculitis por hipersensibilidad, la vasculitis por inmunoglobulina (Ig) A (antes púrpura de Henoch-Schönlein [PSH]) y la crioglobulinemia mixta. Las formas más raras de esta patología incluyen la vasculitis urticarial hipocomplementémica, el eritema elevado persistente y la enfermedad relacionada con IgG_4.
- Los trastornos del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide pueden asociarse a vasculitis mediadas por IC.
- La afectación cutánea de los vasos sanguíneos pequeños es la manifestación más destacada en la mayoría de los casos, pero en algunas formas hay una afectación extracutánea.
- La observación clásica en la vasculitis de vasos pequeños es la púrpura palpable, pero también pueden encontrarse otras muchas lesiones. Otros tipos de lesiones cutáneas asociadas con las vasculitis de vasos pequeños mediadas por IC son las pústulas, las vesículas, la urticaria y las úlceras pequeñas.
- Los estudios de inmunofluorescencia directa de los vasos sanguíneos afectados muestran tipos y patrones característicos de depósitos de Ig y complemento.
- La vasculitis por hipersensibilidad generalmente se debe a una reacción a medicamentos o a una infección. El síndrome de *vasculitis por hipersensibilidad* incluye dos términos de la segunda Chapel Hill Consensus Conference: la *vasculitis mediada por IC inducida por fármacos* y la *vasculitis leucocitoclásica cutánea.*
- La vasculitis por IgA (PHS) se acompaña de púrpura, artritis, glomerulonefritis y dolor cólico abdominal. El depósito de IgA se encuentra en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos.
- La vasculitis crioglobulinémica se asocia con más frecuencia a una infección prolongada por el virus de la hepatitis C. A veces se usa el término *crioglobulinemia mixta* para este trastorno, porque los inmunorreactivos implicados en la enfermedad son la IgG y la IgM.

Introducción

La inflamación dentro de las paredes de los vasos sanguíneos que caracteriza a las vasculitis conduce frecuentemente a la destrucción celular, el daño de las estructuras vasculares, la reducción del flujo sanguíneo de los órganos y la disfunción orgánica. Los mecanismos mediados por los inmunocomplejos (IC) desempeñan papeles cruciales en muchas formas de vasculitis sistémicas, particularmente en las que afectan, sobre todo, a los vasos sanguíneos pequeños. El uso de suero equino y sulfamidas como sustancias terapéuticas para las enfermedades infecciosas a principios del siglo XX condujo con frecuencia a la vasculitis de vasos pequeños debida a una enfermedad del suero o a fenómenos de hipersensibilidad. La *vasculitis por hipersensibilidad,* que se confunde a menudo con la forma pauciinmune de vasculitis que ahora se denomina *polivasculitis microscópica* (v. cap. 94)[1,2] fue uno de los cinco trastornos incluidos en la clasificación original de las vasculitis de Zeek en 1952[3].

Este capítulo se centra en las formas de vasculitis de vasos pequeños que están mediadas por el depósito de IC. Entre ellas están la vasculitis por hipersensibilidad, la vasculitis por inmunoglobulina (Ig) A/púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), la crioglobulinemia mixta, la vasculitis urticarial (VU) hipocomplementémica y el eritema elevado persistente (EEP). La enfermedad relacionada con IgG_4 también se puede asociar con vasculitis cutánea y posiblemente de otros órganos mediada por IC, pero esta enfermedad se expone ampliamente en su propio capítulo (v. cap. 128). Además, se exponen brevemente formas de vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, en particular al lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y la vasculitis reumatoide. La enfermedad de anticuerpos antimembrana basal glomerular y las formas pauciinmunes de vasculitis como las asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se exponen en otros capítulos.

Puesto que todas las formas de vasculitis mediadas por IC comparten algunos elementos patógenos, tienen muchas manifestaciones cutáneas comunes y diagnósticos diferenciales que se solapan, estos aspectos de los trastornos se consideran juntos. La epidemiología, las causas, los mecanismos fisiopatológicos distintivos, las características clínicas y los abordajes terapéuticos diferenciados se expondrán por separado para cada trastorno. Los tratamientos se resumen también en la tabla 96.1.

Patogenia

Reacción de Arthus

La reacción de Arthus, descrita tras la inyección de suero de equino en conejos, forma la base de nuestro conocimiento de las enfermedades mediadas por IC[4]. La formación de IC en la reacción de Arthus inicia

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 96.1 Posibles abordajes terapéuticos de diferentes formas de vasculitis mediada por inmunocomplejos

Enfermedad	Abordaje terapéutico preferido
Vasculitis por hipersensibilidad	Eliminar la sustancia causal Ciclo corto (2-4 semanas) de glucocorticoides en los casos graves
Vasculitis por IgA/ púrpura de Henoch-Schönlein	No es necesario ningún tratamiento en la mayoría de los casos, en particular en los niños (solo tratamiento sintomático) Las dosis moderadas de glucocorticoides (prednisona, 20-40 mg/día) tienen una utilidad variable, pero pueden usarse de forma empírica en los pacientes con síntomas incapacitantes Se han usado pulsos de glucocorticoides (p. ej., 1 g de metilprednisolona/día) con éxitos anecdóticos en la púrpura resistente cuando han fracasado las dosis moderadas de glucocorticoides La glomerulonefritis resistente puede necesitar dosis altas de glucocorticoides. El micofenolato de mofetilo se prefiere como fármaco ahorrador de esteroides o cuando es necesaria una mayor inmunodepresión
Crioglobulinemia	Las estrategias combinadas antivíricas y eliminadoras de linfocitos B son sinérgicas en el tratamiento de la crioglobulinemia mixta asociada a la hepatitis C El rituximab es posiblemente eficaz en el tratamiento de la crioglobulinemia mixta idiopática
Vasculitis urticarial hipocomplementémica	Dosis bajas de prednisona (5-20 mg/día), hidroxicloroquina, dapsona Dosis mayores de glucocorticoides en los pacientes con afectación importante de órganos internos o lesiones cutáneas ulceradas Informes anecdóticos de éxito con la inhibición del factor de necrosis tumoral
Eritema elevado persistente	Dapsona o sulfapiridina
Enfermedad del tejido conjuntivo	Hidroxicloroquina, dosis bajas de prednisona (5-20 mg/día), azatioprina
Vasculitis reumatoide	Las dosis altas de glucocorticoides más el rituximab son una primera opción apropiada en la vasculitis necrosante generalizada y el rituximab se añade al cabo de varias semanas si se observan indicios de fracaso terapéutico También puede ser útil la inhibición del factor de necrosis tumoral en los casos más leves

la activación del complemento y la llegada de células inflamatorias, seguida de la formación de trombos e infartos hemorrágicos en las zonas de inflamación más intensa. Los IC, formados por la combinación de anticuerpos y antígenos, se crean continuamente en el sistema reticuloendotelial como una forma de neutralizar los antígenos extraños, pero los IC suelen ser eliminados de forma rápida y eficaz. En algunas circunstancias, sin embargo, los IC no se eliminan y se depositan dentro de los vasos sanguíneos, las articulaciones y otros tejidos, lo que induce inflamación y causa enfermedad. El depósito de IC en las paredes de los vasos sanguíneos conduce a la vasculitis. De forma análoga, el depósito de IC dentro de los vasos sanguíneos pequeños del riñón (los glomérulos) causa la glomerulonefritis[5].

Inmunogenicidad

El destino de los IC formados en el sistema reticuloendotelial está gobernado por varios factores importantes, como 1) la carga antigénica; 2) la respuesta de anticuerpos; 3) la eficiencia del sistema reticuloendotelial; 4) la dinámica de flujo de los vasos sanguíneos; 5) el daño endotelial anterior, y 6) la solubilidad de los propios IC. La relación entre el anticuerpo y el antígeno determina la solubilidad de los IC. Los IC grandes, que se forman cuando el anticuerpo y el antígeno están presentes aproximadamente en las mismas proporciones, se identifican y eliminan con facilidad en el sistema reticuloendotelial. Los IC menores se forman en condiciones de exceso de anticuerpo. Estos IC menores continúan en el suero y no inducen ninguna respuesta inmunitaria dentro de los tejidos. Sin embargo, en el contexto de un ligero aumento de antígeno, los IC precipitan a partir del suero y quedan atrapados dentro de algunos lechos vasculares. Tras el depósito de IC en el tejido se produce una cascada de acontecimientos patológicos: la fijación del complemento, el reclutamiento de neutrófilos, la inflamación local, la liberación de lisosomas, la generación de radicales libres de oxígeno y la lesión tisular.

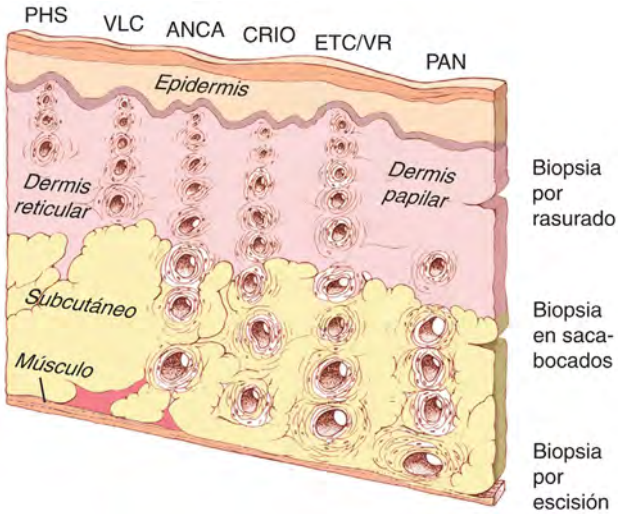
Manifestaciones cutáneas

Los vasos sanguíneos pequeños incluyen generalmente los capilares, las vénulas poscapilares y las arteriolas no musculares, es decir, vasos que miden habitualmente menos de 50 µm de diámetro. Estos vasos se encuentran principalmente dentro de la dermis capilar superficial (fig. 96.1). Los vasos sanguíneos de tamaño mediano (los que tienen entre 50 y 150 µm de diámetro) contienen paredes musculares y se localizan principalmente en la porción profunda de la dermis reticular, cerca de la unión de la dermis y los tejidos subcutáneos. No suele haber vasos mayores de 150 µm de diámetro en la piel.

La figura 96.1, que muestra la localización y el tamaño de los vasos sanguíneos afectados en varios tipos de vasculitis cutáneas, ilustra los tipos de vasos sanguíneos afectados por varias formas de enfermedades mediadas por los IC. El tamaño de un vaso sanguíneo se correlaciona de cerca con su profundidad en las capas de la piel: cuanto mayor es el vaso, más profunda es su localización. Las observaciones anatomopatológicas en las vasculitis cutáneas se disponen dentro de la dermis y los tejidos subcutáneos. Aunque los signos delatores de la vasculitis pueden ser evidentes inspeccionando la superficie cutánea, la epidermis es avascular.

La púrpura palpable, sinónimo de vasculitis de vasos pequeños, es la observación cutánea más frecuente en las vasculitis mediadas por IC (fig. 96.2). Las lesiones purpúricas se deben a la extravasación de eritrocitos a través de las paredes dañadas de los vasos sanguíneos hacia el tejido. Muchas otras manifestaciones cutáneas son posibles en estos trastornos, como las vesículas, las pústulas, la urticaria, las úlceras superficiales, las lesiones no palpables (máculas y placas) y las hemorragias en astilla (fig. 96.3). Estas lesiones aparecen frecuentemente combinadas y una exploración cuidadosa suele revelar un componente purpúrico. Las lesiones purpúricas *no blanquean* a la presión aplicada en la piel. Además, tras su resolución, las lesiones purpúricas pueden dejar una hiperpigmentación postinflamatoria, en particular si se producen brotes repetidos (v. fig. 96.3F).

En las vasculitis mediadas por IC, las lesiones purpúricas suelen distribuirse de forma simétrica en regiones en declive del cuerpo, sobre todo en la parte inferior de las piernas, debido a la mayor presión



● **Fig. 96.1** Tamaño de los vasos sanguíneos afectados en formas de vasculitis cutánea. Los tipos de vasculitis con una patogenia mediada por inmunocomplejos son la vasculitis por IgA (antes púrpura de Henoch-Schönlein [PHS]), la vasculitis leucocitoclásica cutánea (VLC), la crioglobulinemia mixta (CRIO) y las vasculitis de las enfermedades del tejido conjuntivo/reumatoide (ETC/VR). *ANCA,* anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *PAN,* panarteritis nudosa.

● **Fig. 96.2** Vasculitis por hipersensibilidad. Púrpura palpable en un paciente con vasculitis por hipersensibilidad.

hidrostática en estas zonas. Las lesiones purpúricas no siempre son palpables al tacto y la existencia de una púrpura palpable no implica necesariamente un mecanismo fisiopatológico mediado por IC; formas pauciinmunes de vasculitis, como la granulomatosis con polivasculitis (GPV, anteriormente granulomatosis de Wegener), la polivasculitis microscópica y la granulomatosis eosinófila con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss), pueden, por ejemplo, presentarse con observaciones parecidas en la piel (aunque con un aspecto histopatológico diferente; v. cap. 94), como la púrpura palpable y no palpable. Sin embargo, al contrario que las formas pauciinmunes de vasculitis, que suelen dar lugar a zonas pequeñas bien circunscritas de vasculitis cutánea, las vasculitis cutáneas asociadas a IC suelen llevar a lesiones difusas y generalizadas, habitualmente de forma más densa en las partes distales de las extremidades inferiores, pero extendiéndose hasta los muslos y las nalgas, el abdomen, el tronco, las extremidades superiores y, ocasionalmente, incluso la cara.

Características anatomopatológicas

La evaluación anatomopatológica completa de las vasculitis cutáneas implica el examen de una muestra de biopsia cutánea en el microscopio óptico y la inmunofluorescencia directa (IFD). La IFD es una técnica particularmente crucial para evaluar las vasculitis de vasos pequeños. Los estudios de IFD deben planificarse en el momento de hacer la biopsia, porque exigen muestras de biopsia de piel fresca.

Microscopia óptica

La figura 96.4A muestra las observaciones en el microscopio óptico de una vasculitis cutánea. El momento óptimo para realizar la biopsia cutánea es 24-48 h después de la aparición de una lesión. Las biopsias deben obtenerse de una zona no ulcerada. En las lesiones ulceradas (que suelen tener más relación con las vasculitis de vasos medianos), las muestras de biopsia deben tomarse del borde de la úlcera. Los infiltrados celulares en la vasculitis cutánea suelen estar compuestos de una combinación de neutrófilos y linfocitos, pero la mayoría de los casos muestran un predominio de un tipo de célula sobre el otro. Pueden verse infiltrados ricos en linfocitos en muestras tomadas de lesiones nuevas (<12 h) o lesiones viejas (>48 h), independientemente del tipo subyacente de vasculitis. Incluso en enfermedades del tejido conjuntivo, como el síndrome de Sjögren, la observación típica es una vasculitis leucocitoclásica en lugar de una vasculitis linfocítica[6].

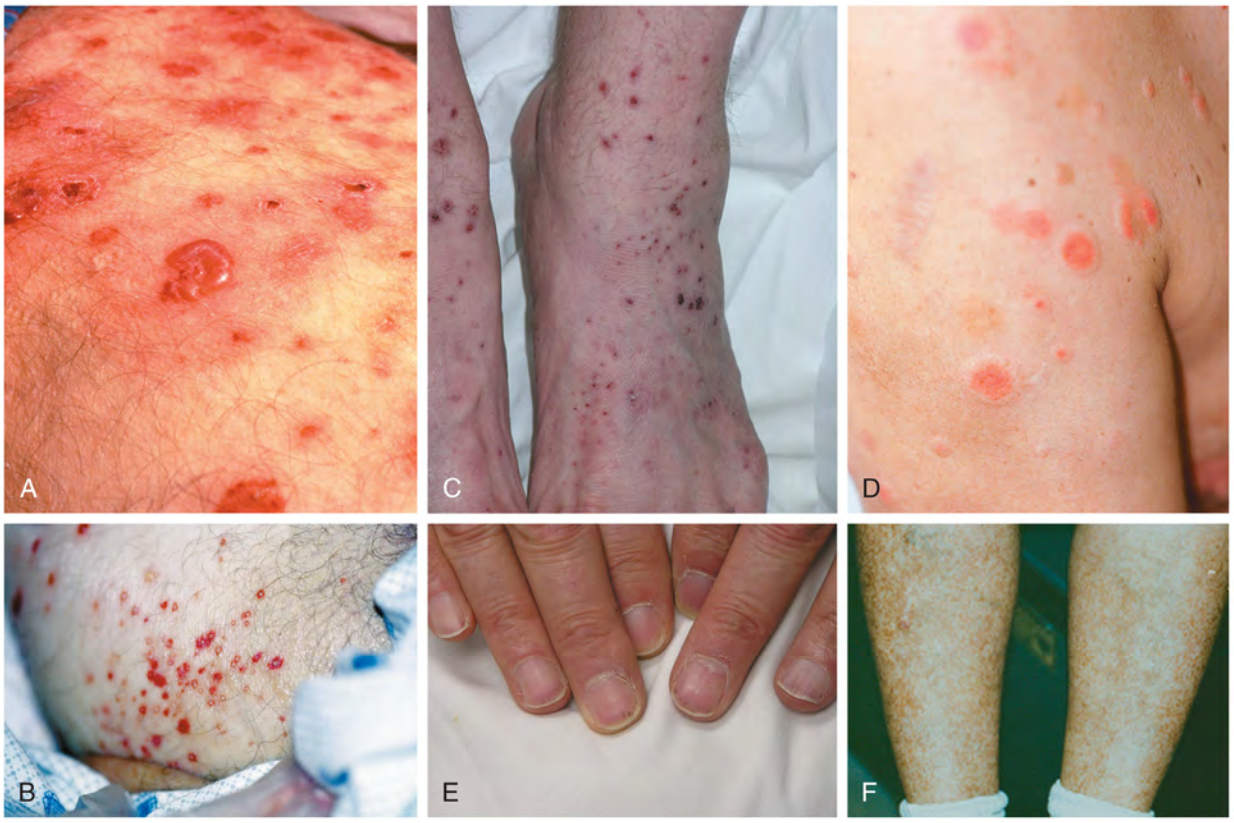
La característica histológica esencial en cualquier forma de vasculitis cutánea es la rotura de la arquitectura vascular por un infiltrado inflamatorio dentro y alrededor de las paredes vasculares. La *leucocitoclasia* se refiere a la desgranulación de neutrófilos (que lleva a la producción de un «polvo» nuclear; v. fig. 96.4). También pueden ser evidentes la tumefacción y proliferación endoteliales. La extravasación de eritrocitos puede ser evidente en la biopsia, pero no es esencial para el diagnóstico.

Inmunofluorescencia directa

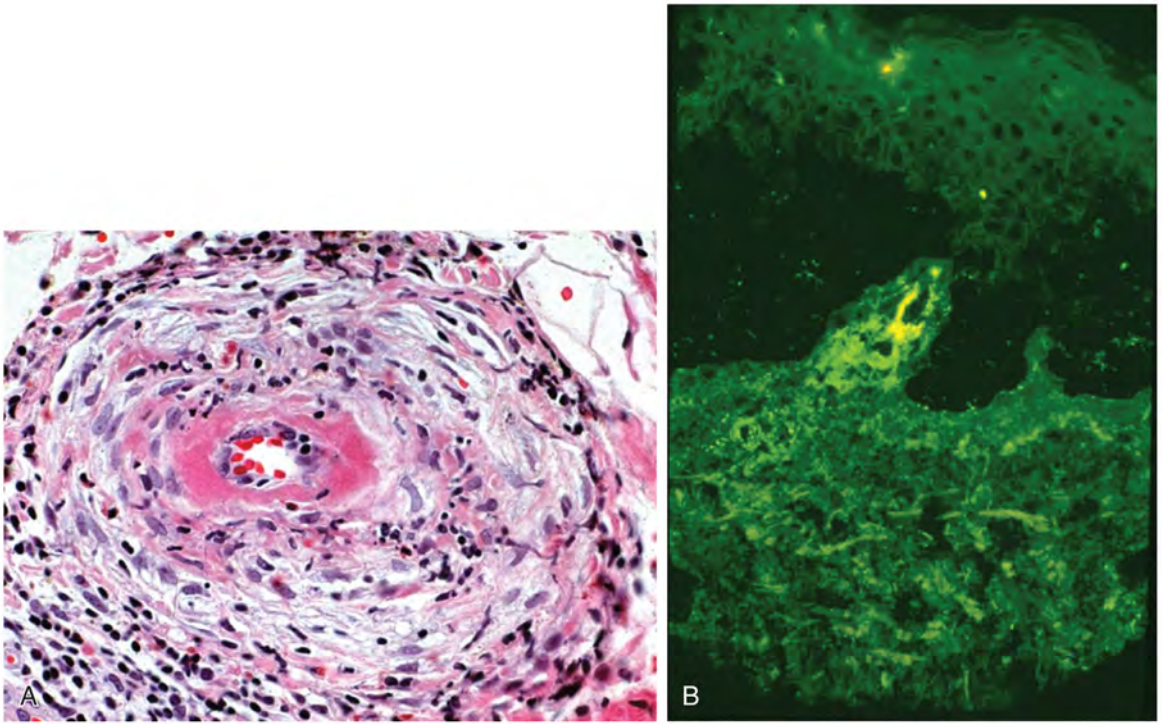
Aunque el diagnóstico de la vasculitis cutánea se apoya en las observaciones histológicas habituales, los rasgos revelados por las tinciones de hematoxilina y eosina no distinguen entre los trastornos pauciinmunes y los mediados por IC. Los estudios de IFD complementan la información histológica y proporcionan la única forma de diagnosticar ciertos tipos de vasculitis mediada por IC (p. ej., la vasculitis por IgA) con certeza. Los hallazgos de la IFD también proporcionan pistas importantes respecto a la naturaleza de la enfermedad subyacente. Se recomienda la realización de biopsias *separadas* para los análisis histológicos y de IFD si hay un número suficiente de lesiones, como suele ser el caso de las vasculitis mediadas por IC.

Para realizar estudios de IFD se incuban secciones congeladas con anticuerpos frente a inmunoglobulina (Ig) G, IgM, IgA y C3 humanos marcados con fluoresceína. También está disponible la tinción para otros inmunorreactantes potenciales, como C1q y subclases de IgG (p. ej., IgG_4), que deben solicitarse en función de la sospecha clínica. Los patrones de tinción de estos inmunorreactivos pueden proporcionar información no solo sobre el diagnóstico, sino también sobre la fisiopatología de algunos trastornos. La figura 96.4B muestra las observaciones típicas de la IFD en una lesión cutánea de un paciente con una vasculitis mediada por IC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 96.3** Observaciones cutáneas de las vasculitis de vasos pequeños mediadas por inmunocomplejos. (A) Vesículas. (B) Pústulas. (C) Úlceras superficiales. (D) Urticaria. (E) Hemorragias en astilla. (F) Hiperpigmentación.



• **Fig. 96.4** Hallazgos en una biopsia cutánea de una vasculitis de vasos pequeños mediada por inmunocomplejos. (A) Microscopia óptica. (B) Inmunofluorescencia directa que muestra depósitos de IgA.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las vasculitis mediadas por IC de vasos pequeños se muestra en la tabla 96.2. En el diagnóstico diferencial de las vasculitis mediadas por IC de vasos pequeños se incluyen los siguientes tres grupos principales de trastornos: otras formas de trastornos mediados por IC, formas de vasculitis de vasos pequeños que no están mediadas por IC y simuladores de vasculitis que afectan a los vasos sanguíneos pequeños. En la figura 96.5 se muestra un algoritmo diagnóstico que incluye pruebas analíticas y radiográficas.

Síndromes clínicos

Vasculitis por hipersensibilidad

El término *vasculitis por hipersensibilidad* (v. cap. 92, Clasificación y epidemiología) se refiere generalmente a una vasculitis mediada por IC de vasos pequeños en la piel que respeta órganos internos y suele seguir a la exposición a fármacos o infecciones. Las reuniones de consenso sobre la nomenclatura de las vasculitis se han esforzado por encontrar la terminología más adecuada para la vasculitis por hipersensibilidad, un término usado por primera vez por Zeek en 1952. La primera Chapel Hill Consensus Conference celebrada a principios de la década de 1990 recomendó eliminar el término *vasculitis por hipersensibilidad* a favor del de *vasculitis cutánea leucocitoclásica,* debido a la limitación habitual del trastorno a la piel y al tipo celular predominante, el neutrófilo[1].

Veinte años después, la segunda Chapel Hill Consensus Conference conservó el término vasculitis leucocitoclásica cutánea con una categoría de nueva creación de *vasculitis de un solo órgano,* compatible con la idea de que la hipersensibilidad muestra predilección por la piel. Esa misma conferencia añadió, además, un nuevo término a la nomenclatura, vasculitis por inmunocomplejos inducida por fármacos, con una nueva categoría, *vasculitis asociada a etiología probable.* El concepto de las vasculitis por hipersensibilidad, un trastorno caracterizado desde el punto de vista anatomopatológico por el depósito de IC en los capilares, las vénulas poscapilares y las arteriolas, sigue firmemente asentado en la bibliografía médica y engloba claramente la vasculitis leucocitoclásica cutánea y la vasculitis por inmunocomplejos inducida por fármacos. Puesto que la fisiopatología y el tratamiento de estos subgrupos de vasculitis por hipersensibilidad son similares, tiene sentido considerarlos juntos. Una enfermedad que es similar a la vasculitis por hipersensibilidad (la enfermedad del suero) es una enfermedad sistémica que abarca no solo la afectación cutánea, sino también la inflamación de las articulaciones, los riñones y otros órganos.

En 1990, el American College of Rheumatology (ACR) realizó un estudio diseñado para identificar las manifestaciones que distinguieran una forma de vasculitis de las otras[7]. Los criterios de clasificación de la ACR resultantes de la vasculitis por hipersensibilidad se muestran en la tabla 96.3[8]. El elemento clave de la anamnesis en la evaluación de un paciente con una posible vasculitis por hipersensibilidad es identificar las exposiciones que puedan haber desencadenado la reacción. Sin embargo, aproximadamente en la mitad de todos los pacientes con una posible vasculitis por hipersensibilidad no se identifica ningún desencadenante. De acuerdo con la nomenclatura de la segunda Chapel Hill Consensus Conference, la mayoría de los pacientes con este tipo de presentación serían diagnosticados de forma más precisa de vasculitis leucocitoclásica cutánea.

Una larga lista de medicamentos, infecciones y otras exposiciones puede llevar al síndrome de las vasculitis por hipersensibilidad. La historia típica de una vasculitis por hipersensibilidad inducida por fármacos es la aparición de síntomas clínicos aproximadamente 7-14 días después de comenzar a tomar un medicamento nuevo. Aunque casi cualquier medicamento puede asociarse a la inducción de una vasculitis por hipersensibilidad, los antibióticos (particularmente, las penicilinas y las cefalosporinas) son la causa más frecuente. Otros culpables frecuentes son los diuréticos y los antihipertensivos. Cuando nos enfrentamos a un paciente que podría tener una vasculitis inducida por fármacos, es crucial examinar y en potencia suspender cualquier medicamento añadido en un periodo reciente. Las vasculitis por hipersensibilidad inducidas por fármacos empiezan a resolverse al cabo de unos días de suspender el fármaco causal.

Son necesarios grandes esfuerzos para excluir la enfermedad en órganos diferentes a la piel, porque este hallazgo implicaría otra forma de vasculitis (v. fig. 96.5). Por ejemplo, aunque la vasculitis por hipersensibilidad puede simular las manifestaciones cutáneas de la polivasculitis microscópica, no afecta a los riñones, los pulmones, los nervios periféricos ni otros órganos internos, ni se asocia a los ANCA.

La eliminación de la sustancia causal es el tratamiento más importante de la vasculitis por hipersensibilidad cuando se identifica la sustancia probable. En los pacientes que se han expuesto a múltiples medicamentos puede ser difícil determinar el responsable y puede

TABLA 96.2 Diagnóstico diferencial de las vasculitis mediadas por inmunocomplejos

Vasculitis mediadas por inmunocomplejos

Vasculitis por hipersensibilidad
Púrpura de Henoch-Schönlein
Crioglobulinemia mixta
Vasculitis urticarial
Eritema elevado persistente
Vasculitis relacionada con IgG_4
Vasculitis de enfermedad del tejido conjuntivo, vasculitis reumatoide

Vasculitis pauciinmunes

Granulomatosis con polivasculitis
Síndrome de Churg-Strauss
Polivasculitis microscópica

Diversas vasculitis de vasos pequeños

Enfermedad de Behçet
Asociadas a neoplasias malignas
Infección
Enfermedad inflamatoria intestinal

Procesos que simulan una vasculitis

Hemorragia
- Dermatosis purpúricas pigmentadas
- Escorbuto
- Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Trombosis
- Síndrome antifosfolípido
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Vasculopatía livedoide (atrofia blanca)
- Necrosis cutánea inducida por warfarina
- Púrpura fulminante
- Coagulación intravascular diseminada

Embolia
- Émbolos de colesterol
- Mixoma auricular

Trastorno de la pared vascular
- Calcifilaxia
- Amiloidosis

Infección
- Endocarditis infecciosa
- Lepra (fenómeno de Lucio)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96.3 Criterios del American College of Rheumatology de 1990[a] para clasificar las vasculitis por hipersensibilidad

Edad >16 años
Uso de un medicamento potencialmente causal en relación temporal con los síntomas
Púrpura palpable
Exantema maculopapular
Biopsia de una lesión cutánea que muestra neutrófilos alrededor de una arteriola o vénula

[a]La presencia de tres o más criterios tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84% en el diagnóstico de las vasculitis por hipersensibilidad.

Tomado de Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al.: American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 33:1108-1113, 1990.

ser necesario retirar múltiples fármacos a la vez hasta que el síndrome desaparezca, habitualmente en 1-2 semanas.

El pronóstico de los pacientes con vasculitis por hipersensibilidad depende de la causa incitante. El tratamiento con glucocorticoides se reserva para los pacientes con una enfermedad extensa y habitualmente puede suspenderse en unas semanas. Los pacientes que experimentan reactivaciones repetidas de la enfermedad pueden necesitar dosis bajas de glucocorticoides para evitar las recidivas.

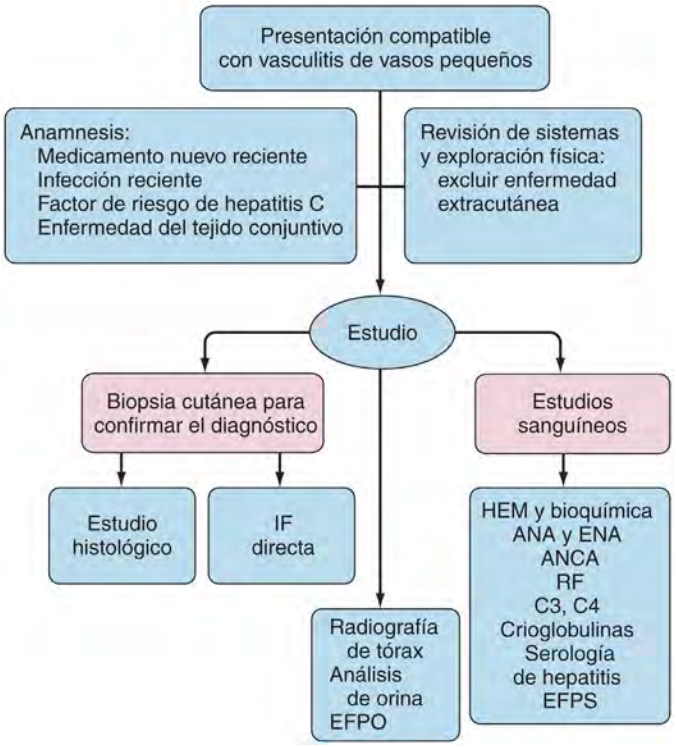
Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)

La vasculitis por IgA es una forma mediada por IC de vasculitis de vasos pequeños que se asocia con fuerza al depósito de IgA dentro de las paredes de los vasos sanguíneos. Muchos casos de vasculitis por IgA se producen después de infecciones de la vía respiratoria superior. Se han señalado múltiples microorganismos bacterianos, víricos y de otros tipos como causas de la vasculitis por IgA, pero sigue sin conocerse la verdadera causa. Los criterios de 1990 del ACR para la clasificación de la vasculitis por IgA se muestran en la tabla 96.4[9].

Un factor de riesgo importante de PHS (así como de nefropatía por IgA, que tiene observaciones renales idénticas a la PHS) es la glucosilación aberrante de los glucanos con enlaces *O* en la región en bisagra de una fracción de las moléculas de IgA1[10]. En lugar de terminar con galactosa, los *O*-glucanos aberrantes deficientes en galactosa acaban en *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) o GalNAc sialilada. La fracción GalNAc terminal en la IgA1 glucosilada de forma aberrante puede ser reconocida a su vez por anticuerpos contra los glucanos, lo que conduce a la formación de inmunocomplejos circulantes que se depositan en la piel, las articulaciones, los riñones y otros órganos.

Una concentración sérica alta de IgA1 deficiente en galactosa no es suficiente para que aparezcan los síntomas clínicos. Es necesario un «segundo golpe» en forma de otro factor de riesgo ambiental o heredado para que se produzca una vasculitis por IgA, lo que probablemente explique por qué se han ligado a la vasculitis por IgA múltiples tipos de infecciones y muchos fármacos diferentes (p. ej., antibióticos).

Las principales manifestaciones de la vasculitis por IgA son una infección de la vía respiratoria superior seguida de un síndrome caracterizado por un exantema purpúrico, artralgias, dolor abdominal y afectación renal. La vasculitis por IgA suele verse como una enfermedad infantil y la mayoría de los casos afectan a niños menores de 5 años. Sin embargo, los adultos también pueden verse afectados por la vasculitis por IgA y tienen mayor tendencia a un curso prolongado (con brotes recidivantes de púrpura) que los niños[11]. El dolor cólico abdominal, probablemente secundario a una vasculitis digestiva, es una característica habitual de la vasculitis por IgA y con frecuencia aparece menos de 1 semana después del comienzo del exantema. A veces, los síntomas digestivos de la vasculitis por IgA preceden al comienzo de la púrpura, lo que lleva a dudas diagnósticas y, en ocasiones, a una intervención



● **Fig. 96.5** Algoritmo diagnóstico de la vasculitis de vasos pequeños mediada por inmunocomplejos. La prueba diagnóstica crucial suele ser la biopsia cutánea con tinción mediante hematoxilina y eosina e inmunofluorescencia directa. *ANA,* anticuerpos antinucleares; *ANCA,* anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *EFPO,* electroforesis de proteínas de la orina; *EFPS,* electroforesis de proteínas séricas; *ENA,* antígeno nuclear extraíble; *HEM,* hemograma completo; *IF,* inmunofluorescencia; *RF;* factor reumatoide.

quirúrgica exploradora. La endoscopia puede demostrar una púrpura en la porción superior o inferior del intestino. Es frecuente la glomerulonefritis leve y generalmente autolimitada, aunque en algunos pacientes surge una enfermedad renal terminal.

En los niños con manifestaciones leves, solo la anamnesis clínica puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico. En casos de mayor gravedad (p. ej., en presencia de afectación renal o cuando hay suficientes dudas sobre el diagnóstico, es esencial la biopsia de un órgano afectado. Sin embargo, al contrario que otras formas de enfermedad mediada por IC, la IFD revela un depósito florido de IgA. En el contexto clínico adecuado, este hallazgo es diagnóstico de vasculitis por IgA. Otras formas de vasculitis de vasos pequeños pueden tener cantidades pequeñas de IgA dentro de los vasos sanguíneos, pero la IgA no es el inmunorreactivo predominante en estos casos.

En los casos leves de vasculitis por IgA no es necesario ningún tratamiento específico. Incluso en los pacientes con glomerulonefritis es difícil demostrar que el tratamiento con glucocorticoides o fármacos inmunodepresores altere considerablemente el pronóstico. No obstante, a menudo resulta prudente tratar agresivamente la afectación renal con un régimen inmunodepresor que incluya dosis altas de glucocorticoides. El micofenolato de mofetilo es una opción excelente en los pacientes con enfermedad renal grave para lograr mayor inmunodepresión y su potencial efecto ahorrador de esteroides.

No es infrecuente la enfermedad cutánea recidivante, que consiste a menudo en múltiples episodios a lo largo de muchos meses. Sin embargo, incluso en los pacientes con una enfermedad recidivante, la regla es que el trastorno remita y se resuelva completamente en unos meses o hasta 1 año. En una minoría de los pacientes persiste algún indicio de un daño renal permanente en forma de proteinuria y hematuria. La insuficiencia renal debida a una vasculitis por IgA se produce en menos del 5% de los pacientes.

TABLA 96.4 Criterios del American College of Rheumatology 1990[a] para clasificar la púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis por IgA)

Púrpura palpable
Edad de comienzo <20 años
Angina intestinal
Granulocitos en la pared vascular en la biopsia

[a]La presencia de dos criterios identificó la púrpura de Henoch-Schönlein con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88% en un grupo de personas con formas de vasculitis sistémica.

Tomado de Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 33:1114-1121, 1990.

Vasculitis crioglobulinémica

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas caracterizadas por una tendencia a precipitar desde el suero en condiciones de frío[12]. Estas proteínas, detectables en grado variable en una serie amplia de trastornos inflamatorios, no siempre causan enfermedad. En algunos pacientes, sin embargo, las crioglobulinas se unen al antígeno circulante (p. ej., porciones del virión de la hepatitis C), se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y mediano, y activan el complemento, lo que provoca una vasculitis crioglobulinémica.

Al contrario que la mayoría del resto de las formas de vasculitis mediadas por IC, la crioglobulinemia tiende a afectar a los vasos sanguíneos pequeños y medianos. Por ello, el síndrome de la vasculitis crioglobulinémica puede asociarse al desarrollo de úlceras cutáneas grandes, isquemia digital y lividez reticular, hallazgos característicos de los trastornos de los vasos medianos. La primera Chapel Hill Consensus Conference proporcionó una definición consensuada de la crioglobulinemia mixta (tabla 96.5)[1].

Se reconocen y definen tres tipos principales de crioglobulinemia mediante los tipos específicos de inmunoglobulinas a los que se asocian (tabla 96.6). El tipo I, caracterizado por una gammapatía monoclonal (generalmente IgG o IgM), difiere sustancialmente de los tipos II y III en su presentación clínica y asociaciones morbosas. La crioglobulinemia de tipo I, asociada a la macroglobulinemia de Waldenström o, con menor frecuencia, al mieloma múltiple, tiene más probabilidades de causar síndromes relacionados con la hiperviscosidad (mareo, confusión, cefalea y accidente cerebrovascular) que la vasculitis necrosante.

Al contrario de la naturaleza monoclonal de la crioglobulinemia de tipo I, los tipos II y III se conocen como *crioglobulinemias mixtas* ya que están compuestos de IgG e IgM. En la crioglobulinemia de tipo II, más del 90% de los casos se deben a la hepatitis C y las crioproteínas consisten en IgM monoclonal e IgG policlonal. Los casos de crioglobulinemia de tipo II que no se asocian a la hepatitis C se denominan, a veces, *crioglobulinemia mixta esencial,* porque se desconoce su causa. La crioglobulinemia de tipo III, asociada habitualmente a IgG policlonal y a IgM policlonal, se asocia a muchas formas de inflamación crónica, como la infección y la enfermedad autoinmunitaria.

Las crioglobulinemias de tipos II y III debutan a menudo con una tríada de signos y síntomas: púrpura, artralgias y mialgias. La púrpura puede ser extensa y confluente (fig. 96.6), y afecta a veces al tronco, las extremidades superiores e incluso la cara; pero, en la mayoría de los casos, el exantema se limita a las extremidades inferiores. Otros sistemas orgánicos afectados con frecuencia en la crioglobulinemia mixta son los riñones y los nervios periféricos. La crioglobulinemia mixta puede causar una glomerulonefritis membranoproliferativa que recuerda a la nefritis lúpica en el estudio histopatológico. También puede causar una neuropatía vasculítica, habitualmente con síntomas sensitivos que predominan sobre los síntomas motores. Finalmente, en casos inusuales, la crioglobulinemia se asocia a hemorragias alveolares.

La biopsia cutánea es el método más directo para confirmar el diagnóstico. La microscopia óptica de las lesiones purpúricas muestra una vasculitis leucocitoclásica. Además, los estudios de IFD revelan varios tipos de depósitos de inmunoglobulinas y complemento, dependiendo del tipo. En la crioglobulinemia de tipo II, por ejemplo, la IFD revela un depósito de IgG e IgM, así como de componentes del complemento.

Las pruebas serológicas también pueden dar pistas de la presencia de una crioglobulinemia mixta. Para medir las crioglobulinas séricas, la sangre se recoge en un aparato precalentado, se deja coagular a 37 °C antes de procesarla y después de enfría a 4 °C durante varios días. El porcentaje de suero ocupado por el crioprecipitado se denomina

TABLA 96.5 Definiciones de la Chapel Hill Consensus Conference de las formas de vasculitis mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Definición
Vasculitis leucocitoclásica cutánea	Vasculitis leucocitoclásica cutánea aislada sin vasculitis sistémica ni glomerulonefritis
Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)	Vasculitis con depósitos dominantes de inmunoglobulina A que afecta a vasos sanguíneos pequeños (capilares, vénulas y arteriolas); suele afectar a la piel, el intestino y los glomérulos, y se asocia a artralgias o artritis
Crioglobulinemia esencial	Vasculitis con depósitos inmunitarios de crioglobulina que afectan a vasos sanguíneos pequeños (capilares, vénulas y arteriolas) y se asocia a crioglobulinas en el suero; afectan a menudo a la piel y los glomérulos

Tomado de Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.

TABLA 96.6 Tipos de crioglobulinas

Crioglobulina	Positividad del RF	Monoclonalidad	Enfermedades asociadas
Tipo I	No	Sí (IgG o IgM)	Neoplasia maligna hematopoyética (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström)
Tipo II	Sí	Sí (IgG policlonal, IgM monoclonal)	Hepatitis C Otras infecciones Síndrome de Sjögren LES
Tipo III	Sí	No (IgG e IgM policlonales)	Hepatitis C Otras infecciones Síndrome de Sjögren LES

Ig, inmunoglobulina; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *RF,* factor reumatoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 96.6** Púrpura confluente en la crioglobulinemia mixta. Las lesiones purpúricas extensas son, a menudo, tan numerosas que forman zonas confluentes de afectación cutánea.

criócrito. Las dificultades que conlleva la realización de los análisis de crioglobulinas conducen a menudo a falsos resultados negativos. Pruebas serológicas inespecíficas pueden implicar también a la crioglobulinemia mixta. Como se ha dicho, no todas las crioglobulinas detectadas se asocian a una enfermedad.

Una pista clara sobre la existencia de crioglobulinemia es la presencia de una concentración sumamente baja de C4, desproporcionada a la de C3. Dos entidades importantes en el diagnóstico diferencial de la hipocomplementemia C4 son el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad relacionada con IgG_4, las cuales pueden estar asociadas con este hallazgo.

El componente monoclonal de las crioglobulinas de tipo II tiene casi siempre actividad de factor reumatoide (p. ej., se une a la porción Fc de la IgG). De este modo, casi todos los pacientes con crioglobulinemia de tipo II tienen títulos altos de factor reumatoide. Como marcadores de la actividad clínica de la enfermedad, las concentraciones de C4, los títulos de factor reumatoide y los criócritos se comportan en todos los casos mal y a menudo permanecen alterados en una enfermedad clínica que mejora.

El tratamiento de la crioglobulinemia ha experimentado un progreso sustancial en los últimos años, tanto por los avances terapéuticos en el tratamiento de la hepatitis C como por la eficacia de la depleción de células B en el tratamiento de muchos casos de crioglobulinemia mixta verdaderamente esencial. Para la vasculitis crioglobulinémica mixta asociada a la hepatitis C, las estrategias de tratamiento dual que combinan terapias antivíricas y métodos de eliminación de linfocitos B con rituximab son sinérgicas en el tratamiento de esta patología y a menudo consiguen respuestas terapéuticas prolongadas[13].

La base racional del uso del rituximab en la crioglobulinemia es que la eliminación de linfocitos B periféricos conducirá a una reducción de las células plasmáticas que producen crioglobulinas. Los estudios de estas modalidades terapéuticas han señalado que las recaídas de la enfermedad se asocian a la falta de control virológico y a la recuperación de los linfocitos B periféricos, lo que implica la necesidad de combinar las dos estrategias terapéuticas. No está claro el momento óptimo de administración de las estrategias antivíricas y eliminadoras de linfocitos B. Sin embargo, un método razonable es iniciar primero las estrategias antivíricas y después usar el rituximab al cabo de varias semanas.

Los pacientes que acuden con una enfermedad abrumadora, como los raros casos de hemorragia alveolar o síntomas de hiperviscosidad, son candidatos para el intercambio de plasma, con el objetivo de eliminar los inmunocomplejos patógenos con la mayor rapidez posible. Un método es realizar el intercambio de plasma en días alternos con un tratamiento concomitante de glucocorticoides durante un total de siete intercambios o hasta que se produzca una mejoría clínica suficiente, seguido de la eliminación de linfocitos B después de completarse el intercambio de plasma (de modo que no se elimine el fármaco reductor de linfocitos B mediante el intercambio de plasma).

El pronóstico de los pacientes con crioglobulinemia depende generalmente de la causa subyacente. La evolución de la crioglobulinemia de tipo I se relaciona estrechamente con el éxito del tratamiento de su causa. Las crioglobulinemias de los tipos II o III secundarias a la hepatitis C pueden tratarse eficazmente si la infección vírica responde al tratamiento. Si los pacientes no toleran el tratamiento antivírico o si el tratamiento es ineficaz, pueden ser necesarias dosis bajas o moderadas de prednisona para controlar la enfermedad.

Los pacientes con crioglobulinemia mixta cuya enfermedad no se ha asociado a la hepatitis C ni a una neoplasia maligna linfoproliferativa responden a menudo bien al rituximab más los glucocorticoides y estos últimos se reducen a lo largo de varias semanas. Estos pacientes necesitan a menudo un tratamiento regular con rituximab (p. ej., cada 6 meses) para evitar el retorno de la enfermedad.

Vasculitis relacionada con IgG_4

La enfermedad relacionada con IgG_4 ($ER\text{-}IgG_4$; v. cap.128) en ocasiones se asocia con vasculitis mediada por IC, que por lo general afecta a la piel. La vasculitis cutánea en la $ER\text{-}IgG_4$ se observa generalmente en el contexto de concentraciones séricas extremadamente altas de IgG_4, elevaciones de otras subclases de IgG (p. ej., IgG_1), hipocomplementemia C3 y C4 y $ER\text{-}IgG_4$ multiorgánica. Los hallazgos cutáneos en la vasculitis relacionada con IgG_4, generalmente púrpura palpable o púrpura confluente, son indistinguibles de otros tipos de vasculitis cutánea, pero son típicos de las vasculitis cutáneas mediadas por IC porque se distribuyen ampliamente por la piel (fig. 96.7).

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Se reconocen tres síndromes diferentes de VU: la VU normocomplementémica, la VU hipocomplementémica (VUH) y el síndrome de la vasculitis urticarial hipocomplementémica (SVUH). La VU normocomplementémica suele ser un subgrupo autolimitado de vasculitis por hipersensibilidad. En los casos crónicos, la VU normocomplementémica debe distinguirse con cuidado de la urticaria neutrófila, una forma persistente de urticaria que no se asocia a ninguna vasculitis. Por el contrario, la VUH es probablemente un trastorno crónico que tiene algunas características que se solapan con las del LES: complemento sérico bajo, autoanticuerpos y una dermatitis de la interfase caracterizada por un depósito de inmunorreactivos (complemento e inmunoglobulinas) en la unión dermoepidérmica en un patrón prácticamente idéntico a la prueba en banda lúpica. Finalmente, el SVUH es una forma grave de la enfermedad asociada a una afectación extracutánea y una serie de observaciones orgánicas atípicas del LES[14]. Por ejemplo, el SVUH puede acompañarse de uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y angioedema.

Al contrario que la urticaria común, las lesiones de VU se asocian muchas veces a dolor moderado, quemazón y dolor, además de prurito. Mientras que la urticaria común suele resolverse completamente en 24-48 h, las lesiones de VU pueden tardar días en resolverse por completo, dejando a menudo una hiperpigmentación residual; pueden empeorar sin tratamiento. Los pacientes con VUH o SVUH pueden presentarse con lesiones purpúricas que dominan más que las lesiones urticariales.

Las lesiones cutáneas en la VU tienden a ser centrípetas y a aparecer más en el tronco y la porción proximal de las extremidades que en las regiones situadas más en declive. Las lesiones son dolorosas y se

● **Fig. 96.7** Púrpura palpable en la pierna de un paciente con enfermedad relacionada con IgG_4 (ER-IgG_4). Aunque la vasculitis ocurre solo en una minoría de pacientes con ER-IgG_4, se puede observar vasculitis en pacientes con concentraciones extremadamente altas de IgG_4. Las concentraciones séricas elevadas de IgG_4 suelen ir acompañadas de elevaciones de IgG_1 y también de hipocomplementemia C3 y C4, y se cree que la vasculitis se debe a inmunocomplejos.

asocian a una sensación quemante en lugar de al prurito de la urticaria común. La biopsia de un habón urticarial en la VU muestra signos de vasculitis leucocitoclásica, como la lesión de las células endoteliales de las vénulas poscapilares, la extravasación de eritrocitos, la leucocitoclasia, el depósito de fibrina y un infiltrado neutrófilo perivascular (o, con menor frecuencia, linfocítico). La IFD muestra un depósito de IC alrededor de los vasos sanguíneos en la dermis superficial y un notable depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica. En el contexto adecuado, estas observaciones (dermatitis de la interfase y depósito de inmunorreactivos dentro de los vasos sanguíneos) son diagnósticas de la VUH. El SVUH es, por el contrario, un diagnóstico clínico basado en la presencia de VU y la aparición de las características típicas en sistemas orgánicos extracutáneos.

Algunos casos de VUH responden a los tratamientos usados con frecuencia para el tratamiento del LES, incluidas las dosis bajas de prednisona, la hidroxicloroquina, la dapsona u otros fármacos inmunomoduladores. Los casos graves de SVUH, particularmente los que se presentan con glomerulonefritis u otras formas de afectación orgánica grave, pueden necesitar dosis altas de glucocorticoides o fármacos biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral o eliminadores de linfocitos B. La EPOC y las alteraciones valvulares cardiacas se asocian al SVUH y pueden necesitar también un tratamiento específico.

El pronóstico de la VU está ligado a menudo al trastorno al que se asocia. El LES, la EPOC, el angioedema y las alteraciones valvulares

● **Fig. 96.8** Eritema elevado persistente. Es típica la formación de nódulos sobre las superficies extensoras de los nudillos y otras articulaciones.

se asocian a este trastorno y pueden influir con fuerza en la calidad y la cantidad de vida. Algunos casos de VUH y de SVUH se resuelven completamente tras ciclos de inmunodepresión.

Eritema elevado persistente

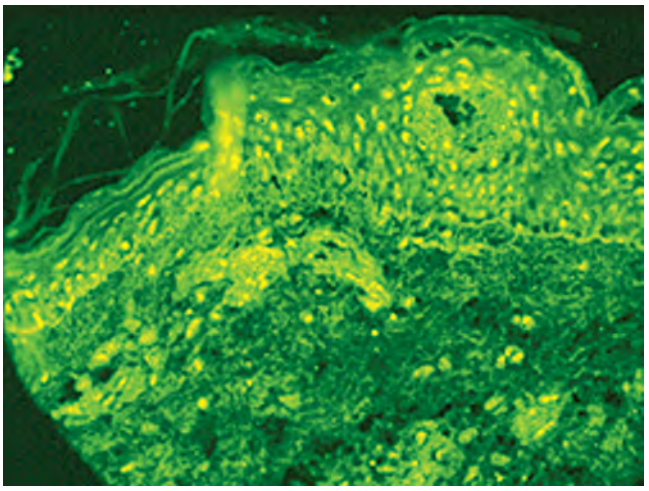
El EEP es una forma inusual y característica de vasculitis leucocitoclásica limitada a la piel[15]. El trastorno es distintivo debido a la distribución inusual de las lesiones cutáneas (que se localizan de forma simétrica sobre la superficie extensora de las articulaciones) y la pronta respuesta a las sulfonas. Las observaciones cutáneas son las típicas de cualquier vasculitis de vasos pequeños, con predominio de pápulas, placas y nódulos. Al principio, las lesiones suelen ser rosadas o amarillentas, y después se vuelven rojas o violetas (fig. 96.8). Si no se tratan, las lesiones persisten durante años y se hacen pastosas o duras con el tiempo. Las lesiones muestran predilección por la piel que cubre las articulaciones pequeñas de las manos y las rodillas, y también pueden afectar a las nalgas. El tronco suele quedar respetado.

Las principales observaciones histopatológicas del EEP son la vasculitis leucocitoclásica con necrosis fibrinoide. Aunque se sospecha una base de IC en este trastorno, los estudios de IFD no son distintivos. El EEP se ha asociado a varias enfermedades del tejido conjuntivo, a la artritis reumatoide, a otras formas de vasculitis (como la GPV), a infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana y a paraproteinemias (particularmente IgA). El EEP suele responder pronto a la dapsona o la sulfapiridina, pero puede ser necesario un tratamiento crónico, porque las lesiones cutáneas recidivan después de suspender el tratamiento.

Vasculitis asociadas a enfermedades autoinmunitarias

Es raro que aparezcan vasculitis en las enfermedades autoinmunitarias o en las enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) sin que haya claras manifestaciones del trastorno subyacente. Los tipos de ETC que suelen complicarse con vasculitis son las relacionadas con el LES: el propio lupus, la ETC mixta, el síndrome de Sjögren y los síndromes de solapamiento de ETC. Aunque la vasculitis aparece claramente en algunos contextos de ETC, con frecuencia se diagnostica en exceso cuando se intentan explicar manifestaciones morbosas confusas en pacientes con enfermedades reumáticas conocidas. Por ejemplo, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 96.9** El estudio de inmunofluorescencia directa en una vasculitis asociada a una enfermedad del tejido conjuntivo revela depósitos de IgG y un fenómeno de «anticuerpo antinuclear en vivo». Este fenómeno se debe a la unión de los inmunorreactivos a sus dianas dentro de los núcleos de las células epidérmicas.

LES neuropsiquiátrico no se debe generalmente a una verdadera vasculitis, sino a otros mecanismos que continúan estando poco definidos. Siempre que sea posible, hay que confirmar la hipótesis clínica de la vasculitis mediante una biopsia.

La vasculitis cutánea en las ETC se asocia casi siempre a una hipocomplementemia y a títulos altos de anticuerpos antinucleares (ANA). Los estudios de IFD de las lesiones cutáneas muestran un depósito granular de IgG y C3 en y alrededor de los vasos dérmicos, con o sin IgM, reflejo de la contribución de los IC a la patogenia de la enfermedad. El fenómeno de los «ANA en vivo» también se observa en los queratinocitos y las células dérmicas en los estudios de IFD (fig. 96.9).

La vasculitis en los pacientes con trastornos relacionados con el LES es más probable que se asocie a un predominio linfocítico que otras formas de vasculitis. Una variante de la vasculitis cutánea asociada a ETC, la también conocida como *hipergammaglobulinemia benigna de Waldenström,* suele ser una verdadera vasculitis leucocítica. Los pacientes con este trastorno tienen siempre anticuerpos anti-Ro y pueden tener un síndrome de Sjögren subclínico. La vasculitis linfocítica muestra habitualmente una menor ruptura de la arquitectura de los vasos sanguíneos que la vasculitis leucocitoclásica, quizá porque los linfocitos contienen menos enzimas destructivas que los gránulos de los neutrófilos. La necrosis fibrinoide, por ejemplo, es inusual en la vasculitis linfocítica. La verdadera vasculitis linfocítica siempre se limita a los vasos sanguíneos pequeños de la dermis papilar superficial. Sin embargo, incluso en el síndrome de Sjögren, el aspecto histopatológico hallado en la mayoría de los casos es el de una vasculitis leucocitoclásica.

Vasculitis reumatoide

La vasculitis reumatoide (VR) debe distinguirse de la vasculitis digital periungueal aislada, que, sin una afectación grave, no exige ningún tratamiento intensivo específico de la vasculitis. La vasculitis digital aislada en los pacientes con artritis reumatoide, caracterizada por lesiones en astilla en la región periungueal (lesiones de Bywaters), no se asocia necesariamente a un peor pronóstico que la artritis reumatoide sin lesiones vasculíticas en los dedos ni precisa ningún tratamiento específico de la vasculitis. Por el contrario, la VR es, en potencia, una complicación devastadora que puede afectar a vasos sanguíneos de mediano y pequeño tamaño, y requiere intervenciones terapéuticas más agresivas. Muchas manifestaciones clínicas de la VR son indistinguibles de la panarteritis nudosa, aunque los microaneurismas son menos frecuentes en la VR. La VR es clásica en pacientes con enfermedad nodular, destrucción articular, factor reumatoide positivo y pocas indicaciones clínicas de sinovitis activa al inicio de la vasculitis. La VR a veces es una complicación en las fases iniciales de la enfermedad.

La presentación más frecuente de la VR comprende las lesiones purpúricas con o sin signos de vasculitis de vasos medianos. El estudio de IFD de las lesiones cutáneas muestra depósitos granulares de IgM y C3 en los vasos, compatibles con una fisiopatología mediada por IC en la que pueden participar el factor reumatoide, el complemento y las crioglobulinas.

Las úlceras cutáneas profundas cerca de los maléolos son características de la VR y exigen un cuidado local escrupuloso, así como una inmunodepresión prudente. Con frecuencia, la VR se complica con una mononeuritis múltiple. Las dosis altas de glucocorticoides más rituximab son un primer régimen de elección en muchos pacientes con VR y se añade ciclofosfamida si hay signos de avance de la enfermedad. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral también podrían ser una opción razonable en los pacientes con una enfermedad más leve.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides, *Proposal of an international consensus conference, Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum* 65:1-11, 2013.
3. Zeek PM: Periarteritis nodosa: a critical review, *Am J Clin Pathol* 22:777-790, 1952.
4. Arthus M: Injections repetees de serum de cheval cuez le lapin, *Seances et Memoire de la Societe de Biologie* 55:817-825, 1903.
5. Nangaku M, Couser WG: Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury, *Clin Exp Nephrol* 9:183-191, 2005.
6. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al: Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients, *Medicine (Baltimore)* 83:96, 2004.
7. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction, *Arthritis Rheum* 33:1065-1067, 1990.
8. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al: American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis, *Arthritis Rheum* 33:1108-1113, 1990.
9. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura, *Arthritis Rheum* 33:1114-1121, 1990.
10. Mestecky J, Tomana M, Moldoveanu Z, et al: Role of aberrant glycosylation of IgA1 molecules in the pathogenesis of IgA nephropathy, *Kidney Blood Press Res* 31:29-37, 2008.
11. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, et al: Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome, *Arthritis Rheum* 40:859-864, 1997.
12. Wintrobe MM, Buell MV: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease, *Bull Johns Hopkins Hosp* 52:156, 1933.
13. Ramos-Casals M, Stone JH, Cinta-Cid M, et al: The cryoglobulinaemias, *Lancet* 379:348-360, 2012.
14. Davis MD, Brewer JD: Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, *Immunol Allergy Clin North Am* 24:183-213, 2004.
15. Wahl CE, Bouldin MB, Gibson LE: Erythema elevatum diutinum: clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of six patients, *Am J Dermatopathol* 27:397-400, 2005.

97

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

RULA A. HAJJ-ALI Y CAROL A. LANGFORD

PUNTO CLAVE

- La vasculitis primaria del SNC (VPSNC) se define como una vasculitis limitada al encéfalo, las meninges o la médula espinal.
- La VPSNC es una enfermedad heterogénea con diferentes hallazgos patológicos. Inicialmente descrita como una vasculitis granulomatosa del SNC (VGSNC), también se han observado características histológicas linfocíticas.
- El diagnóstico de la VPSNC se basa en las características clínicas compatibles junto con pruebas obtenidas en el líquido cefalorraquídeo, pruebas de imagen encefálicas y vasculares y, a menudo, una biopsia del encéfalo.
- La exclusión de simuladores con un aspecto clínico o radiográfico similar es primordial en el diagnóstico de la VPSNC.
- El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible es uno de los simuladores más importantes de la VPSNC, lo que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas.
- El tratamiento inicial de la VPSNC comprende los glucocorticoides solos o combinados con la ciclofosfamida en función del subgrupo y de la gravedad de la afectación neurológica.
- La evolución de la VPSNC es variable y la mayor frecuencia de incapacidad y mortalidad se observa en las personas con VGSNC.

Introducción

Las vasculitis que afectan al SNC suelen ser una manifestación de una vasculitis sistémica primaria o una vasculitis secundaria en el contexto de enfermedades del tejido conjuntivo o infecciones. Cuando la enfermedad se limita solo al SNC (el encéfalo, las meninges y la médula espinal), se denomina *vasculitis primaria del SNC* (VPSNC).

La VPSNC es una enfermedad rara que propusieron por primera vez como entidad anatomopatológica y clínica distinta Cravioto y Feigin en 1959[1]. La enfermedad se describió en un principio como una «vasculitis granulomatosa no infecciosa con predilección por el sistema nervioso». En la bibliografía médica aparecieron otros informes de fenotipos clínico-patológicos similares, y se propuso «vasculitis granulomatosa del sistema nervioso central» para describir esta entidad[2,3]. Después surgieron diferentes términos en la bibliografía médica, como *vasculitis aislada del SNC,* para englobar los casos caracterizados por signos anatomopatológicos no granulomatosos[4]. En la actualidad, la VPSNC es un término aceptado para esta enfermedad que subraya la afectación única del SNC[5,6]. Tras la descripción de los criterios diagnósticos de la VPSNC propuestos por Calabrese y Mallek en 1988[5] y el posible tratamiento eficaz[7], los casos publicados en la bibliografía médica aumentaron mucho y se han descrito más de 500 casos en todo el mundo[8,9].

Epidemiología

Debido a su rareza y al hecho de que nuestro conocimiento de esta enfermedad sigue evolucionando, es difícil calcular la verdadera incidencia de la VPSNC[9]. En épocas recientes, la incidencia anual calculada de VPSNC es de 2,4 casos por millón de personas-años[9]. Los hombres de mediana edad se ven afectados con mayor frecuencia de VPSNC, con una mediana de edad en el momento de su inicio de, aproximadamente, 50 años y una relación hombre:mujer de, aproximadamente, 2:1[5,6,9].

Genética

La patogenia de la VPSNC no se conoce bien. Hasta la fecha, ninguna prueba indica una predisposición genética, aunque se sigue investigando esta posibilidad.

Características clínicas

PUNTOS CLAVE

- La VPSNC es una enfermedad heterogénea con diferentes hallazgos patológicos.
- En personas con VPSNC pueden aparecer lesiones de tipo masa.
- Las características clínicas suelen comprender cefaleas crónicas insidiosas junto con deficiencias neurológicas difusas y focales.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de las características clínicas de la VPSNC a pesar de sus muchas dificultades, entre las cuales se encuentran la falta de modalidades diagnósticas específicas, el escaso material disponible para estudio y la falta de ensayos clínicos controlados. Recientemente se han identificado subgrupos clínicos y anatomopatológicos específicos de VPSNC que tienen implicaciones pronósticas[10-13].

Criterios propuestos para la vasculitis primaria del sistema nervioso central

En 1988, Calabrese y Mallek[5] propusieron criterios diagnósticos de la VPSNC que subrayaban la importancia de excluir a los simuladores a la hora de diagnosticar la VPSNC. Estos criterios son: 1) la presencia de una deficiencia neurológica inexplicada en la evaluación clínica y analítica; 2) el registro mediante angiografía cerebral o examen del tejido de un proceso arterítico dentro del SNC, y 3) ningún indicio de vasculitis sistémica ni de ningún otro trastorno que pudieran provocar las manifestaciones angiográficas o anatomopatológicas.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En 2009[12] se propusieron cambios en los criterios descritos en un estudio, incorporando grados de certeza diagnóstica en sus evaluaciones. Propusieron usar el término *diagnóstico definitivo de VPSNC* cuando las observaciones encontradas en la biopsia tisular proporcionaran una confirmación de las vasculitis, y un *diagnóstico probable de VPSNC* cuando el diagnóstico se basara en observaciones muy probables en la angiografía sin confirmación tisular, pero considerando perfiles de líquido cefalorraquídeo (LCR) y síntomas neurológicos para discriminar entre la VPSNC y sus simuladores.

Aunque los criterios originales de Calabrese y Mallek sirvieron de plataforma para la investigación de la bibliografía médica, su interpretación ha cambiado de manera fundamental a medida que el avance en nuestras modalidades diagnósticas ha revelado muchas enfermedades neurológicas inexplicadas. Continúa siendo esencial excluir los simuladores de la VPSNC en el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de VPSNC.

Subgrupos clínicos

Los informes anatomopatológicos originales de la VPSNC que describían una vasculitis granulomatosa impusieron una nomenclatura basada en el estudio histológico que condujo al nombre original de *vasculitis granulomatosa del SNC* (VGSNC). Hasta la década de 1980, la VPSNC se consideró de forma casi universal una entidad homogénea con un cuadro clínico uniforme y un pronóstico grave. Este paradigma se vio desafiado por la introducción de pruebas de imagen vasculares directas como herramientas diagnósticas y por el reconocimiento de que se observaban signos anatomopatológicos no granulomatosos en la VPSNC.

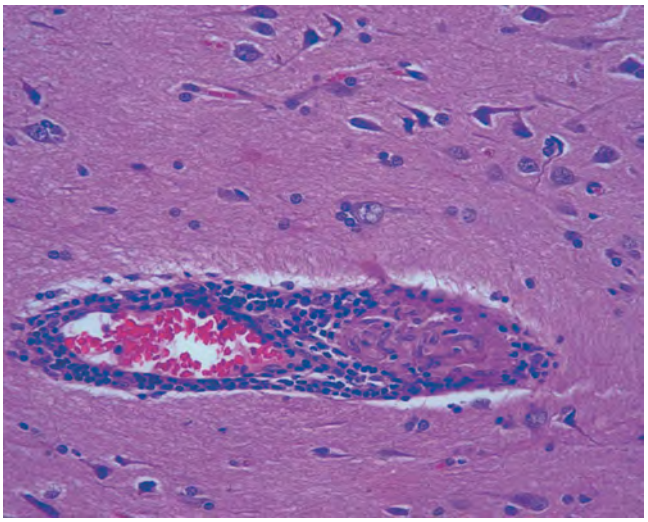
Los primeros intentos de subclasificación de la VPSNC describieron tres subgrupos amplios: la VGSNC, la angiopatía benigna del SNC (ABSNC) y la VPSNC «atípica»[14]. Desde entonces se ha reconocido que la ABSNC forma parte del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)[11], y que los otros subgrupos de la VPSNC se definen ahora por sus características anatomopatológicas o radiográficas.

Vasculitis granulomatosa del sistema nervioso central

La VGSNC es un subgrupo de VPSNC que se describe como una entidad clínico-patológica caracterizada por una vasculitis granulomatosa limitada al encéfalo. La VGSNC es un subgrupo inusual de VPSNC en el que los pacientes acuden con cefalea progresiva junto con deficiencias neurológicas difusas y focales. Puesto que la enfermedad se limita al encéfalo, las meninges o la médula espinal, habitualmente no hay signos ni síntomas de enfermedades inflamatorias sistémicas. El diagnóstico de este subgrupo se confirma a través de las observaciones anatomopatológicas de una vasculitis granulomatosa (fig. 97.1). Habitualmente, entre las observaciones halladas en el LCR se encuentra un cuadro de meningitis aséptica con tinción negativa de microorganismos. La VGSNC afecta predominantemente a hombres de mediana edad. Las observaciones más frecuentes en las pruebas de imagen neurológicas son los infartos, la mayoría bilaterales, así como lesiones con atenuación de la inversión y atenuación líquida ponderadas en T2 de alta intensidad en la resonancia magnética (RM) en la sustancia blanca subcortical y en la sustancia gris profunda. La angiografía encefálica no es una modalidad diagnóstica de elección por su escasa resolución espacial en la detección de una vasculitis de vasos pequeños, que es la que se produce principalmente en la VGSNC.

Otras formas de vasculitis del sistema nervioso central

La VPSNC es una enfermedad heterogénea con diferentes subgrupos clínico-patológicos. Estos subgrupos se exponen en este capítulo.



● **Fig. 97.1** Hallazgos anatomopatológicos en pacientes con vasculitis granulomatosa del SNC.

Presentación en forma de masa

La presentación en forma de masa (M) es una manifestación inusual de la VPSNC que se produce en menos del 5% de los casos. Esta presentación ha llamado la atención tras el informe reciente de una serie de 38 pacientes con una VPSNC confirmada mediante estudio histológico que acudieron con una masa encefálica solitaria[15]. Habitualmente no se prevé el diagnóstico y se confirma después de un examen anatomopatológico ya sea de muestras de biopsia ya sea de la masa extirpada mediante cirugía. Lamentablemente, ninguna característica específica en la evaluación clínica, las pruebas de imagen neurológicas, la angiografía cerebral ni el examen del LCR permite distinguir de forma fiable la VPSNC-M de otras causas más frecuentes de masa encefálica solitaria. El uso de tinciones y cultivos apropiados para excluir micobacterias, hongos u otras infecciones, y los estudios de inmunohistoquímica/reordenamiento génico para excluir una enfermedad linfoproliferativa son esenciales para asegurar el diagnóstico y excluir procesos infecciosos o malignos concomitantes.

Vasculitis amiloide cerebral

La proteína amiloide, en particular el péptido amiloide β, un fragmento de un péptido precursor del amiloide, puede depositarse en el encéfalo y provocar enfermedades que van desde la enfermedad de Alzheimer hasta la angiopatía amiloide cerebral (AAC). La inflamación relacionada con la AAC y la reacción inflamatoria angiocéntrica en la AAC se denomina vasculitis relacionada con el amiloide β (VRAB)[16]. Los pacientes con VRAB tienden a ser más mayores y a tener más alucinaciones y cambios del estado mental que otros pacientes con VPSNC. La RM no distingue entre la VRAB y otras formas de VPSNC, aunque la VRAB tiene mayor incidencia de hemorragia cerebral. La VRAB tiene un mal pronóstico, lo que puede relacionarse con la mayor edad y el mayor número de trastornos asociados.

Vasculitis del sistema nervioso central definida mediante angiografía

La escasa especificidad de la angiografía cerebral constituye un desafío importante en el diagnóstico de la VPSNC. Cuando el diagnóstico de VPSNC se basa en las observaciones angiográficas, hay que llevar a cabo una evaluación exhaustiva para excluir simuladores, especialmente el SVCR[17,18].

La presencia de un patrón inflamatorio del LCR puede respaldar el diagnóstico de un proceso vasculítico, mientras que una concentración normal de proteínas y de glóbulos blancos en el LCR argumentarían en contra del diagnóstico de vasculitis en este contexto.

Presentación en la médula espinal

La presentación en la médula espinal de la VPSNC es un subgrupo inusual en el que solo hay afectación de la médula espinal. El diagnóstico suele hacerse mediante biopsia[19].

Vasculitis primaria del SNC no granulomatosa

En la VPSNC puede haber observaciones anatomopatológicas de infiltración linfocítica en lugar de signos granulomatosos. En esta categoría hay que subrayar la exclusión de causas secundarias de vasculitis del SNC, como enfermedades infecciosas o linfoproliferativas. Hay que realizar siempre una tinción e inmunofenotipificación cuidadosas en esta categoría.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

PUNTOS CLAVE

- El líquido cefalorraquídeo, las pruebas de imagen encefálicas y vasculares, y la biopsia del encéfalo son primordiales en el diagnóstico de la VPSNC y en el proceso de exclusión de otras enfermedades.
- Se encuentra un líquido cefalorraquídeo anómalo en el 80-90% de los pacientes con VPSNC.
- Las alteraciones en la angiografía cerebral son inespecíficas en la VPSNC y pueden verse en una amplia variedad de contextos.
- El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible es un simulador importante de la VPSNC que se caracteriza por cefaleas en trueno, un LCR normal y observaciones anómalas en la angiografía cerebral que se resuelven en menos de 12 semanas.
- Otras entidades importantes en el diagnóstico diferencial de la VPSNC son la infección, la enfermedad linfoproliferativa, las vasculitis sistémicas primarias, las enfermedades del tejido conjuntivo y la enfermedad tromboembólica.

El diagnóstico de la VPSNC es difícil debido a la presentación clínica inespecífica, la falta de pruebas analíticas y radiográficas muy específicas, y la dificultad que supone la obtención del material anatomopatológico.

Pruebas diagnósticas

Hallazgos analíticos

La elevación de los reactantes de fase aguda, la anemia y la trombocitosis no son típicas de la VPSNC y, si están presentes, deben plantear la posibilidad de una vasculitis sistémica primaria o de otra enfermedad subyacente. Hay que realizar pruebas analíticas para excluir enfermedades del tejido conjuntivo y alteraciones tromboembólicas. El estudio de infecciones con cultivos, pruebas serológicas y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa adecuados deben ser dictados por las observaciones clínicas y diagnósticas y los factores de riesgo del paciente.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

El LCR es una herramienta importante en la evaluación de la VPSNC. Aunque las observaciones del LCR son inespecíficas en la VPSNC, su valor es el de excluir otras entidades. La realización de cultivos del LCR, tinciones microbiológicas, estudios citológicos y citometría de flujo adecuados es crucial para excluir enfermedades infecciosas y neoplásicas. La elevación de las concentraciones de proteínas, la pleocitosis linfocítica moderada y, en ocasiones, las bandas oligoclonales y la elevación de la síntesis de IgG caracterizan al LCR en el 80-90% de los pacientes con una VPSNC demostrada en el estudio anatomopatológico[5,20,21]. La mediana del recuento de leucocitos en el LCR es, aproximadamente, de 20 células/µl y la mediana de la concentración de proteínas en el LCR es, aproximadamente, de 120 mg/dl[5,9].

La secuenciación molecular avanzada del LCR se está investigando como un método objetivo para identificar etiologías infecciosas en pacientes con enfermedad neurológica «idiopática»[22].

Evaluación radiológica

La RM es una modalidad sensible para diagnosticar la VPSNC y alcanza un valor del 90-100%[9,23]. Entre las alteraciones están los infartos en el 50% de los pacientes, que suelen afectar a la corteza y a la subcorteza a nivel bilateral[9,24]. Las zonas afectadas son la sustancia blanca subcortical, seguida de la sustancia gris profunda, la sustancia blanca profunda y la corteza cerebral[25]. Las lesiones hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2 son frecuentes, pero inespecíficas, de la VPSNC[26]. Otras anomalías son las lesiones en masa en el 5% de los pacientes[15], el realce leptomeníngeo en el 8% de los casos[9] y las lesiones intracraneales realzadas con gadolinio en alrededor de una tercera parte de los pacientes[9].

Las pruebas de imagen de los vasos cerebrales mediante angiografía con contraste dirigido con catéter o angiografía por resonancia magnética son modalidades importantes en el diagnóstico de la VPSNC. Las zonas alternantes de dilatación y estenosis caracterizan a las observaciones angiográficas de la VPSNC y suelen afectar a los vasos de los dos lados, aunque a veces afectan a vasos aislados[27]. Otras observaciones angiográficas son el afilamiento suave de uno o múltiples vasos. Aunque las angiografías cerebrales pueden visualizar alteraciones en los vasos medianos, tienen una sensibilidad limitada a la hora de detectar anomalías en vasos pequeños menores de 500 µm de diámetro. Aunque la angiografía cerebral tiene valor, su especificidad en el diagnóstico de la VPSNC puede ser tan solo del 25%[28]. Las observaciones angiográficas «típicas» publicadas de la vasculitis son inespecíficas de la VPSNC y pueden encontrarse en la aterosclerosis, la vasculopatía por radiación o el espasmo vascular[27,28]. Además, una angiografía cerebral tiene un escaso valor predictivo positivo en el diagnóstico de la VPSNC, dado que las observaciones angiográficas observadas en el SVCR pueden ser compatibles con las encontradas en la VPSNC[29]. Por ello hay que interpretar con cuidado los estudios vasculares y no considerarlos una prueba de referencia en el diagnóstico de la VPSNC. Se está investigando el uso de la RM de alta resolución con contraste para visualizar las características de la pared vascular de engrosamiento y realce de la pared[30]. Esta técnica prometedora puede permitirnos caracterizar y diferenciar entre la vasculitis del SNC, el SVCR y la aterosclerosis intracraneal. Informes recientes indican que el realce de la pared vascular se produce a una velocidad mucho mayor en la VPSNC que en el SVCR. Necesitamos estudios más extensos para validar estas interesantes observaciones.

Biopsia del encéfalo

Se cree que la biopsia del encéfalo tiene una baja morbilidad y mortalidad en los pacientes con VPSNC[14], y es una parte importante de la evaluación dirigida a confirmar el diagnóstico y excluir simuladores. Cuando se realiza una biopsia del encéfalo, se identifica otro diagnóstico en el 30-40% de los casos[31]. La interpretación de los resultados de la biopsia del encéfalo debe tener en cuenta los posibles falsos resultados negativos debidos al grado de parcheado de la afectación y a la pequeña cantidad de tejido que a menudo puede obtenerse. La observación de una vasculitis en el estudio anatomopatológico no excluye el diagnóstico de infección o neoplasia maligna, y hay que buscar tinciones y marcadores apropiados para llegar a un diagnóstico preciso.

Diagnóstico diferencial

El algoritmo de diagnóstico diferencial de la VPSNC es amplio debido a la falta de características clínicas, analíticas o radiográficas muy específicas (tabla 97.1). Es crucial excluir otras entidades que puedan tener observaciones análogas para confirmar un diagnóstico de VPSNC. Hay que considerar algunas categorías morbosas en particular que merecen una exposición más detallada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 97.1 Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria del SNC

Vasculitis cerebral secundaria

Vasculitis sistémica primaria

Granulomatosis con polivasculitis
Polivasculitis microscópica
Granulomatosis eosinófila con polivasculitis
Panarteritis nudosa
Enfermedad de Behçet

Enfermedad autoinmunitaria sistémica

Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Miositis inflamatoria
Artritis reumatoide
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Otros trastornos inflamatorios multisistémicos

Sarcoidosis
Síndrome de Susac

Infección

Bacteriana
Micobacteriana
Micótica
Vírica
Por protozoos

Neoplasia maligna

Linfoma del SNC
Glioma
Linfoma angiocéntrico
Granulomatosis linfomatoide
Neoplasia maligna metastásica

Trastornos vasoespásticos

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
Exposición a fármacos

Otras enfermedades arteriales

Aterosclerosis
Displasia fibromuscular
Enfermedad de *moyamoya*
Disección

Estados de hipercoagulabilidad

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Púrpura trombocitopénica trombótica

Síndromes similares al accidente cerebrovascular

CADASIL
Enfermedades mitocondriales
Anemia falciforme
Enfermedad de Fabry
Síndrome de Sneddon

Leucoencefalopatías

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Síndrome de la leucoencefalopatía posterior reversible

Hemorragia cerebral

Hipertensiva
Aneurismática
Angiopatía amiloide
Malformación arteriovenosa

Enfermedad embólica

Trombo
Émbolos de colesterol
Mixoma
Endocarditis
Embolia aérea

CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Es importante distinguir el SVCR, el principal simulador de la VPSNC, porque tiene diferentes implicaciones en el tratamiento y el pronóstico (tabla 97.2). El SVCR consiste en un grupo de trastornos caracterizados por cefaleas de comienzo agudo y vasoconstricción cerebral reversible[11]. Estos trastornos abarcan el síndrome de Call-Fleming, la angiopatía inducida por fármacos, la vasculitis con migraña, el ABSNC, la angiopatía puerperal y el vasoespasmo inducido por fármacos. Las características clínicas del SVCR comprenden cefaleas intensas de comienzo agudo, a menudo en trueno, con o sin deficiencias neurológicas, y signos de vasoconstricción cerebral, que es reversible. Las cefaleas suelen ser recurrentes en trueno y pueden precipitarlas el esfuerzo y la tos. El SVCR puede asociarse a accidentes cerebrovasculares (39%), convulsiones tónico-clónicas generalizadas (17%), hemorragias subaracnoideas en la convexidad (34%), hemorragia lobular (20%) y edema encefálico (38%)[18]. El SVCR es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Al contrario que la VPSNC, el análisis del LCR suele ser normal en las personas con SVCR, excepto cuando hay un trastorno o una hemorragia subaracnoidea concomitantes. El diagnóstico del SVCR suele considerarse cuando las pruebas de imagen vasculares cerebrales revelan múltiples zonas de estrechamiento arterial liso o afilado seguidas de segmentos de calibre normal o arterias distendidas. Es típico que el estrechamiento arterial afecte a múltiples arterias intracerebrales y a sus ramas en los dos hemisferios, lo que da lugar a un marcado estrechamiento arterial. El diagnóstico de SVCR se asegura cuando pruebas de imagen vasculares repetidas revelan la reversibilidad de las alteraciones vasculares cerebrales, lo que ocurre a menudo en unas 6-12 semanas y contrasta con las alteraciones angiográficas fijas encontradas en la VPSNC. Carecemos de ensayos controlados para dirigir el tratamiento del SVCR. Se usan antagonistas del calcio para el tratamiento sintomático de las cefaleas, aunque no hay pruebas de que modifiquen la evolución clínica. Algunos expertos prescriben tratamiento con glucocorticoides, aunque no hay pruebas de que mejoren el resultado.

TABLA 97.2 Características clínicas y radiológicas diferenciadoras entre el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y la vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC)

Característica	SVCR	VPSNC
Sexo	Predominio femenino	Predominio masculino
Líquido cefalorraquídeo	Normal	Anómalo
RM normal	10-15%	Muy inusual
Angiografía anómala	100%	40-50%
Patrón de la cefalea	Recurrente en trueno	Progresiva, crónica
Patrón del infarto	De la zona del borde	Pequeños, dispersos
Hemorragia lobular	Frecuente	Sumamente infrecuente
Hemorragia subaracnoidea de la convexidad	Frecuente	Muy infrecuente

SVCR, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; *VPSNC*, vasculitis primaria del SNC.

Vasculitis sistémicas primarias

Las vasculitis sistémicas primarias, como la granulomatosis con polivasculitis (GPV), la polivasculitis microscópica, la granulomatosis eosinófila con polivasculitis (GEPV; síndrome de Churg-Strauss), la panarteritis nudosa o la enfermedad de Behçet, pueden afectar al SNC, lo que conduce a la inflamación y la vasculitis. En la GPV hay afectación del SNC en el 7-11% de los pacientes y se presenta de tres formas: invasión directa del granuloma desde zonas extracraneales, granuloma intracraneal remoto y, pocas veces, debido a una vasculitis del SNC[32]. El diagnóstico de la vasculitis del SNC se establece a menudo sobre la base de las observaciones radiográficas y excluyendo otras causas de deficiencias neurológicas, especialmente la infección[33]. Como en la GPV, el diagnóstico de vasculitis del SNC en la GEPV se presupone a menudo sin ninguna confirmación histológica cuando se excluyen otros simuladores. Las manifestaciones neurooftalmológicas, como la amaurosis fugaz, la parálisis del oblicuo superior, la neuropatía óptica isquémica, la parálisis del cuarto par craneal y las zonas dispersas de infarto retiniano, son presentaciones frecuentes de la vasculitis del

SNC en las personas con GEPV[34,35]. En la enfermedad de Behçet hay afectación del SNC en el 14% de los casos, que se manifiesta como una meningoencefalitis que afecta al tronco del encéfalo y pocas veces como una trombosis e inflamación de los senos venosos durales[36-38]. La evaluación anatomopatológica en la enfermedad neurológica de Behçet muestra habitualmente un infiltrado mononuclear alrededor de los vasos pequeños del encéfalo, incluido el sistema venoso, que no es una observación típica de la VPSNC[39]. La verdadera vasculitis del SNC aparece pocas veces en la enfermedad de Behçet[40].

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

El encéfalo es una diana frecuente en las enfermedades del tejido conjuntivo. En el lupus eritematoso sistémico (LES) se afecta el SNC en el 14-80% de los adultos y en el 22-95% de los niños[41]. Los microinfartos multifocales, la atrofia cortical, los infartos macroscópicos, la hemorragia, la desmielinización isquémica y la desmielinización parcheada similar a la de la esclerosis múltiple son observaciones típicas en el lupus neuropsiquiátrico. La observación microscópica más frecuente en el LES es la microvasculopatía, que se describe como una «vasculitis curada» compatible con hialinización, engrosamiento y formación de trombos[42,43]. La artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo pocas veces afectan al SNC en un patrón vasculítico[44]. La vasculitis del SNC suele aparecer tardíamente en estas enfermedades.

Infecciones

Las infecciones son una de las entidades más importantes que deberían excluirse al considerar la VPSNC. En el marco del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede aparecer una vasculitis, que debuta a menudo como una isquemia cerebral multifocal con signos anatomopatológicos de lesiones linfoproliferativas angiocéntricas[45]. Además, el VIH puede dar lugar a una arteritis granulomatosa[46] o afectar al encéfalo debido a coinfecciones como la sífilis. La infección por *Treponema pallidum* puede afectar a los vasos en el espacio subaracnoideo y provocar una trombosis, una isquemia y un infarto, que pueden parecerse a una VPSNC[47]. Otros microorganismos infecciosos que muestran predilección por el encéfalo son el virus de la varicela-zóster (VVZ). El VVZ afecta al encéfalo bien a través de una afectación de los vasos cerebrales grandes, a menudo en los segmentos proximales de las arterias cerebrales anterior y media en personas inmunocompetentes, bien a través de una afectación de los vasos pequeños en pacientes inmunodeprimidos[48]. Suele obtenerse el antecedente de un exantema provocado por el VVZ, aunque no siempre se produce antes de la afectación del SNC. El diagnóstico de vasculitis por el VVZ se confirma al encontrar ADN del VVZ en el LCR o por la presencia de una relación suero/LCR reducida de IgG frente al VVZ[49]. La tuberculosis que afecta al SNC es una causa importante de vasculitis del SNC en zonas endémicas y hay que tener cuidado de excluirla. La hepatitis C[50], el virus del Nilo Occidental[51], el parvovirus B19[52] y pocas veces el virus del herpes simple[53] pueden causar una vasculitis del SNC. Los citomegalovirus pueden causar una vasculitis del SNC como infección oportunista en personas inmunodeprimidas[54]. Pocas veces la cisticercosis puede afectar a las arterias cerebrales de tamaño mediano[55]. El antecedente de viajes y las exposiciones son características importantes del estudio diagnóstico de los pacientes con sospecha de VPSNC.

Enfermedades linfoproliferativas

La enfermedad linfoproliferativa con predilección por la pared vascular, como la granulomatosis linfomatoide (GL), puede causar una vasculitis del SNC y provocar múltiples infartos corticales pequeños y observaciones anatomopatológicas propias de un linfoma angiodestructivo multifocal angiocéntrico[56]. Es frecuente la infección concomitante por el VIH en la GL y debe excluirse[57]. En escasas ocasiones, la GL se asocia a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el síndrome de Sjögren[58]. Otras enfermedades linfoproliferativas, como el linfoma del SNC y el linfoma intravascular, pueden simular una VPSNC.

Miscelánea

La afectación aterosclerótica de las arterias intracerebrales es frecuente y a menudo hay que tenerla en cuenta en el estudio diagnóstico de una VPSNC. La escasa especificidad de la angiografía cerebral constituye una limitación importante a la hora de diferenciar las causas inflamatorias de otras vasculopatías. Sin embargo, la falta de cambios inflamatorios en el LCR y la presencia de múltiples factores de riesgo de aterosclerosis deben hacernos sospechar una enfermedad aterosclerótica. Hay que excluir cuidadosamente otras entidades, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, los estados de hipercoagulabilidad y las causas tromboembólicas. El estudio diagnóstico de la VPSNC debe incluir el ecocardiograma transesofágico y un perfil de hipercoagulabilidad con el fin de excluir causas tromboembólicas, especialmente en los pacientes que acuden con accidentes cerebrovasculares recidivantes. Otras enfermedades inusuales que simulan las observaciones angiográficas de la VPSNC son la enfermedad de *moyamoya,* la disección de arterias pequeñas, la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, la vasculopatía por radiación y la tromboangitis obliterante[59].

Tratamiento

PUNTOS CLAVE

- No se han realizado ensayos estandarizados relacionados con el tratamiento de la VPSNC.
- Habitualmente, la VGSNC se trata al principio con glucocorticoides y ciclofosfamida.
- El tratamiento de los subgrupos de VPSNC junto con el de la VGSNC se basa en el subgrupo diagnóstico y en la gravedad de la afectación neurológica.

El tratamiento de la VPSNC está guiado por la opinión experta e informes de series de casos, así como la extrapolación de ensayos controlados en la vasculitis sistémica primaria. Hasta la fecha no se han llevado a cabo ensayos controlados que investiguen el tratamiento de la VPSNC. Por ello, no es posible determinar ningún algoritmo terapéutico específico y el tratamiento se basa en el subtipo y en la gravedad neurológica.

Los resultados satisfactorios del tratamiento de la VGSNC con una combinación de ciclofosfamida y glucocorticoides condujeron al uso habitual de este régimen[7]. Generalmente se trata a los pacientes con una combinación de ciclofosfamida y dosis altas de glucocorticoides durante 3-6 meses, mejor 6 meses en nuestra opinión, hasta alcanzar la remisión. Entonces se suspende la ciclofosfamida y se inicia la administración de un fármaco de mantenimiento, siguiendo los mismos principios usados en la vasculitis de vasos pequeños[60]. El tratamiento de mantenimiento suele consistir en azatioprina o micofenolato de mofetilo y pocas veces en metotrexato, dada su baja penetración en el SNC. No se ha definido bien la duración del tratamiento de mantenimiento en la VPSNC.

El tratamiento de otras formas de VPSNC varía mucho. Múltiples factores afectan al régimen terapéutico en la VPSNC atípica y el tratamiento suele individualizarse teniendo en cuenta el grado de deficiencia neurológica y las características del diagnóstico. Todos los tipos de VPSNC se tratan al principio con dosis altas de glucocorticoides y la decisión de añadir otros fármacos inmunodepresores se basa en cada caso individual. La VRAB y la VPSNC-M son dos subgrupos de VPSNC en que se considera la ciclofosfamida desde el comienzo del tratamiento. El uso de inhibidores del TNF o de rituximab en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los pacientes con VPSNC resistentes a los glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores se ha limitado hasta ahora a casos aislados, lo que proporciona pruebas insuficientes de las que extraer conclusiones respecto a su eficacia[61-63].

La falta de respuesta a la ciclofosfamida debe llevar a evaluar un diagnóstico alternativo antes de añadir otro fármaco inmunodepresor.

Evaluar el estado morboso y definir la remisión son pasos cruciales en el curso del tratamiento de la VPSNC. Las deficiencias permanentes que se producen después del acontecimiento inicial de VPSNC no deben considerarse erróneamente una falta de remisión. La enfermedad se considera en remisión cuando se consigue la estabilidad o la mejora de las características clínicas y radiográficas. Hay que obtener RM seriadas para ayudar a evaluar la actividad de la enfermedad. Hay que incorporar al plan terapéutico un tratamiento complementario de prevención de la osteoporosis y profilaxis de infecciones oportunistas.

Evolución

PUNTOS CLAVE

La VPSNC tiene una mortalidad estimada del 10-17%.
Se produce una incapacidad de moderada a grave hasta en el 20% de los pacientes con VPSNC.

En un principio, Cravioto describió la VPSNC como una enfermedad mortal[1], pero después de la descripción del tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida el panorama mejoró. Según artículos recientes, la mortalidad estimada de la VPSNC varía entre el 10 y el 17%[9,64], con un estudio que encontró que la supervivencia se correlacionaba con las primeras observaciones de infartos y lesiones realzadas con gadolinio en la RM[9]. Algunos grupos[9,63] publicaron que el 20% de los pacientes con VPSNC tenían una incapacidad de moderada a intensa evaluada con puntuaciones de incapacidad de Rankin modificadas o con el índice de Barthel, aunque con alguna mejora de las puntuaciones de incapacidad con el tiempo.

Conclusión

Se ha realizado un progreso considerable en nuestro conocimiento de la VPSNC. Nuestra capacidad de reconocer los simuladores de la enfermedad ha aumentado considerablemente nuestra precisión en el diagnóstico de la VPSNC. La identificación de la SVCR en particular ha aclarado muchos de los casos diagnosticados erróneamente de VPSNC. Los avances en el diagnóstico molecular han mejorado nuestra capacidad para descartar cuadros simuladores de infecciones. El diagnóstico y tratamiento eficaces de la VPSNC requiere un equipo multidisciplinario que evalúe las características clínicas, obtenga e interprete las pruebas diagnósticas, y determine el régimen más eficaz para tratar la enfermedad subyacente y minimizar la toxicidad terapéutica.

Hay una gran necesidad de ensayos controlados que ayuden a guiar el tratamiento de los pacientes con VPSNC en sus fases inicial y de mantenimiento. Es necesario un esfuerzo multicéntrico para comprender mejor la patogenia de la VPSNC.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Cravioto H, Feigin I: Noninfectious granulomatous angiitis with predilection for the nervous system, *Neurology* 9:599-609, 1959.
2. McCormick HM, Neubuerger KT: Giant-cell arteritis involving small meningeal and intracerebral vessels, *J Neuropathol Exp Neurol* 17:471-478, 1958.
3. Budzilovich GN, Feigin I, Siegel H: Granulomatous angiitis of the nervous system, *Arch Pathol* 76:250-256, 1963.
4. Moore PM: Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system, *Neurology* 39:167-173, 1989.
5. Calabrese LH, Mallek JA: Primary angiitis of the central nervous system, *Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria, Medicine (Baltimore)* 67:20-39, 1988.
6. Lie JT: Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature, *Hum Pathol* 23:164-171, 1992.
7. Cupps TR, Moore PM, Fauci AS: Isolated angiitis of the central nervous system, *Prospective diagnostic and therapeutic experience, Am J Med* 74:97-105, 1983.
8. Molloy ES, Hajj-Ali RA: Primary angiitis of the central nervous system, *Curr Treat Options Neurol* 9:169-175, 2007.
9. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al: Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients, *Ann Neurol* 62:442-451, 2007.
10. Neel A, Paganoux C: Primary angiitis of the central nervous system, *Clin Exp Rheumatol* 27:S95-S107, 2009.
11. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al: Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes, *Ann Intern Med* 146:34-44, 2007.
12. Birnbaum J, Hellmann DB: Primary angiitis of the central nervous system, *Arch Neurol* 66:704-709, 2009.
13. Calabrese LH: Vasculitis of the central nervous system, *Rheum Dis Clin North Am* 21:1059-1076, 1995.
14. Bai HX, Zou Y, Lee AM, et al: Diagnostic value and safety of brain biopsy in patients with cryptogenic neurological disease: a systematic review and meta-analysis of 831 cases, *Neurosurgery* 77:283-295, 2015.
15. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH: Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system, *Ann Rheum Dis* 67:1732-1735, 2008.
16. Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al: Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, *Ann Neurol* 55:250-256, 2004.
17. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al: The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome, *A prospective series of 67 patients, Brain* 130:3091-3101, 2007.
18. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases, *Arch Neurol* 68:1005-1012, 2011.
19. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al: Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement, *Neurology* 70:2394-2400, 2008.
20. Pou Serradell A, Maso E, Roquer J, et al: Isolated angiitis of the central nervous system, *Clinical and neuropathological study of 2 cases, Rev Neurol (Paris)* 151:258-266, 1995.
21. Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, et al: Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging, *J Rheumatol* 21:1277-1282, 1994.
22. Wilson M, O'Donovan B, Gelfand J, et al: Chronic meningitis investigated via metagenomic next-generation sequencing, *JAMA Neurol* 75(8):947-955, 2018.
23. Calabrese LH: Therapy of systemic vasculitis, *Neurol Clin* 15:973-991, 1997.
24. Hurst RW, Grossman RI: Neuroradiology of central nervous system vasculitis, *Semin Neurol* 14:320-340, 1994.
25. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, et al: CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography, *AJNR Am J Neuroradiol* 20:75-85, 1999.
26. Bekiesinska-Figatowska M: T2-hyperintense foci on brain MR imaging, *Med Sci Monit* 10(Suppl 3):80-87, 2004.
27. Alhalabi M, Moore PM: Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system, *Neurology* 44:1221-1226, 1994.
28. Duna GF, Calabrese LH: Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system, *J Rheumatol* 22:662-667, 1995.

29. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, et al: Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography, *Radiology* 233:878-882, 2004.
30. Obusez EC, Hui F, Hajj-Ali RA, et al: High-resolution MRI vessel wall imaging: spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis, *AJNR Am J Neuroradiol* 35:1527-1532, 2014.
31. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, et al: Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system, *Neurology* 53:858-860, 1999.
32. Nishino H, Rubino FA, Parisi JE: The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis, *Neurology* 43:1334-1337, 1993.
33. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al: Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis, *Medicine (Baltimore)* 85:54-65, 2006.
34. Weinstein JM, Chui H, Lane S, et al: Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis), *Neuro-ophthalmologic manifestations, Arch Ophthalmol* 101:1217-1220, 1983.
35. Vitali C, Genovesi-Ebert F, Romani A, et al: Ophthalmological and neuro-ophthalmological involvement in Churg-Strauss syndrome: a case report, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234:404-408, 1996.
36. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z: Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:608-613, 2003.
37. Al-Araji A, Kidd DP: Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management, *Lancet Neurol* 8:192-204, 2009.
38. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients, *The Neuro-Behcet Study Group, Brain* 122(Pt 11):2171-2182, 1999.
39. Hirohata S: Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease, *J Neurol Sci* 267:41-47, 2008.
40. Zouboulis CC, Kurz K, Bratzke B, et al: Adamantiades-Behçet disease: necrotizing systemic vasculitis with a fatal outcome, *Hautarzt* 42:451-454, 1991.
41. Brey RL: Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 65:194-199, 2007.
42. Ellis SG, Verity MA: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977, *Semin Arthritis Rheum* 8:212-221, 1979.
43. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V: Brain pathology in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 19:732-741, 1992.
44. Neamtu L, Belmont M, Miller DC, et al: Rheumatoid disease of the CNS with meningeal vasculitis presenting with a seizure, *Neurology* 56:814-815, 2001.
45. Montilla P, Dronda F, Moreno S, et al: Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med* 106:166-167, 1987.
46. Yankner BA, Skolnik PR, Shoukimas GM, et al: Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T-lymphotropic virus type III from the central nervous system, *Ann Neurol* 20:362-364, 1986.
47. Kakumani PL, Hajj-Ali RA: A forgotten cause of central nervous system vasculitis, *J Rheumatol* 36:655, 2009.
48. Pierot L, Chiras J, Debussche-Depriester C, et al: Intracerebral stenosing arteriopathies, *Contribution of three radiological techniques to the diagnosis, J Neuroradiol* 18:32-48, 1991.
49. Gilden DH: Varicella zoster virus vasculopathy and disseminated encephalomyelitis, *J Neurol Sci* 195:99-101, 2002.
50. Dawson TM, Starkebaum G: Isolated central nervous system vasculitis associated with hepatitis C infection, *J Rheumatol* 26:2273-2276, 1999.
51. Alexander JJ, Lasky AS, Graf WD: Stroke associated with central nervous system vasculitis after West Nile virus infection, *J Child Neurol* 21:623-625, 2006.
52. Bilge I, Sadikoglu B, Emre S, et al: Central nervous system vasculitis secondary to parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant patient, *Pediatr Nephrol* 20:529-533, 2005.
53. Schmitt JA, Dietzmann K, Muller U, et al: Granulomatous vasculitis—an uncommon manifestation of herpes simplex infection of the central nervous system, *Zentralbl Pathol* 138:298-302, 1992.
54. Koeppen AH, Lansing LS, Peng SK, et al: Central nervous system vasculitis in cytomegalovirus infection, *J Neurol Sci* 51:395-410, 1981.
55. Barinagarrementeria F, Cantu C: Frequency of cerebral arteritis in subarachnoid cysticercosis: an angiographic study, *Stroke* 29:123-125, 1998.
56. Kleinschmidt-DeMasters BK, Filley CM, Bitter MA: Central nervous system angiocentric, angiodestructive T-cell lymphoma (lymphomatoid granulomatosis), *Surg Neurol* 37:130-137, 1992.
57. Katsetos CD, Fincke JE, Legido A, et al: Angiocentric CD3(+) T-cell infiltrates in human immunodeficiency virus type 1-associated central nervous system disease in children, *Clin Diagn Lab Immunol* 6:105-114, 1999.
58. Khanna D, Vinters HV, Brahn E: Angiocentric T cell lymphoma of the central nervous system in a patient with Sjögren's syndrome, *J Rheumatol* 29:1548-1550, 2002.
59. No YJ, Lee EM, Lee DH, et al: Cerebral angiographic findings in thromboangiitis obliterans, *Neuroradiology* 47:912-915, 2005.
60. Molloy ES, Langford CA: Advances in the treatment of small vessel vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am* 32:157-172, 2006.
61. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al: Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment, *Arthritis Rheum* 59:291-296, 2008.
62. De Boysson H, Arquizan C, Guillevin L, et al: Rituximab for primary angiitis of the central nervous system: report of 2 patients from the French COVAC cohort and review of the literature, *J Rheumatol* 40:2102, 2013.
63. Salvarani C, Brown RD Jr, Huston 3rd J, et al: Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: case report, *Neurology* 82:1287-1288, 2014.
64. Hajj-Ali R, Villa-Forte AL, Abou-Chebel A, et al: Long term outcome of patients with primary angiitis of the central nervous system (PACNS), *Arthritis Rheum* 43:S162, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

98

Enfermedad de Behçet

CHRISTINE S. AHN, LINDSAY C. STROWD Y JOSEPH L. JORIZZO

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad de Behçet es una enfermedad crónica multisistémica caracterizada por úlceras orales y genitales y otras manifestaciones sistémicas.
- La fisiopatología es multifactorial e incluye factores ambientales, infecciosos, inmunológicos y genéticos.
- El diagnóstico se establece utilizando los International Criteria for Behçet's Disease, que incluyen úlceras orales, úlceras genitales, lesiones oculares y lesiones cutáneas.
- Las lesiones cutáneas muestran una reacción vascular neutrofílica en el estudio histopatológico.
- El tratamiento se basa en el grado de afectación sistémica y se ha ampliado para incluir agentes diana, como los biológicos.
- El pronóstico es variable, pero la mayoría de los pacientes experimentan un curso crónico de exacerbaciones y remisiones.

Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad autoinflamatoria multisistémica compleja. Descrita originalmente en 1937 por el dermatólogo turco Hulusi Behçet, la EB se caracterizó como un complejo de tres síntomas que incluía úlceras orales recurrentes, úlceras genitales y uveítis[1-5]. Estudios posteriores de esta entidad ampliaron la definición de la EB como una enfermedad multisistémica crónica recidivante con afectación vascular, articular, gastrointestinal, neurológica, pulmonar y cardiaca[5].

Epidemiología

La EB se observa en todo el mundo, con la mayor prevalencia a lo largo de la Ruta de la Seda, que se extiende desde Japón hasta los países de Oriente Medio y el Mediterráneo[4,5]. La prevalencia de EB es más alta en Turquía, con hasta 420 casos por cada 100.000 habitantes, seguida de Irán, Israel, China y Corea[6-8]. La prevalencia más baja de EB se observa en Reino Unido, Alemania, Portugal y EE. UU., con un rango de 0,12 a 6,4 por 100.000 habitantes[5,9]. La media de edad de aparición se encuentra entre la tercera y la cuarta décadas de la vida; la EB se puede observar en niños y adultos mayores de 50 años, aunque en estos pacientes la EB tiende a seguir un curso clínico relativamente benigno. Los hombres y las mujeres pueden verse afectados por igual, aunque algunos estudios epidemiológicos han demostrado un predominio masculino de EB en países de Oriente Medio y el Mediterráneo, y un predominio femenino en Japón y Corea[4]. La EB en los hombres suele seguir una evolución clínica más grave, con mayor morbilidad asociada a la enfermedad, particularmente con afectación vascular[10-12].

Patogenia

El conocimiento actual de la EB sugiere que el trastorno es un proceso autoinmune desencadenado por agentes infecciosos u otros agentes ambientales en individuos genéticamente predispuestos.

Genética

El patrón de herencia de la EB no se comprende completamente, aunque los estudios de agregación familiar sugieren un fuerte componente genético[4]. Las personas con un pariente de primer grado con EB tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y el 31% de los pacientes refieren antecedentes familiares positivos[13,14]. En los niños con un progenitor con EB, las manifestaciones clínicas tienden a aparecer antes. Esto se conoce como *anticipación genética* debido a aumentos progresivos en las repeticiones de nucleótidos a través de generaciones consecutivas[15]. La primera asociación genética descrita en la EB fue un antígeno leucocítico humano (HLA) en la población japonesa[16,17]. El HLA-B51 es un producto dividido de HLA-B5 y la sobrerrepresentación de HLA-B51 se ha asociado con el desarrollo de EB en múltiples estudios. La presencia de HLA-B51 se observa solo en alrededor del 20% de los pacientes con EB, lo que indica que en el desarrollo de esta enfermedad intervienen otros factores genéticos[11]. En una revisión sistemática, los investigadores expusieron la amplia gama de genes con polimorfismos descritos en asociación con la EB, muchos de las cuales codifican proteínas implicadas en la regulación inmunitaria y la inflamación (tabla 98.1)[11].

Los genes HLA y relacionados con HLA están asociados con la propensión a muchas enfermedades autoinmunitarias. Entre ellos, el HLA-B51 es el factor de riesgo genético más importante en la EB, con una razón de probabilidades acumulada de 5,78, que se ha observado en múltiples estudios en diferentes poblaciones de pacientes, como japoneses, chinos, coreanos, italianos, turcos, alemanes, israelíes e iraníes, entre otros[11,18-23]. Se estima que el riesgo atribuible poblacional del HLA-B5/B51 es del 52,2% en el sur de Europa, del 31,7% en el norte de Europa, del 44,4% en Asia Oriental y del 49,9% en Oriente Medio/Norte de África[11,24]. Se cree que el HLA-B51 desempeña un papel en la activación de los neutrófilos; sin embargo, por sí solo es insuficiente para explicar la constelación de hallazgos observados en la EB. El HLA-A26 también se asocia con mayor propensión a la EB, así como a una mayor prevalencia de uveítis posterior en pacientes coreanos con EB y mal pronóstico visual en pacientes japoneses con uveítis asociada a EB[11,25,26]. Otros genes relacionados con el HLA incluyen la *aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático (ERAP1),* que se ha observado que confiere riesgo de EB en cohortes turcas, chinas y españolas, y el *gen A relacionado con la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA),* un gen HLA que funciona en la activación inmunitaria que está estrechamente asociado con la

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 98.1 Genes asociados con la enfermedad de Behçet

Categoría	Gen	
HLA	HLA-B51 HLA-B15 HLA-B18 HLA-B27 HLA-B35 HLA-B49 HLA-B57 HLA-B58	HLA-A2 HLA-A3 HLA-A24 HLA-A26 HLA-A30 HLA-A31
Genes relacionados con HLA	CIITA ERAP1 MICA	
Genes de la familia IL	IL-10 IL-12A IL-34R-IL-12RB2 IL-23R	
Genes implicados en la inflamación y la autoinmunidad	MEFV IRF8 TNFAIP3 REL TLR4 TLR2 NOD1 NOD2 CCR1 CC1/CCR3 GIMAP1 GIMAP2 GIMAP4 KLRC42	
Genes implicados en la activación de la transcripción de la regulación inmunológica	STAT4 NCOA5 FOXP3	
Miscelánea	PSORS1C1 FUT2 UBAC2 SUMO4 ADO-EGR2 CEBPB-PTPN1 JPKL-CNTN5	

HLA, antígeno leucocítico humano.

Adaptado de Deng Y, Zhu W, Zhou X: Immune regulatory genes are major genetic factors to Behçet disease: systematic review. *Open Rheumatol J* 12:70-85, 2018.

incidencia de EB en cohortes españolas y japonesas[27-32]. En un análisis, se pensó que una variante de ERAP1 confería susceptibilidad a sufrir la EB a través de interacciones con la proteína HLA-B51, y en estudios funcionales, la expresión de *ERAP1* en pacientes con EB activa fue menor que en controles sanos[27,33]. Algunos alelos de *MICA* se han asociado con complicaciones menos graves y una correlación negativa con lesiones oculares e iridociclitis[34].

Los genes de la familia de la interleucina (IL), como IL-10, IL-12, IL-23R e IL-12RB2, también se han implicado en la propensión a sufrir la EB mediante la identificación de polimorfismos de nucleótido único asociados con la EB mediante estudios de asociación pangenómicos (EAP)[35-39]. Los polimorfismos de la proteína de la *fiebre mediterránea (MEFV),* implicados en la inflamación y la inmunidad innata, también se han identificado como factores de riesgo de la EB. El *MEFV* está relacionado con la fiebre mediterránea familiar, otra enfermedad inflamatoria crónica que se observa con alta prevalencia en poblaciones de Oriente Medio y el Mediterráneo[40-44].

Otros genes asociados con la EB incluyen el *transductor de señal* y el *activador de la transcripción 4,* el *coactivador del receptor nuclear 5* y la *caja de la cabeza de horquilla P3,* que son factores de transcripción involucrados en la regulación y diferenciación de las células T colaboradoras y células NK[45-47]. Se ha observado que el *gen candidato 1 de susceptibilidad a la psoriasis 1,* originalmente identificado como un factor de riesgo para la psoriasis y la artritis psoriásica, tiene un vínculo compartido con otras afecciones reumatológicas con un componente de autoinmunidad, como la esclerodermia, la enfermedad de Crohn y la EB[48].

Con el uso de los EAP, se ha ampliado el conocimiento de los polimorfismos de genes asociados a la EB. Sin embargo, la patogenia de la EB continúa siendo compleja y de naturaleza multigénica. Existen informes contradictorios de asociaciones de genes que varían entre diferentes cohortes de pacientes y etnias, lo que destaca la necesidad de esclarecer más estas relaciones. Además, algunos polimorfismos genéticos específicos al parecer tienen algunas implicaciones de pronóstico clínico en los pacientes con EB.

Mecanismos inmunológicos

La activación del sistema inmunológico y la expresión aumentada de citocinas proinflamatorias desempeñan un papel clave en la patogenia de la EB. Los principales linfocitos implicados en la EB son los linfocitos T y son clave las subpoblaciones de linfocitos T γδ, T citotóxicos, Th1, T reguladores (Treg) y Th17[8,49-52]. En la inmunidad de las mucosas, los linfocitos T γδ actúan como la primera línea de defensa. Originalmente, se pensaba que los linfocitos T γδ eran el principal linfocito T involucrado en los mecanismos inmunológicos de la EB, ya que se ha observado un aumento de la activación y la acumulación de estas células en los sitios de inflamación[8,52-54]. Sin embargo, se ha implicado una mayor activación de linfocitos T NK, linfocitos Th1 y, más recientemente, de linfocitos Th17[4,8,55,56]. Se ha observado un aumento del número de linfocitos NK activados y de la producción de citocinas Th1 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral [TNF], interferón γ [IFN-γ]) en la sangre periférica de pacientes con EB, así como en las úlceras orales y genitales de pacientes con EB y en lesiones gastrointestinales. Los datos actuales han relacionado la activación de los linfocitos Th17 y la producción de IL-17 con la actividad de la EB. Se ha observado un aumento de los niveles séricos de IL-17, IL-23 e IFN-γ en los pacientes con EB. Los niveles séricos más altos de IL-17 se detectan en pacientes con uveítis activa, úlceras orales, úlceras genitales y síntomas articulares[4,8,57].

También se conoce que los factores endoteliales desempeñan un papel en la patogenia de la EB. La disminución de los niveles de prostaciclina en el suero de los pacientes con EB y el aumento de las concentraciones de óxido nítrico en el suero, el líquido sinovial y el humor acuoso de los pacientes con EB indican disfunción endotelial[58,59]. Las células endoteliales, que mantienen la integridad de la luz del vaso, son uno de los principales objetivos en la EB, y su activación conduce a inflamación y trombosis vascular[8,51].

Otros factores inmunológicos que se cree que desempeñan un papel en la EB son las proteínas de choque térmico (HSP, *heat shock proteins*) y las alteraciones en la actividad de los neutrófilos y macrófagos[60]. Las HSP pueden desencadenar respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas en los pacientes con EB. Las HSP transfieren péptidos antigénicos a las células presentadoras de antígenos (CPA) que se reconocen como antígenos endógenos, lo que lleva a la activación de la respuesta inmunitaria innata y la estimulación de Th1. Las HSP pueden aumentar la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular por las células T, lo que contribuye al daño de las células endoteliales y a la vasculitis[4,61].

Los neutrófilos en los pacientes con EB muestran un aumento de la fagocitosis, la producción de superóxido, la quimiotaxis y la pro-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ducción de enzimas lisosomales[62-64]. Las CPA estimulan la activación de los neutrófilos anormales, que estimulan la respuesta Th1, mientras que las células Th17 contribuyen a la estimulación de la respuesta inflamatoria de los neutrófilos[6,8,65]. Las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como IFN-γ, TNF e IL-8 contribuyen al estado de sensibilización de los neutrófilos en la EB[8,49]. El aumento de la actividad de los neutrófilos conduce a una lesión tisular en forma de reacción vascular neutrofílica, que se observa en lesiones como las aftas, las lesiones cutáneas pustulosas y las lesiones de tipo eritema nudoso. En consecuencia, en el estudio histológico de las lesiones cutáneas de EB y en las lesiones venosas y arteriales se encuentran infiltrados de neutrófilos. La regulación a la baja de los linfocitos Treg en pacientes con EB suprime las respuestas de los linfocitos T específicos de antígeno, lo que puede contribuir a la tolerancia inmunitaria[62,66].

Infección

Las exposiciones ambientales contribuyen al desarrollo de la EB. Se han identificado infecciones bacterianas y virales como posibles desencadenantes ambientales de la EB, como *Streptococcus sanguis* y el virus del herpes simple (VHS) tipo 1, aunque no se han aislado organismos específicos de manera coherente[8]. Las infecciones estreptocócicas se han implicado después de observaciones de concentraciones más altas de *S. sanguis* en la flora oral de pacientes con EB, mayor incidencia de infecciones como amigdalitis y caries dental, y el beneficio terapéutico de los antibióticos sobre los síntomas mucocutáneos y artríticos[8,67]. Otras bacterias como *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Mycoplasma fermentans* y *Helicobacter pylori* también se han identificado como posibles desencadenantes mediante la activación de linfocitos.

El VHS-1 se ha detectado en la saliva, las úlceras intestinales y las úlceras genitales mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes con EB en comparación con controles sanos. Además, se desarrolló un modelo de ratón con un cuadro similar a la EB después de la inoculación de ratones con VHS y demostró secuencias de ADN de VHS en las lesiones cutáneas y gastrointestinales. No existe una comprensión clara del papel de los agentes infecciosos como factores etiológicos específicos, pero algunos plantean la hipótesis de que la infección puede desencadenar una activación y función inmunológica aberrante[8].

Características clínicas

Manifestaciones mucocutáneas

La EB se consideró originalmente una afección principalmente dermatológica, con la tríada clásica de síntomas que incluyen úlceras orales recurrentes, úlceras genitales y uveítis. Las aftas orales (fig. 98.1) de la EB son, a menudo, la característica inicial y se consideran un criterio mayor de EB. Ocurren con mayor frecuencia en los labios, la mucosa bucal, la lengua y el paladar blando, y se desarrollan en grupos de tres a diez o más lesiones, aunque pueden ocurrir lesiones individuales. Las aftas comienzan como pápulas, vesículas o pústulas eritematosas, que progresan rápidamente a úlceras superficiales con bordes enrollados y una base necrótica pseudomembranosa de color gris a amarillo con eritema circundante. Pueden curarse espontáneamente sin dejar cicatrices importantes a lo largo de un periodo de semanas, pero cursan con dolor y a menudo interfieren con la alimentación, la bebida, el habla y la higiene bucal[9]. Si bien parecen idénticas a las úlceras aftosas, las úlceras orales deben reaparecer tres o más veces en un periodo de 12 meses para cumplir con los criterios de diagnóstico de la EB. Las úlceras genitales de la EB tienen un aspecto similar a las lesiones orales, pero pueden ser más profundas y mostrar mayor tendencia a la cicatrización (fig. 98.2). Son más frecuentes en el escroto y el pene en los hombres y la vulva o la mucosa vaginal en las mujeres y se asocian con dolor intenso, dispareunia, estenosis y fístulas. La infección por VHS debe descartarse mediante cultivo viral o PCR

● **Fig. 98.1** (A) Aftas orales en el labio. (B) Aftas orales en la lengua. (Foto por cortesía del Dr. Mehmet Salih Gurel, Estambul, Turquía.)

antes de que se consideren un criterio de diagnóstico menor de EB. También se pueden observar aftas extragenitales hasta en el 6% de los pacientes con EB. Se encuentran con mayor frecuencia en las nalgas y la región anogenital, pero también pueden aparecer en los muslos, el tronco, las axilas y la mama (fig. 98.3). Estas lesiones son dolorosas y suelen curar con cicatrices[6,68].

Otras manifestaciones cutáneas de la EB son lesiones de patergia cutánea, lesiones similares al eritema nudoso, lesiones similares al síndrome de Sweet, lesiones similares al pioderma gangrenoso, lesiones papulopustulosas y tromboflebitis superficial (tabla 98.2). La reacción de *patergia* se refiere a una reacción de hipersensibilidad al traumatismo cutáneo. En el lugar del traumatismo aparece una pápula o pústula con eritema circundante en un plazo de 24 a 48 h (fig. 98.4). La prueba de patergia se realiza mediante la creación de una punción oblicua de 5 mm en la piel del antebrazo con una aguja de calibre de 20 a 25G, evaluando a las 24 y 48 h la aparición de una reacción (pápula >2 mm de tamaño). La sensibilidad de la prueba de patergia en la EB es, aproximadamente, del 60% y la especificidad del 87%, aunque estudios recientes han demostrado una menor sensibilidad. La prueba de patergia se considera opcional en el sistema de puntuación de los International Criteria for BD[6,9].

Las lesiones papulopustulosas son un hallazgo cutáneo común en la EB, observado en el 30-96% de los pacientes en algunos estudios. A menudo se localizan en el tronco y con mayor frecuencia en los hombres. Parece que son más frecuentes en pacientes con síntomas artríticos concomitantes. También se observan lesiones de tipo eritema nudoso en el 15-78% de los pacientes, particularmente en pacientes más jóvenes con EB y con mayor frecuencia en mujeres. Por lo general, ocurren en la parte anterior de las piernas, pero también pueden ocurrir en el

● **Fig. 98.2** Aftas genitales con base pseudomembranosa amarilla. (Foto por cortesía del Dr. Mehmet Salih Gurel, Estambul, Turquía.)

● **Fig. 98.3** Aftas extragenitales en la parte medial del muslo. (Foto por cortesía del Dr. Mehmet Salih Gurel, Estambul, Turquía.)

muslo, la región de los glúteos, los brazos, la cabeza y el cuello. Los hallazgos cutáneos menos comunes en la EB incluyen otras *dermatosis* denominadas *neutrofílicas,* como las lesiones similares al síndrome de Sweet (fig. 98.5) y las lesiones similares al pioderma gangrenoso, las lesiones similares a los sabañones, el eritema multiforme y el fenómeno de Raynaud.

Manifestaciones oftalmológicas

La afectación ocular se observa en el 40-60% de los pacientes con EB, aunque con mayor frecuencia en hombres y en pacientes más jóvenes. Las características oftalmológicas ocurren con mayor frecuencia en los primeros años de aparición, pero no suelen ser un síntoma de presentación. La afectación ocular puede manifestarse como uveítis anterior o posterior, o panuveítis bilateral, y con menos frecuencia como iridociclitis, queratitis, episcleritis, vitritis, oclusión venosa retiniana y neuritis óptica (v. tabla 98.2)[6,69-72]. La afectación ocular es una fuente de morbilidad importante en la EB, ya que las crisis recurrentes pueden provocar cataratas y glaucoma, y pueden causar ceguera. La evaluación oftalmológica cuidadosa y el seguimiento son fundamentales en el tratamiento de los pacientes con EB[73-75].

Manifestaciones vasculares

Se observa tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda hasta en el 40% de los pacientes con EB (v. tabla 98.2). La tromboflebitis superficial se encuentra con mayor frecuencia en la tibia medial y se caracteriza por nódulos subcutáneos eritematosos dolorosos a la palpación. La tromboflebitis se puede confundir con el eritema nudoso, pero se puede distinguir mediante ecografía. La afectación vascular de la EB se observa con mayor frecuencia en hombres y en pacientes más jóvenes. La afectación arterial es menos común; sin embargo, el aneurisma de la arteria pulmonar es una complicación potencial con una morbimortalidad importante[6,76].

Manifestaciones articulares

Las manifestaciones osteomusculares más frecuentes de la EB son la artritis y la artralgia, que se observan hasta en el 60% de los pacientes. La artritis que se observa en la EB es generalmente no erosiva, inflamatoria, simétrica o asimétrica, oligoarticular o monoarticular, aunque pueden existir formas poliarticulares. Las articulaciones más comúnmente afectadas son las rodillas, los codos, las muñecas y las manos. El análisis del líquido sinovial revela la formación de coágulos de mucina y hallazgos inflamatorios de sinovitis inespecífica[77]. La artritis generalmente no causa deformidad articular, pero en raras ocasiones la artritis poliarticular crónica puede parecer una artritis reumatoide. Existe mayor incidencia de afectación articular en presencia de lesiones cutáneas papulopustulosas[6,78,79].

Otras manifestaciones sistémicas

La afectación del sistema nervioso central (SNC), que se observa en el 5-10% de los pacientes con EB, es más común que la afectación del sistema nervioso periférico. Las manifestaciones más comunes son síndromes del tronco encefálico o de la vía corticoespinal (también conocida como *enfermedad de neuro-Behçet*), trombosis del seno venoso, aumento de la presión intracraneal, síntomas conductuales aislados y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 98.2 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet

		Incidencia
Mucocutáneas	Aftas orales	86-100%
	Aftas genitales	57-93%
	Aftas extragenitales	3-6%
	Lesiones parecidas al eritema nudoso	15-78%
	Lesiones papulopustulosas	30-96%
	Patergia	
Oculares	Uveítis anterior/posterior Panuveítis Iridociclitis Queratitis Epiescleritis Vitritis Neuritis óptica Oclusión de vena retiniana	40-60%
Vasculares	Tromboflebitis superficial Trombosis venosa profunda	30-40%
	Aneurisma arterial	3-12%
Neurológicas	Afectación del SNC Afectación del sistema nervioso periférico	3-25%
Gastrointestinales	Diarrea crónica Ulceración mucosa	3-26%
Osteomusculares	Artritis Artralgia	45-60%

SNC, sistema nervioso central.

● **Fig. 98.4** Prueba de patergia positiva con desarrollo de pápulas y pústulas en el lugar de la punción en un paciente con enfermedad de Behçet. (Foto por cortesía del Dr. Mehmet Salih Gurel, Estambul, Turquía.)

cefalea aislada. La afectación del parénquima o del tronco encefálico se asocia con un peor pronóstico en estos pacientes[6,80-82].

La afectación gastrointestinal en la EB se caracteriza por inflamación de las mucosas y úlceras que se asemejan a las aftas orogenitales. Ocurren con mayor frecuencia en la región ileocecal, el colon y el esófago. Las aftas grandes pueden provocar la perforación de la mucosa gastrointestinal. Los síntomas de presentación son disfagia, dolor abdominal, diarrea y melena. Es importante distinguir la EB de la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que las manifestaciones gastrointestinales y cutáneas de la EB se superponen considerablemente con las de la enfermedad inflamatoria intestinal[83]. La trombosis de la vena hepática es una complicación grave potencial de la EB, que puede conducir a la obstrucción del flujo de salida venoso hepático y al síndrome de Budd-Chiari[84].

La afectación cardiaca es infrecuente en la EB, con pocos casos descritos de infarto de miocardio, pericarditis, endocarditis, lesiones valvulares y vasculitis coronaria[6,76].

● **Fig. 98.5** Lesiones de la mano similares a las del síndrome de Sweet, con placas edematosas eritematosas, dolorosas y firmes. (Foto por cortesía del Dr. Mehmet Salih Gurel, Estambul, Turquía.)

Diagnóstico

La EB es un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico diferencial de las úlceras orales y genitales de la EB puede ser extenso, pero se debe considerar dicho diagnóstico si se han excluido otras causas de aftosis compleja. La aftosis compleja se puede dividir en aftosis primaria idiopática y aftosis secundaria. La aftosis secundaria compleja se observa en pacientes con algunas deficiencias vitamínicas, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sweet, síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical) y tras exposición a medicamentos o alimentos. Otros imitadores de las lesiones ulcerosas de la EB incluyen las infecciones por el VHS, la artritis reactiva, la sífilis, las enfermedades ampollosas inmunitarias y el síndrome MAGIC (úlceras bucales y genitales con inflamación de cartílagos). Aunque no es requerido por los criterios diagnósticos, el diagnóstico de EB debe incluir los estudios serológicos y las pruebas de imagen necesarias para excluir estas otras entidades patológicas.

Criterios de diagnóstico

Los médicos y los investigadores deben basarse en criterios clínicos porque no existen hallazgos de laboratorio patognomónicos. En 1990, el International Study Group para la EB creó criterios de diagnóstico para ayudar a guiar a los médicos. En 2006, se revisaron los International Criteria for Behçet Disease (ICBD) para incluir la afectación vascular. La versión más actual de los ICBD requiere un criterio mayor y dos menores en ausencia de otras explicaciones clínicas. El criterio principal es la ulceración oral recurrente más de tres veces en un periodo de 12 meses y los criterios menores incluyen las úlceras genitales recurrentes, las lesiones oculares, las lesiones cutáneas y la positividad de la prueba de patergia (tabla 98.3). Los ICBD incluyen un sistema de puntuación que otorga dos puntos a la presencia de aftosis oral, aftosis genital y lesiones oculares, y un punto para otras lesiones cutáneas, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares. Una puntuación total de cuatro o más respalda el diagnóstico de EB. Se ha descrito que la

TABLA 98.3 Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Behçet

Grupo de estudio internacional de la enfermedad de Behçet	Criterios internacionales de la enfermedad de Behçet
El diagnóstico se establece por la presencia de un criterio mayor y dos menores en ausencia de otras explicaciones clínicas	Diagnóstico establecido por una puntuación ≥4
Criterio mayor • Ulceración oral recurrente (ulceración herpetiforme o úlcera aftosa menor o mayor que recidiva ≥3 veces en un periodo de 12 meses)	Dos puntos cada uno • Aftosis oral • Aftosis genital • Lesiones oculares
Criterios menores • Ulceración genital recurrente • (ulceración aftosa o cicatrices) • Lesiones oculares (uveítis anterior, uveítis posterior, vasculitis retiniana) • Lesiones cutáneas (eritema nudoso, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulosas, nódulos acneiformes en pacientes postadolescentes) • Prueba de patergia positiva	Un punto cada uno • Lesiones cutáneas • Manifestaciones neurológicas • Manifestaciones vasculares • Prueba de patergia positiva

Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 335:1078-1080, 1990[85a].

International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:338-347, 2014[85].

sensibilidad de este sistema de puntuación es del 94% y la especificidad del 92%. Aunque no se requiere la prueba de patergia, si se realiza y es positiva, se puede asignar un punto adicional[9,85].

Los criterios de O'Duffy-Goldstein exigen la presencia de aftas orales más, al menos, dos de las siguientes: aftas genitales, sinovitis, uveítis posterior, vasculitis pustulosa cutánea y meningoencefalitis. Los pacientes que solo muestran dos de estas manifestaciones, siendo una de ellas las aftas orales recidivantes, se considera que tienen una forma incompleta de la EB. Además, la inclusión de lesiones acneiformes en los criterios ICBD debe considerarse con precaución, ya que las lesiones acneiformes son un hallazgo común e inespecífico que se observa tanto en adolescentes como en adultos. Es importante la confirmación histológica en función de los vasos de las lesiones acneiformes para excluir el acné vulgar o la rosácea. Además de los criterios ICBD, se recomienda la aplicación de los criterios de O'Duffy-Goldstein para excluir a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y artritis enteropática.

Histopatología

La evaluación histopatológica de las úlceras orales y genitales demuestra los mismos hallazgos que la aftosis compleja, que presenta ulceración y tejido de granulación con un infiltrado inflamatorio mixto subyacente compuesto por linfocitos, histiocitos, neutrófilos y, en ocasiones, trombos dentro de los vasos. En la inmunofluorescencia directa, puede observarse el depósito de inmunoglobulina (Ig) M, IgG, C3 y fibrina, compatible con una vasculitis por inmunocomplejos[6,67]. Las tinciones para VHS, bacterias acidorresistentes y hongos deben ser negativas.

Las lesiones papulopustulosas de la EB demuestran un infiltrado dérmico difuso de neutrófilos, linfocitos e histiocitos, que puede acompañarse de hallazgos de vasculitis cutánea de vasos pequeños. La vasculitis de vasos pequeños se caracteriza por infiltrados neutrófilos, cariorrexis y extravasación de eritrocitos que rodean las paredes capilares dérmicas, con o sin necrosis fibrinoide. En casi todas las lesiones tempranas se observa una infiltración importante de neutrófilos, así como en la reacción de patergia cutánea[6]. La ulceración epidérmica o la formación de pústulas es variable, dependiendo del estadio de la lesión[86].

Las muestras de biopsia de membranas sinoviales revelan una reacción neutrofílica con células plasmáticas y linfocitos ocasionales. El recuento de leucocitos en el líquido sinovial oscila entre 300 y 36.200 células/mm^3, con predominio de neutrófilos y concentraciones normales de glucosa[77].

Tratamiento

La evaluación inicial y el manejo de los pacientes con EB requieren un enfoque multidisciplinario. Además del tratamiento dermatológico, deben participar otras especialidades en el manejo de la posible afectación oftalmológica, neurológica, gastrointestinal, urogenital y pulmonar. El tratamiento de la EB depende de los sistemas de órganos involucrados y la gravedad de la afectación, la frecuencia de las recurrencias, la duración de la enfermedad, la edad al inicio de la enfermedad y el sexo. Debido al curso crónico de la EB, el objetivo del tratamiento es reducir o prevenir las recurrencias, prevenir el daño orgánico irreversible y mejorar la calidad de vida. Los agentes inmunomoduladores e inmunosupresores son los pilares del tratamiento, aunque hay una falta general de ensayos clínicos controlados aleatorizados grandes para guiar el tratamiento de la EB.

Enfermedad mucocutánea

Para el tratamiento de la enfermedad mucocutánea localizada o leve, los corticoides tópicos y los inmunomoduladores tópicos se utilizan con mayor frecuencia.

Los corticoides tópicos han demostrado su eficacia en disminuir el dolor y la duración de las úlceras orales y genitales. El pimecrolimús, un inhibidor tópico de la calcineurina, se ha estudiado solo y en combinación con colchicina oral para el tratamiento de las úlceras genitales. En un estudio, el pimecrolimús tópico fue eficaz en reducir la duración de las úlceras, mientras que, en otro estudio, disminuyó la gravedad del dolor, pero el periodo de recuperación de las lesiones no se redujo considerablemente[87,88]. Otros agentes tópicos pueden ser útiles junto con los corticoides e inmunomoduladores tópicos. Los lavados antiinflamatorios, como el hidrocloruro de benzidamina y el gel de prostaglandina E2 tópico (0,3 mg) dos veces al día pueden ayudar a disminuir el dolor, y la prostaglandina E2 tópica ayuda a prevenir la formación de nuevas aftas según un estudio[89,90]. Los agentes antimicrobianos y antisépticos pueden ayudar a reducir la carga antimicrobiana y algunos agentes proporcionan un beneficio adicional mediante efectos antiinflamatorios. El gel de clorhexidina o los enjuagues bucales con Listerine®, triclosán, tetraciclina o minociclina han sido útiles para reducir el dolor en las aftas bucales. El sucralfato tópico es eficaz para crear una barrera protectora, reducir el dolor y reducir potencialmente la duración de la enfermedad. Los anestésicos tópicos, como la lidocaína al 2-5%, la mepivacaína al 1,5%, la tetracaína al 0,5-1% en gel y el nitrato de plata, también se utilizan para disminuir el dolor. Otras modalidades terapéuticas utilizadas para el tratamiento localizado incluyen los láseres de CO_2 y Nd:YAG[91-101].

La adición de colchicina oral, en dosis de 0,6 a 2,4 mg al día, puede disminuir el tamaño y la frecuencia de las aftas orales y genitales[102,103]. La dapsona (de 50 a 150 mg/día) es un tratamiento alternativo para las úlceras orales y genitales, ya sea sola o en combinación con colchicina[104,105]. Apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 utilizado por vía oral para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se ha estudiado en un ensayo aleatorizado controlado con placebo en pacientes con EB con afectación mucocutánea activa y sin afectación de órganos importantes. En este estudio, se observó una reducción importante del número de úlceras orales y el dolor asociado a las 12 semanas de tratamiento. En comparación con el grupo que recibió placebo, más pacientes tratados con apremilast obtuvieron una respuesta completa sin úlceras o una respuesta parcial con una reducción mínima del 50% en el número de úlceras. La actividad general de la enfermedad y la calidad de vida también mejoraron entre los pacientes tratados con apremilast. El efecto adverso más común asociado con apremilast fueron los síntomas gastrointestinales, de manera similar a lo que se ha demostrado en ensayos de psoriasis y artritis psoriásica[106]. En 2019, la FDA aprobó apremilast (30 mg dos veces al día) para el tratamiento de la EB.

En pacientes con enfermedad mucocutánea grave en los que han fracasado los tratamientos localizados o conservadores descritos anteriormente, se utilizan otros agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores. Los corticoides sistémicos a menudo se administran en ataques agudos para suprimir la inflamación. Sin embargo, los corticoides no son efectivos para prevenir las recaídas y no son sostenibles como terapia a largo plazo debido a los efectos adversos asociados con el uso crónico. Por tanto, normalmente se combinan con un agente inmunosupresor ahorrador de corticoides, como azatioprina (2,5 mg/kg/día), ciclosporina (3-5 mg/kg/día), talidomida (100 mg/día) o metotrexato. Otros agentes que pueden usarse son pentoxifilino (400 mg tres veces al día) e isotretinoína en dosis bajas (20 mg/día).

Debido al mayor conocimiento de los mecanismos inmunológicos de la EB, las terapias biológicas cada vez se utilizan más para el tratamiento de la enfermedad mucocutánea grave o recalcitrante. Las terapias anti-TNF infliximab y adalimumab son de eficacia variable para el tratamiento de lesiones mucocutáneas de la EB. El etanercept (25 mg/día dos veces por semana) es el único agente anti-TNF que ha demostrado eficacia en la supresión de las lesiones cutáneas de la EB en un ensayo clínico aleatorizado[107]. Los agentes anti-IL-1 que han sido eficaces en algunas publicaciones son anakinra (anti-IL-1R) y canakinumab (anti-IL-1β), aunque en un estudio las úlceras orales y genitales fueron el único componente de la EB que fue resistente al tratamiento con anakinra. Secukinumab, un antagonista de IL-17, se estudió en un pequeño estudio preliminar para el tratamiento de la EB mucocutánea y articular resistente. En este estudio, un paciente fue tratado con 300 mg/mes y todos los demás pacientes fueron tratados con 150 mg/mes. El paciente tratado con 300 mg/mes alcanzó una respuesta completa en 3 meses. Los resultados en los pacientes que recibieron 150 mg/mes fueron variables: un paciente alcanzó una respuesta completa, un paciente logró la respuesta y luego recidivó, y dos pacientes no lograron una respuesta completa. Cuando se cambió a los pacientes a una dosis de 300 mg/mes, todos alcanzaron una respuesta completa en 3 meses. Estos hallazgos contrastaban con estudios previos que habían demostrado una respuesta limitada[108].

Enfermedad sistémica

Los pacientes con enfermedad sistémica requieren tratamiento inmunosupresor, sobre todo para prevenir la morbilidad y mortalidad resultantes de la enfermedad no tratada. Los corticoides sistémicos se utilizan a menudo como medidas de primera línea, pero generalmente en combinación con un fármaco inmunosupresor adicional como la azatioprina, el IFN-α, la ciclosporina, la ciclofosfamida o el clorambucilo.

Para las manifestaciones oculares de la EB, la azatioprina se ha considerado la terapia ahorradora de corticoides de primera línea. La evidencia reciente apoya el uso de agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) como terapia ahorradora de corticoides de primera o segunda línea para los pacientes con enfermedad oftalmológica. En dos grandes ensayos no controlados que estudiaron el infliximab para la uveítis recalcitrante en la EB, los pacientes experimentaron una mejora importante en la agudeza visual después de iniciar el tratamiento con infliximab.

En pacientes con afectación vascular, la terapia inmunosupresora es el pilar del tratamiento y se recomienda un tratamiento agresivo debido a la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad vascular no controlada en la EB. Las manifestaciones neurológicas de la EB se tratan por lo general con una combinación de corticoides y otros agentes inmunosupresores, como azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato y ciclofosfamida. Sin embargo, cuando los agentes de primera línea son ineficaces o mal tolerados, se pueden utilizar fármacos anti-TNF o IFN-α como tratamientos alternativos. También se ha descrito que otros agentes biológicos, como tocilizumab, anakinra y canakinumab, mejoran eficazmente los síntomas de la neuro-EB[109,110]. Para la afectación gastrointestinal, los fármacos anti-TNF parecen ser los más útiles, habiéndose observado buenos resultados con adalimumab[109,111,112].

Pronóstico

La evolución de la EB es variable y se caracteriza por recaídas y remisiones. El diagnóstico puede ser difícil y puede llevar a un retraso en el diagnóstico después de la presentación inicial de las lesiones mucocutáneas. Las principales causas de morbilidad y discapacidad son la afectación ocular y la enfermedad neurológica. En general, el pronóstico ha mejorado en las últimas décadas con el uso de medidas terapéuticas más agresivas. La tasa de mortalidad varía según las cohortes de estudio. En Turquía se han descrito tasas de mortalidad más altas (hasta del 9,8%), relacionadas con muerte súbita por complicaciones vasculares o enfermedad de grandes vasos (44%) y afectación del SNC (12%)[113,114]. Tras el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, se han probado fármacos inmunomoduladores más modernos en el tratamiento de la EB. Sobre la eficacia de estos agentes existen datos contradictorios y la mayoría de los estudios presentan limitaciones por el pequeño número de pacientes y la baja incidencia en la población. Los ensayos clínicos controlados más grandes ayudarán a la creación de algoritmos de tratamiento y potencialmente mejorarán el acceso a terapias más novedosas.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Behçet H: Uber rezidivierende Aphthose durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge, und an den Genitalien, *Dermatol Wochenschr* 105:1152-1157, 1937.
2. Katzenellenbogen I: Recurrent aphthous ulceration of oral mucous membrane and genitals associated with recurrent hypopyon iritis (Behcet's syndrome), *Br J Dermatol Syph* 58:161-172, 1946.
3. Curth HO: Triple symptom complex of Behcet, *Arch Derm Syphilol* 53:147, 1946.
4. Alpsoy E: Behçet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions, *J Dermatol* 43(6):620-632, 2016.
5. Davatchi F: Behcet's disease, *Int J Rheum Dis* 17(4):355-357, 2014.
6. Bulur I, Onder M: Behçet disease: new aspects, *Clin Dermatol* 35(5):421-434, 2017.
7. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al: Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis, *Expert Rev Clin Immunol* 13(1):57-65, 2017.
8. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al: Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options, *Autoimmun Rev* 17(6):567-575, 2018.
9. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, et al: Neutrophilic dermatoses: pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet disease, *J Am Acad Dermatol* 79(6):987-1006, 2018.

10. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al: The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center, *Medicine (Baltimore)* 82(1):60-76, 2003.
11. Deng Y, Zhu W, Zhou X: Immune regulatory genes are major genetic factors to Behcet disease: systematic review, *Open Rheumatol J* 12:70-85, 2018.
12. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al: Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease, *Arch Ophthalmol* 100(9):1455-1458, 1982.
13. Shahram F, Davatchi F, Nadji A, et al: Recent epidemiological data on Behcet's disease in Iran. The 2001 survey, *Adv Exp Med Biol* 528:31-36, 2003.
14. Akpolat T, Koc Y, Yeniay I, et al: Familial Behçet's disease, *Eur J Med* 1:391, 1992.
15. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, et al: Genetic anticipation in Behçet's syndrome, *Ann Rheum Dis* 57:45, 1998.
16. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al: Mortality in Behcet's disease, *Arthritis Rheum* 62(9):2806-2812, 2010.
17. Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, et al: HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations, *Genet Mol Res* 13(3):4788-4796, 2014.
18. Paul M, Klein T, Krause I, et al: Allelic distribution of HLA-B*5 in HLA-B5-positive Israeli patients with Behcet's disease, *Tissue Antigens* 58(3):185-186, 2001.
19. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, et al: HLA class I genotyping including HLA-B-51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease, *Tissue Antigens* 57(5):457-462, 2001.
20. Salvarani C, Boiardi L, Mantovani V, et al: Association of MICA alleles and HLA-B51 in Italian patients with Behcet's disease, *J Rheumatol* 28(8):1867-1870, 2001.
21. Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, et al: HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations, *Genet Mol Res* 13(3):4788-4796, 2014.
22. Hamzaoui A, Houman MH, Massouadia M, et al: Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients, *Eur J Intern Med* 23(4):347-349, 2012.
23. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al: HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies, *Arthritis Rheum* 61(10):1287-1296, 2009.
24. Meguro A, Inoko H, Ota M, et al: Genetics of behcet disease inside and outside the MHC, *Ann Rheum Dis* 69(4):747-754, 2010.
25. Devaiah BN, Singer DS: CIITA and its dual roles in MHC gene transcription, *Front Immunol* 4:476-481, 2013.
26. Li L, Yu H, Jiang Y, et al: Genetic variations of NLR family genes in behcet's disease, *Sci Rep* 6:20098-20104, 2016.
27. Choy MK, Phipps ME: MICA polymorphism: Biology and importance in immunity and disease, *Trends Mol Med* 16(3):97-106, 2010.
28. Zhou X, Wang J, Zou H, et al: MICA, a gene contributing strong susceptibility to ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 73(8):1552-1557, 2014.
29. Mizuki N, Ota M, Kimura M, et al: Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease, *Proc Natl Acad Sci USA* 94(4):1298-1303, 1997.
30. Zhang J, Liao D, Yang L, et al: Association between functional MICA-TM and Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis, *Sci Rep* 6:21033, 2016.
31. Nishiyama M, Takahashi M, Manaka KC, et al: Research report: Frequencies of mica gene polymorphism: a comparison between Indonesians on Bacan Island and suburban Japanese, *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 35(1):195-201, 2004.
32. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, et al: IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells, *J Immunol* 146(10):3444-3451, 1991.
33. Munoz-Saa I, Cambra A, Pallares L, et al: Allelic diversity and affinity variants of MICA are imbalanced in Spanish patients with Behcet's disease, *Scand J Immunol* 64(1):77-82, 2006.
34. Hu J, Hou S, Zhu X, et al: Interleukin-10 gene polymorphisms are associated with Behcet's disease but not with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in the Chinese Han population, *Mol Vis* 21:589-603, 2015.
35. Chang JT, Shevach EM, Segal BM: Regulation of interleukin (IL)-12 receptor beta2 subunit expression by endogenous IL-12: a critical step in the differentiation of pathogenic autoreactive T cells, *J Exp Med* 189(6):969-978, 1999.
36. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al: Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4, *Immunol Rev* 202:139-156, 2004.
37. Kappen JH, Medina-Gomez C, van Hagen PM, et al: Genome-wide association study in an admixed case series reveals IL12A as a new candidate in Behcet disease, *PloS One* 10(3):e0119085, 2015.
38. Yu H, Zheng M, Zhang L, et al: Identification of susceptibility SNPs in IL10 and IL23R-IL12RB2 for Behcet's disease in Han Chinese, *J Allergy Clin Immunol* 139(2):621-627, 2017.
39. Kang EH, Kim S, Park MY, et al: Behcet's disease risk association fine-mapped on the IL23R-IL12RB2 intergenic region in Koreans, *Arthritis Res Ther* 19(1):227, 2017.
40. Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, et al: Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease, *Gene* 530(1):100-103, 2013.
41. Holtschke T, Lohler J, Kanno Y, et al: Immunodeficiency and chronic myelogenous leukemia-like syndrome in mice with a targeted mutation of the ICSBP gene, *Cell* 87(2):307-317, 1996.
42. Ouyang X, Zhang R, Yang J, et al: Transcription factor IRF8 directs a silencing programme for TH17 cell differentiation, *Nat Commun* 2:314, 2011.
43. Jiang Y, Wang H, Yu H, et al: Two genetic variations in the IRF8 region are associated with Behcet's disease in Han Chinese, *Sci Rep* 6:19651, 2016.
44. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al: Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behcet's disease susceptibility, *Nat Genet* 49(3):438-443, 2017.
45. Hou S, Yang Z, Du L, et al: Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behcet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study, *Arthritis Rheum* 64(12):4104-4113, 2012.
46. Peddle L, Zipperlen K, Melay B, et al: Association of SEEK1 polymorphisms in Crohn's disease, *Hum Immunol* 65(7):706-709, 2004.
47. Xavier JM, Shahram F, Sousa I, et al: FUT2: filling the gap between genes and environment in Behcet's disease? *Ann Rheum Dis* 74(3):618-624, 2015.
48. Yamazoe K, Meguro A, Takeuchi M, et al: Comprehensive analysis of the association between UBAC2 polymorphisms and Behcet's disease in a Japanese population, *Sci Rep* 7(1):742-747, 2017.
49. Alipour S, Nouri M, Sakhinia E, et al: Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behcet disease: review, *Biomed Pharmacother* 91:526-533, 2017.
50. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, et al: Behcet's disease, *Autoimmun Rev* 11:699-704, 2012.
51. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, et al: New insights into the pathogenesis of Behcet's disease, *Autoimmun Rev* 11:687-698, 2012.
52. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al: Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease, *J Rheumatol* 21:2301-2306, 1994.
53. Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, et al: Diversity of gammadelta T cells in patients with Behcet's disease is indicative of polyclonal activation, *Oral Dis* 12:271-277, 2006.
54. van Hagen PM, Hooijkaas H, Vd Beemd MW, et al: T-gammadelta receptor restriction in peripheral lymphocytes of patients with Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol* 528:267-268, 2003.
55. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, et al: Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behcet's disease, *Arthritis Res Ther* 12:R80, 2010.
56. Cosan F, Aktas Cetin E, Akdeniz N, et al: Natural killer cell subsets and their functional activity in Behcet's disease, *Immunol Invest* 46:419-432, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

57. Sonmez C, Yucel AA, Yesil TH, et al: Correlation between IL-17A/F, IL-23, IL-35 and IL-12/-23 (p40) levels in peripheral blood lymphocyte cultures and disease activity in Behcet's patients, *Clin Rheumatol*, 2018.
58. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, et al: Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease, *Clin Rheumatol* 14:55, 1995.
59. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, et al: Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study, *Clin Rheumatol* 24:324, 2005.
60. Zouboulis CC, May T: Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease, *Adv Exp Med Biol* 528:161-171, 2003.
61. Kaneko F, Togashi A, Nomura E, et al: A new diagnostic way for Behcet's disease: skin prick with self-saliva, *Genet Res Int* 2014:581468, 2014.
62. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al: Behçet's disease physiopathology: a contemporary review, *Auto Immun Highlights* 7(1):4, 2016.
63. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y: Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-c by T cells from patients with Behcet's disease, *Cell Immunol* 140(2):410-419, 1992.
64. Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, et al: Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease, *J Clin Immunol* 30(1):80-89, 2010.
65. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, et al: IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease, *J Invest Dermatol* 130(8):2136, 2010.
66. Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, et al: STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells, *J Biol Chem* 282(13):9358-9363, 2007.
67. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, et al: The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet's disease, *Clin Exp Rheumatols* 27-s31, 2007.
68. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, et al: A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations, *Acta Derm Venereol* 72:286, 1992.
69. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al: Behcet disease: Evolution of clinical manifestations, *Medicine (Baltimore)* 90:125-132, 2011.
70. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y: Behcet's syndrome, *Drugs* 72:2223-2241, 2012.
71. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, et al: New insights into the pathogenesis of Behcet's disease, *Autoimmun Rev* 11:687-698, 2012.
72. Chi W, Zhu X, Yang P, et al: Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:3058-3064, 2008.
73. Yazici H: Behçet's syndrome: an update, *Curr Rheumatol Rep* 5(3):195-199, 2003.
74. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al: Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients, *Am J Ophthalmol* 138(3):373-380, 2004.
75. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG: Behçet's disease, *Semin Arthritis Rheum* 27:197-215, 1998.
76. Geri G, Wechsler B, Thi Huong de L, et al: Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 91:25-34, 2012.
77. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, et al: The arthritis of Behçet's disease: a prospective study, *Ann Rheum Dis* 42(5):505-515, 1983.
78. Yurdakul S, Yazici H: Behcet's syndrome, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:793-809, 2008.
79. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, et al: Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study, *Ann Rheum Dis* 60:1074-1076, 2001.
80. Koçer N, Islak C, Siva A, et al: CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study, *AJNR Am J Neuroradiol* 20(6):1015-1024, 1999.
81. Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al: Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement, *J Neurol* 248:95-103, 2001.
82. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, et al: Behcet's syndrome: facts and controversies, *Clin Dermatol* 31:352-361, 2013.
83. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al: Behçet's disease, *N Engl J Med* 341:1284-1291, 1999.
84. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, et al: Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease, *Am J Gastroenterol* 92(5):858-862, 1997.
85. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD): The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:338-347, 2014.

85a. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease: International Study Group for Behçet's Disease, *Lancet* 335:1078-1080, 1990.

86. Ackerman AB: Behçet's disease. In Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, et al, editors: *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis*, ed 2, Baltimore, 1997, Williams & Wilkins, pp 229-232.
87. Kose O, Dinc A, Simsek I: Randomized trial of pimecrolimus cream plus colchicine tablets versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behcet's disease, *Dermatology* 218:140-145, 2009.
88. Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F, et al: Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial, *Int J Rheum Dis* 13:253-258, 2010.
89. Matthews RW, Scully CM, Levers BG, et al: Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63:189-191, 1987.
90. Taylor LJ, Walker DM, Bagg J: A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration, *Br Dent J* 175:125-129, 1993.
91. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, et al: Effect of an antimicrobial mouth rinse on recurrent aphthous ulcerations, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72:425-429, 1991.
92. Addy M, Carpenter R, Roberts WR: Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel, *Br Dent J* 141:118-120, 1976.
93. Graykowski EA, Kingman A: Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration, *J Oral Pathol* 7:376-382, 1978.
94. Henricsson V, Axell T: Treatment of recurrent aphthous ulcers with aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice, *Acta Odontol Scand* 43:47-52, 1985.
95. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, et al: The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behcet's disease: a randomised, placebo-controlled and double-blind study, *Arch Dermatol* 135:529-532, 1999.
96. Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, et al: Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behcet's syndrome, *Iran Red Crescent Med J* 14:75-78, 2012.
97. Al-Na'mah ZM, Carson R, Thanoon IA: Dexamucobase: a novel treatment for oral aphthous ulceration, *Quintessence Int* 40:399-404, 2009.
98. Saxen MA, Ambrosius WT, al Rehemtula KF, et al: Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:356-361, 1997.
99. Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, et al: Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial, *Br J Dermatol* 153:521-525, 2005.
100. Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, et al: Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation, *Lasers Med Sci* 24:515-520, 2009.
101. Arabaci T, Kara C, Cicek Y: Relationship between periodontal parameters and Behcet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis, *J Periodontal Res* 44:718-725, 2009.

102. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al: A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome, *Arthritis Rheum* 44:2686-2692, 2001.
103. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, et al: Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial, *Mod Rheumatol* 19(5):542-549, 2009.
104. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL: Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide, *J Am Acad Dermatol* 52:500-508, 2005.
105. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study, *J Dermatol* 29:267-279, 2002.
106. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al: Apremilast for Behcet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study, *N Engl J Med* 372:1510-1518, 2015.
107. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al: Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study, *J Rheumatol* 32:98-105, 2005.
108. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G: Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behcet's syndrome: A preliminary study, *J Autoimmun* S0896-8411(18):30434-30437, 2018.
109. Ozguler Y, Hatemi G: Management of Behçet's syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 28(1):45-50, 2016.
110. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al: Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study, *Clin Rheumatol* 35(5):1281-1286, 2016.
111. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al: The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNF- monoclonal antibodies, *J Gastroenterol* 49:156-162, 2014.
112. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, et al: Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:940-998, 2015.
113. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, et al: Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet disease: a case comparative study, *Dermatol Online J* 11:3, 2005.
114. Mat C, Yurdakul S, Ozyazgan Y, et al: A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome, *Rheumatology* 45:348-352, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

99 Patogenia de las enfermedades mediadas por inflamasomas

HAL M. HOFFMAN Y LORI BRODERICK

PUNTOS CLAVE

- Los inflamasomas son complejos multiproteicos intracelulares formados por sensores, caspasas, proteínas adaptadoras, proteínas reguladoras y chaperonas, que actúan como sensores inmunitarios innatos capaces de reconocer y responder rápidamente a patógenos y señales de peligro.
- La activación del inflamasoma lleva a la liberación de IL-1β e IL-18, y a un tipo de muerte celular conocida como piroptosis.
- La regulación de la activación de los inflamasomas tiene lugar a múltiples niveles que van de la transcripción a las modificaciones postraduccionales, las interacciones entre proteínas y la transducción de señales de los receptores.
- El primer inflamasoma que se describió, NLRP1, ofreció los primeros datos de la oligomerización de los inflamasomas y su dependencia de ASC.
- De los distintos inflamasomas, NLRP3 es activado por estímulos sumamente variados.
- Las mutaciones de los componentes del inflamasoma dan lugar a enfermedades autoinflamatorias infrecuentes, y cada vez se reconoce más que diversas variantes intervienen en enfermedades frecuentes y en la autoinmunidad.

Introducción

El sistema inmunitario utiliza un número limitado de receptores de reconocimiento de patrones codificados en la línea germinal para detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP) (v. cap. 20). Muchas de estas señales de peligro son detectadas por complejos multiproteicos intracelulares denominados *inflamasomas*[1,2], que, cuando son activados, dan lugar a escisión proteolítica de las caspasas y las procitocinas, liberación de citocinas proinflamatorias maduras y muerte celular. Estos sensores inmunitarios llamaron la atención de los reumatólogos cuando se identificaron mutaciones de los genes que codifican las proteínas del inflamasoma en pacientes con síndromes autoinflamatorios familiares, un grupo de infrecuentes trastornos inflamatorios hereditarios caracterizados por respuestas inmunitarias innatas hiperreactivas (v. cap. 103). Desde ese descubrimiento se ha implicado a los inflamasomas en numerosas enfermedades atendidas por los reumatólogos. Este capítulo se centra en la estructura y la función de los inflamasomas en el contexto de las enfermedades inflamatorias.

Biología del inflamasoma

Estructura y ensamblaje del inflamasoma

Los inflamasomas están formados por hasta cinco tipos de proteínas: una o más moléculas sensoras multidominio que dan su nombre al complejo, una molécula adaptadora multidominio conocida como *dominio de activación y reclutamiento de caspasas que contiene proteínas similar a* speck *y relacionada con la apoptosis (ASC),* moléculas efectoras enzimáticas como las caspasas, proteínas reguladoras de las interacciones, y proteínas chaperonas. Las moléculas sensoras son receptores de tipo NOD (NLR), pirina, o pirina e HIN (PYHIN). En los seres humanos hay 22 NLR conocidos, cada uno de ellos identificado por una disposición conservada de dominios, que incluyen un dominio PIRINA (PYRIN; PYD) o dominio de activación y reclutamiento de caspasas (CARD)[3,4]. Sin embargo, solo algunos (NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 y NLRC4) parecen formar inflamasomas funcionales capaces de ejecutar una respuesta inflamatoria y de llevar a la liberación de citocinas maduras. En la familia PYHIN, la proteína ausente en el melanoma 2 (AIM2) y la proteína inducible por el interferón 16 (IFI16) pueden formar inflamasomas funcionales[5], y más recientemente también se encontró que la pirina forma un inflamasoma[6] (tabla 99.1).

Los inflamasomas que contienen NLR oligoméricos se forman mediante interacciones específicas en el interior de los dominios (fig. 99.1). El dominio PIRINA de los NLR dirige el autoensamblaje para dar complejos similares a discos característicos formados por siete o más de las mismas moléculas de proteína, además de complejos filamentosos helicoidales formados por PYD y CARD[7]. La molécula ASC o PYCARD es una proteína adaptadora formada por un dominio PIRINA N-terminal y un dominio CARD C-terminal[8,9]. A través del dominio CARD, ASC se une a la caspasa 1 (también conocida como enzima convertidora de la IL-1β [ICE]), lo que lleva a la formación de filamentos de caspasa 1. Durante la polimerización del inflamasoma, ASC se ensambla para dar un gran agregado de proteínas o «mota» *(speck)* en el área paranuclear de la célula, que se puede ver en el estudio microscópico[10]. Debe señalarse que estas «motas» macromoleculares se pueden liberar pasivamente y salir de la célula y actuar como inflamasomas bioactivos en el espacio extracelular. Por tanto, el procesamiento de la procaspasa 1 y la pro-IL-1β, y la producción de mediadores inflamatorios activos, pueden tener lugar fuera de la célula. Además, las «motas» de ASC extracelulares liberadas pueden ser ingeridas por los macrófagos vecinos, lo que lleva a la activación de inflamasomas

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 99.1 Inflamasomas y trastornos autoinflamatorios monogénicos

Inflamasoma	Estructura del dominio[a]	Enfermedad asociada con la mutación de un sensor	Inflamasoma implicado en la patogenia de la enfermedad[b]
NLRP1	P – N – L – F – C	AINAD[32]	
NLRP3	P – N – L	SCAP[24,49]	TRAPS[79,80]
NLRP6	P – N – L	*Ninguna definida hasta la fecha*	
NLRP7	P – N – L	*Ninguna definida hasta la fecha*	
NLRP12	P – N – L	FCAS2[133-135]	
NLRC4 (NAIP)	C – N – L B – N – L	SAM[110] Enterocolitis del lactante[113] Similar a CAPS[111,112]	
PYRIN (PIRINA)	P – Bb –Cc– S	FMF[25,96,97] AAPDN[94,98]	DMC[103]
AIM2	P – H	*Ninguna definida hasta la fecha*	
IFI16	P – H – H	*Ninguna definida hasta la fecha*	

AAPDN, autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica; *AIM2,* ausente en el melanoma 2; *AINAD,* autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis; *BIR,* baculovirus inhibidor de la repetición de proteína de apoptosis; *CAPS,* síndromes periódicos asociados a la criopirina; *CARD,* dominio de activación y reclutamiento de caspasas; *DMC,* deficiencia de mevalonato cinasa; *FCAS,* síndrome autoinflamatorio familiar por frío; *FIIND,* dominio con función por definir; *FMF,* fiebre mediterránea familiar; *IFI16,* proteína inducible por interferón 16; *NACHT,* NAIP, CIITA, HET-E y TEP1; *NAIP,* proteína inhibidora de la apoptosis perteneciente a la familia NLR; *NLR,* receptores de tipo NOD; *SAM,* síndrome de activación macrofágica; *SPRY,* SPIa y receptor de rianodina *(RYanodine); TRAPS,* síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral.

[a]*P,* PYD; *N,* NACHT; *L,* repetición rica en leucina; *F,* FIIND; *C,* CARD; *B,* BIR; *Bb,* secuencia B; *Cc,* espiral enrollada; *S,* SPRY; *H,* HIN.

[b]Enfermedades monogénicas con mutaciones en genes que no codifican sensores.

en las células receptoras, o pueden actuar como señales de peligro, lo que amplifica aún más la cascada inflamatoria. Estas actividades extracelulares de ASC podrían, por tanto, llevar a la perpetuación crónica de las respuestas inmunitarias en las enfermedades inflamatorias[11,12].

La caspasa 1, la caspasa 4 y la caspasa 5 constituyen un grupo de proteasas de cisteína inflamatorias que dirigen diferentes vías de los inflamasomas. Los inflamasomas canónicos intervienen en la activación y la escisión de la caspasa 1 y en la activación proteolítica de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18[5], y en la escisión de la proteína citosólica soluble gasdermina D[13-15]. La activación no canónica del inflamasoma también lleva a la escisión de la gasdermina D, en este caso mediada por la caspasa 4 o la caspasa 5. Tras la proteolisis, el fragmento N-terminal de la gasdermina D se inserta en la membrana plasmática para mediar la secreción no convencional de IL-1β e IL-18, las cuales carecen de un péptido señal, y también para inducir la piroptosis[16,17]. La piroptosis es similar a la necrosis en que la formación de poros lleva a la tumefacción de la célula y la rotura de la membrana plasmática, con liberación de los componentes del citosol[14-16,18]. De esta forma la piroptosis desempeña un papel doble tanto en la eliminación de la célula infectada/deteriorada como en la inducción de una respuesta inflamatoria reactiva.

Activadores del inflamasoma

Los PAMP son bioquímicamente diferentes de las proteínas del anfitrión, y son identificados por receptores de reconocimiento de patrones codificados en la línea germinal, como TLR (receptores de tipo Toll) y NLR. Aparte de los productos microbianos, los sensores inmunitarios innatos también detectan señales de peligro del huésped conocidas como *DAMP,* que incluyen metabolitos que están regulados al alza con la activación y la muerte celulares, como ácidos nucleicos específicos y ácido úrico. La mayor parte de los sensores de los inflamasomas muestra cierta especificidad por PAMP o DAMP particulares, a excepción de NLRP3, que es activado por numerosos DAMP, entre ellos varios cristales y moléculas de vías metabólicas. Se ha demostrado la unión directa de ligandos específicos a las proteínas sensoras del inflamasoma para AIM2 e IFI16[19], pero en la mayor parte de los casos no se ha confirmado este fenómeno.

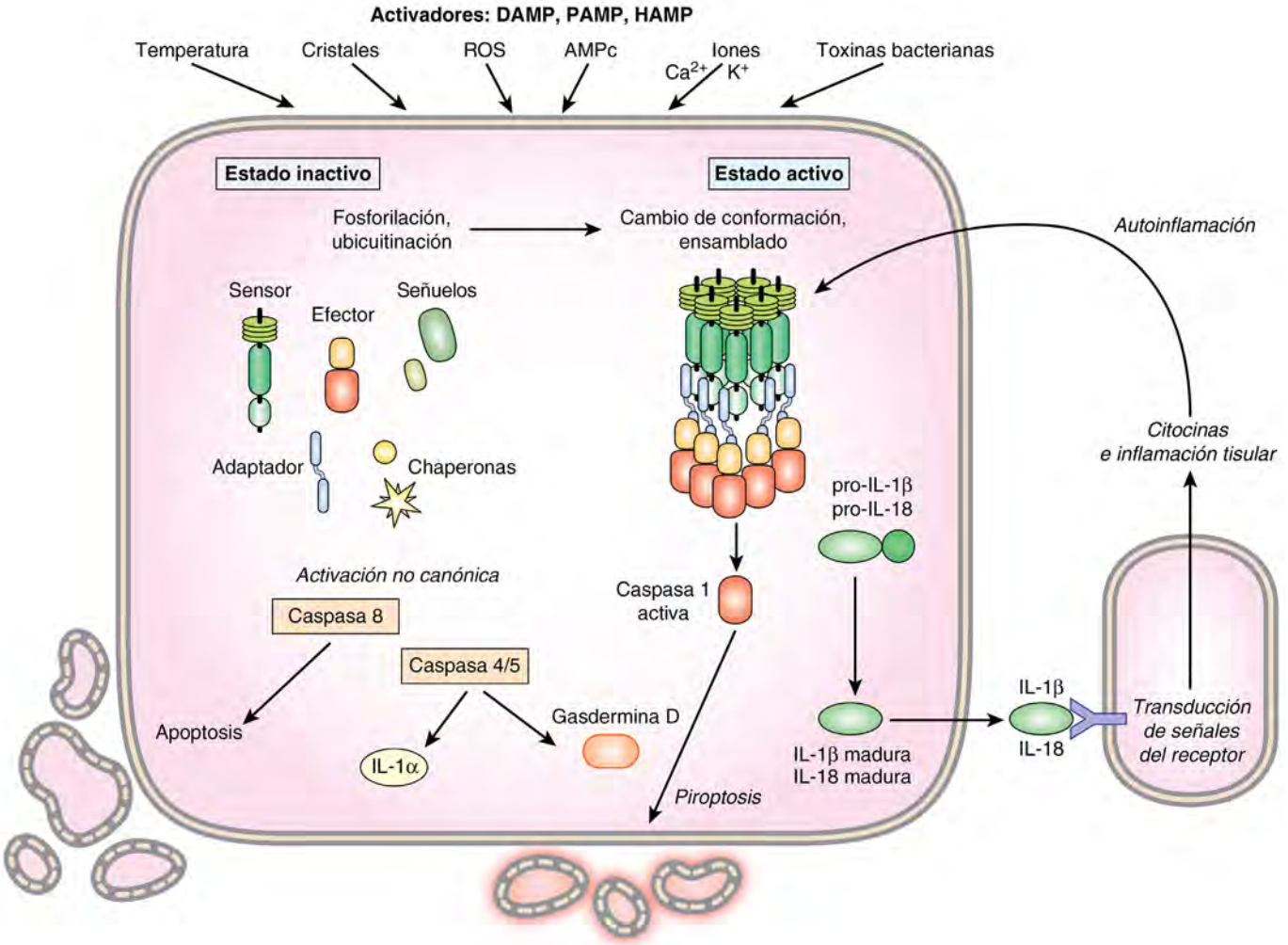
Regulación del inflamasoma

Las reacciones del inflamasoma deben estar controladas de forma estricta para prevenir la inflamación crónica y el daño tisular (v. fig. 99.1). Las vías del inflamasomas se autopropagan mediante liberación de la «mota» de ASC tal y como se ha descrito previamente, y también por un bucle de retroalimentación positiva de regulación al alza transcripcional, dirigida por citocinas, del inflamasoma y expresión de procitocinas. Por tanto, es necesaria la regulación en múltiples pasos de las vías dirigidas por el inflamasoma. La expresión de las proteínas sensoras y de otras muchas proteínas asociadas al inflamasoma está regulada tanto al nivel del ARN como mediante proteolisis postraduccional a nivel de la proteína. Las interacciones entre los dominios de una misma proteína y la oligomerización de los dominios de proteínas diferentes pueden estar mediadas por proteínas reguladoras y chaperonas[3,5,20]. La activación de la caspasa 1 y la liberación de citocinas maduras dependen de la escisión proteolítica para dar lugar a formas biológicamente activas. La inflamación mediada por citocinas depende de su unión a sus respectivos receptores. La inhibición competitiva por antagonistas del receptor de la IL-1 (anakinra) y de la proteína de unión a la IL-18 regula la unión de las citocinas a los respectivos receptores. La alteración de la regulación en cualquiera de estos pasos podría dar lugar a la inflamación crónica, tal y como se ha observado en mutaciones de genes que codifican componentes del inflamasoma o proteínas en sentido distal relacionadas, todo lo cual lleva a la hiperactivación o la activación constitutiva de los inflamasomas que se ha descrito en un grupo creciente de enfermedades autoinflamatorias (v. una revisión en refs. 21 y 22).

Inflamasomas y autoinflamación

La investigación de las enfermedades autoinflamatorias y los inflamasomas ha supuesto el establecimiento de una sólida relación entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 99.1** Visión general de la estructura y la activación del inflamasoma. Los inflamasomas se mantienen en estados inactivos mediante regulación transcripcional de moléculas sensoras, fosforilación y ubicuitinación. La activación de los sensores de los inflamasomas por diversos estímulos, como PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos, como LPS y flagelina), DAMP (patrones moleculares asociados a peligro, como cristales [ácido úrico, colesterol], LDL oxidadas, ATP extracelular) y HAMP (procesos moleculares alteradores de la homeostasis, como temperatura baja y alteración del estado de fosforilación celular), lleva al reclutamiento de la molécula adaptadora ASC, que activa la procaspasa 1[2]. Esta multimerización lleva a la autoproteolisis y la generación de subunidades de caspasa 1 con actividad enzimática[1,2,37,38,40,41,83]. La caspasa 1 activa induce posteriormente la escisión de las proformas de la IL-1β y la IL-18, e induce una forma de muerte celular inflamatoria conocida como *piroptosis mediada por la gasdermina D.* En último término, la secreción de IL-1β e IL-18 maduras es el mecanismo que media la expresión de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión en sentido distal, lo que genera una cascada inflamatoria y recluta más células inflamatorias[21]. La activación no canónica del inflamasoma está mediada por caspasas alternativas, como la caspasa 4/5 activada por el LPS intracelular, lo que lleva a la escisión de la gasdermina D y la piroptosis, y la secreción de citocinas y la apoptosis inducidas por la caspasa 8.

pacientes con una fenotipificación cuidadosa y estudios científicos de laboratorio. En los últimos 20 años este bucle de investigación aplicada ha sido fundamental para desarrollar nuevas terapias dirigidas para estos pacientes[23] (v. cap. 103). Aunque NRLP1 fue el primer inflamasoma que se describió en 2002[1], fue el descubrimiento anterior de mutaciones de *NLRP3* en algunos pacientes con enfermedades autoinflamatorias lo que consolidó la importancia de los inflamasomas en las enfermedades humanas[24]. De igual manera, aunque la pirina se descubrió en 1997[25], se tardó casi 10 años en confirmar que formaba un inflamasoma. La elucidación de las vías moleculares de los inflamasomas incrementó nuestro conocimiento de los mecanismos inmunitarios básicos, resolvió varias dudas sobre los mecanismos de la liberación de la IL-1β y llevó al tratamiento con éxito en muchas de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas con terapia dirigida contra la IL-1. A continuación se describirán los inflamasomas funcionales conocidos, incluyendo sus características estructurales y funcionales específicas, y la patogenia de las enfermedades monogénicas asociadas (tabla 99.2).

NLRP1

NLRP1 (CARD-7, NALP1) fue el primer NLR que formó un inflamasoma[1] y es único porque contiene un dominio con función por definir (FIIND) además de un CARD, que parece ser fundamental para la formación y la función de los inflamasomas NLRP1[26]. A pesar de tener su propio dominio CARD, parece que ASC es necesario para la activación de NLRP1. En otros estudios se ha demostrado que la

TABLA 99.2 Inflamasomas implicados en trastornos autoinmunitarios y otros trastornos inflamatorios en el ser humano

Inflamasoma	Otros síndromes asociados
NLRP1	Vitíligo[156,157] Diabetes de tipo 1[158] Enfermedad celiaca[159] Esclerosis tuberosa[160,161] Enfermedad tiroidea autoinmunitaria[162] Enfermedad de Addison[158,163]
NLRP3	Síndrome de Schnitzler[74] Artritis reumatoide[147,152] LES[152,164] Enfermedad inflamatoria intestinal[82] Enfermedad celiaca[159,165] Diabetes de tipo 1[165] Trombocitopenia[166]
NLRP12	Colitis ulcerosa[137]
AIM2	LES[145] Psoriasis[144]

AIM2, ausente en el melanoma 2; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *NLR,* receptores de tipo NOD.

actividad de NLRP1 requiere la escisión autolítica postraduccional en el dominio FIIND[26]. Esto es importante porque hay una variante de ayuste natural que lleva a la escisión del exón 14, lo que podría incrementar la distancia entre los sitios catalítico y de escisión e inhibir la liberación de IL-1β. La actividad de NLRP1 también está regulada por dos proteínas antiapoptóticas de la familia de Bcl-2, proteína 2 del linfoma de linfocitos B (Bcl-2) y proteína extragrande del linfoma de linfocitos B (Bcl-X_L), que se unen a NLRP1 en el estado inactivo y suprimen la activación de la caspasa 1[27].

Los primeros estudios *in vitro* sugirieron que el muramil dipéptido (MDP) era un inductor sintético de la formación de los inflamasomas NLRP1[28]. Datos *in vitro* obtenidos de cohortes de pacientes con susceptibilidad a la toxoplasmosis han mostrado que la proteína NLRP1 humana es importante para la respuesta del huésped a *T. gondii*[29]. Se ha demostrado recientemente que la proteolisis del extremo N-terminal es suficiente para activar NLRP1, y se ha propuesto que las variantes de NLRP1 han evolucionado para reconocer diferentes proteasas codificadas por patógenos[30].

NLRP1 en las enfermedades autoinflamatorias

NLRP1 se expresa ampliamente en múltiples células inmunitarias, como linfocitos T y células de Langerhans, lo que podría explicar las enfermedades asociadas a NLRP1 que se han descrito recientemente[31]. Se ha descrito un nuevo síndrome denominado *autoinflamación asociada a NLRP1 con artritis y disqueratosis.* Los pacientes tenían elevación de la concentración de proteína C reactiva (CRP), positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) y alteraciones de la subpoblaciones de los linfocitos B, además de elevación de las concentraciones séricas de caspasa 1, IL-1β e IL-18[32]. Además, las mutaciones dominantes de *NLRP1* se asociaron a tres enfermedades diferentes: carcinoma palmoplantar, queratosis liquenoide crónica familiar[33] y disqueratosis intraepitelial corneal hereditaria[34]. Se identificaron variantes en los dominios PYD y LRR (repeticiones ricas en leucina) de NLRP1, que dieron lugar a mayor formación espontánea de «motas» de ASC y aumento de la IL-1β en estudios *in vitro.* Se propuso que las mutaciones asociadas a las distintas enfermedades alteran los dominios PYD y LRR, que son esenciales para mantener un estado inactivo, y, por tanto, llevan a un aumento de la autooligomerización y a la activación del inflamasoma[33].

NLRP3

NLRP3 (CIAS1, PYPAP7, NALP3) es el inflamasoma mejor estudiado. *NLRP3* se descubrió en 2001 como el gen responsable del síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS, *familial cold autoinflammatory syndrome*) y el síndrome de Muckle-Wells, dos trastornos autosómicos dominantes infrecuentes y diferenciados (v. cap. 103)[24,35]. *NLRP3* codifica una proteína a la que a menudo se denomina *criopirina* para resaltar la asociación con síntomas inducidos por el frío en pacientes con FCAS e ilustrar la presencia de un dominio PYRIN en el extremo N-terminal[24]. De manera similar a otros NLR, NLRP3 contiene un dominio NACHT central[36], y un dominio LRR en el extremo C-terminal. El dominio PIRINA de la criopirina interactúa específicamente con ASC para formar el núcleo del complejo proteico del inflamasoma NLRP3 canónico con la caspasa 1[37,38]. El dominio NACHT incluye un bucle P con una ATPasa específica e interviene en la oligomerización de las proteínas[36]. La mayor parte de las mutaciones asociadas a enfermedad se localiza en el dominio NACHT, lo que sugiere que este dominio tiene un papel importante en la función de NLRP3[39]. NLRP3 regula la secreción de IL-1β e IL-18[40,41], la activación de NF-κB[8,9,42-44] y la muerte celular[43,45-48]. NLRP3 se expresa principalmente en los leucocitos y los condrocitos, y su expresión se puede detectar en otros diversos tejidos y células[24,31,49-51].

En condiciones normales el inflamasoma NLRP3 es inactivo y está regulado por un proceso de activación en dos pasos: cebado inicial (señal 1), seguido por la formación del inflamasoma (señal 2). Durante la señal 1, los TLR reconocen los PAMP o los DAMP, lo que lleva a la activación de NF-κB con regulación al alza transcripcional de las proteínas y las procitocinas que componen el inflamasoma. Otros reguladores de la transcripción adicionales son TTP y miR223, que se unen en sentido proximal a NLRP3 y alteran su expresión[52,53]. La activación de NLRP3 es regulada negativamente por modificaciones postraduccionales, como la desubicuitinación por la ligasa E3, el homólogo 2 de Ariadne (ARIH2) o TRIM31[54-56], y la S-nitrosilación por óxido nítrico[57]. Varios grupos han identificado que la fosforilación de la serina de NLRP3 es un regulador dinámico importante que permite que la célula responda rápidamente a las amenazas[58,59].

Se han propuesto diversos mecanismos reguladores para la señal 2, entre ellos nucleótidos extracelulares como la ATP, que activa la salida de iones mediada por el receptor P2X7[20,60]; señales derivadas del daño mitocondrial, como ROS y la transducción de señales del calcio; y la rotura de los lisosomas inducida por cristales. Esta complejidad sugiere que NLRP3 no se une directamente a sus activadores, sino que, por el contrario, detecta una señal intracelular en sentido distal común. Es posible que estas vías actúen de forma concertada para dirigir el ensamblaje de NLRP3.

NLRP3 puede ser activado por diversos PAMP y DAMP. NLRP3 detecta productos bacterianos intracelulares, como el peptidoglucano y el LPS[61-63], y el PAMP sintético MDP[64]. El frío, la salida de potasio, la generación de ROS en las mitocondrias y la rotura de la membrana por agregados cristalinos (pirofosfato cálcico deshidratado, colesterol, cristales de MSU) y agregados de péptidos (amiloide β) han llevado a la activación de NLRP3, posiblemente mediada por la rotura de los lisosomas, lo que lleva a la liberación hacia el citosol de proteasas lisosómicas, como las catepsinas B y L[65]. Se han propuesto varias hipótesis para explicar de qué manera un grupo tan variado de estímulos puede activar a NLRP3. Un artículo reciente sugiere que la síntesis de ADN mitocondrial inducida por diferentes estímulos es el mecanismo central para la activación de NLRP3[66].

Se han identificado varias proteínas de unión al inflamasoma NLRP3 que regulan su función. CARD-8 y las proteínas con solo pirina (POPS), las denominadas *proteínas señuelo,* inhiben la oligomerización y la activación[67,68]. La cinasa 7 relacionada con Nima (NEK7)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y la cinasa 4 reguladora de la afinidad de los microtúbulos (MARK4), dos cinasas que intervienen en la dinámica de los microtúbulos, y la tirosina cinasa de Bruton (BTK), una proteína conocida principalmente por su función en el desarrollo de los linfocitos B, desempeñan papeles importantes en la activación del inflamasoma[69-72]. La caspasa 8 y su adaptador, el dominio de muerte asociado a Fas (FADD), son reclutadas hasta el inflamasoma NLRP3 con funciones reguladoras variables. La caspasa 8 podría inducir la activación de NF-κB, lo que permitiría mantener las concentraciones del ARNm y la proteína de pro-IL-1β después de la estimulación microbiana, o escinde de forma directa y específica la caspasa 1, lo que sugiere que interviene tanto en el cebado como en la activación postraduccional de los componentes del inflamasoma[73].

NLRP3 en las enfermedades autoinflamatorias

Las mutaciones de *NLRP3* se describieron por primera vez en familias con FCAS y síndrome de Muckle-Wells[24], y posteriormente se identificaron en pacientes más graves con enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal[49]. Este espectro continuo de enfermedad debido a mutaciones heterocigotas de *NLRP3* con ganancia de función suele denominarse *síndromes periódicos asociados a criopirina (SCAP)* o *criopirinopatías.* Los pacientes con SCAP comparten síntomas de fiebre recurrente, exantema urticarial, cefalea, dolor articular y conjuntivitis; sin embargo, hay manifestaciones clínicas específicas y correlaciones genotipo-fenotipo bastante constantes que se pueden utilizar para definir el punto del espectro de la enfermedad SCAP en el que se encuadran los pacientes. También se han descrito variantes somáticas de *NLRP3* en algunos pacientes con otra enfermedad autoinflamatoria infrecuente, el síndrome de Schnitzler[74].

Estudios *ex vivo* utilizando células mononucleares de pacientes con SCAP sugieren que las mutaciones de *NLRP3* dan lugar a inflamasomas con criopirina (NLRP3) hiperactivos, con aumento de la escisión de la caspasa 1 e incremento de la liberación de IL-1β e IL-18 en respuesta a la estimulación inmunitaria innata o a la reducción de la temperatura (en el FCAS)[75]. Las células de pacientes con SCAP también tienen concentraciones elevadas de especies reactivas de oxígeno por la intensa agresión redox que lleva a la activación de los inflamasomas y por la ineficacia de los mecanismos antiinflamatorios[76]. Datos recientes sugieren que las mutaciones productoras de SCAP afectan a la fosforilación de NLRP3, lo que lleva a su hiperactivación[58]. Los macrófagos peritoneales y derivados de la médula ósea de ratones mutantes con SCAP también manifiestan hiperrespuesta al LPS y al frío. La enfermedad en los ratones mutantes con SCAP depende de ASC y de la caspasa 1, y depende en parte de IL-1β, IL-18 y la muerte celular piroptótica[77,78]. El éxito de las terapias dirigidas contra la IL-1 en el SCAP sugiere que la IL-1β es el principal mediador de la enfermedad en los seres humanos.

Patogenia del síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral

El síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral es otro trastorno autoinflamatorio monogénico caracterizado por episodios prolongados de fiebre, exantema y síntomas osteomusculares. Aunque los estudios iniciales indicaban que la eliminación del receptor del factor de necrosis tumoral era un factor fundamental que intervenía la patogenia de la enfermedad, datos más recientes confirman el papel de la activación del inflamasoma NLRP3 a través de diversos posibles mecanismos, como elevación de la generación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, que pueden activar los inflamasomas[79,80]. Este mecanismo se confirma además por el éxito del tratamiento de los pacientes con síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral con terapia dirigida contra la IL-1. En el capítulo 103 se puede encontrar más información sobre estos trastornos autoinflamatorios familiares.

NLRP3 en enfermedades más frecuentes

Se ha definido el papel de NLRP3 en varias enfermedades reumáticas frecuentes, como la gota (v. caps. 100 y 101) y la pseudogota (v. cap. 102), y en otras enfermedades frecuentes, como enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer (v. una revisión en ref. 81) y enfermedad de Crohn[82], lo que podría ser predecible debido a la diversidad de los estímulos metabólicos que activan el inflamasoma NLRP3. Sin embargo, las vías fisiopatológicas implicadas son complicadas porque a menudo están presentes al mismo tiempo numerosos activadores fundamentales. Por ejemplo, las LDL oxidadas, los cristales de colesterol y la elevación de las ROS, todos los cuales llevan a la activación de NLRP3 de forma independiente, son alteraciones que se han descrito en los macrófagos procedentes de las placas ateroscleróticas. Diversas comorbilidades, como la obesidad, pueden contribuir a las señales de peligro metabólicas que llevan a la activación de NLRP3, al sumarse a la abundancia de ácidos grasos libres y a la agresión oxidativa. Sin embargo, la identificación de las funciones de NLRP3 y de la inflamación distal común dirigida por la IL-1 en todos estos trastornos ofrece nuevas oportunidades para la intervención terapéutica.

Pirina

Se implicó por primera vez a la pirina en la patogenia de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en 1997, pero tan solo recientemente se ha empezado a conocer la regulación de este inflamasoma; buena parte del conocimiento se origina en modelos murinos de *MEFV*[83,84]. La expresión celular de la pirina coincide con los síntomas clínicos de enfermedad: granulocitos, monocitos y fibroblastos, tanto sinoviales como peritoneales[85-87]. La interacción entre la pirina y ASC regula la apoptosis de los leucocitos y la activación de NF-κB[43,83,88,89], aunque estos procesos se conocen menos.

En estudios *ex vivo* de ratones hipomorfos o con inactivación génica de la pirina se mostró aumento de la activación de la caspasa 1, incremento del procesamiento y la secreción de la IL-1β, y defectos en la apoptosis. Aunque los modelos murinos con activación génica consolidaron el papel del inflamasoma *in vivo*[6], hasta hace poco ha sido difícil discernir el estímulo para la activación de la propia pirina. Los primeros estudios mecanicistas mostraron las interacciones de la pirina con la actina, y en los estudios recientes se ha implicado a la despolimerización de la actina como un mecanismo básico para la activación de los inflamasomas con pirina[90]. La activación específica del inflamasoma de pirina se describió por primera vez en respuesta a las toxinas bacterianas, sobre todo la toxina B de *Clostridium difficile* (TcdB), que inhibe la transducción de señales de RhoA al mediar la glucosilación, la adenilación, la ADP-ribosilación o la desamidación de diversos residuos de RhoA, con la consiguiente inhibición de la unión de los nucleótidos de guanina y de la actividad de la GTPasa. Esta inhibición de las vías de transducción de señales de RhoA lleva a la activación del inflamasoma de pirina[91], de modo que la pirina interactúa específicamente con ASC, de manera similar a como lo hace NLRP3[10,43,83,88,89]. La interacción pirina-ASC lleva a la colocalización en los polímeros de actina[92], con las consiguientes activación y escisión de la caspasa 1 y la liberación de la IL-1β madura[1,2,37,38,40,41,83]. La pirina también es regulada mediante fosforilación e inhibición constitutiva. En trabajos recientes se ha visto que la fosforilación en dos residuos de serina mantiene el estado inactivo mediante su unión a las proteínas 14-3-3. La desfosforilación de la pirina es activada por la estimulación por toxinas y la infección bacteriana, y la disociación de 14-3-3 lleva la activación del inflamasoma de pirina en un proceso dependiente de los microtúbulos[93,94]. Además, la transducción de señales de las citocinas por el TNF se ha relacionado con la inducción de la expresión de la pirina, lo que sugiere un bucle de autoamplificación adicional mediado por la IL-1[95].

La pirina en las enfermedades autoinflamatorias

Las mutaciones de *MEFV,* que codifica la pirina, subyacen a dos síndromes autoinflamatorios distintos. La FMF, probablemente el mejor conocido de todos los síndromes autoinflamatorios, se caracteriza por episodios diferenciados de fiebre con serositis, sinovitis y exantema[25]. Hasta la fecha se han descrito más de 300 variantes de *MEFV,* principalmente sustituciones de pares de bases que se producen en los exones 2 y 10. Aunque clásicamente se describe que el fenotipo de la enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo, hay cada vez más descripciones de pacientes que tienen solo una mutación identificable de *MEFV,* con una herencia autosómica dominante evidente[96,97]. Estudios *ex vivo* en macrófagos derivados de la sangre de pacientes con FMF muestran aumento de la liberación de IL-1β en ausencia de activadores del inflamasoma de pirina[6].

Más recientemente se ha descrito la autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica (AAPDN) como un síndrome autosómico dominante diferenciado causado por mutaciones de *MEFV.* Los pacientes afectados tienen episodios recurrentes de fiebre, dermatosis neutrofílica, artralgias y mialgias/miositis desde la primera infancia. Durante los episodios inflamatorios se observa elevación de los reactantes de fase aguda séricos. Hasta la fecha se han identificado dos familias con AAPDN, con reducción de la unión a 14-3-3, que lleva a activación del inflamasoma y aumento de la secreción de IL-1β e IL-18, además de muerte celular piroptótica[94,98].

Patogenia de la deficiencia de mevalonato cinasa

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (SHDFP) y la aciduria mevalónica, más grave, se deben a mutaciones autosómicas recesivas del gen *MVK,* que codifica la mevalonato cinasa, la primera enzima de la vía de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA reductasa (HMGR), necesaria para la síntesis de colesterol a isoprenoides[99]. Las mutaciones conllevan una reducción de la estabilidad de la proteína y ausencia/reducción de su actividad enzimática, con carencia de precursores lipídicos de isoprenoides, que es evidente en las células de los pacientes con deficiencia de mevalonato cinasa, incluso aunque no tengan síntomas clínicos[100]. Los isoprenoides, en concreto el geranilgeranil difosfato, mediante la prenilación de proteínas, son necesarios para reducir la respuesta inflamatoria, incluso ante estímulos leves como el estrés físico. De forma constante, en estudios *in vitro* de células de pacientes con SHDFP se ha visto reducción de la capacidad de eliminar la agresión por antioxidantes, disfunción mitocondrial y deficiencia de la autofagia, fenómenos todos ellos que han sido implicados en la activación del inflamasoma[101]. Nuevos datos sugieren que las GTPasas, entre ellas las que pertenecen a las familias Rho/Rac/Rap, están afectadas significativamente por la reducción de la actividad de la MK asociada a las mutaciones causantes de enfermedad. Por tanto, las GTPasas se mantienen en un estado no prenilado, lo que lleva a un aumento de la secreción de IL-1β por los monocitos, probablemente por un mecanismo dependiente de los inflamasomas de pirina[102,103]. Los mecanismos patogénicos en los que interviene el inflamasoma de pirina están respaldados por el éxito en el uso de terapia dirigida contra IL-1 en el SHDFP, la AAPDN y la FMF resistente a colchicina.

NLRC4

La proteína de la familia NLR que contiene el dominio CARD (NLRC) 4 es única de entre los inflamasomas en que forma complejos con otro miembro de la familia NLR, la proteína inhibidora de la apoptosis de la familia NLR (NAIP)[104]. NAIP actúa como receptor citosólico para la flagelina bacteriana y las proteínas barra/aguja T3SS; la fosforilación actúa como estímulo de preactivación, y la unión específica del ligando bacteriano inicia el ensamblado del inflamasoma NLRC4[105,106]. Mediante ME se ha visto que el inflamasoma NAIP-NLRC4 se origina por el ensamblado de 11-12 polímeros que adoptan la forma de disco típica, con los dominios LRR en el perímetro; el dominio CARD de NLRC4 se mantiene expuesto para la activación de la caspasa 1, con o sin la presencia de ASC[107,108]. NLRC4 también tiene la capacidad de reclutar la procaspasa 8 proapoptótica en un mecanismo dependiente de ASC[109].

NLRC4 en las enfermedades autoinflamatorias

Tan solo recientemente se han relacionado síndromes autoinflamatorios específicos con mutaciones de NLRC4, aunque los fenotipos son clínicamente heterogéneos se incluyen síntomas compatibles con el espectro de enfermedad del SCAP, pero también hay manifestaciones clínicas específicas como enterocolitis, esplenomegalia y episodios recurrentes de síndrome de activación macrofágica, además de elevaciones séricas principalmente de la IL-18, aunque también de la IL-1β[110-113]. Las importantes manifestaciones digestivas sugieren que en la patogenia probablemente intervengan las células epiteliales intestinales. Se ha predicho que las mutaciones afectan al dominio autoinhibidor, lo que lleva a la formación y la activación espontáneas del inflamasoma NLRC4, con la consiguiente liberación de citocinas. El éxito temprano de la terapia dirigida contra la IL-18 sugiere que esta molécula es el principal mediador patológico, en contraposición con lo que sucede en otras enfermedades autoinflamatorias familiares mediadas por los inflamasomas, que responden a los tratamientos dirigidos contra la IL-1[114].

Otros inflamasomas

Hay otras diversas proteínas que forman inflamasomas, al menos en determinadas condiciones, como las proteínas de la familia NLR asociadas a inflamasomas atípicos NLRP6, NLRP7 y NLRP12, y las proteínas PyHIN AIM2 e IFI16. En modelos experimentales se ha visto que estos inflamasomas, en concreto NLRP6 y NLRP7, pueden intervenir en la regulación de la homeostasis con la microbiota del huésped y en el desarrollo embrionario. Sin embargo, debido a las diferencias entre los genes, las proteínas y los modelos experimentales murinos y humanos, además de la ausencia de asociaciones con enfermedades monogénicas, se sabe mucho menos sobre estas proteínas. Hacen falta más estudios para conocer el papel de estos inflamasomas en la patogenia de las enfermedades humanas.

NLRP6

NLRP6 se expresa principalmente en las células epiteliales intestinales, en las que desempeña un importante papel para el mantenimiento de la homeostasis intestinal a través de la autorrenovación y la proliferación de la mucosa[115]. NLRP6 forma un inflamasoma dependiente de ASC-caspasa 1, lo que lleva a la escisión de la pro-IL-1β y la pro-IL-18. Sin embargo, la mayor parte de la información funcional obtenida hasta la fecha procede de estudios de ratones con inactivación génica de Nlrp6, lo que demuestra que su papel principal es el de regulador negativo de la microbiota intestinal[116-118]. Todavía no se ha descrito ninguna enfermedad monogénica en los seres humanos, aunque se ha sugerido la intervención de NLRP6 en enfermedades digestivas, como la esteatohepatitis no alcohólica y la fibrosis portal, por el aumento de la expresión de NLRP6 en comparación con los pacientes que no tienen fibrosis portal[119]. Aparte de en el intestino, estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) y análisis de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) han relacionado las mutaciones identificadas de *NLRP6* con el recuento plaquetario[120] y la susceptibilidad a la hipertensión esencial[121], lo que sugiere que NLRP6 desempeña funciones en células fuera del tubo digestivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

NLRP7

En estudios *in vitro* de macrófagos humanos se ha mostrado que NLRP7 forma un inflamasoma activo, activado por lipopéptidos bacterianos acilados[122,123], con la consiguiente liberación de IL-1β e IL-18 en un mecanismo dependiente de la caspasa 1, en sentido distal a TLR2. Se ha sugerido que NLRP7 y TLR2 contribuyen a la defensa del huésped contra bacterias grampositivas intracelulares, inhibiendo la replicación de *L. monocytogenes* y las infecciones por *S. aureus*. En las células THP-1 *M. bovis* también activa el inflamasoma NLRP7, pero esto no se ha demostrado en macrófagos humanos primarios[124]. NLRP7 se colocaliza en el interior de la célula con el complejo de Golgi y el centro organizador de los microtúbulos, lo que sugiere que puede intervenir en la regulación negativa de la inflamación[125]. Las enfermedades relacionadas con NLRP7 se han limitado al aparato reproductor, habiéndose visto, en concreto, en pacientes con mola hidatídica recurrente[126]. En nuevos estudios se ha sugerido que NLRP7 interviene en la generación y/o el mantenimiento del sellado genómico materno, de manera que hay células que expresan variantes de NLRP7, lo que lleva a marcas de sellado genómico autosómico dominante aberrantes en la descendencia. Aunque es necesaria una evaluación adicional en estudios epigenéticos de este papel de NLRP7, estos hallazgos sugieren nuevas funciones de sensor que previamente no se habían asociado a los miembros de la familia NLRP, y pueden tener implicaciones importantes para la patogenia de la enfermedad[127,128].

NLRP12

NLRP12 (Monarch-1, Pypaf7) fue uno de los primeros NLR que se identificaron, aunque todavía se desconoce mucho sobre este sensor, y sigue habiendo dudas sobre si forma inflamasomas completos[129,130]. Los estudios muestran que forma un pliegue de dominio de muerte en un fascículo hexahelicoidal, similar a los otros NLR[131], aunque en estudios de silenciado génico se ha sugerido que NLRP12 actúa como regulador negativo de la transducción de señales de NF-κB dirigida por TNF[132]. Las variantes de NLRP12 con aumento de función se han relacionado con un aumento de la inflamación en fiebres periódicas asociadas al frío, de manera similar a NLRP3[133-135]. Sin embargo, mucho de nuestro conocimiento sobre la función de NLRP12 procede de líneas murinas con inactivación génica y de estudios de colitis y tumorigénesis colónica, que, de manera similar a NLRP6, sugieren que NLRP12 tiene un papel protector en la inflamación intestinal mediante la supresión de la activación de NF-κB, lo que lleva a una menor susceptibilidad a la colitis[132,136]. Como la disbiosis microbiana se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, se ha propuesto que NLRP12 ejerce efectos antiinflamatorios mediante la regulación de las comunidades microbianas intestinales[137]. En un metaanálisis de datos de ARN 16S humano de parejas de gemelos afectados por colitis ulcerosa se encontró que la expresión de *NLRP12* estaba significativamente regulada a la baja en cohortes con colitis ulcerosa activa en comparación con los controles sanos y los pacientes con enfermedad inactiva[137]. En modelos murinos también se ha sugerido que NLRP12 interviene en la mielopoyesis rápida[138], así como en la reducción de la neuroinflamación en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental, un modelo experimental de esclerosis múltiple[139]. Aún se debe ver si se pueden atribuir funciones específicas de tejido similares a la molécula NLRP12 humana.

Proteínas PYHIN

AIM2 es tal vez la proteína no perteneciente a la familia NLR mejor conocida que es capaz de formar un inflamasoma. AIM2 constituye un sensor intracitoplasmático que se une directamente al ADNbc bacteriano o vírico citoplasmático o a ADN propio[61,62,140,141]. AIM2 se activa en dos pasos, en el primero de los cuales intervienen los interferones de tipo 1. De manera similar a NLRP3, AIM2 es importante como «guardián» de la integridad celular, además de en la defensa contra los patógenos bacterianos, víricos, fúngicos y parasitarios, y se ha asociado a enfermedades como el cáncer y la autoinmunidad. IFI16 es otro sensor de ADN que forma un inflamasoma en el núcleo en respuesta a virus de ADN específicos[142] como parte de la respuesta a los daños del ADN. Se ha propuesto que IFI16 interviene en el cáncer mediante la regulación de la senescencia celular, además de la inflamación asociada al envejecimiento.

Los inflamasomas en la autoinmunidad

Es evidente la importancia patogénica de los inflamasomas en los trastornos autoinflamatorios monogénicos, con base en la genética mendeliana y en sólidos estudios inmunológicos en seres humanos y ratones. Por el contrario, las pruebas que respaldan que los inflamasomas median los trastornos autoinmunitarios son menos directas, y están limitadas a estudios de asociación genética, alteración en la expresión de los genes del ARNm y modelos de enfermedad en células humanas o en ratones, todo lo cual ha generado datos contradictorios. La diversidad de los estímulos del inflamasoma (temperatura, flujo iónico, cristales, metabolitos, productos microbianos) sugiere que los estímulos pueden determinar las características de las respuestas inflamatorias en sentido distal. Sin embargo, la amplia variedad de fenotipos asociados a los polimorfismos incluso de un único gen puede indicar que los efectos de estas variantes genéticas radican en último término en el nivel transcripcional, porque diferentes proteínas del inflamasoma tienen patrones de expresión específicos, o a nivel traduccional, ya sea mediante la alteración de interacciones entre dominios o mediante la reducción del umbral para la activación del inflamasoma.

Variantes genéticas en los genes de los inflamasomas y autoinmunidad

La asociación de los polimorfismos con determinadas enfermedades autoinmunitarias puede indicar que combinaciones específicas de estímulos genéticos y ambientales han alterado la respuesta inflamatoria cuidadosamente coordinada. Los SNP de *NLRP1* se han asociado a dermopatías autoinmunitarias como el vitiligo, endocrinopatías autoinmunitarias, lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), mientras que los SNP de NLRP3 y de su proteína de unión CARD-8 se asocian a susceptibilidad a la AR y la artritis idiopática juvenil en poblaciones específicas[143]. Sin embargo, es necesario validar los hallazgos en múltiples poblaciones.

Estudios *ex vivo* de inflamasomas y autoinmunidad

La expresión basal de los sensores de los inflamasomas ha guiado los estudios iniciales sobre la patogenia de enfermedades multifactoriales. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se sabe que NLRP1 y AIM2 se expresan en la piel, y estudios recientes han relacionado los polimorfismos de estos genes con la susceptibilidad a diversas dermopatías autoinmunitarias. No es sorprendente que la expresión de AIM2 esté aumentada en las lesiones cutáneas psoriásicas activas[144]. En estudios de queratinocitos humanos se ha visto, al menos *in vitro,* que la estimulación con ADNbc activa AIM2 en estas células, lo que lleva a la secreción de IL-1β[145]. De manera similar, el nivel de expresión de AIM2 en los macrófagos se ha relacionado además con la gravedad de la enfermedad en pacientes con LES[146], lo que sugiere que este sensor de ADN interviene en la autoinmunidad.

Para complicar aún más el cuadro, los estudios de expresión de las moléculas del inflamasoma indican la variabilidad de la expresión génica en función del tejido de origen y el tipo celular; esta expresión puede estar modulada también por la actividad de la enfermedad. En células mononucleares de pacientes con AR está elevada la expresión

de los componentes comunes de los inflamasomas ASC y caspasa 1[147], mientras que la expresión de NLRP3 y la actividad del inflamasoma son variables en las células mononucleares de pacientes con AR en función del tratamiento[147,148]. En los tejidos, la expresión de NLRP3 está elevada en estudios de membrana sinovial en la AR en comparación con otras formas de artritis[149]. La expresión de NLRP3 también está elevada en otros tejidos asociados a enfermedades autoinmunitarias, como los riñones en el LES y la piel en la esclerosis sistémica[150,151]. Sin embargo, a pesar de las pruebas de expresión de NLRP3 en la membrana sinovial en la AR, los estudios en ratones con inactivación génica de NLRP3 han generado resultados variables. A pesar de estas discrepancias, el tratamiento activo dirigido contra el inflamasoma puede ser un método terapéutico útil en estos complejos pacientes[152].

Terapias dirigidas a los inflamasomas

La intervención de los inflamasomas en múltiples procesos patogénicos ha llevado a un esfuerzo concertado para identificar tratamientos que actúen directamente sobre el inflamasoma[152,153] en lugar de sobre las citocinas en sentido distal, como los tratamientos de que se dispone actualmente[154]. Recientemente se ha relacionado con los inflamasomas el mecanismo de varios antiinflamatorios antiguos. Aunque se están aplicando diversos abordajes que aprovechan los numerosos pasos reguladores de la biología de los inflamasomas, los más prometedores son los fármacos que parecen inhibir directamente la activación de NLRP3, aunque todavía no está claro su mecanismo de acción específico. Algunos de los tratamientos dirigidos contra NLRP3 más prometedores se basan en el fármaco conocido como CRID3 o MCC950, que se ha utilizado en numerosos modelos[155].

Conclusión

En las últimas décadas se ha implicado a los inflamasomas en numerosas enfermedades que son diagnosticadas y tratadas por los reumatólogos. La activación inadecuada de estos multímeros proteicos en respuesta a estímulos variables genera la cascada inflamatoria con inflamación crónica agudizada característica de muchos trastornos reumatológicos. Aunque se han hecho muchos avances en el conocimiento de la relación entre la regulación y la activación de los inflamasomas, aún queda mucho por conocerse. Sigue habiendo preguntas relacionadas con la regulación a la baja de la reacción de los inflamasomas, su influencia sobre el sistema inmunitario adaptativo y el mantenimiento de la homeostasis. En el caso de los trastornos autoinmunitarios, el mayor énfasis clínico en la secuenciación de próxima generación y la modulación de los síntomas con fármacos biológicos puede revelar la manera en la que la combinación de polimorfismos genéticos, tiempo, inflamación y cambios epigenéticos afecta a los inflamasomas y a su interacción en el microentorno celular.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta, *Mol Cell* 10:417-426, 2002.
2. Srinivasula SM, Poyet JL, Razmara M, et al: The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1, *J Biol Chem* 277:21119-21122, 2002.
3. Tschopp J, Martinon F, Burns K: NALPs: a novel protein family involved in inflammation, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:95-104, 2003.
4. Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, et al: The NLR gene family: a standard nomenclature, *Immunity* 28:285-287, 2008.
5. Latz E, Xiao TS, Stutz A: Activation and regulation of the inflammasomes, *Nat Rev Immunol* 13:397-411, 2013.
6. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al: Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice, *Immunity* 34:755-768, 2011.
7. Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al: Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes, *Cell* 156:1193-1206, 2014.
8. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, et al: Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis, *Clin Exp Rheumatol* 20:S45-S53, 2002.
9. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, et al: PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B, *J Biol Chem* 277:11570-11575, 2002.
10. Masumoto J, Taniguchi S, Ayukawa K, et al: ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells, *J Biol Chem* 274:33835-33838, 1999.
11. Baroja-Mazo A, Martin-Sanchez F, Gomez AI, et al: The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response, *Nat Immunol* 15:738-748, 2014.
12. Franklin BS, Bossaller L, De Nardo D, et al: The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation, *Nat Immunol* 15:727-737, 2014.
13. He WT, Wan H, Hu L, et al: Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1beta secretion, *Cell Res* 25:1285-1298, 2015.
14. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al: Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling, *Nature* 526:666-671, 2015.
15. Shi J, Zhao Y, Wang K, et al: Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death, *Nature* 526:660-665, 2015.
16. Ding J, Wang K, Liu W, et al: Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family, *Nature* 535:111-116, 2016.
17. Liu T, Rojas A, Ye Y, et al: Homology modeling provides insights into the binding mode of the PAAD/DAPIN/pyrin domain, a fourth member of the CARD/DD/DED domain family, *Protein Sci* 12:1872-1881, 2003.
18. Fink SL, Cookson BT: Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells, *Infect Immun* 73:1907-1916, 2005.
19. Jin T, Perry A, Jiang J, et al: Structures of the HIN domain:DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor, *Immunity* 36:561-571, 2012.
20. He Y, Hara H, Nunez G: Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation, *Trends Biochem Sci* 41:1012-1021, 2016.
21. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Pathol* 10:395-424, 2015.
22. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation, *Nat Immunol* 18:832-842, 2017.
23. Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, et al: From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation, *Nat Rev Rheumatol* 11:573-585, 2015.
24. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al: Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome, *Nat Genet* 29:301-305, 2001.
25. International_FMF_Consortium: *Cell* 90:797-807, 1997.
26. Finger JN, Lich JD, Dare LC, et al: Autolytic proteolysis within the function to find domain (FIIND) is required for NLRP1 inflammasome activity, *J Biol Chem* 287:25030-25037, 2012.
27. Bruey JM, Bruey-Sedano N, Luciano F, et al: Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1, *Cell* 129:45-56, 2007.
28. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, et al: Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation, *Mol Cell* 25:713-724, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29. Witola WH, Mui E, Hargrave A, et al: NALP1 influences susceptibility to human congenital toxoplasmosis, proinflammatory cytokine response, and fate of Toxoplasma gondii-infected monocytic cells, *Infect Immun* 79:756-766, 2011.
30. Chavarria-Smith J, Mitchell PS, Ho AM, et al: Functional and evolutionary analyses identify proteolysis as a general mechanism for NLRP1 inflammasome activation, *PLoS Pathog* 12:e1006052, 2016.
31. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, et al: Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response, *J Histochem Cytochem* 55:443-452, 2007.
32. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, et al: A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis), *Ann Rheum Dis* 76:1191-1198, 2017.
33. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, et al: Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation, *Cell* 167:187-202, 2016, e17.
34. Soler VJ, Tran-Viet KN, Galiacy SD, et al: Whole exome sequencing identifies a mutation for a novel form of corneal intraepithelial dyskeratosis, *J Med Genet* 50:246-254, 2013.
35. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH: Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever, *J Allergy Clin Immunol* 108:615-620, 2001.
36. Koonin EV, Aravind L: The NACHT family—a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation, *Trends Biochem Sci* 25:223-224, 2000.
37. Agostini L, Martinon F, Burns K, et al: NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder, *Immunity* 20:319-325, 2004.
38. Martinon F, Tschopp J: Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases, *Cell* 117:561-574, 2004.
39. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, et al: Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:8041-8046, 2007.
40. Wang L, Manji GA, Grenier JM, et al: PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF-kappa B and caspase-1-dependent cytokine processing, *J Biol Chem* 277:29874-29880, 2002.
41. Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, et al: Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation, *J Immunol* 171:6154-6163, 2003.
42. Stehlik C, Fiorentino L, Dorfleutner A, et al: The PAAD/PYRIN-family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor kappaB activation pathways, *J Exp Med* 196:1605-1615, 2002.
43. Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, et al: Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product, *Biochem Biophys Res Commun* 302:575-580, 2003.
44. O'Connor W Jr, Harton JA, Zhu X, et al: CIAS1/cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER 1.1 is an inducible inflammatory mediator with NF-kappa B suppressive properties, *J Immunol* 171:6329-6333, 2003.
45. Duncan JA, Gao X, Huang MT, et al: Neisseria gonorrhoeae activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome, *J Immunol* 182:6460-6469, 2009.
46. Fujisawa A, Kambe N, Saito M, et al: Disease-associated mutations in CIAS1 induce cathepsin B-dependent rapid cell death of human THP-1 monocytic cells, *Blood* 109:2903-2911, 2007.
47. Willingham SB, Allen IC, Bergstralh DT, et al: NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways, *J Immunol* 183:2008-2015, 2009.
48. Willingham SB, Bergstralh DT, O'Connor W, et al: Microbial pathogen-induced necrotic cell death mediated by the inflammasome components CIAS1/cryopyrin/NLRP3 and ASC, *Cell Host Microbe* 2:147-159, 2007.
49. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al: Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes, *Am J Hum Genet* 71:198-203, 2002.
50. McCall SH, Sahraei M, Young AB, et al: Osteoblasts express NLRP3, a nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat region containing receptor implicated in bacterially induced cell death, *J Bone Miner Res* 23:30-40, 2008.
51. Shigeoka AA, Mueller JL, Kambo A, et al: An inflammasome-independent role for epithelial-expressed Nlrp3 in renal ischemia-reperfusion injury, *J Immunol* 185:6277-6285, 2010.
52. Haneklaus M, O'Neil JD, Clark AR, et al: The RNA-binding protein Tristetraprolin (TTP) is a critical negative regulator of the NLRP3 inflammasome, *J Biol Chem* 292:6869-6881, 2017.
53. Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al: Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome, *J Exp Med* 214:1737-1752, 2017.
54. Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, et al: Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation, *J Biol Chem* 287:36617-36622, 2012.
55. Kawashima A, Karasawa T, Tago K, et al: ARIH2 ubiquitinates NLRP3 and negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages, *J Immunol* 199:3614-3622, 2017.
56. Song H, Liu B, Huai W, et al: The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3, *Nat Commun* 7:13727, 2016.
57. Hernandez-Cuellar E, Tsuchiya K, Hara H, et al: Cutting edge: nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome, *J Immunol* 189:5113-5117, 2012.
58. Song N, Liu ZS, Xue W, et al: NLRP3 phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation, *Mol Cell* 68:185-197, 2017, e6.
59. Stutz A, Kolbe CC, Stahl R, et al: NLRP3 inflammasome assembly is regulated by phosphorylation of the pyrin domain, *J Exp Med* 214:1725-1736, 2017.
60. Barbera-Cremades M, Baroja-Mazo A, Gomez AI, et al: P2X7 receptor-stimulation causes fever via PGE2 and IL-1beta release, *FASEB J* 26:2951-2962, 2012.
61. Inohara N, Ogura Y, Nunez G: Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens, *Curr Opin Microbiol* 5:76-80, 2002.
62. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, et al: Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation, *Cell Microbiol* 5:581-592, 2003.
63. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al: Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection, *J Biol Chem* 278:8869-8872, 2003.
64. Martinon F, Agostini L, Meylan E, et al: Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome, *Curr Biol* 14:1929-1934, 2004.
65. Hoffman HM, Brydges SD: Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease, *J Biol Chem* 286:10889-10896, 2011.
66. Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al: New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation, *Nature* 560:198-203, 2018.
67. Indramohan M, Stehlik C, Dorfleutner A: COPs and POPs patrol inflammasome activation, *J Mol Biol* 430:153-173, 2018.
68. Mao L, Kitani A, Similuk M, et al: Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease, *J Clin Invest* 128:1793-1806, 2018.
69. He Y, Zeng MY, Yang D, et al: NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux, *Nature* 530:354-357, 2016.
70. Shi H, Wang Y, Li X, et al: NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component, *Nat Immunol* 17:250-258, 2016.
71. Liu X, Pichulik T, Wolz OO, et al: Human NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activity

is regulated by and potentially targetable through Bruton tyrosine kinase, *J Allergy Clin Immunol* 140:1054-1067, 2017, e10.
72. Li X, Thome S, Ma X, et al: MARK4 regulates NLRP3 positioning and inflammasome activation through a microtubule-dependent mechanism, *Nat Commun* 8:15986, 2017.
73. Gurung P, Anand PK, Malireddi RK, et al: FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes, *J Immunol* 192:1835-1846, 2014.
74. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, et al: Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 135:561-564, 2015.
75. Rosengren S, Mueller JL, Anderson JP, et al: Monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients are activated by mild hypothermia, *J Allergy Clin Immunol* 119:991-996, 2007.
76. Tassi S, Carta S, Delfino L, et al: Altered redox state of monocytes from cryopyrin-associated periodic syndromes causes accelerated IL-1beta secretion, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9789-9794, 2010.
77. Brydges SD, Mueller JL, McGeough MD, et al: Inflammasome-mediated disease animal models reveal roles for innate but not adaptive immunity, *Immunity* 30:875-887, 2009.
78. Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, et al: Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies, *J Clin Invest* 123:4695-4705, 2013.
79. Simon A, Park H, Maddipati R, et al: Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9801-9806, 2010.
80. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, et al: Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS), *J Exp Med* 208:519-533, 2011.
81. De Nardo D, Latz E: NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease, *Trends Immunol* 32:373-379, 2011.
82. Villani AC, Lemire M, Fortin G, et al: Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility, *Nat Genet* 41:71-76, 2009.
83. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al: Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis, *Mol Cell* 11:591-604, 2003.
84. Hesker PR, Nguyen M, Kovarova M, et al: Genetic loss of murine pyrin, the Familial Mediterranean Fever protein, increases interleukin-1beta levels, *PloS One* 7:e51105, 2012.
85. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al: The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators, *Blood* 95:3223-3231, 2000.
86. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al: Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 50:3679-3689, 2004.
87. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, et al: Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures, *Blood* 96:727-731, 2000.
88. Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, et al: ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis, *Biochem Biophys Res Commun* 303:69-73, 2003.
89. Richards N, Schaner P, Diaz A, et al: Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis, *J Biol Chem* 276:39320-39329, 2001.
90. Kim ML, Chae JJ, Park YH, et al: Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1beta, *J Exp Med* 212:927-938, 2015.
91. Xu H, Yang J, Gao W, et al: Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome, *Nature* 513:237-241, 2014.
92. Waite AL, Schaner P, Hu C, et al: Pyrin and ASC co-localize to cellular sites that are rich in polymerizing actin, *Exp Biol Med* 234:40-52, 2009.
93. Gao W, Yang J, Liu W, et al: Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control Pyrin inflammasome activation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:E4857-E4866, 2016.
94. Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al: Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation, *Sci Transl Med* 8:332ra45, 2016.
95. Sharma D, Malik A, Guy C, et al: TNF/TNFR axis promotes pyrin inflammasome activation and distinctly modulates pyrin inflammasomopathy, *J Clin Invest* 129(1):150-162, 2019.
96. Mache CJ, Goriup U, Fischel-Ghodsian N, et al: Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like syndrome, *Eur J Pediatr* 155:787-790, 1996.
97. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al: The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever, *Q J Med* 93:217-221, 2000.
98. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al: A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever, *Ann Rheum Dis* 76:2085-2094, 2017.
99. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, et al: Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome, *Lancet* 1:1087-1090, 1984.
100. Munoz MA, Jurczyluk J, Mehr S, et al: Defective protein prenylation is a diagnostic biomarker of mevalonate kinase deficiency, *J Allergy Clin Immunol* 140:873-875, 2017, e6.
101. van der Burgh R, Pervolaraki K, Turkenburg M, et al: Unprenylated RhoA contributes to IL-1beta hypersecretion in mevalonate kinase deficiency model through stimulation of Rac1 activity, *J Biol Chem* 289:27757-27765, 2014.
102. Jurczyluk J, Munoz MA, Skinner OP, et al: Mevalonate kinase deficiency leads to decreased prenylation of Rab GTPases, *Immunol Cell Biol* 94:994-999, 2016.
103. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS, *Nat Immunol* 17:914-921, 2016.
104. Zhao Y, Yang J, Shi J, et al: The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus, *Nature* 477:596-600, 2011.
105. Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, et al: Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf, *Nat Immunol* 7:569-575, 2006.
106. Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, et al: Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:3076-3080, 2010.
107. Hu Z, Yan C, Liu P, et al: Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism, *Science* 341:172-175, 2013.
108. Zhang L, Chen S, Ruan J, et al: Cryo-EM structure of the activated NAIP2-NLRC4 inflammasome reveals nucleated polymerization, *Science* 350:404-409, 2015.
109. Man SM, Tourlomousis P, Hopkins L, et al: Salmonella infection induces recruitment of Caspase-8 to the inflammasome to modulate IL-1beta production, *J Immunol* 191:5239-5246, 2013.
110. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al: An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome, *Nat Genet* 46:1140-1146, 2014.
111. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, et al: Identification of a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation by pluripotent cell-based phenotype dissection, *Arthritis Rheumatol* 69:447-459, 2017.
112. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al: An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice, *J Exp Med* 211:2385-2396, 2014.
113. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al: Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation, *Nat Genet* 46:1135-1139, 2014.
114. Canna SW, Girard C, Malle L, et al: Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition, *J Allergy Clin Immunol* 139:1698-1701, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

115. Levy M, Shapiro H, Thaiss CA, et al: NLRP6: a multifaceted innate immune sensor, *Trends Immunol* 38:248-260, 2017.
116. Chen GY, Liu M, Wang F, et al: A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis, *J Immunol* 186:7187-7194, 2011.
117. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al: NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis, *Cell* 145:745-757, 2011.
118. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, et al: NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion, *Cell* 156:1045-1059, 2014.
119. Mehta R, Neupane A, Wang L, et al: Expression of NALPs in adipose and the fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese subjects, *BMC Gastroenterol* 14:208, 2014.
120. Gieger C, Radhakrishnan A, Cvejic A, et al: New gene functions in megakaryopoiesis and platelet formation, *Nature* 480:201-208, 2011.

Bibliografía

1. Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta, *Mol Cell* 10:417-426, 2002.
2. Srinivasula SM, Poyet JL, Razmara M, et al: The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1, *J Biol Chem* 277:21119-21122, 2002.
3. Tschopp J, Martinon F, Burns K: NALPs: a novel protein family involved in inflammation, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:95-104, 2003.
4. Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, et al: The NLR gene family: a standard nomenclature, *Immunity* 28:285-287, 2008.
5. Latz E, Xiao TS, Stutz A: Activation and regulation of the inflammasomes, *Nat Rev Immunol* 13:397-411, 2013.
6. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al: Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice, *Immunity* 34:755-768, 2011.
7. Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al: Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes, *Cell* 156:1193-1206, 2014.
8. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, et al: Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis, *Clin Exp Rheumatol* 20:S45-53, 2002.
9. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, et al: PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B, *J Biol Chem* 277:11570-11575, 2002.
10. Masumoto J, Taniguchi S, Ayukawa K, et al: ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells, *J Biol Chem* 274:33835-33838, 1999.
11. Baroja-Mazo A, Martin-Sanchez F, Gomez AI, et al: The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response, *Nat Immunol* 15:738-748, 2014.
12. Franklin BS, Bossaller L, De Nardo D, et al: The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation, *Nat Immunol* 15:727-737, 2014.
13. He WT, Wan H, Hu L, et al: Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1beta secretion, *Cell Res* 25:1285-1298, 2015.
14. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al: Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling, *Nature* 526:666-671, 2015.
15. Shi J, Zhao Y, Wang K, et al: Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death, *Nature* 526:660-665, 2015.
16. Ding J, Wang K, Liu W, et al: Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family, *Nature* 535:111-116, 2016.
17. Liu T, Rojas A, Ye Y, et al: Homology modeling provides insights into the binding mode of the PAAD/DAPIN/pyrin domain, a fourth member of the CARD/DD/DED domain family, *Protein Sci* 12:1872-1881, 2003.
18. Fink SL, Cookson BT: Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells, *Infect Immun* 73:1907-1916, 2005.
19. Jin T, Perry A, Jiang J, et al: Structures of the HIN domain:DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor, *Immunity* 36:561-571, 2012.
20. He Y, Hara H, Nunez G: Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation, *Trends Biochem Sci* 41:1012-1021, 2016.
21. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Pathol* 10:395-424, 2015.
22. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation, *Nat Immunol* 18:832-842, 2017.
23. Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, et al: From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation, *Nat Rev Rheumatol* 11:573-585, 2015.
24. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al: Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome, *Nat Genet* 29:301-305, 2001.
25. International_FMF_Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever, *Cell* 90:797-807, 1997.
26. Finger JN, Lich JD, Dare LC, et al: Autolytic proteolysis within the function to find domain (FIIND) is required for NLRP1 inflammasome activity, *J Biol Chem* 287:25030-25037, 2012.
27. Bruey JM, Bruey-Sedano N, Luciano F, et al: Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1, *Cell* 129:45-56, 2007.
28. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, et al: Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation, *Mol Cell* 25:713-724, 2007.
29. Witola WH, Mui E, Hargrave A, et al: NALP1 influences susceptibility to human congenital toxoplasmosis, proinflammatory cytokine response, and fate of Toxoplasma gondii-infected monocytic cells, *Infect Immun* 79:756-766, 2011.
30. Chavarria-Smith J, Mitchell PS, Ho AM, et al: Functional and evolutionary analyses identify proteolysis as a general mechanism for NLRP1 inflammasome activation, *PLoS Pathog* 12:e1006052, 2016.
31. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, et al: Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response, *J Histochem Cytochem* 55:443-452, 2007.
32. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, et al: A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis), *Ann Rheum Dis* 76:1191-1198, 2017.
33. Zhong FL, Mamai O, Sborgi L, et al: Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation, *Cell* 167:187-202, 2016, e17.
34. Soler VJ, Tran-Viet KN, Galiacy SD, et al: Whole exome sequencing identifies a mutation for a novel form of corneal intraepithelial dyskeratosis, *J Med Genet* 50:246-254, 2013.
35. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH: Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever, *J Allergy Clin Immunol* 108:615-620, 2001.
36. Koonin EV, Aravind L: The NACHT family—a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation, *Trends Biochem Sci* 25:223-224, 2000.
37. Agostini L, Martinon F, Burns K, et al: NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder, *Immunity* 20:319-325, 2004.
38. Martinon F, Tschopp J: Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases, *Cell* 117:561-574, 2004.
39. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, et al: Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:8041-8046, 2007.
40. Wang L, Manji GA, Grenier JM, et al: PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF-kappa B and caspase-1-dependent cytokine processing, *J Biol Chem* 277:29874-29880, 2002.
41. Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, et al: Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation, *J Immunol* 171:6154-6163, 2003.
42. Stehlik C, Fiorentino L, Dorfleutner A, et al: The PAAD/PYRIN-family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor kappaB activation pathways, *J Exp Med* 196:1605-1615, 2002.
43. Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, et al: Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product, *Biochem Biophys Res Commun* 302:575-580, 2003.
44. O'Connor W Jr, Harton JA, Zhu X, et al: CIAS1/cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER 1.1 is an inducible inflamma-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tory mediator with NF-kappa B suppressive properties, *J Immunol* 171:6329-6333, 2003.
45. Duncan JA, Gao X, Huang MT, et al: Neisseria gonorrhoeae activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome, *J Immunol* 182:6460-6469, 2009.
46. Fujisawa A, Kambe N, Saito M, et al: Disease-associated mutations in CIAS1 induce cathepsin B-dependent rapid cell death of human THP-1 monocytic cells, *Blood* 109:2903-2911, 2007.
47. Willingham SB, Allen IC, Bergstralh DT, et al: NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways, *J Immunol* 183:2008-2015, 2009.
48. Willingham SB, Bergstralh DT, O'Connor W, et al: Microbial pathogen-induced necrotic cell death mediated by the inflammasome components CIAS1/cryopyrin/NLRP3 and ASC, *Cell Host Microbe* 2:147-159, 2007.
49. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al: Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes, *Am J Hum Genet* 71:198-203, 2002.
50. McCall SH, Sahraei M, Young AB, et al: Osteoblasts express NLRP3, a nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat region containing receptor implicated in bacterially induced cell death, *J Bone Miner Res* 23:30-40, 2008.
51. Shigeoka AA, Mueller JL, Kambo A, et al: An inflammasome-independent role for epithelial-expressed Nlrp3 in renal ischemia-reperfusion injury, *J Immunol* 185:6277-6285, 2010.
52. Haneklaus M, O'Neil JD, Clark AR, et al: The RNA-binding protein Tristetraprolin (TTP) is a critical negative regulator of the NLRP3 inflammasome, *J Biol Chem* 292:6869-6881, 2017.
53. Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al: Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome, *J Exp Med* 214:1737-1752, 2017.
54. Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, et al: Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation, *J Biol Chem* 287:36617-36622, 2012.
55. Kawashima A, Karasawa T, Tago K, et al: ARIH2 ubiquitinates NLRP3 and negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages, *J Immunol* 199:3614-3622, 2017.
56. Song H, Liu B, Huai W, et al: The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3, *Nat Commun* 7:13727, 2016.
57. Hernandez-Cuellar E, Tsuchiya K, Hara H, et al: Cutting edge: nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome, *J Immunol* 189:5113-5117, 2012.
58. Song N, Liu ZS, Xue W, et al: NLRP3 phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation, *Mol Cell* 68:185-197, 2017, e6.
59. Stutz A, Kolbe CC, Stahl R, et al: NLRP3 inflammasome assembly is regulated by phosphorylation of the pyrin domain, *J Exp Med* 214:1725-1736, 2017.
60. Barbera-Cremades M, Baroja-Mazo A, Gomez AI, et al: P2X7 receptor-stimulation causes fever via PGE2 and IL-1beta release, *FASEB J* 26:2951-2962, 2012.
61. Inohara N, Ogura Y, Nunez G: Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens, *Curr Opin Microbiol* 5:76-80, 2002.
62. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, et al: Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation, *Cell Microbiol* 5:581-592, 2003.
63. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al: Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection, *J Biol Chem* 278:8869-8872, 2003.
64. Martinon F, Agostini L, Meylan E, et al: Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome, *Curr Biol* 14:1929-1934, 2004.
65. Hoffman HM, Brydges SD: Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease, *J Biol Chem* 286:10889-10896, 2011.
66. Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al: New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation, *Nature* 560:198-203, 2018.
67. Indramohan M, Stehlik C, Dorfleutner A: COPs and POPs patrol inflammasome activation, *J Mol Biol* 430:153-173, 2018.
68. Mao L, Kitani A, Similuk M, et al: Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease, *J Clin Invest* 128:1793-1806, 2018.
69. He Y, Zeng MY, Yang D, et al: NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux, *Nature* 530:354-357, 2016.
70. Shi H, Wang Y, Li X, et al: NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component, *Nat Immunol* 17:250-258, 2016.
71. Liu X, Pichulik T, Wolz OO, et al: Human NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activity is regulated by and potentially targetable through Bruton tyrosine kinase, *J Allergy Clin Immunol* 140:1054-1067, 2017, e10.
72. Li X, Thome S, Ma X, et al: MARK4 regulates NLRP3 positioning and inflammasome activation through a microtubule-dependent mechanism, *Nat Commun* 8:15986, 2017.
73. Gurung P, Anand PK, Malireddi RK, et al: FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes, *J Immunol* 192:1835-1846, 2014.
74. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, et al: Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 135:561-564, 2015.
75. Rosengren S, Mueller JL, Anderson JP, et al: Monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients are activated by mild hypothermia, *J Allergy Clin Immunol* 119:991-996, 2007.
76. Tassi S, Carta S, Delfino L, et al: Altered redox state of monocytes from cryopyrin-associated periodic syndromes causes accelerated IL-1beta secretion, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9789-9794, 2010.
77. Brydges SD, Mueller JL, McGeough MD, et al: Inflammasome-mediated disease animal models reveal roles for innate but not adaptive immunity, *Immunity* 30:875-887, 2009.
78. Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, et al: Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies, *J Clin Invest* 123:4695-4705, 2013.
79. Simon A, Park H, Maddipati R, et al: Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9801-9806, 2010.
80. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, et al: Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS), *J Exp Med* 208:519-533, 2011.
81. De Nardo D, Latz E: NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease, *Trends Immunol* 32:373-379, 2011.
82. Villani AC, Lemire M, Fortin G, et al: Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility, *Nat Genet* 41:71-76, 2009.
83. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al: Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis, *Mol Cell* 11:591-604, 2003.
84. Hesker PR, Nguyen M, Kovarova M, et al: Genetic loss of murine pyrin, the Familial Mediterranean Fever protein, increases interleukin-1beta levels, *PloS One* 7:e51105, 2012.
85. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al: The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators, *Blood* 95:3223-3231, 2000.
86. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al: Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 50:3679-3689, 2004.

87. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, et al: Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures, *Blood* 96:727-731, 2000.
88. Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, et al: ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis, *Biochem Biophys Res Commun* 303:69-73, 2003.
89. Richards N, Schaner P, Diaz A, et al: Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis, *J Biol Chem* 276:39320-39329, 2001.
90. Kim ML, Chae JJ, Park YH, et al: Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1beta, *J Exp Med* 212:927-938, 2015.
91. Xu H, Yang J, Gao W, et al: Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome, *Nature* 513:237-241, 2014.
92. Waite AL, Schaner P, Hu C, et al: Pyrin and ASC co-localize to cellular sites that are rich in polymerizing actin, *Exp Biol Med* 234:40-52, 2009.
93. Gao W, Yang J, Liu W, et al: Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control Pyrin inflammasome activation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:E4857-E4866, 2016.
94. Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al: Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation, *Sci Transl Med* 8:332ra45, 2016.
95. Sharma D, Malik A, Guy C, et al: TNF/TNFR axis promotes pyrin inflammasome activation and distinctly modulates pyrin inflammasomopathy, *J Clin Invest* 129(1):150-162, 2019.
96. Mache CJ, Goriup U, Fischel-Ghodsian N, et al: Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like syndrome, *Eur J Pediatr* 155:787-790, 1996.
97. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al: The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever, *Q J Med* 93:217-221, 2000.
98. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al: A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever, *Ann Rheum Dis* 76:2085-2094, 2017.
99. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, et al: Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome, *Lancet* 1:1087-1090, 1984.
100. Munoz MA, Jurczyluk J, Mehr S, et al: Defective protein prenylation is a diagnostic biomarker of mevalonate kinase deficiency, *J Allergy Clin Immunol* 140:873-875, 2017, e6.
101. van der Burgh R, Pervolaraki K, Turkenburg M, et al: Unprenylated RhoA contributes to IL-1beta hypersecretion in mevalonate kinase deficiency model through stimulation of Rac1 activity, *J Biol Chem* 289:27757-27765, 2014.
102. Jurczyluk J, Munoz MA, Skinner OP, et al: Mevalonate kinase deficiency leads to decreased prenylation of Rab GTPases, *Immunol Cell Biol* 94:994-999, 2016.
103. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS, *Nat Immunol* 17:914-921, 2016.
104. Zhao Y, Yang J, Shi J, et al: The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus, *Nature* 477:596-600, 2011.
105. Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, et al: Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf, *Nat Immunol* 7:569-575, 2006.
106. Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, et al: Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:3076-3080, 2010.
107. Hu Z, Yan C, Liu P, et al: Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism, *Science* 341:172-175, 2013.
108. Zhang L, Chen S, Ruan J, et al: Cryo-EM structure of the activated NAIP2-NLRC4 inflammasome reveals nucleated polymerization, *Science* 350:404-409, 2015.
109. Man SM, Tourlomousis P, Hopkins L, et al: Salmonella infection induces recruitment of Caspase-8 to the inflammasome to modulate IL-1beta production, *J Immunol* 191:5239-5246, 2013.
110. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al: An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome, *Nat Genet* 46:1140-1146, 2014.
111. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, et al: Identification of a high-frequency somatic NLRC4 mutation as a cause of autoinflammation by Pluripotent cell-based phenotype dissection, *Arthritis Rheumatol* 69:447-459, 2017.
112. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al: An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice, *J Exp Med* 211:2385-2396, 2014.
113. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al: Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation, *Nat Genet* 46:1135-1139, 2014.
114. Canna SW, Girard C, Malle L, et al: Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition, *J Allergy Clin Immunol* 139:1698-1701, 2017.
115. Levy M, Shapiro H, Thaiss CA, et al: NLRP6: a multifaceted innate immune sensor, *Trends Immunol* 38:248-260, 2017.
116. Chen GY, Liu M, Wang F, et al: A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis, *J Immunol* 186:7187-7194, 2011.
117. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al: NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis, *Cell* 145:745-757, 2011.
118. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, et al: NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion, *Cell* 156:1045-1059, 2014.
119. Mehta R, Neupane A, Wang L, et al: Expression of NALPs in adipose and the fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese subjects, *BMC Gastroenterol* 14:208, 2014.
120. Gieger C, Radhakrishnan A, Cvejic A, et al: New gene functions in megakaryopoiesis and platelet formation, *Nature* 480:201-208, 2011.
121. Glorioso N, Herrera VL, Didishvili T, et al: Sex-specific effects of NLRP6/AVR and ADM loci on susceptibility to essential hypertension in a Sardinian population, *PloS One* 8:e77562, 2013.
122. Okada K, Hirota E, Mizutani Y, et al: Oncogenic role of NALP7 in testicular seminomas, *Cancer Sci* 95:949-954, 2004.
123. Khare S, Dorfleutner A, Bryan NB, et al: An NLRP7-containing inflammasome mediates recognition of microbial lipopeptides in human macrophages, *Immunity* 36:464-476, 2012.
124. Zhou Y, Shah SZ, Yang L, et al: Virulent Mycobacterium bovis Beijing Strain activates the NLRP7 inflammasome in THP-1 macrophages, *PloS One* 11:e0152853, 2016.
125. Radian AD, de Almeida L, Dorfleutner A, et al: NLRP7 and related inflammasome activating pattern recognition receptors and their function in host defense and disease, *Microbes Infect* 15:630-639, 2013.
126. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, et al: Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans, *Nat Genet* 38:300-302, 2006.
127. Mahadevan S, Wen S, Wan YW, et al: NLRP7 affects trophoblast lineage differentiation, binds to overexpressed YY1 and alters CpG methylation, *Hum Mol Genet* 23:706-716, 2014.
128. Soellner L, Begemann M, Degenhardt F, et al: Maternal heterozygous NLRP7 variant results in recurrent reproductive failure and imprinting disturbances in the offspring, *Eur J Hum Genet* 25:924-929, 2017.
129. Fiorentino L, Stehlik C, Oliveira V, et al: A novel PAAD-containing protein that modulates NF-kappa B induction by cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta, *J Biol Chem* 277:35333-35340, 2002.
130. Williams KL, Taxman DJ, Linhoff MW, et al: Cutting edge: monarch-1: a pyrin/nucleotide-binding domain/leucine-rich repeat protein that controls classical and nonclassical MHC class I genes, *J Immunol* 170:5354-5358, 2003.
131. Pinheiro AS, Eibl C, Ekman-Vural Z, et al: The NLRP12 pyrin domain: structure, dynamics, and functional insights, *J Mol Biol* 413:790-803, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132. Lich JD, Williams KL, Moore CB, et al: Monarch-1 suppresses noncanonical NF-kappaB activation and p52-dependent chemokine expression in monocytes, *J Immunol* 178:1256-1260, 2007.
133. Borghini S, Tassi S, Chiesa S, et al: Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation, *Arthritis Rheum* 63:830-839, 2011.
134. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al: Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1614-1619, 2008.
135. Jeru I, Le Borgne G, Cochet E, et al: Identification and functional consequences of a recurrent NLRP12 missense mutation in periodic fever syndromes, *Arthritis Rheum* 63:1459-1464, 2011.
136. Allen IC, Wilson JE, Schneider M, et al: NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of noncanonical NF-kappaB signaling, *Immunity* 36:742-754, 2012.
137. Chen L, Wilson JE, Koenigsknecht MJ, et al: NLRP12 attenuates colon inflammation by maintaining colonic microbial diversity and promoting protective commensal bacterial growth, *Nat Immunol* 18:541-551, 2017.
138. Linz BM, Neely CJ, Kartchner LB, et al: Innate immune cell recovery is positively regulated by NLRP12 during emergency hematopoiesis, *J Immunol* 198:2426-2433, 2017.
139. Gharagozloo M, Mahvelati TM, Imbeault E, et al: The nod-like receptor, Nlrp12, plays an anti-inflammatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis, *J Neuroinflammation* 12:198, 2015.
140. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, et al: AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA, *Nature* 458:509-513, 2009.
141. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al: AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC, *Nature* 458:514-518, 2009.
142. Kerur N, Veettil MV, Sharma-Walia N, et al: IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus infection, *Cell Host Microbe* 9:363-375, 2011.
143. Yang CA, Chiang BL: Inflammasomes and human autoimmunity: a comprehensive review, *J Autoimmun* 61:1-8, 2015.
144. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, et al: Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions, *Sci Transl Med* 3:82ra38, 2011.
145. Kopfnagel V, Wittmann M, Werfel T: Human keratinocytes express AIM2 and respond to dsDNA with IL-1beta secretion, *Exp Dermatol* 20:1027-1029, 2011.
146. Zhang W, Cai Y, Xu W, et al: AIM2 facilitates the apoptotic DNA-induced systemic lupus erythematosus via arbitrating macrophage functional maturation, *J Clin Immunol* 33:925-937, 2013.
147. Mathews RJ, Robinson JI, Battellino M, et al: Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment, *Ann Rheum Dis* 73:1202-1210, 2014.
148. Choulaki C, Papadaki G, Repa A, et al: Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 17:257, 2015.
149. Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, et al: Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium, *Ann Rheum Dis* 64:708-714, 2005.
150. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, et al: Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 187:6143-6156, 2011.
151. Martinez-Godinez MA, Cruz-Dominguez MP, Jara LJ, et al: Expression of NLRP3 inflammasome, cytokines and vascular mediators in the skin of systemic sclerosis patients, *Isr Med Assoc J* 17:5-10, 2015.
152. Shen HH, Yang YX, Meng X, et al: NLRP3: a promising therapeutic target for autoimmune diseases, *Autoimmun Rev* 17:694-702, 2018.
153. Cook GP, Savic S, Wittmann M, et al: The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states, *Eur J Immunol* 40:631-634, 2010.
154. Cavalli G, Dinarello CA: Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies, *Rheumatology* 54:2134-2144, 2015.
155. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al: A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases, *Nat Med* 21:248-255, 2015.
156. Levandowski CB, Mailloux CM, Ferrara TM, et al: NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1beta processing via the NLRP1 inflammasome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:2952-2956, 2013.
157. Marie J, Kovacs D, Pain C, et al: Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression, *Br J Dermatol* 170:816-823, 2014.
158. Magitta NF, Boe Wolff AS, Johansson S, et al: A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes, *Genes Immun* 10:120-124, 2009.
159. Pontillo A, Vendramin A, Catamo E, et al: The missense variation Q705K in CIAS1/NALP3/NLRP3 gene and an NLRP1 haplotype are associated with celiac disease, *Am J Gastroenterol* 106:539-544, 2011.
160. Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al: NLRP1 influences the systemic sclerosis phenotype: a new clue for the contribution of innate immunity in systemic sclerosis-related fibrosing alveolitis pathogenesis, *Ann Rheum Dis* 70:668-674, 2011.
161. Teruel M, Simeon CP, Broen J, et al: The role of the NLRP1 gene in systemic sclerosis: a replication study, *Clin Exp Rheumatol* 31:187-188, 2013.
162. Alkhateeb A, Jarun Y, Tashtoush R: Polymorphisms in NLRP1 gene and susceptibility to autoimmune thyroid disease, *Autoimmunity* 46:215-221, 2013.
163. Zurawek M, Fichna M, Januszkiewicz-Lewandowska D, et al: A coding variant in NLRP1 is associated with autoimmune Addison's disease, *Hum Immunol* 71:530-534, 2010.
164. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, et al: Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages, *J Immunol* 190:1217-1226, 2013.
165. Pontillo A, Brandao L, Guimaraes R, et al: Two SNPs in NLRP3 gene are involved in the predisposition to type-1 diabetes and celiac disease in a pediatric population from northeast Brazil, *Autoimmunity* 43:583-589, 2010.
166. Qiao J, Liu Y, Li X, et al: Elevated expression of NLRP3 in patients with immune thrombocytopenia, *Immunol Res* 64:431-437, 2016.

100

Etiología y patogenia de la hiperuricemia y la gota

ROBERT T. KEENAN, MICHAEL TOPROVER
Y MICHAEL H. PILLINGER

PUNTOS CLAVE

- El ácido úrico es el producto final del metabolismo humano de las purinas.
- Las concentraciones séricas de urato las determina un equilibrio entre la producción y eliminación de urato; la mayor parte de los casos de hiperuricemia sintomática se asocia a eliminación insuficiente de urato.
- Los transportadores específicos de aniones orgánicos (OAT) desempeñan un papel central en la eliminación del urato por el riñón.
- La hiperuricemia se define por unas concentraciones séricas de urato mayores de 6,8 mg/dl, el límite de su solubilidad en el suero.
- La patogenia de la gota exige la hiperuricemia que favorece la precipitación de cristales de urato monosódico (UMS).
- Los cristales de UMS inducen respuestas inflamatorias, como la activación del inflamasoma NLRP3 (NALP3), un complejo citosólico multimolecular que procesa y genera IL-1β.
- El inicio de la inflamación gotosa por los macrófagos tisulares locales induce la llegada de neutrófilos a la articulación; cuando los neutrófilos se encuentran con los cristales de UMS, se activan y propagan una mayor inflamación.
- La inflamación persiste en la gota crónica y tofácea; en el interior de los tofos, las células inflamatorias facilitan la destrucción del cartílago y del hueso.
- Incluso sin gota, el urato sérico soluble tiene actividad biológica, y la hiperuricemia asintomática podría tener implicaciones clínicas.

Introducción

La antigua enfermedad conocida como *gota* tiene una patogenia compleja, y su relevancia actual viene subrayada por un aumento de su prevalencia hasta de cuatro veces en la última mitad de siglo. De hecho, la gota es ahora la artritis inflamatoria más frecuente en EE. UU.[1,2]. La gota es una enfermedad del metabolismo y de la inflamación, y la patogenia de la gota exige la intersección de dos procesos distintos: 1) la acumulación intrínseca de urato, en concentraciones suficientes para inducir la precipitación del urato monosódico (UMS) cristalizado, y 2) una respuesta inflamatoria a los cristales formados de esta manera. El presente capítulo se centrará en cómo se producen estos procesos y las circunstancias en las que pasan de respuestas adaptativas a patológicas.

Consideraciones evolutivas

PUNTO CLAVE

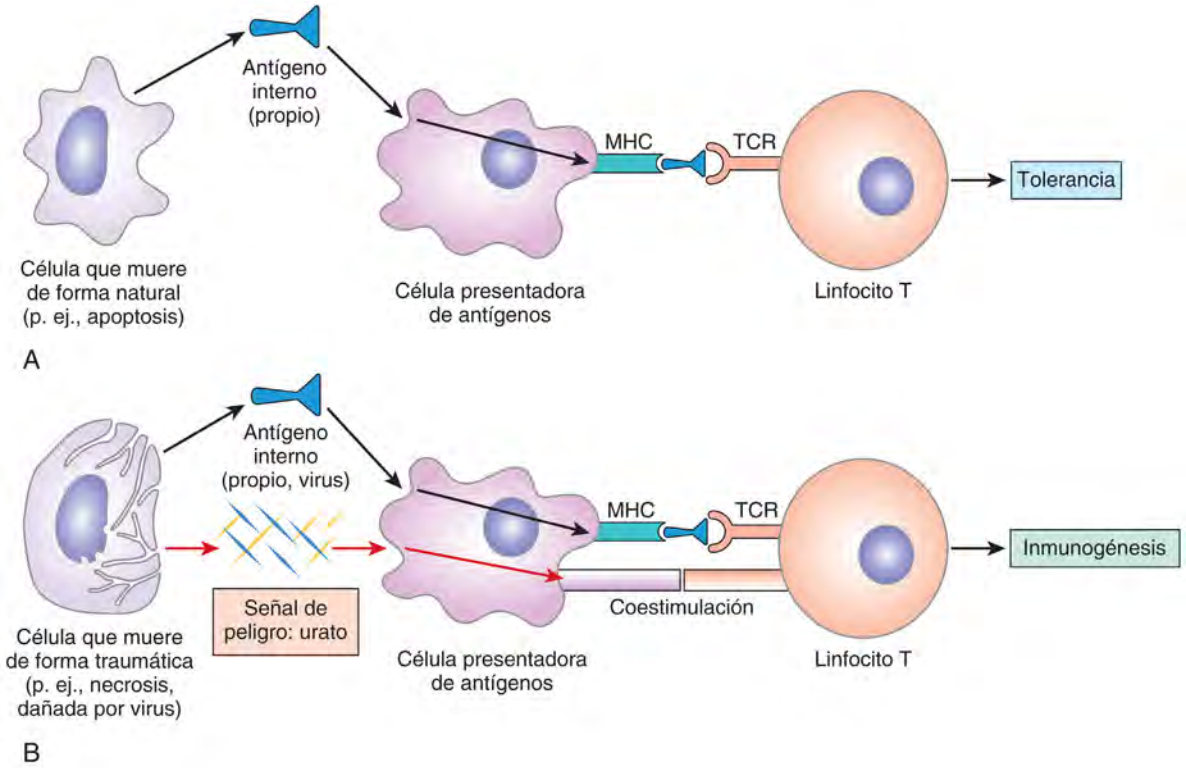
- Las concentraciones séricas basales elevadas de urato en los seres humanos pueden ser el resultado de presiones evolutivas en una era en que la hiperuricemia proporcionaba beneficios para la supervivencia.

La producción metabólica de ácido úrico es ubicua entre los mamíferos y muchas formas de vida animal, y es importante reconocer que la generación de urato no es patológica *a priori.* De hecho, la producción de ácido úrico puede desempeñar una o posiblemente múltiples funciones beneficiosas, lo cual constituye un área de interés para inmunólogos moleculares y antropólogos moleculares.

Ácido úrico como señal de alarma

El ácido úrico es un producto del metabolismo de las purinas. Debido a ello, durante mucho tiempo se consideró que no era nada más que una molestia que había que excretar. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la evolución ha elegido que el urato desempeñe un papel importante y quizás crucial en la inmunidad de los organismos. Desde hace tiempo se sabe que los lisados de células dañadas de mamíferos pueden servir de adyuvantes, es decir, que pueden promover respuestas inmunitarias a antígenos inyectados, pero se desconocía el mediador de esta acción adyuvante. Utilizando técnicas bioquímicas clásicas, los investigadores[3] han demostrado que el principal adyuvante endógeno hallado en las células dañadas o moribundas es el ácido úrico. De este modo, el ácido úrico podría servir de *señal de alarma* para promover respuestas inmunitarias. Como propuso por vez primera Matzinger, una señal de alarma es una molécula producida de forma intrínseca, habitualmente por una célula alterada o dañada, que alerta al sistema inmunitario de la necesidad de una respuesta inmunitaria[4]. Vista desde esta perspectiva, la producción de ácido úrico en una célula infectada por un virus, por ejemplo, podría servir de señal posterior para promover la presentación del antígeno (fig. 100.1). De hecho, aunque las células dañadas o moribundas tienden a tener una capacidad limitada de fabricar proteínas, su producción de ácido úrico aumenta de forma característica durante la destrucción celular. Las señales de alarma del ácido úrico también podrían desempeñar un papel importante en la inmunidad antitumoral, y al menos un modelo murino sugiere que el aumento de las concentraciones de ácido úrico puede favorecer el rechazo inmunitario del tumor[5]. Aunque estas observaciones

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



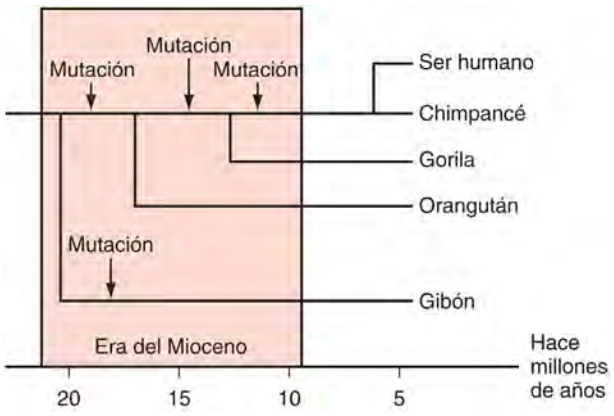
• **Fig. 100.1** El ácido úrico como señal de peligro. (A) Las células que mueren de una forma no traumática (p. ej., mediante artrosis) pueden expresar antígenos propios que son captados por células presentadoras de antígenos profesionales (como células dendríticas y macrófagos) y presentados a los linfocitos T. Como estos antígenos se presentan en ausencia de coestimulación, pueden generar tolerancia, una respuesta adecuada a un antígeno propio normal. (B) En el contexto de formas de muerte «traumática» (p. ej., rotura de una célula infectada por un virus), los antígenos presentados pueden ser propios, extraños o de ambos tipos, y la presentación tiene lugar en el contexto de la liberación de urato desde la célula moribunda, lo que constituye una señal de peligro. La célula presentadora de antígenos que capta el antígeno detecta también la señal de peligro del urato y es activada para presentar el antígeno al linfocito T en el contexto de interacciones coestimuladoras adicionales. Estas interacciones indican al linfocito T que los antígenos liberados representan un peligro para el propio individuo, lo que hace que se genere inmunogénesis contra la célula infectada por el virus.

exigen un mayor estudio, son compatibles con un paradigma en el que la producción de urato a nivel celular local desempeña un papel importante en la inmunidad y la homeostasis.

Ácido úrico y evolución humana

La mayoría de los mamíferos tienen concentraciones séricas de urato entre alrededor de 0,5 y 2 mg/dl. Por el contrario, los seres humanos y los otros primates, incluidos algunos monos del Nuevo Mundo, muestran habitualmente concentraciones séricas de urato entre 4 y 6 mg/dl. La base génica y bioquímica de estos incrementos es bien conocida. Durante la era del Mioceno (hace 10-25 millones de años), mutaciones en varias especies de primates y algunos monos dieron lugar a una inactivación del gen de la uricasa, que codifica la enzima que degrada el ácido úrico en ácido alantoico. Los estudios genéticos indican que el gen de la uricasa sufrió mutaciones finalizadoras y de otro tipo no solo una vez, sino múltiples veces a lo largo de múltiples linajes de homínidos (fig. 100.2)[6-8]. La producción de múltiples mutaciones de pérdida de función independientes ha llevado a algunos biólogos a plantear la hipótesis de que la generación de urato puede haber conferido un beneficio para la supervivencia a estas especies particulares. Se han propuesto varias hipótesis convincentes y no necesariamente exclusivas.

Los investigadores[9] observaron que estas mismas especies de primates han sido objeto de una eliminación específica adicional del gen que permite a los organismos producir ácido ascórbico, un acontecimiento que se produjo por primera vez en la era del Eoceno, 10-20 millones de años



• **Fig. 100.2** Mutaciones que afectan al gen de la uricasa. Durante la era del Mioceno, las especies hominoides experimentaron no una, sino múltiples mutaciones diferentes que dieron lugar a una pérdida de la actividad uricasa. La supervivencia de múltiples especies que albergaban diferentes mutaciones sugiere que la pérdida de la uricasa puede haber conferido una ventaja para la supervivencia, igual que ha establecido una condición necesaria para la hiperuricemia y la gota. (Modificado con autorización de Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT: Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 34:78-84, 1992. © Springer-Verlag GmbH.)

antes de las eliminaciones de la uricasa. En los mamíferos que lo producen, el ácido ascórbico sirve de antioxidante destacado del cuerpo. De este modo, la pérdida de la producción de ascorbato puede haber creado una desventaja evolutiva, frente a la cual el aumento del urato proporcionaba una compensación antioxidante, particularmente como protector contra el envejecimiento y el cáncer. Otros autores han señalado que los efectos de la hiperuricemia proporcionaban una ventaja evolutiva al promover la función intelectual hominoide, bien mediante sus efectos antioxidantes o por medio de la activación de receptores neuroestimuladores para la adenosina (de una forma similar a la cafeína)[10]. Aunque la teoría antioxidante parece convincente, los críticos han señalado que: 1) la propia producción de urato genera moléculas oxidantes, lo que disminuye cualquier posible beneficio del urato; 2) el urato intracelular puede tener efectos prooxidantes[11], y 3) la capacidad antioxidante de los seres humanos y los primates puede ser grande incluso sin antioxidantes solubles (p. ej., las membranas de los eritrocitos humanos tienen una gran capacidad antioxidante), lo que limita la posible necesidad de urato como antioxidante[12].

Otros investigadores han examinado las presiones evolutivas específicas ejercidas sobre las especies de primates durante la era del Mioceno con el fin de intentar entender las posibles ventajas de las elevaciones del urato. Algunos investigadores señalaron que el Mioceno fue un periodo importante en la evolución de los hominoides, y que la dieta de los hominoides en ese momento parecía ser sobre todo vegetariana y sumamente pobre en sal. Sugieren que los hominoides podrían haber experimentado durante ese periodo una «crisis hipotensiva», en particular en el curso de la transición a la marcha erecta. También propusieron que una elevación en las concentraciones séricas de urato proporcionaba un mecanismo de restauración de la normotensión, sobre todo a través de una lesión renovascular inducida por el urato[13,14]. Para dar forma a esta hipótesis, estos investigadores expusieron a ratas a una dieta pobre en sal, lo que dio lugar a hipotensión. Cuando se las trató con el inhibidor de la uricasa ácido oxónico (para simular la pérdida de uricasa de los primates), las concentraciones de urato de las ratas aumentaron y sus presiones arteriales se normalizaron. Los efectos de la inhibición de la uricasa sobre la presión arterial pudieron revertirse usando el fármaco hipouricemiante alopurinol. Estas observaciones implican que lo que una vez fue una adaptación homeostática (dirigida a elevar la presión arterial) podría ahora contribuir a una hipertensión en la era actual de abundancia de sal. En apoyo de esta última hipótesis, un estudio[15] identificó adolescentes con hipertensión esencial prematura e hiperuricemia y les trataron con el fármaco hipouricemiante alopurinol. El resultado fue la normalización de la presión arterial que revertió después de suspender el alopurinol. Estudios más recientes han implicado a las concentraciones elevadas de urato en el aumento de la gluconeogénesis, lo que puede haber sido beneficioso en la era del Mioceno, que era pobre en calorías, pero que actualmente puede contribuir a la mayor incidencia de diabetes de tipo 2 con nuestra dieta rica en calorías[16,17].

Aunque la pérdida de la uricasa promovió los aumentos del urato sérico en los seres humanos y otros hominoides, las concentraciones séricas de urato así alcanzadas son en general insuficientes para promover la cristalización del urato y la gota. En cambio, la inactivación de la uricasa creó las circunstancias bajo las cuales incrementos adicionales en la producción de urato, o alteraciones en la eliminación de urato, pudieron dar lugar a concentraciones séricas de urato que superaban el umbral de solubilidad. De acuerdo con ello, a continuación revisaremos los mecanismos de producción y eliminación de urato, así como los acontecimientos que podrían inclinar la escala hacia la hiperuricemia patológica.

Determinantes de la concentración de urato sérico

Producción y eliminación de ácido úrico: concentraciones normales e hiperuricemia

El ácido úrico es un producto de degradación de las purinas, y la generación de ácido úrico depende directamente de la producción intrínseca de purinas y de su consumo. En los seres humanos, el ácido úrico es un metabolito final; en consecuencia, su agotamiento depende directamente de su eliminación. El equilibrio entre la producción de ácido úrico y su eliminación determina la concentración sérica de urato. La mayoría de las personas mantienen una concentración de urato sérico relativamente estable entre 4 y 6,8 mg/dl, y una reserva corporal total de ácido úrico de aproximadamente 1.000 mg[18]. Las personas con concentraciones séricas de urato mayores de 6,8 mg/dl (es decir, con hiperuricemia), incluso sin gota clínica, pueden depositar cristales de UMS de forma oculta o en masas apreciables (tofos), con la consecuencia de que la reserva corporal total de ácido úrico puede ser significativamente superior en las personas con hiperuricemia asintomática que en las personas que no son hiperuricémicas[19,20]. Estos depósitos ocultos de ácido úrico (carga corporal total de urato) podrían tener implicaciones para el tratamiento, porque actúan como un «reservorio amortiguador» que resiste el tratamiento inicial con fármacos hipouricemiantes.

Producción de ácido úrico: metabolismo y consumo de purinas

PUNTOS CLAVE

El ácido úrico es el producto final del metabolismo humano de las purinas.
La producción de ácido úrico depende de la biosíntesis de purinas y de los procesos metabólicos que convierten las purinas en ácido úrico.

Biosíntesis de purinas

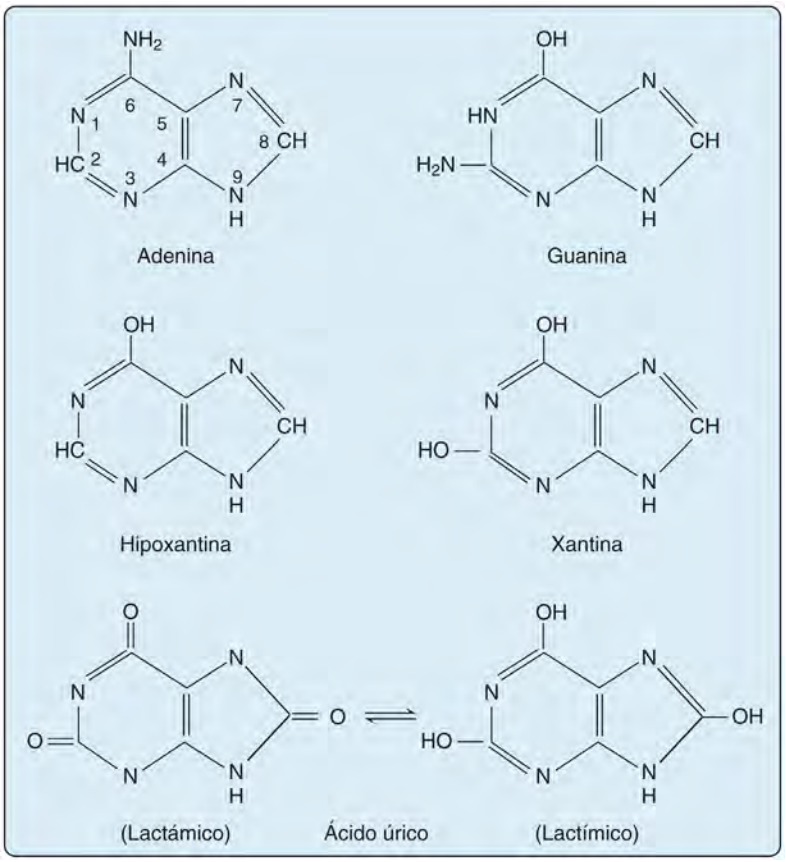
Las purinas son compuestos aromáticos heterocíclicos que consisten en anillos pirimidina e imidazol unidos (fig. 100.3). En los mamíferos, las purinas se expresan con más frecuencia en forma de ADN y ARN (que contienen las purinas adenina y guanina), así como moléculas aisladas de nucleótidos (adenosina trifosfato [ATP], adenosina difosfato [ADP], adenosina monofosfato [AMP], AMP cíclico y, en menor grado, guanosina trifosfato [GTP] y guanosina monofosfato cíclico [GMPc]). Las purinas también son elementos cruciales de las moléculas necesarias para el metabolismo de la energía NADH, NADPH y coenzima Q. Las purinas también pueden servir de neurotransmisores directos; por ejemplo, la adenosina puede interaccionar con receptores y modular la función cardiovascular y del sistema nervioso central[21].

La biosíntesis de purinas empieza en el esqueleto de ribosa-5-fosfato (figs. 100.4 y 100.5). La enzima fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetasa cataliza la adición de una fracción pirofosfato para formar el aducto PRPP. Se cree que esta reacción es la que limita la velocidad del proceso. Posteriormente, la enzima glutamina-PRPP amidotransferasa cataliza la interacción de la PRPP y la glutamina para formar 5-fosforribosilamina, el primer paso comprometido en la biosíntesis de purinas; la 5-fosforribosilamina sirve a continuación de esqueleto para una serie de adiciones moleculares, que terminan en la formación de la purina inosina monofosfato (IMP). La IMP se convierte en AMP o GMP, que pueden después ser fosforilados en compuestos de alta energía. La glutamina-PRPP amidotransferasa y la PRPP sintasa son objeto de inhibición por retroalimentación por IMP, AMP y GMP, lo que proporciona un mecanismo para reducir la biosíntesis de purinas en el marco de una cantidad suficiente de ellas. En conjunto, el proceso de la biosíntesis de purinas depende mucho de la energía, y exige el consumo de múltiples moléculas de ATP. De este modo, la biosíntesis de purinas no solo aumenta directamente la carga de sustrato para la generación de urato, sino que también aumenta el recambio de las purinas ya formadas que contribuye al aumento de las concentraciones de urato[22].

Formación de urato y rescate de purinas

Las purinas generadas por los mecanismos descritos antes pueden sufrir un catabolismo enzimático, probablemente para mantener la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 100.3** Estructura del ácido úrico y de purinas frecuentes. Todas las bases purínicas existen en la forma lactámica de una manera reversible, como se muestra para el ácido úrico.

homeostasis de las purinas (fig. 100.6). Las purinas que pueden ser degradadas son los monofosfatos de nucleótidos GMP e IMP. Estas moléculas son convertidas por nucleotidasas en sus formas de bases purínicas, guanosina e inosina. Al contrario que la GMP y la IMP, la AMP no es sensible a la actividad nucleotidasa. Sin embargo, por medio de la actividad de la adenilato desaminasa, la AMP puede convertirse en IMP para sufrir un catabolismo adicional. Además, la adenosina desaminasa puede convertir la adenosina en inosina, que se incluye en la vía degradativa. El catabolismo adicional de la guanosina y la inosina está mediado por la frecuente enzima purina-nucleósido-fosforilasa (PNP). La guanosina se convierte en guanina, mientras que la inosina se convierte en hipoxantina. La guanina y la hipoxantina se convierten después en xantina gracias a las enzimas guanina desaminasa y xantina oxidasa (también conocida como *xantina deshidrogenasa*), respectivamente. La xantina procedente de cualquier fuente se convierte entonces directamente en ácido úrico, de nuevo por la acción de la xantina oxidasa. Como se ha señalado antes, organismos diferentes a los seres humanos y los primates, como los monos del Nuevo Mundo, poseen una enzima más, la uricasa (urato oxidasa), que convierte el ácido úrico en ácido alantoico, un compuesto relativamente soluble que puede ser degradado a la urea. Debido a la falta de esta enzima, el metabolismo humano y de los primates de las purinas se detiene con la producción del ácido úrico[23].

Debido probablemente a que la síntesis de purinas le cuesta a la célula mucha energía, la evolución ha determinado que haya mecanismos que recuperen las purinas antes de que atraviesen irreversiblemente la vía degradativa. Estas vías de recuperación, conocidas en conjunto como *rescate de purinas,* están íntimamente conectadas a la regulación por retroalimentación de la síntesis de purinas. La principal enzima responsable del rescate de purinas, la hipoxantina/guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT1, también conocida como HPRT1), cataliza la transferencia de una fosforribosa desde la PRPP a la hipoxantina o la guanina para formar IMP o GMP, respectivamente (fig. 100.7). Estos productos quedan entonces disponibles para volver a incluirse en la reserva disponible de purinas. Una segunda enzima de rescate es la adenina fosforribosiltransferasa (APRT), que restaura la adenina en AMP. Sin embargo, como se describió antes, la mayor parte de la degradación de la adenosina/adenina tiene lugar a través de la conversión en ácido inosínico.

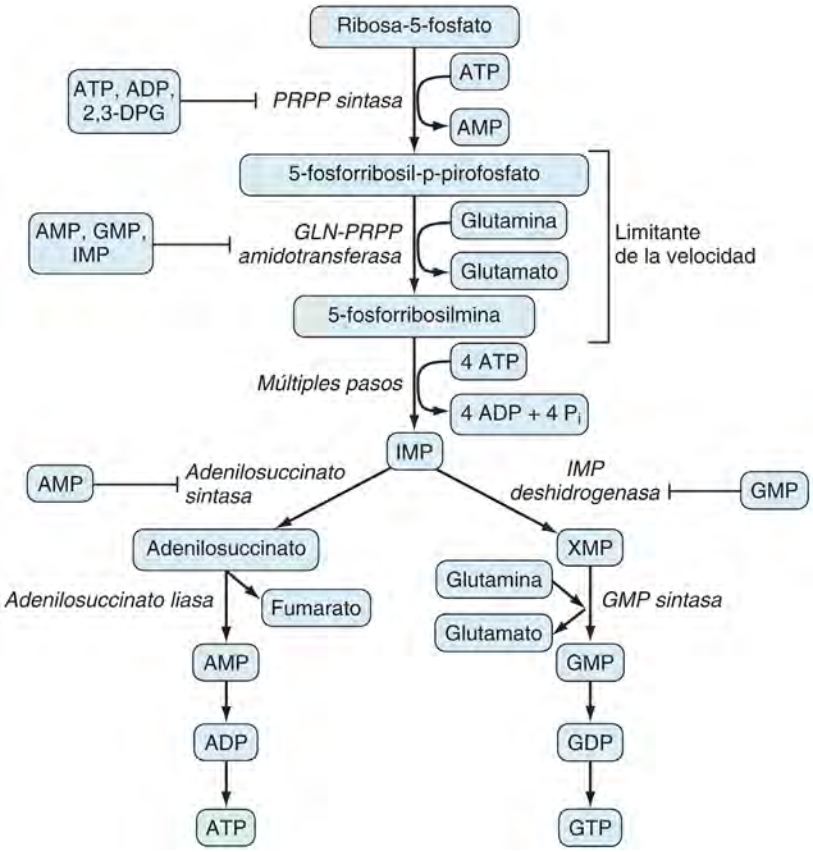
Producción excesiva de urato: causas primarias y secundarias

PUNTO CLAVE

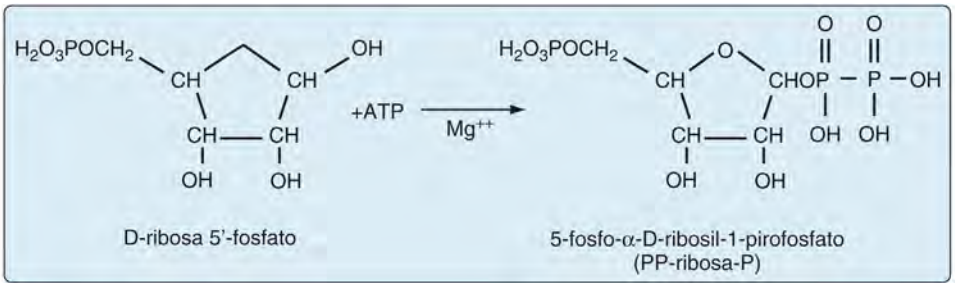
La hiperuricemia puede deberse a la producción excesiva de urato debida a causas primarias o secundarias.

Producción excesiva primaria de urato

En algunos pacientes, errores innatos del metabolismo llevan a una producción excesiva de urato y a la consiguiente hiperuricemia. Merece la pena mencionar varios de estos errores innatos del metabolismo. Primero, un pequeño número de personas posee enzimas PRPP sintetasa que son hiperactivas. El resultado es una mayor generación de PRPP. Como en circunstancias normales las concentraciones de PRPP están por debajo de la constante de Michaelis (Km) de la glutamina-PRPP amidotransferasa para este sustrato, las mayores concentraciones de PRPP impulsan la actividad de la amidotransferasa y aceleran la biosíntesis de purinas.



● **Fig. 100.4** Biosíntesis de las purinas (v. detalles en el texto). *ADP,* adenosina difosfato; *AMP,* adenosina monofosfato; *ATP,* adenosina trifosfato; *2,3-DPG,* 2,3-difosfoglicerato; *GDP,* guanosina difosfato; *GLN,* glutamina; *GMP,* guanosina monofosfato; *GTP,* guanosina trifosfato; *IMP,* inosina monofosfato; *PRPP,* fosforribosilpirofosfato; *XMP,* xantina monofosfato.

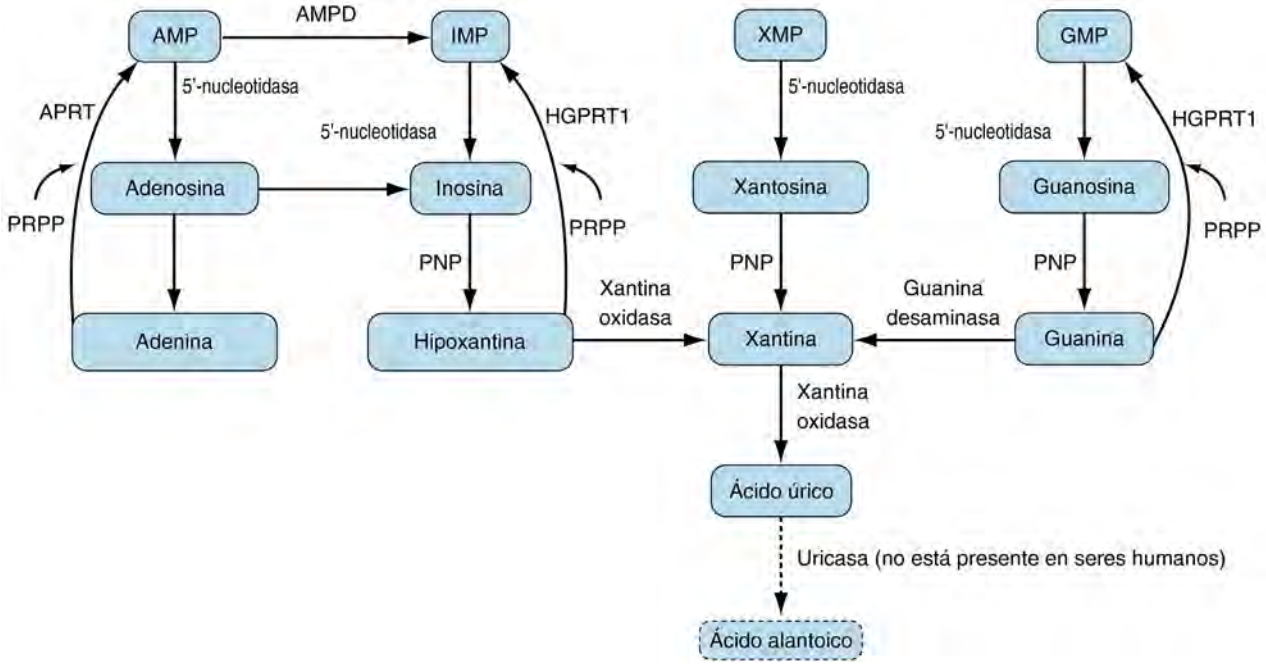


● **Fig. 100.5** Formación de fosforribosilpirofosfato por la fosforribosilpirofosfato sintasa. En algunos pacientes, esta reacción se produce con mucha rapidez, lo que promueve una hiperuricemia sobre la base de una producción primaria elevada de ácido úrico.

La segunda clase bien descrita de anomalías que conduce a la producción excesiva de urato tiene lugar dentro de la vía de rescate de las purinas. Las deficiencias de HGPRT1 dan lugar a un rescate alterado de purinas y a una mayor cantidad de sustrato para la generación de ácido úrico. Además, debido a que el rescate de purinas da lugar normalmente a la generación de monofosfatos de nucleótidos, los pacientes con deficiencias en el rescate de purinas acumulan menores concentraciones de monofosfatos de nucleótidos, lo que da lugar a una inhibición por retroalimentación de la PRPP sintasa y de la glutamina-PRPP amidotransferasa. De este modo, el fallo en el rescate de purinas debido a la deficiencia de HGPRT1 se complica con la producción en exceso de purinas. Además de las mutaciones de la propia proteína HGPRT1, en algunos estudios se han identificado mutaciones en *ALDH16A1,* un miembro de la superfamilia de la aldehído deshidrogenasa, que pueden promover la gota al menoscabar la función de HGPRT1[24].

Se han descrito dos variantes importantes de la deficiencia de HGPRT1. La deficiencia completa de HGPRT1, mejor conocida como *síndrome de Lesch-Nyhan,* es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X caracterizado por concentraciones sumamente altas de urato en el suero, reagudizaciones de gota, nefrolitiasis, retraso mental, y trastornos del movimiento y conductuales, como la automutilación. El trastorno puede surgir en ocasiones de una mutación *de novo;* las portadoras femeninas son generalmente asintomáticas, pero pueden tener elevaciones de las concentraciones séricas de urato. Al contrario que las reagudizaciones de la gota y la nefrolitiasis, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 100.6** Síntesis de ácido úrico y rescate de purinas. El catabolismo de las purinas, especialmente de la inosina monofosfato (IMP) y de la guanosina monofosfato (GMP), da lugar a la síntesis de urato a través del sustrato común xantina. Es necesaria la xantina oxidasa para la síntesis de urato a partir de cualquier purina y así sirve de diana de fármacos que inhiben la síntesis de ácido úrico (p. ej., alopurinol y febuxostat). El rescate de purinas a través de la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa 1 (HGPRT1) devuelve la hipoxantina y la guanina a IMP y GMP, respectivamente. Las deficiencias de HGPRT1 no solo dan lugar a un aumento de la hipoxantina y de la guanina, y a la consiguiente síntesis de ácido úrico, sino también al agotamiento de los nucleótidos que producen una inhibición por retroalimentación sobre la biosíntesis de purinas. Como se indica con la *flecha discontinua,* los mamíferos que no son primates y algunos monos poseen uricasa, que convierte el ácido úrico en ácido alantoico para una mayor degradación. *AMP,* adenosina monofosfato; *AMPD,* AMP desaminasa; *APRT,* adenina fosforribosiltransferasa; *PNP,* purina-nucleósido-fosforilasa; *PRPP,* fosforribosilpirofosfato; *XMP,* xantina monofosfato.

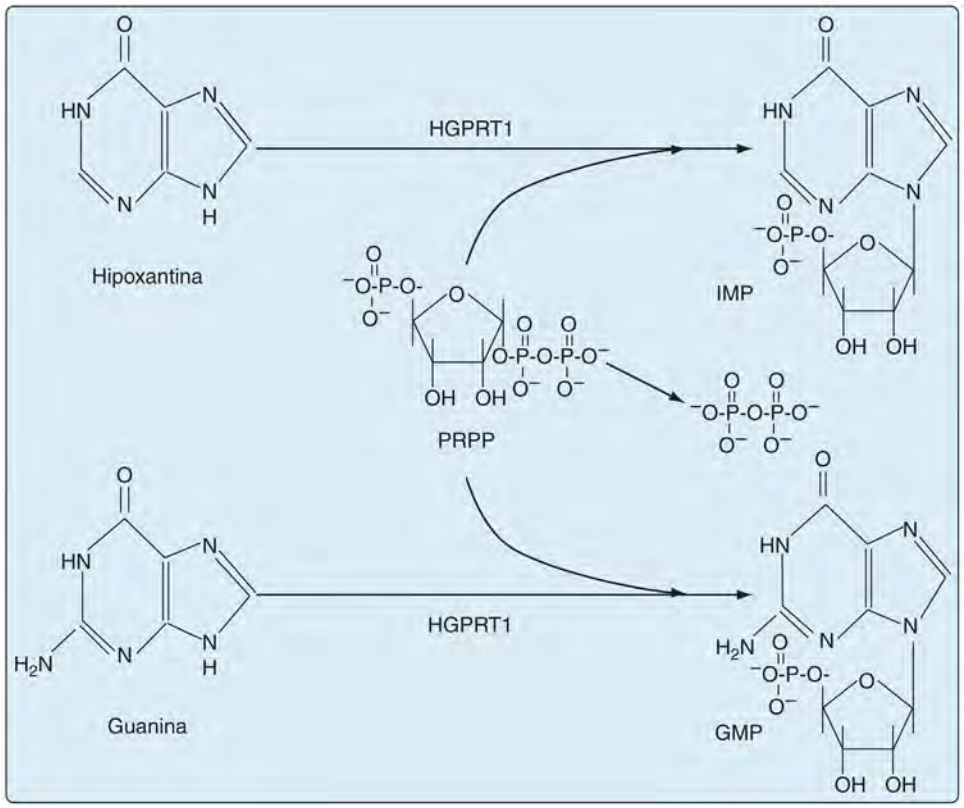
observaciones neurológicas en el síndrome de Lesch-Nyhan son independientes de la hiperuricemia y no responden a los fármacos hipouricemiantes. La esperanza de vida puede verse muy reducida, y estos pacientes pocas veces llegan a la edad adulta ni son atendidos por un reumatólogo[25].

Al contrario que los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan, las personas con el síndrome de Kelley-Seegmiller tienen una deficiencia parcial de HGPRT1[26]. Los pacientes con el síndrome de Kelley-Seegmiller acuden con hiperuricemia y gota de inicio temprano, pero no tienen síntomas neurológicos o estos son limitados[27]. Se han descrito diversas variantes del síndrome de Kelley-Seegmiller en función de la extensión de la inactividad de HGPRT1 y la presencia o no de observaciones neurológicas[28]. Las mutaciones de Kelley-Seegmiller tienden a darse en regiones del gen *HGPRT1* diferentes a las identificadas en las personas con el síndrome de Lesch-Nyhan (cuyas mutaciones suelen localizarse en la región ligadora de PRPP). Aunque no se ha determinado por completo si tales diferencias influyen en la presencia de síntomas neurológicos, hay algunos datos recientes de que las concentraciones elevadas de hipoxantina pueden desregular la diferenciación neuronal temprana[29].

Varios defectos hereditarios del metabolismo energético promueven también la elevación de la concentración de ácido úrico, sobre todo como consecuencia del consumo de ATP. Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I o enfermedad de von Gierke) muestran un recambio elevado de purinas y ATP. La acidemia láctica que se produce de forma secundaria en los pacientes con glucosa-6-fosfatasa también podría contribuir a la hiperuricemia al promover una menor excreción renal de urato (lo que se expondrá en un apartado posterior)[30]. En la deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa, los pacientes carecen de la capacidad de metabolizar la fructosa-1-fosfato. La acumulación de fructosa-1-fosfato produce una inhibición por retroalimentación de fructocinasa y una acumulación de fructosa en la sangre. Como consecuencia aparente de estos cambios, la AMP se acumula y promueve la hiperuricemia por los mecanismos descritos antes[31]. El papel del consumo de fructosa en los pacientes sin errores congénitos del metabolismo de la fructosa se expondrá en un apartado posterior.

Producción excesiva secundaria de urato e hiperuricemia

Diversas causas secundarias pueden conducir a la producción excesiva de urato y a la hiperuricemia. En la mayoría de los casos, estos trastornos inducen un mayor recambio celular, con la generación resultante de purinas y su degradación. Entre ellos están las enfermedades del recambio eritropoyético, linfopoyético y mielopoyético de las variedades malignas y no malignas. Entre las enfermedades eritropoyéticas que producen hiperuricemia deben incluirse las anemias autoinmunitarias y hemolíticas de otros tipos (es decir, la destrucción de eritrocitos con un aumento compensatorio de la generación de eritrocitos), la anemia falciforme[32,33], la policitemia vera[34] y la eritropoyesis ineficaz (p. ej., en la anemia perniciosa y otras formas de anemia megaloblástica, talasemia y otras hemoglobinopatías). Los pacientes con trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos, como el síndrome mielodisplásico, la metaplasia mielocítica, las leucemias, los linfomas y las enfermedades paraproteinémicas, como el mieloma múltiple y la



● **Fig. 100.7** Las acciones de la hipoxantina/guanina fosforribosiltransferasa 1 (HGPRT1) dan lugar al rescate de la hipoxantina y de la guanina en inosina monofosfato (IMP) y guanosina monofosfato (GMP). La pérdida de la actividad de HGPRT1 da lugar a una hiperuricemia y, en los casos graves, a las deficiencias neurológicas del síndrome de Lesch-Nyhan. *PRPP,* fosforribosilpirofosfato.

macroglobulinemia de Waldenström, también tienen un mayor riesgo de hiperuricemia[35-37]. En algunos casos, en particular en pediatría, la hiperuricemia y la insuficiencia renal concomitante pueden ser la primera presentación de estas neoplasias malignas[38]. De hecho, el grado de hiperuricemia puede correlacionarse con la extensión de la neoplasia maligna y el grado de recambio celular. Los pacientes con trombocitosis esencial también pueden tener un mayor riesgo de hiperuricemia[39]. Se ha descrito una asociación entre los tumores sólidos y la hiperuricemia[40]; dado el lento recambio celular de las células de los tumores sólidos, la hiperuricemia en estos tumores tiende a ser menos frecuente y menos acentuada que en las neoplasias malignas de células de origen medular.

El síndrome de la lisis tumoral constituye una forma única de hiperuricemia tumoral en el que la muerte celular inducida por la quimioterapia no solo da lugar a hiperuricemia, sino también a hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia, lo que a menudo induce fallo renal agudo y arritmias. Aunque el síndrome de la lisis tumoral es más frecuente durante el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas[41], también puede aparecer durante el de los tumores sólidos[42,43]. Además, puede producirse hiperuricemia después del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), probablemente por su capacidad de incrementar el recambio de las células mieloides[44,45]. Este uso de los CSF podría contribuir de forma secundaria a la nueva aparición de gota o a la precipitación de brotes por las fluctuaciones de las concentraciones de urato sérico[46].

El mayor recambio celular en los pacientes con psoriasis también se ha asociado a concentraciones séricas elevadas de urato, aunque esta teoría es polémica[47,48]. También se ha propuesto una asociación entre la sarcoidosis y la hiperuricemia[37], de nuevo relacionada probablemente con un mayor recambio celular o actividad metabólica. Sin embargo, la evidencia epidemiológica que apoya la sarcoidosis como causa de la hiperuricemia no es muy convincente[49].

Los trastornos que llevan directamente al consumo y la degradación fisiológica de la ATP también contribuyen a un posible recambio secundario de purinas que conduce a la hiperuricemia. De este modo, el ejercicio extenuante y prolongado, en particular hasta niveles que provoquen una respiración anaeróbica, puede inducir elevaciones séricas transitorias del urato[50,51]. Es probable que el estado epiléptico reproduzca estos acontecimientos. Varias enfermedades agudas, como el infarto de miocardio y la septicemia, también se acompañan de un catabolismo de la ATP y pueden dar lugar a una hiperuricemia transitoria[40]. Los pacientes con miopatías hereditarias de tipo metabólico, como las glucogenosis de los tipos III, V y VII (deficiencia de enzima desramificadora, deficiencia de miofosforilasa y deficiencia de fosfofructocinasa muscular, respectivamente), así como mitocondrial (como la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa y la deficiencia de mioadenilato desaminasa), son proclives a los aumentos en las concentraciones séricas de urato tras un ejercicio incluso moderado[40,52,53]. En estas personas, una capacidad limitada de sintetizar ATP a demanda da lugar aparentemente a un rápido recambio de las reservas establecidas de ATP durante el ejercicio, con la formación resultante de purinas y ácido úrico. Los pacientes con una deficiencia de la acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena media, un defecto del metabolismo de los ácidos grasos, muestran una elevación de las concentraciones séricas de urato, aunque no está claro el mecanismo de este efecto[54].

A pesar de los múltiples posibles mecanismos, las alteraciones en la producción excesiva de urato son responsables solo de una pequeña parte de los pacientes con hiperuricemia. De hecho, la reducción de la excreción de urato parece ser el principal responsable de la mayor parte de los casos de hiperuricemia en el ser humano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Excreción de urato: mecanismos digestivos y renales

PUNTO CLAVE

La eliminación de urato se produce a través del intestino y de los riñones. En los riñones, una serie compleja de proteínas transportadoras del urato media una eliminación neta del urato sódico.

En la mayoría de los pacientes, la concentración sérica de urato se mantiene dentro de unos límites estrechos. Por tanto, debe haber mecanismos que aseguren la eliminación del urato, bien por metabolismo o por excreción. Como se ha señalado antes, los seres humanos poseen una capacidad mínima o nula de metabolizar el urato; por tanto, los mecanismos excretores de urato desempeñan un papel crucial en la homeostasis. El tubo digestivo y los riñones participan en la excreción del urato. El riñón es responsable de aproximadamente dos terceras partes de la excreción diaria de urato, y el aparato digestivo excreta el tercio restante.

Excreción digestiva de urato

La eliminación de ácido úrico a través del tubo digestivo se conoce desde hace más de 50 años, pero se ha estudiado relativamente poco. Basándose en estudios de seguimiento de urato radiomarcado, Sorensen estimó que, en las personas sanas, el tubo digestivo es responsable de la excreción de aproximadamente el 35% de la carga diaria de ácido úrico[55-57]. Pero la excreción digestiva de ácido úrico puede llegar a ser importante en situaciones de insuficiencia renal. Estudios realizados en animales sugieren que la excreción de ácido úrico a través del intestino se puede incrementar de forma compensadora en el marco de la insuficiencia renal y de la disminución de la excreción renal de ácido úrico[58]. Entre los mecanismos de transporte del ácido úrico al intestino están la secreción exocrina (saliva, jugos gástrico y pancreático) y mecanismos secretorios intestinales directos en los que parecen participar el transportador del urato conocido como transportador G2 ligador de ATP (ABCG2), que también interviene en la eliminación renal del urato (lo que se expondrá en un apartado posterior) y se sabe que tiene múltiples variantes asociadas a aumento de la concentración de urato sérico[40,57,59]. El transportador aniónico NPT5 también puede intervenir en la excreción gastrointestinal de ácido úrico[57]. Después de su excreción hacia el tubo digestivo, el ácido úrico aparentemente es degradado por la flora intestinal.

Excreción renal de ácido úrico: mecanismos normales

En todas las circunstancias, menos en las más extremas, de la insuficiencia renal, el riñón es el principal órgano de excreción del ácido úrico. Los mecanismos de excreción renal de urato son complejos y se realizan en múltiples pasos. En el torrente sanguíneo, el urato se considera completamente desligado o casi de las proteínas plasmáticas. Debido a ello, casi el 100% de la carga de urato que entra en la arteriola eferente renal es ultrafiltrado en el glomérulo. Como se expondrá en un apartado posterior, las reducciones de la función glomerular disminuyen, por tanto, la filtración de urato y promueven aumentos de las concentraciones séricas de urato.

Tras la ultrafiltración, el urato (habitualmente en forma de ácido úrico debido al pH intraluminal) sufre en el túbulo proximal pasos diferentes, pero aparentemente simultáneos: 1) un *paso de reabsorción,* en el que se reabsorbe hasta el 90-98% del urato filtrado, y 2) un *paso de secreción,* en el que el urato reabsorbido se transfiere de nuevo a la luz tubular. El resultado neto es la excreción de aproximadamente el 10% de la carga filtrada. En las nefronas completamente funcionales, estos pasos responden a las concentraciones séricas de urato, de modo que los aumentos del urato sérico inducen aumentos en la excreción renal y la restauración de la homeostasis corporal total de urato. Varios estudios han subrayado la importancia de los transportadores de aniones orgánicos (OAT) y otras moléculas de transporte activo y pasivo en los movimientos del urato en ambas direcciones a través del túbulo proximal (fig. 100.8)[60,61].

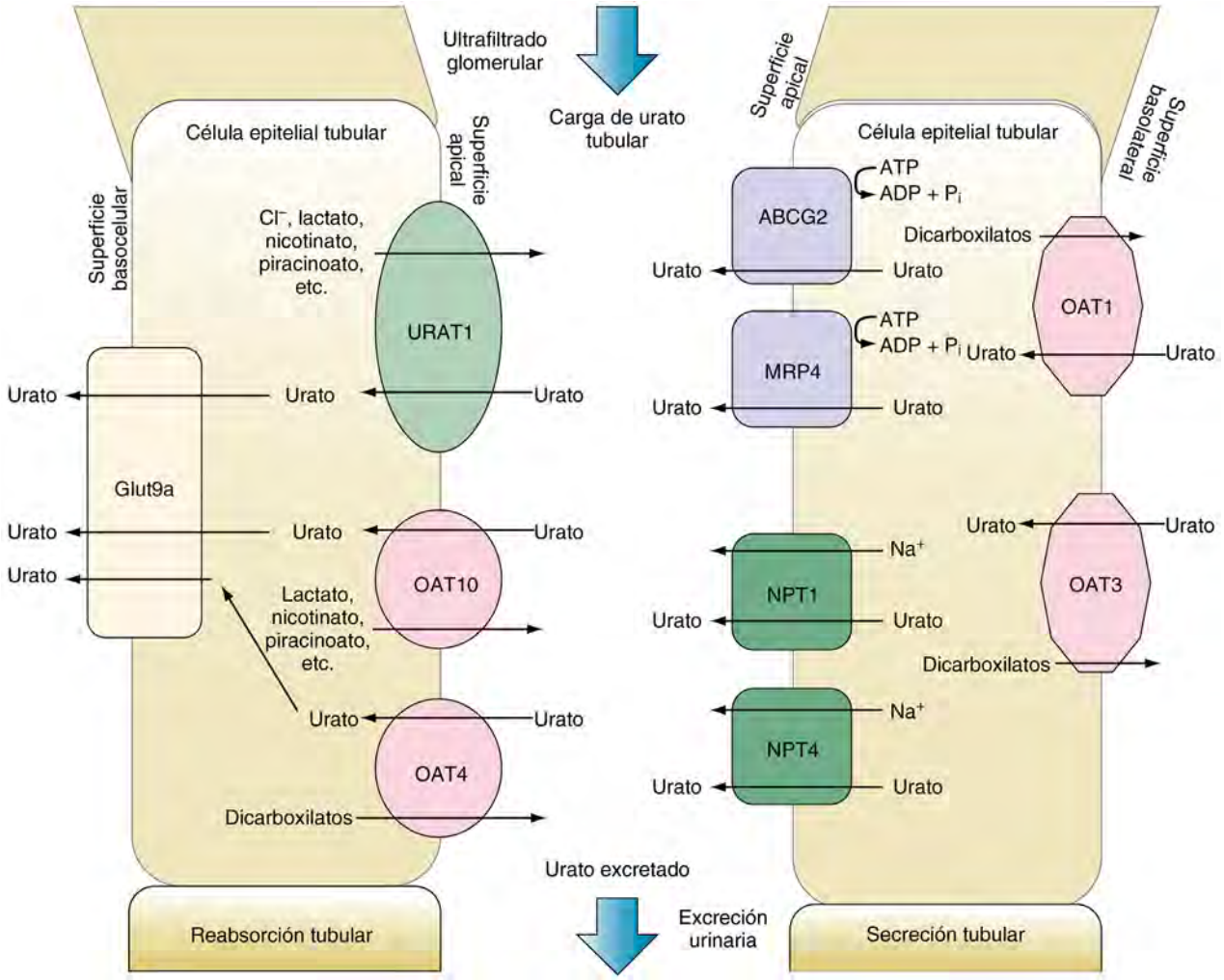
Reabsorción de urato. La *reabsorción* de urato en el túbulo proximal depende de la acción de varios transportadores situados en la superficie apical y al menos un transportador reabsortivo situado en la superficie basolateral (v. fig. 100.8). Hay varios genes, con sus transportadores tubulares renales asociados, que tienen una importancia fundamental en la regulación de la concentración de urato en el ser humano. *SLC22A12* codifica URAT1, un transportador de la superficie apical del túbulo renal proximal que responde a algunos fármacos. URAT1 actúa como un intercambiador de urato/anión para desplazar urato desde la luz tubular al citosol epitelial. El principal ion inorgánico que se intercambia en la actividad de URAT1 es Cl^-. Los aniones orgánicos como el lactato, el piracinoato y el nicotinato pueden sustituir al cloro, con posibles consecuencias clínicas, como se expondrá en una sección posterior. La importancia de URAT1 en la reabsorción renal de urato es indicada por el hecho de que los pacientes con mutaciones inactivadoras de URAT1 excretan casi el 100% del urato filtrado y muestran concentraciones séricas de urato extremadamente bajas (junto con mayores concentraciones urinarias de ácido úrico y riesgo de litiasis renal de ácido úrico)[62-67]. Por el contrario, otras mutaciones del gen *URAT1* parecen conllevar un riesgo de mayor reabsorción de urato e hiperuricemia, probablemente a través de una mutación con ganancia de función. Además, varios fármacos uricosúricos bien establecidos, como el lesinurad, el probenecid, la benzbromarona, el losartán y las dosis altas de salicilatos, reducen el urato sérico sobre todo inhibiendo URAT1[68,69].

OAT4 (gen *SLC22A11*) y OAT10 (gen *SLC22A13*) son otros dos transportadores apicales de aniones implicados en la reabsorción renal del ácido úrico. Como URAT1, OAT10 (situado adyacente a OAT4 y URAT1) es un transportador de intercambio de aniones; los iones que se intercambian y pueden promover o inhibir el transporte de urato por OAT10 son el lactato, el piracinoato, el salicilato, la ciclosporina, la furosemida, las tiazidas y el nicotinato, hecho que tiene importancia clínica (como se discute en una sección posterior)[70]. Por el contrario, aunque OAT4 también transporta urato desde la luz tubular al citosol de las células epiteliales renales, los iones de intercambio que emplea tienden a ser dicarboxilatos[60,71].

El transporte de urato por URAT1, OAT4 y OAT10 podría conducir a la acumulación de urato intracelular en las células tubulares renales y probablemente a gradientes que finalmente podría dificultar una mayor captación de urato si no existiera un mecanismo de transporte intracelular de urato hacia el exterior de la célula a través de la superficie basolateral. Esta función parece realizarla principalmente GLUT9a, que se identificó por primera vez como una proteína de una familia transportadora de glucosa, pero que tiene poca o ninguna capacidad de transporte de glucosa. En cambio, GLUT9a es un transportador eficaz de urato desde la célula epitelial renal hacia el intersticio renal[72,73]. *SLC2A9* codifica los transportadores GLUT9, que se expresan en las membranas apical *(SLC2A9v2)* y basolateral *(SLC2A9v1)* del túbulo renal proximal; ambos median la reabsorción de urato[74]. Se han identificado varias mutaciones inactivadoras diferentes de GLUT9a en los seres humanos y en los ratones; en todos los casos, el resultado es una reducción en la reabsorción de urato, una mayor excreción de urato y una hipouricemia[72,75-80]. GLUT9a, y su variante de ayuste, GLUT9b, se expresan también en otras células como los condrocitos, los leucocitos, las células intestinales, los hepatocitos y las células musculares lisas vasculares; se está investigando el papel de las proteínas GLUT9 (y la repercusión del probenecid, que inhibe GLUT9, así como URAT1) sobre estas células[81-83].

Secreción de urato. Otras proteínas transportadoras presentes en el epitelio tubular renal regulan la *secreción* de urato desde el líquido intersticial peritubular a la luz tubular (v. fig. 100.8).

En la superficie apical de las células tubulares, ABCG2 (que se ha descrito previamente en el contexto de la excreción intestinal de



● **Fig. 100.8** Manejo tubular renal del urato. La reabsorción y secreción de urato las llevan a cabo las células epiteliales del túbulo proximal. En aras de una mayor sencillez, la reabsorción se muestra a la *izquierda,* y la secreción, a la *derecha* de la figura. **Reabsorción:** múltiples transportadores apicales (URAT1, OAT4 y OAT10) extraen el ultrafiltrado del túbulo proximal al citosol epitelial. De estos transportadores, URAT1 parece el más importante. Iones de intercambio inorgánicos (Cl^-) y orgánicos (p. ej., lactato, nicotinato y piracinoato) promueven el transporte de urato en este paso; por tanto, los aumentos en las concentraciones de ácidos orgánicos pueden promover la retención de urato y la hiperuricemia. El urato es posteriormente transportado desde la célula al intersticio por el transportador basolateral Glut9a. **Secreción:** los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3 extraen el urato del intersticio hasta el interior de la célula epitelial, usando dicarboxilatos como iones de intercambio. El urato dentro de la célula epitelial sale al líquido tubular mediante múltiples transportadores. La secreción de urato por algunos transportadores (ABCG2, MRP4) depende de la adenosina trifosfato (ATP), mientras que otros transportadores (NPT1 y NPT4) extraen el urato por medio del cotransporte del Na^+. Según esto, la pérdida de sodio puede promover la hiperuricemia. *ADP,* adenosina difosfato.

urato) puede mediar directamente la excreción renal de urato, aunque su importancia en el riñón puede ser menor que en el intestino[57,84,85]. Debe señalarse que en un reciente estudio de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) se encontró que ABCG2 no solo contribuía a la hiperuricemia, sino que también participaba en la alteración de la regulación de la inflamación mediante un aumento de la liberación de IL-8 en las células endoteliales[86]. En otros estudios se ha implicado a otras dos proteínas transportadoras de aniones en el transporte del urato apical fuera de la célula: NPT1 (gen *SCL17A1*) y NPT4 (gen *SLC17A3*)[57,84,87-89]. Además, la proteína de resistencia a múltiples fármacos MRP4 (gen *ABCC4*) puede mediar el transporte de urato dependiente de ATP[90]. Todavía no se ha confirmado si un contexto de insuficiencia de energía metabólica favorece la hiperuricemia al reducir MRP4, aunque parece plausible.

En la superficie basolateral, OAT1, 2 y 3 transportan urato desde el intersticio al citosol de la célula epitelial. Estos transportadores actúan a través del intercambio con aniones dicarboxilato y no solo transportan urato, sino también otros aniones orgánicos y algunos fármacos[91]. Fármacos como la didanosina, la furosemida, la torasemida, las tiazidas, el nicotinato, el omeprazol, el ticagrelor y la teofilina inhiben la secreción mediada por OAT1 y OAT3, mientras que la furosemida, la pirazinamida y las tiazidas inhiben la secreción de urato por OAT2 (gen *SLC22A7*), lo que podría contribuir a la elevación de la concentración de urato sérico[70]. Otros estudios genéticos han implicado en la excreción de urato a proteínas que no son transportadoras, como PDZK1, CARMIL, NHERF1, SMCT1, SLC5A8, SMCT2 y SLC2A12. Se piensa que algunas de estas proteínas podrían contribuir a formar un complejo macromolecular que regule el transporte del urato[92].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Causas renales de hiperuricemia

PUNTO CLAVE

La menor excreción renal de urato debida a causas intrínsecas o secundarias da lugar a elevaciones de las concentraciones séricas de urato, y es el factor más frecuente en la hiperuricemia.

Muchos pacientes con hiperuricemia excretan poco urato; es decir, que para cualquier valor de urato en el suero, su grado de eliminación renal de esta sustancia es inferior al que se ve en sujetos control normales (fig. 100.9). Los mecanismos de la excreción insuficiente de urato son variados y nacen de efectos renales primarios o secundarios.

Excreción insuficiente primaria de urato

En un subgrupo de pacientes, los defectos hereditarios de la excreción tubular renal de urato dan lugar a una hiperuricemia. Con la identificación de los transportadores renales del urato mencionados antes se ha hecho evidente la base de algunos de estos defectos. Por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función de ABCG2 promueven la hiperuricemia, y hasta el 10% de los casos de gota en europeos de raza blanca pueden atribuirse a la hiperuricemia inducida por defectos en el exportador de urato ABCG2[93-95]. Como se ha señalado antes, ABCG2 también parece desempeñar un papel importante en la excreción digestiva de urato, y la disfunción de ABCG2 podría, por tanto, contribuir también a la retención de urato y a la hiperuricemia de base digestiva[96,97]. Por el contrario, las mutaciones con ganancia de función de varias proteínas relacionadas con el transporte (p. ej., PDZK1, CARMIL y NHERF1) pueden promover la hiperuricemia potenciando la actividad de URAT1 (es decir, reabsorción renal de urato). Los pacientes con defectos tubulares intrínsecos que llevan a una excreción insuficiente neta de urato suelen mostrar una filtración renal normal y concentraciones séricas normales de creatinina.

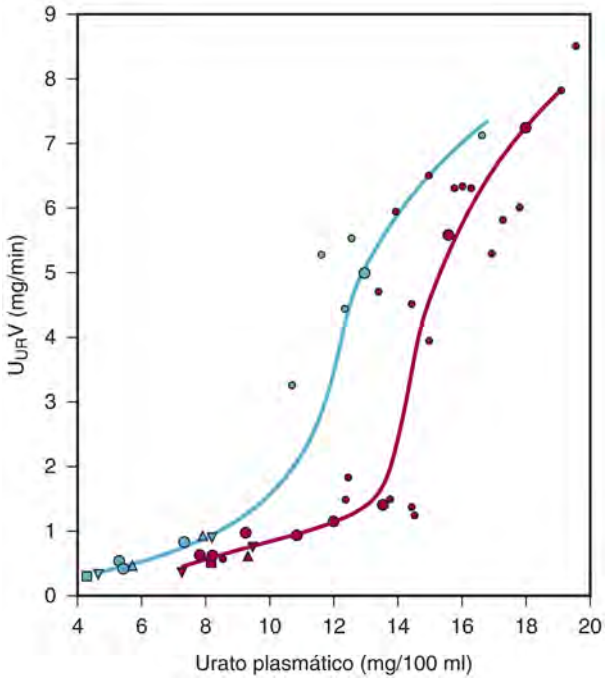
La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar (NHJF), también conocida como *enfermedad renal quística medular* (ERQM), constituye un grupo de trastornos autosómicos dominantes caracterizados por una hiperuricemia temprana y una enfermedad renal crónica progresiva[94]. La hiperuricemia suele preceder a la insuficiencia renal y se considera primaria. Se han reconocido tres variantes, denominadas ERQM-1, 2 y 3. En ERQM-2, las mutaciones en el gen de la uromodulina dan lugar a una producción insuficiente o alterada de uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), la proteína más frecuente secretada por el riñón[95,98,99]. La probable importancia de las deficiencias de uromodulina en la NHJF se ha visto reforzada recientemente por la observación de que, aunque los pacientes con MCDK1 y los tres subtipos NHJF tienen mutaciones que no afectan al gen de la uromodulina, no obstante muestran un fenotipo de menor expresión de uromodulina[100]. No se conocen por completo los mecanismos por los que las deficiencias de uromodulina predisponen a la hiperuricemia, pero los ratones transgénicos respecto a mutaciones de la uromodulina humana desarrollan anomalías tubulares renales y defectos en la capacidad de concentración[101]. En un reciente GWAS se sugirió una posible relación entre una variante de *SLC2A9,* la excreción fraccional de ácido úrico y sodio, la albuminuria y la uromodulina[102].

Causas secundarias de excreción insuficiente renal de urato

Un gran número de causas subyacentes puede dar lugar a una retención nefrógena de urato y a la consiguiente hiperuricemia. Entre estas causas se encuentran la insuficiencia renal aguda o crónica, los efectos de toxinas y fármacos, y enfermedades sistémicas que alteran el manejo renal del urato directa o indirectamente[103].

Edad y sexo. Los estudios clásicos de algunos investigadores[104] demostraron que las concentraciones séricas de urato tienden a ser bajas en los niños. En los hombres, las concentraciones de urato aumentan de forma brusca en la pubertad, un momento en que las niñas experimentan solo un incremento ligero del urato en el suero. En las mujeres, un aumento gradual a lo largo de los siguientes años, seguido de otro aumento en la menopausia, lleva finalmente el urato sérico a un valor cercano a la de los hombres, compatible con los aforismos hipocráticos de que «un hombre joven no sufre la gota hasta [más o menos el momento] en que se entrega al coito», y de que «una mujer no sufre la gota a no ser que deje de menstruar»[104,105]. Esta discrepancia entre hombres y mujeres, en el periodo entre la pubertad y las menstruaciones, sugiere con fuerza que las hormonas sexuales intervienen en la regulación del urato. De hecho, los estudios sugieren que, en las mujeres, los estrógenos y la progesterona pueden promover la excreción renal de urato[106]. La folitropina se ha asociado a un ligero aumento de las concentraciones de urato, aunque su mecanismo no está claro[107]. Por el contrario, puede inferirse el papel activo de los andrógenos en la producción de la hiperuricemia a partir de la afirmación de Hipócrates de que «los eunucos no sufren la gota», y de los estudios que indican que los andrógenos y los estrógenos tienen efectos opuestos sobre los transportadores renales de aniones orgánicos[105,108]. En las mujeres embarazadas, los aumentos en las concentraciones séricas de urato son característicos de la preeclampsia, una urgencia obstétrica que consta de hipertensión y proteinuria. La hiperuricemia de la preeclampsia se considera el resultado de la disfunción renal del trastorno; la hiperuricemia en la preeclampsia no lleva a la gota, pero algunos investigadores consideran que contribuye de forma secundaria a la disfunción renal de la preeclampsia[109].

Enfermedades sistémicas. La insuficiencia glomerular (es decir, una reducción de la filtración glomerular), ya sea aguda o crónica y



● **Fig. 100.9** Ácido úrico plasmático frente a eliminación renal de urato en sujetos poco excretores frente a sujetos de control normales. La *línea morada* y los *símbolos morados* representan a los sujetos poco excretores; la *línea azul* y los *símbolos azules* representan a los controles normales. Para cualquier valor dado de urato plasmático, los pacientes que son poco excretores muestran un menor grado de urato urinario; de este modo requieren más uratos séricos para llevar a cabo una eliminación de urato comparable. (Los círculos grandes y pequeños representan medias y datos individuales representativos para el experimento, respectivamente.) $U_{UR}V$, velocidad de eliminación de urato en la orina. (Tomado de Wyngaarden JB: Gout. *Adv Metabol Dis* 2:2, 1965.)

TABLA 100.1 Trastornos sistémicos que promueven la hiperuricemia

Producción excesiva
Anemia hemolítica
Anemia falciforme
Policitemia vera
Anemia megaloblástica
Talasemia
Síndrome mielodisplásico
Leucemia
Linfoma
Mieloma múltiple
Macroglobulinemia de Waldenström
Trombocitosis esencial
Tumores sólidos
Síndrome de la lisis tumoral
Psoriasis
Sarcoidosis
Miopatías metabólicas
Miopatías mitocondriales
Excreción insuficiente
Insuficiencia renal
Deshidratación/pérdida de volumen
Acidosis láctica
Cetoacidosis
Producción excesiva y excreción insuficiente
Infarto de miocardio
Insuficiencia cardiaca congestiva
Septicemia
Estados metabólicos
Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipoparatiroidismo
Obesidad

por cualquier razón, promueve la excreción insuficiente de urato y la hiperuricemia (tabla 100.1). Los mecanismos de la hiperuricemia en los pacientes con insuficiencia renal son complejos, pero dependen primero, y sobre todo, de la llegada de una carga filtrada menor de urato al túbulo renal. Con valores elevados de hiperazoemia como los que pocas veces se ven en esta era de la diálisis (nitrógeno ureico en sangre >100 mg/dl), la hiperuricemia es prácticamente universal. Los grados menores de insuficiencia renal se acompañan de forma más variable de hiperuricemia, porque los descensos en la filtración glomerular promueven cierto incremento compensatorio de la secreción tubular renal de urato, y posiblemente también por la propia compensación digestiva. Los efectos de la insuficiencia renal sobre la hiperuricemia podrían ser más llamativos en los pacientes que también poseen otros factores de riesgo de elevación de las concentraciones de urato. También se ha publicado una asociación entre la insuficiencia cardiaca congestiva y la hiperuricemia. Aunque no se ha establecido del todo la dirección de la causalidad en esta relación, es probable que la perfusión renal reducida observada en las personas con insuficiencia cardiaca congestiva pueda promover la retención de urato[110]. Como la insuficiencia glomerular es un trastorno que abunda en poblaciones de edad avanzada, probablemente contribuya a los mayores valores de hiperuricemia y gota que se ven en los adultos de edad avanzada[2].

Varias formas de acidosis orgánicas (metabólicas) pueden promover la excreción renal insuficiente de urato. De este modo, los pacientes con acidosis láctica (p. ej., en la hipoxia, la septicemia, la enfermedad hepática o renal, tras una intervención quirúrgica o un infarto de miocardio, durante un ejercicio anaeróbico excesivo o en respuesta a ciertos fármacos como la metformina) pueden hacerse hiperuricémicos. De forma análoga, los pacientes que experimentan una cetoacidosis (p. ej., cetoacidosis alcohólica o diabética o cetosis por inanición) también pueden desarrollar hiperuricemia. La acidosis láctica también puede ser el resultado de una cetoacidosis. Aunque ya se ha considerado antes que los mecanismos de estos efectos son el resultado de una competición directa entre los ácidos orgánicos y el urato para su excreción tubular, probablemente sea mejor considerarlos desde la perspectiva de los recientes descubrimientos en el transporte renal del urato (ya descritos). En particular, los ácidos orgánicos sirven de aniones de intercambio para los transportadores de urato de la superficie renal apical URAT1 y OAT10. Tales ácidos proporcionan, por tanto, una fuerza motriz para aumentar la reabsorción de urato en el túbulo proximal.

La deshidratación (pérdida de volumen) de cualquier origen promueve la hiperuricemia[111]. De nuevo, los mecanismos son complejos, pero comprenden la menor perfusión renal y, en consecuencia, la menor filtración de urato y su menor reparto al túbulo proximal. La retención consiguiente de sodio reducirá la secreción tubular de urato, probablemente en los cotransportadores de Na^+/urato NPT1 y NPT4. Los pacientes expuestos a dietas pobres en sodio también retienen urato en un intento de retener sodio.

Varios trastornos metabólicos y endocrinos se han asociado a la hiperuricemia, aunque no se ha determinado si constituyen asociaciones independientes. Estos trastornos comprenden el hipotiroidismo y el hipertiroidismo, y el hipoparatiroidismo y el hiperparatiroidismo. La obesidad se asocia a la hiperuricemia[112], y la pérdida de peso reduce las concentraciones séricas de urato[113] y el riesgo de gota[114]. Aunque parece probable que la propia adiposidad pueda promover la hiperuricemia, su relación es compleja, porque la adiposidad también puede reflejar la dieta y el estado tiroideo. Los pacientes que se han sometido a un trasplante renal experimentan aumentos de la prevalencia de hiperuricemia y gota (2-13%). Es probable que la hiperuricemia en los pacientes que han recibido un trasplante renal no se relacione con el propio trasplante, sino con otros factores, como la insuficiencia renal intrínseca, el consumo de diuréticos y, especialmente, el uso de ciclosporina para suprimir el rechazo (lo que se expone en un apartado posterior)[115]. De forma recíproca, algunos estudios sugieren que la hiperuricemia en los pacientes trasplantados podría contribuir al empeoramiento de la función renal.

La interacción entre la diabetes y la hiperuricemia es compleja y podría ser bidireccional (v. «Hiperuricemia asintomática», más adelante)[17]. Se ha reconocido una asociación entre las concentraciones de insulina y la gota, lo que lleva a pensar en que la insulina podría influir de forma adversa en las concentraciones de urato, posiblemente por medio de mecanismos renales. De forma compatible con esta posibilidad, un estudio demostró que el inicio de la insulina en pacientes con diabetes daba lugar a un aumento de las concentraciones séricas de urato[116]. Los polimorfismos en el gen del *receptor γ activado por el proliferador* de peroxisomas *(PPARγ) (PPARG),* que está comprobado que se asocian a la obesidad y a anomalías metabólicas, también podrían asociarse a un mayor riesgo de hiperuricemia[117]. Se ha visto que los pacientes con anomalías metabólicas asociadas a polimorfismos génicos que afectan al metabolismo de la glucosa y de los lípidos (GCKR), el colesterol y la diabetes mellitus (MYL2-CUX2), y a la regulación de las señales inducidas por el glutamato (CNIH-2), tienen una mayor propensión a la gota. Otras interacciones adicionales entre el entorno y la genética, como la relación entre la ingesta de alcohol y LRP2, han contribuido también a la hiperuricemia en personas de origen maorí y japonés[74]. Además, son necesarios GWAS más amplios que incluyan mapeo fino y análisis funcional para confirmar las asociaciones a estos genes.

Medicamentos. Los diuréticos se encuentran entre los fármacos más usados para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardiaca con-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 100.2 Medicamentos que favorecen la hiperuricemia

Diuréticos
Diuréticos tiazídicos
Diuréticos del asa

Ácidos orgánicos
Salicilatos (dosis bajas)
Ácido nicotínico
Pirazinamida

Otros
Ciclosporina
Etambutol
Etanol
Factores estimulantes de colonias

gestiva, y se sabe desde hace tiempo que muchos diuréticos promueven la hiperuricemia y la consiguiente gota (tabla 100.2)[118,119]. A pesar de las primeras evaluaciones que sugerían lo contrario[120], el aumento del riesgo de gota como resultado del uso de diuréticos es sustancial y puede ser de hasta 3-20 veces[121]. Los mecanismos a través de los cuales los diuréticos aumentan el urato sérico no se han aclarado del todo, pero son la inducción de la pérdida de sodio y la pérdida de volumen, con un descenso resultante de la excreción fraccional de urato[122]. Sin embargo, los diuréticos individuales pueden tener también efectos más específicos y directos sobre el manejo renal del urato. Por ejemplo, los diuréticos del asa, como la furosemida y la bumetanida, interactúan directamente con el transportador tubular del urato NPT4[91], y tanto las tiazidas como los diuréticos del asa inhiben el exportador renal de urato MRP4[123]. Al fin y al cabo, a pesar de los efectos reductores de volumen de la diuresis, no todos los diuréticos promueven la hiperuricemia. Por ejemplo, los diuréticos ahorradores de potasio triamtereno, amilorida y espironolactona no aumentan el urato. Resulta interesante que algunos diuréticos reduzcan las concentraciones séricas de urato, al promover directamente su excreción renal incluso cuando inducen una pérdida de volumen. Uno de tales fármacos, el ácido tienílico, un diurético y antihiperuricémico eficaz, se retiró debido a sus efectos hepatotóxicos.

Varios fármacos que son ácidos orgánicos débiles pueden elevar el urato en el suero al servir de iones de intercambio que promueven la retención de urato por URAT1 y OAT10. Se ha supuesto además que estos fármacos inhiben la secreción tubular, posiblemente al actuar como competidores del urato. Entre estos fármacos están el hipolipidemiante ácido nicotínico, que puede no solo bloquear la secreción de urato, sino promover su formación[119]. Las dosis bajas de salicilatos, como el ácido acetilsalicílico, usadas para la protección cardiaca, también pueden elevar el urato al reducir su salida renal[123]. En dosis altas, los salicilatos se hacen uricosúricos, en apariencia por medio de la inhibición de URAT1[124]. El fármaco antituberculoso pirazinamida es el fármaco retenedor de urato más potente conocido[119]. La pirazinamida se metaboliza a piracinoato y después a 5-hidroxipiracinoato; estos aniones orgánicos elevan el urato, probablemente actuando de una forma similar al nicotinato y el salicilato a dosis bajas[125]. Otro fármaco antituberculoso, el etambutol, también reduce la excreción tubular renal de urato y promueve la hiperuricemia, aunque por mecanismos que aún no están claros[126]. Al contrario que los antagonistas del calcio, que promueven modestamente la eliminación del urato del suero, los betabloqueantes aumentan ligeramente las concentraciones séricas de urato, posiblemente por una menor perfusión renal[127].

El inmunodepresor ciclosporina es bien conocido por promover menor excreción renal de urato e hiperuricemia. La ciclosporina causa una lesión tubulointersticial y una hialinosis arteriolar; de manera recíproca, la hiperuricemia puede exacerbar los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina[128,129]. El tacrolimús, que tiene un mecanismo de acción inmunitario similar al de la ciclosporina y que también puede deteriorar la función renal, no promueve valores parecidos de hiperuricemia. Además, el efecto de la ciclosporina sobre la retención de urato parece superar sus efectos sobre la filtración renal, lo que sugiere un probable efecto directo del transporte tubular de urato y su consiguiente excreción[119,130,131]. La mayoría de los estudios sobre los efectos de la ciclosporina sobre el urato se han realizado en pacientes sometidos a trasplante renal; los efectos de la ciclosporina sobre el urato en otros contextos están peor establecidos.

Toxinas. Varias toxinas pueden afectar al riñón y promover la hiperuricemia. Entre ellas destaca el plomo[132,133]. La exposición al plomo es frecuente en la sociedad occidental, pero ha habido algunos periodos durante los cuales la exposición al plomo ha sido excesiva (p. ej., durante la época del Imperio romano). Se ha sospechado una conexión entre la exposición al plomo, la hiperuricemia y la gota al menos desde el siglo XVIII. En el siglo XX se detectó una gran cohorte de pacientes con una hiperuricemia inducida por el plomo (gota saturnina) durante y después de la Prohibición, sobre todo en el sudeste de EE. UU., y que se relacionó con la elaboración casera de *whisky* en alambiques improvisados recubiertos de plomo (habitualmente radiadores de automóvil). El consumo de plomo da lugar a su distribución en un reservorio óseo, y puede tener también efectos adversos sobre el sistema nervioso central. En el riñón, la intoxicación por plomo lleva a una fibrosis intersticial y perivascular, así como a una degeneración glomerular y tubular[134,135]. Aunque los pacientes con una nefropatía por plomo experimentan en un principio una insuficiencia renal de leve a moderada, su depuración del urato es demasiado limitada, lo que indica un defecto tubular en la excreción del urato[136]. La idea de que la exposición al plomo también puede promover el recambio de purina es interesante, pero carece de respaldo sólido[137]. Aunque se considera que la gota saturnina es hoy en día relativamente inusual, los datos epidemiológicos sugieren que podría ser más frecuente de lo que suele creerse[138]. En los pacientes con nefropatía por *whisky* casero (a diferencia de la intoxicación crónica por plomo de otras fuentes), los factores asociados al estilo de vida (p. ej., consumo de alcohol y obesidad) podrían desempeñar una función significativa en la génesis de la hiperuricemia[139].

Los pacientes con intoxicación crónica por berilio, habitualmente resultado de una exposición laboral, también pueden tener una excreción renal reducida de urato e hiperuricemia[140].

Dieta y ácido úrico

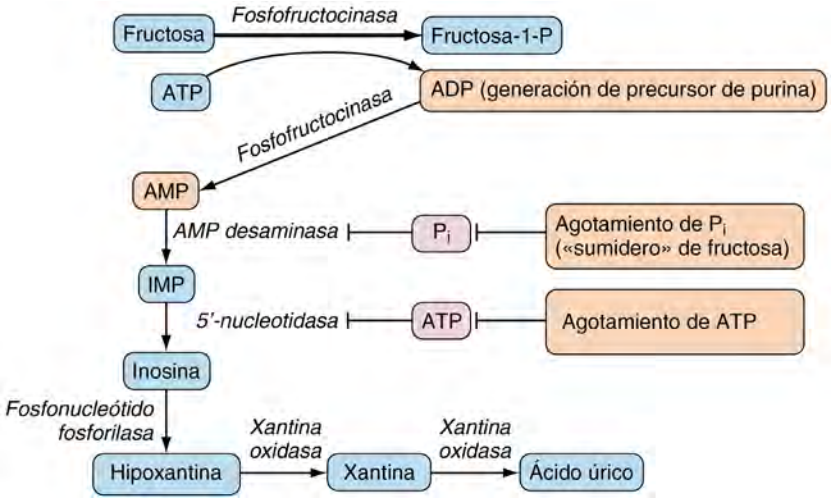
PUNTOS CLAVE

La dieta puede contribuir a la elevación de las concentraciones séricas de urato al servir de fuente de purinas y alterar la producción metabólica o la excreción renal de ácido úrico.

Otros componentes de la dieta pueden reducir las concentraciones séricas de urato.

Alimentos ricos en purinas

Los alimentos ricos en purinas son una fuente importante diaria de carga de purinas y, por ello, constituyen un origen relevante de urato generado. Sin embargo, no todos los alimentos ricos en purinas conllevan un riesgo equivalente: el marisco y la carne roja, en particular las vísceras, conllevan un mayor riesgo de hiperuricemia, mientras que el consumo de verduras de hojas verdes ricas en purinas no lo hace[141]. Los primeros autores subrayaron el efecto limitado del consumo de purinas, y hubo estudios que señalaban que las alteraciones en el consumo de



● **Fig. 100.10** Fructosa y generación de ácido úrico. La fructosa ingerida se convierte en fructosa-1-fosfato, un proceso que usa adenosina trifosfato (ATP), genera adenosina difosfato (ADP) y secuestra fosfato inorgánico («sumidero» de fructosa/fosfato). La ADP generada sirve entonces de sustrato para la generación de urato, mientras que la pérdida de ATP y P_i da lugar a una menor inhibición por retroalimentación de las enzimas que median la síntesis de ácido úrico. *AMP,* adenosina monofosfato; *IMP,* inosina monofosfato.

purinas podían dar lugar como mucho a cambios de alrededor de 1 mg/dl en el urato sérico[103,142]. Sin embargo, tales estudios pocas veces han tenido en cuenta el papel de la excreción renal de urato en el contexto de la dieta. De este modo merece la pena considerar si, en un paciente que es intrínsecamente incapaz de excretar el urato del suero, un aumento de la carga de purinas de la dieta podría producir incrementos más elevados en las concentraciones séricas de urato de lo que se vería en un paciente con capacidades excretorias normales. Al contrario que la ingestión de purinas, el consumo de proteínas no aumenta el riesgo de hiperuricemia ni de gota, lo cual es a veces motivo de confusión para los médicos, porque muchos alimentos ricos en purinas lo son también en proteínas[141].

Fructosa

Ya en 1901, Osler reconoció la capacidad de la fructosa de provocar crisis de gota[143]. Sin embargo, se dio poca importancia a esta observación hasta las décadas de 1960 y 1970, momento en que se demostró que las cargas de fructosa, administradas por vía oral o intravenosa, producían aumentos transitorios de las concentraciones séricas de urato, sobre todo en los pacientes con gota[144,145]. Estos efectos se reproducen con el consumo de sacarosa (que contiene fructosa), pero no con el de glucosa o galactosa[146]. Los análisis bioquímicos del metabolismo de la fructosa han dado información sobre los mecanismos de la hiperuricemia inducida por la fructosa, que no proporciona purinas directamente, sino que en cambio altera el metabolismo promoviendo la síntesis de purinas y, por ello, de urato (fig. 100.10). El primer paso en el metabolismo de la fructosa es la donación de un fosfato por la ATP para formar fructosa-1-fosfato (enzima fosfofructocinasa), lo que genera ADP. La ADP se convierte en AMP (enzima adenilato cinasa), que a su vez es degradado a través de múltiples pasos en ácido úrico. En efecto, la fructosa sirve de «sumidero», porque el fosfato donado ya no está disponible para regenerar ATP a partir de AMP ni ADP. Como P_i y la ATP inhiben la vía de degradación de las purinas (inhibición de la AMP desaminasa y la 5' nucleotidasa, respectivamente), la pérdida de estos compuestos promueve también la formación de ácido úrico[147]. La pérdida de ADP/AMP también produce una inhibición por retroalimentación de la PRPP sintasa y promueve la biosíntesis de purinas. Los estudios epidemiológicos confirman el papel del consumo de fructosa en la hiperuricemia; los pacientes que consumen mucha fructosa en forma de refrescos o zumos de frutas muestran mayores concentraciones séricas de urato y una mayor incidencia de gota[146,148-154]. La probable importancia de la fructosa se ve subrayada por el hecho de que el aumento en la prevalencia de gota durante las últimas décadas se ha producido en paralelo al incremento del uso industrial de la fructosa, en lugar del de la glucosa, como aditivo importante en refrescos y alimentos preparados.

Bebidas alcohólicas

La ingestión de etanol se asocia a la incidencia de la gota, y datos fisiológicos y epidemiológicos amplios confirman que el consumo de etanol promueve el desarrollo de la hiperuricemia[155-159]. El etanol es una sustancia particularmente eficaz para aumentar las concentraciones séricas de urato, porque actúa a través de múltiples mecanismos. Entre ellos destaca la necesidad de degradación de la ATP durante el metabolismo del etanol, lo que aumenta el recambio de purinas y la generación de urato por un mecanismo que no es totalmente distinto del de la fructosa[160,161]. La capacidad del consumo de alcohol en atracones de inducir incrementos en las concentraciones de lactato también contribuye a la hiperuricemia, al reducir la excreción renal de urato, probablemente a través de efectos sobre URAT1, como se expuso anteriormente[162,163]. El consumo de etanol también promueve una diuresis, probablemente a través de la supresión de la hormona antidiurética[164]; la deshidratación y la pérdida de volumen pueden promover la retención renal de urato. El consumo agudo de alcohol superpuesto al consumo crónico puede provocar cetoacidosis, en particular en un contexto de inanición transitoria o vómitos[165]; en tales situaciones, puede inhibirse la secreción de ácido úrico, o promoverse la reabsorción de ácido úrico por el 3-hidroxibutirato y el acetoacetato, de la misma forma que el ácido láctico[166]. Como elementos de la dieta, algunas bebidas alcohólicas, en particular la cerveza, son ricas en purinas, sobre todo en forma de guanosina[158]. De hecho, el consumo de cerveza sin alcohol eleva de forma transitoria las concentraciones séricas de urato, aunque no hasta el nivel de la propia cerveza[167]. La importancia de la carga de purinas en las bebidas alcohólicas queda de relieve por el hecho de que, al contrario que la cerveza, el consumo moderado de vino (que es relativamente pobre en purinas) no incrementa las concentraciones séricas de urato[159,168]. Como se ha señalado antes, la gota saturnina contraída a través del *whisky* casero adulterado con plomo también puede contribuir a la hiperuricemia en el marco del consumo de alcohol[133].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros componentes de la dieta

No todos los alimentos incrementan la concentración de urato sérico. Datos recientes, tanto epidemiológicos como fisiológicos, indican que el consumo de derivados lácteos desnatados se asocia de forma independiente a concentraciones séricas reducidas de urato y al riesgo de gota[169]. En estudios fisiológicos, el consumo de leche y proteínas lácteas tiene un efecto uricosúrico directo que reduce el urato sérico. Resulta interesante que los derivados lácteos también puedan tener efectos antiinflamatorios[170]. Un elevado consumo habitual de café (4-6 tazas diarias) puede tener propiedades hipouricemiantes que son independientes de la cafeína[171-173]; estos efectos parecen concordantes con un menor riesgo de gota incidente[174,175]. Por el contrario, el consumo intermitente de café puede ser prohiperuricémico de forma transitoria, quizás debido a la diuresis y la pérdida de volumen inducidas por la cafeína. Un consumo incrementado de vitamina C se ha asociado desde el punto de vista epidemiológico a bajas concentraciones séricas de urato, pero este efecto no se confirmó en un estudio prospectivo[176,177]. Un número reducido de estudios apoya la posibilidad de que el consumo de cerezas, un tratamiento médico complementario de la gota desde hace tiempo, puede producir un efecto uricosúrico y reducir el riesgo de crisis de gota[178,179].

Formación de cristales: transición desde la hiperuricemia hasta la gota

PUNTO CLAVE

La formación de cristales monosódicos implica procesos fisicoquímicos que pueden estar regulados por proteínas del líquido sinovial e inmunoglobulinas.

El urato soluble no induce crisis de gota; solo el urato cristalizado promueve la inflamación aguda. La cristalización del urato es, por tanto, un paso crucial en la progresión desde la hiperuricemia a la gota franca[180,181].

El ácido úrico es un ácido orgánico débil (pKa1 de 5,75 [posición 9] y pKa2 de 10,3 [posición 3]). Con pH fisiológico (7,4), aproximadamente el 98% del ácido úrico está en forma de urato monosódico (UMS) monohidratado. En concentraciones mayores de 6,8 mg/dl, el UMS supera su límite de solubilidad en el suero, que es la definición bioquímica de la hiperuricemia. La superación del umbral de solubilidad del urato potencia la precipitación de cristales en forma de aguja y da lugar a respuestas inflamatorias. Sin embargo, sir William Roberts reconoció que no todos los pacientes con hiperuricemia padecían gota, e hizo una distinción entre la hiperuricemia y la cristalización del UMS[182]. Los estudios epidemiológicos también sugieren que la formación de cristales de UMS y el consiguiente desarrollo de la gota aguda ocurren en una minoría de los sujetos con hiperuricemia[183]. Por tanto, deben influir factores diferentes a la hiperuricemia en la formación de los cristales de UMS.

Los modelos de laboratorio han aclarado las relaciones entre la cristalización del urato y factores ambientales como el pH, la temperatura, el contenido en sal, la vibración y las moléculas grandes[184-186]. El hecho de que el urato pueda precipitar más fácilmente con un pH y una temperatura menores proporciona, por ejemplo, una posible razón al hecho de que las crisis de gota sean más frecuentes en la primera articulación metatarsofalángica, una articulación que está expuesta en toda su circunferencia (es decir, a una temperatura relativamente baja) y en el lugar más alejado de la circulación sistémica.

Dado que la formación de cristales y las crisis de gota ocurren más frecuentemente dentro de los confines de la articulación, otros investigadores han subrayado el posible papel de la propia biología articular en la formación de los cristales de UMS. Por ejemplo, algunos investigadores han señalado que el urato soluble se excreta más lentamente desde la articulación que desde otros elementos del suero, lo que proporciona un posible mecanismo de concentración del urato dentro del espacio articular[187]. Una vez que se han formado los cristales de UMS, el endotelio fenestrado de la membrana sinovial podría permitir que el espacio articular sirviera de «trampa» para los cristales, evitando que se dispersaran o disolvieran en la circulación. Otros investigadores han subrayado la posible función del propio cartílago en la precipitación de urato, particularmente en el marco del envejecimiento o la artrosis[188]. Los posibles mecanismos a través de los cuales el envejecimiento del cartílago podría facilitar la nucleación/cristalización de los UMS son los cambios en las proporciones o propiedades químicas de los glucosaminoglucanos y proteoglucanos del cartílago, así como los incrementos en el contenido lipídico intracelular y extracelular del cartílago articular[188-190]. Un informe reciente sugiere que los condrocitos de la artrosis pueden de hecho secretar urato en el espacio articular, lo que promueve un exceso local de urato en el líquido sinovial[191].

Varios investigadores han señalado que la cristalización del urato podría ser un proceso que contara con ayuda inmunitaria. Un estudio[192] propuso que la unión de anticuerpos IgG a monómeros de UMS, que antes se suponía inespecífica, podría permitir la acumulación de cristales de UMS a pesar de las fuerzas de dispersión que existen en el líquido y el tejido. De manera más reciente, otros investigadores[193] propusieron el papel de anticuerpos IgM específicos frente a cristales de UMS en la nucleación y formación de los cristales de UMS.

Aunque la precipitación del urato es la condición indispensable para la gota aguda, no toda precipitación de urato puede llevar directamente a la artritis gotosa aguda. Los estudios de imagen confirman que, en pacientes con hiperuricemia asintomática, los cristales de UMS pueden no obstante depositarse en el cartílago y en la membrana sinovial[19,20,194]. Estos depósitos son relevantes no solo por el potencial de dañar directamente el tejido (v. apartado posterior sobre gota tofácea crónica), sino también por su papel como reservorio de cristales de UMS no cubiertos y potencialmente inflamatorios. De este modo, el traumatismo local, reconocido desde hace tiempo como un posible antecedente de las crisis de gota aguda, puede liberar físicamente cristales depositados en el cartílago hacia el espacio articular, donde pueden iniciar la inflamación. Además, se sabe bien que la reducción aguda de las concentraciones séricas y sinoviales de urato (p. ej., durante el inicio de fármacos hipouricemiantes) precipita las crisis de gota[195] por un mecanismo que es probablemente semejante al deshielo que produce el desprendimiento de los icebergs y la exposición de superficies antes ocultas. Los cambios en el pH y otros parámetros físicos pueden tener efectos análogos. Estas observaciones han llevado a revisar el modelo clásico de la gota, para sugerirse que el depósito de cristales de UMS precede a la primera crisis, y las crisis agudas se producen por el desprendimiento de cristales hacia el interior de las articulaciones afectadas, en lugar de la precipitación espontánea directa en su interior[196,197].

Crisis agudas de gota: respuestas inflamatorias a los cristales de urato monosódico

PUNTO CLAVE

Los cristales de ácido úrico activan el complemento y los macrófagos residentes en la membrana sinovial, lo que induce la llegada de neutrófilos que, a su vez, promueven una mayor inflamación.

En su forma cristalina, el ácido úrico es un desencadenante potente de la inflamación. El potencial flogístico del urato cristalino en la gota humana lo establecieron de forma drástica en la década de 1960 Faires y McCarty, que se autoinyectaron cristales de urato en las rodillas y

experimentaron crisis de inflamación aguda[198,199]. En la clínica, el diagnóstico de la gota aguda se hace definitivamente aspirando la articulación, con un examen del líquido sinovial bajo microscopio óptico con luz polarizada que demuestra la presencia de cristales de UMS, neutrófilos y, en particular, cristales intracelulares de urato, lo que confirma la actividad fagocítica dirigida del neutrófilo[200]. Sin embargo, los mecanismos inflamatorios de la gota son complejos y no solo tienen relación con los neutrófilos, sino también con otros tipos de células, numerosos mediadores inflamatorios y secuencias bien organizadas de acontecimientos[201].

Cristales de ácido úrico y activación del complemento

La activación del complemento por la vía alternativa es un proceso continuo en los líquidos corporales, en los que a la activación del componente C3 en la fase líquida sigue el depósito rápido de C3b en las superficies cercanas[202]. En la mayoría de las superficies, el C3 es inactivado habitualmente por proteínas reguladoras. Por el contrario, las superficies polianiónicas de los cristales de UMS permiten el depósito sin restricciones de C3 y la activación de los componentes del complemento situados a continuación. Weissmann y Doherty[203,204] han demostrado de forma independiente la capacidad de los cristales de UMS de activar el complemento a partir de suero sin C2, lo que confirma la activación de la vía alternativa. Resulta interesante que otros grupos hayan confirmado que los cristales de UMS también activan el complemento por la vía clásica (es decir, a través de la activación de C1). La activación por medio de los cristales de la vía clásica puede producirse de dos formas. Primera, los cristales de ácido úrico pueden activar la vía clásica por una vía independiente de las inmunoglobulinas y dependiente de la proteína C reactiva (CRP)[203,205,206]. En segundo lugar, los cristales de UMS poseen la capacidad de unirse a los anticuerpos; aunque no se ha resuelto por completo la especificidad de la unión de la IgG, es plausible que los anticuerpos unidos a los cristales de UMS puedan activar la cascada clásica del complemento[203,206,207]. Un resultado de las cascadas del complemento inducidas por cristales es generar C5a, un potente vasodilatador y quimiotáctico para células inflamatorias como los neutrófilos[208,209]. Un estudio sugiere que la activación del complemento mediada por los cristales de UMS también puede generar complejos de ataque a la membrana solubles, que pueden activar las células locales y promover la inflamación[210]. Otras proteínas con una posible influencia sobre la inflamación, como la fibronectina y el cininógeno, pueden adherirse a los cristales de UMS[211].

Respuesta celular a los cristales

Reconocimiento celular de los cristales de urato

Los cristales de UMS interactúan con una amplia variedad de células inflamatorias y en potencia las estimulan. La forma en que los cristales activan las células sigue siendo un tema de investigación que está en evolución, y se han propuesto varios mecanismos, como: 1) el reconocimiento del cristal por medio de los receptores; 2) las interacciones entre los cristales de UMS y las balsas de colesterol en la membrana celular, y 3) los mecanismos fagocíticos directos.

Varios estudios sugirieron que los receptores de tipo Toll (TLR), que son cruciales para la inmunidad innata, podrían responder al urato cristalino de una manera muy similar a como lo hacen frente a las moléculas extrañas. En ratones a los que se han anulado TLR2 y TLR4, la menor producción de IL-1β y TNF, así como la menor llegada de neutrófilos en el modelo de inflamación de la bolsa de aire inducido por UMS, argumenta fuertemente a favor del papel de los TLR en las respuestas a los cristales de UMS[212]. El deterioro de la inflamación inducido por los cristales de MUS en los ratones que carecen de CD14 también apoya el posible papel de los TLR, porque el CD14 es esencial para que el TLR2 y el TLR4 generen señales[213]. Sin embargo, otros investigadores no observaron ningún efecto de la anulación de los TLR en múltiples modelos murinos de inflamación inducida por los cristales de UMS[214]. De acuerdo con un conjunto de datos cada vez mayor, parecería que los efectos de los TLR tienen más probabilidad de favorecer que de mediar las respuestas inducidas por el UMS, como en la actualmente reconocida «señal 1» en la activación del inflamasoma (se analiza con más detalle en un apartado posterior). Estudios más recientes indican que los cristales de UMS pueden interactuar con Clec 12a, un receptor de lectina de tipo C; debe señalarse que esta interacción parece generar una señal inhibidora, en lugar de inflamatoria[215].

Otros autores subrayan la capacidad de los cristales de UMS de interaccionar mediante fuerzas electrostáticas con el colesterol[216]. Las regiones ricas en colesterol de las membranas plasmáticas (balsas lipídicas) son ricas de forma característica en las moléculas transmisoras de señales y constituyen puntos calientes para la activación celular. Las interacciones independientes del receptor entre el UMS cristalino y las balsas lipídicas se ha demostrado en células dendríticas, lo que da lugar directamente a la activación celular. El mecanismo que subyace a este efecto parece relacionarse con la agregación dependiente de enlaces hidrógeno de las balsas lipídicas; la agregación de receptores transmembrana dentro de las balsas causa entonces la activación de motivos de activación tirosínicos (ITAM) del receptor inmunitario, seguido de la activación de la molécula transmisora de señales Syk[217,218]. La activación de Syk puede inducir a su vez una activación celular, incluidas las señales de la fosfoinositol 3 (PI3) cinasa, el reordenamiento del citoesqueleto y la fagocitosis de los cristales.

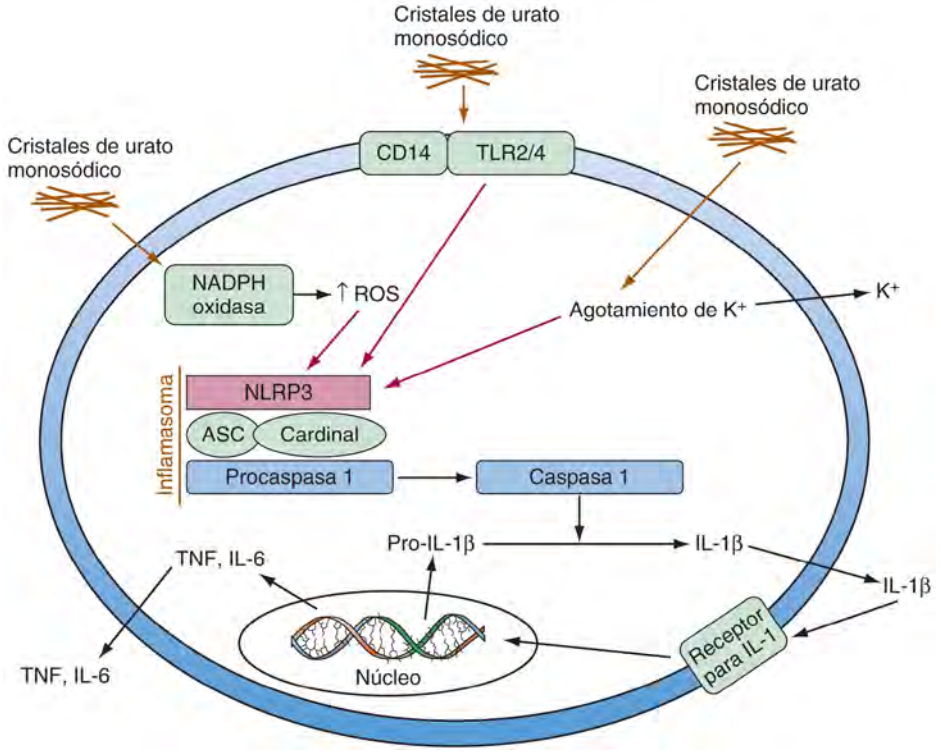
Como se ha señalado antes, los cristales de UMS pueden cubrirse de inmunoglobulinas y otras proteínas del suero y servir de sustrato para la activación del complemento. De este modo, los cristales de UMS cubiertos de proteínas pueden activar también las células por medio de su capacidad de ligar inmunoglobulinas (Ig), complemento y, posiblemente, otros receptores de la superficie celular. Se ha observado que los cristales de urato cubiertos de IgG incitan mayores respuestas inflamatorias que los que no están cubiertos, y que los antagonistas del receptor de C5a inhiben la peritonitis inducida por cristales en un modelo murino[219,220].

Respuestas intracelulares a los encuentros con los cristales de urato

La activación de las células por cristales de UMS da lugar a la activación de varias moléculas intracelulares transmisoras de señales asociadas a las respuestas inflamatorias. Además de Syk, son laPI-3 cinasa (PI3K); las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) ERK, JNK y p38; las fosfolipasas C y D; proteínas de la familia rho, y el factor nuclear κB (NF-κB). Dependiendo del tipo celular en cuestión, la activación de estas moléculas dará lugar a alteraciones específicas del fenotipo, como cambios en el citoesqueleto, producción de citocinas y mediadores lipídicos, e inducción de la fagocitosis y generación de superóxido[221-225]. Otras respuestas, secundarias a las iniciales, son la vasodilatación y la fuga vascular, la expresión de moléculas de adhesión en las superficies de las células endoteliales e inflamatorias, y la quimiotaxis celular, se expondrán en un apartado posterior.

Desde hace tiempo se sabe que los cristales de urato pueden inducir a los macrófagos a producir IL-1β, y que la producción de IL-1β es central para el desarrollo de la inflamación gotosa[221]. Sin embargo, hasta hace poco seguía sin conocerse el mecanismo del aumento de IL-1β inducido por cristales de UMS. El inflamasoma NLRP3 (previamente NALP3, CIAS1 o criopirina) es un complejo citosólico multimolecular cuyo objetivo principal es generar IL-1β, así como IL-18 e IL-33[226]. La proforma de la IL-1β es escindida y convertida en IL-1β activa por la enzima caspasa 1 asociada al inflamasoma, que también puede intervenir en la secreción de IL-1β. En un estudio fundamental, los investigadores demostraron la capacidad de los cristales de UMS de activar al inflamasoma NLRP3 y de estimular la generación de IL-1β (fig. 100.11)[227]. Estudios recientes indican que para que los cristales de UMS estimulen la generación de IL-1β, los estímulos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



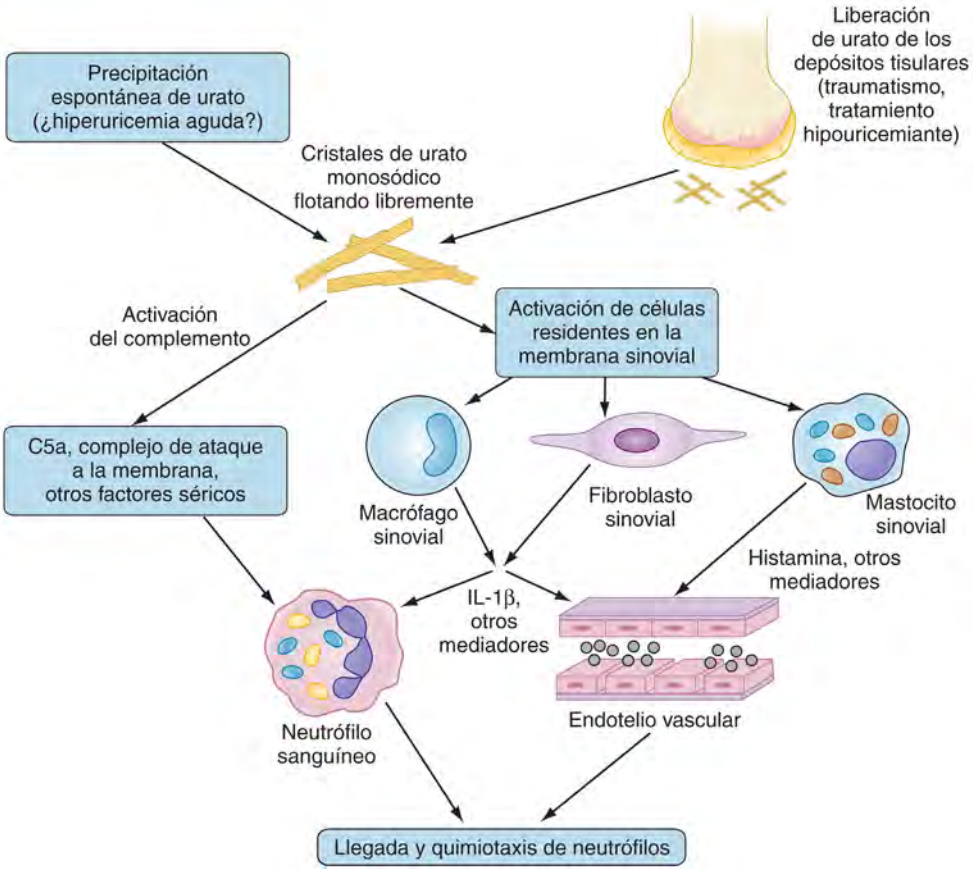
● **Fig. 100.11** Activación del inflamasoma que contiene el dominio pirina (NLRP3) de la familia de receptores del tipo NOD por los cristales de UMS. La activación del inflamasoma por los cristales de urato da lugar a la activación de la caspasa 1, que escinde y activa la IL-1β y promueve la secreción de IL-1β. A su vez, la IL-1β puede unirse a sus receptores para promover de forma secundaria la síntesis y secreción de otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6. Se ilustran tres posibles mecanismos de activación del inflamasoma por los cristales de UMS: 1) producción de especies reactivas del oxígeno (ROS); 2) activación de receptores de tipo Toll 2 y 4 (TLR2/4), y 3) agotamiento del potasio, lo que puede detectar el inflamasoma. Se siguen investigando las funciones precisas de estos y otros mecanismos de activación del inflamasoma por los cristales de UMS. Obsérvese que para que el inflamasoma NLRP3 activado por los cristales de UMS genere IL-β, antes otras señales, denominadas actualmente *señal 1,* deben estimular a las células a generar pro-IL-1β, para que actúe sobre ella el inflamasoma. *ASC,* dominio de reclutamiento de caspasa que contiene una proteína de tipo *speck* asociada a la apoptosis.

previos (actualmente denominados señal 1) deben llevar primero a la célula a generar la pro-ILβ, para que actúe sobre ella el inflamasoma activado por el cristal de UMS (señal 2). Parecen producirse respuestas inflamatorias posteriores (p. ej., producción de TNF) secundariamente a la unión de la IL-1β a sus receptores situados en la superficie celular. La importancia del inflamasoma en la inflamación por cristales se ha demostrado claramente en modelos murinos: los macrófagos procedentes de ratones que carecen de componentes del inflamasoma generan menores concentraciones de IL-1β al exponerse a cristales de UMS, y la inyección intraperitoneal de cristales de UMS en ratones que carecen de inflamasoma, así como en ratones que carecen de receptores para la IL-1β, conduce a un reclutamiento significativamente menor de neutrófilos[227]. Además, la capacidad de los tratamientos dirigidos contra la IL-1β de anular la gota humana y la inflamación murina inducida por cristales habla del papel central de la IL-1β en las respuestas inflamatorias a los cristales de UMS[228-230].

Hasta la fecha no hay ninguna explicación unificadora de cómo los cristales de UMS activan el inflamasoma NLRP3. Las principales teorías se centran en el inflamasoma como sensor interno del estrés celular debido a: 1) el estrés oxidativo o cambios en la concentración de iones, o 2) la rotura de los fagolisosomas[231,232]. En un modelo propuesto, el daño inducido por cristales de la membrana plasmática promueve la salida de potasio de la célula, y el estado hipopotasémico resultante activa directamente el inflamasoma[233,234]. Además, la activación por cristales de la NADPH oxidasa del fagocito conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden después ser detectados directa o indirectamente por el inflamasoma. La capacidad de los cristales grandes de provocar una fagocitosis incompleta o frustrada (en la que un fagocito rodea el objetivo, pero no puede engullirlo completamente) puede llevar a un estado activado (incluida la activación de la oxidasa) que contribuye también a la activación del inflamasoma[231]. El segundo mecanismo propuesto de activación del inflamasoma por los cristales de UMS se basa en la capacidad de los cristales de UMS fagocitados de romper las membranas de los fagolisosomas, bien mediante efectos mecánicos o físico-químicos[235]. En este modelo, la rotura del fagolisosoma lleva a una acidificación del citosol y a la liberación intracelular de catepsina B, factores que se han propuesto como activadores del inflamasoma NLRP3[232]. Estos diversos mecanismos pueden no ser mutuamente excluyentes y pueden actuar de forma sinérgica (p. ej., la desintegración del lisosoma y la liberación de catepsina B pueden promover por sí mismas la producción de ROS). Al menos un estudio reciente sugiere que el urato, tanto soluble como cristalino, puede tener la capacidad de activar el inflamasoma NLRP3.

Inicio y propagación de la crisis aguda de gota

El cuadro clínico de la gota es el de un desarrollo rápido, casi explosivo, de una respuesta inflamatoria. Según esto, los cambios celulares durante la crisis aguda deben reflejar la naturaleza acelerada de la inflamación. Comenzando con la aparición y la liberación de cristales de UMS, la primera fase de la inflamación gotosa depende de los mediadores

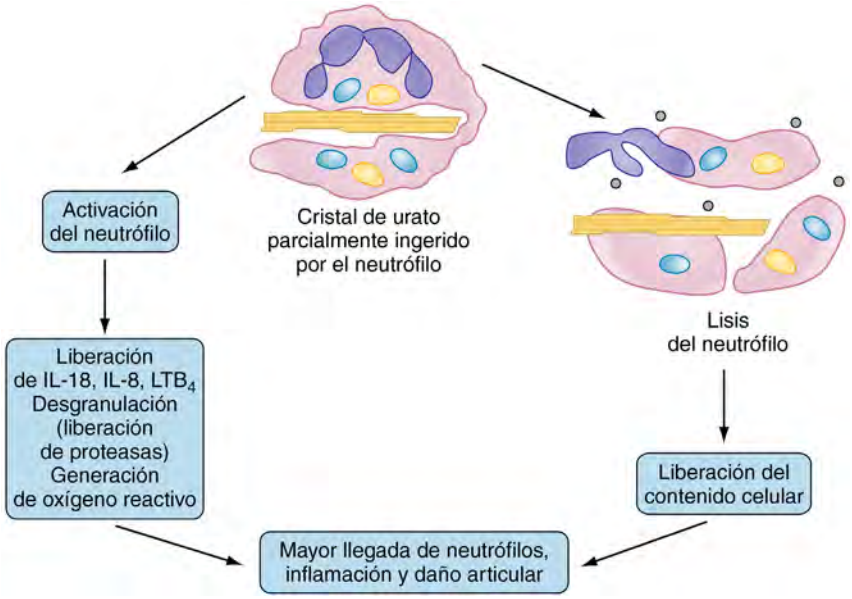


● **Fig. 100.12** Primeras fases de la activación inducida por cristales de urato monosódico (UMS). La presencia de cristales de UMS «recientes», debido a la precipitación espontánea o la liberación de cristales a partir de reservas establecidas, da lugar a la activación del complemento y a la activación de las células residentes en la membrana sinovial, como los macrófagos, los fibroblastos y los mastocitos. Las células activadas producen IL-1β y otras citocinas, así como otros múltiples mediadores (no se muestran todos) que, a su vez, activan los neutrófilos del torrente sanguíneo y las células endoteliales. Estas respuestas permiten a los neutrófilos adherirse al endotelio y atravesarlo, lo que induce la llegada de neutrófilos y una mayor propagación de la inflamación a medida que los neutrófilos son activados directamente por cristales de UMS (no se muestra). Véase el texto para más detalles.

locales ya disponibles, así como de las células que son: 1) capaces de responder a los cristales de UMS, y 2) ya están en el lugar dentro de la articulación. Está claro que la unión de la Ig y la activación del complemento en la superficie del cristal debe ser una de tales respuestas tempranas. También es probable que la interacción del cristal con las células tisulares locales, facilitada en parte por la opsonización por la IgG y el complemento, intervenga en la primera fase. La respuesta mejor estudiada entre las respuestas celulares tempranas es la del macrófago sinovial, una célula residente en la membrana sinovial. Como se señaló antes, la activación del macrófago en respuesta a los cristales da lugar a la síntesis y secreción de citocinas importantes, como la IL-1β, el TNF, la IL-6 y la quimiocina IL-8 (CXCL8), así como a la liberación de metaloproteinasas de la matriz que pueden destruir los tejidos y de radicales libres del oxígeno[220,221,236,237]. La activación de los macrófagos sinoviales es simultánea a la fagocitosis de los cristales de UMS. Los fibroblastos sinoviales humanos también pueden responder a los cristales de UMS, lo que conduce a la generación de mediadores inflamatorios y metaloproteinasas[238]. Finalmente, también residen mastocitos en la membrana sinovial, y parecen importantes en las fases tempranas de las respuestas gotosas agudas, ya que su eliminación disminuye la inflamación en modelos murinos de inflamación inducida por cristales[239]. Los mastocitos aumentan en número y actividad en el recubrimiento de las bolsas de aire experimentales tras la inyección de cristales de UMS, lo que sugiere que deben atraerse más mastocitos de forma secundaria al lugar de la inflamación (fig. 100.12)[240].

Estos primeros acontecimientos promueven la llegada de neutrófilos polimorfonucleares desde el torrente sanguíneo, la célula predominante en la articulación gotosa inflamada. Las citocinas y otros mediadores inflamatorios producidos en la fase temprana de la respuesta a los cristales actúan sobre el endotelio vascular para promover la vasodilatación y la permeabilidad, y aumentar la expresión de moléculas de adhesión, como las selectinas y las moléculas de adhesión intercelular (ICAM), sobre la superficie vascular de la célula endotelial[241]. Estas mismas citocinas también promueven la activación del neutrófilo dentro del torrente sanguíneo, en particular la regulación al alza de la molécula de adhesión integrina CD11b/CD18. También es probable la participación del componente C5a del complemento generado por los cristales en la activación de los neutrófilos sanguíneos, porque C5a puede estimular fuertemente la activación de CD11b/CD18 y la adherencia del neutrófilo[242]. El resultado es que los neutrófilos se adhieren en primer lugar al endotelio y después salen de los vasos, siguiendo la quimiotaxis del gradiente del C5a del complemento, lo que lleva a un encuentro con los cristales de UMS incitadores y a su fagocitosis. Los mecanismos de activación del neutrófilo por los cristales son los expuestos anteriormente y, de forma importante, parece que incluyen las interacciones con CD11b/CD18 (que es también un receptor para el complemento) y el receptor FcγRIIIB para la IgG. Las señales posteriores producidas dentro del neutrófilo son la fosforilación y/o activación de varias tirosina cinasas, como Lyn, Syk, Tec y Src; la activación de PI3 cinasa, y la activación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 100.13** Propagación de la respuesta gotosa aguda por los neutrófilos activados. Los neutrófilos que entran en la articulación migran hacia los cristales y los fagocitan. En el caso de los cristales cubiertos de inmunoglobulinas y complemento, la activación resultante da lugar a la síntesis o liberación de mediadores inflamatorios como IL-1β, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF), así como de proteasas y especies reactivas del oxígeno. En el caso de los cristales no cubiertos, el cristal interactúa con frecuencia con la membrana del fagolisosoma y la lisa, derramando contenido tóxico y provocando una lisis celular. En ambos casos, el resultado es el daño tisular local y el reclutamiento de más neutrófilos desde el torrente sanguíneo en un ciclo inflamatorio explosivo. *LTB_4,* leucotrieno B_4.

de la fosfolipasa C[243]. También es probable la activación de las MAPK, porque estas cinasas regulan la adhesión del neutrófilo y la generación de superóxido[242].

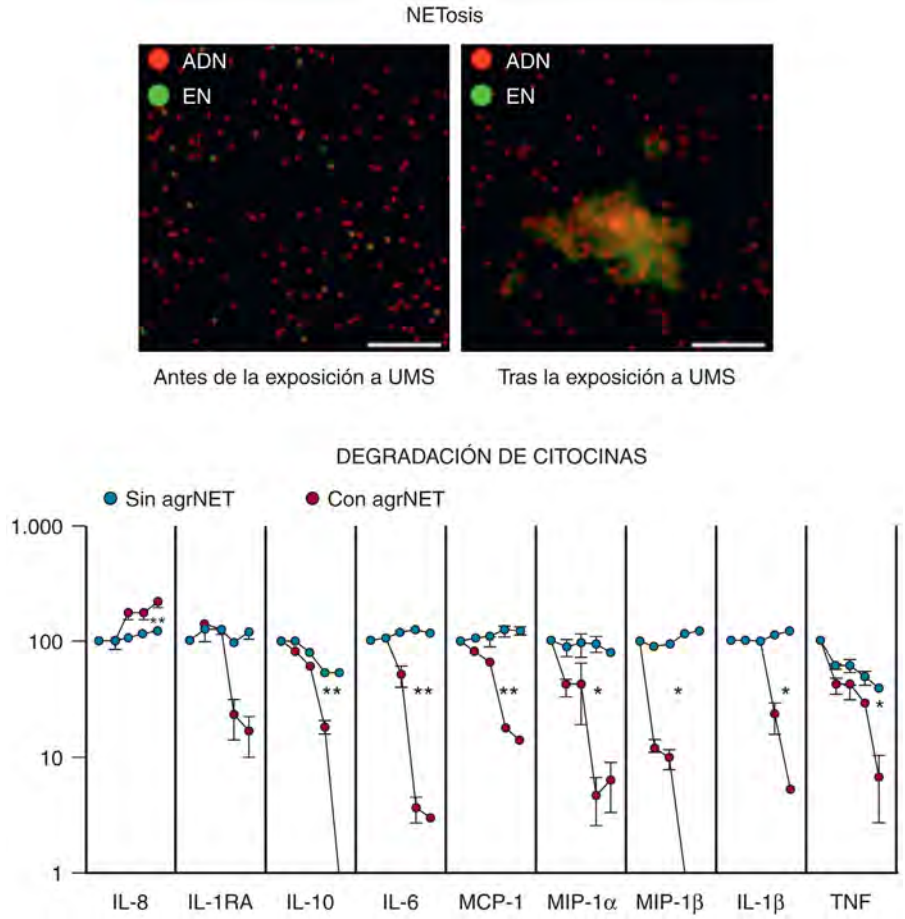
Los neutrófilos que se encuentran con los cristales de UMS pueden promover rápidamente una mayor inflamación y una mayor llegada de neutrófilos a través de diversos mecanismos (fig. 100.13). Primero, los neutrófilos estimulados por los cristales de UMS generan varios mediadores inflamatorios y sustancias quimiotácticas potentes para el neutrófilo, como la IL-1β, la IL-8, el leucotrieno B_4 (LTB_4), S100A8/A9 (también conocido como proteínas mielocíticas 8 y 14), la prostaglandina E_2 y el factor quimiotáctico inducido por cristales[243,244]. De ellas, la IL-8 y el LTB_4 son sustancias quimiotácticas potentes. Desempeñan una función particularmente importante en la amplificación del gradiente quimiotáctico y la promoción de una mayor llegada de neutrófilos. Segundo, los neutrófilos estimulados por los cristales liberan una amplia variedad de productos capaces de dañar directamente los tejidos locales, como radicales de oxígeno y metaloproteinasas, como la MMP-8. Aunque estos mediadores están destinados a digerir partículas extrañas dentro de los fagolisosomas, el gran tamaño de muchos cristales de UMS produce una fagocitosis incompleta («frustrada») de los cristales, con el resultado de que el contenido lisosómico se libera dentro de un fagolisosoma sin sellar y puede escaparse para dañar los tejidos extracelulares («regurgitación durante la alimentación»). Este proceso parece verse facilitado por cristales cubiertos de inmunoglobulinas[219]. Por otra parte, cuando los neutrófilos fagocitan cristales sin cubrir, su capacidad de interaccionar con las bicapas ricas en colesterol del fagolisosoma da lugar a la rotura del fagolisosoma, la necrosis celular y la liberación directa del contenido tóxico del neutrófilo[235]. En cualquier caso, el resultado es la posibilidad de daño tisular y de una inflamación que se acelera con rapidez.

Resolución de la crisis aguda de gota

Una de las características más interesantes de la gota aguda es que, particularmente en las primeras fases de la enfermedad, la mayoría de las crisis son autolimitadas[245]. Se han planteado múltiples efectos para explicar este fenómeno. Los cristales de UMS pueden cubrirse de proteínas del líquido sinovial (p. ej., apolipoproteínas B y E), inhibiendo su capacidad de provocar inflamación[246]. El estrés de las crisis de gota puede promover la secreción de corticotropina (ACTH); además de su capacidad para inducir la liberación de glucocorticoides, la ACTH puede unirse directamente a receptores para la melanotropina y provocar efectos antiinflamatorios[247-249].

Otras investigaciones han puesto de manifiesto la actividad local a través de la cual puede resolverse la inflamación. Por ejemplo, los estudios en vivo que han usado el modelo de inflamación de la bolsa de aire inducida con cristales de UMS sugieren que la expresión local de PGD_2 y 15d-PGJ_2 (un producto de la deshidratación espontánea de la PGD_2) contribuye a la resolución de la inflamación mediada por cristales, probablemente debido a la capacidad de estas moléculas de activar el receptor activador del proliferador de peroxisomas γ (PPARγ) y, probablemente, el regulador metabólico proteína cinasa activada por AMP (AMPK)[250,251]. Los cristales de UMS también estimulan la expresión de PPARγ, lo que establece las condiciones para una mayor supresión de la inflamación[251]. 15d-PGJ_2 inhibe la secreción de IL-1β, IL-6, IL-12 y TNF a partir de los macrófagos, y reduce la expresión de la sintasa inducible del óxido nítrico. Otras dianas de 15d-PJG_2 son los receptores para PGD y la vía del NF-κB. 15d-PGJ_2 también inhibe la producción de quimiocinas CXC, modifica las moléculas de adhesión celular y estimula la apoptosis de las células endoteliales[252]. También aumentan otras moléculas antiinflamatorias (p. ej., IL-10), y es casi segura la participación de las potentes resolvinas y lipoxinas antiinflamatorias recién descubiertas[253].

Cuando se considera la resolución de la inflamación gotosa aguda, es importante reconocer la programación biológica que retrasa la producción de moléculas antiinflamatorias hasta la fase adecuada en la secuencia. Por ejemplo, la producción de PGD_2 y 15d-PGJ_2 declina inicialmente tras producirse la exposición a los cristales de UMS, lo que facilita aparentemente las respuestas inflamatorias, pero después



• **Fig. 100.14** Liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) y resolución de la gota aguda. *Superior,* imágenes de neutrófilos antes *(izquierda)* y después *(derecha)* de exponerse a cristales de UMS, que muestran la liberación de un agregado amorfo de ADN y elastasa de neutrófilos (EN) en respuesta al urato. *Inferior,* la NETosis y la expresión extracelular estable de la EN permiten la degradación rápida de citocinas inflamatorias, lo que contribuye a la resolución de la inflamación. (Tomado de Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extra-cellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med* 20:511-517, 2014.)

vuelven a aumentar para actuar durante la fase de resolución[251]. De forma análoga, la generación de lipoxinas antiinflamatorias requiere la acumulación de al menos dos tipos de células activas (neutrófilos y endotelio activado o neutrófilos y plaquetas activadas), una adaptación evolutiva que crea un retraso intrínseco antes del comienzo de los efectos antiinflamatorios y que puede ser crucial para la rápida resolución de las infecciones[254].

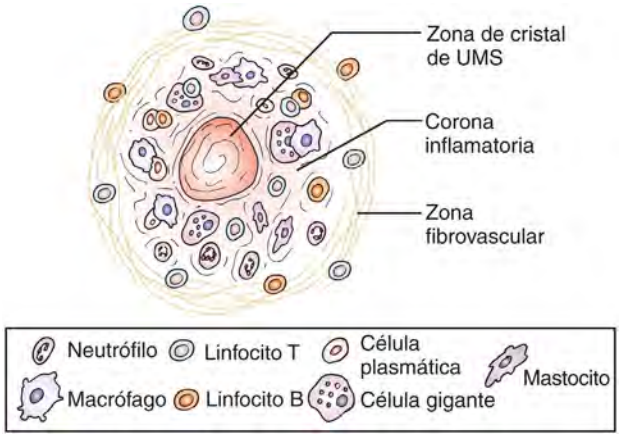
Compatible con un proceso de «retraso temporal» de resolución de las crisis de gota, otros estudios subrayan el papel de la llegada de los leucocitos en la resolución de la crisis de gota. Varios estudios apoyan la capacidad de la llegada de monocitos/macrófagos de eliminar cristales de UMS y neutrófilos apoptóticos que hayan ingerido cristales, lo que reduce la carga cristalina[255,256]. Además, estos macrófagos que llegan parecen diferenciarse en un fenotipo antiinflamatorio M2 (al contrario del fenotipo inflamatorio M1 de los macrófagos residentes) y, tras fagocitar los cristales, liberan el TGF-β para provocar un efecto antiinflamatorio[257]. De forma análoga, las pruebas recientes sugieren que los neutrófilos que han fagocitado cristales pueden liberar trampas extracelulares del neutrófilo (NET), una red de cromatina extracelular que podría ejercer una función proinflamatoria al principio en la crisis de gota[258]. Posteriormente, sin embargo, estas NET proporcionan una estructura estable sobre las que las enzimas extravasadas del neutrófilo, particularmente su elastasa, se encuentran con las citocinas y las degradan para favorecer la resolución inflamatoria (fig. 100.14)[259].

Artritis gotosa crónica y gota tofácea

La evolución natural de la gota que no se ha tratado podría ser la progresión final a un estado caracterizado por una inflamación crónica o el establecimiento de depósitos macroscópicos de UMS conocidos como *tofos* (vídeo 100.1). Incluso durante los periodos asintomáticos entre las crisis de gota puede persistir una inflamación crónica de bajo grado con una fagocitosis continua de cristales por parte de los leucocitos[260]. En los pacientes con una gota prolongada, la inflamación intersticial puede hacerse franca, y las citocinas, quimiocinas, proteasas y oxidantes que participan en la inflamación aguda contribuir a la sinovitis crónica, la pérdida de cartílago y la erosión ósea, lo que anuncia la progresión a una artritis gotosa crónica[261].

Aunque los tofos están compuestos principalmente de cristales de UMS, son estructuras complejas en las que el urato: 1) está alojado en una matriz de lípidos, proteínas y mucopolisacáridos, y 2) induce un estado inflamatorio persistente[189]. Por otra parte, un tofo puede concebirse como una granuloma de macrófagos mononucleados y multinucleados dispuestos en tres zonas distinguibles (fig. 100.15). Los cristales de UMS y los restos constituyen la zona central. Rodeando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 100.15** Estructura de un tofo. Obsérvense la zona central del cristal de urato monosódico (UMS), la zona de la corona intermedia y la zona fibrovascular externa. (Adaptado de Chhana A, Dalbeth N: The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* 17:19, 2015.)

la zona central está la zona de la corona, que consiste en macrófagos, células multinucleadas parecidas a los macrófagos, células plasmáticas y mastocitos. Esta corona con actividad biológica se considera responsable de las observaciones ecográficas del anillo anecoico que rodea al tofo[262]. Finalmente, las zonas de la corona y central se rodean de una capa de tejido conjuntivo, la zona fibrovascular. Dentro de esta zona, los macrófagos expresan marcadores de superficie de una migración reciente, maduración, apoptosis, reclutamiento continuo y activación proinflamatoria[263]. Los linfocitos T y B están dispersos a través de las dos zonas externas[264,265]. Aunque es una característica tardía clásica de la gota, los tofos pueden aparecer pronto en la enfermedad, particularmente en los pacientes con insuficiencia renal y elevación de los uratos séricos[266]. En algunos pacientes pueden aparecer tofos incluso sin ninguna crisis aguda.

Los tofos son importantes no solo por su participación como reservorios de urato cristalino, sino también por su capacidad de dañar los tejidos en los que residen, como el hueso, el cartílago, los tendones y otras estructuras de tejidos blandos[267]. Factores mecánicos, la inducción de enzimas líticas y la síntesis de citocinas proinflamatorias contribuyen a la capacidad del tofo de promover la erosión y la destrucción articular. Los macrófagos del tofo producen IL-1β, TNF, IL-6, IL-17, metaloproteinasas de la matriz MMP-2 y MMP-9 y factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF)[263]. Estas moléculas promueven una mayor inflamación y daño tisular, así como la maduración y activación de los osteoclastos que reabsorben activamente hueso. Por ejemplo, el M-CSF interacciona con receptores para el M-CSF situados en células progenitoras de los osteoclastos para favorecer la osteoclastogénesis. La expresión en el tofo de IL-1β y otras citocinas inhibe la viabilidad y los efectos mantenedores del hueso de los osteoblastos[261,268]. Los linfocitos T del tofo promueven las erosiones óseas por medio de la dilucidación del ligando de RANK, el principal promotor de la osteoclastogénesis y de la activación del osteoclasto[269]. Además, los cristales de UMS situados en la superficie del cartílago inducen una menor viabilidad del condrocito, una mayor producción por los condrocitos de enzimas degenerativas y lesión del cartílago[270]. Incluso en los pacientes asintomáticos persisten estos procesos inflamatorios y erosivos; el daño puede no ser visible hasta el final del proceso.

Hiperuricemia asintomática

PUNTO CLAVE

Incluso sin gota, el urato soluble en el suero muestra actividad biológica, y la hiperuricemia asintomática puede tener implicaciones clínicas.

Incluso en pacientes sin gota, la hiperuricemia (es decir, la hiperuricemia asintomática) puede tener efectos tanto adversos como beneficiosos. El urato soluble (no cristalino) tiene actividad biológica, con efectos sobre la función renal y vascular. Entre sus mecanismos de acción, el urato soluble inhibe la síntesis del óxido nítrico, que es un potente vasodilatador; induce la proliferación de la célula muscular al activar a las proteína cinasas activadas por mitógenos, y estimula la síntesis de ciclooxigenasa 2 y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, todos los cuales contribuyen a la vasoconstricción arterial[271,272]. El urato soluble estimula directamente el sistema renina-angiotensina en el riñón para inducir una inflamación intersticial y tubular renal[273,274]. Como se ha señalado previamente (v. «Consideraciones evolutivas»), estos efectos pueden promover la hipertensión; otros estudios sugieren que la hiperuricemia también podría contribuir al riesgo de insuficiencia renal e infarto de miocardio, aunque son necesarios más estudios para evaluar mejor la dirección de la causalidad[275]. Aunque son controvertidos, varios ensayos clínicos recientes sugieren que reducir las concentraciones séricas de urato podría reducir el riesgo de infarto de miocardio y disminuir la progresión de la insuficiencia renal[276,277]. La hiperuricemia también puede promover la resistencia a la insulina en las células adiposas[278-280], la gluconeogénesis en los hepatocitos[281], y se ha asociado a reducciones de la síntesis de $1,25(OH)_2$ vitamina D_3[282,283]. El urato también puede intervenir o servir de biomarcador en la artrosis[191,284,285]. Al contrario que los efectos adversos del urato sérico, cada vez más evidencia sugiere que la hiperuricemia podría proteger frente enfermedades neurológicas como la demencia, la esclerosis múltiple y las enfermedades de Parkinson y Huntington[286-292]. El reconocimiento de la complejidad biológica del urato conducirá a un mejor conocimiento de su repercusión en los sistemas inmunitario, cardiovascular, endocrino, neurológico y osteomuscular, y a una mejor capacidad para tratar tanto la hiperuricemia como la gota.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. part II, *Arthritis Rheum* 58(1):26-35, 2008.
2. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al: Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey 2007-2016, *Arthritis Rheumatol*, 2019, Epub ahead of print.
3. Shi Y, Evans JE, Rock KL: Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells, *Nature* 425(6957):516-521, 2003.
4. Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self, *Science* 296(5566):301-305, 2002.
6. Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al: Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications, *Mol Biol Evol* 19(5):640-653, 2002.
8. Kratzer JT, Lanaspa MA, Murphy MN, et al: Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases, *Proc Natl Acad Sci USA* 111(10):3763-3768, 2014.
11. Sautin YY, Johnson RJ: Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27(6):608-619, 2008.
13. Johnson RJ, Titte S, Cade JR, et al: Uric acid, evolution and primitive cultures, *Semin Nephrol* 25(1):3-8, 2005.
15. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial, *JAMA* 300(8):924-932, 2008.
16. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, et al: Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids, *FASEB J* 28(8):3339-3350, 2014.

17. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH: Gout and metabolic syndrome: a tangled web, *Curr Rheum Rep* 19(10):60-67, 2017.
19. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, et al: Dual energy computed tomography in tophaceous gout, *Ann Rheum Dis* 68(10):1609-1612, 2009.
20. Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, et al: Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers, *Arthritis Care Res* 63(10):1456-1462, 2011.
25. Lesch M, Nyhan WL: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function, *Am J Med* 36:561-570, 1964.
26. Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, et al: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout, *Ann Intern Med* 70(1):155-206, 1969.
30. Alepa FP, Howell RR, Klinenberg JR, et al: Relationships between glycogen storage disease and tophaceous gout, *Am J Med* 42(1):58-66, 1967.
32. Gold MS, Williams JC, Spivack M, et al: Sickle cell anemia and hyperuricemia, *JAMA* 206(7):1572-1573, 1968.
41. Wilson FP, Berns JS: Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances, *Adv Chronic Kidney Dis* 21(1):18-26, 2014.
46. Spitzer T, McAfee S, Poliquin C, et al: Acute gouty arthritis following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in an allogeneic blood stem cell donor, *Bone Marrow Transplant* 21(9):966-967, 1998.
48. Eisen AZ, Seegmiller JE: Uric acid metabolism in psoriasis, *J Clin Invest* 40:1486-1494, 1961.
51. Yamanaka H, Kawagoe Y, Taniguchi A, et al: Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise, *Metabolism* 41(4):364-369, 1992.
55. Sorensen LB: Degradation of uric acid in man, *Metabolism* 8:687-703, 1959.
56. Sorensen LB: Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid, *Arthritis Rheum* 8(5):694-706, 1965.
57. Hyndman D, Liu S, Miner JN: Urate handling in the human body, *Curr Rheum Rep* 18(6):34-42, 2016.
59. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al: Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2, *PLoS ONE* 7(2):e30456, 2012.
60. So A, Thorens B: Uric acid transport and disease, *J Clin Invest* 120(6):1791-1799, 2010.
62. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels, *Nature* 417(6887):447-452, 2002.
65. Tasic V, Hynes AM, Kitamura K, et al: Clinical and functional characteristics of URAT1 variants, *PLoS One* 6(12):e28641, 2011.
67. Tin A, Li Y, Brody JA, et al: Large-scale whole-exome sequencing association studies identify rare functional variants influencing serum urate levels, *Nat Commun* 9(1):4228, 2018.
68. Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, et al: Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs, *Nephrology* 16(2):156-162, 2011.
70. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al: Drug-induced hyperuricaemia and gout, *Rheumatology* 56(5):679-688, 2017.
76. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout, *Nat Genet* 40(4):437-442, 2008.
79. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al: Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy, *Proc Natl Acad Sci USA* 106(36):15501-15506, 2009.
80. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al: Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes, *Ann Rheum Dis* 75(4):652-659, 2016.
82. Mobasheri A, Neama G, Bell S, et al: Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9, *Cell Biol Int* 26(3):297-300, 2002.
84. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q, et al: Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study, *Lancet* 372(9654):1953-1961, 2008.
85. Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al: Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout, *Proc Natl Acad Sci USA* 106(25):10338-10342, 2009.
86. Chen CJ, Tseng CC, Yen JH, et al: ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study, *Sci Rep* 8(1):3137-3145, 2018.
88. Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al: Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations, *PLoS Genet* 5(6):e1000504, 2009.
90. Van Aubel RA, Smeets PH, van den Heuvel JJ, et al: Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites, *Am J Physiol Renal Physiol* 288(2):F327-F333, 2005.
92. Endou H, Anzai N: Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27(6):578-584, 2008.
95. Turner JJ, Stacey JM, Harding B, et al: Uromodulin mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy, *J Clin Endocrinol Metab* 88(3):1398-1401, 2003.
96. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia, *Nat Commun* 3:764, 2012.
100. Vylet'al P, Kublova M, Kalbacova M, et al: Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome, *Kidney Int* 70(6):1155-1169, 2006.
105. Hippocrates: Aphorisms (website). http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.6.vi.html. [fecha de última consulta: 29 de martzo de 2019].
107. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, et al: Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the biocycle study, *Hum Reprod* 28(7):1853-1862, 2013.
108. Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Hagos Y, et al: Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition, *Am J Physiol Renal Physiol* 287(1):F124-F138, 2004.
110. Krishnan E: Hyperuricemia and incident heart failure, *Circ Heart Fail* 2(6):556-562, 2009.
111. Feinstein EI, Quion-Verde H, Kaptein EM, et al: Severe hyperuricemia in patients with volume depletion, *Am J Nephrol* 4(2):77-80, 1984.
113. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Kustrzeba-Wojcicka I, et al: The effect of a one-year weight reduction program on serum uric acid in overweight/obese children and adolescents, *Clin Chem Lab Med* 49(5):915-921, 2011.
114. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al: Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study, *Arch Intern Med* 165(7):742-748, 2005.
115. Clive DM: Renal transplant-associated hyperuricemia and gout, *J Am Soc Nephrol* 11(5):974-979, 2000.
116. MacFarlane LA, Liu C-C, Solomon D: The effect of initiating pharmacologic insulin on serum uric acid levels in patients with diabetes: a matched cohort analysis, *Seminars Arthritis Rheum* 44(5):592-596, 2015.
117. Chang WC, Jan Wu YJ, Chung WH, et al: Genetic variants of PPAR-coactivator 1B augment NLRP3-mediated inflammation in gouty arthritis, *Rheumatology* 56(3):457-466, 2017.
121. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J: Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature, *Curr Opin Rheumatol* 23(2):192-202, 2011.
124. Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, et al: Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs, *Nephrology* 16(2):156-162, 2011.
125. Weiner IM, Tinker JP: Pharmacology of pyrazinamide: metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention, *J Pharmacol Exp Ther* 180(2):411-434, 1972.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

126. Postlethwaite AE, Bartel AG, Kelley WN: Hyperuricemia due to ethambutol, *N Engl J Med* 286(14):761-762, 1972.
127. Reyes AJ: Cardiovascular drugs and serum uric acid, *Cardiovasc Drugs Ther* 17:397-414, 2003.
131. Hoyer PF, Lee IK, Oemar BS, et al: Renal handling of uric acid under cyclosporine a treatment, *Pediatr Nephrol* 2:18-21, 1988.
133. Dalvi S, Pillinger MH: Saturnine gout, redux: a review, *Am J Med* 126(5):e1-e8, 2013.
140. Kelley WN, Goldfinger SE, Hardy HL: Hyperuricemia in chronic beryllium disease, *Ann Intern Med* 70(5):977-983, 1969.
141. Choi HK, Liu S, Curhan G: Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 52(1):283-289, 2005.
143. Osler W: *The principles and practice of medicine*, ed 4, New York, 1901, Appleton and Company, D.
144. Perheentupa J, Raivio K: Fructose-induced hyperuricaemia, *Lancet* 2(7515):528-531, 1967.
146. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al: Consumption of fructose-but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans, *Nutrition & Metabolism* 9:68-77, 2012.
149. Choi JW, Ford ES, Gao X, et al: Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 59(1):109-116, 2008.
150. Choi HK, Willett W, Curhan G: Fructose-rich beverages and risk of gout in women, *JAMA* 304(20):2270-2278, 2010.
151. Choi HK, Curhan G: Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study, *BMJ* 336(7639):309-312, 2008.
154. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, et al: Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response, *Int J Obes* 34:454-461, 2010.
157. Grunst J, Dietze G, Wicklmayr M: Effect of ethanol on uric acid production of human liver, *Nutr Metab* 21(Suppl 1):138-141, 1977.
158. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al: Beer drinking and its effect on uric acid, *Br J Rheumatol* 23(3):203-209, 1984.
159. Choi HK, Curhan G: Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 51(6):1023-1029, 2004.
163. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S: Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid), *Clin Chim Acta* 356(1–2):35-57, 2005.
164. Roberts KE: Mechanism of dehydration following alcohol ingestion, *Arch Intern Med* 112:154-157, 1963.
165. Fulop M: Alcoholic ketoacidosis, *Endocrinol Metab Clin North Am* 22(2):209-219, 1993.
168. Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR Jr, et al: Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort, *Ann Rheum Dis* 69(11):1965-1970, 2010.
169. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al: Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial, *Ann Rheum Dis* 69(9):1677-1682, 2010.
170. Dalbeth N, Gracey E, Pool B, et al: Identification of dairy fractions with anti-inflammatory properties in models of acute gout, *Ann Rheum Dis* 69(4):766-769, 2010.
173. Choi HK, Curhan G: Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 57(5):816-821, 2007.
174. Choi HK, Willett W, Curhan G: Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study, *Arthritis Rheum* 56(6):2049-2055, 2007.
175. Choi HK, Curhan G: Coffee consumption and risk of incident gout in women: the nurses' health study, *Am J Clin Nutr* 92(4):922-927, 2010.
176. Gao X, Curhan G, Forman JP, et al: Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men, *J Rheumatol* 35(9):1853-1858, 2008.
177. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al: Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 65(6):1636-1642, 2013.
179. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis Rheum* 64(12):4004-4011, 2012.
180. Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB: The crystallization of monosodium urate, *Curr Rheumatol Rep* 16(2):400-412, 2014.
181. McGill NW, Dieppe PA: Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid, *Ann Rheum Dis* 50(8):558-561, 1991.
186. Loeb JN: The influence of temperature on the solubility of monosodium urate, *Arthritis Rheum* 15(2):189-192, 1972.
187. McGill NW, Dieppe PA: The role of serum and synovial fluid components in the promotion of urate crystal formation, *J Rheumatol* 18(7):1042-1045, 1991.
188. Schlesinger N, Thiele RG: The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(11):1907-1912, 2010.
189. Katz WA, Schubert M: The interaction of monosodium urate with connective tissue components, *J Clin Invest* 49(10):1783-1789, 1970.
191. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al: Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation, *Proc Natl Acad Sci USA* 108(5):2088-2209, 2011.
192. Kam M, Perl-Treves D, Sfez R, et al: Specificity in the recognition of crystals by antibodies, *J Mol Recognit* 7(4):257-264, 1994.
193. Kanevets U, Sharma K, Dresser K, et al: A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity, *J Immunol* 182(4):1912-1918, 2009.
203. Fields TR, Abramson SB, Weissmann G, et al: Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate crystals, *Clin Immunol Immunopathol* 26(2):249-257, 1983.
204. Doherty M, Whicher JT, Dieppe PA: Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate monohydrate crystals and other inflammatory particles, *Ann Rheum Dis* 42(3):285-291, 1983.
207. Hasselbacher P: Binding of IgG and complement protein by monosodium urate monohydrate and other crystals, *J Lab Clin Med* 94(4):532-541, 1979.
212. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al: Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation, *Arthritis Rheum* 52(9):2936-2946, 2005.
215. Neumann K, Castineiras-Vilarino M, Hockendorf U, et al: Clec 12a is an inhibitory receptor for uric acid crystals that regulates inflammation in response to cell death, *Immunity* 40:389-399, 2014.
217. Ng G, Sharma K, Ward SM, et al: Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and syk kinase activation in dendritic cells, *Immunity* 29(5):807-818, 2008.
227. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440(7081):237-241, 2006.
231. Martinon F, Mayor A, Tschopp J: The inflammasomes: guardians of the body, *Annu Rev Immunol* 27:229-265, 2009.
232. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al: Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization, *Nat Immunol* 9(8):847-856, 2008.
233. Petrilli V, Papin S, Dostert C, et al: Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration, *Cell Death Differ* 14(9):1583-1589, 2007.
234. Hari A, Zhang Y, Tu Z, et al: Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact, *Sci Rep* 4:7281-7288, 2014.
243. Popa-Nita O, Naccache PH: Crystal-induced neutrophil activation, *Immunol Cell Biol* 88(1):32-40, 2010.
254. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: the beginning programs the end, *Nat Immunol* 6(12):1191-1197, 2005.

256. Landis RC, Yagnik DR, Florey O, et al: Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages, *Arthritis Rheum* 46(11):3026-3033, 2002.
259. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20(5):511-517, 2014.
265. Chhana A, Dalbeth N: The gouty tophus: a review, *Curr Rheumatol Rep* 17(3):492-501, 2015.
268. Chhana A, Callon KE, Pool B, et al: Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout, *Ann Rheum Dis* 70(9):1684-1691, 2011.
270. Chhana A, Callon KE, Pool B, et al: The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: implications for development of cartilage damage in gou, *J Rheumatol* 40(12):2067-2074, 2013.
284. Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MD: Urate and osteoarthritis: evidence for a reciprocal relationship, *Joint Bone Spine*, 2018, Epub ahead of print.
286. Alonso A, Rodriguez LA, Logroscino G, et al: Gout and risk of parkinson disease: a prospective study, *Neurology* 69(17):1696-1700, 2007.
289. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al: Gout and the risk of alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study, *Ann Rheum Dis* 75(3):547-551, 2016.
291. Moccia M, Lanzillo R, Costabile T, et al: Uric acid in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study, *J Neurol* 262(4):961-967, 2015.
292. Auinger P, Kieburtz K, McDermott MP: The relationship between uric acid levels and huntington's disease progression, *Mov Disord* 25(2):224-228, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. part II, *Arthritis Rheum* 58(1):26-35, 2008.
2. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al: Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey 2007-2016, *Arthritis Rheumatol*, 2019, Epub ahead of print.
3. Shi Y, Evans JE, Rock KL: Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells, *Nature* 425(6957):516-521, 2003.
4. Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self, *Science* 296(5566):301-305, 2002.
5. Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, et al: Uric acid promotes tumor immune rejection, *Cancer Res* 64(15):5059-5062, 2004.
6. Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al: Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications, *Mol Biol Evol* 19(5):640-653, 2002.
7. Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, et al: Woodward award. the evolution of obesity: insights from the mid-miocene, *Trans Am Clin Climatol Assoc* 121:295-305, 2010.
8. Kratzer JT, Lanaspa MA, Murphy MN, et al: Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases, *Proc Natl Acad Sci USA* 111(10):3763-3768, 2014.
9. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 78(11):6858-6862, 1981.
10. Orowan E: The origin of man, *Nature* 175(4459):683-684, 1955.
11. Sautin YY, Johnson RJ: Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27(6):608-619, 2008.
12. Hershfield MS, Roberts 2nd LJ, Ganson NJ, et al: Treating gout with pegloticase, a pegylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32):14351-14356, 2010.
13. Johnson RJ, Titte S, Cade JR, et al: Uric acid, evolution and primitive cultures, *Semin Nephrol* 25(1):3-8, 2005.
14. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity, *Hypertension* 40(3):355-360, 2002.
15. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial, *JAMA* 300(8):924-932, 2008.
16. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, et al: Uric acid-dependent inhibition of amp kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids, *FASEB J* 28(8):3339-3350, 2014.
17. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH: Gout and metabolic syndrome: a tangled web, *Curr Rheum Rep* 19(10):60-67, 2017.
18. Laster L, Muller AF: Uric acid production in a case of myeloid metaplasia associated with gouty arthritis, studied with N15 labeled glycine, *Am J Med* 15(6):857-861, 1953.
19. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, et al: Dual energy computed tomography in tophaceous gout, *Ann Rheum Dis* 68(10):1609-1612, 2009.
20. Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, et al: Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers, *Arthritis Care Res* 63(10):1456-1462, 2011.
21. Hasko G, Linden J, Cronstein B, et al: Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases, *Nat Rev Drug Discov* 7(9):759-770, 2008.
22. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L: Nucleotide biosynthesis. In Berg JM, Tymoczkop JL, Gatto GJ, editors: *Biochemisty*, ed 9, New York, 2019, WH Freeman, (Ch 25.
23. King MW: Nucleotide metabolism: nucleic acid synthesis (website). http://themedicalbiochemistrypage.org/nucleotide-metabolism.html. [fecha de última consulta: 14 de abril de 2019].
24. Vasiliou V, Sandova M, Backos DS, et al: Aldh16a1 is a novel non-catalytic enzyme that may be involved in the etiology of gout via protein-protein interactions with HPRT1, *Chem Biol Interact* 202(0):22-31, 2013.
25. Lesch M, Nyhan WL: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function, *Am J Med* 36:561-570, 1964.
26. Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, et al: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout, *Ann Intern Med* 70(1):155-206, 1969.
27. Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, et al: The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families, *Medicine (Baltimore)* 80(2):102-112, 2001.
28. Dussol B, Ceballos-Picot I, Aral B, et al: Kelley-Seegmiller syndrome due to a new variant of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (I136T) encoding gene (HPRT Marseille), *J Inherit Metab Dis* 27(4):543-545, 2004.
29. Torres RJ, Prior C, Garcia MG, et al: A review of the implication of hypxanthine excess in the physiopathology of Lesch-Nyhan disease, *Nucloesides Nucloetides Nucleic Acids* 35(10–12):507-516, 2016.
30. Alepa FP, Howell RR, Klinenberg JR, et al: Relationships between glycogen storage disease and tophaceous gout, *Am J Med* 42(1):58-66, 1967.
31. Seegmiller JE, Dixon RM, Kemp GJ, et al: Fructose-induced aberration of metabolism in familial gout identified by 31P magnetic resonance spectroscopy, *Proc Natl Acad Sci USA* 87(21):8326-8330, 1990.
32. Gold MS, Williams JC, Spivack M, et al: Sickle cell anemia and hyperuricemia, *JAMA* 206(7):1572-1573, 1968.
33. Ball GV, Sorensen LB: The pathogenesis of hyperuricemia and gout in sickle cell anemia, *Arthritis Rheum* 13(6):846-848, 1970.
34. Denman M, Szur L, Ansell BM: Hyperuricaemia in polycythaemia vera, *Ann Rheum Dis* 25(4):340-344, 1966.
35. Hooey MA, Crookston JH, Squires AH: Myeloproliferative disease complicated by megaloblastic anemia and hyperuricemia, *Can Med Assoc J* 93(17):935-937, 1965.
36. Maidment CG, Greaves MF, Black AJ: T-cell leukaemia presenting with hyperuricaemia, acute renal failure and gout, *Clin Lab Haematol* 5(4):423-426, 1983.
37. Smyth CJ: Disorders associated with hyperuricemia, *Arthritis Rheum* 18(Suppl 6):713-719, 1975.
38. Yolken RH, Miller DR: Hyperuricemia and renal failure–presenting manifestations of occult hematologic malignancies, *J Pediatr* 89(5):775-777, 1976.
39. Sagripanti A, Ferretti A, Nicolini A, et al: Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders, *Biomed Pharmacother* 50(8):376-382, 1996.
40. Wortman RL, Kelley WN: Gout and hyperuricemia. In Harris ED Jr, Budd RC, Genovese MC, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2005, Elsevier Saunders, pp 1402-1429, 2.
41. Wilson FP, Berns JS: Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances, *Adv Chronic Kidney Dis* 21(1):18-26, 2014.
42. Gemici C: Tumour lysis syndrome in solid tumours, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18(10):773-780, 2006.
43. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, et al: Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature, *Rare Tumors* 6(2):68-76, 2014.
44. Hill JM, Syed MA, Arai AE, et al: Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease, *J Am Coll Cardiol* 46(9):1643-1648, 2005.
45. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, et al: Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events, *Transfus Med Rev* 22:28090, 2008.
46. Spitzer T, McAfee S, Poliquin C, et al: Acute gouty arthritis following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in an allogeneic blood stem cell donor, *Bone Marrow Transplant* 21(9):966-967, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Baumann RR, Jillson OF: Hyperuricemia and psoriasis, *J Invest Dermatol* 36:105-107, 1961.
48. Eisen AZ, Seegmiller JE: Uric acid metabolism in psoriasis, *J Clin Invest* 40:1486-1494, 1961.
49. Studdy PR, Bird R, Neville E, et al: Biochemical findings in sarcoidosis, *J Clin Pathol* 33(6):528-533, 1980.
50. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ: Heat stress, exercise, and muscle injury: effects on urate metabolism and renal function, *Ann Intern Med* 81(3):321-328, 1974.
51. Yamanaka H, Kawagoe Y, Taniguchi A, et al: Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise, *Metabolism* 41(4):364-369, 1992.
52. Bertorini TE, Shively V, Taylor B, et al: ATP degradation products after ischemic exercise: hereditary lack of phosphorylase or carnitine palmityltransferase, *Neurology* 35(9):1355-1357, 1985.
53. Sabina RL, Swain JL, Olanow CW, et al: Myoadenylate deaminase deficiency. functional and metabolic abnormalities associated with disruption of the purine nucleotide cycle, *J Clin Invest* 73(3):720-730, 1984.
54. Mayatepek E, Koch HG, Hoffmann GF: Hyperuricaemia and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, *J Inherit Metab Dis* 20(6):842-843, 1997.
55. Sorensen LB: Degradation of uric acid in man, *Metabolism* 8:687-703, 1959.
56. Sorensen LB: Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid, *Arthritis Rheum* 8(5):694-706, 1965.
57. Hyndman D, Liu S, Miner JN: Urate handling in the human body, *Curr Rheum Rep* 18(6):34-42, 2016.
58. Hatch M, Vaziri ND: Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure, *Clin Sci* 86(5):511-516, 1994.
59. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al: Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2, *PLoS ONE* 7(2):e30456, 2012.
60. So A, Thorens B: Uric acid transport and disease, *J Clin Invest* 120(6):1791-1799, 2010.
61. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, et al: A "complexity" of urate transporters, *Kidney Int* 78(5):446-452, 2010.
62. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels, *Nature* 417(6887):447-452, 2002.
63. Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, et al: A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese, *Kidney Int* 66(3):935-944, 2004.
64. Lee JH, Choi HJ, Lee BH, et al: Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects, *Nephrology* 13(8):661-666, 2008.
65. Tasic V, Hynes AM, Kitamura K, et al: Clinical and functional characteristics of URAT1 variants, *PLoS One* 6(12):e28641, 2011.
66. Flynn TJ, Phipps-Green A, Hollis-Moffatt JE, et al: Association analysis of the SLC22A11 (organic anion transporter 4) and SLC22A12 (urate transporter 1) urate transporter locus with gout in new zealand case-control sample sets reveals multiple ancestral-specific effects, *Arthritis Res Ther* 15(6):R220, 2013.
67. Tin A, Li Y, Brody JA, et al: Large-scale whole-exome sequencing association studies identify rare functional variants influencing serum urate levels, *Nat Commun* 9(1):4228, 2018.
68. Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, et al: Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs, *Nephrology* 16(2):156-162, 2011.
69. Bardin T, Richette P: Novel uricosurics, *Rheumatology* 57(Supple 1):i42-i46, 2018.
70. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al: Drug-induced hyperuricaemia and gout, *Rheumatology* 56(5):679-688, 2017.
71. Hagos Y, Stein D, Ugele B, et al: Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter, *J Am Soc Nephrol* 18(2):430-439, 2007.
72. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al: Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans, *J Biol Chem* 283(40):26834-26838, 2008.
73. Le MT, Shafiu M, Mu W, et al: SLC2A9—a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter, *Nephrol Dial Transplant* 23(9):2746-2749, 2008.
74. Tai V, Merriman TR, Dalbeth N: Genetic advances in gout: potential applications in clinical practice, *Curr Opin Rheumatol* 31(2):144-151, 2019.
75. Doring A, Gieger C, Mehta D, et al: SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects, *Nat Genet* 40(4):430-436, 2008.
76. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout, *Nat Genet* 40(4):437-442, 2008.
77. Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al: Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia, *J Am Soc Nephrol* 21(1):64-72, 2010.
78. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al: Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia, *Am J Hum Genet* 83(6):744-751, 2008.
79. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al: Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy, *Proc Natl Acad Sci USA* 106(36):15501-15506, 2009.
80. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al: Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes, *Ann Rheum Dis* 75(4):652-659, 2016.
81. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, et al: Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking, *J Biol Chem* 279(16):16229-16236, 2004.
82. Mobasheri A, Neama G, Bell S, et al: Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9, *Cell Biol Int* 26(3):297-300, 2002.
83. Pyla R, Poulose N, Jun JY, et al: Expression of conventional and novel glucose transporters, GLUT1, -9, -10, and -12, in vascular smooth muscle cells, *Am J Physiol Cell Physiol* 304(6):C574-C589, 2013.
84. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q, et al: Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study, *Lancet* 372(9654):1953-1961, 2008.
85. Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al: Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout, *Proc Natl Acad Sci USA* 106(25):10338-10342, 2009.
86. Chen CJ, Tseng CC, Yen JH, et al: ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study, *Sci Rep* 8(1):3137-3145, 2018.
87. Ishibashi K, Matsuzaki T, Takata K, et al: Identification of a new member of type I Na/phosphate co-transporter in the rat kidney, *Nephron Physiol* 94(1):10-18, 2003.
88. Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al: Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations, *PLoS Genet* 5(6):e1000504, 2009.
89. Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, et al: Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate, *J Biol Chem* 285(45):35123-35132, 2010.
90. Van Aubel RA, Smeets PH, van den Heuvel JJ, et al: Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites, *Am J Physiol Renal Physiol* 288(2):F327-F333, 2005.
91. Rizwan AN, Burckhardt G: Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles, *Pharm Res* 24(3):450-470, 2007.
92. Endou H, Anzai N: Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27(6):578-584, 2008.
93. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, et al: ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia, Nucleosides, *Nucleotides and Nucleic Acids* 33(4–6):266-274, 2014.

94. Bleyer AJ, Hart TC: Genetic factors associated with gout and hyperuricemia, *Adv Chronic Kidney Dis* 13(2):124-130, 2006.
95. Turner JJ, Stacey JM, Harding B, et al: Uromodulin mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy, *J Clin Endocrinol Metab* 88(3):1398-1401, 2003.
96. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia, *Nat Commun* 3:764, 2012.
97. Takada T, Ichida K, Matsuo H, et al: ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion, Nucleosides, *Nucleotides and Nucleic Acids* 33(4–6):275-281, 2014.
98. Wolf MT, Beck BB, Zaucke F, et al: The uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect, *Kidney Int* 71(6):574-581, 2007.
99. Puig JG, Prior C, Martinez-Ara J, et al: Familial nephropathy associated with hyperuricemia in Spain: our experience with 3 families harbouring a umod mutation, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 25(9–11):1295-1300, 2006.
100. Vylet'al P, Kublova M, Kalbacova M, et al: Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome, *Kidney Int* 70(6):1155-1169, 2006.
101. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, et al: A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulointerstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure, *Hum Mol Genet* 19(15):2998-3010, 2010.
102. Krajcoviechova A, Marois-Blanchet FC, Troyanov S, et al: Uromodulin in a pathway between decreased renal urate excretion and albuminuria, *Am J Hypertens* 32(4):384-392, 2019.
103. Ryckewaert A, Kuntz D: Etiologic varieties of hyperuricemia and gout, *Adv Nephrol Necker Hosp* 3:29-49, 1974.
104. French JG, Dodge HJ, Kjelsberg MO, et al: A study of familial aggregation of serum uric acid levels in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-1960, *Am J Epidemiol* 86(1):214-224, 1967.
105. Hippocrates: Aphorisms (website). http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.6.vi.html. [fecha de última consulta: 29 de marzo de 2019].
106. Barr WG: Uric acid. In Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors: *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*, ed 3, Boston, 1990, Butterworths.
107. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, et al: Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the biocycle study, *Hum Reprod* 28(7):1853-1862, 2013.
108. Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Hagos Y, et al: Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition, *Am J Physiol Renal Physiol* 287(1):F124-F138, 2004.
109. Bainbridge SA, Roberts JM: Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia, *Placenta* 29(Suppl A):S67-S72, 2008.
110. Krishnan E: Hyperuricemia and incident heart failure, *Circ Heart Fail* 2(6):556-562, 2009.
111. Feinstein EI, Quion-Verde H, Kaptein EM, et al: Severe hyperuricemia in patients with volume depletion, *Am J Nephrol* 4(2):77-80, 1984.
112. Cea-Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, et al: Contemporary epidemiology of gout in the UK general population, *Arthritis Res Ther* 13(2):R39, 2011.
113. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Kustrzeba-Wojcicka I, et al: The effect of a one-year weight reduction program on serum uric acid in overweight/obese children and adolescents, *Clin Chem Lab Med* 49(5):915-921, 2011.
114. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al: Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study, *Arch Intern Med* 165(7):742-748, 2005.
115. Clive DM: Renal transplant-associated hyperuricemia and gout, *J Am Soc Nephrol* 11(5):974-979, 2000.
116. MacFarlane LA, Liu C-C, Solomon D: The effect of initiating pharmacologic insulin on serum uric acid levels in patients with diabetes: a matched cohort analysis, *Seminars Arthritis Rheum* 44(5):592-596, 2015.
117. Chang WC, Jan Wu YJ, Chung WH, et al: Genetic variants of pparcoactivator 1B augment NLRP3-mediated inflammation in gouty arthritis, *Rheumatology* 56(3):457-466, 2017.
118. Bengtsson C: Elevated serum uric acid levels during treatment with antihypertensive drugs, *Acta Med Scand Suppl* 628:69-71, 1979.
119. Scott JT: Drug-induced gout, *Baillieres Clin Rheumatol* 5(1):39-60, 1991.
120. Greenberg A: Diuretic complications, *Am J Med Sci* 319(1):10-24, 2000.
121. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J: Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature, *Curr Opin Rheumatol* 23(2):192-202, 2011.
122. Iwaki K, Yonetani Y: Decreased renal excretion of uric acid following diuretic administration in rats, *Jpn J Pharmacol* 34(4):389-396, 1984.
123. El-Sheikh AA, van den Heuvel JJ, Koenderink JB, et al: Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4, *Br J Pharmacol* 155(7):1066-1075, 2008.
124. Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, et al: Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs, *Nephrology* 16(2):156-162, 2011.
125. Weiner IM, Tinker JP: Pharmacology of pyrazinamide: metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention, *J Pharmacol Exp Ther* 180(2):411-434, 1972.
126. Postlethwaite AE, Bartel AG, Kelley WN: Hyperuricemia due to ethambutol, *N Engl J Med* 286(14):761-762, 1972.
127. Reyes AJ: Cardiovascular drugs and serum uric acid, *Cardiovasc Drugs Ther* 17:397-414, 2003.
128. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B: Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity, *Transplant Proc* 20(Suppl 3):759-771, 1988.
129. Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al: Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy, *Transplantation* 71(7):900-905, 2001.
130. Chapman JR, Morris PJ: Cyclosporine nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine, *Transplant Proc* 17(4 Suppl 1):254-260, 1985.
131. Hoyer PF, Lee IK, Oemar BS, et al: Renal handling of uric acid under cyclosporine a treatment, *Pediatr Nephrol* 2:18-21, 1988.
132. Poor G, Mituszova M: Saturnine gout, *Baillieres Clin Rheumatol* 3(1):51-61, 1989.
133. Dalvi S, Pillinger MH: Saturnine gout, redux: a review, *Am J Med* 126(5):e1-e8, 2013.
134. Morgan JM, Hartley MW, Miller RE: Nephropathy in chronic lead poisoning, *Arch Intern Med* 118(1):17-29, 1966.
135. Emmerson BT: The renal excretion of urate in chronic lead nephropathy, *Australas Ann Med* 14(4):295-303, 1965.
136. Ball GV, Sorensen LB: Pathogenesis of hyperuricemia in saturinine gout, *N Engl J Med* 280(22):1199-1202, 1969.
137. Ludwig GD: Saturnine gout; a secondary type of gout, *AMA Arch Intern Med* 100(5):802-812, 1957.
138. Batuman V: Lead nephropathy, gout, and hypertension, *Am J Med Sci* 305(4):241-247, 1993.
139. Reynolds PP, Knapp MJ, Baraf HS, et al: Moonshine and lead. relationship to the pathogenesis of hyperuricemia in gout, *Arthritis Rheum* 26(9):1057-1064, 1983.
140. Kelley WN, Goldfinger SE, Hardy HL: Hyperuricemia in chronic beryllium disease, *Ann Intern Med* 70(5):977-983, 1969.
141. Choi HK, Liu S, Curhan G: Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 52(1):283-289, 2005.
142. Gutman AB, Yu TF: Current principles of management in gout, *Am J Med* 13(6):744-759, 1952.
143. Osler W: *The principles and practice of medicine*, ed 4, New York, 1901, Appleton and Company, D.
144. Perheentupa J, Raivio K: Fructose-induced hyperuricaemia, *Lancet* 2(7515):528-531, 1967.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

145. Narins RG, Weisberg JS, Myers AR: Effects of carbohydrates on uric acid metabolism, *Metabolism* 23(5):455-465, 1974.
146. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al: Consumption of fructose-but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans, *Nutrition & Metabolism* 9:68-77, 2012.
147. Mayes PA: Intermediary metabolism of fructose, *Am J Clin Nutr* 58(5):754S-765S, 1993.
148. Gao X, Qi L, Qiao N, et al: Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women, *Hypertension* 50(2):306-312, 2007.
149. Choi JW, Ford ES, Gao X, et al: Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 59(1):109-116, 2008.
150. Choi HK, Willett W, Curhan G: Fructose-rich beverages and risk of gout in women, *JAMA* 304(20):2270-2278, 2010.
151. Choi HK, Curhan G: Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study, *BMJ* 336(7639):309-312, 2008.
152. Bobridge KS, Haines GL, Mori TA, et al: Dietary fructose in relation to blood pressure and serum uric acid in adolescent boys and girls, *J Hum Hypertens* 27:217-224, 2013.
153. Lin WT, Huang HL, Huang MC, et al: Effects on uric acid, body mass index and blood pressure in adolescents of consuming beverages sweetened with high-fructose corn syrup, *Int J Obes* 37(4):532-539, 2013.
154. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, et al: Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response, *Int J Obes* 34:454-461, 2010.
155. Inokuchi T, Ka T, Yamamoto A, et al: Effects of allopurinol on beer-induced increases in plasma concentrations of purine bases and uridine, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27(6):601-603, 2008.
156. Sharpe CR: A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout, *Can Med Assoc J* 131(6):563-567, 1984.
157. Grunst J, Dietze G, Wicklmayr M: Effect of ethanol on uric acid production of human liver, *Nutr Metab* 21(Suppl 1):138-141, 1977.
158. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al: Beer drinking and its effect on uric acid, *Br J Rheumatol* 23(3):203-209, 1984.
159. Choi HK, Curhan G: Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 51(6):1023-1029, 2004.
160. Faller J, Fox IH: Ethanol induced alterations of uric acid metabolism, *Adv Exp Med Biol* 165(Pt A):457-462, 1984.
161. Puig JG, Fox IH: Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. evidence for a role of acetate, *J Clin Invest* 74(3):936-941, 1984.
162. Lieber CS: Hyperuricemia induced by alcohol, *Arthritis Rheum* 8(5):786-798, 1965.
163. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S: Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid), *Clin Chim Acta* 356(1–2):35-57, 2005.
164. Roberts KE: Mechanism of dehydration following alcohol ingestion, *Arch Intern Med* 112:154-157, 1963.
165. Fulop M: Alcoholic ketoacidosis, *Endocrinol Metab Clin North Am* 22(2):209-219, 1993.
166. Fulop M: Alcoholism, ketoacidosis, and lactic acidosis, *Diabetes Metab Rev* 5(4):365-378, 1989.
167. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al: Effect of beer on the plasma concentrations of uridine and purine bases, *Metabolism* 51(10):1317-1323, 2002.
168. Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR Jr, et al: Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort, *Ann Rheum Dis* 69(11):1965-1970, 2010.
169. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al: Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial, *Ann Rheum Dis* 69(9):1677-1682, 2010.
170. Dalbeth N, Gracey E, Pool B, et al: Identification of dairy fractions with anti-inflammatory properties in models of acute gout, *Ann Rheum Dis* 69(4):766-769, 2010.
171. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al: Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males, *Br J Nutr* 82(2):125-130, 1999.
172. Pham NM, Yoshida D, Morita M, et al: The relation of coffee consumption to serum uric acid in Japanese men and women aged 49-76 years, *J Nutr Metab*, 2010, Epub.
173. Choi HK, Curhan G: Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey, *Arthritis Rheum* 57(5):816-821, 2007.
174. Choi HK, Willett W, Curhan G: Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study, *Arthritis Rheum* 56(6):2049-2055, 2007.
175. Choi HK, Curhan G: Coffee consumption and risk of incident gout in women: the nurses' health study, *Am J Clin Nutr* 92(4):922-927, 2010.
176. Gao X, Curhan G, Forman JP, et al: Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men, *J Rheumatol* 35(9):1853-1858, 2008.
177. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al: Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 65(6):1636-1642, 2013.
178. Jacob RA, Spiniozzi GM, Simon VA, et al: Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women, *J Nutr* 133(6):1826-1829, 2003.
179. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis Rheum* 64(12):4004-4011, 2012.
180. Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB: The crystallization of monosodium urate, *Curr Rheumatol Rep* 16(2):400-412, 2014.
181. McGill NW, Dieppe PA: Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid, *Ann Rheum Dis* 50(8):558-561, 1991.
182. Roberts W: An address on the deposition of the crystalline urates in the tissues; considered as a separate pathological incident, with a suggestion for a distinctive name, *Br Med J* 2(1560):1163-1164, 1890.
183. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia. risks and consequences in the normative aging study, *Am J Med* 82(3):421-426, 1987.
184. Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, et al: Factors affecting urate solubility in vitro, *Ann Rheum Dis* 33(4):313-317, 1974.
185. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD: Studies of urate crystallisation in relation to gout, *Ann Rheum Dis* 42(Suppl 1):12-15, 1983.
186. Loeb JN: The influence of temperature on the solubility of monosodium urate, *Arthritis Rheum* 15(2):189-192, 1972.
187. McGill NW, Dieppe PA: The role of serum and synovial fluid components in the promotion of urate crystal formation, *J Rheumatol* 18(7):1042-1045, 1991.
188. Schlesinger N, Thiele RG: The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis, *Ann Rheum Dis* 69(11):1907-1912, 2010.
189. Katz WA, Schubert M: The interaction of monosodium urate with connective tissue components, *J Clin Invest* 49(10):1783-1789, 1970.
190. Bonner WM, Jonsson H, Malanos C, et al: Changes in the lipids of human articular cartilage with age, *Arthritis Rheum* 18(5):461-473, 1975.
191. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al: Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation, *Proc Natl Acad Sci USA* 108(5):2088-2209, 2011.
192. Kam M, Perl-Treves D, Sfez R, et al: Specificity in the recognition of crystals by antibodies, *J Mol Recognit* 7(4):257-264, 1994.
193. Kanevets U, Sharma K, Dresser K, et al: A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity, *J Immunol* 182(4):1912-1918, 2009.
194. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, et al: Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27(6):592-595, 2008.

195. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout, *N Engl J Med* 353(23):2450-2461, 2005.
196. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T: A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout, *Adv Ther* 32(1):31-41, 2015.
197. Bardin T, Richette P: Definition of hyperuricemia and gouty conditions, *Curr Opin Rheumatol* 26:186-191, 2014.
198. Seegmiller JE, Howell RR, Malawista SE: The inflammatory reaction to sodium urate: its possible relationship to the genesis of acute gouty arthritis, *JAMA* 180(6):469-475, 1962.
199. Faires JS, McCarty DJ: Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals, *Lancet* 2:682-685, 1962.
200. Phelps P, Steele AD, McCarty DJ Jr: Compensated polarized light microscopy. Identification of crystals in synovial fluids from gout and pseudogout, *JAMA* 203(7):508-512, 1968.
201. Pessler F, Mayer CT, Jung SM, et al: Identification of novel monosodium urate crystal regulated mrnas by transcript profiling of dissected murine air pouch membranes, *Arthritis Res Ther* 10(3):R64, 2008.
202. Walport MJ: Complement. First of two parts, *N Engl J Med* 344(14):1058-1066, 2001.
203. Fields TR, Abramson SB, Weissmann G, et al: Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate crystals, *Clin Immunol Immunopathol* 26(2):249-257, 1983.
204. Doherty M, Whicher JT, Dieppe PA: Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate monohydrate crystals and other inflammatory particles, *Ann Rheum Dis* 42(3):285-291, 1983.
205. Giclas PC, Ginsberg MH, Cooper NR: Immunoglobulin G independent activation of the classical complement pathway by monosodium urate crystals, *J Clin Invest* 63(4):759-764, 1979.
206. Russell IJ, Papaioannou C, McDuffie FC, et al: Effect of IgG and C-reactive protein on complement depletion by monosodium urate crystals, *J Rheumatol* 10(3):425-433, 1983.
207. Hasselbacher P: Binding of IgG and complement protein by monosodium urate monohydrate and other crystals, *J Lab Clin Med* 94(4):532-541, 1979.
208. Hasselbacher P: C3 activation by monosodium urate monohydrate and other crystalline material, *Arthritis Rheum* 22(6):571-578, 1979.
209. Russell IJ, Mansen C, Kolb LM, et al: Activation of the fifth component of human complement (C5) induced by monosodium urate crystals: C5 convertase assembly on the crystal surface, *Clin Immunol Immunopathol* 24(2):239-250, 1982.
210. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, et al: Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis, *Arthritis Rheum* 50(8):2633-2639, 2004.
211. Terkeltaub R, Tenner AJ, Kozin F, et al: Plasma protein binding by monosodium urate crystals. Analysis by two-dimensional gel electrophoresis, *Arthritis Rheum* 26(6):775-783, 1983.
212. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al: Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation, *Arthritis Rheum* 52(9):2936-2946, 2005.
213. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, et al: Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals, *J Immunol* 177(9):6370-6378, 2006.
214. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al: Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1beta production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis, *Arthritis Rheum* 62(11):3237-3248, 2010.
215. Neumann K, Castineiras-Vilarino M, Hockendorf U, et al: Clec 12a is an inhibitory receptor for uric acid crystals that regulates inflammation in response to cell death, *Immunity* 40:389-399, 2014.
216. Weissmann G, Rita GA: Molecular basis of gouty inflammation: interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes, *Nat New Biol* 240(101):167-172, 1972.
217. Ng G, Sharma K, Ward SM, et al: Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells, *Immunity* 29(5):807-818, 2008.
218. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y: The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation, *Curr Rheumatol Rep* 13:160-166, 2011.
219. Kozin F, Ginsberg MH, Skosey JL: Polymorphonuclear leukocyte responses to monosodium urate crystals: modification by adsorbed serum proteins, *J Rheumatol* 6(5):519-526, 1979.
220. Khameneh HJ, Ho AW, Laudisi F, et al: C5a regulates IL-1- production and leukocyte recruitment in a murine model of monosodium urate crystal-induced peritonitis, *Fron Pharmacol* 8:10-20, 2017.
221. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, et al: Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced il 1, *J Immunol* 138(10):3213-3218, 1987.
222. Abramson S, Hoffstein ST, Weissmann G: Superoxide anion generation by human neutrophils exposed to monosodium urate, *Arthritis Rheum* 25(2):174-180, 1982.
223. Serhan CN, Lundberg U, Weissmann G, et al: Formation of leukotrienes and hydroxy acids by human neutrophils and platelets exposed to monosodium urate, *Prostaglandins* 27(4):563-581, 1984.
224. Pouliot M, James MJ, McColl SR, et al: Monosodium urate microcrystals induce cyclooxygenase-2 in human monocytes, *Blood* 91(5):1769-1776, 1998.
225. Caron E, Hall A: Identification of two distinct mechanisms of phagocytosis controlled by different Rho GRPases, *Science* 282(5394):1717-1721, 1998.
226. Martinon F: Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells, *Curr Rheumatol Rep* 12(2):135-141, 2010.
227. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440(7081):237-241, 2006.
228. Burns CM, Wortmann RL: Gout therapeutics: new drugs for an old disease, *Lancet* 377(9760):165-177, 2011.
229. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al: Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study, *Arthritis Res Ther* 13(2):R53, 2011.
230. Crittenden DB, Pillinger MH: New therapies for gout, *Annu Rev Med* 64:327-337, 2013.
231. Martinon F, Mayor A, Tschopp J: The inflammasomes: guardians of the body, *Annu Rev Immunol* 27:229-265, 2009.
232. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al: Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization, *Nat Immunol* 9(8):847-856, 2008.
233. Petrilli V, Papin S, Dostert C, et al: Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration, *Cell Death Differ* 14(9):1583-1589, 2007.
234. Hari A, Zhang Y, Tu Z, et al: Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact, *Sci Rep* 4:7281-7288, 2014.
235. Hoffstein S, Weissmann G: Mechanisms of lysosomal enzyme release from leukocytes. IV. interaction of monosodium urate crystals with dogfish and human leukocytes, *Arthritis Rheum* 18(2):153-165, 1975.
236. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, et al: Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes, *Arthritis Rheum* 32(11):1443-1452, 1989.
237. Terkeltaub R, Zachariae C, Santoro D, et al: Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 is a potential mediator of crystal-induced inflammation arthritis, *Rheum* 34(7):894-903, 1991.
238. Wigley FM, Fine IT, Newcombe DS: The role of the human synovial fibroblast in monosodium urate crystal-induced synovitis, *J Rheumatol* 10(4):602-611, 1983.
239. Getting SJ, Flower RJ, Parente L, et al: Molecular determinants of monosodium urate crystal-induced murine peritonitis: a role for endogenous mast cells and a distinct requirement for endothelial-derived selectins, *J Pharmacol Exp Ther* 283(1):123-130, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

240. Schiltz C, Liote F, Prudhommeaux F, et al: Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo: quantitative histomorphometric analysis of cellular events, *Arthritis Rheum* 46(6):1643-1650, 2002.
241. Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA, et al: Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation: in vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1, *Arthritis Rheum* 40(5):955-965, 1997.
242. Pillinger MH, Feoktistov AS, Capodici C, et al: Mitogen-activated protein kinase in neutrophils and enucleate neutrophil cytoplasts: evidence for regulation of cell-cell adhesion, *J Biol Chem* 271(20):12049-12056, 1996.
243. Popa-Nita O, Naccache PH: Crystal-induced neutrophil activation, *Immunol Cell Biol* 88(1):32-40, 2010.
244. Holzinger D, Nippe N, Vogl T, et al: Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydreate crystal-induces inflammation in gout, *Arthritis & Rheumatology* 66(5):1327-1339, 2014.
245. Cronstein BN, Terkeltaub R: The inflammatory process of gout and its treatment, *Arthritis Res Ther* 8(Suppl 1):S3, 2006.
246. Terkeltaub RA, Dyer CA, Martin J, et al: Apolipoprotein (apo) E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophils. Characterization of intraarticular apo E and demonstration of apo E binding to urate crystals in vivo, *J Clin Invest* 87(1):20-26, 1991.
247. Getting SJ, Christian HC, Flower RJ, et al: Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis, *Arthritis Rheum* 46(10):2765-2775, 2002.
248. Getting SJ, Lam CW, Chen AS, et al: Melanocortin 3 receptors control crystal-induced inflammation, *FASEB J* 20(13):2234-2241, 2006.
249. Capsoni F, Ongari AM, Reali E, et al: Melanocortin peptides inhibit urate crystal-induced activation of phagocytic cells, *Arthritis Res Ther* 11(5):R151-R158, 2009.
250. Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, et al: Inhibition of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation by retrovirally transfected prostaglandin D synthase, *Arthritis Rheum* 48(10):2931-2941, 2003.
251. Akahoshi T, Namai R, Murakami Y, et al: Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystals, *Arthritis Rheum* 48(1):231-239, 2003.
252. Scher JU, Pillinger MH: 15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? *Clin Immunol* 114(2):100-109, 2005.
253. Serhan CN, Krishnamoorthy S, Recchiuti A, et al: Novel anti-inflammatory–pro-resolving mediators and their receptors, *Curr Top Med Chem* 11:629-647, 2011.
254. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: the beginning programs the end, *Nat Immunol* 6(12):1191-1197, 2005.
255. Yagnik DR, Hillyer P, Marshall D, et al: Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. Implications for the control of joint inflammation in gout, *Arthritis Rheum* 43(8):1779-1789, 2000.
256. Landis RC, Yagnik DR, Florey O, et al: Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages, *Arthritis Rheum* 46(11):3026-3033, 2002.
257. Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, et al: Macrophage release of transforming growth factor beta-1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation, *Arthritis Rheum* 50(7):2273-2280, 2004.
258. Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthoupoulou A, et al: Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1- and autophagy-related signaling in gout, *PLoS ONE* 6(12):e29318, 2011.
259. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20(5):511-517, 2014.
260. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, et al: Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout, *Ann Intern Med* 131(10):756-759, 1999.
261. Choi HK, Mount DB, Reginato AM: Pathogenesis of gout, *Ann Intern Med* 143(7):499-516, 2005.
262. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, et al: An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs, *Rheumatology* 48(11):1442-1446, 2009.
263. Schweyer S, Hemmerlein B, Radzun HJ, et al: Continuous recruitment, co-expression of tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinases, and apoptosis of macrophages in gout tophi, *Virchows Arch* 437(5):534-539, 2000.
264. Palmer DG, Highton J, Hessian PA: Development of the gout tophus. an hypothesis, *Am J Clin Pathol* 91(2):190-195, 1989.
265. Chhana A, Dalbeth N: The gouty tophus: a review, *Curr Rheumatol Rep* 17(3):492-501, 2015.
266. Dalbeth N, House ME, Horne A, et al: Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout, *BMC Musculoskeletal Disorders* 14:363-367, 2013.
267. Chhana A, Callon KE, Dray M, et al: Interactions between tenocytes and monosodium urate monohydrate crystals: Implications for tendon involvement in gout, *Ann Rheum Dis* 73:1737-1742, 2014.
268. Chhana A, Callon KE, Pool B, et al: Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout, *Ann Rheum Dis* 70(9):1684-1691, 2011.
269. Lee S-J, Nam K-I, Jin H-M, et al: Bone destruction by receptor activator of nuclear factor KB ligand-expressing T cells in chronic gouty arthritis, *Arthritis Res Ther* 13(5):R164-R175, 2011.
270. Chhana A, Callon KE, Pool B, et al: The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: implications for development of cartilage damage in gou, *J Rheumatol* 40(12):2067-2074, 2013.
271. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al: Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system, *J Hypertens* 26(2):269-275, 2008.
272. Kang DH, Han L, Ouyang X, et al: Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter, *Am J Nephrol* 25(5):425-433, 2005.
273. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism, *Hypertension* 38(5):1101-1106, 2001.
274. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al: A role for uric acid in the progression of renal disease, *J Am Soc Nephrol* 13(12):2888-2897, 2002.
275. Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT: Gout and its comorbidities, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 68(3):199-203, 2010.
276. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al: Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk, *Clin J Am Soc Nephrol* 5(8):1388-1393, 2010.
277. Whelton A, MacDonald PA, Zhao L, et al: Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat, *J Clin Rheumatol* 17(1):7-13, 2011.
278. Baldwin W, McRae S, Marek G, et al: Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome, *Diabetes* 60:1258-1269, 2011.
279. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al: High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes, *Diabetes Care* 31(2):361-362, 2008.
280. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al: High uric acid directly inhibits insulin signaling and induces insulin resistance, *Biochem Biophys Res Commun* 447(4):707-714, 2014.
281. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, et al: Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids, *FASEB J* 28(8):3339-3350, 2014.
282. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al: Decreased serum concentrations of $1,25(OH)_2$-vitamin D3 in patients with gout, *Adv Exp Med Biol* 47(3):336-338, 1998.

283. Chen W, Roncal-Jimenez MS, Lanaspa M, et al: Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase activity in vitro and in vivo, *Metabolism* 63(1):150-160, 2013.
284. Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MD: Urate and osteoarthritis: evidence for a reciprocal relationship, *Joint Bone Spine*, 2018, Epub ahead of print.
285. Howard RG, Samuels J, Gyftopoulos S, et al: Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis in older men: results of a pilot study, *J Clin Rheumatol* 21(2):63-71, 2015.
286. Alonso A, Rodriguez LA, Logroscino G, et al: Gout and risk of parkinson disease: a prospective study, *Neurology* 69(17):1696-1700, 2007.
287. Shen C, Guo Y, Luo W, et al: Serum urate and the risk of parkinson's disease: results from a meta-analysis, *Can J Neurol Sci* 40(1):73-79, 2013.
288. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al: Serum uric acid and cognitive function and dementia, *Brain* 132(Pt 2):377-382, 2009.
289. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al: Gout and the risk of alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study, *Ann Rheum Dis* 75(3):547-551, 2016.
290. Guerrero AL, Gutierrez F, Iglesias F, et al: Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients inversely correlate with disability, *Neurol Sci* 32(2):347-350, 2011.
291. Moccia M, Lanzillo R, Costabile T, et al: Uric acid in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study, *J Neurol* 262(4):961-967, 2015.
292. Auinger P, Kieburtz K, McDermott MP: The relationship between uric acid levels and huntington's disease progression, *Mov Disord* 25(2):224-228, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

101 Características clínicas y tratamiento de la gota

NICOLA DALBETH

PUNTOS CLAVE

- La gota es una enfermedad crónica por depósito de cristales de urato monosódico (UMS).
- La hiperuricemia es el principal factor de riesgo de aparición de gota, y este riesgo depende de la concentración.
- Los cristales de UMS desencadenan crisis intermitentes de artritis inflamatoria aguda extremadamente dolorosa que habitualmente afecta al primer dedo del pie, el mediopié y el tobillo.
- Los tofos causan limitación del movimiento articular, infección superpuesta, lesión articular y deformidad, y se asocian a discapacidad y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud.
- La identificación de los cristales de UMS es el método de referencia para el diagnóstico de la gota, aunque una regla de diagnóstico clínico tiene una buena exactitud.
- Las técnicas de imagen como la ecografía y la TC de doble energía pueden ser útiles en situaciones de incertidumbre diagnóstica.
- Las crisis de gota se tratan con antiinflamatorios como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), colchicina, prednisona o tratamiento anti-IL-1β (cuando esté disponible).
- La estrategia fundamental para el tratamiento eficaz a largo plazo de la gota es la disolución de los cristales de UMS utilizando terapia hipouricemiante (THU) para alcanzar un objetivo de urato sérico menor de 6 mg/dl en todos los pacientes, e incluso menor (5 mg/dl) en los que tienen enfermedad grave.
- El aumento gradual de la dosis de THU y la profilaxis antiinflamatoria con colchicina a dosis bajas o con otros antiinflamatorios pueden reducir el riesgo de crisis de gota cuando se inicia la THU.
- El alopurinol, la THU de primera línea en la mayor parte de los pacientes, se debe iniciar a una dosis baja, y se debe ajustar la dosis hasta que se alcance el objetivo de urato sérico.
- Si no se tolera el alopurinol, o no permite alcanzar el objetivo de urato sérico, otras opciones son los fármacos uricosúricos y el febuxostat. El febuxostat se puede asociar a mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas que el alopurinol.
- En los pacientes con enfermedad grave que no alcanzan el objetivo de urato sérico con el tratamiento oral disponible, el tratamiento con pegloticasa intravenosa cada dos semanas puede mejorar los resultados. Se debe monitorizar cuidadosamente la respuesta del urato sérico para reducir el riesgo de reacciones a la infusión.
- La elevada prevalencia de enfermedades comórbidas en los pacientes con gota exige un cribado activo y el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas y renales concomitantes.
- El consejo dietético sobre los beneficios de la pérdida de peso en los pacientes que tienen sobrepeso/obesidad, evitar las bebidas azucaradas y la reducción del consumo de alcohol en caso de consumo peligroso son medidas importantes en todas las personas, incluyendo las que tienen gota.

En comparación con el tratamiento primario habitual, el tratamiento dirigido por profesionales de enfermería de acuerdo con las directrices de la sociedad de reumatología incrementa el cumplimiento de la THU, reduce la concentración de urato sérico y produce mejorías importantes en los resultados clínicos, lo que incluye las crisis de gota, los tofos y la calidad de vida relacionada con la salud. También es rentable económicamente.

Clasificación

Los criterios de clasificación de la gota de 2015 del American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) (tabla 101.1) tienen como objetivo identificar a los pacientes que pueden ser adecuados para su inclusión en un estudio clínico, y no se debe utilizar para el diagnóstico[1]. Estos criterios solamente se deben puntuar si el paciente ha tenido al menos un episodio de tumefacción, dolor o dolor a la palpación en una articulación periférica o bolsa articular. Si se ha documentado la presencia de cristales de urato monosódico (UMS) en una articulación sintomática o un tofo, puede considerarse que el paciente tiene gota sin necesidad de calcular puntuaciones. Los criterios clínicos se utilizan si no se han documentado cristales de UMS. Cada dominio recibe la puntuación de la máxima categoría reseñada en cualquier momento para ese paciente. Una puntuación de 8 o superior indica que el paciente tiene gota. Se dispone de una calculadora en internet para facilitar la puntuación de estos criterios: http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/.

Características clínicas de la gota

Introducción

La gota es una enfermedad crónica por depósito de cristales de UMS. Los cristales de UMS se forman cuando hay elevadas concentraciones tisulares de urato, que desencadenan crisis intermitentes de artritis inflamatoria aguda[2] que habitualmente afectan al primer dedo del pie, el mediopié y el tobillo. En algunos pacientes con hiperuricemia también se pueden formar tofos; estas lesiones pueden producir daño y deformidad articulares. Las crisis de gota se tratan con antiinflamatorios como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), colchicina, prednisona o tratamiento anti-IL-1β. La estrategia fundamental para el tratamiento eficaz a largo plazo de la gota es la disolución de los cristales de UMS utilizando terapia hipouricemiante (THU) (v. cap. 69).

Se ha publicado una declaración de consenso sobre las etiquetas y las definiciones de los elementos patogénicos básicos de la enfermedad (Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 101.1 **Criterios de clasificación de la gota del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2015**[a]

	Categorías	Puntuación
Paso 1: Criterio de entrada (los criterios siguientes solo se aplican a los que cumplan este criterio de entrada)	Al menos 1 episodio de tumefacción, dolor o dolor a la palpación en una articulación o bolsa periférica	
Paso 2: Criterio suficiente (si se cumple, se puede clasificar como gota sin aplicar los criterios siguientes)	Presencia de cristales de UMS en una articulación o bolsa sintomática (es decir, en el líquido sinovial) o en un tofo	
Paso 3: Criterios (utilizar si no se cumple el criterio suficiente)		
Clínicos		
Patrón de afectación de la articulación/bolsa durante los episodios sintomáticos a lo largo de toda la vida	Tobillo *o* mediopié (como parte de un episodio monoarticular u oligoarticular) sin afectación de la primera articulación metatarsofalángica	1
	Afectación de la primera articulación metatarsofalángica (como parte de un episodio monoarticular u oligoarticular)	2
Características de los episodios sintomáticos a lo largo de toda la vida:		
• Eritema sobre la articulación afectada (descrito por el paciente u observado por el médico)	Una característica	1
• No puede soportar el tacto o la presión en la articulación afectada	Dos características	2
• Gran dificultad para caminar o imposibilidad de utilizar la articulación afectada	Tres características	3
Evolución temporal de los episodios a lo largo de toda la vida		
Presencia (en cualquier momento) de ≥2, independientemente del tratamiento antiinflamatorio:		
• Tiempo hasta el dolor máximo <24 h	En un episodio típico	1
• Resolución de los síntomas en ≤14 días	Episodios típicos recurrentes	2
• Resolución completa (hasta la situación basal) entre episodios sintomáticos		
Datos clínicos de tofo Nódulo subcutáneo fistulizado o con aspecto calcáreo bajo piel transparente, a menudo con vascularidad en la piel de recubrimiento, situado en localizaciones típicas: articulaciones, orejas, bolsas olecranianas, pulpejos de los dedos, tendones (p. ej., aquíleo)	Presente	4
Pruebas de laboratorio		
Urato sérico: Medido por el método de la uricasa		
Idealmente se debe puntuar en un momento en que el paciente no esté recibiendo tratamiento hipouricemiante y >4 semanas desde el inicio de un episodio (es decir, durante el periodo intercrítico); si es posible, se deber repetir el estudio en esas condiciones. Se debe puntuar el mayor valor, independientemente del momento de su obtención	<4 mg/dl (<0,24 mmol/l)[b] 6–<8 mg/dl (0,36–<0,48 mmol/l) 8–<10 mg/dl (0,48–<0,60 mmol/l) ≥10 mg/dl (≥0,60 mmol/l)	−4 2 3 4
Análisis del líquido sinovial de una articulación o bolsa asintomática (nunca ha producido síntomas) (debe ser evaluado por un observador con experiencia)[c]	UMS negativo	−2
Estudios radiológicos[d]		
Presencia en los estudios radiológicos de depósitos de urato en una articulación o bolsa sintomática (en cualquier momento): datos ecográficos de signo de doble contorno[e,f] *o* visualización de depósitos de urato en la TCDE[g]	Presente (cualquier modalidad)	4
Presencia en los estudios radiológicos de lesión articular relacionada con la gota: la radiografía convencional de manos y/o pies muestra al menos una erosión[h]	Presente	4

[a]Se puede consultar una calculadora en la web en: http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz, y en las páginas web del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR).

[b]Los episodios sintomáticos son periodos de síntomas que incluyen cualquier tumefacción, dolor y/o dolor a la palpación en una articulación periférica o bolsa.

[c]Si la concentración de urato sérico es <4 mg/dl (<0,24 mmol/l), restar 4 puntos; si la concentración de urato sérico es ≥4 mg/dl–>6 mg/dl (≥0,24-<0,36 mmol/l), puntuar este elemento como 0.

[d]Si el estudio microscópico con luz polarizada del líquido sinovial de una articulación o bolsa sintomática (en cualquier momento) por un explorador con experiencia no muestra cristales de urato monosódico (UMS) monohidratado, restar 2 puntos. Si no se ha evaluado el líquido sinovial, puntuar este elemento como 0.

[e]Si no se dispone de estudios radiológicos, puntuar estos elementos como 0.

[f]Realce irregular hiperecoico en la superficie del cartílago hialino que es independiente del ángulo de insonación del haz de ultrasonidos (nota: puede haber un signo de doble contorno falso positivo [artefacto] en la superficie del cartílago, pero debe desaparecer con un cambio en el ángulo de insonación de la sonda)[31,32].

[g]Presencia de urato con código de color en localizaciones articulares o periarticulares. Las imágenes se deben obtener con un tomógrafo de tomografía computarizada de doble energía (TCDE) con adquisición de los datos a 80 kV y 140 kV, y se deben analizar utilizando un programa informático específico para gota con un algoritmo de descomposición de 2 materiales que codifica en color el urato[33]. Se define un estudio positivo como la presencia de urato codificado en color en localizaciones articulares o periarticulares. El lecho ungueal, las lesiones submilimétricas, la piel, el movimiento, el endurecimiento del haz y los artefactos vasculares no se deben interpretar como demostraciones de depósito de urato en la TCDE[34].

[h]La erosión se define como una rotura cortical con borde esclerótico y un borde sobresaliente, excluyendo las articulaciones interfalángicas distales y el aspecto en ala de gaviota.

Tomado de Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al: 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 74(10):1789-98, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

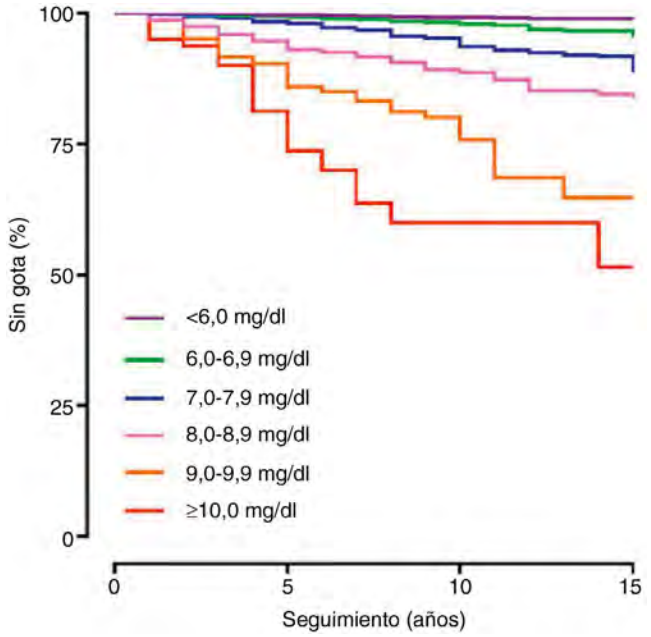
TABLA 101.2 Etiquetas y definiciones de consenso de los elementos de enfermedad en la gota de la Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network

Etiqueta de consenso	Definición de consenso
1. Cristales de urato monosódico	Los cristales patógenos de la gota (fórmula química: $C_5H_4N_4NaO_3$)
2. Urato	Forma circulante del producto enzimático final generado por la xantina oxidasa en el metabolismo de las purinas en el ser humano (fórmula química: $C_5H_3N_4O_3^-$)
3. Hiperuricemia	Elevación de la concentración de urato sanguíneo por encima del umbral de saturación
4. Tofo	Estructura ordenada de cristales de urato monosódico y la respuesta asociada del tejido del huésped
5. Tofo subcutáneo	Tofo que se puede detectar en la exploración física
6. Crisis de gota	Episodio clínicamente evidente de inflamación aguda inducida por cristales de urato monosódico
7. Gota intercrítica	Periodo asintomático después o entre las crisis de gota, a pesar de la persistencia de los cristales de urato monosódico
8. Artritis gotosa crónica	Inflamación articular persistente inducida por cristales de urato monosódico
Recomendación de G-CAN	Se debe evitar la etiqueta «gota crónica»
9. Presencia de depósitos de cristales de urato monosódico en las pruebas de imagen	Hallazgos muy sugestivos de cristales de urato monosódico en una prueba de imagen
10. Erosión ósea gotosa	Presencia de una rotura cortical en el hueso, sugestiva de gota (borde sobresaliente con reborde esclerótico)
11. Podagra	Una crisis de gota en la primera articulación metatarsofalángica

Tomado de Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al: Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(3):427-434, 2018.

[G-CAN])[3]. Estas etiquetas describen 11 elementos importantes de la enfermedad y se recomiendan para su uso técnico por investigadores y profesionales sanitarios (tabla 101.2).

La hiperuricemia (elevación de la concentración de urato sérico) es casi universal en los pacientes con gota, pero la mayor parte de las personas con hiperuricemia no tienen gota. Diferentes laboratorios utilizan distintos valores de corte para definir la hiperuricemia, de acuerdo con las distribuciones poblacionales y las definiciones fisiopatológicas. La comunicación del urato sódico en función de las distribuciones poblacionales no refleja la base fisiopatológica de la enfermedad. En la población, el riesgo de presentar gota incidente depende claramente de la concentración de urato sérico; por ejemplo, en un análisis de 18.889 participantes que no tenían gota en situación basal, la incidencia acumulada a los 15 años fue del 1,1% para las personas que tenían un urato sérico inicial menor de 6 mg/dl al 49% para las que tenían 10 mg/dl o más, con un aumento evidente de la incidencia en función de la concentración inicial de urato sérico[11] (fig. 101.1). Además, la definición de la hiperuricemia en función de las distribuciones poblacionales puede llevar a que haya inestabilidad en el punto de corte, porque las concentraciones de urato sérico en la población pueden depender de diversos aspectos que cambian en una población, como la mayor longevidad, la mejora de la supervivencia en la insuficiencia renal crónica y las cardiopatías, el uso más generalizado de fármacos como los diuréticos, y los cambios en los patrones alimentarios y de actividad. Una definición de hiperuricemia de uso común y de base fisiológica es 6,8 mg/dl; esta es la concentración a la que se forman cristales de UMS en el laboratorio a 37 °C y a pH 7,0[12]. Se ha afirmado que es adecuado un valor de corte menor, de 6 mg/dl[13], porque la temperatura en las articulaciones distales suele ser menor que la temperatura central estimada, y a 35 °C, la temperatura estimada del primer dedo del pie[14], los cristales de UMS se forman a una concentración de 6 mg/dl. Además, la concentración de urato sérico de 6 mg/dl es la concentración a la que empieza a aumentar el riesgo de gota incidente[15].



● **Fig. 101.1** Gráfico de Kaplan-Meier que muestra el porcentaje de pacientes que estaban libres de gota durante un periodo de observación de 15 años, en función de la concentración de urato sérico basal. (Tomado de Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR: Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis* 77[7]:1048-1052, 2018.)

Epidemiología

Prevalencia e incidencia de la gota

La gota es la forma más frecuente de artritis inflamatoria que afecta a los adultos. En los países occidentales, la prevalencia actual de la gota es del 3-6% en hombres y el 1-2% en mujeres[16]. En los hombres la prevalencia aumenta continuamente con la edad, y en las mujeres se incrementa después de la menopausia[16]. Hay una prevalencia mucho mayor en algunas poblaciones, como los aborígenes de Taiwán, los maoríes de Aotearoa/Nueva Zelanda, y los nativos de las islas de la Polinesia, en el Pacífico; estas poblaciones tienen una prevalencia al menos el doble que las de otros orígenes étnicos[16,17]. La prevalencia de la gota parece estar

TABLA 101.3 Factores asociados a la aparición de gota[4]

La hiperuricemia es el principal factor de riesgo de la aparición de gota incidente, y la mayor parte de estas variables se asocian a elevación de la concentración de urato sérico.

Factores genéticos[a]	Medicamentos	Factores alimentarios	Otros
Sexo masculino	Diuréticos	Carne roja	Edad avanzada
Origen	Ciclosporina	Marisco	Menopausia
SLC2A9	Tacrolimús	Cerveza	Insuficiencia renal crónica
ABCG2	Inhibidores de la ECA	Bebidas alcohólicas	Sobrepeso/obesidad/aumento de peso
SLC17A1/SLC17A3	Antagonistas del receptor de la angiotensina II distintos a losartán	Bebidas edulcoradas con azúcar	Hipertensión
GCKR	Betabloqueantes		Hiperlipidemia
	Pirazinamida		Hipertrigliceridemia
	Ritonavir		Insuficiencia cardiaca congestiva
			Apnea del sueño obstructiva
			Anemia
			Psoriasis
			Anemia drepanocítica
			Neoplasia maligna hematológica
			Exposición a plomo

[a]Se enumeran los genes que se asocian de forma constante a gota en múltiples grupos poblacionales. Todas las variantes de riesgo mostradas tienen un cociente de probabilidades *(odds ratio)* >1,4.

Tomado de Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK: Gout. *Lancet* 388(10055):2039-2052, 2016.

aumentando tanto en EE. UU. como en Reino Unido. En el estudio US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) se observó gota prevalente en el 2,9% de los participantes de 1988 a 1994, y en el 3,9% de 2007 a 2008[18]. En la base de datos UK Clinical Practice Research Database se observó gota prevalente en el 1,4% de los pacientes en 1999, y en el 2,5% en 2012[19]. Tanto en Reino Unido como en Norteamérica, se ha estimado que la incidencia actual de gota es de más de 2 por cada 1.000 persona-años (v. una revisión en ref. 16). Es probable que este aumento de la prevalencia se deba a diversos factores, como la longevidad, las comorbilidades y diversas exposiciones ambientales que también influyen en la concentración de urato sérico.

Factores de riesgo de presentar gota

La hiperuricemia es el principal factor de riesgo que lleva a la aparición de gota incidente, y muchos factores que en la práctica clínica se asocian a gota incidente también se asocian a elevación de la concentración de urato sérico (tabla 101.3). La edad avanzada, el sexo masculino, el estado posmenopáusico en mujeres, y diversos factores genéticos son variables biológicas importantes. Los trastornos asociados a un recambio celular elevado de forma crónica, como la psoriasis y la enfermedad mieloproliferativa, se asocian frecuentemente a hiperuricemia y pueden causar gota. Otras comorbilidades médicas asociadas a la aparición de gota incluyen obesidad, insuficiencia renal crónica, apnea obstructiva del sueño, hipertensión, insuficiencia cardiaca y otras enfermedades cardiovasculares. Algunos fármacos que se utilizan frecuentemente para tratar estas enfermedades, como diuréticos, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, ácido acetilsalicílico a dosis bajas e inhibidores de la calcineurina, también se asocian a hiperuricemia y gota incidente[20]. Un mal control de la diabetes se asocia a reducción de la concentración de urato sérico y gota incidente, probablemente debido al efecto uricosúrico de la hiperglucemia[21].

La gota habitualmente se manifiesta en hombres de mediana edad. Las mujeres tienen menores valores de incidencia y prevalencia de la gota, y la enfermedad se manifiesta habitualmente a una edad más avanzada tras la menopausia. Las mujeres con gota tienen mayor prevalencia de comorbilidades, particularmente insuficiencia renal crónica y enfermedades cardiovasculares, y tienen más probabilidad de recibir diuréticos[22].

Se produce agregación familiar de la gota, y el riesgo de gota es casi dos veces mayor cuando un familiar en primer grado tiene gota[23]. Aunque los factores genéticos tienen una clara asociación con la concentración de urato sérico y la aparición de gota en la población general, en la práctica clínica actual no se realiza de forma sistemática el estudio de variantes genéticas. Se cree que las variantes genéticas que tienen una mayor asociación con la gota habitual ejercen su influencia a través de los efectos sobre las concentraciones de urato sérico, al influir en el transporte de ácido úrico a través del intestino (en el caso de *ABCG2*) o en el túbulo renal (en el caso de *SLC2A9, SLC17A11, SLC22A12* y otros)[24]. Las variantes de *ABCG2* también se asocian a inicio más temprano de la enfermedad y a mayor riesgo de tofos gotosos[25,26]. ABCG2 también puede influir en la respuesta al alopurinol[27]. Los síndromes monogénicos, como la deficiencia parcial de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (síndrome de Kelley-Seegmiller), la hiperactividad de la fosforribosil pirofosfato sintetasa, o la nefropatía tubulointersticial autosómica dominante causada por variantes patogénicas de UMOD, son poco frecuentes pero se deben sospechar en personas que consulten con hiperuricemia grave y gota a una edad temprana (antes de los 30 años de edad).

Los factores dietéticos como el consumo de alimentos ricos en purinas, como las carnes rojas, el marisco y la cerveza, y el consumo de bebidas edulcoradas con azúcar, se asocian a elevación de la concentración de urato sérico y a la aparición de gota incidente en la población general (revisado por Roddy y Choi)[28]. Además, la ingesta de productos lácteos pobres en grasa, café y vitamina C se asocia a menores concentraciones de urato sérico y menos riesgo de presentar gota. La dieta del estudio Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (que insiste en la fruta, la verdura y los alimentos lácteos pobres en grasa y en una reducción del consumo de grasas saturadas, grasas totales y colesterol) puede reducir la concentración de urato sérico y se asocia a reducción del riesgo de gota incidente[29,30]. En conjunto, los efectos de los componentes específicos de la alimentación sobre la concentración de urato sérico son bastante pequeños en la población general[31].

Los fármacos también pueden reducir el riesgo de presentar gota incidente; entre ellos están los antiinflamatorios, como el canakinumab, que no modifican la concentración de urato sérico[32], además de tratamientos que reducen la concentración de urato sérico, como el fenofibrato y el losartán[20,33]. En los pacientes con obesidad, la pérdida intensiva de peso mediante cirugía bariátrica también ha reducido de forma importante la concentración de urato sérico y el riesgo de presentar gota[34].

Factores de riesgo clínicos de crisis en pacientes con gota

Después de una primera crisis, aproximadamente la tercera parte de las personas tendrá al menos una crisis posterior en los 4 años siguientes[35]. Hay diversos factores que se asocian a las crisis de gota en los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 101.4 Prevalencia de enfermedades comórbidas en pacientes con gota de acuerdo con datos del estudio National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008[a,5]

Enfermedad	Prevalencia	Cociente de probabilidades ajustado por edad y sexo
Hipertensión	74%	4,2
Infarto de miocardio	14%	2,4
Insuficiencia cardiaca	11%	2,7
Antecedentes de accidente cerebrovascular	10%	2,0
Obesidad (índice de masa corporal ≥30 kg/m^2)	53%	2,4
Diabetes	26%	2,4
Insuficiencia renal crónica en estadio 2 o peor	71%	2,3
Insuficiencia renal crónica en estadio 3 o peor	20%	1,8
Litiasis renal	24%	2,1

[a]El cociente de probabilidades compara las personas con gota con las que no tienen gota.

Adaptado de Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 125(7):679-87.e1, 2012.

con gota ya establecida; entre ellos están las mayores concentraciones de urato sérico, las enfermedades médicas agudas, las enfermedades quirúrgicas, el uso de diuréticos, la ingesta de alimentos ricos en purinas o de alcohol, la deshidratación, la lesión o la sobreutilización articular, el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas, una mayor duración de la enfermedad y la presencia de comorbilidades[35-38]. Las crisis de gota también son más frecuentes en momentos de temperatura ambiente elevada y con valores extremos de humedad[39]. Durante el periodo inicial de la THU, las crisis de gota son más frecuentes, particularmente si se reduce rápidamente el urato sérico o si no se administra al mismo tiempo profilaxis con antiinflamatorios. Pese a todo, a largo plazo la THU previene las crisis de gota recurrentes. Otros factores que se han asociado a menos riesgo de crisis de gota recurrentes son las menores concentraciones de urato sérico y la ingesta de cerezas[35,40]. La inhibición de la IL-1β con canakinumab también puede reducir el riesgo de crisis de gota posteriores en pacientes con gota ya diagnosticada[32].

Enfermedades comórbidas asociadas

Los pacientes que consultan con gota suelen tener otras enfermedades médicas concomitantes, como insuficiencia renal crónica, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, dislipidemia, hipertrigliceridemia, litiasis renal, diabetes de tipo 2 e insuficiencia cardiaca (tabla 101.4)[5,41]. El análisis de conglomerados de las comorbilidades en una gran cohorte de pacientes con gota ha identificado cinco conglomerados (C1-C5); los pacientes del conglomerado C1 (12%) tienen gota aislada con algunas comorbilidades; los de C2 (17%) tienen obesidad con una elevada prevalencia de hipertensión; los de C3 (24%) tienen una elevada proporción de diabetes de tipo 2; los de C4 (28%) tienen dislipidemia; y los de C5 (18%) tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y consumo de diuréticos[41].

Sigue habiendo incertidumbre sobre si la hiperuricemia o la gota contribuye a la aparición de enfermedades cardiometabólicas asociadas a la gota, y si la reducción farmacológica de las concentraciones de urato sérico influye en la aparición o la evolución de estas otras enfermedades. Sin embargo, en la práctica clínica es importante reconocer que las personas que consultan con gota tienen riesgo elevado de enfermedades cardiometabólicas y también de mortalidad, y que se deben cribar y tratar de forma sistemática los factores de riesgo de nefropatía, diabetes y enfermedad cardiovascular.

Presentación clínica de la gota

La gota habitualmente se manifiesta como una monoartritis aguda, aunque puede haber presentaciones oligoarticulares y poliarticulares[42]. La primera articulación metatarsofalángica (podagra) es una localización frecuente de la primera manifestación de la gota (fig. 101.2A). Otras localizaciones afectadas con frecuencia son el mediopié, el tobillo y la articulación de la rodilla. Las crisis de gota tienen un patrón estereotípico, con inicio rápido de dolor máximo en las 24 h siguientes al inicio, y resolución gradual a lo largo de 1-2 semanas[43]. Estos episodios a menudo comienzan durante la noche[44]. Están presentes los signos cardinales de la inflamación, con dolor articular intenso («el peor dolor que he tenido nunca»), asociado a tumefacción articular, calor, eritema y restricción del movimiento[45]. La articulación puede ser muy dolorosa a la palpación, y las actividades como la deambulación están limitadas. La piel de revestimiento puede descamarse durante la fase de resolución. En los pacientes con inflamación articular grave puede haber fiebre y otros síntomas sistémicos. Puede haber crisis de gota que afecten al esqueleto axial, las caderas y los hombros, aunque son infrecuentes.

Las crisis de gota suelen ser autolimitadas en 1-2 semanas[42]. Desaparecen por completo las manifestaciones clínicas de la inflamación articular, y el paciente se mantiene asintomático (o vuelve a su situación previa) durante este «periodo intercrítico», hasta que se produce la siguiente crisis de gota. Si no se administra tratamiento, las crisis de gota se producen con más frecuencia a lo largo del tiempo y afectan a más regiones, incluyendo partes de la extremidad superior, como la bolsa olecraniana, la muñeca y las pequeñas articulaciones de las manos.

Cuando hay hiperuricemia persistente pueden aparecer tofos y artritis gotosa crónica. Los tofos se manifiestan como un «nódulo subcutáneo fistulizado o con aspecto calcáreo debajo de piel transparente, a menudo con vascularidad en la piel de revestimiento, situado en localizaciones típicas: articulaciones, orejas, bolsas olecranianas, pulpejos de los dedos de la mano, tendones (p. ej., aquíleo)»[1] (figs. 101.2B y 101.3 a 101.6). Los tofos no suelen ser dolorosos a la palpación, aunque pueden presentar inflamación aguda con dolor a la palpación asociado. Estas lesiones pueden causar deformidad articular y obstrucción al movimiento articular[46]. Los tofos en los pies pueden hacer que sea difícil encontrar zapatos adecuados. Los pacientes con tofos tienen una frecuencia elevada de crisis de gota, dolor y limitación de la actividad. Los tofos intraóseos producen erosión ósea[47]. Los tofos fistulizados se pueden complicar por una infección sobreañadida. La artritis gotosa crónica se manifiesta como sinovitis que no se resuelve, a menudo en pacientes con tofos. En la era previa a la THU, la gota tofácea habitualmente se manifestaba cerca de una década después de la presentación de la primera crisis de gota[42]. Algunos pacientes presentan tofos como primera manifestación de la enfermedad, y otros nunca llegan a tener tofos a pesar de tener concentraciones elevadas de urato sérico de forma persistente y crisis de gota recurrentes. La edad avanzada, el sexo femenino, el uso de diuréticos y la insuficiencia renal crónica son factores de riesgo de presentación con enfermedad tofácea temprana[48,49].

A veces puede haber situaciones clínicas complejas. Estas incluyen gota tofácea «eruptiva» rápidamente progresiva, particularmente en pacientes con un trasplante renal y en ancianos con insuficiencia renal crónica y tratados con diuréticos. Aunque los tofos suelen encontrarse en localizaciones características, como la primera articulación metatarsofalángica, el tendón aquíleo, la bolsa olecraniana y las orejas, se han descrito muchas localizaciones atípicas, como la cabeza y el cuello, la piel, los ojos, la región del oído, la nariz y la faringe, estructuras

● **Fig. 101.2** (A a F) Presentación clínica de la gota. (A) Podagra, o artritis inflamatoria monoarticular aguda de la primera articulación metatarsofalángica (MTF). (B) Un paciente con gota que tiene numerosos tofos subcutáneos en la cara palmar de los dedos de la mano. (C) Cristales de urato monosódico vistos con el microscopio de polarización. (D) La radiografía muestra las típicas erosiones gotosas en la primera articulación MTF, con erosiones bien delimitadas, algunas con bordes sobresalientes, y densidad borrosa en las partes blandas adyacentes. (E) Imágenes ecográficas que muestran el signo del doble contorno de la gota en una primera articulación MTF *(flecha)* con un tofo hiperecoico heterogéneo (por debajo de la *cabeza de flecha*) en el interior de un derrame hipoecoico *(área oscura)*. (F) Tofo *(flecha)* en la bolsa olecraniana de un paciente con gota. (D, por cortesía del Dr. Douglas Goodwin, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, N.H.; F, por cortesía del Dr. John Yost, Dartmouth Hitchcock Clinic, Manchester, N.H. Tomado de Burns CM, Wortmann RL: Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis* 3:271, 2012.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cardiacas, la mama, el tubo digestivo, los nervios y la columna[50]. Se han descrito neuropatías compresivas, particularmente síndrome del túnel carpiano.

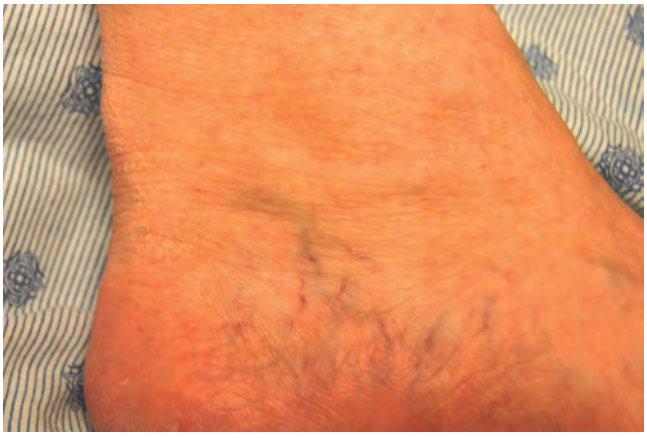
Aunque las características clínicas de la gota llevan varios siglos bien descritas en la literatura médica, el estudio Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR), un extenso estudio internacional de casos y controles en el que se ha utilizado como método diagnóstico de referencia la enfermedad por cristales de UMS demostrada mediante estudio microscópico, ha permitido la cuantificación adicional de las manifestaciones típicas de la gota[45]. Este análisis mostró que los siguientes factores clínicos eran los que más se asociaban con la gota demostrada por criterios microscópicos: sexo masculino, desencadenante dietético, afectación de la primera articulación metatarsofalángica en el momento de la presentación o en episodios previos, tofo clínicamente manifiesto, enrojecimiento articular, marcado dolor a la palpación en la articulación afectada, dos o más episodios que comienzan súbitamente y se resuelven en 2 semanas, resolución de los síntomas en 14 días, y dificultad para caminar o para utilizar la articulación.

Exploraciones complementarias en la gota

Análisis microscópico para detectar cristales de urato monosódico

El método de referencia para el diagnóstico de la gota es la identificación de cristales de UMS. En el estudio del líquido sinovial con microscopia de luz polarizada, los cristales de UMS aparecen como cristales con forma de aguja con birrefringencia negativa, y miden 1-20 µm de longitud (fig. 101.2C). Los cristales de UMS pueden ser intracelulares y extracelulares. Durante una crisis de gota el líquido sinovial tiene un patrón inflamatorio, con números elevados de neutrófilos (a veces >50.000 células/mm^3). También puede haber cristales de UMS en las articulaciones asintomáticas de pacientes hiperuricémicos con gota,

● **Fig. 101.3** Tofos en la bolsa olecraniana y la cara extensora del antebrazo.



● **Fig. 101.4** Tofo fusiforme en el tendón aquíleo.

particularmente en articulaciones que han presentado previamente una crisis de gota[51].

También se puede confirmar microscópicamente la presencia de cristales de UMS mediante la aspiración con aguja de un tofo sospechoso, o con una muestra obtenida con hisopo de un tofo con secreción. Estos cristales también se pueden identificar histológicamente en muestras del tejido de un tofo que se resecan en el momento de la cirugía, particularmente si el tejido se ha fijado en etanol. El tofo tiene una estructura organizada característica con fascículos de cristales de UMS (que miden hasta 40 µm de longitud) en el interior de un núcleo cristalino central, rodeado por una zona de la corona celular de macrófagos, células gigantes y otras células inmunitarias, que, a su vez, está rodeada por una zona fibrovascular de vasos sanguíneos, tejido conjuntivo y células inmunitarias dispersas[52].

Análisis de sangre y orina

El estudio del urato sérico puede ayudar a hacer el diagnóstico clínico de gota en las personas sintomáticas, aunque la hiperuricemia por sí sola no es suficiente para hacer el diagnóstico de gota, porque la mayor parte de las personas con hiperuricemia no tienen gota. El diagnóstico de gota es poco probable en un paciente con concentraciones de urato sérico bajas de forma persistente (menos de 6 mg/dl)[45]. El urato sérico puede disminuir de forma aguda hasta el intervalo normal en hasta el 40% durante una crisis de gota[53], y si se sigue sospechando gota, se debe volver a estudiar el urato sérico después de la resolución del episodio de artritis inflamatoria.

El urato sérico también desempeña un papel importante en la monitorización del tratamiento con THU. Tanto el ACR como la EULAR[9,10] recomiendan la reducción del urato sérico hasta valores

● **Fig. 101.5** Tofo en la hélice de la oreja.

● **Fig. 101.6** Tofo en la bolsa prerrotuliana de la rodilla derecha en un paciente con gota. El paciente también tiene un gran derrame en el bolsillo suprarrotuliano.

menores de 6 mg/dl (0,36 mmol/l) en pacientes con gota tratados con THU, e incluso señalan un objetivo menor (inferior a 5 mg/dl) en los que tienen una gran cantidad de cristales de UMS (tofos). La monitorización del urato sérico puede garantizar un ajuste adecuado de la dosis de THU. La medición periódica del urato también permite evaluar el cumplimiento de la THU en los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

La proteína C reactiva suele estar elevada durante las crisis, y puede llegar a ser mayor de 100 mg/l en las crisis de gota graves. En los periodos intercríticos, la proteína C reactiva suele estar dentro del intervalo normal. El hemograma completo también puede mostrar elevación del recuento plaquetario y de los neutrófilos. Estos hallazgos reflejan la magnitud de la inflamación sistémica, y no el diagnóstico de gota. Las pruebas bioquímicas de laboratorio también pueden indicar otras comorbilidades asociadas en los pacientes con gota, como insuficiencia renal crónica, dislipidemia y diabetes de tipo 2.

Se debe valorar la tipificación de *HLA-B*5801* en los pacientes que tengan riesgo elevado de hipersensibilidad al alopurinol, particularmente personas de origen chino, tailandés, afroamericano y coreano[54]. En los pacientes que sean portadores de *HLA-B*5801* se debe prescribir un fármaco hipouricemiante distinto al alopurinol.

En la práctica clínica no se evalúa habitualmente la excreción renal de ácido úrico, aunque puede ser útil en los pacientes que tengan gota a una edad temprana o cuando se valora la prescripción de fármacos uricosúricos. Se considera que la medición de la excreción urinaria de ácido úrico durante 24 h tras una dieta pobre en purinas es el método de referencia, aunque es laboriosa y tiene una reproducibilidad intraindividual baja. La excreción fraccional de urato se puede estimar con una muestra de orina aleatoria y se calcula como el cociente aclaramiento de urato/aclaramiento de creatinina ($[U_{urato} \times P_{creatinina}] \div [U_{creatinina} \times P_{urato}]$). Es probable que haya una excreción renal baja de ácido úrico si la excreción fraccional de urato es menor del 5,5%[55].

Radiografía simple

En los pacientes que consultan con una primera crisis de gota, la radiografía simple suele ser normal, a excepción de una inflamación inespecífica de las partes blandas de la articulación afectada. Las erosiones óseas en la radiografía simple aparecen como roturas corticales bien definidas con un reborde esclerótico y un borde sobresaliente[1]; estas manifestaciones radiográficas suelen estar presentes en los pacientes con gota tofácea, en los que el diagnóstico ya está bien establecido (figs. 101.2D y 101.7). El estrechamiento del espacio articular en la radiografía simple es un signo tardío de gota avanzada.

Ecografía

Se han descrito algunas manifestaciones de la gota específicas en la ecografía, y esta prueba de imagen puede facilitar el diagnóstico de gota. Estas manifestaciones reflejan principalmente el depósito de cristales de UMS en las articulaciones y las estructuras periarticulares. El grupo de trabajo de ecografía en la gota del estudio Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ha definido las lesiones ecográficas elementales de la gota[56]. El doble contorno es la «banda hiperecoica anómala sobre el borde superficial del cartílago hialino articular, independiente del ángulo de insonación, y que puede ser irregular o regular, continua o intermitente, y se puede distinguir del signo de la interfaz del cartílago» (fig. 101.2E); un tofo es «un agregado circunscrito, heterogéneo, hiperecoico y/o hipoecoico (que puede o no generar sombra acústica posterior), que puede estar rodeado por un pequeño reborde anecoico» (fig. 101.2F); los agregados son «focos hiperecoicos e heterogéneos que mantienen su elevado grado de reflectividad incluso cuando se minimiza el ajuste de ganancia o cuando se modifica el ángulo de insonación, y que ocasionalmente pueden generar sombra acústica posterior»; y las erosiones son «una discontinuidad intra- y/o extraarticular de la superficie ósea (visible en dos planos perpendiculares)». Se cree que el doble contorno representa los cristales de UMS recubriendo el cartílago articular. Puede haber agregados en el interior de la articulación, y también en los tendones y los ligamentos, mientras que se pueden observar tofos en localizaciones intraarticulares, periarticulares y extraarticulares. La reproducibilidad interobservador es variable dependiendo de la lesión ecográfica; en un ejercicio de reproducibilidad entre expertos en ecografía se encontraron valores de κ interobservador de 0,74 para la erosión, 0,69 para el tofo, 0,47 para el doble contorno y 0,21 para los agregados[57]. En los pacientes con gota también puede haber otros hallazgos ecográficos, como sinovitis, tendinitis y derrame articular.

En relación con el diagnóstico de la gota, la ecografía permite identificar lugares para realizar la aspiración articular, lo que posibilitará la identificación microscópica de los cristales de UMS. En las situaciones en las que no es posible la aspiración articular, la ecografía también puede facilitar el diagnóstico. En el estudio multicéntrico SUGAR se estudiaron las articulaciones afectadas de 824 personas que consultaron con tumefacción articular. Este estudio mostró una elevada especificidad para la gota cuando se observaba doble contorno y tofos en la ecografía, en comparación con la identificación de cristales de UMS como método de referencia[58]. En los pacientes que tenían enfermedad temprana (definida como el inicio del primer episodio en los 2 años previos), la especificidad del signo del doble contorno fue del 92,3%, aunque su sensibilidad fue de tan solo el 50,9%. En los pacientes con enfermedad temprana también se observaron valores elevados de especificidad para el tofo en la ecografía (95,4%), aunque la sensibilidad fue de tan solo el 33,6%. Estos hallazgos indican que, cuando está presente, una manifestación ecográfica positiva puede ofrecer información útil que respalda el diagnóstico de gota, incluyendo los pacientes con inicio temprano de la enfermedad. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad temprana no tienen los hallazgos ecográficos característicos.

Aunque son más frecuentes en los pacientes con enfermedad sintomática, en los pacientes con hiperuricemia asintomática y sin antecedentes de gota también están presentes algunas manifestaciones ecográficas del depósito de cristales de UMS (incluyendo el doble contorno y el tofo). Estos hallazgos se pueden observar en más de la cuarta parte de las personas con hiperuricemia[59]. Se desconocen las implicaciones pronósticas de estos hallazgos.

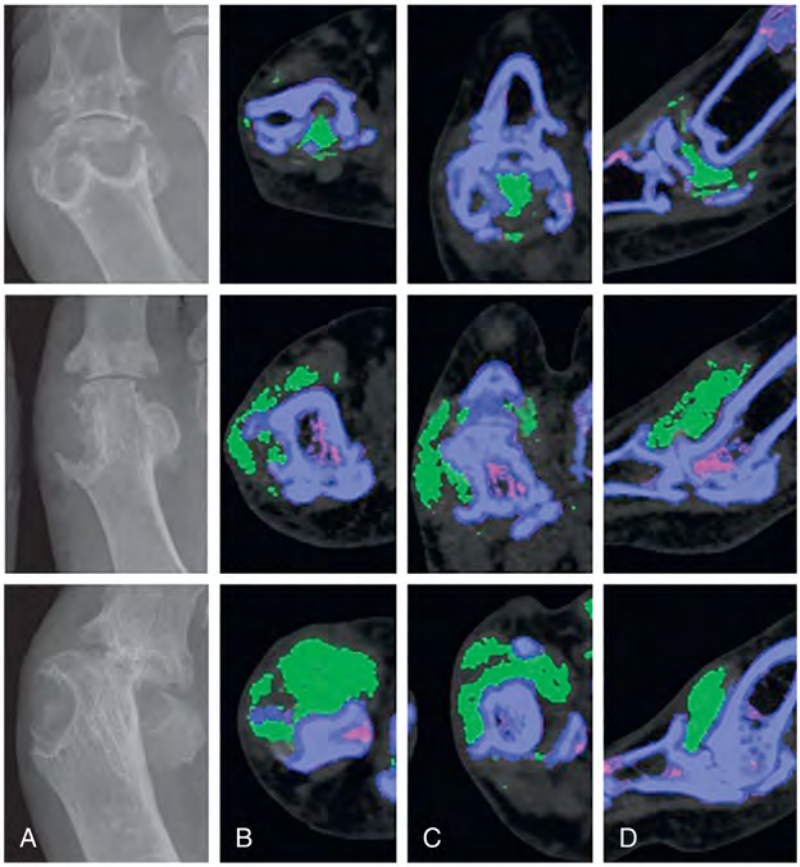
Tomografía computarizada de doble energía

La TC convencional permite una visualización excelente de los tofos y de la erosión ósea[60]. La tomografía computarizada de doble energía (TCDE) es un nuevo método de TC que se puede utilizar para la identificación de cristales de UMS y el diagnóstico de gota. La TCDE puede determinar la composición de los diferentes tejidos mediante el análisis de la diferencia de atenuación en un material expuesto simultáneamente a dos espectros radiográficos diferentes[61]. Se pueden asignar colores a diferentes materiales con una composición química distinta, incluyendo el urato y el calcio en los pacientes con gota[62] (fig. 101.8; v. fig. 101.7). Los valores de κ interobservador para el depósito de urato en la TCDE van de 0,73 a 0,93. Los programas informáticos automáticos permiten una medición volumétrica rápida de la cantidad de cristales de urato en los lugares estudiados. Este método de evaluación volumétrica tiene una reproducibilidad muy elevada (coeficientes de correlación intraclase interobservador habitualmente ≥0,95)[63].

El metaanálisis de estudios de TCDE ha mostrado valores elevados de sensibilidad (87%) y especificidad (84%) en comparación con el método de referencia de confirmación microscópica de los cristales de UMS[64]. Sin embargo, hay relativamente pocos estudios sobre su eficacia diagnóstica, particularmente en pacientes con un inicio muy temprano de la enfermedad. Es probable que en esta situación la sensibilidad de la TCDE sea menor, con estimaciones de tan solo el 50%[65]. La menor sensibilidad en la enfermedad temprana se puede explicar por observaciones anatomopatológicas de que la TCDE puede identificar depósitos de urato «densos» (con al menos el 15-20% en volumen de urato), pero no puede detectar depósitos con menores volúmenes de urato[66]. El máximo rendimiento de la TCDE para detectar depósitos de urato corresponde a los pies y los tobillos, y para el diagnóstico se deben estudiar preferentemente estas localizaciones. Son frecuentes los artefactos, particularmente en las uñas y en la piel de los talones, y los estudios deben ser interpretados por lectores con experiencia que conozcan los artefactos habituales[67]. Igual que ocurre con la ecografía, los depósitos de urato en la TCDE se observan en aproximadamente la cuarta parte de las personas con hiperuricemia asintomática y sin antecedentes de gota[68]. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en relación con la evolución futura, incluyendo la aparición de enfermedad sintomática.

La TCDE también se puede utilizar para evaluar la enfermedad grave, lo que incluye tofos, erosión ósea y afectación tendinosa. En los pacientes con gota tofácea, la TCDE puede detectar una cantidad de tofo mucho mayor de lo que es clínicamente evidente[62]. Debe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 101.7** Ejemplos de radiografías simples (A) y de las correspondientes imágenes axial (B), frontal (C) y sagital (D) de TC de doble energía (TCDE) de las primeras articulaciones metatarsofalángicas afectadas de tres pacientes diferentes con gota tofácea, que muestran la estrecha relación entre el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) y el daño estructural radiográfico (erosión, estrechamiento del espacio articular y formación de nuevo hueso). Los cristales de UMS se ven en *verde* en las imágenes de TCDE. (Figura reproducida de Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR: Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis* 77[7]:1048-1052, 2018.)

señalarse que la TCDE mide el componente de urato del tofo, pero no el componente de partes blandas, de manera que tofos con un tamaño físico similar pueden tener diferentes volúmenes de cristales de urato en la TCDE[69]. La erosión ósea se puede ver claramente en la TC convencional, que se obtiene como parte de la TCDE, y se pueden observar cristales de UMS asociados a la erosión ósea en la gota[47] (v. fig. 101.7). Los depósitos tendinosos y ligamentosos, que pueden no ser clínicamente evidentes, se ven fácilmente en la TCDE[70]. Aunque este método de imagen ofrece información clínica útil en muchas personas con gota, los tomógrafos de TCDE no están disponibles de forma universal, y el coste y la exposición a la radiación pueden limitar aún más su uso.

Resonancia magnética

En la RM se pueden ver erosiones, tofos y sinovitis en los pacientes con gota. El tofo aparece como una masa con intensidad de señal intermedia

● **Fig. 101.8** TC de doble energía tridimensional de un paciente con gota tofácea. Obsérvese el depósito de urato (color codificado en *verde*) en localizaciones características, como la primera articulación metatarsofalángica y el mediopié. La señal verde en las uñas de los primeros dedos es un artefacto que se observa frecuentemente en esta localización.

en las imágenes ponderadas en T1, pero con más variabilidad en las imágenes ponderadas en T2[71]. Hay un realce variable con el contraste en el borde del tofo. La RM no suele ser necesaria para hacer el diagnóstico de gota, aunque puede ser útil para evaluar las complicaciones de la gota, como la rotura tendinosa, la afectación vertebral y la infección superpuesta; la presencia de edema de la médula ósea en la RM es muy indicativa de osteomielitis asociada en los pacientes con gota[72]. La sinovitis es un hallazgo frecuente en la RM de los pacientes con gota, incluso en fases tempranas de la enfermedad, y la THU reduce las puntuaciones de sinovitis en la RM[73].

Diagnóstico

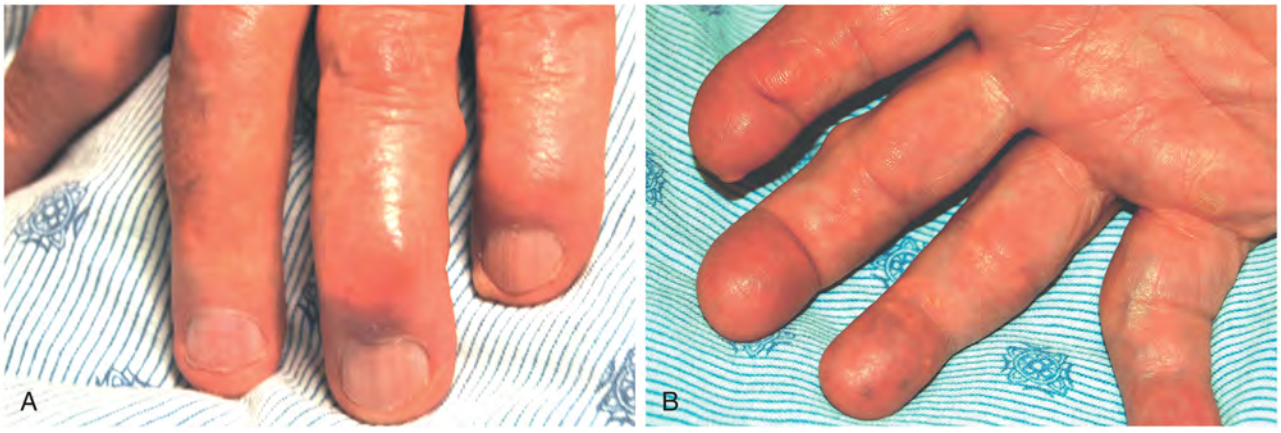
En un paciente que consulta con manifestaciones clínicas de gota (artritis inflamatoria aguda, sinovitis crónica, nódulos), el método de referencia para el diagnóstico de gota es la confirmación microscópica de los cristales de UMS. Si no se dispone de análisis microscópico, el diagnóstico de la gota requiere la síntesis de la información clínica y de laboratorio de que se disponga.

El diagnóstico diferencial de la presentación como crisis de gota incluye otras causas de monoartritis aguda, la más importante de las cuales es la artritis séptica. Otros diagnósticos diferenciales importantes son fractura, otras enfermedades agudas inducidas por cristales como la «pseudogota» debida al depósito de pirofosfato cálcico (DPPC) y la artritis o la tendinitis por fosfato cálcico básico, la artritis reactiva y la artritis psoriásica (fig. 101.9). La artrosis también afecta a la primera articulación metatarsofalángica, pero habitualmente se puede diferenciar de la gota por el grado de inflamación articular y por la evolución temporal de la enfermedad. En la mayor parte de las circunstancias se puede distinguir fácilmente la gota de la artritis reumatoide, debido a la evolución temporal y al patrón de afectación articular. El diagnóstico diferencial de los tofos incluye otras causas de nódulos subcutáneos, como nódulos reumatoideos, calcinosis tumoral, depósitos de lípidos y osteofitos (fig. 101.10).

Es importante señalar que la gota puede coexistir con otras formas de artritis. Por ejemplo, puede haber artritis séptica en las articulaciones afectadas por la gota; se pueden identificar simultáneamente cristales de DPPC y UMS en el líquido sinovial de pacientes que consultan con una monoartritis aguda; los pacientes con psoriasis pueden tener hiperuricemia y gota, además de artritis psoriásica; y las crisis de gota y los tofos afectan con más frecuencia a articulaciones alteradas previamente por artrosis. Se deben valorar diagnósticos alternativos o simultáneos en los pacientes que no responden al tratamiento de la gota como cabría esperar.

La evaluación clínica cuidadosa y el estudio de laboratorio, que incluye el estudio del urato sérico y particularmente el análisis microscópico del líquido sinovial o el tejido afectado, tienen un papel fundamental en la diferenciación entre la gota y otras enfermedades reumáticas. Se ha publicado una regla diagnóstica desarrollada en atención primaria para facilitar el diagnóstico de gota en los pacientes

● **Fig. 101.9** (A) Tofos que afectan al primer dedo del pie en las articulaciones metatarsofalángica e interfalángica. (B) La gota tofácea del tercer dedo del pie, junto con la onicomicosis extensa, se podría confundir fácilmente con un «dedo del pie en salchicha» de la artritis psoriásica.



● **Fig. 101.10** (A) Vista dorsal de los dedos de la mano de un paciente con gota tofácea. La afectación de la tercera articulación interfalángica distal tiene un aspecto similar a la artritis inflamatoria y la artritis psoriásica en el contexto clínico adecuado. (B) Vista palmar de la misma mano que refleja depósitos de cristales de urato monosódico y tofos en los pulpejos de los dedos de la mano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 101.5 Regla de decisión para el diagnóstico de gota de 2010[6,7]

Elementos	Puntos
Sexo masculino	2
Crisis previa de artritis referida por el paciente	2
Inicio en el día previo	0,5
Eritema articular	1
Afectación de la primera articulación metatarsofalángica	2,5
Hipertensión o ≥1 enfermedad cardiovascular[a]	1,5
Urato sérico >5,88 mg/dl (0,35 mmol/l)	3,5

La suma de las puntuaciones de todos los elementos señalados lleva a una de tres categorías de puntuaciones totales. Cada categoría se refiere a la probabilidad del diagnóstico e indica consejos prácticos para el usuario (médico). Puntuación ≤4: gota muy improbable (considerar otros diagnósticos de artritis). Puntuación >4 Y <8: diagnóstico de gota indeterminado (valorar análisis de líquido sinovial). Puntuación ≥8: gota muy probable (hacer el diagnóstico de gota; iniciar tratamiento específico de la gota). Se dispone gratuitamente de versiones en internet y en aplicaciones de la regla de decisión para el diagnóstico de la gota (término de búsqueda *«gout diagnosis calculator»,* calculadora para el diagnóstico de gota).

[a]Angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o vasculopatía periférica.

Tomado de Janssens H, Fransen J, Janssen M, et al: Performance of the 2015 ACR-EULAR classification criteria for gout in a primary care population presenting with monoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1335-1341, 2017. Adaptado de Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al: A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 170(13):1120-1126, 2010.

con monoartritis; esta regla también se ha validado en el servicio de urgencias y en el entorno de asistencia secundaria (tabla 101.5)[6].

Tratamiento de la gota

Directrices para el tratamiento de la gota

Muchas sociedades reumatológicas, como el ACR y la EULAR, han publicado directrices para el tratamiento de la gota[8-10]. Todas ellas incluyen recomendaciones sobre aspectos fundamentales del tratamiento de la gota, como el tratamiento de las crisis de gota, el uso de la THU, la prevención de las crisis de gota con antiinflamatorios cuando se inicia la THU, el uso de tratamientos no farmacológicos, y el tratamiento de las comorbilidades. Las tablas 101.6 y 101.7 resumen las principales recomendaciones de las directrices del ACR y la EULAR.

Tratamiento de las crisis de gota

Principios del tratamiento de las crisis de gota

En todos los pacientes diagnosticados de gota se debe elaborar un plan de acción para el tratamiento de las futuras crisis, y las crisis de gota se deben tratar con antiinflamatorios lo antes posible. El reposo, la elevación, la hidratación y la aplicación de hielo en una articulación con inflamación aguda pueden aliviar también algo el dolor[74]. Las tres principales clases de fármacos utilizados para el tratamiento de las crisis de gota son los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos y la colchicina. Los corticoides intraarticulares pueden ser eficaces en la presentación monoarticular. En las crisis graves pueden ser necesarias combinaciones de antiinflamatorios, particularmente en las crisis poliarticulares. Una serie de revisiones Cochrane sobre el tratamiento de las crisis de gota de 2014 incluyó 26 ensayos, entre ellos 5 con glucocorticoides, 21 con AINE, 2 con colchicina y 1 con canakinumab[75]. Se identificaron ensayos controlados no aleatorizados que evaluaron el paracetamol o los glucocorticoides intraarticulares.

TABLA 101.6 Directrices para el uso de tratamiento antiinflamatorio en la gota del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism

	Directrices del American College of Rheumatology de 2012[8]	Directrices de la European League Against Rheumatism de 2016[9]
Antiinflamatorios para el tratamiento de las crisis de gota		
Crisis leve-moderada	Monoterapia con AINE orales, corticoides sistémicos o colchicina oral; si la respuesta es inadecuada añadir un segundo fármaco adecuado	Colchicina y/o un AINE, corticoide oral, o aspiración articular e inyección de corticoides
Crisis grave	Tratamiento combinado; combinaciones aceptables:1) colchicina y AINE, 2) corticoides orales y colchicina, 3) esteroides intraarticulares con todas las otras modalidades	Considerar el tratamiento combinado, como colchicina y un AINE o colchicina y corticoides
Crisis refractaria o contraindicaciones a las opciones de primera línea	Hay incertidumbre sobre la utilidad del tratamiento inhibidor de la IL-1 debido a la ausencia de estudios aleatorizados para anakinra, y cociente riesgo/beneficio poco claro y ausencia de aprobación por la FDA para el canakinumab	Valorar inhibidores de la IL-1 (anakinra y canakinumab) después de cribado para detectar infecciones ocultas
Profilaxis antiinflamatoria mientras se inicia el tratamiento hipouricemiante		
Duración	Se recomienda para el mayor valor de: 6 meses, 3 meses después de alcanzar el objetivo de urato sérico si no hay tofos, 6 meses después de alcanzar el objetivo de urato sérico cuando ha habido resolución de los tofos identificados previamente	Se recomienda durante 6 meses
Opciones de 1.ª línea	Colchicina (0,5/0,6 mg 1-2 veces/día) o AINE a dosis bajas; si hay intolerancia/refractariedad a ambos, prednisona/prednisolona a dosis baja (≤10 mg/día)	Colchicina 0,5-1 mg/día; si no se tolera o está contraindicada, valorar AINE a dosis bajas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; *FDA,* Food and Drug Administration.

Adaptado de Narang RK, Dalbeth N: Management of complex gout in clinical practice: Update on therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(6): 813-834, 2018.

TABLA 101.7 Directrices para el tratamiento a largo plazo de la gota del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism

	Directrices del American College of Rheumatology de 2012[10]	Directrices de la European League Against Rheumatism de 2016[9]
Tratamiento hipouricemiante: tratamiento farmacológico		
Indicaciones	Crisis frecuentes (≥2/año) Tofos Insuficiencia renal crónica en estadio 2 o peor Urolitiasis previa	Crisis recurrentes (≥2/año) Tofos Artropatía por urato Litiasis renal
Momento de inicio del tratamiento hipouricemiante	El tratamiento hipouricemiante se puede comenzar durante una crisis de gota, siempre que también se prescriba profilaxis antiinflamatoria eficaz	No hay recomendaciones porque no hay datos suficientes
Fármaco de primera línea	Alopurinol o febuxostat Si no se toleran o hay contraindicaciones a los inhibidores de la xantina oxidasa, valorar probenecid como 1.ª línea	Alopurinol
Fármaco de segunda línea	Añadir uricosúrico (probenecid, losartán, fenofibrato)	Cambiar a febuxostat o un uricosúrico (benzbromarona o probenecid), o combinar alopurinol con un uricosúrico
Objetivo de urato sérico	Se recomienda <0,36 mmol/l en todas las situaciones Puede ser necesario <0,30 mmol/l para mejorar lo suficiente los síntomas y signos, entre ellos los tofos	Se debe mantener <0,36 mmol/l durante toda la vida Se recomienda <0,30 mmol/l si hay tofos, artropatía crónica o crisis frecuentes hasta que se produzca la disolución total de los cristales y la resolución de la gota
Cribado de HLA–B 5801 en los que van a comenzar con alopurinol	Valorar en los pacientes de origen coreano con insuficiencia renal crónica en estadio 3 peor, o en pacientes de origen chino Han o tailandés independientemente de la función renal	No se hacen recomendaciones para la detección temprana debido a la baja frecuencia del alelo en Europa; el cribado queda a discreción del médico
Recomendaciones específicas para el alopurinol	• Comenzar con 100 mg/día (50 mg/día en la insuficiencia renal crónica en estadio 4 o peor) • Aumentar gradualmente la dosis de mantenimiento cada 2-5 semanas hasta la dosis máxima adecuada a fin de tratar hasta el objetivo elegido de SU • Se puede aumentar la dosis hasta >300 mg al día, incluso con insuficiencia renal (se debe ofrecer información adecuada al paciente y monitorización para detectar toxicidad medicamentosa)	• Comenzar con 100 mg/día • Aumentar en incrementos de 100 mg cada 2-4 semanas hasta alcanzar el objetivo de urato sérico • Si hay insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis máxima al aclaramiento de creatinina
Recomendaciones específicas para los uricosúricos	• Evitar el probenecid si el aclaramiento de creatinina es <50 ml/min • El antecedente de urolitiasis contraindica el tratamiento hipouricemiante uricosúrico de primera línea • Medir el ácido úrico urinario antes del inicio: el ácido úrico urinario elevado contraindica el tratamiento hipouricemiante uricosúrico • Monitorizar el ácido úrico urinario durante el uso del fármaco • Valorar la alcalinización de la orina con monitorización del pH urinario, además de aumentar la ingesta de líquido, como estrategia de gestión de riesgos para la urolitiasis	• Evitar la benzbromarona si la FGe <30 ml/min • No se hacen recomendaciones sobre la medición del ácido úrico urinario • No se hacen recomendaciones sobre la alcalinización de la orina
Pegloticasa	Valorar si hay una elevada carga de enfermedad de la gota y refractariedad o intolerancia a las opciones de tratamiento hipouricemiante oral a una dosis adecuada	Valorar si se confirma la presencia de cristales, si hay gota tofácea crónica debilitante grave y mala calidad de vida, en la que no se puede alcanzar el objetivo de urato sérico con cualquier otro fármaco disponible a la dosis máxima (incluyendo combinaciones)
Tratamiento no farmacológico		
Alimentación y estilo de vida	Limitar el consumo de carne rica en purina, marisco y jarabe de maíz rico en fructosa, y fomentar el consumo de productos lácteos bajos en grasa o sin grasa; aconsejar una reducción del consumo de alcohol, evitar el consumo excesivo de alcohol, y abstinencia durante los periodos de artritis activa	Estimular la pérdida de peso si procede, ejercicio habitual, y evitar el alcohol y las bebidas edulcoradas con azúcar, los metales pesados y la ingesta excesiva de carne y marisco; fomentar los productos lácteos bajos en grasa
Evaluación de las comorbilidades		
Evaluación de las comorbilidades	Valorar las causas de hiperuricemia y cribar comorbilidades asociadas (obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia, nefropatía y urolitiasis)	Cribado de comorbilidades asociadas y factores de riesgo cardiovascular (insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes y tabaquismo)

FDA, Food and Drug Administration; *FG*, filtración glomerular.

Adaptado de Narang RK, Dalbeth N: Management of complex gout in clinical practice: update on therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(6):813-834, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hubo datos de calidad moderada de que los glucocorticoides sistémicos eran tan eficaces como los AINE, aunque eran más seguros. Ningún AINE fue superior a otro AINE. La elección de estos fármacos en un paciente individual suele depender de diversos factores médicos, como nefropatía, diabetes, enfermedad ulcerosa péptica y uso de fármacos concomitantes, como inhibidores potentes de la glucoproteína P y/o CYP3A4 y anticoagulantes.

En la práctica, una consideración fundamental cuando se elige un producto para el tratamiento de las crisis de gota es la preferencia del paciente y la experiencia previa con ese antiinflamatorio para el tratamiento de una crisis de gota. La duración del tratamiento antiinflamatorio se debe individualizar, y se debe mantener el tratamiento antiinflamatorio hasta que la crisis se haya resuelto por completo. También pueden ser útiles los tratamientos anti-IL-1, como el canakinumab y el anakinra, particularmente cuando otros antiinflamatorios están contraindicados o no se toleran. Una vez establecido, no se debe suspender la THU en el momento de una crisis de gota.

Corticoides y medicamentos relacionados

En muchos pacientes, particularmente los que tienen múltiples comorbilidades, los corticoides pueden ser la opción terapéutica más adecuada. En un reciente ensayo aleatorizado y controlado (EAC) multicéntrico se han confirmado los resultados de ensayos previos de menor tamaño, lo que indica que la prednisolona oral es tan eficaz como los AINE orales en pacientes que acuden a servicios de urgencias para el tratamiento de una crisis de gota[76]. En este estudio, la prednisolona oral (30 mg al día durante cinco días) y la indometazina (50 mg tres veces al día durante dos días, y después 25 mg tres veces al día durante tres días) produjeron mejorías similares del dolor, y no hubo diferencias entre grupos en el enrojecimiento y el dolor a la palpación en la articulación, la ingesta adicional de paracetamol y la satisfacción media de los pacientes con la analgesia. Aunque no se comunicaron acontecimientos adversos graves en ninguno de los grupos, una mayor proporción de pacientes del grupo de indometazina tuvo acontecimientos adversos leves en las primeras 2 h de tratamiento en el servicio de urgencias (incluyendo mareo, somnolencia y náuseas) y durante el periodo de seguimiento de 2 semanas tras el alta del servicio de urgencias (incluyendo náuseas y vómitos). Estos hallazgos ofrecen un respaldo adicional al uso de corticoides orales para el tratamiento de las crisis de gota.

La corticotropina (ACTH) actúa a través del receptor de melanocortina de tipo 3 para producir sus efectos antiinflamatorios en la gota. En los pacientes hospitalizados con múltiples comorbilidades en los que están contraindicados los AINE, la colchicina y los corticoides, puede ser eficaz una dosis única[77]. Sin embargo, la disponibilidad y el coste de la ACTH pueden ser barreras al uso de este fármaco en la práctica clínica habitual.

Se puede ver una discusión detallada de la farmacología de los corticoides en el capítulo 63.

Antiinflamatorios no esteroideos

Se ha demostrado la eficacia de los AINE, tanto de los no selectivos como de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), en el tratamiento de las crisis de gota. No hay datos claros de que ningún AINE específico sea más eficaz en el tratamiento de las crisis de gota que los otros. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son tan eficaces como los AINE tradicionales, aunque con menos efectos adversos, particularmente digestivos[78]. En general, los AINE se deben utilizar lo antes posible después del comienzo de la crisis, a una dosis completa y durante el menor periodo posible. Muchos pacientes con gota son ancianos o tienen nefropatías o enfermedades cardiovasculares concomitantes, y las enfermedades comórbidas pueden limitar el uso de AINE para el tratamiento de las crisis de gota.

Se puede ver una discusión detallada de la farmacología de los antiinflamatorios en el capítulo 62.

Colchicina

La colchicina modula múltiples vías que intervienen en la inflamación inducida por cristales de UMS al prevenir el ensamblado de los microtúbulos y de esta forma bloquear la activación del inflamasoma NLRP3, la quimiotaxis de células inflamatorias, la generación de leucotrienos y citocinas y la fagocitosis[79]. La colchicina tiene un índice terapéutico estrecho y una mortalidad elevada en caso de sobredosis. Se elimina principalmente mediante recirculación enterohepática y excreción biliar, y el 10-20% se elimina por los riñones. Por tanto, se debe reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. La colchicina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y se excreta a través del sistema de transporte de la glucoproteína P (gp-P). Los inhibidores potentes de CYP3A4 incluyen inhibidores de la proteasa, imidazoles y claritromicina; los inhibidores moderados incluyen simvastatina y eritromicina. Los inhibidores de la gp-P incluyen ciclosporina, tacrolimús, ketoconazol inductores de la proteasa. La administración simultánea de colchicina e inhibidores de CYP3A4 o de gp-P puede llevar a acumulación de la colchicina y toxicidad. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática está contraindicada la administración simultánea de colchicina con inhibidores potentes de CYP3A4 o con inhibidores de gp-P. En los pacientes con función renal y hepática normal se recomienda reducir la dosis de colchicina cuando es necesario el tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4 o un inhibidor de gp-P[80].

En comparación con el placebo, la colchicina puede reducir el dolor y la inflamación articular de una crisis de gota. Hasta la última década se administraba colchicina a dosis elevadas, con frecuentes efectos tóxicos digestivos[81]. Esta práctica se ha modificado claramente después de la publicación del ensayo Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation (AGREE), en el que se asignó aleatoriamente a pacientes con gota a recibir colchicina a dosis bajas (1,2 mg inmediatamente, y después 0,6 mg al cabo de 1 h), colchicina a dosis elevadas (1,2 mg inicialmente, y después 0,6 mg cada hora durante 6 h) o un placebo en el momento de una crisis de gota[82]. Las dosis tanto elevadas como bajas de colchicina fueron significativamente más eficaces que el placebo, con mejorías similares de las puntuaciones de dolor. Sin embargo, la estrategia de dosis baja se toleró mucho mejor que la de dosis alta, con una tasa de acontecimientos adversos similar a la del grupo del placebo.

Los efectos adversos digestivos, sobre todo la diarrea, constituyen el efecto adverso más frecuente de la colchicina, y generalmente dependen de la dosis[82]. La mielodepresión y la neuromiotoxicidad son efectos adversos graves, aunque son menos frecuentes. Actualmente la FDA recomienda que se prescriba colchicina para el tratamiento de las crisis de gota a una dosis inicial de 1,2 mg, seguida por 0,6 mg 1 h después. Puede ser necesaria una reducción adicional de la dosis en los pacientes con hepatopatía o nefropatía, ancianos, y pacientes que toman inhibidores de CYP3A4 o gp-P.

Tratamiento biológico anti-IL-1

El reconocimiento de que la IL-1β desempeña un papel fundamental en el inicio de una crisis de gota ha llevado al estudio de fármacos anti-IL-1 para el tratamiento de las crisis de gota. El rilonacept, una proteína con función de receptor señuelo soluble recombinante totalmente humana que se une a IL-1α e IL-1β, fue significativamente menos eficaz que la indometazina en la reducción del dolor debido a crisis de gota[83]. En un pequeño ensayo clínico en el que se comparó el anakinra, el antagonista recombinante del receptor de la IL-1, con el tratamiento habitual de las crisis de gota (naproxeno, colchicina o prednisona), se ha visto ausencia de inferioridad entre los grupos de tratamiento, lo que indica que el anakinra es una opción eficaz para el tratamiento de las crisis de gota[84]. Se ha estudiado el canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1β recombinante totalmente humano, en ensayos clínicos de pacientes con crisis de gota que no respondieron o tenían contraindicaciones a los AINE y/o a la colchicina[85]. En estos ensayos clínicos, una única inyección subcutánea de canakinumab, 150 mg, produjo una reducción mayor y más rápida del dolor y de las manifestaciones de la inflamación articular que la triamcinolona intramuscular,

40 mg, en pacientes con crisis de gota. Los acontecimientos adversos, entre ellos las infecciones, fueron más frecuentes con canakinumab; en los EAC de fase 3 y los estudios de extensión se describieron infecciones en el 20,4% con canakinumab y el 12,2% con triamcinolona, e infecciones graves en el 1,8% con canakinumab y el 0% con triamcinolona, respectivamente. Aunque la Agencia Europea de Medicamentos ha autorizado el canakinumab para el tratamiento de las crisis de gota cuando otros tratamientos antiinflamatorios son ineficaces o están contraindicados, la FDA no ha autorizado ningún inhibidor de la IL-1 para el tratamiento de la gota. El coste del canakinumab es mucho mayor que el de otros antiinflamatorios para las crisis de gota (https://www.nice.org.uk/advice/esnm23). Se puede ver una discusión detallada de la farmacología de los tratamientos anticitocínicos en el capítulo 66.

Terapia hipouricemiante

Principios de la terapia hipouricemiante para el tratamiento de la gota

En la mayor parte de los países del mundo no se recomienda la THU en pacientes con hiperuricemia pero sin gota. Las directrices del ACR de 2012 recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico con THU en pacientes con gota que tengan tofos, crisis de gota frecuentes (≥2/año), insuficiencia renal crónica o litiasis renal[10]. La actualización de 2016 de la EULAR recomienda que «se considere el tratamiento hipouricemiante, y se discuta con todos los pacientes con un diagnóstico definitivo de gota desde la primera manifestación», y que se debe valorar el inicio más temprano de la THU en los que tengan gota a una edad temprana (<40 años), concentraciones muy elevadas de urato sérico (por encima de 8 mg/dl, 0,48 mmol/l) o enfermedades comórbidas graves, como insuficiencia cardiaca, arteriopatía coronaria o nefropatía[9]. Un ensayo controlado con placebo de pacientes en fases tempranas de la evolución de la enfermedad (urato sérico ≥7 mg/dl, y solo una o dos crisis previas) mostró que la THU con febuxostat redujo significativamente la proporción de pacientes que tuvieron crisis de gota en un plazo de 2 años[73]. Sin embargo, menos de la mitad (41%) de los participantes del grupo del placebo tuvieron otra crisis de gota durante el periodo de estudio de 2 años. Estos datos pueden guiar las discusiones y la toma de decisiones compartidas sobre la THU a largo plazo en los pacientes en los que se haya realizado recientemente un diagnóstico de gota.

Todas las sociedades de reumatología recomiendan el ajuste de la dosis de los fármacos hipouricemiantes para conseguir los objetivos de urato sérico. Tanto el ACR como la EULAR recomiendan un objetivo de urato sérico menor de 6 mg/dl (0,36 mmol/l) en todos los pacientes, con un objetivo aún menor, de menos de 5 mg/dl (0,30 mmol/l) en los pacientes con una cantidad elevada de cristales de UMS, como los que tienen gota tofácea. El objetivo de la THU a largo plazo es conseguir la disolución de los cristales de UMS y, en consecuencia, prevenir las crisis de gota, la discapacidad y la lesión articular debida a la gota. En estudios tanto de laboratorio como de imagen se ha mostrado que la reducción del urato sérico por debajo de estos objetivos lleva a la disolución de los cristales de UMS[86,87], y en varios ensayos clínicos también se han demostrado los beneficios clínicos en la prevención de las crisis por la reducción a largo plazo del urato utilizando un método de tratamiento para alcanzar un objetivo de urato sérico[73,88,89]. En el caso de los tofos, hay una relación lineal entre la velocidad de la regresión de los tofos y la concentración de urato sérico, por lo que se proponen menores objetivos de urato sérico en esta situación clínica[90]. En los pacientes que hayan conseguido la disolución completa de los cristales de UMS y que hayan tenido un periodo asintomático prolongado, se puede valorar la reducción de la dosis o la suspensión de la THU. En un estudio prospectivo se ha evaluado la evolución después de la retirada de la THU tras 5 años si no había tofos en situación inicial, o 5 años después de la resolución del último tofo. En este estudio, que siguió a los pacientes durante un periodo medio de 33 meses, no se observaron recurrencias de las crisis de gota en los que tenían un urato sérico medio durante el seguimiento menor de 7 mg/dl; sin embargo, se observaron crisis de gota recurrentes en los pacientes que tenían mayores concentraciones de urato sérico después de la suspensión de la THU[91].

Tradicionalmente se ha recomendado que se inicie la THU después de que se hayan resuelto por completo las crisis de gota (generalmente 2 semanas después de la resolución de la crisis) por la preocupación de que el inicio de la THU pueda empeorar o prolongar la crisis de gota. En dos ensayos pequeños se ha descrito que el inicio del alopurinol en el momento de la crisis no prolongó la duración de la crisis ni empeoró las puntuaciones de dolor[92,93], y las directrices del ACR de 2012 señalan que se puede iniciar la THU durante una crisis de gota siempre que también se prescriba una profilaxis antiinflamatoria eficaz. El grupo de trabajo de la EULAR no ha ofrecido directrices sobre este aspecto.

Hay tres abordajes farmacológicos principales para reducir el urato. En primer lugar, los inhibidores de la xantina oxidasa, como el alopurinol y el febuxostat, impiden la producción de urato. En segundo lugar, los fármacos uricosúricos (como el probenecid, la benzbromarona y el lesinurad) inhiben la reabsorción de ácido úrico en el túbulo renal proximal y, por tanto, aumentan la excreción renal de ácido úrico. El probenecid y la benzbromarona se pueden utilizar en monoterapia o se pueden prescribir conjuntamente con un inhibidor de la xantina oxidasa, mientras que el lesinurad no se debe prescribir en monoterapia sin un inhibidor de la xantina oxidasa. Por último, las uricasas recombinantes intravenosas, como la pegloticasa, convierten el urato en el metabolito soluble alantoína, y se utilizan para tratar a los pacientes con enfermedad grave que no ha respondido a dosis máximas de tratamientos orales. No se debe prescribir la pegloticasa conjuntamente con otros hipouricemiantes, porque estos fármacos pueden suprimir la detección de las elevaciones del urato sérico que son un marcador de los anticuerpos antifármaco y pueden anunciar el riesgo de reacción a la infusión[94].

En todos los pacientes que inician la THU se deben tener en consideración las comorbilidades y los tratamientos concomitantes. Los médicos también deben conocer el riesgo de mielodepresión grave cuando se prescriben inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol y febuxostat, simultáneamente con azatioprina o 6-mercaptopurina, debido al riesgo de mielodepresión. Deben evitarse los fármacos uricosúricos en los pacientes con nefrolitiasis, nefropatía grave o producción excesiva de urato. Es adecuada una consideración cuidadosa del febuxostat en los pacientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada. Debe evitarse la pegloticasa en los pacientes con deficiencia de G6PD debido al riesgo de hemolisis y metahemoglobinemia. Las principales propiedades de los fármacos hipouricemiantes específicos se muestran en la tabla 101.8. Se puede ver una discusión detallada del uso de los fármacos hipouricemiantes en el capítulo 69.

Alopurinol

Los inhibidores de la xantina oxidasa, particularmente el alopurinol, son los hipouricemiantes más utilizados. El grupo de trabajo de la EULAR recomienda el alopurinol como tratamiento de primera línea. En el ensayo Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES), publicado en 2018, se comparó la seguridad cardiovascular del alopurinol (hasta 600 mg al día para alcanzar un urato sérico <6 mg/dl) con la del febuxostat (hasta 80 mg al día para conseguir un urato sérico <6 mg/dl), y no se encontraron diferencias en el criterio de valoración principal de episodios cardiovasculares compuestos, aunque se vio un aumento de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular en el grupo del febuxostat[95]. Hubo diferencias tan solo pequeñas en la proporción que alcanzó el objetivo de urato sérico menor de 6 mg/dl después de estabilizar las dosis, con mejorías similares en las crisis de gota a lo largo del tiempo en los grupos de alopurinol y febuxostat. De acuerdo con estos datos, el alopurinol (con un aumento adecuado de la dosis) debe ser el primer fármaco en la mayor parte de los pacientes con gota que inician la THU.

El alopurinol generalmente se tolera bien y es eficaz en la reducción del urato sérico hasta el objetivo cuando se administra a una dosis adecuada. Pese a todo, pueden producirse acontecimientos adversos; aparece un exantema leve en el 2% de los pacientes a los que se pres-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 101.8 Prescripción y monitorización de los fármacos hipouricemiantes[4]

	Alopurinol	Febuxostat	Probenecid	Benzbromarona	Pegloticasa
Mecanismo de acción	Inhibidor de la xantina oxidasa: impide la producción de urato	Inhibidor de la xantina oxidasa: impide la producción de urato	Aumenta la excreción urinaria de urato	Aumenta la excreción urinaria de urato	Uricasa recombinante: degrada el urato a alantoína hidrosoluble
Metabolismo y excreción	Metabolizado por la aldehído oxidasa a oxipurinol El oxipurinol se excreta predominantemente por los riñones	Hepático; conjugación por las enzimas de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y oxidación a metabolitos activos por CYP1A2, CYP2C8 y CYP2C9 Eliminación mediante metabolismo hepático y a través de los riñones	Oxidación de cadenas laterales de alquilo y conjugación con glucurónido Se excreta por los riñones	Metabolismo hepático por CYP2C9 y CYP1A2 Principal vía de excreción por la bilis y las heces, el 6% se excreta por los riñones	Excreción renal
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al alopurinol	Utilizar con precaución en la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica	Discrasias sanguíneas Litiasis renal de ácido úrico	Enfermedad hepática Porfiria Utilizar con precaución en los pacientes con consumo excesivo de alcohol y antecedentes de litiasis renal	Deficiencia de G-6PD: riesgo de hemolisis y metahemoglobinemia Está contraindicado repetir la infusión si se pierde la respuesta del urato sérico
Interacciones farmacológicas con importancia clínica	Azatioprina/6-mercaptopurina: aumento de la concentración de 6-mercaptopurina, con la consiguiente mielodepresión Warfarina: aumento del efecto anticoagulante Diuréticos: pueden aumentar el riesgo de SHA	Azatioprina/6-mercaptopurina: aumento de la concentración de 6-mercaptopurina, con la consiguiente mielodepresión	Ácido acetilsalicílico Metotrexato: puede incrementar la toxicidad del MTX	Warfarina: aumento del efecto anticoagulante Sulfonilureas: medir la glucemia Fenitoína Fluconazol: evitar la combinación Rifampicina: evitar la combinación	Otros tratamientos hipouricemiantes: pueden enmascarar la falta de respuesta a la pegloticasa y de esta forma incrementar el riesgo de reacción a la infusión Otros fármacos pegilados
Posología	500-900 mg/día (máximo de 800 mg/día autorizado por la FDA en EE. UU.): se debe ajustar para alcanzar el objetivo de urato sérico Dosis inicial basada en la FGe: FGe <30 ml/min/1,73 m^2: 1,5 mg/ml de FGe FGe 30-60 ml/min/1,73 m^2: 50 mg al día FGe >60 ml/min/1,73 m^2: 100 mg al día Aumento de la dosis cada mes hasta que se alcancen objetivos de incremento de 100 mg/mes si FGe >60 ml/min/1,73 m^2: 100 mg al día y 50 mg/mes si FGe <60 ml/min/1,73 m^2	40-120 mg/día (máximo de 80 mg/día autorizado por la FDA en EE. UU.): se debe ajustar para alcanzar el objetivo de urato sérico	500-1.000 mg dos veces al día	50-200 mg al día	Infusión de 8 mg i.v. cada 2 semanas
Efectos adversos importantes	Crisis de gota cuando se inicia el tratamiento Exantema Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol	Crisis de gota cuando se inicia el tratamiento Alteración de las pruebas funcionales hepáticas	Crisis de gota cuando se inicia el tratamiento Litiasis renal de urato	Crisis de gota cuando se inicia el tratamiento Hepatotoxicidad Litiasis renal de urato	Crisis de gota cuando se inicia el tratamiento Reacciones a la infusión Inmunógena

TABLA 101.8 Prescripción y monitorización de los fármacos hipouricemiantes[4] *(cont.)*

	Alopurinol	Febuxostat	Probenecid	Benzbromarona	Pegloticasa
Monitorización	Urato sérico Función renal y hepática	Urato sérico Función renal y hepática	Urato sérico Función renal	Urato sérico Pruebas funcionales hepáticas	Urato sérico: la pérdida de respuesta del urato sérico precede a las reacciones a la infusión
Consideraciones especiales	Se puede aumentar la dosis por encima de las dosis basadas en la función renal y por encima de 300 mg al día para alcanzar el objetivo de urato sérico con una monitorización adecuada de la función renal y hepática e información sobre el exantema	En los pacientes con hipersensibilidad al alopurinol previa se puede probar febuxostat, aunque puede producirse hipersensibilidad con poca frecuencia	Asesorar sobre la ingesta elevada de líquido y valorar la alcalinización de la orina para reducir el riesgo de litiasis renal	Asesorar sobre la ingesta elevada de líquido y valorar la alcalinización de la orina para reducir el riesgo de litiasis renal	No se debe utilizar con otros tratamientos hipouricemiantes
Profilaxis antiinflamatoria cuando se inicia el fármaco	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

FDA, Food and Drug Administration; *FG*, filtración glomerular.

Tomado de Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK: Gout. *Lancet* 388(10055):2039-2052, 2016.

cribe este fármaco. Con poca frecuencia (en <1/1.000 pacientes) puede aparecer el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA), potencialmente mortal, con exantema (que incluye SSJ o necrolisis epidérmica tóxica), eosinofilia, fiebre, hepatitis y lesión renal aguda. El estado de portador del antígeno *HLA-B*5801* es un importante factor de riesgo de hipersensibilidad al alopurinol[54]. Se recomienda el cribado de *HLA-B*5801* en las poblaciones de alto riesgo (personas de origen chino, coreano, afroamericano y tailandés), y el uso de fármacos hipouricemiantes alternativos en los portadores de *HLA-B*5801* puede prevenir esta reacción medicamentosa adversa[96]. Otros factores de riesgo clínicos de SHA son el comienzo reciente del alopurinol (en las 8 semanas previas), la nefropatía y el uso de diuréticos. En los pacientes que no tienen otras opciones de THU se puede intentar la desensibilización al alopurinol en los pacientes con relaciones cutáneas leves, pero no se debe intentar en los que hayan tenido SHA[97].

Mayores dosis de alopurinol, particularmente en pacientes con nefropatía, se han asociado a SHA en distintos trabajos, y estas observaciones llevaron a la elaboración de directrices que señalaban que las dosis de alopurinol se deben restringir de acuerdo con el aclaramiento de creatinina en los pacientes con insuficiencia renal crónica[98]. La adopción generalizada de estas recomendaciones llevó a un control inadecuado del urato sérico en la mayoría de los pacientes a los que se había prescrito alopurinol[99]. En trabajos posteriores se ha mostrado que la dosis inicial del alopurinol se asocia al SHA, y que se debe reducir la dosis inicial en los pacientes con nefropatía[100]. Sin embargo, una vez que se haya tolerado bien el alopurinol a una dosis baja, se puede aumentar con seguridad la dosis hasta que se alcance el objetivo de urato sérico. Este método es eficaz y permite conseguir el objetivo de urato sérico en la mayor parte de los pacientes, y se tolera bien[101]. Un abordaje general es comenzar con 100 mg al día de alopurinol, con aumento de la dosis hasta que se alcance el objetivo de urato sérico, en los pacientes con FGe de 60 ml/min/1,73 m^2 o superior, y en los que tienen una FGe menor de 60 ml/min/1,73 m^2 se debe comenzar con 50 mg al día de alopurinol, aumentando la dosis en 50 mg cada mes hasta que se alcance el objetivo de urato sérico[101]. Se debe informar del riesgo de hipersensibilidad a todos los pacientes que inicien el tratamiento con alopurinol, y se les debe decir que lo suspendan si presentan un exantema.

Febuxostat

En los pacientes que no toleran el alopurinol o que no alcanzan el objetivo de urato sérico con el aumento de la dosis del alopurinol se puede prescribir monoterapia con febuxostat. Este fármaco, que inhibe con potencia y de forma específica la xantina oxidasa, es un fármaco hipouricemiante eficaz en las personas con gota[102]. El febuxostat también permite prevenir las crisis de gota y favorece la regresión de los tofos cuando se prescribe a largo plazo[103]. Los ensayos de fase III iniciales describieron mayor frecuencia de crisis de gota poco después del inicio de febuxostat a dosis elevadas[104], y estas crisis al inicio del tratamiento se pueden prevenir iniciando el febuxostat a una dosis baja y aumentando gradualmente la dosis[105]. Los efectos adversos más frecuentes del febuxostat son la diarrea, las náuseas y las alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas. Los pacientes que tienen hipersensibilidad al alopurinol generalmente toleran bien el febuxostat, aunque algunos pacientes han presentado exantema o hipersensibilidad al febuxostat[106]. El ensayo CARES, de 2018, notificó mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular en los pacientes tratados con febuxostat que en los que recibieron alopurinol[95]. Actualmente se desconoce si el alopurinol se asoció a una mejoría preferencial de la supervivencia respecto a la tasa basal, o si el febuxostat es perjudicial. Tampoco está claro el mecanismo de la asociación observada con la mortalidad, porque el febuxostat no incrementó los episodios cardiovasculares en el estudio CARES, y la mayor parte de las muertes en el estudio se produjo después de suspender el fármaco del estudio.

Fármacos uricosúricos

Como alternativa, si no se tolera el aumento de la dosis de alopurinol o no permite conseguir el objetivo de urato sérico, se dispone de diversos fármacos uricosúricos. Si se tolera una dosis menor de alopurinol, se puede mantener el alopurinol a esta dosis con la adición de un fármaco uricosúrico, como el probenecid, el lesinurad o la benzbromarona (si está disponible). El probenecid y la benzbromarona también se pueden utilizar en monoterapia[107,108]. El lesinurad, un inhibidor selectivo de la recaptación de ácido úrico que actúa mediante la inhibición potente de URAT1, se debe prescribir con un inhibidor de la xantina oxidasa, como alopurinol o febuxostat[109,110] y no se debe prescribir en monoterapia debido al elevado riesgo de lesión renal aguda[111]. En los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes tratados con lesinurad, un comprimido con la combinación a dosis fija con alopurinol garantiza que se administre el lesinurad simultáneamente con un inhibidor de la xantina oxidasa. Se debe aconsejar a todos los pacientes tratados con fármacos uricosúricos que mantengan una elevada ingesta de líquidos para evitar la deshidratación. Además del estudio del urato sérico, también es necesaria la monitorización de la función renal en los pacientes tratados con fármacos uricosúricos, sobre todo con lesinurad. También es necesaria una monitorización cuidadosa de las pruebas funcionales hepáticas en los pacientes tratados con benzbromarona, debido al riesgo de hepatotoxicidad.

Pegloticasa

En los pacientes con enfermedad grave (elevada cantidad de cristales, crisis frecuentes, tofos extensos y/o lesión articular) que no alcanzan el objetivo de urato sérico con el tratamiento oral disponible, la pegloticasa por vía intravenosa cada 2 semanas puede producir importantes reducciones en la cantidad de cristales de UMS, con mejoría en la frecuencia de las crisis, la cantidad de tofos y la calidad de vida relacionada con la salud. Puede haber reacciones a la infusión, principalmente en pacientes en los que se han desarrollado anticuerpos anti-pegloticasa[88]. En los pacientes con enfermedad grave que no alcanzan el objetivo de urato sérico con el tratamiento oral disponible, el tratamiento con pegloticasa intravenosa cada dos semanas puede mejorar los resultados. Estos anticuerpos aparecen en alrededor del 40% de los pacientes y se asocian a pérdida del efecto reductor del urato sérico[94]. Se recomienda la monitorización del urato sérico antes de cada infusión, y que se suspenda la pegloticasa si la concentración de urato sérico es mayor de 6 mg/dl (y especialmente si dos valores consecutivos son mayores de 6 mg/dl). Actualmente se están desarrollando estrategias para administrar un tratamiento inmunodepresor simultáneamente a fin de reducir la aparición de anticuerpos contra el fármaco con uricasas recombinantes.

Nuevos fármacos hipouricemiantes

Además de los tratamientos autorizados que se han señalado anteriormente, se están desarrollando diversos fármacos hipouricemiantes. Entre ellos está el arhalofenato, un ligando del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ que favorece la excreción de ácido úrico mediante la inhibición de URAT1. El arhalofenato también tiene efectos antiinflamatorios en la gota por sus efectos sobre la activación de AMPK y la transducción de señales en sentido distal en los macrófagos[112,113]. El verinurad es un potente inhibidor de URAT1 que, cuando se combina con un inhibidor de la xantina oxidasa, como el febuxostat, puede reducir el urato sérico con un patrón dependiente de la dosis al mismo tiempo que mantiene la excreción de ácido úrico en un nivel similar al basal[114].

Profilaxis antiinflamatoria cuando se inicia el tratamiento hipouricemiante

Profilaxis antiinflamatoria se refiere al uso de antiinflamatorios a dosis bajas para prevenir las crisis de gota. Esto es particularmente importante en los pacientes que tienen crisis frecuentes, y en el momento de comenzar la THU. Si no se administra profilaxis, hasta la mitad de los pacientes tendrá una crisis aguda después del inicio de la THU. En general se recomienda la profilaxis antiinflamatoria durante al menos 6 meses después de iniciar la THU, y durante más tiempo si los pacientes tienen tofos. Es importante señalar que las crisis de gota son más probables si los pacientes comienzan con dosis elevadas de THU, lo que lleva a una reducción rápida del urato sérico. En el estudio FORTUNE-1 se ha visto que las crisis de gota son mucho menos frecuentes si se aumenta gradualmente la dosis de la THU que si se comienza con la dosis completa[105].

Durante décadas se ha utilizado mucho la colchicina para la profilaxis antiinflamatoria[115]. En un ensayo clínico de pacientes que iniciaron alopurinol con un abordaje de aumento de la dosis, los pacientes tratados con colchicina, 0,6 mg dos veces al día, tuvieron significativamente menos crisis que los que recibieron el placebo (0,52 frente a 2,91 a lo largo de 6 meses), aunque también tuvieron más diarrea (38 y 5%, respectivamente)[116]. En el ensayo clínico FORTUNE-1 también se vio la eficacia de la colchicina, 0,5 mg al día, en pacientes que iniciaron febuxostat, 40 mg al día; en este estudio tuvieron crisis de gota el 18,9% de los participantes que recibieron profilaxis con colchicina, en comparación con el 36,0% sin profilaxis, y no hubo diferencias en los acontecimientos adversos entre ambos grupos[105]. Si se utiliza para la profilaxis antiinflamatoria, se debe reducir la dosis de colchicina en los pacientes que tomen inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 y gp-P y en los que tengan insuficiencia renal[80]. También se recomienda la realización de un hemograma completo y la medición de la creatina cinasa cada 6 meses en los pacientes con nefropatía que reciban profilaxis antiinflamatoria a largo plazo con colchicina[117].

Aunque no se ha estudiado en EAC el uso de AINE a dosis bajas, estos fármacos también se utilizan en la práctica clínica para la profilaxis antiinflamatoria. La presencia de comorbilidades como nefropatía, hipertensión y enfermedad cardiovascular puede impedir el uso de estos fármacos. En muchos de los ensayos clínicos de fase 3 con febuxostat se utilizó naproxeno, 250 mg dos veces al día, como alternativa a la colchicina, 0,6 mg al día. El análisis *a posteriori* de estos ensayos clínicos mostró que la incidencia de crisis aumentó rápidamente (hasta el 40%) al final de 8 semanas de profilaxis, aunque la tasa de incidencia era baja (intervalo del 3-5%) si se mantenía la profilaxis antiinflamatoria durante 6 meses[118]. En el extenso ensayo de fase 3 Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Participants with Gout (CONFIRMS)[119], se administró profilaxis antiinflamatoria durante 6 meses, y no hubo diferencias entre los grupos de naproxeno y colchicina en cuanto a la incidencia global de acontecimientos adversos. Las notificaciones de diarrea fueron similares en ambos grupos, aunque los que recibieron naproxeno tuvieron mayor incidencia de dolor gastrointestinal y abdominal y de infecciones dentales y de partes blandas que los que recibieron colchicina. En los pacientes tratados con colchicina se observaron más acontecimientos adversos relacionados con las pruebas funcionales hepáticas que en los que recibieron naproxeno.

Aunque no está aprobado para esta indicación, el inhibidor de la IL-1β canakinumab es eficaz para la profilaxis antiinflamatoria. En un estudio de ajuste de dosis de canakinumab en pacientes con gota que iniciaron el alopurinol a una dosis de 100 a 300 mg al día, una única dosis de canakinumab de 50 a 300 mg ofreció una mejor profilaxis frente a los brotes que la colchicina diaria, 0,5 mg[120]. Se observaron tasas similares de acontecimientos adversos graves en los grupos de canakinumab y colchicina. En un análisis *a posteriori* del estudio Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS), en el que se comparó el canakinumab con el placebo en pacientes con infarto de miocardio previo y una concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad de al menos 19,1 nmol/l, también se ha visto que en los pacientes diagnosticados previamente de gota, el canakinumab subcutáneo a una dosis de 150 mg o 300 mg cada 3 meses redujo la incidencia acumulada de crisis de gota en más de la mitad, lo que constituye un dato adicional de que el tratamiento dirigido a la IL-1β puede prevenir las crisis futuras en los pacientes con gota[32].

Importancia de las intervenciones dietéticas/del estilo de vida

El consejo dietético sobre los beneficios de la pérdida de peso en los pacientes que tienen sobrepeso/obesidad, además de las ventajas de evitar las bebidas azucaradas y la reducción del consumo de alcohol en caso de consumo peligroso, es importante en todas las personas, incluyendo las que tienen gota. Las directrices tanto del ACR como de la EULAR recomiendan la modificación dietética como complemento al tratamiento farmacológico en los pacientes con gota. Estas recomendaciones tienen un alcance amplio e incluyen limitación de la carne y el marisco ricos en purinas, reducir o evitar el alcohol y las bebidas edulcoradas con azúcar, y el aumento de la ingesta de productos lácteos bajos en grasa. Aunque las estrategias alimentarias tienen efectos sobre

el urato sérico y el riesgo de gota incidente en la población general, hay muy pocas pruebas de que evitar factores dietéticos específicos en personas diagnosticadas de gota produzca reducciones sostenidas o clínicamente importantes en la concentración de urato sérico[121]. Con la posible excepción de la cirugía bariátrica en los pacientes que tienen obesidad grave, las modificaciones dietéticas/del estilo de vida por sí solas en general son insuficientes para conseguir el objetivo de urato sérico en pacientes con gota ya establecida. Por tanto, se debe considerar que el consejo sobre el estilo de vida es un complemento, y no una alternativa, al tratamiento con fármacos hipouricemiantes.

Se han realizado pocos EAC para investigar la importancia de las intervenciones dietéticas en los pacientes con gota establecida, y en ninguno se han visto efectos beneficiosos. Las revisiones sistemáticas Cochrane realizadas en 2014 concluyeron que «no hay ensayos de alta calidad que respalden o refuten el uso de las intervenciones sobre el estilo de vida para tratar la gota aguda o crónica»[122]. Los productos lácteos bajos en grasa y la vitamina C, que tienen efectos pequeños sobre el urato sérico en la población general, no producen ninguna reducción clínicamente significativa del urato sérico ni han dado lugar a mejoría clínica en los pacientes con gota[123,124]. Además, en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de una educación dietética exhaustiva en pacientes con gota a los que se trató con THU no se observaron diferencias en las concentraciones de urato sérico después de 6 meses[125]. Estos hallazgos indican que en los pacientes con gota que reciben tratamiento hipouricemiante, es poco probable que se produzcan beneficios adicionales sobre el urato sérico con un consejo dietético intensivo.

Los estudios de pacientes con gota han mostrado que algunos factores dietéticos se asocian a crisis de gota, de manera que el alcohol de cualquier tipo y la ingesta aguda de purinas se asocian a crisis[36,37], y la ingesta de cerezas conlleva menos riesgo de crisis[40]. Se ha postulado que otros componentes alimentarios, como los ácidos grasos proinflamatorios que se consumen frecuentemente con el alcohol y los alimentos ricos en purinas, pueden ejercer sus efectos sobre las crisis de gota al inducir la respuesta inflamatoria a los cristales de UMS depositados. Las cerezas contienen concentraciones elevadas de antocianinas, que tienen diferentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Actualmente se desconoce si la modificación de la dieta puede reducir el riesgo de crisis de gota en los pacientes.

Evaluación y tratamiento de las comorbilidades en los pacientes con gota

La elevada prevalencia de enfermedades comórbidas en los pacientes con gota exige un cribado activo y el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la dislipidemia, la insuficiencia renal crónica y la apnea obstructiva del sueño. Se debe realizar un tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en los pacientes con gota, debido al elevado riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Algunas estrategias para el tratamiento de las comorbilidades también pueden influir en el tratamiento de la gota. En estudios observacionales se ha visto que una pérdida de peso muy intensiva con cirugía bariátrica puede asociarse a reducciones clínicamente importantes del urato sérico en los pacientes con gota[126]. El losartán, el fenofibrato, el amlodipino y la atorvastatina tienen efectos hipouricemiantes pequeños y se pueden seleccionar de forma preferente para tratar las correspondientes comorbilidades en los pacientes con gota. Aunque el ácido acetilsalicílico a dosis bajas puede incrementar el urato sérico, no se debe suspender este tratamiento en los pacientes que lo necesiten para reducir el riesgo cardiovascular.

Las comorbilidades pueden tener grandes efectos sobre las decisiones en relación con el tratamiento farmacológico de la gota. En el contexto del tratamiento de las crisis de gota, los corticoides a dosis elevadas pueden llevar a una alteración importante del control de la glucemia y de la presión arterial. En los pacientes con insuficiencia renal crónica están contraindicados los AINE, y se debe reducir la dosis de la colchicina. Se deben evitar los AINE en los pacientes tratados con anticoagulantes por una enfermedad cardiovascular. En relación con la THU, se debe reducir la dosis inicial de alopurinol en los pacientes con insuficiencia renal crónica, que además necesitan menores dosis de alopurinol para alcanzar el objetivo de urato sérico[127]. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen menos probabilidad de responder a los fármacos uricosúricos, y se deben evitar estos fármacos en los pacientes con litiasis renal. Debe tenerse precaución cuando se prescriba febuxostat en lugar de alopurinol, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada.

Una situación clínica particularmente difícil es el trasplante renal, debido a la elevada prevalencia, la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de interacciones farmacológicas. Se produce gota en hasta la cuarta parte de los receptores de un trasplante de riñón[128]. La ciclosporina contribuye a la hiperuricemia y el riesgo de gota, y puede interactuar significativamente con la colchicina. Habitualmente están contraindicados los AINE. El riesgo de mielodepresión con la azatioprina aumenta mucho por el uso de inhibidores de la xantina oxidasa, como el alopurinol y el febuxostat. Puede ser necesario cambiar a los pacientes de azatioprina a micofenolato para optimizar la THU, y permitir la prescripción de un inhibidor de la xantina oxidasa. En los pacientes con litiasis renal, el probenecid y la benzbromarona pueden ser eficaces si no se toleran los inhibidores de la xantina oxidasa.

Evolución

Los pacientes con crisis de gota recurrentes y tofos tienen elevadas puntuaciones de discapacidad y una mala calidad de vida relacionada con la salud[129]. Los pacientes con gota grave también tienen una menor productividad laboral, con una pérdida media estimada de días de trabajo de 25,1 días al año[130]. El coste incremental directo de la gota se ha estimado en 3.165 a 5.515 dólares estadounidenses (valores de 2004 y 2005, respectivamente) al año, valor que aumenta hasta 10.222-21.467 dólares estadounidenses (valores de 2008) al año en los pacientes que tienen crisis frecuentes de gota o tofos[131].

Datos de la encuesta US National Health and Wellness Survey han mostrado que las personas con gota no controlada (definida como un urato sérico >6 mg/dl o al menos una crisis de gota en el año previo) tienen mayor presentismo, deterioro laboral general y deterioro de la actividad, y más visitas al servicio de urgencias, que los que tienen gota controlada (definida como urato sérico ≤6 mg/dl y sin crisis de gota el año previo) y que las personas sin gota[132]. En conjunto, los pacientes con gota no controlada tuvieron mayores costes, tanto directos como indirectos, que los pacientes con gota controlada, aunque no hubo diferencias significativas en los costes totales entre los pacientes con gota controlada y las personas sin gota.

En los pacientes con gota tratada en atención primaria, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud se deterioran por factores específicos de la gota y comorbilidades[133]. Los factores específicos de la gota incluyen crisis de gota reciente, crisis de gota frecuentes, tofos, crisis oligoarticulares/poliarticulares, y dolor corporal. Las enfermedades comórbidas que influyen en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con gota incluyen diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, infarto de miocardio y obesidad. En varios ensayos clínicos se ha visto que la THU puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud; la reducción intensiva del urato con pegloticasa produjo una mejoría en las puntuaciones de la escala SF-36 durante un periodo de seis meses[88], y el tratamiento dirigido por profesionales de enfermería siguiendo las directrices de la British Society for Rheumatology (BSR) produjo mejorías en la escala de función física del cuestionario SF-36 y en la escala de efecto de la gota[89].

Estrategias para mejorar el tratamiento de la gota

A pesar de la disponibilidad generalizada de fármacos antiinflamatorios eficaces y de muchas opciones de THU, la gota sigue teniendo impor-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tantes consecuencias sobre los pacientes, sus familias y sus comunidades debido a las crisis dolorosas, la lesión articular, la discapacidad y la pérdida de productividad. En numerosos estudios de muchos países diferentes, se han demostrado bajas tasas de prescripción de THU, infrecuente monitorización del urato sérico, dosificación subóptima de los THU cuando se prescriben, y escasa consecución de los objetivos de urato sérico en los pacientes en los que se mide este parámetro[134-136]. Aunque puede que no sea necesario la THU en los pacientes con crisis infrecuentes y con una cantidad baja de cristales de UMS, muchos pacientes con crisis recurrente u otras indicaciones de THU están expuestos a los riesgos de los fármacos antiinflamatorios, como los AINE y los corticoides a dosis elevadas, sin la prescripción adecuada de la THU a largo plazo[137]. Una vez que se ha prescrito la THU, las tasas de continuación son muy bajas[138].

Las percepciones de la gota por la comunidad general y los profesionales sanitarios contribuyen a la estigmatización y a las estrategias de tratamiento ineficaces. En consonancia con las representaciones culturales en relación con la gota a lo largo de muchos siglos, muchos pacientes describen que sus amigos, familiares y profesionales sanitarios ven la enfermedad con humor[139]. En las representaciones contemporáneas de la gota, en general se considera que la dieta es la causa y la solución de la enfermedad[140]. Las interacciones que favorecen la creencia de que la gota es una enfermedad autoinfligida causada por una transgresión personal pueden generar vergüenza y evitar que los pacientes soliciten asistencia médica[141].

Un importante desafío en el tratamiento de la gota es el establecimiento y el mantenimiento de la THU a largo plazo. Los motivos de las bajas tasas de inicio y mantenimiento de la THU probablemente sean multifactoriales e incluyen barreras tanto por los profesionales sanitarios como por los pacientes, como la creencia de que la gota es una enfermedad con crisis intermitentes que solo requiere tratamiento agudo, la falta de conocimiento sobre la importancia de la THU, la percepción de que la gota es autoinfligida y se debe a transgresión personal, y las barreras sistémicas al tratamiento a largo plazo (como limitaciones de tiempo, incomodidad y coste del tratamiento a largo plazo)[141]. Los pacientes también pueden suspender de forma intencionada la THU porque son reacios a tomar medicamentos todos los días o están preocupados por los posibles efectos adversos[141]. Las estrategias educativas que se centran en la base biológica de la enfermedad, como el papel fisiológico del riñón y la gota en la regulación de la concentración de urato sérico, además del depósito crónico de cristales de UMS y la importancia de estos cristales en el desencadenamiento de las crisis de gota, ofrecen una justificación clara de la THU a largo plazo[89].

En la mayor parte de los casos la gota se trata en atención primaria, y se han descrito nuevos métodos para mejorar la asistencia. Los métodos para la mejora de la calidad basados en la práctica pueden mejorar la asistencia. Se ha descrito una intervención múltiple para la mejora del tratamiento de la gota en atención primaria, que incluye la implicación del personal del centro de intervención, encuestas sobre preferencias de mejora del rendimiento de los profesionales, formación continuada presencial y en línea, recordatorios electrónicos en las historias clínicas, e informes médicos a los profesionales comparando sus medidas con las de sus iguales[142]. Después de 6 meses, esta intervención mejoró significativamente los indicadores de rendimiento de calidad del tratamiento de la gota, incluyendo el porcentaje de pacientes con gota tratados con THU, del 54,4 al 61,1%; el porcentaje en el que se monitorizaba el urato sérico, del 56,1 al 79,2%; y el porcentaje que estaba en el objetivo de urato sérico aumentó del 26,7 al 43,3%. Los números tratados no mejoraron significativamente en un centro control, y todas las medidas de calidad fueron mayores en el grupo de la intervención que en el centro control después de 6 meses.

Se han descrito modelos asistenciales en atención primaria que incluyen a profesionales de enfermería farmacéuticos[143,144]. En un extenso EAC en atención primaria se ha demostrado que la asistencia dirigida por profesionales de enfermería siguiendo las directrices de la BSR produce grandes mejorías en los resultados de los pacientes con gota[89]. En este estudio los profesionales de enfermería ofrecieron a los pacientes una evaluación holística, discutieron las percepciones de la enfermedad y les ofrecieron información completa sobre la gota (naturaleza, causas, asociaciones, consecuencias y opciones de tratamiento), y los animaron a participar en la toma de decisiones. El profesional de enfermería realizó las evaluaciones de seguimiento y las mediciones de las concentraciones de urato sérico con tanta frecuencia como fuera necesario. Las visitas presenciales se podían sustituir por contactos telefónicos (p. ej., para revisar los resultados del urato sérico), y se permitían las consultas domiciliarias (p. ej., para pacientes ancianos). Si los profesionales de enfermería tenían dudas sobre el tratamiento de la gota, podían solicitar consejo a un reumatólogo. En comparación con la asistencia en la práctica general habitual, la asistencia dirigida por profesionales de enfermería se asoció a elevados valores de captación y cumplimiento de la THU en más del 95% de los participantes en el estudio. Más pacientes que recibieron asistencia dirigida por profesionales de enfermería tenían concentraciones de urato sérico menores de 6 mg/dl a los 2 años que aquellos que recibían el tratamiento habitual (95 y 30%, respectivamente). A los dos años se observaron mayores mejorías de las crisis de gota, los tofos, la función física y los cuestionarios de consecuencias de la gota descritos por el paciente en el grupo de asistencia dirigida por profesionales de enfermería. Esta intervención dirigida por profesionales de enfermería fue rentable económicamente a corto plazo, y potencialmente ahorró costes a largo plazo. Este modelo representa un importante avance en la mejora de la asistencia para el creciente número de personas con gota.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al: 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 74(10):1789-1798, 2015.
2. McCarty DJ, Hollander JL: Identification of urate crystals in gouty synovial fluid, *Ann Intern Med* 54:452-460, 1961.
3. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al: Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 3(71):427-434, 2019.
4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK: Gout, *Lancet* 388(10055):2039-2052, 2016.
5. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008, *Am J Med* 125(7):679-687, 2012, e1.
6. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al: A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis, *Arch Intern Med* 170(13):1120-1126, 2010.
8. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1447-1461, 2012.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout, *Ann Rheum Dis* 76(1):29-42, 2017.
11. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al: Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis, *Ann Rheum Dis* 77(7):1048-1052, 2018.
12. Loeb JN: The influence of temperature on the solubility of monosodium urate, *Arthritis Rheum* 15(2):189-192, 1972.
13. Bardin T: Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL), *Joint Bone Spine* 82(3):141-143, 2015.
14. Hollander JL, Stoner EK, Brown EM Jr, et al: Joint temperature measurement in the evaluation of anti-arthritic agents, *J Clin Invest* 30(7):701-706, 1951.

15. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study, *Am J Med* 82(3):421-426, 1987.
16. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al: Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors, *Nat Rev Rheumatol* 11(11):649-662, 2015.
17. Winnard D, Wright C, Taylor WJ, et al: National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand, *Rheumatology* 51(5):901-909, 2012.
18. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and nutrition examination survey 2007-2008, *Arthritis Rheum* 63(10):3136-3141, 2011.
19. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al: Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study, *Ann Rheum Dis* 74(4):661-667, 2015.
20. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al: Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study, *BMJ* 344:d8190, 2012.
21. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E: Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile, *Rheumatology (Oxford)* 47(10):1567-1570, 2008.
23. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, et al: Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan, *Ann Rheum Dis* 74(2):369-374, 2015.
24. Kottgen A, Albrecht E, Teumer A, et al: Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations, *Nat Genet* 45(2):145-154, 2013.
25. Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al: Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout, *Sci Rep* 3:2014, 2013.
26. He W, Phipps-Green A, Stamp LK, et al: Population-specific association between ABCG2 variants and tophaceous disease in people with gout, *Arthritis Res Ther* 19(1):43, 2017.
27. Wen CC, Yee SW, Liang X, et al: Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response, *Clin Pharmacol Ther* 97(5):518-525, 2015.
28. Roddy E, Choi HK: Epidemiology of gout, *Rheum Dis Clin North Am* 40(2):155-175, 2014.
33. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al: Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study, *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(4):310-318, 2018.
34. Maglio C, Peltonen M, Neovius M, et al: Effects of bariatric surgery on gout incidence in the Swedish Obese Subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial, *Ann Rheum Dis* 76(4):688-693, 2017.
35. Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, et al: Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout, *Rheumatology (Oxford)* 50(5):973-981, 2011.
39. Neogi T, Chen C, Niu J, et al: Relation of temperature and humidity to the risk of recurrent gout attacks, *Am J Epidemiol* 180(4):372-377, 2014.
41. Richette P, Clerson P, Perissin L, et al: Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis, *Ann Rheum Dis* 74(1):142-147, 2015.
42. Hench PS: Diagnosis and treatment of gout and gouty arthritis, *J Am Med Assoc* 116(6):453-455, 1941.
44. Choi HK, Niu J, Neogi T, et al: Nocturnal risk of gout attacks, *Arthritis Rheumatol* 67(2):555-562, 2015.
45. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, et al: Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(9):1304-1315, 2015.
46. Aati O, Taylor WJ, Siegert RJ, et al: Development of a patient-reported outcome measure of tophus burden: the Tophus Impact Questionnaire (TIQ-20), *Ann Rheum Dis* 74(12):2144-2150, 2015.
47. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, et al: Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study, *Ann Rheum Dis* 74(6):1030-1036, 2015.
48. Dalbeth N, House ME, Horne A, et al: Prescription and dosing of urate-lowering therapy, rather than patient behaviours, are the key modifiable factors associated with targeting serum urate in gout, *BMC Musculoskelet Disord* 13:174, 2012.
49. Wernick R, Winkler C, Campbell S: Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature, *Arch Intern Med* 152(4):873-876, 1992.
50. Forbess LJ, Fields TR: The broad spectrum of urate crystal deposition: unusual presentations of gouty tophi, *Semin Arthritis Rheum* 42(2):146-154, 2012.
51. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, et al: Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout, *Ann Intern Med* 131(10):756-759, 1999.
52. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, et al: Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis, *Arthritis Rheum* 62(5):1549-1556, 2010.
53. Logan JA, Morrison E, McGill PE: Serum uric acid in acute gout, *Ann Rheum Dis* 56(11):696-697, 1997.
54. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(11):4134-4139, 2005.
55. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia, *Nat Commun* 3:764, 2012.
56. Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al: International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise, *Rheumatology (Oxford)* 54(10):1797-1805, 2015.
58. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, et al: Performance of ultrasound in the diagnosis of gout in a multicenter study: comparison with monosodium urate monohydrate crystal analysis as the gold standard, *Arthritis Rheumatol* 69(2):429-438, 2017.
59. Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, et al: Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(10):1456-1462, 2011.
60. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, et al: Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography, *Ann Rheum Dis* 68(8):1290-1295, 2009.
61. Nicolaou S, Liang T, Murphy DT, et al: Dual-energy CT: a promising new technique for assessment of the musculoskeletal system, *AJR Am J Roentgenol* 199(Suppl 5):S78-S86, 2012.
62. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, et al: Dual energy computed tomography in tophaceous gout, *Ann Rheum Dis* 68(10):1609-1612, 2009.
63. Choi HK, Burns LC, Shojania K, et al: Dual energy CT in gout: a prospective validation study, *Ann Rheum Dis* 71(9):1466-1471, 2012.
64. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, et al: Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74(10):1868-1874, 2015.
65. Manger B, Lell M, Wacker J, et al: Detection of periarticular urate deposits with dual energy CT in patients with acute gouty arthritis, *Ann Rheum Dis* 71(3):470-472, 2012.
67. Mallinson PI, Coupal T, Reisinger C, et al: Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide, *AJR Am J Roentgenol* 203(1):W103-W109, 2014.
68. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al: Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study, *Ann Rheum Dis* 74(5):908-911, 2015.
69. Sapsford M, Gamble GD, Aati O, et al: Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study, *Rheumatology (Oxford)* 56(1):129-133, 2017.
70. Dalbeth N, Kalluru R, Aati O, et al: Tendon involvement in the feet of patients with gout: a dual-energy CT study, *Ann Rheum Dis* 72(9):1545-1548, 2013.
71. Yu JS, Chung C, Recht M, et al: MR imaging of tophaceous gout, *AJR Am J Roentgenol* 168(2):523-527, 1997.
72. Poh YJ, Dalbeth N, Doyle A, et al: Magnetic resonance imaging bone edema is not a major feature of gout unless there is concomitant osteomyelitis: 10-year findings from a high-prevalence population, *J Rheumatol* 38(11):2475-2481, 2011.
73. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, et al: Effects of febuxostat in early gout: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2386-2395, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

74. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al: Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis, *J Rheumatol* 29(2):331-334, 2002.
75. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, et al: The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors, *J Rheumatol Suppl* 92:15-25, 2014.
76. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al: Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a Pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial, *Ann Intern Med* 164(7):464-471, 2016.
78. van Durme C, Wechalekar M, Landewe R: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of acute gout, *Cochrane Database Syst Rev*(9), 2014, Art No CD010120. DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
79. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR: Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout, *Clin Ther* 36(10):1465-1479, 2014.
80. Terkeltaub R, Furst D, DiGiacinto J, et al: Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors, *Arthritis Rheum* 63(8):2226-2237, 2011.
81. Ahern M, McCredie M, Reid C, et al: Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout, *Aust N Z J Med* 17:301-304, 1987.
82. Terkeltaub R, Furst D, Bennett K, et al: High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare, *Arthritis Rheum* 62(4):1060-1068, 2010.
83. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, et al: Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator, *Arthritis Res Ther* 15(1):R25, 2013.
84. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al: Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2019.
85. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al: Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions, *Ann Rheum Dis* 71(11):1839-1848, 2012.
86. Pascual E, Sivera F: Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout, *Ann Rheum Dis* 66(8):1056-1058, 2007.
87. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B: Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout, *J Rheumatol* 34(9):1888-1893, 2007.
88. Sundy J, Baraf H, Yood R, et al: Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials, *J Am Med Assoc* 306(7):711-720, 2011.
89. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al: Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial, *Lancet* 392(10156):1403-1412, 2018.
90. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al: Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout, *Arthritis Rheum* 47(4):356-360, 2002.
91. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L: A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis, *Arthritis Rheum* 63(12):4002-4006, 2011.
92. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al: Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial, *Am J Med* 125(11):1126-11234, 2012, e7.
93. Hill EM, Sky K, Sit M, et al: Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial, *J Clin Rheumatol* 21(3):120-125, 2015.
95. White WB, Saag KG, Becker MA, et al: Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout, *N Engl J Med* 378(13):1200-1210, 2018.
96. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, et al: Use of HLA-B 58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study, *BMJ* 351:h4848, 2015.
97. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, et al: Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions, *Arthritis Rheum* 44(1):231-238, 2001.
98. Hande K, Noone R, Stone W: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency, *Am J Med* 76:47-56, 1984.
99. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al: Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout, *J Rheumatol* 33(8):1646-1650, 2006.
100. Stamp L, Taylor W, Jones P, et al: Starting dose, but not maximum maintenance dose, is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol, *Arthritis Rheum* 64(8):2529-2536, 2012.
101. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al: A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout, *Ann Rheum Dis* 76(9):1522-1528, 2017.
103. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al: Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout, *J Rheumatol* 36(6):1273-1282, 2009.
104. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al: Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial, *Arthritis Rheum* 59(11):1540-1548, 2008.
105. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al: Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study, *Ann Rheum Dis* 77(2):270-276, 2018.
106. Abeles AM: Febuxostat hypersensitivity, *J Rheumatol* 39(3):659, 2012.
107. Pui K, Gow P, Dalbeth N: Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population, *J Rheumatol* 40(6):872-876, 2013.
108. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al: A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout, *Ann Rheum Dis* 68(6):892-897, 2009.
109. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al: Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study), *Ann Rheum Dis* 76(5):811-820, 2017.
110. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al: Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial, *Arthritis Rheumatol* 69(9):1903-1913, 2017.
111. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, et al: Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study, *Rheumatology (Oxford)* 56(12):2170-2178, 2017.
112. Poiley J, Steinberg AS, Choi YJ, et al: A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout, *Arthritis Rheumatol* 68(8):2027-2034, 2016.
113. McWherter C, Choi YJ, Serrano RL, et al: Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling, *Arthritis Res Ther* 20(1):204, 2018.
114. Fleischmann R, Winkle P, Hall J, et al: Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with febuxostat in adults with gout: a phase IIa, open-label study, *RMD Open* 4(1):e000647, 2018.

116. Borstad G, Bryant L, Abel M, et al: Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis, *J Rheumatol* 31:2429-2432, 2004.
117. Mikuls T, MacLean C, Oliveri J, et al: Quality of care indicators for gout management, *Arthritis Rheum* 50(3):937-943, 2004.
118. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, et al: Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials, *Clin Therapeut* 32(14):2386-2397, 2010.
119. Becker M, Schumacher HR, Espinoza L, et al: The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricaemia of gout: the CONFIRMS trial, *Arthritis Res Ther* 12:R63, 2010.
120. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al: Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study, *Ann Rheum Dis* 70(7):1264-1271, 2011.
121. Kulasegaran T, Dalbeth N: Dietary management of gout: what is the evidence? *Am J Med* 130(1):e37, 2017.
122. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, et al: Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews, *J Rheumatol Suppl* 92:26-32, 2014.
123. Dalbeth N, Ames R, Gamble G, et al: Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 71:929-934, 2012.
124. Stamp L, O'Donnell J, Frampton C, et al: Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout; a pilot randomised controlled trial, *Arthritis Rheum* 65(6):1636-1642, 2013.
125. Holland R, McGill N: Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate, *Int Med J* 45(2), 2015.
126. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al: Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies, *Ann Rheum Dis* 76(11):1870-1882, 2017.
127. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al: The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial, *Arthritis Res Ther* 19(1):283, 2017.
128. Stamp L, Ha L, Searle M, et al: Gout in renal transplant recipients, *Nephrology (Carlton, Vic)* 11(4):367-371, 2006.
129. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al: Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: results from a cross-sectional survey, *Health Qual Life Outcomes* 10:117, 2012.
130. Edwards NL, Sundy JS, Forsythe A, et al: Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy, *J Med Econ* 14(1):10-15, 2011.
131. Shields GE, Beard SM: A systematic review of the economic and Humanistic burden of gout, *Pharmacoeconomics* 33(10):1029-1047, 2015.
135. FitzGerald JD, Mikuls TR, Neogi T, et al: Development of the American College of rheumatology electronic clinical quality measures for gout, *Arthritis Care & Research* 70(5):659-671, 2018.
136. Roddy E, Zhang W, Doherty M: Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations, *Ann Rheum Dis* 66(10):1311-1315, 2007.
137. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al: Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England, *J Am Med Assoc* 312(24):2684-2686, 2014.
138. Scheepers L, van Onna M, Stehouwer CDA, et al: Medication adherence among patients with gout: a systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 47(5):689-702, 2018.
139. Lindsay K, Gow P, Vanderpyl J, et al: The experience and impact of living with gout: a study of men with chronic gout using a qualitative grounded theory approach, *J Clin Rheumatol* 17(1):1-6, 2011.
140. Duyck SD, Petrie KJ, Dalbeth N: You Don't have to Be a drinker to Get gout, but it Helps": a content analysis of the depiction of gout in popular Newspapers, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(11):1721-1725, 2016.
141. Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, et al: Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
142. Bulbin D, Denio AE, Berger A, et al: Improved gout outcomes in primary care using a Novel disease management program: a pilot study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(11):1679-1685, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al: 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 74(10):1789-1798, 2015.
2. McCarty DJ, Hollander JL: Identification of urate crystals in gouty synovial fluid, *Ann Intern Med* 54:452-460, 1961.
3. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al: Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(3):427-434, 2019.
4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK: Gout, *Lancet* 388(10055):2039-2052, 2016.
5. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008, *Am J Med* 125(7):679-687, 2012, e1.
6. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al: A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis, *Arch Intern Med* 170(13):1120-1126, 2010.
7. Janssens H, Fransen J, Janssen M, et al: Performance of the 2015 ACR-EULAR classification criteria for gout in a primary care population presenting with monoarthritis, *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1335-1341, 2017.
8. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1447-1461, 2012.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout, *Ann Rheum Dis* 76(1):29-42, 2017.
10. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(10):1431-1446, 2012.
11. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al: Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis, *Ann Rheum Dis* 77(7):1048-1052, 2018.
12. Loeb JN: The influence of temperature on the solubility of monosodium urate, *Arthritis Rheum* 15(2):189-192, 1972.
13. Bardin T: Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL), *Joint Bone Spine* 82(3):141-143, 2015.
14. Hollander JL, Stoner EK, Brown EM Jr, et al: Joint temperature measurement in the evaluation of anti-arthritic agents, *J Clin Invest* 30(7):701-706, 1951.
15. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative aging study, *Am J Med* 82(3):421-426, 1987.
16. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al: Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors, *Nat Rev Rheumatol* 11(11):649-662, 2015.
17. Winnard D, Wright C, Taylor WJ, et al: National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand, *Rheumatology* 51(5):901-909, 2012.
18. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and Nutrition Examination survey 2007-2008, *Arthritis Rheum* 63(10):3136-3141, 2011.
19. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al: Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study, *Ann Rheum Dis* 74(4):661-667, 2015.
20. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al: Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study, *BMJ* 344:d8190, 2012.
21. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E: Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile, *Rheumatology (Oxford)* 47(10):1567-1570, 2008.
22. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al: Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort, *Arthritis Rheum* 62(4):1069-1076, 2010.
23. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, et al: Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan, *Ann Rheum Dis* 74(2):369-374, 2015.
24. Kottgen A, Albrecht E, Teumer A, et al: Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations, *Nat Genet* 45(2):145-154, 2013.
25. Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al: Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout, *Sci Rep* 3:2014, 2013.
26. He W, Phipps-Green A, Stamp LK, et al: Population-specific association between ABCG2 variants and tophaceous disease in people with gout, *Arthritis Res Ther* 19(1):43, 2017.
27. Wen CC, Yee SW, Liang X, et al: Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response, *Clin Pharmacol Ther* 97(5):518-525, 2015.
28. Roddy E, Choi HK: Epidemiology of gout, *Rheum Dis Clin North Am* 40(2):155-175, 2014.
29. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al: Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and Sodium intake on serum uric acid, *Arthritis Rheumatol* 68(12):3002-3009, 2016.
30. Rai SK, Fung TT, Lu N, et al: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study, *BMJ* 357:j1794, 2017.
31. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, et al: Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts, *BMJ* 363:k3951, 2018.
32. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al: Relationship of interleukin-1beta blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial, *Ann Intern Med* 169(8):535-542, 2018.
33. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al: Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study, *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(4):310-318, 2018.
34. Maglio C, Peltonen M, Neovius M, et al: Effects of bariatric surgery on gout incidence in the Swedish Obese Subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial, *Ann Rheum Dis* 76(4):688-693, 2017.
35. Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, et al: Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout, *Rheumatology (Oxford)* 50(5):973-981, 2011.
36. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, et al: Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks, *Am J Med* 119(9):800, 2006, e13-8.
37. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al: Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks, *Ann Rheum Dis* 71(9):1448-1453, 2012.
38. Dubreuil M, Neogi T, Chen CA, et al: Increased risk of recurrent gout attacks with hospitalization, *Am J Med* 126(12):1138-11341, 2013, e1.
39. Neogi T, Chen C, Niu J, et al: Relation of temperature and humidity to the risk of recurrent gout attacks, *Am J Epidemiol* 180(4):372-377, 2014.
40. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al: Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks, *Arthritis Rheum* 64(12):4004-4011, 2012.
41. Richette P, Clerson P, Perissin L, et al: Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis, *Ann Rheum Dis* 74(1):142-147, 2015.
42. Hench PS: Diagnosis and treatment of gout and gouty arthritis, *J Am Med Assoc* 116(6):453-455, 1941.
43. Bellamy N, Downie WW, Buchanan WW: Observations on spontaneous improvement in patients with podagra: implications for therapeutic trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Br J Clin Pharmacol* 24(1):33-36, 1987.
44. Choi HK, Niu J, Neogi T, et al: Nocturnal risk of gout attacks, *Arthritis Rheumatol* 67(2):555-562, 2015.
45. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, et al: Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(9):1304-1315, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Aati O, Taylor WJ, Siegert RJ, et al: Development of a patient-reported outcome measure of tophus burden: the Tophus Impact Questionnaire (TIQ-20), *Ann Rheum Dis* 74(12):2144-2150, 2015.
47. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, et al: Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study, *Ann Rheum Dis* 74(6):1030-1036, 2015.
48. Dalbeth N, House ME, Horne A, et al: Prescription and dosing of urate-lowering therapy, rather than patient behaviours, are the key modifiable factors associated with targeting serum urate in gout, *BMC Musculoskelet Disord* 13:174, 2012.
49. Wernick R, Winkler C, Campbell S: Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature, *Arch Intern Med* 152(4):873-876, 1992.
50. Forbess LJ, Fields TR: The broad spectrum of urate crystal deposition: unusual presentations of gouty tophi, *Semin Arthritis Rheum* 42(2):146-154, 2012.
51. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, et al: Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout, *Ann Intern Med* 131(10):756-759, 1999.
52. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, et al: Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis, *Arthritis Rheum* 62(5):1549-1556, 2010.
53. Logan JA, Morrison E, McGill PE: Serum uric acid in acute gout, *Ann Rheum Dis* 56(11):696-697, 1997.
54. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(11):4134-4139, 2005.
55. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia, *Nat Commun* 3:764, 2012.
56. Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al: International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise, *Rheumatology (Oxford)* 54(10):1797-1805, 2015.
57. Terslev L, Gutierrez M, Christensen R, et al: Assessing elementary lesions in gout by ultrasound: results of an OMERACT patient-based Agreement and reliability exercise, *J Rheumatol* 42(11):2149-2154, 2015.
58. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, et al: Performance of ultrasound in the diagnosis of gout in a multicenter study: comparison with monosodium urate monohydrate crystal analysis as the gold standard, *Arthritis Rheumatol* 69(2):429-438, 2017.
59. Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, et al: Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(10):1456-1462, 2011.
60. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, et al: Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography, *Ann Rheum Dis* 68(8):1290-1295, 2009.
61. Nicolaou S, Liang T, Murphy DT, et al: Dual-energy CT: a promising new technique for assessment of the musculoskeletal system, *AJR Am J Roentgenol* 199(Suppl 5):S78-S86, 2012.
62. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, et al: Dual energy computed tomography in tophaceous gout, *Ann Rheum Dis* 68(10):1609-1612, 2009.
63. Choi HK, Burns LC, Shojania K, et al: Dual energy CT in gout: a prospective validation study, *Ann Rheum Dis* 71(9):1466-1471, 2012.
64. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, et al: Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis* 74(10):1868-1874, 2015.
65. Manger B, Lell M, Wacker J, et al: Detection of periarticular urate deposits with dual energy CT in patients with acute gouty arthritis, *Ann Rheum Dis* 71(3):470-472, 2012.
66. Melzer R, Pauli C, Treumann T, et al: Gout tophus detection-a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology, *Semin Arthritis Rheum* 43(5):662-665, 2014.
67. Mallinson PI, Coupal T, Reisinger C, et al: Artifacts in dual-energy CT gout protocol: a review of 50 suspected cases with an artifact identification guide, *AJR Am J Roentgenol* 203(1):W103-W109, 2014.
68. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al: Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study, *Ann Rheum Dis* 74(5):908-911, 2015.
69. Sapsford M, Gamble GD, Aati O, et al: Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study, *Rheumatology (Oxford)* 56(1):129-133, 2017.
70. Dalbeth N, Kalluru R, Aati O, et al: Tendon involvement in the feet of patients with gout: a dual-energy CT study, *Ann Rheum Dis* 72(9):1545-1548, 2013.
71. Yu JS, Chung C, Recht M, et al: MR imaging of tophaceous gout, *AJR Am J Roentgenol* 168(2):523-527, 1997.
72. Poh YJ, Dalbeth N, Doyle A, et al: Magnetic resonance imaging bone edema is not a major feature of gout unless there is concomitant osteomyelitis: 10-year findings from a high-prevalence population, *J Rheumatol* 38(11):2475-2481, 2011.
73. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, et al: Effects of febuxostat in early gout: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Arthritis Rheumatol* 69(12):2386-2395, 2017.
74. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al: Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis, *J Rheumatol* 29(2):331-334, 2002.
75. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, et al: The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors, *J Rheumatol Suppl* 92:15-25, 2014.
76. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al: Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial, *Ann Intern Med* 164(7):464-471, 2016.
77. Daoussis D, Antonopoulos I, Yiannopoulos G, et al: ACTH as first line treatment for acute gout in 181 hospitalized patients, *Joint Bone Spine* 80(3):291-294, 2013.
78. van Durme C, Wechalekar M, Landewe R: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of acute gout, *Cochrane Database Syst Rev*(9), 2014, Art No CD010120. DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
79. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR: Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout, *Clin Ther* 36(10):1465-1479, 2014.
80. Terkeltaub R, Furst D, DiGiacinto J, et al: Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors, *Arthritis Rheum* 63(8):2226-2237, 2011.
81. Ahern M, McCredie M, Reid C, et al: Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout, *Aust N Z J Med* 17:301-304, 1987.
82. Terkeltaub R, Furst D, Bennett K, et al: High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare, *Arthritis Rheum* 62(4):1060-1068, 2010.
83. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, et al: Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator, *Arthritis Res Ther* 15(1):R25, 2013.
84. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al: Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2019.
85. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al: Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions, *Ann Rheum Dis* 71(11):1839-1848, 2012.
86. Pascual E, Sivera F: Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout, *Ann Rheum Dis* 66(8):1056-1058, 2007.
87. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B: Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout, *J Rheumatol* 34(9):1888-1893, 2007.
88. Sundy J, Baraf H, Yood R, et al: Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to

conventional treatment: two randomized controlled trials, *J Am Med Assoc* 306(7):711-720, 2011.
89. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al: Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial, *Lancet* 392(10156):1403-1412, 2018.
90. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al: Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout, *Arthritis Rheum* 47(4):356-360, 2002.
91. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L: A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis, *Arthritis Rheum* 63(12):4002-4006, 2011.
92. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al: Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial, *Am J Med* 125(11):1126-11234, 2012, e7.
93. Hill EM, Sky K, Sit M, et al: Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial, *J Clin Rheumatol* 21(3):120-125, 2015.
94. Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, et al: Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout, *Arthritis Res Ther* 16(2):R60, 2014.
95. White WB, Saag KG, Becker MA, et al: Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout, *N Engl J Med* 378(13):1200-1210, 2018.
96. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, et al: Use of HLA-B 58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study, *BMJ* 351:h4848, 2015.
97. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, et al: Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions, *Arthritis Rheum* 44(1):231-238, 2001.
98. Hande K, Noone R, Stone W: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency, *Am J Med* 76:47-56, 1984.
99. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al: Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout, *J Rheumatol* 33(8):1646-1650, 2006.
100. Stamp L, Taylor W, Jones P, et al: Starting dose, but not maximum maintenance dose, is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol, *Arthritis Rheum* 64(8):2529-2536, 2012.
101. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al: A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout, *Ann Rheum Dis* 76(9):1522-1528, 2017.
102. Becker M, Schumacher HR, Wortmann R, et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricaemia and gout, *N Engl J Med* 353:2450-2461, 2005.
103. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al: Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout, *J Rheumatol* 36(6):1273-1282, 2009.
104. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al: Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial, *Arthritis Rheum* 59(11):1540-1548, 2008.
105. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al: Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study, *Ann Rheum Dis* 77(2):270-276, 2018.
106. Abeles AM: Febuxostat hypersensitivity, *J Rheumatol* 39(3):659, 2012.
107. Pui K, Gow P, Dalbeth N: Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population, *J Rheumatol* 40(6):872-876, 2013.
108. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al: A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout, *Ann Rheum Dis* 68(6):892-897, 2009.
109. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al: Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study), *Ann Rheum Dis* 76(5):811-820, 2017.
110. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al: Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial, *Arthritis Rheumatol* 69(9):1903-1913, 2017.
111. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, et al: Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study, *Rheumatology (Oxford)* 56(12):2170-2178, 2017.
112. Poiley J, Steinberg AS, Choi YJ, et al: A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout, *Arthritis Rheumatol* 68(8):2027-2034, 2016.
113. McWherter C, Choi YJ, Serrano RL, et al: Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling, *Arthritis Res Ther* 20(1):204, 2018.
114. Fleischmann R, Winkle P, Hall J, et al: Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with febuxostat in adults with gout: a phase IIa, open-label study, *RMD Open* 4(1):e000647, 2018.
115. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al: Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients, *Arthritis Rheum* 17(5):609-614, 1974.
116. Borstad G, Bryant L, Abel M, et al: Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis, *J Rheumatol* 31:2429-2432, 2004.
117. Mikuls T, MacLean C, Oliveri J, et al: Quality of care indicators for gout management, *Arthritis Rheum* 50(3):937-943, 2004.
118. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, et al: Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials, *Clin Therapeut* 32(14):2386-2397, 2010.
119. Becker M, Schumacher HR, Espinoza L, et al: The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricaemia of gout: the CONFIRMS trial, *Arthritis Res Ther* 12:R63, 2010.
120. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al: Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study, *Ann Rheum Dis* 70(7):1264-1271, 2011.
121. Kulasegaran T, Dalbeth N: Dietary management of gout: what is the evidence? *Am J Med* 130(1):e37, 2017.
122. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, et al: Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews, *J Rheumatol Suppl* 92:26-32, 2014.
123. Dalbeth N, Ames R, Gamble G, et al: Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 71:929-934, 2012.
124. Stamp L, O'Donnell J, Frampton C, et al: Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout; a pilot randomised controlled trial, *Arthritis, Rheum* 65(6):1636-1642, 2013.
125. Holland R, McGill N: Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate, *Int Med J* 45(2), 2015.
126. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al: Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies, *Ann Rheum Dis* 76(11):1870-1882, 2017.
127. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al: The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial, *Arthritis Research & Therapy* 19(1):283, 2017.
128. Stamp L, Ha L, Searle M, et al: Gout in renal transplant recipients, *Nephrology (Carlton, Vic)* 11(4):367-371, 2006.
129. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al: Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: results from a cross-sectional survey, *Health Qual Life Outcomes* 10:117, 2012.
130. Edwards NL, Sundy JS, Forsythe A, et al: Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy, *J Med Econ* 14(1):10-15, 2011.
131. Shields GE, Beard SM: A systematic review of the economic and Humanistic burden of gout, *Pharmacoeconomics* 33(10):1029-1047, 2015.
132. Flores NM, Nuevo J, Klein AB, et al: The economic burden of uncontrolled gout: how controlling gout reduces cost, *J Med Econ* 1-6, 2018.
133. Chandratre P, Mallen C, Richardson J, et al: Health-related quality of life in gout in primary care: baseline findings from a cohort study, *Semin Arthritis Rheum* 48(1):61-69, 2018.
134. Robinson PC, Taylor WJ, Dalbeth N: An observational study of gout prevalence and quality of care in a National Australian general practice population, *J Rheumatol* 42(9):1702-1707, 2015.
135. FitzGerald JD, Mikuls TR, Neogi T, et al: Development of the American College of rheumatology electronic clinical quality measures for gout, *Arthritis Care & Research* 70(5):659-671, 2018.
136. Roddy E, Zhang W, Doherty M: Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations, *Ann Rheum Dis* 66(10):1311-1315, 2007.
137. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al: Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England, *J Am Med Assoc* 312(24):2684-2686, 2014.
138. Scheepers L, van Onna M, Stehouwer CDA, et al: Medication adherence among patients with gout: a systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 47(5):689-702, 2018.
139. Lindsay K, Gow P, Vanderpyl J, et al: The experience and impact of living with gout: a study of men with chronic gout using a qualitative grounded theory approach, *J Clin Rheumatol* 17(1):1-6, 2011.
140. Duyck SD, Petrie KJ, Dalbeth N: You don't have to be a drinker to get gout, but it helps": a content analysis of the depiction of gout in popular newspapers, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(11):1721-1725, 2016.
141. Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, et al: Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies, *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
142. Bulbin D, Denio AE, Berger A, et al: Improved gout outcomes in primary care using a Novel disease management program: a pilot study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(11):1679-1685, 2018.
143. Rees F, Jenkins W, Doherty M: Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study, *Ann Rheum Dis* 72(6):826-830, 2013.
144. Goldfien RD, Ng MS, Yip G, et al: Effectiveness of a pharmacist-based gout care management programme in a large integrated health plan: results from a pilot study, *BMJ Open* 4(1):e003627, 2014.

102

Enfermedad por cristales de calcio: pirofosfato cálcico dihidratado y fosfato de calcio básico

ROBERT TERKELTAUB

PUNTOS CLAVE

- El metabolismo alterado del pirofosfato inorgánico (PP_i), asociado íntimamente a una alteración de la diferenciación del condrocito y de la composición de la matriz extracelular, es central en la patogenia de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP).
- La ECPP familiar autosómica dominante se ha ligado en múltiples familias a ciertas mutaciones de *ANKH,* un gen que codifica un transportador de PP_i.
- La activación del inflamasoma NLRP3 (criopirina) y la consiguiente activación de la caspasa 1 y del procesamiento y secreción de la IL-1β dirigen las respuestas inflamatorias frente a los cristales de CPP y BCP.
- La artropatía degenerativa causada por la ECPP afecta a menudo a articulaciones que no lo hacen con frecuencia en la artrosis primaria, como las articulaciones metacarpofalángicas, de la muñeca y del codo.
- El diagnóstico de la ECPP en los pacientes menores de 55 años, en particular si el depósito de cristales de CPP es poliarticular, debe llevar a considerar en el diagnóstico diferencial un trastorno metabólico o familiar primario. Tales trastornos también pueden aparecer primero con manifestaciones clínicas de ECPP en pacientes mayores de 55 años.
- La ecografía de alta resolución es útil en el diagnóstico de la ECPP, en parte debido a que la condrocalcinosis radiográfica no es detectable en todas las articulaciones afectadas por la enfermedad.
- El depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPP) y de fosfato de calcio básico (BCP) en el cartílago articular es muy frecuente en la artrosis primaria, en particular en la enfermedad avanzada.
- Los cristales de CPP y BCP pueden promover las reactivaciones sintomáticas de la artrosis primaria, pero no se ha caracterizado bien su intervención en la promoción de la progresión de la artrosis.
- Los cristales de BCP (al contrario que los cristales de urato monosódico y de CPP) no son birrefringentes, y se necesitan métodos especializados para identificar los cristales de BCP en las muestras obtenidas de la articulación.

Introducción

Los criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP) se muestran en la tabla 102.1, adaptados por el autor a los criterios de la European League Against Rheumatism (EULAR)[1] y a los criterios originales propuestos en el pasado por algunos investigadores. El diagnóstico se basa en la detección de cristales de CPP por uno o más métodos. Entre ellos no solo está la radiografía estándar, sino además la ecografía de alta resolución para detectar las calcificaciones del cartílago articular hialino y/o del fibrocartílago características del depósito de cristales de CPP (lo que se denomina *condrocalcinosis*). Sin embargo, la identificación de cristales de CPP por medio del análisis microscópico con luz polarizada compensada del líquido sinovial sin infección articular u otras causas de artritis sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de la ECPP, en particular de la artritis aguda asociada a cristales de CPP (lo que se denomina clásicamente *pseudogota*). También pueden detectarse los cristales típicos de CPP en secciones tisulares si ya se han fijado las muestras en formaldehído o en etanol, lo que no es el caso de los cristales de urato monosódico (que se disuelven en formaldehído). Puede hacerse un análisis especializado de los cristales con espectroscopia de energía radiográfica y análisis de difracción del polvo o microscopia de fuerza atómica para distinguir el depósito de cristales de CPP del depósito de cristales de fosfato de calcio básico (BCP). Al evaluar la forma de los cristales depositados en las calcificaciones, la determinación de la relación calcio/fosfato y el espacio entre las líneas de difracción del polvo en la radiografía proporcionan la información más específica.

No disponemos de criterios diagnósticos clínicos consensuados sobre el depósito articular de cristales de BCP. Es importante señalar que los cristales de BCP (al contrario que los de urato monosódico y CPP) no muestran birrefringencia global, aunque las partículas agregadas de cristales de fosfato de calcio básico muestran birrefringencia en los bordes. Por ello, el diagnóstico se apoya en: 1) la detección radiográfica de calcificaciones características de cristales de BCP, o 2) la detección de cristales de BCP confirmados por microscopia electrónica de transmisión o métodos analíticos especializados de los cristales (como los mencionados antes para los cristales de CPP y que se expondrán en una sección posterior). En pocos laboratorios anatomopatológicos clínicos se usa el pigmento ligador de calcio alizarina roja S para teñir las muestras de líquido sinovial, porque los cristales de BCP se tiñen fuertemente con la alizarina roja S, mientras que los cristales de CPP solo lo hacen débilmente.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Epidemiología

PUNTOS CLAVE

- La verdadera prevalencia de ECPP y de depósito articular patológico de cristales de BCP no se conoce debido a los límites de la detección radiográfica y a la falta de estudios anatomopatológicos extensos de tejidos articulares en poblaciones.
- La prevalencia de ECPP, incluida la enfermedad asintomática, aumenta con la edad.
- La ECPP idiopática/esporádica es inusual en los pacientes menores de 55 años, en particular sin antecedentes de traumatismo articular o meniscectomía de la rodilla.
- La epidemiología de ECPP no es uniforme entre las poblaciones.
- La prevalencia de ECPP podría estar aumentando en los países desarrollados, por una mayor longevidad y por los factores iatrogénicos presentes en tales países que promueven la hipomagnesemia.
- La rodilla podría no verse afectada en la condrocalcinosis detectada mediante radiografías en muchos pacientes con ECPP, y no debería ser la única articulación estudiada.

En el pasado, los estudios sobre la prevalencia de ECPP[2-5] y varias formas de enfermedad por depósito articular de cristales de BCP se basaban sobre todo en las manifestaciones características en las radiografías simples de la enfermedad en un número limitado de articulaciones. Este es un abordaje incompletamente sensible y específico[2,6,7]. Otros estudios se han basado en los resultados de los análisis del líquido sinovial, pero no se han llevado a cabo investigaciones definitivas basadas en las observaciones anatomopatológicas de los cartílagos articulares, o en métodos de imagen superiores a la radiografía simple[7]. Por tanto, se desconoce la verdadera prevalencia de la ECPP y del depósito patológico articular de cristales de BCP[6]. Sin embargo, sabemos que la ECPP, incluida la enfermedad asintomática, aumenta progresivamente su prevalencia con la edad[2-6]. La ECPP idiopática/esporádica es inusual en los pacientes menores de 55 años, en particular sin antecedentes de traumatismo articular o meniscectomía en la rodilla[6,8].

En un estudio inglés comunitario extenso, la prevalencia ajustada en función de la edad, el sexo y el dolor en la rodilla de la ECPP de rodilla fue del 4,5% en los pacientes mayores de 40 años[3]. En algunos estudios, las mujeres han aparecido algo más afectadas por la ECPP que los hombres[1]; sin embargo, en el estudio inglés no hubo ninguna predisposición en función del sexo, aunque se confirmó una fuerte asociación entre la artrosis primaria y la condrocalcinosis[3]. Esto parecía ligado más a la presencia de osteofitos en lugar de al estrechamiento del espacio articular por la artrosis. La calcificación fibrocartilaginosa meniscal aislada de la rodilla se ha detectado únicamente en alrededor del 15% de los sujetos de 80 a 89 años y aproximadamente en el 30% de los mayores de 89 años[6]. Los estudios basados en radiografías han estimado una mayor prevalencia de ECPP cuando se han estudiado las manos, las muñecas, la pelvis y las rodillas[6]. Las rodillas se respetan en la condrocalcinosis detectada con radiografías en muchos pacientes con ECPP[9], y no deben ser las únicas articulaciones estudiadas en los estudios de investigación o clínicos. Aunque la mayoría de los pacientes de edad avanzada con ECPP de la rodilla tienen además condrocalcinosis detectable en otras articulaciones, este podría no ser el caso de la ECPP de la cadera, al menos la asociada a la artrosis de la cadera[9,10].

La epidemiología de la ECPP no es uniforme entre las poblaciones[7,11]. Por ejemplo, en una muestra aleatoria de residentes en Pekín mayores de 60 años se comparó la condrocalcinosis radiográfica con sujetos blancos del estudio estadounidense de artrosis Framingham[12]. La población china tuvo una prevalencia mucho menor de condrocalcinosis de rodilla, y la condrocalcinosis de la muñeca fue particularmente inusual en los ancianos chinos[12]. Estas observaciones eran inesperadas debido a un exceso de artrosis de rodilla en la población de Pekín, y la ECPP y la artrosis se asocian con frecuencia en la articulación de la rodilla. Resultarían muy informativos análisis realizados en EE. UU. de pacientes de extracción china.

La prevalencia de ECPP puede estar aumentando en los países desarrollados debido a un aumento de la longevidad y a factores iatrogénicos que, en tales países, promueven la hipomagnesemia[13]. Entre esos factores iatrogénicos están los diuréticos del asa[3], los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús) y el síndrome del intestino corto posquirúrgico[6,13]. Otro factor de riesgo de la ECPP podría ser la baja densidad ósea cortical, por razones que no están claras[6]. El riesgo de ECPP de rodilla parece aumentar en la desalineación de la rodilla, sobre todo en varo, en los primeros años de vida[8].

Otras asociaciones nuevas publicadas de la ECPP son el bajo índice de masa corporal y la densidad mineral ósea cortical baja[14]. El riesgo de artritis aguda episódica por cristales de CPP está aumentado en los que toman diuréticos del asa y en los que padecen hiperparatiroidismo y enfermedad renal terminal[14].

TABLA 102.1 Criterios diagnósticos propuestos para la ECPP

Criterios

I. Demostración de cristales de CPP, obtenidos por biopsia o líquido sinovial aspirado, por medios definitivos (como el patrón en polvo característico de la difracción radiográfica)

II. A. Identificación de cristales monoclínicos o triclínicos que muestran una birrefringencia débilmente positiva (o ninguna birrefringencia) por microscopia con luz polarizada compensada
B. Presencia de calcificaciones típicas en las radiografías (como se expone en el texto): calcificaciones punteadas y lineales fuertes en los fibrocartílagos, los cartílagos articulares (hialinos) y las cápsulas articulares, especialmente si son bilaterales y simétricas
C. Presencia de las observaciones típicas del depósito de cristales de CPP en el cartílago hialino articular o el fibrocartílago por ecografía de alta resolución

III. A. Artritis aguda, especialmente de las rodillas, las muñecas u otras grandes articulaciones
B. Artritis crónica, especialmente de las articulaciones de la rodilla, la cadera, la muñeca, el carpo, el codo, el hombro y las metacarpofalángicas, en particular si se acompañan de exacerbaciones agudas

Categorías diagnósticas

A. Definitivo: deben cumplirse los criterios I o IIA
B. Probable: deben cumplirse los criterios IIA o IIB o IIC
C. Posible: los criterios IIIA o IIIB sugieren una posible ECPP subyacente

ECPP, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado.
Modificado de McCarty DJ: Crystals and arthritis. *Dis Month* 6:255, 1994.

Genética

PUNTOS CLAVE

- La gran mayoría de las ECPP son idiopáticas/esporádicas, pero también hay enfermedades familiares de comienzo temprano.
- El ligamiento de la ECPP familiar al gen *ANKH* situado en el cromosoma 5p (que codifica una proteína transmembrana con diversas funciones, entre las que se cuenta el transporte de PP_i) está bien establecido.

La gran mayoría de las ECPP son idiopáticas/esporádicas, pero también hay casos de enfermedad familiar de comienzo temprano (definido por su comienzo antes de los 55 años)[15,16]. Se han identificado ligamientos a dos cromosomas, 8q y 5p, en estudios de ECPP familiar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El ligamiento al cromosoma 8q de la artrosis y la condrocalcinosis de comienzo temprano parece mucho menos frecuente que el ligamiento de la condrocalcinosis al cromosoma 5p, que está ligada a *ANKH* (que codifica una proteína transmembrana que transporta PP_i y tiene otras funciones aparentes)[16-20]. Las funciones de *ANKH* y los fenotipos clínicos ligados a mutaciones específicos se exponen más adelante en relación con la alteración de la regulación del metabolismo del PP_i en la calcificación patológica del cartílago. Las variantes génicas de la osteoprotegerina, que se han descrito deficientemente en la ECPP, probablemente expliquen la artropatía de inicio temprano asociada al cromosoma 8q[21].

La ECPP familiar es un síndrome clínico heterogéneo. Como ejemplo, se han descrito depósitos prominentes de cristales de CPP e hidroxiapatita, y calcificaciones cartilaginosas y periarticulares asociadas a la artrosis en una familia que no se asociaron a ningún locus cromosómico específico[22]. Un síndrome de displasia espondiloepifisaria tardía, braquidactilia, artrosis precoz y calcificaciones intraarticulares con cristales de CPP, BCP o ambos, así como calcificaciones periarticulares, se ligó a mutaciones en el gen del procolágeno de tipo II en nativos indígenas de la región de la isla de Chiloé en Chile, que tienen una elevada prevalencia de ECPP familiar. Se han identificado familias afectadas de hiperostosis esquelética idiopática difusa, condrocalcinosis o ambas en las islas Azores, posiblemente reflejo de un mecanismo patógeno compartido sin identificar[23].

Etiología y patogenia

PUNTOS CLAVE

- Las matrices de tejido conjuntivo avascular laxo del cartílago hialino articular, los meniscos fibrocartilaginosos, y ciertos ligamentos y tendones son particularmente proclives a la calcificación patológica.
- La calcificación patológica del cartílago articular refleja la interrelación compleja entre la bioquímica orgánica e inorgánica del metabolismo y transporte del P_i y el PP_i, la respuesta y diferenciación descontroladas al factor de crecimiento del condrocito y otros factores.
- En la mayoría de los pacientes, la ECPP es un trastorno metabólico sistémico articular y de tejidos blandos, producido probablemente por un metabolismo descontrolado de la ATP y del PP_i debido a una función mitocondrial alterada, ligada a un envejecimiento y artrosis del tejido articular.
- Los factores ambientales que promueven la ECPP son probablemente el contenido mineral dietético y los reguladores de los depósitos corporales de hierro, calcio, fosfato y magnesio, con efectos en cadena como la modulación de las concentraciones de hormonas paratiroideas y de la actividad catalítica de enzimas implicadas en el metabolismo del PP_i.

Las matrices de tejido conjuntivo avascular laxo del cartílago hialino articular, los meniscos fibrocartilaginosos y ciertos ligamentos y tendones son particularmente proclives a la calcificación. Los cristales de calcio depositados en la matriz pericelular del cartílago están a menudo en forma de ECPP (fórmula química, $Ca_2P_2O_7{\cdot}H_2O$; relación calcio:fosfato de 1). También pueden depositarse cristales de BCP, como hidroxiapatita (HA) parcialmente sustituida por carbonato ($Ca_5[PO_4]_3OH{\cdot}2H_2O$; relación calcio:fosfato de 1,67), de manera patológica en el cartílago articular, en particular en la artrosis. Es importante señalar que el depósito fisiológico no inflamatorio de HA es esencial, porque la HA es la principal fase mineral que se deposita en el cartílago en crecimiento y en el hueso.

Los trastornos inflamatorios también pueden deberse al depósito de HA, así como de los cristales muy relacionados de BCP, fosfato octacálcico (OCP) ($Ca_8H_2[PO_4]_6{\cdot}5H_2O$; relación calcio:fosfato, 1,33) y fosfato tricálcico o whitlockita ($Ca_3[PO_4]_2$; relación calcio:fosfato, 1,5) en estructuras periarticulares como el manguito de los rotadores (tendinitis calcificada) y la bolsa serosa subacromial del hombro (v. cap. 49). El depósito de cristales de CPP y BCP, revisado aquí, es con diferencia la artropatía más prevalente asociada a cristales con calcio. El depósito articular de cristales de oxalato de calcio es menos frecuente.

El cartílago articular, al contrario que el cartílago de la placa de crecimiento, está especializado en evitar la calcificación de la matriz. Sin embargo, la matriz del cartílago hialino articular, como la de los meniscos fibrocartilaginosos, lleva por sí misma a una calcificación patológica, en particular asociada a ciertos cambios en la composición de la matriz extracelular y de la hidratación con la edad y la artrosis (v. cap. 104). La calcificación del cartílago articular refleja una interrelación compleja entre la bioquímica orgánica e inorgánica, el transporte de iones, el envejecimiento, los genes, la inflamación, el estrés oxidativo, y la respuesta y diferenciación alteradas al factor de crecimiento del condrocito[7]. La calcificación patológica del cartílago puede reflejar deficiencias en ciertos inhibidores fisiológicos de la calcificación o la mayor expresión de mediadores que dirigen activamente ciertos patrones de lesión tisular, lo que culmina en la calcificación en el interior del cartílago en degeneración[7,24].

La alteración de las concentraciones de calcio, fosfato inorgánico (P_i), PP_i y los productos solubles de estos iones participa claramente en la formación de cristales de CPP y BCP[24]. Las concentraciones ambientales de Mg^{2+} y la composición de la matriz extracelular del condrocito influyen en la dinámica de la formación de cristales de CPP. El Mg^{2+} ayuda a determinar si se forman cristales de CPP predominantemente monoclínicos o cristales triclínicos no inflamatorios.

La modulación específica por la matriz extracelular del depósito de cristales de CPP y BCP, caracterizada en parte en sistemas de gel experimentales, incluye la promoción de la formación de cristales de CPP por la adenosina trifosfato (ATP) y los corticoides junto con colágeno de tipo I de la matriz y osteopontina[25]. Por el contrario, el colágeno de tipo II y los proteoglucanos intactos parecen suprimir la formación de cristales de CPP inducida por ATP en el laboratorio. Los sistemas experimentales para analizar el depósito de cristales de CPP y BCP han usado habitualmente fragmentos aislados de vesícula de matriz de condrocitos que están enriquecidos en constituyentes procalcificantes y proporcionan un nido para el comienzo de la calcificación, específicamente con cristales de BCP[26]. Las vesículas de matriz son importantes en la calcificación de la placa de crecimiento del cartílago[26], pero aún no está claro si la formación de cristales de CPP y BCP en los cartílagos articulares está inducida por los efectos mediados por la vesícula de matriz, la nucleación de los cristales asociada a cambios en los constituyentes de la matriz extracelular o ambas vías. Los cristales de CPP son demasiado grandes (tamaño de micrones) para formar dentro vesículas de matriz, pero pueden ser necesarios lugares de concentración pericelular de PP_i para dirigir la formación de cristales de CPP a las concentraciones micromolares bajas de PP_i que se forman en los cartílagos con ECPP.

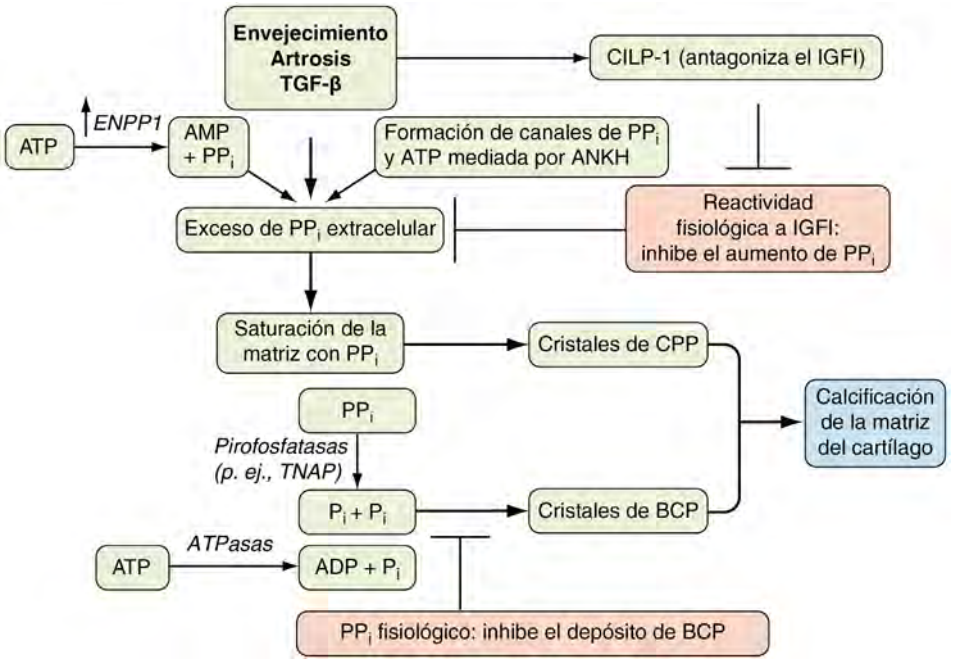
Junto con los efectos físicos del Ca^{2+}, el P_i y el PP_i sobre la nucleación y propagación de los cristales, estos mismos solutos ejercen varios efectos reguladores de la mineralización sobre la expresión génica, la diferenciación y la viabilidad de los condrocitos, mediados en parte por receptores detectores de calcio y el cotransporte de fosfato inorgánico dependiente del sodio en los condrocitos[27-30]. Entre los efectos nocivos del exceso de PP_i sobre los condrocitos están la inducción de la expresión de la metaloproteinasa de la matriz 13 (MMP-13)[31] y la promoción de la apoptosis[32]; los efectos nocivos del Ca^{2+} ionizado extracelular sobre los condrocitos son la potenciación de la capacidad del factor de crecimiento transformante (TGF) β de promover la liberación de PP_i[33].

La ECPP idiopática primaria (es decir, sin ninguna causa precipitante, como un traumatismo articular o un trastorno metabólico secundario) se ve impulsada probablemente por una tendencia sistémica al depósito de cristales que contienen calcio y afecta a tejidos situados fuera de los cartílagos articulares, como los tendones y posiblemente también la pared arterial[14]. La base metabólica articular y de tejidos blandos sistémica de la mayoría de las ECPP se ve reforzada por la observación de que los signos radiográficos de ECPP en una articulación se asocian con frecuencia a una ECPP en articulaciones distantes, haya o no artrosis[7,9,10]. Sin embargo, la ECPP radiográfica

articular distante no es con frecuencia el caso de la ECPP de la artrosis de la cadera, a diferencia de la artrosis de la rodilla[9,10,14,34].

Metabolismo desregulado del PP_i en la calcificación patológica del cartílago articular

El metabolismo desregulado del PP_i, ligado íntimamente a una diferenciación, función y homeostasis de la matriz extracelular alteradas del condrocito, desempeña un papel central en el depósito de cristales en la ECPP idiopática y de otros tipos[7]. La especialización del cartílago articular para evitar la calcificación de la matriz extracelular se debe en gran parte a la generación abundante y la liberación de PP_i por los condrocitos, y la supresión constitutiva del estado de diferenciación hipertrófico procalcificador del condrocito. El PP_i es un inhibidor potente de la nucleación y propagación de los cristales de BCP[24]. En concordancia con ello, el mantenimiento de las concentraciones extracelulares fisiológicas de PP_i por los condrocitos y otras células sirve para suprimir la calcificación por HA, como muestran modelos murinos de generación y transporte deficientes de PP_i[27,28] y una variante de la calcificación arterial infantil humana asociada a la calcificación periarticular[35]. La capacidad relativamente única de los condrocitos de producir cantidades abundantes de PP_i extracelular es un arma de doble filo (fig. 102.1), ya que la supersaturación de la matriz extracelular del cartílago con PP_i es un factor importante en la promoción del depósito de cristales de CPP[24,36]. Además, la generación excesiva de PP_i puede promover el depósito de cristales de BCP al proporcionar una fuente de mayor generación extracelular de P_i a través de la hidrolisis de PP_i por la ectoenzima fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (TNAP)[24,28] (v. fig. 102.1). Dependiendo de las concentraciones de ATP y PP_i en el cartílago, así como del nivel de actividad de las ATPasas y TNAP



● **Fig. 102.1** Mecanismos propuestos dependientes del pirofosfato inorgánico (PP_i) que estimulan el depósito de cristales de pirofosfato cálcico (CPP) dihidratado y BCP (p. ej., hidroxiapatita) en el envejecimiento y la artrosis. Papeles del metabolismo de la adenosina trifosfato (ATP) y del PP_i y de la generación de fosfato inorgánico (P_i) en la calcificación patológica del cartílago. Este modelo tiene en cuenta la asociación del exceso extracelular de PP_i al depósito de cristales de CPP y fosfato de calcio básico (p. ej., HA) en la artrosis y la condrocalcinosis, así como la asociación paradójica de la deficiencia extracelular de PP_i (por una expresión defectuosa de *ANKH* o de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 [ENPP1]) y la calcificación patológica del cartílago articular con cristales de BCP en vivo. Los factores que inducen la calcificación patológica se indican en *verde,* y los factores fisiológicos que suprimen la calcificación, en *rojo.* La generación excesiva de PP_i en los cartílagos envejecidos en la ECPP idiopática del envejecimiento y en los cartílagos con artrosis está mediada en parte por un aumento de ENPP1. En la condrocalcinosis idiopática del envejecimiento, los valores medios en el cartílago de PP_i y de actividad catalítica de la nucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (NPP) son el doble de lo normal. La ENPP1 está muy aumentada en los lugares de calcificación meniscal en vivo, y la ENPP1 induce directamente una elevación del PP_i y una calcificación de la matriz por los condrocitos en el laboratorio. Dependiendo de la disponibilidad extracelular del sustrato PP_i y de la accesibilidad de la fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (TNAP), pueden verse estimulados la disponibilidad del sustrato ATP y la accesibilidad de las ATPasas, así como otros factores, como las concentraciones locales sustanciales de Mg^{2+} y el depósito de cristales de BCP y/o de CPP. En este modelo, el exceso de PP_i extracelular también puede deberse a una «fuga» aumentada del PP_i intracelular a través de una mayor expresión de *ANKH* en la artrosis y una función anómala de *ANKH* en la condrocalcinosis familiar. Además, se ilustra el papel en la calcificación del cartílago en la artrosis y en el envejecimiento de la mayor expresión de la proteína de la capa intermedia del cartílago 1 (CILP-1), que inhibe la capacidad del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) de suprimir la elevación del PP_i extracelular. Otros aspectos que no se muestran aquí, pero que se comentan en el texto, son: 1) la posible aparición, por la formación de cristales de BCP en los cartílagos articulares, de efectos mediados por la ATPasa y por la actividad de pirofosfatasa inorgánica de ENPP1 en la matriz extracelular, actuando en entornos locales en los que no está presente la TNAP, y 2) la actividad de la fosfatasa huérfana 1 (PHOSPHO1) en vesículas de la matriz. *AMP,* adenosina monofosfato; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

generadoras de P_i, la formación de cristales de CPP y BCP (p. ej., con hidroxiapatita) puede estar favorecida en el cartílago, un acontecimiento que suele ocurrir en el marco clínico de la artrosis.

Factores heterogéneos aumentan la generación de PP_i en el espacio articular en el envejecimiento y en la artrosis, pero muchos convergen en el aumento de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (ENPP1) en el cartílago articular y meniscal y de la proteína transmembrana de múltiples tramos ANKH[7,24]. Estos factores incluyen respuestas descontroladas del condrocito a los factores de crecimiento TGF-β y al factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) (v. fig. 102.1).

Papel de la ENPP1 y la ANKH en el metabolismo del PP_i en la condrocalcinosis

La ECPP esporádica asociada al envejecimiento se ha asociado de forma consistente a la excesiva actividad de la ENPP generadora de PP_i en el condrocito y a una mayor generación de PP_i por los condrocitos[24,36,37]. En este contexto, la ENPP1 (antes llamada *NPP1* y *glucoproteína de la membrana de la célula plasmática 1 [PC-1]*) y la ENPP3 (antes llamada *B10*) generan activamente PP_i mediante la hidrolisis de trifosfatos de nucleósidos, como la ATP[23,37]. Una parte importante de la ATP utilizada por los condrocitos para generar PP_i extracelular es aportada por las mitocondrias[23]. La ENPP1 desempeña un papel central en el mantenimiento y aumento del PP_i extracelular en los condrocitos y otras células concretas en la articulación (v. fig. 102.1). La actividad ATPasa y pirofosfatasa inorgánica de ENPP1 en la matriz extracelular, que actúa en entornos locales en los que no hay TNAP, y la acción en las vesículas de la matriz de la fosfatasa huérfana 1 (PHOSPHO1)[38], pueden contribuir al depósito de cristales de BCP en los cartílagos articulares, incluyendo los tejidos afectados por la ECPP.

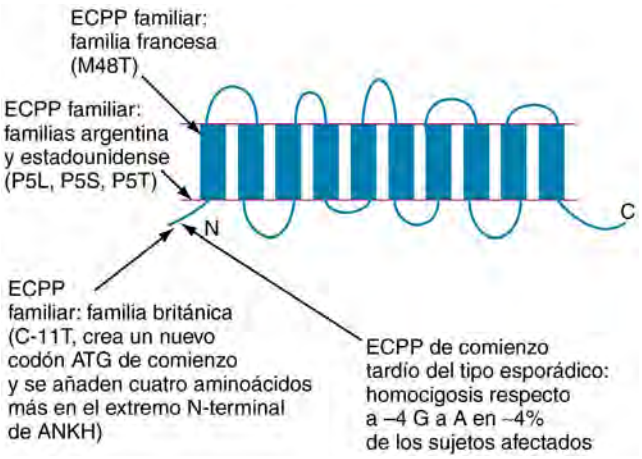
Las enzimas de la familia de la ENPP comparten actividad catalítica NPP y estructuras modulares ectoenzimáticas transmembrana de tipo II[23,37]. La ENPP1 desempeña con diferencia el papel más importante en el aumento del PP_i extracelular en los condrocitos[36,37]. De manera significativa, los estados de deficiencia total de ENPP1 en vivo y en el laboratorio se asocian a una notable pérdida de PP_i plasmático y extracelular[27,35,39]. Por el contrario, en la ECPP idiopática, la actividad NPP y las concentraciones de PP_i en el cartílago pueden dar de media aproximadamente el doble que las de los sujetos sanos[40].

La mayor expresión de ENPP1 se asocia a la calcificación y la apoptosis en los cartílagos humanos en degeneración[36]. La tinción de ARNm y proteína de ENPP1 y la actividad enzimática de ENPP en el líquido sinovial se ha encontrado elevada en la mayoría de los casos de artrosis primaria de la rodilla, aunque en casos más avanzados de artrosis primaria con depósito de cristales de BCP asociado se han descrito tanto aumentos como disminuciones de ARNm de ENPP1 en el condrocito del cartílago[41,42]. El aumento directo de ENPP1 en los condrocitos estimula la calcificación, así como la apoptosis[43]. Estos efectos no los comparte la ENPP3, que tiene probablemente otras funciones «domésticas» intracelulares en los condrocitos[44]. La ENPP2, que también se expresa en los cartílagos normales, actúa de manera más activa en la fisiología como una lisofosfolipasa D, y la ENPP2 solo estimula modestamente en el laboratorio a los condrocitos para que calcifiquen[36,44].

ANKH codifica una proteína transmembrana de múltiples tramos que actúa en la formación de canales para el PP_i[45-48] (fig. 102.2), y posiblemente la liberación de ATP[49] y la regulación del metabolismo y captación del P_i por el cotransportador de P_i Pit-1 dependiente del sodio de tipo III[50]. La ANKH promueve el movimiento bidireccional del PP_i en la membrana plasmática en el laboratorio[48]. Sin embargo, el gradiente para el movimiento del PP_i estimulado por la ANKH en los condrocitos (que generan abundante PP_i por la fuerte expresión de ENPP1 y la intensa actividad biosintética de la matriz) es desde el espacio intracelular al extracelular[23]. Al fin y al cabo, el transporte de PP_i por la ANKH generado a nivel intracelular por la ENPP1[31] podría ser el principal medio de regular las concentraciones extracelulares de PP_i[24]. Los modelos de la función creadora de canales de PP_i de la ANKH han propuesto 10 o 12 dominios a través de la membrana con una orientación alternante de dentro/fuera y con un canal central que acomoda el paso del PP_i[16,45,47] (v. fig. 102.2).

La ANKH está implicada en la ECPP familiar e idiopática/esporádica[16,19,20], y se observa una mayor expresión de ANKH en el cartílago en la ECPP primaria, así como en la ECPP secundaria a la artrosis primaria de la rodilla[31,51] (v. fig. 102.1). La hipoxia, mediante los efectos del factor de transcripción factor 1α inducible por la hipoxia, suprime la expresión de ANKH[52]. Es concebible que la mayor permeabilidad al oxígeno del cartílago fibrilado y fisurado en la artrosis favorezca la mayor expresión de ANKH. La expresión constitutiva de ANKH está implicada desde un punto de vista funcional en el mantenimiento de la diferenciación condrocítica por los condrocitos articulares[53]. Sin embargo, la ANKH aumentada, junto con las señales enviadas a través del P_i extracelular derivado probablemente del PP_i, promueve la maduración del condrocito hacia el estado de diferenciación hipertrófico procalcificador[54]. La figura 102.1 presenta un modelo en el que las alteraciones secundarias en la expresión en el condrocito de ANKH de tipo natural y ENPP1 impulsan la supersaturación de PP_i en el cartílago en la ECPP idiopática/esporádica y en la asociada a la artrosis.

Las mutaciones en diferentes localizaciones de *ANKH* pueden afectar a la función y al esqueleto en una forma que incluye una ECPP autosómica



● **Fig. 102.2** Modelo de la estructura proteínica de membrana de múltiples tramos de ANKH y mutaciones de *ANKH* asociadas a la enfermedad familiar por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP) autosómica dominante ligada al cromosoma 5p y a la ECPP hereditaria de comienzo tardío. La figura esquematiza la posible estructura proteínica transmembrana de múltiples tramos de la ANKH, que parece promover el movimiento bidireccional propuesto del pirofosfato inorgánico (PP_i) entre el citosol y el espacio extracelular. El gradiente del movimiento estimulado por ANKH del PP_i en los condrocitos (que genera abundante PP_i por la elevada accesibilidad específica de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 y la biosíntesis intensa de matriz) es desde el espacio intracelular hacia el extracelular. Distintas mutaciones en *ANKH* promueven diferencias en la edad de comienzo y en los fenotipos en la ECPP familiar. La figura resume los lugares de mutaciones conocidas de *ANKH* agrupadas cerca del extremo N-terminal que se asocian a la ECPP familiar autosómica dominante ligada al cromosoma 5p, y todas, excepto M48T de la familia francesa (que incrementa el PP_i intracelular y rompe la asociación de ANKH al transportador de fosfato inorgánico Pit-1), pueden actuar en parte aumentando el PP_i extracelular. No se muestra una mutación ΔE590 en el dominio C-terminal de *ANKH* ligada a un caso de condrocalcinosis esporádica; *ANKH*ΔE590 parece suprimir indirectamente el catabolismo del PP_i por su asociación a una expresión reducida de la fosfatasa alcalina inespecífica de tejido. La figura muestra también la transición −4 G a A en la región no traducida en 5' de *ANKH* que se ve en estado homocigótico aproximadamente en el 4% de las ECPP esporádicas de comienzo tardío, lo que sugiere un pequeño subgrupo hereditario. Las mutaciones de *ANKH* agrupadas en el extremo N-terminal ligadas a la ECPP parecen promover el exceso extracelular crónico en grado bajo del PP_i extracelular que da lugar a la formación de cristales de CPP, pero hay diferencias en los fenotipos clínicos y del metabolismo mineral.

dominante[16,46-48,55] y otros fenotipos. Entre ellos están la anquilosis progresiva en el ratón *ank/ank* y la displasia craneometafisaria humana asociada a un descenso aparente de la capacidad de transporte del PP_i dentro del hueso, y efectos sobre la reabsorción y reestructuración óseas, atribuidos en parte a efectos directos e indirectos sobre los osteoclastos[45,48,56]. En una familia consanguínea con retraso mental, sordera y anquilosis, con calcificaciones pequeñas dolorosas en los tejidos blandos articulares, una espondiloartropatía progresiva, una osteopenia y una hipofosfatemia leve, se detectó en todos los pacientes la mutación homocigótica de cambio de nucleótido en *ANKH* L244S[57]. La proteína mutada ANKH se expresaba y localizaba en la membrana plasmática, pero la fibrosis y la mineralización de los tejidos blandos articulares se produjeron en los homocigóticos; los heterocigóticos portadores de las mutaciones L244S mostraron solo una artrosis leve sin alteraciones metabólicas[57].

La heterogeneidad clínica, incluso para la ECPP asociada a mutaciones de *ANKH*[15,58], sugiere diferentes efectos funcionales de la ANKH mediados por regiones específicas de la molécula. La mayor parte de las mutaciones en la región codificadora de *ANKH* agrupados en la región aminoterminal que se identificaron como causantes de la ECPP familiar (v. fig. 102.2) aumentan el transporte de PP_i en el laboratorio[16,46,47]. Sin embargo, algunas mutaciones de *ANKH* tienen efectos distintos sobre la diferenciación del condrocito[19]. El mutante M48T de *ANKH* en la familia francesa parecía tener características funcionales únicas asociada a un aumento del PP_i intracelular y una interacción interrumpida de ANKH con el cotransportador de sodio/fosfato Pit-1[59]. Esto puede tener relevancia funcional debido a que los aumentos de P_i incrementan la expresión de ANKH y Pit-1, porque ANKH y Pit-1 se localizan juntas en los condrocitos[59], y porque el P_i modula la diferenciación del condrocito. Un mecanismo alternativo de ruptura del metabolismo del PP_i puede verse promovido por mutaciones de *ANKH* ΔE590 ligadas a un caso de ECPP esporádica[17], porque *ANKH*ΔE590 parece suprimir de forma indirecta el catabolismo del PP_i al asociarse a una expresión reducida de TNAP[60]. Las mutaciones de *ANKH* en la ECPP familiar que codifica una sustitución de aminoácido P5S se ligaron de forma especial a un hiperparatiroidismo secundario y a una fosfaturia[55]. Debe señalarse que la interacción física de la ANKH con la esfingosina cinasa 1 modula las respuestas catabólicas de los condrocitos, y se ve afectada de manera diferente por mutaciones en distintos dominios de la región codificante de ANKH[61].

La homocigosis respecto a la sustitución de un solo nucleótido (−4 G a A) en la región 5 sin traducir de *ANKH* que promueve la mayor expresión de ARN mensajero de *ANKH* estuvo presente en alrededor del 4% de los sujetos ingleses antes considerados como casos de ECPP idiopática/esporádica del envejecimiento[19]. La asociación a la ECPP a esta sustitución aislada de un par de bases en esta misma región no codificadora se confirmó en un estudio realizado en un hospital, y fue independiente de la edad del paciente y de la artrosis[20].

El desequilibrio en las respuestas del condrocito al factor de crecimiento afecta al metabolismo del PP_i en la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado

El factor de crecimiento anabólico del condrocito TGF-β estimula la liberación de ATP por los condrocitos[49], así como la expresión de ENPP1 y el movimiento subcelular de ENPP1 a la membrana plasmática, lo que induce la elevación del PP_i extracelular[44]. La IL-1β suprime la expresión de ENPP1 y el PP_i extracelular en los condrocitos, y bloquea los efectos de TGF-β sobre el PP_i[44]. La capacidad del TGF-β de aumentar el PP_i del condrocito se incrementa con la edad, así como la actividad de NPP estimulada por el TGF-β[62], mientras que los efectos promotores del crecimiento del TGF-β disminuyen con la edad en los condrocitos articulares. Estos cambios podrían estar mediados por alteraciones conocidas en la expresión de la subunidad del receptor para el TGF-β en los condrocitos viejos.

El IGF-I, también un factor de crecimiento anabólico de condrocito, suprime normalmente el PP_i extracelular (así como la liberación de ATP)[49] en los condrocitos (v. fig. 102.1). De forma significativa, la resistencia del condrocito al IGF-I es característica de la artrosis y de los cartílagos envejecidos[63] (v. fig. 102.1). Un mecanismo pertinente para la ECPP es que el IGF-I induce la proteína de la capa intermedia del cartílago (CILP) (v. fig. 102.1), cuya expresión aumenta en el envejecimiento y en la artrosis y es más abundante en la zona media del cartílago articular, donde la ECPP es más frecuente. La CILP-1, pero no la isoforma CILP-2, promueve un aumento extracelular de PP_i en los condrocitos de forma indirecta al inhibir el IGF-I a nivel del receptor[63].

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado secundaria a trastornos metabólicos primarios: relación con el metabolismo del PP_i y la diferenciación del condrocito

La hipofosfatasia, los trastornos hipomagnesémicos (como la variante de Gitelman del síndrome de Bartter), la hemocromatosis y el hiperparatiroidismo son los trastornos metabólicos primarios mejor caracterizados ligados a la ECPP secundaria. La mayor concentración de PP_i en el líquido articular en estos trastornos sugiere al menos una amenaza frecuente en la patogenia de la condrocalcinosis a través de un exceso de PP_i en el cartílago[64]. El magnesio es un cofactor para la actividad pirofosfatasa, y el exceso de hierro puede suprimir la actividad pirofosfatasa. Las concentraciones de magnesio sérico menores, pero todavía dentro del intervalo normal, se asociaron a mayor prevalencia de condrocalcinosis de la rodilla con una relación dosis-respuesta en un estudio de personas chinas[65].

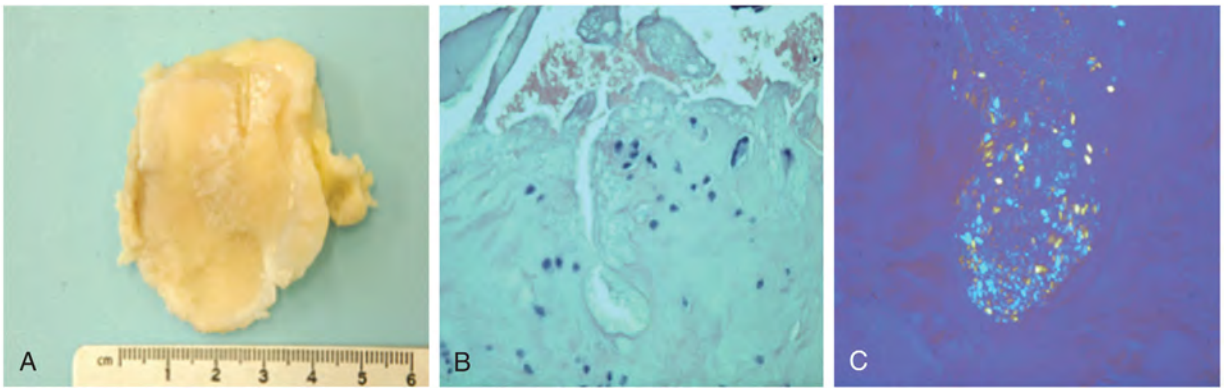
La hipercalcemia puede promover el depósito de cristales de CPP en el hiperparatiroidismo (y en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar)[66] por efectos que van más allá de la supersaturación de la matriz del cartílago con calcio ionizado, como la función del calcio como cofactor en la actividad catalítica de la ENPP1, así como los efectos activadores del condrocito mediados por el transporte del calcio[33] y el receptor sensor del calcio[30]. Además, los condrocitos articulares normales expresan receptores para la hormona paratiroidea/proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH/PTHrP), y las respuestas funcionales de los condrocitos a la PTH pueden promover la proliferación, la síntesis alterada de la matriz y la mineralización.

La hipofosfatasia es el resultado de una deficiente actividad de TNAP, con efectos entre los que se encuentran la limitación de la hidrolisis de PP_i para generar P_i[28]. La TNAP es un antagonista fisiológico importante de la elevación del PP_i extracelular mediada por la ENPP1[28]. Por el contrario, la generación fisiológica de PP_i inducida por la ENPP1 antagoniza los efectos procalcificadores esenciales de la TNAP mediados por la generación de P_i[28], y el exceso de PP_i en el cartílago induce probablemente la condrocalcinosis en la hipofosfatasia. Los ratones que carecen de *Enpp1* y los ratones homocigóticos respecto al mutante truncado de ENPP1 *ttw* muestran una calcificación acentuada del cartílago articular con HA y artrosis, así como una hiperostosis anquilosante del ligamento vertebral y derrame osificante en las articulaciones sinoviales. Las concentraciones extracelulares de PP_i y los trastornos de la mineralización en los tejidos blandos (pero no en los huesos largos) de ratones que carecen de *Enpp1* y ratones deficientes en TNAP se corrigen mutuamente con un cruce entre ambos[28].

Inflamación y diferenciación hipertrófica del condrocito en la condrocalcinosis

Los cambios regulados en la diferenciación y viabilidad del condrocito parecen deberse a un proceso unificado que promueve el depósito de cristales de BCP y CPP en el cartílago articular, así como a la artrosis (v. cap. 104). Tales cambios comprenden el desarrollo de focos de maduración del condrocito hacia la hipertrofia, con la hipertrofia (fig. 102.3) y la apoptosis de los condrocitos de forma característica adyacente a las calcificaciones del cartílago. La hipertrofia del con-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 102.3** Artropatía de la articulación de la rodillas por la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP). (A) Cóndilo femoral. Hay focos extensos de partículas de depósitos blancos calcáreos dentro del cartílago articular. Esta es una característica de la ECPP. (B) Aspecto histológico del depósito de cristales de CPP dentro del cartílago articular hialino. Los condrocitos hipertróficos adyacentes a los agregados de cristales están dentro de condronas aumentadas de tamaño (hematoxilina y eosina, aumento original ×250). (C) Microscopia con luz polarizada de agregados de cristales de CPP dentro del cartílago articular hialino. Cada cristal tiene formas cilíndricas y romboideas y birrefringencia positiva (aumento original ×250). (Por cortesía del Dr. Ken Pritzker, Mount Sinai Hospital Pathology Department, University of Toronto, Ontario, Canadá.)

drocito articular se asocia a una mayor generación de PP_i; una mayor producción de vesículas de matriz[26], y otros cambios específicos promotores de la calcificación en la diferenciación, como la alteración de la composición de la matriz extracelular. Por ejemplo, la osteopontina (que promueve la formación de cristales de CPP) está aumentada, y se pierde la composición del subtipo normal de colágeno en la matriz.

El P_i captado por el cotransportador Pit-1 dependiente del sodio y la detección del calcio pueden modular la diferenciación hipertrófica del condrocito y su apoptosis, así como las respuestas moduladas por el PP_i al TGF-β[24,36,67-69]. La expresión local aumentada de PTHrP también podría ser una de las características compartidas que indujeran la proliferación secuencial del condrocito y la diferenciación alterada de los condrocitos de la placa de crecimiento y de los condrocitos articulares[30]. La apoptosis del condrocito puede promover la calcificación en parte por el potencial calcificador de los cuerpos apoptóticos que actúan como vesículas de matriz de «dentro-fuera».

La IL-1β, que aumenta en la artrosis del cartílago, estimula a los condrocitos articulares a calcificar la matriz[62]. El NO estimula la apoptosis y la calcificación en los condrocitos IL-1β y estimula la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la mayor generación de NO, así como alteraciones en la matriz. La IL-1β (así como el TNF, ciertas quimiocinas, donantes de NO y el potente oxidante peroxinitrito) también inducen una mayor actividad transglutaminasa procalcificadora en el condrocito[62]. El TG2 actúa en parte promoviendo directa e indirectamente la hipertrofia del condrocito[70].

Aspectos patógenos especiales del depósito articular y periarticular de cristales de fosfato de calcio básico

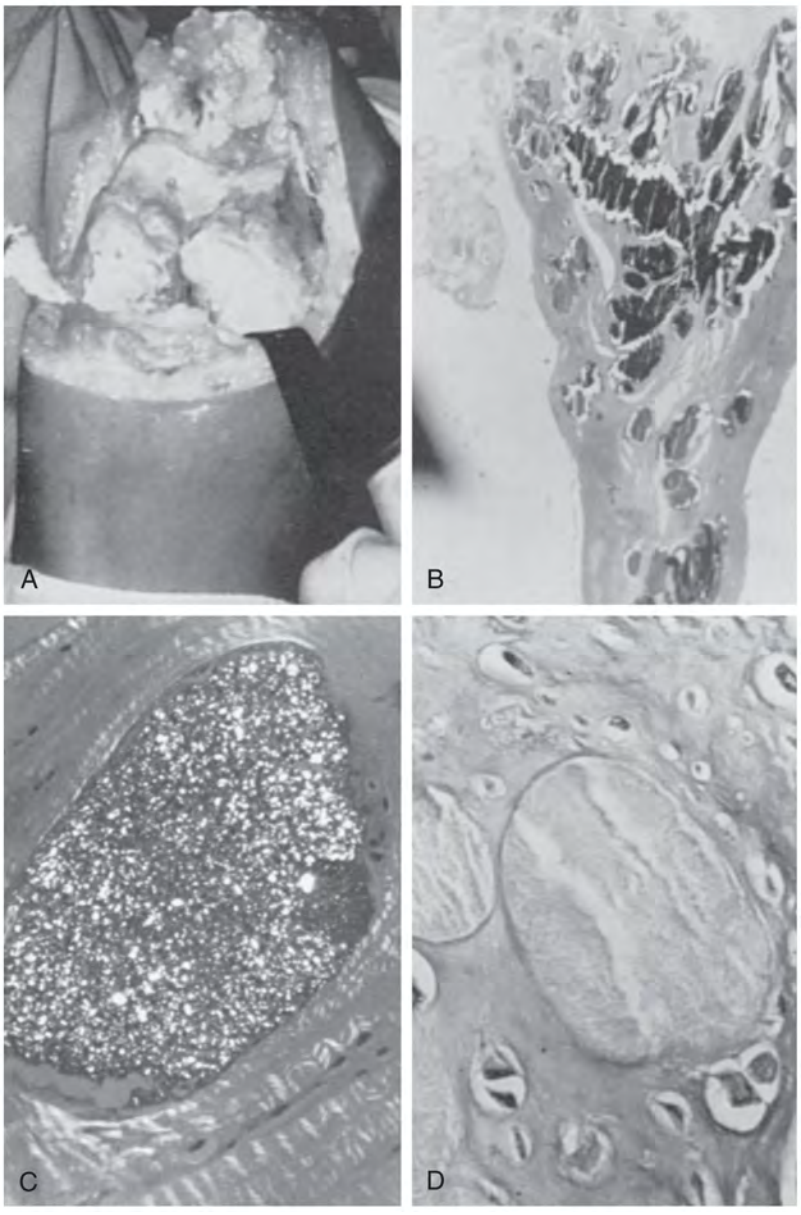
El depósito de cristales de BCP se produce sobre todo en la artrosis de la cadera, lo que se detecta mediante la radiografía digital por contacto, mientras que la radiografía simple solo detecta la calcificación en los cartílagos en menos del 20% de las caderas de pacientes con artrosis[71]. Los cristales de BCP también pueden detectarse con frecuencia dentro de los cartílagos de la rodilla humana con artrosis primaria terminal[72,73], contribuyen al contenido mineral, que puede formar el 5-10% del peso del cartílago articular de la rodilla, y suelen afectar a múltiples zonas del cartílago articular (tanto a las zonas que soportan el peso como a las que no lo soportan en el caso de la artrosis de la rodilla)[42]. El proceso implica probablemente el depósito de cristales de BCP en múltiples fases de diferenciación del condrocito y cambios funcionales, así como la pérdida de viabilidad. En este contexto, la producción abundante en el cartílago de NO en la artrosis puede promover la disfunción mitocondrial, la pérdida extracelular en el condrocito de ATP[71] y reducir el PP_i extracelular, lo que favorece en consecuencia el depósito de cristales de BCP frente al de CPP[24]. Por el contrario, el PP_i y la actividad de la NPP en el líquido articular están elevados en la artropatía del hombro asociada a cristales de BCP (síndrome del hombro de Milwaukee), lo que es compatible con el modelo de la figura 102.1.

El depósito patológico de cristales de BCP puede producirse en zonas periarticulares, así como en numerosos órganos y tejidos blandos. De forma significativa, el hombro es la región articular más frecuentemente afectada por el depósito sintomático de cristales de BCP, reflejo en parte de la estructura-función única del hombro (v. cap. 49). Los cambios degenerativos favorecidos por el estrés biomecánico promueven la tendinitis calcificada en el cuerpo del manguito de los rotadores. Tales calcificaciones tendinosas pueden seguir siendo asintomáticas y también pueden reabsorberse finalmente, pero los cambios degenerativos pueden predisponer a la rotura tendinosa. La osteopontina, un factor que limita normalmente el depósito de cristales de BCP (y está regulada por el PP_i y el P_i)[27], puede detectarse en células similares a fibroblastos y en macrófagos multinucleados que rodean a las zonas de calcificación en la tendinitis calcificada[74]. A este respecto, la osteopontina promueve el estrés oxidativo, la activación de la MMP y el reclutamiento de macrófagos y la activación de los osteoclastos[27]. La presencia de células multinucleadas que expresan catepsina K y funciones similares a las del osteoclasto en las zonas de calcificación tendinosa[75] lleva a pensar en un mecanismo de reabsorción de depósitos de cristales de BCP y degeneración tendinosa.

Inflamación inducida por cristales

Algunos de los cristales depositados en el cartílago (v. e-fig. 102.1) pueden desplazarse de forma subclínica al líquido articular y a la membrana sinovial, y los cristales pueden estimular directamente a los condrocitos, las células que recubren la membrana sinovial y los leucocitos intraarticulares[76-82]. La inflamación desencadenada por los cristales de CPP y BCP puede contribuir, por tanto, a las reactivaciones agudas de la artrosis, y tiene la capacidad de contribuir a la sinovitis y la degradación del cartílago, y de potenciar el empeoramiento de la artrosis[76-82]. No obstante, no se conoce bien el papel neto de los cristales de CPP y BCP en la progresión de la artrosis humana.

Es probable que muchos mecanismos proinflamatorios activos en la gota (v. cap. 100) medien también la sinovitis y la degeneración del cartílago asociadas al depósito de cristales de CPP y BCP[76-86]. A este respecto, los cristales de CPP y BCP activan a las células en parte a



• **e-Fig. 102.1** (A) Depósitos calcáreos de cristales de pirofosfato cálcico (CPP) observados en la membrana sinovial, los meniscos y el cartílago hialino de un paciente de 35 años con una enfermedad familiar por depósito de pirofosfato cálcico. (B) Meniscos que muestran depósitos cristalinos teñidos de negro con una tinción de von Kossa. (C) Depósitos cristalinos de CPP en el cartílago articular. (Luz polarizada compensada, ×300.) (D) Condrocitos hipertróficos que rodean depósitos de CPP (hematoxilina y eosina, aumento original ×400).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

través de la activación inespecífica de vías de transducción de señales (p. ej., activación de la proteína cinasa activada por el mitógeno) e inducen la liberación celular de metabolitos del ácido araquidónico derivados de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, de citocinas como TNF, IL-1 y CXCL8[76-82], y de múltiples proteasas que degradan la matriz extracelular. La participación de la inmunidad innata mediante la unión de los cristales extracelulares de CPP al receptor de tipo Toll (TLR) 2[85] y la activación inducida por cristales de CPP y BCP del inflamasoma intracelular NLRP3 (criopirina) (v. cap. 99), lo que da lugar a la activación de la caspasa 1 y al procesamiento y liberación de IL-1β, dirigen las respuestas celulares a los cristales de CPP y algunas formas, pero no todas, de inflamación inducida por cristales de BCP en el laboratorio y de inflamación en vivo inducida por cristales[83,84,87].

Un bucle autocrino de depósito de cristales de BCP por los condrocitos e inducción de la citocina favorecedora de la artrosis IL-6 (v. cap. 104) por los cristales de BCP favorece el depósito de cristales de BCP[88]. Las vías de transducción de señales activadas por los cristales de BCP implicadas incluyen Syk; fosfatidilinositol 3'-cinasa (PI3K), que está ampliamente implicada en los efectos inflamatorios inducidos por cristales de BCP[89]; cinasa Janus (JAK) 2; y transductor de señales y activador de la transcripción (STAT) 3. Por el contrario, la IL-6 induce la expresión de ANLH, Pit-1 y otros mediadores de la calcificación[88]. Además, la pérdida de proteoglucanos inducida por los cristales de BCP y la expresión de la IL-6 en explantes de cartílago humano están mediadas en parte por los efectos de la IL-6[88].

La llegada de neutrófilos a la articulación es central en el desencadenamiento de una sinovitis aguda inducida por cristales, y los efectos sobre la interacción entre el neutrófilo y el endotelio constituyen probablemente una ocasión importante para la administración profiláctica de dosis bajas de colchicina en la artritis aguda de la pseudogota. El CXCL8 y quimiocinas relacionadas que se unen al receptor para CXCL8 CXCR2 (incluido CXCL1) parecen cruciales para iniciar y perpetuar la llegada de neutrófilos en la inflamación aguda inducida por cristales. Sin embargo, es probable que la formación de «trampas extracelulares del neutrófilo», un proceso ligado por la NADPH oxidasa y el ligando de quimiocinas CXCR2 y estimulado por los cristales de CPP y de urato, participe en la limitación de la inflamación aguda inducida por cristales de CPP[90,91].

Los cristales de BCP periarticulares tienen un notable potencial inflamatorio, como en la bursitis subacromial aguda (v. cap. 49). Sin embargo, los cristales de BCP desencadenan generalmente una llegada mucho menor de neutrófilos al espacio articular que los cristales de CPP. En concordancia con ello, los cristales intraarticulares libres de BCP inducen probablemente una menor expresión de citocinas proinflamatorias que los cristales de CPP y de urato monosódico, aunque los cristales de OCP podrían ser más inflamatorios que los cristales de hidroxiapatita[84].

Características clínicas

PUNTOS CLAVE

- En el anciano, la ECPP puede imitar a otros trastornos como la gota, la artritis infecciosa, la artrosis primaria, la artritis reumatoide (AR) o la polimialgia reumática.
- La ECPP puede presentarse como una fiebre de origen desconocido, y entrar en el diagnóstico diferencial de los pacientes con trastornos neurológicos y una masa cervical dolorosa, especialmente en el anciano.
- La artritis aguda por CPP (también llamada *pseudogota*) es una causa importante de artritis aguda monoarticular u oligoarticular en el anciano. Las crisis suelen afectar a una articulación grande, sobre todo a la rodilla y menos a la muñeca o el tobillo, y, al contrario de la gota, pocas veces afectan a la primera articulación metatarsofalángica.
- La artropatía degenerativa crónica en la ECPP afecta con frecuencia a ciertas articulaciones que suelen respetarse en la artrosis primaria (p. ej., articulaciones metacarpofalángicas, muñecas, codos, y articulaciones glenohumerales).

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

La mayoría de los ancianos con ECPP en EE. UU. tienen una ECPP primaria (idiopática/esporádica) o secundaria a la artrosis (tabla 102.2). La ECPP idiopática solo aparece generalmente tras la quinta década de la vida. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de traumatismos articulares repetitivos (y, en algunos casos, una meniscectomía de rodilla anterior) pueden tener una ECPP no sistémica (monoarticular) antes de los 55 años de edad. La presentación clínica de la ECPP familiar se manifiesta a menudo en la tercera y cuarta décadas de la vida, pero la enfermedad familiar puede detectarse a veces antes de los 20 años de edad o manifestarse por primera vez a una edad avanzada. La ECPP también se manifiesta en varios trastornos hereditarios y metabólicos (como el hiperparatiroidismo, la insuficiencia renal dependiente de diálisis y la hemocromatosis), en cuyo caso puede verse una artropatía relacionada con la ECPP en pacientes menores de 55 años de edad. Por razones que no están claras, la hemocromatosis puede manifestarse predominantemente con ECPP o artrosis. La solidez de las pruebas procedentes de estudios controlados sugiere que el hipotiroidismo (con la probable excepción del hipotiroidismo mixedematoso) no se asocia a una mayor prevalencia significativa de ECPP, aunque ambos trastornos son claramente frecuentes en los ancianos. Se ha señalado el inicio del tratamiento restitutivo con tiroxina como desencadenante de la pseudogota.

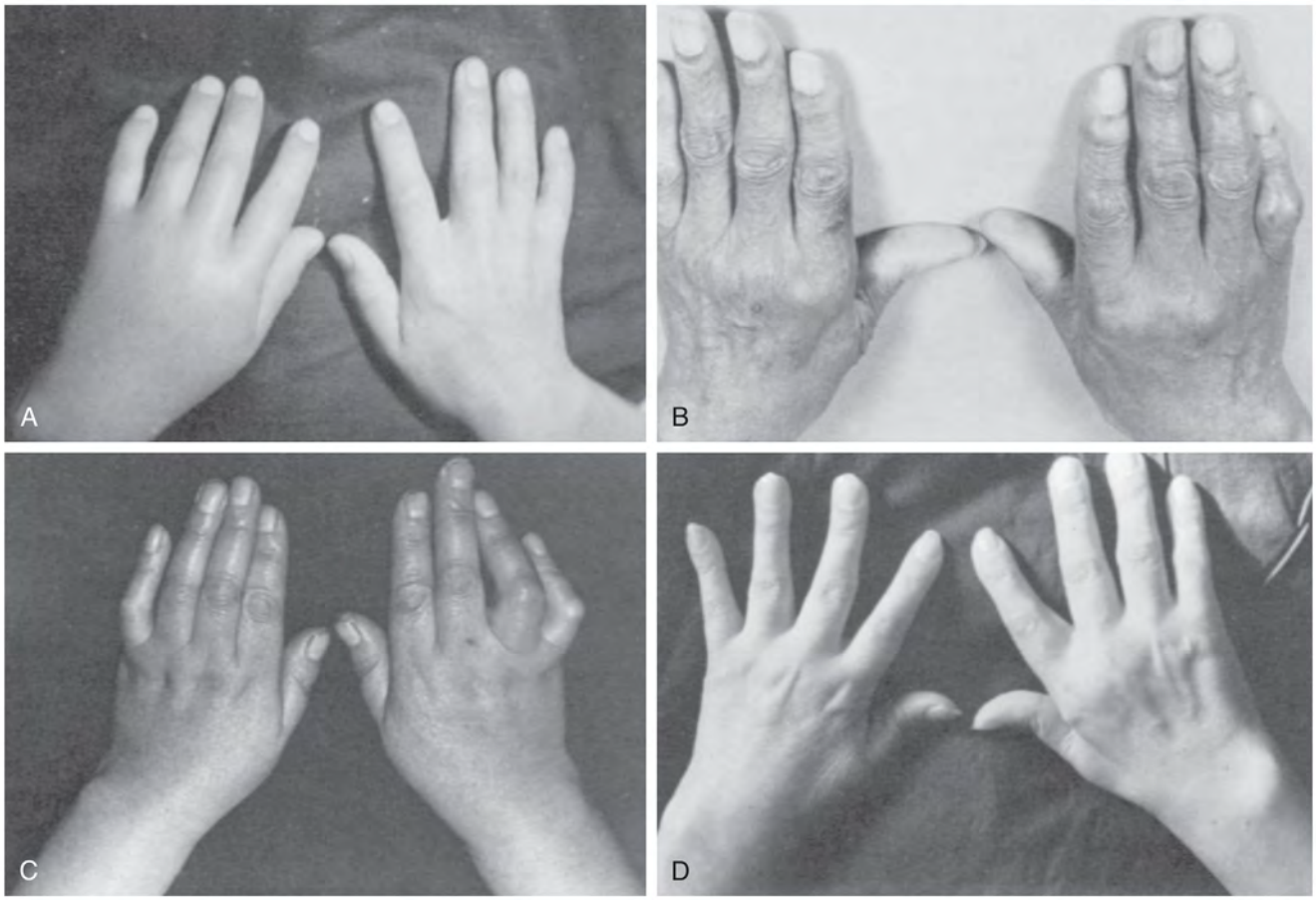
Las manifestaciones clínicas de la ECPP varían ampliamente[92] (tabla 102.3). Con mucha frecuencia, la ECPP es asintomática. Otra posibilidad es que se parezca a la artrosis (pseudoartrosis), la gota (pseudogota) (v. e-fig. 102.2), la AR de comienzo agudo o lento (pseudoartritis reumatoide) (fig. 102.4; v. también e-fig. 102.3) o se vea como una artropatía *pseudoneuropática* destructiva y deformante[93]. Los pacientes con ECPP también acuden con frecuencia con episodios de hemartrosis, a menudo postraumática y en la rodilla. No se conocen las contribuciones a estas amplias diferencias en las manifestaciones clínicas de los cristales depositados de CPP monoclínicos frente a los triclínicos ni de los factores del huésped. En general, pocos pacientes con ECPP tienen una inflamación poliarticular prolongada y recidivante. La artropatía degenerativa progresiva es más frecuente. Aunque la ECPP parece un problema de salud pública frecuente y significativo en el anciano, no se han evaluado adecuadamente la calidad de vida relacionada con la salud ni con la enfermedad, ni el curso prolongado de la artropatía degenerativa asociada a la ECPP, en una población no seleccionada.

Sinovitis aguda asociada a cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (pseudogota)

La pseudogota es una causa importante de artritis aguda monoarticular u oligoarticular en el anciano. Las crisis suelen afectar a una o más articulaciones grandes, sobre todo a la rodilla y menos a la muñeca o al tobillo, y, al contrario que la gota, pocas veces a la primera articulación metatarsofalángica. Las crisis agudas de pseudogota inflamatoria en los pacientes con ECPP suelen tener un comienzo brusco y producir un dolor muy intenso con eritema, calor y tumefacción periarticulares pronunciados comparables a los de la gota[1,92]. Además, la artritis en algunas crisis de pseudogota puede ser migratoria o aditiva, poliarticular y bilateral. La pseudogota poliarticular es frecuente en la ECPP familiar y en el hiperparatiroidismo.

Múltiples casos clínicos indican que la artritis inflamatoria por CPP, a menudo aguda y a veces con el aspecto de una articulación séptica, puede aparecer pronto o incluso muchos años después de una artroplastia total de una articulación afectada por una ECPP[94-98]; parece producirse una calcificación en las áreas de metaplasia condroide de la articulación, incluida la zona que rodea a la prótesis[99]. La artritis inflamatoria aguda por CPP también puede desencadenarla un traumatismo ligero o un trastorno médico o quirúrgico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **e-Fig. 102.2** Pseudogota aguda. Los pacientes de A, C y D son hermanos. (B) Pseudoartrosis. (C) Pseudoartritis reumatoide con deformidad en ojal. (D) Pseudoartritis reumatoide que muestra desviación cubital, atrofia de los músculos interóseos y una afectación de las articulaciones metacarpofalángicas y de las muñecas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

• **e-Fig. 102.3** Pseudoartropatía reumatoide idiopática simétrica por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP) en una anciana. Esta mujer de 84 años acudió con una historia de síndrome del túnel del carpo derecho y una sinovitis proliferativa simétrica crónica de las dos muñecas y de la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas (MCF), con signos de tumefacción sinovial y tenosinovial del extensor dorsal de las muñecas y tumefacción sinovial en la segunda y tercera articulaciones MCF (A). Los cambios en la radiografía de la mano y la muñeca compatibles con el diagnóstico de enfermedad por depósito de ECPP, presentados en la muñeca derecha (B), incluían cambios quísticos en múltiples huesos del carpo, como el escafoides y el semilunar, una calcificación lineal en el lado cubital del carpo *(flecha)* típica de la condrocalcinosis del depósito de ECPP y un estrechamiento leve de la articulación radiocarpiana indicativo de una pérdida de cartílago.

TABLA 102.2 Causas de enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

Prevalencia elevada

Idiopática asociada al envejecimiento (la más frecuente)
Complicación de artrosis primaria
Consecuencia a largo plazo de traumatismo articular mecánico o meniscectomía de la rodilla

Prevalencia moderada

Familiar
Desalineación de la rodilla (sobre todo en varo) al principio de la vida
Asociada a enfermedad metabólica sistémica (hiperparatiroidismo, hemocromatosis)
Asociada a insuficiencia renal dependiente de diálisis
Asociada a enfermedades, fármacos y factores iatrogénicos que promueven la hipomagnesemia (diuréticos del asa, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la calcineurina, consumo excesivo de alcohol, síndrome del intestino corto, variante de Gitelman del síndrome de Bartter)
Asociada a gota

Prevalencia baja (basada principalmente en la publicación de casos clínicos)

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Ocronosis
Amiloidosis articular
Hipotiroidismo mixedematoso
Osteocondrodisplasias y displasias espondiloepifisarias
Articulaciones neuropáticas
Enfermedad de Wilson

TABLA 102.3 Presentaciones clínicas frecuentes de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

Asintomática o hallazgo accidental (p. ej., condrocalcinosis asintomática de fibrocartílago de la rodilla en el anciano)
Artritis monoarticular inflamatoria aguda recidivante (pseudogota) (p. ej., muñeca, rodilla, incluida provocación por traumatismo, enfermedad médica o quirúrgica concurrente o hialuronano intraarticular)
Artritis pseudoséptica: incluye artritis inflamatoria temprana y tardía tras artroplastia total
Hemartrosis aguda recidivante
Artritis degenerativa crónica (pseudoartrosis o artritis pseudoneuropática)
Poliartritis inflamatoria simétrica crónica (pseudoartritis reumatoide)
Enfermedad sistémica (pseudopolimialgia reumática, fiebre de origen desconocido)
Artritis destructiva en insuficiencia renal dependiente de diálisis
Síndrome del túnel del carpo
Síndrome de la apófisis odontoides coronada y enfermedad del SNC que se complica con afectación del ligamento amarillo o del ligamento transverso del atlas (p. ej., estenosis sintomática del conducto cervical, mielopatía cervical, pseudomeningitis inflamatoria y frecuentemente febril)
Fractura de la odontoides
Depósitos de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado tumorales y pseudotofáceos

ECPP, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado.

intercurrente, como una neumonía, un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o un embarazo. La cirugía paratiroidea por hiperparatiroidismo desencadena con frecuencia crisis de pseudogota. Además, la pseudogota de la rodilla pueden precipitarla una artroscopia o la administración intraarticular de hialuronano[100], lo que podría reflejar mecanismos proinflamatorios inducidos a través del receptor CD44 para el hialuronano. La administración parenteral del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y de bisfosfonatos[101] también puede inducir la pseudogota, el primero probablemente por la activación de una inflamación intraarticular subclínica lenta y los últimos teóricamente a través de la inhibición de la pirofosfatasa, porque los bisfosfonatos son análogos no hidrolizables al PP_i.

La pseudogota aguda y subaguda puede acompañarse de fiebre, tiritona, aumento de la velocidad de sedimentación globular y leucocitosis sistémica, en particular con afectación poliarticular y en el anciano[1]. Los recuentos de leucocitos en el líquido sinovial están bastante elevados, y con frecuencia pueden detectarse cristales de CPP dentro de los leucocitos (pero no siempre) mediante microscopia compensada de luz polarizada en la artritis aguda por CPP (pseudogota)[1]. Las crisis suelen durar 7-10 días, pero pueden agruparse y durar de semanas a meses. En ocasiones, el recuento de leucocitos en la pseudogota puede superar los 50.000 por mm^3 (artritis pseudoséptica).

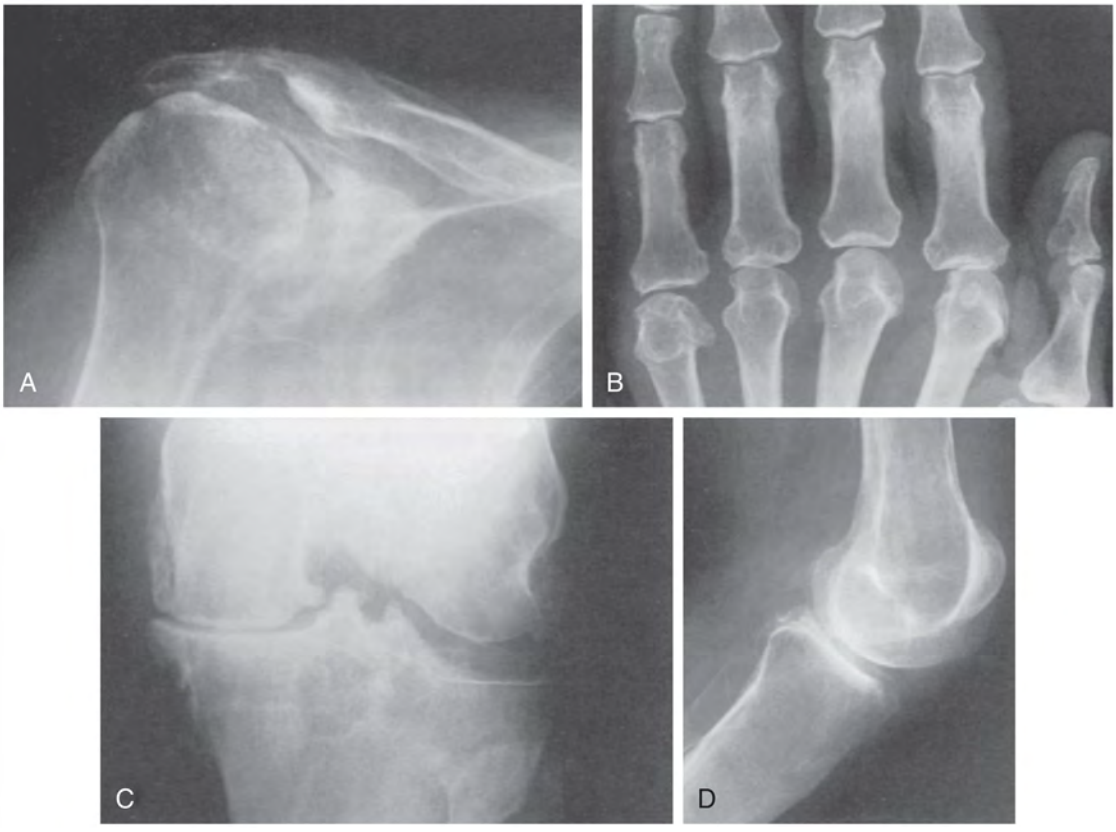
Artropatías degenerativas e inflamatorias crónicas

Las crisis agudas de pseudogota pueden verse intercaladas con la artropatía crónica en la ECPP, aunque las crisis agudas de pseudogota pueden ser menos frecuentes en quienes padecen una ECPP degenerativa crónica establecida[102]. La artropatía degenerativa crónica en la ECPP suele afectar a ciertas articulaciones que suelen respetarse en la artrosis primaria (p. ej., las articulaciones metacarpofalángicas, las muñecas, los codos, y las articulaciones glenohumerales). El desarrollo de cambios degenerativos en el cartílago en la ECPP de las articulaciones típicas y atípicas para la artrosis primaria sugiere una o más anomalías sistémicas. Es significativo que la asociación entre la ECPP y la artrosis varíe mucho entre las articulaciones[14].

La enfermedad degenerativa del cartílago asociada a la ECPP esporádica puede verse en forma de una artropatía destructiva de las rodillas, las caderas o los hombros, en particular en las mujeres de edad avanzada (figs. 102.5 y 102.6). La enfermedad degenerativa asociada a la artropatía de la ECPP puede ser más o menos destructiva que la observada en la artrosis primaria. Por ejemplo, los pacientes con artrosis primaria y cristales de CPP requieren una artroplastia de rodilla con más frecuencia que los que tienen una artrosis primaria sin cristales[103]. En otro estudio, el 60% de los pacientes sometidos a una artroplastia tenían cristales de CPP o de BCP (y con frecuencia ambos) en el líquido sinovial de las rodillas, y las mayores puntuaciones radiográficas se correlacionaron con la presencia de cristales con calcio[104]. Sin embargo, el empeoramiento radiográfico de los cambios degenerativos es a menudo lento. La mayoría de los pacientes presentan con el tiempo cambios en la extensión radiográfica de la condrocalcinosis, pero no hay una clara correlación entre la extensión de la calcificación y la progresión de la artropatía de la ECPP. No queda claro si el pronóstico varía en función de la aparición inicial de la ECPP en la rodilla en forma de crisis agudas de pseudogota.

Aunque no está claro cómo modifica la ECPP el fenotipo clínico de la artrosis, parece asociarse a modificaciones del fenotipo radiográfico[34]. En concreto, la ECPP parece asociarse a una menor cantidad de hueso en la rodilla cuando hay en ella artrosis, lo que podría estar mediado en parte por el exceso local de PPi. Además, en un estudio de cohortes de artrosis acentuada sintomática de articulaciones grandes, el fenotipo radiográfico más leve de artrosis de la cadera se ligó a la ECPP, y hubo una asociación negativa entre la osteofitosis y el estrechamiento del

● **Fig. 102.4** Artropatía idiopática simétrica pseudorreumatoide por enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP). Esta mujer de 66 años acudió con dolor en la mano desde hacía 4 años y manifestaba una sinovitis proliferativa crónica simétrica que afectaba de forma difusa a las dos articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y a las interfalángicas proximales (IFP) (A), y tenía signos en la radiografía simple y la ecografía compatibles con una ECPP. Tras 6 meses de tratamiento con dosis bajas de metotrexato e hidroxicloroquina, mejoró de sus síntomas, con un descenso de la tumefacción en las articulaciones MCF, pero persistencia de la tumefacción en las articulaciones IFP (B).

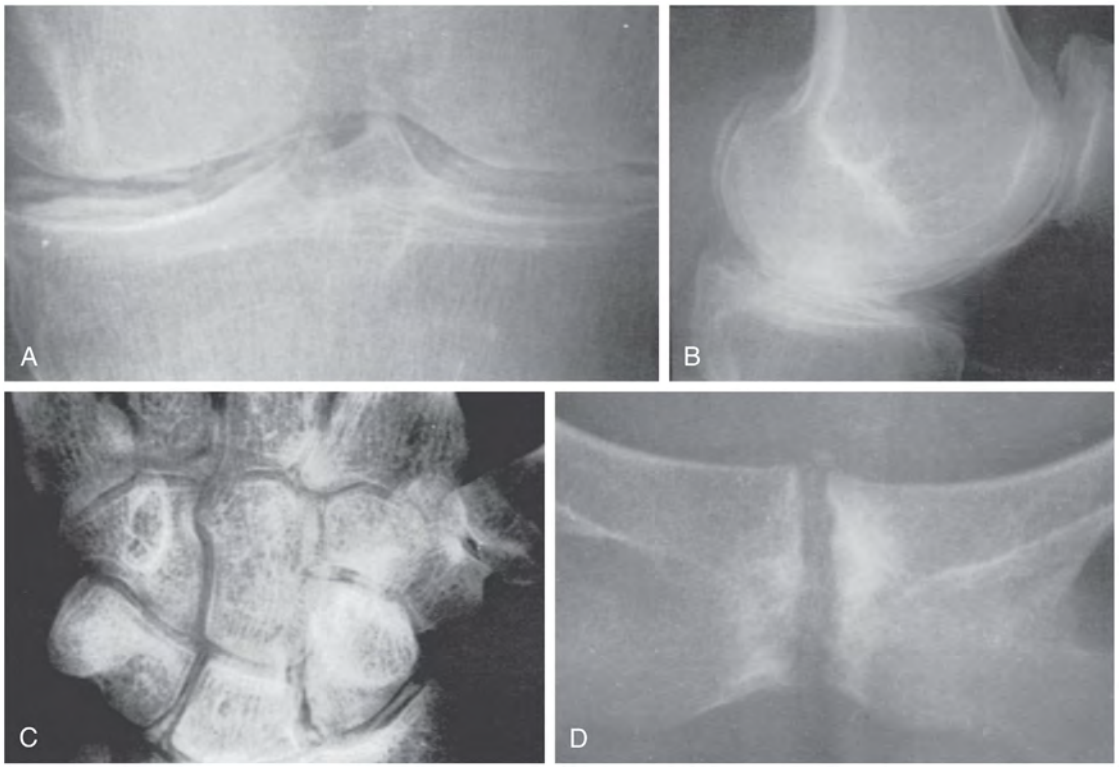


● **Fig. 102.5** Características radiográficas de la artropatía por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. (A) Artropatía destructiva del hombro. (B) Artropatía de las articulaciones metacarpofalángicas. (C) Enfermedad articular degenerativa de la rodilla con gran quiste óseo subcondral. (D) Rótula envolvente (el mismo paciente mostrado en A).

espacio articular en la cadera y la ECPP de la cadera, evaluada con radiografías simples. Pero es necesario validar este trabajo realizado en una cohorte hospitalaria, dado que sus observaciones podrían reflejar dificultades en la visualización de la ECPP en la radiografía simple en la artrosis más avanzada de la cadera, debido a la pérdida acentuada de cartílago articular.

La pseudoartritis reumatoide en un pequeño subgrupo de pacientes con ECPP aparece como una poliartropatía inflamatoria deformante simétrica bilateral y crónica (v. fig. 102.4). Muchos de estos pacientes tienen una afectación bilateral en las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas. Puede surgir una tenosinovitis en la muñeca y un síndrome del túnel del carpo, un síndrome del túnel cubital y una rotura tendinosa. La ingestión de cristales de CPP por las células que recubren la membrana sinovial y el catabolismo lisosómico de tales cristales ingeridos estimulan la proliferación sinovial, en parte por la solubilización del calcio cristalino. Tales efectos pueden contribuir a la proliferación sinovial y tenosinovial periarticular regional promovida por el depósito de cristales de CPP.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 102.6** Condrocalcinosis de las articulaciones más frecuentemente afectadas en la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado. (A) Calcificaciones lineales observadas en los meniscos y el fibrocartílago de la rodilla. (B) Proyección lateral que muestra la calcificación del cartílago articular en forma de línea paralela a los cóndilos femorales. (C) Calcificación de las articulaciones intercarpianas y del ligamento triangular. (D) Calcificación del fibrocartílago de la sínfisis del pubis asociada a erosiones óseas subcondrales y un aumento de la densidad ósea subcondral.

Otras formas clínicas de enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

El depósito concentrado (tumoral o pseudotofáceo) de cristales de CPP puede tener lugar en estructuras periarticulares como los tendones, los ligamentos, las bolsas serosas que rodean a la rodilla y la cadera, el hueso temporal, y las articulaciones acromioclaviculares, temporomandibulares, del codo y pequeñas de las manos[105-107]. Puede darse una afectación extraesquelética por cristales de CPP, pero parece inusual[108]. Los depósitos de cristales de CPP en los tendones (p. ej., tendones de Aquiles, del tríceps y del obturado) suelen ser finos y lineales en las radiografías. Los depósitos tumorales periféricos de cristales de CPP pueden manifestarse en ocasiones con crisis agudas de artritis. Pocas veces depósitos tumorales de cristales de CPP alrededor de la rodilla pueden parecerse a una osteonecrosis. El depósito tumoral pseudotofáceo de cristales de CPP suele asociarse a una metaplasia condroide tisular y a menudo se comporta como un tumor condroide benigno[109,110], pero invasor a nivel local, con alguna invasión del tejido conjuntivo y una destrucción debida probablemente por una activación celular mediada por cristales de CPP.

La ECPP del esqueleto axial afecta en ocasiones a los discos intervertebrales, las articulaciones sacroiliacas y las articulaciones cigoapofisarias lumbares, y pueden aparecer signos radiográficos, como la calcificación lineal y la anquilosis vertebral[111-114]. En consonancia con esto, la ECPP también se puede incluir en el diagnóstico diferencial de los pacientes con trastornos neurológicos y una masa cervical dolorosa, especialmente en el anciano, y la ECPP puede manifestarse con signos meníngeos y manifestaciones clínicas que recuerdan a las de un disco intervertebral herniado, una espondilitis anquilosante y una pseudogota aguda en las articulaciones cigoapofisarias lumbares[115]. Los depósitos de cristales de CPP son particularmente frecuentes en la articulación atloaxoidea (columna cervical C1-C2) con el envejecimiento[116]. La ECPP dentro del ligamento amarillo o el ligamento transverso del atlas puede tener un tamaño considerable y progresar hasta causar una intensa sinovitis local y síndrome de la apófisis odontoides coronada o del agujero occipital. Puede aparecer pseudomeningitis inflamatoria y muchas veces febril, generalmente con leucocitosis, y los pacientes pueden consultar con fenotipos clínicos subagudos y crónicos de compresión medular cervical, como estenosis del conducto cervical, una mielopatía cervical y un síndrome del agujero occipital[117-119]. En la ECPP puede producirse una fractura de la odontoides debido a la calcificación de la articulación atloaxoidea[118,120].

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado familiar

La ECPP familiar se ha descrito en numerosos países y grupos étnicos, incluidas familias de Checoslovaquia, Holanda, Francia, Inglaterra, Alemania, Suecia, Israel, EE. UU., Canadá y Japón, y puede que sea más prevalente en Chile y España. En cuanto a los ligamientos a *ANKH* en el cromosoma 5p, algunas familias manifiestan una poliartritis de comienzo temprano, que puede incluir una enfermedad articular intervertebral y sacroiliaca anquilosante, y se han descrito convulsiones infantiles[15,18,47]. En otros se produce una ECPP tardía, y la enfermedad puede ser oligoarticular, de intensidad y carácter destructivo leves, y casi indistinguible de la ECPP idiopática[15,18,47]. Se ha visto que familias de Argentina y de la región francesa de Alsacia ligadas a 5p comparten características fenotípicas de la ECPP, incluida la edad temprana de comienzo (tercera década de la vida), la artrosis prematura frecuente,

pero no universal, algunos casos de enfermedad articular artrítica pseudorreumatoide, y signos radiográficos de calcificaciones en el fibrocartílago y el cartílago hialino típicas del depósito de cristales de CPP. Las articulaciones más frecuentemente afectadas en estas familias fueron las rodillas y las muñecas, y también se ha descrito la afectación de la sínfisis del pubis y de discos intervertebrales.

Enfermedad articular por cristales de fosfato de calcio básico

PUNTOS CLAVE

- Al contrario que el depósito de cristales de urato y de CPP, la sinovitis aguda debida al depósito de cristales de BCP es inusual. Sin embargo, pueden producirse síndromes inflamatorios periarticulares agudos, como la bursitis subacromial y una forma de pseudopodagra descrita en mujeres jóvenes, asociados al depósito de cristales de BCP en bolsas serosas, tendones, ligamentos y tejidos blandos.
- El depósito articular y periarticular sintomático de cristales de BCP, que puede ser destructivo y afectar al esqueleto axial, puede aparecer en pacientes con una insuficiencia renal crónica avanzada, en particular en diálisis. Puede parecerse o asociarse a la ECPP.

Al contrario que el depósito de cristales de urato y de CPP, la sinovitis aguda debida al depósito de cristales de BCP es inusual, pero pueden aparecer síndromes inflamatorios agudos, como la bursitis subacromial y la «pseudopodagra», asociados al depósito periarticular de cristales de BCP en bolsas serosas, tendones, ligamentos y tejidos blandos. El depósito articular y periarticular sintomático de cristales de BCP puede surgir en pacientes con una insuficiencia renal crónica avanzada, en particular en diálisis (fig. 102.7), que puede ser destructiva y afectar al esqueleto axial. En algunos casos de insuficiencia renal dependiente de diálisis, la artropatía destructiva asociada al depósito de cristales de BCP puede parecerse o asociarse a la ECPP, y también pueden producirse depósitos de cristales de urato monosódico en la articulación en este marco. El hiperparatiroidismo puede promover la artropatía y la enfermedad periarticular asociadas a BCP, incluida la bursitis calcificada (v. fig. 102.7). También puede producirse un depósito periarticular de cristales de BCP con relevancia clínica en ciertos trastornos postraumáticos y en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas esclerodermia y dermatomiositis.

El depósito de cristales de BCP muestra una predilección particular por el hombro (v. cap. 49), donde puede manifestarse como una tendinitis calcificada del manguito de los rotadores o como un proceso destructivo asociado a una rotura del manguito de los rotadores, que es más frecuente en el anciano y en las mujeres[121]. Es típica la presencia de material cristalino intraarticular de BCP en el síndrome distintivo no inflamatorio de la rotura del manguito de los rotadores y la degeneración acentuada del cartílago, una entidad denominada *MSS, artropatía con rotura del manguito* (v. cap. 49) o *artritis destructiva asociada a la apatita*[121]. La inestabilidad mecánica del hombro debida a la rotura del manguito de los rotadores puede ser la fuerza motriz en muchos de estos pacientes, con la consiguiente liberación de cristales de BCP desde los fragmentos óseos al espacio articular, lo que promueve la sinovitis secundaria y la destrucción del tejido conjuntivo. El proceso puede ser bilateral, pero suele ser peor en el lado de la mano dominante del paciente. Es típico ver derrames glenohumerales importantes, y el líquido sinovial está a menudo teñido de sangre, pero contiene, como mucho, cifras relativamente bajas de leucocitos mononucleares. Pueden verse afectadas articulaciones diferentes al hombro, como la rodilla y la cadera, debido a un trastorno similar a la MSS, a veces en el mismo sujeto con afectación en el hombro. Al contrario que la artrosis primaria, la afectación de compartimento tibiofemoral lateral es frecuente en la artropatía destructiva de la rodilla asociada a BCP. La ECPP concurrente, las anomalías biomecánicas, la insuficiencia renal crónica y factores neuropáticos parecen ser elementos predisponentes. Una familia con artrosis familiar y un aparente síndrome de hombro-rodilla de Milwaukee tenía un tipo inusual de enfermedad articular degenerativa con calcificaciones intraarticulares y periarticulares[122].

El propio envejecimiento es un factor que interviene en el depósito articular de cristales de BCP[123]. Múltiples estudios de líquidos sinoviales y muestras de cartílago procedentes de artrosis, incluido un trabajo reciente que aprovechó la ventaja de las técnicas de alta resolución de detección de cristales de BCP[124], han sugerido que el depósito intraarticular de material cristalino de BCP, incluido HA en la matriz pericelular de los condrocitos, y la capacidad de los cartílagos articulares de formar tales depósitos, están íntimamente ligados a la artrosis, así como a una hipertrofia aumentada del condrocito y a la gravedad de la artrosis[104,125-127]. Una limitación de algunos de estos estudios es que los cartílagos se fijaron antes del análisis, y que las calcificaciones pueden ser un artefacto de la fijación. Sin embargo, y de manera inequívoca, los cristales de BCP en el cartílago y en el líquido sinovial, con frecuencia junto con cristales de CPP, son muchas veces detectables en la enfermedad avanzada de la rodilla en el momento de la artroplastia total por una artrosis[104,127]. El tráfico de cristales desde el cartílago articular a la sinovial puede promover los depósitos sinoviales de cristales calcificados en o justo por debajo de la superficie sinovial, y los cuerpos de arroz derivados de la sinovial pueden dar lugar a la liberación de depósitos de cristales de BCP en el espacio articular[128].

En conjunto, la abundancia de cristales de HA y de CPP en las articulaciones con artrosis es probablemente significativa en muchas circunstancias clínicas, porque la proliferación sinovial inducida por los cristales de HA y CPP, los efectos citotóxicos sobre los condrocitos y la expresión de MMP sinovial y en el condrocito tienen el potencial de promover la progresión de la artrosis[127]. Serán necesarios mejores estudios de los tejidos articulares, con métodos avanzados de detección de cristales de BCP[127,129,130] en particular, para mejorar nuestro conocimiento de la repercusión clínica de estos cristales calcificados sobre la artrosis.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

PUNTOS CLAVE

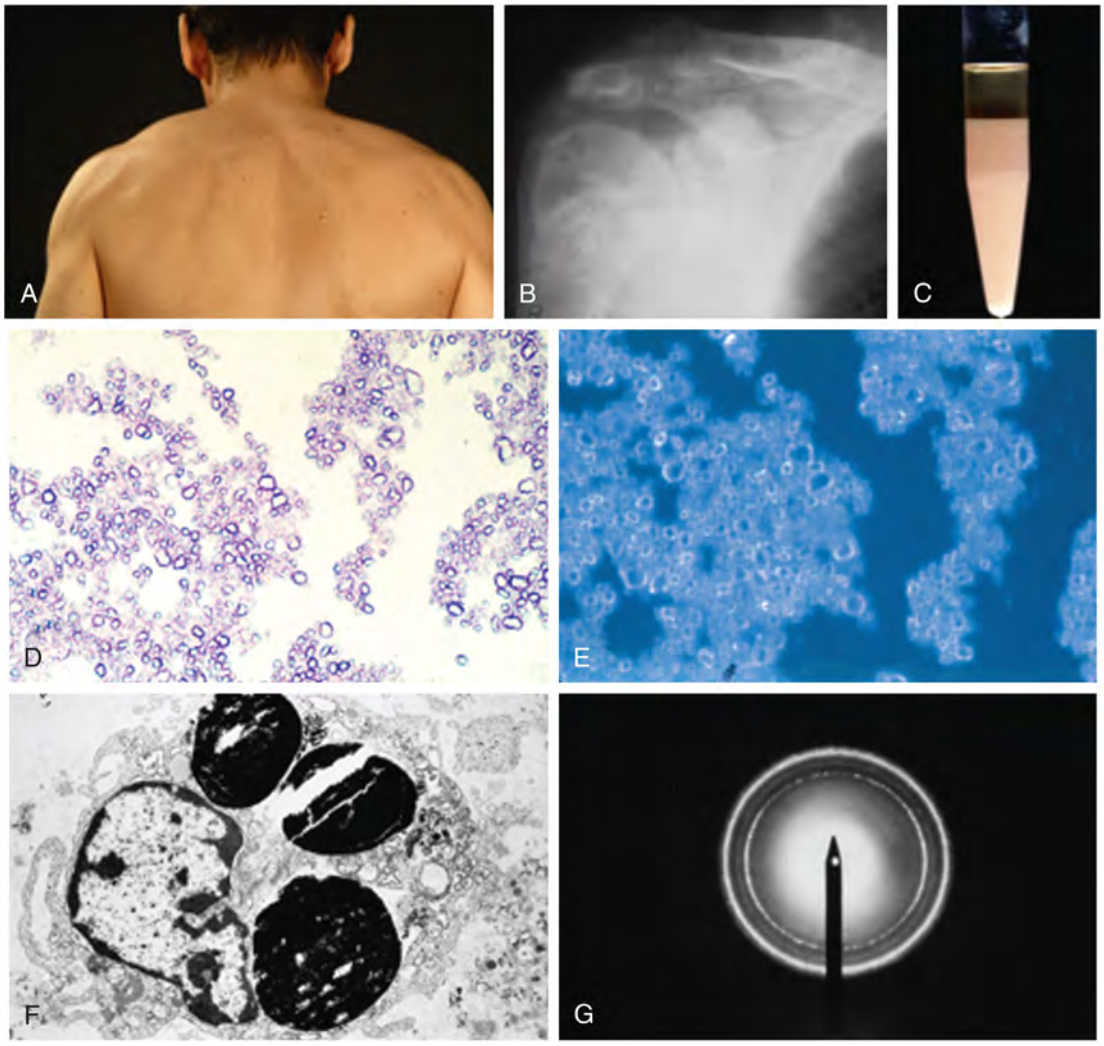
- La presencia de signos radiográficos de condrocalcinosis es frecuente en el anciano y no indica necesariamente que los problemas articulares sintomáticos del paciente sean el resultado de la ECPP, que es a menudo asintomática.
- El uso de microscopia con luz polarizada compensada es esencial para confirmar la presencia de cristales con birrefringencia positiva de CPP, aunque debe notarse que algunos cristales de CPP no son birrefringentes.
- La ecografía de alta resolución de la articulación afectada es un abordaje útil y, en la mayor parte de las localizaciones articulares, más sensible que la radiografía simple para el cribado de la ECPP.

Diagnóstico diferencial

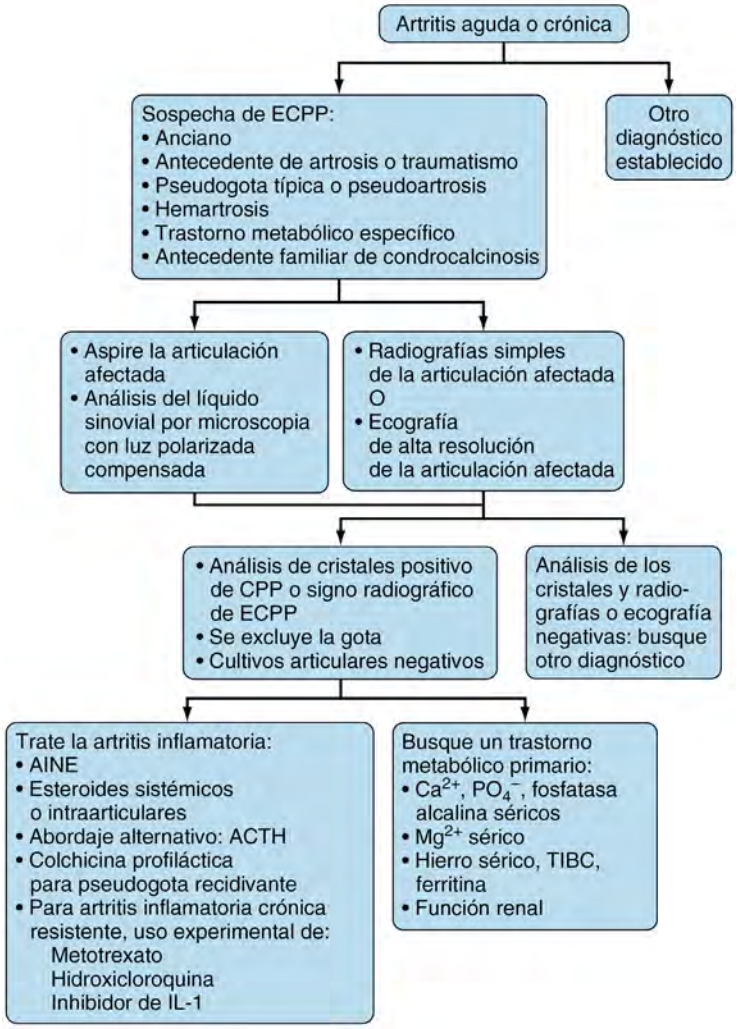
La ECPP puede imitar a otros trastornos diversos, y viceversa (v. tabla 102.3), lo que obliga a prestar atención al cumplimiento de los criterios EULAR[1] y de otros criterios diagnósticos de la ECPP (v. tabla 102.1), con un seguimiento cuidadoso de un algoritmo diagnóstico (fig. 102.8). Por el contrario, es importante notar que la presencia de signos radiográficos de condrocalcinosis es frecuente en el anciano y no indica necesariamente que el problema articular sintomático del paciente sea el resultado de la ECPP, que es a menudo asintomática.

La presencia demostrable de cristales de CPP en el líquido sinovial o en tejidos utilizando microscopia con luz polarizada compensada (como se expuso antes para diferenciar la gota de la pseudogota) es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 102.7** Bursitis calcificada del hombro asociada a cristales de hidroxiapatita en un paciente con una insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario. (A) Tumefacción en los tejidos blandos del hombro derecho causada por una bursitis subacromial calcificada en el hombro derecho en un hombre de mediana edad con antecedentes de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Obsérvese el contorno convexo del hombro derecho comparado con el del izquierdo. (B) Radiografía que muestra una calcificación extensa dentro del manguito de los rotadores y de la bolsa subacromial expandida rodeando la articulación del hombro derecho. Se aprecia de forma accidental la reabsorción del extremo distal de la clavícula compatible con el hiperparatiroidismo secundario de este paciente. (C) Líquido de la bolsa serosa subacromial del hombro derecho. Obsérvese el aspecto blanco lechoso, con sedimento de partículas calcáreas en el líquido tras la centrifugación compatible con una enfermedad por depósito de cristales. (D) Aspecto microscópico de los agregados de cristales de fosfato de calcio básico del líquido de la bolsa sin tinciones especiales. Las partículas son irregulares, pero tienen perfiles aproximadamente esféricos. (Sin tinción, aumento ×250.) (E) Aspecto del líquido de la bolsa serosa bajo microscopia con luz polarizada. Las partículas agregadas de cristales de fosfato de calcio básico muestran una birrefringencia en el borde, pero no una birrefringencia intrusiva, como se ve en la figura, lo que es relevante. (Sin tinción, aumento ×250.) (F) Microfotografía electrónica de un fagocito mononuclear procedente del líquido de la bolsa serosa que contenía agregados esféricos electrodensos fagocitados *(negro)* de cristales de hidroxiapatita de fosfato de calcio básico en tres fagolisosomas orientados en sentido vertical a la derecha del núcleo. Cientos de cristales de hidroxiapatita pequeños en forma de aguja se agrupan en cada uno de estos agregados densos. Para verlo en perspectiva, el tamaño del fagocito mononuclear es aproximadamente de 20 μm, y un cristal de hidroxiapatita (no agregado) tiene aproximadamente 0,04 × 0,01 × 0,01 μm de tamaño. (Microscopia electrónica de transmisión, aumento ×1.000.) (G) Patrón de difracción electrónica de agregados de cristales de hidroxiapatita. Los anillos de difracción son indicativos de un patrón de polvo (es decir, cristales pequeños). La posición de los anillos brillantes con espaciados d = 3,44 y 2,81 son característicos de la hidroxiapatita (apatita de calcio). (Por cortesía del Dr. Ken Pritzker, Mount Sinai Hospital Pathology Department, University of Toronto, Ontario, Canadá.)



● **Fig. 102.8** Algoritmo para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP). El algoritmo se expone con detalle en el texto. Las opciones terapéuticas están en línea con las recientemente avanzadas por la European League Against Rheumatism. *ACTH,* corticotropina; *AINE,* fármacos antiinflamatorios no esteroideos; *TIBC,* capacidad total de fijación de hierro. (Tomado de Guerne P-A, Terkeltaub R: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment. In Terkeltaub R, editor: *Gout and other crystal arthropathies,* Philadelphia, 2011, Elsevier.)

una prueba definitiva de ECPP[1]. Aunque débilmente birrefringente respecto a los cristales de urato y a menudo de forma romboidal, los cristales de CPP pueden tener forma cilíndrica y ser intracelulares, con lo que se parecen a los cristales de urato. Por ello es esencial usar la microscopia con luz polarizada compensada para confirmar la presencia de cristales de CPP con birrefringencia positiva, aunque debe notarse que algunos cristales de CPP no son birrefringentes[131]. Pese a todo, los reumatólogos, los residentes de reumatología y los técnicos de laboratorio son menos competentes para identificar correctamente los cristales de ECPP que para identificar los cristales de urato[132]. El aspecto y número de los cristales de CPP puede cambiar con su almacenamiento. Por tanto, los médicos deben examinar muestras relativamente frescas recogidas en viales sin quelantes del calcio ni anticoagulantes, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

La capacidad de la pseudogota de simular una artritis séptica (artritis pseudoséptica) y viceversa subraya la importancia diagnóstica que tiene la artrocentesis con el análisis adecuado de los cristales en el líquido sinovial y, en muchos casos, la exclusión concomitante de una infección articular. De forma significativa, los depósitos de cristales pueden estar «carcomidos por la acción enzimática» debido a la inflamación asociada a la infección articular. Por ello, la CPP (así como otros cristales) puede observarse fuera y dentro de las células en el líquido sinovial de una articulación infectada.

El diagnóstico de la ECPP en un paciente menor de 55 años, en particular si la ECPP es generalizada, debe llevar a considerar el diagnóstico diferencial de un trastorno metabólico primario o familiar (v. tabla 102.2). En el anciano, la presentación de la ECPP en forma de dolor difuso y fiebre de origen desconocido puede simular una infección, una polimialgia reumática y una AR. Es frecuente un falso factor reumatoide positivo en el anciano (≥30% positividad). Por ello, los pacientes con pseudoartritis reumatoide tienen a menudo factor reumatoide.

Consideraciones para el diagnóstico diferencial en el depósito de cristales de fosfato de calcio básico

Los cristales de BCP pueden detectarse como acumulaciones globulares que no son birrefringentes dentro de los leucocitos en algunos líquidos procedentes de algunas bolsas sinoviales y serosas (v. fig. 102.7), y las acumulaciones de cristales de BCP se tiñen con el pigmento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ligador de calcio alizarina rojo S con microscopia óptica. Los cristales de CPP también pueden detectarse usando alizarina rojo S, pero se tiñen de forma más débil que los cristales de BCP. La relativa escasez de osteofitos (también llamada *artritis degenerativa atrófica*) en las radiografías simples y los derrames glenohumerales considerables con abundante material cristalino de BCP en el líquido sinovial asociados a la MSS ayudan a distinguir la MSS de la artrosis primaria de la articulación glenohumeral (v. cap. 49). Sin embargo, a veces hay que considerar la artropatía neuropática destructiva del hombro debida a la siringomielia o el alcoholismo en el diagnóstico diferencial de la MSS (v. cap. 49). La artropatía por depósito de cristales de oxalato puede ser un diagnóstico diferencial importante con la artritis asociada a BCP y las calcificaciones periarticulares en la insuficiencia renal dependiente de la diálisis.

Radiografías simples

La artritis crónica en la ECPP tiene varias características clínicas y radiográficas simples que ayudan a diferenciarla de la artrosis. Entre estas características están la afectación de zonas infrecuentes para la artrosis primaria, como la muñeca, las articulaciones metacarpofalángicas, el codo o el hombro, así como calcificaciones radiográficas intensas puntiformes y lineales en los fibrocartílagos, los cartílagos articulares (hialinos) y las cápsulas articulares, especialmente si son simétricas y bilaterales[133] (v. figs. 102.5 y 102.6). Hay que señalar que las calcificaciones tenues o atípicas pueden deberse a calcificaciones vasculares relacionadas con BCP. Se ha considerado que el depósito no patológico de cristales de fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) ($CaHPO_4{\cdot}2H_2O$, relación calcio:fosfato de 1) (brushita) produce algunas calcificaciones atípicas, pero los cristales de brushita pueden surgir como un artefacto en la preparación ácida del tejido calcificado que se hace para los análisis anatomopatológicos.

Los depósitos de cristales de CPP aparecen a menudo como bandas lineales anchas o «trozos» lineales en cartílagos hialinos articulares y fibrocartílagos en las radiografías simples, mientras que la detección de depósitos de cristales de BCP en el cartílago articular requiere radiografías de alta resolución. Solo puede visualizarse un patrón de artritis degenerativa «atrófica» sin osteofitos y un engrosamiento óseo subcondral variable en las radiografías simples de artritis por BCP en el hombro y otras articulaciones grandes.

A los pacientes con artritis en los que la ECPP forma parte del diagnóstico diferencial se les hace primero el estudio de cribado mediante una radiografía simple. La rodilla es la zona más frecuente de condrocalcinosis radiográfica, pero el 42% de los casos de ECPP en un estudio no tenían ninguna afectación detectable en la rodilla en la radiografía simple[9]. Por ello es aconsejable el cribado específico de ciertas articulaciones en la ECPP, en lugar de usar las radiografías de la rodilla para intentar diagnosticar la ECPP de lugares diferentes a la rodilla. El diagnóstico de la ECPP en una articulación puede aconsejar buscarla en otros lugares con el fin de evaluar si la ECPP es monoarticular o forma parte de una enfermedad poliarticular. En esta circunstancia, es sustancial el rendimiento de la proyección anteroposterior de las dos rodillas, una proyección anteroposterior de la pelvis (para detectar la afectación de la sínfisis púbica) y proyecciones posteroanteriores de las dos manos que incluyan las dos muñecas.

Los depósitos calcificados pueden ser o no detectables mediante un estudio de cribado radiográfico en algunas áreas en la ECPP. En esta circunstancia, otros signos radiográficos distintos a la condrocalcinosis pueden señalar al diagnóstico correcto. Por ejemplo, las observaciones radiográficas que sugieren ECPP, a diferencia de una artrosis primaria, son el estrechamiento acentuado del espacio articular radiocarpiano o del femororrotuliano, especialmente si es aislado (como si la rótula «envolviera» al fémur), así como el ensanchamiento escafoides-semilunar y la erosión cortical femoral por encima de la rótula. La degeneración progresiva intensa de la rodilla con colapso óseo subcondral (microfracturas) y fragmentación con formación de cuerpos intraarticulares radiodensos es una característica de la ECPP que se manifiesta en forma de una articulación «pseudoneuropática».

La ECPP que afecta a las articulaciones metacarpofalángicas puede distinguirse de la AR en las radiografías por la cuadratura metacarpiana asociada a los osteofitos en forma de pico y la formación de quistes subcondrales. Las calcificaciones tendinosas (p. ej., de los tendones de Aquiles, del tríceps y del obturador) son una característica diagnóstica diferencial valiosa de la ECPP. La formación de osteofitos es más variable en la ECPP que en la artrosis. Está claro que las observaciones radiográficas a menudo no se correlacionan con las manifestaciones anatomopatológicas y clínicas en la ECPP.

TABLA 102.4 Criterios preliminares para el diagnóstico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP) por ecografía de alta resolución

Todos los depósitos de la ECPP son hiperecoicos y aparecen siguiendo uno de los siguientes patrones:
- Bandas hiperecoicas finas, paralelas a la superficie del cartílago hialino (observadas con frecuencia en la rodilla)
- Un patrón «punteado», compuesto de varios puntos hiperecoicos finos, más frecuentes en el cartílago fibroso y en los tendones
- Depósitos nodulares u ovales hiperecoicos homogéneos localizados en bolsas serosas y recesos articulares (con frecuencia móviles)

Las calcificaciones de los depósitos de cristales de la ECPP siempre tienen un aspecto brillante y crean una sombra posterior solo cuando tienen más de 10 mm. Por el contrario, las calcificaciones que presentan un aspecto hipoecoico con sombra posterior incluso en un estadio temprano (2-3 mm de diámetro) se consideran depósitos cristalinos de otra naturaleza, sobre todo por la enfermedad por depósito de cristales de fosfato de calcio básico

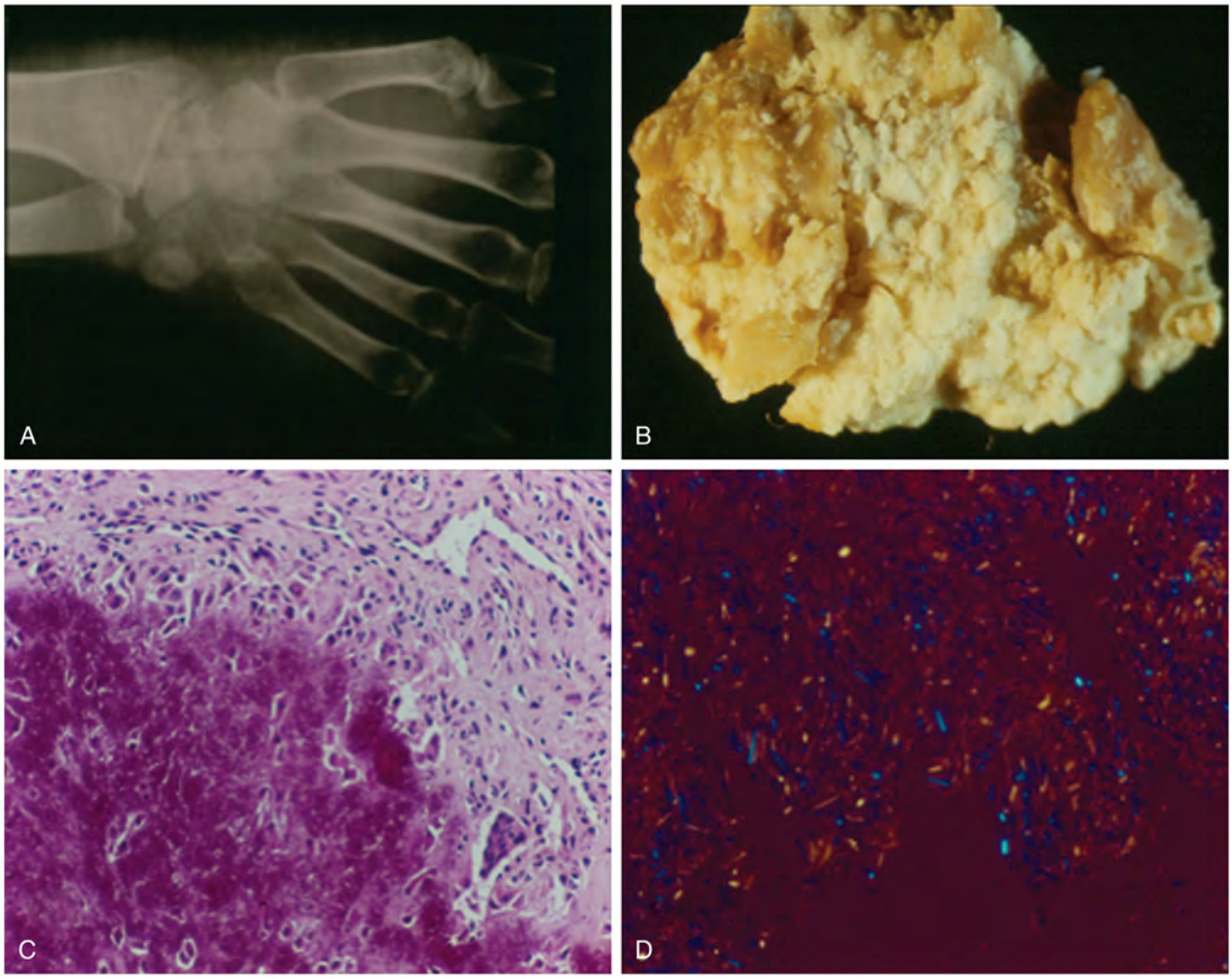
ECPP, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado.

Modificado de Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al: Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis* 64:638-640, 2005.

Ecografía de alta resolución y pruebas de imagen avanzadas

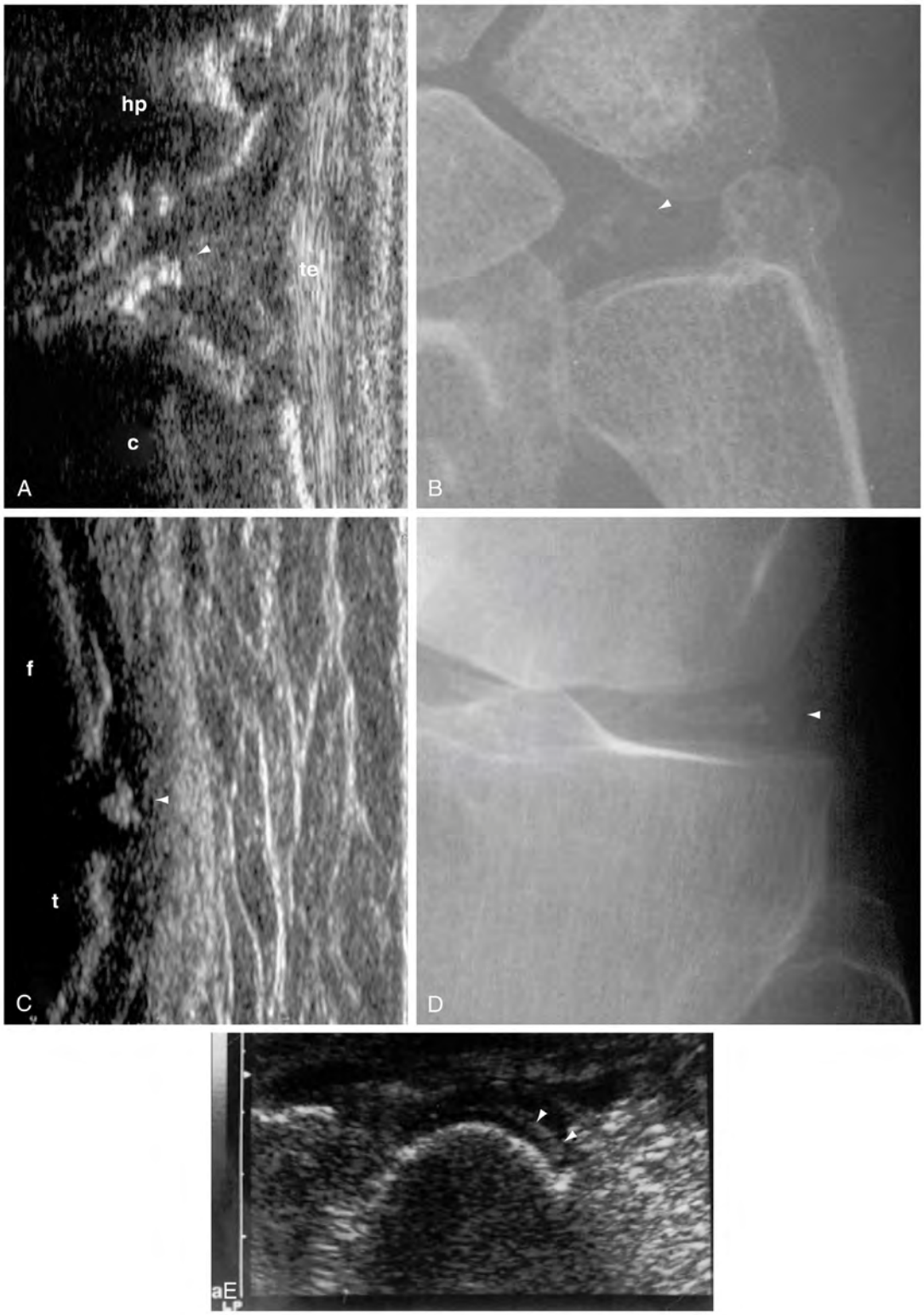
La ecografía de alta resolución puede detectar calcificaciones agregadas relacionadas con BCP fuera de los cartílagos articulares, incluido el manguito de los rotadores del hombro. Además, la ecografía detecta depósitos de cristales de CPP con una elevada sensibilidad dentro de cartílago articular, y en la fascia plantar, el tendón de Aquiles y otros tendones y articulaciones[134-143]. En la mayor parte de las localizaciones articulares estudiadas hasta la fecha, aunque no en todas, la ecografía tiene una mayor sensibilidad que la radiografía simple en la ECPP[135,138-147], pero todavía se deben mejorar y estandarizar los protocolos de estudio[148,149]. La ecografía de alta resolución tiene también una alta especificidad en la visualización de cristales de CPP, dado que las observaciones se correlacionan bien con los resultados positivos del análisis del líquido sinovial[135,138-143]. Los criterios preliminares propuestos para las calcificaciones de la ECPP mediante ecografía[144] se resumen en la tabla 102.4 y en la figura 102.9 (v. también e-fig. 102.4) e ilustran las características ecográficas de los depósitos de cristales de CPP.

La ecografía es rápida, barata, no usa radiación y además puede evaluar la inflamación articular y diagnósticos alternativos, y guiar la aspiración articular terapéutica en la ECPP. EULAR ha respaldado la ecografía como una modalidad útil en el diagnóstico de la ECPP[1]. Sin embargo, entre las limitaciones de la ecografía están la dificultad que supone visualizar



• **e-Fig. 102.4** Depósito tumoral de cristales de pirofosfato cálcico (CPP) dihidratado en la muñeca. (A) Radiografía de la muñeca que muestra una radiodensidad nodular. (B) Pseudotumor de ECPP. Masa nodular extirpada de la articulación de la muñeca, 4 × 2 × 2 cm. (C) Microfotografía que muestra depósitos de cristales rodeados de tejido conjuntivo con metaplasia cartilaginosa (hematoxilina y eosina, aumento original ×100). (D) Microscopia con luz polarizada compensada que muestra agregados de cristales de CPP. Los cristales individuales de CPP tienen formas cilíndrica y romboidea, y tienen una birrefringencia positiva. (Por cortesía del Dr. Ken Pritzker, Mount Sinai Hospital Pathology Department, University of Toronto, Ontario, Canadá.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **Fig. 102.9** Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP) detectado por ecografía de alta resolución o radiografía simple. (A y B) Fibrocartílago triangular de la muñeca. Estudio lateral longitudinal (A) y radiografía correspondiente de la muñeca (B) que muestran depósitos redondeados hiperecoicos dentro de la sustancia del fibrocartílago. (C y D) Calcificación de menisco de la rodilla tal y como aparece en la ecografía (C) y en la radiografía correspondiente (D). *Punta de flecha,* calcificación de fibrocartílago. La imagen A se obtuvo con Diasus, usando una sonda lineal de 8 a 16 MHz. La imagen C se obtuvo usando Logiq 9, usando una sonda 4D16L. (E) Manifestaciones ecográficas del depósito de cristales de CPP en el cartílago hialino en forma de banda lineal hiperecoica paralela al cóndilo femoral en una localización posterior *(puntas de flecha). c,* cúbito; *f,* fémur; *hp,* hueso piramidal; *t,* tibia; *te,* tendón extensor cubital del carpo. (D, tomado de Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E: «Crystal clear»—sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 36[3]:197-202, 2006; E, tomado de Foldes K: Knee chondrocalcinosis: an ultrasonographic study of the hyalin cartilage. *Clin Imaging* 26[3]:194-196, 2002.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

depósitos de cristales en los recesos profundos del espacio articular y la dependencia del operador. Necesitamos más estudios de validación en diferentes articulaciones y tejidos periarticulares antes de recomendar las prioridades relativas de la ecografía y la radiografía en el algoritmo diagnóstico de la ECPP. La ecografía parece particularmente específica en la detección del depósito de cristales de CPP en los fibrocartílagos (p. ej., fibrocartílago triangular de la muñeca) y en las zonas medias de los cartílagos articulares hialinos (v. fig. 102.9). Sin embargo, otras entesopatías distintas a la ECPP dan lugar también a la calcificación de los tendones y la fascia plantar, y aún no está claro el valor diagnóstico de la detección ecográfica de la calcificación en la fascia plantar y el tendón de Aquiles en la ECPP[150]. La ecografía en la ECPP está limitada por las variaciones en la sensibilidad de unas articulaciones a otras[138].

En la práctica clínica, la ecografía, sin un análisis del líquido sinovial en el diagnóstico diferencial de la artritis aguda, tiene el riesgo de pasar por alto otros trastornos, como la artritis infecciosa, que pueden superponerse a una ECPP o simular una artritis aguda por CPP[137]. Generalmente puede diferenciarse la gota de la ECPP, sobre todo debido a que en la gota se ven más contornos redundantes hiperecoicos («signo del doble contorno») en la superficie del cartílago hialino, mientras que la enfermedad por depósito de cristales de CPP suele visualizarse dentro de los cartílagos articulares hialinos o meniscales[136,137,144].

La TC de doble energía no se ha estudiado con mucho detalle en la detección de la ECPP, pero puede distinguir de manera específica los depósitos de cristales de urato de los cristales que contienen calcio[139,151]. El método mejorado de TC multiespectral[152,153] ofrece la posibilidad de incrementar la resolución de los cristales de ECPP y BCP y de distinguir estos cristales entre sí de una manera simultánea en las imágenes, aunque se debe validar este método en estudios clínicos. La RM no es un método fiable para detectar la ECPP debido a la falta de protones móviles en los cristales de CPP, y la RM sin contraste es menos sensible en la detección de la calcificación del fibrocartílago del menisco de la rodilla que en la de la calcificación del cartílago hialino[154].

Pruebas diagnósticas analíticas

La radiografía tradicional o la ecografía suelen ser el primer método para evaluar a los pacientes con sospecha de ECPP, pero una evaluación analítica completa del paciente recién diagnosticado con ECPP debe incluir las concentraciones séricas de calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, ferritina, hierro y capacidad total de fijación de hierro (v. fig. 102.8).

Pueden ser necesarias técnicas especializadas más allá de la tinción con alizarina rojo S, como la difracción por radiografía, la espectroscopia de Raman, la espectroscopia de infrarrojos transformada de Fourier, la microscopia de fuerza atómica o la microscopia electrónica de transmisión, que muestran acumulaciones densas de electrones de los cristales en forma de aguja con el fin de confirmar el depósito de cristales de BCP (v. fig. 102.7)[124].

La identificación espectroscópica de Raman de cristales de CPP (y de urato) parece un método fiable para realizar un diagnóstico en el mismo punto de asistencia de una artritis aguda por CPP y para diferenciarla de la gota aguda. En un estudio reciente, la espectroscopia de Raman y la microscopia con luz polarizada compensada coincidieron en el 89,7% de las muestras en cuanto al diagnóstico de la artritis aguda por CPP, y el coeficiente κ de acuerdo entre los dos métodos fue de 0,61 (IC del 95%: 0,42 a 0,81), inferior al coeficiente κ de 0,84 (IC del 95%: 0,75 a 0,94) en el diagnóstico de la gota aguda[155].

La artrosis primaria sintomática suele estar ligada a la ECPP secundaria, y una vez que se detectan cristales de CPP, los líquidos sinoviales de la artrosis continúan siendo compatibles con una ECPP[145]. La citocentrifugación aumenta la sensibilidad de la detección de los pocos cristales de CPP[156], lo que se ilustró en un estudio en el que aproximadamente el 75-78% de las muestras de líquido sinovial (de pacientes con gota y artrosis) tenían cristales de urato y CPP[157]. Cuando las muestras de líquido sinovial no son frescas (o se almacenan a 4 °C para su análisis posterior), los métodos de tinción de Gram y Diff-Quik para el análisis de los cristales en los líquidos sinoviales pueden proporcionar más información que la microscopia con luz polarizada compensada. La demostración de cristales de CPP en los tejidos articulares (v. fig. 102.3) puede ser difícil en las muestras teñidas con hematoxilina y eosina debido a que la acidez de las soluciones de hematoxilina promueve la descalcificación. Sin embargo, el efecto descalcificador de la hematoxilina puede reducirse limitando el periodo de tinción con hematoxilina de Mayer a 3 min. Los estudios con espectroscopia de Raman para el diagnóstico analítico estandarizado de los cristales de CPP, BCP y urato en el líquido articular ilustran en particular el posible desarrollo de un diagnóstico de la artropatía por cristales que consista en «apuntar y disparar»[158], lo que podría mejorar las inconsistencias actuales en el diagnóstico de la artropatía por cristales en muchos laboratorios médicos.

Tratamiento

PUNTOS CLAVE

El tratamiento de la ECPP implica el alivio y profilaxis de las crisis agudas de artritis, pero no está bien desarrollado para reducir las secuelas anatómicas crónicas y progresivas del depósito de cristales en la ECPP.

El abordaje terapéutico de la pseudogota es similar al de la gota aguda.

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

Se presenta un algoritmo terapéutico en la parte inferior de la figura 102.8 en consonancia con las guías EULAR[159]. Como en la gota (v. cap. 101), los abordajes terapéuticos de los pacientes con ECPP implican el tratamiento y profilaxis de las crisis agudas de artritis[159,160]. No se han obtenido tratamientos eficaces para reducir el depósito de cristales de CPP ni las secuelas anatómicas crónicas y progresivas del depósito de cristales de CPP en la ECPP idiopática ni en la familiar (tabla 102.5). Además, no está claro que el tratamiento adecuado de la hemocromatosis, el hiperparatiroidismo y la hipomagnesemia eviten o limiten el depósito de cristales de CPP y la inflamación y degeneración del cartílago asociadas, probablemente debido a que la capacidad de detectar la condrocalcinosis mediante radiografías suele ser indicativa de una enfermedad avanzada por depósito de cristales.

Los episodios de pseudogota responden generalmente a los esteroides intraarticulares[159], que constituyen la principal terapia de elección cuando está afectada una única articulación[1]. Se pueden emplear los AINE (incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2) en la pseudogota aguda, aunque se debe tener en cuenta que estos fármacos tienen un elevado riesgo de toxicidad en los ancianos, y a menudo actúan de forma más lenta que en la gota. Los glucocorticoides sistémicos o la corticotropina[159,161] suelen administrarse como se describe para la gota aguda (v. cap. 101), y parecen eficaces en la mayoría de los casos de pseudogota aguda. Sin embargo, la artritis de rebote tras la disminución de los glucocorticoides sistémicos en la ECPP podría estar mediada por la inducción por parte de estos fármacos del NLRP3 en el macrófago[162].

La respuesta a la colchicina es menos constante de lo que se suele ver en la gota aguda. Sin embargo, puede reducirse la frecuencia de episodios de pseudogota con una profilaxis de dosis bajas de colchicina, como en la artritis gotosa[159,160]. La naturaleza autolimitada de la mayoría de las crisis agudas de pseudogota en la rodilla puede a veces acelerarse con una sencilla artrocentesis y el drenaje del derrame articular, pero no disponemos en la actualidad de datos que apoyen medidas como la irrigación intermitente en la ECPP, al contrario que en la MSS[163,164].

Se ha señalado que la hidroxicloroquina[160] podría tener algún beneficio en los pacientes con ECPP poliarticular crónica resistente y para reducir las crisis de pseudogota, y podría mostrar los beneficios teóricos derivados de estabilizar los fagolisosomas para suprimir la

TABLA 102.5 Tratamientos de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP)

Beneficios demostrados

AINE o inhibidores de la COX-2
Corticoides intraarticulares
Corticoides sistémicos
ACTH
Profilaxis con dosis bajas de colchicina

Posibles beneficios ya observados en la clínica

Metotrexato para la inflamación crónica resistente y la pseudogota recidivante
Magnesio oral (para pacientes con hipomagnesemia)

Beneficios teóricos

Hidroxicloroquina para la inflamación crónica resistente
Fosfocitrato
Antagonistas de caspasa 1 o IL-1 para la inflamación inducida por la ECPP
Antagonistas de TLR2 para artropatía degenerativa asociada a la ECPP
Complementos orales de calcio para suprimir las concentraciones de PTH
Bloqueo de canal de aniones ANKH (probenecid)
Inhibición de ENPP1
Inhibición de TG2
Polifosfatos
Promoción de la disolución de cristales mediante fosfatasa alcalina o poliaminas

ACTH, corticotropina; *AINE*, antiinflamatorios no esteroideos; *COX-2*, ciclooxigenasa 2; *ENPP1*, ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1; *PTH*, hormona paratiroidea; *TG2*, transglutaminasa 2; *TLR2*, receptor de tipo Toll 2.

activación del inflamasoma NLRP3 en respuesta a la captación de cristales[165]. El metotrexato se ha revelado prometedor en los pacientes con ECPP poliarticular crónica resistente para la reducción de las crisis de pseudogota, si bien en un estudio exploratorio limitado a cinco pacientes consecutivos, y usando como controles a los mismos pacientes antes de recibir metotrexato[166]. Aunque el metotrexato no parece eficaz en algunos pacientes con artritis inflamatoria crónica por depósito de CPP, está claro que no se ha estudiado adecuadamente hasta la fecha[167]. Los antagonistas de la IL-1 (p. ej., con un uso fuera de indicación de la anakinra) han tenido un éxito anecdótico[168,169]. Se han realizado evaluaciones anecdóticas del tratamiento anti-TNF en dos pacientes con un fenotipo combinado poco habitual de artritis por depósito de CPP con inflamación de articulaciones periféricas e hiperostosis esquelética difusa[170]. Sin embargo, se ha producido pseudogota incidente durante el tratamiento con inhibidores del TNF en la artritis por depósito de CPP convencional[171]. En conjunto, en este momento no hay pruebas suficientes para usar hidroxicloroquina, metotrexato ni antagonistas de la IL-1 en la inflamación resistente en la artritis inflamatoria por depósito de cristales de CPP, y no se puede recomendar el tratamiento anti-TNF.

Solo pruebas limitadas sugieren que los pacientes con artrosis y calcificación del cartílago respondan a la irrigación artroscópica y a las dosis bajas diarias de colchicina; necesitamos más pruebas. Actualmente tampoco hay pruebas que apoyen el desbridamiento artroscópico como modalidad terapéutica de la enfermedad por depósito de cristales de CPP. Hay pruebas insuficientes de los efectos beneficiosos del tratamiento intraarticular con hialuronano en la ECPP de la rodilla, y los riesgos de precipitar una pseudogota parecen significativos con esta modalidad terapéutica.

TABLA 102.6 Tratamiento del depósito articular y periarticular de cristales de fosfato de calcio básico (BCP)

Beneficios demostrados

AINE o inhibidores de la COX-2
Inyección local de corticoides
Irrigación local
Ultrasonidos terapéuticos de alta frecuencia para degradar los depósitos de cristales de BCP

Beneficios teóricos

Fosfocitrato
Moduladores de ANKH o ENPP1

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; *COX-2*, ciclooxigenasa 2; *ENPP1*, ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1.

Artropatías por cristales de fosfato de calcio básico

Los AINE y la inyección local de glucocorticoides (tabla 102.6) son opciones terapéuticas eficaces de la tendinitis y la bursitis subacromial calcificadas asociadas a los cristales de BCP (v. cap. 49). La inflamación asociada a cristales de BCP del manguito de los rotadores y de la bolsa serosa subacromial del hombro puede tratarse con éxito usando la aspiración con aguja, la irrigación y las inyecciones de esteroides. Las técnicas guiadas con ecografía, que promueven la reabsorción de las calcificaciones del manguito de los rotadores y de la bolsa serosa, podrían potenciar el éxito de tales métodos[160]. La irrigación intermitente puede ser beneficiosa para los síntomas y la función en la MSS[160].

Perspectivas terapéuticas futuras

Medidas sencillas, como la prevención y la detección de la hipomagnesemia y del hiperparatiroidismo oculto, merecen un estudio prolongado a nivel poblacional. Las posibilidades de obtener tratamientos para las artropatías asociadas a los cristales de ECPP y BCP basados en nuevas dianas moleculares han aumentado gracias a la identificación de ANKH y ENPP1 como mediadores moleculares específicos de la calcificación del cartílago[7]. Resulta intrigante que el inhibidor no selectivo del transporte de aniones probenecid suprima los aumentos inducidos por *ANKH* y TGF-β del PP_i extracelular en el laboratorio[45]. La prevención del depósito de cristales de CPP por polifosfatos o la promoción de la disolución de la ECPP mediante fosfatasa alcalina de liberación retardada y poliaminas promotoras de la activación de la pirofosfatasa podrían constituir abordajes terapéuticos alternativos[172]. Sin embargo, la disolución incompleta de cristales de CPP mediante el lavado intraarticular de los pacientes con condrocalcinosis de las rodillas con EDTA disódico e iones magnesio fue en el pasado un fracaso terapéutico, ya que se eliminaban cantidades insignificantes de cristales de CPP y se producían crisis de pseudogota tras el lavado mediadas por el desprendimiento de cristales en todos los pacientes.

El análogo de PP_i fosfocitrato, un compuesto natural en las mitocondrias de los mamíferos y en la vía urinaria, es un inhibidor potente de la formación de cristales de BCP[173]. El fosfocitrato inhibe la calcificación del cartílago inducida por el óxido nítrico y además inhibe la estimulación celular por cristales de HA y ECPP, incluida la inducción de MMP-3 en los fibroblastos. El tratamiento sistémico con fosfocitrato suprime la osificación anquilosante en la anquilosis progresiva de ratones *ank/ank*. Además, un análogo del fosfocitrato (CaNaPC) redujo el abundante depósito meniscal de HA y la progresión continua de la artrosis en el modelo de cobaya de Hartley de artrosis espontánea de rodilla[174]. El tratamiento con CaNaPC no ejerció efectos terapéuticos en un modelo de hemimenis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cectomía de rodilla de artrosis de conejo en el que no había calcificaciones intraarticulares[174]. Tales resultados sugieren que el fosfocitrato actúa sobre mecanismos mediados por la calcificación de la alteración de la regulación de la biomecánica articular y de la degeneración del cartílago sin ejercer efectos protectores inespecíficos sobre él. Sería interesante un desarrollo clínico adicional del fosfocitrato, pero se ha reducido en parte por su baja biodisponibilidad, aunque se administre por vía parenteral[173].

El uso de bisfosfonatos como análogos de PP_i puede ser beneficioso en algunos casos de calcificación de tejidos blandos por HA. Finalmente, los papeles identificados del TLR2 en la respuesta del condrocito a los cristales de CPP[85], del TLR4 en las respuestas inflamatorias inducidas por cristales de hidroxiapatita[175] y de la activación de la caspasa 1 mediada por el inflamasoma NLRP3 y el procesamiento de la IL-1β en la inflamación inducida por cristales de CPP y BCP[83,87] sugieren que ciertos mediadores de la inmunidad innata, como el TLR2, el TLR4, la caspasa 1 y la IL-1β, podrían ser dianas terapéuticas en las formas humanas de ECPP e inflamación y destrucción del tejido conjuntivo inducidas por cristales de hidroxiapatita.

Evolución

PUNTOS CLAVE

- No está claro si la presencia de cristales de CPP o de BCP en la artrosis primaria de la rodilla interviene de forma neta en la progresión de la enfermedad y en una mayor frecuencia de artroplastias de rodilla, a pesar del hecho de que se encuentran con frecuencia cristales de CPP y de BCP en los tejidos de rodillas con artrosis en el momento de la artroplastia total.
- No hay una clara correlación entre la extensión de la calcificación y la progresión de la artropatía primaria por ECPP.
- La evolución de la artroplastia total de rodilla no parece verse alterada de forma significativa por una ECPP previa.

Se ha visto que las puntuaciones radiográficas medias se correlacionan directamente con la presencia de cristales con calcio en la artrosis de los pacientes en el momento de llevar a cabo una artroplastia total[104]. Sin embargo, la enfermedad degenerativa del cartílago asociada a la ECPP esporádica podría ser menos destructiva de lo observado en la artrosis primaria. Por ejemplo, el análisis prospectivo limitado de la rodilla en la ECPP ha sugerido que el empeoramiento radiográfico de la artritis degenerativa es lento. Se observan de forma característica cambios en la extensión radiográfica de la condrocalcinosis con el tiempo, pero no hay una clara correlación entre la extensión de la calcificación y la progresión de la artropatía de la ECPP.

En el Boston OA Knee Study (BOKS) y en el Health, Aging, y Body Composition (Health ABC) Study[176] se evaluó de forma prospectiva y longitudinal la relación entre la condrocalcinosis y la progresión de la artrosis de la rodilla usando RM. En el BOKS, las rodillas con condrocalcinosis tenían un menor riesgo de perder el cartílago que las rodillas sin condrocalcinosis, y no hubo diferencias en el riesgo en el Health ABC. La estratificación en función de la presencia de meniscos de la rodilla intactos o dañados produjo resultados comparables dentro de cada cohorte. En un estudio tailandés se identificó la ECPP por medios radiográficos o análisis del líquido sinovial en el 52,9% de 102 pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla[177]. Los pacientes con y sin ECPP no difirieron en sus dificultades para llevar a cabo las actividades de la vida diaria ni en el tratamiento, y los que tenían ECPP no se sometieron a una artroplastia de rodilla a una edad menor que los que no la tenían. El resultado de la artroplastia total de rodilla tampoco parece verse significativamente alterado por una ECPP preexistente[178], a no ser que haya una sinovitis intensa[179].

En el marco de la artrosis, los procesos que conducen a la calcificación de la matriz del cartílago por los cristales de CPP y de BCP parecen ser biomarcadores del envejecimiento y de las consecuencias secundarias de la afectación avanzada del cartílago. El papel neto de los cristales de CPP y de BCP en la sinovitis y los procesos procatabólicos del condrocito siguen sin estar claros en la progresión de la artrosis primaria. Además, la reparación desregulada de la matriz del cartílago que genera ECPP secundaria en la artrosis primaria y zonas debilitadas en la superficie del cartílago articular[180] podría ser un biomarcador de procesos que reducen el fracaso tisular en el cartílago, al menos en algunos pacientes.

Conclusión

La ECPP es particularmente frecuente en la edad avanzada, y también está ligada a la artrosis y a la degeneración de la matriz del cartílago, y a anomalías en la diferenciación del condrocito y del metabolismo de PP_i, algunos de los cuales son hereditarios a través de la alteración en la regulación de ANKH. El depósito de cristales de BCP en el cartílago articular está muy ligado a la artrosis. Las respuestas inflamatorias a los cristales de CPP y de BCP están mediadas por la activación del inflamasoma NLRP3 y la liberación de IL-1β. La ECPP puede simular múltiples trastornos, como la gota, la artritis infecciosa, la artrosis primaria, la AR y la polimialgia reumática. La ECPP de C1-C2 de la columna cervical es frecuente, y puede ser inflamatoria (síndrome de la apófisis odontoides coronada y pseudomeningitis) y causar compresión medular. Los principales abordajes diagnósticos de la ECPP comprenden la radiografía simple y la ecografía de alta resolución, además de la prueba de referencia del análisis de los cristales del líquido sinovial con microscopia con luz polarizada compensada. La ecografía generalmente es más sensible que la radiografía simple para la ECPP. El tratamiento de la artritis aguda de la ECPP puede emplear algunos fármacos y estrategias similares a los utilizados en la gota, pero la inyección intraarticular de esteroides es un método importante para la sinovitis por ECPP de una única articulación grande tras haber excluido infección articular. Aún no se ha obtenido ningún tratamiento para prevenir el depósito de cristales de CPP. A pesar del hecho de que se encuentran con frecuencia cristales de CPP y de BCP en el cartílago y el líquido articular en la artrosis avanzada, seguimos sin conocer los papeles de los cristales de CPP y BCP en los síntomas y la progresión de la enfermedad en la artrosis primaria.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis, *Ann Rheum Dis* 70(4):563-570, 2011.
2. Richette P, Bardin T, Doherty M: An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *Rheumatology (Oxford)* 48:711-715, 2009.
3. Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al: UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte, *Ann Rheum Dis* 62:513-518, 2003.
4. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, et al: Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study, *Clin Exp Rheumatol* 27:981-984, 2009.
5. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al: Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study, *Clin Exp Rheumatol* 23(6):819-828, 2005.
6. Abhishek A: Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings, *Curr Opin Rheumatol* 28(2):133-139, 2016.
8. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz RA, et al: Self-reported knee malalignment in early adult life as an independent risk for knee chondrocalcinosis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(11):1550-1557, 2011.

9. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al: Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement, *Arthritis Res Ther* 14(5):R205, 2012 [Epub ahead of print].
10. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al: Evidence of a systemic predisposition to chondrocalcinosis and association between chondrocalcinosis and osteoarthritis at distant joints: a cross-sectional study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(7):1052-1058, 2013.
12. Zhang Y, Terkeltaub R, Nevitt M, et al: Lower prevalence of chondrocalcinosis in chinese subjects in beijing than in white subjects in the united states: the beijing osteoarthritis study, *Arthritis Rheum* 54:3508-3512, 2006.
13. Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, et al: Risk factors for pseudogout in the general population, *Rheumatology (Oxford)* 51(11):2070-2074, 2012.
15. Abhishek A, Doherty M: Pathophysiology of articular chondrocalcinosis–role of ANKH, *Nat Rev Rheumatol* 7(2):96-104, 2011.
17. Pendleton A, Johnson MD, Hughes A, et al: Mutations in ANKH cause chondrocalcinosis, *Am J Hum Genet* 71:933-940, 2002.
18. Williams JC, Zhang Y, Timms A, et al: Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH, *Am J Hum Genet* 71:985-991, 2002.
19. Zhang Y, Johnson K, Russell RG, et al: Association of sporadic chondrocalcinosis with a -4-basepair G-to-A transition in the 5′-untranslated region of ANKH that promotes enhanced expression of ANKH protein and excess generation of extracellular inorganic pyrophosphate, *Arthritis Rheum* 52:1110-1117, 2005.
20. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al: The association between ANKH promoter polymorphism and chondrocalcinosis is independent of age and osteoarthritis: results of a case-control study, *Arthritis Res Ther* 16(1):R25, 2014.
22. Pons-Estel BA, Gimenez C, Sacnun M, et al: Familial osteoarthritis and Milwaukee shoulder associated with calcium pyrophosphate and apatite crystal deposition, *J Rheumatol* 27:471-480, 2000.
23. Bruges-Armas J, Couto AR, Timms A, et al: Ectopic calcification among families in the Azores: clinical and radiologic manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and chondrocalcinosis, *Arthritis Rheum* 54:1340-1349, 2006.
24. Terkeltaub R: Inorganic pyrophosphate (PPi) generation and disposition in pathophysiology, *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C1-C11, 2001.
31. Johnson K, Terkeltaub R: Upregulated ank expression in osteoarthritis can promote both chondrocyte MMP-13 expression and calcification via chondrocyte extracellular PPi excess, *Osteoarthritis Cartil* 12:321-335, 2004.
33. Cailotto F, Reboul P, Sebillaud S, et al: Calcium input potentiates the transforming growth factor (TGF)-beta1-dependent signaling to promote the export of inorganic pyrophosphate by articular chondrocyte, *J Biol Chem* 286(22):19215-19228, 2011.
49. Rosenthal AK, Gohr CM, Mitton-Fitzgerald E, et al: The progressive ankylosis gene product ANK regulates extracellular ATP levels in primary articular chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 15(5):R154, 2013.
53. Cailotto F, Sebillaud S, Netter P, et al: The inorganic pyrophosphate transporter ANK preserves the differentiated phenotype of articular chondrocyte, *J Biol Chem* 285(14):10572-10582, 2010.
58. Zaka R, Williams CJ: Genetics of chondrocalcinosis, *Osteoarthritis Cartilage* 13:745-750, 2005.
71. Fuerst M, Niggemeyer O, Lammers L, et al: Articular cartilage mineralization in osteoarthritis of the hip, *BMC Musculoskelet Disord* 10:166, 2009.
72. Fuerst M, Lammers L, Schafer F, et al: Investigation of calcium crystals in OA knees, *Rheumatol Int* 30(5):623-631, 2010.
73. Nguyen C, Ea HK, Thiaudiere D, et al: Calcifications in human osteoarthritic articular cartilage: ex vivo assessment of calcium compounds using XANES spectroscopy, *J Synchrotron Radiat* 18(Pt 3):475-480, 2011.
83. Pazár B, Ea HK, Narayan S, et al: Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1β secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro, *J Immunol* 186(4):2495-2502, 2011.
84. Narayan S, Pazar B, Ea HK, et al: Octacalcium phosphate crystals induce inflammation in vivo through interleukin-1 but independent of the NLRP3 inflammasome in mice, *Arthritis Rheum* 63:422-433, 2011.
85. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, et al: TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation, *J Immunol* 174:5016-5023, 2005.
86. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440:237-241, 2006.
87. Jin C, Frayssinet P, Pelker R, et al: NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(36):14867-14872, 2011.
90. Pang L, Hayes CP, Buac K, et al: Pseudogout-associated inflammatory calcium pyrophosphate dihydrate microcrystals induce formation of neutrophil extracellular traps, *J Immunol* 190(12):6488-6500, 2013.
91. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20(5):511-517, 2014.
111. Lahmer T, Ingerl D, Heemann U, et al: If the knee hurts, don't forget the spine! *J Clin Neurosci* 18(3):424-425, 2011.
112. Odate S, Shikata J, Fujibayashi S, et al: Progressive thoracic myelopathy caused by spinal calcium pyrophosphate crystal deposition because of proximal junctional vertebral compression fracture after lumbopelvic fusion. 18, *Eur Spine J* 21(12):2436-2442, 2012.
113. Sekijima Y, Yoshida T, Ikeda S: CPPD crystal deposition disease of the cervical spine: a common cause of acute neck pain encountered in the neurology department, *J Neurol Sci* 296(1–2):79-82, 2010.
135. Gutierrez M1, Di Geso L, Salaffi F, et al: Ultrasound detection of cartilage calcification at knee level in calcium pyrophosphate deposition disease, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(1):69-73, 2014.
136. Filippou G, Filippucci E, Tardella M, et al: Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study, *Ann Rheum Dis* 72(11):1836-1839, 2013.
137. Lamers-Karnebeek FB, Van Riel PL, Jansen TL: Additive value for ultrasonographic signal in a screening algorithm for patients presenting with acute mono-/oligoarthritis in whom gout is suspected, *Clin Rheumatol* 33(4):555-559, 2014.
139. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, et al: Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis*, 2014 [Epub ahead of print].
144. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al: Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed, *Ann Rheum Dis* 64:638-640, 2005.
158. Li B, Yang S, Akkus O: A customized Raman system for point-of-care detection of arthropathic crystals in the synovial fluid, *Analyst* 139(4):823-830, 2014.
159. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al: EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management, *Ann Rheum Dis* 70:571-575, 2011.
160. Rosenthal AK, Ryan L: Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 40(2):343-356, 2014.
166. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, et al: Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis, *Arthritis Rheum* 56:688-692, 2007.
177. Viriyavejkul P, Wilairatana V, Tanavalee A, et al: Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartil* 13:232-235, 2006.

Páginas web

Wellcome Trust Centre for Human Genetics: www.well.ox.ac.uk.

Teaching resource page for radiographic images of BCP and CPPD arthropathies: www.orthopaedicweblinks.com/Teaching_Resources/Radiology/more3.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al: European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis, *Ann Rheum Dis* 70(4):563-570, 2011.
2. Richette P, Bardin T, Doherty M: An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *Rheumatology (Oxford)* 48:711-715, 2009.
3. Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al: UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte, *Ann Rheum Dis* 62:513-518, 2003.
4. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, et al: Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study, *Clin Exp Rheumatol* 27:981-984, 2009.
5. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al: Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study, *Clin Exp Rheumatol* 23(6):819-828, 2005.
6. Abhishek A: Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings, *Curr Opin Rheumatol* 28(2):133-139, 2016.
7. Abhishek A, Neogi T, Choi H, et al: Unmet needs and the path forward in joint disease associated with calcium pyrophosphate crystal deposition, *Arthritis Rheumatol*, 2018.
8. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz RA, et al: Self-reported knee malalignment in early adult life as an independent risk for knee chondrocalcinosis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(11):1550-1557, 2011.
9. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al: Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement, *Arthritis Res Ther* 14(5):R205, 2012 [Epub ahead of print].
10. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al: Evidence of a systemic predisposition to chondrocalcinosis and association between chondrocalcinosis and osteoarthritis at distant joints: a cross-sectional study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65(7):1052-1058, 2013.
11. Abhishek A, Doherty M: Update on calcium pyrophosphate deposition, *Clin Exp Rheumatol* 34(4 Suppl 98):32-38, 2016.
12. Zhang Y, Terkeltaub R, Nevitt M, et al: Lower prevalence of chondrocalcinosis in Chinese subjects in Beijing than in white subjects in the United States: the Beijing osteoarthritis study, *Arthritis Rheum* 54:3508-3512, 2006.
13. Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, et al: Risk factors for pseudogout in the general population, *Rheumatology (Oxford)* 51(11):2070-2074, 2012.
14. Abhishek A: Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings, *Curr Opin Rheumatol* 28:133-139, 2016.
15. Abhishek A, Doherty M: Pathophysiology of articular chondrocalcinosis–role of ANKH, *Nat Rev Rheumatol* 7(2):96-104, 2011.
16. Williams CJ: The role of ANKH in pathologic mineralization of cartilage, *Curr Opin Rheumatol* 28(2):145-151, 2016.
17. Pendleton A, Johnson MD, Hughes A, et al: Mutations in ANKH cause chondrocalcinosis, *Am J Hum Genet* 71:933-940, 2002.
18. Williams JC, Zhang Y, Timms A, et al: Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH, *Am J Hum Genet* 71:985-991, 2002.
19. Zhang Y, Johnson K, Russell RG, et al: Association of sporadic chondrocalcinosis with a -4-basepair G-to-A transition in the 5′-untranslated region of ANKH that promotes enhanced expression of ANKH protein and excess generation of extracellular inorganic pyrophosphate, *Arthritis Rheum* 52:1110-1117, 2005.
20. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, et al: The association between ANKH promoter polymorphism and chondrocalcinosis is independent of age and osteoarthritis: results of a case-control study, *Arthritis Res Ther* 16(1):R25, 2014.
21. Williams CJ, Qazi U, Bernstein M, et al: Mutations in osteoprotegerin account for the CCAL1 locus in calcium pyrophosphatedeposition disease, *Osteoarthritis Cartilage* 26(6):797-806, 2018.
22. Pons-Estel BA, Gimenez C, Sacnun M, et al: Familial osteoarthritis and Milwaukee shoulder associated with calcium pyrophosphate and apatite crystal deposition, *J Rheumatol* 27:471-480, 2000.
23. Bruges-Armas J, Couto AR, Timms A, et al: Ectopic calcification among families in the Azores: clinical and radiologic manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and chondrocalcinosis, *Arthritis Rheum* 54:1340-1349, 2006.
24. Terkeltaub R: Inorganic pyrophosphate (PPi) generation and disposition in pathophysiology, *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C1-C11, 2001.
25. Jubeck B, Gohr C, Fahey M, et al: Promotion of articular cartilage matrix vesicle mineralization by type I collagen, *Arthritis Rheum* 58:2809-2817, 2008.
26. Bottini M, Mebarek S, Anderson KL, et al: Matrix vesicles from chondrocytes and osteoblasts: Their biogenesis, properties, functions and biomimetic models, *Biochim Biophys Acta* 1862(3):532-546, 2018.
27. Johnson K, Goding J, van Etten D, et al: Linked deficiencies in extracellular inorganic pyrophosphate and osteopontin expression mediate pathologic calcification in PC-1 null mice, *Am J Bone Min Res* 18:994-1004, 2003.
28. Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, et al: Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:9445-9449, 2002.
29. Wang D, Canaff L, Davidson D, et al: Alterations in the sensing and transport of phosphate and calcium by differentiating chondrocytes, *J Biol Chem* 276:33995-34005, 2001.
30. Burton DW, Foster M, Johnson KA, et al: Chondrocyte calcium-sensing receptor expression is up-regulated in early guinea pig knee osteoarthritis and modulates PTHrP, MMP-13, and TIMP-3 expression, *Osteoarthritis Cartil* 13:395-404, 2005.
31. Johnson K, Terkeltaub R: Upregulated ank expression in osteoarthritis can promote both chondrocyte MMP-13 expression and calcification via chondrocyte extracellular PPi excess, *Osteoarthritis Cartil* 12:321-335, 2004.
32. Johnson K, Pritzker K, Goding J, et al: The nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase (NTPPPH) isozyme PC-1 directly promotes cartilage calcification through chondrocyte apoptosis and increased calcium precipitation by mineralizing vesicles, *J Rheumatol* 28:2681-2691, 2001.
33. Cailotto F, Reboul P, Sebillaud S, et al: Calcium input potentiates the transforming growth factor (TGF)-beta1-dependent signaling to promote the export of inorganic pyrophosphate by articular chondrocyte, *J Biol Chem* 286(22):19215-19228, 2011.
34. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz RA, et al: Does chondrocalcinosis associate with a distinct radiographic phenotype of osteoarthritis in knees and hips? A case-control study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:211-216, 2016.
35. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, et al: Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification, *Nat Genet* 34:379-381, 2003.
36. Johnson K, Hashimoto S, Lotz M, et al: Up-regulated expression of the phosphodiesterase nucleotide pyrophosphatase family member PC-1 is a marker and pathogenic factor for knee meniscal cartilage matrix calcification, *Arthritis Rheum* 44:1071-1081, 2001.
37. Terkeltaub R: Physiologic and pathologic functions of the NPP nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family focusing on NPP1 in calcification, *Purinergic Signal* 2:371-377, 2006.
38. Millán JL: The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization, *Calcif Tissue Int* 93(4):299-306, 2013.
39. Lomashvili KA, Narisawa S, Millan JL, et al: Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate, *Kidney Int* 85(6):1351-1356, 2014.
40. Pattrick M, Hamilton E, Hornby J, et al: Synovial fluid pyrophosphate and nucleoside triphosphate pyrophosphatase: comparison between normal and diseased and between inflamed and non-inflamed joints, *Ann Rheum Dis* 50:214-218, 1991.
41. Bertrand J, Nitschke Y, Fuerst M, et al: Decreased levels of nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 are associated with cartilage

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

calcification in osteoarthritis and trigger osteoarthritic changes in mice, *Ann Rheum Dis* 79:1249-1253, 2012.
42. Nguyen C, Bazin D, Daudon M, et al: Revisiting spatial distribution and biochemical composition of calcium-containing crystals in human osteoarthritic articular cartilage, *Arthritis Res Ther* 15:R103, 2013.
43. Johnson K, Pritzker K, Goding J, et al: The nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase (NTPPPH) isozyme PC-1 directly promotes cartilage calcification through chondrocyte apoptosis and increased calcium precipitation by mineralizing vesicles, *J Rheumatol* 28:2681-2691, 2001.
44. Johnson K, Vaingankar S, Chen Y, et al: Differential mechanisms of inorganic pyrophosphate production by plasma cell membrane glycoprotein-1 and B10 in chondrocytes, *Arthritis Rheum* 42:1986-1997, 1999.
45. Ho A, Johnson M, Kingsley DM: Role of the mouse ank gene in tissue calcification and arthritis, *Science* 289:265-270, 2000.
46. Zaka R, Stokes D, Dion AS, et al: P5L mutation in Ank results in an increase in extracellular PPi during proliferation and non-mineralizing hypertrophy in stably transduced ATDC5 cells, *Arthritis Res Ther* 8:R164, 2006.
47. Williams CJ, Pendleton A, Bonavita G, et al: Mutations in the amino terminus of ANKH in two US families with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *Arthritis Rheum* 48:2627-2631, 2003.
48. Gurley KA, Reimer RJ, Kingsley DM: Biochemical and genetic analysis of ANK in arthritis and bone disease, *Am J Hum Genet* 79:1017-1029, 2006.
49. Rosenthal AK, Gohr CM, Mitton-Fitzgerald E, et al: The progressive ankylosis gene product ANK regulates extracellular ATP levels in primary articular chondrocytes, *Arthritis Res Ther* 15(5):R154, 2013.
50. Wang J, Tsui HW, Beier F, et al: The CPPDD-associated ANKH M48T mutation interrupts the interaction of ANKH with the sodium/phosphate cotransporter PiT-1, *J Rheumatol* 36:1265-1272, 2009.
51. Uzuki M, Sawai T, Ryan LM, et al: Upregulation of ANK protein expression in joint tissue in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *J Rheumatol* 41(1):65-74, 2014.
52. Zaka R, Dion AS, Kusnierz A, et al: Oxygen tension regulates the expression of ANK (progressive ankylosis) in an HIF-1-dependent manner in growth plate chondrocytes, *J Bone Miner Res* 24:1869-1878, 2009.
53. Cailotto F, Sebillaud S, Netter P, et al: The inorganic pyrophosphate transporter ANK preserves the differentiated phenotype of articular chondrocyte, *J Biol Chem* 285(14):10572-10582, 2010.
54. Wang W, Xu J, Du B, et al: Role of the progressive ankylosis gene (ank) in cartilage mineralization, *Mol Cell Biol* 25:312-323, 2005.
55. Gruber BL, Couto AR, Armas JB, et al: Novel ANKH amino terminus mutation (Pro5Ser) associated with early-onset calcium pyrophosphate disease with associated phosphaturia, *J Clin Rheumatol* 18(4):192-195, 2012.
56. Nürnberg P, Thiele H, Chandler D, et al: Heterozygous mutations in ANKH, the human ortholog of the mouse progressive ankylosis gene, result in craniometaphyseal dysplasia, *Nat Genet* 28:37-41, 2001.
57. Morava E, Kohnisch J, Drijvers JM, et al: Autosomal recessive mental retardation, deafness, ankylosis, and mild hypophosphatemia associated with a novel ANKH mutation in a consanguineous family, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E189-E198, 2011.
58. Zaka R, Williams CJ: Genetics of chondrocalcinosis, *Osteoarthritis Cartilage* 13:745-750, 2005.
59. Wang J, Tsui HW, Beier F, et al: The CPPDD-associated ANKH M48T mutation interrupts the interaction of ANKH with the sodium/phosphate cotransporter PiT-1, *J Rheumatol* 36:1265-1272, 2009.
60. Wang J, Tsui HW, Beier F, et al: The ANKH deltaE490 mutation in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease (CPPDD) affects tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) activities, *Open Rheumatol J* 2:23-30, 2008.
61. Minashima T, Campbell KA, Hadley SR, et al: The role of ANK interactions with MYBBP1a and SPHK1 in catabolic events of articular chondrocytes, *Osteoarthritis Cartilage* 22(6):852-861, 2014.
62. Johnson K, Hashimoto S, Lotz M, et al: IL-1 induces pro-mineralizing activity of cartilage tissue transglutaminase and factor XIIIa, *Am J Pathol* 159:149-163, 2001.
63. Johnson K, Farley D, Hu S-I, et al: One of two chondrocyte-expressed isoforms of cartilage intermediate layer protein functions as an IGF-I antagonist, *Arthritis Rheum* 48:1302-1314, 2003.
64. Doherty M, Belcher C, Regan M, et al: Association between synovial fluid levels of inorganic pyrophosphate and short term radiographic outcome of knee osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 55:432-436, 1996.
65. Zeng C, Wei J, Terkeltaub R, et al: Dose-response relationship between lower serum magnesium level and higher prevalence of knee chondrocalcinosis, *Arthritis Res Ther* 19(1):236, 2017.
66. Volpe A, Guerriero A, Marchetta A, et al: Familial hypocalciuric hypercalcemia revealed by chondrocalcinosis, *Joint Bone Spine* 76:708-710, 2009.
67. Cecil DL, Rose DM, Terkeltaub R, et al: Role of interleukin-8 in PiT-1 expression and CXCR1-mediated inorganic phosphate uptake in chondrocytes, *Arthritis Rheum* 52:144-154, 2005.
68. Adams CS, Shapiro IM: The fate of the terminally differentiated chondrocyte: evidence for microenvironmental regulation of chondrocyte apoptosis, *Crit Rev Oral Biol Med* 13:465-473, 2002.
69. Hamade T, Bianchi A, Sebillaud S, et al: Inorganic phosphate (Pi) modulates the expression of key regulatory proteins of the inorganic pyrophosphate (PPi) metabolism in TGF1-stimulated chondrocytes, *Biomed Mater Eng* 20:209-215, 2010.
70. Johnson KA, Terkeltaub RA: External GTP-bound transglutaminase 2 is a molecular switch for chondrocyte hypertrophic differentiation and calcification, *J Biol Chem* 280:15004-15012, 2005.
71. Fuerst M, Niggemeyer O, Lammers L, et al: Articular cartilage mineralization in osteoarthritis of the hip, *BMC Musculoskelet Disord* 10:166, 2009.
72. Fuerst M, Lammers L, Schafer F, et al: Investigation of calcium crystals in OA knees, *Rheumatol Int* 30(5):623-631, 2010.
73. Nguyen C, Ea HK, Thiaudiere D, et al: Calcifications in human osteoarthritic articular cartilage: ex vivo assessment of calcium compounds using XANES spectroscopy, *J Synchrotron Radiat* 18(Pt 3):475-480, 2011.
74. Takeuchi E, Sugamoto K, Nakase T, et al: Localization and expression of osteopontin in the rotator cuff tendons in patients with calcifying tendinitis, *Virchows Arch* 438:612-617, 2001.
75. Nakase T, Takeuchi E, Sugamoto K, et al: Involvement of multinucleated giant cells synthesizing cathepsin K in calcified tendinitis of the rotator cuff tendons, *Rheumatology (Oxford)* 39:1074-1077, 2000.
76. Liu R, O'Connell M, Johnson K, et al: Extracellular signal-regulated kinase 1/extracellular signal-regulated kinase 2 mitogen-activated protein kinase signaling and activation of activator protein 1 and nuclear factor kappaB transcription factors play central roles in interleukin-8 expression stimulated by monosodium urate monohydrate and calcium pyrophosphate crystals in monocytic cells, *Arthritis Rheum* 43:1145-1155, 2000.
77. Morgan MP, McCarthy GM: Signaling mechanisms involved in crystal-induced tissue damage, *Curr Opin Rheumatol* 14:292-297, 2002.
78. Sun Y, Wenger L, Brinckerhoff CE, et al: Basic calcium phosphate crystals induce matrix metalloproteinase-1 through the Ras/mitogen-activated protein kinase/c-Fos/AP-1/metalloproteinase 1 pathway. Involvement of transcription factor binding sites AP-1 and PEA-3, *J Biol Chem* 277:1544-1552, 2002.
79. Molloy ES, Morgan MP, Doherty GA, et al: Microsomal prostaglandin E2 synthase 1 expression in basic calcium phosphate crystal-stimulated fibroblasts: role of prostaglandin E2 and the EP4 receptor, *Osteoarthritis Cartil* 17:686-692, 2009.
80. Molloy ES, Morgan MP, Doherty GA, et al: Mechanism of basic calcium phosphate crystal-stimulated cyclo-oxygenase-1 up-regulation in osteoarthritic synovial fibroblasts, *Rheumatology (Oxford)* 47:965-971, 2008.
81. Molloy ES, Morgan MP, Doherty GA, et al: Mechanism of basic calcium phosphate crystal-stimulated matrix metalloproteinase-13

expression by osteoarthritic synovial fibroblasts: inhibition by prostaglandin E2, *Ann Rheum Dis* 67:1773-1779, 2008.
82. Molloy ES, Morgan MP, McDonnell B, et al: BCP crystals increase prostacyclin production and upregulate the prostacyclin receptor in OA synovial fibroblasts: potential effects on mPGES1 and MMP-13, *Osteoarthritis Cartil* 15:414-420, 2007.
83. Pazár B, Ea HK, Narayan S, et al: Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1β secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro, *J Immunol* 186(4):2495-2502, 2011.
84. Narayan S, Pazar B, Ea HK, et al: Octacalcium phosphate crystals induce inflammation in vivo through interleukin-1 but independent of the NLRP3 inflammasome in mice, *Arthritis Rheum* 63:422-433, 2011.
85. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, et al: TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation, *J Immunol* 174:5016-5023, 2005.
86. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al: Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome, *Nature* 440:237-241, 2006.
87. Jin C, Frayssinet P, Pelker R, et al: NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(36):14867-14872, 2011.
88. Nasi S, So A, Combes C, et al: Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 75(7):1372-1379, 2016.
89. Corr EM, Cunningham CC, Helbert L, et al: Osteoarthritis-associated basic calcium phosphate crystals activate membrane proximal kinases in human innate immune cells, *Arthritis Res Ther* 19(1):23, 2017.
90. Pang L, Hayes CP, Buac K, et al: Pseudogout-associated inflammatory calcium pyrophosphate dihydrate microcrystals induce formation of neutrophil extracellular traps, *J Immunol* 190(12):6488-6500, 2013.
91. Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al: Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines, *Nat Med* 20(5):511-517, 2014.
92. Canhao H, Fonseca JE, Leandro MJ, et al: Cross-sectional study of 50 patients with calcium pyrophosphate dihydrate crystal arthropathy, *Clin Rheumatol* 20:119-122, 2001.
93. Lomax A, Ferrero A, Cullen N, et al: Destructive pseudo-neuroarthropathy associated with calcium pyrophosphate deposition, *Foot Ankle Int* 36(4):383-390, 2015.
94. Levi GS, Sadr K, Scuderi GR: Bilateral pseudogout 8 years after bilateral total knee arthroplasty, *Orthop Clin North Am* 43(5):e59-e62, 2012.
95. Harato K, Yoshida H: Pseudogout in the early postoperative period after total knee arthroplasty, *J Arthroplasty* 28(2), 2013, 374.e9-374.e11.
96. Hirose CB, Wright RW: Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (pseudogout) after total knee arthroplasty, *J Arthroplasty* 22(2):273-276, 2007.
97. Sonsale PD, Philipson MR: Pseudogout after total knee arthroplasty, *J Arthroplasty* 22(2):271-272, 2007.
98. Holt G, Vass C, Kumar CS: Acute crystal arthritis mimicking infection after total knee arthroplasty, *BMJ* 331(7528):1322-1323, 2005.
99. Crawford R, Puddle B, Hunt N, et al: Deposition of calcium pyrophosphate in tissue after revision arthroplasty of the hip, *J Bone Joint Surg Br* 81(3):552-554, 1999.
100. Bernardeau C, Bucki B, Lioté F: Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystals, *Ann Rheum Dis* 60:518-520, 2000.
101. Wendling D, Tisserand G, Griffond V, et al: Acute pseudogout after pamidronate infusion, *Clin Rheumatol* 27:1205-1206, 2008.
102. Schlesinger N, Hassett AL, Neustadter L, et al: Does acute synovitis (pseudogout) occur in patients with chronic pyrophosphate arthropathy (pseudo-osteoarthritis)? *Clin Exp Rheumatol* 27:940-944, 2009.
103. Reuge L, Lindhoudt DV, Geerster J: Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis, *Clin Rheumatol* 20:428-431, 2001.
104. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ, et al: The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees, *J Rheumatol* 29:570-574, 2002.
105. Yamakawa K, Iwasaki H, Ohjimi Y, et al: Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *Pathology* 197:499-506, 2001.
106. Kishore B, Khare P, Gupta RJ, et al: Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: a rare diagnosis by fine-needle aspiration, *Diagn Cytopathol* 38(1):47-50, 2010.
107. Bahk WJ, Chang ED, Lee AH, et al: Huge tophaceous pseudogout associated with tenosynovial chondromatosis arising from flexor digitorum tendon sheaths of the foot: a case report, *Skeletal Radiol* 42(12):1755-1759, 2013.
108. Hsu YC, Chang CW, Lin CL, et al: Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease of the spleen, *Am J Surg* 200(2):e28-e29, 2010.
109. Kudoh K, Kudoh T, Tsuru K, Miyamoto Y: A case of tophaceous pseudogout of the temporomandibular joint extending to the base of the skull, *Int J Oral Maxillofac Surg* 46(3):355-359, 2017.
110. Ward IM, Scott JN, Mansfield LT, Battafarano DF: Dual-Energy computed tomography demonstrating destructive calcium pyrophosphate deposition disease of the distal radioulnar joint mimicking tophaceous gout, *J Clin Rheumatol* 21(6):314-317, 2015.
111. Lahmer T, Ingerl D, Heemann U, et al: If the knee hurts, don't forget the spine! *J Clin Neurosci* 18(3):424-425, 2011.
112. Odate S, Shikata J, Fujibayashi S, et al: Progressive thoracic myelopathy caused by spinal calcium pyrophosphate crystal deposition because of proximal junctional vertebral compression fracture after lumbopelvic fusion. 18, *Eur Spine J* 21(12):2436-2442, 2012.
113. Sekijima Y, Yoshida T, Ikeda S: CPPD crystal deposition disease of the cervical spine: a common cause of acute neck pain encountered in the neurology department, *J Neurol Sci* 296(1–2):79-82, 2010.
114. Bridges KJ, Bullis CL, Wanchu A, Than KD: Pseudogout of the cervical and thoracic spine mimicking infection after lumbar fusion: case report, *J Neurosurg Spine* 27(2):145-149, 2017.
115. Fujishiro T, Nabeshima Y, Yasui S, et al: Pseudogout attack of the lumbar facet joint: a case report, *Spine* 27:396-398, 2002.
116. Chang EY, Lim WY, Wolfson T, et al: Frequency of atlantoaxial calcium pyrophosphate dihydrate deposition at CT, *Radiology* 269(2):519-524, 2013.
117. Cabre P, Pascal-Moussellard H, Kaidomar S, et al: Six cases of ligamentum cervical flavum calcification in blacks in the french west indies, *Joint Bone Spine* 68:158-165, 2001.
118. Assaker R, Louis E, Boutry N, et al: Foramen magnum syndrome secondary to calcium pyrophosphate crystal deposition in the transverse ligament of atlas, *Spine* 26:1396-1400, 2001.
119. Zhang H, Jin D, Sun E: The early and late stages of crowned dens syndrome: two case reports, *Spine J* 15(10):e65-e68, 2015.
120. Kakitsubata Y, Boutin RD, Theodorou DJ, et al: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in and around the atlantoaxial joints: association with type 2 odontoid fractures in nine patients, *Radiology* 216:213-219, 2000.
121. Halverson PB: Crystal deposition disease of the shoulder (including calcific tendonitis and Milwaukee shoulder syndrome), *Curr Rheumatol Rep* 5:244-247, 2003.
122. Pons-Estel BA, Gimenez C, Sacnun M, et al: Familial osteoarthritis and milwaukee shoulder associated with calcium pyrophosphate and apatite crystal deposition, *J Rheumatol* 27:471-480, 2000.
123. Mitsuyama H, Healey RM, Terkeltaub RA, et al: Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartil* 15:559-565, 2007.
124. Yavorskyy A, Hernandez-Santana A, McCarthy G, et al: Detection of calcium phosphate crystals in the joint fluid of patients with osteoarthritis—analytical approaches and challenges, *Analyst* 133:302-318, 2008.
125. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al: Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 60:2694-2703, 2009.
126. Fuerst M, Lammers L, Schäfer F, et al: Investigation of calcium crystals in OA knees, *Rheumatol Int* 30:623-631, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127. McCarthy GM, Cheung HS: Point: hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 11:141-147, 2009.
128. Li-Yu J, Clayburne GM, Sieck MS, et al: Calcium apatite crystals in synovial fluid rice bodies, *Ann Rheum Dis* 61:387-390, 2002.
129. Rosenthal AK, Fahey M, Gohr C, et al: Feasibility of a tetracycline-binding method for detecting synovial fluid basic calcium phosphate crystals, *Arthritis Rheum* 58:3270-3274, 2008.
130. Rosenthal AK, Mattson E, Gohr CM, et al: Characterization of articular calcium-containing crystals by synchrotron FTIR, *Osteoarthritis Cartil* 16:1395-1402, 2008.
131. Ivorra J, Rosas J, Pascual E: Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent, *Ann Rheum Dis* 58:582-584, 1999.
132. Berendsen D, Neogi T, Taylor W, et al: Crystal identification of synovial fluid aspiration by polarized light microscopy. An online test suggesting that our traditional rheumatologic competence needs renewed attention and training, *Clin Rheumatol* 36(3):641-647, 2017.
133. Jacques T, Michelin P, Badr S, et al: Conventional radiology in crystal arthritis: gout, calcium pyrophosphate deposition, and basic calcium phosphate crystals, *Radiol Clin North Am* 55(5):967-984, 2017.
134. Filippucci E, Scire CA, Delle Sedie A, et al: Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease, *Clin Exp Rheumatol* 28:2-5, 2010.
135. Gutierrez M1, Di Geso L, Salaffi F, et al: Ultrasound detection of cartilage calcification at knee level in calcium pyrophosphate deposition disease, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(1):69-73, 2014.
136. Filippou G, Filippucci E, Tardella M, et al: Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study, *Ann Rheum Dis* 72(11):1836-1839, 2013.
137. Lamers-Karnebeek FB, Van Riel PL, Jansen TL: Additive value for ultrasonographic signal in a screening algorithm for patients presenting with acute mono-/oligoarthritis in whom gout is suspected, *Clin Rheumatol* 33(4):555-559, 2014.
138. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al: Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, pii: S1063-4584(16)00155-2.
139. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, et al: Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis*, 2014 [Epub ahead of print].
140. Wu Y, Chen K, Terkeltaub R: Systematic review and quality analysis of emerging diagnostic measures for calcium pyrophosphate crystal deposition disease, *RMD Open* 2(2):e000339, 2016, eCollection 2016.
141. Filippou G, Adinolfi A, Cimmino MA, et al: Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, *Clin Exp Rheumatol* 34(2):254-260, 2016.
142. Gamon E, Combe B, Barnetche T, et al: Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease: a systematic review and meta-analysis, *RMD Open* 1(1):e000118, 2015.
143. Ruta S, Catay E, Marin J, et al: Knee effusion: ultrasound as a useful tool for the detection of calcium pyrophosphate crystals, *Clin Rheumatol* 35(4):1087-1091, 2016.
144. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al: Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed, *Ann Rheum Dis* 64:638-640, 2005.
145. Robier C, Neubauer M, Fritz K, et al: The detection of calcium pyrophosphate crystals in sequential synovial fluid examinations of patients with osteoarthritis: once positive, always positive, *Clin Rheumatol* 32(5):671-672, 2013.
146. Forien M, Combier A, Gardette A, et al: Comparison of ultrasonography and radiography of the wrist for diagnosis of calcium pyrophosphate deposition, *Joint Bone Spine*, 2017, pii: S1297-319X(17)30165-3 Epub ahead of print.
147. Di Matteo A, Filippucci E, Salaffi F, et al: Diagnostic accuracy of musculoskeletal ultrasound and conventional radiography in the assessment of the wrist triangular fibrocartilage complex in patients with definite diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease, *Clin Exp Rheumatol* 35(4):647-652, 2017.
148. Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, et al: Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT calcium pyrophosphate deposition disease ultrasound subtask force, *Ann Rheum Dis*, 2018, Epub ahead of print.
149. Filippou G, Scirè CA, Damjanov N, et al: Definition and reliability assessment of elementary ultrasonographic findings in calcium pyrophosphate deposition disease: a study by the OMERACT calcium pyrophosphate deposition disease ultrasound subtask force, *J Rheumatol* 44(11):1744-1749, 2017.
150. Falsetti P, Frediani B, Acciai C, et al: Ultrasonographic study of achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis, *J Rheumatol* 31:2242-2250, 2004.
151. Mallinson P, Coupal T, McLaughlin P, et al: Dual-Energy CT for the musculoskeletal system, *Radiology* 281(3):690-707, 2016.
152. Kirkbride T, Raja A, Müller K, et al: Discrimination between calcium hydroxyapatite and calcium oxalate using multienergy spectral photon-counting CT, *Am J Roentgenol* 209(5):1088-1092, 2017.
153. Viry A, Raja A, Kirkbride T, et al: Multi-energy spectral photon-counting CT in crystal-related arthropathies: initial experience and diagnostic performance in vitro, *Proc SPIE10573*, 2018.
154. Abreu M, Johnson K, Chung CB, et al: Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers, *Skeletal Radiol* 33:392-398, 2004.
155. Li B, Singer NG, Yeni YN, et al: A point of care Raman spectroscopy based device to diagnose gout and pseudogout: comparison with the clinical standard microscopic analysis, *Arthritis Rheumatol*, 2016 [In press].
156. Theiler G, Quehenberger F, Rainer F, et al: The detection of calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using the cytospin technique: prevalence and clinical correlation, *Rheumatol Int* 34(1):137-139, 2014.
157. Robier C, Neubauer M, Quehenberger F, et al: Coincidence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in the synovial fluid of patients with gout determined by the cytocentrifugation technique, *Ann Rheum Dis* 70:1163-1164, 2011.
158. Li B, Yang S, Akkus O: A customized Raman system for point-of-care detection of arthropathic crystals in the synovial fluid, *Analyst* 139(4):823-830, 2014.
159. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al: EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management, *Ann Rheum Dis* 70:571-575, 2011.
160. Rosenthal AK, Ryan L: Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 40(2):343-356, 2014.
161. Daoussis D, Antonopoulos I, Yiannopoulos G, et al: ACTH as first line treatment for acute calcium pyrophosphate crystal arthritis in 14 hospitalized patients, *Joint Bone Spine* 81(1):98-100, 2014.
162. Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA: Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome, *J Biol Chem* 286(44):38703-38713, 2011.
163. Halverson PB, Ryan LM: Tidal lavage in Milwaukee shoulder syndrome: do crystals make the difference? *J Rheumatol* 34:1446-1447, 2007.
164. Epis O, Caporali R, Scire CA, et al: Efficacy of tidal irrigation in Milwaukee shoulder syndrome, *J Rheumatol* 34:1545-1550, 2007.
165. Schorn C, Frey B, Lauber K, et al: Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome, *J Biol Chem* 286(1):35-41, 2011.
166. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, et al: Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis, *Arthritis Rheum* 56:688-692, 2007.
167. Pascual E, Andrés M, Sivera F: Methotrexate: should it still be considered for chronic calcium pyrophosphate crystal disease? *Arthritis Res Ther* 17:89, 2015.

168. Announ N, Palmer G, Guerne PA, et al: Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure, *Joint Bone Spine* 76:424-426, 2009.
169. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al: Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra, *Arthritis Rheum* 58:631-633, 2008.
170. Bruges-Armas J, Bettencourt BF, Couto AR, et al: Effectiveness and safety of infliximab in two cases of severe chondrocalcinosis: nine years of follow-up, *Case Rep Rheumatol536856*, 2014.
171. Josefina M, Ana CJ, Ariel V, et al: Development of pseudogout during etanercept treatment, *J Clin Rheumatol* 13:177, 2007.
172. Kannampuzha JV, Tupy JH, Pritzker KP: Mercaptopyruvate inhibits tissue-nonspecific alkaline phosphatase and calcium pyrophosphate dihydrate crystal dissolution, *J Rheumatol* 36:2758-2765, 2009.
173. Cheung HS: Phosphocitrate as a potential therapeutic strategy for crystal deposition disease, *Curr Rheumatol Rep* 3:24-28, 2001.
174. Cheung HS, Sallis JD, Demadis KD, et al: Phosphocitrate blocks calcification-induced articular joint degeneration in a guinea pig model, *Arthritis Rheum* 54:2452-2461, 2006.
175. Grandjean-Laquerriere A, Tabary O, Jacquot J, et al: Involvement of toll-like receptor 4 in the inflammatory reaction induced by hydroxyapatite particles, *Biomaterials* 28:400-404, 2007.
176. Neogi T, Nevitt M, Niu J, et al: Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies, *Arthritis Rheum* 54:1822-1828, 2006, Grade A.
177. Viriyavejkul P, Wilairatana V, Tanavalee A, et al: Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartil* 13:232-235, 2006.
178. Hernigou P, Pascale W, Pascale V, et al: Does primary or secondary chondrocalcinosis influence long-term survivorship of unicompartmental arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 470(7):1973-1979, 2012.
179. Lee GC, Lotke PA: Does chondrocalcinosis affect knee society scores and range of motion after TKA? *Clin Orthop Relat Res* 472(5):1512-1517, 2014.
180. Rothschild BM: Differential diagnostic perspectives provided by en face microscopic examination of articular surface defects, *Clin Rheumatol* 37(3):831-836, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

103 Síndromes autoinflamatorios familiares

CATHARINA M. MULDERS-MANDERS, ANNA SIMON Y JOS W.M. VAN DER MEER

PUNTOS CLAVE

- Los síndromes autoinflamatorios se caracterizan por una inflamación recidivante o crónica sin signos de infección ni autoinmunidad.
- La alteración en la regulación de la vía de la IL-1β es central en muchas enfermedades autoinflamatorias.
- Una complicación grave de la autoinflamación prolongada es la amiloidosis A, que lleva a menudo a la insuficiencia renal; el riesgo de esta complicación se reduce mucho cuando los pacientes reciben un tratamiento adecuado.
- En una proporción sustancial de los pacientes con un claro fenotipo autoinflamatorio sigue sin conocerse el diagnóstico específico.
- Debido al papel central de la IL-1β en muchas enfermedades autoinflamatorias, sería aconsejable intentar inhibir la IL-1β con un propósito diagnóstico y terapéutico.

Introducción

Las enfermedades autoinflamatorias, denominadas a menudo *síndromes de fiebre periódica,* comprenden trastornos inusuales, a menudo hereditarios, con un fenotipo común de episodios recidivantes de síntomas inflamatorios como la fiebre, el dolor abdominal, la diarrea, el exantema o las artralgias[1]. En la mayoría de estos síndromes los pacientes se sienten sanos y con una función normal entre los episodios de fiebre, aunque en algunos de los trastornos los síntomas inflamatorios son casi continuos. Las pruebas analíticas habituales durante una crisis inflamatoria revelan inevitablemente una respuesta de fase aguda acentuada con una elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis y concentraciones altas de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (CRP) y el amiloide sérico A (SAA). Los episodios inflamatorios se producen sin ningún desencadenante obvio, aunque algunos pacientes notan una relación con estímulos físicos (p. ej., la exposición al frío), estrés emocional o el ciclo menstrual. Los episodios se resuelven espontáneamente en días o semanas. Muchos pacientes están sin diagnosticar durante años, lo que genera un grado alto de desaliento y frustración para los pacientes y los médicos[2,3]. El término *autoinflamatorio,* acuñado por los investigadores en 1999[4], se utiliza para distinguir estos síndromes de las enfermedades autoinmunitarias, porque no se encuentran fenómenos autoinmunitarios típicos; suelen ser responsables de estas enfermedades defectos inmunitarios innatos en lugar del sistema inmunitario adaptativo[5].

Se han identificado cuatro síndromes autoinflamatorios clásicos: fiebre mediterránea familiar (FMF), deficiencia de mevalonato cinasa (DMC), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS, *TNF-receptor-associated periodic syndrome*) y síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndrome*) (tabla 103.1 y fig. 103.1). Además de estos síndromes autoinflamatorios clásicos, en los últimos años se ha identificado un número creciente de otros síndromes con un fenotipo autoinflamatorio evidente. Sin embargo, no se puede diagnosticar de una de las enfermedades conocidas a muchos pacientes con un fenotipo autoinflamatorio, y probablemente representen enfermedades no identificadas. Se presentan con detalle cuatro enfermedades autoinflamatorias clásicas, además de otros diversos trastornos que se han descrito recientemente.

Diagnóstico diferencial

Cuando un paciente ha sufrido episodios febriles recidivantes durante más de 2 años, es improbable una infección o un trastorno maligno. El diagnóstico diferencial en ese momento podría englobar numerosos trastornos inflamatorios, como la artritis reumatoide, la artritis inflamatoria juvenil, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Behçet, además de las enfermedades autoinflamatorias (tabla 103.2). Debido a que las enfermedades autoinflamatorias son inusuales (excepto por la FMF en los sujetos con un trasfondo étnico distintivo), primero hay que excluir los diagnósticos más frecuentes.

La piedra angular del diagnóstico de las enfermedades autoinflamatorias es la evaluación clínica, con una anamnesis médica y familiar detallada, y preferiblemente la observación del paciente al menos durante un episodio febril, porque la exploración física del paciente en un periodo de remisión pocas veces está alterada. El médico puede obtener otra pista útil, aunque no patognomónica, conociendo el origen étnico del paciente. Esta evaluación clínica a menudo consigue suficiente información como para construir un diagnóstico diferencial de los síndromes autoinflamatorios (v. tabla 103.1) y con el fin de determinar la dirección de las pruebas genéticas (fig. 103.2). Un número creciente de laboratorios de genética ofrece ahora el estudio de grupos de genes de enfermedades autoinflamatorias, en el que secuencian simultáneamente múltiples genes mediante métodos de secuenciación de nueva generación. Esto tiene muchas ventajas; pero, por otra parte, el hallazgo de mutaciones con baja penetrancia o de polimorfismos en los genes asociados a autoinflamación puede llevar a plantear problemas diagnósticos o a un diagnóstico excesivo erróneo.

Cuando seguimos sin llegar al diagnóstico específico, un ensayo terapéutico con un inhibidor de la IL-1 (p. ej., anakinra) puede darnos una pista diagnóstica. Una proporción significativa de los pacientes que sufren una enfermedad autoinflamatoria «inespecífica» responde

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 103.1 Diagnóstico diferencial de los cuatro síndromes antiinflamatorios familiares monogénicos

	FMF	DMC	TRAPS	CAPS
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Edad de inicio (años)	<20	<1	<20	Variable, de neonatal a adolescencia
Duración de la crisis (días)[a]	<2	4-6	>14	Variable, de 1 día a continua
Afectación cutánea	Eritema erisipeloide	Exantema maculopapular o morbiliforme	Exantema migratorio sobre área de mialgias	Lesiones urticariales (a veces inducidas por frío)
Afectación osteomuscular	Frecuente monoartritis	Artralgias, oligoartritis	Frecuentes mialgias intensas, a veces monoartritis franca	Artralgias, mialgias, dolor lancinante en la extremidad, puede haber artritis Formación de hueso epifisario en la forma grave
Afectación abdominal	Frecuente peritonitis estéril	Esplenomegalia, dolor	Dolor intenso frecuente	Hepatoesplenomegalia en la forma grave
Afectación ocular	Infrecuente	Infrecuente	Conjuntivitis y edema periorbitario	Conjuntivitis, a veces con elevación del nervio óptico Edema de papila con posible pérdida del visión, uveítis
Síntomas clínicos distintivos	Eritema erisipeloide	Linfadenopatía cervical Casos graves: dismorfia facial y síntomas neurológicos	Mialgias y exantema migratorios, edema periorbitario	Lesiones urticariales inducidas por frío Hipoacusia neurosensitiva Meningitis aséptica crónica, artropatía
Gen implicado	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSF1A*	*NLRP3*
Proteína implicada	Pirina	Mevalonato cinasa	Receptor de TNF de tipo 1	NLRP3 (criopirina)

[a]La duración puede variar; esta es la duración típica.

CAPS, síndrome periódico asociado a la criopirina; *DMC,* deficiencia de mevalonato cinasa; *FMF,* fiebre mediterránea familiar; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *TRAPS,* síndrome periódico asociado al receptor de TNF.

Modificado de Hull KM, Shoham N, Chae JJ, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 15:61-69, 2003.

bien al tratamiento con anakinra. También se ha utilizado el término (provisional) «enfermedad sensible a la anakinra» para esta categoría en la práctica diaria.

Los cuatro síndromes autoinflamatorios hereditarios «clásicos»

Fiebre mediterránea familiar

Epidemiología

La FMF es el trastorno autoinflamatorio más frecuente, con más de 10.000 pacientes afectados en todo el mundo. Se produce sobre todo en personas procedentes de la zona que rodea la cuenca mediterránea, incluidos armenios, judíos sefardíes, árabes y turcos. La FMF es un trastorno hereditario autosómico recesivo. La mayoría de las familias publicadas con un patrón de herencia aparentemente autosómico dominante de FMF[6] constituyen ejemplos de herencia pseudodominante debida a la consanguinidad combinada con la elevada frecuencia de portadores de las mutaciones de FMF en ciertas poblaciones[6-8]; sin embargo, al menos tres familias estudiadas parecen mostrar una verdadera herencia dominante, incluso tras análisis genéticos amplios[8,9].

Etiología y patogenia

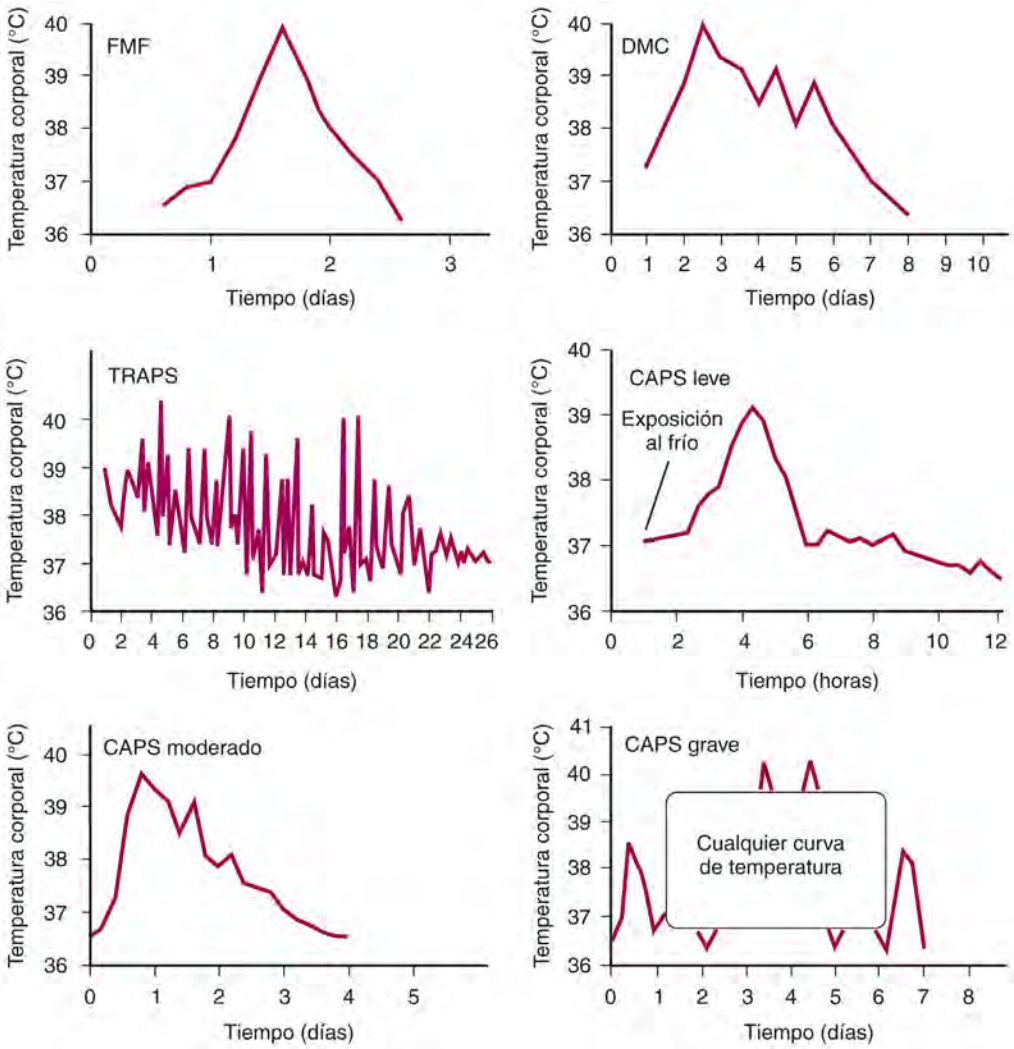
En 1997, dos grupos siguieron independientemente el trasfondo genético de la FMF hasta un gen previamente desconocido situado en el brazo corto del cromosoma 16, nombrado gen de la fiebre mediterránea *(MEFV)*[10,11]. La mayoría de las mutaciones asociadas a la FMF son mutaciones de cambio de aminoácido que producen un cambio en un solo aminoácido de la proteína (fig. 103.3). Cinco mutaciones son responsables de la mayoría de los casos de FMF: M694V (que ocurre en el 20-65% de los casos, dependiendo de la población estudiada[12]), V726A (en el 7-35%), M680I, M694I y E148Q. Para las primeras tres mutaciones mencionadas aquí se ha establecido un efecto fundador[10], que señala a ancestros comunes de hace al menos 2.500 años. La elevada frecuencia del gen mutado *MEFV* en más de una población de Oriente Medio ha llevado a la hipótesis de que los portadores heterocigóticos tienen una ventaja evolutiva aún desconocida, posiblemente una mayor resistencia (inflamatoria) a algún microorganismo patógeno aún no identificado de la cuenca mediterránea[10]. Aproximadamente en el 30% de los pacientes solo puede detectarse una o ninguna mutación en el gen *MEFV;* aún queda por determinar la causa en estos pacientes.

El gen *MEFV* codifica una proteína de 781 aminoácidos, conocida como *pirina* o *marenostrina.* Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la FMF se describen en el capítulo 99. La citocina proinflamatoria IL-1β desempeña un papel importante en su patogenia. Aparte de asociarse a la FMF, recientemente se ha descrito un síndrome autosómico dominante con una mutación subyacente de *MEFV,* asociado a dermatosis neutrofílica[13].

Características clínicas

Aproximadamente en el 90% de los pacientes con FMF, los síntomas empiezan antes de los 20 años de edad[14]. Las crisis inflamatorias de FMF suelen durar 1-3 días. La frecuencia puede variar ampliamente; el intervalo más frecuente es de 2-4 semanas (v. fig. 103.1). Los síntomas de serositis (es decir, peritonitis, pleuritis, sinovitis) son la principal característica de las crisis de FMF, acompañadas habitualmente de fiebre. Hay dolor abdominal de 1-2 días de duración en el 95% de los pacientes, con una intensidad que varía entre una peritonitis grave que imita un trastorno agudo en el abdomen a solo un dolor abdominal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 103.1** Patrones característicos de la temperatura corporal durante las crisis inflamatorias de los síndromes autoinflamatorios familiares. La variabilidad interindividual de cada síndrome es considerable e, incluso en cada paciente individual, el patrón de la fiebre puede variar mucho de un episodio a otro. Obsérvense las diferentes escalas temporales en los ejes horizontales. *CAPS,* síndrome periódico asociado a criopirina; *DMC,* deficiencia de mevalonato cinasa; *TRAPS,* síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

leve sin peritonitis patente[15]. La artritis (pocas veces destructiva) se limita a menudo a una articulación grande como la rodilla, el tobillo o la muñeca, y puede ser el único síntoma. El dolor torácico debido a la pleuritis suele ser unilateral y se asocia a un roce o un derrame pleural transitorio. Hay afectación cutánea aproximadamente en el 30% de los pacientes, la mayoría lesiones cutáneas parecidas a las de la erisipela en la cara anterior de las piernas o los pies (fig. 103.4)[16]. Otros síntomas, más infrecuentes, son la pericarditis, que aparece en menos del 1% de los pacientes[17]; la tumefacción y el dolor escrotal agudos[18]; la meningitis aséptica, y las mialgias prolongadas, en especial de las piernas.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

La FMF sigue siendo sobre todo un diagnóstico clínico (tablas 103.3A y 103.3B)[19]. Es necesario tener en cuenta el origen étnico del paciente. En las pruebas moleculares diagnósticas, los laboratorios de genética a veces buscan solo las cinco mutaciones más frecuentes de *MEFV,* por lo que se pasan por alto las mutaciones inusuales. Las mutaciones de *MEFV* aparecen en los dos alelos solo en el 70% de los casos típicos[20], mientras que en el 30% restante solo puede detectarse una o ninguna mutación, incluso tras la secuenciación. Hay además pruebas de una menor penetrancia. A pesar de estas limitaciones, las pruebas genéticas pueden usarse como prueba de confirmación. Sean o no positivos los resultados, se aconseja el tratamiento con colchicina en los casos sintomáticos que se ajustan a las características étnicas que cumplen los criterios diagnósticos[21,22].

No disponemos de ningún marcador biológico específico para distinguir una crisis de FMF de una fiebre infecciosa o una apendicitis. Durante una crisis inflamatoria, hay una respuesta de fase aguda, que comprende la elevación del SAA, la CRP y el fibrinógeno plasmático, y los leucocitos polimorfonucleares. La proteinuria en los pacientes con FMF sugiere con fuerza una amiloidosis renal.

Tratamiento

La colchicina es el tratamiento de elección de los pacientes con FMF. Previene las crisis inflamatorias completamente en el 60-75% de los pacientes, y reduce significativamente el número de crisis en un 20-30% más[23]. La dosis media en los adultos es de 1 mg al día, pero puede aumentarse a 3 mg si no se observa ninguna respuesta con una dosis menor. Este régimen suele tolerarse bien; los efectos adversos digestivos, como la diarrea y el dolor abdominal, suelen resolverse reduciendo la dosis. Los efectos adversos de mayor gravedad, como la miopatía, la neuropatía y la leucopenia, son inusuales y aparecen sobre

TABLA 103.2 Diagnóstico diferencial de la fiebre periódica

1. Hereditaria (v. tabla 103.1)
2. No hereditaria
   a. Infecciosa
      i. Foco infeccioso oculto (p. ej., fístula aortoentérica, enfermedad de Caroli)
      ii. Reinfección recidivante (p. ej., meningococemia crónica, defecto en la defensa del huésped)
      iii. Infección específica (p. ej., enfermedad de Whipple, paludismo)
   b. Trastorno inflamatorio no infeccioso, por ejemplo:
      i. Enfermedad de Still de comienzo en el adulto
      ii. Artritis reumatoide crónica juvenil
      iii. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis
      iv. Síndrome de Schnitzler
      v. Enfermedad de Behçet
      vi. Enfermedad de Crohn
      vii. Sarcoidosis
      viii. Alveolitis extrínseca
      ix. Pulmón del humidificador, fiebre del humo de polímeros
   c. Neoplásica
      i. Linfoma (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma angioinmunoblástico)
      ii. Tumor sólido (p. ej., feocromocitoma, mixoma, carcinoma de colon)
   d. Vascular (p. ej., embolia pulmonar recidivante)
   e. Hipotalámica
   f. Fiebre periódica psicógena
   g. Simulada o fraudulenta

todo en pacientes con un deterioro renal o hepático. Durante una crisis febril pueden usarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales o intramusculares para aliviar el dolor. Los glucocorticoides tienen una eficacia limitada.

El cumplimiento de la toma de la colchicina es importante, porque la colchicina es el único fármaco con un efecto preventivo demostrado contra la amiloidosis secundaria. Desde la introducción del tratamiento con colchicina, la incidencia de amiloidosis en la FMF ha descendido drásticamente.

En el pasado el uso de colchicina se ha asociado a esterilidad, y en estudios en animales se ha descrito un efecto teratógeno. Sin embargo, estudios recientes muestran que la colchicina no ejerce ningún efecto adverso significativo sobre la producción de espermatozoides ni sobre su función[24]. Se ha demostrado que la colchicina es segura, incluso al principio del embarazo, y que no debe interrumpirse el tratamiento en las mujeres fértiles porque el abandono del tratamiento puede llevar a un aumento de la frecuencia o la gravedad de las crisis de FMF, lo cual puede causar problemas con la fertilidad y desenlaces adversos del embarazo[25,26]. También puede usarse con seguridad en la lactancia materna[23].

Aproximadamente en el 5-10% de los pacientes, la FMF es resistente a la colchicina. En estos pacientes puede ser eficaz el tratamiento anti-IL-1β. En varios estudios se ha visto que el antagonista del receptor de IL-1 anakinra y el anticuerpo monoclonal anti-IL-1β canakinumab son eficaces en los pacientes con FMF resistente a la colchicina[27-37]. Cuando se inicia el tratamiento anti-IL-1β se debe mantener la colchicina a la dosis máxima tolerada, porque todavía se desconoce si el bloqueo de la IL-1 previene la amiloidosis.

Evolución

Las crisis recidivantes de peritonitis pueden producir adherencias intraabdominales o pélvicas, lo que da lugar a complicaciones como la obstrucción del intestino delgado. Otra complicación grave a largo plazo de la FMF es la amiloidosis por amiloide A (AA). Este trastorno afecta sobre todo a los riñones, lo que provoca una insuficiencia renal, pero también puede hacerlo en el tubo digestivo, el hígado y el bazo, y finalmente en el corazón, los testículos y la tiroides en fases tardías, aunque esto es poco frecuente. La prevalencia de amiloidosis varía, especialmente en función del origen étnico, pero es alta en los pacientes sin tratar. Es frecuente entre los judíos sefardíes, pero inusual en los judíos askenazíes[38]. Debido a la elevada prevalencia de la amiloidosis en la FMF, se debe realizar un cribado frecuente de proteinuria en todos los pacientes y, cuando esté presente, se debe iniciar una evaluación adicional.

Por diversas razones, incluidas las adherencias peritoneales y la disfunción ovulatoria, es frecuente la subfertilidad en las mujeres[25]. En los hombres se han encontrado casos de subfertilidad secundaria a la azoospermia (a veces secundaria a la amiloidosis testicular) o el deterioro de la penetración espermática[14].

Ampliación del espectro de los trastornos asociados a la pirina

Recientemente se ha descrito una nueva enfermedad autosómica dominante asociada a mutaciones de *MEFV:* la autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica (PAAND, *pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*)[13]. Se caracteriza por dermatosis neutrofílica, fiebre recurrente, artralgias, miositis y mialgias. Mutaciones específicas en la pirina impiden la unión de la proteína 14-3-3, que actúa como inhibidor de la pirina. La mayor parte de los pacientes con PAAND responden a la anakinra. En un artículo reciente se propuso el nombre «enfermedad autoinflamatoria asociada a la pirina» como nombre colectivo para incluir tanto la FMF como la PAAND[39].

Deficiencia de mevalonato cinasa (previamente conocida como síndrome de la hiperinmunoglobulinemia D)

En el pasado se distinguían dos enfermedades diferentes que actualmente se sabe que están causadas por mutaciones del gen que codifica la mevalonato cinasa *(MVK):* el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica (SHID) y la aciduria mevalónica (AM). Actualmente se considera que estas enfermedades se encuadran en el espectro de la deficiencia de mevalonato cinasa.

Epidemiología

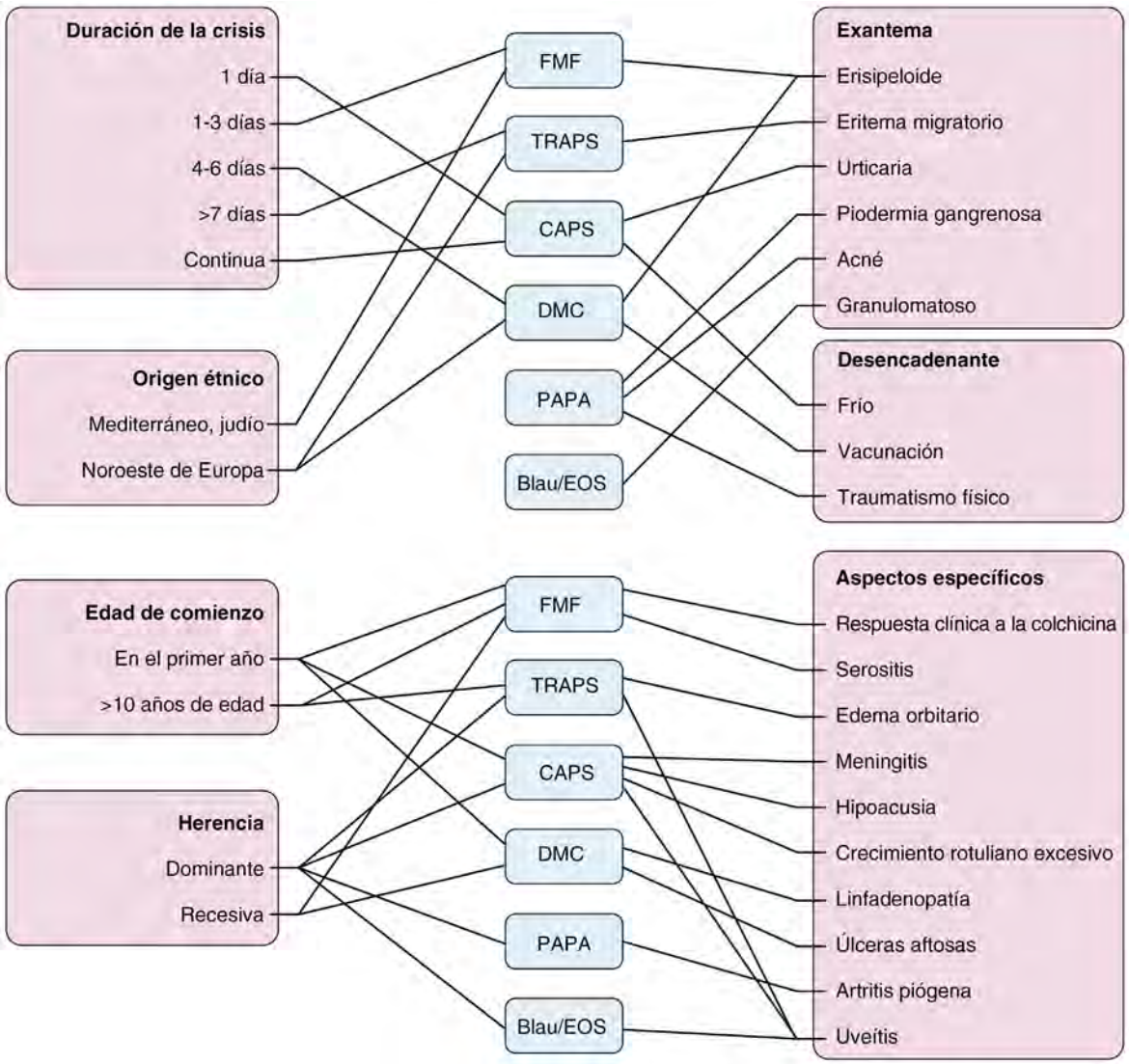
La *deficiencia de mevalonato cinasa (DMC)* es un trastorno autosómico recesivo. Aproximadamente el 75% de los pacientes proceden de Europa occidental, y el 50% de los pacientes con el fenotipo leve conocido previamente como SHID proceden de los Países Bajos y Francia[40]. La mayoría de los pacientes con DMC son de raza blanca. Estas observaciones pueden explicarse en parte por un efecto fundador[41]. En los Países Bajos, la frecuencia de portador de las mutaciones más frecuentes de la mevalonato cinasa es de 1:153[42]. Se ven afectados por igual hombres y mujeres[40].

Etiología y patogenia

La DMC se debe a mutaciones en el gen que codifica la enzima mevalonato cinasa, localizada en el brazo largo del cromosoma 12[43-45]. Los pacientes son más a menudo heterocigóticos compuestos de dos mutaciones con cambio de aminoácido (fig. 103.5). Dos mutaciones (V377I y I268T) son responsables de más del 85% de los pacientes descritos hasta la fecha[40].

Las mutaciones asociadas a la DMC dan lugar a una disminución constante de la actividad de la mevalonato cinasa. La mevalonato cinasa forma parte de la vía isoprenoide; es el paso posterior a la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, que fosforila el ácido mevalónico. El mecanismo fisiopatológico de la DMC se describe con más detalle en el capítulo 99.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



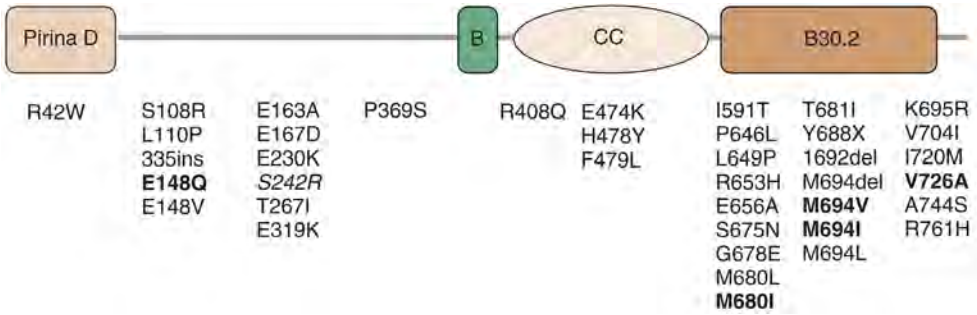
● **Fig. 103.2** Diagnóstico diferencial de los síndromes autoinflamatorios familiares. Primero, se excluyen otras causas más frecuentes de fiebre e inflamación. Cuando parezca probable un síndrome autoinflamatorio familiar, se comprueban las características clínicas encontradas en el paciente a la derecha e izquierda del diagrama, y se asigna un punto a cada síndrome que esté ligado a esas características por una línea (una característica podría llevar o señalar a más de un síndrome). La puntuación combinada final asigna un rango a la probabilidad de los trastornos en ese paciente y ofrece ayuda para decidir las pruebas diagnósticas consiguientes correctas. Este algoritmo no se basa en pruebas, sino que deriva únicamente de la opinión de expertos. Se pueden ver criterios más específicos en las tablas de este capítulo. *CAPS,* síndrome periódico asociado a la criopirina; *DMC,* deficiencia de mevalonato cinasa; *EOS,* sarcoidosis de comienzo temprano; *FMF,* fiebre mediterránea familiar; *PAPA,* artritis piógena estéril, piodermia gangrenosa y acné; *TRAPS,* síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

Los pacientes con aciduria mevalónica son portadores de mutaciones específicas que producen una reducción más acentuada de la actividad de la mevalonato cinasa, que la reduce a cifras indetectables, y tienen un fenotipo más grave. Estos pacientes producen constantemente grandes cantidades de ácido mevalónico y tienen a menudo 1.000 veces más ácido mevalónico en la orina que los pacientes con un fenotipo más leve[46]. Recientemente también se han encontrado mutaciones de *MVK* sin un fenotipo inflamatorio evidente en pacientes con retinitis pigmentada y con las dermopatías poroqueratosis actínica superficial y poroqueratosis de Mibelli[47].

La causa de las concentraciones séricas característicamente elevadas de la inmunoglobulina D (IgD) en la deficiencia de mevalonato cinasa aún no se ha identificado[48,49].

Características clínicas

El 90% de los pacientes con DMC leve (SHID) experimentan su primer episodio febril en el primer año de vida[40], y estos episodios se hacen más frecuentes en la infancia y la adolescencia. Las fiebres altas pueden llevar a convulsiones, en especial en los niños pequeños. La vacunación, los traumatismos leves, la cirugía y el estrés físico o emocional son factores que provocan un episodio febril, aunque a menudo no resulta obvio el desencadenante[40]. La fiebre empieza a menudo con tiritona y un rápido aumento de la temperatura corporal. Es frecuente la linfadenopatía cervical y dolor abdominal con vómitos y diarrea. Otros síntomas frecuentes son la cefalea, las mialgias y las artralgias, la esplenomegalia y un exantema cutáneo con máculas y pápulas eritematosas (fig. 103.6) o petequias (fig. 103.7)[40]. Puede haber



● **Fig. 103.3** Representación esquemática de la pirina, con cuatro dominios conservados, incluidos un dominio pirina, un B-box (B), un dominio de hélice enrollada (CC) y un dominio B30.2. Se indican las mutaciones que se encuentran en la fiebre mediterránea familiar, con las cinco mutaciones de cambio de aminoácido más frecuentes en **negrita.** En *cursiva* se muestra la mutación S242R asociada a la autoinflamación con dermatosis neutrofílica asociada a la pirina (PAAND). Consúltese una lista completa de todas las mutaciones conocidas actualmente en la página web de INFEVERS: https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php.

● **Fig. 103.4** Erupción similar a la erisipela en una paciente con una crisis de fiebre mediterránea familiar. (Por cortesía del profesor A. Livneh, Heller Institute of Medical Research, Tel Hashomer, Israel.)

artritis (principalmente en articulaciones grandes) y hepatomegalia. Aproximadamente el 40% de los pacientes refieren úlceras aftosas dolorosas en la boca, la vagina o el escroto (fig. 103.8). La fiebre desaparece espontáneamente tras 3-5 días, aunque puede tardar más hasta que los síntomas articulares y cutáneos desaparezcan. Estas crisis inflamatorias se producen, de media, una vez cada 4-6 semanas, aunque esto puede variar de un paciente a otro o en cada paciente.

La AM o DMC grave es una enfermedad de inicio muy temprano con episodios inflamatorios graves comparables a los que están presentes en el SHID. Además de los episodios de fiebre, los pacientes sufren hidropesía fetal, retraso psicomotor, ataxia, retraso del crecimiento, cataratas y dismorfia facial; es frecuente la muerte temprana[46].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

La DMC se debe sospechar en pacientes con una combinación de observaciones clínicas características e IgD sérica elevada (>100 UI/ml) (tabla 103.4). Los valores de la IgD pueden ser normales en los pacientes jóvenes (especialmente en los pacientes menores de 3 años)[50]. Aparecen concentraciones normales persistentes en algunos pacientes con DMC[41], y pacientes con otras enfermedades autoinflamatorias también pueden tener una IgD elevada, aunque solo ligeramente. En más del 80% de los pacientes con DMC también está elevada la IgA[50,51]. Durante las crisis de fiebre se observa una respuesta de fase aguda brusca, que comprende leucocitosis, concentraciones altas de SAA y CRP, y activación de la red de citocinas[52,53].

El diagnóstico de DMC se realiza mediante la detección de mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa.

TABLA 103.3A Criterios diagnósticos de la fiebre mediterránea familiar (criterios de Livneh)

Criterios principales

Crisis típica[a] con
- Peritonitis generalizada
- Pleuritis unilateral o pericarditis
- Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo)
- Solo con fiebre

Criterios secundarios

Crisis incompleta[b] con
- Dolor torácico
- Monoartritis
- Dolor articular
- Respuesta favorable a la colchicina

Los requisitos para el diagnóstico de la FMF son ≥1 criterio principal o ≥2 criterios secundarios.

[a]Crisis típica: ≥3 episodios del mismo tipo, febriles (temperatura rectal ≥38 °C) y de 12 a 72 h de duración.

[b]Crisis incompleta: no cumple los criterios de una crisis típica.

FMF, fiebre mediterránea familiar.

Adaptado de Livneh A, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40:1879-1885, 1997.

La concentración urinaria de mevalonato cinasa puede estar aumentada durante una crisis, y se puede utilizar como alternativa al estudio genético para confirmar el diagnóstico, aunque en muchos laboratorios no se realiza esta medición. La medición de la actividad enzimática de la mevalonato cinasa requiere cultivos celulares y solo se realiza con fines de investigación.

Tratamiento

Los AINE y los corticoides pueden ofrecer alivio sintomático, aunque no permiten prevenir las crisis y, especialmente en el caso de los corticoides, su uso crónico se asocia a muchos efectos adversos.

La inhibición de la IL-1 es el tratamiento de elección de los pacientes con DMC[54]. Se ha visto que en estos pacientes son eficaces tanto la anakinra[55,56] como el canakinumab[35,57]. En los pacientes con DMC leve y crisis infrecuentes, el tratamiento a demanda con anakinra puede ser eficaz para poner fin a una crisis de fiebre cuando se inicia tan pronto como comienza los primeros signos de esta crisis[58]. En dos trabajos que incluyeron un total de tres pacientes se vio que en los pacientes refractarios a los fármacos bloqueantes de la IL-1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

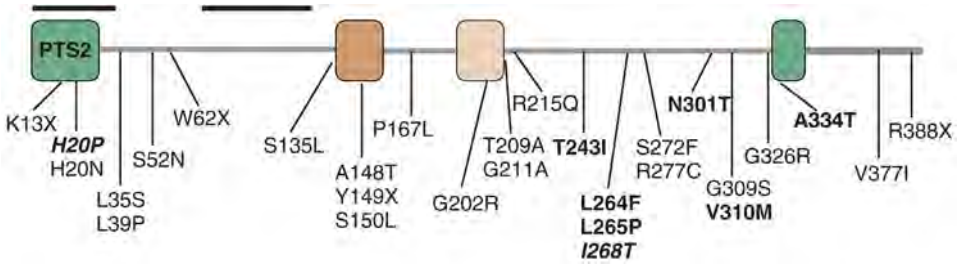
TABLA 103.3B Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar (criterios de Eurofever)

Presencia	Puntuación
Duración de los episodios <2 días	9
Dolor torácico	13
Dolor abdominal	9
Procedencia turca, armenia, judía no askenazí, árabe	22
Procedencia española, italiana o griega	7
Ausencia	**Puntuación**
Estomatitis aftosa	9
Exantema urticarial	15
Linfadenopatía cervical	10
Duración de los episodios >6 días	13
Suma de puntuaciones	**≥60**

Un valor de corte de ≥60 utilizando estos criterios tiene una sensibilidad del 94-97% y una especificidad del 91-98%.

Adaptado de Federici S, et al: Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 74(5):799-805, 2015.

● **Fig. 103.6** Máculas y pápulas eritematosas faciales en una paciente con un síndrome de hipergammaglobulinemia D durante una crisis.



● **Fig. 103.5** Mevalonato cinasa, con cuatro dominios conservados representados con cuadros coloreados. Se indican las mutaciones con cambio de aminoácido, las mutaciones de parada y dos eliminaciones *(barras negras)* que se han identificado en la deficiencia de mevalonato cinasa. Consúltese una lista completa de todas las mutaciones conocidas actualmente en la página web de INFEVERS: https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php.

puede ser eficaz el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6[59,60]. Los pacientes con DMC grave y resistente al tratamiento se pueden beneficiar del trasplante de células troncales hematopoyéticas[61-64].

El tratamiento anti-TNF puede ser eficaz en la DMC. El efecto suele ser parcial, y el uso de infliximab se puede asociar a deterioro clínico[56]. El adalimumab ha sido eficaz en un pequeño número de pacientes[56,65].

Evolución

La evolución a largo plazo de la DMC leve es relativamente benigna en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes, los episodios febriles son menos frecuentes y se hacen menos graves a partir del final de la adolescencia[40]. La destrucción articular es inusual, pero son frecuentes las adherencias abdominales debidas a la inflamación abdominal repetida o las laparotomías diagnósticas innecesarias por la sospecha de abdomen agudo. La amiloidosis es una complicación inusual de la DMC, pero se ha descrito[40,66-68]. Un reciente estudio de la base de datos Eurofever, el registro europeo de enfermedades autoinflamatorias, mostró que tenía amiloidosis el 4% de los pacientes[69]. Por tanto, se debe realizar el cribado urinario de la proteinuria al menos una vez al año, especialmente en los pacientes con episodios febriles frecuentes e intensos. En los pacientes con AM el pronóstico es mucho peor, con complicaciones neurológicas muchas veces progresivas y muerte temprana.

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

Epidemiología

El TRAPS tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se describió en un principio en una gran familia de origen irlandés y escocés como una «fiebre hiberniana familiar»[70]. Se encuentra sobre todo en pacientes del noroeste de Europa, pero puede afectar a cualquier grupo étnico.

Etiología y patogenia

El TRAPS está causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de tipo I para el TNF *(TNFRSF1A)* (fig. 103.9), que se localiza en el brazo corto del cromosoma 12[4]. Dos mutaciones de cambio de aminoácido en *TNFRSF1A,* P46L y R92Q (las denominaciones actuales correctas son P75L y R121Q, respectivamente), tienen una

● **Fig. 103.7** Petequias en la pierna de un paciente con un síndrome de hipergammaglobulinemia D durante una crisis febril.

● **Fig. 103.8** Úlceras aftosas detectadas en la lengua de un paciente con un síndrome de hipergammaglobulinemia D. (Por cortesía del Dr. K. Antila, North Carelian Central Hospital, Joensuu, Finlandia.)

baja penetrancia particular y se encuentran aproximadamente en el 1-10% de los controles sanos, aunque se pueden asociar a un fenotipo inflamatorio[71-73].

Las mutaciones asociadas a TRAPS en el receptor de TNF conducen a una pérdida de la función transmisora de señales del TNF, como una menor separación de los receptores de TNF de la membrana celular, con la consiguiente disminución de la reserva de receptores de TNF circulantes[1], una menor unión del TNF[74,75], una menor expresión en la superficie celular[75-78] y una menor activación de factor nuclear κB (NF-κB) inducida por el TNF[76,79,80]. El receptor de TNF mutado se retiene dentro de la célula y se acumula en el retículo endoplasmático[75,76,80,81]. Los receptores mutados no pueden asociarse a la versión natural, pero sí formar agregados al interaccionar consigo mismos[75,76]. Esta agregación citoplasmática del receptor da lugar a la inducción de señales independientes del ligando[80,82]. Las especies reactivas del oxígeno derivadas de la mitocondria parecen mediar este efecto[83].

TABLA 103.4 Clasificación diagnóstica de la deficiencia de mevalonato cinasa

Presencia	Puntuación
Edad de inicio <2 años	10
Estomatitis aftosa	11
Linfadenopatía generalizada o esplenomegalia	8
Ganglios linfáticos dolorosos	13
Diarrea (a veces/a menudo)	20
Diarrea (siempre)	37
Ausencia	**Puntuación**
Dolor torácico	11
Suma de puntuaciones	**≥42**

Un valor de corte de ≥42 tiene una sensibilidad del 89-93% y una especificidad del 89-92% para el diagnóstico del CAPS.

CAPS, síndrome periódico asociado a criopirina.

Adaptado de Federici S, et al: Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 74(5):799-805, 2015.

Características clínicas

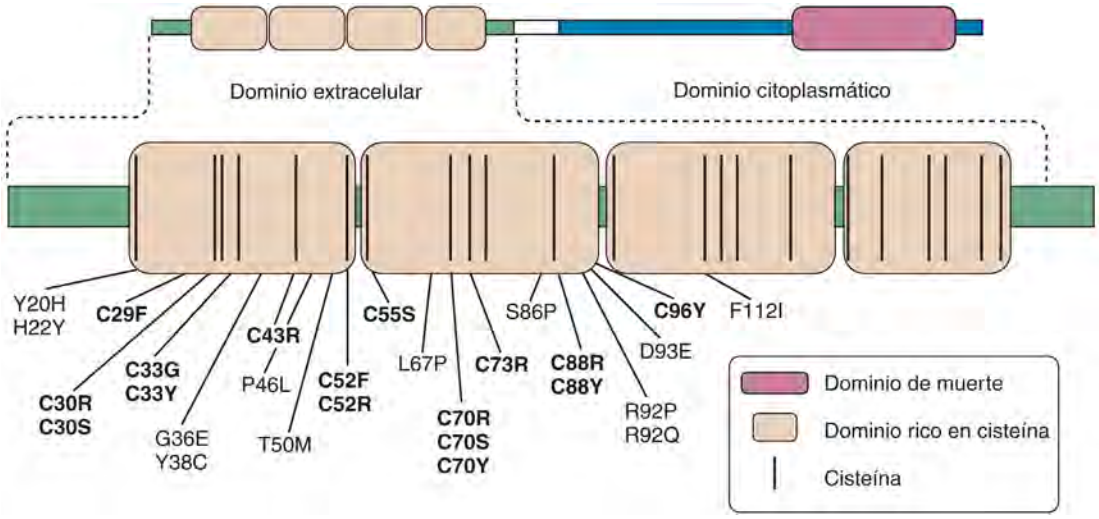
Las características clínicas pueden variar mucho más entre los pacientes con TRAPS de lo que suele verse en la FMF o la DMC[84,85]. La edad de inicio puede variar, incluso dentro de la misma familia, desde las 2 semanas a los 53 años de edad[84,86]. Hay además una gran variación en la duración y la frecuencia de los episodios febriles en el TRAPS. De media, las crisis duran 3-4 semanas y recidivan de dos a seis veces al año. Los episodios también pueden limitarse a unos días (v. fig. 103.1).

Durante las crisis inflamatorias, un pico alto de fiebre puede acompañarse de lesiones cutáneas, mialgias y artralgias, molestias abdominales y síntomas oculares. La manifestación cutánea más frecuente es la placa eritematosa migratoria centrífuga, que puede situarse por encima de una zona de mialgias (fig. 103.10)[87], pero también pueden verse placas urticariales. Las mialgias se localizan a menudo sobre todo en los músculos de los muslos, pero pueden migrar durante el episodio febril, afectando a las extremidades y al torso, la cara y el cuello. Las artralgias afectan principalmente a las articulaciones grandes, como las caderas, las rodillas y los tobillos. La sinovitis clínica es inusual, y cuando aparece es no erosiva, asimétrica y monoarticular[84]. Aparece dolor abdominal en el 92% de los pacientes con TRAPS durante las crisis inflamatorias; otros síntomas digestivos que se observan a menudo son los vómitos y el estreñimiento. La afectación ocular es característica en el TRAPS, y puede consistir en conjuntivitis, edema periorbitario o dolor periorbitario en un ojo o en ambos. Se han descrito la uveítis grave y la iritis, y se debe explorar a cualquier paciente con TRAPS y dolor ocular en busca de estas complicaciones[84,87]. Otros síntomas observados con menor frecuencia durante las crisis de fiebre en el TRAPS son el dolor torácico, la disnea, la pericarditis, y el dolor testicular y escrotal, que puede deberse a una inflamación de la túnica vaginal. Un caso clínico describió a un paciente que acudió con psicosis, pero sin fiebre[88]. Al principio se pensó que este trastorno se asociaba a una mayor incidencia de hernias inguinales indirectas[89], pero esto no se confirmó en otra serie de casos. La linfadenopatía es inusual en el TRAPS.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Como en otros síndromes autoinflamatorios familiares, las pruebas analíticas durante las crisis inflamatorias muestran una respuesta de fase aguda, e incluso entre crisis febriles puede medirse una respuesta inflamatoria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 103.9** Representación esquemática de la proteína receptor de TNF de tipo 1 (TNFRSF1A) que muestra las mutaciones encontradas hasta este momento en el síndrome asociado al receptor de TNF (excepto una mutación de un intrón que afecta a un lugar de escisión). Las mutaciones que rompen cisteínas están en **negrita.** Debe señalarse que se ha modificado la numeración aceptada de los aminoácidos de la proteína TNFRSF1A, desplazando los 29 lugares (p. ej., R92Q es actualmente, de forma oficial, R121Q, etc.). Como en la mayor parte de la literatura médica se emplea la numeración antigua, en este texto se ha mantenido. Consúltese una lista completa de todas las mutaciones conocidas actualmente en la página web de INFEVERS: https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php.

● **Fig. 103.10** Exantema eritematoso migratorio durante una crisis de un síndrome periódico asociado al receptor de TNF. (Por cortesía del Dr. T. Fiselier, University Medical Center St. Radboud, Nijmegen, Países Bajos.)

TABLA 103.5 Criterios diagnósticos del TRAPS

Presencia	Puntuación
Edema periorbitario	21
Duración de los episodios >6 días	19
Placas eritematosas migratorias centrífugas que suelen recubrir una zona local de mialgias, habitualmente en las extremidades o el tronco	18
Mialgias	6
Familiares afectados	7
Ausencia	**Puntuación**
Vómitos	14
Estomatitis aftosa	15
Suma de puntuaciones	**≥43**

Un valor de corte de ≥43 tiene una sensibilidad del 80-85% y una especificidad del 87-91% para el diagnóstico del TRAPS.

TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor de TNF.

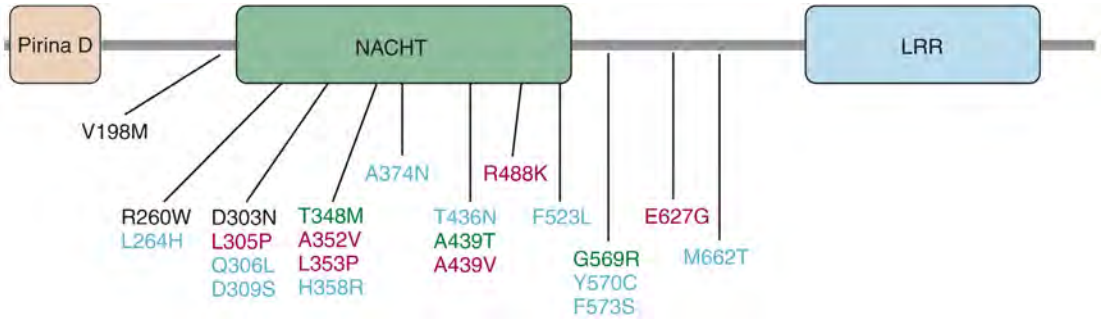
Adaptado de Federici S, et al: Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 74(5):799-805, 2015.

Algunos investigadores[90,91] propusieron recientemente un grupo de criterios diagnósticos clínicos del TRAPS basados en el consenso de expertos (tabla 103.5). El TRAPS es finalmente un diagnóstico genético, definido por mutaciones de cambio de aminoácido en el gen de *TNFRSF1A.* Sin embargo, la penetrancia clínica de las mutaciones del TRAPS no es del 100%, incluso para las mutaciones de las cisteínas. Además, la observación de una variante R92Q (R121Q) o P46L (P75L) en el gen puede entrañar una dificultad. Como tienen muchas características de un polimorfismo en lugar de mutaciones causantes directas de enfermedad, es debatible si tal observación conduciría a un diagnóstico de TRAPS.

Tratamiento

En los casos leves de TRAPS, los AINE son a menudo suficientes. Los AINE y los glucocorticoides en altas dosis (>20 mg/día de prednisona oral) alivian los síntomas de fiebre e inflamación en la mayoría de los pacientes con TRAPS, aunque no alteran la frecuencia de las crisis. La inhibición de la IL-1 con anakinra o canakinumab es muy eficaz en el TRAPS[37,54]. La inhibición del TNF con etanercept puede ser útil en el TRAPS[54,71,84,92-97]. Cuando la inhibición de la IL-1 no es eficaz, se puede cambiar a etanercept, y a la inversa[54].

Los efectos del etanercept pueden disminuir con el paso del tiempo[54]. Al contrario del etanercept, no se recomienda el uso de los anticuerpos monoclonales anti-TNF infliximab y adalimumab en el TRAPS porque los síntomas pueden empeorar[54].



● **Fig. 103.11** Proteína NLRP3, que contiene un dominio pirina aminoterminal, un lugar de unión a nucleótidos (NACHT) y un dominio con repeticiones rico en leucina (LRR). Se indican las mutaciones de parada identificadas en los pacientes con síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). Consúltese una lista completa de todas las mutaciones conocidas actualmente en la página web de INFEVERS: https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php.http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/.

Evolución

La amiloidosis AA reactiva es la principal complicación sistémica del TRAPS. Ocurre aproximadamente en el 15-25% de los pacientes si no se les trata[4,71], y generalmente lleva al deterioro renal. La amiloidosis en un paciente con TRAPS sitúa a otros familiares afectados en un alto riesgo de sufrir esta complicación. Se asocia principalmente a mutaciones en *TNFRSF1A* que afectan a las cisteínas[71]. Como la proteinuria es la primera manifestación de la amiloidosis renal, hay que estudiar la orina de los pacientes con TRAPS cada año, especialmente cuando los familiares de un paciente con TRAPS tienen amiloidosis.

Síndrome periódico asociado a la criopirina

En el pasado se distinguían tres enfermedades autoinflamatorias diferentes que actualmente se sabe que forman parte del espectro del síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS): el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS, *familial cold autoinflammatory syndrome*), de carácter leve; el síndrome de Muckle-Wells, de gravedad moderada; y el síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CINCA, *chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome*), de carácter grave, que también se conoce como enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (NOMID, *neonatal onset multisystem inflammatory disease*). Tras el reconocimiento de que estos tres trastornos se asociaban a una mutación en el mismo gen, y teniendo en cuenta que se ha encontrado solapamiento entre mutaciones y fenotipos, en gran medida se ha abandonado la división entre estos tres fenotipos. En la reciente propuesta de una nomenclatura homogénea se propuso el cambio a enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP3, porque ya no se utiliza el nombre criopirina para este gen y esta proteína[39].

Epidemiología

Se conocen más de 130 casos de CAPS en todo el mundo, aunque se desconoce su incidencia exacta.

Etiología y patogenia

En 2001 se encontró el defecto genético del CAPS en un nuevo gen: *NLRP3* (también conocido como gen de la criopirina, *CIAS1, NALP3* y *PYPAF*)[98-100]. Prácticamente todas las mutaciones son mutaciones de cambio de aminoácido que se encuentran en el exón 3 del gen *NLRP3,* que codifica el dominio NOD de NLRP3 (fig. 103.11)[101]. NLRP3 es un miembro de la familia de proteínas de dominios de oligomerización de unión a nucleótidos y dominios con repeticiones ricas en leucina (NOD-LRR)[102].

Al ser estimulado por varios ligandos, NLRP3 forma interacciones con las proteínas adaptadoras ASC y caspasa, lo que da lugar a un complejo multiproteínico conocido como *inflamasoma NLRP3.* El inflamasoma NLRP3 activa la caspasa 1, que después escinde a la pro-IL-1β para convertirla en IL-1β activa[103,104]. Se puede encontrar más información en el capítulo 99. Se ha visto mosaicismo somático para las mutaciones de *NLRP3* en un número elevado de pacientes que previamente habían sido considerados pacientes con CAPS «sin mutaciones»[105,106].

● **Fig. 103.12** Máculas eritematosas finas y confluentes en la parte superior de la pierna de un paciente con un síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). (Por cortesía del Dr. Johnstone, Medical College of Georgia, Augusta, Ga.)

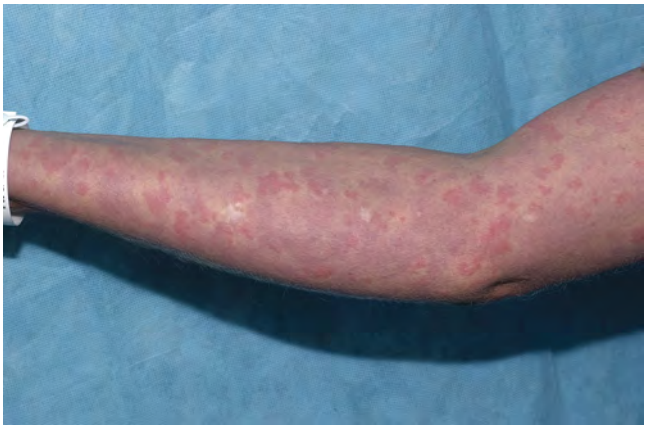
Características clínicas y evolución

El CAPS se caracteriza por fiebre, exantema urticarial, dolor abdominal, mialgias, artralgias o artritis, y conjuntivitis (figs. 103.12 a 103.15). Puede haber meningitis aséptica, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Otros síntomas neurológicos del CAPS son retraso mental, meningitis estéril crónica y papiledema. La inflamación articular recurrente o crónica puede llevar a contracturas articulares con crecimiento óseo excesivo (fig. 103.16 y 103.17). Puede haber rasgos dismórficos típicos, como la protuberancia frontal y la nariz en silla de montar. En algunos casos los episodios pueden estar desencadenados por la exposición al frío. Los pacientes pueden presentar hipoacusia neurosensorial. La duración de las crisis puede ser de varias horas en la enfermedad leve hasta una inflamación (casi) continua en los casos graves. En los casos graves los primeros signos de la enfermedad se manifiestan en el periodo neonatal, pero en la enfermedad más leve la primera crisis puede no aparecer hasta la edad adulta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

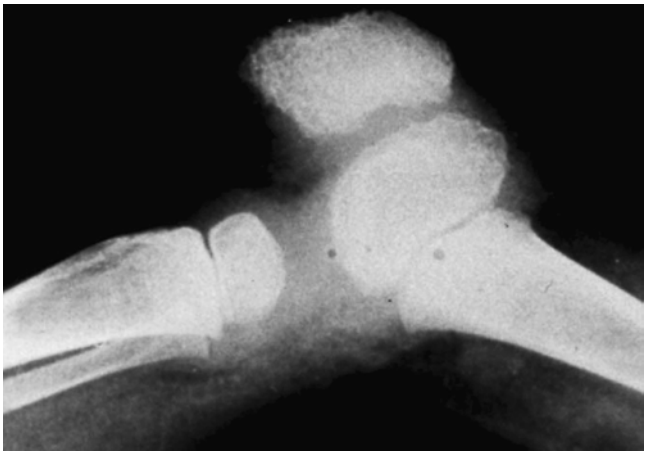
● **Fig. 103.13** Detalle de la parte superior de la pierna con máculas eritematosas finas y confluentes en el síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). (Por cortesía del Dr. Johnstone, Medical College of Georgia, Augusta, Ga.)

● **Fig. 103.14** Exantema urticarial en un paciente con síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). (Por cortesía del Dr. D. L. Kastner, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)



● **Fig. 103.15** Exantema urticarial en el brazo de un paciente con síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). (Por cortesía del Dr. D. L. Kastner, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)

● **Fig. 103.16** Artropatía deformante acentuada en las rodillas de un paciente con una forma grave del síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). (Por cortesía del Dr. A. M. Prieur, Hôpital Necker-Enfants Malades, París.)



● **Fig. 103.17** Radiografía de la rodilla de un paciente con una forma grave del síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) que muestra epífisis y rótulas muy aumentadas de tamaño con un punteado de mayor densidad. (Por cortesía del Dr. A. M. Prieur, Hôpital Necker-Enfants Malades, París.)

Se ha descrito amiloidosis AA en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con CAPS. Los pacientes pueden presentar hipoacusia neurosensitiva irreversible.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Los criterios diagnósticos más recientes del CAPS han sido propuestos por los investigadores en 2017 (tabla 103.6)[107].

El diagnóstico comienza con una recogida exhaustiva de los antecedentes familiares y personales. El estudio analítico durante un episodio de fiebre en el CAPS muestra una respuesta de fase aguda con leucocitosis polimorfonuclear y aumento de la velocidad de sedimentación globular, pero esto no diferencia los trastornos con fiebre periódica. Síntomas como el exantema urticarial tras la exposición al frío o la hipoacusia neurosensitiva acompañada por episodios de inflamación

TABLA 103.6 Criterios diagnósticos del síndrome periódico asociado a criopirina

Criterio obligatorio: marcadores inflamatorios recurrentes (CRP/SAA)
Y
≥2 de los síntomas/signos siguientes:
- Exantema urticarial
- Episodios desencadenados por el frío/estrés
- Hipoacusia neurosensitiva
- Síntomas osteomusculares (artralgias/artritis/mialgias)
- Meningitis aséptica crónica
- Alteraciones esqueléticas (crecimiento epifisario excesivo/abombamiento del frontal)

Adaptado de Kuemmerle-Deschner JB, et al: Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 76(6):942-947, 2017.

apuntan a un diagnóstico de CAPS. La prueba del cubito de hielo (es decir, sujetar un cubito de hielo sobre una zona de la piel y provocar una urticaria), que es diagnóstica en la urticaria por frío adquirida, es negativa en el CAPS. Las características faciales típicas, como la prominencia frontal y una larga historia pediátrica de meningitis crónica aséptica, pueden aumentar la sospecha de las formas graves del CAPS.

Las pruebas genéticas del gen *NLRP3* pueden ayudar después a establecer el diagnóstico genético. Parece haber una cierta heterogeneidad genética, porque no todos los pacientes tienen mutaciones en *NLRP3.* En algunos pacientes hay mosaicismo en las mutaciones somáticas de *NLRP3,* por lo que pueden pasarse por alto con las pruebas diagnósticas estándar de ADN[105,106].

Tratamiento

La inhibición de la IL-1 es el tratamiento de primera elección del CAPS. Los tres inhibidores disponibles de la IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) son eficaces en niños y adultos (fig. 103.18). Para prevenir la lesión orgánica, los inhibidores de la IL-1 se deben iniciar lo antes posible en los pacientes en los que haya una sólida sospecha de CAPS[54]. La lesión orgánica, como la hipoacusia, el daño neurológico y las deformidades articulares, a veces se pueden estabilizar o mejorar con la inhibición de la IL-1.

Los AINE y los corticoides a dosis altas pueden aliviar los síntomas durante las crisis inflamatorias y se pueden utilizar como complemento a la inhibición de la IL-1.

● **Fig. 103.18** Prevención del exantema autoinflamatorio mediante inhibición de la IL-1 en un paciente con síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS). Se retrató al paciente con IL-1Ra y se le sometió a exposición al frío. La imagen izquierda muestra el exantema inducido por el frío característico, y la imagen derecha muestra la prevención del exantema mediante el bloqueo de en la IL-1. (Tomado de Hoffman HM, et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 364[9447]:1779-1785, 2004.)

Otros síndromes autoinflamatorios hereditarios

Síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano

Epidemiología

El síndrome de Blau[108], también conocido como *artritis granulomatosa familiar,* y la sarcoidosis de comienzo temprano se consideran ahora la misma enfermedad (BS/EOS, *Blau syndrome/early onset sarcoidosis*)[109,110]. Se ha aconsejado el nombre de «artritis granulomatosa pediátrica»[111], aunque podría dar la impresión errónea de que la enfermedad aparece solo en los niños. El nombre de consenso actual para este síndrome es *«enfermedad granulomatosa asociada a NOD-2»*[39]. Se sabe poco sobre su epidemiología, aunque se cree que se produce en todo el mundo[109].

Etiología y patogenia

El patrón de herencia del BS/EOS es autosómico dominante. En muchos casos se encuentran unas mutaciones *de novo,* lo que explica la incidencia relativamente alta de los casos esporádicos. Estos casos esporádicos se clasificaron a menudo como EOS debido a la ausencia de familiares afectados, pero el síndrome de Blau y la EOS se deben a mutaciones en el gen del dominio de oligomerización ligador de nucleótidos 2/dominio reclutador de caspasa 15 *(NOD-2/CARD-15)*[109,112,113]. Las mutaciones se localizan sobre todo en el exón 4 de *NOD-2/CARD-15.* Las mutaciones predominantes son dos mutaciones de cambio de aminoácido en la posición 334 (R334Q y R334W)[111]. La proteína NOD-2/CARD-15 es un detector intracelular de componentes patógenos, como los receptores de tipo Toll. La activación de NOD-2/CARD-15 causa una amplia serie de efectos que aún no se conocen bien, como la activación de las vías de NF-κB y de la proteína cinasa activada por el mitógeno, la activación de la respuesta inmunitaria innata de diversas citocinas (p. ej., IL-1β) y de las defensinas[114].

Características clínicas y evolución

El fenotipo clínico del BS/EOS consiste en inflamaciones granulomatosas recidivantes. Los tres lugares típicos afectados son las articulaciones, los ojos y la piel[115]. La artritis granulomatosa suele ser poliarticular, con una sinovitis o una tenosinovitis[109]. Las articulaciones más frecuentemente afectadas en la presentación son las muñecas, los tobillos, las rodillas y las articulaciones interfalángicas proximales[115]. La uveítis asociada a este trastorno tiende a seguir un curso crónico y persistente. Puede ser una uveítis anterior aguda, pero a menudo se extiende a una panuveítis[111]. Pueden producirse cataratas, glaucoma secundario y deterioro visual significativo. La afectación de la piel da lugar a un exantema cutáneo papular y eritematoso con granulomas dérmicos asociados, habitualmente generalizados e intermitentes, en el tronco y en las extremidades[116]. Se ven con frecuencia otros síntomas fuera de la tríada clásica[115] como la camptodactilia (contractura de múltiples articulaciones interfalángicas), la linfadenopatía generalizada, las neuropatías craneales, la fiebre recidivante, la enfermedad pulmonar intersticial y la arteritis[112,115]. En algunos pacientes muy afectados, la inflamación granulomatosa puede diseminarse en un estadio avanzado a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una enfermedad sistémica, con granulomas en el hígado, los pulmones y los riñones[111]. Suele empezar antes de los 5 años de edad. En los casos familiares suele observarse una anticipación genética (es decir, el curso de la enfermedad tiende a ser más grave en las generaciones posteriores). Las principales complicaciones a largo plazo son la deformidad articular y el deterioro visual[109].

Diagnóstico

El aspecto más importante del diagnóstico es la prueba histológica de la existencia de granulomas en el lugar de la inflamación. Esta prueba puede obtenerse mediante una biopsia de algún lugar afectado, y entre ellas la cutánea es la menos invasiva. Un estudio demostró que la biopsia cutánea fue diagnóstica en todos los casos con el exantema cutáneo típico, mientras que la biopsia sinovial no fue positiva en todos los pacientes, quizás debido a un error en la toma de la muestra[110]. Disponemos de pruebas genéticas de las mutaciones de *NOD-2/CARD-15,* pero en algunas series no todos los pacientes con un fenotipo clínico típico portaban mutaciones de este gen[112].

Tratamiento

No hay estudios controlados del tratamiento de los pacientes con BS/EOS, y se sabe poco sobre el tratamiento óptimo[115]. Hay tendencia a responder mal a los AINE. Se ha descrito una buena respuesta a la inhibición del TNF con infliximab, adalimumab o etanercept en varios casos clínicos publicados y en pequeñas series de casos, pero no en todos los casos[117,118]. El bloqueo de la IL-1 con anakinra y canakinumab también fue beneficioso en descripciones de casos[115,117,119], pero no en todos los pacientes[119]. La talidomida se utilizó en algunos casos[120,121]. La panuveítis suele tratarse con corticoides tópicos, subconjuntivales o sistémicos[109]. En un paciente se describió respuesta a la inhibición de la IL-6 con tocilizumab[117], mientras que en otros se describió artritis recurrente y aparición de anticuerpos antitocilizumab durante el tratamiento[118]. Otros fármacos que se han utilizado en los pacientes con síndrome de Blau/EOS son metotrexato y micofenolato de mofetilo[121], y se han descrito dos pacientes con regresión del exantema tras el tratamiento con eritromicina oral[122].

Síndrome de la artritis piógena estéril, la piodermia gangrenosa y el acné

Epidemiología

El síndrome de la artritis piógena estéril, la piodermia gangrenosa y el acné (PAPA) es un trastorno autosómico dominante descrito por primera vez por varios investigadores[123]. Se han descrito menos de 20 familias en la literatura médica.

Etiología y patogenia

En un estudio[124] se identificaron mutaciones en el gen de la proteína ligadora de CD2 1 *(CD2BP1)* como la causa del síndrome PAPA. *CD2BP1,* que actualmente también se conoce como *proteína que interacciona con la prolina-serina-treonina fosfatasa 1* (PSTPIP1), se expresa mucho en los neutrófilos[101].

PSTPIP1 puede formar interacciones con la pirina, la proteína mutada en la FMF[125]. Las mutaciones en el síndrome PAPA dan lugar a una hiperfosforilación de PSTPIP1[125-127], lo que aumenta la fuerza de la interacción entre PSTPIP1 y la pirina. La mayor interacción entre PSTPIP1 y la pirina incrementa la producción de IL-1β. Esta actividad se correlacionó con una mayor producción de IL-1β en respuesta a una estimulación *ex vivo* con el lipopolisacárido de leucocitos de la sangre periférica de un paciente con PAPA que en un control sano[125]. Esto sitúa al síndrome PAPA en la misma vía patógena que la FMF. Otros estudios refieren una mayor producción de TNF[29,128]. También puede participar en la enfermedad una apoptosis desregulada[129].

También se han detectado mutaciones de PSTIP1 en pacientes con fenotipos ligeramente diferentes del PAPA, que en algunos casos han recibido su propia nueva denominación de enfermedad, como piodermia gangrenosa, acné e hidradenitis supurativa con (PAPASH) o sin (PASH) síndrome de artritis piógena, y síndrome inflamatorio con proteinemia relacionado con la estirpe mieloide y asociado a PSTPIP1 (PAMI), que se caracteriza por pancitopenia, hepatoesplenomegalia, acné y piodermia gangrenosa. El PAMI se puede distinguir del PAPA por la presencia de hipercalprotectinemia e hiperzincemia, que no están presentes en el PAPA[130]. Es probable que esta nomenclatura se consolide en el futuro.

Características clínicas y evolución

La inflamación episódica en este síndrome comprende, como su nombre indica, síntomas de artritis piógena estéril, piodermia gangrenosa y acné quístico acentuado. Las lesiones aparecen generalmente en la zona de un traumatismo físico ligero, pero a veces no puede discernirse ningún desencadenante obvio[123]. La inflamación puede ser intensa y llevar finalmente a la destrucción de las articulaciones, el músculo y la piel. La fiebre no es prominente en este síndrome. Suele empezar entre los 1 y 16 años de edad[123,131]. El acné empieza generalmente pronto en la pubertad y persiste en la vida adulta. La penetrancia de las manifestaciones de la enfermedad puede ser incompleta, con una presentación variable dentro de una familia.

Diagnóstico

No existe ninguna prueba diagnóstica específica. Se debe sospechar el diagnóstico en un paciente con una constelación típica de síntomas y un antecedente familiar positivo. Se confirma con el estudio en el ADN del gen *PSTPIP1.*

Tratamiento

Solo disponemos de casos clínicos y pequeñas series retrospectivas sobre las opciones terapéuticas en el síndrome PAPA. Las dosis altas de esteroides tienen generalmente un efecto positivo sobre la piodermia gangrenosa, pero pueden acompañarse de un aumento del acné[123]. La artritis piógena responde a menudo a los corticoides intraarticulares u orales[131]. Se han producido resultados variables con el tratamiento anticitocínico. Los inhibidores del TNF etanercept e infliximab han sido beneficiosos[132-134], igual que los inhibidores de la IL-1 anakinra[125,135-137] y canakinumab[138]. Se ha descrito reducción de la piodermia gangrenosa tras el tratamiento con clindamicina y rifampicina por vía oral en un paciente con síndrome de piodermia gangrenosa, acné e hidradenitis supurativa[139].

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA)

La deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA, *deficiency of the IL-1 receptor antagonist*) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones que afectan al gen que codifica el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), *IL1RN*[140]. Estas mutaciones dan lugar a una secreción nula de IL-1ra. El IL-1ra es un inhibidor endógeno de las citocinas inflamatorias IL-1α y IL-1β. Los pacientes mostraban signos de producción de señales sin oposición de la IL-1, lo que llevaba a una producción aumentada de otras citocinas inflamatorias y quimiocinas.

El fenotipo clínico es grave. Está presente en el nacimiento o en el primer mes de vida. Entre sus características están sobre todo la psoriasis pustulosa cutánea y la osteomielitis pustulosa estéril. Al contrario de los cuatro síndromes de fiebre hereditaria monogénicos clásicos, la fiebre no es un síntoma fundamental de esta enfermedad. El diagnóstico se hace con una combinación de las características clínicas y la presencia de mutaciones en el gen que codifica el antagonista del receptor de la IL-1. Una respuesta clara a la anakinra confirma el diagnóstico. La anakinra es una versión sintética del IL-1ra y de este modo restituye la proteína que falta en la DIRA.

Deficiencia de adenosina desaminasa 2

La deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2), una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la adenosina desaminasa 2 (*ADA2,* previamente conocido como *CECR1*), se describió por primera vez en 2014[141,142]. La ADA2 se expresa principalmente en las células mieloides; los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas segregan ADA2. La proteína cataliza la degradación de la adenosina, que normalmente inhibe la respuesta inflamatoria, y actúa como factor de crecimiento del endotelio vascular y en el desarrollo y la diferenciación de los leucocitos.

La DADA2 se puede manifestar con diversos síntomas como fiebre, exantema, inflamación vascular de inicio temprano (vasculopatías, accidente cerebrovascular lagunar, poliarteritis nudosa), asociados a veces a inmunodeficiencia leve en forma de hipogammaglobulinemia, habitualmente disminución aislada de IgM, linfopenia de linfocitos T CD4 o neutropenia. Puede haber síntomas digestivos o hematológicos, como anemia o pancitopenia. La mayor parte de los pacientes comienza a tener síntomas durante la infancia. Los síntomas pueden estar presentes durante mucho tiempo, y pueden estar seguidos por intervalos asintomáticos prolongados. Se han descrito fenotipos leves y graves, con una gran variabilidad de unos pacientes a otros, incluso en familias portadoras de la misma mutación. Se desconoce la prevalencia de la DADA2, aunque en los judíos de Georgia la frecuencia de portadores de las mutaciones de ADA2 es del 10%.

Se diagnostica DADA2 cuando se encuentran mutaciones homocigotas de *ADA2* en presencia de un fenotipo clínico compatible. El diagnóstico se confirma por unas concentraciones séricas de ADA2 bajas y, por tanto, la medición de estas concentraciones séricas puede ser útil en los pacientes en los que el estudio genético no es concluyente, o cuando no se dispone de pruebas genéticas.

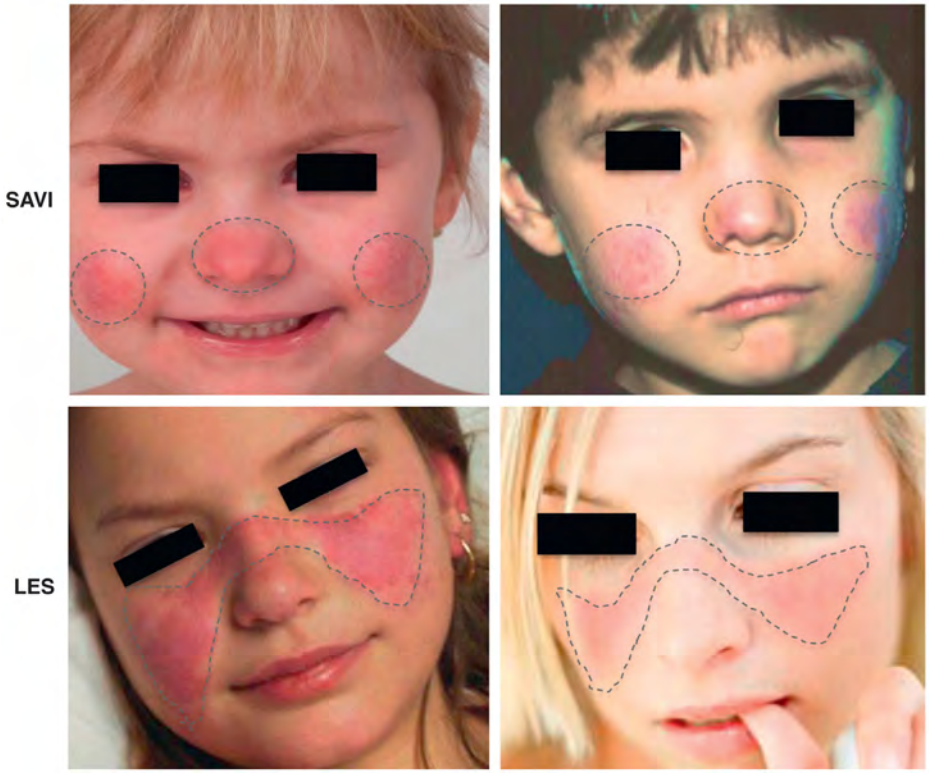
El único tratamiento que se ha demostrado que reduce el riesgo de accidente cerebrovascular es la administración de inhibidores del TNF. Su efecto beneficioso se ha descrito en 15 pacientes con DADA2, pero su efecto sobre otras manifestaciones de la DADA2 no está claro[143]. Se ha tratado a varios pacientes con DADA2 con trasplante de células troncales hematopoyéticas por síntomas hematológicos graves[144]. La reposición de ADA2 con plasma fresco congelado se puede tolerar bien, pero tiene una semivida corta.

Como la DADA2 se ha identificado recientemente, hay pocos datos sobre su evolución a largo plazo. El accidente cerebrovascular y la isquemia digital o intestinal pueden causar discapacidad persistente. La insuficiencia hepática puede ser una complicación de la DADA2. Algunos pacientes llegan a ser dependientes de las transfusiones por afectación de la médula ósea.

Interferonopatías

Las interferonopatías son enfermedades autoinflamatorias en las que el defecto genético interfiere con la transducción de señales de interferón. Constituyen un grupo identificado recientemente de enfermedades antiinflamatorias. Se han descrito varias interferonopatías monogénicas, cada una de ellas con su propio defecto genético y su fenotipo clínico. Todos estos síndromes son extremadamente infrecuentes. En otros textos se pueden consultar revisiones exhaustivas del fenotipo clínico y la fisiopatología[145,146].

Las tres interferonopatías mejor caracterizada son el síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura (CANDLE, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*), la vasculopatía asociada a STING con inicio durante la lactancia (SAVI, *STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) y el síndrome de Aicardi-Goutières. Estas enfermedades comienzan durante el periodo neonatal o la lactancia. Los síntomas habituales son inflamación sistémica, vasculopatía, lesiones cutáneas (fig. 103.19), retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Puede haber neumopatía intersticial, además



● **Fig. 103.19** Lesiones cutáneas faciales típicas en la vasculopatía asociada a STING con inicio en la lactancia (SAVI). (Tomado de Kim H, et al: Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J Mol Med [Berl]* 94[10]:1111-1127, 2016.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de síntomas neurológicos como distonía, espasticidad, hipoacusia o pérdida de visión, o epilepsia.

Las interferonopatías se diagnostican en pacientes que tienen un fenotipo clínico compatible asociado a mutaciones en los genes relacionados con el interferón, entre ellos PSMB8 u otras subunidades del proteasoma, o proteínas de la maduración del proteasoma (CANDLE), TMEM173 (SAVI) o TREX1 (síndrome de Aicardi-Goutières, subtipo 1).

No hay ningún tratamiento con eficacia demostrada en las interferonopatías, por lo que el tratamiento es principalmente sintomático. Se ha estudiado la inhibición de JAK 1/2 (ruxolitinub, baricitinib) en pequeños números de pacientes, por lo que podría ser eficaz[145].

Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36 (DITRA)

La deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36 (DITRA, *deficiency of IL-36 receptor antagonist*) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de la IL-36 *(IL-36RN).* Los pacientes con esta enfermedad padecen episodios de psoriasis pustulosa generalizada aguda, fiebre y datos bioquímicos de inflamación, sin afectación de otros órganos. Como este síndrome es poco frecuente, todavía no se ha determinado el tratamiento óptimo. En descripciones de casos o series pequeñas se ha visto que tienen cierta eficacia algunos fármacos biológicos como anakinra, inhibidores del TNF, ustekinumab y secukinumab[147-152].

Psoriasis mediada por CARD-14

La psoriasis mediada por CARD-14 (CAMPS, *CARD14 mediated psoriasis*) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen que codifica CARD-14. Se asocia a psoriasis en placas o pustulosa, y a pitiriasis roja pilar. Generalmente no hay fiebre. El tratamiento de la CAMPS incluye los fármacos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, como metotrexato, ciclosporina, anti-TNF, anti-IL-23 o anti-IL-17[153].

Trastornos autoinflamatorios monogénicos asociados a inmunodeficiencia

Hay dos síndromes autoinflamatorios con herencia autosómica dominante asociados a una mutación en el gen de la fosfolipasa Cγ2 *(PLC-γ2).* Hasta la fecha se han descrito en un número pequeño de pacientes. Todavía se está determinando si estas enfermedades son síndromes distintos o si constituyen un espectro de enfermedad. El primero de estos dos síndromes es la deficiencia de anticuerpos con alteración de la regulación inmunitaria asociada a PLC-γ2 (PLAID, *PLC-γ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation*), que se caracteriza por urticaria inducida por el frío, rasgos autoinmunitarios y aumento de la susceptibilidad a las infecciones, como se ha descrito en 50 pacientes del tres familias[154]. En otros dos pacientes (no emparentados) se utilizó el término PLAID «autoinflamatoria» (APLAID) para distinguirlos de los otros pacientes porque no tenían urticaria por el frío (que estaba presente de forma universal en los pacientes con PLAID) y tenían características autoinflamatorias más llamativas[155]. La enfermedad puede responder parcialmente al tratamiento con anakinra y esteroides a dosis altas.

Los síndromes con síntomas de autoinflamación e inmunodeficiencia también pueden deberse a deficiencia de componentes del complejo de ensamblado de cadenas de ubicuitinación lineal (LUBAC), como la IRP2 ubicuitina ligasa 1 oxidada por el hemo (HOIL1).

La deficiencia de HOIL o de otros componentes del LUBAC lleva una reducción de la activación de NF-κB en respuesta a la estimulación por la IL-1. Estas enfermedades se caracterizan por episodios inflamatorios recidivantes de inicio temprano con fiebre, hepatoesplenomegalia y datos bioquímicos de inflamación, eritrodermia y colitis, además de formas graves de inmunodeficiencia combinada, lo cual lleva a infecciones piógenas, fúngicas y víricas recurrentes. Los tres pacientes descritos inicialmente tenían miocardiopatía, y todos tuvieron un desenlace mortal[156].

Trastorno autoinflamatorio asociado a NLRC4

Los trastornos autoinflamatorios asociados a NLRC4 constituyen un espectro de enfermedades con un fenotipo clínico que va de urticaria por frío familiar a síndrome de activación macrofágica. Esta variabilidad también se puede ver en las familias. Hasta la fecha solo se ha descrito un número escaso de pacientes. Puede ser eficaz el tratamiento con terapias anti-IL-1, igual que la inhibición de la IL-18, o una combinación de ambos tratamientos. Las enfermedades asociadas a NLRC4 tienen mayor dependencia de la IL-18 que otras enfermedades autoinflamatorias[157].

Haploinsuficiencia de A20

La haploinsuficiencia de A20 (HA20) afecta a la proteína A20, que interviene en la inhibición de la respuesta inflamatoria. Hasta la fecha se han identificado menos de 20 pacientes. Los pacientes pueden tener fiebre, úlceras bucales, genitales, intestinales y perianales, artritis, uveítis, vasculitis retiniana, pústulas, exantema, foliculitis, dolor abdominal y diarrea. La enfermedad intestinal puede ser el síntoma inicial. La evolución de la enfermedad es muy variable. Se han probado diversos tratamientos, como colchicina, corticoides, anti-TNF, anti-IL-1 y anti-IL-6, algunos con efecto positivo[158].

Otulinopenia

En 2016 los investigadores describieron tres pacientes de origen pakistaní y turco con mutaciones de pérdida de función homocigotas en el gen *OTULIN,* que inhibe la transducción de señales de NF-κB. Los pacientes tenían un cuadro de inicio neonatal de fiebre, exantema con paniculitis cutánea y vasculitis de vasos pequeños o de medio tamaño, falta de medro, retraso del desarrollo, tumefacción articular, artralgias, lipodistrofia y diarrea. La inhibición del TNF fue (parcialmente) eficaz en dos de estos tres pacientes, y en el otro fue eficaz el tratamiento con corticoides y anakinra[159].

Trastorno autoinflamatorio asociado a NLRP12

El trastorno autoinflamatorio asociado a NLRP12 (también conocido como síndrome autoinflamatorio por frío familiar 2) se debe a mutaciones de NLRP12. Se caracteriza por inicio neonatal o temprano de fiebre recurrente, astenia y artralgias y mialgias, habitualmente desencadenados por la exposición al frío. Se desconoce el tratamiento óptimo. Puede ser eficaz el anakinra, igual que el tratamiento anti-TNF o la inhibición de la IL-6[160].

Trastorno autoinflamatorio asociado a NLRP1

Las mutaciones activadoras de NLRP1 causan un síndrome caracterizado por autoinflamación y disqueratosis. Los pacientes tienen disqueratosis, artritis, fiebre recurrente y deficiencia de vitamina A. Se desconoce el tratamiento óptimo por lo infrecuente de la enfermedad. Puede ser eficaz la acitretina y el anakinra[157].

Conclusión

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por episodios recidivantes de inflamación o por inflamación continua. Este grupo de trastornos debe considerarse en un paciente con antecedentes de fiebre recurrente o persistente de causa no explicada u otros signos

de inflamación desde hace varios años. La alteración en la regulación de la vía de la IL-1β es central en muchos síndromes autoinflamatorios. La disponibilidad de inhibidores de la IL-1 ha revolucionado las opciones terapéuticas en muchas de estas enfermedades. Sin embargo, en los últimos años se ha implicado a otras vías, como las del IFN y el NF-κB, en algunos trastornos autoinflamatorios infrecuentes, lo cual ha ampliado este campo.

El descubrimiento de los genes causantes ha tenido una enorme repercusión en el campo de los trastornos autoinflamatorios. Estos descubrimientos han sido posibles gracias a la caracterización fenotípica precisa de los pacientes. Es indispensable un análisis cuidadoso y un agrupamiento adecuado de estos pacientes para aclarar el trasfondo genético y evaluar las posibles opciones terapéuticas. Los registros internacionales (como el registro Eurofever) han permitido apreciar síntomas que antes habían pasado desapercibidos para dar información sobre el pronóstico a largo plazo y permitir una mejor evaluación de los regímenes farmacológicos. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos de clasificación, muchos pacientes con signos de autoinflamación no se encuadran en ninguna de las categorías morbosas mencionadas antes. Todos los años se reconocen nuevos trastornos genéticos, y es de esperar que siga siendo así.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Masters SL, et al: Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease, *Annu Rev Immunol* 27:621-668, 2009.
2. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ: Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature, *Medicine (Baltimore)* 72(3):184-196, 1993.
3. de Kleijn EMH, et al: Fever of unknown origin (FUO)—I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria, *Medicine* 76(6):392-400, 1997.
4. McDermott MF: Autosomal dominant recurrent fevers. Clinical and genetic aspects, *Rev Rhum Engl Ed* 66(10):484-491, 1999.
5. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R: Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective, *Cell* 140(6):784-790, 2010.
6. Yuval Y, et al: Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF), *Am J Med Genet* 57(3):455-457, 1995.
7. Aksentijevich I, et al: Mutation and haplotype studies of familial mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the ashkenazi jewish population, *Am J Hum Genet* 64(4):949-962, 1999.
8. Booth DR, et al: The genetic basis of autosomal dominant familial mediterranean fever, *QJM* 93(4):217-221, 2000.
9. Stoffels M, et al: MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease, *Ann Rheum Dis* 73(2):455-461, 2014.
10. Ancient missense mutations in a new member of the roret gene family are likely to cause familial mediterranean fever: The international FMF consortium, *Cell* 90(4):797-807, 1997.
11. French FMFC: A candidate gene for familial Mediterranean fever, *Nat Genet* 17(1):25-31, 1997.
12. Touitou I: The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations, *Eur J Hum Genet* 9(7):473-483, 2001.
13. Moghaddas F, et al: A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial mediterranean fever, *Ann Rheum Dis* 76(12):2085-2094, 2017.
14. Ben-Chetrit E, Levy M: Familial mediterranean fever, *Lancet* 351(9103):659-664, 1998.
15. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP: Familial mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(2):199-213, 2005.
16. Majeed HA, et al: The Cutaneous manifestations in children with familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis)—a 6-year study, *QJM* 75(278):607-616, 1990.
17. Kees S, et al: Attacks of pericarditis as a manifestation of familial mediterranean fever (FMF), *QJM* 90(10):643-647, 1997.
18. Eshel G, et al: Acute scrotal pain complicating familial mediterranean fever in children, *Br J Surg* 81(6):894-896, 1994.
19. Livneh A, et al: Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 40(10):1879-1885, 1997.
20. Chen XG, et al: Assessment of pyrin gene mutations in turks with familial Mediterranean fever (FMF), *Hum Mutat* 11(6):456-460, 1998.
21. Livneh A, et al: MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial mediterranean fever, *Amyloid* 6(1):1-6, 1999.
22. Shohat M, et al: Phenotype-genotype correlation in familial mediterranean fever: evidence for an association between met694val and amyloidosis, *Eur J Hum Genet* 7(3):287-292, 1999.
23. Ben-Chetrit E, Levy M: Colchicine: 1998 update, *Semin Arthritis Rheum* 28(1):48-59, 1998.
24. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E: The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review, *Hum Reprod* 13(2):360-362, 1998.
25. Ehrenfeld M, et al: Fertility and obstetric history in patients with familial mediterranean fever on long-term colchicine therapy, *BJOG* 94(12):1186-1191, 1987.
26. Rabinovitch O, et al: Colchicine treatment in conception and pregnancy—231 pregnancies in patients with familial mediterranean fever, *Am J Reprod Immunol* 28(3–4):245-246, 1992.
27. Belkhir R, et al: Treatment of familial mediterranean fever with anakinra, *Ann Intern Med* 146(11):825-826, 2007.
28. Ozen S, et al: Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial mediterranean fever resistant to colchicine, *J Rheumatol* 38(3):516-518, 2011.
29. Cetin P, et al: Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean fever, *Inflammation* 38(1):27-31, 2015.
30. Moser C, et al: Successful treatment of familial mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 24(2):676-678, 2009.
31. van der Hilst J, et al: Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial mediterranean fever: a systematic review of the literature, *Biologics* 10:75-80, 2016.
32. Ben-Zvi I, et al: Anakinra for colchicine-resistant familial mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 69(4):854-862, 2017.
33. Sozeri B, et al: The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to familial mediterranean fever, *Mol Cell Pediatr* 3(1):33, 2016.
34. Brik R, et al: Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study, *Arthritis Rheumatol* 66(11):3241-3243, 2014.
35. Gul A, et al: Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial mediterranean fever, *Arthritis Res Ther* 17:243, 2015.
36. Ozdogan H, Ugurlu S: Canakinumab for the treatment of familial mediterranean fever, *Expert Rev Clin Immunol* 13(5):393-404, 2017.
37. De Benedetti F, et al: Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes, *N Engl J Med* 378(20):1908-1919, 2018.
38. Grateau G, et al: Clinical versus genetic diagnosis of familial mediterranean fever, *QJM* 93(4):223-229, 2000.
39. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a delphi study, *Ann Rheum Dis* 77(11):1558-1565, 2018.
40. van der Hilst JCH, et al: Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome, *Medicine* 87(6):301-310, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Simon A, et al: A founder effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, *Am J Med* 114(2):148-152, 2003.
42. Houten SM, et al: Carrier frequency of V377I (1129G > A) MVK mutation, associated with hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the netherlands, *Eur J Hum Genet* 11(2):196-200, 2003.
43. Houten SM, et al: Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome, *Nat Genet* 22(2):175-177, 1999.
44. Drenth JPH, et al: Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome, *Nat Genet* 22(2):178-181, 1999.
45. Simon A, et al: Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-IgD and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool, *Ann Intern Med* 135(5):338-343, 2001.
46. Hoffmann GF, et al: Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria, *Pediatrics* 91(5):915-921, 1993.
47. Mulders-Manders CM, Simon A: Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol* 37(4):371-376, 2015.
48. Haraldsson A, et al: Immunological studies in the hyperimmunoglobulin-D syndrome, *J Clin Immunol* 12(6):424-428, 1992.
49. Klasen IS, et al: Hyper-immunoglobulin a in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome, *Clin Diagn Lab Immunol* 8(1):58-61, 2001.
50. Simon A, et al: Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response, *J Intern Med* 256(3):247-253, 2004.
51. Kelley RI, Herman GE: Inborn errors of sterol biosynthesis, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:299-341, 2001.
52. Cailliez M, et al: Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis, *J Inherit Metab Dis* 29(6):763, 2006.
53. Drenth JPH, et al: Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia-D and periodic fever syndrome, *Blood* 85(12):3586-3593, 1995.
54. ter Haar NM, et al: Recommendations for the management of autoinflammatory diseases, *Ann Rheum Dis* 74(9):1636-1644, 2015.
55. Bodar EJ, et al: Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model, *Neth J Med* 63(7):260-264, 2005.
56. Ter Haar N, et al: Treatment of autoinflammatory diseases: results from the eurofever registry and a literature review, *Ann Rheum Dis* 72(5):678-685, 2013.
57. Arostegui JI, et al: Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1679-1688, 2017.
58. Bodar EJ, et al: On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency, *Ann Rheum Dis* 70(12):2155-2158, 2011.
59. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD: Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome, *J Clin Rheumatol* 20(2):103-105, 2014.
60. Stoffels M, et al: TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 54(2):363-368, 2015.
61. Chaudhury S, et al: Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria, *Am J Transplant* 12(6):1627-1631, 2012.
62. Neven B, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria, *N Engl J Med* 356(26):2700-2703, 2007.
63. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ: Mevalonic aciduria cured by bone marrow transplantation, *N Engl J Med* 357(13):1350, 2007.
64. Giardino S, et al: Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency, *Pediatrics* 135(1):e21 1-e215, 2015.
65. Di Gangi M, et al: Long-term efficacy of adalimumab in hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome, *Isr Med Assoc J* 16(10):605-607, 2014.
66. Obici L, et al: First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, *Arthritis Rheum* 50(9):2966-2969, 2004.
67. Lachmann HJ, et al: AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases, *Arthritis Rheum* 54(6):2010-2014, 2006.
68. Siewert R, et al: Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease? *Am J Kidney Dis* 48(3):e41-e45, 2006.
69. Ter Haar NM, et al: The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry, *Arthritis Rheumatol* 68(11):2795-2805, 2016.
70. Williamson LM, et al: Familial Hibernian fever, *Q J Med* 51(204):469-480, 1982.
71. Aksentijevich I, et al: The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers, *Am J Hum Genet* 69(2):301-314, 2001.
72. Tchernitchko D, et al: Unexpected high frequency of P46L TNFRSF1A allele in sub-saharan west african populations, *Eur J Hum Genet* 13(4):513-515, 2005.
73. Ravet N, et al: Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene, *Ann Rheum Dis* 65(9):1158-1162, 2006.
74. Galon J, et al: TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes, *Curr Opin Immunol* 12(4):479-486, 2000.
75. Todd I, et al: Mutant forms of tumour necrosis factor receptor i that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour, *Immunology* 113(1):65-79, 2004.
76. Lobito AA, et al: Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS), *Blood* 108(4):1320-1327, 2006.
77. Siebert S, et al: Reduced tumor necrosis factor signaling in primary human fibroblasts containing a tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutant, *Arthritis Rheum* 52(4):1287-1292, 2005.
78. Huggins ML, et al: Shedding of mutant tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: differences between cell types, *Arthritis Rheum* 50(8):2651-2659, 2004.
79. Siebert S, et al: Mutation of the extracellular domain of tumour necrosis factor receptor 1 causes reduced NF-kappaB activation due to decreased surface expression, *FEBS Lett* 579(23):5193-5198, 2005.
80. Simon A, et al: Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(21):9801-9806, 2010.
81. Rebelo SL, et al: Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates misfolding consistent with abnormal function, *Arthritis Rheum* 54(8):2674-2687, 2006.
82. Todd I, et al: Mutant tumor necrosis factor receptor associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome is altered antigenically and is retained within patients' leukocytes, *Arthritis Rheum* 56(8):2765-2773, 2007.
83. Bulua AC, et al: Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS), *J Exp Med* 208(3):519-533, 2011.
84. Hull KM, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder, *Medicine (Baltimore)* 81(5):349-368, 2002.
85. Kimberley FC, et al: Falling into TRAPS—receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome, *Arthritis Res Ther* 9(4):217, 2007.
86. Dode C, et al: The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *Arthritis Rheum* 46(8):2181-2188, 2002.
87. Toro JR, et al: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations, *Arch Dermatol* 136(12):1487-1494, 2000.

88. Hurst M, et al: Hereditary periodic fever syndrome sans fever or distinct periodicity presenting with psychosis, *J Clin Rheumatol* 11(6):329-330, 2005.
89. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ: Clinical spectrum of familial hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family, *Mayo Clin Proc* 72(9):806-817, 1997.
90. Federici S, et al: Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers, *Ann Rheum Dis* 74(5):799-805, 2015.
91. Federici S, et al: An international delphi survey for the definition of new classification criteria for familial mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome, *J Rheumatol*, 2018.
92. Obici L, et al: Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without aa amyloidosis, *Ann Rheum Dis* 70(8):1511-1512, 2011.
93. Drewe E, McDermott EM, Powell RJ: Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *N Engl J Med* 343(14):1044-1045, 2000.
94. Simon A, et al: Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic Fever, *Arch Intern Med* 161(20):2491-2493, 2001.
95. Drewe E, et al: Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients, *Rheumatology (Oxford)* 42(2):235-239, 2003.
96. Jacobelli S, et al: Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS), *Rheumatology (Oxford)* 46(7):1211-1212, 2007.
97. Bulua AC, et al: Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study, *Arthritis Rheum* 64(3):908-913, 2012.
98. Hoffman HM, et al: Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria, *Am J Hum Genet* 66(5):1693-1698, 2000.
99. Aksentijevich I, et al: De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases, *Arthritis Rheum* 46(12):3340-3348, 2002.
100. Feldmann J, et al: Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes, *Am J Hum Genet* 71(1):198-203, 2002.
101. Hull KM, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations, *Curr Opin Rheumatol* 15(1):61-69, 2003.
102. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM: CATERPILLERs, pyrin and hereditary immunological disorders, *Nat Rev Immunol* 6(3):183-195, 2006.
103. Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta, *Mol Cell* 10(2):417-426, 2002.
104. Agostini L, et al: NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in muckle-wells autoinflammatory disorder, *Immunity* 20(3):319-325, 2004.
105. Saito M, et al: Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome, *Arthritis Rheum* 52(11):3579-3585, 2005.
106. Tanaka N, et al: High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International multicenter collaborative study, *Arthritis Rheum* 63(11):3625-3632, 2011.
107. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al: Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), *Ann Rheum Dis* 76(6):942-947, 2017.
108. Blau EB: Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash, *J Pediatr* 107(5):689-693, 1985.
109. Becker ML, Rose CD: Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 7(6):427-433, 2005.
110. Kanazawa N, et al: Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with blau syndrome, *Blood* 105(3):1195-1197, 2005.
111. Rose CD, et al: Pediatric granulomatous arthritis: an international registry, *Arthritis Rheum* 54(10):3337-3344, 2006.
112. Wang X, et al: CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy, *Arthritis Rheum* 46(11):3041-3045, 2002.
113. Miceli-Richard C, et al: CARD15 mutations in blau syndrome, *Nat Genet* 29(1):19-20, 2001.
114. Abraham C, Cho JH: Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations, *Inflamm Bowel Dis* 12(7):641-650, 2006.
115. Rose CD, et al: Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes, *Rheumatology (Oxford)* 54(6):1008-1016, 2015.
116. Alonso D, Elgart GW, Schachner LA: Blau syndrome: a new kindred, *J Am Acad Dermatol* 49(2):299-302, 2003.
117. Lu L, et al: Blau syndrome with good reponses to tocilizumab: a case report and focused literature review, *Semin Arthritis Rheum* 47(5):727-731, 2018.
118. Nagakura T, et al: Tumor necrosis factor inhibitors provide longterm clinical benefits in pediatric and young adult patients with blau syndrome, *J Rheumatol* 44(4):536-538, 2017.
119. Arostegui JI, et al: NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a spanish cohort, *Arthritis Rheum* 56(11):3805-3813, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Masters SL, et al: Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease, *Annu Rev Immunol* 27:621-668, 2009.
2. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ: Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature, *Medicine (Baltimore)* 72(3):184-196, 1993.
3. de Kleijn EMH, et al: Fever of unknown origin (FUO)—I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria, *Medicine* 76(6):392-400, 1997.
4. McDermott MF: Autosomal dominant recurrent fevers. Clinical and genetic aspects, *Rev Rhum Engl Ed* 66(10):484-491, 1999.
5. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R: Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective, *Cell* 140(6):784-790, 2010.
6. Yuval Y, et al: Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF), *Am J Med Genet* 57(3):455-457, 1995.
7. Aksentijevich I, et al: Mutation and haplotype studies of familial mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the ashkenazi jewish population, *Am J Hum Genet* 64(4):949-962, 1999.
8. Booth DR, et al: The genetic basis of autosomal dominant familial mediterranean fever, *QJM* 93(4):217-221, 2000.
9. Stoffels M, et al: MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease, *Ann Rheum Dis* 73(2):455-461, 2014.
10. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial mediterranean fever: The international FMF consortium, *Cell* 90(4):797-807, 1997.
11. French FMFC: A candidate gene for familial mediterranean fever, *Nat Genet* 17(1):25-31, 1997.
12. Touitou I: The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations, *Eur J Hum Genet* 9(7):473-483, 2001.
13. Moghaddas F, et al: A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to familial mediterranean fever, *Ann Rheum Dis* 76(12):2085-2094, 2017.
14. Ben-Chetrit E, Levy M: Familial mediterranean fever, *Lancet* 351(9103):659-664, 1998.
15. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP: Familial mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(2):199-213, 2005.
16. Majeed HA, et al: The cutaneous manifestations in children with familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis)—a 6-year study, *QJM* 75(278):607-616, 1990.
17. Kees S, et al: Attacks of pericarditis as a manifestation of familial mediterranean fever (FMF), *QJM* 90(10):643-647, 1997.
18. Eshel G, et al: Acute scrotal pain complicating familial mediterranean fever in children, *Br J Surg* 81(6):894-896, 1994.
19. Livneh A, et al: Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 40(10):1879-1885, 1997.
20. Chen XG, et al: Assessment of pyrin gene mutations in turks with familial mediterranean fever (FMF), *Hum Mutat* 11(6):456-460, 1998.
21. Livneh A, et al: MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial mediterranean fever, *Amyloid* 6(1):1-6, 1999.
22. Shohat M, et al: Phenotype-genotype correlation in familial mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis, *Eur J Hum Genet* 7(3):287-292, 1999.
23. Ben-Chetrit E, Levy M: Colchicine: 1998 update, *Semin Arthritis Rheum* 28(1):48-59, 1998.
24. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E: The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review, *Hum Reprod* 13(2):360-362, 1998.
25. Ehrenfeld M, et al: Fertility and obstetric history in patients with familial mediterranean fever on long-term colchicine therapy, *BJOG* 94(12):1186-1191, 1987.
26. Rabinovitch O, et al: Colchicine treatment in conception and pregnancy—231 pregnancies in patients with familial mediterranean fever, *Am J Reprod Immunol* 28(3–4):245-246, 1992.
27. Belkhir R, et al: Treatment of familial mediterranean fever with anakinra, *Ann Intern Med* 146(11):825-826, 2007.
28. Ozen S, et al: Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial mediterranean fever resistant to colchicine, *J Rheumatol* 38(3):516-518, 2011.
29. Cetin P, et al: Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean fever, *Inflammation* 38(1):27-31, 2015.
30. Moser C, et al: Successful treatment of familial mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 24(2):676-678, 2009.
31. van der Hilst J, et al: Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial mediterranean fever: a systematic review of the literature, *Biologics* 10:75-80, 2016.
32. Ben-Zvi I, et al: Anakinra for colchicine-resistant familial mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheumatol* 69(4):854-862, 2017.
33. Sozeri B, et al: The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to familial mediterranean fever, *Mol Cell Pediatr* 3(1):33, 2016.
34. Brik R, et al: Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study, *Arthritis Rheumatol* 66(11):3241-3243, 2014.
35. Gul A, et al: Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial mediterranean fever, *Arthritis Res Ther* 17:243, 2015.
36. Ozdogan H, Ugurlu S: Canakinumab for the treatment of familial mediterranean fever, *Expert Rev Clin Immunol* 13(5):393-404, 2017.
37. De Benedetti F, et al: Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes, *N Engl J Med* 378(20):1908-1919, 2018.
38. Grateau G, et al: Clinical versus genetic diagnosis of familial mediterranean fever, *QJM* 93(4):223-229, 2000.
39. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs delphi study participants. consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a delphi study, *Ann Rheum Dis* 77(11):1558-1565, 2018.
40. van der Hilst JCH, et al: Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome, *Medicine* 87(6):301-310, 2008.
41. Simon A, et al: A founder effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, *Am J Med* 114(2):148-152, 2003.
42. Houten SM, et al: Carrier frequency of V377I (1129G > A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the netherlands, *Eur J Hum Genet* 11(2):196-200, 2003.
43. Houten SM, et al: Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome, *Nat Genet* 22(2):175-177, 1999.
44. Drenth JPH, et al: Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome, *Nat Genet* 22(2):178-181, 1999.
45. Simon A, et al: Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-IgD and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool, *Ann Intern Med* 135(5):338-343, 2001.
46. Hoffmann GF, et al: Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria, *Pediatrics* 91(5):915-921, 1993.
47. Mulders-Manders CM, Simon A: Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol* 37(4):371-376, 2015.
48. Haraldsson A, et al: Immunological studies in the hyperimmunoglobulin-D syndrome, *J Clin Immunol* 12(6):424-428, 1992.
49. Klasen IS, et al: Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome, *Clin Diagn Lab Immunol* 8(1):58-61, 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50. Simon A, et al: Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response, *J Intern Med* 256(3):247-253, 2004.
51. Kelley RI, Herman GE: Inborn errors of sterol biosynthesis, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:299-341, 2001.
52. Cailliez M, et al: Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis, *J Inherit Metab Dis* 29(6):763, 2006.
53. Drenth JPH, et al: Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia-D and periodic fever syndrome, *Blood* 85(12):3586-3593, 1995.
54. ter Haar NM, et al: Recommendations for the management of autoinflammatory diseases, *Ann Rheum Dis* 74(9):1636-1644, 2015.
55. Bodar EJ, et al: Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model, *Neth J Med* 63(7):260-264, 2005.
56. Ter Haar N, et al: Treatment of autoinflammatory diseases: results from the eurofever registry and a literature review, *Ann Rheum Dis* 72(5):678-685, 2013.
57. Arostegui JI, et al: Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, *Arthritis Rheumatol* 69(8):1679-1688, 2017.
58. Bodar EJ, et al: On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency, *Ann Rheum Dis* 70(12):2155-2158, 2011.
59. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD: Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome, *J Clin Rheumatol* 20(2):103-105, 2014.
60. Stoffels M, et al: TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 54(2):363-368, 2015.
61. Chaudhury S, et al: Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria, *Am J Transplant* 12(6):1627-1631, 2012.
62. Neven B, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria, *N Engl J Med* 356(26):2700-2703, 2007.
63. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ: Mevalonic aciduria cured by bone marrow transplantation, *N Engl J Med* 357(13):1350, 2007.
64. Giardino S, et al: Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency, *Pediatrics* 135(1):e21 1-e215, 2015.
65. Di Gangi M, et al: Long-term efficacy of adalimumab in hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome, *Isr Med Assoc J* 16(10):605-607, 2014.
66. Obici L, et al: First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, *Arthritis Rheum* 50(9):2966-2969, 2004.
67. Lachmann HJ, et al: AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases, *Arthritis Rheum* 54(6):2010-2014, 2006.
68. Siewert R, et al: Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease? *Am J Kidney Dis* 48(3):e41-e45, 2006.
69. Ter Haar NM, et al: The Phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry, *Arthritis Rheumatol* 68(11):2795-2805, 2016.
70. Williamson LM, et al: Familial hibernian fever, *Q J Med* 51(204):469-480, 1982.
71. Aksentijevich I, et al: The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers, *Am J Hum Genet* 69(2):301-314, 2001.
72. Tchernitchko D, et al: Unexpected high frequency of P46L TNFRSF1A allele in sub-saharan West African populations, *Eur J Hum Genet* 13(4):513-515, 2005.
73. Ravet N, et al: Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene, *Ann Rheum Dis* 65(9):1158-1162, 2006.
74. Galon J, et al: TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes, *Curr Opin Immunol* 12(4):479-486, 2000.
75. Todd I, et al: Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour, *Immunology* 113(1):65-79, 2004.
76. Lobito AA, et al: Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS), *Blood* 108(4):1320-1327, 2006.
77. Siebert S, et al: Reduced tumor necrosis factor signaling in primary human fibroblasts containing a tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutant, *Arthritis Rheum* 52(4):1287-1292, 2005.
78. Huggins ML, et al: Shedding of mutant tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: differences between cell types, *Arthritis Rheum* 50(8):2651-2659, 2004.
79. Siebert S, et al: Mutation of the extracellular domain of tumour necrosis factor receptor 1 causes reduced NF-kappaB activation due to decreased surface expression, *FEBS Lett* 579(23):5193-5198, 2005.
80. Simon A, et al: Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(21):9801-9806, 2010.
81. Rebelo SL, et al: Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates misfolding consistent with abnormal function, *Arthritis Rheum* 54(8):2674-2687, 2006.
82. Todd I, et al: Mutant tumor necrosis factor receptor associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome is altered antigenically and is retained within patients' leukocytes, *Arthritis Rheum* 56(8):2765-2773, 2007.
83. Bulua AC, et al: Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS), *J Exp Med* 208(3):519-533, 2011.
84. Hull KM, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder, *Medicine (Baltimore)* 81(5):349-368, 2002.
85. Kimberley FC, et al: Falling into TRAPS—receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome, *Arthritis Res Ther* 9(4):217, 2007.
86. Dode C, et al: The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *Arthritis Rheum* 46(8):2181-2188, 2002.
87. Toro JR, et al: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations, *Arch Dermatol* 136(12):1487-1494, 2000.
88. Hurst M, et al: Hereditary periodic fever syndrome sans fever or distinct periodicity presenting with psychosis, *J Clin Rheumatol* 11(6):329-330, 2005.
89. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ: Clinical spectrum of familial hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family, *Mayo Clin Proc* 72(9):806-817, 1997.
90. Federici S, et al: Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers, *Ann Rheum Dis* 74(5):799-805, 2015.
91. Federici S, et al: An international delphi survey for the definition of new classification criteria for familial mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome, *J Rheumatol*, 2018.
92. Obici L, et al: Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without aa amyloidosis, *Ann Rheum Dis* 70(8):1511-1512, 2011.
93. Drewe E, McDermott EM, Powell RJ: Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *N Engl J Med* 343(14):1044-1045, 2000.

94. Simon A, et al: Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic Fever, *Arch Intern Med* 161(20):2491-2493, 2001.
95. Drewe E, et al: Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients, *Rheumatology (Oxford)* 42(2):235-239, 2003.
96. Jacobelli S, et al: Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS), *Rheumatology (Oxford)* 46(7):1211-1212, 2007.
97. Bulua AC, et al: Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study, *Arthritis Rheum* 64(3):908-913, 2012.
98. Hoffman HM, et al: Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria, *Am J Hum Genet* 66(5):1693-1698, 2000.
99. Aksentijevich I, et al: De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases, *Arthritis Rheum* 46(12):3340-3348, 2002.
100. Feldmann J, et al: Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes, *Am J Hum Genet* 71(1):198-203, 2002.
101. Hull KM, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations, *Curr Opin Rheumatol* 15(1):61-69, 2003.
102. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM: Caterpillers, pyrin and hereditary immunological disorders, *Nat Rev Immunol* 6(3):183-195, 2006.
103. Martinon F, Burns K, Tschopp J: The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta, *Mol Cell* 10(2):417-426, 2002.
104. Agostini L, et al: NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in muckle-wells autoinflammatory disorder, *Immunity* 20(3):319-325, 2004.
105. Saito M, et al: Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome, *Arthritis Rheum* 52(11):3579-3585, 2005.
106. Tanaka N, et al: High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an international multicenter collaborative study, *Arthritis Rheum* 63(11):3625-3632, 2011.
107. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al: Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), *Ann Rheum Dis* 76(6):942-947, 2017.
108. Blau EB: Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash, *J Pediatr* 107(5):689-693, 1985.
109. Becker ML, Rose CD: Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 7(6):427-433, 2005.
110. Kanazawa N, et al: Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with blau syndrome, *Blood* 105(3):1195-1197, 2005.
111. Rose CD, et al: Pediatric granulomatous arthritis: an international registry, *Arthritis Rheum* 54(10):3337-3344, 2006.
112. Wang X, et al: CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy, *Arthritis Rheum* 46(11):3041-3045, 2002.
113. Miceli-Richard C, et al: CARD15 mutations in blau syndrome, *Nat Genet* 29(1):19-20, 2001.
114. Abraham C, Cho JH: Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations, *Inflamm Bowel Dis* 12(7):641-650, 2006.
115. Rose CD, et al: Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes, *Rheumatology (Oxford)* 54(6):1008-1016, 2015.
116. Alonso D, Elgart GW, Schachner LA: Blau syndrome: a new kindred, *J Am Acad Dermatol* 49(2):299-302, 2003.
117. Lu L, et al: Blau syndrome with good reponses to tocilizumab: a case report and focused literature review, *Semin Arthritis Rheum* 47(5):727-731, 2018.
118. Nagakura T, et al: Tumor necrosis factor inhibitors provide longterm clinical benefits in pediatric and young adult patients with blau syndrome, *J Rheumatol* 44(4):536-538, 2017.
119. Arostegui JI, et al: NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a spanish cohort, *Arthritis Rheum* 56(11):3805-3813, 2007.
120. Yasui K, et al: Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: its possible action and mechanism, *Arthritis Rheum* 62(1):250-257, 2010.
121. Sarens IL, et al: Blau syndrome-associated uveitis: preliminary results from an international prospective interventional case series, *Am J Ophthalmol* 187:158-166, 2018.
122. Thareja S, et al: Oral macrolides for the dermatologic manifestations of blau syndrome, *JAMA Dermatol* 153(10):1066-1067, 2017.
123. Lindor NM, et al: A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome, *Mayo Clin Proc* 72(7):611-615, 1997.
124. Wise CA, et al: Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder, *Hum Mol Genet* 11(8):961-969, 2002.
125. Shoham NG, et al: Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(23):13501-13506, 2003.
126. Cote JF, et al: PSTPIP is a substrate of PTP-PEST and serves as a scaffold guiding PTP-PEST toward a specific dephosphorylation of WASP, *J Biol Chem* 277(4):2973-2986, 2002.
127. Badour K, et al: Fyn and PTP-PEST-mediated regulation of wiskott-aldrich syndrome protein (WASp) tyrosine phosphorylation is required for coupling T cell antigen receptor engagement to WASp effector function and T cell activation, *J Exp Med* 199(1):99-112, 2004.
128. Edrees AF, Kaplan DL, Abdou NI: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) associated with hypogammaglobulinemia and elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels, *J Clin Rheumatol* 8(5):273-275, 2002.
129. Baum W, et al: Binding of the intracellular Fas ligand (FasL) domain to the adaptor protein PSTPIP results in a cytoplasmic localization of FasL, *J Biol Chem* 280(48):40012-40024, 2005.
130. Klotgen HW, et al: The expanding spectrum of clinical phenotypes associated with PSTPIP1 mutations: from PAPA to PAMI syndrome and beyond, *Br J Dermatol* 178(4):982-983, 2018.
131. Tallon B, Corkill M: Peculiarities of PAPA syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 45(9):1140-1143, 2006.
132. Cortis E, et al: Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF)—alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome [corrected], *J Pediatr* 145(6):851-855, 2004.
133. Tofteland ND, Shaver TS: Clinical efficacy of etanercept for treatment of PAPA syndrome, *J Clin Rheumatol* 16(5):244-245, 2010.
134. Stichweh DS, Punaro M, Pascual V: Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome, *Pediatr Dermatol* 22(3):262-265, 2005.
135. Dierselhuis MP, et al: Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 44(3):406-408, 2005.
136. Brenner M, et al: Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra, *Br J Dermatol* 161(5):1199-1201, 2009.
137. Belelli E, et al: Haematological involvement associated with a mild autoinflammatory phenotype, in two patients carrying the E250K mutation of PSTPIP1, *Clin Exp Rheumatol* 35(Suppl 108 6):113-115, 2017.
138. Geusau A, et al: Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment, *JAMA Dermatol* 149(2):209-215, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

139. Lamiaux M, et al: Successful combined antibiotic therapy with oral clindamycin and oral rifampicin for pyoderma gangrenosum in patient with PASH syndrome, *JAAD Case Rep* 4(1):17-21, 2018.
140. Aksentijevich I, et al: An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist, *N Engl J Med* 360(23):2426-2437, 2009.
141. Navon Elkan P, et al: Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy, *N Engl J Med* 370(10):921-931, 2014.
142. Zhou Q, et al: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2, *N Engl J Med* 370(10):911-920, 2014.
143. Caorsi R, et al: ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study, *Ann Rheum Dis* 76(10):1648-1656, 2017.
144. Hashem H, et al: Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2, *Blood* 130(24):2682-2688, 2017.
145. Lee-Kirsch MA, et al: Type i interferonopathies—an expanding disease spectrum of immunodysregulation, *Semin Immunopathol* 37(4):349-357, 2015.
146. Davidson S, et al: An update on autoinflammatory diseases: interferonopathies, *Curr Rheumatol Rep* 20(7):38, 2018.
147. Rossi-Semerano L, et al: First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra, *Pediatrics* 132(4):e1043-e1047, 2013.
148. Babic V, et al: DITRA syndrome in a vietnamese patient: efficacy of etanercept, *Eur J Dermatol* 28(2):244-246, 2018.
149. Cuperus E, et al: Juvenile interleukin-36 receptor antagonist deficiency (DITRA) with c.80T > C (p.Leu27Pro) mutation successfully treated with etanercept and acitretin, *JAAD Case Rep* 4(2):192-195, 2018.
150. Bonekamp N, et al: High-dose ustekinumab for severe childhood deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA), *Ann Rheum Dis* 77(8):1241-1243, 2018.
151. Cordoro KM, et al: Response to interleukin (IL)-17 inhibition in an adolescent with severe manifestations of IL-36 receptor antagonist deficiency (DITRA), *JAMA Dermatol* 153(1):106-108, 2017.
152. Ho PH, Tsai TF: Successful treatment of refractory juvenile generalized pustular psoriasis with secukinumab monotherapy: a case report and review of published work, *J Dermatol* 45(11):1353-1356, 2018.
153. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations, *Clin Immunol* 147(3):155-174, 2013.
154. Ombrello MJ, et al: Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions, *N Engl J Med* 366(4):330-338, 2012.
155. Zhou Q, et al: A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase cgamma2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency, *Am J Hum Genet* 91(4):713-720, 2012.
156. Boisson B, et al: Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency, *Nat Immunol* 13(12):1178-1186, 2012.
157. Harapas CR, et al: An update on autoinflammatory diseases: inflammasomopathies, *Curr Rheumatol Rep* 20(7):40, 2018.
158. Aeschlimann FA, et al: A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease, *Ann Rheum Dis* 77(5):728-735, 2018.
159. Zhou Q, et al: Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(36):10127-10132, 2016.
160. Vitale A, et al: Rare NLRP12 variants associated with the NLRP12-autoinflammatory disorder phenotype: an italian case series, *Clin Exp Rheumatol* 31(3 Suppl 77):155-156, 2013.

104 Patogenia de la artrosis

PAUL E. DI CESARE, DOMINIK R. HAUDENSCHILD, STEVEN B. ABRAMSON Y JONATHAN SAMUELS

PUNTOS CLAVE

- La artrosis es una enfermedad de toda la articulación caracterizada por degradación del cartílago articular, hipertrofia ósea en los bordes (es decir, osteofitos), esclerosis subcondral, y diversas alteraciones bioquímicas y morfológicas de la membrana sinovial y de la cápsula articular.
- Los factores de riesgo de artrosis son la edad, la localización articular, la obesidad, la predisposición genética, la desalineación articular, el traumatismo y el sexo.
- Los cambios morfológicos en la artrosis incipiente son irregularidad de la superficie del cartílago articular, hendiduras superficiales en el tejido y alteración de la distribución de proteoglucanos.
- Los cambios en la artrosis avanzada son hendiduras profundas, aumento de las irregularidades en la superficie y, por último, ulceración del cartílago articular, con exposición del hueso subyacente. Los condrocitos forman grupos o clones en un intento de autorreparación.
- La familia metaloproteinasa de la matriz de proteinasas degrada los proteoglucanos (agrecanasas) y el colágeno (colagenasas).
- Una respuesta reparadora deficiente del cartílago articular normal a una lesión provoca habitualmente una artrosis secundaria.
- Los condrocitos detectan y responden a los estímulos mecánicos y fisicoquímicos mediante diversas vías reguladoras.
- Los mediadores asociados clásicamente a la inflamación en el transcurso de la artrosis son la IL-1β y el factor de necrosis tumoral.
- El óxido nítrico, producido por la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa, es un factor catabólico principal producido por los condrocitos en respuesta a las citocinas proinflamatorias. La expresión de la ciclooxigenasa 2 inducible está elevada en los condrocitos en la artrosis.
- En la artrosis hay una inflamación de grado bajo en el tejido sinovial que contribuye a la patogenia de la enfermedad.

Introducción

La artrosis es una artropatía que afecta principalmente a personas de edad avanzada, caracterizada por degeneración del cartílago articular, hipertrofia ósea en los bordes (es decir, osteofitos), esclerosis subcondral, y diversas alteraciones bioquímicas y morfológicas de la membrana sinovial y de la cápsula articular. Los cambios anatomopatológicos en las fases finales de la artrosis son reblandecimiento, ulceración y desintegración focal del cartílago articular; también puede haber inflamación sinovial. Los síntomas característicos son dolor y rigidez, en especial después de una actividad prolongada.

En los países industrializados, la artrosis es la causa principal de incapacidad física, aumento del consumo de recursos sanitarios y deterioro de la calidad de vida. La artrosis es cada vez más frecuente[1]. Es previsible un aumento del impacto de la artrosis por el crecimiento y el envejecimiento de la población en las próximas décadas[2]. A pesar de su prevalencia, se desconoce con precisión la etiología, la patogenia y la progresión de la artrosis, principalmente porque existen numerosos factores de confusión. Sin un cuadro claro de cómo aparece la artrosis a nivel celular o molecular, muchos siguen considerando que está causada por «desgaste por uso», una consecuencia inevitable del envejecimiento. De hecho, se ha comprobado la presencia de cambios bioquímicos, estructurales y metabólicos en el cartílago articular. Ahora se sabe, por ejemplo, que las citocinas, los traumatismos mecánicos y las alteraciones genéticas están implicados en su patogenia, y que estos factores pueden iniciar una cascada degradativa que provoca muchas de las alteraciones características del cartílago articular en la artrosis.

Más recientemente se ha comprobado que la artrosis es una enfermedad que afecta a toda la estructura articular, incluyendo el cartílago, la membrana sinovial, el hueso subcondral, los ligamentos y los músculos periarticulares. Es mejor considerar la artrosis como un grupo de trastornos coincidentes, de distintas etiologías y secundarios a una combinación de factores sistémicos (p. ej., genéticos) y locales (p. ej., fenómenos biomecánicos o bioquímicos) que convergen gradualmente para producir una enfermedad con una evolución morfológica y clínica perceptible[3]. Está revaluándose la definición de artrosis, y es probable que una definición ampliada de la enfermedad incluya también marcadores tempranos de estrés celular y de degradación de la matriz extracelular iniciada por microlesión y macrolesión[4,5].

La artrosis puede ser primaria o secundaria según la causa o el factor predisponente principal. Tienen en común una alteración de la fisiología del cartílago. La artrosis primaria es la más frecuente y no tiene una etiología ni una causa predisponente conocida. La artrosis secundaria, aunque tiene una causa subyacente reconocible, tiene una anatomía patológica indistinguible de la artrosis primaria. Las causas más frecuentes de artrosis secundaria son trastornos metabólicos (p. ej., depósito de cristales de calcio, hemocromatosis, acromegalia), factores anatómicos (p. ej., dismetría de las extremidades inferiores, luxación congénita de la cadera), traumatismos (p. ej., lesión articular grave, lesión articular crónica, cirugía articular) o secuelas de enfermedades inflamatorias (p. ej., espondilitis anquilosante, artritis séptica). En el caso de la artrosis secundaria a artropatía inflamatoria, lo más probable es que la degeneración del cartílago esté causada inicialmente por enzimas degradativas liberadas por la membrana sinovial o por los leucocitos en el interior del espacio articular, y más adelante por la abrasión mecánica de una matriz extracelular alterada biomecánicamente.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Puede ser difícil distinguir entre artrosis primaria y secundaria, porque el cuadro clínico y los síntomas suelen ser muy parecidos.

Etiología

Los factores principales que influyen en el riesgo de artrosis son la edad del paciente, la localización articular, la predisposición genética, la desalineación articular, el traumatismo y el sexo.

Edad

La edad es el factor de riesgo con una correlación más firme con la artrosis[6,7]. De hecho, la artrosis es la enfermedad crónica más frecuente en la vida adulta; más de 80% de las personas mayores de 75 años están afectadas, y la artrosis aumenta progresivamente con la edad en todas las articulaciones. Los cambios radiológicos en la artrosis aumentan conforme la persona envejece[8], aunque estos cambios no tienen siempre correlación con síntomas clínicos o incapacidad[9,10]. Aunque la artrosis está relacionada sin duda con la edad, no es una consecuencia inevitable del envejecimiento. Los cambios morfológicos y estructurales asociados a la edad en el cartílago articular son deshilachado, reblandecimiento y adelgazamiento de la superficie articular, disminución del tamaño y de la agrupación de proteoglucanos de la matriz, y pérdida de consistencia y de resistencia a la tensión de la matriz. Lo más probable es que estos cambios tisulares asociados a la edad estén causados por un deterioro de la capacidad de los condrocitos para mantener y reparar el tejido, porque los condrocitos presentan descenso de la actividad mitótica y sintética, disminución de la capacidad de reacción a los factores de crecimiento anabólicos y sintetizan menos proteínas de enlace funcional y proteoglucanos agrupados grandes menos uniformes y más pequeños[6].

También puede haber una correlación directa entre apoptosis del condrocito y degradación del cartílago que conduce a artrosis. La combinación de descenso de la celularidad, disminución de la actividad sintética de las células restantes y deterioro de la calidad mecánica de la matriz extracelular producida por condrocitos envejecidos contribuye a aumentar el riesgo de artrosis. La edad es un factor independiente que predispone a los condrocitos articulares a la apoptosis. Por ejemplo, la expresión de genes proapoptóticos específicos (Fas, FasL, caspasa 8 y p53) es mayor en el cartílago envejecido[11,12]. Estos cambios en la matriz condral y en la biología del condrocito pueden predisponer al cartílago envejecido a una progresión más rápida de la artrosis ante una lesión leve.

Localización articular

Aunque la artrosis es frecuente en las articulaciones de carga[13], y estas articulaciones son el principal objetivo de la investigación sobre la artrosis, también se ha descrito bien y se ha estudiado la prevalencia y las consecuencias de la enfermedad en las manos[14]. Además, la edad afecta de manera diferente a la localización de las articulaciones afectadas[15]. Un estudio que comparó la fuerza de fractura en tensión del cartílago en la cabeza femoral y en el astrágalo halló que disminuía progresivamente con la edad en la primera, pero no en el segundo[16]. La viabilidad relacionada con la edad específica de articulación del cartílago articular puede explicar por qué la artrosis es más frecuente en la cadera y en la rodilla al avanzar la edad, pero es infrecuente en el tobillo.

Obesidad

La obesidad es otro factor de riesgo importante de artrosis, y constituye un factor que tal vez se pueda modificar más fácilmente que otros[17-19]. El índice de masa corporal está asociado a mayor riesgo de artrosis de rodilla, mano y cadera[9,20-22].

El incremento de las fuerzas mecánicas y la carga en las articulaciones de carga es probablemente el factor principal de degeneración articular. La obesidad aumenta las fuerzas soportadas por las articulaciones de carga y además puede cambiar la postura, la marcha y el grado de actividad física, que pueden contribuir a la alteración de la biomecánica articular[23]. La mayoría de los pacientes obesos tienen una deformidad en varo de la rodilla, que incrementa las fuerzas reactivas articulares en el compartimento interno de la rodilla, y acelera así el proceso degenerativo[24].

Sobre todo en las personas obesas ancianas, la actividad física intensa es un factor de riesgo adicional de artrosis de rodilla, mientras que la actividad de ligera a moderada no aumenta el riesgo de artrosis de rodilla y, de hecho, puede mejorar los síntomas mediante el descenso del índice de masa corporal[9,20,21]. Asimismo, la pérdida de peso puede mejorar la progresión radiográfica y los síntomas de la artrosis de rodilla. Hallazgos recientes indican que en los pacientes obesos con artrosis, una pérdida de peso considerable (por métodos médicos o quirúrgicos) mejora mucho el estado funcional y reduce el dolor articular[25,26], con resultados a corto plazo parecidos a los de los pacientes tratados mediante artroplastia[27].

Sin embargo, un estudio reciente sugiere que la relación entre obesidad y artrosis va más allá de la carga mecánica por un índice de masa corporal alto. Ahora se sabe que el tejido adiposo es un contribuyente metabólico activo a las cascadas inflamatorias a través de su secreción de citocinas y adipocinas. Muchas adipocinas son reguladores fundamentales del metabolismo del hueso y el cartílago, por lo que pueden estar implicadas en la patogenia de la artrosis[28]. El tejido adiposo activado aumenta la síntesis de citocinas proinflamatorias, como leptina, adiponectina, resistina, visfatina, IL-1, IL-16 y TNF, pero disminuye la concentración de algunas citocinas reguladoras, como IL-10[29,30]. Los cambios en estas citocinas segregadas se correlacionan con la obesidad y pueden incrementar el riesgo de cambios artrósicos en articulaciones que no soportan carga, como las de las manos y los hombros. Aunque estos cambios se deben a los efectos sistémicos de los tejidos adiposos y de las adipocinas circulantes, los tejidos adiposos locales, como la almohadilla grasa infrarrotuliana, sirven como fuente local de adipocinas en las articulaciones de la rodilla y afectan a su concentración en el líquido sinovial[31,32].

La leptina fue una de las primeras adipocinas que se descubrió, y su papel en la modulación del sistema inmunitario está firmemente establecido[33]. La leptina puede tener implicaciones importantes en el inicio y en la progresión de la artrosis, y puede aumentar nuestro conocimiento del vínculo entre obesidad y artrosis. El hecho de que las mujeres tengan una proporción más alta de grasa corporal total y una concentración relativamente más alta de leptina sistémica derivada del tejido adiposo que los hombres puede ser responsable en parte de la disparidad de sexo en los pacientes con artrosis. Sin embargo, la leptina no la producen solo las células adiposas, sino también los osteoblastos y los condrocitos, lo que sugiere que la producción local de leptina puede tener un papel en la artrosis. Se ha hallado una concentración considerable de leptina en el cartílago y en los osteofitos de pacientes con artrosis, con menos condrocitos productores de leptina en el cartílago de personas sanas. La leptina puede producir actividad anabólica en condrocitos de rata, y su actividad proinflamatoria puede ocasionar en última instancia cambios articulares estructurales por distintos mecanismos[34-36]. La asociación entre concentración de leptina y grado de artrosis está avalada por metaanálisis de adipocinas en pacientes con artrosis, sobre todo mujeres[37]. La adiponectina es otra adipocina que puede intervenir en la patogenia de la artrosis[38]. Aunque las concentraciones de adiponectina están elevadas en el plasma y el suero de los pacientes con artrosis y se correlacionan con una mayor gravedad de este trastorno[39], se cree que en otros contextos la adiponectina tiene una función protectora, y sus concentraciones generalmente están reducidas en la obesidad[40]. Se deben realizar más estudios para conocer el papel exacto de esta citocina en la patogenia de la artrosis.

Microbioma intestinal

La obesidad y la artrosis pueden estar relacionadas, en parte, a través de cambios en el microbioma intestinal. El intestino alberga aproximadamente 10^{14} microorganismos. La composición del microbioma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intestinal afecta a la fisiología del huésped y a su susceptibilidad a las enfermedades y tiene un papel causal en el desarrollo de la obesidad y la inflamación sistémica de bajo grado. Estudios recientes relacionan los cambios en el microbioma intestinal con la patogenia de la artritis reumatoide[41], y cada vez hay más pruebas que sugieren que existe una relación similar con el microbioma en la patogenia de la artrosis relacionada con la obesidad (v. una revisión en ref. 42).

En un estudio se utilizó un modelo de obesidad en ratas para buscar asociaciones entre el microbioma intestinal, la inflamación y la gravedad de la artrosis. Se encontraron alteraciones del microbioma en los animales obesos, con concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias y lipopolisacárido (LPS). Curiosamente, en los animales obesos la gravedad de la artrosis estaba asociada a la grasa corporal y no a la masa corporal, lo que sugiere que están implicados factores metabólicos y no mecánicos[43].

Un estudio utilizó un prebiótico (oligofructosa) para manipular experimentalmente los perfiles microbianos intestinales de los ratones. Una dieta rica en grasas provocó obesidad en los ratones, lo que se asoció a alteración del microbioma intestinal, aumento de la inflamación sistémica y artrosis más grave en un modelo de artritis de desestabilización del menisco medial (DMM) quirúrgica. La oligofructosa en la dieta revirtió muchos de los cambios en el microbioma intestinal relacionados con la obesidad, lo que se correlacionó con la reducción de la inflamación sistémica y sinovial, y protegió contra la aparición acelerada de artrosis en el modelo de DMM[44]. Los estudios sobre el microbioma oral indican que existe una firma única tanto en los pacientes con artrosis como en los que tienen AR, aunque no se investigó la causalidad[45]. En ratones libres de gérmenes, la artrosis fue menos grave en el modelo de DMM de artritis[46].

Un área de estudio activo es la identificación de los mediadores moleculares que conectan el microbioma intestinal con el aumento de la inflamación sistémica y el riesgo de artrosis. Una hipótesis sugiere que el microbioma intestinal afecta a las concentraciones de endotoxinas circulantes, como el LPS. El LPS inicia cascadas de transducción de señales catabólicas que aumentan la gravedad de la artrosis. Tanto el suero como el líquido sinovial de los pacientes con artrosis contienen concentraciones de LPS elevadas, tanto en la práctica clínica[47] como en animales de experimentación[48]. Otros posibles mediadores moleculares que se están investigando son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los complejos de peptidoglucanos y polisacáridos (PGN-PS)[42,49].

Predisposición genética

Ha sido difícil analizar la contribución genética a la patogenia, debido a la prevalencia de artrosis en la población general y a su amplia heterogeneidad clínica[50,51]. Dos cohortes principales (la del estudio Framingham y la del Baltimore Longitudinal Study on Aging) respaldan una contribución genética a la artrosis, con indicios de un gen recesivo principal y un componente multifactorial, que representan factores poligénicos o medioambientales[52,53]. Los estudios de riesgo en gemelos y en familias han indicado que el componente heredable de la artrosis puede ser del orden del 50% para la artrosis de rodilla al 73% para la artrosis de cadera[50,54-56]. Además, los estudios en gemelos, en familias y en la población han encontrado diferencias en las influencias genéticas que determinan la localización de la artrosis (cadera, columna vertebral, rodilla, mano)[53,57,58]. Otro indicio a favor de una predisposición genética a la artrosis es la mayor concordancia en la artrosis en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. Los estudios genéticos han identificado diversas variantes genéticas asociadas a aumento del riesgo de artrosis[59].

La formas hereditarias de artrosis pueden estar causadas por mutaciones en genes expresados en el cartílago, como los que codifican los colágenos II, IV, V y VI, así como la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP) y CHADL[60-62]. Los ratones con deficiencia del gen del colágeno IX y del gen matrilina 3 (no se ha comunicado un trastorno equivalente en el ser humano) presentaron cambios parecidos a la artrosis dependientes de la edad en la rodilla y en la articulación temporomandibular[63,64]. Además, se han identificado genes candidatos en la artrosis que no son proteínas estructurales. El haplotipo de un receptor de la vitamina D (VDR) que desempeña un papel crucial en la regulación de la densidad mineral ósea puede estar asociado a un aumento al doble del riesgo de artrosis de rodilla[65-67], aunque el locus VDR está muy cerca del locus COL2A1 en el cromosoma 12q, y, por tanto, la asociación puede ser consecuencia de un desequilibrio de ligamiento con este último. Además, el locus del gen del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) I se ha asociado a artrosis radiográfica, igual que un alelo polimorfo de agrecano a artrosis de manos[51].

En estudios de población, los cribados de ligamiento de genoma completo han seleccionado hasta siete regiones cromosómicas que pueden contener genes de predisposición a la artrosis[68]. El cromosoma 2q fue positivo en varios cribados, lo que sugiere que este cromosoma contiene probablemente uno o más genes de predisposición. En un estudio en parejas de hermanos afectados, se relacionó una región de ligamiento entre 2q12 y 2q21 con artrosis de la articulación interfalángica distal, y un estudio previo de parejas de hermanos afectados en Reino Unido demostró una región más amplia de ligamiento, que se extendía de 2q12 a 2q31[68,69]. Dos genes IL-1 (*IL1α* e *IL1β*) y el gen que codifica IL-1Ra *(IL1RN)* están localizados en el cromosoma 2q13 en el interior de un fragmento genómico de 430 kb. Dada la importancia de la IL-1 en la perpetuación del daño condral en la artrosis, es posible que una parte de la predisposición genética a la artrosis esté codificada mediante variación en la actividad de las IL, y que para el cromosoma 2q esta predisposición esté en los conglomerados del gen *IL-1.* Sin embargo, algunos investigadores han obtenido indicios de que el conglomerado del gen *IL-1* conlleva predisposición a la artrosis de rodilla, pero no de cadera[68]. Estos y otros estudios epidemiológicos han puesto de relieve diferencias posibles en el grado de heredabilidad de la artrosis entre diferentes grupos articulares y entre ambos sexos[70,71]. Datos más recientes sugieren la intervención de los polimorfismos de IL1RN y el mayor riesgo de artrosis de cadera y rodilla[72]. Hace poco tiempo se han identificado otros genes candidatos de artrosis, como el coactivador del receptor nuclear 3 *(NCOA3)* o la sulfatasa 2 *(SULF2)*[73], y la familia aldehído deshidrogenasa 1, subfamilia A2 *(ALDH1A2)*[74], la proteína GLA de la matriz *(MGP)*[75], la proteína de secuencia homeótica engrailed 1 *(EN1)*[76] y la retinaldehído deshidrogenasa 2 *(ALDH1A2)*[77]. Probablemente el alelo de riesgo genético de artrosis más convincente implica el factor de diferenciación del crecimiento 5 *(GDF-5),* un miembro de la superfamilia TGF-β[78].

La tecnología genómica y posgenómica, además de definir los genotipos de predisposición, conducirá también al descubrimiento de genes y de productos génicos sobreexpresados en los tejidos artrósicos y que contribuyen a la patogenia y a la progresión de la enfermedad[79-81]. Los estudios de expresión génica diferencial en el tejido afectado, además de esclarecer procesos patógenos que conducen a tratamientos novedosos, pueden tener otros dos beneficios adicionales: 1) identificación de biomarcadores singulares específicos que pueden utilizarse para el diagnóstico o el tratamiento de la artrosis, y 2) identificación de genotipos de predisposición candidatos, como las variaciones polimorfas de citocinas o de factores de crecimiento, que pueden predisponer a la progresión de la enfermedad[82]. Una conclusión extraída de los numerosos estudios de genoma completo recientes sobre los factores genéticos de riesgo de artrosis es que solo se ha explicado una pequeña parte de la heredabilidad de la artrosis, y que las contribuciones poligénicas a un fenotipo único de artrosis necesitan muestras de mayor tamaño, del orden de 50.000 a 100.000 personas, para tener una potencia adecuada.

La regulación epigenética de la expresión génica se ha evaluado más en el contexto de la patogenia de la artrosis. La epigenética describe cambios en la expresión génica heredables, pero sin cambios en la secuencia de ADN, habitualmente por metilación del ADN, modificación de histona o ARN no codificante[83]. La homeostasis articular y condral requiere un equilibrio preciso entre numerosas actividades anabólicas y catabólicas opuestas. Los cambios globales en los mecanis-

mos epigenéticos como la hipometilación del ADN pueden alterar este equilibrio, y pueden alterar la expresión de genes individuales o ARN no codificantes (ARNlnc, miARN, ARNcnc, etc.,) relacionados con la artrosis[84]. Hay diferencias de genoma completo en la metilación del ADN entre la artrosis y el cartílago sano, y algunos genes específicos muestran patrones alterados de metilación del ADN, como factores de transcripción homeosecuencia, GDF-5 y otros[85]. Con los continuos avances en los análisis «ómicos» y la tecnología bioinformática, se están correlacionando los cambios epigenéticos con conjuntos de datos de ARNSeq para identificar los correspondientes cambios en la expresión génica, además de conjuntos de datos de expresión de proteínas[86]. Los abordajes más integrados para buscar variaciones epigenéticas, combinados en el estudio funcional de las variantes epigenéticas[87], son avances tecnológicos prometedores que permitirán identificar de una forma más definitiva las variantes que afectan a la patogenia de la artrosis. Todavía está investigándose el mecanismo por el que los cambios en la metilación afectan a la expresión génica, pero está claro que en la patogenia de la artrosis está implicada una regulación epigenética anómala de la expresión génica.

Desalineación articular y traumatismo

La desalineación articular o los traumatismos pueden provocar una aparición rápida de artrosis, o pueden iniciar un proceso lento que ocasiona artrosis sintomática años después. La congruencia de las articulaciones disminuye con la edad, probablemente como consecuencia de un descenso gradual del flujo sanguíneo periarticular y de la consiguiente disminución de la remodelación en la unión osteocondral[88,89]. La alteración de la geometría articular puede interferir en la nutrición del cartílago o puede alterar la distribución de la carga, lo que modifica la composición bioquímica del cartílago, con independencia de la edad[90,91]. En la aparición de la artrosis influyen también factores locales, como las fuerzas relacionadas con el uso articular y la deformidad articular.

La incongruencia articular (p. ej., fracturas intraarticulares con reducción inadecuada, displasia del desarrollo de la cadera, luxación recurrente de la rótula) pueden provocar una artrosis prematura[92]. Los deportes con impacto enérgico y repetitivo están muy relacionados con lesiones articulares y aumentan el riesgo de artrosis de las extremidades inferiores[93]. Los traumatismos repetitivos por debajo del nivel de fractura aceleran la remodelación en la zona de cartílago calcificado, con duplicación de la línea de marea y adelgazamiento de la zona no calcificada, lo que aumenta la rigidez del hueso subcondral, el desgaste del cartílago que lo recubre y, en última instancia, la aparición de artrosis[94-96]. El ejercicio habitual es importante para mantener la estructura y la función metabólica del cartílago articular. La carrera recreativa y las actividades de bajo impacto no aumentan el riesgo de artrosis en personas sanas, y cada día está más claro que esto es así incluso en las personas con riesgo de artrosis.

El cartílago articular es muy resistente al daño por fuerzas de cizallamiento; sin embargo, es muy vulnerable a la carga con impacto repetitivo[97]. Al someter las articulaciones a cargas cíclicas en el laboratorio soportadas fácilmente por el hueso subcondral, sigue produciéndose degeneración condral[98]. Esta vulnerabilidad es responsable de la alta frecuencia de artrosis en el hombro y el codo de los trabajadores que utilizan martillos neumáticos y de los lanzadores de béisbol, en los tobillos de las bailarinas de *ballet,* en las articulaciones metacarpofalángicas de los boxeadores y en las rodillas de los jugadores de baloncesto. Sin embargo, el riesgo de artrosis de rodilla en los deportistas puede estar más relacionado con una lesión previa en la rodilla que con la práctica deportiva[99].

Sexo

La artrosis es aproximadamente el doble de probable en las mujeres que en los hombres. Aunque las mujeres tienen una prevalencia más baja de artrosis que los hombres antes de los 50 años, después de esta edad se produce un aumento notable de la prevalencia en las mujeres, sobre todo en la rodilla[100]. Los datos radiográficos y de entrevista del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), un estudio representativo de evaluación transversal de la salud de la población estadounidense, indican que la prevalencia vital de artrosis radiográfica de rodilla era del 37,4%, y que la prevalencia de artrosis de rodilla sintomática era del 12,1% en adultos de 60 años o más. La prevalencia era más alta en las mujeres que en los hombres (42,1% frente al 31,2%), y las mujeres tenían significativamente más cambios grado 3-4 de Kellgren-Lawrence (12,9% frente al 6,5% en los hombres)[101]. Las mujeres tenían afectadas más articulaciones y tenían una probabilidad más alta de síntomas como rigidez matutina, tumefacción articular y dolor nocturno. Las diferencias por sexo en la incidencia de artrosis después de los 50 años pueden estar relacionadas con la deficiencia de estrógenos después de la menopausia. Los condrocitos articulares tienen receptores de estrógeno funcionales, lo que sugiere que estas células pueden estar reguladas por estrógeno. Se han identificado receptores de estrógeno (RE) nucleares en los condrocitos articulares del ser humano[102,103], la rata[102,104], el mono[102,105] y el cerdo[106], y en condrocitos de la placa epifisaria humana[107].

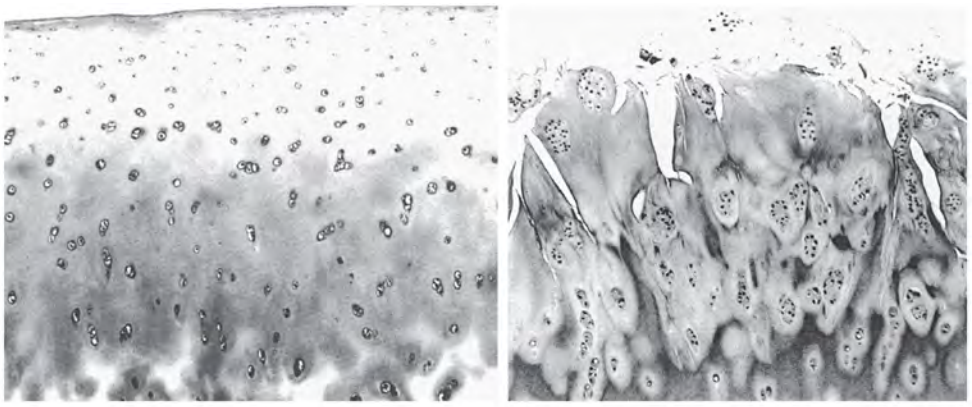
Varios estudios epidemiológicos han vinculado la terapia estrogénica sustitutiva (TES) con un riesgo menor de lo previsible de artrosis de rodilla y cadera en mujeres posmenopáusicas. En los estudios clínicos sobre la asociación entre artrosis y concentración hormonal en las mujeres, se ha medido la concentración de estrógeno circulante en mujeres posmenopáusicas, se ha realizado una evaluación radiográfica general de mujeres posmenopáusicas y se ha analizado el efecto de la TES en variables como la artrosis de rodilla y el volumen condral[108-111]. En un estudio de 1996 en más de 4.000 mujeres de 65 años o más evaluadas por artrosis de cadera mediante radiografías de pelvis[108], se observó que las mujeres que tomaban estrógeno oral tenían una reducción considerable del riesgo de artrosis de cadera. Las que habían tomado estrógeno durante 10 años o más lograron una reducción del riesgo de artrosis de cadera mayor que las mujeres que habían tomado estrógeno durante menos de 10 años[108]. En 1990[112] se realizaron radiografías en carga a las mujeres participantes en el Framingham Osteoarthritis Study (n = 831; media de edad, 73 años; rango de edad, 63 a 93) para estudiar la tasa de artrosis de rodilla, y hallaron un efecto protector ligeramente mayor, pero no de forma significativa, en la artrosis detectada radiográficamente en las mujeres con TES[112]. Un estudio de cohortes prospectivo mediante radiografías anteroposteriores en carga de mujeres (media de edad, 71 años; rango de edad, 63 a 91) del estudio Framingham clasificó a las pacientes en tres grupos según el uso de estrógeno en una evaluación bianual: sin estrógeno (n = 349), uso previo de estrógeno (n = 162) y uso actual de estrógeno (n = 40). Cuando se combinaron los casos nuevos y progresivos de artrosis de rodilla radiográfica, las que estaban tomando estrógeno tenían un riesgo un 60% más bajo de artrosis de rodilla que las que nunca habían tomado estrógeno. En un estudio[110] se evaluó la TES a largo plazo y su relación con el volumen de cartílago de la rodilla (medido mediante RM) en mujeres posmenopáusicas. Los resultados mostraron que, después de ajustar los factores de confusión, las mujeres con TES a largo plazo tenían más cartílago en la rodilla que los controles. También se han demostrado efectos beneficiosos de la TES en el grado de artrosis de rodilla en monas ovariectomizadas[113]. Además de la hormonoterapia, los moduladores selectivos de RE parecen ser prometedores como terapia específica de sexo en estudios preclínicos y clínicos[114].

Anatomía patológica

Cambios morfológicos

En la artrosis incipiente, la superficie del cartílago articular se vuelve rugosa e irregular, y aparecen hendiduras superficiales en el interior del tejido. En el análisis histológico, la superficie se deshilacha y se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 104.1** Cortes histológicos del cartílago articular normal *(izquierda)* y artrósico *(derecha)* obtenidos de la cabeza femoral. El cartílago artrósico tiene irregularidades en la superficie, con hendiduras en la zona radial y agrupación de condrocitos.

observan grietas pequeñas, pero limitadas a las capas superiores de la zona de la superficie. Estos cambios son signos de desgaste mecánico y se acompañan con frecuencia de tumefacción de la matriz y proliferación de los condrocitos, o, en grado limitado, apoptosis cerca de la superficie articular. Se altera la distribución de proteoglucanos, como demuestra la tinción histoquímica. Cuando avanza la artrosis, la superficie de cartílago articular se hace más irregular, y las hendiduras superficiales dentro del tejido aumentan de tamaño y se extienden más allá de la zona superficial y a la zona intermedia del cartílago. Las porciones focales y previamente aisladas de cartílago dañado se hacen cada vez más contiguas. Cuando empeora el trastorno, las hendiduras se hacen más profundas, aumentan las irregularidades en la superficie y el cartílago articular se ulcera finalmente, exponiendo el hueso subcondral. Si el proceso sigue avanzando, la articulación se articula sobre hueso expuesto, lo que provoca condensación y engrosamiento del hueso. En respuesta, el hueso ebúrneo se hace más denso y aumenta su metabolismo.

Cambios reparadores, proliferativos e hipertróficos iniciales en el cartílago

Los intentos de autorreparación consisten en un incremento inicial del número de condrocitos en forma de grupos o clones, hasta con 50 o más células en un grupo[67] (fig. 104.1). En el cartílago sano, los condrocitos están inactivos y no promueven ni la proliferación ni la diferenciación hipertrófica adicional. Por el contrario, en las fases iniciales de la artrosis, los condrocitos proliferantes en los grupos expresan concentraciones altas de proteínas de la matriz, como agrecano y colágeno de tipo II[115], así como marcadores de células madre[116] y marcadores de diferenciación hipertrófica[115]. Los grupos de condrocitos con marcadores proliferativos e hipertróficos son un distintivo de la artrosis y también son prominentes en modelos animales de artrosis y en cultivos celulares 3D[117]. Además de constituir una respuesta reparadora, los grupos de condrocitos contribuyen a la patogenia y a la progresión de la artrosis mediante liberación de enzimas degradativas de la matriz, factores de crecimiento y citocinas inflamatorias que afectan a los condrocitos y a los tejidos articulares circundantes[117].

Formación de osteofitos

Los osteofitos consisten en una neoformación de hueso y fibrocartílago, y se forman con más frecuencia en los bordes periféricos de las articulaciones en la interfase entre el cartílago y el periostio. Se cree que los osteofitos surgen mediante diferenciación condrógena de células progenitoras, con más frecuencia de las que están en el periostio[118]. De este modo, los osteofitos pueden ser una respuesta de reparación celular al entorno de factor de crecimiento alterado después de una lesión articular, y, en ciertos casos, los osteofitos pueden contribuir a la estabilidad de las articulaciones[119,120]. La conexión entre formación de osteofito y respuesta reparadora se ve reforzada por modelos animales de artrosis en los que pueden ser histológicamente aparentes las fases iniciales de formación de osteofito 3 días después de una lesión. En los osteofitos están presentes también numerosos factores de crecimiento que favorecen la diferenciación condrógena *in vitro* de las células madre, como miembros de la superfamilia TGF-β[121], proteínas morfogénicas óseas (BMP)[122], factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)[118], y TGF-β, que pueden provocar la formación de osteofitos en modelos animales[123]. Aunque al principio los osteofitos pueden restablecer la estabilidad de una articulación lesionada, cuando progresa la artrosis, los osteofitos pueden disminuir la movilidad y producir dolor.

Hipocelularidad del cartílago

En el cartílago envejecido se observa un descenso del número de células, y la disminución de la capacidad de síntesis del cartílago hipocelular es un factor que contribuye al inicio y al avance de la artrosis. En el cartílago femoral adulto sano, la densidad celular varía entre 24.000/mm^3 en la zona de superficie y 8.000/mm^3 en la zona profunda, con una media del 1,65% del volumen del cartílago correspondiente a células[124]. Esta cifra disminuye mucho en la artrosis, mediante muerte celular por necrosis o apoptosis[125]. La necrosis puede estar causada por daño mecánico directo a las células y por lo general no es un proceso activo, mientras que la apoptosis es un proceso activo que consume energía. La muerte de los condrocitos mediante apoptosis puede estar iniciada por numerosos factores implicados en el inicio y el avance de la artrosis, como el daño o la lesión mecánica, cambios en las interacciones células-matriz, estrés oxidativo por óxido nítrico (NO) u otras especies reactivas del oxígeno, alteración de la función mitocondrial y vías de transducción de señal, como el ligando CD95/CD95. Estas vías acaban convergiendo, y la ejecución de la muerte celular por apoptosis está mediada por la activación de caspasas. La inhibición de la apoptosis mediante interferencia en la activación caspasa después de una lesión está investigándose como intervención condroprotectora para prevenir la artrosis secundaria después de una lesión. Una regulación comprometida de la autofagia y de la senescencia celular también puede causar muerte celular. El papel de la autofagia en la inflamación y en la patogenia está recibiendo mucha atención por los investigadores[126]. En algunas circunstancias, la muerte celular puede estar mediada por la degradación autofágica de los orgánulos dañados. En el cartílago,

la autofagia puede ser protectora, y su disminución en la artrosis se corresponde con un incremento de los marcadores de apoptosis[127].

Alteraciones en el metabolismo de la matriz condral

Cambios bioquímicos

Estos cambios morfológicos se acompañan de cambios en la composición bioquímica del cartílago, que varía entre las fases iniciales y finales de la enfermedad. En la artrosis incipiente aumenta considerablemente el contenido de agua del cartílago articular, con tumefacción del tejido y alteración de sus propiedades biomecánicas. Este fenómeno sugiere que se ha producido un debilitamiento de la red colágena; las fibras de colágeno de tipo II tienen menor diámetro que el cartílago normal, y el trenzado ceñido en la zona intermedia se afloja y distorsiona[128-133].

En fases más avanzadas de la artrosis aumenta la concentración de colágeno de tipo I en la matriz extracelular, y la concentración de proteoglucanos baja al 50% o menos de lo normal, con menos agregación y cadenas laterales de glucosaminoglucanos más cortas[129,134]. Baja la concentración de sulfato de queratano y aumenta la proporción sulfato de condroitina 4:sulfato de condroitina 6, un reflejo de la síntesis por los condrocitos de un perfil de proteoglucanos más propio del cartílago inmaduro[135]. La concentración de proteoglucanos en el cartílago disminuye progresivamente hasta las fases finales, cuando la tinción histológica detecta una presencia escasa o nula[136].

Nuestro conocimiento del avance de los cambios bioquímicos de las fases iniciales a las finales de la artrosis está evolucionando. Uno de los primeros pasos en la degradación del cartílago es la disminución de la densidad de proteoglucanos. Se cree que este paso es reversible, al menos en parte[137]. Sin embargo, la disminución de la densidad de proteoglucanos aumenta la porosidad del cartílago y lo hace más permeable a las colagenasas y otras proteasas, y expone sus fibrillas de colágeno. Esto cierra un círculo vicioso de bucles de retrorregulación positiva que favorecen la degradación del cartílago. Por ejemplo, los epítopos del colágeno se hacen accesibles al receptor DDR2 en la superficie celular, que a continuación aumenta la producción de metaloproteinasa de la matriz (MMP) 13 mediante activación de las cascadas Ras/Raf/MEK/ERK y p38[138]. Los componentes de la matriz digeridos parcialmente tienen actividad similar a las citocinas que potencia la respuesta inflamatoria y favorece la degradación de la matriz. Se cree que la destrucción del componente colágeno del cartílago es irreversible.

Los cristales de calcio (p. ej., pirofosfato cálcico dihidratado [CPPD], cristales de fosfato cálcico básico) son frecuentes en el cartílago de personas ancianas, y es frecuente la coexistencia de artropatía por cristales y artrosis[139]. El hecho de que los cristales de calcio tengan un papel como causa o empeoramiento de la artrosis está avalado por estudios clínicos y de laboratorio, pero la relación es compleja, y no está claro si estos cristales tienen una implicación directa en la patogenia de la artrosis[140-142]. El pirofosfato (PP) se forma a partir de la adenosina trifosfato (ATP) mediante la exoenzima nucleósido pirofosfohidrolasa[143]. Una concentración alta de PP en el líquido sinovial de pacientes con artrosis se correlaciona directamente con el grado de daño articular[144,145]. Los condrocitos jóvenes o proliferantes son una de las fuentes principales de PP, mientras que los condrocitos en reposo del cartílago adulto normal segregan poco PP[143]. Por tanto, el aumento de secreción de PP en el cartílago artrósico puede indicar un incremento de la actividad metabólica de los condrocitos para reparar la matriz[146]. La presencia de CPPD puede alterar las propiedades biomecánicas de la matriz condral extracelular y puede causar degradación condral. La hemocromatosis (hemosiderina), la enfermedad de Wilson (cobre), la artropatía ocronótica (polímeros de ácido homogentísico), la artritis gotosa (cristales de urato monosódico) y la enfermedad por depósito de cristales CPPD son otros ejemplos de trastornos en los que una alteración puede alterar la matriz extracelular condral, causando lesión directa o indirecta a los condrocitos mediante incremento de la rigidez del tejido y precipitando así la aparición de artrosis.

Cambios metabólicos

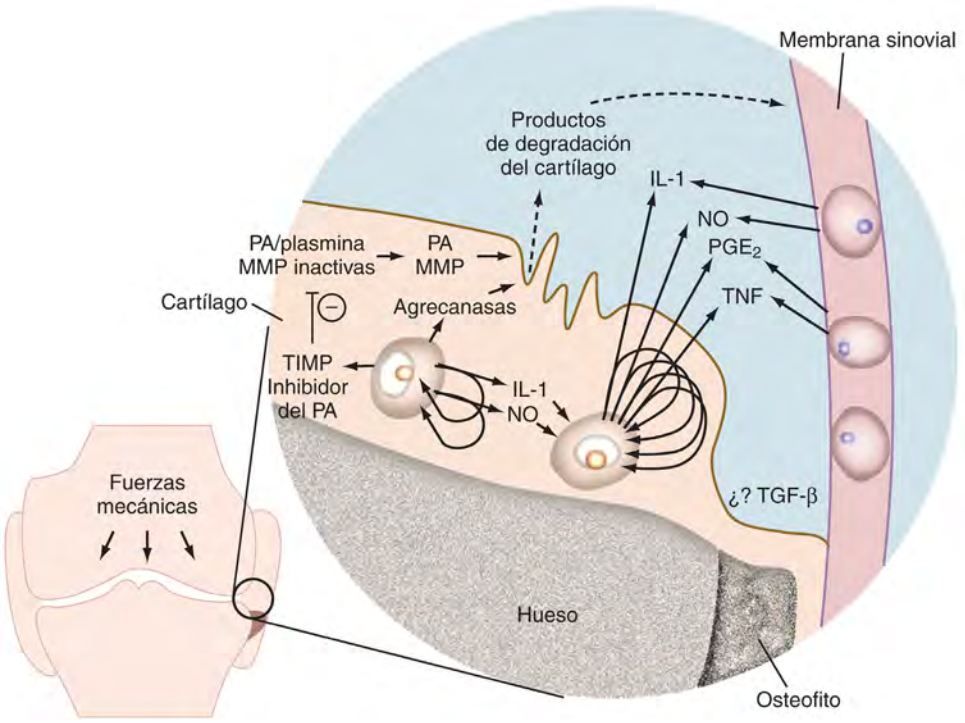
La artrosis incipiente se caracteriza por aumento de la síntesis de proteoglucanos, colágeno, proteínas no colágenas, hialuronato y replicación celular[136,147]. Se cree que esta «activación» de los condrocitos es un intento de reparación de la matriz condral, aunque no siempre es efectivo, y origina una matriz de peor calidad y más propensa a la degradación[148]. Sin embargo, mientras las células intentan reparar o mantener la integridad tisular, aumentan los procesos anabólicos y catabólicos[129], y lo importante en la patogenia de la artrosis es el desequilibrio entre síntesis y degradación[149]. En fases más avanzadas de artrosis disminuye la síntesis de matriz por cada célula y el número de células. Además, empeora la calidad de la matriz sintetizada respecto a la composición y distribución de sus glucosaminoglucanos, disminuye el tamaño de la subunidad proteoglucano y su capacidad de agregación con ácido hialurónico[129,133,135,150,151]. Además de disminuir la producción de matriz y de la hipocelularidad, aumenta la síntesis y la activación de enzimas que degradan la matriz, y se produce un incremento global de las concentraciones de inhibidores enzimáticos, como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP). Finalmente, la artrosis avanza cuando los procesos reparadores anabólicos de los condrocitos no pueden seguir el ritmo a los procesos catabólicos[129,136]. La interacción compleja entre síntesis y degradación de la matriz explica por qué la artrosis tiene de manera característica una progresión lenta y en ocasiones permanece estática según los criterios morfológicos, pero en última instancia provoca una degradación global de la matriz condral. Las secciones siguientes resumen los factores anabólicos y catabólicos principales relevantes para la degradación condral y la patogenia de la artrosis.

Factores anabólicos (TGF-β, proteínas morfogénicas óseas) y reparación del cartílago

El TGF-β es crucial para la formación y la conservación del cartílago (revisado por Derynck y Miyazono[152]). La interferencia en la función TGF-β en el cartílago provoca artrosis en varios modelos animales[153] y predisposición genética humana a la artrosis[154]. El TGF-β influye en la homeostasis del cartílago en varios niveles: aumenta la condrogénesis de células madre para incrementar la reserva de células disponible para la síntesis del cartílago, y aumenta la producción de matriz en los condrocitos existentes. El TGF-β aumenta también la síntesis de factores anticatabólicos, como TIMP e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) 1, proteínas que inhiben la activación de proteinasas inactivas en el cartílago. El TGF-β disminuye la respuesta celular a las citocinas inflamatorias, como IL-1β y TNF[152], y la señalización TGF-β mediante la vía Smad2/3 puede inhibir la diferenciación final y la hipertrofia de los condrocitos. Sin embargo, la actividad TGF-β puede contribuir también a la patogenia y la progresión de la artrosis. Por ejemplo, la señalización TGF-β produce formación de osteofitos en modelos animales. En células envejecidas y en células en las que está alterada la proporción de receptores TGF-β ALK1 y ALK5, el TGF-β puede tener también efectos opuestos, como la activación de MMP-13 y la diferenciación hipertrófica final en los condrocitos[155].

Las BMP están relacionadas estructuralmente con TGF-β, pero por lo general activan un conjunto diferente de receptores y de moléculas de señalización intracelular. Las BMP influyen en todas las fases de la condrogénesis embrionaria y pueden favorecer la diferenciación condrógena de células madre mesenquimatosas (CMM) adultas[156]. Hallazgos genéticos recientes sugieren que la alteración de la señalización BMP influye en la predisposición a artrosis, con el progreso más pronunciado con BMP-14 (GDF-5)[157,158]. Hay indicios firmes de que el cartílago artrósico contiene menos BMP-7 (OP-1)[159], con una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 104.2** Esquema de los mecanismos patógenos de la artrosis. La sobrecarga mecánica inicia la alteración del metabolismo caracterizada por liberación de metaloproteinasas de la matriz (MMP), citocinas proinflamatorias y mediadores como el óxido nítrico (NO) y la prostaglandina E_2 (PGE_2). Los productos de degradación del cartílago tienen un papel mediante la estimulación de la liberación de citocinas por las células de revestimiento sinovial y mediante la inducción de la producción de MMP por los condrocitos. La perpetuación del daño condral se ve amplificada por las acciones autocrinas y paracrinas de la IL-1β y el factor de necrosis tumoral (TNF) producidos por los condrocitos. *PA,* activador del plasminógeno; *TGF-β,* factor de crecimiento transformante β; *TIMP,* inhibidores tisulares de metaloproteinasas.

regulación posible mediante micro-ARN inhibidor[160] y metilación del promotor[161]. El aporte complementario de BMP-7 en las articulaciones disminuye la artrosis experimental en animales y fue seguro en un estudio clínico de fase I, sin formación de hueso ectópico en los pacientes participantes en el estudio[162]. Sin embargo, como se ha descrito antes para el TGF-β, la señalización BMP mediante ciertos receptores puede aumentar la diferenciación final y la hipertrofia en los condrocitos, procesos que son distintivos de la progresión de la artrosis. Los efectos de las BMP pueden depender de un miembro de la familia BMP, con estimulación de la diferenciación hipertrófica por BMP-2 e inhibición por BMP-7[163].

Factores catabólicos y degradación del cartílago

Además de la síntesis de matriz nueva, la remodelación del cartílago implica cierto grado de proteolisis. Esto se produce mediante activación de un grupo de proteasas, y, en concreto, de MMP. En la artrosis, las citocinas IL-1 y TNF estimulan la síntesis y la secreción de muchas proteasas y MMP (fig. 104.2)[137]. La IL-1 se sintetiza por células mononucleares (incluyendo células de revestimiento sinovial) en la articulación inflamada y por condrocitos como actividad autocrina[164-166]. Las enzimas estimuladas por IL-1 y TNF son colagenasa inactiva, estromelisina inactiva, gelatinasa inactiva, agrecanasa y activador tisular del plasminógeno (TPA)[167-170]. El plasminógeno lo sintetiza el condrocito o entra en la matriz mediante difusión desde el líquido sinovial. El TPA convierte el plasminógeno en plasmina, una proteinasa serina que puede activar enzimas degradativas del cartílago inactivas. Un mediador anterógrado de la degradación del cartílago por IL-1 y TNF que está adquiriendo atención creciente es el factor inducible por hipoxia (Hif) 2α[171,172]. El Hif2α es un factor de transcripción muy aumentado en el cartílago artrósico y en modelos murinos de artrosis. Estimula, directamente, la expresión de muchas enzimas degradativas del cartílago, como MMP-1, 3, 9 y 12, así como desintegrina y la metaloproteinasa con unidades trombospondina (ADAMTS) 4 y, de forma indirecta, ADAMTS-5. Además, una concentración alta de Hif2α disminuye el papel protector de la autofagia, incrementa la extensión de la muerte celular y activa las vías RUNX2 e IHH, que contribuyen adicionalmente a la degradación de la matriz condral. En las secciones siguientes se exponen con más detalle las diferentes clases de proteinasas activadas por estas citocinas en la artrosis.

Proteinasas

En la artrosis aumenta mucho la síntesis y la secreción de enzimas degradativas de la matriz por los condrocitos[136,147,173-175]. Hay cuatro clases de proteasas, agrupadas por los mecanismos catalíticos de escisión de enlace peptídico: metaloproteinasas, cisteína proteinasas, serina proteinasas y aspartilo proteinasas. Las tres primeras desempeñan papeles claramente definidos en la degradación del cartílago durante la progresión de la artrosis.

Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas tienen una zona enzimática que precisa un ion metálico (zinc con frecuencia) para su actividad. El cartílago contiene dos familias de metaloproteinasas, denominadas ADAMTS y MMP. La degeneración inicial del cartílago en la artrosis se debe probablemente a actividad enzimática metaloproteinasa. Ambas familias de metalo-

proteinasas aumentan en el cartílago artrósico y ambas están muy expresadas en el cartílago artrósico en las zonas dañadas. Varias MMP y ADAMTS son posibles objetivos para modificar la enfermedad, porque tienen papeles importantes en la degradación de la matriz condral extracelular[176].

La regulación de la actividad metaloproteinasa en la artrosis es complejo y tiene lugar a tres niveles diferentes: síntesis y secreción, activación de enzimas inactivas e inactivación mediante inhibidores de proteinasa[177]. La mayoría de las metaloproteinasas no están expresadas constitutivamente, pero su transcripción se activa después de estimulación con señalización de factor de crecimiento y citocina. Después de la transcripción, la estabilidad y la traducción del transcrito de varias metaloproteinasas están reguladas por micro-ARN. Por ejemplo, el micro-ASRN-27b (miR-27b) regula la expresión MMP-13[178]. Además, la concentración de miR140 es baja en la artrosis, lo que reduce su represión de ADAMTS-5[179]. Varios de estos miARN están regulados por las mismas citocinas y factores de crecimiento que mantienen la homeostasis del cartílago, como IL-1 y TGF-β. Aunque el campo del micro-ARN está en sus albores, ya se ha confirmado que varios miARN están implicados en la patogenia de la artrosis mediante alteración de la estabilidad del transcrito y de la traducción en la proteína. Una vez traducidos en proteínas, casi todas las MMP se expresan como proenzimas inactivas (cimógenos) que precisan procesamiento adicional para una actividad proteolítica completa. La mayoría de las MMP contienen un predominio N-terminal que bloquea o inhibe el sitio catalítico. Los principales activadores MMP son proteasas dependientes de serina y cisteína (p. ej., la cascada plasminógeno/plasmina o las convertasas proproteína tipo furina, y la catepsina B, respectivamente), así como MMP de tipo membrana[150,180,181]. Las MMP activadas pueden inactivarse no específicamente mediante α-2-macroglobulina, y con más especificidad mediante la familia de proteínas del inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP).

Las MMP se han dividido clásicamente en tres grupos según las especificidades de sustrato; las *colagenasas* escinden las tres cadenas de los colágenos nativos de hélice triple, mientras que las *gelatinasas* escinden preferiblemente el colágeno desnaturalizado y las *estromelisinas* tienen especificidades de sustratos mucho más amplias[182]. Sin embargo, existe una coincidencia notable de sustratos entre estas clasificaciones; por ejemplo, MMP-1 (colagenasa intersticial), MMP-3 (estromelisina 1) y MMP-13 (colagenasa 3) pueden escindir la proteína central del agrecano[183]. Las MMP pueden degradar otras moléculas de la matriz extracelular del cartílago además del colágeno. Si se combinan con plasmina (con capacidad de activar muchas MMP), las MMP pueden destruir rápidamente el cartílago al completo.

Colagenasas

Las colagenasas realizan habitualmente la primera escisión en el colágeno de hélice triple, permitiendo su degradación adicional por otras proteasas. Se cree que la degradación de los colágenos es el primer paso irreversible en la patogenia de la artrosis, porque empeora considerablemente las propiedades mecánicas del cartílago. Las MMP mejor estudiadas con capacidad de escisión de colágenos nativos son MMP-13 y MMP-1, aunque MMP-8 y MMP-28 participan también en la degradación del colágeno tipo II. De las MMP que degradan el colágeno nativo, la MMP-13 puede ser la más importante en la artrosis, porque degrada preferentemente el colágeno tipo II[184]. Los ratones con deficiencia de MMP-13 soportan la artrosis en desarrollo, y tienen menos erosión del cartílago incluso tras una pérdida de proteoglucanos[185]. En la artrosis aumenta mucho la expresión de MMP-13[186]; también aumenta mucho la actividad colagenasa global en cultivos de cartílago artrósico humano, lo que sugiere que es un factor importante en la progresión de la artrosis y en la degradación de la matriz condral[187,188]. Los fragmentos de colágeno resultantes pueden ser vulnerables a una escisión adicional por otras enzimas como MMP-2 (gelatinasa A), MMP-9 (gelatinasa B), MMP-3 y catepsina B (una cisteína proteinasa).

Catepsinas

Las catepsinas son una clase de cisteína proteinasas que pueden segregarse en el espacio extracelular y pueden activar proenzimas MMP. La catepsina K tiene un interés especial en la patogenia de la artrosis (con su conocido papel en la resorción ósea y en la osteoporosis), que puede escindir proteolíticamente el colágeno tipo II y el agrecano en el cartílago[189]. La catepsina K está elevada en el líquido sinovial de pacientes con artrosis, en un modelo murino de artrosis postraumática se detectó actividad de catepsina K[190], y el tratamiento con inhibidores de catepsina K es protector en modelos preclínicos de artrosis[191,192].

Los primeros ensayos clínicos de fase II con el inhibidor de la catepsina K MIV-711 fueron prometedores porque se redujeron los cambios estructurales asociados a la artrosis, aunque no disminuyó significativamente el dolor relacionado con la artrosis[193].

Agrecanasas

Las agrecanasas son metaloproteasas de la familia de las proteasas extracelulares denominadas ADAMTS[194]. Dos agrecanasas, ADAMTS-4 y ADAMTS-5, pueden ser las enzimas principales en la degradación del cartílago en la artrosis[195]. Los papeles de estas enzimas pueden ser opuestos en la artrosis humana y murina. Mientras que ADAMTS-4 se asocia predominantemente a degradación de agrecano en la artrosis humana, en modelos murinos de artrosis es más importante la ADAMTS-5[196-198]. ADAMTS-4 y ADAMTS-5 recombinantes escinden el agrecano en cinco sitios distintos a lo largo de la proteína central, y todos los fragmentos resultantes se han identificado en explantes de cartílago sometidos a degradación de la matriz. La región G1 del agrecano es muy resistente a las proteasas; sin embargo, un enlace glutamato-alanina en el interior de la región ampliada entre G1 y G2 es muy vulnerable a la degradación proteolítica[199]. La actividad proteolítica agrecanasa puede regularse mediante alteración de la expresión, activación mediante escisión proteolítica en un sitio sensible a furina, mediante unión al sustrato agrecano a través de la unidad trombospondina C-terminal, mediante activación a través de procesamiento postraduccional de una porción del extremo C-terminal y mediante inhibición de la actividad por el inhibidor tisular del inhibidor endógeno de metaloproteinasas 3 (TIMP-3). También se ha detectado actividad ADAMTS-4 y ADAMTS-5 en la cápsula articular y en la membrana sinovial, y puede estar aumentada en la membrana sinovial artrósica a nivel de mensaje o mediante procesamiento postraduccional. Además de ADAMTS-4 y 5, varias MMP tienen también capacidad de escisión de agrecano *in vitro* (MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9, 13 y 28), como también la tienen ADAMTS-1, 8, 9 y 15[200]. ADAMTS-7 y 12 se unen a y degradan COMP (una proteína no colágena prominente en el cartílago), y esta última está muy aumentada en el cartílago artrósico[201,202]. ADAMTS-4, 19 y 20 degradan también COMP *in vitro;* sin embargo, aún no se ha determinado su actividad *in vivo* en la artrosis[203,204].

No se ha identificado una hialuronidasa específica en la matriz del cartílago articular, pero se ha implicado a una o a varias enzimas lisosómicas que pueden escindir tanto el ácido hialurónico como el sulfato de condroitina 6[180]. Hay seis o siete hialuronidasas posibles en el genoma humano, y de estas, es probable que las hialuronidasas 1, 2 y 3 y PH-20 estén activas en el cartílago[205], pero los datos experimentales hasta la fecha sugieren que estas enzimas son exclusivamente lisosómicas o pueden estar tanto en el lisosoma como en la membrana plasmática. Por tanto, aunque hay indicios convincentes de la degradación extracelular del hialuronano, todavía no se ha identificado con claridad el papel exacto de las hialuronidasas en este proceso. La disminución de longitud de la cadena de sulfato de condroitina en el cartílago artrósico puede ser consecuencia de la digestión por hialuronidasa del líquido sinovial, que puede difundirse a la matriz al aumentar su permeabilidad[135]. Un indicio a favor de esta teoría es una concentración baja de ácido hialurónico en el cartílago artrósico, a pesar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de que la síntesis es bastante mayor de lo normal[136,147]. Estas enzimas degradativas alteran el agregado de proteoglucano. La consecuencia inmediata de la degradación tisular por MMP es el adelgazamiento de las fibras de colágeno, el aflojamiento de la red ceñida de colágeno y la consiguiente tumefacción de la matriz condral observada en la artrosis.

Inhibidores de proteinasas

El equilibrio entre enzimas activas e inactivas está regulado en cierta medida por dos inhibidores enzimáticos como mínimo: TIMP y PAI-1[175,206,207]. La síntesis de TIMP y de PAI-1 aumenta mediante regulación por TGF-β[199,208,209]. Si en la matriz hay una concentración insuficiente de TIMP o PAI-1 degradados junto con enzimas activas, aumenta la degradación de la matriz. El perfilado de la expresión de todos los miembros conocidos de las familias de genes MMP, ADAMTS y TIMP en el cartílago normal y en el cartílago de pacientes con artrosis ha revelado que varios miembros están regulados en la artrosis. Los genes con expresión aumentada en la artrosis fueron MMP-2, 9, 13, 16, 28, ADAMTS-2, 12, 14, 16 y TIMP-3 (todos con $P < 0{,}05$). Los genes con expresión disminuida en la artrosis fueron MMP-1, 3, 10, ADAMTS-1, 5, 9 y 15; y TIMP-1 y 4[210]. Estos hallazgos demuestran la complejidad de los fenómenos que tienen lugar en la matriz extracelular relacionados con la regulación de las enzimas degradativas tisulares.

Alteraciones en la síntesis de la matriz

Gran parte de lo que se sabe sobre los cambios en la matriz extracelular en la artrosis incipiente procede de modelos animales (p. ej., modelo de meniscectomía parcial en conejo y modelo canino de insuficiencia del ligamento cruzado anterior)[211,212]. Estos modelos animales son de artrosis secundaria, causada por alteración intraarticular, y, por tanto, es probable que no simulen con precisión el estado de la artrosis primaria. Una revisión reciente evaluó y comparó la utilidad preclínica de varios modelos de artrosis espontánea[213]. Tiene un interés especial el modelo de yodoacetato, validado como primer modelo de artrosis dolorosa, en el que la inyección intraarticular de yodoacetato en ratas produjo degeneración del cartílago asociada a dolor y a alteraciones del apoyo en carga de las patas traseras dependientes del tiempo y de la concentración[214,215]. Al considerar las diferencias en la respuesta terapéutica entre animales jóvenes y viejos y entre modelos espontáneos y quirúrgicos, queda claro que no todos los modelos animales de artrosis son equivalentes[216].

En el modelo canino, la primera alteración observada a los pocos días de la desestabilización articular es un aumento del contenido de agua del cartílago[217]. Al principio aumenta el contenido de agua localmente, en el cartílago de la meseta tibial y del cóndilo femoral, pero pronto se extiende a todo el cartílago articular. Los proteoglucanos se extraen con más facilidad de la matriz en animales experimentales que en los controles, y esto se refleja en el perfil de biomarcadores séricos después de una lesión aguda en los pacientes[218]. Estos cambios en la matriz se observan también en la artrosis espontánea en perros y novillos, y en la artrosis experimental en conejos[217,219,220]. El aumento del contenido de agua en el cartílago artrósico es consecuencia de la pérdida de la contención elástica de la red de colágeno, que permite que los proteoglucanos hidrófilos se hinchen más de lo normal[221]. En la artrosis incipiente puede aumentar la concentración de proteoglucanos, y, por tanto, el cartílago puede adquirir un grosor mayor de lo normal con un aumento de la tinción para proteoglucanos[222-224]. Muy poco tiempo después del aumento del agua en el cartílago, los proteoglucanos nuevos sintetizados se caracterizan por una proporción más alta de sulfato de condroitina y una proporción más baja de sulfato de queratano, y empeora la agregación de proteoglucanos[212,217]. Estos cambios anómalos en la matriz extracelular aparecen antes de que sea evidente el deshilachado u otros cambios morfológicos macroscópicos, y ocasionan un descenso generalizado de la consistencia que se produce en el cartílago macroscópicamente normal adyacente a las zonas de deshilachado[225]. Al avanzar la artrosis, se producen úlceras focales en el cartílago. La pérdida de proteoglucanos se acompaña de un descenso de su capacidad de agregación, persistencia de una composición anómala de glucosaminoglucanos y acortamiento de longitud de la cadena de sulfato de condroitina. Cuando la pérdida de proteoglucanos alcanza un umbral crítico, el contenido de agua, que aumenta al principio, disminuye por debajo de lo normal[226].

Senescencia de los condrocitos

El término *senescencia* se utilizó originalmente para describir el límite replicativo de las células principales cultivadas *in vitro,* y el concepto ha evolucionado para incluir la senescencia prematura, o cambios similares a la senescencia en células posmitóticas diferenciadas. Las células senescentes tienen un fenotipo específico que afecta tanto a las proteínas expresadas por las células senescentes como a sus respuestas a estímulos extracelulares. Además, el impacto de la senescencia no se limita a las células que sufren senescencia, sino que las células senescentes tienen un impacto en las células circundantes mediante efectos paracrinos de las alteraciones en la secreción de proteínas[227].

Se cree que la senescencia prematura de los condrocitos en la artrosis aumenta mediante lesión oxidativa[228]. Las citocinas inflamatorias IL-1β y TNF activas en la artrosis producen estrés oxidativo en los condrocitos, y contribuyen así al potencial de lesión oxidativa que conduce a la senescencia. La lesión oxidativa está producida también por cizallamiento mecánico excesivo y carga lesiva de explantes, y esto puede contribuir a la acumulación de condrocitos senescentes en el cartílago envejecido[229]. El TGF-β puede influir en la detención del crecimiento y en la senescencia en las células en cultivo, y las células senescentes pueden sobreexpresar TGF-β, pero este efecto se ha demostrado principalmente en células endoteliales y no en células de origen mesenquimatoso. En resumen, aunque es evidente que muchos de los mecanismos celulares que regulan la senescencia están activos también en el avance de la enfermedad, incluyendo la artrosis, todavía no se ha identificado un vínculo causal entre senescencia y artrosis.

Biomecánica y mecanismos de enfermedad

Cambios biomecánicos

Existen dos teorías biomecánicas de la patogenia de la artrosis, que sostienen que las fuerzas mecánicas dañan los condrocitos, provocando la liberación de enzimas degradativas, y que las fuerzas mecánicas dañan inicialmente la red de colágeno (no las propias células)[230,231]. En cualquier caso, la consecuencia es una degradación de la matriz. La degradación de la matriz extracelular en el cartílago artrósico conduce a: 1) pérdida de rigidez a la compresión y de elasticidad, que aumenta la sobrecarga mecánica en los condrocitos, y 2) aumento de la permeabilidad hidráulica, que provoca pérdida de líquido intersticial durante la compresión y aumento de la difusión de solutos a través de la matriz (incluyendo el movimiento de enzimas degradativas y de sus inhibidores). Una consecuencia importante es la disrupción de la película lubricante de líquido articular normal y de la dinámica de carga por alteraciones en el líquido sinovial inflamatorio[232-234]. La fricción, el desgaste, la lubricación y la mecánica de contacto articular empeoran todavía más por la pérdida de proteoglucanos del cartílago y de proteína (denominada también *lubricina*) en la zona superficial[235-239].

Debilitamiento muscular en la carga mecánica

Las fuerzas principales sobre el cartílago articular, además de la carga, están causadas por la contracción de los músculos que estabilizan o mueven la articulación[100]. Por ejemplo, al andar con normalidad se transmite a través de la rodilla 4-5 veces el peso corporal, y en cuclillas

hasta 10 veces el peso corporal[67]. Se cree que el cartílago articular es demasiado delgado para ser un amortiguador efectivo de estas elevadas cargas. Lo que protege la articulación en condiciones fisiológicas de carga de impacto es la movilidad articular, con el alargamiento asociado de los músculos en tensión y deformación del hueso subcondral[66,100]. Al envejecer se debilitan los músculos, y esto se correlaciona con el inicio de la artrosis. Se han investigado relaciones causales entre sarcopenia y progresión de la artrosis, y entre fuerza muscular del muslo y artrosis. Un estudio halló que la obesidad sarcopénica tenía una relación más firme con la artrosis que la obesidad sin sarcopenia[240]. Sin embargo, datos de la Osteoarthritis Initiative sugieren que a lo largo de 4 años, la disminución del área transversal del músculo no era diferente en las rodillas con o sin dolor[241], y una comparación de rodillas con artrosis radiográfica incipiente y rodillas contralaterales sin artrosis no halló una correlación entre disminución del área transversal muscular y artrosis[242].

Respuesta del cartílago a la lesión mecánica

La respuesta del cartílago articular normal a la lesión concluye habitualmente con una reparación deficiente; estas lesiones producen con frecuencia una artrosis secundaria[243,244]. El cartílago articular produce un tejido de reparación sin la estructura ni las propiedades originales del cartílago normal[245-248]. Los condrocitos alrededor de una zona lesionada no tienen capacidad para migrar, proliferar, repoblar o regenerar un tejido con estructura, función y propiedades biomecánicas similares a las del cartílago hialino normal[226,246,249].

Desde hace tiempo se sabe que el cartílago articular carece de capacidad regenerativa[250]. En 1851, Redfern observó que las lesiones del cartílago articular cicatrizaban con tejido fibroso, que él creía que procedía de la sustancia intercelular de los condrocitos[251]. En la década de 1920, Fisher e Ito propusieron que la reparación del cartílago se realiza mediante tejido fibroso resultante de la proliferación de células de la médula ósea, la membrana sinovial y, en ocasiones, el cartílago articular circundante[252,253]. Más adelante se observó que el tejido fibroso regenerado se transforma después en fibrocartílago, con focos ocasionales de cartílago hialino imperfecto[254-257]. Los hallazgos de estos expertos coinciden en que el cartílago articular carece de potencial regenerativo, y que el tejido fibroso y el tejido fibrocartilaginoso regenerativo deben proceder de tejido mesenquimatoso indiferenciado originado en la médula ósea, la membrana sinovial o la capa superficial de cartílago articular[250].

Una de las razones de que el proceso reparador del cartílago difiera considerablemente del de otros tejidos es que es avascular. La respuesta de curación en los tejidos vascularizados tiene tres fases principales: necrosis, inflamación y reparación[243,248]. El cartílago presenta la fase inicial de necrosis en respuesta a la lesión, aunque habitualmente con menos muerte celular que en los tejidos vascularizados, debido a la insensibilidad relativa de los condrocitos a la hipoxia[243,248]. La fase inflamatoria, mediada principalmente (en otros tejidos) por el sistema vascular, está casi ausente en las lesiones de espesor parcial (es decir, lesiones que no atraviesan la línea de marea), y la fase de reparación está muy limitada por la ausencia de vascularidad y de una respuesta inflamatoria precedente. Por tanto, no se produce hiperemia local, no se forma una red de fibrina, no se forma el coágulo subsiguiente para actuar como plantilla para la penetración del tejido reparador, no se liberan mediadores ni citocinas que puedan estimular la migración y la proliferación celular, ni se atraen células inflamatorias con potencial mitótico y reparador[226,248]. En las lesiones que no atraviesan la línea de marea, el proceso de reparación recae en los condrocitos[248], mediante un proceso denominado *reparación intrínseca*[258]. Aunque el cartílago fetal tiene capacidad mitótica y reproductiva, los condrocitos adultos tienen poco potencial de reproducción y de reparación intrínseca[256,257]. Las lesiones del cartílago articular que atraviesan la línea de marea pueden presentar una reparación extrínseca mediante diferenciación y proliferación de CMM procedentes de tejidos conjuntivos paraarticulares; sin embargo, habitualmente se produce una regeneración fibrocartilaginosa[258].

Hay tres tipos de lesión del cartílago articular: 1) microdaño o traumatismo repetitivo de la matriz y las células; 2) fracturas condrales o lesiones superficiales o de espesor parcial, lesiones de la superficie articular que no atraviesan la lámina subcondral, y 3) lesiones osteocondrales (grosor completo o penetrantes profundas), que atraviesan la línea de marea y alcanzan el hueso subcondral subyacente[243,246,248]. La respuesta del huésped a cada tipo de lesión difiere en el tiempo y en la calidad de la reparación.

El microdaño de los condrocitos y/o de la matriz extracelular sin disrupción macroscópica de la superficie articular puede estar causado por un solo impacto enérgico o por un traumatismo ligero repetitivo[243,246,248]. La carga repetitiva del cartílago de conejo produce una pérdida superficial de proteoglucanos y un aumento de la actividad metabólica de los condrocitos[259]. Los proteoglucanos se extraen con más facilidad del cartílago articular, con un porcentaje más alto de formas no agregadas[226]. Los cambios celulares, metabólicos y bioquímicos después de un traumatismo ligero repetitivo son parecidos a los de las fases iniciales de la artrosis: aumento de la hidratación, degeneración y/o muerte celular, disrupción de la ultraestructura colágena con variación notable del tamaño y de la disposición de las fibras, fisuración y ulceración de la superficie articular, engrosamiento del hueso subcondral y reblandecimiento del cartílago con pérdida de su resistencia a la compresión y a la tensión[226,246,260-263]. Los traumatismos provocan la liberación de enzimas degradativas y de factores proinflamatorios (p. ej., NO, TNF, IL-1,) que a menudo causan degradación de la matriz circundante[259,264,265]. Con el paso del tiempo se alteran las propiedades materiales del cartílago, adelgazamiento de la matriz condral y aumento de rigidez del hueso subcondral, que a su vez aceleran con frecuencia el proceso degenerativo[226]. Se desconoce el punto en el que el microdaño acumulado se hace irreversible, aunque se ha demostrado que la pérdida de proteoglucanos y de componentes de la matriz puede recuperarse si el daño de los condrocitos y de la red colágena es limitado y se evita el traumatismo repetitivo[246].

Los desgarros superficiales y las fracturas condrales, lesiones que no atraviesan la línea de marea, provocan necrosis de los condrocitos colindantes[243,248,266]. En 48-72 h, los condrocitos supervivientes que rodean el defecto aumentan la síntesis de moléculas de la matriz extracelular y de colágeno de tipo II, acompañada a veces de proliferación celular y formación de grupos o clones en la periferia de la zona lesionada[226,248,266,267]. Sin embargo, el incremento del metabolismo y de la actividad mitótica es transitorio, y va seguido de un descenso del metabolismo al nivel normal, que habitualmente ocasiona una reparación deficiente[226,248]. Los condrocitos que proliferan alrededor de la zona lesionada no migran al interior del defecto, que permanece vacío sin matriz nueva sintetizada[226,246,249]. En algunos casos, los desgarros superficiales en articulaciones normales por lo demás no progresan a una pérdida de cartílago de espesor completo ni a artrosis[226].

Las lesiones que atraviesan la línea de marea del cartílago articular y dañan la lámina subcondral subyacente provocan una respuesta reparadora en tres fases, como la observada en otros tejidos vascularizados. Se forma un hematoma en el defecto que se organiza en un coágulo de fibrina, activando una respuesta inflamatoria. La transformación del coágulo de fibrina en tejido de reparación fibroblástico vascular[248,267] se acompaña de liberación de citocinas importantes para estimular la respuesta reparadora (p. ej., TGF-β, factor de crecimiento derivado de plaquetas, IGF, BMP)[245]. Estas citocinas ayudan a iniciar la atracción, proliferación y diferenciación de células indiferenciadas en una red de fibrina que sirve como plantilla para el tejido reparador fibrocartilaginoso[245,268,269]. El origen principal de estas CMM es la médula ósea subyacente[267,269,270], aunque hay indicios también de células progenitoras de cartílago residentes en otros tejidos articulares, como la almohadilla grasa y la membrana

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sinovial, e incluso dentro del propio cartílago[271-273]. Estas células se diferencian progresivamente en condroblastos, condrocitos y osteoblastos, y sintetizan cartílago y matrices óseas. A las 6-8 semanas de la lesión, el tejido de reparación contiene una proporción alta de células similares al condrocito rodeadas de una matriz formada por proteoglucanos y colágeno de tipo II, con menos cantidad de colágeno de tipo I[270,274,275]. Las células de las capas profundas del defecto se diferencian en osteoblastos y después presentan una osificación encondral para reparar el defecto óseo subcondral[226].

Este tejido regenerador sufre por último una transformación en una reparación más fibrocartilaginosa acompañada de una desviación de la síntesis de colágeno de tipo II a tipo I[249,266,268,269,275]. Habitualmente, en el año siguiente a la lesión, el tejido reparador es una mezcla de fibrocartílago y cartílago hialino, con un componente considerable (20-40%) de colágeno de tipo I[274]. El tamaño del defecto osteocondral es un factor importante en la calidad de la reparación; como norma general, cuanto menor es el defecto, mejor es la reparación[276]. Dependiendo de la articulación, hay un tamaño crítico del defecto que no presenta reparación. La reparación fibrocartilaginosa es vulnerable a los cambios degenerativos incipientes, porque carece de las propiedades biomecánicas para soportar las fuerzas articulares fisiológicas[269,274].

Mecanotransducción y expresión génica

Los condrocitos pueden detectar y responder a los estímulos mecánicos mediante varias vías reguladoras (p. ej., señalización retrógrada, transcripción, traducción, modificación postraduccional, transporte vesicular)[277]. Los condrocitos pueden remodelar la matriz extracelular en respuesta a las alteraciones de la demanda funcional, porque las fuerzas físicas influyen en la síntesis, ensamblaje y degradación de la matriz condral extracelular. Las fuerzas de magnitud alta o duración prolongada pueden causar también muerte del condrocito y daño del colágeno, y los condrocitos de la zona superficial pueden ser más vulnerables a la lesión por carga que los de las zonas intermedia y profunda[278,279]. Los estímulos normales ayudan a los condrocitos a mantener la matriz extracelular; los estímulos anómalos pueden alterar este equilibrio.

La mecanotransducción influye en la retrorregulación mediada por células entre los estímulos físicos, la estructura molecular de las moléculas de la matriz nueva sintetizada y las propiedades tisulares biomecánicas resultantes[280]. Se cree que las interacciones célula-matriz mediante integrinas son uno de los mediadores más importantes de la mecanotransducción en los condrocitos. En un estudio sobre la expresión de COMP relacionada con la compresión cíclica a largo plazo, se observó que la compresión dinámica no confinada monoaxial aumentó considerablemente la expresión COMP, que pudo bloquearse mediante incubación con anticuerpos anti-α1-integrina[281]. Los estudios con explantes de cartílago articular bovino mostraron que la carga cíclica aumentó la síntesis de proteínas hasta un 50% en comparación con los controles sin tumefacción, y tuvo una influencia inhibidora en la síntesis de proteoglucanos, mientras que la compresión estática disminuyó la actividad biosintética[282]. La fibronectina y la COMP fueron las proteínas extracelulares no colágenas más afectadas; la compresión estática causó un aumento considerable de la síntesis de fibronectina en comparación con los controles sin tumefacción, y la compresión cíclica causó un aumento considerable de la síntesis de COMP y fibronectina.

Los condrocitos articulares humanos usan α5β1 integrina como mecanorreceptor: la estimulación mecánica envía señales mediante canales iónicos activados por estiramiento, el citoesqueleto de actina y moléculas del complejo de adhesión focal[283]. La consecuencia es una respuesta anabólica, manifestada por aumento de la expresión de agrecano y disminución de la expresión de MMP-3. La estimulación mecánica activa también las vías Rho y Rho cinasa, vinculadas a cambios en el citoesqueleto de actina[284,285]. La estimulación de la vía Rho/ROCK en este contexto es un estímulo anabólico que ocasiona translocación nuclear y activación de SOX9, un «regulador maestro» de la expresión génica condral[286]. La proteína Indian hedgehog (Ihh) es una molécula de señalización clave que regula la proliferación y la diferenciación del condrocito, y también puede ser un mediador esencial de la mecanotransducción en el cartílago: la sobrecarga mecánica cíclica aumenta la expresión de Ihh por los condrocitos[287].

Se cree que la alteración de la regulación de estas vías anabólicas contribuye al avance de la artrosis. Por ejemplo, mientras que α5β1 integrina también es mecanosensible en los condrocitos artrósicos, las vías de señalización anterógrada difieren, y aumenta la degradación del cartílago[288]. Las vías de señalización de integrinas y asociadas a integrina están reguladas al menos en parte por estimulación mecánica mediante activación de canales K^+ activados-Ca^{2+} sensibles a apamina de la membrana plasmática; la consecuencia es la hiperpolarización de la membrana después de una estimulación mecánica cíclica[289]. Los condrocitos del cartílago articular normal tienen una respuesta de hiperpolarización de la membrana a la deformación causada mediante presión cíclica, mientras que los condrocitos del cartílago artrósico responden mediante despolarización de la membrana y no presentan cambios en el ARNm de agrecano ni de MMP-3 después de estimulación mecánica[290,291]. Las diferentes vías de señalización que responden a la estimulación mecánica en condrocitos sanos y artrósicos pueden influir en la evolución de la enfermedad.

Además de la deformación de las células y de la matriz, los condrocitos detectan también el flujo de líquido. Un estudio con un modelo de carga-cizallamiento del tejido para desacoplar el flujo de líquido de la deformación de las células y de la matriz demostró que la deformación de las células y de la matriz pericelular aisladas estimuló la síntesis de proteínas y de proteoglucanos[292].

Anomalías del hueso

Formación de osteofitos

Los osteofitos (proliferaciones óseas en los márgenes articulares y en el suelo de las lesiones condrales) son responsables en parte del dolor y de la disminución de la movilidad articular en la artrosis. Los osteofitos de una articulación artrósica humana sintetizan cartílago con una cantidad considerable de colágeno de tipo I y proteoglucanos no agregados[293]. En la artrosis experimental pueden formarse osteofitos incluso si el aspecto macroscópico del cartílago articular es normal[294]. Los osteofitos pueden estar causados por la penetración de vasos sanguíneos dentro de las capas basales del cartílago degenerativo o por una consolidación anómala de las fracturas de estrés en las trabéculas subcondrales cerca de los márgenes articulares[295,296]. En el modelo de artrosis canina, la formación de osteofitos periarticulares comienza en la zona marginal, donde la membrana sinovial confluye con el periostio y el cartílago articular, tan pronto como a los 3 días de provocar inestabilidad de la rodilla[297]. La proliferación ósea puede estar causada por congestión venosa; en la artrosis de cadera humana, la flebografía ha demostrado la formación de varices medulares, presumiblemente por cambios en los sinusoides medulares, que pueden estar comprimidos por quistes subcondrales y por trabéculas subcondrales engrosadas[298,299]. Los quistes subcondrales artrósicos pueden formarse por la entrada de líquido sinovial a presión a través de defectos en el cartílago o pueden aparecer en zonas necróticas del hueso subcondral[300]. El aumento de la presión venosa que provocan los quistes y las trabéculas remodeladas puede ser responsable de parte del dolor en la artrosis. La inmovilización y los glucocorticoides (pero no los bisfosfonatos) disminuyen el tamaño y la prevalencia de osteofitos en modelos experimentales de artrosis[301-304].

Esclerosis del hueso subcondral

El hueso esponjoso subcondral actúa como amortiguador debido a sus propiedades materiales[95]. Dos tercios de la rigidez del hueso subcondral se deben a las trabéculas óseas, y alrededor de un tercio procede del líquido intraóseo[305]. En la articulación sin carga normal, las superficies opuestas no son congruentes; al aplicar carga se deforman tanto el cartílago como el hueso, de manera que entre en contacto una proporción más amplia de las superficies opuestas, aumentando la congruencia articular y distribuyendo la fuerza en el área más amplia posible[306]. Las cargas excesivas pueden causar microfracturas de las trabéculas subcondrales que consolidan mediante formación de callo y remodelación, causando un hueso más rígido de lo normal, que es menos efectivo como amortiguador y predispone al cartílago articular a la degeneración.

No se sabe si la esclerosis subcondral precede al inicio de la artrosis o es un cambio secundario a la degeneración condral. Indicios indirectos apoyan la teoría de que los cambios biomecánicos en el hueso subcondral pueden ser importantes en la artrosis[305,307,308]. Foss, por ejemplo, publicó varios casos en los que la osteoporosis femoral (asociada a reblandecimiento y aumento de la distensibilidad del hueso subcondral) puede haber protegido frente a la artrosis de cadera[309]. Por el contrario, varios estudios de laboratorio han mostrado que el aumento de rigidez del hueso esponjoso con metacrilato, reduciendo su deformabilidad, causa degeneración condral con carga de impacto repetitiva[310]. Los pacientes con artrosis tratados con bisfosfonatos para ralentizar la resorción ósea lograron un efecto favorable inicial en el dolor por artrosis y una tendencia a disminuir el pinzamiento del espacio articular[311], aunque el tratamiento con bisfosfonato de los pacientes con artrosis de cadera avanzada no evitó la progresión estructural de la artrosis[312]. En modelos preclínicos, el tratamiento de anticipación para ralentizar la resorción ósea fue efectivo para disminuir la gravedad de la artrosis[313,314]. El aumento de la remodelación y el endurecimiento del hueso subcondral son evidentes pronto en la artrosis, y en ocasiones pueden detectarse antes de que la disminución del grosor del cartílago sea evidente radiológicamente[315]. En la artrosis se observa el avance de una línea de marea de cartílago calcificado, que cambia la interfase mecánica entre el hueso subcondral y el cartílago, y se asocia a aumento de la vascularidad subcondral. El aumento de la calcificación provoca un adelgazamiento de la capa de cartílago, que aumenta la sobrecarga mecánica en el cartílago adyacente. En combinación con la esclerosis del hueso subcondral, la alteración del entorno mecánico y la remodelación ósea rápida pueden ser factores contribuyentes a la degradación del cartílago y a la patogenia de la artrosis.

Lesiones en la médula ósea

La artrosis se asocia a lesiones en la médula ósea (detectables mediante RM), y algunos estudios sugieren que estas pueden contribuir al dolor que sufren los pacientes con artrosis[316]. La presencia de lesiones en la médula ósea es predictiva de progresión de la artrosis, de la aparición de defectos y degradación del cartílago, y de la necesidad de artroplastia[317]. Todavía está investigándose la relación entre lesiones en la médula ósea y degeneración del cartílago en la artrosis. Por ejemplo, un estudio longitudinal halló también que la presencia de defectos condrales predice la progresión de las lesiones de la médula ósea, y los autores del estudio sugirieron que «no está claro si las lesiones en la médula ósea preceden, acompañan o siguen al daño y a la pérdida de volumen condral en la artrosis»[317]. Para esclarecer esta cuestión, un estudio que empleó la base de datos Osteoarthritis Initiative examinó pacientes con artrosis no radiográfica durante un periodo de tiempo, y halló que la presencia de lesiones en la médula ósea, y sobre varios tipos de lesiones en la médula ósea, tenía una buena correlación con la artrosis sintomática y radiográfica[318].

La fibrosis y la necrosis de la médula ósea subyacente son datos histológicos frecuentes de las lesiones visibles mediante RM, igual que un recambio rápido, alteración de la estructura trabecular y edema. A diferencia de la pérdida de cartílago, las lesiones en la médula ósea no son un cambio estructural permanente en la artrosis. Varios estudios demuestran que estas lesiones pueden desaparecer o al menos disminuir, aunque es más frecuente observar un aumento de la puntuación de lesiones en la médula ósea con el tiempo[305]. Se ha señalado que las lesiones similares al edema son menos graves y reversibles, pero las lesiones fibrosas y necróticas avanzadas no[319]. Existe la posibilidad de que el líquido sinovial que entra en la médula ósea subcondral a través de defectos intraarticulares altere el entorno de factores de crecimiento y citocinas que influye en el recambio óseo. Estos hallazgos sugieren que puede estar alterada la propiedad biomecánica de los tejidos subcondrales, que a su vez afecta a las fuerzas biomecánicas sufridas por el cartílago adyacente.

Función de los mediadores inflamatorios en la progresión de la enfermedad

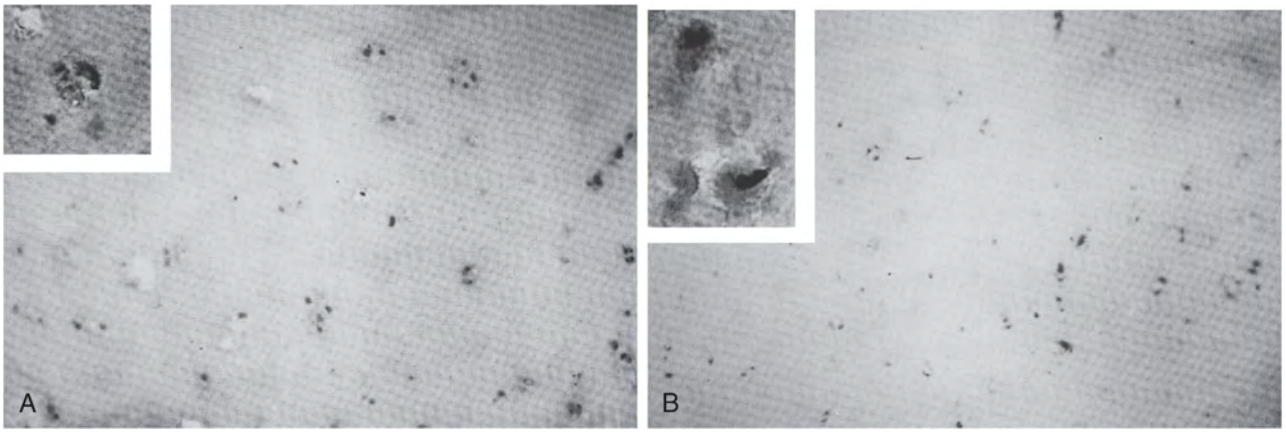
Aunque las concentraciones de citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF, aumentan en el suero de pacientes con artrosis de rodilla[320], estos y otros mediadores inflamatorios clásicos se activan en los tejidos articulares por sí mismos en el transcurso de la artrosis. Estas citocinas estimulan autocatalíticamente su propia producción e inducen a los condrocitos a producir proteasas, quimiocinas, NO y eicosanoides como prostaglandinas y leucotrienos. La acción de estos mediadores inflamatorios dentro del cartílago es principalmente impulsar vías catabólicas, inhibir la síntesis de matriz y promover la apoptosis celular. Por tanto, aunque la artrosis no se considera una enfermedad inflamatoria convencional, los mediadores «inflamatorios» de los tejidos afectados perpetúan la progresión de la enfermedad y, por tanto, representan objetivos potenciales para la modificación de la enfermedad.

Moléculas inflamatorias producidas por el cartílago articular

Citocinas y quimiocinas

Un hecho característico de la artrosis establecida es el aumento de producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1β y TNF, por los condrocitos articulares. Tanto IL-1β como TNF tienen efectos catabólicos parecidos en el metabolismo del condrocito, disminuyendo la síntesis de colágeno y aumentando la liberación de agrecano mediante inducción de proteasas degradativas[173,321-326]. IL-1β y TNF inducen a los condrocitos y a las células sinoviales a producir otros mediadores inflamatorios, como IL-8, IL-6, NO y prostaglandina E_2 (PGE_2). Las acciones de ambas citocinas están mediadas en parte por la activación del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB), que aumenta todavía más su propia expresión y la de otras proteínas catabólicas, como NO sintasa inducible y COX-2, creando una cascada autocatalítica que favorece la autodestrucción del cartílago articular[327,328] (fig. 104.3). Cada vez hay más indicios de que NF-κB participa en las respuestas proinflamatorias al estrés de los condrocitos en la artrosis y de que también regula la diferenciación de estas células, haciendo que los factores activadores NF-κB sean atractivos como dianas terapéuticas por diversas razones[329]. IL-1β y TNF se sintetizan intracelularmente como precursores, se convierten en sus formas maduras mediante escisión proteolítica por caspasas (enzima convertidora de IL-1β [ICE] unida a la membrana y enzima convertidora de TNF [TACE]) y se liberan extracelularmente en sus formas activas[330]. La expresión de ICE y TACE aumenta en el cartílago artrósico[294-296]. Los inhibidores ICE y TACE son interesantes como antagonistas de molécula pequeña terapéuticos futuros de la expresión anterógrada de IL-1β y TNF,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 104.3** Inmunotinción de una muestra de cartílago artrósico para óxido nítrico sintasa inducible (A) e IL-1β (B). Obsérvese la tinción intensa de los condrocitos en las zonas superficiales para ambas proteínas inflamatorias. (Tomado de Melchiorri C, Meliconi R, Frizziero L, et al: Enhanced and coordinated in vivo expression of inflammatory cytokines and nitric oxide synthase by chondrocytes from patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 41:2165-2174, 1998.)

respectivamente. Un modelo preclínico de lesión articular murina indicó que la inhibición local, pero no la sistémica, de IL-1 evitó la artrosis, y, de manera interesante, que la inhibición de TNF no tuvo efecto[331]. Esto contrasta con otro estudio en conejos en el que las inyecciones intraarticulares de inhibidor TNF protegieron frente a la artrosis experimental[332], y estudios clínicos a pequeña escala muestran un posible efecto beneficioso de la terapia inhibidora con TNF que sugiere que la actividad TNF está implicada en la patogenia de la artrosis[333].

Las acciones de IL-1 dependen de la ocupación de dos receptores de superficie celular específicos (IL-1R), denominados de tipo I y de tipo II. El receptor de tipo I, que abarca toda la membrana plasmática, es responsable de la transducción de la señal, mientras que el receptor de tipo II es un receptor «señuelo», expresado en la membrana celular, pero que no emite señal. En la artrosis se ha observado un déficit relativo de la proporción IL-1Ra (inhibidor competitivo del complejo IL-1/IL-1R)/IL-1 en el tejido sinovial que puede permitir un aumento de actividad de IL-1[334,335]. La adición de IL-1Ra, o de receptores IL-1 de tipo I y II solubles, a cultivos de explantes de artrosis bloquea la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2), la producción de colagenasa y la producción de NO[321,336]; la adición de estos antagonistas en cultivo provoca también un aumento de contenido de agrecano, probablemente mediante inhibición de la degradación de moléculas nuevas sintetizadas[337]. Un estudio mostró que los condrocitos con morfología anómala, de cartílago macroscópicamente intacto representativo de artrosis incipiente, tenían una concentración alta de IL-1 asociada a célula y una pérdida de colágeno de tipo VI[338].

También se han obtenido resultados alentadores con IL-1Ra *in vivo,* donde la terapia génica o la administración intraarticular de IL-1Ra ha retrasado la progresión de la artrosis en modelos animales experimentales[339,340]. Otras líneas de evidencia apuntan también a IL-1B como un eslabón esencial en la patogenia del daño condral, incluyendo la pérdida de proteoglucanos mediante inyección intraarticular de IL-1[339]. Hay pocos estudios clínicos con antagonistas IL-1B en la artrosis, y sus resultados no son concluyentes. Un estudio multicéntrico con dosis doble ciego de IL-1Ra intraarticular a 14 pacientes con artrosis mostró alivio del dolor sin reacciones adversas importantes ni reacciones agudas a la inyección[341]. Otro estudio clínico halló mejoría a corto plazo de las puntuaciones de dolor por artrosis con inyecciones intraarticulares de IL-1Ra, pero no se han publicado estudios a largo plazo sobre los efectos modificadores de la estructura de estas terapias[342].

En el cartílago artrósico aumenta la producción de quimiocinas CXC y CC, como IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 1 y quimiocina expresada y segregada por linfocito T normal (RANTES: regulada por activación, expresada y segregada por linfocito T normal; denominada también CCL5), así como los receptores CCR-2 y CCR-5[324,343,344]. La expresión de quimiocinas es baja o indetectable en los condrocitos normales, a menos que se estimule mediante citocinas como IL-1 o IL-17[345]. Las quimiocinas se detectan mediante inmunohistoquímica en las zonas superficial e intermedia del tejido, como se ha demostrado con otros mediadores inflamatorios, como óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), IL-1β y TNF[343]. RANTES activa la expresión de su propio receptor, CCR-5, lo que sugiere una vía autocrina/paracrina de la quimiocina dentro del cartílago. MCP-1 y RANTES promueven las actividades catabólicas del condrocito, como producción de NO sintasa, aumento de expresión MMP-3, inhibición de la síntesis de proteoglucanos y aumento de liberación de proteoglucanos[343,346]. En consonancia con estos efectos, el tratamiento del cartílago articular normal con RANTES aumenta la liberación de glucosaminoglucanos y disminuye mucho la intensidad de la tinción con safranina O[343].

Proteinasas

Una supuesta acción clave de las citocinas y quimiocinas producidas en la artrosis es favorecer la proteolisis del cartílago mediante producción de diversas proteasas, en concreto MMP. Las dos familias MMP principales son: 1) las colagenasas que degradan colágeno de tipo II (en especial MMP-1, 8, 13 y 28) y proteoglucanos (MMP-3, que escinde también pro-MMP en sus formas activas), y 2) las agrecanasas, denominadas también familia ADAMTS, que intervienen en la degradación de agrecano en el cartílago[210,221]. Ambas familias de MMP se expresan en el cartílago artrósico en las zonas afectadas, donde se supone que tienen un papel importante en la degradación de la matriz extracelular.

Un análisis exhaustivo reciente de metaloproteinasas específicas sobreexpresadas por el cartílago artrósico y la membrana sinovial ha identificado varias MMP y ADAMTS que pueden ser objetivos candidatos para modificación de la enfermedad[176]. Una de las más interesantes es la MMP-13, sobreexpresada en el cartílago artrósico humano y murino, porque es la proteasa más eficiente capaz de escindir el colágeno de tipo II[268,347]. Como aspecto central de las cascadas de la degradación del cartílago, la expresión de MMP-13 está regulada por factores en sentido proximal como la metilación del ADN y los ARN no codificantes, lo que lleva a una mayor expresión de ARNm y

proteínas durante el inicio de la artrosis. Por tanto, los estudios recientes señalan a MMP-13 como posible diana importante para la intervención en fases tempranas de la artrosis, o incluso para la inhibición de la aparición de artrosis[348].

Asimismo, la agrecanasa ADAMTS-5 ha surgido como la agrecanasa necesaria para la pérdida de agrecano en la artrosis[197] y en la artropatía inflamatoria experimental[196]. Se ha comprobado que los ratones sin ADAMTS-5 están protegidos frente a la artrosis[197].

La expresión y la degradación de proteínas no colágenas y de proteoglucanos no agregados están alteradas también en el cartílago artrósico y pueden tener un efecto directo o indirecto en la regulación del estado catabólico del condrocito[349]. Es probable que estos grupos de moléculas tengan funciones estructurales y/o biológicas importantes[350,351]. Debido a sus interacciones con otros componentes de la matriz extracelular, pueden influir en el ensamblaje supramolecular de la matriz condral y, como consecuencia, alterar las propiedades físicas del tejido; mediante interacción directa con los condrocitos y/o con células vecinas, pueden emitir señales biológicas en la matriz y de este modo influir en la función celular[352].

Óxido nítrico

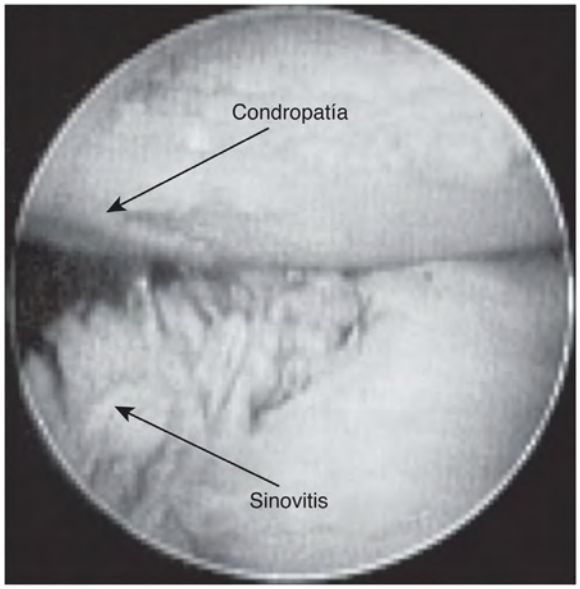
El óxido nítrico, producido por iNOS, es un factor catabólico principal producido por los condrocitos en respuesta a citocinas proinflamatorias, como IL-1β y TNF[324]. Hay bastantes indicios de que la producción excesiva de NO por los condrocitos desempeña un papel en la perpetuación de la destrucción condral en la artrosis[353-355] (fig. 104.4). Se ha observado un aumento de la concentración de nitritos en el líquido sinovial de pacientes con artrosis, y se ha detectado iNOS en sinoviocitos y condrocitos artrósicos mediante hibridación e inmunohistoquímica[356,357]. Aunque el cartílago normal no expresa iNOS ni produce NO sin estimulación por citocinas como IL-1, los explantes de cartílago artrósico producen espontáneamente grandes cantidades de NO[353]; también aumenta iNOS en los condrocitos mediante compresión del cartílago[358,359].

El NO tiene varios efectos en los condrocitos que promueven la degradación del cartílago[360], como: 1) inhibición de la síntesis de colágeno y proteoglucanos[360]; 2) activación de metaloproteinasas[361]; 3) aumento de la vulnerabilidad a la lesión por otros oxidantes (p. ej., H_2O_2)[362], y 4) apoptosis[336]. Varios estudios han implicado a NO como mediador importante en la apoptosis del condrocito, un fenómeno frecuente en la artrosis progresiva[362,363]. El análisis inmunohistoquímico del tejido articular obtenido de pacientes con artrosis revela colocalización de proteína iNOS y apoptosis en las células del cartílago articular[364]. Hay indicios de que la apoptosis está causada por la formación de peroxinitrito, un radical libre tóxico producido por la reacción de NO y anión superóxido. El peroxinitrito reacciona con residuos tirosina en las proteínas, que pueden detectarse con anticuerpos antinitrotirosina. La inmunotinción del cartílago artrósico revela que los condrocitos son muy positivos para IL-1β y también se tiñen para nitrotirosina, en consonancia con la sobreproducción de peroxinitrito y con el daño oxidativo[357]. La importancia del NO se ha corroborado en modelos animales de artrosis, como el modelo canino Pond-Nuki, en el que la inhibición de NO disminuyó la progresión de las lesiones condrales[365].

En consecuencia, la iNOS sigue siendo una importante diana terapéutica en el diseño de ensayos en la artrosis humana, con inhibidores de la iNOS tanto directos como indirectos, como los inhibidores de la IL-1[366].

Factor de crecimiento transformante β

En la mayoría de los aspectos, el TGF-β actúa como molécula contrarreguladora que se opone a los efectos de los mediadores inflamatorios en el cartílago. TGF-β1 disminuye MMP-1 y MMP-13 proteolíticas, así como los receptores IL-1 y TNF en los condrocitos artrósicos[367]. TGF-β2 inhibe selectivamente la escisión del colágeno de tipo II por las colagenasas en el cartílago artrósico en cultivo y disminuye la expresión de MMP y de citocinas proinflamatorias[325]. Varios estudios con un modelo de artrosis de rodilla murinos indican que TGF-β3 protege el cartílago articular, porque la tinción histológica de esta molécula mostró una ausencia de TGF-β3 en el cartílago dañado en comparación con el cartílago sano. Aunque los grupos de condrocitos en los osteofitos prematuros expresan una concentración alta de TGF-β3, otros datos sugieren que BMP-2 es más responsable de la aparición tardía de osteofitos[368]. Es destacable que TGF-β1 puede tener también efectos catabólicos específicos mediante estimulación de la expresión ADAMTS-4[367].



• **Fig. 104.4** Imagen artroscópica de una lesión artrósica en el cóndilo femoral (denominada condropatía). Obsérvese que la sinovitis proliferativa está localizada en la zona de la lesión artrósica. (Por cortesía de Maxime Dougados.)

Ácido hialurónico

Se ha investigado el ácido hialurónico (AH) como marcador de la degradación del cartílago que puede detectarse en el líquido sinovial y en el suero[369], pero también puede tener un papel preventivo de la progresión de la artrosis. Algunos investigadores hallaron que el AH contrarresta la capacidad de IL-1β para inhibir la síntesis de colágeno *in vitro*. A nivel transcripcional y postranscripcional, los cultivos de condrocitos con IL-1β aumentaron los marcadores de síntesis de colágeno, mientras que el AH anuló este efecto[370]. Los mismos investigadores observaron que el AH protege de manera similar contra la inhibición por IL-1 de la síntesis de colágeno en fibroblastos cutáneos humanos a nivel de receptor IGF-I[371].

Prostaglandinas

La expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) inducible está aumentada en los condrocitos artrósicos, que producen espontáneamente PGE_2 *ex vivo*[344]. Los efectos de las prostaglandinas en el metabolismo del condrocito son complejos, y consisten en aumento de la síntesis de colágeno de tipo II, activación de metaloproteinasas y promoción de la apoptosis[372]. En explantes de cartílago, IL-1β estimula la expresión de COX-2, y la producción de PGE_2 se coordina con la degradación de proteoglucanos. La inhibición de COX-2 impide la degradación de los proteoglucanos provocada por IL-1β, que puede anularse mediante adición de PGE_2 a los cultivos[373]. Por el contrario, se han acumulado indicios de laboratorio de que algunos AINE pueden interferir en la síntesis de proteoglucanos[374]. Es interesante otro estudio que halló que hasta el 30% de la expresión de PGE_2 en tejido sinovial artrósico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

procede de la vía COX-1[375]. Se desconoce si hay diferencias en los efectos de prostaglandinas procedentes de COX-1 y de COX-2 en el metabolismo del cartílago.

F-espondina

Un mediador novedoso en el cartílago artrósico, la F-espondina, es una glucoproteína de la matriz extracelular neuronal que puede regular la degradación del cartílago mediante las vías TGF-β y PGE_2. Un estudio reciente halló un aumento siete veces mayor de la expresión en el cartílago artrósico humano y un aumento considerable en muestras quirúrgicas de cartílago de la rodilla de ratas con artrosis. La adición *in vitro* de F-espondina al cartílago artrósico aumentó la concentración de TGF-β activado y la producción de PGE_2, y aceleró la degradación de colágeno y disminuyó la síntesis de colágeno (que son dependientes de estas dos moléculas)[376].

Mediadores inflamatorios en el hueso

Los mediadores inflamatorios producidos por el hueso en la artrosis se conocen peor que los producidos por el cartílago y por la membrana sinovial. Es posible que factores biomecánicos y mecánicos influyan en la remodelación, pero no se ha identificado la patogenia subyacente. El NO tiene un papel en la función celular ósea, que puede tener implicaciones en la artrosis, porque contribuye a las alteraciones en el hueso subcondral. La isoforma endotelial celular de óxido nítrico sintasa (ecNOS) se expresa constitutivamente en el hueso, donde puede tener un papel en la regulación de la actividad osteoblástica y en la formación de hueso. La ecNOS interviene también en los efectos de la carga mecánica sobre el esqueleto, donde actúa junto con las prostaglandinas para promover la formación de hueso e inhibir la resorción ósea[377]. Por el contrario, algunas citocinas proinflamatorias, como IL-1 y TNF, estimulan iNOS en las células óseas, y el NO procedente de esta vía potencia la pérdida ósea[324]. Es probable que la formación de osteofitos y la remodelación del hueso subcondral sean consecuencia de la producción local de factores de crecimiento anabólicos, como IGF-I y principalmente TGF-β, que está muy expresado en los osteofitos de la cabeza femoral en pacientes con artrosis[378,379]. Las zonas con aumento de captación del radionúclido («puntos calientes») en la gammagrafía ósea también identifican las articulaciones con artrosis que tienen una probabilidad más alta de progresar según los criterios radiográficos, y/o de necesitar tratamiento quirúrgico, en un periodo de 5 años[291].

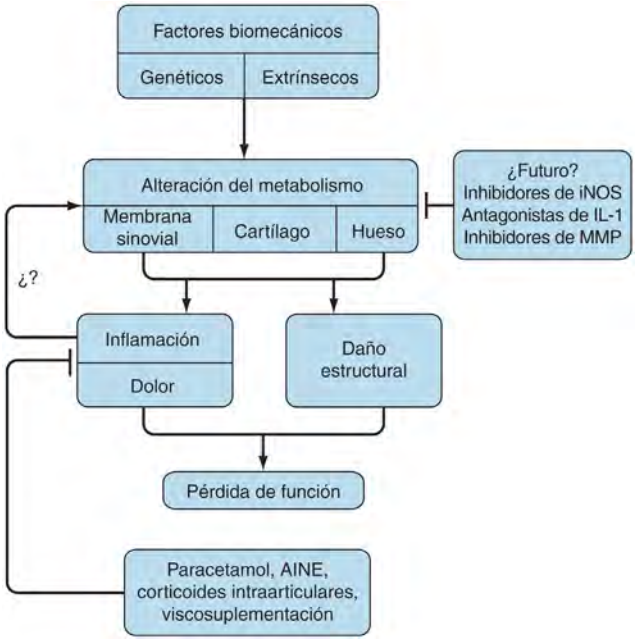
Anomalías de la membrana sinovial

La inflamación del revestimiento sinovial y los derrames sinoviales son otras características clave en la fisiopatología de la artrosis. La artrosis se ha considerado clásicamente como una artritis no inflamatoria, en gran medida porque la cifra de leucocitos en el líquido sinovial artrósico es habitualmente inferior a 2.000 células/mm^3. Estos parámetros pueden ser engañosos, porque en los tejidos sinoviales artrósicos hay procesos inflamatorios de grado bajo y contribuyen a la patogenia de la enfermedad. La ecografía y la RM, junto con el estudio de muestras de tejido, han mostrado que la inflamación sinovial es muy prevalente en la artrosis, tanto temprana como avanzada. En muchos estudios se ha visto que la sinovitis se relaciona con el dolor y la limitación funcional[380]. La sinovitis localizada, incluso en la artrosis incipiente, puede ser asintomática, porque estudios artroscópicos sugieren la presencia de cambios proliferativos e inflamatorios localizados en la membrana sinovial hasta en el 50% de los pacientes con artrosis, y la membrana sinovial activada puede producir proteasas y citocinas que aceleran el daño en el cartílago adyacente[378,379]. Hace menos tiempo, la ecografía musculoesquelética se ha convertido en una prueba de imagen no invasiva útil para detectar la hipertrofia sinovial e incluso derrames pequeños en pacientes con artrosis, con técnicas de escala de grises y Doppler potencia[381,382].

Muchos de los síntomas y signos clínicos observados en las articulaciones artrósicas (p. ej., tumefacción y derrame articular, rigidez, eritema ocasional) reflejan inflamación sinovial. Los cambios histológicos sinoviales son hipertrofia e hiperplasia sinovial con aumento del número de células de revestimiento, acompañadas a menudo de infiltración del tejido subsinovial por focos dispersos de linfocitos. A diferencia de la artritis reumatoide, en la artrosis, la inflamación sinovial está confinada principalmente a zonas adyacentes al cartílago y hueso dañados. Esta membrana sinovial activada puede liberar proteinasas y citocinas que pueden acelerar la destrucción del cartílago colindante[378]. Aunque los macrófagos sinoviales y los mediadores producidos por los macrófagos causan cascadas inflamatorias clave y destrucción condral en la artrosis y en la AR, puede haber diferencias entre estas enfermedades en las concentraciones de citocinas y en cómo intervienen en la destrucción del cartílago[383].

Como se ha explicado antes, las metaloproteinasas que degradan el cartílago proceden no solo el cartílago, sino también de la membrana sinovial. Aunque la destrucción del cartílago puede estar dirigida por los condrocitos, existe cierto grado de sinovitis incluso en los pacientes con artrosis leve. Un análisis exhaustivo encontró varios genes proinflamatorios elevados considerablemente en la membrana sinovial que no habían sido identificados hasta entonces[176]. Los productos de degradación del cartílago, procedentes de la superficie articular como consecuencia de destrucción mecánica o enzimática del cartílago, pueden provocar la liberación de colagenasa y de otras enzimas hidrolíticas por las células sinoviales y los macrófagos (fig. 104.5)[384,385]. También se cree que los productos de degradación del cartílago provocan infiltración de células mononucleares e hiperplasia vascular en la membrana sinovial en la artrosis[386-388].

Una consecuencia de los procesos inflamatorios de grado bajo es la inducción de IL-1β y TNF sinoviales, que contribuyen probablemente a la cascada degradativa[324]. También se ha observado un aumento del número de células inmunitarias en el tejido sinovial, como linfocitos T y B, e indicios de que los pacientes con artrosis expresan inmunidad celular contra la proteína de unión a proteoglucanos del cartílago y el dominio C1[375,376]. El análisis histológico de la membrana sinovial



● **Fig. 104.5** Factores diversos que predisponen, inician y perpetúan la artrosis. En el futuro, los tratamientos modificadores de la estructura irán dirigidos a los procesos bioquímicos que favorecen la progresión de la enfermedad. *iNOS,* óxido nítrico sintasa inducible; *MMP,* metaloproteinasa de la matriz.

artrósica muestra por lo general sinovitis leve o moderada caracterizada por aumento del número de células mononucleares inflamatorias en el tejido subsinovial, incluyendo linfocitos T y B[389-394]. Un estudio reciente en 10 pacientes con artrosis incipiente (muestras artroscópicas) y en 15 pacientes a los que se realizó artroplastia total de rodilla reveló que los tejidos sinoviales tenían una concentración más alta de IL-1β y de TNF y más infiltración celular mononuclear en la artrosis incipiente que en la artrosis avanzada[395].

La inflamación en la articulación se refleja en la sangre periférica[396]. En un estudio de pacientes con artrosis de rodilla sintomática había elevación de PGE_2 y 15-HETE en comparación con los controles. Además, los pacientes con artrosis de rodilla tenían una expresión basal elevada del ARN mensajero de IL-1β, TNF y COX-2 en los leucocitos de la sangre periférica circulantes. Esta «activación» de los leucocitos de la sangre periférica predijo un mayor riesgo de progresión radiográfica, que se manifestó por estrechamiento del espacio articular a los 24 meses.

En algunos pacientes con artrosis, la inflamación puede estar causada por sinovitis causada por cristales (apatita cálcica o pirofosfato cálcico dihidratado). El «síndrome del hombro de Milwaukee» es una forma rápidamente destructiva de artrosis con signos de inflamación en la membrana sinovial, pero leucocitosis mínima en el líquido sinovial. Habitualmente se asocia a degeneración del manguito de los rotadores, artrosis de hombro avanzada y depósito de cristales de hidroxiapatita en la membrana sinovial[397]. El líquido sinovial contiene habitualmente pocas células y una concentración alta de colagenasa activa. Se supone que los cristales liberados por los tendones degenerativos activan la liberación de colagenasa por células mononucleares sinoviales que conduce a degradación del cartílago; los productos de degradación del cartílago activan la liberación de enzimas por la membrana sinovial. Esta inflamación se asocia habitualmente a aumento de IL-1 y TNF en el líquido sinovial que potencian la cascada degradativa[398].

En interesantes estudios nuevos se ha implicado a la hiperuricemia asintomática (HA) como factor de riesgo de la artrosis de rodilla. Utilizando datos del estudio NHANES III, los investigadores encontraron que en adultos de 60 años o mayores la HA se asocia a mayor riesgo de artrosis de rodilla sintomática[399]. En pacientes con artrosis de rodilla sintomática conocida se ha demostrado que, en los que tenían HA, la elevación basal del ácido úrico se asoció a progresión radiográfica a los 24 meses, y se ha sugerido que en pacientes no gotosos con artrosis de rodilla, la concentración de ácido úrico sérico puede servir como biomarcador de la progresión de la artrosis[400].

Conclusión

La artrosis, aunque clásicamente considerada una consecuencia degenerativa del envejecimiento, es una enfermedad con una fisiopatología molecular cada vez mejor conocida. Los factores biomecánicos, sobre todo en el contexto de una predisposición genética, obesidad y desalineación, provocan alteraciones químicas en la articulación que favorecen la degradación del cartílago. Los cambios anabólicos iniciales, caracterizados por proliferación de condrocitos y aumento de producción de matriz, van seguidos de un estado predominantemente catabólico, caracterizado por disminución de la síntesis de matriz, aumento de la degradación proteolítica de la matriz y apoptosis de condrocitos. Muchas de las características del condrocito en el estado catabólico están relacionadas con la producción de mediadores inflamatorios por la membrana sinovial y por los condrocitos que actúan localmente para perpetuar la degradación del cartílago. Aunque los tratamientos actuales mejoran los signos y los síntomas de la enfermedad, un conocimiento más preciso del metabolismo alterado en la membrana sinovial, el cartílago y el hueso que favorece la progresión de la enfermedad conducirá a tratamientos futuros para prevenir el daño estructural en la artrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

2. Herndon JH, Davidson SM, Apazidis A: Recent socioeconomic trends in orthopaedic practice, *J Bone Joint Surg Am* 83-A:1097-1105, 2001.
3. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, et al: Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies, *Semin Arthritis Rheum* 35:1-10, 2005.
4. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al: Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use, *Osteoarthr Cartil* 23:1233-1241, 2015.
6. Martin JA, Buckwalter JA: Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis, *Biogerontology* 3:257-264, 2002.
7. Peyron JG: The epidemiology of osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg YM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and management*, Philadelphia, 1984, WB Saunders, pp 9-27.
8. Lawrence JS: *Rheumatism in populations*, London, 1977, Heinemann Medical.
9. Brandt KD, Flusser D: Osteoarthritis. In Bellamy N, editor: *prognosis in the rheumatic diseases*, Lancaster, UK, 1991, Kluwer Academic Publishers, pp 11.
10. Forman MD, Kaplan DA, Muller GF, et al: The epidemiology of osteoarthritis of the knee. In Peyron JG, editor: *Epidemiology of osteoarthritis*, Paris, 1980, Ciba-Geigy, pp 243.
11. Robertson CM, Pennock AT, Harwood FL, et al: Characterization of pro-apoptotic and matrix-degradative gene expression following induction of osteoarthritis in mature and aged rabbits, *Osteoarthr Cartil* 14:471-476, 2006.
12. Todd Allen R, Robertson CM, Harwood FL, et al: Characterization of mature vs aged rabbit articular cartilage: analysis of cell density, apoptosis-related gene expression and mechanisms controlling chondrocyte apoptosis, *Osteoarthr Cartil* 12:917-923, 2004.
13. Cole AA, Kuettner KE: Molecular basis for differences between human joints, *Cell Mol Life Sci* 59:19-26, 2002.
15. Kerin A, Patwari P, Kuettner K, et al: Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects, *Cell Mol Life Sci* 59:27-35, 2002.
16. Kempson GE: Age-related changes in the tensile properties of human articular cartilage: a comparative study between the femoral head of the hip joint and the talus of the ankle joint, *Biochim Biophys Acta* 1075:223-230, 1991.
17. Anderson JJ, Felson DT: Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work, *Am J Epidemiol* 128:179-189, 1988.
18. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 38:1500-1505, 1995.
19. Hunter DJ, March L, Sambrook PN: Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors, *Clin Exp Rheumatol* 20:93-100, 2002.
20. Saville PD, Dickson J: Age and weight in osteoarthritis of the hip, *Arthritis Rheum* 11:635-644, 1968.
21. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F: Genetic factors in generalized osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 22:237-255, 1963.
23. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH Jr, et al: Strength, balance, and the modifying effects of obesity and knee pain: results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis), *J Am Geriatr Soc* 49:884-891, 2001.
24. Leach RE, Baumgard S, Broom J: Obesity: its relationship to osteoarthritis of the knee, *Clin Orthop* 93:271-273, 1973.
27. Bliddal H, Christensen R: The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy, *Obes Rev* 7:323-331, 2006.
29. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA: The evolving role of obesity in knee osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 22:533-537, 2010.

30. Iannone F, Lapadula G: Obesity and inflammation–targets for OA therapy, *Curr Drug Targets* 11:586-598, 2010.
34. Perruccio AV, Mahomed NN, Chandran V, et al: Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis, *J Rheumatol* 41:334-337, 2014.
35. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 48:3118-3129, 2003.
36. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, et al: Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects, *Med Hypotheses* 65:312-315, 2005.
37. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, et al: Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients, *PLoS One* 10:e0123224, 2015.
50. Loughlin J: Genetic epidemiology of primary osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 13:111-1116, 2001.
51. Newman B, Wallis GA: Is osteoarthritis a genetic disease? *Clin Invest Med* 25:139-149, 2002.
52. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, et al: Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 41:1064-1071, 1998.
53. Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, et al: Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging, *Arthritis Rheum* 41:1227-1232, 1998.
54. Cicuttini FM, Spector TD: What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined? *Baillieres Clin Rheumatol* 11:657-669, 1997.
55. MacGregor AJ, Antoniades L, Matson M, et al: The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study, *Arthritis Rheum* 43:2410-2416, 2000.
57. Bijkerk C, Houwing-Duistermaat JJ, Valkenburg HA, et al: Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine, *Arthritis Rheum* 42:1729-1735, 1999.
58. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, et al: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study, *BMJ* 312:940-943, 1996.
59. Reginato AM, Olsen BR: The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders, *Arthritis Res* 4:337-345, 2002.
60. Ala-Kokko L, Baldwin CT, Moskowitz RW, et al: Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:6565-6568, 1990.
61. Jimenez SA, Williams CJ, Karasick D: Hereditary osteoarthritis. In Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors: *Osteoarthritis*, Oxford, 1998, Oxford University Press, pp 31-49.
63. Hu K, Xu L, Cao L, et al: Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen, *Arthritis Rheum* 54:2891-2900, 2006.
64. van der Weyden L, Wei L, Luo J, et al: Functional knockout of the matrilin-3 gene causes premature chondrocyte maturation to hypertrophy and increases bone mineral density and osteoarthritis, *Am J Pathol* 169:515-527, 2006.
65. Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, et al: Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am* 85-A:2371-2377, 2003.
66. Radin EL, Paul IL: Does cartilage compliance reduce skeletal impact loads? The relative force-attenuating properties of articular cartilage, synovial fluid, periarticular soft tissues and bone, *Arthritis Rheum* 13:139-144, 1970.
67. Sokoloff L: *The biology of degenerative joint disease*, Chicago, 1969, University of Chicago Press.
68. Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, et al: Association of the interleukin-1 gene cluster on chromosome 2q13 with knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 46:1519-1527, 2002.
69. Leppavuori J, Kujala U, Kinnunen J, et al: Genome scan for predisposing loci for distal interphalangeal joint osteoarthritis: evidence for a locus on 2q, *Am J Hum Genet* 65:1060-1067, 1999.
70. Loughlin J: Genome studies and linkage in primary osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 28:95-109, 2002.
71. Abramson SB, Attur M: Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:227, 2009.
73. Evangelou E, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, et al: A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip, *Ann Rheum Dis* 73:2130-2136, 2014.
74. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadottir HT, et al: Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31, *Nat Genet* 46:498-502, 2014.
78. Zhang R, Yao J, Xu P, et al: A comprehensive meta-analysis of association between genetic variants of GDF5 and osteoarthritis of the knee, hip and hand, *Inflamm Res* 64:405-414, 2015.
79. Attur MG, Dave MN, Clancy RM, et al: Functional genomic analysis in arthritis-affected cartilage: yin-yang regulation of inflammatory mediators by alpha 5 beta 1 and alpha V beta 3 integrins, *J Immunol* 164:2684-2691, 2000.
80. Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al: Autocrine production of IL-1 beta by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8, *Proc Assoc Am Physicians* 110:65-72, 1998.
81. Meng J, Ma X, Ma D, et al: Microarray analysis of differential gene expression in temporomandibular joint condylar cartilage after experimentally induced osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 13:1115-1125, 2005.
82. Moos V, Rudwaleit M, Herzog V, et al: Association of genotypes affecting the expression of interleukin-1beta or interleukin-1 receptor antagonist with osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 43:2417-2422, 2000.
83. Barter MJ, Bui C, Young DA: Epigenetic mechanisms in cartilage and osteoarthritis: DNA methylation, histone modifications and microRNAs, *Osteoarthr Cartil* 20:339-349, 2012.
84. Jeffries MA, Donica M, Baker LW, Genome-wide DNA: et al: Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic cartilage, *Arthritis Rheumatol* 66:2804-2815, 2014.
85. Loughlin J: Genetic contribution to osteoarthritis development: current state of evidence, *Curr Opin Rheumatol* 27:284-288, 2015.
88. Bullough PG: The geometry of diarthrodial joints, its physiologic maintenance, and the possible significance of age-related changes in geometry-to-load distribution and the development of osteoarthritis, *Clin Orthop* 61-66, 1981.
89. Lane LB, Villacin A, Bullough PG: The vascularity and remodelling of subchondrial bone and calcified cartilage in adult human femoral and humeral heads. An age- and stress-related phenomenon, *J Bone Joint Surg Br* 59:272-278, 1977.
90. Day WH, Swanson SA, Freeman MA: Contact pressures in the loaded human cadaver hip, *J Bone Joint Surg Br* 57:302-313, 1975.
91. Slowman SD, Brandt KD: Composition and glycosaminoglycan metabolism of articular cartilage from habitually loaded and habitually unloaded sites, *Arthritis Rheum* 29:88-94, 1986.
92. Schumacher HR: Secondary osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and management*, Philadelphia, 1984, WB Saunders, pp 235.
93. Conaghan PG: Update on osteoarthritis part 1: current concepts and the relation to exercise, *Br J Sports Med* 36:330-333, 2002.
94. Donahue JM, Oegema TR Jr, Thompson S R.G. Jr: The zone of calcified cartilage: the focal point of changes following blunt trauma to articular cartilage, *Trans Orthop Res Soc* 11:233, 1986.
95. Radin EL: Mechanical factors in the etiology of osteoarthrosis. In Peyron JG, editor: *Epidemiology of osteoarthrosis*, Paris, 1981, Ciba-Geigy, pp 136.
96. Oegema T: Cartilage-bone interface. In Brandt KD, editor: *Cartilage Changes in Osteoarthritis*, Indianapolis, 1990, Indiana University School of Medicine.
97. Linn FC, Radin EL: Lubrication of animal joints. 3. The effect of certain chemical alterations of the cartilage and lubricant, *Arthritis Rheum* 11:674-682, 1968.

98. Radin EL, Paul IL: Response of joints to impact loading. I. In vitro wear, *Arthritis Rheum* 14:356-362, 1971.
99. Thelin N, Holmberg S, Thelin A: Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis, *Scand J Med Sci Sports* 16:329-333, 2006.
100. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD: Menopause, oestrogens and arthritis, *Maturitas* 35:183-199, 2000.
101. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al: Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94, *J Rheumatol* 33:2271-2279, 2006.
102. Pelletier G, El-Alfy M: Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs, *J Clin Endocrinol Metab* 85:4835-4840, 2000.
103. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, et al: Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes, *Osteoarthr Cartil* 7:560-566, 1999.
104. Ng MC, Harper RP, Le CT, et al: Effects of estrogen on the condylar cartilage of the rat mandible in organ culture, *J Oral Maxillofac Surg* 57:818-823, 1999.
105. Richmond RS, Carlson CS, Register TC, et al: Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2, *Arthritis Rheum* 43:2081-2090, 2000.
106. Claassen H, Hassenpflug J, Schunke M, et al: Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in articular chondrocytes from cows, pigs and humans: in situ and in vitro results, *Ann Anat* 183:223-227, 2001.
107. Nilsson LO, Boman A, Savendahl L, et al: Demonstration of estrogen receptor-beta immunoreactivity in human growth plate cartilage, *J Clin Endocrinol Metab* 84:370-373, 1999.
108. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, et al: Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group, *Arch Intern Med* 156:2073-2080, 1996.
109. Sowers MF, Hochberg M, Crabbe JP, et al: Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women, *Am J Epidemiol* 143:38-47, 1996.
110. Wluka AE, Davis SR, Bailey M, et al: Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users, *Ann Rheum Dis* 60:332-336, 2001.
111. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, et al: Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 41:1867-1873, 1998.
112. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, et al: Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 33:525-532, 1990.
113. Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR, et al: Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys, *Arthritis Rheum* 46:1956-1964, 2002.
114. Lugo L, Villalvilla A, Largo R, et al: Selective estrogen receptor modulators (SERMs): new alternatives for osteoarthritis? *Maturitas* 77:380-384, 2014.
115. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ: Articular cartilage and osteoarthritis, *Instr Course Lect* 54:465-480, 2005.
116. Grogan SP, Miyaki S, Asahara H, et al: Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R85, 2009.
117. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, et al: Cartilage cell clusters, *Arthritis Rheum* 62:2206-2218, 2010.
118. van der Kraan PM, Blaney Davidson EN, van den Berg WB: Bone morphogenetic proteins and articular cartilage: to serve and protect or a wolf in sheep clothing's? *Osteoarthritis Cartilage* 18:735-741, 2010.
119. Danielsson LG: Incidence and prognosis of coxarthrosis, *Clin Orthop* 13-18, 1993, 1964.
120. Pottenger LA, Phillips FM, Draganich LF: The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees, *Arthritis Rheum* 33:853-858, 1990.
121. Uchino M, Izumi T, Tominaga T, et al: Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis, *Clin Orthop* 119-125, 2000.
122. Davidson ENB, Vitters EL, van Beuningen HM, et al: Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming growth factor β-induced osteophytes: limited role of bone morphogenetic protein in early osteoarthritic osteophyte formation, *Arthritis Rheum* 56:4065-4073, 2007.
123. Bakker AC, van de Loo FA, van Beuningen HM, et al: Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation, *Osteoarthritis Cartilage* 9:128-136, 2001.
124. Hunziker E: Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 10:564-572, 2002.
125. Kühn K: Cell death in cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 12:1-16, 2004.
126. Levine B, Mizushima N, Virgin HW: Autophagy in immunity and inflammation, *Nature* 469:323-335, 2011.
127. Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, et al: Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 62:791-801, 2010.
128. Herbage D, Huc A, Chabrand D, et al: Physicochemical study of articular cartilage from healthy and osteo-arthritic human hips. Orientation and thermal stability of collagen fibres, *Biochim Biophys Acta* 271:339-346, 1972.
129. Mankin HJ, Brandt KD: Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*, ed 2, Philadelphia, 1992, WB Saunders, pp 109-154.
130. Mankin HJ, Lippiello L: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips, *J Bone Joint Surg Am* 52:424-434, 1970.
131. Maroudas A: Transport through articular cartilage and some physiological implications. In Ali SY, Elves MW, Leaback DH, editors: *normal and osteoarthrotic articular cartilage*, London, 1974, Institute of Orthopaedics, pp 33.
132. Maroudas AI: Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage, *Nature* 260:808-809, 1976.
133. Muir H: Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. In Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC, editors: *articular cartilage and biochemistry*, New York, 1986, Raven Press, pp 423-440.
134. Inerot S, Heinegard D, Audell L, et al: Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis, *Biochem J* 169:143-156, 1978.
135. Bollet AJ, Nance JL: Biochemical findings in normal and osteoarthritic articular cartilage. II. Chondroitin sulfate concentration and chain length, water, and ash contents, *J Clin Invest* 44:1170-1177, 1966.
136. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data, *J Bone Joint Surg Am* 53:523-537, 1971.
137. Goldring MB, Otero M, Tsuchimochi K, et al: Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism, *Ann Rheum Dis* 67(Suppl 3):iii75-iii82, 2008.
138. Xu L, Servais J, Polur I, et al: Attenuation of osteoarthritis progression by reduction of discoidin domain receptor 2 in mice, *Arthritis Rheum* 62:2736-2744, 2010.
139. Jaovisidha K, Rosenthal AK: Calcium crystals in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 14:298-302, 2002.
140. Rosenthal AK: Calcium crystal deposition and osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 32:401-412, 2006, vii.
141. Ryan LM, Cheung HS: The role of crystals in osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 25:257-267, 1999.
142. Wu CW, Terkeltaub R, Kalunian KC: Calcium-containing crystals and osteoarthritis: implications for the clinician, *Curr Rheumatol Rep* 7:213-219, 2005.
143. Howell DS, Muniz OE, Morales S: 5′ Nucleotidase and pyrophosphate (Ppi)-generating activities in articular cartilage extracts in

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) and in primary osteoarthritis (OA). In Peyron JG, editor: *Epidemiology of osteoarthritis*, Paris, 1980, Ciba-Geigy, pp 99.
144. Altman RD, Muniz OE, Pita JC, et al: Articular chondrocalcinosis. Microanalysis of pyrophosphate (PPi) in synovial fluid and plasma, *Arthritis Rheum* 16:171-178, 1973.
145. Silcox DC, McCarty DJ Jr: Elevated inorganic pyrophosphate concentrations in synovial fluids in osteoarthritis and pseudogout, *J Lab Clin Med* 83:518-531, 1974.
146. Tenenbaum J, Muniz O, Schumacher HR, et al: Comparison of phosphohydrolase activities from articular cartilage in calcium pyrophosphate deposition disease and primary osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 24:492-500, 1981.
147. Ryu J, Treadwell BV, Mankin HJ: Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage, *Arthritis Rheum* 27:49-57, 1984.
148. Umlauf D, Frank S, Pap T, et al: Cartilage biology, pathology, and repair, *Cell Mol Life Sci* 67:4197-4211, 2010.
149. Dean DD, Azzo W, Martel-Pelletier J, et al: Levels of metalloproteases and tissue inhibitor of metalloproteases in human osteoarthritic cartilage, *J Rheumatol* 14(Spec No):43-44, 1987.
150. Morales TI, Kuettner KE: The properties of the neutral proteinase released by primary chondrocyte cultures and its action on proteoglycan aggregate, *Biochim Biophys Acta* 705:92-101, 1982.

Bibliografía

1. Wang T, He C: Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis, *Cytokine Growth Factor Rev* 44:38-50, 2018.
2. Herndon JH, Davidson SM, Apazidis A: Recent socioeconomic trends in orthopaedic practice, *J Bone Joint Surg Am* 83-A:1097-1105, 2001.
3. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, et al: Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies, *Semin Arthritis Rheum* 35:1-10, 2005.
4. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al: Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use, *Osteoarthr Cartil* 23:1233-1241, 2015.
5. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/osteoarthritis-structural-endpoints-development-drugs.
6. Martin JA, Buckwalter JA: Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis, *Biogerontology* 3:257-264, 2002.
7. Peyron JG: The epidemiology of osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg YM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and management*, Philadelphia, 1984, WB Saunders, pp 9-27.
8. Lawrence JS: *Rheumatism in populations*, London, 1977, Heinemann Medical.
9. Brandt KD, Flusser D: Osteoarthritis. In Bellamy N, editor: *prognosis in the rheumatic diseases*, Lancaster, UK, 1991, Kluwer Academic Publishers, pp 11.
10. Forman MD, Kaplan DA, Muller GF, et al: The epidemiology of osteoarthritis of the knee. In Peyron JG, editor: *Epidemiology of osteoarthritis*, Paris, 1980, Ciba-Geigy, pp 243.
11. Robertson CM, Pennock AT, Harwood FL, et al: Characterization of pro-apoptotic and matrix-degradative gene expression following induction of osteoarthritis in mature and aged rabbits, *Osteoarthr Cartil* 14:471-476, 2006.
12. Todd Allen R, Robertson CM, Harwood FL, et al: Characterization of mature vs aged rabbit articular cartilage: analysis of cell density, apoptosis-related gene expression and mechanisms controlling chondrocyte apoptosis, *Osteoarthr Cartil* 12:917-923, 2004.
13. Cole AA, Kuettner KE: Molecular basis for differences between human joints, *Cell Mol Life Sci* 59:19-26, 2002.
14. Marshall M, Watt FE, Vincent TL, Dziedzic K: Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management, *Nat Rev Rheumatol* 14(11):641-656, 2018.
15. Kerin A, Patwari P, Kuettner K, et al: Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects, *Cell Mol Life Sci* 59:27-35, 2002.
16. Kempson GE: Age-related changes in the tensile properties of human articular cartilage: a comparative study between the femoral head of the hip joint and the talus of the ankle joint, *Biochim Biophys Acta* 1075:223-230, 1991.
17. Anderson JJ, Felson DT: Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work, *Am J Epidemiol* 128:179-189, 1988.
18. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 38:1500-1505, 1995.
19. Hunter DJ, March L, Sambrook PN: Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors, *Clin Exp Rheumatol* 20:93-100, 2002.
20. Saville PD, Dickson J: Age and weight in osteoarthritis of the hip, *Arthritis Rheum* 11:635-644, 1968.
21. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F: Genetic factors in generalized osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 22:237-255, 1963.
22. Reyes C, Leyland KM, Peat G, et al: Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study, *Arthritis Rheumatol* 68(8):1869-1875, 2016.
23. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH Jr, et al: Strength, balance, and the modifying effects of obesity and knee pain: results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis), *J Am Geriatr Soc* 49:884-891, 2001.
24. Leach RE, Baumgard S, Broom J: Obesity: its relationship to osteoarthritis of the knee, *Clin Orthop* 93:271-273, 1973.
25. Chen SX, Bomfim FA, Youn HA, et al: Predictors of the effect of bariatric surgery on knee osteoarthritis pain, *Semin Arthritis Rheum* 48(2):162-167, 2018.
26. Gong Y, Selzer F, Deshpande B, et al: Trends in procedure type, patient characteristics, and outcomes among persons with knee osteoarthritis undergoing bariatric surgery, 2005-2014, *Osteoarthritis Cartilage* 26(11):1487-1494, 2018.
27. Bliddal H, Christensen R: The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy, *Obes Rev* 7:323-331, 2006.
28. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, et al: Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases, *Biochem Pharmacol* 165:196-206, 2019.
29. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA: The evolving role of obesity in knee osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 22:533-537, 2010.
30. Iannone F, Lapadula G: Obesity and inflammation–targets for OA therapy, *Curr Drug Targets* 11:586-598, 2010.
31. Santangela KS, Radakovich LB, Fouts J: Pathophysiology of obesity on knee joint homeostasis: contributions of the intrapatellar fat pad, *Horm Mol Biol Clin Invest* 26:97-108, 2016.
32. Chang J, Liao Z, Lu M, et al: Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 26:864-871, 2018.
33. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al: Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin, *Front Physiol* 9:640, 2018.
34. Perruccio AV, Mahomed NN, Chandran V, et al: Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis, *J Rheumatol* 41:334-337, 2014.
35. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 48:3118-3129, 2003.
36. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, et al: Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects, *Med Hypotheses* 65:312-315, 2005.
37. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, et al: Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients, *PLoS One* 10:e0123224, 2015.
38. Tu C, He J, Wu B, et al: An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis, *Cytokine* 113:1-12, 2019.
39. Tang Q, Hu ZC, Shen LY, et al: Association of osteoarthritis and circulating adiponectin levels: a systematic review and meta-analysis, *Lipids Health Dis* 17(1):189, 2018.
40. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, et al: Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases, *Biochem Pharmacol* 165:196-206, 2019.
41. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, et al: Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *J Immunol Res* 4835189:2017, 2017.
42. Liu Y, Ding W, Wang HL, et al: Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage*(19):S1063-4584, 2019, 31006-4.
43. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al: Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model, *Osteoarthritis Cartilage* 23(11):1989-1998, 2015.
44. Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, et al: Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity, *JCI Insight* 19(8):3, 2018, pii: 95997.
45. Chen B, Zhao Y, Li S, et al: Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening, *Sci Rep* 8(1):17126, 2018, 20.
46. Ulici V, Kelley KL, Azcarate-Peril MA, et al: Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice, *Osteoarthritis Cartilage* 26(8):1098-1109, 2018.
47. Huang ZY, Stabler T, Pei FX, et al: Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation, *Osteoarthritis Cartilage* 24(10):1769-1775, 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Guss JD, Ziemian SN, Luna M, et al: The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 27(1):129-139, 2019.
49. Szychlinska MA1, Di Rosa M1, Castorina A, et al: A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis, *Heliyon* 12(1):e01134, 2019, 5.
50. Loughlin J: Genetic epidemiology of primary osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 13:111-1116, 2001.
51. Newman B, Wallis GA: Is osteoarthritis a genetic disease? *Clin Invest Med* 25:139-149, 2002.
52. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, et al: Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 41:1064-1071, 1998.
53. Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, et al: Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging, *Arthritis Rheum* 41:1227-1232, 1998.
54. Cicuttini FM, Spector TD: What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined? *Baillieres Clin Rheumatol* 11:657-669, 1997.
55. MacGregor AJ, Antoniades L, Matson M, et al: The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study, *Arthritis Rheum* 43:2410-2416, 2000.
56. Magnusson K1, Scurrah K2, Ystrom E, et al: Genetic factors contribute more to hip than knee surgery due to osteoarthritis—a population-based twin registry study of joint arthroplasty, *Osteoarthritis Cartilage* 25(6):878-884, 2017.
57. Bijkerk C, Houwing-Duistermaat JJ, Valkenburg HA, et al: Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine, *Arthritis Rheum* 42:1729-1735, 1999.
58. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, et al: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study, *BMJ* 312:940-943, 1996.
59. Reginato AM, Olsen BR: The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders, *Arthritis Res* 4:337-345, 2002.
60. Ala-Kokko L, Baldwin CT, Moskowitz RW, et al: Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:6565-6568, 1990.
61. Jimenez SA, Williams CJ, Karasick D: Hereditary osteoarthritis. In Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors: *Osteoarthritis*, Oxford, 1998, Oxford University Press, pp 31-49.
62. Styrkarsdottir U, Helgason H, Sigurdsson A, et al: Whole-genome sequencing identifies rare genotypes in COMP and CHADL associated with high risk of hip osteoarthritis, *Nat Genet* 49(5):801-805, 2017.
63. Hu K, Xu L, Cao L, et al: Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen, *Arthritis Rheum* 54:2891-2900, 2006.
64. van der Weyden L, Wei L, Luo J, et al: Functional knockout of the matrilin-3 gene causes premature chondrocyte maturation to hypertrophy and increases bone mineral density and osteoarthritis, *Am J Pathol* 169:515-527, 2006.
65. Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, et al: Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am* 85-A:2371-2377, 2003.
66. Radin EL, Paul IL: Does cartilage compliance reduce skeletal impact loads? The relative force-attenuating properties of articular cartilage, synovial fluid, periarticular soft tissues and bone, *Arthritis Rheum* 13:139-144, 1970.
67. Sokoloff L: *The biology of degenerative joint disease*, Chicago, 1969, University of Chicago Press.
68. Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, et al: Association of the interleukin-1 gene cluster on chromosome 2q13 with knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 46:1519-1527, 2002.
69. Leppavuori J, Kujala U, Kinnunen J, et al: Genome scan for predisposing loci for distal interphalangeal joint osteoarthritis: evidence for a locus on 2q, *Am J Hum Genet* 65:1060-1067, 1999.
70. Loughlin J: Genome studies and linkage in primary osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 28:95-109, 2002.
71. Abramson SB, Attur M: Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:227, 2009.
72. Kaarvatn MH, Jotanovic Z, Mihelic R, et al: Associations of the interleukin-1 gene locus polymorphisms with risk to hip and knee osteoarthritis: gender and subpopulation differences, *Scand J Immunol* 77(2):151-161, 2013.
73. Evangelou E, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, et al: A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip, *Ann Rheum Dis* 73:2130-2136, 2014.
74. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadottir HT, et al: Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31, *Nat Genet* 46:498-502, 2014.
75. den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, et al: Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand, *Ann Rheum Dis* 76(12):2046-2053, 2017.
76. Li H, Zhang X, Cao Y, et al: Association between EN1 rs4144782 and susceptibility of knee osteoarthritis: a case-control study, *Oncotarget* 30(22):36650-36657, 2017, 8.
77. Chu M, Zhu X, Wang C, et al: The rs4238326 polymorphism in ALDH1A2 gene potentially associated with non-post traumatic knee osteoarthritis susceptibility: a two-stage population-based study, *Osteoarthritis Cartilage* 25(7):1062-1067, 2017.
78. Zhang R, Yao J, Xu P, et al: A comprehensive meta-analysis of association between genetic variants of GDF5 and osteoarthritis of the knee, hip and hand, *Inflamm Res* 64:405-414, 2015.
79. Attur MG, Dave MN, Clancy RM, et al: Functional genomic analysis in arthritis-affected cartilage: yin-yang regulation of inflammatory mediators by alpha 5 beta 1 and alpha V beta 3 integrins, *J Immunol* 164:2684-2691, 2000.
80. Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al: Autocrine production of IL-1 beta by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8, *Proc Assoc Am Physicians* 110:65-72, 1998.
81. Meng J, Ma X, Ma D, et al: Microarray analysis of differential gene expression in temporomandibular joint condylar cartilage after experimentally induced osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 13:1115-1125, 2005.
82. Moos V, Rudwaleit M, Herzog V, et al: Association of genotypes affecting the expression of interleukin-1beta or interleukin-1 receptor antagonist with osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 43:2417-2422, 2000.
83. Barter MJ, Bui C, Young DA: Epigenetic mechanisms in cartilage and osteoarthritis: DNA methylation, histone modifications and microRNAs, *Osteoarthr Cartil* 20:339-349, 2012.
84. Jeffries MA, Donica M, Baker LW, et al: Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic cartilage, *Arthritis Rheumatol* 66:2804-2815, 2014.
85. Loughlin J: Genetic contribution to osteoarthritis development: current state of evidence, *Curr Opin Rheumatol* 27:284-288, 2015.
86. Steinberg J, Ritchie GRS, Roumeliotis TI, et al: Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis, *Sci Rep* 7(1):8935, 2017.
87. Klein JC, Keith A, Rice SJ, et al: Functional testing of thousands of osteoarthritis-associated variants for regulatory activity, *Nat Commun* 10(1):2434, 2019.
88. Bullough PG: The geometry of diarthrodial joints, its physiologic maintenance, and the possible significance of age-related changes in geometry-to-load distribution and the development of osteoarthritis, *Clin Orthop* 61-66, 1981.
89. Lane LB, Villacin A, Bullough PG: The vascularity and remodelling of subchondrial bone and calcified cartilage in adult human femoral and humeral heads. An age- and stress-related phenomenon, *J Bone Joint Surg Br* 59:272-278, 1977.
90. Day WH, Swanson SA, Freeman MA: Contact pressures in the loaded human cadaver hip, *J Bone Joint Surg Br* 57:302-313, 1975.
91. Slowman SD, Brandt KD: Composition and glycosaminoglycan metabolism of articular cartilage from habitually loaded and habitually unloaded sites, *Arthritis Rheum* 29:88-94, 1986.

92. Schumacher HR: Secondary osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and management*, Philadelphia, 1984, WB Saunders, pp 235.
93. Conaghan PG: Update on osteoarthritis part 1: current concepts and the relation to exercise, *Br J Sports Med* 36:330-333, 2002.
94. Donahue JM, Oegema TR Jr, Thompson S R.G. Jr: The zone of calcified cartilage: the focal point of changes following blunt trauma to articular cartilage, *Trans Orthop Res Soc* 11:233, 1986.
95. Radin EL: Mechanical factors in the etiology of osteoarthrosis. In Peyron JG, editor: *Epidemiology of osteoarthrosis*, Paris, 1981, Ciba-Geigy, pp 136.
96. Oegema T: Cartilage-bone interface. In Brandt KD, editor: *Cartilage Changes in Osteoarthritis*, Indianapolis, 1990, Indiana University School of Medicine.
97. Linn FC, Radin EL: Lubrication of animal joints. 3. The effect of certain chemical alterations of the cartilage and lubricant, *Arthritis Rheum* 11:674-682, 1968.
98. Radin EL, Paul IL: Response of joints to impact loading. I. In vitro wear, *Arthritis Rheum* 14:356-362, 1971.
99. Thelin N, Holmberg S, Thelin A: Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis, *Scand J Med Sci Sports* 16:329-333, 2006.
100. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD: Menopause, oestrogens and arthritis, *Maturitas* 35:183-199, 2000.
101. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al: Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94, *J Rheumatol* 33:2271-2279, 2006.
102. Pelletier G, El-Alfy M: Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs, *J Clin Endocrinol Metab* 85:4835-4840, 2000.
103. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, et al: Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes, *Osteoarthr Cartil* 7:560-566, 1999.
104. Ng MC, Harper RP, Le CT, et al: Effects of estrogen on the condylar cartilage of the rat mandible in organ culture, *J Oral Maxillofac Surg* 57:818-823, 1999.
105. Richmond RS, Carlson CS, Register TC, et al: Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2, *Arthritis Rheum* 43:2081-2090, 2000.
106. Claassen H, Hassenpflug J, Schunke M, et al: Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in articular chondrocytes from cows, pigs and humans: in situ and in vitro results, *Ann Anat* 183:223-227, 2001.
107. Nilsson LO, Boman A, Savendahl L, et al: Demonstration of estrogen receptor-beta immunoreactivity in human growth plate cartilage, *J Clin Endocrinol Metab* 84:370-373, 1999.
108. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, et al: Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group, *Arch Intern Med* 156:2073-2080, 1996.
109. Sowers MF, Hochberg M, Crabbe JP, et al: Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women, *Am J Epidemiol* 143:38-47, 1996.
110. Wluka AE, Davis SR, Bailey M, et al: Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users, *Ann Rheum Dis* 60:332-336, 2001.
111. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, et al: Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 41:1867-1873, 1998.
112. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, et al: Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 33:525-532, 1990.
113. Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR, et al: Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys, *Arthritis Rheum* 46:1956-1964, 2002.
114. Lugo L, Villalvilla A, Largo R, et al: Selective estrogen receptor modulators (SERMs): new alternatives for osteoarthritis? *Maturitas* 77:380-384, 2014.
115. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ: Articular cartilage and osteoarthritis, *Instr Course Lect* 54:465-480, 2005.
116. Grogan SP, Miyaki S, Asahara H, et al: Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R85, 2009.
117. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, et al: Cartilage cell clusters, *Arthritis Rheum* 62:2206-2218, 2010.
118. van der Kraan PM, Blaney Davidson EN, van den Berg WB: Bone morphogenetic proteins and articular cartilage: to serve and protect or a wolf in sheep clothing's? *Osteoarthritis Cartilage* 18:735-741, 2010.
119. Danielsson LG: Incidence and prognosis of coxarthrosis, *Clin Orthop* 13-18, 1993, 1964.
120. Pottenger LA, Phillips FM, Draganich LF: The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees, *Arthritis Rheum* 33:853-858, 1990.
121. Uchino M, Izumi T, Tominaga T, et al: Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis, *Clin Orthop* 119-125, 2000.
122. Davidson ENB, Vitters EL, van Beuningen HM, et al: Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming growth factor β-induced osteophytes: limited role of bone morphogenetic protein in early osteoarthritic osteophyte formation, *Arthritis Rheum* 56:4065-4073, 2007.
123. Bakker AC, van de Loo FA, van Beuningen HM, et al: Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation, *Osteoarthritis Cartilage* 9:128-136, 2001.
124. Hunziker E: Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 10:564-572, 2002.
125. Kühn K: Cell death in cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 12:1-16, 2004.
126. Levine B, Mizushima N, Virgin HW: Autophagy in immunity and inflammation, *Nature* 469:323-335, 2011.
127. Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, et al: Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 62:791-801, 2010.
128. Herbage D, Huc A, Chabrand D, et al: Physicochemical study of articular cartilage from healthy and osteo-arthritic human hips. Orientation and thermal stability of collagen fibres, *Biochim Biophys Acta* 271:339-346, 1972.
129. Mankin HJ, Brandt KD: Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*, ed 2, Philadelphia, 1992, WB Saunders, pp 109-154.
130. Mankin HJ, Lippiello L: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips, *J Bone Joint Surg Am* 52:424-434, 1970.
131. Maroudas A: Transport through articular cartilage and some physiological implications. In Ali SY, Elves MW, Leaback DH, editors: *normal and osteoarthrotic articular cartilage*, London, 1974, Institute of Orthopaedics, pp 33.
132. Maroudas AI: Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage, *Nature* 260:808-809, 1976.
133. Muir H: Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. In Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC, editors: *articular cartilage and biochemistry*, New York, 1986, Raven Press, pp 423-440.
134. Inerot S, Heinegard D, Audell L, et al: Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis, *Biochem J* 169:143-156, 1978.
135. Bollet AJ, Nance JL: Biochemical findings in normal and osteoarthritic articular cartilage. II. Chondroitin sulfate concentration and chain length, water, and ash contents, *J Clin Invest* 44:1170-1177, 1966.
136. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data, *J Bone Joint Surg Am* 53:523-537, 1971.
137. Goldring MB, Otero M, Tsuchimochi K, et al: Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism, *Ann Rheum Dis* 67(Suppl 3):iii75-iii82, 2008.
138. Xu L, Servais J, Polur I, et al: Attenuation of osteoarthritis progression by reduction of discoidin domain receptor 2 in mice, *Arthritis Rheum* 62:2736-2744, 2010.
139. Jaovisidha K, Rosenthal AK: Calcium crystals in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 14:298-302, 2002.
140. Rosenthal AK: Calcium crystal deposition and osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 32:401-412, 2006, vii.
141. Ryan LM, Cheung HS: The role of crystals in osteoarthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 25:257-267, 1999.
142. Wu CW, Terkeltaub R, Kalunian KC: Calcium-containing crystals and osteoarthritis: implications for the clinician, *Curr Rheumatol Rep* 7:213-219, 2005.
143. Howell DS, Muniz OE, Morales S: 5′ Nucleotidase and pyrophosphate (Ppi)-generating activities in articular cartilage extracts in calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) and in primary osteoarthritis (OA). In Peyron JG, editor: *Epidemiology of osteoarthritis*, Paris, 1980, Ciba-Geigy, pp 99.
144. Altman RD, Muniz OE, Pita JC, et al: Articular chondrocalcinosis, *Microanalysis of pyrophosphate (PPi) in synovial fluid and plasma, Arthritis Rheum* 16:171-178, 1973.
145. Silcox DC, McCarty DJ Jr: Elevated inorganic pyrophosphate concentrations in synovial fluids in osteoarthritis and pseudogout, *J Lab Clin Med* 83:518-531, 1974.
146. Tenenbaum J, Muniz O, Schumacher HR, et al: Comparison of phosphohydrolase activities from articular cartilage in calcium pyrophosphate deposition disease and primary osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 24:492-500, 1981.
147. Ryu J, Treadwell BV, Mankin HJ: Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage, *Arthritis Rheum* 27:49-57, 1984.
148. Umlauf D, Frank S, Pap T, et al: Cartilage biology, pathology, and repair, *Cell Mol Life Sci* 67:4197-4211, 2010.
149. Dean DD, Azzo W, Martel-Pelletier J, et al: Levels of metalloproteases and tissue inhibitor of metalloproteases in human osteoarthritic cartilage, *J Rheumatol* 14(Spec No):43-44, 1987.
150. Morales TI, Kuettner KE: The properties of the neutral proteinase released by primary chondrocyte cultures and its action on proteoglycan aggregate, *Biochim Biophys Acta* 705:92-101, 1982.
151. Teshima R, Treadwell BV, Trahan CA, et al: Comparative rates of proteoglycan synthesis and size of proteoglycans in normal and osteoarthritic chondrocytes, *Arthritis Rheum* 26:1225-1230, 1983.
152. Derynck R, Miyazono K: *The tgf-[beta] family, cold spring harbor*, N. Y., 2007, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
153. Blaney Davidson EN, van der Kraan PM, van den Berg WB: TGF-beta and osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 15:597-604, 2007.
154. Nakajima M, Kizawa H, Saitoh M, et al: Mechanisms for asporin function and regulation in articular cartilage, *J Biol Chem* 282:32185-32192, 2007.
155. van der Kraan PM, Blaney Davidson EN, van den Berg WB: A role for age-related changes in TGFbeta signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 12:201, 2010.
156. Reddi AH: Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications, *J Bone Joint Surg Am* 83-A(Suppl 1):S1-S6, 2001.
157. Egli RJ, Southam L, Wilkins JM, et al: Functional analysis of the osteoarthritis susceptibility-associated GDF5 regulatory polymorphism, *Arthritis Rheum* 60:2055-2064, 2009.
158. Lories RJU, Luyten FP: Bone morphogenetic protein signaling and arthritis, *Cytokine Growth Factor Rev* 20:467-473, 2009.
159. Merrihew C, Kumar B, Heretis K, et al: Alterations in endogenous osteogenic protein-1 with degeneration of human articular cartilage, *J Orthop Res* 21:899-907, 2003.
160. Koutsopoulos S, Iliopoulos D, Malizos KN, et al: Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks, *PLoS One* 3:e3740, 2008.
161. Loeser RF, Im HJ, Richardson B, et al: Methylation of the OP-1 promoter: potential role in the age-related decline in OP-1 expression in cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 17:513-517, 2009.
162. Hunter DJ, Pike MC, Jonas BL, et al: Phase 1 safety and tolerability study of BMP-7 in symptomatic knee osteoarthritis, *BMC Musculoskelet Disord* 11:232, 2010.
163. Caron MM, Emans PJ, Cremers A, et al: Hypertrophic differentiation during chondrogenic differentiation of progenitor cells is stimulated by BMP-2 but suppressed by BMP-7, *Osteoarthr Cartil* 21:604-613, 2013.
164. Campbell IK, Wojta J, Novak U, et al: Cytokine modulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) production by human articular cartilage and chondrocytes. Down-regulation by tumor necrosis factor alpha and up-regulation by transforming growth factor-B basic fibroblast growth factor, *Biochim Biophys Acta* 1226:277-285, 1994.
165. Ollivierre F, Gubler U, Towle CA, et al: Expression of IL-1 genes in human and bovine chondrocytes: a mechanism for autocrine control of cartilage matrix degradation, *Biochem Biophys Res Commun* 141:904-911, 1986.
166. Rath NC, Oronsky AL, Kerwar SS: Synthesis of interleukin-1-like activity by normal rat chondrocytes in culture, *Clin Immunol Immunopathol* 47:39-46, 1988.
167. Dodge GR, Poole AR: Immunohistochemical detection and immunochemical analysis of type II collagen degradation in human normal, rheumatoid, and osteoarthritic articular cartilages and in explants of bovine articular cartilage cultured with interleukin 1, *J Clin Invest* 83:647-661, 1989.
168. Kandel RA, Dinarello CA, Biswas C: The stimulation of collagenase production in rabbit articular chondrocytes by interleukin-1 is increased by collagens, *Biochem Int* 15:1021-1031, 1987.
169. Ratcliffe A, Tyler JA, Hardingham TE: Articular cartilage cultured with interleukin 1. Increased release of link protein, hyaluronate-binding region and other proteoglycan fragments, *Biochem J* 238:571-580, 1986.
170. Pujol JP, Loyau G: Interleukin-1 and osteoarthritis, *Life Sci* 41:1187-1198, 1987.
171. Husa M, Liu-Bryan R, Terkeltaub R: Shifting HIFs in osteoarthritis, *Nat Med* 16:641-644, 2010.
172. Yang S, Kim J, Ryu J-H, et al: Hypoxia-inducible factor-2 is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction, *Nat Med* 16:687-693, 2010.
173. Mankin HJ, Thrasher AZ: Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage, *J Bone Joint Surg Am* 57:76-80, 1975.
174. Mort JS, Billington CJ: Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation, *Arthritis Res* 3:337-341, 2001.
175. Murphy G, Docherty AJP: Molecular studies on the connective tissue metalloproteinases and their inhibitor TIMP. In Galuert AM, editor: *The control of tissue damage*, Oxford, 1988, Elsevier, pp 223.
176. Davidson RK, Waters JG, Kevorkian L, et al: Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in synovium and cartilage, *Arthritis Res Ther* 8:R124, 2006.
177. Hedbom E, Hauselmann HJ: Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation, *Cell Mol Life Sci* 59:45-53, 2002.
178. Akhtar N, Rasheed Z, Ramamurthy S, et al: MicroRNA-27b regulates the expression of matrix metalloproteinase 13 in human osteoarthritis chondrocytes, *Arthritis Rheum* 62:1361-1371, 2010.
179. Miyaki S, Sato T, Inoue A, et al: MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis, *Genes Dev* 24:1173-1185, 2010.
180. Sandy JD, Lark MW: Proteolytic degradation of normal and osteoarthritic cartilage matrix. In Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors: *Osteoarthritis*, Oxford, 1998, Oxford University Press, pp 84.
181. Sapolsky AI, Howell DS: Further characterization of a neutral metalloprotease isolated from human articular cartilage, *Arthritis Rheum* 25:981-988, 1982.

182. Tallant C, Marrero A, Gomis-Ruth FX: Matrix metalloproteinases: fold and function of their catalytic domains, *Biochim Biophys Acta* 1803:20-28, 2010.
183. Little CB, Hughes CE, Curtis CL, et al: Matrix metalloproteinases are involved in C-terminal and interglobular domain processing of cartilage aggrecan in late stage cartilage degradation, *Matrix Biol* 21:2712-2788, 2002.
184. Knauper V, Lopez-Otin C, Smith B, et al: Biochemical characterization of human collagenase-3, *J Biol Chem* 271:1544-1550, 1996.
185. Little CB, Barai A, Burkhardt D, et al: Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development, *Arthritis Rheum* 60:3723-3733, 2009.
186. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE: Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes, *Arthritis Rheum* 44:585-594, 2001.
187. Ehrlich MG, Houle PA, Vigliani G, et al: Correlation between articular cartilage collagenase activity and osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 21:761-766, 1978.
188. Ehrlich MG, Mankin HJ, Jones H, et al: Collagenase and collagenase inhibitors in osteoarthritic and normal cartilage, *J Clin Invest* 59:226-233, 1977.
189. Kyostio-Moore S, Piraino S, Berthelette P, et al: Overexpression of cystatin C in synovium does not reduce synovitis or cartilage degradation in established osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 17(5), 2015.
190. Satkunananthan PB, Anderson MJ, De Jesus NM, et al: In vivo fluorescence reflectance imaging of protease activity in a mouse model of post-traumatic osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 22:1461-1469, 2014.
191. Hayami T, Zhuo Y, Wesolowski GA, et al: Inhibition of cathepsin K reduces cartilage degeneration in the anterior cruciate ligament transection rabbit and murine models of osteoarthritis, *Bone* 50:1250-1259, 2012.
192. Dossetter AG, Beeley H, Bowyer J, et al: (1R,2R)-N-(1-cyanocyclopropyl)-2-(6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-b]indole-2-carbonyl)cyclohexanecarboxamide (AZD4996): a potent and highly selective cathepsin K inhibitor for the treatment of osteoarthritis, *J Med Chem* 55:6363-6374, 2012.
193. Conaghan PG, Bowes MA, Kingsbury SR, et al: Six months' treatment with MIV-711, a novel Cathepsin K inhibitor induces osteoarthritis structure modification: results from a randomized double-blind placebo-controlled phase IIA trial, *Osteoarthritis Cartilage* 26:S25-S26, 2018, Supp.
194. Tang BL: ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases, *Int J Biochem Cell Biol* 33:33-44, 2001.
195. Arner EC: Aggrecanase-mediated cartilage degradation, *Curr Opin Pharmacol* 2:322-329, 2002.
196. East CJ, Stanton H, Golub SB, et al: ADAMTS-5 deficiency does not block aggrecanolysis at preferred cleavage sites in the chondroitin sulfate-rich region of aggrecan, *J Biol Chem* 282:8632-8640, 2007.
197. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, et al: Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis, *Nature* 434:644-648, 2005.
198. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, et al: Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes, *Ann Rheum Dis* 68:1051-1058, 2009.
199. Hardingham T, Bayliss M: Proteoglycans of articular cartilage: changes in aging and in joint disease, *Semin Arthritis Rheum* 20:12-33, 1990.
200. Tortorella MD, Malfait F, Barve RA, et al: A review of the ADAMTS family, pharmaceutical targets of the future, *Curr Pharm Des* 15:2359-2374, 2009.
201. Liu CJ, Kong W, Xu K, et al: ADAMTS-12 associates with and degrades cartilage oligomeric matrix protein, *J Biol Chem* 281:15800-15808, 2006.
202. Liu CJ, Kong W, Ilalov K, et al: ADAMTS-7: a metalloproteinase that directly binds to and degrades cartilage oligomeric matrix protein, *FASEB J* 20:988-990, 2006.
203. Dickinson SC, Vankemmelbeke MN, Buttle DJ, et al: Cleavage of cartilage oligomeric matrix protein (thrombospondin-5) by matrix metalloproteinases and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, *Matrix Biol* 22:267-278, 2003.
204. Stracke JO, Fosang AJ, Last K, et al: Matrix metalloproteinases 19 and 20 cleave aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein (COMP), *FEBS Lett* 478:52-56, 2000.
205. Bastow ER, Byers S, Golub SB, et al: Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone, *Cell Mol Life Sci* 65:395-413, 2007.
206. Dean DD, Woessner JF Jr: Extracts of human articular cartilage contain an inhibitor of tissue metalloproteinases, *Biochem J* 218:277-280, 1984.
207. Yamada H, Stephens RW, Nakagawa T, et al: Human articular cartilage contains an inhibitor of plasminogen activator, *J Rheumatol* 15:1138-1143, 1988.
208. Malemud CJ: The role of growth factors in cartilage metabolism, *Rheum Dis Clin North Am* 19:569-580, 1993.
209. Morales TI: Transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-1 restore proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage after depletion by retinoic acid, *Arch Biochem Biophys* 315:190-198, 1994.
210. Kevorkian L, Young DA, Darrah C, et al: Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage, *Arthritis Rheum* 50:131-141, 2004.
211. Moskowitz RW, Davis W, Sammarco J, et al: Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit, *Arthritis Rheum* 16:397-405, 1973.
212. Muir H: Heberden Oration, 1976. Molecular approach to the understanding of osteoarthrosis, *Ann Rheum Dis* 36:199-208, 1977.
213. Poole R, Blake S, Buschmann M, et al: Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 18(Suppl 3):S10-S16, 2010.
214. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, et al: Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 11:821-830, 2003.
215. Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, et al: Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain, *Pain* 114:339-346, 2005.
216. Ameye LG, Young MF: Animal models of osteoarthritis: lessons learned while seeking the Holy Grail, *Curr Opin Rheumatol* 18:537-547, 2006.
217. McDevitt CA, Muir H: Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog, *J Bone Joint Surg Br* 58:94-101, 1976.
218. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, et al: Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury (NCT00332254), *Arthritis Res Ther* 12:R229, 2010.
219. Brandt KD: Enhanced extractability of articular cartilage proteoglycans in osteoarthrosis, *Biochem J* 143:475-478, 1974.
220. Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al: Cartilage proteoglycan alterations in an experimentally induced model of rabbit osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 22:155-163, 1979.
221. Maroudas A, Katz EP, Wachtel EJ, et al: Physiochemical properties and functional behavior of normal and osteoarthritic human cartilage. In Schleyerbach R, Kuettner KE, Hascall VC, editors: *articular cartilage biochemistry*, New York, 1986, Raven Press, pp 311-330.
222. Adams ME, Brandt KD: Hypertrophic repair of canine articular cartilage in osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection, *J Rheumatol* 18:428-435, 1991.
223. Bywaters EGL: Metabolism of joint tissue, *J Pathol Bacteriol* 44:247, 1937.
224. Johnson LD: Kinetics of osteoarthritis, *Lab Invest* 8:1223, 1959.
225. Kempson GE, Spivey CJ, Swanson SA, et al: Patterns of cartilage stiffness on normal and degenerate human femoral heads, *J Biomech* 4:597-609, 1971.
226. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, et al: Form and function of articular cartilage. In Simon S, editor: *orthopaedic basic science*,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Chicago, 1994, American Academy of Orthopaedic Surgeons, pp 1-44.
227. Muller M: Cellular senescence: molecular mechanisms, in vivo significance, and redox considerations, *Antioxid Redox Signal* 11:59-98, 2009.
228. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, et al: Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 16:S1-S3, 2008.
229. Martin JA, Brown TD, Heiner AD, et al: Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis, *Clin Orthop Relat Res* 427:S96-S103, 2004.
230. Bollet AJ: Connective tissue polysaccharide metabolism and the pathogenesis of osteoarthritis, *Adv Intern Med* 13:33-60, 1967.
231. Freeman MAR: Discussion on pathogenesis of osteoarthrosis. In Ali SY, Elves MW, Leaback DH, editors: *Normal and osteoarthrotic articular cartilage*, London, 1974, Institute of Orthopaedics, pp 301.
232. Hlavacek M: The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints–I. Mixture model of synovial fluid, *J Biomech* 26:1145-1150, 1993.
233. Mow VC, Ateshian GA, Spilker RL: Biomechanics of diarthrodial joints: a review of twenty years of progress, *J Biomech Eng* 115:460-467, 1993.
234. Unsworth A: Tribology of human and artificial joints, *Proc Inst Mech Eng [H]* 205:163-172, 1991.
235. Neu CP, Reddi AH, Komvopoulos K, et al: Increased friction coefficient and superficial zone protein expression in patients with advanced osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 62:2680-2687, 2010.
236. Hlavacek M: The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints–IV. Squeeze-film lubrication: the central film thickness for normal and inflammatory synovial fluids for axial symmetry under high loading conditions, *J Biomech* 28:1199-1205, 1995.
237. Hlavacek M: Squeeze-film lubrication of the human ankle joint with synovial fluid filtrated by articular cartilage with the superficial zone worn out, *J Biomech* 33:1415-1422, 2000.
238. Hlavacek M: The influence of the acetabular labrum seal, intact articular superficial zone and synovial fluid thixotropy on squeeze-film lubrication of a spherical synovial joint, *J Biomech* 35:1325-1335, 2002.
239. Hlavacek M, Novak J: The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints–III. Squeeze-film lubrication: axial symmetry under low loading conditions, *J Biomech* 28:1193-1198, 1995.
240. Lee S, Kim TN, Kim SH: Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study, *Arthritis Rheum* 64:3947-3954, 2012.
241. Ruhdorfer A, Wirth W, Dannhauer T, et al: Longitudinal (4 year) change of thigh muscle and adipose tissue distribution in chronically painful vs painless knees—data from the Osteoarthritis Initiative, *Osteoarthr Cartil* 23:1348-1356, 2015.
242. Ruhdorfer AS, Dannhauer T, Wirth W, et al: Thigh muscle cross-sectional areas and strength in knees with early vs knees without radiographic knee osteoarthritis: a between-knee, within-person comparison, *Osteoarthr Cartil* 22:1634-1638, 2014.
243. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE: Repair of articular cartilage defects: part I. Basic science of cartilage healing, *Am J Orthop* 28:31-33, 1999.
244. Frenkel SR, Di Cesare PE: Degradation and repair of articular cartilage, *Front Biosci* 4:D671-D685, 1999.
245. Buckwalter JA, Lohmander S: Operative treatment of osteoarthrosis. Current practice and future development, *J Bone Joint Surg Am* 76:1405-1418, 1994.
246. Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A: Restoration of injured or degenerated articular cartilage, *J Am Acad Orthop Surg* 2:192-201, 1994.
247. Coletti JM Jr, Akeson WH, Woo SL: A comparison of the physical behavior of normal articular cartilage and the arthroplasty surface, *J Bone Joint Surg Am* 54:147-160, 1972.
248. Mankin HJ: The response of articular cartilage to mechanical injury, *J Bone Joint Surg Am* 64:460-466, 1982.
249. Hamerman D: Prospects for medical intervention in cartilage repair. In Woessner JF, Howell D, editors: *Joint cartilage degradation: basic and clinical aspects*, New York, 1993, Marcel Dekker, pp 529-546.
250. Campbell CJ: The healing of cartilage defects, *Clin Orthop* 64:45-63, 1969.
251. Redfern P: On the healing of wounds in articular cartilage, *Clin Orthop Rel Res* 64:4-6, 1969.
252. Fisher T: Some researches into the physiological principles underlying the treatment of injuries and diseases of the articulations, *Lancet* 2:541-548, 1923.
253. Ito LK: The nutrition of articular cartilage and its method of repair, *Brit J Surg* 12:31-42, 1924.
254. Carlson H: Reactions of rabbit patellary cartilage following operative defects, *Acta Orthop Scand Suppl* 28:1-118, 1957.
255. Gilmer WS Jr, Calandruccio R: Proliferation, regeneration, and repair of articular cartilage of immature animals, *J Bone Joint Surg* 44A:431-455, 1962.
256. Mankin HJ: Localization of tritiated thymidine in articular cartilage of rabbits. II: repair in immature cartilage, *J Bone Joint Surg* 44A:688-698, 1962.
257. Mankin HJ: Localization of tritiated thymidine in articular cartilage of rabbits. III. Mature articular cartilage, *J Bone Joint Surg* 45A:529-540, 1963.
258. Grande DA, Singh IJ, Pugh J: Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation, *Anat Rec* 218:142-148, 1987.
259. Radin EL, Ehrlich MG, Chernack R, et al: Effect of repetitive impulsive loading on the knee joints of rabbits, *Clin Orthop* 288-293, 1978.
260. Beim GM, Fu FH: Classification and treatment of DJD of the knee, *Orthop Spec Ed* 2:31-35, 1996.
261. Dekel S, Weissman SL: Joint changes after overuse and peak overloading of rabbit knees in vivo, *Acta Orthop Scand* 49:519-528, 1978.
262. Lee SH, Abramson SA: Stepped-care guide to osteoarthritis therapy, *Orthop Spec Ed* 2:7-10, 1996.
263. Poulet B, Hamilton RW, Shefelbine S, et al: Characterizing a novel and adjustable noninvasive murine joint loading model, *Arthritis Rheum* 63:137-147, 2011.
264. Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM, et al: Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis* 51:1219-1222, 1992.
265. Yoshimi T, Kikuchi T, Obara T, et al: Effects of high-molecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthrosis induced by the resection of rabbit anterior cruciate ligament, *Clin Orthop* 296-304, 1994.
266. Cheung HS, Cottrell WH, Stephenson K, et al: In vitro collagen biosynthesis in healing and normal rabbit articular cartilage, *J Bone Joint Surg Am* 60:1076-1081, 1978.
267. DePalma AF, McKeever CD, Subin DK: Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine, *Clin Orthop* 48:229-242, 1966.
268. Mitchell N, Shepard N: The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone, *J Bone Joint Surg Am* 58:230-233, 1976.
269. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ: Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage, *J Bone Joint Surg Am* 75:532-553, 1993.
270. Cheung HS, Lynch KL, Johnson RP, et al: In vitro synthesis of tissue-specific type II collagen by healing cartilage. I. Short-term repair of cartilage by mature rabbits, *Arthritis Rheum* 23:211-219, 1980.
271. de Sousa EB, Casado PL, Moura Neto V, et al: Synovial fluid and synovial membrane mesenchymal stem cells: latest discoveries and therapeutic perspectives, *Stem Cell Res Ther* 5:112, 2014.
272. Grogan SP, Miyaki S, Asahara H, et al: Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:R85, 2009.
273. Candela ME, Yasuhara R, Iwamoto M, et al: Resident mesenchymal progenitors of articular cartilage, *Matrix Biol* 39:44-49, 2014.

274. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, et al: Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee, *J Bone Joint Surg Am* 62:79-89, 1980.
275. Hjertquist SO, Lemperg R: Histological, autoradiographic and microchemical studies of spontaneously healing osteochondral articular defects in adult rabbits, *Calcif Tissue Res* 8:54-72, 1971.
276. Convery FR, Akeson WH, Keown GH: The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses, *Clin Orthop* 82:253-262, 1972.
277. Mobasheri A, Carter SD, Martin-Vasallo P, et al: Integrins and stretch activated ion channels; putative components of functional cell surface mechanoreceptors in articular chondrocytes, *Cell Biol Int* 26:1-18, 2002.
278. Chen CT, Bhargava M, Lin PM, et al: Time, stress, and location dependent chondrocyte death and collagen damage in cyclically loaded articular cartilage, *J Orthop Res* 21:888-898, 2003.
279. Lin PM, Chen CT, Torzilli PA: Increased stromelysin-1 (MMP-3), proteoglycan degradation (3B3- and 7D4) and collagen damage in cyclically load-injured articular cartilage, *Osteoarthr Cartil* 12:485-496, 2004.
280. Grodzinsky AJ, Levenston ME, Jin M, et al: Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces, *Annu Rev Biomed Eng* 2:691-713, 2000.
281. Giannoni P, Siegrist M, Hunziker EB, et al: The mechanosensitivity of cartilage oligomeric matrix protein (COMP), *Biorheology* 40:101-109, 2003.
282. Wong M, Siegrist M, Cao X: Cyclic compression of articular cartilage explants is associated with progressive consolidation and altered expression pattern of extracellular matrix proteins, *Matrix Biol* 18:391-399, 1999.
283. Lee HS, Millward-Sadler SJ, Wright MO, et al: Integrin and mechanosensitive ion channel-dependent tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and beta-catenin in human articular chondrocytes after mechanical stimulation, *J Bone Miner Res* 15:1501-1509, 2000.
284. Haudenschild DR, D'Lima DD, Lotz MK: Dynamic compression of chondrocytes induces a Rho kinase-dependent reorganization of the actin cytoskeleton, *Biorheology* 45:219-228, 2008.
285. Haudenschild DR, Nguyen B, Chen J, et al: Rho kinase-dependent CCL20 induced by dynamic compression of human chondrocytes, *Arthritis Rheum* 58:2735-2742, 2008.
286. Haudenschild DR, Chen J, Pang N, et al: Rho kinase-dependent activation of SOX9 in chondrocytes, *Arthritis Rheum* 62:191-200, 2010.
287. Wu Q, Zhang Y, Chen Q: Indian hedgehog is an essential component of mechanotransduction complex to stimulate chondrocyte proliferation, *J Biol Chem* 276:35290-35296, 2001.
288. Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, et al: Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human articular cartilage to mechanical stimulation, *Biorheology* 39:97-108, 2002.
289. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Lee H, et al: Integrin-regulated secretion of interleukin 4: a novel pathway of mechanotransduction in human articular chondrocytes, *J Cell Biol* 145:183-189, 1999.
290. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Davies LW, et al: Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes, *Arthritis Rheum* 43:2091-2099, 2000.
291. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Lee H, et al: Altered electrophysiological responses to mechanical stimulation and abnormal signalling through alpha5beta1 integrin in chondrocytes from osteoarthritic cartilage, *Osteoarthr Cartil* 8:272-278, 2000.
292. Jin M, Frank EH, Quinn TM, et al: Tissue shear deformation stimulates proteoglycan and protein biosynthesis in bovine cartilage explants, *Arch Biochem Biophys* 395:41-48, 2001.
293. Malemud CJ, Goldberg VM, Moskowitz RW, et al: Biosynthesis of proteoglycan in vitro by cartilage from human osteochondrophytic spurs, *Biochem J* 206:329-341, 1982.
294. Marshall JL, Olsson SE: Instability of the knee. A long-term experimental study in dogs, *J Bone Joint Surg Am* 53:1561-1570, 1971.
295. Swanson SAV, Freeman MAR: The mechanics of synovial joints. In Simpson DC, editor: *modern trends in biomechanics*, London, 1970, Butterworths, pp 239.
296. Trueta J: *Studies of the development and decay of the human frame*, Philadelphia, 1968, WB Saunders.
297. Gilbertson EM: Development of periarticular osteophytes in experimentally induced osteoarthritis in the dog. A study using microradiographic, microangiographic, and fluorescent bone-labelling techniques, *Ann Rheum Dis* 34:12-25, 1975.
298. Bernstein MA: Experimental production of arthritis by artificially produced passive congestion, *J Bone Joint Surg* 15:661, 1933.
299. Phillips RS: Phlebography in osteoarthritis of the hip, *J Bone Joint Surg Br* 48:280-288, 1966.
300. Landells JW: The bone cysts of osteoarthritis, *J Bone Joint Surg* 35:643, 1953.
301. Myers SL, Brandt KD, Burr DB, et al: Effects of a bisphosphonate on bone histomorphometry and dynamics in the canine cruciate deficiency model of osteoarthritis, *J Rheumatol* 26:2645-2653, 1999.
302. Palmoski MJ, Brandt KD: Immobilization of the knee prevents osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection, *Arthritis Rheum* 25:1201-1208, 1982.
303. Butler M, Colombo C, Hickman L, et al: A new model of osteoarthritis in rabbits. III. Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected drugs administered intraarticularly, *Arthritis Rheum* 26:1380-1386, 1983.
304. Pelletier JP, Martel-Pelletier J: Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 32:181-193, 1989.
305. Ochoa JA, Heck DA, Brandt KD, et al: The effect of intertrabecular fluid on femoral head mechanics, *J Rheumatol* 18:580-584, 1991.
306. Bullough P, Goodfellow J, O'Conner J: The relationship between degenerative changes and load-bearing in the human hip, *J Bone Joint Surg Br* 55:746-758, 1973.
307. Todd RC, Freeman MA, Pirie CJ: Isolated trabecular fatigue fractures in the femoral head, *J Bone Joint Surg Br* 54:723-728, 1972.
308. Fazzalari NL, Vernon-Roberts B, Darracott J: Osteoarthritis of the hip. Possible protective and causative roles of trabecular microfractures in the head of the femur, *Clin Orthop* 224-233, 1987.
309. Foss MV, Byers PD: Bone density, osteoarthrosis of the hip, and fracture of the upper end of the femur, *Ann Rheum Dis* 31:259-264, 1972.
310. Radin EL: Mechanical aspects of osteoarthrosis, *Bull Rheum Dis* 26:862-865, 1976.
311. Laslett LL, Kingsbury SR, Hensor EM, et al: Effect of bisphosphonate use in patients with symptomatic and radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative, *Ann Rheum Dis* 73:824-830, 2014.
312. Nishii T, Tamura S, Shiomi T, et al: Alendronate treatment for hip osteoarthritis: prospective randomized 2-year trial, *Clin Rheumatol* 32:1759-1766, 2013.
313. Siebelt M, Waarsing JH, Groen HC, et al: Inhibited osteoclastic bone resorption through alendronate treatment in rats reduces severe osteoarthritis progression, *Bone* 66:163-170, 2014.
314. Khorasani MS, Diko S, Hsia AW, et al: Effect of alendronate on post-traumatic osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament rupture in mice, *Arthritis Res Ther* 17:30, 2015.
315. Goldring MB, Goldring SR: Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis, *Ann N Y Acad Sci* 1192:230-237, 2010.
316. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al: The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis, *Ann Intern Med* 134:541-549, 2001.
317. Dore D, Martens A, Quinn S, et al: Bone marrow lesions predict site-specific cartilage defect development and volume loss: a prospective study in older adults, *Arthritis Res Ther* 12:R222, 2010.
318. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, et al: Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study, *Ann Rheum Dis* 73:1811-1818, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

319. Leydet-Quilici H, Le Corroller T, Bouvier C, et al: Advanced hip osteoarthritis: magnetic resonance imaging aspects and histopathology correlations, *Osteoarthritis Cartilage* 18:1429-1435, 2010.
320. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al: Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults, *Osteoarthr Cartil* 18:1441-1447, 2010.
321. Attur MG, Dave M, Cipolletta C, et al: Reversal of autocrine and paracrine effects of interleukin 1 (IL-1) in human arthritis by type II IL-1 decoy receptor. Potential for pharmacological intervention, *J Biol Chem* 275:40307-40315, 2000.
322. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, et al: Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression, *Arthritis Rheum* 39:1535-1544, 1996.
323. Martel-Pelletier J, di Battista JA, Lajeunesse D: Biochemical factors in joint articular tissue degradation in osteoarthritis. In Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, et al, editors: *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects*, Berlin, 1999, Springer-Verlag, pp 156-187.
324. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB: Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets, *Arthritis Rheum* 44:1237-1247, 2001.
325. Tchetina EV, Kobayashi M, Yasuda T, et al: Chondrocyte hypertrophy can be induced by a cryptic sequence of type II collagen and is accompanied by the induction of MMP-13 and collagenase activity: implications for development and arthritis, *Matrix Biol* 26:247-258, 2007.
326. van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL, et al: Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis, *Arthritis Rheum* 38:164-172, 1995.
327. Lianxu C, Hongti J, Changlong Y: NF-kappaBp65-specific siRNA inhibits expression of genes of COX-2, NOS-2 and MMP-9 in rat IL-1beta-induced and TNF-alpha-induced chondrocytes, *Osteoarthr Cartil* 14:367-376, 2006.
328. Vaillancourt F, Morquette B, Shi Q, et al: Differential regulation of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase by 4-hydroxy-nonenal in human osteoarthritic chondrocytes through ATF-2/CREB-1 transactivation and concomitant inhibition of NF-kappaB signaling cascade, *J Cell Biochem* 100:1217-1231, 2007.
329. Marcu KB, Otero M, Olivotto E, et al: NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA, *Curr Drug Targets* 11:599-613, 2010.
330. Kronheim SR, Mumma A, Greenstreet T, et al: Purification of interleukin-1 beta converting enzyme, the protease that cleaves the interleukin-1 beta precursor, *Arch Biochem Biophys* 296:698-703, 1992.
331. Furman BD, Mangiapani DS, Zeitler E, et al: Targeting pro-inflammatory cytokines following joint injury: acute intra-articular inhibition of interleukin-1 following knee injury prevents post-traumatic arthritis, *Arthritis Res Ther* 16:R134, 2014.
332. Zhang Q, Lv H, Chen A, et al: Efficacy of infliximab in a rabbit model of osteoarthritis, *Connect Tissue Res* 53:355-358, 2012.
333. Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, et al: Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee, *Arthritis Res Ther* 14:R206, 2012.
334. Martel-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier JP: Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis, *Front Biosci* 4:D694-D703, 1999.
335. Slack J, McMahan CJ, Waugh S, et al: Independent binding of interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta to type I and type II interleukin-1 receptors, *J Biol Chem* 268:2513-2524, 1993.
336. Alaaeddine N, DiBattista JA, Pelletier JP, et al: Osteoarthritic synovial fibroblasts possess an increased level of tumor necrosis factor-receptor 55 (TNF-R55) that mediates biological activation by TNF-alpha, *J Rheumatol* 24:1985-1994, 1997.
337. Kobayashi H, Saito T, Koshino T: Immunolocalization of carboxy-terminal type II procollagen peptide in regenerated articular cartilage of osteoarthritic knees after reduction of mechanical stress, *Osteoarthr Cartil* 10:870-878, 2002.
338. Murray DH, Bush PG, Brenkel IJ, et al: Abnormal human chondrocyte morphology is related to increased levels of cell-associated IL-1beta and disruption to pericellular collagen type VI, *J Orthop Res* 28:1507-1514, 2010.
339. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP: The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology, *Biorheology* 39:237-246, 2002.
340. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, et al: In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy, *Arthritis Rheum* 40:1012-1019, 1997.
341. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, et al: Safety study of intra-articular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study, *J Rheumatol* 32:1317-1323, 2005.
342. Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, et al: Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254), *Osteoarthr Cartil* 20:271-278, 2012.
343. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, et al: Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation, *Arthritis Rheum* 44:1633-1643, 2001.
344. Amin AR, Attur M, Patel RN, et al: Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide, *J Clin Invest* 99:1231-1237, 1997.
345. Honorati MC, Bovara M, Cattini L, et al: Contribution of interleukin 17 to human cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis, *Osteoarthr Cartil* 10:799-807, 2002.
346. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Sakata M, et al: The role of C-C chemokines and their receptors in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 44:1056-1070, 2001.
347. Neuhold LA, Killar L, Zhao W, et al: Postnatal expression in hyaline cartilage of constitutively active human collagenase-3 (MMP-13) induces osteoarthritis in mice, *J Clin Invest* 107:35-44, 2001.
348. Li H, Wang D, Yuan Y, et al: New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis, *Arthritis Res Ther* 19(1):248, 2017.
349. Aigner T, McKenna L: Molecular pathology and pathobiology of osteoarthritic cartilage, *Cell Mol Life Sci* 59:5-18, 2002.
350. Heinegard D, Oldberg A: Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules, *FASEB J* 3:2042-2051, 1989.
351. Scher DM, Stolerman ES, Di Cesare PE: Biologic markers of arthritis, *Am J Orthop* 25:263-272, 1996.
352. Roughley PJ: Articular cartilage and changes in arthritis: noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage, *Arthritis Res* 3:342-347, 2001.
353. Amin AR, Di Cesare PE, Vyas P, et al: The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase, *J Exp Med* 182:2097-2102, 1995.
354. McInnes IB, Leung BP, Field M, et al: Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients, *J Exp Med* 184:1519-1524, 1996.
355. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, et al: The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation, *Osteoarthr Cartil* 4:77-84, 1996.
356. Hayashi T, Abe E, Yamate T, et al: Nitric oxide production by superficial and deep articular chondrocytes, *Arthritis Rheum* 40:261-269, 1997.
357. Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M, et al: Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1, *Arthritis Rheum* 46:2349-2357, 2002.
358. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, et al: The influence of oxygen tension on the induction of nitric oxide and prostaglandin E2 by mechanical stress in articular cartilage, *Osteoarthr Cartil* 13:935-941, 2005.
359. Piscoya JL, Fermor B, Kraus VB, et al: The influence of mechanical compression on the induction of osteoarthritis-related biomarkers in articular cartilage explants, *Osteoarthr Cartil* 13:1092-1099, 2005.

360. Abramson SB, Attur M, Amin AR, et al: Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis, *Curr Rheumatol Rep* 3:535-541, 2001.
361. Hirai Y, Migita K, Honda S, et al: Effects of nitric oxide on matrix metalloproteinase-2 production by rheumatoid synovial cells, *Life Sci* 68:913-920, 2001.
362. Clancy RM, Abramson SB, Kohne C, et al: Nitric oxide attenuates cellular hexose monophosphate shunt response to oxidants in articular chondrocytes and acts to promote oxidant injury, *J Cell Physiol* 172:183-191, 1997.
363. Lotz M: The role of nitric oxide in articular cartilage damage, *Rheum Dis Clin North Am* 25:269-282, 1999.
364. van't Hof RJ, Hocking L, Wright PK, et al: Nitric oxide is a mediator of apoptosis in the rheumatoid joint, *Rheumatology (Oxford)* 39:1004-1008, 2000.
365. Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC, et al: Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase, *Arthritis Rheum* 41:1275-1286, 1998.
366. Leonidou A, Lepetsos P, Mintzas M, et al: Inducible nitric oxide synthase as a target for osteoarthritis treatment, *Expert Opin Ther Targets* 22(4):299-318, 2018.
367. Moulharat N, Lesur C, Thomas M, et al: Effects of transforming growth factor-beta on aggrecanase production and proteoglycan degradation by human chondrocytes in vitro, *Osteoarthr Cartil* 12:296-305, 2004.
368. Blaney Davidson EN, Vitters EL, van der Kraan PM, et al: Expression of transforming growth factor-beta (TGFbeta) and the TGFbeta signalling molecule SMAD-2P in spontaneous and instability-induced osteoarthritis: role in cartilage degradation, chondrogenesis and osteophyte formation, *Ann Rheum Dis* 65:1414-1421, 2006.
369. Hedin PJ, Weitoft T, Hedin H, et al: Serum concentrations of hyaluronan and proteoglycan in joint disease. Lack of association, *J Rheumatol* 18:1601-1605, 1991.
370. Karna E, Miltyk W, Palka JA, et al: Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes, *Pharmacol Res* 54:275-281, 2006.
371. Nawrat P, Surazynski A, Karna E, et al: The effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of collagen metabolism in cultured human skin fibroblasts, *Pharmacol Res* 51:473-477, 2005.
372. Amin AR, Abramson SB: The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis, *Curr Opin Rheumatol* 10:263-268, 1998.
373. Hardy MM, Seibert K, Manning PT, et al: Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants, *Arthritis Rheum* 46:1789-1803, 2002.
374. Dingle JT: The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis, *Osteoarthr Cartil* 7:313-314, 1999.
375. Knorth H, Dorfmuller P, Lebert R, et al: Participation of cyclooxygenase-1 in prostaglandin E2 release from synovitis tissue in primary osteoarthritis in vitro, *Osteoarthr Cartil* 12:658-666, 2004.
376. Attur MG, Palmer GD, Al-Mussawir HE, et al: F-spondin, a neuroregulatory protein, is up-regulated in osteoarthritis and regulates cartilage metabolism via TGF-beta activation, *FASEB J* 23:79-89, 2009.
377. van't Hof RJ, Ralston SH: Nitric oxide and bone, *Immunology* 103:255-261, 2001.
378. Abramson S, Krasnokutsky S: Biomarkers in osteoarthritis, *Bull NYU Hosp Jt Dis* 64:77-81, 2006.
379. Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al: Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study, *Arthritis Rheum* 46:3178-3184, 2002.
380. Mathiessen A, Conaghan PG: Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications, *Arthritis Res Ther* 19(1):18, 2017.
381. D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, et al: EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1703-1709, 2005.
382. Oo WM1, Bo MT: Role of Ultrasonography in Knee Osteoarthritis, *J Clin Rheumatol* 22(6):324-329, 2016.
383. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, et al: The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 62:647-657, 2010.
384. Evans CH: Cellular mechanisms of hydrolytic enzyme release in proteoglycan, *Semin Arthritis Rheum* 11:93, 1981.
385. Evans CH, Mears DC, McKnight JL: A preliminary ferrographic survey of the wear particles in human synovial fluid, *Arthritis Rheum* 24:912-918, 1981.
386. Farahat MN, Yanni G, Poston R, et al: Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 52:870-875, 1993.
387. Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, et al: Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs, *Arthritis Rheum* 34:153-163, 1991.
388. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, et al: Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis, *J Rheumatol* 24:365-371, 1997.
389. Neame PJ, Sandy JD: Cartilage aggrecan. Biosynthesis, degradation and osteoarthritis, *J Fla Med Assoc* 81:191-193, 1994.
390. Noyori K, Jasin HE: Inhibition of human fibroblast adhesion by cartilage surface proteoglycans, *Arthritis Rheum* 37:1656-1663, 1994.
391. Perkins SJ, Nealis AS, Dudhia J, et al: Immunoglobulin fold and tandem repeat structures in proteoglycan N-terminal domains and link protein, *J Mol Biol* 206:737-753, 1989.
392. Rosenberg LC: Structure and function of dermatan sulfate proteoglycans in articular cartilage. In Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, et al, editors: *Articular cartilage and osteoarthritis*, New York, 1992, Raven Press, pp 45-62.
393. Roughley PJ, Lee ER: Cartilage proteoglycans: structure and potential functions, *Microsc Res Tech* 28:385-397, 1994.
394. Williams AF, Barclay AN: The immunoglobulin superfamily–domains for cell surface recognition, *Annu Rev Immunol* 6:381-405, 1988.
395. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al: Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 64:1263-1267, 2005.
396. Attur M, Krasnokutsky S, Statnikov A, et al: Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers, *Arthritis Rheumatol* 67(11):2905-2915, 2015.
397. McCarty DJ, Halverson PB, Carrera GF, et al: Milwaukee shoulder"–association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects, *Arthritis Rheum* 24:464-473, 1981.
398. Shlopov BV, Smith GN Jr, Cole AA, et al: Differential patterns of response to doxycycline and transforming growth factor beta1 in the down-regulation of collagenases in osteoarthritic and normal human chondrocytes, *Arthritis Rheum* 42:719-727, 1999.
399. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, et al: The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third national health and nutrition examination survey, *Osteoarthritis Cartilage*(19):31041-31046, 2019, S1063-4584.
400. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al: Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(6):1213-1220, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

105 Características clínicas de la artrosis

AMANDA E. NELSON

PUNTOS CLAVE

- La artrosis es la artropatía más frecuente y afecta habitualmente a las manos, las caderas, las rodillas, la columna vertebral y los pies.
- La artrosis puede definirse radiográfica, clínica o sintomáticamente, aunque no siempre hay correlación entre los síntomas y las manifestaciones en las pruebas de imagen.
- Las definiciones pueden cambiar conforme se disponga de mediciones sensibles del daño por artrosis, como biomarcadores de imagen y moleculares mejorados.
- El dolor y la limitación funcional contribuyen considerablemente a la incapacidad en la artrosis.
- Las personas con artrosis tienen una mortalidad más alta que la población general.

Introducción

La artrosis es la artropatía más frecuente, tiene una distribución mundial y está muy relacionada con el envejecimiento. Datos del estudio National Health Interview Survey de 2010 a 2012 ofrecen una estimación de 50 millones de adultos estadounidenses afectados por la artrosis, o casi la cuarta parte de la población adulta, y más de 20 millones refieren limitaciones de la actividad atribuibles a la artrosis[1]; incluso esto probablemente sea una infraestimación[2]. La artrosis de rodilla y de cadera tiene una repercusión funcional sustancial debido a sus efectos en la ambulación y en la movilidad, es la causa de la mayoría de las artroplastias de sustitución[3] y genera elevados costes sanitarios. En EE. UU., en el periodo de 2010 años de 2002 a 2012, hubo un aumento llamativo tanto del número de intervenciones como del coste de la artroplastia de rodilla y cadera (fig. 105.1)[4]. La metodología de estos recuentos ha cambiado ligeramente, aunque se mantiene la tendencia, de manera que en 2014 se dieron 752.941 altas por artroplastia de rodilla y 523.075 por artroplastia de cadera en EE. UU. Debido al envejecimiento poblacional y a la epidemia de obesidad, es previsible que la carga de artrosis siga aumentando considerablemente en los próximos 20 años[4].

La artrosis afecta a todas las estructuras en y alrededor de una articulación, y debe considerarse un fracaso de toda la articulación, con afectación del cartílago, el hueso subcondral, la membrana sinovial, los ligamentos/tendones, los meniscos, los músculos y los tejidos nerviosos. La fase tardía o final, clínicamente reconocible, de una articulación con artrosis representa la confluencia de diversos factores genéticos, medioambientales y biomecánicos.

Epidemiología de la artrosis

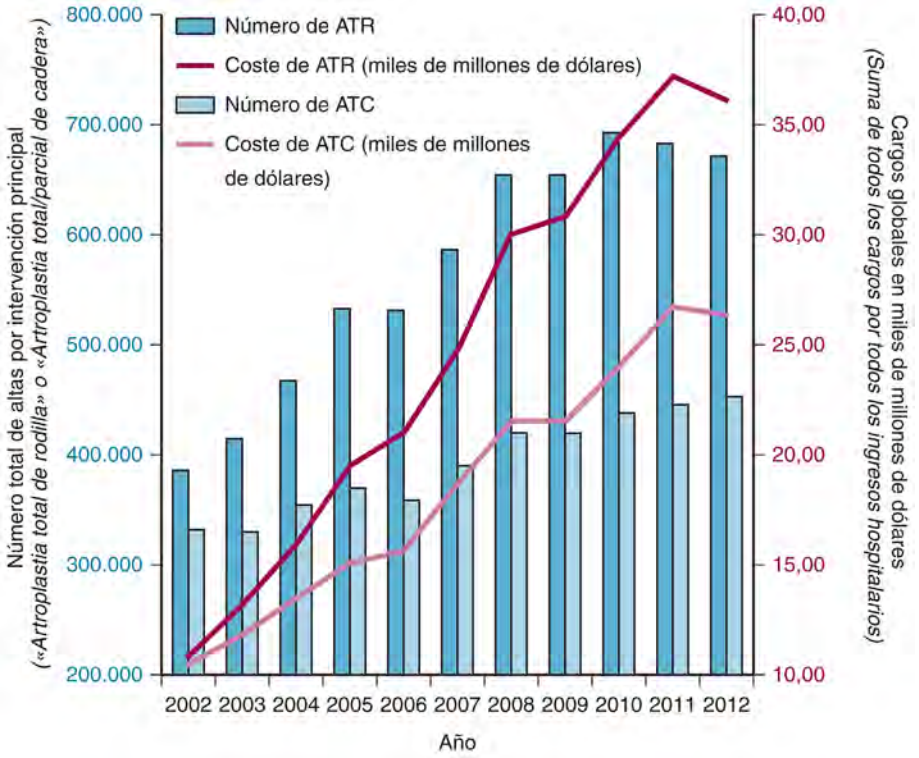
La artrosis puede definirse anatomopatológica, radiográfica o clínicamente. La tabla 105.1 contiene los criterios de clasificación de la artrosis de manos, cadera y rodilla del American College of Rheumatology (ACR)[5-7]. Para la mano solo se usan criterios clínicos, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98%. Para la cadera, la sensibilidad y la especificidad de los criterios del ACR son del 91 y del 89%, respectivamente, frente al 91 y al 86% para la rodilla. Debido a su alta especificidad, estos criterios son más útiles para distinguir la artrosis de la artropatía inflamatoria, pero son menos útiles para distinguir a las personas con artrosis incipiente de las personas sanas. Comparados con las definiciones radiográficas, los criterios del ACR tienden a subestimar la prevalencia de artrosis[8,9]. La European League Against Rheumatism (EULAR) ha propuesto también criterios diagnósticos, que para la mano incluyen manifestaciones clínicas similares, aunque también describen el deterioro funcional, la afectación de otras articulaciones y algunos subconjuntos, como la base del pulgar, y la artrosis erosiva[10]. En la rodilla, los criterios de la EULAR incorporan factores de riesgo y subconjuntos (p. ej., femororrotuliana, medial/lateral), y también incluyen la posibilidad de diagnosticar en función únicamente de factores clínicos[11].

La demostración radiográfica de artrosis requiere por lo general la presencia de un osteofito evidente o de pinzamiento del espacio articular en las radiografías simples, pero se están considerando definiciones basadas en la RM[12]. La artrosis clínica se define habitualmente mediante anomalías en la exploración física concordantes con artrosis, como cambios nodales en las manos, rotación interna limitada y dolorosa de la cadera o crepitación al movilizar la rodilla. La artrosis sintomática se define habitualmente como dolor, malestar o rigidez en una articulación con artrosis radiográfica. Las definiciones pueden variar según la articulación, la frecuencia o la intensidad de los síntomas, y el periodo de tiempo en el que se valoran los síntomas.

Prevalencia de artrosis radiográfica

Los cálculos varían debido a las diversas definiciones de artrosis y a las procedencias distintas de los participantes en los estudios. Algunos investigadores[13] han analizado algunos estudios poblacionales que han calculado la prevalencia de artrosis radiográfica en la rodilla. A pesar de las variaciones basadas en la técnica radiográfica y en la edad de los participantes, estos estudios calculan que la artrosis radiográfica de rodilla tibiofemoral está presente en el 14-37% de los adultos estadounidenses y es más frecuente en la mujer[14-16]. La artrosis de rodilla femororrotuliana también es frecuente (prevalencia del ~25%), pero se

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



• **Fig. 105.1** Tendencias en los datos de alta por artroplastia total de rodilla (ATR) y artroplastia total/parcial de cadera (ATC) en EE. UU. entre 2002 y 2012. Las *barras azules* muestran el número de altas registradas en la Healthcare Cost Utilization Project National Inpatient Sample entre 2002 y 2012 para la artroplastia de rodilla *(azul oscuro)* y cadera *(azul claro),* mientras que las *líneas rojas* muestran los cargos globales (suma de todos los cargos por todos los ingresos hospitalarios por cada intervención, o la «factura nacional») para la artroplastia de rodilla *(rojo oscuro)* y de cadera *(rojo claro)*. (Generado a partir de los datos en hcupnet.ahrq.gov el 13 de agosto de 2014.)

ha estudiado menos[17]. Los cálculos de la artrosis radiográfica de cadera varían más, entre el 1-27%, según la población estudiada[18]. Es frecuente que la artrosis de manos se identifique radiográficamente, sobre todo en personas de edad avanzada, pero es posible que no sea sintomática ni limitante de la función. Por ejemplo, en el estudio de Framingham, la prevalencia estandarizada por edades de artrosis radiográfica de la mano fue del 44% en mujeres y el 38% en hombres, pero solo el 16 y el 8% de ellos, respectivamente, tenían síntomas, y menos del 10% tenían cambios erosivos[19]. Una revisión de los hallazgos radiográficos en la artrosis del pie halló una prevalencia del 12-35% de artrosis en la primera articulación metatarsofalángica[20], y otra revisión encontró una prevalencia del 0,1-61% de artrosis radiográfica en el mediopié y en el antepié en 30 estudios observacionales de casos y controles[21]. La artrosis radiográfica del tobillo, poco frecuente y habitualmente secundaria a una lesión traumática, se identificó en el 7% de una extensa cohorte comunitaria estadounidense[22]. La prevalencia de artrosis cigoapofisaria vertebral es bastante alta también; se vio que afectaba al 60% de los hombres y al 67% de las mujeres mediante TC en el Framingham Heart Study[23], y al 58% del total mediante radiografías en el Johnston County OA Project[24]. También son frecuentes, en las radiografías, el pinzamiento del espacio discal y la osteofitosis de la columna lumbar[24].

Prevalencia de artrosis sintomática

La tabla 105.2 es un resumen de los cálculos de prevalencia de artrosis sintomática (es decir, síntomas en presencia de signos radiográficos de artrosis) en las manos, las rodillas y las caderas[1]. Basándose en estos hallazgos, algunos investigadores[13] calcularon que más de 9 millones de adultos estadounidenses presentan artrosis de rodilla sintomática y más de 13 millones tienen artrosis de manos sintomática. En un estudio[27] se usaron datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) y del estudio Framingham para evaluar las tendencias en la frecuencia de artrosis de rodilla sintomática, y encontraron un aumento notable de dolor de rodilla subjetivo a lo largo de 20 años aproximadamente, pero sin un cambio relevante en la artrosis de rodilla radiográfica, que ocasionó una prevalencia global más alta de artrosis de rodilla sintomática con el paso del tiempo. Se identificó dolor en el tobillo y artrosis sintomática en el 12 y el 3%, respectivamente, de una cohorte comunitaria[28].

Diferencias raciales en la prevalencia de artrosis

Se han producido diferencias raciales en la prevalencia de artrosis en distintas regiones corporales[29]. La artrosis de rodilla radiográfica y sintomática era más frecuente en los afroamericanos que en los blancos[14,16]. En el Johnston County OA Project había artrosis de rodilla radiográfica en el 32% de afroamericanos y en el 27% de los blancos, mientras que la artrosis de rodilla sintomática estaba presente en el 19% de los afroamericanos y en el 16% de los blancos[16]. Comparadas con las mujeres blancas, las mujeres chinas tenían una prevalencia más alta de artrosis de rodilla radiográfica, mientras que la prevalencia era igual en los hombres chinos y blancos[30]. Los afroamericanos tenían una frecuencia parecida[31] o ligeramente más alta[26] de artrosis de cadera radiográfica y sintomática que los blancos, a pesar de una prevalencia aparentemente más baja de artrosis de cadera en las poblaciones africanas[32,33]. Las personas chinas tenían frecuencias globales más bajas de artrosis de cadera que las blancas[34]. La artrosis de manos sintomática estaba presente con frecuencias similares en blancos, afroamericanos y mexicanos-americanos en NHANES III, aunque la artrosis de manos sintomática era más frecuente en los blancos[29]. Los afroamericanos

TABLA 105.1 Criterios clínicos y radiológicos de artrosis del American College of Rheumatology

Mano[5]

1. Dolor, molestias o rigidez en la mano la mayoría de los días del mes anterior
2. Prominencia de tejido duro en ≥2 de 10 articulaciones seleccionadas[a]
3. Menos de 3 articulaciones MCF tumefactas
4. Aumento de volumen de tejido duro en ≥2 articulaciones IFD
5. Deformidad de ≥2 de 10 articulaciones seleccionadas[a]

Para el diagnóstico son necesarios los criterios 1-3 y 4 o 5

Rodilla: clínicos[6]

1. Dolor en la rodilla la mayoría de los días del mes anterior
2. Crepitación con la movilidad articular activa
3. Rigidez matutina ≤30 min
4. Prominencia ósea de la rodilla en la exploración
5. Edad ≥38 años

Para el diagnóstico son necesarios los criterios 1+2+4, o 1+2+3+5, o 1+4+5

Rodilla: clínicos y radiográficos[6]

1. Dolor en la rodilla la mayoría de los días del mes anterior
2. Osteofitos en los márgenes articulares
3. Líquido sinovial característico de artrosis
4. Edad ≥40 años
5. Rigidez matutina ≤30 min
6. Crepitación con la movilidad articular activa

Para el diagnóstico son necesarios los criterios 1+2, o 1+3+5+6, o 1+4+5+6

Cadera: clínicos y radiográficos[7]

1. Dolor en la cadera la mayoría de los días del mes anterior
2. VSG ≤20 mm/h
3. Osteofitos radiográficos femorales y/o acetabulares
4. Pinzamiento radiográfico del espacio articular de la cadera

Para el diagnóstico son necesarios los criterios 1+2+3, o 1+2+4, o 1+3+4

[a]Diez articulaciones seleccionadas: 2-3 IFD, 2-3 IFP y 1 CMC bilateral.

CMC, carpometacarpiana; *IFD,* interfalángica distal; *IFP,* interfalángica proximal; *MCF,* metacarpofalángica; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Tomado de Altman R, Asch E, Bloch D, et al: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 29:1039-1049, 1986; Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 34:505-514, 1991; y Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 33:1601-1610, 1990.

tenían una probabilidad mucho más baja de fenotipos de artrosis de manos radiográfica o sintomática en un subestudio del Johnston County OA Project[35,36]. Comparadas con las blancas, las personas chinas tenían también una probabilidad más baja de artrosis de manos radiográfica o sintomática[37]. Aunque no se han publicado comparaciones de la artrosis de pie radiográfica por raza, en los participantes sin obesidad del Johnston County OA Project, los afroamericanos tenían más probabilidad de presentar *hallux valgus* y dedos en martillo[38], y la misma probabilidad que los blancos de tener síntomas en el pie[39]. Los afroamericanos tenían menos probabilidad de pinzamiento del espacio discal, osteofitos vertebrales o artrosis cigoapofisaria que los blancos[24].

Artrosis primaria y secundaria

Clásicamente, la artrosis se consideraba «primaria» en ausencia de un antecedente de lesión o de otra artropatía y «secundaria» si había un trastorno predisponente (tabla 105.3). Sin embargo, al aumentar el número de factores de riesgo locales de artrosis identificados (como choque femoroacetabular en la cadera y desalineación en la rodilla) y ampliar la gama de factores asociados descubiertos (genéticos, biomecánicos, medioambientales), la división entre artrosis primaria y secundaria se ha hecho más difusa. Muchas personas con artrosis secundaria están predispuestas probablemente a este trastorno con o sin el episodio desencadenante identificado. Es probable que otras personas con un trastorno ligado a artrosis secundaria no presenten artrosis clínica. Puede ser más útil pensar en la artrosis como una vía común a través de la cual la genética, los antecedentes de lesión y de otros daños articulares, los factores mecánicos y el entorno psicosocial actúan en la articulación, lo que conduce en algunos casos a una articulación en «fase terminal».

Características clínicas

Síntomas y signos generales

La artrosis afecta con más frecuencia a las rodillas, las manos, los pies, las caderas y la columna vertebral. Estas articulaciones pueden ser sintomáticas, o es posible que solo haya signos radiográficos de artrosis. Las personas con artrosis describen por lo general dolor en las articulaciones que empeora con actividad, con rigidez matutina breve (<30 min), y dolor y rigidez con reposo. Esta rigidez después de la inactividad, o fenómeno de «trabado», es a menudo un síntoma distintivo, aunque la rigidez matutina es menos intensa por lo general y más breve que la observada en personas con artropatías inflamatorias sistémicas. Las articulaciones afectadas en la artrosis suelen mostrar aumento de tamaño de los huesos y crepitación en la exploración, con disminución concomitante de la movilidad. Puede haber tumefacción de tejidos blandos o

TABLA 105.2 Prevalencia de artrosis sintomática

Región (edad, años)	Fuente	% CON ARTROSIS SINTOMÁTICA		
		Hombre	Mujer	Total
Manos (≥26)	Framingham[25]	3,8	9,2	6,8
Rodillas				
≥26	Framingham[16]	4,6	4,9	4,9
≥45	Framingham[16]	5,9	7,2	6,7
≥45	Johnston County[17]	13,5	18,7	16,7
≥60	NHANES III[15]	10,0	13,6	12,1
Caderas (≥45)	Johnston County[26]	8,7	9,3	9,2

NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey.

Tomado de Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 58:26-35, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 105.3 Causas de artrosis secundaria

Metabólicas

Artritis por cristales
  Depósito de pirofosfato cálcico o apatita
Acromegalia
Ocronosis
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Hiperparatiroidismo
Síndrome de Ehlers-Danlos
Enfermedad de Gaucher
Diabetes

Factores mecánicos/locales

Deslizamiento de epífisis femoral capital
Displasias epifisarias
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
Luxación congénita
Choque femoroacetabular
Displasia congénita de cadera
Dismetría de extremidades inferiores
Síndromes de hipermovilidad
Necrosis avascular/osteonecrosis

Traumáticas

Traumatismo articular (p. ej., desgarro del LCA)
Fractura intraarticular
Cirugía articular previa (p. ej., meniscectomía, LCA)
Artropatía de Charcot (artropatía neuropática)

Inflamatorias

Artritis reumatoide u otras artropatías inflamatorias
Artropatía cristalina (gota)
Antecedente de artritis séptica

LCA, ligamento cruzado anterior.

Modificado de Altman R, Asch E, Bloch D, et al: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 29:1039-1049, 1986.

derrame sinovial, aunque estos signos suelen ser mucho menos pronunciados que en la artritis inflamatoria. El dolor puede ser más o menos intenso de lo previsible en función del daño estructural[40,41]. Cada vez se dedica más atención a los efectos de la depresión, alteración del sueño y otros factores psicosociales relacionados con la experiencia del dolor en personas con artrosis[42-44]. También va en aumento la concienciación sobre la contribución de la sensibilización central (es decir, aumento de la señalización nerviosa que causa hipersensibilidad) al dolor crónico en la artrosis, que puede causar dolor lejos de la articulación afectada y pérdida de los mecanismos inhibidores del dolor. En una extensa revisión sistemática y un metaanálisis de más de 3.000 participantes se vio que casi la cuarta parte de los pacientes con artrosis de cadera o rodilla tenía dolor neuropático (23%; IC del 95% del 10 al 39%). Es necesario realizar más estudios para determinar los métodos óptimos de identificación y tratamiento de este problema[45].

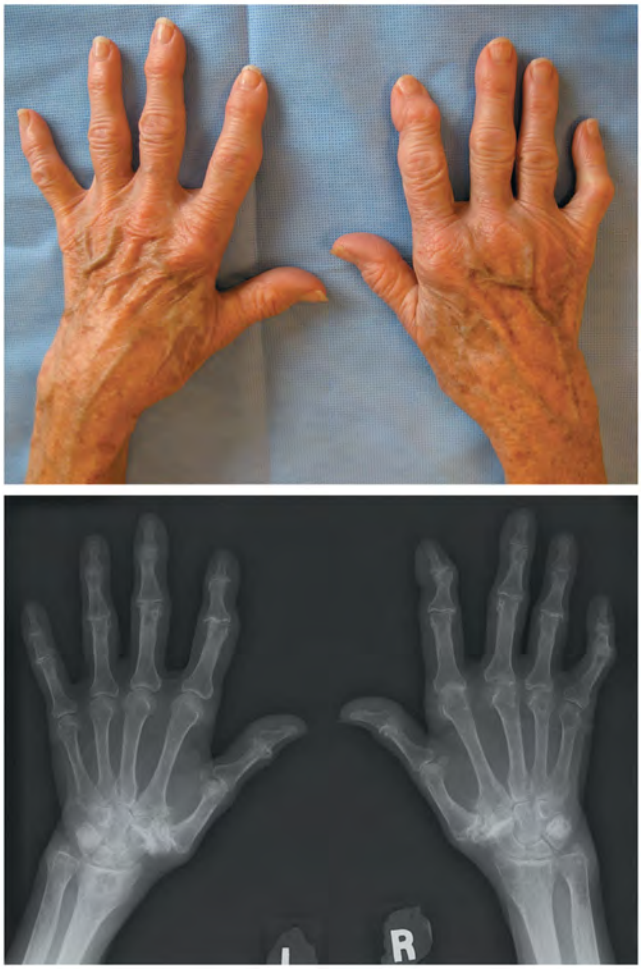
Signos y síntomas específicos de articulación: rodilla

La artrosis de rodilla se caracteriza por el inicio gradual de dolor de rodilla con fenómeno de trabado por inactividad y disminución de la movilidad. Muchas personas con artrosis experimentan dolor y dificultades para andar, cambiar de postura (de sentada a levantada) y, sobre todo, subir o bajar escaleras. Estos síntomas se asocian con frecuencia a una sensación de inestabilidad o «fallo» de la rodilla. La sensación de «bloqueo» de la rodilla puede estar relacionada con rigidez, cuerpos libres en el espacio articular o lesiones meniscales, y puede reproducirse realizando la prueba de McMurray. Las rodillas con artrosis presentan a menudo crepitación (aunque probablemente este síntoma es más indicativo de afectación femororrotuliana que femorotibial)[46] y prominencias óseas. La palpación de la parte interna y/o externa de la línea articular puede causar dolor. El derrame sinovial, cuando está presente, no suele aumentar la temperatura local y causar eritema. Si es voluminoso, puede estar asociado a aumento de volumen de la bolsa poplítea (quiste de Baker). El dolor asociado en la bolsa de la pata de ganso, o incluso en el trocánter mayor, es frecuente en personas con artrosis de rodilla y puede estar relacionado con alteración biomecánica[47]. Es importante detectar estos síntomas de tejidos blandos, porque el dolor puede mejorar mucho mediante inyección de corticoides.

La desalineación, habitualmente en varo, es frecuente en personas con artrosis avanzada, pero puede estar presente incluso en personas con artrosis bastante leve/incipiente. El impulso en varo clínicamente evidente es un factor de riesgo de progresión de la artrosis de rodilla[48]. Otros signos de artrosis avanzada son las deformidades en flexión o la inestabilidad articular. La debilidad del cuádriceps es un factor de riesgo modificable temprano de progresión de la artrosis de rodilla, sobre todo en la mujer[49,50], y en fases avanzadas de la enfermedad puede manifestarse como atrofia muscular[51]. Se han observado alteraciones de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria asociadas a artrosis de rodilla, aunque todavía no está clara la relación de estos factores con la progresión y el dolor[52,53]. La artrosis femororrotuliana puede ser más frecuente que la artrosis femorotibial[54], y puede contribuir notablemente al dolor y a la incapacidad en la rodilla, pero a menudo pasa desapercibida[55]. La artrosis de la articulación femororrotuliana se caracteriza por crepitación y dolor al subir o bajar escaleras y, por lo general, se localiza en la región anterior. Puede estar asociada o no a artrosis femorotibial[54]. No está clara la relación entre artrosis femororrotuliana y trastornos dolorosos femororrotulianos en personas jóvenes[56].

Síntomas y signos específicos de articulación: cadera

La artrosis de cadera puede provocar dolor inguinal, que es bastante específico[57], pero puede ser menos preciso, como dolor en el muslo, la nalga, la región lumbar o incluso en la rodilla del mismo lado. Por esta razón es importante descartar otras causas de dolor en la «cadera», como dolor de espalda (p. ej., hernia discal lumbar, estenosis vertebral, artrosis de las articulaciones cigoapofisarias y dolor sacroiliaco); bursitis trocantérea; alteración de la marcha por un trastorno de rodilla; meralgia parestésica (es decir, compresión del nervio cutáneo femoral externo); claudicación del muslo por causas vasculares, o incluso causas intrapélvicas. También es importante tener en cuenta otras causas de dolor inguinal o en la cadera, como una fractura oculta del cuello femoral o una necrosis avascular. Las personas con artrosis de cadera tienen limitaciones para andar, agacharse y hacer las transferencias, así como para subir escaleras. La rotación interna de la cadera afectada disminuye con frecuencia y puede ser muy dolorosa, incluso en las fases iniciales; a menudo es evidente para el paciente por la dificultad para ponerse los calcetines, atarse los cordones de los zapatos o cortarse las uñas de los pies. La deformidad visible, la contractura en flexión de la cadera o una disminución considerable de la movilidad son indicadores de enfermedad más avanzada, que puede asociarse también a acortamiento de la extremidad afectada como consecuencia del ascenso de la cabeza femoral. En personas jóvenes con dolor inguinal que empeora al sentarse, y dolor y disminución de la rotación interna y la aducción de la cadera en posición flexionada, hay que sospechar un síndrome de choque femoroacetabular[58].



● **Fig. 105.2** Manos de una mujer de 79 años con las características clínicas *(arriba)* y radiográficas *(abajo)* de artrosis. Esta paciente tiene nódulos de Heberden y de Bouchard en varios dedos. Las radiografías muestran osteofitos, pinzamiento del espacio articular y quistes característicos de artrosis, así como deformidades en «ala de gaviota» en la tercera articulación interfalángica proximal de ambas manos, lo que sugiere artrosis erosiva.

Síntomas y signos específicos de articulación: mano

Las manos proporcionan con frecuencia la primera pista para diagnosticar la artrosis. Como se ha explicado antes, puede haber prominencias óseas evidentes en las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (nódulos de Heberden) y en las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) (nódulos de Bouchard) (fig. 105.2). Estos nódulos pueden presentar inflamación aguda con aumento de temperatura y dolor a la palpación o pueden ser prominencias duras indoloras, que a menudo son más pronunciadas en la mano dominante. Algunos pacientes, con más frecuencia las mujeres de edad avanzada, tienen una artrosis erosiva caracterizada por episodios de dolor, inflamación y tumefacción. No se sabe con certeza si este tipo de artrosis es una forma de artrosis o una enfermedad diferente[59]. La artrosis de la primera articulación carpometacarpiana (CMC) es especialmente problemática y puede causar bastante dolor, limitaciones funcionales de la mano y disminución de la fuerza de prensión[60]. En la exploración puede apreciarse cuadratura CMC, una deformidad de la articulación como consecuencia de la formación de osteofito y de pinzamiento del espacio articular. Es frecuente la afectación bilateral de varias articulaciones, en grupos (varias IFP) y en distintos grupos (IFD e IFP). Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) están afectadas con más frecuencia de lo que se creía hasta ahora[61], pero una afectación prominente de estas articulaciones debe hacer sospechar artropatías inflamatorias/cristalinas o causas secundarias de artrosis, como la hemocromatosis[62]. Hay que tener en cuenta algunos trastornos de tejidos blandos, como la tenosinovitis de De Quervain, porque se asocian a artrosis de manos, pueden imitar o empeorar los síntomas y responden al tratamiento conservador.

Síntomas y signos específicos de articulación: columna vertebral

La artrosis cigoapofisaria es prevalente en adultos de edad avanzada. En un estudio se observó artrosis cigoapofisaria cervical y artrosis cigoapofisaria lumbar en el 57 y en el 89%, respectivamente, de los adultos mayores de 65 años que viven en su domicilio[63]. La asociación entre artrosis cigoapofisaria y dolor de espalda es controvertida, aunque un estudio con TC para evaluar la artrosis cigoapofisaria lumbar identificó asociaciones entre artrosis cigoapofisaria avanzada y dolor de espalda, con un cociente de probabilidades mayor de 2; las personas con afectación de varias articulaciones cigoapofisarias tenían también más probabilidades de tener dolor de espalda[64]. La artrosis cigoapofisaria se asocia a artrosis en otras regiones, como las rodillas y las manos[24].

La osteofitosis de la columna vertebral es casi universal en personas de edad avanzada, pero suele ser asintomática[65]. La degeneración discal lumbar (DDL), caracterizada por pinzamiento del espacio discal, esclerosis de los platillos vertebrales y hernia discal, se asocia con frecuencia a osteofitosis radiográfica[66], aunque se mantiene la controversia sobre la relación entre DDL y artrosis en otras regiones[24,67].

Sintomáticamente, estos hallazgos pueden estar asociados a radiculopatía, un proceso patológico de las raíces nerviosas observado con más frecuencia en pacientes de edad avanzada como consecuencia de la hipertrofia de las articulaciones cigoapofisarias o uncovertebrales, protrusión discal, osteofitosis del cuerpo vertebral o una combinación de estos cambios[68,69]. La radiculopatía cervical afecta con más frecuencia a la séptima raíz nerviosa cervical y está causada por cambios degenerativos en C6-C7[68]. Los pacientes pueden presentar dolor/hormigueo en los hombros, la región del tríceps, el antebrazo y la cara dorsal del tercer dedo, y puede haber debilidad del tríceps o abolición del reflejo[68]. La radiculopatía lumbosacra, causada con frecuencia por degeneración discal (sobre todo en la columna lumbar baja), produce dolor de espalda irradiado que habitualmente empeora al inclinarse hacia delante, sentarse o hacer esfuerzo para defecar, y mejora al tumbarse[69]. La presentación clínica específica varía según el nivel, y los niveles bajos están afectados con más frecuencia. La radiculopatía L4 puede causar cambios sensitivos en la cara interna de la pierna, debilidad para la extensión de la rodilla y la aducción de la cadera, y puede disminuir el reflejo rotuliano[69]. La radiculopatía L5 puede causar un pie caído y síntomas sensitivos en la región anteroexterna de la pierna y dorsal del pie, mientras que la radiculopatía S1 se caracteriza por debilidad para la flexión plantar, la flexión de la rodilla y la extensión de la cadera con disminución del reflejo aquíleo[69]. El síndrome de la cola de caballo, una urgencia médica, está causado por una compresión de las raíces nerviosas lumbares bajas y sacras por una hernia discal central, habitualmente en L4-L5. Este síndrome provoca disfunción urinaria y fecal, anestesia en silla de montar y debilidad en las extremidades inferiores[69].

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) se caracteriza por osteofitosis exuberante y calcificación de los ligamentos y las entesis vertebrales, que provoca una imagen de cera de vela derretida[70]. Las personas con HEID pueden estar asintomáticas y pueden identificarse solo por la imagen radiográfica, o pueden tener un cuadro clínico parecido al de las personas con artrosis o DDL. Los osteofitos anteriores voluminosos en la columna cervical, que son más frecuentes en la HEID, pero pueden estar presentes en la DDL, pueden producir disfagia por compresión del esófago[71].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síntomas y signos específicos de articulación: hombro

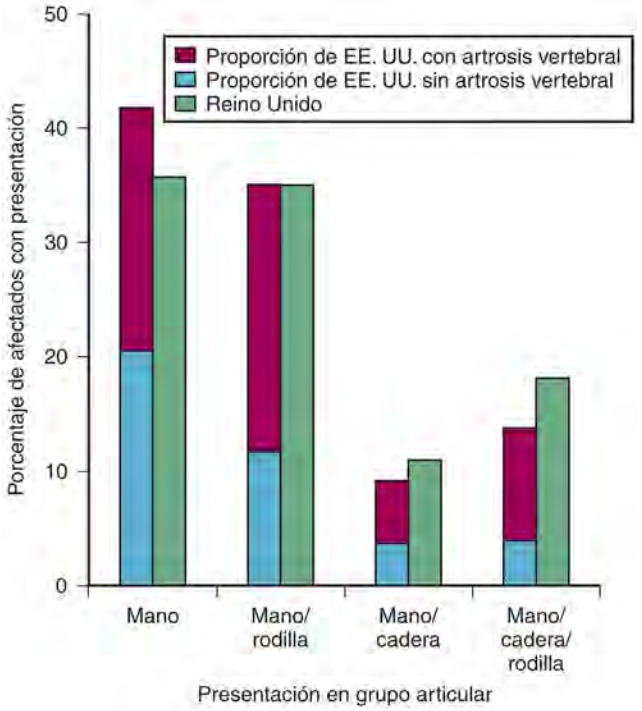
A las personas con artrosis les suele doler el hombro, pero los síntomas se deben con más frecuencia a osteofitosis y pinzamiento de las articulaciones acromioclavicular y/o esternoclavicular que de la propia articulación glenohumeral. Hay que evaluar otros trastornos frecuentes en personas de edad avanzada, como bursitis subacromial, lesión del manguito de los rotadores y capsulitis adhesiva. En concreto, la lesión del manguito de los rotadores puede predisponer a artrosis glenohumeral. La artrosis de columna cervical puede causar dolor en la región del hombro y, por esta razón, la evaluación del hombro debe incluir una valoración de la columna cervical. El síndrome del hombro de Milwaukee[72] es una artropatía destructiva infrecuente de la articulación glenohumeral asociada a derrame voluminoso, bilateral en el 60% de los pacientes y con afectación de la rodilla en el 50% de los pacientes[73]. Radiológicamente pueden verse calcificaciones y rotura del manguito de los rotadores, y el análisis del líquido sinovial demuestra con frecuencia una cifra elevada de eritrocitos y cristales de calcio básico (en especial si se emplea tinción rojo de alizarina)[73].

Síntomas y signos específicos de articulación: otras articulaciones

La artrosis del pie tiene una presencia escasa en la bibliografía científica hasta ahora. Las articulaciones del pie afectadas con más frecuencia por artrosis son la articulación astragalocalcánea, la articulación astragalonavicular, la articulación calcaneocuboidea, la articulación metatarsocuneiforme y la primera articulación metatarsofalángica (MTF); estas articulaciones pueden estar afectadas también por artrosis erosiva[74]. La artrosis de la primera articulación MTF se caracteriza por dolor y deformidad en *hallux valgus* (juanete) y tiene características radiográficas (p. ej., pinzamiento del espacio articular y osteofitosis) parecidas a las de la artrosis en otras articulaciones. La disminución de la función de la primera articulación MTF como consecuencia de anquilosis *(hallux rigidus)* puede alterar la marcha. La artrosis del tobillo es probablemente más frecuente de lo que se pensaba antes[22] y puede estar causada por alteraciones biomecánicas relacionadas con artrosis en otras articulaciones, además de las causas postraumáticas y relacionadas con una lesión. La artrosis del codo es poco frecuente y puede estar causada por traumatismo, daño por vibración u otros trastornos, como la pseudogota. La artrosis de la articulación temporomandibular tiene una presencia escasa en la bibliografía musculoesquelética y reumatológica, pero se ha investigado a fondo en la bibliografía dental; produce dolor, chasquidos, bloqueos, disminución de la movilidad y crepitación articular, síntomas muy parecidos a los de otras articulaciones artrósicas[75].

Artrosis poliarticular

Aunque se ha utilizado el término *artrosis generalizada* para describir la afectación poliarticular en la artrosis, no existe una definición universal de la artrosis poliarticular (fig. 105.3)[76]. En 1952, Kellgren y Moore realizaron la primera descripción clínica de la artrosis poliarticular, con nódulos de Heberden y afectación principal de las articulaciones CMC, con la columna vertebral, las caderas y los pies afectados con frecuencia decreciente[77]. Estudios posteriores han definido la artrosis generalizada por afectación de más de tres o más de cinco articulaciones afectadas[78], número de articulaciones afectadas[79], afectación de varias articulaciones de la mano[80], artrosis nodular de la mano con afectación de otra articulación[61] o suma de puntuaciones de artrosis en varias articulaciones[81]. No está claro qué articulaciones hay que incluir en estas definiciones, y, sobre todo, si la degeneración discal lumbar y la artrosis de cadera forman parte de la misma enfermedad, como otras articulaciones. Clínicamente, es importante tener en cuenta la probabilidad de que un paciente con artrosis en una articulación tenga afectadas otras articulaciones y valorar el impacto de la carga global de artrosis de la persona en su estado funcional en vez de centrarse en una sola articulación.



● **Fig. 105.3** Frecuencia de afectación articular múltiple con artrosis radiográfica en el Genetics of Generalized Osteoarthritis Study. Se muestran las frecuencias de artrosis radiográfica en distintas regiones y en combinación en EE. UU. en *azul*. En Reino Unido se muestran en *verde* para los 1.963 participantes que cumplían criterios específicos de artrosis radiográfica de mano. Los grupos representados son mutuamente excluyentes. La frecuencia de artrosis vertebral (evaluada solo en EE. UU.) en combinación con estos fenotipos se indica con *barras rojas*. (Modificado de Kraus VB, Jordan JM, Doherty M, et al: The Genetics of Generalized Osteoarthritis [GOGO] study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage* 15:120-127, 2007.)

Artrosis nodular y genética

La artrosis nodular, descrita por Heberden en el siglo XIX, es un fenotipo clínicamente evidente que afecta al 58% de los adultos estadounidenses mayores de 60 en NHANES III[82]. Los patrones de herencia de la artrosis nodular se han estudiado con bastante detalle, empezando por Stecher en la década de 1940[83]. Utilizando árboles genealógicos y modos de herencia mendeliana, determinó que los nódulos de Heberden idiopáticos «dependen de un solo gen autosómico influido para ser dominante en la mujer y recesivo en el hombre»[83]. Este método de herencia fue apoyado por un estudio independiente seis décadas después[84]. También se observó una predisposición genética a presentar nódulos de Heberden en un estudio en gemelos en el que la correlación intraclase en gemelos monocigóticos era mucho mayor que en gemelos dicigóticos (0,49 y 0,24, respectivamente; $P = 0{,}02$)[85]. Un análisis de microsatélites identificó una asociación entre artrosis nodular y cromosoma 2q[86]. Hay indicios de anticipación genética en la artrosis nodular, con inicio de los síntomas nodulares y artrosis de articulaciones grandes a edades más tempranas en los descendientes que en los progenitores (durante la quinta década en los descendientes y la séptima década en los progenitores)[87]. En 2006, un estudio de ligamiento de genoma completo identificó varios locus asociados específicamente a artrosis nodular[88]. En otro estudio se encontraron

diferencias en las asociaciones de factores de riesgo en personas con artrosis nodular tratadas mediante artroplastia total (como marcador de artrosis avanzada de una articulación grande), en comparación con personas con artrosis no nodular[89]. Estos investigadores hallaron que la asociación entre edad y artroplastia era bastante más firme en la artrosis nodular que en la artrosis no nodular; había una asociación positiva entre sexo femenino y artroplastia solo en las personas con artrosis nodular; el índice de masa corporal estaba más claramente asociado en las personas con artrosis no nodular que en las personas con artrosis nodular, y las personas con fenotipo nodular tenían una prevalencia más alta de artrosis en más de una articulación[89]. Por tanto, la artrosis nodular es un fenotipo útil y clínicamente evidente, asociado a afectación de varias articulaciones por la artrosis y probablemente con factores de riesgo genéticos específicos.

Pruebas diagnósticas

La artrosis se diagnostica clínicamente, y pocas veces son necesarias las pruebas analíticas. Asimismo, si el diagnóstico está claro por la anamnesis y los hallazgos clínicos, a menudo no es necesario realizar radiografías. El objetivo principal de las pruebas diagnósticas adicionales en la artrosis es descartar trastornos subyacentes que pueden curarse. Dependiendo del cuadro clínico del paciente, el diagnóstico puede ser sencillo, o el diagnóstico diferencial puede incluir artropatías inflamatorias, como la artritis reumatoide, artropatías cristalinas (en especial enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico), espondiloartropatías o diversas enfermedades inflamatorias. Sobre todo en la artrosis erosiva/inflamatoria, puede haber una coincidencia clínica y radiográfica considerable con la artritis psoriásica, que hace necesaria una evaluación adicional. Si la presentación es una monoartritis, debe realizarse una evaluación de causas infecciosas. Por último, los traumatismos y otros trastornos (p. ej., lesión tendinosa o ligamentosa y roturas meniscales) pueden ser previos, parte de o subsiguientes a la aparición de artrosis en una articulación concreta.

Pruebas analíticas

Pocas veces está indicado determinar el factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares o realizar otras pruebas serológicas en el contexto de una sospecha clínica de artrosis; estas pruebas analíticas deben reservarse para los pacientes con hallazgos que sugieren artropatía inflamatoria. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico de la artrosis debe realizarse un hemograma completo, y un panel bioquímico con determinaciones bioquímicas de glucosa, creatinina y pruebas funcionales hepáticas, sobre todo en personas de edad avanzada con enfermedades concomitantes, debido al aumento del riesgo de reacciones adversas en este grupo de pacientes (v. cap. 106). En presencia de una afectación prominente de las articulaciones MCF, puede estar justificada una evaluación de hipotiroidismo y hemocromatosis.

Líquido sinovial

En las personas con artrosis, el líquido sinovial suele ser normal o levemente inflamatorio, de incoloro a ligeramente amarillento. Por lo general, la cifra de leucocitos es menor o igual a 2.000 células/mm^3 (<2 células por 10 campos de gran aumento)[90]. El líquido se obtiene durante una artrocentesis de una articulación sintomática, aunque también puede realizarse una artrocentesis diagnóstica en presencia de derrame. Puede identificarse una enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico concomitante, pero en las preparaciones ordinarias no se ven otros cristales de calcio ni de hidroxiapatita.

Biomarcadores moleculares

La determinación cuantitativa de los productos del metabolismo del cartílago y del hueso ha identificado probables biomarcadores de la fisiopatología de la artrosis. Estos biomarcadores reflejan procesos como el recambio del cartílago, la reabsorción/remodelación ósea, y la inflamación sinovial y de otros tejidos[91]. Estos biomarcadores, obtenidos en el suero, la orina o el líquido sinovial, pueden llegar a ser útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento del efecto del tratamiento, aunque en la actualidad se usan principalmente en estudios de investigación. Se puede obtener más información en una revisión reciente[91], un resumen de 2014 de los 12 biomarcadores con los indicios más firmes de asociación a artrosis hasta la fecha[92], y el capítulo 104 de este libro.

Pruebas de imagen: radiografía simple y consideraciones generales

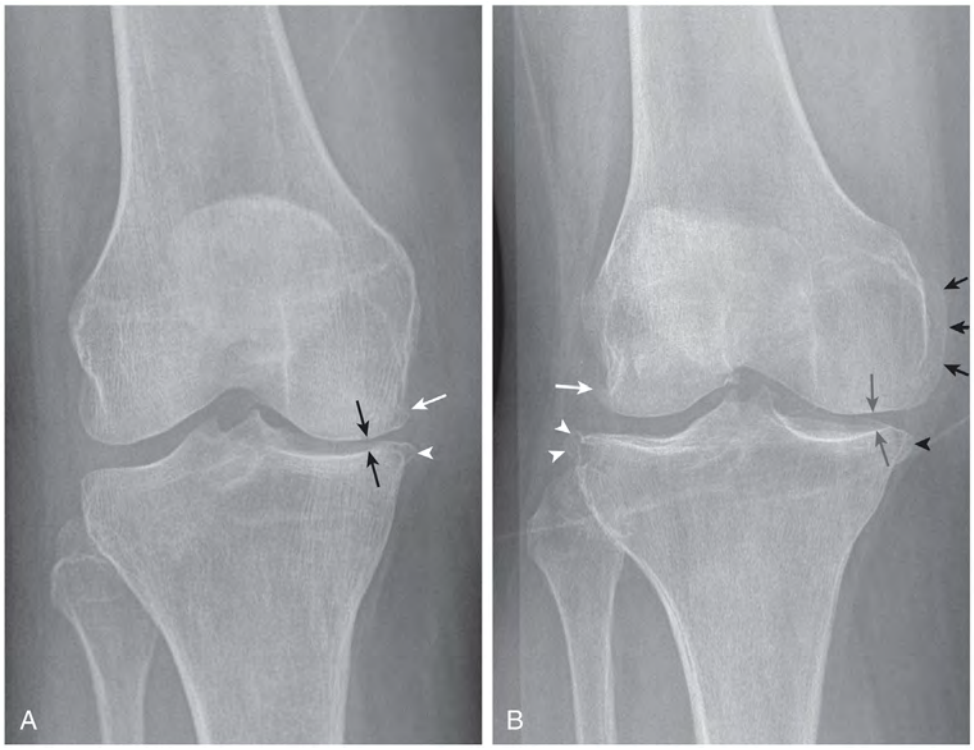
La radiografía simple está ampliamente disponible en el ámbito clínico y es relativamente barata, lo que hace que sea útil para confirmar el diagnóstico de artrosis y descartar otros trastornos, sobre todo cuando hay dudas diagnósticas, cuando la articulación afectada es atípica o cuando los indicios hacen sospechar otros diagnósticos, como artritis inflamatoria, fracturas, enfermedad de Paget, osteonecrosis, infección o cáncer. Las radiografías de las articulaciones afectadas por artrosis suelen mostrar osteofitos, pinzamiento del espacio articular, esclerosis y quistes en el hueso subcondral, que se describen cualitativamente en radiografías clínicas.

En los estudios de investigación se emplean valoraciones semicuantitativas y cuantitativas. El sistema de gradación semicuantitativo de Kellgren-Lawrence (KL) sigue siendo el más utilizado en investigación[93]. Los grados KL van de 0 (sin osteofitos ni pinzamiento del espacio articular) a 4 (pinzamiento pronunciado del espacio articular con esclerosis subcondral); el grado 2 se considera por lo general diagnóstico de artrosis. El sistema KL tiene varias limitaciones, como las definiciones variables en la bibliografía[94] y la categorización de todos los pinzamientos «evidentes» del espacio articular como grado 3 de KL, lo que disminuye la sensibilidad a los cambios, aunque se han propuesto modificaciones para evitar este inconveniente[95]. Además, la identificación de pinzamiento del espacio articular en las radiografías no es un hallazgo específico indicativo de pérdida de cartílago articular, porque puede reflejar un trastorno meniscal. Otros sistemas de gradación semicuantitativos, como el Osteoarthritis Research Society International (OARSI)[96], valoran por separado los osteofitos y el pinzamiento del espacio articular y asignan grados para estas características específicas de artrosis de manera individual para distintos compartimentos articulares (fig. 105.4). La elección del sistema de gradación depende del objetivo del estudio y de la articulación de interés. Por otra parte, la anchura cuantitativa del espacio articular es una medida directa del espacio entre el fémur y la tibia que se hace manualmente o con un método semiautomático o completamente automatizado. La anchura cuantitativa del espacio articular se valora habitualmente como la anchura mínima del espacio articular, pero también se ha evaluado en puntos fijos; este último método es parecido a la RM para detectar la progresión de la artrosis[97].

Pruebas de imagen: radiografía simple de articulaciones específicas

Las pruebas de imagen de las rodillas deben ser bilaterales con el paciente en carga, y con fines clínicos, en proyección anteroposterior por lo general. Las proyecciones posteroanteriores en flexión se usan con frecuencia para investigación, y en algunas circunstancias se necesitan proyecciones laterales[98]. Las proyecciones axiales tangenciales son necesarias para una evaluación completa de la articulación femororrotuliana. La alineación, aunque se determina mejor en proyecciones de toda la extremidad, puede evaluarse en las radiografías ordinarias de rodilla[99]. Debe realizarse una proyección anteroposterior de pelvis para evaluar la artrosis de cadera en decúbito supino o en carga. Otras proyecciones, como en posición de rana, lateral o de Dunn, pueden estar indicadas para trastornos específicos de la cadera o para evaluar el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 105.4** Ejemplos de evaluación radiográfica semicuantitativa con los sistemas de gradación de Kellgren-Lawrence y de la Osteoarthritis Research Society International (OARSI). (A) Grado 3 de Kellgren-Lawrence. No se ven osteofitos femorales ni tibiales externos (grado 0 de OARSI). Se muestra un osteofito femoral interno: grado 1 de OARSI *(flecha blanca);* un osteofito tibial interno: grado 2 de OARSI *(punta de flecha blanca);* anchura del espacio articular femorotibial externo: grado 0 de OARSI, y pinzamiento del espacio articular femorotibial interno: grado 2 de OARSI *(flechas negras).* (B) Grado 2 de Kellgren-Lawrence. Se muestra un osteofito femoral externo: grado 2 de OARSI *(flecha blanca);* un osteofito tibial externo: grado 2 de OARSI *(puntas de flecha blancas);* un osteofito femoral interno: grado 3 de OARSI *(flechas negras cortas);* un osteofito tibial interno: grado 2 de OARSI *(punta de flecha negra);* una anchura normal del espacio articular femorotibial externo: grado 0 de OARSI, y anchura del espacio articular femorotibial interno: grado 1 de OARSI *(flechas negras largas)*. (Tomado de Guermazi A, Hunter DJ, Roemer FW: Plain radiography and magnetic resonance imaging diagnostics in osteoarthritis: validated staging and scoring. *J Bone Joint Surg Am* 91[Suppl 1]:54-62, 2009.)

choque femoroacetabular o las anomalías congénitas. Se ha descrito un subtipo atrófico de artrosis de cadera, caracterizado por pinzamiento del espacio articular con osteofitosis nula o mínima[100], y se han propuesto y utilizado en investigación definiciones radiográficas alternativas para artrosis de cadera (distintas de la gradación KL) para evaluar este trastorno[101]. Para la artrosis de manos, una proyección anteroposterior de ambas manos, incluyendo las muñecas, revela los signos característicos de artrosis. Si existe un componente erosivo de artrosis de manos, las radiografías pueden mostrar erosiones centrales y deformidades en «ala de gaviota» en las articulaciones interfalángicas (v. fig. 105.2). Los cambios destructivos notables en las articulaciones IFD pueden indicar otro trastorno inflamatorio, como artritis psoriásica o, con poca frecuencia, reticulohistiocitosis multifocal. La afectación prominente de las articulaciones MCF puede indicar un proceso metabólico, como hemocromatosis o enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico. La radiografía simple de la columna cervical y/o lumbar puede mostrar artrosis cigoapofisaria, pinzamiento del espacio discal y osteofitosis.

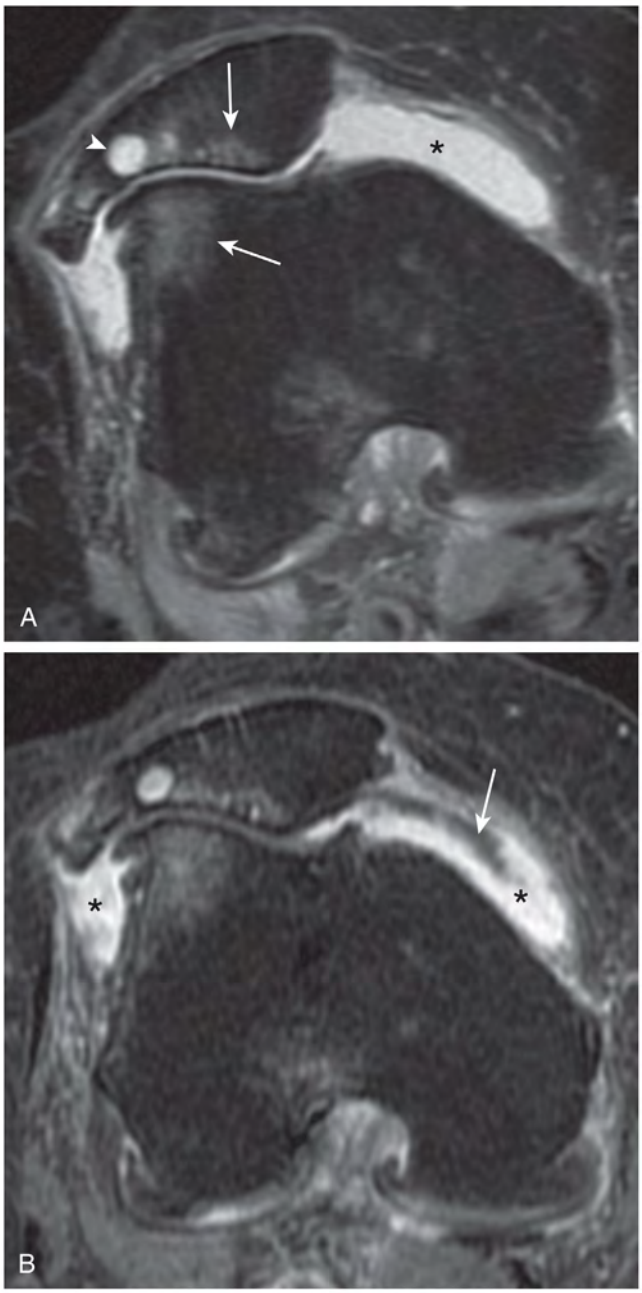
Pruebas de imagen: modalidades avanzadas

En los estudios de investigación de la artrosis se han empleado diversas modalidades avanzadas de imagen, como RM, ecografía, TC y tomografía por emisión de positrones (PET, *positron-emission tomography*), aunque con excepción de la ecografía, estas pruebas especializadas y caras no están indicadas en la práctica clínica habitual. En las secciones siguientes se hace un resumen de estas modalidades en la artrosis.

Resonancia magnética

La RM es la modalidad de imagen avanzada más utilizada en la artrosis. A diferencia de la radiografía, permite ver todos los tejidos articulares, como cartílago, meniscos, ligamentos/tendones, membrana sinovial, derrames y médula ósea simultáneamente, aunque la artroscopia sigue siendo el patrón de referencia para evaluar el tejido articular[95]. Se ha propuesto una definición de la artrosis femorotibial basada en la RM que requiere la presencia de osteofitos evidentes y pérdida de cartílago de grosor completo, o uno de estos más una de las características siguientes: lesión o quiste en la médula ósea subcondral, lesión meniscal (subluxación, maceración o rotura horizontal), pérdida de cartílago de espesor parcial o arrancamiento óseo[12]. Se ha tendido a utilizar la RM como criterio de valoración en los ensayos clínicos, en lugar de la pérdida del espacio articular en las radiografías, debido a su mayor sensibilidad[102].

La puntuación semicuantitativa, que puede realizarse con técnicas de adquisición convencionales, se usa con frecuencia para evaluar el número de características de artrosis simultáneamente, como el cartílago articular, los meniscos, los ligamentos, la médula ósea, la sinovitis y el derrame articular (fig. 105.5)[103]. Existen varios sistemas de puntuación. La Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS), el sistema semicuantitativo más antiguo y ampliamente utilizado de puntuación en la RM de la artrosis, utiliza un método subregional para puntuar características como cartílago, lesión en la médula ósea (LMO), quistes subcondrales, abrasión ósea, derrame, sinovitis, osteofitos, roturas meniscales y ligamentos colaterales y cru-



● **Fig. 105.5** Visualización de la sinovitis mediante RM con y sin contraste. (A) Esta imagen axial en densidad protónica con saturación de grasa muestra hiperintensidad notable en el interior de la cavidad articular, que sugiere derrame sinovial voluminoso *(asterisco).* Además, se ve un quiste subcondral grande en la carilla externa de la rótula *(punta de flecha)* y edema difuso de médula ósea en la región externa de la rótula y de la tróclea *(flechas)*. (B) Imagen axial en T1 con saturación de grasa tras la administración de contraste en la que se observa con claridad engrosamiento sinovial en forma de realce por contraste *(asteriscos).* La *flecha* apunta al derrame verdadero, que es poco voluminoso y se ve como una hipointensidad lineal dentro de la cavidad articular. (Tomado de Roemer FW, Eckstein F, Hayashi D, et al: The role of imaging in osteoarthritis. *Best Pract Clin Rheumatol* 28:31-60, 2014.)

zados[103]. El Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) es parecido, pero evalúa más lesiones individuales y comprende valoraciones del tamaño. La Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS) varía ligeramente en la definición de subregión y puntúa individualmente las LMO. La MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS), publicada más recientemente[104] como solución a algunos de los inconvenientes de los demás sistemas, afina la puntuación de las LMO y de los trastornos meniscales[103]. También hay puntuaciones semicuantitativas centradas solo en una característica, como el cartílago o la sinovitis.

En conjunto, los métodos semicuantitativos para la artrosis de rodilla son bastante sensibles a los cambios y son fiables. En la rodilla, las LMO, el derrame articular y la sinovitis evaluados semicuantitativamente se asocian a dolor, y la presencia de dolor en la rodilla se asocia a incremento de la puntuación LMO con el tiempo[103]. La progresión de la pérdida de cartílago se asocia a daño/malposición meniscal, daño prevalente del cartílago, LMO y derrame evaluados semicuantitativamente[103]. Un estudio de 2014 con MOAKS y datos de la Osteoarthritis Initiative halló que la mayoría de las 849 personas sin signos radiográficos de artrosis de rodilla en el inicio (grado KL bilateral = 0; un tercio de ellas con síntomas frecuentes en la rodilla al inicio) tenían dañado el cartílago (76%) y lesiones en la médula ósea (61%) identificadas mediante RM, y que estas lesiones estaban asociadas a síntomas de rodilla prevalentes o nuevos[105]. La puntuación de la RM semicuantitativa se ha empleado también en la cadera, la mano, el hombro y la columna vertebral, pero mucho menos que en la artrosis de rodilla[103].

La evaluación cuantitativa de la RM implica cuantificación de características tisulares específicas, como grosor y volumen de cartílago o tamaño y volumen de LMO. Estas técnicas son laboriosas y lentas, pero tienen más sensibilidad a los cambios que las semicuantitativas[103]. La evaluación cuantitativa del grosor de cartílago y de las zonas expuestas de hueso subcondral puede pronosticar algunos criterios de valoración clínicos, como la artroplastia[95].

Las técnicas de imagen composicional, que permiten ver la anatomía y también las propiedades bioquímicas, se han utilizado en la fase incipiente de la enfermedad antes de la presencia de alteraciones estructurales evidentes[106]. Estas técnicas son la RM con realce diferido del cartílago con gadolinio y T1ρ, que permiten ver cambios en la concentración de glucosaminoglucanos, y el mapeo T2, que refleja la variación en la orientación del colágeno y en el estado de hidratación del cartílago[95]. Hacen falta más estudios de estos métodos en pacientes humanos para aprovechar por completo su potencial como criterios de valoración[106].

Ecografía

La ecografía es una prueba de imagen inmediata que puede usar directamente cualquier especialista con formación (p. ej., reumatólogo, radiólogo y traumatólogo) para evaluar las artropatías en los pacientes. Es relativamente barata, segura (no utiliza radiación ni medios de contraste), breve, cómoda (puede realizarse en la consulta) y no invasiva, todo lo cual la hace atractiva para la evaluación de la artrosis. Tiene varias ventajas respecto a la radiografía simple, como la ausencia de radiación, posibilidad de realizar numerosas proyecciones de una articulación concreta y posibilidad de evaluar los tejidos blandos y la inflamación. Una de las limitaciones es la imposibilidad de los ultrasonidos para atravesar la cortical ósea, que impide la evaluación de las LMO o zonas profundas de las articulaciones. Un estudio de 311 personas de 61 a 63 años de edad participantes en la cohorte de nacimientos Newcastle Thousand Families halló una prevalencia alta de osteofitosis ecográfica en las articulaciones IFD (70%), IFP del índice (23%), MCF del índice (10%) y CMC en la base del pulgar (41%), así como en rodillas (30%) y caderas (41%), con presencia de derrame en la rodilla en el 20-24%[107].

Para la artrosis de rodilla, la ecografía es más sensible que la exploración clínica y es comparable a la RM en la detección de sinovitis, que se correlaciona con dolor[108]. La fiabilidad interobservador de diversos signos de artrosis de rodilla (p. ej., extrusión meniscal, bursitis infrarrotuliana, derrame, quiste poplíteo y grosor del cartílago) es de moderada a buena (κ = 0,5 a 0,8), aunque la coincidencia en la hipertrofia sinovial fue escasa[109]. La medición ecográfica del cartílago

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articular fue precisa y reproducible comparada con las mediciones anatómicas directas[110]. También pueden ser beneficiosas las inyecciones intraarticulares guiadas por ecografía; una revisión sistemática de 23 publicaciones halló que las inyecciones rotuliana superointerna, mediorrotuliana interna, rotuliana superoexterna y suprarrotuliana externa eran más precisas mediante guiado por imagen que sin este[111]. El guiado ecográfico permite además la aspiración/inyección directa de quistes poplíteos para alivio sintomático.

En la mano, la ecografía es más sensible que la radiografía para detectar erosiones, osteofitos y pinzamiento del espacio articular, aunque los cálculos del grosor del cartílago mediante ecografía se correlacionan con las determinaciones radiográficas[112]. En general, existen bastantes coincidencias entre la ecografía y la RM en las características estructurales y en la inflamación[112].

Tomografía computarizada

La TC es la prueba de imagen más apropiada para evaluar el hueso cortical y las calcificaciones en los tejidos blandos. También es la prueba de imagen utilizada para evaluar la artrosis cigoapofisaria vertebral[113]. La artrografía por TC es la prueba de imagen más precisa para evaluar el daño en la superficie del cartílago articular debido al alto contraste entre el cartílago, un medio de contraste y el hueso, pero el coste, la invasividad y la exposición a la radiación limitan su uso[113].

Medicina nuclear

Las gammagrafías óseas (con tecnecio 99m-difosfonato de hidroximetano) proporcionan una imagen corporal total, y permiten localizar la zona de inflamación en pacientes con sintomatología compleja. Las gammagrafías óseas se han utilizado para medir la carga de artrosis corporal total para la evaluación de biomarcadores sistémicos[114]. La PET, con más frecuencia con ^{18}F-desoxiglucosa, puede detectar sinovitis, LMO y otras causas de aumento de la actividad metabólica en articulaciones artrósicas y envejecidas, y estos hallazgos se han asociado a dolor[115,116]. Las limitaciones son el coste, la disponibilidad escasa, una resolución anatómica deficiente, el uso de radiación ionizante y la invasividad (debido a la inyección del radiofármaco); están desarrollándose aparatos para regiones pequeñas que pueden mejorar la viabilidad para la imagen musculoesquelética[95].

TABLA 105.4 Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Subescala de dolor

¿Cuánto dolor tiene…
- Al andar sobre una superficie plana?
- Al subir o bajar escaleras?
- Por la noche en la cama?
- Sentado o tumbado?
- De pie?

Subescala de rigidez

¿Qué grado de rigidez tiene…
- Al levantarse por la mañana?
- Después de sentarse, tumbarse o descansar a lo largo del día?

Subescala funcional

¿Qué grado de dificultad tiene para…
- Bajar escaleras?
- Subir escaleras?
- Levantarse si está sentado?
- Permanecer de pie?
- Inclinarse hacia el suelo?
- Andar sobre una superficie plana?
- Entrar o salir de un coche?
- Ir de compras?
- Ponerse calcetines o medias?
- Levantarse de la cama?
- Quitarse calcetines o medias?
- Tumbarse en la cama?
- Entrar y salir de la bañera?
- Sentarse?
- Sentarse o levantarse del inodoro?
- Realizar actividades domésticas pesadas?
- Realizar actividades domésticas ligeras?

Modificado de Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al: Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to anti-rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15:1833-1840, 1988.

Evolución

Valoración del dolor y del estado funcional

Existen numerosas escalas validadas para evaluar el estado funcional en la artrosis que se utilizan ampliamente en el ámbito de la investigación. Conforme aumenta el interés por la calidad de la asistencia, estas escalas se incorporarán probablemente con más frecuencia a la práctica clínica.

Escalas subjetivas de dolor y función

Las escalas de dolor y de estado funcional basadas en cuestionarios permiten realizar valoraciones basadas en el paciente rápidas y repetibles, que pueden analizarse a lo largo del tiempo y como respuesta al tratamiento. Existen numerosas escalas estudiadas a fondo, validadas y fiables para este propósito. Para la función global se utiliza a menudo el índice de incapacidad Stanford Health Assesment Questionnaire (HAQ), pero no es específico de enfermedad. La escala más utilizada para el dolor y la función de la extremidad inferior específicos de artrosis es el Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC; tabla 105.4), aunque también se han validado y se han utilizado con frecuencia en investigación mediciones específicas de articulación, como la Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) y la Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). También hay escalas para otras articulaciones, como el Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index (AUSCAN) y el Functional Index for Hand Osteoarthritis (FIHOA) para la función específica de la mano; el Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) para la extremidad superior, y el Roland-Morris Disability Questionnaire y el Oswestry Disability Index para los trastornos lumbares, entre otros. Se han comprobado distintas características clínicamente importantes de estas escalas, como la sensibilidad y la existencia de diferencias mínimas clínicamente importantes, todas ellas revisadas[117].

Valoración basada en el rendimiento

Las medidas basadas en el rendimiento (como la determinación de la velocidad al andar y la capacidad de levantarse de una silla) detectan diferentes constructos de la función física, al contrario de las evaluaciones referidas por los propios pacientes[118]. La Osteoarthritis Research Society International ha publicado unas directrices sobre las pruebas basadas en el rendimiento apropiadas para la artrosis de rodilla y de cadera, que incluyen una prueba de levantarse de la silla durante 30 s, una prueba de andar a ritmo alto 40 m, una prueba de subir escaleras, una prueba cronometrada de levantarse y andar, y una prueba de andar 6 min, con las tres primeras como grupo fundamental mínimo de mediciones[118].

Calidad de vida

La artrosis es una enfermedad crónica, progresiva y a menudo debilitante, por lo que la valoración de la calidad de vida es un criterio de valoración importante para seguimiento y tratamiento. Con frecuencia se utilizan escalas genéricas de calidad de vida, como los Medical Outcomes Study Short Forms (SF-36, SF-12 y SF-6D) y la Assessment of Quality of Life (AQoL)[117]. La HOOS y la KOOS señaladas con anterioridad tienen dominios de calidad de vida específicos para la artrosis de rodilla y de cadera[117]. La Osteoarthritis Knee and Hip Quality of Life (OAKHQOL) se ha validado para este fin[119].

Tiempo hasta la artroplastia total

La artroplastia total es un criterio de valoración «difícil» en la artrosis, pero su uso como indicador del resultado está dificultado por el tiempo prolongado necesario para la valoración, el elevado número de pacientes y de episodios necesario, y una variedad de factores que influyen en la decisión personal del paciente de optar por este tratamiento quirúrgico, incluyendo factores relacionados con el sistema sanitario, disponibilidad de esta técnica quirúrgica, enfermedades concomitantes, posibilidad de rehabilitar la articulación y preferencias del paciente/médico[120]. Hasta ahora no se ha logrado identificar un índice combinado que integre el dolor, la incapacidad funcional y la degradación estructural; este definiría la «necesidad de una artroplastia total» y podría utilizarse como criterio de valoración[121].

Criterios de respuesta del paciente

En algunos casos es más útil considerar a las personas como respondedoras o no respondedoras a los tratamientos, debido a los inconvenientes de los resultados basados exclusivamente en pruebas de imagen o en criterios subjetivos, sobre todo en los estudios clínicos. Los criterios de paciente que responde o no al tratamiento del Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-OARSI permiten una valoración compuesta, incluyendo umbrales de porcentajes de mejora en el dolor y en la función, así como umbrales necesarios para cambiar la consideración de respuesta a no respuesta aplicables en distintos ámbitos[122].

Mortalidad en la artrosis

En la última década se ha prestado mucha atención a la asociación entre la artrosis y el aumento de la mortalidad. Una revisión de 2008 indicó un aumento pequeño del riesgo de mortalidad, debido principalmente a causas cardiovasculares y digestivas[123]. Un estudio de personas canadienses de 55 años y más con artrosis de cadera o de rodilla avanzada sintomática encontró que la incapacidad al andar, en particular, estaba asociada a una mortalidad global y una mortalidad cardiovascular más altas[124]. En una revisión sistemática y un metaanálisis realizados en 2016, que incluyeron 7 estudios y cerca de 29.000 participantes, aproximadamente la tercera parte de los cuales tenían artrosis, con una mediana de seguimiento de 12 años, se encontró que, en comparación con los pacientes sin artrosis, los que presentaban artrosis no tenían mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (cociente de riesgos instantáneos [HR, *hazard ratio*], 1,10, IC del 95% de 0,97 a 1,25). Sin embargo, los que padecían artrosis tuvieron un riesgo de muerte cardiovascular un 21% mayor (HR, 1,21, IC del 95% de 1,10 a 1,34)[125]. Se sigue estudiando activamente este aspecto, y deberá mejorar nuestro conocimiento de esta asociación.

Conclusión

La artrosis es una enfermedad muy prevalente y debilitante, cuya prevalencia va en aumento debido al envejecimiento de la sociedad y a la actual epidemia de obesidad. La artrosis se reconoce con facilidad en el ámbito clínico, aunque en algunos pacientes es necesario realizar pruebas analíticas y de imagen adicionales para evaluar posibles enfermedades subyacentes potencialmente curables. El dolor es el motivo más frecuente de consulta de una persona con artrosis, y la exploración revela con frecuencia pérdida de función. Es necesaria una valoración del dolor y de las limitaciones funcionales del paciente, en el contexto de los objetivos de dicha persona, para elaborar un plan terapéutico apropiado en ausencia de fármacos modificadores de la enfermedad. La investigación actual sobre la artrosis, además de los intentos continuos por realizar avances farmacológicos y no farmacológicos, se centra en optimizar los casos nuevos y las definiciones de casos nuevos y de progresión, y en establecer el impacto total de la artrosis sobre el organismo.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Hootman JM, Helmick CG, Barbour KE, et al: Updated Projected prevalence of self-reported Doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable Activity limitation among US adults, 2015-2040, *Arthritis Rheumatol* 68(7):1582-1587, 2016.
2. Jafarzadeh SR, Felson DT: Updated estimates suggest a much higher prevalence of arthritis in US adults than previous ones, *Arthritis Rheumatol* 70(2):185-192, 2018.
3. United States Bone and Joint Initiative: *The burden of musculoskeletal diseases in the United States*, ed 2, Rosemont, IL, 2011, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Disponible en: http://www.boneandjointburden.org.
4. Agency for Healthcare Research: Welcome to HCUPnet, Disponible en: http://hcupnet.ahrq.gov/HCUPnet.jsp.
5. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand, *Arthritis Rheum* 33:1601-1610, 1990.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, et al: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association, *Arthritis Rheum* 29:1039-1049, 1986.
7. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip, *Arthritis Rheum* 34:505-514, 1991.
8. McAlindon T, Dieppe P: Osteoarthritis: definitions and criteria, *Ann Rheum Dis* 48:531-532, 1989.
9. Croft P, Cooper C, Coggon D: Case definition of hip osteoarthritis in epidemiologic studies, *J Rheumatol* 21:591-592, 1994.
10. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al: EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a Task Force of ESCISIT, *Ann Rheum Dis* 68:8-17, 2009.
11. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al: EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 69:483-489, 2010.
12. Hunter DJ, Arden N, Conaghan PG, et al: Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise, *Osteoarthritis Cartilage* 19:963-969, 2011.
13. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II, *Arthritis Rheum* 58:26-35, 2008.
14. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al: Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94, *J Rheumatol* 33:2271-2279, 2006.
15. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al: The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 30:914-918, 1987.
16. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, et al: Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston county osteoarthritis project, *J Rheumatol* 34:172-180, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

17. Kobayashi S, Pappas E, Fransen M, et al: The prevalence of patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 24(10):1697-1707, 2016.
18. Dagenais S, Garbedian S, Wai EK: Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis, *Clin Orthop Relat Res* 467:623-637, 2009.
19. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, et al: Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study, *Ann Rheum Dis* 70:1581-1586, 2011.
20. Trivedi B, Marshall M, Belcher J, et al: A systematic review of radiographic definitions of foot osteoarthritis in population-based studies, *Osteoarthritis Cartilage* 18:1027-1035, 2010.
21. Kalichman L, Hernandez-Molina G: Midfoot and forefoot osteoarthritis, *Foot* 24:128-134, 2014.
22. Lateef S, Golightly YM, Renner JB: A cross-sectional analysis of radiographic ankle osteoarthritis frequency and associated factors: the Johnston County Osteoarthritis Project, *J Rheumatol* 44:499-504, 2017.
23. Kalichman L, Li L, Kim DH, et al: Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population, *Spine* 33:2560-2565, 2008.
24. Goode AP, Marshall SW, Renner JB, et al: Lumbar spine radiographic features and demographic, clinical, and radiographic knee, hip and hand osteoarthritis, *Arthritis Care Res* 64:1536-1544, 2012.
25. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al: Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study, *Am J Epidemiol* 156(11):1021-1027, 2002.
26. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, et al: Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston county osteoarthritis project, *J Rheumatol* 36:809-815, 2009.
27. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, et al: Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data, *Ann Intern Med* 155:725-732, 2011.
28. Murray C, Marshall M, Rathod T, et al: Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: a systematic review and cross-sectional study, *PloS One* 13:e0193662, 2018.
29. Allen KD: Racial and ethnic disparities in osteoarthritis phenotypes, *Curr Opin Rheumatol* 22:528-532, 2010.
30. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al: Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 44:2065-2071, 2001.
31. Tepper S, Hochberg MC: Factors associated with hip osteoarthritis: data from the first national health and Nutrition examination survey (NHANES-I), *Am J Epidemiol* 137:1081-1088, 1993.
32. Ali-Gombe A, Croft PR, Silman AJ: Osteoarthritis of the hip and acetabular dysplasia in Nigerian men, *J Rheumatol* 23:512-515, 1996.
33. Solomon L, Beighton P, Lawrence JS: Rheumatic disorders in the south african negro. Part II. Osteo-arthrosis, *S Afr Med J* 49:1737-1740, 1975.
34. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, et al: Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study, *Arthritis Rheum* 46:1773-1779, 2002.
35. Nelson AE, Renner JB, Schwartz TA, et al: Differences in multijoint radiographic osteoarthritis phenotypes among African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis project, *Arthritis Rheum* 63:3843-3852, 2011.
36. Nelson AE, Golightly YM, Renner JB, et al: Brief report: differences in multijoint symptomatic osteoarthritis phenotypes by race and sex: the Johnston County Osteoarthritis Project, *Arthritis Rheum* 65:373-377, 2013.
37. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al: Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study, *Arthritis Rheum* 48:1034-1040, 2003.
38. Golightly YM, Hannan MT, Dufour AB, et al: Racial differences in foot disorders and foot type, *Arthritis Care Res* 64:1756-1759, 2012.
39. Golightly YM, Hannan MT, Shi XA, et al: Association of foot symptoms with self-reported and performance-based measures of physical function: the Johnston County osteoarthritis project, *Arthritis Care Res* 63:654-659, 2011.
40. Hannan MT, Felson DT, Pincus T: Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee, *J Rheumatol* 27:1513-1517, 2000.
41. Neogi T, Felson D, Niu J, et al: Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies, *BMJ* 339:b2844, 2009.
42. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND: Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms, *Arthritis Care Res* 67(3):358-365, 2015, PubMed Central PMCID: PMC4342277 25283955.
43. Allen KD, Renner JB, Devellis B, et al: Osteoarthritis and sleep: the Johnston county osteoarthritis project, *J Rheumatol* 35:1102-1107, 2008.
44. Keefe FJ, Somers TJ: Psychological approaches to understanding and treating arthritis pain, *Nat Rev Rheumatol* 6:210-216, 2010.
45. French HP, Smart KM, Doyle F: Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 47(1):1-8, 2017.
46. Schiphof D, van Middelkoop M, de Klerk BM, et al: Crepitus is a first indication of patellofemoral osteoarthritis (and not of tibiofemoral osteoarthritis), *Osteoarthritis Cartilage* 22:631-638, 2014.
47. Mallow M, Nazarian LN: Greater trochanteric pain syndrome diagnosis and treatment, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 25(2):279-289, 2014.
48. Sharma L, Chang AH, Jackson RD, et al: Varus thrust and incident and progressive knee osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(11):2136-2143, 2017.
49. Segal NA, Glass NA, Torner J, et al: Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort, *Osteoarthritis Cartilage* 18:769-775, 2010.
50. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, et al: Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 23(2):171-177, 2015.
51. Ikeda S, Tsumura H, Torisu T: Age-related quadriceps-dominant muscle atrophy and incident radiographic knee osteoarthritis, *J Orthop Sci* 10:121-126, 2005.
52. Shakoor N, Lee KJ, Fogg LF, et al: The relationship of vibratory perception to dynamic joint loading, radiographic severity, and pain in knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 64:181-186, 2012.
53. Felson DT, Gross KD, Nevitt MC, et al: The effects of impaired joint position sense on the development and progression of pain and structural damage in knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 61:1070-1076, 2009.
54. Hinman RS, Lentzos J, Vicenzino B, et al: Patellofemoral osteoarthritis is common in middle-aged people with chronic patellofemoral pain, *Arthritis Care Res* 66:1252-1257, 2014.
55. Duncan R, Peat G, Thomas E, et al: Does isolated patellofemoral osteoarthritis matter? *Osteoarthritis Cartilage* 17:1151-1155, 2009.
56. Thomas MJ, Wood L, Selfe J, et al: Anterior knee pain in younger adults as a precursor to subsequent patellofemoral osteoarthritis: a systematic review, *BMC Musculoskelet Disord* 11:201, 2010.
57. Khan AM, McLoughlin E, Giannakas K, et al: Hip osteoarthritis: where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl* 86:119-121, 2004.
58. Griffin DR, Dickenson EJ, O'Donnell J, et al: The Warwick Agreement on femoroacetabular impingement syndrome (FAI syndrome): an international consensus statement, *Br J Sports Med* 50(19):1169-1176, 2016.
59. Marshall M, Nicholls E, Kwok WY, et al: Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis* 74(1):136-141, 2015.

60. Bijsterbosch J, Visser W, Kroon HM, et al: Thumb base involvement in symptomatic hand osteoarthritis is associated with more pain and functional disability, *Ann Rheum Dis* 69:585-587, 2010.
61. Kraus VB, Jordan JM, Doherty M, et al: The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes, *Osteoarthritis Cartilage* 15:120-127, 2007.
62. Richardson A, Prideaux A, Kiely P: Haemochromatosis: unexplained metacarpophalangeal or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests: findings from two UK observational cohort studies, *Scand J Rheumatol* 46(1):69-74, 2017.
63. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P: Osteoarthritis of the spine: the facet joints, *Nat Rev Rheumatol* 9:216-224, 2013.
64. Suri P, Hunter DJ, Rainville J, et al: Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1199-1206, 2013.
65. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Fumagalli M, et al: Osteoarthritis of the spine, *Semin Arthritis Rheum* 34(6 Suppl 2):38-43, 2005.
66. Battie MC, Videman T: Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics, *J Bone Joint Surg Am* 88(Suppl 2):3-9, 2006.
67. Pye SR, Reid DM, Lunt M, et al: Lumbar disc degeneration: association between osteophytes, end-plate sclerosis and disc space narrowing, *Ann Rheum Dis* 66:330-333, 2007.
68. Abbed KM, Coumans JV: Cervical radiculopathy: pathophysiology, presentation, and clinical evaluation, *Neurosurgery* 60(1 Supp1 1):S28-S34, 2007.
69. Tarulli AW, Raynor EM: Lumbosacral radiculopathy, *Neurol Clin* 25:387-405, 2007.
70. Cammisa M, De Serio A, Guglielmi G: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Eur J Radiol* 27(Suppl 1):S7-S11, 1998.
71. Kos MP, van Royen BJ, David EF, et al: Anterior cervical osteophytes resulting in severe dysphagia and aspiration: two case reports and literature review, *J Laryngol Otol* 123:1169-1173, 2009.
72. McCarty DJ, Halverson PB, Carrera GF, et al: "Milwaukee shoulder"—association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinical aspects, *Arthritis Rheum* 24:464-473, 1981.
73. Rood MJ, van Laar JM, de Schepper AM, et al: The Milwaukee shoulder/knee syndrome, *J Clin Rheumatol* 14:249-250, 2008.
74. Iagnocco A, Rizzo C, Gattamelata A, et al: Osteoarthritis of the foot: a review of the current state of knowledge, *Med Ultrason* 15:35-40, 2013.
75. Liu F, Steinkeler A: Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders, *Dent Clin North Am* 57:465-479, 2013.
76. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, et al: "Generalized osteoarthritis": a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 43:713-720, 2014.
77. Kellgren JH, Moore R: Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes, *Br Med J* 1:181-187, 1952.
78. Lawrence JS: Generalized osteoarthrosis in a population sample, *Am J Epidemiol* 90:381-389, 1969.
79. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, et al: Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study, *Arthritis Rheum* 41:1064-1071, 1998.
80. Doherty M, Watt I, Dieppe P: Influence of primary generalised osteoarthritis on development of secondary osteoarthritis, *Lancet* 2:8-11, 1983.
81. Kraus VB, Kepler TB, Stabler T, et al: First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis, *PloS One* 5:e9739, 2010.
82. Dillon CF, Hirsch R, Rasch EK, et al: Symptomatic hand osteoarthritis in the United States: prevalence and functional impairment estimates from the third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 1991-1994, *Am J Phys Med Rehabil* 86:12-21, 2007.
83. Stecher RM: Heberden's nodes; a clinical description of osteo-arthritis of the finger joints, *Ann Rheum Dis* 14:1-10, 1955.
84. Irlenbusch U, Schaller T: Investigations in generalized osteoarthritis. Part 1: genetic study of Heberden's nodes, *Osteoarthritis Cartilage* 14:423-427, 2006.
85. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, et al: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study, *BMJ* 312:940-943, 1996.
86. Wright GD, Hughes AE, Regan M, et al: Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 55:317-319, 1996.
87. Wright GD, Regan M, Deighton CM, et al: Evidence for genetic anticipation in nodal osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 57:524-526, 1998.
88. Greig C, Spreckley K, Aspinwall R, et al: Linkage to nodal osteoarthritis: quantitative and qualitative analyses of data from a whole-genome screen identify trait-dependent susceptibility loci, *Ann Rheum Dis* 65:1131-1138, 2006.
89. Valdes AM, McWilliams D, Arden NK, et al: Involvement of different risk factors in clinically severe large joint osteoarthritis according to the presence of hand interphalangeal nodes, *Arthritis Rheum* 62:2688-2695, 2010.
90. Clayburne G, Baker DG, Schumacher HR Jr: Estimated synovial fluid leukocyte numbers on wet drop preparations as a potential substitute for actual leukocyte counts, *J Rheumatol* 19:60-62, 1992.
91. Bay-Jensen AC, Thudium CS, Mobasheri A: Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: current update, *Curr Opin Rheumatol* 30(1):121-128, 2018.
92. Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, et al: Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28:61-71, 2014.
93. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis, *Ann Rheum Dis* 16:494-502, 1957.
94. Schiphof D, de Klerk BM, Kerkhof HJ, et al: Impact of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification criteria on the diagnosis of knee osteoarthritis, *Ann Rheum Dis* 70:1422-1427, 2011.
95. Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, et al: Osteoarthritis: a review of strengths and weaknesses of different imaging options, *Rheum Dis Clin North Am* 39:567-591, 2013.
96. Altman RD, Gold GE: Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised, *Osteoarthritis Cartilage* 15(Suppl A):A1-A56, 2007.
97. Duryea J, Neumann G, Niu J, et al: Comparison of radiographic joint space width with magnetic resonance imaging cartilage morphometry: analysis of longitudinal data from the Osteoarthritis Initiative, *Arthritis Care Res* 62:932-937, 2010.
98. Felson DT, Nevitt MC, Yang M, et al: A new approach yields high rates of radiographic progression in knee osteoarthritis, *J Rheumatol* 35:2047-2054, 2008.
99. Kraus VB, Vail TP, Worrell T, et al: A comparative assessment of alignment angle of the knee by radiographic and physical examination methods, *Arthritis Rheum* 52:1730-1735, 2005.
100. Conrozier T, Merle-Vincent F, Mathieu P, et al: Epidemiological, clinical, biological and radiological differences between atrophic and hypertrophic patterns of hip osteoarthritis: a case-control study, *Clin Exp Rheumatol* 22:403-408, 2004.
101. Arden NK, Lane NE, Parimi N, et al: Defining incident radiographic hip osteoarthritis for epidemiologic studies in women, *Arthritis Rheum* 60:1052-1059, 2009.
102. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, et al: Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis assessment of structural change Working group, *Osteoarthritis Cartilage* 19(5):606-610, 2011.
103. Guermazi A, Roemer FW, Haugen IK, et al: MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 9:236-251, 2013.
104. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, et al: Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score), *Osteoarthritis Cartilage* 19:990-1002, 2011.
105. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, et al: Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis, *Arthritis Rheumatol* 66:1811-1819, 2014.
106. Guermazi A, Crema MD, Roemer FW: Compositional magnetic resonance imaging measures of cartilage—Endpoints for clinical

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

trials of disease-modifying osteoarthritis drugs? *J Rheumatol* 43(1):7-11, 2016.
107. Abraham AM, Pearce MS, Mann KD, et al: Population prevalence of ultrasound features of osteoarthritis in the hand, knee and hip at age 63 years: the Newcastle thousand families birth cohort, *BMC Musculoskelet Disord* 15:162, 2014.
108. Moller I, Bong D, Naredo E, et al: Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 16(Suppl 3):S4-S7, 2008.
109. Bevers K, Zweers MC, van den Ende CH, et al: Ultrasonographic analysis in knee osteoarthritis: evaluation of inter-observer reliability, *Clin Exp Rheumatol* 30:673-678, 2012.
110. Saarakkala S, Waris P, Waris V, et al: Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage, *Osteoarthritis Cartilage* 20:376-381, 2012.
111. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, et al: Where and how to inject the knee—a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 43:195-203, 2013.
112. Haugen IK, Hammer HB: Role of modern imaging techniques in hand osteoarthritis research and clinical practice, *Curr Rheumatol Rep* 16:399, 2014.
113. Roemer FW, Eckstein F, Hayashi D, et al: The role of imaging in osteoarthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28:31-60, 2014.
114. Addison S, Coleman RE, Feng S, et al: Whole-body bone scintigraphy provides a measure of the total-body burden of osteoarthritis for the purpose of systemic biomarker validation, *Arthritis Rheum* 60:3366-3373, 2009.
115. Hong YH, Kong EJ: (18F)Fluoro-deoxy-D-glucose uptake of knee joints in the aspect of age-related osteoarthritis: a case-control study, *BMC Musculoskelet Disord* 14:141, 2013.
116. Kobayashi N, Inaba Y, Tateishi U, et al: New application of 18F-fluoride PET for the detection of bone remodeling in early-stage osteoarthritis of the hip, *Clin Nucl Med* 38:e379-e383, 2013.
117. Patient outcomes in rheumatology: a review of measures: *Arthritis Care Res* 63(Suppl):S1-S490, 2011.
118. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, et al: OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1042-1052, 2013.
119. Goetz C, Ecosse E, Rat AC, et al: Measurement properties of the osteoarthritis of knee and hip quality of life OAKHQOL questionnaire: an item response theory analysis, *Rheumatology* 50:500-505, 2011.
120. Mota RE, Tarricone R, Ciani O, et al: Determinants of demand for total hip and knee arthroplasty: a systematic literature review, *BMC Health Serv Res* 12:225, 2012.
121. Gossec L, Paternotte S, Bingham 3rd CO, et al: OARSI/OMERACT initiative to define states of severity and indication for joint replacement in hip and knee osteoarthritis. An OMERACT 10 Special Interest Group, *J Rheumatol* 38:1765-1769, 2011.
122. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, et al: OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited, *Osteoarthritis Cartilage* 12:389-399, 2004.
123. Hochberg MC: Mortality in osteoarthritis, *Clin Exp Rheumatol* 26(5 Suppl 51):S120-S124, 2008.
124. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al: All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study, *PloS One* 9:e91286, 2014.
125. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al: Osteoarthritis and mortality: a prospective cohort study and systematic review with meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 46(2):160-167, 2016, Epub 2016 Apr 13. Review 27179749.

106

Tratamiento de la artrosis

DEVYANI MISRA, DEEPAK KUMAR Y TUHINA NEOGI

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de la artrosis sigue centrándose en la mejoría sintomática y funcional, porque no se ha aprobado ningún tratamiento que haya demostrado que altere la progresión estructural.
- Las modalidades físicas son los pilares del tratamiento, aunque hay una infrautilización.
- Hay oportunidades de prevención, que incluyen pérdida de peso y evitar las lesiones de la rodilla.
- Los tratamientos farmacológicos de que se dispone tienen tan solo una eficacia pequeña, y a menudo se acompañan de efectos adversos o contraindicaciones.
- Las opciones farmacológicas pueden centrarse en terapias locales en las fases iniciales, antes de iniciar las terapias sistémicas.
- Los antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos de primera línea.
- Los métodos quirúrgicos incluyen:
  - La artroplastia (rodilla, cadera) es eficaz en la mayoría de los pacientes.
  - No se ha demostrado que la artroscopia sea mejor que la fisioterapia.
- Actualmente se están estudiando en ensayos clínicos nuevos tratamientos farmacológicos de los síntomas y para la modificación estructural.

Introducción

La artrosis es la forma más frecuente de artropatía, y se estima que afecta a 302 millones de adultos en todo el mundo[1]. La prevalencia de la artrosis de la mano, la rodilla y la cadera ha aumentado en EE. UU. hasta 27 millones de adultos en 2005 desde 21 millones en 1995[2], y se estima que será de 67 millones en 2030[3]. Por tanto, es un importante problema de salud pública, y se complica por el hecho de que es también una de las principales causas, con un crecimiento más rápido, de discapacidad en todo el mundo[1]. La edad avanzada, la obesidad y las lesiones de rodilla se encuentran entre los factores de riesgo habituales de artrosis de la rodilla, la articulación afectada por la artrosis que con más frecuencia produce síntomas.

El dolor es el síntoma principal de la artrosis, y constituye el principal factor que contribuye a las limitaciones funcionales y la discapacidad. En las fases iniciales de la enfermedad, el dolor se relaciona sobre todo con la actividad, mientras que en fases tardías de la evolución de la enfermedad el dolor puede ser más continuo, y este dolor continuo puede estar agravado por episodios de dolor impredecible[4]. Hasta la fecha no hay ningún tratamiento aprobado que altere la progresión estructural. Por tanto, el alivio del dolor sigue siendo el principal objetivo del tratamiento de la artrosis.

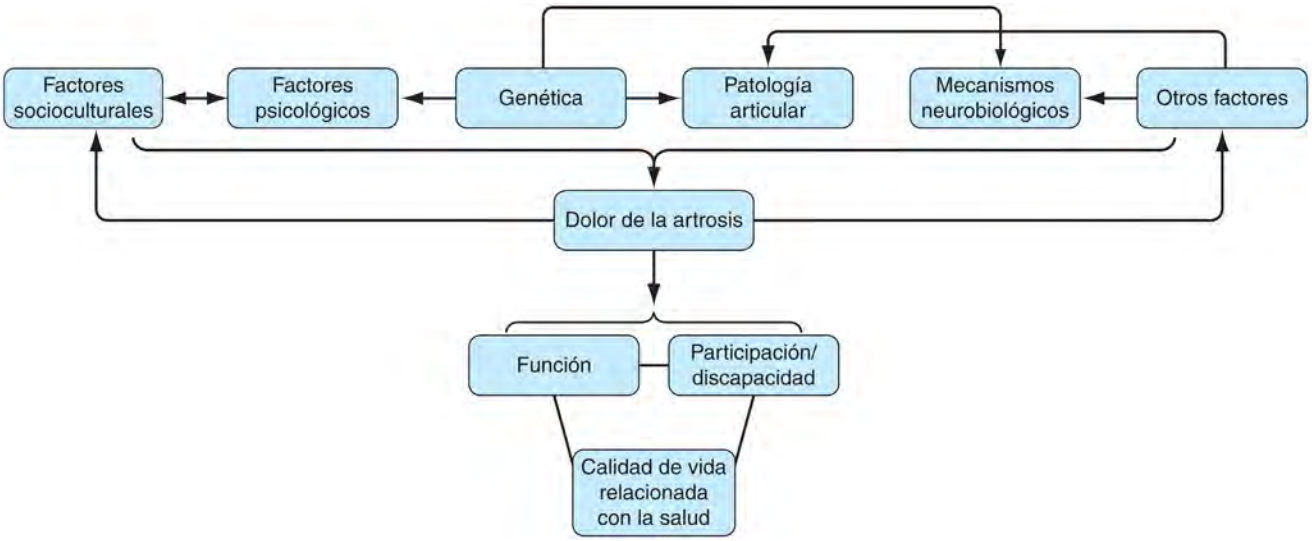
Dianas terapéuticas del dolor en la artrosis

Para elaborar un abordaje racional del tratamiento del dolor como objetivo terapéutico se deben conocer mejor los factores que contribuyen al dolor en la artrosis, para poder actuar sobre los mecanismos del dolor adecuados. En circunstancias normales el dolor es un signo de alarma, como cuando se toca un quemador caliente, o el dolor torácico en caso de isquemia. En estos casos el dolor desempeña un papel protector, e indica al individuo que se retire de la amenaza, que repose para permitir que cicatricen los tejidos o que solicite ayuda. Una vez que ha finalizado su función de alarma, se considera que la persistencia o el dolor continuado, es decir, el dolor crónico, es maladaptativo. Sin embargo, al contrario que en otras enfermedades, la artrosis no se cura ni desaparece, y, por tanto, a menudo se acompaña de dolor crónico. La denominada *discordancia estructura-síntoma,* en la que algunas personas presentan dolor a pesar de tener cambios radiográficos mínimos y otras tienen síntomas mínimos a pesar de tener lesiones radiográficas avanzadas, resalta la importancia de otros factores adicionales aparte de la patología estructural por sí sola para la experiencia del dolor en la artrosis[5,6].

Como confirmación de la importante contribución de las estructuras articulares al dolor en la artrosis, en un ensayo aleatorizado se demostró que la lidocaína intraarticular reducía de manera eficaz el dolor de la rodilla en comparación con el placebo[7]. Además, el tratamiento definitivo de la artrosis sigue siendo la artroplastia, que es muy eficaz en la mejoría de los síntomas. Estos ejemplos indican claramente que la estructura debe de contribuir a los síntomas, y, en consecuencia, las alteraciones estructurales constituyen una diana razonable para el tratamiento de la artrosis.

Aunque tradicionalmente se consideraba que la artrosis era una enfermedad del cartílago y el hueso, más recientemente se ha reconocido que la artrosis es una enfermedad de toda la articulación. Al contrario de la denominación como artritis «no inflamatoria», en una proporción elevada de rodillas hay sinovitis. Además, el hueso subcondral, el periostio, los ligamentos periarticulares, los músculos periarticulares, el tercio externo del menisco, los tejidos perimeniscales, el periostio y la cápsula articular, incluyendo su revestimiento sinovial interno, tienen una inervación abundante y son los probables orígenes de la nocicepción en la artrosis. Estudios en los que se ha utilizado RM han mostrado la importancia del hueso subcondral, incluyendo las lesiones de la médula ósea, y de la sinovitis en relación con la experiencia de dolor en la artrosis, con asociaciones inconstantes para otras alteraciones estructurales (v. una revisión en refs. 8-10). En un estudio artroscópico, la evaluación de la rodilla con el paciente despierto y no anestesiado identificó que la membrana sinovial, la cápsula articular, la almohadilla grasa infrarrotuliana y las capas externas del menisco generan dolor, mientras que el cartílago, que no está inervado en las articulaciones sanas, no era doloroso (no se exploró el hueso porque se sabe que es doloroso)[11]. Sin embargo, a medida que avanza la artrosis, la invasión neurovascular puede alterar la unión osteocondral[12]. Esto se acompaña de crecimiento de nervios sensitivos y aumento de la expresión del factor de crecimiento nervioso, que puede estimular el crecimiento de los nervios sensitivos y facilitar la sensibilización, otro mecanismo importante para el dolor en la artrosis.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 106.1** Factores que contribuyen al dolor en la artrosis.

De hecho, la hiperalgesia, la alodinia, el dolor irradiado y la persistencia del dolor tras la artroplastia de rodilla en alrededor del 20-30% de los pacientes sugiere que las alteraciones neurofisiológicas, como la sensibilización, también intervienen en el dolor relacionado con la artrosis. Los datos neurofisiológicos también respaldan la presencia de sensibilización en la artrosis, de manera que las personas que tienen artrosis tienen mayores intensidades de dolor que los controles con el mismo nivel de estímulo de presión, menores umbrales de dolor a la presión y mayor sumación temporal[13-17].

Los pacientes con artrosis a menudo tienen otros factores adicionales aparte de la patología estructural y la sensibilización que pueden contribuir a la experiencia del dolor, como mala calidad del sueño, alteración del estado de ánimo y factores psicológicos.

En este contexto de conocimiento de los posibles factores que contribuyen al dolor en la artrosis (fig. 106.1), que incluyen la patología estructural y otros factores no relacionados con la articulación pero que pueden ser importantes para los síntomas clínicos en esta enfermedad, se puede apreciar la justificación que subyace a las diversas estrategias terapéuticas que se deben considerar para el tratamiento de la artrosis.

Abordaje del tratamiento de la artrosis

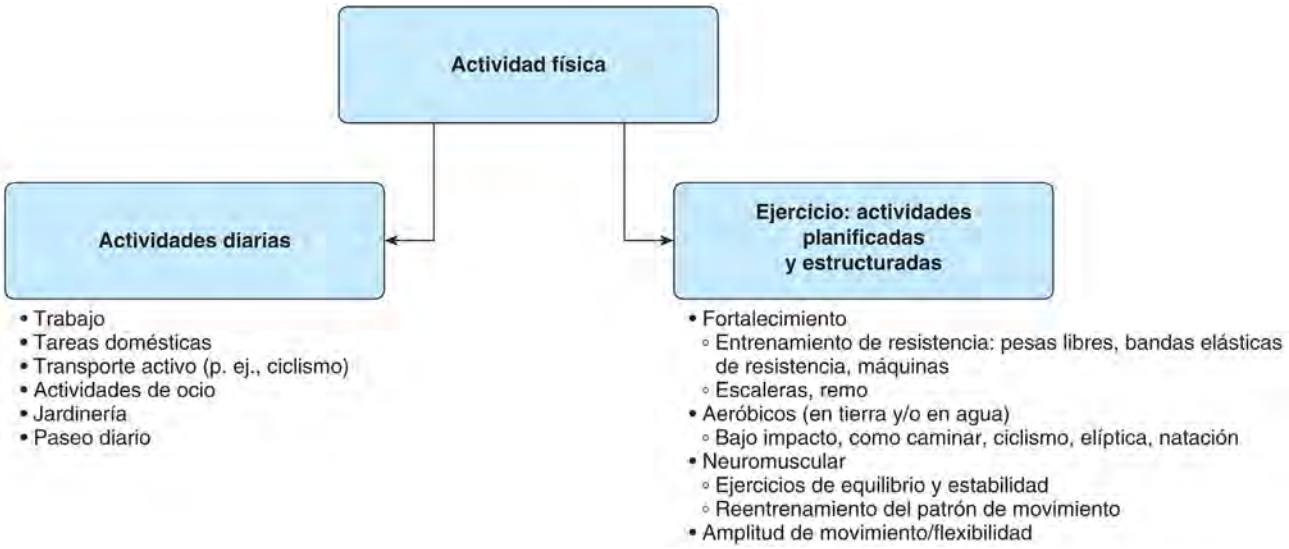
Consideraciones generales

El tratamiento de la artrosis se puede dividir a grandes rasgos en modalidades físicas y abordajes de mente-cuerpo, métodos farmacológicos y métodos quirúrgicos (fig. 106.2). Aunque diversas sociedades académicas han publicado directrices terapéuticas, hay acuerdo general en las recomendaciones de las diversas organizaciones[18]. Sin embargo, sigue habiendo una escasa aplicación de las directrices terapéuticas.

Como en las fases tempranas de la evolución de la enfermedad el dolor relacionado con la artrosis suele relacionarse con la actividad, se puede aconsejar a los pacientes que minimicen o eviten las actividades que causan dolor. Por ejemplo, si se produce dolor al correr, una estrategia razonable puede ser realizar una actividad física de bajo impacto, como caminar. La optimización de la función de la articulación puede ser otro método para permitir que las personas sigan realizando actividades que le gustan pero que pueden desencadenar dolor. La descarga de la articulación, por ejemplo mediante la redistribución de la carga en una articulación con una ortesis o una férula, o la descarga de una articulación de la extremidad inferior mediante el uso de un bastón u otro dispositivo de asistencia, puede aliviar también los síntomas asociados a actividades particulares. Encontrar el ritmo adecuado de una actividad es otra estrategia que puede ser útil para los pacientes, y un fisioterapeuta puede individualizarlo para un paciente determinado.

● **Fig. 106.2** Visión de conjunto del tratamiento de la artrosis.

Como la artrosis es una enfermedad crónica, que a menudo está presente durante décadas en cualquier persona determinada, es probable que los pacientes con artrosis tengan que ser tratados con diversas modalidades diferentes durante la evolución de su enfermedad, a menudo con combinaciones de modalidades. Es probable que se tengan que revisar algunas modalidades durante la evolución de la enfermedad. Incluso después de una intervención quirúrgica, como una artroplastia, a menudo los pacientes necesitan que se añadan o mantengan otras modalidades. Se deben ofrecer a todos los pacientes métodos de educación y autotratamiento como base a partir de la cual se puede elaborar un programa integral de tratamiento de la artrosis que sea adecuado para la fase de la enfermedad, debiéndose ofrecer «recordatorios» e información relevante nueva o adicional a medida que avanza la enfermedad (v. fig. 106.2). Además de tener en consideración las preferencias del paciente y su estado médico o sus comorbilidades, para muchas de las modalidades físicas y métodos de mente-cuerpo se debe tener en cuenta la accesibilidad, la capacidad física y el coste; es probable que muchas opciones no se ofrezcan en los



● **Fig. 106.3** Tipos de actividad física.

centros asistenciales tradicionales. En general, cuando se elige de entre todas las terapias farmacológicas, se puede preferir comenzar con los tratamientos que ofrezcan la menor exposición o toxicidad sistémica, como el tratamiento local dirigido a la articulación afectada.

Los pacientes con artrosis a menudo tienen otros síntomas que pueden influir en el dolor y la capacidad funcional. Los que tienen artrosis de rodilla y cadera tienen mayor riesgo de caídas, que pueden tener efectos perjudiciales posteriores, como fracturas[19]. Por tanto, los médicos deben obtener información sobre las caídas y los síntomas relacionados, como que la articulación «cede» o «falla», y la sensación de inestabilidad[20]. Además, también puede ser necesario abordar de forma específica la debilidad y la sarcopenia de las extremidades inferiores, por ejemplo mediante fisioterapia. Los trastornos del sueño y el estado de ánimo deprimido pueden tener efectos importantes sobre la experiencia del dolor; los correspondientes miembros del equipo asistencial deben optimizar estos aspectos.

Modalidades físicas y abordajes de mente-cuerpo

Se debe informar a todos los pacientes sobre las correspondientes modalidades físicas; la pérdida de peso y la actividad física son los aspectos más importantes del tratamiento de todos los pacientes con artrosis de las extremidades inferiores.

Educación del paciente y autotratamiento

Todas las guías clínicas para el tratamiento de la artrosis recomiendan las estrategias de educación y autotratamiento del paciente como intervenciones fundamentales. Se puede educar a los pacientes utilizando información oral y por escrito para mejorar su conocimiento de la enfermedad, aliviar los miedos y los errores conceptuales, y ayudarlos a tomar decisiones informadas. Se debe tratar de un proceso continuo, en lugar de ser algo que se realiza solamente una vez. Las estrategias de autotratamiento se deben adaptar a los individuos y se deben centrar en modificaciones conductuales y del estilo de vida que pueden ayudar a los pacientes a mejorar su autoeficacia y reducir la dependencia de los profesionales sanitarios. Entre estas estrategias están los programas de ejercicio y actividad física, las estrategias para el control del peso, el uso de dispositivos de asistencia y las modificaciones de la actividad. Estos programas se pueden ofrecer en persona a personas o grupos, mediante vídeos y aplicaciones de salud móviles para el autocuidado, o con métodos de telemedicina. Los metaanálisis de los estudios publicados describen beneficios moderados para los programas de autotratamiento del dolor osteomuscular crónico y la artrosis[21,22].

Control del peso

La obesidad es tanto un factor de riesgo como una consecuencia de la artrosis de las extremidades inferiores. Por tanto, las estrategias para el control del peso en los pacientes con sobrepeso y obesidad que presentan artrosis son extremadamente importantes. Tener sobrepeso u obesidad incrementa la carga impuesta a las articulaciones de las extremidades inferiores, lo que empeora la artrosis. La reducción del peso puede producir mejorías significativas del dolor y la capacidad funcional. Los pacientes con sobrepeso u obesidad que tienen artrosis de rodilla deben recibir estrategias personalizadas para el control del peso que incluyan componentes tanto de alimentación como de ejercicio. Lo ideal es que estas intervenciones se apliquen utilizando un abordaje en equipo que incluya asesoramiento nutricional, un programa de ejercicio y estrategias conductuales. Como en cualquier enfermedad crónica en la que la obesidad sea un factor importante, es difícil conseguir la pérdida de peso y, por tanto, se debe valorar un abordaje multimodal con apoyo profesional. Algunos pacientes incluso pueden necesitar cirugía bariátrica. Se han producido mejorías significativas en el dolor y la capacidad funcional con intervenciones para perder peso basadas tanto en la alimentación como en el ejercicio, y con cirugía bariátrica, en la artrosis de rodilla[23,24]. Hay una relación dosis-respuesta significativa entre la magnitud de la pérdida de peso y las mejorías observadas en los criterios de valoración relacionados con la artrosis[25]. Aunque es probable que cualquier magnitud de pérdida de peso confiera beneficios, la pérdida del 20% o más del peso es la que más beneficio aporta.

Actividad física

Actividad física se refiere a cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiere el gasto de energía. La actividad física incluye el ejercicio, así como otras actividades que suponen movimiento corporal y que se realizan como parte del juego, el trabajo, el transporte activo, las tareas domésticas y las actividades de ocio (fig. 106.3). Los pacientes con artrosis de las extremidades inferiores tienen riesgo de reducción de la actividad física de todos los tipos, particularmente la deambulación, habitualmente debido al dolor mientras se camina. Hasta el 87% de los pacientes con artrosis de rodilla no cumple las directrices de actividad física[25]. La reducción de la deambulación podría incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular, depresión y mortalidad temprana en estos pacientes[26]. Por tanto, en los pacientes con artrosis son esenciales las estrategias conductuales para obtener mejorías mantenidas en la actividad física. Una mayor actividad física se asocia a menor dolor y mejoría de la función física en adultos con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

artrosis de cadera o rodilla. Algunos pacientes pueden estar preocupados de que el aumento de la actividad pueda empeorar la artrosis, aunque actualmente no hay datos que sugieran que el aumento de la actividad física contribuya al empeoramiento de la enfermedad. Además, los beneficios globales del aumento de la actividad física superan con mucho a cualquier posible riesgo. Cualquier empeoramiento de los síntomas suele ser de poca duración, y se consigue mejoría sintomática a más largo plazo. La astenia también puede ser problemática en la artrosis, y puede ser necesario el asesoramiento sobre el ritmo de la actividad. Por tanto, se debe animar a los pacientes a que perseveren porque no hay riesgo de empeoramiento de la artrosis, y a largo plazo notarán mejoría del dolor y de la capacidad funcional. Las recomendaciones de actividad física publicadas en 2018 (https://health.gov/paguidelines/second-edition/pdf/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf) sugieren un objetivo de al menos 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada o vigorosa en pacientes con artrosis (p. ej., de tres a cinco veces a la semana, 30-60 min cada episodio). El tipo y la cantidad de actividad física deben adaptarse a la capacidad del paciente y a la gravedad de la artrosis de las extremidades inferiores. Los profesionales sanitarios puedan valorar el asesoramiento de los pacientes con artrosis para que realicen actividades de bajo impacto con riesgo bajo de lesión articular, como caminar (incluyendo caminar en el exterior, en un tapiz rodante o con una máquina elíptica), natación, tai chi y ejercicios de fortalecimiento. Las nuevas directrices también insisten en que es beneficioso cualquier aumento de la actividad, y que sustituir los periodos sedentarios por una actividad física de baja intensidad es también otra forma de mejorar los resultados de salud. Además, se pueden incluir tandas o episodios de cualquier duración en la acumulación de la actividad diaria. El uso de monitores de actividad, podómetros y aplicaciones de salud para automonitorización para dispositivos móviles también puede constituir una forma útil de fomentar una mayor actividad física en los pacientes con artrosis.

TABLA 106.1 Medidas para facilitar el cumplimiento a largo plazo del ejercicio y de la actividad física en personas con artrosis

Informar a los pacientes de la enfermedad y de los beneficios del ejercicio
Elaborar el plan de ejercicio o de actividad física con el paciente y variar las actividades para mantener el interés y el entusiasmo
Usar un programa de actividad física o de ejercicio graduado progresivo, y asegurarse de que el dolor y el malestar no son excesivos durante el ejercicio o después
Empezar el ejercicio bajo la dirección de un experto y supervisar las sesiones de ejercicio si es posible
Complementar la información cara a cara con otro material, como folletos, vídeos o DVD, y demostraciones en internet
Aumentar la autoeficacia del paciente incorporando técnicas conductuales, como fijación de objetivos, refuerzo positivo, uso de un programa de ejercicio y automonitorización con un diario o un podómetro
Incluir a los compañeros y familiares del paciente en el programa de ejercicio y conseguir el apoyo de familia y amigos
Hacer un seguimiento a los pacientes a largo plazo, con revaluación periódica por un profesional sanitario
Complementar la información sobre el ejercicio con un monitor de actividad (p. ej., una muñequera que registra la actividad) combinado con fijación de objetivos

Modificado de Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS: Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ* 345:e4934, 2012.

Ejercicio

Hay una estrecha relación entre la actividad física y el ejercicio, que es una subcategoría de la actividad física. El ejercicio es planificado, estructurado, repetitivo y con una finalidad, en el sentido de que el objetivo es la mejoría o el mantenimiento de uno o más componentes de la forma física. Los ejercicios en la artrosis pueden incluir programas de fortalecimiento o potencia, aeróbicos, neuromusculares, de amplitud de movimiento y de flexibilidad, administrados en entornos terrestres o acuáticos (v. fig. 106.3). En general se recomiendan los programas de ejercicio como intervención fundamental y de primera línea en la artrosis, y se ha visto que tienen una eficacia similar o mayor a la de los tratamientos farmacológicos, sin riesgo de efectos adversos. Los pacientes obtienen el mejor resultado cuando se les ofrecen recomendaciones específicas, en lugar de que únicamente se les diga que hagan ejercicio. Hasta la fecha no se ha demostrado que ningún tipo único de ejercicio sea más beneficioso en la artrosis. Por tanto, los médicos deben aconsejar a todos los pacientes sobre los diversos tipos de opciones de ejercicio, y prescribir un programa de ejercicio adaptado a sus síntomas, su discapacidad, sus comorbilidades y su estilo de vida.

Los beneficios del ejercicio se mantienen mientras los pacientes sigan cumpliendo la intervención, y se pueden ampliar, más allá de la artrosis, a otras enfermedades comórbidas, como la enfermedad cardiovascular y la depresión, entre otras. Por tanto, los componentes fundamentales de todas estas intervenciones incluyen un programa de ejercicio domiciliario que pueda poner en práctica el paciente por su cuenta y estrategias para garantizar el cumplimiento a largo plazo. En los ensayos sobre ejercicio, una proporción elevada de los pacientes había puesto fin al programa de ejercicio a los 6 meses. No hay datos de que los podómetros y otros dispositivos mejoren el cumplimiento a largo plazo. Puede ser útil el refuerzo del ejercicio como una prescripción, además de la identificación de las barreras a seguir realizando ejercicio. Los fisioterapeutas también pueden ser útiles para desarrollar un programa de ejercicio que sea viable para los pacientes (v. tabla 106.1 si se desean más estrategias para facilitar el cumplimiento a largo plazo de la actividad física y el ejercicio).

El *entrenamiento de fuerza* se refiere a los programas de ejercicio que se centran en la mejoría de la generación de fuerza o la capacidad de transporte de carga de músculos individuales o de grupos musculares. La debilidad muscular es un hallazgo ubicuo en los pacientes con artrosis. La debilidad muscular puede ser multifactorial y deberse directamente a afectación muscular en la patogenia de la artrosis (p. ej., infiltración grasa del músculo, inflamación) o indirectamente por reducción de la actividad, lesión o inhibición muscular debido al dolor. En los pacientes con artrosis es sumamente importante abordar las reducciones de la función muscular, es decir, la capacidad de los músculos de generar fuerza y potencia para las actividades diarias. Los pacientes, independientemente de su edad, pueden conseguir aumentos de fuerza. Estos ejercicios incluyen protocolos de alta resistencia y baja repetición con aumento progresivo de la resistencia a lo largo de un periodo de tiempo. Se puede conseguir la resistencia con pesas libres, bandas elásticas de resistencia o máquinas de resistencia. En los pacientes con artrosis, los programas de fortalecimiento deben incluir movimientos funcionales dirigidos a múltiples grupos musculares (p. ej., ejercicios con escaleras o de remo y movimientos dirigidos específicamente a los grupos musculares que rodean a la articulación afectada) y a los músculos inmediatamente proximales y distales (p. ej., extensores y flexores de la rodilla, abductores de la cadera, y músculos de la pantorrilla en los pacientes con artrosis de rodilla). Los programas de entrenamiento de fuerza basados en resistencia progresiva producen mejorías significativas del dolor y la capacidad funcional en los pacientes con artrosis[27-36]. En la artrosis de la mano, los terapeutas ocupacionales son los que mejor pueden ofrecer ejercicios específicos de la mano en función de las articulaciones afectadas. Se debe tener cuidado de adaptar los programas a las capacidades del individuo, y deben aplicar las intervenciones profesionales con experiencia (p. ej., fisioterapeutas, especialistas en fuerza y condicionamiento, etc.).

El *entrenamiento aeróbico* se refiere al ejercicio que se centra en la mejoría de la forma cardiovascular y la capacidad aeróbica de los músculos. Los pacientes con artrosis tienden a tener sobrepeso y muestran bajos niveles de forma física. Por tanto, la mejoría de la capacidad aeróbica para incrementar la capacidad pulmonar y funcional es una parte importante del tratamiento de los pacientes. Estos métodos habitualmente incluyen protocolos de bajo impacto, baja intensidad y alta repetición y generalmente incluyen caminar y/o ciclismo como actividad para los programas en tierra. También se pueden aplicar programas de ejercicio aeróbico en un entorno acuático (ejercicio acuático). Aunque los programas de ejercicio aeróbico se pueden aplicar de forma aislada, en una situación ideal se deben integrar con los métodos de fortalecimiento[37-49].

Los *ejercicios de amplitud de movimiento y flexibilidad* se refieren a estrategias para mantener o mejorar la movilidad articular. Con la afectación articular y la reducción de la actividad, los pacientes con artrosis refieren rigidez articular y pueden tener cierta pérdida de los movimientos en el arco de movimiento (p. ej., pérdida de la extensión de rodilla en el extremo de la amplitud debido a la artrosis). Estos ejercicios siempre se deben incluir como parte del protocolo de ejercicio general. Son insuficientes para conseguir mejorías del dolor y la capacidad funcional de forma aislada.

El *entrenamiento neuromuscular* se refiere a programas de ejercicio diseñados para mejorar el control de los movimientos funcionales. Estos ejercicios se basan en alterar la capacidad del cuerpo de mantener una posición o de realizar un movimiento para mejorar el control. Los pacientes con artrosis suelen tener alteraciones en el control neuromuscular, como reducción de la propiocepción articular y del control de la actividad muscular durante las contracciones máximas, y patrones anormales de movimiento y de activación muscular durante las actividades diarias, como la deambulación. Los ejercicios habitualmente incluyen protocolos de entrenamiento neuromuscular y ejercicios de equilibrio y estabilidad, ejercicios de reentrenamiento del patrón de movimiento, y ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento. El entrenamiento neuromuscular puede mejorar el dolor y la capacidad funcional en comparación con el tratamiento habitual y los tratamientos farmacológicos[50-54]. Cuando lo realiza un profesional con experiencia, el entrenamiento neuromuscular es una opción terapéutica útil en los pacientes con artrosis porque permite abordar múltiples aspectos de los deterioros musculares y del control neural del movimiento.

Los programas de ejercicio generalmente se aplican en entornos terrestres, como gimnasios, consultas de fisioterapia o en el domicilio. Sin embargo, los programas de ejercicio en el agua también son una opción. El ejercicio en el agua (p. ej., piscina) reduce la carga en las articulaciones, lo que permite que los pacientes tengan dolor y permite una mayor amplitud de movimientos de las extremidades afectadas. Los ejercicios de fortalecimiento y aeróbicos se pueden realizar también en entornos acuáticos. Los ejercicios acuáticos mejoran el dolor y la capacidad funcional, pero menos que los ejercicios en tierra[27,55-65]. También hay dificultades con el registro exacto de la dosis del ejercicio en los programas acuáticos, y no todos los pacientes tienen acceso a centros acuáticos para mejorar el cumplimiento a largo plazo. Sin embargo, cuando están disponibles, los ejercicios en el agua ofrecen una alternativa de bajo impacto a los programas en tierra y se deben valorar en los pacientes que estén interesados en estas intervenciones. Es difícil hacer recomendaciones específicas para los ejercicios en la artrosis de la mano por la heterogeneidad de los tipos de ejercicios y los tipos de artrosis de la mano estudiados hasta la fecha en un limitado número de estudios.

Tratamientos para modular la carga articular

Los pacientes con artrosis de las extremidades inferiores, particularmente de la rodilla, tienen patrones de movimiento que causan una carga anormal o aumentada en la articulación durante las actividades con carga de peso, como la deambulación. Un ejemplo de un patrón de marcha normal que aumenta la carga en el compartimento tibiofemoral medial es el denominado *empuje en varo.* Los pacientes que caminan con empuje en varo tienen un desplazamiento lateral transitorio de la rodilla cuando dan un paso. Tener sobrepeso u obesidad también incrementa la carga impuesta a las articulaciones. Por tanto, se recomienda la pérdida de peso como estrategia de intervención en estos pacientes. Para contrarrestar la carga articular anormal debida a los patrones de movimiento, se han investigado o se están desarrollando diversos métodos de intervención. Entre ellos hay estrategias de reentrenamiento de la marcha, ortesis (suelas con una cuña lateral en el talón, ortesis de rodilla), dispositivos de asistencia (p. ej., bastón) y calzado. En los pacientes que tienen artrosis predominantemente femororrotuliana, en las clínicas de fisioterapia se realiza frecuentemente un vendaje femororrotuliano para mejorar la función biomecánica de la articulación. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha han utilizado técnicas diferentes, por lo que no se puede determinar la eficacia verdadera ni saber qué abordaje se debe recomendar.

El *reentrenamiento de la marcha* se refiere a estrategias conductuales para inducir cambios en los patrones de la marcha en un intento de reducir la carga en la articulación tibiofemoral medial. Los ejemplos de estrategias de reentrenamiento de la marcha incluyen caminar aumentando la desviación de los dedos hacia fuera, caminar aumentando la desviación de los dedos hacia dentro, y la biorretroalimentación para reducir la carga de la rodilla en tiempo real. Aunque estas estrategias de intervención parecen reducir la carga de la rodilla y tienen efectos beneficiosos sobre el dolor[66], su aplicación generalizada ha estado dificultada por los desafíos tecnológicos y el cumplimiento de los pacientes. La mayor parte de los estudios previos se realizaron utilizando costosos laboratorios de la marcha que requerían que los pacientes individuales hicieran múltiples visitas para aprender los nuevos patrones de marcha. No se puede generalizar la aplicación de este método. Además, la aplicación de la modificación de la marcha en las condiciones de vida libre requiere el uso de tecnología que permita monitorizar los atributos específicos de los patrones de la marcha (p. ej., el grado de desviación externa de los dedos) y ofrecer retroalimentación al paciente sobre cuándo y cuánto debe modificar la marcha. Aunque se han realizado algunos avances prometedores en este campo[67], se debe trabajar más antes de que se pueda generalizar el uso de estas técnicas.

Las *suelas con cuña lateral* son ortesis que se pueden llevar dentro del zapato para descargar el compartimento tibiofemoral medial durante la marcha en los pacientes que tienen artrosis de rodilla predominantemente medial. Estas plantillas incluyen una cuña en el talón que es más alta en el lado lateral en un intento de realinear la pierna acercando la extremidad inferior a la línea media del cuerpo. De manera similar, las plantillas con cuña medial se podrían utilizar en los pacientes con artrosis del compartimento lateral de la rodilla. Estas suelas constituyen una opción potencialmente atractiva porque son muy baratas y están ampliamente disponibles. Aunque las suelas con cuña lateral pueden producir pequeñas reducciones de la carga de la parte medial de la rodilla[68], sus efectos sobre el dolor y la capacidad funcional no han sido alentadores en pacientes con artrosis del compartimento medial de la rodilla[69]. Sin embargo, algunos trabajos recientes han sugerido que cuando se estudia a los pacientes para detectar una respuesta inicial de reducción de la carga de la rodilla a las cuñas laterales, se pueden conseguir mejorías pequeñas pero significativas del dolor[70]. Se deben desarrollar estrategias para identificar a los pacientes que responderán (es decir, que tendrán una reducción de la carga de la rodilla) sin necesidad de evaluaciones en costosos laboratorios de la marcha. Los resultados han sido más prometedores con el uso de suelas con cuña medial en los pacientes con artrosis del compartimento lateral de la rodilla, aunque también se han realizado muchos menos estudios que evalúen la eficacia de las suelas con cuña medial[71]. Si se prescriben estas suelas, es importante asegurarse de que se tengan en consideración la anatomía funcional del pie y todos los síntomas del pie, y de que se realicen los ajustes adecuados. Por ejemplo, en los pacientes que tienen el pie en pronación se debe prescribir una suela con un soporte del arco medial[72]. Sin embargo, se desconoce el cumplimiento a largo plazo de estos dispositivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 106.4** Ortesis de rodilla en valgo para realinear la rodilla.

El *calzado* que permite reducir la carga de la rodilla también ha generado mucho interés en pacientes con artrosis de rodilla. Este calzado puede incluir zapatos mínimos (planos, flexibles y sin tacón), zapatos de rigidez variable (mayor rigidez en la parte lateral que en la medial, o una combinación de cuña lateral y rigidez variable), zapatos inestables y zapatos biomecánicos (p. ej., Apos Therapy, Apos US Management Inc, EE. UU.). En conjunto, los zapatos mínimos, los zapatos de rigidez variable y los zapatos inestables no parecen reducir el dolor o mejorar la capacidad funcional en los pacientes con artrosis de rodilla[73-78]. El zapato biomecánico combina un zapato modificable con reentrenamiento de la marcha y reduce la carga de la rodilla y el dolor, aunque hacen falta más estudios antes de que se puedan hacer recomendaciones clínicas. Aunque el sistema del zapato biomecánico puede ser relativamente costoso, algunos de los otros zapatos, como los zapatos mínimos y los zapatos de rigidez variable, están disponibles comercialmente a un coste relativamente bajo. Por tanto, a los pacientes interesados en probar este calzado no se les debe desaconsejar que lo hagan, aunque en la actualidad es difícil hacer recomendaciones específicas debido a la escasez de datos.

Las *ortesis de descarga de la rodilla* son dispositivos que se llevan sobre la articulación de la rodilla en un intento de descargar el compartimento medial de la rodilla. Estas ortesis intentan realinear la pierna aplicando presión proximal y distal a la rodilla y en la rodilla (fig. 106.4). Aunque las ortesis de descarga fueron eficaces para reducir la carga del compartimento medial de la rodilla en comparación con no llevar ortesis, no está claro que sean eficaces en comparación con una ortesis normal[79]. Los cambios en la carga de la rodilla se traducen de forma inconstante en mejorías en el dolor o la capacidad funcional, pero la mayor parte de los estudios han sido pequeños y había preocupación por el sesgo[80]. Como pueden ser voluminosas y difíciles de llevar debajo de los pantalones, y/o se ven si se lleva una falda o un vestido, la mayor parte de los pacientes prefiere no utilizar estos dispositivos a largo plazo, lo que lleva a incumplimiento, con la consiguiente reducción de su utilidad. Pueden producirse acontecimientos adversos leves, como deslizamiento o irritación y ampollas cutáneas. Por tanto, las ortesis de descarga de la rodilla pueden ser un tratamiento complementario en los pacientes que tienen artrosis sobre todo en el compartimento medial de la rodilla y están dispuestos a llevar los dispositivos. También se dispone de ortesis femororrotulianas, y en un ensayo se ha demostrado una reducción en el volumen de la lesión de la médula ósea y el dolor en un periodo corto de 6 semanas, lo que constituye una prueba preliminar también de la eficacia de las ortesis en la artrosis femororrotuliana[81].

Un *bastón* en la mano contralateral a la articulación de la extremidad inferior con artrosis dolorosa (p. ej., bastón en la mano derecha por artrosis en la rodilla o la cadera izquierda) es una prescripción habitual en los pacientes con artrosis de rodilla avanzada. Su uso en las personas que siguen caminando en su área cercana de residencia está limitado, porque estos pacientes pueden preferir no utilizar un bastón. El bastón también actúa sobre el principio de que permite una reducción de la carga en la articulación de la rodilla o de la cadera. En un ensayo clínico sin enmascaramiento se describió mejoría del dolor con el uso de un bastón durante 2 meses en pacientes con artrosis de rodilla[78]. Aunque no hay suficientes estudios que permitan hacer recomendaciones concluyentes sobre el uso de bastones, los riesgos y los costes son mínimos y, por tanto, se deben tener en consideración cuando proceda. Además, en los pacientes con enfermedad avanzada que requieren ayudas para la deambulación, un bastón u otro dispositivo de asistencia pueden contribuir también a mantener el equilibrio y reducir el riesgo de caídas. Por tanto, se deben recomendar las ayudas a la deambulación, como los bastones, en los pacientes que por lo demás tengan riesgo de discapacidad para la deambulación y en los que tengan riesgo de caídas. Los bastones también pueden ser útiles en los pacientes que tengan síntomas y/o inestabilidad al subir o bajar escaleras.

En los pacientes con artrosis de la mano, la carga articular suele relacionarse con actividades de prensión que pueden contribuir al dolor, particularmente en la primera articulación CMC. Las modificaciones que pueden minimizar la carga articular incluyen dispositivos de asistencia que reducen la fuerza necesaria para actividades de prensión, como utensilios acolchados y/o dispositivos de asistencia para abrir tarros. Se recomiendan ortesis digitales en la artrosis de la primera articulación CMC, aunque los datos son menos sólidos para las ortesis digitales para los otros dedos de la mano y para los guantes terapéuticos, si bien, debido a su bajo riesgo y su bajo coste, se pueden probar estos métodos. No hay datos suficientes que permitan recomendar las ortesis rígidas o las ortesis de neopreno.

Terapia cognitivo-conductual (TCC)

Los pacientes con artrosis suelen tener las comorbilidades que se asocian frecuentemente a las enfermedades que cursan con dolor crónico, como estado de ánimo deprimido y trastornos del sueño. Estas comorbilidades pueden incrementar la dependencia de los analgésicos, interferir en el cumplimiento de los programas de tratamiento y reducir la eficacia de los tratamientos. La TCC es una intervención terapéutica conductual administrada por psicólogos u otro personal con formación, y se recomienda como tratamiento de primera línea en los pacientes con síntomas depresivos. La TCC habitualmente se administra en sesiones presenciales, aunque recientemente se han desarrollado diversas intervenciones de TCC por internet y/o teléfono para muchas enfermedades crónicas. En las personas con artrosis de rodilla, la TCC en sí misma no ha sido mejor que el tratamiento habitual para el control del dolor, aunque podría ayudar a tratar los síntomas depresivos y el sueño[82-84], y ha sido útil en otras enfermedades dolorosas. Por tanto, se podría considerar que la TCC es un tratamiento complementario en los pacientes con artrosis de rodilla que presentan síntomas depresivos y/o trastornos del sueño.

Los *agentes físicos y las modalidades de electroterapia* se refieren a la aplicación terapéutica de calor (calor húmedo) o frío, estimulación eléctrica (p. ej., estimulación nerviosa eléctrica transcutánea o TENS, o estimulación eléctrica neuromuscular o NMES), ablación por radiofrecuencia o ultrasonidos terapéuticos. Estos agentes se aplican localmente en la articulación afectada y tienen como objetivo reducir el dolor y/o la inflamación en la artrosis. Se puede aplicar calor utilizando agua caliente o compresas calientes, diatermia eléctrica o ultrasonido

terapéutico. En la artrosis de la mano, el calor también se puede aplicar con tratamiento con parafina. Algunas modalidades son más adecuadas para las articulaciones superficiales (p. ej., rodilla, articulaciones de la mano). En general la aplicación de calor, incluyendo el uso de ultrasonidos terapéuticos, no parece ofrecer ningún efecto beneficioso claro en relación con el dolor o la mejoría funcional en la artrosis. Un desafío con los estudios de ultrasonidos terapéuticos ha sido la variación en los protocolos, al no haber consenso en la dosis óptima ni el protocolo disponible. La aplicación de frío utilizando compresas frías, bolsas de hielo o acumuladores de frío parece tener un efecto positivo sobre el dolor que se produce con el movimiento, pero no sobre el dolor autorreferido general. De manera similar, no están claros los beneficios de la TENS para el alivio del dolor en la artrosis. La NMES se refiere al uso de estimulación eléctrica para producir contracciones nerviosas, y se utiliza en la práctica de la fisioterapia para corregir los déficits de activación muscular, mantener la fuerza muscular en ausencia de activación muscular voluntaria, y para el fortaleciendo muscular en combinación con el ejercicio. Aunque no están claros los efectos de la NEMS sobre el dolor en la artrosis, se podría utilizar junto con un programa de ejercicios de fortalecimiento para producir una mayor contracción muscular en presencia de dolor o déficits de la activación. Aunque los episodios adversos cuando se utilizan estas modalidades son poco frecuentes, cualquier aplicación de calor o frío se debe acompañar de una evaluación de la integridad de la sensibilidad cutánea. No se ben utilizar estas modalidades de forma aislada, aunque se podrían utilizar como complementos al tratamiento primario en los pacientes que responden a estas intervenciones o que pueden creer en su eficacia.

Recientemente ha habido mucho interés clínico en la ablación nerviosa. Se refiere a la aplicación dirigida de calor (ablación térmica por radiofrecuencia, ablación por radiofrecuencia enfriada, radiofrecuencia pulsada) o frío (crioneurolisis) a los nervios sensitivos para reducir su capacidad de transmitir señales dolorosas. La ablación por radiofrecuencia se refiere a la aplicación de calor para interrumpir la conducción nerviosa, y se puede aplicar como ablación térmica convencional, radiofrecuencia pulsada y ablación por radiofrecuencia enfriada. Se han realizado pocos estudios para evaluar estas terapias, y la variabilidad de la técnica, la dosis y los comparadores hacen que sea difícil extraer conclusiones definitivas[85,86]. Sin embargo, parece que la ablación por radiofrecuencia térmica puede producir una reducción significativa del dolor, que puede durar de 3 a 12 meses. Los resultados de las terapias de radiofrecuencia pulsada son menos prometedores. En la práctica clínica es frecuente utilizar un bloqueo nervioso pronóstico antes de la ablación, aunque no está clara la utilidad del bloqueo nervioso en la artrosis. Las ramas superomedial, superolateral e inferomedial del nervio genicular son los objetivos habituales de las terapias de ablación por radiofrecuencia en la artrosis de la rodilla. La crioneurolisis se refiere a la aplicación percutánea de frío en los nervios periféricos para interrumpir la conducción nerviosa. En la artrosis de rodilla, se ha actuado sobre la rama infrarrotuliana del nervio safeno[87]. En un ensayo con doble enmascaramiento y controlado con tratamiento simulado, la crioneurolisis produjo mejorías significativas en el dolor, que duraron hasta 5 meses. Los acontecimientos adversos con estas terapias parecen ser poco frecuentes, y la U.S. Food and Drug Administration ha autorizado recientemente un dispositivo de ablación por radiofrecuencia enfriada (Coolief®, Avanos Medical, EE. UU.) y un dispositivo de crioneurolisis (Iovera®, Myoscience, EE. UU.) para su uso en la artrosis. Aunque se deben realizar más estudios antes de que se generalice la utilización de estas terapias para el tratamiento de la artrosis, son prometedoras como nuevas alternativas al tratamiento farmacológico o quirúrgico convencional.

Tratamiento manual

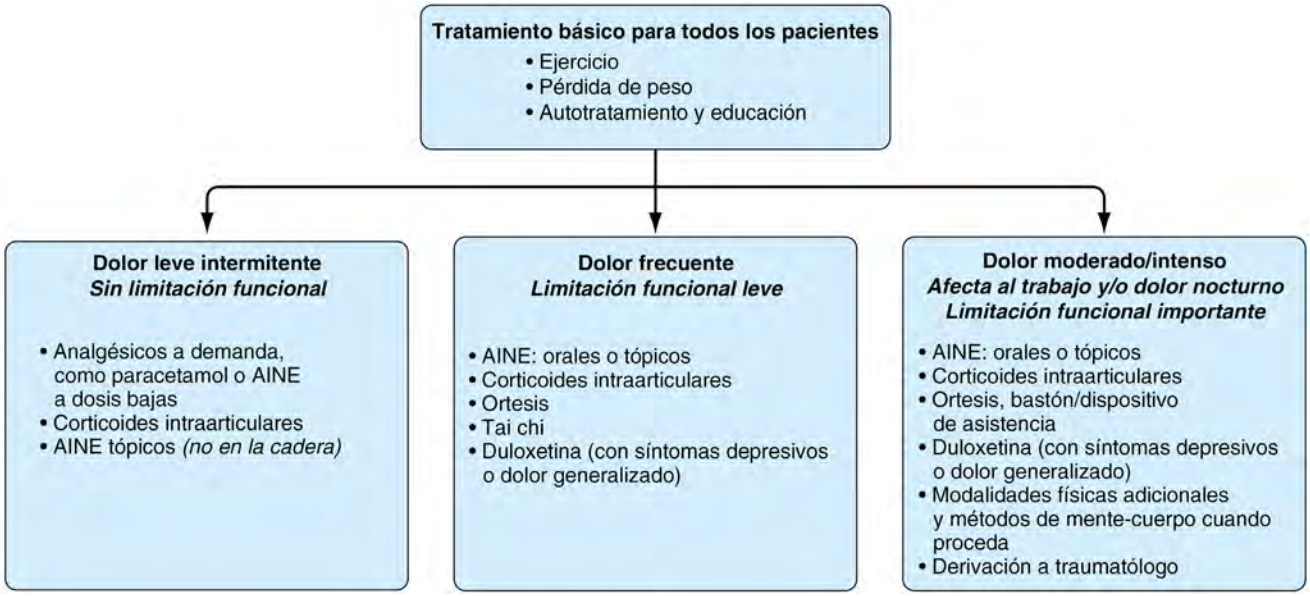
El tratamiento manual incluye una amplia variedad de técnicas en las que los profesionales o los pacientes utilizan el contacto manual para obtener un resultado deseado, como alivio del dolor, recuperación del movimiento o liberación de adherencias. Los ejemplos de técnicas de tratamiento manual incluyen manipulación y movilización articulares, estiramiento muscular y masaje de partes blandas. En general no están claros los beneficios de estas terapias cuando se utilizan de forma aislada. Se recomiendan como complementos al tratamiento primario cuando las administran profesionales con experiencia (p. ej., fisioterapeutas, osteópatas y quiroprácticos).

Terapias complementarias e integradoras

Incluyen diversos métodos que no se consideran parte de la práctica médica occidental, y se podrían utilizar junto con los métodos convencionales (es decir, complementarias). El término *terapias integradoras* se refiere al uso de métodos convencionales y complementarios en un abordaje centrado en el paciente y coordinado, al tiempo que se abordan los aspectos mentales, emocionales, funcionales, espirituales, sociales y comunitarios. Los abordajes de asistencia sanitaria integradora se utilizan cada vez más; un ejemplo es el trabajo pionero del sistema sanitario Veteran's Affairs (VA) en esta área para el tratamiento del dolor crónico en personal militar y en veteranos de guerra, además de otros sistemas asistenciales que ofrecen servicios de medicina integradora en el entorno asistencial.

Las *prácticas de mente-cuerpo* se refieren a diversos abordajes complementarios y alternativos ofrecidos por un profesional con formación o un profesor y pueden incluir yoga, meditación, acupuntura, tai chi y técnicas de relajación, entre otros. Aunque la acupuntura se ha hecho muy popular, todavía no está clara su eficacia en el tratamiento del dolor en la artrosis. En los estudios en los que se compara la acupuntura con el tratamiento habitual se describe mejoría del dolor y la capacidad funcional[88-94], pero cuando se compara con la acupuntura simulada no se observan beneficios de forma constante[89,92-97]. También hay diferentes protocolos para la acupuntura «simulada», como agujas penetrantes o no penetrantes o simulación sin aguja, y el uso de puntos de acupuntura «verdaderos» y de otros puntos no relacionados con la acupuntura; en general los estudios controlados con simulación con aguja penetrante tienen menores tamaños del efecto (0,16) que los estudios controlados con simulación con aguja no penetrante (0,50)[98]. También existe la posibilidad de que el optimismo del médico y la comunicación que realice sobre los resultados positivos puedan influir en la percepción del dolor que tiene el paciente[99]. Aunque los datos que respaldan la utilidad de la acupuntura en la artrosis no están claros, si se tiene en cuenta la relativa seguridad de la intervención, se podría valorar como tratamiento complementario en los pacientes que tengan creencias positivas sobre la acupuntura. El tai chi es una práctica china de mente-cuerpo que integra la meditación con la respiración, la relajación y movimientos lentos y suaves. El tai chi mejora el dolor y la función física en los pacientes con artrosis de rodilla[63,100-104]. El yoga es una práctica india de mente-cuerpo que incorpora la meditación, la respiración, la relajación y el juicio. Aunque no se han realizado muchos estudios sobre el yoga en la artrosis, la investigación actual indica que tiene efectos beneficiosos, con mejorías tanto del dolor como de la función física[45,105]. Por tanto, si los pacientes están interesados en el tai chi o el yoga y tienen acceso a un instructor, se debe ofrecer el tai chi o el yoga como intervención terapéutica en los pacientes con artrosis, especialmente de rodilla. Sin embargo, es probable que el yoga no sea recomendable en los pacientes con artrosis de la cadera debido a la preocupación por determinados movimientos de abducción de la cadera que pueden ser dolorosos y/o perjudiciales. Hasta la fecha no hay datos suficientes que permitan recomendar específicamente la meditación en los síntomas relacionados con la artrosis. Sin embargo, se ha demostrado que la reducción del estrés basada en la atención plena (REAP) es eficaz en el dolor lumbar crónico, y la recomienda el American College of Physicians para el tratamiento del dolor lumbar crónico[106]. Es probable que la REAP tenga efectos beneficiosos similares en la artrosis, y debido a la ausencia de efectos adversos y a su bajo coste, con varias aplicaciones gratuitas para teléfonos inteligentes, es razonable recomendar la REAP como complemento a las estrategias para tratar el dolor de los pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 106.5** Algoritmo para el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera.

Tratamiento farmacológico en rodilla, cadera y mano

Muchos pacientes ya habrán probado el paracetamol y/o antiinflamatorios no esteroideos de venta sin receta cuando solicitan asistencia médica. Antes de incrementar el tratamiento farmacológico, el primer paso debe ser optimizar el uso que hacen los pacientes de las modalidades físicas enumeradas más arriba, y valorar los métodos complementarios de mente-cuerpo. También es importante establecer las expectativas. Aunque la mayor parte de los pacientes espera y quiere que se les prescriba una medicación, se les debe indicar que buena parte del control de los síntomas de la artrosis requiere su implicación y participación activas mediante la pérdida de peso (cuando está indicado) y la actividad física. Además, un objetivo de «cero dolor» no es realista; para evitar las decepciones es necesario establecer expectativas razonables sobre el «control del dolor» para centrarse en hacer que el «dolor sea manejable» para que puedan realizar sus actividades con limitaciones o restricciones mínimas por sus síntomas.

Las decisiones sobre el tratamiento farmacológico deben estar guiadas por la intensidad y la frecuencia de los síntomas (fig. 106.5). El paciente puede tratar los síntomas leves e intermitentes con analgésicos a demanda. Una única articulación afectada se puede tratar mejor con terapias locales, como tratamiento tópico o inyección intraarticular. El dolor más frecuente y limitante puede requerir múltiples opciones terapéuticas, como modalidades físicas y terapias sistémicas, además de tratamientos locales. Cuando se ha probado el uso razonable de las diversas opciones de que se dispone adecuadas sin un control adecuado de los síntomas, es razonable la derivación a un cirujano ortopédico para valorar la cirugía de reemplazo articular.

Terapias locales

Terapias tópicas. Las formulaciones farmacológicas que pueden atravesar la piel pueden ayudar a aliviar los síntomas en las articulaciones superficiales, como las de la mano o la rodilla. La articulación de la cadera, que es profunda, no es una localización adecuada para el tratamiento tópico. Los dos tipos de medicamentos de que se dispone en formulaciones tópicas para su uso en la artrosis son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la capsaicina; no hay datos que respalden el uso de lidocaína tópica. En general, para los síntomas leves de la artrosis de la rodilla o la mano, particularmente cuando está afectada solo una articulación o unas pocas, el tratamiento tópico puede ser una opción mejor que la prescripción de tratamiento sistémico oral para reducir al mínimo los posibles efectos adversos de la exposición sistémica a un fármaco oral. Los pacientes deben tener cuidado de asegurarse de que el gel o la crema tópica no se elimina inadvertidamente de la piel antes de que el medicamento haya penetrado en esta.

Los AINE son analgésicos y antiinflamatorios. Los AINE inducen sus efectos mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por el bloqueo de las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2[107]. Las prostaglandinas desempeñan un papel fundamental en la aparición de la respuesta inflamatoria[108]. Las prostaglandinas también sensibilizan los nervios aferentes e incrementan la acción de las bradicininas en la inducción de dolor en modelos animales[109]. Por tanto, es probable que los AINE tópicos ejerzan sus efectos antiinflamatorios y analgésicos mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el tejido periférico. La absorción sistémica de los AINE tópicos es baja, como se ha demostrado en un estudio en el que se comparó la biodisponibilidad sistémica del diclofenaco oral y tópico[110]. Se ha demostrado la eficacia de los AINE en formulaciones orales en comparación con el placebo en el dolor y la capacidad funcional en la artrosis de rodilla y mano, aunque el efecto es pequeño[111]. Sin embargo, su eficacia en general es similar a la de las formulaciones orales. En metaanálisis de ensayos controlados con placebo se encontró que el parche de diclofenaco tenía la máxima eficacia para el dolor, y el gel de piroxicam para la capacidad funcional[111]. No hay datos sobre articulaciones más profundas, incluyendo la artrosis de la cadera y el hombro. Las principales reacciones adversas locales son sequedad de piel, eritema, irritación, parestesias y prurito. A pesar de la baja absorción sistémica, se han producido efectos adversos sistémicos, como efectos adversos digestivos y cefalea, aunque la anemia y las alteraciones renales y hepáticas que se observan con los AINE orales son mucho menos frecuentes con los AINE tópicos[112]. En una serie de casos y en una descripción de un caso se describió potenciación por el salicilato de metilo de la anticoagulación con el uso simultáneo de warfarina, con la consiguiente hemorragia digestiva[113]. Pese a todo, en conjunto, los efectos adversos asociados a los AINE tópicos son menores que con las formulaciones orales, por lo que se puede considerar que los AINE tópicos son el tratamiento de primera línea del dolor en la artrosis de rodilla y manos, particularmente en ancianos, debido a su perfil de seguridad y eficacia.

La capsaicina es el compuesto activo de las guindillas que hace que piquen. La capsaicina estimula selectivamente las fibras nerviosas C aferentes y produce sustancia P mediante la activación de los canales denominados receptores vanilloides con potencial de receptor transitorio 1 (TRPV1), lo que lleva a la desensibilización reversible de las

terminaciones de estas fibras dolorosas aferentes primarias. Esto produce un periodo de mayor neuroestimulación (irritación, quemazón, dilatación vascular), seguida por menor sensibilidad por agotamiento de la sustancia P con su uso habitual. Por tanto, la capsaicina tópica produce analgesia por su efecto sobre los nervios periféricos que rodean al tejido de la articulación. Se ha visto que la capsaicina tópica es eficaz en diversas enfermedades dolorosas, como el dolor posterapéutico, la neuropatía diabética y diversas enfermedades osteomusculares, aunque se han realizado pocos ensayos en la artrosis. Un metaanálisis de ensayos de capsaicina o placebo mostró eficacia en el alivio del dolor en enfermedades osteomusculares[114]. En otro metaanálisis de ensayos en artrosis en los que se comparó la capsaicina con el placebo se encontró una respuesta cuatro veces mayor con capsaicina tópica que con el placebo (cociente de probabilidades [OR, *odds ratio*], 4,36; IC del 95%, 2,77 a 6,88)[115]. Después de ese metaanálisis se ha evaluado la capsaicina en la artrosis de rodilla en tres ensayos aleatorizados controlados directos, con resultados ligeramente a favor de la capsaicina, pero con imprecisión en los criterios de valoración de dolor y capacidad funcional, lo que dificulta la obtención de un tamaño del efecto combinado. Es muy importante que no se hayan realizado hasta la fecha ensayos en los que se haya comparado la capsaicina tópica con los AINE tópicos. Los efectos adversos locales de la capsaicina tópica son mucho mayores que los de los AINE tópicos. En el metaanálisis señalado anteriormente, realizado en enfermedades osteomusculares, la incidencia de acontecimientos adversos fue mayor con capsaicina que con el placebo (54 y 15%, respectivamente); algunos efectos adversos fueron quemazón, sensación punzante y eritema en el punto de aplicación[114]. Se debe aconsejar a los pacientes que utilicen guantes, hisopos o pañuelos de papel para evitar el contacto directo, y que se laven las manos si lo han aplicado con la mano. En particular, se debe informar a los pacientes del dolor quemante que notarán si se tocan los ojos antes de quitarse la capsaicina con el lavado de manos. Los efectos adversos sistémicos son poco frecuentes y se han descrito principalmente con mayores concentraciones (0,25 y 0,075%) que con concentraciones menores (0,025%). Por ejemplo, en un metaanálisis se encontró tos (por inhalación del residuo de capsaicina) en el 8% de los pacientes que utilizaron capsaicina al 0,075%, y en ninguno de los que utilizaron capsaicina al 0,025%.

Lidocaína. Se ha planteado la hipótesis de que el tejido articular inflamado induce un aumento de las eferencias procedentes de los nervios periféricos circundantes. Se utilizan anestésicos tópicos para bloquear los canales de sodio en los nervios sensitivos que rodean al tejido afectado. En un estudio de diseño abierto de 2 semanas se vio una mejoría significativa del dolor y la calidad de vida en los pacientes con artrosis que tenían un control subóptimo del dolor con otros analgésicos[116]. En el análisis *a posteriori* de un ensayo de un parche de lidocaína al 5% en comparación con celecoxib, 200 mg/día, no se vieron diferencias en el dolor de la artrosis de rodilla y en las reacciones cutáneas[117]. Por tanto, no hay datos suficientes que permitan aconsejar de forma definitiva el uso de lidocaína tópica en la artrosis, aunque la falta de diferencia con el celecoxib observada en ese estudio puede sugerir que tiene cierta capacidad de aliviar el dolor en la artrosis.

En resumen, los fármacos tópicos se toleran bien y se pueden valorar durante toda la evolución de la enfermedad en la artrosis de rodilla y manos. No se puede recomendar claramente un tipo particular de fármaco tópico en lugar de otro, aunque los AINE tópicos son los que más datos de seguridad y eficacia tienen en la artrosis.

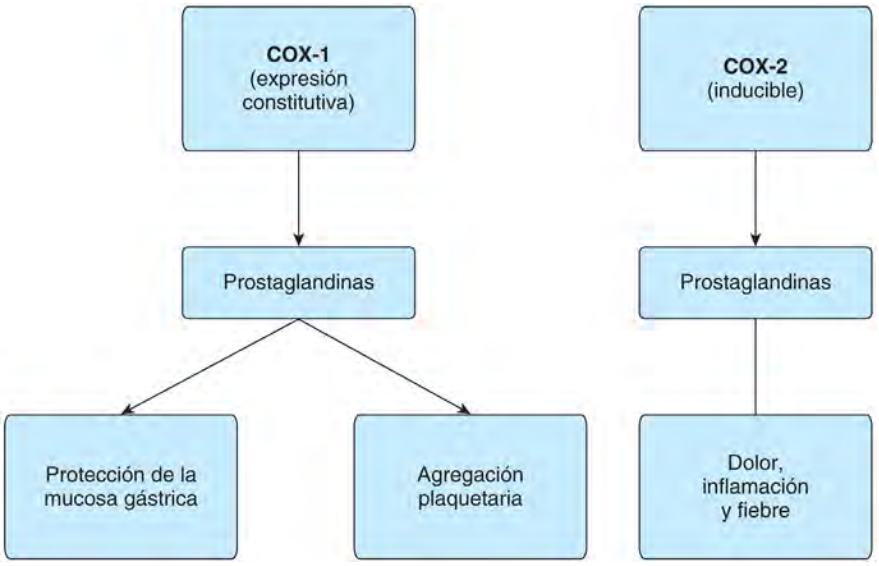
Fármacos intraarticulares. Algunas formulaciones de fármacos se pueden administrar directamente en la articulación. Esta opción es particularmente atractiva cuando está afectada una única articulación. Hay datos que señalan que se realizan con más exactitud las inyecciones intraarticulares cuando se utiliza guía ecográfica o con otros estudios de imagen. Sin embargo, en la mayor parte de los casos se pueden inyectar las articulaciones de las manos y la rodilla sin guía radiológica. Se recomienda que la inyección de la cadera se realice con guía radiológica porque es una articulación profunda. Los fármacos que se inyectan por vía intraarticular por artrosis incluyen glucocorticoides y viscosuplementación, aunque hay controversia sobre la eficacia de este último grupo de fármacos. Hay más interés por el plasma rico en plaquetas, la proloterapia, el tratamiento con células troncales mesenquimatosas y la toxina botulínica como posibles productos terapéuticos, aunque no hay datos adecuados que respalden su uso.

Glucocorticoides. La sinovitis es una entidad anatomopatológica fundamental en la artrosis, y hay datos que la implican en la progresión de la enfermedad[118]. Los datos de una revisión Cochrane de ensayos aleatorizados o cuasialeatorizados y controlados de esteroides intraarticulares o tratamiento simulado o ningún tratamiento sugirieron que el alivio del dolor por las inyecciones de esteroides tenía una duración breve, es decir, producía un efecto moderado 1-2 semanas después del final del tratamiento, un efecto de pequeño a moderado a las 4-6 semanas, un efecto pequeño a las 13 semanas, y ningún dato claro de efecto a las 26 semanas[119]. También hay datos que confirman una pequeña mejoría funcional en los pacientes con artrosis que reciben tratamiento con corticoides intraarticulares. Aunque se ha pensado que las articulaciones con derrames, indicativos de inflamación, se pueden beneficiar más de las inyecciones de glucocorticoides intraarticulares, en un ensayo de inyecciones intraarticulares de triamcinolona o solución salina cada 12 semanas durante 2 años en una muestra de pacientes con artrosis de rodilla que tenían datos de derrame o sinovitis en la ecografía no se vieron diferencias en el alivio del dolor[120]. Por tanto, este estudio ha puesto en duda la teoría de que las rodillas con signos de inflamación se benefician de las inyecciones de esteroides. La FDA ha autorizado una formulación de acción más prolongada, acetónido de triamcinolona de liberación extendida, aunque la eficacia sobre el dolor no tiene claramente una mayor duración que con el acetónido de triamcinolona convencional, de acuerdo con el criterio de valoración principal de dolor diario medio[121]. Sin embargo, esta formulación tiene menos efectos sistémicos sobre la glucemia.

En general se considera que los glucocorticoides intraarticulares son seguros. En una revisión Cochrane se encontró que los que recibían glucocorticoides intraarticulares tenían una probabilidad de un 27% menor de tener cualquier acontecimiento adverso grave que otros grupos de tratamiento, aunque los resultados no alcanzaron la significación estadística[119]. En el ensayo aleatorizado de inyecciones de triamcinolona o de solución salina que se ha citado anteriormente, hubo un riesgo mayor, pero no significativo, de pérdida de cartílago a los 2 años en el grupo de triamcinolona que en el grupo de solución salina[120]. Sin embargo, no está clara la importancia clínica del pequeño cambio diferencial en el cartílago a lo largo de 2 años; de hecho, la diferencia entre grupos de −0,11 mm en 2 años fue menor que el tamaño de un vóxel (0,3 × 0,3 × 1 mm). También se han descrito efectos adversos poco frecuentes[122,123].

Viscosuplementación. El ácido hialurónico es un polisacárido presente en el líquido sinovial que, junto con otras moléculas, contribuye a la lubricación articular. En la artrosis, la concentración de ácido hialurónico está reducida por despolimerización y aumento de la eliminación desde la articulación. Se han sintetizado diversos preparados de ácido hialurónico, conocidos como viscosuplementos, y se han inyectado por vía intraarticular para reponer el ácido hialurónico en el líquido sinovial con el fin de mejorar la lubricación, principalmente en la artrosis de rodilla. La mayor parte de los datos de ensayos publicados e inéditos de viscosuplementos intraarticulares en conjunto han demostrado que no son eficaces o que tienen efectos pequeños y clínicamente no significativos sobre el dolor, sin ningún efecto sobre la capacidad funcional en la artrosis[124]. Hay datos más sólidos sobre la ausencia de beneficio en la artrosis de cadera. Las directrices de varias sociedades desaconsejan su uso, no hacen recomendaciones o indican que su utilidad es incierta. La controversia relacionada con estos productos se puede relacionar en parte con un efecto placebo, de manera que las inyecciones intraarticulares, incluyendo los placebos, tienen mayor eficacia que otros tratamientos administrados por una vía menos invasiva, como los medicamentos orales[125].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 106.6** Funciones de la COX-1 y la COX-2.

Plasma rico en plaquetas, tratamiento con células troncales mesenquimatosas, proloterapia y toxina botulínica. Se realiza la concentración intraarticular de plaquetas humanas autólogas en un pequeño volumen de plasma en la rodilla para aportar factores de crecimiento para obtener un efecto anabólico en la artrosis. Sin embargo, la heterogeneidad y la falta de estandarización de las formulaciones, además de la ausencia de datos de seguridad a largo plazo, hacen que en la actualidad no sea adecuado para el tratamiento de la artrosis basado en pruebas. Igual que en el caso del plasma rico en plaquetas, los estudios con células troncales mesenquimatosas son heterogéneos, sin estandarización de los preparados y las técnicas utilizadas, por lo que en la actualidad no se puede recomendar para el tratamiento de la artrosis. En relación con la proloterapia, hasta la fecha se ha realizado tan solo un número pequeño de estudios de pequeño tamaño con regímenes variables, lo que de nuevo hace que sea imposible hacer recomendaciones con los datos existentes. La toxina botulínica intraarticular no ha sido eficaz en un pequeño número de estudios realizados hasta la fecha.

En resumen, los glucocorticoides intraarticulares siguen siendo el pilar del tratamiento preferido para las inyecciones intraarticulares locales. Aunque las directrices de la mayor parte de las sociedades no recomiendan el uso de ácido hialurónico, se puede hacer un ensayo si han fracasado otros métodos, incluyendo los glucocorticoides intraarticulares, particularmente en un intento de retrasar la cirugía de reemplazo articular o de aportar algún control alternativo de los síntomas mientras se espera dicha cirugía.

Tratamientos sistémicos. La inmensa mayoría de los pacientes con artrosis habrá probado medicamentos orales de venta sin receta antes de solicitar asistencia médica por el dolor relacionado con la artrosis. Los pilares del tratamiento siguen siendo escasos, con una eficacia tan solo mínima o moderada en el mejor de los casos, y muchas veces se complican por acontecimientos adversos y/o contraindicaciones. Por la naturaleza de su exposición sistémica, los tratamientos sistémicos, independientemente de que se administren por vía oral o parenteral, plantean más preocupaciones de efectos adversos sistémicos. Un principio rector general es adaptar la dosis y la frecuencia a la magnitud de los síntomas, eligiendo idealmente la menor dosis y la menor duración del tratamiento posibles, incluyendo el uso a demanda si procede.

Se considera que el paracetamol es un analgésico débil que ejerce su efecto mediante la inhibición débil de las prostaglandinas, con mayor inhibición de la COX-2 que de la COX-1[126]. Tradicionalmente se ha considerado que es la terapia de «primera línea» para el tratamiento farmacológico de la artrosis[18]. En un metaanálisis de ensayos de paracetamol se vio una mejoría tan solo pequeña del dolor de la artrosis en comparación con el placebo, y fue menos eficaz que los AINE orales[127]. Más recientemente, un metaanálisis en red ha demostrado que el paracetamol tuvo un efecto prácticamente nulo sobre los síntomas de dolor a diversas dosis, y ninguna de las dosis llegó a una diferencia mínima clínicamente importante (tamaño del efecto de −0,18, que corresponde a una diferencia de 4,5 mm en una escala analógica visual de 100 mm)[128]. Por tanto, desde el punto de vista de la eficacia, ya no se considera que el paracetamol sea adecuado en monoterapia para el tratamiento del dolor de la artrosis. A pesar de su menor eficacia, algunos pacientes utilizan el paracetamol de manera regular o a corto plazo, muchas veces debido a las contraindicaciones al uso de AINE. Para los pacientes que consumen habitualmente paracetamol, generalmente se considera que una dosis diaria total de 3 g o menor es la dosis segura máxima, aunque se debe monitorizar a los pacientes para detectar hepatotoxicidad, sobre todo en ancianos. En los pacientes que utilizan paracetamol a largo plazo también se debe realizar una monitorización para detectar toxicidad gastrointestinal. Se puede producir hemorragia digestiva/perforación con el uso habitual de paracetamol a una dosis mayor de 2 g/día[129,130]. El uso continuo de paracetamol a pesar de su escasa eficacia refleja en gran parte la ausencia de alternativas suficientemente eficaces y seguras.

AINE oral, incluyendo los inhibidores de la COX-2. Los médicos griegos antiguos prescribían corteza de sauce para tratar el dolor osteomuscular. El primer AINE sistémico, descubierto por Felix Hoffman en 1897, fue el ácido acetilsalicílico[131]. A lo largo del siglo pasado se han sintetizado muchas formulaciones de AINE. Los AINE inhiben las prostaglandinas; algunos son inespecíficos e inhiben la COX-1 y la COX-2, mientras que otros bloquean selectivamente la COX-2. La enzima COX-1 es una enzima constitutiva presente en la mayor parte de los tejidos, mientras que la enzima COX-2 es inducible y está presente en el tejido inflamatorio (fig. 106.6). Los AINE no selectivos se subclasifican en función de su estructura (tabla 106.2).

Los AINE orales son los tratamientos farmacológicos utilizados y prescritos con más frecuencia para el dolor de la artrosis. Se ha visto que los AINE, tanto selectivos como no selectivos, tienen una eficacia moderada en la mejora del dolor en la artrosis en ensayos aleatorizados, en comparación con el paracetamol. Pero se debe realizar una estratificación del riesgo para iniciar y mantener el tratamiento con AINE orales debido a la multitud de efectos adversos asociados a ellos. Se considera que las dosis menores son más seguras y se toleran mejor, aunque las dosis mayores son más eficaces. Por tanto, se debe individualizar la dosis de acuerdo con el perfil de riesgo del paciente individual (tabla 106.3). Mientras reciben AINE, se debe monitorizar a

TABLA 106.2 Clasificación de los AINE

CLASIFICACIÓN DE LOS AINE NO SELECTIVOS SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Clase de AINE	Ejemplos de fármacos
Derivados del ácido acético	Diclofenaco, indometazina, sulindaco
Ácido fenámico	Ácido mefenámico
Derivados del ácido enólico	Piroxicam
Ácido propiónico	Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno
Pirazolonas	Fenilbutazona
Derivados del ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico, diflunisal

TABLA 106.3 Factores de riesgo de aparición de úlcera gastroduodenal asociada a AINE

Factores de riesgo confirmados	Edad avanzada (aumento lineal del riesgo) Antecedente de úlcera Uso concomitante de corticoides Dosis elevadas de AINE y uso de más de un AINE Administración simultánea de anticoagulantes Infección simultánea por *Helicobacter pylori*
Factores de riesgo posibles	Tabaquismo Alcohol

los pacientes para detectar efectos adversos como hemorragia digestiva, insuficiencia renal y toxicidad cardiovascular. En un extenso ensayo aleatorizado de pacientes con artrosis o artritis reumatoide que tenían riesgo cardiovascular moderado o elevado (estudio PRECISION), todos los cuales recibían inhibidores de la bomba de protones, aproximadamente el 4-5% tuvo un efecto tóxico grave por los AINE (episodio cardiovascular adverso grave, episodio digestivo grave, episodio renal o mortalidad por todas las causas) en 1-2 años[132], lo que pone de manifiesto la elevada frecuencia de estos acontecimientos adversos. En la medida en que sea posible, los AINE orales se deben tomar durante un periodo tan corto como sea posible y a demanda, mejor que de forma regular y a largo plazo.

Los AINE producen efectos adversos digestivos por el bloqueo de las prostaglandinas, que da lugar a daño de la mucosa. Entre los pacientes tratados con AINE, el 30-50% puede tener lesiones de la mucosa en la endoscopia, aunque muchas pueden ser clínicamente asintomáticas. En comparación con los pacientes que no los utilizan, se ha visto que los pacientes tratados con AINE tienen un aumento de cuatro a cinco veces del riesgo de úlcera péptica[133]. Un metaanálisis de los ensayos disponibles concluyó que un inhibidor selectivo de la COX-2 (celecoxib) se asociaba a menos úlceras sintomáticas, menos úlceras detectadas en la endoscopia y menos abandonos por acontecimientos adversos digestivos que los AINE no selectivos[134]. Incluso entre los AINE no selectivos, el riesgo digestivo varía[135], siendo los más tóxicos la indometazina, el ketorolaco, el piroxicam y el ketoprofeno, y los más seguros los salicilatos no acetilados y la nabumetona. El tratamiento simultáneo con inhibidores de la bomba de protones o misoprostol puede reducir el riesgo de lesión de la mucosa digestiva inducida por AINE[136]. Aparte de los efectos adversos digestivos altos, los AINE también incrementan el riesgo de perforación digestiva baja, hemorragia e incluso mortalidad.

De manera similar a los efectos digestivos, los efectos adversos cardiovasculares (episodios trombóticos) son un efecto de clase, con diferencias en el riesgo absoluto entre los diversos AINE. En el ensayo VIGOR se identificó que los antagonistas de la COX-2 eran los responsables del aumento del riesgo de episodios trombóticos asociado al uso de AINE. Sin embargo, en muchos estudios posteriores se ha demostrado un aumento del riesgo de infarto de miocardio también con los AINE no selectivos, y el mayor riesgo se asocia al diclofenaco[137]. También es probable que el riesgo cardiovascular basal de un paciente que utilice AINE sea responsable del aumento de los episodios trombóticos. Además, en el ensayo PRECISION, que ya se ha descrito, en el que se asignó aleatoriamente a los pacientes a ibuprofeno, naproxeno o celecoxib, los pacientes a los que se asignó a celecoxib tuvieron menos riesgo de efectos tóxicos digestivos y cardiovasculares[138].

Los efectos renales de los AINE incluyen retención de sodio y agua, que son la consecuencia de la reducción de la inhibición, inducida por las prostaglandinas, tanto de la reabsorción renal de cloruro como de la acción de la arginina vasopresina. Los AINE de uso habitual también inhiben la glucuronidación de la aldosterona por los microsomas renales (y hepáticos) humanos. La retención de sodio es frecuente en los pacientes que toman AINE y, cuando es pronunciada, puede subir incluso la creatinina sérica. Otras complicaciones renales de los AINE incluyen insuficiencia renal manifiesta, necrosis papilar y nefritis intersticial. No se deben utilizar antiinflamatorios no esteroideos por vía oral en pacientes con insuficiencia renal en fase 4 o 5, y se deben utilizar con precaución y durante un periodo corto en los que tengan insuficiencia renal crónica en fase 3. Los AINE pueden causar confusión o mareo, especialmente en ancianos. Además, en algunos pacientes tratados con AINE puede producirse una forma de anafilaxis. Se trata de un fenómeno que no está mediado por la inmunoglobulina (Ig) E, sino que se debe a la inhibición de las prostaglandinas. Aparece especialmente en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico que a menudo tienen el síndrome de asma y poliposis nasal o sinusal. Los pacientes en los que aparece anafilaxis a los AINE son sensibles a todos los fármacos de la clase excepto los salicilatos no acetilados, que causan una inhibición mínima de la ciclooxigenasa.

Opioides. Los opioides ejercen su efecto analgésico mediante su acción sobre los receptores M (predominantemente), D o K en el sistema nervioso central y el periférico. Como la principal manifestación de la artrosis es el dolor, se han evaluado los opioides para el tratamiento del dolor de la artrosis. Sin embargo, no se ha visto que los opioides tradicionales (distintos al tramadol) y el tramadol sean útiles en el dolor de la artrosis[139], y se ha demostrado una mejoría tan solo muy pequeña a largo plazo en el tratamiento del dolor no neoplásico[140]. La epidemia de opioides en EE. UU. y el aumento de las sobredosis de drogas ponen de manifiesto el potencial adictivo de los opioides. Los opioides distintos al tramadol y el tramadol pueden tener otras muchas consecuencias adversas, como sedación, aumento del riesgo de caídas, estreñimiento, depresión respiratoria y alteración del estado cognitivo, entre otras. En conjunto, los opioides no deberían ser importantes en el tratamiento habitual de la artrosis. Sin embargo, en los pacientes que tienen contraindicaciones a los AINE, que no los toleran o en los que son ineficaces, o en los que fracasan otros métodos, el tramadol puede ser una opción que considerar. Sería menos aconsejable el uso de opioides distintos al tramadol debido a un riesgo aún mayor de acontecimientos adversos. Se debe utilizar la menor dosis posible durante el menor tiempo posible si se valora el uso de tramadol (o de un opioide distinto al tramadol).

Duloxetina y otros fármacos de acción central. La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) con efectos centrales. La duloxetina es un fármaco de acción central que se afirma que actúa sobre el procesamiento del dolor central, y se ha estudiado para el tratamiento del dolor de la artrosis. En un metaanálisis de tres ensayos se vio mejoría del dolor y de la capacidad funcional en la artrosis[141]. Los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con duloxetina que en los que recibieron el placebo, e incluyeron náuseas, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, astenia, mareo, somnolencia e insomnio. Debido a los problemas de tolerabilidad y los efectos adversos, el uso de duloxetina está

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

limitado. Sin embargo, en los pacientes con dolor generalizado y/o hipersensibilidad al dolor se puede valorar el tratamiento con duloxetina. No se han estudiado directamente en los síntomas de artrosis otros fármacos de acción central, como gabapentina, pregabalina u otros antidepresivos (ATC, IRSN).

Otros fármacos estudiados en la artrosis. Se ha estudiado la eficacia de otros fármacos en la artrosis, sin que se haya demostrado claramente su utilidad. Como la sinovitis y la inflamación de bajo grado son importantes en la patogenia de la artrosis, ha habido interés en fármacos con efectos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores. No hay datos que respalden el uso de los glucocorticoides orales, aunque algunos médicos han utilizado ocasionalmente prednisona a dosis baja en la artrosis inflamatoria de la mano. Se ha estudiado la hidroxicloroquina en la artrosis erosiva de la mano en un ensayo aleatorizado y controlado bien realizado, habiéndose demostrado la ausencia de eficacia[142]. Hasta la fecha no se ha demostrado la eficacia del metotrexato en la artrosis, aunque los resultados preliminares del ensayo PROMOTE indicaron una mejoría moderada a los 6 meses, que se redujo a los 12 meses[143]. A pesar de la importancia reconocida de las citocinas proinflamatorias en la artrosis, los productos biológicos como los inhibidores del TNF y de la IL-1β no han demostrado su eficacia en los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha. En ensayos pequeños no se ha demostrado de forma constante la utilidad de la colchicina. Aunque ha habido interés en la posibilidad de que el urato esté relacionado con la alteración anatomopatológica de la artrosis, como la sinovitis y/o la lesión del cartílago, hasta la fecha no se han realizado ensayos de alopurinol. Está bien establecida la importancia del hueso en la patogenia de la artrosis. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado la eficacia de la vitamina D en los ensayos realizados. De manera similar, se han estudiado los bisfosfonatos en la artrosis, sin una mejoría clara. Aunque los bisfosfonatos no han sido eficaces en los ensayos, se observaron resultados prometedores con ácido zoledrónico por vía intravenosa a los 6 meses, aunque no se observó eficacia a más largo plazo[144].

Suplementos/nutricéuticos. El uso de suplementos dietéticos está aumentando en EE. UU. Aproximadamente tres cuartas partes de los adultos consumían suplementos dietéticos en 2017. Se ha asegurado que diversos suplementos o nutricéuticos son eficaces en la artrosis, con algunas controversias sobre su eficacia real, como se señalará más adelante. Al contrario que los fármacos aprobados por la FDA, los suplementos y nutricéuticos no tienen el mismo nivel de supervisión y hay una amplia variedad, tanto en la cantidad como los verdaderos ingredientes presentes en el producto.

Glucosamina y condroitina. Tanto la glucosamina como la condroitina son glucosaminoglucanos, y son componentes de la macromolécula agrecano, presente en el cartílago. Estas moléculas contribuyen al funcionamiento sano del cartílago. Aunque puede ser atractivo imaginar que se puede ingerir una molécula que después se incorporaría al cartílago para mejorar su función, no está claro que la glucosamina o la condroitina ingeridas se incorporen realmente al cartílago. Ha habido mucha controversia en la literatura médica sobre la eficacia de estos compuestos, con cierta diferenciación entre el hidrocloruro de glucosamina y el sulfato de glucosamina. Sin embargo, la disociación de la glucosamina de su sal cuando se digiere implica que no hay diferencias biológicamente significativas entre las dos sales[145]. El estudio GAIT, financiado por los NIH, no demostró la eficacia del hidrocloruro de glucosamina ni del sulfato de condroitina, en monoterapia o combinados, en comparación con el placebo[146]. Además, en algunos metaanálisis se han planteado preocupaciones sobre el sesgo de publicación y el hecho de que solo se observó la eficacia en los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica, sin que se viera ninguna eficacia en ensayos no patrocinados por la industria farmacéutica[147,148]. En general las directrices terapéuticas no recomiendan estos fármacos.

Aceite de pescado/ácidos grasos poliinsaturados omega 3. Las propiedades antiinflamatorias del aceite de pescado, que se pensaba que se relacionaban sobre todo con los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, se han estudiado en diversos tipos de patología articular, sin datos claros de eficacia hasta la fecha. En un ensayo aleatorizado de aceite de pescado a dosis altas o bajas (una mezcla de aceite de pescado con aceite de soja) hubo, de forma imprevista, mayor mejoría del dolor y la capacidad funcional en el grupo de comparación, con aceite de pescado a dosis baja, que en el grupo de tratamiento con aceite de pescado a dosis alta; no está claro a qué se puede deber[149]. Actualmente no hay datos suficientes que permitan recomendar el aceite de pescado o los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en la artrosis.

Tratamiento quirúrgico de la artrosis

Cuando las modalidades físicas, el tratamiento farmacológico y los métodos de mente-cuerpo en diversas combinaciones no son suficientes para controlar los síntomas de la artrosis, los pacientes y los médicos a menudo se plantean las opciones quirúrgicas. La cirugía meniscal artroscópica es la intervención ortopédica más frecuente, y se estima que se realizan cada año 700.000 tan solo en EE. UU. De manera similar, se estima que cada año se realizan en EE. UU. alrededor de 670.000 artroplastias de cadera y aproximadamente un cuarto de millón de artroplastias de rodilla, y se estima que este número habrá aumentado hasta 3,5 millones y casi 600.000, respectivamente, en 2030. Aproximadamente el 97% de las artroplastias de rodilla se realiza por artrosis de rodilla. A la vista del elevado uso de estas intervenciones y de sus costes asociados, es necesaria una evaluación cuidadosa de su adecuación y de su cociente beneficio:riesgo.

Intervenciones artroscópicas

Los pacientes con artrosis de rodilla a menudo tienen lesiones meniscales en la RM. No está clara la contribución de estas lesiones meniscales a los síntomas de la artrosis. En un extenso estudio de la cohorte de Framingham, las lesiones meniscales tenían la misma probabilidad de estar presentes en rodillas con artrosis que en rodillas sin artrosis, y en pacientes con dolor de rodilla o sin él, lo que sugiere que muchas lesiones meniscales son hallazgos casuales y, por tanto, probablemente reflejen el proceso patogénico de la artrosis subyacente que afecta a numerosos tejidos articulares[150]. Hasta la fecha se han realizado varios ensayos aleatorizados en los que se ha visto que las meniscectomías parciales artroscópicas no mejoran los síntomas ni la capacidad funcional respecto al tratamiento habitual y la fisioterapia y, de hecho, no son mejores que la cirugía simulada[151,152]. Esto fue cierto incluso en rodillas que tienen síntomas mecánicos, como bloqueo o sensación de que «ceden», síntomas que tradicionalmente se pensaban que eran adecuados para cirugía artroscópica[153]. Por tanto, el tratamiento con ejercicio (fisioterapia) y la meniscectomía parcial artroscópica parecen ofrecer mejorías similares a largo plazo, y en el caso de las intervenciones artroscópicas también se deben tener en consideración los riesgos de la cirugía. Por tanto, parece que la fisioterapia y los analgésicos como abordaje de primera línea constituyen una estrategia inicial razonable, y la decisión de realizar posteriormente una meniscectomía parcial artroscópica se debe valorar en un proceso de toma de decisiones compartida teniendo en consideración el equilibrio entre riesgos y beneficios, además de la preferencia del paciente. No hay datos suficientes sobre las intervenciones artroscópicas de cadera.

Artroplastia

Las artroplastias de rodilla y cadera en general son eficaces en los pacientes con artrosis grave con síntomas difíciles de controlar. En un ensayo aleatorizado de pacientes con artrosis de rodilla de moderada a grave que eran adecuados para artroplastia de rodilla, se vio que la artroplastia de rodilla seguida por fisioterapia producía una mejoría significativa de los síntomas en comparación con el tratamiento conservador de forma aislada, con un número que es necesario tratar de aproximadamente seis, aunque con más acontecimientos adversos[154]. En la rodilla, la artroplastia puede ser «total», lo que significa que se sustituyen todos los componentes de la articulación, o «unicompartimental» (es decir, solo el compartimento medial). Desde el punto de vista clínico, se reconoce

TABLA 106.4 Indicaciones de que los pacientes pueden ser buenos candidatos para la artroplastia de cadera o rodilla

Los pacientes refieren que los síntomas de la artropatía influyen negativamente en su calidad de vida general
El paciente tiene datos de artropatía en la exploración (clínica y radiográfica/pruebas de imagen) de la articulación para la cual se plantea la operación
El paciente ha recibido un ensayo adecuado de tratamiento no quirúrgico de la artropatía
Se pueden conseguir las expectativas del paciente en relación con la cirugía de artroplastia
El paciente está dispuesto para la operación desde los puntos de vista físico y mental
El paciente y el cirujano están de acuerdo en que los posibles beneficios para el paciente de la cirugía de artroplastia superan a los posibles riesgos quirúrgicos

Tomado de Hawker G, Bohm ER, Conner-Spady B, et al: Perspectives of Canadian stakeholders on criteria for appropriateness for total joint arthroplasty in patients with hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 67:1806-1815, 2015.

que la artroplastia de cadera ofrece mejores resultados generales que la artroplastia de rodilla. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes a los que se realiza una artroplastia de rodilla tiene dolor persistente tras la intervención. No se conocen bien los factores de riesgo de evolución desfavorable, pero incluyen dolor debido a factores distintos a la artrosis de rodilla y mayor consumo de opioides antes de la artroplastia. Hay variabilidad entre los médicos en relación con los pacientes en los que se debe derivar para valorar una artroplastia, y en qué momento de la evolución de la enfermedad. Las indicaciones recomendadas para la artroplastia de rodilla o cadera se muestran en la tabla 106.4. Cada vez más los cirujanos ortopédicos realizan estas intervenciones en pacientes más jóvenes (<55 años de edad) y en pacientes con obesidad mórbida (IMC >40); se deben obtener datos a largo plazo para conocer la longevidad de las prótesis en estas poblaciones de pacientes.

Se reconoce que los pacientes con peor capacidad funcional antes de la operación no consiguen el mismo nivel de capacidad funcional tras la cirugía que aquellos que tienen mejor capacidad funcional antes de la operación, aunque todos los pacientes tienden a mejorar en cierto grado después de la artroplastia. Esta observación justifica que no se espere hasta que el paciente esté completamente debilitado para operarlo. Algunos médicos proponen que se valore el condicionamiento prequirúrgico o la optimización con fisioterapia antes de la operación.

Otros métodos quirúrgicos

También se puede valorar la artroplastia de otras articulaciones afectadas por la artrosis, como el hombro y el tobillo, y también se realizan otras intervenciones quirúrgicas por artrosis en la primera articulación CMC, la primera articulación MTF y el tobillo. Los resultados a largo plazo de estas intervenciones no se han estudiado en la misma medida que los de las artroplastias de rodilla y cadera. En la rodilla se ha realizado cirugía de realineación con osteotomía tibial alta, a menudo en pacientes jóvenes, como forma de retrasar la artroplastia de rodilla hasta una edad más avanzada. La distracción articular es un método nuevo y experimental en el que se une un dispositivo de fijación externa a los huesos a ambos lados de la articulación, y se ajusta gradualmente el armazón para separar la articulación, con el objetivo de descargar la articulación. El dispositivo se lleva durante periodos de tiempo prolongados, como 2 meses, antes de retirarlo, a lo que sigue una terapia rehabilitadora prolongada. Se ha utilizado en la artrosis de tobillo, y recientemente se han publicado los datos longitudinales en la artrosis de rodilla[155]. Sin embargo, hacen falta más datos en mayores números de pacientes y con un seguimiento más prolongado para conocer el cociente beneficio:riesgo de esta intervención en la artrosis de rodilla.

Tratamientos experimentales de la artrosis

A pesar de décadas de investigación y desarrollo de fármacos, sigue habiendo pocos tratamientos disponibles para tratar los síntomas de la artrosis y prevenir la progresión de la enfermedad. Actualmente hay varios tratamientos en diversas fases de desarrollo que son prometedores en la artrosis. La clase de medicamentos que está más próxima a su revisión para su aprobación por la FDA/EMA son los compuestos de anticuerpos monoclonales antifactor de crecimiento nervioso (NGF) que están actualmente en ensayos de fase III por dolor en la artrosis (y por dolor lumbar crónico). NGF se une a los receptores TrkA y $p75^{NTR}$. TrkA y p75 intervienen en la diferenciación y la supervivencia neuronales durante el desarrollo, y TrkA también interviene en los mecanismos de dolor periféricos y centrales, incluyendo la sensibilización al dolor, a través de su actividad sobre diversos canales iónicos, receptores y moléculas de transducción de señales. Una alerta de seguridad por episodios adversos imprevistos de aumento de las artroplastias por artrosis rápidamente progresiva en los grupos de tratamiento con fármacos anti-NGF en los ensayos llevó a que la FDA suspendiera todos los programas, suspensión que posteriormente se ha levantado, de manera que los ensayos que se realizan en la actualidad incluyen estrategias para la mitigación de riesgos. También se están desarrollando inhibidores de TrkA. Un canal iónico, el TRPV1, es otra diana para el dolor en la artrosis, situado en neuronas sensitivas y activado por la capsaicina. Actualmente se está estudiando una forma sintética de trans-capsaicina en inyección intraarticular. También se están estudiando antagonistas de TRPV1.

Además de los inhibidores biológicos del TNF y de los antagonistas de la IL-1 que ya se han mencionado, también se están estudiando otros mediadores inflamatorios como criterios de valoración en artrosis, entre ellos GM-CSF, IL-10, IFN-β, NF-κB, p38 MAPK y proteína de adhesión vascular 1, entre otros.

La modificación estructural ha sido una importante necesidad no satisfecha en la artrosis. Se han visto algunos resultados prometedores con una forma recombinante de FGF-18, actualmente en fase II, con aumento del grosor del cartílago, aunque no se produjo mejoría sintomática al mismo tiempo que la mejoría estructural. Los inhibidores de la transducción de señales de Wnt, los inhibidores de ADAMTS-4 y 5 y los inhibidores de la catepsina K se encuentran entre las otras diversas vías que se están estudiando en la artrosis en relación con criterios de valoración tanto estructurales como sintomáticos.

Aunque hay mucha actividad en estas áreas de desarrollo de fármacos, estos avances se están produciendo con otras terapias prometedoras que no tuvieron éxito en su desarrollo para la artrosis, como BMP-7, la inhibición de la iNOS y la calcitonina, entre otros. Por tanto, hay una acuciante necesidad de seguir investigando para ofrecer opciones terapéuticas a los millones de personas con artrosis en todo el mundo que actualmente tienen unas opciones terapéuticas limitadas.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Disease GBD: Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016, *Lancet* 390:1211-1259, 2017.
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II, *Arthritis Rheum* 58:26-35, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. Hootman JM, Helmick CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations, *Arthritis Rheum* 54:226-229, 2006.
4. Hawker GA, Davis AM, French MR, et al: Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure—an OARSI/OMERACT initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 16:409-414, 2008.
5. Neogi T: The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1145-1153, 2013.
6. Neogi T, Felson D, Niu J, et al: Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies, *BMJ* 339:b2844, 2009.
7. Creamer P, Hunt M, Dieppe P: Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic, *J Rheumatol* 23:1031-1036, 1996.
8. Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, et al: Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1170-1178, 2013.
9. Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, et al: Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review, *Ann Rheum Dis* 70:60-67, 2011.
10. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, et al: Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA, *Osteoarthritis Cartilage* 19:557-588, 2011.
11. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC: Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia, *Am J Sports Med* 26:773-777, 1998.
12. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al: Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Rheumatology (Oxford)* 49:1852-1861, 2010.
13. Bradley LA, Kersh BC, DeBerry JJ, et al: Lessons from fibromyalgia: abnormal pain sensitivity in knee osteoarthritis, *Novartis Found Symp* 260:258-270, 2004, discussion 70-9.
14. Lee YC, Lu B, Bathon JM, et al: Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:320-327, 2011.
15. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, et al: Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis, *Arthritis Rheum* 59:1424-1431, 2008.
16. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, et al: Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization, *Arthritis Rheum* 65:363-372, 2013.
17. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, et al: Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann Rheum Dis* 74:682-688, 2015.
18. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al: A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative, *Semin Arthritis Rheum* 43:701-712, 2014.
19. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, et al: Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group, *Arthritis Rheum* 42:1378-1385, 1999.
20. Nguyen US, Felson DT, Niu J, et al: The impact of knee instability with and without buckling on balance confidence, fear of falling and physical function: the multicenter osteoarthritis study, *Osteoarthritis Cartilage* 22:527-534, 2014.
21. Du S, Yuan C, Xiao X, et al: Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis, *Patient Education and Counseling* 85:e299-e310, 2011.
22. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al: Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults, *Ann Intern Med* 143:427-438, 2005.
23. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al: Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 310:1263-1273, 2013.
24. Groen VA, van de Graaf VA, Scholtes VA, et al: Effects of bariatric surgery for knee complaints in (morbidly) obese adult patients: a systematic review, *Obes Rev* 16:161-170, 2015.
25. Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, et al: Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care & Research* 70:1569-1575, 2018.
26. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al: All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study, *BMJ* 342:d1165, 2011.
27. Foley A, Halbert J, Hewitt T, et al: Does hydrotherapy improve strength and physical function in patients with osteoarthritis—a randomised controlled trial comparing a gym based and a hydrotherapy based strengthening programme, *Ann Rheum Dis* 62:1162-1167, 2003.
28. Lim BW, Hinman RS, Wrigley TV, et al: Does knee malalignment mediate the effects of quadriceps strengthening on knee adduction moment, pain, and function in medial knee osteoarthritis? A randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 59:943-951, 2008.
29. Lin DH, Lin CH, Lin YF, et al: Efficacy of 2 non-weight-bearing interventions, proprioception training versus strength training, for patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Orthop Sports Phys Ther* 39:450-457, 2009.
30. Oliveira AM, Peccin MS, Silva KN, et al: Impact of exercise on the functional capacity and pain of patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *Rev Bras Reumatol* 52:876-882, 2012.
31. Sayers SP, Gibson K, Cook CR: Effect of high-speed power training on muscle performance, function, and pain in older adults with knee osteoarthritis: a pilot investigation, *Arthritis Care & Research* 64:46-53, 2012.
32. Bruce-Brand RA, Walls RJ, Ong JC, et al: Effects of home-based resistance training and neuromuscular electrical stimulation in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *BMC Musculoskelet Disord* 13:118, 2012.
33. Wortley M, Zhang S, Paquette M, et al: Effects of resistance and Tai Ji training on mobility and symptoms in knee osteoarthritis patients, *J Sport Health Sci* 2:209-214, 2013.
34. Rogers MW, Tamulevicius N, Semple SJ, et al: Efficacy of home-based kinesthesia, balance & agility exercise training among persons with symptomatic knee osteoarthritis, *J Sports Sci Med* 11:751-758, 2012.
35. Petrella RJ, Bartha C: Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Rheumatol* 27:2215-2221, 2000.
36. Foroughi N, Smith RM, Lange AK, et al: Lower limb muscle strengthening does not change frontal plane moments in women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 26:167-174, 2011.
37. Samut G, Dincer F, Ozdemir O: The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis, *Mod Rheumatol* 25:919-924, 2015.
38. Salacinski AJ, Krohn K, Lewis SF, et al: The effects of group cycling on gait and pain-related disability in individuals with mild-to-moderate knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *J Orthop Sports Phys Ther* 42:985-995, 2012.
39. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, et al: Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 116:529-534, 1992.
40. Brosseau L, Wells GA, Kenny GP, et al: The implementation of a community-based aerobic walking program for mild to moderate knee osteoarthritis: a knowledge translation randomized controlled trial: part II: clinical outcomes, *BMC Publ Health* 12:1073, 2012.
41. Sullivan T, Allegrante JP, Peterson MG, et al: One-year followup of patients with osteoarthritis of the knee who participated in a program of supervised fitness walking and supportive patient education, *Arthritis Care Res* 11:228-233, 1998.
42. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, et al: A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health

education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST), *JAMA* 277:25-31, 1997.
43. de Rooij M, van der Leeden M, Cheung J, et al: Efficacy of tailored exercise therapy on physical functioning in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a randomized controlled trial, *Arthritis Care & Research* 69:807-816, 2017.
44. Peloquin L, Bravo G, Gauthier P, et al: Effects of a cross-training exercise program in persons with osteoarthritis of the knee a randomized controlled trial, *J Clin Rheumatol* 5:126-136, 1999.
45. Cheung C, Wyman JF, Bronas U, et al: Managing knee osteoarthritis with yoga or aerobic/strengthening exercise programs in older adults: a pilot randomized controlled trial, *Rheumatol Int* 37:389-398, 2017.
46. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al: Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial, *Arthritis Rheum* 50:1501-1510, 2004.
47. Aglamis B, Toraman NF, Yaman H: Change of quality of life due to exercise training in knee osteoarthritis: SF-36 and WOMAC, *J Back Musculoskelet Rehabil* 22:43-45, 2009, 7-8, 6.
48. Schlenk EA, Lias JL, Sereika SM, et al: Improving physical activity and function in overweight and obese older adults with osteoarthritis of the knee: a feasibility study, *Rehabil Nurs* 36:32-42, 2011.
49. Dias RC, Dias JM, Ramos LR: Impact of an exercise and walking protocol on quality of life for elderly people with OA of the knee, *Physiother Res Int* 8:121-130, 2003.
50. Holsgaard-Larsen A, Christensen R, Clausen B, et al: One year effectiveness of neuromuscular exercise compared with instruction in analgesic use on knee function in patients with early knee osteoarthritis: the EXERPHARMA randomized trial, *Osteoarthritis Cartilage* 26:28-33, 2018.
51. Holsgaard-Larsen A, Clausen B, Sondergaard J, et al: The effect of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise on knee-joint load in patients with knee osteoarthritis: a randomized, single-blind, controlled trial, *Osteoarthritis Cartilage* 25:470-480, 2017.
52. Trans T, Aaboe J, Henriksen M, et al: Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis, *Knee* 16:256-261, 2009.
53. Simao AP, Avelar NC, Tossige-Gomes R, et al: Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis, *Arch Phys Med Rehabil* 93:1692-1700, 2012.
54. Villadsen A, Overgaard S, Holsgaard-Larsen A, et al: Immediate efficacy of neuromuscular exercise in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee: a secondary analysis from a randomized controlled trial, *J Rheumatol* 41:1385-1394, 2014.
55. Dias JM, Cisneros L, Dias R, et al: Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Braz J Phys Ther* 21:449-456, 2017.
56. Waller B, Munukka M, Rantalainen T, et al: Effects of high intensity resistance aquatic training on body composition and walking speed in women with mild knee osteoarthritis: a 4-month RCT with 12-month follow-up, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1238-1246, 2017.
57. Lund H, Weile U, Christensen R, et al: A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis, *J Rehabil Med* 40:137-144, 2008.
58. Lim JY, Tchai E, Jang SN: Effectiveness of aquatic exercise for obese patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Pharm Manag PM R* 2:723-731, 2010, quiz 93.
59. Arnold CM, Faulkner RA: The effect of aquatic exercise and education on lowering fall risk in older adults with hip osteoarthritis, *J Aging Phys Act* 18:245-260, 2010.
60. Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K: Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip, *Clin J Pain* 20:179-185, 2004.
61. Hinman RS, Heywood SE, Day AR: Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial, *Phys Ther* 87:32-43, 2007.
62. Wang TJ, Belza B, Elaine Thompson F, et al: Effects of aquatic exercise on flexibility, strength and aerobic fitness in adults with osteoarthritis of the hip or knee, *J Adv Nurs* 57:141-152, 2007.
63. Fransen M, Nairn L, Winstanley J, et al: Physical activity for osteoarthritis management: a randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes, *Arthritis Rheum* 57:407-414, 2007.
64. Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM: Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis, *Health Technol Assess* 9:1-114, 2005, iii-iv, ix-xi.
65. Hale LA, Waters D, Herbison P: A randomized controlled trial to investigate the effects of water-based exercise to improve falls risk and physical function in older adults with lower-extremity osteoarthritis, *Arch Phys Med Rehabil* 93:27-34, 2012.
66. Richards R, van den Noort JC, Dekker J, et al: Gait retraining with real-time biofeedback to reduce knee adduction moment: systematic review of effects and methods used, *Arch Phys Med Rehabil* 98:137-150, 2017.
67. Xia H, Xu J, Wang J, et al: Validation of a smart shoe for estimating foot progression angle during walking gait, *J Biomech* 61:193-198, 2017.
68. Arnold JB, Wong DX, Jones RK, et al: Lateral wedge insoles for reducing biomechanical risk factors for medial knee osteoarthritis progression: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Care & Research* 68:936-951, 2016.
69. Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, et al: Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis, *JAMA* 310:722-730, 2013.
70. Felson DT, Parkes M, Carter S, et al: The efficacy of a lateral wedge insole for painful medial knee osteoarthritis after prescreening: a randomized clinical trial, *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2019.
71. Rodrigues PT, Ferreira AF, Pereira RM, et al: Effectiveness of medial-wedge insole treatment for valgus knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 59:603-608, 2008.
72. Hunt MA, Takacs J, Krowchuk NM, et al: Lateral wedges with and without custom arch support for people with medial knee osteoarthritis and pronated feet: an exploratory randomized crossover study, *J Foot Ankle Res* 10:20, 2017.
73. Trombini-Souza F, Matias AB, Yokota M, et al: Long-term use of minimal footwear on pain, self-reported function, analgesic intake, and joint loading in elderly women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 30:1194-1201, 2015.
74. Hinman RS, Wrigley TV, Metcalf BR, et al: Unloading shoes for self-management of knee osteoarthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 165:381-389, 2016.
75. Nigg BM, Emery C, Hiemstra LA: Unstable shoe construction and reduction of pain in osteoarthritis patients, *Med Sci Sports Exerc* 38:1701-1708, 2006.
76. Erhart-Hledik JC, Elspas B, Giori NJ, et al: Effect of variable-stiffness walking shoes on knee adduction moment, pain, and function in subjects with medial compartment knee osteoarthritis after 1 year, *J Orthop Res* 30:514-521, 2012.
77. Erhart JC, Mundermann A, Elspas B, et al: Changes in knee adduction moment, pain, and functionality with a variable-stiffness walking shoe after 6 months, *J Orthop Res* 28:873-879, 2010.
78. Jones A, Silva PG, Silva AC, et al: Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 71:172-179, 2012.
79. Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, et al: Biomechanical effects of valgus knee bracing: a systematic review and meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 23:178-188, 2015.
80. Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, et al: Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials, *Arthritis Care & Research* 67:493-501, 2015.
81. Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE, et al: A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions, *Ann Rheum Dis* 74:1164-1170, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

82. Helminen EE, Sinikallio SH, Valjakka AL, et al: Effectiveness of a cognitive-behavioural group intervention for knee osteoarthritis pain: a randomized controlled trial, *Clin Rehabil* 29:868-881, 2015.
83. O'Moore KA, Newby JM, Andrews G, et al: Internet cognitive-behavioral therapy for depression in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Arthritis Care & Research* 70:61-70, 2018.
84. Smith MT, Finan PH, Buenaver LF, et al: Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial, *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 67:1221-1233, 2015.
85. Gupta A, Huettner DP, Dukewich M: Comparative effectiveness review of cooled versus pulsed radiofrequency ablation for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review, *Pain Physician* 20:155-171, 2017.
86. Jamison DE, Cohen SP: Radiofrequency techniques to treat chronic knee pain: a comprehensive review of anatomy, effectiveness, treatment parameters, and patient selection, *J Pain Res* 11:1879-1888, 2018.
87. Radnovich R, Scott D, Patel AT, et al: Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1247-1256, 2017.
88. Berman BM, Lao L, Langenberg P, et al: Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 141:901-910, 2004.
89. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, et al: Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial, *Ann Intern Med* 145:12-20, 2006.
90. Mavrommatis CI, Argyra E, Vadalouka A, et al: Acupuncture as an adjunctive therapy to pharmacological treatment in patients with chronic pain due to osteoarthritis of the knee: a 3-armed, randomized, placebo-controlled trial, *Pain* 153:1720-1726, 2012.
91. Williamson L, Wyatt MR, Yein K, et al: Severe knee osteoarthritis: a randomized controlled trial of acupuncture, physiotherapy (supervised exercise) and standard management for patients awaiting knee replacement, *Rheumatology* 46:1445-1449, 2007.
92. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, et al: Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial, *JAMA* 312:1313-1322, 2014.
93. Lansdown H, Howard K, Brealey S, et al: Acupuncture for pain and osteoarthritis of the knee: a pilot study for an open parallel-arm randomised controlled trial, *BMC Musculoskelet Disord* 10:130, 2009.
94. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, et al: Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm, *Arthritis Rheum* 54:3485-3493, 2006.
95. Itoh K, Hirota S, Katsumi Y, et al: Trigger point acupuncture for treatment of knee osteoarthritis—a preliminary RCT for a pragmatic trial, *Acupunct Med* 26:17-26, 2008.
96. Spaeth RB, Camhi S, Hashmi JA, et al: A longitudinal study of the reliability of acupuncture deqi sensations in knee osteoarthritis, *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:204259, 2013.
97. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, et al: Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial, *Lancet* 366:136-143, 2005.
98. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al: Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis, *J Pain* 19:455-474, 2018.
99. Street RL Jr, Cox V, Kallen MA, et al: Exploring communication pathways to better health: clinician communication of expectations for acupuncture effectiveness, *Patient Education and Counseling* 89:245-251, 2012.
100. Brismee JM, Paige RL, Chyu MC, et al: Group and home-based tai chi in elderly subjects with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Clin Rehabil* 21:99-111, 2007.
101. Lee HJ, Park HJ, Chae Y, et al: Tai Chi Qigong for the quality of life of patients with knee osteoarthritis: a pilot, randomized, waiting list controlled trial, *Clin Rehabil* 23:504-511, 2009.
102. Song R, Lee EO, Lam P, et al: Effects of tai chi exercise on pain, balance, muscle strength, and perceived difficulties in physical functioning in older women with osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Rheumatol* 30:2039-2044, 2003.
103. Tsai PF, Chang JY, Beck C, et al: A pilot cluster-randomized trial of a 20-week Tai Chi program in elders with cognitive impairment and osteoarthritic knee: effects on pain and other health outcomes, *J Pain Symptom Manage* 45:660-669, 2013.
104. Wang C, Schmid CH, Hibberd PL, et al: Tai Chi is effective in treating knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 61:1545-1553, 2009.
105. Cheung C, Wyman JF, Resnick B, et al: Yoga for managing knee osteoarthritis in older women: a pilot randomized controlled trial, *BMC Complement Altern Med* 14:160, 2014.
106. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al: Clinical guidelines committee of the American College of P. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of physicians, *Ann Intern Med* 166:514-530, 2017.
107. Cashman JN: The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia, *Drugs* 52(Suppl 5):13-23, 1996.
108. Ricciotti E, FitzGerald GA: Prostaglandins and inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:986-1000, 2011.
109. Maubach KA, Grundy D: The role of prostaglandins in the bradykinin-induced activation of serosal afferents of the rat jejunum in vitro, *J Physiol* 515(Pt 1):277-285, 1999.
110. Kienzler J, Gold M, Nollevaux F: Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol* 50:50-61, 2010.
111. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al: Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies, *Br J Sports Med* 52:642-650, 2018.
112. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L: Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review, *J Rheumatol* 37:1236-1243, 2010.
113. Yip AS, Chow WH, Tai YT, et al: Adverse effect of topical methylsalicylate ointment on warfarin anticoagulation: an unrecognized potential hazard, *Postgrad Med J* 66:367-369, 1990.
114. Mason L, Moore RA, Derry S, et al: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain, *BMJ* 328:991, 2004.
115. Zhang WY, Li Wan Po A: The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis, *Eur J Clin Pharmacol* 46:517-522, 1994.
116. Galer BS, Sheldon E, Patel N, et al: Topical lidocaine patch 5% may target a novel underlying pain mechanism in osteoarthritis, *Curr Med Res Opin* 20:1455-1458, 2004.
117. Kivitz A, Fairfax M, Sheldon EA, et al: Comparison of the effectiveness and tolerability of lidocaine patch 5% versus celecoxib for osteoarthritis-related knee pain: post hoc analysis of a 12 week, prospective, randomized, active-controlled, open-label, parallel-group trial in adults, *Clin Ther* 30:2366-2377, 2008.
118. Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, et al: Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study, *Ann Rheum Dis* 70:1804-1809, 2011.
119. Juni P, Hari R, Rutjes AW, et al: Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, CD005328.
120. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al: Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 317:1967-1975, 2017.

Bibliografía

1. Disease GBD: Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016, *Lancet* 390:1211-1259, 2017.
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II, *Arthritis Rheum* 58:26-35, 2008.
3. Hootman JM, Helmick CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations, *Arthritis Rheum* 54:226-229, 2006.
4. Hawker GA, Davis AM, French MR, et al: Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure—an OARSI/OMERACT initiative, *Osteoarthritis Cartilage* 16:409-414, 2008.
5. Neogi T: The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1145-1153, 2013.
6. Neogi T, Felson D, Niu J, et al: Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies, *BMJ* 339:b2844, 2009.
7. Creamer P, Hunt M, Dieppe P: Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic, *J Rheumatol* 23:1031-1036, 1996.
8. Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, et al: Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 21:1170-1178, 2013.
9. Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I: Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review, *Ann Rheum Dis* 70:60-67, 2011.
10. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, et al: Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA, *Osteoarthritis Cartilage* 19:557-588, 2011.
11. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC: Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia, *Am J Sports Med* 26:773-777, 1998.
12. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al: Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Rheumatology (Oxford)* 49:1852-1861, 2010.
13. Bradley LA, Kersh BC, DeBerry JJ, et al: Lessons from fibromyalgia: abnormal pain sensitivity in knee osteoarthritis, *Novartis Found Symp* 260:258-270, 2004, discussion 70-9.
14. Lee YC, Lu B, Bathon JM, et al: Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:320-327, 2011.
15. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, et al: Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis, *Arthritis Rheum* 59:1424-1431, 2008.
16. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, et al: Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization, *Arthritis Rheum* 65:363-372, 2013.
17. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, et al: Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann Rheum Dis* 74:682-688, 2015.
18. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al: A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative, *Semin Arthritis Rheum* 43:701-712, 2014.
19. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, et al: Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of osteoporotic fractures research group, *Arthritis Rheum* 42:1378-1385, 1999.
20. Nguyen US, Felson DT, Niu J, et al: The impact of knee instability with and without buckling on balance confidence, fear of falling and physical function: the multicenter osteoarthritis study, *Osteoarthritis Cartilage* 22:527-534, 2014.
21. Du S, Yuan C, Xiao X, et al: Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis, *Patient Education and Counseling* 85:e299-e310, 2011.
22. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al: Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults, *Ann Intern Med* 143:427-438, 2005.
23. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al: Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 310:1263-1273, 2013.
24. Groen VA, van de Graaf VA, Scholtes VA, et al: Effects of bariatric surgery for knee complaints in (morbidly) obese adult patients: a systematic review, *Obes Rev* 16:161-170, 2015.
25. Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, et al: Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care & Research* 70:1569-1575, 2018.
26. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al: All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study, *BMJ* 342:d1165, 2011.
27. Foley A, Halbert J, Hewitt T, et al: Does hydrotherapy improve strength and physical function in patients with osteoarthritis—a randomised controlled trial comparing a gym based and a hydrotherapy based strengthening programme, *Ann Rheum Dis* 62:1162-1167, 2003.
28. Lim BW, Hinman RS, Wrigley TV, et al: Does knee malalignment mediate the effects of quadriceps strengthening on knee adduction moment, pain, and function in medial knee osteoarthritis? A randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 59:943-951, 2008.
29. Lin DH, Lin CH, Lin YF, et al: Efficacy of 2 non-weight-bearing interventions, proprioception training versus strength training, for patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Orthop Sports Phys Ther* 39:450-457, 2009.
30. Oliveira AM, Peccin MS, Silva KN, et al: Impact of exercise on the functional capacity and pain of patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *Rev Bras Reumatol* 52:876-882, 2012.
31. Sayers SP, Gibson K, Cook CR: Effect of high-speed power training on muscle performance, function, and pain in older adults with knee osteoarthritis: a pilot investigation, *Arthritis Care & Research* 64:46-53, 2012.
32. Bruce-Brand RA, Walls RJ, Ong JC, et al: Effects of home-based resistance training and neuromuscular electrical stimulation in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *BMC Musculoskelet Disord* 13:118, 2012.
33. Wortley M, Zhang S, Paquette M, et al: Effects of resistance and Tai Ji training on mobility and symptoms in knee osteoarthritis patients, *J Sport Health Sci* 2:209-214, 2013.
34. Rogers MW, Tamulevicius N, Semple SJ, et al: Efficacy of home-based kinesthesia, balance & agility exercise training among persons with symptomatic knee osteoarthritis, *J Sports Sci Med* 11:751-758, 2012.
35. Petrella RJ, Bartha C: Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Rheumatol* 27:2215-2221, 2000.
36. Foroughi N, Smith RM, Lange AK, et al: Lower limb muscle strengthening does not change frontal plane moments in women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Clin Biomech* 26:167-174, 2011.
37. Samut G, Dincer F, Ozdemir O: The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis, *Mod Rheumatol* 25:919-924, 2015.
38. Salacinski AJ, Krohn K, Lewis SF, et al: The effects of group cycling on gait and pain-related disability in individuals with mild-to-moderate knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *J Orthop Sports Phys Ther* 42:985-995, 2012.
39. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, et al: Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 116:529-534, 1992.
40. Brosseau L, Wells GA, Kenny GP, et al: The implementation of a community-based aerobic walking program for mild to moderate knee osteoarthritis: a knowledge translation randomized controlled trial: part II: clinical outcomes, *BMC Publ Health* 12:1073, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41. Sullivan T, Allegrante JP, Peterson MG, et al: One-year followup of patients with osteoarthritis of the knee who participated in a program of supervised fitness walking and supportive patient education, *Arthritis Care Res* 11:228-233, 1998.
42. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, et al: A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST), *JAMA* 277:25-31, 1997.
43. de Rooij M, van der Leeden M, Cheung J, et al: Efficacy of tailored exercise therapy on physical functioning in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a randomized controlled trial, *Arthritis Care & Research* 69:807-816, 2017.
44. Peloquin L, Bravo G, Gauthier P, et al: Effects of a cross-training exercise program in persons with osteoarthritis of the knee a randomized controlled trial, *J Clin Rheumatol* 5:126-136, 1999.
45. Cheung C, Wyman JF, Bronas U, et al: Managing knee osteoarthritis with yoga or aerobic/strengthening exercise programs in older adults: a pilot randomized controlled trial, *Rheumatol Int* 37:389-398, 2017.
46. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al: Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial, *Arthritis Rheum* 50:1501-1510, 2004.
47. Aglamis B, Toraman NF, Yaman H: Change of quality of life due to exercise training in knee osteoarthritis: SF-36 and WOMAC, *J Back Musculoskelet Rehabil* 22:43-45, 2009, 7-8, 6.
48. Schlenk EA, Lias JL, Sereika SM, et al: Improving physical activity and function in overweight and obese older adults with osteoarthritis of the knee: a feasibility study, *Rehabil Nurs* 36:32-42, 2011.
49. Dias RC, Dias JM, Ramos LR: Impact of an exercise and walking protocol on quality of life for elderly people with OA of the knee, *Physiother Res Int* 8:121-130, 2003.
50. Holsgaard-Larsen A, Christensen R, Clausen B, et al: One year effectiveness of neuromuscular exercise compared with instruction in analgesic use on knee function in patients with early knee osteoarthritis: the EXERPHARMA randomized trial, *Osteoarthritis Cartilage* 26:28-33, 2018.
51. Holsgaard-Larsen A, Clausen B, Sondergaard J, et al: The effect of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise on knee-joint load in patients with knee osteoarthritis: a randomized, single-blind, controlled trial, *Osteoarthritis Cartilage* 25:470-480, 2017.
52. Trans T, Aaboe J, Henriksen M, et al: Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis, *Knee* 16:256-261, 2009.
53. Simao AP, Avelar NC, Tossige-Gomes R, et al: Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis, *Arch Phys Med Rehabil* 93:1692-1700, 2012.
54. Villadsen A, Overgaard S, Holsgaard-Larsen A, et al: Immediate efficacy of neuromuscular exercise in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee: a secondary analysis from a randomized controlled trial, *J Rheumatol* 41:1385-1394, 2014.
55. Dias JM, Cisneros L, Dias R, et al: Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Braz J Phys Ther* 21:449-456, 2017.
56. Waller B, Munukka M, Rantalainen T, et al: Effects of high intensity resistance aquatic training on body composition and walking speed in women with mild knee osteoarthritis: a 4-month RCT with 12-month follow-up, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1238-1246, 2017.
57. Lund H, Weile U, Christensen R, et al: A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis, *J Rehabil Med* 40:137-144, 2008.
58. Lim JY, Tchai E, Jang SN: Effectiveness of aquatic exercise for obese patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Pharm Manag PM R* 2:723-731, 2010, quiz 93.
59. Arnold CM, Faulkner RA: The effect of aquatic exercise and education on lowering fall risk in older adults with hip osteoarthritis, *J Aging Phys Act* 18:245-260, 2010.
60. Stener-Victorin E, Kruse-Smidje C, Jung K: Comparison between electro-acupuncture and hydrotherapy, both in combination with patient education and patient education alone, on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip, *Clin J Pain* 20:179-185, 2004.
61. Hinman RS, Heywood SE, Day AR: Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial, *Phys Ther* 87:32-43, 2007.
62. Wang TJ, Belza B, Elaine Thompson F, et al: Effects of aquatic exercise on flexibility, strength and aerobic fitness in adults with osteoarthritis of the hip or knee, *J Adv Nurs* 57:141-152, 2007.
63. Fransen M, Nairn L, Winstanley J, et al: Physical activity for osteoarthritis management: a randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes, *Arthritis Rheum* 57:407-414, 2007.
64. Cochrane T, Davey RC, Matthes Edwards SM: Randomised controlled trial of the cost-effectiveness of water-based therapy for lower limb osteoarthritis, *Health Technol Assess* 9:1-114, 2005, iii-iv ix-xi.
65. Hale LA, Waters D, Herbison P: A randomized controlled trial to investigate the effects of water-based exercise to improve falls risk and physical function in older adults with lower-extremity osteoarthritis, *Arch Phys Med Rehabil* 93:27-34, 2012.
66. Richards R, van den Noort JC, Dekker J, et al: Gait retraining with real-time biofeedback to reduce knee adduction moment: systematic review of effects and methods used, *Arch Phys Med Rehabil* 98:137-150, 2017.
67. Xia H, Xu J, Wang J, et al: Validation of a smart shoe for estimating foot progression angle during walking gait, *J Biomech* 61:193-198, 2017.
68. Arnold JB, Wong DX, Jones RK, et al: Lateral wedge insoles for reducing biomechanical risk factors for medial knee osteoarthritis progression: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Care & Research* 68:936-951, 2016.
69. Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, et al: Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis, *JAMA* 310:722-730, 2013.
70. Felson DT, Parkes M, Carter S, et al: The efficacy of a lateral wedge insole for painful medial knee osteoarthritis after Prescreening: a randomized clinical trial, *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2019.
71. Rodrigues PT, Ferreira AF, Pereira RM, et al: Effectiveness of medial-wedge insole treatment for valgus knee osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 59:603-608, 2008.
72. Hunt MA, Takacs J, Krowchuk NM, et al: Lateral wedges with and without custom arch support for people with medial knee osteoarthritis and pronated feet: an exploratory randomized crossover study, *J Foot Ankle Res* 10:20, 2017.
73. Trombini-Souza F, Matias AB, Yokota M, et al: Long-term use of minimal footwear on pain, self-reported function, analgesic intake, and joint loading in elderly women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 30:1194-1201, 2015.
74. Hinman RS, Wrigley TV, Metcalf BR, et al: Unloading shoes for self-management of knee osteoarthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 165:381-389, 2016.
75. Nigg BM, Emery C, Hiemstra LA: Unstable shoe construction and reduction of pain in osteoarthritis patients, *Med Sci Sports Exerc* 38:1701-1708, 2006.
76. Erhart-Hledik JC, Elspas B, Giori NJ, et al: Effect of variable-stiffness walking shoes on knee adduction moment, pain, and function in subjects with medial compartment knee osteoarthritis after 1 year, *J Orthop Res* 30:514-521, 2012.
77. Erhart JC, Mundermann A, Elspas B, et al: Changes in knee adduction moment, pain, and functionality with a variable-stiffness walking shoe after 6 months, *J Orthop Res* 28:873-879, 2010.
78. Jones A, Silva PG, Silva AC, et al: Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 71:172-179, 2012.
79. Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, et al: Biomechanical effects of valgus knee bracing: a systematic review and meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage* 23:178-188, 2015.

80. Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, et al: Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials, *Arthritis Care & Research* 67:493-501, 2015.
81. Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE, et al: A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions, *Ann Rheum Dis* 74:1164-1170, 2015.
82. Helminen EE, Sinikallio SH, Valjakka AL, et al: Effectiveness of a cognitive-behavioural group intervention for knee osteoarthritis pain: a randomized controlled trial, *Clin Rehabil* 29:868-881, 2015.
83. O'Moore KA, Newby JM, Andrews G, et al: Internet cognitive-behavioral therapy for depression in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Arthritis Care & Research* 70:61-70, 2018.
84. Smith MT, Finan PH, Buenaver LF, et al: Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial, *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 67:1221-1233, 2015.
85. Gupta A, Huettner DP, Dukewich M: Comparative effectiveness review of cooled versus pulsed radiofrequency ablation for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review, *Pain Physician* 20:155-171, 2017.
86. Jamison DE, Cohen SP: Radiofrequency techniques to treat chronic knee pain: a comprehensive review of anatomy, effectiveness, treatment parameters, and patient selection, *J Pain Res* 11:1879-1888, 2018.
87. Radnovich R, Scott D, Patel AT, et al: Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial, *Osteoarthritis Cartilage* 25:1247-1256, 2017.
88. Berman BM, Lao L, Langenberg P, et al: Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* 141:901-910, 2004.
89. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, et al: Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial, *Ann Intern Med* 145:12-20, 2006.
90. Mavrommatis CI, Argyra E, Vadalouka A, et al: Acupuncture as an adjunctive therapy to pharmacological treatment in patients with chronic pain due to osteoarthritis of the knee: a 3-armed, randomized, placebo-controlled trial, *Pain* 153:1720-1726, 2012.
91. Williamson L, Wyatt MR, Yein K, et al: Severe knee osteoarthritis: a randomized controlled trial of acupuncture, physiotherapy (supervised exercise) and standard management for patients awaiting knee replacement, *Rheumatology* 46:1445-1449, 2007.
92. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, et al: Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial, *JAMA* 312:1313-1322, 2014.
93. Lansdown H, Howard K, Brealey S, et al: Acupuncture for pain and osteoarthritis of the knee: a pilot study for an open parallel-arm randomised controlled trial, *BMC Musculoskelet Disord* 10:130, 2009.
94. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, et al: Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm, *Arthritis Rheum* 54:3485-3493, 2006.
95. Itoh K, Hirota S, Katsumi Y, et al: Trigger point acupuncture for treatment of knee osteoarthritis—a preliminary RCT for a pragmatic trial, *Acupunct Med* 26:17-26, 2008.
96. Spaeth RB, Camhi S, Hashmi JA, et al: A longitudinal study of the reliability of acupuncture deqi sensations in knee osteoarthritis, *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:204259, 2013.
97. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, et al: Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial, *Lancet* 366:136-143, 2005.
98. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al: Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis, *J Pain* 19:455-474, 2018.
99. Street RL Jr, Cox V, Kallen MA: Exploring communication pathways to better health: clinician communication of expectations for acupuncture effectiveness, *Patient Education and Counseling* 89:245-251, 2012.
100. Brismee JM, Paige RL, Chyu MC, et al: Group and home-based tai chi in elderly subjects with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Clin Rehabil* 21:99-111, 2007.
101. Lee HJ, Park HJ, Chae Y, et al: Tai Chi Qigong for the quality of life of patients with knee osteoarthritis: a pilot, randomized, waiting list controlled trial, *Clin Rehabil* 23:504-511, 2009.
102. Song R, Lee EO, Lam P, et al: Effects of tai chi exercise on pain, balance, muscle strength, and perceived difficulties in physical functioning in older women with osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Rheumatol* 30:2039-2044, 2003.
103. Tsai PF, Chang JY, Beck C, et al: A pilot cluster-randomized trial of a 20-week Tai Chi program in elders with cognitive impairment and osteoarthritic knee: effects on pain and other health outcomes, *J Pain Symptom Manage* 45:660-669, 2013.
104. Wang C, Schmid CH, Hibberd PL, et al: Tai Chi is effective in treating knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 61:1545-1553, 2009.
105. Cheung C, Wyman JF, Resnick B, et al: Yoga for managing knee osteoarthritis in older women: a pilot randomized controlled trial, *BMC Complement Altern Med* 14:160, 2014.
106. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al: Clinical guidelines committee of the American College of P. Noninvasive treatments for acute, Subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of physicians, *Ann Intern Med* 166:514-530, 2017.
107. Cashman JN: The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia, *Drugs* 52(Suppl 5):13-23, 1996.
108. Ricciotti E, FitzGerald GA: Prostaglandins and inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:986-1000, 2011.
109. Maubach KA, Grundy D: The role of prostaglandins in the bradykinin-induced activation of serosal afferents of the rat jejunum in vitro, *J Physiol* 515(Pt 1):277-285, 1999.
110. Kienzler J, Gold M, Nollevaux F: Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol* 50:50-61, 2010.
111. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al: Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies, *Br J Sports Med* 52:642-650, 2018.
112. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L: Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review, *J Rheumatol* 37:1236-1243, 2010.
113. Yip AS, Chow WH, Tai YT, et al: Adverse effect of topical methylsalicylate ointment on warfarin anticoagulation: an unrecognized potential hazard, *Postgrad Med J* 66:367-369, 1990.
114. Mason L, Moore RA, Derry S, et al: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain, *BMJ* 328:991, 2004.
115. Zhang WY, Li Wan Po A: The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis, *Eur J Clin Pharmacol* 46:517-522, 1994.
116. Galer BS, Sheldon E, Patel N, et al: Topical lidocaine patch 5% may target a novel underlying pain mechanism in osteoarthritis, *Curr Med Res Opin* 20:1455-1458, 2004.
117. Kivitz A, Fairfax M, Sheldon EA, et al: Comparison of the effectiveness and tolerability of lidocaine patch 5% versus celecoxib for osteoarthritis-related knee pain: post hoc analysis of a 12 week, prospective, randomized, active-controlled, open-label, parallel-group trial in adults, *Clin Ther* 30:2366-2377, 2008.
118. Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, et al: Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study, *Ann Rheum Dis* 70:1804-1809, 2011.
119. Juni P, Hari R, Rutjes AW, et al: Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, CD005328.
120. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al: Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 317:1967-1975, 2017.
121. Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, et al: Effects of a single intra-articular injection of a microsphere formulation of triamcinolone

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

acetonide on knee osteoarthritis pain: a double-blinded, randomized, placebo-controlled, multinational study, *J Bone Joint Surg Am* 100:666-677, 2018.
122. Wada J, Koshino T, Morii T, et al: Natural course of osteoarthritis of the knee treated with or without intraarticular corticosteroid injections, *Bull Hosp Jt Dis* 53:45-48, 1993.
123. Haddad IK: Temporomandibular joint osteoarthrosis. Histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetonide, *Saudi Med J* 21:675-679, 2000.
124. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, et al: Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 157:180-191, 2012.
125. Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, et al: Effectiveness and Implications of alternative placebo treatments: a systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials, *Ann Intern Med* 163:365-372, 2015.
126. Graham GG, Scott KF: Mechanism of action of paracetamol, *Am J Ther* 12:46-55, 2005.
127. Zhang W, Jones A, Doherty M: Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials, *Ann Rheum Dis* 63:901-907, 2004.
128. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al: Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis, *Lancet* 390:e21-e33, 2017.
129. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S: Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Epidemiology* 12:570-576, 2001.
130. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al: A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain, *Ann Rheum Dis* 70:1534-1541, 2011.
131. Vane JR, Flower RJ, Botting RM: History of aspirin and its mechanism of action, *Stroke* 21:IV12-23, 1990.
132. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, et al: The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial, *Am J Med* 130:1415-14122, 2017, e4.
133. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s, *Arch Intern Med* 160:2093-2099, 2000.
134. Moore RA, Derry S, Makinson GT, et al: Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports, *Arthritis Res Ther* 7:R644-R665, 2005.
135. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al: Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project), *Drug Saf* 35:1127-1146, 2012.
136. Scheiman JM: The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage, *Arthritis Res Ther* 15(Suppl 3):S5, 2013.
137. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A: Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population, *BMC Med* 3:17, 2005.
138. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al: Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis, *N Engl J Med* 375:2519-2529, 2016.
139. da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, et al: Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, CD003115.
140. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al: Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis, *JAMA* 320:2448-2460, 2018.
141. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, et al: Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Pain Med* 16:1373-1385, 2015.
142. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al: Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial, *Ann Intern Med* 168:385-395, 2018.
143. Kingsbury S, Tharmanathan P, Keding A, et al: Significant pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis; results from a randomised controlled phase III trial of treatment effectiveness [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70, 2018, https://acrabstracts.org/abstract/significant-pain-reduction-with-oral-methotrexate-in-knee-osteoarthritis-results-from-a-randomised-controlled-phase-iii-trial-of-treatment-effectiveness/.
144. Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, et al: Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial, *Ann Rheum Dis* 71:1322-1328, 2012.
145. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, et al: The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis Cartilage* 18:5-11, 2011.
146. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis, *N Engl J Med* 354:795-808, 2006.
147. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al: Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis, *BMJ* 341:c4675, 2010.
148. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, et al: Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 56:2267-2277, 2007.
149. Hill CL, March LM, Aitken D, et al: Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose, *Ann Rheum Dis* 75:23-29, 2016.
150. Englund M, Guermazi A, Gale D, et al: Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons, *N Engl J Med* 359:1108-1115, 2008.
151. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, et al: Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis, *N Engl J Med* 368:1675-1684, 2013.
152. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al: Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear, *N Engl J Med* 369:2515-2524, 2013.
153. Sihvonen R, Englund M, Turkiewicz A, et al: Finnish degenerative meniscal lesion study G. Mechanical symptoms and arthroscopic partial meniscectomy in patients with degenerative meniscus tear: a secondary analysis of a randomized trial, *Ann Intern Med* 164:449-455, 2016.
154. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al: A randomized, controlled trial of total knee replacement, *N Engl J Med* 373:1597-1606, 2015.
155. van der Woude JAD, Wiegant K, van Roermund PM, et al: Five-year follow-up of knee joint distraction: clinical benefit and cartilaginous tissue repair in an open uncontrolled prospective study, *Cartilage* 8:263-271, 2017.

107

Osteopatía metabólica

NANCY E. LANE

PUNTOS CLAVE

- La osteoporosis es una enfermedad definida por una densidad ósea baja y por un deterioro de la microestructura, que disminuyen la fortaleza ósea y aumentan el riesgo de fractura.
- Los principales factores clínicos de riesgo de fracturas osteoporóticas son edad avanzada, peso bajo, antecedente familiar de fractura de cadera, fractura después de los 50 años, tratamiento con glucocorticoides e incapacidad para levantarse de una silla sin ayuda. Más del 50% de los casos de osteoporosis en el hombre son secundarios.
- La pérdida ósea posmenopáusica y senil está causada por un desacoplamiento de la remodelación ósea, de manera que la resorción ósea es mayor que la formación ósea, con una pérdida ósea neta resultante.
- La evaluación del riesgo de fracturas osteoporóticas mediante el Fracture Assessment Index (FRAX) en las mujeres posmenopáusicas y en los hombres es esencial para determinar qué personas tienen un riesgo de fractura en 10 años (para la cadera y las localizaciones principales de fractura osteoporótica) suficientemente alto para necesitar tratamiento.
- El tratamiento de la osteoporosis con recambio alto por deficiencia de estrógeno con fármacos antirresortivos (p. ej., estrógeno, raloxifeno y bisfosfonatos [alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, ibandronato y denosumab]) y fármacos anabólicos (análogo recombinante de la hormona paratiroidea humana recombinante 1-34 PTHrP, y un anticuerpo contra la esclerostina) puede disminuir las fracturas vertebrales nuevas.
- El tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos debe mantenerse durante 3-5 años, y si después de ese plazo la puntuación T de densidad mineral ósea es mayor de –2, el paciente no ha sufrido una fractura y el riesgo global de fractura es bajo, puede interrumpirse el tratamiento seguido de observación del paciente.
- Los compuestos relacionados con la hormona paratiroidea (PTH y PTHrP) y un anticuerpo contra la esclerosina aumentan la maduración y la vida media del osteoblasto, aumentan la masa ósea trabecular y el grosor cortical, mejoran la fortaleza ósea y disminuyen las fracturas. Después de una pauta completa de PTH o del anticuerpo antiesclerosina es necesario un tratamiento antirresortivo para mantener la masa de hueso nuevo formado.
- La reducción de la resistencia ósea inducida por los glucocorticoides está causada por incremento de la actividad osteoclástica y disminución de la actividad osteoblástica, y es más pronunciada en los primeros 6 meses de tratamiento. El tratamiento con un bisfosfonato puede prevenir las fracturas, y el tratamiento con hPTH (1-34) puede invertir la osteoporosis por glucocorticoides y disminuir las fracturas nuevas.
- Los inhibidores de la aromatasa bajan la concentración sérica de estrógeno y causan una pérdida ósea rápida en mujeres posmenopáusicas que reciben terapia antineoplásica adyuvante para el cáncer de mama.
- Los agonistas de la gonadoliberina bajan las concentraciones de testosterona y de estrógeno, y causan pérdida ósea en los hombres tratados por cáncer de próstata.

Introducción

La osteoporosis se caracteriza por densidad ósea baja y deterioro de la microestructura, que disminuyen la fortaleza ósea y aumentan el riesgo de fractura. La característica distintiva de la osteoporosis es la pérdida de mineral óseo y de matriz ósea. El hueso está formado por una matriz orgánica (colágeno y proteínas no colágenas) y un componente mineral inorgánico (calcio y fosfato en cristales de hidroxiapatita; v. cap. 4). En circunstancias normales, el recambio óseo está muy acoplado con la resorción ósea mediada por osteoclasto seguida de la formación ósea estimulada por osteoblasto. Este delicado equilibrio en la remodelación ósea mantiene un cambio neto nulo de la masa ósea. Los osteoblastos sintetizan matriz ósea-osteoide, que después se mineraliza y se convierte en matriz ósea madura. El esqueleto contiene aproximadamente el 80% de hueso cortical, concentrado en las extremidades y en el cuello femoral, y el 20% de hueso trabecular, con más actividad metabólica, localizado en la columna vertebral, epífisis y pelvis. La osteomalacia engloba trastornos caracterizados por un descenso de la mineralización de la matriz ósea. La enfermedad de Paget es un trastorno óseo caracterizado por aumento del recambio óseo con formación de hueso reticular desorganizado.

Osteoporosis

Epidemiología y signos clínicos

La osteoporosis, la enfermedad ósea metabólica más frecuente, afecta a 200 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 28 millones de estadounidenses tienen osteoporosis o riesgo de osteoporosis. La *osteoporosis* es una «enfermedad caracterizada por masa ósea baja y deterioro estructural del tejido óseo que provocan fragilidad ósea y aumento de la vulnerabilidad a las fracturas, sobre todo de la cadera, la columna vertebral y la muñeca»[1]. Aunque suele ser asintomática, la osteoporosis puede causar pérdida de altura, dolor, joroba de viuda y aumento del riesgo de fractura. Después de los 50 años se produce un aumento exponencial de las fracturas, con el 40% de las mujeres y el 13% de los hombres con una o más fracturas osteoporóticas a lo largo de su vida. Solo en EE. UU., cada año de producen más de 1,5 millones de fracturas: 250.000 de la cadera, 250.000 de la muñeca y 500.000 vertebrales. Las fracturas de cadera se asocian a una mortalidad del 12-24% en las mujeres y de casi el 25% en los hombres durante el año siguiente; además, el 50% de los pacientes no consiguen andar de manera independiente y precisan asistencia en residencia de ancianos a largo plazo[2]. Estas cifras seguirán aumentando exponencialmente conforme aumenta la población anciana de los países industrializados.

Durante la adolescencia se produce una acumulación de hueso, con un gran incremento de la masa ósea. La densidad ósea máxima se consigue normalmente después de la pubertad y en la tercera década de la vida. Sin embargo, a los 22 años, la mayoría de las personas han

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

conseguido su masa ósea máxima. En la menopausia es habitual una aceleración de la pérdida ósea durante 5-8 años aproximadamente, con una pérdida anual de hueso trabecular del 2-3% y de hueso cortical del 1-2%. Tanto los hombres como las mujeres pierden hueso con la edad. A lo largo de la vida, las mujeres pierden aproximadamente el 50% del hueso trabecular y el 30% del hueso cortical; los hombres pierden dos tercios de estas cantidades[3,4]. Antes se pensaba que la osteoporosis era una enfermedad asintomática que formaba parte del proceso normal de envejecimiento. Sin embargo, la densitometría ósea ha permitido identificar con precisión y de manera reproducible a los pacientes con riesgo de osteoporosis, lo que ha permitido aplicar medidas preventivas y terapéuticas para bajar la incidencia de fracturas.

Fisiopatología de la pérdida ósea menopáusica y senil

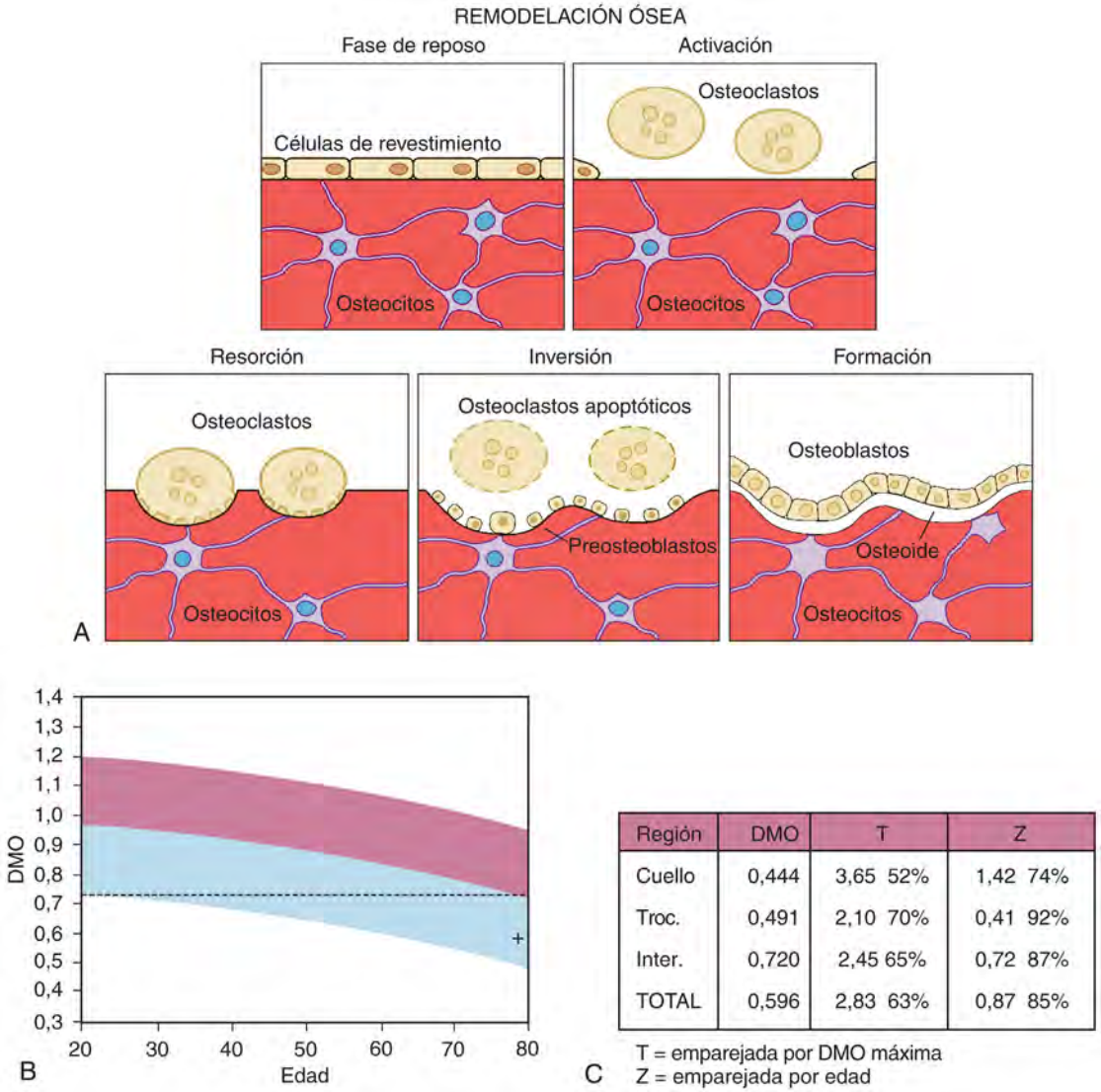
El hueso presenta una remodelación continua, de manera que las zonas de resorción ósea producidas por actividad osteoclástica se sustituyen por hueso depositado por los osteoblastos. La osteoporosis se debe a un desequilibrio entre resorción y formación ósea. Se mantiene el debate sobre el inicio de la remodelación ósea; sin embargo, los osteocitos, u osteoblastos con diferenciación final, localizados en la matriz ósea y conectados entre sí y la superficie ósea pueden liberar mediadores químicos que atraen a los osteoclastos a la superficie ósea e inician la remodelación ósea (fig. 107.1). Los osteoclastos derivan de células madre hematopoyéticas que se diferencian en unidades formadoras de colonias granulocito-monocito que se diferencian en osteoclastos, son atraídos a la superficie ósea, se fijan a la matriz ósea y reabsorben tejido óseo. Por lo general, la resorción ósea es rápida, y la cavidad de resorción se forma en 10-14 días. Al finalizar la resorción ósea, los osteoblastos, derivados de células estromales mesenquimatosas de la médula ósea, se fijan a la superficie ósea resorbida y producen osteoide, que después se mineraliza. La formación ósea puede durar 3-4 meses, y, por tanto, un ciclo normal de remodelación ósea en el adulto puede durar 4-6 meses (v. fig. 107.1A). Varios cambios metabólicos, como deficiencia de estrógeno, inmovilización, acidosis metabólica, hiperparatiroidismo y enfermedades inflamatorias locales y sistémicas, pueden aumentar el número y la actividad de los osteoclastos, desacoplando el recambio óseo. Este proceso hace que la resorción ósea sea mayor que la formación ósea y provoca una pérdida neta de tejido óseo. Datos nuevos indican que varios factores locales en el hueso influyen en la regulación de la formación y de la resorción ósea, y en el acoplamiento de estos procesos. Estos factores son factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-11), TNF, ligando activador del receptor del factor nuclear κB (RANKL) y factor de crecimiento transformante (TGF) β[5]. Estudios en animales han mostrado que los ratones con inactivación de la IL-1, la IL-6 y el TNF no pierden hueso pese a la deficiencia de estrógeno[6]. Además, los modelos animales de artritis inflamatoria muestran que el TNF, la IL-1 y la IL-6 son potentes estimuladores de la resorción ósea osteoclástica. Este vínculo entre el sistema inmunitario y el mantenimiento de la masa ósea es interesante, pero es necesario ampliar la investigación para entender su significado.

La osteoporosis tiene varios mecanismos subyacentes, como una masa ósea máxima baja como adulto joven y una pérdida ósea rápida en la menopausia. Los factores que contribuyen a la pérdida ósea senil son alteración de la absorción de calcio con la edad, incremento compensador de la concentración de hormona paratiroidea (PTH) y mayor resorción que formación ósea. La deficiencia de estrógeno se asocia a liberación de citocinas como RANKL, IL-1, IL-6 y TNF, que atraen y estimulan los osteoclastos en la médula ósea y aumentan la producción de citocinas resortivas de hueso, que pueden contribuir a la pérdida ósea menopáusica[5]. La terapia estrogénica inhibe la liberación de IL-1, y en ratas y ratones hembra ovariectomizadas, un inhibidor de la IL-1 (antagonista del receptor de la IL-1) reduce la pérdida ósea[6]. Las concentraciones de IL-6 aumentan también con la edad en cultivos de médula ósea humana[7] y en monocitos periféricos. La IL-1 y el TNF activan la producción de IL-6 por los osteoblastos y las células estromales. Algunos indicios adicionales a favor de un papel de la IL-6 en el recambio óseo son los datos que muestran que las hembras de ratón transgénicas con inactivación de la IL-6 ovariectomizadas no pierden hueso.

Se han identificado otras dos proteínas que influyen en la actividad del osteoclasto: osteoprotegerina (OPG) y RANKL, producidas por los osteoblastos[8]. La deficiencia de estrógeno aumenta la producción de RANKL por el osteoblasto, que estimula la maduración y la actividad de los osteoclastos fijando RANKL a la superficie de osteoclastos inmaduros y maduros. Al mismo tiempo, la deficiencia de estrógeno disminuye la producción por el osteoblasto de OPG, el receptor señuelo que disminuye la producción y la actividad de RANKL. La administración adenovírica de OPG mejora la resorción ósea en un modelo de osteoporosis en hembra de ratón ovariectomizada[8]. Se han llevado a cabo estudios preclínicos en modelos animales y estudios clínicos en mujeres que demuestran que la inhibición de RANKL mediante un anticuerpo monoclonal anti-RANKL impide la pérdida ósea por deficiencia de estrógeno[9].

Además, varios factores de riesgo genéticos, alimentarios y de estilo de vida predisponen a la osteoporosis. Los blancos y los asiáticos tienen riesgo de masa ósea baja y de osteoporosis, mientras que los afroamericanos tienen una densidad ósea más alta y entre un tercio y la mitad de fracturas[1,8,9]. Algunos estudios muestran que los afroamericanos tienen concentraciones más bajas de vitamina D y de calcio en la orina, concentración de PTH más alta y mayor resistencia ósea a los efectos de la PTH[10-12]. Los estudios en gemelos y en familias muestran que hasta el 80% de la varianza en la masa ósea está causada por factores genéticos[13]. Sin embargo, en la actualidad la contribución de los polimorfismos génicos individuales al riesgo de osteoporosis es muy escasa[14,15]. Además, algunas características estructurales del hueso determinadas genéticamente, como un eje de la cadera largo, pueden contribuir al aumento del riesgo de fractura; por el contrario, un eje de la cadera corto tiene cierto efecto protector[16]. Recientemente, se ha identificado una familia cuyos miembros tienen una masa ósea alta, pero son fenotípicamente normales. Esta familia tiene una mutación (un cambio de aminoácido) en la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de densidad baja (LRP5). Mediante hibridación *in situ* de una tibia de rata, se detectó expresión de LRP5 en zonas de hueso implicadas en la remodelación. Otros estudios han mostrado que esta mutación LRP5 aumenta la señalización de tipo *wingless* (Wnt), que es una vía importante para la maduración de los osteoblastos y la formación de hueso[17,18].

Este trabajo fue fundamental para nuestro conocimiento actual de la forma en la que la vía de Wnt activa la formación de hueso y también para el desarrollo de un nuevo fármaco anabólico, un anticuerpo anti-esclerostina, para el tratamiento de la osteoporosis. Recientemente se han realizado cribados de genoma completo en varias cohortes y se han encontrado varios polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) asociados a osteoporosis (asociaciones con fractura o densidad mineral ósea [DMO]). Los genes probables están agrupados en tres vías biológicas: la vía endocrina de estrógeno, la vía de señalización Wnt/catenina β y la vía RANKL/RANK/OPG. Cuando se identifiquen y validen más genes de osteoporosis, surgirán sin duda otras vías biológicas[19]. Otros factores de riesgo de osteoporosis, como los enumerados en la tabla 107.1, son el peso corporal bajo y una concentración baja de esteroides sexuales[13]. Según algunos informes, los factores del estilo de vida que pueden contribuir a la aparición de osteoporosis son tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, actividad física escasa y consumo inadecuado de calcio. Los fumadores tienen peor salud que los no fumadores, y absorben peor el calcio, una concentración más baja de estrógeno, una menopausia más temprana y más fracturas, y hacen menos ejercicio; dejar de fumar revierte este riesgo de osteoporosis.



● **Fig. 107.1** (A) Ciclo de remodelación ósea. Los osteocitos liberan sustancias a la superficie ósea que atraen osteoclastos. Los osteoclastos se fijan a la matriz ósea, crean un anillo hermético y liberan ácido que baja el pH y disuelve el mineral de la matriz ósea. Después de liberado el mineral, se degrada la matriz desmineralizada. El osteoclasto deja la superficie ósea y el osteoblasto es atraído a la zona del hueso resorbida. La fase de resorción dura 10-14 días aproximadamente. Los osteoblastos producen hueso nuevo, u osteoide, que rellena la cavidad de resorción. Además, algunos osteoblastos permanecen en la matriz ósea como osteocitos. El osteoide se mineraliza a lo largo de 3 meses aproximadamente y se completa el ciclo de remodelación ósea. (B y C) Comparación de la densidad ósea de una mujer posmenopáusica con la de controles sanos jóvenes y personas emparejadas por sexo y edad. El signo + indica la edad y la densidad ósea (DMO) del paciente; las zonas azul y violeta representan la DMO del paciente respecto al intervalo de referencia del fabricante (equivalente a una puntuación Z). Las puntuaciones T y Z representan el número de desviaciones estándar por debajo de controles sanos jóvenes y de controles emparejados por edad, respectivamente. Debido a que la densidad ósea proporciona un gradiente de riesgo de fractura, puede aplicarse tratamiento para prevenir la osteoporosis o para tratar a los pacientes con riesgo alto de fractura. *Inter.,* intertrocantérea; *Troc.,* trocantérea.

En un estudio prospectivo amplio en 9.516 mujeres mayores de 65 años, los factores de estilo de vida siguientes aumentaron significativamente el riesgo de fractura de cadera: no andar a modo de ejercicio, tomar dos o más tazas de café al día, estar en tratamiento con antiepilépticos y benzodiazepinas de acción prolongada, un peso menor que la media a los 25 años, una altura mayor de 170 cm, una edad mayor de 80 años, una fractura desde los 50 años, incapacidad para levantarse de una silla sin usar los brazos, una mala percepción de profundidad y una autoevaluación de la salud como regular o mala[14]. Una densidad ósea baja en conjunción con una caída o un traumatismo predispuso a una persona a sufrir una fractura. Una salud deficiente y el deterioro de la función neuromuscular aumentaron el riesgo de osteoporosis y caídas, que a su vez incrementaron el riesgo de fractura de cadera[14]. Es importante señalar que las mujeres blancas de edad avanzada con masa ósea baja y más de dos factores de riesgo tuvieron casi 20 veces más riesgo de fractura.

En la tabla 107.2 se exponen las causas secundarias de pérdida ósea que pueden afectar a las mujeres y a los hombres de cualquier edad y raza. El tratamiento con glucocorticoides es la causa secundaria más frecuente de pérdida ósea. Alrededor del 30-50% de los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 107.1 Factores de riesgo de osteoporosis

Primarios

Fractura antes de los 30 años
- Antecedente familiar de fractura de cadera
- Tabaquismo

Peso corporal bajo
- Densidad mineral ósea baja

Secundarios

Inmodificables
Raza blanca
Edad avanzada
Fragilidad o mala salud
Demencia

Modificables
Consumo bajo de calcio
Trastorno alimentario
Concentración baja de testosterona (hombres)
Deficiencia de estrógenos premenopáusica (amenorrea >1 año o menopausia antes de los 45 años)
Consumo excesivo de alcohol
Inactividad física
Alteración de la visión
Trastorno neurológico
Ausencia de exposición a luz solar

TABLA 107.2 Enfermedades y fármacos asociados a pérdida ósea y osteoporosis

Osteoporosis primaria
- Osteoporosis juvenil
- Osteoporosis posmenopáusica
- Osteoporosis senil

Endocrinopatías
- Exceso de glucocorticoides
- Exceso de hormona tiroidea (suprafisiológico)
- Hipogonadismo (incluyendo por prolactinoma o anorexia nerviosa)
- Hiperparatiroidismo
- Hipercalciuria

Trastornos que afectan a la médula ósea
- Mieloma múltiple
- Leucemia
- Enfermedad de Gaucher
- Mastocitosis sistémica

Inmovilización
- Viaje espacial

Enfermedades digestivas
- Gastrectomía
- Cirrosis biliar primaria
- Celiaquía

Insuficiencia renal

Neumopatías crónicas

Enfermedades del tejido conjuntivo
- Osteogénesis imperfecta
- Homocistinuria
- Síndrome de Ehlers-Danlos

Enfermedades reumáticas
- Espondilitis anquilosante
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico

Fármacos
- Antiepilépticos
- Heparina
- Metotrexato
- Ciclofosfamida y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (hipogonadismo)
- Litio
- Ciclosporina
- Aluminio
- Exceso de alcohol
- Tamoxifeno premenopáusico
- Inhibidores de la aromatasa

Modificado de LeBoff MS: Calcium and metabolic bone disease. In *Medical knowledge self-assessment program.* Philadelphia, 1995, American College of Physicians.

tratados con glucocorticoides presentan fracturas osteoporóticas[20]. El tratamiento con glucocorticoides causa pérdida ósea mediante diferentes mecanismos, como un equilibrio de calcio negativo por disminución de la absorción intestinal de calcio, un aumento de la excreción urinaria de calcio, un descenso de la formación ósea, un aumento dependiente de la dosis de la apoptosis de osteocitos y osteoblastos, un incremento de la resorción ósea mediante estimulación de la actividad del osteoclasto por el factor estimulante de colonias de macrófagos e inhibición de la producción endógena de esteroides sexuales[21]. El tratamiento con glucocorticoides provoca una pérdida temprana y, en algunas ocasiones, intensa de hueso trabecular, con menos efecto en el hueso cortical. En el hipertiroidismo (enfermedad de Graves o nódulo hipertiroideo) o en el tratamiento suprafisiológico con hormona tiroidea, la aceleración del recambio óseo puede disminuir la masa ósea cuando baja la concentración de tirotropina, incluso con una concentración normal de hormona tiroidea[22]. La amenorrea deportiva, la anorexia nerviosa y otros estados hipogonadales, como el causado por los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina[23,24], pueden ocasionar una pérdida ósea. Además de la deficiencia de estrógeno, las mujeres con anorexia nerviosa tienen concentraciones bajas de IGF-1 y de deshidroepiandrostenodiona, un andrógeno suprarrenal, que pueden contribuir a la aparición de osteoporosis[25].

Osteoporosis masculina

La osteoporosis masculina no era conocida hace 20 años, pero en la actualidad es un problema importante de salud pública debido al reciente aumento de esperanza de vida de los hombres. La epidemiología de la osteoporosis masculina está evaluándose en la actualidad. El riesgo de fractura está presente en la adolescencia y en la fase adulta inicial, y aumenta después de los 70 años de edad. En los hombres jóvenes son más frecuentes las fracturas de huesos largos, y en los mayores de 70 años las fracturas de cadera y vertebrales. El incremento de las fracturas en los hombres de edad avanzada es tan considerable como en las mujeres, pero se produce 10 años más tarde, con una incidencia ajustada por edad de fracturas de cadera en el hombre de un tercio a la mitad de la mujer[26]. Los hombres de edad avanzada que sufren fracturas de cadera tienen un riesgo más alto que las mujeres de morir a lo largo del año siguiente o de incapacidad permanente[26]. Datos recientes del Study of Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) determinaron que, después de 15 años de seguimiento, los hombres de más edad (>75 años) con una DMO baja en el cuello femoral, antecedente de fractura previa, divorciados, altos, en tratamiento con antidepresivos tricíclicos y antecedente de hipertiroidismo (enfermedad de Graves), estaban relacionados independientemente con un aumento del riesgo de fractura de cadera con DMO baja en el cuello femoral.

Además, en los hombres con una DMO baja (–1 a –2,5), el riesgo de incidencia de fractura de cadera subió de 4/1.000 pacientes-año a 40,2/1.000 pacientes-año)[27].

La osteoporosis masculina puede tener numerosas causas secundarias; por ejemplo, el hipogonadismo aumenta el recambio óseo y ocasiona pérdida ósea al declinar la función gonadal con la edad. En este momento, el hipogonadismo grave por terapia antiandrogénica del cáncer de próstata es frecuente en los hombres de edad avanzada. Todavía no se conoce el papel exacto de los estrógenos y los andrógenos en la salud ósea masculina. Aunque el estrógeno es necesario para el esqueleto masculino joven, las concentraciones séricas de estrógeno están muy correlacionadas con la remodelación ósea, la DMO y la velocidad de pérdida de DMO en hombres de edad avanzada; las asociaciones son más sólidas que con la testosterona. Sin embargo, las concentraciones séricas de testosterona tienen también una correlación muy sólida con los índices de resorción y de formación ósea. Es necesario investigar más los papeles del estrógeno y de la testosterona en el esqueleto masculino[28]. Otras causas frecuentes de osteoporosis masculina no tan frecuentes en la mujer son alcoholismo, trastornos digestivos, como las hepatopatías, y malabsorción[26].

Osteoporosis en enfermedades reumáticas y en otros trastornos

Estudios recientes han hallado una pérdida ósea considerable en los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y espondilitis anquilosante. Los pacientes con artritis reumatoide presentan pérdida ósea periarticular y generalizada, y aumento de incidencia de fracturas en comparación con la población general[29]. Los linfocitos T, macrófagos tisulares y fibroblastos pseudosinoviales liberan citocinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6) y proteínas de señalización de Wnt inhibidora, como dkk-1 y RANKL, que estimulan los preosteoclastos en la médula ósea y en la membrana sinovial para resorber hueso activamente; además, se altera la maduración osteoblástica[30,31]. En un modelo animal de artritis inflamatoria provocada con colágeno, los animales pretratados con OPG no presentaban pérdida ósea periarticular ni erosiones[32].

Otros factores que pueden contribuir a la osteoporosis en pacientes con enfermedades reumáticas son disminución de la movilidad, tratamiento con glucocorticoides e inflamación sistémica[33]. Sin embargo, algunos datos muestran que el tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas en mujeres con artritis reumatoide no tiene efectos óseos adversos, posiblemente por disminución de la actividad de la enfermedad asociado a reducción de citocinas inflamatorias y mejora de la actividad física y de la función[34,35]. La espondilitis anquilosante se asocia también a fracturas y a disminución de la densidad ósea en la columna vertebral y en el fémur proximal, incluso en el inicio de la enfermedad[36]. Los pacientes con LES tienen una tasa alta de fracturas osteoporóticas en presencia de una masa ósea normal o baja, lo que sugiere que la inflamación sistémica altera el recambio óseo. Una concentración sérica alta de TNF puede disminuir la maduración de los osteoblastos y aumentar la maduración y la actividad de los osteoclastos; además, otros factores inflamatorios, como lipoproteínas de densidad baja oxidadas y lipoproteínas de densidad alta inflamatorias, pueden dirigir las células madre mesenquimatosas para diferenciarse en adipocitos en vez de en osteoblastos y alterar la masa ósea[37]. Los procesos infiltrantes en la médula ósea, como mieloma múltiple, mastocitosis y enfermedad de Gaucher, pueden producir osteoporosis. Los pacientes con enfermedad de Gaucher acumulan glucocerebrósidos en los macrófagos en el hígado, el bazo y la médula ósea, que produce hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia, infartos óseos e infecciones, fracturas y necrosis aséptica[38].

La ciclofosfamida, un inmunodepresor, produce amenorrea e hipogonadismo, que pueden aumentar el riesgo de pérdida ósea. Las mujeres con menopausia prematura por tratamiento con ciclofosfamida pueden tener una pérdida ósea por deficiencia de estrógeno en la cuarta década de la vida. Las mujeres jóvenes con LES que intentan conservar la función ovárica mientras están en tratamiento con ciclofosfamida tomando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina pueden presentar también pérdida ósea por deficiencia de estrógeno. En modelos en roedores, la ciclosporina, un inmunodepresor, produce una pérdida ósea dependiente del tiempo y de la dosis[39]; por el contrario, la azatioprina y la rapamicina no afectan adversamente a la homeostasis ósea[40]. El tratamiento con ciclosporina o tacrolimús y/o prednisona en pacientes trasplantados se asocia a pérdida ósea prematura acelerada después de iniciar el tratamiento y a aparición de osteoporosis y fracturas con el tratamiento continuo[41].

La carencia de vitamina D puede producir también osteopenia y fracturas, pero este trastorno es evitable y corregible[42]. La insuficiencia de vitamina D es frecuente en personas de edad avanzada y en personas con LES que no reciben suficiente luz solar o que usan factores muy altos de protección solar. Además, los pacientes con síndromes de malabsorción y hepatopatía pueden tener carencias de vitamina D. A diferencia de la osteoporosis, la concentración muy baja de vitamina D se caracteriza a menudo por defecto de mineralización y osteomalacia. Hasta el 50% de las mujeres con fractura de cadera tienen carencia de vitamina D[42].

Valoración de la densidad ósea y del riesgo osteoporótico

La osteoporosis puede diagnosticarse cuando una radiografía muestra signos de desmineralización o una radiografía de la columna vertebral muestra fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales. La radiografía simple es una prueba de imagen insensible para diagnosticar la pérdida ósea, porque debe producirse una pérdida de masa ósea del 25-50% para que sea apreciable en las radiografías. Las radiografías pueden mostrar signos de algunas causas secundarias de osteoporosis, como la presencia de resorción subperióstica en personas con hiperparatiroidismo, cambios líticos característicos o infartos óseos en personas con enfermedad de Gaucher, zonas localizadas de destrucción lítica en personas con cáncer y pseudofracturas en personas con osteomalacia. La densitometría ósea permite medir la cantidad de hueso en zonas de fractura importantes de la columna vertebral, el antebrazo y el fémur proximal.

Las pruebas de imagen para evaluar la masa ósea son absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) y TC cuantitativa de la columna vertebral[1,2]. Las evaluaciones de la densidad ósea con DEXA incorporan la atenuación de los tejidos blandos y del hueso mediante radiografías para calcular la DMO. La DEXA es precisa y segura, con escasa exposición a la radiación. Con errores de reproducibilidad del 0,6-1,5% aproximadamente, esta prueba de imagen puede detectar cambios pequeños con el tiempo[2,43,44]. Además, nuevas técnicas de DEXA miden la densidad ósea rápidamente, en 0,5-2,5 min. La TC cuantitativa permite medir directamente el hueso trabecular en la región central de la columna, pero con una exposición elevada a radiación, y errores de tiempo y de precisión más altos habitualmente que con la DEXA.

La figura 107.1B y C muestra la DMO en una mujer posmenopáusica comparada con la de controles sanos y jóvenes para determinar si es baja comparada con la masa ósea máxima (es decir, el porcentaje de controles sanos jóvenes expresado como puntuación T) y con controles emparejados por edad para determinar si la DMO es baja comparada con una cohorte emparejada por edad (porcentaje de controles emparejados por edad expresado como puntuación Z). Hay una relación inversa entre densidad ósea y el gradiente de riesgo de fractura[45,46]. Los estudios prospectivos muestran que la densitometría ósea identifica a pacientes con un gradiente alto de riesgo de fractura. En 8.134 mujeres, el descenso de 1 desviación estándar (DE) en la densidad ósea de la columna vertebral y del cuello femoral en comparación con los contro-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 107.3 Indicaciones clínicas de densitometría ósea

Todas las mujeres posmenopáusicas <65 años con uno o más factores de riesgo adicionales de osteoporosis (aparte de la menopausia)
Todas las mujeres >65 años con independencia de los factores de riesgo adicionales
Para confirmar el descenso de la densidad ósea en pacientes con anomalías vertebrales u osteopenia radiográfica
Mujeres con deficiencia de estrógenos con riesgo de densidad ósea baja que están considerando el uso de estrógenos o de otra terapia, si la densidad ósea influye en la decisión
Mujeres que han recibido terapia estrogénica sustitutiva durante periodos prolongados o para seguimiento de la eficacia de una intervención terapéutica para la osteoporosis
Para diagnosticar la masa ósea baja en personas tratadas con glucocorticoides
Para comprobar la densidad ósea baja en personas con hiperparatiroidismo primario o secundario asintomático

les ajustados por edad se asociaba a un riesgo 1,6 y 2,6 veces mayor de fractura de cadera, respectivamente[46]. La medición de la densidad ósea en la cadera es más pronóstica de fractura de cadera que la medición en otras regiones. Los estudios muestran que, en mujeres mayores de 65 años, la densidad ósea en la cadera es predictiva de fractura de cadera o vertebral, y que la densidad vertebral convencional no aumenta la utilidad diagnóstica de una sola prueba de densidad ósea de la cadera para evaluar el riesgo de fractura.

Según las directrices del Scientific Advisory Board de la National Osteoporosis Foundation, la densitometría ósea es útil para determinar los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento protector del esqueleto, como los pacientes con deficiencia de hormonas sexuales (mujeres posmenopáusicas <65 años con uno o más factores de riesgo o >65 años con independencia de los factores de riesgo), fractura posmenopáusica, signos radiográficos de osteopenia o anomalía vertebral, hiperparatiroidismo o exposición a dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (tabla 107.3). La densitometría ósea se emplea también para decidir cuándo empezar el tratamiento de la osteoporosis y para evaluar la respuesta clínica a las intervenciones terapéuticas[46]. El cribado de mujeres premenopáusicas sanas no es coste-efectivo.

La Organización Mundial de la Salud ha publicado los criterios de osteoporosis basados en la densidad ósea[1,47]:

- Densidad ósea normal si la puntuación T es mayor de −1.
- Osteopenia (masa ósea baja), definida como una densidad ósea entre 1 y 2,5 DE por debajo de la media de un adulto joven (puntuación T entre −1 y −2,5).
- Osteoporosis, definida como una densidad ósea más de 2,5 DE por debajo de la de controles sanos y jóvenes (puntuación T <2,5).

La National Osteoporosis Foundation recomienda tratar a todas las personas con una puntuación T en la columna lumbar, la cadera o el cuello femoral de −2,5 o más baja. Sin embargo, en las personas con una densidad ósea entre −1 y −2,5, recomienda utilizar el programa de ordenador Fracture Risk Assessment (FRAX), que incorpora factores clínicos de riesgo de osteoporosis con y sin DMO en el cuello femoral. El FRAX proporciona también un riesgo a 10 años de fractura de cadera o de fractura osteoporótica importante (es decir, cadera, húmero proximal y muñeca). Los factores clínicos de riesgo incluidos en el programa FRAX son edad, peso, altura, antecedente de fractura en la etapa adulta, antecedente parental de fractura de cadera, tratamiento actual con glucocorticoides, causas secundarias de osteoporosis, consumo de más de dos bebidas alcohólicas al día y tabaquismo activo[48,49]. Estos factores de riesgo se añaden a la puntuación T del cuello femoral pare el riesgo de fractura a 10 años. Los umbrales de tratamiento en EE. UU. son un riesgo a 10 años de fractura de cadera del 3% o más o de una fractura osteoporótica importante del 20% o más. Sin embargo, el umbral de tratamiento por riesgo de fractura está individualizado por país, por lo que es importante introducir en el programa el país de procedencia.

El programa FRAX tiene ventajas, como unos factores de riesgo fáciles de determinar, una validación global, aplicación en países o en regiones específicas y puntuaciones tanto para hombres como para mujeres. Sin embargo, tiene varias limitaciones; por ejemplo, puede causar subestimación o sobrevaloración del riesgo de fractura en algunos pacientes, porque algunos factores de riesgo conocidos o sospechados que contribuyen al riesgo de fractura, pero no están incluidos, son inmovilización, epilepsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y depresión. Por último, la puntuación FRAX tiene su máxima exactitud cuando se utiliza en pacientes sin tratamiento, y, por tanto, los resultados pueden ser engañosos en los pacientes que ya están recibiendo tratamiento farmacológico[48].

Marcadores de recambio óseo

El descubrimiento de marcadores bioquímicos sensibles de recambio óseo permite analizar cambios en la formación ósea y obtener información adicional sobre el riesgo de pérdida ósea que tiene un paciente. En la actualidad solo hay tres marcadores de formación ósea. La osteocalcina, una proteína no colágena de la matriz ósea, la producen solo los osteoblastos; se correlaciona con mediciones óseas histomorfométricas. En la mayoría de las circunstancias, la resorción y la formación ósea están muy acopladas, y la concentración de osteocalcina refleja el recambio óseo. Los otros marcadores de formación ósea son la fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP), una enzima activada al madurar los osteoblastos, y el propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I (PINP), una proteína cuya síntesis es abundante en los osteoblastos en maduración[49,50].

Los indicadores sensibles de la resorción ósea derivados de la degradación del colágeno maduro son los marcadores séricos y urinarios de enlaces transversales del colágeno de tipo I, como el telopéptido aminoterminal del colágeno de tipo I (telopéptidos N o NTX) o el telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I (telopéptidos C o CTX). Sin embargo, en la práctica clínica actual solo se utiliza habitualmente CTX-1 para la valoración de la resorción ósea, y este biomarcador aumenta con la deficiencia de estrógeno en la menopausia y es alto en los pacientes con diversos trastornos caracterizados por un recambio óseo acelerado, como enfermedad de Paget, osteoporosis y artritis reumatoide[51-53]. En estudios clínicos, los fármacos antirresortivos, como estrógenos, bisfosfonatos y el inhibidor de RANKL, producen un descenso considerable (30-80%) en primer lugar de los marcadores de resorción y después de los marcadores de formación ósea, a menudo en 3-6 meses. Los marcadores de resorción bajan antes que los de formación y se correlacionan con conservación o con aumento de la DMO. Puede observarse un cambio considerable de los marcadores óseos varios meses después de iniciar un tratamiento antirresortivo, antes de que se produzcan cambios en la DMO[54,55]. Se ha comprobado que los cambios en los marcadores de formación o de resorción ósea durante 6-12 meses pronostican el riesgo de fractura en el futuro. En un estudio con alendronato para prevenir las fracturas osteoporóticas, los pacientes con un descenso mayor del 30% de la fosfatasa alcalina lograron el mayor descenso del riesgo de fracturas nuevas vertebrales y no vertebrales. Es interesante señalar que algunos estudios han observado que el descenso de los marcadores de recambio óseo, bien de formación

TABLA 107.4 Evaluación de la osteoporosis

Para todos los pacientes

Pruebas analíticas, incluyendo AMS, hemograma completo y TSH supersensible; ± PTH, fosfatasa alcalina, concentración de 25-hidroxivitamina D, y medición o cálculo del calcio urinario en 24 h; ± electroforesis de proteínas en suero y orina y VSG

En algunos pacientes[a]

Pruebas definitivas para trastornos endocrinos, neoplásicos y digestivos
Biopsia ósea con cortes calcificados con marca doble de tetraciclina
En algunos pacientes, marcadores de recambio óseo para identificar el riesgo de aumento de pérdida ósea

[a]Niños, mujeres premenopáusicas, hombres menores de 60 años, personas negras y pacientes con enfermedad rápidamente progresiva.

AMS, análisis múltiple secuencial; *PTH;* hormona paratiroidea; *TSH,* tirotropina; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Modificado de *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism,* ed 6. Washington, DC, 2006, American Society of Bone and Mineral Research.

o de resorción, se asocia a disminución del riesgo de fractura[54,55]. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos a largo plazo con un número elevado de mujeres para determinar si los marcadores bioquímicos selectivos de recambio óseo pueden pronosticar los cambios en la DMO o en el riesgo de fractura, y si estos marcadores deben utilizarse en la práctica clínica cotidiana.

La mayor parte de los datos sobre los marcadores de recambio óseo proceden de estudios amplios con fármacos antirresortivos, pero un fármaco anabólico formador de hueso, la PTH, está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la pérdida ósea por glucocorticoides. La PTH estimula la actividad osteoblástica, y, por tanto, el PINP, la osteocalcina y otros marcadores de formación ósea aumentan rápidamente a las pocas semanas de empezar el tratamiento. Sin embargo, la activación de los osteoblastos provoca con el paso del tiempo producción de RANKL, que estimula la actividad osteoclástica. Durante un tratamiento continuo con PTH, también aumentan los marcadores de actividad osteoclástica, y alcanzan unas concentraciones iguales a las de los marcadores de formación a los 6 meses de tratamiento. Debido a que el resultado neto es un aumento de la masa ósea, los marcadores de recambio óseo durante el tratamiento con PTH reflejan una remodelación ósea considerable en las superficies de hueso trabecular y cortical y en el interior de la cortical. Pocos estudios a pequeña escala han hallado que el aumento de los marcadores de formación y de resorción ósea pronostica un incremento de la masa ósea durante el tratamiento con PTH[56-58].

Evaluación de la pérdida ósea secundaria

La evaluación de la osteoporosis va dirigida a descartar causas secundarias de pérdida ósea y comprende la determinación de calcio, fósforo, tirotropina supersensible, 25-hidroxivitamina D (25-OHD) y PTH intacta en el suero, y de la concentración urinaria de calcio y creatinina. Además, puede ser necesario un hemograma completo, fosfatasa alcalina y pruebas funcionales hepáticas, velocidad de sedimentación globular (en algunos pacientes), y electroforesis de proteínas en el suero y la orina en los pacientes mayores de 50 años (tabla 107.4). En los hombres deben determinarse también la testosterona y la hormona luteinizante séricas.

En algunos pacientes con pérdida ósea progresiva y en los que la osteoporosis es improbable pueden estar indicadas otras pruebas para descartar neoplasias o endocrinopatías y una biopsia (se obtiene una muestra de hueso descalcificada después de marcaje doble con tetraciclina con dos marcas fluorescentes diferentes). Es importante la identificación y el tratamiento apropiado de las causas secundarias subyacentes de osteoporosis. Por ejemplo, el mejor tratamiento de la carencia de vitamina D son los suplementos de vitamina D. La paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo caracterizado por hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis, menos de 50 años de edad o DMO cortical baja (puntuación Z ≤2) estaba asociada a un aumento sustancial (4-12,8%) de la densidad ósea a lo largo de 4 años[59]. Sin embargo, la densidad ósea se mantuvo estable hasta 6 años en pacientes con hiperparatiroidismo leve[60]. Además, el tratamiento del hipertiroidismo, el hipercortisolismo y otros trastornos que pueden causar osteoporosis puede aumentar la masa ósea. También puede aumentar la masa ósea la disminución de la inflamación sistémica asociada a enfermedades reumáticas mediante inhibidores de TNF en la artritis reumatoide o en la espondilitis anquilosante o fármacos ahorradores de glucocorticoides en el LES (p. ej., azatioprina y micofenolato de mofetilo)[60].

TABLA 107.5 Requerimientos diarios de calcio recomendados por la National Academy of Sciences (EE. UU.)

Grupo de edad	Cantidad diaria recomendada (mg/día)	Cantidad diaria recomendada (UI/día)
Niños 1-8 años	1.000	600
Adolescentes 9-18 años	1.300	600
Embarazadas o lactantes		
14-18 años	1.300	600
19-50 años	1.000	600
Hombres y mujeres		
19-50 años	1.000	600
Mujeres		
> 51-70 años	1.200	800
Hombres		
51-70 años	1.000	600
> 70 años	1.200	800

Modificado de Institute of Medicine: *Brief report dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC, 2010, National Academy Press, pp 1-4.

Tratamiento

Calcio

Los objetivos del tratamiento de la osteoporosis son disminuir la resorción ósea y aumentar la formación ósea, si es posible. La pérdida ósea se produce cuando la ingestión y la absorción de calcio son insuficientes para compensar las pérdidas diarias de calcio. Los datos prospectivos indican que el calcio estabiliza la masa ósea[61].

La tabla 107.5 muestra las recomendaciones actuales de aporte óptimo de calcio para mujeres y hombres del informe de 1997 del Institute of Medicine para la National Academy of Sciences[62]. En ausencia de nefrolitiasis o de un trastorno subyacente del metabolismo del calcio, estas recomendaciones son seguras. Para evitar un balance negativo de calcio, las mujeres premenopáusicas y los hombres necesitan 1.000 mg,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y las mujeres posmenopáusicas, 1.200 mg de calcio elemental total al día[63]. Los niños tienen una necesidad más alta de calcio durante la adolescencia, y los datos muestran un incremento de la acumulación de hueso al aumentar el consumo de calcio en niños prepuberales y puberales. El carbonato de calcio contiene un 40% de calcio elemental y debe tomarse con las comidas debido a la escasa absorción en pacientes aclorhídricos en ausencia de alimento. El citrato cálcico, que contiene un 24% de calcio elemental, tiene mejor biodisponibilidad y se absorbe con más facilidad[64]. También se absorbe bien en el estómago vacío en los pacientes con aclorhidria. Estudios recientes destacan el hecho de que solo las cantidades diarias recomendadas de calcio y vitamina D son útiles para la salud ósea en mujeres posmenopáusicas y en hombres de edad avanzada. La suplementación adicional más allá de las cantidades diarias recomendadas puede aumentar las enfermedades cardiovasculares[65-67].

Estrógenos

La hormonoterapia sustitutiva (HTS) fue en su momento la pieza clave del tratamiento de la osteoporosis, porque los estrógenos inhiben la resorción ósea, aumentan un poco la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fractura un 50% aproximadamente en estudios observacionales retrospectivos. Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en mujeres posmenopáusicas. Los datos previos de estudios observacionales longitudinales sugerían que la sustitución de estrógenos disminuía los episodios cardiacos primarios y secundarios en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, en 1998 se publicaron los datos del Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, un estudio de 4 años de duración[68]. En este estudio, las mujeres posmenopáusicas con antecedente de cardiopatía fueron aleatorizadas a recibir estrógeno (0,625 mg) más progestina (2,5 mg) o placebo. Los resultados mostraron la ausencia de disminución de la tasa global de cardiopatía isquémica o de episodios cardiacos en el grupo de tratamiento; de hecho, se observó un aumento inicial del riesgo de episodios cardiacos, relacionado posiblemente con el aumento de la coagulabilidad[69].

Además, un estudio longitudinal multicéntrico a gran escala de la Women's Health Initiative (WHI), en el que se aleatorizaron 162.000 mujeres de 50 a 79 años a un grupo placebo, a un grupo HTS (si el útero estaba intacto) o a un grupo de solo estrógeno (si el útero estaba ausente), se detuvo prematuramente por aumento del riesgo de cáncer de mama y de episodios cardiovasculares. Los objetivos del estudio WHI eran determinar los efectos de la HTS, la modificación de la dieta, y los suplementos de calcio y vitamina D en el riesgo de cardiopatías, osteoporosis y cáncer colorrectal. Después de un seguimiento medio de 5,3 años en un estudio de 8,5 años, el grupo HTS tenía un incremento del riesgo de siete episodios cardiacos más por 10.000 mujeres tratadas durante 1 año, ocho cánceres de mama invasivos más, ocho accidentes cerebrovasculares más y ocho embolias pulmonares más, pero seis cánceres colorrectales menos y cinco fracturas de cadera menos[70].

En la actualidad, la recomendación general es emplear la HTS solo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia. Cuando estos síntomas remiten, se recomienda interrumpir la HTS (estrógeno combinado con progestina en mujeres con útero intacto), porque no se han confirmado los supuestos efectos beneficiosos cardiovasculares, y las enfermedades cardiovasculares y el riesgo de cáncer de mama hacen que el índice beneficio:riesgo sea inaceptable para la mayoría de las mujeres. Es importante reconocer que el grupo solo con estrógeno del estudio WHI en mujeres sin útero no tuvo un aumento del riesgo de cardiopatía ni de cáncer de mama.

Si una mujer y su médico deciden que va a recibir HTS o solo estrógeno para los síntomas vasomotores, en mujeres con aumento del riesgo de coagulación debe utilizarse estrógeno por vía transdérmica.

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

La terapia estrogénica sustitutiva ideal debe tener los efectos beneficiosos del estrógeno en el hueso y en las enfermedades cardiovasculares sin aumentar el riesgo de cáncer de mama o de útero. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (MSRE) son una clase farmacológica no esteroide que se unen al receptor estrogénico y difieren entre sí en sus acciones en los tejidos sensibles a los estrógenos, actuando de manera selectiva como agonistas o antagonistas. El tamoxifeno, el primer MSRE disponible, es un antagonista que se une al receptor estrogénico y tiene también efectos agonistas de estrógeno en el hueso, los lípidos, los factores de coagulación y el endometrio. El tratamiento con tamoxifeno en las mujeres con cáncer de mama aumenta ligeramente la densidad ósea en la columna vertebral durante 2 años, sin alterar la densidad ósea radial, asociada a un descenso de las lipoproteínas de densidad baja y del colesterol total[71]. El Breast Cancer Prevention Trial evaluó a 13.388 mujeres con riesgo alto de cáncer de mama, comparando el tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día) y con placebo durante 5 años[72]. El tamoxifeno bajó un 50% el riesgo de cáncer de mama invasivo y no invasivo, y también se observó un descenso del riesgo de fractura: un 45% en la cadera y un 29% en la columna vertebral. Se observó un aumento de incidencia de cáncer de endometrio bien diferenciado, pero no hubo cambios en el riesgo de cardiopatía isquémica[72].

El raloxifeno[73], aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, es un MSRE que actúa como agonista estrogénico en el hueso y como antagonista en la mama y el útero[74]. El raloxifeno (60 mg/día durante 2 años del estudio) aumentó un 2,4% la DMO en la columna lumbar, un 2,4% la DMO total de cadera y un 2% la DMO corporal total, con un descenso del riesgo de fractura a 2 años parecido al logrado con estrógeno o alendronato (5 mg). Durante los 2 años del estudio, el raloxifeno bajó la incidencia de fracturas vertebrales casi un 40% en el grupo tratado comparado con el grupo placebo, y hubo nuevas fracturas en el 7,6% de las mujeres tratadas con una fractura previa, en comparación con el 14,3% en el grupo placebo[75]. El raloxifeno no aumentó el grosor del endometrio, pero empeoró los síntomas menopáusicos. El raloxifeno disminuyó el colesterol en lipoproteínas de densidad baja, pero no bajó la proteína C reactiva como hacen los estrógenos, y no proporcionó protección cardiovascular[76-79]. El raloxifeno bajó también un 76% la incidencia de cáncer de mama en las pacientes incluidas en un estudio clínico de osteoporosis, con evaluación de la incidencia de cáncer de mama como criterio de valoración secundario[80]. Otro estudio comparó el tamoxifeno y el raloxifeno, y otro evaluó el raloxifeno frente a placebo en la prevención del cáncer de mama. El primer estudio halló que el tamoxifeno y el raloxifeno bajaron el riesgo de presentar cáncer de mama, y el segundo estudio mostró que el raloxifeno bajó el riesgo de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo comparado con placebo en mujeres posmenopáusicas[80,81]. En la actualidad hay poca información sobre el uso del raloxifeno en los hombres, y por este motivo no se recomienda.

Testosterona

Los hombres con osteoporosis, hipogonadismo y síntomas de libido baja pueden beneficiarse de la terapia de reposición de testosterona. Puede emplearse cipionato o enantato de testosterona (50-400 mg por vía intramuscular cada 2-4 semanas) o por vía transdérmica con un parche que se coloca en la región escrotal (4-6 mg/día) o en otras regiones (2,5-5 mg/día)[82,83]. La mayoría de los estudios han observado un aumento de la masa ósea con reposición de testosterona cuando la concentración de testosterona es baja al iniciar el tratamiento.

Calcitonina

La calcitonina, un péptido de 32 aminoácidos sintetizado por las células C de la glándula tiroidea, es un inhibidor potente de la resorción ósea mediada por osteoclasto. Aunque se comercializa calcitonina humana y de salmón, la más utilizada es la de salmón, porque es más potente.

La FDA aprobó la calcitonina parenteral para tratar la osteoporosis en 1984 basándose en los datos que indicaban un aumento del calcio corporal total, y en 1995 aprobó la calcitonina en pulverizador nasal para tratar la osteoporosis posmenopáusica. La calcitonina parenteral (100 UI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana o a diario) puede mantener la densidad ósea o producir un aumento ligero de la masa ósea en la columna vertebral y, en ocasiones, en el antebrazo, sobre todo en pacientes con recambio óseo elevado[84]. La calcitonina en pulverización nasal se absorbe por la mucosa nasal y tiene un 40% de la potencia de la calcitonina parenteral (p. ej., 50 a 100 UI de calcitonina inyectable son equivalentes a 200 UI de calcitonina pulverizada nasal)[85]. En mujeres osteoporóticas, más de 5 años después de la menopausia, la calcitonina nasal (200 UI/día) aumenta la densidad ósea vertebral un 2-3% comparada con placebo, sin efecto en la masa ósea femoral proximal; en el periodo menopáusico inicial son necesarias dosis más altas[85,86]. El tratamiento con calcitonina mediante pulverización nasal baja un 36% las fracturas vertebrales a los largo de 5 años[86].

Los efectos adversos de la calcitonina parenteral son náuseas, rubefacción e irritación local en el punto de inyección. La calcitonina intranasal tiene buena tolerabilidad, con posibles efectos adversos, como rinitis, y síntomas nasales, como sequedad y formación de costras. Los pacientes tratados con calcitonina parenteral o intranasal pueden lograr también una respuesta analgésica beneficiosa en presencia de fracturas osteoporóticas. Recientemente se ha retirado del mercado europeo la calcitonina en pulverización nasal por la posibilidad de aumento del riesgo de cáncer de próstata en los hombres, pero en EE. UU. sigue utilizándose.

Fármacos antirresortivos

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato, con un núcleo P-C-P en lugar de P-O-P; son absorbidos por la hidroxiapatita del hueso e inhiben la resorción ósea. La modificación de las cadenas laterales da lugar a diversos compuestos con diferentes capacidades de inhibición de la resorción ósea (tabla 107.6). Algunos bisfosfonatos se administran de manera intermitente, porque su semivida ósea es larga y la retención ósea es prolongada. Estos compuestos deben administrarse con el estómago vacío, porque la absorción intestinal es menor del 10%.

Los bisfosfonatos se han utilizado para tratar la enfermedad de Paget ósea, la hipercalcemia paraneoplásica, para prevenir y tratar las metástasis óseas, en la osteoporosis, y para prevenir y tratar la osteoporosis por glucocorticoides.

La FDA ha aprobado el alendronato para prevenir y tratar la osteoporosis. Los datos en mujeres posmenopáusicas con una densidad ósea al menos 2,5 DE por debajo de la masa ósea máxima muestran que el alendronato (10 mg/día) comparado con placebo aumenta un 8,8 y un 7,8% la densidad ósea en la columna vertebral y en el trocánter mayor femoral, respectivamente, y un 5,9% la del cuello femoral después de 3 años de tratamiento[87]; el aumento de la densidad ósea fue menos pronunciado (2,3-4,4%) en la columna vertebral y en el fémur en mujeres con 0,5-3 años de menopausia. El tratamiento con alendronato de las mujeres con osteoporosis (puntuación T <2,5) disminuye considerablemente las fracturas vertebrales y de cadera en comparación con las pacientes tratadas con placebo[88]. El alendronato no bajó la incidencia de fracturas sintomáticas en mujeres con masa ósea baja, pero sin osteoporosis[89,90]. El tratamiento con alendronato es efectivo también para aumentar la masa ósea en la columna vertebral, la cadera y en todo el esqueleto, y ayuda prevenir las fracturas vertebrales y la pérdida de altura en hombres con osteoporosis[91].

Los efectos adversos de los bisfosfonatos consisten en síntomas digestivos, como dolor de estómago y esofagitis (se recomienda cautela en pacientes con síntomas activos o antecedente de úlcera), mialgias y artralgias, y, con poca frecuencia, osteonecrosis de la mandíbula, además de fracturas subtrocantéreas con el uso prolongado[92-96]. Un preparado semanal de alendronato (70 mg) es el más utilizado para tratar la osteoporosis[93]. Este preparado aumentó la masa ósea vertebral y en la cadera igual que el alendronato en dosis de 10 mg/día durante el periodo de estudio de 2 años.

El risedronato, otro bisfosfonato oral, en dosis de 5 mg/día, aumentó la masa ósea y bajó un 50% el riesgo de fracturas vertebrales nuevas más que el placebo[94-97]. Otro estudio realizado para evaluar el efecto del risedronato en las fracturas de cadera encontró que las mujeres con osteoporosis (definida por una puntuación T en el cuello femoral ≤–4,0) lograron un descenso considerable del riesgo de fractura de cadera[90]. El risedronato está aprobado para prevenir y tratar la osteoporosis (35 mg una vez a la semana, y en la actualidad 150 mg una vez al mes)[91] y para tratar la enfermedad de Paget (30 mg/día durante 2 meses, con retratamiento si se produce una recidiva después de 2 meses)[98,99]. Los estudios muestran que el risedronato puede tener mejor tolerabilidad incluso en los pacientes con síntomas digestivos leves. Los bisfosfonatos pueden disminuir también el dolor óseo.

El ibandronato, otro aminobisfosfonato, está aprobado para tratar y prevenir la osteoporosis posmenopáusica. En los estudios de fase III con ibandronato (2,5 mg/día) frente a placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, las fracturas vertebrales nuevas disminuyeron alrededor del 50%. Otro estudio comparó el ibandronato, 150 mg una vez al mes, con la dosis diaria de 2,5 mg, y halló aumentos parecidos de la DMO en la columna lumbar y en la cadera. La FDA aprobó el ibandronato, 150 mg/mes, para tratar la osteoporosis basándose en este estudio puente[100]. Recientemente se ha comprobado que el ibandronato intravenoso en una dosis de 3 mg cada 3 meses era parecido al ibandronato en dosis de 2,5 mg/día respecto al aumento de la DMO en la columna lumbar y en la cadera. No hay datos sobre las fracturas de cadera con este compuesto[101].

El ácido zoledrónico está aprobado en el tratamiento y en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica[102]. En estudios de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con ácido zoledrónico, 5 mg una vez al año mediante infusión intravenosa, el riesgo de fracturas vertebrales, fracturas de cadera y otras fracturas osteoporóticas principales nuevas disminuyó un 68, un 40 y un 20%, respectivamente, en comparación con las mujeres tratadas con placebo[102]. En otro estudio de fase III en pacientes que ya habían sufrido una fractura de cadera, se asignó al azar a las pacientes a ácido zoledrónico, 5 mg una vez al año, o a placebo, y después de 3 años se observó que la incidencia de fracturas osteoporóticas era bastante más baja en las pacientes tratadas con ácido zoledrónico, y que la mortalidad era más

TABLA 107.6 Inhibición de la resorción ósea metafisaria *in vivo* por los bisfosfonatos

Modificación química	Ejemplos	Potencia antirresortiva
Primera generación: cadena lateral haluro o alquilo corta	Etidronato	1
	Clodronato	10
Segunda generación: grupo terminal NH_2	Tiludronato[a]	10
	Pamidronato	100
	Alendronato	100-1.000
Tercera generación: cadena lateral cíclica	Risedronato	1.000-10.000
	Ibandronato	1.000-10.000
	Zoledronato	10.000

[a]El tiludronato tiene una cadena lateral cíclica, no un grupo terminal NH_2, pero por lo general se clasifica como de segunda generación por el momento en que se desarrolló y por su potencia.

Modificado de Watts NB: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates [review]. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:419-439, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

baja que en las pacientes tratadas con placebo[103]. Los efectos adversos del ácido zoledrónico son artralgias y mialgias; sin embargo, estos episodios adversos tenían tendencia a ser menos frecuentes con las inyecciones siguientes. En los pacientes que van a iniciar tratamiento con ácido zoledrónico, hay que hacer un seguimiento de la concentración de calcio y de 25-OHD, y deben corregirse las carencias para conseguir una concentración normal antes del tratamiento. El ácido zoledrónico está aprobado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica (5 mg una vez al año), la osteoporosis masculina (5 mg una vez al año), la prevención y el tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides (5 mg una vez al año) y la enfermedad de Paget. El ácido zoledrónico en dosis de 4 mg por vía intravenosa cada 4 semanas está aprobado en la actualidad para la prevención y el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple.

Los bisfosfonatos previenen las fracturas en los pacientes con osteoporosis, aunque se desconoce su eficacia en las mujeres con osteopenia. La mayor parte de las fracturas en mujeres posmenopáusicas se produce en las que tienen osteopenia. Por tanto, los investigadores realizaron un estudio en mujeres posmenopáusicas con osteopenia (puntuación T entre −1 y −2,5) con una puntuación T media en la cadera de aproximadamente −1,6 y un riesgo de fractura de cadera a los 10 años del 2,3%, y las asignaron aleatoriamente a infusiones de zoledronato a una dosis de 5 mg (grupo de zoledronato) o de solución salina normal (grupo del placebo) a intervalos de 18 meses. Se produjo una fractura por fragilidad en 190 mujeres del grupo del placebo y en 122 mujeres del grupo de zoledronato (cociente de riesgos instantáneos [HR, *hazard ratio*], 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,50 a 0,79; $P < 0{,}001$). En comparación con las mujeres del grupo del placebo, las que recibieron zoledronato tuvieron menos riesgo de fracturas por fragilidad no vertebrales (HR, 0,66; $P = 0{,}001$), fracturas sintomáticas (HR, 0,73; $P = 0{,}003$), fracturas vertebrales (cociente de probabilidades [OR, *odds ratio*], 0,45; $P = 0{,}002$) y pérdida de altura ($P < 0{,}001$). Estos resultados sugieren que en mujeres posmenopáusicas con osteopenia, el tratamiento con un fármaco antirresortivo potente puede dar lugar a una reducción significativa del riesgo de fracturas incidentes[104].

Inhibidor del ligando RANKL

El denosumab es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL aprobado para tratar la osteoporosis posmenopáusica. En estudios de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con denosumab (60 mg por vía subcutánea cada 6 meses) durante 36 meses o 3 años, la incidencia de fracturas vertebrales, fracturas de cadera y fracturas osteoporóticas principales disminuyó un 68, un 40 y un 20%, respectivamente[104]. Este fármaco tiene buena tolerabilidad, pero la incidencia de infecciones cutáneas con necesidad de ingreso hospitalario fue más alta en los pacientes tratados con denosumab que en los tratados con placebo. El denosumab es un inhibidor potente de la resorción ósea con disminución significativa de CTX-1, un marcador de actividad osteoclástica.

CTX-1 disminuye casi un 90% en pocas semanas después de cada inyección; sin embargo, la inhibición del recambio óseo es transitoria, y el recambio óseo y la densidad ósea recuperan los valores iniciales rápidamente si se interrumpen las inyecciones de denosumab. Las mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja tratadas con alendronato, 70 mg una vez a la semana, que después lo cambiaron por denosumab, 60 mg cada 6 meses, lograron un aumento considerable de la DMO en comparación con las que siguieron tomando alendronato[105]. Antes de iniciar el tratamiento con denosumab hay que determinar el calcio y la 25-OHD séricos, y deben corregirse a niveles normales.

Eventos adversos asociados a fármacos antirresortivos potentes

Todos los antirresortivos potentes (bisfosfonatos e inhibidor RANKL) se han asociado a osteonecrosis de la mandíbula, un trastorno poco frecuente en el que se necrosa una parte de la mandíbula; este trastorno se asocia a exposición del hueso, con pérdida de la cubierta mucosa. Aunque la osteonecrosis de la mandíbula es un efecto adverso de todos los bisfosfonatos y del denosumab, la incidencia es baja (probablemente entre 1/10.000 y 1/100.000 en personas con dosis para la osteoporosis); es más frecuente en los pacientes con cáncer tratados con dosis altas y más frecuentes. Aunque no está claro el mecanismo, la American Dental Association recomienda explorar los dientes antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos o con otro antirresortivo, y que los pacientes tratados con estos fármacos eviten las intervenciones dentales si es posible, pero, si son necesarias estas intervenciones, no es preciso detener el tratamiento. Además, la American Dental Association prefiere usar el término *osteonecrosis de la mandíbula asociada a antirresortivo*[92,171].

Los antirresortivos potentes (es decir, bisfosfonatos e inhibidores RANKL) están asociados también a fracturas subtrocantéreas atípicas. Estas fracturas son peculiares, porque se localizan por debajo del trocánter menor femoral, su incidencia está alrededor de 5 casos por cada 10.000 paciente-años, pueden ser bilaterales y pueden estar relacionadas con la duración del tratamiento con bisfosfonato. En la actualidad, si un paciente tratado con un antirresortivo potente tiene dolor en el muslo, hay que sospechar una fractura por sobrecarga porque estas fracturas aparecen primero como fracturas por sobrecarga dolorosas que finalmente evolucionan a una fractura desplazada. El riesgo de fractura subtrocantérea es casi nulo al suspender la administración de estos antirresortivos potentes[106,107].

La aparición de fracturas subtrocantéreas en pacientes en tratamiento con antirresortivos potentes ha llevado a la FDA a emitir recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con estos fármacos. La FDA explicó que los estudios para la aprobación de los bisfosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico) tuvieron una duración de 3-4 años, y que los estudios de ampliación con alendronato (FLEX), ácido zoledrónico (Horizon) y risedronato (VERT-MN) duraron entre 3 y 10 años, y, por tanto, había datos a largo plazo suficientes de pacientes que estaban tomando estos fármacos y dejaron de tomarlos para determinar la duración óptima del uso de bisfosfonatos como tratamiento de la osteoporosis. Los resultados de tres estudios de ampliación hallaron tasas uniformes de fracturas y de conservación de la DMO tanto en el grupo activo como en el grupo placebo. Basándose en estos datos, la FDA recomendó tomar decisiones individualizadas respecto a la finalización del tratamiento con bisfosfonatos. Los pacientes más jóvenes con una DMO normal (puntuación T en la cadera mayor de −1,5) después de 3-5 años de tratamiento con bisfosfonatos pueden ser candidatos a finalizar el tratamiento. Mientras tanto, los pacientes con riesgo alto de fractura (p. ej., pacientes de más edad, con fracturas prevalentes o con DMO en el intervalo de osteoporosis [menos de −2,0]) pueden beneficiarse de la continuación del tratamiento con bisfosfonatos[108-111]. Un análisis adicional de los investigadores del estudio FLEX que evaluó el riesgo de fractura en personas tratadas con alendronato, 10 mg/día durante 9 años aproximadamente, comparado con alendronato durante 4,5 años y después placebo durante 5 años, llegó a la conclusión de que las personas con una DMO en el cuello femoral mayor de −2 tenían pocas probabilidades de beneficiarse de un tratamiento adicional con un bisfosfonato después de 4 años. Sin embargo, las personas con una DMO en el cuello femoral menor de −2 con fracturas o menor de −2,5 sin fracturas pueden beneficiarse de un tratamiento continuo con bisfosfonato[112].

Hormona paratiroidea

En la década de 1980, varios estudios aleatorizados de pequeño tamaño determinaron que el fragmento 1-34 de la proteína PTH puede aumentar considerablemente la masa ósea en la columna vertebral, con pérdidas pequeñas o sin aumento en las regiones del esqueleto con abundante hueso cortical[113,114]. En 2001 se aprobó una PTH

humana recombinante (rhPTH) formada por los 34 aminoácidos del extremo aminoterminal de la hormona para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En un estudio multicéntrico internacional a gran escala, se aleatorizaron mujeres posmenopáusicas con una fractura a recibir 20 o 40 µg/día de rhPTH o placebo durante una media de 21 meses. La masa ósea en la columna lumbar aumentó un 9-13% en las mujeres tratadas con rhPTH en comparación con las mujeres tratadas con placebo; también aumentó ligeramente la masa ósea en la cadera. Más importante aún fue que el riesgo de nuevas fracturas vertebrales bajó casi un 70% en ambos grupos de mujeres tratadas con rhPTH, y las fracturas no vertebrales por traumatismo banal bajaron casi un 50% en comparación con las mujeres tratadas con placebo[115]. Estaba previsto que el estudio durara 3 años; sin embargo, se detuvo a los 21 meses aproximadamente debido a los hallazgos preclínicos de tumores óseos malignos en modelos animales. Otros estudios sobre la osteoporosis en hombres tratados con rhPTH han observado un aumento parecido de la masa ósea. La rhPTH se administra mediante inyección diaria. Las personas que usan este fármaco pueden tener cefalea, náuseas y rubefacción al empezar el tratamiento, pero estos efectos adversos disminuyen de intensidad por lo general después de varias semanas.

Varios estudios recientes han evaluado si la rhPTH 1-34 o la rhPTH 1-84 es más efectiva en combinación con un antirresortivo (bisfosfonato o raloxifeno) que la rhPTH sola para aumentar la DMO y disminuir las fracturas[116,117]. De manera interesante, dos estudios hallaron que la combinación de PTH y alendronato fue menos efectiva para estimular el aumento de hueso en la columna lumbar en mujeres y hombres con osteopenia durante 1-1,5 años[116,117]. Sin embargo, en un estudio reciente de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas solo con PTH, solo denosumab o combinación de PTH y denosumab durante 1 año, se halló que el tratamiento combinado aumentó un 9,1% la DMO en la columna lumbar y un 4,9% la DMO total de la cadera, significativamente más que el denosumab o la PTH por separado[118].

Los tratamientos continuos durante 12 meses adicionales con PTH y denosumab aumentaron todavía más la DMO en la columna lumbar hasta el 12%, y la DMO total de la cadera hasta el 6%, y con 1 año de denosumab adicional, la masa ósea en la columna lumbar y la total de la cadera permanecieron estables[119].

La PTH estimula la formación de hueso nuevo, aumenta la masa ósea y disminuye las nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, pero, cuando se suspende el tratamiento, se pierde rápidamente el hueso ganado. Algunos investigadores[120] realizaron un estudio en el que administraron a los pacientes PTH durante 1 año, seguido de 1 año de tratamiento con alendronato. Cabe señalar que el aumento de la DMO después de 1 año de PTH fue del 6% aproximadamente; cuando después se empleó alendronato, la DMO en la columna vertebral aumentó casi un 6% adicional. Estos datos sugieren que la PTH es una monoterapia efectiva para aumentar la masa ósea, sobre todo en la columna vertebral, pero el aumento de la DMO debe mantenerse con un antirresortivo potente durante varios años.

La PTH es el primer fármaco anabólico óseo aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Los pacientes se ponen una inyección subcutánea diaria durante 18-24 meses. En la actualidad están estudiándose otras vías de administración, como la intranasal y un parche cutáneo.

Abaloparatida

La abaloparatida es un agonista sintético del receptor de PTH de tipo 1 que fue autorizado hace varios años para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y riesgo elevado de fractura. La abaloparatida es un péptido sintético de 34 aminoácidos y un análogo de PTHrP 1-34 que comparte una homología de aproximadamente el 76%, y una homología del 41% con la PTH (1-34). Aunque tanto la abaloparatida como la teriparatida se unen al mismo receptor de tipo 1 de la PTH, parece que la abaloparatida se une con más eficiencia a la conformación RG del receptor de la PTH que a la conformación RO, lo que puede llevar a un efecto más transitorio de la PTHrP y a una acción anabólica favorable. En los estudios que han comparado los marcadores bioquímicos de recambio óseo con abaloparatida se ha visto menos remodelación que con teriparatida[121].

Se realizaron estudios clínicos con abaloparatida en 2.463 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el 63% de las cuales tenían antecedentes de fractura. Se asignó aleatoriamente a las participantes en el estudio a abaloparatida, teriparatida o un placebo, y el criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes con nuevas fracturas vertebrales, que se produjeron en el 0,6% de las pacientes tratadas con abaloparatida y el 4,2% de las que recibieron el placebo, lo que supone una reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales incidentes del 86% y una reducción del riesgo relativo de fracturas no vertebrales del 43% para abaloparatida[122]. La abaloparatida produjo un aumento mayor de la DMO en la columna lumbar, la cadera y el antebrazo distal que la teriparatida; sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en las fracturas incidentes en las localizaciones vertebrales y no vertebrales entre los dos fármacos. Debe señalarse que hubo mayor reducción de las fracturas osteoporóticas graves, definidas como las fracturas de la muñeca, el brazo, la cadera y las fracturas clínicas de la columna, en el grupo de abaloparatida que en el de teriparatida. Las participantes del estudio principal eran elegibles para entrar en un ensayo de extensión abierta después de 18 meses, y todas recibieron alendronato, 70 mg una vez a la semana durante 24 meses comenzando 1 mes de finalizar el estudio original. En este ensayo de extensión abierta después de 6 meses, las tasas de fracturas vertebrales y no vertebrales eran significativamente menores en las pacientes tratadas previamente con abaloparatida[123].

Los acontecimientos adversos se produjeron con una frecuencia algo mayor con abaloparatida que en el grupo del placebo e incluyeron reacciones en el punto de inyección, mareo, náuseas, cefalea, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, hipercalcemia, hipercalciuria y aumento de la concentración de ácido úrico sérico. En la ficha técnica de la abaloparatida hay una advertencia especial de la FDA sobre el posible riesgo de osteosarcoma de acuerdo con un estudio en ratas, en el que se observó mayor incidencia de esta neoplasia maligna cuando la exposición a la abaloparatida era de 4 a 28 veces la exposición en los seres humanos que recibían la dosis aprobada. Por tanto, no se debe administrar este medicamento, igual que la teriparatida, a los pacientes que tengan mayor riesgo de osteosarcoma, como los que tienen enfermedad de Paget, elevaciones no explicadas de la fosfatasa alcalina, epífisis abiertas, metástasis óseas o neoplasias malignas óseas. La irradiación previa del esqueleto y el uso de estos fármacos están limitados a 2 años[124].

Fármacos aprobados recientemente

Romosozumab

El romosozumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización Wnt antagonista de esclerostina y, en la actualidad, está en fase clínica de desarrollo para el tratamiento de la osteoporosis. La esclerostina, producida principalmente por los osteocitos en el interior del hueso y transportada después a la superficie ósea a través de la red canalicular de los osteocitos, inhibe la maduración de los osteoblastos. El tratamiento con romosozumab en estudios preclínicos de pérdida ósea por deficiencia de estrógeno logró recuperar la masa ósea al nivel inicial[125]. Un estudio clínico de fase III reciente halló que en las mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja, un tratamiento mensual con romosozumab durante 12 meses aumentó un 12% la masa ósea en la columna lumbar y un 4% la masa ósea total de la cadera; este aumento fue significativamente mayor que con rhPTH (1-34) o con alendronato[126]. Debe señalarse que la administración de romosozumab causa un aumento rápido de PINP, seguido por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una reducción de los enlaces cruzados del colágeno en los extremos carboxilo terminales (CTX). En ensayos clínicos de fase III se evaluó la eficacia del romosozumab en la prevención de las fracturas. El primer ensayo se realizó en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis definida por una puntuación T entre −2,5 y −3,5 en la cadera total o en el cuello femoral, y se comparó el romosozumab, 200 mg una vez al mes por vía subcutánea, con un placebo durante 12 semanas; ambos grupos de tratamiento recibieron después, en los 12 meses siguientes, denosumab, 60 mg cada 6 meses. Después de los primeros 12 meses el tratamiento con romosozumab redujo las fracturas vertebrales incidentes y las fracturas clínicas en un 73 y un 36%, respectivamente[53]. A los 24 meses, lo que incluía 12 meses de romosozumab y 12 meses de denosumab, había una reducción significativa de las fracturas vertebrales incidentes del 75%; sin embargo, no hubo una reducción significativa de las fracturas no vertebrales. El tratamiento con romosozumab incrementó significativamente la DMO en la columna lumbar, la cadera y el cuello femoral[53]. Se realizó otro estudio de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Se asignó aleatoriamente a las participantes en el estudio a romosozumab, 210 mg una vez al mes por vía subcutánea durante 12 meses, o alendronato, 70 mg a la semana durante 12 meses, y después los dos grupos del estudio recibieron alendronato, 70 mg a la semana durante 12 meses, en un estudio de diseño abierto. A los 24 meses el tratamiento con romosozumab seguido por alendronato dio lugar a una reducción de las fracturas vertebrales incidentes del 48%, con una reducción de las fracturas no vertebrales del 19%. Además, los aumentos de la DMO en la columna lumbar y la cadera eran significativamente mayores en el grupo de romosozumab seguido por alendronato que en el grupo de alendronato solo. Debe señalarse que en los primeros tres meses del estudio, las pacientes tratadas con romosozumab tuvieron un aumento significativo de PINP, que volvió al valor basal a los 3 meses, y hubo supresión respecto al valor inicial del marcador de resorción ósea CTX en los primeros meses del estudio, se mantuvo bajo hasta el final del estudio. Se describieron muy pocos acontecimientos adversos con el tratamiento con romosozumab[172,173].

Vitamina D

Las dosis fisiológicas de vitamina D son importantes para asegurar una mineralización ósea normal. Las personas de 50 años o más deben tomar como mínimo de 600 a 1.000 UI de vitamina D al día como multivitamina o combinada con un suplemento de calcio. La hipovitaminosis D es frecuente en las personas de edad avanzada, y un estudio demostró que el 57% de los pacientes de una unidad de hospitalización general tenían carencia de vitamina D[127]. Una concentración baja de vitamina D aumenta el riesgo de pérdida ósea y de fractura. Los investigadores[42] hallaron que el 50% de los pacientes ingresados con una fractura femoral aguda tenían carencia de vitamina D (concentración 25-OHD <12 ng/ml) y el 36,7% tenían hiperparatiroidismo secundario. Los datos muestran variaciones estacionales en la concentración de vitamina D; una concentración baja de 25-OHD en el invierno y en primavera se asocia a descenso de la densidad ósea. La importancia de la vitamina D en la salud ósea quedó demostrada cuando las mujeres de edad avanzada de una residencia de ancianos tratadas con tan solo 800 UI/día de vitamina D lograron un descenso del 40% de las fracturas de cadera nuevas a lo largo de 18 meses comparadas con las tratadas con placebo[128]. Aunque este potente efecto en las fracturas en una población de edad avanzada puede reflejar una corrección de la insuficiencia de vitamina D, este estudio destaca que una sustitución adecuada de vitamina D puede disminuir de manera efectiva las fracturas en personas de edad avanzada. Una concentración insuficiente de calcio y baja de 25-OHD es frecuente en pacientes ambulatorios, y deben identificarse y tratarse antes de empezar el tratamiento antirresortivo o de otro tipo.

Aunque 200 UI de vitamina D previenen la pérdida ósea en la columna vertebral, los datos indican que es necesario un consumo diario más alto (800 UI) para disminuir la pérdida ósea en la cadera durante el invierno y la primavera. El tratamiento diario con 700 UI de colecalciferol y 500 mg de carbonato cálcico bajó considerablemente la pérdida ósea en el cuello femoral, en la columna vertebral y en todo el esqueleto, y disminuyó un 50% la incidencia de fracturas no vertebrales[129]. Por tanto, para mantener la salud ósea, los pacientes necesitan un consumo de vitamina D que consiga una concentración sérica de 25-OHD de 30 ng/ml como mínimo. Para conseguirlo en los pacientes que no reciben luz solar de manera habitual, el consumo diario de vitamina D debe ser más alto. No se recomienda la sustitución con 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$), porque son frecuentes la hipercalcemia y la hipercalciuria, que obligan a realizar un seguimiento periódico y caro.

Medidas preventivas

La prevención es esencial para mejorar la salud ósea, porque la pérdida ósea no es completamente reversible con los tratamientos disponibles. Las medidas encaminadas a aumentar la masa ósea máxima, disminuir los factores de riesgo de pérdida ósea (p. ej., hipogonadismo, disminución de la grasa corporal, tabaquismo, inactividad y consumo excesivo de alcohol) y corregir las causas secundarias de osteoporosis pueden prevenir la pérdida ósea. Hay que explicar a los pacientes que deben tomar suficiente vitamina D y calcio, y deben realizar un programa de ejercicio habitual con apoyo en carga. El apoyo en carga aumenta la fortaleza muscular y puede estabilizar o aumentar ligeramente la densidad ósea. Datos recientes muestran que el aumento del consumo de calcio y el ejercicio pueden favorecer la acumulación de hueso durante la adolescencia, y que algunas medidas, como el aporte complementario de vitamina D y calcio, pueden disminuir las fracturas en pacientes de edad avanzada. Por esta razón es muy recomendable aplicar medidas preventivas o terapéuticas a cualquier edad para reducir el riesgo de fracturas, que aumenta exponencialmente con la edad.

Osteoporosis por glucocorticoides

La pérdida ósea es una secuela frecuente del tratamiento con glucocorticoides[130], y el tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de fracturas en pacientes con enfermedades reumáticas[20]. La magnitud de la pérdida ósea en pacientes tratados con glucocorticoides varía, con un descenso del 3-20% aproximadamente de la densidad ósea a lo largo de 1-2 años. El tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de fracturas costales y vertebrales, donde predomina el hueso trabecular, y triplica el riesgo de fractura de cadera en un tercio de los pacientes después de 5-10 años de tratamiento[131,132]. En los adultos, el tratamiento con glucocorticoides en días alternos no previene la pérdida ósea. En los pacientes con enfermedades reumáticas, la preocupación por la aparición de osteoporosis por tratamiento con glucocorticoides limita a menudo las dosis y la duración del tratamiento con glucocorticoides.

Debe utilizarse la dosis más baja de glucocorticoides, combinada con medidas preventivas, como un programa de ejercicio regular con apoyo en carga, un consumo adecuado de calcio y vitamina D, y un descenso de otros factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de osteoporosis. Sin embargo, los datos muestran que incluso los pacientes tratados con tan solo 5 mg/día de prednisona tienen una pérdida ósea acelerada comparados con controles. La tabla 107.7 contiene las medidas profilácticas generales para prevenir la osteoporosis por tratamiento con glucocorticoides. La absorción intestinal de calcio disminuye en los pacientes con tratamiento con glucocorticoides, y los estudios iniciales mostraron que esta disminución puede compensarse con vitamina D (40-100 μg/día dos a tres veces por semana) o con

TABLA 107.7 Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides

Prevención

Los pacientes que empiezan un tratamiento GC con una dosis equivalente a ≥5 mg diarios de prednisona durante 3 meses o más deben:

- Modificar los factores de riesgo de osteoporosis (es decir, dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol)
- Empezar a hacer ejercicio con apoyo en carga de forma habitual
- Complementar el consumo de calcio (total 1.500 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día)
- Considerar una medición de la DMO para pronosticar el riesgo de fractura y de pérdida ósea
- Iniciar tratamiento con bisfosfonato (alendronato, 5 mg/día o 35 mg/semana, o risedronato, 5 mg/día o 35 mg/semana)

Tratamiento

Los pacientes con tratamiento GC prolongado precisan una evaluación de osteoporosis con medición de la DMO. Si la puntuación T es <–1, considere:

- Modificación de los factores de riesgo, incluyendo reducir el riesgo de caídas
- Ejercicio físico con apoyo en carga regular
- Aporte complementario de calcio y vitamina D
- Reposición de esteroides sexuales, si son deficientes
- Tratamiento con bisfosfonato (alendronato, 10 mg/día o 70 mg/semana, o risedronato, 5 mg/día o 35 mg/semana); si los bisfosfonatos están contraindicados o no se toleran, considere la calcitonina como fármaco de segunda línea, el bisfosfonato intravenoso (pamidronato o zoledronato) o la hormona paratiroidea 1-34, o denosumab
- Repetir la medición de la DMO cada año o cada 2 años

DMO, densidad mineral ósea; *GC,* glucocorticoides.

Modificado de Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 44:1496-1503, 2001.

25-OHD, que aumentó la densidad ósea del antebrazo. Sin embargo, la administración de dosis suprafisiológicas de vitamina D precisa un seguimiento periódico de la concentración sérica y urinaria de calcio en los pacientes con riesgo alto de pérdida ósea (con una concentración urinaria de calcio normal y sin antecedente de nefrolitiasis). Un enfoque alternativo en los pacientes con osteoporosis y tratamiento con glucocorticoides a largo plazo es aumentar la concentración de 25-OHD al límite superior normal (>30 ng/ml) para conseguir una absorción intestinal adecuada de calcio. Este objetivo puede lograrse habitualmente con 1.000-2.000 UI diarias de vitamina D.

Debido al aumento de la resorción ósea en los pacientes con tratamiento con glucocorticoides, los investigadores han estudiado los efectos de los inhibidores de la resorción ósea. El uso de bisfosfonatos en los pacientes con tratamiento con glucocorticoides crónico es beneficioso tanto para prevenir como para tratar la osteoporosis. El uso de alendronato, 5 o 10 mg/día durante 1 año en pacientes con tratamiento con glucocorticoides, aumentó la DMO en la columna lumbar un 2,1 y un 2,9%, respectivamente, y aumentó la DMO en el cuello femoral un 1,2 y un 1%, respectivamente (P <0,001)[133]. Después de 1 año de tratamiento se observó un descenso escaso de las fracturas vertebrales nuevas, pero después de 2 años de tratamiento se produjo un descenso de casi el 40% del riesgo de fractura vertebral nueva. El risedronato, 5 mg/día, fue efectivo también en la prevención y el tratamiento de la pérdida ósea asociada a tratamiento con glucocorticoides[133]. Un estudio con ácido zoledrónico (5 mg i.v./año) frente a risedronato (5 mg/día) y de teriparatida (20 µg/día) frente a alendronato (10 mg/día) durante 18 meses indicó que el ácido zoledrónico y la teriparatida aumentaron la masa ósea más que el risedronato y el alendronato, y que las personas tratadas con teriparatida lograron un descenso considerable del riesgo de fractura vertebral[134] en pacientes con tratamiento con glucocorticoides. Además, el tratamiento con denosumab, 60 mg cada 6 meses durante 18 meses, incrementó la masa ósea de la columna y la cadera más que el risedronato, 5 mg/día[135]. Los estudios sobre la combinación de rhPTH 1-34 y HTS hallaron también que era más efectiva que solo HTS en personas con osteoporosis por tratamiento con glucocorticoides[136]. No hubo diferencias respecto a los datos de fractura entre ambos tratamientos; sin embargo, la TC cuantitativa de la columna lumbar, que mide solo el hueso trabecular, demostró un aumento de casi el 35% en los pacientes tratados con PTH comparados con el grupo solo con estrógeno después de 12 meses de tratamiento[137].

Los hombres con tratamiento con glucocorticoides pueden presentar un descenso de la concentración de testosterona. Los hombres con tratamiento con glucocorticoides están asintomáticos por lo general, pero, si tienen una concentración sérica de testosterona baja y síntomas de libido baja, pueden recibir de manera segura tratamiento con testosterona. Se han observado incrementos de la masa ósea en hombres con tratamiento con glucocorticoides que presentaban una concentración baja de testosterona y recibieron tratamiento con testosterona[138]. Sin embargo, debido a los riesgos asociados al tratamiento con testosterona, es más prudente tratar a estos pacientes con un bisfosfonato[139].

Para prevenir la pérdida ósea en pacientes con neumopatías que precisan tratamiento con glucocorticoides, se ha evaluado el tratamiento con glucocorticoides inhalado[140]. Los glucocorticoides inhalados pueden desacoplar el recambio óseo y aumentar la pérdida ósea; sin embargo, este efecto es dependiente de la dosis. Menos de 800 µg/día de dipropionato de budesonida inhalado no aumentan el riesgo de osteoporosis, pero una dosis más alta sí aumenta el riesgo. Los corticoides inhalados nuevos son más potentes que los antiguos; por ejemplo, 200 µg/día de propionato de fluticasona equivalen a 5 mg/día de prednisona[141]. Por tanto, los pacientes que utilizan corticoides inhalados a largo plazo precisan un cribado de pérdida ósea. Debido a que los pacientes con tratamiento con glucocorticoides pueden perder una cantidad considerable de hueso, es importante hacer un seguimiento de la eficacia de una intervención terapéutica, evaluar la necesidad de una evaluación diagnóstica adicional de otras causas de pérdida ósea y considerar otras medidas terapéuticas si una terapia concreta es inefectiva para prevenir la pérdida ósea o las fracturas. En los pacientes con riesgo alto de fractura, es muy recomendable el tratamiento con un bisfosfonato potente, denosumab o con inyecciones diarias de PTH para ralentizar la pérdida ósea y la incidencia de fracturas nuevas[142,143].

Una pregunta sin responder todavía respecto al tratamiento y a la prevención de la pérdida ósea por tratamiento con glucocorticoides es cuánto tiempo hay que esperar antes de iniciar el tratamiento con fármacos con actividad ósea después de suspender el tratamiento con glucocorticoides. Por lo general, se recomienda medir la DMO 3-6 meses después de suspender el tratamiento con glucocorticoides y tomar una decisión de tratamiento adicional según el valor de la DMO y el antecedente reciente de una fractura por fragilidad.

Osteomalacia

La osteomalacia se caracteriza por alteración de la mineralización de la matriz ósea. El calcio, el fosfato y la vitamina D son necesarios para la mineralización del hueso. Normalmente, existe una sólida relación inversa entre las concentraciones séricas de calcio y de PTH. Un descenso ligero de la concentración sérica de calcio provoca un aumento de liberación de PTH, que aumenta la reabsorción renal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

distal de calcio, la excreción tubular proximal renal de fósforo y la resorción de calcio del hueso. La vitamina D la produce la piel en presencia de luz ultravioleta o se absorbe en el intestino procedente de los alimentos. La activación de la vitamina D a 25-OHD tiene lugar en el hígado, y la activación a $1,25(OH)_2D$ se produce en los túbulos renales proximales. La PTH, la hipocalcemia y la hipofosfatemia estimulan la enzima 1-hidroxilasa renal, que convierte la 25-OHD en $1,25(OH)_2D$, que a su vez aumenta indirectamente la absorción intestinal de calcio[144,145].

La osteomalacia está causada por una disminución de la disponibilidad de calcio o de fosfato para incorporarlos a la hidroxiapatita del hueso o por una alteración de la absorción o de la activación de la vitamina D[146]. El término *raquitismo* se aplica a la mineralización defectuosa del hueso y de la placa epifisaria condral en los niños en crecimiento. Como se muestra en la tabla 107.8, la osteomalacia o el raquitismo pueden estar causados por una disminución de la disponibilidad de vitamina D como consecuencia de una exposición insuficiente a la luz ultravioleta, consumo insuficiente de vitamina o malabsorción en pacientes con trastornos digestivos o biliares. El descenso de la concentración de 25-OHD está causado por hepatopatía grave, aumento de la excreción renal de metabolitos de la vitamina D por un síndrome nefrótico o aceleración del metabolismo de 25-OHD por antiepilépticos. La disminución de la activación de $1,25(OH)_2D$ está presente en pacientes con insuficiencia renal por aumento de la concentración de fosfato; el descenso consiguiente de la concentración de calcio iónico conduce a hiperparatiroidismo secundario o terciario.

Para diagnosticar la osteomalacia o la insuficiencia de vitamina D es necesaria una anamnesis exhaustiva. Por ejemplo, el antecedente de un trastorno malabsortivo, como gastrectomía, resección intestinal, esprúe, cirrosis biliar primaria o insuficiencia pancreática, puede conducir a la identificación de insuficiencia de vitamina D y de osteomalacia[146]. Los pacientes con osteomalacia pueden presentar dolor generalizado en la pelvis, la columna vertebral, las costillas o las extremidades inferiores, o deformidades óseas, como arqueamiento de los huesos largos, cifoescoliosis o anomalías pélvicas. Otro signo clínico de osteomalacia en los adultos es la debilidad muscular proximal, que puede provocar una marcha antiálgica o anadeante y dificultad para andar.

Puede haber dolor al palpar en profundidad la tibia, las costillas o una rama púbica[146]. Uno de los signos radiográficos de osteomalacia es la presencia de pseudofracturas, o líneas de Looser, que son líneas transversas de pérdida de densidad a través de las corticales, con consolidación incompleta en las costillas, las escápulas, los huesos largos (fig. 107.2) o las ramas púbicas. Sin embargo, las pseudofracturas pueden ser indistinguibles de las fracturas asociadas a osteogénesis imperfecta o a enfermedad de Paget. Otros hallazgos radiográficos en la osteomalacia son fracturas vertebrales o protrusión acetabular. La carencia de vitamina D puede causar una pérdida ósea cortical irreversible. En casos leves de osteomalacia puede ser necesaria una biopsia ósea con doble marcaje con tetraciclina; los hallazgos histomorfométricos característicos de este trastorno son aumento del osteoide y retraso de la mineralización ósea.

El raquitismo causa anomalías de la placa de crecimiento epifisaria; los signos clínicos son incapacidad para andar, alteraciones del crecimiento, arqueamiento de los huesos largos y talla baja. Puede haber deformidades en el cráneo y en las costillas, con ensanchamiento de las suturas craneales (craneotabes), engrosamiento de las uniones costocondrales (rosario raquítico) o muescas en los bordes de las costillas (surcos de Harrison).

Los parámetros bioquímicos en los pacientes con osteomalacia reflejan el proceso fisiopatológico subyacente y las respuestas biológicas compensadoras. En estados de insuficiencia de vitamina D, la concentración sérica de calcio suele ser normal o ligeramente baja, porque la concentración de PTH aumenta rápidamente como respuesta compensadora a la alteración de la absorción de calcio[146,147]. En la insuficiencia renal con retención de fosfato, se cree que la alteración de la producción renal de $1,25(OH)_2D$, la hipocalcemia y la resistencia ósea a la PTH provocan hiperparatiroidismo y la

TABLA 107.8 Causas de osteomalacia y raquitismo

Carencia o disfunción de vitamina D

Disminución de disponibilidad
- Déficit alimentario
- Exposición insuficiente a luz ultravioleta
- Malabsorción (enfermedad digestiva o biliar o resección quirúrgica)

Alteración del metabolismo
- Disminución de 25-hidroxivitamina D por hepatopatía o enfermedad digestiva, síndrome nefrótico o fármacos antiepilépticos
- Disminución de 1,25-hidroxivitamina D por nefropatía o raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I

Alteración en la acción en los tejidos diana
- Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II

Carencia de fosfato

Disminución de disponibilidad: carencia alimentaria y antiácidos de unión a fosfato
Disminución de la reabsorción tubular renal de fosfato
Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X y osteomalacia resistente a la vitamina D del adulto
Osteomalacia hipofosfatémica adquirida (diabetes por fosfato) y osteomalacia oncógena
Trastornos tubulares renales generalizados

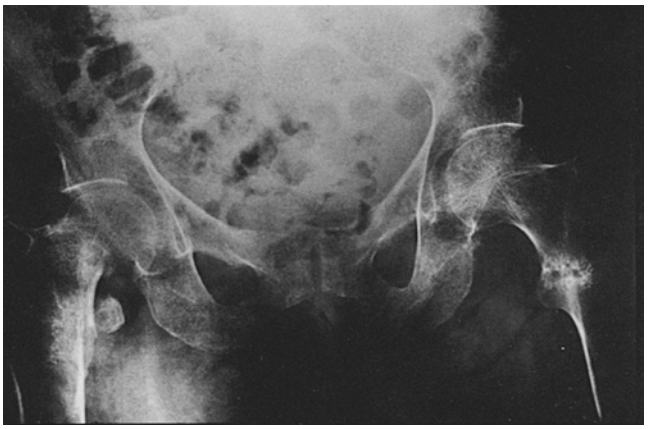
Acidosis

Acidosis tubular renal
Ureterosigmoidostomía
Inhibidores de anhidrasa carbónica (acetazolamida)

Defectos diversos de la mineralización

Inhibidores de la mineralización: flúor, bisfosfonatos (p. ej., etidronato) e insuficiencia renal crónica (aluminio)
Hipofosfatasia

Modificado de LeBoff MS, Brown EM: Metabolic bone disease. In Hare JW, editor: *Signs and symptoms in endocrine and metabolic disorders*. Philadelphia, 1986, JB Lippincott, pp 239-260.



● **Fig. 107.2** Osteomalacia y fracturas en una mujer de 65 años con malabsorción. Se muestra una pseudofractura del trocánter menor izquierdo y una avulsión del trocánter menor derecho. Esta paciente había tenido antes fracturas bilaterales de las ramas púbicas.

TABLA 107.9 Evaluación de la osteomalacia

En todos los pacientes: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcio urinario; 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea intacta

En pacientes seleccionados:
- Concentración de 1,25-dihidroxivitamina D (p. ej., insuficiencia renal y osteomalacia o raquitismo resistente a vitamina D)
- Prueba de absorción de vitamina D: determinación de la concentración de 25-hidroxivitamina D a 0, 4 y 8 h (p. ej., algunos casos de malabsorción)
- Reabsorción tubular de fosfato (p. ej., osteomalacia o raquitismo resistente a vitamina D)
- Biopsia ósea con doble marcaje con tetraciclina

consiguiente osteodistrofia renal, osteomalacia mixta y osteítis fibrosa quística[148]. Además, la intoxicación por aluminio puede causar osteomalacia pura u osteopatía adinámica[147,149]. La deficiencia crónica de vitamina D puede aumentar las demandas secretoras de las glándulas paratiroideas, produciendo así un hiperparatiroidismo secundario o, en algunas ocasiones, terciario. En pacientes con osteomalacia sin enfermedad hepatobiliar, la concentración de fosfatasa alcalina está elevada con frecuencia[150].

La osteomalacia puede estar asociada a carencia de fosfato, principalmente en pacientes con disminución de la reabsorción tubular renal de fosfato. El raquitismo hipofosfatémico familiar resistente a vitamina D en los niños o la osteomalacia en adultos presentan habitualmente una pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia, cambios raquíticos u osteomalácicos y una concentración normal o normal-baja de $1,25(OH)_2D$ inapropiada para el grado de hipofosfatemia. Este trastorno dominante ligado al cromosoma X puede manifestarse en niños pequeños con incapacidad para andar, seguida de arqueamiento progresivo y deformidades óseas, sin signos de miopatía proximal. El locus genético del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es Xp22.1, y el gen se denomina *PHEX* (gen regulador de fosfato con homología con endopeptidasas en el cromosoma X)[150].

La osteomalacia o raquitismo oncógeno es un proceso resistente a la vitamina D asociado a ciertas neoplasias, principalmente tumores endodérmicos o mesenquimatosos benignos pequeños y, con menos frecuencia, determinados tumores malignos (p. ej., mieloma múltiple y carcinoma de próstata, células en avena y mama)[151,152]. Estos pacientes presentan habitualmente disminución de la reabsorción tubular renal de fosfato, hipofosfatemia, debilidad muscular, concentración de $1,25(OH)_2D$ baja y normocalcemia. Los tumores benignos suelen ser pequeños y difíciles de detectar mediante exploración física o radiográfica. La extirpación quirúrgica de estos tumores provoca un aumento de las concentraciones de fosfato y $1,25(OH)_2D$, y la resolución del proceso óseo. La osteomalacia puede estar asociada también a trastornos tubulares renales generalizados y a ciertos fármacos que contienen inhibidores de la mineralización (p. ej., fluoruro, etidronato y aluminio). La evaluación de un paciente con sospecha de osteomalacia se resume en la tabla 107.9.

La osteomalacia suele ser una enfermedad curable, pero puede pasar desapercibida. La carencia de vitamina D puede tratarse con dosis fisiológicas de vitamina D, pero las dosis más altas (1.000-2.000 UI/día) pueden acelerar la consolidación del hueso. En presencia de malabsorción intestinal, y hasta que se corrija el proceso malabsortivo subyacente, con frecuencia se necesitan dosis altas de vitamina D (50.000 UI una a tres veces o más por semana). Es necesario un seguimiento exhaustivo de las concentraciones sérica y urinaria de calcio y de 25-OHD para prevenir la intoxicación por vitamina D. En ocasiones es necesario usar el metabolito activo de 25-OHD en los pacientes resistentes o en personas con hepatopatía grave que no pueden conseguir la activación de este metabolito. Las posibles ventajas de la 25-OHD son una biodisponibilidad más estable, una semivida más corta y una potencia más alta que el compuesto relacionado[147], aunque el coste es más alto.

En pacientes con hipofosfatemia y trastornos de la reabsorción tubular renal de fosfato, la mineralización del hueso se consigue mediante tratamiento con fosfato y dosis moderadamente altas de $1,25(OH)_2D$, y esta última es necesaria para prevenir el hiperparatiroidismo secundario asociado al tratamiento con fosfato. En pacientes con insuficiencia o fallo renal, debe usarse un quelante de fosfato (acetato cálcico o carbonato cálcico) después de las comidas para disminuir la absorción intestinal de fosfato. No debe emplearse citrato cálcico, porque aumenta la absorción de aluminio. En personas con insuficiencia renal, el tratamiento con $1,25(OH)_2D$ oral[147,153] (o intravenosa en algunos pacientes en diálisis) inhibe la secreción y la proliferación de la célula paratiroidea; algunos expertos recomiendan triplicar la concentración de PTH para prevenir una osteopatía adinámica[148]. En la actualidad hay análogos de $1,25(OH)_2D$ que no producen hipercalcemia y bajan la concentración de PTH, que pueden ser útiles en pacientes con insuficiencia renal.

Enfermedad de Paget del hueso

La enfermedad de Paget del hueso afecta al 2-3% de la población mayor de 50 años y es infrecuente en menores de 40 años[154]. La enfermedad de Paget se caracteriza por aumento de la resorción ósea por osteoclastos multinucleados gigantes seguido de formación de hueso reticular desorganizado por los osteoblastos. El hueso resultante está expandido, débil y muy vascularizado, y, por tanto, los huesos afectados pueden aumentar de tamaño y deformarse, y la piel que los cubre puede estar caliente al tacto[155].

Etiología

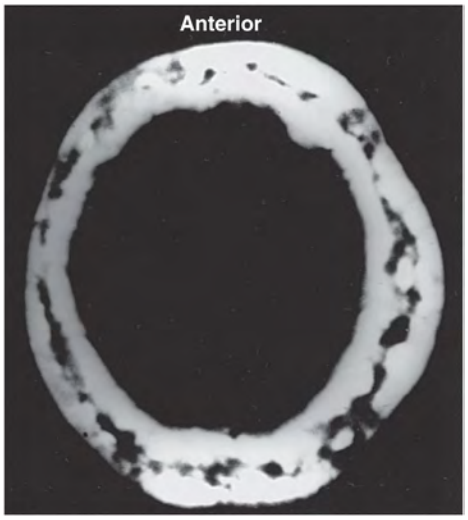
La causa de la enfermedad de Paget es incierta, aunque la presencia de partículas de inclusión víricas en los osteoclastos gigantes indica una causa vírica, asociada probablemente al virus del sarampión, respiratorio sincitial o moquillo canino. La enfermedad de Paget suele agruparse en familias con un patrón autosómico dominante, y el 40% de los pacientes tienen al menos otro miembro de la familia afectado[156]. Recientemente, en una familia con enfermedad de Paget juvenil, se vio que estaba asociada a un polimorfismo en el alelo OPG[157]. Los estudios de otras familias con esta mutación pueden conducir al descubrimiento de la causa de la enfermedad de Paget.

Características clínicas

Muchos pacientes con enfermedad de Paget están asintomáticos, y la enfermedad se detecta por un hallazgo fortuito de elevación de la concentración de fosfatasa alcalina o una anomalía radiográfica característica. Otros pacientes presentan diversos síntomas, como dolor óseo, deformidades óseas (p. ej., arqueamiento de los huesos largos, aumento de volumen del cráneo y alteraciones pélvicas), fracturas patológicas, aumento del gasto cardiaco (con enfermedad extendida) y compresión nerviosa. La enfermedad de Paget comprende habitualmente una fase lítica, una fase combinada lítica y blástica, y una fase esclerótica o «agotada» en una etapa avanzada.

Los signos radiográficos de las tres fases de la enfermedad de Paget pueden estar presentes en regiones distintas en el mismo paciente[156]. Los huesos afectados habitualmente en estos pacientes son el cráneo (fig. 107.3), las vértebras, la pelvis, el sacro y las extremidades inferiores. Puede aparecer una artropatía degenerativa junto a los huesos y causar dolor, que puede ocultar los síntomas asociados a la enfermedad de Paget[156]. Alrededor del 10-30% de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



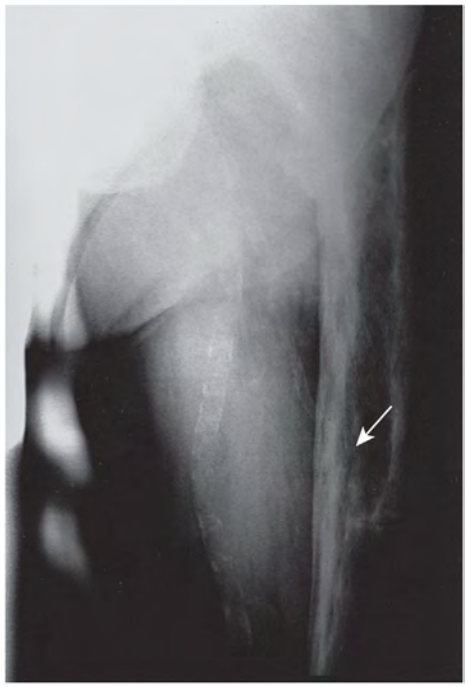
● **Fig. 107.3** Enfermedad de Paget del cráneo en una mujer con signos de aumento de tamaño de la cabeza e hipoacusia progresiva. La concentración de fosfatasa alcalina era 2.100 U/l. Esta imagen axial de tomografía computarizada muestra un engrosamiento notable de las tablas interna y externa del cráneo, con cambios pagetoides osteoblásticos. Una evaluación auditiva reveló hipoacusia bilateral.

los pacientes con enfermedad de Paget pueden sufrir fracturas inicialmente asintomáticas o fracturas cortas dolorosas que atraviesan la cortical ósea (fig. 107.4). También sufren fracturas completas, como la denominada fractura en «barra de tiza»; las fracturas de los huesos largos pueden ser una complicación importante, porque el aumento de la vascularidad del hueso pagético puede causar una hemorragia excesiva. La consolidación de las fracturas en el hueso pagético suele ser normal, pero se han producido casos de pseudoartrosis. Una complicación poco frecuente de la enfermedad de Paget del hueso es la degeneración sarcomatosa en menos del 1% de los pacientes (osteosarcoma o, con menos frecuencia, fibrosarcoma o condrosarcoma); estos pacientes tienen mal pronóstico en general. La aparición de un sarcoma puede estar anunciada por la presencia de una masa de tejidos blandos, dolor localizado y aumento de la concentración de fosfatasa alcalina.

Los síntomas neurológicos se deben por lo general a la compresión de los nervios por el hueso pagético. La hipoacusia es frecuente y está causada por pérdida sensitiva y anomalías de conducción por afectación pagética de los huesos del oído interno. La enfermedad de Paget del cráneo puede producir parálisis de los nervios oculares o de otros pares craneales. La compresión de la base del cráneo puede causar invaginación basilar, disfunción cerebelosa o hidrocefalia obstructiva, con síntomas como náuseas, ataxia, incontinencia, alteraciones de la marcha y demencia. La afectación neurológica de la columna dorsal o lumbar puede provocar compresión medular o, en último caso, un síndrome de cola de caballo.

Pruebas analíticas

Los indicadores bioquímicos en pacientes con enfermedad de Paget muestran habitualmente una concentración sérica normal de calcio y fosfato, aunque puede haber hipercalcemia por inmovilización cuando se produce un desacoplamiento entre resorción y formación ósea. Los pacientes con enfermedad de Paget pueden presentar también hipercalcemia si tienen un hiperparatiroidismo primario simultáneo, que puede aumentar todavía más la remodelación ósea y empeorar la enfermedad. Alrededor del 10-15% de los pacientes con enfermedad de Paget presentan un hiperparatiroidismo secundario, presumiblemente por un consumo inadecuado de calcio para satisfacer las demandas óseas por el incremento de la remodelación[156].



● **Fig. 107.4** Enfermedad de Paget del fémur proximal. Obsérvense las trabéculas bastas, las corticales engrosadas, la fractura lateral y la región lítica expansiva características de la lesión «en brizna de hierba» *(flecha)*.

La concentración de fosfatasa alcalina de origen óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso; BSAP) suele estar elevada en los pacientes con enfermedad de Paget sintomática debido al aumento de la actividad osteoblástica combinada con degradación ósea. En ausencia de hepatopatía, la concentración de fosfatasa alcalina se correlaciona con el grado de afectación pagética del hueso, aunque puede estar más elevada en la enfermedad de Paget del cráneo (v. fig. 107.3).

De manera inesperada, la concentración de osteocalcina circulante no refleja la actividad de la enfermedad en los pacientes con enfermedad de Paget ni tampoco la concentración BSAP. Los marcadores de resorción ósea, como los telopéptidos C y N de enlaces cruzados de colágeno en la orina, están elevados también en las personas con enfermedad de Paget activa. Otras anomalías analíticas en los pacientes con enfermedad de Paget son hipercalciuria, hiperuricosuria e hiperuricemia, relacionadas posiblemente con el incremento del recambio de osteoclastos. Conviene determinar periódicamente la concentración sérica de ácido úrico, porque la enfermedad de Paget se asocia a artritis gotosa.

Diagnóstico

La gammagrafía ósea es útil para evaluar la extensión de la enfermedad de Paget y, por tanto, como elemento de la evaluación inicial[154,156]. Sin embargo, como prueba diagnóstica, la gammagrafía es sensible, pero no específica para varios trastornos óseos. Las radiografías muestran los signos característicos como zonas transparentes transversas, osteoporosis circunscrita, aumento de volumen de los huesos, cambios líticos expansivos, la lesión «en brizna de hierba» mostrada en la figura 107.4, corticales gruesas, patrón trabecular grosero o cambios escleróticos.

En pacientes con afectación craneal y cambios del estado mental, puede ser útil una radiografía, una RM o una TC cuantitativa del cráneo para diagnosticar una platibasia y un aplanamiento de la base del cráneo, una invaginación basilar o una complicación infrecuente, como la hidrocefalia. La evaluación auditiva puede mostrar hipoacusia en pacientes con afectación pagética del cráneo.

TABLA 107.10 Indicaciones de tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso

Dolor
Hipercalcemia
Fracturas
Insuficiencia cardiaca con gasto elevado (infrecuente)
Afectación craneal
Deterioro neurológico
Enfermedad periarticular
Prevención de la progresión de la enfermedad de Paget

Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento de la enfermedad de Paget (tabla 107.10) son dolor, hipercalcemia, fracturas, insuficiencia cardiaca de gasto alto (poco frecuente) y afectación neurológica. El tratamiento puede emplearse para prevenir la progresión de la deformidad o el riesgo de compresión nerviosa en presencia de afectación pagética del cráneo, un cuerpo vertebral o un hueso de carga (fémur), o cuando está adyacente a una articulación grande.

El tratamiento de la enfermedad de Paget sintomática va dirigido habitualmente a inhibir el aumento de la resorción ósea y del recambio óseo con calcitonina o bisfosfonatos[154,155]. La respuesta al tratamiento está determinada por la mejoría de los síntomas y el mantenimiento de la concentración de fosfatasa alcalina en un rango normal, con retratamiento si la cifra sube un 25% por encima de lo normal.

Bisfosfonatos

En la actualidad hay varios bisfosfonatos aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Paget, como etidronato disódico, pamidronato, alendronato, tiludronato sódico, risedronato y ácido zoledrónico.

- El etidronato disódico se presenta en comprimidos de 200 o 400 mg. Está aprobado como tratamiento una vez al día durante 6 meses; la dosis más alta (400 mg) es la que se utiliza con más frecuencia. No deben tomarse comidas, bebidas ni medicamentos desde 2 h antes hasta 2 h después de tomar este fármaco. La duración no debe sobrepasar los 6 meses, pero puede repetirse la pauta después de periodos de descanso, preferiblemente de 3-6 meses de duración[158].
- El pamidronato disódico se administra como preparado intravenoso. La pauta aprobada es la infusión de 30 mg en 4 h durante 3 días consecutivos, o 60 mg en 2-4 h durante 2 días o más consecutivos[159].
- El alendronato sódico se presenta en comprimidos de 40 mg para tomar una vez al día durante 6 meses; los pacientes deben esperar 30 min como mínimo después de tomarlo para comer, beber algo que no sea agua, tomar otra medicación o tumbarse (sin embargo, pueden sentarse)[160].
- El risedronato sódico se presenta en comprimidos de 30 mg para tomar una vez al día durante 2 meses; los pacientes deben esperar 30 min como mínimo después de tomarlo para comer, beber algo que no sea agua, tomar otra medicación o tumbarse (sin embargo, pueden sentarse)[161].
- El ácido zoledrónico se presente en infusión intravenosa de 5 mg. Una sola dosis de 5 mg en 15 min es suficiente durante 2 años. Los efectos adversos pueden ser cansancio, anemia, mialgias, tumefacción de los pies y síntomas pseudogripales después de la primera infusión[162].

Además de los antirresortivos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el ácido acetilsalicílico son útiles para aliviar el dolor articular y otros síntomas causados por la artropatía degenerativa. Por último, en pacientes con enfermedad de Paget y deformidades óseas, fracturas patológicas, compresión nerviosa o artrosis, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico. El tratamiento farmacológico (p. ej., con calcitonina o bisfosfonato) durante 6 semanas antes de la intervención como mínimo para reducir la actividad de la enfermedad y la vascularidad ósea disminuye el riesgo de hemorragia intraoperatoria y de otras complicaciones asociadas a las osteotomías y las artroplastias.

Osteoporosis farmacógena

Los inhibidores de la aromatasa en las mujeres con cáncer de mama se asocian a pérdida ósea. Las mujeres posmenopáusicas mantienen una concentración baja de estrógenos circulantes debido a la aromatización de andrógenos a estrógenos en tejidos como la grasa y el músculo por la enzima citocromo P450. Hay dos clases de inhibidores de la aromatasa: inhibidores reversibles no esteroides (anastrozol y letrozol) e inhibidores reversibles esteroides (exemestano). Estos fármacos impiden la conversión de andrógeno en estrógeno, reduciendo la concentración sérica de estrógenos y aumentando la remodelación ósea. En estudios clínicos de inhibidores de la aromatasa comparados con tamoxifeno o placebo, las tasas de fractura oscilaron entre el 3 y el 7%[163]. En un estudio de 2 años, se observó un aumento significativo de los marcadores de recambio óseo y un incremento casi al doble de la pérdida ósea en la columna lumbar y de la tasa de fracturas con anastrozol comparado con tamoxifeno. Aunque están empezando a recopilarse los datos sobre la salud ósea en mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa, es importante conocer los factores clínicos de riesgo de osteoporosis y medir la DMO de la cadera y la columna vertebral. En mujeres con una masa ósea normal o baja sin antecedente de fractura debe iniciarse un tratamiento preventivo. El tratamiento de las mujeres con masa ósea baja (puntuación T $\leq$–2) debe iniciarse con un antirresortivo potente, y debe hacerse un seguimiento de la DMO cada 2 años como mínimo. Estudios recientes con ácido zoledrónico y denosumab han mostrado que son bastante efectivos en estas mujeres[164,165]. Si una mujer sigue perdiendo masa ósea mientras está en tratamiento con un inhibidor de la aromatasa a pesar del cumplimiento con un antirresortivo potente, y si la paciente no ha recibido radioterapia del esqueleto como parte del protocolo terapéutico del cáncer de mama, puede utilizarse rhPTH 1-34 para aumentar la masa ósea.

Los antagonistas de la gonadoliberina se usan para tratar a las mujeres con endometriosis y a los hombres con cáncer de próstata. Estos fármacos producen pérdida ósea, porque bajan la concentración de estrógenos, acelerando el recambio óseo. En un estudio de más de 50.000 hombres con cáncer de próstata con terapia antiandrogénica mediante agonistas de la gonadoliberina u orquiectomía, se halló un incremento del riesgo de fractura o de ingreso hospitalario por fractura. Aunque el riesgo global de fractura asociado a la terapia antiandrogénica aumentó solo ligeramente, el riesgo de fractura tenía una asociación significativa con el número de dosis de agonistas de la gonadoliberina.

Otros estudios han señalado que la terapia antiandrogénica aumenta la pérdida ósea en todas las regiones, con una pérdida anual del 2-8% en la columna lumbar y del 2-6% en la cadera después de 1 año[166]. La evaluación de la masa ósea y la prevención de la pérdida ósea adicional parecen apropiadas debido a la alta incidencia de cáncer de próstata y al uso creciente de este tratamiento. En la actualidad, los oncólogos recomiendan medir la DMO al iniciar la terapia antiandrogénica y revaluar los factores clínicos de riesgo de osteoporosis, incluyendo el antecedente de una fractura después de los 30 años, una concentración baja de testosterona y artritis reumatoide. Si el paciente tiene una DMO baja (puntuación T <–2,5) o una puntuación T entre –1 y –2,5 y otros

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

factores de riesgo, debe iniciarse un tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D y un bisfosfonato (ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, denosumab). La DMO de la columna lumbar y de la cadera debe medirse una vez al año como mínimo mientras los pacientes continúan la terapia antiandrogénica de mantenimiento[167-170].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Introduction, *Osteoporos Int* 8(Suppl 4):S7-S80, 1998.
2. Riggs BL, Melton LJI: The prevention and treatment of osteoporosis, *N Engl J Med* 327:620-627, 1992.
3. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis, *J Clin Invest* 67:328, 1981.
4. National Osteoporosis Foundation: *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*, Belle Mead, NJ, 1998, Excerpta Medica.
5. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling, *N Engl J Med* 332:305-311, 1995.
6. Kimble RB, Kitazawa R, Vannice JL, et al: Persistent bone-sparing effect of interleukin-1 receptor antagonist: a hypothesis on the role of IL-1 in ovariectomy-induced bone loss, *Calcif Tissue Int* 55:260-265, 1996.
7. Cheleuitte D, Mizuno S, Glowacki J: In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2043-2051, 1998.
8. Boyce BF, Hughes RD, Wright KR: Recent advances in bone biology provide insights in the pathogenesis of bone disease, *Lab Invest* 79:83-94, 1999.
9. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *N Engl J Med* 354:821-831, 2006.
10. Nevitt MC: Epidemiology of osteoporosis, *Osteoporosis* 20:535-554, 1994.
11. El-Hajj Fuleihan G, Gundberg CM, Gleason R, et al: Racial differences in parathyroid hormone dynamics, *J Clin Endocrinol Metab* 79:1642-1647, 1994.
12. Bell NH, Shary J, Stevens J: Demonstration that bone mass is greater in black than in white children, *J Bone Miner Res* 6:719-723, 1991.
13. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, et al: Scientific review: genetics of osteoporosis, *Br J Rheumatol* 33:1007-1011, 1994.
14. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al: Risk factors for hip fracture in white women, *N Engl J Med* 332:767-773, 1995.
15. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al: Relation of alleles of the collagen type 1α1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, *N Engl J Med* 338:1016-1021, 1998.
16. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al: Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures, *J Bone Miner Res* 8:1211-1217, 1993.
17. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, et al: A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone mass trait, *Am J Hum Genet* 70:11-19, 2002.
18. Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor protein 5999, *N Engl J Med* 346:1513-1521, 2002.
19. Li W-F, Hou S-X, Yu B, et al: Genetics of osteoporosis: accelerating the pace in gene identification and validation, *Hum Genet* 127:249-285, 2010.
20. Lane NE, Lukert BP: The science and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:465-483, 1998.
22. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC: Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine, *Am J Med* 82:1167-1170, 1987.
23. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, et al: Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa, *J Clin Endocrinol Metab* 68:548-551, 1989.
24. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, et al: A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin add-back regimens for women with leiomyomata uteri, *J Clin Endocrinol Metab* 76:1439-1445, 1993.
25. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, et al: Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa, *J Bone Miner Res* 14:136-145, 1999.
26. Orwoll ES: *Osteoporosis in men: primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, ed 6, American Society of Bone and Mineral Research, 2006, pp 290-292.
27. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KW, et al: Risk factors for hip fracture in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS), *J Bone Miner Res Suppl* 1, 2014, #1075.
28. Leder BZ, LeBlanc A, Schoenfeld DA, et al: Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men, *J Clin Endocrinol Metab* 88:204-210, 2003.
29. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, et al: Are young women with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A population-based study, *J Rheumatol* 40:1669-1676, 2013.
30. Rehman Q, Lane NE: Therapeutic approaches for preventing bone loss in inflammatory arthritis, *Arthritis Res* 3:221-227, 2001.
31. Gravallese EM, Goldring SR: Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:2143-2151, 2000.
32. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al: OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis, *Nature* 397:316-323, 1999.
33. American College of Rheumatologists Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update, *Arthritis Rheum* 44:1496-1503, 2001.
34. Hansen M, Florescu A, Stoltenberg M, et al: Bone loss in rheumatoid arthritis: influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity, and corticosteroid treatment, *Scand J Rheumatol* 25:367-376, 1996.
35. LeBoff MS, Wade JP, Mackowiak S, et al: Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 18:339-344, 1991.
36. Hunter T, Dubo HI: Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long-term followup study, *Arthritis Rheum* 26:751-759, 1983.
37. Lane NE: Osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematous, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:562-569, 2006.
38. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al: Skeletal complications of Gaucher disease, *Medicine* 64:310-322, 1985.
39. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al: Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration, *Endocrinology* 123:2571-2577, 1988.
40. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, et al: Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat, *J Bone Miner Res* 10:132-138, 1995.
42. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture, *J Am Med Assoc* 281:1505-1511, 1999.
43. Johnston CC Jr, Slemenda CW, Melton LJ III: Clinical use of bone densitometry, *N Engl J Med* 324:1105-1109, 1991.
44. El-Hajj Fuleihan G, Testa MA, Angell JE, et al: Reproducibility of DXA absorptiometry: a model for bone loss estimates, *J Bone Miner Res* 10:1004-1014, 1995.
45. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al: Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites, *J Bone Miner Res* 8:1227-1233, 1993.
46. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al: Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the study of osteoporotic fractures research group, *Lancet* 341:72-75, 1993.

47. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al: Perspective: the diagnosis of osteoporosis, *J Bone Miner Res* 9:1137-1141, 1994.
48. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al: Assessment of fracture risk, *Osteoporos Int* 16:581-589, 2005.
50. Hannon RA, Eastell R: Bone markers and current laboratory assays, *Cancer Treat Rev* 32(Suppl 1):7, 2004.
51. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, et al: Rapid publication: urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis, *J Bone Miner Res* 6:639-644, 1991.
52. Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AC, et al: Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover, *Calcif Tissue Int* 54:26-29, 1994.
53. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al: Markers of bone resorption predict hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS Prospective Study, *J Bone Miner Res* 11:1531-1538, 1996.
54. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, et al: Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate, *J Bone Miner Res* 19:323-329, 2004.
55. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, et al: Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis, *Osteoporos Int* 11:434-442, 2000.
56. Buxton EC, Yao W, Lane N: Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34), *J Clin Endocrinol Metab* 89:3332-3336, 2004.
57. Cosman F, Nieves J, Woeflert I: Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women, *J Bone Miner Res* 13:1051-1055, 1998.
58. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et al: Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 80:729-734, 1995.
59. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et al: Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 80:723-728, 1995.
60. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al: A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab, *Arthritis Res Ther* 9:R61, 2007.
61. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women, *N Engl J Med* 323:878-883, 1990.
62. Atkinson SA, Abrams SA, Dawson-Hughes B, et al: Calcium. In Young V, editor: *Dietary reference intake for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*, Washington, DC, 1997, National Academy Press, pp 91-143.
63. Optimal calcium intake: NIH consensus conference, *J Am Med Assoc* 272:1942-1947, 1994.
64. Nicar MJ, Pak CYC: Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate, *J Clin Endocrinol Metab* 61:391-393, 1985.
65. Doughty RN, Mason B, Horne A, et al: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial, *BMJ* 336(7638):262-266, 2008.
66. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Does calcium supplementation increase cardiovascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)* 73(6):689-695, 2010.
67. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ: Calcium supplements: benefits and risks, *J Intern Med* 278(4):354-368, 2015.
68. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women, *J Am Med Assoc* 280:605-613, 1998.
69. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II), *J Am Med Assoc* 288:58-66, 2002.
70. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *J Am Med Assoc* 288:321-333, 2002.
71. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer, *N Engl J Med* 326:852-856, 1992.
72. Fisher B, Costantino JP, Wicherham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study, *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388, 1998.
73. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation, *J Am Med Assoc* 281:2189-2197, 1999.
74. Delmas P, Bjarnason NH, Mitlak B, et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women, *N Engl J Med* 337:1641-1647, 1997.
75. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3 year randomized clinical trial (MORE), *J Am Med Assoc* 282:637-645, 1999.
76. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al: Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women, *J Am Med Assoc* 279:1445-1451, 1998.
77. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al: The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocystein in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 85:214-218, 2000.
78. Ridker PM, Buring JE, Shin J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women, *Circulation* 98:731-733, 1998.
79. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al: Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women, *N Engl J Med* 355:125-137, 2006.
80. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial, *J Am Med Assoc* 295:2727-2741, 2006.
81. Bradbury J: CORE breast-cancer prevention trial, *Lancet Oncol* 6(8), 2005.
82. Tenover JL: Male hormone replacement therapy including "Andropause", *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:969-988, 1998.
84. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, et al: Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis, *Curr Ther Res* 38:455-464, 1985.
85. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, et al: Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis, *Clin Endocrinol* 30:435-442, 1989.
86. Chesnut C, Silverman S, Andriono K, et al: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group, *Am J Med* 109:267-276, 2000.
87. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 333:1437-1443, 1995.
88. Black DM, Cummings SR, Karpt DB, et al: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures, *Lancet* 348:1535-1541, 1996.
89. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age, *N Engl J Med* 338:485-492, 1998.
90. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures, *J Am Med Assoc* 280:2077-2082, 1998.
91. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men, *N Engl J Med* 343:604-610, 2000.
92. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research, *J Bone Miner Res* 22:1479-1491, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

93. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis, *Aging* 12:1-12, 2000.
94. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group, *J Am Med Assoc* 282:1344, 1999.
95. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al: Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women, *Osteoporos Int* 13:501-505, 2002.
96. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen O, et al: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis, *Osteoporos Int* 11:83-91, 2000.
97. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women, *N Engl J Med* 344:333-340, 2001.
98. Delaney M, Harwitz S, Shaw J, et al: Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women, *J Clin Densitom* 6:45-50, 2003.
99. Miller PD, Brown JP, Siris ES: A randomized double-blind trial of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone, *Am J Med* 106:513-520, 1999.
100. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al: Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study, *Ann Rheum Dis* 65:654-661, 2006.
101. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al: Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study, *Arthritis Rheum* 54:1838-1846, 2006.
102. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 356:1809-1822, 2007.
103. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS: Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture, *N Engl J Med* 357, 2007.
104. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med* 361:756-765, 2009.
105. Kendler DL, Roux C, Benham CL, et al: Effect of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy, *J Bone Miner Res* 25:72-81, 2010.
171. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs, *J Am Dent Assoc* 142:1243-1251, 2011.
106. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research, *J Bone Miner Res* 25:2267-2294, 2010.
107. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P: Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft, *N Engl J Med* 364:1728-1737, 2011.
108. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial, *J Am Med Assoc* 296:2927-2938, 2006.
109. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT), *J Bone Miner Res* 27:243-254, 2012.
110. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis, *Calcif Tissue Int* 75:462-468, 2004.
111. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, et al: Bisphosphonates for osteoporosis—where do we go from here? *N Engl J Med* 366:2048-2051, 2012.
112. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al: Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis—for whom and for how long? *N Engl J Med* 366:2051-2053, 2012.
113. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold A, et al: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34), *J Am Med Assoc* 280:1067-1073, 1998.
114. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al: Randomized108. Controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis, *Lancet* 350:550-555, 1997.
115. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med* 344:1434-1441, 2001.
116. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 349:1207-1215, 2003.
117. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis, *N Engl J Med* 349:1216-1226, 2003.
118. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al: Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial, *Lancet* 382:50-56, 2013.
119. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al: Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 99:1694-1700, 2014.

Bibliografía

1. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Introduction, *Osteoporos Int* 8(Suppl 4):S7-S80, 1998.
2. Riggs BL, Melton LJI: The prevention and treatment of osteoporosis, *N Engl J Med* 327:620-627, 1992.
3. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis, *J Clin Invest* 67:328, 1981.
4. National Osteoporosis Foundation: *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*, Belle Mead, NJ, 1998, Excerpta Medica.
5. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling, *N Engl J Med* 332:305-311, 1995.
6. Kimble RB, Kitazawa R, Vannice JL, et al: Persistent bone-sparing effect of interleukin-1 receptor antagonist: a hypothesis on the role of IL-1 in ovariectomy-induced bone loss, *Calcif Tissue Int* 55:260-265, 1996.
7. Cheleuitte D, Mizuno S, Glowacki J: In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2043-2051, 1998.
8. Boyce BF, Hughes RD, Wright KR: Recent advances in bone biology provide insights in the pathogenesis of bone disease, *Lab Invest* 79:83-94, 1999.
9. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *N Engl J Med* 354:821-831, 2006.
10. Nevitt MC: Epidemiology of osteoporosis, *Osteoporosis* 20:535-554, 1994.
11. El-Hajj Fuleihan G, Gundberg CM, Gleason R, et al: Racial differences in parathyroid hormone dynamics, *J Clin Endocrinol Metab* 79:1642-1647, 1994.
12. Bell NH, Shary J, Stevens J: Demonstration that bone mass is greater in black than in white children, *J Bone Miner Res* 6:719-723, 1991.
13. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, et al: Scientific review: genetics of osteoporosis, *Br J Rheumatol* 33:1007-1011, 1994.
14. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al: Risk factors for hip fracture in white women, *N Engl J Med* 332:767-773, 1995.
15. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al: Relation of alleles of the collagen type 1α1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, *N Engl J Med* 338:1016-1021, 1998.
16. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al: Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures, *J Bone Miner Res* 8:1211-1217, 1993.
17. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, et al: A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone mass trait, *Am J Hum Genet* 70:11-19, 2002.
18. Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor protein 5, *N Engl J Med* 346:1513-1521, 2002.
19. Li W-F, Hou S-X, Yu B, et al: Genetics of osteoporosis: accelerating the pace in gene identification and validation, *Hum Genet* 127:249-285, 2010.
20. Lane NE, Lukert BP: The science and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:465-483, 1998.
21. Lane NE: Glucocorticoid-induced osteoporosis; new insights into the pathophysiology and treatments, *Curr Osteoporos Rep* 17(1):1-7, 2019.
22. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC: Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine, *Am J Med* 82:1167-1170, 1987.
23. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, et al: Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa, *J Clin Endocrinol Metab* 68:548-551, 1989.
24. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, et al: A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin add-back regimens for women with leiomyomata uteri, *J Clin Endocrinol Metab* 76:1439-1445, 1993.
25. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, et al: Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa, *J Bone Miner Res* 14:136-145, 1999.
26. Orwoll ES: *Osteoporosis in men: primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, ed 6, American Society of Bone and Mineral Research, 2006, pp 290-292.
27. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KW, et al: Risk factors for hip fracture in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS), *J Bone Miner Res Suppl* 1, 2014, #1075.
28. Leder BZ, LeBlanc A, Schoenfeld DA, et al: Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men, *J Clin Endocrinol Metab* 88:204-210, 2003.
29. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, et al: Are young women with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A population-based study, *J Rheumatol* 40:1669-1676, 2013.
30. Rehman Q, Lane NE: Therapeutic approaches for preventing bone loss in inflammatory arthritis, *Arthritis Res* 3:221-227, 2001.
31. Dubrovsky AM, Lim MJ, Lane NE: Osteoporosis in rheumatic diseases: anti-rheumatic drugs and the skeleton, *Calcif Tissue Int* 102(5):607-618, 2018.
32. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al: OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis, *Nature* 397:316-323, 1999.
33. American College of Rheumatologists Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update, *Arthritis Rheum* 69:1521-1537, 2017.
34. Hansen M, Florescu A, Stoltenberg M, et al: Bone loss in rheumatoid arthritis: influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity, and corticosteroid treatment, *Scand J Rheumatol* 25:367-376, 1996.
35. LeBoff MS, Wade JP, Mackowiak S, et al: Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 18:339-344, 1991.
36. Hunter T, Dubo HI: Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long-term followup study, *Arthritis Rheum* 26:751-759, 1983.
37. Lane NE: Osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematous, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:562-569, 2006.
38. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al: Skeletal complications of Gaucher disease, *Medicine* 64:310-322, 1985.
39. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al: Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration, *Endocrinology* 123:2571-2577, 1988.
40. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, et al: Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat, *J Bone Miner Res* 10:132-138, 1995.
41. Krol CG, Dekkers OM, Kroom HM: Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthopic liver transplant receioents not using bone midifying treatment, *J Bone Miner Res* 29(800):1263-1269, 2014.
42. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture, *J Am Med Assoc* 281:1505-1511, 1999.
43. Johnston CC Jr, Slemenda CW, Melton LJ III: Clinical use of bone densitometry, *N Engl J Med* 324:1105-1109, 1991.
44. El-Hajj Fuleihan G, Testa MA, Angell JE, et al: Reproducibility of DXA absorptiometry: a model for bone loss estimates, *J Bone Miner Res* 10:1004-1014, 1995.
45. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al: Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites, *J Bone Miner Res* 8:1227-1233, 1993.
46. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al: Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the study of osteoporotic fractures research group, *Lancet* 341:72-75, 1993.
47. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al: Perspective: the diagnosis of osteoporosis, *J Bone Miner Res* 9:1137-1141, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

48. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al: Assessment of fracture risk, *Osteoporos Int* 16:581-589, 2005.
49. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al: FRAXUpdate, *J Clin Densitom* 20(3):360-367, 2017.
50. Hannon RA, Eastell R: Bone markers and current laboratory assays, *Cancer Treat Rev* 32(Suppl 1):7, 2004.
51. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, et al: Rapid publication: urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis, *J Bone Miner Res* 6:639-644, 1991.
52. Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AC, et al: Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover, *Calcif Tissue Int* 54:26-29, 1994.
53. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al: Markers of bone resorption predict hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS Prospective Study, *J Bone Miner Res* 11:1531-1538, 1996.
54. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, et al: Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate, *J Bone Miner Res* 19:323-329, 2004.
55. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, et al: Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis, *Osteoporos Int* 11:434-442, 2000.
56. Buxton EC, Yao W, Lane N: Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34), *J Clin Endocrinol Metab* 89:3332-3336, 2004.
57. Cosman F, Nieves J, Woeflert I: Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women, *J Bone Miner Res* 13:1051-1055, 1998.
58. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et al: Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 80:729-734, 1995.
59. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et al: Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 80:723-728, 1995.
60. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al: A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab, *Arthritis Res Ther* 9:R61, 2007.
61. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women, *N Engl J Med* 323:878-883, 1990.
62. Atkinson SA, Abrams SA, Dawson-Hughes B, et al: Calcium. In Young V, editor: *Dietary reference intake for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*, Washington, DC, 1997, National Academy Press, pp 91-143.
63. Optimal calcium intake: NIH consensus conference, *J Am Med Assoc* 272:1942-1947, 1994.
64. Nicar MJ, Pak CYC: Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate, *J Clin Endocrinol Metab* 61:391-393, 1985.
65. Doughty RN, Mason B, Horne A, et al: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial, *BMJ* 336(7638):262-266, 2008.
66. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Does calcium supplementation increase cardiovascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)* 73(6):689-695, 2010.
67. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ: Calcium supplements: benefits and risks, *J Intern Med* 278(4):354-368, 2015.
68. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women, *J Am Med Assoc* 280:605-613, 1998.
69. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II), *J Am Med Assoc* 288:58-66, 2002.
70. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *J Am Med Assoc* 288:321-333, 2002.
71. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer, *N Engl J Med* 326:852-856, 1992.
72. Fisher B, Costantino JP, Wicherham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study, *J Natl Cancer Inst* 90:1371-1388, 1998.
73. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, *J Am Med Assoc* 281:2189-2197, 1999.
74. Delmas P, Bjarnason NH, Mitlak B, et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women, *N Engl J Med* 337:1641-1647, 1997.
75. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3 year randomized clinical trial (MORE), *J Am Med Assoc* 282:637-645, 1999.
76. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al: Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women, *J Am Med Assoc* 279:1445-1451, 1998.
77. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al: The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocystein in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 85:214-218, 2000.
78. Ridker PM, Buring JE, Shin J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women, *Circulation* 98:731-733, 1998.
79. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al: Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women, *N Engl J Med* 355:125-137, 2006.
80. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial, *J Am Med Assoc* 295:2727-2741, 2006.
81. Bradbury J: CORE breast-cancer prevention trial, *Lancet Oncol* 6(8), 2005.
82. Tenover JL: Male hormone replacement therapy including "Andropause", *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:969-988, 1998.
83. Borst SE, Yarrow JF: Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308(12):E1035-E1042, 2015.
84. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, et al: Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis, *Curr Ther Res* 38:455-464, 1985.
85. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, et al: Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis, *Clin Endocrinol* 30:435-442, 1989.
86. Chesnut C, Silverman S, Andriono K, et al: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group, *Am J Med* 109:267-276, 2000.
87. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 333:1437-1443, 1995.
88. Black DM, Cummings SR, Karpt DB, et al: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures, *Lancet* 348:1535-1541, 1996.
89. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age, *N Engl J Med* 338:485-492, 1998.
90. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures, *J Am Med Assoc* 280:2077-2082, 1998.

91. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men, *N Engl J Med* 343:604-610, 2000.
92. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research, *J Bone Miner Res* 22:1479-1491, 2007.
93. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis, *Aging* 12:1-12, 2000.
94. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group, *J Am Med Assoc* 282:1344, 1999.
95. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al: Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women, *Osteoporos Int* 13:501-505, 2002.
96. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen O, et al: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis, *Osteoporos Int* 11:83-91, 2000.
97. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women, *N Engl J Med* 344:333-340, 2001.
98. Delaney M, Harwitz S, Shaw J, et al: Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women, *J Clin Densitom* 6:45-50, 2003.
99. Miller PD, Brown JP, Siris ES: A randomized double-blind trial of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone, *Am J Med* 106:513-520, 1999.
100. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al: Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study, *Ann Rheum Dis* 65:654-661, 2006.
101. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al: Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study, *Arthritis Rheum* 54:1838-1846, 2006.
102. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 356:1809-1822, 2007.
103. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS: Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture, *N Engl J Med* 357, 2007.
104. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med* 361:756-765, 2009.
105. Kendler DL, Roux C, Benham CL, et al: Effect of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy, *J Bone Miner Res* 25:72-81, 2010.
106. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research, *J Bone Miner Res* 25:2267-2294, 2010.
107. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P: Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft, *N Engl J Med* 364:1728-1737, 2011.
108. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial, *J Am Med Assoc* 296:2927-2938, 2006.
109. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT), *J Bone Miner Res* 27:243-254, 2012.
110. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis, *Calcif Tissue Int* 75:462-468, 2004.
111. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, et al: Bisphosphonates for osteoporosis—where do we go from here? *N Engl J Med* 366:2048-2051, 2012.
112. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al: Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis—for whom and for how long? *N Engl J Med* 366:2051-2053, 2012.
113. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold A, et al: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34), *J Am Med Assoc* 280:1067-1073, 1998.
114. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al: Randomized108. controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis, *Lancet* 350:550-555, 1997.
115. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med* 344:1434-1441, 2001.
116. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 349:1207-1215, 2003.
117. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis, *N Engl J Med* 349:1216-1226, 2003.
118. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al: Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial, *Lancet* 382:50-56, 2013.
119. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al: Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 99:1694-1700, 2014.
120. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis, *N Engl J Med* 353:555-565, 2005.
121. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al: Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial, *J Am Med Assoc* 316(7):722-733, 2016.
122. Cannalis E: Novel anabolic treatments for osteoporosis, *Eur J Endocrinol* 178(2):R33-R44, 2018.
123. Cosman F, Miller PD, Williams GC, et al: Eighteen months of treatment with subcutaneous abaloparatide followed by 6 Months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: results of the ACTIVExtend trial, *Mayo Clin Proc* 92(2):200-210, 2017, 2017.
124. Abaloparatide (Tymlos) for postmenopausal osteoporosis: *Med Lett Drugs Ther* 19, 2017.
125. Li X, Warmington KS, Niu QT, et al: Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats, *J Bone Miner Res* 25:2647-2656, 2010.
126. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al: Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *N Engl J Med* 370:412-420, 2014.
127. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al: Hypovitaminosis D in medical inpatients, *N Engl J Med* 338:777-783, 1998.
128. Chapay MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al: Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women, *N Engl J Med* 327:1637-1642, 1992.
129. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older, *N Engl J Med* 337:670-676, 1997.
130. van Staa TP: The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Calcif Tissue Int* 79:129-137, 2006.
131. Adinoff AD, Hollister JR: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma, *N Engl J Med* 309:265-268, 1983.
132. Saag HG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, *N Engl J Med* 339:292-299, 1998.
133. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial, *Lancet* 373:1253-1263, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

134. Saag KM, Shane E, Boonen S, et al: Teriparatide or alendronate for glucocorticoid induced osteoporosis, *N Engl J Med* 357:2028-2039, 2007.
135. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al: Denosumabversus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study, *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(6):445-454, 2018.
136. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis, *J Clin Invest* 102:1627-1633, 1998.
137. Rehman Q, Lang T, Lane NE: Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis, *Osteoporos Int* 41:374-382, 2003.
138. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al: Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men, *Arch Intern Med* 156:1173-1178, 1996.
139. Wang WQ, Ip MS, Tsang KW, et al: Antiresorptive therapy in asthmatic patients receiving high-dose inhaled steroids: a prospective study for 18 months, *J Allergy Clin Immunol* 101:445-450, 1998.
140. Sosa M, Saavedra P, Valero C, et al: Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group, *J Clin Densitom* 9:154-158, 2006.
141. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al: American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, *Arthritis Care Res* 62:1515-1526, 2010.
142. Adler R, Hochberg MC: Suggested guidelines for the evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs, *Arch Intern Med* 163:2619-2624, 2003.
143. Adler R: Glucocorticoid-induced osteoporosis, management update, *Curr Osteoporos Rep* 8:10-14, 2010.
144. Frame B, Parfitt AM: Osteomalacia: current concepts, *Ann Intern Med* 89:966-982, 1978.
145. Holick MF, Garabedian M: Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In Favus MJ, editor: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, ed 6, Washington DC, 2006, American Society for Bone and Mineral Research, pp 106-114.
146. Streeten EA, Levine MA: Hyperparathyroidism and hypoparathyroidism. In Rakel RE, editor: *Conn's current therapy*, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 627-634.
147. Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy, *N Engl J Med* 333:166-174, 1995.
148. Felsenfeld AJ, Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure, *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
149. Charhon SA, Chavassieux PM, Chapuy MC, et al: Low rate of bone formation with or without histologic appearance of osteomalacia in patients with aluminum intoxication, *J Lab Clin Med* 106(2):123-131, 1985.
150. Econs MJ, Rowe PS, Francis F, et al: Fine structure mapping of the human X-linked hypophosphatemic rickets gene locus, *J Clin Endocrinol Metab* 79:1351-1354, 1994.
151. Ryan EA, Reiss E: Oncogenous osteomalacia: review of the world literature of 42 cases and report of two new cases, *Am J Med* 77:501-512, 1984.
152. Drezner MK, Lyles KW, Haussler MR, et al: Evaluation of a role for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia, *J Clin Invest* 66:1020-1032, 1980.
153. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, et al: Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism, *Kidney Int* 34:840-844, 1988.
154. Siris ES, Chines AA, Altman RD, et al: Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study, *J Bone Miner Res* 13:1032-1038, 1998.
155. Siris ES: Paget's disease of bone: updates for clinicians, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 26:329-334, 2019.
156. LeBoff MS, El-Hajj Fuleihan G, Brown EM: Osteoporosis and Paget's disease of bone. In Branch WT, editor: *Office practice of medicine*, ed 3, Philadelphia, 1994, WB Saunders, pp 700-714.
157. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease, *N Engl J Med* 347:175-184, 2002.
158. Krane SM: Etidronate disodium in the treatment of Paget's disease of bone, *Ann Intern Med* 96:619-625, 1982.
159. Gallacher SJ, Boyce BF, Patel U, et al: Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone, *Ann Rheum Dis* 50:930-933, 1991.
160. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone, *J Clin Endocrinol Metab* 81:961-967, 1996.
161. Hosking DJ, Eusabio RA, Chines AA: Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate, *Bone* 22:51-55, 1998.
162. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al: Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease, *N Engl J Med* 353:898-908, 2005.
163. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al: Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230), *J Bone Miner Res* 21:1215-1223, 2006.
164. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al: Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-fast study 36 month follow-up, *Clin Breast Cancer* 9:77-85, 2009.
165. Ellis GK, Bone HG, Chiebowski R, et al: Randomized trial of denosumab in patients receiving aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 26:4875-4882, 2008.
166. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al: Risk of clinical fractures after GNRH agonist therapy for prostate cancer, *J Urol* 175:136-139, 2006.
167. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al: Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies, *Cancer* 100:892, 2004.
168. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer, *N Engl J Med* 352:154-164, 2005.
169. Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, *N Engl J Med* 361:745-755, 2009.
170. Campbell SC, Bhoopalam N, Moritz TE: The use of zoledronic acid in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer with severe osteopenia or osteoporosis, *Urology* 75:1138-1143, 2010.
171. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs, *J Am Dent Assoc* 142:1243-1251, 2011.
172. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al: Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med* 375:1532-1543, 2016.
173. Saag KG, Petersen J, Brandi B, et al: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis, *N Engl J Med* 377:1417-1427, 2017.

108 Osteopatías proliferativas

REUVEN MADER

PUNTOS CLAVE

- La hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) se define habitualmente por la presencia de grandes osteofitos en cascada que conectan cuatro vértebras como mínimo, de manera característica en la columna dorsal. Sin embargo, la enfermedad afecta con frecuencia a la columna cervical y lumbar, y a las articulaciones periféricas, sobre todo las entesis.
- No está clara la causa de HEID, pero se asocia a diversas anomalías metabólicas, muchas de ellas presentes también en la diabetes de tipo 2.
- El tratamiento de la HEID vertebral es sintomático principalmente. Los pacientes con HEID tienen un riesgo alto de formación ósea heterotópica después de cirugía articular.
- La HEID puede asociarse a aumento de los factores de riesgo cardiovascular.
- Los factores de crecimiento están implicados como una causa frecuente de la mayoría, si no de todos, los casos de osteoartropatía hipertrófica (OAH).
- La OAH responde de manera notable por lo general al tratamiento efectivo de la enfermedad primaria, como la resección quirúrgica de un carcinoma pulmonar.
- El síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) es un trastorno inflamatorio crónico, recurrente a menudo, de causa desconocida. Afecta con más frecuencia a la pared torácica anterior.
- Se ha propuesto una etiología infecciosa para el SAPHO por la identificación de *Propionibacterium acnes* en lesiones osteoscleróticas esternales.
- Los AINE son habitualmente el tratamiento de primera línea de este síndrome y pueden mejorar los síntomas. A menudo se requieren terapias adicionales.

Introducción

Las osteopatías proliferativas comprenden una variedad de trastornos caracterizados por calcificaciones y osificaciones exuberantes en los huesos y en las entesis. La neoformación ósea es la característica principal en la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) y en la osteoartropatía hipertrófica (OAH), y es un hallazgo frecuente en la artrosis. La neoformación ósea puede estar presente también en algunas espondiloartropatías, como espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica y síndrome esternoclavicular, también denominado SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis). También se ha observado neoformación ósea en endocrinopatías, como trastornos tiroideos, acromegalia e hipoparatiroidismo (tabla 108.1)[1-3]. La artrosis, las espondiloartropatías y las endocrinopatías se exponen en otros capítulos de este libro.

Hiperostosis esquelética idiopática difusa

La HEID es una enfermedad caracterizada por calcificación y osificación de tejidos blandos, principalmente ligamentos y entesis. Fue descrita por Forestier y Rotes-Querol en 1950[4] y se denominó *hiperostosis anquilosante senil*. Tiene una predilección notable por el esqueleto axial, sobre todo por la columna dorsal. La observación de que esta enfermedad no se limita a la columna vertebral y puede afectar a articulaciones periféricas llevó a los expertos a acuñar el término *HEID,* utilizado ampliamente en la actualidad[5].

La HEID se caracteriza por la producción de osteofitos groseros en cascada localizados en especial en el lado derecho de la columna dorsal sin afectación del espacio discal intervertebral, y por la osificación del ligamento longitudinal anterior. La calcificación y la osificación del ligamento longitudinal posterior pueden ser manifestaciones óseas adicionales de la HEID. Pueden estar afectadas otras entesis, como los ligamentos perirrotulianos, la inserción del tendón de Aquiles, la fascia plantar, el olécranon y otras[6-8].

El diagnóstico se basa habitualmente en la definición propuesta por Resnick y Niwayama[5]. Este método radiográfico requiere la presencia de osteofitos groseros en cascada en el lado derecho de la columna dorsal, conectando al menos cuatro vértebras contiguas, o la osificación del ligamento longitudinal anterior, la conservación de la altura del disco intervertebral en el segmento afectado y la ausencia de anquilosis articular apofisaria y de afectación de la articulación sacroiliaca (tabla 108.2)[8]. Un estudio de RM indicó que en la HEID son frecuentes los cambios distales degenerativos. Es lógico considerar que en el grupo de edad característico de la HEID los cambios discales degenerativos no deberían constituir un obstáculo al diagnóstico de esta entidad[9]. La TC de las articulaciones sacroiliacas demostró que también era frecuente la anquilosis ósea de las articulaciones[10]. En conjunto, estos nuevos datos ponen de manifiesto la necesidad de actualizar los criterios de clasificación.

Utsinger propuso otro grupo de criterios con fines epidemiológicos[7]. Estos criterios incluyen también las entesopatías periféricas. Con estos criterios se hace un diagnóstico definitivo de HEID mediante criterios parecidos a los propuestos por Resnick y Niwayama. Sin embargo, es posible un diagnóstico probable de HEID con osificación o calcificación continua, o ambas, en la región anterolateral de al menos dos cuerpos vertebrales contiguos y entesopatías bien corticadas bilaterales en el talón, el olécranon y la rótula. Se ha sugerido que las entesopatías periféricas pueden representar una HEID incipiente, que puede evolucionar con el paso del tiempo a su imagen radiográfica completa.

Epidemiología

La HEID es más frecuente en los hombres que en las mujeres. En una serie de 75 columnas vertebrales estudiadas mediante autopsia, el 28% tenían HEID[11]. La prevalencia publicada de HEID varía según la edad, el origen étnico, la localización geográfica y el contexto clínico (es decir, hospitalario o extrahospitalario). En un estudio de una población hospitalaria metropolitana estadounidense, la prevalencia en hombres y mujeres mayores de 50 años fue del 25 y el 15%, respectivamente,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 108.1 Osteopatías proliferativas

Hiperostosis esquelética idiopática difusa
Osteoartropatía hipertrófica
Tiroidopatías
Acromegalia
Hipoparatiroidismo
Espondiloartropatías seronegativas (p. ej., artritis psoriásica y espondilitis anquilosante)
SAPHO
Artrosis

SAPHO, sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis.

TABLA 108.2 Criterios diagnósticos propuestos para la hiperostosis esquelética idiopática difusa

Calcificación y osificación en cascada a lo largo de la cara anterolateral de cuatro cuerpos vertebrales contiguos como mínimo
Conservación de la altura del disco intervertebral en el segmento vertebral afectado y ausencia de cambios radiográficos extensos de discopatía degenerativa
Ausencia de anquilosis ósea en articulación apofisaria y de erosión, esclerosis o fusión ósea intraarticular en la articulación sacroiliaca

y la prevalencia en hombres y mujeres mayores de 70 años fue del 35 y el 26%, respectivamente[12]. Las cifras eran parecidas en pacientes de Budapest[13]. Se obtuvieron cifras más altas en judíos residentes en Jerusalén, con una prevalencia del 46% en hombres mayores de 80 años[14]. La prevalencia fue mucho más baja en Corea, solo del 9% en el grupo de edad avanzada[15]. Los nativos sudafricanos mayores de 70 años tenían una prevalencia del 13,6%, sin diferencias por sexo[16]. En estudios de poblaciones, a diferencia de los hospitalarios, la prevalencia fue ligeramente mayor del 10% en mayores de 70 años[17]. Se encontró una HEID leve en restos humanos de hace 4.000 años. En restos humanos de hace seis a ocho siglos, la prevalencia de HEID era más alta en los hombres que en las mujeres, y alcanzaba un 3,7%. Aunque estos estudios se realizaron en poblaciones diferentes y relativamente jóvenes, la prevalencia de HEID puede estar aumentando[18,19]. La prevalencia de la HEID varía según el método de imagen utilizado. En estudios de TC se encontró mayor prevalencia de HEID que en las radiografías simples, con una prevalencia media del 19,5%, que iba del 16,5% en la quinta década de la vida al 43,5% en la novena. Todavía no se ha determinado si está justificado realizar estudios de TC excepto con fines epidemiológicos[20].

Etiología y patogenia

Se desconoce la causa y la patogenia de la HEID. Se han señalado varios factores genéticos, metabólicos y constitucionales, y otros, como los péptidos, que favorecen la formación ósea, asociados a este trastorno. Todos ellos pueden contribuir a la neoformación ósea en el hueso y en las entesis.

Factores genéticos

Los factores genéticos pueden tener un papel en la patogenia de la HEID. Se sabe que la prevalencia de HEID canina en la raza bóxer es del 40% aproximadamente, mientras que la prevalencia global en los perros es del 3,8%, lo que hace sospechar un sustrato genético del riesgo de presentar HEID canina[21]. La agrupación familiar de la HEID o las familias con HEID prematura sugieren un trasfondo genético de este trastorno en el ser humano[22,23]. La osificación del ligamento longitudinal posterior está muy relacionada con la HEID, y pueden coexistir ambos trastornos. *COL6A1,* el gen candidato para la osificación del ligamento longitudinal posterior, tenía una asociación significativa a HEID en pacientes japoneses, pero no en pacientes checos[24,25]. Aunque no se ha esclarecido por completo el papel de *COL6A1,* puede estar implicado en la formación ósea ectópica en la osificación del ligamento longitudinal posterior (OLLP), así como en la HEID. Este hallazgo sugiere que otros factores pueden tener un papel importante en la predisposición genética a presentar HEID.

TABLA 108.3 Trastornos asociados a hiperostosis esquelética idiopática difusa

Diabetes mellitus no insulinodependiente
Obesidad
Índice de perímetro de la cintura ancho
Dislipidemia
Hipertensión
Hiperuricemia
Hiperinsulinemia
Elevación del factor de crecimiento similar a la insulina 1
Elevación de la hormona de crecimiento
Uso de retinoides
Predisposición genética

Factores metabólicos

La HEID se ha vinculado a factores metabólicos y constitucionales, como obesidad, un perímetro de la cintura ancho, hipertensión, diabetes mellitus (DM) de tipo 2, hiperinsulinemia, dislipidemia, elevación de los péptidos favorecedores del crecimiento, hiperuricemia y uso de retinoides (tabla 108.3)[26-34].

La asociación entre HEID y exceso de peso corporal se conoce desde las descripciones iniciales de Forestier y otros investigadores[11,35]. Esta asociación se confirmó en un estudio que comparó pacientes con HEID con personas sanas y con pacientes con espondiloartrosis[36]. La asociación entre HEID y DM de tipo 2 se ha observado en varios estudios[31,33,34]. Se supone que la concentración sérica alta de insulina en la DM de tipo 2 puede contribuir a la HEID. No se han efectuado estudios para evaluar la DM de tipo 1 ni el efecto de la administración de insulina exógena en la neoformación ósea. Sin embargo, en un estudio reciente, la prevalencia de HEID no fue más alta en los pacientes diabéticos que en las personas sin diabetes, lo que sugiere una revaluación de la diabetes como factor de riesgo de HEID[37]. Con más frecuencia, la HEID se asocia a alteraciones metabólicas y endocrinas más complejas, con o sin DM de tipo 2 manifiesta, como intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hiperuricemia y aumento de la concentración de hormona de crecimiento y de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1[27,30,33]. El tejido adiposo visceral se ha relacionado con el síndrome metabólico y con un aumento de la morbilidad cardiovascular. En un estudio reciente se vio que el tejido adiposo visceral en los pacientes con HEID es mayor que en los controles, lo que constituye otro dato de la importancia de la obesidad en la patogenia de la HEID[38].

Debido a estas anomalías metabólicas, los pacientes con HEID tienen una probabilidad más alta de presentar un síndrome metabólico y tienen un riesgo más alto de cardiopatía isquémica[39].

La hiperinsulinemia tiene un efecto intenso en los ligamentos y en las entesis, independiente de la edad y de la obesidad. La insulina favorece la diferenciación de las células mesenquimatosas en condrocitos en los ligamentos y la osificación encondral subsiguiente[31,40]. La entesis proporciona la placa epifisaria para los tendones y los ligamentos en la infancia, y persiste en la edad adulta. Esta estructura particular está formada por fibras de colágeno, fibroblastos, condrocitos y matriz calcificada, que es probablemente una diana para el proceso de osificación promovido por la insulina[26].

Otras vías de promoción de la formación ósea

La proteína morfogénica ósea (BMP) 2 es un potente factor osteógeno que favorece la diferenciación de células madre mesenquimatosas en fibroblastos y condroblastos. Estimula la proliferación celular, la actividad fosfatasa alcalina (ALP) y la síntesis de colágeno[41,42]. Su capacidad para promover la mineralización se inhibe mediante proteína Gla de la matriz, muy expresada en el hueso y en el cartílago. La deficiencia de proteína Gla de la matriz o la alteración de su carboxilación pueden causar un grado elevado de actividad BMP-2 que conduce a hiperostosis[34,43]. Otra explicación posible es el aumento de expresión de ARN mensajero BMP-2 y BMP-4 después de aplicar una fuerza de tensión a los ligamentos de pacientes con OLLP[44].

La entesis puede estar también bajo la influencia de otros péptidos promotores del crecimiento. En la HEID se han detectado concentraciones altas de hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento puede activar la proliferación celular osteoblástica y puede promover la producción local de IGF-1, que interviene en la acción de la hormona de crecimiento y puede estimular la actividad ALP en los osteoblastos[27,34,45,46]. La ALP promueve el proceso de calcificación durante la formación ósea y se considera un buen indicador de las fases de maduración de los osteoblastos[47]. No se ha determinado todavía por qué la neoformación ósea se localiza principalmente en los ligamentos y en las entesis. En pacientes masculinos con HEID, la concentración sérica de hormona de crecimiento no está elevada en comparación con los pacientes con artrosis, pero es mucho más alta en el líquido sinovial[27,47]. En la columna vertebral, la vascularización puede ser un factor influyente en el inicio o en el avance de la HEID[48]. La concentración de hormona de crecimiento en los eritrocitos puede ser mayor que en el suero, y puede transportarse a la columna vertebral[49].

La expresión de distintos genes implicados en la división y el crecimiento celular está regulada por el factor nuclear κB (NF-κB), capaz de regular la diferenciación de células multipotentes. La activación de factores ambientales, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) BB y el factor de crecimiento transformante (TGF) β1 en las células ligamentosas, estimula la activación de NF-κB, que influye en la diferenciación osteoblástica de las células mesenquimatosas. Este fenómeno se acompaña de aumento de la actividad ALP en células de pacientes con HEID y sirve como indicador de las fases de maduración del osteoblasto[50]. Algunas citocinas inflamatorias, como PDGF-BB, TGF-β1 y otras, pueden estar relacionadas con el inicio de DM no insulinodependiente y pueden ser el nexo entre este trastorno y la aparición de HEID[51,52].

La vía Wnt-catenina β puede estimular la formación ósea. La señalización Wnt puede inhibirse mediante la proteína secretada endógena proteína relacionada con dickkopf 1 (DKK-1; también denominada *dickkopf 1*). Una concentración baja de DKK-1 y, por tanto, una disminución de la inhibición de la vía Wnt, puede tener un papel en la aparición de puentes vertebrales óseos extensos en un subgrupo de pacientes con HEID[53-55]. La vitamina A y sus derivados pueden estar implicados en la patogenia de la HEID debido a su capacidad para promover la neoformación ósea. Se ha detectado una concentración de vitamina A más alta en pacientes con HEID que en controles, y algunos estudios han revelado manifestaciones similares a la HEID en pacientes jóvenes tratados con vitamina A o sus derivados[28,56]. Se mantiene la controversia sobre el papel de la vitamina A en la patogenia y en las manifestaciones clínicas de la HEID[57]. Son necesarios estudios prospectivos más amplios para dilucidar el papel desempeñado por esta vitamina en la patogenia de la HEID.

La prostaglandina I_2 (PGI_2) es un potente inhibidor de la resorción ósea, y la endotelina 1 puede regular la calcificación ectópica de la vasculatura, pero puede regular también la proliferación de osteoblastos y osteoclastos. Estudios de laboratorio sugieren que la endotelina 1 y la PGI_2 pueden tener papeles en la patogenia de la HEID mediante estimulación, por distintos mecanismos, de actividad ALP y de diferenciación osteógena en las células ligamentosas vertebrales[58-60].

No hay explicaciones convincentes de la predilección del proceso hiperostótico por la región anterolateral de la columna dorsal. La movilidad limitada de la columna dorsal puede estar relacionada con la predilección por esta localización. Sin embargo, esta suposición no explica la afectación de la columna cervical o lumbar muy móviles. La afectación menos frecuente del lado izquierdo de la columna dorsal se atribuye a la pulsación de la aorta. Esta suposición se basa en algunos artículos que describieron osteofitos en puente en el lado izquierdo en pacientes con una aorta derecha, lo que sugiere que las pulsaciones aórticas interfieren en la formación de osteofitos[61]. Recientemente se ha reiterado esta hipótesis. Además, en un estudio de TC se indicó que el grado de formación de nuevo hueso en la columna torácica depende de la distancia entre la aorta y la columna. Cuando la aorta era adyacente a la vértebra se observó una formación de hueso nuevo escasa o nula[62-64]. Todavía no se ha aclarado la relación entre la PTH y la HEID. Sin embargo, en un modelo animal favorece la anquilosis ósea[65].

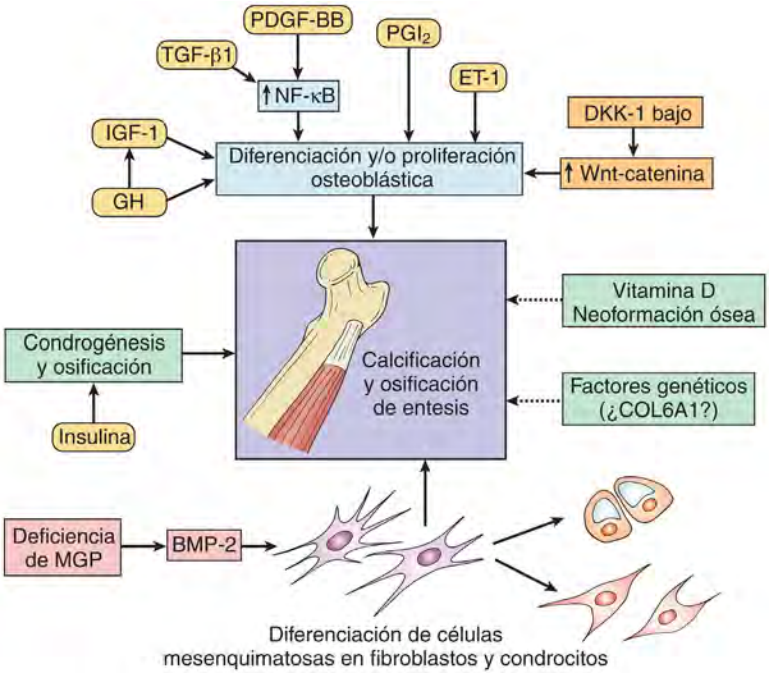
Las calcificaciones, la osificación y el aumento de rigidez de los ligamentos y de las cápsulas articulares tienen implicaciones patógenas importantes. Recientemente se ha observado que los pacientes con HEID tienen un riesgo considerablemente más alto de esclerosis valvular aórtica[66]. Queda por determinar si este trastorno puede compartir mecanismos patógenos o solo refleja los factores de riesgo habituales (fig. 108.1).

La artrosis puede tener características patógenas en común con las manifestaciones articulares periféricas de la HEID. Se ha sugerido que en las articulaciones pequeñas sin carga la artrosis está causada por aumento de la presión intraarticular con la aparición consiguiente de fuerzas de «choque»[67]. Esto se atribuyó a engrosamiento de los ligamentos colaterales de las articulaciones que impone un movimiento constrictivo, no a daño primario del cartílago. Parece razonable que las articulaciones afectadas por la HEID puedan soportar las mismas fuerzas de «choque» que actúan en articulaciones artrósicas pequeñas como consecuencia de este mecanismo. Este mecanismo puede explicar la afectación de articulaciones «atípicas» que no están afectadas habitualmente por la artrosis y los cambios artrósicos hipertróficos en las articulaciones afectadas habitualmente.

Manifestaciones clínicas

La ausencia de síntomas y signos específicos de HEID, y de criterios diagnósticos, ha generado dudas sobre la HEID como entidad propia[68]. Aunque el proceso puede ser asintomático, también se asocia a rigidez matutina, dolor dorsolumbar y disminución de la movilidad en algunos pacientes[7,8]. Los pacientes con HEID pueden padecer dolor en las extremidades por afectación de articulaciones periféricas grandes y pequeñas y entesis periféricas, como talón, tendón de Aquiles, hombro, rótula y olécranon. La función física en los pacientes con HEID es peor que en los pacientes que no tienen este trastorno. Estos hallazgos se mitigaron parcialmente cuando se ajustaron por la edad, el sexo y otros parámetros. Tuvo mucho interés una reducción de la fuerza de prensión, muy probablemente relacionada con la rigidez de las pequeñas articulaciones de la mano[69].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 108.1** Factores sugeridos que promueven la calcificación y la osificación de las entesis en la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID). La hormona de crecimiento (GH) promueve la diferenciación y/o la proliferación osteoblástica directa o indirectamente mediante la promoción de la producción de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). La actividad del factor nuclear κB (NF-κB) está estimulada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas BB (PDGF-BB) y por el factor de crecimiento transformante 1 (TGF-1), y favorece la osificación de los tejidos blandos. La endotelina 1 (ET-1) y la prostaglandina I_2 (PGI_2) pueden promover la diferenciación osteoblástica. Una concentración baja de proteína relacionada Dickkopf-1 (DKK-1) aumenta la actividad de la vía Wnt-catenina β, que activa la diferenciación y/o la proliferación osteoblástica. La deficiencia de proteína Gla de la matriz (MGP) aumenta la actividad de la proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2), lo que ocasiona diferenciación de células mesenquimatosas en condrocitos y fibroblastos, que pueden calcificarse. La insulina provoca condrogénesis y osificación. (Tomado de Mader R, Verlaan JJ, Buskila D: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical manifestations and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol* 9:741-750, 2013.)

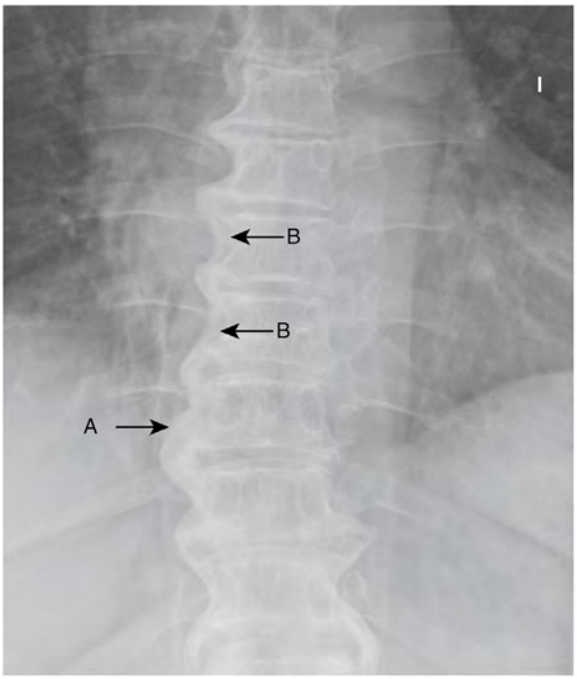
Afectación vertebral

El dolor en el esqueleto axial puede afectar a los tres segmentos de la columna vertebral y las articulaciones costoesternales y esternoclaviculares. El grado de dolor e incapacidad es bastante mayor que en las personas sanas, pero no es diferente del de los pacientes con espondiloartrosis[36]. En algunos estudios, hasta dos tercios de los pacientes con HEID tienen rigidez matutina y dolor vertebral, y casi la mitad tienen menos movilidad[7,70]. Es frecuente el dolor en la columna dorsal, que se acompaña de disminución de la expansión torácica. Sin embargo, otros estudios sugieren que la HEID vertebral no se asocia a aumento del dolor, y en ocasiones los pacientes tienen menos dolor que los pacientes sin HEID[70,71].

Aunque es parecida en algunos aspectos a la artrosis de la columna vertebral, la HEID es un trastorno distinto con características diferentes[72]. Clásicamente, las regiones vertebrales afectadas en la artrosis son las regiones bajas de la columna cervical y lumbar. La afectación de la columna dorsal es infrecuente en la artrosis o aparece en fases avanzadas de la enfermedad, a diferencia de la afectación frecuente de la columna dorsal en la HEID. La afectación de la columna dorsal en la HEID se caracteriza por conservación de la altura intervertebral, mientras que en la espondiloartrosis es frecuente la disminución de la altura del disco intervertebral. Estas diferencias radiográficas y en la distribución anatómica vertebral están relacionadas probablemente con los distintos mecanismos patógenos descritos antes. Se supone que la artrosis afecta principalmente al cartílago, representado en la columna vertebral por los discos intervertebrales y el cartílago de las articulaciones cigoapofisarias.

Las fuerzas de desgaste por uso que actúan en la región lumbar y cervical baja extremadamente móviles de la columna vertebral pueden explicar la afectación frecuente de estos segmentos en la artrosis, mientras que la columna dorsal es la región menos móvil de la columna vertebral. Los objetivos principales de la enfermedad en la HEID son los ligamentos y las entesis vertebrales (fig. 108.2)[5,73]. Estas anomalías no se limitan a la columna dorsal, y pueden afectar a la columna lumbar y a la columna cervical (fig. 108.3). En la columna lumbar, los osteofitos en puente grandes no están siempre en un mismo lado[74]. Estas zonas de osificación seguida de formación de osteofitos grandes pueden causar estenosis vertebral[75,76]. Los cirujanos ortopédicos y los pacientes deben ser conscientes de que el efecto beneficioso de la cirugía en estos pacientes dura menos, y que en ellos es mayor la tasa de reintervención[77].

Pueden surgir complicaciones graves, sobre todo cuando está afectada la columna cervical; estas complicaciones son disfagia, disfonía, estridor, OLLP, mielopatía, neumonía por aspiración, apnea del sueño, complicaciones atloaxoideas, síndrome de la salida torácica, obstrucción esofágica, dificultades de intubación y endoscopia, y fracturas (tabla 108.4)[78]. La alta prevalencia de daño coexistente en los discos intervertebrales en pacientes jóvenes con HEID sugiere un papel importante de la HEID en la patogenia de la espondiloartrosis en este grupo de pacientes[79]. A veces, los pacientes con HEID pueden adoptar las anomalías posturales características de la espondilitis anquilosante avanzada, como una cifosis acentuada y una disminución de la movilidad de la columna vertebral. Estos dos trastornos, aunque pueden coexistir, pueden distinguirse habitualmente por la diferente edad de



● **Fig. 108.2** Grandes osteofitos en cascada en el lado derecho de la columna dorsal *(A)*. Obsérvese la zona radiotransparente entre el cuerpo vertebral y el tejido ligamentoso osificado *(B)*.

● **Fig. 108.3** Osificación voluminosa del ligamento longitudinal anterior de la columna cervical.

inicio, presentación clínica, imagen radiográfica de la columna vertebral y de las articulaciones sacroiliacas, y asociaciones a *HLA-B27*[80,81].

Cuando es difícil diferenciar entre EA y HEID por los datos clínicos y radiográficos, puede ser útil la RM corporal total. En particular, la presencia de anquilosis, anquilosis de las articulaciones cigoapofisarias, anquilosis de las articulaciones sacroiliacas aparte de alteraciones de las articulaciones sacroiliacas, como edema e infiltración grasa, e infiltración grasa en el ángulo superior de la columna, hablan a favor de un diagnóstico de EA[82].

TABLA 108.4 Manifestaciones clínicas de la hiperostosis esquelética idiopática difusa en la columna cervical

Espontáneas
Disfagia
Disfonía
Estridor
Osificación del ligamento longitudinal posterior
Mielopatía
Neumonía por aspiración
Apnea del sueño
Complicaciones atloaxoideas (p. ej., pseudoartrosis y subluxación)
Síndrome de la salida torácica
Provocadas
Dificultades para endoscopia
Dificultades para intubación
Fracturas

Tomado de Mader R: Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine. *Semin Arthritis Rheum* 32:130-135, 2002.

Afectación extravertebral

Las manifestaciones clínicas parecidas o idénticas a las de la artrosis son características prominentes de la HEID en las articulaciones periféricas. Sin embargo, las articulaciones periféricas afectadas por la HEID tienen características que las distinguen de la artrosis primaria. Una es la afectación más frecuente de articulaciones que no están afectadas habitualmente en la artrosis, como las articulaciones metacarpofalángicas, los codos y los hombros (fig. 108.4)[83-86]. Otras características son una enfermedad hipertrófica más grave que puede disminuir la movilidad en las articulaciones afectadas y en las entesopatías prominentes calcificadas y/o osificadas[86-88].

Como se ha explicado antes, el fenómeno principal en la HEID es engrosamiento, calcificación u osificación de ligamentos y entesis. En concreto, se ha descrito una entesopatía que afecta a las articulaciones periféricas[89]. La imagen radiográfica de entesopatías óseas pericapsulares, en la inserción de los ligamentos cruzados y perirrotulianas son algunos ejemplos de la contribución de la HEID a aumentar la rigidez de los tejidos blandos alrededor de una articulación (fig. 108.5)[90]. La osificación de las entesis en regiones extraarticulares, como el talón, las costillas y la pelvis, es un hallazgo frecuente en la HEID. Las implicaciones clínicas de la afectación periférica no están claras y son controvertidas. Sin embargo, las entesopatías pueden volverse sintomáticas, con dolor y tumefacción en la región afectada. Se observó una probabilidad alta de HEID vertebral en presencia de osificación del ligamento iliolumbar y de los ligamentos sacrotuberosos con proliferación ósea del borde acetabular inferior[89,91]. Recientemente se ha observado un mayor grado de dolor en la palpación de los tejidos blandos y un peor estado funcional en los pacientes con HEID que en los pacientes sin HEID[92].

Los pacientes con HEID tienen a menudo un peso corporal, un índice de masa corporal, un perímetro de la cintura y una presión arterial sistólica más altos[36]. Estos factores y las anomalías metabólicas descritas antes aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares[33,93,94]. Hay que sospechar un diagnóstico de HEID en los pacientes con artrosis en localizaciones atípicas (p. ej., el codo), en pacientes con artrosis hipertrófica y en pacientes con entesopatías

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

voluminosas y neuropatías por compresión de origen dudoso. Esto es más cierto todavía en los pacientes con las enfermedades y las anomalías metabólicas asociadas mencionadas con anterioridad. Las radiografías pueden servir como prueba de cribado para el diagnóstico de HEID con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 97%[95].

● **Fig. 108.4** Artrosis hipertrófica avanzada de las articulaciones interfalángicas proximales distales. Tiene interés especial la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas con aumento de tamaño de las cabezas metacarpianas, osteofitos, pinzamiento del espacio articular y esclerosis subcondral.

Riesgo de fractura y osificación heterotópica

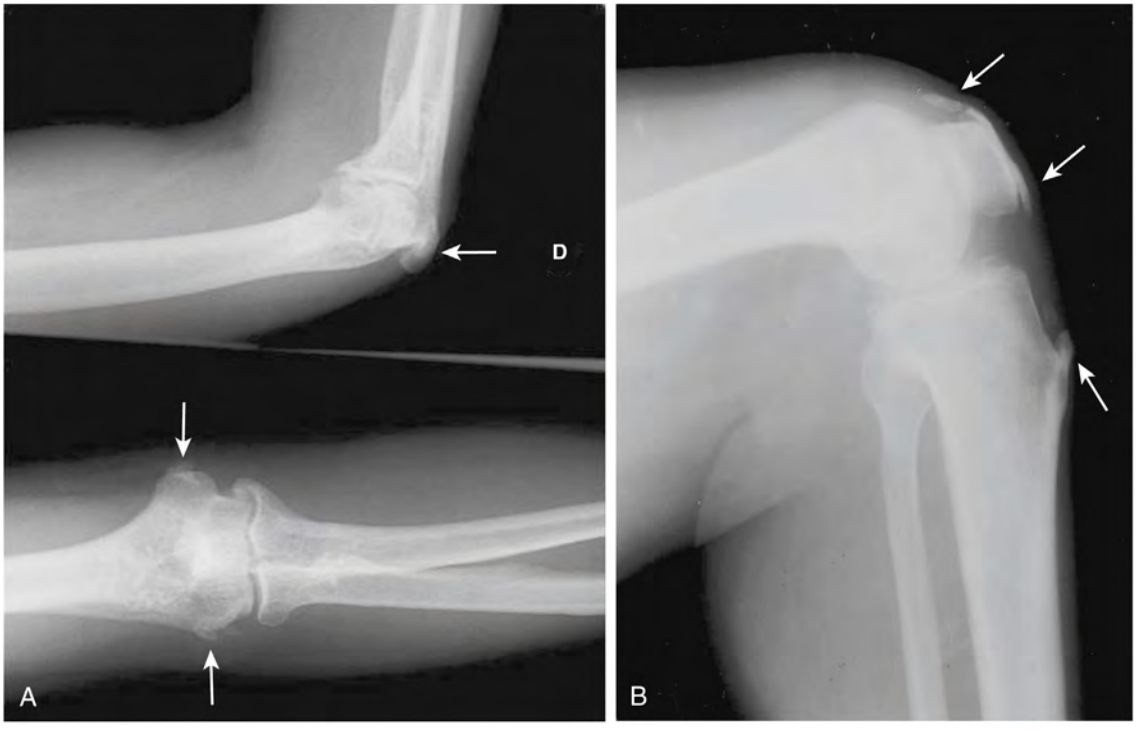
Las zonas de osificación y la consiguiente formación de osteofitos grandes pueden causar estenosis vertebral[75] y rigidez de la columna vertebral. En estas circunstancias, no es posible disipar las fuerzas, y la columna vertebral se comporta como un hueso largo con aumento del riesgo de fractura[96]. El aumento de la rigidez de la columna puede ser más importante que la densidad mineral ósea real en el aumento del riesgo de fracturas y los patrones de fractura observados en los pacientes con HEID[97]. Estas fracturas pueden pasar desapercibidas, pueden ser inestables y pueden estar asociadas a retraso del tratamiento y a déficit neurológico permanente[98].

La tendencia a la neoformación ósea pone al paciente en riesgo de presentar osificación heterotópica después de cirugía articular[99] y puede afectar al resultado. Aunque no está clara la causa de las osificaciones, se ha propuesto la radioterapia y los AINE profilácticos para los pacientes en riesgo.

Tratamiento

El tratamiento de la HEID debe abordar varios problemas. Se espera que el tratamiento mejore el dolor y la rigidez; evite, retrase o detenga la progresión; corrija los trastornos metabólicos asociados, y evite las complicaciones espontáneas o provocadas (tabla 108.5).

No se han explorado de manera sistemática las intervenciones terapéuticas específicas en la HEID, probablemente por la inclusión de la HEID en el espectro de la artrosis y por la suposición de que las intervenciones terapéuticas apropiadas para la artrosis son adecuadas para la HEID. Más recientemente se ha sugerido que las concentraciones séricas de hormona de crecimiento y de IGF-1 pueden ser un marcador indirecto útil para evaluar la progresión y la remisión de la HEID[42]. Se ha calculado que es necesario un periodo de 10 años como mínimo para que el proceso patológico evolucione por completo[100]. Esta idea se ha corroborado recientemente en un estudio con TC[101] e implica que es necesario un periodo de observación prolongado para comprobar si una intervención terapéutica evita la aparición de la enfermedad, detiene su avance o, idealmente, invierte los cambios histopatológicos.



● **Fig. 108.5** (A y B) Entesopatías osificadas *(flechas)* en la región perirrotuliana, el olécranon y los epicóndilos humerales.

TABLA 108.5 Objetivos terapéuticos en la hiperostosis esquelética idiopática difusa

Alivio sintomático del dolor y la rigidez
Prevención, retraso o detención de la progresión
Tratamiento del trastorno metabólico asociado
Prevención de complicaciones espontáneas
Prevención de complicaciones traumáticas
Prevención de complicaciones que pueden surgir durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas

Tomado de Mader R: Current therapeutic options in the management of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Expert Opin Pharmacother* 6: 1313-1316, 2005.

Se han publicado pocos artículos sobre las medidas para mejorar los síntomas de la enfermedad, pero algunos expertos han señalado los efectos beneficiosos del ejercicio moderado, el calor, los analgésicos y los AINE[102]. La terapia mediante ejercicio no logró una mejoría considerable de la movilidad vertebral, excepto de la flexión lumbosacra[103]. Más recientemente, el uso de AINE de acción local para tratar la artrosis fue tan efectivo como el mismo AINE por vía oral, lo que sugiere que los AINE de acción local pueden ser apropiados para la mejoría sintomática del dolor y la rigidez que pueden estar presentes en las articulaciones periféricas de pacientes con HEID[104]. Puede ser necesario tratar las entesopatías sintomáticas mediante adaptaciones locales, como plantillas para los espolones plantares o vendajes protectores en otras regiones. La infiltración de un anestésico combinado con un corticoide de acción prolongada puede conseguir una mejoría al menos temporal en personas con síntomas intensos. Cuando están afectadas varias regiones, pueden emplearse las mismas modalidades terapéuticas mencionadas para la artrosis.

Puede ser apropiado hacer un cribado de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con HEID y modificarlos cuando sea necesario. Algunas medidas generales, como perder peso, realizar una actividad física adecuada y reducir las grasas saturadas e hidratos de carbono de la dieta, pueden ser importantes para prevenir o detener el avance de la HEID. Algunos de estos factores pueden tener implicaciones patógenas y pueden ser dianas terapéuticas. A la luz de los conocimientos actuales, las intervenciones terapéuticas deben ir encaminadas a disminuir la secreción de insulina y la resistencia a la insulina. En pacientes con DM no insulinodependiente, el uso de biguanidas, que disminuyen la resistencia a la insulina, puede ser más apropiado que el uso de sulfonilureas, que aumentan la secreción de insulina. Cuando se trata la hipertensión coexistente, es preferible usar fármacos que pueden mejorar la resistencia a la insulina, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los calcioantagonistas y los alfabloqueantes, que fármacos que pueden empeorar la resistencia a la insulina, como los diuréticos tiazídicos y los betabloqueantes[105]. Algunos factores de crecimiento que pueden tener un papel en la aparición de HEID, como NF-κB, PDGF-BB, TGF-β1, hormona de crecimiento e IGF-1, pueden convertirse en objetivos para intervenciones terapéuticas específicas.

En algunos pacientes pueden evitarse ciertas complicaciones si se tienen en cuenta. La neumonía por aspiración puede evitarse parcialmente si se dan al paciente instrucciones detalladas sobre deglución apropiada y mantenimiento de la posición erguida después de las comidas. Los médicos familiarizados con la HEID pueden evitar o disminuir los daños en la columna cervical o en los tejidos blandos en pacientes que requieran determinadas intervenciones diagnósticas o terapéuticas, como endoscopia digestiva alta o intubación endotraqueal. Es razonable aplicar las medidas habituales para prevenir las caídas y los traumatismos, sobre todo en personas de edad avanzada. La osificación heterotópica después de una intervención quirúrgica osteoarticular, en concreto una artroplastia de cadera, es frecuente en los pacientes con HEID. Varias intervenciones terapéuticas para prevenir la osificación heterotópica, como la administración de AINE, fármacos antivitamina K y radioterapia, han logrado resultados desiguales[106,107]. Los pacientes con riesgo alto de sufrir esta complicación, como los pacientes con HEID, pueden ser candidatos a una de estas intervenciones. El abordaje terapéutico en los pacientes con fracturas de una columna anquilosada requiere una intervención agresiva, pero con una precaución extrema debido al elevado riesgo de complicaciones neurológicas[108].

Las opciones terapéuticas se resumen en la figura 108.6[109]. Queda mucho por hacer para definir mejor este trastorno, entender su patogenia y planear intervenciones efectivas (tabla 108.6). La investigación sobre la HEID está dificultada por su diagnóstico tardío y por la ausencia de información sobre los cambios tempranos que preceden al proceso de osificación[110].

Osteoartropatía hipertrófica

La OAH es un trastorno bien conocido caracterizado por proliferación cutánea y ósea, y por derrames articulares voluminosos. El distintivo y la manifestación visible principal es una deformidad bulbosa en el extremo distal de los dedos, también denominada *en palillo de tambor* (fig. 108.7). La periostosis es un proceso progresivo con predilección por los huesos tubulares, principalmente la tibia y el peroné. La periostosis es bilateral, simétrica y respeta la cavidad medular, el esqueleto axial y el cráneo. Se desconoce su prevalencia, pero está presente en restos óseos humanos de hace miles de años[111]. Puede ser primaria o secundaria.

Etiología

Osteoartropatía hipertrófica primaria

La OAH primaria es un trastorno autosómico dominante caracterizado por periostosis, deformación en palillo de tambor, engrosamiento de la piel de la cara y el cuero cabelludo, seborrea e hiperhidrosis. También se denomina *paquidermoperiostosis.* Tiene predominio masculino, con una relación hombre:mujer de 9:1, un aumento pronunciado de presentación en el primer año de vida y otro en la adolescencia[112]. Una mutación en el gen *HPGD,* que codifica la enzima responsable del metabolismo de las prostaglandinas, causa OAH primaria[113].

Osteoartropatía hipertrófica secundaria

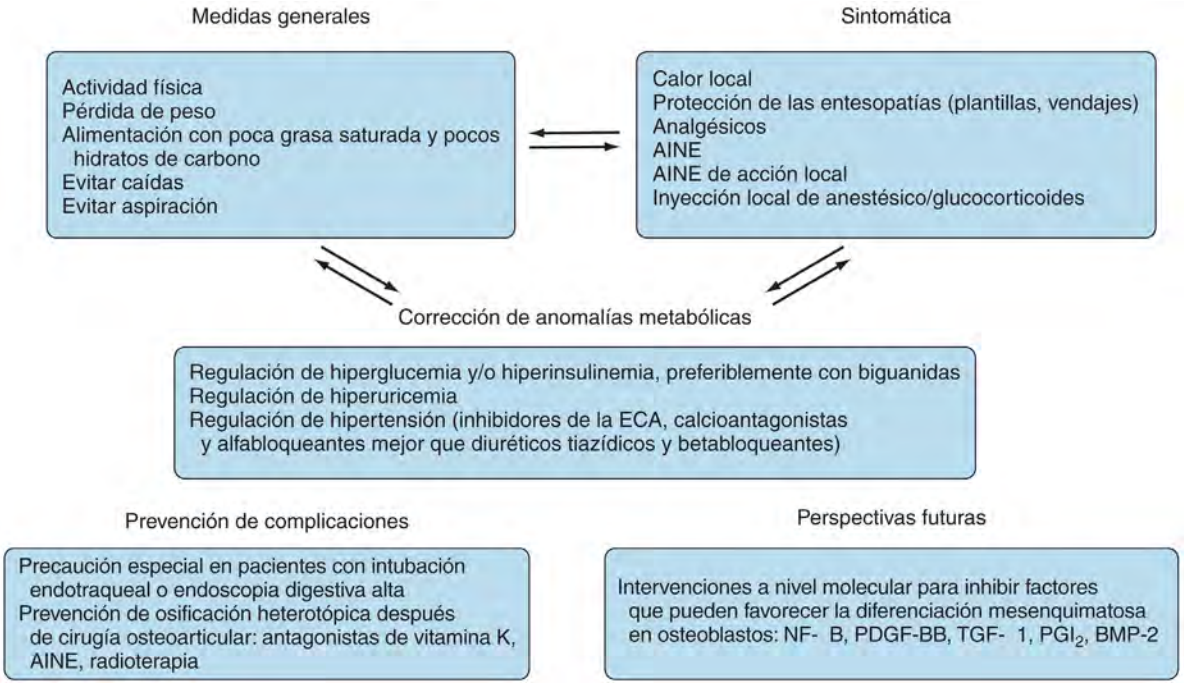
Las formas secundarias de OAH se manifiestan solo por deformidad en palillo de tambor o con todo el espectro de la enfermedad. Las deformidades en palillo de tambor pueden ser unilaterales o bilaterales, y aparecen en diversas enfermedades pulmonares (cáncer con más frecuencia), cardiacas, digestivas, neurológicas, infecciosas, vasculares y de otro tipo (tabla 108.7)[114-120].

Patogenia

La OAH se caracteriza por depósito excesivo de colágeno, hiperplasia endotelial, edema y neoformación ósea principalmente en el extremo distal, y finalmente con progresión proximal. Se han generado distintas hipótesis con la intención de explicar la aparición de la OAH. La mayoría de los pacientes con OAH secundaria tienen cardiopatías cianóticas o neumopatías graves. Se ha sugerido que los megacariocitos se fragmentan en plaquetas durante su paso por los capilares pulmonares. Sin embargo, en las neumopatías graves o en los cortocircuitos derecha-izquierda, los megacariocitos o los agregados plaquetarios sortean el lecho capilar pulmonar y se alojan en la vasculatura periférica de los dedos.

Un estudio mostró que algunos factores de crecimiento locales, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el PDGF, estaban muy aumentados en muestras de tejido de los dedos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 108.6** Opciones terapéuticas en la hiperostosis esquelética idiopática difusa. *BMP-2,* proteína morfogénica ósea 2; *ECA,* enzima convertidora de la angiotensina; *NF-κB,* factor nuclear κB; *PDGF-BB,* factor de crecimiento derivado de plaquetas BB; *PGI_2,* prostaglandina I_2; *TGF-β1,* factor de crecimiento transformante β1. (Tomado de Mader R: Current therapeutic options in the management of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Expert Opin Pharmacother* 6:1313-1316, 2005.)

TABLA 108.6 Consideraciones futuras en la hiperostosis esquelética idiopática difusa

Determinar y validar criterios diagnósticos que tengan en cuenta también las manifestaciones periféricas de la enfermedad
Aclarar la evolución natural y el pronóstico
Estudiar la naturaleza sistémica y el impacto en la calidad de vida y en la esperanza de vida
Determinar el sustrato patógeno de la enfermedad
Ofrecer enfoques terapéuticos modificadores de la enfermedad

● **Fig. 108.7** Deformidad pronunciada en palillo de tambor en un paciente con cáncer pulmonar avanzado.

de pacientes con OAH[121]. Es factible que estos factores sean responsables de la proliferación distal de colágeno y hueso. Se observó la producción de VEGF por un tumor pulmonar en un paciente con OAH. En este paciente, la concentración sérica de VEGF era alta, y la resección del tumor corrigió la deformidad digital e hizo descender la concentración sérica de VEGF[122]. La activación de plaquetas y células endoteliales está respaldada por un aumento del antígeno del factor de von Willebrand circulante[123]. Otros factores de crecimiento pueden estar asociados a deformidad digital, como el factor de crecimiento de hepatocitos, que estaba más elevado en el suero de pacientes con cáncer de pulmón y OAH que en pacientes con cáncer de pulmón sin OAH[124].

Manifestaciones clínicas

En muchos pacientes, la OAH es asintomática, y en ocasiones es el propio paciente el que nota cambios en la forma de sus dedos. Los pacientes sintomáticos refieren un dolor profundo en la extremidad inferior y sobre los huesos tubulares largos, que empeora con la palpación. Son frecuentes los derrames articulares voluminosos, y el líquido sinovial es espeso con pocos leucocitos[125]. La hipertrofia cutánea puede estar confinada en los lechos ungueales o puede afectar a la cara o zonas más amplias sobre los huesos tubulares o las articulaciones.

La manifestación clínica más frecuente y aparente es la deformidad digital. La deformidad bulbosa del extremo de los dedos se acompaña de una uña convexa («uña en cristal de reloj»). La piel que rodea el lecho ungueal se vuelve brillante y delgada, con desaparición de los pliegues. La palpación de la base del lecho ungueal da la sensación de una uña «flotante» dentro de los tejidos blandos. Los pacientes con deformidad en palillo de tambor avanzada pueden identificarse con facilidad. Se han desarrollado varios métodos para diagnosticar este trastorno en sus fases iniciales. Los más utilizados son el índice digital y el índice de profundidad de la falange[126,127]. El índice digital mide la relación entre la circunferencia en el lecho ungueal y la circunferencia en la

TABLA 108.7 Causas de osteoartropatía hipertrófica

Unilateral

- Hemiplejia
- Conducto arterial permeable
- Aneurismas

Bilateral

Neumopatías
- Fibrosis quística
- Fibrosis pulmonar
- Tumores pulmonares primarios o secundarios
- Infecciones pulmonares y pleurales
- Tumores pleurales

Cardiopatías
- Enfermedades cianóticas
- Endocarditis infecciosa

Enfermedades digestivas
- Cirrosis
- Carcinoma hepático
- Tumores malignos intestinales y esofágicos
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Poliposis intestinal

Otras enfermedades
- Distintos tipos de cáncer
- Síndrome POEMS
- Enfermedades reumáticas
- Timoma
- Sida
- Talasemia

POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M y cambios cutáneos.

• **Fig. 108.8** Aumento de captación no nodular en el hueso cortical de un paciente con carcinoma broncógeno. (Tomado de Vandemergel X, Blocket D, Decaux G: Periostitis and hypertrophic osteoarthropathy: etiologies and bone scan patterns in 115 cases. *Eur J Intern Med* 15:375-380, 2004. Reimpreso con autorización de European Federation of Internal Medicine.)

articulación interfalángica distal de los 10 dedos de las manos. Una suma de índices mayor de 10 indica deformidad en palillo de tambor. El índice de profundidad falángica mide la relación entre la profundidad de la falange distal y la profundidad de la articulación interfalángica distal del dedo índice. Una relación mayor de 1 se considera anómala.

No hay pruebas analíticas específicas para diagnosticar la OAH. Las radiografías de los dedos de las manos y de los pies pueden mostrar osteolisis acra, y la periostitis produce engrosamiento cortical de los huesos largos. El proceso puede afectar a pocas o varias zonas, y puede tener un aspecto regular o irregular. De manera característica, no disminuye el espacio articular ni produce erosiones. La gammagrafía con radionúclidos puede ser útil para el diagnóstico y para evaluar la extensión del proceso. Puede haber aumento de la captación en la cortical de los huesos largos, en ocasiones en forma de astillas (fig. 108.8).

Tratamiento

Las personas asintomáticas no precisan tratamiento. Los AINE son útiles en ocasiones en los pacientes sintomáticos. Varios casos clínicos publicados sugieren que el tratamiento con octreotida o bisfosfonatos proporciona un alivio considerable del dolor[128,129]. En la OAH secundaria, todos los signos y síntomas mejoran de inmediato después de un tratamiento efectivo de la enfermedad primaria, como corrección de una malformación cardiaca, extirpación de tumores y tratamiento de la endocarditis infecciosa o de la enfermedad inflamatoria intestinal. El papel desempeñado por el VEGF en la patogenia de la OAH sugiere que el tratamiento con inhibidores del VEGF puede mejorar los síntomas de esta enfermedad[130].

Síndrome SAPHO

El síndrome SAPHO es un trastorno inflamatorio crónico, a menudo recurrente, de causa desconocida. El término *SAPHO* se acuñó para incluir varias manifestaciones clínicas asociadas: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis[131]. La afectación ósea es más frecuente en la pared torácica anterior, principalmente las clavículas, el esternón y la articulación acromioclavicular[132]. Este síndrome se ha asociado a diversas lesiones cutáneas, como acné conglobado, acné fulminante, pustulosis palmoplantar y psoriasis. Es poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1 por 10.000, pero es difícil determinar la prevalencia exacta en ausencia de criterios diagnósticos o de clasificación validados. Además, se supone que la prevalencia de síndrome SAPHO está subestimada, sobre todo en pacientes con manifestaciones cutáneas leves o ausentes[133].

Etiología y patogenia

Se desconoce la causa del síndrome SAPHO. Se ha propuesto una causa infecciosa basándose en la identificación de *Propionibacterium acnes,* un microorganismo anaerobio de crecimiento lento presente con frecuencia en el acné, en lesiones osteoscleróticas esternales[134]. Se ha propuesto que *P. acnes* puede actuar directamente, causando erosiones óseas mediante inflamación crónica asintomática. También se ha sugerido que *P. acnes* puede iniciar la activación del complemento y promover la producción de IL-1, IL-8 y TNF, que contribuyen a las respuestas proinflamatorias humorales y celulares. También se ha planteado que un desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios puede contribuir a la respuesta inflamatoria y al daño subsiguiente[135,136].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Recientemente se ha sugerido que la inflamación inmunitaria en los pacientes con SAPHO se puede relacionar con la depleción de linfocitos NK *(natural killer)* y con el desequilibrio entre linfocitos Th17 y Treg. La reducción de los linfocitos NK periféricos puede empeorar la progresión de la enfermedad al no inhibirse los linfocitos Th17[137,138].

No se ha detectado predisposición genética. En concreto, no se han identificado asociaciones a *HLA-B27,* otros alelos asociados con frecuencia a artritis psoriásica ni otros genes candidatos[132,139,140].

En pacientes con síndrome SAPHO, la prevalencia registrada de autoanticuerpos presentes en enfermedades autoinmunitarias fue del 22%. Los autoanticuerpos no mostraban un perfil específico, pero sugerían una relación posible entre autoinmunidad y SAPHO[141]. Se ha señalado que el aumento de la asociación de síndrome SAPHO a enfermedad inflamatoria intestinal puede vincular el síndrome SAPHO con las espondiloartropatías seronegativas, pero este supuesto no se ha confirmado todavía[132,142].

Manifestaciones clínicas y pruebas de imagen

El síndrome SAPHO se caracteriza por la combinación de manifestaciones cutáneas y osteoarticulares. Las manifestaciones cutáneas son pustulosis palmoplantar, acné grave, hidrosadenitis supurativa y a veces psoriasis. Las manifestaciones cutáneas pueden ser previas o posteriores a las manifestaciones osteoarticulares, en ocasiones en muchos años[132,143,144].

Las características osteoarticulares del síndrome SAPHO son hiperostosis, osteítis aséptica, que en ocasiones afecta a las articulaciones adyacentes, y sinovitis. Los hallazgos histológicos iniciales en las lesiones óseas son parecidos a los de la osteomielitis con formación ósea perióstica. Después, las lesiones evolucionan a inflamación crónica con preponderancia del infiltrado mononuclear; solo en las fases avanzadas son prominentes la fibrosis de la médula ósea, la esclerosis y el aumento de tamaño de las trabéculas óseas[145].

La manifestación clínica más característica es el dolor en la pared torácica anterior como consecuencia de la afectación frecuente de las clavículas, el esternón y las articulaciones esternoclaviculares[132,144]. Otras regiones afectadas con frecuencia en el esqueleto axial son los cuerpos vertebrales con esclerosis vertebral; hiperostosis; espondilodiscitis; sindesmofitos no marginales, en ocasiones con puenteo anterior; el hueso adyacente a la articulación sacroiliaca, y la sínfisis púbica[142,146]. La afectación extravertebral es infrecuente, pero puede estar presente en forma de osteítis de tibia, fémur o mandíbula y con artritis en las rodillas, las caderas, los tobillos o las articulaciones pequeñas de las manos y los pies[132,142,147]. El diagnóstico es muy probable en pacientes con osteomielitis recurrente, multifocal, estéril, con o sin lesiones cutáneas; artritis asociada a pustulosis palmoplantar, psoriasis pustulosa o acné grave, y en la osteítis asociada a acné grave, pustulosis palmoplantar o psoriasis pustulosa[144].

Las pruebas analíticas pueden revelar un aumento moderado de la velocidad de sedimentación globular o de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva, C3 y C4. Estos hallazgos pueden reflejar la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, pero son menos fiables que en otras enfermedades reumáticas inflamatorias[132,142].

El diagnóstico se alcanza habitualmente por la correlación entre la presentación clínica y los hallazgos en las pruebas de imagen. La gammagrafía ósea tiene suficiente sensibilidad para detectar la afectación de la pared torácica anterior. El signo de la «cabeza de toro» es característico, aunque no es totalmente sensible[148,149]. Las radiografías simples pueden detectar lesiones avanzadas, pero la TC tiene mayor capacidad para detectar estas lesiones, sobre todo en los huesos planos. Los estudios radiográficos de las lesiones torácicas anteriores muestran osteítis en forma de osteosclerosis con un patrón fibrilar homogéneo, hiperostosis en forma de reacción perióstica y engrosamiento cortical con hipertrofia ósea. Estas lesiones con artritis erosiva final (por artritis primaria o por extensión de la osteítis adyacente) afectan clásicamente a la articulación esternoclavicular y a las uniones manubrioesternales y costoesternales superiores. La columna vertebral, que está afectada en alrededor de un tercio de los pacientes, presenta imágenes parecidas con esclerosis vertebral, hiperostosis, espondilodiscitis, sindesmofitos asimétricos no marginales y, en ocasiones, hiperostosis en forma de puente óseo a lo largo de la cara anterior de la columna vertebral[143]. En un estudio de RM reciente, las erosiones vertebrales en las esquinas fueron un hallazgo uniforme, asociado con frecuencia a afectación de los platillos vertebrales y a veces de las vértebras adyacentes[150]. No se ha aclarado por completo el significado de estos hallazgos, y se necesitan más estudios. En los huesos largos se observan, con frecuencia variable, osificaciones de las entesis, osteítis, osteosclerosis y neoformación ósea perióstica.

Tratamiento

Los AINE son habitualmente el tratamiento de primera línea y pueden mejorar los síntomas. Sin embargo, en muchos pacientes no neutralizan la enfermedad, y es necesario un tratamiento adicional con corticoides y otras modalidades[132,151]. En el síndrome SAPHO se han utilizado diversos enfoques terapéuticos empíricos, como AINE, corticoides, bisfosfonatos, sulfasalazina, metotrexato, ciclosporina, leflunomida, antibióticos e inhibidores del TNF[151], pero los resultados han sido dispares[142,151,152]. El tratamiento con antibióticos, habitualmente azitromicina, fue beneficioso en pacientes con síndrome SAPHO. Sin embargo, muchos pacientes recibieron tratamiento también con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, y la respuesta desapareció al dejar de administrar el antibiótico. No está claro si la respuesta al antibiótico, aunque transitoria, se debe a su efecto antibacteriano o antiinflamatorio[153]. En los últimos años los bisfosfonatos, en concreto el pamidronato, consiguen una respuesta adecuada o parcial en la mayoría de los pacientes con síndrome SAPHO[154]. Parece que más allá de su capacidad para prevenir la resorción ósea, los bisfosfonatos pueden reducir la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1, TNF e IL-6[155]. El tratamiento con inhibidores del TNF se ha perfilado como terapia eficaz en pacientes seleccionados. Los resultados pueden ser menos espectaculares que en otras espondiloartropatías seronegativas y pueden estar obstaculizados por la recidiva de las manifestaciones cutáneas[156,157]. En los pacientes en los que no sean útiles los inhibidores del TNF se pueden utilizar inhibidores de la IL-1 y fármacos biológicos que actúen sobre el eje IL-17/IL-23[158-160].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Lambert RG, Becker EJ: Diffuse skeletal hyperostosis in idiopathic hypoparathyroidism, *Clin Radiol* 40:212-215, 1989.
2. Fatourechi V, Ahmed DDF, Schwartz KM: Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26 years period, *J Clin Endocrinol Metab* 87:5435-5441, 2002.
3. Scarpan R, De Brasi D, Pivonello R, et al: Acromegalic axial arthropathy: a clinical case control study, *J Clin Endocrinol Metab* 89:598-603, 2004.
4. Forestier J, Rotes-Querol J: Senile ankylosing hyperostosis of the spine, *Ann Rheum Dis* 9:321-330, 1950.
5. Resnick D, Niwayama G: Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Radiology* 119:559-568, 1976.
6. Resnick D, Guerra J Jr, Robinson CA, et al: Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and calcification and ossification of the posterior longitudinal ligament, *AJR Am J Roentgenol* 131:1049-1053, 1978.
7. Utsinger PD: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheum Dis* 11:325-351, 1985.
8. Resnick D, Niwayama G: *Diagnosis of bone and joint disorders*, ed 2, Philadelphia, 1988, WB Saunders, pp 1563-1615.

9. Slonimsky E, Lidar M, Stern M, et al: Degenerative changes of the thoracic spine do exist in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a detailed thoracic spine CT analysis, *Acta Radiol* 59:1343-1350, 2018.
10. Leibushor N, Slonimsky E, Aharoni D, et al: CT abnormalities in the sacroiliac joints of patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *AJR Am J Roentgenol* 208:834-837, 2017.
11. Boachie-Adjei O, Bullough PG: Incidence of ankylosing hyperostosis of the spine (Forestier's disease) at autopsy, *Spine* 12:739-743, 1987.
12. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations, *Skeletal Radiol* 26:222-225, 1997.
13. Kiss C, O'Neill TW, Mituszova M, et al: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Budapest, Hungary, *Rheumatology (Oxford)* 41:1335-1336, 2002.
14. Bloom RA: The prevalence of ankylosing hyperostosis in a Jerusalem population—with description of a method of grading the extent of the disease, *Scand J Rheumatol* 13:181-189, 1984.
15. Kim SK, Choi BR, Kim CG, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea, *J Rheumatol* 31:2032-2035, 2004.
16. Cassim B, Mody GM, Rubin DL: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in African Blacks, *Br J Rheumatol* 29:131-132, 1990.
17. Julkunen H, Heinonen OP, Knekt P, et al: The epidemiology of hyperostosis of the spine together with its symptoms and related mortality in a general population, *Scand J Rheumatol* 4:23-27, 1975.
18. Arriaza BT: Seronegative spondyloarthropathies and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient northern Chile, *Am J Phys Anthropol* 91:263-278, 1993.
19. Vidal P: A paleoepidemiologic study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Joint Bone Spine* 67:210-214, 2000.
20. Hiyama A, Katoh H, Sakai D, et al: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) assessed with whole-spine computed tomography in 1479 subjects, *BMC Musculoskelet Disord* 19:178, 2018.
21. Kranenburg HC, Westerweld LA, Verlaan JJ, et al: The dog as an animal model for DISH? *Eur Spine J* 19:1325-1329, 2010.
22. Gorman C, Jawad ASM, Chikanza I: A family with diffuse idiopathic hyperostosis, *Ann Rheum Dis* 64:1794-1795, 2005.
23. Bruges-Armas J, Couto AM, Timms A, et al: Ectopic calcification among families in the Azores: clinical and radiologic manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and chondrocalcinosis, *Arthritis Rheum* 54:1340-1349, 2006.
24. Havelka S, Vesela M, Pavelkova A, et al: Are DISH and OPLL genetically related? *Ann Rheum Dis* 60:902-903, 2001.
25. Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, et al: COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese, *Spine* 30:2321-2324, 2005.
26. Littlejohn GO: Insulin and new bone formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheumatol* 4:294-300, 1985.
27. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW: Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis—insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone, *J Rheumatol* 21:1725-1730, 1994.
28. Nesher G, Zuckner J: Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids, *Semin Arthritis Rheum* 24:291-296, 1995.
29. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JAM, De Boo T, et al: Prolonged treatment of oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities, *Br J Dermatol* 134:71-76, 1996.
30. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Kyriazis N, et al: A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a controlled study, *J Rheumatol* 23:672-676, 1996.
31. Akune T, Ogata N, Seichi A, et al: Insulin secretory response is positively associated with the extent of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine, *J Bone Joint Surg Am* 83:1537-1544, 2001.
32. Ling TC, Parkin G, Islam J, et al: What is the cumulative effect of long term, low dose isotretinoin on the development of DISH? *Br J Dermatol* 144:628-650, 2001.
33. Kiss C, Szilagyi M, Paksy A, et al: Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case control study, *Rheumatology (Oxford)* 41:27-30, 2002.
34. Sarzi-Puttini P, Atzeni F: New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), *Curr Opin Rheumatol* 16:287-292, 2004.
35. Forestier J, Lagier R: Ankylosing hyperostosis of the spine, *Clin Orthop* 74:65-83, 1971.
36. Mata S, Fortin PR, Fitzcharles MA, et al: A controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and functional status, *Medicine* 76:104-117, 1997.
37. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus, *Rheumatol Int* 25:518-521, 2005.
38. Dan Lantsman C, Herman A, Verlaan JJ, et al: Abdominal fat distribution in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and ankylosing spondylitis patients compared to controls, *Clin Radiol* 73:910, 2018, e15-910. e20.
39. Mader R, Novofestovsky I, Adawi M, et al: Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Semin Arthritis Rheum* 38:361-365, 2009.
40. Mueller MB, Bernhard Appel TB, Maschke A, et al: Insulin is essential for in vitro chondrogenesis of mesenchymal progenitor cells and influences chondrogenesis in a dose-dependent manner, *Int Orthop* 37:153-158, 2013.
41. Tanaka H, Nagai E, Murata H, et al: Involvement of bone morphogenic protein-2 (BMP-2) in the pathological ossification process of the spinal ligament, *Rheumatology* 40:1163-1168, 2001.
42. Kobacz K, Ullrich R, Amoyo L, et al: Stimulatory effects of distinct members of the bone morphogenetic protein family on ligament fibroblasts, *Ann Rheum Dis* 65:169-177, 2006.
43. Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K, Matrix GLA: protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2, *J Biol Chem* 8:4388-4394, 2002.
44. Tanno M, Furukawa KI, Ueyama K, et al: Uniaxial cyclic stretch induces osteogenic differentiation and synthesis of bone morphogenetic proteins of spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligaments, *Bone* 33:475-484, 2003.
45. Denko CW, Malemud CJ: Role of growth hormone/insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum* 35:24-34, 2005.
46. Denko CW, Malemud CJ: Body mass index and blood glucose: correlations with serum insulin, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 levels in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Rheumatol Int* 26:292-297, 2006.
47. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW: Growth factors, insulin-like growth factor-1 and growth hormone, in synovial fluid and serum of patients with rheumatic disorders, *Osteoarthritis Cartilage* 4:245-249, 1996.
48. el Miedany YM, Wassif G, el Baddini M: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): is it of vascular etiology? *Clin Exp Rheumatol* 18:193-200, 2000.
49. Denko CW, Boja B, Malemud CJ: Intra-erythrocyte deposition of growth hormone in rheumatic diseases, *Rheumatol Int* 23:11-14, 2003.
50. Kosaka T, Imakiire A, Mizuno F, et al: Activation of nuclear factor κB at the onset of ossification of the spinal ligaments, *J Orthop Sci* 5:572-578, 2000.
51. Inaba T, Ishibashi S, Gotoda T, et al: Enhanced expression of platelet-derived growth factor-beta receptor by high glucose: involvement of platelet-derived growth factor in diabetic angiopathy, *Diabetes* 45:507-512, 1996.
52. Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, et al: Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM, *Diabetes Care* 19:1113-1117, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

53. Daoussis D, Andonopoulos AP: The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum* 41:170-177, 2011.
54. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, et al: Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Ann Rheum Dis* 71:71-74, 2012.
55. Mader R, Verlaan JJ: Bone. Exploring factors responsible for bone formation in DISH, *Nat Rev Rheumatol* 8:10-12, 2011.
56. Abiteboul M, Arlet J, Sarrabay MA, et al: Etude du metabolisme de la vitamine A au cours de la maladie hyperostosique de Forestier et Rote's-Querol, *Rev Rhum Ed Fr* 53:143-145, 1986.
57. Ling TC, Parkin G, Islam J, et al: What is the cumulative effect of long-term, low dose isotretinoin on the development of DISH? *Br J Dermatol* 144:630-632, 2001.
58. Ohishi H, Furukawa KI, Iwasaki K, et al: Role of prostaglandin I2 in the gene expression induced by mechanical stress in spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament, *J Pharmacol Exp Ther* 305:818-824, 2003.
59. Iwasawa T, Iwasaki K, Sawada T, et al: Pathophysiological role of endothelin in ectopic ossification of human spinal ligaments induced by mechanical stress, *Calcif Tissue Int* 79:422-430, 2006.
60. Kasperk CH, Borcsok I, Scairer HU, et al: Endothelin-1 is a potent regulator of human bone cell metabolism, *Calcif Tissue Int* 60:368-374, 1997.
61. Carile L, Verdone F, Aiello A, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and situs viscerum inversus, *J Rheumatol* 16:1120-1122, 1989.
62. Sebro R: Confirmation of the influence of descending aorta on osteophyte formation in dish, *J Clin Rheumatol* 24:351-353, 2018.
63. Martens HA, Boks SS: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis-on the Wrong side? *Arthritis Rheumatol* 70:1165, 2018.
64. Mori K, Yayama T, Nishizawa K, et al: Aortic pulsation prevents the development of ossification of anterior longitudinal ligament toward the aorta in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: results of chest CT-based cross-sectional study, *J Orthop Sci* 24:30-34, 2019.
65. Hamano H, Takahata M, Ota M, et al: Teriparatide improves trabecular Osteoporosis but Simultaneously promotes ankylosis of the spine in the Twy Mouse model for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Calcif Tissue Int* 98:140-148, 2016.
66. Ordeni AO, David JM, Diaz RP, et al: Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and aortic valve sclerosis, *Medicina (B Aires)* 74:205-209, 2014.
67. Smythe HA: The mechanical pathogenesis of generalized osteoarthritis, *J Rheumatol* 10(Suppl 9):11-12, 1983.
68. Katzman WB, Huang MH, Kritz-Silverstein D, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and impaired physical function: the rancho bernardo study, *J Am Geriatr Soc* 65:1476-1481, 2017.
69. Hutton C: DISH … a state not a disease? *Br J Rheumatol* 28:277-280, 1989.
70. Schlapbach P, Beyeler C, Gerber NJ, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the spine: a cause of back pain? A controlled study, *Br J Rheumatol* 28:299-303, 1989.
71. Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS study, *Semin Arthritis Rheum* 41:131-138, 2011.
72. Mader R: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a distinct clinical entity, *Isr Med Assoc J* 5:506-508, 2003.
73. Fornasier VL, Littlejohn GO, Urowitz MB, et al: Spinal entheseal new bone formation: the early changes of spinal diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Rheumatol* 10:934-947, 1983.
74. Belanger TA, Rowe DE: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: musculoskeletal manifestations, *J Am Acad Orthop Surg* 9:258-267, 2001.
75. Laroche M, Moulinier L, Arlet J, et al: Lumbar and cervical stenosis: frequency of the association, role of the ankylosing hyperostosis, *Clin Rheumatol* 11:533-535, 1992.
76. Yamada K, Satoh S, Hashizume H, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with lumbar spinal stenosis requiring surgery, *J Bone Miner Metab* 37:118-124, 2019.
77. Yamada K, Satoh S, Abe Y, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis extended to the lumbar segment is a risk factor of Reoperation in patients treated surgically for lumbar stenosis, *Spine (Phila Pa 1976)* 43, 2018, 1446-1153.
78. Mader R: Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine, *Semin Arthritis Rheum* 32:130-135, 2002.
79. Di Girolamo C, Pappone N, Rengo C, et al: Intervertebral disc lesions in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Clin Exp Rheumatol* 19:310-312, 2001.
80. Olivieri I, D'Angelo S, Cutro MS, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis may give the typical postural abnormalities of advanced ankylosing spondylitis, *Rheumatology* 46:1709-1711, 2007.
81. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis, *Curr Rheumatol Rep* 11:321-328, 2009.
82. Weiss BG, Bachmann LM, Pfirrmann CW, et al: Whole body Magnetic Resonance imaging features in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in conjunction with clinical variables to whole body MRI and clinical variables in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 43:335-342, 2016.
83. Resnick D, Shapiro RF, Weisner KB, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol, *Semin Arthritis Rheum* 7:153-187, 1978.
84. Littlejohn JO, Urowitz MB, Smythe HA, et al: Radiographic features of the hand in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Diagn Radiol* 140:623-629, 1981.
85. Beyeler C, Schlapbach P, Gerber NJ, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the shoulder: a cause of shoulder pain? *Br J Rheumatol* 29:349-353, 1990.
86. Utsinger PD, Resnick D, Shapiro R: Diffuse skeletal abnormalities in Forestier's disease, *Arch Intern Med* 136:763-768, 1976.
87. Schlapbach P, Beyeler C, Gerber NJ, et al: The prevalence of palpable finger joints nodules in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a controlled study, *Br J Rheumatol* 31:531-534, 1992.
88. Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al: Exstraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Rheumatology* 48:1478-1481, 2009.
89. Littlejohn JO, Urowitz MB: Peripheral enthesopathy in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a radiologic study, *J Rheumatol* 9:568-572, 1982.
90. Resnick D, Shaul SR, Robins JM: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations, *Radiology* 115:513-524, 1975.
91. Haller J, Resnick D, Miller GW, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnostic significance of radiographic abnormalities of the pelvis, *Radiology* 172:835-839, 1989.
92. Mader R, Novofastovski I, Rosner E, et al: Non articular tenderness and functional status in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Rheumatol* 37:1911-1916, 2010.
93. Mader R, Dubenski N, Lavi I: Morbidity and mortality of hospitalized patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Rheumatol Int* 26:132-136, 2005.
94. Miyazawa N, Akiyama I: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis associated with risk factors for stroke, *Spine* 31:E225-E229, 2006.
95. Mata S, Hill RO, Joseph L, et al: Chest radiographs as a screening tool for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Rheumatol* 20:1905-1910, 1993.
96. Le Hir PX, Sautet A, Le Gars L, et al: Hyperextension vertebral body fractures in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a cause of intravertebral fluid-like collections on MR imaging, *AJR Am J Roentgenol* 173:1679-1683, 1999.
97. Kuperus JS, Samsour L, Buckens CF, et al: Bone mineral density changes over time in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the thoracic spine, *Bone* 112:90-96, 2018.
98. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC: Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications, *Eur Spine J* 18:145-156, 2009.

99. Belanger TA, Rowe DE: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: musculoskeletal manifestations, *J Am Acad Orthop Surg* 9:258-267, 2001.
100. Mader R: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: isolated involvement of cervical spine in a young patient, *J Rheumatol* 31:620-621, 2004.
101. Yaniv G, Bader S, Lidar M, et al: The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years, *Rheumatology* 53:1951-1957, 2014.
102. El Garf A, Khater R: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a clinicopathological study of the disease pattern in Middle Eastern populations, *J Rheumatol (Oxford)* 11:804-807, 1984.
103. Al-Herz A, Snip JP, Clark B, et al: Exercise therapy for patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheumatol* 27:207-210, 2008.
104. Roth SH, Shainhouse JZ: Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (Pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial, *Arch Intern Med* 164:2017-2023, 2004.
105. Lithell HOL: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism, *Diabetes Care* 14:203-209, 1991.
106. Guillemin F, Mainard D, Rolland H, et al: Antivitamin K prevents heterotopic ossification after hip arthroplasty in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective study in 67 patients, *Acta Orthop Scand* 66:123-126, 1995.
107. Knelles D, Barthel T, Karrer A, et al: Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: a prospective, randomized study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation, *J Bone Joint Surg Br* 79:596-602, 1997.
108. Reinhold M, Knop C, Kneitz C, et al: Spine fractures in ankylosing diseases: recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and trauma (DGOU), *Global Spine J* 8(2 Suppl):56S-68S, 2018.
109. Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): where we are now and where to go next, *RMD Open* 3(1):e000472, 2017, 2017. eCollection.
110. Mader R: Current therapeutic options in the management of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Expert Opin Pharmacother* 6:1313-1316, 2005.
111. Martinez-Lavin M, Mansilla J, Pineda C, et al: Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from PreHispanic era in Mesoamerica, *Ann Intern Med* 12:238-241, 1994.
112. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al: Primary hypertrophic osteoarthropathy, *Semin Arthritis Rheum* 17:156-162, 1988.
113. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy, *Nat Genet* 40:789-793, 2008.
114. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC: Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance, *J Am Acad Dermatol* 52:1020-1028, 2005.
115. Martinez-Lavin M: Hypertrophic osteoarthropathy, *Curr Opin Rheumatol* 9:83-86, 1997.
116. Stridhar KS, Lobo CF, Altman RD: Digital clubbing and lung cancer, *Chest* 114:1535-1537, 1998.
117. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al: The Eisenmenger syndrome in adults, *Ann Intern Med* 128:745-755, 1998.
118. Botton E, Saraux A, Laselve H, et al: Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis, *Joint Bone Spine* 70:327-335, 2003.
119. Dever LL, Matta JS: Digital clubbing in HIV-infected patients: an observational study, *AIDS Patient Care STDS* 23:19-22, 2009.
120. McGuire MM, Demehri S, Kim HB, et al: Hypertrophic osteoarthropathy in intestinal transplant recipients, *J Pediatr Surg* 45:e19-e22, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Lambert RG, Becker EJ: Diffuse skeletal hyperostosis in idiopathic hypoparathyroidism, *Clin Radiol* 40:212-215, 1989.
2. Fatourechi V, Ahmed DDF, Schwartz KM: Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26 years period, *J Clin Endocrinol Metab* 87:5435-5441, 2002.
3. Scarpan R, De Brasi D, Pivonello R, et al: Acromegalic axial arthropathy: a clinical case control study, *J Clin Endocrinol Metab* 89:598-603, 2004.
4. Forestier J, Rotes-Querol J: Senile ankylosing hyperostosis of the spine, *Ann Rheum Dis* 9:321-330, 1950.
5. Resnick D, Niwayama G: Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Radiology* 119:559-568, 1976.
6. Resnick D, Guerra J Jr, Robinson CA, et al: Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and calcification and ossification of the posterior longitudinal ligament, *AJR Am J Roentgenol* 131:1049-1053, 1978.
7. Utsinger PD: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheum Dis* 11:325-351, 1985.
8. Resnick D, Niwayama G: *Diagnosis of bone and joint disorders*, ed 2, Philadelphia, 1988, WB Saunders, pp 1563-1615.
9. Slonimsky E, Lidar M, Stern M, et al: Degenerative changes of the thoracic spine do exist in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a detailed thoracic spine CT analysis, *Acta Radiol* 59:1343-1350, 2018.
10. Leibushor N, Slonimsky E, Aharoni D, et al: CT abnormalities in the sacroiliac joints of patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *AJR Am J Roentgenol* 208:834-837, 2017.
11. Boachie-Adjei O, Bullough PG: Incidence of ankylosing hyperostosis of the spine (Forestier's disease) at autopsy, *Spine* 12:739-743, 1987.
12. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations, *Skeletal Radiol* 26:222-225, 1997.
13. Kiss C, O'Neill TW, Mituszova M, et al: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Budapest, Hungary, *Rheumatology (Oxford)* 41:1335-1336, 2002.
14. Bloom RA: The prevalence of ankylosing hyperostosis in a Jerusalem population—with description of a method of grading the extent of the disease, *Scand J Rheumatol* 13:181-189, 1984.
15. Kim SK, Choi BR, Kim CG, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea, *J Rheumatol* 31:2032-2035, 2004.
16. Cassim B, Mody GM, Rubin DL: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in African Blacks, *Br J Rheumatol* 29:131-132, 1990.
17. Julkunen H, Heinonen OP, Knekt P, et al: The epidemiology of hyperostosis of the spine together with its symptoms and related mortality in a general population, *Scand J Rheumatol* 4:23-27, 1975.
18. Arriaza BT: Seronegative spondyloarthropathies and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient northern Chile, *Am J Phys Anthropol* 91:263-278, 1993.
19. Vidal P: A paleoepidemiologic study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Joint Bone Spine* 67:210-214, 2000.
20. Hiyama A, Katoh H, Sakai D, et al: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) assessed with whole-spine computed tomography in 1479 subjects, *BMC Musculoskelet Disord* 19:178, 2018.
21. Kranenburg HC, Westerweld LA, Verlaan JJ, et al: The dog as an animal model for DISH? *Eur Spine J* 19:1325-1329, 2010.
22. Gorman C, Jawad ASM, Chikanza I: A family with diffuse idiopathic hyperostosis, *Ann Rheum Dis* 64:1794-1795, 2005.
23. Bruges-Armas J, Couto AM, Timms A, et al: Ectopic calcification among families in the Azores: clinical and radiologic manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and chondrocalcinosis, *Arthritis Rheum* 54:1340-1349, 2006.
24. Havelka S, Vesela M, Pavelkova A, et al: Are DISH and OPLL genetically related? *Ann Rheum Dis* 60:902-903, 2001.
25. Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, et al: COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese, *Spine* 30:2321-2324, 2005.
26. Littlejohn GO: Insulin and new bone formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheumatol* 4:294-300, 1985.
27. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW: Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis—insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone, *J Rheumatol* 21:1725-1730, 1994.
28. Nesher G, Zuckner J: Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids, *Semin Arthritis Rheum* 24:291-296, 1995.
29. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JAM, De Boo T, et al: Prolonged treatment of oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities, *Br J Dermatol* 134:71-76, 1996.
30. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Kyriazis N, et al: A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a controlled study, *J Rheumatol* 23:672-676, 1996.
31. Akune T, Ogata N, Seichi A, et al: Insulin secretory response is positively associated with the extent of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine, *J Bone Joint Surg Am* 83:1537-1544, 2001.
32. Ling TC, Parkin G, Islam J, et al: What is the cumulative effect of long term, low dose isotretinoin on the development of DISH? *Br J Dermatol* 144:628-650, 2001.
33. Kiss C, Szilagyi M, Paksy A, et al: Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case control study, *Rheumatology (Oxford)* 41:27-30, 2002.
34. Sarzi-Puttini P, Atzeni F: New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), *Curr Opin Rheumatol* 16:287-292, 2004.
35. Forestier J, Lagier R: Ankylosing hyperostosis of the spine, *Clin Orthop* 74:65-83, 1971.
36. Mata S, Fortin PR, Fitzcharles MA, et al: A controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and functional status, *Medicine* 76:104-117, 1997.
37. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, et al: The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus, *Rheumatol Int* 25:518-521, 2005.
38. Dan Lantsman C, Herman A, Verlaan JJ, et al: Abdominal fat distribution in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and ankylosing spondylitis patients compared to controls, *Clin Radiol* 73:910, 2018, e15-910. e20.
39. Mader R, Novofestovsky I, Adawi M, et al: Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Semin Arthritis Rheum* 38:361-365, 2009.
40. Mueller MB, Bernhard Appel TB, Maschke A, et al: Insulin is essential for in vitro chondrogenesis of mesenchymal progenitor cells and influences chondrogenesis in a dose-dependent manner, *Int Orthop* 37:153-158, 2013.
41. Tanaka H, Nagai E, Murata H, et al: Involvement of bone morphogenic protein-2 (BMP-2) in the pathological ossification process of the spinal ligament, *Rheumatology* 40:1163-1168, 2001.
42. Kobacz K, Ullrich R, Amoyo L, et al: Stimulatory effects of distinct members of the bone morphogenetic protein family on ligament fibroblasts, *Ann Rheum Dis* 65:169-177, 2006.
43. Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K, Matrix GLA: protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2, *J Biol Chem* 8:4388-4394, 2002.
44. Tanno M, Furukawa KI, Ueyama K, et al: Uniaxial cyclic stretch induces osteogenic differentiation and synthesis of bone morphogenetic proteins of spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligaments, *Bone* 33:475-484, 2003.
45. Denko CW, Malemud CJ: Role of growth hormone/insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum* 35:24-34, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Denko CW, Malemud CJ: Body mass index and blood glucose: correlations with serum insulin, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 levels in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Rheumatol Int* 26:292-297, 2006.
47. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW: Growth factors, insulin-like growth factor-1 and growth hormone, in synovial fluid and serum of patients with rheumatic disorders, *Osteoarthritis Cartilage* 4:245-249, 1996.
48. el Miedany YM, Wassif G, el Baddini M: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): is it of vascular etiology? *Clin Exp Rheumatol* 18:193-200, 2000.
49. Denko CW, Boja B, Malemud CJ: Intra-erythrocyte deposition of growth hormone in rheumatic diseases, *Rheumatol Int* 23:11-14, 2003.
50. Kosaka T, Imakiire A, Mizuno F, et al: Activation of nuclear factor κB at the onset of ossification of the spinal ligaments, *J Orthop Sci* 5:572-578, 2000.
51. Inaba T, Ishibashi S, Gotoda T, et al: Enhanced expression of platelet-derived growth factor-beta receptor by high glucose: involvement of platelet-derived growth factor in diabetic angiopathy, *Diabetes* 45:507-512, 1996.
52. Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, et al: Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM, *Diabetes Care* 19:1113-1117, 1996.
53. Daoussis D, Andonopoulos AP: The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum* 41:170-177, 2011.
54. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, et al: Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Ann Rheum Dis* 71:71-74, 2012.
55. Mader R, Verlaan JJ: Bone. Exploring factors responsible for bone formation in DISH, *Nat Rev Rheumatol* 8:10-12, 2011.
56. Abiteboul M, Arlet J, Sarrabay MA, et al: Etude du metabolisme de la vitamine A au cours de la maladie hyperostosique de Forestier et Rote's-Querol, *Rev Rhum Ed Fr* 53:143-145, 1986.
57. Ling TC, Parkin G, Islam J, et al: What is the cumulative effect of long-term, low dose isotretinoin on the development of DISH? *Br J Dermatol* 144:630-632, 2001.
58. Ohishi H, Furukawa KI, Iwasaki K, et al: Role of prostaglandin I2 in the gene expression induced by mechanical stress in spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament, *J Pharmacol Exp Ther* 305:818-824, 2003.
59. Iwasawa T, Iwasaki K, Sawada T, et al: Pathophysiological role of endothelin in ectopic ossification of human spinal ligaments induced by mechanical stress, *Calcif Tissue Int* 79:422-430, 2006.
60. Kasperk CH, Borcsok I, Scairer HU, et al: Endothelin-1 is a potent regulator of human bone cell metabolism, *Calcif Tissue Int* 60:368-374, 1997.
61. Carile L, Verdone F, Aiello A, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and situs viscerum inversus, *J Rheumatol* 16:1120-1122, 1989.
62. Sebro R: Confirmation of the influence of descending aorta on osteophyte formation in dish, *J Clin Rheumatol* 24:351-353, 2018.
63. Martens HA, Boks SS: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis-on the wrong side? *Arthritis Rheumatol* 70:1165, 2018.
64. Mori K, Yayama T, Nishizawa K, et al: Aortic pulsation prevents the development of ossification of anterior longitudinal ligament toward the aorta in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: results of chest CT-based cross-sectional study, *J Orthop Sci* 24:30-34, 2019.
65. Hamano H, Takahata M, Ota M, et al: Teriparatide improves trabecular Osteoporosis but Simultaneously promotes ankylosis of the Spine in the Twy Mouse model for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Calcif Tissue Int* 98:140-148, 2016.
66. Ordeni AO, David JM, Diaz RP, et al: Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and aortic valve sclerosis, *Medicina (B Aires)* 74:205-209, 2014.
67. Smythe HA: The mechanical pathogenesis of generalized osteoarthritis, *J Rheumatol* 10(Suppl 9):11-12, 1983.
68. Katzman WB, Huang MH, Kritz-Silverstein D, et al: Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) and Impaired physical function: the rancho bernardo study, *J Am Geriatr Soc* 65:1476-1481, 2017.
69. Hutton C: DISH … a state not a disease? *Br J Rheumatol* 28:277-280, 1989.
70. Schlapbach P, Beyeler C, Gerber NJ, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the spine: a cause of back pain? A controlled study, *Br J Rheumatol* 28:299-303, 1989.
71. Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS study, *Semin Arthritis Rheum* 41:131-138, 2011.
72. Mader R: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a distinct clinical entity, *Isr Med Assoc J* 5:506-508, 2003.
73. Fornasier VL, Littlejohn GO, Urowitz MB, et al: Spinal entheseal new bone formation: the early changes of spinal diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Rheumatol* 10:934-947, 1983.
74. Belanger TA, Rowe DE: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: musculoskeletal manifestations, *J Am Acad Orthop Surg* 9:258-267, 2001.
75. Laroche M, Moulinier L, Arlet J, et al: Lumbar and cervical stenosis: frequency of the association, role of the ankylosing hyperostosis, *Clin Rheumatol* 11:533-535, 1992.
76. Yamada K, Satoh S, Hashizume H, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with lumbar spinal stenosis requiring surgery, *J Bone Miner Metab* 37:118-124, 2019.
77. Yamada K, Satoh S, Abe Y, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis extended to the lumbar segment is a risk factor of Reoperation in patients treated surgically for lumbar stenosis, *Spine (Phila Pa 1976)* 43, 2018, 1446-1153.
78. Mader R: Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine, *Semin Arthritis Rheum* 32:130-135, 2002.
79. Di Girolamo C, Pappone N, Rengo C, et al: Intervertebral disc lesions in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Clin Exp Rheumatol* 19:310-312, 2001.
80. Olivieri I, D'Angelo S, Cutro MS, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis may give the typical postural abnormalities of advanced ankylosing spondylitis, *Rheumatology (Oxford)* 46:1709-1711, 2007.
81. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis, *Curr Rheumatol Rep* 11:321-328, 2009.
82. Weiss BG, Bachmann LM, Pfirrmann CW, et al: Whole body Magnetic Resonance imaging features in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in conjunction with clinical variables to whole body MRI and clinical variables in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 43:335-342, 2016.
83. Resnick D, Shapiro RF, Weisner KB, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol, *Semin Arthritis Rheum* 7:153-187, 1978.
84. Littlejohn JO, Urowitz MB, Smythe HA, et al: Radiographic features of the hand in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Diagn Radiol* 140:623-629, 1981.
85. Beyeler C, Schlapbach P, Gerber NJ, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the shoulder: a cause of shoulder pain? *Br J Rheumatol* 29:349-353, 1990.
86. Utsinger PD, Resnick D, Shapiro R: Diffuse skeletal abnormalities in Forestier's disease, *Arch Intern Med* 136:763-768, 1976.
87. Schlapbach P, Beyeler C, Gerber NJ, et al: The prevalence of palpable finger joints nodules in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a controlled study, *Br J Rheumatol* 31:531-534, 1992.
88. Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al: Exstraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Rheumatology* 48:1478-1481, 2009.
89. Littlejohn JO, Urowitz MB: Peripheral enthesopathy in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a radiologic study, *J Rheumatol* 9:568-572, 1982.
90. Resnick D, Shaul SR, Robins JM: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): forestier's disease with extraspinal manifestations, *Radiology* 115:513-524, 1975.

91. Haller J, Resnick D, Miller GW, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnostic significance of radiographic abnormalities of the pelvis, *Radiology* 172:835-839, 1989.
92. Mader R, Novofastovski I, Rosner E, et al: Non articular tenderness and functional status in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Rheumatol* 37:1911-1916, 2010.
93. Mader R, Dubenski N, Lavi I: Morbidity and mortality of hospitalized patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Rheumatol Int* 26:132-136, 2005.
94. Miyazawa N, Akiyama I: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis associated with risk factors for stroke, *Spine* 31:E225-E229, 2006.
95. Mata S, Hill RO, Joseph L, et al: Chest radiographs as a screening tool for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Rheumatol* 20:1905-1910, 1993.
96. Le Hir PX, Sautet A, Le Gars L, et al: Hyperextension vertebral body fractures in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a cause of intravertebral fluid-like collections on MR imaging, *AJR Am J Roentgenol* 173:1679-1683, 1999.
97. Kuperus JS, Samsour L, Buckens CF, et al: Bone mineral density changes over time in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the thoracic spine, *Bone* 112:90-96, 2018.
98. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC: Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications, *Eur Spine J* 18:145-156, 2009.
99. Belanger TA, Rowe DE: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: musculoskeletal manifestations, *J Am Acad Orthop Surg* 9:258-267, 2001.
100. Mader R: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: isolated involvement of cervical spine in a young patient, *J Rheumatol* 31:620-621, 2004.
101. Yaniv G, Bader S, Lidar M, et al: The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years, *Rheumatology (Oxford)* 53:1951-1957, 2014.
102. El Garf A, Khater R: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a clinicopathological study of the disease pattern in Middle Eastern populations, *J Rheumatol* 11:804-807, 1984.
103. Al-Herz A, Snip JP, Clark B, et al: Exercise therapy for patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Clin Rheumatol* 27:207-210, 2008.
104. Roth SH, Shainhouse JZ: Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (Pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial, *Arch Intern Med* 164:2017-2023, 2004.
105. Lithell HOL: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism, *Diabetes Care* 14:203-209, 1991.
106. Guillemin F, Mainard D, Rolland H, et al: Antivitamin K prevents heterotopic ossification after hip arthroplasty in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a retrospective study in 67 patients, *Acta Orthop Scand* 66:123-126, 1995.
107. Knelles D, Barthel T, Karrer A, et al: Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: a prospective, randomized study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation, *J Bone Joint Surg Br* 79:596-602, 1997.
108. Reinhold M, Knop C, Kneitz C, et al: Spine fractures in ankylosing diseases: recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and trauma (DGOU), *Global Spine J* 8(2 Suppl):56S-68S, 2018.
109. Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): where we are now and where to go next, *RMD Open* 3(1):e000472, 2017, 2017. eCollection.
110. Mader R: Current therapeutic options in the management of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *Expert Opin Pharmacother* 6:1313-1316, 2005.
111. Martinez-Lavin M, Mansilla J, Pineda C, et al: Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from PreHispanic era in Mesoamerica, *Ann Intern Med* 12:238-241, 1994.
112. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al: Primary hypertrophic osteoarthropathy, *Semin Arthritis Rheum* 17:156-162, 1988.
113. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy, *Nat Genet* 40:789-793, 2008.
114. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC: Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance, *J Am Acad Dermatol* 52:1020-1028, 2005.
115. Martinez-Lavin M: Hypertrophic osteoarthropathy, *Curr Opin Rheumatol* 9:83-86, 1997.
116. Stridhar KS, Lobo CF, Altman RD: Digital clubbing and lung cancer, *Chest* 114:1535-1537, 1998.
117. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al: The Eisenmenger syndrome in adults, *Ann Intern Med* 128:745-755, 1998.
118. Botton E, Saraux A, Laselve H, et al: Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis, *Joint Bone Spine* 70:327-335, 2003.
119. Dever LL, Matta JS: Digital clubbing in HIV-infected patients: an observational study, *AIDS Patient Care STDS* 23:19-22, 2009.
120. McGuire MM, Demehri S, Kim HB, et al: Hypertrophic osteoarthropathy in intestinal transplant recipients, *J Pediatr Surg* 45:e19-e22, 2010.
121. Atkinson S, Fox SB: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing, *J Pathol* 203:721-728, 2004.
122. Olan F, Portela M, Navarro C, et al: Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy: correlation with disease activity, *J Rheumatol* 31:614-616, 2004.
123. Matucci-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al: Von Willebrand factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy, *J Rheumatol* 19:765-767, 1992.
124. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, et al: Hepatocyte growth factor and digital clubbing, *Intern Med* 36:44-46, 1997.
125. Schumacher HR Jr: Hypertrophic osteoarthropathy: rheumatologic manifestations, *Clin Exp Rheumatol* 10(Suppl 7):35-40, 1992.
126. Vazquez-Abad D, Pineda C, Martinez-Lavin M: Digital clubbing: a numerical assessment of the deformity, *J Rheumatol* 16:518-520, 1989.
127. Myers KA, Farquhar DRE: Does this patient have clubbing? *J Am Med Assoc* 286:341-347, 2001.
128. Garske LA, Bell SC: Pamidronate results in symptom control of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in cystic fibrosis, *Chest* 121:1363-1364, 2002.
129. Angel-Moreno Maroto A, Martinez-Quintana E, Suarez-Castellano L, et al: Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide: the pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF), *Rheumatology (Oxford)* 44:1326-1327, 2005.
130. Martinez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Vinas M: Hypertrophic osteoarthropathy: a palindrome with pathogenic connotations, *Curr Opin Rheumatol* 20:88-91, 2008.
131. Chamot AM, Benhamo CL, Khan MF, et al: Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases, *Rev Rhum Mal Osteoartic* 54:187-196, 1987.
132. Colina M, Govoni M, Orzincolo C, et al: Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects, *Arthritis Rheum* 61:813-821, 2009.
133. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, et al: SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum* 30:70-77, 2000.
134. Govoni M, Colina M, Massara A, et al: SAPHO syndrome and infections, *Autoimmun Rev* 8:256-259, 2009.
135. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, et al: Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 47:1160-1167, 2008.
136. Magrey M, Khan MA: New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome, *Curr Rheumatol Rep* 11:329-333, 2009.
137. Zhang S, Li C, Zhang S, et al: Serum levels of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines, and RANKL/OPG in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome, *Mod Rheumatol* 6:1-8, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

138. Xu D, Liu X, Lu C, et al: Reduction of peripheral natural killer cells in patients with SAPHO syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 37:12-18, 2019.
139. Queiro R, Moreno P, Sarasqueta CL, et al: Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome and psoriatic arthritis exhibit a different immunogenetic profile, *Clin Exp Rheumatol* 26:125-128, 2008.
140. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Chapeton D, et al: Genetic susceptibility factors in a cohort of 38 patients with SAPHO syndrome: a study of PSTPIP2, NOD2, and LPIN2 genes, *J Rheumatol* 37:401-409, 2010.
141. Grosjean C, Hurtado-Nedelec M, Nicaise-Roland P, et al: Prevalence of autoantibodies in SAPHO syndrome: a single center study of 90 patients, *J Rheumatol* 37:639-643, 2010.
142. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al: SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases, *Semin Arthritis Rheum* 29:159-171, 1999.
143. Kahn MF, Bouvier M, Palazzo E, et al: Sternoclavicular pustulotic osteitis (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions, *J Rheumatol* 7:1104-1108, 1991.
144. Kahn MF, Khan MA: The SAPHO syndrome, *Baillière's Clin Rheumatol* 8:333-362, 1994.
145. Reith JD, Bauer TW, Schils JP: Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome, *Am J Surg Pathol* 20:1368-1377, 1996.
146. Cabay JE, Marcelis S, Dondelinger RF: Inflammatory spondylodiscitis as a unique radiological manifestation of the SAPHO syndrome, *J Radiol* 79:337-340, 1998.
147. Boutin RD, Resnick D: The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin, *AJR Am J Roentgenol* 170:585-591, 1998.
148. Freyschmidt J, Sternberg A: The bull's head sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthrosteitis, *Eur Radiol* 8:807-812, 1998.
149. Fu Z, Liu M, Li Z, et al: Is the bullhead sign on bone scintigraphy really common in the patient with SAPHO syndrome? A single-center study of a 16-year experience, *Nucl Med Commun* 37:387-392, 2016.
150. Laredo JD, Vuillemin-Bodaghi V, Boutry N, et al: SAPHO syndrome: MR appearance of vertebral involvement, *Radiology* 242:825-831, 2007.
151. Olivieri I, Padula A, Palazzi C: Pharmacological management of SAPHO syndrome, *Expert Opin Investig Drugs* 15:1229-1233, 2006.
152. Scarppato S, Tirri E: Successful treatment of SAPHO syndrome with leflunomide. Report of two cases, *Clin Exp Rheumatol* 23:731, 2005.
153. Assman G, Kueck O, Kirchhoff T, et al: Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study, *Arthritis Res Ther* 11:R140, 2009.
154. Amital H, Applebaum YH, Aamar S, et al: SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients, *Rheumatology (Oxford)* 43:658-661, 2004.
155. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, et al: Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1β, IL-6 and TNF-α secretion form RAW 264 cells in vitro, *Pharm Res* 12:916-922, 1995.
156. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F: In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations, *Rheumatology (Oxford)* 45:730-733, 2006.
157. Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, et al: Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome, *J Rheumatol* 37:1699-1704, 2010.
158. Wendling D, Prati C, Aubin F: Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study, *Ann Rheum Dis* 71:1098-1100, 2012.
159. Firinu D, Murgia G, Lorrai MM, et al: Biological treatments for SAPHO syndrome: an update, *Inflamm Allergy - Drug Targets* 13:199-205, 2014.
160. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al: Biologics in SAPHO syndrome: a systematic review, *Semin Arthritis Rheum* 46:625-631, 2018.

109 Osteonecrosis

CHRISTOPHER CHANG, ADAM GREENSPAN Y M. ERIC GERSHWIN

PUNTOS CLAVE

- La cabeza femoral es la localización más frecuente de la osteonecrosis.
- Los corticoides son la causa más frecuente de osteonecrosis no traumática.
- Con escasa frecuencia, la osteonecrosis de la mandíbula está asociada a exposición a bisfosfonatos. Esta complicación es más frecuente con infusiones intravenosas repetidas de bisfosfonatos.
- Se han publicado casos clínicos de osteonecrosis de la mandíbula asociados a otros fármacos, como el denosumab.
- Los pacientes más jóvenes presentan osteonecrosis con más frecuencia que artrosis, y la osteonecrosis tiene considerablemente más morbilidad a largo plazo.
- Las anomalías en el metabolismo lipídico, la homeostasis ósea, la regulación de la apoptosis, las coagulopatías, la inmunidad innata y el estrés oxidativo pueden tener un papel en la patogenia de la osteonecrosis.
- La vía final común en la patogenia de la osteonecrosis es la alteración de la vascularización de un segmento del hueso.
- La RM es en la actualidad la prueba de imagen más apropiada para el diagnóstico precoz y la identificación de la extensión de la osteonecrosis.
- Aunque el tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis de la cabeza femoral tiene muchas variantes, la mayoría de los pacientes sintomáticos acaban precisando una artroplastia total de cadera.
- El conocimiento y la identificación temprana de los factores de riesgo son esenciales para conseguir un resultado satisfactorio del tratamiento de la osteonecrosis.

Introducción

Osteonecrosis significa «muerte ósea» (del griego antiguo *osteon,* «hueso», y *nekron,* «cadáver»). Los sinónimos son *necrosis avascular, necrosis isquémica del hueso, necrosis aséptica* y *necrosis avascular subcondral.* Aunque a veces se usa el término *osteonecrosis disecante,* esta es realmente una consecuencia de la osteonecrosis que implica fragmentación del hueso que conduce a fractura o agrietamiento del hueso. El concepto de muerte ósea fue descrito por primera vez por Hipócrates[1], pero la primera descripción clínica de la osteonecrosis fue un caso de muerte ósea provocada por sepsis descrito por Russell en 1794[2]. La primera descripción de muerte ósea en ausencia de infección se publicó casi un siglo después[3]. El primer artículo de osteonecrosis en un buzo de profundidad se publicó en 1936[4]. La patogenia de la osteonecrosis es compleja, y la regulación inmunitaria de la homeostasis ósea puede tener un papel relevante, pero en última instancia, la muerte ósea está causada por una interrupción parcial o completa del aporte de oxígeno y/o nutrientes al hueso y a los tejidos circundantes. Es probable que intervengan varios mecanismos moleculares simultáneamente para que se produzca la osteonecrosis, como en una forma del modelo de riesgo de «queso suizo»[5-7].

Epidemiología

Se desconoce la prevalencia de osteonecrosis, pero se calcula que en EE. UU. se diagnostican 10.000-20.000 pacientes nuevos cada año. Alrededor del 15-80% de los pacientes con fracturas del cuello femoral presentan osteonecrosis[7]. Se cree que la osteonecrosis es responsable del 10% de las 500.000 artroplastias de cadera realizadas en EE. UU. cada año[8]. La osteonecrosis afecta sobre todo a los hombres, excepto cuando se asocia a lupus eritematoso sistémico. La osteonecrosis aparece habitualmente en la tercera a quinta décadas de la vida[9] y, por consiguiente, la morbilidad a largo plazo puede ser considerable, porque la articulación afectada con más frecuencia es la cadera, y las artroplastias de cadera tienen una duración finita.

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) se puede deber al tratamiento con bisfosfonatos. Otros fármacos y otras técnicas, como los implantes dentales, se han asociado también a ONM. En un estudio español en una ciudad de 1,1 millones de personas, hubo 70 casos de ONM, y el 25 y el 75% de estos pacientes habían recibido bisfosfonatos por vía oral e intravenosa, respectivamente[10].

Etiología

La osteonecrosis se ha relacionado con numerosos trastornos (tabla 109.1). Los datos sobre la relación causal son muy variables, y en algunos trastornos solo se han publicado casos clínicos aislados. La causa más frecuente de osteonecrosis no traumática es el uso de corticoides, descrita por primera vez en 1957[11]. La osteonecrosis también se ha asociado a trastornos metabólicos y al embarazo. El diagnóstico suele retrasarse hasta varios meses después del parto. Las mujeres que tienen osteonecrosis durante el embarazo tienden a tener una complexión corporal pequeña y un gran aumento de peso[12].

Osteonecrosis relacionada con esteroides

Aunque probablemente se conocen mejor otros efectos adversos de los corticoides, la osteonecrosis de la cabeza femoral es una de las complicaciones más graves. Los factores de riesgo de aparición de osteonecrosis relacionada con los esteroides no están completamente claros, por lo que es importante prescribir corticoides solo cuando están indicados y durante el plazo de tiempo adecuado.

En un estudio de 1998 de 3.000 casos aproximadamente de osteonecrosis no traumática, en el 34,7% de los casos estaba asociada a tratamiento corticoide. Se observó consumo excesivo de alcohol en el 21,7% de los casos, y el resto de los casos fueron idiopáticos. Aunque

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 109.1 Trastornos asociados a osteonecrosis

Factores alimentarios, farmacológicos y medioambientales

Corticoides[220-221]
Bisfosfonatos[222,223]
Alcoholismo[224]
Tabaquismo[19]
Osteonecrosis disbárica[4,225]
Intoxicación por plomo[226,227]
Descarga eléctrica[228,229]

Trastornos musculoesqueléticos: alteración de la integridad estructural

Traumatismos[230]
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes[231]
Luxación congénita de la cadera[232,233]
Deslizamiento de la epífisis capital femoral[234,235]

Enfermedades metabólicas: anomalías en la grasa o en otros componentes metabólicos

Embolia grasa[236,237]
Pancreatitis[238,239]
Hepatopatía crónica[240]
Embarazo[241]
Enfermedad de Fabry[242,243]
Enfermedad de Gaucher[244]
Gota[245]
Hiperparatiroidismo[246]
Hiperlipidemia[236,237]
Hipercolesterolemia[247]
Diabetes[248]

Trastornos hematológicos: anomalías de los componentes sanguíneos

Drepanocitosis[349]
Hemofilia[40-42]
Hemoglobinopatías
Talasemia[250]
Coagulación intravascular diseminada[251-253]
Trombofilia[254]
Hipofibrinolisis[255,256]
Trastornos infiltrativos medulares
Tromboflebitis/trombosis venosa[256]

Enfermedades reumáticas

Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos[257]
Artritis reumatoide[258]
Enfermedad inflamatoria intestinal[259,260]
Arteritis necrosante[261]
Síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneo[262]
Polimiositis[263]
Sarcoidosis[59]
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Enfermedades infecciosas

Infección por el VIH[264,265]
Osteomielitis[266]
Menigococcemia[267,268]
Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)[140,141]

Trastornos oncológicos y su tratamiento

Trasplante de órgano (con o sin exposición a corticoides)[269-274]
Exposición a radiación[275-280]
Hipertermia profunda regional[281]
Leucemia linfoblástica aguda[282,283]

el riesgo de presentar osteonecrosis por tratamiento corticoide es bajo, es obligatorio informar a los pacientes de esta complicación debido a su morbilidad potencialmente grave.

Se han llevado a cabo estudios para determinar la duración y las dosis de corticoides necesarias para precipitar una osteonecrosis. No se pueden extraer conclusiones sobre una dosis «segura» de corticoides debido a los distintos preparados de corticoides con distinta potencia y semivida, y porque las dosis y la duración del tratamiento varían entre los estudios. En un estudio de 20 pacientes diagnosticados de osteonecrosis en estadio 1 mediante RM, el intervalo entre el uso de corticoides y el diagnóstico varió entre 1 y 16 meses[13]. La dosis acumulada de corticoides en este estudio varió entre 1.800 y 15.505 mg (media, 5.928 mg) de prednisolona o equivalente. En otros estudios, las dosis acumuladas de corticoides asociadas a osteonecrosis variaron entre 480[14] y 4.320 mg[15] de dexametasona o equivalente. En un artículo de 2010, los investigadores[16] analizaron colectivamente la bibliografía disponible para determinar la duración máxima, la dosis máxima diaria y la dosis media diaria de corticoides. El estudio confirmó que muchas otras variables de confusión influyen en la aparición de osteonecrosis, lo que dificulta el análisis del riesgo dosis-respuesta para una asociación aislada. No obstante, la osteonecrosis por corticoide depende de la dosis, y el riesgo es más alto con corticoides de acción prolongada y por vía parenteral.

Otros factores de riesgo inherentes al huésped tienen también un papel en la predisposición. La incidencia de osteonecrosis en grupo de pacientes con terapia glucocorticoide sustitutiva por insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria fue del 2,4%.

No hay datos homogéneos que relacionen el uso de corticoides tópicos, inhalados o nasales con la osteonecrosis. Las pruebas indicativas de una asociación entre la osteonecrosis y los corticoides intramusculares o intravenosos corresponden a descripciones de casos[17]. El uso parenteral plantea mayor riesgo por la rápida absorción y la semivida más prolongada de los fármacos utilizados.

Un grupo de trabajo de la ARCO reunido en 2017 revisó la bibliografía actual y ofreció una opinión de consenso en relación con los glucocorticoides y la osteonecrosis. Concluyeron que los criterios de clasificación de la osteonecrosis de la cabeza femoral asociada a esteroides deben incluir el antecedente de uso de esteroides equivalente a más de 2 g de prednisolona en un periodo de 3 meses, el diagnóstico de osteonecrosis en los 2 años siguientes al uso de esteroides, y no debe haber ninguna otra causa de osteonecrosis aparte del uso de los esteroides[18].

Alcohol y tabaquismo

Los fumadores tienen tres veces más riesgo relativo de presentar osteonecrosis con independencia de los demás factores[19,20]. Esta asociación se describió por primera vez en 1922[21]. Un estudio de pacientes con osteonecrosis idiopática reveló que el riesgo de osteonecrosis aumentó también al incrementar el consumo diario de alcohol[20]. Los pacientes se dividieron en tres grupos según el consumo de alcohol menor de 400 ml/semana, 400 a 1.000 ml/semana y más de 1.000 ml/semana, y el riesgo relativo de osteonecrosis de estos grupos, independiente del uso de corticoides o del tabaquismo, fue 3 veces mayor, 10 veces mayor y 18 veces mayor, respectivamente. También se observó que no es necesaria la presencia de daño hepático para que se produzca osteonecrosis en los pacientes que consumen alcohol, aunque puede haber un incremento de las enzimas hepáticas[22]. La incidencia de osteonecrosis en los pacientes que recibían tratamiento para el alcoholismo fue del 5,3%. La localización más frecuente fue una vez más la cabeza femoral (82 de 92 lesiones), con las 10 lesiones restantes en la cabeza humeral[23].

Aparte de analizar los criterios de clasificación de la osteonecrosis inducida por glucocorticoides (v. sección anterior), un grupo de trabajo reunido en 2017 también determinó los criterios de la osteonecrosis inducida por el alcohol y recomendó los siguientes: un antecedente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de consumo de alcohol más de 400 ml o 320 g a la semana de alcohol puro en cualquier forma durante 6 meses, un diagnóstico de osteonecrosis realizado en el año siguiente al consumo de alcohol a esta dosis, y también la ausencia de otra causa de la osteonecrosis[24].

Trasplante

Se ha descrito una asociación entre el trasplante de órganos sólidos y la osteonecrosis. Muchos de los casos aparecen en pacientes tratados con esteroides. En un estudio de pacientes sometidos a trasplante renal, los 26 pacientes que presentaron osteonecrosis habían recibido una dosis oral acumulada de prednisona más alta después de 1 y 2 meses que 28 controles sin osteonecrosis[25]. Sin embargo, en la bibliografía también se encuentran descripciones en pacientes no tratados con esteroides. Otro estudio calculó que la incidencia de osteonecrosis en los pacientes sometidos a trasplante renal fue del 5%[26]. En un artículo de 2008, de 204 pacientes que recibieron un trasplante cardiaco, seis presentaron osteonecrosis de la cadera o la rodilla. No hubo correlación con el uso de esteroides. Los autores propusieron que el mecanismo podría relacionarse más con un estado de hipercoagulabilidad o con la fibrinolisis[27].

Osteonecrosis disbárica

Se ha producido osteonecrosis disbárica en trabajadores de la construcción expuestos a ambientes de alta presión, como el túnel del Elba, y puede haber sido el primer caso de enfermedad de Caisson[28]. La prevalencia de osteonecrosis disbárica es del 4,2% en buzos y del 17% en trabajadores expuestos al aire comprimido[29]. Los pacientes con osteonecrosis disbárica pueden tener más de una lesión; además de la cabeza femoral, otras localizaciones frecuentes son la tibia, y la cabeza y la diáfisis humeral. Este trastorno no está relacionado con la enfermedad por descompresión, y, aunque las técnicas de descompresión adecuadas pueden reducir la incidencia del síndrome de descompresión, no tienen ningún efecto sobre la aparición de osteonecrosis, que puede aparecer meses o años después de la última exposición a ambientes de alta presión.

Infección

También se ha asociado la osteonecrosis a varias enfermedades infecciosas, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Muchos pacientes que contrajeron el SARS a principios de la década de 2000 recibieron tratamiento con corticoides, y algunos presentaron osteonecrosis más adelante[30]. La incidencia de osteonecrosis puede ser más alta en este grupo de pacientes que en los pacientes con otros trastornos tratados con corticoides[31]. Los investigadores[32] detectaron osteonecrosis en cinco niños con SARS tratados con corticoides.

En una extensa cohorte internacional de 11.820 pacientes infectados por el VIH hubo 619 fracturas y 89 casos de osteonecrosis. Los factores de riesgo de osteonecrosis fueron edad avanzada, menor índice de masa corporal (IMC), origen étnico caucásico, consumo de drogas por vía intravenosa, menor recuento de linfocitos CD4 basal, osteonecrosis o fracturas previas, enfermedad cardiovascular, cáncer no relacionado con el sida, y coinfección por el virus de la hepatitis C[33].

Radiación y osteonecrosis

Ya en 1950 se planteó una asociación entre exposición a la radiación y osteonecrosis[34]. Los primeros artículos se referían principalmente a ONM. La mayoría correspondía a casos clínicos. Uno de los estudios recientes más amplios era un estudio de casos y controles para investigar los factores de riesgo de ONM, en el que participaron 191 pacientes con ONM y 573 controles de 119 clínicas dentales. El cociente de probabilidades de exposición a la radiación fue 24,1 (4,9-118,4). Sin embargo, al excluir a los pacientes con cáncer, la asociación entre ONM y exposición a la radiación dejó de ser un factor de riesgo independiente[35].

La exposición a la radiación puede dañar la vascularización ósea y puede conducir a osteonecrosis de manera dependiente de la dosis. En concreto, la osteonecrosis después de radioterapia por cáncer está bien comprobada y afecta sobre todo a la cabeza femoral y a la mandíbula. La administración concomitante de quimioterapia puede aumentar el riesgo de osteonecrosis en pacientes que reciben radioterapia, en especial mujeres de edad avanzada.

Se creó un modelo animal de osteonecrosis causada por ultrasonidos concentrados de intensidad alta (HIFU) para determinar si podrían utilizarse los HIFU para causar osteonecrosis para estudios en animales. En este modelo, la energía acústica de potencia alta hasta 1.000 W/cm^2 concentrada directamente en el hueso causó osteonecrosis de la cabeza femoral en un modelo canino mediante la provocación de una lesión térmica. Los transductores de ecografía diagnóstica ordinarios emiten intensidades entre 0,1 y 100 W/cm^2, pero los HIFU se han estudiado para su uso en el cáncer y pueden alcanzar de 100 a 10.000 W/cm^2. Este hallazgo plantea la posibilidad de osteonecrosis por ultrasonidos en el ser humano en el ámbito clínico cotidiano, aunque no se ha confirmado esta posibilidad[36]. El mecanismo propuesto de osteonecrosis por ultrasonidos consiste en daño térmico causado por daño de los osteocitos y trombosis vascular.

Coagulopatía y osteonecrosis

La osteonecrosis se ha relacionado con diversas enfermedades hematológicas. La morbilidad a largo plazo de la osteonecrosis en los pacientes con anemia drepanocítica es ominosa[37]. Los problemas habituales incluyen disminución de la movilidad, marcha normal y discrepancia en la longitud de las piernas[38]. Se ha producido osteonecrosis en pacientes con hemofilia, aunque no se ha establecido una relación causal estadísticamente fiable[39-44].

Variantes clínicas

Osteonecrosis

El síntoma de presentación principal de la osteonecrosis es el dolor, aunque muchos pacientes pueden permanecer asintomáticos en las fases iniciales de la enfermedad. En la osteonecrosis de la cabeza femoral, el dolor se localiza en la articulación de la cadera, pero puede irradiarse a la ingle, la cara anterior del muslo o la rodilla. La intensidad del dolor puede variar, dependiendo del tamaño del infarto y de si el inicio de la enfermedad es gradual o brusco. Cuando se produce una alteración grave y brusca del flujo sanguíneo por un traumatismo, o cuando se producen infartos grandes en presencia de enfermedad de Gaucher, disbarismo o hemoglobinopatías, el dolor puede ser intenso y repentino. Por lo demás, el dolor puede aumentar de manera progresiva y lenta. El dolor de osteonecrosis aumenta habitualmente al utilizar la articulación, pero en personas con enfermedad avanzada, el dolor puede persistir en reposo. La disminución de la movilidad es progresiva, y habitualmente es un síntoma tardío, excepto si está causada por el dolor acompañante. El riesgo de presentar osteonecrosis de la cadera contraria es del 31-55%.

Además de la cabeza femoral, la osteonecrosis puede afectar a otras regiones, como la cabeza humeral[45-48], los cóndilos femorales[49-52] y la región proximal de la tibia[50,53-55], las muñecas y los tobillos[56], los huesos de las manos y de los pies[57], las vértebras[58-60], la mandíbula[61-64] y las estructuras óseas de la cara[65]. La osteonecrosis de la cabeza humeral es la segunda localización más frecuente; habitualmente produce dolor en el hombro asociado a disminución de la movilidad y debilidad. El dolor en el tobillo es el síntoma inicial principal en la osteonecrosis no traumática del astrágalo, y, en algunos pacientes, la enfermedad ha avanzado a un estadio 3 de Ficat y Arlet al empezar el dolor[55]. La enfermedad de Kienböck

es una osteonecrosis del semilunar. Los pacientes presentan dolor en la articulación radiosemilunar, debilidad y disminución de la movilidad. La enfermedad de Kienböck puede estar relacionada con el trabajo manual. Los futbolistas han presentado osteonecrosis del pie[66], y los jugadores de fútbol americano pueden ser propensos a la osteonecrosis de la cadera[67].

Edema de médula ósea

El edema de médula ósea es frecuente en personas con osteonecrosis y se acompaña a menudo de congestión vascular. El edema de médula ósea no es específico de la osteonecrosis y puede estar presente en muchos trastornos musculoesqueléticos, como la osteomielitis, la artrosis, la fractura intraósea oculta, la fractura por sobrecarga, la osteoporosis y la crisis drepanocítica.

Al principio se creía que un síndrome específico denominado *síndrome del edema de médula ósea* era un precursor de la osteonecrosis, pero ahora se cree que es un trastorno distinto. El edema de médula ósea es un trastorno transitorio y autolimitado presente habitualmente en hombres de mediana edad o en mujeres en el tercer trimestre del embarazo. Los pacientes refieren dolor, disminución de la movilidad y alteración de la marcha. Las radiografías convencionales muestran osteopenia, y la RM confirma este diagnóstico en presencia de hipointensidad en las imágenes en T1 e hiperintensidad en las imágenes en T2. Las tres fases del síndrome de edema de médula ósea son una fase inicial de 1 mes de duración aproximadamente, seguida de una fase de meseta durante 1-2 meses y, por último, una fase de mejoría durante 4-6 meses más[68]. No se producen fracturas subcondrales. Las muestras de biopsia obtenidas en la fase inicial muestran edema intersticial difuso, fragmentación de las células de la médula ósea grasa y aumento de la formación de hueso nuevo[69].

La diferenciación entre el síndrome de edema de médula ósea y la osteonecrosis se puede facilitar por el análisis de los patrones de perfusión, incluyendo los tiempos medios de tránsito (TMT) y el flujo plasmático (FP) basados en RM tridimensional dinámica realzada con contraste. Las articulaciones con edema de médula ósea muestran una zona subcondral con FP elevado y TMT bajo rodeada por áreas de FP bajo y TMT prolongado. Por el contrario, las articulaciones con osteonecrosis muestran una zona subcondral sin FP ni TMT rodeada por un reborde de FP elevado y TMT intermedio[70].

Un estudio de 24 pacientes con síndrome de edema de médula ósea de la rodilla mostró que, a pesar de la presencia de edema de médula ósea migratorio en un tercio de los pacientes a los 5 años de seguimiento, los pacientes permanecían asintomáticos y las alteraciones de la señal en la RM habían desaparecido. Se obtuvieron muestras de biopsia del hueso afectado mediante cirugía artroscópica y descompresión central, y el análisis histológico reveló zonas de edema de médula ósea y trabéculas vitales cubiertas de osteoblastos y frentes de osteoide. Ninguno de los pacientes progresó a osteonecrosis[71].

Se ha informado sobre el tratamiento del síndrome de edema de médula ósea con bisfosfonatos[72] y denosumab con buenos resultados[73].

Bisfosfonatos, denosumab y osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula inducida por bisfosfonatos es particularmente interesante porque el uso beneficioso previsto de los bisfosfonatos para tratar la osteoporosis y otros trastornos relacionados de la formación del hueso lleva, por el contrario, a una grave complicación ósea[74-76]. Hay dos tipos de bisfosfonatos, y la osteonecrosis puede estar asociada a los bisfosfonatos que contienen nitrógeno. El mecanismo de acción de la ONM por bisfosfonatos puede ser parecido al de los glucocorticoides, con alteración del metabolismo lipídico y de la homeostasis ósea y apoptosis de las células óseas. Es interesante que la mandíbula sea el hueso más vulnerable a la osteonecrosis por bisfosfonatos, a diferencia de la cabeza femoral en la mayoría de las demás asociaciones o causas de osteonecrosis. Esto puede ser consecuencia del elevado recambio óseo en la mandíbula o porque los bisfosfonatos ejercen su acción no solo en el hueso, sino en muchos elementos del tejido circundante, como los fibroblastos y los vasos sanguíneos.

Cada vez está más claro que la ONM es un trastorno relevante, y en los últimos años se han identificado otras causas, además del tratamiento con bisfosfonatos. Muchos de estos hallazgos proceden de series de casos clínicos, pero están empezando a publicarse estudios epidemiológicos. Por ejemplo, se observó un caso de ONM asociado al tratamiento con raloxifeno. El raloxifeno es un benzotiofeno no esteroideo que se utiliza como modulador del receptor estrogénico para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y para bajar el riesgo de cáncer de mama[77]. También se ha implicado en la ONM al denosumab, un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador del factor nuclear-κB (RANKL), que se utiliza para tratar la osteoporosis. Además de varios casos clínicos[78-80], los estudios en animales sugieren también que este fármaco anti-RANKL interfiere en las funciones normales de resorción ósea de los osteoclastos después de un traumatismo dental[81,82], y esto puede tener un papel en la patogenia de la ONM.

Investigadores alemanes analizaron 1.229 casos de ONM entre 2004 y 2012 para identificar los factores de riesgo. La indicación principal del tratamiento con bisfosfonatos fue el cáncer, y hallaron que la ONM aparecía antes en los hombres que en las mujeres. La mayoría de los pacientes (81%) estaban tomando zoledronato en el inicio de la ONM[83].

También puede aparecer osteonecrosis de la mandíbula después de la radioterapia de la cabeza y el cuello[84]. Los criterios diagnósticos de este trastorno son la exposición de hueso necrótico durante un mínimo de 8 semanas en pacientes tratados con al menos 50 Gy de radiación en ausencia de tratamiento con bisfosfonatos[85]. Se debe diferenciar la osteonecrosis de una neoplasia maligna persistente o recurrente[86]. También se ha producido osteonecrosis idiopática de la mandíbula[87].

Osteonecrosis en niños

Puede aparecer osteonecrosis en niños con leucemia linfoblástica aguda[88,89], aunque este fenómeno puede deberse al uso de esteroides. Se ha encontrado que otro factor de riesgo adicional en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda es un IMC elevado[90]. La osteonecrosis puede ser una complicación del tratamiento antileucémico en los niños. La incidencia se encuentra entre el 1,6 y el 17,6%[91,92]. El mayor riesgo se da en adolescentes. La gravedad puede variar desde leve hasta incapacitante. Puede estar indicada la RM seriada en estos pacientes para reducir la morbilidad. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) cerca de la proteína morfógena del hueso 7 *(BMP7)* y del gen del receptor del glutamato *(grid2)* pueden ser factores de riesgo genéticos[91].

Los niños con enfermedad drepanocítica también tienen riesgo de osteonecrosis. El mecanismo parece suponer la enfermedad vasooclusiva de las zonas del lecho distal que aportan nutrientes al hueso. En un estudio se describieron 26 casos con osteonecrosis confirmada con pruebas de imagen, y se observó que había una correlación entre la incidencia de osteonecrosis y el número de crisis vasooclusivas que habían presentado en un periodo de 6 años[93].

Algunos trastornos musculoesqueléticos pueden causar osteonecrosis en la infancia. La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCP) fue descrita por primera vez en niños de 3 a 12 años en 1910[94-96]. La osteonecrosis puede aparecer después de la reparación quirúrgica de la LCP. Debido al material de osteosíntesis presente después de la operación, es probable que la RM no sea la forma ideal de monitorizar a los pacientes para detectar osteonecrosis, y los autores sugieren la gammagrafía ósea[97]. La osteonecrosis de la cabeza femoral es una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

característica de esta enfermedad y se ha vinculado a traumatismos[98,99], luxación congénita de la cadera[100] y sinovitis transitoria[101]. Es frecuente la afectación bilateral, y las manifestaciones clínicas asociadas son crecimiento y estatura anómalos[102,103], retraso de la maduración ósea[104], crecimiento óseo desproporcionado[103], anomalías congénitas[105] y concentraciones hormonales anómalas[106,107].

Estadificación de la osteonecrosis

El sistema de estadificación de la osteonecrosis de Ficat y Arlet tiene cuatro estadios. Los estadios 1 y 2 son reversibles, mientras que el estadio 3 (colapso subcondral) y 4 (pinzamiento del espacio articular y destrucción del cartílago) son irreversibles. El sistema de estadificación de Marcus tiene seis estadios, con los dos primeros reversibles y los cuatro siguientes irreversibles. El sistema de estadificación de Steinberg modificado está basado en el sistema de Marcus y tiene también seis estadios. Cada estadio se subdivide en tres subclases según la extensión de la afectación de la cabeza femoral. En la subclase A está afectada menos del 25% de la cabeza femoral; en la B, entre el 26 y el 50%, y en la C, más del 50%.

La tabla 109.2 muestra el sistema de Steinberg modificado para estadificar la osteonecrosis. La Association of Research Circulation Osseus (ARCO) ha propuesto una modificación del sistema de Ficat y Arlet, añadiendo un estadio 0 para los pacientes sin alteraciones en las pruebas de imagen, pero con riesgo de osteonecrosis. Además, los estadios 1 y 3 se subdividen para tener en cuenta el tamaño de la lesión, la localización y la extensión del colapso[108]. En 2001, el Ministerio Japonés de Salud, Trabajo y Bienestar propuso revaluar los criterios para diagnosticar y estadificar la osteonecrosis de la cabeza femoral[109]. Los criterios diagnósticos incluían: 1) colapso de la cabeza femoral sin pinzamiento del espacio articular ni anomalía acetabular en la radiografía simple; 2) esclerosis circunscrita en la cabeza femoral sin pinzamiento del espacio articular ni afectación acetabular; 3) zonas «frías dentro de otras calientes» en la gammagrafía ósea; 4) banda hipointensa en la RM en T1, y 5) hallazgos histológicos de necrosis del hueso esponjoso y de la médula ósea. Si un paciente cumple dos de los cinco criterios, se confirma el diagnóstico.

TABLA 109.2 Sistema de estadificación de Steinberg modificado de la osteonecrosis

Estadio	Imagen radiográfica	Reversible
I	Radiografías normales, gammagrafía o RM alterada	Sí
II	Cambios radiotransparentes y escleróticos	Sí
III	Fractura subcondral sin aplanamiento	No
IV	Fractura subcondral con aplanamiento o hundimiento segmentario de la cabeza femoral	No
V	Pinzamiento del espacio articular o cambios acetabulares	No
VI	Cambios degenerativos avanzados	No

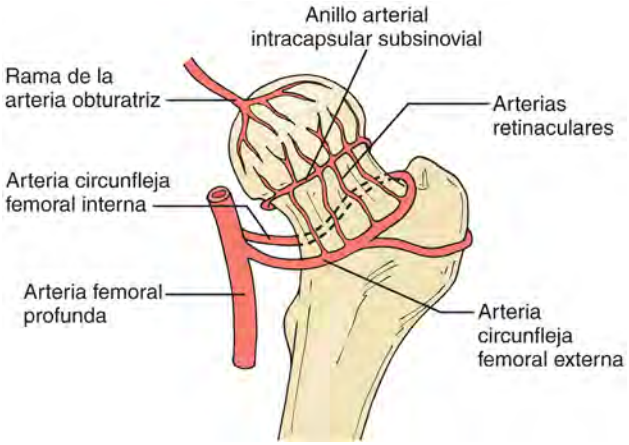
Patogenia

Osteonecrosis traumática

Consideraciones anatómicas en la osteonecrosis traumática

La cabeza femoral, la localización más frecuente de la osteonecrosis, está irrigada por tres redes arteriales que se ilustran en la figura 109.1. Algunas de estas características anatómicas hacen que la cabeza femoral sea especialmente propensa a la isquemia. Se cree que las arterias retinaculares irrigan el 80% de la epífisis femoral. La alteración de este sistema vascular crucial puede causar osteonecrosis, empezando en la región anterosuperior de la cabeza femoral, como indican los estudios arteriográficos en la osteonecrosis incipiente en los que no se visualizan estas arterias.

Histológicamente, después de un infarto empieza a formarse un borde de engrosamiento o esclerosis ósea en los márgenes de la zona infartada. Si la lesión necrótica está en la región de carga de la cabeza femoral, se producen fracturas subcondrales. Las microfracturas repetidas y la carga continua impiden la consolidación completa de la fractura original, y aparecen fracturas nuevas. La fractura secundaria se propaga a lo largo de la unión entre el hueso subcondral y el segmento necrótico. Al pasar el tiempo, la cabeza femoral se aplana y finalmente se colapsa. Una cabeza femoral anesférica que se articula con el acetábulo produce fricción, erosión y pérdida de cartílago. Se deteriora la estructura de la articulación, lo que finalmente lleva a la destrucción articular total[110-112].



● **Fig. 109.1** Vascularización de la cabeza femoral.

Osteonecrosis no traumática

La osteonecrosis secundaria a un traumatismo se puede explicar fácilmente teniendo en cuenta solo consideraciones anatómicas, pero en la osteonecrosis no traumática la patogenia es más compleja y pueden estar implicados factores inmunitarios, hormonales y metabólicos.

Los cambios inmunitarios presentes en la osteonecrosis no traumática pueden ayudar a explicar por qué los corticoides son especialmente peligrosos para la integridad de la vascularización de la cabeza femoral. Algunos investigadores han vinculado la osteonecrosis a «coronariopatía» de la cadera[113,114], y proponen que los mismos mecanismos que producen isquemia miocárdica pueden causar isquemia de la cabeza femoral (v. e-tabla 109.1).

Consideraciones mecánicas y vasculares

En la enfermedad de LCP, la obstrucción del drenaje venoso aumenta la presión intraósea y, por consiguiente, incrementa las presiones intraarticulares. En un estudio de pacientes con enfermedad de LCP se utilizó la gammagrafía ósea con tecnecio 99m-difosfonato de metileno (Tc 99m-MDP) para medir el flujo arterial y venoso en la cadera afectada. Aunque el flujo arterial era normal, el drenaje venoso estaba bastante alterado[115]. Este desajuste se repitió en un modelo canino mediante inyección de silicona para obstruir el flujo venoso distal a la cadera[116]. La obstrucción del drenaje venoso provocó isquemia, con detención de la osificación endocondral en el cartílago epifisario preóseo y en

e-TABLA 109.1 Mecanismos de enfermedad propuestos de trastornos frecuentes asociados a osteonecrosis

	MECANISMO DE OSTEONECROSIS							
Trastorno asociado	Apoptosis	Homeostasis osteoblasto/ osteoclasto	Anomalías lipídicas	Anomalías de coagulación	Estrés oxidativo	Desequilibrio paratiroides/ calcio	Taponamiento vascular	Sustancias vasoactivas
Corticoides	X	X	X	X	X			X
Bisfosfonatos	X	X	X					
Abuso de alcohol	X	X	X	X	X			
Traumatismos	X	X						X
Trasplante renal	X	X		X		X		
Diálisis						X		
Drepanocitosis							X	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la fisis. Aumentó el espacio articular, seguido de revascularización de la epífisis con depósito de hueso inmaduro nuevo. La placa epifisaria femoral era débil o inestable, y el hueso subcondral se hizo vulnerable a la fractura y al colapso segmentario[117].

No está claro el mecanismo patológico de la osteonecrosis disbárica. La explicación más lógica es que la formación de burbujas de gas provoca oclusión arterial e isquemia. Sin embargo, otros muchos factores pueden contribuir a este trastorno, incluyendo episodios tromboembólicos como agregación plaquetaria, aglomeración de eritrocitos, coalescencia de lípidos, compresión de vasos intraóseos por burbujas de gas extravasculares, formación de trombos de fibrina y estenosis de la luz arterial por engrosamiento de la mioíntima provocado por las burbujas de gas. La interacción entre gas y sangre puede dar lugar a la formación de sustancias que ocluyen los vasos. Todos estos fenómenos pueden causar redistribución del flujo sanguíneo.

El aumento de la vulnerabilidad del hueso a los trastornos por compresión se ha explicado por varios factores, como la rigidez relativa del hueso y su incapacidad para absorber el aumento de la presión de gas, vascularización inherente deficiente y sobresaturación de gas en la médula grasa[118]. En un modelo ovino de osteonecrosis disbárica, la exposición al aire comprimido a presiones de 2,6 a 2,9 atmósferas durante 24 h provocó una necrosis extensa del hueso y de la médula ósea. Los expertos propusieron que el suceso inicial que implica presiones intramedulares altas conduce a la formación de burbujas de nitrógeno en la médula ósea grasa de los huesos largos. Las radiografías muestran opacidades medulares y engrosamiento endóstico; más adelante se produce neovascularización de la médula ósea grasa previamente isquémica, seguida de formación de hueso nuevo. Se produce osteonecrosis en el hueso cortical subcondral con fibrosis de la médula ósea y pérdida de osteocitos[119].

Los cambios en la vasculatura mediante lesión o inflamación por otras enfermedades pueden a su vez alterar el flujo sanguíneo. Algunos ejemplos son el daño estructural de las paredes arteriolares, la degeneración de la capa media, la necrosis de las células musculares lisas y la alteración de la lámina elástica interna. Estos cambios pueden causar finalmente un infarto hemorrágico, observado en un estudio de 24 biopsias centrales de la cabeza femoral con osteonecrosis. Estos cambios estaban ausentes en 11 cabezas femorales con artrosis[120].

Factores osteoinmunitarios

Aunque la médula ósea es un componente crucial del sistema inmunitario, se considera con frecuencia que la propia matriz ósea es simplemente un armazón estático que actúa como sostén del sistema musculoesquelético. De hecho, ahora se sabe que la matriz ósea es un tejido dinámico que se recambia constantemente a sí mismo. Se calcula que cada año se recambia alrededor del 10% del hueso de una persona. Algunas enfermedades, como la osteopetrosis y la osteoporosis, están causadas por una disfunción del equilibrio entre formación y resorción ósea. Los factores que regulan esta homeostasis son células de la matriz ósea, células inmunitarias, moléculas de señalización, citocinas y quimiocinas, y vitaminas y hormonas. Algunos de estos factores reguladores pueden estar presentes en las células óseas y en las células inmunitarias, a menudo con funciones distintas, estableciendo así un nexo entre el sistema inmunitario y el hueso. La osteonecrosis, de hecho, puede ser consecuencia de un desequilibrio en la homeostasis ósea. Los factores inmunitarios pueden afectar también al tejido blando circundante, contribuyendo a la aparición de la osteonecrosis.

Los factores inmunitarios implicados en la homeostasis ósea son el receptor activador de NF-κB (RANK) y su ligando (RANKL), IL-1, IL-6, IL-10, TGF-β, TNF, CD80, CD86, CD40, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor nuclear de linfocito T activado citoplasmático (NFATc) y vitamina D (v. papeles y funciones en la tabla 109.3). Muchos de estos factores pueden agruparse en dos categorías: inductores e inhibidores de la osteoclastogénesis. Además, también pueden intervenir otros factores implicados en la supervivencia celular y en la apoptosis, como Blimp-1 y Bcl-6. RANKL se expresa en los osteoblastos y es crucial para la diferenciación y la proliferación de los osteoclastos. Debido a que la transcripción de factores implicados en la regulación de la homeostasis ósea está influida a menudo por los glucocorticoides, este mecanismo puede empezar a explicar por qué los corticoides están asociados a osteonecrosis. Recientemente se ha dedicado atención al papel del sistema inmunitario innato, porque los investigadores hallaron un aumento de actividad de las vías de señalización del receptor de tipo Toll 4 en modelos animales de osteonecrosis, con activación de los osteoclastos[121,122].

En un reciente trabajo se observó aumento de la expresión de la IL-9 en pacientes con osteonecrosis, y se observó que la IL-9 se asocia a la degradación del cartílago mediante la modulación de la transducción de señales de Jak-Stat[123]. También se ha observado sobreexpresión de linfocitos Th17 y de IL-17 en pacientes con osteonecrosis, y se han correlacionado con la intensidad del dolor[124]. En la osteonecrosis no traumática también se han observado menores concentraciones de esclerostina[125]. Recientemente se ha propuesto la intervención de la IL-33 en la osteonecrosis, de acuerdo con estudios que mostraron concentraciones plasmáticas elevadas de IL-33 en 125 pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral, lo que sugiere la posible utilidad de la IL-33 como biomarcador[126]. Se ha demostrado que la IL-6 estimula la revascularización y la formación de nuevo hueso después de la osteonecrosis en ratones, lo que sugiere una posible diana para el tratamiento[127].

Equilibrio osteoblasto/osteoclasto

Cualquier alteración de la homeostasis entre la formación y la resorción ósea puede causar una osteopatía. Además, una formación o una resorción ósea defectuosa en la que se forma hueso nuevo anómalo pueden causar enfermedad. El alcohol puede influir en la capacidad de las células troncales mesenquimatosas para diferenciarse en linajes osteógenos. Se obtuvo médula ósea durante una artroplastia de cadera en 33 pacientes con fracturas del cuello femoral o con osteonecrosis alcohólica. Las células de los fémures de los pacientes con osteonecrosis alcohólica tenían menos capacidad para diferenciarse en osteoblastos[128]. Un estudio posterior comparó las células troncales mesenquimatosas de pacientes con artrosis de cadera, osteonecrosis idiopática y osteonecrosis no traumática asociada a corticoides o a alcoholismo. En la osteonecrosis idiopática y en la osteonecrosis alcohólica, la capacidad de las células troncales mesenquimatosas para diferenciarse en osteoblastos era más baja, pero en la osteonecrosis por corticoides era más alta, aunque sin alcanzar significación estadística[129].

En ratas alimentadas con alcohol y glucosa se observó una densidad y un contenido mineral óseo menor que en los controles. En hámsteres, el alcohol provocó adelgazamiento de las trabéculas en la región femoral distal, los efectos citológicos fueron tumefacción mitocondrial en los osteoblastos y en los osteocitos. Se observó una osteonecrosis parcial de la cabeza femoral en ovejas merinas inyectadas con etanol. En el ser humano, el alcohol aumenta la concentración plasmática de calcio, disminuye la concentración circulante de osteocalcina y de hormona paratiroidea, baja el calcitriol sérico, disminuye el volumen óseo y aumenta el número de osteoclastos.

Las alteraciones en la función osteoblástica pueden contribuir también a la patogenia de la osteonecrosis. En un estudio, se obtuvieron osteoblastos de biopsias óseas de la región intertrocantérea femoral y de la cresta iliaca de 13 pacientes con osteonecrosis y de 8 con artrosis. Se midió la multiplicación celular basándose en la tasa de proliferación en un cultivo secundario. Se midió la actividad fosfatasa alcalina, la síntesis de colágeno y la sensibilidad a la 1,25-dihidroxivitamina D_3. Los resultados indicaron que, sin alteración de la diferenciación, la tasa de proliferación de las células osteoblásticas era menor en los pacientes con osteonecrosis que en las de los pacientes con artrosis[130].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 109.3 Papel y función de los factores inmunitarios en osteoinmunología

Factor inmunitario	Ligando	Origen celular	Función en la homeostasis ósea	OC	Función inmunitaria
RANK	RANKL	Osteoclastos, células dendríticas	Tras la unión a RANKL, señaliza la diferenciación en el osteoclasto	↑	La unión RANKL-RANK activa la célula dendrítica
RANKL	RANK	Osteoblastos, linfocitos T cooperadores	Activación de osteoclastos; la sobreproducción puede causar AR o APs	↑	Maduración de la célula dendrítica
OPG	RANKL		Receptor señuelo para RANKL	↓	
M-CSF	Receptor CSF-1	Osteoblastos, macrófagos, fibroblastos óseos, células estromales	Estimula la osteoclastogénesis	↑	Influye en las células troncales hematopoyéticas para diferenciarse en macrófagos
TNF	Receptor TNF	Macrófagos, linfocitos, mastocitos y muchas otras	Estimula la osteoclastogénesis	↑	Influye en varias vías de señalización, como NF-κB, señalización de muerte y vía MAPK
TGF-β	Receptor TGF-β	Múltiples líneas celulares	Inducción de apoptosis	↑	Papel regulador, bloquea la activación de fagocitosis derivada de linfocito y de macrófago
Blimp-1	Promotor Bcl-6	Plasmoblastos, células plasmáticas	Se une al promotor Bcl-6, inhibición de la expresión	↑	Inhibe la diferenciación de linfocito Tfh en ratones[284]
Bcl-6	¿?	Linfocitos B del centro germinal	Inhibe la osteoclastogénesis	↓	Estimula la diferenciación de linfocito Tfh en ratones
IL-1	IL-1R	Macrófagos, monocitos, fibroblastos, células dendríticas	Activa directamente la señalización RANKL para favorecer la osteoclastogénesis[285]	↑	Citocina proinflamatoria, pirógeno endógeno
IL-6	IL-6R	Osteoblastos	Activación de la osteoclastogénesis	↑	Citocina proinflamatoria
IL-10	IL-10Rα	Monocitos, linfocitos	Inhibe la resorción ósea	↓	Citocina antiinflamatoria, bloquea la actividad NF-κB, citocina reguladora
Vitamina D	VDR	Osteoblasto, monocito/macrófago	Facilita la adhesión del precursor de osteoclasto al osteoblasto[286]	↑	Proliferación y diferenciación celular
Estrógenos	Receptor estrogénico	Células del folículo ovárico	Disminuye la sensibilidad del osteoclasto a IL-1 y la supervivencia celular[287], estimula la osteoprotegerina	↓	Angiogénesis, cicatrización endotelial
IL-17	IL-17R	Linfocitos T	Muchos tienen papeles opuestos de protección y pérdida ósea[288]	↑↓	Citocina proinflamatoria
IL-18	IL-18R	Macrófagos	Inhibe la osteoclastogénesis mediada por TNF de manera independiente del linfocito T	↓	Citocina proinflamatoria, actúa en sinergia con IL-12

Ejemplos de algunos factores implicados en el metabolismo óseo. Además de estos factores, otros pueden tener un papel, bien por sí mismos o en conjunción con otros factores. Los factores enumerados pueden tener otras muchas funciones. Solo se enumeran funciones seleccionadas.

APs, artritis psoriásica; *AR*, artritis reumatoide; *Bcl-6*, proteína 6 de linfoma de linfocitos B; *Blimp-1*, proteína 1 de maduración inducida por linfocito B; *CSF-1*, factor estimulante de colonias 1; *M-CSF*, factor estimulante de colonias de macrófagos; *MAPK*, proteína activada por mitógeno cinasa; *NF-κB*, factor nuclear κB; *OC*, osteoclastogénesis; *OPG*, osteoprotegerina; *RANK*, receptor activador de NF-κB; *RANKL*, ligando del receptor activador de NF-κB; *Tfh*, linfocito T cooperador folicular; *TGF-β*, factor de crecimiento transformante β; *VDR*, receptor de vitamina D.

Apoptosis

La administración de prednisolona a ratones de 27 días aumentó la actividad apoptótica metafisaria de los osteoblastos y de los osteoclastos[131]. El resultado fue un descenso del recambio, la densidad y la formación ósea, un aumento de la formación de hueso esponjoso y un descenso de la anchura trabecular. El descenso del recambio óseo puede explicarse por la disminución de la supervivencia de los osteoclastos, y la disminución de la anchura trabecular por el descenso de los osteoblastos. Se halló una acumulación de elementos apoptóticos en la región de la «fractura en cuarto creciente» en los fémures de los pacientes tratados con glucocorticoides. Por el contrario, los glucocorticoides pueden prolongar también la supervivencia de los osteoclastos, con aumento de la pérdida ósea. Sin duda, el efecto de la supervivencia de los osteoclastos en la osteopatía es complicado, e implica la interacción del osteoclasto con el osteoblasto. Debido a que los osteoblastos son responsables también de la diferenciación de los osteoclastos en las circunstancias adecuadas, existe un sistema de retrorregulación relevante que mantiene la homeostasis ósea.

La muerte del osteocito es otra característica de la osteonecrosis. En un modelo de rata, la isquemia aumentó la expresión de proteínas de estrés, de proteína regulada por oxígeno (ORP150) y de hemooxigenasa 1 (HO1). La inducción de isquemia en estas ratas causó fragmentación del ADN y presencia de cuerpos apoptóticos en los condrocitos, células de la médula ósea y osteocitos[132]. Tanto el alcohol como los corticoides pueden provocar apoptosis del osteocito, posiblemente mediante alteraciones del metabolismo lipídico.

Intervención de los lípidos

Los conejos alimentados con alcohol tenían infiltración grasa del hígado y adipogénesis en la médula ósea. Se observó aumento de la hipertrofia y de la proliferación de células grasas, así como disminución de la hematopoyesis en la cabeza subcondral. Los osteocitos contenían depósitos de triglicéridos, y se observó un aumento de las lagunas en los osteocitos. El alcohol activó también principalmente la diferenciación de las células estromales de la médula ósea en adipocitos de manera dependiente de la dosis. Los depósitos de lípidos intracelulares causaron la muerte de los osteocitos.

En la osteonecrosis por corticoides, la alteración del metabolismo lipídico es parecida a la observada en la osteonecrosis alcohólica, lo que lleva a infiltración grasa de los osteocitos[133-135]. La e-tabla 109.2 contiene una lista de los efectos que alteran los lípidos causados por los corticoides y por el alcohol. Además, la congestión venosa intraósea altera la microcirculación interósea, y esto puede producir cambios hemodinámicos y estructurales en la cabeza femoral. La disminución consiguiente del flujo sanguíneo conduce a osteonecrosis. En pollos tratados con corticoides, se produjo infiltración grasa del hígado e hipertrofia y proliferación de las células grasas en la cabeza femoral simultáneamente 1 semana después del inicio de los corticoides. Igual que en la osteonecrosis alcohólica, los adipocitos contenían vesículas de triglicéridos. En conejos tratados con corticoides, la presión intraósea era más alta y el tamaño de las células grasas de la médula ósea era mayor que en los conejos control[136]. Un estudio histológico del hueso acetabular y femoral proximal en la osteonecrosis de la cabeza femoral reveló que la osteonecrosis es más extensa en la osteonecrosis por corticoides que en la osteonecrosis alcohólica o en la osteonecrosis idiopática[137].

En la ONM, los bisfosfonatos inhiben la prenilación de proteínas mediante inhibición de la enzima farnesilo difosfato sintasa. El metabolismo lipídico normal de las vías que regulan la integridad del citoesqueleto y la osteoclastogénesis, como Rho, Rac y Ras, está alterado, y es uno de los mecanismos por los que los bisfosfonatos ejercen su acción prevista, pero su capacidad para alterar la regulación normal del metabolismo óseo puede conducir a osteonecrosis.

Intervención de la coagulopatía en la osteonecrosis

La hiperlipidemia, el aumento de los ácidos grasos libres séricos y el incremento de las prostaglandinas pueden activar la inflamación vascular y la coagulación en la osteonecrosis alcohólica. Otros activadores de la coagulación intravascular son la aterosclerosis y la degeneración fibrinoide arteriolar. Jones[138] propuso que la progresión de la osteonecrosis de estadio 1A a 1B está relacionada con la incapacidad para eliminar procoagulantes de la sangre o de los tejidos y que la disminución de la eliminación de procoagulantes conduce a concentraciones persistentes de tromboplastina tisular y, por tanto, a trombosis arteriolar, congestión vascular, daño endotelial por ácidos grasos libres e hipercoagulabilidad. Varios estudios han mostrado que los pacientes con osteonecrosis tenían una frecuencia mucho más alta de alteración de la concentración de uno o dos coagulantes como mínimo que los controles. El 82% de los pacientes con osteonecrosis tenían al menos uno, y el 47% al menos dos concentraciones anómalas de procoagulantes. En los controles, solo el 30% tenían alterada la concentración de un procoagulante, y solo el 2,5% tenían alteradas dos o más concentraciones. Los procoagulantes medidos fueron proteína S libre, proteína C, lipoproteína A, homocisteína, inhibidor del activador del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno estimulado, anticuerpos anticardiolipina (IgM e IgG) y resistencia a la proteína C activada[139].

Además, se ha asociado la osteonecrosis con trombofilia e hipofibrinolisis. La hipofibrinolisis aumenta la probabilidad de formación de un coágulo, y la trombofilia disminuye la capacidad para disolver los coágulos. La hipofibrinolisis es otro mecanismo por el que los corticoides conducen a osteonecrosis: una dosis alta de corticoides aumenta el inhibidor del activador del plasminógeno plasmático, disminuye la actividad del activador tisular del plasminógeno e inhibe la vía fibrinolítica, aumentando así el riesgo de formación de coágulos. Hay indicios de que las anomalías de la coagulación pueden tener un papel relevante en la osteonecrosis por corticoides en pacientes con SARS[140,141].

Estrés oxidativo

El consumo de alcohol se asocia a disminución de la actividad superóxido dismutasa. El alcohol tiene efectos perjudiciales en el músculo, como aumento del daño relacionado con radicales libres del oxígeno, disminución de la contractilidad miocárdica, alteración de la función mitocondrial y aumento de las enzimas tisulares[142]. Al inyectar metilprednisolona en conejos se observó un aumento de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, un marcador de daño oxidativo del ADN[143-146], coincidiendo con la aparición de osteonecrosis. Un polimorfismo en la óxido nítrico sintasa (NOS) estaba asociado también a la aparición de osteonecrosis. La relación entre osteonecrosis y lesión oxidativa lleva a plantearse si la osteonecrosis por corticoides puede prevenirse o atenuarse mediante administración simultánea o profiláctica de antioxidantes. Esto se estudió en un modelo de conejo en el que la vitamina E intravenosa redujo la aparición de osteonecrosis inducida por metilprednisolona del 93 al 0%; esta reducción se acompañó por el mantenimiento de la concentración sanguínea reducida de glutatión[147]. En un estudio en el que se utilizaron nanocompuestos porosos de Se@SiO2 para inhibir las especies reactivas de oxígeno también se vio que eran útiles para el tratamiento de la osteonecrosis inducida por corticoides en ratas, tal como se observó en estudios de micro-TC[148].

Óxido nítrico sintasa

Los glucocorticoides pueden alterar la sensibilidad vascular a sustancias vasoactivas como el óxido nítrico. La NOS endotelial (eNOS) estimula la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico regula la «tensión» vascular actuando como vasodilatador, inhibiendo la adhesión mononuclear a las células endoteliales y evitando la agregación plaquetaria. Un defecto en esta actividad puede aumentar la resistencia vascular y alterar el flujo sanguíneo anterógrado, causando osteonecrosis[149,150].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

e-TABLA 109.2 Efectos modificadores de los lípidos de los corticoides y del alcohol

Hígado graso
Tumefacción y necrosis de células grasas
Osteocitos llenos de lípidos
Hiperlipidemia
Adipogénesis de las células estromales medulares
Infiltración grasa de la médula ósea
Embolia grasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hipótesis de estrés celular acumulado de la osteonecrosis

Otros mecanismos propuestos para la osteonecrosis son lesión de la célula endotelial[149], alteración de la angiogénesis y de los mecanismos de reparación[151], efectos de sustancias vasoactivas[152], actividad del citocromo P450 3A4 hepático[153] y hemorragia intramedular[154]. Kenzora y Glimcher[155] fueron los primeros en utilizar el concepto de estrés acumulativo. La osteonecrosis por corticoides puede ser más frecuente en los pacientes con enfermedades subyacentes importantes, como el lupus eritematoso sistémico[156] o un trasplante, y menos frecuente o ausente en pacientes sin enfermedad crónica, pero que toman corticoides por un episodio agudo, como un traumatismo craneal. Observaciones recientes de osteonecrosis por corticoides en pacientes con SARS refuerzan el concepto de que para precipitar la osteonecrosis puede ser necesaria más de una agresión al hueso o al tejido circundante. En cada una de las asociaciones conocidas a osteonecrosis pueden predominar mecanismos diferentes, como anomalías lipídicas y apoptosis de los osteoblastos en la osteonecrosis por corticoides, o aumento de las presiones intraóseas y anomalías de la coagulación en la osteonecrosis disbárica, pero pueden ser necesarios factores adicionales para precipitar la osteonecrosis. La teoría del estrés celular acumulado sugiere que, al sumarse los efectos lesivos de episodios múltiples, de manera parecida al modelo de queso suizo de valoración del riesgo[157,158], el hueso implicado es incapaz de recuperarse del estrés crónico y presenta osteonecrosis.

El microbioma en la osteonecrosis

Se ha propuesto que la infección es uno de los principales factores de riesgo de aparición de ONM. Varios estudios han intentado definir el papel de los microorganismos y de la respuesta del huésped a la infección como posibles mecanismos de aparición y progresión de la enfermedad. Algunos investigadores[159] compararon la diversidad microbiana en un pequeño grupo de pacientes que tomaban bisfosfonatos con o sin osteonecrosis, así como en controles sanos. Estos investigadores hallaron menos diversidad bacteriana en el grupo de ONM relacionada con bisfosfonatos (ONMRB) que en el otro grupo, pero con una presencia predominante de *Firmicutes.* También hallaron una concentración más baja de mieloperoxidasa y una concentración más alta de citocinas como IL-6 y TNF en la cohorte ONMRB que en los controles. Además, la reacción en cadena de la polimerasa reveló un descenso de proteína con dominio de oligomerización de unión a nucleótido 2 (NOD-2) y de catepsina G, y un aumento del inhibidor de proteasa de leucocito secretor, proteinasa 3 y de cinasa ubicua hélice-bucle-hélice conservada. Todavía no se han esclarecido los papeles respectivos del propio ambiente de los microorganismos frente a la respuesta inmunitaria innata a dicho ambiente[159].

En otro estudio sobre el microambiente bacteriano en pacientes con ONMRB, los investigadores[160] encontraron que los géneros predominantes en las lesiones osteonecróticas en pacientes con ONMRB fueron *Streptococcus* (29%), *Eubacterium* (9%) y *Pseudoramibacter* (8%) en comparación con el grupo de controles, en los que los géneros más frecuentes fueron *Parvamonas* (17%), *Streptococcus* (15%) y *Fusobacterium* (15%). En un estudio[160] se observó también que, en pacientes con ONMRB, la tinción con hematoxilina y eosina reveló que las bacterias estaban en capas y comprimidas en los bordes festoneados del hueso ONMRB, lo que sugiere el papel de las biopelículas como posible factor de riesgo de aparición de ONMRB. También se identificó sobrecrecimiento de especies acidófilas, como *Streptococcus mutans,* en el microbioma oral de pacientes con ONM[160].

Las imágenes de microscopia electrónica de barrido han mostrado la presencia de biopelículas en lesiones de ONMRB[161]. También hay que recordar que las bacterias no son los únicos patógenos encontrados en las lesiones de ONMRB. También se han encontrado hongos, sobre todo *Candida* y *Actinomyces*[162].

Genética, epigenética y osteonecrosis

El grado de implicación de la genética y del ambiente en la patogenia de la osteonecrosis es el objetivo de un estudio en marcha. Por supuesto, se han identificado SNP en varios genes que pueden estar asociados a osteonecrosis. Se ha planteado que eNOS es un protagonista importante en la aparición de osteonecrosis. El óxido nítrico puede tener efectos favorables en los tres sistemas implicados en la osteonecrosis: óseo, vascular y trombótico. Cada uno de estos tres sistemas puede ser un objetivo para la patogenia propuesta de la osteonecrosis. Se ha llevado a cabo un análisis comparativo del polimorfismo con repetición de 26 pares de bases en el intrón 4 y el polimorfismo Glu298Asp en el exón 7 del gen *eNOS* en pacientes con osteonecrosis idiopática, osteonecrosis por corticoides y osteonecrosis alcohólica, y en controles sanos[163]. Se observó que la frecuencia del alelo 4a homocigótico era mayor en los pacientes con osteonecrosis idiopática que en los controles sanos. La frecuencia del alelo 4a/b fue mayor en todos los tipos de osteonecrosis que en los controles sanos. Se sabe que el alelo 4a se asocia a disminución de la síntesis de eNOS, lo que sugiere que el óxido nítrico puede tener un papel protector frente a la aparición de osteonecrosis.

El 41% de los pacientes con osteonecrosis y solo el 20% de los controles sanos eran homocigóticos para la mutación 4G/4G en el gen del inhibidor 1 del activador del plasminógeno *(PAI-1)*[164]. Esta mutación aumentó la actividad hipofibrinolítica del inhibidor del activador del plasminógeno, ocasionando un descenso de la actividad del activador del plasminógeno estimulado. Esta observación apoya la teoría de que los procoagulantes pueden tener un papel importante en la patogenia de la osteonecrosis. Un polimorfismo en el gen *PAI-1* puede ser un factor predictivo de osteonecrosis en niños con leucemia linfoblástica aguda[165].

Se han vinculado a osteonecrosis las variaciones genéticas en el tipo y en la concentración de lipoproteína (A). La apolipoproteína (A) (Apo[A]) está implicada en el metabolismo lipídico y en el sistema de la coagulación, y el fenotipo de bajo peso molecular Apo(A) se asocia a aumento del riesgo de osteonecrosis[166-168]. Los polimorfismos en el promotor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y en el receptor de IL-23 estaban asociados a osteonecrosis en la población coreana[169,170], lo que refleja la importancia de la asociación de la osteonecrosis a trastornos vasculares y enfermedades autoinmunitarias, respectivamente. En un estudio de 1.762 participantes chinos, que incluyeron 1.273 controles y 489 casos, se vio que un SNP en VEGFA, rs2010963, se correlaciona positivamente con la osteonecrosis de la cabeza femoral[171].

Recientemente se ha descubierto que la modulación epigenética de la expresión génica influye en más de la mitad de todos los genes humanos. Existen varias vías de transformación epigenética, como metilación y desmetilación del ADN, modificaciones de histona, como acetilación y desacetilación, y micro-ARN. Los micro-ARN son moléculas ARN cortas de 21 a 23 nucleótidos que se unen al ARN mensajero de la región promotora de los genes y tienen una función reguladora. La sobreexpresión de ciertos micro-ARN puede afectar, por tanto, a la expresión de genes que codifican distintos mediadores de enfermedad, como citocinas o factores de crecimiento[172]. Unos investigadores[173] demostraron que el micro-ARN-210 está aumentado en las células que rodean el hueso osteonecrótico y se sabe que interviene en la angiogénesis. Al aumento de micro-ARN-210 en los pacientes con osteonecrosis se añade un incremento de la expresión de VEGF y de metaloproteinasa de la matriz (MMP) 2 y 7 en comparación con los pacientes con artrosis[173].

Otros micro-ARN, como el micro-ARN-29a y el micro-ARN-584d-5p, intervienen en la regulación de la resorción ósea y de la osteogénesis[174,175]. Se evaluó el micro-ARN-17-5p, que se sabe que tiene un papel en la proliferación y en la invasión del cáncer, para

comprobar si tiene un papel en la diferenciación del osteoblasto. Los investigadores hallaron que la expresión de este micro-ARN era escasa en los pacientes con osteonecrosis comparados con los pacientes con artrosis. Este hallazgo estaba acompañado de una facilitación en la diferenciación de células HMSC-bm, que se cree que está mediado por la acción del micro-ARN-17-5p en la expresión de catenina β y un aumento subsiguiente de COL1A1[176]. Los perfiles de micro-ARN identificaron 27 micro-ARN expresados diferencialmente en pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral. Quince estaban sobreexpresados y 12 infraexpresados en pacientes con osteonecrosis comparados con pacientes con lupus eritematoso sistémico o con controles sanos[177].

La naturaleza diferenciadora de los perfiles de micro-ARN puede tener un papel futuro como biomarcador de la enfermedad. En otro modelo murino diferente, el inhibidor del miARN-23a-3p redujo la incidencia de osteonecrosis, evaluada mediante micro-TC y anatomía patológica[178]. Además, el silenciado del miARN-145 parece facilitar la reparación en la osteonecrosis de la cabeza femoral inducida por esteroides en conejos, mediante la regulación al alza del VEGF[179].

Los ARN de interferencia pequeños (ARNip) tienen un posible papel en el tratamiento de la enfermedad. Se sabe que los glucocorticoides pueden actuar en la osteonecrosis mediante su capacidad para provocar sobreexpresión del gen del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPARγ), que conduce a adipogénesis. En un modelo de conejo con osteonecrosis por corticoides, los ARNip direccionados a PPARγ lograron bajar el grado de expresión PPARγ y aumentar la concentración de Runx2 y osteocalcina en conejos tratados con dexametasona más un vector lanzadera de adenovirus recombinante portador de un ARNip direccionado a PPARγ, comparados con conejos tratados solo con dexametasona. El tratamiento con dexametasona más vector lanzadera con adenovirus recombinante mejoró la necrosis de la médula ósea, la hipertrofia y la proliferación de los adipocitos, disminuyó la hematopoyesis, con trabéculas más delgadas y dispersas, e incrementó el número de lagunas de osteocitos vacías en la cabeza femoral en comparación con los conejos que recibieron dexametasona sola o combinada con un vector lanzadera irrelevante[180]. Estos estudios ofrecen esperanza sobre tratamientos novedosos basados en la patogenia y en las alteraciones fisiológicas y celulares que son factores de riesgo de presentar osteonecrosis.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

El diagnóstico de la osteonecrosis se hace por lo general mediante anamnesis, porque muchos pacientes no consultan hasta que tienen dolor en la cadera. Cuando el paciente presenta síntomas, la enfermedad puede estar bastante avanzada. Por este motivo es necesario un grado alto de sospecha en todos los pacientes tratados con corticoides orales o parenterales. Hay que recopilar la siguiente información: cualquier antecedente traumático, enfermedad subyacente, consumo de alcohol, tabaquismo, medicación actual, medicación previa, antecedente de anomalías articulares, presencia de dolor o disminución de la movilidad, participación deportiva, sobre todo en deportes de alto impacto, antecedentes laborales, antecedentes gestacionales y presencia de hepatopatía o de anomalías lipídicas.

En la osteonecrosis de la cadera, la exploración física consiste en palpar la cara lateral de la cadera para detectar dolor a la palpación, dismetría de las extremidades inferiores, presencia de masa, marcha anómala, fuerza muscular y movilidad. La puntuación de la cadera de Harris, una valoración observacional multidimensional basada en ocho apartados que evalúan el dolor, la función al andar, la actividad cotidiana y la movilidad, se utiliza a menudo para evaluar la función de la cadera, y también es útil para el seguimiento de la efectividad del tratamiento (fig. 109.2)[181-183]. Las puntuaciones van de 0 (incapacidad máxima) a 100 (sin incapacidad). Se debe realizar una exploración con una meticulosidad similar cuando se diagnostica la osteonecrosis de otras localizaciones.

Pruebas de imagen

En las fases iniciales de la osteonecrosis, las radiografías simples pueden ser completamente normales. El primer signo radiográfico de osteonecrosis es la presencia de un borde en forma de cuarto creciente radiotransparente a lo largo del contorno de la cabeza femoral (el signo del cuarto creciente) (fig. 109.3). Esta imagen radiográfica está provocada por el colapso estructural de un segmento necrótico del hueso esponjoso subcondral. En esta fase, la enfermedad ya es irreversible. Más adelante, las radiografías empiezan a mostrar cambios escleróticos (v. e-fig. 109.1). La aparición de «densidad» radiográfica es secundaria a compresión de las trabéculas óseas después de la microfractura del hueso inviable, calcificación de los restos de médula ósea y reparación de la zona necrótica mediante depósito de hueso nuevo, la denominada *sustitución por arrastre.* El aplanamiento de la superficie ósea es un signo de colapso óseo adicional (fig. 109.4). Para mostrar mejor la extensión de la lesión necrótica deben realizarse radiografías de la cadera en proyección anteroposterior y lateral de rana.

Para diagnosticar la osteonecrosis se ha utilizado también la gammagrafía ósea con bisfosfonatos marcados con tecnecio. El uso de esta prueba de imagen para el diagnóstico precoz depende del aumento de la actividad osteoblástica y del flujo sanguíneo en las fases iniciales de la osteonecrosis. En una fase avanzada de la enfermedad puede verse aumento de actividad con distribución subcondral como consecuencia de la actividad osteoblástica y de la interfase reactiva alrededor del segmento necrótico; sin embargo, el centro de la lesión osteonecrótica puede captar mucho menos radionúclido (fig. 109.5) o nada en absoluto, lo que refleja una disminución del metabolismo en el foco necrótico como consecuencia de la interrupción del flujo sanguíneo[6].

Además de la gammagrafía ósea, la TC por emisión monofotónica aumenta la sensibilidad. Un estudio para comparar la radiografía simple, la RM, la TC y la gammagrafía ósea trifásica Tc 99m-MDP en el diagnóstico de la ONM asociada a bisfosfonato mostró que la TC y la RM definían mejor la extensión de la enfermedad, pero que la gammagrafía ósea identificaba mejor la enfermedad en una fase incipiente. La gammagrafía puede ser una prueba de cribado excelente para diagnosticar la osteonecrosis antes de la descripción adicional de las lesiones con TC o RM[184].

La TC ofrece más detalle de la cabeza femoral. Una estructura en forma de estrella, formada por las trabéculas óseas de carga, produce una imagen de asterisco en la TC (signo del asterisco)[185-187]. Este asterisco refleja un cambio característico en la necrosis ósea isquémica de la cabeza femoral, y este cambio se considera importante para la detección precoz de la osteonecrosis. En una fase ulterior, se ve bien el colapso del hueso necrótico (fig. 109.6).

En la actualidad, la RM es el patrón de referencia para del diagnóstico por imagen de la osteonecrosis. La mayoría de los sistemas de estadificación de la osteonecrosis actuales están basados en las imágenes de RM (tabla 109.4). En la osteonecrosis, la RM puede mostrar cambios antes que la radiografía simple o la TC. También puede detectar edema de médula ósea, un signo que se ve en ocasiones en las fases iniciales de la osteonecrosis que no es visible en la radiografía simple ni en la TC.

Los hallazgos de la RM característicos son isointensidad o hipointensidad en T1, e hiperintensidad en T2 y en otras secuencias sensibles al agua (fig. 109.7). Al avanzar la enfermedad, la lesión necrótica subcondral está rodeada de una línea hipointensa en T1, y en T2 se observa una línea hiperintensa, central a la línea hipointensa, que produce el signo de la «línea doble» (fig. 109.8). En la osteonecrosis avanzada, el segmento necrótico es hipointenso en T1 y en T2 (v. e-fig. 109.2). La RM se realiza en los planos sagital, frontal y axial, y en las secuencias en T1 y en T2. Aunque existe una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

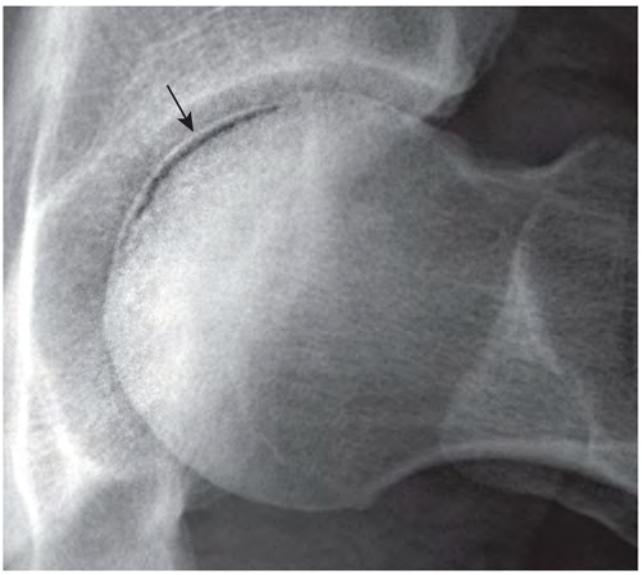
Sistema de evaluación de la articulación de la cadera

Fecha de evaluación:	**Nombre:**		**Número de historia:**	**Fecha de nacimiento:**
Dolor	**Distancia recorrida**	**Actividades: calzado, calcetines**	**Transporte público**	**Cojera**
o Totalmente incapacitado, inválido, dolor en reposo, confinado en la cama o Dolor intenso, limitación considerable de las actividades o Dolor moderado, tolerable, pero obliga a hacer concesiones. Cierto grado de limitación de actividad o trabajo cotidiano. Puede precisar analgésicos más potentes que el ácido acetilsalicílico ocasionalmente o Dolor leve, sin influencia en actividades ordinarias, dolor moderado infrecuente con actividad inusual, puede tomar ácido acetilsalicílico o Dolor escaso, ocasional, sin alteración de la actividad o Ninguno o lo ignora	o Cama y silla solo o Dos o tres manzanas o Seis manzanas o Ilimitada	o Incapaz de ponerlos o atarlos o Con dificultad o Con facilidad	o Incapaz de usar o Capaz de usar	o Intenso o incapacidad para andar o Moderado o Ligero o Ausente
Ambulación	**Escaleras**	**Sentado**	**Dismetría de las extremidades inferiores**	
o Dos muletas o incapaz de andar o Dos bastones o Una muleta o Bastón la mayor parte del tiempo o Bastón para distancias largas o Nada	o Incapaz de utilizar las escaleras de manera alguna o Normalmente utilizando una barandilla o Normalmente sin usar una barandilla	o Incapaz de estar sentado cómodamente en una silla o En una silla alta durante 30 min o Cómodamente, silla normal durante 1 h	_____cm	**Comentarios:**
Nombre del médico: _____ Nombre del explorador: _____	**Movilidad**			
	Flexión de la cadera: _____ Extensión de la cadera: _____	Abducción: _____ Aducción: _____	Rotación interna: _____ Rotación externa: _____	

● **Fig. 109.2** Formulario de la puntuación de la cadera de Harris.

correlación excelente entre hallazgos histológicos y cambios en la RM (v. tabla 109.4), en la mayoría de los casos la zona necrótica está formada por varios tejidos, con zonas de fibrosis y necrosis mezcladas con zonas de sangre y edema, dependiendo del tiempo de evolución. Por este motivo, la señal de la RM de la zona necrótica suele ser muy heterogénea (v. fig. 109.7), y, como consecuencia, esta clasificación tiene poca utilidad clínica. La banda hipointensa en la periferia de la zona necrótica corresponde a la banda esclerótica observada en las radiografías simples y en la TC, y con frecuencia es ondulada. Si la osteonecrosis afecta a un hueso largo, esta banda o línea ondulada se denomina *humo en la chimenea.*

La RM emplea tres técnicas para determinar la extensión de la afectación de la cabeza femoral. La primera es calcular la afectación de la cabeza femoral, que se define por la aparición de señales normales[188] y por la presencia de señales anómalas en las imágenes en T1. Hay tres grados de afectación de la cabeza femoral: menos



● **Fig. 109.3** La imagen en cuarto creciente radiotransparente en la región subcondral de la cabeza femoral izquierda *(flecha)* es un signo radiográfico temprano de osteonecrosis.

del 15%, 15-30% y más del 30%. El segundo parámetro es el índice de extensión necrótica de la afectación subcondral, que se calcula empleando el «ángulo del arco necrótico», determinado por el ángulo del arco del segmento necrótico desde el centro de la cabeza femoral. Se obtienen dos ángulos: «A», que representa el arco necrótico observado en imágenes frontales centrales, y «B», que representa el arco necrótico en imágenes sagitales centrales. El índice es una compilación de estos dos ángulos. La tercera técnica es una variante del segundo, en el que el ángulo no se mide en las imágenes frontales centrales ni sagitales centrales, sino en la imagen en la que el tamaño de la lesión es máximo en el plano sagital y en el frontal.

La tabla 109.5 muestra una comparación de distintas pruebas de imagen utilizadas en el diagnóstico y en la estadificación de la osteonecrosis. La artroscopia de cadera se emplea también para la estadificación de la osteonecrosis. En un estudio comparativo entre radiografía, RM y artroscopia, se halló una correlación moderada entre las tres pruebas diagnósticas. La artroscopia logró detectar degeneración osteocondral que no había detectado la radiografía ni la RM en el 36% de las cabezas femorales colapsadas. La figura 109.9 es un algoritmo diagnóstico de la osteonecrosis. Aunque la cabeza femoral es una de las localizaciones más frecuentes (v. e-fig. 109.2), la osteonecrosis puede afectar casi a cualquier hueso. En las figuras 109.10 y 109.11 se muestran otros ejemplos de imágenes de RM de la enfermedad de Kienböck y de la osteonecrosis de la rodilla, respectivamente. En un estudio de 22 pacientes chinos, la RM sigue siendo la técnica recomendada para evaluar, diagnosticar y estadificar la osteonecrosis de la rodilla[189].

Anatomía patológica

En las fases tempranas de la osteonecrosis de la cadera femoral, las muestras macroscópicas pueden mostrar una zona necrótica subarticular cuneiforme en la que la médula ósea tiene un color amarillo y es calcárea y opaca. Esta región está bien delimitada y está separada del hueso no afectado circundante por un borde hiperémico rojo delgado (fig. 109.12A). En el estudio microscópico, el hueso subcondral es necrótico. Los elementos medulares han sido sustituidos por un material eosinófilo granular sin características celulares. A veces también puede haber cristales de material lipídico (fig. 109.12B), junto con calcificaciones extensas (fig. 109.12C). En la fase más avanzada, la muestra macroscópica permite ver fractura y aplastamiento del hueso subcondral (fig. 109.13A). La fractura lineal del hueso subcondral se corresponde a la zona radiotransparente, denominada *signo de la semiluna* en las radiografías. El infarto subcondral está separado del hueso viable por una zona de hiperemia. La semiluna representa un espacio entre el cartílago articular y el hueso subcondral infartados subyacente (fig. 109.13B). En el estudio microscópico, en el borde del infarto hay mayor actividad osteoclástica. La necrosis focal de la grasa y la proliferación fibroblástica y vascular hacia los espacios medulares son hallazgos frecuentes (fig. 109.13C).

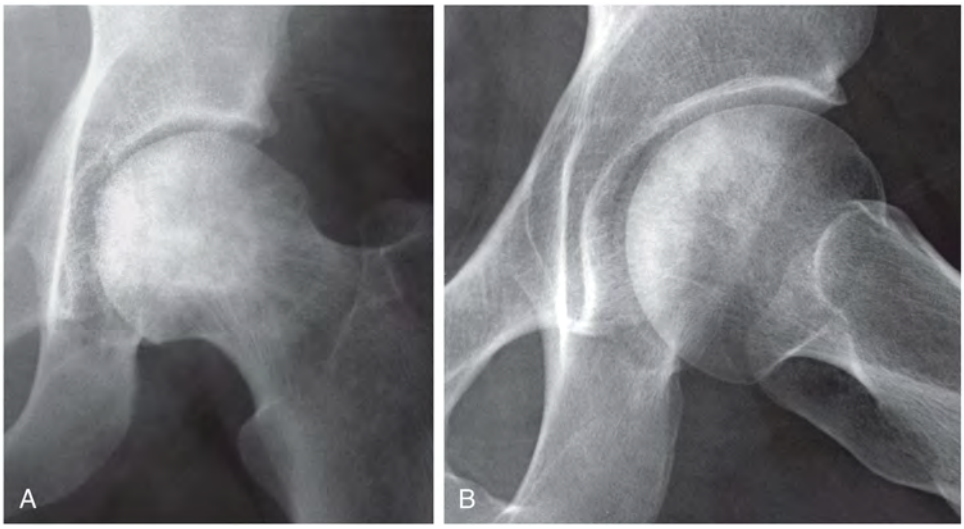
Biomarcadores de enfermedad

La capacidad para identificar marcadores sistemáticos y fiables de enfermedad es siempre una cualidad favorable para diagnosticar, determinar la extensión de la enfermedad o determinar el riesgo de presentar la enfermedad. La determinación en el suero y en la orina del telopéptido del enlace transversal carboxiterminal del colágeno de tipo I (CTX-1), un marcador de resorción ósea, se ha propuesto como método para evaluar el riesgo de ONM como consecuencia del uso de un bisfosfonato, aunque no es específico de la osteonecrosis y se debe utilizar exclusivamente para determinar el tratamiento. La concentración sérica de osteocalcina, más fácil de medir, es otro marcador de ONM relacionada con bisfosfonatos propuesto como factor pronóstico del riesgo, porque su concentración era significativamente menor en el grupo con osteonecrosis que en el grupo de controles[190].

Evolución natural de la osteonecrosis

La evolución natural de la osteonecrosis depende del tamaño del segmento infartado, la localización, y la estadificación clínica y radiológica de la enfermedad. En el inicio de la enfermedad, la movilidad puede ser normal, pero empeora gradualmente con el paso del tiempo. En las fases iniciales de la enfermedad, cuando todavía es reversible, los pacientes pueden estar asintomáticos. Por esta razón, muchos pacientes acuden al médico cuando la enfermedad está avanzada. Aunque es posible una resolución espontánea de la osteonecrosis de la cabeza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **e-Fig. 109.1** Las radiografías anteroposterior (A) y lateral en posición de rana (B) de la cadera izquierda muestran cambios escleróticos en la cabeza femoral característicos de osteonecrosis avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 109.4** El aumento de densidad de la cabeza femoral, la pérdida de la forma esférica normal y el aplanamiento de la zona superior son cambios radiográficos característicos de osteonecrosis.

● **Fig. 109.5** La gammagrafía ósea de la osteonecrosis de ambas cabezas femorales con bisfosfonato de metileno marcado con tecnecio 99m muestra captación moderada del radiofármaco en el segmento osteonecrótico en la cabeza femoral derecha y aumento pronunciado de la captación en la zona de reparación ósea *(flecha recta).* La cabeza femoral izquierda *(flecha curva)* tiene una osteonecrosis en estadio inicial.

femoral, es poco frecuente, y solo cuando la lesión es de pequeño tamaño. Un estudio del pronóstico de la osteonecrosis de la cabeza femoral en función de los síntomas (dolor) y de los hallazgos radiográficos mostró que, en pacientes asintomáticos con radiografías normales, la progresión de la enfermedad fue lenta, con solo 1 de 23 caderas que progresó a dolor y cambios radiográficos después de 5 años. Si ya hay cambios radiográficos, la enfermedad progresa a dolor en 14 de 19 pacientes después de 5 años. En un estudio de lesiones en estadio 1 de osteonecrosis en la cadera diagnosticadas mediante RM, se hizo un seguimiento medio de 11 años a 40 pacientes. Todos tenían lesiones en estadio 1 en la cadera contraria. En conjunto, 35 de las 40 caderas en estadio 1 se hicieron sintomáticas, y 29 mostraban aplastamiento. El intervalo medio entre el diagnóstico y el aplastamiento fue de 7,6 años, mientras que el intervalo medio entre los síntomas y el diagnóstico fue algo menor de 7 años. La mayoría de las caderas en estadio 1 progresaron con el paso del tiempo a un estadio más avanzado, con necesidad de cirugía.

Tratamiento de la osteonecrosis

Cirugía

La mayoría de los pacientes con osteonecrosis acaban precisando tratamiento quirúrgico. En ocasiones, las intervenciones quirúrgicas pueden combinarse con medidas no quirúrgicas. Cuanto más avanzada está la enfermedad, más agresiva es la cirugía necesaria.

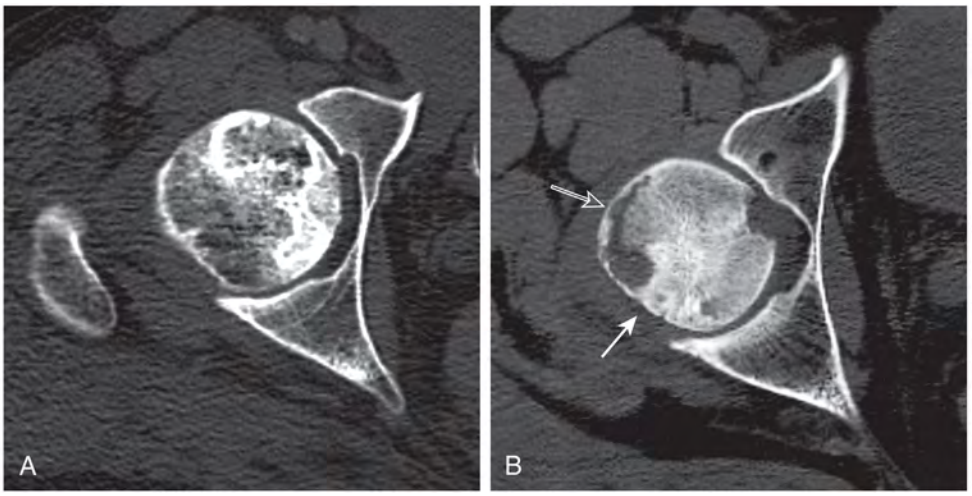
Las distintas técnicas quirúrgicas empleadas para tratar la osteonecrosis son descompresión central, injerto óseo estructural, injerto de peroné vascularizado, osteotomía, artroplastia de superficie, hemiartroplastia y artroplastia total de cadera. La tabla 109.6 muestra las tasas de éxito habituales de cada una de estas técnicas.

La artroscopia es una técnica útil para tratar la osteonecrosis. Se ha utilizado para determinar la posición del trayecto de descompresión central hacia la zona necrótica de la cabeza femoral o humeral[191], y se ha empleado el desbridamiento artroscópico para tratar la osteonecrosis del cóndilo humeral en adolescentes y en personas con enfermedad de Kienböck y osteonecrosis del escafoides.

La descompresión central, que consiste en extirpar un cilindro óseo de la cabeza y el cuello femoral, está indicada en fases poco avanzadas de osteonecrosis (fig. 109.14). El defecto creado actúa como sistema de ventilación para bajar la presión intraósea y la presión intramedular, mejorando la isquemia y los síntomas. Otro efecto beneficioso de la descompresión central es la estimulación de la angiogénesis, que mejora la vascularización durante el proceso de reparación. La efectividad de la descompresión central en el tratamiento de la osteonecrosis no traumática se comprobó en un estudio de 34 pacientes con 54 caderas afectadas. La media de edad en el momento de presentación fue de 38 años. El seguimiento posoperatorio medio fue de 10 años. El éxito se definió como ausencia de síntomas, ausencia de progresión de la enfermedad y ausencia de cirugía adicional. Se logró una mejoría clínica en 26 caderas (48%), y una mejoría radiográfica en 20 caderas (37%).

La descompresión central asistida por ordenador se ha empleado para aumentar la precisión al dirigir el trépano a la zona isquémica y para disminuir la duración de la radiación[192]. La descompresión central se realiza con frecuencia en ambas caderas simultáneamente, porque el diagnóstico precoz mejora los resultados, y la incidencia de osteonecrosis incipiente en la cadera contraria es alta. Esta medida añade poco riesgo en comparación con la descompresión central unilateral, con la ventaja de que mejora los resultados como consecuencia del tratamiento quirúrgico temprano de la cadera contraria[193].

En el injerto óseo estructural, o injerto óseo impactado, el injerto óseo se inserta en el segmento necrótico a través del trayecto central. El injerto óseo actúa como una endoprótesis, sustentando el hueso subcondral suprayacente. El objetivo es prevenir el colapso. Esta combinación de técnicas se usa con frecuencia para tratar la osteonecrosis de la cabeza femoral en estadio 1 o 2. Se usan autoinjertos y aloinjertos óseos, obtenidos principalmente de la tibia o el peroné. Cuando se empleó esta técnica en pacientes con osteonecrosis en estadio 3 o 4, el resultado fue generalmente insatisfactorio (100% de fracasos a los 2-4 años), con progresión a colapso y cirugía adicional[194]. Otro estudio investigó los resultados del refuerzo estructural con autoinjertos óseos



● **Fig. 109.6** (A) La TC muestra osteonecrosis de la cabeza femoral. Aunque hay varios focos escleróticos en el hueso esponjoso, la integridad de las estructuras óseas está conservada y la cabeza femoral tiene una forma esférica normal. (B) En un estadio más avanzado de osteonecrosis de la cabeza femoral, se observa un aumento de la esclerosis en la región posterior *(flecha solida)* y colapso subcondral del hueso necrótico en la región anterolateral *(flecha hueca)*.

TABLA 109.4 Cambios en la RM y su correlación histológica en la osteonecrosis

Tipo de imagen	Categoría de observaciones	Histología	Aspecto en la RM
A	Similar a la grasa	Desarrollo prematuro de médula ósea grasa en el cuello femoral o en la región intertrocantérea	Señal grasa normal; puede verse un borde esclerótico; lesión circunscrita
B	Similar a la sangre	Resorción ósea; sustitución por tejido de granulación vascular	Hiperintensidad del borde interno; hipointensidad del borde circundante
C	Similar al líquido	Edema de médula ósea	Hipointensidad difusa en T1; hiperintensidad en T2
D	Fibrosa	Esclerosis por refuerzo de trabéculas existentes en el borde del hueso vivo (interfase con tejido reparador)	Hipointensidad en T1 y en T2

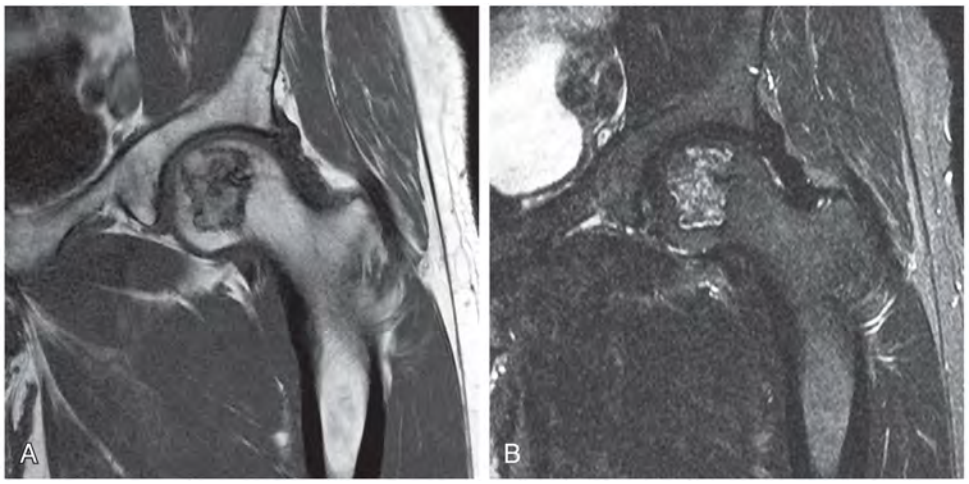
en la osteonecrosis en estadio 1 o 2 en 31 pacientes (33 caderas). Todos los pacientes mejoraron del dolor, y las puntuaciones de Harris mejoraron de 76 antes de la cirugía a 91 después de la cirugía[195].

El injerto óseo estructural vascularizado usa también el trayecto central para insertar un injerto óseo corticoesponjoso en el cuello y la cabeza femoral unido a su pedículo vascular. El pedículo vascular se anastomosa a un vaso cercano, añadiendo una fuente de vascularización al injerto. El injerto peroneo vascularizado en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral logró una supervivencia del 61% de las caderas a los 5 años de seguimiento y del 42% a una mediana de 8 años[196]. En otro estudio, 197 pacientes con 226 osteonecrosis de la cabeza femoral fueron tratados con una combinación de autoinjerto óseo esponjoso impactado y transferencia de un bloque de hueso iliaco pediculado. La anastomosis se realizó con la rama ascendente de la arteria circunfleja femoral externa. Catorce caderas precisaron una conversión en artroplastia total por colapso, dolor intenso o ambos. De las 212 caderas restantes, el 92% se consideraron un éxito clínico, y el 76%, un éxito radiográfico. La tasa de éxito bajó del estadio 2 al estadio 4 (96% en estadio 2, 90% en estadio 3 y 57% en estadio 4)[197]. El injerto peroneo vascularizado libre consigue mejores resultados que otras técnicas quirúrgicas[198].

La osteotomía femoral desplaza la posición del segmento osteonecrótico al hacer un corte en el fémur proximal de manera que el fragmento osteonecrótico rota o flexiona fuera de la zona de carga del acetábulo y después se reemplaza la región de carga con hueso viable. La curación de la región necrótica es posible, porque no soporta carga. Se han empleado varios tipos diferentes de osteotomías para tratar las caderas con osteonecrosis en estadio 2 o 3.

La artroplastia de superficie emplea una cubierta metálica o cerámica colocada sobre la cabeza femoral después del desbridamiento de la zona necrótica. Las posibles ventajas de la artroplastia de superficie son la conservación de la mecánica articular, la conservación ósea[199], una carga más fisiológica del hueso, una incidencia más baja de complicaciones perioperatorias y una conversión más fácil en artroplastia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



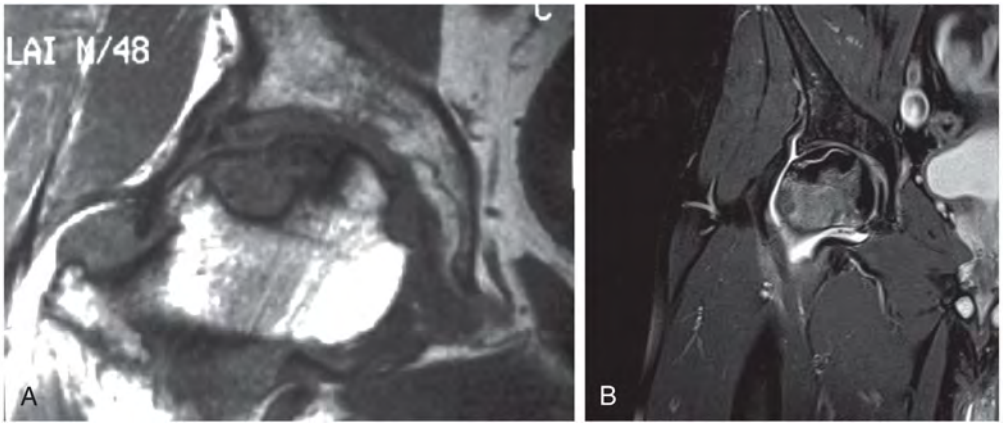
● **Fig. 109.7** (A) En la RM frontal ponderada en T1 de la cadera izquierda, el segmento osteonecrótico en la región subcondral de la cabeza femoral es hipointenso. (B) En la imagen frontal ponderada en T2, el hueso necrótico es hiperintenso, rodeado por un halo esclerótico hipointenso. El halo hipointenso rodea un halo hiperintenso, y produce el signo de la línea doble (v. también fig. 109.8). Obsérvese que la intensidad de señal de la zona necrótica es heterogénea en las imágenes T1 y en T2.

● **Fig. 109.8** La imagen frontal de RM ponderada en T2 de la cabeza femoral derecha muestra el signo de la línea doble *(flecha),* característico de osteonecrosis: hipointensidad en la periferia de la lesión y banda hiperintensa más central.

total si fracasa[200]. Las complicaciones de esta técnica son fracturas del cuello femoral, osteonecrosis secundaria cuando se realiza por otras causas[201] y aumento de la concentración de iones metálicos[202]. La artroplastia con reparación superficial se recomienda en pacientes con osteonecrosis en estadio avanzado, incluyendo los que tienen colapso de la cabeza femoral[203]. Un estudio retrospectivo comparó los resultados de la artroplastia de superficie de la cabeza femoral con los de la artroplastia total de cadera en 30 pacientes consecutivos con osteonecrosis estadio 3 o 4 de Steinberg. La tasa de supervivencia con una mediana de seguimiento de 7 años fue del 90% para la artroplastia de superficie, y la tasa de supervivencia con una mediana de seguimiento de 8 años fue del 93% para la artroplastia total de cadera[204]. Un estudio terapéutico reciente de nivel 3 mostró que la tasa de éxito de la artroplastia de superficie de la cadera a los 5 años de seguimiento era parecida a la de la artroplastia total de cadera en pacientes con osteonecrosis menores de 25 años[205].

En la hemiartroplastia solo se sustituye una parte de la articulación de la cadera. Se conserva el acetábulo original y se sustituye la cabeza femoral por una prótesis. Se usan dos tipos de prótesis: unipolar o bipolar. En la prótesis unipolar, la articulación se realiza entre la cabeza femoral artificial y el acetábulo natural. En la prótesis bipolar (la más utilizada en la actualidad), la articulación se realiza entre componentes de la propia prótesis. Las tasas de fracaso de la hemiartroplastia en personas con osteonecrosis son del 50-60% a los 3 años con prótesis unipolares y del 44% con prótesis bipolares. Otro estudio evaluó la tasa de éxito de la hemiartroplastia Charnley/Bicentric en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral estadio 3 de Ficat y Arlet. Entre los fracasos había tres caderas que precisaron revisión a artroplastia total no cementada, dos caderas con cambios radiográficos de aflojamiento y fracaso inminente, y una cadera con pinzamiento progresivo del espacio articular y cambios degenerativos secundarios. La tasa de éxito fue del 84,2% a una media de 56 meses.

La artroplastia total de cadera es la sustitución completa de la articulación de la cadera por una prótesis, tanto la cabeza femoral como el acetábulo. En un estudio de 55 artroplastias totales de cadera consecutivas sin cementar, los resultados fueron favorables en la osteonecrosis de la cabeza femoral en estadio avanzado. Aunque 10 de las 48 caderas disponibles para un seguimiento mínimo de 5 años precisaron revisión, todos los pacientes tenían una osteonecrosis estadio 3 o 4 de Ficat y Arlet. Un estudio de 53 caderas de 41 pacientes tratados con artroplastia total de cadera cementada mostró que, con un seguimiento mínimo de 10 años, el 17,4% precisaron revisión. Comparadas con las artroplastias totales de cadera cementadas por otras causas, la osteonecrosis implicaba mayor riesgo de aflojamiento de los componentes acetabular y femoral. Un análisis de supervivencia de las artroplastias totales de cadera cementadas en pacientes trasplantados renales con osteonecrosis de la cabeza femoral halló una supervivencia excelente después de 10 años (98,8%). Después de 20 años, la tasa de supervivencia bajó al 63,8%. Junto con los avances en inteligencia artificial, se están desarrollando también varios modelos diagnósticos computacionales y digitales para el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico de la osteonecrosis[206].

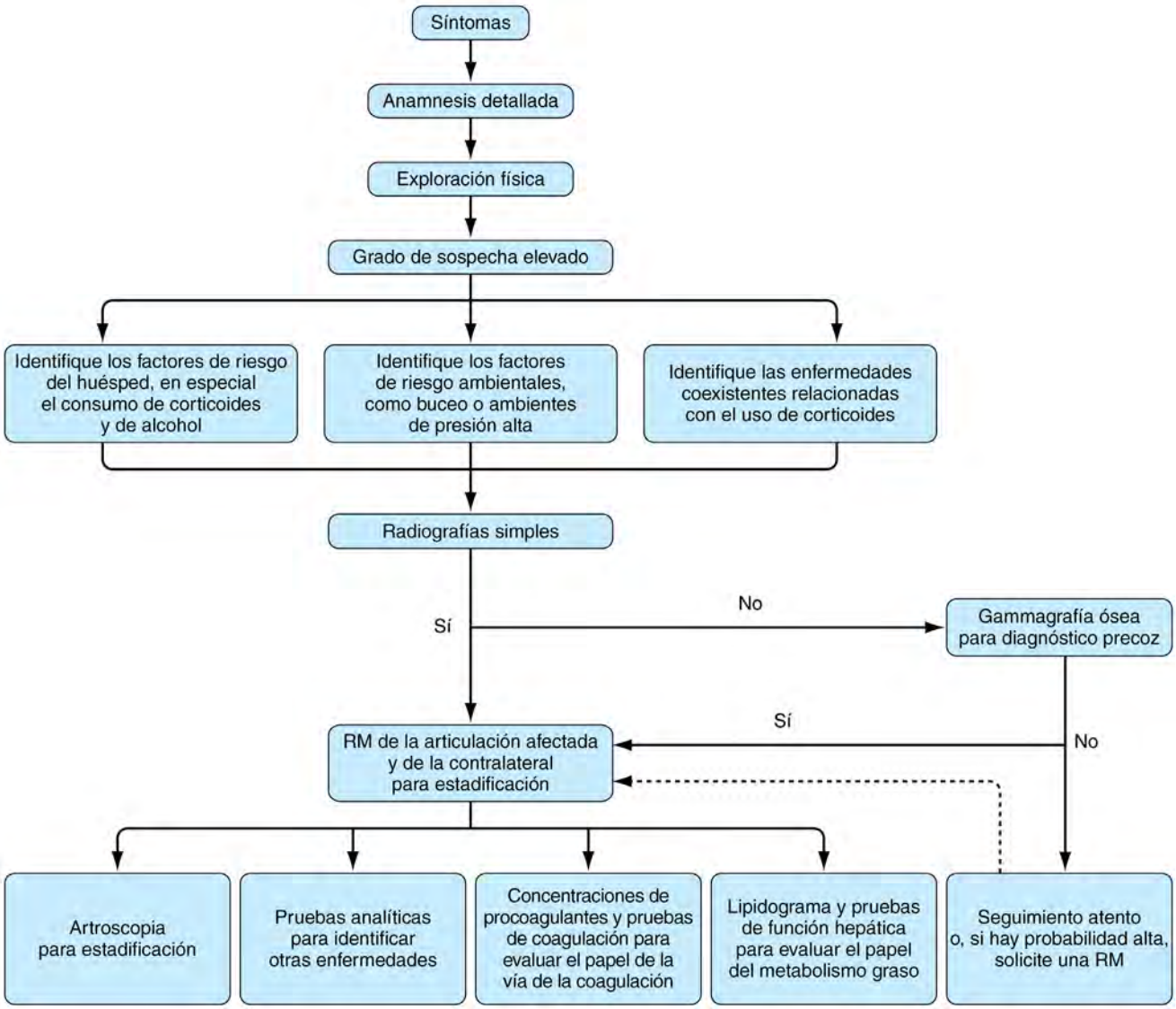


● **e-Fig. 109.2** Osteonecrosis avanzada de la cabeza femoral en dos pacientes. (A) La imagen frontal de RM ponderada en T2 muestra osteonecrosis de la cabeza femoral con una fractura subcondral en forma de línea subcondral ondulante hiperintensa. Obsérvense el aplanamiento de la cabeza femoral y la presencia de edema de médula ósea en el cuello femoral y derrame articular. (B) La imagen frontal de RM ponderada en T1 de otro paciente muestra hipointensidad de la cabeza femoral con aplastamiento parcial. Obsérvense los cambios degenerativos incipientes con un pequeño osteofito marginal de la cabeza femoral, pérdida condral y una rotura en la región superior del rodete acetabular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

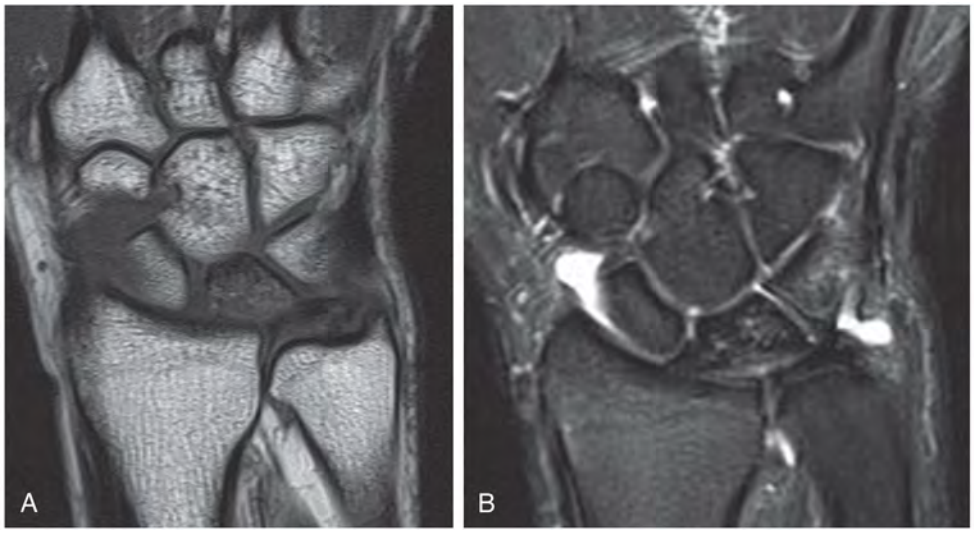
TABLA 109.5 Especificidad comparativa de distintas pruebas de imagen en la osteonecrosis

Imagen radiológica	Signo inicial	Correlación histológica	Estadio	Grado de especificidad
Radiografía simple	Signo de cuarto creciente	Borde esclerótico de hueso reactivo	2	Alto
TC	Signo del asterisco	Borde esclerótico alrededor de una zona jaspeada de osteolisis y esclerosis	2	Alto
RM	Hipointensidad en T1; hiperintensidad en T2	Edema de médula ósea	1	Alto
Gammagrafía ósea	Hipocaptación con distribución subcondral («mancha fría»)	Osteonecrosis	1	Bajo
	Hipercaptación con distribución subcondral («mancha caliente»)	«Sustitución por arrastre»	2	Bajo

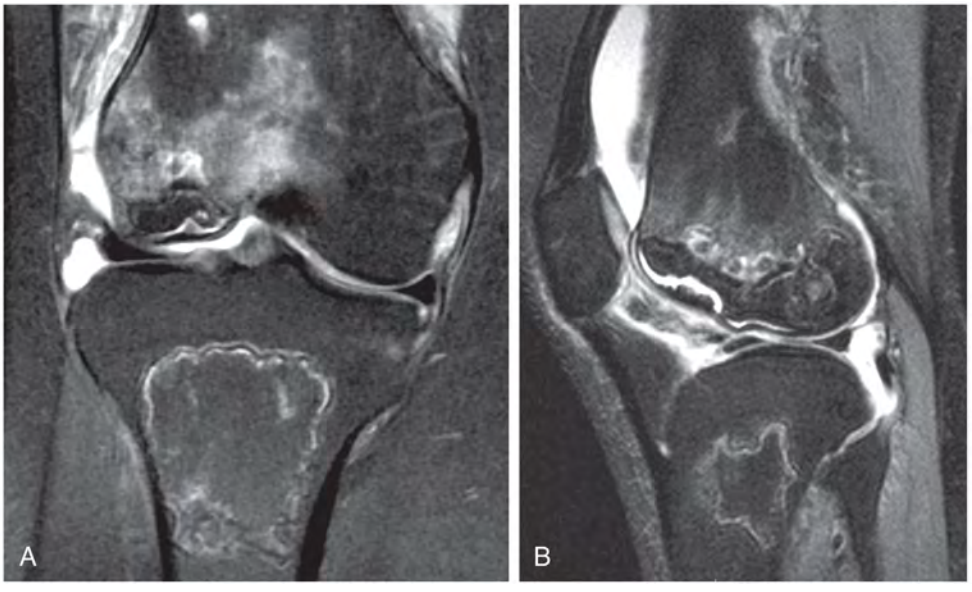


● **Fig. 109.9** Algoritmo diagnóstico de la osteonecrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 109.10** Imágenes de RM frontal ponderada en T1 (A) y frontal ponderada en T2 (B) de la muñeca de un paciente con enfermedad de Kienböck. Obsérvese la hipointensidad del semilunar en ambas secuencias de pulso sin colapso óseo, que indica un estadio intermedio de osteonecrosis del semilunar.



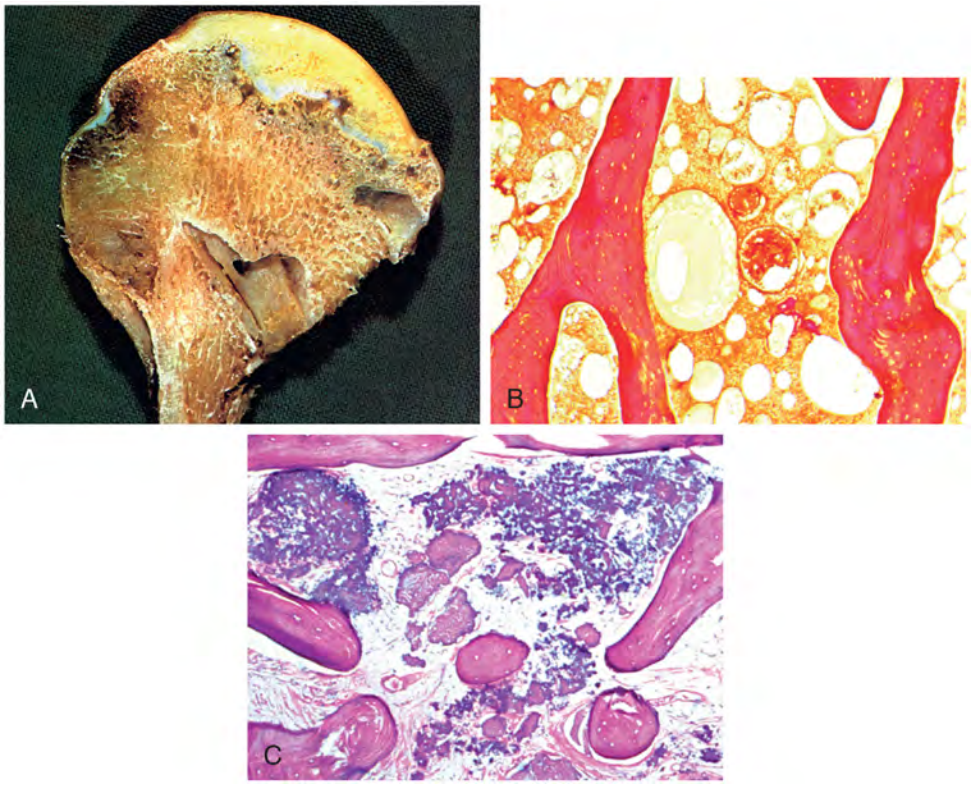
● **Fig. 109.11** Imágenes de RM ponderadas en T2 frontal (A) y sagital (B) de la rodilla de un paciente con antecedente de uso prolongado de corticoides en las que se observan varias zonas de osteonecrosis en el fémur distal y en la tibia proximal. Obsérvese el signo de la línea doble característico en la lesión tibial proximal. Obsérvese también el colapso parcial del cóndilo femoral interno como consecuencia de la presencia de una fractura subcondral (línea hiperintensa en el hueso subcondral en A y B).

En personas con ONM, la intervención quirúrgica más utilizada es la resección del hueso afectado[207]. También se ha empleado tratamiento conservador, pero la tasa de recidiva es mayor. Una escisión quirúrgica más amplia y un número más elevado de desbridamientos quirúrgicos estaban asociados a una tasa de recidiva más baja. Otras técnicas quirúrgicas para la ONM son las técnicas de moldeado óseo, las técnicas de moldeado óseo guiado por radioscopia[208], y las osteotomías segmentarias, pero estas técnicas se reservan por lo general para los casos más graves. Los tratamientos no quirúrgicos, como la terapia con oxígeno hiperbárico[209] y la terapia láser de baja intensidad, son controvertidos, pero se han usado para tratar la ONM.

Tratamientos no quirúrgicos

La clave para lograr un resultado satisfactorio es el diagnóstico precoz. Dado que muchos pacientes con osteonecrosis son relativamente jóvenes, y dado que el tratamiento de la osteonecrosis en estadio avanzado se asocia a unas tasas de fracaso altas, el diagnóstico precoz puede aumentar la probabilidad de conservación de la cadera. La elección de tratamiento no quirúrgico conservador frente a opciones quirúrgicas más agresivas depende del estadio clínico y patológico de la enfermedad. La figura 109.15 es un algoritmo terapéutico de la osteonecrosis.

El tratamiento no quirúrgico de la osteonecrosis de la cabeza femoral consiste en evitar el apoyo en carga sobre la articulación afectada,



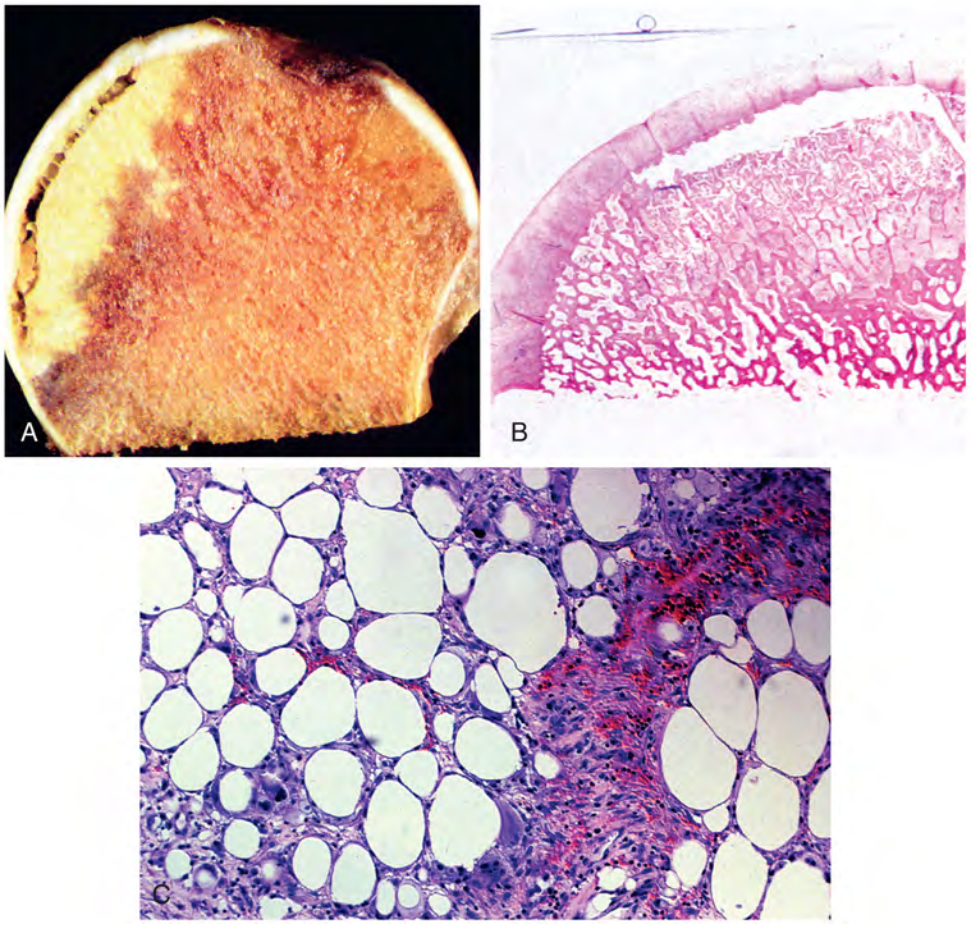
● **Fig. 109.12** (A) En la fotografía del corte frontal de la muestra de cabeza femoral se observa una zona amarillenta triangular subcondral que representa hueso infartado. (B) La micrografía del hueso y de la médula ósea infartados muestra la naturaleza celular del tejido y un gran quiste graso, una manifestación característica de la médula ósea infartada. (C) Se observan calcificaciones en la médula ósea infartada, a veces como manifestación más importante. (Tomado de Bullough PG: *Atlas of orthopedic pathology with clinical and radiologic correlation,* 2nd ed. Reproducido con autorización de los autores y del editor de: Greenspan A, Gershwin ME: *Imaging in rheumatology: a clinical approach*. Philadelphia, 2018, Wolters Kluwer, Figs. 13.1A y 13.2AB, p. 448.)

el uso de analgésicos y antiinflamatorios, y fisioterapia. El tratamiento médico es efectivo solo en las fases iniciales para mejorar los síntomas. El tratamiento no quirúrgico no altera la evolución natural de la enfermedad. Se ha empleado estimulación eléctrica en el tratamiento de la osteonecrosis, en conjunción con la descompresión central. La estimulación eléctrica aumenta la osteogénesis y la neovascularización. También altera el equilibrio entre actividad osteoblástica y osteoclástica, con aumento de la formación ósea y descenso de la resorción ósea. La estimulación eléctrica puede utilizar corriente continua (CC), un campo electromagnético pulsado o acoplamiento de capacitancia. El éxito de la estimulación eléctrica en el tratamiento de la osteonecrosis ha sido bastante mediocre. Se realizó un estudio de 11 caderas en 8 pacientes con osteonecrosis en estadio 2 de Ficat tratados mediante descompresión central y colocación de una bobina de estimulación eléctrica dentro del núcleo en el segmento anterosuperior de la cabeza femoral[210]. Cinco de estas 11 caderas precisaron otra cirugía, y 6 presentaron deterioro progresivo 13 meses después de la colocación inicial de la bobina. Además, había pocos signos histológicos de que la bobina estimulara la formación de hueso nuevo. La eficacia de este método terapéutico no está demostrada.

Por otra parte, otro estudio comparó la eficacia del tratamiento no quirúrgico conservador con la descompresión central con o sin estimulación eléctrica CC[211]. Las puntuaciones de síntomas clínicos y la tasa de progresión a artroplastia fueron mejores en el grupo con descompresión central y estimulación eléctrica CC y peores en el grupo con tratamiento no quirúrgico. El acoplamiento capacitativo puede realizarse con o sin descompresión central e injerto. Cuarenta pacientes con osteonecrosis en estadio 1 a 3 fueron tratados mediante descompresión central e injerto; la mitad de ellos llevaron unidades de acoplamiento capacitativo activo con electrodos sobre la cabeza femoral durante 6 meses. El grupo de controles estaba formado por 55 pacientes con osteonecrosis tratados conservadoramente. El seguimiento a los 2 y a los 4 años mostró que la descompresión central con o sin acoplamiento capacitativo logró mejor resultado clínico y radiológico que el tratamiento conservador. El acoplamiento capacitativo no mejoró adicionalmente los resultados cuando se combinó con descompresión central e injerto.

La terapia de ondas de choque extracorporales se ha utilizado también en el tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral. Un estudio de 48 pacientes y 57 caderas comparó esta terapia con la descompresión central e injerto óseo. Veintitrés pacientes con 29 caderas afectadas se asignaron al grupo de ondas de choque, y el resto de los pacientes y de las caderas recibieron tratamiento quirúrgico. Los pacientes del grupo de ondas de choque recibieron 6.000 pulsos de onda de choque de 28 kV en la cadera afectada. Los pacientes se evaluaron radiográficamente y mediante los síntomas (dolor), las puntuaciones de la cadera de Harris y la calidad de vida (valoración de la actividad laboral diaria). La terapia con ondas de choque logró mejores resultados que el injerto óseo no vascularizado, con menos progresión de la enfermedad comparativamente[212]. En 35 pacientes con 47 caderas osteonecróticas, la terapia con ondas de choque mejoró la concentración de óxido nítrico, los factores angiógenos, como VEGF, y los factores osteógenos, como la proteína morfógena ósea (BMP) 2 y la osteocalcina. Las concentraciones de marcadores inflamatorios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 109.13** (A) En la fotografía del corte frontal de la muestra de cabeza femoral se observa el infarto subcondral *(amarillo)* separado del hueso viable por una zona de hiperemia *(rojo).* Obsérvese la semiluna que representa el aplastamiento del hueso subcondral. (B) La micrografía de una preparación histológica de la cabeza femoral muestra el espacio entre el cartílago articular y el hueso subcondral. Las trabéculas óseas viables están engrasadas. (C) La micrografía muestra necrosis grasa focal además de proliferación fibroblástica y vascular en el borde del área infartada. (Tomado de Bullough PG: *Atlas of orthopedic pathology with clinical and radiologic correlation*, 2nd ed. Reproducido con autorización de los autores y del editor de: Greenspan A, Gershwin ME: *Imaging in rheumatology: a clinical approach*. Philadelphia, 2018, Wolters Kluwer, Figs. 13.3A y C, Fig. 13.4, p. 449.)

bajaron. Es interesante señalar que estos cambios solo persistieron unos meses, pero la mejoría clínica y radiográfica, presente en el 83% de las caderas, se mantuvo a los 12 meses[213].

El tratamiento conservador de la osteonecrosis del astrágalo no es alentador, y los tobillos afectados continúan empeorando por lo general, y precisan descompresión central o artrodesis. El tratamiento conservador de la ONM por bisfosfonatos comprende interrupción del uso de bisfosfonatos o desbridamiento quirúrgico. Una higiene oral adecuada, una exploración dental periódica y evitar las intervenciones dentales durante el tratamiento con bisfosfonatos pueden prevenir el inicio de la osteonecrosis.

Se ha estudiado el uso de la medicina tradicional China y de otras formas de terapia integradora, aunque sigue habiendo controversia[214,215].

Prevención frente a tratamiento

Un estudio reciente evaluó el papel de los antioxidantes en el tratamiento de la osteonecrosis. Se crearon dos grupos de conejos blancos japoneses: un grupo recibió una dieta normal, y el otro, una dieta complementada con tocoferol α. De los 20 conejos del grupo de control, 14 presentaron osteonecrosis, frente a solo 5 de 21 conejos del grupo experimental. Este hallazgo hace pensar que el estrés oxidativo puede tener un papel en la patogenia de la osteonecrosis, y que los antioxidantes como la vitamina E pueden ser útiles[216].

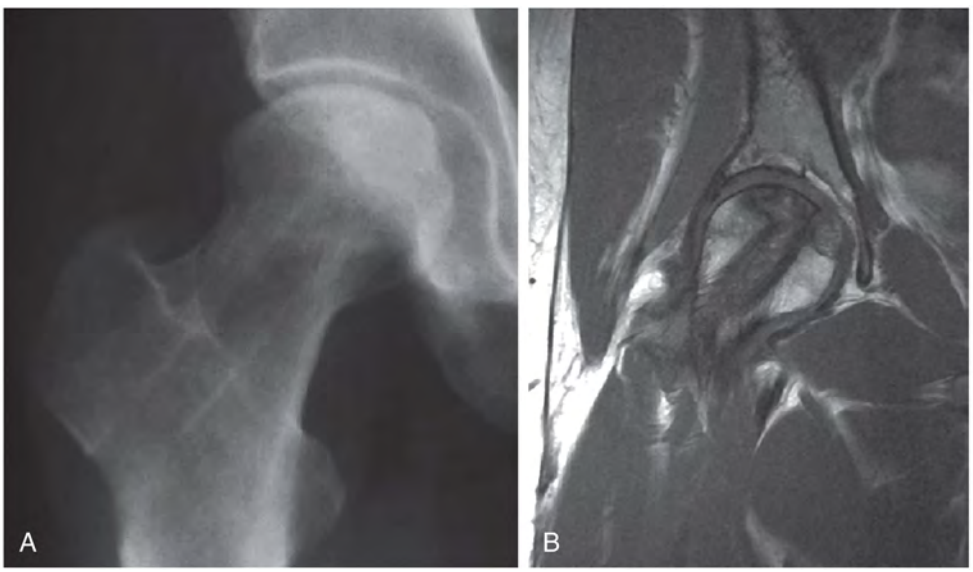
Un grupo de investigadores estudiaron el uso de corticotropina (ACTH) en conejos para prevenir la osteonecrosis por corticoides y encontraron que si se combina ACTH con acetato de metilprednisolona de liberación lenta, disminuye la osteonecrosis. Los autores de este estudio creen que la ACTH aumenta el soporte de los osteoblastos y estimula la producción de VEGF, que estimula la generación de vasos sanguíneos nuevos. El resultado es un incremento del flujo sanguíneo en zonas vulnerables del hueso, que previene la muerte celular y reduce la probabilidad de osteonecrosis[217].

Trasplante de células troncales

Los corticoides interfieren en el equilibrio entre adipogénesis y osteogénesis en la diferenciación de las células troncales mesenquimatosas. Los corticoides desvían las células osteoprogenitoras no comprometidas de

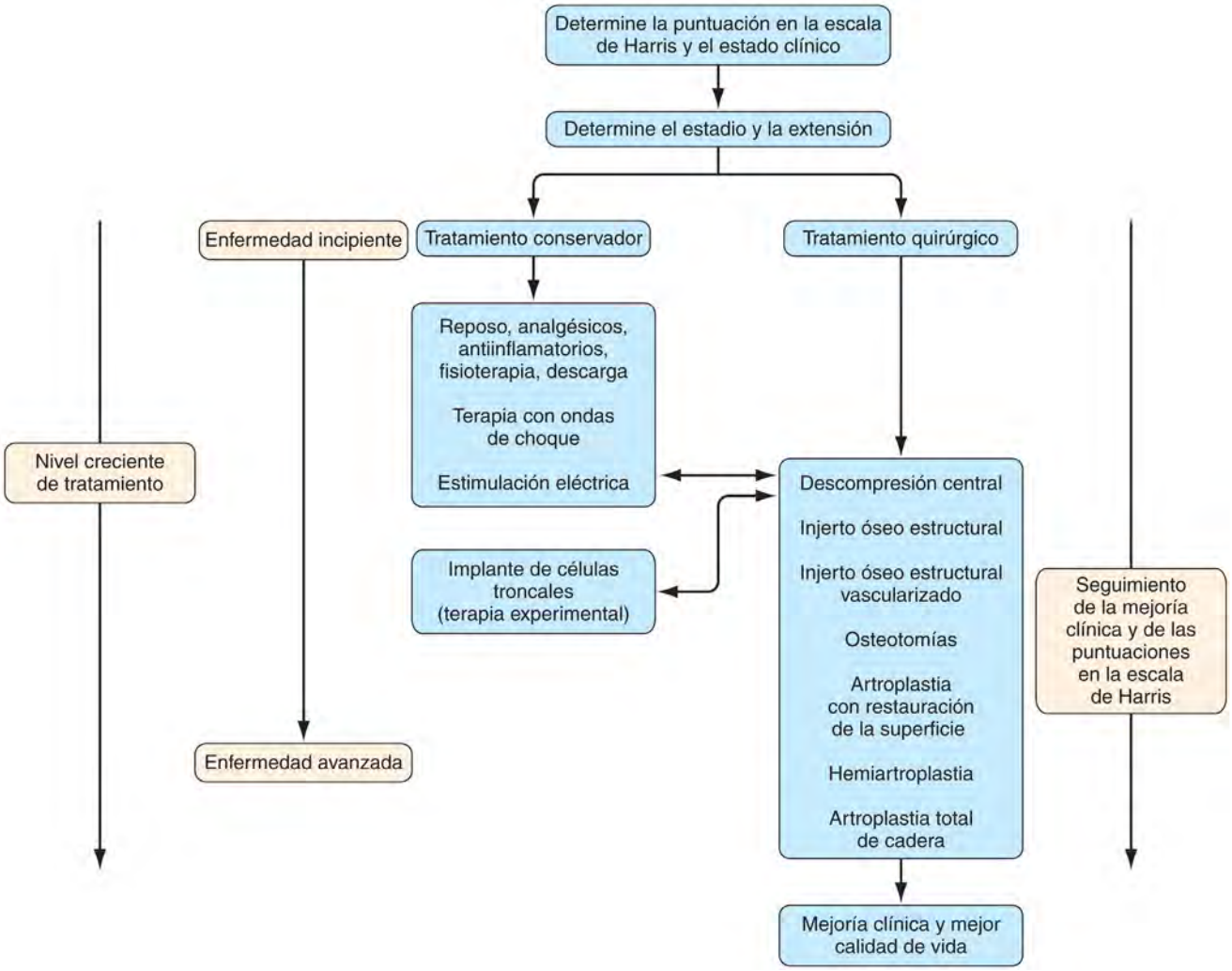
TABLA 109.6 Tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis

Técnica quirúrgica	Fundamento	Estadios de osteonecrosis	Resultado	Observaciones
Descompresión central	Bajar la presión intraósea e intramedular	Fases iniciales	Éxito radiográfico, 37%; éxito clínico, 48%	La tasa de éxito depende del estadio de la osteonecrosis
Injerto óseo estructural	Sustentar al hueso subcondral suprayacente	1 o 2	Escaso en osteonecrosis avanzada	Tasa de fracaso del 100% en estadios 3 y 4
Injerto peroneo vascularizado	Aumentar el flujo sanguíneo en el injerto	2 a 4	96% de éxito en estadio 2; 90% en estadio 3, y 57% en estadio 4	
Osteotomía	Desplazar la posición del segmento osteonecrótico fuera de la zona de carga	2 y 3	No disponible	
Artroplastia de superficie	Conservar la mecánica del hueso y de la articulación con una cubierta metálica o cerámica sobre la cabeza femoral	Fases avanzadas	Tasa media de éxito a 7 años del 90%	Es una alternativa a la artroplastia total de cadera en fases avanzadas de osteonecrosis
Hemiartroplastia	Sustitución de la cabeza femoral, conservación del acetábulo	Fases avanzadas	La tasa de fracaso de la hemiartroplastia unilateral es del 50-60% a los 3 años; la de la bilateral es del 44%	Distintas técnicas disponibles, algunas con mejores resultados
Artroplastia total de cadera	Sustitución completa de la articulación de la cadera	Fases avanzadas	Revisión del 17,4% a los 10 años	Con el paso del tiempo, la mayoría de los pacientes precisan varias intervenciones quirúrgicas



• **Fig. 109.14** Radiografía anteroposterior (A) y RM ponderada en T1 (B) de un paciente al que se realizó una descompresión central en las que se observa el túnel de descompresión desde la región trocantérea hasta la zona de osteonecrosis en la cabeza femoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 109.15** Algoritmo de tratamiento para la osteonecrosis.

la médula ósea hacia la vía adipocítica, con disminución de la formación de osteoblastos. Los corticoides también disminuyen el VEGF, lo que reduce la formación de vasos sanguíneos nuevos y puede causar la muerte ósea. El alcohol tiene un efecto parecido en la diferenciación de las células progenitoras.

El equilibrio entre adipogénesis y osteogénesis se ha evaluado como objetivo posible del tratamiento de la osteonecrosis. Las células troncales mesenquimatosas multipotentes de la médula ósea femoral cerca de las zonas de osteonecrosis pueden expresar ARN mensajero de agrecano y colágeno de tipo II. Ambos se depositan en la matriz ósea. Estas propiedades son características de la diferenciación condrógena. Las células troncales mesenquimatosas pueden diferenciarse en el linaje osteocítico *in vitro.*

Un estudio preliminar para evaluar la eficacia de la implantación de células de médula ósea autóloga en el tratamiento de la osteonecrosis empleó la descompresión central para implantar células troncales en las lesiones necróticas de la cabeza femoral. Dividieron a los pacientes en dos grupos: uno con descompresión central como único tratamiento de la osteonecrosis (grupo de referencia) y el otro con implantación de células de médula ósea autóloga combinada con descompresión central (grupo de tratamiento). Hicieron un seguimiento de 24 meses, y en ese momento 5 de 8 caderas del grupo de control, pero solo 1 de 10 caderas del grupo de tratamiento había avanzado a osteonecrosis en estadio 3. Además, la mejoría del dolor y de los síntomas articulares fue más pronunciada en el grupo de tratamiento, y el tratamiento fue seguro. Son necesarios estudios adicionales para confirmar estos resultados.

Veintiocho pacientes con 44 caderas osteonecróticas recibieron tratamiento mediante descompresión percutánea e inyección de células mononucleares de médula ósea autóloga. Se hizo un seguimiento mínimo de 2 años y una evaluación de la progresión clínica y radiográfica de la enfermedad. Hubo una ralentización global de la progresión del estadio de la enfermedad. La puntuación de la cadera de Harris media mejoró de 58 a 86.

En 2014, algunos investigadores[218] hicieron una revisión bibliográfica y publicaron un artículo en el que llegaron a la conclusión de que la combinación de descompresión central e inyección de médula ósea con células troncales mesenquimatosas mejoró el dolor y la función, y detuvo la progresión de la osteonecrosis de la cabeza femoral, evitando posiblemente la necesidad de técnicas quirúrgicas invasivas futuras, como la artroplastia total de cadera[218].

El uso cada vez mayor del tratamiento con células troncales de la osteonecrosis ha mostrado pocos problemas de seguridad, y los resultados de un estudio muestran que el trasplante de células troncales mesenquimatosas de la médula ósea con descompresión central se asocia a reducción de la tasa de conversión de la artroplastia total de cadera en comparación con la descompresión central sola, aunque sin que se ralentice la progresión en la categoría de la ARCO[219].

Conclusión

La osteonecrosis es una enfermedad potencialmente debilitante con morbilidad considerable a pesar de las intervenciones médicas o quirúrgicas. El uso de corticoides es la causa más frecuente de osteonecrosis, y la osteonecrosis por corticoides puede reproducirse en modelos animales. La patogenia de la osteonecrosis es polifacética y no se conoce por completo. ¿Por qué es más frecuente la osteonecrosis por corticoides en pacientes con determinadas enfermedades subyacentes que en otros?, ¿tiene la osteonecrosis un sustrato genético o epigenético?, y ¿existe una predisposición familiar? Los mecanismos patógenos habituales implicados en la osteonecrosis son supervivencia y apoptosis de osteoblastos/osteoclastos, metabolismo lipídico y anomalías de la coagulación. Sin embargo, las relaciones entre estos mecanismos no están claras. Para identificar mejor los factores de riesgo implicados en la osteonecrosis es necesario un conocimiento más completo de la patogenia. Hasta que se consiga, el médico debe mantener un grado de sospecha elevado de osteonecrosis siempre que haya factores de riesgo conocidos, en especial el uso de corticoides y el consumo de alcohol.

El tratamiento de la osteonecrosis puede ser no quirúrgico o quirúrgico. Los resultados de la artroplastia de cadera en los pacientes con osteonecrosis generalmente son peores que en los ancianos con artrosis. El tratamiento con células troncales está adquiriendo más importancia. Se han publicado varios estudios sobre tratamiento de la osteonecrosis con células troncales, y los resultados parecen ser favorables.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. McCarthy EF: Aseptic necrosis of bone. An historic perspective, *Clin Orthop Relat Res*(168):216-221, 1982.
2. Nixon JE: Avascular necrosis of bone: a review, *J R Soc Med* 76(8):681-692, 1983.
3. Axhausen G: Uber anamische Infarkte am Knochensystem und ihre Beduetung Fur die Lehre von den Primaren Epiphysionkrosen, *Arch Klin Chir* 151:72-98, 1928.
4. Hutter CD: Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis, *Med Hypotheses* 54(4):585-590, 2000.
5. Assouline-Dayan Y, et al: Pathogenesis and natural history of osteonecrosis, *Semin Arthritis Rheum* 32(2):94-124, 2002.
6. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME: Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment, *Semin Arthritis Rheum* 23(1):47-69, 1993.
7. Sevitt S: Avascular necrosis and revascularisation of the femoral head after intracapsular fractures; a combined arteriographic and histological necropsy study, *J Bone Joint Surg Br* 46:270-296, 1964.
8. Mankin HJ: Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis), *N Engl J Med* 326(22):1473-1479, 1992.
9. D'Aubigne RM, Frain PG: [Theory of osteotomies], *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 58(3):159-167, 1972.
10. Pelaz A, et al: Epidemiology, pharmacology and clinical characterization of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A retrospective study of 70 cases, *Acta Otorrinolaringol Esp* 66(3):139-147, 2015.
11. Pietrogrande V, Mastromarino R: Osteopatia de prolongato trattmento cortisono, *Ortop Traumatol* 25:793, 1957.
12. Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR: Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report, *J Bone Joint Surg Am* 81(6):790-798, 1999.
13. Koo KH, et al: Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment, *Clin Rheumatol* 21(4):299-303, 2002.
14. Hurel SJ, Kendall-Taylor P: Avascular necrosis secondary to postoperative steroid therapy, *Br J Neurosurg* 11(4):356-358, 1997.
15. Gogas H, Fennelly D: Avascular necrosis following extensive chemotherapy and dexamethasone treatment in a patient with advanced ovarian cancer: case report and review of the literature, *Gynecol Oncol* 63(3):379-381, 1996.
16. Powell C, et al: Steroid induced osteonecrosis: an analysis of steroid dosing risk, *Autoimmun Rev* 9(11):721-743, 2010.
17. Chandler GN, et al: Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone, *Br Med J* 1(5127):952-953, 1959.
18. Yoon BH, et al: Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis Part 1: glucocorticoid-associated osteonecrosis, *J Arthroplasty*, 2018.
19. Hirota Y, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *Am J Epidemiol* 137(5):530-538, 1993.
20. Matsuo K, et al: Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *Clin Orthop Relat Res*(234):115-123, 1988.
21. Axhausen G: Die Nekrose des proximalen Bruckstuckes beim Schenkelhals bruck und ihre Bedeutung Fur das Huftgelenk, *Arch Klin Chir* 120:325-346, 1922.
22. Antti-Poika I, et al: Alcohol-associated femoral head necrosis, *Ann Chir Gynaecol* 76(6):318-322, 1987.
23. Orlic D, et al: Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics, *Int Orthop* 14(4):383-386, 1990.
24. Yoon BH, et al: Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis Part 2: alcohol-associated osteonecrosis, *J Arthroplasty*, 2018.
25. Vreden SG, et al: Aseptic bone necrosis in patients on glucocorticoid replacement therapy, *Neth J Med* 39(3–4):153-157, 1991.
26. Haajanen J, et al: Steroid treatment and aseptic necrosis of the femoral head in renal transplant recipients, *Transplant Proc* 16(5):1316-1319, 1984.
27. Lieberman JR, et al: Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation, *J Arthroplasty* 23(1):90-96, 2008.
28. Twynham GE: A case of Caisson disease, *BMJ* 1, 1888.
29. Davidson JK: Dysbaric disorders: aseptic bone necrosis in tunnel workers and divers, *Bailliere's Clin Rheumatol* 3(1):1-23, 1989.
30. Chan MH, et al: Steroid-induced osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis of biochemical markers of bone metabolism and corticosteroid therapy, *Pathology* 38(3):229-235, 2006.
31. Lv H, et al: Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study, *Trop Med Int Health* 14(Suppl 1):79-84, 2009.
32. Chan CW, et al: Osteonecrosis in children with severe acute respiratory syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 23(9):888-890, 2004.
33. Borges AH, et al: Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large international HIV cohort, *Clin Infect Dis* 64(10):1413-1421, 2017.
34. Lapidus FI: [Cancer and osteonecrosis of the lower jaw following irradiation], *Stomatologiia (Mosk)* 2:34-36, 1950.
35. Barasch A, et al: Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN, *J Dent Res* 90(4):439-444, 2011.
36. Long T, et al: Potential femoral head osteonecrosis model induced by high-intensity focused ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 39(6):1056-1065, 2013.
37. Hernigou P, et al: Abnormalities of the adult shoulder due to sickle cell osteonecrosis during childhood, *Rev Rhum Engl Ed* 65(1):27-32, 1998.
38. Hernigou P, et al: Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients, *J Bone Joint Surg Am* 73(1):81-92, 1991.
39. Kandzierski G, et al: [Femur head necrosis in haemophilia and after prolonged steroid therapy—description of two cases], *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 69(4):269-271, 2004.
40. Kemnitz S, et al: Avascular necrosis of the talus in children with haemophilia, *J Pediatr Orthop B* 11(1):73-78, 2002.
41. Kilcoyne RF, Nuss R: Femoral head osteonecrosis in a child with hemophilia, *Arthritis Rheum* 42(7):1550-1551, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. MacNicol MF, Ludlam CA: Does avascular necrosis cause collapse of the dome of the talus in severe haemophilia? *Haemophilia* 5(2):139-142, 1999.
43. Paton RW, Evans DI: Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia, *J Bone Joint Surg Br* 70(5):737-739, 1988.
44. Perri G, Giordano V: [Aseptic necrosis of the femur head in hemophiliacs], *Radiol Med* 68(3):137-140, 1982.
45. Cushner MA, Friedman RJ: Osteonecrosis of the humeral head, *J Am Acad Orthop Surg* 5(6):339-346, 1997.
46. Hasan SS, Romeo AA: Nontraumatic osteonecrosis of the humeral head, *J Shoulder Elbow Surg* 11(3):281-298, 2002.
47. Hattrup SJ, Cofield RH: Osteonecrosis of the humeral head: relationship of disease stage, extent, and cause to natural history, *J Shoulder Elbow Surg* 8(6):559-564, 1999.
48. L'Insalata JC, et al: Humeral head osteonecrosis: clinical course and radiographic predictors of outcome, *J Shoulder Elbow Surg* 5(5):355-361, 1996.
49. Baumgarten KM, et al: Atraumatic osteonecrosis of the patella, *Clin Orthop Relat Res*(383):191-196, 2001.
50. Berger CE, et al: Spontaneous osteonecrosis of the knee: biochemical markers of bone turnover and pathohistology, *Osteoarthritis Cartilage* 13(8):716-721, 2005.
51. Kusayama T: Idiopathic osteonecrosis of the femoral condyle after meniscectomy, *Tokai J Exp Clin Med* 28(4):145-150, 2003.
52. Murakami H, et al: A long-term follow-up study of four cases who underwent curettage and autogenous bone grafting for steroid-related osteonecrosis of the femoral condyle, *Kurume Med J* 51(3–4):277-281, 2004.
53. Barnes R, et al: Subcapital fractures of the femur. A prospective review, *J Bone Joint Surg Br* 58(1):2-24, 1976.
54. Muscolo DL, et al: Medial meniscal tears and spontaneous osteonecrosis of the knee, *Arthroscopy* 22(4):457-460, 2006.
55. Radke S, et al: Knee arthroplasty for spontaneous osteonecrosis of the knee: unicompartimental vs bicompartimental knee arthroplasty, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 13(3):158-162, 2005.
56. Delanois RE, et al: Atraumatic osteonecrosis of the talus, *J Bone Joint Surg Am* 80(4):529-536, 1998.
57. Hirohata S, Ito K: Aseptic necrosis of unilateral scaphoid bone in systemic lupus erythematosus, *Intern Med* 31(6):794-797, 1992.
58. Allen BL Jr, Jinkins WJ 3rd: Vertebral osteonecrosis associated with pancreatitis in a child. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 60(7):985-987, 1978.
59. Ito M, et al: Vertebral osteonecrosis associated with sarcoidosis, *Case report, J Neurosurg Spine* 2(2):222-225, 2005.
60. Sigmundsson FG, et al: Vertebral osteonecrosis associated with pancreatitis in a woman with pancreas divisum. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 86-A(11):2504-2508, 2004.
61. Chowdhury S, Pickering LM, Ellis PA: Adjuvant aromatase inhibitors and bone health, *J Br Menopause Soc* 12(3):97-103, 2006.
62. Van Poznak C: The phenomenon of osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer, *Cancer Invest* 24(1):110-112, 2006.
63. Van Poznak C: Osteonecrosis of the jaw, *J Oncol Pract* 2(1):3-4, 2006.
64. Van Poznak C, Estilo C: Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates, *Oncology (Williston Park)* 20(9):1053-1062, 2006, discussion 1065-6.
65. Pathak I, Bryce G: Temporal bone necrosis: diagnosis, classification, and management, *Otolaryngol Head Neck Surg* 123(3):252-257, 2000.
66. Stavinoha RR, Scott W: Osteonecrosis of the tarsal navicular in two adolescent soccer players, *Clin J Sport Med* 8(2):136-138, 1998.
67. Moorman CT 3rd, et al: Traumatic posterior hip subluxation in American football, *J Bone Joint Surg Am* 85-A(7):1190-1196, 2003.
68. Schapira D: Transient osteoporosis of the hip, *Semin Arthritis Rheum* 22(2):98-105, 1992.
69. Plenk H Jr, et al: Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip, *Clin Orthop Relat Res*(334):73-84, 1997.
70. Geith T, et al: Transient bone marrow edema syndrome versus osteonecrosis: perfusion patterns at dynamic contrast-enhanced MR imaging with high temporal resolution can allow differentiation, *Radiology* 283(2):478-485, 2017.
71. Berger CE, et al: Transient bone marrow edema syndrome of the knee: clinical and magnetic resonance imaging results at 5 years after core decompression, *Arthroscopy* 22(8):866-871, 2006.
72. Flores-Robles BJ, et al: Zoledronic acid treatment in primary bone marrow edema syndrome, *J Pain Palliat Care Pharmacother* 31(1):52-56, 2017.
73. Rolvien T, et al: Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome, *Injury* 48(4):874-879, 2017.
74. Otto S, et al: Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence—a multi-centre study, *J Cranio-Maxillo-Fac Surg* 39(4):272-277, 2011.
75. Otto S, et al: Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: a case report, *J Med Case Rep* 5:477, 2011.
76. Ruggiero SL: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview, *Ann N Y Acad Sci* 1218:38-46, 2011.
77. Baur DA, et al: Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: a case report, *Quintessence Int* 46(5):423-428, 2015.
78. Niibe K, et al: Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab, *J Prosthodont Res* 59(1):3-5, 2015.
79. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A: Denosumab and osteonecrosis of the jaws—the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases, *Aust Dent J* 59(4):516-519, 2014.
80. Vyas S, Hameed S, Murugaraj V: Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw—a case report, *Dent Update* 41(5):449-450, 2014.
81. Aghaloo TL, et al: RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease, *J Bone Miner Res* 29(4):843-854, 2014.
82. Williams DW, et al: Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF-kappaB ligand antibody in mice, *Am J Pathol* 184(11):3084-3093, 2014.
83. Gabbert TI, Hoffmeister B, Felsenberg D: Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients, *J Cancer Res Clin Oncol* 141(4):749-758, 2015.
84. De Antoni CC, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: a comparative histopathological study, *Braz Oral Res* 32:e23, 2018.
85. Marx RE: Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology, *J Oral Maxillofac Surg* 41(5):283-288, 1983.
86. Marwan H, et al: Recurrent malignancy in osteoradionecrosis specimen, *J Oral Maxillofac Surg* 74(11):2312-2316, 2016.
87. Henien M, et al: Spontaneous osteonecrosis of the maxilla, *Dent Update* 43(6):563-564, 2016, 566.
88. Barr RD, Sala A: Osteonecrosis in children and adolescents with cancer, *Pediatr Blood Cancer* 50(2 Suppl):483-485, 2008, discussion 486.
89. Karimova EJ, et al: Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma, *J Clin Oncol* 25(12):1525-1531, 2007.
90. Niinimaki RA, et al: High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia, *J Clin Oncol* 25(12):1498-1504, 2007.
91. Karol SE, et al: Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia, *Blood* 127(5):558-564, 2016.
92. Kunstreich M, et al: Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica* 101(11):1295-1305, 2016.
93. Mesleh Shayeb A, et al: Vaso-occlusive crisis as a predictor of symptomatic avascular necrosis in children with sickle cell disease, *Pediatr Blood Cancer* 65(12):e27435, 2018.

94. JC: Sur une forme particuliere de pseudocoxalgie greffee sur des deformations caracteristiques de l'extremite superieure du femur, *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 30:48-54, 1910.
95. Legg A: An obscure affectin of the hip joint, *Boston Med Surg J* 162:202-204, 1910.
96. Perthes G: Ueber Arthritis deformans juvenilis, *Deutsche Zeitschr Chir* 107:111-159, 1910.
97. Parikh AK, et al: Evaluation of femoral head viability via bone scintigraphy in the postoperative pediatric patient, *Pediatr Radiol* 48(3):350-358, 2018.
98. Bentzon P: Experimental studies on the pathogenesis of coxa plana (Calve-Legg-Perthes-Waldenstrom's disease) and other manifestations of "local" dyschondroplasia, *Acta Radiol* 6:155-172, 1926.
99. Ryder CT, Lebouvier JD, Kane R: Coxa plana, *Pediatrics* 19(6):979-992, 1957.
100. Goff CW: Legg-Calve-Perthes syndrome (LCPS). An up-to-date critical review, *Clin Orthop* 22:93-107, 1962.
101. Landin LA, Danielsson LG, Wattsgard C: Transient synovitis of the hip. Its incidence, epidemiology and relation to Perthes' disease, *J Bone Joint Surg Br* 69(2):238-242, 1987.
102. Burwell RG: Perthes' disease: growth and aetiology, *Arch Dis Child* 63(11):1408-1412, 1988.
103. Burwell RG, et al: Perthes' disease. An anthropometric study revealing impaired and disproportionate growth, *J Bone Joint Surg Br* 60-B(4):461-477, 1978.
104. Kristmundsdottir F, Burwell RG, Harrison MH: Delayed skeletal maturation in Perthes' disease, *Acta Orthop Scand* 58(3):277-279, 1987.
105. Hall DJ, Harrison MH, Burwell RG: Congenital abnormalities and Perthes' disease. Clinical evidence that children with Perthes' disease may have a major congenital defect, *J Bone Joint Surg Br* 61(1):18-25, 1979.
106. Burwell RG, et al: Raised somatomedin activity in the serum of young boys with Perthes' disease revealed by bioassay. A disease of growth transition? *Clin Orthop Relat Res*(209):129-138, 1986.
107. Rayner PH, Schwalbe SL, Hall DJ: An assessment of endocrine function in boys with Perthes' disease, *Clin Orthop Relat Res*(209):124-128, 1986.
108. Gardeniers J: ARCO international classification of osteonecrosis, *ARCO Newsletter* 5:79, 1993.
109. Sugano N, et al: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *J Orthop Sci* 7(5):601-605, 2002.
110. Glimcher MJ, Kenzora JE: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae; commments on treatment, *Clin Orthop Relat Res*(140):273-312, 1979.
111. Glimcher MJ, Kenzora JE: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint, *Clin Orthop Relat Res*(139):283-312, 1979.
112. Glimcher MJ, Kenzora JE: ; Nicolas Andry award: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: 1. Tissue biology, *Clin Orthop Relat Res*(138):284-309, 1979.
113. Chandler FA: Coronary disease of the hip, *J Int Coll Surg* 11(1):34-36, 1948.
114. Chandler FA: Coronary disease of the hip. 1949, *Clin Orthop Relat Res*(386):7-10, 2001.
115. Heikkinen ES, Puranen J, Suramo I: The effect of intertrochanteric osteotomy on the venous drainage of the femoral neck in Perthes' disease, *Acta Orthop Scand* 47(1):89-95, 1976.
116. Liu SL, Ho TC: The role of venous hypertension in the pathogenesis of Legg-Perthes disease. A clinical and experimental study, *J Bone Joint Surg Am* 73(2):194-200, 1991.
117. Thompson GH, Salter RB: Legg-Calve-Perthes disease: Current concepts and controversies, *Orthop Clin North Am* 18(4):617-635, 1987.
118. Chryssanthou CP: Dysbaric osteonecrosis. Etiological and pathogenetic concepts, *Clin Orthop Relat Res*(130):94-106, 1978.
119. Lehner CE, et al: Dysbaric osteonecrosis in divers and caisson workers. An animal model, *Clin Orthop Relat Res*(344):320-332, 1997.
120. Ohzono K, et al: Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study, *Clin Orthop Relat Res*(277):79-88, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. McCarthy EF: Aseptic necrosis of bone. An historic perspective, *Clin Orthop Relat Res*(168):216-221, 1982.
2. Nixon JE: Avascular necrosis of bone: a review, *J R Soc Med* 76(8):681-692, 1983.
3. Axhausen G: Uber anamische Infarkte am Knochensystem und ihre Beduetung Fur die Lehre von den Primaren Epiphysionkrosen, *Arch Klin Chir* 151:72-98, 1928.
4. Hutter CD: Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis, *Med Hypotheses* 54(4):585-590, 2000.
5. Assouline-Dayan Y, et al: Pathogenesis and natural history of osteonecrosis, *Semin Arthritis Rheum* 32(2):94-124, 2002.
6. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME: Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment, *Semin Arthritis Rheum* 23(1):47-69, 1993.
7. Sevitt S: Avascular necrosis and revascularisation of the femoral head after intracapsular fractures; a combined arteriographic and histological necropsy study, *J Bone Joint Surg Br* 46:270-296, 1964.
8. Mankin HJ: Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis), *N Engl J Med* 326(22):1473-1479, 1992.
9. D'Aubigne RM, Frain PG: [Theory of osteotomies], *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 58(3):159-167, 1972.
10. Pelaz A, et al: Epidemiology, pharmacology and clinical characterization of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A retrospective study of 70 cases, *Acta Otorrinolaringol Esp* 66(3):139-147, 2015.
11. Pietrogrande V, Mastromarino R: Osteopatia de prolongato trattmento cortisono, *Ortop Traumatol* 25:793, 1957.
12. Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR: Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report, *J Bone Joint Surg Am* 81(6):790-798, 1999.
13. Koo KH, et al: Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment, *Clin Rheumatol* 21(4):299-303, 2002.
14. Hurel SJ, Kendall-Taylor P: Avascular necrosis secondary to postoperative steroid therapy, *Br J Neurosurg* 11(4):356-358, 1997.
15. Gogas H, Fennelly D: Avascular necrosis following extensive chemotherapy and dexamethasone treatment in a patient with advanced ovarian cancer: case report and review of the literature, *Gynecol Oncol* 63(3):379-381, 1996.
16. Powell C, et al: Steroid induced osteonecrosis: an analysis of steroid dosing risk, *Autoimmun Rev* 9(11):721-743, 2010.
17. Chandler GN, et al: Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone, *Br Med J* 1(5127):952-953, 1959.
18. Yoon BH, et al: Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis Part 1: glucocorticoid-associated osteonecrosis, *J Arthroplasty*, 2018.
19. Hirota Y, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *Am J Epidemiol* 137(5):530-538, 1993.
20. Matsuo K, et al: Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *Clin Orthop Relat Res*(234):115-123, 1988.
21. Axhausen G: Die Nekrose des proximalen Bruckstuckes beim Schenkelhals bruck und ihre Bedeutung Fur das Huftgelenk, *Arch Klin Chir* 120:325-346, 1922.
22. Antti-Poika I, et al: Alcohol-associated femoral head necrosis, *Ann Chir Gynaecol* 76(6):318-322, 1987.
23. Orlic D, et al: Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics, *Int Orthop* 14(4):383-386, 1990.
24. Yoon BH, et al: Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis Part 2: alcohol-associated osteonecrosis, *J Arthroplasty*, 2018.
25. Vreden SG, et al: Aseptic bone necrosis in patients on glucocorticoid replacement therapy, *Neth J Med* 39(3–4):153-157, 1991.
26. Haajanen J, et al: Steroid treatment and aseptic necrosis of the femoral head in renal transplant recipients, *Transplant Proc* 16(5):1316-1319, 1984.
27. Lieberman JR, et al: Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation, *J Arthroplasty* 23(1):90-96, 2008.
28. Twynham GE: A case of Caisson disease, *BMJ* 1, 1888.
29. Davidson JK: Dysbaric disorders: aseptic bone necrosis in tunnel workers and divers, *Baillière's Clin Rheumatol* 3(1):1-23, 1989.
30. Chan MH, et al: Steroid-induced osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis of biochemical markers of bone metabolism and corticosteroid therapy, *Pathology* 38(3):229-235, 2006.
31. Lv H, et al: Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study, *Trop Med Int Health* 14(Suppl 1):79-84, 2009.
32. Chan CW, et al: Osteonecrosis in children with severe acute respiratory syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 23(9):888-890, 2004.
33. Borges AH, et al: Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large international HIV cohort, *Clin Infect Dis* 64(10):1413-1421, 2017.
34. Lapidus FI: [Cancer and osteonecrosis of the lower jaw following irradiation], *Stomatologiia (Mosk)* 2:34-36, 1950.
35. Barasch A, et al: Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN, *J Dent Res* 90(4):439-444, 2011.
36. Long T, et al: Potential femoral head osteonecrosis model induced by high-intensity focused ultrasound, *Ultrasound Med Biol* 39(6):1056-1065, 2013.
37. Hernigou P, et al: Abnormalities of the adult shoulder due to sickle cell osteonecrosis during childhood, *Rev Rhum Engl Ed* 65(1):27-32, 1998.
38. Hernigou P, et al: Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients, *J Bone Joint Surg Am* 73(1):81-92, 1991.
39. Kandzierski G, et al: [Femur head necrosis in haemophilia and after prolonged steroid therapy—description of two cases], *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 69(4):269-271, 2004.
40. Kemnitz S, et al: Avascular necrosis of the talus in children with haemophilia, *J Pediatr Orthop B* 11(1):73-78, 2002.
41. Kilcoyne RF, Nuss R: Femoral head osteonecrosis in a child with hemophilia, *Arthritis Rheum* 42(7):1550-1551, 1999.
42. MacNicol MF, Ludlam CA: Does avascular necrosis cause collapse of the dome of the talus in severe haemophilia? *Haemophilia* 5(2):139-142, 1999.
43. Paton RW, Evans DI: Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia, *J Bone Joint Surg Br* 70(5):737-739, 1988.
44. Perri G, Giordano V: [Aseptic necrosis of the femur head in hemophiliacs], *Radiol Med* 68(3):137-140, 1982.
45. Cushner MA, Friedman RJ: Osteonecrosis of the humeral head, *J Am Acad Orthop Surg* 5(6):339-346, 1997.
46. Hasan SS, Romeo AA: Nontraumatic osteonecrosis of the humeral head, *J Shoulder Elbow Surg* 11(3):281-298, 2002.
47. Hattrup SJ, Cofield RH: Osteonecrosis of the humeral head: relationship of disease stage, extent, and cause to natural history, *J Shoulder Elbow Surg* 8(6):559-564, 1999.
48. L'Insalata JC, et al: Humeral head osteonecrosis: clinical course and radiographic predictors of outcome, *J Shoulder Elbow Surg* 5(5):355-361, 1996.
49. Baumgarten KM, et al: Atraumatic osteonecrosis of the patella, *Clin Orthop Relat Res*(383):191-196, 2001.
50. Berger CE, et al: Spontaneous osteonecrosis of the knee: biochemical markers of bone turnover and pathohistology, *Osteoarthritis Cartilage* 13(8):716-721, 2005.
51. Kusayama T: Idiopathic osteonecrosis of the femoral condyle after meniscectomy, *Tokai J Exp Clin Med* 28(4):145-150, 2003.
52. Murakami H, et al: A long-term follow-up study of four cases who underwent curettage and autogenous bone grafting for steroid-related osteonecrosis of the femoral condyle, *Kurume Med J* 51(3–4):277-281, 2004.
53. Barnes R, et al: Subcapital fractures of the femur. A prospective review, *J Bone Joint Surg Br* 58(1):2-24, 1976.
54. Muscolo DL, et al: Medial meniscal tears and spontaneous osteonecrosis of the knee, *Arthroscopy* 22(4):457-460, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

55. Radke S, et al: Knee arthroplasty for spontaneous osteonecrosis of the knee: unicompartimental vs bicompartimental knee arthroplasty, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 13(3):158-162, 2005.
56. Delanois RE, et al: Atraumatic osteonecrosis of the talus, *J Bone Joint Surg Am* 80(4):529-536, 1998.
57. Hirohata S, Ito K: Aseptic necrosis of unilateral scaphoid bone in systemic lupus erythematosus, *Intern Med* 31(6):794-797, 1992.
58. Allen BL Jr, Jinkins WJ 3rd: Vertebral osteonecrosis associated with pancreatitis in a child. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 60(7):985-987, 1978.
59. Ito M, et al: Vertebral osteonecrosis associated with sarcoidosis. Case report, *J Neurosurg Spine* 2(2):222-225, 2005.
60. Sigmundsson FG, et al: Vertebral osteonecrosis associated with pancreatitis in a woman with pancreas divisum. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 86-A(11):2504-2508, 2004.
61. Chowdhury S, Pickering LM, Ellis PA: Adjuvant aromatase inhibitors and bone health, *J Br Menopause Soc* 12(3):97-103, 2006.
62. Van Poznak C: The phenomenon of osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer, *Cancer Invest* 24(1):110-112, 2006.
63. Van Poznak C: Osteonecrosis of the jaw, *J Oncol Pract* 2(1):3-4, 2006.
64. Van Poznak C, Estilo C: Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates, *Oncology (Williston Park)* 20(9):1053-1062, 2006, discussion 1065-6.
65. Pathak I, Bryce G: Temporal bone necrosis: diagnosis, classification, and management, *Otolaryngol Head Neck Surg* 123(3):252-257, 2000.
66. Stavinoha RR, Scott W: Osteonecrosis of the tarsal navicular in two adolescent soccer players, *Clin J Sport Med* 8(2):136-138, 1998.
67. Moorman CT 3rd, et al: Traumatic posterior hip subluxation in American football, *J Bone Joint Surg Am* 85-A(7):1190-1196, 2003.
68. Schapira D: Transient osteoporosis of the hip, *Semin Arthritis Rheum* 22(2):98-105, 1992.
69. Plenk H Jr, et al: Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip, *Clin Orthop Relat Res*(334):73-84, 1997.
70. Geith T, et al: Transient bone marrow edema syndrome versus osteonecrosis: perfusion patterns at dynamic contrast-enhanced MR imaging with high temporal resolution can allow differentiation, *Radiology* 283(2):478-485, 2017.
71. Berger CE, et al: Transient bone marrow edema syndrome of the knee: clinical and magnetic resonance imaging results at 5 years after core decompression, *Arthroscopy* 22(8):866-871, 2006.
72. Flores-Robles BJ, et al: Zoledronic acid treatment in primary bone marrow edema syndrome, *J Pain Palliat Care Pharmacother* 31(1):52-56, 2017.
73. Rolvien T, et al: Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome, *Injury* 48(4):874-879, 2017.
74. Otto S, et al: Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence—a multi-centre study, *J Cranio-Maxillo-Fac Surg* 39(4):272-277, 2011.
75. Otto S, et al: Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: a case report, *J Med Case Rep* 5:477, 2011.
76. Ruggiero SL: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview, *Ann N Y Acad Sci* 1218:38-46, 2011.
77. Baur DA, et al: Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: a case report, *Quintessence Int* 46(5):423-428, 2015.
78. Niibe K, et al: Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab, *J Prosthodont Res* 59(1):3-5, 2015.
79. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A: Denosumab and osteonecrosis of the jaws—the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases, *Aust Dent J* 59(4):516-519, 2014.
80. Vyas S, Hameed S, Murugaraj V: Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw—a case report, *Dent Update* 41(5):449-450, 2014.
81. Aghaloo TL, et al: RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease, *J Bone Miner Res* 29(4):843-854, 2014.
82. Williams DW, et al: Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF-kappaB ligand antibody in mice, *Am J Pathol* 184(11):3084-3093, 2014.
83. Gabbert TI, Hoffmeister B, Felsenberg D: Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients, *J Cancer Res Clin Oncol* 141(4):749-758, 2015.
84. De Antoni CC, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: a comparative histopathological study, *Braz Oral Res* 32:e23, 2018.
85. Marx RE: Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology, *J Oral Maxillofac Surg* 41(5):283-288, 1983.
86. Marwan H, et al: Recurrent malignancy in osteoradionecrosis specimen, *J Oral Maxillofac Surg* 74(11):2312-2316, 2016.
87. Henien M, et al: Spontaneous osteonecrosis of the maxilla, *Dent Update* 43(6):563-564, 2016, 566.
88. Barr RD, Sala A: Osteonecrosis in children and adolescents with cancer, *Pediatr Blood Cancer* 50(2 Suppl):483-485, 2008, discussion 486.
89. Karimova EJ, et al: Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma, *J Clin Oncol* 25(12):1525-1531, 2007.
90. Niinimaki RA, et al: High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia, *J Clin Oncol* 25(12):1498-1504, 2007.
91. Karol SE, et al: Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia, *Blood* 127(5):558-564, 2016.
92. Kunstreich M, et al: Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica* 101(11):1295-1305, 2016.
93. Mesleh Shayeb A, et al: Vaso-occlusive crisis as a predictor of symptomatic avascular necrosis in children with sickle cell disease, *Pediatr Blood Cancer* 65(12):e27435, 2018.
94. JC: Sur une forme particuliere de pseudocoxalgie greffee sur des deformations caracteristiques de l'extremite superieure du femur, *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 30:48-54, 1910.
95. Legg A: An obscure affectin of the hip joint, *Boston Med Surg J* 162:202-204, 1910.
96. Perthes G: Ueber Arthritis deformans juvenilis, *Deutsche Zeitschr Chir* 107:111-159, 1910.
97. Parikh AK, et al: Evaluation of femoral head viability via bone scintigraphy in the postoperative pediatric patient, *Pediatr Radiol* 48(3):350-358, 2018.
98. Bentzon P: Experimental studies on the pathogenesis of coxa plana (Calve-Legg-Perthes-Waldenstrom's disease) and other manifestations of "local" dyschondroplasia, *Acta Radiol* 6:155-172, 1926.
99. Ryder CT, Lebouvier JD, Kane R: Coxa plana, *Pediatrics* 19(6):979-992, 1957.
100. Goff CW: Legg-Calve-Perthes syndrome (LCPS). An up-to-date critical review, *Clin Orthop* 22:93-107, 1962.
101. Landin LA, Danielsson LG, Wattsgard C: Transient synovitis of the hip. Its incidence, epidemiology and relation to Perthes' disease, *J Bone Joint Surg Br* 69(2):238-242, 1987.
102. Burwell RG: Perthes' disease: growth and aetiology, *Arch Dis Child* 63(11):1408-1412, 1988.
103. Burwell RG, et al: Perthes' disease. An anthropometric study revealing impaired and disproportionate growth, *J Bone Joint Surg Br* 60-B(4):461-477, 1978.
104. Kristmundsdottir F, Burwell RG, Harrison MH: Delayed skeletal maturation in Perthes' disease, *Acta Orthop Scand* 58(3):277-279, 1987.
105. Hall DJ, Harrison MH, Burwell RG: Congenital abnormalities and Perthes' disease. Clinical evidence that children with Perthes' disease may have a major congenital defect, *J Bone Joint Surg Br* 61(1):18-25, 1979.
106. Burwell RG, et al: Raised somatomedin activity in the serum of young boys with Perthes' disease revealed by bioassay. A disease of growth transition? *Clin Orthop Relat Res*(209):129-138, 1986.

107. Rayner PH, Schwalbe SL, Hall DJ: An assessment of endocrine function in boys with Perthes' disease, *Clin Orthop Relat Res*(209):124-128, 1986.
108. Gardeniers J: ARCO international classification of osteonecrosis, *ARCO Newsletter* 5:79, 1993.
109. Sugano N, et al: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, *J Orthop Sci* 7(5):601-605, 2002.
110. Glimcher MJ, Kenzora JE: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae; commments on treatment, *Clin Orthop Relat Res*(140):273-312, 1979.
111. Glimcher MJ, Kenzora JE: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint, *Clin Orthop Relat Res*(139):283-312, 1979.
112. Glimcher MJ, Kenzora JE: Nicolas Andry award: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: 1. Tissue biology, *Clin Orthop Relat Res*(138):284-309, 1979.
113. Chandler FA: Coronary disease of the hip, *J Int Coll Surg* 11(1):34-36, 1948.
114. Chandler FA: Coronary disease of the hip. 1949, *Clin Orthop Relat Res*(386):7-10, 2001.
115. Heikkinen ES, Puranen J, Suramo I: The effect of intertrochanteric osteotomy on the venous drainage of the femoral neck in Perthes' disease, *Acta Orthop Scand* 47(1):89-95, 1976.
116. Liu SL, Ho TC: The role of venous hypertension in the pathogenesis of Legg-Perthes disease. A clinical and experimental study, *J Bone Joint Surg Am* 73(2):194-200, 1991.
117. Thompson GH, Salter RB: Legg-Calve-Perthes disease. Current concepts and controversies, *Orthop Clin North Am* 18(4):617-635, 1987.
118. Chryssanthou CP: Dysbaric osteonecrosis. Etiological and pathogenetic concepts, *Clin Orthop Relat Res*(130):94-106, 1978.
119. Lehner CE, et al: Dysbaric osteonecrosis in divers and caisson workers. An animal model, *Clin Orthop Relat Res*(344):320-332, 1997.
120. Ohzono K, et al: Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study, *Clin Orthop Relat Res*(277):79-88, 1992.
121. Tian L, et al: Association of toll-like receptor 4 signaling pathway with steroid-induced femoral head osteonecrosis in rats, *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 34(5):679-686, 2014.
122. Tian L, et al: Immune response associated with Toll-like receptor 4 signaling pathway leads to steroid-induced femoral head osteonecrosis, *BMC Musculoskelet Disord* 15:18, 2014.
123. Geng W, Zhang W, Ma J: IL-9 exhibits elevated expression in osteonecrosis of femoral head patients and promotes cartilage degradation through activation of JAK-STAT signaling in vitro, *Int Immunopharmacol* 60:228-234, 2018.
124. Zou D, et al: Th17 and IL-17 exhibit higher levels in osteonecrosis of the femoral head and have a positive correlation with severity of pain, *Endokrynol Pol* 69(3):283-290, 2018.
125. Chen XJ, et al: Association of reduced sclerostin expression with collapse process in patients with osteonecrosis of the femoral head, *Int Orthop* 42(7):1675-1682, 2018.
126. Zheng L, et al: Plasma interleukin 33 level in patients with osteonecrosis of femoral head: an alarmin for osteonecrosis of the femoral head? *J Investig Med* 62(3):635-637, 2014.
127. Kuroyanagi G, et al: Interleukin-6 deletion stimulates revascularization and new bone formation following ischemic osteonecrosis in a murine model, *Bone* 116:221-231, 2018.
128. Suh KT, et al: Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(431):220-225, 2005.
129. Lee JS, et al: Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor, *J Orthop Res* 24(4):604-609, 2006.
130. Gangji V, et al: Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head, *J Rheumatol* 30(2):348-351, 2003.
131. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC: Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip, *J Clin Endocrinol Metab* 85(8):2907-2912, 2000.
132. Sato M, et al: Apoptosis and expression of stress protein (ORP150, HO1) during development of ischaemic osteonecrosis in the rat, *J Bone Joint Surg Br* 83(5):751-759, 2001.
133. Cui Q, Wang GJ, Balian G: Steroid-induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow, *J Bone Joint Surg Am* 79(7):1054-1063, 1997.
134. Wang GJ, Cui Q, Balian G: The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(370):295-310, 2000.
135. Yin L, Li YB, Wang YS: Dexamethasone-induced adipogenesis in primary marrow stromal cell cultures: mechanism of steroid-induced osteonecrosis, *Chin Med J (Engl)* 119(7):581-588, 2006.
136. Miyanishi K, et al: Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis, *Bone* 30(1):185-190, 2002.
137. Kim YH, Kim JS: Histologic analysis of acetabular and proximal femoral bone in patients with osteonecrosis of the femoral head, *J Bone Joint Surg Am* 86-A(11):2471-2474, 2004.
138. Jones JP Jr: Intravascular coagulation and osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(277):41-53, 1992.
139. Jones LC, et al: Procoagulants and osteonecrosis, *J Rheumatol* 30(4):783-791, 2003.
140. Sun W, et al: Changes in coagulation and fibrinolysis of post-SARS osteonecrosis in a Chinese population, *Int Orthop* 30(3):143-146, 2006.
141. Sun W, et al: Osteonecrosis in patients after severe acute respiratory syndrome (SARS): possible role of anticardiolipin antibodies, *J Clin Rheumatol* 16(2):61-63, 2010.
142. Preedy VR, et al: Oxidants, antioxidants and alcohol: implications for skeletal and cardiac muscle, *Front Biosci* 4:e58-66, 1999.
143. Ichiseki T, et al: DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis, *Rheumatology* 44(4):456-460, 2005.
144. Ichiseki T, et al: Does oxidative stress play a role in steroid-induced osteonecrosis models? *Med Hypotheses* 66(5):1048, 2006.
145. Ichiseki T, Matsumoto T: Oxidative stress may underlie the sex differences seen in steroid-induced osteonecrosis models, *Med Hypotheses* 66(6):1256, 2006.
146. Ichiseki T, et al: Oxidative stress by glutathione depletion induces osteonecrosis in rats, *Rheumatology* 45(3):287-290, 2006.
147. Mikami T, et al: Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model, *J Orthop Sci* 15(5):674-677, 2010.
148. Deng G, et al: Porous Se@SiO2 nanocomposites protect the femoral head from methylprednisolone-induced osteonecrosis, *Int J Nanomedicine* 13:1809-1818, 2018.
149. Kerachian MA, et al: Avascular necrosis of the femoral head: vascular hypotheses, *Endothelium* 13(4):237-244, 2006.
150. Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ: Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action, *J Steroid Biochem Mol Biol* 114(3–5):121-128, 2009.
151. Feng Y, et al: Decreased in the number and function of circulation endothelial progenitor cells in patients with avascular necrosis of the femoral head, *Bone* 46(1):32-40, 2010.
152. Jones JP Jr, Ramirez S, Doty SB: The pathophysiologic role of fat in dysbaric osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(296):256-264, 1993.
153. Tokuhara Y, et al: Low levels of steroid-metabolizing hepatic enzyme (cytochrome P450 3A) activity may elevate responsiveness to steroids and may increase risk of steroid-induced osteonecrosis even with low glucocorticoid dose, *J Orthop Sci* 14(6):794-800, 2009.
154. Saito S, Ohzono K, Ono K: Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapital arterioles, *Clin Orthop Relat Res*(277):98-110, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

155. Kenzora JE, Glimcher MJ: Accumulative cell stress: the multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis, *Orthop Clin North Am* 16(4):669-679, 1985.
156. Zizic TM, et al: Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 79(5):596-604, 1985.
157. Weetman AP: The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto, *Eur Thyroid J* 1(4):243-250, 2013.
158. Perneger TV: The Swiss cheese model of safety incidents: are there holes in the metaphor? *BMC Health Serv Res* 5:71, 2005.
159. Pushalkar S, et al: Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, *Int J Oral Sci* 6(4):219-226, 2014.
160. Wei X, et al: Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, *Oral Dis* 18(6):602-612, 2012.
161. Sedghizadeh PP, et al: Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy, *J Oral Maxillofac Surg* 66(4):767-775, 2008.
162. Boff RC, et al: Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *Arch Oral Biol* 59(8):790-799, 2014.
163. Koo KH, et al: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis, *J Orthop Res* 24(8):1722-1728, 2006.
164. Glueck CJ, et al: The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(366):133-146, 1999.
165. French D, et al: A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group, *Blood* 111(9):4496-4499, 2008.
166. Hirata T, et al: ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation, *J Orthop Sci* 12(3):199-206, 2007.
167. Hirata T, et al: Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant, *J Rheumatol* 34(3):516-522, 2007.
168. Wang XY, et al: [Effects of apolipoprotein A1 and B gene polymorphism on avascular necrosis of the femoral head in Chinese population], *Zhong Guo Gu Shang* 21(2):99-102, 2008.
169. Kim TH, et al: Association of polymorphisms in the interleukin 23 receptor gene with osteonecrosis of femoral head in Korean population, *Exp Mol Med* 40(4):418-426, 2008.
170. Kim TH, et al: Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population, *Osteoarthritis Cartilage* 16(9):1060-1066, 2008.
171. Ma W, et al: Relationship of common variants in VEGFA gene with osteonecrosis of the femoral head: a Han Chinese population based association study, *Sci Rep* 8(1):16221, 2018.
172. Li Z, et al: Emerging roles of MicroRNAs in osteonecrosis of the femoral head, *Cell Prolif* 51(1), 2018.
173. Yamasaki K, et al: Angiogenic microRNA-210 is present in cells surrounding osteonecrosis, *J Orthop Res* 30(8):1263-1270, 2012.
174. Sun J, et al: Downregulation of PPARgamma by miR-548d-5p suppresses the adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells and enhances their osteogenic potential, *J Transl Med* 12:168, 2014.
175. Wang FS, et al: MicroRNA-29a protects against glucocorticoid-induced bone loss and fragility in rats by orchestrating bone acquisition and resorption, *Arthritis Rheum* 65(6):1530-1540, 2013.
176. Jia J, et al: MiR-17-5p modulates osteoblastic differentiation and cell proliferation by targeting SMAD7 in non-traumatic osteonecrosis, *Exp Mol Med* 46:e107, 2014.
177. Wang X, et al: Preliminary screening of differentially expressed circulating microRNAs in patients with steroidinduced osteonecrosis of the femoral head, *Mol Med Rep* 10(6):3118-3124, 2014.
178. Dong Y, et al: MicroRNA-23a-3p inhibitor decreases osteonecrosis incidence in a rat model, *Mol Med Rep* 16(6):9331-9336, 2017.
179. Tian ZJ, et al: MiR-145 silencing promotes steroid-induced avascular necrosis of the femoral head repair via upregulating VEGF, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(17):3763-3769, 2017.
180. Li J, et al: Preventive effects of siRNA targeting PPARgamma gene on steroid-induced osteonecrosis in rabbits, *Connect Tissue Res* 55(5–6):322-330, 2014.
181. Mahomed NN, et al: The Harris hip score: comparison of patient self-report with surgeon assessment, *J Arthroplasty* 16(5):575-580, 2001.
182. Shi HY, et al: Responsiveness of the Harris Hip Score and the SF-36: five years after total hip arthroplasty, *Qual Life Res* 18(8):1053-1060, 2009.
183. Soderman P, Malchau H: Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clin Orthop Relat Res*(384):189-197, 2001.
184. Chiandussi S, et al: Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws, *Dentomaxillofac Radiol* 35(4):236-243, 2006.
185. Dihlmann W: CT analysis of the upper end of the femur: the asterisk sign and ischaemic bone necrosis of the femoral head, *Skeletal Radiol* 8(4):251-258, 1982.
186. Dihlmann W, Heller M: [The asterisk sign and adult ischemic femur head necrosis], *Röfo* 142(4):430-435, 1985.
187. Specchiulli F, et al: The early diagnosis of idiopathic femoral osteonecrosis, *Ital J Orthop Traumatol* 14(4):519-526, 1988.
188. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR: A new method for evaluation and staging of avascular necrosis of the femoral head. In Arlet J, Ficat RP, editors: *Bone circulation*, Baltimore, 1984, Williams and Wilkens, pp 398-403.
189. Yang WM, et al: Clinical characteristics and treatment of spontaneous osteonecrosis of medial tibial plateau: a retrospective case study, *Chin Med J (Engl)* 131(21):2544-2550, 2018.
190. Kwon YD, et al: Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res* 22(1):100-105, 2011.
191. Dines JS, et al: Arthroscopic-assisted core decompression of the humeral head, *Arthroscopy* 23(1), 2007, 103 e1-4.
192. Beckmann J, et al: Precision of computer-assisted core decompression drilling of the femoral head, *Arch Orthop Trauma Surg* 126(6):374-379, 2006.
193. Israelite C, et al: Bilateral core decompression for osteonecrosis of the femoral head, *Clin Orthop Relat Res* 441:285-290, 2005.
194. Marcus ND, Enneking WF, Massam RA: The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting, *J Bone Joint Surg Am* 55(7):1351-1366, 1973.
195. Yang SH, et al: Clinical result of structural augmentation with cannulated bone screws for the treatment of osteonecrosis of the femoral head, *Orthop Surg* 1(1):42-46, 2009.
196. Marciniak D, Furey C, Shaffer JW: Osteonecrosis of the femoral head. A study of 101 hips treated with vascularized fibular grafting, *J Bone Joint Surg Am* 87(4):742-747, 2005.
197. Zhao D, et al: Iliac graft vascularization for femoral head osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res* 442:171-179, 2006.
198. Korompilias AV, et al: Femoral head osteonecrosis: why choose free vascularized fibula grafting, *Microsurgery* 31(3):223-228, 2011.
199. Vendittoli PA, et al: A randomised study comparing resection of acetabular bone at resurfacing and total hip replacement, *J Bone Joint Surg Br* 88(8):997-1002, 2006.
200. Grecula MJ: Resurfacing arthroplasty in osteonecrosis of the hip, *Orthop Clin North Am* 36(2):231-242, 2005, x.
201. Little CP, et al: Osteonecrosis in retrieved femoral heads after failed resurfacing arthroplasty of the hip, *J Bone Joint Surg Br* 87(3):320-323, 2005.
202. Shimmin AJ, Bare J, Back DL: Complications associated with hip resurfacing arthroplasty, *Orthop Clin North Am* 36(2):187-193, 2005, ix.

203. Hungerford MW, et al: Surface replacement hemiarthroplasty for the treatment of osteonecrosis of the femoral head, *J Bone Joint Surg Am* 80(11):1656-1664, 1998.
204. Mont MA, Rajadhyaksha AD, Hungerford DS: Outcomes of limited femoral resurfacing arthroplasty compared with total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head, *J Arthroplasty* 16(8 Suppl 1):134-139, 2001.
205. Sayeed SA, et al: Hip resurfacing in patients who have osteonecrosis and are 25 years or under, *Clin Orthop Relat Res* 469(6):1582-1588, 2011.
206. Dong N, et al: A novel digital templating methodology for arthroplasty: experience from patients with osteonecrosis of the femoral head, *Hip Int* 27(1):82-86, 2017.
207. Carlson ER, Basile JD: The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl):85-95, 2009.
208. Pautke C, et al: Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws, *J Oral Maxillofac Surg* 67(3):471-476, 2009.
209. Freiberger JJ, et al: Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series, *J Oral Maxillofac Surg* 65(7):1321-1327, 2007.
210. Trancik T, Lunceford E, Strum D: The effect of electrical stimulation on osteonecrosis of the femoral head, *Clin Orthop Relat Res*(256):120-124, 1990.
211. Steinberg ME, et al: Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation, *Clin Orthop Relat Res*(249):199-208, 1989.
212. Wang CJ, et al: Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting, *J Bone Joint Surg Am* 87(11):2380-2387, 2005.
213. Wang CJ, Yang YJ, Huang CC: The effects of shockwave on systemic concentrations of nitric oxide level, angiogenesis and osteogenesis factors in hip necrosis, *Rheumatol Int* 31(7):871-877, 2011.
214. Li ZR, et al: Herbal Fufang Xian Ling Gu Bao prevents corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head-A first multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *J Orthop Translat* 12:36-44, 2018.
215. Zhang Q, et al: Chinese herbal medicine formulas as adjuvant therapy for osteonecrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Medicine (Baltim)* 97(36):e12196, 2018.
216. Kuribayashi M, et al: Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits, *Acta Orthop* 81(1):154-160, 2010.
217. Zaidi M, et al: ACTH protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of bone, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(19):8782-8787, 2010.
218. Houdek MT, et al: Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives, *Stem Cells Cloning* 7:65-70, 2014.
219. Kang JS, et al: Clinical efficiency of bone marrow mesenchymal stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head: a matched pair control study with simple core decompression, *Stem Cell Res Ther* 9(1):274, 2018.
220. Cruess RL: Steroid-induced avascular necrosis of the head of the humerus. Natural history and management, *J Bone Joint Surg Br* 58(3):313-317, 1976.
221. Cruess RL: Steroid-induced osteonecrosis: a review, *Can J Surg* 24(6):567-571, 1981.
222. Biasotto M, et al: Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws, *Acta Odontol Scand* 64(6):348-354, 2006.
223. Graziani F, et al: Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy, *J Craniofac Surg* 17(5):876-879, 2006.
224. Hungerford DS, Zizic TM: Alcoholism associated ischemic necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment, *Clin Orthop Relat Res*(130):144-153, 1978.
225. Scotter E, Moody A: Dysbaric osteonecrosis (caisson disease), *Radiogr Today* 54(617):41-43, 1988.
226. Abylaev Zh A, Bukhman AI: [Possible mechanisms of the development of osteopaties in patients with chronic lead poisoning], *Gig Tr Prof Zabol*(2):31-35, 1990.
227. Kazakos K, et al: Knee osteonecrosis due to lead poisoning: case report and review of the literature, *Med Sci Monit* 12(9):CS85-C89, 2006.
228. Govoni M, et al: Humeral head osteonecrosis caused by electrical injury: a case report, *J Emerg Med* 11(1):17-21, 1993.
229. Vanderstraeten L, Binns M: Osteonecrosis of the femoral head following an electrical injury to the leg, *J Bone Joint Surg Br* 90(8):1101-1104, 2008.
230. Rubinstein RA Jr, Beals RK: The results of treatment of posttraumatic avascular necrosis of the femoral head in young adults: report of 31 patients, *Contemp Orthop* 27(6):527-532, 1993.
231. Burwell RG: Perthes' disease, *J Bone Joint Surg Br* 60(1):1-3, 1978.
232. Herold HZ: Avascular necrosis of the femoral head in children under the age of three, *Clin Orthop Relat Res*(126):193-195, 1977.
233. Morcuende JA, et al: Long-term outcome after open reduction through an anteromedial approach for congenital dislocation of the hip, *J Bone Joint Surg Am* 79(6):810-817, 1997.
234. Narayanan UG: Reduction increasing osteonecrosis risk in slipped capital femoral epiphysis, *J Bone Joint Surg Am* 86-A(2):437, 2004, author reply 437.
235. Yamasaki T, et al: Bone remodeling of a femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis associated with slipped capital femoral epiphysis: a case report, *Arch Orthop Trauma Surg* 125(7):486-489, 2005.
236. Irisa T, et al: Osteonecrosis induced by a single administration of low-dose lipopolysaccharide in rabbits, *Bone* 28(6):641-649, 2001.
237. Jones JP Jr: Fat embolism and osteonecrosis, *Orthop Clin North Am* 16(4):595-633, 1985.
238. Barbezat GO, et al: Letter: necrosis of the femoral head in a black patient with pancreatitis, *S Afr Med J* 50(6):160, 1976.
239. Chao YC, et al: Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver, *Alcohol Alcohol* 38(5):431-436, 2003.
240. Pais MJ: Disease states affecting both liver and bone, *Radiol Clin North Am* 18(2):253-267, 1980.
241. Watson RM, Roach NA, Dalinka MK: Avascular necrosis and bone marrow edema syndrome, *Radiol Clin North Am* 42(1):207-219, 2004.
242. Horiuchi H, et al: Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry's disease: identification of ceramide trihexoside in the bone by delayed-extraction matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry, *Arthritis Rheum* 46(7):1922-1925, 2002.
243. Ross G, Kuwamura F, Goral A: Association of Fabry's disease with femoral head avascular necrosis, *Orthopedics* 16(4):471-473, 1993.
244. Sellman DC, Froimson AI: Long-term follow-up of a total articular resurfacing arthroplasty and a cup arthroplasty in Gaucher's disease, *Orthop Rev* 21(9):1099-1101, 1992, 1104, 1107.
245. Mielants H, et al: Avascular necrosis and its relation to lipid and purine metabolism, *J Rheumatol* 2(4):430-436, 1975.
246. Heaf JG: Bone disease after renal transplantation, *Transplantation* 75(3):315-325, 2003.
247. Mielants H, et al: [Relationship between avascular necrosis and lipid and purine metabolisms], *Rev Rhum Mal Osteoartic* 42(7–9):505-511, 1975.
248. Kjaergaard GH, Laursen JO: [Osteonecrosis of a knee joint in a young man with IDDM], *Ugeskr Laeger* 162(35):4663-4664, 2000.
249. Onuba O: Bone disorders in sickle-cell disease, *Int Orthop* 17(6):397-399, 1993.
250. Mahachoklertwattana P: Zoledronic acid for the treatment of thalassemia-induced osteonecrosis, *Haematologica* 91(9):1155A, 2006.
251. Campbell WN, Joshi M, Sileo D: Osteonecrosis following meningococcemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: case report and review, *Clin Infect Dis* 24(3):452-455, 1997.
252. Jones JP Jr: Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(292):294-308, 1993.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

253. Jones JP Jr, Coagulopathies, osteonecrosis: *Acta Orthop Belg* 65(Suppl 1):5-8, 1999.
254. Glueck CJ, et al: Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res*(386):19-33, 2001.
255. Glueck CJ, et al: Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis, *Am J Hematol* 45(2):156-166, 1994.
256. Strau G, Kainz L, Kienzer H: [Spontaneous osteonecrosis of the knee joint in clinically suspected thrombosis of the leg veins], *Rontgenblatter* 41(3):122-124, 1988.
257. Tektonidou MG, et al: Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum* 48(3):732-736, 2003.
258. Neidel J, Boehnke M, Kuster RM: The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46(6):1620-1628, 2002.
259. Freeman HJ, Freeman KJ: Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease, *Can J Gastroenterol* 14(2):138-143, 2000.
260. Stiles RG, Carpenter WA, Tigges S: Osteonecrosis of the femoral heads in inflammatory bowel disease, *N Engl J Med* 330(11):791, 1994, author reply 792.
261. Wang TY, Avlonitis EG, Relkin R: Systemic necrotizing vasculitis causing bone necrosis, *Am J Med* 84(6):1085-1086, 1988.
262. Yanagitani Y, Fujita M: Avascular necrosis of the femoral head associated with mucocutaneous lymph node syndrome, *J Pediatr Orthop* 6(1):107-109, 1986.
263. Clarke AE, et al: A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 38(9):1218-1224, 1995.
264. Gutierrez F, et al: Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain, *J Acquir Immune Defic Syndr* 42(3):286-292, 2006.
265. Scribner AN, et al: Osteonecrosis in HIV: a case-control study, *J Acquir Immune Defic Syndr* 25(1):19-25, 2000.
266. Chaudhuri R, et al: Mucormycosis osteomyelitis causing avascular necrosis of the cuboid bone: MR imaging findings, *AJR Am J Roentgenol* 159(5):1035-1037, 1992.
267. Appel M, Pauleto AC, Cunha LA: Osteochondral sequelae of meningococcemia: radiographic aspects, *J Pediatr Orthop* 22(4):511-516, 2002.
268. Seipolt B, Dinger J, Rupprecht E: Osteonecrosis after meningococcemia and disseminated intravascular coagulation, *Pediatr Infect Dis J* 22(11):1021-1022, 2003.
269. Bradford DS, et al: Osteonecrosis in the transplant recipient, *Surg Gynecol Obstet* 159(4):328-334, 1984.
270. Danzig LA, Coutis RD, Resnick D: Avascular necrosis of the femoral head following cardiac transplantation: report of a case, *Clin Orthop Relat Res*(117):217-220, 1976.
271. Fink JC, et al: Avascular necrosis following bone marrow transplantation: a case-control study, *Bone* 22(1):67-71, 1998.
272. Helenius I, et al: Avascular bone necrosis of the hip joint after solid organ transplantation in childhood: a clinical and MRI analysis, *Transplantation* 81(12):1621-1627, 2006.
273. Lieberman JR, Scaduto AA, Wellmeyer E: Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation, *J Arthroplasty* 15(6):767-771, 2000.
274. Marston SB, et al: Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study, *J Bone Joint Surg Am* 84-A(12):2145-2151, 2002.
275. Curtis MA, Tung GA, Dawamneh MF: Radiation osteonecrosis of the clavicle, *Acad Radiol* 3(11):971-974, 1996.
276. Dzik-Jurasz AS, et al: What is the prevalence of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis in patients previously treated with chemoradiation? A magnetic resonance study of anal cancer patients, *Clin Oncol* 13(2):130-134, 2001.
277. Epstein J, et al: Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83(6):657-662, 1997.
278. Holler U, et al: [Radiation-induced osteonecrosis of the pelvic bones vs. bone metastases—a difficult differential diagnosis], *Aktuelle Radiol* 8(4):196-197, 1998.
279. Niewald M, et al: Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer, *Br J Radiol* 69(825):847-851, 1996.
280. Stebbings JH: Dose-response analyses of osteonecrosis in New Jersey radium workers point to roles for other alpha emitters, *Health Phys* 74(5):602-607, 1998.
281. Balzer S, et al: Avascular osteonecrosis after hyperthermia in children and adolescents with pelvic malignancies: a retrospective analysis of potential risk factors, *Int J Hyperthermia* 22(6):451-461, 2006.
282. Gurkan E, Yildiz I, Ocal F: Avascular necrosis of the femoral head as the first manifestation of acute lymphoblastic leukemia, *Leuk Lymphoma* 47(2):365-367, 2006.
283. Wei SY, et al: Avascular necrosis in children with acute lymphoblastic leukemia, *J Pediatr Orthop* 20(3):331-335, 2000.
284. Johnston RJ, et al: Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation, *Science* 325(5943):1006-1010, 2009.
285. Lee YM, et al: IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions, *Int Immunol* 22(10):805-816, 2010.
286. Kogawa M, et al: Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption, *Endocrinology* 151(10):4613-4625, 2010.
287. Sunyer T, et al: Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells, *J Clin Invest* 103(10):1409-1418, 1999.
288. Gaffen SL: Biology of recently discovered cytokines: interleukin-17—a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis, *Arthritis Res Ther* 6(6):240-247, 2004.

110 Policondritis recidivante

GAYE CUNNANE

PUNTOS CLAVE

- La policondritis recidivante (PR) es un trastorno autoinmunitario sistémico e infrecuente caracterizado por inflamación episódica de estructuras condrales.
- Los hallazgos clínicos clásicos son las deformidades de «oreja en coliflor» y «nariz en silla de montar».
- La PR puede causar patología relevante en las vías respiratorias altas, los ojos, el oído interno, los riñones y los vasos sanguíneos, con consecuencias potencialmente mortales.
- La enfermedad puede ser primaria o puede estar asociada a otras enfermedades, como mielodisplasia, vasculitis u otros trastornos autoinmunitarios/del tejido conjuntivo.
- Aunque no hay marcadores analíticos específicos de PR, el diagnóstico se hace ante la presencia de características clínicas clásicas y puede confirmarse por los hallazgos histológicos característicos en los tejidos afectados.
- Es esencial un abordaje diagnóstico y terapéutico amplio debido a la naturaleza multiorgánica de la enfermedad.
- El tratamiento es empírico con frecuencia debido a la amplia variedad de las manifestaciones de la enfermedad y a la ausencia de estudios controlados. Sin embargo, el elemento fundamental es la terapia inmunodepresora.

Introducción

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente de etiología desconocida, caracterizada por inflamación episódica de estructuras condrales en distintas regiones del organismo (p. ej., oídos, nariz, vía respiratoria superior, pared torácica y articulaciones). También puede afectar a otros tejidos, en especial los que contienen abundantes proteoglucanos, como el ojo, el oído interno, el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón[1]. Hasta un tercio de los pacientes tienen enfermedades asociadas, como vasculitis o síndromes mielodisplásicos. La gravedad del proceso inflamatorio precisa con frecuencia tratamiento inmunodepresor. Como su nombre sugiere, la PR tiene un curso episódico, con periodos de inflamación intensa. El pronóstico es variable, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 45-95%, dependiendo de la afectación de órganos y de las complicaciones de la enfermedad o del tratamiento[2].

Esta enfermedad la describió por primera vez en 1923 Rudolf Jaksch von Wartenhorst, un internista, cuando publicó el caso de un joven con características clínicas típicas y la denominó *policondropatía*[1,3]. En 1960, un grupo de investigadores hizo una descripción más detallada, y cambiaron la denominación por *policondritis recidivante*[4].

Epidemiología

Se desconoce la incidencia mundial de PR, pero los datos de Rochester, Minnesota, sugieren una incidencia anual de 3,5 por millón en dicha ciudad[4]. La PR afecta a todos los grupos raciales y por igual a hombres y mujeres. Es más frecuente entre los 40 y los 50 años de edad, pero se ha descrito en niños[5] y en personas mayores de 80 años[6]. No se ha observado un patrón hereditario familiar[7].

Patología

Cartílago normal

Hay tres tipos de cartílago (hialino, elástico y fibrocartílago), que difieren en la composición de la matriz extracelular. El componente celular del cartílago son los condrocitos, mientras que la matriz extracelular está formada por fibrillas entrelazadas de colágeno de tipo II, otros colágenos, agregados de proteoglucanos hidrófilos y diversas proteínas de la matriz[8]. Una de estas proteínas, la matrilina 1, es exclusiva de la vía respiratoria, los oídos y el apéndice xifoides esternal en los adultos, y solo está presente en el cartílago articular antes de la madurez esquelética[9]. El cartílago es una estructura avascular que obtiene nutrientes esenciales del tejido adyacente. La composición del cartílago confiere resistencia a las fuerzas compresivas externas. En adultos sanos, el recambio de los componentes del cartílago es lento, con procesos de reparación incompletos[10]. Con la edad se produce degradación de las fibrillas de colágeno, por desequilibrios entre enzimas proteolíticas naturales y sus inhibidores[11].

Cartílago en la policondritis recidivante

Existen pocos datos sobre los cambios microscópicos en el tejido afectado por PR, en parte por la baja incidencia de esta enfermedad y también porque el diagnóstico suele ser clínico. En las fases iniciales, las células inflamatorias infiltran el pericondrio, con presencia de linfocitos (linfocitos T $CD4^+$), macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas mediante tinción con hematoxilina y eosina, mientras que la estructura del cartílago permanece intacta[12,13]. La inmunofluorescencia puede revelar depósitos de inmunoglobulinas y de componentes del cartílago en la unión cartílago-pericondrio[14]. Más adelante, las células inflamatorias invaden el cartílago, liberando enzimas proteolíticas, como catepsinas y metaloproteinasas de la matriz[13,15]. Cuando se destruye el cartílago, pierde su tinción basófila, mientras que las fibras elásticas y colágenas se desorganizan[13].

Puede observarse necrosis y disminución de los componentes del cartílago. A continuación, el cartílago es sustituido por tejido fibroso,

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 110.1 Criterios diagnósticos de la policondritis recidivante

Criterios principales

Episodios inflamatorios confirmados del cartílago auricular
Episodios inflamatorios confirmados del cartílago nasal
Episodios inflamatorios confirmados del cartílago laringotraqueal

Criterios secundarios

Inflamación ocular
Hipoacusia
Disfunción vestibular
Artritis inflamatoria seronegativa

- El diagnóstico se hace con dos criterios principales, o uno principal y dos secundarios
- No es necesario un análisis histológico del cartílago afectado

Modificado de Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 104:74-78, 1986.

TABLA 110.2 Características clínicas de la policondritis recidivante

Característica clínica	FRECUENCIA (%) En la presentación	En total
Condritis auricular	39	85
Condritis nasal	24	54
Artritis	36	52
Enfermedad ocular	19	51
Enfermedad laringotraqueal o bronquial	26	48
Hipoacusia	9	30
Exantema	7	28
Vasculitis sistémica	3	10
Disfunción valvular	0	6
Costocondritis	2	2

Modificado de Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 104:74-78, 1986; y Gergely P, Poór G: Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18:723-738, 2004.

con zonas de calcificación. Puede haber tejido de granulación y quistes gelatinosos en las zonas afectadas[13].

Patogenia

Aunque se desconoce la patogenia de la PR, los indicios apoyan el concepto de un proceso autoinmunitario. La presencia de células inflamatorias y de inmunocomplejos en el cartílago afectado, la detección de autoanticuerpos contra los componentes del cartílago, la asociación al antígeno leucocítico humano (HLA)-DR, la concurrencia frecuente con otras enfermedades autoinmunitarias y la respuesta al tratamiento inmunodepresor apoyan esta hipótesis. Los investigadores han observado autoanticuerpos anticolágeno de tipo II, IX y XI en pacientes con esta enfermedad[9,16-18], y se han detectado autoanticuerpos antimatrilina 1 y antiproteína oligomérica del cartílago (COMP) en pacientes con afectación de la vía respiratoria[19-22]. Puede identificarse neoepítopo de colágeno de tipo II en la orina de pacientes con enfermedad activa[23]. Más recientemente, se ha señalado la concentración sérica de receptor activador soluble expresado en células mieloides 1 como posible biomarcador de actividad de la enfermedad en la PR[24]. Algunas citocinas proinflamatorias implicadas en la atracción de monocitos y en la regulación de la función de los macrófagos, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1, la proteína inflamatoria de macrófagos 1β y la IL-8, están bastante elevadas en la PR activa en comparación con los controles[25]. La expresión de TNF está elevada también en la PR[25]. Además, existe una asociación entre PR y HLA de clase II. En la PR se ha observado un aumento al doble de HLA-DR4, aunque no se ha identificado un subtipo específico[26]. Existe una asociación negativa entre la extensión de la afectación orgánica en la PR y el HLA-DR6[27].

Varios modelos animales han ayudado a esclarecer algunos de los mecanismos patógenos subyacentes en la PR. Es posible provocar una condritis en ciertas especies de ratas o de ratones mediante inyección de colágeno de tipo II[28,29]. Además, los ratones que expresan transgenes HLA-DQ6ab8ab presentan una forma espontánea de policondritis con afectación auricular, nasal y articular[30]. Varios experimentos con un modelo de PR en roedores provocada mediante matrilina 1 han demostrado la importancia de los linfocitos T, los linfocitos B y componentes del complemento en la patogenia de esta enfermedad[31]. La deleción de IL-10 en este modelo agravó la enfermedad, lo que sugiere un papel de esta citocina endógena en la inhibición de la inflamación episódica[32]. No se conocen bien los procesos implicados en el inicio de la enfermedad, escalada de la respuesta inflamatoria y consiguiente destrucción condral. En una persona sana, el cartílago es un tejido con privilegio inmunitario[9]. Sin embargo, en la PR, los componentes del cartílago están expuestos y son vulnerables al ataque inmunitario, lo que provoca un proceso episódico de inflamación sistémica y daño tisular local. En personas con predisposición genética, los microtraumatismos del cartílago o la similitud molecular entre un agente infeccioso/incitante y las estructuras del cartílago pueden iniciar un ciclo de inflamación similar al de otros trastornos autoinmunitarios[13,33].

Características clínicas

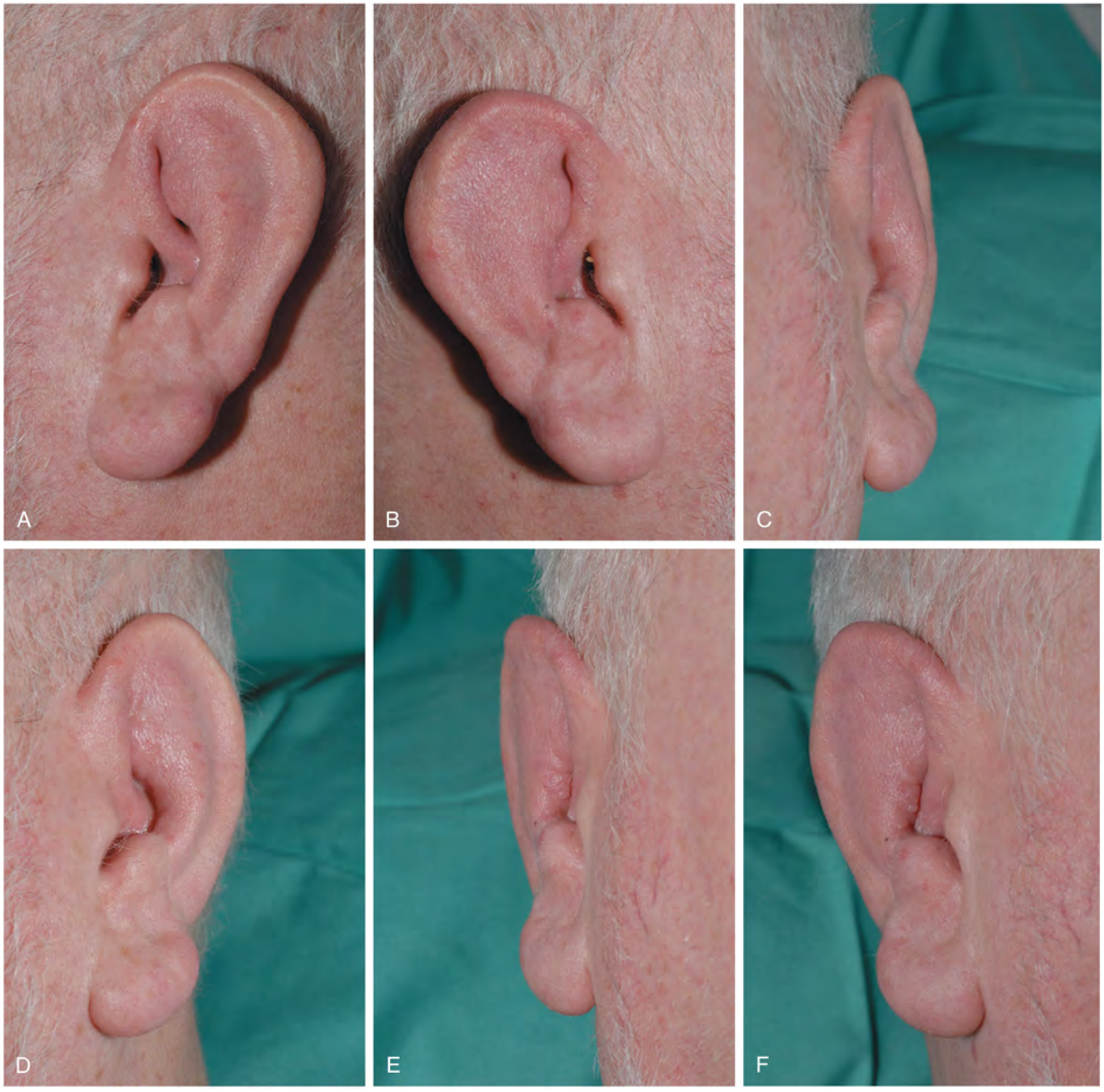
La inflamación articular puede producir inicialmente diversos síntomas inespecíficos, con manifestaciones sistémicas como fiebre, sudores nocturnos, adelgazamiento y astenia. La PR puede diagnosticarse con más facilidad en presencia de los signos clínicos característicos.

Los criterios diagnósticos de la PR se exponen en la tabla 110.1. Es posible que el diagnóstico tarde en alcanzarse debido a la naturaleza recidivante y a la escasa frecuencia de esta enfermedad. Un estudio halló un retraso medio de 2,9 años entre el inicio de los síntomas y la confirmación del diagnóstico[34]. La tabla 110.2 muestra la frecuencia de presentaciones clínicas en los pacientes con PR.

Enfermedad otorrinológica

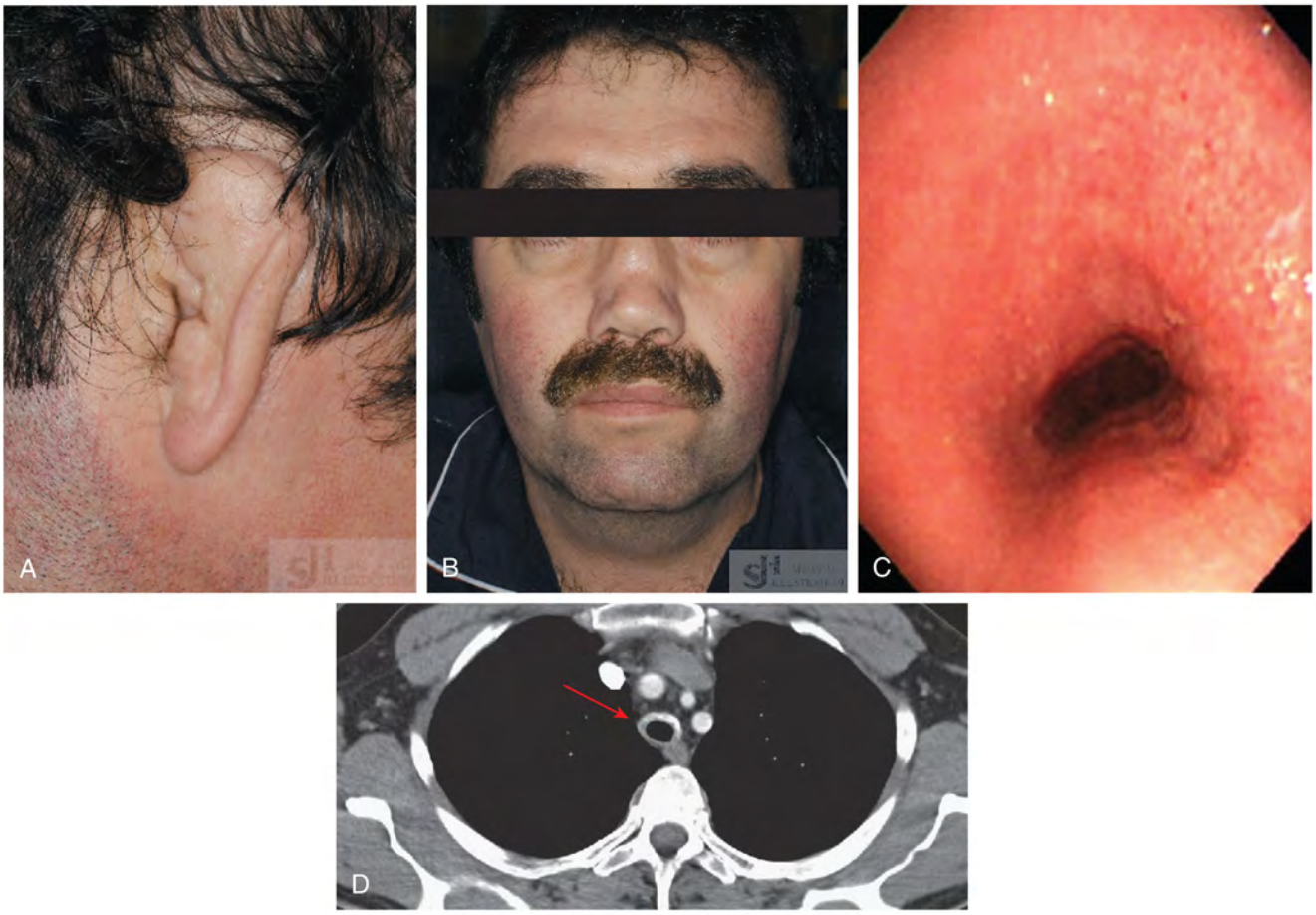
La manifestación más característica de la PR es la condritis auricular, en la que el paciente presenta dolor agudo, eritema y tumefacción de los dos tercios superiores condrales del oído externo, respetando el lóbulo[35] (v. e-fig. 110.1). Puede ser unilateral o bilateral, y desaparece espontáneamente a lo largo de varias semanas. Los episodios repetidos causan un daño visible del oído, que se deforma y se vuelve flácido, la denominada *oreja en coliflor* (figs. 110.1A y 110.2), mientras que la mayor visibilidad de los vasos sanguíneos subyacentes puede dar lugar al signo de la «oreja azul»[36]. Aunque es típico de la PR, esta es la manifestación inicial tan solo en el 40% de los pacientes, aunque puede aparecer más adelante hasta en el 85% de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



• **e-Fig. 110.1** (A-F) Esta serie de fotografías muestra el pabellón auditivo de un paciente de 56 años con policondritis recidivante. La enfermedad estuvo sin atención durante 1 año, y en ese periodo se produjo el daño observado en las estructuras condrales del pabellón auditivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 110.1** (A) Cambios crónicos de policondritis recidivante (PR) en los dos tercios superiores condrales del pabellón auditivo, evidentes tras episodios repetidos de inflamación en esta región. (B) Deformidad de la nariz en silla de montar, aparecida después de condritis nasal episódica. (C) Hallazgos de broncoscopia que demuestran hiperemia mucosa, edema con ausencia del detalle normal de los anillos condrales traqueales y aplanamiento de la tráquea. (D) TC torácica con una *flecha* que muestra una zona de calcificación y aplanamiento traqueal en un paciente con PR. (A y B, por cortesía del Sr. Anthony Edwards, fotógrafo clínico, St. James's Hospital, Dublín, Irlanda. C y D, por cortesía del Dr. Finbarr O'Connell, neumólogo asesor, St. James's Hospital, Dublín, Irlanda.)

los pacientes en el transcurso de la enfermedad[6]. Dicha tumefacción del oído externo causa sordera de conducción transitoria. Sin embargo, puede producir una sordera neurosensitiva por la vasculitis asociada de la arteria auditiva interna o de sus ramas, conduciendo a vértigo adicional en algunos pacientes[34,35]. Alrededor del 10% de los pacientes tienen condritis nasal en la presentación, y hasta el 70% en el transcurso de la enfermedad[6,35]. Los episodios inflamatorios repetidos provocan un colapso del puente nasal y una alteración del aspecto facial, la denominada deformidad de *nariz en silla de montar* (fig. 110.1B).

Neumopatía

La afectación de la vía respiratoria alta puede ser potencialmente mortal y debe investigarse en una fase temprana en el transcurso de la enfermedad. Aunque se puede identificar en el 10% de los pacientes en la presentación, alrededor del 50% de los pacientes con PR presentan posteriormente problemas respiratorios, que se asocian a peor pronóstico[37]. La ronquera, la disfonía, una tos seca persistente o el dolor en la palpación en la región cervical anterior pueden indicar enfermedad laríngea o traqueal. La inflamación del árbol traqueobronquial puede conducir a traqueomalacia, obstrucción dinámica e insuficiencia respiratoria aguda, mientras que los episodios inflamatorios repetidos causan estenosis subglótica, disnea crónica y aumento de la vulnerabilidad a las infecciones[22,38]. También pueden estar afectadas las vías respiratorias bronquiales. La obstrucción puede estar precipitada por intentos de intubación o por broncoscopia[34]. En la figura 110.1C y D se muestran imágenes de TC y de broncoscopia de un paciente con PR. La costocondritis puede causar dolor torácico, con sintomatología respiratoria adicional.

Enfermedad cardiovascular

Hasta el 10% de los pacientes pueden presentar enfermedad de vasos grandes y pequeños en el transcurso de la PR[39]. Estas complicaciones aparecen habitualmente en los pacientes con enfermedad avanzada incluso con tratamiento inmunodepresor[39-42]. La inflamación de la aorta, más probable en la raíz o en el cayado, da lugar a la formación de aneurismas y a insuficiencia aórtica, que puede ser aguda con síntomas previos mínimos[34,41]. Los problemas valvulares son más frecuentes en los hombres[42]. La valvulopatía aórtica puede estar causada por dilatación progresiva del anillo aórtico más que por inflamación local activa[34,43]. La insuficiencia mitral puede ser consecuencia de valvitis o de afectación de los músculos papilares[34]. Además, la miocarditis puede causar insuficiencia cardiaca y anomalías del sistema de conducción[34,39]. También se ha observado vasculitis de vasos

● **Fig. 110.2** Cambios agudos sobre crónicos de policondritis recidivante en los dos tercios superiores condrales del pabellón auditivo. (Por cortesía del profesor Iain McInnes, Glasgow, Reino Unido.)

pequeños y puede causar daños en la piel, los riñones, los testículos, la esclerótica, el sistema cocleovestibular u otras zonas[34,39,44,45]. Se han descrito trombosis arteriales y venosas en asociación a la PR[34]. Hay descripciones de casos de lesiones similares a las de la arteritis de Takayasu, con aparición de aneurismas en vasos de menor calibre que la aorta[43].

Enfermedad ocular

Hasta el 65% de los pacientes con PR presentan enfermedad ocular, con más frecuencia epiescleritis y escleritis[2]. La inflamación recidivante puede causar adelgazamiento de la esclerótica, con un color azulado del ojo[1]. La escleritis asociada a la PR tiende a ser bilateral, necrosante y recurrente, y a asociarse a cierta pérdida de visión, en comparación con otros trastornos autoinmunitarios[46]. Puede producir queratoconjuntivitis seca asociada a síndrome de Sjögren. La uveítis, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son complicaciones infrecuentes. La parálisis de los músculos extraoculares, el edema periorbitario y el exoftalmos pueden formar parte también del complejo sintomático de la PR[2].

Nefropatía

Alrededor del 10% de los pacientes con PR presentan proteinuria y/o hematuria en el análisis de la orina[47]. El análisis histológico muestra proliferación mesangial y glomerulonefritis con semilunas necrosante segmentaria[47]. La microscopia electrónica puede demostrar depósitos de inmunoglobulinas y de complemento. También puede haber patología renal en el contexto de enfermedades coexistentes, como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades reumáticas. Los pacientes con PR y afectación renal tienen una incidencia más alta de vasculitis asociada y, por tanto, peor pronóstico[47].

Neuropatía

Es poco frecuente la afectación del sistema nervioso central o periférico (el 10% de los pacientes)[27]. La neuropatía craneal, particularmente de los pares craneales quinto y séptimo, es la manifestación más frecuente, pero se han descrito diversos trastornos, como cefalea, ataxia, hemiplejia, mielitis transversa, mononeuritis múltiple, meningitis aséptica, encefalopatía y demencia. Estas lesiones pueden ser de naturaleza vasculítica o aséptica[35,44,48,49].

Enfermedad mucocutánea

Alrededor del 50% de los pacientes con PR presentan cambios en la piel y en las membranas mucosas. Hasta el 35% de los pacientes con PR primaria tienen erupciones cutáneas, mientras que el 90% de los pacientes con mielodisplasia asociada tienen afectación mucocutánea[50]. El síntoma más frecuente son las úlceras aftosas bucales. Los nódulos periféricos, parecidos al eritema nudoso, pueden estar presentes hasta en el 15% de los pacientes[50]. Las lesiones cutáneas poco frecuentes son úlceras periféricas en las extremidades, lividez reticular, paniculitis, tromboflebitis superficial, urticaria y angioedema. En la biopsia puede observarse vasculitis leucocitoclásica, trombosis de vasos dérmicos o paniculitis septal[50,51].

Artropatía

Las manifestaciones musculoesqueléticas son frecuentes y aparecen en el 75% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad[35]. La afectación de las articulaciones puede ser oligoarticular o poliarticular, con más frecuencia en los tobillos, las muñecas, las manos y los pies. Se ha descrito dolor recurrente en las articulaciones esternoclavicular, costocondral y manubrioesternal[1]. Sin embargo, otras articulaciones, como las sacroiliacas, pueden tener signos de inflamación, aunque es posible que la presencia de sacroileítis esté relacionada con la coexistencia de una espondiloartropatía[52]. La artritis asociada a la PR es habitualmente asimétrica, episódica y no erosiva, y no se correlaciona con la actividad de la PR. Sin embargo, en la PR se ha descrito destrucción articular[53,54].

Trastornos asociados

Se ha observado asociación a otros trastornos diversos, como síndromes reumáticos, vasculíticos y hematológicos[54]. Su coexistencia con la enfermedad de Behçet ha llevado al síndrome *MAGIC:* úlceras genitales y bucales con cartílago inflamado[55]. En pacientes de edad avanzada, particularmente hombres, la PR puede estar asociada a mielodisplasia y a peor pronóstico[56-58] (tabla 110.3).

En un estudio retrospectivo de 142 pacientes con PR se sugirió que hay tres fenotipos clínicos de esta enfermedad: 1) «hematológico», asociado a neoplasias malignas relacionadas con el sistema hematopoyético y aumento de la incidencia de enfermedad cutánea y malformaciones cardiacas; 2) «respiratorio», con afectación traqueobronquial predominante, y 3) enfermedad «leve» como la respuesta al tratamiento y mejor pronóstico[58].

Diagnóstico diferencial

La condritis auricular sin afectación del lóbulo de la oreja es característica de la PR. El enrojecimiento y la tumefacción de todo el oído, incluyendo el lóbulo de la oreja, pueden estar causados por un traumatismo o por exposición a temperaturas extremas, y deben distinguirse de la PR. *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* son causas posibles de otitis externa unilateral, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos[59]. Otras infecciones asociadas a condritis son la lepra y la sífilis. El daño en el cartílago nasal puede estar causado por traumatismos, infecciones locales o lesiones granulomatosas, como la vasculitis con granulomatosis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). También debe considerarse el uso de cocaína intranasal. Una variedad amplia de trastornos inflamatorios, reumáticos e infecciosos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 110.3 Enfermedades asociadas a policondritis recidivante

Enfermedades reumáticas
Artritis reumatoide
Espondiloartropatías seronegativas
Enfermedades del tejido conjuntivo
Vasculitis
Enfermedad de Behçet

Enfermedades hematológicas
Mielodisplasia
Linfomas
Anemia perniciosa
Leucemia linfoblástica aguda

Enfermedades endocrinas
Diabetes mellitus de tipo I
Tiroidopatías: Hashimoto/enfermedad de Graves/hipotiroidismo

Enfermedades cutáneas
Vasculitis leucocitoclásica
Paniculitis
Vitíligo
Psoriasis
Liquen plano

Otras enfermedades
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirrosis biliar primaria
Fibrosis retroperitoneal
Miastenia grave
Fiebre mediterránea familiar

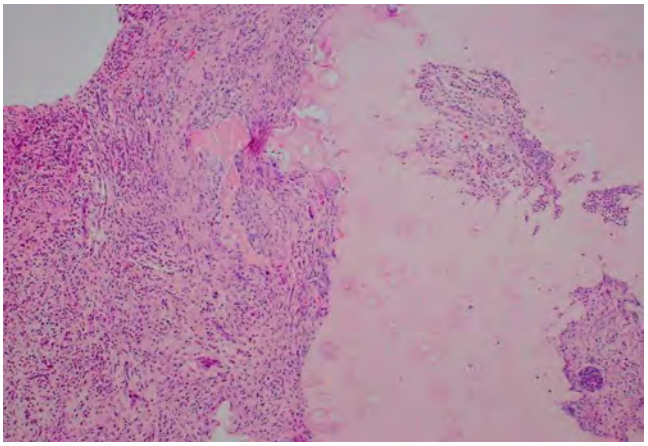
Modificado de Trentham DE, Le CH: Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 129:114-122, 1998; y Francès C, el Rassi R, Laporte JL, et al: Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)* 80:173-179, 2001.

pueden simular algunas características de la PR, en especial cuando están afectados varios órganos. El síndrome de Cogan es un trastorno autoinmunitario inflamatorio que produce queratitis y síntomas audiovestibulares, y puede estar asociado a inflamación vascular, aunque no está vinculado a condritis[60]. Hay que tener en cuenta las causas de vasculitis sistémica (p. ej., vasculitis asociada a ANCA, panarteritis nudosa, enfermedad de Behçet, artritis reumatoide o las asociadas a trastornos del tejido conjuntivo), en especial si la presentación es atípica. La cardiopatía valvular, en concreto la insuficiencia aórtica y la dilatación de la raíz aórtica, puede estar presente en trastornos como el síndrome de Marfan, la sífilis y la necrosis quística de la media idiopática, y puede aparecer también en relación con enfermedades que pueden coincidir con PR (p. ej., espondilitis anquilosante).

Pruebas diagnósticas

Pruebas analíticas ordinarias

No hay análisis de sangre específicos para el diagnóstico de la PR. Las pruebas analíticas ordinarias pueden mostrar hallazgos inespecíficos, como anemia o trombocitosis leve. La respuesta de fase aguda es alta habitualmente durante los periodos de inflamación. Siempre hay que hacer un análisis de la orina para determinar la presencia de infección o de nefropatía asintomática. Las pruebas para detectar autoinmunidad son inespecíficas, excepto cuando están presentes enfermedades asociadas.



● **Fig. 110.3** Histopatología de una biopsia traqueal de un hombre de 75 años que presentó parálisis de la cuerda vocal. La tinción con hematoxilina y eosina muestra una respuesta inflamatoria intensa que invade el cartílago. (Por cortesía de las Dras. Mary Toner y Mairin McMenamin, Department of Pathology, y del Sr. John Kinsella, Department of Ear, Nose, and Throat, St. James's Hospital, Dublín, Irlanda.)

Muestras de tejido e histopatología

En las presentaciones típicas de PR no es necesario realizar una biopsia para hacer el diagnóstico. Sin embargo, si no está claro el diagnóstico, una biopsia del cartílago inflamado puede mostrar signos de pericondritis, como se ha explicado antes (fig. 110.3)[9,34]. Las áreas de erupción cutánea pueden contener una vasculitis leucocitoclástica; otros hallazgos frecuentes son paniculitis, dermatosis neutrófilas u oclusión de vasos dérmicos[50].

Pruebas diagnósticas pulmonares

Los médicos deben realizar pruebas funcionales respiratorias a todos los pacientes con sospecha de PR, incluso a los que están asintomáticos en la presentación. Estas pruebas (incluyendo espirometría, volúmenes pulmonares y bucles flujo-volumen inspiratorio/espiratorio) deben repetirse si aparecen síntomas respiratorios nuevos. Si los resultados de las pruebas dan muestras de alteración, se recomienda una TC torácica para detectar la presencia de estenosis traqueales o bronquiales o de colapso dinámico de la vía respiratoria, que puede ser aparente solo durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio[61-63]. La enfermedad extrapulmonar por costocondritis puede causar un patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) puede tener utilidad adicional, porque puede identificar la presencia de inflamación en zonas donde es indetectable por otros medios. La PET/TC puede demostrar también la respuesta al tratamiento con disminución de la inflamación después de la intervención terapéutica[64-67] (fig. 110.4).

La broncoscopia está justificada solo si se indica específicamente, porque puede causar daño inadvertido de las vías respiratorias altas, con riesgo de precipitar una insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la laringoscopia indirecta es útil para hacer un seguimiento de la afectación de la vía respiratoria. También puede emplearse la ecografía broncoscópica para hacer el seguimiento de la enfermedad[68].

Pruebas diagnósticas cardiacas

La ecocardiografía es necesaria para evaluar la raíz aórtica y las válvulas cardiacas, no solo en la presentación, sino también cada pocos años tras el diagnóstico, incluso aunque no haya síntomas manifiestos. Además, muchas enfermedades inflamatorias sistémicas se asocian a aterosclerosis acelerada, lo cual también puede ser cierto en los pacientes

● **Fig. 110.4** Imagen de tomografía de emisión de positrones/TC de un paciente con policondritis recidivante. Puede verse captación de fluorodesoxiglucosa en la tráquea, los cartílagos costales y las articulaciones de la extremidad superior *(flechas)*. (Tomado de Czepczyński R, Guzikowska-Ruszkowska I, Wyszomirska A: Relapsing polychondritis detected by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1366-1367, 2012. Por cortesía de Springer.)

con PR, aunque, debido a que hay muy pocos casos, no se ha descrito ampliamente. No obstante, hay que confirmar otros factores de riesgo de cardiopatía.

Pruebas diagnósticas oftalmológicas

Después del diagnóstico debe realizarse una retinoscopia ordinaria. Se recomienda derivar al paciente al especialista si se detectan anomalías y/o aparecen síntomas.

Pruebas de imagen

Las radiografías simples de las articulaciones afectadas pueden mostrar pinzamiento del espacio articular u osteopenia periarticular. Habitualmente no se observan erosiones, a menos que haya una enfermedad reumática asociada. La radioabsorciometría de energía doble puede demostrar osteopenia como consecuencia de la inflamación subyacente, del uso prolongado de corticoides o de la debilidad general.

Pruebas diagnósticas adicionales

En la actualidad, los análisis genéticos tienen poca utilidad adicional. Las concentraciones séricas de biomarcadores del cartílago, como COMP, o de indicadores de una respuesta inmunitaria contra el cartílago (p. ej., anticuerpos anticolágeno de tipo II, IX o XI o antimatrilina 1) no están disponibles de forma habitual, y no está claro su papel en el seguimiento de la actividad de la enfermedad[20,22,69]. Se han detectado autoanticuerpos antirreceptor de glutamato GluR ε2 en el líquido cefalorraquídeo y en el suero de un paciente con encefalitis límbica asociada a PR[70]. En la bibliografía médica se ha destacado la posible utilidad de otros biomarcadores, como el neoepítopo de colágeno de tipo II en la orina[23]. Se ha descrito un índice de actividad de la enfermedad para la PR, y puede tener cierta utilidad en la valoración clínica de los pacientes con esta infrecuente enfermedad[71].

Tratamiento

Los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides en dosis bajas pueden neutralizar satisfactoriamente la inflamación leve de la nariz, el oído o la pared torácica (tabla 110.4). También puede emplearse dapsona para la inflamación condral banal[1], y la colchicina puede ser efectiva en la condritis auricular[72]. Sin embargo, la presencia de una enfermedad potencialmente mortal o de una condritis grave hace necesario el uso de prednisona en dosis altas, por lo general de 1 mg/kg, con disminución lenta conforme remite la inflamación[1,72]. Aunque la PR responde habitualmente a los corticoides, puede ser difícil suspender este tratamiento por completo sin riesgo de aumento de la actividad de la enfermedad. Muchos pacientes necesitan dosis de mantenimiento de prednisona y probablemente otro tipo de terapia inmunodepresora. El tratamiento modificador de la enfermedad está indicado en pacientes que necesitan un fármaco ahorrador de corticoide y/o en los que presentan manifestaciones potencialmente mortales.

Debido a la escasa frecuencia de esta enfermedad, no hay estudios comparativos sobre intervenciones terapéuticas en la PR. Sin embargo, el metotrexato, la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo, la azatioprina, el clorambucilo y la ciclosporina han logrado resultados satisfactorios en algunos pacientes[34,73-79]. La leflunomida ha logrado resultados dispares[80,81]. En los casos resistentes se ha empleado plasmaféresis[34,82]. Además, se ha utilizado inmunoglobulina intravenosa con éxito en la PR resistente al tratamiento[83].

Se han publicado varios casos clínicos aislados y series de pocos casos que detallan el uso de fármacos biológicos en esta enfermedad[84-103]. Estos fármacos habitualmente se inician para reducir el uso de corticoides, particularmente si los fármacos modificadores de la enfermedad por vía oral, como el metotrexato, no han conseguido controlar la inflamación. Los inhibidores del TNF son los fármacos que más se han estudiado, y se dispone también de datos, aunque en menor número, para tratamiento antilinfocitos B (rituximab), anti-IL-6 (tocilizumab), anti-IL-1 (anakinra), antilinfocitos T (abatacept) y, más recientemente, un inhibidor de la cinasa Janus (tofacitinib). Se ha descrito una tasa de respuesta parcial del 63% en los primeros seis meses de tratamiento, con remisión completa en tan solo el 19% de los casos. Las tasas de respuesta fueron mayores para los fármacos anti-TNF, el tocilizumab y el rituximab que con abatacept o anakinra. Además, algunos datos indicaron que la respuesta terapéutica puede depender del órgano afectado. Los inhibidores del TNF (particularmente infliximab) y el cilizumab eran eficaces cuando había afectación pulmonar; el toci - lizumab también era útil en la condritis nasal/auricular; los fármacos anti-TNF eran más eficaces en la artritis. Los acontecimientos adversos más frecuentes asociados al uso de fármacos biológicos son infecciones, que requieren la retirada del fármaco en hasta la quinta parte de los casos. También se ha publicado un resultado satisfactorio del autotrasplante de células troncales en la PR resistente al tratamiento[104]. Sin embargo, no está claro si alguno de estos tratamientos modifica claramente la evolución natural de esta enfermedad.

Es esencial un abordaje terapéutico integral de la PR. Tener presentes las complicaciones de la enfermedad e identificar la patología incipiente puede salvar la vida del paciente. El tratamiento de la afectación de la vía respiratoria alta merece una consideración especial, y el equipo de anestesia debe tener conocimiento de esta enfermedad con afectación de dicha región antes de cualquier intervención quirúrgica. La obstrucción sintomática de la vía respiratoria puede precisar traqueostomía, endoprótesis traqueal o ventilación con presión positiva nocturna para prevenir el colapso de la vía respiratoria mientras el paciente duerme. La experiencia con la reconstrucción laringotraqueal en pacientes con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 110.4 Resumen de las opciones de tratamiento no quirúrgico de los pacientes con policondritis recidivante

Indicaciones	Opciones de tratamiento	Comentarios
Inflamación leve de la nariz/oreja/pared torácica	AINE Corticoides a dosis bajas Dapsona Colchicina	
Inflamación significativa de ojo, oído, laringe, tráquea, pulmón, corazón Vasculitis	Corticoides a dosis alta	Orales o intravenosos Útiles a corto plazo, pero su elevada toxicidad a largo plazo obliga a valorar fármacos ahorradores de esteroides
Inflamación crónica Dependencia de esteroides	(a) Fármacos modificadores de enfermedad convencionales: metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina, leflunomida, etc. (b) Fármacos biológicos: anti-TNF (p. ej., infliximab, etanercept, adalimumab), antilinfocitos B (rituximab), antilinfocitos T (abatacept), anti-IL-6 (tocilizumab), anti-IL-1 (anakinra), inhibidor de JAK (tofacitinib)	Respuestas variadas, pueden depender del órgano afectado
Otras intervenciones médicas	IGIV Trasplante de células troncales	Pocos datos

esta enfermedad es escasa, y esta técnica solo debe realizarse durante la fase latente de la enfermedad[105]. La cirugía cardiaca para corregir la dilatación de la raíz aórtica, un aneurisma o una valvulopatía da buenos resultados en la mayoría de los pacientes, aunque se asocia a una tasa de dehiscencia postoperatoria del 12%[41,106,107]. La mayoría de los pacientes precisan terapia inmunodepresora postoperatoria. En los pacientes con sordera neurosensitiva, la colocación de un implante coclear suele ser beneficiosa, con recuperación considerable de la audición[108]. Se han logrado buenos resultados con técnicas de injerto óseo para corregir la deformidad de la nariz en silla de montar[109,110]. Se cree que ni la actividad hormonal ni el embarazo influyen en la actividad de la enfermedad en la PR[111]. Sin embargo, se han descrito varios casos clínicos de tratamiento de reagudizaciones de la enfermedad durante el embarazo, habitualmente con corticoides, con buen pronóstico para la madre y para el feto[112-115].

Evolución

La PR es una enfermedad episódica progresiva que provoca destrucción del tejido en diversos órganos. Algunos pacientes tienen una evolución leve, complicada solo por la condritis recurrente, mientras otros presentan problemas potencialmente mortales. La causa más frecuente de muerte es la infección pulmonar, que aparece como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento inmunodepresor[34]. En pacientes jóvenes, los factores pronósticos adversos en la presentación son anemia, hematuria, enfermedad de la vía respiratoria alta, artritis y deformidad de la nariz en silla de montar, mientras que en los pacientes mayores de 51 años solo la anemia en la presentación y/o la mielodisplasia indica aumento de la mortalidad[6]. La presencia de vasculitis empeora el pronóstico, con una tasa supervivencia a los 5 años del 45%[37]. En 1986 se halló una tasa de supervivencia a los 10 años del 55%, mientras que en 1998, probablemente por los avances en el seguimiento y en el tratamiento de la enfermedad, otro estudio describió una tasa de supervivencia del 94%[6,34].

Conclusión

La PR es un trastorno autoinmunitario sistémico, caracterizado por inflamación episódica de las estructuras condrales (p. ej., región superior de los lóbulos auriculares, vías respiratorias altas, ojos, riñones, válvulas cardiacas y vasos sanguíneos). Puede ser un trastorno aislado o puede estar asociada a otras enfermedades inflamatorias. La afectación de la tráquea o del sistema cardiovascular puede tener consecuencias potencialmente mortales. El tratamiento inmunodepresor, incluyendo el uso de fármacos biológicos, puede anular las manifestaciones de la enfermedad. Se recomienda un abordaje integral para disminuir la morbimortalidad de esta enfermedad infrecuente.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Chopra R, Chaudhary N, Kay J: Relapsing polychondritis, *Rheum Dis Clin North Am* 39:263-276, 2013.
2. Yoo JH, Chodosh J, Dana R: Relapsing polychondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management and prognosis, *Semin Ophthalmol* 26:261-269, 2011.
3. Jaksch-Wartenhorst R: Polychondropathia, *Wien Arch Inn Med* 6:93-100, 1923.
4. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD: Relapsing polychondritis, *N Engl J Med* 263:51-58, 1960.
5. Fonseca AR, de Oliveira SK, Rodrigues MC, et al: Relapsing polychondritis in childhood: three case reports, comparison with adulthood disease and literature review, *Rheumatol Int* 33:1873-1878, 2013.
6. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations, *Ann Intern Med* 104:74-78, 1986.
7. Papo T, Wechsler B, Bletry O, et al: Pregnancy in relapsing polychondritis: 25 pregnancies in 11 patients, *Arthritis Rheum* 40:1245-1249, 1997.
8. Golding MB: Cartilage and chondrocytes. In Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, pp 1712-1718.
9. Hansson AS, Holmdahl R: Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients—focus on relapsing polychondritis, *Arthritis Res* 4:296-301, 2002.
10. Goldring MB: Articular cartilage. In Klippel JH, editor: *Primer on the rheumatic diseases*, ed 12, Atlanta, 2001, Arthritis Foundation, pp 10-16.

11. Burrage PS, Brinckerhoff CE: Molecular targets in osteoarthritis: metalloproteinases and their inhibitors, *Curr Drug Targets* 8:293-303, 2007.
12. Kumakiri K, Sakamoto T, Karahashi T, et al: A case of relapsing polychondritis preceded by inner ear involvement, *Auris Nasus Larynx* 32:71-76, 2005.
13. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, et al: Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update, *Autoimmun Rev* 13:90-95, 2014.
14. Valenzuela R, Cooperrider PA, Gogate P, et al: Relapsing polychondritis. Immuno-microscopic findings in cartilage of ear biopsy specimens, *Hum Pathol* 11:19-22, 1980.
15. Ouchi N, Uzuki M, Kamataki A, et al: Cartilage destruction is partly induced by the internal proteolytic enzymes and apoptotic phenomenon of chondrocytes in relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 38:730-737, 2011.
16. Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al: Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis, *N Engl J Med* 299:1203-1207, 1978.
17. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al: Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis, *Arch Dermatol Res* 285:245-249, 1993.
18. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al: Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 20:1419-1424, 1993.
19. Hansson AS, Heinegård D, Piette JC, et al: The occurrence of autoantibodies to matrilin 1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis, *Arthritis Rheum* 44:2402-2412, 2001.
20. Buckner JH, Wu JJ, Reife RA, et al: Autoreactivity against matrilyn-1 in a patient with relapsing polychondritis, *Arthritis Rheum* 43:939-943, 2000.
21. Saxne T, Heinegård D: Involvement of nonarticular cartilage, as demonstrated by release of a cartilage-specific protein, in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 32:1080-1086, 1989.
22. Kempta Lekpa F, Piette JC, Bastuji-Garin S, et al: Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level is a marker of disease activity in relapsing polychondritis, *Clin Exp Rheumatol* 28:553-555, 2010.
23. Kraus VB, Stabler T, Le ET, et al: Urinary type II collagen neoepitope as an outcome measure for relapsing polychondritis, *Arthritis Rheum* 48:2942-2948, 2003.
24. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, et al: Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis, *Mod Rheumatol* 24:129-136, 2014.
25. Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al: Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation, *Arthritis Rheum* 50:3663-3667, 2004.
26. Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al: Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4, *Arthritis Rheum* 36:660-664, 1993.
27. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al: Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients, *J Rheumatol* 24:96-101, 1997.
28. Cremer MA, Pitcock JA, Stuart JM, et al: Auricular chondritis in rats: an experimental model of relapsing polychondritis induced with type II collagen, *J Exp Med* 154:535-540, 1981.
29. McCune WJ, Schiller AL, Dynesius-Trentham RA, et al: Type II collagen induced auricular chondritis, *Arthritis Rheum* 25:266-273, 1982.
30. Bradley DS, Das P, Griffiths MM, et al: HLA-DQ6/8 double transgenic mice develop auricular chondritis following type II collagen immunization: a model for human relapsing polychondritis, *J Immunol* 161:5046-5053, 1998.
31. Hansson AS, Heinegård D, Holmdahl R: A new animal model for relapsing polychondritis induced by cartilage matrix protein (matrilin 1), *J Clin Invest* 104:589-598, 1999.
32. Hansson AS, Johansson AC, Holmdahl R: Critical role of the major histocompatibility complex and IL-10 in matrilin-1-induced relapsing polychondritis in mice, *Arthritis Res Ther* 6:R484-R491, 2004.
33. Alissa H, Kadanoff R, Adams E, Does mechanical insult to cartilage trigger relapsing polychondritis?, Scand J: *Rheumatol* 30:311, 2001.
34. Trentham DE, Le CH: Relapsing polychondritis, *Ann Intern Med* 129:114-122, 1998.
35. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al: Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature, *Medicine* 55:193-215, 1976.
36. Bradley JC, Schwab IR: Blue ear sign in relapsing polychondritis, *Rheumatology* 50:427, 2011.
37. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al: Relapsing polychondritis: a clinical review, *Semin Arthritis Rheum* 31:384-395, 2002.
38. Gergely P, Poór G: Relapsing polychondritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18:723-738, 2004.
39. Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, et al: Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis, *Semin Arthritis Rheum* 26:840-844, 1997.
40. Barretto SN, Oliveira GH, Michet CJ, et al: Multiple cardiovascular complications in a patient with relapsing polychondritis, *Mayo Clin Proc* 77:971-974, 2002.
41. McCarthy EM, Cunnane G: Treatment of relapsing polychondritis in the era of biologic agents, *Rheumatol Int* 30:827-828, 2010.
42. Lang-Lazdunski L, Hvass U, Paillole C, et al: Cardiac valve replacement in relapsing polychondritis. A review, *J Heart Valve Dis* 4:227-235, 1995.
43. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, et al: Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30:316-333, 2016.
44. Michet CJ: Vasculitis and relapsing polychondritis, *Rheum Dis Clin North Am* 16:441-444, 1990.
45. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, et al: Relapsing Polychondritis complicated by vasculitis of the omentum, *Intern Med* 55:1363-1366, 2016.
46. Sainz-de-la-Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, et al: Scleritis associated with relapsing polychondritis, *Br J Ophthalmol* 100:1290-1294, 2016.
47. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, et al: Renal involvement in relapsing polychondritis, *Medicine* 66:202-217, 1987.
48. Willis J, Atack EA, Kraag G: Relapsing polychondritis with multifocal neurological abnormalities, *Can J Neurol Sci* 11:402-404, 1984.
49. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, et al: Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists, *Rheumatology (Oxford)* 57:1525-1532, 2018.
50. Francès C, el Rassi R, Laporte JL, et al: Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis, A study of 200 cases at a single center, *Medicine (Baltimore)* 80:173-179, 2001.
51. Smylie A, Malhotra N, Brassard A: Relapsing polychondritis: a review and Guide for the Dermatologist, *Am J Clin Dermatol* 18:77-86, 2017.
52. Pazirandeh M, Ziran BH, Khandelwal BK, et al: Relapsing polychondritis and spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 15:630-632, 1988.
53. Jawad AS, Burrel M, Lim KL, et al: Erosive arthritis in relapsing polychondritis, *Postgrad Med J* 66:768-770, 1990.
54. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, et al: Relapsing polychondritis: an updated review, *Biomedicines* 6(3), 2018, pii E84.
55. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, et al: Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome, *Am J Med* 79:65-72, 1985.
56. Hebbar M, Brouillard M, Wattel E, et al: Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence, *Leukemia* 9:731-733, 1995.
57. Myers B, Gould J, Dolan G: Relapsing polychondritis and myelodysplasia: a report of 2 cases and review of the current literature, *Clin Lab Haematol* 22:45-48, 2000.
58. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al: Relapsing Polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes, *Arthritis Rheumatol* 68:2992-3001, 2016.
59. Ninkovic G, Dullo V, Saunders NC: Microbiology of otitis externa in secondary care in United Kingdom and anti-microbial sensitivity, *Auris Nasus Larynx* 35:480-484, 2008.
60. Mazlumzadeh M, Matteson EL: Cogan's syndrome: an audiovestibular, ocular and systemic auto-immune disease, *Rheum Dis Clin North Am* 33:855-874, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

61. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, et al: Relapsing polychondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities, *Radiology* 240:565-573, 2006.
62. Lin ZQ, Xu JR, Chen JJ, et al: Pulmonary CT findings in relapsing polychondritis, *Acta Radiol* 51:522-526, 2010.
63. Yasutake T, Nakamoto K, Ohta A, et al: Assessment of airway lesions using 'virtual bronchoscopy' in a patient with relapsing polychondritis, *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 48:86-91, 2010.
64. De Geeter F, Vandecasteele SJ: Fluorodeoxyglucose PET in relapsing polychondritis, *N Engl J Med* 358:536-537, 2008.
65. Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, et al: Utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review, *Rheumatology (Oxford)* 53:1482-1490, 2014.
66. Czepczyński R, Guzikowska-Ruszkowska I, Wyszomirska A: Relapsing polychondritis detected by PET/CT, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1366-1367, 2012.
67. Baudart P, Aouba A, Beaufrère M, et al: FDG PET-CT as a powerful tool for diagnosing and monitoring treatment outcomes of relapsing polychondritis, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:669-670, 2018.
68. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al: Endobronchial ultrasonography in the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis with tracheobronchial malacia, *Chest* 124:2393-2395, 2003.
69. Tani N, Ogoshi M, Kawakubo C, et al: Case of relapsing polychondritis showing elevation of anti-type II collagen antibody titer, *J Dermatol* 40:767-768, 2013.
70. Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y: Autoantibodies to glutamate receptor GluRε2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis, *J Neurol Sci* 287:275-277, 2009.
71. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, et al: The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis, *Autoimmun Rev* 12(2):204-209, 2012.
72. Sharma A, Gnanapandithan K, Sharma K, et al: Relapsing polychondritis: a review, *Clin Rheumatol* 32:1575-1583, 2013.
73. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, et al: Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces, *Autoimmun Rev* 9:540-546, 2010.
74. Park J, Gowin KM, Schumacher HR Jr: Steroid sparing effect of methotrexate in relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 23:937-938, 1996.
75. Stewart KA, Mazanec DJ: Pulse intravenous cyclophosphamide for kidney disease in relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 19:498-500, 1992.
76. Ruhlen JL, Huston KA, Wood WG: Relapsing polychondritis with glomerulonephritis. Improvement with prednisone and cyclophosphamide, *J Am Med Assoc* 245:847-848, 1981.
77. Goldenberg G, Sangueza OP, Jorizzo JL: Successful treatment of relapsing polychondritis with mycophenolate mofetil, *J Dermatolog Treat* 17:158-159, 2006.
78. Michelson JB: Melting corneas with collapsing nose, *Surv Ophthalmol* 29:148-154, 1984.
79. Svenson KL, Holmdahl R, Klareskog L, et al: Cyclosporin A treatment in a case of relapsing polychondritis, *Scand J Rheumatol* 13:329-333, 1984.
80. Priori R, Paroli MP, Luan FL, et al: Cyclosporin A in the treatment of relapsing polychondritis with severe recurrent eye involvement, *Br J Rheumatol* 32:352, 1993.
81. Koenig AS, Abruzzo JL: Leflunomide induced fevers, thrombocytosis and leukocytosis in a patient with relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 29:192-194, 2002.
82. Handler RP: Leflunomide for relapsing polychondritis: successful long-term treatment, *J Rheumatol* 33:1916, 2006.
83. Botey A, Navasa M, del Olmo A, et al: Relapsing polychondritis with segmental necrotizing glomerulonephritis, *Am J Nephrol* 4:375-378, 1984.
84. Terrier B, Aouba A, Bienvenu B, et al: Complete remission in refractory relapsing polychondritis with intravenous immunoglobulins, *Clin Exp Rheumatol* 26:136-138, 2008.
85. Kemta Lekpa F, Kraus VB, Chevalier X: Biologics in relapsing polychondritis: a literature review, *Semin Arthritis Rheum* 41:712-719, 2012.
86. Carter JD: Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist, *J Rheumatol* 32:1413, 2005.
87. Mpofu S, Estrach C, Curtis J, et al: Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab, *Rheumatology (Oxford)* 42:1117-1118, 2003.
88. Cazabon S, Over K, Butcher J: the successful use of infliximab in resistant relapsing polychondritis and associated scleritis, *Eye* 19:222-224, 2005.
89. Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, et al: Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis, *J Rheumatol* 30:1394-1395, 2003.
90. Lahmer T, Knopf A, Treiber M, et al: Treatment of relapsing polychondritis with the TNF alpha antagonist adalimumab, *Clin Rheumatol* 29:1331-1334, 2010.
91. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Brihaye B, et al: Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of 9 patients, *Arthritis Rheum* 61:577-582, 2009.
92. Ratzinger G, Kuen-Speigl M, Sepp N: Successful treatment of recalcitrant relapsing polychondritis with monoclonal antibodies, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:474-475, 2009.
93. Wendling D, Govindaraju S, Prati C, et al: Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis, *Joint Bone Spine* 75:622-624, 2008.
94. Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, et al: Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra), *Rheumatology* 45:491-492, 2006.
95. Kawai M, Hagihara K, Hirano T, et al: Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis, *Rheumatology* 48:318-319, 2009.
96. Wallace ZS, Stone JH: Refractory relapsing polychondritis treated with serial success with interleukin 6 receptor blockade, *J Rheumatol* 40:100-101, 2013.
97. Stael R, Smith V, Wittoek R, et al: Sustained response to tocilizumab in a patient with relapsing polychondritis with aortic involvement: a case-based review, *Clin Rheumatol* 34:189-193, 2015.
98. Narshi CB, Allard SA: Sustained response to tocilizumab, anti-IL-6 antibody, following anti-TNF-alpha failure in a patient with relapsing polychondritis complicated by aortitis, *Rheumatology* 51:952-953, 2012.
99. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, et al: Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review, *Clin Exp Rheumatol* 32(S82):79-89, 2014.
100. Moulis G, Sailler L, Pugnet G, et al: Biologics in relapsing polychondritis: a case series, *Clin Exp Rheumatol* 31:937-939, 2013.
101. Wendling D, Godfrin-Valnet M, Prati C: Treatment of relapsing polychondritis with tocilizumab, *J Rheumatol* 40:1232, 2013.
102. Peng SL, Rodriguez D: Abatacept in relapsing polychondritis, *Ann Rheum Dis* 72:1427-1429, 2013.
103. Meshkov AD, Novikov PI, Zhilyaev EV, et al: Tofacitinib in steroid-dependent relapsing polychondritis, *Ann Rheum Dis*(78):e72, 2019.
104. Moulis G, Pugnet G, Sailler L, et al: Abatacept in relapsing polychondritis, *Ann Rheum Dis* 72:e27, 2013.
105. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al: Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study, *Ann Rheum Dis* 77:1172-1178, 2018.
106. Kötter I, Daikeler T, Amberger C, et al: Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis, *Clin Nephrol* 64:485-489, 2005.
107. Xie C, Shah N, Shah PL, et al: Laryngotracheal reconstruction for relapsing polychondritis: case report and review of the literature, *J Larnygol Otol* 127:932-935, 2013.
108. Dib C, Moustafa SE, Mookadam M, et al: Surgical treatment of the cardiac manifestations of relapsing polychondritis, *Mayo Clin Proc* 81:772-776, 2006.

109. Jacobs CE, March RJ, Hunt PJ, et al: Repair of a complex thoracic aneurysm from relapsing polychondritis, *Vasc Endovascular Surg* 47:387-389, 2013.
110. Seo YJ, Choi JY, Kim SH, et al: Cochlear implantation in a bilateral sensorineural hearing loss patient with relapsing polychondritis, *Rheumatol Int* 32:479-482, 2012.
111. Haug MD, Witt P, Kalbermatten FD, et al: Severe respiratory dysfunction in a patient with relapsing polychondritis: should we treat the saddle nose deformity? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62:e7-e10, 2009.
112. Tobisawa Y, Shibata M: A case of saddle nose deformity caused by relapsing polychondritis: a long-term follow-up report after iliac bone grafting, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66(11):1621-1622, 2013.
113. Krakow D, Greenspoon JS, Firestein GS: Relapsing polychondritis and pregnancy—normal fetal outcomes despite maternal flares, *J Clin Rheumatol* 2:118, 1996.
114. Bellamy N, Dewar CL: Relapsing polychondritis in pregnancy, *J Rheumatol* 17:1525-1526, 1990.
115. Tsanadis GD, Chouliara ST, Voulgari PV, et al: Outcome of pregnancy in a patient with relapsing polychondritis and pyoderma gangrenosum, *Clin Rheumatol* 21:538, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

111

Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo

DEBORAH KRAKOW

PUNTOS CLAVE

- Los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo son un grupo de trastornos heterogéneos y se asocian a una variación extrema en altura, de personas muy bajas (enanos) a personas muy altas.
- Las osteocondrodisplasias o displasias esqueléticas son un grupo de más de 450 trastornos diferentes asociados con frecuencia a una talla muy baja y a complicaciones musculoesqueléticas.
- Estos trastornos se diagnostican basándose en criterios radiográficos, clínicos y moleculares.
- Se ha avanzado bastante en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares subyacentes en la mayoría de estos trastornos, lo que ha mejorado el diagnóstico clínico y las opciones reproductivas de las personas afectadas y sus familias, además de permitir el desarrollo de terapias dirigidas.
- Se han empleado opciones terapéuticas en la osteogénesis imperfecta, tesaurismosis metabólicas y síndrome de Marfan que pueden atenuar algunas complicaciones y mejorar la calidad de vida, además de prolongar la esperanza de vida de las personas afectadas.

Introducción

Los trastornos hereditarios de los tejidos conjuntivos son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías de los tejidos esqueléticos, como cartílago, hueso, tendón, ligamento y músculo. Los trastornos del tejido conjuntivo se han clasificado basándose en hallazgos clínicos y radiográficos y en criterios moleculares. Se subclasifican en los que afectan principalmente al cartílago y al hueso, que son las displasias esqueléticas, y los que tienen un efecto más profundo en el tejido conjuntivo, que incluyen el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan y otros trastornos causados por moléculas anómalas de la matriz extracelular. Las displasias óseas, u osteocondrodisplasias, se asocian a anomalías de tamaño y forma del esqueleto de la cabeza y el tronco y de las extremidades, y con frecuencia causan una estatura baja desproporcionada. Hasta principios de la década de 1960, se consideraba que la mayoría de las personas con talla baja tenían un número escaso de trastornos o fenotipos. Con los avances en las pruebas de imagen y las tecnologías genómicas, hay actualmente más de 450 trastornos bien identificados. Este grupo de enfermedades del tejido conjuntivo tiene un origen casi exclusivamente genético, y están causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas de la matriz extracelular, factores de transcripción, supresores tumorales, transductores de señal, enzimas, chaperonas, proteínas de unión intracelulares, moléculas procesadoras de ARN, proteínas ciliares y genes de función desconocida[1].

Displasias esqueléticas

Las displasias esqueléticas, u osteocondrodisplasias, se definen como trastornos asociados a una anomalía generalizada del esqueleto. Aunque todas estas displasias son relativamente infrecuentes, la incidencia conjunta de estos trastornos es próxima a 1 por 5.000[2]. La gravedad de estos trastornos varía de una artropatía prematura a la muerte perinatal, a menudo por insuficiencia respiratoria. Las personas con estos trastornos pueden tener complicaciones significativas que pueden ser musculoesqueléticas, neurológicas y psicosociales. Como cada trastorno se debe a genes distintos y a un espectro alélico de mutaciones, las complicaciones dependen del patrón de expresión del gen y del efecto de la mutación. Muchas de estas personas solicitan asistencia médica por síntomas musculoesqueléticos, como dolor continuo, problemas artríticos en las articulaciones grandes y dolor de espalda, causados principalmente por anomalías persistentes en los huesos, los cartílagos, los tendones y los ligamentos.

Embriología

El esqueleto humano (del griego, *skeletos,* «seco») es un órgano complejo formado por 206 huesos (126 en las extremidades, 74 en la cabeza y el tronco, y 6 huesecillos). El esqueleto, incluyendo los tendones, los ligamentos y los músculos, además del cartílago y el hueso, tiene diversos orígenes embrionarios y desempeña muchas funciones clave a lo largo de la vida, como crecimiento lineal, soporte mecánico del movimiento, reserva sanguínea y mineral, y protección de órganos vitales.

La organización espacial y la arquitectura del esqueleto suceden durante el desarrollo fetal. En ese periodo se determina el número, el tamaño y la forma de los futuros elementos del esqueleto, y este proceso está bajo un control genético complejo[3]. El mesénquima no condensado presenta condensaciones celulares (primordio condral) en zonas de los huesos futuros, lo cual se produce por dos mecanismos[4]. En el proceso de osificación endocondral, el mesénquima se diferencia en primer lugar en un modelo condral (primordio), y después el centro del primordio se degrada, mineraliza y es eliminado por células similares a los osteoclastos. Este proceso se propaga hacia arriba y abajo por los huesos, y permite la invasión vascular y la entrada de células osteoprogenitoras. El periostio en la región central diafisaria

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

del hueso produce osteoblastos, que a continuación sintetizan la cortical. Esto se denomina *centro de osificación primario.* En los extremos del primordio de cartílago tiene lugar un proceso similar que conduce a la eliminación del cartílago (centro de osificación secundario), deja una porción del modelo de cartílago «retenido» entre el centro de osificación primario y secundario en expansión. Esta zona se denomina *placa epifisaria condral* o *epífisis.* En la placa epifisaria hay cuatro tipos de condrocitos: de reserva, de reposo, proliferativos e hipertróficos. Estos condrocitos de la placa epifisaria están sometidos a un programa estrictamente regulado de proliferación, hipertrofia, degradación y después sustitución por hueso, que conduce a la esponjosa primaria. Este es el mecanismo principal subyacente a la esqueletogénesis, y es el mecanismo por el que el hueso aumenta de longitud y las superficies articulares aumentan de diámetro. Por el contrario, los huesos planos del cráneo y parte de las clavículas y del pubis se forman mediante osificación intramembranosa, en la que el tejido fibroso, derivado de células mesenquimatosas, se diferencia directamente en osteoblastos, que a continuación forman hueso. Estos procesos están sometidos a un control genético y temporal específico, y las anomalías en los genes que codifican estas vías conducen con frecuencia a displasias esqueléticas[5].

Estructura del cartílago

Los colágenos se expresan ampliamente en todos los órganos y tejidos, y son las proteínas más abundantes en el tejido conjuntivo. Hasta la fecha se han identificado 42 genes del colágeno diferentes, que codifican 28 tipos de colágeno distintos[6]. Los colágenos son proteínas triméricas formadas por moléculas simples (monómeros) que se asocian a tres cadenas de polipéptidos para formar una estructura de hélice triple. En la hélice triple, cada tercer aminoácido es un residuo glicina; la estructura general de la cadena se denomina Gly-X-Y, donde los aminoácidos X e Y son habitualmente prolina e hidroxiprolina. La hélice de colágeno puede estar formada por cadenas idénticas (homotriméricas), como en el colágeno de tipo II, o pueden contener cadenas de colágeno diferentes (heterotriméricas), como en el colágeno de tipo I[7].

Los colágenos se clasifican también por las estructuras que forman en la matriz extracelular. Los colágenos más abundantes son los fibrilares (I, II, III, V y XI), y su extenso entrecruzamiento proporciona la fortaleza mecánica necesaria para los tejidos que soportan fuerzas elevadas, como el cartílago, el hueso y la piel[8]. Otra especie de colágenos son los asociados a fibrillas con hélices triples interrumpidas (FACIT), que incluyen los tipos IX, XII, XIV y XVI. Estos colágenos interactúan con colágenos fibrilares y con otras moléculas extracelulares, como agrecano, proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP) y otros proteoglucanos sulfatados[9]. Los colágenos de tipo VIII y X son colágenos no fibrilares de cadena corta, y el colágeno de tipo X es la molécula más abundante en la matriz extracelular expresada por condrocitos hipertróficos durante la osificación endocondral[9]. Los colágenos principales del cartílago articular son de colágeno fibrilar, incluyendo los tipos II, IX, XI y X. En el cartílago en desarrollo, la red fibrilar central es un copolímero entrecruzado de colágeno de tipo II, IX y XI[10], y forma el complejo tronco central al que se unen otras proteínas estructurales. Las mutaciones en los genes que codifican esos colágenos causan diversas displasias esqueléticas (tabla 111.1) y ponen de manifiesto la importancia de estas moléculas en el desarrollo esquelético.

Clasificación y nomenclatura

Como se ha mencionado antes, en la década de 1970 se reconoció la heterogeneidad genética y clínica de estos trastornos, y su complejidad quedó de manifiesto. Como consecuencia, se han propuesto diversas clasificaciones de estos trastornos con objeto de que médicos y científicos puedan emplearlas para diagnosticar y determinar su patogenicidad (International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone, 1970, 1977, 1983, 1992, 2001, 2005, 2010 y 2015)[11]. Las categorías iniciales eran básicamente descriptivas y con una base clínica. Con el auge reciente de la determinación del sustrato genético de estas enfermedades, la clasificación ha evolucionado a un sistema que combina la clasificación clínica antigua (incluyendo los epónimos y términos griegos) con la agrupación de estos trastornos en familias que comparten una vía o un sustrato molecular. Algunas de las familias de condrodisplasia mejor definidas se enumeran en la tabla 111.1. El método más utilizado para distinguir los trastornos esqueléticos ha sido la detección de anomalías radiográficas esqueléticas. Las clasificaciones radiográficas están basadas en las diferentes partes alteradas de los huesos largos (epífisis, metáfisis, diáfisis) (fig. 111.1). Estos trastornos epifisarios, metafisarios y diafisarios pueden distinguirse adicionalmente dependiendo de si afectan o no a la columna vertebral (displasias espondiloepifisarias, displasias espondilometafisarias o displasias espondiloepimetafisarias). Es más, cada una de las clases de estos trastornos puede distinguirse en trastornos diferentes según los hallazgos clínicos y radiográficos.

Evaluación y características clínicas

Las displasias esqueléticas son trastornos generalizados del esqueleto y habitualmente producen una estatura baja desproporcionada. Las personas afectadas consultan habitualmente por estatura baja desproporcionada, lo cual debe confirmarse empleando las curvas de crecimiento apropiadas para el sexo y para la etnia si es posible. Como comentario general, la mayoría de las personas con una estatura baja desproporcionada tienen displasias esqueléticas, y las que tienen una estatura baja proporcionada tienen trastornos genéticos (mendelianos) endocrinos, alimentarios, deficiencia de crecimiento de inicio prenatal u otra displasia no esquelética. Sin embargo, esta regla tiene excepciones, como el hipotiroidismo congénito, que se asocia a estatura baja desproporcionada, y trastornos como la osteogénesis imperfecta leve y la hipofosfatasia, que pueden estar asociados a proporciones corporales relativamente normales.

Es posible que un hábito corporal desproporcionado no se aprecie de inmediato en la exploración física. Por este motivo, se deben realizar mediciones antropométricas, como el índice segmento superior/inferior (S/I), la altura sentado y la envergadura, cuando valora la posibilidad de una displasia esquelética, y debe expresar las mediciones en centímetros. La altura sentado es una medida precisa de la longitud de la cabeza y el tronco, pero requiere material especial para que la medición sea precisa. Los índices superior/inferior son fáciles de obtener y dan una medida precisa de la proporción. El segmento inferior se mide desde la sínfisis del pubis hasta el suelo en el lado interno del talón. El segmento superior se mide restando la medida del segmento inferior a la altura total. Por ejemplo, un niño blanco de 8-10 años tiene un índice del segmento S/I de 1,0 aproximadamente y un índice del segmento S/I de 0,95 cuando es adulto. Las personas con estatura baja desproporcionada tienen unos índices alterados dependiendo de si tienen extremidades cortas, tronco corto o ambos. Por ejemplo, una persona con extremidades cortas y un tronco relativamente normal tiene un índice de segmento S/I elevado, y una persona con extremidades relativamente normales tiene un índice S/I disminuido (fig. 111.2). Otra manera de determinar la presencia de desproporción es medir el alcance de los brazos, que se mide de punta a punta del tercer dedo. La longitud de envergadura es habitualmente muy parecida a la altura total (1:1) en una persona media proporcionada. Una persona con extremidades cortas tiene una envergadura bastante menor que su altura.

Igual que cualquier trastorno con sustrato genético, es fundamental para el médico obtener una anamnesis familiar precisa, que debe incluir los antecedentes de niños afectados previamente o de consanguinidad parental. Las displasias esqueléticas son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 111.1 Clasificación de las condrodisplasias mejor definidas

Displasia	Modo de herencia	Gen
Grupo de acondroplasia		
Acondroplasia	AD	*FGFR3*
Displasia tanatofórica, tipo I	AD	*FGFR3*
Displasia tanatofórica, tipo II	AD	*FGFR3*
Hipocondroplasia	AD	*FGFR3*
SADDAN	AD	*FGFR3*
Displasia osteoglofónica	AD	*FGFR1*
Displasias espondilodisplásicas graves		
Acondrogénesis IA	AR	*TRIP11*
Opsismodisplasia	AR	*INPPL1*
Grupo de displasia metatrópica		
Fibrocondrogénesis	AR	*COL11A1, COL11A2*
Displasia de Schneckenbecken	AR	*SLC35D1, INNPL1*
Displasia metatrópica	AD	*TRPV4*
Grupo de displasia de costilla corta (polidactilia)		
Síndromes de polidactilia de costilla corta, incluyendo displasia torácica asfixiante	AR	*DYNC2H1, NEK1, WDR60, WDR35, IFT80, WDR34, IFT172, ICK, TCTEXD2, DYNC2LI1, TTC21B, WDR19, IFT140, IFT43, IFT81, INTU, IFT52, KIAA0586, CEP120, C21ORF2*
Displasia condroectodérmica	AR	*EVC1, EVC2*
Displasia toracolaringopélvica	AD	Desconocido
Grupo de omodisplasia		
Omodisplasia I	AD	Desconocido
Omodisplasia II	AR	*GPC6*
Trastornos relacionados con la filamina		
Atelosteogénesis I	AD	*FLNB*
Atelosteogénesis III	AD	*FLNB*
Síndrome de Larsen	AD	*FLNB*
Síndrome otopalatodigital de tipo II	RLX	*FLNA*
Osteodisplasia, Melnick-Needles	DLX	*FLNA*
Grupo de displasia diastrófica		
Acondrogénesis IB	AR	*DTDST*
Acondrogénesis II	AR	*DTDST*
Displasia diastrófica	AR	*DTDST*
Displasia epifisaria múltiple recesiva	AR	*DTDST*
Grupo de displasias disegmentarias		
Displasia disegmentaria, tipo Silverman-Handmaker	AR	*HSPG2*
Displasia disegmentaria, Rolland-Desbuquois	AR	*HSPG2*
Colagenopatías de tipo II		
Acondrogénesis II	AD	*COL2A1*
Displasia de Kniest	AD	*COL2A1*
Displasia espondiloepifisaria congénita	AD	*COL2A1*

TABLA 111.1 Clasificación de las condrodisplasias mejor definidas *(cont.)*

Displasia	Modo de herencia	Gen
Displasia espondiloepifisaria, tipo Strudwick	AD	*COL2A1*
Displasia espondiloperiférica	AD	*COL2A1*
Artrooftalmopatía (síndrome de Stickler)	AD	*COL2A1*
Colagenopatías de tipo XI		
Displasia de Stickler	AD	*COL11A1*
Displasia otoespondilomegaepifisaria	AR	*COL11A2*
Síndrome de Weissenbacher-Zweymuller	AD	*COL11A2*
Otras displasias espondiloepi-(meta)-fisarias (DEE[M])		
Displasia espondiloepimetafisaria, tipo pakistaní	AR	*ATPSK2*
Displasia espondiloepimetafisaria tardía	RLX	*SEDL*
Displasia pseudorreumatoide progresiva	AR	*WISP3*
Displasia Dyggve-Melchior-Clausen	AR	*Dymeclin*
Displasia Wolcott-Rallison	AR	*EIF2AK3*
Displasia acrocapitofemoral	AR	*IHH*
Displasia osteoinmunitaria de Schimke	AR	*SMARCAL1*
Displasia esponastrime	AR	Desconocido
Displasia espondiloepimetafisaria, con laxitud articular	AR, AD	*B3GALT6, KIF22*
Displasia epifisaria múltiple y pseudoacondroplasia		
Displasia epifisaria múltiple, tipos Fairbanks y Ribbing	AD	*COL9A1, COL9A2, COL9A3, MATN3, COMP*
Pseudoacondroplasia	AD	*COMP*
Condrodisplasia punteada		
Condrodisplasia punteada, tipo rizomélica	AR	*PEX7, DHAPAT, AGPS*
Condrodisplasia punteada, tipo Conradi-Hunermann	DLX	*EBP*
Hidropesía-calcificaciones ectópicas-huesos apolillados	AR	*LBR*
Condrodisplasia punteada, tipo braquitelefalángica	RLX	*ARSE*
Displasias metafisarias		
Condrodisplasia metafisaria, tipo Jansen	AD	*PTHrP*
Displasia de Eiken	AR	*PTHrP*
Displasia de Bloomstrand	AR	*PTHrP*
Condrodisplasia metafisaria, tipo Schmidt	AD	*COL10A1*
Condrodisplasia metafisaria, tipo McKusick	AR	*RMRP*
Condrodisplasia metafisaria, con insuficiencia pancreática, y neutropenia cíclica	AR	*SBDS*
Deficiencia de adenosina desaminasa	AR	*ADA*
Displasias espondilometafisarias		
Displasia espondilometafisaria, tipo Koslowski	AD	*TRPV4*
Displasia espondilometafisaria, tipo fractura del ángulo	AD	*FN1*
Espondilodisplasias con braquiolmia		
Braquiolmia, AD	AD	*TRPV4*

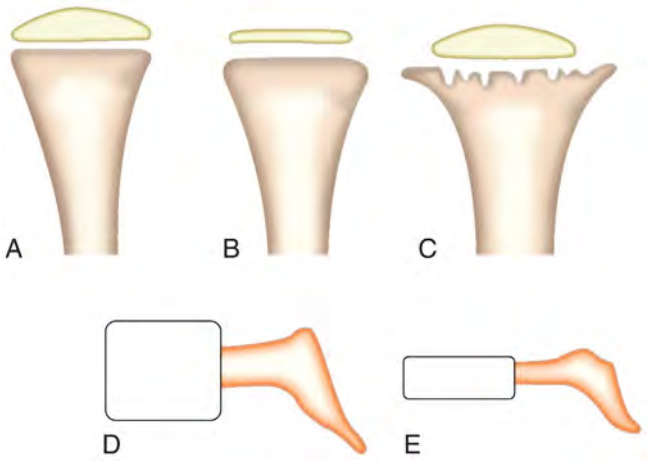
(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 111.1 Clasificación de las condrodisplasias mejor definidas *(cont.)*

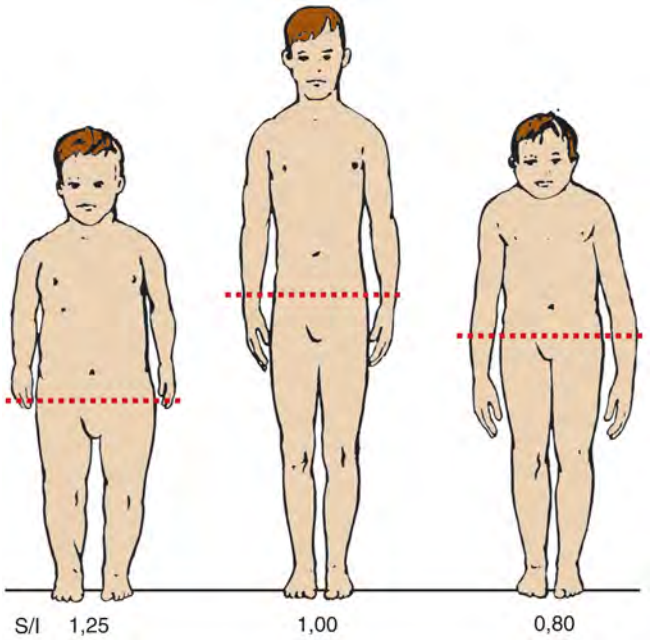
Displasia	Modo de herencia	Gen
Displasias mesomélicas		
Discondrosteosis	DLX	*SHOX*
Displasia mesomélica, tipo Langer	RLX	*SHOX*
Displasia mesomélica, tipo Robinow	AD AR	 *ROR2*
Displasias acromélicas y acromesomélicas		
Displasia acromícrica	AD	*FBN1*
Displasia geleofísica	AR, AD	*ADAMTSL2, FBN1*
Displasia tricorrinofalángica, tipo I	AD	*TRPS1*
Displasia tricorrinofalángica, tipo II	AD	*TRPS2*
Acrodisostosis	AD	*PDE4D, PRKAR1A*
Displasia de Grebe	AR	*CDMP1*
Displasia acromesomélica, Hunter-Thompson	AR	*CDMP1*
Displasia acromesomélica, tipo Maroteaux	AR	*NPRB*
Displasia con afectación ósea membranosa prominente		
Displasia cleidocraneal	AD	*CBFA1*
Displasias con curvatura ósea		
Displasia camptomélica	AD	*SOX9*
Displasia de Stuve-Wiedemann	AR	*LIFR*
Luxaciones múltiples con displasias		
Síndrome de Desbuquois	AR	*CANT1, XYLT1*
Displasia espondiloepimetafisaria con laxitud articular	AR	*B3GALT6*

AD, autosómica dominante; *AR*, autosómica recesiva; *DLX*, dominante ligada al cromosoma X; *RLX*, recesiva ligada al cromosoma X.



● **Fig. 111.1** Clasificación de las condrodisplasias basada en la afectación radiográfica de los huesos largos (A-C) y de las vértebras (D y E). (A) y (D) son normales. (B) Anomalía epifisaria. (C) Anomalía metafisaria. (E) Anomalía vertebral.

genéticamente heterogéneas y pueden heredarse como trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, recesivos ligados al cromosoma X y dominantes ligados al cromosoma X, y se han observado mecanismos genéticos de enfermedad menos frecuentes, como mosaicismo de línea germinal, mosaicismo somático, disomía uniparental y síndromes de microdeleción. Para muchos pacientes y familias, el diagnóstico preciso y el riesgo de recidiva tienen una influencia considerable en sus decisiones reproductivas. Otra consideración para los pacientes con estatura baja es que existe un aumento de apareamiento asortativo, lo que conduce a resultados reproductivos desconocidos previamente[12]. Por ejemplo, la acondroplasia homocigótica es mortal, y muchos recién nacidos que heredan dos mutaciones dominantes (heterocigóticos compuestos) tienen bastante mala evolución por aumento de la mortalidad y por los efectos graves en el esqueleto[13]. También es importante obtener también una anamnesis precisa respecto al inicio de la estatura baja y descubrir si apareció de inmediato en el periodo posnatal o si se apreció por primera vez a los 2-3 años. De las 450 displasias esqueléticas, alrededor de 100 empiezan en el periodo prenatal, pero muchas no desarrollan la estatura baja desproporcionada y las alteraciones articulares hasta la infancia[11].



● **Fig. 111.2** Longitud del segmento superior/longitud del segmento inferior en niños de 8-10 años con enanismo de extremidades cortas y de tronco corto. El niño de la izquierda tiene extremidades cortas y un índice superior/inferior alto, mientras que el de la derecha tiene un tronco corto y un índice superior/inferior bajo.

Una exploración física detallada puede revelar un diagnóstico o puede ayudar a distinguir el grupo más probable de diagnósticos posibles. Una vez confirmada la desproporción y la estatura baja y que están afectadas las extremidades, es fundamental determinar qué segmento está afectado: segmento superior (rizomélica; húmeros y fémures), segmento intermedio (mesomélica; radios, cúbitos, tibias, peronés) y segmento distal (acromélica; manos y pies). En los trastornos esqueléticos se ven numerosas deformidades craneales y faciales. Muchas personas afectadas tienen una cabeza grande o macrocefalia. El abombamiento frontal de la fontanela metópica y el aplanamiento del puente nasal son muy característicos de la acondroplasia, una de las displasias esqueléticas más frecuentes[14]. La fisura palatina y la micrognatia son frecuentes en las anomalías del colágeno de tipo II, el aplanamiento mesofacial anómalo con nariz levantada es frecuente en los trastornos de condrodisplasia punteada[15], y el abultamiento anómalo de los pabellones auditivos se observa en la displasia diastrófica[16]. Las personas con displasias esqueléticas precisan un cribado de anomalías oftalmológicas y auditivas, porque algunos de estos trastornos se asocian a anomalías oculares y a hipoacusia.

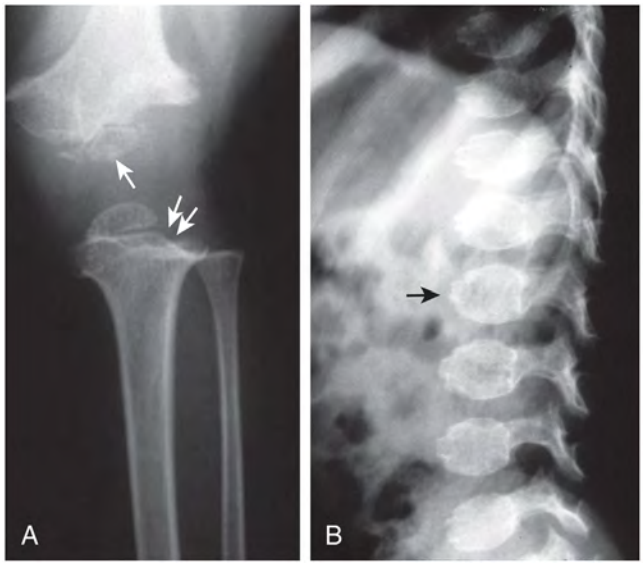
Una evaluación adicional de las manos y de los pies puede ayudar a distinguir mejor estos trastornos. La polidactilia postaxial es característica de la displasia condroectodérmica y de trastornos del síndrome de polidactilia con costilla corta (v. tabla 111.1). En la displasia diastrófica se observan pulgares cortos, hipermóviles y con desplazamiento radial, y dedos gordos de los pies con desviación medial. Las uñas pueden ser hipoplásicas en la displasia condroectodérmica, y cortas y anchas en la hipoplasia de cartílago y pelo. Los pies zambos o equinovaros pueden estar presentes en muchos trastornos, como displasia de Kniest, displasia espondiloepifisaria congénita, síndrome de Larsen, formas más graves de osteogénesis imperfecta y displasia diastrófica. Las fracturas de los huesos son más frecuentes en dos tipos de trastornos: los asociados a desmineralización ósea (osteogénesis imperfecta, hipofosfatasia y acondrogénesis IA) o los asociados a mineralización ósea excesiva (síndromes de osteopetrosis y disosteosclerosis).

Pueden estar afectados otros sistemas orgánicos, aparte del esqueleto, pero con poca frecuencia. Las cardiopatías congénitas se ven en la displasia condroectodérmica (defecto del tabique interauricular), los trastornos del síndrome polidactilia y costilla corta (defectos de salida complejos, incluyendo defectos aislados del tabique interventricular) y el síndrome de Larsen (defecto septal ventricular). Las anomalías digestivas son infrecuentes en los trastornos esqueléticos, pero puede verse megacolon congénito en la hipoplasia de cartílago y pelo, un síndrome de malabsorción en el síndrome de Shwachman-Diamond, y onfaloceles en el síndrome otopalatodigital y en la atelosteogénesis I.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

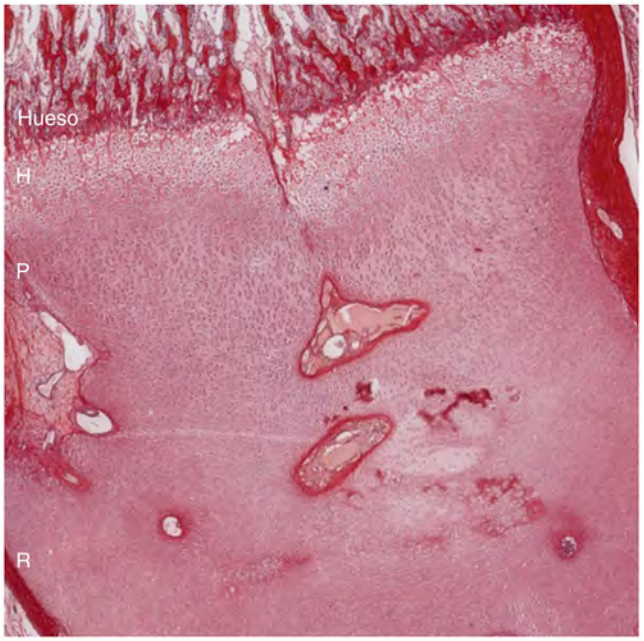
Después de una anamnesis familiar y una exploración física meticulosas, se obtiene una serie completa de radiografías del esqueleto o una serie ósea genética. Es apropiada una serie ósea genética completa, con proyecciones anterior, lateral y de Towne del cráneo, proyecciones anterior y lateral de toda la columna vertebral, y anteroposterior de la pelvis y las extremidades, con proyecciones independientes de las manos y los pies, sobre todo después del periodo neonatal. La mayoría de las claves importantes para el diagnóstico están presentes en las radiografías óseas antes de la pubertad. Una vez que las epífisis se han unido a las metáfisis, puede ser muy difícil determinar el diagnóstico exacto. Si se valora a un adulto, hay que intentar por todos los medios recuperar las radiografías hechas en la infancia. Puede haber muchas pistas sutiles en estas radiografías que pueden conducir a un diagnóstico exacto. Por ejemplo, calcificaciones punteadas en las zonas de las epífisis en los trastornos de condrodisplasia punteada, que no se ven en la etapa adulta; varios centros de osificación del calcáneo en más de 20 trastornos[17], y el patrón de acortamiento de la mano pueden ayudar a distinguir muchos trastornos.

Después de obtener las radiografías, el médico debe prestar mucha atención a las regiones afectadas del esqueleto (columna vertebral, extremidades, pelvis y cráneo) y a la localización de las lesiones (epífisis, metáfisis y vértebras) (fig. 111.3). Como se acaba de mencionar, estas anomalías radiográficas pueden cambiar con la edad. Si es posible recuperarlas, las radiografías del paciente en un espectro de edades



● **Fig. 111.3** Radiografías que muestran anomalías. (A) Fémur distal y tibia proximal con epífisis irregulares *(flecha única)* y metáfisis irregulares *(flechas dobles).* (B) Proyección lateral de la columna vertebral en la que se observan cuerpos vertebrales anormalmente redondeados con afilamiento central anterior *(flecha).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 111.4** Imagen histológica de una placa epifisaria fetal humana de 17 semanas con rojo picrosirio en la que se observa la morfología de la placa epifisaria. Las zonas definidas de la placa epifisaria están señaladas: *H,* hipertrófica; *P,* proliferativa; *R,* reposo.

pueden ayudar a formular el diagnóstico. Puede haber fracturas en la osteogénesis imperfecta (todos los tipos; v. tabla 111.1) y en la hipofosfatasia grave. En los trastornos asociados a aumento de la mineralización, como los síndromes de osteopetrosis, pueden verse fracturas en las personas de más edad.

Los estudios morfológicos del tejido osteocondral han revelado anomalías específicas en muchas displasias esqueléticas[18]. En estos trastornos, el análisis histológico de la morfología osteocondral puede ayudar a alcanzar un diagnóstico exacto, y la ausencia de alteraciones histopatológicas puede descartar diagnósticos (fig. 111.4). Estos estudios deben realizarse en la placa epifisaria condral. Habitualmente se hacen en los trastornos esqueléticos con mortalidad perinatal en el momento de la autopsia; es difícil realizar un análisis histológico de la placa epifisaria en personas con trastornos no mortales. Si las personas afectadas (niños) reciben tratamiento quirúrgico, puede plantearse una biopsia de la cresta iliaca, aunque no hay duda de que esta se practica con mucha menos frecuencia que en el pasado, dados los grandes avances alcanzados en la investigación molecular. Sin embargo, los estudios histomorfológicos realizados en estos trastornos han logrado descubrimientos importantes sobre su patogenia. En el campo morfológico, las condrodisplasias pueden clasificarse básicamente como trastornos: 1) con anomalía cualitativa de la osificación endocondral; 2) con anomalías en la morfología celular; 3) con anomalías en la morfología de la matriz, y 4) con anomalía localizada principalmente en la zona de transformación osteocondral. Por ejemplo, en la displasia tanatofórica hay un defecto de osificación endocondral con una zona, apenas hipertrófica, muy corta, una zona proliferativa acortada y proliferación del periostio. En la pseudoacondroplasia existe un patrón laminar distinto (láminas electrodensas y electrotransparentes alternas) en el retículo endoplasmático rugoso de los condrocitos y una matriz claramente anómala en la displasia diastrófica, que provocan el anillo característico alrededor de los condrocitos. Todos estos hallazgos son característicos y diagnósticos de estos trastornos, e ilustran cómo los estudios morfológicos pueden ser una parte integral de su investigación. Además, los trastornos de un espectro fenotípico se han agrupado en familias óseas basándose en anomalías morfológicas similares en la placa epifisaria condral. Por último, los cambios histopatológicos han permitido conocer mejor la biología que subyace a estos trastornos.

Ha habido un avance sustancial en la identificación de genes en estos trastornos, que repercute en las personas afectadas. Como se ilustra en la tabla 111.1, en los trastornos con genes identificados puede haber una prueba diagnóstica molecular. El diagnóstico molecular puede emplearse para confirmar un diagnóstico clínico y radiográfico, pronosticar el estado de portador en las familias con riesgo de trastornos recesivos y, en algunas personas, hacer el diagnóstico prenatal de los fetos en riesgo.

La comercialización de análisis de secuencia de exoma completo ha aumentado la disponibilidad de paneles de secuenciación paralela de masa ósea alta y baja, así como análisis de secuencia de exoma completo (secuencias codificantes) para trastornos infrecuentes que no están disponibles en los paneles. Con los rápidos avances en las tecnologías genómicas, el análisis de secuencias genómicas se emplea actualmente en estudios de investigación, aunque es probable que pronto pase a formar parte de las pruebas de genética clínica.

Abordaje y tratamiento

El tratamiento óptimo de este grupo diverso de trastornos requiere un conocimiento de sus consecuencias médicas, esqueléticas y psicosociales. La mejor manera de conseguirlo es en los hospitales que emplean un abordaje interdisciplinar, con pediatras y médicos de adultos, así como un grupo de genetistas, traumatólogos, reumatólogos, otorrinolaringólogos, neurólogos, neurocirujanos y oftalmólogos comprometidos con la asistencia a estos pacientes.

La mayor parte de las complicaciones médicas en estos trastornos son musculoesqueléticas, y varían según el trastorno específico. Por ejemplo, en los trastornos asociados a hipoplasia de odontoides sintomática, como enfermedad de Morquio, colagenopatías de tipo II, displasia metatrópica y síndrome de Larsen, debe hacerse un seguimiento periódico con radiografías en flexión-extensión para evaluar la subluxación C1-C2. Si hay signos de subluxación, está indicada una fijación C1-C2. Muchos genetistas apoyan la evaluación radiográfica en flexión-extensión, incluyendo la RM del cuello en todos los pacientes con displasias esqueléticas, porque muchos de estos trastornos producen anomalías vertebrales cervicales[19]. El *genu varum,* o curvatura lateral de la extremidad inferior, es frecuente en muchos trastornos esqueléticos por crecimiento excesivo del peroné. Esto provoca dolor en la rodilla o en el tobillo en muchas personas, en especial los niños, y puede estar indicada la corrección mediante osteotomía. Los niños y los adultos con displasias esqueléticas precisan exploraciones oculares y auditivas periódicas, porque tienen un riesgo alto de miopía, degeneración retiniana, glaucoma e hipoacusia, dependiendo del trastorno.

Muchos pacientes con estos trastornos tienen dolor articular considerable y limitaciones articulares. Dado que la mayoría de estos trastornos están causados por mutaciones en genes fundamentales para la función del cartílago, es probable que el cartílago en las superficies articulares no proporcione sustento ni amortiguación adecuados. Muchos de estos pacientes consultan por artralgia. La evaluación debe incluir proyecciones radiográficas y RM, cuando sea apropiado, para determinar el origen del dolor. En algunos trastornos, como colagenopatías de tipo II, pseudoacondroplasia, displasia epifisaria múltiple e hipoplasia de pelo y cartílago, al llegar a la edad adulta queda tan poco cartílago en la rodilla o en la cadera que es necesaria una artroplastia total para aliviar el dolor. Por último, el control del peso en adultos con estatura baja, complicada por la menor actividad por los problemas ortopédicos, es un problema continuo, porque el sobrepeso contribuye a inactividad, deterioro funcional, diabetes del adulto, hipertensión y coronariopatía[20].

La acondroplasia es la más frecuente de las displasias esqueléticas no mortales (aproximadamente 1/20.000) y sirve como ejemplo del abordaje de estos trastornos, sobre todo porque la incidencia

y el tipo de complicaciones médicas cambian durante la vida de la persona. La mayoría de estas personas tienen una inteligencia normal, una esperanza de vida normal, y llevan una vida independiente y productiva. La altura definitiva media en la acondroplasia son 130 cm en los hombres y 125 cm en las mujeres, y se han elaborado tablas de crecimiento específicas para comprobar y hacer un seguimiento del crecimiento lineal, el perímetro cefálico y el peso en estas personas[21,22].

En los primeros meses de vida puede producirse una compresión grave de la médula espinal cervicobulbar secundaria a un agujero occipital estrecho, a un canal cervical estrecho o a ambos. Clínicamente, estos lactantes pueden tener apnea central, apnea del sueño, hipotonía profunda, retraso motor o sudoración excesiva. Para confirmar la obstrucción es necesaria la RM con estudios de flujo y, si se confirma, es necesaria cirugía descompresiva. Otras complicaciones son obstrucción de la vía respiratoria alta, cifosis dorsolumbar e hidrocefalia en pocos pacientes[23]. Desde la primera infancia, y mientras el niño empieza a andar, aparecen diversas manifestaciones musculoesqueléticas, como arqueamiento progresivo de las piernas por crecimiento excesivo del peroné, lordosis lumbar y contracturas en flexión de la cadera. Las infecciones óticas recurrentes conducen a otitis media serosa crónica y a sordera. En muchos de estos pacientes está indicado colocar drenajes timpánicos. Las anomalías craneofaciales producen maloclusión dental, y es necesario un tratamiento apropiado. Como adultos, la complicación médica principal es el pinzamiento de los canales de las raíces vertebrales, y esto puede producir parestesias en la extremidad inferior, claudicación, clono, o disfunción vesical o intestinal. Es esencial tratar estos síntomas, porque, sin una cirugía descompresiva adecuada, puede producirse una parálisis medular espinal[23].

La hormona de crecimiento no ha sido efectiva para aumentar la estatura en este trastorno[24]. El alargamiento quirúrgico de las extremidades puede conseguir un aumento de longitud de hasta 30 cm[25], pero hay que informar a los pacientes de que esta técnica debe realizarse durante la adolescencia, tiene una duración de 2 años y se asocia a complicaciones. Gracias al descubrimiento del gen de la enfermedad en 1994[26], se han esclarecido las consecuencias moleculares de la mutación activadora en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos *(FGFR3).* Aunque la mutación tiene numerosos efectos en las vías de señalización de receptor cinasa, el aumento de activación de ERK (proteína cinasa activada por mitógeno) es responsable de gran parte del defecto de proliferación observado en las placas epifisarias condrales en la acondroplasia[27]. Se han identificado inhibidores de esta vía, y se han propuesto posibles tratamientos, incluyendo los que actualmente se están estudiando en ensayos clínicos[28].

A lo largo de sus vidas, las personas con acondroplasia y otras displasias esqueléticas y sus familias afrontan distintas dificultades psicosociales[29]. Estos problemas pueden abordarse mediante sistemas de apoyo médico y social especializados. Las interacciones con grupos de ayuda, como *Little People of America* (*LPA;* http://www.lpaonline.org), pueden proporcionar apoyo emocional e información médica.

Anomalías bioquímicas y moleculares

Las displasias esqueléticas se han agrupado en familias de displasia ósea basándose en similitudes clínicas, radiográficas e histomorfológicas[30]. Estas familias comparten mecanismos o vías fisiopatológicas comunes. En los últimos años ha habido un auge del conocimiento de la biología básica de estos trastornos. Esto se ha logrado gracias a avances en el proyecto genoma humano que han mejorado distintas metodologías, como el abordaje de gen candidato, el análisis de ligamiento, la clonación posicional, la sintenia humana/murina, el análisis del exoma y el genoma, que han permitido identificar los genes responsables de la enfermedad (v. tabla 111.1). El descubrimiento de los genes de casi todas estas osteocondrodisplasias ha permitido agrupar estos genes en diversas categorías diseñadas para entender su patogenia: 1) defectos de proteínas extracelulares; 2) defectos en vías metabólicas (enzimas, canales iónicos y transportadores); 3) defectos en el plegamiento y en la degradación de macromoléculas; 4) defectos en hormonas y transducción de señal; 5) defectos en proteínas nucleares; 6) defectos en oncogenes y en genes supresores tumorales; 7) defectos en moléculas de procesamiento de ARN y ADN; 8) defectos en proteínas estructurales intracelulares; 9) defectos en chaperonas; 10) defectos con componentes ciliares; 11) defectos en sitios de unión de moléculas reguladoras, como miARN y factores de transcripción, y 12) defectos en genes de función desconocida. Todavía se desconocen los genes causantes de la enfermedad de algunas displasias esqueléticas poco frecuentes y mal definidas. En las secciones siguientes se exponen algunos ejemplos de mecanismos moleculares generales implicados en las displasias esqueléticas.

Defectos en las proteínas estructurales extracelulares

Colágeno de tipo II y colágeno de tipo XI

Dado que el colágeno de tipo II está principalmente en el cartílago, el núcleo pulposo y el humor vítreo del ojo, se ha planteado la hipótesis de que los trastornos óseos con anomalías vertebrales y oculares importantes pueden estar causados por defectos en el colágeno de tipo II. De hecho, se han identificado defectos en el colágeno de tipo II en varios trastornos, desde la artropatía mortal a la leve, que incluyen acondrogénesis II, hipocondrogénesis, displasia espondiloepifisaria congénita, espondiloperiférica, displasia espondiloepimetafisaria, tipo Strudwick, displasia de Kniest, síndrome de Stickler y artropatía familiar «prematura». Estos trastornos se denominan *colagenopatías de tipo II,* y todos están causados por heterocigosidad para las mutaciones en el gen *COL2A1,* que codifica el colágeno de tipo II[31,32]. El análisis bioquímico del cartílago obtenido de estas personas muestra un colágeno de tipo II anómalo detectable electroforéticamente. Además, el colágeno de tipo I no está presente normalmente en el cartílago; sin embargo, en presencia de colágeno de tipo II alterado, aumenta el colágeno de tipo I en la placa epifisaria.

Las mutaciones más frecuentes pueden ser las que producen una sustitución por un residuo glicina de hélice triple[33-35]. Existen algunas correlaciones entre la localización de la mutación y el fenotipo de enfermedad. En la displasia espondiloepifisaria congénita, las sustituciones de glicina están dispersas en la molécula; sin embargo, en la displasia de Kniest, las mutaciones están en el extremo más aminoterminal de la molécula[36-38]. El síndrome de Stickler es genéticamente heterogéneo y está causado por mutaciones *COL2A1* y *COL1A1,* y formas no oculares en *COL11A2*[39,40]. En el síndrome de Stickler, las mutaciones *COL2A1* y *COL1A1* suelen ser mutaciones interruptoras que provocan codones de detención prematura de la traducción; sin embargo, los pacientes con mutaciones *COL11A1* suelen tener un fenotipo ocular y una hipoacusia más grave que los pacientes con mutaciones *COL2A1.*

Las personas heterocigóticas para distintas mutaciones *COL11A2* tienen una forma no ocular de síndrome de Stickler, que es congruente con la ausencia de expresión de *COL11A2* en el humor vítreo. La displasia otoespondilomegaepifisaria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente causado por mutaciones de pérdida de función en *COL11A2*[41]. Este trastorno tiene similitudes radiográficas con la displasia de Kniest, pero se asocia a una hipoacusia neurosensitiva profunda y a ausencia de afectación ocular. Para añadir al espectro de las mutaciones de tipo XI, las mutaciones dominantes y recesivas en *COL11A1* y *COL11A2,* respectivamente, pueden producir fibrocondrogénesis, una displasia esquelética muy grave[42,43].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 111.2 Clasificación y sustrato molecular de la osteogénesis imperfecta (OI)

Agrupamiento fenotípico de la OI	Clasificación de Sillence[a]	Modo de herencia	Hallazgos biomecánicos	Gen	Mecanismos
Leve	I	AD	Disminución al 50% de la síntesis de colágeno de tipo I	*COL1A1, COL1A2*	Defectos estructurales Haploinsuficiencia
Mortal perinatal	II	AD AR	Alteraciones estructurales en cadenas de colágeno de tipo I; sobremodificación	*COL1A1, COL1A2, CRTAP, P3H1, PPIB*	Defectos estructurales Defectos de 3-hidroxilación
Deformante progresiva grave	III	AD AR	Alteraciones estructurales en cadenas de colágeno de tipo I; sobremodificación Retraso del procesamiento de procolágeno de tipo I Análisis bioquímico normal de colágeno de tipo I Histología ósea inconfundible	*COL1A1, COL1A2, CRTAP, P3H1, PPIB, BMP1, FKBP10, SERPINH1, WNT1, SERPINF1, SP7, TMEM38B, CREB3LI, SPARC, MBTPS2, FAM46A, PEDF*	Defectos estructurales Defectos de 3-hidroxilación Chaperonas moleculares Maduración de osteoblastos
Moderado	IV	AD AR	Alteraciones estructurales en cadenas de colágeno de tipo I; sobremodificación	*COL1A1, COL1A2, TMEM38B, SP7*	Defectos estructurales Defectos de la 3-hidroxilacion
Formación excesiva de callo	V	AD		*IFITM5*	
Contracturas articulares (síndrome de Bruck)		AR		*PLOD2, FKBP10*	
Hiperostosis cortical prenatal (enfermedad de Caffey)		AD		*COL1A1*	

[a]Clasificación de Sillence: clasificación original de la osteogénesis imperfecta.

AD, autosómica dominante; *AR,* autosómica recesiva.

Proteína oligomérica de la matriz del cartílago

La heterocigosidad para las mutaciones en COMP puede causar pseudoacondroplasia o displasia epifisaria múltiple[44]. COMP pertenece a la familia de la proteína trombospondina, y consiste en un dominio de factor de crecimiento epidérmico y un dominio calmodulina de unión al calcio. La proteína funcional es un pentámero[45]. Tanto en la pseudoacondroplasia como en la displasia epifisaria múltiple hay mutaciones causantes de enfermedad en el dominio calmodulina, con una minoría en el dominio carboxiterminal. Estas mutaciones causan retención en el retículo endoplasmático (RE) de COMP, y también de otras moléculas que interactúan con COMP, además de la secreción de pentámeros anormales. Esta retención en el RE genera estrés en el RE, inflamación y estrés oxidativo, lo que lleva a la muerte de los condrocitos de la placa de crecimiento. La pérdida de las placas de crecimiento cartilaginosas funcionales en estos trastornos está asociada a artrosis prematura, sobre todo en las caderas y en las rodillas, que hace necesaria una artroplastia total en muchas personas en la etapa adulta inicial[46].

Osteogénesis imperfecta

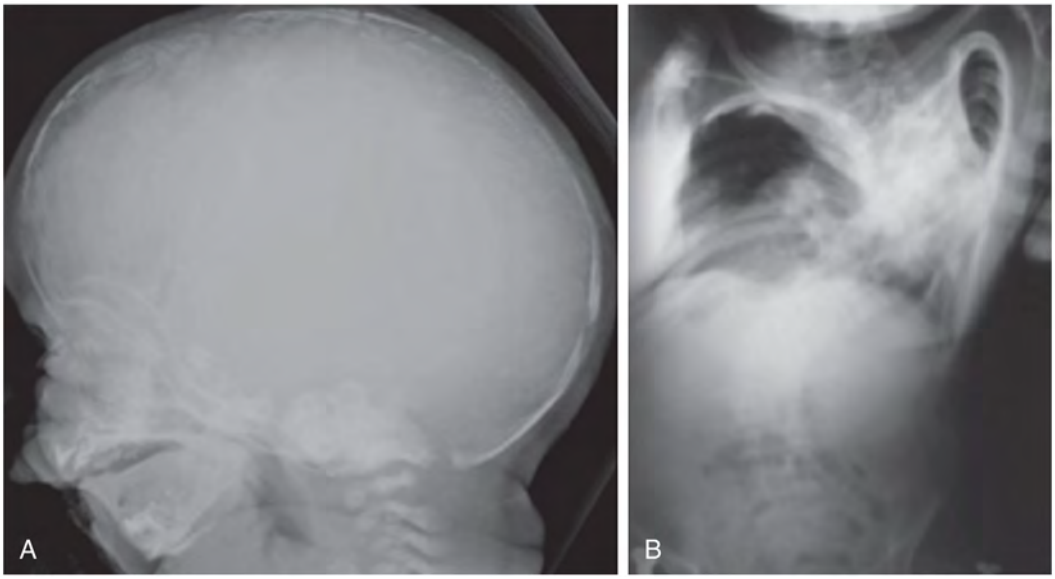
La osteogénesis imperfecta (OI), o enfermedad de huesos frágiles, es un trastorno hereditario del hueso y fue uno de los primeros trastornos genéticos en los que se planteó la hipótesis de un defecto en el colágeno[47]. Aunque es una osteocondrodisplasia (porque las personas afectadas tienen una reducción de leve a grave de la altura), se analiza por separado de las condrodisplasias analizadas en la sección anterior. La OI es en realidad un trastorno generalizado del tejido conjuntivo que afecta predominantemente al sistema esquelético y afecta a un número sustancial de personas (alrededor de 1/20.000 personas).

Al principio se identificaron cuatro tipos de OI en la clasificación clínica original[48]. Sin embargo, ahora se identifican más tipos de OI basándose en la heterogeneidad genética expansiva, aunque la mayoría de las formas de OI pueden seguir clasificándose como leves, moderadas y mortales[49]. Los subtipos se describen por separado, porque su variabilidad clínica es enorme (tabla 111.2). Sin embargo, todos estos trastornos comparten a menudo el mismo hallazgo fenotípico de fragilidad excesiva del esqueleto[50].

Osteogénesis imperfecta leve (OI de tipo I)

Las personas con OI de tipo I tienen una evolución clínica, una extensión de la deformidad esquelética y una imagen radiológica del esqueleto relativamente leves (v. tabla 111.2). También representan la inmensa mayoría de las personas con OI. Estas personas tienen habitualmente una estatura baja para su edad o en comparación con sus familiares sanos, pero no es tan pronunciada como en las otras formas. Muchas de estas personas sufren numerosas fracturas, en especial durante la infancia, y es frecuente que sufran más de 20 fracturas antes de los 5 años.

Es un trastorno autosómico dominante, y muchas veces el paciente es la primera persona afectada en su familia. Las escleróticas azules, que se detectan en la primera infancia, se vuelven grises a azul claro



● **Fig. 111.5** (A) Radiografía lateral de cráneo en un niño con osteogénesis imperfecta; obsérvese que el cráneo tiene numerosas osificaciones. (B) Radiografía anteroposterior de la columna en un caso de osteogénesis imperfecta grave que muestra escoliosis y mineralización insuficiente de los cuerpos vertebrales.

en la edad adulta. Algunos pacientes presentan un arco senil sin relación con anomalías lipídicas. Otros defectos oculares observados son escleromalacia, queratocono y hemorragia retiniana[51]. Los dientes presentan con frecuencia dentinogénesis imperfecta (DI) debido a los efectos de la mutación en la dentina[52]. Los dientes de leche y los definitivos tienen un aspecto opalescente y translúcido, que tiende a oscurecerse con la edad, lo que da a los dientes una coloración grisácea. El esmalte es normal, pero la dentina es displásica; se produce desprendimiento del esmalte, y los dientes están sometidos a erosión y rotura. En los adultos, la pérdida de las piezas dentarias por debilidad puede tener un efecto profundo sobre la calidad de vida.

Durante la segunda y la tercera décadas de vida puede detectarse una hipoacusia de alta frecuencia neurosensitiva o mixta[53]. La incidencia de prolapso mitral no es más alta en estos pacientes que en el conjunto de la población, pero se han detectado descendientes individuales con aumento del diámetro de la raíz aórtica o pacientes con insuficiencia aórtica[54]. Muchos pacientes sufren hematomas con facilidad, y esto puede ser consecuencia de los efectos de la mutación en la piel y en los vasos subyacentes.

Es posible que los pacientes con afectación leve no tengan fracturas al nacer, aunque en ocasiones se produce una fractura de clavícula o en una extremidad durante el parto. Radiográficamente, los recién nacidos afectados tienen huesos wormianos (fig. 111.5A) visibles en las proyecciones laterales del cráneo, con osteopenia considerable en el esqueleto, sobre todo en la columna vertebral (fig. 111.5B). La frecuencia de fracturas a partir de entonces depende de la actividad del niño, la necesidad de inmovilización después de las fracturas de la extremidad inferior y la actitud de la familia ante la actividad independiente. En general, estos pacientes pueden sufrir 5-15 fracturas antes de la pubertad, y varias fracturas traumáticas leves de los dedos o de los huesos pequeños de los pies. De manera característica, la tasa de fractura desciende mucho después de la pubertad, y aumenta años después. Es frecuente una escoliosis leve de 20° aproximadamente. Se observa osteopenia en los cuerpos vertebrales y en el esqueleto periférico, que avanza con la edad. Es destacable que en la OI de tipo I, los huesos largos consolidan habitualmente sin deformidad considerable. Comparados con los fenotipos más graves, pocos niños con OI de tipo I precisan fijación con clavos intramedulares y casi nunca presentan pseudoartrosis en el foco de fractura.

Aunque en las radiografías se observa osteopenia con pérdida de densidad del espacio medular y adelgazamiento cortical, muchos casos de OI de tipo I son tan leves que pueden pasar desapercibidos en una exploración radiográfica rutinaria. La medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) en cualquier edad pone de manifiesto un descenso considerable de la masa ósea. Las puntuaciones T (es decir, desviación estándar respecto a la DMO media de un adulto joven) están con frecuencia en el intervalo de –2,5 a –4,0 en la columna lumbar o en el fémur proximal, en consonancia con el diagnóstico de osteoporosis definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Una DMO baja en niños con fracturas recurrentes puede ayudar a identificar los casos de OI.

Patología molecular

La OI de tipo I está causada por mutaciones que afectan a las cadenas de polipéptidos COL1A1 (I) y COL1A2 (I) del colágeno de tipo I. Los fibroblastos cultivados de personas con OI leve sintetizan poca cantidad (la mitad aproximadamente) de la cantidad previsible de colágeno de tipo I. La mayoría de las mutaciones identificadas en la OI son mutaciones interruptoras y mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, y, por tanto, es previsible que originen codones de terminación prematura, aunque existen algunas excepciones[55,56].

Osteogénesis imperfecta mortal (OI de tipo II)

Alrededor del 10% de los pacientes con OI tienen la forma neonatal grave de la enfermedad, la osteogénesis imperfecta mortal. La mayoría de los casos están causados por mutaciones esporádicas, pero se han confirmado formas de la enfermedad con herencia recesiva[57-59]. Estos lactantes tienen una fragilidad ósea extrema, fracturas intrauterinas múltiples en distintas fases de consolidación, extremidades deformadas y, en ocasiones, eritroblastosis fetal. Los hallazgos radiográficos son huesos wormianos, fracturas múltiples, huesos arrugados y deformidad en rosario característica de las costillas por la formación de callo de consolidación (v. fig. 111.5B).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Patología molecular

La mayoría de los casos aparecen *de novo* como mutaciones dominantes nuevas; sin embargo, se han confirmado formas autosómicas recesivas (v. tabla 111.2), así como recidiva basada en mosaicismo de línea germinal[60]. La anomalía bioquímica en la OI mortal es la incapacidad para sintetizar y segregar colágeno de tipo I normal[60]. Como consecuencia, hay poca cantidad de colágeno de tipo I en el hueso, gran parte del colágeno segregado está modificado en exceso, y la cantidad de colágenos secundarios, tipos III y V, es relativamente alta. Las fibras de colágeno en el hueso son delgadas, y a nivel intracelular, el colágeno de tipo I está atrapado dentro del retículo endoplasmático dilatado.

De manera parecida a la mayoría de los casos de OI, las mutaciones en los genes que codifican COL1A1 y COL1A2 causan la forma dominante o *de novo* de OI mortal[61]. La sustitución simple de glicina por el triplete Gly-X-Y de *COL1A1* o *COL1A2* causa esta forma de OI, igual que algunas deleciones pequeñas, todas ellas con efectos graves en la hélice triple. Las formas recesivas de la enfermedad suponen un número pequeño de estos casos, y los genes implicados se enumeran en la tabla 111.2.

Osteogénesis imperfecta deformante grave (OI de tipo III)

La variante deformante de osteogénesis imperfecta es la forma clásica de OI. De manera parecida a la OI mortal (OI de tipo II), la mayoría de los casos presentan una herencia autosómica dominante (o *de novo*), aunque recientemente se han confirmado casos recurrentes basados en una herencia autosómica recesiva ligada a X por mutaciones en numerosos genes (v. tabla 111.2). Esta variante de OI se caracteriza por deformidad pronunciada de las extremidades y cifoescoliosis marcada, deformidad torácica y estatura bastante baja. El grado de retraso del crecimiento es notable, y muchos adultos no superan una altura de 90-100 cm. Se produce un moldeado craneal anómalo durante la vida intrauterina y la lactancia, con abombamiento frontal y una cara triangular. En las radiografías pueden verse huesos wormianos y retraso del cierre de las fontanelas en la primera década.

La función pulmonar puede estar alterada por distorsión de la columna vertebral y del tórax, que puede progresar con el tiempo y provocar una neumopatía restrictiva y apnea del sueño. Por desgracia, debido a la disminución de la capacidad vital, la insuficiencia pulmonar es una de las principales causas de muerte en las personas con IO de tipo III. Muchos pacientes con escoliosis mayor de 60° presentan deterioro respiratorio que obliga a realizar pruebas complementarias pulmonares. Muchas de estas personas necesitan oxigenoterapia.

La platibasia provocada por el reblandecimiento óseo en la base del cráneo puede hacer que los conductos auditivos externos se incurven hacia arriba conforme la base del cráneo se hunde en las vértebras cervicales. Esta distorsión puede causar hidrocefalia comunicante u obstructiva, parálisis de los nervios craneales y lesiones de la motoneurona superior o inferior. Las complicaciones de la invaginación basilar son cefalea, diplopía, nistagmo, neuralgia del par craneal, deterioro de la función motora, disfunción urinaria y deterioro respiratorio[62]. Alrededor del 25% de los pacientes con OI de tipo III tienen dentinogénesis imperfecta. Alrededor del 10% de los pacientes tienen un deterioro auditivo grave, aunque son más frecuentes los grados más leves de hipoacusia.

En esta forma de OI, el esqueleto tiene una hipomineralización grave, que ocasiona fracturas múltiples en las extremidades superiores e inferiores y en los cuerpos vertebrales, en especial antes de la pubertad. A diferencia de las formas leves de OI, en la que las fracturas suelen consolidar sin deformidad, en la OI de tipo III las fracturas producen deformidad esquelética con frecuencia. Las radiografías del esqueleto muestran osteopenia avanzada, adelgazamiento del hueso cortical, estrechamiento de las diáfisis y ensanchamiento de las metáfisis, que se funden con una zona epifisaria displásica con espirales de cartílago calcificado parcialmente (es decir, deformidad en palomita de maíz)[63]. La osteoporosis produce colapso de los platillos vertebrales que contribuye a empeorar la cifoescoliosis. El tórax en quilla o el tórax en embudo se añaden a la deformidad torácica[64]. Además, la falta de apoyo en carga aumenta el grado de osteoporosis y el riesgo de fractura. Muchas de estas personas quedan confinadas a una silla de ruedas a una edad temprana, o caminan con asistencia mecánica.

Patología molecular

El sustrato molecular de la OI de tipo III suele deberse a heterocigosidad para las mutaciones en *COL1A1* y *COL1A2.* Sin embargo, como se indica en la tabla 111.2, hay una gran heterogeneidad genética asociada a esta forma de OI.

Osteogénesis imperfecta de gravedad moderada (OI de tipo IV)

El fenotipo clínico de los pacientes con OI de gravedad moderada (OI de tipo IV) está entre el de la OI del tipo I más leve y el de la OI de tipo III, con deformaciones graves y progresivas, pero este diagnóstico es algo subjetivo. Las fracturas al nacer son infrecuentes, y algunos pacientes no sufren la primera fractura hasta más adelante en la primera década de vida. El grado de deformidad esquelética en la columna vertebral, el tórax y las extremidades es por lo general intermedio entre el de los tipos I y III, y estos pacientes tienen una estatura baja y muchos presentan escoliosis. Estos pacientes pueden tener algunas deformidades faciales leves, pero no tan graves como en la OI de tipo III. La hipoacusia es menos frecuente que en los tipos I y III.

La mayoría de las fracturas se producen durante la infancia y pueden recidivar durante el periodo posmenopáusico en las mujeres o después de los 50 años en los hombres[64]. Es frecuente la deformidad de los huesos largos después de las fracturas, que puede dificultar la ambulación. Las radiografías de los huesos largos y de los cuerpos vertebrales demuestran osteopenia marcada con colapso vertebral. Aunque produce un adelgazamiento cortical evidente, arqueamiento y engrosamiento de las trabéculas, la estructura global del hueso es normal.

Patología molecular

Los mecanismos moleculares de la OI de tipo IV son parecidos a los de otros tipos de OI. Las mutaciones se localizan en *COL1A1* y *COL1A2,* y consisten en sustitución de glicina y deleciones intramarco, además de algunos de los otros genes enumerados en la tabla 111.2.

Osteogénesis imperfecta de tipo V

Este fenotipo fue uno de los primeros que se identificó en el año 2000 como una variante dentro del grupo heterogéneo clasificado como OI de tipo IV, y facilitó el reconocimiento de que la OI es un trastorno genéticamente heterogéneo. En el informe inicial, el fenotipo se distinguió por los criterios siguientes: antecedente moderado de fractura, formación de callo hiperplásico, disminución de la pronosupinación del antebrazo por formación de hueso intramembranoso en la articulación, escleróticas normales y ausencia de DI. La biopsia ósea mostró una imagen en forma de malla de laminillas con separación irregular, distinta del hueso

reticular observado en la OI de tipo II, III y IV. Se ha confirmado que la causa de esta forma infrecuente es la heterocigosidad para las mutaciones en *IFITM5*[65].

Histopatología del hueso en la osteogénesis imperfecta

La diversidad de patrones histológicos del hueso en los diferentes fenotipos de OI es tan variada como los fenotipos clínicos. Se ha observado hipomineralización e hipermineralización del hueso en la misma muestra[50]. La histomorfología ósea es relativamente normal en la OI de tipo I, pero es evidente una osteopenia con laminillas delgadas y disminución de la anchura cortical. El hueso reticular inmaduro y la desorganización laminar son característicos de fenotipos más graves de OI[50]. La histología ósea de las formas menos frecuentes de OI debidas a genes no colagenosos ha llevado a conocer mejor los genes y las vías implicados en el hueso funcional.

Tratamiento

A lo largo del tiempo se han realizado numerosos intentos para tratar la OI con diversas hormonas, vitaminas y fármacos, pero ninguno ha sido efectivo. La lista comprende la administración de complementos minerales, flúor, andrógenos, ácido ascórbico y vitamina D. Durante los últimos 15 años, los bisfosfonatos parenterales en la infancia han logrado resultados favorables. El pamidronato intravenoso aumentó la masa ósea, disminuyó el dolor esquelético y bajó la incidencia de fracturas en niños con OI grave[66]. La dosis en distintas series de niños y adultos ha variado entre 1 y 3 mg/kg por vía intravenosa a intervalos de 2-4 meses, y también se han empleado dosis más bajas[66]. En general, los estudios indican un aumento sustancial de la masa ósea en los niños y un descenso de la tasa de fracturas. El efecto es más intenso en la columna vertebral, donde la remodelación vertebral puede aumentar la altura vertebral. Los estudios metabólicos han demostrado un descenso del calcio iónico sérico y un aumento de la hormona paratiroidea (PTH). Los efectos secundarios principales del tratamiento con bisfosfonato intravenoso son una respuesta de fase aguda (24 h después de la inyección), y otitis y desequilibrio vestibular en pocos pacientes. La pauta recomendada en la actualidad consiste en usar un bisfosfonato combinado con aporte complementario adecuado de calcio y vitamina D para evitar la hipercalciuria y para mantener una concentración sérica normal de vitamina D. Recientemente, se ha evaluado la terapia anabólica formadora de hueso con teriparatida en adultos con OI, y el estudio mostró efectos favorables en los pacientes con OI leve, pero no en los pacientes con OI grave[67]. Actualmente las nuevas terapias utilizadas para tratar la osteoporosis en la población general, como inhibidores del ligando de RANK y de la esclerostina, pueden tener una utilidad aún no determinada en el tratamiento de la OI[68,69]. Estudios realizados en modelos murinos han demostrado que hay alteraciones en la transducción de señales del factor de crecimiento transformante (TGF) β, y se ha producido inhibición de esta vía en la OI en ratones[70].

Se han llevado a cabo varios análisis del tratamiento quirúrgico para corregir las deformidades y para facilitar el apoyo en carga[71]. Las osteotomías múltiples y la realineación de un hueso sobre clavos intramedulares son una opción para muchos niños con arqueamiento pronunciado[72]. Las indicaciones son las fracturas frecuentes en el vértice del arco, la dificultad para permanecer levantado o la dismetría de las extremidades inferiores por el arqueamiento[73]. Los clavos expansibles (telescópicos) son más apropiados para los niños en crecimiento, porque precisan menos reintervenciones. Las deformidades vertebrales son frecuentes y habitualmente progresivas. La estabilización quirúrgica es más apropiada en la adolescencia o en el inicio de la etapa adulta, cuando los pacientes están más preparados para soportar estas reconstrucciones complejas[74]. La invaginación basilar incipiente puede detenerse con una técnica de artrodesis posterior profiláctica de la unión occipitocervical mediante fijación con placa[75]. Los pacientes con compresión grave del tronco encefálico pueden precisar una descompresión anterior transoral, así como una artrodesis posterior instrumentada. Los pacientes con distintos tipos de OI pueden tener un riesgo alto de artrosis prematura, pero se desconoce la causa. La artroplastia total suele ser efectiva en estos pacientes, por lo que es apropiado derivarlos al especialista[76].

Todo niño con OI se beneficia de una terapia rehabilitadora apropiada[77]. El uso de ortesis plásticas ligeras mientras el niño empieza a caminar puede prevenir las microfracturas y el arqueamiento de la región proximal del fémur. Los ejercicios de fortalecimiento muscular son esenciales como asistencia primaria y después de la inmovilización por una fractura. Probablemente, los programas más efectivos son los que incorporan natación, preferiblemente en piscina climatizada, y que forman parte de una asistencia médica rehabilitadora continuada.

Síndrome de Ehlers-Danlos

El grupo heterogéneo de trastornos reunidos como síndrome de Ehlers-Danlos (SED) demuestra la variabilidad genética y clínica característica de los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo. El signo cardinal de estos trastornos es la hipermovilidad articular, asociada a aumento de la elasticidad cutánea y a fragilidad de la piel. Existen más de 13 tipos identificados de SED, y en 2017 se propuso una nueva clasificación[78] (tabla 111.3). Puede ser difícil diferenciar varias formas de SED solo por la clínica.

Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo clásico)

Características clínicas

Este tipo de SED autosómico dominante supone alrededor del 80% de los casos registrados[79] y tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Originalmente, el SED se clasificó como tipos I y II, que en la actualidad se clasifican como forma clásica. Las formas más prototípicas de SED se caracterizan por grados diversos de hiperextensibilidad de las articulaciones grandes y pequeñas, y son los hallazgos clásicos en el SED. Por este motivo es esencial definir la hiperextensibilidad, y puede ser difícil distinguir la laxitud «normal» leve de la hiperextensibilidad. Beighton ha presentado una clasificación de la laxitud articular con utilidad clínica que se sigue utilizando[79]:

1. Flexión dorsal pasiva del quinto dedo mayor de 90° = un punto por cada mano.
2. Aposición pasiva de los pulgares sobre la superficie flexora del radio = un punto por cada mano.
3. Hiperextensión de los codos mayor de 10° = un punto por cada codo.
4. Hiperextensión de las rodillas mayor de 10° = un punto por cada rodilla.
5. Flexión anterior del tronco hasta poner las manos planas en el suelo = un punto.

Una puntuación de cinco o más puntos se define como hipermovilidad articular.

En la forma clásica se observan diversos grados de hiperextensibilidad de las articulaciones grandes que disminuyen con la edad. Las luxaciones recurrentes, el derrame articular periódico relacionado con traumatismos y la aparición final de artrosis plantean problemas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 111.3 Tipos de síndrome de Ehlers-Danlos

Tipo clínico de SED	Patrón de herencia	Proteína defectuosa
SED clásico	AD	Colágeno tipo V (principal) Colágeno tipo I (infrecuente)
SED tipo clásico	AR	Tenascina XB
Cardiaco-valvular	AR	Colágeno tipo I
SED vascular	AD	Colágeno tipo III (principal) Colágeno tipo I (infrecuente)
SED hipermóvil	AD	Desconocido
SED con artrocalasia	AD	Colágeno tipo I
SED con dermatosparaxis	AR	ADAMTS-2
SED cifoescoliótico	AR	LH1 FKBP22
Síndrome de la córnea frágil	AR	ZNF469 PRDM5
SED espondilodisplásico	AR	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
SED musculocontractural	AR	D4ST1 DSE
SED miopático	AD o AR	Colágeno tipo XII
SED periodontal	AD	C1r C1s

AD, autosómico dominante; *AR*, autosómico recesivo; *SED*, síndrome de Ehlers-Danlos.
Genes del colágeno tipo V, *COL5A1* y *COL5A2;* genes del colágeno tipo I, *COL1A1* y *COL1A2;* LH1 codificado por *PLOD1;* FKPB22 codificado por *FKBP22;* D4ST1 codificado por *CHST14.*

considerables de tratamiento. En el SED se ha observado engrosamiento sinovial bilateral, junto con acumulación de masas pequeñas de material cristalino en las vellosidades sinoviales. Además, los pacientes con SED representaban el 5% de los casos en grupo clínico de artritis pediátrica[80]. Existe controversia sobre si los lactantes afectados pueden nacer prematuramente de madres afectadas por rotura prematura de las membranas amnióticas[81]. Los pacientes con SED tienen una facies característica, con una raíz nasal ancha y epicantos. Pueden tener orejas grandes y laxas, y la tracción de las orejas o de los codos revela hiperextensibilidad de la piel. Otro signo de hipermovilidad es la posibilidad de tocar la punta de la nariz con la lengua (signo de Gorlin)[82,83]. Además, la ausencia del frenillo lingual es característica de este trastorno[82].

En el SED, la piel tiene un tacto suave o «aterciopelado» característico que puede apreciarse acariciando los antebrazos. Se observan cicatrices delgadas, atróficas onduladas e hiperpigmentadas en la frente, bajo el mentón y en las extremidades inferiores (denominadas cicatrices *papiráceas* o *en papel de fumar*), aunque este no es un hallazgo uniforme. Habitualmente, las lesiones cutáneas cicatrizan lentamente después de una lesión o de una intervención quirúrgica. Los pseudotumores moluscoides (tumores subcutáneos violáceos de 0,5 a 3 cm) pueden palparse en el tejido sobre los puntos de presión en los antebrazos y en las extremidades inferiores, y pueden verse en las radiografías. Aunque muchos pacientes señalan que sufren hematomas con facilidad, solo se observan equimosis en las extremidades en los pacientes con las formas más graves de SED. Un problema frecuente son las varices grandes bilaterales.

Las complicaciones pulmonares asociadas a SED son neumotórax espontáneo, neumomediastino y bullas subpleurales[84]. El prolapso mitral y la insuficiencia tricuspídea pueden complicar el SED clásico, y se ha observado dilatación de la raíz aórtica, aunque se desconoce la tasa de progresión[85,86]. El abanico de anomalías esqueléticas incluye cifoescoliosis dorsolumbar, un cuello largo similar a una jirafa, pendiente descendente de las costillas de la región superior del tórax, y tendencia a la inversión de las curvas normales cervical, dorsal y lumbar. En ocasiones se observa acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales dorsales.

Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo hipermóvil)

El tipo hipermóvil de SED es un trastorno autosómico dominante que produce hipermovilidad articular y vertebral pronunciada, luxaciones recurrentes y piel suave que no es hiperextensible ni aterciopelada. Muchas personas con SED III tienen una piel casi normal. Estos pacientes presentan luxaciones múltiples debido al grado de laxitud de las articulaciones grandes y pequeñas, y pueden precisar reparación quirúrgica. Las luxaciones son más frecuentes en los hombros, las rótulas y las articulaciones temporomandibulares. El dolor musculoesquelético puede imitar el de la fibromialgia, y los pacientes acuden al médico con frecuencia por síntomas como dolor crónico. Muchas veces se les evalúa para detectar una enfermedad reumatológica.

Una de las dificultades de este subtipo es distinguirlo del síndrome de hipermovilidad benigna. El término síndrome de hipermovilidad benigna se utilizó para describir a pacientes con laxitud articular generalizada, síntomas musculoesqueléticos asociados, pero con piel normal[87]. No tienen los estigmas clásicos de SED ni de síndrome de Marfan. Muchos de estos pacientes se ven en la tercera o cuarta décadas con síntomas reumáticos que pueden plantear problemas diagnósticos y terapéuticos. No está claro el abordaje ni el tratamiento más apropiado de estos pacientes.

Patología molecular y estructural del síndrome de Ehlers-Danlos clásico y de tipo hipermóvil

Mediante microscopia electrónica se han observado fibrillas colágenas cutáneas anormalmente grandes, pequeñas o deshilachadas, y fibras elásticas desordenadas en las formas clásica e hipermóvil del SED[88].

El colágeno de tipo V es un colágeno heterotrimérico formado por los productos de tres genes: *COL5A1(V), COL5A2(V)* y *COL5A3(V).* El colágeno de tipo V puede estabilizar el colágeno de tipo I mediante coensamblaje con dicha proteína. Se ha comprobado que alrededor del 50% de los pacientes con el tipo clásico o el hipermóvil de SED tienen mutaciones en *COL5A1(V)* o *COL5A2(V)*[89]. Además, en algunos casos de SED de tipo clásico se ha observado heterocigosidad para mutaciones en *COL1A1*[90].

Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo vascular)

Este trastorno autosómico dominante es una de las formas más graves del SED; antes se denominaba *SED de tipo IV.* Se asocia a rotura arterial, con más frecuencia de las arterias iliaca, esplénica o renal o de la aorta, con hematomas masivos o muerte[91]. La rotura arterial

puede causar un accidente cerebrovascular o una hemorragia intracompartimental en una extremidad. Los pacientes con este trastorno son propensos también a la rotura de vísceras internas y pueden presentar roturas repetidas de divertículos en el borde antimesentérico del intestino grueso. Los problemas durante el embarazo van de parto prematuro a rotura uterina o vascular, aunque el parto es normal en muchos casos[92,93]. Las causas habituales de muerte en las familias con SED son rotura digestiva, rotura uterina alrededor del parto, rotura de la arteria hepática y roturas vasculares.

A diferencia de otras formas de SED, el SED IV no se asocia a hiperextensibilidad de las articulaciones grandes, aunque las articulaciones pequeñas pueden ser mínimamente hipermóviles. Estos pacientes tienen una piel delgada, suave y transparente, a través de la cual se ve un patrón venoso prominente, sobre todo en la pared torácica. La piel no es «pastosa» como en la forma clásica. Puede haber facilidad para la formación de hematomas. El SED vascular comprende un subgrupo de pacientes denominado *acrogírico.* Estas personas tienen una cara delgada característica, ojos prominentes y extremidades sin grasa subcutánea, que provocan un aspecto de envejecimiento prematuro. Se han descrito contracturas articulares periféricas y acrosteolisis[94].

Es frecuente el hemoneumotórax espontáneo asociado a hemoptisis y a prolapso mitral[95]. La reparación quirúrgica de los vasos rotos o de las vísceras internas es extremadamente difícil por la friabilidad de los tejidos. Las dificultades anestésicas y quirúrgicas relacionadas con la intubación, la hemorragia arterial espontánea durante la cirugía y la ligadura de los vasos que se desgarran por presión complican las maniobras quirúrgicas. Asimismo, la arteriografía puede ser peligrosa en estos pacientes. El tratamiento de estos pacientes puede ser bastante difícil. Las pruebas de imagen revelan una aorta u otros vasos grandes con aspecto normal que se rompen poco después de una «prueba normal».

Patología molecular

Aunque se reconoció clínicamente el SED IV como un trastorno distinto a otras formas de SED, el hallazgo de que los tejidos de estas personas eran deficientes en colágeno de tipo III lo distinguió claramente como forma separada de SED. El colágeno de tipo III es un homotrímero (1[III]3) presente en la piel, los vasos sanguíneos y las paredes de vísceras huecas. La heterocigosidad para las mutaciones en el gen que codifica *COL3A1* causa SED de tipo vascular, y altera la síntesis y la secreción de colágeno de tipo III[95-97]. Se han identificado distintos tipos de mutaciones, como interruptoras, de aminoácido y deleciones, y no existe correlación entre el fenotipo clínico y el tipo de mutación del colágeno de tipo III. Las anomalías bioquímicas consisten en disminución o ausencia de la producción de un homotrímero de colágeno de tipo III normal o en producción de un homotrímero anómalo que queda atrapado en el retículo endoplasmático y, si se segrega, contribuye a una matriz anómala. El análisis bioquímico y mutacional de este trastorno es variable. No se ha determinado la vigilancia óptima de estos pacientes, en especial de los episodios adversos vasculares.

Terapia en los tipos clásico, hipermóvil y vascular del síndrome de Ehlers-Danlos

No hay tratamientos específicos para estas formas de SED. Sin embargo, el tratamiento sintomático es esencial para conservar una función articular normal y aliviar la artralgia. Los programas de ejercicio planificado y los ejercicios de fortalecimiento muscular son muy útiles para mantener una actitud positiva en estas personas, que pueden tener un pronóstico desfavorable si la actividad excesiva o los traumatismos crónicos deterioran la estabilidad articular y las superficies articulares. Por desgracia, muchos niños y adultos jóvenes con hipermovilidad de las articulaciones grandes se sienten atraídos por actividades como la gimnasia o la danza, y estas actividades favorecen la hipermovilidad y el daño articular. La presencia de equimosis múltiples debe hacer sospechar una diátesis hemorrágica, en especial antes de una intervención quirúrgica programada. Aunque no existe un sustrato uniforme para la tendencia hemorrágica en las formas clásica e hiperextensible del SED, algunos de estos pacientes pierden más sangre de lo previsto durante la cirugía. En nuestro hospital desaconsejamos el embarazo a las pacientes con la forma vascular, porque la tasa de mortalidad es muy elevada.

Tipo artrocalasia

Antes denominado *SED VIIA* y *VIIB,* se trata de otra forma autosómica dominante de SED causada por mutaciones que provocan un procesamiento defectuoso del colágeno de tipo I en el extremo N-terminal[98,99]. El SED de tipo artrocalasia se caracteriza por hipermovilidad pronunciada y generalizada, elasticidad cutánea moderada, equimosis moderada, una cara redonda característica con hipoplasia mesofacial y una estatura bastante baja. La piel tiene un tacto pastoso, y es frágil e hiperelástica. Es frecuente la presencia de cifoescoliosis y de hipotonía muscular. Estos pacientes sufren luxaciones múltiples, sobre todo de las articulaciones grandes, como las caderas, las rodillas y los tobillos. Estas luxaciones se producen a menudo en el periodo neonatal, sobre todo en las caderas y los tobillos. Los pacientes necesitan con frecuencia tratamiento quirúrgico de las luxaciones y sus tejidos son muy friables, lo que complica las intervenciones musculoesqueléticas.

Patología molecular

Los dos trastornos (SED VIIA y SED VIIB), denominados *tipo artrocalasia,* están causados por mutaciones en el punto de escisión del propéptido N-terminal del colágeno de tipo I. El SED de tipo artrocalasia ha aportado información sobre el proceso normal de formación de la fibra de colágeno de tipo I. La observación inicial fue la acumulación de procolágeno no procesado en el interior de la dermis de las personas afectadas[100]. El descubrimiento subsiguiente de que el procolágeno tiene propéptidos de extensión N-terminal y C-terminal y de que enzimas diferentes son responsables de su escisión mejoró la caracterización del síndrome como una acumulación de procolágeno con los péptidos N-terminales todavía acoplados (colágeno pN)[101]. De las dos anomalías genéticas claramente diferentes que provocan acumulación de procolágeno, la forma más frecuente es la resistencia mutacional de un punto de escisión del procolágeno a la acción de la peptidasa de procolágeno N-terminal. La resistencia se debe a una deleción o sustitución de aminoácido en la cadena proCOL1A1 o proCOL2A1 (tipo VIIA y VIIB, respectivamente), que provoca que algunas cadenas de colágeno contengan una extensión N-terminal anómala. Esto se debe a mutaciones en *COL1A1* o *COL1A2* en el exón 6 de la molécula, que altera el punto de escisión proteinasa. Las personas con mutaciones en el exón 6 de *COL1A1* están más afectadas que las personas con mutaciones similares en *COL1A2.*

Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo dermatosparaxis)

El tipo de dermatosparaxis se denominaba antes *SED VIIC* y es una forma autosómica recesiva de SED. En este tipo, la piel es muy frágil, blanda y pastosa, con facilidad para la formación de hematomas. El fenotipo comprende escleróticas azules, hipermovilidad articular marcada, micrognatia, hernia umbilical grande, retraso epifisario e hirsutismo leve[98]. El tipo dermatosparaxis está causado por una deficiencia de procolágeno-N-peptidasa, a diferencia de la forma artrocalasia, en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que está afectado el punto de escisión enzimático, y se han identificado personas con mutaciones homocigóticas en el gen. Es interesante señalar que este defecto es homólogo al defecto en ovejas y vacas denominado *dermatosparaxis*[102].

Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo cifoescoliosis)

El tipo de cifoescoliosis se denominaba antes *SED VI* y es un trastorno autosómico recesivo. Los hallazgos son cifoescoliosis grave, luxaciones recurrentes presentes al nacer, piel y articulaciones hiperextensibles, tono bajo y masa muscular escasa[103]. La piel es macroscópicamente normal y se ha descrito como pálida, translúcida, aterciopelada y, después de un traumatismo, con heridas separadas que cicatrizan mal. Una diferencia en esta forma de SED es la notable afectación ocular. Las personas afectadas tienen microcórnea, desprendimiento de retina y glaucoma, que provocan ceguera en algunas personas. Además, los pacientes con cifoescoliosis graves pueden presentar deterioro respiratorio y cardiaco y, con el paso del tiempo, una insuficiencia cardiorrespiratoria.

Patología molecular

Este trastorno está causado por una deficiencia de lisilhidroxilasa por mutaciones en los genes *PLOD1* y *FKBP14*[104,105]. Una actividad lisilhidroxilasa defectuosa altera la conversión de residuos lisilo en hidroxilisina en los péptidos de procolágeno. La consecuencia del contenido deficiente de hidroxilisina es el efecto que tiene en la formación de enlaces transversales, que ayuda a estabilizar la molécula madura de colágeno.

Las otras formas de SED son infrecuentes y se enumeran en la tabla 111.3.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan (SMF), uno de los trastornos hereditarios más frecuentes del tejido conjuntivo, es un trastorno autosómico dominante con una incidencia de 1 por 10.000-20.000 personas[106]. Existe una amplia variedad de presentaciones clínicas, desde una forma grave del lactante a personas con afectación leve. Aunque los hallazgos más notorios son musculoesqueléticos, cardiacos y oculares, las personas afectadas presentan también complicaciones pulmonares, neurológicas y psicológicas. El SMF se ha convertido en un paradigma de trastorno genético para el que se ha iniciado el tratamiento para mejorar la enfermedad. Se debe reconocer este fenotipo, porque muchas de las personas afectadas acuden con emergencias potencialmente mortales.

Características clínicas

El SMF puede ser difícil de diagnosticar en algunas personas y familias, y también se ha reconocido un sobrediagnóstico. En 1996 se propusieron unos criterios diagnósticos estrictos que se revisaron en 2010[106]. Los criterios se basan en la identificación de manifestaciones clínicas «principales» y «secundarias» en los sistemas esquelético, cardiovascular, de la duramadre y ocular. Los criterios principales son cuatro de las ocho manifestaciones esqueléticas típicas y ectopia del cristalino, dilatación de la raíz aórtica con afectación de los senos de Valsalva o disección aórtica, y ectasia dural lumbosacra en la TC o en la RM. Los criterios principales para diagnosticar a un familiar son tener un padre, un hijo o un hermano que cumple criterios principales de forma independiente y la presencia de una mutación *FBN1*. Para formular el diagnóstico de manera inequívoca en ausencia de antecedente familiar es necesaria una manifestación principal de dos sistemas y la afectación de un tercer sistema. Si se identifica una mutación conocida causante de SMF, el diagnóstico solo precisa un criterio principal y afectación de un segundo sistema orgánico. El motivo es la notable variabilidad intrafamiliar de este trastorno, con personas portadoras de heterocigosidad para las mutaciones que no cumplen los criterios de SMF y pueden tener pronósticos diferentes[107]. De manera similar a otros trastornos del tejido conjuntivo, la expresión fenotípica es muy variable.

La causa principal de morbilidad en el SMF es la afectación aórtica con dilatación aneurismática y disección[107]. La dilatación de la aorta está presente en el 50% de los niños y avanza con el tiempo. La ecografía demuestra que el 60-80% de los pacientes adultos tienen dilatación de la raíz aórtica que puede afectar a otros segmentos de la aorta torácica, la aorta abdominal o incluso las arterias carótidas e intracraneales. La disección comienza habitualmente por encima de los orificios coronarios y se extiende por toda la longitud de la aorta. Alrededor del 60-70% de los pacientes con SMF tienen prolapso mitral con insuficiencia valvular. La insuficiencia cardiaca y el infarto de miocardio son complicaciones en el transcurso del SMF. Las embarazadas tienen más riesgo de disección aórtica, en especial las que ya presentaban dilatación de la raíz aórtica; hay que tener en cuenta este problema al tratar a las mujeres en edad fértil con SMF[108].

Alrededor del 90% de los pacientes presentan aracnodactilia. A continuación se exponen las pruebas que ayudan a determinar la aracnodactilia:

- Pulgar. La prueba de Steinberg es positiva cuando el pulgar, envuelto por el puño, se extiende más allá del borde hipotenar.
- Muñeca. El signo de Walker-Murdoch es positivo cuando el pulgar y el meñique se solapan al rodear la muñeca contraria.
- Metacarpiano. El índice metacarpiano es radiográfico y es la media de las longitudes dividida por las anchuras en el punto medio del segundo, tercero y cuarto metacarpianos. En personas sanas es de 5,4 a 7,9, frente a 8,4 a 10,4 en los pacientes.

La cifosis dorsal puede estar asociada a una disminución de la capacidad y del volumen residual pulmonar, que pueden ocasionar insuficiencia respiratoria. La ectasia dural, que puede afectar al 40% de los pacientes, es consecuencia de la dilatación del canal vertebral causada por la ectasia progresiva de la duramadre y de los agujeros intervertebrales y por la erosión del hueso vertebral. Se localiza habitualmente en la región inferior de la columna vertebral[109]. Se ha observado una DMO baja en algunos pacientes con SMF[110]. Alrededor del 50-80% de los pacientes con SMF tienen ectopia del cristalino. La subluxación del cristalino es bilateral habitualmente y aparece a los 5 años de edad. Aunque el cristalino suele estar desplazado hacia arriba, puede desplazarse en cualquier cuadrante. Muchos pacientes pierden agudeza visual por la subluxación del cristalino por glaucoma agudo secundario. La miopía, el desprendimiento retiniano y la iritis con pérdida de visión secundarios son los que más contribuyen a la morbilidad ocular[111].

Se ha encontrado que en los pacientes con SMF se forman plexos venosos epidurales grandes en la región cervical y lumbar, un criterio diagnóstico principal del síndrome. Estos plexos venosos congestionados, que se ven mediante mielografía-RM, se han asociado a su vez con el síndrome de hipertensión intracraneal espontánea, que también se asocia a desgarros durales. Los signos clínicos son cefalea intensa, dolor en la espalda y en la pierna, radiculopatías e incontinencia secundaria a desplazamiento cerebral. Las anomalías vertebrales en el SMF son aumento de la distancia interpedicular en las vértebras sin rotación, inversión vertebral (aplanamiento de la cifosis dorsal normal y cifosis o desaparición de la lordosis fisiológica lumbar) y displasia vertebral (dolicoespondilia, cuerpos vertebrales elongados con aumento de la concavidad). La escoliosis es uno de los problemas terapéuticos principales del SMF. En una serie, la media de edad de inicio fue de 10,5 años (intervalo, 3-15 años), con avance rápido en la adolescencia. Si el uso de ortesis mecánicas o la fisioterapia no consiguen detener el avance, puede estar indicada una artrodesis vertebral, sobre todo si la curva supera 45-50°[112,113].

Diagnóstico diferencial

Homocistinuria

La homocistinuria, que comparte varias características esqueléticas y oculares con el SMF, es la primera consideración diagnóstica[114]. Esta enfermedad es autosómica recesiva. Las manifestaciones características

de este trastorno metabólico del metabolismo del azufre son fenotipo marfanoide con laxitud articular, escoliosis, luxación del cristalino, osteoporosis prematura, trombosis arterial y venosa por aumento de la actividad coagulante y por el efecto citotóxico de la homocisteína en las células endoteliales vasculares, y retraso mental leve[114].

La causa más frecuente de homocistinuria es la deficiencia de cistationina β-sintasa (CBS)[114]. Las personas afectadas pueden tener una concentración alta de homocistina y metionina, mientras que la concentración sanguínea de cistationina y de cisteína es baja. Este trastorno se distingue del SMF, porque la dirección de la ectopia del cristalino es diferente que en el SMF y no hay dilatación progresiva de la raíz aórtica.

Biología molecular del síndrome de Marfan

La proteína fibrilina 1 (FBN1) es un componente importante de los tejidos conjuntivos elásticos y no elásticos de todo el cuerpo[115]. Es la proteína principal de un grupo de microfibrillas de tejido conjuntivo esenciales para la fibrilogénesis elástica normal. En los tejidos no elásticos, la microfibrilla con FBN1 actúa como fibra de anclaje. *FBN1* es un gen grande con 65 exones.

Existen mutaciones de *FBN1* en una gama amplia de fenotipos más leves que se superponen con el fenotipo de Marfan clásico, como ectopia del cristalino con herencia dominante, síndrome de Shprintzen-Goldberg, displasia acromícrica, síndrome de Weill-Marchesani, fenotipo MASS y formas familiares o esporádicas de aneurismas aórticos[116-121]. La mayoría son mutaciones privadas (genéticamente independientes sin «punto caliente» en la molécula). La única excepción son las mutaciones SMF del lactante infrecuentes, que se agrupan entre los exones 24 y 26 y el exón 32[122]. Se ha observado heterocigosidad para mutaciones de aminoácido, con desplazamiento del marco de lectura, deleciones e inserciones, alteraciones del sitio de empalme e interruptoras[123]. La presentación clínica de las fibrilinopatías causadas por mutaciones de *FBN1* va de la ectopia del cristalino aislada a la estatura baja en la displasia acromícrica, y al SMF neonatal grave, que causa la muerte por lo general en los primeros 2 años de vida.

Tratamiento

En 1972, la esperanza de vida de los pacientes con SMF clásico sin tratamiento era de 32 años aproximadamente. La mortalidad prematura del SMF está relacionada principalmente con complicaciones asociadas a la dilatación aórtica. Esta dilatación simétrica de los senos de Valsalva es progresiva a lo largo de la vida y con frecuencia se detecta en la lactancia. A principios de la década de 1970 se sugirió que probablemente el tratamiento y la vigilancia podrían disminuir las complicaciones de la disección aórtica en el SMF. Se han llevado a cabo numerosos estudios terapéuticos con betabloqueantes. En comparación con el grupo de referencia, los pacientes tratados tenían una velocidad significativamente más lenta de dilatación de la raíz aórtica, una supervivencia más prolongada, y menos pacientes tratados alcanzaron un criterio de valoración clínico (muerte, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia aórtica, disección aórtica o cirugía cardiovascular)[124,125].

Los datos obtenidos de modelos murinos de SMF sugirieron una señalización excesiva por la familia de citocinas del TGF-β[126]. Un estudio comparativo aleatorizado con muchos pacientes sugirió que el losartán, un antihipertensor y antagonista del receptor de angiotensina II, puede ser mejor que un betabloqueante, porque puede disminuir la señalización de TGF-β. Otro estudio comparativo aleatorizado sobre el SMF tratado con atenolol o con losartán no halló diferencias entre estos dos fármacos[127], aunque la dosis de atenolol fue anormalmente elevada y la dosis de losartán fue la habitual. Ambos fármacos redujeron significativamente la puntuación Z de la raíz aórtica durante el tratamiento.

Los ecocardiogramas son la pieza clave del manejo de las complicaciones de la raíz aórtica en el SMF. Por lo general se recomienda una reparación programada de la enfermedad de la raíz aórtica antes de que la dilatación alcance 4,5 cm, y es preferible a una reparación urgente necesaria por dilatación amplia o disección[128]. Durante la misma intervención se realiza con frecuencia una sustitución valvular mitral. Y lo que es aún más importante, varios estudios han mostrado que los pacientes tratados mediante reparación programada tienen mejores resultados que los pacientes tratados mediante reparación urgente.

Puede hacerse un intento de corrección de la escoliosis con corsé; sin embargo, si la curva sobrepasa 40°, hay que valorar una reparación quirúrgica. La escoliosis progresiva en el SMF requiere fijación con barras, y las complicaciones de laxitud articular pueden precisar tratamiento quirúrgico. La artropatía asociada a movilidad articular excesiva puede precisar reparación quirúrgica. Los cristalinos luxados no deben extirparse quirúrgicamente a menos que otras medidas más convencionales para corregir la visión sean ineficaces.

Síndrome de Loeys-Dietz

En 2005 se identificaron varias personas con un síndrome de aneurisma aórtico autosómico dominante desconocido hasta entonces[129]. Este trastorno, denominado en la actualidad *síndrome de Loeys-Dietz,* se caracteriza también por hipertelorismo, úvula bífida y/o fisura palatina, y tortuosidad arterial generalizada con aneurisma y disección de la aorta ascendente. Otros hallazgos son craneosinostosis, anomalías encefálicas estructurales, retraso mental, cardiopatía congénita y aneurismas con disección a lo largo del árbol arterial.

Algunas personas con síndrome de Loeys-Dietz tienen un fenotipo clínico que coincide parcialmente con el SMF, pero no cumplen los criterios diagnósticos exigidos. Aunque el SMF se asocia a arteriopatía progresiva, en el síndrome de Loeys-Dietz los aneurismas suelen ser especialmente agresivos y se rompen en una fase más temprana y con menor tamaño que en el SMF[129]. Se ha identificado heterocigosidad para las mutaciones en *TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD2* y *SMAD3*[130]. Desde la perspectiva del manejo, es importante identificar a estas personas, porque se tratan más agresivamente que a los pacientes afectados con SMF[131]. Los aneurismas aórticos se corrigen cuando alcanzan menor tamaño (4 cm), y síntomas como el dolor abdominal y la cefalea deben investigarse con atención, porque pueden estar relacionados con aneurismas. Es importante distinguirlo del SMF, porque las necesidades terapéuticas son todavía más agresivas.

Aracnodactilia contractural congénita

Es un trastorno autosómico dominante con estatura baja, aracnodactilia, dolicostenomelia y contracturas múltiples en las articulaciones grandes[132]. Produce la deformidad característica en «oreja arrugada» por una hélice aplanada con obliteración parcial de la concha. También produce una deformidad notoria de la parrilla costal, y la escoliosis puede ser progresiva y grave. Por motivos desconocidos, las contracturas suelen mejorar con la edad. Puede verse osteopenia radiográfica. No están presentes las lesiones oculares y cardiacas habituales en el SMF clásico. Este trastorno está causado por heterocigosidad para la mutación en *FBN2*[132].

Conclusión

Los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías de los tejidos esqueléticos, que incluyen cartílago, hueso, tendón, ligamento, músculo y piel. Son fascinantes, porque el espectro clínico va de una estatura baja extrema a personas excesivamente altas, y los genes alterados pertenecen a diferentes familias y vías. Muchas de las personas afectadas necesitan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asistencia médica durante toda su vida y, por desgracia, sufren discriminación por su aspecto físico. El conocimiento y la apreciación del conjunto singular de problemas médicos en cada trastorno mejorarán probablemente la calidad de vida de estos pacientes y prolongarán su esperanza de vida.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Bonafe L, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision, *Am J Med Genet* 167A(12):2869-2892, 2015.
2. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG: The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias, *J Med Genet* 23(4):328-332, 1986.
3. Kornak U, Mundlos S: Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach, *Am J Hum Genet* 73(3):447-474, 2003.
4. Zelzer E, Olsen BR: The genetic basis for skeletal diseases, *Nature* 423(6937):343-348, 2003.
5. Yip RKH, Chan D, Cheah KSE: Mechanistic insights into skeletal development gained from genetic disorders, *Curr Top Dev Biol* 133:343-385, 2019.
6. Wu M, Crane JS: Biochemistry, collagen synthesis, In *StatPearls*, FL, 2019, Treasure Island.
7. Kadler KE, et al: Collagens at a glance, *J Cell Sci* 120(12):1955-1958, 2007.
8. Eyre DR: Collagen: molecular diversity in the body's protein scaffold, *Science* 207(4437):1315-1322, 1980.
9. Tsang KY, et al: The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation, *Cell Tissue Res* 339(1):93-110, 2010.
10. Eyre D: *The collagens of articular cartilage. Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 1991.
11. Warman ML, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision, *Am J Med Genet* 155(5):943-968, 2011.
12. Unger S, et al: Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita, *Am J Med Genet* 104(2):140-146, 2001.
13. Pauli RM, et al: Homozygous achondroplasia with survival beyond infancy, *Am J Med Genet* 16(4):459-473, 1983.
14. Carter EM, Davis JG, Raggio CL: Advances in understanding etiology of achondroplasia and review of management, *Curr Opin Pediatr* 19(1):32-37, 2007.
15. Sheffield LJ, et al: Chondrodysplasia punctata—23 cases of a mild and relatively common variety, *J Pediatr* 89(6):916-923, 1976.
16. Karniski LP: Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype, *Hum Mol Genet* 10(14):1485-1490, 2001.
17. Cormier-Daire V, et al: "Duplicate calcaneus": a rare developmental defect observed in several skeletal dysplasias, *Pediatr Radiol* 31(1):38-42, 2001.
18. Rimoin D, Sillence D: Chondro-osseous morphology and biochemistry in the skeletal dysplasias, *Birth Defects Original Article Series* 17(1):249, 1981.
19. Mukherjee D, et al: Dynamic cervicomedullary cord compression and alterations in cerebrospinal fluid dynamics in children with achondroplasia: review of an 11-year surgical case series: clinical article, *J Neurosurg Pediatr* 14(3):238-244, 2014.
20. Hecht JT, et al: Obesity in achondroplasia, *Am J Med Genet* 31(3):597-602, 1988.
21. Hoover-Fong J, et al: Weight for age charts for children with achondroplasia, *Am J Med Genet* 143(19):2227-2235, 2007.
22. Hoover-Fong JE, et al: Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height, *Am J Clin Nutr* 88(2):364-371, 2008.
23. Gordon N: The neurological complications of achondroplasia, *Brain Dev* 22(1):3-7, 2000.
24. Kanaka-Gantenbein C: Present status of the use of growth hormone in short children with bone diseases (diseases of the skeleton), *J Pediatr Endocrinol Metab* 14(1):17-26, 2001.
25. Yasui N, et al: Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia, *Clin Orthop Relat Res* 344:298-306, 1997.
26. Shiang R, et al: Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia, *Cell* 78(2):335-342, 1994.
27. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P: Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias, *Hum Mutat* 33(1):29-41, 2012.
28. Breinholt VM, et al: TransCon CNP a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with FGFR3-related skeletal dysplasias, *J Pharmacol Exp Ther* 3(370):459-471, 2019.
29. Hill V, et al: Experiences at the time of diagnosis of parents who have a child with a bone dysplasia resulting in short stature, *Am J Med Genet* 122(2):100-107, 2003.
30. Spranger J: Bone dysplasia 'families', *Pathol Immunopathol Res* 7(1–2):76-80, 1988.
31. Horton WA: Molecular genetic basis of the human chondrodysplasias, *Endocrinol Metab Clin N Am* 25(3):683-697, 1996.
32. Francomano CA, McIntosh I, Wilkin DJ: Bone dysplasias in man: molecular insights, *Curr Opin Genet Dev* 6(3):301-308, 1996.
33. Körkkö J, et al: Widely distributed mutations in the COL2A1 gene produce achondrogenesis type II/hypochondrogenesis, *Am J Med Genet* 92(2):95-100, 2000.
34. Lee B, et al: Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia, *Science* 244(4907):978-980, 1989.
35. Nishimura G, et al: The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations, *Hum Mutat* 26(1):36, 2005.
36. Wilkin DJ, et al: Small deletions in the type II collagen triple helix produce Kniest dysplasia, *Am J Med Genet* 85(2):105-112, 1999.
37. Wilkin DJ, et al: A single amino acid substitution (G103D) in the type II collagen triple helix produces Kniest dysplasia, *Hum Mol Genet* 3(11):1999-2003, 1994.
38. Winterpacht A, et al: Kniest and Stickler dysplasia phenotypes caused by collagen type II gene (COL2A1) defect, *Nat Genet* 3(4):323-326, 1993.
39. Williams C, et al: A− 2→ G transition at the 3′ acceptor splice site of IVS17 characterizes the COL2A1 gene mutation in the original stickler syndrome kindred, *Am J Med Genet* 63(3):461-467, 1996.
40. Annunen S, et al: Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes, *Am J Hum Genet* 65(4):974-983, 1999.
41. Vikkula M, et al: Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus, *Cell* 80(3):431-437, 1995.
42. Tompson SW, et al: Fibrochondrogenesis results from mutations in the COL11A1 type XI collagen gene, *Am J Hum Genet* 87(5):708-712, 2010.
43. Tompson SW, et al: Dominant and recessive forms of fibrochondrogenesis resulting from mutations at a second locus, COL11A2, *Am J Med Genet* 158(2):309-314, 2012.
44. Briggs M, et al: Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene, *Nat Genet* 10(3):330-336, 1995.
45. Newton G, et al: Characterization of human and mouse cartilage oligomeric matrix protein, *Genomics* 24(3):435-439, 1994.
46. McKeand J, Rotta J, Hecht JT: Natural history study of pseudoachondroplasia, *Am J Med Genet* 63(2):406-410, 1996.
47. Penttinen RP, et al: Abnormal collagen metabolism in cultured cells in osteogenesis imperfecta, *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 72(2):586-589, 1975.
48. Sillence DO, Senn A, Danks D: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta, *J Med Genet* 16(2):101-116, 1979.
49. Besio R, et al: Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes, *FEBS J* 15(286):3033-3056, 2019.

50. Traub W, et al: Ultrastructural studies of bones from patients with osteogenesis imperfecta, *Matrix Biol* 14(4):337-345, 1994.
51. Ganesh A, et al: Retinal hemorrhages in type I osteogenesis imperfecta after minor trauma, *Ophthalmology* 111(7):1428-1431, 2004.
52. O'Connell A, Marini J: Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87(2):189-196, 1999.
53. Moran-Hansen J, Esposito P, Sewell RK: Osteogenesis imperfecta and hearing loss, *Otolaryngology-Head Neck Surg (Tokyo)* 147(Suppl 2):P233-P234, 2012.
54. Hortop J, et al: Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta, *Circulation* 73(1):54-61, 1986.
55. Willing M, Cohn D, Byers P: Frameshift mutation near the 3′end of the COL1A1 gene of type I collagen predicts an elongated Pro alpha 1 (I) chain and results in osteogenesis imperfecta type I, *J Clin Invest* 85(1):282, 1990.
56. Mundlos S, et al: Multiexon deletions in the type I collagen col1a2 gene in osteogenesis imperfecta type IB molecules containing the shortened α2 (I) chains show differential incorporation into the bone and skin extracellular matrix, *J Biol Chem* 271(35):21068-21074, 1996.
57. Cabral WA, et al: Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta, *Nat Genet* 39(3):359-365, 2007.
58. Barnes AM, et al: Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta, *N Engl J Med* 355(26):2757-2764, 2006.
59. Morello R, et al: CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta, *Cell* 127(2):291-304, 2006.
60. Edwards MJ, et al: Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. The mosiac parent exhibits phenotypic features of a mild form of the disease, *Hum Mutat* 1(1):47-54, 1992.
61. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study: *Lancet* 380(9844):815-823, 2012.
62. Charnas LR, Marini JC: Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta, *Neurology* 43(12):2603-12603, 1993.
63. Goldman AB, et al: "Popcorn" calcifications: a prognostic sign in osteogenesis imperfecta, *Radiology* 136(2):351-358, 1980.
64. Byers PH, Cole WG: *Osteogenesis imperfecta. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects*, 2002, pp 385-430.
65. Cho T-J, et al: A single recurrent mutation in the 5′-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V, *Am J Hum Genet* 91(2):343-348, 2012.
66. Glorieux FH: Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta, *Pediatrics* 119(Suppl 2):S163-S165, 2007.
67. Orwoll ES, et al: Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta, *J Clin Invest* 124(2):491, 2014.
68. Semler O, et al: First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12(3):183-188, 2012.
69. Glorieux FH, et al: BPS804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: results of a randomized phase 2a trial, *J Bone Miner Res* 32(7):1496-1504, 2017.
70. Bi X, et al: Correlations between bone mechanical properties and bone composition parameters in mouse models of dominant and recessive osteogenesis imperfecta and the response to anti-TGF-beta treatment, *J Bone Miner Res* 32(2):347-359, 2017.
71. Wilkinson J, et al: Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System, *J Bone Joint Surg* 80(6):999-1004, 1998.
72. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH: Modern approach to children with osteogenesis imperfecta, *J Pediatr Orthop B* 12(2):77-87, 2003.
73. Naudie D, et al: Complications of limb-lengthening in children who have an underlying bone disorder, *J Bone Joint Surg* 80(1):18-24, 1998.
74. Widmann RF, et al: Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta, *Spine* 24(16):1673, 1999.
75. Sawin PD, Menezes AH: Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management, *J Neurosurg* 86(6):950-960, 1997.
76. Marafioti RL, Westin GW: Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta, *J Bone Joint Surg* 59(4):467-472, 1977.
77. Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta, *Lancet* 363(9418):1377-1385, 2004.
78. Malfait F, et al: The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(1):8-26, 2017.
79. Hollister D: Heritable disorders of connective tissue: Ehlers-Danlos syndrome, *Pediatr Clin* 25(3):575-591, 1978.
80. Osborn T, et al: Ehlers-Danlos syndrome presenting as rheumatic manifestations in the child, *J Rheumatol* 8(1):79-85, 1980.
81. Lind J, Wallenburg H: Pregnancy and the Ehlers–Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population, *Acta Obstet Gynecol Scand* 81(4):293-300, 2002.
82. Steinmann B, Royce PM, Superti-furga A: The Ehlers-Danlos syndrome, *Connective tissue and its heritable disorders*:431-524, 2002.
83. De Felice C, et al: Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome, *Lancet* 357(9267):1500-1502, 2001.
84. Ayres J, et al: Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome, *Thorax* 40(4):300-305, 1985.
85. Leier CV, et al: The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III, *Ann Intern Med* 92(2 Pt 1):171-178, 1980.
86. Wenstrup RJ, et al: Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome, *Genet Med* 4(3):112-117, 2002.
87. Kirk J, Ansell B, Bywaters E: The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility, *Ann Rheum Dis* 26(5):419-425, 1967.
88. Holbrook KA, Byers PH: Structural abnormalities in the dermal collagen and elastic matrix from the skin of patients with inherited connective tissue disorders, *J Invest Dermatol* 79:7-16, 1982.
89. Schwarze U, et al: Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II), *Am J Hum Genet* 66(6):1757-1765, 2000.
90. Nuytinck L, et al: Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen, *Am J Hum Genet* 66(4):1398-1402, 2000.
91. Hamel B, et al: Ehlers-Danlos syndrome, *Neth J Med* 62(5), 2004.
92. Pepin M, et al: Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type, *N Engl J Med* 342(10):673-680, 2000.
93. Gilchrist D, et al: Large kindred with Ehlers-Danlos syndrome type IV due to a point mutation (G571S) in the COL3A1 gene of type III procollagen: low risk of pregnancy complications and unexpected longevity in some affected relatives, *Am J Med Genet* 82(4):305-311, 1999.
94. Beighton P, Horan F: Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome, *J Bone Joint Surg Br* 51(3):444-453, 1969.
95. Dowton SB, Pincott S, Demmer L: Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV, *Clin Genet* 50(6):510-514, 1996.
96. Germain DP: Ehlers-Danlos syndrome type IV, *Orphanet J Rare Dis* 2(1):32, 2007.
97. Oderich GS, et al: The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience, *J Vasc Surg* 42(1):98-106, 2005.
98. Colige A, et al: Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene, *Am J Hum Genet* 65(2):308-317, 1999.
99. Vasan NS, et al: A mutation in the pro alpha 2 (I) gene (COL1A2) for type I procollagen in Ehlers-Danlos syndrome type VII: evidence suggesting that skipping of exon 6 in RNA splicing may be a common cause of the phenotype, *Am J Hum Genet* 48(2):305, 1991.
100. Lichtenstein JR, et al: Defect in conversion of procollagen to collagen in a form of Ehlers-Danlos syndrome, *Science* 182(4109):298-300, 1973.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

101. Byers PH, et al: Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen, *Am J Med Genet* 72(1):94-105, 1997.
102. Nusgens B, et al: Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis, *Nat Genet* 1(3):214-217, 1992.
103. Heim P, et al: Ehlers-Danlos syndrome type VI (EDS VI): problems of diagnosis and management, *Acta Paediatr* 87(6):708-710, 1998.
104. Yeowell HN, Walker LC: Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers–Danlos syndrome type VI, *Mol Genet Metabol* 71(1):212-224, 2000.
105. Baumann M, et al: Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss, *Am J Hum Genet* 90(2):201-216, 2012.
106. Loeys BL, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, *J Med Genet* 47(7):476-485, 2010.
107. Montgomery RA, et al: Multiple molecular mechanisms underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome, *Am J Hum Genet* 63(6):1703-1711, 1998.
108. Meijboom LJ, et al: Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study, *Eur Heart J* 26(9):914-920, 2005.
109. Ahn NU, et al: Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria, *Genet Med* 2(3):173-179, 2000.
110. Moura B, et al: Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study, *Joint Bone Spine* 73(6):733-735, 2006.
111. Maumenee IH: The eye in the Marfan syndrome, *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:684, 1981.
112. Sponseller PD, et al: Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome, *Spine* 25(18):2350-2354, 2000.
113. Lipton GE, Guille JT, Kumar SJ: Surgical treatment of scoliosis in Marfan syndrome: guidelines for a successful outcome, *J Pediatr Orthop* 22(3):302-307, 2002.
114. Mudd SH, et al: The natural history of homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency, *Am J Hum Genet* 37(1):1, 1985.
115. Sakai LY, Keene DR, Engvall E: Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils, *J Cell Biol* 103(6):2499-2509, 1986.
116. Dietz HC, et al: *Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene*, 1991.
117. Lonnqvist L, et al: A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis, *Genomics* 19(3):573-576, 1994.
118. Le Goff C, et al: Mutations in the TGFβ binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias, *Am J Hum Genet* 89(1):7-14, 2011.
119. Cain SA, et al: *Fibrillin-1 mutations causing Weill-Marchesani syndrome and acromicric and geleophysic dysplasias disrupt heparan sulfate interactions*, 2012.
120. Sood S, et al: Mutation in fibrillin-1 and the marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome, *Nat Genet* 12(2):209-211, 1996.

Bibliografía

1. Bonafe L, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision, *Am J Med Genet* 167A(12):2869-2892, 2015.
2. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG: The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias, *J Med Genet* 23(4):328-332, 1986.
3. Kornak U, Mundlos S: Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach, *Am J Hum Genet* 73(3):447-474, 2003.
4. Zelzer E, Olsen BR: The genetic basis for skeletal diseases, *Nature* 423(6937):343-348, 2003.
5. Yip RKH, Chan D, Cheah KSE: Mechanistic insights into skeletal development gained from genetic disorders, *Curr Top Dev Biol* 133:343-385, 2019.
6. Wu M, Crane JS: *Biochemistry, collagen synthesis*, StatPearls, FL, 2019, Treasure Island.
7. Kadler KE, et al: Collagens at a glance, *J Cell Sci* 120(12):1955-1958, 2007.
8. Eyre DR: Collagen: molecular diversity in the body's protein scaffold, *Science* 207(4437):1315-1322, 1980.
9. Tsang KY, et al: The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation, *Cell Tissue Res* 339(1):93-110, 2010.
10. Eyre D: *The collagens of articular cartilage. Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, 1991.
11. Warman ML, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision, *Am J Med Genet* 155(5):943-968, 2011.
12. Unger S, et al: Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita, *Am J Med Genet* 104(2):140-146, 2001.
13. Pauli RM, et al: Homozygous achondroplasia with survival beyond infancy, *Am J Med Genet* 16(4):459-473, 1983.
14. Carter EM, Davis JG, Raggio CL: Advances in understanding etiology of achondroplasia and review of management, *Curr Opin Pediatr* 19(1):32-37, 2007.
15. Sheffield LJ, et al: Chondrodysplasia punctata—23 cases of a mild and relatively common variety, *J Pediatr* 89(6):916-923, 1976.
16. Karniski LP: Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype, *Hum Mol Genet* 10(14):1485-1490, 2001.
17. Cormier-Daire V, et al: Duplicate calcaneus": a rare developmental defect observed in several skeletal dysplasias, *Pediatr Radiol* 31(1):38-42, 2001.
18. Rimoin D, Sillence D: Chondro-osseous morphology and biochemistry in the skeletal dysplasias, *Birth Defects Original Article Series* 17(1):249, 1981.
19. Mukherjee D, et al: Dynamic cervicomedullary cord compression and alterations in cerebrospinal fluid dynamics in children with achondroplasia: review of an 11-year surgical case series: clinical article, *J Neurosurg Pediatr* 14(3):238-244, 2014.
20. Hecht JT, et al: Obesity in achondroplasia, *Am J Med Genet* 31(3):597-602, 1988.
21. Hoover-Fong J, et al: Weight for age charts for children with achondroplasia, *Am J Med Genet* 143(19):2227-2235, 2007.
22. Hoover-Fong JE, et al: Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height, *Am J Clin Nutr* 88(2):364-371, 2008.
23. Gordon N: The neurological complications of achondroplasia, *Brain Dev* 22(1):3-7, 2000.
24. Kanaka-Gantenbein C: Present status of the use of growth hormone in short children with bone diseases (diseases of the skeleton), *J Pediatr Endocrinol Metab* 14(1):17-26, 2001.
25. Yasui N, et al: Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia, *Clin Orthop Relat Res* 344:298-306, 1997.
26. Shiang R, et al: Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia, *Cell* 78(2):335-342, 1994.
27. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P: Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias, *Hum Mutat* 33(1):29-41, 2012.
28. Breinholt VM, et al: TransCon CNP, a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with FGFR3-related skeletal dysplasias, *J Pharmacol Exp Ther* 3(370):459-471, 2019.
29. Hill V, et al: Experiences at the time of diagnosis of parents who have a child with a bone dysplasia resulting in short stature, *Am J Med Genet* 122(2):100-107, 2003.
30. Spranger J: Bone dysplasia 'families', *Pathol Immunopathol Res* 7(1–2):76-80, 1988.
31. Horton WA: Molecular genetic basis of the human chondrodysplasias, *Endocrinol Metab Clin N Am* 25(3):683-697, 1996.
32. Francomano CA, McIntosh I, Wilkin DJ: Bone dysplasias in man: molecular insights, *Curr Opin Genet Dev* 6(3):301-308, 1996.
33. Körkkö J, et al: Widely distributed mutations in the COL2A1 gene produce achondrogenesis type II/hypochondrogenesis, *Am J Med Genet* 92(2):95-100, 2000.
34. Lee B, et al: Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia, *Science* 244(4907):978-980, 1989.
35. Nishimura G, et al: The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations, *Hum Mutat* 26(1):36, 2005.
36. Wilkin DJ, et al: Small deletions in the type II collagen triple helix produce Kniest dysplasia, *Am J Med Genet* 85(2):105-112, 1999.
37. Wilkin DJ, et al: A single amino acid substitution (G103D) in the type II collagen triple helix produces Kniest dysplasia, *Hum Mol Genet* 3(11):1999-2003, 1994.
38. Winterpacht A, et al: Kniest and Stickler dysplasia phenotypes caused by collagen type II gene (COL2A1) defect, *Nat Genet* 3(4):323-326, 1993.
39. Williams C, et al: A− 2→ G transition at the 3′ acceptor splice site of IVS17 characterizes the COL2A1 gene mutation in the original stickler syndrome kindred, *Am J Med Genet* 63(3):461-467, 1996.
40. Annunen S, et al: Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes, *Am J Hum Genet* 65(4):974-983, 1999.
41. Vikkula M, et al: Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus, *Cell* 80(3):431-437, 1995.
42. Tompson SW, et al: Fibrochondrogenesis results from mutations in the COL11A1 type XI collagen gene, *Am J Hum Genet* 87(5):708-712, 2010.
43. Tompson SW, et al: Dominant and recessive forms of fibrochondrogenesis resulting from mutations at a second locus, COL11A2, *Am J Med Genet* 158(2):309-314, 2012.
44. Briggs M, et al: Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene, *Nat Genet* 10(3):330-336, 1995.
45. Newton G, et al: Characterization of human and mouse cartilage oligomeric matrix protein, *Genomics* 24(3):435-439, 1994.
46. McKeand J, Rotta J, Hecht JT: Natural history study of pseudoachondroplasia, *Am J Med Genet* 63(2):406-410, 1996.
47. Penttinen RP, et al: Abnormal collagen metabolism in cultured cells in osteogenesis imperfecta, *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 72(2):586-589, 1975.
48. Sillence DO, Senn A, Danks D: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta, *J Med Genet* 16(2):101-116, 1979.
49. Besio R, et al: Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes, *FEBS J* 15(286):3033-3056, 2019.
50. Traub W, et al: Ultrastructural studies of bones from patients with osteogenesis imperfecta, *Matrix Biol* 14(4):337-345, 1994.
51. Ganesh A, et al: Retinal hemorrhages in type I osteogenesis imperfecta after minor trauma, *Ophthalmology* 111(7):1428-1431, 2004.
52. O'Connell A, Marini J: Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87(2):189-196, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

53. Moran-Hansen J, Esposito P, Sewell RK: Osteogenesis imperfecta and hearing loss, *Otolaryngology-Head Neck Surg (Tokyo)* 147(Suppl 2):P233-P234, 2012.
54. Hortop J, et al: Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta, *Circulation* 73(1):54-61, 1986.
55. Willing M, Cohn D, Byers P: Frameshift mutation near the 3′end of the COL1A1 gene of type I collagen predicts an elongated Pro alpha 1 (I) chain and results in osteogenesis imperfecta type I, *J Clin Invest* 85(1):282, 1990.
56. Mundlos S, et al: Multiexon deletions in the type I collagen col1a2 gene in osteogenesis imperfecta type IB molecules containing the shortened α2 (I) chains show differential incorporation into the bone and skin extracellular matrix, *J Biol Chem* 271(35):21068-21074, 1996.
57. Cabral WA, et al: Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta, *Nat Genet* 39(3):359-365, 2007.
58. Barnes AM, et al: Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta, *N Engl J Med* 355(26):2757-2764, 2006.
59. Morello R, et al: CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta, *Cell* 127(2):291-304, 2006.
60. Edwards MJ, et al: Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. The mosiac parent exhibits phenotypic features of a mild form of the disease, *Hum Mutat* 1(1):47-54, 1992.
61. Identification of new susceptibility: loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study, *Lancet* 380(9844):815-823, 2012.
62. Charnas LR, Marini JC: Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta, *Neurology* 43(12):2603-12603, 1993.
63. Goldman AB, et al: "Popcorn" calcifications: a prognostic sign in osteogenesis imperfecta, *Radiology* 136(2):351-358, 1980.
64. Byers PH, Cole WG: *Osteogenesis imperfecta. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects*, 2002, pp 385-430.
65. Cho T-J, et al: A single recurrent mutation in the 5′-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V, *Am J Hum Genet* 91(2):343-348, 2012.
66. Glorieux FH: Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta, *Pediatrics* 119(Suppl 2):S163-S165, 2007.
67. Orwoll ES, et al: Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta, *J Clin Invest* 124(2):491, 2014.
68. Semler O, et al: First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12(3):183-188, 2012.
69. Glorieux FH, et al: BPS804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: results of a randomized phase 2a trial, *J Bone Miner Res* 32(7):1496-1504, 2017.
70. Bi X, et al: Correlations between bone mechanical properties and bone composition parameters in mouse models of dominant and recessive osteogenesis imperfecta and the response to anti-TGF-beta treatment, *J Bone Miner Res* 32(2):347-359, 2017.
71. Wilkinson J, et al: Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System, *J Bone Joint Surg* 80(6):999-1004, 1998.
72. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH: Modern approach to children with osteogenesis imperfecta, *J Pediatr Orthop B* 12(2):77-87, 2003.
73. Naudie D, et al: Complications of limb-lengthening in children who have an underlying bone disorder, *J Bone Joint Surg* 80(1):18-24, 1998.
74. Widmann RF, et al: Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta, *Spine* 24(16):1673, 1999.
75. Sawin PD, Menezes AH: Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management, *J Neurosurg* 86(6):950-960, 1997.
76. Marafioti RL, Westin GW: Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta, *J Bone Joint Surg* 59(4):467-472, 1977.
77. Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta, *Lancet* 363(9418):1377-1385, 2004.
78. Malfait F, et al: The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(1):8-26, 2017.
79. Hollister D: Heritable disorders of connective tissue: Ehlers-Danlos syndrome, *Pediatr Clin* 25(3):575-591, 1978.
80. Osborn T, et al: Ehlers-Danlos syndrome presenting as rheumatic manifestations in the child, *J Rheumatol* 8(1):79-85, 1980.
81. Lind J, Wallenburg H: Pregnancy and the Ehlers–Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population, *Acta Obstet Gynecol Scand* 81(4):293-300, 2002.
82. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A: The Ehlers-Danlos syndrome, *Connective tissue and its heritable disorders* 431-524, 2002.
83. De Felice C, et al: Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome, *Lancet* 357(9267):1500-1502, 2001.
84. Ayres J, et al: Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome, *Thorax* 40(4):300-305, 1985.
85. Leier CV, et al: The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III, *Ann Intern Med* 92(2 Pt 1):171-178, 1980.
86. Wenstrup RJ, et al: Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome, *Genet Med* 4(3):112-117, 2002.
87. Kirk J, Ansell B, Bywaters E: The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility, *Ann Rheum Dis* 26(5):419-425, 1967.
88. Holbrook KA, Byers PH: Structural abnormalities in the dermal collagen and elastic matrix from the skin of patients with inherited connective tissue disorders, *J Invest Dermatol* 79:7-16, 1982.
89. Schwarze U, et al: Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II), *Am J Hum Genet* 66(6):1757-1765, 2000.
90. Nuytinck L, et al: Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen, *Am J Hum Genet* 66(4):1398-1402, 2000.
91. Hamel B, et al: Ehlers-Danlos syndrome, *Neth J Med* 62(5), 2004.
92. Pepin M, et al: Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type, *N Engl J Med* 342(10):673-680, 2000.
93. Gilchrist D, et al: Large kindred with Ehlers-Danlos syndrome type IV due to a point mutation (G571S) in the COL3A1 gene of type III procollagen: low risk of pregnancy complications and unexpected longevity in some affected relatives, *Am J Med Genet* 82(4):305-311, 1999.
94. Beighton P, Horan F: Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome, *J Bone Joint Surg Br* 51(3):444-453, 1969.
95. Dowton SB, Pincott S, Demmer L: Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV, *Clin Genet* 50(6):510-514, 1996.
96. Germain DP: Ehlers-Danlos syndrome type IV, *Orphanet J Rare Dis* 2(1):32, 2007.
97. Oderich GS, et al: The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience, *J Vasc Surg* 42(1):98-106, 2005.
98. Colige A, et al: Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene, *Am J Hum Genet* 65(2):308-317, 1999.
99. Vasan NS, et al: A mutation in the pro alpha 2 (I) gene (COL1A2) for type I procollagen in Ehlers-Danlos syndrome type VII: evidence suggesting that skipping of exon 6 in RNA splicing may be a common cause of the phenotype, *Am J Hum Genet* 48(2):305, 1991.
100. Lichtenstein JR, et al: Defect in conversion of procollagen to collagen in a form of Ehlers-Danlos syndrome, *Science* 182(4109):298-300, 1973.
101. Byers PH, et al: Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen, *Am J Med Genet* 72(1):94-105, 1997.
102. Nusgens B, et al: Evidence for a relationship between Ehlers-Danlos type VII C in humans and bovine dermatosparaxis, *Nat Genet* 1(3):214-217, 1992.

103. Heim P, et al: Ehlers-Danlos syndrome type VI (EDS VI): problems of diagnosis and management, *Acta Paediatr* 87(6):708-710, 1998.
104. Yeowell HN, Walker LC: Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers–Danlos syndrome type VI, *Mol Genet Metabol* 71(1):212-224, 2000.
105. Baumann M, et al: Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss, *Am J Hum Genet* 90(2):201-216, 2012.
106. Loeys BL, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, *J Med Genet* 47(7):476-485, 2010.
107. Montgomery RA, et al: Multiple molecular mechanisms underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome, *Am J Hum Genet* 63(6):1703-1711, 1998.
108. Meijboom LJ, et al: Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study, *Eur Heart J* 26(9):914-920, 2005.
109. Ahn NU, et al: Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria, *Genet Med* 2(3):173-179, 2000.
110. Moura B, et al: Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study, *Joint Bone Spine* 73(6):733-735, 2006.
111. Maumenee IH: The eye in the Marfan syndrome, *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:684, 1981.
112. Sponseller PD, et al: Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome, *Spine* 25(18):2350-2354, 2000.
113. Lipton GE, Guille JT, Kumar SJ: Surgical treatment of scoliosis in Marfan syndrome: guidelines for a successful outcome, *J Pediatr Orthop* 22(3):302-307, 2002.
114. Mudd SH, et al: The natural history of homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency, *Am J Hum Genet* 37(1):1, 1985.
115. Sakai LY, Keene DR, Engvall E: Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils, *J Cell Biol* 103(6):2499-2509, 1986.
116. Dietz HC, et al: *Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene*, 1991.
117. Lonnqvist L, et al: A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis, *Genomics* 19(3):573-576, 1994.
118. Le Goff C, et al: Mutations in the TGFβ binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias, *Am J Hum Genet* 89(1):7-14, 2011.
119. Cain SA, et al: *Fibrillin-1 mutations causing Weill-Marchesani syndrome and acromicric and geleophysic dysplasias disrupt heparan sulfate interactions*, 2012.
120. Sood S, et al: Mutation in fibrillin-1 and the marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome, *Nat Genet* 12(2):209-211, 1996.
121. Milewicz DM, et al: Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms, *Circulation* 94(11):2708-2711, 1996.
122. Booms P, et al: Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome, *Clin Genet* 55(2):110-117, 1999.
123. Ramirez F: Fibrillin mutations in Marfan syndrome and related phenotypes, *Curr Opin Genet Dev* 6(3):309-315, 1996.
124. Rossi-Foulkes R, et al: Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome, *Am J Cardiol* 83(9):1364-1368, 1999.
125. Lacro RV, et al: Rationale and design of a randomized clinical trial of β-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome, *Am Heart J* 154(4):624-631, 2007.
126. Habashi JP, et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome, *Science* 312(5770):117-121, 2006.
127. Lacro RV, et al: Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome, *N Engl J Med* 371(22):2061-2071, 2014.
128. Treasure T: Cardiovascular surgery for Marfan syndrome, *Heart* 84(6):674-678, 2000.
129. Loeys BL, Dietz HC: *Loeys-Dietz syndrome*, 2013.
130. Loeys BL, Dietz HC: *Loeys-Dietz syndrome*, In GeneReviews((R)), Adam MP, et al: WA, 1993, Seattle.
131. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, et al: Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease, *Ann Thorac Surg* 83(2):S757-S763, 2007.
132. Tunçbilek E, Alanay Y: Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome), *Orphanet J Rare Dis* 1(1):20, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

112 Etiología y patogenia de la artritis idiopática juvenil

EDWARD M. BEHRENS

PUNTOS CLAVE

- La AIJ es un grupo heterogéneo de trastornos que comprende siete subtipos, cada uno de los cuales con unas manifestaciones clínicas, unos factores de riesgo genéticos y unos mediadores patogénicos particulares.
- Los subtipos de AIJ que son un reflejo de las enfermedades de inicio en la edad adulta comparten unos factores de riesgo genéticos similares.
- El síndrome de activación macrofágica es una complicación letal de la AIJ sistémica cuya patogenia se asocia a la IL-18 y al interferón γ.
- La uveítis asintomática de la AIJ oligoarticular se asocia a alteraciones del TNF, según se deduce de su respuesta a la inhibición del TNF.
- Aunque cada subtipo presenta unas características propias, existen factores de riesgo genéticos, manifestaciones histopatológicas y respuestas al tratamiento comunes que unifican la fisiopatología de la AIJ en su totalidad.

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) se define de manera general por la presencia de una artritis inflamatoria que comienza antes de los 16 años sin una causa identificable. La AIJ se subdivide a su vez en siete subtipos distintos, cada uno de los cuales refleja verdaderas entidades patológicas individuales, lo que pone de manifiesto la gran heterogeneidad del conjunto de fenotipos incluidos en esta denominación[1]. En este capítulo se explicarán los factores individuales y ambientales que contribuyen al fenotipo común de la artritis en la AIJ, así como los mediadores patogénicos de cada uno de los subtipos específicos por separado. La capacidad de algunas estrategias terapéuticas para corregir manifestaciones compartidas, como el tratamiento de la artritis a través de la inhibición del TNF, indica la existencia de aspectos fisiopatológicos comunes dentro de las distintas entidades incluidas en la AIJ. Sin embargo, los progresivos avances en los estudios tanto básicos como traslacionales, así como en los tratamientos dirigidos, han empezado a poner de manifiesto las diferencias entre estos subtipos, siendo crucial considerar estas diferencias desde una perspectiva etiopatológica.

La International League of Associations for Rheumatology (ILAR) ha definido unos criterios diagnósticos para la AIJ, siendo el principal la presencia de una artritis de más de 6 semanas de duración en un niño menor de 16 años[1]. A continuación, un complejo conjunto de criterios de inclusión y exclusión permite subdividir la AIJ en los siguientes subtipos: oligoarticular (cuatro o menos articulaciones afectadas), poliarticular con factor reumatoide (FR) negativo (cinco o más articulaciones afectadas con serología negativa para el FR), poliarticular con FR+ (cinco o más articulaciones afectadas con serología positiva para el FR), sistémica (manifestaciones extraarticulares de inflamación sistémica), psoriásica (manifestaciones extraarticulares de psoriasis), relacionada con entesitis (presencia de artritis axial y/o de entesitis) e indiferenciada (cuando no cumple los criterios de ninguna de las seis categorías anteriores). Aunque estos criterios han tenido cierta utilidad al homogeneizar grupos de pacientes para estudios de investigación, es evidente que algunas manifestaciones están presentes en varios subtipos (uveítis asintomática, positividad de anticuerpos antinucleares [ANA]), mientras que otras son tan específicas de un subtipo que resulta difícil justificar una nomenclatura que implique un vínculo común (p. ej., las manifestaciones autoinflamatorias del subtipo sistémico). Se está revisando la clasificación con el objeto de homogeneizar y definir mejor estas manifestaciones diferentes[2]. Otros autores han intentado reclasificar poblaciones homogéneas de pacientes basándose en biomarcadores, en características demográficas y en manifestaciones clínicas mediante técnicas de aprendizaje automático, aunque no se han publicado formalmente los resultados de ninguno de estos métodos. Estas formas alternativas de clasificar estos trastornos podrían definir en último término unas poblaciones de pacientes más pertinentes desde el punto de vista biológico. Sin embargo, hasta que exista un acuerdo y un uso generalizado de estas definiciones, los criterios de la ILAR siguen siendo la clasificación de referencia y en ellos se basa la explicación de la etiología y la patogenia en este capítulo.

Epidemiología

La AIJ afecta a 1 de cada 1.000 niños; el 50-60% de los casos corresponden a la forma oligoarticular, y el resto de los subtipos se distribuyen de manera más o menos uniforme. Aunque en las formas oligoarticular, poliarticular y psoriásica se observa una predilección por el sexo femenino, la distribución por sexos es más equitativa en los subtipos sistémico y relacionada con entesitis. La forma oligoarticular se asocia con más frecuencia a un inicio a edad temprana, observándose la máxima incidencia entre 1 y 2 años de edad. Esto contrasta con la forma relacionada con entesitis, cuya edad media de inicio es de 11,7 años. Otros subtipos tienen unos intervalos más amplios de edad de inicio, o incluso distribuciones bimodales, como en el caso de la artritis psoriásica.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Según parece, la AIJ es un fenómeno que se da en todo el mundo, aunque la distribución de los diferentes subtipos sí puede variar dependiendo de la localización. Esto probablemente se debe a diferencias raciales en su predisposición. La oligoartritis es mucho más prevalente en las poblaciones europeas. La artritis relacionada con entesitis presenta elevadas cotas de prevalencia en determinadas poblaciones, como los pueblos indígenas Haida del oeste de Canadá, probablemente un reflejo de la prevalencia del alelo HLA-B27 en esta población.

Histopatología

Membrana sinovial

La histopatología de la membrana sinovial inflamada en la AIJ es similar a la observada en la artritis reumatoide del adulto. Se observa hiperplasia de los sinoviocitos, con un aumento de la vascularización que puede resaltarse con tinciones endoteliales. Puede haber un mayor grado de hipervascularización en el subtipo poliarticular, más células inflamatorias en el subtipo oligoarticular y un aumento de la hiperplasia del revestimiento sinovial en la artritis relacionada con entesitis, aunque en general existe un importante solapamiento de características histológicas entre los diferentes subtipos[3]. Se pueden observar capas de fibrina sobre la superficie sinovial, acorde con un proceso inflamatorio. Por lo general hay un infiltrado linfocitario compuesto principalmente por linfocitos T, aunque también se observan linfocitos B, en ocasiones formando centros germinales. Asimismo, se observan macrófagos y células dendríticas dispersos por todo el infiltrado inflamatorio.

Piel

El exantema asociado a la AIJ sistémica no presenta ningún rasgo histológico patognomónico específico. Tradicionalmente se ha descrito un leve infiltrado de células mononucleares que afecta a los capilares y vénulas subdérmicos[4]. Dado que muchas veces no se realiza una biopsia de esta lesión cutánea, no es fácil encontrar revisiones extensas y exhaustivas sobre su histopatología. Una revisión reciente de casos de exantemas asociados a la enfermedad de Still del adulto revela una amplia variedad de infiltrados neutrofílicos, linfocitarios o inflamatorios mixtos[5]. En este mismo estudio se identificó un rasgo característico, consistente en la presencia de apoptosis en las capas superiores de la epidermis, pero sin encontrarse un único patrón histopatológico que pudiera ser indicativo de la enfermedad de forma concluyente.

Las características histopatológicas de las lesiones cutáneas de la artritis psoriásica juvenil son equivalentes a las observadas en la psoriasis sin manifestaciones articulares. La presentación habitual es como una psoriasis vulgar, aunque también pueden observarse lesiones típicas de la psoriasis en gotas.

Ojos

No es habitual obtener muestras de tejido ocular en los pacientes con AIJ, por lo que se dispone de datos limitados sobre sus características histopatológicas. En una publicación sobre un solo ojo enucleado de un paciente de 12 años con AIJ oligoarticular se observó una inflamación linfocitaria en los procesos ciliares y la *pars plana.* La mayoría de las células del infiltrado eran $CD20^+$, lo que indica que se trataba de linfocitos B, observándose solo algunos linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Los linfocitos B eran principalmente IgG^+. No se identificaron granulomas[6]. Los linfocitos B también predominan en el vítreo de los ojos con uveítis crónica idiopática[7].

Médula ósea

Tampoco es habitual obtener muestras de hueso en la AIJ, salvo para descartar neoplasias malignas durante el diagnostico diferencial de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). En la AIJS, la médula ósea puede presentar macrófagos activados y hemofagocitos, incluso en ausencia de un síndrome de activación macrofágica (SAM) manifiesto, aunque estas características suelen ser más pronunciadas en el SAM florido[8,9]. Los hemofagocitos son macrófagos activados que han fagocitado otros elementos hematopoyéticos (eritrocitos, plaquetas, leucocitos) y a menudo contienen muchos otros tipos de células en su interior. Es más sencillo identificarlos en preparaciones en las que pueden visualizarse células individuales, como extensiones de aspirados de médula ósea e improntas citológicas de ganglios linfáticos. Al examinar los tejidos *in situ,* por ejemplo, en biopsias de médula ósea, bazo o ganglios linfáticos, puede ser más difícil visualizar los hemofagocitos debido a la dificultad para determinar si las células hematopoyéticas se encuentran dentro o simplemente al lado de los macrófagos. La tinción inmunohistoquímica con un marcador de superficie celular de los macrófagos, como CD68 o CD163, puede resultar útil para distinguir entre estas dos posibilidades, de manera que los hemofagocitos contienen numerosas células dentro de una sola membrana celular, correspondiente al macrófago[8].

Órganos inmunitarios secundarios

Al igual que sucede con la médula ósea, solo se suelen obtener muestras de los ganglios linfáticos en la AIJS. La linfadenopatía de la AIJS es inespecífica y se presenta como una hiperplasia folicular, aunque en algunas ocasiones puede parecer un linfoma[10]. La determinación de marcadores de superficie celulares permite distinguir esta posibilidad. En presencia de un SAM manifiesto, también pueden observarse hemofagocitos en los ganglios linfáticos.

Desencadenantes ambientales de la enfermedad

Gran parte del interés por los factores etiológicos de la AIJ se ha centrado en los determinantes genéticos, pero no hay duda de que los desencadenantes ambientales también desempeñan un papel. Desde hace mucho se ha observado que los brotes de artritis a menudo están precedidos por infecciones típicas de la infancia, como infecciones de las vías respiratorias superiores u otitis media. Más recientemente se ha dirigido la atención a alteraciones del microbioma, que a menudo se deben al uso de antibióticos para tratar infecciones, como factor de riesgo para muchos subtipos de AIJ[11]. Se ha descartado la relación de otros factores ambientales con la aparición de AIJ, tales como la lactancia, el tabaquismo pasivo, las mascotas o el área residencial[12]. Los antecedentes de vacunación contra la rubéola no parecen guardar relación con la AIJ[13], y la vacuna frente a sarampión/parotiditis/rubéola no empeora los brotes de la enfermedad[14]. Dado que las posibles exposiciones son prácticamente infinitas, es imposible catalogar todas las posibilidades incluso sin tener en cuenta las interacciones entre los genes y el entorno. Sin embargo, se siguen llevando a cabo estudios para caracterizar mejor los factores ambientales que dan lugar a la aparición y a los brotes de AIJ.

Desencadenantes de la enfermedad dependientes del huésped

Genética

El componente genético de la AIJ se evidencia por el hecho de que existe una concordancia del 20-40% en gemelos monocigóticos[15] y un mayor riesgo de padecer el mismo subtipo de la enfermedad en hermanos de un probando afectado[16]. Conviene señalar que, aunque este riesgo relativo esté aumentado, el riesgo absoluto de AIJ entre parejas de hermanos sigue siendo muy bajo, por lo que son infrecuentes las familias con varios hijos afectados.

Al igual que sucede con muchas enfermedades inmunomediadas, el locus del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) presenta la

mayor cantidad de asociaciones genéticas con la AIJ. La artritis relacionada con entesitis, cuyas manifestaciones clínicas son similares a las de las espondiloartropatías del adulto, se ha asociado con el HLA-B27[17]. Asimismo, el HLA-DRB1*0401 se ha asociado a la AIJ poliarticular con FR+[18], al igual que a muchos casos de artritis reumatoide (AR) con FR+. Estos hallazgos parecen sugerir que establecer una edad de corte para diferenciar las formas del adulto de estas enfermedades es totalmente arbitrario, y que las formas juveniles podrían simplemente considerarse formas de inicio temprano de los síndromes clásicos del adulto.

El HLA-DRB1*0801 y *11 y el DRB1*1301 se han asociado a la AIJ oligoarticular. En particular, se ha sugerido que el haplotipo DRB1*1301-DQA1*01-DQB1*06 podría permitir diferenciar entre las formas extendida y persistente de la AIJ oligoarticular[19]. De un modo similar a la utilización de la hipótesis del epítopo compartido para explicar la asociación entre el HLA-DR4 y la enfermedad asociada al FR+, resulta atractivo suponer que la asociación del HLA con la AIJ oligoarticular, que presenta una fuerte asociación con los ANA, también guarda relación con la presentación de algún autoantígeno. Se han publicado numerosos artículos en los que se relacionan asociaciones del HLA con múltiples subfenotipos diferentes de AIJ (como los establecidos en función de la edad, el sexo y otras características); la presente exposición no pretende profundizar en esta lista de asociaciones, que comprenden tanto factores de riesgo como de protección[20]. La diversidad de estas asociaciones con el MHC de clase II parece implicar que los linfocitos T CD4+ intervienen en la patogenia de la AIJ. No obstante, cabe señalar que se han descrito asociaciones de los haplotipos del MHC, como HLA-DRB1*11-HLA-DQA1*05-HLA-DQB1*03, para el subtipo de AIJS autoinflamatoria seronegativa[21]. Esto podría indicar una función hasta ahora inadvertida de los antígenos en la AIJS, o que el papel que desempeña la asociación del HLA con la AIJ es un proceso más complejo que una simple presentación de antígenos, igual que se ha sugerido con la asociación del HLA-B27 con una mayor respuesta a proteínas desplegadas, en lugar de con la presentación de un péptido artritogénico. Otra posibilidad es que haya un antígeno que intervenga en la AIJS a pesar de su clasificación como trastorno autoinflamatorio.

También se han identificado locus distintos del HLA relacionados con la AIJ. En términos generales, las citocinas y sus receptores, las moléculas de señalización y los genes asociados a la respuesta a proteínas desplegadas han sido los principales descubrimientos en este campo. Aunque se han asociado decenas de genes con la AIJ, muy pocos han seguido siendo válidos tras la replicación en numerosos estudios de genes candidatos. Muchos polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) no se encuentran en regiones codificantes, lo que ha aumentado el interés por los efectos de los polimorfismos potenciadores/promotores y otros efectos epigenéticos como elementos hereditarios que podrían contribuir al riesgo de padecer la enfermedad.

Teniendo en cuenta el alto grado de heterogeneidad en la AIJ, no es de extrañar que muchos SNP se asocien no con la AIJ en general, sino con determinados subtipos. Por ejemplo, el locus genético del IL-23R y de la aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático (ERAP) se ha relacionado con el subtipo relacionado con entesitis[22], concordante con esas mismas asociaciones en la espondiloartropatía del adulto. La señalización de la IL-23 a través de su receptor podría favorecer la supervivencia de las células Th17, un linfocito T CD4+ asociado tanto a la AIJ como a la espondiloartropatía del adulto. La ERAP también se asocia con el recorte y plegamiento adecuados de las proteínas y con la magnitud de la respuesta a proteínas desplegadas, otra vía bien conocida de la patogenia de las espondiloartropatías. Por el contrario, los polimorfismos de la IL-6 se han asociado a la AIJS[23,24] y, en consecuencia, la IL-6 ha resultado ser una diana terapéutica satisfactoria en este subtipo.

Sistema inmunitario

Inmunidad adaptativa

Linfocitos T. Los linfocitos T y sus citocinas se han asociado con artritis autoinmunes y con la AIJ en particular en numerosas publicaciones. Dadas las asociaciones entre el HLA y la AIJ, resulta tentador conjeturar que deben existir unos péptidos artritogénicos que son presentados a estos linfocitos T y provocan su activación. También podría plantearse un modelo de estimulación antigénica de los linfocitos T como causa de la artritis a partir de la observación de un repertorio limitado de receptores de linfocitos T[25,26]. Sin embargo, a excepción de los péptidos citrulinados, hasta ahora no se han descubierto antígenos de este tipo. Otros posibles mecanismos son la alteración del receptor de linfocitos T o de la señalización a través del receptor de citocinas de los linfocitos T, lo cual está respaldado por las asociaciones genéticas con PTPN22[27] e IL-2RA[28].

Los linfocitos T CD4+ adoptan una serie de destinos hacia estirpes diferentes, cada una de las cuales con funciones distintas, sobre todo en lo que respecta al tipo de citocinas que secretan. En consecuencia, las alteraciones en varias de las funciones de estas subpoblaciones de linfocitos T CD4+ podrían ocasionar enfermedades. La presencia de las subpoblaciones Th1 y Th17 de linfocitos T CD4+ en el espacio articular y en sangre periférica se ha asociado con AIJ[29]. Desde una perspectiva terapéutica, esto se ha traducido en el buen resultado de la inhibición de la IL-17 para el tratamiento de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante en adultos, y se están llevando a cabo ensayos clínicos en enfermedades pediátricas. La IL-17 promueve la inflamación neutrofílica, lo que a su vez provoca destrucción del hueso y el cartílago.

Los linfocitos T reguladores (Treg) inhiben las respuestas inmunitarias y limitan la inflamación. La desregulación de este efecto inhibidor permite la aparición de una inflamación patogénica. De hecho, se ha observado que la expresión del principal factor de transcripción necesario para su funcionamiento y mantenimiento, llamado Foxp3, se encuentra reducido o ausente en los Treg del líquido sinovial de los pacientes con AIJ[30]. Además, también se han observado en la AIJ alteraciones en la función de los Treg que les confiere una actividad inflamatoria[31].

Linfocitos B. La eficacia del tratamiento citorreductor de linfocitos B con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab en la artritis reumatoide proporciona una importante evidencia empírica de la participación de los linfocitos B en la enfermedad. Además, en muchos subtipos de AIJ se asocian a autoanticuerpos como ANA, FR y ACPA, entre otros. No se ha podido establecer un vínculo patogénico directo entre estos autoanticuerpos y la enfermedad. En el modelo animal de ratones K/BxN de artritis inflamatoria, los anticuerpos anti-glucosa-6-fosfato isomerasa (anti-G6PI) cumplen los postulados de Koch y son claramente patógenos[32]. Sin embargo, no se ha identificado ninguna asociación de los anticuerpos anti-G6PI con enfermedad en el ser humano, por lo que sigue sin estar claro si los anticuerpos por sí solos intervienen en la patogenia de la AIJ o de otras artritis autoinmunes. Los linfocitos B sinoviales en la AIJ se encuentran activados, con una expresión elevada de CD80 y CD8[33]. Desde el punto de vista funcional, los linfocitos B sinoviales producían una mayor activación de linfocitos T que la de sus homólogos periféricos. En conjunto, esto indica que los linfocitos B en la AIJ podrían actuar como células presentadoras de antígenos, y que los efectos de la citorreducción de linfocitos B podrían correlacionarse más con esta función que con la disminución de autoanticuerpos. En la AR del adulto, esta idea está respaldada por el hecho de que la actividad de la enfermedad se correlaciona mejor con la cifra de linfocitos T CD4+ que con la de linfocitos B después del tratamiento con rituximab[34].

Inmunidad innata

Células presentadoras de antígenos. Se dispone de poca información acerca de los defectos independientes de las células dendríticas (CD) en la AIJ. En la membrana sinovial pueden encontrase CD convencionales y CD plasmocitoides, encontrándose las primeras en el revestimiento y las segundas en el interior de los agregados linfoides[35]. Al igual que se ha descrito para los linfocitos B, las CD observadas en la AIJ muestran un mayor grado de expresión de CD80 y CD86. Las CD plasmocitoides podrían desempeñar un papel regulador en la artritis a través de la liberación de granzima B, que inhibe la proliferación de los linfocitos T[36].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Macrófagos/monocitos. Los monocitos y los macrófagos derivados de los monocitos son capaces de producir muchas de las citocinas que actúan como dianas terapéuticas en la AIJ, como IL-1b, IL-6 y TNF. Estas células se encuentran en el líquido sinovial y en el propio tejido sinovial, y producen grandes cantidades de todas estas citocinas. También secretan los mediadores de la angiogénesis VEGF y osteopontina (OPN), que podrían contribuir a la hipervascularización de la membrana sinovial inflamada[37]. Más recientemente se ha observado un aumento de la activación y de la producción de citocinas por parte de los monocitos, sobre todo en el subtipo de AIJ artritis relacionada con entesitis, concretamente en lo que se refiere a la producción de IL-23, que a su vez induce respuestas dirigidas por los Th17[38].

Neutrófilos. Los neutrófilos son las células más abundantes en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas en la AIJ. Sin embargo, sigue sin conocerse bien su papel en la patogenia de la enfermedad. Se ha señalado que modificaciones epigenéticas aberrantes en los neutrófilos dan lugar a una alteración de la transcripción y función del ARNm en la AIJ[39]. No se han establecido funciones efectoras específicas de los neutrófilos en la patogenia. Datos recientes indican un aumento de los granulocitos de baja densidad en la AIJ, que corresponden a un subgrupo de neutrófilos especialmente asociados a las respuestas inflamatorias[40].

En la AIJS, caracterizada por la neutrofilia en sangre periférica, la elevación de las proteínas relacionadas con células mieloides 8/14 (MRP 8/14, también conocidas como proteínas *S100A8/9*) se debe en gran parte a una función excesiva de los neutrófilos. Además, la inhibición de la IL-1b revierte las numerosas funciones efectoras de los neutrófilos activados en la AIJS[41], lo que sugiere que este tipo celular podría ser una de las dianas más importantes de la IL-1b causantes de la enfermedad.

Células estromales. Aunque la respuesta inmunitaria es claramente importante en la inflamación de la AIJ, los elementos estromales como los fibroblastos sinoviales probablemente sean una diana importante de muchos de los mediadores inflamatorios y, por tanto, contribuyan también a la enfermedad. Muchas de las citocinas anteriormente mencionadas regulan al alza las moléculas de adhesión expresadas por los fibroblastos sinoviales, y los fibroblastos sinoviales presentes en la AIJ son más sensibles a este proceso[42]. Los fibroblastos sinoviales de la AIJ también parecen ser más sensibles a los efectos de la señalización mediada por el TGF-β, que altera su función[43]. Así pues, el establecimiento de dianas no solo en el sistema inmunitario, sino también en la alteración de los fibroblastos por las funciones efectoras inmunitarias, podría constituir una futura estrategia terapéutica.

Patogenia específica de cada subtipo

Sistémica

La AIJ sistémica se diferencia claramente de los otros subtipos de AIJ, tanto por su presentación clínica como por su patogenia. La ausencia de autoanticuerpos identificables y el alto grado de inflamación sistémica indican que esta enfermedad se caracteriza mejor como un proceso autoinflamatorio, más que autoinmunitario. En consecuencia, la espectacular respuesta de muchos pacientes a la inhibición de la IL-1 encaja conceptualmente con la activación del inflamosoma que a menudo se observa en las enfermedades autoinflamatorias. Un factor soluble hallado en el suero de los pacientes con AIJS es suficiente para inducir la producción de IL-1b por parte de las células mononucleares sanguíneas[44]. Este factor bien podría ser la MRP 8/14, ya que la eliminación de esta proteína del suero atenúa su efecto. La respuesta al tratamiento dirigido frente a la IL-6 demuestra que esta vía también se encuentra afectada. La IL-6 está elevada en el suero de los pacientes con AIJS, lo que podría explicar directamente el retraso del crecimiento y la osteoporosis observados en la enfermedad[45]. La IL-6 también puede alterar la función de los linfocitos NK *(natural killer),* que intervienen en la inflamación asociada a la AIJS[46]. Sin embargo, el papel de los linfocitos NK en la AIJS ha sido objeto de debate y se han publicado artículos contradictorios acerca del déficit funcional de esta población celular[47]. No está claro si las alteraciones comunicadas de los linfocitos NK son una causa o una consecuencia del ambiente inflamatorio de la AIJS.

Síndrome de activación macrofágica

El SAM es una complicación rara pero potencialmente mortal de la AIJS que también podría ofrecer datos acerca de su patogenia. Se ha sugerido que, en algunos casos, la AIJS activa podría constituir un estado subclínico del SAM, lo que implica un modelo que relaciona íntimamente los factores patogénicos del SAM con los de la propia AIJS[8,9]. Otra posibilidad que se ha propuesto es que existe un grupo de pacientes con AIJS con un alto riesgo de desarrollar un SAM, bien debido a unos niveles persistentemente elevados de IL-18[48] o a la presencia de alteraciones genéticas heterocigóticas o hipomórficas que afectan a la función de los gránulos citotóxicos[49]. El interferón γ (IFN-γ) es una citocina patogénica fundamental en los modelos animales de SAM[50], así como en la enfermedad en el ser humano, en la que se ha observado que los niveles de la quimiocina CXCL9 inducida en respuesta al IFN-γ se elevan de manera significativa durante los episodios de SAM[51]. Niveles elevados de IL-18 libre, una citocina inducida por el IFN-γ, también se encuentran especialmente altos en el SAM, lo que podría indicar que se trata de una citocina que favorece la aparición del síndrome[48]. Los mediadores patogénicos del SAM, así como el motivo de su desregulación, siguen siendo objeto de estudio activo.

Oligoarticular

La enfermedad oligoarticular se define por la afectación de cuatro o menos articulaciones durante el periodo inicial de la enfermedad. Sin embargo, se sabe que algunos pacientes muestran una «extensión» o desarrollan una afectación poliarticular durante el curso evolutivo de la enfermedad, mientras que otros presentan una enfermedad «persistente», lo que significa que sigue siendo oligoarticular. Los factores etiológicos subyacentes a esta diferencia son de gran interés, ya que podrían permitir predecir la evolución y, así, poder intervenir precozmente mediante modificaciones en el tratamiento. Los polimorfismos del MHC de clase I[19], la IL-10[52] y la firma de IFN-γ con datos de activación macrofágica[53] se han asociado con las diferencias entre la forma extendida y la persistente. El análisis proteómico de los pacientes en momentos muy iniciales de la enfermedad indica que podrían existir ciertos biomarcadores séricos medibles que permitan predecir la evolución de la enfermedad[54]; no obstante, todavía no se han validado estos biomarcadores para su uso en la práctica clínica.

Uveítis

La fuerte asociación entre la uveítis asintomática, que puede suponer un riesgo para la visión, y la AIJ oligoarticular es un rasgo particular distintivo de la enfermedad. Las causas de esta uveítis siguen sin estar claras. Se asocia a la positividad de los ANA, pero este probablemente sea un epifenómeno útil como biomarcador más que un vínculo patogénico directo. Se han elaborado perfiles de citocinas a partir de las lágrimas de pacientes con uveítis por AIJ, que permiten distinguirlos de los controles sanos y de las uveítis por otras causas, de manera que en diferentes estudios se han identificado distintos conjuntos de citocinas que predicen la enfermedad[55,56]. Es preciso seguir trabajando para validar estos hallazgos en cohortes más amplias. La notable eficacia de la inhibición del TNF en muchos pacientes que padecen este trastorno indica que esta citocina desempeña un papel crucial en la patogenia de la uveítis. Resulta interesante destacar que esto se cumple para los antagonistas del TNF basados en anticuerpos monoclonales, pero no para el etanercept[57]. Se desconocen las razones farmacodinámicas de esta diferencia. Los estudios de asociaciones genéticas con la uveítis arrojan resultados contradictorios, sobre todo en lo que se refiere a las asociaciones con los alelos del MHC; la falta de comunicaciones de aparición de uveítis en familiares tal vez indique que la asociación genética sea débil. Una importante excepción es la asociación del HLA-B27 con la uveítis

anterior aguda, que constituye una entidad distinta de la uveítis crónica asintomática característica de la AIJ oligoarticular.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Poliarticular

La artritis poliarticular FR+ comparte fisiopatología con la enfermedad FR+ del adulto. A menudo se observa una correlación con los ACPA, y la hipótesis del «epítopo compartido», según la cual los alelos del MHC más capaces de presentar péptidos citrulinados permiten que los linfocitos T ayuden a los linfocitos B a producir estos anticuerpos, es aplicable tanto a la AIJ FR+ como para la enfermedad del adulto. Por tanto, la edad de corte establecida en los 16 años probablemente constituya una dicotomía artificial. En la AIJ poliarticular FR–, los SNP situados en los locus TRAF-C5[58] y PTPN22[59] se asocian a la enfermedad, aunque también se han descrito variantes en estos locus en otros subtipos, lo que tal vez indique que el vínculo patogénico con la AIJ poliarticular FR– es menos específico. Debido a la naturaleza más heterogénea de este subtipo particular de AIJ, podría ser más difícil desarrollar un modelo fisiopatológico específico.

Relacionada con entesitis y psoriásica

Al igual que en la espondiloartropatía del adulto, en el subtipo de AIJ artritis relacionada con entesitis (ARE) existe una fuerte asociación con el HLA-B27. Se ha observado una importante asociación familiar en la ARE, así como en trastornos relacionados, como la enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades asociadas al HLA-B27. ERAP1 también se ha vinculado con la ARE[22]. ERAP1 codifica una proteína que controla la respuesta a proteínas desplegadas y se ha observado que el HLA-B27 es propenso a un plegamiento anómalo, por lo que la combinación de estos hallazgos genéticos podría indicar que la alteración de la respuesta a proteínas desplegadas puede ser parte del mecanismo causante de la inflamación en este subtipo de AIJ. También se ha indicado que en las zonas sujetas a microtraumatismos se observa una reparación exagerada de los tejidos inflamados, lo que podría deberse a las predisposiciones genéticas antes mencionadas[60]. Las respuestas dirigidas por Th17, tal vez debidas a una resolución alterada de los microtraumatismos, podrían contribuir a la inflamación[61]. Las respuestas Th17 también se han vinculado con la artritis psoriásica. Los polimorfismos de la IL-23 se han asociado a la artritis psoriásica[22], lo que sugiere la intervención del eje Th17 en la patogenia, al igual que en la enfermedad del adulto.

Conclusión

Es improbable que se llegue a definir un modelo unificado de la patogenia de la AIJ. La heterogeneidad de los diferentes subtipos en cuanto a la presentación clínica y las alteraciones moleculares indica que cada uno de los distintos subtipos podría tener su propio origen particular. Sin embargo, también hay una serie de similitudes que pueden servir para comprender mejor la enfermedad. Es probable que el «agrupamiento» y «desglose» revelen aspectos diferentes de la patogenia de la enfermedad, y cabe esperar que el futuro uso de conjuntos de datos complejos y multidimensionales, junto con los avances en las técnicas de aprendizaje automático, ilustren las similitudes y diferencias de maneras novedosas y actualmente impredecibles. Previsiblemente, el desarrollo de nuevas dianas farmacológicas seguirá estando impulsado por una combinación de la estrategia de biología de sistemas con el uso continuado de la mecanización reduccionista tradicional de hipótesis. En combinación con los avances en el descubrimiento de biomarcadores, el reto consistirá en ir más allá de los simples subtipos hasta lograr un tratamiento preciso e individualizado fundamentado en los modelos patogénicos de la enfermedad.

Bibliografía

1. Petty RE, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, *J Rheumatol* 31:390-392, 2001, 2004.
2. Martini A, et al: Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus, *J Rheumatol* 46(2):190-197, 2018.
3. Kruithof E, et al: Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondylarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 54:2594-2604, 2006.
4. Bywaters EG, Isdale IC: The rash of rheumatoid arthritis and Still's disease, *Q J Med* 25:377-387, 1956.
5. Larson AR, Laga AC, Granter SR: The spectrum of histopathologic findings in cutaneous lesions in patients with Still disease, *Am J Clin Pathol* 144:945-951, 2015.
6. Parikh JG, Tawansy KA, Rao NA: Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis, *Ophthalmology* 115:1833-1836, 2008.
7. Kaplan HJ, Aaberg TM, Keller RH: Recurrent clinical uveitis. Cell surface markers on vitreous lymphocytes, *Arch Ophthalmol* 100:585-587, 1982.
8. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al: Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 34:1133-1138, 2007.
9. Bleesing J, et al: The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 56:965-971, 2007.
10. Valente RM, Banks PM, Conn DL: Characterization of lymph node histology in adult onset Still's disease, *J Rheumatol* 16:349-354, 1989.
11. Horton DB, et al: Antibiotic exposure and juvenile idiopathic arthritis: a case-control study, *Pediatrics* 136:e333-e343, 2015.
12. Shenoi S, Shaffer ML, Wallace CA: Environmental risk factors and early-life exposures in juvenile idiopathic arthritis: a case-control study, *Arthritis Care Res* 68:1186-1194, 2016.
13. Frenkel LM, et al: A search for persistent rubella virus infection in persons with chronic symptoms after rubella and rubella immunization and in patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Clin Infect Dis* 22:287-294, 1996.
14. Heijstek MW, et al: Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66:1384-1387, 2007.
15. Prahalad S, et al: Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 43:2611-2612, 2000.
16. Moroldo MB, et al: Juvenile rheumatoid arthritis affected sibpairs: extent of clinical phenotype concordance, *Arthritis Rheum* 50:1928-1934, 2004.
17. Schaller JG, et al: Histocompatibility antigens in childhood-onset arthritis, *J Pediatr* 88:926-930, 1976.
18. Nepom BS, et al: Specific HLA-DR4-associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis, *J Clin Invest* 74:287-291, 1984.
19. Thomson W, et al: Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients, *Rheumatology* 41:1183-1189, 2002.
20. Hersh AO, Prahalad S: Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review, *J Autoimmun* 64:113-124, 2015.
21. Ombrello MJ, et al: HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:15970-15975, 2015.
22. Hinks A, et al: Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis, *Arthritis Res Ther* 13:R12, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

23. Fishman D, et al: The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis, *J Clin Invest* 102:1369-1376, 1998.
24. Ogilvie EM, et al: The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families, *Arthritis Rheum* 48:3202-3206, 2003.
25. Ito Y, et al: Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease, *Science* 346:363-368, 2014.
26. Wedderburn LR, Patel A, Varsani H, et al: Divergence in the degree of clonal expansions in inflammatory T cell subpopulations mirrors HLA-associated risk alleles in genetically and clinically distinct subtypes of childhood arthritis, *Int Immunol* 13:1541-1550, 2001.
27. Hinks A, et al: Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene, *Arthritis Rheum* 52:1694-1699, 2005.
28. Hinks A, et al: Association of the IL2RA/CD25 gene with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 60:251-257, 2009.
29. Cosmi L, et al: Evidence of the transient nature of the Th17 phenotype of CD4+CD161+ T cells in the synovial fluid of patients with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63:2504-2515, 2011.
30. Bending D, et al: Hypomethylation at the regulatory T cell-specific demethylated region in CD25hi T cells is decoupled from FOXP3 expression at the inflamed site in childhood arthritis, *J Immunol* 193:2699-2708, 2014.
31. Pesenacker AM, et al: CD161 defines the subset of FoxP3+ T cells capable of producing proinflammatory cytokines, *Blood* 121:2647-2658, 2013.
32. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, et al: Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme, *Science* 286:1732-1735, 1999.
33. Morbach H, et al: Activated memory B cells may function as antigen-presenting cells in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63:3458-3466, 2011.
34. Lavielle M, et al: Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment, *Arthritis Res Ther* 18:253, 2016.
35. Smolewska E, et al: Distribution and clinical significance of blood dendritic cells in children with juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:762-768, 2008.
36. Jahrsdorfer B, et al: Granzyme B produced by human plasmacytoid dendritic cells suppresses T-cell expansion, *Blood* 115:1156-1165, 2010.
37. Bosco MC, et al: The hypoxic synovial environment regulates expression of vascular endothelial growth factor and osteopontin in juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 36:1318-1329, 2009.
38. Gaur P, Myles A, Misra R, et al: Intermediate monocytes are increased in enthesitis-related arthritis, a category of juvenile idiopathic arthritis, *Clin Exp Immunol* 187:234-241, 2017.
39. Zhu L, et al: Chromatin landscapes and genetic risk for juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Res Ther* 19:57, 2017.
40. Ramanathan K, et al: Neutrophil activation signature in juvenile idiopathic arthritis indicates the presence of low-density granulocytes, *Rheumatology* 57:488-498, 2018.
41. Ter Haar NM, et al: Reversal of sepsis-like features of neutrophils by interleukin-1 blockade in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70:943-956, 2018.
42. Maggi L, et al: Th1-Induced CD106 expression mediates leukocytes adhesion on synovial fibroblasts from juvenile idiopathic arthritis patients, *PloS One* 11:e0154422, 2016.
43. Brescia AC, Simonds MM, McCahan SM, et al: The role of transforming growth factor beta signaling in fibroblast-like synoviocytes from patients with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: dysregulation of transforming growth factor beta signaling, including overexpression of bone morphogenetic protein 4, may lead to a chondrocyte phenotype and may contribute to bony hypertrophy, *Arthritis Rheumatol* 66:1352-1362, 2014.
44. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade, *J Exp Med* 201:1479-1486, 2005.
45. De Benedetti F, et al: Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, *Endocrinology* 142:4818-4826, 2001.
46. Cifaldi L, et al: Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome, *Arthritis Rheumatol* 67:3037-3046, 2015.
47. Put K, et al: Inflammatory gene expression profile and defective interferon-gamma and granzyme K in natural killer cells from systemic juvenile idiopathic arthritis patients, *Arthritis Rheumatol* 69:213-224, 2017.
48. Weiss ES, et al: Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome, *Blood* 131:1442-1455, 2018.
49. Schulert GS, et al: Whole-exome sequencing reveals mutations in genes linked to hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome in fatal cases of H1N1 influenza, *J Infect Dis* 213:1180-1188, 2016.
50. Behrens EM, et al: Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice, *J Clin Invest* 121:2264-2277, 2011.
51. Bracaglia C, et al: Elevated circulating levels of interferon-gamma and interferon-gamma-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 76:166-172, 2017.
52. Crawley E, et al: Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5′ flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 42:1101-1108, 1999.
53. Hunter PJ, et al: Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression, *Arthritis Rheum* 62:896-907, 2010.
54. Gibson DS, et al: Proteomic analysis of recurrent joint inflammation in juvenile idiopathic arthritis, *J Proteome Res* 5:1988-1995, 2006.
55. Angeles-Han ST, et al: Discovery of tear biomarkers in children with chronic non-infectious anterior uveitis: a pilot study, *J Ophthalmic Inflamm Infect* 8:17, 2018.
56. Haasnoot AM, et al: Ocular fluid analysis in children reveals interleukin-29/interferon-lambda1 as a biomarker for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, *Arthritis Rheumatol* 68:1769-1779, 2016.
57. Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S: Systematic review of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis, *Ocul Immunol Inflamm* 21:19-27, 2013.
58. Albers HM, et al: The TRAF1/C5 region is a risk factor for polyarthritis in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 67:1578-1580, 2008.
59. Kaalla MJ, et al: Meta-analysis confirms association between TNFA-G238A variant and JIA, and between PTPN22-C1858T variant and oligoarticular, RF-polyarticular and RF-positive polyarticular JIA, *Pediatr Rheumatol Online J* 11:40, 2013.
60. Schett G, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment, *Nat Rev Rheumatol* 13:731-741, 2017.
61. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A: Th1 and Th17 predominance in the enthesitis-related arthritis form of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 36:1730-1736, 2009.

113

Características clínicas y tratamiento de la artritis idiopática juvenil

JOYCE J. HSU, TZIELAN C. LEE Y CHRISTY I. SANDBORG

PUNTOS CLAVE

- La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un término genérico que incluye un grupo heterogéneo de artritis de causa desconocida de inicio en la infancia.
- La AIJ afecta al menos a 1 de cada 1.000 niños. Los objetivos del tratamiento de la AIJ son la inhibición completa de la actividad inflamatoria con fármacos y la remisión clínica cuando es posible.
- La AIJ oligoarticular, que se caracteriza por una edad de inicio temprano, el predominio femenino, la positividad de los anticuerpos antinucleares y la presencia de una uveítis anterior subaguda, solo aparece en la infancia.
- La AIJ sistémica se diferencia de otros subtipos de AIJ por una distribución similar entre sexos, la ausencia de autoanticuerpos y de asociaciones genéticas de los antígenos leucocíticos humanos y un mayor grado de respuesta a la inhibición de la IL-1 y la IL-6 que a la inhibición del TNF.
- La espondiloartritis juvenil se presenta normalmente en niños mayores de 6 años, aunque la sacroileítis puede no aparecer hasta la adolescencia.
- Dado que las erosiones óseas en las radiografías convencionales son hallazgos radiográficos tardíos en niños, la detección precoz del daño articular puede requerir otras pruebas de imagen.
- Los grandes avances en el conocimiento de la genética, la biología y la patogenia de la AIJ han demostrado asociaciones específicas de cada subtipo, así como algunos mecanismos patogénicos compartidos que se traducirán en tratamientos más dirigidos y eficaces.

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más frecuente de la infancia, aunque las estimaciones reales de prevalencia e incidencia varían de forma considerable en las distintas regiones geográficas, reflejando variaciones en la notificación y la clasificación de la enfermedad, así como diferencias raciales/étnicas y ambientales en la expresión de la enfermedad[1]. La incidencia varía entre 0,83 por 100.000 niños en Japón y 23 por 100.000 en Noruega[2]. La prevalencia varía entre 3,8 por 100.000 niños en Taiwán y 400 por 100.000 niños en Australia[2]; una estimación práctica razonable es de 150 por 100.000 niños, lo que convierte a la AIJ en una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Por lo general, las tasas son más bajas en las poblaciones de Asia y la frecuencia es mayor entre las personas de origen europeo[2]. Existen diferencias importantes en las manifestaciones de la enfermedad en los niños en comparación con los adultos, y algunas aparecen exclusivamente en la infancia. En este capítulo se analiza el conocimiento actual de las principales manifestaciones clínicas y diagnósticas, las recomendaciones terapéuticas y la evolución de las distintas formas de AIJ. El rápido avance en la adquisición de conocimientos sobre las bases biológicas de la AIJ y el desarrollo constante de tratamientos dirigidos para las enfermedades reumáticas probablemente den lugar a recomendaciones más adecuadas[3]. Los datos relativos a la evolución y el pronóstico de la enfermedad a largo plazo en los niños con AIJ en esta era de nuevos tratamientos siguen siendo limitados, y existen cohortes internacionales prospectivas de niños con artritis diseñadas para dar respuesta a estas lagunas de conocimiento[4,5].

Criterios de clasificación y diagnóstico diferencial de la artritis idiopática juvenil

La antigua nomenclatura utilizada para clasificar a los niños con artritis persistente («artritis reumatoide juvenil» y «artritis crónica juvenil») fue integrada por la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) en el término genérico de «artritis idiopática juvenil (AIJ)». La AIJ es un grupo heterogéneo de trastornos de etiología desconocida que se caracteriza por una artritis de al menos 6 semanas de duración en niños menores de 16 años. La clasificación de la ILAR se estableció a partir de un consenso de expertos en 1995, y se revisó en 1997[6] y 2001[4]; el objetivo era identificar unos subtipos de AIJ que fueran lo más homogéneos posibles y mutuamente excluyentes entre sí para realizar estudios de investigación. La clasificación actual de la AIJ se basa en las manifestaciones clínicas y analíticas predominantes, así como en el número de articulaciones afectadas al inicio de la enfermedad, como se expone en la tabla 113.1[4]. Sin embargo, los recientes avances en el ámbito de la genética[7-9], la expresión génica[10], los perfiles de citocinas[11] y la biología[12-14] han permitido conocer mejor la etiología y la patogenia de la AIJ, lo que ha dado lugar a otro esquema de clasificación que podría ser más homogéneo y estar más basado en datos que los criterios de clasificación de la ILAR. En 2018, la Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) publicó un método para desarrollar una nueva clasificación a partir de un consenso basado en la evidencia que en la actualidad se encuentra en proceso de validación prospectiva con 1.000 pacientes con AIJ de reciente diagnóstico. En lugar de los siete subgrupos de AIJ de la ILAR, se proponen los siguientes nuevos subgrupos: AIJ sistémica, AIJ con

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 113.1 **Criterios de la ILAR para la clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ)**

Definición general de AIJ

La artritis idiopática juvenil es una artritis de etiología desconocida que comienza antes de los 16 años y persiste durante al menos 6 semanas; deben descartarse otras enfermedades conocidas.

Subcategoría	Definición	Exclusiones
AIJ oligoarticular Se reconocen dos subcategorías: 1. AIJ oligoarticular persistente: ≤4 articulaciones afectadas durante la evolución de la enfermedad 2. AIJ oligoarticular extendida: afectación de un total de >4 articulaciones después de los 6 primeros meses de la enfermedad	La artritis afecta a 1-4 articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad	a. Psoriasis o antecedentes de psoriasis en el paciente o un familiar de primer grado b. Artritis en un hombre con antígeno leucocítico humano (HLA)-B27+ a partir de los 6 años de edad c. Espondilitis anquilosante, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o uveítis anterior aguda, o antecedentes de cualquiera de estos trastornos en un familiar de primer grado d. Presencia de FR IgM RF en al menos 2 ocasiones con al menos 3 meses de diferencia e. Presencia de AIJ sistémica
AIJ poliarticular FR–	1. Artritis con afectación de ≥5 articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad **y** 2. Determinación del FR negativa	a, b, c, d, e
AIJ poliarticular FR+	1. Artritis con afectación de ≥5 articulaciones durante los 6 primeros meses de la enfermedad **y** 2. ≥2 determinaciones positivas del FR (en un laboratorio acreditado y según la definición habitual), con al menos 3 meses de diferencia, durante los 6 primeros meses de la enfermedad	a, b, c, e
Artritis psoriásica	1. Artritis y psoriasis **o** 2. Artritis y al menos 2 de los siguientes síntomas: a. Dactilitis b. Piqueteado ungueal (al menos 2 depresiones en ≥1 uñas en cualquier momento) u onicolisis c. Psoriasis en un familiar de primer grado	b, c, d, e
Artritis asociada a entesitis	1. Artritis *y* entesitis **o** 2. Artritis *o* entesitis y al menos 2 de los siguientes síntomas: a. Presencia o antecedentes de dolor a la palpación de la articulación sacroiliaca y/o dolor lumbosacro inflamatorio b. Presencia de HLA-B27 c. Aparición de artritis en un hombre >6 años d. Uveítis anterior aguda (sintomática) e. Antecedentes de espondilitis anquilosante, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado	a, d, e
AIJ sistémica	Artritis en ≥1 articulaciones con o precedida de fiebre de al menos 2 semanas de duración documentada como diaria y cotidiana (temperatura ≥39 °C al menos una vez al día que vuelve a ≤37 °C entre los picos de fiebre) durante al menos 3 días y acompañada de ≥1 de los siguientes síntomas: a. Exantema eritematoso evanescente (no fijo) b. Linfadenopatías generalizadas c. Hepatomegalia y/o esplenomegalia d. Serositis	a, b, c, d
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios de inclusión en ninguna o en ≥2 de las categorías anteriores	

ARE, artritis relacionada con entesitis; *FR,* factor reumatoide; *ILAR,* International League of Associations for Rheumatology.

Tomado de Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31(2):390-392, 2004.

factor reumatoide (FR) positivo, AIJ asociada a entesitis/espondilitis, AIJ de inicio temprano con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y «otras» (que deberán esclarecerse en estudios prospectivos)[15]. Los tres primeros subgrupos se consideran equivalentes juveniles de enfermedades del adulto (enfermedad de Still del adulto, artritis reumatoide seropositiva y espondiloartritis, respectivamente). El nuevo subgrupo de AIJ de inicio temprano con ANA+, que se caracteriza por la positividad de los ANA, inicio antes de los 6 años, predominio femenino, artritis asimétrica, riesgo elevado de uveítis anterior crónica y asociación con el HLA-DRB1*0801, solo se observa en la infancia. Deriva de los siguientes subtipos de la ILAR: oligoartritis persistente y extendida, poliartritis FR–, artritis psoriásica y artritis indiferenciada, y se insiste en que el número de articulaciones afectadas en los 6 primeros meses de la enfermedad, así como la presencia de psoriasis, no son adecuados para la agrupación de entidades homogéneas en la AIJ[16]. La clasificación de PRINTO también propone ampliar la edad de la AIJ a los menores de 18 años. PRINTO, entre muchas otras organizaciones, también defiende la inclusión de la positividad para los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA) en la definición de la AIJ FR+[17].

Las manifestaciones que aparecen en niños con enfermedades reumáticas pueden simular otras enfermedades, como neoplasias malignas, infecciones y traumatismos (sobre todo los no accidentales). Por tanto, es fundamental evaluar estas posibilidades antes de confirmar el diagnóstico de AIJ, siendo la AIJ un diagnóstico de exclusión. Las categorías de la ILAR, aunque imperfectas, pretenden simplificar la clasificación y resultan útiles para las presentaciones típicas de la enfermedad. Sin embargo, si un paciente no encaja fácilmente en la clasificación de la ILAR, se deben considerar detenidamente otros diagnósticos, reumatológicos y no reumatológicos. Por ejemplo, el 15-30% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) debutan con síntomas musculoesqueléticos sin blastos en las extensiones de sangre periférica, por lo que pueden diagnosticarse erróneamente como una AIJ. Además, los ANA, los exantemas, las alteraciones radiográficas y la demostración de una artritis objetiva no sirven para diferenciar entre la LLA y la AIJ[19].

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

La AIJ oligoarticular constituye hasta el 20% de todos los diagnósticos nuevos de enfermedades reumáticas en los centros especializados en reumatología pediátrica[20] y tiene una incidencia anual de 10 por cada 100.000 niños[21]. Es la más prevalente de todos los subtipos de AIJ y comprende el 30-60% de todos los pacientes con AIJ en Norteamérica y Europa[22]. La incidencia máxima de la enfermedad corresponde a niños blancos de 2 a 4 años de EE. UU. y Europa, y la proporción entre el sexo femenino y el masculino es de 3:1[23]. Es infrecuente entre afroamericanos[24], indígenas estadounidenses[25] y personas del sudeste asiático. Existe una fuerte asociación con el HLA-DRB1*0801 (DRw8). Existen dos subgrupos de la ILAR dentro de la AIJ oligoarticular: 1) AIJ oligoarticular persistente, en la cual el número de articulaciones afectadas por la artritis se mantiene por debajo de 5 durante toda la evolución de la enfermedad, y 2) AIJ oligoarticular extendida, en la que la artritis afecta a más articulaciones 6 meses después del comienzo de los síntomas. La extensión se produce en el 30-50% de los casos entre 4-6 años después del inicio de la enfermedad[26-28]. La enfermedad simétrica, la afectación de tobillos y muñecas y la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en los 6 primeros meses de evolución se asocian con mayor probabilidad a la forma extendida[26,28,29].

La AIJ oligoarticular suele manifestase como una artritis asimétrica que afecta a una o dos articulaciones grandes, sobre todo de las extremidades inferiores, siendo la rodilla la afectada con más frecuencia, seguida del tobillo, la muñeca y el codo. Las articulaciones pequeñas de las manos también pueden verse afectadas. Las molestias referidas a la cadera y a la columna, sobre todo en niños pequeños, son tan infrecuentes que obligan a realizar una evaluación más detenida para descartar otras enfermedades, como infecciones o neoplasias malignas. En la AIJ oligoarticular no son habituales las manifestaciones sistémicas y constitucionales y, de estar presentes, deben hacer dudar de la exactitud del diagnóstico inicial. El dolor en una articulación claramente inflamada es sorprendentemente mínimo en comparación con una artritis séptica y, hasta en el 25% de los casos, los síntomas son sutiles, de manera que los padres solo perciben cojera y tumefacción articular. Los niños pequeños se muestran reacios a caminar y a cargar peso, y vuelven a gatear después de un periodo de inmovilidad, como por las mañanas o después de la siesta. Existe un riesgo elevado de uveítis crónica relativamente asintomática, sobre todo en los pacientes con ANA+, por lo que es preciso realizar revisiones periódicas con el oftalmólogo para detectar las alteraciones iniciales (v. «Uveítis»).

Entre los niños con AIJ oligoarticular, se observan ANA+ a títulos bajos o moderados (de 1:40 a 1:320) en el 70-80% de los niños con AIJ oligoarticular persistente y en el 80-95% de los niños con AIJ oligoarticular extendida[23]. La tasa de positividad de los ANA es aún más elevada entre las niñas con enfermedad de inicio temprano[30]. El típico niño con AIJ oligoarticular tendrá una cifra de leucocitos normal, unos valores de reactantes de fase aguda normales o ligeramente elevados y, en algunos casos, una anemia leve.

El diagnóstico diferencial de la AIJ oligoarticular, sobre todo si se manifiesta como artritis en niños mayores, incluye otros subtipos de AIJ (espondiloartritis juvenil [EspAJ] y artritis psoriásica juvenil [APsJ]), otras enfermedades reumáticas de la infancia u otros trastornos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). También es preciso descartar causas no reumáticas de dolor y tumefacción articular, como una artritis séptica, tumores benignos o malignos, una artritis reactiva, una sinovitis por cuerpos extraños, una sinovitis vellonodular pigmentada, una malformación arteriovenosa, trastornos hemorrágicos (como hemofilia) o fracturas óseas, incluidos los traumatismos no accidentales. Los traumatismos leves son una causa poco común de tumefacción articular en niños pequeños, ya que los esguinces graves o problemas traumatológicos como roturas de menisco o lesiones ligamentosas son sumamente infrecuentes. En general, los ligamentos y tendones son más resistentes que el hueso en los niños, y la unión osteoligamentosa o la osteotendinosa son el punto más débil. Por tanto, las fracturas son más frecuentes en los niños que en los adultos. Después de realizar ejercicio pueden aparecer derrames articulares transitorios en niños con hipermovilidad[31]. La enfermedad de Lyme (en zonas endémicas) puede provocar una artritis monoarticular recurrente (que de manera característica afecta a la rodilla, a menudo con quistes poplíteos), por lo general durante menos de 6 semanas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular con factor reumatoide negativo

La AIJ FR– es un subgrupo heterogéneo que constituye el 10-30% de todos los casos de AIJ y cuya edad de aparición muestra una distribución bimodal, con un primer pico a los 1-4 años y un segundo pico a los 10-12 años de edad[23]. Tiene una incidencia comprendida entre aproximadamente 0,3 y 6,5 por 100.000 niños y una prevalencia comprendida entre 1,64 y 33,2 por 100.000 niños[2]. La afectación es más habitual en las niñas que en los niños, con una proporción de 3,2:1, que aumenta si la enfermedad comienza durante la adolescencia[23]. Se observa una uveítis anterior subaguda en el 4-25% de los casos[23]. Los pacientes con AIJ poliarticular FR– pueden presentar afectación de articulaciones grandes como caderas, hombros, rodillas, muñecas y tobillos, así como de articulaciones pequeñas como las de las manos, los pies, la columna y las articulaciones temporomandibulares (ATM). Algunos autores distinguen al menos dos subgrupos clínicos basados en la presencia de ANA: 1) una forma ANA+ que recuerda a la AIJ oligoarticular, en la que el paciente típico son niñas de 6 años o menos con artritis asimétrica en más de 4 articulaciones, un aumento de la asociación con el HLA-DRB1*0801 (DRw8) y un riesgo elevado de uveítis, y 2) una forma ANA– similar a la artritis reumatoide (AR)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FR– del adulto, que afecta a pacientes de mayor edad y se caracteriza por sinovitis simétrica de articulaciones grandes y pequeñas, un mayor número acumulado de articulaciones afectadas, una mayor asociación con DPB1*0301 y menos frecuencia de uveítis[16,33]. Las similitudes entre la AIJ poliarticular con FR– y ANA+ y la AIJ oligoarticular han llevado a plantear la hipótesis de que estas dos entidades se encuentran en realidad en el mismo espectro de la enfermedad[12]. De hecho, podría existir una tercera forma con una «sinovitis seca», con escaso líquido sinovial palpable, que comienza durante la edad escolar, que cursa con una VSG normal o moderadamente elevada y con ANA–, resistente al tratamiento y con un comportamiento destructivo[16]. La AIJ poliarticular FR– podría asociar febrícula, fatiga, disminución del crecimiento, pérdida de peso, elevación de los reactantes de fase aguda, anemia leve y positividad de ANA hasta en el 40% de los pacientes. Incluso en el caso de que el FR sea negativo, el 50-80% de los pacientes son ACPA+[23] si se utilizan métodos analíticos de alta sensibilidad y baja especificidad[34]. En el futuro, estos pacientes ACPA+ podrían reclasificarse dentro del subgrupo de AIJ poliarticular FR+. La heterogeneidad de los pacientes con AIJ poliarticular FR– también se ha descrito en los estudios de expresión génica, que revelan múltiples expresiones génicas distintas[35].

El diagnóstico diferencial de la AIJ poliarticular FR– incluye los otros subtipos de AIJ, como la EspAJ, que debe considerarse especialmente en mayores de 6 años de sexo masculino, ya que la afectación sacroiliaca (SI) puede no aparecer hasta la adolescencia. Otros diagnósticos que deben tenerse en cuenta son otras enfermedades reumáticas, neoplasias malignas como el linfoma y la leucemia e infecciones como las causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y parvovirus, así como la rubéola y la enfermedad de Lyme.

Artritis idiopática juvenil poliarticular con factor reumatoide positivo

La AIJ poliarticular FR+ es una subcategoría de AIJ bien caracterizada y forma parte del mismo espectro de enfermedad que la AR FR+ del adulto, con la que comparte factores inmunogenéticos, serológicos y clínicos[33]. La AIJ poliarticular FR+ presenta unas asociaciones con los HLA similares a las de la AR FR+ del adulto[36]. La AIJ poliarticular FR+ constituye hasta el 5-10% de los casos de AIJ[23], y se han notificado unas proporciones entre el sexo femenino y el masculino de 5,7-12,8:1,0[20,37]. Su incidencia es de aproximadamente 0,1 a 0,72 por 100.000 niños y su prevalencia es de 0,28 a 10,3 por 100.000 niños[2]. La AIJ poliarticular FR+ afecta más a menudo a niños de color (es decir, de origen afroamericano y asiático, así como de etnias hispanas)[21,24]. El inicio de la enfermedad tiene lugar al final de la infancia o en la adolescencia, alrededor de los 10-13 años, y consiste típicamente en una poliartritis simétrica progresiva que afecta a muchas articulaciones pequeñas de las manos y los pies, así como a las muñecas y a grandes articulaciones. Es habitual la afectación de la cadera, que puede ser debilitante. La artritis puede ser bastante agresiva y a menudo provoca erosiones óseas y destrucción articular. Los cambios radiológicos tienden a aparecer pronto[38], sobre todo en las manos y los pies. Se observan nódulos reumatoides hasta en el 10% de los casos, siendo más frecuentes alrededor de los codos. Las demás manifestaciones extraarticulares se han comunicado con menos frecuencia que en los adultos. La uveítis es inusual, observándose en menos del 2% de los pacientes[23].

La AIJ poliarticular activa podría asociar signos y síntomas sistémicos leves, así como una inflamación leve o moderada, evidenciada por una elevación de los reactantes de fase aguda y anemia normocítica normocrómica. Por definición, todos los pacientes poseen FR de tipo inmunoglobulina (Ig) M anti-IgG. Los ANA son positivos en alrededor del 55% de los pacientes[23], y se observan ACPA en el 57-73%[39,40]. La prevalencia de ACPA en la AIJ poliarticular es variable, aunque por lo general coincide con la presencia del FR[41]. Los ACPA positivos son muy específicos de este subgrupo de la enfermedad, lo que ha motivado su inclusión en los nuevos criterios propuestos para la clasificación de la AIJ[15].

Espondiloartritis juvenil y artritis relacionada con entesitis

La EspAJ se ha dividido en dos formas: indiferenciada y diferenciada. La forma indiferenciada comprende el síndrome de entesopatía y artropatía seronegativa y la artritis relacionada con entesitis (ARE; subtipo de AIJ según la clasificación de la ILAR), mientras que la forma diferenciada incluye las presentaciones juveniles de espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis reactiva y artritis asociada a EII. La prevalencia de la EspAJ constituye aproximadamente el 20% de todos los casos de AIJ, aunque varía dependiendo de la región geográfica, pudiendo llegar a ser un tercio de todos los casos de AIJ en algunas partes del este y sudeste asiático[42,43].

Las manifestaciones clínicas de la EspAJ difieren de las de la espondiloartritis del adulto, lo que hace que los criterios de clasificación en adultos sean inexactos para este grupo pediátrico. Debido a la considerable heterogeneidad del fenotipo de esta enfermedad, ha sido difícil proponer unos criterios de clasificación unificados[44]. De hecho, la clasificación de la ILAR no reconoce la EspAJ como una entidad distinta[45]. La EspAJ suele comenzar después de los 6 años de edad y su prevalencia es mayor en hombres (7:1), aunque la enfermedad podría estar infradiagnosticada en las niñas debido a que los síntomas son más leves y la afectación axial es menos pronunciada[46]. En muchos casos, la EspAJ se diagnostica inicialmente como una AIJ oligoarticular[20]. Estos pacientes rara vez presentan sacroileítis antes de la adolescencia, y en lugar de eso suelen presentar artritis y entesitis en las extremidades inferiores[4]. Las manifestaciones articulares de la EspAJ consisten en una artritis de cadera y una artritis periférica con una oligoartritis asimétrica que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores. Hasta un tercio de los niños con EspAJ mostrarán el hallazgo clásico de tarsitis, que consiste en la inflamación de la articulación subastragalina y de las vainas tendinosas que la rodean. Aproximadamente el 25% de los pacientes con EspAJ presentan poliartritis al inicio de la enfermedad[44].

La sacroileítis es la forma de presentación más frecuente de la afectación axial en la EspAJ a pesar de que es menos probable que los niños debuten con dolor y rigidez de columna. En lugar de esto, los niños pueden referir únicamente un dolor vago en nalgas, ingles o talones. Un subgrupo de niños con ARE progresarán hasta presentar manifestaciones más típicas de la EA del adulto, con inflamación de la articulación SI y de la columna durante la adolescencia. Esta progresión es más probable en hombres con positividad del antígeno leucocítico humano (HLA) B27, y se manifiesta con dolor vertebral o SI en el plazo de 1 año después del diagnóstico[47]. Además, la sacroileítis se asocia a un mayor número de articulaciones activas y entesis dolorosas a la palpación en el momento del diagnóstico, artritis de cadera, una proteína C reactiva (CRP) elevada y positividad del HLA-B27[45]. En comparación con los adultos, en los que los signos radiológicos de sacroileítis son la característica distintiva diagnóstica de la EA, la evaluación radiográfica en los niños con EspAJ no permite establecer el diagnóstico tan a menudo, ya que la sacroileítis es rara como síntoma de presentación. Resulta interesante que la presencia de una afectación de la cadera en un paciente con EspAJ multiplica por 11 la probabilidad de una futura sacroileítis, mientras que la presencia de dactilitis reduce esta probabilidad[48]. Se puede utilizar la prueba de Schober modificada para evaluar la flexibilidad de la parte baja de la columna, de manera que una diferencia inferior a 6 cm se considera anormal[49]. Dado que la expansión torácica varía ampliamente en los niños en crecimiento, solo resultan útiles las determinaciones secuenciales. En el adolescente, una expansión torácica inferior a 5 cm debe considerarse anormal[1].

La entesitis (inflamación de la inserción de los tendones) se observa en el 60-80% de los pacientes con EspAJ. Se trata de una de las

primeras manifestaciones y es más frecuente en los niños que en la EA del adulto[1]. Las localizaciones más frecuentes son el polo inferior de la rótula (50%), la inserción de la fascia plantar en el calcáneo (38%) o en la cabeza de un metatarsiano (22%) y la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo (22%)[51]. También pueden observarse entesitis en las posiciones de las 2 h y las 10 h de la rótula, el trocánter mayor, la tuberosidad tibial y la base del quinto metatarsiano. La entesitis de la EspAJ suele caracterizarse por ser simétrica, persistente y multifocal, de manera que en el 25% de los casos existen más de tres localizaciones afectadas. Las entesitis también pueden aparecer debido a sobrecarga o lesiones traumáticas, por lo que hay que descartar también estas posibilidades. Actualmente es posible visualizar la entesitis mediante ecografía o una RM de cuerpo entero[45].

La EspAJ se asocia a uveítis anterior aguda en el 6-27% de los niños; la manifestación típica es la de un ojo rojo doloroso con fotofobia que precisa tratamiento médico inmediato ya que, si no se trata, puede provocar ceguera[1,52,53]. Es más frecuente en pacientes HLA-B27+ del sexo masculino. La afectación cardiovascular, aunque es infrecuente, puede ser grave en los pacientes con EA juvenil, habiéndose notificado una insuficiencia aórtica inflamatoria hasta en el 10% de los pacientes[54]. Se ha descrito la asociación entre una inflamación intestinal subclínica y la EspAJ, y se ha observado que hasta en dos terceras partes de los pacientes se encuentran alteraciones similares a las propias de la enfermedad de Crohn[55]. La determinación de la calprotectina en heces puede servir como cribado de la inflamación intestinal. También se ha observado una artritis asociada a EII en niños, con dos patrones distintos de afectación articular: 1) artritis periférica, que es más frecuente que 2) sacroileítis y espondilitis. Otras manifestaciones clínicas exclusivas de la artritis asociada a EII son acropaquias, periostitis, eritema nudoso, piodermia gangrenosa, osteoporosis y, en raras ocasiones, osteoartropatía hipertrófica. La actividad de la artritis periférica se correlaciona con la de la afectación intestinal, a diferencia de la actividad de la articulación SI, que no muestra necesariamente una correlación[49].

La artritis reactiva se clasifica como una EspAJ que aparece después de una infección por microorganismos del tracto digestivo (es decir, *Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile*) o genitourinario (es decir, *Chlamydia* o *Ureaplasma*) en ausencia de una verdadera infección de los tejidos articulares. Por lo general, la artritis es autolimitada, aunque puede persistir y transformarse en una artropatía crónica[56]. Además de la artritis, se han documentado casos de uretritis y uveítis en niños, completándose así la tríada clásica de la artritis reactiva. La infección clínica normalmente se produce entre 1 y 4 semanas antes de la aparición de la artritis, la entesitis o la enfermedad extraarticular.

El HLA-B27 está presente en el 60-80% de los pacientes con EspAJ, dependiendo del origen étnico[44]. La VSG puede estar elevada de forma leve o notable, y puede haber una anemia leve, aunque este hallazgo también debe hacer pensar en una posible EII subclínica. El FR es negativo y los ANA pueden ser positivos.

El diagnóstico diferencial de la EspAJ incluye las artritis sépticas o postinfecciosas verdaderas (vírica, fiebre reumática, postestreptocócica, enfermedad de Lyme). También se deben considerar entidades más leves, como la sinovitis transitoria de cadera y los dolores nocturnos benignos de las extremidades inferiores («dolores de crecimiento»), así como otras causas más graves como neoplasias malignas y tumores sólidos. Los diagnósticos traumatológicos, como la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, la epifisiolisis de la cabeza femoral y la enfermedad de Osgood-Schlatter, así como enfermedades reumáticas menos frecuentes, como la osteomielitis crónica multifocal recurrente/no bacteriana, el síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis, la enfermedad de Kawasaki y la vasculitis pueden compartir manifestaciones articulares y extraarticulares parecidas a las de la EspAJ. Tanto la enfermedad de Behçet como la fiebre mediterránea familiar (FMF) pueden manifestarse con sacroileítis y, por tanto, confundirse con una EspAJ[57]. Por último, los niños con síndromes de amplificación del dolor generalizado pueden presentar unas entesis muy dolorosas a la palpación, pudiendo simular una entesitis.

Artritis psoriásica juvenil

La APsJ se definió inicialmente como una artritis juvenil asociada a psoriasis que aparecía en algún momento de la evolución de la enfermedad. Posteriormente, esta definición se amplió, pasando a considerarse una artritis en presencia de psoriasis o de al menos dos criterios menores (piqueteado ungueal/onicolisis, dactilitis o psoriasis en un familiar de primer grado) en ausencia de unos criterios de exclusión específicos[4,57,58]. La APsJ constituye el 2-5% de todos los casos de AIJ, con un ligero predominio femenino y un patrón bimodal en cuanto a la edad de inicio (2-4 años y 10-12 años)[55,57,59,60]. Existen marcadas diferencias entre estos dos grupos de edad de inicio, de manera que la cohorte más joven tiene una mayor tendencia a ser ANA+, afectar a niñas y tener una uveítis crónica, mientras que en la cohorte de más edad es más probable la presencia de HLA-B27+, entesitis y afectación axial[55].

La psoriasis aparece característicamente en los 2 primeros años desde el inicio de la artritis y, en la mayoría de los niños, los síntomas de artritis preceden a los cutáneos[1]. Hasta el 80% de los niños presentan una psoriasis vulgar o en placas clásica, caracterizada por lesiones descamativas, eritematosas y bien delimitadas, localizadas en las superficies de extensión (codos y rodillas), el cuero cabelludo y el tronco[61,62]. Sin embargo, en los niños menores de 2 años, el hallazgo más frecuente es la dermatitis del pañal psoriásica[62]. Otras partes del cuerpo que deben examinarse son la línea de nacimiento del cabello retroauricular, el ombligo, las ingles y la parte superior del pliegue interglúteo[1].

La APsJ comparte manifestaciones similares con muchos subtipos de artritis idiopática juvenil, por lo que no hay una sola presentación articular específica. Los patrones de afectación articular pueden consistir en oligoartritis o poliartritis, y el 55-70% de los pacientes con APsJ debutan con oligoartritis (menos de cinco articulaciones afectadas), aunque la evolución a poliartritis se produce hasta en el 52% de los casos[63,64]. En un estudio, hasta una tercera parte de los pacientes fueron diagnosticados de otro tipo de AIJ antes de ser diagnosticados de APsJ después de una media de 4,2 años[63]. No se observaron diferencias en cuanto a la positividad de ANA o HLA-B27 o la frecuencia de uveítis entre la AIJ oligoarticular y la APsJ en los pacientes con menos de cinco articulaciones afectadas al inicio. Sin embargo, los pacientes con APsJ con menos de cinco articulaciones afectadas presentaban más dactilitis y afectación de articulaciones pequeñas y menos afectación de articulaciones grandes que los pacientes con AIJ oligoarticular[57,65-67]. Los niños con artritis psoriásica pueden presentar una discreta elevación de los reactantes de fase aguda y anemia de enfermedad crónica leve. No obstante, hasta en un tercio de los casos no hay datos analíticos de inflamación.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La AIJ sistémica (AIJS), que constituye el 10-20% de todos los casos de AIJ, posee unas características distintivas como fiebre, un exantema específico y una elevación importante de los parámetros inflamatorios, además de la artritis. Investigaciones recientes han identificado diferencias biológicas entre la AIJS y las otras subcategorías de AIJ, como una alteración predominante de los componentes del sistema inmunitario innato (en particular, de las citocinas inflamatorias IL-1, IL-6 e IL-18, los neutrófilos y los monocitos/macrófagos), lo que indica que la AIJS está más próxima a las enfermedades autoinflamatorias que a las enfermedades autoinmunitarias[68,69].

La AIJS puede aparecer a cualquier edad, aunque existe una tendencia en las edades comprendidas entre 1 y 5 años, con un pico de incidencia en torno a los 2 años[70,71]. En raras ocasiones aparece en adultos, y entonces se denomina *enfermedad de Still del adulto.* No existe predilección por ningún sexo. Las manifestaciones sistémicas de esta enfermedad son muy llamativas y siempre están presentes al inicio,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 113.1** Exantema característico de la artritis idiopática juvenil sistémica, con máculas de color rosa asalmonado, de 1-5 mm, planas o ligeramente sobreelevadas.

a menudo destacando sobre las demás en el debut de la enfermedad. La artritis puede no aparecer clínicamente al inicio, aunque las artralgias y las mialgias son casi universales[1]. La fiebre aparece característicamente en picos, alcanzando un máximo diario de 39 °C una o dos veces al día. Curiosamente, la temperatura entre los episodios de fiebre puede ser inferior a la normal. Los pacientes se encuentran molestos e irritables durante los episodios de fiebre, pero estos síntomas suelen desaparecer cuando la fiebre remite. En el 80% de los pacientes, la fiebre se acompaña de un exantema evanescente, migratorio, de color rosa asalmonado y en ocasiones macular y urticariforme (fig. 113.1). El exantema respeta característicamente la cara y puede aparecer sin un patrón específico en cualquier parte del tronco o las extremidades. Puede ser sutil y diseminado o difuso y casi confluyente. Un rasgo útil para el diagnóstico es que el exantema puede provocarse mediante el fenómeno de Koebner.

Otras manifestaciones sistémicas son linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, serositis (afectación pleural o pericárdica, dolor abdominal), cefalea y dolor de garganta. La pericarditis y los derrames pleurales son las manifestaciones sistémicas más frecuentes, observándose hasta en el 36% de los pacientes[1]. Una complicación sistémica grave y potencialmente mortal, llamada *síndrome de activación macrofágica* (SAM), se comenta con más detalle en el apartado siguiente. La artritis de la AIJS puede ser desde mínima hasta una oligoartritis o poliartritis[70], y habitualmente no se correlaciona con la intensidad de las manifestaciones sistémicas[72]. También puede observarse tenosinovitis y formación de quistes sinoviales. Aunque las manifestaciones sistémicas pueden ser inicialmente graves, la morbilidad a largo plazo es consecuencia del daño articular, de manera que un tercio de los pacientes presentan destrucción articular (especialmente en la era prebiológica)[73] y efectos adversos farmacológicos, especialmente por el uso crónico de corticoides[1].

No existen pruebas diagnósticas específicas de la AIJS, pero sí unos patrones característicos de alteraciones analíticas, como elevación de los parámetros inflamatorios, leucocitosis marcada con neutrofilia y desviación a la izquierda, trombocitosis y anemia. Las transaminasas hepáticas, la aldolasa, la ferritina, los productos de degradación de la fibrina y el perfil de coagulación pueden estar alterados en los casos graves y pueden constituir signos de un SAM incipiente o inminente. Rara vez se observan ANA u otros autoanticuerpos. Los perfiles de expresión de los genes de las citocinas inflamatorias permiten diferenciar la AIJS de otras enfermedades inflamatorias febriles de los niños, se correlacionan con la respuesta al tratamiento inhibidor de la IL-1, y podrían permitir el desarrollo de pruebas más específicas en el futuro[74,75].

Debido a la naturaleza inespecífica de las características de la AIJS, puede resultar difícil establecer el diagnóstico, que debe abordarse como un diagnóstico de exclusión. Infecciones, el síndrome de Kawasaki, neoplasias malignas y otras enfermedades autoinmunitarias pueden tener unas manifestaciones similares; por tanto, es necesario descartar la presencia de agentes infecciosos y neoplasias malignas, sobre todo leucemia y neuroblastoma, con pruebas adecuadas como cultivos, aspirado y biopsia de médula ósea y determinación de ácido vanilmandélico en orina. Los síndromes de fiebre periódica a menudo se confunden con la AIJS, pero las características de la fiebre y los exantemas fijos asociados a estos síndromes deben alertar al médico y hacerle pensar en un diagnóstico diferente.

Consideraciones especiales: síndrome de activación macrofágica

Aproximadamente el 10% de los pacientes con AIJS desarrollarán un SAM manifiesto y potencialmente mortal, y hasta un 30% presentarán una forma más leve. Si no se trata correctamente, la forma más leve podría progresar a un SAM avanzado[74,76]. El SAM es una forma de la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria o adquirida que aparece en las enfermedades reumáticas[77]. La tasa de mortalidad puede ser del 20-30% y es responsable de la mayor parte de la mortalidad observada en todos los pacientes con AIJ[78]. Las manifestaciones principales incluyen fiebre alta continua, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, citopenias graves, disfunción hepática, afectación del SNC (convulsiones/coma) y coagulopatía. Los niveles de ferritina son muchas veces superiores a 10.000 ng/ml, y la coagulopatía puede llegar a ser importante, con elevación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada, hipofibrinogenemia, petequias, hemorragias en mucosas, epistaxis y hematemesis. El SAM avanzado está precedido por una disminución de la cifra de leucocitos y plaquetas, un descenso de la VSG, disfunción hepática, hiperferritinemia y elevación de los dímeros D[76]. El hallazgo histológico clásico de una expansión de macrófagos bien diferenciados, con hemofagocitosis en la médula ósea, no es sensible desde el punto de vista diagnóstico[79]. Se han desarrollado unos nuevos criterios diagnósticos de SAM en la AIJS con una buena sensibilidad y especificidad, que facilitan el diagnóstico[80]. El SAM en la AIJS no presenta predilección por ningún sexo, edad ni raza. La mitad de los casos de SAM estudiados se asociaban a actividad de la enfermedad, una tercera parte se asociaba a desencadenantes infecciosos (virus de Epstein-Barr, varicela, virus Coxsackie, parvovirus B19, hepatitis A, *Salmonella* y *Pneumocystis*) y en una minoría existe el antecedente de exposiciones a fármacos o los desencadenantes no se conocen[76]. Además, el uso de inhibidores de la IL-1 o la IL-6 puede modificar la fiebre y la ferritinemia, lo que dificulta el diagnóstico en algunos casos[81]. Según los conocimientos actuales acerca de la fisiopatología, existe un exceso de citocinas inflamatorias, de activación de los linfocitos T y los macrófagos y una disminución de la actividad citolítica de los linfocitos NK *(natural killer)* y linfocitos T $CD8^{+}$[82]. En el SAM, los niveles de los receptores IL-2Rα y CD163 solubles están aumentados varias veces su valor normal[83,84]. Recientemente se han identificado mutaciones heterocigóticas del gen *MEFV,* observadas en la FMF o la LHH familiar, entre los pacientes con AIJS que experimentan un SAM, y se observó que estos pacientes presentaban una forma más resistente de esta entidad[82,85].

Tratamiento

Gracias al desarrollo creciente de terapias biológicas eficaces para el tratamiento de la artritis, el objetivo actual de los reumatólogos pediátricos es lograr la remisión completa de la enfermedad. Varios estudios respaldan la estrategia de tratar de forma intensiva para lograr la inactividad clínica tan pronto como sea posible en el curso evolutivo, o al menos una mínima actividad de la enfermedad, lo que finalmente dará lugar a mejores resultados, como una mejor calidad de vida, la disminución de los periodos de actividad inflamatoria y un menor daño articular a largo plazo[86]. Esta estrategia de tratamiento hasta alcanzar un objetivo predeterminado *(«treat-to-target»)* es posible por una medida precisa

de la actividad de la enfermedad (p. ej., con el índice JADAS), así como por definiciones validadas de enfermedad clínicamente inactiva y enfermedad mínimamente activa[87,88]. Las estrategias terapéuticas que se comentan en este apartado se basan en la integración de los conocimientos actuales acerca de los mejores tratamientos, incluyendo las guías publicadas por el American College of Rheumatology (ACR) para el tratamiento de la AIJ, estudios comparativos de eficacia basados en planes de tratamiento consensuados elaborados mediante una rigurosa metodología de consenso[89], y ensayos controlados y aleatorizados (ECA). Además del desarrollo de estrategias para tratar la artritis activa, se han realizado varios estudios para evaluar cómo retirar el tratamiento de una forma óptima una vez que se ha logrado la inactividad clínica. Dos estudios han demostrado que entre el 18 y el 60% de los pacientes con AIJ poliarticular tienen una recaída en el plazo de 6 meses después de haber interrumpido el tratamiento con anti-TNF[90,91]. La duración de la enfermedad clínicamente inactiva (ECI) antes de la interrupción del tratamiento no predijo la aparición de recaídas, mientras que en un estudio se asoció el uso de adalimumab y metotrexato (MTX) con una menor tasa de recaídas. Se observaron unas menores tasas de recaídas tras la retirada del MTX en los pacientes con AIJ que habían mantenido una ECI durante más tiempo antes de suspender el tratamiento (tasa de recaídas del 48% frente al 58% al cabo de un año)[92]. Aunque muchos pacientes con AIJ entran en remisión clínica mientras están recibiendo tratamiento, muchos de ellos experimentan recaídas en los 6-12 meses siguientes a la retirada del tratamiento, y no se han identificado factores fiables que permitan predecir estas recaídas.

En los siguientes párrafos se ofrecen descripciones más detalladas; los aspectos farmacológicos de los tratamientos pueden consultarse en los primeros capítulos de este libro, en los que se facilita información particular o específica del tratamiento de los niños con AIJ. En la tabla 113.2 se muestran los fármacos, la posología, la vía de administración y las recomendaciones para la monitorización de efectos adversos.

TABLA 113.2 Medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil[93,125,139,140,145,163,307,308]

Medicamento	Dosis habitual y vía de administración	Frecuencia habitual
Abatacept Aprobado por la FDA para la AIJ poliarticular en pacientes ≥6 años por vía i.v. y en pacientes ≥2 años por vía s.c.[a]	10 mg/kg (máx. 1.000 mg) i.v. 10-<25 kg: 50 mg s.c. cada semana 25-<50 kg: 87,5 mg s.c. cada semana ≥50 kg: 125 mg s.c. cada semana	Dosis de carga en las semanas 0, 2 y 4, y después cada 4 semanas
Adalimumab Aprobado por la FDA para la AIJ poliarticular en pacientes ≥2 años	24 mg/m^2 s.c. 10-<15 kg: 10 mg s.c. 15-<30 kg: 20 mg s.c. ≥30 kg: 40 mg s.c.	Cada 2 semanas (artritis) Cada semana (uveítis)
Anakinra[a]	1-4 mg/kg (máx. 200 mg) s.c.	A diario
Canakinumab Aprobado por la FDA para la AIJS en pacientes ≥2 años[a]	4 mg/kg (máx. 300 mg) s.c.	Cada 4 semanas
Certolizumab pegol	Dosis inicial para la AR en adultos: dosis de carga de 400 mg s.c. en las semanas 0, 2 y 4, después: Una de las siguientes dosis de mantenimiento: a. 200 mg s.c. b. 400 mg s.c.	 Cada 2 semanas Cada 4 semanas
Ciclosporina	2-7 mg/kg/día v.o.	Repartidos en dos veces al día
Diclofenaco (liberación inmediata)	2-3 mg/kg/día (máx. 150 mg/día) v.o.	Repartidos en 2-4 veces al día
Etanercept Aprobado por la FDA para la AIJ poliarticular en pacientes ≥2 años	0,8 mg/kg/sem (máx. 50 mg) s.c. *o* 0,4 mg/kg/dosis (máx. 25 mg/dosis) s.c.	Una vez a la semana Dos veces por semana
Golimumab	30 mg/m^2 (máx. 50 mg) s.c.	Cada 4 semanas
Ibuprofeno (≥6 meses de edad)	30-40 mg/kg/día v.o.	Repartidos en 3-4 veces al día
Indometazina	1-4 mg/kg/día v.o.	Repartidos en 2-4 veces al día
Infliximab	5-10 mg/kg/dosis i.v.	Dosis de carga en las semanas 0 y 2, y después cada 4 semanas
Leflunomida	10-<20 kg: 10 mg v.o. 20-40 kg: 15 mg v.o. >40 kg: 20 mg v.o.	A diario
Meloxicam	0,125-0,25 mg/kg (máx. 15 mg/día) v.o.	A diario

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 113.2 Medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil[93,125,139,140,145,163,307,308] *(cont.)*

Medicamento	Dosis habitual y vía de administración	Frecuencia habitual
Metotrexato Aprobado por la FDA para la AIJ	15 mg/m^2/dosis o 0,6 mg/kg/dosis (máx. 25 mg) v.o. o s.c.	Cada semana
Naproxeno (≥2 años de edad)	20 mg/kg/día (máx. 1 g/día) v.o.	Repartidos en dos veces al día
Piroxicam	0,2-0,4 mg/kg/dosis (máx. 20 mg/día) v.o.	A diario
Rilonacept[a]	Dosis de carga de 4,4 mg/kg (máx. 320 mg), después 2,2 mg/kg (máx. 160 mg) s.c.	Una vez a la semana
Rituximab	375 mg/m^2 i.v. *o*	Una vez a la semana × 4 dosis
	750 mg/m^2 (máx. 1000 mg) i.v.	Cada 2 semanas × 2 dosis
Secukinumab[a]	En ensayos clínicos iniciales, no se ha establecido la posología en pacientes pediátricos	
Sulfasalazina	50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) v.o.	Repartidos en dos veces al día
Sulindaco	4-6 mg/kg/día (máx. 400 mg/día) v.o.	Repartidos en dos veces al día
Tadekinig α	En ensayos clínicos iniciales, no se ha establecido la posología en pacientes pediátricos	
Talidomida	5 mg/kg/dosis v.o.	A diario
Tocilizumab Aprobado por la FDA para la AIJS y la AIJ poliarticular en pacientes ≥2 años[a]	*AIJS*: <30 kg: 12 mg/kg i.v. ≥30 kg: 8 mg/kg i.v. (máx. 800 mg) <30 kg: 162 mg s.c. cada 2 sem ≥30 kg: 162 mg s.c. cada semana	Cada 2 semanas en la AIJS
	AIJ poliarticular/uveítis: <30 kg: 10 mg/kg i.v. ≥30 kg: 8 mg/kg i.v. (máx. 800 mg) <30 kg: 162 mg s.c. cada 3 sem ≥30 kg: 162 mg s.c. cada 2 sem	Cada 4 semanas en la AIJ poliarticular/uveítis
Tofacitinib	No se ha establecido la posología en pacientes pediátricos; en los ensayos clínicos se usan dosis de 2 a 5 mg v.o. 2 veces/día, en función del peso corporal	

Resumen de recomendaciones para controlar la seguridad del tratamiento[a]

Antiinflamatorios no esteroideos
Hemograma completo, enzimas hepáticas, creatinina sérica y análisis de orina
- Antes o poco después de iniciar el uso habitual
- Repetir aproximadamente dos veces al año en caso de uso diario crónico
- Repetir aproximadamente una vez al año en caso del uso normal (3-4 días/sem)

Metotrexato
Hemograma completo, enzimas hepáticas, creatinina sérica
- Antes de empezar el tratamiento
- Aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento
- Aproximadamente 1-2 meses después de aumentar la dosis
- Repetir aproximadamente cada 3-4 meses si los resultados previos son normales y la dosis es estable

Antagonistas del TNF
Hemograma completo, enzimas hepáticas, creatinina sérica
- Antes de empezar el tratamiento
- Repetir aproximadamente cada 3-6 meses

Cribado de tuberculosis
- Antes de empezar el tratamiento
- Repetir aproximadamente una vez al año (discutible)

[a]El ACR no ha establecido unas directrices de vigilancia para otros biológicos distintos de los antagonistas del TNF. Consulte la ficha técnica del producto para conocer las recomendaciones para su monitorización.

ACR, American College of Rheumatology; *AIJS*, AIJ sistémica; *AR*, artritis reumatoide; *FDA*, Food and Drug Administration; *i.v.*, intravenoso; *s.c.*, subcutáneo.

Uso de antiinflamatorios no esteroideos en niños

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la infiltración de corticoides intraarticulares (CIA) son la primera línea de tratamiento de la AIJ para controlar síntomas como el dolor y la rigidez articular. Los AINE no modifican la evolución natural de la AIJ, pero a menudo se utilizan como tratamiento adyuvante de otros tratamientos. En general, los AINE solo deben utilizarse en monoterapia como tratamiento inicial de pacientes con una baja actividad de la enfermedad. Si no se consigue controlar en el plazo de 1-2 meses, es preciso valorar otras alternativas terapéuticas[93].

Infiltraciones de corticoides intraarticulares

El tratamiento precoz con CIA se asocia a mejores resultados[94], y los CIA pueden conseguir un control prolongado de las monoartritis, sobre todo de la rodilla[95]. Aún está por ver si los CIA pueden usarse como tratamiento único de la AIJ oligoarticular persistente, ya que podría aparecer artritis en articulaciones no tratadas, lo que demuestra que el tratamiento con CIA no previene la extensión de la artritis a articulaciones sin afectación previa. Un ECA en el que se comparó el tratamiento con CIA en monoterapia con CIA combinada con MTX oral en pacientes con AIJ oligoarticular no demostró diferencias significativas en los resultados entre los dos grupos, aunque el análisis *a posteriori* sugiere que el uso de MTX podría prolongar el efecto de los CIA[96]. En este estudio también se encontró que el MTX oral no prevenía la aparición de artritis en las articulaciones no afectadas.

Los resultados con el hexacetónido de triamcinolona (HAT) intraarticular son superiores a los de otras preparaciones de corticoides intraarticulares, como el acetónido de triamcinolona (AT). Con una infiltración intraarticular de HAT cabe esperar una mejoría clínica de la artritis durante 4 meses, pero con el AT la duración es menor (1-2 meses). Si la artritis reaparece, se pueden repetir las infiltraciones articulares hasta tres veces en un periodo de 12 meses. En las articulaciones de difícil acceso, como la cadera, la articulación SI, la ATM y la articulación subastragalina, se puede utilizar ecografía o radioscopia para guiar el procedimiento. Las infiltraciones repetidas de CIA en la rodilla, el tobillo o la muñeca no parecen afectar al espesor medio del cartílago[97]. Los CIA deben administrarse bajo sedación o anestesia general en los niños pequeños. Las guías del ACR recomiendan el uso de CIA para el tratamiento de la artritis activa con independencia del tratamiento concomitante, el subtipo de AIJ, la actividad de la enfermedad, el pronóstico o la presencia de una contractura articular[93].

Uso de corticoides en niños con artritis idiopática juvenil

En general, los corticoides sistémicos deben utilizarse con precaución en el tratamiento de cualquier subgrupo de AIJ debido a la importante morbilidad asociada a su uso crónico, incluso a dosis bajas. Las nuevas modalidades terapéuticas, como los fármacos biológicos, podrían eliminar la necesidad de recurrir a los corticoides o reducir las dosis necesarias. Esto es especialmente cierto en la AIJS, en la que los corticoides a dosis altas han constituido la base del tratamiento de las manifestaciones sistémicas graves. En los demás casos, la evidencia relativa al uso de corticoides para el tratamiento de la sinovitis de la AIJ es controvertida y contradictoria[93]. Los glucocorticoides sistémicos solo se utilizan como tratamiento transitorio para proporcionar un alivio de los síntomas hasta la instauración de tratamientos más definitivos; según las recomendaciones del ACR, no se aconseja su uso rutinario para el tratamiento de la poliartritis[93]. Los planes de tratamiento consensuados (PTC) de la Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) también contemplan el uso opcional de prednisona tras el diagnóstico en cada grupo de tratamiento como tratamiento adyuvante, con la recomendación de disminuir gradualmente la dosis hasta su suspensión en 3 meses si es posible[98].

Metotrexato

El MTX es efectivo y seguro, y es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) utilizado con más frecuencia en la AIJ[99,100]. En un estudio de cohortes prospectivo que incluía todos los subtipos de AIJ, el factor que mejor predijo la respuesta al MTX a los 6 meses de tratamiento fue el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de la administración de MTX, lo que indica que la instauración temprana del tratamiento con MTX depara una mejor respuesta[101]. Las guías del ACR recomiendan una dosis de 0,6 mg/kg una vez a la semana (equivalente a 15 mg/m^2/semana o 25 mg/semana) de MTX por vía parenteral[93]. En pacientes con una menor actividad de la enfermedad, pueden ser eficaces dosis más bajas (8-12,5 mg/m^2/semana por vía oral o parenteral), con un perfil de seguridad similar[102]. En un estudio de cohortes sobre el uso del MTX en la AIJ, casi el 37% de los participantes suspendieron el MTX o añadieron un fármaco biológico debido a ineficacia después de 3 años[92]. La mayoría de los reumatólogos pediátricos pautan ácido fólico a dosis de 1 mg/día. Las biopsias hepáticas no están indicadas salvo en situaciones excepcionales[1]. Con el tiempo, algunos niños presentan intolerancia al MTX, y en estos casos se puede utilizar leflunomida como alternativa[103,104]. En casos leves se puede utilizar sulfasalazina (SSZ) y leflunomida antes que un antagonista del TNF, aunque la evidencia indica que la leflunomida podría ser ligeramente menos eficaz que el MTX[105]. La SSZ se utiliza con mayor frecuencia en la artritis y la EspAJ asociadas al HLA-B27.

Fármacos biológicos

Antagonistas del factor de necrosis tumoral

Los antagonistas del TNF son eficaces en muchos niños con poliartritis por AIJ de cualquier subtipo, aunque en menor medida en la AIJS[106]. En los ECA, el etanercept y el adalimumab han demostrado una eficacia y seguridad elevadas en pacientes con AIJ con poliartritis[107-115]. La combinación de MTX con etanercept o adalimumab parece ser más eficaz que el MTX en monoterapia[114,116].

El infliximab no alcanzó el nivel de significación estadística en cuanto a eficacia en un ECA en el que participaron pacientes con AIJ de evolución poliarticular[117]; sin embargo, se observó una tendencia hacia una mayor eficacia con una dosis más alta de 6 mg/kg/infusión que con la dosis habitual en el adulto, de 3 mg/kg/infusión. Se pueden administrar dosis mayores de infliximab[118] si se pierde eficacia con el tiempo, lo que posiblemente se deba a la formación de anticuerpos antiinfliximab. La administración concomitante de MTX en dosis bajas podría reducir el riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes, igual que sucede en los adultos.

El golimumab es un antagonista del TNF que consiguió una mejoría clínicamente significativa en AIJ de evolución poliarticular, aunque no cumplió el objetivo primario, en un ensayo de retirada, aleatorizado y doble ciego[119]. Actualmente se está llevando a cabo un estudio abierto multicéntrico con certolizumab pegol para la AIJ de evolución poliarticular (ClinicalTrials.gov NCT01550003).

En agosto de 2009, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense publicó una advertencia de posibles efectos adversos graves en relación con un mayor riesgo de cáncer, en particular de linfoma, en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF para la artritis o la EII[120]. Los otros acontecimientos adversos asociados a los antagonistas del TNF son similares a los observados en los adultos, como infecciones graves, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, reacciones en el lugar de inyección o reacciones a la infusión y aparición de trastornos autoinmunitarios. En la mayoría de los estudios epidemiológicos recientes realizados para determinar el riesgo de neoplasias malignas, los niños con AIJ presentaban un riesgo entre dos y cuatro veces mayor de neoplasias malignas que los niños sin AIJ, lo que no parecía guardar una relación significativa con el tratamiento, incluidos los antagonistas del TNF[121]. En EE. UU. y en Europa se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

han puesto en marcha iniciativas para detectar los acontecimientos adversos graves (AAG) posteriores a la comercialización de todos los fármacos biológicos a través de registros o en el contexto de una red de investigación multicéntrica establecida.

Abatacept

La FDA ha autorizado el uso de abatacept en niños a partir de 6 años con AIJ poliarticular moderada o grave. La administración por vía intravenosa, ha demostrado ser segura y eficaz en un ECA en el que participaron pacientes con AIJ de curso poliarticular con respuesta insuficiente o intolerancia a un FAME o a un antagonista del TNF[122]. El abatacept por vía intravenosa siguió demostrando una eficacia clínicamente significativa y duradera en el estudio de extensión abierto de 3 años de duración[123] y en el estudio de extensión de 7 años de duración[124]. Algunos pacientes tardan más tiempo en alcanzar una respuesta óptima (más de 3-4 meses) que con los antagonistas del TNF[123]. En un estudio de fase 3, sin enmascaramiento y con un solo grupo sobre uso de abatacept administrado por vía subcutánea en pacientes con AIJ de evolución poliarticular, se demostró la eficacia del tratamiento y una mejoría de los síntomas durante 24 meses, incluyendo la inactividad clínica y la disminución de la CRP[125].

Inhibidores de la IL-1

La anakinra fue el primer inhibidor de la IL-1 desarrollado a partir del antagonista endógeno del receptor de la IL-1 (IL-1Ra). Aunque la indicación de anakinra para el tratamiento de la AIJ no está aprobado por la FDA, una serie de estudios indica que es eficaz en la AIJS[126-128], lo que ha motivado su uso generalizado en este subtipo de la enfermedad de difícil tratamiento. Se han desarrollado otros dos inhibidores de la IL-1, el canakinumab y el rilonacept, que han resultado muy eficaces y seguros en pacientes con AIJS en el contexto de ECA[129,130]. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido contra la IL-1β que puede administrarse una vez al mes; es el único inhibidor de la IL-1 aprobado para el tratamiento de la AIJ. El rilonacept es una proteína de fusión de las moléculas del receptor de IL-1 y el fragmento Fc de una IgG que puede unirse a la IL-1α, la IL-1β y el IL-1Ra y que se administra cada dos semanas. El perfil de seguridad de los inhibidores de la IL-1 no es tan bien conocido como el de otros fármacos debido al escaso número de pacientes que participan en los ensayos de fase III y al menor número en general de pacientes con AIJS. Además, los pacientes con AIJS pueden experimentar complicaciones graves de la enfermedad, lo que dificulta la atribución de los AAG a un tratamiento específico o a la enfermedad subyacente. No se han descrito casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, enfermedades desmielinizantes ni neoplasias malignas, pero hacen falta estudios a más largo plazo y con más pacientes para evaluar los problemas de seguridad reales. La inhibición de la IL-1 ha sido eficaz en varias enfermedades autoinflamatorias monogénicas en las que interviene el inflamosoma[131] y, más recientemente, en la FMF resistente a la colchicina[132].

Inhibidores de la IL-6

El tocilizumab es sumamente eficaz en los pacientes con AIJS y AIJ de evolución poliarticular y está aprobado para el tratamiento de ambos subtipos[133,134]. Al igual que el canakinumab y el rilonacept, el tocilizumab ha demostrado una notable eficacia en la AIJS. En un ECA, la administración por vía intravenosa de tocilizumab fue segura y eficaz en pacientes sin tratamiento previo con biológicos y en pacientes resistentes al tratamiento con biológicos, con una eficacia comparable a la del etanercept y el adalimumab, en pacientes con AIJ de evolución poliarticular, observándose una eficacia mantenida después de 2 años de seguimiento[107,135,136]. Los pacientes con poliartritis que recibieron tratamiento concomitante con MTX y tocilizumab mostraron unas mejores respuestas que los que no recibieron MTX. Los pacientes que habían recibido tratamiento previo con fármacos biológicos tuvieron unas peores respuestas ACR que los pacientes sin antecedente de tratamiento con biológicos y mostraron una mayor frecuencia de casos refractarios al tratamiento. En ambos ensayos se notificaron infecciones, neutropenia y elevación reversible de las transaminasas, así como una elevación de leve a moderada de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y colesterol en el ensayo en el que participaron pacientes con AIJ de evolución poliarticular. Existe una extensión de 3 años de duración de dos estudios abiertos de 52 semanas para determinar la seguridad y eficacia del tocilizumab por vía subcutánea en pacientes con AIJ sistémica y poliarticular[137]. Un segundo inhibidor de la IL-6, el sarilumab, se está evaluando actualmente en ensayos de fases iniciales para obtener su aprobación para el tratamiento de la AIJ (clinicaltrials.gov NCT02776735).

Otros medicamentos y fármacos biológicos

El rituximab podría considerarse como opción de tratamiento en pacientes que no hayan respondido a otros fármacos y que sigan presentando una enfermedad activa refractaria, o bien utilizarse en etapas más iniciales de la evolución de la enfermedad como tratamiento intensivo de la poliartritis grave[93,98,138].

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A cuyo uso en niños con ARE y artritis psoriásica juvenil se está evaluando actualmente en ensayos clínicos (clinicaltrials.gov NCT03769168). El tadekinig α es una proteína de unión a la IL-18 recombinante humana que ha demostrado ser seguro y probablemente eficaz en la enfermedad de Still del adulto[139], y cuyo uso se está evaluando en niños con enfermedades autoinflamatorias monogénicas (clinicaltrials.gov NCT03113760).

Los inhibidores de las cinasas Janus, como el tofacitinib, están actualmente aprobados solo para el tratamiento de la AR del adulto, aunque se ha publicado un estudio farmacocinético de fase I abierto en pacientes con AIJ con poliartritis activa[140]. Se están llevando a cabo dos ensayos de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad del tofacitinib en la AIJ de evolución poliarticular y la AIJS (clinicaltrials.gov NCT2592434 y NCT03000439).

Biosimilares

En la actualidad se dispone de biosimilares comercializados de etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab, y muchos otros se encuentran en fase de desarrollo. De acuerdo con la FDA, los biosimilares «no presentan diferencias de trascendencia clínica» en cuanto a seguridad o eficacia en comparación con el fármaco original[141]. Los biosimilares han abreviado los procesos de registro farmacéutico, y una vez aprobada la indicación mediante estudios de equivalencia, todas las demás indicaciones del fármaco original quedan también aprobadas[142]. Así pues, los biosimilares de los antagonistas del TNF se pueden utilizar en la AIJ poliarticular, aunque en realidad no se haya realizado ningún ensayo clínico comparativo entre los biosimilares y los fármacos originales en pacientes con AIJ. Los biosimilares aún no se han evaluado en niños con AIJ, pero la FDA ha recomendado la realización de estudios en población pediátrica, que presenta unas características farmacodinámicas y farmacocinéticas distintas de las de los adultos, como un metabolismo más rápido de los fármacos biológicos[141]. Actualmente solo se ha descrito el uso de biosimilares en pacientes con AIJ en registros farmacológicos prospectivos[144].

Tratamiento de los subtipos de artritis idiopática juvenil

Artritis de evolución oligoarticular

El tratamiento de pacientes con artritis en cuatro o menos articulaciones suele abordarse de una forma escalonada, comenzando con AINE y/o CIA en los pacientes con enfermedad poco activa e intensificando rápidamente el tratamiento con MTX si no se observa respuesta en

1-2 meses[93,145]. Algunos signos de mal pronóstico son la afectación de la cadera o la columna cervical, la afectación del tobillo o la muñeca con elevación de los parámetros inflamatorios, o la presencia de cambios radiológicos, como erosiones y disminución del espacio articular; en presencia de cualquiera de ellos, se debe pautar MTX como tratamiento de primera línea[93].

Artritis de evolución poliarticular

El enfoque del tratamiento es similar en los pacientes que presentan artritis en cinco o más articulaciones, independientemente del subtipo de AIJ, con la excepción de la AIJS (v. apartado «Artritis idiopática juvenil sistémica»). Si se utilizan AINE en monoterapia como tratamiento inicial, con o sin CIA, el mantenimiento de actividad de la enfermedad tras 1 o 2 meses como máximo obliga a intensificar el tratamiento[93]. Los niños con artritis de evolución poliarticular deben recibir un FAME (como el MTX) como tratamiento de primera línea tan pronto como sea posible si presentan una elevada actividad de la enfermedad o si la actividad es moderada pero existen signos de mal pronóstico. Los signos de mal pronóstico son artritis de cadera o de la columna cervical, positividad de FR o ACPA y daño radiológico[93]. De acuerdo con las guías del ACR y con el grupo de «incremento escalonado» del PTC de CARRA, si la respuesta al MTX es insuficiente después de 3 meses, manteniéndose una actividad moderada o elevada de la enfermedad, es preciso añadir antagonistas del TNF[93,98]. Los PTC de CARRA también incluyen grupos de tratamiento más intensivo: el grupo «combinación precoz» comienza con MTX y un fármaco biológico (cuya acción puede basarse en la inhibición del TNF, la coestimulación de los linfocitos T, la IL-6 o los linfocitos B) juntos, o el grupo «solo biológico», en el que se utiliza cualquier fármaco biológico como tratamiento inicial. Después de 4 meses de inhibición del TNF, si sigue habiendo actividad moderada o alta de la enfermedad, las recomendaciones del ACR recomiendan cambiar a otro antagonista del TNF o a otro fármaco biológico, como el abatacept[93,145]. Sin embargo, con el uso secuencial de fármacos biológicos, la tasa de respuesta disminuye[146]. Se han utilizado rituximab, tocilizumab, abatacept o distintas combinaciones de diversos FAME y fármacos biológicos después del fracaso a antagonistas del TNF, con éxito variable[93,145].

Dado que los niños con AIJ poliarticular FR+ presentan un mayor riesgo de artritis erosiva crónica en comparación con otros subtipos de AIJ, estos niños deben incluirse en la categoría de enfermedad más grave precisando una intensificación rápida del tratamiento en caso de actividad persistente, aunque sea leve[93].

Se han realizado dos ECA que destacan el uso del tratamiento intensivo precoz de la artritis de evolución poliarticular. En 2012 se llevó a cabo un ECA llamado Trial of Early Aggressive Therapy (TREAT) en el que se compararon dos grupos de tratamiento intensivo (combinación de corticoides, etanercept y MTX frente a MTX en monoterapia) en pacientes con AIJ activa de evolución poliarticular durante el primer año después del diagnóstico. Se observó una tendencia hacia la mejoría en el grupo de tratamiento con MTX, etanercept y prednisona, y se demostró que era posible alcanzar una ECI[147] a los 6 meses mediante el uso de cualquiera de los dos tratamientos intensivos precoces. Este estudio también apuntó a una «ventana de oportunidad» para el tratamiento: cuanto más corta fuera la evolución de la enfermedad antes del tratamiento, mayor es la probabilidad de alcanzar una ECI a los 6 meses (cociente de probabilidades [OR, *odds ratio*] por mes, 1,3; p <0,011)[148,149]. Sin embargo, el 65% de los niños no fueron capaces de mantener una ECI más allá de entre 6 y 12 meses, sobre todo al reducir la dosis del tratamiento[150], lo que indica que un tratamiento más prolongado podría ser útil. El segundo estudio era un ECA multicéntrico abierto en el que se comparaba la combinación de FAME (MTX, SSZ e hidroxicloroquina) con MTX e infliximab y con MTX en monoterapia en pacientes con AIJ que presentaban una poliartritis activa de inicio reciente; se demostró que la combinación de MTX e infliximab era la más eficaz de las opciones estudiadas[151].

Espondiloartritis juvenil

Hasta la fecha se han realizado pocos estudios o ensayos sobre la EspAJ[152-154]. El tratamiento se basa principalmente en la actividad de la artritis y, en particular, en la presencia o ausencia de sacroileítis. En caso de síntomas graves o indicios de posible daño articular (como sacroileítis erosiva), el uso de antagonistas del TNF ha sido eficaz, según estudios en poblaciones pediátricas reducidas y estudios en adultos[44,155-157]. El adalimumab y el etanercept se han evaluado en ECA, demostrándose una reducción del riesgo de brotes con el fármaco biológico y una disminución de la actividad de la enfermedad y del dolor referido por los pacientes[45,152,158]. Las recomendaciones de 2011 de la ACR sobre el tratamiento de la AIJ, descritas con anterioridad, se pueden aplicar a la EspAJ, teniendo especialmente en cuenta que los signos de sacroileítis activa deben considerarse de mal pronóstico, por lo que podría ser necesario iniciar antes el tratamiento con fármacos biológicos[93]. Además de los antagonistas del TNF, se están utilizando inhibidores de la IL-17 para tratar la espondiloartritis del adulto, con unos resultados iniciales prometedores, y se están realizando estudios en poblaciones pediátricas[159].

Artritis psoriásica juvenil

Solo se han llevado a cabo dos estudios prospectivos abiertos para analizar la eficacia de fármacos biológicos en la APsJ; en ambos estudios se demostró una mejoría de la respuesta a los 3 meses[134,160]. En un estudio de comparación entre pautas de tratamiento en pacientes con APsJ y pacientes con AIJ oligoarticular y poliarticular no se observaron diferencias en el uso de AINE, MTX y antagonistas del TNF[66]. En general, el tratamiento de la APsJ debe seguir las recomendaciones de tratamiento establecidas para los pacientes con artritis de evolución oligoarticular o poliarticular. El MTX puede resultar beneficioso para la psoriasis cutánea y para la artritis psoriásica, también en niños[61]. En niños con enfermedad agresiva o con afectación axial están indicados los antagonistas del TNF (que también se han utilizado en el tratamiento de la psoriasis con resultados satisfactorios), que pueden limitar notablemente la destrucción ósea[62,161,162].

Artritis idiopática juvenil sistémica

La AIJS es un área de investigación activa y cada vez se conocen mejor los procesos biológicos autoinflamatorios y la potencial utilidad de terapias biológicas dirigidas. Las estrategias terapéuticas de la AIJS que se comentan en este capítulo se fundamentan en una serie de estudios y publicaciones, entre las que se incluyen las recomendaciones del ACR para la AIJS[163], los PTC de AIJS[164,165] y los ECA publicados[130,133,166]. Los tratamientos como el MTX y los antagonistas del TNF son menos útiles en la AIJS que en otras formas de AIJ, lo que respalda la distinción entre la AIJS y otros subtipos de AIJ[33,71,106,168]. Dado que el inicio y la evolución de la AIJS varían en cuanto a la intensidad de las manifestaciones sistémicas y la sinovitis, pudiendo ser desde leves hasta graves, el tratamiento debe adaptarse a la situación de cada paciente y a su respuesta al tratamiento, que se intensificará según sea necesario[169]. La AIJS leve, que se define por unos síntomas sistémicos y una sinovitis de carácter leve sin afectación orgánica, puede tratarse con AINE a dosis antiinflamatorias. Determinados AINE son útiles para tratar diferentes aspectos de la enfermedad (p. ej., la indometazina se puede utilizar para controlar la fiebre y los síntomas de serositis). Además, si se ven afectadas pocas articulaciones grandes, los CIA son otra posible opción. En caso de que los síntomas no respondan a este tratamiento o empeoren, se utilizan cada vez más los inhibidores de la IL-1 o la IL-6 como segunda línea de tratamiento[129,133,170,171], permitiendo evitar el uso de corticoides a dosis altas en muchas ocasiones.

En los casos más graves con fiebre persistente, síntomas cardiopulmonares, anemia importante y elevación considerable de los parámetros inflamatorios, se pueden utilizar corticoides, que a menudo se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

administran en pulsos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/dosis, máximo 1 g/día) diarios durante tres días consecutivos, seguidos de dosis decrecientes de prednisolona oral[172]. Los nuevos fármacos biológicos que inhiben la IL-6 (tocilizumab) y la IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) se han mostrado muy eficaces para el tratamiento de la AIJS en ensayos clínicos[129,130,133,136]. La elevación de la IL-1 observada en la AIJS activa y la consiguiente respuesta a la inhibición de la IL-1 demuestran su papel clave en la patogenia de la AIJS[74,75,128]. El uso de MTX y antagonistas del TNF podría resultar útil en los casos con mayor afectación articular[106,163]. La ciclosporina, así como la administración mensual de inmunoglobulina por vía intravenosa, ha tenido cierto efecto beneficioso para las manifestaciones sistémicas según publicaciones previas, y se pueden utilizar como ahorradores de corticoides[173]. El abatacept se ha utilizado en pacientes con AIJS en los que habían fracasado tratamientos previos. En la parte abierta de un ECA sobre el tratamiento con abatacept de pacientes con AIJ de evolución poliarticular, el 65% de los pacientes que debutaron con el subtipo de AIJS al inicio presentaron una respuesta comparable a la de los otros subtipos de AIJ evaluados en ese estudio[122]. Es interesante señalar que la reciente identificación de asociaciones del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II con la AIJS podría indicar que la activación de los linfocitos T desempeña un papel importante en el SAM y la sinovitis crónica[68]. En los casos muy graves y resistentes al tratamiento se ha recurrido al trasplante de células madre, que en algunos casos ha logrado buenos resultados[174,175].

El tratamiento óptimo del SAM sigue siendo objeto de controversia. El tratamiento debe ser enérgico y por lo general comienza con corticoides a dosis altas y FAME como la ciclosporina e inhibidores de la IL-1[77,176,177]. Se ha realizado un ECA (clinicaltrials.gov NCT02780583) en el que se estudia el uso de anakinra en dosis altas para el tratamiento del SAM asociado a la AIJS. Sin embargo, se han observado casos de SAM en los ECA sobre AIJS tanto con canakinumab como con tocilizumab, lo que indica que podría haber otros factores mediadores del SAM en la AIJS. En la AIJS se han observado unos niveles elevados de IL-18, y el SAM se asocia a concentraciones muy altas de IL-18 e interferón γ[82,178]. Se sospecha que estas citocinas desempeñan un papel en la AIJS y se han postulado como posibles dianas terapéuticas. Casi el 50% de los pacientes de un estudio mostraron respuesta a corticoides en monoterapia[78].

Si el paciente no responde al tratamiento, se puede valorar la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), ciclosporina y etopósido[76,179,180]. Sin embargo, según comunicaciones aisladas, la mielosupresión secundaria al etopósido utilizado para tratar el SAM asociado a la AIJS podría ser más intensa con el protocolo utilizado para tratar la LHH familiar, siendo necesario ajustar la dosis en colaboración con el servicio de hematología. En un intento por evitar una mielosupresión grave se ha utilizado globulina antitimocítica[77,182].

Características clínicas y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil

La uveítis anterior crónica es la manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ y puede provocar complicaciones visuales importantes, muchas veces debido a un retraso del diagnóstico, ya que es asintomática y cursa sin inflamación conjuntival. En una extensa cohorte prospectiva de pacientes con AIJ de reciente diagnóstico, la incidencia de uveítis fue del 2,8% anual en los 5 primeros años[183]. La uveítis es más frecuente entre los pacientes con AIJ oligoarticular (17-26%), AIJ poliarticular FR– (4-25%) y APsJ (10%). Es rara en pacientes con AIJ poliarticular FR+ y AIJS[23,184]. Al igual que la AIJ, la incidencia de uveítis muestra una variabilidad geográfica y racial/étnica, siendo más frecuente en los países del norte de Europa y menos frecuente entre afroamericanos y asiáticos[185-188]. Aunque se trata de un aspecto controvertido, la tasa de uveítis podría encontrarse en descenso, posiblemente gracias al uso más frecuente y precoz de FAME y fármacos biológicos, aunque hacen falta más estudios poblacionales para confirmar este dato. La prevalencia de uveítis disminuyó del 13% en 2002 al 11,6% en 2013[189]. Algunos de los factores de riesgo para la aparición de uveítis son la positividad de los ANA, el inicio de la AIJ con menos de 6 años de edad, la duración de la enfermedad de 4 años o menos, el sexo femenino, el subtipo de AIJ oligoarticular, el subtipo de APsJ y una VSG elevada al inicio o durante el seguimiento[190,191]. La positividad de los ANA y la edad de inicio de la AIJ son factores de riesgo con más peso en las niñas que en los niños[186,192,193]. El uso de MTX en monoterapia o combinado con etanercept o adalimumab como tratamiento de la artritis redujo el riesgo de aparición de uveítis, sobre todo cuando se administró en estadios iniciales de la enfermedad[191,194,195].

La uveítis anterior crónica es típicamente no granulomatosa, recurrente, normalmente bilateral y asintomática y, si no se diagnostica, puede provocar graves deficiencias visuales que pueden empeorar con el tiempo. La inflamación incontrolada de larga evolución puede ocasionar sinequias posteriores, queratopatía en banda, cataratas, glaucoma secundario, edema macular, hipotonía, desprendimiento de retina y edema del nervio óptico, todo lo cual puede dar lugar a una pérdida visual irreversible. Debido a su instauración gradual, es necesario el cribado mediante revisiones programadas periódicas por un oftalmólogo con experiencia, que realizará una exploración con lámpara de hendidura para el diagnóstico precoz de acuerdo con las recomendaciones de cribado específicas que se recogen en la tabla 113.3 [185]. El tratamiento de la uveítis exige una estrecha colaboración entre el reumatólogo y el oftalmólogo del niño. Lo ideal es realizar el cribado de la uveítis en las 6 semanas siguientes al diagnóstico[196], ya que aproximadamente el 30% de los casos de uveítis coinciden con el inicio de la AIJ[182], mientras que un 5-10% se producen antes del diagnóstico de la AIJ[197]. El 99% de los casos de uveítis se diagnostican en los primeros 4 años después del diagnóstico de la AIJ, aunque se han descrito casos en los que el primer episodio de uveítis se produce en la edad adulta[185,198]. En cambio, los niños con EspAJ presentan episodios de uveítis anterior aguda, que generalmente es muy sintomática y, por tanto, solo requiere un cribado anual. La evolución clínica de la uveítis y la artritis no tiene por qué estar relacionada.

El diagnóstico diferencial incluye causas infecciosas, como tuberculosis, toxoplasmosis, citomegalovirus, virus del herpes simple, sífilis, VIH, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato y hongos. La uveítis puede ser secundaria a una enfermedad sistémica, como la enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndromes autoinflamatorios, esclerosis múltiple, síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. También es importante no pasar por alto una posible neoplasia maligna, como un linfoma o un retinoblastoma[190].

El objetivo del tratamiento de la uveítis es el diagnóstico precoz, el control de la inflamación aguda y las complicaciones, el tratamiento de la enfermedad sistémica subyacente, la reducción al mínimo de los efectos secundarios de los medicamentos, la prevención de las recurrencias y la preservación de la visión. La inflamación debe mantenerse controlada con menos de 0,5+ células por ojo sin corticoides sistémicos y con menos de 2 gotas/día de corticoides tópicos[199,200]. La ausencia de estudios comparativos sobre la uveítis asociada a la AIJ ha motivado la creación de unas guías de buena práctica clínica[199,201-203] por parte de expertos en uveítis y dirigidas a reumatólogos y oftalmólogos, en las que se incluyen los PTC de CARRA[200]. El tratamiento inicial consiste en corticoides tópicos de potencia alta (p. ej., prednisolona) y midriáticos para mantener la pupila dilatada y evitar la formación de sinequias[204]. En caso de riesgo de pérdida visual, inflamación grave, hipotonía ocular o edema macular, se pueden administrar infiltraciones subtenonianas de corticoides o corticoides sistémicos. En aproximadamente el 40% de los pacientes la uveítis se mantiene activa, y si no es posible retirar los corticoides sin que se produzca una recaída, es preciso considerar tratamientos alternativos para evitar cataratas y glaucoma, así como el daño secundario a la inflamación crónica[199,205]. La primera opción

TABLA 113.3 Frecuencia recomendada del cribado oftalmológico de la uveítis asintomática en pacientes con artritis idiopática juvenil[a]

Subgrupo de AIJ según los criterios de la ILAR	Anticuerpos antinucleares	Edad de inicio de la AIJ (años)	Duración de la AIJ (años)	Frecuencia de la exploración oftalmológica (meses)
AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular FR–, APs, otras artritis	+	≤6	≤4	3
	+	≤6	>4	6
	+	≤6	≥7	12
	+	>6	≤2	6
	+	>6	>2	12
	–	≤6	≤4	6
	–	≤6	>4	12
	–	>6	NP	12
Artritis relacionada con entesitis	NP	NP	NP	12
AIJ poliarticular FR+, AIJ sistémica	NP	NP	NP	12

[a]Los pacientes con uveítis deben someterse al cribado oftalmológico en función de la evolución de la uveítis.

AIJ, artritis idiopática juvenil; *APs,* artritis psoriásica; *FR,* factor reumatoide; *ILAR,* International League of Associations for Rheumatology; *NP,* no procede.

Tomado de Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al: German uveitis in childhood study group: prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 46(6):1015-1019, 2007.

suele ser el MTX[200,206-208], con una tasa de respuesta estimada del 74%[209]. Si persiste la inflamación después de 3 meses de tratamiento con MTX, la asociación al MTX de (no la sustitución por) antagonistas del TNF del tipo anticuerpo monoclonal es efectiva[200,210]. Además de en los pacientes en los que fracasa el tratamiento con MTX, los PTC de CARRA también recomiendan la inhibición del TNF en los pacientes con intolerancia al MTX. Según los PTC de la CARRA, la inhibición del TNF se puede conseguir de las siguientes formas: 1) administración semanal de adalimumab; 2) administración de adalimumab en semanas alternas, o 3) 6-10 mg/kg/dosis de infliximab (con un máximo de 20 mg/kg/dosis) cada 4 semanas después de la dosis de carga[200]. El infliximab y el adalimumab parecen ser igualmente eficaces, mientras que el etanercept es menos eficaz[210-219]. Recientemente se han realizado dos ECA sobre el uso del adalimumab en comparación con placebo en pacientes con uveítis asociada a AIJ refractaria al MTX, observándose un efecto beneficioso del adalimumab[220,221]. Varios estudios han defendido el uso del adalimumab sobre el del infliximab debido a la mayor probabilidad de remisión persistente[214,222,223]. Se han publicado algunos estudios acerca del uso de golimumab en dosis de 50 mg/mes por vía subcutánea para el tratamiento de la uveítis[224-226].

No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de tercera línea después del fracaso de MTX y antagonistas del TNF para controlar la uveítis. La iniciativa SHARE plantea cambiar a un antagonista del TNF diferente después del fracaso del primero[203]. Otros inmunosupresores alternativos son la azatioprina[199,227] y el micofenolato de mofetilo[228,229]. La utilidad de la ciclosporina es limitada[230]. Se han publicado series de casos en las que se analiza el uso del abatacept (con resultados variables)[231-234], el tocilizumab (con resultados positivos)[235,236] y el rituximab (con resultados positivos)[237,238].

En un estudio poblacional, la frecuencia de consecución de inactividad de la uveítis con el tratamiento inmunosupresor aumentó del 30,6% en 2002 al 65,3% con 2013[189]. No se han realizado estudios sobre cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento sistémico una vez controlada la uveítis, y la tasa de recaída de la uveítis tras retirar el tratamiento es elevada, apareciendo la mayoría de los casos en los 2 primeros años tras la retirada del tratamiento[239-241]. El riesgo de recaída tras retirar el tratamiento médico disminuye: cuanto más haya durado la inactividad de la uveítis con tratamiento (>2 años); en niños mayores de 8 años en el momento de retirar el tratamiento[239]; al iniciar el tratamiento en un momento más precoz en la evolución de la enfermedad, y en niños de menor edad en el momento del tratamiento[240]. Aunque en el estudio de Simonini se incluyeron niños con uveítis idiopática y asociada a AIJ, se demostró que la probabilidad de mantener la remisión sin tratamiento era mayor si se conseguía la inactividad de la uveítis en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento sistémico y si se habían utilizado antagonistas del TNF[242]. Actualmente algunos expertos recomiendan mantener el tratamiento sistémico durante al menos 2 años de inactividad de la uveítis sin corticoides tópicos antes de comenzar la retirada gradual[203,239,240].

Los factores de riesgo para presentar complicaciones de la uveítis y una disminución de la agudeza visual son la presencia de sinequias posteriores (fig. 113.2), queratopatía en banda y glaucoma, el uso de corticoides orales, la uveítis activa, sobre todo si la celularidad en la cámara anterior es de 1+ o superior, el sexo masculino, la raza afroamericana y los antecedentes de cirugía intraocular[243-246]. Desde que el uso de los FAME y los fármacos biológicos se ha generalizado, las complicaciones de la uveítis (como cataratas, sinequias y queratopatía en banda) se ha reducido del 33,6% en 2002 al 23,9% en 2013, según un estudio poblacional[189]. Sin embargo, los datos de los centros especializados en los que se trata a pacientes adultos con uveítis asociada a AIJ, el 52-54% de los pacientes seguían presentando inflamación activa persistente, el 72% de los ojos mostraban al menos una complicación ocular y el 28-33% de los ojos presentaban un deterioro de la agudeza visual[247,248].

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen son cada vez más importantes para confirmar el diagnóstico de AIJ, descartar otras enfermedades no inflamatorias, comprobar la respuesta al tratamiento y la actividad de la enfermedad y detectar signos de daño articular. En los niños con una artritis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 113.2** Uveítis anterior crónica en la que se aprecian sinequias posteriores y ausencia de inflamación escleral importante.

inflamatoria es difícil interpretar los estudios de imagen debido a las características específicas de los cambios anatómicos en las articulaciones durante el proceso normal de crecimiento. Dado que los niños presentan una importante cantidad de cartílago en las articulaciones, se puede producir una destrucción considerable antes de que se identifiquen erosiones. Además, las características fisiológicas del crecimiento óseo normal pueden malinterpretarse como anomalías. En los niños también se pueden observar alteraciones locales del crecimiento, como hipercrecimiento óseo, sobre todo en las articulaciones pequeñas de manos y pies y en las rodillas, probablemente debido a la hiperemia crónica. En cambio, la fusión prematura de las epífisis puede provocar un acortamiento de determinadas articulaciones, principalmente de la ATM, con la consiguiente micrognatia[249-251]. Es interesante destacar que el cartílago articular de los niños en periodo de crecimiento posee unas propiedades regenerativas únicas, y varios estudios han demostrado que los niños con AIJ pueden experimentar mejorías del daño articular radiológico[251].

La protección articular es importante en los pacientes pediátricos, ya que el daño puede ser tan frecuente y grave como en los pacientes adultos con AR, y los pacientes con AIJ presentan un mayor riesgo de daño bilateral de cadera[252]. La tendencia a utilizar un tratamiento más intensivo para prevenir la aparición de erosiones hace necesario dejar a un lado las radiografías simples y utilizar otras técnicas de imagen más sensibles para detectar la actividad de la enfermedad[250], como la RM y la ecografía.

En la actualidad se reconoce que las diferentes modalidades radiológicas mejoran la evaluación de determinados aspectos de la enfermedad. La radiografía convencional permite descartar traumatismos y trastornos ortopédicos, así como signos tardíos de afectación, como anquilosis, alteraciones de la alineación articular, aumento del tamaño de las epífisis, fusión prematura de las placas epifisarias y deformidades de la columna vertebral[249,253,254].

La ecografía es una modalidad cada vez más utilizada en niños por ser no invasiva, segura, rápida y relativamente económica; sin embargo, su uso en niños no está estandarizado. Recientemente se han publicado unos criterios de normalidad ecográfica para las articulaciones de la cadera, el hombro y la muñeca en niños[255]. Es más sensible que la radiografía simple para detectar derrames, hipertrofia sinovial y quistes sinoviales. Los ecografistas experimentados también pueden detectar una disminución del cartílago y erosiones óseas. En comparación con controles sanos, todos los pacientes con AIJ presentan una disminución del espesor del cartílago en las articulaciones de la rodilla y la muñeca, incluso aunque no se aprecien signos de artritis activa a la exploración. Según parece, los pacientes con AIJ poliarticular o AIJS tienen un cartílago de menor espesor que los pacientes con AIJ oligoarticular[97]. Además, los pacientes que se encontraban en remisión clínica en los que la ecografía puso de manifiesto la presencia de sinovitis subclínica presentaron un mayor riesgo de recaída, por lo que podría predecir la actividad de la enfermedad en estadios más precoces[256]. En otro estudio se demostró que el riesgo de recaídas en pacientes con alteraciones ecográficas era casi cuatro veces mayor que el de los pacientes con ecografías normales[257]. La afectación inflamatoria de la cadera, el hombro y el codo suele detectarse con mayor precisión mediante ecografía que con la exploración clínica[258,259]. La ecografía con Doppler color o «power Doppler» facilita la evaluación de la hiperemia y las anomalías vasculares en las articulaciones afectadas, así como la afectación tendinosa[260]. La ecografía también se ha utilizado para evaluar la presencia de hipertrofia sinovial, derrame articular, tenosinovitis, entesitis y erosiones óseas.

La RM es la modalidad de imagen más completa y sensible de la que se dispone para detectar entesitis, sinovitis, edema de la médula ósea y erosiones óseas; sin embargo, su uso está limitado por su coste y por la necesidad de realizarla bajo anestesia en niños pequeños. El uso de contraste permite diferenciar con exactitud entre estados de actividad e inactividad; sin embargo, recientes hallazgos de depósito de gadolinio en el cerebro y sus implicaciones deben estudiarse más a fondo en niños[261]. Algunas articulaciones se evalúan mejor mediante RM en niños, entre ellas la ATM, la articulación SI y la columna cervical. La definición de sacroileítis radiológica en adultos según la Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) es poco sensible en niños[262]. Es fácil apreciar un refuerzo e hipertrofia sinovial[263], y es posible realizar un seguimiento mediante determinaciones del volumen del tejido de granulación sinovial[264]. Se ha demostrado que la RM es la modalidad de imagen más sensible para evaluar las lesiones óseas en las muñecas de los pacientes con AIJ, ya que demuestra más del doble de erosiones que la radiografía simple y la ecografía[265]. Dado que los criterios de estandarización en niños todavía se encuentran en proceso, las pruebas de imagen deben interpretarse con cautela.

En una revisión sistemática de 2018 se publicaron las primeras recomendaciones sobre radiología convencional (RC) en la AIJ, que establecían que los pacientes debían seleccionarse en función del riesgo de daño estructural. En los pacientes con AIJ oligoarticular no se recomendaba realizar estudios de RC al inicio, sino solo en caso de una afectación sintomática persistente de las articulaciones durante más de 3 meses. Sin embargo, en los pacientes con AIJ poliarticular se recomienda la realización sistemática de RC de muñecas, manos y antepiés en caso de que los pacientes sean FR/ACPA+[266].

En lo que respecta a resultados a largo plazo, los pacientes asintomáticos con RM positiva y signos de inflamación en ecografía son más propensos a experimentar recaídas o progresión de la enfermedad a los 6 meses de seguimiento[254]. Además, en un estudio de resultados a largo plazo sobre daño radiológico, se demostró que la limitación de la movilidad articular a los 15 años era el factor que mejor predecía el daño articular a los 29 años de evolución de la enfermedad[267].

Evolución

Gracias a la administración de tratamientos biológicos dirigidos más intensiva y precoz, el pronóstico global de la AIJ está claramente mejorando. En un estudio de cohortes prospectivo (ReACCh-Out), 2 años después del diagnóstico y con los tratamientos actuales, la probabilidad de no tener ninguna articulación activa fue superior al 78% en todos los pacientes con AIJ, y la probabilidad de conseguir la inactividad de la enfermedad (ausencia de articulaciones activas,

ausencia de manifestaciones extraarticulares y una puntuación de la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico inferior a 10 mm) fue superior al 70% en todas las categorías a excepción de la AIJ poliarticular FR+. La probabilidad de remisión de la enfermedad a los 5 años (enfermedad inactiva durante ≥12 meses sin tratamiento) fue del 46-57% en todos los subgrupos de AIJ excepto en la AIJ poliarticular FR– y FR+[268]. Sin embargo, incluso con las nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, la AIJ puede persistir hasta la edad adulta y provocar una morbilidad importante, discapacidad funcional, daño articular, retraso del crecimiento, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud[269], dolor crónico[270] y dificultades económicas[271]. En los pacientes con AIJ, el dolor crónico persiste en ausencia de actividad clínica[272], y un paciente con un grado bajo de actividad puede ver disminuida su calidad de vida relacionada con la salud[273,274]. Aunque la mayoría de los pacientes con AIJ pueden alcanzar la inactividad clínica con el tratamiento, no está clara la duración óptima del tratamiento ni cuándo retirar los fármacos. Existe una variación considerable en las frecuencias de remisión dependiendo del subgrupo de AIJ[275]. Las recaídas de la enfermedad son frecuentes y se sigue investigando para determinar los factores que predicen estas, incluidos biomarcadores como las proteínas S100A[276] y la CRP ultrasensible (hsCRP), el sexo, la positividad de los ANA, los hallazgos ecográficos y factores clínicos como la duración de la inactividad de la enfermedad. A pesar de la importante variabilidad entre distintos pacientes y en un mismo paciente, los niños con un inicio precoz y un mayor número de articulaciones limitadas presentan un mayor riesgo de presentar una discapacidad física funcional a largo plazo[277]. Los niños menores de 5 años tuvieron peores resultados en cuanto a la consecución de la remisión clínica, independientemente de la categoría de la ILAR[275]. En general, es poco probable la remisión completa sin medicación, incluso en la época de fármacos biológicos, exceptuando a los pacientes con oligoartritis persistente y AIJS. En un estudio, un tercio de los pacientes con AIJ derivados a servicios especializados en pacientes adultos siguieron precisando terapias biológicas durante un promedio de 4,2 años[278].

A partir de la cohorte ReACCh-Out, los investigadores identificaron cuatro evoluciones principales de la enfermedad: leve (43,8% de los niños), moderada (35,6%), grave controlada (9%) y grave persistente (11,5%), siendo la categoría de AIJ, el número de articulaciones activas y el patrón de afectación articular en el momento del diagnóstico los factores que mejor predicen una evolución grave de la enfermedad[279]. En un estudio de cohortes poblacional realizado en países nórdicos con al menos 7 años de seguimiento, el 22,9% de los pacientes acabaron presentando daño articular[275].

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

En la cohorte ReACCh-Out, el 96% de los pacientes con AIJ oligoarticular presentaban una enfermedad inactiva y el 57% se encontraban en remisión después de 5 años sin tratamiento[268]. En general, los pacientes con AIJ oligoarticular persistente presentaban el mejor pronóstico de todos los subtipos de AIJ, de manera que el 66-80% de los pacientes alcanzaban la remisión clínica sin medicación[275,280]. Los pacientes con AIJ oligoarticular extendida siguieron en general una evolución crónica, similar a la de la AIJ poliarticular FR–, y mostraron una mayor duración acumulada de artritis activa[281], una mayor probabilidad de erosiones y un mayor riesgo de discapacidad crónica[26]. El 21-50% de los niños con AIJ oligoarticular extendida se encontraban en remisión clínica sin medicación[275,280]. Se produjeron recaídas, con brotes a los 2 años tras la remisión con o sin medicación en el 41-45% de los pacientes con AIJ oligoarticular persistente y en el 47-56% de los pacientes con AIJ oligoarticular extendida[275,282]. Una actividad continua y la extensión de la afectación articular en los pacientes con AIJ oligoarticular se relacionan con un pronóstico desfavorable y con daño radiológico[283], por lo que es sumamente importante insistir en el control de la actividad de la enfermedad.

Artritis idiopática juvenil poliarticular con factor reumatoide negativo

Los pacientes con AIJ poliarticular FR– presentan resultados variables[22], pero el pronóstico global parece estar mejorando[38]. Una respuesta temprana al tratamiento es un factor importante para predecir el resultado a largo plazo, y los pacientes que experimentan al menos un episodio de inactividad clínica en los 5 primeros años de la enfermedad podrían presentar un menor daño articular y unos mejores resultados funcionales[284,285]. La artritis simétrica y la afectación de las manos en estadios iniciales predicen una futura discapacidad y un menor grado de bienestar global[285,286]. Aproximadamente el 14% de los pacientes consiguen la remisión clínica sin medicación a los 5 años[268], el 28% a los 8 años[275] y el 52% a los 30 años[280]. Sin embargo, el 39-52% de los pacientes presentaron recaídas de la enfermedad después de 2 años de remisión con o sin medicación[275,282].

Artritis idiopática juvenil poliarticular con factor reumatoide positivo

Los niños con AIJ poliarticular FR+ son los que tienen resultados articulares más graves y el peor pronóstico articular de todos los subtipos de AIJ, sobre todo en la época anterior a la aparición de las terapias biológicas, pero también con los tratamientos actuales[38,268,287,288]. Este tipo de artritis persiste hasta la edad adulta y debe tratarse de una forma más enérgica, ya que puede causar una importante discapacidad funcional. En una cohorte reciente de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, se determinó una probabilidad del 93% de lograr la inactividad clínica, pero también una probabilidad del 0% de remisión clínica sin medicación a los 5 años[268]. En un estudio sobre el pronóstico a largo plazo con 30 años de seguimiento, el 17% de los pacientes alcanzaron la remisión clínica sin medicación[280]. Los niños con AIJ poliarticular FR+ de la cohorte ReACCh-Out tuvieron una probabilidad del 33% de experimentar una recaída al año y del 52% a los 2 años de alcanzar la inactividad de la enfermedad[282]. En un estudio radiológico se demostró que 9 años después del cuadro clínico inicial, los pacientes con AIJ poliarticular FR+ presentaban un mayor grado de disminución del espacio articular y erosiones (75%) que los pacientes con AIJ poliarticular FR– (39%), AIJS (63%) y AIJ oligoarticular (25%)[283].

Espondiloartritis juvenil

El pronóstico a largo plazo de la EspAJ no se ha estudiado a fondo, pero según parece, hasta el 40% de estos niños progresan a una EA del adulto. En comparación con la EA, la EA juvenil cursó con menos afectación axial pero más afectación de la cadera y un deterioro funcional más pronunciado[289,290]. Antes del uso de los antagonistas del TNF, que parecen ser eficaces en la EspAJ y la EA grave, la probabilidad de remisión era baja. De acuerdo con un estudio, si la artritis había persistido durante más de 5 años, la probabilidad de remisión era de solo un 17%[287]. En general, los factores asociados a un peor pronóstico son: un índice de masa corporal elevado, artritis de tobillo, artritis de cadera, sacroileítis, entesitis y positividad del HLA-B27[158]. A pesar de que los antagonistas del TNF ayudan a controlar la inflamación, hay pruebas que indican que tal vez no prevengan la fusión de las articulaciones SI en último término[291]. Estudios recientes también han demostrado que los pacientes con EspAJ tienen unos peores resultados percibidos por los pacientes en cuanto a intensidad del dolor, función física y estado de salud[44,292,293].

Artritis psoriásica juvenil

Debido a la heterogeneidad de la presentación de la artritis en la APsJ, los resultados son variables y tienden a seguir el patrón de afectación articular. En un estudio, las erosiones fueron menos frecuentes en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APsJ que en la AIJ poliarticular (23 y 46%, respectivamente)[58]. Publicaciones antiguas indicaban que los pacientes con APsJ presentaban una actividad de la enfermedad persistente y una mayor limitación funcional que se prolonga hasta la edad adulta. Sin embargo, en estudios de cohortes recientes, los resultados parecen haber mejorado, ya que hasta el 88% de los pacientes alcanzaron la inactividad clínica con medicación y el 50% tras suspender el tratamiento[41,55,58,294]. Esto podría deberse al inicio más temprano e intensivo de tratamiento inmunomodulador, ya que hasta el 74% de los pacientes habían sido tratados con al menos un FAME sintético o biológico[57].

Artritis idiopática juvenil sistémica

La aparición de inhibidores eficaces de la IL-1 y la IL-6 para la AIJS ha cambiado el tratamiento de las manifestaciones sistémicas y articulares y ha permitido evitar la aparición de daño a largo plazo secundario a la artritis o a los corticoides a dosis altas. En los ECA, las tasas de respuesta globales al tratamiento con inhibidores de la IL-1 o la IL-6 han demostrado que el 50-90% de los pacientes alcanzaron una respuesta ACR70 pediátrica y el 30-50% alcanzaron la ECI. Además, el 30-50% de los pacientes suspenden el tratamiento con corticoides[133,166]. Los participantes en estos ensayos clínicos a menudo presentaban una artritis activa crónica, corticodependencia y ausencia de respuesta a otros tratamientos. Estos resultados son especialmente notables si se tiene en cuenta la evolución natural de la AIJS previa a las terapias biológicas, que podía ser: 1) continua, con artritis persistente y a menudo destructiva, en muchas ocasiones más ostensible después de la regresión de las manifestaciones sistémicas en aproximadamente la mitad de los pacientes; 2) recidivante, caracterizada por exacerbaciones de las manifestaciones sistémicas y artritis leve en el 30%, o 3) monocíclica, remitiendo en un plazo de 2 años[71,295]. Los pacientes con afectación grave pueden experimentar brotes de las manifestaciones extraarticulares en cualquier momento, y pueden padecer artritis activa hasta la edad adulta a pesar del tratamiento[295]. Más del 50% de los pacientes recibieron corticoides y varios FAME[72]. La tasa de mortalidad de la AIJS es mayor que la de los otros subtipos, debido principalmente al SAM y a las complicaciones del tratamiento inmunosupresor[296]. Hace tiempo, la amiloidosis era una importante causa de muerte entre los pacientes con AIJS, pero en la actualidad es menos frecuente, muy probablemente debido al uso de tratamientos más enérgicos para controlar mejor la inflamación[1]. El grave retraso del crecimiento observado antes del uso de los inhibidores de la IL-1 y la IL-6 se ha reducido considerablemente con los tratamientos biológicos, debido en parte al menor uso de corticoides, aunque también podría deberse a las manifestaciones sistémicas inflamatorias[297].

Los factores predictores de un mal pronóstico articular en la AIJS antes del uso de los inhibidores de la IL-1 y la IL-6 eran la persistencia de manifestaciones sistémicas a los 6 meses del inicio de la enfermedad, trombocitosis y presencia de poliartritis con afectación de la cadera[72,298,299]. Actualmente se están llevando a cabo varios estudios para determinar los factores que predicen qué pacientes responderán mejor al bloqueo de la IL-1 o de la IL-6, el momento óptimo para iniciar los tratamientos biológicos y las estrategias óptimas para retirarlos de modo gradual. Curiosamente, el SAM puede aparecer durante el tratamiento con inhibidores de la IL-1 y la IL-1, lo que indica que estos tratamientos podrían no ser tan eficaces para evitar esta complicación en comparación con otras manifestaciones de la AIJS[81,300].

Desde que se ha generalizado el uso de fármacos biológicos se ha observado una mayor frecuencia de afectación pulmonar en la AIJS, que se manifiesta como una neumopatía intersticial e hipertensión pulmonar, y se han descrito casos de proteinosis alveolar pulmonar en numerosos centros[301]. Se desconoce la naturaleza de la relación, de haberla, con las terapias biológicas o con el menor uso de corticoides, aunque se investiga activamente sobre el tema. La observación de la persistencia de unos niveles elevados de IL-18 en la AIJS tratada con inhibidores de la IL-1 o la IL-6, así como en el SAM, indica que esta citocina podría contribuir a la aparición de manifestaciones distintas[82]. La inhibición de la IL-18 y otros tratamientos nuevos podrían resultar útiles en las próximas recomendaciones terapéuticas en la AIJS.

Aspectos especiales que tener en cuenta en los niños

La mayor parte de la formación y crecimiento óseo tiene lugar en los primeros 20 años de vida, por lo que la artritis en los niños puede causar importantes alteraciones musculoesqueléticas, tanto generalizadas como localizadas. Algunas articulaciones, como la rodilla, pueden hipertrofiarse y dar lugar a discrepancias en la longitud entre ambas extremidades inferiores; otras articulaciones pueden acortarse y provocar un retraso del crecimiento. La artritis de la ATM muchas veces pasa desapercibida, ya que es difícil detectarla y diagnosticarla, pero puede afectar al desarrollo orofacial y provocar retrognatia o micrognatia, asimetría facial, limitación de la apertura bucal, dolor y oclusión dental defectuosa. Dependiendo de los distintos criterios de exploración y de las pruebas de imagen que se utilicen, la prevalencia de artritis de la ATM en la AIJ se sitúa entre el 17 y el 87%[302]. La artritis aislada de la ATM puede ser la manifestación articular inicial de la AIJ[303] o bien aparecer a pesar de que la artritis se encuentre inactiva en otras articulaciones afectadas[304]. La artritis de la ATM se observa en todos los subtipos de AIJ y en la actualidad no se dispone de recomendaciones claras sobre su tratamiento[305].

La fisioterapia y la terapia ocupacional son fundamentales para todos los niños con AIJ, ya que permite conservar el rango de movimiento articular, fortalecer la musculatura, proteger las articulaciones y aumentar la resistencia. Los niños con afectación de las manos deben someterse a una evaluación por parte de un terapeuta ocupacional, que elaborará adaptaciones para la escritura y la escolarización. Los niños que sean atendidos en estadios avanzados de la enfermedad pueden presentar contracturas en flexión que requieran férulas y yesos seriados. Algunos niños con una discrepancia significativa en la longitud de ambas extremidades inferiores necesitan un calzado ortopédico. En general no se recomienda establecer una limitación estricta de la actividad física en el colegio ni de la práctica deportiva, ya que el ejercicio físico desempeña un papel importante en la rehabilitación y en el tratamiento; no obstante, se deben evitar los deportes de alto impacto en presencia de sinovitis activa o cuando se sospeche inestabilidad articular (sobre todo, subluxación atlantoaxoidea en C1/C2). En lugar de ello, se recomienda adaptar el programa de educación física y las actividades deportivas en función de la tolerancia del paciente. La formación académica se considera la principal ocupación de un niño, por lo que es sumamente importante intentar mantener la escolarización para favorecer el desarrollo social y emocional. Los niños pueden no expresar de forma adecuada el dolor; por tanto, la exploración física es fundamental para conocer la verdadera extensión de la enfermedad. El crecimiento también puede verse afectado en los niños con inflamación crónica; por ello, se deben considerar las desviaciones en la curva de crecimiento como señal de una actividad incontrolada de la enfermedad. El retraso del crecimiento es un problema importante en los niños con AIJ poliarticular y AIJS que sí mejora con los antagonistas del TNF[306]. Los adolescentes empiezan a tener un pensamiento independiente, aunque están muy influenciados por sus compañeros. Este periodo de la vida puede tener consecuencias perjudiciales por decisiones impulsivas como dejar de tomar la medicación o no asistir a las revisiones médicas.

Conclusión

Los nuevos tratamientos de la AIJ han reducido considerablemente la morbimortalidad a largo plazo, aunque para acabar con la actividad de la enfermedad también es necesario identificarla y diagnosticarla a tiempo, así como un tratamiento intensivo. Los reumatólogos pediátricos

tienen a su favor la notable capacidad de reparación y restablecimiento funcional asociados al crecimiento y desarrollo propios de la infancia. La llegada de nuevos tratamientos biológicos y una rápida aplicación de la investigación básica en las recomendaciones terapéuticas, así como las redes de investigación colaborativas multicéntricas, deberían mantenerse para mejorar el pronóstico de los niños con artritis.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Laxer RM, Lindsley CB, Petty RE, Wedderburn L, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, 7th edition., Philadelphia, PA, 2016, Elsevier.
2. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW: Polyarticular juvenile idiopathic arthritis—epidemiology and management approaches, *Clin Epidemiol* 6:379-393, 2014.
3. Sullivan KE: Pathogenesis of pediatric rheumatologic diseases, *Pediatr Clin North Am* 65(4):639-655, 2018.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol* 31(2):390-392, 2004.
7. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD: Review: genetics and the classification of arthritis in adults and children, *Arthritis Rheum* 70(1):7-17, 2018.
9. McIntosh LA, Marion MC, Sudman M, et al: Genome-Wide Association meta-analysis reveals novel juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci, *Arthritis Rheum* 69(11):2222-2232, 2017.
10. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al: Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 62(11):3249-3258, 2010.
11. van den Broek T, Hoppenreijs E, Meerding J, et al: Cytokine profiling at disease onset: support for classification of young antinuclear antibody-positive patients as a separate category of juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 74:470-472, 2015.
12. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al: Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease, *Arthritis Rheum* 52(3):826-832, 2005.
13. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al: Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63(1):267-275, 2011.
14. Eng SWM, Duong TT, Rosenberg AM, et al:, ; BBOP Research Consortia., et al: The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 66(12):3463–3475, 2014.
15. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al: Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus, *J Rheumatol* 46:190-197, 2019.
16. Martini A: Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 30(9):1900-1903, 2003.
17. Ferrell EG, Ponder LA, Minor LS, et al: Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 41(3):547-553, 2014.
21. Crayne CB, Beukelman T: Juvenile idiopathic arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis, *Pediatr Clin North Am* 65(4):657-674, 2018.
22. Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet* 369(9563):767-778, 2007.
23. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al: Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 5(11):616-626, 2009.
26. Guillaume S, Prieur A-M, Coste J, et al: Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 43(8):1858-1865, 2000.
27. Hofer MF, Mouy R, Prieur AM: Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria, *J Rheumatol* 28(5):1083-1090, 2001.
28. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al: Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 32(9):1805-1810, 2005.
29. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al: The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46(10):2708-2715, 2002.
30. Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB: Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis, *J Pediatr* 83(3):386-389, 1973.
33. Martini A, Lovell DJ: Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives, *Ann Rheum Dis* 69(7):1260-1263, 2010.
35. Griffin TA, Barnes MG, Ilowite NT, et al: Gene expression signatures in polyarticular juvenile idiopathic arthritis demonstrate disease heterogeneity and offer a molecular classification of disease subsets, *Arthritis Rheum* 60(7):2113-2123, 2009.
38. Ringold S, Seidel KD, Koepsell TD, et al: Inactive disease in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: current patterns and associations, *Rheumatology* 48(8):972-977, 2009.
44. Tse SML, Laxer RM: New advances in juvenile spondyloarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8(5):269-279, 2012.
45. Weiss PF, Colbert RA: Juvenile spondyloarthritis: a distinct Form of juvenile arthritis, *Pediatr Clin North Am* 65(4):675-690, 2018.
47. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Cassis N, et al: Genuine ankylosing spondylitis in children: a case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria, *J Rheumatol* 23(12):2140-2147, 1996.
48. Scofield RH, Sestak AL: Juvenile spondyloarthropathies, *Curr Rheumatol Rep* 14(5):395-401, 2012.
51. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, et al: Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis, *Arthritis Care Res* 63(9):1307-1312, 2011.
52. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J: The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology, *J Rheumatol* 29(5):869-874, 2002.
53. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, et al: Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients, *Ann Rheum Dis* 64(6):871-874, 2005.
55. Stoll ML, Punaro M: Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups, *Curr Opin Rheumatol* 23(5):437-443, 2011.
56. Azouz EM, Duffy CM: Juvenile spondyloarthropathies: clinical manifestations and medical imaging, *Skeletal Radiol* 24(6):399-408, 1995.
57. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, et al: Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations, *Arthritis Rheum* 54(11):3564-3572, 2006.
58. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, et al: Juvenile psoriatic arthritis: Longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 36(3):642-650, 2009.
60. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R: Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 28(11):2544-2547, 2001.
63. Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, et al: Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J* 11(1):11, 2013.
64. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al: Psoriatic arthritis in children, *Arthritis Rheum* 32(8):1007-1013, 1989.
65. Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, et al: Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 29(7):1531-1535, 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

66. Butbul YA, Tyrrell PN, Schneider R, et al: Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? *J Rheumatol* 36(9):2033-2041, 2009.
67. Stoll ML, Nigrovic PA, Gotte AC, et al: Clinical comparison of early-onset psoriatic and non-psoriatic oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 29(3):582-588, 2011.
68. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al: Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications, *Ann Rheum Dis* 76(5):906-913, 2017.
69. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA: Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions, *Nat Rev Rheumatol* 7(7):416-426, 2011.
71. Woo P: Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(1):28-34, 2006.
75. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade, *J Exp Med* 201(9):1479-1486, 2005.
76. Minoia F, Davì S, Horne A, et al: Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 66(11):3160-3169, 2014.
77. Schulert GS, Grom AA: Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies, *Annu Rev Med* 66:145-159, 2015.
78. Kelly A, Ramanan AV: Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 19(5):477-481, 2007.
80. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al: 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League against rheumatism/American college of rheumatology/paediatric rheumatology international trials Organisation Collaborative Initiative, *Ann Rheum Dis* 75(3):481-489, 2016.
81. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al: Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 70(3):409-419, 2018.
82. Yasin S, Schulert GS: Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment, *Curr Opin Rheumatol* 30(5):514-520, 2018.
83. Grom AA, Mellins ED: Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):561-566, 2010.
86. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al: Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis* 77(6):819-828, 2018.
87. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al: Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score, *Arthritis Rheum* 64(7):2366-2374, 2012.
88. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, et al: Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score, *Arthritis Rheum* 66(11):1703-1709, 2014.
89. Ringold S, Nigrovic PA, Feldman BM, et al: The childhood arthritis and rheumatology Research Alliance consensus treatment plans: toward Comparative effectiveness in the pediatric Rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 70(5):669-678, 2018.
90. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, et al: Risk, Timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with Clinically inactive disease, *Arthritis Rheum* 70(9):1508-1518, 2018.
91. Aquilani A, Marafon DP, Marasco E, et al: Predictors of flare following etanercept withdrawal in patients with rheumatoid factor–negative juvenile idiopathic arthritis who reached remission while taking medication, *J Rheumatol* 45(7):956-961, 2018.
92. Klotsche J, Minden K, Niewerth M, et al: Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA, *Ann Rheum Dis* 77(7):996-1002, 2018.
93. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Rheum* 63(4):465-482, 2011.
98. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, et al: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 66(7):1063-1072, 2014.
100. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U. S. A. -U. S. S. R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group, *N Engl J Med* 326(16):1043-1049, 1992.
101. Albers HM, Wessels JAM, van der Straaten RJHM, et al: Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 61(1):46-51, 2009.
110. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al: Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 60(9):2794-2804, 2009.
111. Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al: Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients, *Rheumatology* 50(1):189-195, 2011.
114. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 359(8):810-820, 2008.
121. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al: Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors, *Ann Rheum Dis* 77(7):1012-1016, 2018.
129. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al: A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features, *Arthritis Rheum* 64(2):557-567, 2012.
133. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367(25):2385-2395, 2012.
134. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial, *Ann Rheum Dis* 74(6):1110-1117, 2015.
145. Zhao Y, Wallace C: Judicious use of biologicals in juvenile idiopathic arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 16(11):454, 2014.
147. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 31(11):2290-2294, 2004.
148. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 64(6):2012-2021, 2012.
149. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al: Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors, *J Rheumatol* 41(6):1163-1170, 2014.
150. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, et al: Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Rheumatol* 41(12):2459-2465, 2014.
151. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al: Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial, *Ann Rheum Dis* 70(9):1605-1612, 2011.

163. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al: 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications, *Arthritis Rheum* 65(10):2499-2512, 2013.
164. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al: Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 64(7):1001-1010, 2012.
165. Kimura Y, Morgan DeWitt E, Beukelman T, et al: Adding Canakinumab to the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Comment on the Article by DeWitt et al: Letters, *Arthritis Care Res* 66(9):1430-1431, 2014.
166. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al: Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367(25):2396-2406, 2012.
169. Lee JJY, Schneider R: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, *Pediatr Clin North Am* 65(4):691-709, 2018.
171. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al: Effectiveness of First-Line Treatment With Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-Naive Patients With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Prospective Cohort Study: First-Line Treatment With Recombinant IL-1Ra in New-Onset Systemic JIA, *Arthritis Rheum* 66(4):1034-1043, 2014.
176. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA: Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23(5):655-664, 2009.
183. Lee JJY, Duffy CM, Guzman J, et al: Prospective Determination of the Incidence and Risk Factors of New-Onset Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Cohort, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(11):1436-1443, 2019.
184. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al: Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study, *Arthritis Rheum* 56(2):647-657, 2007.
185. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al: German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines, *Rheumatology* 46(6):1015-1019, 2007.
191. Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C, et al: Risk Factors and Biomarkers for the Occurrence of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Study, *Arthritis Rheum* 70(10):1685-1694, 2018.
194. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, et al: Impact of Anti-inflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database, *Arthritis Care Res* 68(1):46-54, 2016.
199. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al: Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatol Int* 32(5):1121-1133, 2012.
200. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis-associated and idiopathic chronic anterior uveitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(4):482-491, 2019.
219. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al: Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs, *Arthritis Care Res* 66(7):1073-1084, 2014.
220. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al: Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, *N Engl J Med* 376(17):1637-1646, 2017.
249. Azouz EM: Juvenile idiopathic arthritis: how can the radiologist help the clinician? *Pediatr Radiol* 38(Suppl 3):S403-408, 2008.
250. Damasio MB, Malattia C, Martini A, et al: Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr Radiol* 40(6):985-998, 2010.
253. Malattia C, Tzaribachev N, van den Berg JM, et al: Juvenile idiopathic arthritis—the role of imaging from a rheumatologist's perspective, *Pediatr Radiol* 48(6):785-791, 2018.
254. Dimitriou C, Boitsios G, Badot V, et al: Imaging of Juvenile Idiopathic Arthritis, *Radiol Clin North Am* 55(5):1071-1083, 2017.
256. Miotto E, Silva VB, Mitraud S, de AV, Furtado RNV, et al: Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):80, 2017.
257. De Lucia O, Ravagnani V, Pregnolato F, et al: Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA), *Ann Rheum Dis* 77(10):1426-1431, 2018.
259. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al: Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 61(11):1497-1504, 2009.
265. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, et al: Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 59(12):1764-1772, 2008.
267. Selvaag AM, Kirkhus E, Törnqvist L, et al: Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):20, 2017.
268. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al: The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort, *Ann Rheum Dis* 74(10):1854-1860, 2015.
275. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al: Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63(9):2809-2818, 2011.
277. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labò E, et al: A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(8):1159-1164, 2008.
278. Vidqvist K-L, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T, et al: Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies, *Rheumatology* 52(11):1999-2003, 2013.
279. Guzman J, Henrey A, Loughin T, et al: Predicting Which Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Will Have a Severe Disease Course: Results from the ReACCh-Out Cohort, *J Rheumatol* 44(2):230-240, 2017.
280. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, et al: Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 75(1):190-195, 2016.
281. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al: Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 52(11):3554-3562, 2005.
282. Guzman J, Oen K, Huber AM, et al: The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort, *Ann Rheum Dis* 75(6):1092-1098, 2016.
284. Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, et al: The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(3):370-374, 2008.
285. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, et al: Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 36(3):628-634, 2009.
287. Minden K, Kiessling U, Listing J, et al: Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy, *J Rheumatol* 27(9):2256-2263, 2000.
288. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al: Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort, *J Rheumatol* 29(9):1989-1999, 2002.
290. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al: Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort, *Ann Rheum Dis* 67(2):233-237, 2008.
296. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al: Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US, *Arthritis Rheum* 62(2):599-608, 2010.
298. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, et al: Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features, *Arthritis Rheum* 54(5):1595-1601, 2006.
300. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F: Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(4):505-516, 2017.
307. Kessler EA, Becker ML: Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(2):293-313, 2014.
308. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al: Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence, *Clin Rheumatol* 27(1):67-76, 2007.

Bibliografía

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th edition, Philadelphia, PA, 2016, Elsevier.
2. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW: Polyarticular juvenile idiopathic arthritis—epidemiology and management approaches, *Clin Epidemiol* 6:379-393, 2014.
3. Sullivan KE: Pathogenesis of pediatric rheumatologic diseases, *Pediatr Clin North Am* 65(4):639-655, 2018.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol* 31(2):390-392, 2004.
5. Beukelman T, Anink J, Berntson L, et al: A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):31, 2017.
6. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al: Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997, *J Rheumatol* 25(10):1991-1994, 1998.
7. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD: Review: genetics and the classification of arthritis in adults and children, *Arthritis Rheum* 70(1):7-17, 2018.
8. Hinks A, Marion MC, Cobb J, et al: Brief report: the genetic profile of rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis resembles that of adult rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 70(6):957-962, 2018.
9. McIntosh LA, Marion MC, Sudman M, et al: Genome-wide association meta-analysis reveals Novel juvenile idiopathic arthritis Susceptibility Loci, *Arthritis Rheum* 69(11):2222-2232, 2017.
10. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, et al: Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 62(11):3249-3258, 2010.
11. van den Broek T, Hoppenreijs E, Meerding J, et al: Cytokine profiling at disease onset: support for classification of young antinuclear antibody-positive patients as a separate category of juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 74:470-472, 2015.
12. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al: Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease, *Arthritis Rheum* 52(3):826-832, 2005.
13. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al: Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63(1):267-275, 2011.
14. Eng SWM, Duong TT, Rosenberg AM, et al:, ; BBOP Research Consortia., et al: The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 66(12):3463–3475, 2014.
15. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al: Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus, *J Rheumatol* 46:190-197, 2019.
16. Martini A: Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 30(9):1900-1903, 2003.
17. Ferrell EG, Ponder LA, Minor LS, et al: Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 41(3):547-553, 2014.
18. Hinks A, Marion MC, Cobb J, Comeau ME, Sudman M, Ainsworth HC, et al: Brief Report: The Genetic Profile of Rheumatoid Factor-Positive Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Resembles That of Adult Rheumatoid Arthritis, *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 70(6):957-962, 2018.
19. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, et al: Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival, *Ann Hematol* 89(3):249-254, 2010.
20. Bowyer S, Roettcher P: Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group, *J Rheumatol* 23(11):1968-1974, 1996.
21. Crayne CB, Beukelman T: Juvenile idiopathic arthritis: oligoarthritis and polyarthritis, *Pediatr Clin North Am* 65(4):657-674, 2018.
22. Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet* 369(9563):767-778, 2007.
23. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al: Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 5(11):616-626, 2009.
24. Fitzpatrick L, Broadaway KA, Ponder L, et al: Phenotypic Characterization of juvenile idiopathic arthritis in African American children, *J Rheumatol* 43(4):799-803, 2016.
25. Mauldin J, Cameron HD, Jeanotte D, et al: Chronic arthritis in children and adolescents in two Indian health service user populations, *BMC Musculoskelet Disord* 5:30, 2004.
26. Guillaume S, Prieur A-M, Coste J, et al: Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 43(8):1858-1865, 2000.
27. Hofer MF, Mouy R, Prieur AM: Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria, *J Rheumatol* 28(5):1083-1090, 2001.
28. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al: Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 32(9):1805-1810, 2005.
29. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al: The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 46(10):2708-2715, 2002.
30. Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB: Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis, *J Pediatr* 83(3):386-389, 1973.
31. Adib N, Davies K, Grahame R, et al: Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology* 44(6):744-750, 2005.
32. Macaubas C, Nguyen k, Milojevic D, Park JL, Mellins ED: Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 5(11):616-626, 2009.
33. Martini A, Lovell DJ: Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives, *Ann Rheum Dis* 69(7):1260-1263, 2010.
34. Low JM, Chauhan AK, Kietz DA, et al: Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 31(9):1829-1833, 2004.
35. Griffin TA, Barnes MG, Ilowite NT, et al: Gene expression signatures in polyarticular juvenile idiopathic arthritis demonstrate disease heterogeneity and offer a molecular classification of disease subsets, *Arthritis Rheum* 60(7):2113-2123, 2009.
36. Hinks A, Bowes J, Cobb J, et al: Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases, *Ann Rheum Dis* 76(4):765-772, 2017.
37. Symmons DP, Jones M, Osborne J, et al: Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British pediatric rheumatology group national diagnostic register, *J Rheumatol* 23(11):1975-1980, 1996.
38. Ringold S, Seidel KD, Koepsell TD, et al: Inactive disease in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: current patterns and associations, *Rheumatology* 48(8):972-977, 2009.
39. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, et al: Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 30(4):825-828, 2003.
40. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 52(1):239-246, 2005.
41. Brunner J, Sitzmann FC: The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 24(4):449-451, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. Shen C-C, Yeh K-W, Ou L-S, et al: Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: a community-based cohort study in Taiwan, *J Microbiol Immunol Infect* 46(4):288-294, 2013.
43. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A: Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study, *J Rheumatol* 37(8):1756-1762, 2010.
44. Tse SML, Laxer RM: New advances in juvenile spondyloarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 8(5):269-279, 2012.
45. Weiss PF, Colbert RA: Juvenile spondyloarthritis: a distinct form of juvenile arthritis, *Pediatr Clin North Am* 65(4):675-690, 2018.
46. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J: Juvenile-onset spondyloarthropathies, *Rheum Dis Clin North Am* 23(3):569-598, 1997.
47. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Cassis N, et al: Genuine ankylosing spondylitis in children: a case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria, *J Rheumatol* 23(12):2140-2147, 1996.
48. Scofield RH, Sestak AL: Juvenile spondyloarthropathies, *Curr Rheumatol Rep* 14(5):395-401, 2012.
49. Burgos-Vargas R, Lardizabal-Sanabria J, Katona G: Anterior spinal flexion in healthy Mexican children, *J Rheumatol* 12(1):123-125, 1985.
50. Deleted in review.
51. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, et al: Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis, *Arthritis Care Res* 63(9):1307-1312, 2011.
52. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J: The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology, *J Rheumatol* 29(5):869-874, 2002.
53. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, et al: Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients, *Ann Rheum Dis* 64(6):871-874, 2005.
54. Huppertz H, Voigt I, Müller-Scholden J, et al: Cardiac manifestations in patients with HLA B27-associated juvenile arthritis, *Pediatr Cardiol* 21(2):141-147, 2000.
55. Stoll ML, Punaro M: Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups, *Curr Opin Rheumatol* 23(5):437-443, 2011.
56. Azouz EM, Duffy CM: Juvenile spondyloarthropathies: clinical manifestations and medical imaging, *Skeletal Radiol* 24(6):399-408, 1995.
57. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, et al: Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations, *Arthritis Rheum* 54(11):3564-3572, 2006.
58. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, et al: Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 36(3):642-650, 2009.
59. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, et al: Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria, *J Rheumatol* 30(10):2275-2282, 2003.
60. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R: Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 28(11):2544-2547, 2001.
61. Lewkowicz D, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis, *Dermatol Ther* 17(5):364-375, 2004.
62. Sukhatme SV, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies, *Dermatol Ther* 22(1):34-39, 2009.
63. Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, et al: Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J* 11(1):11, 2013.
64. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al: Psoriatic arthritis in children, *Arthritis Rheum* 32(8):1007-1013, 1989.
65. Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, et al: Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 29(7):1531-1535, 2002.
66. Butbul YA, Tyrrell PN, Schneider R, et al: Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? *J Rheumatol* 36(9):2033-2041, 2009.
67. Stoll ML, Nigrovic PA, Gotte AC, et al: Clinical comparison of early-onset psoriatic and non-psoriatic oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 29(3):582-588, 2011.
68. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al: Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications, *Ann Rheum Dis* 76(5):906-913, 2017.
69. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA: Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions, *Nat Rev Rheumatol* 7(7):416-426, 2011.
70. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al: Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR), *J Rheumatol* 35(2):343-348, 2008.
71. Woo P: Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(1):28-34, 2006.
72. Sandborg C, Holmes TH, Lee T, et al: Candidate early predictors for progression to joint damage in systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 33(11):2322-2329, 2006.
73. Schneider R, Lang BA, Reilly BJ, et al: Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, *J Pediatr* 120(2 Pt 1):200-205, 1992.
74. Gilbert M, Punaro M: Blood gene expression profiling in pediatric systemic lupus erythematosus and systemic juvenile idiopathic arthritis: from bench to bedside, *Pediatr Rheumatol Online J* 12:16, 2014.
75. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade, *J Exp Med* 201(9):1479-1486, 2005.
76. Minoia F, Davì S, Horne A, et al: Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 66(11):3160-3169, 2014.
77. Schulert GS, Grom AA: Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies, *Annu Rev Med* 66:145-159, 2015.
78. Kelly A, Ramanan AV: Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 19(5):477-481, 2007.
79. Ho C, Yao X, Tian L, et al: Marrow assessment for hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrates poor correlation with disease probability, *Am J Clin Pathol* 141(1):62-71, 2014.
80. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al: 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League against rheumatism/American College of rheumatology/paediatric rheumatology international trials Organisation collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 75(3):481-489, 2016.
81. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al: Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 70(3):409-419, 2018.
82. Yasin S, Schulert GS: Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment, *Curr Opin Rheumatol* 30(5):514-520, 2018.
83. Grom AA, Mellins ED: Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):561-566, 2010.
84. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al: The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 56(3):965-971, 2007.
85. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al: MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 48(1):23-25, 2009.

86. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al: Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis* 77(6):819-828, 2018.
87. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al: Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score, *Arthritis Rheum* 64(7):2366-2374, 2012.
88. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, et al: Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score, *Arthritis Rheum* 66(11):1703-1709, 2014.
89. Ringold S, Nigrovic PA, Feldman BM, et al: The childhood arthritis and rheumatology research Alliance consensus treatment plans: toward comparative effectiveness in the pediatric rheumatic diseases, *Arthritis Rheum* 70(5):669-678, 2018.
90. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, et al: Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease, *Arthritis Rheum* 70(9):1508-1518, 2018.
91. Aquilani A, Marafon DP, Marasco E, et al: Predictors of flare following etanercept withdrawal in patients with rheumatoid factor–negative juvenile idiopathic arthritis who reached remission while taking medication, *J Rheumatol* 45(7):956-961, 2018.
92. Klotsche J, Minden K, Niewerth M, et al: Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA, *Ann Rheum Dis* 77(7):996-1002, 2018.
93. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Rheum* 63(4):465-482, 2011.
94. Lepore L, Del Santo M, Malorgio C, et al: Treatment of juvenile idiopathic arthritis with intra-articular triamcinolone hexacetonide: evaluation of clinical effectiveness correlated with circulating ANA and T g/d + and B CD5 + lymphocyte populations of synovial fluid, *Clin Exp Rheumatol* 20(5):719-722, 2002.
95. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, et al: Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 50(9):1627-1634, 2011.
96. Ravelli A, Davì S, Bracciolini G, et al: Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial, *Lancet* 389(10072):909-916, 2017.
97. Pradsgaard DØ, Spannow AH, Heuck C, et al: Decreased cartilage thickness in juvenile idiopathic arthritis assessed by ultrasonography, *J Rheumatol* 40(9):1596-1603, 2013.
98. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, et al: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 66(7):1063-1072, 2014.
99. Brunner HI, Kwan Kim, Ballinger Susan, et al: Current medication choices in juvenile rheumatoid arthritis II—update of a survey performed in 1993, *J Clin Rheumatol: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 7(5):295-300, 2001.
100. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U. S. A. -U. S. S. R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group, *N Engl J Med* 326(16):1043-1049, 1992.
101. Albers HM, Wessels JAM, van der Straaten RJHM, et al: Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 61(1):46-51, 2009.
102. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate, *Arthritis Rheum* 50(7):2191-2201, 2004.
103. Foeldvari I, Wierk A: Effectiveness of Leflunomide in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Practice, *J Rheumatol* 37(8):1763-1767, 2010.
104. Alcântara AC, de C, Leite CAC, Leite ACRM, et al: A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 41(2):338-344, 2014.
105. Silverman Earl, Mouy Richard, Spiegel L, et al: Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med* 352:1655-1666, 2005 Apr.
106. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al: Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 32(5):935-942, 2005.
107. Lovell D, Giannini Edward, Reiff A, et al: Etanercept in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med* 342(11):763-769, 2000.
108. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al: Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry, *Ann Rheum Dis* 68(4):519-525, 2009.
109. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 58(5):1496-1504, 2008.
110. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al: Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 60(9):2794-2804, 2009.
111. Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al: Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients, *Rheumatology* 50(1):189-195, 2011.
112. Minden K, Niewerth M, Zink A, et al: Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO, *Rheumatology* 51(8):1407-1415, 2012.
113. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al: Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study, *Ann Rheum Dis* 73(6):1114-1122, 2014.
114. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 359(8):810-820, 2008.
115. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, et al: Efficacy and Safety of Adalimumab as the First and Second Biologic Agent in Juvenile Idiopathic Arthritis: The German Biologics JIA Registry, *Arthritis Rheum* 66(9):2580-2589, 2014.
116. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al: Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 48(8):916-919, 2009.
117. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al: A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 56(9):3096-3106, 2007.
118. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, et al: High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 40(10):1749-1755, 2013.
119. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al: Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial, *Ann Rheum Dis* 77(1):21-29, 2018.
120. UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for malignancy: Center for Drug Evaluation and Research. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-update-tumor-necrosis-factor-tnf-blockers-and-risk-pediatric
121. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al: Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors, *Ann Rheum Dis* 77(7):1012-1016, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

122. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial, *Lancet* 372(9636):383-391, 2008.
123. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al: Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 62(6):1792-1802, 2010.
124. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al: Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years, *Arthritis Rheum* 67(10):2759-2770, 2015.
125. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al: Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study, *Arthritis Rheum* 70(7):1144-1154, 2018.
126. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al: Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France, *Ann Rheum Dis* 67(3):302-308, 2008.
127. Woo P: Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease, *Ann Rheum Dis* 67(3):281-282, 2008.
128. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial), *Ann Rheum Dis* 70(5):747-754, 2011.
129. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al: A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features, *Arthritis Rheum* 64(2):557-567, 2012.
130. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 66(9):2570-2579, 2014.
131. Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, *Annu Rev Med* 65:223-244, 2014.
132. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, et al: Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients, *Arthritis Care Res* 70(7):1090-1094, 2018.
133. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367(25):2385-2395, 2012.
134. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial, *Ann Rheum Dis* 74(6):1110-1117, 2015.
135. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jarosova K, et al: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis, 359(8):810–820, 2008.
136. Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, et al: Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-Year Data From CHERISH, *Arthritis Rheum* 65(S10):S335, 2013.
137. Brunner HI, Ruperto N, Martini A, et al: Long-Term Safety of Subcutaneous Tocilizumab Administration in Systemic and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis [abstract 2379], *Arthritis Rheum* 79(S9), 2018.
138. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al: Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis, *Clin Rheumatol* 30(9):1163-1172, 2011.
139. Gabay C, Fautrel B, Rech J, et al: Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease, *Ann Rheum Dis* 77(6):840-847, 2018.
140. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al: Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):86, 2017.
141. Biosimilars: Center for Drug Evaluation and Research. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars.https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/142 Bridges SL, White DW, Worthing AB, et al: The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy, Arthritis Rheum 70(3):334-344, 2018.
143. Bridges SL, White DW, Worthing AB, Gravallese EM, O'Dell JR, Nola K, et al: The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy, *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 70(3):334-344, 2018.
144. Cock DD, Kearsley-Fleet L, Davies R, et al: THU0568 Biosimilar use in patients with juvenile idiopathic arthritis in a real-world setting in the united kingdom, *Ann Rheum Dis* 77(Suppl 2):485-1485, 2018.
145. Zhao Y, Wallace C: Judicious use of biologicals in juvenile idiopathic arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 16(11):454, 2014.
146. Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, et al: Drug survival of the first and second course of antitumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 68(4):552-557, 2009.
147. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 31(11):2290-2294, 2004.
148. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 64(6):2012-2021, 2012.
149. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al: Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors, *J Rheumatol* 41(6):1163-1170, 2014.
150. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, et al: Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Rheumatol* 41(12):2459-2465, 2014.
151. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al: Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial, *Ann Rheum Dis* 70(9):1605-1612, 2011.
152. Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, et al: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis, *Arthritis Care Res* 67(11):1503-1512, 2015.
153. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al: Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study, *Arthritis Rheum* 67(8):2240-2249, 2015.
154. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al: Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Agents and Disease-modifying Antirheumatic Therapy in Children with Enthesitis-related Arthritis: The First Year after Diagnosis, *J Rheumatol* 45(1):107-114, 2018.
155. Henrickson M, Reiff A: Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis, *J Rheumatol* 31(10):2055-2061, 2004.
156. Tse SML, Burgos-Vargas R, Laxer RM: Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 52(7):2103-2108, 2005.
157. Maruotti N, Cantatore FP: Impact of biological therapy on spondyloarthritis, *Eur J Clin Pharmacol* 70(9):1021-1027, 2014.
158. Makay B, Gücenmez ÖA, Ünsal E: Inactive Disease in Enthesitis-related Arthritis: Association of Increased Body Mass Index, *J Rheumatol* 43(5):937-943, 2016.
159. Katsicas MM, Russo R: Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies, *Pediatr Rheumatol Online J* 14(1):17, 2016.
160. Otten MH, Prince FHM, Ten Cate R, et al: Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Ann Rheum Dis* 70(2):337-340, 2011.

161. Ståhle M, Atakan N, Boehncke W-H, et al: Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus, *J Dtsch Dermatol Ges* 8(10):812-818, 2010.
162. Marji JS, Marcus R, Moennich J, et al: Use of biologic agents in pediatric psoriasis, *J Drugs Dermatol* 9(8):975-986, 2010.
163. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al: 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications, *Arthritis Rheum* 65(10):2499-2512, 2013.
164. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al: Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 64(7):1001-1010, 2012.
165. Kimura Y, Morgan DeWitt E, Beukelman T, et al: Adding Canakinumab to the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Comment on the Article by DeWitt et al: Letters, *Arthritis Care Res* 66(9):1430-1431, 2014.
166. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al: Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N Engl J Med* 367(25):2396-2406, 2012.
167. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, Schanberg LE, Elder M, Milojevic D, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 66(9):2570-2579, 2014.
168. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al: Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study, *Clin Exp Rheumatol* 24(5):599-605, 2006.
169. Lee JJY, Schneider R: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, *Pediatr Clin North Am* 65(4):691-709, 2018.
170. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, et al: Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series, *Arthritis Rheum* 63(2):545-555, 2011.
171. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al: Effectiveness of First-Line Treatment With Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-Naive Patients With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Prospective Cohort Study: First-Line Treatment With Recombinant IL-1Ra in New-Onset Systemic JIA, *Arthritis Rheum* 66(4):1034-1043, 2014.
172. Adebajo AO, Hall MA: The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis, *Br J Rheumatol* 37(11):1240-1242, 1998.
173. Uziel Y, Laxer RM, Schneider R, et al: Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a followup study, *J Rheumatol* 23(5):910-918, 1996.
174. Wulffraat NM, van Rooijen EM, Tewarie R, et al: Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe Juvenile Idiopathic Arthritis, *Autoimmunity* 41(8):632-638, 2008.
175. Silva JMF, Ladomenou F, Carpenter B, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis, *Blood Adv* 2(7):777-786, 2018.
176. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA: Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23(5):655-664, 2009.
177. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al: Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients, *Rheumatology* 50(2):417-419, 2011.
178. Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, et al: Elevated circulating levels of interferon-γ and interferon-γ-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 76(1):166-172, 2017.
179. Henter J-I, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al: Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation, *Blood* 100(7):2367-2373, 2002.
180. Filipovich A: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6:410-415, 2006.
181. Deleted in review.
182. Rosenberg AM, Oen KG: The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis, *Arthritis Rheum* 29(6):797-800, 1986.
183. Lee JJY, Duffy CM, Guzman J, et al: Prospective Determination of the Incidence and Risk Factors of New-Onset Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Cohort, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(11):1436-1443, 2019.
184. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al: Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study, *Arthritis Rheum* 56(2):647-657, 2007.
185. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al: German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines, *Rheumatology* 46(6):1015-1019, 2007.
186. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, et al: Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):66, 2017.
187. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, et al: Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors, *Ocul Immunol Inflamm* 21(3):180-191, 2013.
188. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al: Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry, *J Rheumatol* 40(12):2088-2096, 2013.
189. Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S, et al: Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis:data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study, *Clin Exp Rheumatol* 33(6):936-944, 2015.
190. Wright T, Cron RQ: Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist II: uveitis in juvenile idiopathic arthritis, *J Clin Rheumatol* 13(4):205-210, 2007.
191. Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C, et al: Risk Factors and Biomarkers for the Occurrence of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Study, *Arthritis Rheum* 70(10):1685-1694, 2018.
192. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al: Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 62(6):1824-1828, 2010.
193. Moradi A, Amin RM, Thorne JE: The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, *J Ophthalmol* 2014:461078, 2014.
194. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, et al: Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database, *Arthritis Care Res* 68(1):46-54, 2016.
195. Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, et al: Methotrexate Therapy May Prevent the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Pediatr* 163(3):879-884, 2013.
196. Davies K, Cleary G, Foster H, et al: BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 49(7):1406-1408, 2010.
197. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al: the Section on Rheumatology, and the Section on Ophthalmology. Ophthalmologic Examinations in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis, *Pediatrics* 117(5):1843-1845, 2006.
198. Rosenberg AM: Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 16(3):158-173, 1987.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

199. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al: Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatol Int* 32(5):1121-1133, 2012.
200. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis-associated and idiopathic chronic anterior uveitis, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019.
201. Bou R, Adán A, Borrás F, et al: Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus, *Rheumatol Int* 35(5):777-785, 2015.
202. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al: Expert Panel Recommendations for the Use of Anti–Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders, *Ophthalmology* 121(3):785-796, 2014, e3.
203. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al: Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative, *Ann Rheum Dis* 77(8):1107-1117, 2018.
204. Bou R, Iglesias E, Antón J: Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 16(8):437, 2014.
205. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, et al: Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids, *Ophthalmology* 117(7):1436-1441, 2010.
206. Foeldvari I, Wierk A: Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 32(2):362-365, 2005.
207. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, et al: Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication, *Eur J Ophthalmol* 17(5):743-748, 2007.
208. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD: Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis, *J Pediatr* 133(2):266-268, 1998.
209. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al: Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach, *Rheumatology* 52(5):825-831, 2013.
210. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, et al: Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey, *J Rheumatol* 34(5):1146-1150, 2007.
211. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al: Tumour necrosis factor α inhibitors in the treatment of childhood uveitis, *Rheumatology* 45(8):982-989, 2006.
212. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, et al: Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 66(4):548-550, 2007.
213. Richards JC, Tay-Kearney M-L, Murray K, et al: Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, *Clin Exp Ophthalmol* 33(5):461-468, 2005.
214. Biester S, Deuter C, Michels H, et al: Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood, *Br J Ophthalmol* 91(3):319-324, 2007.
215. Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, et al: Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors, *Ann Rheum Dis* 64(6):962-964, 2005.
216. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al: Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis, *Arthritis Rheum* 44(6):1411-1415, 2001.
217. Reiff A: Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis, *Arthritis Rheum* 48(7):2079-2080, 2003.
218. Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, et al: A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 53(1):18-23, 2005.
219. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al: Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs, *Arthritis Care Res* 66(7):1073-1084, 2014.
220. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al: Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, *N Engl J Med* 376(17):1637-1646, 2017.
221. Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al: ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis, *Ann Rheum Dis* 77(7):1003-1011, 2018.
222. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al: Prevention of flare recurrences in childhood refractory chronic uveitis: An open-label comparative study of Adalimumab versus Infliximab, *Arthritis Care Res* 63(4):612-618, 2011.
223. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, et al: Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Rheumatol* 45(8):1167-1172, 2018.
224. William M, Faez S, Papaliodis GN, et al: Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2(4):231-233, 2012.
225. Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, et al: Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review, *Clin Exp Rheumatol* 36(4):652-657, 2018.
226. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, et al: Long-term treatment with golimumab for severe uveitis, *Ocul Immunol Inflamm* 22(2):90-95, 2014.
227. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al: Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Br J Ophthalmol* 95(2):209-213, 2011.
228. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, et al: Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children, *Br J Ophthalmol* 91(2):180-184, 2007.
229. Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, et al: Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis, *Eye* 25(4):427-435, 2011.
230. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, et al: Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Eye* 23(5):1192-1198, 2008.
231. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T: Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis—a case report, *J Rheumatol* 35(9):1897-1898, 2008.
232. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al: Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249(2):297-300, 2011.
233. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, et al: Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis, *Arthritis Care Res* 62(6):821-825, 2010.
234. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al: Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 42(4):706-711, 2015.
235. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al: Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Rheumatol* 43(12):2183-2188, 2016.
236. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, et al: Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients, *Arthritis Rheum* 69(3):668-675, 2017.
237. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al: Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab), *Rheumatology* 50(8):1390-1394, 2011.
238. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, et al: Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, *Br J Ophthalmol* 100(6):782-786, 2016.
239. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, et al: Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis, *Am J Ophthalmol* 151(2):217-222, 2011.
240. Saboo US, Metzinger JL, Radwan A, et al: Risk factors associated with the relapse of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report, *J AAPOS* 17(5):460-464, 2013.

241. Acharya NR, Patel S, Homayounfar G, et al: Relapse of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis after Discontinuation of Immunomodulatory Therapy, *Ocul Immunol Inflamm* 1-7, 2018.
242. Simonini G, Bracaglia C, Cattalini M, et al: Predictors of Relapse after Discontinuing Systemic Treatment in Childhood Autoimmune Chronic Uveitis, *J Rheumatol* 44(6):822-826, 2017.
243. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, et al: Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study, *Ophthalmology* 120(1):186-192, 2013.
244. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, et al: Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss, *Am J Ophthalmol* 143(5):840-846, 2007.
245. Ayuso VK, Ten Cate HAT, van der Does P, et al: Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Am J Ophthalmol* 149(6):987-993, 2010.
246. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al: Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis, *Pediatr Rheumatol Online J* 13:19, 2015.
247. Oray M, Khachatryan N, Ebrahimiadib N, et al: Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254(9):1841-1849, 2016.
248. Haasnoot A-MJW, Vernie LA, Rothova A, et al: Impact of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Early Adulthood, *PloS One* 11(10):e0164312, 2016.
249. Azouz EM: Juvenile idiopathic arthritis: how can the radiologist help the clinician? *Pediatr Radiol* 38(Suppl 3):S403-408, 2008.
250. Damasio MB, Malattia C, Martini A, et al: Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr Radiol* 40(6):985-998, 2010.
251. Ravelli A: The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials, *J Rheumatol* 35(4):553-557, 2008.
252. Elhai M, Bazeli R, Freire V, et al: Radiological Peripheral Involvement in a Cohort of Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis at Adulthood, *J Rheumatol* 40(4):520-527, 2013.
253. Malattia C, Tzaribachev N, van den Berg JM, et al: Juvenile idiopathic arthritis—the role of imaging from a rheumatologist's perspective, *Pediatr Radiol* 48(6):785-791, 2018.
254. Dimitriou C, Boitsios G, Badot V, et al: Imaging of Juvenile Idiopathic Arthritis, *Radiol Clin North Am* 55(5):1071-1083, 2017.
255. Spârchez M, Fodor D: What's new in musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology? *Med Ultrason* 20(3):371-378, 2018.
256. Miotto E, Silva VB, Mitraud S, de AV, Furtado RNV, et al: Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):80, 2017.
257. De Lucia O, Ravagnani V, Pregnolato F, et al: Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA), *Ann Rheum Dis* 77(10):1426-1431, 2018.
258. Haslam KE, McCann LJ, Wyatt S, et al: The detection of subclinical synovitis by ultrasound in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a pilot study, *Rheumatology* 49(1):123-127, 2010.
259. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al: Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 61(11):1497-1504, 2009.
260. Rooney ME, McAllister C, Burns JFT: Ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: ultrasound findings in clinically swollen ankles, *J Rheumatol* 36(8):1725-1729, 2009.
261. Hu HH, Pokorney A, Towbin RB, et al: Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams, *Pediatr Radiol* 46(11):1590-1598, 2016.
262. Herregods N, Dehoorne J, Van den Bosch F, et al: ASAS definition for sacroiliitis on MRI in SpA: applicable to children? *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):24, 2017.
263. Graham TB, Laor T, Dardzinski BJ: Quantitative magnetic resonance imaging of the hands and wrists of children with juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 32(9):1811-1820, 2005.
264. Lamer S, Sebag GH: MRI and ultrasound in children with juvenile chronic arthritis, *Eur J Radiol* 33(2):85-93, 2000.
265. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, et al: Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 59(12):1764-1772, 2008.
266. Marteau P, Adamsbaum C, Rossi-Semerano L, et al: Conventional radiography in juvenile idiopathic arthritis: Joint recommendations from the French societies for rheumatology, radiology and paediatric rheumatology, *Eur Radiol* 28(9):3963-3976, 2018.
267. Selvaag AM, Kirkhus E, Törnqvist L, et al: Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration, *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):20, 2017.
268. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al: The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort, *Ann Rheum Dis* 74(10):1854-1860, 2015.
269. Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, et al: Physical Functioning, Pain, and Health-Related Quality of Life in Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal 30-Year Followup Study, *Arthritis Care Res* 70(5):741-749, 2018.
270. Arnstad ED, Rypdal V, Peltoniemi S, et al: Early self-reported pain in juvenile idiopathic arthritis (JIA) is related to long-term outcomes. Results from the Nordic JIA cohort study, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(7):961-969, 2019, http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.23715271 Gidman W, Meacock R, Symmons D: The humanistic and economic burden of juvenile idiopathic arthritis in the era of biologic medication, *Curr Rheumatol Rep* 17(5):31, 2015.
272. Rashid A, Cordingley L, Carrasco R, et al: Patterns of pain over time among children with juvenile idiopathic arthritis, *Arch Dis Child* 103(5):437-443, 2018.
273. Anink J, Prince FHM, Dijkstra M, et al: Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: a longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register, *Rheumatology* 54(11):1964-1969, 2015.
274. Seid M, Opipari L, Huang B, et al: Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 61(3):393-399, 2009.
275. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al: Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 63(9):2809-2818, 2011.
276. Hinze CH, Foell D, Johnson AL, et al: Serum S100A8/A9 and S100A12 levels in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis: relationship to maintenance of clinically inactive disease during anti-tumor necrosis factor therapy and occurrence of disease flare after discontinuation of therapy, *Arthritis Rheum* 71(3):451-459, 2019.
277. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labò E, et al: A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(8):1159-1164, 2008.
278. Vidqvist K-L, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T, et al: Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies, *Rheumatology* 52(11):1999-2003, 2013.
279. Guzman J, Henrey A, Loughin T, et al: Predicting Which Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Will Have a Severe Disease Course: Results from the ReACCh-Out Cohort, *J Rheumatol* 44(2):230-240, 2017.
280. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, et al: Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 75(1):190-195, 2016.
281. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al: Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 52(11):3554-3562, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

282. Guzman J, Oen K, Huber AM, et al: The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort, *Ann Rheum Dis* 75(6):1092-1098, 2016.
283. Oen K, Reed M, Malleson PN, et al: Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 30(4):832-840, 2003.
284. Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, et al: The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis* 67(3):370-374, 2008.
285. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, et al: Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 36(3):628-634, 2009.
286. Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A, et al: Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status, *J Rheumatol* 24(5):945-951, 1997.
287. Minden K, Kiessling U, Listing J, et al: Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy, *J Rheumatol* 27(9):2256-2263, 2000.
288. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al: Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort, *J Rheumatol* 29(9):1989-1999, 2002.
289. Stone M, Warren RW, Bruckel J, et al: Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 53(3):445-451, 2005.
290. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al: Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort, *Ann Rheum Dis* 67(2):233-237, 2008.
291. Bray TJP, Lopes A, Fisher C, et al: Sacroiliac joint ankylosis in young spondyloarthritis patients receiving biologic therapy: observation of serial magnetic resonance imaging scans, *Arthritis Rheum* 71(4):594-598, 2019.
292. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, CARRA Registry Investigators., et al: et al: Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry, *J Rheumatol* 39(12):2341-2351, 2012.
293. Chen H-A, Chen C-H, Liao H-T, et al: Clinical, Functional, and Radiographic Differences Among Juvenile-onset, Adult-onset, and Late-onset Ankylosing Spondylitis, *J Rheumatol* 39(5):1013-1018, 2012.
294. Roberton DM, Cabral DA, Malleson PN, et al: Juvenile psoriatic arthritis: followup and evaluation of diagnostic criteria, *J Rheumatol* 23(1):166-170, 1996.
295. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al: Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years, *J Rheumatol* 27(2):491-496, 2000.
296. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al: Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US, *Arthritis Rheum* 62(2):599-608, 2010.
297. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al: Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial, *Arthritis Rheum* 67(3):840-848, 2015.
298. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, et al: Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features, *Arthritis Rheum* 54(5):1595-1601, 2006.
299. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al: Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study, *Arthritis Rheum* 43(11):2402-2409, 2000.
300. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F: Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(4):505-516, 2017.
301. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al: Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 65(5):745-752, 2013.
302. Carrasco R: Juvenile idiopathic arthritis overview and involvement of the temporomandibular joint: prevalence, systemic therapy, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27(1):1-10, 2015.
303. Hügle B, Spiegel L, Hotte J, et al: Isolated Arthritis of the Temporomandibular Joint as the Initial Manifestation of Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Rheumatol* 44(11):1632-1635, 2017.
304. Stoll ML, Sharpe T, Beukelman T, et al: Risk Factors for Temporomandibular Joint Arthritis in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis, *J Rheumatol* 39(9):1880-1887, 2012.
305. Stoll ML, Kau CH, Waite PD, et al: Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatr Rheumatol Online J* 16(1):32, 2018.
306. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, et al: Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 34(12):2481-2485, 2007.
307. Kessler EA, Becker ML: Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28(2):293-313, 2014.
308. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al: Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence, *Clin Rheumatol* 27(1):67-76, 2007.

114

Lupus eritematoso sistémico pediátrico, lupus inducido por fármacos en niños y lupus neonatal

STACY P. ARDOIN Y FATIMA BARBAR-SMILEY

PUNTOS CLAVE

- En comparación con el lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio en la edad adulta, el LES que debuta en la edad pediátrica (LESp) es más grave, cursa con una mayor afectación orgánica y tiene una mortalidad más elevada.
- La afectación renal y del SNC conlleva una importante morbimortalidad y precisa un tratamiento intensivo.
- A medida que la supervivencia mejora, cada vez es más importante identificar y prevenir las complicaciones a largo plazo del LES y de su tratamiento, como la osteoporosis, las infecciones, la enfermedad cardiovascular y las neoplasias malignas.
- El lupus neonatal es un trastorno autoinmunitario pasivo distinto del LES. Los niños cuyas madres poseen anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B circulantes tienen riesgo de presentar el cuadro característico de exantema, hepatitis, citopenias, trastornos de la conducción cardiaca y miocardiopatía.
- El lupus inducido por fármacos puede aparecer en niños y adolescentes y se trata mediante la retirada del medicamento causal y, si es necesario, de la administración de inmunosupresores.

Lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp)

Definición y clasificación

El LESp es una enfermedad autoinmunitaria crónica, incurable y multisistémica que puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, con mayor frecuencia la piel, las articulaciones, los pulmones, el sistema cardiovascular, las células hematopoyéticas, los músculos y los sistemas nerviosos central y periférico. Las manifestaciones clínicas del LES son heterogéneas en adultos y niños, entre leves y potencialmente mortales. La enfermedad se caracteriza por periodos de inactividad y exacerbaciones. Un 20% de los pacientes con LES son diagnosticados antes de los 18 años de edad y, en comparación con la enfermedad de inicio en el adulto, el LESp se asocia a una mayor mortalidad y a una afectación orgánica más extensa y grave[1].

El LESp suele definirse por una edad de comienzo anterior a los 18 años[2], sin unos criterios diagnóstico específicos. Los criterios de clasificación del LES se desarrollaron para aplicarlos en adultos que participaban en ensayos clínicos y a menudo se utilizan, aunque con limitaciones, en la práctica clínica. Los criterios de clasificación del LES del American College of Rheumatology (ACR)[3] y los más recientemente elaborados por el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)[4] se han validado en poblaciones con LESp y se comentan en el capítulo 85[5,6].

Epidemiología

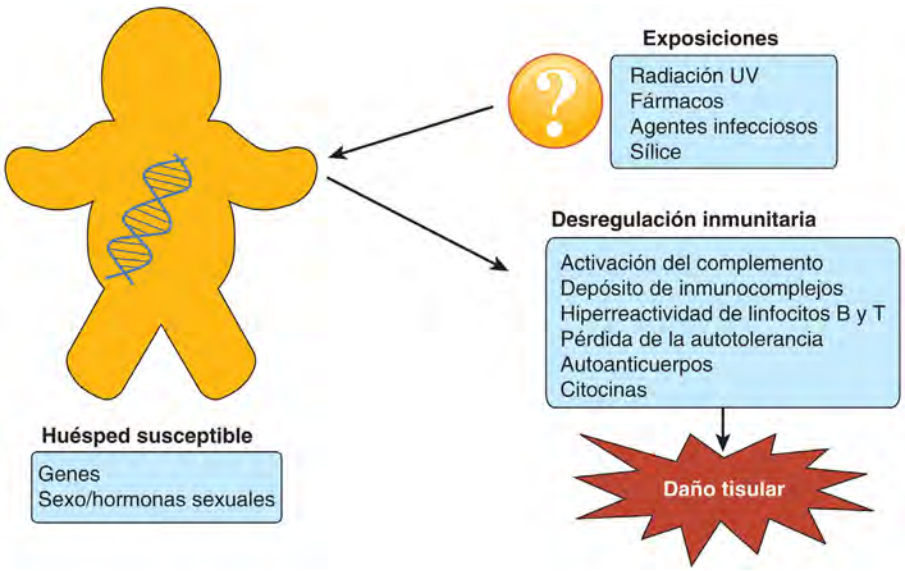
Aproximadamente una de cada cinco personas con lupus es diagnosticada antes de los 18 años de edad. El LESp aparece en todo el mundo, y la prevalencia del LES es menor entre los niños (2-26/100.000) que entre los adultos (20-150/100.000)[7,8]. Se ha notificado una incidencia anual entre 0,2 y 0,9/100.000[9]. Al igual que en los adultos, el LESp es más frecuente en poblaciones hispanas y de origen no caucásico[7,8]. La aparición es más probable en el sexo femenino y la proporción entre mujeres y hombres varía dependiendo del grupo de edad, siendo máxima entre la pubertad y la menopausia (5-10:1), mientras que antes y después la proporción es menor, estimándose en 3-4:1[10]. El diagnóstico de LES antes de los 5 años de edad es muy poco habitual, mientras que el diagnóstico durante la adolescencia (entre los 12 y los 16 años) es más frecuente[10].

Genética y patogenia

En el LES del adulto y pediátrico (v. cap. 84) interaccionan factores genéticos, epigenéticos, sexuales y ambientales para dar lugar a una desregulación generalizada del sistema inmunitario (v. e-fig. 114.1). La fisiopatología del LESp se considera similar a la del LES del adulto, aunque teniendo en cuenta el fenotipo más temprano y grave, se sospecha una mayor contribución genética en el LESp.

Tanto en adultos como en niños, el LES se considera un trastorno multigénico. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado más de 100 locus de riesgo para el LES[11]. Hasta el momento no se ha establecido una asociación clara entre un solo gen

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



• **e-Fig. 114.1** Esquema general de la fisiopatología del lupus. Un huésped susceptible (debido a genes, sexo u hormonas sexuales) se ve expuesto a unos desencadenantes (como luz ultravioleta, infecciones, fármacos o antígenos ambientales como la sílice, entre otros) que provocan una desregulación del sistema inmunitario que provoca inflamación, daño tisular y las manifestaciones clínicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 114.1 Genes asociados a las formas monogénicas del lupus

Mecanismo	Proteína	Gen	Hallazgos
Deficiencia del complemento	C1q	C1QA, C1QB, C1QC	LES (cutáneo, renal, SNC, artritis, ANA+), infecciones bacterianas recurrentes
	C1r/s	C1R, C1S	LES (fiebre, cutáneo, artritis, renal, ANA+, ENA+), infecciones bacterianas recurrentes
	C2	C2	LES (cutáneo, artritis)
	C4	C4A, C4B	LES (cutáneo, renal, ANA+, anti-Ro+)
Eliminación anómala del ADN Activación del IFN	TREX1	TREX1	LES, LPF, SAG
	SAMHD1	SAMHD1	LES, LPF, SAG
Activación del IFN	MDA5	IFIH1	LES, LPF, SAG
	STING	THEM173	LES, LPV, SAVI
Eliminación anómala del ARN Activación del IFN	RNasaH2	RNASH2	LES, SAG
	ADAR1	ADAR1	LES, SAG
Eliminación anómala del ADN Tolerancia a la rotura	DNAsa1	DNASE1	LES (anti-ADNbc+)
	3 similar a la DNAsa1	DNASE1L3	LES (renal, anti-ADNbc+, hipocomplementemia, cANCA+)

ADNdc, ADN de doble cadena; *ANA,* anticuerpos antinucleares; *ANCA,* anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo; *ENA,* antígeno nuclear extraíble; *IFN,* interferón; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *LPF,* lupus pernio familiar; *SAG,* síndrome de Aicardi-Goutières; *SAVI,* vasculopatía asociada a la proteína STING de aparición en la infancia.

y el LESp, aunque una mayor carga genética se ha asociado con una menor edad de aparición del LES. A pesar de que la mayoría de los casos de LES probablemente sean poligénicos, existen raros trastornos monogénicos que pueden provocar LES o trastornos pseudolúpicos, que habitualmente se manifiestan en la infancia y que podrían aclarar la patogenia (tabla 114.1)[12]. A diferencia del LES multigénico, en la enfermedad monogénica ambos sexos se ven afectados por igual. Muchas de las mutaciones de un solo gen que dan lugar a un fenotipo de lupus implican alteraciones en genes que codifican proteínas del complemento, pero también en genes que influyen en las RNasas y DNasas y en las endonucleasas de ADN. Entre los trastornos del complemento, la deficiencia de C1q es la asociación más rara pero más sólida con el LES. A menudo cursa con un aumento del riesgo de infecciones y manifestaciones cutáneas graves. Se debe sospechar un lupus monogénico cuando la edad de inicio es temprana (menos de 5 años), hay afectación cutánea grave o resistente al tratamiento, o hay antecedentes de infecciones de repetición y de consanguinidad[12].

La herencia genética por sí sola no es suficiente para causar LES, según indica que solo el 24-40% de los gemelos monocigóticos muestran concordancia en la aparición de LES[10]. Así pues, hay otros factores, como la epigenética y exposiciones hormonales y ambientales, que son importantes en la susceptibilidad al LES. En el LES del adulto y pediátrico, los cambios epigenéticos, como las modificaciones de histonas, la metilación del ADN y el patrón de microARN, modulan la transcripción y la expresión génica[13]. La hipometilación del ADN es frecuente en el LES, probablemente debido a la influencia de factores epigenéticos[14]. Algunas variables que podrían inducir cambios epigenéticos en el lupus son la exposición a la radiación ultravioleta (UV), la contaminación atmosférica por partículas, la sílice, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el tabaquismo y las infecciones, como la producida por el virus de Epstein-Barr (VEB). No se han publicado estudios sobre las alteraciones epigenéticas específicas del LESp[13].

Las pruebas que indican la participación clave de las hormonas sexuales en la patogenia del LES se basan en que es más frecuente en mujeres en edad fértil y que las exacerbaciones son habituales durante los periodos de cambios hormonales, como el embarazo y el puerperio. Los estrógenos ejercen sus efectos a través de los receptores estrogénicos (RE) α y β, que se encuentran ampliamente distribuidos por el sistema inmunitario. Los estrógenos estimulan la inmunidad humoral y pueden influir en la metilación del ADN[15]. Aunque los esteroides exógenos parecen aumentar el riesgo de padecer LES en mujeres posmenopáusicas, no se ha observado que el uso de anticonceptivos orales aumente las exacerbaciones del LES si la enfermedad está estable[16,17]. El LES a menudo aparece alrededor de la pubertad en adolescentes, aunque el efecto de la pubertad sobre la aparición del LESp no se ha estudiado a fondo. El síndrome de Klinefelter (XXY) se asocia a un riesgo significativamente mayor de LES[18]. Se cree que el cromosoma X interviene en la actividad lúpica y se ha observado que se encuentra hipometilado durante las exacerbaciones de la enfermedad[15].

Características clínicas

El LESp puede manifestarse mediante una amplia variedad de síntomas y signos clínicos. Los signos de presentación más habituales del LESp son fiebre, exantema malar, artritis, glomerulonefritis, afectación neuropsiquiátrica y alteraciones hematológicas (tabla 114.2)[10,19]. En las figuras 114.1 y 114.2 se muestran algunos lesiones mucocutáneas frecuentes. A pesar de las similitudes fisiopatológicas y genéticas en todo el espectro de edad, las manifestaciones clínicas del LESp y del adulto son distintas. En comparación con los adultos, los niños y adolescentes presentan una afectación orgánica más extensa, unas puntuaciones de actividad de la enfermedad generalmente más altas y se tratan con mayor frecuencia con corticoides a dosis moderadas o altas y ciclofosfamida[10,20-22]. Las alteraciones renales, neurológicas y hematológicas son más frecuentes en el momento de presentación del LESp que en el del adulto[22,23]. En concreto, la nefritis lúpica y la afectación neuropsiquiátrica conllevan una morbimortalidad considerable.

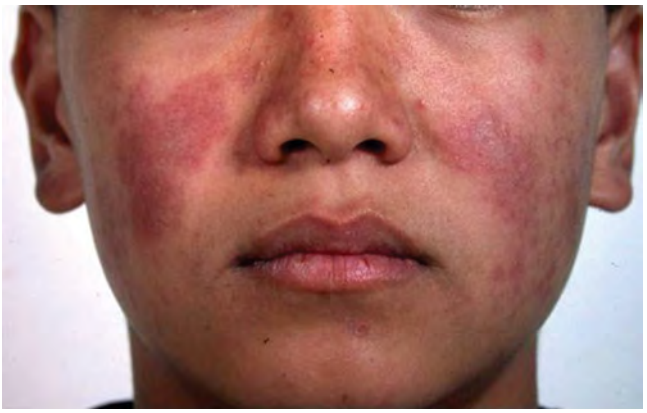
Nefritis lúpica

La nefritis lúpica es más frecuente en el LESp que en el LES de inicio en la edad adulta, observándose en el 40-70% de los pacientes[10,24]. Al igual que en el LES del adulto, debe sospecharse una

TABLA 114.2 Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico pediátrico

Aparato o sistema	Manifestaciones
General	Fiebre, astenia, pérdida de peso, linfadenopatía, retraso del crecimiento
Mucocutáneo	• Alopecia • Lupus eritematoso cutáneo agudo (erupción malar o difusa) • Lupus cutáneo subagudo • Lupus eritematoso cutáneo crónico (lupus discoide, lupus hiperqueratósico, lupus túmido, lupus profundo, lupus pernio) • Vasculitis cutánea • Livedo reticular • Eritema palmar • Petequias • Aftas nasales y bucales (a menudo indoloras)
Musculoesquelético	Artralgias, artritis, tendinitis, miositis, pérdida o reducción de la masa ósea máxima, necrosis avascular
Cardiovascular	Fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea y sistémica, miocarditis, pericarditis, vegetaciones valvulares no bacterianas (endocarditis de Libman-Sacks), trombos y émbolos
Pulmonar	Pleuritis, derrame pleural, neumopatía intersticial, hemorragia alveolar, síndrome del pulmón encogido, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar
Digestivo	Hepatoesplenomegalia, enteritis, enteropatía con pérdida de proteínas, hepatitis
Renal	Glomerulonefritis, trombosis de la vena renal, microtrombos renales, edema, hipertensión
Neuropsiquiátrico	Crisis epilépticas, psicosis, trastornos del estado de ánimo, encefalitis, ictus, mielitis transversa, deterioro cognitivo, cefaleas, pseudotumor, neuropatía periférica o de pares craneales, corea, neuritis óptica
Oftalmológico	Retinitis, neuritis óptica, escleritis, epiescleritis
Hematológico	Anemia hemolítica inmunitaria, trombocitopenia, leucopenia, hipercoagulabilidad, microangiopatía trombótica trombocitopénica, anemia de la inflamación crónica
Otros	Retraso de la pubertad, trastornos del ciclo menstrual, dislipidemia

nefritis lúpica en presencia de proteinuria sin una causa aparente, hematuria, cilindros urinarios, hipertensión, alteración de la función renal y edemas; la biopsia renal constituye el diagnóstico de referencia. La distribución por clases histológicas de la nefritis lúpica es similar a la observada en los adultos (v. cap. 85)[10,25]. La nefritis lúpica proliferativa (clases III y IV de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society [ISN/RPS]) suele manifestarse con alteraciones en el análisis de orina propias de nefritis (proteinuria, hematuria, cilindros), hipertensión e insuficiencia renal aguda o crónica. La nefritis lúpica membranosa (clase V de la ISN/RPS), al igual que en los adultos, se manifiesta mediante proteinuria, síndrome nefrótico y una función renal conservada[26]. Sin embargo, la nefritis lúpica puede instaurarse de forma gradual, lo que pone de manifiesto la importancia del control sistemático para detectar la afectación renal.



● **Fig. 114.1** Exantema malar en un paciente de 14 años con lupus eritematoso sistémico pediátrico. El exantema malar o «en alas de mariposa» típica de la enfermedad consiste en un exantema eritematoso con distribución malar, que abarca las mejillas y atraviesa el puente nasal, respetando los surcos nasogenianos.

● **Fig. 114.2** Aftas bucales en una paciente de 16 años con lupus eritematoso sistémico pediátrico activo. Las aftas y la hiperemia bucales característica de los niños con lupus se aprecian en la bóveda del paladar. Estas aftas son característicamente indoloras.

Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LESNP)

El LESNP es difícil de diagnosticar, sobre todo en niños y adolescentes en etapas del desarrollo que entrañan un riesgo de padecer trastornos del estado de ánimo. Se ha comunicado una prevalencia de LESNP en niños y adolescentes entre el 22 y el 95%, y las tasas son al menos tan altas como en el LES del adulto[27]. En el LESp se utilizan la nomenclatura y las definiciones de casos del ACR para el LESNP (v. cap. 85), que proceden principalmente de datos de adultos. Los síntomas habituales de presentación del LESNP pediátrico consisten en cefalea, trastornos del estado de ánimo, crisis epilépticas, enfermedad cerebrovascular y corea[19].

Síndrome antifosfolípido

Igual que en los adultos, el síndrome antifosfolípido (SAF) puede aparecer como complicación del LESp. Se desconoce la prevalencia exacta de este síndrome en la población pediátrica. Las manifestaciones del SAF comprenden trombocitopenia, livedo reticular, trombosis arterial y venosa, nefropatía microangiopática, corea,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

disfunción cognitiva y abortos[28]. El SAF catastrófico es una complicación infrecuente y potencialmente mortal (con una mortalidad de hasta el 50%) caracterizada por la aparición de una trombosis microvascular simultánea en distintos órganos en presencia de anticuerpos antifosfolípidos[29].

Síndrome de activación macrofágica

El síndrome de activación macrofágica (SAM), también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, es una posible complicación del LES y se asocia a una mortalidad importante. Algunas infecciones, como la producida por el VEB, pueden desencadenar el SAM en el contexto del LES. Los signos clínicos característicos son fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, citopenias, disfunción hepática, coagulopatía, hiperferritinemia y una disminución de la velocidad de sedimentación globular (VSG) a pesar de datos de una inflamación sistémica evidente. A menudo, los niveles del receptor soluble de la IL-2 están elevados[30].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Debido a la naturaleza heterogénea y sistémica del LESp, el diagnóstico diferencial es muy extenso y debe incluir diversas infecciones (VEB, citomegalovirus, histoplasmosis, coccidiomicosis y tuberculosis), la artritis idiopática juvenil sistémica, vasculitis, el SAM, neoplasias malignas (sobre todo leucemias y linfomas), otras causas sistémicas de glomerulonefritis, enfermedades neurológicas y cardiopulmonares y el lupus inducido por fármacos.

El diagnóstico de LESp es clínico y se establece a partir de una anamnesis detallada, una exploración física meticulosa, pruebas de laboratorio y biopsias de tejidos en caso necesario[31]. El enfoque diagnóstico es similar al empleado en el LES del adulto (v. cap. 85) y por lo general comprende un hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, una prueba de Coombs directa, la evaluación de hemolisis y unos niveles bajos de los factores del complemento y la detección de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos ADN de doble cadena (ADNdc), anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (Ro/SSA, La/SSB, Smith y ribonucleoproteína [RNP]) y anticuerpos antifosfolípidos. En el LESp hay algunos autoanticuerpos que se detectan con mayor frecuencia que en los adultos, como los anticuerpos anti-ADNdc, los anticardiolipina inmunoglobulina (Ig) G o IgM, los anticuerpos antihistonas y los dirigidos contra la proteína P ribosómica[10]. Igual que en los adultos, el lupus negativo para ANA es sumamente infrecuente en niños y adolescentes. Los estudios iniciales indican que los productos de activación del complemento unido a células poseen un alto grado de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del LESp y se correlacionan con la actividad de la enfermedad, por lo que podrían utilizarse en el futuro como biomarcadores[32].

En presencia de un análisis de orina alterado (proteinuria o cilindros celulares) o una disminución de la función renal, se recomienda realizar una biopsia renal cuanto antes. Aunque no se utilizan de forma sistemática en la práctica clínica, los perfiles de biomarcadores en orina se han mostrado prometedores para facilitar la detección de nefritis lúpica activa en niños[24,33-36].

Igual que en los adultos, los estudios de neuroimagen para detectar el LESNP comprenden la RM convencional y funcional y la tomografía por emisión de positrones (PET) con tecnecio. El análisis del líquido cefalorraquídeo puede revelar signos inespecíficos de inflamación intratecal, como elevación de la concentración de proteínas y de la cifra de leucocitos. No hay ningún análisis serológico en suero o líquido cefalorraquídeo que sea diagnóstico del LESNP. Existe una asociación entre los anticuerpos dirigidos contra la proteína P ribosómica y el LESNP, sobre todo con la psicosis, pero no son tan fiables como para establecer el diagnóstico. Se utilizan test de evaluación neurocognitiva específicos para el paciente pediátrico, como el Pediatric Automated Neuropsychological Assesment Metrics (ped-ANAM), para detectar y vigilar las anomalías neuropsiquiátricas[37-39].

Tratamiento y control

Hasta la fecha, la Food and Drug Administration estadounidense solo ha autorizado un fármaco específicamente para LESp, y las decisiones relativas al tratamiento son extrapoladas a menudo a partir de los estudios realizados en adultos. Aunque muchos aspectos de la fisiopatología del LES del adulto y el LESp son similares, existen importantes diferencias que influyen en el tratamiento, como la farmacocinética y la gestión de problemas específicos de la población pediátrica, como la palatabilidad de los fármacos y la capacidad para tomar comprimidos, el desarrollo neurológico, el crecimiento, la pubertad y las conductas de alto riesgo asociadas a la adolescencia. Igual que el LES del adulto, el tratamiento del LESp debe adaptarse a la gravedad de las manifestaciones sistémicas. Algunos tratamientos se recomiendan en todos los niños y adolescentes con LES, como la hidroxicloroquina y la fotoprotección. Los glucocorticoides constituyen el pilar del tratamiento inicial en caso de afectación orgánica importante; sin embargo, la importante toxicidad asociada al tratamiento a largo plazo obliga a utilizarlos con precaución y se recomienda utilizar estrategias de ahorro de corticoides para limitar la exposición acumulada.

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HCQ) es un antipalúdico que a menudo se utiliza en el tratamiento de primera línea del LES. Dado que se asocia a una disminución del riesgo de exacerbaciones, de formación de trombos, de enfermedad cardiovascular y de daño orgánico asociado al lupus y a un aumento de la supervivencia, se recomienda en todos los pacientes con LESp sin contraindicaciones. Según los estudios realizados con adultos, la HCQ tiene un perfil de seguridad favorable salvo por el riesgo de retinopatía irreversible dependiente de la dosis. En la población pediátrica, la HCQ puede prescribirse en forma de comprimidos o de suspensión, y la dosis recomendada es de 5 mg/kg/día como máximo. Si se utiliza en las dosis adecuadas, es improbable la toxicidad retiniana durante la infancia y la adolescencia, ya que el riesgo después de 10 años de exposición es inferior al 2%. Como en los adultos con LES, se recomiendan revisiones oftalmológicas periódicas, en las que deben realizarse campimetrías y tomografías de coherencia óptica de dominio espectral. Los niños pequeños normalmente no son capaces de colaborar con la realización de la campimetría, y se recomienda la derivación a un oftalmólogo pediátrico[40].

Fotoprotección

La exposición a la radiación UV puede incrementar el riesgo de exacerbación de las manifestaciones cutáneas y contribuir a un incremento de las manifestaciones sistémicas mediante la liberación de los ácidos nucleicos de los queratinocitos dañados al torrente sanguíneo. Se recomienda el uso diario de protectores solares en todos los pacientes, así como otras medidas fotoprotectoras como evitar la exposición al sol en las horas centrales del día y utilizar prendas con protección solar. A la hora de elegir un protector solar, es importante que incluya componentes que protejan tanto de la radiación UVA como UVB, entre los que se incluyen agentes físicos como el dióxido de titanio y el óxido de zinc y filtros químicos como la avobenzona. Es muy recomendable que el factor de protección solar sea de 40 o superior, y aplicar una cantidad suficiente al menos 20 o 30 min antes de exponerse al sol[41]. Es posible que sea necesario realizar modificaciones en las actividades escolares de niños y adolescentes para reducir la exposición al sol y que puedan aplicarse el protector solar.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides en comprimidos, suspensiones o preparaciones intravenosas siguen siendo la base del tratamiento inicial del LESp

con afectación orgánica importante. En los niños, la dosis habitual de prednisona o prednisolona oral varía entre 0,5 y 2 mg/kg/día, según la gravedad de la enfermedad. A menudo se utilizan «pulsos» de metilprednisolona intravenosa de 30 mg/kg/dosis (1 g/día como máximo) durante 1-5 días para tratar los casos graves. Aunque son muy eficaces para inhibir la actividad del lupus, los efectos secundarios asociados al uso de glucocorticoides, como aumento de peso, retraso del crecimiento, alteración de la mineralización ósea, retraso de la pubertad, acné, estrías y fluctuaciones del estado de ánimo, pueden resultar problemáticos en los niños y adolescentes; por ello es crucial reducir al mínimo la exposición a los glucocorticoides. La dosis de glucocorticoides debe reducirse gradualmente dependiendo de la mejoría en la actividad de la enfermedad determinada por indicadores clínicos y analíticos. Si no se pueden reducir o retirar debido a una actividad mantenida de la enfermedad, se recomienda el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) como ahorradores de corticoides[42].

Ahorradores de corticoides: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

El metotrexato se utiliza para tratar las manifestaciones no renales del LESp, como la artritis, la serositis y las alteraciones mucocutáneas lúpicas. El perfil de efectos secundarios en los niños es similar al observado en adultos, aunque los niños pueden mostrar una mayor propensión a los efectos secundarios que afectan al SNC. El metotrexato se puede prescribir en comprimidos o como suspensión para la administración oral o subcutánea, y la posología se ajusta en función del peso (hasta 1 mg/kg o 15-20 mg/m^2/semana; 25 mg/semana como máximo). La leflunomida es una alternativa al metotrexato que no se ha estudiado específicamente en el LESp[43].

La azatioprina se utiliza para tratar las manifestaciones no renales del LESp, para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica en caso de no tolerarse el micofenolato de mofetilo, durante el embarazo o cuando existan dudas respecto al riesgo de embarazo. La azatioprina administrada en una dosis diaria (1-2 mg/kg/día) resulta atractiva en el contexto de incumplimiento de los tratamientos que se administran dos veces al día. Algunos reumatólogos realizan un estudio genético de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) o de la actividad enzimática antes de iniciar el tratamiento con azatioprina para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer toxicidad por azatioprina[43,44].

El micofenolato de mofetilo y el ácido micofenólico se utilizan para tratar el LESp renal y no renal. La dosis habitual de micofenolato de mofetilo es de hasta 600 mg/m^2/dosis, dos veces al día (1.500 mg dos veces al día como máximo). Se pueden medir las concentraciones de metabolitos de micofenolato para evaluar el cumplimiento y ajustar la dosis de forma personalizada. El perfil de efectos secundarios del micofenolato es similar en adultos y niños, siendo los más frecuentes la intolerancia digestiva, la leucopenia y las infecciones[43,45].

Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina A, el tacrolimús y la voclosporina, se utilizan para tratar las manifestaciones renales y no renales del lupus resistentes al tratamiento[43,46].

Debido a su posible toxicidad, la ciclofosfamida se reserva para casos de LESp grave o resistente a otros tratamientos[43]. Es importante que la hidratación sea adecuada para evitar la toxicidad vesical, y algunos reumatólogos utilizan mesna (mercaptoetanosulfato de sodio) para proteger la vejiga[47]. La toxicidad gonadal es un aspecto importante para los niños (y sus padres) tratados con agentes alquilantes; por suerte, las tasas de insuficiencia gonadal observadas con la ciclofosfamida también son más bajas en niños y adolescentes que en adultos. El uso de triptorelina, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, en dosis altas cada 28 días podría proporcionar protección ovárica en niñas con LESp que han iniciado la pubertad (estadios 2-5 de Tanner)[48]. Además, se debe considerar la crioconservación de tejido ovárico u óvulos en las pacientes del sexo femenino, así como la congelación de semen en los hombres. La intervención de un endocrinólogo especializado en fertilidad y reproducción puede resultar útil para mitigar el riesgo de toxicidad por ciclofosfamida[49].

Ahorradores de corticoides: fármacos biológicos

El belimumab en dosis de 10 mg/kg/dosis por vía intravenosa cada 4 semanas, fue aprobado en 2011 para el tratamiento de adultos con LES con autoanticuerpos en EE. UU. y en Europa y en 2019 se autorizó su uso en pacientes pediátricos[50].

Los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia del rituximab en adultos con LES renal y no renal han sido desfavorables[51,52]. Los estudios no aleatorizados realizados en niños indican que podría ser eficaz en determinadas situaciones, como el tratamiento de las citopenias asociadas al LESp, la nefritis lúpica resistente al tratamiento, el LESNP y la afectación cutánea. En caso necesario, la dosis recomendada es de 750 mg/m^2/dosis (1 g/dosis como máximo) el día 1 y el día 14, o bien 375 mg/m^2/dosis una vez a la semana, con un total de cuatro dosis. Se recomienda vigilar el hemograma, la disminución de CD19 y los niveles de IgG para detectar una posible hipogammaglobulinemia[43,53].

El abatacept y el tocilizumab son opciones de tratamiento para la artritis lúpica resistente. En general, los inhibidores del TNF se evitan dada su capacidad de provocar un lupus inducido por fármacos[54].

Otros tratamientos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan con cautela en el LESp, principalmente para el tratamiento de los síntomas musculoesqueléticos y la pericarditis[55]. No está claro si la toxicidad cardiovascular asociada al uso de AINE en adultos es extensiva a los niños.

La plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se han utilizado en ocasiones para tratar las manifestaciones graves o resistentes al tratamiento del LESp[56,57].

Recomendaciones para el tratamiento de la nefritis lúpica

El tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa comienza con la fase de inducción, dirigida a controlar la enfermedad (normalmente los 6 primeros meses de tratamiento), seguida del tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de inducción suele consistir en glucocorticoides orales y/o intravenosos combinados con ciclofosfamida o con micofenolato de mofetilo. Para estandarizar las guías de tratamiento de la nefritis lúpica en niños y adolescentes, se desarrollaron unos planes de tratamiento consensuados (PTC) para el tratamiento de inducción (fig. 114.3)[58]. Las recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos y comprenden el uso de micofenolato de mofetilo, azatioprina o ciclofosfamida intravenosa cada 2-3 meses[24]. En el protocolo Euro-Lupus se utilizan unas dosis menores de ciclofosfamida cada 2 semanas con un total de 6 dosis, pero todavía no se ha estudiado en niños y adolescentes[59]. Se han planteado el uso de inhibidores de la calcineurina y rituximab en casos resistentes al tratamiento. Además, se recomienda administrar inhibidores del sistema renina-angiotensina en todos los pacientes con proteinuria, salvo contraindicación[24].

No se han desarrollado PTC para la nefritis lúpica membranosa ni se dispone de ensayos clínicos pediátricos que orienten las decisiones terapéuticas. De acuerdo con una encuesta nacional llevada a cabo entre reumatólogos pediátricos, los medicamentos utilizados con más frecuencia para el tratamiento de la nefritis lúpica membranosa son los glucocorticoides, los inhibidores del sistema renina-angiotensina, el micofenolato de mofetilo, el rituximab, la ciclofosfamida y la azatioprina[60].

Cuando aparece una nefropatía terminal secundaria a nefritis lúpica pediátrica, la hemodiálisis se utiliza más a menudo que la diálisis peritoneal, y se recomienda el trasplante renal siempre que sea factible[24,61].

Recomendaciones para el tratamiento del lupus neuropsiquiátrico

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados ni de PTC que orienten las decisiones terapéuticas en el LESNP pediátrico. El tratamiento se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Seleccionar un inmunosupresor para la inducción

Ciclofosfamida i.v. mensual durante 6 meses	Micofenolato de mofetilo, 600 mg/m²/dosis v.o. dos veces al día (máx. 3.000 mg/día) o micofenolato sódico, 400 mg/m²/dosis v.o. dos veces al día (máx. 2.160 mg/día) durante 6 meses

Seleccionar una pauta de corticoides

Predominantemente oral*			Predominantemente i.v.				Oral e i.v. combinada			
Semana	Dosis diaria		Semana	N.° pulsos de corticoides†	Dosis diaria		Semana	N.° pulsos de corticoides†	Dosis diaria	
	>30 kg	≤30 kg			>30 kg	≤30 kg			>30 kg	≤30 kg
1-4	60-80 mg	2 mg/kg	1	3/sem	20 mg	10 mg	1	3/sem	60 mg	1,5 mg/kg
5-6	60 mg		2	1-3/sem	20 mg	10 mg	2	1/mes	60 mg	1,5 mg/kg
7-10	50 mg	↓5-10 mg	3	1-3/sem	20 mg	10 mg	3	1/mes	50 mg	1,2 mg/kg
11-12	40 mg	↓5 mg	4	1-3/sem	20 mg	10 mg	4	1/mes	40 mg	1 mg/kg
13-14	40 mg	↓5 mg	5-7	1-3/sem	20 mg	10 mg	5-8	1/mes	35 mg	0,9 mg/kg
							9-12	1/mes	30 mg	0,8 mg/kg
15-18	30 mg	↓5 mg	8-11	1/mes	20 mg	10 mg	13-16	1/mes	25 mg	0,7 mg/kg
19-22	25 mg	↓2,5-5 mg	12-18	1/mes	15 mg	7,5 mg	17-20	1/mes	20 mg	0,6 mg/kg
23-24	20 mg	↓2,5-5 mg	19-24	1/mes	10 mg	5 mg	21-24	1/mes	15 mg	0,5 mg/kg

● **Fig. 114.3** Planes de tratamiento consensuados de la Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance para el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa de reciente diagnóstico. *Se permiten tres pulsos opcionales de corticoides en la primera semana. †Pulso de corticoides = 30 mg/kg/dosis de metilprednisolona (máximo, 1.000 mg/dosis). *i.v.,* por vía intravenosa; *v.o.,* por vía oral. (Tomado de Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al: Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 64:375-383, 2012.)

adapta a las manifestaciones específicas del LESNP y a la gravedad de la enfermedad. Las manifestaciones del LESNP claramente relacionadas con acontecimientos isquémicos se tratan con anticoagulantes si no hay comorbilidades que lo contraindiquen. Las recomendaciones para el tratamiento de las manifestaciones del LESNP inflamatorio no isquémico son similares a las utilizadas en la nefritis. Primero debe utilizarse un tratamiento intensivo con glucocorticoides a dosis altas y ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o azatioprina. También se puede recurrir a la administración de IGIV y a la plasmaféresis. Una vez controlada la enfermedad, se prescribe el tratamiento de mantenimiento, a menudo con micofenolato de mofetilo o azatioprina. Según los síntomas, puede ser necesario el tratamiento complementario con ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos. En muchas ocasiones es preciso coordinar el tratamiento con neurólogos, psiquiatras y psicólogos[27,62].

Tratamiento del síndrome antifosfolípido

Cuando el LESp se ve complicado por el síndrome antifosfolípido, se recomienda la anticoagulación a largo plazo[28]. En caso de un síndrome antifosfolípido catastrófico, el tratamiento consiste en anticoagulantes, plasmaféresis y antiinflamatorios como glucocorticoides, rituximab, y otros inmunosupresores. Las estrategias de tratamiento del síndrome antifosfolípido y el síndrome antifosfolípido catastrófico es similar en niños y adultos con LES (v. caps. 86 y 87)[28,29].

Cumplimiento terapéutico en el lupus eritematoso sistémico pediátrico

El cumplimiento de los complejos protocolos de tratamiento es importante para conseguir unos resultados óptimos en el LESp, pero puede ser un reto para los adolescentes y sus familias. El incumplimiento es frecuente en todas las edades, se asocia a un mayor uso de recursos sanitarios y puede resultar muy complicado en adolescentes y adultos jóvenes[63]. Las recomendaciones para mejorar la adherencia consisten en prescribir pautas de tratamiento menos complicadas, utilizar pastilleros y alarmas, optimizar la comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes, educar a los pacientes en el autocuidado y recurrir a psicólogos y trabajadores sociales para superar los problemas psicosociales. Lamentablemente, no se han identificado estrategias sólidas y basadas en la evidencia que mejoren el cumplimiento terapéutico en el lupus[64-68].

Estrategias preventivas

Con la mejora en la supervivencia del LESp, las complicaciones a largo plazo se han convertido en un desafío que ha motivado la elaboración de recomendaciones para reducir el riesgo de infección, optimizar la salud ósea y disminuir el riesgo cardiovascular.

Prevención de infecciones

Debido a la inmunosupresión secundaria al LES y a su tratamiento, los niños y adolescentes presentan un riesgo aumentado de infecciones graves y potencialmente mortales[69,70]. Las vacunas suponen un recurso fundamental para prevenir infecciones. Las vacunas inactivadas se consideran seguras, con una inmunogenicidad variable según los estudios realizados en adultos. En los pacientes con LESp se recomienda la vacunación sistemática frente a *Pneumococcus, Meningococcus, Haemophilus influenzae* y el virus del papiloma humano[69,71-73]. La seguridad de las vacunas vivas atenuadas no se ha establecido en poblaciones inmunodeprimidas, por lo que en general se evitan en pacientes tratados con la mayoría de los FAME o fármacos biológicos o con dosis altas de prednisona, sobre todo con dosis iguales o superiores a 20 mg/día o 2 mg/kg/día en niños de menos de 10 kg durante más de 14 días[74].

Por suerte, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es infrecuente en pacientes con lupus, pero se asocia a una elevada mortalidad. Entre los reumatólogos pediátricos y de adultos existe una gran variabilidad en la indicación para iniciar la profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol, dapsona o pentamidina en pacientes con lupus inmunodeprimidos[75-78].

Optimización de la salud ósea

La osteoporosis inducida por glucocorticoides y la incapacidad para alcanzar la masa ósea máxima son posibles complicaciones del LESp. En el LESp se produce una pérdida de la densidad ósea a consecuencia de los efectos de la inflamación crónica, la deficiencia de vitamina D, la disminución de la actividad física y el tratamiento con glucocorticoides[79]. El método de elección para evaluar el estado y la variación en un intervalo de la densidad mineral ósea y la masa ósea es la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), aunque la TC puede ser más exacta. La evaluación de la densidad mineral ósea debe plantearse en todo niño con LESp que reciba tratamiento crónico con glucocorticoides[71]. Algunas recomendaciones generales son garantizar una ingesta suficiente de vitamina D y calcio, facilitar el asesoramiento sobre ejercicios con carga y evitar los factores de riesgo, como el tabaquismo. Los bisfosfonatos no se prescriben sistemáticamente en niños y adolescentes con LES tratados con corticoides, pero pueden utilizarse en caso de osteoporosis grave.

Reducción del riesgo cardiovascular

La aterosclerosis comienza en la infancia y es una fuente de morbimortalidad a largo plazo en el LES, por lo que es preciso iniciar tempranamente el asesoramiento acerca de la reducción del riesgo cardiovascular y el cribado de los factores de riesgo cardiovascular modificables. Está indicado el control de la presión arterial y los lípidos con intervenciones dietéticas y farmacológicas. El ensayo Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) no estableció la necesidad de ofrecer sistemáticamente tratamiento con estatinas a todos los niños y adolescentes con LES, pero los análisis *a posteriori* indican que los subgrupos de mayor riesgo podrían beneficiarse de esta práctica[80,81].

Salud reproductiva

La mayoría de las mujeres con LES conservan la fertilidad. Aunque normalmente el embarazo puede finalizar de manera segura, algunas posibles complicaciones son: exacerbación de la enfermedad en la madre, preeclampsia, aborto, prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino, sobre todo entre adolescentes y mujeres jóvenes[82]. Los desenlaces del embarazo son excelentes si la enfermedad está bien controlada y las pacientes toman medicamentos compatibles con este. Las adolescentes son una población de riesgo debido a las relaciones sexuales sin protección, y a que muchas adolescentes con lupus toman fármacos teratógenos. Dada la necesidad de evitar el embarazo cuando la enfermedad está activa o se toman medicamentos teratógenos, es importante evaluar la intención de embarazo y ofrecer consejo acerca de los problemas de salud relacionados con la salud reproductiva y sobre métodos anticonceptivos en pacientes posmenárquicas (por lo general, a partir de los 12 años). Debido a la capacidad de los estrógenos para estimular la actividad de la enfermedad y la coagulación, suelen evitarse los anticonceptivos con altos niveles de estrógenos. Los resultados del ensayo Exogenous Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA), en el que participaron mujeres adultas con una baja actividad de la enfermedad y excluyendo a aquellas que presentaban anticoagulante lúpico o unos títulos moderados o altos de anticuerpos anticardiolipina, indicaron que los anticonceptivos orales con una cantidad baja de estrógenos no aumentan el riesgo de formación de trombos ni de exacerbación de la enfermedad en esta población concreta[17]. A menudo se recomiendan a las adolescentes métodos anticonceptivos de acción más prolongada, como dispositivos intrauterinos, implantes de etonogestrel o medroxiprogesterona intramuscular, dados los riesgos asociados a los estrógenos y al incumplimiento terapéutico. La interconsulta con un especialista en medicina del adolescente puede resultar útil para abordar las dudas acerca de la salud reproductiva[83].

Aspectos relacionados con la escolarización

Los niños y adolescentes con lupus presentan un mayor riesgo de peor rendimiento escolar y profesional que sus compañeros[84]. Los niños con LESp pueden necesitar adaptaciones en el ámbito escolar. En determinadas situaciones puede ser preciso elaborar unos planes de aprendizaje personalizados para ayudar a los niños con lupus a alcanzar sus objetivos educativos. Algunos ejemplos de estos planes implantados en EE. UU. son los planes 504 y los planes educativos individualizados (IEP). Las pruebas neuropsicológicas pueden facilitar la identificación de deficiencias y posibles intervenciones.

Aspectos relacionados con la salud mental

Los trastornos de salud mental, sobre todo depresión mayor, son frecuentes en el LESp. La depresión es más frecuente entre afroamericanos y el riesgo aumenta con la actividad del LES, un peor nivel funcional y un menor rendimiento escolar[85]. El cribado de problemas de salud mental no se realiza sistemáticamente en las consultas de reumatología pediátrica. Los trastornos mentales se asocian a una menor calidad de vida, una menor utilización de la asistencia sanitaria y al incumplimiento del tratamiento médico. Se recomienda el cribado con herramientas validadas. Es preciso derivar al paciente a un especialista en salud mental cuando exista un grado importante de depresión o ansiedad[86,87].

Transición a la edad adulta

La transición de la atención pediátrica a la atención en las unidades de adultos es un periodo vulnerable durante el que los adolescentes y adultos jóvenes con LES se encuentran en riesgo de quedar desatendidos y de una mayor morbilidad. La transición se refiere al proceso gradual de preparar al adolescente y al adulto joven para ser responsable del cuidado de su propia salud; la transferencia corresponde al momento en el que la asistencia pasa a depender de los profesionales sanitarios de las unidades de adultos. Aunque no existen guías específicas para la transición en pacientes con LES, algunas estrategias e intervenciones genéricas resultan prometedoras. En general, se recomienda que los reumatólogos pediátricos elaboren un protocolo de transición y lo compartan con los pacientes y sus familias, ofrezcan recomendaciones sobre el autocuidado adecuadas para cada etapa del desarrollo, evalúen si un paciente está preparado para la transición a partir de los 14 años, comprobando su progreso, y confirmen la transferencia definitiva de la asistencia a los reumatólogos de adultos[88,89].

Pronóstico del lupus eritematoso sistémico pediátrico

El diagnóstico de LES durante la infancia aumenta el riesgo de daño orgánico y muerte prematura, lo que puede atribuirse tanto al daño asociado a la enfermedad como a los efectos secundarios del tratamiento. La enfermedad renal, las infecciones (oportunistas o de otro tipo), la aterosclerosis y la osteoporosis son especialmente problemáticas.

Por fortuna, los avances logrados en el conocimiento de la patogenia, el diagnóstico, el tratamiento y el control sintomático del LESp han dado lugar a una prolongación de la supervivencia. Las tasas de supervivencia a 5 y a 10 años, que eran inferiores al 40% en la década de 1960, aumentaron hasta alcanzar el 80-90% en la década de 1990. Aunque no existe una cura para el LES, en la actualidad la mayoría de los niños y adolescentes con LES sobreviven hasta la edad adulta. Sin embargo, las tasas de mortalidad son más elevadas en el LESp que en el LES del adulto. En las primeras etapas de la evolución del LES, sea cual sea la franja de edad, la causa más frecuente de mortalidad es la infección o la afectación orgánica grave por el LES (sobre todo renal y del SNC). A más largo plazo, las principales causas de mortalidad son las infecciones, la aterosclerosis y las neoplasias malignas[9,10,22,23].

La evolución de la nefritis lúpica pediátrica ha mejorado en las últimas décadas, observándose una reducción de la nefropatía terminal del 50 al 10%. Recientemente se han descrito unas tasas de supervivencia renal a los 5 años del 77-93% en pacientes con nefritis lúpica pediátrica[24]. Los niños y adolescentes con nefropatía terminal secundaria a nefritis lúpica tienen una mortalidad a los 5 años de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aproximadamente un 22%; las tasas de mortalidad son más altas entre afroamericanos[90]. Por desgracia, los niños con nefropatía terminal asociada al LES en hemodiálisis tienen el doble de probabilidades de fallecer durante la infancia por otras causas. Después del trasplante renal, la supervivencia del injerto y las complicaciones infecciosas son comparables a las observadas con otras causas de nefropatía terminal[24].

Debido a la exposición más prolongada a la enfermedad y a su tratamiento, el LESp se asocia a un mayor daño acumulado determinado mediante el índice de daño del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR). En particular, la aparición de cataratas, necrosis avascular y lesión renal son más probables en el LESp[23]. El riesgo de daño asociado al lupus se correlaciona inversamente con la edad al inicio de la enfermedad, de manera que los pacientes con LES de inicio prepuberal presentan un mayor riesgo de daño que cuando el inicio es peripuberal o pospuberal[91]. La aterosclerosis prematura se asocia claramente al LES, y el aumento del espesor de la capa íntima-media de la carótida es evidente incluso en niños y adolescentes con LES[92]. Las neoplasias malignas son más frecuentes entre los pacientes con LESp que en controles de la misma edad (con un cociente de incidencia normalizado estimado de 4,13)[93]. El retraso del crecimiento y de la pubertad son morbilidades asociadas al LES exclusivas de la infancia y la adolescencia. Los pacientes con LESp tienden a alcanzar una talla inferior a la esperada en la edad adulta, probablemente debido a los efectos de la actividad de la enfermedad y al tratamiento con glucocorticoides[94]. Los adolescentes presentan especial riesgo de padecer trastornos del estado de ánimo y de incumplir el tratamiento, lo que puede influir en el pronóstico[68]. En general, los factores que se asocian a un mal pronóstico del LESp son el sexo masculino, el diagnóstico a una edad más temprana, el origen étnico hispano o razas distintas de la caucásica, nivel socioeconómico bajo y presencia de afectación renal o del SNC[9,10].

Lupus inducido por fármacos

Definición y clasificación

El lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) consiste en la aparición de manifestaciones del LES tras la exposición a algunos medicamentos en personas sin antecedentes de LES. En la e-tabla 114.1 se presentan los fármacos habitualmente relacionados con el LEIF. No se han publicado unos criterios de clasificación específicos del LEIF, ni datos sobre diferencias entre el LEIF del adulto y el pediátrico. De este modo, se asume que el LEIF no presenta grandes variaciones en relación con la edad.

Genética y patogenia

La patogenia del LEIF no se conoce del todo bien. Aparte de una asociación con la subregión DR de los antígenos leucocíticos humanos (HLA-DR4), no se han identificado alteraciones genéticas específicas que se asocien al LEIF, aunque el fenotipo acetilador podría desempeñar un papel[95]. Algunas hipótesis acerca de la patogenia plantean que los fármacos podrían actuar como haptenos y originar una respuesta autoinmunitaria, así como una citotoxicidad directa de los fármacos y las consecuencias de la hipometilación del ADN[95,96].

Manifestaciones clínicas

Al igual que en los adultos, el LEIF afecta a personas de ambos sexos por igual y es improbable que cause una afectación renal o del SNC importante. Puede resultar difícil distinguir el LES del LEIF, aunque algunas manifestaciones clínicas y serológicas, así como la resolución de los síntomas al retirar el fármaco causal, ayudan a establecer un diagnóstico correcto. En general, el LEIF es más leve que el LES. La afectación hepática es habitual en el lupus inducido por fármacos[95].

Pueden aparecer alteraciones analíticas como anticuerpos antihistonas circulantes (presentes hasta en el 95% de los sujetos con LEIF), aunque estos anticuerpos no son específicos y también pueden observarse en el LES no asociado con la exposición a fármacos. Es improbable la aparición de anticuerpos anti-ADNdc y anti-Smith en el LEIF, y la hipocomplementemia es menos habitual en el LEIF que en el LES. Las alteraciones epigenéticas son importantes en el lupus inducido por fármacos y, por ejemplo, la hidralazina y la procainamida pueden causar hipometilación del ADN[95].

Tratamiento

El tratamiento del lupus inducido por fármacos consiste en la retirada del medicamento causal y, en caso de estar indicados, en la administración de inmunosupresores. Las manifestaciones clínicas pueden tardar meses o años en desaparecer[97].

Lupus neonatal

Definición y clasificación

El lupus neonatal (LN) es una entidad distinta del LES y es uno de los pocos trastornos reumáticos que se manifiestan en el periodo neonatal o en la primera infancia. El LN es una enfermedad autoinmunitaria pasiva causada por la transferencia de autoanticuerpos maternos circulantes a la circulación fetal. No se dispone de unos criterios diagnósticos.

Genética y patogenia

Los autoanticuerpos maternos asociados a la gran mayoría de los casos de LN son anti-Ro/SS-A (o anti-SSA) y anti-LA/SS-B (o anti-SSB); no obstante, en el LN también se han descrito anticuerpos antirribonucleoproteína (RNP). El LN solo afecta al 1-2% de los hijos cuyas madres presentan estos anticuerpos circulantes, por lo que la presencia de estos anticuerpos no es suficiente para causar el LN. Aunque sigue sin conocerse la patogenia exacta del LN, una hipótesis ampliamente aceptada, obtenida a partir de estudios *in vivo,* plantea que los antígenos Ro y La están expuestos en la superficie de los miocitos cardiacos durante el desarrollo del corazón fetal y se convierten en una diana para los autoanticuerpos maternos. La consiguiente cascada inflamatoria provoca daños en el sistema de conducción y, en algunos casos, provoca una miocardiopatía[98].

Los cambios inflamatorios relacionados con el LN se resuelven al eliminar los autoanticuerpos maternos de la circulación del neonato, habitualmente en los 6 primeros meses de vida. Las manifestaciones extracardiacas del LN son reversibles y por lo general no precisan ningún tratamiento. En ocasiones se utilizan corticoides tópicos para tratar las lesiones cutáneas. La miocardiopatía y el bloqueo cardiaco congénitos pueden causar morbilidad o incluso la muerte, por lo que se han llevado a cabo investigaciones para identificar tratamientos que permitan prevenir o retrasar la afectación cardiaca. Es difícil realizar ensayos clínicos sobre enfermedades fetales poco frecuentes, ya que la administración de placebo resulta inaceptable o poco ética. En un estudio abierto multicéntrico de 30 embarazos y 31 fetos, la dexametasona no fue capaz de revertir el bloqueo cardiaco congénito. En otro estudio abierto multicéntrico y prospectivo sobre el uso de dexametasona se realizó un seguimiento de 56 embarazos, observándose la aparición de bloqueos de primer grado en 6 de 70 fetos; los 6 casos se trataron con dexametasona, lo que resolvió las alteraciones del sistema de conducción auriculoventricular en todos los fetos tratados[99,100]. En dos estudios multicéntricos prospectivos se demostró que el tratamiento preventivo con IGIV en madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B circulantes y embarazos previos complicados con LN/bloqueo cardiaco congénito no logró prevenir la aparición del bloqueo cardiaco congénito[101,102].

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del LN consisten en una erupción cutánea malar o anular que no deja cicatriz y que habitualmente afecta a la

e-TABLA 114.1 Fármacos relacionados con el lupus inducido por fármacos[a]

Asociación definitiva	Asociación probable/posible	
Hidralazina	Fenitoína	Hidroclorotiazida
Procainamida	Etosuximida	Sulfasalazina
Minociclina	Carbamazepina	Amiodarona
Isoniazida	Sulfamidas	Ticlopidina
Quinidina	Rifampicina	Hidrazina
Metildopa	Litio	Docetaxel
Antagonistas del TNF	Captopril	Estatinas
	Atenolol	Valproato
	Metoprolol	Zonisamida
	Propiltiouracilo	Terbinafina

[a]Esta lista no es exhaustiva.

TNF, factor de necrosis tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 114.4** Exantema malar o anular que no deja cicatriz y que afecta a la cara, el cuero cabelludo y el tronco en un caso de lupus neonatal.

cara, el cuero cabelludo y el tronco (fig. 114.4). Por lo general, el exantema aparece en las 6 primeras semanas de vida y puede estar desencadenado por la exposición a la luz UV. Los signos histológicos cutáneos son similares a los observados en el lupus cutáneo subagudo. Otros hallazgos son citopenias y hepatitis (elevación de transaminasas, hepatomegalia) de origen inmunitario. La complicación más grave del LN es la afectación cardiaca. Las alteraciones de la conducción cardiaca pueden manifestarse en el feto (a partir de las 16 semanas de gestación, cuando las inmunoglobulinas maternas pueden atravesar la placenta) o poco después del parto y comprenden alteraciones del sistema de conducción, desde la prolongación del intervalo PR hasta un bloqueo completo. Otras posibles manifestaciones son la fibroelastosis endocárdica y la miocardiopatía progresiva[98].

Tratamiento

Los estudios retrospectivos sugieren que el uso de HCQ por parte de la madre durante el embarazo reduce el riesgo de LN/bloqueo cardiaco congénito en la descendencia[103]. Dado el riesgo de LN, se recomienda monitorizar el intervalo PR y la función cardiaca fetal a partir de las 16 semanas de gestación en las embarazadas con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB circulantes. En algunos niños con bloqueo completo se utilizan dispositivos de estimulación cardiaca. La mortalidad global del bloqueo cardiaco completo congénito es del 17-19%. Se estima que la recurrencia del bloqueo cardiaco congénito asociado al LN en futuras gestaciones es del 17%. Los niños y los adultos con bloqueo cardiaco congénito presentan riesgo de una limitación para la actividad física y de insuficiencia cardiaca. Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, los niños con LN podrían tener un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunitarias.

Conclusión

Aunque la fisiopatología del LESp sea similar a la del LES del adulto, las manifestaciones clínicas, el pronóstico y algunos aspectos del tratamiento son distintos. Los niños y adolescentes con LES debutan con una mayor actividad de la enfermedad, presentan un gran riesgo de daño orgánico, incluyendo complicaciones renales y del SNC, y tienen una mayor mortalidad global que los adultos. Los niños y adolescentes se enfrentan a una carga de morbimortalidad y a los efectos del tratamiento durante toda la vida, y está indicada la intervención precoz para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo, como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con LESp, por lo que se han extrapolado las recomendaciones terapéuticas derivadas de los estudios en adultos. Sin embargo, los niños y adolescentes requieren una atención especial respecto a problemas exclusivos de la presentación en edad pediátrica, como la repercusión de los tratamientos sobre el crecimiento y la imagen corporal, el incumplimiento terapéutico y las necesidades psicosociales y las relativas al proceso de transición.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, et al: A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 53:1130-1135, 2014.
2. Silva CA, Avcin T, Brunner HI: Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1787-1793, 2012.
3. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64:2677-2686, 2012.
5. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al: Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study, *Clin Exp Rheumatol* 32:440-444, 2014.
6. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, et al: Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematous, *Rheumatology (Oxford)*, 2014.
7. Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 365:2110-2121, 2011.
8. Pineles D, Valente A, Warren B, et al: Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20:1187-1192, 2011.
9. Kamphuis S, Silverman ED: Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus, *Nat Rev Rheumatol* 6:538-546, 2010.
10. Malattia C, Martini A: Paediatric-onset systemic lupus erythematosus, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27:351-362, 2013.
11. Deng Y, Tsao BP: Updates in lupus genetics, *Curr Rheumatol Rep* 19:68, 2017.
12. Hiraki LT, Silverman ED: Genomics of systemic lupus erythematosus: Insights gained by studying monogenic young-onset systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin North Am* 43:415-434, 2017.
13. Hedrich CM: Epigenetics in SLE, *Curr Rheumatol Rep* 19:58, 2017.
14. Hedrich CM, Mabert K, Rauen T, et al: DNA methylation in systemic lupus erythematosus, *Epigenomics* 9:505-525, 2017.
15. Lahita RG: The immunoendocrinology of systemic lupus erythematosus, *Clin Immunol* 172:98-100, 2016.
16. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, et al: Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women, *Arthritis Rheum* 56:1251-1262, 2007.
17. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 353:2550-2558, 2005.
18. Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, et al: Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies, *Autoimmunity* 48:125-128, 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

19. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al: Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study, *J Pediatr* 146:648-653, 2005.
20. Hui-Yuen JS, Imundo LF, Avitabile C, et al: Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome, *Lupus* 20:952-959, 2011.
21. Mina R, Brunner HI: *Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus?, Rheumatic Diseases Clinics of North America* 36(53-80):vii-viii, 2010.
22. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al: Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII), *Lupus* 17:314-322, 2008.
23. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al: Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 58:556-562, 2008.
24. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI: Advances in the care of children with lupus nephritis, *Pediatr Res* 81:406-414, 2017.
25. Brunner HI, Holland MJ, Beresford MW, et al: The American College of Rheumatology Provisional criteria for clinically relevant improvement in children & adolescents with childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(5):579-590, 2019.
26. Boneparth A, Wenderfer SE, Moorthy LN, et al: Clinical characteristics of children with membranous lupus nephritis: the childhood arthritis and rheumatology research Alliance Legacy Registry, *Lupus* 26:299-306, 2017.
27. Muscal E, Brey RL: Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults, *Neurol Clin* 28:61-73, 2010.
28. Rumsey DG, Myones B, Massicotte P: Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: a review, *Blood Cells Mol Dis* 67:34-40, 2017.
29. Go EJL, O'Neil KM: The catastrophic antiphospholipid syndrome in children, *Curr Opin Rheumatol* 29:516-522, 2017.
30. Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, et al: Features, treatment, and outcomes of Macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheumatol* 70:616-624, 2018.
31. Ardoin SP, Schanberg LE: The management of pediatric systemic lupus erythematosus, *Nat Clin Pract Rheumatol* 1:82-92, 2005.
32. Hui-Yuen JS, Gartshteyn Y, Ma M, et al: Cell-bound complement activation products (CB-CAPs) have high sensitivity and specificity in pediatric-onset systemic lupus erythematosus and correlate with disease activity, *Lupus* 27:2262-2268, 2018.
33. Brunner HI, Bennett MR, Abulaban K, et al: Development of a novel renal activity index of lupus nephritis in children and young adults, *Arthritis Care & Research* 68:1003-1011, 2016.
34. Mina R, Abulaban K, Klein-Gitelman MS, et al: Validation of the lupus nephritis clinical Indices in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care & Research* 68:195-202, 2016.
35. Smith EMD, Lewandowski LB, Jorgensen AL, et al: Growing international evidence for urinary biomarker panels identifying lupus nephritis in children—verification within the South African Paediatric Lupus Cohort, *Lupus* 27:2190-2199, 2018.
36. Smith EMD, Yin P, Jorgensen AL, et al: Clinical predictors of active LN development in children—evidence from the UK JSLE Cohort Study, *Lupus* 27:2020-2028, 2018.
37. Brey RL, Muscal E, Chapman J: Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report, *Lupus* 20:153-157, 2011.
38. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, et al: Validation of the pediatric automated neuropsychological assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:372-381, 2013.
39. Ross GS, Zelko F, Klein-Gitelman M, et al: A proposed framework to standardize the neurocognitive assessment of patients with pediatric systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care & Research* 62:1029-1033, 2010.
40. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Recommendations on screening for Chloroquine and hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision), *Ophthalmology* 123:1386-1394, 2016.
41. Ilchyshyn L, Hawk JL, Millard TP, Photoprotection:: *does it work? Lupus England*:705-707, 2008.
42. Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, et al: Glucocorticoids in paediatric rheumatology, *Clin Exp Rheumatol* 29:S148-S152, 2011.
43. Thorbinson C, Oni L, Smith E, et al: Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Paediatr Drugs* 18:181-195, 2016.
44. Fargher EA, Tricker K, Newman W, et al: Current use of pharmacogenetic testing: a national survey of thiopurine methyltransferase testing prior to azathioprine prescription, *J Clin Pharm Ther* 32:187-195, 2007.
45. Sobiak J, Resztak M, Ostalska-Nowicka D, et al: Monitoring of mycophenolate mofetil metabolites in children with nephrotic syndrome and the proposed novel target values of pharmacokinetic parameters, *Eur J Pharm Sci* 77:189-196, 2015.
46. Chighizola CB, Ong VH, Meroni PL: The Use of cyclosporine A in rheumatology: a 2016 comprehensive review, *Clin Rev Allergy Immunol* 52:401-423, 2017.
47. Woytala PJ, Morgiel E, Luczak A, et al: The safety of intravenous cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases, *Adv Clin Exp Med* 25:479-484, 2016.
48. Brunner HI, Silva CA, Reiff A, et al: Randomized, double-blind, dose-escalation trial of triptorelin for ovary protection in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 67:1377-1385, 2015.
49. Gajjar R, Miller SD, Meyers KE, et al: Fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide therapy for renal disease, *Pediatr Nephrol* 30:1099-1106, 2015.
50. Brunner HI, Viola DI, Calvo I, et al: Efficacy and safety of intravenous Belimumab in children with systemic lupus erythematosus [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70, 2018.
51. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial, *Arthritis Rheum* 62:222-233, 2010.
52. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study, *Arthritis Rheum* 64:1215-1226, 2012.
53. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, et al: Efficacy and safety of rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: a systematic review, *J Pediatr* 187:213-219, 2017, e9.
54. Artifoni M, Puechal X: How to treat refractory arthritis in lupus? Joint, *Bone Spine* 79:347-350, 2012.
55. Yates M: Commonly used medication for Lupus, *Lupus* 27:8-10, 2018.
56. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al: Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature, *Autoimmun Rev* 10:679-684, 2011.
57. Sakthiswary R, D'Cruz D: Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 93:e86, 2014.
58. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al: Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care & Research* 64:375-383, 2012.
59. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide, *Arthritis Rheum* 46:2121-2131, 2002.
60. Boneparth A, Radhakrishna SM, Greenbaum LA, et al: Approach to membranous lupus nephritis: a survey of pediatric Nephrologists and pediatric rheumatologists, *J Rheumatol* 44:1619-1623, 2017.
61. Hiraki LT, Lu B, Alexander SR, et al: End-stage renal disease due to lupus nephritis among children in the U.S., 1995-2006. LID—10.1002/art.30350 [doi].—Arthritis Rheum 2011.
62. Jafri K, Patterson SL, Lanata C: Central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin North Am* 43:531-545, 2017.

63. Feldman CH, Yazdany J, Guan H, et al: Medication nonadherence is associated with increased Subsequent acute care utilization among Medicaid Beneficiaries with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:1712-1721, 2015.
64. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al: Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients, *Best practice & research, Clin Rheumatol* 27:329-340, 2013.
65. Mehat P, Atiquzzaman M, Esdaile JM, et al: Medication nonadherence in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1706-1713, 2017.
66. Galo JS, Mehat P, Rai SK, et al: What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 75:667-673, 2016.
67. Bugni VM, Ozaki LS, Okamoto KY, et al: Factors associated with adherence to treatment in children and adolescents with chronic rheumatic diseases, *J Pediatr (Rio J)* 88:483-488, 2012.
68. Davis AM, Graham TB, Zhu Y, et al: Depression and medication nonadherence in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Lupus* 27:1532-1541, 2018.
69. Higgis GC: Complications of treatments for pediatric rheumatic diseases, *Pediatr Clin North Am* 65:827-854, 2018.
70. Hiraki LT, Feldman CH, Marty FM, et al: Serious infection rates among children with systemic lupus erythematosus Enrolled in Medicaid, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:1620-1626, 2017.
71. Hollander MC, Sage JM, Greenler AJ, et al: International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:1416-1423, 2013.
72. Gorelik M, Elizalde A, Wong Williams K, et al: Immunogenicity of sequential 13-valent conjugated and 23-valent unconjugated pneumococcal vaccines in a population of children with lupus, *Lupus* 27:2228-2235, 2018.
73. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al: Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol Canada*:1626-1627, 2013.
74. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases:, In Kimberlin D, editor: *Red book report of the committee on infectious diseases*, Elk Grove, IL 2018, American Academy of Pediatrics, 72-91.
75. Kapoor TM, Mahadeshwar P, Nguyen S, et al: Low prevalence of Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: review of a clinical data warehouse, *Lupus* 26:1473-1482, 2017.
76. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, et al: Pneumocystis jiroveci pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience, *Clin Exp Rheumatol* 35:671-673, 2017.
77. Schmajuk G, Jafri K, Evans M, et al: Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis patterns among patients with rheumatic diseases receiving high-risk immunosuppressant drugs, *Semin Arthritis Rheum* 48(6):1087-1092, 2019.
78. Wolfe RM, Peacock JE Jr: Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: which patients are at risk and How can PCP Be prevented? *Curr Rheumatol Rep* 19:35, 2017.
79. Mok CC, Wong SN, Ma KM: Childhood-onset disease carries a higher risk of low bone mineral density in an adult population of systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 51:468-475, 2012.
80. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al: Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents, *Arthritis Rheum* 64:285-296, 2012.
81. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, et al: Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein, *Ann Rheum Dis* 73:557-566, 2014.
82. Ling N, Lawson E, von Scheven E: Adverse pregnancy outcomes in adolescents and young women with systemic lupus erythematosus: a national estimate, *Pediatr Rheumatol Online J* 16:26, 2018.
83. Sammaritano LR: Contraception in patients with rheumatic disease, *Rheum Dis Clin North Am* 43:173-188, 2017.
84. Lawson EF, Hersh AO, Trupin L, et al: Educational and vocational outcomes of adults with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: nine years of followup, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:717-724, 2014.
85. Knight AM, Xie M, Mandell DS: Disparities in psychiatric diagnosis and treatment for Youth with systemic lupus erythematosus: analysis of a National US Medicaid Sample, *J Rheumatol* 43:1427-1433, 2016.
86. Knight AM, Trupin L, Katz P, et al: Depression risk in young adults with juvenile- and adult-onset lupus: Twelve Years of followup, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:475-480, 2018.
87. Knight A, Vickery M, Faust L, et al: Gaps in mental health care for Youth with rheumatologic conditions: a Mixed methods study of Perspectives from behavioral health providers, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71(5):591-601, 2019.
88. Son MB, Sergeyenko Y, Guan H, et al: Disease activity and transition outcomes in a childhood-onset systemic lupus erythematosus cohort, *Lupus* 25:1431-1439, 2016.
89. Ardoin SP: Transitions in rheumatic disease: pediatric to adult care, *Pediatr Clin North Am* 65:867-883, 2018.
90. Hiraki LT, Lu B, Alexander SR, et al: End-stage renal disease due to lupus nephritis among children in the US, 1995-2006, *Arthritis Rheum* 63:1988-1997, 2011.
91. Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al: Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)* 48:779-784, 2009.
92. Barsalou J, Bradley TJ, Silverman ED: Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological diseases, *Arthritis Research & Therapy* 15:212, 2013.
93. Bernatsky S, Clarke AE, Zahedi Niaki O, et al: Malignancy in pediatric-onset systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 44:1484-1486, 2017.
94. Heshin-Bekenstein M, Perl L, Hersh AO, et al: Final adult height of patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross sectional analysis, *Pediatr Rheumatol Online J* 16:30, 2018.
95. Araujo-Fernandez S, Ahijon-Lana M, Isenberg DA: Drug-induced lupus: including anti-tumour necrosis factor and interferon induced, *Lupus* 23:545-553, 2014.
96. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME: Drug-induced lupus, *Ann N Y Acad Sci* 1108:166-182, 2007.
97. Vasoo S: Drug-induced lupus: an update, *Lupus* 15:757-761, 2006.
98. Izmirly P, Saxena A, Buyon JP: Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus, *Curr Opin Rheumatol* 29:467-472, 2017.
99. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study, *Am J Cardiol* 103:1102-1106, 2009.
100. Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ: Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block, *Curr Opin Rheumatol* 21:478-482, 2009.
101. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al: Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial, *Arthritis Rheum* 62:1138-1146, 2010.
102. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al: Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study, *Arthritis Rheum* 62:1147-1152, 2010.
103. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al: Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus, *Circulation* 126:76-82, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

115

Dermatomiositis juvenil, esclerodermia, vasculitis y enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

ANGELA B. ROBINSON, JEFFREY DVERGSTEN, KATHRYN S. TOROK, HEATHER VAN MATER, WILLIAM GALLENTINE Y ANN M. REED

Dermatomiositis juvenil

PUNTOS CLAVE

- La dermatomiositis (DM) juvenil es una vasculopatía inflamatoria inmunomediada que afecta predominantemente a la piel y al músculo.
- Los niños con DM presentan más afectación vascular y una mayor probabilidad de calcinosis o úlceras, pero un mejor pronóstico a largo plazo y una supervivencia más prolongada en comparación con los adultos.
- Los niños con DM tienen menos probabilidades que los adultos de presentar anticuerpos específicos de miositis, de experimentar neumopatía intersticial y de padecer neoplasias malignas asociadas.
- Los niños y los adultos presentan unas características similares en la biopsia muscular y en la expresión génica de interferón (IFN), aunque puede haber diferencias sutiles en la patogenia y la anatomía patológica.
- Se están llevando a cabo iniciativas para mejorar la clasificación, los marcadores de actividad de la enfermedad y la capacidad de predecir la evolución de la DM juvenil.

Definición y clasificación

Los criterios de Bohan y Peter para el diagnóstico de la dermatomiositis comprenden[1] el exantema característico de la dermatomiositis, que puede ser un eritema en heliotropo, el signo de Gottron y las pápulas de Gottron, más tres de los siguientes signos (en presencia de dos de los signos, el trastorno se clasificaría como probable DM juvenil y en presencia de uno, como posible DM juvenil):

1. Debilidad muscular proximal simétrica evidenciada mediante la exploración física.
2. Elevación de los niveles séricos de enzimas del músculo esquelético (en particular, creatina cinasa y aldolasa), glutamato oxalacetato transaminasa, piruvato transaminasas y lactato deshidrogenasa.
3. Tríada electromiográfica consistente en: potenciales de unidad motora cortos, pequeños y polifásicos; fibrilaciones, ondas positivas puntiagudas y aumento de la actividad de inserción, y descargas repetitivas complejas y de alta frecuencia.
4. Alteraciones en la biopsia muscular consistentes en degeneración, regeneración, necrosis, fagocitosis e infiltrado intersticial de células mononucleares.

Los criterios de Bohan y Peter se remontan a 1975, antes del uso generalizado de la RM, por lo que los hallazgos en la RM no forman parte de los criterios originales. La RM con imágenes ponderadas en T2 y supresión grasa permite localizar los lugares de actividad de la enfermedad en los que realizar biopsias, así como mejorar el rendimiento diagnóstico. La biopsia muscular a menudo revela signos de actividad y cronicidad de la enfermedad que no podían sospecharse solo con los niveles séricos de las enzimas musculares; estos hallazgos pueden ser útiles para determinar la extensión de la enfermedad y predecir su gravedad o la respuesta al tratamiento[2]. Teniendo en cuenta los avances logrados en la identificación de la heterogeneidad de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), incluida la DM juvenil, así como las limitaciones expuestas de los criterios de Bohan y Peter, la colaboración multidisciplinaria International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) ha publicado recientemente unos criterios de clasificación de varios subtipos de miositis, incluida la DM juvenil. Estos criterios han demostrado su superioridad para identificar diferentes subgrupos de MII con un alto grado de sensibilidad y especificidad. Establecen una base para futuras revisiones a medida que vayan surgiendo otros análisis validados de las MII[3].

Epidemiología

La DM juvenil es una vasculopatía autoinmune caracterizada clínicamente por debilidad muscular proximal, inflamación muscular, lesiones cutáneas características y, a menudo, por la presencia de autoanticuerpos. La DM juvenil es con diferencia la forma más frecuente de MII en niños y adoles-

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

centes; por esta razón, en este capítulo no se comentan otros tipos de miositis infantiles. Aunque existe cierto solapamiento, la DM y la DM juvenil son enfermedades distintas con rasgos variables. Antes de que se implantara el tratamiento con corticoides, la mortalidad de la DM juvenil se situaba en torno al 33%. En la actualidad, la supervivencia a 5 años de la DM juvenil es superior al 95%, mientras que la supervivencia a 5 años de la DM del adulto es del 75-90%[4-6]. La incidencia de la DM juvenil es de 3,2 casos/millón de niños/año[7-9]. La afectación es más frecuente en el sexo femenino, con una proporción de aproximadamente 2:1[10,11]. El promedio de edad al inicio de la DM juvenil es de 7 años, mientras que en la DM del adulto se encuentra entre la cuarta y la sexta décadas de la vida[12-15].

Genética

El principal factor de riesgo inmunogenético de DM y DM juvenil en personas de raza blanca es el haplotipo ancestral del antígeno leucocítico humano (HLA) 8.1 (HLA-B*08/DRB1*03/DQA1*05/DQB1*02)[16-18]. El alelo *HLA-DQA1*0501* no solo muestra una mayor predominancia entre las personas de raza blanca, sino también en otras poblaciones y subgrupos clínicos de la enfermedad en niños[19]. Se han descrito alelos protectores para la DM del adulto y juvenil en extensos estudios de asociación genética. Se ha observado cierta variabilidad genética en una secuencia del gen del factor regulador del IFN-5 (IRF5), que podría asociarse a una mayor expresión de genes regulados por el IFN en pacientes con DM juvenil[20]. Determinados polimorfismos del gen del TNF (alelo *TNF-308A*) se han asociado a una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con DM juvenil[21]. El alelo *TNF-308A* puede estar aumentado tanto en la DM del adulto como en la juvenil; sin embargo, la repercusión se pierde al realizar ajustes en función de HLA-B, pero no de HLA-DB[22]. Los polimorfismos de la IL-1α también pueden suponer un riesgo de DM juvenil en personas de raza blanca[23]. Podría existir una débil asociación entre una variante R620W del gen *PTPN22* en las MII juveniles[24].

Etiología y patogenia

Microquimerismo materno

Se ha planteado que la DM juvenil es semejante a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, y se han hallado células quiméricas derivadas de la madre más frecuentemente en niños con DM juvenil que en sus hermanos o que en controles sanos[25-27]. Estas células quiméricas podrían estar presentes en agregados linfoides del tejido muscular de los niños afectados por DM juvenil, y podrían observarse células madre quiméricas en sangre periférica. No se han realizado estudios al respecto en pacientes con DM del adulto; cabe destacar que se observó polimiositis (PM) en el 8% de los pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas, de los cuales el 33-64% presentan una EICH crónica[28].

Desencadenantes infecciosos y ambientales

Muchos niños referirán síntomas compatibles con una infección antes de la aparición de la DM juvenil; sin embargo, las enfermedades víricas son frecuentes en este grupo de edad y los análisis retrospectivos de antecedentes infecciosos previos a la aparición de la DM juvenil son propensos al sesgo de memoria. Se han llevado a cabo numerosos estudios retrospectivos que indican la existencia de una elevada frecuencia de síntomas infecciosos en los meses anteriores al inicio de la enfermedad[29,30]. La búsqueda de agentes infecciosos en los tejidos o en el suero ha sido infructuosa[31]. Se ha descrito cierta asociación entre la estación en que se produce el nacimiento y el riesgo de DM juvenil, sobre todo en pacientes latinos, pero esta relación no se logró reproducir en otros grupos étnicos de la misma cohorte[32]. La DM del adulto y juvenil también comparten varios posibles desencadenantes ambientales que se han asociado temporalmente con el inicio de la miositis, como la exposición a una cantidad excesiva de luz ultravioleta (UV), determinados fármacos (como la D-penicilamina) y agentes infecciosos. En un estudio transversal, retrospectivo y multicéntrico realizado en 2009, se observó que la intensidad de la radiación UV se asociaba a una mayor probabilidad de DM en el adulto en comparación con otras miopatías inflamatorias (cociente de probabilidades [OR, *odds ratio*], 2,3 [intervalo de confianza o IC, 0,9-5,8]) y a una mayor probabilidad de anticuerpos anti-Mi-2 (OR, 6,0 [IC del 95%, 1,1-34,1]), y este efecto era más pronunciado en mujeres[33]. En un intento por identificar los factores ambientales asociados a las exacerbaciones de la DM y la DM juvenil, se utilizó un cuestionario en línea para pacientes que evaluaba numerosos factores, como la exposición al sol, las infecciones, el uso de medicamentos, el estrés y la actividad física; los resultados se publicaron en 2017[1]. Los factores que mostraron una asociación con las exacerbaciones fueron la exposición solar, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antihipertensivos y antidepresivos) y determinadas infecciones (infecciones urinarias, gastroenteritis). Solo la exposición solar y el uso de AINE fueron factores de riesgo significativos para la aparición de brotes. Estos datos indican que los factores ambientales asociados al inicio de la enfermedad también podrían contribuir a incrementar su actividad.

Características clínicas

La DM debuta habitualmente en los niños con manifestaciones cutáneas, debilidad proximal o ambas.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas típicas son un exantema fotosensible generalizado, las pápulas de Gottron, que aparecen sobre las superficies de extensión (fig. 115.1A), y un eritema en heliotropo periorbitario (fig. 115.1B). Se han descrito numerosos exantemas en la DM del adulto y juvenil, pero el eritema en heliotropo y las pápulas de Gottron son patognomónicos de la DM. Los adultos pueden presentar unas lesiones cutáneas hiperqueratósicas, eritematosas, y descamativas en las puntas y las caras laterales de los dedos, un cuadro conocido como *manos de mecánico;* rara vez se observa en niños. Se pueden apreciar signos de inflamación en los pequeños vasos de los pliegues ungueales, los párpados y las encías en forma de telangiectasias de las asas capilares (fig. 115.1C). Se puede cuantificar el número de asas terminales en los pliegues ungueales; en la DM juvenil se ha correlacionado un número normal de asas terminales con un diagnóstico más temprano y una menor afectación cutánea (v. e-tabla 115.1)[56]. Las alteraciones capilares persistentes y la presencia de pápulas de Gottron a los 6 meses también podrían asociarse a un mayor retraso de la remisión clínica en niños[57]. La vasculopatía grave puede causar livedo reticular y úlceras cutáneas, y puede ser indicativa de una mayor gravedad y de un mal pronóstico; los adultos (4%) son menos propensos a las úlceras que los niños (24%)[58]. Las úlceras son más habituales en las superficies de extensión y en el canto interno de los ojos (fig. 115.1D).

Debilidad muscular proximal

La debilidad a menudo aparece de forma gradual y es difícil de reconocer inicialmente. Es característicamente simétrica y afecta a los músculos proximales. Los padres del paciente pueden referir que el niño se muestra cansado y le cuesta subir escaleras, peinarse o salir de la cama, en vez de una debilidad manifiesta. Los niños que están aprendiendo a andar quieren que se les lleve en brazos más a menudo. En la exploración, la debilidad clínica puede ponerse de manifiesto a través de la dificultad para hacer sentadillas en niños de edad escolar, falta de control de la cabeza una vez finalizada la lactancia, presencia del signo de Gower (apoyar las manos en los muslos para levantarse desde la posición de sedestación) o dificultad para mantener los brazos levantados extendidos por encima de la cabeza. La debilidad puede afectar a los músculos esofágicos y respiratorios en casos graves. La debilidad de los músculos respiratorios provoca insuficiencia respiratoria aguda con hipercapnia, más que hipoxemia.

Manifestaciones sistémicas

Se cree que la lipodistrofia y la calcinosis se asocian a la DM juvenil de larga evolución o con un tratamiento insuficiente, y son infrecuentes en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

e-TABLA 115.1 Manifestaciones clínicas de la dermatomiositis (DM) juvenil y la DM del adulto

	DM juvenil	DM del adulto
Edad de máxima incidencia	7 años[34-38]	30-50 años
Proporción de casos de miositis inflamatoria idiopática	80-95%[39,40]	35-50%[40]
Debilidad proximal	85-95%[36,38,39]	88%[41]
Exantema característico		
Pápulas de Gottron	73-91%[42,43]	54%[41,44]
Eritema en heliotropo	62-83%	74%
Exantema malar	42-57%	N.D.
Alteraciones de los capilares del pliegue ungueal	80%	43%
Calcinosis o úlceras	26-70%[43,45-47]	2-16%[43]
Enfermedad crónica o resistente al tratamiento	59-63%[36,48]	63%[47]
Mortalidad	<5%[36,45,47]	21%[47]
Neoplasias malignas	1%[36,47]	15-24%[47,49]
Anticuerpos específicos de miositis	2-70%[50]	40-80%[51,52]
Neumopatía intersticial	7-19%[50]	35-40%[53]
Afectación gastrointestinal	2-3%[45]	1%[45]
Fenómeno de Raynaud	10%[54]	11%[55]

N.D., datos no disponibles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 115.1** (A) Paciente de 15 años con dermatomiositis juvenil de reciente diagnóstico, en el que se aprecian pápulas de Gottron sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, (B) eritema en heliotropo con edema periorbitario, y (C) áreas avasculares, dilatación y tortuosidad de los capilares de los pliegues ungueales. (D) Niño de 4 años con dermatomiositis juvenil que presenta una úlcera cutánea adyacente a la axila derecha. Falleció 3 meses después del cuadro clínico inicial.

adultos (v. e-tabla 115.1). La calcinosis puede aparecer hasta en el 40% de los pacientes con DM juvenil; en ocasiones está presente en el momento del diagnóstico, pero lo más habitual es que sea una complicación de una enfermedad grave o de larga evolución[59]. La calcinosis puede adoptar varias formas: placas superficiales y nódulos, calcinosis tumoral, depósitos en los planos fasciales o, en raras ocasiones, la formación de un exoesqueleto por el depósito de calcio (fig. 115.2)[60,61]. La calcinosis también puede manifestarse mediante formas mixtas. Estas lesiones pueden ser asintomáticas o cursar con manifestaciones clínicas similares a una celulitis con induración, eritema y dolor, causar pérdida de la integridad de la piel o la expulsión de calcio a través de esta. Los depósitos de gran tamaño dificultan la función, causan contracturas o actúan como focos infecciosos. Estas lesiones a menudo se asocian a una actividad inflamatoria no controlada e indican la necesidad de un tratamiento intensivo de la enfermedad subyacente.

Hasta el 40% de los pacientes presentan lipodistrofia, que puede ser localizada, parcial o generalizada. La lipodistrofia subclínica y las alteraciones metabólicas podrían estar infranotificadas. Desde el punto de vista clínico, la lipodistrofia consiste en la pérdida progresiva de la grasa subcutánea y visceral y puede asociarse a un síndrome metabólico similar al del síndrome del ovario poliquístico, con resistencia a la insulina, acantosis, hipertrigliceridemia y alteración de la tolerancia a la glucosa[62,63]. Solo se han publicado algunos casos de adultos con miositis y lipodistrofia (v. e-tabla 115.1)[64].

En el momento del diagnóstico también es habitual la presencia de fiebre, disfagia o disfonía, artritis, dolor muscular a la palpación y fatiga. Rara vez los pacientes experimentan una vasculitis del tubo digestivo con dolor abdominal de tipo cólico, pancreatitis, hemorragia digestiva y una posible perforación o infarto intestinal.

Afectación pulmonar

Las complicaciones pulmonares mortales son infrecuentes en los pacientes con DM juvenil. La neumopatía intersticial se ha descrito en el 7-19% de los pacientes (v. e-tabla 115.1)[65].

En un estudio de casos y controles, los pacientes con DM juvenil tuvieron una menor capacidad pulmonar total y una menor capacidad de difusión del monóxido de carbono en las pruebas de función pulmonar (PFP) en comparación con los controles. En el 37% de los pacientes se observaron alteraciones en la TC, como neumopatía intersticial, calcinosis de la pared torácica y afectación de las vías respiratorias; la mayoría de los hallazgos eran subclínicos. En los adultos, la neumopatía intersticial es uno de los principales factores que contribuyen a la morbimortalidad de la miositis. El 35-40% de los pacientes experimentan una neumopatía intersticial durante la evolución de la enfermedad, lo que se asocia a anticuerpos antisintetasa, como el anti-Jo-1[66]. Una neumopatía intersticial rápidamente progresiva también se ha asociado a una dermatomiositis clínicamente amiopática y a la presencia de autoanticuerpos anti-CADM 140[67]. Las PFP mostrarán un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono; la TC torácica de alta resolución permite confirmar el diagnóstico, ya que las alteraciones en las PFP podrían deberse exclusivamente a la debilidad de los músculos respiratorios. En las pruebas de imagen pueden observarse alteraciones como nódulos, opacidades lineales, irregularidades, opacidades en vidrio esmerilado y fibrosis.

● **Fig. 115.2** (A) Codo y antebrazo de una paciente de 14 años con dermatomiositis juvenil crónica con actividad persistente; se observan numerosas lesiones de calcinosis tumoral. Varias de ellas, sobre todo las que se encuentran sobre los puntos de presión, se han ulcerado y expulsan un material que recuerda a la tiza. (B) Calcinosis tumoral solitaria detrás de la rodilla que limita el rango de movimiento. (C) Calcinosis aponeurótica y tumoral que afecta a la extremidad inferior. (D) Calcificación pronunciada de la pared torácica en el mismo paciente de la imagen (A), que le confiere un aspecto semejante a un exoesqueleto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Afectación cardiaca

En algunos pacientes se han descrito casos de afectación del músculo cardiaco con pericarditis, miocarditis, defectos de conducción o bloqueo cardiaco. Las complicaciones cardiovasculares son infrecuentes en la DM juvenil (v. e-tabla 115.1). En un estudio de casos y controles, los pacientes con DM juvenil mostraron más datos de disfunción diastólica, pericarditis e hipertensión en comparación con los controles sanos, aunque la afectación era en gran medida subclínica[68]. En los adultos, la afectación cardiaca puede provocar la muerte en el 10-20% de los pacientes con miositis, y se ha descrito un riesgo 16 veces mayor de infarto de miocardio. Se ha descrito una insuficiencia cardiaca congestiva en el 3-45% de los pacientes con miositis del adulto, con disfunción diastólica en el 12-42%. La pericarditis se ha descrito en alrededor del 10%. Las alteraciones electrocardiográficas (ECG) subclínicas pueden encontrarse en el 33-72% de los pacientes, sobre todo bloqueos de la conducción[34].

Dermatomiositis amiopática

Algunos pacientes presentan el exantema clásico de la DM pero no muestran signos de debilidad ni de inflamación muscular. Esto se ha descrito como *dermatomiositis clínicamente amiopática* (DMCA). En los niños es discutible si estos pacientes presentan una inflamación muscular leve no diagnosticada o si progresarán hasta padecer una afectación muscular más grave o secuelas a largo plazo, como calcinosis y lipodistrofia, si no reciben tratamiento. Se han descrito casos de DMCA asociada a una neumopatía intersticial grave en niños japoneses, y podría haber cierto solapamiento con la esclerodermia[35,42,69]. En los adultos, la DMCA puede progresar a debilidad muscular en el

20% de los casos, se asocia a una neumopatía intersticial y conlleva un riesgo de neoplasias malignas similar al de la DM (v. e-tabla 115.1)[35].

Neoplasias malignas

En los adultos con dermatomiositis se ha observado una asociación con neoplasias malignas al inicio de la enfermedad, pero esta asociación es infrecuente en los niños (v. e-tabla 115.1)[70]. Hasta el 15-24% de los pacientes adultos son diagnosticados de una neoplasia maligna en el momento del diagnóstico de la DM o poco después[36]. Las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en estos pacientes son adenocarcinomas de cuello uterino, pulmón, ovarios, páncreas, vejiga o estómago, aunque las proporciones son similares a los tipos de cáncer observados en las poblaciones de referencia[37]. Las neoplasias malignas de los adultos con DM pueden ser resistentes al tratamiento. Los factores de riesgo para padecer neoplasias malignas son una mayor afectación cutánea y muscular, la presencia de neumopatía intersticial o la presencia de anticuerpos p155/140[31].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

La elevación de los niveles séricos de las enzimas musculares (creatina cinasa, aldolasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa) refleja inflamación o daño muscular. En la DM juvenil, la elevación de la creatina cinasa es menos sensible como marcador en presencia de una enfermedad crónica. Se detectan ANA en más del 70% de los pacientes con DM juvenil[38,71]. Sin embargo, los anticuerpos específicos de miositis son más prevalentes en los adultos con DM, lo que sugiere la existencia de más subgrupos adicionales que en la DM juvenil. Recientemente se ha notificado la presencia de nuevos autoanticuerpos en la DM juvenil que podrían permitir predecir también subgrupos de pacientes. La cifra de linfocitos puede mostrar un aumento o una disminución del porcentaje de linfocitos B $CD19^+$ determinado mediante una citometría de flujo en la DM juvenil o del adulto[72,73]. La neopterina y el factor de von Willebrand se encuentran elevados en algunos pacientes con inflamación activa secundaria a la DM juvenil o a vasculitis, pero no son específicos de la DM juvenil[74,75]. Debido a la escasa sensibilidad de las pruebas de laboratorio disponibles, se están investigando marcadores de expresión génica, citocinas y quimiocinas.

En publicaciones recientes se ha comunicado una sobreexpresión de genes regulados por el IFN de tipo I, citocinas (IL-6, IL-1) y quimiocinas (proteína 10 inducible por el interferón [IP-10], proteína quimiotáctica de monocitos 1 [MCP-1] y proteína A de resistencia al mixovirus [MxA]) en la sangre periférica de pacientes con DM juvenil y del adulto. Según parece, se trata de marcadores sensibles de la actividad de la enfermedad y varían entre la DM del adulto y la DM juvenil[76]. La cuantificación de quimiocinas reguladas por IFN mostró una importante correlación con la actividad de la enfermedad (en una escala visual analógica [EVA] global) tanto en cohortes de DM del adulto como de DM juvenil, mientras que la correlación de la firma de IFN con la EVA global solo fue significativa en la DM del adulto[77-79].

Perfiles de autoanticuerpos

Anticuerpos asociados a miositis (AAM): los ANA suelen estar presentes en la DM juvenil; sin embargo, la determinación de anticuerpos frente a SSA, SSB, Sm, RNP y ADN es normalmente negativa. Los AAM (especialmente los anti-SSA) se encuentran con mayor frecuencia en la población adulta con DM clínica. Los anticuerpos de polimiositis-esclerodermia (PM-Scl) identifican un pequeño grupo diferenciado de miopatías de larga evolución, a menudo complicadas por fibrosis pulmonar intersticial y/o afectación cardiaca, así como esclerodactilia. Este subgrupo de pacientes con DM juvenil debuta con muchas de las manifestaciones de la esclerodermia, como un fenómeno de Raynaud pronunciado. En los adultos, la presencia de anticuerpos PM-Scl se asocia a miopatía de la esclerodermia y a afectación cardiaca. Se han descrito autoanticuerpos que reconocen la 5'-nucleotidasa 1A citosólica (NT5C1A) en pacientes adultos con miositis, especialmente miositis con cuerpos de inclusión, y en el 27% de los niños con miositis juvenil, aunque también se han observado en pacientes con artritis juvenil y en controles sanos, lo que indica que se trata de AAM y no de anticuerpos específicos de miositis (AEM)[79]. Al parecer, los sujetos con miositis juvenil y autoanticuerpos anti-NT2C1A presentan una mayor gravedad de la enfermedad con más síntomas pulmonares en el momento del diagnóstico.

Anticuerpos específicos de miositis (AEM): los AEM se dividen en tres grupos principales: anticuerpos antisintetasa, autoanticuerpos frente a la partícula de reconocimiento de la señal (anti-SRP) y autoanticuerpos anti-Mi-2. Cada grupo presenta unas manifestaciones clínicas y una evolución específicas. Los anticuerpos antisintetasa (anti-ARS, anti-Jo-1, anti-PL-12, anti-PL-7, anti-Ej, anti-Oj, anti-KS, anti-Ha y anti-Za) se han asociado al síndrome antisintetasa, que consiste en manos de mecánico, síndrome de Raynaud, neumopatía intersticial, artritis y fiebre[80].

Recientemente se han descrito los autoanticuerpos anti-p155/140 y anti-p140 en el 20-30% de los niños con DM juvenil, aunque no se ha determinado por completo su relevancia[81]. Los anticuerpos anti-p140 podrían asociarse a una mayor probabilidad de calcinosis (OR, 7,0 [3,0-16,1])[82]. En pacientes adultos, los autoanticuerpos anti-p155/140 y anti-p155 podrían asociarse a neoplasias malignas[83]. Otro anticuerpo, llamado anti-MJ, también reconoce una proteína de 140 kDa y se asoció a enfermedad grave con contracturas y atrofia en niños de Argentina[84]. También se ha descrito un autoanticuerpo anti-CADM-140 en pacientes japoneses con DMCA que experimentaron una neumopatía intestinal rápidamente progresiva[65]. No está claro si estos autoanticuerpos están dirigidos contra proteínas similares o si presentan epítopos distintos. Se han descrito anticuerpos anti-SRP en la DM, pero son más habituales en las miopatías necrosantes adquiridas graves. En adultos con miopatías necrosantes inmunomediadas se ha descrito un autoanticuerpo dirigido contra la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa (MHGCR) asociado al uso de estatinas; también se ha identificado en el 1% de 440 niños con DM juvenil y se asoció a un fenotipo semejante al fenotipo SRP[85]. La presencia de AEM es menos frecuente en los niños que en los adultos; resultados positivos en las pruebas de identificación de anti-Jo-1, anti-Mi-2 y otros AEM podrían predecir una enfermedad más grave (tabla 115.1). Gracias a la identificación de nuevos autoanticuerpos, se ha descubierto que hasta el 40% de los niños y el 70% de los adultos son portadores de AAM o AEM[86]. Estas cifras podrían variar a medida que se vaya avanzando en su conocimiento. Recientemente se han descrito anticuerpos contra células endoteliales en niños con DM juvenil; estos anticuerpos estaban dirigidos principalmente contra proteínas que intervienen en el procesamiento de antígenos y la respuesta al estrés[87]. Este descubrimiento podría ayudar a explicar en parte la vasculopatía que

TABLA 115.1 Tratamiento de la dermatomiositis (DM) juvenil

Tratamiento de primera línea	Corticoides (2 mg/kg oral o pulsos intravenosos de 30 mg/kg en caso de enfermedad más grave) Metotrexato (oral o subcutáneo) Gammaglobulina intravenosa, 2 g/kg/mes en casos más resistentes o con enfermedad grave
Tratamiento de segunda línea	Gammaglobulina intravenosa Rituximab Ciclosporina A Azatioprina Tacrolimús Micofenolato de mofetilo
Tratamiento de tercera línea	Trasplante de médula ósea o de células madre Ciclofosfamida Otros fármacos biológicos (antagonistas del TNF, anakinra, alemtuzumab, sifalimumab)
Tratamiento complementario	Protección solar y evitar la exposición al sol Hidroxicloroquina Calcio y vitamina D para prevención de la osteoporosis

aparece en esta enfermedad. Debido al número limitado de pacientes, aún no se ha realizado el fenotipado de estos anticuerpos.

Anatomía patológica muscular

La biopsia muscular está indicada en caso de presentación atípica o de un diagnóstico incierto. En algunos casos, incluso en pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de DM, los hallazgos clínicos y musculares son discordantes; en tales casos, la biopsia muscular puede resultar útil para determinar la extensión de la enfermedad y la posible gravedad a largo plazo[84]. Varias iniciativas recientes han dado lugar a la validación de una escala para medir la gravedad de la enfermedad mediante la cuantificación de las anomalías histológicas del músculo esquelético en pacientes con DM juvenil[88]. Además, su puntuación mostró una buena correlación con las determinaciones clínicas de actividad de la enfermedad. El uso de esta escala validada permitió a los investigadores calcular una puntuación total de la biopsia e identificar la presencia de AEM en 506 pacientes con DM juvenil definitiva o probable[89]. Se observó que las valoraciones de las biopsias diferían en función del subgrupo de AEM y que la combinación de ambas determinaciones fue útil para establecer el pronóstico a largo plazo.

La anatomía patológica de la DM juvenil y del adulto se caracteriza por diversos grados de atrofia perifascicular, vasculopatía e inflamación perivascular (compuesta predominantemente por células dendríticas plasmocitoides [CDp], linfocitos B y T $CD4^+$ y macrófagos), necrosis focal y fagocitosis de las fibras musculares, regeneración de las fibras, infiltrados de células inflamatorias y vasculitis, y cuerpos de inclusión tubulorreticulares en el interior de las células endoteliales. Los signos de vasculopatía incluyen la trombosis de los capilares musculares y el depósito de complemento y del complejo de ataque a la membrana sobre estos, así como una disminución del número y un aumento de tamaño de los capilares endomisiales restantes (ausencia de perfusión capilar). La ausencia de capilares se ha observado de una forma más llamativa en las zonas de atrofia perifascicular, aunque se pueden encontrar restos de capilares en zonas con pérdida de células endoteliales[90]. Los vasos de un calibre intermedio también pueden verse afectados. En un estudio realizado en China en el que se compararon biopsias musculares de pacientes adultos y pediátricos con DM se observaron más indicios de vasculopatía en las biopsias pediátricas que en las de los adultos; esto también coincide con las descripciones realizadas por Bohan y Peter en 1975 y 1977[91]. Aunque se consideran rasgos característicos de la DM, la interrelación de estos hallazgos anatomopatológicos y su importancia en la patogenia de la DM aún no se han definido completamente. Para caracterizar mejor las relaciones entre la vasculopatía asociada a la hipoxia, los mecanismos inmunológicos y la anatomía patológica de las fibras musculares perifasciculares, varios investigadores han analizado los infiltrados inflamatorios del músculo esquelético, centrándose en la región perifascicular en pacientes con DM juvenil y del adulto sin tratamiento previo[45]. A pesar de la presencia de unos infiltrados inflamatorios similares, los resultados apuntan a la existencia de diferencias importantes entre la DM juvenil y del adulto. En la DM juvenil, la atrofia perifascicular estaba asociada a vías moleculares mediadas por la hipoxia, con un aumento de la expresión de los genes del factor inducible por hipoxia 1α (HIF1α) y del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), mientras que en la DM del adulto no se observó una sobreexpresión significativa de estos genes. A la inversa, en la enfermedad del adulto, los genes asociados al IFN mostraban una asociación más marcada con los hallazgos anatomopatológicos, lo que indica que los mecanismos mediados por hipoxia tienen menos importancia. En otro estudio relacionado, la presencia de atrofia perifascicular en 10 sujetos con DM juvenil y del adulto se asoció con una reducción microvascular focal, y se observaron depósitos de complejos de ataque a la membrana, probablemente debido a la activación de la vía clásica del complemento[92]. La formación de estructuras neolinfoides en el músculo de los pacientes con DM juvenil, en las que se observan linfocitos T $CD4^+$ inmaduros y maduros junto con linfocitos B y CDp, sugiere la posible maduración local de los linfocitos T[46]; en la DM del adulto se han observado estructuras de linfocitos T $CD4^+$ rodeados por linfocitos B[93]. Uno de los primeros hallazgos en el tejido muscular de la DM del adulto y juvenil es la regulación al alza del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, que se observa en prácticamente todos los casos de DM juvenil y, en menor medida, en la DM del adulto. No se sabe si la regulación al alza de las moléculas del MHC de clase I es uno de los acontecimientos que precipitan la miositis; sin embargo, en modelos animales se ha observado un posible papel de la respuesta a proteínas desplegadas, lo que se correlaciona con la regulación al alza del IFN-β[94].

Tanto en la DM juvenil como en la del adulto, el predominio de linfocitos $CD4^+$ no se refiere únicamente a los $CD3^+$ (los linfocitos $CD4^+$ tradicionales); hay un subgrupo positivo para CD123 y CD83 (marcadores de las CDp maduras) y para la tinción de IL-17, lo que indica que podría tratarse de linfocitos T colaboradores (Th) 17[45,46,92,93].

El fenotipado de la DM del adulto también revela un mayor número de células que expresan CD68 y CD163, el antígeno asociado a la función linfocitaria 1α (LFA-1α) y CD11b en comparación con los controles ($p < 0{,}05$). En la DM se observó un mayor número de capilares que expresaban IL-1α y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)[95], pero se dispone de menos datos relativos a la DM juvenil. Otros estudios sobre la DM del adulto indican que el tratamiento con corticoides y la mejoría de la función muscular coinciden con la desaparición de las células inflamatorias, incluidos los linfocitos T $CD3^+$[50,53].

Los IFN de tipo 1 (IFN-α e IFN-β) son importantes en la patogenia de la DM juvenil y del adulto. Los IFN regulan al alza genes cruciales para la inmunorregulación y la expresión de las moléculas del MHC de clase I, activan los linfocitos NK *(natural killers),* facilitan la maduración de las células dendríticas y promueven la activación y supervivencia de los linfocitos T. Las biopsias musculares y cutáneas de pacientes con DM muestran un aumento de las CDp y una regulación al alza de la señalización mediada por los IFN[96]. Se cree que la sobreexpresión de las moléculas del MHC de clase I por parte del IFN-α en las fibras musculares podría activar la respuesta al estrés del retículo endoplasmático en la DM, con el consiguiente daño del tejido muscular y la miositis resultante[97]. El daño también podría deberse a la sobreexpresión de citocinas por los IFN de tipo 1, incluidas las quimiocinas CXC (IP-10, MIG y factor quimiotáctico α de los linfocitos T inducible por IFN [I-TAC]). En la DM juvenil y del adulto se observan cuerpos de inclusión tubulorreticulares, que rara vez se ven en otras formas de miositis; se han detectado en las células sanguíneas circulantes de otros pacientes tratados con IFN-α y en células endoteliales en cultivo como respuesta al tratamiento con IFN de tipo I[98-100]. Es posible que estos cuerpos de inclusión representen una infección vírica o un aumento de la señalización mediada por IFN.

Fenotipado de sangre periférica en la dermatomiositis juvenil y del adulto

El fenotipado de las células inmunes de sangre periférica, aunque no es diagnóstico, se encuentra desregulado en un subgrupo de pacientes con DM juvenil y se ha propuesto que podría reflejar la actividad de la enfermedad. Se ha sugerido que, si no se trata, la enfermedad inicial (menos de 3 meses de evolución) cursa con unas cifras más bajas de linfocitos B (CD20) en sangre periférica tanto en la DM del adulto como en la juvenil; sin embargo, no se han realizado estudios sobre la recuperación de estas células, y se dispone de pocos datos que respalden su utilidad para monitorizar la actividad de la enfermedad[100,101]. Esto contrasta con la DM del adulto, en la que se ha descrito una reducción de la cifra total de linfocitos ($CD3^+$) (CD19, CD4, CD8) antes del inicio del tratamiento, que se recupera poco después de instaurarlo. Sin embargo, otras publicaciones indican que se observa un aumento de linfocitos $CD19^+$ y $CD19^+CD23^+$, junto con una disminución de linfocitos $CD4^+CD45RO^+$ en sangre periférica[102].

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial que debe plantearse ante un paciente con exantema y debilidad muscular es el lupus eritematoso sistémico (LES), sobre todo si existe una artritis importante y un exantema malar. Los autoanticuerpos característicos del LES, las citopenias, la afectación renal y la hipocomplementemia ayudan a diferenciar estas enfermedades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Puede ser difícil diferenciar a los pacientes con esclerosis sistémica y una miositis importante de los pacientes con DM juvenil. La enfermedad mixta del tejido conectivo y otros síndromes de solapamiento pueden cursar con las manifestaciones de la DM juvenil además de las propias de otras enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo.

Otras MII son sumamente raras en niños. Algunas de ellas son la miositis con cuerpos de inclusión, la miositis granulomatosa y la miofascitis macrofágica.

En los pacientes que presentan un exantema leve o ausente y un predominio de la debilidad muscular es preciso descartar miopatías primarias mediante una biopsia muscular. Los pacientes con distrofias musculares a menudo presentan antecedentes familiares y un comienzo gradual de la enfermedad, con afectación de grupos musculares característicos. Por lo general, las miopatías congénitas se manifiestan durante la lactancia mediante hipotonía. Las miopatías metabólicas pueden asociarse a un retraso del desarrollo. Los calambres y la debilidad muscular tras el ejercicio también pueden ser signos de una miopatía metabólica.

Hay varias infecciones que pueden dar lugar a una miositis aguda. Tal vez la más reconocida sea la gripe B, que se manifiesta con dolor agudo en las pantorrillas, debilidad y elevación de los niveles séricos de las enzimas musculares. La infección por *Trichinella* puede asociarse a edema periorbitario y una marcada eosinofilia periférica. Muchas otras bacterias, virus y parásitos pueden causar miositis, y debe sospecharse su presencia en las circunstancias clínicas pertinentes.

Tratamiento

Tratamientos convencionales

En la tabla 115.1 se muestran los medicamentos habitualmente utilizados para tratar la DM juvenil. No obstante, no se han realizado estudios prospectivos de casos y controles con doble ciego sobre terapia inmunosupresora en la DM juvenil. A partir de la introducción del tratamiento con corticoides en la DM juvenil, la tasa de mortalidad disminuyó de forma notable en comparación con controles históricos. El tratamiento prolongado con corticoides se asocia a una morbilidad elevada, incluyendo una disminución de la velocidad de crecimiento en niños, aumento de peso, osteoporosis, inmunodepresión, necrosis avascular, inhibición de las glándulas suprarrenales, cataratas y diabetes, entre otras. Gracias al uso del metotrexato (MTX) como tratamiento de la DM juvenil, la duración media del uso de corticoides se redujo de 29 a 10 meses en comparación con controles históricos, tratados durante una media de 27 meses[103]. Encuestas realizadas entre reumatólogos pediátricos de Norteamérica indican que la mayoría de ellos tratan la DM juvenil típica con corticoides y MTX, aunque existe una mayor discrepancia acerca de las pautas posológicas. Los resultados de un estudio clínico aleatorizado multicéntrico realizado por la Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) en 2016 avala el tratamiento combinado en la DM juvenil[104]. En este estudio se evaluó la eficacia y la seguridad de prednisona en monoterapia, prednisona con MTX y prednisona con ciclosporina en 139 niños con DM juvenil de reciente diagnóstico. La combinación de prednisona con MTX o ciclosporina fue más eficaz que la prednisona en monoterapia. Al comparar los tratamientos combinados se observó una menor notificación de efectos adversos con la combinación de prednisona y MTX que con la de prednisona y ciclosporina.

Los tratamientos complementarios y para la enfermedad resistente son variables e incluyen hidroxicloroquina, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), rituximab, ciclofosfamida (CYC), ciclosporina A, azatioprina, tacrolimús y micofenolato de mofetilo (MMF)[53]. En una extensa cohorte de pacientes de Europa y Sudamérica con DM juvenil, los pacientes europeos tuvieron más probabilidades de recibir CYC, ciclosporina y azatioprina como tratamiento, lo que indica la existencia de cierta variabilidad cultural o nacional en las prácticas de prescripción.

En los adultos se han utilizado corticoides y diversos inmunosupresores sistémicos para tratar la DM y la PM. En estudios retrospectivos se ha propuesto que el MTX es eficaz como ahorrador de corticoides, pero las comparaciones con otros inmunosupresores no han demostrado su superioridad. En un ensayo aleatorizado en el que se comparaba la azatioprina con el MTX en adultos no se demostró ninguna diferencia significativa entre ambos[107]. De un modo similar, en un ensayo controlado y aleatorizado en el que se comparó la ciclosporina A con el MTX no se observaron diferencias en cuanto a eficacia o toxicidad[108]. El MTX y la azatioprina también se han utilizado en combinación[108]. No hay pruebas que demuestren la asociación del MTX con la neumopatía intersticial en la DM del adulto, aunque esto podría justificar el mayor uso de la azatioprina entre los adultos en comparación con los niños.

Tratamiento de la enfermedad resistente

Según varios estudios abiertos, la administración de IGIV resulta útil en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento y puede ayudar a reducir los efectos adversos de los corticoides y mejorar las manifestaciones cutáneas y musculares, pero no se han realizado ensayos controlados con placebo de este tratamiento en niños[109]. En adultos se llevó a cabo un ensayo con doble ciego y controlado con placebo en el que se demostró una mejoría de la afectación cutánea y muscular, así como de los hallazgos de la biopsia después del tratamiento[110]. Las IGIV podrían aliviar la disfagia grave y la debilidad esofágica en adultos[111]. Las reacciones adversas observadas en pacientes con DM juvenil se han atribuido a la IgA contenida en las infusiones de IGIV. El MMF se ha utilizado en estudios retrospectivos como ahorrador de corticoides y podría resultar beneficioso para los pacientes con enfermedad cutánea y muscular refractaria[108,109]. Asimismo, la ciclosporina ha mostrado un posible efecto beneficioso en pequeñas series de casos de pacientes con DM juvenil[112,113]. En un estudio piloto sobre el uso de etanercept en pacientes con DM juvenil resistente al tratamiento no se observó una mejoría apreciable. No hay una base de evidencia específica para el tratamiento de la calcinosis y, aunque se han publicado series de casos con distintos tratamientos, da la sensación de que el control de la actividad de la enfermedad es lo más importante para controlar la calcinosis. Para este propósito se han utilizado antagonistas del TNF, bisfosfonatos y antagonistas del calcio. La extirpación quirúrgica puede estar indicada en zonas de infección recurrente, dolor crónico o con limitación funcional por la calcinosis. El tratamiento de la afectación cutánea refractaria es controvertido: los corticoides tópicos y el pimecrolimús pueden ser útiles para aliviar el prurito sintomático o el eritema, pero es posible que la afectación cutánea persistente refleje la actividad de la enfermedad sistémica y precise un aumento del tratamiento inmunosupresor.

La eficacia y seguridad del tratamiento con CYC en comparación con no administrar CYC en la DM juvenil grave se evaluaron en un estudio retrospectivo de 200 casos, de los que 56 pacientes recibieron CYC y 144 no la recibieron[105,106]. Estos pacientes cumplían los criterios internacionales de enfermedad grave. El ciclo de tratamiento con CYC se completó en un plazo de 6 meses y, cuando se utilizó, se administró en los primeros meses después del diagnóstico en los pacientes que presentaban una mayor actividad global de la enfermedad y de afectación muscular en el momento del diagnóstico. El análisis de los datos mediante métodos descriptivos y modelos estructurales marginales (MEM) reveló una mejoría en la actividad de la enfermedad global, la afectación cutánea y la afectación muscular en los pacientes tratados con CYC en comparación con los no tratados. De acuerdo con los MEM, la mejoría de la afectación cutánea y de la actividad global de la enfermedad fue mayor a los 12 meses del inicio del tratamiento con CYC. Solo se observaron acontecimientos adversos leves en tres pacientes en el año siguiente a la retirada de la CYC. Además de la eficacia y la seguridad, se resaltó el coste relativo (menor) y la duración del tratamiento (más breve) con CYC en comparación con los tratamientos biológicos.

Los fármacos biológicos se están incorporando al arsenal terapéutico para el tratamiento de la miositis y, teniendo en cuenta hallazgos como el aumento de linfocitos B $CD19^+$ en suero y folículos linfoides en las biopsias musculares de los pacientes afectados, se ha propuesto el rituximab como posible tratamiento. En las primeras series de casos se observó una mejoría clínica de la afectación cutánea y muscular, paralela a la disminución de linfocitos B[114]. Para analizar la eficacia del rituximab en la DM juvenil y en la DM/PM del adulto resistentes al tratamiento, se llevó a cabo un extenso ensayo aleatorizado, controlado y cruzado sobre el uso de rituximab en estos grupos de pacientes (el estudio Rituximab in Myosi-

tis [RIM])[115]. Todos ellos recibieron rituximab y la variable analizada fue el tiempo transcurrido hasta alcanzar la respuesta. Se observó que el 83% de los pacientes con miositis juvenil y del adulto resistente al tratamiento cumplían los criterios definidos de mejoría, pero no se observaron diferencias significativas en cuanto al tiempo transcurrido hasta la mejoría[105]. El análisis *a posteriori* de los datos del ensayo RIM indica que existe una serie de factores que predicen la respuesta al rituximab en los pacientes con DM juvenil. Entre ellos se incluye la positividad de autoanticuerpos, el grado de daño causado por la enfermedad, la expresión de genes del IFN y de quimiocinas reguladas por IFN, así como el subgrupo clínico de DM juvenil[106,116,117]. Además, se observó una mejoría significativa en la actividad de la afectación cutánea determinada mediante una EVA evaluada por el médico en estos pacientes, incluidas las úlceras resistentes al tratamiento de la DM juvenil[118].

El abatacept es una proteína de fusión humana compuesta por el dominio extracelular de CTLA-4 y el fragmento Fc de la inmunoglobulina humana G1; se trata de un antagonista de la molécula CD28 de los linfocitos T que bloquea las señales coestimulantes necesarias para su activación. Se han publicado una cantidad limitada de casos en los que se encuentra una respuesta positiva al abatacept en distintas MII, incluyendo un paciente con DM juvenil y miositis complicada con calcinosis[119,120]. En la actualidad se están reclutando pacientes para un estudio de fase 4 sobre el uso de abatacept en DM juvenil resistente al tratamiento (NCT2594735).

Protocolos de consenso

La Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) ha desarrollado unos protocolos de consenso para el tratamiento de pacientes con DM juvenil de gravedad moderada, que incluyen combinaciones de corticoides orales, corticoides en pulsos intravenosos, MTX e IGIV[121]. Casi todos los pacientes de la cohorte CARRA Legacy Registry fueron tratados con corticoides, y aproximadamente la mitad necesitaron pulsos de corticoides o IGIV. Se desarrollaron otros protocolos para la DM juvenil con exantema persistente y para la DM juvenil con un predomino de la afectación cutánea[122,123]. Otra colaboración internacional desarrolló un conjunto básico de parámetros de evaluación para su uso en la práctica clínica y guiar la investigación, en un esfuerzo por estandarizar la recogida de datos[124]. Con el tiempo, se espera que el uso de protocolos de consenso permita establecer en el futuro una mayor evidencia para el tratamiento.

Tratamiento no farmacológico

Se ha demostrado que los niños con enfermedades reumáticas, incluida la DM juvenil, tienen un menor grado de actividad física que los niños que no presentan una enfermedad crónica, y estas conductas sedentarias probablemente afectan no solo a la salud musculoesquelética, sino también a la salud general de estos pacientes. En el pasado se recomendaba limitar la actividad física durante la fase de miositis activa de la DM juvenil y del adulto, ya que se creía que la actividad física podría desencadenar o agravar la inflamación muscular[125]. A medida que se van acumulando datos de los beneficios asociados a reanudar cuanto antes la actividad física, las recomendaciones actuales avalan la realización de fisioterapia en los estadios iniciales de la DM juvenil y del adulto, tan pronto como se considere seguro, para intentar mantener o corregir el rango de movimiento afectado por la inflamación muscular y/o articular[126-129]. Además de mejorar el rendimiento físico y el bienestar general, se ha demostrado que el ejercicio aeróbico podría favorecer el desarrollo muscular y, al mismo tiempo, inhibir la respuesta inflamatoria presente en los músculos de los pacientes[130,131].

Evolución

En los niños el pronóstico es en general favorable, aunque es preciso aplicarse para reducir al mínimo la toxicidad del tratamiento y la morbilidad a largo plazo asociada a la enfermedad (calcinosis, lipodistrofia, complicaciones cardiacas y pulmonares). Los pacientes pueden seguir una de las tres evoluciones siguientes: monocíclica, policíclica (recaídas de la enfermedad al suspender el tratamiento) o crónica continua. El retraso en el diagnóstico o un tratamiento insuficiente pueden prolongar la duración de la enfermedad. Dos extensas series recientes demuestran que el 40% de los pacientes presentan una evolución monofásica, mientras que el resto siguen una evolución policíclica o crónica continua.

Conclusión

Aunque las causas de la DM juvenil siguen siendo desconocidas, los recientes avances apuntan a la intervención del IFN y folículos linfoides en la patogenia de la DM. Diversas colaboraciones internacionales y nacionales están trabajando en la elaboración de unos protocolos estandarizados para la evaluación y el tratamiento de la DM juvenil. Una terapia inicial intensiva con corticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), como el MTX, podría conseguir unos mejores resultados a largo plazo y un menor grado de calcinosis y de toxicidad por los corticoides. En el futuro, el reto para los investigadores se centrará en el uso de la firma de IFN como biomarcador y la aplicación de los hallazgos sobre la patogenia de la DM para un tratamiento con una base racional.

Esclerodermia pediátrica: formas sistémica y localizada

PUNTOS CLAVE

- La esclerodermia pediátrica comprende dos fenotipos clínicos distintos: la esclerosis sistémica (ES) y la esclerodermia localizada (EL). A pesar de las diferencias clínicas, ambas tienen una fisiopatología común, con una fase inflamatoria inicial asociada a una activación endotelial y una fase fibrótica tardía que se manifiesta por la colagenización de los tejidos y un endurecimiento cutáneo considerable.
- La ES juvenil (ESj) tiene unos subtipos y unas manifestaciones orgánicas semejantes a los de la ES del adulto, salvo por una mayor frecuencia de solapamiento de anticuerpos asociados y manifestaciones clínicas, como la artritis y la miositis.
- A pesar de tener una afectación orgánica y unas manifestaciones similares, las tasas de supervivencia de la ESj son mucho mayores que las de la ES del adulto.
- La EL se limita típicamente a la piel y el tejido conectivo subyacente; sin embargo, al menos una cuarta parte de los pacientes presentan manifestaciones extracutáneas, sobre todo aquellos con una esclerodermia lineal de las extremidades o la cabeza.
- El tratamiento óptimo de la ES y la EL es el sistémico si se identifican durante la etapa inflamatoria inicial, cuando se puede detener su progresión. Aún no se ha logrado revertir la enfermedad en un estadio fibrótico.

La esclerodermia pediátrica incluye tanto la esclerosis sistémica (ES) como la esclerodermia localizada (ES), también llamada «morfea». En el espectro de la esclerodermia pediátrica, la ES es mucho menos frecuente que la EL, y constituye menos del 10% de todos los casos de esclerodermia[132,133]. Ambas entidades comparten características generales como un estado inflamatorio inicial seguido del depósito de colágeno y atrofia. Las biopsias cutáneas de estos pacientes no permiten diferenciar entre ambos tipos, y la fisiopatología es común en parte; sin embargo, las manifestaciones clínicas son muy distintas y cursan con morbilidades y pronósticos específicos. La EL se limita típicamente a la piel y el tejido subyacente y, aunque carece de la potencial letalidad de la ES, hasta una cuarta parte de los pacientes presentan manifestaciones extracutáneas, como contracturas articulares y uveítis[134]. Aunque en la ES puede verse afectado cualquier órgano, las manifestaciones más frecuentes en niños son la vascular (fenómeno de Raynaud), la cutánea (endurecimiento de la piel), la digestiva, la pulmonar y la musculoesquelética. La ES y la EL pueden subclasificarse en subtipos (tabla 115.2; v. tabla 115.4).

Epidemiología

Ambos trastornos son infrecuentes en la población pediátrica; la incidencia anual estimada de EL es de 1-3,4 por 100.000 niños[135,136] y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.2 Subtipos clínicos de esclerosis sistémica (ES)

Subtipo	Principales manifestaciones clínicas: Órgano o sistema	Principales manifestaciones clínicas: Manifestaciones en los órganos o sistemas	Asociación a anticuerpos
Cutánea difusa (cd)	Piel	Endurecimiento proximal a codos y rodillas	Topoisomerasa (Scl-70)
		Endurecimiento rápido progresivo	ARN polimerasa III
	Cardiaco	Insuficiencia cardiaca congestiva	U3-RNP (fibrilarina)
		Trastornos de la conducción	
	Renal	Crisis renal esclerodérmica	
	Pulmonar	Neumopatía intersticial	
Cutánea limitada (cl)	Piel	Endurecimiento limitado a la parte distal de extremidades (y a la cara)	Centrómero
		Endurecimiento limitado y no progresivo	Th/To
	Digestivo	Dismotilidad esofágica	
		Estenosis del tubo digestivo	
		Malabsorción	
	Pulmonar	Hipertensión arterial pulmonar	
Síndrome de solapamiento	Piel	Patrón de EScd o de EScl	PM-Scl
		Manifestaciones cutáneas o de otras ETC, como pápulas de Gottron (DM) y exantema malar (LES)	U1-RNP
			Ku
	Musculoesquelético	Artritis	
		Miositis	
	Cardiaco, Renal, Pulmonar, Digestivo	Puede cursar con cualquiera de las manifestaciones anteriormente descritas de EScd o EScl	
		Afectación de otros órganos asociada a las manifestaciones de otras ETC, como nefritis lúpica	

DM, dermatomiositis; *ETC,* enfermedad del tejido conjuntivo; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *PM-Scl,* anticuerpo de la polimiositis-esclerodermia; *U1-RNP,* anticuerpo frente a la ribonucleoproteína U1.

de ES es de 0,27-1 por millón de niños[135,137]. Según estudios recientes basados en datos de seguros médicos de EE. UU., la prevalencia de EL pediátrica es de 3 por 100.000 niños y la de ES pediátrica es de 3 por 1.000.000 niños[138]. La edad media de inicio de la ES pediátrica se sitúa entre los 6,5 y los 8,5 años, y es ligeramente superior para la ES pediátrica, de 8-10,5 años. Por desgracia, existe un retraso considerable en el diagnóstico, que es por término medio de 0,7-2,8 años en el caso de la ES[132,133,135,138] y de 0,9-1,6 años en la EL[43,134,139]. En los casos infrecuentes de afectación congénita por EL, el tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico es aún más largo, situándose en 2,9-3,9 años[139,140]. La proporción aproximada entre el sexo femenino y el masculino es de 4:1 en la ES pediátrica[132,133] y de 2:1 en la EL pediátrica. No se ha demostrado que ninguna de las formas de esclerodermia pediátrica tenga predilección por ninguna raza, aunque la raza caucásica es la más prevalente en las cohortes publicadas.

Genética

Los estudios sobre el HLA en la ES y la EL pediátricas han demostrado unos HLA-DR y HLA-DQ propios en comparación con los observados en la ES del adulto. Esto incluye una falta de asociación con el HLA-DRB1*11 de la ES del adulto, y con los alelos específicos DRB*11:01 o *11:04. Aunque los subanálisis han demostrado una asociación entre la ES pediátrica y la ES del adulto con DRB*11:01, esta asociación solo se observó en la enfermedad de inicio en niños mayores (más de 11 años) con anticuerpos anticentrómero positivos. Se ha observado una nueva asociación con el DRB1*10 en la ES pediátrica (OR, 7,48; $p = 0{,}002$), que siguió siendo significativa independientemente del subtipo de ES pediátrica (limitada o difusa) o de la positividad de anticuerpos (antitopoisomerasa, anticentrómero)[141]. Los estudios realizados sobre los HLA de clase I y II en una cohorte de adultos y niños con morfea, que incluye aproximadamente una tercera parte de pacientes con morfea o EL pediátrica, solo demostraron un alelo en común con la ES del adulto, el DRB*04:04, y mostraron asociaciones más sólidas entre la EL y los alelos DRB1*04:04 y HLA-B*37. Estos alelos fueron más prevalentes en los subtipos de esclerodermia lineal y morfea en placas generalizada[142]. En la EL y la ES no son infrecuentes los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunitarias, como sucede en otras enfermedades del tejido conectivo, de manera que alrededor del 20% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con trastornos como psoriasis, artritis reumatoide (AR), LES, síndrome de Sjögren, tiroiditis y, con menos frecuencia, ES y EL[44,133,134,139,143]. En un caso publicado de una paciente de 8 años con ES que se manifestaba con fenómeno de Raynaud, úlceras en las yemas de los dedos, alteraciones capilares en el lecho ungueal y un endurecimiento de la piel (forma cutánea difusa), cuyo abuelo materno y una tía materna presentaban una ES, se realizó una secuenciación del genoma completo, observándose una variante codificante del gen *NOTCH-4,* que probablemente guarda relación con algunos de los cambios endoteliales vasculares observados en el probando y en la ES[143].

Patogenia (común para la esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica)

Los hallazgos histológicos de estas dos enfermedades son indistinguibles. Las poblaciones de células mononucleares identificadas en muestras de piel de pacientes con ES o con EL corresponden principalmente a linfocitos T, tanto $CD4^+$ (Th) como $CD8^+$[144,145]. Las citocinas y quimiocinas asociadas a los linfocitos T, como IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 y TNF, se han identificado en los sueros circulantes y en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) estimuladas de pacientes con EL y ES[144-150]. Otras quimiocinas, como las asociadas a la vía del IFN-γ y las indicativas de un perfil Th1 (CXCL-9, CXCL-10, IFN-γ, IL-12p70 y MCP-1) se han asociado tanto a la EL como a la ES, con una relación entre los niveles de CXCL-9 y la CXCL-10 y la actividad clínica en la EL pediátrica y del adulto[40,150-153]. En consonancia con este fenotipo Th1, los datos más recientes muestran que los linfocitos Th1 circulantes predominan en la fase activa de la EL pediátrica en comparación con la fase inactiva, y podrían promover la enfermedad o servir como biomarcador

de actividad de esta[41]. A su vez, estas quimiocinas y citocinas asociadas a los linfocitos T estimulan a los fibroblastos y a las células endoteliales, que producen el factor de crecimiento transformante (TGF) β y el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), que podrían ser los principales estimulantes de la fibrosis tisular (a través del aumento de la producción de colágeno) y del daño a las células endoteliales (a través de la influencia de las moléculas de adhesión intercelular ICAM-1 y de la molécula de adhesión vascular endotelial VCAM-1)[40,41,153].

Recientemente se han descrito los inmunofenotipos de linfocitos Th y T reguladores (Treg) en los pacientes con ESj[41,152,153], encontrándose una disminución de los Treg funcionales en comparación con los controles sanos, así como una asociación con un fenotipo clínico más grave y una mayor duración de la enfermedad. Una disminución similar de la población de Treg funcionales en la EL, con una correlación negativa con la gravedad de las manifestaciones clínicas, podría ser indicativo de un estado permisivo de la regulación inmunitaria, que favorecería la progresión de la esclerosis en la EL y la ES pediátricas[41].

La autoinmunidad desempeña un importante papel en la ELj y la ESj, con una elevada prevalencia de positividad de ANA y de autoanticuerpos específicos asociados a un cuadro grave en ambas enfermedades (v. ESj y ELj en los apartados siguientes), y se observa una mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios concurrentes, como tiroiditis de Hashimoto, vitíligo y diabetes mellitus de tipo 1 en la EL y tiroiditis y síndrome de Sjögren en la ES[44,47,48].

El microquimerismo es otra área de interés en investigación respecto a la patogenia compartida entre la EL y la ES. Desde el punto de vista clínico e histológico, la EL y la ES comparten características con la EICH crónica, también llamada *EICH esclerodermatosa,* en cuya patogenia interviene el microquimerismo. Se han identificado células quiméricas en pacientes con EL y ES mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real[49,52,54].

Esclerosis sistémica

Clasificación

Los tres subtipos principales de ES (cutánea difusa [cd], cutánea limitada [cl] y síndromes de solapamiento) que se observan en la ES del adulto, también aparecen en la ES juvenil (ESj) con unas manifestaciones orgánicas y unos anticuerpos asociados similares (v. tabla 115.2). Sin embargo, existen algunas diferencias en la distribución del subtipo clínico y de los anticuerpos asociados entre los pacientes adultos y pediátricos (v. e-tabla 115.2). Se han realizado pocos estudios de cohortes «extensos» en los que se evalúe la ESj[55,154,155] y, en aquellos que incluyen la evaluación de los síndromes de solapamiento[49,52], resulta evidente que este subtipo constituye una proporción considerable (aproximadamente un tercio) de los pacientes con ESj. Los anticuerpos asociados al síndrome de solapamiento (PM-Scl U1-RNP y Ku) y las manifestaciones clínicas asociadas, consistentes en miositis y artritis, se observan más a menudo en la ESj[154]. Otra diferencia principal es la falta de pacientes con ESj que presenten anticuerpos anticentrómero positivos (≤5%)[55,132,154-156], sobre todo en pacientes prepuberales (con menos de 10 años al inicio de la enfermedad)[154]. Esto es cierto a pesar de que aproximadamente el 30-50% de los pacientes con ESj se clasifican como EScl (v. e-tabla 115.2). Debido a algunas de estas diferencias y al inicio lento y gradual de los síntomas en la ESj, se elaboraron unos criterios de clasificación provisionales de la ESj que permitieran detectar la enfermedad en los estadios iniciales; estos criterios incluyen la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA), el fenómeno de Raynaud y las alteraciones en la capilaroscopia del lecho capilar ungueal. Estos criterios se desarrollaron mediante iniciativas internacionales entre la Paediatric Rheumatology European Society (PRES), la European League Against Rheumatism (EULAR), el American College of Rheumatology (ACR) a través de encuestas tipo Delphi y diversas técnicas de grupo nominal[157,158], como se muestra en la tabla 115.3. Algunos pacientes con enfermedad indiferenciada o mixta del tejido conectivo pueden presentar una piel brillante y tensa en la parte distal de los dedos, pero deben cumplir el criterio principal de «induración cutánea o esclerosis proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) o metatarsofalángicas (MTF)», además de dos criterios menores, para poder clasificarse como ESj (v. tabla 115.3)[157,158]. A pesar de un aumento de la sensibilidad diagnóstica, se reconoció la necesidad de definir a los pacientes con ES precoz, tanto adultos como pediátricos, lo que dio lugar a la creación de los criterios de 2013 del ACR/EULAR (v. cap. 89; tabla 89.1). Se trata de una medida cuantificable, por lo que una puntuación total igual o superior a 9 clasifica al paciente como una ES definitiva, de manera que la presencia de un endurecimiento de la piel proximal a las articulaciones MCF proporciona automáticamente una puntuación de 9 y el cumplimiento de los criterios, pero permite asignar puntos a los cambios iniciales de la piel, como la presencia de dedos edematosos, esclerodactilia y endurecimiento de la piel de los dedos (distal a las articulaciones MCF), que se combinan con otras manifestaciones, como úlceras en la yema de los dedos, y sumar puntos para la clasificación[159,160]. Este instrumento de medida se ha validado en la ES del adulto y se está validando en la ESj; de acuerdo con los datos preliminares, el 81 y el 84% de las cohortes de CARRA jSSc y Padua jSSc cumplen los criterios de 2013 del ACR/EULAR, en comparación con el 42 y el 68% que cumplían los criterios propuestos en 2007 para la población pediátrica, respectivamente[155,160].

Características clínicas

En el capítulo 89 se detallan las manifestaciones de la ES por órganos. En este apartado se destacarán las semejanzas y diferencias entre la ES juvenil y la ES.

En general, se han seguido cohortes más extensas de pacientes con ES juvenil hasta la edad adulta y se han comparado con cohortes de ES del adulto de la misma región geográfica para determinar las diferencias en cuanto a la evolución de la enfermedad, las complicaciones orgánicas y el pronóstico. Los seis estudios más amplios realizados se resumen en la e-tabla 115.3, incluidas las actualizaciones de la cohorte de CARRA jSSc (n = 64) y de la cohorte internacional de pacientes con ESj (n = 80). En estas cohortes se observa una frecuencia similar de las principales manifestaciones orgánicas de la ES del adulto, como la neumopatía intersticial y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), pero también existen diferencias, como la mayor afectación musculoesquelética (debido al importante solapamiento en la ESj) y el menor número de crisis renales esclerodérmicas observadas en la ESj[132,133,155-158]. A pesar de ello, en estos estudios de cohortes se concluyó que la ESj tenía unas tasas de supervivencia significativamente mayores que la ES del adulto.

Manifestaciones vasculares

Al inicio de la ESj son frecuentes el fenómeno de Raynaud (70%) y los cambios cutáneos en las manos (60%), lo que incluye edema, esclerodactilia e induración proximal a las articulaciones MCF (fig. 115.3)[132]. En la cohorte más extensa de ES pediátrica estudiada (153 pacientes), el 53% debutaron con induración cutánea de las manos y fenómeno de Raynaud, y el 10% de los que debutaron con fenómeno de Raynaud también presentaban infartos digitales[132]. A lo largo de la evolución de la enfermedad, casi todos los pacientes acaban experimentando fenómeno de Raynaud (97%) y alteraciones cutáneas en las manos (96%), y hasta la mitad presentarán úlceras digitales (fig. 115.4; v. e-tabla 115.3)[132,133,157,158]. Al igual que en la ES del adulto, en los niños con ES se observan cambios en la capilaroscopia del lecho ungueal, como dilatación, tortuosidad, hemorragias y ausencia de perfusión (áreas avasculares) y, posteriormente, capilares arborescentes[161]; si estos signos se identifican en un paciente con fenómeno de Raynaud, deben hacer sospechar un posible diagnóstico de ESj. La prevalencia de cambios en los capilares del lecho ungueal en la ESj es del 50%[132,133,167,168], pero probablemente sería mayor si se realizara una evaluación microscópica de forma sistemática.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas son similares a las de la ES del adulto, en la que existe una fase edematosa con esclerodactilia asociada a un aumento de la dureza cutánea (v. fig. 115.3), seguida de una fase atrófica. Se produ-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

e-TABLA 115.2 Comparación entre los subtipos de esclerosis sistémica (ES) del adulto y pediátrica y distribución de anticuerpos

	ES pediátrica	ES del adulto
Subtipos clínicos (%)		
EScd	30-45	35-45
EScl	30-50	40-55
Solapamiento	**10-39**[a]	**9-18**
Anticuerpos positivos (%)		
ANA	90-97	90-99
Scl-70	20-40	20-40
Anticentrómero	**2-8**[b]	**20-30**
U1-RNP	**15-20**[a]	**5**
PM-Scl	**15**[a]	**5**
Anti-ARN polimerasa III	**2-4**[b]	**10-30**

[a]Significativamente mayor en el grupo de ES pediátrica que en el de ES del adulto.

[b]Significativamente menor en el grupo de ES pediátrica que en el de ES del adulto.

El texto en **negrita** resalta las diferencias entre la ES pediátrica y la del adulto.

ANA, anticuerpos antinucleares; *cd,* cutánea difusa; *cl,* cutánea limitada; *ES,* esclerosis sistémica; *PM-Scl,* anticuerpos de la polimiositis-esclerodermia; *Scl-70,* anticuerpos anti-topoisomerasa; *U1-RNP,* anticuerpos antirribonucleoproteína U1.

Datos tomados de las referencias bibliográficas 154, 185 y 186.

e-TABLA 115.3 Resumen de la frecuencia de las manifestaciones clínicas observadas en los estudios de cohortes en los que se compara la esclerosis sistémica (ES) juvenil con la del adulto

Características clínicas	ES pediátrica (% durante la evolución)	ES del adulto (% durante la evolución)
Vasculares		
Fenómeno de Raynaud	84-100	91-100
Úlceras digitales	29-35	22-41
Pulmonares		
Cualquier tipo de afectación pulmonar	42-55	44-64
Hipertensión arterial pulmonar	2-13	14
Fibrosis pulmonar	9-23	22-36
Cardiovasculares		
Hipertensión	3-8	11-17
Alteraciones cardiacas	2-17	3-20
Renales		
Crisis renal	0-4	2-13
Proteinuria	3-5	6
Digestivas		
Cualquier tipo de afectación digestiva	74	78
Esofágica	24-60	65
Gástrica	16-30	26
Intestinal	10-15	10-22
Musculoesqueléticas		
Sinovitis	10-27	15-17
Contractura articular	30	37
Debilidad muscular	20-32	15-27
Roces tendinosos	8-11	12-23
Cutáneas		
Índice cutáneo de Rodnan modificado	9-19	9-26

Datos tomados de las referencias bibliográficas 154, 155, 185 y 186.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.3 Criterios provisionales para la clasificación de la esclerosis sistémica (ES) juvenil[a]

Criterio mayor (obligatorio)
Esclerosis cutánea proximal/induración cutánea
Criterios menores (al menos dos)
Cutáneos
Esclerodactilia
Vasculares periféricos
Fenómeno de Raynaud
Alteraciones capilares del pliegue ungueal
Úlceras en las yemas de los dedos
Digestivos
Disfagia
Reflujo gastroesofágico
Cardiacos
Arritmias
Insuficiencia cardiaca
Renales
Crisis renal
Hipertensión arterial de reciente aparición
Respiratorios
Fibrosis pulmonar (TACAR/radiografía)
Disminución de la DLCO
Hipertensión arterial pulmonar
Neurológicos
Neuropatía
Síndrome del túnel del carpo
Musculoesqueléticos
Roces tendinosos
Artritis
Miositis
Serológicos
Anticuerpos antinucleares
Anticuerpos selectivos de la ES (anticentrómero, antitopoisomerasa I [Scl-70], antifibrilarina, anti-PM-Scl, antifibrilina o anti-ARN polimerasa I o III)

[a]La presencia de un criterio mayor y al menos dos criterios menores en un paciente de menos de 16 años clasifica al paciente en la categoría de esclerosis sistémica juvenil, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96%.

DLCO, capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; *TACAR*, TC de alta resolución.

Tomado de Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al: The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 57:203-212, 2007.

● **Fig. 115.3** Cambios cutáneos iniciales en un paciente con esclerosis sistémica juvenil, consistentes en edema, esclerodactilia e induración cutánea, que pueden apreciarse por la piel brillante y las manos tumefactas. Los dedos también han empezado a afilarse.

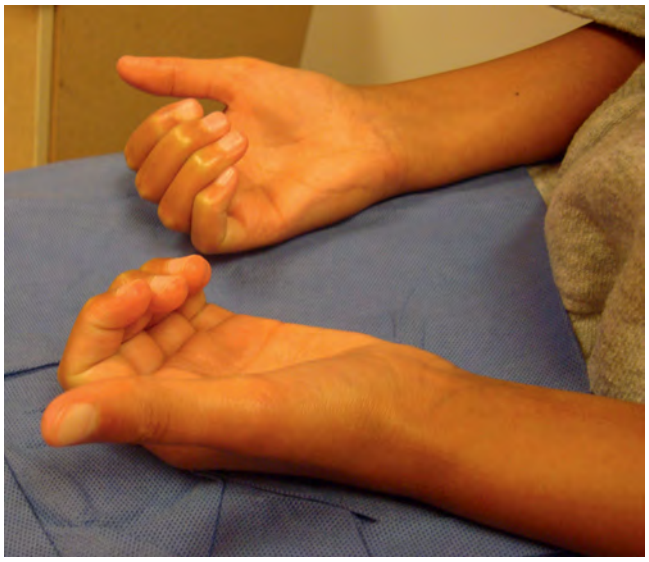
● **Fig. 115.4** Paciente con esclerosis sistémica con solapamiento (anticuerpos de la polimiositis-esclerodermia positivos) que presenta fenómeno de Raynaud de varios años de evolución. Ha aparecido una úlcera digital recalcitrante en el pulgar y presenta una coloración azulada de la parte distal de los dedos, secundaria al fenómeno de Raynaud moderado-grave.

ce un afilamiento distal de los dedos, de manera que algunos pacientes con ESj presentan un acortamiento de las falanges media y distal y pérdida de las almohadillas digitales en la edad adulta[132,161]. Las contracturas articulares, sobre todo en las manos, son frecuentes en la ESj debido al depósito de colágeno y endurecimiento de la piel subyacente y los tendones profundos (fig. 115.5; v. tabla 115.2). La facies típica de la esclerodermia debida a una piel tensa y atrófica consiste en una nariz estrecha, labios fruncidos y delgados, boca pequeña y dientes prominentes; puede observarse en los niños, pero es menos pronunciada. El endurecimiento de la piel se mide con el índice cutáneo de Rodnan modificado (mRSS)[162] y, en general, refleja lo observado en la ES del adulto (v. tabla 115.2)[163]. Otros hallazgos cutáneos de la ESj son los observados en la ES del adulto, como los depósitos subcutáneos de calcio (calcinosis cutánea), hipopigmentación e hiperpigmentación y telangiectasias.

Otras manifestaciones orgánicas de la ESj (por orden decreciente de frecuencia) son los síntomas digestivos, pulmonares, musculoesqueléticos, cardiacos, renales y neurológicos (v. tabla 115.2).

Manifestaciones digestivas

Aproximadamente la mitad de los niños presentan síntomas digestivos, aunque investigaciones más dirigidas a menudo revelan la presencia de alteraciones en un porcentaje aún mayor[132]. La dismotilidad esofágica y el reflujo gastroesofágico (RGE) suelen provocar disfagia y esofagitis, y también incrementan el riesgo de aspiración y de neumonía aspirativa. Uno de los principales síntomas, que puede confundirse en niños con goteo posnasal o alergias, es la tos nocturna secundaria a la aspiración asintomática secundaria al RGE en decúbito. La gastroparesia con retraso del vaciado gástrico, sumada a la disfunción esofágica, aumenta los síntomas de reflujo. La evaluación del tubo digestivo mediante manometría y pHmetría intraesofágica de 24 h ofrece una elevada sensibilidad para identificar la disminución del tono esofágico y el reflujo[164]. Sin embargo, estas técnicas no se usan con tanta frecuencia en pacientes pediátricos, sino que en su lugar se realiza un estudio de



● **Fig. 115.5** Máxima flexión de los dedos en un paciente con esclerosis sistémica juvenil con afectación cutánea difusa (anticuerpos Scl-70 positivos). El endurecimiento de la piel suprayacente y el depósito de colágeno profundo en los tendones causan una contractura articular que limita tanto la flexión como la extensión.

la deglución en colaboración con logopedas y radiólogos para evaluar la aspiración y la dismotilidad, seguido de un tránsito esofagogastroduodenal (TEGD). Se recomienda el cribado de anomalías peristálticas, alteraciones del avance del bolo alimenticio y del RGE debido a que los niños refieren síntomas con menor frecuencia, a pesar de las alteraciones observadas en estas pruebas[163]. En caso de afectación del intestino delgado puede haber cólicos, diarrea y estreñimiento a consecuencia de la disfunción peristáltica. También pueden darse episodios de pseudoobstrucción con distensión abdominal, dolor y náuseas posprandiales debido a un íleo paralítico. Se puede observar un sobrecrecimiento bacteriano, esteatorrea, pérdida de peso, vólvulos intestinales e incluso una perforación intestinal. La pérdida de peso, un índice de masa corporal (IMC) bajo y el retraso del crecimiento son relativamente frecuentes como presentación de la enfermedad en los niños con ESj, y pueden constituir el primer síntoma inicial distinto del fenómeno de Raynaud. La importancia del IMC en la ESj se refleja en su inclusión como uno de los indicadores de gravedad de la puntuación de gravedad de la ESj[165]. Cabe señalar que el 14% de los pacientes de la cohorte CARRA jSSc mostraban unas puntuaciones z del IMC específicas de la edad por debajo de –2 desviaciones estándar, lo que es indicativo de una malnutrición de moderada a grave[155]. Al evaluar la asociación de las diferentes manifestaciones orgánicas en la cohorte CARRA jSSc, se hizo evidente que aquellos con afectación digestiva experimentaban un mayor impacto en las medidas relacionadas con la calidad de vida, como el cuestionario de capacidad funcional Child Health Assesment Questionnaire (CHAQ) y escalas de dolor y bienestar global; por tanto, no se debe pasar por alto la importancia de las manifestaciones digestivas en los niños con ESj[155].

Afectación pulmonar

La afectación pulmonar en la ESj varía entre el 30 y el 55% en las publicaciones y comprende la neumopatía intersticial, la HAP y la alteración de las PFP. Las alteraciones de las PFP que resultan especialmente preocupantes son la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO)[163]. La presentación clínica consistente en neumopatía intersticial con disnea de esfuerzo lentamente progresiva y la de una HAP, con una progresión más rápida de la disnea de esfuerzo, es similar entre adultos y niños con ES. Según parece, la neumopatía moderada o grave secundaria a una fibrosis pulmonar progresiva es menos frecuente en niños, de manera que en dos cohortes extensas solo el 9-13% de los pacientes con ESj tenían una CVF inferior al 50%[132,160].

Afectación musculoesquelética

En comparación con la ES del adulto, la afectación musculoesquelética es más frecuente en la ES pediátrica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ESj experimentan artritis inflamatoria (derrames articulares) además de la sinovitis seca característica de la esclerodermia, que se manifiesta con fibrosis de los tendones que recorren las articulaciones, con la consiguiente limitación del rango de movimiento[132,133]. Al inicio del cuadro, sobre todo en los pacientes con EScd, la presencia de tenosinovitis/bursitis provoca roces palpables en los tendones («crepitación coriácea») al extender o flexionar las articulaciones[163], lo que se observa en cerca del 10% de los pacientes con ESj[133,154]. La miopatía provoca de forma característica debilidad y atrofia muscular proximal simétrica. En las cohortes de ESj, la incidencia de debilidad muscular estaba comprendida entre el 20 y el 32% (v. tabla 115.2)[132,133,155,156] y era considerablemente más alta que en la cohorte de adultos en uno de los estudios[133]. También se observa miositis, sobre todo en el subtipo de ES asociado a síndromes de solapamiento, y se manifiesta de una forma similar a la de la DM juvenil. Los niños con EScd y miositis son especialmente propensos a la afectación cardiaca grave, lo que incluye defectos de la perfusión miocárdica y una miocardiopatía dilatada[163].

Afectación cardiaca

La afectación cardiaca, aunque infrecuente (v. tabla 115.2), es la principal causa de mortalidad relacionada con la esclerodermia en niños, lo que queda demostrado por ser la causa de 10 de las 15 muertes registradas en una cohorte[133] y de 5 de las 32 muertes registradas en otra cohorte[132]. Las manifestaciones cardiacas se deben a la combinación de fibrosis miocárdica, insuficiencia vascular e inflamación, y comprenden bloqueos cardiacos, extrasístoles auriculares y ventriculares, cambios inespecíficos de la onda T, arritmias (supraventriculares con mayor frecuencia que ventriculares), insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía y pericarditis. A diferencia de la ES pediátrica, la mortalidad relacionada con la esclerodermia en adultos se debe principalmente a la afectación pulmonar (neumopatía intersticial y HAP)[163].

Disfunción renal

La disfunción renal leve no es infrecuente en la ES; es secundaria a una vasculopatía (y no a glomerulonefritis) y aparece con una frecuencia similar en la ESj y la ES del adulto. En cambio, la forma más grave y patológica de la afectación renal, la crisis renal esclerodérmica (CRE), se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes adultos con ES, pero es infrecuente en niños (menos del 5%; solo se observó en cinco pacientes entre las seis cohortes)[132,133,155-158]. La CRE se caracteriza por hipertensión arterial maligna, insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La CRE se observa más a menudo en las etapas iniciales de la enfermedad en pacientes con EScd con anticuerpos anti-ARN polimerasa III positivos, que rara vez se detectan en la ESj (v. e-tabla 115.3) y podría explicar la escasa frecuencia de las CRE entre los pacientes con ESj.

Afectación neurológica

La afectación neurológica es infrecuente en la ESj (menos del 5% en todos los estudios) y puede consistir en alteraciones como crisis epilépticas, alteraciones en la RM cerebral y neuropatía periférica[133].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la ESj se basa en las manifestaciones clínicas características (tabla 115.4) y los subtipos se establecen en función de la distribución de la induración cutánea y los perfiles de autoanticuerpos séricos relacionados con la esclerodermia, que predicen la afectación orgánica tanto en la ES del adulto como en la pediátrica (v. e-tabla 115.2)[54,132,133,163,165]. En las e-tablas 115.2 y 115.3 se presenta la relación entre los anticuerpos, las manifestaciones clínicas y los subtipos de la enfermedad. A pesar de que se han identificado muchos autoanti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.4 Subtipos propuestos de esclerodermia localizada juvenil: clasificación provisional de Padua[a]

Morfea circunscrita	Lesiones ovaladas/redondas (a) Lesiones superficiales *(morfea en placas):* limitadas a la epidermis y la dermis (b) Lesiones profundas *(morfea profunda):* afectación del tejido subcutáneo
Esclerodermia lineal	Las lesiones lineales pueden afectar a la dermis, el tejido subcutáneo, el músculo y el hueso (a) Tronco/extremidades (b) Cabeza: *en* «coup de sabre» o *síndrome de Parry-Romberg*
Morfea generalizada	≥4 placas grandes (>3 cm) en al menos 2 de 7 áreas anatómicas: cabeza/cuello, extremidad superior derecha, ESI, EID, EII, parte anterior del tronco, parte posterior del tronco
Morfea panesclerótica	Afectación perimetral de las extremidades (con respeto de las puntas de los dedos de manos/pies) A cualquier profundidad: piel/tejido subcutáneo/músculo/hueso
Morfea mixta	Combinación de dos o más de los subtipos anteriores

[a]Modificado de Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 18:606-613, 2006.

EID, extremidad inferior derecha; *EII*, extremidad inferior izquierda; *ESI*, extremidad superior izquierda.

cuerpos relacionados con la esclerodermia en la ES del adulto, existe una proporción elevada de pacientes pediátricos (20-23%) con ANA positivos sin que se identifique ningún autoanticuerpo específico[132,133,158].

Evaluación y seguimiento de la enfermedad en pacientes con esclerosis sistémica juvenil

En la mayoría de los niños con una ES o una presunta ES es preciso realizar una evaluación cardiopulmonar inicial para determinar específicamente si existen signos de neumopatía intersticial e HAP; esta evaluación comprende una radiografía de tórax, PFP con DLCO, un ECG, un ecocardiograma y, más recientemente, una TC de alta resolución (TACAR) torácica. Después de la experiencia de pacientes con ES del adulto en la detección de cardiopatía subclínica y teniendo en cuenta la elevada mortalidad por causas cardiacas en la ESj, cada vez se realizan de forma sistemática más pruebas de cribado cardiaco, como el ECG Holter de 24 h y la monitorización con dispositivos de bucle continuo para detectar arritmias, la ergometría con ecocardiograma para registrar pruebas cardiopulmonares dinámicas, la RM cardiaca y la ecocardiografía con análisis de la deformación miocárdica (*speckle tracking* 2D/3D)[166,167]. Es importante tener presentes los parámetros normales al realizar estas pruebas en pacientes pediátricos, sobre todo en lo que se refiere a las PFP, incluida la DLCO, que debe calcularse utilizando una DLCO media predictiva específica de la población pediátrica en función del peso, la estatura, la edad, el sexo y la raza del paciente. Esto evitará la ansiedad asociada a un resultado falsamente bajo en caso de que no se utilicen los valores de referencia. Deben realizarse otros estudios cardiopulmonares si se detectan alteraciones o si el paciente es demasiado pequeño para realizar adecuadamente todas las pruebas (es decir, las PFP). Ante unas PFP alteradas es preciso realizar una TACAR; algunos centros pediátricos incluyen la TACAR como evaluación de primera línea en la ESj debido a la variabilidad en el esfuerzo y la interpretación de las PFP, así como el hallazgo relativamente frecuente de radiografías de tórax normales a pesar de la presencia de una neumopatía intersticial. En raras ocasiones se realiza un lavado broncoalveolar tras detectarse inflamación (alveolitis) en la TACAR en forma de opacidades en vidrio esmerilado y micronódulos subpleurales; se utiliza únicamente cuando se considera necesario descartar una infección antes de iniciar el tratamiento[163,168,169]. El cribado de la HAP se realiza habitualmente mediante ecocardiografía transtorácica con presiones elevadas en el lado derecho del corazón; son signos indicativos de HAP la presencia de un aumento del gradiente a ambos lados de la válvula tricúspide, la dilatación del ventrículo derecho con engrosamiento de la pared ventricular y la rectificación del tabique interventricular[167]. La DLCO también se puede utilizar como una medida indirecta en el cribado de la HAP, sobre todo si existe una disminución de la DLCO sin evidencia de una enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva (CVF), lo que sugiere una alteración del intercambio gaseoso a consecuencia de una enfermedad vascular pulmonar. La evaluación más formal con medición directa de la HAP se lleva a cabo mediante un cateterismo de las cavidades cardiacas derechas, igual que en los adultos. El test de la marcha de 6 minutos (M6M) también puede utilizarse para monitorizar la afectación pulmonar (neumopatía intersticial y/o HAP), pero no se han determinado unos valores normalizados en niños y existe variabilidad en función del origen étnico, el peso, la estatura y la edad; además, determinados problemas extrapulmonares asociados a la ESj, como la afectación musculoesquelética y la fatiga, podrían contribuir a los valores bajos obtenidos[169-171]. En un estudio reciente se compararon pacientes con ESj y LES juvenil y controles pediátricos sanos, observándose que la distancia global alcanzada en el M6M por los pacientes con ESj era muy inferior a la observada en los pacientes con LES juvenil y en los controles, sin que se detectasen diferencias significativas entre los pacientes con ESj con y sin afectación pulmonar, de manera que el dolor musculoesquelético tuvo un mayor efecto en el rendimiento limitado, lo que pone de manifiesto el impacto de los problemas extrapulmonares en los pacientes con ESj a la hora de interpretar la prueba de M6M y las limitaciones de la prueba en esta cohorte[172].

Después de la evaluación inicial, casi todos los reumatólogos pediátricos recomiendan continuar el cribado cardiopulmonar con un ECG y un ecocardiograma anuales y PFP con DLCO cada 3-6 meses, al menos durante los primeros años de la enfermedad[169]. No hay consenso acerca del cribado de la afectación digestiva en la ESj. La mayoría de los especialistas realizan en algún momento un cribado mediante un TEGD para detectar signos de aspiración asintomática y dismotilidad; la realización de otras pruebas de imagen depende de los síntomas (v. explicación previa en el apartado «Manifestaciones digestivas»). El Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S) es una escala de gravedad pediátrica multidimensional que engloba una serie de variables clínicas, como crecimiento y afectación cutánea y de órganos internos; se desarrolló a partir del Medgster Systemic Sclerosis Severity Score[173] (v. cap. 89; tabla 89.2) y podría resultar útil para monitorizar la gravedad de la enfermedad en el tiempo, por lo que se está estudiando su uso en la práctica clínica[165].

No se dispone de biomarcadores estandarizados, aunque un estudio ha mostrado resultados prometedores con la KL-6 sérica, una proteína semejante a la mucina intensamente expresada por los neumocitos de tipo II, que podría usarse como marcador no invasivo de fibrosis pulmonar en la ESj[174].

Tratamiento

El tratamiento de la ES depende de la afectación orgánica, aunque se recomienda adoptar medidas generales, como la administración de antiácidos para proteger la mucosa gastrointestinal, procinéticos para corregir la dismotilidad, rotación de antibióticos para tratar la malabsorción, vasodilatadores para el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales (y que también pueden ser útiles en la HAP), y AINE y fisioterapia para la artritis o tendinitis. Los corticoides para tratar la miositis, artritis y otras manifestaciones clínicas inflamatorias deben emplearse con precaución porque pueden desencadenar una CRE. En la actualidad se utiliza ampliamente el MTX y el MMF desde el diagnóstico de ES, sobre todo si existe afectación cutánea, subcutánea y articular[175]. En una conferencia de consenso internacional de expertos en esclerodermia se han acordado unas recomendaciones terapéuticas más específicas, como el uso de CYC y ritu-

ximab, para diferentes manifestaciones orgánicas; estas recomendaciones deben plantearse en todos los pacientes con ES (v. cap. 89 para obtener más información sobre el tratamiento)[175]. Al igual que en la ES del adulto, el trasplante autólogo de células madre es una opción que puede ofrecer las máximas probabilidades de supervivencia en determinados pacientes graves, habiéndose descrito resultados satisfactorios[176].

Evolución

A pesar de todas las posibles afectaciones orgánicas en la ES pediátrica, su pronóstico a los 5, 10 y 15 años es mucho más favorable que el de los adultos con ES y cursa con una menor frecuencia de afectación orgánica grave. Recientemente se han descrito[156] unas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a 10 años del 98% en niños, frente al 75% en adultos. En las cohortes de ESj, las causas más frecuentes de muerte fueron las cardiacas (incluida la HAP) y la insuficiencia respiratoria[132,133,163]. En dos cohortes de pacientes con ESj se comunicaron fallecimientos poco tiempo después del inicio de la enfermedad (la mayoría en ≤5 años)[133]. Un estudio propuso un modelo para predecir un pronóstico desfavorable en la ESj, incluyendo factores como fibrosis en la radiografía de tórax, elevación de los niveles de creatinina y pericarditis[177]. En general, se admite la existencia de dos posibles evoluciones principales para los pacientes con ESj: un grupo más reducido de pacientes que experimentan una rápida afectación de los órganos internos que provoca una insuficiencia multiorgánica, discapacidad grave y muerte, y un grupo mayoritario, que presenta una evolución lenta y gradual con un bajo riesgo de mortalidad.

Recientemente, el grupo de investigación de la Universidad de Padua coordinó un estudio que desarrolló y validó el índice J4S con la finalidad de obtener una puntuación que permitiera establecer de manera objetiva el grado de afectación de la ESj en la práctica diaria[178]. No se trata de una herramienta para predecir la mortalidad, sino que se utiliza de forma longitudinal para seguir la evolución y la trayectoria de la enfermedad, realizar comparaciones entre pacientes de distintas cohortes observacionales y facilitar la estratificación de los pacientes en los ensayos clínicos. Es un reflejo de la escala Medsger Severity Score[178], que establece si la puntuación es normal o si existe una afectación leve, moderada o grave en cuanto a diferentes manifestaciones orgánicas y a parámetros de salud general. El índice J4S se muestra prometedor y debería validarse en estudios prospectivos.

Esclerodermia localizada

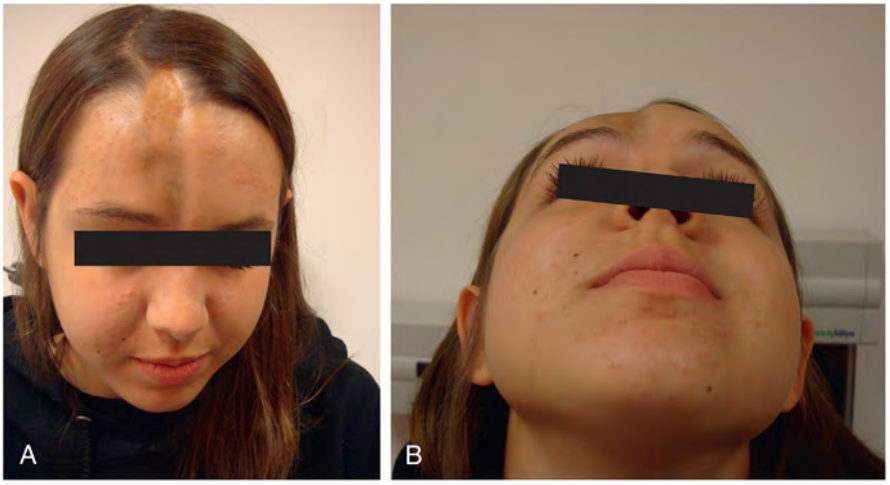
Clasificación

La EL presenta un patrón de afectación cutánea distinto al de la ES y comprende varios subtipos clasificados en función de la profundidad y la distribución de las lesiones. Este grupo de trastornos se caracteriza por una fibrosis y atrofia limitadas principalmente a piel y tejido subcutáneo; sin embargo, las formas más profundas también pueden afectar a aponeurosis, músculo, tendón y cápsula articular. Determinados subtipos de EL se asocian a unas manifestaciones extracutáneas (MEC) específicas. Más recientemente se han utilizado los «criterios de Padua» para describir los subtipos de EL, uno de los cuales es la «morfea mixta»; esta categoría tiene una prevalencia del 15% en la EL juvenil (ELj; v. e-tabla 115.3)[178]. El subtipo más frecuente de la ELj es la esclerodermia lineal (ELi; 50-60%), que se caracteriza por una franja o banda lineal con afectación de la dermis, la hipodermis y, a menudo, el músculo, los tendones y el hueso subyacentes. La ELi suele presentarse como una banda única, lineal y unilateral en extremidades, tronco o cabeza, aunque no es infrecuente que haya dos o más bandas lineales en estas regiones[134,139]. Las lesiones lineales que atraviesan una articulación pueden provocar contracturas y disfunción de la extremidad (fig. 115.6A). En los pacientes pediátricos con ELi resulta especialmente preocupante la afectación de los tejidos subyacentes, como músculos, huesos, placas epifisarias y órganos, ya que puede provocar un acortamiento permanente o una atrofia de la extremidad (fig. 115.6B). Se han descrito complicaciones ortopédicas en el 30-50% de los pacientes con ELi de las extremidades, que causan una discapacidad entre leve y moderada[136,139,179-182].

Aproximadamente el 25% de los pacientes con ELj presentan lesiones lineales en la cabeza[134]. Las lesiones que muestran unos signos cutáneos más evidentes, consistentes en una franja lineal con cambios

● **Fig. 115.6** (A) Esclerodermia lineal (ELi) con afectación bilateral de las extremidades superiores, más pronunciada en la derecha, que causa una limitación moderada-grave de la movilidad de los dedos y las muñecas. (B) Afectación por ELi de toda la extremidad inferior izquierda, asociada a una discrepancia en la longitud y el perímetro entre ambas extremidades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 115.7** Paciente pediátrica con esclerodermia localizada que presenta la típica lesión (A, B) *«en coup de sabre»* o «en golpe de sable» que afecta a la frente y al cuero cabelludo, con la consiguiente depresión craneal.

● **Fig. 115.8** (A, B) Paciente con esclerodermia localizada juvenil de larga evolución, una esclerodermia lineal de la cabeza, con la variante *«en coup de sabre»* (que afecta a la parte inferior derecha de la cara) y el subtipo de Parry-Romberg (atrofia hemifacial izquierda). También presenta atrofia hemilingual, asimetría del paladar, maloclusión dental y otras alteraciones dentales.

de pigmentación o una depresión en el cuero cabelludo y la frente, reciben el nombre de *«en coup de sabre»* («en golpe de sable»), ya que recuerdan a la cicatriz que quedaría después de recibir un corte realizado con un sable (fig. 115.7). Los pacientes que presentan un mayor grado de atrofia de la hipodermis asociada a atrofia hemifacial de la mandíbula, el maxilar, la lengua y los músculos de la cara se clasifican como síndrome de Parry-Romberg (SPR) o atrofia hemifacial progresiva. Estos trastornos pueden aparecer juntos, ya sea en la misma localización (en un lado de la cara) o en lados opuestos (fig. 115.8)[183]. El SPR y las lesiones *«en coup de sabre»* se asocian a MEC neurológicas, oftalmológicas y dentales. La afectación neurológica se observa en el 8-20% de los pacientes que presentan estos trastornos, y consiste en lesiones del SNC que se manifiestan en forma de crisis epilépticas, cefaleas crónicas, neuritis óptica y, con menor frecuencia, alteraciones neuropsiquiátricas o ictus isquémicos[181,182]. Las alteraciones observadas en la RM cerebral asociadas a la afectación neurológica de la ELi de la cabeza incluyen lesiones de la sustancia blanca subcortical (característicamente ipsilaterales a la lesión cutánea), calcificaciones o hemorragias, malformaciones vasculares y quistes[183-186]. También se han descrito anomalías dentales (maloclusión, raíces atróficas, retracción gingival, pérdida del hueso alveolar y movilidad dental) y oftalmológicas (episcleritis, neuritis óptica, cambios fibróticos de la glándula lagrimal o el párpado y uveítis), con una prevalencia similar en ambos trastornos[178].

Los subtipos menos frecuentes de ELj son la EL circunscrita superficial y profunda, la morfea generalizada y la morfea panesclerótica. La morfea circunscrita superficial (con afectación de la epidermis y la parte superior de la dermis) afecta al tronco, es más frecuente en adultos y por lo general se trata con fármacos tópicos (sin que los pacientes lleguen a acudir al reumatólogo). La morfea circunscrita profunda afecta a la dermis y la hipodermis, con un grado variable de penetración en aponeurosis y músculo. Habitualmente, los cambios cutáneos son tenues, como un eritema leve y un adelgazamiento de la dermis, pero la infiltración profunda da lugar a un aspecto excavado de la hipodermis. La morfea generalizada (MG) es más habitual en la población adulta con EL, se observa en menos del 10% de los pacientes con ELj[44,134] y se asocia a síntomas sistémicos como mialgias, artralgias y fatiga[44,139]. Las lesiones están típicamente diseminadas por el tronco y confluyen. Este subtipo a menudo se asocia a diversos fenómenos autoinmunitarios, como la presencia de anticuerpos y antecedentes personales y familiares de trastornos autoinmunitarios[44]. Aunque la morfea panesclerótica es un subtipo muy poco frecuente de EL, presente en el 1-2% de los pacientes, es el más incapacitante. Inicialmente afecta al tronco (pecho y espalda) y después se extiende hacia las extremidades, aunque en un momento posterior puede migrar hacia el tronco, respetando únicamente la cara y las partes distales de los dedos de manos y pies (fig. 115.9). Se

● **Fig. 115.9** Morfea panesclerótica, con afectación bilateral de las extremidades superiores e inferiores y parte del tronco de este paciente, respetando únicamente la cara y la piel más distal de los dedos de manos y pies. Se observa una atrofia considerable de la hipodermis y de los músculos, así como contracturas articulares difusas.

● **Fig. 115.10** Lesión típica de esclerodermia localizada con inflamación activa; se observa un centro blanco de aspecto céreo y un halo violáceo («anillo lila»).

produce una fibrosis rápidamente progresiva de la dermis profunda, la hipodermis, las aponeurosis y los músculos, con afectación ósea ocasional. Esto ocasiona importantes contracturas articulares, atrofia muscular, úlceras cutáneas y, en ocasiones, una insuficiencia respiratoria restrictiva en caso de afectación del tronco. La aparición de un carcinoma epidermoide, especialmente sobre heridas crónicas, es otra complicación de la morfea panesclerótica[187].

La fascitis eosinofílica, que en su momento se consideró un tipo de morfea profunda de acuerdo con la clasificación de Peterson, no se considera un subtipo de ELj según la clasificación de Padua, aunque a menudo muestra un comportamiento a medio camino entre la morfea profunda y la esclerodermia lineal, dando lugar a una infiltración profunda y contracturas articulares; se trata igual que la EL[177].

Características clínicas

Manifestaciones cutáneas

Actividad de la enfermedad y signos de daño: hallazgos clínicos e histológicos. De un modo análogo a las características clínicas e histológicas de la ES, la EL muestra una fase inicial más activa y posteriormente otra fase más fibrótica. Las lesiones activas iniciales de la EL se caracterizan por un reborde inflamatorio violáceo o «halo violáceo» e induración cutánea en toda la lesión, que puede presentar un aspecto céreo o marfileño (fig. 115.10). Durante este estado activo, estas lesiones también pueden expandirse y agruparse con otras de nueva aparición[188-190]. Los hallazgos histológicos en las primeras etapas de la enfermedad consisten en un infiltrado perivascular y perineural con predominio de linfocitos combinado con un número reducido de células plasmáticas atípicas y eosinófilos en la dermis reticular y la hipodermis, junto con un engrosamiento de los haces de colágeno, disminución de las fibras elásticas y tumefacción de las células endoteliales[188-190]. Con el tiempo, el daño provocado por la enfermedad es acumulativo, lo que se manifiesta como un aumento de la dureza de la piel, sobre todo en el centro de la lesión, combinado con una atrofia dérmica y subcutánea, que se manifiesta por venas visibles y un aspecto «en acantilado» de la dermis y un aplanamiento o concavidad de la hipodermis, respectivamente. El examen histológico de la piel en esta etapa revela un colágeno engrosado e hipocelular (homogeneizado) que sustituye al infiltrado inflamatorio previo alrededor de los anejos dérmicos, dejando una atrofia de las glándulas ecrinas y los folículos pilosos, junto con una pérdida de las fibras elásticas. Además, puede haber una disminución del número de capilares, que presentan una pared fibrótica y una estenosis de la luz[188,189]. La hiperpigmentación e hipopigmentación postinflamatorias también se deben a la inflamación previa y a menudo son las manifestaciones que originan la solicitud de atención médica. En las zonas afectadas por la EL pueden aparecer telangiectasias, que en ocasiones otorgan a la lesión un aspecto rojo o eritematoso, pero que no debe confundirse con el eritema secundario al infiltrado inflamatorio activo durante la fase activa o las exacerbaciones. La evaluación mediante dermatoscopia ayuda a diferenciarlos.

Manifestaciones extracutáneas. Las MEC no son infrecuentes en la EL y se producen en aproximadamente la cuarta parte de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad[188-190]. De acuerdo con un extenso estudio internacional en el que participaron 750 niños con EL, las MEC son más frecuentes en los pacientes con ELi y consisten básicamente en complicaciones ortopédicas (el 19% de todo el grupo y el 50% de aquellos con ELi en una extremidad) y signos neurológicos u oculares (24 pacientes, el 5% de todo el grupo y el 60% de aquellos con una ELi de la cabeza)[188-190]. Las manifestaciones musculoesqueléticas consisten en artralgias, artritis, contracturas articulares, miositis, mialgias, espasmos musculares y hemiatrofia. La EL pediátrica conlleva un gran riesgo de limitación del crecimiento de las extremidades y de las estructuras faciales del niño, habiéndose descrito que la mitad de los pacientes con una ELi de la cabeza presentan una hemiatrofia facial con una deformidad secundaria a la atrofia tisular o una disminución de la masa muscular, y que una cuarta parte de los pacientes con ELi en una extremidad presentan dismetrías y alteraciones de la marcha[191-193]. (V. anteriormente el apartado «Clasificación» para consultar los detalles de las manifestaciones neurológicas y oculares, en la descripción de las lesiones lineales de la cabeza.) Otras MEC menos frecuentes son las digestivas, respiratorias y renales, las cuales se observaron en menos del 2% de los 750 pacientes estudiados[192]. Estas estimaciones podrían ser más bajas que el porcentaje real de MEC, ya que en el análisis solo se incluyó a los pacientes que referían síntomas. Curiosamente, de los 168 pacientes con MEC, el 25% presentaban manifestaciones articulares, neurológicas y oculares sin relación con la localización de las lesiones cutáneas, lo que corrobora la hipótesis de que la esclerodermia localizada es más bien un proceso sistémico[192]. En un estudio reciente se demostró que el 20% (11/53) de los pacientes de una cohorte con ELj presentaban poliartritis en localizaciones distales a la lesión cutánea. Esto incluía a pacientes con morfea superficial circunscrita, morfea generalizada y esclerodermia lineal de la cabeza y las extremidades[194].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Diagnóstico. La EL sigue diagnosticándose clínicamente a partir de los hallazgos en la exploración física, y en caso de duda, se puede realizar una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico (los hallazgos se han descrito con anterioridad). No hay pruebas analíticas diagnósticas específicas de la EL, pero existe una elevada prevalencia de autoanticuerpos, entre ellos ANA, antihistonas (AHA) y anti-ADN monocatenario (anti-ADNmc), que se pueden usar para apoyar el diagnóstico[195]. En el 42-73% de los pacientes con EL se identifican ANA, que se han asociado a un mayor riesgo de MEC y recurrencia de la enfermedad[196-198]. La prevalencia de anti-ADNmc y AHA en la EL es de aproximadamente el 50%[150], y ambos autoanticuerpos se asocian

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a manifestaciones graves, como una afectación muscular profunda, contracturas articulares y un mayor número de lesiones[182,195,197]. Además, el factor reumatoide (FR) se detecta en una tercera parte de los pacientes, sobre todo en aquellos con MG, y también se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (número y profundidad de las lesiones y afectación articular)[134]. Estos anticuerpos (anti-ADNmc y AHA) y el FR pueden servir para estratificar a los pacientes durante las etapas iniciales e identificar a aquellos en los que podría estar indicado el inicio de un tratamiento más enérgico y un control más estrecho.

Los parámetros generales de inflamación, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG e IgE), pueden ser útiles como indicadores de la actividad de la enfermedad en determinados pacientes con EL, sobre todo aquellos con las variantes profunda o eosinofílica. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con lesiones activas de EL estas determinaciones no se encuentran elevadas. Una revisión reciente de los datos de los 259 pacientes con ELj del registro CARRA mantiene que un aumento de la creatina fosfocinasa (CPK) o de la aldolasa refleja la actividad de la enfermedad mediante su asociación a la aparición de nuevas lesiones. La elevación de la CPK también se asoció a una atrofia muscular y a un acortamiento de las extremidades, y podría ser útil para predecir afectación muscular[199].

El diagnóstico diferencial es limitado e incluye las siguientes entidades: el liquen escleroatrófico y la atrofodermia de Pasini y Pierini; enfermedades inflamatorias superficiales de la dermis y la epidermis que algunos autores incluyen en el espectro más leve de la EL; el linfoma cutáneo de células T, sobre todo si existe una pigmentación cutánea violácea profunda; y el colagenoma, que por lo general se manifiesta mediante una induración de la piel y de la hipodermis con cambios pigmentarios. Las lesiones lineales de la EL tienden a seguir las líneas de Blaschko; por tanto, es necesario descartar otras enfermedades cutáneas pediátricas que también siguen estas líneas, como el nevus epidérmico lineal, el liquen estriado y el liquen plano lineal, la mayoría de los cuales cursarán con cambios más superficiales, como sobreelevación, descamación ligera o textura aterciopelada/verrugosa. Otras posibles enfermedades se asocian a determinadas exposiciones y por lo general cursan con lesiones más extendidas, como la EICH (después de un trasplante), la dermopatía fibrosante nefrogénica (administración de gadolinio en un paciente con un deterioro de la función renal) y porfiria cutánea tardía (exposición al sol).

Seguimiento de la enfermedad. Se han utilizado varios métodos para evaluar la afectación cutánea y subcutánea en la EL, como escalas cutáneas clínicas, instrumentos de medida y pruebas de imagen. Los médicos suelen utilizar escalas cutáneas clínicas como el índice cutáneo de Rodnan modificado[160] y el índice de evaluación de la esclerodermia cutánea localizada (LoSCAT, Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool), que combina parámetros de actividad de la enfermedad y de daño[177,200]. Se puede utilizar una escala cutánea informatizada (CSS, *computerized skin score*) para determinar el tamaño de la lesión de una forma objetiva[201]. También se ha propuesto la utilidad de instrumentos de medida, como el durómetro, que mide el grado de dureza de la piel[201], y el cutómetro, que mide la elasticidad de la piel[202-212]. La exploración cutánea también puede combinarse con diversos tipos de pruebas de imagen con fines diagnósticos o de evaluación y de seguimiento, como la termografía, la flujometría Doppler por láser, la ecografía y la RM[201-212]. Se ha generalizado el uso de la RM musculoesquelética para evaluar y vigilar la inflamación de estructuras profundas (hipodermis, aponeurosis, músculos, tendones, huesos y articulaciones) en la evaluación de la esclerodermia lineal y del subtipo de morfea generalizada, de manera que el engrosamiento y refuerzo de las aponeurosis y el espesor subcutáneo son determinaciones útiles para comprobar la respuesta al tratamiento[213]. Algunos de estos instrumentos se han validado en la EL, como el LoSCAT, la CSS, la ecografía con frecuencias altas (10-25 MHz) y la RM. Sin embargo, actualmente no se utilizan estas mediciones estandarizadas de una forma generalizada, y la evaluación depende de las modalidades específicas de cada centro dependientes de la experiencia de los investigadores. Una iniciativa reciente de CARRA recurrió a la opinión de expertos para esbozar unos criterios clínicos para la evaluación de la actividad, el daño y los signos de gravedad de la EL, que comprenden hallazgos cutáneos, analíticos y de imagen, a fin de estratificar a los pacientes y monitorizar la enfermedad al incorporarlos en un plan de tratamiento de consenso (PTC)[210]. Además, una colaboración internacional de reumatólogos pediátricos y dermatólogos expertos en EL han establecido unos criterios mínimos para la asistencia de la ELj que incluyen un seguimiento de la afectación cutánea con LoSCAT y un cribado específico mediante RM cerebral y exploraciones dentales y oculares para los pacientes con ELi de la cabeza[214]. Dada la elevada incidencia de anomalías odontoestomatológicas entre los pacientes con ELi de la cabeza, un estudio reciente ha indicado que la TC de haz cónico podría ser útil para evaluar y vigilar los cambios de los tejidos duros y las partes blandas[215].

En general, en los pacientes con EL no se recomienda la valoración de órganos internos mediante ecocardiografía, PFP, etc., ya que tienden a no presentar las manifestaciones típicas de la ES[214].

Tratamiento

La estrategia terapéutica de la EL depende inicialmente de la gravedad de la enfermedad, que a su vez depende del subtipo de EL, la posible afectación de tejidos y estructuras profundas (como las articulaciones), la localización de la EL y la actividad inflamatoria. Si ha habido un retraso importante en el diagnóstico y únicamente persisten los daños causados por la enfermedad, se considera razonable mantener solamente una actitud expectante y seguimiento de las lesiones. En cambio, en presencia de signos de actividad, como eritema o expansión de las lesiones, es preciso el tratamiento coordinado por reumatólogos y dermatólogos. En caso de una única lesión superficial circunscrita en una localización que no plantee problemas estéticos, es aceptable el tratamiento tópico con corticoides, inhibidores de la calcineurina, imiquimod, vitamina D o sesiones de fototerapia con luz UV. Todas estas modalidades han demostrado eficacia clínica en series de casos o ensayos no controlados, observándose un aclaramiento de la hiperpigmentación y una disminución de la induración cutánea. El tratamiento con UVA-1 fue eficaz en dos ensayos controlados aleatorizados, sobre todo en las lesiones inflamatorias iniciales y las lesiones dérmicas superficiales[213,214]. Recientemente se llevó a cabo un metaanálisis de 19 estudios sobre el tratamiento con MTX o UVA en el que se incluyó a 193 niños, 48 de los cuales fueron tratados con UVA; se observó que el tratamiento tanto con MTX como con UVA tenía un efecto favorable en las lesiones de la ELj, pero los resultados obtenidos con MTX fueron superiores[216]. Cada vez hay un mayor acuerdo entre reumatólogos y dermatólogos de la necesidad de un tratamiento sistémico en la EL moderada o grave, que se define por la presencia de lesiones con afectación de los tejidos profundos (hipodermis, aponeurosis y músculo) que cruzan una articulación y podrían causar deterioro funcional, afectación de la cara o el cuero cabelludo, progresión rápida, enfermedad activa extendida y aquellas en las que ha fracasado el tratamiento tópico o con luz UV[205,206,214]. El tratamiento sistémico más frecuentemente utilizado es el MTX en combinación con corticoides[208].

El primer ensayo controlado, aleatorizado y con doble ciego sobre ELj con unas mediciones objetivas fue llevado a cabo por investigadores que compararon el tratamiento con MTX y corticoides orales con la administración de placebo y corticoides orales. Se determinó que el MTX era eficaz y seguro, lo que confirma el uso de MTX en la EL apoyado por expertos. Además, los pacientes tratados con MTX mostraron una mejoría significativa y experimentaron un número significativamente menor de recaídas que los que solo recibieron corticoides[214]. Un estudio de extensión abierto (seguimiento medio, 40 meses) demostró la eficacia continua del tratamiento con MTX, observándose un 74% de respondedores y un 73% de pacientes que mantuvieron la remisión después de retirarlo[208]. En este estudio longitudinal se documentaron recaídas, y los autores concluyeron que resultaba beneficioso continuar el tratamiento con MTX durante al menos 24 meses para garantizar una remisión de la enfermedad prolongada y mantenida[208]. Esto fue confirmado en otros dos estudios de cohortes, en los que se notificaron unas tasas de recaídas más altas entre los pacientes que recibieron MTX durante menos tiempo[198].

Un subcomité de CARRA elaboró cuatro PTC para los 12 primeros meses de tratamiento de inducción en pacientes con ELj de moderada a grave. Tres de los protocolos incluían MTX subcutáneo (1 mg/kg,

con una dosis máxima de 25 mg/semana), y el cuarto estaba dirigido a aquellos pacientes que no respondieran o presentaran intolerancia al MTX. Los protocolos se dividen en MTX en monoterapia, MTX con corticoides orales y disminución gradual, MTX con corticoides intravenosos y MMF añadido a corticoides orales o intravenosos[214]. El MMF se incluyó como alternativa porque había sido eficaz en la ELj grave resistente al MTX (panesclerótica, MG y ELi)[217]. El estudio de los PTC de CARRA para la ELj ha finalizado y está pendiente de publicación.

El tratamiento de los pacientes que no responden a MTX consiste habitualmente en MMF añadido o en monoterapia, seguido del uso de diversos fármacos biológicos con los que se ha conseguido tratar la EL con éxito (según varios casos publicados), como abatacept, tocilizumab, infliximab y tofacitinib[215,216,218].

Otros tratamientos. Se recomienda el tratamiento con fisioterapia y terapia ocupacional intensivas en combinación con los inmunosupresores sistémicos en aquellos casos de esclerodermia lineal o profunda de las extremidades, con la finalidad de reducir al mínimo las contracturas articulares. Además, en los pacientes con lesiones *«en coup de sabre»* o SPR, se considera razonable la cirugía plástica cuando la enfermedad se encuentre en remisión y no haya signos de actividad clínica. El tratamiento de refuerzo comprende la transferencia de grasa y el injerto de gotículas de la hipodermis abdominal del paciente para rellenar parte de la atrofia subcutánea y lograr un contorno facial más simétrico[217,219]. En casos más graves se puede recurrir a colgajos fasciocutáneos y reconstrucción de los huesos faciales, aunque suele esperarse hasta los últimos años de la adolescencia, una vez finalizada la maduración del esqueleto[219,220].

Evolución

El principal obstáculo para la obtención de unos buenos resultados clínicos es la escasa concienciación acerca de la EL entre los médicos de atención primaria, así como la ausencia de una derivación precoz a especialistas en dermatología o reumatología para establecer el diagnóstico correcto e iniciar un tratamiento adecuado mientras la enfermedad se encuentra en la fase activa. Cuando han transcurrido meses o años y predominan la fibrosis y la atrofia, los tratamientos actuales dirigidos a controlar la inflamación tienen poca utilidad. Dos estudios europeos recientes indicaron que por término medio se produce una demora de 11-13 meses desde el inicio de la EL hasta el establecimiento del diagnóstico correcto[138,221]. En uno de los estudios, los 50 casos recibieron un diagnóstico inicial erróneo o no se diagnosticaron en la primera consulta a un profesional sanitario[220]. En una cohorte longitudinal de pacientes con EL incluidos por dermatólogos norteamericanos y reumatólogos pediátricos italianos, se confirmó que un intervalo prolongado entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico definitivo influye de manera desfavorable en el resultado final[43,222].

Una vez iniciado el tratamiento con inmunosupresores en pacientes con EL moderada o grave, los signos de actividad de la enfermedad se resuelven en el plazo de meses, y algunas de las secuelas muestran una mejoría entre leve y moderada[214,217,223-225]. Después de esta mejoría inicial, es importante detectar la enfermedad subclínica para no retirar los inmunodepresores demasiado pronto, ya que podría producirse una recaída[208,223,225]. En general, se recomienda tratar con MTX durante 2 o 3 años y esperar a lograr una remisión continuada antes de suspender el tratamiento sistémico. Después de este ciclo inicial, no es infrecuente que el paciente experimente una recaída y, a pesar de las teorías clásicas sobre el «desgaste» de la EL, aproximadamente el 30-50% de los pacientes recaerán y precisarán reiniciar el tratamiento sistémico[198]. En opinión de los autores, estas recaídas se producen en la misma localización que la lesión original y la mayoría responden a la reintroducción del tratamiento sistémico.

Conclusión sobre la esclerodermia localizada y la esclerosis sistémica

Aunque la patogenia subyacente a la ELj y la ESj siguen teniendo muchos aspectos por conocer y la mayor parte de la información procede de los estudios de la ES del adulto, los nuevos datos disponibles indican que podría haber un inmunofenotipo y unos perfiles de citocinas asociadas en común entre los pacientes juveniles y adultos y entre la EL y la ES. El tratamiento es más eficaz durante la fase inflamatoria activa tanto en la ELj como en la ESj; por tanto, es crucial concienciar a los médicos generales acerca de la derivación, el diagnóstico y el tratamiento precoces. CARRA y otras iniciativas internacionales están trabajando para perfeccionar unos criterios de actividad de la enfermedad, daño y medidas de respuesta de la EL mediante PTC con el objetivo de ofrecer unas recomendaciones más definidas para el tratamiento, que también puedan emplearse en futuros ensayos clínicos sobre EL. El índice de actividad J4S ha logrado unos resultados prometedores con unos fines similares en la ESj.

Vasculitis pediátricas

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki constituyen la mayoría de las vasculitis pediátricas; en la mayoría de los niños tienen una evolución autolimitada y unos resultados excelentes si se identifican y tratan correctamente.
- Se han identificado unos criterios pediátricos específicos para el diagnóstico de varias de las vasculitis observadas con mayor frecuencia en las poblaciones adultas.
- La vasculitis primaria del SNC pediátrica presenta unos criterios diagnósticos modificados y unas categorías de la enfermedad específicas en comparación con las poblaciones adultas.
- Es fundamental identificar la enfermedad e iniciar el tratamiento cuanto antes, lo que puede dar lugar a una recuperación notable.

Las vasculitis pediátricas abarcan un amplio espectro de enfermedades, que pueden ser desde predominantemente autolimitadas hasta crónicas y progresivas, con una afectación importante de órganos específicos. La definición de las vasculitis pediátricas es similar a las de las vasculitis del adulto, de manera que las categorías se basan en el tamaño y la distribución de la afectación vascular, así como en la histología. Pueden asociarse a infecciones, exposiciones medicamentosas y otras enfermedades sistémicas. Aunque la incidencia de los distintos subtipos de vasculitis varía dependiendo de las poblaciones de pacientes y su origen étnico, la incidencia global de las vasculitis pediátricas es de 23/100.000, y la mayoría de los casos corresponden a la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y a la enfermedad de Kawasaki (EK)[226]. Otras formas de vasculitis pediátricas son infrecuentes, pero tienden a ser más crónicas y pueden causar una morbilidad considerable.

Un sistema de clasificación de las vasculitis pediátricas debe tener en cuenta las enfermedades vasculíticas predominantes en la infancia y reflejar las manifestaciones clínicas específicas en niños[227]. Este apartado se centrará en los tipos observados más a menudo en la edad pediátrica y se destacarán las manifestaciones propias de las vasculitis de inicio en la infancia (tabla 115.5).

Vasculitis de pequeño vaso: púrpura de Schönlein-Henoch

Definición y clasificación

La PSH, la vasculitis pediátrica más frecuente, es una vasculitis leucocitoclástica mediada por IgA[228]. En la mayoría de los casos es autolimitada, pero asocia una gran morbilidad en una minoría de pacientes, que experimentan un deterioro renal persistente y una nefropatía terminal.

Epidemiología

La PSH tiene una incidencia de 10-20 por 100.000 niños y afecta más a niños que a niñas[226,229-231]. La máxima incidencia se observa en niños pequeños; en un estudio poblacional se notificó una incidencia de 70 por 100.000 entre los niños de 4 a 6 años[226]. La PSH es mucho menos habitual en adultos, pero podría asociarse a una enfermedad más agresiva[232,233]. Existe una predisposición genética con una asociación fuerte con el HLA-DRB1*01, al igual que con el HLA-DRB1*02[234].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.5 Criterios de clasificación de la vasculitis pediátrica

	Criterios obligatorios	Criterios adicionales
Vasculitis de vasos pequeños		
Púrpura de Schönlein-Henoch	Púrpura o petequias de predominio en las extremidades inferiores más un criterio adicional	1. Artritis/artralgia 2. Dolor abdominal 3. Histopatología con depósitos de IgA 4. Afectación renal (hematuria o proteinuria)
Asociada a ANCA		
Poliarteritis granulomatosa	Ningún criterio obligatorio; debe haber 3 de 6 criterios	1. Evidencia histopatológica de inflamación granulomatosa 2. Afectación de las vías respiratorias altas 3. Afectación laringotraqueal-bronquial 4. Afectación pulmonar (radiografía o TC) 5. ANCA positivos 6. Afectación renal (proteinuria, hematuria, glomerulonefritis necrosante pauciinmune)
Vasculitis de vasos medianos		
Enfermedad de Kawasaki	Fiebre durante ≥5 días más 4 de los criterios adicionales	1. Conjuntivitis bilateral (no purulenta) 2. Alteraciones labiales o de la mucosa oral 3. Linfadenopatía cervical 4. Exantema polimorfo 5. Alteraciones en la parte distal de extremidades/región perineal
Panarteritis nodosa	Inflamación sistémica con signos de vasculitis necrosante en la biopsia o alteraciones angiográficas en las arterias de calibre mediano, más al menos uno de los criterios adicionales	1. Afectación cutánea (livedo reticular, nódulos, infartos) 2. Mialgia/tensión muscular 3. Hipertensión (> percentil 95) 4. Neuropatía periférica 5. Afectación renal (proteinuria, hematuria, deterioro de la función)
Vasculitis de vasos grandes		
Arteritis de Takayasu	Alteraciones angiográficas características de la aorta o de sus ramas principales y de la arteria pulmonar más uno de los criterios adicionales	1. Ausencia de pulsos periféricos o claudicación 2. Diferencia en la presión arterial entre las extremidades 3. Soplo 4. Hipertensión (> percentil 95) 5. Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG >20, cualquier grado de elevación de la CRP)

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *CRP,* proteína C reactiva; *Ig,* inmunoglobulina; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Ozen S, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

Etiología y patogenia

Los desencadenantes infecciosos se conocen desde hace mucho tiempo, ya que más de la mitad de los niños afectados presentan el antecedente de una infección respiratoria de vías altas[235,236]. Se piensa que la IgA desempeña un papel fundamental en la patogenia de la PSH, habiéndose descubierto que la IgA_1 forma complejos con la IgG que se depositan en el riñón[237]. Se han identificado depósitos de proteína M estreptocócica unida a IgA en la piel y los riñones de pacientes con PSH, estableciendo un vínculo entre la infección y la vasculitis[238].

Características clínicas

Las lesiones cutáneas purpúricas no trombocitopénicas son el rasgo distintivo de la PSH, y su presencia es necesaria para establecer el diagnóstico[230,231,239]. La púrpura palpable y las petequias aparecen sobre todo en las extremidades inferiores y en zonas declives. El exantema puede ser inicialmente maculopapuloso o urticarial, antes de evolucionar hacia la más clásica púrpura, pudiendo incluso progresar y causar necrosis en algunas zonas. A lo largo de la evolución de la enfermedad se observan lesiones en distintas etapas y de distintos tamaños, y a menudo se producen en oleadas en las que las manifestaciones cutáneas duran entre 4 y 8 semanas[230,239].

La artritis y las artralgias son frecuentes, notificándose en aproximadamente el 60-75% de los casos[230,231,239]. Por lo general, la artritis es dolorosa, no erosiva y no migratoria. También se ha descrito con bastante frecuencia la tumefacción periarticular sin signos claros de artritis. Las rodillas y los tobillos son las articulaciones afectadas más a menudo, aunque las muñecas y las articulaciones pequeñas de las manos también pueden verse afectadas. Es habitual el edema escrotal y de las manos, sobre todo en niños menores de 2 años[239].

El 50-75% de los niños presentan síntomas digestivos, que se manifiestan principalmente como dolor abdominal[230,231,239]. El dolor puede ser bastante intenso y preceder al exantema característico. Esto complica el diagnóstico, ya que estos niños suelen someterse inicialmente a exploraciones para descartar apendicitis u otras enfermedades del aparato digestivo. Se han descrito casos de hemorragia digestiva oculta; aunque la hemorragia macroscópica y la invaginación intestinal son infrecuentes, conllevan una importante morbilidad.

Se ha descrito afectación renal en el 40-50% de los niños con PSH[230,231,239,240]. Aunque casi siempre es leve y autolimitada, constituye la principal causa de morbilidad y precisa un seguimiento estrecho. La mayoría de los casos consisten en hematuria microscópica o proteinuria de bajo grado en las 6 primeras semanas, con solo un riesgo del 2% de padecer nefritis más de 2 meses después del diagnóstico[240-243]. Algunos niños experimentan proteinuria en rango nefrótico o nefritis, y se ha descrito que los niños mayores podrían presentar unas tasas más elevadas de nefritis[242]. Las biopsias renales realizadas en

pacientes con gran afectación renal demuestran una nefropatía por IgA. El grado de lesión observado en la biopsia y unos valores elevados de proteinuria deparan un peor pronóstico[244]. El 1-3% de los niños con PSH acaban desarrollando una nefropatía terminal[239,245,246].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

No existe ningún marcador diagnóstico específico de la PSH, por lo que el diagnóstico se establece principalmente a partir de las manifestaciones clínicas[228]. Las alteraciones analíticas más frecuentes son la elevación de la VSG (57%), la elevación de la IgA sérica (37%) y la proteinuria (42%)[230,231,239,240]. Se deben realizar análisis de orina seriados en todos los niños debido a la posibilidad de que aparezca nefritis durante la evolución. Se puede realizar una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico, pero no es necesaria en la mayoría de los casos. La biopsia cutánea muestra una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA[244]. Debe plantearse la realización de una prueba de sangre oculta en heces y estudios de imagen en los pacientes con molestias abdominales, para descartar una hemorragia digestiva y una invaginación intestinal. La calprotectina fecal puede ser un biomarcador útil de afectación digestiva, ya que sus niveles disminuyen progresivamente una vez iniciado el tratamiento y se normalizan con la remisión. Aunque los niveles de calprotectina fecal se correlacionan con la cifra de leucocitos y de proteína C reactiva (CRP), si se utiliza un valor de corte mayor de 265 µg/g ofrece una mayor sensibilidad (93%) y especificidad (87,5%) para la detección de afectación digestiva[248].

Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los niños con PSH presentan una evolución autolimitada y solo precisan tratamiento sintomático con hidratación, AINE (que deben utilizarse con precaución en presencia de molestias digestivas) y un adecuado control del dolor[248]. En los casos de mayor gravedad, no existen unas recomendaciones terapéuticas claras. Se ha observado que la prednisona disminuye el dolor abdominal y los síntomas articulares, pero no se ha confirmado que mejore la púrpura ni que impida la progresión de la nefritis[241,249,250]. Según parece, el principal beneficio de los corticoides es la prevención de las complicaciones digestivas de la PSH, ya que su uso se asocia a un menor número de cirugías y endoscopias abdominales[250]. En los niños con las formas más graves de la enfermedad, sobre todo si presentan nefritis, se han utilizado dosis altas de metilprednisolona en pulsos intravenosos, azatioprina y CYC, aunque no existen unas recomendaciones claras acerca del tratamiento inmunosupresor[251]. En tres ensayos pequeños se demostró su eficacia en niños con proteinuria en rango nefrótico resistente a corticoides. La mayoría de los que recibieron el tratamiento (más del 80%) mejoraron y ningún paciente experimentó ninguna recaída durante el tratamiento con MMF[252,253].

Evolución/pronóstico

En general, la mayoría de los niños con PSH muestran una evolución autolimitada y la enfermedad se resuelve en el plazo de 4 a 6 semanas; solo el 1-3% progresan a una nefropatía terminal[244]. De los pacientes que acaban desarrollando nefritis, el 30% presentarán cierto grado de insuficiencia renal persistente. Son habituales las recurrencias, que afectan a una tercera parte de los niños, sobre todo a los mayores de 8 años y a aquellos con nefritis[231,241,243,245,246]. Algunos niños experimentarán una mayor persistencia de la enfermedad y precisarán tratamiento crónico con un FAME para mantener la enfermedad controlada.

Vasculitis de vasos medianos: enfermedad de Kawasaki

La EK es la segunda forma más prevalente de vasculitis pediátrica. A menudo está desencadenada por una exposición infecciosa o ambiental[226,254,255]. Inicialmente se describió como una panarteritis nodosa infantil por los hallazgos histológicos, pero en la actualidad se reconoce a la EK como una entidad propia con unos signos clínicos y analíticos característicos[256]. Aunque la EK es un trastorno inflamatorio monofásico y autolimitado, las complicaciones cardiacas son la principal causa de cardiopatía adquirida durante la infancia en los países occidentales[257-259].

TABLA 115.6 Hallazgos analíticos en la enfermedad de Kawasaki aguda

Leucocitosis con neutrofilia que puede estar compuesta por formas inmaduras
Elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva
Trombocitosis después de +7 días
Anemia
Elevación de los lípidos plasmáticos
Hipoalbuminemia
Hiponatremia
Piuria estéril
Elevación de las transaminasas y de la γ-glutamil-transferasa en suero
Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
Elevación de los leucocitos en el líquido sinovial en presencia de artritis

Clasificación

El diagnóstico de la EK se establece a partir de las manifestaciones clínicas, complementado por estudios analíticos y de imagen (tabla 115.6). Desde que se describió por primera vez, se ha reconocido una variedad de la enfermedad con menos de cuatro criterios, con o sin afectación cardiaca, que se denomina EK «incompleta» o «atípica»[257,260]. En 2004, la American Heart Association propuso un algoritmo para facilitar el diagnóstico de la EK incompleta (fig. 115.11) y que posteriormente se descubrió que aumentaba el índice de detección de la EK[261-263].

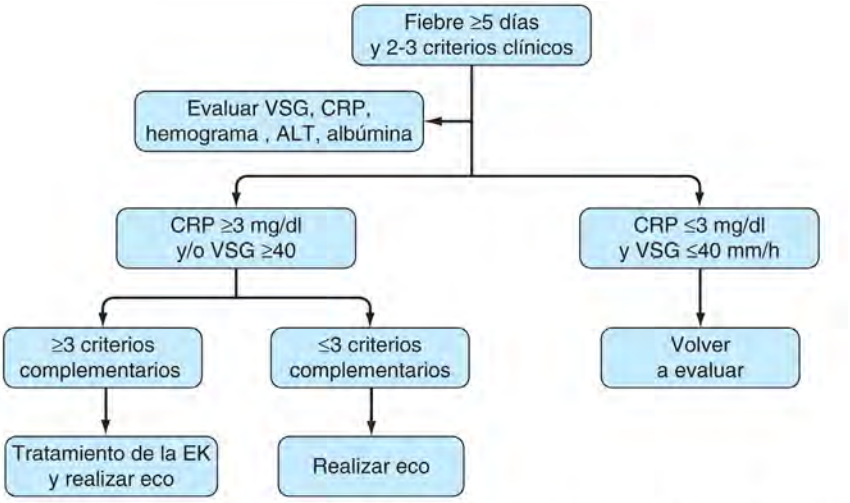
Epidemiología

La EK aparece principalmente en niños pequeños, dándose la mayoría de los casos (80%) en pacientes de 1-5 años. Se ha descrito una mayor frecuencia en el sexo masculino, con una proporción de 1,4-1,9:1[253,257]. La forma incompleta es más frecuente en niños menores de un año y mayores de 9 años, de manera que hasta un tercio de los pacientes pertenecientes a estos grupos de edad presentan una enfermedad incompleta. Las tasas de incidencia varían notablemente dependiendo del origen étnico; las más elevadas se observan en niños asiáticos, siendo de 218/100.000 entre los niños menores de 5 años en Japón y de 113/100.000 en Corea, en comparación con 5-13/100.000 en los países occidentales[253,257,264,265]. La variabilidad en los genes proinflamatorios y de las metaloproteinasas podría intervenir en la susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad[266,267].

Características clínicas

La EK evoluciona a través de tres fases: aguda (de hasta 14 días de duración), subaguda (2-4 semanas) y de convalecencia (hasta varios meses). La fase aguda se caracteriza por fiebre alta, alteraciones oculares y un exantema. La fiebre alta y constante es el rasgo distintivo de la EK, pero no aparece en todos los niños menores de 1 año y mayores de 9 años. Por definición, la fiebre debe durar al menos 5 días y responder mínimamente a los antipiréticos[261]. Las manifestaciones oculares consisten en una conjuntivitis no supurativa que respeta el limbo corneal (más del 90% de los casos) y una uveítis asintomática. El exantema se describe en el 90% de los casos y, aunque inespecífico, por lo general afecta a las regiones perineal y axilar en la fase aguda de la enfermedad. La descamación foliácea característica de la EK, que comienza por las yemas de los dedos, se observa en la fase subaguda y después del periodo en el que la IGIV ofrece su máximo beneficio. Las alteraciones mucocutáneas comprenden labios notablemente eritematosos, hinchados y agrietados,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 115.11 Evaluación de la enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta.** Criterios complementarios: 3,0 g/dl o menos de albúmina, anemia de acuerdo a la edad, aumento de la alanina-transaminasa (ALT), plaquetas de 450.000 o más después de 7 días de enfermedad, leucocitos de 15.000 o más, más de 10 leucocitos/campo de gran aumento en orina. *CRP,* proteína C reactiva; *eco,* ecocardiograma; *VSG,* velocidad de sedimentación globular. (Modificado de Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 114:1708-1733, 2004.)

lengua aframbuesada y, con menos frecuencia, aftas bucales. Las manos y los pies se muestran edematosas. La linfadenopatía cervical es el menos frecuente de los cinco criterios de clasificación, y es asimétrica, consistiendo en un solo ganglio linfático de más de 1,5 cm[254,257,261,268]. A pesar de no ser un criterio de clasificación, las manifestaciones neurológicas son habituales, y consisten en irritabilidad, letargo, cefaleas y meningitis aséptica. También se ha descrito una artritis poliarticular u oligoarticular no destructiva, disuria, piuria estéril, dolor escrotal, dolor abdominal, hidrops vesicular y diarrea en los niños con EK. El síndrome de activación macrofágica se ha descrito como una posible complicación[269].

La afectación cardiaca puede manifestarse en forma de miocarditis, pericarditis o endocarditis. La manifestación más preocupante de la EK es la afectación de las arterias coronarias, que es la causante del grueso de la morbimortalidad. Las alteraciones coronarias tienden a manifestarse en las fases subaguda y de convalecencia, aunque también se han observado en la fase aguda, y se recomienda realizar ecocardiogramas y ECG al inicio de la enfermedad, a las 2 semanas y a las 6 semanas[270,271]. Pueden encontrarse dilataciones coronarias, ectasias y aneurismas[254,257,261,268,272].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Los signos analíticos característicos consisten en una elevación de los parámetros infamatorios, sobre todo de la VSG y la CRP (v. tabla 115.6). El hemograma muestra un aumento de las cifras de leucocitos y plaquetas. Las plaquetas suelen mostrar una elevación pronunciada, encontrándose muchas veces por encima del millón, pero también se han observado casos con una cifra de plaquetas disminuida, que indica un mayor riesgo de coronariopatía[273]. Por lo general, los niveles de hemoglobina son bajos, incluso al inicio de la enfermedad. El análisis de orina puede revelar una piuria estéril secundaria a uretritis. Son habituales la elevación leve de la alanina transaminasa (ALT) y el descenso de la albúmina[254,257,261,268,272]. Es necesario estar muy atento a la posible presencia de una EK incompleta para garantizar la evaluación de los pacientes según las recomendaciones actuales (v. fig. 115.11). Dada la asociación con desencadenantes infecciosos, es preciso realizar estudios microbiológicos; es importante saber que la EK puede aparecer en el contexto de infecciones, y que una infección concomitante no permite eludir el tratamiento de los pacientes que cumplan los criterios clínicos y analíticos de EK con IGIV y los demás tratamientos recomendados, al tiempo que se tratan las infecciones activas[255].

Es conveniente realizar un ecocardiograma en el momento del diagnóstico, a las 2 semanas y a las 6 semanas. También debe realizarse un ECG al inicio de la enfermedad. Se planteará efectuar una ecografía abdominal en los pacientes con dolor abdominal para descartar un hidrops vesicular. Es preciso consultar las guías de la American Heart Association para determinar si se cumplen los criterios de enfermedad incompleta y conocer los indicadores pronósticos[261]. Dado que se ha descrito el síndrome de activación macrofágica en niños con EK, se valorará la realización de otros estudios, como la determinación de ferritina, triglicéridos, fibrinógeno y dímeros D, en los niños con mayor afectación[274].

Tratamiento

Las IGIV y el ácido acetilsalicílico se consideran el tratamiento de primera línea de la EK[257,259,261]. Varios estudios han demostrado una respuesta a las IGIV dependiente de la dosis, observándose que la administración de 2 g/kg durante 12 h es más eficaz que dosis más bajas de IGIV y que las dosis fraccionadas[275]. Se recomienda asociar ácido acetilsalicílico a dosis altas (80-100 mg/kg) hasta que el paciente se encuentre afebril. La administración de ácido acetilsalicílico debe mantenerse en dosis bajas, de 3-5 mg/kg, hasta que se repita el ecocardiograma a las 6 semanas y se normalice la cifra de plaquetas[261]. Sin embargo, conviene señalar que la evidencia acerca del uso de ácido acetilsalicílico es limitada[276,277].

Es habitual obtener una respuesta incompleta a la administración de IGIV, con fiebre persistente o recurrente y elevación mantenida de la CRP; en este caso, debe administrarse un segundo ciclo de IGIV[278-281]. Los pacientes con enfermedad persistente y refractaria al tratamiento deben tratarse con corticoides o infliximab[282,283]. Existen varios índices para predecir los pacientes con mayor riesgo de fracaso del tratamiento. Por desgracia, la sensibilidad y especificidad, sobre todo en poblaciones no japonesas, no son suficientes para identificar a los pacientes que precisan un tratamiento adicional en el momento del diagnóstico[279,284-287]. La utilidad de la metilprednisolona para intensificar el tratamiento en la EK se ha evaluado en numerosos estudios. Una revisión Cochrane reciente concluyó con una evidencia de calidad moderada de que los corticoides reducen las alteraciones coronarias (OR, 0,29), la estancia

hospitalaria y la duración de los síntomas. Se demostró con una evidencia de calidad alta que los corticoides reducen el tiempo transcurrido hasta la normalización de los parámetros analíticos (VSG y CRP). Además, los autores concluyeron que ciclos más prolongados de corticoides podrían aportar más beneficios[288]. Se ha observado una elevación del TNF en los pacientes con EK, por lo que se cree que es un mediador importante de la enfermedad. Se ha observado que el infliximab tiene una mayor eficacia que las dosis repetidas de IGIV en los niños con enfermedad persistente y resistente al tratamiento, aunque hasta la fecha no se dispone de datos que avalen el uso del infliximab como tratamiento de primera línea[280,283,289].

Evolución

La tasa de supervivencia global a 5 años es del 99%, aunque 1 de cada 20 niños desarrollaran alteraciones coronarias como aneurismas y estenosis[290,291]. Además, aunque se desconocen las repercusiones a largo plazo de la dilatación coronaria transitoria, cabe la posibilidad de que se produzca una disfunción endotelial y aterosclerosis precoz, por lo que estos niños requieren un seguimiento a largo plazo[292-296].

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, panarteritis nodosa y arteritis de Takayasu

Definición y clasificación

Otras formas de vasculitis pediátrica son raras y se manifiestan de un modo similar a la enfermedad del adulto[277,297-301]. Dada la escasez de estas vasculitis en niños, gran parte de la información sobre la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento proceden de estudios en adultos. En este apartado se destacarán algunas de las diferencias entre la enfermedad del adulto y la pediátrica. Se remite al lector a los capítulos dedicados a cada enfermedad para una revisión más detallada.

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Epidemiología

La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es una vasculitis necrosante de vasos de pequeño calibre que comprende la granulomatosis con poliangitis (GPA), la poliangitis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss). En general, se trata de enfermedades muy raras en la población pediátrica, siendo la GPA la más prevalente[227,297-301]. En la tabla 115.5 se recogen los criterios aceptados por EULAR/PRES. Dada la poca frecuencia de la PAM y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis en niños, no se han elaborado unos criterios de clasificación específicos para la población pediátrica.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de las distintas vasculitis asociadas a ANCA muestran un solapamiento considerable y afectan principalmente a riñones, pulmones y vías respiratorias altas. La media del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de aproximadamente 2 meses en niños. En la mayoría de los casos se observan síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga y pérdida de peso, y más del 80% presentan afectación renal y pulmonar[227,297-304]. La afectación de las vías respiratorias altas, que consiste en sinusitis, mastoiditis, estenosis subglótica y perforaciones del tabique nasal, es frecuente en niños y puede ser más destacada que en adultos, así como las trombosis[298,305,306].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Las determinaciones analíticas indicadas son similares a las que se realizan en adultos. Los ANCA son positivos en la mayoría de los niños, siendo positivos los ANCA con un patrón citoplasmático (cANCA) en el 66% y con un patrón perinuclear (pANCA) en el 22% de los casos (tabla 115.7)[298,305]. La positividad de los anticuerpos antiproteinasa 3 (PR3) y los cANCA se observa principalmente en los pacientes con granulomatosis con poliangitis. Los anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) y los pANCA son positivos sobre todo en los pacientes con PAM, pero también se han descrito en la glomerulonefritis, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis y el síndrome de Goodpasture. Los anticuerpos anti-MPO y los pANCA pueden observarse en otros trastornos autoinmunitarios, como el síndrome de Sjögren, el LES y la AR, así como (en raras ocasiones) en enfermedades no reumáticas.

Tratamiento

Los tratamientos utilizados en la enfermedad pediátrica se basan en gran medida en estudios de adultos, y consisten en CYC, citorreductores de linfocitos B, corticoides a dosis altas y, en ocasiones, plasmaféresis, así como MTX y azatioprina como tratamiento de mantenimiento o para casos más leves de la enfermedad. El uso de fármacos anti-CD20 se ha mostrado prometedor para el tratamiento de la enfermedad recurrente y refractaria, y los estudios más recientes sugieren su uso como tratamiento de primera línea de la enfermedad sistémica[297,307,308]. La vasculitis asociada a ANCA presenta un patrón recidivante-remitente en los niños, al igual que la enfermedad del adulto.

Panarteritis nodosa

Clasificación

La panarteritis nodosa (PAN) es la tercera vasculitis pediátrica más prevalente, aunque solo afecta al 3-6% de los niños con vasculitis[309-311].

Los criterios diagnósticos de PAN fueron modificados por el grupo de consenso de EULAR/PRES para incluir de forma obligatoria la presencia de signos de vasculitis necrosante en la biopsia o de anomalías angiográficas (v. tabla 115.5)[227]. En general, se cree que la PAN es más frecuente y se caracteriza por exacerbaciones periódicas, a menudo asociadas a infecciones estreptocócicas[309,312].

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad del adulto, y consisten en manifestaciones sistémicas de inflamación, como fiebre, pérdida de peso, fatiga y malestar general, el signo cutáneo clásico de nódulos subcutáneos dolorosos que siguen el recorrido de los vasos sanguíneos, así como dolor abdominal, neuropatía e hipertensión[309-311,313-316].

Pruebas diagnósticas y tratamiento

La evaluación diagnóstica y el tratamiento también son un reflejo de los de la enfermedad del adulto, habiéndose descrito el uso de corticoides, azatioprina, MTX, fármacos biológicos (antagonistas del TNF y fármacos citorreductores de la cifra de linfocitos B) y CYC[308,309,316,317]. También se debe plantear la profilaxis antibiótica en caso de que una

TABLA 115.7 Anticuerpos ANCA y clasificación de la enfermedad

	Pacientes con cANCA y PR3	Pacientes con pANCA y MPO
Granulomatosis con poliangitis	90% con enfermedad activa, 60-70% con enfermedad inactiva	Menos del 10%
Poliangitis microscópica	30%	60%
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis	Raro	50-80%

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *cANCA*, ANCA citoplasmáticos; *MPO*, mieloperoxidasa; *pANCA*, ANCA perinucleares; *PR3*, proteinasa 3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

infección estreptocócica fuera el desencadenante. Se dispone de pocos datos acerca de la supervivencia a largo plazo en niños, habiéndose notificado unas tasas de supervivencia a 5 años del 60-90% en distintas poblaciones[314,316,318,319].

Arteritis de Takayasu

Clasificación y epidemiología

La arteritis de Takayasu (AT) es la vasculitis de vasos grandes más prevalente en niños[320]. Los criterios diagnósticos de la enfermedad pediátrica exigen la presencia de las alteraciones angiográficas enumeradas en la tabla 115.5[227,312,321-325]. Aunque las tasas de la AT son tan bajas que se desconoce su incidencia y prevalencia en niños, parece haber un mayor riesgo entre los niños de África, Asia y Latinoamérica. La asociación con *Mycobacterium tuberculosis* podría desempeñar un papel en algunas de las diferencias observadas entre las distintas poblaciones[321-323,326-330].

Características clínicas

Al igual que sucede con otras formas de vasculitis sistémicas, los niños con AT pueden presentar síntomas inespecíficos y signos de isquemia orgánica. Los problemas más habituales son cefaleas, ictus, dolor torácico y abdominal y claudicación de extremidades[329,331,332]. Los estudios cardiovasculares pueden revelar hipertensión, dificultad para detectar los pulsos periféricos y soplos. La afectación de las paredes arteriales puede manifestarse como un engrosamiento de las paredes vasculares, estenosis, oclusión o incluso aneurismas. La angiografía convencional proporciona información sobre la distribución de los vasos afectados, el estado de perfusión, la formación de colaterales y la presencia de estenosis. La ecografía Doppler muestra una buena correlación con la angiografía en muchos niños y puede ser útil sobre todo para el seguimiento[333-336]. Los niños tienen más probabilidades de experimentar aneurismas que los adultos (41% frente al 11%) aunque, debido al hecho de que los aneurismas a menudo se fibrosan, el riesgo de rotura es bajo[337].

Tratamiento y resultados

El tratamiento es similar al de los adultos, utilizándose una amplia variedad de fármacos, como corticoides a dosis altas, CYC, MTX, antagonistas del TNF e inhibidores de la IL-6[327,330,338-340]. A pesar de que la supervivencia global de la AT es del 70-93%, los niños podrían presentar unas menores tasas de remisión que los adultos (el 24% en comparación con el 56%), así como unas limitaciones y una morbilidad significativas[290,337,341,342].

Enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central

PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central (SNC) agrupan una amplia variedad de diagnósticos, como vasculitis del SNC, encefalitis autoinmune y enfermedades desmielinizantes, cada vez más reconocidos como una causa reversible de enfermedad neuropsiquiátrica de nueva aparición.
- Es precisa una evaluación exhaustiva, ya que los fenotipos clínicos se solapan dentro del espectro tanto de las enfermedades autoinmunitarias del SNC como de procesos no inmunomediados.
- Hay muchas formas de enfermedades autoinmunitarias del SNC con una respuesta excelente a inmunoterapia, sobre todo si se diagnostican y tratan en las etapas iniciales de la evolución de la enfermedad.
- Los tratamientos son similares en la fase aguda y comprenden corticoides, IGIV, y plasmaféresis en muchos casos.
- El tratamiento inmunosupresor precoz y enérgico se asocia a un mejor pronóstico.

El espectro de las enfermedades autoinmunitarias del SNC es amplio e incluye la vasculitis del SNC, la encefalitis autoinmune y enfermedades desmielinizantes[343-345]. Estos trastornos pueden ser manifestaciones de una enfermedad reumática conocida o ser enfermedades primarias (fig. 115.12). En la última década se han identificado numerosos anticuerpos antineuronales que se correlacionan con fenotipos clínicos reconocidos. La capacidad para realizar determinaciones de estos autoanticuerpos ha ampliado los conocimientos generales acerca del espectro de las manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden aparecer con las encefalitis autoinmunes y su posible reversibilidad con el tratamiento[345-348]. Los reumatólogos cada vez intervienen más en la evaluación y el tratamiento de pacientes con trastornos cerebrales inflamatorios. Esto refleja el solapamiento de estas manifestaciones con las de enfermedades reumáticas como el lupus sistémico, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Behçet y la vasculitis sistémica, así como de los medicamentos habitualmente utilizados en las enfermedades reumáticas, incluidos los fármacos biológicos.

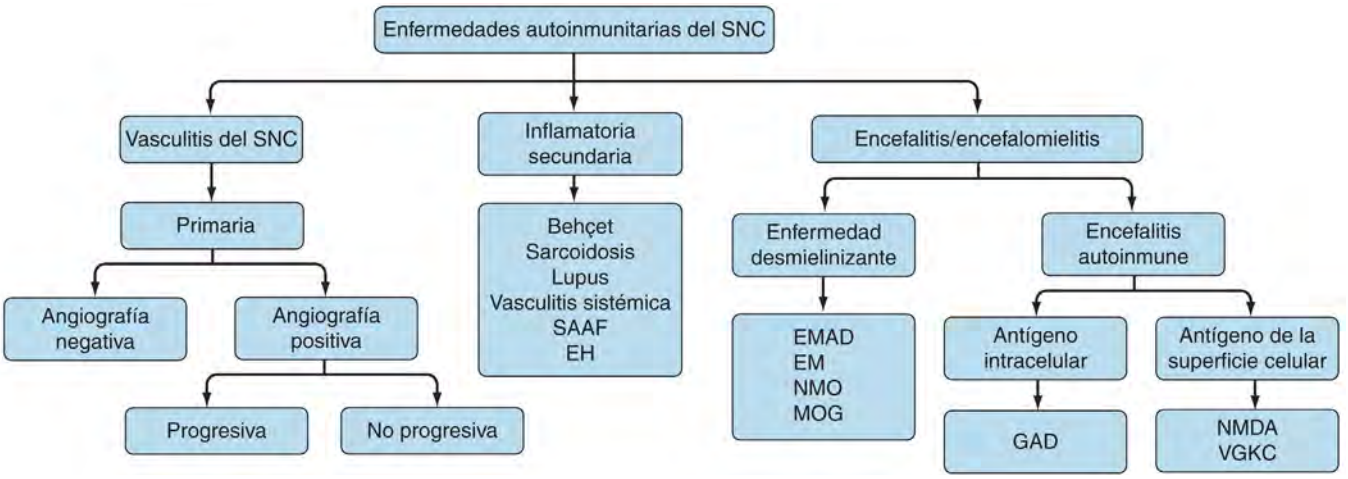
Vasculitis del sistema nervioso central

La vasculitis del SNC puede ser una enfermedad primaria aislada o un proceso secundario asociado a otro trastorno inflamatorio o autoinmunitario, como una vasculitis sistémica, el síndrome de Behçet o el lupus sistémico. La vasculitis primaria del SNC se diagnostica a partir de los criterios iniciales de Calabrese, que comprenden: 1) déficit neurológico adquirido, focal o difuso, de reciente aparición; 2) evidencia angiográfica y/o histológica de vasculitis del SNC, y 3) exclusión de otras enfermedades sistémicas (vasculitis sistémica, infecciones, neoplasias)[349]. Los criterios pediátricos modificados amplían el fenotipo clínico para incluir un déficit neurológico adquirido, focal o difuso, de reciente aparición y/o manifestaciones psiquiátricas de reciente aparición en pacientes de 18 años o menos[350]. La importante variabilidad observada en los signos y síntomas depende en parte del calibre de los vasos afectados y del grado de afectación vascular. Como la vasculitis del SNC puede afectar a arterias de pequeño y mediano calibre, la nomenclatura actual a menudo se refiere a ella como una enfermedad de vasos grandes o con angiografía positiva y como una enfermedad de vasos pequeños o con angiografía negativa. En las publicaciones sobre la enfermedad pediátrica se han definido tres categorías: enfermedad no progresiva con angiografía positiva, enfermedad progresiva con angiografía positiva y enfermedad con angiografía negativa[272,351]. Aunque esta clasificación no se describe explícitamente en las poblaciones de adultos, también se ha identificado en pacientes adultos una enfermedad de vasos grandes, que a menudo cursa con más manifestaciones focales, y una enfermedad de pequeño vaso, un proceso más difuso que muchas veces se manifiesta mediante una alteración del estado mental, encefalopatía, crisis epilépticas y signos neurológicos más extensos[352-354].

Epidemiología y etiología

Los datos de prevalencia e incidencia de vasculitis del SNC varían dependiendo de cómo se defina la vasculitis del SNC y de si se incluyen tanto los procesos primarios como los secundarios. La estimación actual de la incidencia anual es de 2,4 casos por año-millón de personas. Asimismo, la causa de la vasculitis del SNC suele ser desconocida, aunque se ha apuntado a la intervención de procesos infecciosos y no infecciosos. Las biopsias realizadas a pacientes con vasculitis del SNC han revelado tres patrones de enfermedad en adultos, correspondientes a los subtipos granulomatoso, necrosante y linfocítico[355,356]. La enfermedad granulomatosa es la forma más frecuente en adultos y consiste en la presencia de granulomas y células multinucleadas, mientras que el tipo necrótico muestra necrosis fibrinoide. El subtipo linfocítico presenta una extensa inflamación linfocítica y de células plasmáticas, y es el tipo predominante en los niños.

A pesar de no ser una manifestación habitual de la vasculitis sistémica, es importante considerar una vasculitis secundaria del SNC, ya que conlleva una morbilidad significativa. La granulomatosis con poliangitis cursa con afectación del SNC en el 7-11% de los pacientes y afecta principalmente a la hipófisis, las meninges y los vasos cerebrales[357]. La enfermedad de Behçet neurológica se divide en dos subtipos; el primer subtipo consiste en una trombosis venosa cerebral



● **Fig. 115.12** Espectro de las enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central (SNC). *EH,* encefalitis de Hashimoto; *EM,* esclerosis múltiple; *EMAD,* encefalomielitis aguda diseminada; *GAD,* glutamato-descarboxilasa; *MOG,* glicoproteína de la mielina oligodendrocítica; *NMDA,* N-metil-D-aspartato; *NMO,* neuromielitis óptica; *SAAF,* síndrome por anticuerpos antifosfolípidos; *VGKC,* canales de potasio dependientes de voltaje. (Modificado de Van Mater H: Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol* 26(5):553-561, 2004.)

con hipertensión intracraneal, y el segundo es una vasculopatía con lesiones parenquimatosas focales o multifocales[358,359]. La PAN se manifiesta en raras ocasiones mediante ictus y hemorragias cerebrales[355]. La neurosarcoidosis por lo general afecta a los pares craneales, incluido el nervio óptico, y también puede provocar mielitis[360,361]. Otras enfermedades raras que pueden manifestarse con alteraciones cerebrales y que deben tenerse en cuenta son la enfermedad de Susac y la deficiencia de adenosina deaminasa 2 (deficiencia de ADA2)[362-365].

La vasculitis del SNC puede afectar a vasos de pequeño y mediano calibre y tratarse de una enfermedad primaria o secundaria. Se han descrito tres categorías en poblaciones pediátricas, basadas en la angiografía y en la distribución de la afectación: enfermedad no progresiva con angiografía positiva, enfermedad progresiva con angiografía positiva y enfermedad con angiografía negativa; estas categorías de la enfermedad difieren de las establecidas en los adultos[366-370].

Definición y clasificación

La vasculitis primaria del SNC se diagnostica a partir de los criterios iniciales definidos por Calabrese, que son: 1) déficit neurológico adquirido, focal o difuso, de reciente aparición; 2) evidencia angiográfica y/o histológica de vasculitis del SNC, y 3) exclusión de otras enfermedades sistémicas (vasculitis sistémica, infecciones, neoplasias); en los pacientes de 18 años o menos se añade el criterio pediátrico adicional de manifestaciones psiquiátricas de reciente aparición[343,369,371].

Características clínicas

La vasculitis del SNC puede debutar con una amplia variedad de síntomas. En algunos pacientes debuta con manifestaciones agudas, mientras que en otros presenta una fase prodrómica con malestar general o un síndrome pseudogripal, con progresión de los síntomas en el transcurso de días o semanas. Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de nueva aparición varían desde un ictus agudo a una psicosis aislada. La enfermedad con angiografía positiva se manifiesta típicamente con cefalea y déficits focales, como hemiparesia aguda, alteraciones visuales, ataxia y afasia. Los ictus y los accidentes isquémicos transitorios secundarios a la inflamación vascular pueden provocar deficiencias motoras y sensitivas importantes. La cefalea es el síntoma más frecuente, y se observa tanto en la enfermedad con angiografía positiva como en la enfermedad con angiografía negativa. Sin embargo, la aparición repentina de una cefalea intensa o de una «cefalea en estallido» no es habitual en la vasculitis del SNC, por lo que es preciso descartar un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible[372]. Los pacientes con LES podrían presentar un mayor riesgo de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, sobre todo si están en tratamiento con corticoides a dosis altas o si padecen hipertensión[373,374]. Otros hallazgos de enfermedad más difusa con angiografía positiva, así como de la enfermedad con angiografía negativa, son deterioro cognitivo, pérdida de memoria, crisis epilépticas y cambios conductuales. Los pacientes también pueden presentar síntomas focales, como neuritis óptica y mielitis. Las manifestaciones conductuales o psiquiátricas van desde ansiedad y depresión hasta psicosis y catatonía[272,351-354]. La enfermedad con angiografía negativa se asocia a más signos sistémicos de inflamación, como fiebre y malestar general. Los déficits neurológicos iniciales pueden ser leves o intermitentes, pero con el tiempo tienden a ser más notorios e incapacitantes[368,371,375]. La progresión puede producirse rápidamente en días o ser más gradual, de manera que las manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas pueden progresar durante semanas o meses[366,367,371,376].

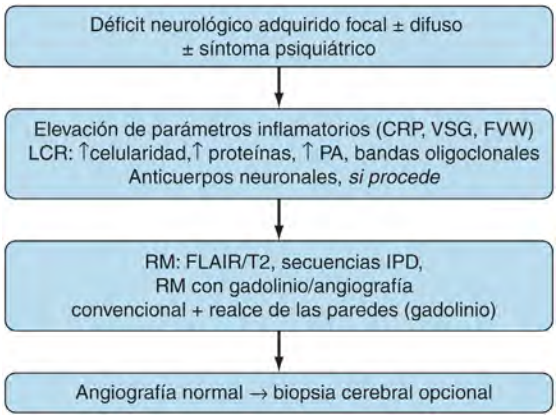
El diagnóstico diferencial de la vasculitis del SNC es muy extenso. Algunas enfermedades habituales en adultos que pueden imitar este trastorno son la aterosclerosis intracraneal y la embolia. En niños hay que descartar síndromes metabólicos y genéticos, incluida la deficiencia de ADA2. En adultos y niños con alteraciones vasculares sin signos de inflamación en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) o sérico es necesario descartar vasculopatías no inflamatorias, como la enfermedad de Moyamoya y la displasia fibromuscular[377].

Pruebas diagnósticas

La evaluación de la vasculitis del SNC comprende estudios de imagen, del LCR y serológicos dirigidos a detectar evidencia de inflamación y de cambios vasculares. Aunque la TC puede detectar las hemorragias, carece de sensibilidad para detectar la isquemia aguda y los cambios inflamatorios. Se han propuesto unas recomendaciones para evaluar a niños con una posible vasculitis del SNC (fig. 115.13). Se deben realizar estudios de imagen a todos los niños que presenten signos y síntomas indicativos de un posible trastorno cerebral inflamatorio. La RM con y sin gadolinio permite identificar áreas de isquemia, lesiones con restricciones de la difusión, lesiones parenquimatosas y afectación leptomeníngea[378-381]. La angiorresonancia magnética (angio-RM) y la angiografía pueden revelar signos clásicos de vasculitis, como estenosis, lesiones de aspecto arrosariado y formación de ramas colaterales; la angiografía convencional se considera la prueba diagnóstica de referencia[382,383].

Se observan alteraciones en la RM en prácticamente el 100% de los pacientes con enfermedad con angiografía positiva y en el 92% de los pacientes con enfermedad con angiografía negativa, aunque estas alteraciones pueden ser sutiles e inespecíficas[272,351-354]. Los estudios de imagen vasculares mediante angio-RM, fleborresonancia magnética (flebo-RM) o angio-TC resultan útiles para evaluar los vasos sanguíneos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 115.13** Algoritmo diagnóstico propuesto para niños con sospecha de vasculitis del SNC. *CRP,* proteína C reactiva; *FLAIR,* recuperación de la inversión atenuada de fluido; *FVW,* factor de von Willebrand; *IPD,* imágenes ponderadas por difusión; *LCR,* líquido cefalorraquídeo; *PA,* presión de apertura; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Los signos típicos de vasculitis son lesiones de aspecto arrosariado, estenosis, oclusión y formación de colaterales. Aunque la sensibilidad de la angio-RM está mejorando, la angio-TC o la angiografía convencional son superiores en muchos casos, siendo la angiografía convencional la prueba más sensible y la considerada como de referencia. Puede ser especialmente útil para evaluar la circulación posterior y los vasos intracraneales distales al primer segmento[384]. Si existe un alto grado de sospecha de enfermedad a partir de la presentación clínica, la RM y los análisis iniciales, a menudo es preciso recurrir a una angio-TC o a la angiografía convencional.

Una angiografía negativa descarta una vasculitis del SNC de vasos grandes o con angiografía positiva, pero no permite excluir una enfermedad de vasos pequeños. Aunque algunos radiólogos se refieren a los vasos más distales observados en la angiografía como «vasos pequeños», en los términos utilizados en la clasificación de la vasculitis del SNC pediátrica, si los vasos son visibles en la angiografía se trata por definición de una enfermedad de vasos grandes (o con angiografía positiva) en la población pediátrica. Es necesario realizar una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo de vasculitis del SNC primaria con angiografía negativa.

Existe una variabilidad considerable en las pruebas de laboratorio de los pacientes con vasculitis del SNC, ya que pueden mostrar tanto signos de inflamación marcada como ser normales. La enfermedad con angiografía positiva, sobre todo las formas menos extendidas, pueden cursar con unos valores normales de los parámetros de inflamación y en los estudios del LCR (incluidos leucocitos, proteínas y presión de apertura). La enfermedad con angiografía negativa, que es un proceso más difuso, se manifestará con mayor frecuencia con un aumento de los parámetros inflamatorios en sangre periférica y alteraciones en el estudio del LCR. Los parámetros inflamatorios comprenden elevación de la VSG y de la CRP, así como leucocitosis, trombocitosis y elevación del antígeno del factor de von Willebrand. Los estudios del LCR consisten en la determinación de la presión de apertura, recuentos de células, proteínas, bandas oligoclonales y el índice de IgG. En la vasculitis del SNC, el estudio del LCR suele revelar pleocitosis leve, proteínas elevadas, bandas oligoclonales y/o una presión de apertura incrementada[272,351,362,385].

Dado que muchas vasculitis del SNC se asocian a enfermedades reumáticas, es importante valorar la realización de pruebas para descartar enfermedades reumáticas sistémicas, como vasculitis por ANCA, LES y síndrome antifosfolípido. En los casos de enfermedad con angiografía negativa, también es importante considerar otras posibles enfermedades, como encefalitis autoinmune, enfermedades metabólicas y mitocondriales, infecciones y trastornos genéticos no inflamatorios. Teniendo en cuenta la dificultad que conlleva establecer el diagnóstico de la enfermedad con angiografía negativa y al extenso diagnóstico diferencial, las biopsias cerebrales pueden proporcionar datos valiosos para descartar una vasculitis del SNC y establecer un diagnóstico alternativo. La información recabada en adultos y niños indica que las biopsias cerebrales permiten identificar el diagnóstico en más del 65% de los casos biopsiados, aunque el porcentaje de pacientes diagnosticados de vasculitis y de otras enfermedades varía dependiendo del estudio[386]. Es preciso asegurarse de que la biopsia incluye las tres capas (duramadre, leptomeninges y parénquima) para aumentar las probabilidades de establecer el diagnóstico. Al sopesar los riesgos y beneficios del procedimiento, es importante tener en cuenta la importancia de confirmar el diagnóstico, ya que por lo general resulta muy difícil distinguir entre los distintos diagnósticos diferenciales a partir exclusivamente de las manifestaciones clínicas, y el tratamiento y el pronóstico varían considerablemente dependiendo del diagnóstico.

Aunque los hallazgos característicos de la RM pueden apuntar a un diagnóstico concreto, debido al solapamiento entre los fenotipos, es necesario disponer de otros datos de apoyo antes de establecer un diagnóstico final. Las enfermedades reumáticas que deben descartarse son la enfermedad de Behçet neurológica, la neurosarcoidosis, la poliangitis granulomatosa y la enfermedad de Susac (tabla 115.8). Los hallazgos de la RM en la enfermedad de Behçet neurológica se localizan en las regiones subtalámicas, el tronco del encéfalo, los núcleos basales, los hemisferios cerebrales y la médula espinal. La RM en estos pacientes muestra típicamente lesiones hiperintensas en T2 con captación de contraste. Hasta el 10% de los pacientes con enfermedad de Behçet debutan con manifestaciones neurológicas, por lo que será necesario disponer de datos de otras manifestaciones de la enfermedad de Behçet o realizar una biopsia cerebral (en la que se demuestren infiltrados neutrofílicos perivasculares), ya que los cambios observados en la RM no son suficientes por sí solos para establecer el diagnóstico[374]. La neurosarcoidosis afecta de forma característica al parénquima, así como a la hipófisis, el hipotálamo, los pares craneales y las meninges[360]. Los criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad de Behçet neurológica y la neurosarcoidosis proporcionan una orientación para establecer un diagnóstico definitivo, probable o posible[359,360].

La vasculitis del SNC asociada a ANCA es una enfermedad de vasos pequeños con alteraciones en la RM, pero con angiografías normales. Los cambios observados en la RM consisten en alteraciones isquémicas y, con menor frecuencia, ictus isquémicos. Además, la vasculitis por ANCA afecta más a la duramadre que a las leptomeninges y tiende a producir infiltrados intracraneales en la duramadre, dando lugar a neuropatías craneales[357].

La enfermedad de Susac es una microangiopatía que se manifiesta con la tríada de pérdida de visión secundaria a oclusiones de ramas arteriales retinianas, hipoacusia y lesiones cerebrales con un patrón clásico alrededor del cuerpo calloso. Es posible que los pacientes no presenten las tres manifestaciones, sobre todo al inicio[348].

Tratamiento

El tratamiento de la vasculitis primaria del SNC varía dependiendo del subtipo de la enfermedad. No se han realizado ensayos controlados aleatorizados sobre vasculitis del SNC, pero un estudio de cohortes observacional prospectivo reveló la eficacia y seguridad de un ciclo de 6 meses de CYC y corticoides a dosis altas, seguido de un tratamiento de mantenimiento con MMF o azatioprina en pacientes pediátricos que presenten una enfermedad con angiografía negativa[387]. En este pequeño ensayo, el uso de MMF se asoció a un menor número de exacerbaciones que con el de azatioprina. Se utiliza un tratamiento similar en los pacientes con enfermedad progresiva con angiografía positiva o enfermedad de vasos grandes con afectación de varios vasos. La enfermedad no progresiva se puede tratar satisfactoriamente con corticoides y anticoagulantes si está localizada en un solo vaso. Aunque los corticoides son el principal tratamiento estudiado en las publicaciones, los datos en pacientes adultos también avalan el inicio de tratamientos inmunosupresores. Estudios recientes han demostrado que los pacientes tratados con inmunoterapia, incluyendo CYC, MMF y azatioprina, obtienen unos mejores resultados tras realizar los ajustes pertinentes por factores de confusión[388].

Evolución

Se dispone de pocos datos acerca del pronóstico a largo plazo. Aunque dos terceras partes de los niños con enfermedad no progresiva con angio-

grafía positiva presentan una evolución monofásica, también padecen mayores déficits residuales debidos a infartos. La enfermedad progresiva y la enfermedad con angiografía negativa muestran inicialmente una inflamación más difusa, pero los déficits a menudo son reversibles si la enfermedad se identifica a tiempo y se trata de forma intensiva. El uso de inmunoterapia durante la enfermedad aguda y de un tratamiento de mantenimiento continuado, además del uso crónico de corticoides, se ha asociado a una mejor evolución en adultos y en niños[388-390]. Las exacerbaciones de la enfermedad son habituales, y se desconoce el pronóstico a largo plazo de los niños con vasculitis del SNC[366,370,375,380,391].

Encefalitis autoinmune

PUNTOS CLAVE

- La encefalitis autoinmune (EA) es una causa cada vez más reconocida de síntomas neuropsiquiátricos de inicio agudo a cualquier edad.
- Los síntomas son reversibles si se diagnostican y tratan a tiempo.
- El tratamiento debe iniciarse una vez que el paciente cumple los criterios diagnósticos de una presunta EA.
- Dado el solapamiento de las manifestaciones clínicas entre los distintos subtipos de EA, es importante obtener un perfil de EA (análisis simultáneo de varios anticuerpos antineuronales) para evitar retrasos en el diagnóstico.

El término encefalitis autoinmune (EA) abarca un grupo de trastornos cerebrales inflamatorios con afectación del parénquima cerebral, que se manifiestan a través de una amplia variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos. La EA se asocia a anticuerpos frente a antígenos tanto intracelulares como de la superficie celular. En un principio se pensó que la EA era un proceso paraneoplásico con anticuerpos antineuronales dirigidos contra antígenos intracelulares, que no eran patológicos por sí mismos. El descubrimiento de autoanticuerpos frente a antígenos de la superficie celular permitió identificar un proceso autoinmune reversible y mediado por anticuerpos, a menudo en ausencia de enfermedades neoplásicas[392,393]. La reversibilidad de los síntomas, lográndose en muchas ocasiones una recuperación completa, a pesar de las graves manifestaciones neuropsiquiátricas, ha atraído un considerable interés por estas enfermedades. Antes de que se reconociese el grupo, cada vez mayor, de EA, aproximadamente el 60% de las encefalitis eran de etiología desconocida[394,395]. Ahora se sabe que muchos casos son de origen autoinmune, incluidas la encefalitis por anticuerpos contra el receptor del *N*-metil-D-aspartato (anti-NMDA), la encefalitis por anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKG, *voltage-gated potassium channel*), la encefalitis por anticuerpos contra la glutamato-descarboxilasa (GAD) y la encefalitis de Hashimoto (EH). Aunque antes se consideraba una enfermedad rara, estudios recientes han observado que la EA es una de las principales causas de encefalitis, de manera que la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA es más frecuente que cualquier etiología infecciosa aislada, incluido el virus del herpes simple[394]. Es fundamental reconocer estas enfermedades, ya que los retrasos en el diagnóstico o los diagnósticos erróneos dan lugar a retrasos en el tratamiento y a un peor pronóstico. Por lo general, estos trastornos muestran una respuesta muy favorable al tratamiento inmunomodulador, sobre todo si se pauta al inicio de la enfermedad. Por esta razón, es fundamental establecer el diagnóstico para evitar una catastrófica discapacidad neuropsiquiátrica a largo plazo y la muerte.

Definición/clasificación

Las definiciones actuales de EA en adultos incluyen la EA posible, definitiva y probable seronegativa. Las categorías de la enfermedad en la población pediátrica son similares, pero teniendo en cuenta la variabilidad en los subtipos de EA en los distintos grupos de edad y las manifestaciones propias en los niños, los criterios pediátricos propuestos presentan algunas diferencias importantes con respecto a los criterios utilizados en adultos. El signo distintivo de la enfermedad consiste en la aparición aguda y rápidamente progresiva de síntomas neuropsiquiátricos nuevos, que progresan en el plazo de días o semanas. Los síntomas clásicos son pérdida de memoria (sobre todo de la memoria a corto plazo), cambios conductuales (psicosis, paranoia, ansiedad), crisis epilépticas y trastornos del movimiento. Una manifestación clave de la EA es la aparición aguda de síntomas pertenecientes a varios dominios. Además de la anamnesis, para establecer el diagnóstico es necesario objetivar dos o más cambios en la RM compatibles con EA, la presencia de crisis epilépticas de nueva aparición o alteraciones en el electroencefalograma (EEG), cambios inflamatorios en el LCR y/o anticuerpos antineuronales positivos (v. tabla 115.8).

Los distintos anticuerpos antineuronales se asocian a diferentes manifestaciones de la enfermedad y marcadores paraclínicos[393] (tablas 115.9 y 115.10). Las formas más frecuentes son la encefalitis límbica, incluyendo la encefalitis por anticuerpos antirreceptores de NMDA, anti-GAD y anti-VGKC, así como la EH y la probable encefalitis seronegativa/negativa para anticuerpos. Esta última categoría corresponde a los pacientes que presentan una anamnesis y unos signos clásicos de EA, pero en los que no se detecta ningún anticuerpo antineuronal conocido. La identificación de los subtipos de la enfermedad en adultos a menudo se basa en las localizaciones anatómicas afectadas y en manifestaciones clínicas características. Los niños son más propensos a presentar una afectación difusa, incluso con los mismos subtipos de anticuerpos, y puede resultar difícil caracterizar los subtipos exclusivamente a partir de las manifestaciones clínicas[393,411].

Epidemiología

Se desconoce la incidencia y prevalencia de la EA, aunque la información acerca de los subtipos individuales indica que no se trata de enfermedades raras. La encefalitis por anticuerpos antirreceptores de NMDA constituye el 4% de todos los casos de encefalitis y se cree que es la causa principal de EA en niños. Inicialmente descrita en mujeres adultas con teratomas ováricos, la encefalitis anti-NMDA se ha identificado posteriormente en pacientes de cualquier edad y sexo. Aproximadamente el 40% de los casos se manifiestan en menores de 18 años, y las mujeres presentan un mayor riesgo en general[346,412,413]. Aproximadamente la mitad de las mujeres con encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA tienen una neoplasia detectable, casi siempre un teratoma, y la edad de mayor riesgo está comprendida entre los 12 y los 45 años[345,392,414]. Con menos frecuencia se han descrito teratomas testiculares y carcinomas pulmonares microcíticos en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, pero no en pacientes menores de 18 años. La asociación con neoplasias es menos habitual en la enfermedad mediada por otros subtipos de anticuerpos dirigidos contra receptores de superficie. Esta es una diferencia importante con respecto a la encefalitis autoinmune paraneoplásica clásica.

Manifestaciones clínicas

La EA sigue de forma característica una evolución aguda y rápidamente progresiva[40]. Antes de la aparición de síntomas neuropsiquiátricos nuevos puede producirse un síndrome pseudovírico prodrómico, con fiebre y cefalea. Las manifestaciones iniciales pueden ser psiquiátricas, sobre todo en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA, o neurológicas[345,415-417]. Los síntomas psiquiátricos y los cambios conductuales pueden ser muy llamativos, y comprenden alucinaciones visuales y auditivas, paranoia, ansiedad, conducta errática o agresiva, desinhibición, hipersexualidad, catatonía e insomnio grave. Estos síntomas a menudo llevan a diagnosticar erróneamente un trastorno psiquiátrico primario, como esquizofrenia o un trastorno bipolar afectivo. Los pacientes también pueden manifestar crisis epilépticas, trastornos del movimiento (discinesias orolinguofaciales, movimientos coreoatetoides, posturas distónicas, rigidez muscular o aumento del tono muscular), así como disminución del nivel de conciencia, inestabilidad neurovegetativa o hipoventilación. La enfermedad se manifiesta de una forma distinta en niños menores de 12 años, con conductas como rabietas, sueño errático (sobre todo insomnio, con menos frecuencia hipersomnia) y alteraciones del habla (disminución de la comunicación verbal, mutismo, perseveración y ecolalia)[413,418].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.8 Principales características de la vasculitis primaria y secundaria del SNC

	Manifestaciones clínicas	Hallazgos analíticos característicos	Hallazgos radiológicos	Observaciones importantes	Tratamiento
Vasculitis primaria del SNC					
No progresiva con angiografía positiva[272,350,377,396,397]	• Déficit neurológico focal (motor o sensitivo)	• LCR normal • Parámetros inflamatorios normales	• RM alterada (100%) • Lesiones isquémicas (89%) • Afectación unilateral	• Descartar VVZ debido al cuadro clínico similar • Sin progresión de la enfermedad a los 3 meses • La angio-RM pasa por alto el 30% de los casos detectados mediante angiografía convencional	• Anticoagulación • +/− corticoides
Progresiva con angiografía positiva[344,350,351,398,399]	• Déficits focales *y* déficits difusos Deterioro cognitivo Cefalea Crisis epilépticas (30%)	• Puede haber elevación de los parámetros inflamatorios en LCR y en suero	• RM alterada (>95%) • Lesiones isquémicas frecuentes • La angiografía muestra lesiones en múltiples lechos vasculares, pueden ser bilaterales	• Afectación típicamente bilateral, puede ser multifocal unilateral • Progresión de la enfermedad (si no se trata) a los 3 meses	• Anticoagulación • Corticoides • Ciclofosfamida (inducción) • MMF (inicial y/o mantenimiento)
Angiografía negativa[272,350,377,396,397]	• Déficits focales *y* déficits difusos Deterioro cognitivo Cambios conductuales Crisis epilépticas Cefalea importante	• Elevación de los parámetros inflamatorios (75%) y alteración de los estudios del LCR (90%) • Infiltrado linfocitario en la biopsia cerebral	• RM alterada (>90%) • Lesiones isquémicas raras (8%) • Angiografía normal (100%)	• Angiografía negativa por definición • Biopsia cerebral necesaria para el diagnóstico definitivo • La RM puede ser normal (8%)	• Ciclofosfamida (inducción) • Corticoides • MMF (mantenimiento) • Infliximab (enfermedad refractaria)
Vasculitis secundaria del SNC					
Enfermedad de Behçet neurológica[359,400-403] 1. Parenquimatosa	• Oftalmoparesia, déficits de los pares craneales • Disartria • Déficit sensitivo/hemiparesia • Ataxia • Cefalea • Confusión/cambios conductuales • Fiebre	• Aumento de proteínas y leucocitos en LCR	• RM alterada (75%) Lesiones cerebelosas Atrofia del tronco encefálico Afectación de la sustancia blanca Ganglios basales • Mielitis transversa (puede ser de segmento largo) • EEG normal	• Para el diagnóstico definitivo deben cumplirse los criterios de la enfermedad de Behçet sistémica • Predilección por el tronco encefálico y los hemisferios (con menos frecuencia solo hay afectación de la sustancia blanca periventricular y subcortical)	• Corticoides • Antagonistas del TNF • Ciclofosfamida • Muchos fármacos para la enfermedad refractaria (anakinra, tocilizumab, MMF, MTX)
2. No parenquimatosa	• Cefalea • Alteraciones visuales • Meningitis	• Presión de apertura elevada	• Angiografía Trombosis venosa con mayor frecuencia Trombosis arterial	• Puede imitar al TENMO si se manifiesta mediante mielitis y neuritis óptica	• Corticoides • Anticoagulantes • Igual que lo indicado anteriormente para la enfermedad recurrente
Neurosarcoidosis[360,361]	• Afectación del SNC rara, 5% de los pacientes con sarcoidosis • Neuritis óptica • Pares craneales (hipoacusia, parálisis facial) • Mielopatía • Encefalopatía	• VSG elevada • Biopsia con inflamación granulomatosa • Elevación de proteínas y leucocitos en LCR (60% cada uno), BOC (20%) • ECA elevada en suero +/− LCR (puede darse solo en LCR)	• Alteraciones frecuentes en la RM: Parenquimatosas con mayor frecuencia. Hipófisis, hipotálamo, pares craneales y meninges	• Puede ser la presentación inicial de la sarcoidosis • Existen unos criterios diagnósticos de consenso • Puede imitar al TENMO, con neuritis óptica y mielitis • Puede darse la neurosarcoidosis de forma aislada	• Corticoides • Antagonistas del TNF • También se ha descrito el uso de MMF, AZA y MTX

Granulomatosis con poliangitis[357,404]	• Déficits focales motores o sensitivos • Neuropatía craneal • Delirium • Cefalea intensa • Crisis epilépticas	• Elevación de proteínas y/o leucocitos en LCR (60%) • A menudo con afectación sistémica (elevación de los parámetros inflamatorios, nefritis, infiltrados pulmonares, afectación sinusal)	• RM normalmente alterada (90%) • Principales estructuras afectadas: hipófisis, meninges, vasos cerebrales • Angiografía normal (enfermedad de vasos pequeños)	• La mayoría presentan vasculitis sistémica • La afectación del SNC puede deberse a la extensión de una afectación sinusal	• Corticoides • Rituximab • Ciclofosfamida
Panarteritis nodosa (PAN)[405,406]	• Manifestaciones del SNC raras (ictus o encefalopatía progresiva)	• Elevación de los parámetros inflamatorios en suero	• Variable • Hemorragia subaracnoidea • Aneurismas intracraneales	• Neuropatía periférica más frecuente	• Corticoides • Inducción con ciclofosfamida • AZA, MTX
Deficiencia de adenosina-deaminasa 2 (DADA2)[362,363,407,408]	• Fiebre • Déficits focales • Livedo reticular	• Variable • VSG elevada • Citopenia	• Ictus lacunares agudos y crónicos (tronco del encéfalo y sustancia gris profunda) • Pérdida difusa del volumen cerebral	• Puede haber una enfermedad que imite a la PAN • Ictus más frecuentes antes de los 5 años de edad • Marcada variabilidad en los fenotipos	• Sin recomendaciones claras • Antagonistas del TNF
Síndrome de Susac[364,365]	• Hipoacusia • Pérdida visual • Encefalopatía • Cefalea	• Oclusión de rama arterial retiniana (ORAR) • Elevación en LCR de proteínas (casi siempre) y de leucocitos (45%) • Biopsia cerebral: lesión endotelial, microinfartos, escaso infiltrado leucocitario perivascular	• Pequeñas lesiones redondas en cuerpo calloso características, hiperintensas en T2 o FLAIR («en bolas de nieve»)	• La tríada clásica de pérdida visual (ORAR), hipoacusia y encefalopatía puede no estar presente en el momento del diagnóstico	• Corticoides • IGIV • Se deben considerar tratamientos adicionales, aunque no hay recomendaciones específicas (MMF, AZA, MTX, ciclofosfamida, rituximab)
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)[409,410]	• «Cefalea en estallido» con o sin déficit neurológico focal	• Estudios de suero y LCR normales	• Alterados (80%) con hemorragia subaracnoidea, isquemia, edema • La angiografía muestra estenosis multifocal reversible	• Importante imitador de la APSNC • Monofásico, a menudo asociado a un desencadenante vasoactivo • Se resuelve en 1-3 meses	• Sin recomendaciones terapéuticas claras

APSNC, angitis primaria del sistema nervioso central; *AZA*, azatioprina; *BOC*, bandas oligoclonales; *ECA*, enzima convertidora de la angiotensina; *FLAIR*, recuperación de la inversión atenuada de fluido; *IGIV*, inmunoglobulinas intravenosas; *LCR*, líquido cefalorraquídeo; *MMF*, micofenolato de mofetilo; *MTX*, metotrexato; *RM*, resonancia magnética; *SNC*, sistema nervioso central; *T2*, T2 (nombre de la secuencia de la RM); *TNF*, factor de necrosis tumoral; *VSG*, velocidad de sedimentación globular.

Un paciente puede presentar manifestaciones psiquiátricas en primer lugar y posteriormente mostrar cambios neurológicos con el tiempo, o viceversa. Es fundamental evaluar detenidamente a los pacientes con síntomas psiquiátricos ostensibles para no pasar por alto los hallazgos neurológicos, que pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Esto puede resultar especialmente complicado cuando los pacientes manifiestan síntomas psiquiátricos graves[347]. Independientemente de la presentación inicial y del subtipo de EA, la mayoría de los pacientes progresarán hasta tener afectación en varios dominios en el plazo de 1-2 meses desde el inicio de los síntomas, y mostrarán manifestaciones psiquiátricas, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, pérdida de memoria, alteraciones del habla, disminución del nivel de conciencia y/o inestabilidad neurovegetativa[413].

Evaluación diagnóstica

Al igual que la vasculitis del SNC, es preciso evaluar a los pacientes con una posible EA mediante una RM con y sin contraste, un EEG prolongado, estudios del LCR y serologías. La biopsia cerebral rara vez es necesaria en estos pacientes[343,411]. Aunque se observan alteraciones en la RM en más del 90% de los casos de vasculitis del SNC, en el 50% o más de los pacientes con EA la RM será normal, observándose cierta variabilidad dependiendo del subtipo de la enfermedad[419]. Por tanto, en los pacientes en estudio por un trastorno cerebral inflamatorio, la presencia de una RM normal reduce la probabilidad de vasculitis del SNC, y es poco probable que los estudios de imagen vasculares aporten información de interés. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede resultar útil en el caso de que exista un alto grado de sospecha de EA, pero la RM sea negativa[420]. En los pacientes con una encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA presunta o confirmada, se recomienda una ecografía pélvica o una RM abdominopélvica para descartar neoplasias en las mujeres, y una ecografía testicular en los hombres.

El EEG resulta útil para documentar cambios epileptiformes, así como un enlentecimiento difuso o focal compatible con una disfunción neurológica. En el EEG es habitual ver tanto crisis epilépticas multifocales, que consisten en crisis de distintos tipos que se originan en localizaciones diferentes, como crisis epilépticas focales del lóbulo temporal[346,421,422].

El estudio del LCR debe incluir presión de apertura, recuento celular, niveles de proteínas, presencia de bandas oligoclonales y determinación de anticuerpos antineuronales, además de estudios microbiológicos. El estudio serológico es similar al de la vasculitis del SNC e incluye la evaluación de causas infecciosas, metabólicas y reumatológicas sistémicas. Los estudios microbiológicos varían dependiendo de la época del año y de la localización geográfica.

Los análisis de anticuerpos antineuronales deben realizarse en todos los pacientes que se ajusten a un cuadro clínico de EA. Dado el solapamiento entre los fenotipos de los diferentes subtipos de EA mediada por anticuerpos, no es adecuado evaluar únicamente los anticuerpos contra el receptor de NMDA, o cualquier anticuerpo específico, ya que esto causaría un retraso diagnóstico de semanas en un periodo crucial para el tratamiento[346,395,411,417,422-425]. Los perfiles de anticuerpos antineuronales, normalmente llamados perfiles de EA, incluyen la evaluación de los anticuerpos más habituales. Los estudios serológicos también deben incluir el perfil de anticuerpos antineuronales, ya que la sensibilidad de algunos anticuerpos es más elevada en muestras de suero (MOG, VGKC). Hay que tener en cuenta varios aspectos en relación con los análisis de anticuerpos. Se puede obtener un resultado positivo en los análisis de anticuerpos sin presentar ninguna enfermedad asociada. La indicación de las pruebas en pacientes con una probabilidad pretest más alta de acuerdo con una anamnesis compatible con EA reducirá la posibilidad de obtener resultados falsos positivos. El estudio de muestras de LCR además de los estudios serológicos reducirá además la tasa de falsos negativos, sobre todo en el caso de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA, en la que se observa solo una producción intratecal de anticuerpos en el 20% de los casos. Asimismo, la confirmación de la presencia de anticuerpos anti-NMDA y anti-GAD en LCR ayuda a reducir las interpretaciones falsamente positivas en caso de que solo el análisis serológico sea positivo. Sin embargo, no es preciso obtener una determinación positiva de anticuerpos para establecer el diagnóstico de EA, ya que se reconoce que todavía no se han descubierto todos los anticuerpos antineuronales. Sin embargo, los pacientes diagnosticados de EA probable con anticuerpos negativos deben presentar una anamnesis compatible con EA y signos de inflamación del SNC, tras exclusión de otras etiologías. Esto subraya la importancia de determinar otros marcadores inflamatorios en el LCR, como las bandas oligoclonales y el índice de IgG, durante el estudio inicial de los pacientes con sospecha de EA.

Tratamiento

Clásicamente se ha dividido el tratamiento de la EA en tratamiento de primera línea y tratamiento de segunda línea. El tratamiento de primera línea comprende corticoides, IGIV y plasmaféresis (PF)[411,413,426]. Actualmente no existen guías terapéuticas claras sobre los fármacos o combinaciones de fármacos que deben utilizarse, y los tratamientos varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de las preferencias de cada centro. En la mayoría de las publicaciones se utiliza metilprednisolona intravenosa a dosis altas (desde 30 mg/kg hasta 1.000 mg) durante 3-5 días, seguida de dosis intravenosas intermitentes o cambio a prednisona oral a dosis altas. La IGIV se administra a dosis de 2 g/kg durante 1-2 días, seguida típicamente de 1 g/kg cada 2-4 semanas, dependiendo de la gravedad de cada caso. La frecuencia y la duración de la PF varían en función del centro. Los protocolos contemplan distintas frecuencias: a diario durante 5 días, en días alternos durante 5 ciclos, o en sesiones intermitentes. Los riesgos asociados a la PF son mayores en niños, ya que muchos precisan la colocación de vías centrales y de sedación. El tratamiento de la EH con corticoides únicamente es razonable en vista de la respuesta histórica positiva a los corticoides observada en estos pacientes[427-429]. En cambio, en aquellos con anticuerpos destructivos y en los que presentan una mayor gravedad de la enfermedad se puede pasar al tratamiento de segunda línea, consistente en una inmunodepresión a largo plazo, poco después del diagnóstico.

El rituximab es la inmunoterapia crónica utilizada con más frecuencia en la encefalitis anti-NMDA, a menudo en combinación con CYC en pacientes adultos[430,431]. Aunque la cifra de linfocitos B disminuye rápidamente tras el tratamiento con rituximab, la mejoría sintomática por lo general tarda semanas o meses en producirse. Los médicos sin experiencia con medicamentos antirreumáticos clásicos o con inmunosupresores pueden interpretar la ausencia de respuesta inmediata como un fracaso del tratamiento. Por esta razón, es fundamental que el equipo terapéutico conozca los plazos que deben esperarse para observar una mejoría después del inicio de los distintos fármacos. La revisión de aquellos fármacos que tienen un efecto más inmediato y de aquellos que presentan un inicio más tardío del efecto (semanas o meses) permite evitar intensificaciones innecesarias del tratamiento o atribuir los síntomas observados a lesiones o secuelas permanentes.

El uso de otros inmunosupresores, como la inmunoterapia oral con MMF y azatioprina, es variable, y no están claros los factores clínicos que llevan a los profesionales a elegir los distintos fármacos[416,432-434]. Aunque algunas formas de EA pueden ser más limitadas o monofásicas, como la anti-NMDA y la EH, otras tienden a seguir una evolución más rebelde, como la anti-GAD, y podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento a más largo plazo. Este tratamiento puede consistir en dosis repetidas de rituximab o en el uso de fármacos orales. Se ha descrito la eficacia del tocilizumab como tratamiento alternativo en casos resistentes en todo el espectro de la EA, observándose una mejoría de los síntomas en el plazo de 2-4 semanas en los pacientes que responden[435,436].

Síndromes clínicos de encefalitis autoinmune

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA

Manifestaciones clínicas

La encefalitis anti-NMDAR es el subtipo mejor descrito de encefalitis autoinmune; muestra una evolución típica en etapas y su progresión varía entre adultos y niños. Los adultos tienden a presentar más síntomas

TABLA 115.9 Criterios diagnósticos de las encefalitis autoinmunes del adulto y pediátrica

Posible encefalitis autoinmune[a]

- Deben cumplirse los 3 criterios siguientes:
- Inicio subagudo (progresión rápida en menos de 3 meses) con defectos de la memoria funcional (pérdida de la memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos
- Al menos 1 de los siguientes: nuevo hallazgo focal en el SNC, crisis epilépticas (de inicio reciente), pleocitosis en LCR (>5 leucocitos), y/o RM indicativa de encefalitis
- Exclusión razonable de otras etiologías

Encefalitis límbica autoinmune definitiva[a]

- Deben cumplirse los 4 criterios siguientes:
  1. Inicio subagudo (progresión rápida en menos de 3 meses) con defectos de la memoria funcional, crisis epilépticas o síntomas psiquiátricos indicativos de afectación del sistema límbico
  2. Alteraciones cerebrales bilaterales en la RM con recuperación de la inversión atenuada de fluido ponderada en T2, muy delimitada a la parte medial de los lóbulos temporales
  3. Al menos 1 de los siguientes:
     a. Pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm^3)
     b. EEG con actividad epiléptica o con ondas lentas con afectación de los lóbulos temporales
  4. Exclusión razonable de otras causas

  *Si no se cumple al menos uno de los 3 primeros criterios, se puede seguir estableciendo el diagnóstico definitivo si existen anticuerpos positivos contra receptores de la superficie celular, sinápticos u onconeuronales, o si la PET es compatible con EL.

Encefalitis por anticuerpos dirigidos contra el receptor de NMDA[a]

- Probable: deben cumplirse los 3 criterios
  1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de 4 de los 6 siguientes:
     - Conducta (psiquiátrica) anómala o disfunción cognitiva
     - Disfunción del lenguaje (habla atropellada, disminución de la comunicación verbal, mutismo)
     - Crisis epilépticas
     - Trastornos del movimiento, discinesia, rigidez/posturas anómalas
     - Disminución del nivel de conciencia
     - Disfunción autonómica o hipoventilación central
  2. Al menos 1 de los siguientes:
     - EEG alterado (enlentecimiento focal o difuso, actividad epiléptica o patrón «cepillo-delta» extremo)
     - Pleocitosis o bandas oligoclonales en LCR
  3. Exclusión razonable de otros trastornos
- Definitiva

  Presencia de 1 o más de los 6 síntomas principales (indicados anteriormente) y de anticuerpos IgG anti-GluN1 (anticuerpo contra el receptor de NMDA) tras la exclusión razonable de otros trastornos

Autoanticuerpos negativos, pero probable encefalitis autoinmune[a]

- Deben cumplirse los 4 criterios siguientes:
  1. Progresión rápida (menos de 3 meses) con defectos de la memoria funcional (pérdida de la memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos
  2. Exclusión de síndromes bien definidos de encefalitis autoinmune (p. ej., encefalitis límbica típica, encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, encefalomielitis aguda diseminada)
  3. Ausencia de autoanticuerpos bien caracterizados en suero y LCR y al menos 2 de los siguientes criterios:
     - Alteraciones en la RM indicativas de encefalitis autoinmune
     - Pleocitosis en LCR, bandas oligoclonales específicas del LCR, elevación del índice de IgG en LCR o ambas
     - Infiltrados inflamatorios en la biopsia cerebral y exclusión de otros trastornos (p. ej., tumor)
  4. Exclusión razonable de causas alternativas

Criterios diagnósticos de una posible encefalitis autoinmune pediátrica[b]

- Inicio agudo o subagudo de al menos 2 de los siguientes síntomas en un niño previamente sano:
  1. Alteración del nivel de conciencia o del estado mental
  2. Déficits neurológicos focales
  3. Dificultades cognitivas
  4. Regresión aguda del desarrollo
  5. Trastornos del movimiento (excluidos los tics)
  6. Síntomas psiquiátricos
  7. Crisis epilépticas no explicadas por un trastorno epiléptico u otros trastornos previamente conocidos
- Al menos 1 de los siguientes:
  1. Presencia de cambios inflamatorios en el LCR (>5 leucocitos/mm^3, aumento de los niveles de proteínas, aumento de la presión de apertura y/o bandas oligoclonales)
  2. RM indicativa de encefalitis (RM cerebral con lesiones inflamatorias unilaterales o bilaterales en T2/FLAIR)
  3. Enlentecimiento o actividad epileptiforme en el EEG (focal o generalizada)
  4. Exclusión razonable de otras causas, incluidas las encefalitis infecciosas y otras causas de inflamación del SNC

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.9 **Criterios diagnósticos de las encefalitis autoinmunes del adulto y pediátrica *(cont.)***

Encefalitis autoinmune pediátrica definitiva[b]

- Deben cumplirse los 4 criterios siguientes:
  1. Inicio agudo o subagudo de al menos 2 de los siguientes síntomas en un niño previamente sano:
     a. Alteración del nivel de conciencia o del estado mental
     b. Déficits neurológicos focales
     c. Regresión aguda del desarrollo
     d. Trastornos del movimiento (excluidos los tics)
     e. Síntomas psiquiátricos
     f. Crisis epilépticas no explicadas por un trastorno epiléptico u otros trastornos previamente conocidos
  2. Al menos 2 de los siguientes (excepto en la EMAD, en la que puede haber solo 1)
     a. Presencia de cambios inflamatorios en el LCR
     b. RM indicativa de encefalitis
     c. Enlentecimiento o actividad epileptiforme en el EEG
     d. Disfunción cognitiva grave no atribuible a síntomas psiquiátricos, documentada por un neurólogo, un neuropsicólogo o un psiquiatra, o una disminución importante del coeficiente intelectual (>20 puntos)
  3. Presencia de autoanticuerpos bien caracterizados en suero y/o LCR
  4. Exclusión razonable de otras causas alternativas

Probable encefalitis autoinmune pediátrica con anticuerpos negativos[b]

- Deben cumplirse los 4 criterios siguientes:
  1. Inicio agudo o subagudo de al menos 2 de los siguientes síntomas en un niño previamente sano:
     a. Alteración del nivel de conciencia o del estado mental
     b. Déficits neurológicos focales
     c. Regresión aguda del desarrollo
     d. Trastornos del movimiento (excluidos los tics)
     e. Síntomas psiquiátricos
     f. Crisis epilépticas no explicadas por un trastorno epiléptico u otros trastornos previamente conocidos
  2. Al menos 2 de los siguientes:
     a. Presencia de cambios inflamatorios en el LCR
     b. RM indicativo de encefalitis
     c. Enlentecimiento o actividad epileptiforme en el EEG
     d. Disfunción cognitiva grave
     e. Infiltrados inflamatorios en la biopsia cerebral y exclusión de otros trastornos
  3. Ausencia de autoanticuerpos bien caracterizados en suero y LCR
  4. Exclusión razonable de otras causas alternativas

[a]Criterios diagnósticos internacionales consensuados de encefalitis autoinmune en adultos;

[b]Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al: Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7(2), 2020.

EL, encefalitis límbica; *PET*, tomografía por emisión de positrones.

psiquiátricos, como alucinaciones visuales y auditivas, paranoia y ansiedad, y posteriormente aparecen las manifestaciones neurológicas. Los niños, sobre todo los menores de 12 años, a menudo presentan convulsiones y trastornos del movimiento y luego muestran una progresión a síntomas psiquiátricos y conductuales más característicos[411,413,418]. La catatonía, una manifestación predominante en muchos pacientes con EA, requiere una evaluación minuciosa, ya que los profesionales sin experiencia en ella pueden confundir una catatonía con agitación con una psicosis[437]. Este error diagnóstico puede derivar en la administración de antipsicóticos, que empeorarían la catatonía[438,439]. Los comportamientos extraños, como una conducta errática o agresiva, la desinhibición y la hipersexualidad, se observan en todo el espectro de edades, incluso en niños pequeños. Los trastornos del sueño comprenden el insomnio grave y la hipersomnia. Las manifestaciones psiquiátricas pueden ser muy llamativas y a menudo conducen al diagnóstico erróneo de una enfermedad psiquiátrica primaria, como esquizofrenia o un trastorno bipolar. Es preciso realizar una anamnesis y una exploración física exhaustivas para identificar signos sutiles o manifestaciones atípicas que motiven una evaluación más completa. La aparición simultánea de nuevos síntomas neurológicos y la aparición de una enfermedad psiquiátrica, o de catatonía repentina, son inusuales y exigen una evaluación para descartar causas orgánicas.

Las manifestaciones neurológicas, ya sean los signos iniciales de la enfermedad o los que aparecen durante la evolución, pueden ser difíciles de tratar. Las crisis epilépticas observadas en la encefalitis anti-NMDAR se originan clásicamente en el lóbulo temporal en adultos, aunque en los niños pueden ser multifocales y más difusas. Los trastornos del movimiento incluyen posturas distónicas, discinesias orolinguofaciales y movimientos coreoatetoides. Tanto las crisis epilépticas como los trastornos del movimiento pueden ser muy resistentes al tratamiento convencional, sobre todo antes de iniciar la inmunoterapia. A medida que la enfermedad avanza, el paciente puede experimentar una disminución del nivel de conciencia, inestabilidad neurovegetativa y/o hipoventilación[346,411,413,416,418,423,440].

Con independencia de la presentación inicial, más del 90% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR tendrán al menos tres de los siguientes síntomas en el mes siguiente al inicio de la enfermedad: manifestaciones psiquiátricas, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, pérdida de memoria, alteraciones del habla, disminución del nivel de conciencia, inestabilidad neurovegetativa o hipoventilación. Esta enfermedad se caracteriza por una presentación progresiva y con afectación de múltiples dominios, que permite diferenciar la encefalitis anti-NMDAR de otros diagnósticos[413].

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico es preciso que haya datos de encefalitis (antecedentes de encefalopatía, cambios en la RM, LCR inflamatorio,

TABLA 115.10 Encefalitis mediada por anticuerpos

Autoanticuerpo	Antígeno	Enfermedad	Hallazgos clásicos
NMDA (N-metil-D-aspartato)	Membrana celular o sináptico	Encefalitis por anticuerpos frente al receptor de NMDA	Amnesia, trastornos conductuales, síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas y alteración del nivel de conciencia
GAD (glutamato-descarboxilasa)	Intracelular	Encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, epilepsia, síndrome de Stiffman	Rigidez muscular de extremidades y tronco, espasmos musculares dolorosos episódicos que pueden estar desencadenados por estímulos repentinos/estrés emocional; crisis epilépticas, pérdida importante de memoria, deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas
Tiroglobulina Peroxidasa tiroidea	Desconocido	Encefalopatía de Hashimoto	Crisis epilépticas, episodios semejantes a ictus, deterioro cognitivo, psicosis
VGKC: CASPR2 (proteína 2 asociada a contactina)	Membrana celular o sináptico	Encefalitis límbica, neuromiotonía	Pérdida importante de memoria, deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas y crisis epilépticas; rigidez muscular progresiva, fasciculaciones (mioquimia), calambres
VGKC: LGI1 (proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina)	Membrana celular o sináptico	Encefalitis límbica, epilepsia	Pérdida importante de memoria, deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas y crisis epilépticas
$GABA_B$	Membrana celular o sináptico	Encefalitis límbica	Pérdida importante de memoria, deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas y crisis epilépticas
Receptor de AMPA (GluR3)	Membrana celular o sináptico	Encefalitis de Rasmussen	Epilepsia grave, hemiplejia, demencia
Receptor de glicina	Membrana celular o sináptico	Síndrome de Stiffman, PERMS (encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías)	Rigidez muscular de extremidades y tronco, espasmos musculares dolorosos episódicos que pueden estar desencadenados por estímulos repentinos/estrés emocional
Receptor mGluR5	Membrana celular o sináptico	Encefalitis, síndrome de Ofelia	Alteración de la conducta/psicosis a menudo ostensibles, pérdida importante de memoria y crisis epilépticas
CRMP5 (proteína mediadora de la respuesta a colapsina 5)	Intracelular	Encefalitis paraneoplásica	Ataxia cerebelosa, corea, neuritis óptica, uveítis posterior
Anfifisina	Intracelular	Mielopatía, encefalitis, trastornos cerebelosos	Neuropatía sensitiva, rigidez y debilidad
Ma2	Intracelular	Encefalitis paraneoplásica	Pérdida importante de memoria, deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas y crisis epilépticas
Hu (ANNA-1)	Intracelular	Encefalitis paraneoplásica	Pérdida importante de memoria, deterioro cognitivo, manifestaciones neuropsiquiátricas y crisis epilépticas
Enfermedad desmielinizante			
NMO (acuaporina 4)	Membrana celular	Neuromielitis óptica (NMO)	Neuritis óptica, mielitis transversa de segmento largo
MOG (glucoproteína de la mielina oligodendrocítica)	Membrana celular	Encefalomielitis MOG	Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), neuritis óptica, mielitis transversa

Tomado de las referencias bibliográficas 345, 411, 415 y 451.

alteraciones en el EEG/crisis epilépticas), anticuerpos frente al receptor de NMDA y exclusión de otras posibles enfermedades que la imiten[411]. El diagnóstico se confirma mediante la detección en LCR del anticuerpo frente al receptor de NMDA. La determinación en el LCR es la prueba de referencia, y es más sensible y específica que la determinación en suero[346,423]. En aproximadamente el 80% de los casos, el estudio sistemático del LCR revela alteraciones como pleocitosis linfocítica, aumento de proteínas o presencia de bandas oligoclonales[346,395,423]. Hasta el 50% de los pacientes muestran cambios en la RM, como alteraciones corticales y subcorticales en T2/recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR), así como un refuerzo leptomeníngeo. El EEG está frecuentemente alterado, de manera que la mayoría de los pacientes presentan enlentecimiento difuso de la actividad EEG de fondo. Sin embargo, puede ser necesario realizar un EEG prolongado (idealmente un registro EEG continuo de 24 h o más) para evaluar las crisis epilépticas no convulsivas y el status epiléptico, ya que los EEG más cortos realizados habitualmente pueden no detectar estas alteraciones[346,422,440,441]. En el 60% de los casos se detectan crisis epilépticas electrográficas durante la monitorización EEG continua.

Tratamiento

Aunque no existen protocolos de tratamiento estandarizados, el tratamiento inmunomodulador y la resección del tumor mejoran los resultados[413,432]. Los tratamientos de primera línea consisten en corticoides, IGIV y plasmaféresis[411,413,416]. Sin embargo, los tratamientos de primera línea fracasan en el 30-40% de los casos de encefalitis anti-NMDAR. Si no se observa una mejoría importante después de 7-10 días del tratamiento de primera línea, se recomienda considerar el uso de fármacos de segunda línea. La mayoría de los pacientes reciben rituximab, solo o en combinación con CYC. En los pacientes pediátricos es más frecuente el uso de rituximab en monoterapia, mientras que en los adultos suele indicarse el tratamiento combinado[442]. No

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se dispone de unas recomendaciones claras sobre el tratamiento de mantenimiento o la duración del tratamiento. Se han descrito unos resultados aceptablemente buenos con la administración de dosis repetidas de rituximab cada 4-6 meses o con el cambio a fármacos orales, como MMF o azatioprina.

Pronóstico

Aproximadamente el 80% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR se recuperan por completo o casi por completo, aunque el periodo de recuperación puede prolongarse durante 18 meses o incluso más[412,413,417,434]. A pesar de la excelente respuesta, sigue habiendo una mortalidad del 6%, y es preciso administrar un tratamiento intensivo para reducir este riesgo. Se estima que el 20% de los pacientes experimentarán una recaída, con cierta evidencia de que los que reciben inicialmente un fármaco de segunda línea presentan menos recaídas[413]. Las manifestaciones psiquiátricas son las que más tardan en resolverse. Se recomienda realizar ecografías en busca de teratomas ováricos cada 6 meses durante 2 años después del diagnóstico o de una recaída.

Encefalitis límbica

Manifestaciones clínicas

Varios de los síndromes por anticuerpos antineuronales causan un fenotipo clínico compatible con una encefalitis límbica (EL). La EL se localiza clásicamente en estructuras del sistema límbico, como el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y la corteza límbica. Esta parte del encéfalo es esencial para la formación de la memoria y las emociones. La afectación puede extenderse más allá del sistema límbico, sobre todo en niños, que son menos propensos a manifestar síndromes clínicos bien definidos[411]. La presentación característica de la EL consiste en crisis epilépticas, pérdida de memoria y deterioro cognitivo, así como labilidad afectiva y cambios conductuales.

Diagnóstico

Al igual que en la encefalitis anti-NMDAR, los pacientes deben someterse a una punción lumbar, EEG, RM y un estudio serológico. En los pacientes con EL, la RM puede mostrar señales hiperintensas en T2 y en las imágenes de FLAIR en la parte medial de los lóbulos temporales. La PET puede resultar útil en caso de que la RM sea negativa, ya que puede revelar un hiper- o un hipometabolismo, dependiendo de la duración de la enfermedad. Los anticuerpos antineuronales asociados a la EL son los anti-GAD y los anti-VGKC[417,419,422,424,425,443]. Dado que es habitual encontrar niveles bajos de anticuerpos anti-GAD en suero, para diagnosticar la encefalitis por anticuerpos anti-GAD es preciso detectar unos títulos de anti-GAD elevados en suero y en LCR, que deben interpretarse en el contexto de un cuadro clínico compatible con EL. Los anticuerpos frente al complejo VGKC engloban dos anticuerpos diferentes, CASPR2 y LGI1. En los adultos, para establecer el diagnóstico de encefalitis por anticuerpos anti-VGKC, es precisa la confirmación con un resultado positivo para CASPR2 o LGI1. Estos dos anticuerpos se asocian a fenotipos clínicos diferentes en pacientes adultos[444,445]. Sin embargo, los pacientes pediátricos con VGKC positivos rara vez son positivos para LGI1 o CASPR2, por lo que la interpretación de un resultado positivo para VGKC en el contexto de un cuadro clínico y una evaluación diagnóstica compatibles con EL no está clara[416,443].

Tratamiento

La EL puede ser una forma más grave y progresiva de EA y puede causar daños permanentes, sobre todo si es positiva para anti-GAD65. A menudo es necesario un tratamiento precoz y enérgico. Igual que sucede con otras formas de EA, no se han llevado a cabo ensayos clínicos que permitan orientar el tratamiento. El tratamiento inicial con corticoides, plasmaféresis e IGIV puede reducir la inflamación en la fase aguda, mientras que para el tratamiento a largo plazo se utiliza rituximab y CYC[416].

Pronóstico

El pronóstico de la EL es variable en comparación con otras formas de EA, pudiendo cursar con epilepsia más resistente al tratamiento y un mayor grado de deterioro de la memoria o cognitivo, sobre todo si se produce esclerosis del hipocampo como secuela de la enfermedad. Esta variabilidad depende en gran medida del subtipo de anticuerpos y de la duración de la enfermedad antes del inicio del tratamiento.

Encefalitis de Hashimoto

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EH son muy variadas, desde una presentación semejante a un ictus hasta una enfermedad psiquiátrica grave[411,428,429]. En los adultos se han descrito dos formas: una cursa con manifestaciones más parecidas a las de un ictus, con déficits focales y un grado variable de deterioro cognitivo, y la otra se presenta más bien como una encefalopatía progresiva con alteración del estado mental, psicosis y confusión[446]. En los niños, el síntoma más frecuente son las crisis epilépticas, aunque también se han descrito una alteración del estado mental, deterioro cognitivo, psicosis, paranoia, alucinaciones, defectos neurológicos focales y trastornos del movimiento. En los niños puede manifestarse mediante la aparición repentina de crisis epilépticas, agitación o psicosis, o bien seguir una evolución más recidivante-remitente que se manifiesta como un deterioro cognitivo y una enfermedad psiquiátrica. Existen indicios de que los niños son más propensos a seguir una evolución recidivante-remitente y más secuelas por la enfermedad, aunque muchos se recuperan por completo. La EH se ha descrito en pacientes tanto eutiroideos como hipotiroideos, pero rara vez en personas con hipertiroidismo. No parece que los propios anticuerpos antitiroideos sean patogénicos, sino que algunos expertos los consideran simples marcadores de autoinmunidad[428]. Se cree que se trata de una enfermedad autoinmunitaria debido a la presencia de autoanticuerpos (predisposición a una enfermedad autoinmunitaria), a los casos descritos con biopsias cerebrales con infiltración linfocítica perivascular, y en parte a la drástica mejoría observada con corticoides.

Diagnóstico

El rasgo distintivo de esta enfermedad es la presencia de unos títulos altos de anticuerpos antitiroideos en suero. En pacientes con EH se han identificado tanto anticuerpos antitiroglobulina como anticuerpos antiperoxidasa. Sin embargo, dado que los anticuerpos tiroideos están presentes en el 2-20% de la población (con una incidencia baja en niños y más alta en adultos), su presencia no es suficiente para establecer el diagnóstico de EH. En el 60% de los casos pediátricos se observa un aumento de los niveles de proteínas en el LCR, pero rara vez se hallan otras alteraciones. Las alteraciones en el EEG son muy frecuentes; la mayoría de los pacientes presentan signos como un enlentecimiento generalizado o focal, con o sin crisis epilépticas electrográficas, compatibles con una encefalopatía[411,428,447,448]. La RM es normal en la mayoría (más del 70%) de los niños diagnosticados de EH. En caso de estar alterada, se ha descrito una prolongación de la señal ponderada en T2 en la sustancia blanca subcortical[447,449,450].

Tratamiento

No se ha llegado a ningún consenso acerca del tratamiento de la EH; no obstante, se considera que los corticoides a dosis altas son el tratamiento de primera línea, sobre todo teniendo en cuenta la elevada tasa de respuesta histórica a los corticoides observada en esta población. Se utiliza metilprednisolona intravenosa o prednisona oral. Debido a la morbilidad asociada a los corticoides diarios a dosis altas, el uso de metilprednisolona intravenosa cada 2-4 semanas podría tolerarse mejor y tener menos efectos secundarios como aumento de peso, hipertensión y resistencia a la insulina. La mejoría clínica suele observarse en 1-10 días, aunque la recuperación completa puede tardar meses en producirse. La duración media del tratamiento varía entre 6 semanas y varios años. A pesar de que la inmensa mayoría de los casos muestran cierto grado de respuesta a los corticoides, aproximadamente la mitad de los niños con EH no presentan una respuesta suficiente y precisan otros tratamientos inmunomoduladores, como IGIV, MMF, MTX o CYC. Dada la rareza en general de esta enfermedad, se sabe poco sobre el pronóstico a largo plazo[427,450].

Otras formas de encefalitis autoinmune

La EA puede estar causada por muchos otros anticuerpos frente a proteínas neuronales, que pueden dividirse en dos amplias categorías: anticuerpos dirigidos frente a antígenos intracelulares y anticuerpos dirigidos frente a antígenos de la membrana celular o sinápticos (v. tabla 115.10). En general, las enfermedades con anticuerpos dirigidos frente a antígenos intracelulares se asocian a neoplasias, lo que no sucede con las enfermedades que cursan con anticuerpos frente a antígenos de la membrana celular o sinápticos[415,451]. Sin embargo, se detectan neoplasias con una frecuencia suficiente en ambos grupos como para recomendar el cribado de neoplasias en todos los pacientes adultos en los que se detecte cualquiera de los anticuerpos. En los pacientes pediátricos son mucho menos probables las neoplasias distintas de teratomas, por lo que los estudios diagnósticos se indican de forma individualizada en cada caso. Se puede considerar la determinación de estos anticuerpos en LCR en presencia de síntomas indicativos de encefalitis o epilepsia de inicio súbito y resistente al tratamiento, sobre todo si la RM o el estudio del LCR sugieren la existencia de un proceso inflamatorio o si existen antecedentes personales de enfermedades autoinmunitarias. Teniendo en cuenta el amplio solapamiento de signos y síntomas, se recomienda solicitar el perfil completo de anticuerpos. El tratamiento con inmunomoduladores descrito anteriormente es generalmente eficaz en caso de haber anticuerpos contra antígenos de la superficie celular.

Síndromes desmielinizantes adquiridos

PUNTOS CLAVE

- Los síndromes desmielinizantes adquiridos son frecuentes y se observan tanto en adultos como en niños: la EM y el TENMO son más frecuentes en adultos, mientras que la EMAD es más habitual en los niños, y los trastornos asociados a la presencia de MOG-IgG pueden aparecer a cualquier edad, pero muestran predilección por los más jóvenes.
- Se han establecido unos criterios diagnósticos a partir de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de la RM, los hallazgos del LCR y la presencia de AQ4-IgG o MOG-IgG, que permiten realizar una estratificación por subgrupos y que conllevan implicaciones en relación con el pronóstico y el tratamiento.
- Aunque a menudo son monofásicos, los SDA pueden asociarse a una peor evolución y a menudo precisan tratamiento intensivo y a largo plazo con inmunomoduladores.

El término de síndrome desmielinizante adquirido (SDA) representa un grupo de trastornos inflamatorios que tienen como consecuencia la desmielinización del SNC. En este grupo de trastornos se incluye el síndrome clínicamente aislado (normalmente neuritis óptica o mielitis transversa), la esclerosis múltiple (EM), la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) y los trastornos asociados a la presencia de anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina oligodendrocítica (MOG-IgG). Se ha descrito una incidencia conjunta de este grupo de trastornos de 0,6 a 1,66/100.000 niños[452-454]. Los síntomas neurológicos asociados al SDA pueden ser mono- o multifocales, y a menudo conllevan deterioro visual, debilidad focal o alteraciones sensitivas, con o sin alteraciones del estado mental. En la mayoría de los niños, el SDA es monofásico y autolimitado. Sin embargo, en algunos casos la enfermedad sigue una evolución recurrente, que conlleva importantes implicaciones en relación con el tratamiento y el pronóstico. En la tabla 115.9 se resumen los criterios diagnósticos de los distintos SDA[455-458].

Encefalomielitis aguda diseminada

La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) aparece casi siempre en niños pequeños, aunque también se ha descrito en adultos. El rasgo distintivo de la EMAD es una encefalopatía asociada a déficits neurológicos multifocales. La encefalopatía se define como una alteración de la conducta o del nivel de conciencia que no puede explicarse por la presencia de fiebre[455]. La presencia de una encefalopatía es una de las manifestaciones clave que ayudan a distinguir la EMAD de la EM. Los síntomas a menudo están precedidos por un cuadro febril. Los déficits neurológicos y la encefalopatía pueden ir acompañados de cefalea, ataxia, náuseas, vómitos y crisis epilépticas. Las lesiones del SNC son típicamente multifocales, grandes y mal delimitadas que afectan tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris profunda. También se han descrito casos de neuritis óptica y mielitis transversa.

Aunque en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad autolimitada, la EMAD puede causar un deterioro profundo que a menudo obliga a ingresar al paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Casi todos los pacientes presentan un pico de los síntomas una semana después del inicio, y mejoran al cabo de varias semanas, aunque algunos pacientes experimentan síntomas fluctuantes hasta 3 meses después. La evolución más clásica de la EMAD es la de una enfermedad monofásica; sin embargo, en raras ocasiones se han observado casos de EMAD multifásica, que se ha asociado a la presencia de anticuerpos anti-MOG[459]. El LCR a menudo muestra pleocitosis, aumento de proteínas y presencia de bandas oligoclonales. Al igual que para las crisis desmielinizantes de otros SDA, el tratamiento de referencia son los corticoides intravenosos a dosis altas (20-30 mg/kg/día de metilprednisolona durante 3-5 días), aunque también se han utilizado IGIV y plasmaféresis en casos graves y potencialmente mortales[460]. No se han llevado a cabo estudios controlados y aleatorizados sobre la EMAD; las recomendaciones terapéuticas se basan en consensos de expertos y en estudios observacionales[460]. En la mayoría de los niños, los déficits neurológicos funcionales residuales son mínimos o nulos.

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

El TENMO es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC que clásicamente se manifiesta como una neuritis óptica bilateral y una mielitis transversa que afecta a varios segmentos (más de 3 segmentos), asociadas a la presencia de anticuerpos frente a la acuaporina 4 (AQ4-IgG). Se ha observado que los déficits neurológicos asociados a AQ4-IgG no se limitan estrictamente a esta presentación. Por tanto, los criterios diagnósticos se han ampliado recientemente para incluir otras manifestaciones neurológicas (v. tabla 115.9), como una neuritis óptica aislada, mielitis, síndrome del área postrema, síndrome del tronco encefálico agudo, narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo y síndrome cerebral sintomático, todos ellos asociados a la presencia de AQ4-IgG[457]. También se han esbozado unos criterios diagnósticos para el TENMO seronegativo, aunque se ha observado que muchos de estos pacientes, sobre todo niños, son positivos para MOG-IgG[457,459]. El TENMO es más frecuente en pacientes adultos, aunque el 4% de los casos comienzan en la edad pediátrica[461]. En los niños puede debutar con un cuadro similar a la EMAD, tanto desde el punto de vista clínico como radiológico[462]. Los criterios diagnósticos del TENMO son muy sensibles en niños (97%) y en adultos[463]. La determinación de anticuerpos AQ4-IgG séricos es muy sensible y, de hecho, es igual de sensible que en el LCR. Puede haber pleocitosis en el LCR, así como elevación de proteínas y presencia de bandas oligoclonales, aunque no con tanta frecuencia como en la EM[464]. Es importante que los reumatólogos tengan en cuenta que existe un solapamiento considerable entre el TENMO y otros trastornos autoinmunitarios, sobre todo LES y síndrome de Sjögren[461]. En los pacientes con LES que presentan mielitis transversa o neuritis óptica se debe evaluar la presencia de AQ4-IgG.

Los pacientes que presentan síntomas agudos compatibles con TENMO se tratan con dosis altas de metilprednisolona, según se ha descrito anteriormente (v. «Encefalomielitis aguda diseminada»)[460]. Se requiere mantener la inmunosupresión a largo plazo, y la mayoría de los pacientes reciben rituximab, micofenolato o azatioprina, todos los cuales reducen las tasas de recaída y son bien tolerados[465-470]. Los pacientes con TENMO presentan una elevada tasa de recaídas[462]. Por esta razón, es habitual que los pacientes precisen tratamiento durante muchos años. Un mayor número de recaídas se ha asociado a una peor evolución[463]. La readministración de rituximab antes de la recuperación de las cifras de linfocitos B reduce las tasas de recaídas[470].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115.11 Criterios diagnósticos de los síndromes desmielinizantes adquiridos

Síndrome clínicamente aislado[a]

- Primer episodio desmielinizante del SNC monofocal o multifocal con encefalopatía (excepto si se debe a fiebre)

Encefalomielitis aguda diseminada[a]

- Primer episodio clínico de afectación multifocal del SNC con una presunta causa inflamatoria
- Presencia de una encefalopatía que no puede explicarse por la fiebre
- La RM muestra unas lesiones difusas, mal delimitadas, grandes (>1-2 cm), con afectación predominante de la sustancia blanca cerebral; las lesiones de la sustancia blanca hipointensas en T1 son raras; puede haber lesiones de la sustancia gris profunda (tálamo y ganglios basales)
- Ausencia de nuevos síntomas, signos o indicios en la RM 3 meses después de la presentación inicial

Encefalomielitis aguda diseminada multifásica[a]

- Nuevo episodio de EMAD 3 meses o más después del episodio inicial, que puede asociarse a nuevos signos clínicos y en la RM o la reaparición de los previos. La cronología en relación con los corticoides ya no procede

Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica[b]

- TENMO con AQP4-IgG
  1. Al menos una manifestación clínica principal:
     a. Neuritis óptica
     b. Mielitis aguda
     c. Síndrome del área postrema: episodio de hipo o náuseas y vómitos sin causa aparente
     d. Síndrome troncoencefálico agudo
     e. Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo con lesiones diencefálicas típicas del TENMO en la RM
     f. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas del TENMO
  2. Positividad de AQP4-IgG con el mejor método de detección disponible (se recomienda encarecidamente el uso de pruebas celulares)
  3. Exclusión de diagnósticos alternativos
- TENMO sin AQP4-IgG o TENMO con situación desconocida respecto a la AQP4-IgG
  1. Al menos 2 manifestaciones clínicas principales (v. a continuación) a consecuencia de una o más crisis clínicas, que deben cumplir todos los requisitos siguientes:
     a. Al menos una de las manifestaciones clínicas principales debe ser una neuritis óptica, una mielitis aguda de >3 segmentos contiguos o un síndrome del área postrema
     b. Diseminación espacial (2 o más características clínicas principales distintas)
     c. Cumplimiento de requisitos adicionales en la RM:
        1. Neuritis óptica aguda: la RM cerebral debe mostrar (a) hallazgos normales o solo lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, O (b) RM del nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o lesión con captación de gadolinio ponderada en T1 que se extiende más de la mitad de la longitud del nervio óptico o que afecta al quiasma óptico
        2. Mielitis aguda: la RM debe mostrar una lesión intramedular asociada que se extienda por más de 3 segmentos contiguos O presencia de 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con anamnesis compatible con mielitis aguda
     d. Síndrome del área postrema: debe haber lesiones asociadas en la parte dorsal del bulbo raquídeo o el área postrema
     e. Síndrome troncoencefálico agudo: debe haber lesiones troncoencefálicas periependimarias asociadas
  2. Negatividad de AQP4-IgG con el mejor método de detección posible o imposibilidad de realizar la prueba
  3. Exclusión de diagnósticos alternativos

Trastornos desmielinizantes asociados a MOG-IgG[c]

- Deben cumplirse los 3 criterios siguientes:
  1. Positividad de MOG-IgG en suero determinada mediante una prueba celular o, en ausencia de positividad en suero, anticuerpos positivos en LCR
  2. Manifestaciones clínicas: cualquiera de las presentaciones siguientes
     a. EMAD
     b. Neuritis óptica (incluida la neuropatía inflamatoria recurrente crónica o CRION)
     c. Mielitis transversa (de segmento corto o largo)
     d. Síndrome encefálico o troncoencefálico compatible con desmielinización
     e. Cualquier combinación de las manifestaciones anteriores
  3. Exclusión de otros diagnósticos alternativos

[a]Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 19:1261-1267, 2013.

[b]Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85(2):177-189, 2015.

[c]Jarius S, Paul F, Aktas O, et al: MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 15(1):134, 2018.

Desmielinización asociada a anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina oligodendrocítica (MOG)

Los anticuerpos MOG-IgG se han identificado en adultos y niños como la probable etiología de todo el espectro de trastornos desmielinizantes, incluida la neuritis óptica (unilateral/bilateral, así como recurrente), la mielitis transversa (de segmento corto y largo), la EMAD (monofásica/recurrente) y el TENMO (negativo para AQ4-IgG)[459,460,471,472]. También se han descrito crisis epilépticas aisladas sin EMAD. Los anticuerpos MOG-IgG se dirigen contra la proteína MOG presente en la superficie externa de las vainas de mielina y de los oligodendrocitos, promoviendo la desmielinización. Se han identificado MOG-IgG séricos hasta en el 50% de los niños que presentan un primer episodio de SDA, y probablemente sea el SDA más frecuente de la infancia[473-475].

Aunque a menudo es monofásica, la persistencia del anticuerpo se ha asociado a recurrencias de la enfermedad[459].

La RM permite diferenciar los pacientes con MOG-IgG de los pacientes con EM y TENMO, que presentan unos patrones más parecidos a los observados en la EMAD o las leucodistrofias (desmielinización confluyente)[471]. Es importante distinguir la MOG-IgG de la EM, ya que los tratamientos habitualmente utilizados para tratar la EM (interferones β, acetato de glatirámero) no influyen en la tasa de recaídas agudas ni en la discapacidad a largo plazo de los pacientes con MOG-IgG, a diferencia de la azatioprina, el micofenolato, el rituximab e IGIV periódicas, todos los cuales reducen las tasas de recaídas agudas[459]. Por consiguiente, la presencia de MOG-IgG sustituye los criterios diagnósticos de la EM y debe tratarse en consecuencia. En particular, la administración de IGIV se asoció a una mejora de la discapacidad a largo plazo y, teniendo en cuenta su toxicidad relativamente baja en comparación con otros inmunosupresores, podría considerarse el tratamiento inicial de elección del SDA con MOG-IgG positivo. En la tabla 115.11 se presentan los criterios diagnósticos propuestos[456]. Los pacientes parecen responder bien a los corticoides a dosis altas como tratamiento de la presentación aguda. Los pacientes que reciben inmunosupresores durante al menos 3-6 meses presentan unas tasas de recaídas más bajas[476]. Un mayor número de brotes se ha asociado a un mayor grado de discapacidad a largo plazo. El riesgo de recidiva de la enfermedad es mayor con la persistencia de MOG-IgG en suero, en cuyo caso es necesario un tratamiento a más largo plazo. Aunque el pronóstico es bastante bueno en general, algunos pacientes pueden presentar cierto grado de déficits neurológicos residuales (motores, visuales, cognitivos, disfunción de esfínteres)[373].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.
2. Lopez De Padilla CM, Vallejo AN, Lacomis D, et al: Extranodal lymphoid microstructures in inflamed muscle and disease severity of new-onset juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 60:1160-1172, 2009.
3. Lundberg IE, et al: European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups, *Ann Rheum Dis* 76:1955-1964, 2017.
4. Bitnum S, Daeschner CW Jr, Travis LB, et al: Dermatomyositis, *J Pediatr* 64:101-131, 1964.
5. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al: Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients, *Arthritis Care Res* 62:63-72, 2010.
6. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al: Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases, *Medicine* 83:35-42, 2004.
7. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the national Institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry, *Arthritis Rheum* 49:300-305, 2003.
8. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, et al: Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982, *J Rheumatol* 17:1329-1334, 1990.
9. Vargas-Leguas H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Marti M, et al: [Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004)], *Med Clin* 129:721-724, 2007.
10. Martin N, Krol P, Smith S, et al: A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies, *Rheumatology* 50:137-145, 2011.
11. Robinson AB, Hoeltzel MF, Wahezi DM, et al: Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the childhood arthritis and rheumatology research Alliance registry, *Arthritis Care Res* 66:404-410, 2014.
12. Guseinova D, Consolaro A, Trail L, et al: Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis, *Clin Exp Rheumatol* 29:117-214, 2011.
13. Mathiesen PR, Zak M, Herlin T, et al: Clinical features and outcome in a Danish cohort of juvenile dermatomyositis patients, *Clin Exp Rheumatol* 28:782-789, 2010.
14. Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, et al: A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases, *Clin Exp Rheumatol* 27:1031-1038, 2009.
15. Rider LG, Miller FW: Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies, *J Am Med Assoc* 305:183-190, 2011.
16. Pachman LM, Jonasson O, Cannon RA, et al: Increased frequency of HLA-B8 in juvenile dermatomyositis, *Lancet* 2:1238, 1977.
17. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, et al: Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians, *Arthritis Rheum* 54:3979-3987, 2006.
18. Reed AM, Stirling JD: Association of the HLA-DQA1*0501 allele in multiple racial groups with juvenile dermatomyositis, *Hum Immunol* 44:131-135, 1995.
19. Reed AM, Pachman L, Ober C: Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1 *0501, *Hum Immunol* 32:235-2340, 1991.
20. Wagner MS, McNallan KT, Crowson CS, et al: Discriminating functional variants in the IFN-inducible pathway in JDM and JIA, *Arthritis Rheum* 58(Suppl):S499-S500, 2008.
21. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, et al: TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications, *Arthritis Rheum* 43:2368-2377, 2000.
22. Chinoy H, Salway F, John S, et al: Tumour necrosis factor-alpha single nucleotide polymorphisms are not independent of HLA class I in UK Caucasians with adult onset idiopathic inflammatory myopathies, *Rheumatology* 46:1411-1416, 2007.
23. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, et al: Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 58:3941-3950, 2008.
24. Chinoy H, Platt H, Lamb JA, et al: The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients, *Arthritis Rheum* 58:3247-3254, 2008.
25. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, et al: Chimerism in children with juvenile dermatomyositis, *Lancet* 356:2156-2157, 2000.
26. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, et al. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative.
27. Reed AM, McNallan K, Wettstein P, et al: Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis? *J Immunol* 172:5041-5046, 2004.
28. Stevens AM: Foreign cells in polymyositis: could stem cell transplantation and pregnancy-derived chimerism lead to the same disease? *Curr Rheumatol Rep* 5:437-444, 2003.
29. Manlhiot C, Liang L, Tran D, et al: Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset, *Rheumatology* 47:526-529, 2008.
30. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the national Institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases research registry, *Arthritis Rheum* 53:166-172, 2005.
31. Pachman LM, Litt DL, Royley AH, et al: Lack of detection of enteroviral RNA or bacterial DNA in magnetic resonance imaging-directed muscle biopsies from twenty children with active untreated juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 38:1513-1518, 1995.
32. Vegosen LJ, Weinberg CR, O'Hanlon TP, et al: Seasonal birth patterns in myositis subgroups suggest an etiologic role of early environmental exposures, *Arthritis Rheum* 56:2719-2728, 2007.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

33. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, et al: Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women, *Arthritis Rheum* 60:2499-2504, 2009.
34. Nagai Y, Mizuno T, Yoshizawa C, et al: Fatal interstitial pneumonia in juvenile dermatomyositis, *Eur J Dermatol* 20:208-210, 2010.
35. Morris P, Dare J: Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update, *J Pediatr Hematol Oncol* 32:189-191, 2010.
36. Vancsa A, Gergely L, Ponyi A, et al: Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients, *Joint Bone Spine* 77:125-130, 2010.
37. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, et al: HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap, *Rheumatology* 46:1786-1791, 2007.
38. O'Gorman MR, Bianchi L, Zaas D, et al: Decreased levels of CD54 (ICAM-1)-positive lymphocytes in the peripheral blood in untreated patients with active juvenile dermatomyositis, *Clin Diagn Lab Immunol* 7:693-697, 2000.
39. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, *A population-based study, NEJM* 326:363-367, 1992.
40. O'Brien JC, Rainwater YB, Malviya N, et al: Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea, *J Invest Dermatol* 137(8):1663-1670, 2017.
41. Mirizio E, Marathi A, Hershey N, et al: Identifying the signature immune phenotypes present in pediatric localized scleroderma, *J Invest Dermatol*, 2018.
42. Abe Y, Koyasu Y, Watanabe S, et al: Juvenile amyopathic dermatomyositis complicated by progressive interstitial pneumonia, *Pediatr Int* 52:149-153, 2010.
43. Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, et al: Access to care for children and young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK, *Rheumatology (Oxford)* 51:1235-2139, 2012.
44. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al: Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases, *Arch Dermatol* 145:545-550, 2009.
45. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, et al: Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis, *Neurology* 65:1782-1787, 2005.
46. Page G, Chevrel G, Miossec P: Anatomic localization of immature and mature dendritic cell subsets in dermatomyositis and polymyositis: interaction with chemokines and Th1 cytokine-producing cells, *Arthritis Rheum* 50:199-208, 2004.
47. Dervis E, Acbay O, Barut G, et al: Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis, *Int J Dermatol* 43:236-237, 2004.
48. Avouac J, Borderie D, Ekindjian OG, et al: High DNA Oxidative damage in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 37(12):2540-2547, 2010.
49. Koker O, Adrovic A, Sahin S, et al: Evaluation of six-minute walk test in juvenile systemic sclerosis, *Rheumatol Int*, 2018.
50. Kuyama J, Kanayama Y, Mituzani H, et al: Formation of tubuloreticular inclusions in mitogen-stimulated human lymphocyte cultures by endogenous or exogenous alpha-interferon, *Ultrastuct Pathol* 10:77-85, 1986.
51. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al: Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients, *Arthritis Care Res* 62:1748-1755, 2010.
52. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing, *J Rheumatol* 26:2159-6217, 1999.
53. Feldman D, Goldstein AL, Cox DC, et al: Cultured human endothelial cells treated with recombinant leukocyte A interferon, *Tubuloreticular inclusion formation, antiproliferative effect, and 2',5' oligoadenylate synthetase formation, Lab Invest* 58:584-589, 1988.
54. McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, et al: Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma, *Rheumatology (Oxford)* 46(3):398-402, 2007.
55. Hasegawa M, Sato S, Ihn H, et al: Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 38:612-617, 1999.
56. Ostrowski RA, Sullivan CL, Seshadri R, et al: Association of normal nailfold end row loop numbers with a shorter duration of untreated disease in children with juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 62:1533-1538, 2010.
57. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM: Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features, *Arthritis Rheum* 58:3585-3592, 2008.
58. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, et al: Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index, *Arthritis Rheum* 60:3425-3435, 2009.
59. Lowry CA, Pilkington CA: Juvenile dermatomyositis: extramuscular manifestations and their management, *Curr Opin Rheumatol* 21:575-580, 2009.
60. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al: Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol* 23:2152-2155, 1996.
61. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, et al: Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification, *J Pediatr* 103:882-888, 1983.
62. Lee LA, Hobbs KF: Lipodystrophy and metabolic abnormalities in a case of adult dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 57:S85-S87, 2007.
63. Sanner H, Aalokken TM, Gran JT, et al: Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study, *Ann Rheum Dis* 70:86-91, 2011.
64. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al: Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 138:1464-1474, 2010.
65. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 52:1571-1576, 2005.
66. Schwartz T, Sanner H, Husebye T, et al: Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study, *Ann Rheum Dis* 70:766-771, 2011.
67. Lundberg IE: The heart in dermatomyositis and polymyositis, *Rheumatology* 45:iv18-iv21, 2006.
68. Sato S, Kuwana M: Clinically amyopathic dermatomyositis, *Curr Opin Rheumatol* 22:639-643, 2010.
69. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, et al: Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis, *Mod Rheumatol* 21:178-183, 2011.
70. Zahr ZA, Baer AN: Malignancy in myositis, *Curr Rheumatol Rep*, 2011, Feb 19 [Epub ahead of print].
71. Viguier M, Fouere S, de la Salmoniere P, et al: Peripheral blood lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: clinical correlations and changes following therapy, *Medicine* 82:82-86, 2003.
72. DeBenedetti F, De Amici M, Aramini L, et al: Correlation of serum neopterin concentrations with disease activity in juvenile dermatomyositis, *Arch Dis Child* 69:232-235, 1993.
73. Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M, et al: Neopterin and quinolinic acid are surrogate measures of disease activity in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Clin Chem* 48:1681-1688, 2002.
74. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, et al: Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 60:3436-3446, 2009.
75. Yeker RM, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al: Anti-autoantibodies are associated with more severe disease in patients with juvenile, *Ann Rheum Dis* 77(5):714-719, 2018.
76. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al: Antisynthetase syndrome, *Joint Bone Spine* 70:161-168, 2003.
77. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al: Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis, *Rheumatology* 47:324-328, 2008.
78. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al: Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis, *Arthritis Rheum* 60:1807-1814, 2009.
79. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy, *Rheumatology* 46:25-28, 2007.
80. Kishi T, Rider LG, Pak K, et al. Association of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients, Arthritis Care Res (Hoboken) 69(7):1088-1094.

Bibliografía

1. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.
2. Lopez De Padilla CM, Vallejo AN, Lacomis D, et al: Extranodal lymphoid microstructures in inflamed muscle and disease severity of new-onset juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 60:1160-1172, 2009.
3. Lundberg IE, et al: European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups, *Ann Rheum Dis* 76:1955-1964, 2017.
4. Bitnum S, Daeschner CW Jr, Travis LB, et al: Dermatomyositis, *J Pediatr* 64:101-131, 1964.
5. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al: Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients, *Arthritis Care Res* 62:63-72, 2010.
6. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al: Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases, *Medicine* 83:35-42, 2004.
7. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the national Institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry, *Arthritis Rheum* 49:300-305, 2003.
8. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, et al: Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982, *J Rheumatol* 17:1329-1334, 1990.
9. Vargas-Leguas H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Marti M, et al: [Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004)], *Med Clin (Barc)* 129:721-724, 2007.
10. Martin N, Krol P, Smith S, et al: A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies, *Rheumatology* 50:137-145, 2011.
11. Robinson AB, Hoeltzel MF, Wahezi DM, et al: Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the childhood arthritis and rheumatology research Alliance registry, *Arthritis Care Res* 66:404-410, 2014.
12. Guseinova D, Consolaro A, Trail L, et al: Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis, *Clin Exp Rheumatol* 29:117-214, 2011.
13. Mathiesen PR, Zak M, Herlin T, et al: Clinical features and outcome in a Danish cohort of juvenile dermatomyositis patients, *Clin Exp Rheumatol* 28:782-789, 2010.
14. Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, et al: A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases, *Clin Exp Rheumatol* 27:1031-1038, 2009.
15. Rider LG, Miller FW: Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies, *J Am Med Assoc* 305:183-190, 2011.
16. Pachman LM, Jonasson O, Cannon RA, et al: Increased frequency of HLA-B8 in juvenile dermatomyositis, *Lancet* 2:1238, 1977.
17. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, et al: Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians, *Arthritis Rheum* 54:3979-3987, 2006.
18. Reed AM, Stirling JD: Association of the HLA-DQA1*0501 allele in multiple racial groups with juvenile dermatomyositis, *Hum Immunol* 44:131-135, 1995.
19. Reed AM, Pachman L, Ober C: Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1 *0501, *Hum Immunol* 32:235-2340, 1991.
20. Wagner MS, McNallan KT, Crowson CS, et al: Discriminating functional variants in the IFN-inducible pathway in JDM and JIA, *Arthritis Rheum* 58(Suppl):S499-S500, 2008.
21. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, et al: TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications, *Arthritis Rheum* 43:2368-2377, 2000.
22. Chinoy H, Salway F, John S, et al: Tumour necrosis factor-alpha single nucleotide polymorphisms are not independent of HLA class I in UK Caucasians with adult onset idiopathic inflammatory myopathies, *Rheumatology* 46:1411-1416, 2007.
23. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, et al: Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 58:3941-3950, 2008.
24. Chinoy H, Platt H, Lamb JA, et al: The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients, *Arthritis Rheum* 58:3247-3254, 2008.
25. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, et al: Chimerism in children with juvenile dermatomyositis, *Lancet* 356:2156-2157, 2000.
26. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, et al: Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative.
27. Reed AM, McNallan K, Wettstein P, et al: Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis? *J Immunol* 172:5041-5046, 2004.
28. Stevens AM: Foreign cells in polymyositis: could stem cell transplantation and pregnancy-derived chimerism lead to the same disease? *Curr Rheumatol Rep* 5:437-444, 2003.
29. Manlhiot C, Liang L, Tran D, et al: Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset, *Rheumatology* 47:526-529, 2008.
30. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the national Institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases research registry, *Arthritis Rheum* 53:166-172, 2005.
31. Pachman LM, Litt DL, Royley AH, et al: Lack of detection of enteroviral RNA or bacterial DNA in magnetic resonance imaging-directed muscle biopsies from twenty children with active untreated juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 38:1513-1518, 1995.
32. Vegosen LJ, Weinberg CR, O'Hanlon TP, et al: Seasonal birth patterns in myositis subgroups suggest an etiologic role of early environmental exposures, *Arthritis Rheum* 56:2719-2728, 2007.
33. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, et al: Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women, *Arthritis Rheum* 60:2499-2504, 2009.
34. Nagai Y, Mizuno T, Yoshizawa C, et al: Fatal interstitial pneumonia in juvenile dermatomyositis, *Eur J Dermatol* 20:208-210, 2010.
35. Morris P, Dare J: juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update, *J Pediatr Hematol Oncol* 32:189-191, 2010.
36. Vancsa A, Gergely L, Ponyi A, et al: Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients, *Joint Bone Spine* 77:125-130, 2010.
37. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, et al: HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap, *Rheumatology* 46:1786-1791, 2007.
38. O'Gorman MR, Bianchi L, Zaas D, et al: Decreased levels of CD54 (ICAM-1)-positive lymphocytes in the peripheral blood in untreated patients with active juvenile dermatomyositis, *Clin Diagn Lab Immunol* 7:693-697, 2000.
39. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, *A population-based study, NEJM* 326:363-367, 1992.
40. O'Brien JC, Rainwater YB, Malviya N, et al: Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea, *J Invest Dermatol* 137(8):1663-1670, 2017.
41. Mirizio E, Marathi A, Hershey N, et al: Identifying the signature immune phenotypes present in pediatric localized scleroderma, *J Invest Dermatol*, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

42. Abe Y, Koyasu Y, Watanabe S, et al: Juvenile amyopathic dermatomyositis complicated by progressive interstitial pneumonia, *Pediatr Int* 52:149-153, 2010.
43. Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, et al: Access to care for children and young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK, *Rheumatology (Oxford)* 51:1235-2139, 2012.
44. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al: Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases, *Arch Dermatol* 145:545-550, 2009.
45. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, et al: Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis, *Neurology* 65:1782-1787, 2005.
46. Page G, Chevrel G, Miossec P: Anatomic localization of immature and mature dendritic cell subsets in dermatomyositis and polymyositis: interaction with chemokines and Th1 cytokine-producing cells, *Arthritis Rheum* 50:199-208, 2004.
47. Dervis E, Acbay O, Barut G, et al: Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis, *Int J Dermatol* 43:236-237, 2004.
48. Avouac J, Borderie D, Ekindjian OG, et al: High DNA Oxidative damage in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 37(12):2540-2547, 2010.
49. Koker O, Adrovic A, Sahin S, et al: Evaluation of six-minute walk test in juvenile systemic sclerosis, *Rheumatol Int*, 2018.
50. Kuyama J, Kanayama Y, Mituzani H, et al: Formation of tubuloreticular inclusions in mitogen-stimulated human lymphocyte cultures by endogenous or exogenous alpha-interferon, *Ultrastuct Pathol* 10:77-85, 1986.
51. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al: Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients, *Arthritis Care Res* 62:1748-1755, 2010.
52. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing, *J Rheumatol* 26:2159-6217, 1999.
53. Feldman D, Goldstein AL, Cox DC, et al: Cultured human endothelial cells treated with recombinant leukocyte A interferon. Tubuloreticular inclusion formation, antiproliferative effect, and 2',5' oligoadenylate synthetase formation, *Lab Invest* 58:584-589, 1988.
54. McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, et al: Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma, *Rheumatology (Oxford)* 46(3):398-402, 2007.
55. Hasegawa M, Sato S, Ihn H, et al: Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 38:612-617, 1999.
56. Ostrowski RA, Sullivan CL, Seshadri R, et al: Association of normal nailfold end row loop numbers with a shorter duration of untreated disease in children with juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 62:1533-1538, 2010.
57. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM: Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features, *Arthritis Rheum* 58:3585-3592, 2008.
58. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, et al: Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index, *Arthritis Rheum* 60:3425-3435, 2009.
59. Lowry CA, Pilkington CA: Juvenile dermatomyositis: extramuscular manifestations and their management, *Curr Opin Rheumatol* 21:575-580, 2009.
60. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al: Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol* 23:2152-2155, 1996.
61. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, et al: Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification, *J Pediatr* 103:882-888, 1983.
62. Lee LA, Hobbs KF: Lipodystrophy and metabolic abnormalities in a case of adult dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 57:S85-S87, 2007.
63. Sanner H, Aalokken TM, Gran JT, et al: Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study, *Ann Rheum Dis* 70:86-91, 2011.
64. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al: Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 138:1464-1474, 2010.
65. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 52:1571-1576, 2005.
66. Schwartz T, Sanner H, Husebye T, et al: Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study, *Ann Rheum Dis* 70:766-771, 2011.
67. Lundberg IE: The heart in dermatomyositis and polymyositis, *Rheumatology* 45:iv18-iv21, 2006.
68. Sato S, Kuwana M: Clinically amyopathic dermatomyositis, *Curr Opin Rheumatol* 22:639-643, 2010.
69. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, et al: Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis, *Mod Rheumatol* 21:178-183, 2011.
70. Zahr ZA, Baer AN: Malignancy in myositis, *Curr Rheumatol Rep*, 2011, Feb 19 [Epub ahead of print].
71. Viguier M, Fouere S, de la Salmoniere P, et al: Peripheral blood lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: clinical correlations and changes following therapy, *Medicine* 82:82-86, 2003.
72. DeBenedetti F, De Amici M, Aramini L, et al: Correlation of serum neopterin concentrations with disease activity in juvenile dermatomyositis, *Arch Dis Child* 69:232-235, 1993.
73. Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M, et al: Neopterin and quinolinic acid are surrogate measures of disease activity in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Clin Chem* 48:1681-1688, 2002.
74. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, et al: Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 60:3436-3446, 2009.
75. Yeker RM, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al: Anti-autoantibodies are associated with more severe disease in patients with juvenile, *Ann Rheum Dis* 77(5):714-719, 2018.
76. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al: Antisynthetase syndrome, *Joint Bone Spine* 70:161-168, 2003.
77. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al: Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis, *Rheumatology* 47:324-328, 2008.
78. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al: Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis, *Arthritis Rheum* 60:1807-1814, 2009.
79. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy, *Rheumatology* 46:25-28, 2007.
80. Kishi T, Rider LG, Pak K, et al: Association of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients, Arthritis Care Res (Hoboken) 69(7):1088-1094.
81. Khanna S, Reed AM: Immunopathogenesis of juvenile dermatomyositis, *Muscle Nerve* 41:581-592, 2010.
82. Karasawa R, Tamaki M, Sato T, et al: Multiple target autoantigens on endothelial cells identified in juvenile dermatomyositis using proteomics, *Rheumatology* 57:671-676, 2018.
83. Varsani H, Charman SC, Li CK, et al: Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease, *Ann Rheum Dis* 74:204-210, 2013.
84. Deakin Muscle Biopsy findings in combination with myositis-specific autoantibodies aid prediction of outcomes in juvenile dermatomyositis: *Arthritis Rheumatol* 68(11):2806-2816, 2016.
85. Pestronk A, Schmidt RE, Choksi R: Vascular pathology in dermatomyositis and anatomic relations to myopathology, *Muscle Nerve* 42:53-61, 2010.
86. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, et al: A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis, *Medicine* 56:255-286, 1977.

87. Wang YJ, Lii YP, Lan JL, et al: Juvenile and adult dermatomyositis among the Chinese: a comparative study, *Zhonghua Yixue Zazhi* 52:285-292, 1993.
88. Preusse, et al: Differential roles of hypoxia and innate immunity in juvenile and adult dermatomyositis, *Acta Neuropathol Commun* 4:45, 2016.
89. Lahoria R, Selcen D, Engel AG: Microvascular alterations and the role of complement in dermatomyositis, *Brain* 139:1891-1903, 2016.
90. Lopez de Padilla CM, Vallejo AN, McNallan KT, et al: Plasmacytoid dendritic cells in inflamed muscle of patients with juvenile dermatomyositis, *Arthritis Rheum* 56:1658-1668, 2007.
91. Nagaraju K: Role of major histocompatibility complex class I molecules in autoimmune myositis, *Curr Opin Rheumatol* 17:725-730, 2005.
92. Chevrel G, Page G, Granet C, et al: Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis, *J Neuroimmunol* 137:125-133, 2003.
93. Tournadre A, Porcherot M, Cherin P, et al: Th1 and Th17 balance in inflammatory myopathies: interaction with dendritic cells and possible link with response to high-dose immunoglobulins, *Cytokine* 46:297-301, 2009.
94. Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, et al: Interleukin-1alpha expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients: important pathogenic features independent of inflammatory cell clusters in muscle tissue, *Arthritis Rheum* 46:1044-1055, 2002.
95. Grimley PM, Davis GL, Kang YH, et al: Tubuloreticular inclusions in peripheral blood mononuclear cells related to systemic therapy with alpha-interferon, *Lab Invest* 52:638-649, 1985.
96. Ishii W, Matsuda M, Shimojima Y, et al: Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulation and Th1/Th2 balance in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Intern Med* 47:1593-1599, 2008.
97. Eisenstein DM, O'Gorman MR, Pachman LM: Correlations between change in disease activity and changes in peripheral blood lymphocyte subsets in patients with juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol* 24:1830-1832, 1997.
98. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al: The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids, *Arthritis Rheum* 52:3570-3578, 2005.
99. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al: Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial, *Lancet* 387:671-678, 2016.
100. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, et al: Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: the childhood arthritis and rheumatology research Alliance (CARRA) JDM treatment survey, *J Rheum* 37:1953-1961, 2010.
101. Miller J, Walsh Y, Saminaden S: Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy, *J Neurol Sci* 199(Suppl 1):S53, 2002.
102. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al: Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens, *Arthritis Rheum* 41:392-399, 1998.
103. Rider LG, Miller FW: Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Rheum Dis Clin N Amer* 23:619-655, 1997.
104. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis, *N Engl J Med* 329:1993-2000, 1993.
105. Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, et al: Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis shown by marginal structural modeling, *Arthritis Rheum* 70(5):785-793, 2018.
106. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al: Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis, *Ann Rheum Dis* 76:329-340, 2017.
107. Manlhiot C, Tyrrel PN, Liang L, et al: Safety of intravenous immunoglobulin in the treatment of juvenile dermatomyositis: adverse reactions are associated with immunoglobulin A content, *Pediatrics* 121:e626-e630, 2008.
108. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al: Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis, *Arthritis Care Res* 62:1446-1451, 2010.
109. Dagher R, Desjongueres M, Duquesne A, et al: Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series, *Rheumatol Int*, 2010, Dec 9. [epub ahead of print].
110. Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al: Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol* 24:2436-2443, 1997.
111. Zeller V, Cohen P, Prieur AM, et al: Cyclosporin a therapy in refractory juvenile dermatomyositis, *Experience and longterm followup of 6 cases, J Rheumatol* 23:1424-1427, 1996.
112. Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al: Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical responses during B cell depletion with rituximab, *Rheumatology* 55(6):991-999, 2016.
113. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al: Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis, *Arthritis Rheum* 66(3):740-749, 2014.
114. Reed AM, Crowson CS, Hein M, et al: Biologic predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory myositis, *BMC Musculoskelet Disord* 16:257, 2015.
115. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al: Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab, *Rheumatology* 56:247-254, 2017.
116. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, et al: Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference, *Arthritis Care Res* 62:219-225, 2010.
117. Huber AM, Kim S, Reed AR, et al: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with persistent skin rash, *J Rheumatol* 44(1):110-116, 2017.
118. Kim S, Kahn P, Robinson AB, et al: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease, *Pediatr Rheumatol Online* 15(1):1, 2017.
119. McCann LJ, Pilkington CA, Huber AM, et al: Development of a consensus core dataset in juvenile dermatomyositis for clinical use to inform research, *Ann Rheum Dis* 77(2):241-250, 2018.
120. Alexanderson H, Stenstrom CH, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. Rheumatology 199;38:608-611.
121. Jain MS, Smith MR, Hicks JE: Rehabilitation of the child with myositis. In Rider LG, Pachman LM, Miller FW, et al, editors: *Myositis and You: a guide to juvenile dermatomyositis for patients, Families and Healthcare providers*, Washington DC, 2007, The Myositis Association, pp 173-190.
122. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, et al: The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis, *Scand J Rheumatol* 29:295-301, 2000.
123. Pinto AJ, Solis MY, de Sa, et al: Physical (in)activity and its influence on disease-related features, physical capacity, and health-related quality of life in a cohort of chronic juvenile dermatomyositis patients, *Semin Arthritis Rheum* 46:64-70, 2016.
124. Habers GE, van Royen-Kerkhof A, Lelieveld OT, et al: Muscles in motion: a randomized controlled trial on the feasibility, safety and efficacy of an exercise training programme in children and adolescents with juvenile dermatomyositis, *Rheumatology* 55(7):1251-1262, 2016.
125. Munters LA, Alexanderson H, Crofford LJ, et al: New insights into the benefits of exercise for muscle health in patients with idiopathic inflammatory myositis, *Curr Rheumatol Rep* 16(7):429, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

126. Munters LA, Loell I, Ossipova E, et al: Endurance exercise improves molecular pathways of aerobic metabolism in patients with myositis, *Arthritis Rheum* 68(7):1738-1750, 2016.
127. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, et al: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood, *Lancet* 371:2201-2212, 2008.
128. Martin N, Krol P, Smith S, et al:, ; Wedderburn LR on behalf of the Juvenile Dermatomyositis Research Group., et al: A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies, Rheumatology 50:137-145, 2007.
129. Miller FW: Inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related conditions. In Koopman W, Moreland L, editors: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, ed 15, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1593-1620.
130. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al: Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis, *Medicine* 88:91-97, 2009.
131. Ramanan AV, Feldman BM: Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 52:493-520, 2005.
132. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al: Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease, *J Rheumatol* 33:1004-1013, 2006.
133. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al: Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database, *Arthritis Rheum* 54:3971-3978, 2006.
134. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al: Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children, *An international study, Rheumatology (Oxford)* 45:614-6120, 2006.
135. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al: Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:213-218, 2010.
136. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993, *J Rheumatol* 24:73-80, 1997.
137. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, et al: Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland, *J Rheumatol* 21:2143-2146, 1994.
138. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I: Assessing the prevalence of juvenile systemic sclerosis in childhood using administrative claims data from the United States, *J Scleroderma Relat Disord* 3(2):189-190, 2018.
139. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, et al: Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients, *J Am Acad Dermatol* 59:385-396, 2008.
140. Zulian F, Vallongo C, de Oliveira SK, et al: Congenital localized scleroderma, *J Pediatr* 149:248-251, 2006.
141. Stevens AM, Kanaan SB, Torok KS, et al: Brief report: HLA–DRB1, DQA1, and DQB1 in juvenile-onset systemic sclerosis, *Arthritis & Rheumatology* 68:2772-2777, 2016.
142. Jacobe H, Ahn C, Arnett FC, et al: Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort, *Arthritis & Rheumatology* 66:3170-3177, 2014.
143. Cardinale CJ, Li D, Tian L, et al: Association of a rare NOTCH4 coding variant with systemic sclerosis: a family-based whole exome sequencing study, *BMC Muscoskel Disord* 17(1):462, 2016.
144. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, et al: Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis, *Quantification, subtyping, and clinical correlations, Arthritis Rheum* 27:645-653, 1984.
145. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, et al: Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis, *J Rheumatol* 24:328-332, 1997.
146. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW: Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma, *Arthritis Rheum* 35:67-72, 1992.
147. Hasegawa M, Sato S, Nagaoka T, et al: Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma, *Dermatology* 207:141-147, 2003.
148. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al: Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma, *Arch Dermatol Res* 287:193-197, 1995.
149. Torres JE, Sanchez JL: Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma, *Am J Dermatopathol* 20:242-245, 1998.
150. Gore-Hyer E, Pannnu J, Smith EA, et al: Selective stimulation of collagen synthesis in the presence of costimulatory insulin signaling by connective tissue growth factor in scleroderma fibroblasts, *Arthritis Rheum* 48:798-806, 2003.
151. Magee KE, Kelsey CE, Kurzinski KL, et al: Interferon-gamma inducible protein-10 as a potential biomarker on localized scleroderma, *Arthritis Res Ther* 15:R188, 2013.
152. Liu X, Mayes MD, Tan FK, et al: Correlation of interferon-inducible chemokine plasma levels with disease severity in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 65:226-235, 2013.
153. Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, et al: Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles, *Semin Arthritis Rheum* 45(3):284-293, 2015.
154. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, et al: Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma, *J Am Acad Dermatol* 31:567-571, 1994.
155. Stevens BE, Torok KS, Li SC, et al: Clinical characteristics and factors associated with disability and impaired quality of life in children with juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018.
156. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. The prevalence of localised scleroderma in childhood assessed in the administrative claims data from the United States, J Scleroderma Relat Disord 0(0):2397198318798588.
157. Foeldvari I, Tyndall A, Zulian F, et al: Juvenile and young adult-onset systemic sclerosis share the same organ involvement in adulthood: data from the EUSTAR database, *Rheumatology (Oxford)* 51:1832-1837, 2012.
158. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al: The pediatric rheumatology European Society/American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 57:203-212, 2007.
159. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis* 72(11):1747-1755, 2013.
160. Zulian F, Balzarin M, Birolo C: Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis, *Expet Rev Clin Immunol* 13(4):361-369, 2017.
161. Maricq HR: Wide-field capillary microscopy, *Arthritis Rheum* 24:1159-1165, 1981.
162. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al: Iter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 22:1281-1285, 1995.
163. Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, et al: HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis, *Pediatr Pulmonol* 44:1226-1234, 2009.
164. Weber P, Ganser G, Frosch M, et al: Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease, *J Rheumatol* 27:2692-2695, 2000.
165. La Torre F, Martini G, Russo R, et al: A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 64:4143-4150, 2012.
166. Wozniak J, Dabrowski R, Luczak D, et al: Evaluation of heart Rhythm variability and arrhythmia in children with systemic and localized scleroderma, *J Rheumatol* 36(1):191-196, 2009.
167. Rodnan GP, Medsger TA: The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma), *Clin Orthop Relat Res* 57:81-93, 1968.
168. Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernández-Reyes P, et al: Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography, *Rheumatology,* 54(4):647-654.

169. Dedeoglu R, Adrovic A, Oztunc F, et al: New insights into cardiac involvement in juvenile scleroderma: a three-Dimensional Echocardiographic assessment Unveils subclinical ventricle dysfunction, *Pediatr Cardiol* 38(8):1686-1695, 2017.
170. Koh DM, Hansell DM: Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children, *Clin Radiol* 55(9):659-667, 2000.
171. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al: Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis, *J Rheumatol* 29:1767-1773, 2002.
172. Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002, *Ann Rheum Dis* 66:940-944, 2007.
173. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis, *J Rheumatol* 15:202-205, 1988.
174. Vesely R, Vargova V, Ravelli A, et al: Serum level of KL-6 as a marker of interstitial lung disease in patients with juvenile systemic sclerosis, *J Rheumatol* 31:795-800, 2004.
175. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR), *Ann Rheum Dis* 68:620-628, 2009.
176. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Furst DE: Autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma, *N Engl J Med* 378(11):1066-1067, 2018.
177. Martini G, Vittadello F, Kasapcopur O, et al: Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis, *Rheumatology (Oxford)* 48:119-122, 2009.
178. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al: Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease, Arthritis Rheum 52:2873-2881, 2005E.
179. Steen VD: The many faces of scleroderma, *Rheum Dis Clin North Am* 34:1-15, 2008, v.
180. Rabinovich CE: Challenges in the diagnosis and treatment of juvenile systemic sclerosis, *Nat Rev Rheumatol* 7:676-680, 2011.
181. Garin MC, Highland KB, Silver RM, et al: Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma, *J Rheumatol* 36:330-336, 2009.
182. Foeldvari I: New developments in juvenile systemic and localized scleroderma, *Rheum Dis Clin North Am* 39:905-920, 2013.
183. Maloney E, Menashe SJ, Iyer RS, et al: The central nervous system manifestations of localized craniofacial scleroderma: a study of 10 cases and literature review, *Pediatr Radiol* 48(11):1642-1654, 2018.
184. Tollefson MM, Witman PM: En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients, *J Am Acad Dermatol* 56(2):257-263, 2007.
185. Kister I, Inglese M, Laxer RM, et al: Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review, *Neurology* 71(19):1538-1545, 2008.
186. Chiu YE, Vora S, Kwon EK, et al: A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings, *Pediatr Dermatol* 29(6):738-748, 2012.
187. Wollina U, Buslau M, Weyers W: Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood, *Pediatr Dermatol* 19:151-154, 2002.
188. Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma, *Curr Opin Rheumatol* 18:606-613, 2006.
189. Marzano AV, Menni S, Parodi A, et al: Localized scleroderma in adults and children, *Clinical and laboratory investigations on 239 cases, Eur J Dermatol* 13:171-176, 2003.
190. Falanga V, Medsger TA Jr, Reichlin M, et al: Linear scleroderma, *Clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities, Ann Intern Med* 104:849-857, 1986.
191. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, et al: Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children, *Br J Dermatol* 155:1013-1020, 2006.
192. Ardalan K, Zigler CK, Torok KS: Predictors of longitudinal quality of life in juvenile localized scleroderma, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(7):1082-1087, 2017.
193. Kashem SW, Correll CK, Vehe RK, et al: Inflammatory arthritis in pediatric patients with morphea, *J Am Acad Dermatol* 79(1), 2018, 47-51 e2.
194. Tollefson MM, Witman PM: En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients, *J Am Acad Dermatol* 56:257-263, 2007.
195. Kister I, Inglese M, Laxer RM, et al: Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review, *Neurology* 71:1538-4155, 2008.
196. Peterson LS, Nelson AM, Su WP: Classification of morphea (localized scleroderma), *Mayo Clin Proc* 70:1068-1076, 1995.
197. Kurzinski K, Zigler CK, Torok KS: Prediction of disease relapse in a cohort of juvenile localized scleroderma patients, *Br J Dermatol*, 2018.
198. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, et al: The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures, *J Rheumatol* 36:2819-2829, 2009.
199. Lever WF, et al: *Lever's histopathology of the skin*, ed 8, Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven.
200. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, et al: Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study, *Rheumatology (Oxford)* 49:373-381, 2010.
201. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, et al: Reliability of two methods to assess morphea: skin scoring and the use of a durometer, *J Am Acad Dermatol* 37:793-796, 1997.
202. de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, et al: Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method, *Dermatology* 207:298-301, 2003.
203. Birdi N, Shore A, Rush P, et al: Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation, *J Rheumatol* 19:968-973, 1992.
204. Martini G, Murray KJ, Howell KJ, et al: Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography, *Rheumatology (Oxford)* 41:1178-1182, 2002.
205. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al: Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children, *Arthritis Rheum* 56:3489-3495, 2007.
206. Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S, et al: 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea), *Acta Derm Venereol Suppl* 164:3-16, 1991.
207. Li SC, Liebling MS, Haines KA, et al: Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:735-742, 2011.
208. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, et al: MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma), *AJR Am J Roentgenol* 190:32-39, 2008.
209. Agata K, Agata K, Kawashima H, et al: Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in four children with scleroderma, *Arch Rheumatol* 33(2):230-235, 2018.
210. Eutsler EP, Horton DB, Epelman M, et al: Musculoskeletal MRI findings of juvenile localized scleroderma, *Pediatr Radiol* 47(4):442-449, 2017.
211. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, et al: Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma, *Eur J Pediatr* 177(7):961-977, 2018.
212. Di Giovanni C, Puggina S, Meneghel A, et al: Cone beam computed tomography for the assessment of linear scleroderma of the face, *Pediatr Rheumatol Online J* 16(1):1, 2018.
213. Marrani E, Foeldvari I, Lopez JA, et al: Comparing ultraviolet light A photo(chemo)therapy with Methotrexate protocol in childhood localized scleroderma: evidence from systematic review and meta-analysis approach, *Semin Arthritis Rheum*, 2018.
214. 16/j.semarthrit.2018.03.003. 29655520.
215. Li SC, Torok KS, Pope E, et al: Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1175-1185, 2012.
216. Adeeb F, Anjum S, Hodnett P, et al: Early- and late-stage morphea subtypes with deep tissue involvement is treatable with Abatacept (Orencia), *Semin Arthritis Rheum* 46(6):775-781, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

217. Kim SR, Charos A, Damsky W, et al: Treatment f generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib, *JAAD Case Rep* 4(5):443-445, 2018.
218. Foeldvari I, Anton J, Friswell M, et al: Tocilizumab is a promising treatment option for therapy resistant juvenile localized scleroderma patients, *J Scleroderma Relat Disord* 2(3):203-207, 2017, Foeldvari I JSRD.
219. Zanelato TP, Marquesini G, Colpas PT, et al: Implantation of autologous fat globules in localized scleroderma and idiopathic lipoatrophy—report of five patients, *An Bras Dermatol* 88(6 Suppl 1):120-123, 2013.
220. Clauser LC, Tieghi R, Consorti G: Parry-Romberg syndrome: volumetric regeneration by structural fat grafting technique, *J Cranio-Maxillo-Fac Surg* 38(8):605-609, 2010.
221. Ferguson ID, Weiser P, Torok KS: A case report of successful treatment of recalcitrant childhood localized scleroderma with infliximab and Leflunomide, *Open Rheumatol J* 9:30-35, 2015.
222. Trainito S, Favero L, Martini G, et al: Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face, *J Paediatr Child Health* 48:572-576, 2012.
223. Kreuter A, Hyun J, Stucker M, et al: A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma, *J Am Acad Dermatol* 54:440-447, 2006.
224. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, et al: Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment, *J Am Acad Dermatol* 60:786-791, 2009.
225. Zwischenberger BA, Jacobe HT: A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm, *J Am Acad Dermatol* 65:925-941, 2011.
226. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al: Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists, *J Rheumatol* 37:175-181, 2010.
227. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al: Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins, *Lancet* 360:1197-11202, 2002.
228. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, et al: The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis, *Arthritis Care Res* 62:1533-1541, 2010.
229. Yang YH, Yu HH, Chiang BL: The diagnosis and classification of Henoch-Schonlein purpura: an updated review, *Autoimmun Rev* 13:355-358, 2014.
230. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, et al: Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria, *Ann Rheum Dis* 66:1648-1650, 2007.
231. Calvo-Rio V, Loricera J, Mata C, et al: Henoch-Schonlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center, *Medicine (Baltimore)* 93:106-113, 2014.
232. Dolezalova P, Telekesova P, Nemcova D, et al: Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey, *J Rheumatol* 31:2295-2299, 2004.
233. Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al: Henoch-Schonlein purpura in adults: outcome and prognostic factors, *J Am Soc Nephrol* 13:1271-1278, 2002.
234. Kang Y, Park JS, Ha YJ, et al: Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schonlein purpura, *J Korean Med Sci* 29:198-203, 2014.
235. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Mejias R, Pina T, et al: IgA vasculitis: genetics and clinical and therapeutic management, *Curr Rheumatol Rep* 20(5):24, 2018.
236. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, et al: Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schonlein purpura? *Autoimmun Rev* 12(10):1016-1021, 2013.
237. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al: New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein purpura), *Autoimmun Rev* 16(12):1246-1253, 2017.
238. Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al: Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis, *Pediatr Nephrol* 25(1):19-26, 2010.
239. Schmitt R, Carlsson F, Morgelin M, et al: Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura, *Am J Pathol* 176(2):608-618, 2010.
240. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al: Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature, *Semin Arthritis Rheum* 35(3):143-153, 2005.
241. Mao Y, Yin L, Huang H, et al: Henoch-Schonlein purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement, *J Int Med Res* 42(4):1043-1049, 2014.
242. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al: Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children, *Arch Dis Child* 95(11):877-882, 2010.
243. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, et al: Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schonlein purpura, *Asia Pacific Allergy* 4(1):42-47, 2014.
244. Davin JC, Coppo R: Henoch-Schonlein purpura nephritis in children, *Nat Rev Nephrol*, 2014.
245. Saulsbury FT: Henoch-Schonlein purpura, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):598-602, 2010.
246. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al: Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults, *Am J Kidney Dis* 47(6):993-1003, 2006.
247. Pohl M: Henoch-Schonlein purpura nephritis, *Pediatr Nephrol*, 2014.
248. Teng X, Gao C, Sun M, et al: Clinical significance of fecal calprotectin for the early diagnosis of abdominal type of Henoch-Schonlein purpura in children, *Clin Rheumatol* 37(6):1667-1673, 2018.
249. Saulsbury FT: Henoch-Schonlein purpura in children, *Report of 100 patients and review of the literature, Medicine* 78(6):395-409, 1999.
250. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr* 149(2):241-247, 2006.
251. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP), *Arch Dis Child* 98(10):756-763, 2013.
252. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, et al: Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein Purpura, *Kidney International* 78(5):495-502, 2010.
253. Singhm Rheum Internat 2002, HSP nephritis tx with azathio.
254. Hackl A, Becker JU, Korner LM, et al: Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schonlein purpura nephritis: the role of early initiation and therapeutic drug monitoring, *Pediatr Nephrol* 33(4):619-629, 2018.
255. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al: Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007, *Pediatr Infect Dis J* 29(6):483-488, 2010.
256. Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, et al: Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome, *Pediatrics* 116(6):e760-e766, 2005.
257. Kawasaki T, Naoe S: History of Kawasaki disease, *Clin Exp Nephrol* 18(2):301-304, 2014.
258. Han RK, Sinclair B, Newman A, et al: Recognition and management of Kawasaki disease, *CMAJ (Can Med Assoc J)* 162(6):807-812, 2000.
259. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al: Management of Kawasaki disease, *Arch Dis Child* 99(1):74-83, 2014.
260. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A: Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management, *Curr Rheumatol Rep* 16(6):423, 2014.
261. Cimaz R, Sundel R: Atypical and incomplete Kawasaki disease, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23(5):689-697, 2009.
262. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on rheumatic fever, Endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disea-

se in the young, American heart association, *Pediatrics* 114(6):1708-1733, 2004.
263. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, et al: Performance of 2004 American heart association recommendations for treatment of Kawasaki disease, *Pediatrics* 125(2):e234-e241, 2010.
264. Heuclin T, Dubos F, Hue V, et al: Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography, *J Pediatr* 155(5), 2009, 695-699 e1.
265. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al: Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey, *J Epidemiol* 20(4):302-307, 2010.
266. Park YW, Han JW, Hong YM, et al: Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008, *Pediatr Int* 53(1):36-39, 2011.
267. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, et al: Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease, *J Hum Genet* 55(12):779-784, 2010.
268. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, et al: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease, *Hum Mol Genet* 19(14):2898-2906, 2010.
269. Newburger JW, Fulton DR: Kawasaki disease, *Curr Opin Pediatr* 16(5):508-514, 2004.
270. Wang W, Gong F, Zhu W, et al: Macrophage activation syndrome in Kawasaki Disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum*, 2014.
271. Scott JS, Ettedgui JA, Neches WH: Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease, *Pediatrics* 104(5):e57, 1999.
272. Benseler SM: Central nervous system vasculitis in children, *Curr Rheumatol Rep* 8(6):442-449, 2006.
273. Ram Krishna M, Sundaram B, Dhanalakshmi K: Predictors of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease, *Clin Pediatr* 53(6):561-565, 2014.
274. Xiu-Yu S, Jia-Yu H, Qiang H, et al: Platelet count and erythrocyte sedimentation rate are good predictors of Kawasaki disease: ROC analysis, *J Clin Lab Anal* 24(6):385-388, 2010.
275. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, et al: Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease, *J Pediatr Hematol Oncol* 32(7):527-531, 2010.
276. Terai M, Shulman ST: Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose, *J Pediatr* 131(6):888-893, 1997.
277. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, et al: Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children, *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2006, CD004175.
278. Nakada T: Effects of anti-inflammatory drugs on intravenous immunoglobulin therapy in the acute phase of Kawasaki disease, *Pediatr Cardiol*, 2014.
279. Han RK, Silverman ED, Newman A, et al: Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(7):694-699, 2000.
280. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al: Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance, *J Pediatr* 158(5), 2011, 831-835 e3.
281. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al: Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study, *J Pediatr* 158(4), 2011, 644-649 e1.
282. Sundel RP, Burns JC, Baker A, et al: Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease, *J Pediatr* 123(4):657-659, 1993.
283. Newburger JW: Adding prednisolone to standard immunoglobulin therapy is beneficial for patients with severe Kawasaki disease, *J Pediatr* 161(5):967, 2012.
284. Burns JC, Best BM, Mejias A, et al: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease, *J Pediatr* 153(6):833-838, 2008.
285. Egami K, Muta H, Ishii M, et al: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease, *J Pediatr* 149(2):237-240, 2006.
286. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al: Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease, *J Pediatr* 153(1):117-121, 2008.
287. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease, *Circulation* 113(22):2606-2612, 2006.
288. Davies S, Sutton N, Blackstock S, et al: Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease, *Arch Dis Child* 100(4):366-368, 2015.
289. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al: Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD011188, 2017.
290. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al: Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 383(9930):1731-1738, 2014.
291. Phillip R, Luqmani R: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review, *Clin Exp Rheumatol* 26(5 Suppl 51):S94-S104, 2008.
292. Senzaki H: Long-term outcome of Kawasaki disease, *Circulation* 118(25):2763-2772, 2008.
293. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC: When children with Kawasaki disease grow up: myocardial and vascular complications in adulthood, *J Am Coll Cardiol* 54(21):1911-1920, 2009.
294. Boles U, Eriksson P, Zhao Y, et al: Coronary artery ectasia: remains a clinical dilemma, *Coron Artery Dis* 21(5):318-320, 2010.
295. Noto N, Okada T, Karasawa K, et al: Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease, *Pediatr Cardiol* 30(3):262-268, 2009.
296. Daniels LB, Gordon JB, Burns JC: Kawasaki disease: late cardiovascular sequelae, *Curr Opin Cardiol* 27(6):572-577, 2012.
297. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, et al: Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia, *Circulation* 125(20):2447-2453, 2012.
298. Bingham D, Muscal E, Nanda K, et al: A10: younger age and severity of renal presentation distinguishes microscopic polyangiitis from granulomatosis with polyangiitis in children: an ARChiVe study, *Arthritis Rheumatol* 66(Suppl 11):S15-S16, 2014.
299. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al: Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood, *Arthritis Rheum* 60(11):3413-3424, 2009.
300. Morishita K, Guzman J, Chira P, et al: Do adult disease severity subclassifications predict use of cyclophosphamide in children with ANCA-associated vasculitis? An analysis of ARChiVe study treatment decisions, *J Rheumatol* 39(10):2012-2020, 2012.
301. Uribe AG, Huber AM, Kim S, et al: Increased sensitivity of the European medicines agency algorithm for classification of childhood granulomatosis with polyangiitis, *J Rheumatol* 39(8):1687-1697, 2012.
302. Grisaru S, Yuen GW, Miettunen PM, et al: Incidence of Wegener's granulomatosis in children, *J Rheumatol* 37(2):440-442, 2010.
303. Wilkinson NM, Page J, Uribe AG, et al: Establishment of a pilot pediatric registry for chronic vasculitis is both essential and feasible: a Childhood Arthritis and Rheumatology Alliance (CARRA) survey, *J Rheumatol* 34(1):224-226, 2007.
304. Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ: Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis, *Pediatr Nephrol* 17(9):754-761, 2002.
305. Ben Ameur S, Niaudet P, Baudouin V, et al: Lung manifestations in MPO-ANCA associated vasculitides in children, *Pediatr Pulmonol* 49(3):285-290, 2014.
306. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al: Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum* 57(5):837-844, 2007.
307. Tahghighi F, Moradinejad MH, Aghighi Y, et al: Evaluation of 10-year experience of Wegener's granulomatosis in Iranian children, *ISRN Rheumatol* 2013:694928, 2013.
308. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD, et al: Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young, *Rheumatology* 48(8):978-986, 2009.
309. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 68(3):310-317, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

310. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA: Medium-size-vessel vasculitis, *Pediatr Nephrol* 25(9):1641-1652, 2010.
311. Diaz-Perez JL, De Lagran ZM, Diaz-Ramon JL, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa, *Semin Cutan Med Surg* 26(2):77-86, 2007.
312. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al: Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children, *J Pediatr* 145(4):517-522, 2004.
313. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al: EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis* 65(7):936-941, 2006.
314. Ebert EC, Hagspiel KD, Nagar M, et al: Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa, *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(9):960-966, 2008.
315. Besbas N, Ozen S, Saatci U, et al: Renal involvement in polyarteritis nodosa: evaluation of 26 Turkish children, *Pediatr Nephrol* 14(4):325-327, 2000.
316. Unverdi S, Altay M, Duranay M, et al: Polyarteritis nodosa presenting with splenic infarction, bilateral renal infarction, and hematoma, *South Med J* 102(9):972-973, 2009.
317. Mondal R, Sarkar S, Pal P, et al: Childhood Polyarteritis Nodosa: a prospective multicentre study from eastern India, *Indian J Pediatr* 81(4):371-374, 2014.
318. Elsone L, Kitley J, Luppe S, et al: Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK, *Multiple sclerosis*, 2014.
319. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients, *Arthritis Rheum* 62(4):1186-1197, 2010.
320. Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al: Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors, *Autoimmun Rev* 13(2):197-205, 2014.
321. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al: Takayasu arteritis in children and adolescents, *Rheumatology* 49(10):1806-1814, 2010.
322. Pantell RH, Goodman BW Jr: Takayasu's arteritis: the relationship with tuberculosis, *Pediatrics* 67(1):84-88, 1981.
323. Parakh R, Yadav A: Takayasu's arteritis: an Indian perspective, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33(5):578-582, 2007.
324. Park MC, Lee SW, Park YB, et al: Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification, *Scand J Rheumatol* 34(4):284-292, 2005.
325. Ruige JB, Van Geet C, Nevelsteen A, et al: A 16-year survey of Takayasu's arteritis in a tertiary Belgian center, *Int Angiol* 22(4):414-420, 2003.
326. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al: Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients, *Arthritis Rheum* 53(1):100-107, 2005.
327. Al Abrawi S, Fouillet-Desjonqueres M, David L, et al: Takayasu arteritis in children, *Pediatr Rheumatol Online J* 6:17, 2008.
328. Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, et al: Takayasu arteritis in children, *J Rheumatol* 35(5):913-919, 2008.
329. Hahn D, Thomson PD, Kala U, et al: A review of Takayasu's arteritis in children in Gauteng, South Africa, *Pediatr Nephrol* 12(8):668-675, 1998.
330. Jain S, Sharma N, Singh S, et al: Takayasu arteritis in children and young indians, *Int J Cardiol* 75(Suppl 1):S153-S157, 2000.
331. Kumar S, Goel R, Danda D, et al: A103: childhood onset takayasu arteritis-experience from a tertiary care centre in South India, *Arthritis & Rheumatology* 66(Suppl 11):S139, 2014.
332. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, et al: Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis, *Ann Rheum Dis* 71(8):1329-1334, 2012.
333. Maksimowicz-McKinnon K: New insights into the pathogenesis and treatment of Takayasu arteritis, *Expet Rev Clin Immunol* 5(4):445-449, 2009.
334. Pipitone N, Versari A, Hunder GG, et al: Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am* 39(3):593-608, 2013.
335. Pipitone N, Versari A, Salvarani C: Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update, *Rheumatology* 47(4):403-408, 2008.
336. Possemato N, Macchioni P, Germano G, et al: Clinical images: PET-CT and contrast-enhanced ultrasound in Takayasu's arteritis, *Rheumatology* 53(3):447, 2014.
337. Eshet Y, Pauzner R, Goitein O, et al: The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis, *Autoimmun Rev* 11(2):132-136, 2011.
338. Jales-Neto LH, Levy-Neto M, Bonfa E, et al: Juvenile-onset Takayasu arteritis: peculiar vascular involvement and more refractory disease, *Scand J Rheumatol* 39(6):506-510, 2010.
339. Goel R, Danda D, Kumar S, et al: Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis, *Int J Rheum Dis* 16(6):754-761, 2013.
340. Goel R, Kumar TS, Danda D, et al: Childhood-onset takayasu arteritis—experience from a tertiary care center in South India, *J Rheumatol*, 2014.
341. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, et al: Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate, *J Pediatr* 150(1):72-76, 2007.
342. Kalangos A, Christenson JT, Cikirikcioglu M, et al: Long-term outcome after surgical intervention and interventional procedures for the management of Takayasu's arteritis in children, *J Thorac Cardiovasc Surg* 132(3):656-664, 2006.
343. Twilt M, Benseler SM: The spectrum of CNS vasculitis in children and adults, *Nat Rev Rheumatol* 8(2):97-107, 2012.
344. Sen ES, Leone V, Abinun M, et al: Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil, *Rheumatology* 49(4):806-811, 2010.
345. Van Mater H: Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach, *Curr Opin Rheumatol* 26(5):553-561, 2014.
346. Leypoldt F, Wandinger KP, Bien CG, et al: Autoimmune encephalitis, *Eur Neurol Rev* 8(1):31-37, 2013.
347. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol* 7(12):1091-1098, 2008.
348. Kayser MS, Dalmau J: The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23(1):90-97, 2011.
349. Marrodan M, Acosta JN, Alessandro L, et al: Clinical and imaging features distinguishing Susac syndrome from primary angiitis of the central nervous system, *J Neurol Sci* 395:29-34, 2018.
350. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, et al: Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach, *Cleve Clin J Med* 59(3):293-306, 1992.
351. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al: Primary central nervous system vasculitis in children, *Arthritis Rheum* 54(4):1291-1297, 2006.
352. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al: Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease, *Arthritis Rheum* 52(7):2159-2167, 2005.
353. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, et al: Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern, *Rheumatology* 56(3):439-444, 2017.
354. Schuster S, Bachmann H, Thom V, et al: Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(9):749-755, 2017.
355. Thaler C, Kaufmann-Buhler AK, Gansukh T, et al: Neuroradiologic characteristics of primary angiitis of the central nervous system According to the affected vessel size, *Clin Neuroradiol. 2017. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis, J Autoimmun* 48-49:149-152, 2014.
356. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, et al: Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis, *Ann Neurol* 68(5):602-610, 2010.
357. Graf J: *Central nervous system disease in Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis* 43(4):573-578, 2017.

358. Peno IC, De las Heras Revilla V, Carbonell BP, et al: Neurobehcet disease: clinical and demographic characteristics, *Eur J Neurol* 19(9):1224-1227, 2012.
359. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al: Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations, *J Neurol* 261(9):1662-1676, 2014.
360. Stern BJ, Royal 3rd W, Gelfand JM, et al: Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the neurosarcoidosis Consortium consensus group, *JAMA Neurol*, 2018.
361. Pawate S, Moses H, Sriram S: Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases, *QJM* 102(7):449-460, 2009.
362. Bulut E, Erden A, Karadag O, et al: Deficiency of adenosine deaminase 2; special focus on central nervous system imaging, *J Neuroradiol*, 2018.
363. Meyts I, Aksentijevich I: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment, *J Clin Immunol* 38(5):569-578, 2018.
364. Kleffner I, Dorr J, Ringelstein M, et al: Diagnostic criteria for Susac syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(12):1287-1295, 2016.
365. Vodopivec I, Venna N, Rizzo 3rd JF, et al: Clinical features, diagnostic findings, and treatment of Susac syndrome: a case series, *J Neurol Sci* 357(1–2):50-57, 2015.
366. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS: Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients, *Arthritis Rheum* 56(3):1000-1009, 2007.
367. Benseler S, Pohl D: Childhood central nervous system vasculitis, *Handb Clin Neurol* 112:1065-1078, 2013.
368. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al: Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease, *Arthritis Rheum* 52(7):2159-2167, 2005.
369. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al: Primary central nervous system vasculitis in children, *Arthritis Rheum* 54(4):1291-1297, 2006.
370. Cellucci T, Benseler SM: Central nervous system vasculitis in children, *Curr Opin Rheumatol* 22(5):590-597, 2010.
371. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, et al: Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach, *Cleve Clin J Med* 59(3):293-306, 1992.
372. de Boysson H, Parienti JJ, Mawet J, et al: Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comparative study, *Neurology* 91(16):e1468-e1478, 2018.
373. Durrleman C, Naggara O, Grevent D, et al: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in paediatric patients with systemic lupus erythematosus: implications for management, *Dev Med Child Neurol*, 2018.
374. Vieira RM, do Nascimento FBP, Barbosa Junior AA, et al: Spectrum of central nervous system involvement in rheumatic diseases: pictorial essay, *Radiol Bras* 51(4):262-267, 2018.
375. Cellucci T, Benseler SM: Diagnosing central nervous system vasculitis in children, *Curr Opin Pediatr* 22(6):731-738, 2010.
376. Benseler SM: Central nervous system vasculitis in children, *Curr Rheumatol Rep* 8(6):442-449, 2006.
377. Kirton A, Crone M, Benseler S, et al: Fibromuscular dysplasia and childhood stroke, *Brain* 136(Pt 6):1846-1856, 2013.
378. Aviv RI, Benseler SM, DeVeber G, et al: Angiography of primary central nervous system angiitis of childhood: conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation, *AJNR* 28(1):9-15, 2007.
379. Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, et al: MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood, *AJNR* 27(1):192-199, 2006.
380. Moharir M, Shroff M, Benseler SM: Childhood central nervous system vasculitis, *Neuroimaging Clin N Am* 23(2):293-308, 2013.
381. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, et al: Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis, *Cerebrovasc Dis* 26(1):23-29, 2008.
382. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, et al: Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography, *Dev Med Child Neurol* 52(9):863-867, 2010.
383. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, et al: von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology* 51(10):1838-1845, 2012.
384. Edgell RC, Sarhan AE, Soomro J, et al: The role of catheter angiography in the diagnosis of central nervous system vasculitis, *Interv Neurol* 5(3–4):194-208, 2016.
385. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, et al: von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology* 51(10):1838-1845, 2012.
386. Torres J, Loomis C, Cucchiara B, et al: Diagnostic yield and safety of brain biopsy for suspected primary central nervous system Angiitis, *Stroke* 47(8):2127-2129, 2016.
387. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, et al: Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study, *Lancet Neurol* 9(11):1078-1084, 2010.
388. de Boysson H, Parienti JJ, Arquizan C, et al: Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system, *Rheumatology* 56(10):1684-1693, 2017.
389. de Boysson H, Arquizan C, Touze E, et al: Treatment and long-term outcomes of primary central nervous system vasculitis, *Stroke* 49(8):1946-1952, 2018.
390. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, et al: Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients, *Arthritis Rheumatol* 67(6):1637-1645, 2015.
391. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, et al: Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study, *Lancet Neurol* 9(11):1078-1084, 2010.
392. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma, *Ann Neurol* 61(1):25-36, 2007.
393. Bradshaw MJ, Linnoila JJ: An Overview of autoimmune and paraneoplastic Encephalitides, *Semin Neurol* 38(3):330-343, 2018.
394. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al: The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project, *Clin Infect Dis* 54(7):899-904, 2012.
395. Pruss H, Dalmau J, Harms L, et al: Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin, *Neurology* 75(19):1735-1739, 2010.
396. Cellucci T, Tyrrell PN, Twilt M, et al: Distinct phenotype clusters in childhood inflammatory brain diseases: implications for diagnostic evaluation, *Arthritis Rheumatol* 66(3):750-756, 2014.
397. Aviv RI, Benseler SM, DeVeber G, et al: Angiography of primary central nervous system angiitis of childhood: conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation, *AJNR Am J Neuroradiol* 28(1):9-15, 2007.
398. Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, et al: MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood, *AJNR* 27(1):192-199, 2006.
399. Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, et al: Myelopathy in Behcet's disease: the Bagel sign, *Ann Neurol* 82(2):288-298, 2017.
400. Houman MH, Bellakhal S, Ben Salem T, et al: Characteristics of neurological manifestations of Behcet's disease: a retrospective monocentric study in Tunisia, *Clin Neurol Neurosurg* 115(10):2015-2018, 2013.
401. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome, *Ann Rheum Dis* 77(6):808-818, 2018.
402. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, et al: Management of major organ involvement of Behcet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations, *Rheumatology*, 2018.
403. Fragoulis GE, Lionaki S, Venetsanopoulou A, et al: Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study, *Clin Rheumatol* 37(3):737-747, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

404. Boukobza M, Dossier A, Laissy JP: Thrombosed aneurysm of the posterior Inferior Cerebellar artery and lateral Medullary ischemia as the initial presentation of polyarteritis nodosa: case report and literature review, *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27(8):e168-e171, 2018.
405. Hernandez-Rodriguez J, Alba MA, Prieto-Gonzalez S, et al: Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa, *J Autoimmun* 48-49:84, 2014.
406. Caorsi R, Penco F, Grossi A, et al: ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study, *Ann Rheum Dis* 76(10):1648-1655, 2017.
407. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2, *N Engl J Med* 370(10):911-912, 2014.
408. Hammad TA, Hajj-Ali RA: Primary angiitis of the central nervous system and reversible cerebral vasoconstriction syndrome, *Curr Atheroscler Rep* 15(8):34, 2013.
409. Mehdi A, Hajj-Ali RA: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive update, *Curr Pain Headache Rep* 18(9):44, 2014.
410. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases, *Arch Neurol* 68(8):1005-1012, 2011.
411. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol* 15(4):391-404, 2016.
412. Lim M, Hacohen Y, Vincent A: Autoimmune encephalopathies, *Pediatr Clin North Am* 62(3):667-685, 2015.
413. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study, *Lancet Neurol* 12(2):157-165, 2013.
414. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J: Autoimmune encephalitis in children, *J Child Neurol* 27(11):1460-1469, 2012.
415. Lancaster E: The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis, *J Clin Neurol* 12(1):1-13, 2016.
416. Dale RC, Gorman MP, Lim M: Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges, *Curr Opin Neurol* 30(3):334-344, 2017.
417. Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al: Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(7):748-755, 2013.
418. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al: Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients, *J Pediatr* 162(4), 2013, 850-856 e2.
419. Wagner J, Schoene-Bake JC, Witt JA, et al: Distinct white matter integrity in glutamic acid decarboxylase and voltage-gated potassium channel-complex antibody-associated limbic encephalitis, *Epilepsia* 57(3):475-483, 2016.
420. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, et al: Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types, *J Neurol* 260(11):2744-2753, 2013.
421. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al: Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy, *Arch Neurol* 69(5):582-593, 2012.
422. Wright S, Vincent A: Pediatric autoimmune epileptic encephalopathies, *J Child Neurol* 32(4):418-428, 2017.
423. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis, *Lancet Neurol* 10(1):63-74, 2011.
424. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, et al: Anti-glutamic Acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases, *J Child Neurol* 29(5):677-683, 2014.
425. Suleiman J, Brilot F, Lang B, et al: Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification, *Epilepsia* 54(6):1036-1045, 2013.
426. Graus F, Abos J, Roquer J, et al: Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody levels in CNS paraneoplastic syndromes, *Neurology* 40(10):1621-1623, 1990.
427. Kirshner HS: Hashimoto's encephalopathy: a brief review, *Curr Neurol Neurosci Rep* 14(9):476, 2014.
428. Laurent C, Capron J, Quillerou B, et al: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature, *Autoimmun Rev* 15(12):1129-1133, 2016.
429. Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al: Hashimoto encephalopathy: literature review, *Acta Neurol Scand* 135(3):285-290, 2017.
430. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al: Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease, *Neurology* 83(2):142-150, 2014.
431. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H: An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis, *Curr Treatm Opt Rheumatol* 4(1):14-28, 2018.
432. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, et al: Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2(4):e130, 2015.
433. Nosadini M, Gadian J, Lim M, et al: Mycophenolate mofetil in paediatric autoimmune or immune-mediated diseases of the central nervous system: clinical experience and recommendations, *Dev Med Child Neurol*, 2018.
434. Nosadini M, Mohammad SS, Toldo I, et al: Mycophenolate mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic literature review, *Eur J Paediatr Neurol*, 2018.
435. Randell RL, Adams AV, Van Mater H: Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: a series of pediatric cases, *Pediatr Neurol* 86:66-68, 2018.
436. Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al: Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study, *Neurotherapeutics* 13(4):824-832, 2016.
437. Barry H, Hardiman O, Healy DG, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis, *Br J Psychiatry* 199(6):508-509, 2011.
438. Mooneyham GC, Gallentine W, Van Mater H: Evaluation and management of autoimmune encephalitis: a clinical Overview for the practicing child psychiatrist, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 27(1):37-52, 2018.
439. Ryan SA, Costello DJ, Cassidy EM, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis: a cause of acute psychosis and catatonia, *J Psychiatr Pract* 19(2):157-161, 2013.
440. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents, *Ann Neurol* 66(1):11-18, 2009.
441. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, et al: N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children, *Arch Dis Child* 100(6):521-526, 2015.
442. Bartolini L, Muscal E: Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey, *J Neurol* 264(4):647-653, 2017.
443. Hacohen Y, Singh R, Rossi M, et al: Clinical relevance of voltage-gated potassium channel-complex antibodies in children, *Neurology* 85(11):967-975, 2015.
444. van Sonderen A, Schreurs MW, de Bruijn MA, et al: The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies, *Neurology* 86(18):1692-1699, 2016.
445. van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, et al: From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time, *Autoimmun Rev* 15(10):970-974, 2016.
446. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, et al: Hashimoto's encephalopathy: a rare proteiform disorder, *Autoimmun Rev* 15(5):466-476, 2016.
447. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G: Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations, *J Neurol Sci* 217(2):165-168, 2004.
448. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al: Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy, *Neurology* 60(4):712-714, 2003.

449. Erol I, Saygi S, Alehan F: Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents, *Pediatr Neurol* 45(6):420-422, 2011.
450. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, et al: Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children, *Eur J Paediatr Neurol* 17(3):280-287, 2013.
451. Fang Z, Yang Y, Chen X, et al: Advances in autoimmune epilepsy associated with antibodies, their potential pathogenic molecular mechanisms, and current recommended Immunotherapies, *Front Immunol* 8:395, 2017.
452. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al: Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children, *Neurology* 72(3):232-239, 2009.
453. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, et al: Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children, *Neurology* 77(12):1143-1148, 2011.
454. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, et al: Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: features associated with multiple sclerosis, *Neurology* 87(9 Suppl 2):S67-S73, 2016.
455. Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al: Association of MOG-IgG Serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders, *JAMA Neurol* 75(11):1355-1363, 2018.
456. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, *Neurology* 85(2):177-189, 2015.
457. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet Neurol* 17(2):162-173, 2018.
458. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, et al: Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, *JAMA Neurol* 75(4):478-487, 2018.
459. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al: Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists, *J Child Neurol* 26(6):675-682, 2011.
460. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al: CNS aquaporin-4 autoimmunity in children, *Neurology* 71(2):93-100, 2008.
461. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, et al: Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders, *Neurology* 70(5):344-352, 2008.
462. Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al: Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report, *Neurology* 86(3):245-252, 2016.
463. Bar-Or A, Hintzen RQ, Dale RC, et al: Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating diseases, *Neurology* 87(9 Suppl 2):S12-S19, 2016.
464. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al: Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica, *Neurology* 77(7):659-666, 2011.
465. Elsone L, Kitley J, Luppe S, et al: Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK, *Multiple sclerosis*, 2014.
466. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, et al: Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder, *JAMA Neurol* 71(11):1372-1378, 2014.
467. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al: Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients, *Arch Neurol* 66(9):1128-1133, 2009.
468. Mahmood NA, Silver K, Onel K, et al: Efficacy and safety of rituximab in pediatric neuromyelitis optica, *J Child Neurol* 26(2):244-247, 2011.
469. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, et al: Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3(1):e188, 2016.
470. Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, et al: Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children, *Neurology* 89(3):269-278, 2017.
471. Ramanathan S, O'Grady GL, Malone S, et al: Isolated seizures during the first episode of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination in children, *Dev Med Child Neurol*, 2018.
472. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al: Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents, *Neurology* 87(9 Suppl 2):S59-S66, 2016.
473. Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, et al: Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort, *Mult Scler* 21(12):1513-1520, 2015.
474. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2(2):e81, 2015.
475. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al: Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study, *Brain: A Journal of Neurology* 140(12):3128-3138, 2017.
476. Moharir M, Shroff M, Benseler SM: Childhood central nervous system vasculitis, *Neuroimaging Clin N Am* 23(2):293-308, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

116 Artritis bacteriana

PAUL P. COOK Y DAWD S. SIRAJ

PUNTOS CLAVE

- La artritis bacteriana aguda es una urgencia médica que precisa un diagnóstico rápido y certero y un tratamiento inmediato, además de una interconsulta con los especialistas apropiados.
- La mayoría de los casos de infección de una articulación natural están causados por diseminación hematógena.
- El microorganismo identificado con más frecuencia en la artritis séptica no gonocócica del adulto es *Staphylococcus aureus.*
- El tratamiento antibiótico inicial debe tener una cobertura suficientemente amplia teniendo en cuenta los factores del huésped, las características clínicas, los microorganismos más probables y los datos epidemiológicos de sensibilidad antibiótica en espera de la confirmación mediante cultivo y antibiograma.
- Una articulación infectada necesita un drenaje adecuado y un tratamiento antibiótico suficientemente prolongado para curar la infección. Puede estar indicado un drenaje quirúrgico, pero solo si las artrocentesis con aguja son inefectivas o inviables.
- Los factores de mal pronóstico en la infección articular bacteriana son edad avanzada, artritis reumatoide subyacente, uso de tratamiento inmunodepresor e infección articular periprotésica.
- El desbridamiento, los antibióticos y la conservación de la prótesis son una opción razonable en determinados pacientes con infecciones articulares periprotésicas tempranas.
- Las infecciones articulares periprotésicas tardías requieren tratamiento antibiótico contra el microorganismo identificado y la retirada de todos los componentes protésicos antes de la reimplantación de una prótesis nueva en uno o en dos tiempos.
- Para bajar el riesgo de infección articular periprotésica es necesaria una evaluación preoperatoria exhaustiva, la profilaxis antibiótica perioperatoria y una profilaxis antibiótica adecuada cuando un paciente con una prótesis articular pueda presentar bacteriemia transitoria. Los indicios clínicos no apoyan la profilaxis antibiótica en la mayoría de las intervenciones dentales.

Epidemiología

La infección bacteriana de una articulación se cura habitualmente con tratamiento, pero la morbimortalidad sigue siendo considerable en los pacientes con artritis reumatoide (AR) subyacente, pacientes con prótesis articulares, pacientes de edad avanzada y pacientes con diversas enfermedades concomitantes graves. Nuestros avances en la comprensión de la patogenia de la artritis séptica causada por dos microorganismos frecuentes, *Neisseria gonorrhoeae* y *Staphylococcus aureus,* y el conocimiento de la patobiología de las prótesis articulares pueden conducir a innovaciones en el tratamiento y en la prevención de las infecciones articulares bacterianas.

La articulación diartrodial normal es resistente a la infección bacteriana gracias a las defensas locales y generales del huésped. Sin embargo, la vascularización abundante de la membrana sinovial y la ausencia de una membrana basal protectora hacen que la diseminación hematógena sea la vía más habitual de acceso de las bacterias a las articulaciones. La artritis séptica es más frecuente en las articulaciones grandes que en las pequeñas, y la norma es una infección monoarticular, con infección poliarticular en menos del 20% de los pacientes. Una distribución representativa de la afectación articular en las artritis sépticas es la siguiente: el 55% en la rodilla, el 10% en el tobillo, el 9% en la muñeca, el 7% en el hombro, el 5% en la cadera, el 5% en el codo, el 5% en la articulación esternoclavicular, el 2% en la articulación sacroiliaca y el 2% en la articulación del pie[1].

La incidencia de artritis séptica es 4-10/100.000/año en la población general, 5,5-12/100.000/año en la infancia, 28-38/100.000/año en los pacientes con AR y 40-68/100.000/año en los pacientes con prótesis articulares[2,3]. La incidencia puede estar aumentando, en parte en relación con el aumento de las intervenciones quirúrgicas osteoarticulares, el envejecimiento de la población y el incremento del uso de tratamiento inmunodepresor[4]. Los microorganismos causantes de artritis bacteriana dependen de las circunstancias epidemiológicas (tabla 116.1). La causa más probable de una monoartritis de una articulación protésica en un hombre anciano es la infección por *S. aureus,* mientras que la de una artritis migratoria en una mujer sexualmente activa y lesiones cutáneas es una infección gonocócica diseminada. La artritis séptica causada por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) es frecuente en las personas de edad avanzada, usuarios de drogas por vía intravenosa y personas con prótesis articulares[5].

Etiología

Las tres causas más frecuentes de una monoartritis aguda son traumatismo, infección y sinovitis por cristales, como la gota o la pseudogota. Por lo general, la artritis bacteriana aguda es monoarticular y está causada por la diseminación hematógena a la membrana sinovial. La vascularización abundante de la membrana sinovial y la ausencia de una membrana basal limitante permiten a los microorganismos llegar a las articulaciones durante una bacteriemia. Las causas menos frecuentes de artritis séptica son inoculación directa por artrocentesis o inyección intraarticular de corticoides; mordedura animal o humana; heridas punzantes ungueales o lesión por espinas de plantas; cirugía articular, en especial artroplastia de cadera o rodilla, y diseminación de osteomielitis, celulitis o bursitis séptica contigua.

La tabla 116.1 enumera los microorganismos que causan con más frecuencia infecciones articulares según la edad del paciente y si es una articulación natural o protésica[4]. En conjunto, *S. aureus* es la causa más frecuente en los niños de cualquier edad, seguido por estreptococos del grupo A[6,7]. *Streptococcus pneumoniae* era una causa relativamente

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 116.1 Microorganismos que causan infección articular en distintos huéspedes

Adultos	Niños ≤5 años	Niños >5 años	Recién nacidos	Protésica
Frecuente	***Frecuente***	***Frecuente***	***Frecuente***	***Frecuente***
Staphylococcus aureus	*S. aureus*	*S. aureus*	*S. aureus*	Estafilococos coagulasa negativos *(Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus lugdunensis)*
Streptococcus pneumoniae	*Haemophilus influenzae*[a]	Estreptococos del grupo A	Estreptococos del grupo B	
Estreptococos β-hemolíticos (principalmente grupos A, G y B de Lancefield)	Estreptococos del grupo A *S. pneumoniae*		Enterobacteriaceae	*S. aureus*
Neisseria gonorrhoeae (adultos y adolescentes sexualmente activos)				
Enterobacteriaceae (>60 años o trastornos predisponentes)				
Salmonella				
Adultos	**Niños ≤5 años**	**Niños >5 años**	**Recién nacidos**	**Protésica**
Infrecuente	***Infrecuente***	***Infrecuente***	***Infrecuente***	***Menos frecuente***
Pseudomonas	*Salmonella*	*N. meningitidis*	*Pseudomonas*	
Mycobacterium tuberculosis	*H. influenzae*	*N. gonorrhoeae*	*H. influenzae*	*Corynebacterium* Enterococos y estreptococos
H. influenzae	*N. meningitidis*	*K. kingae*	*N. gonorrhoeae*	
Neisseria meningitidis	*N. gonorrhoeae*	*M. tuberculosis*		*Pseudomonas aeruginosa*
Pasteurella	*Kingella kingae*	*B. burgdorferi*		Enterobacteriaceae
Anaerobios	*M. tuberculosis*			*Cutibacterium* (anteriormente *Propionibacterium*) sp.
Mycoplasma/Ureaplasma	*B. burgdorferi*			Otros anaerobios
Hongos (*Sporothrix,* hongos dimorfos, *Cryptococcus*)				*Candida* *M. tuberculosis*
Borrelia burgdorferi				

[a]Infrecuente en niños vacunados de Hib.

Modificado de Atkins BL, Bowler IC: The diagnosis of large joint sepsis. *J Hosp Infect* 40:263–274, 1998.

frecuente de artritis bacteriana en el pasado, pero ahora es menos habitual, tal vez debido al uso más extendido de la vacuna antineumocócica[8].

En los recién nacidos y en los lactantes menores de 2 meses, los estreptococos del grupo B y los bacilos intestinales gramnegativos son más frecuentes que en los niños de más edad. En algunos niños muy pequeños, los microorganismos etiológicos pueden ser *Pseudomonas, N. gonorrhoeae* y *Candida albicans.* Desde la vacunación contra *Haemophilus influenzae* de tipo B, la incidencia de artritis séptica por este microorganismo ha disminuido mucho[9]. En los adolescentes sexualmente activos con artritis séptica hay que tener presente *N. gonorrhoeae. Pseudomonas aeruginosa* y *Candida* pueden estar presentes en los adolescentes que consumen drogas por vía intravenosa. Los pacientes con anemia drepanocítica son propensos a la artritis por *Salmonella,* y los niños inmunodeprimidos tienen un riesgo más alto de infección por bacilos gramnegativos. Otros patógenos articulares infrecuentes en la infancia son *N. meningitidis,* anaerobios, *Brucella* y *Kingella kingae.*

En los adultos, los microorganismos que causan artritis séptica no gonocócica son cocos grampositivos (75-80%) y bacilos gramnegativos (15-20%)[10]. *S. aureus* es la bacteria más frecuente en las infecciones de articulaciones naturales y protésicas. *Staphylococcus epidermidis* es frecuente en las infecciones articulares periprotésicas, pero infrecuente en las infecciones de articulaciones naturales. *Staphylococcus lugdunensis* es un estafilococo coagulasa negativo singular que puede infectar prótesis articulares y naturales (en especial después de una artroscopia). A diferencia de otros estafilococos coagulasa negativos, *S. lugdunensis* causa con frecuencia infecciones sistémicas graves parecidas a las causadas por *S. aureus.* Los estreptococos son el siguiente grupo más frecuente de aerobios grampositivos. *Streptococcus pyogenes* va seguido en frecuencia por los grupos B, G, C y F. Los pacientes con una infección por estreptococos diferentes del grupo A presentan con frecuencia enfermedades concomitantes, como inmunodepresión, diabetes mellitus, cáncer e infecciones urinarias o digestivas graves[11]. La artritis por estreptococos del grupo A es infrecuente en adultos, pero puede ser una infección grave en adultos diabéticos y en los pacientes con infecciones periprotésicas tardías de la cadera[12]. La poliartritis agresiva por estreptococos del grupo B puede causar daño funcional grave y morbilidad permanente. Los pacientes que usan drogas por vía intravenosa, los muy jóvenes y los muy ancianos, y los pacientes inmunodeprimidos son más propensos a la artritis séptica por bacilos gramnegativos[13]. Los bacilos gramnegativos más frecuentes son *Escherichia coli* y *P. aeruginosa.*

Los anaerobios causan el 5-7% de las artritis sépticas[1,2,14]. Los más frecuentes son género *Bacteroides, Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*) y distintos cocos grampositivos anaerobios, como *Finegoldia magna.* Los factores predisponentes son infecciones

de la herida quirúrgica, artroplastia protésica e inmunodepresión. El líquido sinovial maloliente o la presencia de aire intraarticular deben hacer sospechar una infección anaerobia, y deben obtenerse cultivos que deben prolongarse durante 2 semanas como mínimo. Los anaerobios y los estafilococos coagulasa negativos son más frecuentes en las infecciones articulares periprotésicas.

La poliartritis séptica es mucho menos frecuente que la monoartritis séptica[15]. La poliartritis séptica se observa habitualmente en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas, como espondiloartropatías, AR, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conjuntivo, o en los pacientes con una sepsis grave[15,16]. Alrededor del 25% de las artritis sépticas en los pacientes con AR son poliarticulares[17]. Los usuarios de drogas por vía intravenosa tienen también una prevalencia alta de poliartritis séptica. Aunque el patógeno más frecuente es *S. aureus,* también pueden estar causadas por estreptococos del grupo G, *H. influenzae, S. pneumoniae* o bacterias aerobias y anaerobias mixtas. La afectación de más de una articulación es posible también en determinados grupos de pacientes, como los recién nacidos y los pacientes con anemia drepanocítica, o con determinados microorganismos, como *N. gonorrhoeae, N. meningitidis* y *Salmonella*[18].

La poliartritis séptica polimicrobiana es infrecuente[19]. Afecta habitualmente a las articulaciones grandes. De los casos publicados, la rodilla estaba afectada en cuatro casos (de manera bilateral en dos), el codo y la muñeca en tres casos, y el hombro en dos casos. La media fue de tres articulaciones infectadas. En la mayoría de los casos había bacteriemia, y siempre por la misma bacteria que la presente en el líquido sinovial. La mayoría de las especies bacterianas aisladas fueron las habituales en la artritis séptica. Era frecuente la combinación de aerobios grampositivos y anaerobios. La tasa de mortalidad de la poliartritis séptica polimicrobiana en esta pequeña serie fue del 60%[19].

La artrocentesis se combina a menudo con administración de corticoides en los pacientes con distintas artropatías. La artritis séptica después de artrocentesis e inyección intraarticular es excepcional, en 4 de cada 10.000 inyecciones[3]. La cirugía artroscópica tiene también una incidencia baja de artritis séptica (<0,5% de los casos)[20]. *S. aureus* y los estafilococos coagulasa negativos causan la mayoría de estas infecciones. En casos excepcionales de artritis séptica de la rodilla relacionados con una plastia del ligamento cruzado anterior, la causa de la infección era el aloinjerto[21]. En los cultivos se identificaron *P. aeruginosa, Citrobacter, Klebsiella oxytoca* e infecciones mixtas por *S. aureus, Enterococcus faecalis* y *P. aeruginosa.* Hasta en el 20-50% de los casos de artritis séptica no se identifica ningún organismo causal, a menudo debido al uso de antibióticos previo a la artrocentesis[22].

Patogenia

La artritis bacteriana aguda se clasifica habitualmente como gonocócica o no gonocócica. *N. gonorrhoeae* presenta diversos factores de virulencia en la superficie celular y puede unirse a las superficies celulares mediante apéndices filamentosos de su membrana externa. Una de las proteínas de la membrana externa, la proteína I, tiene dos formas: IA e IB. La proteína IA se une al factor H del huésped e inactiva el componente C3b del complemento, evitando el sistema del complemento del huésped[23]. La proteína IA impide también la fusión fagolisosómica en los neutrófilos, y permite la supervivencia del microorganismo en el interior de los fagocitos. El lipooligosacárido es una molécula gonocócica parecida al lipopolisacárido de otras bacterias gramnegativas y tiene actividad de endotoxina, que contribuye al daño articular observado en la artritis gonocócica[24].

S. aureus es el microorganismo más frecuente en la artritis no gonocócica. La virulencia de *S. aureus* está relacionada con su capacidad para unirse al tejido del huésped en el interior de la articulación, evadir las defensas del huésped y dañar la articulación. La tabla 116.2 enumera algunos de estos factores de virulencia y su mecanismo de acción. La unión de *S. aureus* a los tejidos articulares se ve facilitada por componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas adhesivas de la matriz (MSCRAMM). Las MSCRAMM están inmersas en el peptidoglucano de la pared celular de *S. aureus* (fig. 116.1)[25]. Se unen a las proteínas de la matriz del huésped, como colágeno, fibrinógeno, elastina, vitronectina, laminina y fibronectina. Los experimentos de inactivación génica en animales mostraron que el gen que codifica la proteína que se une al colágeno es un factor de virulencia importante en las infecciones articulares por *S. aureus*[26]. La mayoría de *S. aureus* expresan también proteínas de unión a fibronectina, FnBPA y FnBPB. La alteración de los genes respectivos, *fnBPA* y *fnBPB,* en experimentos de inactivación génica anula por completo la adherencia de *S. aureus* a las superficies cubiertas de fibronectina (p. ej., prótesis articulares)[27].

TABLA 116.2 Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* y sus mecanismos de acción

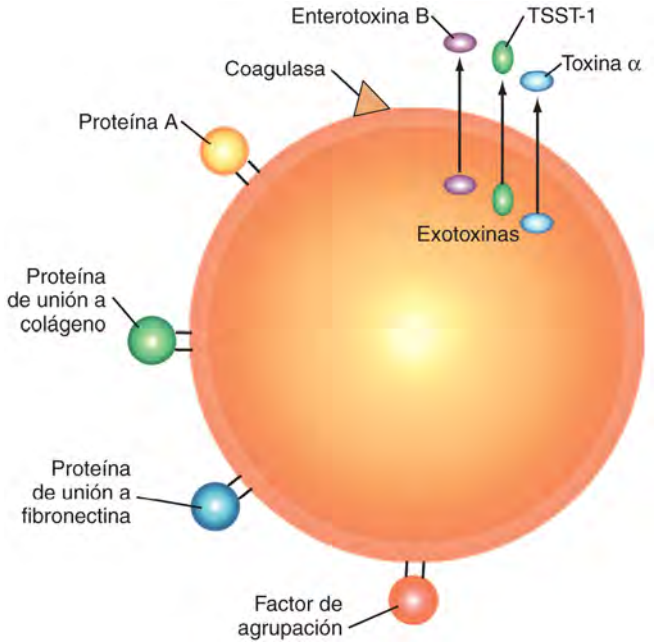
Factor de virulencia	Mecanismo de acción
Proteínas de unión a colágeno	Unión a colágeno
Factor de agrupación A y B	Unión a fibrinógeno
Proteína A y B de unión a fibronectina	Unión a fibronectina
Polisacárido capsular	Antifagocítico
Proteína A	Unión a la porción Fc de la IgG
Toxina 1 del síndrome de *shock* tóxico	Superantígeno
Enterotoxinas	Superantígenos

Los genes de varias proteínas de superficie celular (p. ej., proteína A, proteínas de unión a fibronectina, coagulasa) y exotoxinas (p. ej., toxina del síndrome de *shock* tóxico [TSST] 1, enterotoxina B, proteasas y hemolisinas) de *S. aureus* están regulados por el gen regulador accesorio *agr*[28]. Con un número de células escaso, como en el momento de la infección, la producción de proteínas de la superficie celular para la unión a los tejidos del huésped se ve facilitada por el gen *agr.* Cuando las células se han unido al tejido o a una prótesis articular y han pasado de la fase de crecimiento estacionaria a la exponencial, *agr* inhibe la expresión de genes que codifican las proteínas de la superficie celular y activa los genes que codifican las exotoxinas y las exoenzimas destructoras de tejidos. Los inhibidores de *agr* pueden disminuir la destrucción tisular y aumentar la colonización tisular mediante este efecto complejo en las diferentes fases de la infección. Este efecto puede tener implicaciones en las infecciones crónicas, como sucede en las prótesis articulares.

Los receptores de adherencia pueden permitir el movimiento intracelular de *S. aureus* en las células del huésped (p. ej., osteoblastos, células endoteliales, neutrófilos)[29]. La capacidad de *S. aureus* para cambiar de un fenotipo de colonia normal a un fenotipo variante de crecimiento lento, tolerancia a los antibióticos y de colonia pequeña puede explicar parcialmente por qué esta bacteria causa infecciones persistentes y recurrentes[30]. Cuando se internaliza, la bacteria está protegida del sistema inmunitario del huésped y de los antibióticos.

Después de adherirse al tejido articular, las bacterias activan la respuesta inmunitaria del huésped. La opsonización y la fagocitosis son defensas clave para erradicar las bacterias. *S. aureus* posee dos factores de virulencia, proteína A y polisacárido capsular, que interfieren en estas defensas. La proteína A interfiere en la unión del complemento mediante unión al fragmento de la porción cristalizable (Fc) de la inmunoglobulina (Ig) G. La proteína A se denomina *superantígeno* para los linfocitos B, porque el 30% de los linfocitos B humanos presentan unión mediada por Fab de la molécula de proteína A[31]. La unión de la proteína A por los linfocitos B conduce a activación y, más adelante, disminución de linfocitos B mediante apoptosis[32]. Este proceso puede tener implicaciones en la capacidad del sistema inmunitario para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 116.1** Diagrama esquemático de *Staphylococcus aureus.* Muchas de las proteínas de superficie celular están reguladas por el locus agr (v. apartado «Patogenia»). Con concentraciones celulares bajas, agr facilita la producción de las proteínas de superficie celular, que facilitan la unión al tejido. Con concentraciones celulares más altas, como sucede cuando se consolida la infección, agr disminuye la producción de las proteínas de superficie celular y activa los genes que codifican exotoxinas. *TSST,* toxina del síndrome de *shock* tóxico.

neutralizar la infección por *S. aureus.* Se han alterado genéticamente los genes que codifican la proteína A, y la infección articular causada por la cepa alterada en un modelo murino causó menos destrucción tisular que la infección causada por la cepa natural[33].

El polisacárido capsular interfiere en la opsonización y la fagocitosis. De los 11 serotipos capsulares identificados de *S. aureus,* los tipos 5 y 8 causan el 85% de las infecciones clínicas[34]. La cápsula de estos dos serotipos es más delgada, lo que facilita la unión a la fibronectina y a la fibrina del huésped[35]. Cuando se une a estas proteínas del huésped, aumenta la producción de cápsula para formar una cápsula más gruesa, que hace a la bacteria más resistente a la opsonización y a la fagocitosis. La cápsula más gruesa puede ocultar también las MSCRAMM muy inmunógenas[36]. Una mutante de la cápsula de tipo 5 en un modelo murino tenía una tasa de infección más baja y causó una artritis más leve que en los ratones infectados por la cepa natural[37]. Una vacuna con polisacárido de tipo 5 y 8 disminuyó la bacteriemia por *S. aureus* a menos de la mitad en pacientes en hemodiálisis[38]. La duración de la protección fue de 40 semanas después de una sola dosis de vacuna.

Las exotoxinas de *S. aureus* (p. ej., TSST-1 y enterotoxinas) actúan como superantígenos que se unen a las moléculas del huésped del complejo mayor de histocompatibilidad y a los receptores de los linfocitos T, provocando expansión clonal y activación de algunos linfocitos T. Esta activación provoca la liberación de numerosas citocinas, como interleucina (IL) 2, interferón (IFN) γ y factor de necrosis tumoral (TNF)[39]. La inducción de estas citocinas causa toxicidad sistémica y daño articular. Los linfocitos T estimulados proliferan inicialmente, pero luego desaparecen, probablemente mediante apoptosis, y causan inmunodepresión[40]. Las bacterias internalizadas protegidas de esta respuesta inflamatoria pueden causar una infección fulminante o persistente. Pocos ratones a los que se inyectó *S. aureus* sin TSST-1 ni enterotoxinas presentaron artritis; cuando esta se produjo, fue mucho más leve que la artritis en los animales a los que se inyectó la cepa natural[39]. La vacunación de los ratones con una forma mutada recombinante de enterotoxina A sin función superantígeno estaba asociada a un descenso considerable de la mortalidad[41].

En respuesta a la infección bacteriana del espacio articular, el huésped libera diversas citocinas y mediadores inflamatorios. Al principio, libera IL-1β e IL-6 en el espacio articular, lo que provoca la entrada de células inflamatorias. Estos neutrófilos y macrófagos envuelven las bacterias invasoras y liberan citocinas adicionales, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8. El bloqueo del TNF con un anticuerpo monoclonal y de IL-1 con un antagonista del receptor IL-1 disminuyó un 80% la infiltración leucocítica en el interior de la articulación en un modelo en conejo de artritis por *S. aureus* cuando se administraron los inhibidores de citocinas al mismo tiempo que *S. aureus*[42]. Sin embargo, cuando se administraron los mismos inhibidores 24 h después de la infección, no tuvieron efecto en la infiltración leucocítica, lo que sugiere papeles cruciales de TNF e IL-1 en las fases iniciales de la artritis por *S. aureus.* La liberación de IFN-γ se asocia a entrada de linfocitos T, que se produce varios días después de la infección. En un modelo murino de artritis séptica por *S. aureus,* el IFN-γ estaba asociado a aumento de la gravedad de la artritis y a protección frente a la septicemia[43]. La respuesta de citocinas inicial del huésped puede ayudar a eliminar bacterias y a limitar la infección en el huésped. Una respuesta de citocinas tardía puede amplificar la actividad destructiva de una infección establecida.

Características clínicas

La presentación clásica de la artritis séptica no gonocócica consiste en dolor de inicio brusco, tumefacción y disminución de la movilidad en la articulación afectada. Es más frecuente en las articulaciones grandes. En los adultos, la infección se localiza en la rodilla en más del 50% de los casos; las infecciones son menos frecuentes en la cadera, el tobillo y el hombro[43]. En los lactantes y en los niños de corta edad es más frecuente en la cadera[44]. Los pacientes con artritis séptica presentan con frecuencia enfermedades subyacentes y predisposición a las infecciones. Muchos están inmunodeprimidos, son usuarios de drogas por vía intravenosa, tienen prótesis articulares y presentan enfermedades como neoplasia, insuficiencia renal y AR. La tabla 116.3 enumera los factores de riesgo que predisponen a la artritis séptica[2,4,45].

Muchos pacientes con artritis bacteriana tienen fiebre, pero los escalofríos son infrecuentes. Los pacientes de edad avanzada pueden permanecer afebriles. En los niños, la artritis séptica produce fiebre, malestar general, anorexia, irritabilidad y rechazo progresivo a usar la extremidad afectada. La exploración física revela habitualmente aumento de temperatura y dolor a la palpación en la articulación afectada, derrame articular y disminución de la movilidad activa y pasiva. La artritis séptica en los pacientes con AR supone un reto especial para los médicos, porque en muchos pacientes es difícil distinguir la artritis séptica de un brote reumatoide en una articulación afectada por AR. La artritis séptica en los pacientes con AR tiene un pronóstico articular desfavorable y una mortalidad alta[46]. Ante la sospecha de artritis bacteriana, la prueba diagnóstica más importante es la artrocentesis y el análisis del líquido sinovial. En las articulaciones profundas y más difíciles para la artrocentesis, debe realizarse una artrocentesis guiada por ecografía o por radioscopia.

Alrededor del 1-3% de los pacientes con una infección por *N. gonorrhoeae* tienen una infección gonocócica diseminada (IGD). La IGD es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, porque tienen más probabilidad de presentar infecciones asintomáticas o primarias sin tratamiento. La diseminación bacteriana puede estar asociada a dispositivos intrauterinos, y puede producirse durante la menstruación, el embarazo o tras una intervención quirúrgica pélvica[47]. Alrededor del 42-85% de los pacientes con IGD presentan una artritis gonocócica[48].

TABLA 116.3 Factores de riesgo de artritis séptica

Edad >80 años[2]
Diabetes mellitus[2]
Artroplastia protésica de rodilla o cadera[2]
Cirugía articular reciente[2]
Infección cutánea[2]
Artritis séptica previa[16]
Inyección intraarticular reciente[5]
VIH o sida
Drogadicción por vía intravenosa
Nefropatía avanzada en hemodiálisis
Hepatopatía avanzada
Hemofilia con o sin sida
Drepanocitosis
Cáncer subyacente
Hipogammaglobulinemia (predisposición a infecciones por *Mycoplasma*)[48]
Deficiencia del componente final del complemento (predisposición a infecciones por *Neisseria*)[47]
Estado socioeconómico bajo con una alta tasa de enfermedades concomitantes[16]

La infección gonocócica es la causa más frecuente de monoartritis aguda en adultos jóvenes con actividad sexual. En la década de 1970 causó casi dos tercios de todas las tenosinovitis y artritis sépticas en Norteamérica. La erradicación de la infección gonocócica depende de una potente respuesta inmunitaria mediada por complemento. Las personas con deficiencia del complemento terminal (C5-8) tienen más riesgo de infección[49].

La artropatía gonocócica puede presentar dos formas clínicas. La primera se ve en los pacientes con IGD y se caracteriza por fiebre, escalofríos, lesiones cutáneas vesiculopustulosas, tenosinovitis y poliartralgias. Los hemocultivos a menudo son positivos, pero los cultivos de líquido sinovial suelen ser negativos. Puede cultivarse *N. gonorrhoeae* en los genitales, el recto y la faringe. La tenosinovitis múltiple en la muñeca, los dedos de la mano, el tobillo y los dedos del pie es una característica singular de esta forma de IGD, que la distingue de otras artritis infecciosas. En la segunda forma clínica, los pacientes tienen una infección articular localizada sin las manifestaciones generales características de IGD. Los hallazgos clínicos son parecidos a los de la artritis séptica no gonocócica. Los pacientes tienen una artritis purulenta, con más frecuencia en la rodilla, la muñeca o el tobillo, y puede estar afectada más de una articulación simultáneamente. Se detecta con frecuencia *N. gonorrhoeae* en los cultivos del líquido sinovial[48].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

Ante la sospecha de artritis bacteriana, la prueba diagnóstica más importante es la artrocentesis. Debe realizarse una artrocentesis y un análisis del líquido sinovial a los pacientes con una articulación inflamada sin otras causas aparentes. En las articulaciones profundas en las que es más difícil la artrocentesis, debe realizarse una artrocentesis guiada por ecografía o por radioscopia.

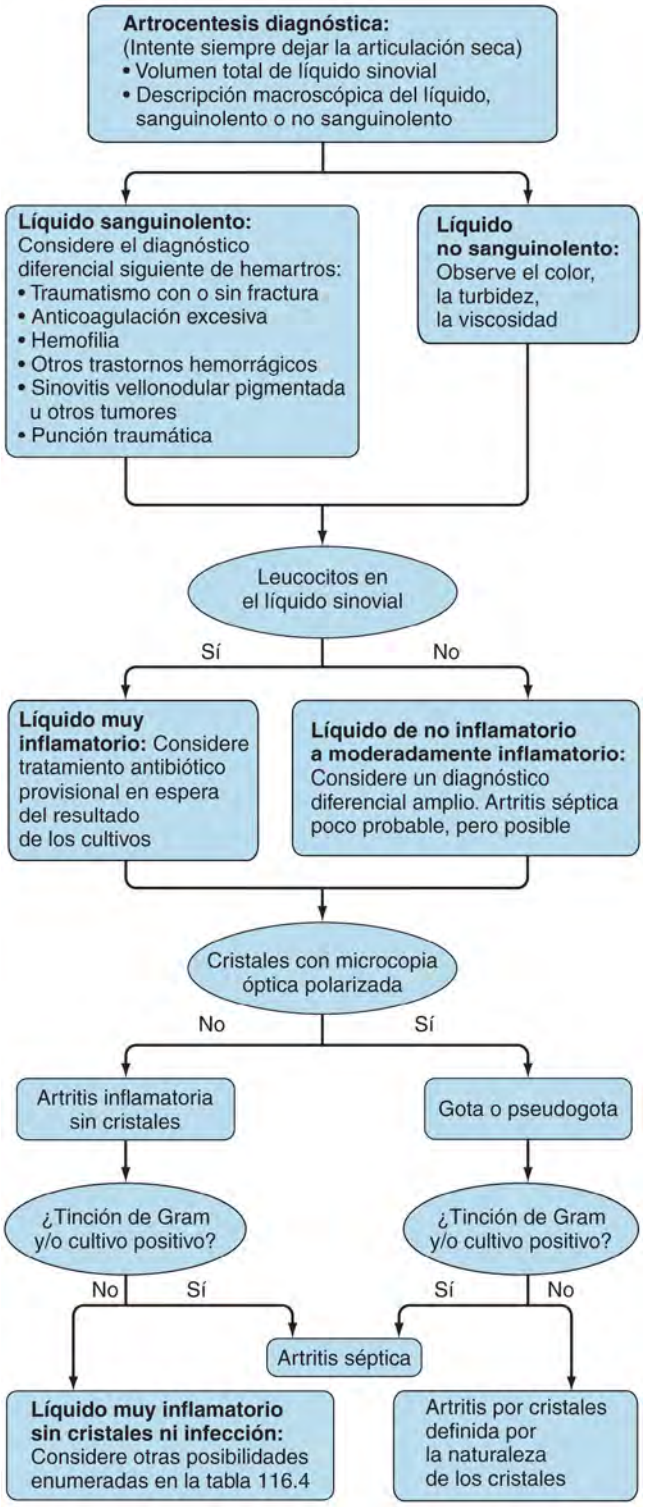
Las articulaciones normales contienen un volumen escaso de líquido sinovial claro, muy viscoso y con pocos leucocitos. La concentración de proteínas es aproximadamente un tercio de la del plasma, y la concentración de glucosa es similar a la del plasma. En cambio, el líquido sinovial infectado suele ser purulento y contiene muchos leucocitos, por lo general más de 50.000/mm^3, y con frecuencia más de 100.000/mm^3, con predominio de los polimorfonucleares. Las concentraciones de glucosa, lactato deshidrogenasa y proteínas totales en el líquido sinovial tienen poca utilidad para diagnosticar una artritis séptica. Aunque una concentración baja de glucosa en el líquido sinovial (<40 mg/dl o menos de la mitad de la glucemia) y una concentración alta de lactato deshidrogenasa sugieren infección bacteriana, no son suficientemente sensibles ni específicas para el diagnóstico[50]. La figura 116.2 presenta un algoritmo de análisis del líquido sinovial, y la tabla 116.4 enumera los diagnósticos diferenciales de la artritis séptica y las causas conocidas de pseudoartritis séptica[51].

Solo es posible hacer un diagnóstico definitivo de artritis bacteriana si se observan bacterias en un frotis mediante tinción de Gram o se cultivan en el líquido sinovial. En los pacientes sin tratamiento antibiótico previo, los cultivos del líquido sinovial son positivos en el 70-90% de los casos de artritis bacteriana no gonocócica[4,52]. Los hemocultivos son positivos en el 40-50% de los pacientes con una artritis séptica y son la única prueba que permite identificar el patógeno en el 10% de los pacientes, aproximadamente[53,54]. A veces, un foco infeccioso extraarticular ofrece una pista sobre la bacteria responsable de la artritis séptica. Algunos ejemplos son la artritis séptica asociada a neumonía neumocócica, la infección urinaria por *E. coli* y la celulitis por estafilococos o estreptococos. Se identifican cocos grampositivos en el 50-75% de los frotis de líquido sinovial con tinción de Gram, pero solo se identifican bacilos gramnegativos en menos del 50% de los casos confirmados mediante cultivo[52].

Los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (CRP) y los leucocitos, suelen estar elevados, pero la sensibilidad es baja, y su ausencia no descarta el diagnóstico de artritis séptica[45,55]. La procalcitonina, el péptido precursor de la calcitonina, se ha investigado de manera exhaustiva como biomarcador de infección bacteriana[56]. La concentración de procalcitonina está elevada en las infecciones bacterianas, y estas concentraciones se normalizan con relativa rapidez una vez neutralizada la infección bacteriana. A diferencia de la VSG y la CRP, la concentración de procalcitonina es normal en otros trastornos inflamatorios, como gota, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Still[57]. Además, la concentración de procalcitonina no se ve modificada por los antiinflamatorios no esteroideos ni por los glucocorticoides. Se cree que las citocinas y las endotoxinas liberadas por las bacterias inhiben la conversión de procalcitonina en calcitonina. Las infecciones víricas no aumentan la procalcitonina, porque los virus estimulan la liberación de IFN, que bloquea la producción de procalcitonina en las células humanas. La mayor parte de la procalcitonina se produce fuera de la tiroides. Por esta razón, la procalcitonina puede estar elevada en los pacientes con una infección bacteriana que tienen un antecedente de tiroidectomía. En las personas sanas, la concentración sérica de procalcitonina es menor de 1 ng/ml. Un metaanálisis de estudios sobre la procalcitonina para diagnosticar la artritis séptica recomendó utilizarla como prueba positiva con un límite de 0,5 mg/ml, y como prueba negativa con un límite de 0,3 ng/ml, con una especificidad y una sensibilidad alrededor del 90%[58]. En este metaanálisis, la procalcitonina fue más sensible y específica que la CRP para diagnosticar o descartar una artritis séptica.

El cultivo de *N. gonorrhoeae* es negativo casi siempre en las lesiones cutáneas y positivo en menos del 50% de las muestras de líquido sinovial y en menos del 33% de los hemocultivos; esto puede ser consecuencia de los requisitos exigentes de crecimiento de *N. gonorrhoeae*. Esta bacteria puede detectarse a menudo con facilidad en otras localizaciones, como la uretra, el cuello uterino, el recto o la faringe (es decir, el sistema genitourinario). En la artritis séptica con cultivo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 116.2** Algoritmo para el análisis del líquido sinovial en la artritis séptica.

TABLA 116.4 Diagnóstico diferencial de la artritis séptica y causas de pseudoartritis séptica[a]

Artritis séptica con tratamiento parcial
Artritis reumatoide
Artritis reumatoide juvenil
Gota
Pseudogota
Artropatía por apatita
Artritis reactiva
Artritis psoriásica
Lupus eritematoso sistémico
Drepanocitosis
Amiloidosis por diálisis
Sinovitis transitoria de la cadera
Sinovitis por espina de planta
Carcinoma metastásico
Sinovitis vellonodular pigmentada
Hemartros
Artropatía neuropática
Sinovitis tras inyección de ácido hialurónico

[a]Una sinovitis muy inflamatoria con cultivo negativo se denomina *pseudoartritis séptica*. Habitualmente, el análisis del líquido sinovial muestra ≥50.000 leucocitos/mm^3, y con frecuencia >100.000 leucocitos/mm^3.

Datos tomados de Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, et al.: No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 61:267–269, 2002; Weston VC, Jones AC, Bradbury N, et al.: Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK health district 1982–1991. *Ann Rheum Dis* 58:214–219, 1999; y Coakley G, Mathews C, Field M, et al.: British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group: BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology (Oxford)* 45:1039–1041, 2006.

negativo y sospecha de *N. gonorrhoeae* pueden utilizarse análisis de reacción en cadena de la polimerasa para detectar ADN gonocócico en el líquido sinovial. Por desgracia, esta prueba diagnóstica no está estandarizada y no está disponible de manera habitual[59].

Para cultivar el líquido sinovial debe llevarse directamente al laboratorio y colocarse en medios sólidos y líquidos ordinarios o en frascos de hemocultivo aerobio y anaerobio. La inoculación en los frascos de hemocultivo de 5 a 10 ml de líquido sinovial o un volumen más pequeño en tubos aislantes puede aumentar el rendimiento de los cultivos en comparación con las técnicas habituales[60,61]. El cultivo de líquido sinovial puede emplear sistemas de obtención y de detección especializados que pueden identificar bastantes más patógenos y menos contaminantes que el cultivo en placa de agar[62].

Las radiografías simples suelen ser normales en la fase inicial de la infección, pero deben realizarse en busca de signos de otra enfermedad y de osteomielitis contigua. Las radiografías muestran a menudo cambios inespecíficos de artritis inflamatoria, como osteopenia periarticular, derrame articular, tumefacción de tejidos blandos y pinzamiento del espacio articular. En una infección más avanzada puede verse reacción perióstica, erosiones marginales o centrales y destrucción del hueso subcondral. La anquilosis ósea es una secuela tardía de la artritis séptica. La luxación o la subluxación de la cabeza femoral son específicas de la infección de la cadera en recién nacidos[63].

La ecografía de la cadera es la prueba de imagen más apropiada para detectar colecciones líquidas en esta articulación profunda, y puede servir de guía para la artrocentesis. La ecografía puede utilizarse en otras articulaciones, como en un quiste poplíteo en la rodilla, el hombro, la articulación acromioclavicular o la articulación esterno-

clavicular. La gammagrafía trifásica con tecnecio 99m se emplea con frecuencia en los niños para identificar una osteomielitis metafisaria asociada o una necrosis avascular de la cabeza femoral. En los niños de corta edad es más apropiada la gammagrafía ósea corporal total, a pesar de que los síntomas sean locales, porque la artritis séptica y la osteomielitis pueden ser multifocales en este grupo de edad[64]. En la artritis séptica en pacientes de cualquier edad se observa aumento de captación periarticular en la fase de «acumulación en sangre» y en las imágenes tardías de la articulación. Sin embargo, la gammagrafía ósea proporciona información inespecífica y no distingue entre causas infecciosas y no infecciosas de inflamación articular. La gammagrafía ósea es más sensible que la radiografía simple para diagnosticar la artritis séptica, porque la captación de radionúclido precede a los cambios morfológicos observados en las radiografías. Una gammagrafía ósea dudosa debe interpretarse en el contexto clínico apropiado y debe apoyarse en datos microbiológicos para hacer un diagnóstico definitivo de infección ósea o articular.

En las articulaciones difíciles de evaluar o con estructuras anatómicas complejas, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden aportar imágenes útiles para delimitar la extensión de la infección[65]. La RM es muy sensible para la detección temprana de líquido sinovial y es mejor que la TC para describir las estructuras de tejidos blandos y los abscesos de tejidos blandos. Estas imágenes pueden mostrar erosión ósea incipiente o extensión a tejidos blandos, y facilitan la artrocentesis del hombro, la cadera, la articulación acromioclavicular[66], la articulación esternoclavicular, la articulación sacroiliaca y las articulaciones facetarias de la columna vertebral. Algunos hallazgos de RM, como la reactividad de la médula ósea, pueden sugerir la presencia de osteomielitis secundaria, que puede complicar la artritis séptica. Si se sospecha afectación poliarticular, la prueba diagnóstica más apropiada es la gammagrafía ósea trifásica.

Tratamiento

El tratamiento de la artritis séptica debe empezar de inmediato después de finalizar la evaluación clínica y obtener las muestras apropiadas para cultivo. Una sospecha clínica firme de infección articular justifica el inicio de un tratamiento antibiótico provisional antes de tener los resultados del cultivo. Los retrasos terapéuticos permiten que la infección avance en la articulación y dañe de manera permanente el cartílago articular. Si no se inicia tratamiento, la infección articular puede propagarse a otras regiones por vía hematógena y puede generalizarse con más dificultad para lograr la curación.

Los principios de tratamiento de una infección de una articulación, natural o protésica, son los mismos que los de una infección de una cavidad corporal en la que deben utilizarse antibióticos conjuntamente con drenaje apropiado del espacio cerrado infectado. Las circunstancias clínicas y los datos de laboratorio preliminares ayudan a elegir los antibióticos apropiados. Los factores relacionados con el huésped, una infección extraarticular y la tinción de Gram del frotis de líquido sinovial son los parámetros más orientadores para elegir el tratamiento antibiótico inicial. La tabla 116.5 contiene una lista de los antibióticos usados en la actualidad en los adultos[55], y la tabla 116.6, los empleados en los niños[67].

Una vez realizada la aspiración de la articulación y tras enviar el líquido sinovial al laboratorio para su análisis, un tratamiento empírico inicial razonable para cubrir *S. aureus,* estreptococos, bacilos gramnegativos y gonococos es la combinación de vancomicina y ceftriaxona, en espera de los resultados de la tinción de Gram tras el cultivo del líquido sinovial. Si la tinción de Gram del líquido muestra cocos grampositivos, la vancomicina es el tratamiento empírico más apropiado, ya que una proporción sustancial de las infecciones extrahospitalarias por *S. aureus* son resistentes a la meticilina en la actualidad[68]. Si en el líquido sinovial se identifican cocos grampositivos y el médico sospecha una infección cutánea primaria por estreptococos o *S. aureus* sensible a la meticilina, puede emplearse una cobertura antibiótica restringida. La monoterapia apropiada en este caso puede ser una penicilina resistente a la penicilasa, cefazolina u oxacilina. Si en el líquido sinovial se identifican bacilos gramnegativos, los antibióticos de elección son penicilinas con actividad frente a *Pseudomonas* o una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona. En las personas jóvenes, sanas y sexualmente activas con una artritis séptica extrahospitalaria y una tinción de Gram del líquido sinovial negativa, la ceftriaxona es una opción razonable para cubrir *N. gonorrhoeae.*

Cuando se conoce la identidad y las sensibilidades del microorganismo, el tratamiento antibiótico debe ser el más efectivo, con el mejor perfil de seguridad y con un espectro más estrecho. Al principio deben administrarse por vía parenteral. El tratamiento antibiótico puede cambiarse a la vía oral si es posible conseguir y mantener unas concentraciones sanguíneas adecuadas por esta vía. No hay indicios de que la administración intraarticular de antibióticos sea necesaria o más apropiada en la artritis séptica, porque no existe una barrera que impida la difusión de los antibióticos desde la sangre hasta el líquido sinovial.

La mayoría de las penicilinas, cefalosporinas (excepto ceftriaxona) y carbapenémicos (excepto ertapenem) tienen semividas cortas que obligan a administrar dosis frecuentes (es decir, cada 4-8 h). El tratamiento mediante infusión continua o ampliada mantiene unas concentraciones de antibiótico por encima de la concentración inhibitoria mínima durante más tiempo, mejorando los resultados clínicos y con más comodidad para los pacientes y los profesionales sanitarios, sobre todo en el ámbito extrahospitalario o domiciliario. La figura 116.3 muestra la posología ampliada y en infusión continua. El uso de antibióticos que se administran una vez al día, como la ceftriaxona y el ertapenem, está aumentando en el ámbito extrahospitalario para tratar la artritis séptica una vez identificado el microorganismo y determinada su sensibilidad. Estos fármacos pueden ser inapropiados en los pacientes con obesidad mórbida, porque el grado de unión a proteínas es alto.

La mayoría de las personas con una artritis séptica tienen una respuesta adecuada a los antibióticos apropiados después de una artrocentesis inicial para analizar el líquido sinovial. En la artritis infecciosa experimental, el tratamiento antibiótico temprano disminuyó la pérdida de colágeno, la erosión de la superficie articular y la necesidad de drenaje quirúrgico abierto[69]. Se acepta en general que el drenaje inmediato y adecuado de la articulación infectada es fundamental para disminuir los riesgos de deterioro considerable de la función articular; sin embargo, persiste la controversia sobre la técnica más adecuada de drenaje[70].

En varios estudios retrospectivos, la artrocentesis diaria de una articulación infectada logró mejores resultados que el drenaje quirúrgico abierto, aunque con una mortalidad global más alta[71,72]. Una explicación de la diferencia en la mortalidad puede ser la presencia de más enfermedades concomitantes en los pacientes con artrocentesis diaria que en los que estaban en mejor estado para realizar un drenaje quirúrgico abierto[71]. Si la cifra de leucocitos y el porcentaje de polimorfonucleares en el líquido sinovial disminuye con la artrocentesis sucesiva, es probable que el tratamiento antibiótico sea efectivo[14,73]. Si la artrocentesis con aguja es técnicamente difícil (como en la cadera o el hombro) o no permite conseguir un drenaje adecuado de la articulación, si el derrame articular no remite pronto, si se retrasa la esterilización del líquido sinovial o si el tejido sinovial o el hueso infectado precisan desbridamiento, es mejor optar sin demora por el drenaje quirúrgico[14,52,74]. La artroscopia es una buena alternativa a la artrotomía, con la ventaja de una menor morbilidad quirúrgica. La cicatrización de la herida es más rápida y acorta el periodo de rehabilitación[75]. Un análisis retrospectivo realizado en el Reino Unido sugirió que la mayoría de los pacientes pueden recibir tratamiento no quirúrgico (mediante artrocentesis repetida) y no precisan drenaje quirúrgico (artroscopia o artrotomía)[76]. Aunque la diferencia no es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 116.5 Antibióticos usados en adultos

Tinción de Gram del líquido sinovial	Microorganismo	Antibiótico	Dosis
Cocos grampositivos (racimos)	*Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina)	Nafcilina/oxacilina	2 g i.v. cada 4 h o 12 g cada 24 h en infusión continua
		o	
		Cefazolina	1-2 g i.v. cada 8 h
	S. aureus (resistente a la meticilina)	Vancomicina	15 mg/kg i.v. cada 12 h[a] (concentración sérica mínima, 15-20 μg/ml)
		o	
		Daptomicina	6-8 mg/kg cada 24 h
		o	
		Linezolid	600 mg i.v. o v.o. cada 12 h
Cocos grampositivos (cadenas)	*Streptococcus*	Penicilina	2-4 millones de unidades i.v. cada 4 h o 18-24 millones de unidades cada 24 h en infusión continua
		o	
		Cefazolina	1-2 g i.v. cada 8 h
Diplococos gramnegativos	*Neisseria gonorrhoeae*	Ceftriaxona	2 g i.v. cada 24 h
		o	
		Cefotaxima	1 g i.v. cada 8 h
		o	
		Ciprofloxacino	400 mg i.v. cada 12 h
Bacilos gramnegativos	Enterobacteriaceae *(Escherichia coli, Proteus, Serratia)*	Ceftriaxona	2 g i.v. cada 24 h
		Ciprofloxacino	750 mg v.o. cada 12 h
		Ertapenem	1 g i.v. cada 24 h
	Pseudomonas	Cefepima	2 g i.v. cada 8 h
		o	
		Piperacilina-tazobactam	3,375 g i.v. cada 6 h o 3,375 g i.v. cada 8 h en infusión de 4 h o 14 g cada 24 h en infusión continua
		o	
		Ciprofloxacino	750 mg v.o. cada 12 h o 400 mg i.v. cada 12 h
		Meropenem	1-2 g i.v. cada 8 h
		más	
		Gentamicina/tobramicina	7 mg/kg i.v. cada 24 h
Infección polimicrobiana	*S. aureus, Streptococcus,* bacilos gramnegativos	Nafcilina/oxacilina[a]	2 g i.v. cada 4 h o 12 g cada 24 h infusión continua
		más	
		Ceftriaxona	2 g i.v. cada 24 h
		o	
		Cefotaxima	2 g i.v. cada 8 h
		o	
		Ciprofloxacino	400 mg i.v. cada 12 h o 750 mg v.o. cada 12 h

[a]Si el paciente es alérgico a la penicilina, use vancomicina y una cefalosporina de tercera generación o ciprofloxacino.

i.v., intravenoso; *v.o.,* por vía oral.

estadísticamente significativa, el tratamiento médico logró una curación más completa y menos deterioro del estado funcional en el momento del alta. Otro estudio en 20 adultos con artritis séptica de una cadera natural concluyó que la duración de los síntomas, sobre todo si era superior a 3 semanas antes de la presentación, fue un factor pronóstico estadísticamente significativo de la necesidad de artroplastia de resección[77]. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de una selección adecuada de los pacientes para los que puede ser más apropiado el tratamiento quirúrgico.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico. En las infecciones de articulaciones naturales por *N. gonorrhoeae* puede ser adecuada una duración de 1 semana. En la artritis séptica por bacterias distintas de *N. gonorrhoeae* se recomienda mantener el tratamiento antibiótico 2-4 semanas según el tipo, la sensibilidad de la bacteria y la presencia de osteomielitis. Si es previsible un tratamiento antibiótico prolongado (4-6 semanas), los antibióticos parenterales pueden cambiarse por antibióticos orales a las 2 semanas, siempre que se observe mejoría clínica y descenso de los marcadores inflamatorios, y haya antibióticos orales efectivos contra la bacteria identificada[54]. La duración del tratamiento antibiótico debe ser 2 semanas en las infecciones no complicadas por bacterias sensibles o 4-6 semanas para la infección más extensa en un huésped inmunodeprimido. En la artritis séptica por *H. influenzae,* estreptococos o cocos gramnegativos suele ser adecuado administrar antibióticos durante 2 semanas. La artritis séptica estafilocócica necesita habitualmente 3-4 semanas de tratamiento, y en las infecciones neumocócicas o por bacilos gramnegativos, el tratamiento antibiótico debe mantenerse durante 4 semanas como mínimo[78,79].

Durante los primeros días de tratamiento, la inmovilización de la articulación infectada con una ortesis y la administración de analgésicos adecuados mejoran la comodidad del paciente. La fisioterapia, empezando con movilidad pasiva seguida gradualmente de movilidad activa, debe comenzar en cuanto el paciente tolere la movilización de la articulación inflamada, porque los ejercicios de movilidad activos tempranos son beneficiosos para la recuperación funcional definitiva. La implicación del traumatólogo-cirujano ortopédico y del fisioterapeuta desde el inicio del tratamiento asegura que se realiza un drenaje si es necesario y consigue el mejor resultado funcional[80].

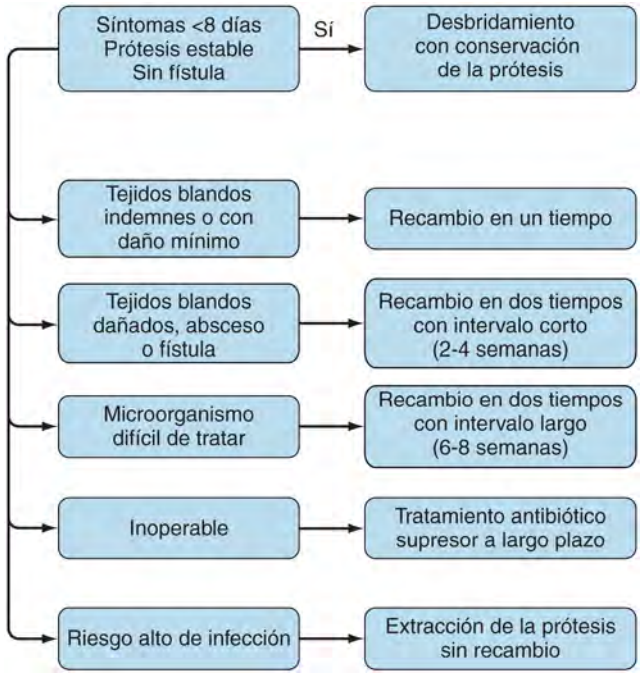
TABLA 116.6 Antibióticos usados en los niños

Edad	Patógeno probable	Antibiótico	Dosificación (mg/kg/día)	Número de dosis/día
Recién nacido	*Staphylococcus aureus;* estreptococos del grupo B; bacilos gramnegativos	Nafcilina más Cefotaxima o Gentamicina	100 150 5-7,5	4 3 3
Niños <5 años	*S. aureus; Haemophilus influenzae*[a]; estreptococos del grupo A; *Streptococcus pneumoniae*	Nafcilina[b] más Cefotaxima o Ceftriaxona o Cefuroxima	150 100-150 50 150-200	4 3-4 1-2 3-4
Niños >5 años	*S. aureus;* estreptococos del grupo A	Nafcilina[b] o Cefazolina	150 75	4 3-4
Adolescentes (sexualmente activos)	Microorganismos previos; *Neisseria gonorrhoeae*	Ceftriaxona	50	1-2

[a]Incidencia baja en niños con vacunación completa para Hib.

[b]Si el paciente es alérgico a la penicilina, las alternativas son vancomicina (40 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) o clindamicina (20-40 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis).

Modificado de Gutierrez KM: Infectious and inflammatory arthritis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases,* ed 2. New York, 2002, Churchill Livingstone, pp 475–481.



● **Fig. 116.3** Algoritmo para el tratamiento de una prótesis articular infectada. (Modificado de Trampuz A, Zimmerli W: Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 135:243–251, 2005.)

Infecciones articulares periprotésicas

En EE. UU. se realizan más de un millón de artroplastias de cadera y de rodilla al año, y la cifra aumenta continuamente. La infección articular periprotésica es una complicación infrecuente, pero devastadora, de la cirugía de artroplastia. En el año 2014 se realizaron más de 680.000 artroplastias totales de rodilla (ATR) y casi 371.000 artroplastias totales de cadera (ATC) en EE. UU.[81,82]. Los cálculos indican que se realizarán casi 2 millones de artroplastias (1,3 millones de ATR y 635.000 ATC) al año en EE. UU. hacia 2030. Además de las artroplastias de cadera y rodilla, está aumentando el número de artroplastias de hombro, codo y tobillo, sobre todo en los pacientes con AR. La tasa de infección de las artroplastias varía considerablemente entre los distintos países industrializados. Los datos de EE. UU. indican unas tasas de infección de las artroplastias de 2-2,2%[83], mientras que los países europeos señalan unas tasas de infección de 0,8 y 1,2% para la rodilla y la cadera, respectivamente[84]. En EE. UU., la tasa de infección es más alta en las artroplastias de codo (3,3%) y más baja en las artroplastias de hombro (1,3%) en comparación con las artroplastias de rodilla y de cadera[85,86]. Las tasas de infección son mucho más altas en los pacientes a los que se realiza una artroplastia de revisión que en los pacientes con una artroplastia primaria (el 3% para las caderas y el 6% para las rodillas)[87]. El riesgo de infección es el doble aproximadamente en los pacientes con AR que en los pacientes con artrosis.

El riesgo de infección articular periprotésica (IAP) está relacionado con varios factores. En un estudio retrospectivo de 56.216 artroplastias totales de rodilla, los factores de riesgo de infección principales fueron: 1) un diagnóstico de osteonecrosis; 2) un diagnóstico de artrosis postraumática; 3) sexo masculino; 4) puntuación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) de 3 o más; 5) índice de masa corporal (IMC) de 35 o más, y 6) diabetes mellitus. Los factores de riesgo quirúrgico fueron exposición con liberación del cuádriceps y uso de cemento con antibiótico[88]. En un estudio prospectivo realizado en Inglaterra y Gales, en el que se evaluaron más de 600.000 artroplastias primarias de cadera, se identificaron los siguientes factores de riesgo para la IAP: sexo masculino, IMC >30 kg/m^2, diabetes, demencia, antecedentes de artritis séptica, fractura del cuello femoral, acceso quirúrgico lateral y uso de superficies de apoyo no cerámicas[89]. Determinados grupos de pacientes tienen más riesgo de infección por las enfermedades concomitantes (p. ej., diabetes mellitus y AR). Otros factores de riesgo son la duración de la intervención quirúrgica (más de 4 h), el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y el tabaquismo[88-91].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los componentes protésicos afectan de manera adversa a las defensas del huésped. Los componentes protésicos empeoran la actividad de opsonización y disminuyen la capacidad de los neutrófilos para destruir bacterias. Los leucocitos polimorfonucleares liberan enzimas lisosómicas y superóxido en la zona que rodea la prótesis, lo que provoca daño tisular y desvascularización local. Los fagocitos pueden concentrarse en la eliminación del cuerpo extraño, de manera que hay menos células disponibles para combatir la infección. Por último, el cemento óseo de polimetilmetacrilato puede inhibir las funciones de los neutrófilos y del complemento, y el calor generado por la polimerización del polimetilmetacrilato puede dañar el hueso cortical adyacente y dejar una zona necrótica desvascularizada, que es ideal para el crecimiento bacteriano. Después de la implantación, los componentes protésicos quedan recubiertos inmediatamente por proteínas del huésped, como albúmina, fibrinógeno y fibronectina. *S. aureus,* que contiene numerosos receptores de unión a proteínas del huésped (MSCRAMM), es un patógeno frecuente en las infecciones articulares periprotésicas. Los pacientes con una articulación protésica que presentan bacteriemia por *S. aureus* tienen una probabilidad de un tercio de sufrir una infección de los componentes protésicos[92]. El riesgo es mayor en personas con prótesis de rodilla y en los que presentan bacteriemia extrahospitalaria por *S. aureus*[93].

Otro fenómeno crucial para el desarrollo de la infección es la capacidad de las bacterias para formar biopelículas en la superficie de una prótesis articular. La biopelícula se define como «una confluencia de células microbianas que se asocia irreversiblemente a una superficie y está contenida en una matriz de material principalmente polisacárido»[94]. La formación de una biopelícula es un proceso natural. Las bacterias crecen en los productos sanitarios permanentes, en las conducciones de agua potable y en los tejidos vivos. *S. epidermidis* es especialmente propenso a unirse a y formar biopelículas en los cuerpos extraños, como las prótesis articulares. Un número escaso de estas bacterias de la piel o de las membranas mucosas del paciente, o de las manos de los traumatólogos-cirujanos ortopédicos o del personal sanitario, contaminan y colonizan los componentes protésicos en el momento de la implantación. Las proteínas de superficie estafilocócicas SSP-1 y SSP-2 son polímeros similares a fimbrias que facilitan la adherencia de *S. epidermidis* al poliestireno. *S. epidermidis* produce una sustancia polisacárido/adhesina crucial para la formación de esta matriz extracelular. Las mutantes polisacárido/adhesina son menos virulentas que la cepa natural en un modelo de endocarditis en conejos[95].

Las IAP se dividen en inicio temprano (<3 meses después de la implantación), diferido (3-24 meses después de la implantación) y tardío (>24 meses después de la implantación). Las infecciones tempranas y diferidas están relacionadas habitualmente con contaminación quirúrgica en el momento de la implantación, mientras que las infecciones tardías están causadas habitualmente por diseminación hematógena en la articulación. La mayoría de las infecciones aparecen en los 2 años siguientes a la implantación. Debido a su alta virulencia, *S. aureus* es responsable de la mayoría de las infecciones tempranas y tardías (v. tabla 116.1). Las denominadas variantes de *colonia pequeña* de *S. aureus* pueden ser responsables de las infecciones persistentes y recurrentes de los componentes protésicos[96]. Estas subespecies de *S. aureus* son difíciles de tratar, porque crecen con lentitud y son relativamente resistentes a los antibióticos activos contra la pared celular, antibióticos antifolato (trimetoprima y sulfametoxazol) y aminoglucósidos. Un problema relacionado con el uso de una cadena de polimetilmetacrilato impregnado con gentamicina para tratar las infecciones articulares periprotésicas es la posibilidad de selección de especies de variante de colonia pequeña[96]. Las infecciones diferidas están causadas habitualmente por bacterias menos virulentas, como los estafilococos coagulasa negativos (a excepción de *S. lugdunensi*) y *C. acnes* (anteriormente *P. acnes*). *Finegoldia magna,* una bacteria aerobia grampositiva que forma parte de la flora normal de la piel, se ha identificado como una causa cada vez más frecuente de infecciones articulares periprotésicas de cadera y rodilla; la infección comienza de manera característica en los 4 meses siguientes a la artroplastia[97]. Es importante interpretar los cultivos con atención, porque estas bacterias con virulencia baja son contaminantes frecuentes de la piel.

En el ámbito clínico, el síntoma más frecuente en los pacientes con una infección articular periprotésica es el dolor en la articulación afectada. Puede ser difícil distinguir el dolor por aflojamiento mecánico de la prótesis del dolor causado por una infección. Por lo general, un paciente con aflojamiento mecánico sin infección solo tiene dolor con el movimiento, mientras que un paciente con infección tiene dolor tanto en reposo como al moverse. El aumento de temperatura local, el derrame, el eritema y la fiebre son frecuentes en las infecciones tempranas y tardías, pero no en las diferidas. Esta diferencia en la presentación clínica refleja la virulencia de las bacterias asociadas con más frecuencia a estos tres tipos de infecciones. La presencia de una fístula con secreción purulenta indica que la prótesis está infectada y es una indicación de extracción de la prótesis. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha publicado recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con infecciones articulares periprotésicas[98]. Los criterios diagnósticos de la IAP se han revisado[99] y se presentan en la tabla 116.7.

Los marcadores inflamatorios sanguíneos tienen una sensibilidad y una especificidad variables en el diagnóstico de una infección articular periprotésica. En un metaanálisis, la concentración alta de IL-6 y de CRP tenía una sensibilidad más alta (97 y 88%, respectivamente) que el aumento de la cifra de leucocitos o de la VSG (45 y 75%, respectivamente)[100]. La especificidad de una concentración alta de IL-6 (91%) fue la más alta de estos marcadores, y la del aumento de la cifra de leucocitos (87%), de una CRP alta (74%) y de una VSG alta (70%) fueron algo más bajas. Los marcadores inflamatorios aumentan después de la artroplastia, y el retorno a las concentraciones normales es bastante variable. La IL-6 se normaliza a los pocos días de la intervención quirúrgica, mientras que la concentración de CRP puede permanecer elevada durante 3 semanas, y la VSG puede normalizarse varios meses después de la artroplastia[100]. Por tanto, una concentración normal de CRP o de IL-6 en un paciente con sospecha de infección articular periprotésica tiene un valor predictivo negativo óptimo. Las directrices actuales de la IDSA recomiendan utilizar la CRP y la VSG en el tratamiento de los pacientes con IAP sospechosa o confirmada[98]. Las determinaciones de IL-6, TNF y procalcitonina pueden ser útiles, pero no se han incluido en las directrices existentes[101]. Puede ser más práctico determinar la concentración de procalcitonina, porque es un análisis disponible en los hospitales locales o en los laboratorios de

TABLA 116.7 Criterios para diagnosticar una infección articular periprotésica

Criterios mayores (uno o más)	Decisión
Dos cultivos positivos para el mismo microorganismo o fístula que comunica con la articulación/prótesis	Presencia de infección
Criterios menores	**Puntuación[a]**
Elevación de la CRP o el dímero D en suero	2
Elevación de la VSG	1
Elevación de los leucocitos o de la esterasa leucocitaria en líquido sinovial	3
α-defensina positiva en líquido sinovial	3
Aumento de la cifra de PMN en líquido sinovial (%)	2
Elevación de la CRP en líquido sinovial	1

[a]Si la puntuación es de 6 o más, existe infección; si es de 2-5, indica una posible infección; si es de 0-1, no hay infección.

referencia. La presencia de α-defensina en el líquido sinovial tiene una sensibilidad y una especificidad muy altas para la IAP, pero esta determinación debe reservarse para aquellos casos en los que el diagnóstico de IAP no esté claro. Las radiografías simples periódicas pueden ser útiles; la presencia de crecimiento óseo subperióstico y de fístulas transcorticales es específica de infección. Las gammagrafías óseas con difosfonato metileno marcado con tecnecio 99m son sensibles pero carecen de especificidad porque el resultado se mantiene positivo 6-12 meses después de la intervención quirúrgica. Las gammagrafías óseas pueden ser una prueba de cribado útil en los pacientes con sospecha de infección articular periprotésica tardía. La TC tiene limitaciones debido a los artefactos de imagen provocados por los componentes protésicos metálicos. La RM solo puede utilizarse en los pacientes con componentes protésicos de titanio o de tantalio. Las directrices de la IDSA no recomiendan las gammagrafías óseas, las gammagrafías con leucocitos, la RM, la TC ni la tomografía por emisión de positrones para el tratamiento ordinario de una IAP[98].

La artrocentesis es fundamental para distinguir la infección de otras causas no infecciosas de dolor articular, sobre todo en los pacientes sin AR[98]. En un estudio, una cifra de leucocitos en el líquido sinovial mayor de 1.700/mm^3 tuvo una sensibilidad del 94% para determinar una infección, mientras que un recuento diferencial con más del 65% de neutrófilos alcanzó una sensibilidad del 97%[102]. Las especificidades de estos dos parámetros fueron del 88 y el 98%, respectivamente, en los pacientes sin enfermedades inflamatorias subyacentes, como la AR. La tinción de Gram del líquido sinovial tiene una sensibilidad baja (<20%), pero una especificidad alta (>97%)[98]. Los cultivos de la secreción por una fístula no son útiles, a menos que se identifique *S. aureus*[103].

En general, durante la intervención quirúrgica deben obtenerse tres muestras de tejido como mínimo, incluyendo tejido de la cápsula articular, del revestimiento sinovial, de la interfase hueso-cemento, y muestras del material purulento o de los secuestros óseos[98,104,105]. Las muestras articulares obtenidas con hisopo tienen una sensibilidad baja y deben evitarse. A menos que el paciente esté séptico o con mal estado general por otro motivo, el tratamiento antibiótico debe suspenderse como mínimo 2 semanas antes de la cirugía de revisión, y no deben administrarse antibióticos perioperatorios hasta que se hayan obtenido todas las muestras de tejido para cultivo[98]. Si se emplea este abordaje metódico, se consigue una correlación directa entre el número de muestras de tejido positivas para una bacteria concreta y la probabilidad de infección. La probabilidad de infección se considera inferior al 5% si todas las muestras de tejido son negativas y superior al 94% si tres o más muestras de tejido son positivas[105]. Por último, la localización de la prótesis es útil para interpretar un cultivo positivo. La identificación de *C. acnes* (anteriormente *P. acnes*) en el cultivo de una sola muestra de tejido de una prótesis de rodilla es un signo más probable de contaminación que si se identifica esta misma bacteria en una prótesis de hombro.

En los pacientes tratados recientemente con antibióticos puede ser útil la sonicación de la prótesis en el momento de la explantación[106]. Los cultivos de las muestras obtenidas de prótesis explantadas que han sido sonicadas para eliminar las bacterias adherentes tenían una sensibilidad más alta (75%) que los cultivos del tejido periprotésico (45%) en los pacientes tratados con antibióticos en los 14 días previos[107].

El tratamiento médico de los pacientes con infecciones articulares periprotésicas es complicado. Las bacterias presentes en las biopelículas son mucho más resistentes a los antibióticos por varios motivos. La mayoría de los antibióticos penetran bien en la biopelícula, pero no inhiben el crecimiento de bacterias en el interior de la matriz de la biopelícula. Las bacterias asociadas a biopelícula, como las variantes de colonia pequeña de *S. aureus,* crecen más lentamente (es decir, están en fase estacionaria de crecimiento) que las bacterias en suspensión. Como consecuencia, algunos antibióticos, como la vancomicina, las penicilinas, los carbapenémicos y las cefalosporinas, que actúan en bacterias que se dividen con rapidez, no son efectivos para tratar las infecciones relacionadas con prótesis[108]. La rifampicina y las fluoroquinolonas (sobre todo el moxifloxacino) pueden ser más efectivas, porque son activas contra bacterias en fase estacionaria de crecimiento[108]. Las directrices de la IDSA recomiendan la rifampicina combinada con otro antibiótico para tratar las cepas de *S. aureus* sensibles a rifampicina[98]. Hay indicios de que los resultados clínicos son mejores en los pacientes tratados con rifampicina, aunque los datos están basados en análisis retrospectivos[109,110]. Todavía no está claro el papel de los nuevos antibióticos antiestafilocócicos, como el linezolid, la daptomicina, la telavancina[111], la ceftarolina, la dalbavancina, la oritavancina y la tigeciclina[112]. El delafloxacino es una nueva fluoroquinolona con actividad frente a SARM que posee actividad frente a los microorganismos de la biopelícula y que podría resultar útil en el tratamiento de las IAP[113]. Hay algunos indicios de que la oritavancina puede ser activa contra las variantes de colonia pequeña de *S. aureus* asociadas a biopelícula[114].

El tratamiento de las infecciones articulares protésicas tardías es complejo. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento efectivo requiere una combinación de antibióticos con la extracción de la prótesis. El fracaso en la extracción de una prótesis infectada se asocia con frecuencia a una tasa inaceptablemente alta de recidiva, probablemente por la formación de una biopelícula en la prótesis. La extracción de la prótesis articular, el desbridamiento del hueso infectado y la colocación de una prótesis articular nueva durante la misma intervención quirúrgica se asocian a una tasa alta de recidiva de la infección, pero algunos estudios indican que la revisión en un tiempo o el desbridamiento con conservación de la prótesis articular pueden ser efectivos en circunstancias concretas[115,116].

Los pacientes con dolor y tumefacción articular durante menos de 3 semanas[117] y con una prótesis articular estable con pocos daños en los tejidos blandos y sin fístula son candidatos óptimos a desbridamiento, antibióticos y conservación de la prótesis articular (DACP). El recambio de los componentes modulares como parte de este procedimiento se asocia a unos mejores resultados en comparación con la conservación de estos componentes (v. fig. 116.3)[98,115]. Este tipo de tratamiento ofrece ventajas evidentes, ya que es mucho menos invasivo que un procedimiento en dos tiempos con la retirada de todo el material protésico.

El tratamiento más apropiado para la mayoría de los pacientes es una revisión en dos tiempos, que consiste en extracción de la prótesis articular infectada, desbridamiento del hueso infectado, estabilización de la articulación mediante un espaciador de metilmetacrilato impregnado con antibiótico y administración de antibióticos por vía intravenosa durante 6 semanas (primer tiempo), seguido de reimplantación de una prótesis articular nueva (segundo tiempo). Con este abordaje, la tasa de éxito es del 72-95% aproximadamente; la tasa de éxito es ligeramente más alta en la artroplastia de revisión de cadera que en la de rodilla. Los factores de riesgo de fracaso del tratamiento son cirugía de revisión previa, presencia de linfedema con infección, AR, presencia de fístula e infección por SARM[118]. En pocos pacientes se opta por un tratamiento antibiótico continuo si el riesgo de extracción de la prótesis articular infectada es demasiado alto, la prótesis articular no presenta aflojamiento y la bacteria responsable de la infección puede neutralizarse razonablemente con un antibiótico por vía oral[119].

La patogenia de la infección bacteriana en las prótesis articulares es compleja. Los factores anatómicos, de virulencia y los relacionados con el huésped influyen en el pronóstico y en el tratamiento elegido. El conocimiento de estas interacciones puede conducir a la aplicación de medidas preventivas y terapéuticas novedosas, como las vacunas contra los antígenos capsulares o las adhesinas de superficie en los pacientes a los que se realiza una artroplastia programada.

Prevención de las infecciones articulares periprotésicas

La mayoría de expertos coinciden en que está justificada una evaluación preoperatoria de un paciente en busca de una infección, como una patología periodontal, y en que antes de la artroplastia es esencial aplicar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las medidas apropiadas para erradicar la infección. También coinciden en que la profilaxis antibiótica perioperatoria baja considerablemente la tasa de infección postoperatoria, y por eso se utiliza sistemáticamente. La controversia sobre el papel de la profilaxis antibiótica para prevenir la infección articular protésica tardía antes de intervenciones diagnósticas o terapéuticas con bacteriemia transitoria, en especial por tratamiento dental, se ha mantenido hasta hace pocos años. Dos estudios de casos y controles determinaron que las intervenciones dentales de riesgo alto o bajo no aumentaban el riesgo de infección de las prótesis articulares[120,121]. Un informe de situación de la American Dental Association y de la American Academy of Orthopaedic Surgeons afirmaba que no había indicios convincentes favorables a la profilaxis antibiótica en los pacientes con prótesis articulares que precisan intervenciones dentales[122].

La incidencia de infección tardía de una articulación protésica como consecuencia de la bacteriemia relacionada con una intervención es muy baja: 10-100 casos por 100.000 pacientes con una artroplastia anualmente. El coste de la profilaxis antibiótica de todos los pacientes con prótesis articulares antes de todas las intervenciones asociadas a bacteriemia transitoria es muy alto. No se ha confirmado la eficacia de esta profilaxis antibiótica. Los análisis de coste-efectividad han obtenido resultados dispares[123]. Esta disparidad se debe a la ausencia de datos fiables y a las diferentes premisas usadas en los cálculos. En el paciente con el riesgo máximo de infección, una intervención invasiva que provoca bacteriemia puede causar en ocasiones una infección de una artroplastia total. Aconsejar a estos pacientes sobre los riesgos y los beneficios de la profilaxis antibiótica lleva a una decisión fundamentada en la que el paciente y el médico pueden estar de acuerdo.

Hay bastantes indicios de que los fármacos biológicos que interfieren en los inhibidores del TNF y en la IL-6 aumentan el riesgo de infección de la artroplastia. Un análisis retrospectivo de 10 casos de infecciones postoperatorias mostró que el uso de un inhibidor del TNF estaba asociado significativamente a la aparición de una infección grave (cociente de posibilidades, 4,4)[124]. Un metaanálisis de la bibliografía clínica sobre los inhibidores del TNF hasta 2005 encontró un aumento del riesgo de infección grave[125]. Las directrices del American College of Rheumatology y de la British Society for Rheumatology recomiendan suspender el tratamiento con un inhibidor del TNF antes de una artroplastia de revisión programada[126,127]. Los riesgos y los beneficios deben sopesarse minuciosamente, y debe informarse de forma individualizada a los pacientes sobre cómo utilizar estos fármacos.

Conclusión

En el siglo XXI, los pacientes con artritis séptica en su conjunto tienen una edad más avanzada, con más factores de riesgo de infección y más enfermedades concomitantes. El número de pacientes con prótesis articulares está aumentando conforme envejece la población y aumenta la esperanza de vida. Por tanto, no es sorprendente que se vean más casos de infecciones de articulaciones naturales y protésicas. Sin embargo, los microorganismos que causan estas infecciones no han cambiado sustancialmente. Los estafilococos (44-66%) siguen siendo los más frecuentes, seguidos por los estreptococos (18-28%) y los bacilos gramnegativos (9-19%)[5]. Los retos emergentes en el tratamiento de la artritis séptica son cómo mejorar el resultado, cómo tratar los microorganismos resistentes y cómo corregir los factores del huésped que implican un pronóstico desfavorable.

El resultado del tratamiento de la artritis séptica puede evaluarse mediante la mortalidad, el resultado funcional de la articulación infectada o el resultado a largo y a corto plazo. En los supervivientes, la pérdida de cartílago articular, la disminución de la movilidad o el aumento del dolor en la articulación infectada deben considerarse resultados funcionales insatisfactorios. La pérdida de la extremidad por infección y la necesidad de intervención quirúrgica para realizar una artrodesis de la articulación o para recuperar la función son también consecuencias desfavorables. La mayoría de los estudios indican el resultado en el momento del alta hospitalaria, y no hay datos a largo plazo sobre los adultos con artritis séptica. No se ha estudiado bien la tasa de artropatía degenerativa, la tasa de recidiva o recaída de la infección ni la tasa de progresión del deterioro funcional en la articulación afectada con el paso del tiempo.

TABLA 116.8 Factores asociados a un mal pronóstico en la artritis séptica

Edad avanzada
Artritis previa, en especial artritis reumatoide, pero también artrosis y gota tofácea
Presencia de material sintético (p. ej., prótesis total)
Retraso diagnóstico o duración prolongada de los síntomas antes de acudir al médico
Infección poliarticular, en especial si están afectadas >3 articulaciones y las articulaciones pequeñas de la mano
Bacteriemia
Infección causada por microorganismos virulentos o difíciles de tratar (p. ej., *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* o algunos bacilos gramnegativos)
Pacientes con tratamiento inmunodepresor
Enfermedades concomitantes graves (p. ej., hepatopatía, nefropatía o cardiopatía)
Leucocitos en sangre periférica en la presentación
Deterioro progresivo de la función renal

Datos tomados de Christodoulou C, Gordon P, Coakley G: Polyarticular septic arthritis. *BMJ* 333:1107-1108, 2006; Shinefield H, Black S, Fattom A, et al.: Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 346:491–496, 2002; y Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson ANA, et al.: Synovial fluid tests: what should be ordered? *JAMA* 264:1009–1014, 1990.

Muchos estudios retrospectivos han definido las características que pueden aumentar la probabilidad de un resultado desfavorable en el momento del alta hospitalaria (tabla 116.8)[15,45,128]. Un estudio extrahospitalario prospectivo en adultos y niños halló un resultado articular desfavorable en el 33% de los supervivientes de 154 pacientes con artritis bacteriana, y mediante análisis unifactorial determinó que la edad avanzada, la artropatía previa y una infección de una articulación con material sintético eran factores pronósticos negativos[128]. Estos investigadores no encontraron una asociación entre resultado desfavorable y edad joven, comorbilidad, medicación inmunodepresora, clase funcional, infección poliarticular, tipo de microorganismo o retraso terapéutico. En un estudio prospectivo numeroso en el Reino Unido sobre el resultado en 243 pacientes, el 11,5% murió por artritis séptica y el 31,6% presentó morbilidad adicional. El análisis multifactorial sugiere que los factores pronósticos principales de muerte son estado confusional en el momento del diagnóstico, edad de 65 años o más, infección poliarticular y afectación de la articulación del codo. Los factores pronósticos de morbilidad fueron edad de 65 años o más, diabetes mellitus, drenaje quirúrgico abierto e infección por grampositivos distintos de *S. aureus*[53].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com.

Bibliografía seleccionada

1. Kaandorp CJE, Dinant HJ, van de Laar MAFJ, et al: Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey, *Ann Rheum Dis* 56:470-475, 1997.

2. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, et al: Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease: a prospective study, *Arthritis Rheum* 38:1819-1825, 1995.
3. Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A: Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections, *Ann Rheum Dis* 67:638-643, 2008.
4. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al: Bacterial septic arthritis in adults, *Lancet* 375:846-855, 2010.
5. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, et al: No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period, *Ann Rheum Dis* 61:267-269, 2002.
6. Al Saadi MM, Al Zamil FA, Bokhary NA, et al: Acute septic arthritis in children, *Pediatr Int* 51:377-380, 2009.
7. Young TP, Mass L, Thorp AW, et al: Etiology of septic arthritis in children: an update for the new millennium, *Am J Emerg Med* 29:899-902, 2011.
8. Belkhir L, Rodriguez-Villalobos H, Vandercam B, et al: Pneumococcal septic arthritis in adults: clinical analysis and review, *Acta Clin Belg* 69:40-46, 2014.
9. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al: Decline of childhood Haemophilus influenzae type b Hib disease in the Hib vaccine era, *J Am Med Assoc* 269:221-226, 1993.
10. Goldenberg DL, Cohen AS: Acute infectious arthritis, *Am J Med* 60:369-377, 1976.
11. Schattner A, Vosti KL: Bacterial arthritis due to beta-hemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F, and G: analysis of 23 cases and review of the literature, *Medicine* 77:122-139, 1998.
12. Duggan JM, Georgiadis G, VanGorp C, et al: Group B streptococcal prosthetic joint infections, *J South Orthop Assoc* 10:209-214, 2001.
13. Goldenberg DL, Brandt K, Cathcart E, et al: Acute arthritis caused by gram-negative bacilli: a clinical characterization, *Medicine* 53:197-208, 1974.
14. Pioro MH, Mandell BF: Septic arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 23:239-258, 1997.
15. Dubost J, Fis I, Denis P, et al: Polyarticular septic arthritis, *Medicine* 72:296-310, 1993.
16. Christodoulou C, Gordon P, Coakley G: Polyarticular septic arthritis, *BMJ* 333:1107-1108, 2006.
17. Ho G Jr: Bacterial arthritis. In McCarty DJ, Koopman WJ, editors: *Arthritis and allied conditions*, ed 12, Philadelphia, 1993, Lea & Febiger, pp 2003-2023.
18. Gutierrez KM: Infectious and inflammatory arthritis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, pp 475-481.
19. Gilad J, Borer A, Riesenberg K, et al: Polymicrobial polyarticular septic arthritis: a rare clinical entity, *Scand J Infect Dis* 33:381-383, 2001.
20. Armstrong RW, Bolding F, Joseph R: Septic arthritis following arthroscopy: clinical syndromes and analysis of risk factors, *Arthroscopy* 8:213-223, 1992.
21. Centers for Disease Control and Prevention: Septic arthritis following anterior cruciate ligament reconstruction using tendon allografts—Florida and Louisiana, 2000, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50:1081-1083, 2001.
22. Nade S: Septic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:183-200, 2003.
23. Ram S, Mackinnon FG, Gulati S, et al: The contrasting mechanisms of serum resistance of Neisseria gonorrhoeae and group B Neisseria meningitidis, *Mol Immunol* 36:915-928, 1999.
24. Goldenberg DL, Reed JI, Rice PA: Arthritis in rabbits induced by killed Neisseria gonorrhoeae and gonococcal lipopolysaccharide, *J Rheumatol* 11:3-8, 1984.
25. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, et al: MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues, *Annu Rev Microbiol* 48:585-617, 1994.
26. Patti JM, Bremell T, Krajewska-Pietrasik D, et al: The Staphylococcus aureus collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis, *Infect Immun* 62:152-161, 1994.
27. Greene C, McDevitt D, Francois P, et al: Adhesion properties of mutants of Staphylococcus aureus defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of fnb genes, *Mol Microbiol* 17:1143-1152, 1995.
28. Winzer K, Williams P: Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria, *Int J Med Microbiol* 291:131-143, 2001.
29. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, et al: Internalization of Staphylococcus aureus by cultured osteoblasts, *Microb Pathog* 19:409-419, 1995.
30. Edwards AM: Phenotype switching is a natural consequence of Staphylococcus aureus replication, *J Bacteriol* 194:5404-5412, 2012.
31. Silverman GJ, Sasano M, Wormsley SB: Age-associated changes in binding of human B lymphocytes to a VH3-restricted unconventional bacterial antigen, *J Immunol* 151:5840-5855, 1993.
32. Palmqvist N, Silverman GJ, Josefsson E, et al: Bacterial cell wall-expressed protein A triggers supraclonal B-cell responses upon in vivo infection with Staphylococcus aureus, *Microbes Infect* 7:1501-1511, 2005.
33. Gemmell CG, Goutcher SC, Reid R, et al: Role of certain virulence factors in a murine model of Staphylococcus aureus arthritis, *J Med Microbiol* 46:208-213, 1997.
34. Albus A, Arbeit RD, Lee JC: Virulence of Staphylococcus aureus mutants altered in type 5 capsule production, *Infect Immun* 59:1008-1014, 1991.
35. Buxton TB, Rissing JP, Horner JA, et al: Binding of a Staphylococcus aureus bone pathogen to type I collagen, *Microb Pathog* 8:441-448, 1990.
36. Vandenesch F, Projan SJ, Kreiswirth B, et al: Agr-related sequences in Staphylococcus lugdunensis, *FEMS Microbiol Lett* 111:115-122, 1993.
37. Nilsson IM, Lee JC, Bremell T, et al: The role of staphylococcal polysaccharide microcapsule expression in septicemia and septic arthritis, *Infect Immun* 65:4216-4221, 1997.
38. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al: Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis, *N Engl J Med* 346:491-496, 2002.
39. Bremell T, Tarkowski A: Preferential induction of septic arthritis and mortality by superantigen-producing staphylococci, *Infect Immun* 63:4185-4187, 1995.
40. Renno T, Hahne M, MacDonald HR: Proliferation is a prerequisite for bacterial superantigen-induced T cell apoptosis in vivo, *J Exp Med* 181:2283-2287, 1995.
41. Nilsson IM, Verdrengh M, Ulrich RG, et al: Protection against Staphylococcus aureus sepsis by vaccination with recombinant staphylococcal enterotoxin A devoid of superantigenicity, *J Infect Dis* 180:1370-1373, 1999.
42. Kimura M, Matsukawa A, Ohkawara S, et al: Blocking of TNF-alpha and IL-1 inhibits leukocyte infiltration at early, but not at late stage of S. aureus-induced arthritis and the concomitant cartilage destruction in rabbits, *Clin Immunol Immunopathol* 82:18-25, 1997.
43. Zhao YX, Nilsson IM, Tarkowski A: The dual role of interferon-gamma in experimental Staphylococcus aureus septicemia versus arthritis, *Immunology* 93:80-85, 1998.
44. Goldenberg DL: Septic arthritis and other infections of rheumatologic significance, *Rheum Dis Clin North Am* 17:149-156, 1991.
45. Gupta MN, Sturrock RD, Field M: A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 40:24-30, 2001.
46. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Fiter J, et al: Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review, *Semin Arthritis Rheum* 30:121-126, 2000.
47. Cucurull E, Espinoza LR: Gonococcal arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 24:305-322, 1998.
48. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA: Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms, *Medicine (Baltim)* 62:395-406, 1983.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49. Petersen BH, Lee TJ, Snyderman R, et al: Neisseria meningitis and Neisseria gonorrhoeae bacteriemia associated with C6, C7 and C8 deficiences, *Ann Intern Med* 90:917-920, 1979.
50. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson ANA, et al: Synovial fluid tests: what should be ordered? *J Am Med Assoc* 264:1009-1014, 1990.
51. Perez-Ruiz F, Testillano M, Gastaca MA, et al: Pseudoseptic pseudogout associated with hypomagnesemia in liver transplant patients, *Transplantation* 71:696-698, 2001.
52. Goldenberg DL: Septic arthritis, *Lancet* 351:197-202, 1998.
53. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, et al: Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK health district 1982-1991, *Ann Rheum Dis* 58:214-219, 1999.
54. Coakley G, Mathews C, Field M, et al: On behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group: BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults, *Rheumatology (Oxford)* 45:1039-1041, 2006.
55. Li SF, Henderson J, Dickman E, et al: Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint? *Acad Emerg Med* 11:276-280, 2004.
56. Foushee JA, Hope NH, Grace EE: Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays, *J Antimicrob Chemother* 67:2560-2569, 2012.
57. Hugle T, Schuetz P, Mueller B, et al: Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 26:453-456, 2008.
58. Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al: The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32:807-814, 2013.
59. Muralidhar B, Rumore PM, Steinman CR: Use of the polymerase chain reaction to study arthritis due to Neisseria gonorrhoeae, *Arthritis Rheum* 37:710-717, 1994.
60. von Essen R: Culture of joint specimens in bacterial arthritis: impact of blood culture bottle utilization, *Scand J Rheumatol* 26:293-300, 1997.
61. Yagupsky P, Press J: Use of the isolator 1.5 microbial tube for culture of synovial fluid from patients with septic arthritis, *J Clin Microbiol* 35:2410-2412, 1997.
62. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, et al: Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid, *J Clin Microbiol* 39:4468-4471, 2001.
63. Bennett OM, Namnyak SS: Acute septic arthritis of the hip joint in infancy and childhood, *Clin Orthop* 281:123-132, 1992.
64. Mandell GA: Imaging in the diagnosis of musculoskeletal infections in children, *Curr Probl Pediatr* 26:218-237, 1996.
65. Sanchez RB, Quinn SF: MRI of inflammatory synovial processes, *Magn Reson Imaging* 7:529-540, 1989.
66. Widman DS, Craig JG, Van Holsbeeck MT: Sonographic detection, evaluation and aspiration of infected acromioclavicular joints, *Skeletal Radiol* 30:388-392, 2001.
67. Gutierrez KM: Infectious and inflammatory arthritis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, pp 475-481.
68. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities, *N Engl J Med* 352:1436-1444, 2005.
69. Smith RL, Schurman DJ, Kajiyama G, et al: The effect of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis, *J Bone Joint Surg Am* 69:1063-1068, 1987.
70. Manadan AM, Block JA: Daily needle aspiration versus surgical lavage for the treatment of bacterial septic arthritis in adults, *Am J Ther* 11:412-415, 2004.
71. Goldenberg D, Brandt K, Cohen A, et al: Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage, *Arthritis Rheum* 18:83-90, 1975.
72. Broy S, Schmid F: A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage in the initial treatment of infected joints, *Clin Rheum Dis* 12:501-521, 1986.
73. Goldenberg DL, Reed JI: Bacterial arthritis, *N Engl J Med* 312:764-771, 1985.
74. Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM: Septic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25:407-421, 2011.
75. Parisien JS, Shafer B: Arthroscopic management of pyoarthrosis, *Clin Orthop* 275:243-247, 1992.
76. Ravindran V, Logan I, Bourke BE: Medical vs surgical treatment for the native joint in septic arthritis: a 6-year, single UK academic centre experience, *Rheumatology (Oxford)* 48:1320-1322, 2009.
77. Matthews PC, Dean BJF, Medagoda K, et al: Native hip joint septic arthritis in 20 adults: delayed presentation beyond three weeks predicts need for excision arthroplasty, *J Infect* 57:185-190, 2008.
78. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, et al: Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases, *Clin Infect Dis* 36:319-327, 2003.
79. Smith JW, Chalupa P, Shabaz HM: Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment, *Clin Microbiol Infect* 12:309-314, 2006.
80. Ho G Jr: How best to drain an infected joint: will we ever know for certain? *J Rheumatol* 20:2001-2003, 1993.
81. Centers for Disease Control and Prevention: National Hospital Discharge Survey: 2010. (Procedures by selected patient characteristics—number by procedure category and age.) http://www.cdc.gov/nchs/fastats/inpatient-surgery.htm. [fecha de última consulta: noviembre 2014].
82. http://aaos-annualmeeting-presskit.org/2018/research-news/sloan_tjr/, [fecha de última consulta: 15 de septiembre de 2018].
83. Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al: Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States, *J Arthroplasty* 27(Suppl 8):61-65, 2012.
84. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of surgical site infections in Europe, 2008-2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_SSI_2008-2009.
85. Voloshin I, Schippert DW, Kakar S, et al: Complications of total elbow replacement: a systematic review, *J Shoulder Elbow Surg* 20:158-168, 2011.
86. Singh JA, Sperling JW, Schleck C, et al: Periprosthetic infections after shoulder hemiarthroplasty, *J Shoulder Elbow Surg* 21:1304-1309, 2012.
87. Lidgren L, Knutson K, Stefansdottir A: Infection and arthritis: infection of prosthetic joints, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:209-218, 2003.
88. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW: Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees, *J Bone Joint Surg Am* 95:775-782, 2013.
89. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, et al: Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study, *Lancet Infect Dis* 18:1004-1014, 2018.
90. Lamagni T: Epidemiology and burden of prosthetic joint infections, *J Antimicrob Chemother* 69(Suppl 1):i5-i10, 2014.
91. Tande AJ, Patel R: Prosthetic joint infection, *Clin Microbiol Rev* 27(2):302-345, 2014.
92. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, et al: Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia, *Clin Infect Dis* 32:647-649, 2001.
93. Tande AJ, Palrai BR, Osmon DR, et al: Clinical presentation, risk factors, and outcome of hematogenous prosthetic joint infections in patients with Staphylococcus aureus bacteremia, *Am J Med* 129(2):e11-e20, 2016.
94. Donlan RM: Biofilms: microbial life on surfaces, *Emerg Infect Dis* 8:881-890, 2002.
95. Shiro H, Muller E, Gutierrez N, et al: Transposon mutants of Staphylococcus epidermidis deficient in elaboration of capsular polysaccharide/adhesin and slime are avirulent in a rabbit model of endocarditis, *J Infect Dis* 169:1042-1049, 1994.
96. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al: Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection, *Clin Infect Dis* 43:961-967, 2006.

97. Levy PY, Fenollar F, Stein A, et al: Finegoldia magna: a forgotten pathogen in prosthetic joint infection rediscovered by molecular biology, *Clin Infect Dis* 49(8):1244-1247, 2009.
98. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 56:e1-e25, 2013.
99. Parvizi J, Tan T, Goswami K, et al: The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence based and validated criteria, *J Arthroplasty* 33:1309e14, 2018.
100. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al: Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis, *J Bone Joint Surg Am* 92:2102-2109, 2010.
101. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al: Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement, *J Bone Joint Surg Br* 89:94-99, 2007.
102. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al: Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection, *Am J Med* 117:556-562, 2004.
103. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis, *J Am Med Assoc* 239:2772-2775, 1978.
104. Del Pozo JL, Patel R: Infection associated with prosthetic joints, *N Engl J Med* 361:787-794, 2009.
105. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, et al: Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group, *J Clin Microbiol* 36:2932-2939, 1998.
106. Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, et al: Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication, *J Clin Microbiol* 50:3501-3508, 2012.
107. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al: Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection, *N Engl J Med* 357:654-663, 2007.
108. Rose WE, Poppens PT: Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 63:485-488, 2009.
109. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al: A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention, *Clin Infect Dis* 56:182-194, 2013.
110. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al: Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus, *Clin Infect Dis* 53:334-340, 2011.
111. Jahanbakhsh S, Singh NB, Yim J, et al: Evaluation of telavancin alone and combined with ceftaroline or rifampin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an in vitro biofilm model, *Antimicrob Agents Chemother* 62(8):e00567-e618, 2018.
112. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al: Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections, *Clin Microbiol Infect* 15:1163-1169, 2009.
113. Siala W, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, et al: Comparison of the antibiotic activities of daptomycin, vancomycin, and the investigational fluoroquinolone delafloxacin against biofilms from Staphylococcus aureus clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 58:6385-6397, 2014.
114. Garcia LG, Lemaire S, Kahl BC, et al: Pharmacodynamic evaluation of the activity of antibiotics against hemin- and menadione-dependent small-colony variants of Staphylococcus aureus in models of extracellular (broth) and intracellular (THP-1 monocytes) infections, *Antimicrob Agents Chemother* 56:3700-3711, 2012.
115. Marculescu CE, Berberi EF, Hanssen AD, et al: Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components, *Clin Infect Dis* 42:471-478, 2006.
116. Zaruta DA, 1 Qiu B, 1 Liu AY: 1 Ricciardi BF2 indications and guidelines for debridement and implant retention for periprosthetic hip and knee infection, *Curr Rev Musculoskelet Med* 11:347-356, 2018.
117. Trampuz A, Zimmerli W: Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment, *Swiss Med Wkly* 135:243-251, 2005.
118. Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, et al: Two stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure, *Clin Orthop Relat Res* 469:3049-3054, 2011.
119. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, et al: Ambulatory treatment of multi-drug resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole, *Antimicrob Agents Chemother* 42:3086-3091, 1998.
120. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, et al: Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study, *Clin Infect Dis* 50:8-16, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Kaandorp CJE, Dinant HJ, van de Laar MAFJ, et al: Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey, *Ann Rheum Dis* 56:470-475, 1997.
2. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, et al: Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease: a prospective study, *Arthritis Rheum* 38:1819-1825, 1995.
3. Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A: Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections, *Ann Rheum Dis* 67:638-643, 2008.
4. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al: Bacterial septic arthritis in adults, *Lancet* 375:846-855, 2010.
5. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, et al: No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period, *Ann Rheum Dis* 61:267-269, 2002.
6. Al Saadi MM, Al Zamil FA, Bokhary NA, et al: Acute septic arthritis in children, *Pediatr Int* 51:377-380, 2009.
7. Young TP, Mass L, Thorp AW, et al: Etiology of septic arthritis in children: an update for the new millennium, *Am J Emerg Med* 29:899-902, 2011.
8. Belkhir L, Rodriguez-Villalobos H, Vandercam B, et al: Pneumococcal septic arthritis in adults: clinical analysis and review, *Acta Clin Belg* 69:40-46, 2014.
9. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al: Decline of childhood Haemophilus influenzae type b Hib disease in the Hib vaccine era, *J Am Med Assoc* 269:221-226, 1993.
10. Goldenberg DL, Cohen AS: Acute infectious arthritis, *Am J Med* 60:369-377, 1976.
11. Schattner A, Vosti KL: Bacterial arthritis due to beta-hemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F, and G: analysis of 23 cases and review of the literature, *Medicine* 77:122-139, 1998.
12. Duggan JM, Georgiadis G, VanGorp C, et al: Group B streptococcal prosthetic joint infections, *J South Orthop Assoc* 10:209-214, 2001.
13. Goldenberg DL, Brandt K, Cathcart E, et al: Acute arthritis caused by gram-negative bacilli: a clinical characterization, *Medicine* 53:197-208, 1974.
14. Pioro MH, Mandell BF: Septic arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 23:239-258, 1997.
15. Dubost J, Fis I, Denis P, et al: Polyarticular septic arthritis, *Medicine* 72:296-310, 1993.
16. Christodoulou C, Gordon P, Coakley G: Polyarticular septic arthritis, *BMJ* 333:1107-1108, 2006.
17. Ho G Jr: Bacterial arthritis. In McCarty DJ, Koopman WJ, editors: *Arthritis and allied conditions*, ed 12, Philadelphia, 1993, Lea & Febiger, pp 2003-2023.
18. Gutierrez KM: Infectious and inflammatory arthritis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, pp 475-481.
19. Gilad J, Borer A, Riesenberg K, et al: Polymicrobial polyarticular septic arthritis: a rare clinical entity, *Scand J Infect Dis* 33:381-383, 2001.
20. Armstrong RW, Bolding F, Joseph R: Septic arthritis following arthroscopy: clinical syndromes and analysis of risk factors, *Arthroscopy* 8:213-223, 1992.
21. Centers for Disease Control and Prevention: Septic arthritis following anterior cruciate ligament reconstruction using tendon allografts—Florida and Louisiana, 2000, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50:1081-1083, 2001.
22. Nade S: Septic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:183-200, 2003.
23. Ram S, Mackinnon FG, Gulati S, et al: The contrasting mechanisms of serum resistance of Neisseria gonorrhoeae and group B Neisseria meningitidis, *Mol Immunol* 36:915-928, 1999.
24. Goldenberg DL, Reed JI, Rice PA: Arthritis in rabbits induced by killed Neisseria gonorrhoeae and gonococcal lipopolysaccharide, *J Rheumatol* 11:3-8, 1984.
25. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, et al: MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues, *Annu Rev Microbiol* 48:585-617, 1994.
26. Patti JM, Bremell T, Krajewska-Pietrasik D, et al: The Staphylococcus aureus collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis, *Infect Immun* 62:152-161, 1994.
27. Greene C, McDevitt D, Francois P, et al: Adhesion properties of mutants of Staphylococcus aureus defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of fnb genes, *Mol Microbiol* 17:1143-1152, 1995.
28. Winzer K, Williams P: Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria, *Int J Med Microbiol* 291:131-143, 2001.
29. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, et al: Internalization of Staphylococcus aureus by cultured osteoblasts, *Microb Pathog* 19:409-419, 1995.
30. Edwards AM: Phenotype switching is a natural consequence of Staphylococcus aureus replication, *J Bacteriol* 194:5404-5412, 2012.
31. Silverman GJ, Sasano M, Wormsley SB: Age-associated changes in binding of human B lymphocytes to a VH3-restricted unconventional bacterial antigen, *J Immunol* 151:5840-5855, 1993.
32. Palmqvist N, Silverman GJ, Josefsson E, et al: Bacterial cell wall-expressed protein A triggers supraclonal B-cell responses upon in vivo infection with Staphylococcus aureus, *Microbes Infect* 7:1501-1511, 2005.
33. Gemmell CG, Goutcher SC, Reid R, et al: Role of certain virulence factors in a murine model of Staphylococcus aureus arthritis, *J Med Microbiol* 46:208-213, 1997.
34. Albus A, Arbeit RD, Lee JC: Virulence of Staphylococcus aureus mutants altered in type 5 capsule production, *Infect Immun* 59:1008-1014, 1991.
35. Buxton TB, Rissing JP, Horner JA, et al: Binding of a Staphylococcus aureus bone pathogen to type I collagen, *Microb Pathog* 8:441-448, 1990.
36. Vandenesch F, Projan SJ, Kreiswirth B, et al: Agr-related sequences in Staphylococcus lugdunensis, *FEMS Microbiol Lett* 111:115-122, 1993.
37. Nilsson IM, Lee JC, Bremell T, et al: The role of staphylococcal polysaccharide microcapsule expression in septicemia and septic arthritis, *Infect Immun* 65:4216-4221, 1997.
38. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al: Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis, *N Engl J Med* 346:491-496, 2002.
39. Bremell T, Tarkowski A: Preferential induction of septic arthritis and mortality by superantigen-producing staphylococci, *Infect Immun* 63:4185-4187, 1995.
40. Renno T, Hahne M, MacDonald HR: Proliferation is a prerequisite for bacterial superantigen-induced T cell apoptosis in vivo, *J Exp Med* 181:2283-2287, 1995.
41. Nilsson IM, Verdrengh M, Ulrich RG, et al: Protection against Staphylococcus aureus sepsis by vaccination with recombinant staphylococcal enterotoxin A devoid of superantigenicity, *J Infect Dis* 180:1370-1373, 1999.
42. Kimura M, Matsukawa A, Ohkawara S, et al: Blocking of TNF-alpha and IL-1 inhibits leukocyte infiltration at early, but not at late stage of S. aureus-induced arthritis and the concomitant cartilage destruction in rabbits, *Clin Immunol Immunopathol* 82:18-25, 1997.
43. Zhao YX, Nilsson IM, Tarkowski A: The dual role of interferon-gamma in experimental Staphylococcus aureus septicemia versus arthritis, *Immunology* 93:80-85, 1998.
44. Goldenberg DL: Septic arthritis and other infections of rheumatologic significance, *Rheum Dis Clin North Am* 17:149-156, 1991.
45. Gupta MN, Sturrock RD, Field M: A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 40:24-30, 2001.
46. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Fiter J, et al: Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review, *Semin Arthritis Rheum* 30:121-126, 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Cucurull E, Espinoza LR: Gonococcal arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 24:305-322, 1998.
48. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA: Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms, *Medicine (Baltimore)* 62:395-406, 1983.
49. Petersen BH, Lee TJ, Snyderman R, et al: Neisseria meningitis and Neisseria gonorrhoeae bacteriemia associated with C6, C7 and C8 deficiences, *Ann Intern Med* 90:917-920, 1979.
50. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson ANA, et al: Synovial fluid tests: what should be ordered? *J Am Med Assoc* 264:1009-1014, 1990.
51. Perez-Ruiz F, Testillano M, Gastaca MA, et al: Pseudoseptic pseudogout associated with hypomagnesemia in liver transplant patients, *Transplantation* 71:696-698, 2001.
52. Goldenberg DL: Septic arthritis, *Lancet* 351:197-202, 1998.
53. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, et al: Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK health district 1982-1991, *Ann Rheum Dis* 58:214-219, 1999.
54. Coakley G, Mathews C, Field M, et al: On behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group: BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults, *Rheumatology (Oxford)* 45:1039-1041, 2006.
55. Li SF, Henderson J, Dickman E, et al: Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint? *Acad Emerg Med* 11:276-280, 2004.
56. Foushee JA, Hope NH, Grace EE: Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays, *J Antimicrob Chemother* 67:2560-2569, 2012.
57. Hugle T, Schuetz P, Mueller B, et al: Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 26:453-456, 2008.
58. Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al: The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32:807-814, 2013.
59. Muralidhar B, Rumore PM, Steinman CR: Use of the polymerase chain reaction to study arthritis due to Neisseria gonorrhoeae, *Arthritis Rheum* 37:710-717, 1994.
60. von Essen R: Culture of joint specimens in bacterial arthritis: impact of blood culture bottle utilization, *Scand J Rheumatol* 26:293-300, 1997.
61. Yagupsky P, Press J: Use of the isolator 1.5 microbial tube for culture of synovial fluid from patients with septic arthritis, *J Clin Microbiol* 35:2410-2412, 1997.
62. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, et al: Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid, *J Clin Microbiol* 39:4468-4471, 2001.
63. Bennett OM, Namnyak SS: Acute septic arthritis of the hip joint in infancy and childhood, *Clin Orthop* 281:123-132, 1992.
64. Mandell GA: Imaging in the diagnosis of musculoskeletal infections in children, *Curr Probl Pediatr* 26:218-237, 1996.
65. Sanchez RB, Quinn SF: MRI of inflammatory synovial processes, *Magn Reson Imaging* 7:529-540, 1989.
66. Widman DS, Craig JG, Van Holsbeeck MT: Sonographic detection, evaluation and aspiration of infected acromioclavicular joints, *Skeletal Radiol* 30:388-392, 2001.
67. Gutierrez KM: Infectious and inflammatory arthritis. In Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, ed 2, New York, 2002, Churchill Livingstone, pp 475-481.
68. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities, *N Engl J Med* 352:1436-1444, 2005.
69. Smith RL, Schurman DJ, Kajiyama G, et al: The effect of antibiotics on the destruction of cartilage in experimental infectious arthritis, *J Bone Joint Surg Am* 69:1063-1068, 1987.
70. Manadan AM, Block JA: Daily needle aspiration versus surgical lavage for the treatment of bacterial septic arthritis in adults, *Am J Ther* 11:412-415, 2004.
71. Goldenberg D, Brandt K, Cohen A, et al: Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage, *Arthritis Rheum* 18:83-90, 1975.
72. Broy S, Schmid F: A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage in the initial treatment of infected joints, *Clin Rheum Dis* 12:501-521, 1986.
73. Goldenberg DL, Reed JI: Bacterial arthritis, *N Engl J Med* 312:764-771, 1985.
74. Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM: Septic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25:407-421, 2011.
75. Parisien JS, Shafer B: Arthroscopic management of pyoarthrosis, *Clin Orthop* 275:243-247, 1992.
76. Ravindran V, Logan I, Bourke BE: Medical vs surgical treatment for the native joint in septic arthritis: a 6-year, single UK academic centre experience, *Rheumatology (Oxford)* 48:1320-1322, 2009.
77. Matthews PC, Dean BJF, Medagoda K, et al: Native hip joint septic arthritis in 20 adults: delayed presentation beyond three weeks predicts need for excision arthroplasty, *J Infect* 57:185-190, 2008.
78. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, et al: Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases, *Clin Infect Dis* 36:319-327, 2003.
79. Smith JW, Chalupa P, Shabaz HM: Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment, *Clin Microbiol Infect* 12:309-314, 2006.
80. Ho G Jr: How best to drain an infected joint: will we ever know for certain? *J Rheumatol* 20:2001-2003, 1993.
81. Centers for Disease Control and Prevention: National Hospital Discharge Survey: 2010. (Procedures by selected patient characteristics—number by procedure category and age.) http://www.cdc.gov/nchs/fastats/inpatient-surgery.htm. [fecha de última consulta: noviembre 2014].
82. http://aaos-annualmeeting-presskit.org/2018/research-news/sloan_tjr/.
83. Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al: Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States, *J Arthroplasty* 27(Suppl 8):61-65, 2012.
84. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of surgical site infections in Europe, 2008-2009. Disponible en : http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_SSI_2008-2009.
85. Voloshin I, Schippert DW, Kakar S, et al: Complications of total elbow replacement: a systematic review, *J Shoulder Elbow Surg* 20:158-168, 2011.
86. Singh JA, Sperling JW, Schleck C, et al: Periprosthetic infections after shoulder hemiarthroplasty, *J Shoulder Elbow Surg* 21:1304-1309, 2012.
87. Lidgren L, Knutson K, Stefansdottir A: Infection and arthritis: infection of prosthetic joints, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:209-218, 2003.
88. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW: Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees, *J Bone Joint Surg Am* 95:775-782, 2013.
89. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, et al: Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study, *Lancet Infect Dis* 18:1004-1014, 2018.
90. Lamagni T: Epidemiology and burden of prosthetic joint infections, *J Antimicrob Chemother* 69(Suppl 1):i5-i10, 2014.
91. Tande AJ, Patel R: Prosthetic joint infection, *Clin Microbiol Rev* 27(2):302-345, 2014.
92. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, et al: Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia, *Clin Infect Dis* 32:647-649, 2001.
93. Tande AJ, Palrai BR, Osmon DR, et al: Clinical presentation, risk factors, and outcome of hematogenous prosthetic joint infections in patients with Staphylococcus aureus bacteremia, *Am J Med* 129(2):e11-e20, 2016.
94. Donlan RM: Biofilms: microbial life on surfaces, *Emerg Infect Dis* 8:881-890, 2002.
95. Shiro H, Muller E, Gutierrez N, et al: Transposon mutants of Staphylococcus epidermidis deficient in elaboration of capsular

polysaccharide/adhesin and slime are avirulent in a rabbit model of endocarditis, *J Infect Dis* 169:1042-1049, 1994.
96. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al: Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection, *Clin Infect Dis* 43:961-967, 2006.
97. Levy PY, Fenollar F, Stein A, et al: Finegoldia magna: a forgotten pathogen in prosthetic joint infection rediscovered by molecular biology, *Clin Infect Dis* 49(8):1244-1247, 2009.
98. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 56:e1-e25, 2013.
99. Parvizi J, Tan T, Goswami K, et al: The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence based and validated criteria, *J Arthroplasty* 33:1309e14, 2018.
100. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al: Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis, *J Bone Joint Surg Am* 92:2102-2109, 2010.
101. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al: Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement, *J Bone Joint Surg Br* 89:94-99, 2007.
102. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al: Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection, *Am J Med* 117:556-562, 2004.
103. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW: Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis, *J Am Med Assoc* 239:2772-2775, 1978.
104. Del Pozo JL, Patel R: Infection associated with prosthetic joints, *N Engl J Med* 361:787-794, 2009.
105. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, et al: Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group, *J Clin Microbiol* 36:2932-2939, 1998.
106. Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, et al: Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication, *J Clin Microbiol* 50:3501-3508, 2012.
107. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al: Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection, *N Engl J Med* 357:654-663, 2007.
108. Rose WE, Poppens PT: Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 63:485-488, 2009.
109. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al: A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention, *Clin Infect Dis* 56:182-194, 2013.
110. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al: Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus, *Clin Infect Dis* 53:334-340, 2011.
111. Jahanbakhsh S, Singh NB, Yim J, et al: Evaluation of telavancin alone and combined with ceftaroline or rifampin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an in vitro biofilm model, *Antimicrob Agents Chemother* 62(8):e00567-e618, 2018.
112. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al: Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections, *Clin Microbiol Infect* 15:1163-1169, 2009.
113. Siala W, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, et al: Comparison of the antibiotic activities of daptomycin, vancomycin, and the investigational fluoroquinolone delafloxacin against biofilms from Staphylococcus aureus clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 58:6385-6397, 2014.
114. Garcia LG, Lemaire S, Kahl BC, et al: Pharmacodynamic evaluation of the activity of antibiotics against hemin- and menadione-dependent small-colony variants of Staphylococcus aureus in models of extracellular (broth) and intracellular (THP-1 monocytes) infections, *Antimicrob Agents Chemother* 56:3700-3711, 2012.
115. Marculescu CE, Berberi EF, Hanssen AD, et al: Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components, *Clin Infect Dis* 42:471-478, 2006.
116. Zaruta DA, 1 Qiu B, 1 Liu AY: 1 Ricciardi BF2 indications and guidelines for debridement and implant retention for periprosthetic hip and knee infection, *Curr Rev Musculoskelet Med* 11:347-356, 2018.
117. Trampuz A, Zimmerli W: Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment, *Swiss Med Wkly* 135:243-251, 2005.
118. Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, et al: Two stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure, *Clin Orthop Relat Res* 469:3049-3054, 2011.
119. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, et al: Ambulatory treatment of multi-drug resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole, *Antimicrob Agents Chemother* 42:3086-3091, 1998.
120. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, et al: Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study, *Clin Infect Dis* 50:8-16, 2010.
121. Skaar DD, O'Connor H, Hodges JS, et al: Dental procedures and subsequent prosthetic joint infections: findings from the Medicare Current Beneficiary Survey, *J Am Dent Assoc* 142:1343-1351, 2011.
122. Watters 3rd W, Rethman MP, Hanson NB, et al: Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures, *J Am Acad Orthop Surg* 21:180, 2013.
123. Krijnen P, Kaandorp CJE, Steyerberg EW, et al: Antibiotic prophylaxis for haematogenous bacterial arthritis in patients with joint disease: a cost effective analysis, *Ann Rheum Dis* 60:359-366, 2001.
124. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al: Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis, *Arthritis Care Res* 55:333-337, 2006.
125. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials, *J Am Med Assoc* 295:2275-2285, 2006.
126. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, et al: BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies, *Rheumatology* 49:2217-2219, 2010.
127. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic diseases-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 59:762-784, 2008.
128. Kaandorp CJE, Krijnen P, Moens HJB, et al: The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study, *Arthritis Rheum* 40:884-892, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

117

Enfermedad de Lyme

LINDA K. BOCKENSTEDT

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad de Lyme es una infección por espiroquetas trasmitida por garrapatas del ciervo.
- Su presentación más frecuente consiste en una lesión cutánea maculosa expansiva en el lugar de la picadura; con menos frecuencia se manifiesta como una infección diseminada con afectación del sistema nervioso, el corazón o las articulaciones.
- Más del 50% de los pacientes con enfermedad de Lyme presentan mialgias y artralgias, pero la artritis verdadera es un signo de enfermedad diseminada tardía.
- Hay que sospecha enfermedad de Lyme en una persona con signos y síntomas de infección por *Borrelia burgdorferi* que haya estado expuesta a garrapatas en una región endémica.
- Las pruebas serológicas de la enfermedad de Lyme pueden ser negativas en la infección incipiente, pero son positivas en la mayoría de los pacientes con más de 1 mes de duración de la infección.
- La mayoría de los pacientes pueden tratarse eficazmente con 2-4 semanas de tratamiento antibiótico, pero los síntomas pueden tardar más en desaparecer.
- Menos del 10% de los pacientes presentan artritis persistente en una articulación afectada después del tratamiento de la enfermedad de Lyme; estos casos responden bien a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- Una minoría de los pacientes que reciben tratamiento para la enfermedad de Lyme presenta un síndrome postenfermedad de Lyme, y no se ha demostrado que la continuidad del tratamiento antibiótico aporte ningún beneficio en comparación con el placebo.

Introducción

La enfermedad de Lyme es un complejo trastorno multiorgánico causado por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* transmitida por garrapatas[1]. Esta enfermedad llamó la atención de los médicos por primera vez en EE. UU. a finales de la década de 1970 con la investigación de un cúmulo de casos de artritis juvenil en la región de Lyme, en Connecticut[2]. Un exantema cutáneo característico, con una o varias máculas rojas expansivas, antecedía con frecuencia a la artritis. Este exantema, denominado *eritema migratorio* (EM), se ha relacionado en Europa con la picadura de garrapatas *Ixodes* y con la aparición subsiguiente de anomalías neurológicas[3]. La investigación subsiguiente reveló que la artritis era una manifestación de un trastorno sistémico que afectaba a la piel, el corazón, las articulaciones y el sistema nervioso. En 1982, Burgdorfer identificó el microorganismo causal, la espiroqueta *B. burgdorferi,* en garrapatas *Ixodes*[4]. La demostración de anticuerpos contra este microorganismo en los pacientes con enfermedad de Lyme y su cultivo ulterior en la piel y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) confirmó la etiología infecciosa de este trastorno[5]. En la actualidad es la enfermedad transmitida por vector más frecuente en EE. UU.[1].

Ecología y epidemiología de la enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme tiene una distribución mundial, con la mayoría de los casos registrados en Norteamérica, Europa y Asia[6,7]. En todos estos continentes, las garrapatas con caparazón duro de la familia *Ixodes* son los únicos vectores conocidos de esta enfermedad. Otros artrópodos e insectos chupasangre, como los mosquitos, no pueden transmitir la infección, y no se ha documentado la transmisión entre personas. La incidencia de la enfermedad de Lyme varía geográficamente y está determinada por la prevalencia de garrapatas infectadas por *B. burgdorferi.* En EE. UU. se han identificado casos de enfermedad de Lyme en los 50 estados y en el Distrito de Columbia, pero la mayoría se concentran en las regiones noreste y atlántica central desde Virginia hasta Maine, parte superior del Medio Oeste (Wisconsin y Minnesota) y norte de California. Los casos de enfermedad de Lyme adquirida fuera de estas regiones se deben en su mayoría a un viaje a zonas muy endémicas. En 2017, los Centers for Disease Control and Prevention registraron 29.513 casos confirmados y 13.230 casos probables, observándose la máxima incidencia de casos confirmados por 100.000 habitantes en el distrito de Columbia y en los 14 estados siguientes: Connecticut, Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, New Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Pensilvania, Rhode Island, Vermont, Virginia y Wisconsin[8]. El número de casos registrados subestima la incidencia real, que se calcula en cientos de miles de casos anuales[9].

Las espiroquetas relacionadas con la enfermedad de Lyme pertenecen a la especie *B. burgdorferi sensu lato* (sl), y la inmensa mayoría de los casos están causados por *B. burgdorferi sensu stricto* (ss), *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*[6,7]. Estas tres genoespecies están presentes en Europa, mientras que *B. burgdorferi* ss es la especie principal causante de la enfermedad de Lyme en Norteamérica. En 2014 se identificó una nueva especie de *B. burgdorferi* sl, llamada *Borrelia mayonii,* en 6 pacientes de la parte superior del Medio Oeste; hasta la fecha, esta especie solo se ha hallado en esa región[10,11]. La variación entre las genoespecies puede ser responsable de las diferencias en la expresión clínica de la enfermedad de Lyme entre los dos continentes: *B. garinii* se asocia a afectación neurológica, *B. afzelii* se asocia a afectación cutánea tardía, y *B. burgdorferi* se asocia a artritis[6,7]. La nueva especie emergente *B. mayonii* produce unas lesiones de EM diseminado atípico y un alto grado de bacteriemia[10]. Este capítulo se centra en la enfermedad de Lyme en Norteamérica, dado el predominio de las manifestaciones osteoarticulares en la infección por *B. burgdorferi* ss.

Garrapatas y enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme se produce principalmente en climas templados en los que se consolida un ciclo enzoótico que mantiene *B. burgdorferi* en las garrapatas *Ixodes*[6,7]. Las garrapatas *Ixodes* tienen una vida media de 2 años, durante los que pasan por tres fases de desarrollo

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

—larva, ninfa y adulta—, alimentándose solo una vez por fase[6,7]. *B. burgdorferi* no se transmite de forma transovárica sino entre huéspedes reservorios y garrapatas. Los roedores pequeños son los reservorios principales de *B. burgdorferi* ss y de *B. afzelii,* mientras que los pájaros son el reservorio principal de *B. garinii*[6,7].

Las larvas adquieren *B. burgdorferi* después de alimentarse de un mamífero infectado a finales del verano y a continuación se transforman en ninfas, que permanecen inactivas hasta el final de la primavera o el verano. La incidencia máxima de enfermedad de Lyme se produce en los meses de invierno, cuando las personas entran en contacto con las ninfas en busca de huéspedes[12]. Las ninfas se hinchan de sangre y se transforman en garrapatas adultas que se alimentan principalmente de los ciervos, pero son capaces de transmitir la infección a los seres humanos. *B. burgdorferi* no persiste en los ciervos, que sirven para mantener y propagar la población de garrapatas.

Patogenia

Invasión del huésped mamífero por *Borrelia burgdorferi*

El inicio de la alimentación de la garrapata envía a *B. burgdorferi,* que está alojado en la sección media del intestino del parásito, la señal para iniciar una serie de cambios globales en la expresión génica, multiplicarse y migrar a las glándulas salivales, donde pasa con la saliva a la sangre del huésped[13,14]. En el punto de picadura se depositan relativamente pocas espiroquetas —varios cientos—, en un proceso que dura 24 h como mínimo[15-17]. Desde la piel, las espiroquetas pueden diseminarse por los vasos sanguíneos y linfáticos para establecer focos de infección en cualquier otra parte del cuerpo. La virulencia de las espiroquetas, las condiciones de crecimiento que permiten la persistencia en una región concreta y los factores del huésped que regulan la respuesta inflamatoria determinan la expresión de la enfermedad. La enfermedad clínica afecta principalmente a la piel, el corazón, el sistema nervioso y las articulaciones.

B. burgdorferi no tiene factores de virulencia conocidos en común con otras bacterias que puedan explicar la patogenia de la enfermedad de Lyme[18,19]. Su genoma contiene muchos genes que codifican lipoproteínas aparentes, algunas de las cuales desempeñan papeles cruciales en la colonización de distintos huéspedes por parte de las espiroquetas. La proteína de superficie externa (Osp) A es una adhesina del intestino medio necesaria para la infección de las garrapatas por las espiroquetas[20,21]. Osp C es crucial para la infección inicial del mamífero, pero es innecesaria después de que las espiroquetas se hayan diseminado y colonizado otros tejidos[22]. Para conseguirlo, *B. burgdorferi* aprovecha la plasmina del huésped para atravesar los tejidos[23-26] y expresar adhesinas, incluyendo proteínas A y B de unión a decorina, BBK32 y p66, que le permiten unirse a proteínas de la matriz extracelular (MEC) y a las integrinas en las células[27,28]. *B. burgdorferi* expresa una proteasa con actividad agrecanasa y provoca la expresión por el huésped de metaloproteinasa de la matriz, que degrada la MEC[29]. Para que la infección persista es necesaria la expresión de VlsE, una Osp que experimenta variación antigénica[30,31].

Anatomía patológica de la enfermedad de Lyme

Con la excepción de *B. mayonii,* que puede asociarse a bacteriemia visible en extensiones de sangre[10], en los tejidos infectados de los pacientes con enfermedad de Lyme se ven pocas espiroquetas. Dado que *B. burgdorferi* no segrega toxinas conocidas, se cree que la respuesta inflamatoria del huésped es la que determina la patología observada en la enfermedad de Lyme[7,18]. Las células de la inmunidad innata que responden a la picadura de garrapata organizan la respuesta inflamatoria y pueden destruir las espiroquetas. Sin embargo, cuando los pacientes ya presentan síntomas de enfermedad de Lyme, las células de la inmunidad adaptativa son las predominantes en la anatomía patológica del tejido[32,33]. Los estudios histopatológicos de las lesiones del EM, el tejido cardiaco, las muestras de biopsia sinovial y el tejido limitado del sistema nervioso (meninges, médula espinal y raíces nerviosas) revelan grados dispares de infiltración por monocitos y linfoplasmocitos, en especial perivascular, que incluye macrófagos, linfocitos T y linfocitos B[33]. Las proporciones de células inmunitarias que responden difieren entre EM, LCR y líquido sinovial, lo que sugiere una respuesta inmunitaria específica de tejido a la infección por *B. burgdorferi.* A pesar de que se pueden detectar neutrófilos en las lesiones del EM de menos de 24 h de evolución, la cantidad de estas células disminuye a medida que la lesión madura, dando paso a infiltrados linfoplasmocíticos asociados a macrófagos y células dendríticas[7,32]. En el LCR de los pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) se observa pleocitosis linfocítica, mientras que en el líquido sinovial predominan los neutrófilos[7]. En concreto, el líquido sinovial presenta una cifra elevada de leucocitos. La membrana sinovial de la artritis de Lyme es parecida a la de la artritis reumatoide, con inflamación crónica mediada por infiltrado celular mononuclear y pseudofolículos linfáticos formados por linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas. En la membrana sinovial y, con menos frecuencia, en la región epineural, los infiltrados perivasculares pueden estar asociados a endoarteritis obliterante.

Respuesta inmunitaria a *Borrelia burgdorferi*

El reconocimiento de *B. burgdorferi* por parte del huésped tiene lugar principalmente a través de la familia de receptores tipo Toll (TLR) de los receptores de reconocimiento del patrón, en concreto heterodímeros TLR2/TLR1 (lipoproteínas), TLR5 (flagelina), TLR7 y TLR8 (ARN), y TLR9 (ADN de espiroqueta)[18,34-37]. La activación de los TLR de las células de la inmunidad innata da lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 1β, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-2, IL-6 e interferón (IFN) tipo I, que atraen células inflamatorias al foco de infección[18,34-39]. Estudios realizados con ratones mutantes han revelado el papel crucial que desempeñan los TLR, sobre todo TLR2, en la respuesta inflamatoria. Tanto vías dependientes como independientes de TLR inducen metaloproteinasas de la matriz que favorecen la lesión tisular y la diseminación de las espiroquetas[36-38]. Otros receptores de reconocimiento del patrón pueden verse implicados por *B. burgdorferi* después de su ingestión por los macrófagos, incluyendo los receptores NOD-2 intracelulares, que responden a peptidoglucano y potencian la respuesta inflamatoria *in vitro* y *ex vivo*[40].

La inmunidad humoral es una defensa clave del huésped contra la infección por *B. burgdorferi.* Las lipoproteínas de *B. burgdorferi* son mitógenos de los linfocitos B, y los anticuerpos presentes en ausencia de linfocitos T son suficientes para neutralizar la inflamación y prevenir la infección en el modelo murino de enfermedad de Lyme[41,42]. Con la activación de la inmunidad adaptativa, la inmunoglobulina G (IgG) específica de *B. burgdorferi* facilita la eliminación de espiroquetas de los tejidos infectados[43]. En el ser humano predominan las subclases IgG1 e IgG3[44]. Pueden detectarse inmunocomplejos de IgG en el suero de los pacientes con enfermedad de Lyme, y se concentran en las articulaciones de los pacientes que presentan artritis de Lyme; los linfocitos B y las células plasmáticas presentes en la membrana sinovial probablemente también contribuyen a la producción local de anticuerpos[45]. La quimiocina CXCL13 quimiotáctica de linfocitos B está presente en el LCR de los pacientes con neuroborreliosis[46]; los linfocitos B suponen alrededor del 15% de las células nucleadas, un orden de magnitud mayor que en otras enfermedades neurológicas infecciosas e inflamatorias[47]. Se observa producción intratecal de anticuerpos específicos de *B. burgdorferi,* y algunos de estos anticuerpos pueden unirse también a antígenos neurales[47-49].

La infección por *B. burgdorferi* prepara linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y el predominio de las respuestas de linfocito T cooperador (Th) tipo 1 productor de IFN-γ se correlaciona con neuroborreliosis y artritis grave[7,50,51]. También están implicados los linfocitos Th17. En el LCR, los linfocitos T suponen más del 60% de las células de respuesta, con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una mayoría de linfocitos Th1 $CD4^+$; aproximadamente la mitad de los pacientes con afectación neurológica también tienen concentraciones altas de IL-17[52-54]. La proteína A activadora de neutrófilos de *B. burgdorferi* es abundante en el líquido sinovial y puede estimular a la IL-17 en los linfocitos T del líquido sinovial *ex vivo*[55,56]. Las lesiones del EM y el líquido sinovial contienen también otros tipos de linfocitos T, como linfocitos T $CD25^+Foxp3^+$, linfocitos T $CD8^+$, linfocitos T γδ y linfocitos T NK *(natural killer),* que pueden regular la respuesta inflamatoria[32,57-59]. *B. burgdorferi* induce la producción por parte de las células dendríticas de indolamina-2,3-dioxigenasa, una enzima necesaria para el catabolismo del triptófano que también es capaz de promover la diferenciación de linfocitos T tolerogénicos que producen IL-10[60]. Tanto en ratones como en seres humanos, unos niveles elevados de IL-10 parecen correlacionarse con un menor grado de gravedad de la enfermedad[7,13].

Mecanismos de persistencia de las espiroquetas

Cuando se visualiza *in vivo, B. burgdorferi* reside principalmente en la MEC del tejido conjuntivo[33,61]. A pesar de la observación ocasional de espiroquetas en el interior de las células[62], no se ha observado la fase intracelular del ciclo vital de *B. burgdorferi. B. burgdorferi* utiliza medidas de evasión inmunitaria de un patógeno extracelular, dirigidas a evitar la ingestión por los fagocitos y la lisis mediada por anticuerpo y por complemento[1]. Las proteínas de *B. burgdorferi* inhiben numerosos componentes de la vía del complemento; algunas de ellas son OspC y BBK32, que se unen a C4b[63] y C1q[64], respectivamente, para inhibir la formación de la C3 convertasa, así como Erp y las proteínas de superficie para adquirir el regulador del complemento, que se unen al factor H del huésped (FH) y al factor 1 similar a FH para evitar la lisis mediada por complemento[65,66]. La infección por *B. burgdorferi* en ratones, un huésped que actúa como reservorio, se asocia a un retraso en la formación de centros germinativos, impidiendo así la destrucción mediada por anticuerpos específicos e interfiriendo en el desarrollo de células plasmáticas longevas que proporcionan inmunidad protectora frente a la reinfección[67,68]. Para impedir la eliminación por anticuerpos, *B. burgdorferi* presenta una variación antigénica[30,31] y disminuye la expresión de lipoproteínas conforme avanza la infección[69]. El gen *VlsE* sufre una reordenación aleatoria de su locus de expresión, produciendo variantes antigénicamente distintas de VlsE[30,31]. En la fase crónica de la infección por *B. burgdorferi* en los ratones pueden verse espiroquetas en la MEC del tejido conjuntivo, sobre todo en la piel, sin una respuesta inflamatoria asociada[70].

Características clínicas

La enfermedad de Lyme evoluciona por etapas que reflejan la respuesta inmunitaria a las espiroquetas mientras se consolida la infección en la piel, y más adelante se propagan a órganos distantes (tabla 117.1). Las manifestaciones clínicas iniciales dependen de la fase de la enfermedad en la que los pacientes acuden al médico. Un rasgo característico de la enfermedad de Lyme es que los signos clínicos pueden desaparecer sin tratamiento específico, y que es posible ver a algunos pacientes en una fase más tardía de la enfermedad sin signos de la fase temprana de la enfermedad.

Infección localizada temprana

El signo distintivo de la enfermedad de Lyme es la lesión cutánea de EM, presente hasta en el 80% de los pacientes (fig. 117.1)[71]. La lesión aparece a lo largo del mes siguiente (mediana, 7-10 días) en el punto de picadura de la garrapata, localizado con frecuencia en los pliegues cutáneos o en cuello, muñecas y tobillos en los adultos. En los niños, la picadura de la garrapata también puede situarse alrededor de la línea de implantación del cabello. El EM empieza como una mácula roja que se expande a un ritmo de 2-3 cm/día, y aumenta a más de 70 cm de diámetro. Las lesiones características de más de 5 cm de diámetro en un contexto clínico apropiado son suficientes para hacer el diagnóstico de enfermedad de Lyme[72,73]. El EM suele ser un eritema uniforme, pero en las lesiones más grandes puede producirse un aclaramiento central, creando una imagen de «diana» (v. fig. 117.1B). Los centros vesiculosos o necróticos son menos frecuentes (v. fig. 117.1D), pero incluso estas lesiones de EM producen relativamente pocos síntomas, aparte de una sensación de escozor u hormigueo. El dolor o el prurito intenso son inusuales y deben hacer sospechar otros diagnósticos.

El EM puede estar asociado a síntomas generales pseudogripales, como febrícula, malestar general, dolor o rigidez cervical, artralgias y mialgias[74,75]. Unos síntomas generales especialmente intensos, como fiebre alta o persistente, deben hacer sospechar al médico coinfección por otro patógeno transmitido por garrapatas como *Babesia microti* o *Anaplasma phagocytophilum* (responsable de la anaplasmosis granulocítica humana, antes denominada *erliquiosis granulocítica humana*)[75]. La enfermedad de Lyme puede manifestarse también solo por síntomas generales[76,77]. La ausencia de síntomas respiratorios altos o el predominio de síntomas digestivos pueden ayudar a distinguir la enfermedad de Lyme de las infecciones víricas frecuentes; en cambio, las náuseas y vómitos se observan en la enfermedad de Lyme causada por *B. mayonii*[10]. Los síntomas osteoarticulares y el cansancio debilitante asociados a la enfermedad de Lyme deben distinguirse de la fibromialgia y del síndrome de fatiga crónica, que normalmente tienen un inicio más gradual y no se asocian a hallazgos objetivos ni a anomalías analíticas.

TABLA 117.1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme

Infección localizada temprana

- Aparece 3-30 días después de la picadura de garrapata
- EM en el 80% de los pacientes; lesión única, asociada a veces a fiebre, malestar general, dolor o rigidez cervical, artralgias y mialgias
- Síntomas generales previos en ausencia de EM durante los meses de verano
- Linfocitoma de borreliosis (infrecuente, principalmente en Europa)

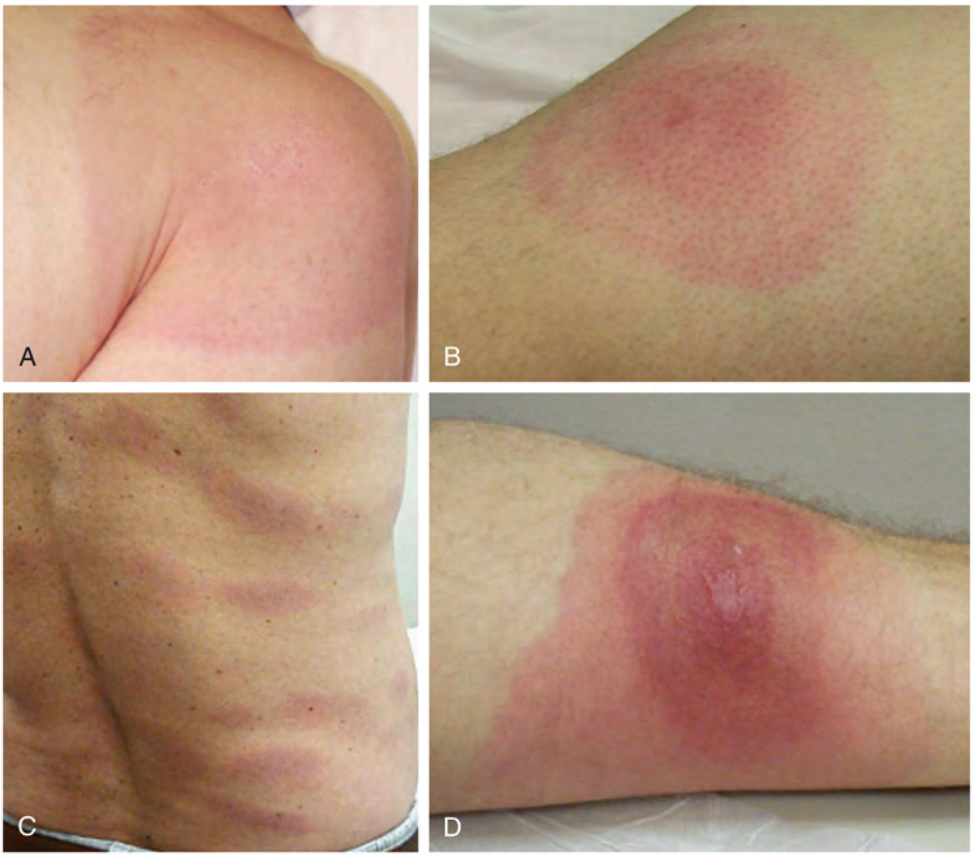
Infección diseminada temprana

- Aparece de semanas a meses después de la picadura de garrapata
- Malestar general intenso y cansancio frecuente
- Varias lesiones de EM con síntomas generales parecidos a la infección localizada temprana
- Osteoarticulares
  - Mialgias y poliartralgias migratorias
- Cardíacas
  - Carditis (<3% de los pacientes sin tratamiento)
  - Grados diversos de bloqueo auriculoventricular
  - Miopericarditis leve
- Neurológicas (<10% de los pacientes sin tratamiento)
  - Neuropatías craneales (en especial, parálisis facial)
  - Radiculoneuropatías
  - Meningitis linfocítica
  - Encefalomielitis (principalmente en Europa)

Enfermedad tardía

- Aparece de meses a años después de la picadura de garrapata
- Artritis (30% de los pacientes)
  - Artritis inflamatoria oligoarticular migratoria o monoarticular aguda con afectación frecuente de la rodilla
  - Artritis de Lyme postantibióticos (<10% de los pacientes con artritis)
- Neurológicas (infrecuentes)
  - Neuropatías periféricas
  - Encefalopatía leve
  - Encefalomielitis (principalmente en Europa)
- Cutáneas
  - Acrodermatitis crónica atrófica (principalmente en Europa)

EM, eritema migratorio.



● **Fig. 117.1** Eritema migratorio de la enfermedad de Lyme. (A) Lesión macular característica en el hombro izquierdo. (B) Lesión en diana en la cara lateral del muslo con punto central. (C) Varias lesiones en la espalda. (D) Lesión con centro vesicular en la cara posterior del muslo. (Por cortesía de Juan Salazar, MD, University of Connecticut Health Center.)

La enfermedad del exantema asociado a garrapata meridional (STARI, *southern tick-associated rash illness*) puede producir una lesión cutánea parecida al EM en forma de diana[78]. La STARI está causada por la picadura de la garrapata Lone Star, *Amblyomma americanum,* endémica en los estados del sudeste y del sur, pero que también está presente en estados tan al norte como Maine o tan al oeste como Texas y Oklahoma. El exantema STARI puede estar acompañado de síntomas generales como fiebre, cefalea y artromialgias, pero no produce afectación extracutánea. Se desconoce la etiología de la STARI; los estudios indican que no está causada por *B. burgdorferi.* La STARI a menudo se trata con antibióticos, aunque no está clara su utilidad. Las lesiones del EM y la STARI se curan con antibióticos, pero los pacientes con STARI se recuperan antes de los síntomas generales que los pacientes con enfermedad de Lyme.

En Europa, un signo de enfermedad de Lyme temprana es una lesión cutánea conocida como linfocitoma por *Borrelia*[79]. Esta lesión infrecuente, debida a la infección por *B. afzelii,* se manifiesta como un nódulo firme, casi siempre en el lóbulo de la oreja en niños o en la areola en adultos. La anatomía patológica revela un infiltrado linfocítico policlonal que suele recibir el nombre de pseudolinfoma.

Infección diseminada temprana

La infección diseminada por *B. burgdorferi* aparece a las pocas semanas de la picadura de la garrapata. En esta fase, la enfermedad es clínicamente aparente en la piel, el corazón o el sistema nervioso. Los pacientes con infección diseminada a menudo sufren un cansancio debilitante y se ven enfermos. Los signos y los síntomas localizadores específicos pueden cambiar, pero el cansancio suele ser un síntoma constante.

Afectación cutánea

Alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad de Lyme sin tratamiento presentan lesiones de EM múltiples, un signo de infección diseminada (v. fig. 117.1C)[71]. Las lesiones secundarias son habitualmente más pequeñas y pueden localizarse en cualquier región corporal, pero son más aparentes en el tronco. Las lesiones son habitualmente máculas planas y pueden presentar aclaramiento central parcial. Las lesiones de EM pueden estar acompañadas de dolor muscular, articular y periarticular migratorio que dura de horas a días, pero la artritis no aparece hasta meses después de la infección inicial.

Afectación cardiaca

La afectación cardiaca es clínicamente aparente en menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Lyme[80]. Aparece con más frecuencia en los 2 meses siguientes a la infección (21 días de media) y se manifiesta por distintos grados de bloqueo auriculoventricular, acompañado a veces de miopericarditis leve[81-83]. Pueden producirse arritmias auriculares y ventriculares y se han descrito casos de muerte súbita[81,84-86]. Los estudios electrofisiológicos han localizado el defecto de conducción en la zona por encima del fascículo de His y en el nódulo auriculoventricular, aunque la afectación puede ser múltiple. La insuficiencia cardiaca congestiva manifiesta es infrecuente, y en EE. UU. no se ha detectado la miocardiopatía crónica observada en Europa[87]. Muchos pacientes con carditis de Lyme tienen un antecedente de EM y pueden tener mialgia y artralgia concomitante en el momento de la presentación. La ausencia de cardiopatía valvular ayuda a distinguir la carditis de Lyme de la fiebre reumática aguda, y una afectación pericárdica o una disfunción miocárdica prominente sugieren otras etiologías infecciosas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Afectación del sistema nervioso

La enfermedad de Lyme neurológica aguda está presente en menos del 10% de los pacientes y habitualmente se manifiesta por parálisis de un par craneal o meningitis[7,88-90]. Aunque se han descrito alteraciones de la memoria y de la función cognitiva en el contexto de la enfermedad de Lyme diseminada, estos síntomas probablemente sean consecuencia de la inflamación sistémica y no de una verdadera infección del SNC[75,91]. La afectación del parénquima del SNC (encefalomielitis) es rara en EE. UU.; la mayor serie de casos de pacientes estadounidenses con enfermedad de Lyme neurológica en los que se realizó una RM cerebral reveló que los hallazgos de lesiones dispersas de la sustancia blanca se observaron con una frecuencia similar a la de los controles emparejados por edad, lo que indica que son inespecíficas[92]. Otras manifestaciones infrecuentes son el ictus isquémico y la vasculitis cerebral, que se han descrito principalmente en Europa[7,93,94].

La parálisis de un par craneal se ha descrito en el 9% de los casos de enfermedad de Lyme y es la manifestación neurológica más frecuente[95]. Habitualmente afecta al séptimo par, dando lugar a una parálisis facial unilateral o bilateral. Sin embargo, el inicio de una parálisis del séptimo par craneal fuera de los meses de invierno está causado por la infección por *B. burgdorferi* solo en el 25% de los casos, incluso en regiones endémicas[96]. La parálisis facial bilateral solo se observa en algunos trastornos —síndrome de Guillain-Barré, infección por el VIH, sarcoidosis y otras causas de meningitis crónica—, todos ellos distinguibles fácilmente de la enfermedad de Lyme. Es infrecuente la afectación de otros pares craneales (III, IV, V, VI o VIII). La radiculopatía de Lyme aparece en el 4% de los casos y provoca dolor, debilidad, entumecimiento e hiporreflexia, con una distribución en dermatoma, parecida a las radiculopatías mecánicas[97]. La radiculopatía de Lyme sin tratamiento puede hacerse bilateral, lo que ayuda a distinguirla de una enfermedad mecánica. Cuando la afectación del tronco causa dolor abdominal o torácico unilateral, es frecuente que la radiculopatía de Lyme se confunda con una enfermedad visceral o con la fase inicial del herpes zóster antes de que aparezcan las vesículas[97,98]. La meningitis de Lyme produce fiebre, cefalea y rigidez de nuca parecida a la meningitis vírica, junto con linfocitosis y elevación de las proteínas en el LCR[88,89]. En los niños, la meningitis puede cursar con hipertensión intracraneal (edema de papila), que es infrecuente en los adultos[99].

Afectación de otros órganos

Diversos órganos pueden estar afectados por la infección diseminada por *B. burgdorferi,* como el ojo (queratitis), el oído (hipoacusia neurosensitiva), el hígado (hepatitis), el bazo (necrosis), el músculo esquelético (miositis) y el tejido subcutáneo (paniculitis)[100]. En general, las manifestaciones más típicas de la enfermedad de Lyme están presentes simultáneamente o han estado presentes en el pasado reciente, y sugieren el diagnóstico.

Enfermedad tardía

Meses después del inicio de la infección, los pacientes sin tratamiento pueden presentar manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, que habitualmente afectan a las articulaciones (v. más adelante), el sistema nervioso y la piel. En esta fase de la infección deben ser positivas dos pruebas serológicas (análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas [EIA] e inmunotransferencia IgG) para *B. burgdorferi.*

Afectación neurológica

En la actualidad es poco frecuente la enfermedad de Lyme neurológica tardía; los pacientes pueden presentar encefalomielitis, neuropatía periférica o encefalopatía[101,102]. La encefalomielitis, observada predominantemente en Europa asociada a infección por *B. garinii,* es una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva, unifocal o multifocal del SNC, con hiperintensidad en la sustancia blanca en la RM[102]. El análisis del LCR detecta a menudo pleocitosis linfocítica, elevación de las proteínas y glucosa normal; también puede detectarse IgG sérica específica de *B. burgdorferi* y producción intratecal de IgG frente a *B. burgdorferi.* Estos hallazgos ayudan a distinguir la encefalomielitis de Lyme de la esclerosis múltiple, que con escasa frecuencia se asocia a reactividad IgG positiva a *B. burgdorferi* en el suero y en el LCR, pero sin producción intratecal de anticuerpos[103,104]. Los pacientes con esclerosis múltiple y serología de Lyme positiva no responden a los antibióticos usados para la enfermedad de Lyme neurológica, y no se recomienda la realización sistemática de pruebas dirigidas al diagnóstico de la enfermedad de Lyme en pacientes con síntomas de esclerosis múltiple.

La afectación tardía del sistema nervioso periférico se manifiesta en forma de neuropatía sensitivomotora leve con distribución en «guante y calcetín», con signos de mononeuritis múltiple confluente leve en los estudios electrofisiológicos[97]. Los pacientes pueden experimentar parestesias intermitentes en la extremidad y a veces dolor radicular. El hallazgo más frecuente de exploración física es la disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores. Debe estar presente IgG sérica específica de *B. burgdorferi,* pero el análisis del LCR es normal. En los pacientes con esta forma de neuropatía es conveniente una evaluación en busca de otras enfermedades infecciosas (sífilis, VIH y virus de la hepatitis C); enfermedades metabólicas (en especial carencia de vitamina B_{12}, diabetes mellitus y tiroidopatía), y enfermedades autoinmunitarias.

Aunque la encefalopatía de Lyme tardía se describió en la década de 1980, en la actualidad es infrecuente. Estos pacientes presentan alteración de la memoria y disfunción cognitiva, que se detectan mediante una evaluación neuropsicológica formal[102,105,106]. A veces, el estudio del LCR revela una elevación de las proteínas, pleocitosis linfocítica y anticuerpo intratecal específico de *B. burgdorferi,* aunque también puede ser normal. Sin embargo, para hacer el diagnóstico es necesaria la presencia de IgG sérica específica de *B. burgdorferi.* La disfunción cognitiva leve observada en pacientes con encefalopatía de Lyme debe distinguirse de los déficits neurocognitivos secundarios a estrés crónico, privación de sueño, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o envejecimiento. Igual que en cualquier otra encefalopatía crónica, hay que descartar causas tóxicas o metabólicas. Las pruebas de neuroimagen son normales por lo general o muestran solo anomalías inespecíficas, y no son útiles para hacer un diagnóstico de encefalopatía asociada a enfermedad de Lyme.

Afectación cutánea

La lesión cutánea tardía, llamada *acrodermatitis crónica atrófica* (ACA), se observa principalmente en Europa por su asociación a infección por *B. afzelii,* aunque cualquier especie de *B. burgdorferi* puede causar esta lesión[7,79]. La ACA aparece de manera gradual a lo largo de años y se localiza con más frecuencia en una extremidad. Empieza como coloración roja azulada unilateral y tumefacción, que evoluciona a piel atrófica similar al celofán con prominencia de los vasos sanguíneos. La alodinia es un síntoma característico de esta lesión cutánea. Alrededor del 60% de los pacientes tienen también una neuropatía sensitiva periférica en la extremidad afectada. En la biopsia cutánea se aprecia un infiltrado linfoplasmocítico prominente. Los antibióticos pueden mejorar el dolor y la tumefacción, pero la piel atrófica persiste.

Artritis de Lyme y otras manifestaciones osteoarticulares de la enfermedad de Lyme

Los síntomas osteoarticulares son frecuentes en todas las fases de la enfermedad de Lyme y comprenden dolor migratorio en las articulaciones, los tendones, las bolsas y los músculos[1,107]. Por lo general, el dolor osteoarticular afecta a una o dos regiones al mismo tiempo, dura de horas a pocos días en cualquier localización y se asocia a cansancio considerable. Aunque un estudio inicial comunicó que el 60% de los pacientes con EM sin tratar presentaban artritis manifiesta, la incidencia descrita se ha mantenido en torno al 30% durante varias décadas[95,107]. El EIA y la inmunotransferencia IgG para *B. burgdorferi* son positivos cuando aparece la artritis, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar ADN de *B. burgdorferi* en la mem-

brana sinovial y en el líquido sinovial incluso con cultivos negativos[1]. Aunque la artritis de Lyme puede parecer una artritis juvenil oligoarticular o una artritis reactiva, los pacientes no suelen presentar antígeno antinuclear (ANA), factor reumatoide ni anticuerpos antiproteína citrulinada, y tampoco tienen una frecuencia alta de alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) B27. El análisis del líquido sinovial y la histopatología de la membrana sinovial no permiten distinguir estos trastornos. La afectación del tronco y de la articulación sacroiliaca no es característica de enfermedad de Lyme, pero puede producir entesitis.

La artritis empieza habitualmente meses o años después de la infección por *B. burgdorferi* (media, 6 meses), y en la mitad de los pacientes está precedida por artralgias migratorias[107]. El patrón más característico es una artritis monoarticular u oligoarticular de una o varias articulaciones grandes (≤5 en total), con afectación de la rodilla en el 80% de los pacientes. Las articulaciones están calientes y con derrames voluminosos, a menudo superiores a 100 ml en la rodilla, pero con escaso dolor. Los derrames voluminosos pueden provocar un quiste de Baker que puede romperse. La articulación temporomandibular está afectada con frecuencia[107]. Otras articulaciones afectadas con frecuencia son el hombro, el codo, la muñeca y la cadera[107]. El líquido sinovial es habitualmente inflamatorio con predominio de neutrófilos. La cantidad de células presentes en el líquido sinovial tiende a ser más elevada en niños (46.000-60.000/mm^3) y algo más baja en adultos (mediana, ~25.000/mm^3), aunque en ocasiones se observan cifras iguales o superiores a 100.000/mm^3[107-112]. Los niños con artritis de Lyme pueden tener una presentación más aguda con fiebre y una articulación tumefacta y dolorosa más parecida a una artritis séptica[109-113]. Sin embargo, en zonas en las que la enfermedad de Lyme es endémica, es más probable que esta presentación se deba a una infección por *B. burgdorferi* que a una artritis séptica en ausencia de otros factores de riesgo para esta última. La artritis de Lyme suele ser intermitente, con episodios de pocas semanas a meses de duración. Los episodios recurrentes se caracterizan por derrames menos voluminosos e hipertrofia sinovial progresiva, erosión ósea y destrucción del cartílago. Un porcentaje bajo (<10%) de los pacientes con artritis intermitente presentan un patrón de artritis crónica, con afectación de una sola articulación. La inflamación de una articulación que persiste más de 12 meses es una presentación infrecuente de la artritis de Lyme, igual que la afectación prominente de articulaciones pequeñas.

La evolución natural de la artritis de Lyme sugiere que es un trastorno autolimitado. A finales de la década de 1970, antes del uso de antibióticos para la enfermedad de Lyme, se realizó un seguimiento de 1-8 años sin tratamiento antibiótico a 21 pacientes con EM diagnosticados más adelante de artritis de Lyme[107]. Seis pacientes habían tenido solo un episodio de artritis, y los 15 restantes tuvieron episodios recurrentes que disminuyeron en frecuencia durante el segundo periodo del estudio. El número de pacientes que siguieron presentando episodios de artritis bajó un 10-20% de media cada año. Se observaron resultados parecidos en niños en los que el tratamiento antibiótico de la artritis se retrasó 4 años[114].

Artritis de Lyme postantibióticos

Alrededor del 10% de los pacientes tratados con protocolos antibióticos estándar para la artritis de Lyme padecen una inflamación articular persistente y una sinovitis proliferativa que no responden a tratamiento antibiótico adicional[1,7]. Se desconoce la patogenia de la artritis de Lyme «postantibióticos» (anteriormente denominada artritis de Lyme «resistente a antibióticos»), pero se considera improbable que se trate de una infección persistente. Las teorías actuales se centran en una desregulación de la respuesta inflamatoria, posiblemente relacionada con la virulencia inicial de la cepa de espiroquetas que produjo la infección, una eliminación ineficaz de los restos de *B. burgdorferi* y partículas de células inflamatorias y autoinmunidad inducida por la infección[1,7]. En los pacientes con artritis de Lyme postantibióticos son más frecuentes las cepas de espiroquetas más propensas a la transmisión sanguínea[115-117]. Se ha identificado una asociación entre un polimorfismo de nucleótido único en TLR1 (TLR1 1805 GG) y una intensificación de las respuestas inflamatorias a las cepas de espiroquetas con mayor capacidad de diseminación; su prevalencia es mayor entre los pacientes que experimentan artritis de Lyme postantibióticos, lo que indica que, en determinadas personas, unas concentraciones elevadas de IFN-γ en las articulaciones infectadas podrían favorecer la sinovitis persistente una vez resuelta la infección[118]. Aunque es posible detectar ADN de espiroqueta en el líquido sinovial meses después del tratamiento, su presencia no es un factor pronóstico de recidiva o persistencia de la artritis[119]. Varios experimentos en un modelo murino de borreliosis de Lyme sugieren que pueden persistir algunos restos de espiroqueta, como ADN de *B. burgdorferi,* cerca del cartílago y en las entesis durante periodos prolongados después de la destrucción de las espiroquetas infectantes con antibióticos, en especial si la carga inicial de patógeno era alta[61]. Además, se ha detectado una deficiencia de la enzima β-glucuronidasa lisosómica (GusB) relacionada con la predisposición genética de la cepa murina C3H a una artritis de Lyme más grave; la deficiencia de GusB empeora también la artritis en un modelo de transferencia sérica de artritis inflamatoria[120]. La GusB degrada los glucosaminoglucanos (GAG) producidos en abundancia durante la inflamación. Los GAG activan TLR directamente, y su acumulación puede potenciar y prolongar la inflamación.

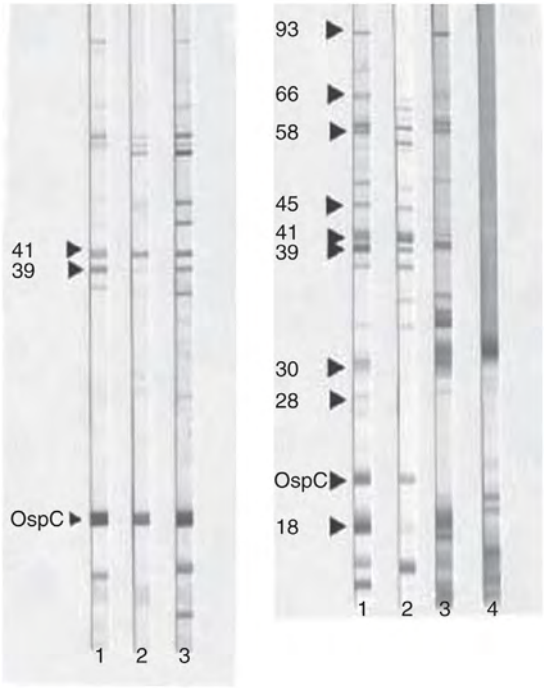
Estudios previos que identificaron una asociación a los alelos relacionados con artritis reumatoide HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0101 y HLA-DRB1*0404 han sugerido una predisposición genética a la artritis de Lyme postantibióticos, lo que plantea la posibilidad de que la artritis de Lyme postantibióticos sea un trastorno autoinmunitario inducido por la infección[121,122]. Aunque inicialmente se pensó que un péptido OspA que podía ser presentado por estas moléculas HLA contribuía a la artritis de Lyme postantibióticos mediante similitud molecular con la molécula de adhesión de leucocito humano (LFA-1), esta teoría ha perdido popularidad[123,124]. Se han identificado respuestas de linfocitos T y B a 4 proteínas propias (factor de crecimiento de células epidérmicas [ECGF], MMP10, apolipoproteína B-100 y anexina A2) que no presentan homología con las proteínas de *B. burgdorferi* en pacientes con artritis de Lyme, siendo más abundantes en aquellos con artritis de Lyme postantibióticos[44,125-129]. Las respuestas de IgG a estos cuatro autoantígenos corresponden principalmente a las subclases IgG2 e IgG4, a diferencia de las dirigidas frente a *B. burgdorferi,* que son principalmente IgG1 e IgG3[44,129]. La concentración de IgG4 frente a tres autoantígenos (ECGF, MMP10 y apolipoproteína B-100) en el líquido sinovial se correlacionó con el grado de lesiones microvasculares obliterantes y fibrosis[44,130]. Se han observado alteraciones en la regulación de la respuesta inmunitaria. El número de linfocitos T CD25$^+$FoxP3$^+$ reguladores es más bajo en el líquido sinovial de los pacientes con artritis de Lyme postantibióticos[57,131]. Los linfocitos T NK invariantes, que pueden tener propiedades inmunomoduladoras, estaban conspicuamente ausentes en un estudio[59]. Las deficiencias de estas células reguladoras podrían favorecer la evolución de los fibroblastos sinoviales hacia un fenotipo inflamatorio, como se ha observado cuando los sinoviocitos similares a fibroblastos de pacientes con artritis de Lyme postantibióticos se exponen al IFN-γ *ex vivo*[130]. En pacientes con artritis de Lyme postantibióticos se observaron unas concentraciones elevadas de micro-ARN que modulan postranscripcionalmente la expresión de genes inflamatorios, como miR-155, miR-223 y miR-146a[132]. Si la autoinmunidad es responsable de la artritis de Lyme resistente a antibióticos, debería ceder finalmente a la regulación inmunitaria, porque esta forma de artritis de Lyme desaparece generalmente en 4-5 años, o antes si se utilizan fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)[7,107,133].

Diagnóstico

Hay que sospechar una enfermedad de Lyme en las personas con una anamnesis apropiada y con un riesgo razonable de exposición a garrapatas infectadas por *B. burgdorferi* (fig. 117.2)[75,134]. Para confirmar el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diagnóstico en cualquier fase de la infección es necesaria la presencia de indicios serológicos, excepto en presencia de EM[75]. Las pruebas analíticas ordinarias son inespecíficas, y algunos pacientes tienen una leucocitosis ligera (neutrófilos), una velocidad de sedimentación alta y alteración de las pruebas funcionales hepáticas. En un paciente con enfermedad de Lyme, los hallazgos de trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia y/o elevación de las cifras de bilirrubina indirecta deben hacer pensar en coinfección por *B. microti* o *A. phagocytophilum,* o bien en un diagnóstico alternativo[75]. La observación al microscopio de espiroquetas en muestras clínicas no es suficientemente sensible para su uso diagnóstico habitual.



● **Fig. 117.2** *Izquierda.* Reactividades IgM mediante inmunotransferencia seleccionadas. *Línea 1.* Control localizador de banda sérica con varias bandas que incluyen la proteína 41 kDa, la proteína 39 kDa y OspC *(puntas de flecha). Línea 2.* Muestra de suero de un paciente con borreliosis de Lyme temprana con eritema migratorio. *Línea 3.* Muestra de suero de un paciente con borreliosis de Lyme diseminada temprana con varias lesiones de eritema migratorio. Obsérvese el mayor número de bandas en una muestra de suero del paciente con borreliosis de Lyme diseminada temprana. *Derecha.* Reactividades IgG mediante inmunotransferencia seleccionadas. *Línea 1.* Control de localizador de banda sérica con varias bandas reactivas, incluyendo las consideradas relevantes en los criterios de transferencia IgG *(puntas de flecha). Línea 2.* Muestra de suero de un paciente con borreliosis de Lyme diseminada temprana con afectación neurológica. *Línea 3.* Muestra de suero de un paciente con artritis de Lyme. *Línea 4.* Muestra de suero de una persona que recibió tres dosis de la vacuna OspA; obsérvese la intensa reactividad con OspA (31 kDa) y otros antígenos debajo de OspC. (Tomado de Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, et al.: Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 18:484–509, 2005.)

Cultivo

B. burgdorferi es difícil de cultivar a partir de muestras clínicas[75,135]. El cultivo de una muestra de biopsia cutánea obtenida del borde de avance de una lesión EM es una excepción, con identificación de *B. burgdorferi* en más del 40% de las muestras. La tasa de positividad del cultivo de cualquier otro tejido o muestra de líquido corporal es demasiado baja como para recomendar el cultivo como prueba diagnóstica en la enfermedad de Lyme. Ha aparecido un novedoso cultivo sérico para identificar *B. burgdorferi* en muestras de sangre, pero su fiabilidad está siendo cuestionada y no debe utilizarse[136-138].

Análisis serológicos

La detección de anticuerpos contra *B. burgdorferi* es la pieza clave de las pruebas analíticas para la enfermedad de Lyme, y los análisis serológicos son la única prueba diagnóstica aceptada o aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para esta infección[134,135]. Los primeros estudios en regiones endémicas observaron que alrededor del 5% de las personas presentaban una seroconversión IgG asintomática para *B. burgdorferi;* esta cifra podría ser más alta en la actualidad[139,140].

Se recomienda un análisis doble para detectar anticuerpos específicos de *B. burgdorferi*[141,142]. En la prueba de cribado inicial debe utilizarse un EIA o un análisis de inmunofluorescencia indirecta para detectar reactividad IgM e IgG a *B. burgdorferi,* seguido de una prueba de inmunotransferencia para confirmar que los resultados positivos o dudosos están causados por anticuerpos que se unen a antígenos de *B. burgdorferi*. El EIA y el análisis de inmunofluorescencia son muy sensibles, pero carecen de especificidad debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos contra *B. burgdorferi* inducida por otras bacterias patógenas[142]. Un resultado positivo o dudoso en los análisis EIA o de inmunofluorescencia debe confirmarse mediante un análisis de inmunotransferencia de proteínas de *B. burgdorferi* (tabla 117.2). Los patrones de banda característicos de la infección temprana incluyen anticuerpos contra la proteína flagelina de 41 kilodaltons (kDa) y contra OspC, que tiene un peso molecular entre 21 y 24 kDa según la cepa de *B. burgdorferi* utilizada (v. fig. 117.2). En la infección diseminada, y especialmente en la enfermedad de Lyme tardía, puede observarse reactividad IgG a un panel ampliado de proteínas de *B. burgdorferi* (v. fig. 117.2)[143,144].

Puede realizarse un EIA basado en péptidos que utiliza una región invariable altamente conservada de la proteína VlsE, denominada C6 (IR6), en lugar de un EIA basado en lisados de células bacterianas completas[135,145,146]. Este análisis es más sensible, pero ligeramente menos específico, en la infección temprana que el EIA de lisados celular

TABLA 117.2 Criterios de interpretación de la inmunotransferencia en la confirmación serológica de enfermedad de Lyme

Duración de la enfermedad	Isotipo analizado	Criterios de prueba positiva
1 mes o menos	IgM	Presencia de 2 de las 3 bandas siguientes: 23 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA) y 41 kDa (Fla)
Más de 1 mes	IgG	Presencia de 5 de las 10 bandas siguientes: 18 kDa, 21 kDa, 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa, 41 kDa, 45 kDa, 58 kDa (no GroEL), 66 kDa y 93 kDa

Modificado de Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:590–591, 1995.

completo[146]. Un resultado positivo o dudoso debe confirmarse mediante inmunotransferencias IgM e IgG. Se ha propuesto un algoritmo de análisis serológico doble modificado como estrategia alternativa al ensayo doble convencional[147]. Este método utiliza dos EIA diferentes secuenciales o simultáneos y elimina la necesidad de realizar la confirmación mediante inmunotransferencia. No obstante, algunos ensayos no distinguen entre la reactividad basada en IgM o IgG, lo que limita su aplicación en todas las etapas de la infección.

En las personas con sospecha de enfermedad de Lyme y signos y síntomas de menos de 1 mes de duración debe realizarse un análisis doble de IgM e IgG, pero, si la enfermedad tiene una duración más prolongada, solo debe analizarse la IgG[141]. La serología positiva solo para IgM después de 1 mes de enfermedad es con frecuencia un resultado falso positivo, como sucede en otras enfermedades infecciosas (sobre todo en la mononucleosis infecciosa y en otras infecciones por espiroquetas y transmitidas por garrapatas), en la artritis reumatoide (con o sin factor reumatoide) y en trastornos asociados a ANA positivo (lupus eritematoso sistémico)[142]. Si los resultados del EIA o del análisis de inmunofluorescencia son negativos, no es necesario realizar más análisis. Los análisis dobles tienen una sensibilidad global del 25% en el EM durante la fase aguda; del 55% para el EM en la fase de convalecencia, y mayor del 95% en presencia de manifestaciones neurológicas, artritis y otras de enfermedad tardía[75,147,148].

Algunos laboratorios comercializan análisis con antígenos recombinantes o utilizan criterios no homologados para la interpretación de los análisis de inmunotransferencia[75,147,148]. Por este motivo, los Centers for Disease Control and Prevention recomiendan utilizar solo análisis homologados aprobados por la FDA para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme[149].

Después del tratamiento antibiótico, los títulos de IgM e IgG específicas de *B. burgdorferi* medidos mediante ELISA de célula completa o EIA de péptido C6 (solo IgG) disminuyen por lo general lentamente, pero pueden permanecer positivos durante años[144,150,151]. No se recomienda repetir los análisis serológicos para evaluar la respuesta al tratamiento.

Anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* en el líquido cefalorraquídeo

La determinación en suero de anticuerpos contra *B. burgdorferi* mediante un método doble suele ser positiva en pacientes que presentan neuroborreliosis de Lyme, y es el método de elección cuando se sospecha ese diagnóstico[75,135]. La producción intratecal de anticuerpos contra *B. burgdorferi* es una prueba muy específica de afectación del SNC por la enfermedad de Lyme[152,153]. Los resultados positivos son más frecuentes en la neuroborreliosis europea que en la enfermedad de Lyme norteamericana, probablemente como consecuencia de la mayor asociación de *B. garinii* a la infección del SNC que de *B. burgdorferi* ss[152,153]. La producción intratecal de anticuerpos se determina mediante EIA con muestras emparejadas de LCR y suero para evaluar la proporción de IgG específica contra *B. burgdorferi* entre LCR y suero[75,153]. Una limitación del uso de esta prueba es que utiliza métodos que no están normalizados entre los laboratorios, y la medición de anticuerpos reactivos contra *B. burgdorferi* en LCR sin una muestra simultánea de suero o la evaluación de la producción de anticuerpos mediante inmunotransferencia pueden dar lugar a interpretaciones erróneas. Además, los anticuerpos contra *B. burgdorferi* pueden persistir en el LCR después del tratamiento de la enfermedad de Lyme y no deben utilizarse para evaluar la eficacia del tratamiento[75,153].

Reacción en cadena de la polimerasa

La PCR se ha empleado para detectar ADN de *B. burgdorferi* en diversas muestras clínicas con una tasa de éxito variable[75,135,154]. La PCR tiene más utilidad clínica en la artritis, en la que su sensibilidad para detectar ADN de *B. burgdorferi* es del 85%[155]. Por el contrario, la sensibilidad de la PCR para detectar ADN de *B. burgdorferi* en el LCR es baja[156]. No se recomienda emplear la PCR en muestras de orina debido a una amplificación inespecífica comprobada de dianas distintas de *B. burgdorferi.* La PCR es útil para confirmar la exposición a *B. burgdorferi,* pero los resultados positivos no indican necesariamente una infección activa, porque el ADN de *B. burgdorferi* puede persistir durante meses después de la destrucción de las espiroquetas con antibióticos *in vitro* e *in vivo*[61,119]. En la actualidad no hay técnicas moleculares de PCR aprobadas por la FDA para detectar ADN de *B. burgdorferi* en las muestras de los pacientes.

Otras pruebas analíticas

Varios laboratorios comercializan un análisis de antígeno en orina, la tinción inmunofluorescente de formas con deficiencia de pared celular de *B. burgdorferi,* análisis de transformación de linfocitos o ensayos cuantitativos de linfocitos CD57 para ayudar a diagnosticar la enfermedad de Lyme. No se ha homologado adecuadamente la precisión ni la utilidad clínica de estos análisis, y no deben utilizarse[149].

Pruebas de imagen

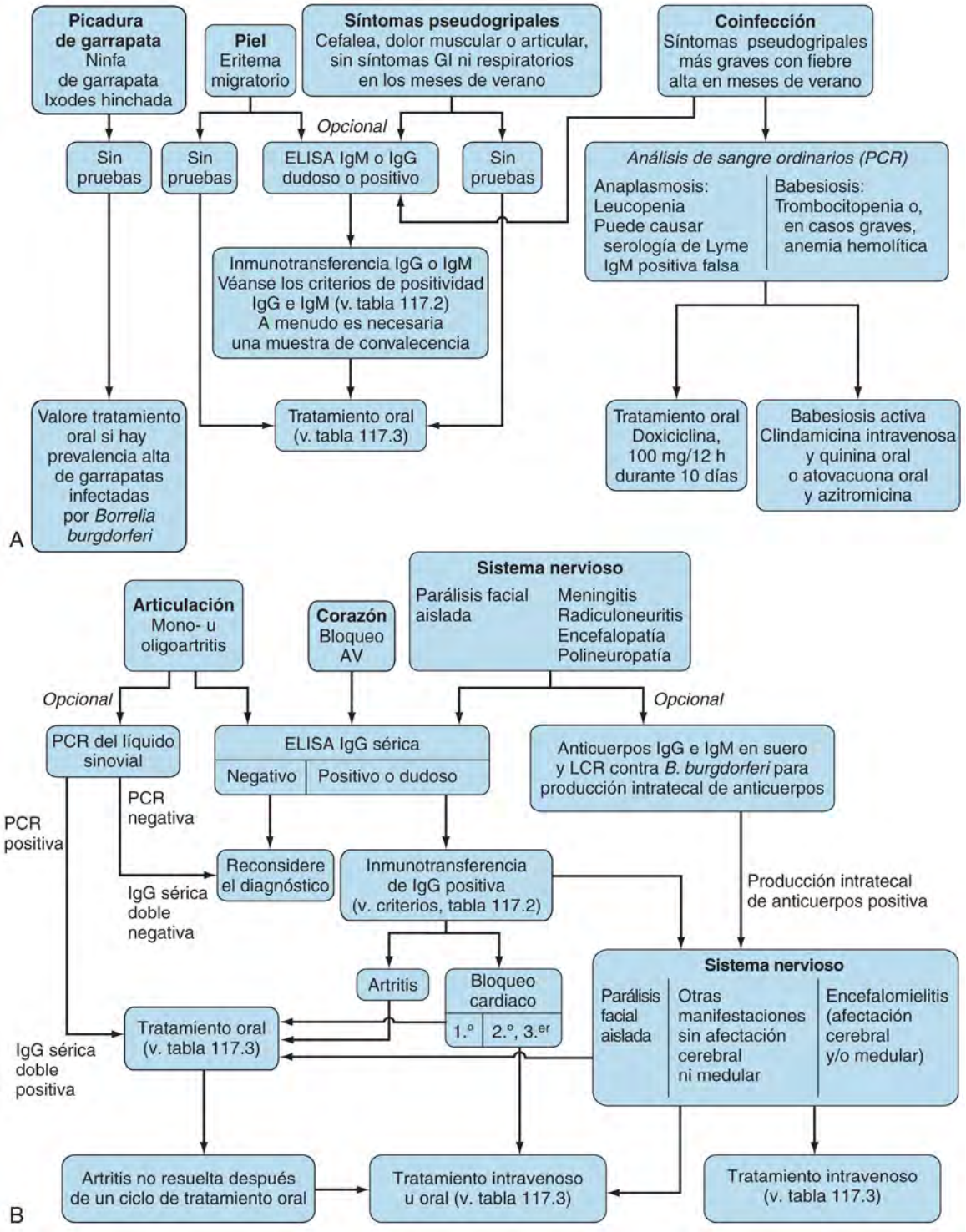
Las pruebas de imagen tienen una utilidad limitada en la evaluación de los pacientes con enfermedad de Lyme, porque no hay ningún signo distintivo para confirmar el diagnóstico. Las radiografías simples de las articulaciones afectadas muestran cambios indicativos de artropatía inflamatoria, como derrame articular, hipertrofia sinovial y osteoporosis periarticular; en caso de artritis de larga evolución, se observa pérdida de cartílago, erosiones óseas y calcificación de las entesis[157]. La RM de las articulaciones afectadas puede confirmar los hallazgos radiográficos y mostrar miositis y adenopatía asociadas, que pueden ser útiles para distinguir la artritis de Lyme de la artritis séptica en la infancia[158]. Un estudio reciente con ecografía observó una afectación importante de los tendones isquiotibiales en pacientes con artritis de Lyme que presentaban afectación de la rodilla[159].

Los hallazgos de RM craneal y vertebral en la neuroborreliosis pueden ser lesiones nodulares focales o lesiones dispersas en la sustancia blanca en las imágenes en T_2, características de procesos inflamatorios o desmielinizantes[92,160-162]. Estas lesiones desaparecen habitualmente después del tratamiento de la enfermedad de Lyme, en algunos casos solo después de varios años[161,162]. Se han descrito hallazgos inespecíficos de lesiones pequeñas en la sustancia blanca en casos de neuroborreliosis de Lyme, que son indistinguibles de las observadas habitualmente en pacientes con factores de riesgo de enfermedad vascular, y se producen con la misma frecuencia que en pacientes sin enfermedad de Lyme[75,162]. La tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada por emisión de fotón único suelen ser normales o muestran solo cambios inespecíficos con hipoperfusión subcortical y cortical[163,164].

Tratamiento y evolución

Se han actualizado las directrices de evaluación clínica (fig. 117.3) y de tratamiento (tabla 117.3) de la enfermedad de Lyme[75]. Debido a que muchas manifestaciones de la enfermedad de Lyme desaparecen sin tratamiento específico, el objetivo del tratamiento antibiótico es acelerar la desaparición de los signos y de los síntomas y prevenir manifestaciones clínicas tardías. En general, los antibióticos orales son el tratamiento inicial recomendado para la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad de Lyme, excepto la afectación del parénquima cerebral o de la médula espinal y la carditis de Lyme que requiere hospitalización. La enfermedad diseminada y las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme pueden hacer necesario un tratamiento antibiótico más prolongado, y es habitual que los síntomas tarden más en desaparecer que en la enfermedad temprana. La doxiciclina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 117.3** Algoritmos diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Lyme en personas que viven en regiones endémicas o que han viajado recientemente (≤1 mes) a ellas. (A) Algoritmo de evaluación y tratamiento de la enfermedad de Lyme temprana. (B) Algoritmo de evaluación y tratamiento de la afectación orgánica tardía en la enfermedad de Lyme. *AV,* auriculoventricular; *ELISA,* análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas; *GI,* gastrointestinal; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa. (Adaptado de Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 113:1093–1101, 2014.)

es el antibiótico más apropiado en personas adultas no embarazadas y en los niños de 8 años o más, porque es efectiva también contra *A. phagocytophilum,* que puede estar presente al mismo tiempo que la enfermedad de Lyme temprana[75]. En estudios realizados en Europa, la doxiciclina es el único antibiótico oral que fue igual de eficaz que los antibióticos parenterales para el tratamiento de la enfermedad neurológica aguda sin afectación del parénquima del SNC[165,166]. La amoxicilina y la cefuroxima acetilo son alternativas aceptables para tratar el EM, la parálisis facial y otras manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Lyme. Los macrólidos son menos efectivos que

TABLA 117.3 Tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme[a]

Manifestación	Fármaco	Dosis de adulto	Dosis infantil	Duración
Eritema migratorio[b] (recomendado)	Doxiciclina	100 mg oral/12 h	4,4 mg/kg/día repartidos en 2 dosis (máx. 200 mg/día)[c]	10 días
	Amoxicilina	500 mg oral/8 h	50 mg/kg/día repartidos en 3 dosis (máx. 500 mg/dosis)	14 días
	Cefuroxima acetilo	500 mg oral/12 h	30 mg/kg/día repartidos en 2 dosis (máx. 500 mg/dosis)	14 días
Eritema migratorio (tratamiento alternativo)	Azitromicina[d]	500 mg oral/24 h	10 mg/kg/día (máx. 500 mg/día)	7 días (intervalo, 5-10 días)
Parálisis de pares craneales[e]	Doxiciclina	100 mg oral/12 h	4,4 mg/kg repartidos en 2 dosis diarias (máx. 200 mg/día)	14-21 días
Meningitis o radiculopatía	Doxiciclina[f]	200 mg/24 h	4,4 mg/kg repartidos en 2 dosis diarias (máx. 200 mg/día)	14-21 días
	Ceftriaxona	2 g i.v./24 h	50-75 mg/kg i.v./24 h en una sola dosis (máx. 2 g/día)	14-21 días
	Cefotaxima	2 g i.v./8 h	150-200 mg/kg/día i.v. repartidos en 3-4 dosis (máx. 6 g/día)	14-21 días
	Penicilina G	18-24 millones U/día, repartidas cada 4 h	200.000-400.000 U/kg/día repartidas cada 4 h (máx. 18-24 millones U/día)	14-21 días
Afectación cardiaca[g]	Igual que para el eritema migratorio *O*			14-21 días
	Pauta i.v. para afectación neurológica			14-21 días
Artritis Tratamiento inicial	Igual que para el eritema migratorio			28 días
Artritis recurrente o artritis que no se resuelve después del tratamiento inicial	Repetir el tratamiento oral *O* el tratamiento i.v. como para la afectación neurológica			Oral, 28 días i.v., 14 días[h]
Afectación neurológica cerebral o parenquimatosa	Tratamiento i.v. como para la afectación neurológica aguda			14-21 días

[a]La respuesta completa al tratamiento puede aparecer después de finalizar el tratamiento, con independencia de las manifestaciones clínicas, y puede haber una recidiva. Los pacientes con signos objetivos de recaída pueden necesitar una segunda tanda de tratamiento. Véase la referencia 75 para consultar las directrices completas de tratamiento de la enfermedad de Lyme.

[b]Esta recomendación se aplica tanto al eritema migratorio único como múltiple.

[c]Las tetraciclinas están relativamente contraindicadas en mujeres embarazadas o lactantes. Se ha demostrado que la administración de doxiciclina en ciclos cortos a niños de 8 años o menos puede ser segura, lo que influiría en la relación riesgo-beneficio de este antibiótico en pacientes con distintas manifestaciones de la enfermedad de Lyme.

[d]Debido a su baja eficacia, los macrólidos se reservan para los pacientes que no pueden o no toleran las tetraciclinas, penicilinas y cefalosporinas.

[e]La recomendación está basada en la experiencia con la parálisis del séptimo par craneal. Otros antibióticos orales (cefuroxima acetilo, amoxicilina o azitromicina) no se han estudiado formalmente para la parálisis de pares craneales, pero podrían ser eficaces de acuerdo con la escasa incidencia de manifestaciones neurológicas después del tratamiento con estos fármacos en pacientes con eritema migratorio.

[f]La decisión entre tratamiento oral y parenteral debe individualizarse, teniendo en cuenta la exclusión de otras causas de meningitis bacteriana. Se puede usar el tratamiento oral para completar el tratamiento en pacientes inicialmente tratados con antibióticos parenterales.

[g]Se recomienda usar la vía parenteral en el inicio del tratamiento en los pacientes hospitalizados para monitorización cardiaca; después puede cambiarse a vía oral para completar el tratamiento o en pacientes fuera del hospital. En los pacientes con bloqueo cardiaco avanzado puede ser necesario un marcapasos provisional.

[h]Si la inflamación no se resuelve, se puede prolongar el tratamiento parenteral hasta 28 días.

otros antibióticos y solo deben utilizarse en personas que no pueden tomar doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima acetilo. Las cefalosporinas de primera generación no son efectivas para tratar la enfermedad de Lyme.

La administración parenteral de antibióticos es una alternativa a la doxiciclina oral en pacientes con afectación neurológica aguda que se manifieste como meningitis de Lyme, neuropatía craneal o radiculoneuropatía[75]. La decisión de emplear antibióticos parenterales debe basarse en factores individuales, ya que la doxiciclina oral es eficaz en esta situación[75]. Si se administran antibióticos parenterales inicialmente, el tratamiento puede completarse con doxiciclina oral. En caso de afectación documentada del parénquima cerebral o de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

médula espinal, el tratamiento debe ser parenteral[75]. El antibiótico parenteral más apropiado es la ceftriaxona por vía intravenosa durante 2-4 semanas[167], aunque la cefotaxima y la penicilina G son alternativas aceptables. No se recomienda repetir el tratamiento por anomalías neurológicas crónicas, a menos que haya signos objetivos de recidiva.

Los pacientes con afectación cardiaca sintomática (dolor torácico, disnea, síncope) o con una alteración considerable del sistema de conducción (bloqueo auriculoventricular de primer grado con intervalos P-R ≥0,3 ms, o con bloqueo auriculoventricular de segundo o de tercer grado) deben ingresar en el hospital para seguimiento cardiaco y tratamiento antibiótico intravenoso[75]. Se recomienda consultar al cardiólogo, y puede ser necesario colocar un marcapasos provisional. Los antibióticos intravenosos pueden cambiarse por antibióticos orales para completar el tratamiento si se observa mejoría clínica[75].

Para la artritis se recomienda doxiciclina o amoxicilina oral durante 28 días como tratamiento inicial[75]. La tasa de resolución de la artritis es variable, de manera que alrededor del 25% de los pacientes muestran cierta tumefacción residual después de un primer ciclo de antibióticos[7]. No está claro si la administración de un ciclo adicional de antibióticos en pacientes con tumefacción articular leve es más beneficiosa que la observación o que el tratamiento complementario con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoides intraarticulares. Aunque los corticoides intraarticulares se asocian a una mayor tasa de sinovitis persistente si se administran antes del tratamiento antibiótico, su uso una vez instaurado el tratamiento antibiótico acelera la resolución de la inflamación y reduce la incidencia de artritis de Lyme postantibióticos en niños[75,168,169].

En pacientes con tumefacción articular de moderada a grave después de 28 días de antibiótico oral puede emplearse ceftriaxona intravenosa durante 2-4 semanas[167]. Otra posibilidad es un segundo ciclo de tratamiento oral, lo que se puede plantear dependiendo de otros factores, incluidas las preferencias del paciente[75]. No tiene ventajas adicionales prolongar el tratamiento antibiótico por inflamación persistente[133]. En esta circunstancia, se recomiendan AINE, corticoides intraarticulares y/o hidroxicloroquina para la artritis de Lyme postantibióticos[75,133,169]. En los pacientes que no responden a este tratamiento, se han utilizado con éxito otros FARME, como metotrexato e inhibidores del TNF[75,133,169]. La sinovectomía artroscópica puede ser curativa en dos tercios de los pacientes que no responden al tratamiento médico[170].

Embarazo y enfermedad de Lyme

Las mujeres embarazadas y los lactantes con enfermedad de Lyme pueden tratarse con el mismo protocolo antibiótico que en los pacientes sin embarazo, pero debe evitarse la doxiciclina[75]. Es posible la transmisión materno-fetal de *B. burgdorferi,* pero, a diferencia de la sífilis en el embarazo, no hay indicios de que el microorganismo cause un síndrome congénito[171,172]. Es conveniente informar a las embarazadas de que, con el tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme, la infección materna por *B. burgdorferi* no causa daños al feto[173].

Evolución

La enfermedad se cura en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Lyme tratados con el protocolo antibiótico recomendado[174,175]. Algunos pacientes pueden tener una reacción de Jarisch-Herxheimer, un empeoramiento autolimitado de los síntomas a las 24-48 h de iniciar el tratamiento antibiótico[176]. Durante la primera semana de tratamiento algunos pacientes pueden presentar progresión de la enfermedad, con aparición de lesiones de EM nuevas o parálisis del nervio facial, pero estos signos deben mejorar al continuar el tratamiento. La recurrencia del EM después de finalizar el tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme se debió a reinfección y no a recaída o al tratamiento parcial de la infección[177]. En un estudio reciente se notificó la aparición de artritis autoinmunitaria no infecciosa (artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis) después de un episodio de enfermedad de Lyme diagnosticado en un estadio inicial de la infección[178]. Sin embargo, menos del 10% de los pacientes con artritis de Lyme experimentan inflamación articular persistente después del tratamiento antibiótico[7]. Los pacientes con artritis de Lyme postantibióticos se pueden tratar satisfactoriamente con FARME o biológicos, que pueden suspenderse sin que produzcan recurrencias de la enfermedad. Dos estudios europeos recientes evaluaron los resultados a corto plazo (6 meses) y a largo plazo (mediana, 5 años) de niños con neuroborreliosis de Lyme[179,180]. En conjunto, se observó una resolución clínica completa en la mayoría a largo plazo, aunque algunos presentaban déficits residuales leves (parálisis facial sin resolución completa o déficits sensitivos o motores leves). Es destacable que los síntomas inespecíficos, como cansancio, cefalea y problemas cognitivos, no eran más frecuentes en los pacientes con antecedente de neuroborreliosis que en los controles emparejados por edad, y que los déficits residuales no influyeron en el rendimiento escolar.

Los pacientes con enfermedad de Lyme pueden coinfectarse con otro patógeno transmitido por garrapatas, habitualmente *B. microti* o *A. phagocytophilum*[75]. Los pacientes con coinfección suelen estar más sintomáticos en la presentación y pueden tener una resolución diferida de los síntomas en comparación con los pacientes que solo tienen enfermedad de Lyme. Debe sospecharse coinfección en pacientes con fiebre alta o anomalías analíticas, como leucopenia, anemia, elevación de la bilirrubina indirecta o trombocitopenia, que normalmente no se observan en la enfermedad de Lyme[75]. Todavía no se conoce el impacto en la enfermedad de Lyme de la coinfección por la espiroqueta de la fiebre recurrente *Borrelia miyamotoi* transmitida por la garrapata *Ixodes*[181,182].

Enfermedad de Lyme crónica y síndrome postenfermedad de Lyme

Una minoría de los pacientes tratados por enfermedad de Lyme pueden padecer cansancio, dolor osteoarticular y deterioro de la memoria a pesar de un tratamiento antibiótico ordinario o prolongado, un trastorno denominado *síndrome postenfermedad de Lyme*[136]. Esta entidad debe distinguirse de la «enfermedad de Lyme crónica», que originalmente se refería a los pacientes que presentaban manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme no tratada, meses después del inicio de la infección[75]. Se desaconseja el uso del término «enfermedad de Lyme crónica», ya que en la actualidad abarca un grupo más amplio de personas, que incluye los que podrían tener síndrome postenfermedad de Lyme y aquellos en los que no se ha podido establecer el diagnóstico de enfermedad de Lyme según los criterios clínicos o analíticos[183,184]. En ocasiones, los pacientes pueden tener otras enfermedades, como artritis reumatoide o fibromialgia, cuyo tratamiento se ha demorado debido a un diagnóstico erróneo de enfermedad de Lyme[184]. El dolor osteoarticular es habitual en la población general; el 20-30% de los adultos refieren fatiga crónica[185]. En ausencia de antecedentes clínicos con unas manifestaciones objetivas de enfermedad de Lyme o de un análisis serológico doble positivo, no deben atribuirse definitivamente unos síntomas presentes durante más de 1-2 meses a una infección por *B. burgdorferi.*

En varios estudios comparativos de cohortes de población que emplearon escalas estandarizadas homologadas de los resultados (p. ej., Short Form-36 [SF-36]), los pacientes con enfermedad de Lyme tenían más dolor articular, deterioro de la memoria y peor estado funcional por dolor que los controles[186,187]. Los estudios de seguimiento indican que la calidad de vida mejora con el paso del tiempo[188-193]. Los factores psicológicos y la presencia de enfermedades psiquiátricas concomitantes en los pacientes con enfermedad de Lyme se correlacionan con malos resultados funcionales después del tratamiento[194]. Un estudio europeo demostró que la frecuencia de síntomas inespecíficos a los 6 y 12 meses del tratamiento de la enfermedad de Lyme temprana no era más alta que en el grupo de referencia, del que formaban parte familiares sin antecedente de enfermedad de Lyme[195]. Los niños tienen menos

probabilidades que los adultos de presentar síntomas persistentes después del tratamiento de la enfermedad de Lyme[190].

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados doble ciego, comparativos con placebo en pacientes seropositivos y seronegativos con síntomas crónicos (>6 meses) después del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme[196]. Los pacientes fueron aleatorizados a ceftriaxona intravenosa durante 1 mes seguida de 2 meses de doxiciclina oral o a placebos intravenoso y oral equiparables. Un análisis preliminar hizo que se decidiera suspender el estudio, porque no había diferencias de resultado entre los grupos con antibióticos o placebo, y no fue posible confirmar indicios de infección activa. Otro estudio sobre tratamiento antibiótico para los síntomas del síndrome postenfermedad de Lyme encontró que, en el grupo que recibió ceftriaxona intravenosa, mejoró el cansancio pero no la disfunción cognitiva[197]. Las personas con resultados positivos en la inmunotransferencia IgG para la enfermedad de Lyme sin tratamiento antibiótico previo tenían más probabilidades de ver aliviado el cansancio. Más adelante, un estudio aleatorizado comparativo con placebo con ceftriaxona intravenosa durante 10 semanas para el deterioro de la memoria después del tratamiento de la enfermedad de Lyme no halló una mejora prolongada de la función cognitiva[198]. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de pacientes europeos con síntomas persistentes después de padecer enfermedad de Lyme evaluó la eficacia de 12 semanas de tratamiento oral con doxiciclina, claritromicina con hidroxicloroquina o placebo[199]. Todos los pacientes recibieron ceftriaxona durante 2 semanas para garantizar que todos hubieran recibido al menos un ciclo de tratamiento intravenoso además de cualquier tratamiento previo administrado antes de incorporarse al estudio. No se identificaron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud (determinada mediante un cuestionario SF-36) entre los grupos en el último momento evaluado, que fue 52 semanas después de comenzar el tratamiento[199]. Más recientemente, en un ensayo observacional sin enmascaramiento se compararon los resultados de pacientes tratados con doxiciclina oral o ceftriaxona intravenosa para la enfermedad de Lyme diseminada que se manifestaba como EM múltiple[200]. El estudio incluyó un grupo de control compuesto por sujetos sin antecedentes de enfermedad de Lyme. La frecuencia de síntomas inespecíficos fue similar entre los pacientes tratados de enfermedad de Lyme y en el grupo control de sujetos sanos, lo que plantea la posibilidad de que en algunos casos los síntomas se atribuyan a un diagnóstico previo de enfermedad de Lyme, lo que podría constituir un sesgo de anclaje[75,200].

El tratamiento antibiótico prolongado puede conllevar riesgos. Son frecuentes los efectos colaterales leves, y algunas reacciones adversas graves, como las complicaciones biliares por la ceftriaxona o las infecciones por catéteres permanentes, son relativamente frecuentes, por lo que el uso de los antibióticos debe ser comedido[196-198]. Los conocimientos cada vez más amplios acerca de la función de la disbiosis intestinal, que podría ser una consecuencia del uso de antibióticos, sobre la salud y la enfermedad en el ser humano plantean más dudas acerca del uso prolongado de los antibióticos[201].

Prevención

La manera más efectiva de prevenir la enfermedad de Lyme es disminuir el riesgo de exposición a las garrapatas infectadas por *B. burgdorferi* mediante medidas de protección personal y controles mediaombientales[75]. Estas medidas consisten en evitar los hábitats de las garrapatas, como las zonas arboladas, las vallas de piedra, las pilas de madera y la hierba alta, usar ropa protectora, y realizar una vigilancia diaria, lo que incluye a las mascotas, que pueden introducir garrapatas en el hogar, y una extracción inmediata de las garrapatas (en las 24 h siguientes a la alimentación)[75,202]. También es eficaz bañarse en las 2 h siguientes a haber realizado una actividad en el exterior con posible exposición a garrapatas[203]. Otras medidas efectivas son el uso de insecticidas con DEET, picaridina, IR3535 o aceite de eucalipto limón aplicado directamente sobre la piel, o permetrina aplicada a la ropa. La aplicación anual de acaricidas en las plantaciones puede destruir las garrapatas, pero no son fiables para prevenir la infección[76].

Una sola dosis de 200 mg de doxiciclina (o 4,4 mg/kg hasta un máximo de 200 mg en niños de 8 años o más) disminuye la incidencia de enfermedad de Lyme después de una picadura de garrapata identificada, pero solo si el paciente acude en las 72 h siguientes a la picadura por una garrapata de alto riesgo identificada[204]. Las picaduras de alto riesgo se definen como la picadura de una garrapata *Ixodes* identificada en una región altamente endémica con unas tasas de infección superiores al 20% y en la que la garrapata se encontraba repleta de sangre y se mantuvo anclada durante 36 h o más. Se ha retirado una vacuna recombinante con OspA aprobada por la FDA para prevenir la enfermedad de Lyme debido a la baja demanda comercial y a la posibilidad de efectos colaterales relacionados[205].

Conclusión

La enfermedad de Lyme es una infección localizada o generalizada que habitualmente se manifiesta por signos y síntomas cutáneos y osteoarticulares, pero puede afectar a otros sistemas orgánicos, en especial en el sistema nervioso y con menos frecuencia el corazón. El diagnóstico debe basarse en hallazgos clínicos objetivos compatibles con una enfermedad de Lyme y debe apoyarse en pruebas serológicas. La mayoría de los pacientes se curan tras 2-4 semanas de tratamiento antibiótico, aunque el tiempo transcurrido hasta la resolución de la enfermedad puede ser prolongado, en especial cuando se ha retrasado el tratamiento; puede haber daño tisular irreversible. Una respuesta inadecuada al tratamiento antibiótico debe hacer sospechar otros diagnósticos o una coinfección por otros patógenos transmitidos por garrapatas. Menos del 10% de los pacientes con artritis de Lyme presentan sinovitis persistente para la que el tratamiento antibiótico resulta ineficaz. El tratamiento con AINE, hidroxicloroquina u otros FARME cura habitualmente la artritis y a menudo estos pacientes pueden dejar de usar FARME en un año. Algunos pacientes tratados por enfermedad de Lyme presentan un síndrome postenfermedad de Lyme con cansancio, cefaleas, deterioro cognitivo leve y dolor osteoarticular. No es posible demostrar una infección activa, y los estudios terapéuticos comparativos muestran que el tratamiento antibiótico prolongado no es efectivo en comparación con el placebo. Si la respuesta del paciente al tratamiento no es la previsible, puede ser aconsejable remitirle a un centro sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Lyme.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Bockenstedt LK, Wormser GP: Review: unraveling Lyme disease, *Arthritis Rheum* 66(9):2313-2323, 2014.
2. Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, et al: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities, *Arthritis Rheum* 20(1):7-17, 1977.
5. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al: The spirochetal etiology of Lyme disease, *N Engl J Med* 308(13):733-740, 1983.
6. Mead PS: Epidemiology of Lyme disease, *Infect Dis Clin North Am* 29(2):187-210, 2015.
7. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al: Lyme borreliosis, *Nat Rev Dis Primers* 2:16090, 2016.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Reported Lyme disease cases, by region and reporting area-United States, 2017. Disponible en: http://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/tables-recent.html. [fecha de última consulta: 2019].
9. Centers for Disease Control and Prevention: How many people get Lyme disease? Disponible en: http://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/tables-recent.html. [fecha de última consulta: 2019].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

10. Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, et al: Identification of a novel pathogenic Borrelia species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study, *Lancet Infect Dis* 16(5):556-564, 2016.
13. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, et al: Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes, *Nat Rev Microbiol* 10(2):87-99, 2012.
15. Dunham-Ems SM, Caimano MJ, Pal U, et al: Live imaging reveals a biphasic mode of dissemination of Borrelia burgdorferi within ticks, *J Clin Invest* 119(12):3652-3665, 2009.
18. Petzke M, Schwartz I: Borrelia burgdorferi pathogenesis and the immune response, *Clin Lab Med* 35(4):745-764, 2015.
22. Tilly K, Bestor A, Rosa PA: Lipoprotein succession in Borrelia burgdorferi: similar but distinct roles for OspC and VlsE at different stages of mammalian infection, *Mol Microbiol* 89(2):216-227, 2013.
27. Coburn J, Leong J, Chaconas G: Illuminating the roles of the Borrelia burgdorferi adhesins, *Trends Microbiol* 21(8):372-379, 2013.
30. Norris SJ: Antigenic variation with a twist–the Borrelia story, *Mol Microbiol* 60(6):1319-1322, 2006.
32. Salazar JC, Pope CD, Sellati TJ, et al: Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans, *J Immunol* 171(5):2660-2670, 2003.
33. Duray PH: Histopathology of clinical phases of human Lyme disease, *Rheum Dis Clin North Am* 15(4):691-710, 1989.
37. Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al: Phagosomal TLR signaling upon Borrelia burgdorferi infection, *Front Cell Infect Microbiol* 4:55, 2014.
39. Bouquet J, Soloski MJ, Swei A, et al: Longitudinal transcriptome analysis reveals a sustained differential gene expression signature in patients treated for acute lyme disease, *mBio* 7(1):e00100-e00116, 2016.
43. Barthold SW, Hodzic E, Tunev S, et al: Antibody-mediated disease remission in the mouse model of lyme borreliosis, *Infect Immun* 74(8):4817-4825, 2006.
44. Sulka KB, Strle K, Crowley JT, et al: Correlation of lyme disease-associated IgG4 Autoantibodies with synovial pathology in antibiotic-refractory lyme arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(11):1835-1846, 2018.
46. Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, et al: The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 81(8):929-933, 2010.
50. Gross DM, Steere AC, Huber BT: T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis, *J Immunol* 160(2):1022-1028, 1998.
51. Widhe M, Jarefors S, Ekerfelt C, et al: Borrelia-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans: association with clinical outcome, *J Infect Dis* 189(10):1881-1891, 2004.
53. Gyllemark P, Forsberg P, Ernerudh J, et al: Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study, *J Neuroinflammation* 14(1):27, 2017.
54. Pietikainen A, Maksimow M, Kauko T, et al: Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis, *J Neuroinflammation* 13(1):273, 2016.
56. Strle K, Sulka KB, Pianta A, et al: T-helper 17 cell cytokine responses in lyme disease correlate with Borrelia burgdorferi antibodies during early infection and with Autoantibodies late in the illness in patients with antibiotic-refractory lyme arthritis, *Clin Infect Dis* 64(7):930-938, 2017.
57. Vudattu NK, Strle K, Steere AC, et al: Dysregulation of CD4+CD25(high) T cells in the synovial fluid of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 65(6):1643-1653, 2013.
58. Vincent MS, Roessner K, Lynch D, et al: Apoptosis of Fashigh CD4+ synovial T cells by Borrelia-reactive Fas-ligand(high) gamma delta T cells in Lyme arthritis, *J Exp Med* 184(6):2109-2117, 1996.
59. Katchar K, Drouin EE, Steere AC: Natural killer cells and natural killer T cells in Lyme arthritis, *Arthritis Res Ther* 15(6):R183, 2013.
60. Love AC, Schwartz I, Petzke MM: Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by Borrelia burgdorferi in human immune cells correlates with pathogenic potential, *J Leukoc Biol* 97(2):379-390, 2015.
61. Bockenstedt LK, Gonzalez DG, Haberman AM, et al: Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy, *J Clin Invest* 122(7):2652-2660, 2012.
63. Caine JA, Lin YP, Kessler JR, et al: Borrelia burgdorferi outer surface protein C (OspC) binds complement component C4b and confers bloodstream survival, *Cell Microbiol* 19(12), 2017.
64. Garcia BL, Zhi H, Wager B, et al: Borrelia burgdorferi BBK32 inhibits the classical pathway by blocking activation of the C1 complement complex, *PLoS Pathog* 12(1):e1005404, 2016.
67. Tracy KE, Baumgarth N: Borrelia burgdorferi manipulates innate and adaptive immunity to establish persistence in rodent reservoir hosts, *Front Immunol* 8:116, 2017.
71. Nadelman RB: Erythema migrans, *Infect Dis Clin North Am* 29(2):211-239, 2015.
75. Lantos PM, Co-Chair, Rumbaugh J, Co-Chair, Bockenstedt LK, Co-Chair, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease, Arthritis Rheumatol, 2020. Disponible en: https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines.
77. Steere AC, Dhar A, Hernandez J, et al: Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease, *Am J Med* 114(1):58-62, 2003.
78. Centers for Disease Control and Prevention: Southern tick-associated rash illness. Disponible en: http://www.cdc.gov/stari/. [fecha de última consulta: 2019].
79. Mullegger RR, Glatz M: Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management, *Am J Clin Dermatol* 9(6):355-368, 2008.
80. Centers for Disease Control and Prevention: What you need to know about Lyme carditis. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/lymecarditis.html. [fecha de última consulta: 2019].
88. Pachner AR, Steere AC: The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis, *Neurology* 35(1):47-53, 1985.
89. Nachman SA, Pontrelli L: Central nervous system Lyme disease, *Semin Pediatr Infect Dis* 14(2):123-130, 2003.
90. Halperin JJ: Nervous system Lyme disease, *Infect Dis Clin North Am* 22(2):261-274, 2008.
91. Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, et al: Neuroimmunomodulators in neuroborreliosis and lyme encephalopathy, *Clin Infect Dis* 67(1):80-88, 2018.
92. Agarwal R, Sze G: Neuro-lyme disease: MR imaging findings, *Radiology* 253(1):167-173, 2009.
93. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, et al: Cerebrovascular manifestations of lyme neuroborreliosis-A systematic review of published cases, *Front Neurol* 8:146, 2017.
94. Monteventi O, Steinlin M, Regenyi M, et al: Pediatric stroke related to lyme neuroborreliosis: data from the swiss neuropaediatric stroke registry and literature review, *Eur J Paediatr Neurol* 22(1):113-121, 2018.
95. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease-Relative frequency of clinical features among confirmed cases—United States, 2008-2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/stats/graphs.html. [fecha de última consulta: 2019].
97. Logigian EL: Peripheral nervous system Lyme borreliosis, *Semin Neurol* 17(1):25-30, 1997.
98. Reda HM, Harvey HB, Venna N, et al: Case 34-2018: a 58-year-old woman with paresthesia and weakness of the left Foot and abdominal wall, *N Engl J Med* 379(19):1862-1868, 2018.
104. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C: Significance of reactive Lyme serology in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 34(5):745-747, 1993.

107. Steere AC, Schoen RT, Taylor E: The clinical evolution of Lyme arthritis, *Ann Intern Med* 107(5):725-731, 1987.
108. Daikh BE, Emerson FE, Smith RP, et al: Lyme arthritis: a comparison of presentation, synovial fluid analysis, and treatment course in children and adults, *Arthritis Care Res* 65(12):1986-1990, 2013.
109. Baldwin KD, Brusalis CM, Nduaguba AM, et al: Predictive factors for differentiating between septic arthritis and lyme disease of the knee in children, *J Bone Joint Surg Am* 98(9):721-728, 2016.
113. Smith BG, Cruz AI Jr, Milewski MD, et al: Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis, *J Am Acad Orthop Surg* 19(2):91-100, 2011.
117. Strle K, Jones KL, Drouin EE, et al: Borrelia burgdorferi RST1 (OspC type A) genotype is associated with greater inflammation and more severe Lyme disease, *Am J Pathol* 178(6):2726-2739, 2011.
118. Strle K, Shin JJ, Glickstein LJ, et al: Association of a Toll-like receptor 1 polymorphism with heightened Th1 inflammatory responses and antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 64(5):1497-1507, 2012.
119. Li X, McHugh GA, Damle N, et al: Burden and viability of Borrelia burgdorferi in skin and joints of patients with erythema migrans or Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 63(8):2238-2247, 2011.
120. Bramwell KK, Ma Y, Weis JH, et al: Lysosomal beta-glucuronidase regulates Lyme and rheumatoid arthritis severity, *J Clin Invest* 124(1):311-320, 2014.
122. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al: Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a Borrelia burgdorferi peptide, *J Exp Med* 203(4):961-971, 2006.
125. Drouin EE, Seward RJ, Strle K, et al: A novel human autoantigen, endothelial cell growth factor, is a target of T and B cell responses in patients with Lyme disease, *Arthritis Rheum* 65(1):186-196, 2013.
126. Crowley JT, Drouin EE, Pianta A, et al: A highly expressed human protein, apolipoprotein B-100, serves as an autoantigen in a subgroup of patients with lyme disease, *J Infect Dis* 212(11):1841-1850, 2015.
127. Pianta A, Drouin EE, Crowley JT, et al: Annexin A2 is a target of autoimmune T and B cell responses associated with synovial fibroblast proliferation in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Clin Immunol* 160(2):336-341, 2015.
128. Crowley JT, Strle K, Drouin EE, et al: Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *J Autoimmun* 69:24-37, 2016.
129. Londono D, Cadavid D, Drouin EE, et al: Antibodies to endothelial cell growth factor and obliterative microvascular lesions in the synovium of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 66(8):2124-2133, 2014.
130. Lochhead RB, Ordonez D, Arvikar SL, et al: Interferon-gamma production in Lyme arthritis synovial tissue promotes differentiation of fibroblast-like synoviocytes into immune effector cells, *Cell Microbiol* 21(2):e12992, 2019.
131. Shen S, Shin JJ, Strle K, et al: Treg cell numbers and function in patients with antibiotic-refractory or antibiotic-responsive Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 62(7):2127-2137, 2010.
132. Lochhead RB, Strle K, Kim ND, et al: MicroRNA expression shows inflammatory dysregulation and tumor-like proliferative responses in joints of patients with postinfectious lyme arthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(5):1100-1110, 2017.
133. Steere AC, Angelis SM: Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis, *Arthritis Rheum* 54(10):3079-3086, 2006.
134. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease—Diagnosis and testing. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
135. Marques AR: Laboratory diagnosis of Lyme disease—advances and challenges, *Infect Dis Clin North Am* 29(2):295-307, 2015.
138. Nelson C, Hojvat S, Johnson B, et al: Concerns regarding a new culture method for Borrelia burgdorferi not approved for the diagnosis of Lyme disease, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63(15):333, 2014.
141. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease. Two-step laboratory testing process. Disponible en: http://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/LabTest/TwoStep/. [fecha de última consulta: 2014].
146. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, et al: Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease, *Diagn Microbiol Infect Dis* 75(1):9-15, 2013.
147. Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, et al: Evaluation of modified 2-tiered serodiagnostic testing algorithms for early lyme disease, *Clin Infect Dis* 64(8):1074-1080, 2017.
148. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, et al: The accuracy of diagnostic tests for lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of north American Research, *PLoS One* 11(12):e0168613, 2016.
149. Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory tests that are not recommended. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/labtest/otherlab/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
153. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, et al: Evaluation of the intrathecal antibody response to Borrelia burgdorferi as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis, *J Infect Dis* 161(6):1203-1209, 1990.
154. Schmidt BL: PCR in laboratory diagnosis of human Borrelia burgdorferi infections, *Clin Microbiol Rev* 10(1):185-201, 1997.
155. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al: Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis, *N Engl J Med* 330(4):229-234, 1994.
157. Lawson JP, Steere AC: Lyme arthritis: radiologic findings, *Radiology* 154(1):37-43, 1985.
158. Ecklund K, Vargas S, Zurakowski D, et al: MRI features of Lyme arthritis in children, *AJR Am J Roentgenol* 184(6):1904-1909, 2005.
159. Arvikar S, Kohler M, Oza A, et al: Ultrasonographic examinations show highly prevalent abnormalities of hamstring tendons in lyme arthritis patients [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
165. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al: Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis, *Scand J Infect Dis* 37(6–7):449-454, 2005.
166. Dotevall L, Hagberg L: Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis, *Clin Infect Dis* 28(3):569-574, 1999.
167. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al: A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease, *Wien Klin Wochenschr* 117(11–12):393-397, 2005.
168. Horton D, Taxter A, Davidow A: Intra-articular glucocorticoid injection as second-line treatment for Lyme arthritis in children, *J Rheumatol* 46:952-959, 2019.
169. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP: Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort, *J Rheumatol* 37(5):1049-1055, 2010.
170. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, et al: Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy, *Arthritis Rheum* 34(8):1056-1060, 1991.
173. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al: Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients, *Am J Obstet Gynecol* 169(2 Pt 1):367-374, 1993.
174. Shapiro ED: Long-term outcomes of persons with Lyme disease, *Vector Borne Zoonotic Dis* 2(4):279-281, 2002.
175. Jares TM, Mathiason MA, Kowalski TJ: Functional outcomes in patients with Borrelia burgdorferi reinfection, *Ticks Tick Borne Dis* 5(1):58-62, 2014.
176. Butler T: The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis, *Am J Trop Med Hyg* 96(1):46-52, 2017.
177. Nadelman RB, Hanincova K, Mukherjee P, et al: Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease, *N Engl J Med* 367(20):1883-1890, 2012.
178. Arvikar SL, Crowley JT, Sulka KB, et al: Autoimmune arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral Spondyloarthritis following lyme disease, *Arthritis Rheumatol* 69(1):194-202, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

179. Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M, et al: Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood, *Pediatrics* 130(2):262-269, 2012.
180. Zotter S, Koch J, Schlachter K, et al: Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis, *Neuropediatrics* 44(6):346-353, 2013.
182. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, et al: Human Borrelia miyamotoi infection in the United States, *N Engl J Med* 368(3):291-293, 2013.
183. Centers for Disease Control and Prevention: Post treatment Lyme disease syndrome. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/postlds/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
189. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, et al: Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease, *Clin Infect Dis* 61(2):244-247, 2015.
191. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, et al: Long-term follow-up of patients with lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures, *Clin Infect Dis* 62(12):1546-1551, 2016.
194. Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, et al: Role of psychiatric comorbidity in chronic Lyme disease, *Arthritis Rheum* 59(12):1742-1749, 2008.
196. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med* 345(2):85-92, 2001.
197. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al: Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, *Neurology* 60(12):1923-1930, 2003.
198. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology* 70(13):992-1003, 2008.
199. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al: Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to lyme disease, *N Engl J Med* 374(13):1209-1220, 2016.
200. Stupica D, Veluscek M, Blagus R, et al: Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial, *J Antimicrob Chemother* 73(5):1352-1359, 2018.
201. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al: Current understanding of the human microbiome, *Nat Med* 24(4):392-400, 2018.
204. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite, *N Engl J Med* 345(2):79-84, 2001.
205. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al: Vaccination against lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme disease vaccine study group, *N Engl J Med* 339(4):209-215, 1998.

Bibliografía

1. Bockenstedt LK, Wormser GP: Review: unraveling Lyme disease, *Arthritis Rheum* 66(9):2313-2323, 2014.
2. Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, et al: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities, *Arthritis Rheum* 20(1):7-17, 1977.
3. Weber K, Pfister HW: History of lyme borreliosis in Europe. In Weber K, Burgdorfer W, editors: *Aspects of Lyme borreliosis*, Berlin, 1993, Springer-Verlag, pp 1-20.
4. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al: Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science* 216(4552):1317-1319, 1982.
5. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al: The spirochetal etiology of Lyme disease, *N Engl J Med* 308(13):733-740, 1983.
6. Mead PS: Epidemiology of Lyme disease, *Infect Dis Clin North Am* 29(2):187-210, 2015.
7. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al: Lyme borreliosis, *Nat Rev Dis Primers* 2:16090, 2016.
8. Centers for Disease Control and Prevention: *Reported Lyme disease cases, by region and reporting area—United States*, Disponible en: http://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/tables-recent.html, 2017. [fecha de última consulta: 2019].
9. Centers for Disease Control and Prevention: How many people get Lyme disease? Disponible en: http://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/tables-recent.html. [fecha de última consulta: 2019].
10. Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, et al: Identification of a novel pathogenic Borrelia species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study, *Lancet Infect Dis* 16(5):556-564, 2016.
11. Pritt BS, Respicio-Kingry LB, Sloan LM, et al: Borrelia mayonii sp. nov., a member of the Borrelia burgdorferi sensu lato complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States, *Int J Syst Evol Microbiol* 66(11):4878-4880, 2016.
12. Centers for Disease Control and Prevention: *Lyme disease—reported confirmed and probable cases by week* of disease onset, United States*, Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/charts-figures-recent.html, 2017. [fecha de última consulta: 2019].
13. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, et al: Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes, *Nat Rev Microbiol* 10(2):87-99, 2012.
14. Iyer R, Caimano MJ, Luthra A, et al: Stage-specific global alterations in the transcriptomes of Lyme disease spirochetes during tick feeding and following mammalian host-adaptation, *Mol Microbiol* 95(3):509-538, 2015.
15. Dunham-Ems SM, Caimano MJ, Pal U, et al: Live imaging reveals a biphasic mode of dissemination of Borrelia burgdorferi within ticks, *J Clin Invest* 119(12):3652-3665, 2009.
16. Ohnishi J, Piesman J, de Silva AM: Antigenic and genetic heterogeneity of Borrelia burgdorferi populations transmitted by ticks, *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(2):670-675, 2001.
17. Piesman J, Mather TN, Sinsky R, et al: Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission, *J Clin Microbiol* 25(3):557-558, 1987.
18. Petzke M, Schwartz I: Borrelia burgdorferi pathogenesis and the immune response, *Clin Lab Med* 35(4):745-764, 2015.
19. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al: Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, Borrelia burgdorferi, *Nature* 390(6660):580-586, 1997.
20. Pal U, de Silva AM, Montgomery RR, et al: Attachment of Borrelia burgdorferi within Ixodes scapularis mediated by outer surface protein A, *J Clin Invest* 106(4):561-569, 2000.
21. Yang XF, Pal U, Alani SM, et al: Essential role for OspA/B in the life cycle of the Lyme disease spirochete, *J Exp Med* 199(5):641-648, 2004.
22. Tilly K, Bestor A, Rosa PA: Lipoprotein succession in Borrelia burgdorferi: similar but distinct roles for OspC and VlsE at different stages of mammalian infection, *Mol Microbiol* 89(2):216-227, 2013.
23. Coleman JL, Gebbia JA, Piesman J, et al: Plasminogen is required for efficient dissemination of Borrelia burgdorferi in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice, *Cell* 89(7):1111-1119, 1997.
24. Lagal V, Portnoi D, Faure G, et al: Borrelia burgdorferi sensu stricto invasiveness is correlated with OspC-plasminogen affinity, *Microbes Infect* 8(3):645-652, 2006.
25. Koenigs A, Hammerschmidt C, Jutras BL, et al: BBA70 of Borrelia burgdorferi is a novel plasminogen-binding protein, *J Biol Chem* 288(35):25229-25243, 2013.
26. Brissette CA, Haupt K, Barthel D, et al: Borrelia burgdorferi infection-associated surface proteins ErpP, ErpA, and ErpC bind human plasminogen, *Infect Immun* 77(1):300-306, 2009.
27. Coburn J, Leong J, Chaconas G: Illuminating the roles of the Borrelia burgdorferi adhesins, *Trends Microbiol* 21(8):372-379, 2013.
28. Brissette CA, Gaultney RA: That's my story, and I'm sticking to it—an update on B. burgdorferi adhesins, *Front Cell Infect Microbiol* 4:41, 2014.
29. Russell TM, Johnson BJ: Lyme disease spirochaetes possess an aggrecan-binding protease with aggrecanase activity, *Mol Microbiol* 90(2):228-240, 2013.
30. Norris SJ: Antigenic variation with a twist–the Borrelia story, *Mol Microbiol* 60(6):1319-1322, 2006.
31. Bankhead T, Chaconas G: The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: persistence through a mechanism that differs from other pathogens, *Mol Microbiol* 65(6):1547-1558, 2007.
32. Salazar JC, Pope CD, Sellati TJ, et al: Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans, *J Immunol* 171(5):2660-2670, 2003.
33. Duray PH: Histopathology of clinical phases of human Lyme disease, *Rheum Dis Clin North Am* 15(4):691-710, 1989.
34. Hirschfeld M, Kirschning CJ, Schwandner R, et al: Cutting edge: inflammatory signaling by Borrelia burgdorferi lipoproteins is mediated by toll-like receptor 2, *J Immunol* 163(5):2382-2386, 1999.
35. Petzke MM, Brooks A, Krupna MA, et al: Recognition of Borrelia burgdorferi, the Lyme disease spirochete, by TLR7 and TLR9 induces a type I IFN response by human immune cells, *J Immunol* 183(8):5279-5292, 2009.
36. Shin OS, Isberg RR, Akira S, et al: Distinct roles for MyD88 and Toll-like receptors 2, 5 and 9 in phagocytosis of Borrelia burgdorferi and cytokine induction, *Infect Immun* 76(6):2341-2351, 2008.
37. Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al: Phagosomal TLR signaling upon Borrelia burgdorferi infection, *Front Cell Infect Microbiol* 4:55, 2014.
38. Behera AK, Hildebrand E, Uematsu S, et al: Identification of a TLR-independent pathway for Borrelia burgdorferi-induced expression of matrix metalloproteinases and inflammatory mediators through binding to integrin alpha 3 beta 1, *J Immunol* 177(1):657-664, 2006.
39. Bouquet J, Soloski MJ, Swei A, et al: Longitudinal transcriptome analysis reveals a sustained differential gene expression Signature in patients treated for acute lyme disease, *mBio* 7(1):e00100-e00116, 2016.
40. Oosting M, Berende A, Sturm P, et al: Recognition of Borrelia burgdorferi by NOD2 is central for the induction of an inflammatory reaction, *J Infect Dis* 201(12):1849-1858, 2010.
41. Fikrig E, Barthold SW, Chen M, et al: Protective antibodies in murine Lyme disease arise independently of CD40 ligand, *J Immunol* 157(1):1-3, 1996.
42. McKisic MD, Barthold SW: T-cell-independent responses to Borrelia burgdorferi are critical for protective immunity and resolution of Lyme disease, *Infect Immun* 68(9):5190-5197, 2000.
43. Barthold SW, Hodzic E, Tunev S, et al: Antibody-mediated disease remission in the mouse model of lyme borreliosis, *Infect Immun* 74(8):4817-4825, 2006.
44. Sulka KB, Strle K, Crowley JT, et al: Correlation of lyme disease-associated IgG4 Autoantibodies with synovial pathology in antibiotic-refractory lyme arthritis, *Arthritis Rheumatol* 70(11):1835-1846, 2018.
45. Hardin JA, Steere AC, Malawista SE: Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis: dissemination and localization of abnormal C1q binding activity, *N Engl J Med* 301(25):1358-1363, 1979.
46. Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, et al: The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 81(8):929-933, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

47. Kowarik MC, Grummel V, Wemlinger S, et al: Immune cell subtyping in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases, *J Neurol* 261(1):130-143, 2014.
48. Alaedini A, Latov N: Antibodies against OspA epitopes of Borrelia burgdorferi cross-react with neural tissue, *J Neuroimmunol* 159(1–2):192-195, 2005.
49. Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, et al: Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms, *Brain Behav Immun* 24(6):1018-1024, 2010.
50. Gross DM, Steere AC, Huber BT: T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis, *J Immunol* 160(2):1022-1028, 1998.
51. Widhe M, Jarefors S, Ekerfelt C, et al: Borrelia-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans: association with clinical outcome, *J Infect Dis* 189(10):1881-1891, 2004.
52. Henningsson AJ, Tjernberg I, Malmvall BE, et al: Indications of Th1 and Th17 responses in cerebrospinal fluid from patients with Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study, *J Neuroinflammation* 8:36, 2011.
53. Gyllemark P, Forsberg P, Ernerudh J, et al: Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study, *J Neuroinflammation* 14(1):27, 2017.
54. Pietikainen A, Maksimow M, Kauko T, et al: Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis, *J Neuroinflammation* 13(1):273, 2016.
55. Codolo G, Amedei A, Steere AC, et al: Borrelia burgdorferi NapA-driven Th17 cell inflammation in Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 58(11):3609-3617, 2008.
56. Strle K, Sulka KB, Pianta A, et al: T-helper 17 cell cytokine responses in lyme disease correlate with Borrelia burgdorferi antibodies during early infection and with Autoantibodies late in the illness in patients with antibiotic-refractory lyme arthritis, *Clin Infect Dis* 64(7):930-938, 2017.
57. Vudattu NK, Strle K, Steere AC, et al: Dysregulation of CD4+CD25(high) T cells in the synovial fluid of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 65(6):1643-1653, 2013.
58. Vincent MS, Roessner K, Lynch D, et al: Apoptosis of Fashigh CD4+ synovial T cells by Borrelia-reactive Fas-ligand(high) gamma delta T cells in Lyme arthritis, *J Exp Med* 184(6):2109-2117, 1996.
59. Katchar K, Drouin EE, Steere AC: Natural killer cells and natural killer T cells in Lyme arthritis, *Arthritis Res Ther* 15(6):R183, 2013.
60. Love AC, Schwartz I, Petzke MM: Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by Borrelia burgdorferi in human immune cells correlates with pathogenic potential, *J Leukoc Biol* 97(2):379-390, 2015.
61. Bockenstedt LK, Gonzalez DG, Haberman AM, et al: Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy, *J Clin Invest* 122(7):2652-2660, 2012.
62. Chary-Valckenaere I, Jaulhac B, Champigneulle J, et al: Ultrastructural demonstration of intracellular localization of Borrelia burgdorferi in Lyme arthritis, *Br J Rheumatol* 37(4):468-470, 1998.
63. Caine JA, Lin YP, Kessler JR, et al: Borrelia burgdorferi outer surface protein C (OspC) binds complement component C4b and confers bloodstream survival, *Cell Microbiol* 19(12), 2017.
64. Garcia BL, Zhi H, Wager B, et al: Borrelia burgdorferi BBK32 inhibits the classical pathway by blocking activation of the C1 complement complex, *PLoS Pathog* 12(1):e1005404, 2016.
65. Stevenson B, El-Hage N, Hines MA, et al: Differential binding of host complement inhibitor factor H by Borrelia burgdorferi Erp surface proteins: a possible mechanism underlying the expansive host range of Lyme disease spirochetes, *Infect Immun* 70(2):491-497, 2002.
66. Kraiczy P, Stevenson B: Complement regulator-acquiring surface proteins of Borrelia burgdorferi: structure, function and regulation of gene expression, *Ticks Tick Borne Dis* 4(1–2):26-34, 2013.
67. Hastey CJ, Elsner RA, Barthold SW, et al: Delays and diversions mark the development of B cell responses to Borrelia burgdorferi infection, *J Immunol* 188(11):5612-5622, 2012.
68. Tracy KE, Baumgarth N: Borrelia burgdorferi manipulates innate and adaptive immunity to establish persistence in rodent reservoir hosts, *Front Immunol* 8:116, 2017.
69. Liang FT, Nelson FK, Fikrig E: Molecular adaptation of Borrelia burgdorferi in the murine host, *J Exp Med* 196(2):275-280, 2002.
70. Barthold SW, de Souza MS, Janotka JL, et al: Chronic Lyme borreliosis in the laboratory mouse, *Am J Pathol* 143(3):959-971, 1993.
71. Nadelman RB: Erythema migrans, *Infect Dis Clin North Am* 29(2):211-239, 2015.
72. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*) 2017 case definition. Disponible en: https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017/. [fecha de última consulta: 2019].
73. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, et al: Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans, *Ann Intern Med* 136(6):421-428, 2002.
74. Steere AC, Sikand VK: The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment, *N Engl J Med* 348(24):2472-2474, 2003.
75. Lantos P, Rumbaugh J, Bockenstedt LK et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme disease. 2020.
76. Feder HM Jr, Gerber MA, Krause PJ, et al: Early Lyme disease: a flu-like illness without erythema migrans, *Pediatrics* 91(2):456-459, 1993.
77. Steere AC, Dhar A, Hernandez J, et al: Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease, *Am J Med* 114(1):58-62, 2003.
78. Centers for Disease Control and Prevention: Southern tick-associated rash illness. Disponible en: http://www.cdc.gov/stari/. [fecha de última consulta: 2019].
79. Mullegger RR, Glatz M: Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management, *Am J Clin Dermatol* 9(6):355-368, 2008.
80. Centers for Disease Control and Prevention: What you need to know about Lyme carditis. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/lymecarditis.html. [fecha de última consulta: 2019].
81. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al: Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease, *Ann Intern Med* 93(1):8-16, 1980.
82. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al: Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course, *Pediatrics* 123(5):e835-e841, 2009.
83. Krause PJ, Bockenstedt LK: Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart, *Circulation* 127(7):e451-e454, 2013.
84. Centers for Disease Control and Prevention: Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis—United States, November 2012-July 2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(49):993-996, 2013.
85. Forrester JD, Mead P: Third-degree heart block associated with Lyme carditis: review of published cases, *Clin Infect Dis* 59(7):996-1000, 2014.
86. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, et al: Notes from the field: update on Lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death—United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63(43):982-983, 2014.
87. Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, et al: Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease, *Ann Intern Med* 128(5):346-353, 1998.
88. Pachner AR, Steere AC: The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis, *Neurology* 35(1):47-53, 1985.
89. Nachman SA, Pontrelli L: Central nervous system Lyme disease, *Semin Pediatr Infect Dis* 14(2):123-130, 2003.
90. Halperin JJ: Nervous system Lyme disease, *Infect Dis Clin North Am* 22(2):261-274, 2008.
91. Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, et al: Neuroimmunomodulators in neuroborreliosis and lyme encephalopathy, *Clin Infect Dis* 67(1):80-88, 2018.

92. Agarwal R, Sze G: Neuro-lyme disease: MR imaging findings, *Radiology* 253(1):167-173, 2009.
93. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, et al: Cerebrovascular manifestations of lyme neuroborreliosis-A systematic review of published cases, *Front Neurol* 8:146, 2017.
94. Monteventi O, Steinlin M, Regenyi M, et al: Pediatric stroke related to lyme neuroborreliosis: data from the swiss neuropaediatric stroke registry and literature review, *Eur J Paediatr Neurol* 22(1):113-121, 2018.
95. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease-Relative frequency of clinical features among confirmed cases—United States, 2008-2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/stats/graphs.html. [fecha de última consulta: 2019].
96. Halperin JJ, Golightly M: Lyme borreliosis in Bell's palsy. Long Island neuroborreliosis Collaborative study group, *Neurology* 42(7):1268-1270, 1992.
97. Logigian EL: Peripheral nervous system Lyme borreliosis, *Semin Neurol* 17(1):25-30, 1997.
98. Reda HM, Harvey HB, Venna N, et al: Case 34-2018: a 58-year-old woman with paresthesia and weakness of the left foot and abdominal wall, *N Engl J Med* 379(19):1862-1868, 2018.
99. Eppes SC, Nelson DK, Lewis LL, et al: Characterization of Lyme meningitis and comparison with viral meningitis in children, *Pediatrics* 103(5 Pt 1):957-960, 1999.
100. Steere AC: Lyme disease, *N Engl J Med* 321(9):586-596, 1989.
101. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, *N Engl J Med* 323(21):1438-1444, 1990.
102. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al: Stages and syndromes of neuroborreliosis, *J Neurol* 245(5):262-272, 1998.
103. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G: Borrelia burgdorferi antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(9):1215-1218, 1988.
104. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C: Significance of reactive Lyme serology in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 34(5):745-747, 1993.
105. Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG, et al: Lyme borreliosis-associated encephalopathy, *Neurology* 40(9):1340-1343, 1990.
106. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC: Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone, *J Infect Dis* 180(2):377-383, 1999.
107. Steere AC, Schoen RT, Taylor E: The clinical evolution of Lyme arthritis, *Ann Intern Med* 107(5):725-731, 1987.
108. Daikh BE, Emerson FE, Smith RP, et al: Lyme arthritis: a comparison of presentation, synovial fluid analysis, and treatment course in children and adults, *Arthritis Care Res* 65(12):1986-1990, 2013.
109. Baldwin KD, Brusalis CM, Nduaguba AM: Predictive factors for differentiating between septic arthritis and lyme disease of the knee in children, *J Bone Joint Surg Am* 98(9):721-728, 2016.
110. Thompson A, Mannix R, Bachur R: Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies, *Pediatrics* 123(3):959-965, 2009.
111. Milewski MD, Cruz AI Jr, Miller CP, et al: Lyme arthritis in children presenting with joint effusions, *J Bone Joint Surg Am* 93(3):252-260, 2011.
112. Dart AH, Michelson KA, Aronson PL, et al: Hip synovial fluid cell counts in children from a lyme disease endemic area, *Pediatrics* 141(5):e20173810, 2018.
113. Smith BG, Cruz AI Jr, Milewski MD, et al: Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis, *J Am Acad Orthop Surg* 19(2):91-100, 2011.
114. Szer IS, Taylor E, Steere AC: The long-term course of Lyme arthritis in children, *N Engl J Med* 325(3):159-163, 1991.
115. Jones KL, McHugh GA, Glickstein LJ, et al: Analysis of Borrelia burgdorferi genotypes in patients with Lyme arthritis: high frequency of ribosomal RNA intergenic spacer type 1 strains in antibiotic-refractory arthritis, *Arthritis Rheum* 60(7):2174-2182, 2009.
116. Wormser GP, Brisson D, Liveris D, et al: Borrelia burgdorferi genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease, *J Infect Dis* 198(9):1358-1364, 2008.
117. Strle K, Jones KL, Drouin EE, et al: Borrelia burgdorferi RST1 (OspC type A) genotype is associated with greater inflammation and more severe Lyme disease, *Am J Pathol* 178(6):2726-2739, 2011.
118. Strle K, Shin JJ, Glickstein LJ, et al: Association of a Toll-like receptor 1 polymorphism with heightened Th1 inflammatory responses and antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 64(5):1497-1507, 2012.
119. Li X, McHugh GA, Damle N, et al: Burden and viability of Borrelia burgdorferi in skin and joints of patients with erythema migrans or Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 63(8):2238-2247, 2011.
120. Bramwell KK, Ma Y, Weis JH, et al: Lysosomal beta-glucuronidase regulates Lyme and rheumatoid arthritis severity, *J Clin Invest* 124(1):311-320, 2014.
121. Kalish RA, Leong JM, Steere AC: Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of Borrelia burgdorferi, *Infect Immun* 61(7):2774-2779, 1993.
122. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al: Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a Borrelia burgdorferi peptide, *J Exp Med* 203(4):961-971, 2006.
123. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, et al: Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis, *Science* 281(5377):703-706, 1998.
124. Trollmo C, Meyer AL, Steere AC, et al: Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 alpha L is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T cells, *J Immunol* 166(8):5286-5291, 2001.
125. Drouin EE, Seward RJ, Strle K, et al: A novel human autoantigen, endothelial cell growth factor, is a target of T and B cell responses in patients with Lyme disease, *Arthritis Rheum* 65(1):186-196, 2013.
126. Crowley JT, Drouin EE, Pianta A, et al: A highly expressed human protein, apolipoprotein B-100, serves as an autoantigen in a subgroup of patients with lyme disease, *J Infect Dis* 212(11):1841-1850, 2015.
127. Pianta A, Drouin EE, Crowley JT, et al: Annexin A2 is a target of autoimmune T and B cell responses associated with synovial fibroblast proliferation in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Clin Immunol* 160(2):336-341, 2015.
128. Crowley JT, Strle K, Drouin EE, et al: Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *J Autoimmun* 69:24-37, 2016.
129. Londono D, Cadavid D, Drouin EE, et al: Antibodies to endothelial cell growth factor and obliterative microvascular lesions in the synovium of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 66(8):2124-2133, 2014.
130. Shen S, Shin JJ, Strle K, et al: Treg cell numbers and function in patients with antibiotic-refractory or antibiotic-responsive Lyme arthritis, *Arthritis Rheum* 62(7):2127-2137, 2010.
131. Lochhead RB, Ordonez D, Arvikar SL, et al: Interferon-gamma production in Lyme arthritis synovial tissue promotes differentiation of fibroblast-like synoviocytes into immune effector cells, *Cell Microbiol* 21(2):e12992, 2019.
132. Lochhead RB, Strle K, Kim ND, et al: MicroRNA expression shows inflammatory dysregulation and tumor-like proliferative responses in joints of patients with postinfectious lyme arthritis, *Arthritis Rheumatol* 69(5):1100-1110, 2017.
133. Steere AC, Angelis SM: Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis, *Arthritis Rheum* 54(10):3079-3086, 2006.
134. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease—Diagnosis and testing Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
135. Marques AR: Laboratory diagnosis of Lyme disease—advances and challenges, *Infect Dis Clin North Am* 29(2):295-307, 2015.
136. Sapi E, Pabbati N, Datar A, et al: Improved culture conditions for the growth and detection of Borrelia from human serum, *Int J Med Sci* 10(4):362-376, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

137. Johnson BJ, Pilgard MA, Russell TM: Assessment of new culture method for detection of Borrelia species from serum of Lyme disease patients, *J Clin Microbiol* 52(3):721-724, 2014.
138. Nelson C, Hojvat S, Johnson B, et al: Concerns regarding a new culture method for Borrelia burgdorferi not approved for the diagnosis of Lyme disease, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63(15):333, 2014.
139. Hilton E, DeVoti J, Benach JL, et al: Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States, *Am J Med* 106(4):404-409, 1999.
140. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, et al: Asymptomatic infection with Borrelia burgdorferi, *Clin Infect Dis* 37(4):528-532, 2003.
141. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease. Two-step laboratory testing process. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/labtest/twostep/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
142. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of lyme disease, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:590-591, 1995.
143. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, et al: Evolution of the serologic response to Borrelia burgdorferi in treated patients with culture-confirmed erythema migrans, *J Clin Microbiol* 34(1):1-9, 1996.
144. Steere AC, McHugh G, Damle N, et al: Prospective study of serologic tests for lyme disease, *Clin Infect Dis* 47(2):188-195, 2008.
145. Liang FT, Steere AC, Marques AR, et al: Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of Borrelia burgdorferi vlsE, *J Clin Microbiol* 37(12):3990-3996, 1999.
146. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, et al: Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease, *Diagn Microbiol Infect Dis* 75(1):9-15, 2013.
147. Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, et al: Evaluation of modified 2-tiered Serodiagnostic testing algorithms for early lyme disease, *Clin Infect Dis* 64(8):1074-1080, 2017.
148. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, et al: The accuracy of diagnostic tests for lyme disease in humans, A systematic review and meta-analysis of north American Research, *PLoS One* 11(12):e0168613, 2016.
149. Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory tests that are not recommended. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/labtest/otherlab/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
150. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, et al: Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to Borrelia burgdorferi 10-20 years after active Lyme disease, *Clin Infect Dis* 33(6):780-785, 2001.
151. Peltomaa M, McHugh G, Steere AC: Persistence of the antibody response to the VlsE sixth invariant region (IR6) peptide of Borrelia burgdorferi after successful antibiotic treatment of Lyme disease, *J Infect Dis* 187(8):1178-1186, 2003.
152. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, et al: Intrathecal production of specific antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome), *J Infect Dis* 153(2):304-314, 1986.
153. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, et al: Evaluation of the intrathecal antibody response to Borrelia burgdorferi as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis, *J Infect Dis* 161(6):1203-1209, 1990.
154. Schmidt BL: PCR in laboratory diagnosis of human Borrelia burgdorferi infections, *Clin Microbiol Rev* 10(1):185-201, 1997.
155. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al: Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis, *N Engl J Med* 330(4):229-234, 1994.
156. Avery RA, Frank G, Eppes SC: Diagnostic utility of Borrelia burgdorferi cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 24(8):705-708, 2005.
157. Lawson JP, Steere AC: Lyme arthritis: radiologic findings, *Radiology* 154(1):37-43, 1985.
158. Ecklund K, Vargas S, Zurakowski D, et al: MRI features of Lyme arthritis in children, *AJR Am J Roentgenol* 184(6):1904-1909, 2005.
159. Arvikar S, Kohler M, Oza A, Steere A: Ultrasonographic examinations show highly prevalent abnormalities of hamstring tendons in lyme arthritis patients [abstract], *Arthritis Rheumatol* 70(Suppl 10), 2018.
160. Kalina P, Decker A, Kornel E, et al: Lyme disease of the brainstem, *Neuroradiology* 47(12):903-907, 2005.
161. Agosta F, Rocca MA, Benedetti B, et al: MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis, *AJNR Am J Neuroradiol* 27(4):892-894, 2006.
162. Steinbach JP, Melms A, Skalej M, et al: Delayed resolution of white matter changes following therapy of Borrelia burgdorferi encephalitis, *Neurology* 64(4):758-759, 2005.
163. Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, et al: Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy, *Neurology* 49(6):1661-1670, 1997.
164. Fallon BA, Keilp J, Prohovnik I, et al: Regional cerebral blood flow and cognitive deficits in chronic Lyme disease, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15(3):326-332, 2003.
165. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al: Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis, *Scand J Infect Dis* 37(6–7):449-454, 2005.
166. Dotevall L, Hagberg L: Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis, *Clin Infect Dis* 28(3):569-574, 1999.
167. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al: A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease, *Wien Klin Wochenschr* 117(11–12):393-397, 2005.
168. Horton D, Taxter A, Davidow A: Intra-articular glucocorticoid injection as second-line treatment for Lyme arthritis in children, *J Rheumatol* 46:952-959, 2019.
169. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP: Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort, *J Rheumatol* 37(5):1049-1055, 2010.
170. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, et al: Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy, *Arthritis Rheum* 34(8):1056-1060, 1991.
171. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, et al: Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi, *Ann Intern Med* 103(1):67-68, 1985.
172. Williams CL, Strobino B, Weinstein A, et al: Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas, *Paediatr Perinat Epidemiol* 9(3):320-330, 1995.
173. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al: Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients, *Am J Obstet Gynecol* 169(2 Pt 1):367-374, 1993.
174. Shapiro ED: Long-term outcomes of persons with Lyme disease, *Vector Borne Zoonotic Dis* 2(4):279-281, 2002.
175. Jares TM, Mathiason MA, Kowalski TJ: Functional outcomes in patients with Borrelia burgdorferi reinfection, *Ticks Tick Borne Dis* 5(1):58-62, 2014.
176. Butler T: The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis, *Am J Trop Med Hyg* 96(1):46-52, 2017.
177. Nadelman RB, Hanincova K, Mukherjee P, et al: Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease, *N Engl J Med* 367(20):1883-1890, 2012.
178. Arvikar SL, Crowley JT, Sulka KB, Steere AC: Autoimmune Arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral Spondyloarthritis following lyme disease, *Arthritis Rheumatol* 69(1):194-202, 2017.
179. Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M, et al: Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood, *Pediatrics* 130(2):262-269, 2012.
180. Zotter S, Koch J, Schlachter K, et al: Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis, *Neuropediatrics* 44(6):346-353, 2013.

181. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al: Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia, *Emerg Infect Dis* 17(10):1816-1823, 2011.
182. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, et al: Human Borrelia miyamotoi infection in the United States, *N Engl J Med* 368(3):291-293, 2013.
183. Centers for Disease Control and Prevention: Post treatment Lyme disease syndrome. Disponible en: https://www.cdc.gov/lyme/postlds/index.html. [fecha de última consulta: 2019].
184. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al: A critical appraisal of "chronic Lyme disease", *N Engl J Med* 357(14):1422-1430, 2007.
185. Wessely S: Chronic fatigue: symptom and syndrome, *Ann Intern Med* 134(9 Pt 2):838-843, 2001.
186. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al: The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study, *Ann Intern Med* 121(8):560-567, 1994.
187. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, et al: Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease, *Am J Med* 115(2):91-96, 2003.
188. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, et al: Long-term assessment of fatigue in patients with culture-confirmed lyme disease, *Am J Med* 128(2):181-184, 2015.
189. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, et al: Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease, *Clin Infect Dis* 61(2):244-247, 2015.
190. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, et al: Long-term outcomes of persons with Lyme disease, *J Am Med Assoc* 283(5):609-616, 2000.
191. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, et al: Long-term follow-up of patients with lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures, *Clin Infect Dis* 62(12):1546-1551, 2016.
192. Dersch R, Sommer H, Rauer S, et al: Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review, *J Neurol* 263(1):17-24, 2016.
193. Bechtold KT, Rebman AW, Crowder LA, et al: Standardized symptom measurement of individuals with early lyme disease over time, *Arch Clin Neuropsychol* 32(2):129-141, 2017.
194. Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, et al: Role of psychiatric comorbidity in chronic Lyme disease, *Arthritis Rheum* 59(12):1742-1749, 2008.
195. Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljic E, et al: Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease, *Am J Med* 123(1):79-86, 2010.
196. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease, *N Engl J Med* 345(2):85-92, 2001.
197. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al: Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, *Neurology* 60(12):1923-1930, 2003.
198. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al: A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, *Neurology* 70(13):992-1003, 2008.
199. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al: Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to lyme disease, *N Engl J Med* 374(13):1209-1220, 2016.
200. Stupica D, Veluscek M, Blagus R, et al: Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial, *J Antimicrob Chemother* 73(5):1352-1359, 2018.
201. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al: Current understanding of the human microbiome, *Nat Med* 24(4):392-400, 2018.
202. Jones EH, Hinckley AF, Hook SA, et al: Pet ownership increases human risk of encountering ticks, *Zoonoses Public Hlth* 65(1):74-79, 2018.
203. Connally NP, Durante AJ, Yousey-Hindes KM: Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based case–control study, *Am J Prev Med* 37(3):201-206, 2009.
204. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite, *N Engl J Med* 345(2):79-84, 2001.
205. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al: Vaccination against lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme disease vaccine study group, *N Engl J Med* 339(4):209-215, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

118

Infecciones micobacterianas de huesos y articulaciones

ERIC M. RUDERMAN Y JOHN P. FLAHERTY

PUNTOS CLAVE

- Las tasas globales de tuberculosis han disminuido en los últimos años gracias a las mejoras en la detección de casos y la expansión de los tratamientos, aunque la resistencia a fármacos antituberculosos continúa siendo una amenaza. Los reumatólogos han de mantenerse alerta ante la enfermedad tuberculosa en la época de la expansión del uso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y de otros biofármacos.
- La tuberculosis musculoesquelética habitualmente se manifiesta como infección localizada crónica, que afecta sobre todo a la columna vertebral y, con menor frecuencia, a la cadera o la rodilla, aunque puede afectar a cualquier articulación.
- Los reumatólogos deben ser especialmente cautos al tratar casos atípicos de artritis o sinovitis subaguda con corticoides locales o sistémicos en los que no se haya descartado una infección por patógenos atípicos, incluidas las micobacterias.
- El diagnóstico es a veces muy complejo y a menudo requiere biopsia para proceder al análisis histopatológico y cultivo de hueso o membrana sinovial; los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos han demostrado su eficacia para el diagnóstico rápido de la infección tuberculosa en muestras óseas y articulares.
- La prueba cutánea de la tuberculina (TST) es útil en la identificación de la tuberculosis latente antes de instaurar un tratamiento con inhibidores del TNF, aunque se ve limitada por los resultados falsos negativos y falsos positivos. Según parece, las pruebas de liberación de interferón γ tienen una sensibilidad similar y son incluso más específicas que la TST, aunque son más costosas y aun así pueden asociarse a falsos positivos y falsos negativos.
- El tratamiento requiere múltiples fármacos, seleccionados en función del resultado de los antibiogramas obtenidos en los últimos 6-9 meses, y se ha visto complicado por la resistencia a fármacos.
- Las micobacterias no tuberculosas son importantes patógenos que deben reconocerse de cara al posible tratamiento biológico de las enfermedades reumáticas.

Introducción

El reconocimiento de la tuberculosis (TB) y de otras infecciones micobacterianas del sistema musculoesquelético se ha convertido en un importante reto para los reumatólogos en EE. UU. y otros países desarrollados. Antes de 1999, la mayoría de los reumatólogos podían fácilmente pasar 1 año entero sin atender ningún caso de infección micobacteriana. Dichos casos eran raros incluso en hospitales universitarios, donde se presentaban como casos esporádicos de interés académico en conferencias clínicas.

En 1999 se introdujo en EE. UU. el uso sistemático en la práctica clínica del tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), lo que determinó un imprevisto incremento de los casos de TB atendidos por los reumatólogos. Afortunadamente, la instauración del cribado de rutina con pruebas cutáneas de la tuberculina (TST) y pruebas de liberación de interferón (IFN) γ (IGRA) ha producido un pronunciado descenso del número de nuevos casos, en particular de los asociados a la reactivación de la infección latente. No obstante, el riesgo de infección primaria por nuevas exposiciones obliga a mantener la vigilancia en estos pacientes y, posiblemente, en los sometidos a otros tratamientos biológicos. Además, para las infecciones micobacterianas no TB, no se dispone de pruebas de cribado; lo que subraya la importancia del control del tratamiento inmunodepresor.

Otro importante factor impulsor del aumento de las infecciones micobacterianas es la epidemia de infección por VIH. En la época anterior al uso del tratamiento antirretroviral, el 21% de los casos de TB extrapulmonar registrados en EE. UU. se asociaban a infección por VIH subyacente. En los países en desarrollo, la pandemia del VIH ha dado lugar a significativos incrementos de la coinfección tuberculosa osteoarticular[1]. Estos casos se distinguen por enfermedad diseminada, que sugiere diseminación hematógena, progresión rápida y coexistencia más común de infección pulmonar[2,3]. Las pruebas del VIH deben realizarse de manera sistemática en el estudio diagnóstico de cualquier paciente con infección musculoesquelética secundaria a *Mycobacterium tuberculosis*. En EE. UU., la buena noticia en este contexto es que, desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, la incidencia de la TB y la infección por micobacterias no tuberculosas (MNT) en pacientes coinfectados con VIH ha descendido sensiblemente.

La TB es una enfermedad infrecuente en el mundo desarrollado. En EE. UU., su incidencia ha disminuido de forma continuada desde 1990, y la mayoría de los casos de TB actuales se consideran importados (afectan a personas nacidas en otros países)[4]. No obstante, a nivel mundial, la TB continúa siendo unas de las enfermedades infecciosas más mortíferas[4,5]. En 2017 se estimó que 10 millones de personas desarrollaron TB y que 1,6 millones murieron como consecuencia de ella. A escala mundial, la TB es la décima causa más frecuente de muerte y la principal causa de muerte por un único agente infeccioso, superando incluso al VIH/sida. Alrededor de una cuarta parte de la población mundial (1.700 millones de personas) está infectada de forma latente con TB, lo cual supone un reservorio mundial que seguirá complicando su control[6]. Aún más alarmantes son las crecientes tasas de TB resistente a múltiples fármacos (TB-RMF) y la aparición de casos de TB extremadamente resistente a fármaco (TB-ERF)[7]. Las cepas TB-ERF no responden a ninguno de los medicamentos anti-TB de primera o segunda línea. La globalización de la economía mundial

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

favorece el contacto entre poblaciones de países desarrollados y en vías de desarrollo. En la actualidad, las personas que emigran a EE. UU. desde áreas en las que la TB es endémica conforman un reservorio de pacientes con TB latente.

El reto que plantea el diagnóstico de la infección micobacteriana musculoesquelética trasciende la mayor o menor incidencia de la enfermedad. Este tipo de infecciones a menudo son indoloras y no hay fiebre, escalofríos ni otros síntomas relevantes típicos de las infecciones bacterianas del sistema musculoesquelético. Además, las técnicas de cultivo rutinarias no aíslan el microorganismo, por lo que, salvo que el diagnóstico de la infección por micobacterias se considere desde el primer momento, a menudo se pasa por alto. El retraso en el diagnóstico de las infecciones micobacterianas del sistema musculoesquelético es frecuente y continúa sucediendo si no se mantiene un índice de sospecha elevado.

Por todos estos motivos, los reumatólogos del siglo XXI deben mantenerse informados sobre un grupo de enfermedades en relación con las cuales su experiencia es comparativamente escasa.

Cuadros clínicos

Para apreciar el espectro completo de los problemas clínicos a los que un reumatólogo puede enfrentarse al abordar infecciones micobacterianas, es útil distinguir varias categorías. Un grupo de investigadores[8] proponen una práctica división de las infecciones micobacterianas en cuatro categorías principales. Los siguientes epígrafes reflejan dicha división.

Afectación directa del sistema musculoesquelético

Las infecciones musculoesqueléticas causadas por micobacterias suelen presentarse con afectación crónica, indolora y localizada de los huesos, la columna vertebral, las articulaciones periféricas o los tejidos blandos, e inducen dolor inespecífico y, con menor frecuencia, inflamación. Las infecciones musculoesqueléticas por TB casi siempre reflejan la reactivación de una infección contraída meses, años o décadas atrás, y que se ha diseminado por vía hematógena a los huesos y las articulaciones. Las infecciones musculoesqueléticas por MNT pueden deberse a la diseminación hematógena desde los pulmones o a inoculación directa. En las infecciones iniciadas por inoculación directa del tejido, el episodio traumático es a menudo poco significativo o lejano en el tiempo cuando comienza la patología clínica. El diagnóstico puede retrasarse meses o años, en parte por la mínima expresión de los síntomas iniciales y su atribución a algún trastorno no infeccioso, hasta que la progresión de la enfermedad y la discapacidad imponen una investigación diagnóstica más agresiva.

Los síntomas inespecíficos son en general sutiles o están ausentes, y los marcadores analíticos de inflamación son con frecuencia normales. El derrame sinovial es muchas veces mínimo, y el líquido, cuando puede obtenerse, muestra inflamación inespecífica. Las anomalías radiográficas son a menudo tardías, aunque las nuevas técnicas de imagen han facilitado la detección más temprana de tales anomalías y la distinción de la TB de otras infecciones y neoplasias[9,10]. Los hallazgos característicos, pulmonares o extrapulmonares, no siempre están presentes. Por ejemplo, menos del 50% de los casos de TB osteoarticular presentan evidencia de afectación pulmonar activa o pasada. Las pruebas de TST e IGRA aportan en ocasiones indicios valiosos de las causas, aunque no son invariablemente positivas, sobre todo en pacientes debilitados o inmunodeprimidos. Es frecuente la coinfección por VIH. En la mayor parte de los casos, el diagnóstico correcto depende de la identificación del microorganismo infeccioso mediante examen microscópico y cultivo del tejido afectado.

En pacientes infectados por el VIH, las infecciones micobacterianas se diagnostican con frecuencia antes de que los pacientes conozcan su condición de VIH, y dan lugar al reconocimiento de dicha condición[11]. La TB pulmonar atípica y la infección extrapulmonar (muchas veces multifocal) son comunes. Esta última se da en el 60-70% de los casos, porcentaje sustancialmente mayor que el 16% correspondiente al total de pacientes con TB.

TABLA 118.1 Causas de falsos negativos en la prueba de derivado de proteína purificada

Edad avanzada (>70 años)
Uso de esteroides (prednisona ≥15 mg/día)
Hipoalbuminemia (<2 g/dl)
Azoemia
Inmunidad celular alterada
Infección por el VIH
Otras enfermedades debilitantes

Los patrones clínicos de la TB musculoesquelética comprenden espondilitis, osteomielitis, infección articular periférica y abscesos en los tejidos blandos. En una serie de 230 casos consecutivos de TB correspondientes a la época previa a los antibióticos, el 5,2% presentaban afectación esquelética y, de estos, el 60% registraban afectación de la columna vertebral[12]. La TB de los huesos y las articulaciones se disemina por vía hematógena a partir de una infección pulmonar. Las localizaciones más habitualmente afectadas son la columna vertebral y las caderas, seguidas de las rodillas y las muñecas; otros puntos de afectación son infrecuentes. Los síntomas típicos de TB (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) son poco comunes en la TB musculoesquelética y, si se manifiestan, ello puede ser indicio de TB en otros órganos. El colapso vertebral debido a la TB en la columna en ocasiones se atribuye inicialmente a fractura por compresión causada por osteoporosis, cuya incidencia es mayor. La TB afecta al músculo esquelético solo en contadas ocasiones, pero debe considerarse en el diagnóstico diferencial de una lesión muscular hipertrófica[13-15]. Casos aislados que afectan a los tendones, la bolsa trocantérea y la fascia lata son ejemplos de la gran variedad de posibilidades[16-19]. Las pruebas de imagen no diferencian de modo fiable la TB de una neoplasia. El diagnóstico requiere biopsia y cultivo.

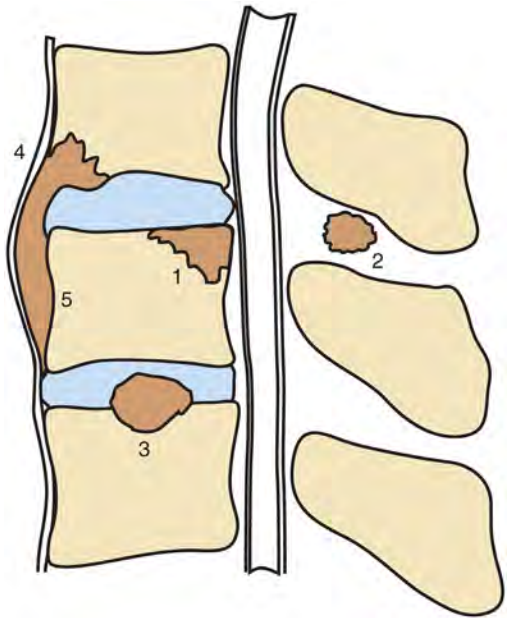
En áreas no endémicas, la TB ósea suele afectar a pacientes ancianos debilitados, mayoritariamente en forma de lesiones osteolíticas solitarias en el esqueleto axial. El desarrollo de enfermedad ósea a menudo se produce mucho después de la infección inicial, lo que implica una significativa probabilidad de reactivación de una enfermedad subclínica previa. En ocasiones, los pacientes tienen resultados falsos negativos en la TST y las IGRA por diferentes motivos, entre ellos uso de corticoides a largo plazo o enfermedades debilitantes concomitantes, como artritis reumatoide (AR) o insuficiencia renal crónica, que afectan a la resistencia y producen anergia (tabla 118.1)[20,21]. La enfermedad vertebral en niños de regiones no endémicas prácticamente se ha eliminado gracias al tratamiento médico eficaz de la infección pulmonar y a la identificación y tratamiento de los pacientes con TB latente.

En cambio, en áreas endémicas con altas tasas de infectividad, los infectados suelen ser niños o adultos de edades comprendidas entre la juventud y la mediana edad, y estas personas presentan mayor incidencia de afectación ósea multifocal. La diseminación ósea se produce por vía hematógena y es a veces secundaria a infección de otra localización extrapulmonar. En presencia de hallazgos pulmonares, es típico el patrón miliar. La diseminación al hueso también tiene lugar a partir de ganglios infectados, por extensión directa o por drenaje de los conductos linfáticos[22].

Espondilitis

La columna vertebral es el sitio de afectación predominante en la TB ósea, y tal afectación se registra en un 50-60% de los casos[23]. Entre

el 48 y el 67% de las lesiones se detectan en la columna dorsal inferior o la dorsolumbar en pacientes VIH^{-}, mientras que la localización en la columna lumbar se ve afectada sobre todo en VIH^{+3}. Generalmente, la infección comienza en el hueso subcondral anterior de una vértebra aislada, adyacente al disco intervertebral (figs. 118.1 y 118.2). La progresión dura de 2 a 5 meses y comienza con extensión del hueso esponjoso al cortical y, a continuación, a través del espacio discal, a las vértebras adyacentes (fig. 118.3). La destrucción ósea puede provocar colapso vertebral, habitualmente en sentido anterior, y genera una deformidad en giba. También son posibles la afectación aislada del arco neural y el absceso intravertebral.



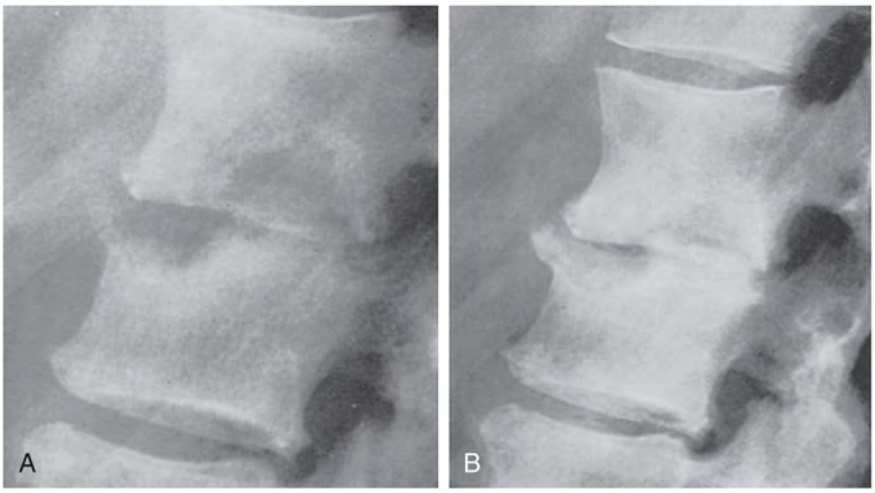
● **Fig. 118.1** Espondilitis tuberculosa: lugares de afectación. Las lesiones tuberculosas pueden localizarse en el cuerpo vertebral *(1)* o, menos habitualmente, en estructuras óseas o ligamentosas posteriores *(2)*. La extensión al disco intervertebral *(3)* o a tejidos prevertebrales *(4)* no es infrecuente; la extensión subligamentosa *(5)* puede provocar erosión de la superficie vertebral anterior. (Tomado de Resnick D: *Diagnosis of bone and joint disorders,* ed 3, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 2464.)

El absceso paravertebral comienza con extensión de la infección por debajo del ligamento longitudinal anterior. En la columna dorsal es posible la extensión al espacio pleural y el parénquima pulmonar. En la región cervical, la diseminación suele producirse hacia el triángulo cervical posterior o el espacio retrofaríngeo. Por su parte, en la columna lumbar es característico que un absceso frío produzca desplazamiento lateral del músculo psoas, con posible disección a lo largo de su longitud, de modo que el absceso se presente como una masa en el triángulo inguinal, el músculo glúteo o la parte superior del muslo. En casos aislados se forma absceso frío sin aparente afectación ósea.

Una variante particular de esta presentación se da en la TB subligamentosa, en la que la infección se disemina en sentido ascendente y descendente por la columna, por debajo del ligamento longitudinal, generándose el festoneado de varios cuerpos vertebrales anteriores, sin afectación discal. Este patrón es más común en la columna cervical[24].

La presentación clínica de la TB vertebral suele consistir en dolor localizado, a veces acompañado de fiebre baja, pérdida de peso, escalofríos y síntomas inespecíficos. En varias series se ha descrito paraparesia y paraplejía, en un porcentaje comprendido entre el 1 y el 27% de los pacientes. En comparación con los que padecen osteomielitis vertebral piógena, es habitual que los afectados por TB vertebral presenten una evolución clínica prolongada, afectación del segmento dorsal, deformidad de la columna, déficit neurológico y masas vertebrales o epidurales, característicamente sin fiebre, escalofríos ni síntomas inespecíficos[24]. En ocasiones hay pacientes con espondilitis tuberculosa que padecen dolor lumbar inflamatorio crónico, más característico de la espondiloartritis[25]. El extenso diagnóstico diferencial incluye la osteomielitis piógena y fúngica, los tumores primarios y las metástasis, la sarcoidosis, el mieloma múltiple y el granuloma eosinofílico.

Los recuentos de colonias micobacterianas en muestras de biopsia ósea son relativamente bajos. Solo el 40% de las extensiones y cultivos de los abscesos del psoas son positivos. De los pacientes que cumplían estrictos criterios clínicos y radiográficos pertenecientes a una serie, entre el 73 y el 82% registraban rasgos histológicos compatibles en la biopsia, mientras que entre el 80 y el 95% presentaron cultivos positivos[22]. La experiencia con las pruebas de amplificación directa en la TB vertebral es alentadora. En una serie de 319 casos de TB vertebral de China, un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos mostró una sensibilidad del 85,2% y una especificidad del 100%[26]. En una serie de 69 pacientes con TB vertebral de Sudáfrica, ese mismo ensayo de amplificación de ácidos nucleicos mostró una sensibilidad del 95,6% y una especificidad del 96,2%, así como una disminución del tiempo



● **Fig. 118.2** Espondilitis tuberculosa con lesión discovertebral. (A) La radiografía inicial revela destrucción subcondral de dos cuerpos vertebrales, con osteosclerosis circundante y pérdida de altura del disco intervertebral. El aspecto es idéntico al de la espondilitis piógena. (B) Siete meses después es patente la respuesta ósea. Se aprecia esclerosis aumentada. Pueden observarse osteofitosis y mejora de la definición de los bordes óseos. (Tomado de Resnick D: *Diagnosis of bone and joint disorders,* ed 3, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 2465.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 118.3** Espondilitis tuberculosa con compresión de la médula espinal. La RM de la columna lumbar muestra destrucción de cuerpos vertebrales contiguos y una masa inflamatoria que presiona sobre la médula espinal. Este paciente fue tratado satisfactoriamente con tratamiento médico solo.

transcurrido entre la biopsia y la confirmación del diagnóstico, que pasó de los 35 días necesarios con el cultivo a 48 h[27].

La afectación de la columna cervical es relativamente inhabitual, con presencia apenas en el 0,4-1,2% de los casos de TB extrapulmonar registrados en EE. UU.[28]. Los síntomas de presentación más frecuentes son dolor y rigidez cervical, aunque también se producen ronquera, disfagia, tortícolis, fiebre, anorexia y trastornos neurológicos. La afectación vertebral evoluciona en ocasiones a mielopatía cuando el diagnóstico se retrasa. Las radiografías pueden presentar osteolisis característica de un cuerpo vertebral anterior, con preservación de la porción posterior, deformidad en giba, afectación discal y una masa paraespinosa parcialmente calcificada. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son útiles para valorar la afectación del conducto vertebral. La infección retrofaríngea se extiende a veces a la unión craneocervical y, si no se identifica con prontitud, puede generar luxación atloaxoidea y complicaciones neurológicas[29,30].

La articulación sacroiliaca se ve implicada hasta en el 10% de los casos de TB ósea, muchas veces sin ninguna otra evidencia de enfermedad[31]. La infección, y la TB en particular, deben considerarse como posibilidad en todos los casos de sacroilitis unilateral, sobre todo en ausencia de otros rasgos de espondiloartritis. La emigración desde un área endémica y los antecedentes de TB previa aumentan la probabilidad de esta causa. El dolor en la nalga del lado afectado es el síntoma de presentación del paciente y a menudo va acompañado de dolor en la pierna proximal o de dolor radicular. En la exploración se aprecia sensibilidad sacroiliaca a la palpación o al realizar maniobras de tensión. Las placas sacroiliacas muestran ensanchamiento y erosión. La velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada y la anemia son frecuentes, y es típica la reacción positiva a la tuberculina o las IGRA positivas. La biopsia de las articulaciones sacroiliacas muestra características histológicas granulomatosas e inflamación inespecífica y, en la mayoría de los casos, cultivo positivo.

Las lesiones vertebrales atípicas, presentes en alrededor del 10% de los casos, inducen en ocasiones retraso del diagnóstico y el tratamiento. Las presentaciones radiográficas atípicas en una única vértebra comprenden colapso concéntrico, focos escleróticos y afectación selectiva de los arcos vertebrales y las articulaciones costotransversales. A veces se ven afectadas múltiples vértebras, en continuidad o como lesiones salteadas. Las presentaciones clínicas atípicas pueden sugerir disco intervertebral herniado, síndrome de cirugía de espalda fallida, tumor vertebral o granuloma meníngeo[23,32].

Osteomielitis tuberculosa

Las lesiones óseas comienzan con la implantación hematógena de microorganismos en el área medular. La afectación metafisaria es la más común, y las lesiones pueden extenderse a través de la placa epifisaria hasta afectar a la articulación adyacente, en general en la evolución tardía de la enfermedad. Las lesiones suelen ser destructivas. A veces, las lesiones líticas en áreas inusuales, como la sínfisis del pubis, la articulación sacroiliaca y el codo, pueden diagnosticarse erróneamente como neoplasias malignas[33]. La osteomielitis se registra a veces en huesos o articulaciones previamente expuestos a traumatismos.

La osteomielitis tuberculosa afecta tanto a niños como a adultos[34]. Aunque cualquier hueso puede verse implicado, el fémur y la tibia son las localizaciones más comunes. En una extensa serie de pacientes de un área endémica, tales casos representaron el 19% de los de TB ósea y articular, y el 15% de los de osteomielitis de origen hematógeno[35]. El dolor óseo fue la presentación más frecuente, y también fueron comunes la presencia de fístulas supurativas, la formación de abscesos y la inflamación local con sensibilidad a la palpación. El retraso promedio del diagnóstico fue de 28 meses.

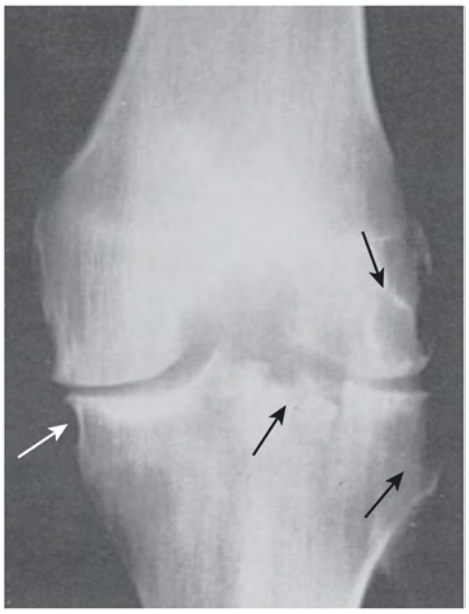
La TB osteoarticular multifocal es una variante poco común de la enfermedad[35,36], si bien la TB ha de considerarse en todos los pacientes procedentes de áreas endémicas en los que se aprecien múltiples lesiones óseas destructivas. Las pruebas cutáneas y las IGRA podrían no ser útiles en zonas muy endémicas debido a la prevalencia de la infección latente asintomática.

Los hallazgos radiográficos incluían formación de cavidades en una capa adyacente de esclerosis aproximadamente en el 50% de los casos, a veces conteniendo secuestro óseo. El verdadero alcance de la afectación ósea es a menudo difícil de detectar, debido a las lesiones clínicamente silentes. Aunque más sensible que las radiografías convencionales, la gammagrafía ósea con tecnecio 99 puede dar resultados falsos negativos en la enfermedad inicial e indolora, y también en la altamente destructiva. Las reacciones a la prueba de la tuberculina son positivas en el 80% de los casos[37].

Las lesiones de los tejidos blandos presentan un característico realce del borde en la TC. Esta técnica también facilita la biopsia con aguja percutánea o el drenaje de abscesos[38]. Para establecer un diagnóstico definitivo de TB osteoarticular es preciso obtener una muestra de biopsia de una localización afectada. El examen histológico generalmente revela inflamación granulomatosa. En una serie de 121 casos, la biopsia dio lugar a cultivo positivo en el 33% de ellos, a características histológicas granulomatosas en un 46%, y a ambos en un 21%[39]. La amplificación de ácidos nucleicos permite obtener el diagnóstico con mayor rapidez. Estas pruebas no descartan la TB con certeza, pero han mostrado una buena especificidad y facilitan la identificación temprana de resistencia a fármacos. El tratamiento con fármacos antituberculosos es habitualmente eficaz. En una minoría de casos se requiere desbridamiento quirúrgico para lograr la cicatrización. La instauración del tratamiento a partir de los hallazgos histológicos es apropiada hasta que lleguen los resultados del cultivo. Los cultivos de las fístulas suelen ser positivos para bacterias piógenas, tanto antes como después del tratamiento con antituberculosos, si bien se da por supuesto que estos son contaminantes. La cicatrización se asocia a esclerosis en los bordes de las lesiones. El diagnóstico erróneo de la patología como osteomielitis piógena da lugar en ocasiones a una intervención quirúrgica innecesaria o al retraso del tratamiento con antituberculosos, conduciendo en última instancia a la extensión de la infección a la articulación y a una posible discapacidad crónica.

Artritis séptica

El patrón característico de la afectación articular tuberculosa es una artritis monoarticular que afecta a las articulaciones grandes, sobre todo a la cadera y la rodilla (figs. 118.4 y 118.5)[40,41]. Otras articulaciones afectadas con menor frecuencia son la sacroiliaca, el hombro, el codo, el



● **Fig. 118.4** Artritis tuberculosa de rodilla. En la TC convencional, erosiones óseas marginales y centrales típicas *(flechas)* acompañan a la artritis tuberculosa. La osteoporosis no es pronunciada. (Tomado de Resnick D: *Diagnosis of bone and joint disorders,* ed 3, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 2480.)

● **Fig. 118.5** Artritis tuberculosa tras artroplastia total de cadera. Un tracto fistuloso emerge de la cicatriz de la artroplastia total de cadera, por artritis destructiva inicial infantil de causa desconocida. El joven paciente era de origen vietnamita.

tobillo, y las del carpo y el tarso. La infección se inicia en la membrana sinovial, con progresión de alteraciones destructivas, aunque menos que en la artritis séptica piógena.

El diagnóstico de la artritis tuberculosa se pasa por alto con frecuencia. Una serie consecutiva, que cubría un intervalo comprendido entre 1970 y 1984, puso de relieve algunos rasgos característicos[42]. De 23 casos de TB musculoesquelética, 9 afectaron a la columna vertebral, 1 a la cadera y los 13 restantes a articulaciones periféricas. La mayoría de los pacientes eran hombres de menos de 50 años. Los antecedentes de TB o la exposición fueron en general pasados por alto. En todos los casos, los síntomas de presentación fueron dolor e inflamación articular. Cuatro pacientes presentaron evidencia de TB pulmonar activa, y en dos con piuria estéril se diagnosticó *M. tuberculosis* a partir de la orina. Solo 5 de 10 pacientes sometidos a la prueba presentaron TST positiva. Las radiografías mostraron alteraciones de artritis erosiva en 7 y ausencia en 4 de las 11 articulaciones estudiadas. La mediana de retraso en el diagnóstico fue de 8 meses.

Alcanzar un diagnóstico correcto requiere indagar con determinación y, usualmente, realizar una biopsia y un cultivo sinovial. Los estudios iniciales a menudo resultan contradictorios y contribuyen a un diagnóstico retardado o erróneo. Los hallazgos en el líquido sinovial son variables y no distinguen esta artropatía de otras artritis inflamatorias o sépticas[43]. La mayoría de las veces los recuentos celulares sugieren artritis inflamatoria leve, más que artritis séptica, y a menudo presentan preponderancia de neutrófilos. El diagnóstico se ve facilitado cuando el microorganismo se detecta en un frotis acidorresistente de líquido sinovial, aunque apenas el 10-20% de los casos notificados son positivos. Por el contrario, los cultivos de líquido sinovial son positivos con frecuencia. Los cambios radiográficos son similares a los observados en otras artritis sépticas, y los más significativos son la desmineralización de hueso yuxtaarticular y la progresión a erosión ósea marginal y destrucción del cartílago articular (v. fig. 118.4).

Con la técnica de biopsia abierta, las características histológicas granulomatosas y los cultivos positivos están presentes en más del 90% de los casos[43]. El examen histológico por sí solo puede resultar confuso, ya que la sinovitis granulomatosa también está presente en cuadros tales como infección micobacteriana no tuberculosa, sarcoidosis, eritema nudoso, brucelosis, enfermedad de Crohn y reacción a cuerpo extraño. Como se ha apuntado, el frotis sinovial acidorresistente es de utilidad limitada. También se han referido casos de artritis tuberculosa en niños, a veces en fase temprana. En niños con monoartritis y TST o IGRA positivas se recomiendan biopsia y cultivo sinoviales[44].

La TB debe considerarse como una de las posibles causas de artritis séptica en pacientes con AR preexistente que, sin embargo, no se da con frecuencia en los países desarrollados[45,46]. Por el contrario, el factor reumatoide puede estar presente en la TB, lo cual induce confusión diagnóstica en presencia de monoartritis crónica[45].

Se han descrito casos de infección articular periprotésica por *M. tuberculosis,* que podría deberse a la reactivación local de la enfermedad latente[47]. En una serie francesa de 13 pacientes con infección articular periprotésica por TB, esta complicación afectó a 6 caderas, 6 rodillas y un hombro[48]. Cabe señalar que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positiva en los 5 casos en los que se realizó. En otra serie de casos de 9 pacientes con infección articular periprotésica por TB, todos los casos afectaron a la cadera; 4 de los 9 casos fueron diagnosticados en el momento de la artroplastia primaria mediante la observación de un aspecto friable que indicaba la existencia de una infección crónica o una neoplasia maligna y que motivó la obtención de muestras para biopsia sinovial y cultivo de micobacterias[49]. La experiencia limitada indica que la prótesis puede conservarse si la TB constituye un hallazgo inesperado durante la artroplastia[48,49].

Presentación de la tuberculosis durante el tratamiento de enfermedades reumáticas

Muchos pacientes con enfermedad reumática sistémica presentan alteraciones en la regulación del sistema inmunitario, que son tratadas con fármacos inmunodepresores. Esta disfunción de la respuesta inmunitaria favorece en ocasiones la reactivación de una TB latente. El TNF desempeña un papel esencial en la formación y estabilización del granuloma, que favorece la contención de *M. tuberculosis.* La incidencia de TB en pacientes con AR antes del uso generalizado de los inhibidores del TNF era de unos 6 casos por 100.000[50], aunque ciertos estudios han propuesto que la tasa en la AR es mayor que en la población general[51]. En un extenso registro de casos, la incidencia estimada de la TB asociada a infliximab en pacientes con AR era superior a 1.000 por cada 100.000 per-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sonas-año de exposición, durante los años 2000 y 2001[52]. En EE. UU., la tasa fue de 52 por 100.000 personas-año durante el mismo periodo[50]. El etanercept puede asociarse a un menor riesgo de reactivación de la TB que el de infliximab: 10 casos por 100.000 personas-año de exposición con etanercept frente a 41 por 100.000 personas-año con infliximab, según un análisis de los datos de la Food and Drug Administration (FDA)[53]. De manera similar, registros británicos y franceses han identificado un mayor riesgo de TB asociado al uso de adalimumab e infliximab que al de etanercept[54,55]. Se dispone de pocos datos sobre los nuevos inhibidores del TNF, y las comparaciones se ven complicadas por el uso generalizado del cribado previo al tratamiento, que se instauró después de que se aprobaran los primeros fármacos de esta clase. Los anticuerpos monoclonales contra el TNF pueden desempeñar un papel más significativo en la desestabilización de los granulomas que los receptores del TNF solubles. En cualquier caso, se han de adoptar precauciones similares con todos los inhibidores del TNF, dando por supuesto que todos ellos elevan el riesgo tanto de nuevas infecciones como de reactivación de la infección latente.

Los biofármacos no inhibidores del TNF se han correlacionado con infección por TB, aunque la mayoría de los casos se producen en regiones endémicas para la enfermedad. A pesar de que los prospectos recomiendan el cribado previo al tratamiento, los datos acumulados de los ensayos clínicos y de farmacovigilancia indican que el riesgo de reactivación es bastante bajo[56]. Los biofármacos con mecanismos distintos de la inhibición del TNF plantean un menor riesgo de reactivación de la TB, ya que su mecanismo de acción no está íntimamente ligado a las defensas del huésped relacionadas con los microorganismos intracelulares. Estudios en animales parecen sugerir que el abatacept no altera la capacidad de los ratones para responder a *M. tuberculosis,* aunque este dato no se ha confirmado en humanos[57]. Es escasa, si no nula, la evidencia indicativa de que los linfocitos B desempeñan alguna función en la contención de la TB, y no parece que exista riesgo aumentado de TB tras un tratamiento con rituximab[58]. Se han descrito casos de tuberculosis con tofacitinib, aunque la mayoría de produjeron en regiones con unas tasas de incidencia de fondo elevadas[59]. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con el fármaco y el diagnóstico fue de 64 semanas, lo que sugiere que se trata de nuevas infecciones más que de reactivaciones de la enfermedad latente.

El uso de glucocorticoides también plantea un riesgo significativo para pacientes con TB latente. En este efecto intervienen numerosos mecanismos, entre los que se cuentan el deterioro de las respuestas inmunitarias celulares y la quimiotaxia y función de los monocitos, incluyendo la producción de monocitos por el TNF. La utilización de glucocorticoides se ha asociado a un aumento de cinco veces el riesgo de TB en un estudio de casos y controles británico, en el que se empleó una extensa base de datos derivados de consultas de medicina general[60]. El riesgo parecía estar relacionado con la dosis, si bien se observaba también con una dosis fisiológica de prednisona, de 7,5 mg/día. Como sucedía con los inhibidores del TNF, el riesgo de TB era mayor en el curso del tratamiento. En un estudio francés, la prednisona se asoció a aumento del riesgo de TB con dosis de 10 mg/día, pero no con dosis inferiores[55].

La reactivación de la TB durante un tratamiento con inhibidores del TNF se produce de forma característica en los primeros 6 meses de tratamiento, y es frecuente que se manifieste como enfermedad extrapulmonar. El establecimiento de un protocolo para detectar y tratar la infección por TB latente (ITBL) en pacientes con AR antes de la administración de un inhibidor del TNF determinó una disminución del 78% en la incidencia de la TB[61]. El tratamiento de la ITBL aminora de forma eficaz y segura la probabilidad de TB en pacientes tratados con inhibidores del TNF. En realidad, se ha apuntado que buena parte de la responsabilidad del desarrollo de enfermedad tuberculosa en esta situación es atribuible al cumplimiento incompleto de los protocolos de cribado[62]. En cambio, en un informe relativo a 84 pacientes de un mismo centro que fueron tratados con etanercept después de presentar una prueba de TST positiva, no se registraron casos de enfermedad TB durante un promedio de 2 años de seguimiento, a pesar de que a 78 de los 84 pacientes les fue prescrito tratamiento y solo 52 completaron el régimen terapéutico indicado[63]. Aunque el cribado de la ITBL ha reducido la incidencia de la enfermedad, las TST falsas negativas y las pruebas de IGRA falsas negativas e indeterminadas pueden menoscabar los resultados de estas bienintencionadas iniciativas (v. tabla 118.1).

El abordaje de un paciente con TB latente que precisa un inhibidor del TNF no se ha estandarizado. Numerosos expertos recomiendan que los pacientes con TST o IGRA positivas y radiografías de tórax normales que nunca hayan sido tratados de TB reciban al menos 1 o 2 meses de tratamiento antes de comenzar a tratarse con un inhibidor del TNF, si no hay otra razón que indique que podrán tolerar el ciclo completo de tratamiento de la TB latente. Los regímenes apropiados incluyen 9 meses de isoniazida (INH), 4 meses de rifampicina o 3 meses de INH más rifapentina con observación directa semanal. No se observaron casos de reactivaciones entre los pacientes con infección latente que recibieron tratamiento concomitante con tofacitinib e INH. Los pacientes en los que se descubre TB activa reciben un ciclo completo de tratamiento antituberculoso estándar antes de iniciar la administración de un inhibidor del TNF.

Aunque los inhibidores del TNF y los esteroides son factores de riesgo predominantes de TB, los pacientes con enfermedad reumática que reciben tratamiento inmunodepresor modificador de la inmunidad celular deben considerarse como expuestos a riesgo. Dicho riesgo es especialmente significativo en ancianos, personas malnutridas e inmigrantes procedentes de países con elevadas tasas endémicas de TB.

Trastornos reumáticos precipitados por el tratamiento de la tuberculosis

Diversos trastornos reumáticos son precipitados por los fármacos empleados en el tratamiento de la TB. Entre ellos se cuenta el lupus inducido por fármacos como la INH y la rifampicina. Como en otros casos de lupus inducido por fármacos, los causados por estos medicamentos se asocian a anticuerpos antinucleares positivos y a la presencia de anticuerpos antihistonas. De modo característico, estos pacientes experimentan una evolución benigna de la enfermedad, con resolución tras interrumpir el uso del fármaco.

La artropatía y la tendinopatía se han correlacionado con el uso de fluoroquinolonas, sobre todo de ciprofloxacino y levofloxacino. El riesgo de rotura tendinosa (habitualmente del tendón de Aquiles) es mayor en pacientes de más de 50 años y aumenta con el uso concomitante de corticoides.

La pirazinamida interfiere en la excreción tubular renal de ácido úrico y se ha vinculado al desarrollo de hiperuricemia y gota en adultos.

Se han descrito reacciones paradójicas en pacientes a los que se les retira el tratamiento con infliximab tras el diagnóstico y el inicio del tratamiento de la TB[64]. Estas reacciones se presentan como agravamiento de lesiones de TB preexistentes o como desarrollo de nuevas lesiones no atribuibles a la evolución normal de la enfermedad, en pacientes que inicialmente mejoran con el tratamiento. Los mecanismos de tales reacciones no se conocen por completo, aunque pueden encuadrarse dentro de un espectro de síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria. Estas reacciones son más habituales en pacientes con infección por el VIH después del inicio del tratamiento antirretroviral. Cuando se interrumpe la administración de infliximab, sus efectos antiinflamatorios persisten durante 3 o 4 semanas, lo que podría explicar la evolución temporal de esta reacción retardada. No es necesario modificar el tratamiento antituberculoso cuando se registra una reacción paradójica; los corticoides pueden mejorar sus efectos.

Fenómenos inmunológicos reactivos en un contexto de tuberculosis

Diversos fenómenos inmunológicos reactivos se han asociado a la infección por *M. tuberculosis,* en cualquier caso inhabituales en la práctica clínica.

La enfermedad de Poncet es una poliartritis inflamatoria séptica que se desarrolla en presencia de enfermedad TB. Aunque en ella puede verse afectada cualquier articulación, sus localizaciones habituales son las rodillas, los tobillos y los codos[65]. Se cree que su mecanismo es similar al de otras formas de artritis reactiva secundaria a infección a distancia. La mayoría de los casos se resuelven tras el tratamiento satisfactorio de la TB. Se han descrito casos de artritis reactiva tras instilación intravesicular de la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para el cáncer de vejiga[66].

Otros patrones inhabituales de reacción inmunitaria descritos con *M. tuberculosis* son eritema nudoso, eritema indurado y amiloidosis (tipo AA).

Diagnóstico

Prueba cutánea de la tuberculina

La TST —también llamada prueba de *derivado de proteína purificada* (PPD)— se ha utilizado durante casi un siglo y continúa siendo la prueba de cribado de la TB más empleada en todo el mundo. La prueba, realizada con una mezcla de antígenos de *M. tuberculosis,* da lugar a numerosos resultados falsos negativos y falsos positivos. No permite distinguir la infección latente de la enfermedad activa y, en ocasiones, es negativa en casos de TB. Los corticoides (≥15 mg/día de prednisona) pueden convertir en negativa la TST en personas con TB latente. Con frecuencia, los ancianos y los pacientes malnutridos no muestran TST positivas. La tabla 118.1 reproduce una lista parcial de causas de falsos negativos de especial interés para los reumatólogos.

Los resultados falsos positivos se registran también en casos de infección por MNT o vacunación BCG previa. La positividad de la TST se degrada con el tiempo, a un ritmo variable, en pacientes vacunados con BCG. En el grado de positividad influyen distintos factores, como el número de vacunaciones de BCG y el número de pruebas de TST realizadas tras las vacunaciones. Ciertos pacientes mantienen la respuesta hasta 15 años después de la vacunación con BCG. Sin embargo, un resultado de TST de 20 mm o superior rara vez es consecuencia del BCG. Además, ante una situación de alto riesgo, como el inicio de un tratamiento con inhibidores del TNF, es probable la presunción de ITBL, incluso si el diámetro de la induración mide solo 5 mm.

Una cuestión relevante para los reumatólogos es que la TST es una herramienta de cribado importante, pero imperfecta para la TB latente, con una sensibilidad y una especificidad del orden del 70%. Una TST negativa no debe hacer suspender el control de los pacientes tratados con inhibidores del TNF para la TB reactivada o de nuevo desarrollo, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

Pruebas de liberación de interferón γ

Las limitaciones de la prueba cutánea de PPD, en términos de sensibilidad y especificidad para identificar la TB latente, han conducido al desarrollo de nuevas pruebas basadas en los linfocitos T. Dichas pruebas miden la producción de IFN-γ por linfocitos mononucleares en sangre entera, estimulados por antígenos específicos de *M. tuberculosis.* Pruebas de IGRA, como QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) y T-SPOT.TB, parecen tener una sensibilidad equivalente o mayor y una mejor especificidad que la TST[67,68]. Estas pruebas contienen antígenos de *M. tuberculosis* específicos y es menos probable que den resultados positivos en personas expuestas a MNT, como las del complejo *Mycobacterium avium* o la cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* de la vacuna del BCG. También permiten evitar los errores del operador al aplicar la TST y al interpretar la prueba y no requieren que el paciente tenga que regresar a las 48-72 h para la interpretación de la prueba. En numerosos centros, las IGRA han reemplazado a la TST en el cribado de rutina de la ITBL. Estudios de IGRA en pacientes con AR u otros trastornos inflamatorios han demostrado que, en ellos, su precisión es equiparable o superior a la de la TST, aunque un metaanálisis reciente descubrió que la mayoría de estos estudios presentaban un riesgo elevado de sesgo[69-76]. Las IGRA pueden ser especialmente útiles en pacientes tratados con corticoides, que pueden reducir la sensibilidad de la TST[77].

La IGRA no carece, no obstante, de inconvenientes. Los resultados indeterminados de estas pruebas en este contexto oscilan entre el 1,2 y el 28,6%, lo cual plantea dudas sobre la fiabilidad de la prueba de un centro a otro[70,78]. La variabilidad de resultados intraindividual es a veces problemática, en especial cuando la respuesta a los antígenos de TB está próxima al valor de corte[79,80]. Entre los factores que contribuyen a los resultados variables de esta prueba se cuentan la variabilidad de los reactivos, el volumen de sangre, la agitación ligera o vigorosa del tubo con la muestra de sangre, los retrasos en el procesado, y la estimulación de la respuesta del IFN-γ inducida por PPD[81]. Las IGRA positivas se relacionan más estrechamente con factores de riesgo de TB que la TST[82]. Los resultados de $IGRA^-/TST^+$ discordantes se asocian a vacunación del BCG previa, mientras que los resultados de $IGRA^+/TST^-$ se relacionan con tratamiento con corticoides, lo que sugiere que los primeros representan una TST falsa positiva y los segundos una TST falsa negativa. En cualquier caso, el significado de un resultado discordante es lo bastante incierto como para que, en los pacientes con un resultado positivo de la IGRA o la TST, se considere el tratamiento ante una posible ITBL[83]. Es aún necesaria experiencia adicional para confiar en que una IGRA negativa con TST positiva descarte de manera fiable la ITBL. Cuando solo se utiliza una modalidad de prueba, un análisis ha constatado que el uso de la IGRA es más coste-efectivo clínicamente que el de la TST en el cribado de pacientes previo al tratamiento con inhibidores del TNF[84].

La IGRA también se ha estudiado en pacientes que recibían inhibidores del TNF para identificar la infección tuberculosa de nueva adquisición. Numerosos expertos recomiendan un control anual de la TB de nueva adquisición en pacientes tratados con inhibidores del TNF, en especial en áreas altamente endémicas. Se han notificado tasas de conversión de la TST en pacientes bajo tratamiento con inhibidores del TNF del 33 y el 37% en centros de Corea del Sur y Taiwán. Las correspondientes tasas de conversión de la IGRA fueron del 14 y el 11%, respectivamente, y parecen guardar una mejor correlación con el riesgo de TB activa[85,86]. En espera de directrices formales a este respecto, en regiones con posibilidad continuada de infección, el seguimiento de rutina de la TB bajo tratamiento —tal vez anual— parece razonable, considerando, por otro lado, que el uso de IGRA, en vez de TST puede limitar el número de pacientes que necesitan tratamiento preventivo.

Pruebas de imagen

Aunque las pautas de imagen que sugieren TB se han analizado a fondo, no existen signos radiográficos óseos patognomónicos que permitan establecer el diagnóstico. Los hallazgos radiográficos iniciales son a menudo equívocos o inexistentes. Las radiografías de tórax son con frecuencia normales, o bien no muestran los infiltrados cavitarios del lóbulo superior posterior propios de la TB pulmonar reactivada.

La radiografía convencional es generalmente útil para definir el grado de destrucción ósea, el alcance de la enfermedad y la presencia de lesiones en los tejidos blandos adyacentes[52]. La RM es más eficaz para identificar la enfermedad inicial, ayuda a diferenciar la TB de otras infecciones y de las neoplasias, y contribuye también a evaluar la extensión de la enfermedad[10,87]. La gammagrafía con tecnecio y galio contribuye asimismo a la localización de lesiones óseas y de tejidos blandos, aunque no son raros los hallazgos falsos negativos[88]. La TC ayuda a guiar la biopsia con aguja fina diagnóstica, una alternativa aceptable a la biopsia por punción con aguja gruesa y a la biopsia abierta para el diagnóstico de TB osteoarticular, tanto en el esqueleto axial como en el periférico. Tiene además la ventaja de no necesitar anestesia general[89,90]. Tanto la TC como la RM sirven igualmente para el seguimiento del tratamiento[91].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cultivo

Casi todas las especies de bacterias son de crecimiento lento, y el más lento es el de *M. tuberculosis.* Otras bacterias pueden proliferar con rapidez sobre las micobacterias si la muestra no se inocula en medios de aislamiento especiales. El reducido número de bacterias presente en las áreas de infección clínica reduce, además, la posibilidad de confirmar la infección micobacteriana, y es el causante del bajo rendimiento del examen con tinción de Ziehl-Neelsen (10-20%) en el líquido sinovial y otros fluidos corporales.

El cultivo positivo es menos probable en el líquido sinovial y otros líquidos corporales que en los tejidos. Cuando se sospecha que una articulación puede tener infección TB, debe obtenerse una biopsia sinovial. El tejido obtenido por artroscopia presenta un mejor rendimiento en cuanto a cultivos positivos que las biopsias con aguja. La aspiración y la biopsia con aguja guiadas por TC proporcionan información valiosa en caso de afectación vertebral. Los rasgos característicos en la patología tisular —granulomas caseosos o no caseosos ± bacilos acidorresistentes en tinciones especiales— permiten establecer un diagnóstico provisional de TB, a la espera de los resultados de los cultivos, que pueden tardar de 4 a 6 semanas.

Reacción en cadena de la polimerasa

Los diagnósticos moleculares mediante PCR se han demostrado de gran utilidad en el diagnóstico rápido de TB pulmonar, con alto rendimiento incluso en pacientes con frotis de esputo negativo, y, en la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve su utilización sistemática en este contexto[92]. El papel de las pruebas de diagnóstico molecular en la TB extrapulmonar está aún en fase de definición, aunque los datos preliminares parecen alentadores. En una pequeña cohorte de pacientes con osteomielitis vertebral, las pruebas de PCR múltiple en muestras de biopsia ósea exhibieron una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% para la infección tuberculosa, lo que da idea del potencial de esta tecnología para proporcionar un diagnóstico rápido y preciso. De modo similar, la PCR en tiempo real múltiple permitía distinguir la TB de la brucelosis como causa de la osteomielitis vertebral, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de TB[93]. La amplificación de ácidos nucleicos mediante el sistema GeneXpert MTB/RIF se ha propuesto como un método sensible y específico para identificar la infección tuberculosa, aunque el coste y la disponibilidad de esta prueba podrían limitar la generalización de su uso, sobre todo en los países en vías de desarrollo[94]. La OMS ha puesto en práctica iniciativas para aumentar la disponibilidad de esta prueba mediante el abono de su coste en zonas muy endémicas. El sistema GeneXpert se evaluó en una serie de 50 pacientes con TB ósea y articular (75% con TB vertebral) y demostró una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100%[95]. Esta prueba identificó correctamente el 100% de las cepas TB-RMF.

Tratamiento

El tratamiento adecuado de las infecciones tuberculosas de los huesos y las articulaciones es complejo. La selección de los fármacos antituberculosos y el control de la evolución de la enfermedad llevan implícito el abordaje simultáneo de cada caso con un especialista en enfermedades infecciosas. De todos modos, los reumatólogos deben estar familiarizados con los principios terapéuticos básicos.

El tratamiento de las infecciones por *M. tuberculosis* que afectan al sistema musculoesquelético se basa en los mismos regímenes farmacológicos que son eficaces contra la TB pulmonar. Las pautas terapéuticas empleadas contra las infecciones óseas y de la columna vertebral suelen administrarse durante periodos más prolongados que los indicados para la enfermedad pulmonar y la que afecta a otras localizaciones extrapulmonares. Estos ciclos de tratamiento más prolongados para la enfermedad musculoesquelética se han recomendado en función de la escasa penetración de los medicamentos antituberculosos en los tejidos óseos y de las altas tasas de recidiva asociada a estas infecciones.

Las actuales directrices sobre el tratamiento de la TB publicadas conjuntamente por los Centers for Disease Control estadounidenses, la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America recomiendan un ciclo de tratamiento de 6 meses para todas las localizaciones, excepto el hueso (para el que las indicaciones son de 6 a 9 meses) y el sistema nervioso central (de 9 a 12 meses)[96]. La rifampicina es el fármaco esencial que permite administrar tratamientos más breves.

En EE. UU., el abordaje estandarizado para el tratamiento de la TB (tanto pulmonar como extrapulmonar) actualmente comprende cuatro fármacos de inicio: INH, rifampicina, etambutol y pirazinamida, que conforman el llamado tratamiento *IREP.* Una vez que se ha confirmado que la cepa es sensible a la INH, el etambutol puede interrumpirse. La pirazinamida se administra durante 2 meses, y la rifampicina y la INH se mantienen durante todo el tratamiento.

Los pacientes que presentan una respuesta más lenta necesitan ciclos de tratamiento más prolongados. Los hallazgos radiográficos propios de la enfermedad micobacteriana pueden no experimentar grandes cambios después de 6 meses de tratamiento, y la respuesta terapéutica se basa esencialmente en las manifestaciones clínicas, incluyendo la reducción del dolor, la resolución de los síntomas inespecíficos y el aumento de la movilidad. Los ciclos terapéuticos más largos también están aconsejados para casos de recidiva y para microorganismos resistentes.

La intervención quirúrgica rara vez está indicada para el tratamiento inicial de la TB osteoarticular. Entre las posibles excepciones en la presentación se cuentan los pacientes con enfermedad avanzada o progresiva o deformidad vertebral presente o inminente. La TB-RMF, básicamente referida a aislamientos resistentes a la INH y la rifampicina, también constituye una indicación relativa para el desbridamiento quirúrgico. Los pacientes con destrucción articular extensa e inmovilidad después de un ciclo adecuado de quimioterapia son también posibles candidatos a cirugía.

Después de un tratamiento antibiótico satisfactorio es posible plantear una artroplastia de cadera y rodilla, que suele dar buenos resultados. La recidiva de la enfermedad en la articulación protésica es menos probable cuando la cirugía se lleva a cabo años después de la infección, y el tejido obtenido en dicha cirugía es negativo en el cultivo. No obstante, este planteamiento puede no ser práctico cuando un paciente carece de capacidad ambulatoria después de un ciclo de tratamiento. En tales casos, el tratamiento de la TB se continúa durante la cirugía y durante los 3 meses siguientes. Si la TB recidiva en la articulación protésica, en ocasiones puede abordarse solo con antibioterapia. Sin embargo, en muchos casos es necesario retirar la prótesis para conseguir la curación de la infección.

La creciente incidencia de la TB resistente a fármacos complica la elección de los medicamentos más adecuados[97-99]. En EE. UU., la monorresistencia primaria a la INH se registra aproximadamente en un 8% de los aislamientos de TB. Cuando esta se identifica, no afecta sustancialmente al resultado del tratamiento. La incidencia de TB-RMF en EE. UU. se mantuvo relativamente estable durante la última década, en torno al 1,6%[99]. A nivel mundial, el 5% de los casos de TB fueron de TB-RMF en 2017, de los que el 3,5% correspondieron a nuevos casos y el 18% a personas previamente tratadas[100]. El tratamiento de la TB-RMF es complejo y con frecuencia requiere uso de diversos medicamentos de segunda línea (a menudo con efectos secundarios) durante 18-24 meses o incluso más. La TB-ERF, es decir, la causada por cepas resistentes a todos los fármacos antituberculosos de primera línea y al menos a tres de los de segunda línea, fue notificada por 77 países en 2016, y fueron particularmente altas las tasas registradas en India, la Federación Rusa, Sudáfrica, Bielorrusia y Ucrania[100]. Como promedio, el 8,5% de las personas que padecen TB-RMF presentan TB-ERF. Las opciones para el tratamiento de la TB-ERF son muy limitadas, y el riesgo de fracaso terapéutico y muerte es elevado[101].

El cumplimiento incompleto del tratamiento es un factor de riesgo particularmente importante por lo que respecta a la resistencia a fármacos secundaria, y la probabilidad de resistencia farmacológica aumenta la incidencia de recidiva después del tratamiento. Se recomienda encareci-

damente la observación directa del tratamiento, a fin de reducir la diseminación de la infección y la frecuencia de la TB resistente a fármacos[102].

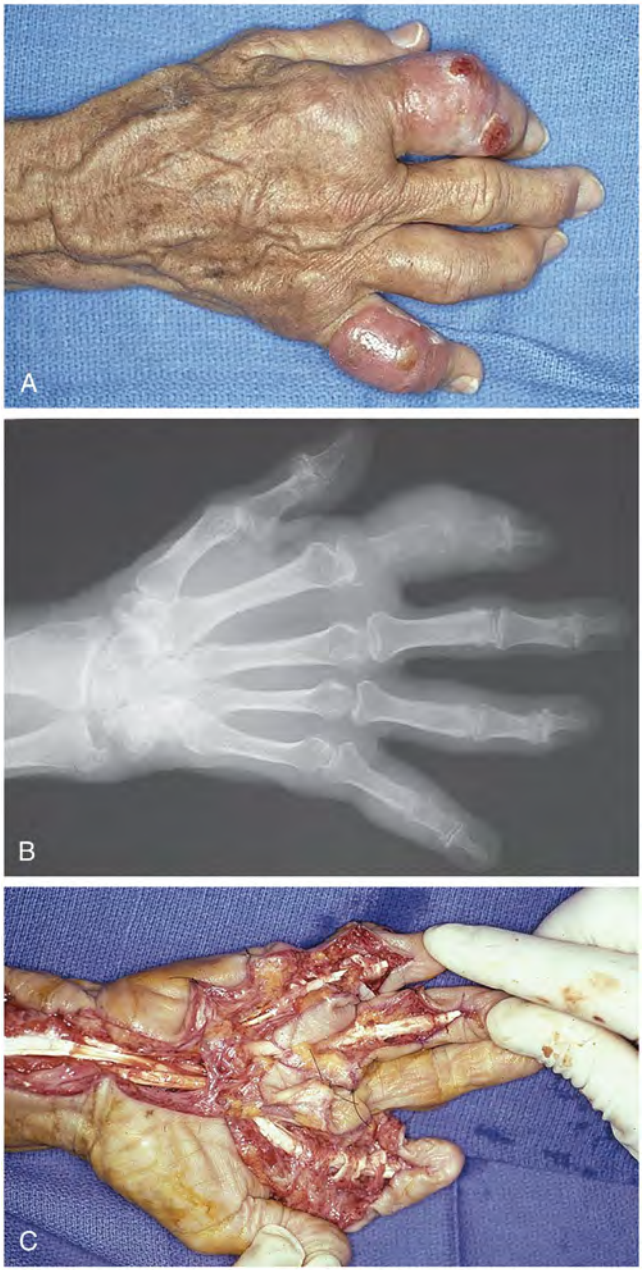
Infecciones osteoarticulares causadas por micobacterias no tuberculosas

Las MNT son ubicuas en el medioambiente, y están presentes en los suelos, el agua y los reservorios animales. No suelen transmitirse entre seres humanos, si bien las infecciones por estos microorganismos se han venido comunicando con frecuencia creciente[103]. Aunque la mayoría de estas infecciones son pulmonares, se registran también infecciones de la piel y los tejidos blandos en personas previamente sanas. En niños pueden producirse adenitis localizadas[104]. Las infecciones osteoarticulares suelen ser causadas por inoculación directa del microorganismo por diseminación de una infección contigua[104]. Los traumatismos cerrados se han citado como factor de riesgo en casos de osteomielitis vertebral por MNT[105]. Las infecciones MNT del sistema musculoesquelético pueden desarrollarse en personas inmunodeprimidas, aunque se trata de infecciones mucho menos frecuentes que la TB. A diferencia de lo que sucede en esta, la infección no tuberculosa implica mayor probabilidad de tenosinovitis, sinovitis u osteomielitis, y menor probabilidad de infección vertebral. Una revisión identificó solo 31 casos de osteomielitis vertebral debida a MNT notificados entre 1965 y 2003[106]. Aunque hay más de 120 especies de MNT, la mayoría de las infecciones musculoesqueléticas son causadas por *Mycobacterium marinum, Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium avium-intracellulare* (también llamado complejo *M. avium,* o MAC), si bien se han producido casos de infección musculoesquelética por *Mycobacterium haemophilum, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium xenopi* y *Mycobacterium conceptionense*[107-111].

Se han identificado tres patrones de afectación musculoesquelética, a saber, tenosinovitis, sinovitis y osteomielitis[112,113]. La tenosinovitis se manifiesta de forma característica como inflamación unilateral crónica de la mano y la muñeca (fig. 118.6)[114]. Por su parte, la sinovitis suele producir inflamación asimétrica indolora crónica en la rodilla, la mano o la muñeca. Son varias las especies que se han asociado a estos síndromes, y el número de aislamientos obtenidos de pacientes inmunodeprimidos es creciente[11]. Además de la inmunodepresión y la inoculación directa, otros factores predisponentes son la exposición medioambiental y la artropatía preexistente[115].

En una reciente serie de 32 casos de artritis y tenosinovitis micobacteriana, *M. tuberculosis* se aisló exclusivamente a partir de muestras de 11 pacientes con artritis de las articulaciones grandes, mientras que las MNT se aislaron de 17 pacientes con tenosinovitis y de solo 4 de pacientes con artritis de las articulaciones grandes[116]. No obstante, las infecciones musculoesqueléticas por micobacterias atípicas son a veces indiferenciables de las causadas por *M. tuberculosis,* por lo que el diagnóstico correcto suele requerir biopsia tisular y cultivo. El líquido sinovial, cuando puede obtenerse, es típicamente inflamatorio, y su cultivo solo es útil si se requieren cultivos micobacterianos específicos. La identificación de bacilos acidorresistentes en los frotis y la inflamación granulomatosa observada en una muestra de biopsia tisular a menudo ayuda a orientar la investigación microbiológica, si bien las características histológicas a veces no demuestran de forma sistemática la formación de granulomas. Si la presentación clínica y los hallazgos histológicos son compatibles, debe solicitarse cultivo micobacteriano, con técnicas especiales para *M. marinum.* Las pruebas de amplificación directa son útiles para la identificación más rápida de las especies micobacterianas en muestras de tejido, aunque es limitado el volumen de datos relativos a casos musculoesqueléticos[117]. Además de las micobacterias, otras causas de sinovitis granulomatosa son hongos, brucelosis, sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria y cuerpos extraños no metálicos. Micobacterias distintas de *M. tuberculosis* son responsables de una significativa proporción de casos[118].

El MAC se ha convertido en el microorganismo infeccioso micobacteriano más frecuente en pacientes con VIH/sida, en los que tiene tendencia a provocar enfermedad diseminada[11]. Se han descrito casos de osteomielitis, incluida la vertebral, como consecuencia de las infecciones por MAC (fig. 118.7). Afortunadamente, tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad y la profilaxis del MAC, se ha registrado un brusco descenso de su incidencia.

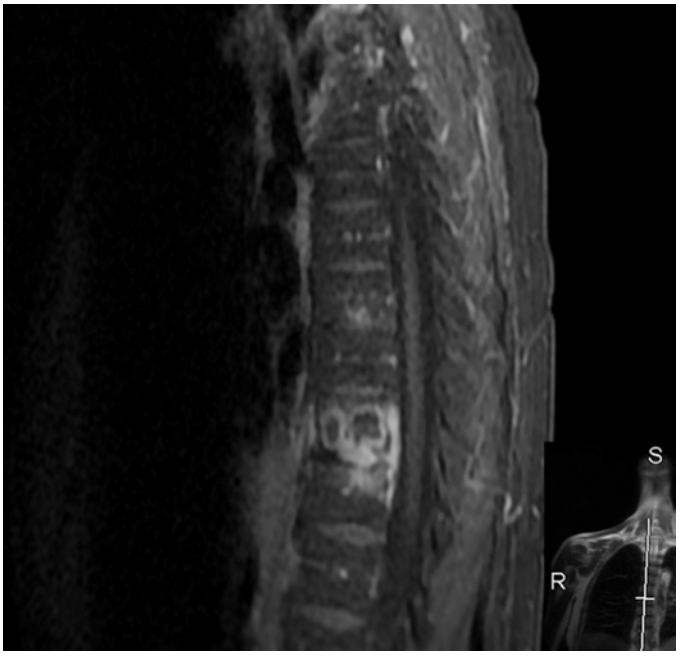


● **Fig. 118.6** (A) Mano que presenta tenosinovitis y sinovitis secundarias a infección por *Mycobacterium marinum.* (B) La radiografía de la mano representada en la imagen A muestra destrucción articular por *M. marinum.* (C) La mano ilustrada en las imágenes A y B muestra tenosinovitis extensa en la sinovectomía.

El aislamiento de *M. tuberculosis* siempre es clínicamente significativo. En cambio, ante aislamientos de MNT, el médico debe evaluar si se trata de un contaminante, si representa una colonización insignificante o si es causa de enfermedad. Ciertas directrices han demostrado su utilidad a este respecto[115,119,120]:

- La enfermedad debe ser compatible con uno o más síndromes asociados a infección micobacteriana.
- Deben descartarse otras causas de enfermedad, como la infección por TB y los hongos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 118.7** RM en la que se aprecia la afectación de la columna torácica en un paciente con una infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*.

- La especie micobacteriana aislada es una de las asociadas a enfermedad humana. Las más significativas son las que no son contaminantes medioambientales (*M. kansasii, M. marinum, M. simiae, M. szulgai* y *M. ulcerans*).
- El lugar de aislamiento del microorganismo ayuda a distinguir la infección verdadera de la contaminación o la colonización (el aislamiento a partir de biopsia ósea, tejido sinovial o líquido sinovial es un indicador importante de infección; el aislamiento en vías respiratorias puede corresponder a infección o colonización).
- El crecimiento importante sugiere infección significativa.
- Los cultivos repetidamente positivos sugieren infección significativa.

Dado que la identificación analítica del microorganismo y el correspondiente antibiograma pueden llevar semanas o meses, el tratamiento inicial a menudo comprende varios fármacos, para cubrir tanto *M. tuberculosis* como otras micobacterias. Un enfoque habitual del tratamiento provisional inicial consiste en combinar el tratamiento IREP para la TB con claritromicina o azitromicina hasta disponer de los resultados finales del cultivo. Las directrices más recientes de la American Thoracic Society para el tratamiento de MNT fueron publicadas en 2007[121]. El desbridamiento quirúrgico del tejido infectado puede desempeñar un papel destacado en el tratamiento de pacientes convenientemente seleccionados, en especial con infecciones resistentes. Los fármacos más eficaces en este contexto son objeto de controversia, a menudo son precisos tratamientos prolongados y las recidivas son comunes. Las claves del tratamiento eficaz son las características singulares del cultivo y antibiograma del aislamiento concreto.

Infecciones micobacterianas no tuberculosas que aparecen durante el tratamiento de enfermedades reumáticas

No se dispone de datos publicados sobre el riesgo de infecciones por MNT en un contexto de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos, como el metotrexato. La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento en tales casos debe tomarse considerando caso por caso, con consulta a un especialista en enfermedades infecciosas, siendo conscientes de que los tratamientos alternativos, como esteroides y biofármacos, comportan en ocasiones riesgos mayores.

Las MNT cada vez se reconocen en mayor medida como importantes patógenos en pacientes tratados con un inhibidor del TNF. En realidad, en EE. UU., estas infecciones son dos veces más frecuentes que la TB, presumiblemente por el uso de pruebas de cribado para esta última[122]. La complejidad de estas infecciones se puso de relieve en una revisión de 239 casos de infección por MNT comunicados a la base de datos de MedWatch, de los que solo 105 fueron considerados probables o confirmados, según los criterios patológicos establecidos[123]. La presentación referida con más frecuencia correspondió a mujeres ancianas con AR, posiblemente porque tanto las infecciones micobacterianas no tuberculosas como la AR son más habituales en este grupo. La mayoría de los pacientes tomaban también simultáneamente esteroides y/o metotrexato. Se han descrito infecciones por diferentes especies dentro de este grupo, y la más frecuente fue la debida a MAC. Como en la TB, el riesgo parece asociarse a todos los fármacos de la clase, más que a uno específico, aunque hubo más infecciones con uso de infliximab[123]. La enfermedad extrapulmonar, en general frecuente, es en cambio inusual con estos microorganismos. En casos de tratamientos de infección por MAC tras administración de infliximab, se notificó una respuesta paradójica similar a la de la TB[124]. No todos los pacientes con enfermedad pulmonar por MNT experimentan deterioro durante el tratamiento con inhibidores del TNF, si bien algunos empeoran a pesar de la administración de un tratamiento anti-MNT[125]. En cualquier caso, la interrupción del tratamiento con inhibidores del TNF debe considerarse decididamente tras el desarrollo de una infección micobacteriana atípica. Se han descrito casos de continuación o reintroducción de los inhibidores del TNF durante el tratamiento de infecciones por MNT[125,126].

El abordaje del riesgo de infecciones por MNT en un contexto de tratamiento con inhibidores del TNF puede resultar complejo. Aunque el cribado ha servido para reducir en riesgo de infección por TB, no hay actualmente un método de cribado de las micobacterias atípicas. Dado que estas infecciones son más comunes en personas con enfermedad pulmonar preexistente, los profesionales clínicos deben considerar una evaluación más extensa de los pacientes con AR y bronquiectasias, y valorar si es conveniente iniciar el tratamiento con inhibidores del TNF. Aunque en pacientes VIH$^+$ con recuentos de CD4 de 50 o menos se recomienda profilaxis del MAC, no hay ni experiencia ni directrices relativas a esa profilaxis en casos de tratamiento con inhibidores del TNF. La compleja naturaleza de estas infecciones ha quedado demostrada, por otra parte, en un caso de infección por *M. marinum,* que simulaba una AR, con sinovitis y nódulos subcutáneos desarrollados durante el tratamiento con infliximab[127].

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al: Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection, *Medicine (Baltimore)* 70(6):384-397, 1991.
2. Havlir DV, Barnes PF: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection, *N Engl J Med* 340(5):367-373, 1999.
3. Jellis JE: Human immunodeficiency virus and osteoarticular tuberculosis, *Clin Orthop Relat Res* 398:27-31, 2002.
4. Trends in tuberculosis—United States, 2012: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(11):201-205, 2013.
5. Organization WH. Drug-resistant TB: *Surveillance and response: supplement to global tuberculosis report 2014*. Geneva; 2014.
6. Bloom BR: Tuberculosis—the global view, *N Engl J Med* 346(19):1434-1435, 2002.
7. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al: Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tubercu-

losis and HIV in a rural area of South Africa, *Lancet* 368(9547):1575-1580, 2006.
8. Franco-Paredes C, Diaz-Borjon A, Senger MA, et al: The ever-expanding association between rheumatologic diseases and tuberculosis, *Am J Med* 119(6):470-477, 2006.
9. Griffith JF, Kumta SM, Leung PC, et al: Imaging of musculoskeletal tuberculosis: a new look at an old disease, *Clin Orthop Relat Res* 398:32-39, 2002.
10. Moore SL, Rafii M: Imaging of musculoskeletal and spinal tuberculosis, *Radiol Clin North Am* 39(2):329-342, 2001.
11. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome: Joint position paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control, *Am Rev Respir Dis* 136(2):492-496, 1987.
12. Lafond EM: An analysis of adult skeletal tuberculosis, *J Bone Joint Surg Am* 40-A(2):346-364, 1958.
13. Abdelwahab IF, Kenan S, Hermann G, et al: Tuberculous gluteal abscess without bone involvement, *Skeletal Radiol* 27(1):36-39, 1998.
14. Ashworth MJ, Meadows TH: Isolated tuberculosis of a skeletal muscle, *J Hand Surg Br* 17(2):235, 1992.
15. Hasan N, Baithun S, Swash M, et al: Tuberculosis of striated muscle, *Muscle Nerve* 16(9):984-985, 1993.
16. Albornoz MA, Mezgarzedeh M, Neumann CH, et al: Granulomatous tenosynovitis: a rare musculoskeletal manifestation of tuberculosis, *Clin Rheumatol* 17(2):166-169, 1998.
17. Chen WS: Tuberculosis of the fascia lata, *Clin Rheumatol* 17(1):77-78, 1998.
18. King AD, Griffith J, Rushton A, et al: Tuberculosis of the greater trochanter and the trochanteric bursa, *J Rheumatol* 25(2):391-393, 1998.
19. Narang S: Tuberculosis of the entheses, *Int Orthop* 36(11):2373-2378, 2012.
20. Alvarez S, McCabe WR: Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals, *Medicine (Baltimore)* 63(1):25-55, 1984.
21. el-Shahawy MA, Gadallah MF, Campese VM: Tuberculosis of the spine (Pott's disease) in patients with end-stage renal disease, *Am J Nephrol* 14(1):55-59, 1994.
22. Gorse GJ, Pais MJ, Kusske JA, et al: Tuberculous spondylitis. A report of six cases and a review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 62(3):178-193, 1983.
23. Chapman M, Murray RO, Stoker DJ: Tuberculosis of the bones and joints, *Semin Roentgenol* 14(4):266-282, 1979.
24. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ, et al: Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases, *Ann Rheum Dis* 56(12):709-715, 1997.
25. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Tuberculous spondylitis as a cause of inflammatory spinal pain: a report of 4 cases, *Clin Exp Rheumatol* 16(3):305-308, 1998.
26. Wang G, Dong W, Lan T, et al: Diagnostic accuracy evaluation of the conventional and molecular tests for Spinal Tuberculosis in a cohort, head-to-head study, *Emerg Microbes Infect* 7(1):109, 2018.
27. Held M, Laubscher M, Zar HJ, et al: GeneXpert polymerase chain reaction for spinal tuberculosis: an accurate and rapid diagnostic test, *Bone Joint Lett J* 96-B(10):1366-1369, 2014.
28. Slater RR Jr, Beale RW, Bullitt E: Pott's disease of the cervical spine, *South Med J* 84(4):521-523, 1991.
29. Bhojraj SY, Shetty N, Shah PJ: Tuberculosis of the craniocervical junction, *J Bone Joint Surg Br* 83(2):222-225, 2001.
30. Krishnan A, Patkar D, Patankar T, et al: Craniovertebral junction tuberculosis: a review of 29 cases, *J Comput Assist Tomogr* 25(2):171-176, 2001.
31. Pouchot J, Vinceneux P, Barge J, et al: Tuberculosis of the sacroiliac joint: clinical features, outcome, and evaluation of closed needle biopsy in 11 consecutive cases, *Am J Med* 84(3 Pt 2):622-628, 1988.
32. Pande KC, Babhulkar SS: Atypical spinal tuberculosis, *Clin Orthop Relat Res* 398:67-74, 2002.
33. Tsay MH, Chen MC, Jaung GY, et al: Atypical skeletal tuberculosis mimicking tumor metastases: report of a case, *J Formos Med Assoc* 94(7):428-431, 1995.
34. Shih HN, Hsu RW, Lin TY: Tuberculosis of the long bone in children, *Clin Orthop Relat Res* 335:246-252, 1997.
35. Babhulkar SS, Pande SK: Unusual manifestations of osteoarticular tuberculosis, *Clin Orthop Relat Res* 398:114-120, 2002.
36. Muradali D, Gold WL, Vellend H, et al: Multifocal osteoarticular tuberculosis: report of four cases and review of management, *Clin Infect Dis* 17(2):204-209, 1993.
37. Ruiz G, Garcia Rodriguez J, Guerri ML, et al: Osteoarticular tuberculosis in a general hospital during the last decade, *Clin Microbiol Infect* 9(9):919-923, 2003.
38. Coppola J, Muller NL, Connell DG: Computed tomography of musculoskeletal tuberculosis, *Can Assoc Radiol J* 38(3):199-203, 1987.
39. Martini M, Adjrad A, Boudjemaa A: Tuberculous osteomyelitis. A review of 125 cases, *Int Orthop* 10(3):201-207, 1986.
40. Babhulkar S, Pande S: Tuberculosis of the hip, *Clin Orthop Relat Res* 398:93-99, 2002.
41. Hoffman EB, Allin J, Campbell JA, et al: Tuberculosis of the knee, *Clin Orthop Relat Res* 398:100-106, 2002.
42. Evanchick CC, Davis DE, Harrington TM: Tuberculosis of peripheral joints: an often missed diagnosis, *J Rheumatol* 13(1):187-189, 1986.
43. Wallace R, Cohen AS: Tuberculous arthritis: a report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings, *Am J Med* 61(2):277-282, 1976.
44. Jacobs JC, Li SC, Ruzal-Shapiro C, et al: Tuberculous arthritis in children. Diagnosis by needle biopsy of the synovium, *Clin Pediatr (Philadelphia)* 33(6):344-348, 1994.
45. Davidson PT, Horowitz I: Skeletal tuberculosis. A review with patient presentations and discussion, *Am J Med* 48(1):77-84, 1970.
46. Mateo Soria L, Miquel Nolla Sole J, Rozadilla Sacanell A, et al: Infectious arthritis in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 51(3):402-403, 1992.
47. Khater FJ, Samnani IQ, Mehta JB, et al: Prosthetic joint infection by Mycobacterium tuberculosis: an unusual case report with literature review, *South Med J* 100(1):66-69, 2007.
48. Uhel F, Corvaisier G, Poinsignon Y, et al: Mycobacterium tuberculosis prosthetic joint infections: a case series and literature review, *J Infect* 78(1):27-34, 2019.
49. Meyssonnier V, Zeller V, Malbos S, et al: Prosthetic joint infections due to Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study, *Joint Bone Spine* 86(2):239-243, 2019.
50. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al: Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy, *Arthritis Rheum* 50(2):372-379, 2004.
51. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 30(7):1436-1439, 2003.
52. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report, *Arthritis Rheum* 48(8):2122-2127, 2003.
53. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al: Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor, *Clin Infect Dis* 39(3):295-299, 2004.
54. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), *Ann Rheum Dis* 69(3):522-528, 2010.
55. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al: Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry, *Arthritis Rheum* 60(7):1884-1894, 2009.
56. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al: Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and Psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics, *Mediators Inflamm* 2017:8909834, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

57. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, et al: Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice, *Arthritis Rheum* 56(8):2557-2565, 2007.
58. Cantini F, Niccoli L, Goletti D: Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) targeted biologics and recently licensed TNF-alpha inhibitors: data from clinical trials and national registries, *J Rheumatol Suppl* 91:56-64, 2014.
59. Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al: Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 75(6):1133-1138, 2016.
60. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al: Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis, *Arthritis Rheum* 55(1):19-26, 2006.
61. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al: Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists, *Arthritis Rheum* 52(6):1766-1772, 2005.
62. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M: Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection, *Arthritis Rheum* 57(5):756-761, 2007.
63. Aggarwal R, Manadan AM, Poliyedath A, et al: Safety of etanercept in patients at high risk for mycobacterial tuberculosis infections, *J Rheumatol* 36(5):914-917, 2009.
64. Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, et al: Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis, *Clin Infect Dis* 40(5):756-759, 2005.
65. Dall L, Long L, Stanford J: Poncet's disease: tuberculous rheumatism, *Rev Infect Dis* 11(1):105-107, 1989.
66. Pancaldi P, Van Linthoudt D, Alborino D, et al: Reiter's syndrome after intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder carcinoma, *Br J Rheumatol* 32(12):1096-1098, 1993.
67. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010: *MMWR* 59:1-24, 2010.
68. Menzies D, Pai M, Comstock G: Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research, *Ann Intern Med* 146(5):340-354, 2007.
69. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al: Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis, *BMC Infectious Diseases* 17(1):200, 2017.
70. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al: QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases, *Eur Respir J* 33(3):586-593, 2009.
71. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis, *Chest* 142(1):63-75, 2012.
72. Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G: Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assays: an update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches, *J Rheumatol Suppl* 91:24-31, 2014.
73. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, et al: The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients, *Clin Rheumatol* 27(9):1083-1086, 2008.
74. Minguez S, Latorre I, Mateo L, et al: Interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis scheduled for anti-tumour necrosis factor treatment, *Clin Rheumatol* 31(5):785-794, 2012.
75. Murakami S, Takeno M, Kirino Y, et al: Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis, *Tuberculosis* 89(2):136-141, 2009.
76. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, et al: Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population, *J Rheumatol* 35(5):776-781, 2008.
77. Ruan Q, Zhang S, Ai J, et al: Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis, *Clin Rheumatol* 35(2):417-425, 2016.
78. Shovman O, Anouk M, Vinnitsky N, et al: QuantiFERON-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study, *Int J Tuberc Lung Dis* 13(11):1427-1432, 2009.
79. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, et al: Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice, *Am J Respir Crit Care Med* 187(2):206-211, 2013.
80. Whitworth WC, Hamilton LR, Goodwin DJ, et al: Within-subject interlaboratory variability of QuantiFERON-TB gold in-tube tests, *PloS One* 7(9):e43790, 2012.
81. Pai M, Menzies D: The new IGRA and the old TST: making good use of disagreement, *Am J Respir Crit Care Med* 175(6):529-531, 2007.
82. Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, et al: Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy, *Clin Vaccine Immunol* 18(12):2102-2108, 2011.
83. Lalvani A, Millington KA: Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy, *Autoimmun Rev* 8(2):147-152, 2008.
84. Kowada A: Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of rheumatoid arthritis patients prior to initiation of tumor necrosis factor-α antagonist therapy, *Mol Diag Ther* 14(6):367-373, 2010.
85. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, et al: Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy, *Arthritis Rheum* 59(6):800-806, 2008.
86. Park JH, Seo GY, Lee JS, et al: Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial, *J Rheumatol* 36(10):2158-2163, 2009.
87. Gupta RK, Gupta S, Kumar S, et al: MRI in intraspinal tuberculosis, *Neuroradiology* 36(1):39-43, 1994.
88. Lifeso RM, Weaver P, Harder EH: Tuberculous spondylitis in adults, *J Bone Joint Surg Am* 67(9):1405-1413, 1985.
89. Masood S: Diagnosis of tuberculosis of bone and soft tissue by fine-needle aspiration biopsy, *Diagn Cytopathol* 8(5):451-455, 1992.
90. Mondal A: Cytological diagnosis of vertebral tuberculosis with fine-needle aspiration biopsy, *J Bone Joint Surg Am* 76(2):181-184, 1994.
91. Omari B, Robertson JM, Nelson RJ, et al: Pott's disease. A resurgent challenge to the thoracic surgeon, *Chest* 95(1):145-150, 1989.
92. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al: Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study, *Lancet* 377(9776):1495-1505, 2011.
93. Sanjuan-Jimenez R, Morata P, Bermudez P, et al: Comparative clinical study of different multiplex real time PCR strategies for the simultaneous differential diagnosis between extrapulmonary tuberculosis and focal complications of brucellosis, *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7(12):e2593, 2013.
94. Collaborators GBDT: Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the global Burden of diseases, Injuries, and risk factors 2016 study, *Lancet Infect Dis* 18(12):1329-1349, 2018.
95. Gu Y, Wang G, Dong W, et al: Xpert MTB/RIF and GenoType MTBDRplus assays for the rapid diagnosis of bone and joint tuberculosis, *Int J Infect Dis* 36:27-30, 2015.
96. Recommendations for the treatment of tuberculosis: *MMWR* 52:1-77, 2003.
97. Bradford WZ, Daley CL: Multiple drug-resistant tuberculosis, *Infect Dis Clin North Am* 12(1):157-172, 1998.

98. Parsons LM, Driscoll JR, Taber HW, et al: Drug resistance in tuberculosis, *Infect Dis Clin North Am* 11(4):905-928, 1997.
99. *Reported tuberculosis in the United States*, Atlanta, 2018, Centers for Disease Control and Prevention.
100. *Global tuberculosis report 2018*, Geneva, 2018, World Health Organization.
101. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al: Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru, *N Engl J Med* 348(2):119-128, 2003.
102. Chaulk CP, Kazandjian VA: Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public Health tuberculosis guidelines Panel, *J Am Med Assoc* 279(12):943-948, 1998.
103. Lai CC, Tan CK, Chou CH, et al: Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008, *Emerg Infect Dis* 16(2):294-296, 2010.
104. Piersimoni C, Scarparo C: Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons, *Emerg Infect Dis* 15(9):1351-1358, 2009, quiz 544.
105. Chan ED, Kong PM, Fennelly K, et al: Vertebral osteomyelitis due to infection with nontuberculous Mycobacterium species after blunt trauma to the back: 3 examples of the principle of locus minoris resistentiae, *Clin Infect Dis* 32(10):1506-1510, 2001.
106. Petitjean G, Fluckiger U, Scharen S, et al: Vertebral osteomyelitis caused by non-tuberculous mycobacteria, *Clin Microbiol Infect* 10(11):951-953, 2004.
107. Plemmons RM, McAllister CK, Garces MC, et al: Osteomyelitis due to Mycobacterium haemophilum in a cardiac transplant patient: case report and analysis of interactions among clarithromycin, rifampin, and cyclosporine, *Clin Infect Dis* 24(5):995-997, 1997.
108. Rahman I, Bhatt H, Chillag S, et al: Mycobacterium chelonae vertebral osteomyelitis, *South Med J* 102(11):1167-1169, 2009.
109. Salliot C, Desplaces N, Boisrenoult P, et al: Arthritis due to Mycobacterium xenopi: a retrospective study of 7 cases in France, *Clin Infect Dis* 43(8):987-993, 2006.
110. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO: Skin, soft tissue, and bone infections due to Mycobacterium chelonae chelonae: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin, *J Infect Dis* 166(2):405-412, 1992.
111. Lee KH, Heo ST, Choi SW, et al: Three cases of postoperative septic arthritis caused by Mycobacterium conceptionense in the shoulder joints of immunocompetent patients, *J Clin Microbiol* 52(3):1013-1015, 2014.
112. Kelly PJ, Karlson AG, Weed LA, et al: Infection of synovial tissues by mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis, *J Bone Joint Surg Am* 49(8):1521-1530, 1967.
113. Marchevsky AM, Damsker B, Green S, et al: The clinicopathological spectrum of non-tuberculous mycobacterial osteoarticular infections, *J Bone Joint Surg Am* 67(6):925-929, 1985.
114. Zenone T, Boibieux A, Tigaud S, et al: Non-tuberculous mycobacterial tenosynovitis: a review, *Scand J Infect Dis* 31(3):221-228, 1999.
115. Glickstein SL, Nashel DJ: Mycobacterium kansasii septic arthritis complicating rheumatic disease: case report and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 16(3):231-235, 1987.
116. Hsiao CH, Cheng A, Huang YT, et al: Clinical and pathological characteristics of mycobacterial tenosynovitis and arthritis, *Infection* 41(2):457-464, 2013.
117. Weigl JA, Haas WH: Postoperative Mycobacterium avium osteomyelitis confirmed by polymerase chain reaction, *Eur J Pediatr* 159(1–2):64-69, 2000.
118. Sutker WL, Lankford LL, Tompsett R: Granulomatous synovitis: the role of atypical mycobacteria, *Rev Infect Dis* 1(5):729-735, 1979.
119. Ahn CH, McLarty JW, Ahn SS, et al: Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by Mycobacterium kansasii and Mycobacterium intracellulare, *Am Rev Respir Dis* 125(4):388-391, 1982.
120. Wolinsky E: When is an infection disease? *Rev Infect Dis* 3(5):1025-1027, 1981.
121. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, *Am J Respir Crit Care Med* 175(4):367-416, 2007.
122. Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE, et al: Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network, *Clin Infect Dis* 46(11):1738-1740, 2008.
123. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al: Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy, *Emerg Infect Dis* 15(10):1556-1561, 2009.
124. Salvana EM, Cooper GS, Salata RA: Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients, *J Infect* 55(6):484-487, 2007.
125. Yamakawa H, Takayanagi N, Ishiguro T, et al: Clinical investigation of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy, *J Rheumatol* 40(12):1994-2000, 2013.
126. Dare JA, Jahan S, Hiatt K, et al: Reintroduction of etanercept during treatment of cutaneous Mycobacterium marinum infection in a patient with ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 61(5):583-586, 2009.
127. Lam A, Toma W, Schlesinger N: Mycobacterium marinum arthritis mimicking rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 33(4):817-819, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

119

Infecciones fúngicas de huesos y articulaciones

ERIC M. RUDERMAN Y JOHN P. FLAHERTY

PUNTOS CLAVE

- Los hongos son causa infrecuente, aunque importante clínicamente, de infecciones óseas y articulares.
- Estas infecciones son a menudo indoloras al principio y pueden simular otros trastornos.
- Los viajes y la inmigración han afectado a la localización geográfica de numerosas infecciones fúngicas importantes, que en ocasiones están presentes en zonas no endémicas.
- Aunque el diagnóstico puede verse facilitado por la presentación clínica y las pruebas serológicas y de antígenos, el examen histológico y el cultivo del tejido infectado son esenciales.
- Los reumatólogos deben ser especialmente cautos al tratar casos atípicos de artritis o tenosinovitis subaguda con corticoides locales y sistémicos cuando no se han descartado patógenos atípicos, incluidos los hongos, como causa de la infección.
- Los nuevos tratamientos antifúngicos han ampliado el espectro de opciones eficaces, aunque la elección de los fármacos, la duración del tratamiento y el desbridamiento quirúrgico combinado deben plantearse cuidadosamente para optimizar los resultados.
- La inmunodepresión, incluyendo tratamientos biológicos antirreumáticos, predispone a infecciones fúngicas, y da lugar a una enfermedad más aguda y más extensamente diseminada.
- El cribado y/o el tratamiento profiláctico no se han demostrado útiles en pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor, por lo que debe mantenerse un elevado índice de sospecha cuando estos pacientes presentan una enfermedad aguda.

Introducción

La infección fúngica es una causa relativamente infrecuente, aunque importante, de osteomielitis y artritis. Entre las enfermedades fúngicas que habitualmente provocan osteomielitis se cuentan la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la criptococosis, la candidiasis y la esporotricosis (tabla 119.1). La artritis fúngica es menos habitual y, en la mayoría de los casos, también se asocia a estos mismos patógenos fúngicos, aunque en ocasiones se debe a infecciones por otras especies. En este capítulo se abordan la epidemiología de estas infecciones fúngicas, sus presentaciones musculoesqueléticas y sus tratamientos.

La epidemiología y las características clínicas de cada micosis profunda sugieren en ciertos casos el diagnóstico, aunque su presentación poco dolorosa, a menudo semejante a la de otras enfermedades no infecciosas, lleva a veces a error. Los viajes y la inmigración han alterado su localización geográfica tradicional. La infección puede ser aguda y abrumadora en pacientes inmunodeprimidos, para los que las infecciones fúngicas diseminadas constituyen un importante riesgo. Los tratamientos con anticitocinas y otros inmunodepresores de enfermedades reumáticas, en especial los dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), se asocian a infección fúngica diseminada[1,2], al igual que la infección por el VIH, el embarazo y los tratamientos antirrechazo en los trasplantes o los antineoplásicos[3]. También se han descrito casos de artritis fúngica tras inyección intraarticular de metilprednisolona sin conservantes contaminada[4]. Para los reumatólogos, las infecciones fúngicas diseminadas son un posible diagnóstico en ciertos pacientes, y han de considerarse antes de comenzar tratamientos biológicos en casos de riesgo. También complican la evolución clínica de otras artritis. La presentación de infecciones fúngicas por el tratamiento de enfermedades reumáticas se abordará asimismo en este capítulo.

Habitualmente, las infecciones fúngicas se diagnostican mediante examen histológico o cultivo de los tejidos afectados. La mejora de las técnicas de diagnóstico molecular facilita el diagnóstico, siempre que se considere la posibilidad de infección fúngica y se soliciten los estudios pertinentes. Los recuentos de leucocitos en el líquido sinovial y los resultados del cultivo varían en las distintas infecciones fúngicas y en casos individuales, y tal variación en ocasiones induce cierta confusión. Las pruebas serológicas también contribuyen al establecimiento del diagnóstico y a la estadificación de diversas infecciones fúngicas. La detección de antígenos y ARN fúngicos en sangre, orina y otros líquidos corporales facilita asimismo el diagnóstico en determinadas circunstancias[5].

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es endémica en el sudoeste de EE. UU. y en ciertas áreas de Centroamérica y Sudamérica, si bien está creciendo el número de casos diagnosticados en áreas no endémicas, por la expansión de los viajes y la reactivación de la infección a distancia. Los hongos del suelo *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii* generalmente provocan enfermedad respiratoria primaria después de inhalar esporas fúngicas infecciosas o artroconidias procedentes del ambiente. El riesgo de contraer la infección aumenta cuando se producen alteraciones de los suelos y con clima ventoso. Como consecuencia de ello se origina una neumonía aguda de remisión espontánea, asociada a manifestaciones sistémicas, como artralgia y eritema nudoso (fiebre de los valles), aunque con frecuencia la infección es inaparente y solo de manera ocasional se hace crónica o diseminada[6]. No se ha demostrado la transmisión directa entre seres humanos. La infección extrapulmonar es casi siempre causada por diseminación hematógena a partir de un foco pulmonar inicial. Los huesos y las articulaciones son frecuentes localizaciones de diseminación, en especial en huéspedes inmunodeprimidos.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 119.1 Tratamiento farmacológico de las infecciones fúngicas osteoarticulares

Infección	Fármaco recomendado	Referencias bibliográficas específicas a infecciones
Coccidioidomicosis	Itraconazol	3, 8, 14, 15
Blastomicosis	Itraconazol	20, 31, 141
Criptococosis	Fluconazol	40, 42, 141
Candidiasis	Fluconazol	53, 54, 57, 141, 142
Esporotricosis	Itraconazol	65, 71-73
Aspergilosis	Voriconazol	76, 81, 141
Histoplasmosis	Itraconazol	88, 95
Escedosporiosis	Voriconazol	97, 99, 143, 144

La artritis séptica de rodilla es común, habitualmente a partir de infección directa de la membrana sinovial. Otras infecciones articulares se producen por diseminación a partir de una osteomielitis contigua que afecta a las vértebras, las muñecas, las manos, los tobillos, los pies, la pelvis y los huesos largos[7]. El inicio se caracteriza por dolor de intensidad gradualmente creciente y rigidez articular, con escasa inflamación, pero con alteraciones radiográficas tempranas. En una serie, la artritis fue la única manifestación de coccidioidomicosis diseminada en 51 de 57 pacientes, mientras que en los otros 6 era uno de los síntomas de una enfermedad más generalizada[8].

La confusión diagnóstica es habitual en la coccidioidomicosis osteoarticular, debido al retraso de la diseminación (en meses o años) tras la infección primaria y a las presentaciones clínicas atípicas. Los criterios diagnósticos comprenden características clínicas, estudios serológicos, examen histológico y cultivo compatibles. Los análisis de inmunoadsorción ligados a enzimas para IgM e IgG son las pruebas de cribado más sensibles, y los de inmunodifusión son menos sensibles, pero más específicos. Las concentraciones de anticuerpos que permiten la fijación cuantitativa del complemento son útiles para controlar el efecto del tratamiento. Las pruebas serológicas para *Coccidioides* en ocasiones dan resultados negativos en la infección inicial y en pacientes inmunodeprimidos. Una prueba de enzimoinmunoanálisis (EIA) específica para el antígeno galactomanano de *Coccidioides* en la orina ha mostrado resultados prometedores en el diagnóstico de la coccidioidomicosis grave[9,10]. El diagnóstico definitivo se suele establecer, no obstante, por detección de sinovitis granulomatosa y de las características esférulas en una muestra de biopsia, y se confirma por cultivo positivo. El líquido sinovial, cuando puede obtenerse, puede no mostrar recuentos de leucocitos sépticos, y puede haber predominio linfocítico. El cultivo de líquido sinovial rara vez es positivo, en tanto que el de tejido sinovial puede resultar más útil. Las gammagrafías con radioisótopos ayudan a identificar las áreas de infección[11].

Ante un diagnóstico precoz de sinovitis con derrame, resulta adecuado el tratamiento antifúngico. Dicho tratamiento suele iniciarse con antifúngicos azólicos, habitualmente fluconazol o itraconazol[12]. La anfotericina B se recomienda cuando las lesiones se agravan con rapidez o se hallan en localizaciones particularmente críticas, como en la osteomielitis vertebral. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B han demostrado menor nefrotoxicidad y menos efectos secundarios relacionados con infusión que el desoxicolato de anfotericina B convencional, y se administran en dosis superiores a las de anfotericina convencional. En un metaanálisis reciente se observó una eficacia similar de las formulaciones de anfotericina B convencionales y las lipídicas, observándose un mejor perfil de seguridad en las segundas[13]. En infecciones ampliamente diseminadas o con afectación de áreas críticas, como la columna vertebral, y en huéspedes de alto riesgo, la elección y la duración de los tratamientos son con frecuencia complicadas. Factores que favorecen la intervención quirúrgica son el gran tamaño de los abscesos, su agrandamiento progresivo o las lesiones destructivas, la presencia de secuestro óseo, la inestabilidad de la columna o la compresión de órganos o tejidos críticos (p. ej., compresión de la médula espinal por un absceso epidural)[8,14,15]. Nuevos antifúngicos, como el voriconazol y el posaconazol, se muestran prometedores como tratamientos alternativos[12,16-18]. La profilaxis a largo plazo con fluconazol limita el riesgo de reactivación en pacientes inmunodeprimidos.

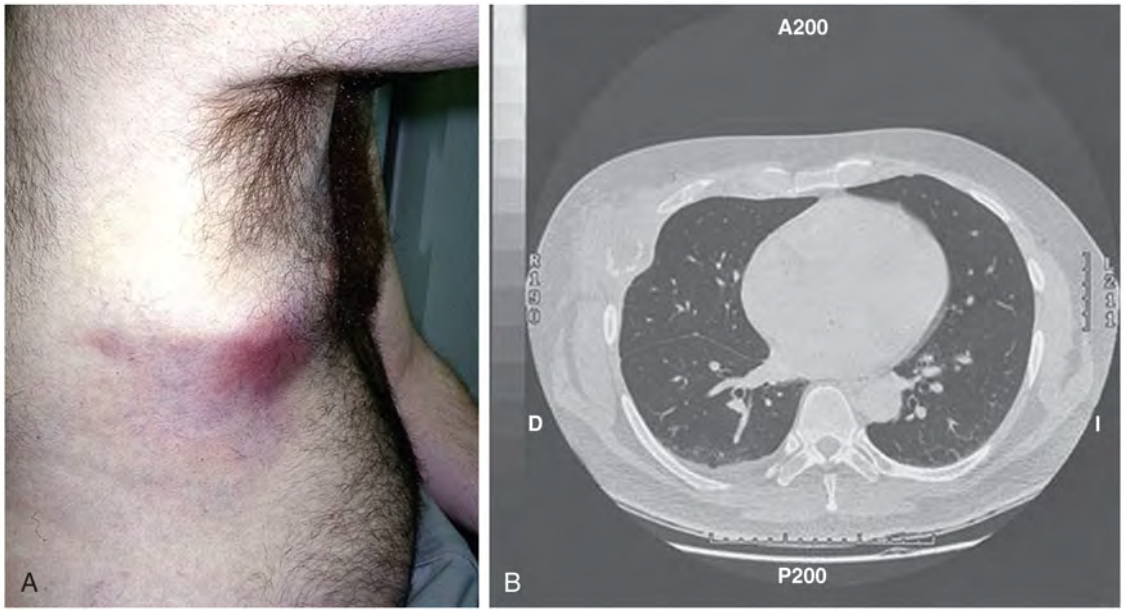
La sinovitis coccidioide se produce también como consecuencia de inflamación mediada por inmunocomplejos, presentación capaz de complicar la enfermedad tanto pulmonar como diseminada y que, de manera característica, es poliarticular. Va acompañada de fiebre, eritema nudoso o eritema multiforme, eosinofilia y adenopatía hiliar. Remite en 2-4 semanas[6,19].

Blastomicosis

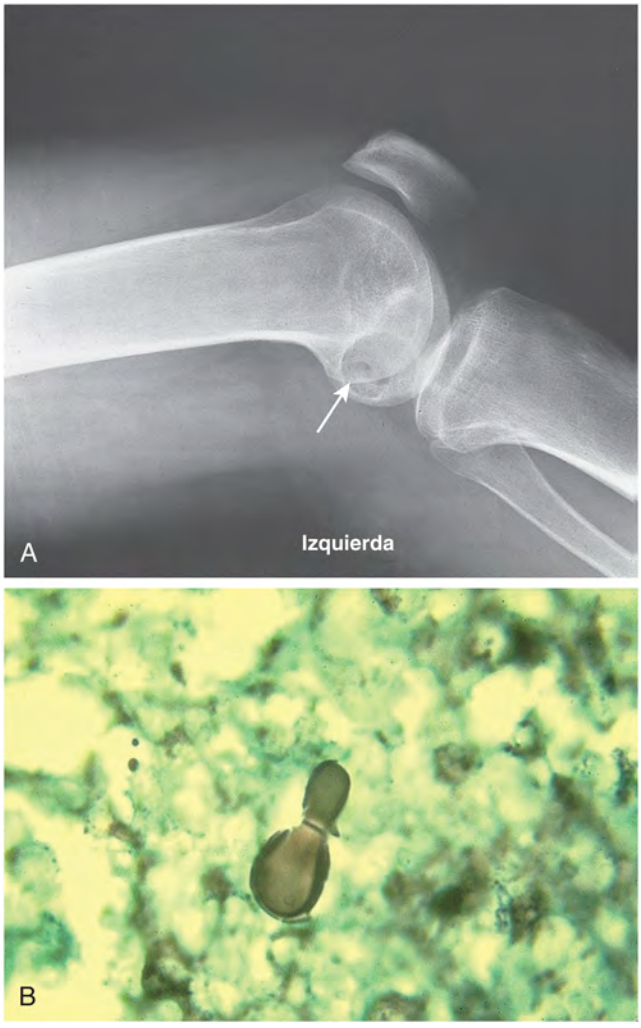
La blastomicosis, causada por *Blastomyces dermatitidis,* es endémica en las regiones centroseptentrionales y meridionales de EE. UU. La infección se adquiere por inhalación de conidios asociados a la vegetación o la madera en descomposición, y suele dar lugar a casos esporádicos o, con menos frecuencia, casos agrupados de neumonía aguda o crónica[20]. Las personas afectadas no parecen presentar características distintivas o predisponentes, salvo en lo que respecta a la exposición al organismo en actividades laborales o de ocio. La presentación clínica comprende afectación pulmonar, cutánea y ósea. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan fiebre; son frecuentes la leucocitosis y la velocidad de sedimentación elevada[21]. Las manifestaciones más comunes de la enfermedad osteoarticular son dolor óseo, inflamación y abscesos en los tejidos blandos[22]. La diseminación hematógena es habitual y las formas más frecuentes de la enfermedad son la cutánea y la osteoarticular. La afectación ósea se da en un porcentaje de casos diseminados comprendido entre el 25 y el 60%, y se estima que la artritis se registra en un 3-5%[21]. En un estudio en el que participaron 45 pacientes con blastomicosis ósea, 41 padecían osteomielitis, mientras que 12 presentaron artritis séptica[22]. En otra serie de 14 casos de un mismo centro, 12 presentaban la enfermedad manifestada como masa ósea. En esta serie, 3 de 4 casos de artritis séptica se desarrollaron por extensión directa de la osteomielitis[23]. Las áreas esqueléticas más habitualmente afectadas son los huesos largos, las vértebras y las costillas (fig. 119.1)[23-26]. La blastomicosis a menudo se asemeja a una neoplasia maligna, con sutiles cambios inespecíficos, opacidades pulmonares nodulares y lesiones óseas líticas.

La artritis suele ser monoarticular en la rodilla, el tobillo o el codo, aunque se dan casos ocasionales de afectación poliarticular[21,27,28]. La infección articular es un trastorno esquelético aislado solo en pocos casos. Las radiografías articulares muestran predominantemente lesiones óseas en sacabocados (fig. 119.2A). El líquido sinovial es con frecuencia purulento, aunque *B. dermatitidis* no se visualiza con la tinción de Gram convencional y no crece en los medios de cultivo habituales. A menudo se produce un retraso en el diagnóstico si las muestras no se cultivan en medios específicos para hongos. El examen histológico sinovial muestra granulomas y neutrófilos abundantes (la llamada *respuesta tisular piogranulomatosa*). Pueden observarse formas de levaduras en gemación de base amplia (fig. 119.2B). La levadura es a veces difícil de visualizar con tinciones rutinarias de hematoxilina y eosina, aunque determinadas tinciones especiales, como la de plata metenamina de Gomori (PMG) o la de ácido peryódico de Schiff (PAS), resultan útiles en este contexto. El diagnóstico también se establece a menudo en localizaciones no articulares afectadas. Las pruebas de antígenos en la orina pueden ser menos sensibles de lo que se creía con anterioridad, sobre todo en caso de infección extrapulmonar, aunque siguen siendo útiles para controlar la respuesta al tratamiento[29]. Para la enfermedad moderadamente grave o grave, se recomienda tratamiento con anfotericina B durante 1 o 2 semanas, o hasta que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 119.1** (A) Osteomielitis por blastomicosis de una costilla y la pared torácica. (B) TC. La infección primaria en la sangre puede diseminarse al esqueleto.



● **Fig. 119.2** Blastomicosis articular. (A) Las radiografías suelen mostrar lesiones óseas en sacabocados. (B) La histología sinovial muestra granulomas epitelioides con formas de levaduras en gemación.

se perciba mejoría, seguido de itraconazol oral durante un total de al menos 12 meses. Para la enfermedad moderada o leve, la recomendación es de 12 meses de itraconazol oral. Las concentraciones séricas de itraconazol deben determinarse después de que el paciente haya sido tratado durante al menos 2 semanas, para comprobar la idoneidad de la exposición al fármaco[20,30-32].

Criptococosis

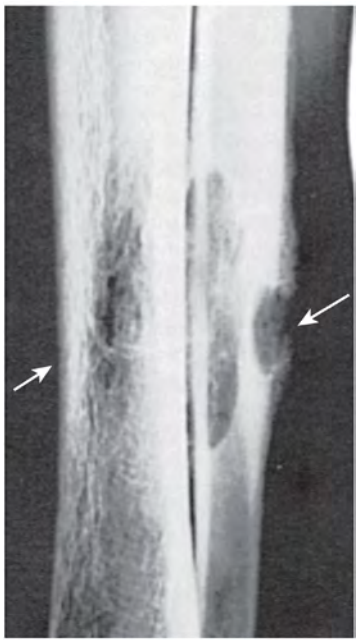
Cryptococcus neoformans, hongo causante de la criptococosis, es geográficamente ubicuo y se encuentra en suelos contaminados por heces de paloma. Una especie relacionada, *Cryptococcus gattii,* está asociada a áreas en las que crecen ciertos tipos de eucaliptos en climas tropicales, y se ha relacionado con un brote de la enfermedad actualmente en curso en la provincia canadiense de Columbia Británica y en la región de la costa norte del Pacífico en EE. UU. El riesgo de contraer la enfermedad es mayor en personas con defectos de la inmunidad celular, como infección avanzada por el VIH, trasplantes de órganos o células madre, neoplasias malignas linforreticulares y tratamientos con inhibidores del TNF[33-35] y corticoides. El uso concomitante de corticoides es un factor de riesgo significativo para la infección criptocócica y por otros hongos en pacientes tratados con inhibidores del TNF[36].

La criptococosis se contrae por vía inhalatoria y la enfermedad varía en cuanto a gravedad, y afecta normalmente en su forma primaria a los pulmones, aunque en ocasiones se disemina por vía hematógena a distintas localizaciones, como el sistema nervioso central (SNC) y la piel. La infección ósea es común y causa lesiones osteolíticas en el 5-10% de los casos, pero la afectación articular se comunica muy ocasionalmente (fig. 119.3)[37,38]. Al igual que en la blastomicosis, las lesiones óseas se asemejan en ocasiones a neoplasias metastásicas (fig. 119.4).

La artritis criptocócica se manifiesta como un proceso monoarticular poco doloroso en alrededor del 60% de los casos notificados, y como una poliartritis en el resto[39,40]. La rodilla es la localización más afectada. La mayoría de los casos referidos desde la época previa al sida mostraban también evidencia de osteomielitis periarticular. Los casos correspondían a pacientes jóvenes, no presentaban enfermedad debilitante ni otros signos de diseminación, y solo el 50% de ellos padecían afectación pulmonar. En el tejido sinovial se observaban sinovitis aguda y crónica, células gigantes multinucleadas, importante formación de granulomas y gran número de levaduras en gemación,

● **Fig. 119.3** Osteomielitis criptocócica de la falange proximal del dedo medio, adyacente a la articulación interfalángica proximal. (Tomado de Hawkins C, Flaherty JP: Cryptococcal osteomyelitis of the finger complicated by meningitis: a case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Practice* 15:2007.)

visualizadas con tinciones especiales. Los casos comunicados más recientemente se asocian a inmunodepresión e infección diseminada. Es interesante reseñar que las infecciones criptocócicas se han vinculado a cuadros de sarcoidosis, aunque no está claro si esta asociación se relaciona con el efecto inmunológico de la sarcoidosis o con los tratamientos inmunodepresores administrados[41]. Las pruebas de antígeno criptocócico sérico parecen muy sensibles, en parte porque la infección osteoarticular se produce por diseminación hematógena. La elección del tratamiento de la enfermedad criptocócica depende tanto de las localizaciones anatómicas afectadas como del estado inmunitario del huésped, y la anfotericina B y el fluconazol se consideran las opciones más eficaces[40,42]. En las infecciones criptocócicas graves es característica la adición de 5-flucitosina a la anfotericina B o el fluconazol durante las primeras 2-4 semanas (tratamiento de inducción)[43].



● **Fig. 119.4** Criptococosis (torulosis). Se observan focos osteolíticos aislados con esclerosis circundante y, en algunos lugares, reacciones perióstica*s (flechas).* Esta afectación de protuberancias óseas como el calcáneo resulta imprevista en esta enfermedad. El aspecto es similar al de otras enfermedades fúngicas, sobre todo al de la coccidioidomicosis, así como al de ciertos trastornos neoplásicos. (Tomado de Resnick D: *Diagnosis of bone and joint disorders,* ed 3, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 2507.)

Candidiasis

Las distintas especies del género *Candida* están ampliamente distribuidas en la naturaleza. *Candida albicans* es un comensal normal en humanos, y otras especies pueden probablemente desarrollarse en medios inanimados, como los suelos. Desde el advenimiento del tratamiento antibiótico en la década de 1940, y en asociación al uso generalizado de la inmunodepresión y las vías parenterales, la candidiasis ha dado lugar a un aumento de la incidencia de las infecciones mucocutáneas y de órganos profundos[44]. La osteomielitis, aunque infrecuente, es una complicación potencialmente grave, de diseminación hematógena, tanto en adultos como en niños[45-47]. Una reciente revisión identificó antecedentes de candidemia previa en la mitad de los casos de osteomielitis, mientras que fue la primera causa de infección inicial en la otra[48]. La candidemia también se produce por inoculación directa en los tejidos durante la cirugía[49], y la infección ósea se registra en ocasiones tras un tratamiento satisfactorio de infección en otras localizaciones. La infección ósea suele localizarse entre dos vértebras adyacentes o en un hueso largo[50], aunque en un reducido número de pacientes se ha apreciado afectación de múltiples localizaciones. Las infecciones de prótesis articulares por *Candida* son asimismo una posible consecuencia tardía de la artroplastia total[51].

La presentación clínica usual es el dolor localizado. El resto de síntomas y anomalías analíticas varían. Pueden presentarse meses después de un episodio de fungemia, y las manifestaciones clínicas tienden a ser más leves que las infecciones bacterianas en las mismas localizaciones. Ello causa en ocasiones prolongados retrasos del diagnóstico. Las alteraciones óseas de la osteomielitis suelen detectarse en radiografías del área sintomática. El diagnóstico se establece cuando en el cultivo de una muestra del hueso afectado, obtenida por biopsia abierta o con aguja, se identifica alguna especie de *Candida. C. albicans* provoca la mayoría de las infecciones, aunque la implicación de especies no *albicans* ha aumentado en los últimos años[47]. La prueba sanguínea de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) facilita el diagnóstico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rápido de la infección por *Candida* diseminada, aunque todavía no está disponible de forma generalizada[52]. El tratamiento con azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o isavuconazol), equinocandinas (caspofungina, micafungina o anidulafungina) o formulaciones de anfotericina B puede ser eficaz[50,53,54]. Las pruebas de identificación de especies y de sensibilidad facilitan la selección del tratamiento antifúngico. Por ejemplo, *Candida glabrata* con frecuencia muestra una sensibilidad dependiente de la dosis a los antifúngicos azólicos (p. ej., requiere unas dosis más altas de fluconazol para el tratamiento), pero se mantiene sensible a las equinocandinas; *Candida krusei* es a menudo resistente al fluconazol y puede mostrar sensibilidad reducida a la anfotericina, pero mantiene la sensibilidad a los nuevos azoles y a las equinocandinas; *Candida lusitaniae* suele ser resistente a la anfotericina, y *Candida parapsilosis* puede presentar menor sensibilidad a las equinocandinas (aunque siguen siendo clínicamente activas)[55]. Recientemente se han observado brotes de infecciones nosocomiales por *Candida auris*[56]. La peculiaridad de *C. auris* radica en que algunas cepas son multirresistentes y no responden al tratamiento. El uso del desbridamiento quirúrgico debe individualizarse. Con afectación vertebral, pero sin complicaciones neurológicas, el tratamiento médico por sí solo se ha demostrado eficaz[50].

La candidiasis es causa inhabitual de artritis monoarticular[57]. *C. albicans* es el patógeno más común en este contexto, aunque se han descrito casos de artritis séptica por otras especies del género[58]. Los casos comunicados suelen afectar a una rodilla, se dan en un contexto de infección candidiásica extraarticular multifocal y van acompañados de síntomas inespecíficos. La afectación es propia de niños y adultos. Entre los factores predisponentes se cuentan trastornos gastrointestinales y pulmonares, adicción a opiáceos, catéteres intravenosos, leucopenia, tratamiento inmunodepresor (incluidos los inhibidores del TNF), antibióticos de amplio espectro y corticoides. Algunas de las articulaciones afectadas sufrieron artritis previamente y, en casos aislados, la infección ocurrió tras una artrocentesis. En ocasiones, las radiografías revelan osteomielitis coincidente. Los recuentos de leucocitos en el líquido sinovial son variables. Todas las especies de *Candida* se han cultivado a partir de líquido sinovial, aunque suelen identificarse en los frotis. Los estudios histológicos de la membrana sinovial suelen detectar inflamación crónica inespecífica más que granulomas.

Se han descrito infecciones mucocutáneas por *Candida* en pacientes tratados con los inhibidores de la IL-17 secukinumab e ixekizumab, pero el riesgo de infección parece bajo y las infecciones son leves, resolviéndose espontáneamente o con tratamiento convencional[59-61].

Esporotricosis

La esporotricosis es causada por *Sporothrix schenckii,* saprófito hallado con frecuencia en suelos y plantas. La infección en humanos se produce por inoculación en la piel o, rara vez, por inhalación a las vías respiratorias. En regiones tropicales y subtropicales es una fuente de infección en trabajadores agrícolas. Recientemente se comunicó en Brasil un brote zoonótico asociado a *Sporothrix brasiliensis* y transmitido por gatos[62]. Habitualmente afecta a la piel y los vasos linfáticos, aunque puede diseminarse desde los pulmones al SNC, los ojos, los huesos y las articulaciones[63]. En huéspedes inmunocompetentes es característica la afectación de una única localización, en tanto que en inmunodeprimidos, incluidos los sometidos a tratamientos con anticitocinas, es posible la enfermedad multifocal[64].

A diferencia de la relativamente frecuente infección cutánea, la esporotricosis articular es un trastorno inusual[65,66]. En el 84% de los pacientes de una serie no se registró afectación cutánea concomitante, lo que sugiere una posible penetración pulmonar. La esporotricosis afecta mayoritariamente a personas con una enfermedad crónica que altera las defensas del huésped, como el alcoholismo o algún trastorno mieloproliferativo. La artritis por *Sporothrix* es casi siempre poco dolorosa e infecta a una sola articulación o a varias en igual proporción. Rodilla, mano, muñeca, codo y hombro son las localizaciones más comúnmente afectadas; la presencia de esta enfermedad en la mano y la muñeca la diferencia de otras artritis fúngicas. La infección articular muestra propensión a extenderse a los tejidos blandos adyacentes, formando fístulas supurativas. Los síntomas inespecíficos son inusuales.

Las alteraciones radiográficas varían de osteopenia yuxtaarticular a lesiones óseas en sacabocados, por lo demás frecuentes. Cuando puede obtenerse, el líquido sinovial es inflamatorio. En la exploración macroscópica, la sinovitis se caracteriza por la presencia de *pannus* destructivo, y, en el microscopio, suelen observarse características histológicas granulomatosas o, con menor frecuencia, inflamación inespecífica. Los microorganismos son difíciles de identificar en los tejidos, y el diagnóstico a menudo se establece por cultivo positivo del líquido articular o el tejido implicado. La incubación a temperatura ambiente facilita el crecimiento de la fase micelial de *S. schenckii.* Las pruebas serológicas no son útiles en el diagnóstico de la esporotricosis. En un reducido número de casos, esta puede diseminarse y causar una infección potencialmente mortal, caracterizada por febrícula, pérdida de peso, anemia, lesiones óseas osteolíticas, artritis, lesiones cutáneas y afectación de los ojos y el SNC[67-70]. Estas infecciones se dan en pacientes inmunodeprimidos con neoplasias malignas hematológicas o infección por el VIH.

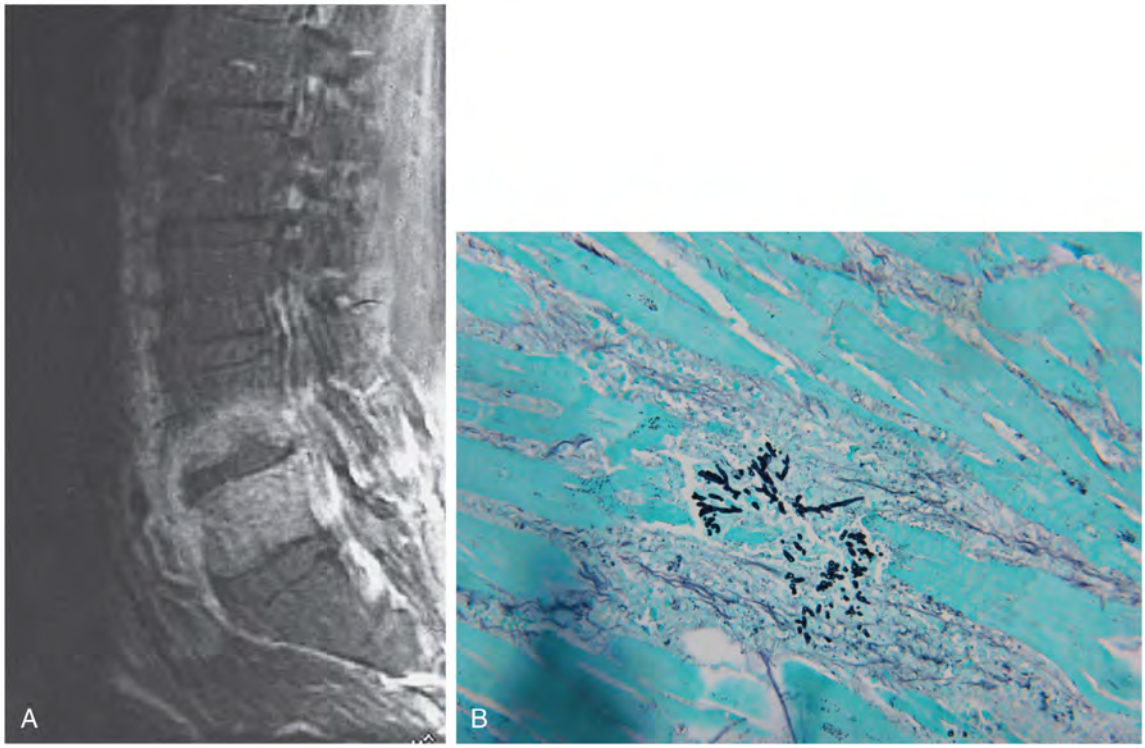
La anfotericina B y el itraconazol se han mostrado eficaces para el tratamiento de la esporotricosis sistémica, incluida la afectación osteoarticular[71]. En cambio, el fluconazol solo obtuvo resultados modestos en la esporotricosis osteoarticular[72,73].

Aspergilosis

Las especies del género *Aspergillus* son ubicuas, aunque la infección es inhabitual en personas inmunocompetentes. Por el contrario, la infección invasiva es una importante complicación de riesgo vital en adultos y niños inmunodeprimidos[74-78]. Puede diseminarse directamente desde el pulmón a las vértebras adyacentes, los espacios discales y las costillas (con mayor frecuencia en niños), o a través de la circulación sanguínea (fig. 119.5)[79-81]. También se han referido ocasionalmente casos de monoartritis con osteomielitis adyacente. La rodilla es la articulación más afectada. El microorganismo puede observarse en tejido infectado (v. fig. 119.5B). La prueba de EIA para detección de galactomanano se ha validado como marcador indirecto de aspergilosis invasiva, y la de (1→3)-β-D-glucano avala de modo similar el diagnóstico de infección fúngica invasiva. El abordaje combinado con desbridamiento quirúrgico y tratamiento antifúngico constituye en la actualidad un verdadero reto[75,80,82]. El voriconazol se ha demostrado superior a la anfotericina contra la aspergilosis invasiva y, hoy en día, se recomienda como tratamiento inicial[78,82,83]. La anfotericina B liposómica, los azoles alternativos como el posaconazol y el isavuconazol y las equinocandinas caspofungina, micafungina y anidulafungina han mostrado eficacia en situaciones de último recurso[84]. El tratamiento combinado no ha inducido una mejora clara de los resultados en comparación con la monoterapia. En 2012, un brote de infecciones fúngicas fue inicialmente atribuido a *Aspergillus fumigatus,* aunque con posterioridad se detectó presencia de *Exserohilum rostratum,* hongo rara vez patógeno, en preparaciones inyectables de metilprednisolona fabricadas por una farmacia que elaboraba fórmulas magistrales en Massachusetts[4,85]. El caso inicial fue una meningitis por *A. fumigatus* desarrollada después de una inyección epidural. Casos ulteriores comprendieron meningitis, accidentes cerebrovasculares e infecciones musculoesqueléticas, como osteomielitis vertebral, discitis e infecciones de las superficies articulares[86,87].

Histoplasmosis

Histoplasma capsulatum es un hongo de los suelos causante de enfermedad endémica en el medio oeste y el sudeste de EE. UU.[39,88]. La afectación ósea y articular es infrecuente, aunque se han descrito casos en la rodilla, la muñeca y el tobillo. La inmunodepresión, incluyendo



● **Fig. 119.5** Osteomielitis vertebral y discitis por aspergilosis. (A) *Aspergillus* puede diseminarse directamente desde el pulmón hasta las vértebras, los espacios discales y las costillas adyacentes (con mayor frecuencia en los niños) o por la sangre. (B) El tejido infectado muestra en ocasiones microorganismos característicos.

el uso de inhibidores del TNF, predispone a histoplasmosis diseminada en adultos y niños, que puede confundirse clínicamente con casos de sarcoidosis, tuberculosis o alteraciones inflamatorias reactivas[89-92]. El diagnóstico depende del uso adecuado de las tinciones fúngicas y los cultivos y de la detección de antígenos[93]. Un informe de caso destacó la escasa incidencia de la artritis articular protésica fúngica[94]. La afectación osteoarticular más común en la histoplasmosis es el síndrome de hipersensibilidad que acompaña a la infección pulmonar aguda, caracterizado por poliartritis de resolución espontánea, eritema nudoso y eritema multiforme. La anfotericina B liposómica seguida de itraconazol es la opción preferida para la infección grave, mientras que el itraconazol solo se reserva para casos menos graves[88,95,96].

Escedosporiosis

Las especies de *Scedosporium* son mohos medioambientales, identificados como patógenos fúngicos en huéspedes inmunocompetentes o inmunodeprimidos. Provocan infección invasiva y diseminada focal tras inoculación cutánea. *Scedosporium prolificans* tiene predilección por el hueso y el cartílago, en los que induce artritis séptica y osteomielitis. Las infecciones son difíciles de erradicar con cirugía y fármacos antifúngicos, y el microorganismo es resistente a la anfotericina[97,98]. Actualmente se recomienda el tratamiento con voriconazol o con combinaciones de fármacos[99].

Tratamiento de la infección fúngica

La quimioterapia antifúngica ha mejorado a lo largo de las últimas décadas, primero con la introducción de la anfotericina B y, más tarde, con la de antifúngicos orales, como la flucitosina, el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol. Avances más recientes son el desarrollo de formulaciones menos tóxicas de anfotericina B, anfotericina B liposómica y complejo lipídico de anfotericina B. El voriconazol, el posaconazol y el isavuconazol son antifúngicos azólicos de amplio espectro; todos ellos presentan una mayor actividad contra la aspergilosis y el posaconazol y el isavuconazol son activos frente a la mucormicosis. Las equinocandinas antifúngicas caspofungina, micafungina y anidulafungina han surgido como tratamientos alternativos de la aspergilosis y como tratamientos de elección para ciertas infecciones por *Candida*. Existe una serie de excelentes revisiones en las que se incluyen directrices terapéuticas detalladas al respecto[100-110]. Al elegir un fármaco idóneo (tabla 119.2) y el pertinente ciclo terapéutico, el profesional clínico ha de considerar el agente infeccioso, las manifestaciones clínicas de la enfermedad, el estado inmunológico del huésped, la resistencia antimicrobiana, el perfil de efectos secundarios del fármaco, y los costes directos e indirectos del tratamiento. Dicho tratamiento se ha hecho más complejo como consecuencia de la afectación del sistema inmunitario de pacientes tratados contra rechazo de trasplantes, trastornos autoinmunitarios, neoplasias malignas y sida[111].

El itraconazol se ha convertido en la primera opción para el tratamiento de micosis endémicas, como blastomicosis, histoplasmosis y esporotricosis. Se recomienda una dosis de carga de itraconazol de 200 mg tres veces/día durante 3 días, seguida de 200-400 mg/día. La absorción del itraconazol es impredecible, y sus concentraciones sanguíneas han de medirse cuidadosamente, con objeto de verificar la exposición al fármaco correcta. La absorción del itraconazol requiere acidez gástrica, por lo que debe evitarse la administración concomitante de fármacos que la reduzcan, como los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueantes de H_2. Una formulación líquida de itraconazol ha demostrado una absorción mayor que la de la formulación en comprimidos. El tratamiento ha de durar al menos 6 meses, que, en algunos pacientes, pueden prolongarse hasta 1 año. Para la criptococosis, el fluconazol es el azol recomendado[40,42]. La anfotericina B es la opción de elección para las infecciones meníngeas y las de riesgo vital, preferiblemente en combinación con flucitosina oral. Los correspondientes protocolos terapéuticos y perfiles detallados de efectos secundarios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 119.2 Infecciones fúngicas diseminadas notificadas con tratamiento inhibidor del factor de necrosis tumoral

Microorganismo	Referencias bibliográficas
Aspergilosis	1, 64, 122
Candidiasis	1
Coccidioidomicosis	118, 120
Criptococosis	33, 123
Histoplasmosis	89, 92
Neumocistosis	131, 145
Escedosporiosis	124
Esporotricosis	64

se presentan en revisiones[100-109], en las directrices de la Infectious Diseases Society of America (IDSA)[12,32,43,54,84,96] y en referencias a infecciones específicas (v. tabla 119.2). El desbridamiento quirúrgico es fundamental en el tratamiento de la mucormicosis y es a veces útil en el tratamiento complementario de ciertas infecciones fúngicas, como casos seleccionados de aspergilosis invasiva y osteomielitis vertebral causados por coccidioidomicosis, en especial cuando hay evidencia de compresión de la médula espinal o progresión en pruebas de imagen repetidas de pacientes en tratamiento antifúngico. La cirugía no desempeña un papel significativo en el tratamiento de la blastomicosis, la histoplasmosis o la infección por *Pneumocystis jiroveci*.

Infección fúngica como consecuencia del tratamiento antirreumático

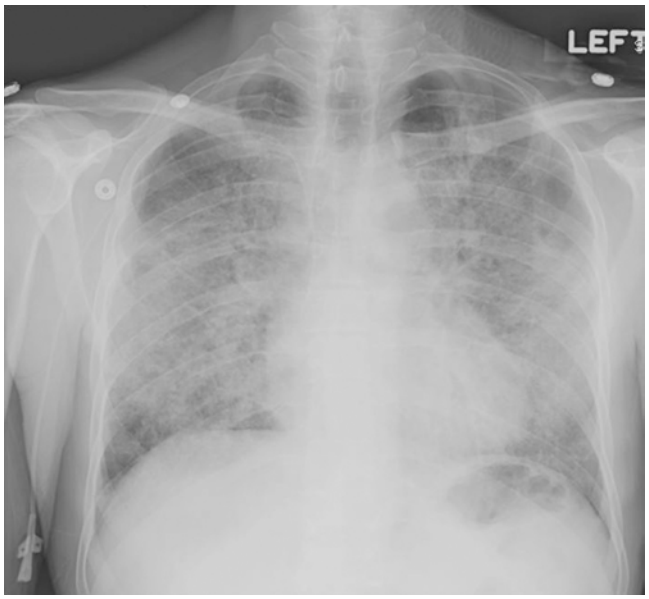
Muchas de las mismas infecciones fúngicas asociadas a afectación osteoarticular pueden provocar infección en pacientes tratados con tratamiento antirreumático, sobre todo biológico. Los modelos animales de infección apuntan a una importante participación del TNF en los mecanismos de defensa del huésped contra muchos de estos microorganismos, como *Aspergillus*[112], *Candida*[113], *Cryptococcus*[114,115], *Coccidioides*[116] y *Sporothrix*[117].

En áreas endémicas del sudoeste de EE. UU. se han descrito casos de coccidioidomicosis tras tratamiento inhibidor del TNF. En las series más extensas publicadas, 12 de 13 casos se produjeron después de tratamiento con infliximab, y uno se asoció a etanercept[118]. Se pensó que todos los casos excepto dos correspondían a nuevas infecciones y no a reactivaciones. En un centro médico incluido en esta serie, el riesgo relativo de coccidioidomicosis con infliximab, comparado con otros tratamientos antirreumáticos, fue de 5,23. En todos los casos, la coccidioidomicosis se desarrolló en ausencia de otros factores de riesgo conocidos, como diabetes, embarazo e infección por el VIH. Datos actualizados de los mismos centros han sugerido que el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, biológicos o no, puede reinstaurarse durante el tratamiento antifúngico o después de este[119]. La coccidioidomicosis también se ha observado en áreas no endémicas, presumiblemente por exposición a fómites[120].

Casos de histoplasmosis diseminada tras tratamiento inhibidor del TNF se han comunicado en áreas endémicas del valle de los ríos Ohio-Misisipi, en el centro de EE. UU. Como en las infecciones de coccidioidomicosis, tales casos se produjeron más habitualmente tras el tratamiento con infliximab que con otros fármacos[89]. El motivo del mayor número de casos relacionados con infliximab no está claro. Las posibilidades comprenden un mecanismo de acción específico del infliximab, mayor número de pacientes tratados, selección de pacientes, tratamiento inmunodepresor concomitante o cualquier combinación de los anteriores. En la mayoría de los casos, los pacientes que desarrollaron histoplasmosis diseminada por tratamiento con un inhibidor del TNF habían sido sometidos a tratamiento inmunodepresor adicional. En una serie de 26 pacientes con histoplasmosis y artritis reumatoide, los inhibidores del TNF (como adalimumab, etanercept e infliximab), el metotrexato y los corticoides se citaron como potenciales factores contribuyentes[121]. En una serie de casos y controles en la que se utilizaron datos de seguros médicos comerciales, el uso de corticoides fue un factor de riesgo importante para la aparición de infecciones micobacterianas y fúngicas en pacientes tratados con inhibidores del TNF; la mayoría de estas infecciones consistieron en tuberculosis e histoplasmosis[36]. Los pacientes con histoplasmosis presentan típicamente tos, disnea, fiebre y malestar general, y la patología es de evolución rápida. El antígeno de *Histoplasma* es identificable en el 92% de los casos con histoplasmosis diseminada, y la prueba para detectarlo facilita el diagnóstico rápido[91]. La exposición a *Histoplasma* deriva en ocasiones en una infección latente asintomática. Es difícil, no obstante, determinar si las infecciones sintomáticas subsiguientes al tratamiento inhibidor del TNF corresponden a reactivaciones o a nuevas infecciones. Las infecciones por criptococos, pulmonares o diseminadas, se han descrito tras el tratamiento con inhibidores del TNF, al igual que las causadas por *Aspergillus, Candida, Scedosporium* y *Sporothrix*[1,33,64,122-125].

La neumonía por *P. jiroveci* (NPJ) la causa un hongo originalmente clasificado como protozoo *(Pneumocystis carinii).* La NPJ, una infección oportunista observada habitualmente en pacientes con infección avanzada por el VIH, se ha vinculado a diversos tratamientos antirreumáticos, como la ciclofosfamida y el metotrexato en dosis bajas, a menudo combinados con corticoides[126,127]. Es interesante reseñar que la NPJ debida a tratamiento con metotrexato en dosis baja es un problema especialmente acuciante en Japón, donde la prevalencia de portadores asintomáticos de *Pneumocystis* es de hasta del 18,8% en ancianos[128]. Los autores de esta observación sugirieron que la prueba de PCR puede identificar a los portadores con mayor riesgo de NPJ durante el tratamiento[129]. El uso de biofármacos, como rituximab[130] e inhibidores del TNF[131], se ha asociado a la aparición de NPJ. Un análisis reciente de los datos del registro de fármacos biológicos de la British Society of Rheumatology indicó que la tasa de infección por *Pneumocystis* era significativamente mayor durante el tratamiento con rituximab que con los inhibidores del TNF, aunque la incidencia global de infecciones oportunistas no mostró diferencias entre los tratamientos biológicos[132]. La NPJ se manifiesta mediante fiebre, tos seca y disnea. La presentación clínica de los pacientes tratados con inmunodepresores es habitualmente más aguda que la de los casos asociados a VIH. Los microorganismos pueden detectarse en esputo de pacientes con el VIH, lo que es menos habitual en pacientes reumatológicos; se puede establecer un diagnóstico provisional mediante PCR de ADN de *P. jiroveci.* Las concentraciones séricas elevadas de β-D-glucano, componente habitual de las paredes de las células fúngicas, ayudan a precisar el diagnóstico. Una serie de 21 pacientes identificó la edad avanzada, la enfermedad pulmonar preexistente, las dosis altas de corticoides y las concentraciones séricas bajas de albúmina e IgG, como potenciales factores de riesgo de NPJ en pacientes tratados con infliximab[131]. Las radiografías de tórax muestran característicamente infiltrados difusos bilaterales, mientras que las TC revelan opacidades en vidrio esmerilado (figs. 119.6 y 119.7); a veces los signos radiográficos son difíciles de distinguir de los de la neumonitis por metotrexato. El tratamiento comprende oxígeno suplementario y trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) o isetionato de pentamidina. Los corticoides en dosis altas suelen emplearse como tratamiento complementario en pacientes con VIH que presentan NPJ grave, aunque se han estudiado menos en pacientes tratados con inmunodepresores.

La NPJ es también un posible riesgo en caso de tratamiento inmunodepresor no biológico. En particular, el uso de ciclofosfamida para tratar el lupus sistémico, la vasculitis y otras enfermedades autoinmuni-



● **Fig. 119.6** Radiografía de tórax que muestra infiltrado intersticial difuso en un paciente con neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

● **Fig. 119.7** TC que muestra opacidad en vidrio esmerilado en un paciente con neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

tarias se ha vinculado a riesgo de padecer NPJ, aunque el riesgo global parece bajo. En una revisión de datos publicados sobre 76.156 casos de lupus eritematoso sistémico en pacientes tratados con ciclofosfamida, el riesgo de NPJ fue de 15,88 por 10.000 pacientes (0,158%)[126]. Potenciales factores de riesgo son los corticoides en dosis altas, la linfopenia (en especial con recuentos bajos de CD4), la nefropatía y la elevada actividad global de la enfermedad[126,133]. Los pacientes con vasculitis y afectación pulmonar pueden presentar mayor riesgo, y el diagnóstico se ve dificultado en ellos y en los que padecen lupus y enfermedad pulmonar. Desgraciadamente no hay directrices publicadas sobre la profilaxis de la NPJ en enfermedades autoinmunitarias, ni consenso claro sobre el tratamiento de referencia en esta situación. Recientes ensayos clínicos sobre vasculitis han aplicado de rutina la profilaxis de la NPJ como parte del protocolo, sugiriendo que podría convertirse en una estrategia de referencia[134]. Sin embargo, dos recientes encuestas a reumatólogos estadounidenses constataron que solo en el 50,4 y el 69,5%, respectivamente, recetaban sistemáticamente antibióticos profilácticos[126,135]. La probabilidad de que prescriban esta profilaxis es mayor entre reumatólogos docentes y en los de titulación reciente. El TMP/SMX parece más eficaz que la dapsona o la pentamidina en aerosol, a pesar del mayor riesgo de alergia a sulfamidas en enfermos de lupus[136,137]. No hay pautas ni recomendaciones estandarizadas sobre el uso de la profilaxis en infecciones fúngicas distintas de la debida a *Pneumocystis*.

A diferencia de lo que sucede en la infección micobacteriana, el tratamiento biológico de la enfermedad reumática no se ha asociado de manera concluyente a mayor riesgo de infección fúngica, aunque la falta de correlación con estas infrecuentes infecciones no descarta una posible conexión[138]. Las infecciones fúngicas se han descrito en un registro biológico posterior a la comercialización en Francia[139]. En general, los pacientes con antecedentes de infección fúngica, o con exposición significativa a estos microorganismos, solo deben recibir tratamiento biológico cuando no haya otras alternativas o estas no sean apropiadas. Se ha de advertir a los pacientes que minimicen las exposiciones a fuentes de infección durante el tratamiento (p. ej., exposición a histoplasmosis en trabajos en viviendas antiguas [demolición, restauración, limpieza], gallineros, cajas-nido para aves, pilas de troncos de madera o cuevas [espeleología]), y que eviten la exposición al polvo exterior en zonas endémicas de coccidioidomicosis. En los pacientes que reciben corticoides concomitantes se debe extremar la observación durante el tratamiento[36].

Hasta ahora no se ha hallado una función práctica del cribado de la infección fúngica latente o del tratamiento profiláctico[140]. Las pruebas serológicas y las de hipersensibilidad retardada no distinguen las infecciones pasadas, resueltas o latentes, aunque la serología repetida para la coccidioidomicosis se ha propuesto como parte del protocolo para definir la potencial seguridad de la reinstauración del tratamiento biológico después de tratar una infección no diseminada aguda[119]. Las radiografías de tórax identifican los granulomas calcificados compatibles con histoplasmosis previa, aunque se trata de hallazgos inespecíficos. En Japón se ha sugerido que el tratamiento con TMP/SMX podría normalizar las pruebas de PCR en portadores de *P. jiroveci* asintomáticos tratados con metotrexato, reduciendo el riesgo de neumonía, aunque este planteamiento no se ha estudiado en la población estadounidense[129]. La falta de pruebas de cribado útiles hace que sean esenciales el reconocimiento y la instauración del tratamiento tempranos. La FDA ha determinado la inclusión de un recuadro de advertencia de riesgo de infecciones fúngicas en los prospectos de los inhibidores del TNF, lo que refleja las consecuencias potencialmente mortales del retraso en la identificación de tales infecciones.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC: Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections, *Clin Infect Dis* 41(Suppl 3):S208-S212, 2005.
2. Giles JT, Bathon JM: Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases, *J Intensive Care Med* 19(6):320-334, 2004.
3. Blair JE, Smilack JD, Caples SM: Coccidioidomycosis in patients with hematologic malignancies, *Arch Intern Med* 165(1):113-117, 2005.
4. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections, *N Engl J Med* 369(17):1598-1609, 2013.
5. Bialek R, Gonzalez GM, Begerow D, et al: Coccidioidomycosis and blastomycosis: advances in molecular diagnosis, *FEMS Immunol Med Microbiol* 45(3):355-360, 2005.
6. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA: Coccidioidomycosis, *Infect Dis Clin North Am* 17(1):41-57, 2003, viii.
7. Holley K, Muldoon M, Tasker S: Coccidioides immitis osteomyelitis: a case series review, *Ortho pedics* 25(8):827-831, 2002, 831-832.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

8. Bayer AS, Guze LB: Fungal arthritis. II. Coccidioidal synovitis: clinical, diagnostic, therapeutic, and prognostic considerations, *Semin Arthritis Rheum* 8(3):200-211, 1979.
9. Durkin M, Estok L, Hospenthal D, et al: Detection of Coccidioides antigenemia following dissociation of immune complexes, *Clin Vaccine Immunol* 16(10):1453-1456, 2009.
10. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al: Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzyme immunoassay, *Clin Infect Dis* 47(8):e69-73, 2008.
11. Stadalnik RC, Goldstein E, Hoeprich PD, et al: Diagnostic value of gallium and bone scans in evaluation of extrapulmonary coccidioidal lesions, *Am Rev Respir Dis* 121(4):673-676, 1980.
12. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al: Coccidioidomycosis, *Clin Infect Dis* 41(9):1217-1223, 2005.
13. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, et al: Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis, *Mycoses* 60(3):146-154, 2017.
14. Bried JM, Galgiani JN: Coccidioides immitis infections in bones and joints, *Clin Orthop Relat Res* 211:235-243, 1986.
15. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al: Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group, *Ann Intern Med* 133(9):676-686, 2000.
16. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al: Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis, *Clin Infect Dis* 45(5):562-568, 2007.
17. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al: Voriconazole use for endemic fungal infections, *Antimicrob Agents Chemother* 53(4):1648-1651, 2009.
18. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al: Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis, *Chest* 132(3):952-958, 2007.
19. Smith CE: Coccidioidomycosis, *Pediatr Clin North Am* 109-125, 1955.
20. Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG: Blastomycosis, *Infect Dis Clin North Am* 17(1):21-40, 2003.
21. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB: Fungal arthritis. IV. Blastomycotic arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 9(2):145-151, 1979.
22. Oppenheimer M, Embil JM, Black B, et al: Blastomycosis of bones and joints, *South Med J* 100(6):570-578, 2007.
23. Jain R, Singh K, Lamzabi I, et al: Blastomycosis of bone: a clinicopathologic study, *Am J Clin Pathol* 142(5):609-616, 2014.
24. MacDonald PB, Black GB, MacKenzie R: Orthopaedic manifestations of blastomycosis, *J Bone Joint Surg Am* 72(6):860-864, 1990.
25. Pritchard DJ: Granulomatous infections of bones and joints, *Orthop Clin North Am* 6(4):1029-1047, 1975.
26. Saccente M, Abernathy RS, Pappas PG, et al: Vertebral blastomycosis with paravertebral abscess: report of eight cases and review of the literature, *Clin Infect Dis* 26(2):413-418, 1998.
27. Abril A, Campbell MD, Cotten VR Jr, et al: Polyarticular blastomycotic arthritis, *J Rheumatol* 25(5):1019-1021, 1998.
28. Johnson RR, Vora SS: Blastomycotic multifocal arthritis and osteomyelitis in the urban setting, *J Rheumatol* 40(9):1627-1629, 2013.
29. Frost HM, Novicki TJ: Blastomyces antigen detection for diagnosis and management of blastomycosis, *J Clin Microbiol* 53(11):3660-3662, 2015.
30. Bradsher RW: Therapy of blastomycosis, *Semin Respir Infect* 12(3):263-267, 1997.
31. Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, et al: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis, *Infectious Diseases Society of America* 30(4):679-683, 2000.
32. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 46(12):1801-1812, 2008.
33. Horcajada JP, Pena JL, Martinez-Taboada VM, et al: Invasive cryptococcosis and adalimumab treatment, *Emerg Infect Dis* 13(6):953-955, 2007.
34. True DG, Penmetcha M, Peckham SJ: Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab, *J Rheumatol* 29(7):1561-1563, 2002.
35. Liao TL, Chen YM, Chen DY: Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications, *Clin Microbiol Infect* 22(9), 2016, 815 e1-e3.
36. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, et al: Risk factors for targeted fungal and mycobacterial infections in patients taking tumor necrosis factor inhibitors, *Arthritis Rheumatol* 68(3):597-603, 2016.
37. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P: Cryptococcal skeletal infections: case report and review, *Rev Infect Dis* 12(2):181-190, 1990.
38. Ortiz M, Gonzalez E, Munoz MA, et al: Cryptococcal monoarthritis without systemic involvement in a renal transplant patient, *Transplantation* 78(2):301-302, 2004.
39. Bayer AS, Choi C, Tillman DB, et al: Fungal arthritis. V. Cryptococcal and histoplasmal arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 9(3):218-227, 1980.
40. Bruno KM, Farhoomand L, Libman BS, et al: Cryptococcal arthritis, tendinitis, tenosynovitis, and carpal tunnel syndrome: report of a case and review of the literature, *Arthritis Rheum* 47(1):104-108, 2002.
41. Geller DS, Pope JB, Thornhill BA, et al: Cryptococcal pyarthrosis and sarcoidosis, *Skeletal Radiol* 38(7):721-727, 2009.
42. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):710-718, 2000.
43. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 50(3):291-322, 2010.
44. Edwards JEJ: Candida species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone, pp 2656-2674.
45. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, et al: Candida albicans osteomyelitis: case report and literature review, *Int J Infect Dis* 8(5):307-314, 2004.
46. McCullers JA, Flynn PM: Candida tropicalis osteomyelitis: case report and review, *Clin Infect Dis* 26(4):1000-1001, 1998.
47. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al: Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011), *Clin Infect Dis* 55(10):1338-1351, 2012.
48. Slenker AK, Keith SW, Horn DL: Two hundred and eleven cases of Candida osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature, *Diagn Microbiol Infect Dis* 73(1):89-93, 2012.
49. Lafont A, Olive A, Gelman M, et al: Candida albicans spondylodiscitis and vertebral osteomyelitis in patients with intravenous heroin drug addiction. Report of 3 new cases, *J Rheumatol* 21(5):953-956, 1994.
50. Richaud C, De Lastours V, Panhard X, et al: Candida vertebral osteomyelitis (CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France, *Medicine (Baltim)* 96(31):e7525, 2017.
51. Escola-Verge L, Rodriguez-Pardo D, Lora-Tamayo J, et al: Candida periprosthetic joint infection: a rare and difficult-to-treat infection, *J Infect* 77(2):151-157, 2018.
52. Avni T, Leibovici L, Paul M: PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis, *J Clin Microbiol* 49(2):665-670, 2011.
53. Martin MV: The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of Candida albicans infections: a review, *J Antimicrob Chemother* 44(4):429-437, 1999.
54. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis, *Clin Infect Dis* 38(2):161-189, 2004.
55. Bassetti M, Peghin M, Timsit JF: The current treatment landscape: candidiasis, *J Antimicrob Chemother* 71(suppl 2):ii13-ii22, 2016.
56. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al: Candida auris: a review of the literature, *Clin Microbiol Rev* 31(1), 2018.
57. Bayer AS, Guze LB: Fungal arthritis. I. Candida arthritis: diagnostic and prognostic implications and therapeutic considerations, *Semin Arthritis Rheum* 8(2):142-150, 1978.

58. Bariola JR, Saccente M: Candida lusitaniae septic arthritis: case report and review of the literature, *Diagn Microbiol Infect Dis* 61(1):61-63, 2008.
59. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, et al: Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management, *Br J Dermatol* 177(1):47-62, 2017.
60. Mease P, Roussou E, Burmester GR, et al: Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: results from a pooled analysis of three clinical trials, *Arthritis Care Res* 71(3):367-378, 2019.
61. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al: Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3, *Arthritis Res Ther* 19(1):285, 2017.
62. Brandolt TM, Madrid IM, Poester VR, et al: Human sporotrichosis: a zoonotic outbreak in southern Brazil, 2012-2017, *Med Mycol*, 2018 [epub ahead of print].
63. Morris-Jones R: Sporotrichosis, *Clin Exp Dermatol* 27(6):427-431, 2002.
64. Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, et al: Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor-alpha antagonists, *Clin Infect Dis* 37(6):838-840, 2003.
65. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB: Fungal arthritis. III. Sporotrichal arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 9(1):66-74, 1979.
66. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB: Sporotrichosis arthritis: clinical features in seven patients, *Ann Intern Med* 86(3):294-297, 1977.
67. al-Tawfiq JA, Wools KK: Disseminated sporotrichosis and Sporothrix schenckii fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection, *Clin Infect Dis* 26(6):1403-1406, 1998.
68. Lynch PJ, Voorhees JJ, Harrell ER: Systemic sporotrichosis, *Ann Intern Med* 73(1):23-30, 1970.
69. Oscherwitz SL, Rinaldi MG: Disseminated sporotrichosis in a patient infected with human immunodeficiency virus, *Clin Infect Dis* 15(3):568-569, 1992.
70. Wilson DE, Mann JJ, Bennett JE, et al: Clinical features of extracutaneous sporotrichosis, *Medicine (Baltim)* 46(3):265-279, 1967.
71. Garcia Carnero LC, Lozoya Perez NE, Gonzalez Hernandez SE, et al: Immunity and treatment of sporotrichosis, *J Fungi (Basel)* 4(3), 2018.
72. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW: Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):684-687, 2000.
73. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al: Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group, *Am J Med* 95(3):279-285, 1993.
74. Cuellar ML, Silveira LH, Espinoza LR: Fungal arthritis, *Ann Rheum Dis* 51(5):690-697, 1992.
75. Dotis J, Roilides E: Osteomyelitis due to Aspergillus spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of Aspergillus nidulans and Aspergillus fumigatus, *Int J Infect Dis* 8(2):103-110, 2004.
76. Kontoyiannis DP, Bodey GP: Invasive aspergillosis in 2002: an update, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21(3):161-172, 2002.
77. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al: Aspergillus osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome, *J Infect* 68(5):478-493, 2014.
78. Studemeister A, Stevens DA: Aspergillus vertebral osteomyelitis in immunocompetent hosts: role of triazole antifungal therapy, *Clin Infect Dis* 52(1):e1-6, 2011.
79. Pasic S, Abinun M, Pistignjat B, et al: Aspergillus osteomyelitis in chronic granulomatous disease: treatment with recombinant gamma-interferon and itraconazole, *Pediatr Infect Dis J* 15(9):833-834, 1996.
80. Paterson DL: New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts, *Clin Microbiol Infect* 10(Suppl 1):24-30, 2004.
81. Vinas FC, King PK, Diaz FG: Spinal aspergillus osteomyelitis, *Clin Infect Dis* 28(6):1223-1229, 1999.
82. Kirby A, Hassan I, Burnie J: Recommendations for managing Aspergillus osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature, *J Infect* 52(6):405-414, 2006.
83. Golmia R, Bello I, Marra A, et al: Aspergillus fumigatus joint infection: a review, *Semin Arthritis Rheum* 40(6):580-584, 2011.
84. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 46(3):327-360, 2008.
85. Kauffman CA, Pappas PG, Patterson TF: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections, *N Engl J Med* 368(26):2495-2500, 2013.
86. Chiller TM, Roy M, Nguyen D, et al: Clinical findings for fungal infections caused by methylprednisolone injections, *N Engl J Med* 369(17):1610-1619, 2013.
87. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, et al: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee, *N Engl J Med* 367(23):2194-2203, 2012.
88. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al: Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):688-695, 2000.
89. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al: Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept, *Arthritis Rheum* 46(10):2565-2570, 2002.
90. Weinberg JM, Ali R, Badve S, et al: Musculoskeletal histoplasmosis. A case report and review of the literature, *J Bone Joint Surg Am* 83-A(11):1718-1722, 2001.
91. Wood KL, Hage CA, Knox KS, et al: Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy, *Am J Respir Crit Care Med* 167(9):1279-1282, 2003.
92. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, et al: Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy, *Clin Infect Dis* 50(1):85-92, 2010.
93. Wheat LJ: Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000, *Semin Respir Infect* 16(2):131-140, 2001.
94. Fowler VG Jr, Nacinovich FM, Alspaugh JA, et al: Prosthetic joint infection due to Histoplasma capsulatum: case report and review, *Clin Infect Dis* 26(4):1017, 1998.
95. Mocherla S, Wheat LJ: Treatment of histoplasmosis, *Semin Respir Infect* 16(2):141-148, 2001.
96. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 45(7):807-825, 2007.
97. Levine NB, Kurokawa R, Fichtenbaum CJ, et al: An immunocompetent patient with primary Scedosporium apiospermum vertebral osteomyelitis, *J Spinal Disord Tech* 15(5):425-430, 2002.
98. Wilson CM, O'Rourke EJ, McGinnis MR, et al: Scedosporium inflatum: clinical spectrum of a newly recognized pathogen, *J Infect Dis* 161(1):102-107, 1990.
99. McCarthy MW, Katragkou A, Iosifidis E, et al: Recent advances in the treatment of Scedosporiosis and Fusariosis, *J Fungi (Basel)* 4(2), 2018.
100. Alexander BD, Perfect JR: Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implications for therapy and new approaches, *Drugs* 54(5):657-678, 1997.
101. Espinel-Ingroff A: Clinical relevance of antifungal resistance, *Infect Dis Clin North Am* 11(4):929-944, 1997.
102. Martino P, Girmenia C: Are we making progress in antifungal therapy? *Curr Opin Oncol* 9(4):314-320, 1997.
103. Meier JL: Mycobacterial and fungal infections of bone and joints, *Curr Opin Rheumatol* 6(4):408-414, 1994.
104. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 347(25):2020-2029, 2002.
105. Perez-Gomez A, Prieto A, Torresano M, et al: Role of the new azoles in the treatment of fungal osteoarticular infections, *Semin Arthritis Rheum* 27(4):226-244, 1998.
106. Rapp RP, Gubbins PO, Evans ME: Amphotericin B lipid complex, *Ann Pharmacother* 31(10):1174-1186, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

107. Sarosi GA, Davies SF: Therapy for fungal infections, *Mayo Clin Proc* 69(11):1111-1117, 1994.
108. Summers KK, Hardin TC, Gore SJ, et al: Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal therapy, *J Antimicrob Chemother* 40(6):753-764, 1997.
109. Terrell CL, Hughes CE: Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections, *Mayo Clin Proc* 67(1):69-91, 1992.
110. Bariteau JT, Waryasz GR, McDonnell M, et al: Fungal osteomyelitis and septic arthritis, *J Am Acad Orthop Surg* 22(6):390-401, 2014.
111. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al: Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team, *Ann Intern Med* 133(7):493-503, 2000.
112. Cenci E, Mencacci A, Fe d'Ostiani C, et al: Cytokine- and T helper-dependent lung mucosal immunity in mice with invasive pulmonary aspergillosis, *J Infect Dis* 178(6):1750-1760, 1998.
113. Marino MW, Dunn A, Grail D, et al: Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(15):8093-8098, 1997.
114. Bauman SK, Huffnagle GB, Murphy JW: Effects of tumor necrosis factor alpha on dendritic cell accumulation in lymph nodes draining the immunization site and the impact on the anticryptococcal cell-mediated immune response, *Infect Immun* 71(1):68-74, 2003.
115. Huffnagle GB, Toews GB, Burdick MD, et al: Afferent phase production of TNF-alpha is required for the development of protective T cell immunity to Cryptococcus neoformans, *J Immunol* 157(10):4529-4536, 1996.
116. Cox RA, Magee DM: Production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 alpha, and interleukin-6 during murine coccidioidomycosis, *Infect Immun* 63(10):4178-4180, 1995.
117. Tachibana T, Matsuyama T, Mitsuyama M: Involvement of CD4+ T cells and macrophages in acquired protection against infection with Sporothrix schenckii in mice, *Med Mycol* 37(6):397-404, 1999.
118. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al: Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists, *Arthritis Rheum* 50(6):1959-1966, 2004.
119. Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR, et al: Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs, *Arthritis Care Res* 64(12):1903-1909, 2012.
120. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG: Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with infliximab, *South Med J* 100(5):517-518, 2007.

Bibliografía

1. Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC: Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections, *Clin Infect Dis* 41(Suppl 3):S208-S212, 2005.
2. Giles JT, Bathon JM: Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases, *J Intensive Care Med* 19(6):320-334, 2004.
3. Blair JE, Smilack JD, Caples SM: Coccidioidomycosis in patients with hematologic malignancies, *Arch Intern Med* 165(1):113-117, 2005.
4. Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections, *N Engl J Med* 369(17):1598-1609, 2013.
5. Bialek R, Gonzalez GM, Begerow D, et al: Coccidioidomycosis and blastomycosis: advances in molecular diagnosis, *FEMS Immunol Med Microbiol* 45(3):355-360, 2005.
6. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA: Coccidioidomycosis, *Infect Dis Clin North Am* 17(1):41-57, 2003.
7. Holley K, Muldoon M, Tasker S: Coccidioides immitis osteomyelitis: a case series review, *Orthopedics* 25(8):827-831, 2002, 831-832.
8. Bayer AS, Guze LB: Fungal arthritis. II. Coccidioidal synovitis: clinical, diagnostic, therapeutic, and prognostic considerations, *Semin Arthritis Rheum* 8(3):200-211, 1979.
9. Durkin M, Estok L, Hospenthal D, et al: Detection of Coccidioides antigenemia following dissociation of immune complexes, *Clin Vaccine Immunol* 16(10):1453-1456, 2009.
10. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al: Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzyme immunoassay, *Clin Infect Dis* 47(8):e69-73, 2008.
11. Stadalnik RC, Goldstein E, Hoeprich PD, et al: Diagnostic value of gallium and bone scans in evaluation of extrapulmonary coccidioidal lesions, *Am Rev Respir Dis* 121(4):673-676, 1980.
12. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al: Coccidioidomycosis, *Clin Infect Dis* 41(9):1217-1223, 2005.
13. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, et al: Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis, *Mycoses* 60(3):146-154, 2017.
14. Bried JM, Galgiani JN: Coccidioides immitis infections in bones and joints, *Clin Orthop Relat Res* 211:235-243, 1986.
15. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al: Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group, *Ann Intern Med* 133(9):676-686, 2000.
16. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al: Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis, *Clin Infect Dis* 45(5):562-568, 2007.
17. Freifeld A, Proia L, Andes D, et al: Voriconazole use for endemic fungal infections, *Antimicrob Agents Chemother* 53(4):1648-1651, 2009.
18. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al: Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis, *Chest* 132(3):952-958, 2007.
19. Smith CE: Coccidioidomycosis, *Pediatr Clin North Am* 109-125, 1955.
20. Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG: Blastomycosis, *Infect Dis Clin North Am* 17(1):21-40, 2003.
21. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB: Fungal arthritis. IV. Blastomycotic arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 9(2):145-151, 1979.
22. Oppenheimer M, Embil JM, Black B, et al: Blastomycosis of bones and joints, *South Med J* 100(6):570-578, 2007.
23. Jain R, Singh K, Lamzabi I, et al: Blastomycosis of bone: a clinicopathologic study, *Am J Clin Pathol* 142(5):609-616, 2014.
24. MacDonald PB, Black GB, MacKenzie R: Orthopaedic manifestations of blastomycosis, *J Bone Joint Surg Am* 72(6):860-864, 1990.
25. Pritchard DJ: Granulomatous infections of bones and joints, *Orthop Clin North Am* 6(4):1029-1047, 1975.
26. Saccente M, Abernathy RS, Pappas PG, et al: Vertebral blastomycosis with paravertebral abscess: report of eight cases and review of the literature, *Clin Infect Dis* 26(2):413-418, 1998.
27. Abril A, Campbell MD, Cotten VR Jr, et al: Polyarticular blastomycotic arthritis, *J Rheumatol* 25(5):1019-1021, 1998.
28. Johnson RR, Vora SS: Blastomycotic multifocal arthritis and osteomyelitis in the urban setting, *J Rheumatol* 40(9):1627-1629, 2013.
29. Frost HM, Novicki TJ: Blastomyces antigen detection for diagnosis and management of blastomycosis, *J Clin Microbiol* 53(11):3660-3662, 2015.
30. Bradsher RW: Therapy of blastomycosis, *Semin Respir Infect* 12(3):263-267, 1997.
31. Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, et al: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):679-683, 2000.
32. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 46(12):1801-1812, 2008.
33. Horcajada JP, Pena JL, Martinez-Taboada VM, et al: Invasive cryptococcosis and adalimumab treatment, *Emerg Infect Dis* 13(6):953-955, 2007.
34. True DG, Penmetcha M, Peckham SJ: Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab, *J Rheumatol* 29(7):1561-1563, 2002.
35. Liao TL, Chen YM, Chen DY: Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications, *Clin Microbiol Infect* 22(9), 2016, 815 e1-e3.
36. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, et al: Risk factors for targeted fungal and mycobacterial infections in patients taking tumor necrosis factor inhibitors, *Arthritis Rheumatol* 68(3):597-603, 2016.
37. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P: Cryptococcal skeletal infections: case report and review, *Rev Infect Dis* 12(2):181-190, 1990.
38. Ortiz M, Gonzalez E, Munoz MA, et al: Cryptococcal monoarthritis without systemic involvement in a renal transplant patient, *Transplantation* 78(2):301-302, 2004.
39. Bayer AS, Choi C, Tillman DB, et al: Fungal arthritis. V. Cryptococcal and histoplasmal arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 9(3):218-227, 1980.
40. Bruno KM, Farhoomand L, Libman BS, et al: Cryptococcal arthritis, tendinitis, tenosynovitis, and carpal tunnel syndrome: report of a case and review of the literature, *Arthritis Rheum* 47(1):104-108, 2002.
41. Geller DS, Pope JB, Thornhill BA, et al: Cryptococcal pyarthrosis and sarcoidosis, *Skeletal Radiol* 38(7):721-727, 2009.
42. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):710-718, 2000.
43. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 50(3):291-322, 2010.
44. Edwards JEJ: Candida species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone, pp 2656-2674.
45. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, et al: Candida albicans osteomyelitis: case report and literature review, *Int J Infect Dis* 8(5):307-314, 2004.
46. McCullers JA, Flynn PM: Candida tropicalis osteomyelitis: case report and review, *Clin Infect Dis* 26(4):1000-1001, 1998.
47. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al: Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011), *Clin Infect Dis* 55(10):1338-1351, 2012.
48. Slenker AK, Keith SW, Horn DL: Two hundred and eleven cases of Candida osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature, *Diagn Microbiol Infect Dis* 73(1):89-93, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

49. Lafont A, Olive A, Gelman M, et al: Candida albicans spondylodiscitis and vertebral osteomyelitis in patients with intravenous heroin drug addiction. Report of 3 new cases, *J Rheumatol* 21(5):953-956, 1994.
50. Richaud C, De Lastours V, Panhard X, et al: Candida vertebral osteomyelitis (CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France, *Medicine (Baltim)* 96(31):e7525, 2017.
51. Escola-Verge L, Rodriguez-Pardo D, Lora-Tamayo J, et al: Candida periprosthetic joint infection: a rare and difficult-to-treat infection, *J Infect* 77(2):151-157, 2018.
52. Avni T, Leibovici L, Paul M: PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis, *J Clin Microbiol* 49(2):665-670, 2011.
53. Martin MV: The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of Candida albicans infections: a review, *J Antimicrob Chemother* 44(4):429-437, 1999.
54. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis, *Clin Infect Dis* 38(2):161-189, 2004.
55. Bassetti M, Peghin M, Timsit JF: The current treatment landscape: candidiasis, *J Antimicrob Chemother* 71(suppl 2):ii13-ii22, 2016.
56. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al: Candida auris: a review of the literature, *Clin Microbiol Rev* 31(1), 2018.
57. Bayer AS, Guze LB: Fungal arthritis. I. Candida arthritis: diagnostic and prognostic implications and therapeutic considerations, *Semin Arthritis Rheum* 8(2):142-150, 1978.
58. Bariola JR, Saccente M: Candida lusitaniae septic arthritis: case report and review of the literature, *Diagn Microbiol Infect Dis* 61(1):61-63, 2008.
59. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, et al: Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management, *Br J Dermatol* 177(1):47-62, 2017.
60. Mease P, Roussou E, Burmester GR, et al: Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: results from a pooled analysis of three clinical trials, *Arthritis Care Res* 71(3):367-378, 2019.
61. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al: Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3, *Arthritis Res Ther* 19(1):285, 2017.
62. Brandolt TM, Madrid IM, Poester VR, et al: Human sporotrichosis: a zoonotic outbreak in southern Brazil, 2012-2017, *Med Mycol*, 2018 [epub ahead of print].
63. Morris-Jones R: Sporotrichosis, *Clin Exp Dermatol* 27(6):427-431, 2002.
64. Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, et al: Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor-alpha antagonists, *Clin Infect Dis* 37(6):838-840, 2003.
65. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB: Fungal arthritis. III. Sporotrichal arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 9(1):66-74, 1979.
66. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB: Sporotrichosis arthritis: clinical features in seven patients, *Ann Intern Med* 86(3):294-297, 1977.
67. al-Tawfiq JA, Wools KK: Disseminated sporotrichosis and Sporothrix schenckii fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection, *Clin Infect Dis* 26(6):1403-1406, 1998.
68. Lynch PJ, Voorhees JJ, Harrell ER: Systemic sporotrichosis, *Ann Intern Med* 73(1):23-30, 1970.
69. Oscherwitz SL, Rinaldi MG: Disseminated sporotrichosis in a patient infected with human immunodeficiency virus, *Clin Infect Dis* 15(3):568-569, 1992.
70. Wilson DE, Mann JJ, Bennett JE, et al: Clinical features of extracutaneous sporotrichosis, *Medicine (Baltim)* 46(3):265-279, 1967.
71. Garcia Carnero LC, Lozoya Perez NE, Gonzalez Hernandez SE, et al: Immunity and treatment of sporotrichosis, *J Fungi (Basel)* 4(3), 2018.
72. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW: Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):684-687, 2000.
73. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al: Treatment of sporotrichosis with itraconazole. NIAID Mycoses Study Group, *Am J Med* 95(3):279-285, 1993.
74. Cuellar ML, Silveira LH, Espinoza LR: Fungal arthritis, *Ann Rheum Dis* 51(5):690-697, 1992.
75. Dotis J, Roilides E: Osteomyelitis due to Aspergillus spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of Aspergillus nidulans and Aspergillus fumigatus, *Int J Infect Dis* 8(2):103-110, 2004.
76. Kontoyiannis DP, Bodey GP: Invasive aspergillosis in 2002: an update, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21(3):161-172, 2002.
77. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al: Aspergillus osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome, *J Infect* 68(5):478-493, 2014.
78. Studemeister A, Stevens DA: Aspergillus vertebral osteomyelitis in immunocompetent hosts: role of triazole antifungal therapy, *Clin Infect Dis* 52(1):e1-6, 2011.
79. Pasic S, Abinun M, Pistignjat B, et al: Aspergillus osteomyelitis in chronic granulomatous disease: treatment with recombinant gamma-interferon and itraconazole, *Pediatr Infect Dis J* 15(9):833-834, 1996.
80. Paterson DL: New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts, *Clin Microbiol Infect* 10(Suppl 1):24-30, 2004.
81. Vinas FC, King PK, Diaz FG: Spinal aspergillus osteomyelitis, *Clin Infect Dis* 28(6):1223-1229, 1999.
82. Kirby A, Hassan I, Burnie J: Recommendations for managing Aspergillus osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature, *J Infect* 52(6):405-414, 2006.
83. Golmia R, Bello I, Marra A, et al: Aspergillus fumigatus joint infection: a review, *Semin Arthritis Rheum* 40(6):580-584, 2011.
84. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 46(3):327-360, 2008.
85. Kauffman CA, Pappas PG, Patterson TF: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections, *N Engl J Med* 368(26):2495-2500, 2013.
86. Chiller TM, Roy M, Nguyen D, et al: Clinical findings for fungal infections caused by methylprednisolone injections, *N Engl J Med* 369(17):1610-1619, 2013.
87. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, et al: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee, *N Engl J Med* 367(23):2194-2203, 2012.
88. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al: Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis, Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 30(4):688-695, 2000.
89. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al: Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept, *Arthritis Rheum* 46(10):2565-2570, 2002.
90. Weinberg JM, Ali R, Badve S, et al: Musculoskeletal histoplasmosis. A case report and review of the literature, *J Bone Joint Surg Am* 83-A(11):1718-1722, 2001.
91. Wood KL, Hage CA, Knox KS, et al: Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy, *Am J Respir Crit Care Med* 167(9):1279-1282, 2003.
92. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, et al: Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy, *Clin Infect Dis* 50(1):85-92, 2010.
93. Wheat LJ: Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000, *Semin Respir Infect* 16(2):131-140, 2001.
94. Fowler VG Jr, Nacinovich FM, Alspaugh JA, et al: Prosthetic joint infection due to Histoplasma capsulatum: case report and review, *Clin Infect Dis* 26(4):1017, 1998.
95. Mocherla S, Wheat LJ: Treatment of histoplasmosis, *Semin Respir Infect* 16(2):141-148, 2001.
96. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 45(7):807-825, 2007.

97. Levine NB, Kurokawa R, Fichtenbaum CJ, et al: An immunocompetent patient with primary Scedosporium apiospermum vertebral osteomyelitis, *J Spinal Disord Tech* 15(5):425-430, 2002.
98. Wilson CM, O'Rourke EJ, McGinnis MR, et al: Scedosporium inflatum: clinical spectrum of a newly recognized pathogen, *J Infect Dis* 161(1):102-107, 1990.
99. McCarthy MW, Katragkou A, Iosifidis E, et al: Recent advances in the treatment of Scedosporiosis and Fusariosis, *J Fungi (Basel)* 4(2), 2018.
100. Alexander BD, Perfect JR: Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implications for therapy and new approaches, *Drugs* 54(5):657-678, 1997.
101. Espinel-Ingroff A: Clinical relevance of antifungal resistance, *Infect Dis Clin North Am* 11(4):929-944, 1997.
102. Martino P, Girmenia C: Are we making progress in antifungal therapy? *Curr Opin Oncol* 9(4):314-320, 1997.
103. Meier JL: Mycobacterial and fungal infections of bone and joints, *Curr Opin Rheumatol* 6(4):408-414, 1994.
104. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 347(25):2020-2029, 2002.
105. Perez-Gomez A, Prieto A, Torresano M, et al: Role of the new azoles in the treatment of fungal osteoarticular infections, *Semin Arthritis Rheum* 27(4):226-244, 1998.
106. Rapp RP, Gubbins PO, Evans ME: Amphotericin B lipid complex, *Ann Pharmacother* 31(10):1174-1186, 1997.
107. Sarosi GA, Davies SF: Therapy for fungal infections, *Mayo Clin Proc* 69(11):1111-1117, 1994.
108. Summers KK, Hardin TC, Gore SJ, et al: Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal therapy, *J Antimicrob Chemother* 40(6):753-764, 1997.
109. Terrell CL, Hughes CE: Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections, *Mayo Clin Proc* 67(1):69-91, 1992.
110. Bariteau JT, Waryasz GR, McDonnell M, et al: Fungal osteomyelitis and septic arthritis, *J Am Acad Orthop Surg* 22(6):390-401, 2014.
111. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al: Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team, *Ann Intern Med* 133(7):493-503, 2000.
112. Cenci E, Mencacci A, Fe d'Ostiani C, et al: Cytokine- and T helper-dependent lung mucosal immunity in mice with invasive pulmonary aspergillosis, *J Infect Dis* 178(6):1750-1760, 1998.
113. Marino MW, Dunn A, Grail D, et al: Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(15):8093-8098, 1997.
114. Bauman SK, Huffnagle GB, Murphy JW: Effects of tumor necrosis factor alpha on dendritic cell accumulation in lymph nodes draining the immunization site and the impact on the anticryptococcal cell-mediated immune response, *Infect Immun* 71(1):68-74, 2003.
115. Huffnagle GB, Toews GB, Burdick MD, et al: Afferent phase production of TNF-alpha is required for the development of protective T cell immunity to Cryptococcus neoformans, *J Immunol* 157(10):4529-4536, 1996.
116. Cox RA, Magee DM: Production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 alpha, and interleukin-6 during murine coccidioidomycosis, *Infect Immun* 63(10):4178-4180, 1995.
117. Tachibana T, Matsuyama T, Mitsuyama M: Involvement of CD4+ T cells and macrophages in acquired protection against infection with Sporothrix schenckii in mice, *Med Mycol* 37(6):397-404, 1999.
118. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al: Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists, *Arthritis Rheum* 50(6):1959-1966, 2004.
119. Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR, et al: Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs, *Arthritis Care Res* 64(12):1903-1909, 2012.
120. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG: Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with infliximab, *South Med J* 100(5):517-518, 2007.
121. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, et al: Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009, *BMC Infect Dis* 11:145, 2011.
122. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, et al: Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(7):477-482, 2003.
123. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, et al: Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy, *Chest* 124(6):2395-2397, 2003.
124. Ngai JC, Lam R, Ko FW, et al: Pulmonary scedosporium infection as a complication of infliximab therapy for ankylosing spondylitis, *Thorax* 64(2):184, 2009.
125. van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, et al: Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate, *Intensive Care Med* 29(12):2327-2329, 2003.
126. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, et al: Prophylactic antibiotic usage for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature, *J Clin Rheumatol* 14(5):267-272, 2008.
127. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, et al: Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature, *Mod Rheumatol* 16(1):36-38, 2006.
128. Mori S, Cho I, Ichiyasu H, et al: Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in elderly patients with rheumatoid arthritis in Japan: a possible association between colonization and development of Pneumocystis jiroveci pneumonia during low-dose MTX therapy, *Mod Rheumatol* 18(3):240-246, 2008.
129. Mori S, Cho I, Sugimoto M: A followup study of asymptomatic carriers of Pneumocystis jiroveci during immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 36(8):1600-1605, 2009.
130. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, et al: Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 47(8):1256-1257, 2008.
131. Komano Y, Harigai M, Koike R, et al: Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients, *Arthritis Rheum* 61(3):305-312, 2009.
132. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, et al: Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology* 57(6):997-1001, 2018.
133. Lertnawapan R, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, et al: Risk factors of Pneumocystis jeroveci pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatol Int* 29(5):491-496, 2009.
134. Moosig F, Holle JU, Gross WL: Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis: what is the evidence? *Arthritis Res Ther* 11(5):253, 2009.
135. Cettomai D, Gelber AC, Christopher-Stine L: A survey of rheumatologists' practice for prescribing pneumocystis prophylaxis, *J Rheumatol* 37(4):792-799, 2010.
136. Kimura M, Tanaka S, Ishikawa A, et al: Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease, *Rheumatol Int* 28(7):673-676, 2008.
137. Thomas CF Jr, Limper AH: Pneumocystis pneumonia, *N Engl J Med* 350(24):2487-2498, 2004.
138. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E: Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 58(12):1649-1657, 2014.
139. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al: Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry, *Ann Rheum Dis* 70(4):616-623, 2011.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

140. Winthrop KL: Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(11):602-610, 2006.
141. Kohli R, Hadley S: Fungal arthritis and osteomyelitis, *Infect Dis Clin North Am* 19(4):831-851, 2005.
142. Barson WJ, Marcon MJ: Successful therapy of Candida albicans arthritis with a sequential intravenous amphotericin B and oral fluconazole regimen, *Pediatr Infect Dis J* 15(12):1119-1122, 1996.
143. Steinbach WJ, Schell WA, Miller JL, et al: Scedosporium prolificans osteomyelitis in an immunocompetent child treated with voriconazole and caspofungin, as well as locally applied polyhexamethylene biguanide, *J Clin Microbiol* 41(8):3981-3985, 2003.
144. Studahl M, Backteman T, Stalhammar F, et al: Bone and joint infection after traumatic implantation of Scedosporium prolificans treated with voriconazole and surgery, *Acta Paediatr* 92(8):980-982, 2003.
145. Kaur N, Mahl TC: Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases, *Dig Dis Sci* 52(6):1481-1484, 2007.

120

Manifestaciones reumáticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

JONATHAN DAU Y JOHN D. REVEILLE

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con VIH viven más que antes como consecuencia de la mayor eficacia de los tratamientos, por lo que están aumentando los retos asociados a las manifestaciones reumáticas asociadas al VIH.
- Algunas enfermedades son específicas de la infección por el VIH (p. ej., artritis asociada al VIH, síndrome de linfocitosis infiltrante difusa [SLID], polimiositis asociada al VIH).
- Otras enfermedades, como las que afectan a los linfocitos T $CD4^+$, incluyendo la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, tienen tendencia a la remisión con la actividad del VIH y a la reagudización con tratamiento antirretroviral.
- El tratamiento antirretroviral disminuye la prevalencia de algunas enfermedades (p. ej., SLID, infecciones oportunistas tardías), pero se asocia también a efectos colaterales (p. ej., osteonecrosis, miopatía, rabdomiolisis).
- Con la reconstitución inmunitaria secundaria al tratamiento antirretroviral ha aparecido un espectro novedoso de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias que precisan una atención meticulosa.

Introducción

En el periodo transcurrido desde la descripción inicial del sida en 1981, la pandemia del VIH se ha convertido en una de las principales crisis sanitarias globales. Según los datos recientes del informe de 2018 del United Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)[1], la epidemia de sida puede estar disminuyendo globalmente; la vida de los pacientes se está prolongando y se ha producido un descenso de las infecciones nuevas. Las tasas de nuevas infecciones por VIH siguen siendo preocupantes en algunas regiones como el sur de África, el este de Europa, y el centro y el este de Asia. Se calcula que en el mundo viven 36,9 millones de personas con VIH (tabla 120.1). Alrededor de 1,8 millones de personas se infectaron por primera vez por el VIH en 2017, y murieron 940.000 personas.

Los progresos en la contención de la epidemia del VIH, incluyendo los avances en la información y en la concienciación de los sistemas de salud pública, han influido sin duda en el descenso de las infecciones nuevas en personas jóvenes en algunos países durante los últimos años. Se ha conseguido un aumento de la esperanza de vida gracias a las nuevas medidas terapéuticas y al mejor acceso a la asistencia sanitaria, y la infección por VIH-1se trata de manera creciente como una enfermedad crónica, si bien es previsible un incremento de algunas complicaciones, como los trastornos musculoesqueléticos y reumáticos asociados a la infección por el VIH (tablas 120.2 y 120.3).

Entre los trastornos reumáticos, los médicos se enfrentan al reto de tratar trastornos inflamatorios potencialmente incapacitantes con tratamiento inmunodepresor en presencia de una alteración inmunitaria causada por el virus. El diagnóstico de la infección es especialmente importante en un paciente inmunodeprimido debido al incremento de la probabilidad de una infección oportunista como causa de los síntomas osteomusculares en fases avanzadas de la enfermedad por el VIH. En las fases iniciales (cifra de linfocitos $CD4^+ > 200/\mu l$), las infecciones oportunistas son poco probables, pero pueden producirse infecciones bacterianas. Los fármacos inmunodepresores deben emplearse con precaución en estos pacientes.

Osteopatía y artropatía asociada al VIH

Artralgia asociada al VIH

Hasta el 25% de los pacientes VIH positivos en las series recientes pueden presentar una artralgia sin otra causa evidente[2,3]. Las artralgias y las mialgias forman parte también de los síntomas inespecíficos de la seroconversión del VIH-1. No se ha determinado si la artralgia puede estar causada por inmunocomplejos del huésped o por complejos víricos circulantes causados por la infección VIH *per se* o por otras infecciones (p. ej., hepatitis C). La patogenia es incierta, pero pueden participar inmunocomplejos circulantes, citocinas o una isquemia ósea transitoria[4]. Sin embargo, los pacientes que presentan artralgia pocas veces progresan a artropatía inflamatoria. El tratamiento más apropiado son los analgésicos no opiáceos y la confortación.

Síndrome articular doloroso

El síndrome articular doloroso es autolimitado y dura menos de 24 h, se asocia a pocos hallazgos clínicos objetivos y caracterizado por dolor osteoarticular intenso[2-4]. Aparece de manera predominante en las fases avanzadas de la infección por el VIH. Se desconoce la causa, y no se ha descrito sinovitis en estos pacientes. Afecta a la rodilla con más frecuencia, pero también puede afectar al codo y los hombros. Los hallazgos radiográficos son inespecíficos; en ocasiones se observa osteopenia periarticular. El tratamiento es sintomático. Estos pacientes se ven con más frecuencia en los servicios de urgencias que en las consultas del VIH, porque el inicio de este trastorno es repentino.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 120.1 Distribución mundial del VIH/sida en 2017[a]

	Adultos y niños con VIH	Adultos y niños recién infectados por VIH	Muertes de adultos y niños por sida
África Oriental y Meridional	19,6 millones (17,5-22,0 millones)	800,000 (650,000-1,0 millón)	380.000 (300.000-510.000)
África Occidental y Central	6,1 millones (4,4-8,1 millones)	370.000 (220.000-570.000)	280.000 (180.000-410.000)
Oriente Medio y África septentrional	220.000 (150.000-300.000)	18.000 (10.000-31.000)	9.800 (6.400-15.000)
Asia-Pacífico	5,2 millones (4,1-6,7 millones)	280.000 (210.000-390.000)	170.000 (110.000-280.000)
América Latina	1,8 millones (1,5-2,3 millones)	100.000 (77.000-130.000)	37.000 (26.000-51.000)
Caribe	310.000 (260.000-420.000)	15.000 (11.000-26.000)	10.000 (7.100-17.000)
Europa del Este y Asia Central	1,4 millones (1,3-1,6 millones)	130.000 (120.000-150.000)	34.000 (25.000-41.000)
Europa Occidental y Central y Norteamérica	2,2 millones (1,9-2,4 millones)	70.000 (57.000-84.000)	13.000 (9.900-18.000)
Total	36,9 millones (31,1-43,9 millones)	1,8 millones (1,4-2,4 millones)	940.000 (670.000-1,3 millones)

[a]Los intervalos en torno a las estimaciones que se indican en esta tabla definen los límites dentro de los cuales se encuentran las cifras reales, según la mejor información disponible.
Tomado de UNAIDS: 2018 Report on the Global AIDS Epidemic: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf.

TABLA 120.2 Enfermedades reumáticas asociadas o presentes en los pacientes con infección por el VIH

Específicas de la infección por el VIH

Síndrome de linfocitosis infiltrante difusa
Artritis asociada al VIH
Miopatía asociada a zidovudina
Síndrome articular doloroso

Presentes en pacientes con infección por el VIH

Artritis reactiva asociada al VIH
Polimiositis
Artritis psoriásica
Panarteritis nudosa
Arteritis de células gigantes
Vasculitis por hipersensibilidad
Granulomatosis con poliangitis
Púrpura de Henoch-Schönlein
Enfermedad de Behçet
Artritis infecciosa (bacteriana, fúngica)

Mejoradas por la infección por el VIH, pero empeoradas o reanudadas por el SIRI

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Sarcoidosis

SIRI, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Artritis asociada al VIH

Los primeros artículos de una artritis seronegativa asociada a infección por el VIH se publicaron en 1988[4], con frecuencias de hasta el 12%. La artritis asociada al VIH es más frecuente en África subsahariana, donde la infección por VIH-1 es pandémica. En Congo, donde la seroprevalencia de infección por el VIH es del 7-8%, el SIDA es la causa principal de artritis aséptica (el 60% de los casos)[5]. Habitualmente es una oligoartritis (tabla 120.4), con predominio en las extremidades inferiores, y suele ser autolimitada, con una duración inferior a 6 semanas[4,6]. Afecta con más frecuencia a las rodillas, los tobillos y las articulaciones metatarsofalángicas, y a las muñecas, los codos y las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, de forma parecida a otras artritis víricas. Algunos pacientes tienen una evolución más prolongada y crónica, con daño articular[7,8].

El origen es incierto; no se asocia a antígeno leucocítico humano (HLA) B27 ni a otro factor genético conocido. Los cultivos del líquido sinovial suelen ser estériles, aunque un artículo describió la presencia de inclusiones tubulorreticulares, que sugieren un origen vírico, probablemente el propio VIH[4]. Las radiografías de las articulaciones afectadas suelen ser normales, excepto en pocos casos con síntomas prolongados, en los que puede haber pinzamiento y destrucción del espacio articular. El tratamiento consiste en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, en los casos más graves, dosis bajas de glucocorticoides. También se ha utilizado hidroxicloroquina y sulfasalacina[9].

Artritis reactiva en la infección por el VIH

Los primeros artículos en EE. UU. sugerían que la artritis reactiva era más frecuente en presencia de una infección por el VIH; sin embargo, estudios ulteriores mostraron que esto podía reflejar la naturaleza sexualmente activa de la población con máximo riesgo de infección por el VIH[10]. Este concepto no se ha confirmado en los estudios en África subsahariana, donde el HLA-B27 es infrecuente, igual que la espondiloartritis antes de la epidemia del VIH. Con la llegada del sida se comunicó un repunte notable de la prevalencia de artritis reactiva y de espondiloartritis indiferenciada y, con menos frecuencia, de artritis psoriásica[8,11], lo que apunta a la influencia de la infección por el VIH.

La presentación habitual es una artritis periférica seronegativa en las extremidades inferiores, acompañada con frecuencia de entesitis (dactilitis, tendinitis de Aquiles y fascitis plantar). Son frecuentes las manifestaciones mucocutáneas, en especial queratodermia blenorrágica (fig. 120.1) y balanitis circinada. Pueden aparecer exantemas psoriasiformes extensos. La superposición clínica hace difícil en ocasiones distinguir la artritis reactiva asociada al VIH de la artritis psoriásica[12]. La uretritis es tan frecuente como en la artritis reactiva VIH negativa. La uveítis y la afectación axial son menos frecuentes, pero pueden estar presentes. Los estudios longitudinales en África han descrito una evolución agresiva con un pronóstico desfavorable[8,11].

TABLA 120.3 Distribución de diferentes enfermedades reumáticas en pacientes infectados por el VIH en distintas localizaciones del mundo

Característica	Cincinnati, Ohio (hasta 1993)[a]	Houston, Texas (1994-2002)[b]	Bangkok, Tailandia (2005)[c]	Taiwán (2000-2012)[d]	Darjeeling, India (2010-2011)[e]
N.° de pacientes	1.100	4.467	178	20.444	300
Artralgia asociada al VIH	0,81%	0,7%	13,4%	NR	26,7%
Mialgia	0,7%	0,6%	10,2%	NR	46,7%
Artritis psoriásica/reactiva	0,45%	0,6%	NR	0,5%	2,3%
Artritis asociada al VIH	0%	0,5%	NR	NR	0%
SLID/síndrome de Sjögren	NR	3-4%	NR	0,3%	0%

[a]Tomado de Solinger AM, Hess EV: Rheumatic diseases and AIDS—is the association real? *J Rheumatol* 20:678-683, 1993.

[b]Solo análisis de registros médicos, sin confirmación mediante evaluación clínica.

[c]Tomado de Louthrenoo W: Musculoskeletal manifestations of HIV infection in Thailand: An analysis of 100 cases. *J Clin Rheumatol* 3:258-268, 1997.

[d]Yen Y, Chuang P, Jen I, et al.: Incidence of autoimmune diseases in a nationwide HIV/AIDS patient cohort in Taiwan, 2000–2012. *Ann Rheum Dis* 76:661–665, 2016.

[e]Kole AK, Roy R, Kole DC: Musculoskeletal and rheumatologic disorders in HIV infection: Experience in a tertiary referral center. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 34:107-112, 2013.

NR, no registrado; *SLID*, síndrome de linfocitosis infiltrante difusa.

TABLA 120.4 Características diferenciales entre la artritis asociada al VIH y la artritis reactiva

Característica	Artritis asociada al VIH	Artritis reactiva asociada al VIH
Afectación articular	Oligoartritis/poliartritis asimétrica	Oligoartritis/poliartritis asimétrica
Afectación mucocutánea	Ausente	Presente
Entesopatía	Ausente	Frecuente
Cifra de leucocitos en el líquido sinovial	500-2.000/µl	2.000-10.000/µl
Cultivo del líquido sinovial	Negativo	Negativo
Microorganismos en la membrana sinovial	VIH (¿?)	Clamidias[a]
Asociación HLA-B27	Ausente	70-90%[b]

[a]En la artritis reactiva no asociada al VIH. No hay indicios de estas infecciones en pacientes con artritis reactiva asociada al VIH.

[b]En blancos.

Entre el 80 y el 90% de los pacientes con artritis reactiva asociada al VIH tienen HLA-B27, al menos los caucásicos[12]. Sin embargo, los estudios en África indican que la mayoría de los pacientes con infección por VIH son HLA-B27 negativos[8,11]. Desde hace más de 20 años se sabe que la presencia del HLA-B27 está asociada a una progresión más lenta a sida[13]. En las personas HLA-B27 positivas infectadas por el VIH asintomáticas, las respuestas de los linfocitos T están dominadas por el reconocimiento de un epítopo de proteína p24 codificado por gag que no está presente en las personas HLA-B27 negativas y VIH positivas[14,15]. Otros alelos HLA asociados a mejor pronóstico de la infección por el VIH pueden estar implicados en la psoriasis y en la artritis psoriásica, como HLA-B13 y HLA-B57[13,14]. Aproximadamente la mitad de las personas blancas sin progresión tienen HLA-B57 o HLA-B27[15]. Otros factores genéticos e inmunitarios innatos asociados a no progresión son las asociaciones alélicas CCR5 delta32 y las interacciones HLA-C/KIR[15]. El HLA-B*57:03 era protector contra la progresión del VIH en un grupo de pacientes de Zambia, pero implicaba predisposición a la espondiloartritis[16].

Tratamiento

El tratamiento es parecido al de los pacientes VIH negativos con artritis reactiva. El elemento fundamental son los AINE; de hecho, la indometacina inhibe la replicación del VIH *in vitro,* lo que parece ser específico de este AINE[17]. Los pacientes tienen con frecuencia una respuesta inadecuada a los AINE solos. La sulfasalazina fue efectiva en algunos estudios en dosis de 1-3 g/día, y un estudio sugirió que mejoraba la infección por el VIH[18]. Al principio se pensó que el metotrexato estaba contraindicado por su efecto inmunodepresor, pero con un seguimiento estricto de las cargas virales del VIH, de las cifras de CD4 y del estado clínico del paciente, estudios más recientes han sugerido la utilidad del metotrexato en el tratamiento de la artritis reactiva y de la artritis psoriásica en el contexto de la infección por el VIH-1[19].

La hidroxicloroquina ha sido eficaz para tratar la artritis reactiva asociada al VIH, y también para disminuir la replicación del VIH *in vitro* y las cargas virales *in vivo*[20]. La artritis y las lesiones cutáneas de la artritis psoriásica y de la artritis reactiva asociada al VIH responden al retinoide sintético etretinato (0,5-1 mg/kg/día)[21], aunque

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 120.1** Queratodermia blenorrágica en un paciente con artritis reactiva e infección por el VIH.

● **Fig. 120.2** Psoriasis vulgar diseminada en un paciente con psoriasis asociada al VIH.

su uso debe reservarse para los pacientes que no responden a otros tratamientos debido a los efectos colaterales de este fármaco. Se han utilizado inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)[22,23], aunque deben emplearse con precaución y solo en pacientes con cifras de $CD4^+$ mayores de 200/µl y carga viral de VIH menor de 60.000 copias/mm^3[24,25]. Un estudio prospectivo de ocho pacientes con VIH con espondiloartritis o artritis reumatoide halló que los inhibidores del TNF son efectivos y seguros hasta 5 años cuando se adoptaron estas precauciones al iniciar el tratamiento[25].

Psoriasis y artritis psoriásica

La extensión de la afectación cutánea por la psoriasis puede ser amplia (fig. 120.2) en los pacientes infectados por el VIH, sobre todo en los que no reciben tratamiento antirretroviral. Es destacable que el linfoma cutáneo de linfocitos T puede parecerse a la psoriasis y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la psoriasis en personas VIH positivas[26]. La psoriasis y la artritis psoriásica eran infrecuentes en África subsahariana antes de la pandemia del VIH-1, con una prevalencia de psoriasis (en servicios de dermatología hospitalarios) entre el 0,05 y el 0,9% en el oeste de África y entre el 2,8 y el 3,5% en el sur de África[27]. No obstante, estas cifras han aumentado considerablemente en la era del VIH-1, con más del 5% de las personas VIH positivas con psoriasis. Asimismo, había pocos datos sobre la prevalencia de artritis psoriásica en África subsahariana. La artritis psoriásica estaba presente antes del inicio de la pandemia del VIH (el 41,6% en 61 pacientes con psoriasis), y muchos creen que también ha aumentado su incidencia debido al incremento de prevalencia del VIH[26,27]. Más recientemente, la prevalencia de psoriasis y artritis psoriásica asociada al VIH parece haber disminuido debido al tratamiento antirretroviral[7], aunque datos recientes procedentes de Taiwán indican que estos trastornos siguen siendo más frecuentes que entre la población sin infección por el VIH[3].

En general, la artritis psoriásica asociada al VIH es predominantemente poliarticular, afecta a las extremidades inferiores y es progresiva. La psoriasis es con frecuencia una mezcla de psoriasis en placas y psoriasis en gotas y, a diferencia de la artropatía, no remitió al inicio del sida[27,28]. El tratamiento antirretroviral es efectivo para la psoriasis asociada al VIH y para la artritis asociada[29,30]. La fototerapia puede mejorar el exantema cutáneo, pero también puede aumentar la replicación vírica, empeorar la enfermedad por el VIH y aumentar el riesgo de cáncer de piel. Otros fármacos eficaces son la ciclosporina (aunque es necesario un seguimiento estricto de la función renal) y el etretinato. También puede utilizarse el metotrexato, aunque con precaución[19]. Los inhibidores del TNF pueden utilizarse en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento previo, y algunos pacientes han presentado una mejoría considerable de las lesiones cutáneas y de la artritis[22,25,31], aunque con las precauciones habituales (v. anteriormente), porque las infecciones polimicrobianas frecuentes durante el tratamiento con este fármaco provocaron su suspensión en algunos pacientes[31].

Espondiloartritis indiferenciada

Se han observado síntomas de artritis reactiva o de artritis psoriásica, como la entesopatía (fascitis plantar, tendinitis de Aquiles), en los pacientes que no presentan una enfermedad avanzada. El tratamiento es sintomático (p. ej., AINE, inyecciones intralesionales de corticoides), aunque en pacientes con una enfermedad más extensa puede ser efectiva la sulfasalazina.

Necrosis avascular del hueso

Los estudios de casos y controles han mostrado una asociación a osteonecrosis después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), sobre todo en los que han recibido corticoides[32,33]. Un metaanálisis reciente puso de manifiesto un incremento a más del doble de la probabilidad de necrosis avascular (NAV) en los pacientes con infección por el VIH tratados con inhibidores de la proteasa[33]; no obstante, esta asociación se ha cuestionado recientemente en una extensa cohorte europea de 11.820 sujetos con un seguimiento durante 86.118 años-persona[34]. Otros factores contribuyentes son dislipidemia (asociada al tratamiento con inhibidor de proteasa), alcoholismo, tratamiento con acetato de megestrol, presencia de anticuerpos antifosfolípidos[35] y drogadicción por vía intravenosa[36], así como

por el propio VIH-1[37]. El síntoma de presentación más frecuente de la osteonecrosis es el dolor al apoyar en carga y con la actividad. Algunos pacientes pueden estar asintomáticos, y el diagnóstico puede basarse en hallazgos fortuitos de las pruebas radiológicas. La mayoría de los pacientes solicitan asistencia médica cuando ya se ha producido el colapso subcondral. Las radiografías, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la gammagrafía son útiles para diagnosticar la osteonecrosis, igual que en los pacientes VIH negativos.

Osteoartropatía pulmonar hipertrófica

La osteoartropatía pulmonar hipertrófica afecta a los huesos, las articulaciones y los tejidos blandos, y puede ocurrir en pacientes con infección por el VIH y neumonía por *Pneumocystis jiroveci.* Se caracteriza por dolor intenso en la extremidad inferior; deformidad de los dedos en palillo de tambor; artralgia; edema sin fóvea, y afectación de los tejidos blandos de los tobillos, las rodillas y los codos. La piel que cubre las zonas afectadas es brillante, edematosa y caliente. Las radiografías revelan una reacción perióstica extensa y cambios proliferativos subperiósticos en los huesos largos de las extremidades inferiores. La gammagrafía ósea puede mostrar un aumento de captación en las superficies corticales. El tratamiento de la neumonía por *P. jiroveci* suele mejorar este trastorno[38].

Osteopenia y osteoporosis

La osteopenia y la osteoporosis son tres veces más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH, con independencia del tratamiento antirretroviral[39], y pueden provocar fracturas patológicas[40]. Un metaanálisis mostró que el 15% de los pacientes VIH positivos tienen osteoporosis, y el 52%, osteopenia[41]. Los factores de riesgo de osteopenia son el uso de inhibidores de proteasa, infección por el VIH avanzada, carga viral alta, masa corporal baja, concentración baja de bicarbonato, aumento de la concentración de fosfatasa alcalina y, sobre todo, tabaquismo y carencia de vitamina D[42,43]. Los médicos deben tener un umbral bajo para hacer un cribado de la carencia de vitamina D, deben corregir su concentración y (si no se ha hecho ya por diversos motivos) deben recomendar el abandono del tabaco. Para mantener la densidad ósea se han empleado bisfosfonatos y, en pacientes con síndrome consuntivo por el VIH, testosterona[44].

Miopatía asociada al VIH

La afectación muscular por la infección por el VIH puede ir desde mialgias sin mayores complicaciones o un aumento asintomático de la creatina cinasa (CK) hasta formas graves e incapacitantes de piomiositis o polimiositis asociada al VIH (tabla 120.5, fig. 120.3). La seroconversión del VIH-1 puede coincidir también con mioglobinuria y mialgia aguda, lo que sugiere que el miotropismo del VIH puede estar presente en las fases iniciales de la infección.

Mialgia y fibromialgia

Un tercio de los pacientes VIH positivos tienen mialgias[2,45] y en una serie se observó que un 11% presentaban fibromialgia[46]. La fibromialgia se asocia a una duración más prolongada de la enfermedad y a un antecedente de depresión. El tratamiento es similar al de fibromialgia en personas no infectadas por el VIH, y consiste en antidepresivos, ejercicio, tranquilizar al paciente y realizar un seguimiento continuo.

Miopatía necrosante no inflamatoria y síndrome de consunción relacionado con el VIH

La consunción grave por infección crónica, cáncer, malabsorción y carencia nutricional es responsable con frecuencia de la debilidad y la incapacidad en los pacientes con sida[47]. Esta consunción ocasiona una pérdida de la masa muscular. La caquexia y la atrofia muscular asociadas al VIH provocan la «enfermedad de la delgadez» en África. Se ha descrito una miopatía necrosante no inflamatoria de patogenia incierta, responsable del 42% de los pacientes diagnosticados de miopatía[46]. Incluso en pacientes sin consunción considerable, las biopsias musculares han mostrado atrofia difusa, atrofia neurógena leve o pérdida de filamentos gruesos sin inflamación evidente. No está claro si este es un trastorno inmunitario, como han sugerido algunos expertos[48], o si es consecuencia de factores metabólicos o nutricionales. Los corticoides permiten recuperar la fuerza y la masa muscular[49].

Miopatía nemalínica

La miopatía nemalínica es un trastorno infrecuente descrito en algunos pacientes VIH positivos, pero también puede ser un trastorno congénito. La miopatía nemalínica es una alteración inespecífica de las miofibrillas por desorganización de la banda Z[50]. Las biopsias musculares muestran fibras tipo 1 atróficas, prominentes, con distribución anárquica y numerosos bastones intracitoplasmáticos en los centros de las fibras, que se corresponden con los bastones de nemalina en la microscopia electrónica. Habitualmente no se observan fibras necróticas ni infiltrados inflamatorios. Algunos pacientes pueden presentar una gammapatía monoclonal asociada[49]. Aunque no se observa inflamación, los corticoides pueden ser útiles. Además, se han publicado dos casos clínicos de tratamiento efectivo con inmunoglobulina intravenosa (IGIV)[51].

Polimiositis asociada al VIH

La polimiositis asociada al VIH se manifiesta por lo general pronto en el transcurso de la infección por el VIH, y puede ser su primera manifestación. En una serie numerosa de pacientes ambulatorios VIH positivos de una consulta municipal en Texas, la frecuencia fue de 2,2 por 1.000[52]. En otra serie de Taiwán, la prevalencia fue de 5 entre 20.444 pacientes en comparación con una frecuencia esperada de 3,23[3].

No está clara la patogenia de la polimiositis asociada al VIH, pero probablemente está relacionada con invasión vírica directa (con un efecto citopático y la consiguiente necrosis muscular), como sugirió un estudio histopatológico[53], o con una respuesta autoinmunitaria del huésped VIH positivo, como sugirió otro estudio[54].

La manifestación más frecuente es una debilidad muscular proximal progresiva subaguda asociada a aumento de la CK. La mialgia no es un síntoma de presentación prominente. Es infrecuente la afectación cutánea, así como la afectación de los músculos extraoculares y faciales. En un informe africano, la mayoría de los casos de polimiositis asociados al VIH eran mujeres y, en comparación con los casos de polimiositis VIH^-, eran más jóvenes y con una concentración sérica de CK cuatro veces menor[55]. Por otra parte, solo se han descrito algunos casos de dermatomiositis, habitualmente en el contexto de una inmunodeficiencia avanzada[56]. Las concentraciones de CK pueden ser más bajas o incluso normales en algunos pacientes con polimiositis asociada al VIH[52,55].

El tratamiento es parecido al de otras miopatías inflamatorias. La elevación de la CK y la debilidad muscular responden a dosis intermedias de glucocorticoides[52,55]. Los pacientes resistentes a este tratamiento pueden precisar inmunodepresores, como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo. Se ha empleado la IGIV con cierta efectividad. No obstante, estos fármacos deben utilizarse con precaución, y con un seguimiento estricto del estado clínico del paciente, de la cifra de $CD4^+$ y de la concentración de ARNm del VIH-1.

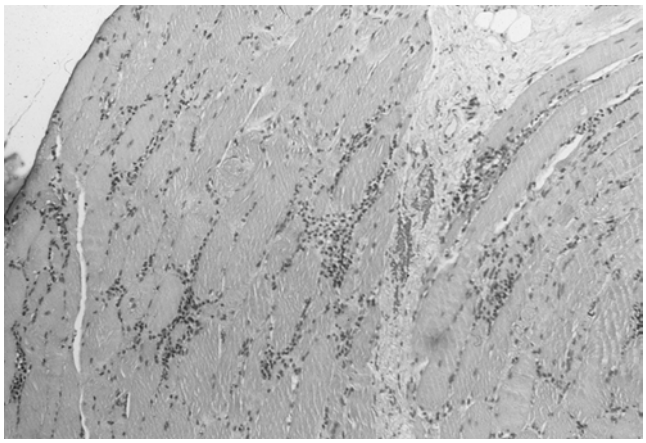
La elevación de la CK es frecuente en los pacientes con infección por el VIH, secundaria al propio VIH, a las conductas asociadas a riesgo alto de infección por el VIH (p. ej., consumo de cocaína) o al tratamiento del VIH[52]. En la mayoría de los pacientes, estas elevaciones son transitorias y tienen pocas consecuencias, pero precisan un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 120.5 Miopatías asociadas a infección por el VIH

Miopatías asociadas al VIH	Miopatías secundarias a antirretrovirales	Otras
Polimiositis por el VIH	Miopatía por zidovudina	Infecciones oportunistas con afectación muscular (toxoplasmosis)
Miositis por cuerpos de inclusión	Miopatías tóxicas relacionadas con otros NITI	Infiltraciones tumorales del músculo esquelético
Miopatía nemalínica	Síndrome de lipodistrofia asociada al VIH	Rabdomiolisis
Síndrome de linfocitosis infiltrante difusa	Síndrome de reconstitución inmunitaria asociada a TARGA	Piomiositis
Síndrome de consunción por el VIH	Miopatía asociada al raltegravir	
Procesos vasculíticos		
Miastenia grave y otros síndromes miasténicos		
Síndrome de fatiga crónica y fibromialgia		

NITI, nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; *TARGA*, tratamiento antirretroviral de gran actividad.



● **Fig. 120.3** Muestra de biopsia muscular de un paciente con polimiositis asociada al VIH.

seguimiento meticuloso de cualquier signo de deterioro clínico antes de realizar estudios electrodiagnósticos y biopsia.

Miositis por cuerpos de inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión es una complicación de la infección por el VIH[57]. La clínica, la histología y la inmunología de este trastorno son idénticas a las de la miositis por cuerpos de inclusión esporádica. Las biopsias musculares sugieren la presencia de dos procesos activos: un proceso autoinmunitario mediado por linfocitos T citotóxicos y un proceso degenerativo manifestado por fibras musculares vacuolizadas y depósitos de fibras relacionadas con el amiloide. El hallazgo de un aumento de la concentración de ARNm y de la expresión constitutiva de receptor 3 tipo Toll es especialmente interesante, ya que actúa como intermediario de los estímulos inflamatorios de los patógenos y de señales de peligro endógenas. Otro hallazgo vincula los sistemas inmunitarios innato y adaptativo en las fibras musculares de los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión asociada al VIH en estrecha proximidad a las células mononucleares infiltrantes[58]. Un análisis de cuatro casos de miositis por cuerpos de inclusión asociada al VIH mostró que los linfocitos T $CD8^+$ implicados alrededor de las fibras musculares eran específicos del virus y pueden tener una reacción cruzada con los antígenos en la superficie de las fibras musculares, lo que sugiere que el VIH puede activar una respuesta inflamatoria específica viral que puede conducir a la miositis por cuerpos de inclusión[59]. Otro estudio longitudinal que describió pacientes con y sin infección por el VIH y miositis demostró que en aquellos con polimiositis asociada al VIH podía debutar con manifestaciones características de la polimiositis típica; sin embargo, con el tiempo, casi todos acababan manifestando síntomas más compatibles con la miositis por cuerpos de inclusión, como debilidad de los músculos flexores de la mano y la muñeca, vacuolas con reborde en la biopsia y anticuerpos anti-NT5C1A[60].

Miopatía asociada al tratamiento

Es bien conocida la miopatía causada por tres antirretrovirales: zidovudina, didanosina y raltegravir[61,62]. La didanosina y la zidovudina pertenecen a la familia de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI), mientras que el raltegravir es un inhibidor de la integrasa. Se cree que la fisiopatología de la miopatía está relacionada con la dosis y se debe a una distrofia mitocondrial que provoca un agotamiento del ADN mitocondrial. Se ha planteado un mecanismo multifactorial consistente en inhibición de la maquinaria bioenergética de las mitocondrias, inhibición de la ADN-polimerasa γ, agotamiento de L-carnitina y estrés oxidativo por zidovudina. Los síntomas de miopatía comprenden debilidad muscular proximal, dolor a la palpación de los músculos y mialgias. Si aparece alguno de estos síntomas mientras se están tomando estos medicamentos, es preciso suspender la administración durante 4 semanas. Si no se observa mejoría clínica en esas 4 semanas, está indicado realizar una electromiografía y biopsias musculares para evaluar otras causas de miopatía.

El inhibidor de la integrasa raltegravir cada vez se incorpora con más frecuencia a las pautas de tratamiento antirretroviral debido a sus escasos efectos secundarios, aunque se ha descrito una mayor incidencia de mialgias. No obstante, esto no se asocia a un aumento de la concentración de CK, y tampoco depende de la dosis ni del tiempo[61]. Se recomienda interrumpir el tratamiento y cambiar a otro antirretroviral en caso de que aparezcan mialgias durante el tratamiento con raltegravir.

Rabdomiolisis

La rabdomiolisis puede aparecer en todas las fases de la infección por el VIH-1, y se identifican tres grupos: 1) rabdomiolisis asociada al VIH, incluyendo la rabdomiolisis en la infección por el VIH primaria, rabdomiolisis recurrente y rabdomiolisis aislada; 2) rabdomiolisis farmacógena, y 3) rabdomiolisis en la fase final del sida, posiblemente asociada a infecciones oportunistas del músculo. Los

fármacos implicados en la rabdomiolisis en los pacientes con VIH son didanosina, lamivudina, trimetoprima/sulfametoxazol, ritonavir, indinavir y raltegravir[62,63].

Síndrome de linfocitosis infiltrante difusa

El SLID, exclusivo de los pacientes VIH positivos, se caracteriza por aumento de tamaño de las glándulas salivales y linfocitos $CD8^+$ periféricos acompañados con frecuencia de síntomas de sequedad y de otras manifestaciones extraglandulares. La prevalencia del SLID está descendiendo desde la introducción del TARGA[64]. Empleando como criterio el aumento de tamaño parotídeo, la prevalencia en Houston (Texas) fue del 4% en la era previa al TARGA y del 0,8% después de la introducción de la terapia agresiva contra el VIH[65]. En otro estudio realizado en Grecia, con la xeroftalmía y la xerostomía como criterios diagnósticos (y confirmación mediante biopsia de una glándula salival secundaria y una gammagrafía con tecnecio)[66], la prevalencia del SLID fue del 7,8%, y ha bajado mucho en ese país y en otros desde la introducción del TARGA[2,64,67].

La asociación inmunogenética principal ha sido con alelos HLA-DRB1 que expresan la secuencia de aminoácidos ILEDE en la tercera región de diversidad (habitualmente HLA-DRB1*11:02, DRB*13:01 y DRB1*13:02)[64,68]. El retraso de la progresión a sida en los pacientes con SLID se ha atribuido a un retraso en la evolución del VIH desde la cepa M-trópica menos agresiva a la cepa T-trópica con replicación más rápida mediante una respuesta más efectiva de los linfocitos CD8[69]. Esta respuesta se ha atribuido en parte al hallazgo de homología de secuencia de un epítopo de seis residuos compartido por los alelos HLA-DRB1 asociados al SLID, con un bucle V3 en las cepas de VIH-1 M-trópicas. Los estudios de los inmunofenotipos de los linfocitos circulantes e infiltrantes tisulares y el análisis de la secuencia de receptor de linfocito T de las glándulas salivales sugirieron que el SLID representa una selección oligoclonal impulsada por antígeno y restringida por MHC de linfocitos $CD29^-$ $CD8^+$ que expresan receptores de guiado selectivo e infiltran las glándulas salivales, los pulmones y otros órganos, donde se cree que inhiben la replicación del VIH[69].

Las biopsias de las glándulas salivales secundarias muestran sialoadenitis focal, parecida a la observada en el síndrome de Sjögren, aunque con menos destrucción de las glándulas salivales (fig. 120.4). Los linfocitos $CD8^+$ forman la mayor parte del infiltrado inflamatorio[70,71], a diferencia de lo observado en el síndrome de Sjögren primario (no asociado al VIH). Los quistes linfoepiteliales son frecuentes en las glándulas parótidas de los pacientes con SLID, lo que provoca un espesamiento de las secreciones salivales que puede ser doloroso. El SLID puede cursar con linfadenopatía cervical difusa y aumento de los niveles de IgG4; por esta razón, las enfermedades asociadas a la IgG4 pueden remedar el SLID[72].

La presentación característica, casi diagnóstica, del SLID consiste en aumento de tamaño indoloro de las glándulas parótidas, a menudo masivo (fig. 120.5). Este aumento de tamaño se acompaña de sequedad en más del 60% de los pacientes. Aunque el aumento de tamaño de las glándulas parótidas y submandibulares es casi universal en este trastorno, también son prominentes algunas manifestaciones extraglandulares (tabla 120.6). El SLID y el síndrome de Sjögren tienen parecidos y diferencias (tabla 120.7).

Se han propuesto los criterios diagnósticos siguientes para el SLID:

- Seropositividad para el VIH mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas e inmunotransferencia de Western.
- Aumento de tamaño bilateral de las glándulas salivales o xerostomía durante más de 6 meses.
- Confirmación histológica de infiltración linfocítica de las glándulas salivales o lagrimales en ausencia de aumento de tamaño debido a un proceso granulomatoso o neoplásico.

Las biopsias de las glándulas salivales secundarias suelen ser positivas (v. fig. 120.4). La gammagrafía con galio 67 (fig. 120.6) de las glándulas salivales se utilizaba cuando la biopsia labial no es factible o no es concluyente. La gammagrafía con pertecnetato Tc 99m tiene escasa utilidad diagnóstica. La gammagrafía se utilizaba como prueba diagnóstica principal en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, porque la biopsia de una glándula salival secundaria suele ser negativa en los pacientes tratados con estos fármacos. La TC y la RM son útiles para determinar la extensión de la tumefacción glandular y para evaluar los quistes parotídeos y la posibilidad de cáncer glandular salival.

Los pacientes con tumefacción glandular asintomática y síntomas de sequedad leves o ausentes pueden tratarse mediante observación

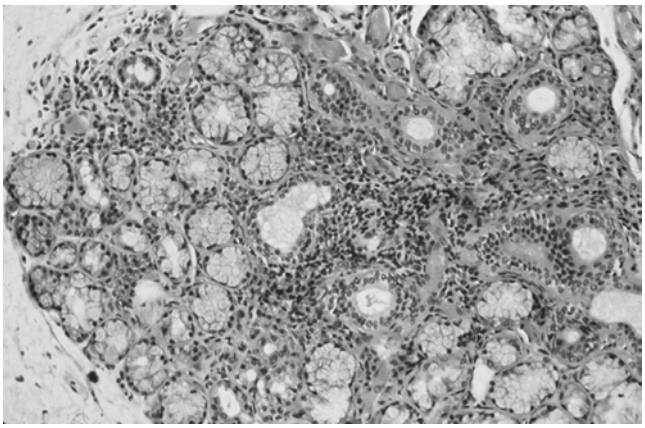


Fig. 120.4 Biopsia de una glándula salival secundaria de un paciente con un síndrome de linfocitosis infiltrante difusa. Obsérvese la conservación relativa de la estructura glandular, incluso con inflamación intersticial considerable.

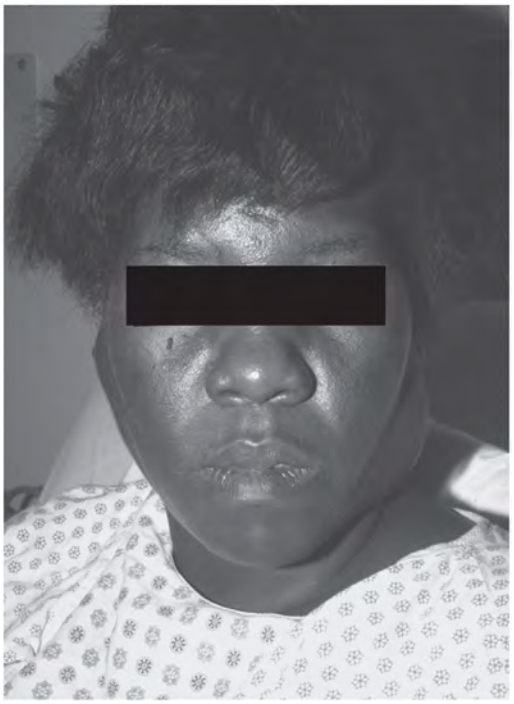


Fig. 120.5 Aumento de tamaño bilateral asimétrico masivo de las glándulas salivales en una paciente con un síndrome de linfocitosis infiltrante difusa. Fue la primera manifestación de la infección por el VIH en esta paciente. La TC reveló que era una masa sólida. A los 2 años de seguimiento después de tomar esta fotografía, el tamaño de la glándula no había cambiado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 120.6 Características extraglandulares del síndrome de linfocitosis infiltrante difusa

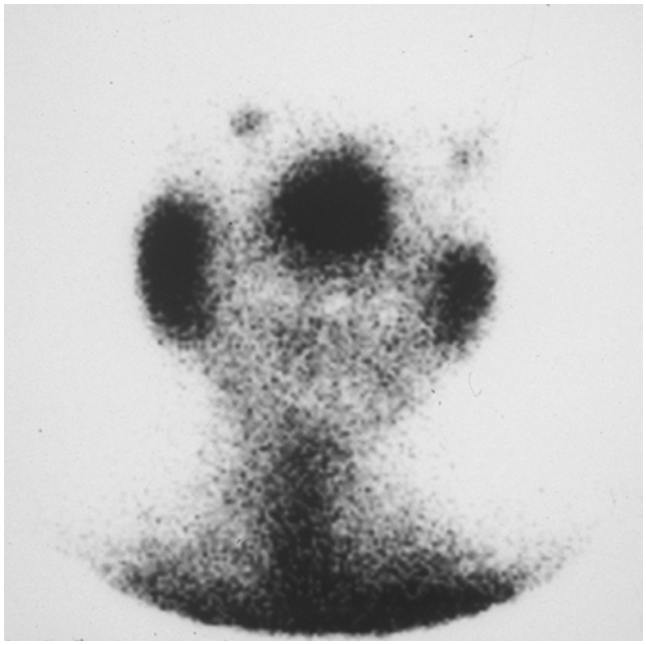
Pulmonares
Neumonitis intersticial linfocítica[a]
Neurológicas
Parálisis del VII par craneal[b]
Meningitis linfocítica aséptica
Neuropatía periférica
Digestivas
Hepatitis linfocítica
Renales
Acidosis tubular renal
Nefritis intersticial
Musculoesqueléticas
Artritis periférica
Polimiositis
Hematológicas
Linfoma[c]

[a]25-50%, pero en descenso.
[b]Por compresión mecánica por el tejido parotídeo inflamado.
[c]Signo de mal pronóstico.

TABLA 120.7 Similitudes y diferencias entre el síndrome de linfocitosis infiltrante difusa (SLID) y el síndrome de Sjögren

Característica	SLID	Síndrome de Sjögren
Tumefacción parotídea	Universal	Infrecuente
Sequedad	Frecuente	Muy frecuente
Síntomas extraglandulares	Frecuentes	Infrecuentes
Autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-Ro/La)	Infrecuentes	Frecuentes
Asociación HLA clase II	DRB1*11:02, DRB1*13:01, DRB1*13:02	DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01

periódica (tabla 120.8). El tratamiento antirretroviral es efectivo para los síntomas de sequedad y la tumefacción glandular asociados al SLID, y para algunas complicaciones, como la neuropatía[64]. También hemos observado que una tanda breve de tratamiento con dosis intermedias de corticoides (30-40 mg/día de prednisona) es eficaz para los síntomas de sequedad y la tumefacción glandular del SLID sin aumento de la frecuencia de infecciones oportunistas, incremento de la carga viral ni disminución de la cifra de $CD4^+$. No obstante, el efecto es transitorio y la tumefacción puede reaparecer al reducir la dosis o al retirar los corticoides. La neumonitis intersticial linfocítica puede precisar dosis más altas de corticoides (60 mg/día de prednisona), a veces durante periodos prolongados. Debe evitarse la radioterapia de las glándulas parótidas. La parálisis del VII par craneal suele responder mal al tratamiento. El tratamiento antirretroviral combinado es efectivo para hacer desaparecer los quistes epiteliales parotídeos, pero, si persisten, pueden tratarse mediante aspiración e instilación de 1 ml (40 mg) de metilprednisolona o de triamcinolona en el interior del quiste. La recidiva frecuente puede hacer necesaria la extirpación quirúrgica.



● **Fig. 120.6** Signo del «muñeco de nieve». Gammagrafía con galio 67 de las glándulas parótidas de un paciente con un síndrome de linfocitosis infiltrante difusa en el contexto de hemofilia.

TABLA 120.8 Tratamiento del síndrome de linfocitosis infiltrante difusa

Confortación e información
Asistencia dental periódica
Sin tratamiento específico en personas asintomáticas
Tratamiento antirretroviral eficaz
Pilocarpina o cevimelina para la sequedad
Glucocorticoides sistémicos
Drenaje e instilación de corticoides en los quistes linfoepiteliales parotídeos
Radioterapia de los quistes parotídeos

Vasculitis asociada a infección por el VIH

Se ha descrito un espectro amplio de vasculitis en los pacientes con infección por el VIH-1[73,74]. La fiebre, el malestar general, los exantemas, las cefaleas y los síntomas neurológicos son frecuentes en los pacientes VIH positivos, y los desencadenantes de vasculitis pueden ser microorganismos infecciosos específicos, fármacos o causas idiopáticas. Entre las causas infecciosas, las más frecuentes son probablemente el citomegalovirus y la tuberculosis.

Una serie identificó que 34 de 148 pacientes (23%) VIH positivos «sintomáticos» presentaban vasculitis[75]. Once de estos pacientes cumplían los criterios del American College of Rheumatology de un tipo específico de vasculitis, como vasculitis por hipersensibilidad en 6, panarteritis nudosa en 4 y púrpura de Henoch-Schönlein en 1. En otra serie de 98 pacientes chinos, el 20% tenía vasculitis, con pseudoenfermedad de Behçet en 15, púrpura de Henoch-Schönlein en 2, gangrena digital en 2 y vasculitis del SNC en 1[76]. La granulomatosis con poliangitis y la poliangitis microscópica pulmonar pueden aparecer en pacientes con cifras altas de $CD4^+$ y durante la reconstitución inmunitaria. También se han identificado casos de granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss)[77]. La enfermedad de Behçet y la policondritis recidivante pueden estar asociadas a infección por el VIH[77,78], y responden al TARGA[79].

En pacientes africanos con infección por el VIH se ha descrito una vasculitis necrosante focal rápidamente progresiva de la aorta y de las arterias grandes, con oclusión y formación y rotura ocasional de aneurismas. En un estudio reciente, el 90% de los pacientes VIH positivos, pero ningún paciente VIH negativo, tenían indicios de vasculitis leucocitoclástica adventicia de los *vasa vasorum* de las arterias femorales[80]. También se ha descrito una arteritis de células gigantes en pacientes con infección por el VIH con dilatación de la raíz aórtica[81]. La enfermedad de Kawasaki puede estar presente también en niños y adultos VIH positivos[82]. Estos pacientes pueden presentar una vasculitis crioglobulinémica con neumonía intersticial linfocítica asociada y sin coinfección por el virus de la hepatitis C. Los pacientes con vasculitis del SNC aislada presentan por lo general síndromes encefálicos y déficit neurológico[83]. En los niños y en un caso clínico de un adulto se describió una arteriopatía aneurismática cerebral asociada al VIH como causa de aneurismas fusiformes múltiples en el polígono de Willis[84]. La vasculitis del SNC puede manifestarse como accidentes cerebrovasculares recurrentes. Aunque las pruebas de imagen (RM, arteriografía) pueden ser útiles, puede ser necesaria una biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico. Se ha descrito una vasculitis granulomatosa necrosante no limitada al SNC en pacientes con cifras bajas de CD4 que responde al tratamiento antirretroviral[73]. Se ha publicado un caso clínico de vasculitis cerebral leucocitoclástica tratada con anticuerpo anti-CD25[85].

El diagnóstico se basa en un grado de sospecha elevado y en la arteriografía y la biopsia de lechos orgánicos específicos. Igual que en los pacientes inmunocompetentes, el antígeno anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA) y el antígeno anticitoplasma de neutrófilos citoplasmático (c-ANCA) pueden ser útiles en la granulomatosis con poliangitis o con poliangitis microscópica. Sin embargo, es importante realizar una biopsia y cultivos para descartar enfermedades infecciosas simuladoras.

Los corticoides son la pieza clave del tratamiento de la vasculitis asociada al VIH, pero en casos resistentes a este tratamiento se han empleado fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida, la IGIV y la plasmaféresis. La neuropatía dolorosa secundaria a vasculitis responde bien a los corticoides en dosis altas, a diferencia de la neuropatía periférica asociada al VIH[85,86].

Hipertensión pulmonar primaria

La hipertensión pulmonar es una enfermedad grave que acorta la esperanza de vida y afecta con frecuencia a pacientes más jóvenes. Los pacientes con sida e hipertensión pulmonar primaria presentan un grado de hipertensión pulmonar mayor que los pacientes sin sida[87,88]. El hallazgo histopatológico predominante es una arteriopatía pulmonar plexógena, aunque también se han observado cambios trombo-embólicos. Un grupo de investigadores encontró una asociación con HLA-DRB1*13:01 y HLA-DRB1*13:02, y con el alelo vinculado HLA-DRB3*03:01[88].

Los síntomas son disnea progresiva, edema pedio, tos no productiva, cansancio, síncope o presíncope, y dolor torácico. Las pruebas funcionales respiratorias muestran patrones restrictivos leves con disminución variable de las capacidades de difusión. En una revisión de 131 casos de hipertensión pulmonar asociada a infección por el VIH, el intervalo entre el diagnóstico de enfermedad por el VIH y el diagnóstico de hipertensión pulmonar fue de 33 meses. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la muerte fue de 6 meses[89]. Sin embargo, el pronóstico ha mejorado considerablemente gracias a los avances en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Las respuestas a los fármacos vasodilatadores —antagonistas del calcio, sildenafilo, prostanoides intravenosos e inhalados y antagonistas de la endotelina— y al TARGA son dispares, y estudios recientes muestran una disminución de la mortalidad[90,91].

Infección musculoesquelética asociada al VIH

Piomiositis

La piomiositis es una infección primaria del músculo esquelético que no está causada por una infección contigua; su origen es supuestamente hematógeno y se asocia con frecuencia a formación de abscesos. Es infrecuente en los países industrializados, pero sigue siendo una complicación importante de la infección por el VIH en las regiones más endémicas para el VIH, como África e India. Aparece por lo general en las fases avanzadas de la infección, con una cifra de CD4 inferior a 200/μl. *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente[92]. Otros microorganismos implicados son *Streptococcus pyogenes, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare, Nocardia asteroides, Salmonella enteritidis, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Pseudomonas aeruginosa* y estreptococos del grupo A. Recientemente también se han descrito casos de miositis infecciones por especies de microspórides entre pacientes infectados por VIH-1 con un grado avanzado de inmunodepresión[93].

La evolución clínica de la piomiositis puede dividirse básicamente en tres fases: invasiva, supurativa y final. La primera fase, que dura normalmente 1-3 semanas, se caracteriza por calambres localizados e induración acompañados de febrícula. Afecta con más frecuencia a grupos musculares grandes, en especial los de las extremidades inferiores. El grado de dolor y de fiebre aumenta en la segunda fase, que se caracteriza por la aparición de edema y purulencia en el músculo afectado. Sin tratamiento, la enfermedad progresa a la tercera fase; a las 3 semanas del inicio puede producir sepsis y muerte[94]. La tasa de mortalidad de la piomiositis oscila entre el 1 y el 20%. La ecografía y la RM con medio de contraste son efectivas para localizar la infección, aunque en ocasiones puede ser necesario el marcaje de los leucocitos. En muchos casos es necesario emplear antibióticos orales e intravenosos además de un drenaje quirúrgico.

Osteomielitis y artritis bacteriana

Los pacientes con infecciones avanzadas por VIH se vuelven más propensos a las infecciones bacterianas de huesos y articulaciones. El microorganismo identificado con más frecuencia es *S. aureus,* pero la causa más probable es el consumo de drogas por vía parenteral y no la propia infección por el VIH[95]. La osteomielitis tiene una tasa de mortalidad mayor del 20% en los pacientes con infección por el VIH. Los huesos afectados con más frecuencia son la muñeca, la tibia, la cabeza femoral y la parrilla costal, pero también puede afectar a la rótula y la mandíbula, aunque con menos frecuencia.

A causa del miedo a las complicaciones perioperatorias secundarias a la inmunodepresión causada por el VIH, algunos traumatólogos son reacios a practicar artroplastias en pacientes con infección por VIH. En una encuesta nacional a partir de la cual se generó una base de datos de pacientes infectados por VIH sometidos a artroplastia total de cadera, solo se observó un ligero aumento de complicaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

postoperatorias y de la estancia hospitalaria en comparación con los sujetos sin infección por VIH[96]. En otro estudio de pacientes con y sin infección por VIH que se sometieron a una artroplastia total de rodilla, los pacientes con infección por VIH mostraron un mayor riesgo de infección perioperatoria de la herida quirúrgica y un ligero aumento de la estancia hospitalaria, aunque no se observó un mayor riesgo de complicaciones generales[97].

Tuberculosis osteoarticular

La afectación osteoarticular, la cuarta manifestación extrapulmonar más frecuente de la tuberculosis, está presente en el 1-5% de los pacientes con tuberculosis. Puede imitar muchas enfermedades del aparato locomotor y puede manifestarse en distintas localizaciones. Menos del 50% de los pacientes con tuberculosis osteomuscular tienen signos radiográficos de tuberculosis pulmonar. *M. tuberculosis* se propaga por vía hematógena después de una infección pulmonar aguda o reactivada. Por lo general, las lesiones tuberculosas osteomusculares en los pacientes inmunocompetentes son solitarias, pero en el 30% de los pacientes con sida pueden ser multicéntricas[98]. Las vértebras son los huesos afectados más a menudo, principalmente en la transición dorsolumbar. La frecuencia de espondilitis tuberculosa es del 50-66%; la de artritis periférica, del 20-30%; la de osteomielitis, del 10-20%, y la de tenosinovitis y bursitis, del 1-3%, aproximadamente. El tratamiento consiste en antibioterapia cuádruple y, con frecuencia, intervención quirúrgica.

Infección por micobacterias atípicas

La infección osteomuscular causada por micobacterias atípicas es infrecuente en las personas inmunocompetentes[99]. Las micobacterias atípicas que causan con más frecuencia artritis séptica u osteomielitis asociada al VIH son complejo *M. avium-intracellulare, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium haemophilum, Mycobacterium terrae* y *Mycobacterium fortuitum. M. haemophilum* causa más de la mitad de los casos, seguida por *M. kansasii* en un 25% de los casos (fig. 120.7). Estas son infecciones sistémicas que afectan a varias articulaciones o regiones del aparato locomotor. Alrededor del 50% de los pacientes presentan lesiones cutáneas como nódulos, úlceras y fístulas[99]. Estas infecciones aparecen por lo general en una fase avanzada de la infección por el VIH-1, habitualmente cuando la cifra de linfocitos T $CD4^+$ es inferior a 100/µl. La osteomielitis por el complejo *M. avium-intracellulare* se asocia al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria después de iniciar el TARGA[100]. La claritromicina es efectiva asociada al tratamiento antituberculoso estándar[99].

Angiomatosis bacilar y osteomielitis

La angiomatosis bacilar es una enfermedad infecciosa multiorgánica causada por dos microorganismos muy relacionados: *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana.* Puede ser específica de los pacientes con infección por el VIH y, en menor medida, de otros pacientes inmunodeprimidos[101]. Las características clínicas de la angiomatosis bacilar y de la peliosis bacilar en los pacientes con infección por el VIH son fiebre (temperatura >37,8 °C; 93%), lesiones vasculares cutáneas o subcutáneas, adenopatías, osteomielitis y síntomas abdominales asociados a descenso notable de la cifra de linfocitos $CD4^+$, anemia y elevación de la fosfatasa alcalina sérica[101-104].

Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan osteomielitis asociada a enfermedad cutánea. Estas lesiones se caracterizan habitualmente por destrucción extensa del hueso cortical, periostitis, invasión medular y masa de tejidos blandos suprayacente que puede parecer una celulitis. El tratamiento con doxiciclina o eritromicina puede lograr la remisión completa de la angiomatosis bacilar, pero las lesiones óseas pueden precisar drenaje quirúrgico.

Infecciones fúngicas

Además de las infecciones bacterianas, los pacientes con infección por el VIH avanzada (cifra de linfocitos T $CD4^+$ <100/µl) tienen un riesgo elevado de infecciones fúngicas del aparato locomotor, en especial infecciones causadas por *Candida albicans*[105] y *Sporothrix schenckii*[106]. *S. schenckii* puede causar una afectación oligoarticular o incluso poliarticular y tenosinovitis (fig. 120.8), y puede ser

● **Fig. 120.7** (A, B) Afectación de la articulación y de la vaina sinovial a causa de una infección por *Mycobacterium kansasii.*

especialmente difícil de erradicar, con necesidad de tratamiento antifúngico supresor a largo plazo. Los pacientes con infección por el VIH-1 pueden presentar distintas infecciones fúngicas diseminadas, como histoplasmosis, criptococosis y blastomicosis, que a menudo provocan osteomielitis.

Infecciones parasitarias

La toxoplasmosis muscular afecta a pacientes con inmunosupresión profunda, y por lo general provoca una miopatía subaguda dolorosa y una toxoplasmosis multiorgánica concurrente[107]. Los quistes con *Toxoplasma* se localizan principalmente en las fibras musculares en la biopsia muscular, y la identificación de estos quistes puede ser más fácil con anticuerpos específicos o mediante microscopia electrónica. La toxoplasmosis muscular puede ocasionar debilidad muscular como la polimiositis. El tratamiento se basa en una combinación de fármacos con acción sinérgica frente a *T. gondii,* como pirimetamina y sulfadiazina o trisulfapirimidinas.

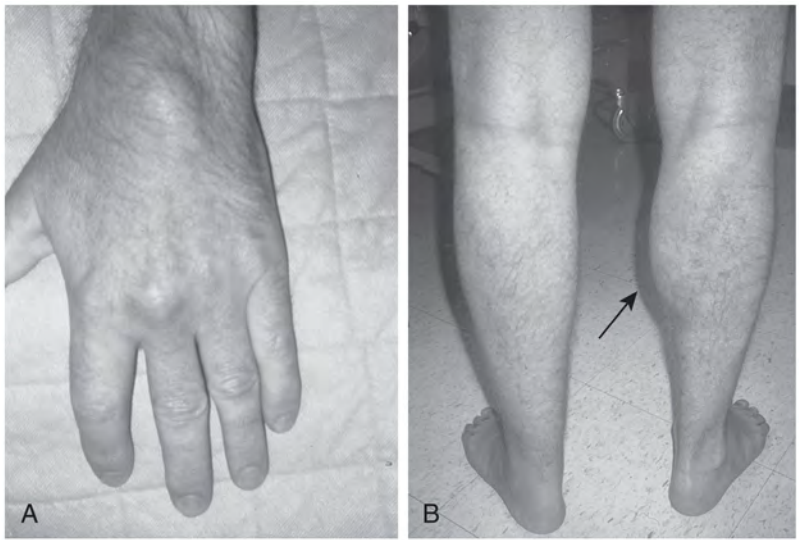
Respuesta de otras enfermedades reumáticas a la infección por el VIH

Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral, muchos estudios indicaban que, al disminuir la cifra de linfocitos T CD4, era habitual la remisión de la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, gracias al tratamiento antirretroviral, la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, y las enfermedades reumáticas se observan con más frecuencia en pacientes con infección por VIH. La AR y el LES se han descrito como complicaciones del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria[108,109]. Según parece, la prevalencia de AR en el contexto de la infección por VIH es baja, según un estudio en el que se realizó una revisión bibliográfica mediante el sistema GRADE[108]. De hecho, la infección por VIH podría provocar un resultado falso positivo en la determinación de factor reumatoide y anticuerpos CCP. No obstante, se han observado casos de coexistencia de la AR con el VIH avanzado. Aunque la coexistencia del VIH y AR o LES es más frecuente cuando la infección por VIH está bien controlada, la actividad de la AR y el LES parece disminuir en presencia de una infección concomitante por VIH, aunque la frecuencia de las reagudizaciones del LES no se correlacionó con el uso del tratamiento antirretroviral[109,110].

Síndrome de reconstitución inmunitaria relacionado con el tratamiento antirretroviral de gran actividad

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) es una interesante paradoja que se produce cuando el sistema inmunitario se reconstituye después del inicio del tratamiento retroviral eficaz. Provoca un rápido deterioro de la situación clínica a pesar del aumento de la cifra absoluta de CD4 y de la disminución de la carga viral del VIH-1[111-114]. Se cree que el SIRI se debe a una desregulación en el contexto del aumento de los linfocitos T CD4 sumamente específicos de un antígeno determinado, o bien a la respuesta excesiva del sistema inmunitario innato a los linfocitos T colaboradores[114]. Existe una correlación inversa entre la cifra absoluta de linfocitos CD4 y la probabilidad de aparición del SIRI.

Una de las manifestaciones del SIRI es la autoinflamación, que conlleva la aparición de enfermedades autoinmunitarias. Tras la instauración del tratamiento antirretroviral se ha descrito la aparición de enfermedades como linfocitosis CD8 cerebral, síndrome de Guillain-Barré, alopecia universal e ileítis terminal, así como la aparición *de novo* de AR, polimiositis, LES, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Still del adulto y sarcoidosis. Existen unos criterios que deben aplicarse para diagnosticar el SIRI. Es necesaria la existencia de un diagnóstico de sida, estar actualmente en tratamiento con antirretrovirales que provoquen un aumento de la cifra de linfocitos CD4 y un descenso de la carga viral del VIH, así como una respuesta exagerada a la infección y síntomas inflamatorios que aparecen durante el tratamiento y que no pueden explicarse por otras causas. En un metaanálisis se observó que el riesgo de SIRI es máximo en los pacientes con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 50 células/μl[111]. Por consiguiente, es preferible administrar el tratamiento antirretroviral antes de que la inmunodeficiencia esté avanzada.



● **Fig. 120.8** (A) Sinovitis de la tercera articulación metacarpofalángica y derrame en la vaina tendinosa del extensor largo de los dedos en la superficie dorsal de la muñeca. (B) Quiste de Baker disecante *(flecha)* en el mismo paciente con infección diseminada por *Sporothrix schenckii* (microorganismo cultivado en el líquido sinovial obtenido de ambas localizaciones).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Anomalías analíticas reumatológicas asociadas a la infección por el VIH

En los pacientes con VIH son frecuentes las anomalías de la inmunidad humoral, pero pocas veces están asociadas a signos clínicos graves. La anomalía analítica más frecuente es la hiperglobulinemia policlonal, presente en el 45% de las personas VIH positivas[115]. En algunas series se ha detectado factor reumatoide y anticuerpos antinucleares, habitualmente en títulos bajos, en el 17% de los pacientes con infección por el VIH[115,116], pero los anticuerpos anti-ADN bicatenario y la hipocomplementemia son infrecuentes. En la infección por el VIH avanzada pueden aumentar los títulos de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) y de factor reumatoide. Aunque más específicos que el factor reumatoide, antes de la reconstitución inmunitaria, los ACPA son un marcador diagnóstico poco fiable de AR y no pronostican invariablemente una AR futura. En series antiguas se observó que el 95% de los pacientes con sida sin tratamiento presentaban anticuerpos IgG anticardiolipina, sobre todo los pacientes con enfermedad avanzada, y en general el 20-30% de las personas VIH positivas[117]. Se asocian con poca frecuencia a episodios tromboembólicos. Se han detectado c-ANCA y p-ANCA en el suero de personas VIH positivas, así como anticuerpos antimembrana basal glomerular[118]. La crioglobulinemia está descendiendo desde la introducción del TARGA[119]. De hecho, con el TARGA, muchas de estas anomalías serológicas disminuirán o desaparecerán.

Conclusión

Las consecuencias de la pandemia por el VIH global siguen aumentando, y los reumatólogos deben conocer la amplia variedad de enfermedades reumáticas que presentan los pacientes VIH positivos. El TARGA ha cambiado la evolución natural de la infección por el VIH. Ha modificado la frecuencia y la expresión de algunos síndromes clínicos relacionados con el VIH, y se asociado de manera directa (efectos secundarios) e indirecta (reconstitución inmunitaria) a la aparición de otros nuevos. Al aumentar la supervivencia y mejorar el tratamiento, la diversidad de enfermedades reumáticas observadas en los pacientes VIH positivos es una «diana en movimiento» para los reumatólogos, y es probable que siga evolucionando.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. UNAIDS: Data 2018 http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf.
2. Kole AK, Roy R, Kole DC: Musculoskeletal and rheumatological disorders in HIV infection: experience in a tertiary referral center, *Indian J Sex Transm Dis* 34:107-112, 2013.
3. Yen Y, Chuang P, Jen I, et al: Incidence of autoimmune diseases in a nationwide HIV/AIDS patient cohort in Taiwan, 2000-2012, *Ann Rheum Dis* 76:61-665, 2016.
4. Rynes RI, Goldenberg DL, DiGiacomo R, et al: Acquired immunodeficiency syndrome-associated arthritis, *Am J Med* 84:810-816, 1988.
5. Bileckot R, Mouaya A, Makuwa M: Prevalence and clinical presentations of arthritis in HIV-positive patients seen at a rheumatology department in Congo-Brazzaville, *Rev Rhum Engl Ed* 65:549-554, 1998.
6. Berman A, Cahn P, Perez H, et al: Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics, *J Rheumatol* 26:1158-1162, 1999.
7. Nguyen BY, Reveille JD: Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era, *Curr Opin Rheumatol* 21:404-410, 2009.
8. Mody GM, Parke FA, Reveille JD: Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:265-287, 2003.
9. Ornstein MH, Sperber K: The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis, *Arthritis Rheum* 39:157-161, 1996.
10. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC: Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome: data from three large cohort studies, *Rheum Dis Clin North Am* 18:267-276, 1992.
11. Njobvu P, McGill P: Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia, *J Rheumatol* 32:1299-1304, 2005.
12. Reveille JD, Conant MA, Duvic M: Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum* 33:1574-1578, 1990.
13. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al: Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection, *Nat Med* 2:405-411, 1996.
14. Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, et al: HLA alleles associated with delayed progression to AIDS contribute strongly to the initial CD8(+) T cell response against HIV-1, *PLoS Med* 3:e403, 2006.
15. Naranbhai V, Carrington M: Host genetic variation and HIV disease: from mapping to mechanism, *Immunogenetics* 69(8–9):489-498, 2017.
16. Lopez-Larrea C, Njobvu PD, Gonzalez S, et al: The HLA-B*5703 allele confers susceptibility to the development of spondylarthropathies in Zambian human immunodeficiency virus-infected patients with slow progression to acquired immunodeficiency syndrome, *Arthritis Rheum* 52:275-279, 2005.
17. Bourinbaiar AS, Lee-Huang S: The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication, *FEBS Lett* 60:85-88, 1993.
18. Njobvu PD, McGill PE: Sulphasalazine in the treatment of HIV-related spondyloarthropathy, *Br J Rheumatol* 36:403-404, 1997.
19. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al: The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection, *J Am Acad Dermatol* 31:372-375, 1994.
20. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, et al: Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine, *Clin Ther* 18:1080-1092, 1996.
21. Louthrenoo W: Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate: report of 2 cases, *J Rheumatol* 20:1243-1246, 1993.
22. Fink DL, Hedley L, Miller RF, et al: Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals, *Int J STD AIDS* 28(2):110-119, 2016.
23. Kim SY, Solomon DH: Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection, *Nat Rev Rheumatol* 6:165-174, 2010.
24. Filippi J, Roger PM, Schneider SM, et al: Infliximab and human immunodeficiency virus infection: viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis, *Arch Intern Med* 166:1783-1784, 2006.
25. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al: The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease, *Ann Rheum Dis* 67:710-712, 2008.
26. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, et al: HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features and management, *Lancet Infect Dis* 10:470-478, 2010.
27. Ouédraogo DD, Meyer O: Psoriatic arthritis in Sub-Saharan Africa, *Joint Bone Spine* 79:17-19, 2012.
28. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, et al: Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome, *Arthritis Rheum* 31:1034-1040, 1988.

29. Duvic M, Crane MM, Conant M, et al: Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males, *Arch Dermatol* 130:447-451, 1994.
30. McGonagle D, Reade S, Marzo-Ortega H, et al: Human immunodeficiency virus associated spondyloarthropathy: pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment, *Ann Rheum Dis* 60:696-698, 2001.
31. Bartke U, Venten I, Kreuter A, et al: Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab, *Br J Dermatol* 150:784-786, 2004.
32. Whitlock GG, Herbert S, Copas A, et al: Avascular necrosis in HIV patients: a case-control study, *Int J STD AIDS* 24:799-803, 2013.
33. Permpalung N, Ungprasert P, Summachiwakij S, et al: Protease inhibitors and avascular necrosis: a systematic review and meta-analysis, *Int J Antimicrob Agents* 44:93-95, 2014.
34. Borges ÁH, Hoy J, Florence E, et al: Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large international HIV cohort, *Clinl Infect Dis* 64(10):1413-1421, 2017.
35. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, et al: Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain, *J Acquir Immune Defic Syndr* 42: 286-292, 2006.
36. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, et al: Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases, *Clin Infect Dis* 38:1009-1016, 2004.
37. Gerster JC, Camus JP, Chave JP, et al: Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients, *J Rheumatol* 18:300-302, 1991.
38. Gunnarsson G, Karchmer AW: Hypertrophic osteoarthropathy associated with Pneumocystis carinii pneumonia and human immunodeficiency virus infection, *Clin Infect Dis* 22:590-591, 1996.
39. Shaiykova A, Pasquet A, Goujard C, et al: Reduced bone mineral density among HIV-infected, virologically controlled young men: prevalence and associated factors, *AIDS* 32:2689-2696, 2018.
40. Peters BS, Perry M, Wierzbicki AS, et al: A cross-sectional randomised study of fracture risk in people with HIV infection in the PROBONO 1 study, *PloS One* 8:e78048, 2013.
41. Paccou J, Viget N, Legrout-Gerot I, et al: Bone loss in patients with HIV infection, *Joint Bone Spine* 76:637-641, 2009.
42. Kooij KW, Wit FW, Bisschop PH, et al: Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection is largely explained by body weight, smoking and prior advanced HIV disease, *J Infect Dis* 211:539-548, 2015.
43. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA: Vitamin D and bone loss in HIV, *Curr Opin HIV AIDS* 11(3):277-284, 2016.
44. Lin D, Rieder M: Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection, *Cochrane Database Syst Rev* 18, 2007, CD005645.
45. Buskila D, Gladman D: Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus, *Rev Infect Dis* 12:223-235, 1990.
46. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, et al: Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team, *Am J Med* 92:368-374, 1992.
47. Miro O, Pedrol E, Cebrian M, et al: Skeletal muscle studies in patients with HIV-related wasting syndrome, *J Neurol Sci* 150:153-159, 1997.
48. Gherardi R, Chariot P, Authier FJ: Muscular involvement in HIV infection, *Rev Neurol (Paris)* 151:603-607, 1995.
49. Simpson DM, Bender AN, Farraye J, et al: Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy, *Neurology* 40:535-538, 1900.
50. Miro O, Masanes F, Pedrol E, et al: A comparative study of the clinical and histological characteristics between classic nemaline myopathy and that associated with the human immunodeficiency virus, *Med Clin* 105:500-503, 1995.
51. de Sanctis JT, Cumbo-Nacheli G, Dobbie D, et al: HIV-associated nemaline rod myopathy: role of intravenous immunoglobulin therapy in two persons with HIV/AIDS, *AIDS Read* 18:90-94, 2008.
52. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al: Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome, *Arthritis Rheum* 49:172-178, 2003.
53. Seidman R, Peress NS, Nuovo GJ: In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids in skeletal muscle in patients with myopathy, *Mod Pathol* 7:369-375, 1994.
54. Leon-Monzon M, Lamperth L, Dalakas MC: Search for HIV proviral DNA and amplified sequences in the muscle biopsies of patients with HIV polymyositis, *Muscle Nerve* 16:408-413, 1993.
55. Heckmann JM, Pillay K, Hearn AP, et al: Polymyositis in African HIV-infected subjects, *Neuromuscul Disord* 20:735-739, 2010.
56. Carroll MB, Holmes R: Dermatomyositis and HIV infection: case report and review of the literature, *Rheumatol Int* 31:673-679, 2011.
57. Cupler EJ, Leon-Monzon M, Miller J, et al: Inclusion body myositis in HIV-1 and HTLV-1 infected patients, *Brain* 119:1887-1893, 1996.
58. Schreiner B, Voss J, Wischhusen J, et al: Expression of toll-like receptors by human muscle cells in vitro and in vivo: TLR3 is highly expressed in inflammatory and HIV myopathies, mediates IL-8 release and up-regulation of NKG2D-ligands, *FASEB J* 20:118-120, 2006.
59. Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, et al: Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: four cases with clonal expansion of viral-specific T cells, *Ann Neurol* 61:466-475, 2007.
60. Lloyd TE, Pinal-Fernandez I, Michelle EH, et al: Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients, *Neurology* 88:1454-1460, 2017.
61. Calza L, Danese I, Colangeli V, et al: Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a Raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study, *AIDS Res Hum Retrovir* 30:1162-1169, 2014.
62. Scruggs ER, Dirks Naylor AJ: Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy, *Pharmacology* 82:83-88, 2008.
63. Authier FJ, Gherardi RK: Muscular complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the era of effective anti-retroviral therapy, *Rev Neurol (Paris)* 162:71-81, 2006.
64. Basu D, Williams FM, Ahn CW, et al: Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, *Arthritis Rheum* 55:466-472, 2006.
65. Williams FM, Cohen PR, Jumshyd J, et al: Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type 1-positive outpatients, *Arthritis Rheum* 41:863-868, 1998.
66. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, et al: Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology, *Br J Rheumatol* 37:691-695, 1998.
67. Panayiotakopoulos GD, Aroni K, Kyriaki D, et al: Paucity of Sjogren-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients in the HAART era. Part II, *Rheumatology* 42:1164-1167, 2003.
68. Itescu S, Rose S, Dwyer E, et al: Certain HLA-DR5 and -DR6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type 1 characterized by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression, *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11472-11476, 1994.
69. Itescu S, Dalton J, Zhang HZ, et al: Tissue infiltration in a CD8 lymphocytosis syndrome associated with human immunodeficiency virus-1 infection has the phenotypic appearance of an antigenically driven response, *J Clin Invest* 91:2216-2225, 1993.
70. Kazi S, Cohen PR, Williams F, et al: The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: clinical and immunogenetic features in 35 patients, *AIDS* 10:385-391, 1996.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

71. Itescu S, Winchester R: Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome, *Rheum Dis Clin North Am* 18:683-697, 1992.
72. Yu HT, Lee CH, Huang SC, et al: Unsuspected human immunodeficiency virus infection presenting as immunoglobulin G4-related lymphadenopathy: a case report, *Int J STD AIDS* 29:92-95, 2017.
73. Garcia-Garcia JA, Macias J, Castellanos V, et al: Necrotizing granulomatous vasculitis in advanced HIV infection, *J Infect* 47:333-335, 2003.
74. Guillevin L: Vasculitides in the context of HIV infection, *AIDS* 22:S27-S33, 2008.
75. Gherardi R, Belec L, Mhiri C, et al: The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a clinicopathologic evaluation, *Arthritis Rheum* 36:1164-1174, 1993.
76. Zhang X, Li H, Li T, et al: Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China, *J Rheumatol* 34:1760-1764, 2007.
77. Nguyen H, Ferentz K, Patel A, et al: Churg-Strauss syndrome associated with HIV infection, *J Am Board Fam Pract* 18:140-142, 2005.
78. Belzunegui J, Cancio J, Pego JM, et al: Relapsing polychondritis and Behcet's syndrome in a patient with HIV infection, *Ann Rheum Dis* 54:780, 1995.
79. Cicalini S, Gigli B, Palmieri F, et al: Remission of Behcet's disease and keratoconjunctivitis sicca in an HIV-infected patient treated with HAART, *Int J STD AIDS* 15:139-140, 2004.
80. Brand M, Woodiwiss AJ, Michel F, et al: Large vessel adventitial vasculitis characterizes patients with critical lower limb ischemia with as compared to without human immunodeficiency virus infection, *PloS One* 9:e106205, 2014.
81. Pillay B, Ramdial PK, Naidoo DP: HIV-associated large-vessel vasculopathy: a review of the current and emerging clinicopathological spectrum in vascular surgical practice, *Cardiovasc J Afr* 26:70-81, 2015.
82. Stankovic K, Miailhes P, Bessis D, et al: Kawasaki-like syndromes in HIV-infected adults, *J Infect* 55:488-494, 2007.
83. Brannagan TH: Retroviral-associated vasculitis of the nervous system, *Neurol Clin* 15:927-944, 1997.
84. Ake JA, Erickson JC, Lowry KJ: Cerebral aneurysmal arteriopathy associated with HIV infection in an adult, *Clin Infect Dis* 43:e46-e50, 2006.
85. Nieuwhof CM, Damoiseaux J, Cohen Tervaert JW: Successful treatment of cerebral vasculitis in an HIV-positive patient with anti-CD25 treatment, *Ann Rheum Dis* 65:1677-1678, 2006.
86. Bradley WG, Verma A: Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: relief of pain with prednisone therapy, *Neurology* 47:1446-1451, 1996.
87. Coplan NL, Shimony RY, Ioachim HL, et al: Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection, *Am J Med* 89:96-99, 1990.
88. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, et al: Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles, *Am J Respir Crit Care Med* 153:1299-1301, 1996.
89. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al: HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases, *Chest* 118:1133-1141, 2000.
90. Araújo I, Enjuanes-Grau C, Lopez-Guarch CJ, et al: Pulmonary arterial hypertension related to human immunodeficiency virus infection: a case series, *World J Cardiol* 6:495-501, 2014.
91. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al: Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 167:1433-1439, 2003.
92. Ansaloni L: Tropical pyomyositis, *World J Surg* 20:613-617, 1996.
93. Patel AK, Patel KK, Chickabasaviah YT, et al: Microsporidial polymyositis in human immunodeficiency virus–infected patients, a rare life-threatening opportunistic infection: clinical suspicion, diagnosis, and management in resource-limited settings, *Muscle Nerve* 51(5):775-780, 2015.
94. Scharschmidt TJ, Weiner SD, Myers JP: Bacterial pyomyositis, *Curr Infect Dis Rep* 6:393-396, 2004.
95. Belzunegui J, Gonzalez C, Lopez L, et al: Osteoarticular and muscle infectious lesions in patients with the human immunodeficiency virus, *Clin Rheumatol* 16(5):450-453, 1997.
96. Naziri Q, Boylan MR, Issa K, et al: Does HIV infection increase the risk of perioperative complications after THA? A nationwide database study, *Clin Orthop Relat Res* 473(2):581-586, 2014.
97. Boylan MR, Basu N, Naziri Q, et al: Does HIV infection increase the risk of short-term adverse outcomes following total knee arthroplasty? *J Arthroplasty* 30(9):1629-1632, 2015.
98. Jellis JE: Human immunodeficiency virus and osteoarticular tuberculosis, *Clin Orthop Relat Res* 398:27-31, 2002.
99. Hirsch R, Miller SM, Kazi S, et al: Human immunodeficiency virus-associated atypical mycobacterial skeletal infections, *Semin Arthritis Rheum* 25:347-356, 1996.
100. Kahlon SS, East JW, Sarria JC: Mycobacterium-avium-intracellulare complex immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS presenting as osteomyelitis, *AIDS Read* 18:515-518, 2008.
101. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, et al: An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome, *Am J Clin Pathol* 80:714-718, 1983.
102. Tehranzadeh J, Ter-Oganesyan RR, Steinbach LS: Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS, Part I. Infectious musculoskeletal conditions, *Skeletal Radiol* 33:249-259, 2004.
103. Mohle-Boetani JC, Koehler JE, Berger TG, et al: Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics in a case-control study, *Clin Infect Dis* 22:794-800, 1996.
104. Markowicz M, Käser S, Müller A, et al: Bacillary angiomatosis presenting with facial tumor and multiple abscesses, *Medicine (Baltimore)* 95(28):e4155, 2016.
105. Edelstein H, McCabe R: Candida albicans septic arthritis and osteomyelitis of the sternoclavicular joint in a patient with human immunodeficiency virus infection, *J Rheumatol* 18:110-111, 1991.
106. Heller HM, Fuhrer J: Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature, *AIDS* 5:1243-1246, 1991.
107. Gherardi R, Baudrimont M, Lionnet F, et al: Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study, *Ann Neurol* 32:535-542, 1992.
108. Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, et al: HIV/AIDS and rheumatoid arthritis, *Autoimmun Rev* 14(5):396-400, 2015.
109. Tarr G, Makda M, Musenge E, et al: Effect of human immunodeficiency virus infection on disease activity in rheumatoid arthritis: a retrospective study in South Africans, *J Rheumatol* 41:1645-1649, 2014.
110. Mody GM, Patel N, Budhoo A, et al: Concomitant systemic lupus erythematosus and HIV: case series and literature review, *Semin Arthritis Rheum* 44:186-194, 2014.
111. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 10(4):251-261, 2010.
112. Nelson AM, Manabe YC, Lucas SB: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): what pathologists should know, *Semi Diagn Pathol* 34(4):340-351, 2017.
113. Shelburne SA, Hamil RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy, *Medicine (Baltimore)* 81:213-227, 2002.
114. Wilson EMP, Sereti I: Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs, *Immunol Rev* 254:343-354, 2013.
115. Kaye BR: Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV), *Ann Intern Med* 111:158-167, 1989.

116. du Toit R, Whitelaw D, Taljaard JJ, et al: Lack of specificity of anticyclic citrullinated peptide antibodies in advanced human immunodeficiency virus infection, *J Rheumatol* 38:1055-1060, 2011.
117. Petrovas C, Vlachoyiannopoulos PG, Kordossis T, et al: Anti-phospholipid antibodies in HIV infection and SLE with or without antiphospholipid syndrome: comparisons of phospholipid specificity, avidity and reactivity with beta2-GPI, *J Autoimmun* 13:347-355, 1999.
118. Savige JA, Chang L, Horn S, et al: Anti-nuclear, anti-neutrophil cytoplasmic and anti-glomerular basement membrane antibodies in HIV-infected individuals, *Autoimmunity* 18:205-211, 1994.
119. Bonnet F, Pineau JJ, Taupin JL, et al: Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients, *J Rheumatol* 30:2005-2010, 2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

121

Artritis vírica

PHILIPPE GASQUE Y XAVIER GUILLOT

PUNTOS CLAVE

- La infección vírica puede causar artralgia crónica y poliartritis simétrica, en especial en los pacientes de edad avanzada.
- Hay que tener en cuenta los antecedentes de exposición, viajes, profesión y vacunación.
- El parvovirus B19 es una de las formas más frecuentes de artritis víricas.
- La artritis por rubéola afecta a los adultos jóvenes. La vacunación de la rubéola ha disminuido la incidencia global de infección, pero puede provocar artritis por sí sola.
- Los alfavirus transmitidos por el mosquito africano/asiático son causas de artritis y exantema. Están apareciendo brotes epidémicos en todo el mundo (incluyendo Europa, el Caribe y EE. UU.).
- El alfavirus chikunguña puede causar artralgia crónica que evoluciona a artritis, meses o años después de la infección y en más del 50% de los pacientes adultos.
- El virus de la hepatitis C, los flavivirus y otros muchos virus que encuentran refugio en los tejidos sinoviales pueden causar artritis.
- Unas respuestas antivíricas celulares y humorales potentes pueden ser incapaces de evitar la persistencia vírica. Los virus pueden interferir en la respuesta inmunitaria innata.
- Las respuestas autoinmunitarias no convencionales pueden provocar artritis. Es infrecuente la presencia de anticuerpos anticitrulinados, y la identidad de los autoantígenos aún no se ha caracterizado.
- Los fibroblastos y macrófagos sinoviales que contienen restos víricos organizan la respuesta inflamatoria y están asociados a angiogénesis y a hiperplasia celular (formación de *pannus*).
- Pueden ser útiles los antiinflamatorios no esteroideos, el metotrexato y la vacunación preventiva.

Introducción

Se han relacionado muchos virus con enfermedades artritógenas y con enfermedades similares a la artritis reumatoide (AR): los alfavirus del Viejo Mundo, como el virus de chikunguña (VCHIK) y el virus del río Ross (VRR)[1-5] y, con menos frecuencia, el parvovirus B19, el virus de Epstein-Barr (VEB), el de la rubéola y el virus de la hepatitis B/C (VHB/VHC) (tabla 121.1)[6-9]. Otros virus, como el adenovirus, el virus de Coxsackie, el VIH, el de la gripe, el del sarampión, el de la parotiditis y el de la varicela zóster, están relacionados más probablemente con respuestas autoinmunitarias como la diabetes tipo 1, que pueden afectar también a las articulaciones, causando una artritis reactiva[1,10].

Los fenotipos de estas enfermedades pueden ser diferentes respecto a las células y tejidos principales afectados inicialmente, las respuestas inmunitarias humoral y celular específicas elaboradas, y las vías efectoras inflamatorias predominantes. A pesar de la diferente naturaleza de las distintas enfermedades víricas, sin duda comparten ciertos mecanismos patógenos implicados en las artralgias (nocicepción aguda en las terminaciones nerviosas), activación y polarización de los macrófagos, así como hiperplasia de los fibroblastos e invasión prolongada mediante angiogénesis notable en los tejidos sinoviales, como la descrita en la AR (fig. 121.1)[11-13].

Las respuestas antivíricas inmunitarias innatas y adaptativas sistémicas potentes son fenómenos importantes para proteger al huésped, incluyendo la contribución de los epitelios, un portal de entrada principal para muchos de estos virus en el pulmón y en la piel[14]. Sin embargo, en el contexto de una infección grave asociada a una viremia alta y a la incapacidad para preparar una respuesta antivírica potente, se ha señalado que el virus escapa de la vigilancia inmunitaria y encuentra nichos protectores en tejidos como los sinoviales[12]. De hecho, la infección vírica aguda puede, en un huésped con predisposición genética o vulnerable por otro motivo (p. ej., asociación a antígeno leucocítico humano [HLA] o senescencia inmunitaria en personas de edad avanzada), reproducir una respuesta inflamatoria polarizada como la descrita en la AR y en otras enfermedades autoinmunitarias[15]. Los virus también pueden modificar en beneficio propio los mecanismos de defensa de la célula del huésped, como las vías de señalización de interferón (IFN) tipo I, la apoptosis y la autofagia[16,17].

Como se ha explicado antes, cada día parece más claro que el tejido sinovial es un refugio para muchos virus artritógenos, que pueden atraer linfocitos T reactivos y, con menos frecuencia, linfocitos B a las articulaciones para mantener la inflamación crónica y, en definitiva, contribuir a la formación del tejido de granulación sinovial hiperplásico, y finalmente a la destrucción del cartílago y del hueso, como se observa en la AR[13,18]. Los virus pueden llegar al tejido sinovial mediante monocitos, fibrocitos o linfocitos infectados antes de transferirlos a las células residentes, como los fibroblastos sinoviales[12,19,20].

La autoinmunidad contra los autoantígenos expresados de manera prominente por los fibroblastos sinoviales infectados puede involucrarse de manera excepcional mediante activación inespecífica *(bystander activation)* y expresión de antígenos crípticos, y con menos frecuencia mediante mecanismos de mimetismo molecular bien conocidos[10].

De manera sorprendente, muchos de los autoantígenos son proteínas nucleares o mitocondriales liberadas por las células agonizantes como consecuencia de la infección, pero también tienen una implicación crítica como asistentes naturales (también denominadas *alarminas*) para alertar a las células inmunitarias adaptativas e innatas[21,22]. La infección articular vírica crónica puede contribuir a la liberación continua de varias de estas alarminas (p. ej., HMGB1, cardiolipina, ATP), que podrían transmitir señales a través de receptores de reconocimiento de patrones, como TLR, para activar la vía de señalización del factor nuclear (NF) κB y la síntesis de citocinas proinflamatorias[23,24].

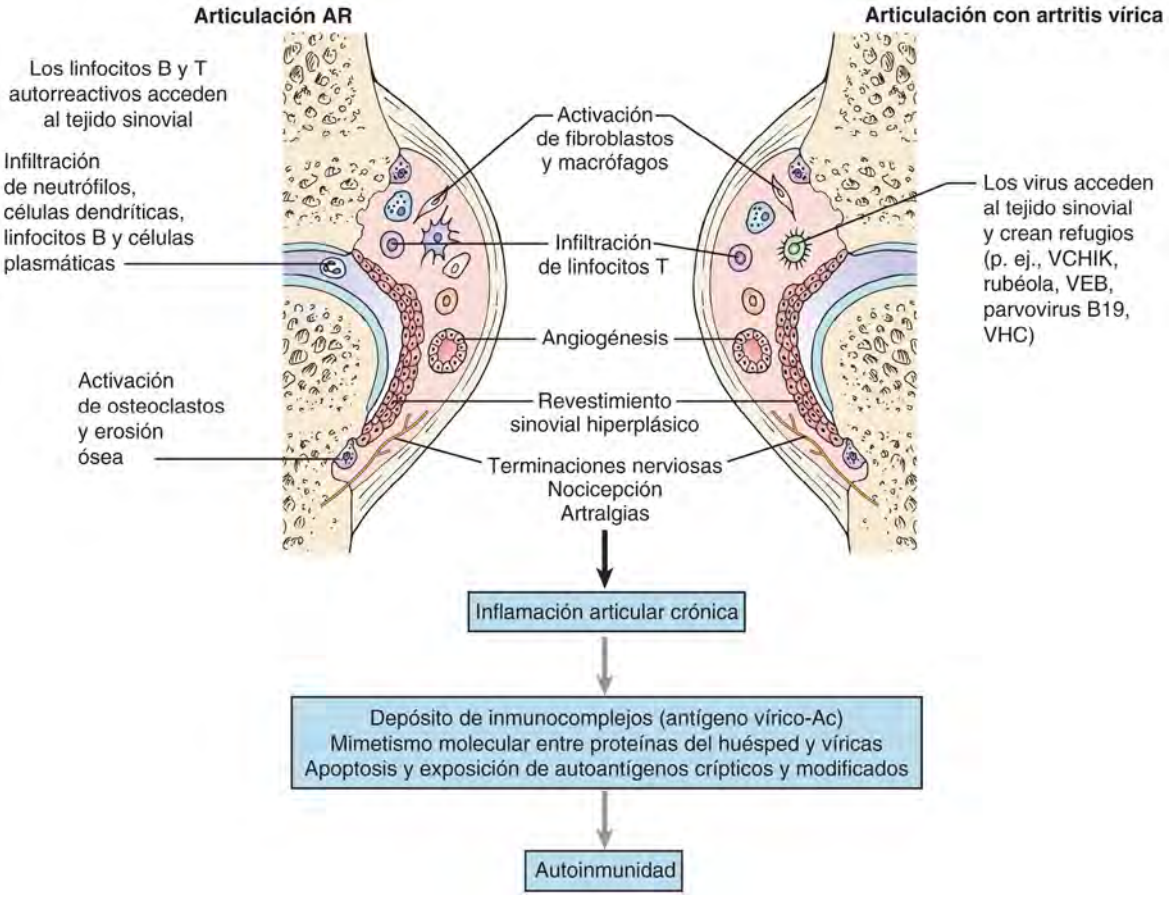
De manera paradójica, los sucesos puestos en marcha por el sistema inmunitario innato y que intervienen en la eliminación de virus también podrían contribuir a la inflamación crónica prolongada y

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 121.1 Ejemplos de virus implicados en la artralgia y la artritis crónica en el ser humano

	INFECCIÓN PRIMARIA (IP) Y RESPUESTAS AGUDAS		RESPUESTAS CRÓNICAS (MESES O AÑOS DESPUÉS DE IP) Y FACTORES QUE PUEDEN ESTAR IMPLICADOS				
Virus (signos clínicos)	**Células diana principales**	**Inmunidad humoral y celular contra el virus**	**Refugios tisulares**	**Tejidos sinoviales, sistémicos y lesiones/inflamación crónica articular**	**Artralgia crónica**	**Respuestas inflamatoria y autoinmunitaria celular/humoral**	**Tratamientos de la artralgia y la artritis**
Virus ARN							
VCHIK (artralgia, mialgia, tenosinovitis)	Fibroblastos (piel)[16,66,89] Se desconoce la entrada mediada por receptor	Activación potente de linfocitos NK[129] Activación potente de inmunidad T/B contra virus[129] Expresión deficiente de IFN tipo I por células dendríticas[89] Los monocitos pueden estar infectados[86] y pueden llevar los virus al refugio	Localización del virus (ARN, proteínas) en macrófagos perivasculares sinoviales y en algunos fibroblastos meses después de la infección en un paciente[129], en primates no humanos[84] y en modelo murino[68] Presencia de macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T tumefactos, pero no PMN, en el líquido sinovial, igual que en los pacientes con VRR	Concentración alta de interferón tipo I (α) Grado alto de apoptosis en la membrana sinovial Puede haber activación del complemento y citotoxicidad[163] Angiogénesis abundante en la membrana sinovial que puede contribuir al fenotipo agresivo de fibroblastos (proliferación e invasión)[129]	Puede estar asociada a una concentración alta de COX-2 Concentración alta de PGE2 inducida por el VCHIK en los fibroblastos[160] Se desconocen los papeles de otras moléculas en el dolor (NGF, sustancia P, cininas, anafilotoxinas[155])	Anticuerpos anticitrulinados canónicos infrecuentes Los fibroblastos y los osteoblastos infectados por el VCHIK promueven la diferenciación de los osteoclastos mediante RANKL y posiblemente el daño articular[168]	Analgésicos AINE Metotrexato[26] Inhibidores del TNF Inhibidores de CCL2 en modelos preclínicos[171]
Virus ADN							
Parvovirus B19 (artralgia, anemia)	Precursores de eritrocitos (sangre) Glucoproteína P y otros correceptores ($\alpha_V\beta_1$ y antígeno nuclear Ku80)	Activación potente de inmunidad T/B contra virus[8,39] La especificidad de los anticuerpos contra algunas proteínas puede estar alterada y favorecer la persistencia vírica[38]	Detección de ADN vírico en el tejido sinovial de pacientes con AR[44] Los linfocitos B y T son los portadores de los virus a las articulaciones	*In vitro,* B19 puede aumentar el fenotipo invasivo de fibroblasto mediante mecanismos poco conocidos[52]	Presente en los pacientes mediante mecanismos desconocidos	Mimetismo molecular entre las proteínas víricas y las proteínas de la matriz extracelular (p. ej., colágeno tipo II)[46] Anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antiactina de músculo liso[47]	Metotrexato



● **Fig. 121.1** Vías inflamatorias común y específica implicadas en la artritis vírica y similar a la artritis reumatoide (AR) autoinmunitaria. En el contexto de una infección relevante asociada a viremia alta y a fracaso para organizar una respuesta antivírica potente, se ha propuesto que varios virus ADN y ARN pueden escapar a la vigilancia inmunitaria y encontrar nichos protectores en los tejidos sinoviales. Los monocitos, fibrocitos o linfocitos infectados pueden transferir estos virus a las células residentes, como los fibroblastos sinoviales y los macrófagos perivasculares, pero mediante mecanismos poco conocidos. Los virus pueden esconderse en vesículas apoptóticas, permitiendo una táctica de caballo de Troya para proliferar e infectar las células residentes. A pesar de la naturaleza distinta de cada enfermedad vírica, comparten sin duda algunos mecanismos patógenos comunes implicados en las artralgias (p. ej., nocicepción aguda en las terminaciones nerviosas con implicación de prostaglandinas), activación y polarización de los macrófagos (M2>>M1), e hiperplasia e invasión de fibroblastos prolongada por angiogénesis abundante en los tejidos sinoviales, como se observa en la AR. Las respuestas de los linfocitos B y T pueden ayudar a detener la provocación y la persistencia vírica, pero pueden contribuir también a lesiones de células transeúntes. Las células residentes destruidas pueden liberar autoantígenos crípticos y modificados, como proteínas nucleares o proteínas de la matriz extracelular (MEC) (p. ej., colágeno, vimentina), que, en algunas personas, pueden iniciar una respuesta autoinmunitaria local. En la AR y, en menor medida, en la artritis vírica existe una atracción notable de neutrófilos (que liberan la enzima peptidilarginina desaminasa [PAD]), células plasmáticas y células dendríticas, que organizan una respuesta autoinmune más potente caracterizada por anticuerpos antiproteínas citrulinadas. Los osteoclastos están implicados en la erosión ósea. *VCHIK,* virus de chikunguña; *VEB,* virus de Epstein-Barr; *VHC,* virus de la hepatitis C.

ocasionan artralgia y, por último, conducir a artritis destructiva. En los últimos años se ha hecho hincapié en los mecanismos reguladores para neutralizar la inflamación crónica, pero se sabe poco de sus contribuciones en los tejidos sinoviales y si pueden o no favorecer la persistencia vírica y la artritis crónica[25].

Las medidas preventivas deben incluir vacunaciones cuando sea posible en regiones endémicas, sobre todo de las personas vulnerables, como las de edad avanzada. Otras medidas terapéuticas son analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para calmar el dolor, y metotrexato (MTX) para neutralizar la artritis, si bien ello puede alterar la vigilancia inmunitaria de los pacientes para prevenir la reactivación vírica[26-28].

Este capítulo describe algunos ejemplos esenciales de los virus ADN y ARN principales asociados a artritis, y propone mecanismos patógenos comunes, que pueden ser las fuerzas impulsoras de las artropatías víricas crónicas. Conviene destacar que los mecanismos pueden implicar linfocitos T y B excepcionalmente autorreactivos, pero por lo general implican una intercomunicación entre los fibroblastos infectados de manera persistente y los macrófagos, contribuyendo a la inflamación crónica, como se describe en varios trastornos fibróticos crónicos[29].

Ejemplos de virus artritógenos

Parvovirus B19

Es bien sabido que el parvovirus B19 presenta una asociación prolongada con el ser humano, y esta infección se ha relacionado con una

serie de enfermedades, como el eritema infeccioso en niños y artralgias en adultos. Este virus ADN puede mutar con una elevada frecuencia, tanto como es habitual en los virus ARN[30]. También se sabe desde hace tiempo que el parvovirus B19 está asociado a artritis[31,32]. Este es el virus con ADN monocatenario más pequeño, de 6 kb y 20-25 nm de diámetro. El genoma codifica dos proteínas estructurales, VP1 (nucleótidos 2444-4786) y VP2 (nucleótidos 3125-4786), y la proteína no estructural principal NS1 (nucleótidos 436-2451).

La infección por parvovirus B19 puede ser especialmente nociva durante el embarazo debido a sus efectos en el feto. El momento más crítico para la infección es durante las primeras 20 semanas, cuando se cree que el sistema inmunitario fetal es inmaduro y la masa de eritrocitos aumenta con más rapidez, ocasionando una inhibición de la eritropoyesis. El parvovirus B19 es la causa del eritema infeccioso (también denominada *quinta enfermedad*), un exantema frecuente en la infancia, y de distintas complicaciones articulares, principalmente en mujeres adultas, aunque muchas infecciones por parvovirus B19 son subclínicas. La seroprevalencia aumenta con la edad, y más del 70% de los adultos son seropositivos[33]. El parvovirus B19 se transmite principalmente mediante propagación en aerosol respiratorio a partir de las personas con una infección aguda.

El parvovirus B19 se reproduce en los precursores de los eritrocitos en la médula ósea[34]. Esto origina una detención transitoria de la formación de eritrocitos. Por tanto, la infección por parvovirus B19 puede causar una crisis aplásica aguda con anemia grave. No obstante, la infección por parvovirus B19 afecta a otras líneas de células hematopoyéticas y causa citopenias de distintos tipos. El ADN (restos de ADN) o el antígeno del parvovirus B19 están presentes en el corazón, el hígado, el bazo, el riñón, el pulmón, el músculo y el encéfalo en el feto, y en el corazón, el pulmón, el hígado, el riñón, los testículos, el líquido cefalorraquídeo y la membrana sinovial de niños y adultos[35]. El principal receptor celular del parvovirus B19 es el antígeno P del sistema P del grupo sanguíneo[36]. El antígeno P, también denominado *globósido,* está presente en los eritrocitos, los eritroblastos, los megacariocitos, las células endoteliales, el hígado fetal y las células del músculo estriado cardiaco. El parvovirus B19 tiene también dos correceptores, integrina $\alpha5\beta1$ y autoantígeno nuclear KU80[37].

La inmunidad después de una infección por parvovirus B19 consiste en una respuesta inmunitaria de linfocitos B con formación de anticuerpos neutralizantes[38]. También participan las respuestas mediadas por linfocitos T dirigidas esencialmente contra las proteínas de la cápside VP1 y VP2[39].

Se han realizado numerosos estudios sobre el parvovirus B19 para aclarar si es capaz de desencadenar enfermedades autoinmunitarias[40]. Se ha sugerido que puede ser un factor contribuyente importante o la causa precipitante de varios trastornos autoinmunitarios, como la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido, la esclerosis sistémica y las vasculitis. Las manifestaciones articulares imitan en ocasiones las de la AR, y hasta alrededor del 50% de los pacientes con artropatía crónica por parvovirus B19 cumplen los criterios de AR del American College of Rheumatology (ACR), lo que hace pensar que la persistencia del virus puede estar implicada en el inicio y en la perdurabilidad de la enfermedad[41,42]. Las articulaciones afectadas, principalmente las muñecas, las rodillas y las articulaciones pequeñas de las manos, son dolorosas, y están tumefactas y a menudo afectadas simétricamente.

El inicio de las artralgias coincide con la detección de anticuerpos IgM e IgG circulantes contra las proteínas estructurales del virus, lo que sugiere que el depósito de inmunocomplejos en las membranas sinoviales puede ser responsable del inicio de los síntomas, como sucede con el eritema infeccioso. Puede detectarse ADN del parvovirus B19 en el líquido y en las células sinoviales, y las biopsias sinoviales de las articulaciones afectadas han revelado infección de los linfocitos B $CD20^+$ o de los linfocitos T $CD3^+$ mediante inmunotinción doble[43,44]. En un subgrupo de pacientes con AR, se detectó ADN de parvovirus B19 en las células de sangre periférica y en los tejidos sinoviales, así como proteínas VP1/VP2 en los linfocitos T periféricos, los macrófagos y los neutrófilos sinoviales[32]. En un estudio más reciente, se midieron las concentraciones de citocinas circulantes en pacientes con AR positivos o negativos para ADN de B19. Las concentraciones plasmáticas de interleucina (IL) 4 fueron más altas en el primer grupo, mientras que las de citocinas proinflamatorias no mostraron diferencias significativas (p. ej., IL-12, IL-2 y factor de necrosis tumoral [TNF]) o eran más bajas (IFN-γ)[45]. La disminución de la concentración de citocinas proinflamatorias podría contribuir al entorno inmunodepresor que favorece la persistencia del virus.

El mimetismo molecular entre proteínas víricas y del huésped podría contribuir a la inducción de autoinmunidad[46]. La infección por parvovirus B19 se asocia a producción de anticuerpos contra numerosos autoantígenos, como antígenos nucleares, factor reumatoide (RF), neutrófilos, antígenos citoplasmáticos (AC), antígenos mitocondriales (AM, p. ej., cardiolipina), actina del músculo liso (SMA), antígenos parietales gástricos y fosfolípidos[47,48]. Por ejemplo, un grupo de investigadores observaron que los anticuerpos contra las proteínas víricas B19 reaccionaron específicamente con queratina, colágeno tipo II, ADN monocatenario y cardiolipina humanos[46]. Aún más importante es que los niveles de reactividad contra la queratina y el colágeno tipo II se correlacionaron con las manifestaciones clínicas; además, en los pacientes con artritis, el autoantígeno principal frente al cual reaccionaron las inmunoglobulinas específicas fue el colágeno tipo II, mientras que, en los pacientes con exantema, la inmunoglobulina purificada reaccionó contra la queratina. Para confirmar el papel del virus como inductor de una respuesta autoinmunitaria, se inmunizaron ratones BALB/c con proteínas víricas y se detectaron autoanticuerpos contra queratina, colágeno tipo II y cardiolipina, así como contra ADN monocatenario, en la mayoría de los ratones que presentaron una respuesta antivírica potente.

Además de la AR, la infección por parvovirus B19 se ha asociado a diversas enfermedades autoinmunitarias, como artritis idiopática juvenil, LES, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjögren (SS), cirrosis biliar primaria, polimiositis y dermatomiositis[49]. En una proporción considerable de los pacientes con esclerosis sistémica se ha detectado la presencia de parvovirus B19 en biopsias de piel y/o de médula ósea. Es interesante señalar que estos mismos expertos encontraron un grado elevado de expresión de ADN B19 y de TNF en el endotelio y en los fibroblastos de los pacientes con esclerodermia[50]. El grado de expresión de transcrito vírico estaba correlacionado con la lesión celular endotelial activa y con la inflamación perivascular, alteraciones consideradas importantes en las fases iniciales de la enfermedad. En pacientes con LES, la presencia de ADN de B19 circulante es muy infrecuente (menos del 5% de los pacientes), pero se halló una asociación entre la infección previa por B19 (confirmada por unas concentraciones elevadas de IgG e IgM frente al virus) y la prevalencia de autoanticuerpos frente a los fosfolípidos[51].

El parvovirus B19 puede causar *in vitro* un fenotipo invasivo en los fibroblastos sinoviales humanos normales, pero se sabe muy poco sobre los mecanismos implicados en la infección celular y en la polarización celular[52]. Más recientemente, se ha observado que la proteína NS1 del parvovirus B19 puede activar la vía del inflamasoma NLRP3, que induce una intensa producción de citocinas por parte de los leucocitos[53]. Estas líneas experimentales están plenamente justificadas en la actualidad para determinar mejor los vínculos biológicos entre las capacidades de los virus para polarizar directamente los fenotipos proinflamatorios y agresivos de las células residentes en las articulaciones.

Virus de la rubéola

El virus de la rubéola es el único miembro del género *Rubivirus,* y pertenece a la familia Togaviridae, junto con los alfavirus (v. explicación más adelante). El virus de la rubéola es un virus con cubierta y ARN monocatenario de 9.757 nucleótidos de longitud, que contiene dos marcos de lectura abiertos largos: 5' proximal, que codifica proteínas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no estructurales, y 3' proximal, que codifica proteínas estructurales (cápside, E1 y E2). El virión es esférico y mide 50-70 nm de diámetro, con una nucleocápside densa de 30 nm[54].

La transmisión se produce mediante secreciones nasofaríngeas. La mayoría de los casos de infección producen una enfermedad parecida al sarampión, autolimitada y leve, pero, cuando infecta a un feto, puede causar aborto o un síndrome de rubéola congénita (SRC). En el SRC, el virus de la rubéola puede infectar la placenta, propagarse al feto, alterar la función de muchos órganos y causar inflamación sistémica[55].

La proteína E1 del virus de la rubéola se une a la glucoproteína del oligodendrocito de la mielina (MOG), y la expresión ectópica de MOG en células no permisivas contribuye a la infección[56]. Además, existe un grado elevado de homología entre la proteína E2 del virus de la rubéola y el MOG, que puede explicar la capacidad de los anticuerpos antirrubéola de causar desmielinización, al menos *in vitro*[57].

Los síntomas articulares son una complicación de la rubéola adquirida de manera natural y se han descrito en más del 50% de las mujeres adultas con rubéola, pero son poco frecuentes en los niños y en los hombres adultos con rubéola[58]. Son más frecuentes las artralgias simétricas o migratorias que la sinovitis. La rigidez matutina es prominente, y los síntomas desaparecen por lo general en pocos días a 2 semanas. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las interfalángicas, las metacarpofalángicas, las muñecas, los codos, el tobillo y las rodillas. Puede producir periartritis, tenosinovitis y síndrome del túnel carpiano. Los síntomas pueden persistir meses o años en algunos pacientes. Después de la vacunación, los síntomas articulares son menos frecuentes y habitualmente menos intensos y más breves que los causados por la infección natural[59]. Las vacunas con virus de la rubéola vivos atenuados han provocado también una frecuencia alta de mialgia y parestesia posvacunación —síntomas parecidos a los de la infección natural—, empezando 2 semanas después de la inoculación y persistiendo menos de 1 semana. Sin embargo, en algunos pacientes los síntomas persisten más de 1 año. La cepa RA27/3 utilizada en la vacuna actual puede causar síntomas articulares posvacunación en el 15% o más de las personas vacunadas.

La infección persistente por el virus de la rubéola puede consolidarse en cultivos de células sinoviales y, como se ha descrito, en los tejidos[60,61]. Los títulos de anticuerpos antirrubéola específicos en el líquido sinovial de algunos pacientes con artritis crónica son más altos que los títulos séricos, lo que sugiere síntesis local de anticuerpo específico. La persistencia del virus de la rubéola se ha sugerido también en estudios previos de los autores, que demuestran que la IgM específica del virus puede persistir hasta durante 4 años después de la infección natural o de la vacunación[59]. La presencia de ARN del virus de la rubéola en los tejidos sinoviales de los pacientes puede deberse a una reactivación y a consecuencia de la inmunodeficiencia o del deterioro inmunitario senil[62].

La artritis por el virus de la rubéola debe distinguirse de otras artritis víricas y de las artritis inflamatorias, como la AR. Puede confundirse clínicamente con la infección por parvovirus B19, pero el análisis serológico distingue las dos infecciones. Los AINE son útiles para atenuar los síntomas.

Alfavirus chikunguña artritógeno

El VCHIK[11] es un alfavirus ARN monocatenario positivo con cubierta de 12 kb que pertenece a la familia Togaviridae, transmitido por los mosquitos *Aedes (Ae)*[63]. *Aedes albopictus,* el principal vector competente del VCHIK, es en la actualidad autóctono en muchas regiones del mundo. Existen 29 tipos de alfavirus, seis de los cuales pueden causar artropatías en el ser humano (artralgias que evolucionan a artritis), denominados VCHIK, virus O'Nyong-Nyong, virus del bosque Semliki (África, Asia, Europa), VRR (Australia y Pacífico), virus Sindbis (SINV; ubicuo) y virus Mayaro (MAYV; Sudamérica, Guayana Francesa).

Se han detectado varios millones de casos de VCHIK en el ser humano en África, Sudeste Asiático, islas del Pacífico oeste y este y del océano Índico, y Oriente Próximo (v. una revisión en ref. 64). Las epidemias recientes de VCHIK comenzaron en noviembre de 2013 y se han propagado a varias regiones de América Central y Latinoamérica[65].

La infección por el VCHIK del ser humano provoca una viremia corta, habitualmente 5-7 días, que en principio es neutralizada principalmente por IFN y anticuerpos[66-68]. Sin embargo, la enfermedad por el VCHIK suele ser debilitante y se asocia a artralgias persistentes y artritis, que pueden durar de semanas a meses[12,69]. Muchos de los pacientes crónicos no responden bien a los analgésicos habituales, lo que sugiere que el dolor crónico puede ser neuropático, no solo nociceptivo[70]. El impacto medio del dolor en las actividades evaluado mediante el Brief Pain Inventory (BPI) fue bastante mayor en los pacientes con dolor crónico que en los pacientes sin dolor crónico. Los síntomas persistentes, principalmente artralgia y mialgia, pueden estar presentes varios meses después de la infección por el VCHIK[71,72]. Las manifestaciones reumáticas del VCHIK a largo plazo son trastornos postepidémicos subyacentes frecuentes. Los factores predictivos de ausencia de recuperación son edad superior a 45 años, artralgia inicial intensa y presencia de artrosis subyacente[72,73]. Las manifestaciones reumáticas consistían principalmente en artritis febril con predominio en las extremidades (tobillos, muñecas, falanges) hasta en el 50% de los pacientes adultos[72-78]. Por lo general, los síntomas articulares eran fluctuantes (percibidos a menudo como recaídas infecciosas por los pacientes), pero no cambiaban de localización anatómica. El dolor en o alrededor de los tendones era frecuente también y evolucionó a tenosinovitis. Un grupo de investigadores[79] detectó títulos altos de anticuerpos IgM del VCHIK en una cohorte de pacientes indios con trastornos parecidos a la AR post-VCHIK. Estos pacientes no tenían trastornos musculoesqueléticos antes de la infección por el VCHIK. De manera sorprendente, algunos tenían RF o anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP), y estos hallazgos se confirmaron en varios estudios de pacientes con VCHIK con artralgias crónicas después de la infección[72,80,81]. La ecografía reveló, en varios pacientes, una tenosinovitis/entesitis en vez de una sinovitis, y estas observaciones singulares concuerdan con nuestras imágenes radiográficas de entesitis en los pacientes AR post-VCHIK en Reunión[26]. Los pacientes con un diagnóstico de AR después de una infección por el VCHIK recibieron tratamiento con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad clásico, como MTX (hasta 0,3 mg/kg/semana), salazopirina (1,5-3 g/día), leflunomida (10-20 mg/día) o hidroxicloroquina (200-600 mg/día). En caso de respuesta inadecuada al MTX, el tratamiento con inhibidores del TNF (etanercept, adalimumab) fue efectivo[82]. A medida que progresaba la enfermedad crónica, se observó una artritis más grave 1-2 años después de la infección por el VCHIK. Algunos pacientes con síntomas reumáticos crónicos presentaron una artritis erosiva progresiva[74,78,83]. En el estudio de Manimunda se confirmó que los títulos de RF y anticuerpos anti-CCP no eran altos, a diferencia de lo que se observa en la AR típica[78]. En el mismo estudio, un tercio de los pacientes con artralgia cumplían los criterios diagnósticos del ACR para la AR. Los hallazgos de la resonancia magnética eran derrame articular, erosión ósea, edema de la médula ósea, engrosamiento sinovial, tendinitis y tenosinovitis.

Se ha detectado infección por el VCHIK en varios órganos del cuerpo, y especialmente en los tejidos sinoviales, tanto en el ser humano como en distintos animales[66,68,84-86]. Los estudios *in vitro* han sido esenciales para conocer el tropismo tisular del VCHIK y para obtener información sobre los mecanismos patógenos causales. Las células afectadas principalmente por la infección y replicación del VCHIK son los fibroblastos, como se describió en la década de 1970[87]. Estudios recientes apoyan este hallazgo, y el VCHIK infecta con facilidad los fibroblastos pulmonares fetales humanos (células MRC-5), y los fibroblastos cutáneos y sinoviales humanos[16,88,89]. No todos los fibroblastos son igual de vulnerables a la infección por el VCHIK. Los fibroblastos en reposo, y una subpoblación de fibroblastos sinovia-

les ($CD141^+/CD90^+$), manifiestan cierta resistencia mediante mecanismos desconocidos en gran parte[16,88]. El VCHIK puede infectar también células epiteliales (p. ej., HeLa y HEK293, pero no A549), células endoteliales, hepatocitos (carcinoma HuH7), neuronas, astrocitos, líneas celulares de neuroblastoma (p. ej., SH-SY5Y) y células satélite musculares[85,88,90,91]. Hace poco se ha caracterizado el receptor que interviene en la entrada del virus, identificándose como el antígeno 8 asociado al remodelado de la matriz (mxra8, también llamado *limitrina*)[92]. Mediante experimentos de mutagénesis se ha observado que mxra8 se une a un dominio expuesto en la superficie de la proteína 32 del VCHIK, contribuyendo así a la fijación a las células. Los hallazgos en biopsias de pacientes infectados mostraron antígenos del VCHIK principalmente en las células localizadas en el epimisio del músculo esquelético, de la cápsula articular y de la dermis[66]. Por el contrario, las células inmunitarias, como monocitos, linfocitos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales y sus líneas celulares homólogas (THP1, U937, H9), no son permisivas con la infección por el VCHIK[88,90]. Sin embargo, la infección de los macrófagos y los monocitos humanos sigue siendo controvertida, y es probable que puedan infectarse, pero con escasa capacidad de replicación del VCHIK[86,88].

Pocos estudios apoyan el concepto de que los alfavirus contribuyan a enfermedades crónicas parecidas a la AR mediante la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos, como se ha descrito con B19, VEB o VHC. Un estudio puso de manifiesto que pacientes finlandeses con enfermedad de Pogosta después de una infección por el virus Sindbis tenían anticuerpos contra NA, MA y RF, con una prevalencia más alta que sujetos finlandeses sanos a los 3 años de la infección[93]. De manera interesante, solo se detectaron anticuerpos anti-CCP (o anticuerpos antiproteína citrulinada [ACPA]) en 1 paciente de 49, que además presentaba RF. Queda por dilucidar si este perfil autoinmunitario es más prominente en los pacientes recuperados de una enfermedad de Pogosta que en los pacientes con artritis prolongada.

Virus de Epstein-Barr

El VEB está relacionado con varias enfermedades autoinmunitarias frecuentes, como LES y esclerosis múltiple (EM)[7,94]. La asociación epidemiológica con la AR es más debatida[95]. El VEB pertenece al género de linfocriptovirus (LCV) dentro de la subfamilia gammaherpesvirus de la familia de los virus del herpes (VHH). Es el cuarto miembro de esta familia. Los virus del herpes son virus ADN grandes con un genoma de ADN bicatenario lineal dentro de una cápside icosaédrica cubierta por una membrana. El genoma del VEB tiene una longitud de 172 kb. El VEB tiene un tropismo tisular potente por los linfocitos B. El virus está relacionado con una amplia variedad de neoplasias, incluyendo algunos tumores linfáticos, como el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma de linfocitos T NK *(natural killer),* los carcinomas epiteliales, en especial el carcinoma nasofaríngeo indiferenciado, el carcinoma gástrico y los carcinomas de las glándulas salivales. El virus está presente en la saliva de personas con infección persistente que transmiten el virus a personas no infectadas. Cuando se transmite por vía oral, el VEB infecta inicialmente células epiteliales o linfocitos B amigdalinos en reposo. El VEB se une mediante su glucoproteína gp350 de la cubierta vírica al receptor tipo 2 del complemento (CR2/CD21), que está expresado principalmente en los linfocitos B[96]. Este receptor también puede interactuar con el IFN-α, pero se desconoce el papel de estas interacciones moleculares en la respuesta antivírica mediada por IFN[97]. Los viriones unidos a los linfocitos B pueden transferirse de manera eficiente a células epiteliales $CD21^-$, que actúan como amplificadores útiles para transferir el virus a otras células (probablemente los fibroblastos) y para determinar la latencia en los linfocitos B y en otras células[98,99].

Las proteínas VEB latente y lítica son inmunógenos potentes y provocan respuestas intensas de linfocitos B y T. Sin embargo, en los pacientes con AR se observa un control deficiente de la infección por VEB, ya que los linfocitos T presentes en la sangre periférica de estos pacientes son menos eficaces a la hora de controlar la proliferación de linfocitos B infectados por el VEB[100]. En los pacientes inmunodeprimidos e inmunodeficientes, o en las personas con un defecto funcional de los linfocitos T específicos del VEB, la replicación lítica del VEB se activa de forma regular y es posible detectar un aumento de la carga viral en sangre[7]. El incremento de la replicación lítica da lugar a fenómenos de infección nuevos y a fenómenos de transformación asociados al VEB, y puede ser un factor de riesgo de transformación maligna y de aparición de enfermedades autoinmunitarias. Es posible que un aumento de la carga o una alteración de la presentación de un conjunto escaso de proteínas VEB latentes o líticas que presentan reacción cruzada con autoantígenos desencadene y prolongue procesos patógenos que tienen como resultado artritis, EM y LES.

Es destacable la aparición de linfomas de linfocitos B positivos para el VEB en pacientes con AR cuando se usa el MTX como inmunodepresor, algo que no sucede con otros fármacos inmunomoduladores[101]. Se ha propuesto que el MTX puede causar replicación del VEB lítico en líneas celulares con infección VEB^+ latente *in vitro.* De este modo, el MTX puede promover la generación de linfomas en pacientes con AR y polimiositis mediante sus propiedades inmunodepresoras, combinada con una reactivación específica de genomas del VEB latentes.

Aunque se ha confirmado un papel causal del VEB en la generación de cánceres, su papel causal en la generación de enfermedades autoinmunitarias es circunstancial. Sin embargo, la reactividad cruzada entre antígenos víricos y autoantígenos, y la inmortalización de linfocitos B autorreactivos preexistentes mediante la infección por el VEB, con la consiguiente producción de autoanticuerpos, pueden ser mecanismos víricos verosímiles para desencadenar autoinmunidad. Algunos factores de riesgo genéticos potentes para la aparición de AR son los alelos que contienen homología de secuencia peptídica con la glucoproteína gp110 del VEB (BALF4)[102]. BALF4 es normalmente una de las proteínas VEB más abundantes en la infección lítica tardía, y también es uno de los objetivos de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos contra las células infectadas por el VEB. El marco de lectura abierto BALF4 contiene la secuencia QKRAAQRAA, muy homóloga al determinante de predisposición a AR. La secuencia QKRAA está presente en algunas cadenas HLA DRβ clase II, como DR4. Los portadores de este epítopo compartido fumadores tienen un riesgo bastante más alto de AR que los portadores de este epítopo compartido no fumadores, y presentan anticuerpos contra autoantígenos citrulinados[103].

Virus de la hepatitis C y otros flavivirus

El VHC[6] es un virus ARN monocatenario positivo de la familia Flaviviridae. Los estudios de este virus han conseguido avances importantes desde la aplicación de sistemas de cultivo celular eficientes. En todo el mundo más de 130 millones de personas tienen infección crónica por el VHC. El genoma vírico consiste en un marco de lectura abierto único con una longitud inferior a 10 kb. Las proteínas de este virus están dispuestas a lo largo del genoma en el orden siguiente: N terminal-nucleocápside-cubierta (E1)-E2-proteína 2 no estructural p7 (NS2)-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-C-terminal.

La infección aguda produce síntomas leves y generalizados, y por eso no se diagnostica a menudo. Sin embargo, en más de la mitad de los pacientes persiste la infección y, durante el paso del tiempo, puede causar lesiones hepáticas, como fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular. El antígeno vírico puede detectarse en las primeras semanas de exposición asociado a una elevación de las transaminasas hepáticas séricas. Se forman anticuerpos, y en algunos pacientes eliminan el VHC; sin embargo, en la infección por el VHC crónica, la antigenemia vírica y el ARN del VHC persisten a pesar de las respuestas inmunitarias humoral y celular. También hay indicios para sospechar un papel de la autoinmunidad asociada al VHC en una gama diversa de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la AR[6]. Aunque esta asociación puede ser esporádica o puede indicar un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aumento de incidencia de infección por el VHC en los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria, los casos clínicos con infección por el VHC aguda y crónica antes de la aparición de una enfermedad autoinmunitaria sugieren un papel causal en las personas que pueden estar predispuestas a la autoinmunidad. La biopsia hepática en los pacientes infectados por el VIH es útil para determinar la gravedad de la enfermedad y para descartar otras causas de hepatitis, como alcoholismo o hemocromatosis. Está surgiendo un papel probable de la infección por el VHC en la hepatitis autoinmunitaria, y con la detección de autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-SMA (dirigidos frente a la actina de las células de músculo liso)[104].

La infección por el VHC puede estar relacionada con poliartralgias y poliartritis, y se ha detectado ARN del VHC en el líquido sinovial[105]. Los pacientes con infección por el VHC crónica asociada a poliartralgias/mialgias presentarán RF y ANA sin anticuerpos anti-ADN[105,106]. En un estudio reciente, la prevalencia de artritis en pacientes con infección crónica por el VHC se estimó en un 6,8%, y los ANA fueron positivos con más frecuencia en el subgrupo de pacientes infectados por el VHC con artritis[107]. No se ha determinado el tratamiento apropiado de la poliartritis asociada al VHC, pero el MTX ha logrado algunos resultados favorables con pocas complicaciones[108].

Los receptores o factores implicados en la infección por el VHC son CD81, receptor de antioxidante clase B tipo I (SR-BI, también denominado *SCARB1*) y claudina 1. La ocludina es también un factor esencial para la entrada del VHC en la célula[109]. Estudios recientes han demostrado que los fibroblastos sinoviales de pacientes con AR o artrosis no permitían la replicación del VHC por el hecho de expresar CD81[110]. Así pues, es improbable que la artritis relacionada con el VHC se deba a la infección directa de las células sinoviales.

Se han descrito artralgias después de la infección por el virus del dengue, pero no se traduce en artritis, como se ha descrito para los otros arbovirus, como el VCHIK. Sin embargo, en el contexto de una infección aguda, la inflamación de las articulaciones puede ser más pronunciada en pacientes ya afectados por la AR. En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Brasil que incluía 69 pacientes con LES y 301 pacientes con AR infectados por el virus del dengue, la morbilidad y la tasa de hospitalización fueron significativamente mayores en comparación con los pacientes con LES y AR no infectados[111]. El virus de Zika es otro flavivirus ARN emergente que se ha detectado en el líquido sinovial de un paciente con AR asociado a una reagudización de la enfermedad[112].

Virus artritógenos que se apropian dela respuesta innata del interferón tipo I para favorecer la persistencia

El papel de nuestro sistema inmunitario (innato y adaptativo) es neutralizar rápidamente la infección por virus, por ejemplo, en los puntos de entrada principales (piel, nasofaringe) y antes de la diseminación a otros órganos[113]. Para iniciar una respuesta inmunitaria antivírica efectiva, todas las células deben ser capaces de detectar y de responder adecuadamente a los patógenos. Esta respuesta coordinada debe detener en principio la diseminación y la persistencia vírica mediante movilización de linfocitos B y T inmunitarios adaptativos[114].

Se ha identificado un número creciente de receptores de reconocimiento de patrón (PRR) de línea germinal expresados en células estructurales inmunitarias y no inmunitarias. Estos receptores pueden reconocer una amplia variedad de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) conservados que no están presentes en circunstancias normales en el huésped[115]. Los PRR detectan estructuras víricas específicas y activan la producción de IFN tipo I. Hay dos tipos de PRR: moléculas detectoras de ARN citoplasmático de expresión ubicua y receptores tipo Toll (TLR) unidos a la membrana. La expresión de TLR es menor que la de receptores citoplasmáticos.

Los receptores ARN helicasa tipo gen I inducible de ácido retinoico (RIG-I) (RLR), que comprenden RIG-I y gen 5 asociado a diferenciación de melanoma (MDA5), son un grupo de receptores citosólicos con expresión ubicua que detectan estructuras de ARN víricas y estimulan la producción de IFN-α y β tipo I[116]. La unión al ARN vírico permite la interacción entre los RLR y moléculas de señalización anterógradas, como IPS-1 (estimulador 1 del promotor IFN-β; también conocido como *MAVS, CARDIF* y *VISA*), que activan factores de transcripción (p. ej., IRF3) y regulan la producción de IFN tipo I. La expresión de RLR es escasa en estado de equilibrio, pero aumenta mucho por IFN tipo I, que aumenta su capacidad de reconocer virus y propagar la respuesta antivírica. Se han identificado al menos 10 TLR en el ser humano, tres de los cuales (TLR3, TLR7 y TLR9) reconocen componentes del ácido nucleico vírico y estimulan la producción de IFN tipo I[117]. Es interesante señalar que la expresión de TLR está regulada también por IFN. TLR3 está activado por ARN bicatenario (bc), mientras que TLR7 reconoce ARN monocatenario rico en guanosina y en uridina, y TLR9 detecta unidades citosina-fosfato-guanina (CpG) sin metilar. TLR4, expresado en la superficie celular, reconoce los lipopolisacáridos de las bacterias, pero también las proteínas víricas, y puede estimular la producción de IFN tipo I[118].

La liberación de IFN tipo I por las células infectadas produce una estimulación autocrina y paracrina del receptor IFN-α/β (IFNAR), que conduce mediante tirosina cinasas (TYK) y cinasas Janus (JAK) a la fosforilación de STAT (transductores de señal y activadores de transcripción) 1 y 2. Los heterodímeros STAT1/2 se asocian al factor 9 de regulación del IFN (IRF9) y se unen a elementos de respuesta estimulada por IFN (ISRE) presentes en la región promotora de los genes estimulados IFN (ISG)[119].

Las proteínas codificadas por ISG son las moléculas efectoras antivíricas que inhiben directamente las actividades moleculares y bioquímicas necesarias para la replicación vírica. Como es previsible, los IFN tipo I son esenciales para las actividades antivíricas contra muchos virus artritógenos, como se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*[66,88,120,121]. Sin embargo, muchos virus (incluyendo VCHIK) bloquean casi todos los aspectos de la vía reguladora de IFN. Esto incluye la degradación de ARNbc y de los fenómenos de señalización receptor IFN/JAK-STAT, la inhibición de las funciones del IRF y el NF-κB, y otros mecanismos que dirigen las acciones antivíricas de productos ISG específicos[122-124].

Las moléculas antivíricas inducidas por IFN son miembros de la familia polipéptido catalítico enzima editor-ARNm apolipoproteína B (APOBEC) que pueden mutar genomas víricos, la Mx GTPasa (un inhibidor de las polimerasas víricas) y miembros de la familia de unidad tripartita (incluyendo el autoantígeno Ro/SSA 52 kDa oRo52, también conocido como *TRIM21*), que puede inhibir la replicación vírica en diversas etapas del ciclo vital. La proteína cinasa activada por ARN (PKR) es otra molécula antivírica[125].

El reconocimiento inmunitario está aumentado en las células expuestas a IFN tipo I, regula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, aumentando la presentación de antígenos víricos, y también de autoantígenos para reconocimiento por el sistema inmunitario. Otros cambios son la inducción de moléculas (como p53) que aumentan la vulnerabilidad a estímulos inductores de muerte celular, aumentando así la destrucción por el sistema inmunitario de las células infectadas por virus. Los IFN tipo I regulan las vías en células diana, células presentadoras de antígeno (como células dendríticas y macrófagos) y células efectoras (que intervienen en los efectos antivíricos y en el daño tisular).

Las células dendríticas plasmocitoides (CDp) tienen la capacidad singular de segregar rápidamente grandes cantidades de IFN tipo I tras el reconocimiento de estructuras de ácido nucleico por TLR7 o TLR9[126]. Estas células están muy preparadas para responder rápidamente a los virus en ausencia de exposición previa a IFN. Por tanto, se cree que las CDp tienen un papel protagonista en la naturaleza autoamplificadora de las enfermedades autoinmunitarias mediante la producción de grandes cantidades de IFN tipo I, que intervienen en

numerosos efectos funcionales anterógrados en las células diana y en las células del sistema inmunitario[127].

De manera sorprendente, hace poco tiempo se observó que algunos parvovirus no provocan una respuesta de IFN en fibroblastos humanos normales, células gliales o melanocitos[128]. Además, los investigadores observaron que la infectividad del parvovirus permanecía inalterada por el tratamiento de IFN de células humanas normales o tumorales. El fenotipo resistente a IFN de los parvovirus puede darles ventaja, incluyendo la capacidad de persistir en refugios tisulares[128]. Por el contrario, en los últimos años se ha obtenido mucha información sobre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para eliminar el VCHIK. En la fase aguda, la concentración de VCHIK circulante puede ser muy alta, entre 10^5 y 10^{12} partículas de ARN del virus por mililitro de sangre durante los primeros días de la infección[129]. El VCHIK se elimina de manera eficiente en pocos días, y los síntomas remiten por lo general en un par de semanas, lo que sugiere una respuesta inmunitaria innata potente y eficiente que impide la replicación vírica sistémica. El VCHIK es un virus ARN monocatenario; por tanto, puede ser detectado por TLR7 y/o TLR8 (en ratones). Las helicasas RIG-I y MDA-5 pueden estar implicadas también en el reconocimiento del VCHIK. Es más, el VCHIK puede tener un intermediario ARN bicatenario durante el ciclo de replicación, que puede ser detectado por el TLR3. Hace pocos años, varios investigadores mostraron que la infección por el VCHIK produce una activación del factor de transcripción IRF3 y la consiguiente transcripción de genes antivíricos dependientes de IRF-3, incluyendo IFN-β. La activación de IRF3 se produjo mediante implicación de la molécula adaptadora del estimulador 1 del promotor de IFN (IPS-1)[130]. En los últimos años, el equipo de Alberts mostró que el VCHIK no estimula directamente la producción de IFN tipo I en las células inmunitarias, como las CD. En vez de esto, las células no hematopoyéticas infectadas detectan ARN vírico de una manera dependiente de IPS-1 y participan en el control de la infección mediante la producción de IFN tipo I[89]. Aunque la vía de señalización IPS-1 contribuye a la respuesta inmunitaria, también hallaron indicios de una PRR dependiente de MyD88 que puede ser crucial para prevenir la diseminación vírica[89]. La respuesta de IFN tipo I causada por el VCHIK puede ser protectora *in vitro* y probablemente activa la expresión de factores de restricción, como los genes estimulados por IFN (ISG) y la oligoadenilato sintetasa (OAS)[131,132]. La OAS es activa contra la replicación del VCHIK en células HeLa, y falta saber su papel en otros tipos celulares[131].

En el ser humano y en un modelo de primate no humano, la respuesta de IFN-α segregado fue muy transitoria y cayó al nivel inicial en 24 h, mientras que la viremia máxima persistió varios días[132]. Estos datos indican que el VCHIK puede regular la respuesta de IFN. La infección y la replicación de alfavirus causan por lo general una interrupción de la traducción general del huésped, y conducen a actividades citopáticas intensas en las células de mamífero. Varios investigadores confirmaron este modelo, demostrando el bloqueo de la traducción de genes celulares (pero no víricos) durante la infección por el VCHIK[130]. Se halló que el VCHIK causa una inactivación de la subunidad 2α del factor de inicio de molécula eucariota de traducción (eiF2α) mediante una vía dependiente de PKR. Es más, en un estudio se demostró que la replicación del VCHIK es resistente a la inhibición mediante IFN una vez iniciada la replicación de ARN, y que el VCHIK inhibe activamente la respuesta IFN antivírica, evitando la expresión de genes estimulada por IFN. De hecho, la infección del VCHIK bloqueó de manera eficiente la fosforilación STAT1 y/o la translocación nuclear en células de mamífero inducidas mediante IFN tipo I o tipo II. La proteína no estructural 2 (NSP2) fue un inhibidor potente de la señalización JAK-STAT inducida por IFN[123]. Por tanto, el VCHIK, como muchos virus, ha evolucionado para evadir o contrarrestar las respuestas antivíricas, favoreciendo de este modo la persistencia vírica.

Durante la infección por el VCHIK se produce una respuesta molecular antivírica adicional. La macroautofagia, aquí denominada *autofagia,* es un proceso homeostático fundamental que conduce a la degradación y al reciclaje de proteínas y orgánulos de vida prolongada[133,134]. La autofagia es un proceso de supervivencia celular en condiciones de inanición, pero también participa en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa frente a los patógenos[135]. Nosotros hemos evaluado recientemente el papel del mecanismo de autofagia en la infección por el VCHIK y hemos observado que la autofagia celular estaba activada en las células infectadas por el VCHIK y, además, contribuyó a amplificar la replicación del VCHIK[17].

Después de la infección por el VCHIK se produce una respuesta inmunitaria adaptativa protectora potente[136], igual que con todos los virus artritógenos enumerados más adelante. Pueden detectarse anticuerpos IgM anti-VCHIK en el suero de los pacientes infectados durante la fase aguda de la infección, y los anticuerpos IgG anti-VCHIK, especialmente los neutralizantes, pueden prevenir la reinfección[136,137]. La aparición cinética de IgG, en ocasiones durante los primeros días después de la infección, favorece la preparación de una respuesta inmunitaria adaptativa protectora. A nivel celular, la respuesta inmunitaria principal en la fase aguda se caracteriza por una movilización rápida de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. De manera sorprendente, la concentración de TNF y de IL-1β fue bastante baja durante la fase aguda y no aumentó de manera sustancial en comparación con grupos de controles[129,132]. Otras citocinas de Th1 estaban elevadas en la fase aguda (IFN-γ e IL-12), aunque las respuestas estaban sesgadas hacia una respuesta RTh2/Th17 como indicaban las concentraciones altas de IL-4, IL-13 e IL-17[132]. Otro estudio demostró producción de IL-4, IL-10 e IFN-γ en la fase aguda de la infección por el VCHIK asociada a una respuesta potente de linfocitos T $CD8^+$ en las fases iniciales de la enfermedad y a una respuesta mediada por linfocitos T $CD4^+$ en las fases tardías[138]. Es destacable que la respuesta IgM VCHIK específica persistió varios meses después de la infección[139] en pacientes con artralgias/artritis crónicas. Esta observación puede estar relacionada con la persistencia vírica.

Los virus artritógenos adoptan la táctica del caballo de Troya para evitar la inmunidad adaptativa

Muchos estudios han investigado el ADN o el ARN de los virus en el tejido sinovial o en el líquido sinovial, principalmente de pacientes con artralgia. Muchos de los virus artritógenos mencionados antes pueden estar presentes en el líquido o en el tejido sinovial. La importancia diagnóstica de estos hallazgos depende del virus concreto y del contexto clínico, de manera que los hallazgos deben interpretarse con precaución. Además, para determinar la etiología de una artropatía crónica provocada por una infección vírica latente, puede ser importante la concentración y la localización del virus, es decir, en la membrana sinovial, en el líquido sinovial o en las células del líquido sinovial. Incluso si se detecta el virus mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o se cultiva en la articulación, no es fácil demostrar su papel causal.

Uno de los modelos emergentes es que las células del tejido sinovial se infectan y presentan un fenotipo alterado implicado en las lesiones tisulares.

Centrando la atención en los alfavirus, se observaron síntomas persistentes, como dolor articular (artralgia) y artritis (no asociada necesariamente a erosiones óseas), varios meses después de la infección por el VCHIK o el VRR[72,140]. De hecho, las manifestaciones reumáticas afectan hasta al 50% de los pacientes adultos 6-15 meses después de la infección[141,142]. Existe un conjunto importante de datos que indican que el daño articular persistente está ligado a la persistencia de alfavirus artritógenos mediante mecanismos todavía poco conocidos[1,143,144]. Esta hipótesis está evaluándose exhaustivamente para el VCHIK; es verosímil que el VCHIK se esconda en sus nichos inmunoprivilegiados, y que estos refugios contribuyan directamente al daño del tejido sinovial[12]. Otro estudio demostró la presencia de antígenos y ARN víricos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3 meses después de la infección en articulaciones, músculos, órganos linfáticos y el hígado[84]. Es destacable que encontraran un grado elevado de infiltración celular macrófago/mononuclear en los órganos linfáticos y una concentración alta de antígeno VCHIK y de ARN vírico en los macrófagos del bazo durante periodos prolongados (hasta 3 meses), demostrando que los macrófagos actúan como reservorios celulares para la persistencia del VCHIK[84]. Un estudio en el ser humano llegó a las mismas conclusiones. De hecho, utilizando un estudio longitudinal de pacientes hospitalizados, los autores hallaron VCHIK (ARN y proteína) en los macrófagos sinoviales perivasculares en un paciente crónico 18 meses después de la infección[129]. Otros investigadores confirmaron este hallazgo en un modelo murino de infección aguda[68]. De hecho, la enfermedad reumática estaba asociada a un infiltrado extenso de monocitos, macrófagos y linfocitos NK, y a la producción de MCP-1, TNF e IFN-γ.

Como mecanismo citopático verosímil, los autores observaron que el VCHIK puede causar apoptosis *in vitro* y en los tejidos sinoviales, y que la finalización del proceso apoptótico era importante para la propagación vírica. Además, el VCHIK puede ocultarse en vesículas apoptóticas para aumentar la diseminación vírica a las células vecinas, especialmente los macrófagos que atrapan la vesícula[16]. Este mecanismo de caballo de Troya puede estar presente en los tejidos, permitiendo que el VCHIK escape a la respuesta inmunitaria y cause patologías crónicas, como la artritis. Estos macrófagos infectados pueden causar procesos inflamatorios celulares y humorales que conducen a la artritis (angiogénesis, remodelación tisular y lesiones)[129]. Este mecanismo de caballo de Troya es una táctica posible de evasión inmunitaria observada en muchos virus (B19, VHB, poxvirus, VIH, viruela)[145-148].

Otros mecanismos que favorecen la persistencia vírica en los tejidos sinoviales

Clásicamente se pensaba que muchos virus, incluyendo B19, son eliminados por completo del organismo en pocas semanas o meses de infección mediante las acciones del sistema inmunitario del huésped. Gracias a los nuevos análisis de detección sensibles, como la PCR y la hibridación *in situ,* está cada vez más claro que la erradicación de un virus (si no de todos los microorganismos patógenos) del cuerpo humano suele ser incompleta. Por esta razón es muy importante estudiar también a controles sanos para evitar malinterpretar la causalidad de enfermedad.

Las partículas de interferencia defectuosas (ID) pueden tener un papel en la implantación o en el mantenimiento de infecciones persistentes. Estas partículas son mutantes de deleción con replicación deficiente que interfieren en el crecimiento del virus natural homólogo. En los últimos años se han observado partículas ID también en las infecciones naturales[95,97]. Se ha señalado que una infección B19 potencialmente latente puede, en ciertas circunstancias como el estrés o la inmunodepresión (p. ej., después de tratamiento con MTX), reactivarse y causar artralgias[48]. El parvovirus B19 puede transportarse en los macrófagos o probablemente puede adherirse como virión completo a la superficie de las células dendríticas foliculares.

Otro motivo probable de la persistencia vírica es que las células de los tejidos sinoviales son un buen escondite frente a la defensa inmunitaria del huésped. Las poblaciones celulares locales dominantes en las articulaciones son células sinoviales y condrales. Las células sinoviales pueden dividirse en sinoviocitos similares a fibroblastos y similares a macrófagos. Estas células tienen distintas características fenotípicas que los fibroblastos y los macrófagos tisulares[18]. Es posible que estas células tengan mecanismos inmunorreguladores principales para regular las lesiones celulares, que pueden movilizarse también durante la infección vírica para favorecer la persistencia vírica[149]. Se halló una correlación positiva entre frecuencia de linfocitos reguladores T $CD4^+$ $CD25^+$ (Treg) e infección VHC crónica confirmada por unos títulos altos de ARN en el hígado de los pacientes[150]. Se ha propuesto que los linfocitos Treg pueden tener un papel en la persistencia vírica mediante inhibición de las respuestas de linfocitos T específicos de VHC mediante contacto célula a célula. También es probable que favorezcan la infección VHC crónica, debido a la presencia concomitante de linfocitos T $CCR7^-$ $CD8^+$ específicos del virus[151]. Estos linfocitos Treg $CD8^+$ son específicos de antígeno, porque pueden ser estimulados mediante epítopos VHC e inhiben las respuestas de linfocitos T mediante la producción de una cantidad considerable de IL-10. No se sabe con certeza si otros virus artritógenos movilizan estos Treg.

Mecanismos implicados en las artralgias dolorosas crónicas

Como reflejo de la afectación importante de las artralgias intensas en muchas artritis por alfavirus en el ser humano, el nombre africano nativo del VCHIK significa «que dobla a la persona». Estas artralgias pueden observarse durante la fase aguda de la infección y duran meses y años en los pacientes crónicos[72]. Las artralgias son también manifestaciones clínicas asociadas a las infecciones crónicas por parvovirus B19 o VHC[152-154].

La articulación es un órgano densamente inervado, y su inervación sensitiva está orientada principalmente a la nocicepción, lo que indica que el sentido de posicionamiento corporal y la detección de movimientos potencialmente perjudiciales son factores cruciales para mantener una correcta función articular[155]. Las vías de dolor crónico están sometidas a niveles complejos de regulación y modulación, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. En el ser humano, las ramas articulares del nervio tibial que inervan la región posterior de la cápsula articular de la rodilla contienen un 70-80% de fibras C amielínicas y nervios simpáticos que también están relacionados con el dolor[156]. Los nocirreceptores (terminaciones nerviosas implicadas en el dolor) son abundantes en la cápsula articular, los ligamentos, el periostio, los meniscos, el hueso subcondral y la membrana sinovial. El cartílago no participa en la nocicepción articular, porque no está inervado.

Los nocirreceptores expresan una variedad amplia de receptores para los ligandos que generan potenciales de acción cuando se activan los receptores y transmiten la nocicepción al cerebro[157]. Estos ligandos son citocinas, quimiocinas, neuropéptidos y prostaglandinas, que pueden formar parte del medio bioquímico en la articulación con infección persistente por virus artritógenos[12]. Como consecuencia de esta sensibilización periférica, el movimiento articular dentro del arco normal se vuelve doloroso.

El TNF, la IL-17 y la IL-6 son citocinas inflamatorias expresadas en abundancia en respuesta a la infección por numerosos virus artritógenos[5,12]. También se observaron concentraciones más altas de factores proinflamatorios, como IFN-α, IL-6 e IP-10, en el suero de pacientes con poliartritis por el VCHIK que en personas sanas sin infección, lo que indica el probable papel causal en las artralgias y las mialgias crónicas[138,158,159]. Estas moléculas pueden causar hipersensibilidad mecánica prolongada y sensibilizar los nocirreceptores articulares a los estímulos mecánicos[157]. Las citocinas proinflamatorias IL-1β y TNF pueden afectar directamente a las neuronas sensitivas y también pueden provocar dolor mediante mediadores anterógrados, como otras citocinas, quimiocinas, prostaglandinas, neurotrofinas, óxido nítrico (NO), cininas, lípidos, ATP y anafilotoxinas del complemento[155]. Cabe señalar que el IFN producido por los fibroblastos infectados por VCHIK aumentaba la expresión de prostaglandinas[160]. Se sabe también que el VHC, y en especial la proteína vírica NS3, modula la actividad ciclooxigenasa 2 y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas[161,162]. En definitiva, las prostaglandinas pueden contribuir a los mecanismos de activación y sensibilización del nocirreceptor. Además, la activación del sistema del complemento y la producción de anafilotoxinas del complemento en la articulación infectada por VRR pueden contribuir a la artralgia[163].

Las citocinas inflamatorias pueden aumentar la concentración local de factor de crecimiento nervioso (NGF), un contribuyente principal a la hipersensibilidad periférica[164]. La unión del NGF a su receptor de alta afinidad, TrkA, en los nocirreceptores periféricos causa una potenciación rápida del canal iónico termosensible TRPV1 (canal catiónico receptor de potencial transitorio, subfamilia V, miembro 1), baja el umbral doloroso y contribuye a la hipersensibilidad al dolor. Por ahora se desconoce si los virus artritógenos pueden alterar la biología de NGF en la articulación, pero algunos alfavirus, como el virus Sindbis, pueden aumentar la producción de NGF por las células gliales[165].

Los nocirreceptores expresan TLR, que reconocen diversas alarminas liberadas durante la lesión tisular y contribuyen a la generación de dolor. La función principal de estas alarminas es potenciar las actividades antivíricas celulares inmunitarias innatas y adaptativas, pero pueden contribuir también a la inflamación y al dolor crónico[21,22].

Mecanismos implicados en la artritis vírica inflamatoria crónica parecida a la artritis reumatoide

La AR es un trastorno heterogéneo autoinmune sistémico muy extendido que se caracteriza por una respuesta inmunitaria provocada por antígeno contra autoantígenos con destrucción del tejido del huésped y un impacto incapacitante considerable que afecta al 1% de la población mundial, aproximadamente[13]. Una característica de la AR es su naturaleza autoperdurable y autoamplificadora, en la que el daño tisular mediado por la inmunidad y la reparación tisular colaboran en un bucle de regulación anterógrada para proporcionar la potencia destructiva y la energía que mantienen el proceso inflamatorio.

Los linfocitos T CD4 y CD8, los linfocitos NK y los macrófagos contribuyen a la inflamación crónica y local de las articulaciones. La secreción de citocinas inflamatorias, como IL-1β, IL-6 y TNF[13], tiene un papel patógeno en el proceso de enfermedad. Se cree que la producción excesiva de citocinas proinflamatorias está dirigida predominantemente por sinoviocitos tipo macrófago.

Los sinoviocitos tipo fibroblasto invaden el cartílago y contribuyen a la destrucción articular. La activación y la diferenciación de los macrófagos residentes en osteoclastos es un proceso clave que conduce a la erosión ósea.

Es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, lo que se ha interpretado como una influencia de los estrógenos proinflamatorios, pero puede haber influencias hormonales, como la prolactina, y factores ambientales, como el nivel socioeconómico y el estilo de vida. El tabaquismo es el principal factor de riesgo ambiental de AR, y el riesgo aumenta 3-13 veces, dependiendo del número de paquetes de cigarrillos anuales.

La patogenia de la artritis vírica puede estar mediada por vías distintas, pero las consecuencias son muy parecidas a la inflamación crónica observada en distintos síndromes, incluyendo la AR. Varios estudios han sugerido que la atracción de los macrófagos y la consiguiente secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias tiene un papel principal en la aparición de la artritis en la infección por alfavirus[84,129,166,167]. Otras lesiones celulares pueden ser la lisis celular directa de células infectadas por virus, efectos indirectos mediados por la respuesta inmunitaria y/o el aumento de la invasividad de los fibroblastos sinoviales (artritis aguda o crónica) y producción de inmunocomplejos[12].

Más recientemente se ha demostrado que los osteoblastos y los fibroblastos sinoviales infectados por el VCHIK pueden impulsar la osteoclastogénesis *in vitro,* y que, en esencia, pueden contribuir al daño articular[168,169]. Los osteoclastos son células especializadas derivadas de la línea hematopoyética monocito/macrófago que se forman y adhieren a la matriz ósea, después segregan enzimas ácidas y líticas que la degradan en un compartimento extracelular especializado[170]. La osteoprotegerina (OPG), el activador del receptor del NF-κB (RANK) y el ligando RANK (RANKL) regulan juntos la función de los osteoclastos. Los pacientes con VCHIK y VRR presentan una concentración alta de RANKL y una concentración baja de OPG que pueden favorecer la aparición en las articulaciones de osteoclastos derivados de los macrófagos[5,171].

Un grupo de investigadores observaron recientemente, en un modelo murino de infección por el VCHIK, que los monocitos sanguíneos son atraídos a los focos de infección mediante la acción de quimiocinas como CCL-2, y se diferencian en células parecidas a osteoclastos, que provocan erosión ósea. Además, observaron que el tratamiento con un anticuerpo neutralizante de la IL-6 disminuyó la pérdida ósea y redujo los índices RANKL/OPG en el suero de los ratones[5]. El bindarit, un inhibidor de la CCL2, reguló la actividad osteoclastógena del VCHIK[171].

Tratamiento y prevención

Las artralgias y la artritis después de una infección vírica se tratan principalmente con analgésicos y AINE, que consiguen cierto grado de alivio sintomático, pero no modifican sustancialmente el proceso de enfermedad subyacente. La artritis crónica de más de 3 meses de duración tratada con MTX mejoró, probablemente debido a su acción antiproliferativa de los fibroblastos invasores o a su capacidad de regular las actividades proinflamatorias de alarminas, como HMGB1[172,173]. Es necesario ampliar la investigación para determinar si la cloroquina puede ser útil como tratamiento profiláctico o en la infección crónica[174]. Están en fase de desarrollo varias moléculas evaluadas en modelos animales. El tratamiento con IFN-α logró prevenir la artritis en ratones, pero solo si se administraba antes de la infección, lo que hace suponer que el IFN-α no es un tratamiento apropiado[68]. En el ser humano se observa una concentración alta de CCL2 después de una infección por alfavirus[129,132], igual que en los ratones con poliartralgia y poliartritis después de una infección por alfavirus[68,175]. Mediante una disminución del infiltrado inflamatorio en los ratones infectados, el bindarit, un inhibidor de CCL2, mejora los síntomas relacionados con el daño tisular mediante un descenso del flujo de entrada de células inflamatorias[175,176]. La CTLA4-Ig ha mostrado resultados prometedores en ratones infectados por VCHIK, sobre todo cuando se asoció a un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el VCHIK. En los ratones tratados, los autores observaron una disminución significativa de la tumefacción articular, las concentraciones sinoviales de virus, los infiltrados de células inflamatorias y las concentraciones de quimiocinas y citocinas[177]. En ratones infectados por el VCHIK, la inyección intraperitoneal de suramina redujo la carga vírica, la inflamación sinovial y las lesiones del cartílago[178]. Otros fármacos, como el ácido mefenámico combinado con ribavirina[179], los oligómeros de morfolino fosforodiamidato[180], el polisulfato de pentosa[181] y el favipiravir[182] también mejoraron la artritis y redujeron la carga vírica en ratones infectados por el VCHIK.

La vacunación sigue siendo la mejor medida para prevenir la mayoría de las enfermedades transmitidas por vectores. Las vacunas ideales combinan bajo coste, eficacia de una dosis única, e inmunidad rápida y duradera, con riesgo insignificante de reacciones adversas graves. Por ejemplo, están en fase de desarrollo varias vacunas para el VCHIK recombinantes en modelos de ratones y de macacos, con diferentes tecnologías novedosas[183-185]. Algunas vacunas eficaces frente a VCHIK y virus de Zika también se están evaluando en modelos murinos[186].

Conclusión

Nuestro conocimiento de los mecanismos patógenos implicados en las artralgias y artritis crónicas después de una infección vírica está en sus inicios, debido a la intrincada participación de varias vías humorales y celulares. Es necesario confirmar los vínculos causales en modelos animales, que pueden regularse para el estado inmunitario, la senescencia inmunitaria o cualquier otra enfermedad concomitante, como inflamación sistémica crónica (p. ej., diabetes tipo 2). La creación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

modelos animales de artritis vírica crónica y reagudizada será esencial para realizar el cribado de nuevos tratamientos farmacológicos y vacunas, y para evaluar los efectos a corto y a largo plazo de las terapias inmunomoduladoras de estas artritis[3]. Esto es fundamental, y será necesario investigar a fondo para mejorar los modelos animales publicados en la bibliografía reciente que no parecen desarrollar inflamación articular crónica. Será necesario realizar estudios de perfilado de genes y de proteínas para evaluar la polarización fenotípica de las células sinoviales (fibroblastos y macrófagos) con infección crónica que contribuyen a la destrucción agresiva de las articulaciones. Es posible que los virus regulen muchas vías inflamatorias, lo que puede tener un interés especial para entender la AR e identificar nuevas vías terapéuticas.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com.

Bibliografía seleccionada

1. Tesh RB: Arthritides caused by mosquito-borne viruses, *Annu Rev Med* 33:31-40, 1982.
2. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P: Arthritogenic alphaviruses—an overview, *Nat Rev Rheumatol* 8:420-429, 2012.
3. Ryman KD, Klimstra WB: Closing the gap between viral and noninfectious arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:5767-5768, 2014.
4. Levine B, Hardwick JM, Griffin DE: Persistence of alphaviruses in vertebrate hosts, *Trends Microbiol* 2:25-28, 1994.
5. Chen W, Foo SS, Sims NA, et al: Arthritogenic alphaviruses: new insights into arthritis and bone pathology, *Trends Microbiol* 23:35-43, 2015.
6. McMurray RW, Elbourne K: Hepatitis C virus infection and autoimmunity, *Semin Arthritis Rheum* 26:689-701, 1997.
7. Niller HH, Wolf H, Minarovits J: Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases, *Autoimmunity* 41:298-328, 2008.
8. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, et al: Persistence of human parvovirus B19 in human tissues, *Pathol Biol* 50:307-316, 2002.
9. Chantler JK, Ford DK, Tingle AJ: Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis, *Lancet* 1:1323-1325, 1982.
10. Munz C, Lunemann JD, Getts MT, et al: Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 9:246-258, 2009.
11. Suhrbier A, La Linn M: Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses, *Curr Opin Rheumatol* 16:374-379, 2004.
12. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, et al: Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis, *Microbes and Infection/Institut Pasteur* 11:1206-1218, 2009.
13. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 376:1094-1108, 2010.
14. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al: Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response, *J Clin Invest* 98:706-714, 1996.
15. Pawelec G, Akbar A, Caruso C, et al: Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 25:406-410, 2004.
16. Krejbich-Trotot P, Denizot M, Hoarau JJ, et al: Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses, *Faseb J* 25:314-325, 2011.
17. Krejbich-Trotot P, Gay B, Li-Pat-Yuen G, et al: Chikungunya triggers an autophagic process which promotes viral replication, *Virol J* 8:432, 2011.
18. Bottini N, Firestein GS: Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors, *Nat Rev Rheumatol* 9:24-33, 2013.
19. Chesney J, Bacher M, Bender A, et al: The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells in situ, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:6307-6312, 1997.
20. Hensley LE, Young HA, Jahrling PB, et al: Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily, *Immunol Lett* 80:169-179, 2002.
21. Green DR, Ferguson T, Zitvogel L, et al: Immunogenic and tolerogenic cell death, *Nat Rev Immunol* 9:353-363, 2009.
22. Yanai H, Ban T, Wang Z, et al: HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses, *Nature* 462:99-103, 2009.
23. Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, et al: Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation, *Trends Immunol* 32:157-164, 2011.
24. Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, *Cell* 140:871-882, 2010.
25. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, et al: Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity, *Autoimmun Rev* 4:351-363, 2005.
26. Ribera A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, et al: Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations, *Med Trop* 72(Spec No):83-85, 2012, revue du Corps de sante colonial.
27. Phillips PE: Viral arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 9:337-344, 1997.
28. Bedoui Y, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al: Immunomodulatory drug methotrexate used to treat patients with chronic inflammatory rheumatisms post-chikungunya does not impair the synovial antiviral and bone repair responses, *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12, 2018, e0006634.
29. Meneghin A, Hogaboam CM: Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis, *J Clin Invest* 117:530-538, 2007.
30. Muhlemann B, Margaryan A, Damgaard PB, et al: Ancient human parvovirus B19 in Eurasia reveals its long-term association with humans, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:7557-7562, 2018.
31. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al: Human parvovirus arthropathy, *Lancet* 1:419-421, 1985.
32. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al: Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:8227-8232, 1998.
33. Kerr JR: Parvovirus B19 infection, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15:10-29, 1996.
34. Corcoran A, Doyle S: Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19, *J Med Microbiol* 53:459-475, 2004.
35. Molenaar-de Backer MW, Russcher A, Kroes AC, et al: Detection of parvovirus B19 DNA in blood: viruses or DNA remnants? *J Clin Virol* 84:19-23, 2016.
36. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen), *N Engl J Med* 330:1192-1196, 1994.
37. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al: Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection, *Blood* 106:3449-3456, 2005.
38. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al: Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection, *J Clin Invest* 84:1114-1123, 1989.
39. von Poblotzki A, Gerdes C, Reischl U, et al: Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19, *J Virol* 70:7327-7330, 1996.
40. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, et al: Human parvovirus B19 infection and autoimmunity, *Autoimmun Rev* 8:116-120, 2008.
41. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S: Parvovirus B19 infection and autoimmune disease, *Autoimmun Rev* 2:218-223, 2003.
42. Takahashi Y, Murai C, Ishii T, et al: Human parvovirus B19 in rheumatoid arthritis, *Int Rev Immunol* 17:309-321, 1998.
43. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, et al: Detection of parvovirus B19 capsid proteins in lymphocytic cells in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis, *Mod Pathol* 16:811-817, 2003.

44. Saal JG, Steidle M, Einsele H, et al: Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 12:147-151, 1992.
45. Naciute M, Mieliauskaite D, Rugiene R, et al: Parvovirus B19 infection modulates the levels of cytokines in the plasma of rheumatoid arthritis patients, *Cytokine* 96:41-48, 2017.
46. Lunardi C, Tiso M, Borgato L, et al: Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties, *Eur J Immunol* 28:936-948, 1998.
47. von Landenberg P, Lehmann HW, Modrow S: Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies, *Autoimmun Rev* 6:278-285, 2007.
48. Kerr JR: The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease, *J Clin Pathol* 69:279-291, 2016.
49. Hamamdzic D, Kasman LM, LeRoy EC: The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 14:694-698, 2002.
50. Zakrzewska K, Cortivo R, Tonello C, et al: Human parvovirus B19 experimental infection in human fibroblasts and endothelial cells cultures, *Virus Research* 114:1-5, 2005.
51. Hod T, Zandman-Goddard G, Langevitz P, et al: Does parvovirus infection have a role in systemic lupus erythematosus? *Immunol Res* 65:447-453, 2017.
52. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, et al: Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 44:1582-1586, 2001.
53. Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al: Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 activates NLRP3 inflammasome signaling in adult-onset Still's disease, *Mol Med Rep* 17:3364-3371, 2018.
54. Frey TK: Molecular biology of rubella virus, *Adv Virus Res* 44:69-160, 1994.
55. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, et al: Rubella, *Lancet* 385:2297-2307, 2015.
56. Cong H, Jiang Y, Tien P: Identification of the myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cellular receptor for rubella virus, *J Virol* 85:11038-11047, 2011.
57. Besson Duvanel C, Honegger P, Matthieu JM: Antibodies directed against rubella virus induce demyelination in aggregating rat brain cell cultures, *J Neurosci Res* 65:446-454, 2001.
58. Tingle AJ, Allen M, Petty RE, et al: Rubella-associated arthritis. I. comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation, *Ann Rheum Dis* 45:110-114, 1986.
59. Banatvala JE, Brown DW: Rubella, *Lancet* 363:1127-1137, 2004.
60. Cunningham AL, Fraser JR: Persistent rubella virus infection of human synovial cells cultured in vitro, *J Infect Dis* 151:638-645, 1985.
61. Grahame R, Armstrong R, Simmons N, et al: Chronic arthritis associated with the presence of intrasynovial rubella virus, *Ann Rheum Dis* 42:2-13, 1983.
62. Bosma TJ, Etherington J, O'Shea S, et al: Rubella virus and chronic joint disease: is there an association? *J Clin Microbiol* 36:3524-3526, 1998.
63. Strauss JH, Strauss EG: The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution, *Microbiol Rev* 58:491-562, 1994.
64. Staples JE, Breiman RF, Powers AM: Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease, *Clin Infect Dis* 49:942-948, 2009.
65. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, et al: Chikungunya in the Americas, *Lancet* 383:514, 2014.
66. Couderc T, Chretien F, Schilte C, et al: A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease, *PLoS Pathogens* 4:e29, 2008.
67. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, et al: Prophylaxis and therapy for chikungunya virus infection, *J Infect Dis* 200:516-523, 2009.
68. Gardner J, Anraku I, Le TT, et al: Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice, *J Virol* 84:8021-8032, 2010.
69. Singh SK, Unni SK: Chikungunya virus: host pathogen interaction, *Rev Med Virol* 21:78-88, 2011.
70. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, et al: Chronic pain associated with the chikungunya fever: long lasting burden of an acute illness, *BMC Infect Dis* 10:31, 2010.
71. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, et al: Impact of chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study, *PloS One* 4:e7800, 2009.
72. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al: Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study, *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2137, 2013.
73. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al: Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period, *PLoS Negl Trop Dis* 3:e389, 2009.
74. Brighton SW, Simson IW: A destructive arthropathy following chikungunya virus arthritis—a possible association, *Clin Rheumatol* 3:253-258, 1984.
75. Fourie ED, Morrison JG: Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever, *S Afr Med J* 56:130-132, 1979.
76. Simon F, Parola P, Grandadam M, et al: Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases, *Medicine (Baltimore)* 86:123-137, 2007.
77. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, et al: Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island, *Clin Infect Dis* 47:469-475, 2008.
78. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al: Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104:392-399, 2010.
79. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, et al: Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge, *Arthritis Rheum* 58:2921-2922, 2008.
80. Miner JJ, Aw-Yeang HX, Fox JM, et al: Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 67:1214-1220, 2015.
81. Chang AY, Martins KAO, Encinales L, et al: Chikungunya arthritis mechanisms in the Americas: a cross-sectional analysis of chikungunya arthritis patients twenty-two months after infection demonstrating no detectable viral persistence in synovial fluid, *Arthritis Rheum* 70:585-593, 2018.
82. Bouquillard E, Combe B: Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases, *Ann Rheum Dis* 68:1505-1506, 2009.
83. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, et al: Destructive arthritis in a patient with Chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies, *BMC Infect Dis* 9:200, 2009.
84. Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al: Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages, *J Clin Invest* 120:894-906, 2010.
85. Ozden S, Huerre M, Riviere JP, et al: Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection, *PloS One* 2:e527, 2007.
86. Her Z, Malleret B, Chan M, et al: Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response, *J Immunol* 184:5903-5913, 2010.
87. Hahon N, Zimmerman WD: Chikungunya virus infection of cell monolayers by cell-to-cell and extracellular transmission, *Appl Microbiol* 19:389-391, 1970.
88. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, et al: Characterization of reemerging chikungunya virus, *PLoS Pathogens* 3:e89, 2007.
89. Schilte C, Couderc T, Chretien F, et al: Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells, *J Exp Med* 207:429-442, 2010.
90. Solignat M, Gay B, Higgs S, et al: Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus, *Virology* 393:183-197, 2009.
91. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, et al: Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus, *Prog Neurobiol* 91:121-129, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

92. Zhang R, Kim AS, Fox JM, et al: Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses, *Nature* 557:570-574, 2018.
93. Sane J, Kurkela S, Lokki ML, et al: Clinical Sindbis alphavirus infection is associated with HLA-DRB1*01 allele and production of autoantibodies, *Clin Infect Dis* 55:358-363, 2012.
94. Pender MP: Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases, *Trends Immunol* 24:584-588, 2003.
95. Ball RJ, Avenell A, Aucott L, et al: Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 17:274, 2015.
96. Frade R, Barel M, Ehlin-Henriksson B, et al: gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor, *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:1490-1493, 1985.
97. Asokan R, Hua J, Young KA, et al: Characterization of human complement receptor type 2 (CR2/CD21) as a receptor for IFN-alpha: a potential role in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 177:383-394, 2006.
98. Tugizov SM, Berline JW, Palefsky JM: Epstein-Barr virus infection of polarized tongue and nasopharyngeal epithelial cells, *Nat Med* 9:307-314, 2003.
99. Imai S, Nishikawa J, Takada K: Cell-to-cell contact as an efficient mode of Epstein-Barr virus infection of diverse human epithelial cells, *J Virol* 72:4371-4378, 1998.
100. Balandraud N, Roudier J: Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine* 85:165-170, 2018.
101. Feng WH, Cohen JI, Fischer S, et al: Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas, *J Natl Cancer Inst* 96:1691-1702, 2004.
102. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, et al: Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope, *Arthritis Rheum* 42:1485-1496, 1999.
103. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination, *Arthritis Rheum* 54:38-46, 2006.
104. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 21:613-619, 1995.
105. Hirohata S, Inoue T, Ito K: Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection, *Internal Medicine* 31:493-495, 1992.
106. Sawada T, Hirohata S, Inoue T, et al: Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection, *Arthritis Rheum* 34:1620-1621, 1991.
107. Ferucci ED, Choromanski TL, Varney DT, et al: Prevalence and correlates of hepatitis C virus-associated inflammatory arthritis in a population-based cohort, *Semin Arthritis Rheum* 47:445-450, 2017.
108. Siegel LB, Cohn L, Nashel D: Rheumatic manifestations of hepatitis C infection, *Semin Arthritis Rheum* 23:149-154, 1993.
109. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, et al: Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells, *Nature* 457:882-886, 2009.
110. Nadeem AE, Thomas P, Ulf ML, et al: Cell culture-derived HCV cannot infect synovial fibroblasts, *Sci Rep* 5:18043, 2015.
111. de Abreu MM, Maiorano AC, Tedeschi SK, et al: Outcomes of lupus and rheumatoid arthritis patients with primary dengue infection: a seven-year report from Brazil, *Semin Arthritis Rheum* 47:749-755, 2018.
112. Roimicher L, Ferreira OC Jr, Arruda MB, et al: Zika virus in the joint of a patient with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 44:535, 2017.
113. Janeway CA Jr: The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self, *Immunol Today* 13:11-16, 1992.
114. Ryman KD, Klimstra WB: Host responses to alphavirus infection, *Immunol Rev* 225:27-45, 2008.
115. Kawai T, Akira S: Pathogen recognition with Toll-like receptors, *Curr Opin Immunol* 17:338-344, 2005.
116. Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al: Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity, *J Immunol* 175:2851-2858, 2005.
117. Beutler B, Eidenschenk C, Crozat K, et al: Genetic analysis of resistance to viral infection, *Nat Rev Immunol* 7:753-766, 2007.
118. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, et al: Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus, *Nat Immunol* 1:398-401, 2000.
119. Hall JC, Rosen A, Type I: interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 6:40-49, 2010.
120. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, et al: In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination, *Antivir Res* 61:111-117, 2004.

Bibliografía

1. Tesh RB: Arthritides caused by mosquito-borne viruses, *Annu Rev Med* 33:31-40, 1982.
2. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P: Arthritogenic alphaviruses—an overview, *Nat Rev Rheumatol* 8:420-429, 2012.
3. Ryman KD, Klimstra WB: Closing the gap between viral and noninfectious arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:5767-5768, 2014.
4. Levine B, Hardwick JM, Griffin DE: Persistence of alphaviruses in vertebrate hosts, *Trends Microbiol* 2:25-28, 1994.
5. Chen W, Foo SS, Sims NA, et al: Arthritogenic alphaviruses: new insights into arthritis and bone pathology, *Trends Microbiol* 23:35-43, 2015.
6. McMurray RW, Elbourne K, Hepatitis C: virus infection and autoimmunity, *Semin Arthritis Rheum* 26:689-701, 1997.
7. Niller HH, Wolf H, Minarovits J: Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases, *Autoimmunity* 41:298-328, 2008.
8. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, et al: Persistence of human parvovirus B19 in human tissues, *Pathol Biol* 50:307-316, 2002.
9. Chantler JK, Ford DK, Tingle AJ: Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis, *Lancet* 1:1323-1325, 1982.
10. Munz C, Lunemann JD, Getts MT, et al: Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 9:246-258, 2009.
11. Suhrbier A, La Linn M: Clinical and pathologic aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses, *Curr Opin Rheumatol* 16:374-379, 2004.
12. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, et al: Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis, *Microbes and Infection/Institut Pasteur* 11:1206-1218, 2009.
13. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 376:1094-1108, 2010.
14. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al: Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response, *J Clin Invest* 98:706-714, 1996.
15. Pawelec G, Akbar A, Caruso C, et al: Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol* 25:406-410, 2004.
16. Krejbich-Trotot P, Denizot M, Hoarau JJ, et al: Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses, *Faseb J* 25:314-325, 2011.
17. Krejbich-Trotot P, Gay B, Li-Pat-Yuen G, et al: Chikungunya triggers an autophagic process which promotes viral replication, *Virol J* 8:432, 2011.
18. Bottini N, Firestein GS: Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors, *Nat Rev Rheumatol* 9:24-33, 2013.
19. Chesney J, Bacher M, Bender A, et al: The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells in situ, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:6307-6312, 1997.
20. Hensley LE, Young HA, Jahrling PB, et al: Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily, *Immunol Lett* 80:169-179, 2002.
21. Green DR, Ferguson T, Zitvogel L, et al: Immunogenic and tolerogenic cell death, *Nat Rev Immunol* 9:353-363, 2009.
22. Yanai H, Ban T, Wang Z, et al: HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses, *Nature* 462:99-103, 2009.
23. Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, et al: Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation, *Trends Immunol* 32:157-164, 2011.
24. Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, *Cell* 140:871-882, 2010.
25. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, et al: Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity, *Autoimmun Rev* 4:351-363, 2005.
26. Ribera A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, et al: Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations, *Med Trop* 72(Spec No):83-85, 2012.
27. Phillips PE: Viral arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 9:337-344, 1997.
28. Bedoui Y, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al: Immunomodulatory drug methotrexate used to treat patients with chronic inflammatory rheumatisms post-chikungunya does not impair the synovial antiviral and bone repair responses, *PLoS Negl Trop Dis* 12:e0006634, 2018.
29. Meneghin A, Hogaboam CM: Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis, *J Clin Invest* 117:530-538, 2007.
30. Muhlemann B, Margaryan A, Damgaard PB, et al: Ancient human parvovirus B19 in Eurasia reveals its long-term association with humans, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:7557-7562, 2018.
31. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, et al: Human parvovirus arthropathy, *Lancet* 1:419-421, 1985.
32. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al: Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:8227-8232, 1998.
33. Kerr JR: Parvovirus B19 infection, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15:10-29, 1996.
34. Corcoran A, Doyle S: Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19, *J Med Microbiol* 53:459-475, 2004.
35. Molenaar-de Backer MW, Russcher A, Kroes AC, et al: Detection of parvovirus B19 DNA in blood: viruses or DNA remnants? *J Clin Virol* 84:19-23, 2016.
36. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen), *N Engl J Med* 330:1192-1196, 1994.
37. Munakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al: Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection, *Blood* 106:3449-3456, 2005.
38. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al: Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection, *J Clin Invest* 84:1114-1123, 1989.
39. von Poblotzki A, Gerdes C, Reischl U, et al: Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19, *J Virol* 70:7327-7330, 1996.
40. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, et al: Human parvovirus B19 infection and autoimmunity, *Autoimmun Rev* 8:116-120, 2008.
41. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S: Parvovirus B19 infection and autoimmune disease, *Autoimmun Rev* 2:218-223, 2003.
42. Takahashi Y, Murai C, Ishii T, et al: Human parvovirus B19 in rheumatoid arthritis, *Int Rev Immunol* 17:309-321, 1998.
43. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, et al: Detection of parvovirus B19 capsid proteins in lymphocytic cells in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis, *Mod Pathol* 16:811-817, 2003.
44. Saal JG, Steidle M, Einsele H, et al: Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 12:147-151, 1992.
45. Naciute M, Mieliauskaite D, Rugiene R, et al: Parvovirus B19 infection modulates the levels of cytokines in the plasma of rheumatoid arthritis patients, *Cytokine* 96:41-48, 2017.
46. Lunardi C, Tiso M, Borgato L, et al: Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties, *Eur J Immunol* 28:936-948, 1998.
47. von Landenberg P, Lehmann HW, Modrow S: Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies, *Autoimmun Rev* 6:278-285, 2007.
48. Kerr JR: The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease, *J Clin Pathol* 69:279-291, 2016.
49. Hamamdzic D, Kasman LM, LeRoy EC: The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis, *Curr Opin Rheumatol* 14:694-698, 2002.
50. Zakrzewska K, Cortivo R, Tonello C, et al: Human parvovirus B19 experimental infection in human fibroblasts and endothelial cells cultures, *Virus Research* 114:1-5, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

51. Hod T, Zandman-Goddard G, Langevitz P, et al: Does parvovirus infection have a role in systemic lupus erythematosus? *Immunol Res* 65:447-453, 2017.
52. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, et al: Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum* 44:1582-1586, 2001.
53. Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al: Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 activates NLRP3 inflammasome signaling in adult-onset Still's disease, *Mol Med Rep* 17:3364-3371, 2018.
54. Frey TK: Molecular biology of rubella virus, *Adv Virus Res* 44:69-160, 1994.
55. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, et al: Rubella, *Lancet* 385:2297-2307, 2015.
56. Cong H, Jiang Y, Tien P: Identification of the myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cellular receptor for rubella virus, *J Virol* 85:11038-11047, 2011.
57. Besson Duvanel C, Honegger P, Matthieu JM: Antibodies directed against rubella virus induce demyelination in aggregating rat brain cell cultures, *J Neurosci Res* 65:446-454, 2001.
58. Tingle AJ, Allen M, Petty RE, et al: Rubella-associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation, *Ann Rheum Dis* 45:110-114, 1986.
59. Banatvala JE, Brown DW: Rubella, *Lancet* 363:1127-1137, 2004.
60. Cunningham AL, Fraser JR: Persistent rubella virus infection of human synovial cells cultured in vitro, *J Infect Dis* 151:638-645, 1985.
61. Grahame R, Armstrong R, Simmons N, et al: Chronic arthritis associated with the presence of intrasynovial rubella virus, *Ann Rheum Dis* 42:2-13, 1983.
62. Bosma TJ, Etherington J, O'Shea S, et al: Rubella virus and chronic joint disease: is there an association? *J Clin Microbiol* 36:3524-3526, 1998.
63. Strauss JH, Strauss EG: The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution, *Microbiol Rev* 58:491-562, 1994.
64. Staples JE, Breiman RF, Powers AM: Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease, *Clin Infect Dis* 49:942-948, 2009.
65. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, et al: Chikungunya in the americas, *Lancet* 383:514, 2014.
66. Couderc T, Chretien F, Schilte C, et al: A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease, *PLoS Pathogens* 4:e29, 2008.
67. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, et al: Prophylaxis and therapy for chikungunya virus infection, *J Infect Dis* 200:516-523, 2009.
68. Gardner J, Anraku I, Le TT, et al: Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice, *J Virol* 84:8021-8032, 2010.
69. Singh SK, Unni SK: Chikungunya virus: host pathogen interaction, *Rev Med Virol* 21:78-88, 2011.
70. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, et al: Chronic pain associated with the chikungunya fever: long lasting burden of an acute illness, *BMC Infect Dis* 10:31, 2010.
71. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, et al: Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study, *PloS One* 4:e7800, 2009.
72. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al: Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study, *PLoS Negl Trop Dis* 7:e2137, 2013.
73. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al: Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period, *PLoS Negl Trop Dis* 3:e389, 2009.
74. Brighton SW, Simson IW: A destructive arthropathy following chikungunya virus arthritis—a possible association, *Clin Rheumatol* 3:253-258, 1984.
75. Fourie ED, Morrison JG: Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever, *S Afr Med J* 56:130-132, 1979.
76. Simon F, Parola P, Grandadam M, et al: Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases, *Medicine (Baltimore)* 86:123-137, 2007.
77. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, et al: Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island, *Clin Infect Dis* 47:469-475, 2008.
78. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al: Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104:392-399, 2010.
79. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, et al: Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge, *Arthritis Rheum* 58:2921-2922, 2008.
80. Miner JJ, Aw-Yeang HX, Fox JM, et al: Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 67:1214-1220, 2015.
81. Chang AY, Martins KAO, Encinales L, et al: Chikungunya arthritis mechanisms in the Americas: a cross-sectional analysis of Chikungunya arthritis patients twenty-two months after infection demonstrating no detectable viral persistence in synovial fluid, *Arthritis Rheum* 70:585-593, 2018.
82. Bouquillard E, Combe B: Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases, *Ann Rheum Dis* 68:1505-1506, 2009.
83. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, et al: Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies, *BMC Infect Dis* 9:200, 2009.
84. Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al: Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages, *J Clin Invest* 120:894-906, 2010.
85. Ozden S, Huerre M, Riviere JP, et al: Human muscle satellite cells as targets of chikungunya virus infection, *PloS One* 2:e527, 2007.
86. Her Z, Malleret B, Chan M, et al: Active infection of human blood monocytes by chikungunya virus triggers an innate immune response, *J Immunol* 184:5903-5913, 2010.
87. Hahon N, Zimmerman WD: Chikungunya virus infection of cell monolayers by cell-to-cell and extracellular transmission, *Appl Microbiol* 19:389-391, 1970.
88. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, et al: Characterization of reemerging chikungunya virus, *PLoS Pathogens* 3:e89, 2007.
89. Schilte C, Couderc T, Chretien F, et al: Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells, *J Exp Med* 207:429-442, 2010.
90. Solignat M, Gay B, Higgs S, et al: Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus, *Virology* 393:183-197, 2009.
91. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, et al: Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus, *Prog Neurobiol* 91:121-129, 2010.
92. Zhang R, Kim AS, Fox JM, et al: Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses, *Nature* 557:570-574, 2018.
93. Sane J, Kurkela S, Lokki ML, et al: Clinical Sindbis alphavirus infection is associated with HLA-DRB1*01 allele and production of autoantibodies, *Clin Infect Dis* 55:358-363, 2012.
94. Pender MP: Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases, *Trends Immunol* 24:584-588, 2003.
95. Ball RJ, Avenell A, Aucott L, et al: Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 17:274, 2015.
96. Frade R, Barel M, Ehlin-Henriksson B, et al: gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor, *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:1490-1493, 1985.
97. Asokan R, Hua J, Young KA, et al: Characterization of human complement receptor type 2 (CR2/CD21) as a receptor for IFN-alpha: a potential role in systemic lupus erythematosus, *J Immunol* 177:383-394, 2006.
98. Tugizov SM, Berline JW, Palefsky JM: Epstein-Barr virus infection of polarized tongue and nasopharyngeal epithelial cells, *Nat Med* 9:307-314, 2003.
99. Imai S, Nishikawa J, Takada K: Cell-to-cell contact as an efficient mode of Epstein-Barr virus infection of diverse human epithelial cells, *J Virol* 72:4371-4378, 1998.

100. Balandraud N, Roudier J: Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine* 85:165-170, 2018.
101. Feng WH, Cohen JI, Fischer S, et al: Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas, *J Natl Cancer Inst* 96:1691-1702, 2004.
102. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, et al: Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope, *Arthritis Rheum* 42:1485-1496, 1999.
103. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination, *Arthritis Rheum* 54:38-46, 2006.
104. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 21:613-619, 1995.
105. Hirohata S, Inoue T, Ito K: Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection, *Internal Medicine* 31:493-495, 1992.
106. Sawada T, Hirohata S, Inoue T, et al: Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection, *Arthritis Rheum* 34:1620-1621, 1991.
107. Ferucci ED, Choromanski TL, Varney DT, et al: Prevalence and correlates of hepatitis C virus-associated inflammatory arthritis in a population-based cohort, *Semin Arthritis Rheum* 47:445-450, 2017.
108. Siegel LB, Cohn L, Nashel D: Rheumatic manifestations of hepatitis C infection, *Semin Arthritis Rheum* 23:149-154, 1993.
109. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, et al: Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells, *Nature* 457:882-886, 2009.
110. Nadeem AE, Thomas P, Ulf ML, et al: Cell culture-derived HCV cannot infect synovial fibroblasts, *Sci Rep* 5:18043, 2015.
111. de Abreu MM, Maiorano AC, Tedeschi SK, et al: Outcomes of lupus and rheumatoid arthritis patients with primary dengue infection: a seven-year report from Brazil, *Semin Arthritis Rheum* 47:749-755, 2018.
112. Roimicher L, Ferreira OC Jr, Arruda MB, et al: Zika virus in the joint of a patient with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 44:535, 2017.
113. Janeway CA Jr: The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self, *Immunol Today* 13:11-16, 1992.
114. Ryman KD, Klimstra WB: Host responses to alphavirus infection, *Immunol Rev* 225:27-45, 2008.
115. Kawai T, Akira S: Pathogen recognition with Toll-like receptors, *Curr Opin Immunol* 17:338-344, 2005.
116. Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al: Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity, *J Immunol* 175:2851-2858, 2005.
117. Beutler B, Eidenschenk C, Crozat K, et al: Genetic analysis of resistance to viral infection, *Nat Rev Immunol* 7:753-766, 2007.
118. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, et al: Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus, *Nat Immunol* 1:398-401, 2000.
119. Hall JC, Rosen A: Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity, *Nat Rev Rheumatol* 6:40-49, 2010.
120. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, et al: In vitro inhibition of chikungunya and semliki forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination, *Antivir Res* 61:111-117, 2004.
121. Bode JG, Ludwig S, Ehrhardt C, et al: IFN-alpha antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3, *Faseb J* 17:488-490, 2003.
122. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE: Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures, *J Gen Mol Virol* 81:2341-2364, 2000.
123. Fros JJ, Liu WJ, Prow NA, et al: Chikungunya virus nonstructural protein 2 inhibits type I/II interferon-stimulated JAK-STAT signaling, *J Virol* 84:10877-10887, 2010.
124. Thon-Hon VG, Denizot M, Li-Pat-Yuen G, et al: Deciphering the differential response of two human fibroblast cell lines following chikungunya virus infection, *Virol J* 9:213, 2012.
125. MacMicking JD: Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity, *Nat Rev Immunol* 12:367-382, 2012.
126. Diebold SS, Montoya M, Unger H, et al: Viral infection switches non-plasmacytoid dendritic cells into high interferon producers, *Nature* 424:324-328, 2003.
127. Ganguly D, Haak S, Sisirak V, et al: The role of dendritic cells in autoimmunity, *Nat Rev Immunol* 13:566-577, 2013.
128. Paglino JC, Andres W, van den Pol AN: Autonomous parvoviruses neither stimulate nor are inhibited by the type I interferon response in human normal or cancer cells, *J Virol* 88:4932-4942, 2014.
129. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, et al: Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response, *J Immunol* 184:5914-5927, 2010.
130. White LK, Sali T, Alvarado D, et al: Chikungunya virus induces IPS-1-dependent innate immune activation and protein kinase R-independent translational shutoff, *J Virol* 85:606-620, 2011.
131. Brehin AC, Casademont I, Frenkiel MP, et al: The large form of human 2′,5′-Oligoadenylate Synthetase (OAS3) exerts antiviral effect against Chikungunya virus, *Virology* 384:216-222, 2009.
132. Werneke SW, Schilte C, Rohatgi A, et al: ISG15 is critical in the control of Chikungunya virus infection independent of UbE1L mediated conjugation, *PLoS Pathogens* 7:e1002322, 2011.
133. Yoshimori T: Autophagy: a regulated bulk degradation process inside cells, *Biochem Biophys Res Commun* 313:453-458, 2004.
134. Klionsky DJ: Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:931-937, 2007.
135. Schmid D, Munz C: Innate and adaptive immunity through autophagy, *Immunity* 27:11-21, 2007.
136. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, et al: Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006, *Emerg Infect Dis* 14:416-422, 2008.
137. Ivanov AP, Ivanova OE, Lomonosov NN, et al: Serological investigations of Chikungunya virus in the republic of Guinea, *Ann Soc Belge Med Trop* 72:73-74, 1992.
138. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, et al: The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation, *J Infect Dis* 204:115-123, 2011.
139. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, et al: Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge, *Arthritis Rheum* 58:2921-2922, 2008.
140. Harley D, Sleigh A, Ritchie S: Ross River virus transmission, infection, and disease: a cross-disciplinary review, *Clin Microbiol Rev* 14:909-932, 2001, table of contents.
141. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, et al: Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island, *Clin Infect Dis* 47:469-475, 2008.
142. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al: Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period, *PLoS Negl Trop Dis* 3:e389, 2009.
143. Rulli NE, Melton J, Wilmes A, et al: The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections: lesson learned from Ross River virus, *Ann N Y Acad Sci* 1102:96-108, 2007.
144. Toivanen A: Alphaviruses: an emerging cause of arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 20:486-490, 2008.
145. Vanlandschoot P, Leroux-Roels G: Viral apoptotic mimicry: an immune evasion strategy developed by the hepatitis B virus? *Trends Immunol* 24:144-147, 2003.
146. Mercer J, Helenius A: Vaccinia virus uses macropinocytosis and apoptotic mimicry to enter host cells, *Science* 320:531-535, 2008.
147. Laliberte JP, Moss B: Appraising the apoptotic mimicry model and the role of phospholipids for poxvirus entry, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:17517-17521, 2009.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

148. Thammasri K, Rauhamaki S, Wang L, et al: Human parvovirus B19 induced apoptotic bodies contain altered self-antigens that are phagocytosed by antigen presenting cells, *PloS One* 8:e67179, 2013.
149. Griffiths M, Neal JW, Gasque P: Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins, *Int Rev Neurobiol* 82:29-55, 2007.
150. Cabrera R, Tu Z, Xu Y, et al: An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection, *Hepatology* 40:1062-1071, 2004.
151. Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, et al: Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection, *J Clin Invest* 113:963-972, 2004.
152. Waza K, Inoue K, Matsumura S: Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study, *Internal Medicine* 46:1975-1978, 2007.
153. Hayakawa H, Tara M, Niina K, et al: A clinical study of adult human parvovirus B19 infection, *Internal Medicine* 41:295-299, 2002.
154. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, et al: Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection, *Joint Bone Spine* 73:633-638, 2006.
155. Malfait AM, Schnitzer TJ: Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis, *Nat Rev Rheumatol* 9:654-664, 2013.
156. McDougall JJ, Bray RC, Sharkey KA: Morphological and immunohistochemical examination of nerves in normal and injured collateral ligaments of rat, rabbit, and human knee joints, *Anat Rec* 248:29-39, 1997.
157. Schaible HG, von Banchet GS, Boettger MK, et al: The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain, *Ann N Y Acad Sci* 1193:60-69, 2010.
158. Hoarau JJ, Bandjee MC, Trotot PK, et al: Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response, *J Immunol*, 2010.
159. Ng LF, Chow A, Sun YJ, et al: IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity, *PloS One* 4:e4261, 2009.
160. Fitzpatrick FA, Stringfellow DA: Virus and interferon effects on cellular prostaglandin biosynthesis, *J Immunol* 125:431-437, 1980.
161. Waris G, Siddiqui A, Hepatitis C: virus stimulates the expression of cyclooxygenase-2 via oxidative stress: role of prostaglandin E2 in RNA replication, *J Virol* 79:9725-9734, 2005.
162. Lu L, Wei L, Peng G, et al: NS3 protein of hepatitis C virus regulates cyclooxygenase-2 expression through multiple signaling pathways, *Virology* 371:61-70, 2008.
163. Morrison TE, Fraser RJ, Smith PN, et al: Complement contributes to inflammatory tissue destruction in a mouse model of Ross River virus-induced disease, *J Virol* 81:5132-5143, 2007.
164. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, et al: Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity, *Neuroscience* 62:327-331, 1994.
165. Brodie C, Weizman N, Katzoff A, et al: Astrocyte activation by Sindbis virus: expression of GFAP, cytokines, and adhesion molecules, *Glia* 19:275-285, 1997.
166. Herrero LJ, Nelson M, Srikiatkhachorn A, et al: Critical role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in Ross River virus-induced arthritis and myositis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:12048-12053, 2011.
167. Lidbury BA, Rulli NE, Suhrbier A, et al: Macrophage-derived proinflammatory factors contribute to the development of arthritis and myositis after infection with an arthrogenic alphavirus, *J Infect Dis* 197:1585-1593, 2008.
168. Noret M, Herrero L, Rulli N, et al: Interleukin 6, RANKL, and osteoprotegerin expression by chikungunya virus-infected human osteoblasts, *J Infect Dis* 206:455-457, 2012, 7-9.
169. Phuklia W, Kasisith J, Modhiran N, et al: Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: a possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis, *Virus Research* 177:179-188, 2013.
170. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation, *Nature* 423:337-342, 2003.
171. Chen W, Foo SS, Taylor A, et al: Bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic proteins (MCPs) synthesis, protects against bone loss induced by chikungunya virus infection, *J Virol*, 2014.
172. Ganu MA, Ganu AS: Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up, *J Assoc Phys India* 59:83-86, 2011.
173. Kuroiwa Y, Takakusagi Y, Kusayanagi T, et al: Identification and characterization of the direct interaction between methotrexate (MTX) and high-mobility group box 1 (HMGB1) protein, *PloS One* 8:e63073, 2013.
174. Delogu I, Pastorino B, Baronti C, et al: In vitro antiviral activity of arbidol against chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant, *Antivir Res* 90:99-107, 2011.
175. Rulli NE, Rolph MS, Srikiatkhachorn A, et al: Protection from arthritis and myositis in a mouse model of acute chikungunya virus disease by bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic protein-1 synthesis, *J Infect Dis* 204:1026-1030, 2011.
176. Chen W, Foo SS, Taylor A, et al: Bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic protein synthesis, protects against bone loss induced by chikungunya virus infection, *J Virol* 89:581-593, 2015.
177. Miner JJ, Cook LE, Hong JP, et al: Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis, *Sci Transl Med* 9, 2017.
178. Kuo SC, Wang YM, Ho YJ, et al: Suramin treatment reduces chikungunya pathogenesis in mice, *Antivir Res* 134:89-96, 2016.
179. Rothan HA, Bahrani H, Abdulrahman AY, et al: Mefenamic acid in combination with ribavirin shows significant effects in reducing chikungunya virus infection in vitro and in vivo, *Antivir Res* 127:50-56, 2016.
180. Lam S, Chen H, Chen CK, et al: Antiviral phosphorodiamidate morpholino oligomers are protective against chikungunya virus infection on cell-based and murine models, *Sci Rep* 5:12727, 2015.
181. Herrero LJ, Foo SS, Sheng KC, et al: Pentosan polysulfate: a novel glycosaminoglycan-like molecule for effective treatment of alphavirus-induced cartilage destruction and inflammatory disease, *J Virol* 89:8063-8076, 2015.
182. Abdelnabi R, Jochmans D, Verbeken E, et al: Antiviral treatment efficiently inhibits chikungunya virus infection in the joints of mice during the acute but not during the chronic phase of the infection, *Antivir Res* 149:113-117, 2018.
183. Hallengard D, Kakoulidou M, Lulla A, et al: Novel attenuated Chikungunya vaccine candidates elicit protective immunity in C57BL/6 mice, *J Virol* 88:2858-2866, 2014.
184. Garcia-Arriaza J, Cepeda V, Hallengard D, et al: A novel poxvirus-based vaccine, MVA-CHIKV, is highly immunogenic and protects mice against Chikungunya infection, *J Virol* 88:3527-3547, 2014.
185. Roy CJ, Adams AP, Wang E, et al: Chikungunya vaccine candidate is highly attenuated and protects nonhuman primates against telemetrically monitored disease following a single dose, *J Infect Dis* 209:1891-1899, 2014.
186. Chattopadhyay A, Aguilar PV, Bopp NE, et al: A recombinant virus vaccine that protects against both chikungunya and zika virus infections, *Vaccine* 36:3894-3900, 2018.

122

Fiebre reumática y artritis postestreptocócica

LUIZA GUILHERME, PEDRO MING AZEVEDO Y JORGE KALIL

PUNTOS CLAVE

- La cardiopatía reumática, la causa más frecuente de valvulopatía adquirida en el mundo, es responsable de uno de cada cuatro episodios de insuficiencia cardiaca en los países endémicos.
- La fiebre reumática aguda (FRA) aparece después de una infección faríngea por estreptococos del grupo A (EGA) sin tratamiento, y en ella influyen factores inmunitarios y genéticos.
- La FRA es poco frecuente antes de los 3 años y después de los 15 años de edad. La mayoría de los casos se producen entre los 4 y los 9 años de edad.
- Las manifestaciones principales son poliartritis migratoria, carditis, eritema marginado, corea de Sydenham y nódulos subcutáneos; la artralgia, la fiebre, el bloqueo auriculoventricular de primer grado y la elevación de los marcadores inflamatorios son manifestaciones secundarias.
- Los síntomas empiezan alrededor de 2-3 semanas después de una infección por EGA, con excepción de la corea, que comienza después de 4-6 semanas.
- La inflamación suele ser más intensa en los niños de corta edad, que presentan con frecuencia más postración, fiebre y carditis, mientras que los adultos suelen tener una incidencia más alta de artritis.
- Las reacciones autoinmunitarias están mediadas por la respuesta humoral y celular.

Introducción

La fiebre reumática aguda (FRA) y la cardiopatía reumática (CR) afectan a personas jóvenes susceptibles que no han recibido tratamiento para una infección por estreptococos del grupo A (EGA). En este capítulo se describe el agente etiológico y se revisa la fisiopatología, el diagnóstico, el tratamiento y la profilaxis de la fiebre reumática. Es preciso distinguir la FRA de la artritis reactiva postestreptocócica (ARPE); este trastorno también se comenta en este capítulo.

Fiebre reumática y cardiopatía reumática

Agente etiológico *(Streptococcus pyogenes)*

La FRA está precedida siempre por una infección por EGA. Rebecca Lancefield clasificó los estreptococos en 1941 e identificó los hidratos de carbono en las paredes celulares de estas bacterias dividiéndolas en grupos A, B, C, F y G, basados en los tipos de polisacáridos de la pared celular.

El grupo A se caracteriza por la presencia de *N*-acetil-β-D-glucosamina y ramnosa en la pared celular, y es responsable de la FRA y de la CR. Estas bacterias contienen proteínas de superficie M, T y R, y ácido lipoteicoico, que intervienen en la adherencia bacteriana a las células epiteliales de la faringe.

La proteína M, el antígeno principal, está formada por 450 residuos aminoácidos aproximadamente que se extienden desde la pared celular. La porción N-terminal de esta proteína es muy variable y define el tipo emm responsable de la diversidad antigénica de las bacterias. Según los Centers for Disease Control and Prevention, en el mundo existen en la actualidad más de 200 genotipos emm, con una distribución variable por regiones.

La diversidad de *Streptococcus pyogenes* depende también de las circunstancias sociales y económicas. Es más marcada en los países más pobres, probablemente por la ausencia de tratamiento, lo cual lleva a la propagación del microorganismo y favorece las mutaciones genéticas. Se han observado similitudes en la distribución de los tipos de cepas emm en los países ricos, Asia, Oriente Próximo y Latinoamérica, a diferencia de las observadas en África y en la región del Pacífico[1]. Es interesante señalar que la mayoría de las cepas estreptocócicas identificadas y descritas en este estudio estaban asociadas a la aparición de FRA y CR. La cepa más frecuente en la mayoría de los países fue emm1, en alrededor del 20% de las cepas, frente al 5% aproximadamente en África y en la región del Pacífico[1]. Es interesante que la cepa emm1 se asocia a menudo también a glomerulonefritis postestreptocócica y a enfermedad invasiva[2,3].

En 2014, un análisis de 220 variantes de la proteína M mostró 48 agregados emm que contenían proteínas M muy relacionadas que compartían propiedades de unión y estructurales[4]. Esta clasificación puede aportar información importante para desarrollar nuevos fármacos y vacunas para tratar y prevenir las enfermedades relacionadas con la infección estreptocócica.

El final de la mitad C-terminal, a diferencia de la región N-terminal, contiene varias regiones repetidas y tiene un grado alto de conservación, del 70% aproximadamente. Además, es el objetivo de los modelos de desarrollo de vacunas.

Epidemiología

El riesgo de padecer FRA después de una faringitis no tratada por *S. pyogenes* en personas predispuestas varía entre el 0,3 y el 3%[5,6]. La predisposición depende de la dotación genética de la persona y está influida principalmente por unas condiciones socioeconómicas

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

desfavorables. El hacinamiento, que facilita la propagación de las bacterias, y la falta de acceso a los antibióticos y a las instalaciones sanitarias son los factores de riesgo mejor conocidos de FRA que se asocian a la pobreza. Es muy probable que la mayor diversidad de las cepas de *S. pyogenes* identificadas en los países con rentas bajas intervenga en la predisposición a la fiebre reumática, debido a la mayor facilidad para contraer infecciones de repetición[6].

Aunque es infrecuente en los países desarrollados, la CR sigue siendo la causa más frecuente de valvulopatía adquirida en el mundo y es responsable de aproximadamente uno de cada cuatro episodios de insuficiencia cardiaca (IC) en los países endémicos[7], y en 2015 causó cerca de 319.400 muertes (intervalo de incertidumbre del 95%, 297.300-337.300) en todo el mundo. La prevalencia normalizada de CR en 2015 se estimó en 444 casos por 100.000 habitantes en los países endémicos y en 3,4 casos por 100.000 habitantes en los países no endémicos. Oceanía tiene las mayores tasas de CR descritas debido a la elevada prevalencia de fiebre reumática entre los habitantes nativos de ese continente. La siguen la región central del África subsahariana y el Sudeste Asiático[8]. Los datos procedentes de la mayoría de los focos a menudo son escasos, por lo que estas cifras podrían estar subestimadas.

Manifestaciones clínicas

Fiebre reumática aguda

Las manifestaciones de la FRA comprenden diversos síntomas que pueden aparecer aislados o combinados. La incidencia de manifestaciones de FRA varía en frecuencia y en intensidad entre los diferentes grupos de edad, personas y lugares, como se ha explicado antes[9].

La FRA es infrecuente antes de los 3 y después de los 15 años de edad, y la mayoría de los pacientes tienen entre 4 y 9 años. La inflamación suele ser más intensa en los niños de corta edad, que suelen presentar más postración, fiebre y carditis, mientras que los adultos suelen tener una incidencia más alta de artritis. Los síntomas empiezan alrededor de 2-3 semanas después de una infección por EGA (media: 18,6 días), con excepción de la corea, que normalmente comienza después de 4-6 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener un periodo de latencia muy breve como consecuencia de una infección asintomática algunas semanas antes de observarse la enfermedad respiratoria.

Faringitis

Alrededor de la mitad de las infecciones faríngeas estreptocócicas pueden ser asintomáticas[10]. La proporción de pacientes que presentan una FRA después de una infección faríngea depende mucho de las características de las bacterias, de la población y de la persona. Los datos obtenidos durante brotes epidémicos de FRA en los campamentos militares estadounidenses entre 1949 y 1950 sugerían que la FRA afecta al 2,5% de los pacientes infectados por una cepa estreptocócica reumatógena. En una situación parecida en 1987, la tasa de FRA por caso de faringitis estreptocócica fue del 1,6%.

Artritis

La artritis es el síntoma principal más frecuente y a menudo inicial de la FRA, aunque en ocasiones aparece antes la carditis. La proporción relativa de pacientes con FRA que presentan poliartritis y la gravedad de esta manifestación aumentan con la edad[11]. En las series antiguas (1962), la artritis estaba presente casi en el 100% de los adultos jóvenes, el 82% de los adolescentes y el 66% de los niños[12]. El dolor en la palpación es a menudo desproporcionado para los hallazgos físicos. Una proporción considerable de los pacientes tienen un patrón de afectación aditivo en lugar del patrón migratorio típico, presente principalmente en los adultos. La presentación monoarticular afectaba solo al 17-25% de los casos en las series antiguas[12], pero en la actualidad es mucho más frecuente, lo que se atribuye al uso generalizado de tratamientos antiinflamatorios. Los pacientes no tratados tienen afectadas por lo general 6-16 articulaciones. Las afectadas con más frecuencia son la rodilla (76%), los tobillos (50%), y los codos y las muñecas (12-15%). Las articulaciones del hombro (7-8%), las falanges (7-8%), las lumbosacras (2%), las cervicales (1%), las esternoclaviculares (0,5%) y las temporomandibulares (0,5%) están afectadas con menos frecuencia[12]. Por lo general, los síntomas articulares duran pocos días en cada articulación y no mucho más de 1 semana por cada episodio de FRA[6]. Por lo general responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si no es así, hay que sospechar otro diagnóstico.

Aunque la artritis no produce cambios destructivos radiográficos, se ha descrito artropatía de Jaccoud (artropatía crónica posfiebre reumática con deformidades reducibles) en pacientes con fiebre reumática, pudiendo aparecer después de varios episodios articulares recurrentes.

Carditis aguda

La carditis está presente en el 15-91% de los ataques iniciales de FRA, dependiendo de la selección del paciente y de si se usa la ecocardiografía para el diagnóstico[12-14]. La carditis afecta con más frecuencia e intensidad a los niños que a los adultos, pero estos últimos no están exentos. La inflamación puede afectar al pericardio, el miocardio y el endocardio (pancarditis), puede ser leve y asintomática (latente), o grave con IC congestiva (ICC) y muerte. En la fase aguda, la endocarditis se asocia a edema de las válvulas y posiblemente a vegetaciones (vegetaciones marántcas) que no producen embolia. La válvula mitral está afectada en casi todos los casos, lo que se atribuye a la migración predominante de células inflamatorias a través de los músculos papilares. La válvula tricúspide suele estar afectada, pero rara vez esta afectación tiene consecuencias de trascendencia clínica. La válvula aórtica está afectada en el 20-30% de los casos, aproximadamente[15]. La afectación valvular puede causar un soplo nuevo o un cambio en un soplo previo que se utiliza clínicamente para definir la carditis. La insuficiencia mitral es la lesión valvular aguda más frecuente, y puede ser aislada o combinada con insuficiencia aórtica. La insuficiencia aórtica aislada es infrecuente. Los soplos de fase aguda habituales son el soplo apical, pansistólico, en ráfaga, de tono agudo de insuficiencia mitral; el soplo de flujo, mesodiastólico, apical, de tono grave (soplo de Carey-Coombs), y un soplo diastólico, decreciente, de tono agudo, de insuficiencia aórtica en el foco aórtico. La insuficiencia mitral puede estar causada por inflamación y deformidad valvular y/o por prolapso valvular. Este último está causado por dilatación anular y elongación de las cuerdas tendinosas, y por lo general afecta a la valva anterior, con mínima redundancia de la valva. La rotura de las cuerdas tendinosas es posible, y a menudo provoca IC aguda y necesidad de intervención quirúrgica urgente. La estenosis aórtica o mitral en la presentación es atípica y puede ser un signo de episodios de FRA previos no diagnosticados.

La ICC es la complicación de la FRA potencialmente más letal; es consecuencia del daño valvular y de la disfunción del músculo cardiaco por miocarditis y dilatación de la cavidad. Afecta al 5-10% de las personas que sufren su primer episodio de FRA y es más frecuente durante las recidivas. En la miocarditis en ausencia de valvulitis no debe considerarse la FRA como origen. Puede haber grados diversos de bloqueo auriculoventricular, y puede ser necesario un marcapasos provisional si se produce una ICC.

La pericarditis está presente en el 10% aproximadamente de los pacientes, y se manifiesta con dolor torácico pleurítico o dolor y roce pericárdico. Aunque el derrame puede ser voluminoso, el taponamiento cardiaco es infrecuente.

Transición de cardiopatía aguda a crónica

Los marcadores inflamatorios remiten normalmente en los 3 meses siguientes a la fase aguda, pero en algunos pacientes pueden permanecer altos mucho más tiempo. Se desconocen las causas o las

implicaciones pronósticas de la inflamación persistente. Según la visión clásica, si el paciente recibió una profilaxis apropiada y no tuvo otras infecciones por EGA, el deterioro observado después de un episodio agudo puede estar causado por disfunciones mecánicas por insuficiencia valvular (lesión aguda y escarificación) o por la progresión lenta de una estenosis valvular. Cada vez está más claro que puede persistir cierto grado de inflamación local en el miocardio y (principalmente) en las válvulas de algunos pacientes, y es posible que, en cierta medida, sea responsable del deterioro. Las biopsias valvulares y de músculos papilares de pacientes con CR crónica obtenidas durante la cirugía de sustitución valvular muestran con frecuencia infiltrados de macrófagos o mononucleares de intensidad variable y, en ocasiones, nódulos de Aschoff, incluso en pacientes considerados en remisión clínica según las pruebas analíticas[16,17]. La figura 122.1 ilustra las lesiones valvulares reumáticas y los linfocitos T infiltrantes. En la mayoría de los casos, los efectos fibróticos y de neovascularización implicados en los procesos de reparación no alteran la función valvular. No obstante, la fibrosis puede progresar con los años y afectar a los velos valvulares, las cuerdas tendinosas, el tejido subendocárdico y el anillo fibroso, provocando engrosamiento, anquilosamiento, incompetencia o estenosis valvular. La velocidad de escarificación y de progresión de la estenosis mitral varía entre distintas zonas geográficas. En los países con una incidencia baja de fiebre reumática pasan 20-40 años hasta que es necesaria la cirugía, mientras que, en los países con una incidencia alta de fiebre reumática, pueden presentar estenosis mitral los pacientes menores de 5 años. Tampoco se conocen los factores que determinan estas variaciones, pero se cree que están ligados al grado de lesión aguda, recidivas y persistencia de la inflamación.

En la serie clásica de 1951[13], los signos clínicos de valvulopatía reumática desaparecieron en el 17% de los pacientes después de 20 años. Sin embargo, aparecieron soplos más adelante en otro 44% de los pacientes que al principio no tenían una carditis clínica. En total, el 70% de los pacientes evolucionaron a CR crónica[13]. Más recientemente se ha hecho un seguimiento prospectivo a 258 niños brasileños con CR, y el 72 y el 37% de ellos presentaron valvulopatía crónica mediante ecografía y evaluación clínica, respectivamente. Alrededor del 16% de los pacientes tenían valvulopatía aórtica y/o mitral grave. Los factores de riesgo de progresión a valvulopatía crónica grave fueron carditis aguda moderada o grave, recidivas de FRA y un bajo nivel educativo de la madre[20].

Carditis inactiva

La carditis inactiva es una carditis de inicio gradual y progresión lenta (agresividad baja en la fase aguda y ausencia de progresión aguda considerable), sobre todo en personas diagnosticadas meses después del inicio de la fiebre reumática[21]. El diagnóstico suele retrasarse, y no se emplea profilaxis; por este motivo es probable que las recidivas múltiples provoquen progresión. El diagnóstico se hace por lo general durante una evaluación rutinaria o en presencia de síntomas de CR. Esta situación es relativamente frecuente, sobre todo en los países en desarrollo, pero no se ha confirmado la incidencia exacta.

Carditis asintomática

La carditis asintomática es una insuficiencia valvular patológica detectada mediante ecocardiografía sin repercusión clínica[22]. Su importancia clínica se explica en el apartado «Ecocardiografía».

Cardiopatía reumática

La CR, la causa más frecuente de valvulopatía adquirida significativa en el mundo, es responsable de uno de cada cuatro casos de IC en los países endémicos[7]. La CR crónica es normalmente oligosintomática, hasta que se produce una IC. Las manifestaciones de IC son tercer tono cardiaco, taquicardia, disnea, estertores y edema. Si no se hace el diagnóstico durante la fase aguda, la fiebre reumática suele pasar desapercibida en muchas personas hasta que aparecen los primeros síntomas de IC. En Suráfrica, el 82,5% de los niños afectados no habían sido diagnosticados previamente[23]. El 60% de los pacientes oligosintomáticos en el momento del diagnóstico no presentan progresión de los síntomas en 10 años. La supervivencia de estos pacientes es mayor del 80%. Después de la aparición de una clase funcional III o de una enfermedad IV de la New York Heart Association, se calcula una supervivencia del 0 al 15% en 10 años si no se realiza cirugía. En presencia de hipertensión pulmonar grave, la supervivencia previsible no supera los 3 años sin cirugía[24]. Por lo general, los pacientes jóvenes presentan una insuficiencia mitral pura, los adultos de mediana edad tienen una estenosis mitral y los pacientes de edad avanzada presentan una valvulopatía mitral mixta[15]. Normalmente, la CR permanece asintomática durante mucho tiempo, y muchos pacientes no la notan si no se manifiesta la FRA.

Corea de Sydenham

La corea de Sydenham, denominada también *baile de San Vito* o *corea leve,* es un trastorno neurológico caracterizado por labilidad emocional, cambios de personalidad, debilidad muscular, deterioro de la motricidad fina y movimientos bruscos, arrítmicos, sin sentido, en forma de sacudidas. Otras manifestaciones posibles son dificultades para la marcha, cefalea, alteración de la función cognitiva, disartria e hipotonía. Los síntomas motores desaparecen durante el sueño; puede afectar a las manos, los brazos, los hombros, los pies, las piernas, la cara y el tronco, y suelen ser más pronunciados en un lado. Otros signos clásicos de corea son fasciculación lingual («saco de gusanos») y presión manual involuntaria recidivante («signo de la ordeñadora»). Aunque los movimientos pueden reprimirse en parte voluntariamente, pueden impedir actividades cotidianas importantes. Los cambios emocionales pueden preceder a los síntomas motores y manifestarse mediante crisis de conducta inapropiada, como llanto e inquietud. En unos pocos pacientes, las manifestaciones psicológicas son graves y pueden ocasionar una psicosis transitoria.

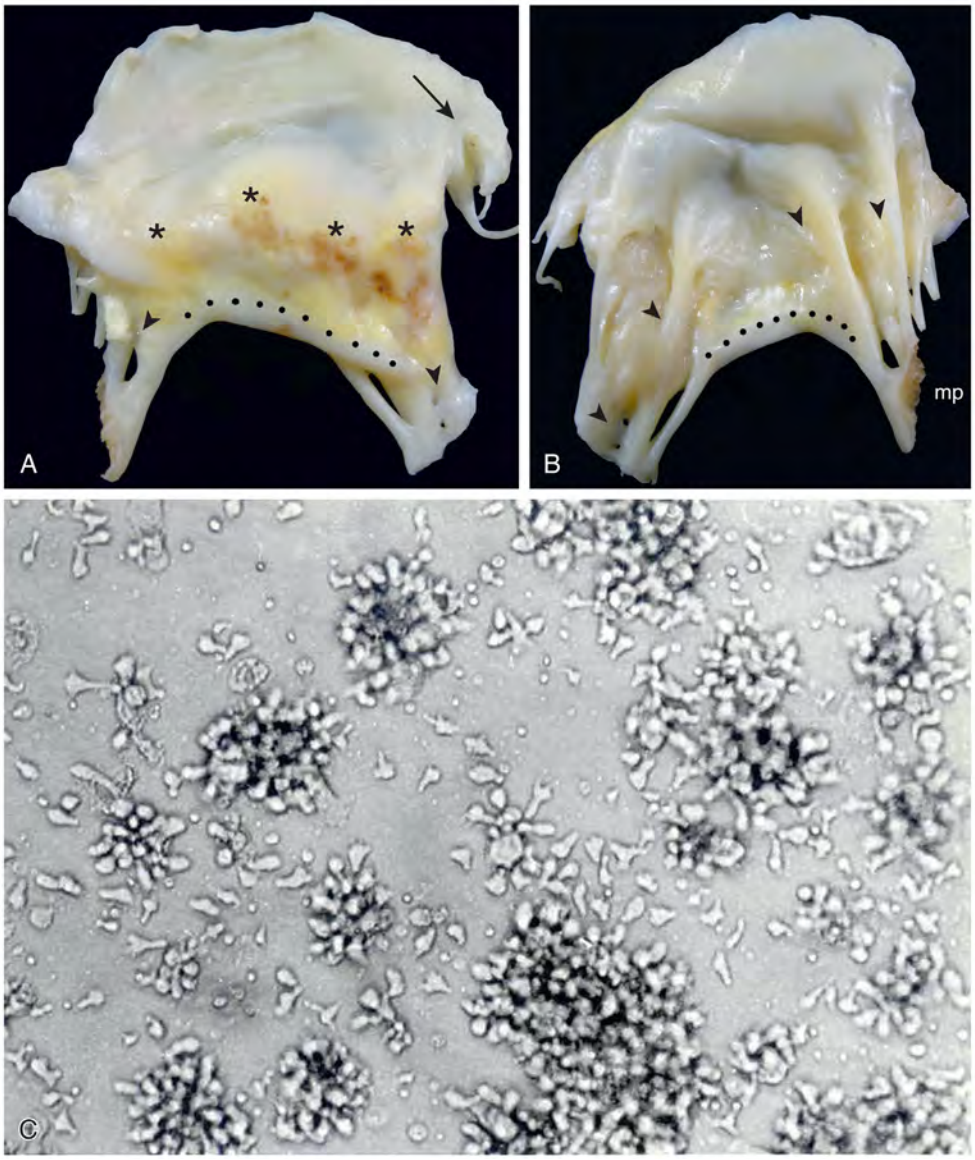
A diferencia de las demás manifestaciones de la FRA, la corea aparece por lo general 6-8 semanas después de sufrir la infección estreptocócica; sin embargo, se ha descrito un periodo de latencia hasta de 8 meses[25]. En una serie de 1951 de 1.000 pacientes[13], el 51,8% tenía corea. En series más recientes se ha descrito en el 20-30% de los pacientes con FRA[25]. Afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, y el primer episodio de corea en la etapa adulta es infrecuente, pero las recidivas son más frecuentes en este periodo de la vida.

La corea puede aparecer aislada o combinada con otras manifestaciones de fiebre reumática. Una serie reciente mostró que el 71 y el 42% de 69 pacientes con corea tenían también carditis en la ecocardiografía o en la exploración clínica, respectivamente[26]. En la serie de Bland y Jones[13], la corea estaba asociada a carditis menos grave, y se cree que esta manifestación tiene mejor pronóstico global. La mayoría de los pacientes con corea se recuperan de manera espontánea en 2-6 meses. Sin embargo, existen casos con persistencia de la corea hasta 3 años.

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios infantiles asociados a infecciones estreptocócicas

En los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios infantiles asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS, *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*), los anticuerpos séricos de pacientes con corea se unen a células neuronales y estimulan la liberación de dopamina[27]. Un subgrupo de estos pacientes presentan alteraciones conductuales, como tics y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), años después de la manifestación inicial de corea. Los síntomas pueden empeorar repentinamente después de una nueva infección estreptocócica. Estos datos llevaron a plantear la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 122.1** Fotografía de una pieza quirúrgica de válvula mitral de un paciente con cardiopatía reumática operado para sustituir la válvula. Se muestran una insuficiencia y una estenosis mitral posreumática: cara auricular (A) y cara ventricular (B) del velo anterior de la válvula mitral en las que se observa una valva engrosada, calcificada y distorsionada con adherencia comisural *(flecha),* hendidura en cuarto creciente del borde libre *(línea punteada)* y calcificación en la línea de cierre (*). Existen engrosamiento, fusión y retracción de las cuerdas *(puntas de flecha)* y fibrosis en los extremos del músculo papilar (mp). (C) Linfocitos T (principalmente $CD4^+$) obtenidos mediante cultivo celular de fragmentos de la válvula. Los leucocitos infiltran el miocardio y la aurícula izquierda. Más adelante estas células van a la válvula mitral, la válvula afectada con más frecuencia, probablemente a través del mp; a continuación pueden alcanzar la válvula aórtica y, con menos frecuencia, la válvula tricúspide. Presencia de numerosos linfocitos T autorreactivos infiltrantes[18] en el mp y en las válvulas que provocan las lesiones reumáticas. El proceso inflamatorio es permanente como consecuencia del medio formado principalmente por citocinas inflamatorias (TNF e IFN-γ) y pocas citocinas reguladoras (IL-4 e IL-10)[19]. (A y B, por cortesía del Dr. Demarchi, LMMF, Laboratory of Pathology, Heart Institute [InCor], School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil. [C] Aumento 200×. Por cortesía de L. Guilherme, Laboratory of Immunology, Heart Institute [InCor], School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.)

hipótesis de que esta variedad de trastornos mentales es consecuencia de una infección estreptocócica previa en la infancia. Se ha descrito una asociación firme entre TOC y el antígeno D8/17 presente en los linfocitos B[28]. Se creía que este antígeno distingue el espectro clínico de pacientes con fiebre reumática con una especificidad alta[29]. La hipótesis PANDAS sigue siendo controvertida, pero se acepta en general que la infección estreptocócica puede empeorar los síntomas de TOC en algunos pacientes.

Fiebre

La fiebre puede estar ausente, puede ser mínima o alta. Igual que los nódulos subcutáneos, el eritema marginado y la corea, la fiebre es

excepcional en la FRA de inicio en el adulto. El malestar general y las mialgias se asocian con frecuencia a fiebre, y también pueden ser intensos.

Eritema marginado

El eritema marginado es un exantema evanescente, rosado, sin prurito ni dolor a la palpación, que afecta al tronco y a veces a las extremidades, pero no a la cara. Tiene una relación firme con la carditis. Esta lesión se denomina también «eritema anular», porque sus bordes adoptan con frecuencia la forma de un anillo. El borde es irregular, ondulado y nítido por fuera, pero difuso por dentro; se extiende en sentido centrífugo mientras la zona central se aclara progresivamente. Estas lesiones pueden aparecer, desaparecer y reaparecer en cuestión de horas, y puede ser difícil visualizarlas sobre piel oscura. Un baño o una ducha caliente pueden hacerlas más visibles. El eritema marginado habitualmente aparece pronto en el transcurso de la FRA, pero puede hacerlo en cualquier momento, de manera ocasional en la fase de cardiopatía crónica.

Nódulos subcutáneos

Los nódulos subcutáneos de la fiebre reumática son parecidos a los de la artritis reumatoide, porque tienen predilección por las superficies óseas o las regiones cercanas a los tendones (codos, rodillas, tobillos, tendón de Aquiles y occipucio); sin embargo, son más pequeños y más efímeros (no suelen persistir más de 1 mes, y normalmente desaparecen en 1-2 semanas). Tienen un tamaño de varios milímetros a 2 cm, y son firmes, indoloros y no adheridos a las superficies adyacentes. La piel suprayacente no está inflamada. El número puede variar entre uno y varias docenas (con una media de cuatro). Si son numerosos, los nódulos tienden a agruparse y a adoptar una distribución simétrica. Los nódulos subcutáneos se asocian casi siempre a carditis activa crónica sintomática y son infrecuentes en las fases iniciales de la enfermedad. En la serie de Bland y Jones[13] estaban presentes en el 8,8% de los pacientes frente a solo el 1,5% en una serie más reciente de 786 pacientes[30], y fueron la manifestación menos frecuente de la fiebre reumática.

Asociaciones genéticas

En las enfermedades autoinmunitarias, la activación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas daña los tejidos, probablemente como consecuencia de una infección previa causada por virus o bacterias. En general, en el control de los patógenos y en la activación de las reacciones inmunitarias intervienen varios genes.

En el caso de la FRA y la CR, la predisposición a presentar estas enfermedades se asocia a algunos alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) clase II, así como a polimorfismos de nucleótido único en varios genes relacionados con la activación de la respuesta inmunitaria, inicialmente dirigida contra *S. pyogenes* y más adelante contra autoantígenos. Recientemente, dos estudios de asociación en todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) para determinar asociaciones entre factores de riesgo genéticos y la CR[30a] indicaron que algunas variaciones de residuos de aminoácidos en *HLADQA1* y *DQB1* confiere un mayor riesgo entre indígenas de Australia. El otro estudio demostró una asociación entre un alelo de un segmento del gen *IGH* (cadena pesada de la inmunoglobulina) *(IGHV461*02)* y la CR en la población de aborígenes australianos de Oceanía[30b].

El sistema inmunitario innato detecta la lesión mediada por patógeno y otros tipos de lesiones corporales, y es la primera línea de defensa inmunitaria. Tanto las células somáticas como las inmunitarias presentan receptores capaces de reconocer las moléculas microbianas denominadas *patrones moleculares asociados a patógeno* y moléculas inducidas por lesión tisular como signo de los patrones moleculares asociados a lesión[31].

La mayoría de los estudios se realizan en cohortes con FRA/CR de diversas etnias y son representativos de los genes implicados en la aparición de la enfermedad, como se expone en la tabla 122.1. Se describen los genes asociados a predisposición a la enfermedad, teniendo en cuenta su papel en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.

Inmunidad innata

En los organismos multicelulares, los receptores tipo Toll (TLR) inician las respuestas de defensa del huésped, porque detectan los productos microbianos extraños. Un polimorfismo de TLR-2 en el codón 753 conduce por lo general a la sustitución de arginina por glutamina. El genotipo 753Arg/Gln era más frecuente en una cohorte CR turca que en los controles, y probablemente interfiere en el reconocimiento de *S. pyogenes* y con la respuesta inmunitaria innata contra esta bacteria[46].

La lectina de unión a la manosa (MBL) es una proteína inflamatoria de fase aguda que se une a diversos hidratos de carbono en la superficie de los patógenos para promover la fagocitosis y la activación de la cascada del complemento mediante la vía lectina[47]. Los pacientes con FRA/CR presentan diferentes variantes de las regiones promotora y del exón 1 del gen *MBL2,* que codifica la MBL. Estos estudios demuestran que el alelo A, que codifica un nivel alto de producción de MBL, se asocia a aparición de estenosis mitral[48], mientras que el alelo O, que codifica un nivel bajo de producción, está relacionado con insuficiencia aórtica[49]. Las ficolinas son proteínas que se unen a receptores celulares de colectina y también inician la vía lectina del complemento. Se han identificado tres genes ficolina en el ser humano con funciones, secuencias y especificidades diferentes. Los polimorfismos en –986, –602 y –4 en la región promotora de la ficolina 2 *(FCN2)* que codifica la proteína ficolina 2 (L-ficolina) están relacionados con la concentración sérica de esta proteína. En pacientes brasileños con CR, el haplotipo G/G/A (–986/–602/–4) fue más frecuente que en los controles y estaba correlacionado con una concentración baja de esta proteína, y, por tanto, con infección prolongada o infecciones estreptocócicas recurrentes[50].

Inmunidad adaptativa

El gen *FCGR2A* regula la respuesta inmunitaria adaptativa y desempeña un papel en la eliminación de inmunocomplejos por los macrófagos, neutrófilos y plaquetas. En pacientes con FRA, un polimorfismo que codifica habitualmente arginina (codón 131) produce en cambio histidina y codifica una proteína con una capacidad de unión baja al inmunocomplejo, favoreciendo la respuesta inflamatoria[51].

La predisposición a la FRA y a la corea de Sydenham o a la CR se asoció al inicio con diversos alelos HLA clase II (DR y/o DQ) codificados por el gen *DRB1* del complejo mayor de histocompatibilidad, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 humano. Se han descrito varios alelos HLA-DR y/o DQ asociados a la aparición de la enfermedad en todo el mundo (tabla 122.2).

Se identificó HLA-DR1 en pacientes con FRA y CR de Sudáfrica[32] y Martinica[33] y en pacientes con corea de Sydenham en Brasil[34]. Se identificó HLA-DR2 en la población negra de EE. UU.[35] y en México[36], y se ha identificado DR3 y DR5 en el norte de India y en pacientes turcos con FRA/CR[37,38,45]. Se detectó HLA-DR4 en pacientes blancos con CR en EE. UU.[35,45] y en pacientes de Arabia Saudí[40], HLA-DR6 en Sudáfrica[32], y HLA-DR7 en blancos y mulatos en Brasil[41,42], en Egipto[43] y en Letonia[44], y en pacientes de algunas regiones de Turquía[38,39]. Se ha detectado DR9 en blancos de EE. UU.[45]. Estos datos se resumen en la tabla 122.2.

En pacientes egipcios y letones con CR, la asociación entre HLA-DR7 y algunos alelos DQ-A o DQ-B, codificados ambos por el gen *HLADQ,* estaba vinculada a la aparición de varias lesiones valvulares[43,44]. En pacientes japoneses con CR, la predisposición a la estenosis mitral puede estar determinada en parte por el gen *HLADQA* o por genes en desequilibrio de ligamiento estrecho con algunos alelos HLA-DQA y DQB1[52]. Una cohorte de CR formada por mestizos mexicanos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 122.1 Alelos HLA-DRB1 clase II asociados a FRA, CR y CS

Alelos HLA-DRB1 clase II	Cuadro clínico	País	Referencias
DR1	FRA/CR	Sudáfrica	32
	CR	Martinica	33
	CS	Brasil	34
DR2	FRA/CR	EE. UU.	35
	CR	México	36
DR3	FRA/CR	India	37
	CR	Turquía	38, 39
DR4, DR7	FRA/CR	EE. UU.	35
	FRA/CR	Arabia Saudí	40
DR5 (DR11)	FRA/CR	Turquía	38
DR6	FRA/CR	Sudáfrica	32
DR7	FRA/CR	Brasil	41, 42
	CR	Egipto	43
	FRA/CR	Letonia	44
	CR	Turquía	38, 39
DR4, DR9	FRA/CR	EE. UU.	45
DQA1, DQB1	CR	Australia	30a

CR, cardiopatía reumática; *CS,* corea de Sydenham; *FRA,* fiebre reumática aguda; *HLA,* antígeno leucocítico humano.

TABLA 122.2 Moléculas que atraen y expanden las células inmunitarias en el tejido cardiaco

Integrinas	Moléculas de adhesión	Receptores de quimiocinas	Citocinas
P-selectina	VCAM	CCL3/MIP-1α	TNF[a]
α4/β1	ICAM	CCL1/I-309	IFN-γ[a]
	VLA-4	CXCL9/Mig	IL-4, IL-10[b]
			IL-17, IL-23[c]

[a]Inflamatoria.

[b]Antiinflamatoria.

[c]Proinflamatoria relacionada con autoinmunidad.

CCL, ligando de quimiocina (unidad CC); *CXCL,* ligando de quimiocina (unidad CXC); *ICAM,* molécula de adhesión intercelular; *MIP,* proteína inflamatoria de macrófago; *VCAM,* molécula de adhesión celular vascular; *VLA-4,* antígeno 4 de activación muy tardía.

presentaba una asociación entre HLA-DR2 y algunos alelos DQA y DQB[36]. Como ya se ha comendado, algunas variaciones de aminoácidos en los alelos DQA1 y DQB1 confieren predisposición a la FRA en indígenas australianos.

CTLA-4 es una proteína que interviene en la respuesta inmunitaria adaptativa como regulador negativo de la activación de los linfocitos T. En los pacientes con CR se ha identificado un polimorfismo (G/G) en el exón 1 del gen *CTLA4* con una función inhibidora[53].

Las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias tienen un papel en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y participan también en la aparición de lesiones tisulares de la fiebre reumática.

El grupo de genes *IL1* localizado en el cromosoma 2 incluye los genes que expresan las citocinas inflamatorias IL-1α e IL-1β y su inhibidor antagonista del receptor IL-1 (IL-1ra). La ausencia o la representación anómala de dos alelos de VNTR del gen *ILRA* provocan una respuesta inflamatoria intensa. Los pacientes con CR que presentan una carditis grave tienen frecuencias bajas de uno de estos alelos, lo que sugiere una ausencia de regulación inflamatoria[54,55].

El gen *TNF* puede contribuir a la aparición de lesiones valvulares. En cuatro estudios independientes se identificó una asociación entre polimorfismos de *TNF* y la FRA y la CR[56-59].

Las células inmunitarias activadas, en especial monocitos/macrófagos y subtipos de linfocitos T, como los linfocitos T reguladores (Tr1 y Treg) y los linfocitos T cooperadores (Th) 1, producen citocinas antiinflamatorias IL-10 y factor de crecimiento transformante (TGF) β[60]. La aparición de lesiones multivalvulares se asocia a algunos polimorfismos en las regiones promotoras de los genes *IL10* y *TGFB1*[54,55] y a la gravedad de las lesiones de CR.

Mecanismos efectores patológicos y autoinmunidad

Los episodios recurrentes de FRA ocasionan lesiones tisulares en las articulaciones, el corazón y el encéfalo en personas con predisposición. Tanto las reacciones inmunitarias humorales como las celulares son efectoras de las reacciones autoinmunitarias que aparecen después de una infección por *S. pyogenes,* y el fenotipo de la enfermedad está regulado genéticamente y depende de factores como la edad y los episodios de recidiva, como se ha explicado antes.

En la aparición de reacciones autoinmunitarias en la FRA y en la CR están implicados diversos mecanismos biológicos, como la formación de inmunocomplejos, el mimetismo molecular y la propagación de epítopo. Para ayudar al lector, definimos brevemente los mecanismos, seguidos de sus implicaciones en los procesos patológicos.

Inmunocomplejo

La generación de inmunocomplejos se produce mediante interacción entre antígeno y anticuerpos específicos, y facilita la eliminación de antígenos extraños por las células fagocíticas.

Mimetismo molecular y propagación de epítopo

El mecanismo de mimetismo molecular tiene en cuenta la existencia de antígenos parecidos o idénticos en los microorganismos (virus, bacterias y otros patógenos) y en sus huéspedes. Este mecanismo permite que el microorganismo eluda la respuesta inmunitaria del huésped y facilita el reconocimiento de autoantígenos después de una infección mediante reactividad cruzada. Los linfocitos B y T pueden reconocer patógenos y autoantígenos mediante mimetismo molecular por cuatro tipos diferentes de mimetismo. Pueden reconocer: 1) secuencias idénticas de aminoácidos; 2) secuencias homólogas pero no idénticas; 3) secuencias comunes o similares de aminoácidos de moléculas diferentes (proteínas e hidratos de carbono), y 4) similitudes estructurales entre el microorganismo o el agente ambiental y su huésped[61].

La diversificación de la respuesta inmunitaria contra un epítopo inmunodominante de un patógeno, tejido humano o proteína soluble conduce a su amplificación y se denomina *propagación de epítopo*[62]. Este proceso favorece el reconocimiento de varios autoantígenos y facilita la lesión tisular en diferentes órganos.

Las manifestaciones principales de la enfermedad son consecuencia de las interacciones entre estos mecanismos.

Mecanismos inmunitarios y manifestaciones de la enfermedad

Artritis

En las articulaciones, los anticuerpos antiestreptocócicos —probablemente contra hidratos de carbono del grupo A, componentes de la membrana celular bacteriana o proteína M— precipitan para formar inmunocomplejos y activan la cascada del complemento para causar una artritis transitoria[63].

Corea de Sydenham

El mecanismo patógeno que provoca la corea de Sydenham fue descubierto por un grupo de investigadores[27,64]. En resumen, estos investigadores hallaron que los anticuerpos presentes en el suero de los pacientes con corea se unían a células neuronales. También identificaron gangliósidos como autoantígenos con reacción cruzada con *N*-acetil-β-D-glucosamina, el antígeno principal de la pared celular del estreptococo, y observaron que los autoanticuerpos actúan como mediadores en la transducción de la señal por proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina, activando la liberación de dopamina por las células neuronales.

Cardiopatía reumática

Los anticuerpos séricos de los pacientes con fiebre reumática reconocen simultáneamente *N*-acetil-glucosamina, un antígeno hidrato de carbono estreptocócico, y regiones específicas de la miosina cardiaca en el miocardio, y de tropomiosina y laminina en las válvulas cardiacas[65]. Estos anticuerpos con reactividad cruzada pueden unirse al endotelio valvular y a la membrana basal, generando señales inflamatorias que pueden aumentar la expresión de varias moléculas de adhesión, facilitando la extravasación de linfocitos en la válvula. La expresión de molécula de adhesión celular vascular (VCAM) 1, una molécula de adhesión presente en el endotelio vascular, aumenta después del inicio de una reacción inflamatoria mediante anticuerpos antimiosina y anti-*N*-acetil-glucosamina. Estas moléculas interaccionan con el antígeno de activación muy tardía (VLA) 4, otra molécula de adhesión expresada en los linfocitos T $CD4^+$, y facilitan su infiltración en el tejido cardiaco[65]. Recientemente hemos verificado un aumento de la concentración de molécula de adhesión intercelular (ICAM), otra molécula de adhesión, y de integrina P-selectina y varias quimiocinas y sus receptores. Entre las quimiocinas, la expresión del gen de CCL3/MIP1α estaba aumentada en el miocardio, mientras que CCL1 y CXCL9/MIG estaban muy expresados en el tejido valvular de los pacientes con CR[66]. Una prueba analítica *in vitro* demostró que los linfocitos T infiltrados en las lesiones valvulares migraban principalmente a favor del gradiente CXCL/MIG, lo que hace sospechar que algunas quimiocinas específicas pueden intervenir en la infiltración de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ en el foco inflamatorio en el corazón[66]. Varias citocinas contribuyen al proceso inflamatorio y a la infiltración celular. Estos datos se resumen en la tabla 122.3.

La miosina cardiaca es el antígeno principal en el miocardio. Con anticuerpos antimiosina purificados por afinidad, varios investigadores[67] identificaron un epítopo de las proteínas M5 y M6 N-terminales formado por cinco residuos aminoácidos (Gln-Lys-Ser-Lys-Gln) que presentaban reactividad cruzada con la miosina cardiaca.

Los linfocitos T de lesiones cardiacas humanas obtenidos de tejido valvular de pacientes con CR tratados quirúrgicamente para reparar una válvula permitieron evaluar la reactividad *in vitro* contra proteínas del tejido cardiaco[18] y contra péptidos M5 estreptocócico de meromiosina ligera (LMM)[68], y contra proteínas procedentes de la válvula mitral. La frecuencia de clones de linfocitos T intralesionales que reconocieron los péptidos LMM fue del 63,2%. El 34% de los clones de linfocitos T presentaban patrones diferentes de reactividad cruzada: 1) miosina y proteínas procedentes de la válvula; 2) miosina y péptidos M5 estreptocócicos, y 3) miosina, proteínas derivadas de la válvula y péptidos M5. Además, varios péptidos LMM presentan simultáneamente varios patrones de reactividad en los linfocitos T que infiltran el corazón, y también contra linfocitos T periféricos de pacientes con FRA/CR[69]. El alto porcentaje de reactividad con la miosina cardiaca refuerza su papel como uno de los autoantígenos principales implicados en las lesiones cardiacas reumáticas. La reactividad de los linfocitos T contra los epítopos de miosina cardiaca en los pacientes con CR puede activar también un amplio reconocimiento de proteínas valvulares con similitudes funcionales o estructurales.

La valvulitis aparece después de la miocarditis, y el tejido más dañado es el de las válvulas mitral y aórtica. Las similitudes entre las proteínas del tejido cardiaco del miocardio y las válvulas y la *N*-acetil-β-D-glucosamina, un polisacárido presente en la pared celular estreptocócica y en el tejido valvular cardiaco, son responsables probablemente de las reacciones autoinmunitarias, como hace pensar la observación de que los anticuerpos anti-*N*-acetil-β-D-glucosamina presentan reactividad cruzada con la laminina, una proteína α-helicoidal enrollada de la matriz extracelular que rodea las células cardiacas y también está presente en las válvulas[65].

La vimentina, una proteína estructural, es importante para la unión y la estabilización de ARN mensajeros de colágeno. Esta proteína se ha detectado *in vitro,* mediante un análisis de proliferación, en sangre periférica y en linfocitos T infiltrados en el tejido cardiaco de pacientes con CR, reforzando su papel como presunto antígeno diana de las lesiones reumáticas autoinmunitarias[18,70].

Una evaluación reciente del perfil proteínico del tejido valvular de pacientes con CR mediante electroforesis bidimensional y espectrometría de masa reveló un desequilibrio en la expresión de proteínas en el tejido cardiaco, probablemente como consecuencia de las reacciones autoinmunitarias que se producen después de la infección estreptocócica. En resumen, estaba elevada la expresión de varias proteínas, como vimentina, lumicano y apolipoproteína A1, y estaba reducida la expresión de colágeno VI, proteína relacionada con haptoglobina, prolargina, biglucano y proteína oligomérica de la matriz condral[71].

La microscopia confocal revela un patrón desorganizado de vimentina y una menor expresión de colágeno VI, un componente estructural esencial del tejido conjuntivo, responsable de la integridad, la reparación y la proliferación tisulares y una diana para la adhesión de *S. pyogenes* a través de proteínas de unión al colágeno[72]. También se ha evaluado, mediante análisis por ordenador, la predicción de interacciones proteínicas en la lesión valvular. Entre estas interacciones destacaron los papeles posibles del factor de necrosis tumoral (TNF), el TGF-β y la metaloproteinasa 25 (MMP-25)[71]. La MMP-25 está implicada en la degradación de la matriz, como se ha explicado antes[73], y probablemente tiene también un papel relevante en la lesión valvular.

La tabla 122.4 resume los fenómenos principales que conducen a la FRA, la corea de Sydenham y la CR.

Citocinas y proceso inflamatorio

Las citocinas son protagonistas también en el proceso inflamatorio durante los episodios de FRA y más adelante en las lesiones cardiacas de la CR.

En la actualidad se han descrito cuatro subtipos de linfocitos Th (Th1, Th2, Th17 y Treg). Las citocinas son mediadores solubles que regulan la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Los linfocitos T $CD4^+$ activados por antígeno polarizan estos subtipos, dependiendo de la citocina segregada.

Los linfocitos Th1 participan en la respuesta inmunitaria celular y producen IL-2, interferón (IFN) γ y TNF. Los linfocitos Th2 intervienen en las respuestas inmunitarias humorales y alérgicas, y producen IL-4, IL-10, IL-5 e IL-13. Los linfocitos Th17 son importantes para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 122.3 Autoinmunidad causante de fiebre reumática, corea de Sydenham y cardiopatía reumática

Artritis

Anticuerpos autoinmunitarios (inmunocomplejos) contra hidratos de carbono del grupo A y antígenos de membrana celular de *Streptococcus pyogenes*

Corea de Sydenham

N-acetil-β-D-glucosamina de *S. pyogenes* presenta reactividad cruzada con gangliósidos neuronales humanos, generando anticuerpos

Los autoanticuerpos con reactividad cruzada son mediadores de la transducción de la señal por proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina que activa la liberación de dopamina

Cardiopatía reumática

Anticuerpos de miocarditis y respuesta inmunitaria de linfocitos T contra subfragmentos S2 y LMM de miosina cardiaca humana

Valvulitis: alteración de la expresión de proteínas del tejido valvular

- Expresión alta: vimentina, lumicano y apolipoproteína A1
- Expresión baja: colágeno VI, proteína relacionada con haptoglobina, prolargina, biglucano y proteína oligomérica de la matriz condral

TABLA 122.4 Polimorfismos génicos asociados a la aparición de FRA y CR

Inmunidad innata	Alelo del cromosoma/ genotipo	Genes que confieren predisposición: función en la FR/CR
TLR2	4q32, exón 3 2258G	Reconocimiento del patógeno; inicia la respuesta defensiva del huésped
MBL *FCN2*	10q11.2-q21; -221Y, X A, O 9q34 promotor G/G/A	Activación del complemento; eliminación deficiente de *Streptococcus pyogenes*
FCγ RIIa	1q21-q23, exón 4 393A (131R)	Eliminación deficiente de IgG (autoanticuerpos)
IgG	14q 32.33 IgGHV4-61*02	Interfiere en la respuesta inmunitaria humoral
Respuesta adaptativa		
Alelos clase II del HLA	Brazo corto del cromosoma 6 DR1, DR4, DR7 Alelos más frecuentemente asociados a FR/CR	Presentación de antígenos a los linfocitos T y respuesta inmunitaria FRA/CR: los alelos sensibles desencadenan autoinmunidad específica del tejido (articular, cardiaco, renal, cerebral)
CTLA-4	2q33.2, exón 1 +49A/G	Respuesta inmunitaria de coestimulación negativa
Citocinas *TNF* *IL1RA* *IL-10TGF-β1*	6p21-3, promotor 2q14.2, intrón 2 1q31-q32, promotor 19q13.1, exón 1	El desequilibrio provoca reacciones inflamatorias y fibrosis

la protección contra las infecciones bacterianas y fúngicas, y en la aparición de autoinmunidad. Esta línea celular está inducida por TGF-β, IL-6 e IL-23, y segrega IL-17 para intervenir en un tipo de respuesta proinflamatoria[74].

Los Treg, un subtipo celular que regula procesos inflamatorios y autoinmunitarios, se identifican como linfocitos T $CD4^+CD25^+CD127^-CD45RO^+FoxP3^+$ y tienen actividad inmunodepresora[75].

Se han evaluado los papeles de las citocinas en la FRA y en la CR en la sangre periférica y en lesiones tisulares cardiacas. En resumen, en los pacientes con FRA y CR activa se ha observado un aumento de producción de IL-2 y un número elevado de linfocitos $CD4^+CD25^+$, lo que sugiere la expansión de linfocitos T $CD4^+$ en la sangre periférica[76], y un aumento de la concentración plasmática de TNF[77-79].

El patrón de citocinas Th1/Th2 de células mononucleares infiltrantes en la válvula mitral y en el tejido miocárdico en pacientes con FRA y CR crónica revela un número elevado de células mononucleares secretoras de IFN-γ y TNF. También se identificaron en el miocardio células mononucleares que segregan IL-10 e IL-14 (citocinas reguladoras), mientras que en el tejido valvular solo había pocas células secretoras de IL-4. Esta cifra baja de células productoras de IL-4 puede contribuir a la progresión de las lesiones valvulares en la CR[19]. Recientemente hemos identificado una cifra elevada de células productoras de IL-17 e IL-23 en las válvulas. Estas citocinas pertenecen al subtipo Th17 de citocinas, que intervienen con frecuencia en la aparición de enfermedades autoinmunitarias, como se ha explicado antes. En consonancia con estos hallazgos, un estudio reciente de una cohorte turca con CR halló un aumento del número de linfocitos Th17 en la sangre periférica en correlación con la concentración de citocina IL-17A en el suero, y un descenso del número de Treg[80].

Pruebas diagnósticas

No hay ninguna prueba analítica individual que permita confirmar el diagnóstico de FRA. En un paciente en el que se sospecha una FRA, la evaluación va dirigida a detectar indicios de una infección estreptocócica reciente, confirmar la presencia o persistencia de inflamación, y diagnosticar y hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad.

Cultivos faríngeos

El patrón de referencia actual para diagnosticar la faringitis por EGA es el cultivo faríngeo con hisopo con cabeza de rayón mediante obtención de muestras de las amígdalas y del dorso de la faringe. No obstante, en presencia de síntomas de FRA, el cultivo faríngeo es negativo en alrededor del 75% de los pacientes[24]. Un cultivo faríngeo positivo puede estar causado por una infección nueva o por un estado de portador convaleciente de la cepa patógena.

Prueba rápida de antígeno

La prueba rápida de antígeno (RSAT, *rapid streptococcal antigen test*) tiene una especificidad alta (≥95%), pero una sensibilidad moderada (65-90%)[81]. Una RSAT positiva es útil para hacer el diagnóstico de faringitis por EGA, pero una RSAT negativa no la descarta. En regiones con riesgo alto de FRA, donde la toma de decisiones reviste especial importancia, no se recomiendan las pruebas de detección rápida de antígeno (RADT, *rapid antigen detection tests*)[82]. Si se realiza una RADT y el resultado es negativo, será necesario realizar a continuación un exudado faríngeo, con los costes adicionales que ello conlleva.

Análisis de anticuerpos antiestreptocócicos

Los análisis de anticuerpos detectan productos extracelulares de los estreptococos y pueden ser antiestreptolisina O (ASO), anti-ADNasa B (ADB),

antihialuronidasa, antinicotinamida adenina dinucleotidasa y antiestreptocinasa. Los análisis más utilizados son ASO y ADB. La ASO empieza a subir en 1 semana y alcanza el máximo 3-5 semanas después de la infección. Empieza a bajar después de 6-8 semanas, con un ritmo más rápido durante los meses siguientes inmediatos, y con un ritmo más lento a partir de los 6 meses. La ADB empieza a subir a las 2 semanas y alcanza el máximo a las 6-8 semanas de la infección. Comienza a bajar alrededor de 3 meses después de la infección precipitante. Los títulos máximos de anticuerpos coinciden normalmente con la segunda o tercera semana de la FRA. El 80 y el 85% de los pacientes tienen títulos altos de ASO y ADB, respectivamente, en presencia de síntomas de FRA. Si se hacen las dos pruebas, el 92% de los pacientes tienen resultados anómalos[83]. Los análisis de anticuerpos deben interpretarse con precaución en las regiones con tasas elevadas de infección estreptocócica y FRA, porque son frecuentes los títulos relativamente altos. Debe obtenerse una segunda muestra 2 semanas después para diagnosticar una infección reciente, demostrada por una elevación considerable de los títulos de anticuerpo. Los portadores asintomáticos de estreptococo en la faringe tienen por lo general títulos justo por encima del nivel detectable, y, por tanto, un título alto indica una infección. La elevación de la ASO se produce no solo en respuesta a las infecciones por EGA, sino también en infecciones por estreptococos del grupo C y G, y por otras bacterias, como bacilos, *Clostridium tetani* y *Listeria monocytogenes.*

Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suben durante un episodio de FRA, con excepción de la corea o del eritema marginado como manifestación única. Los reactantes de fase aguda ayudan a controlar la evolución de la inflamación y sirven como manifestaciones secundarias basadas en los criterios de Jones. Los salicilatos u otros AINE pueden enmascarar los resultados de estos análisis. La VSG puede permanecer elevada hasta 2 meses después de una inflamación, mientras que la CRP se normaliza en días.

Otras pruebas analíticas

En una proporción considerable de los pacientes con FRA se observan anomalías transitorias y asintomáticas de las pruebas funcionales hepáticas, bilirrubinas y una anemia normocítica normocrómica, que habitualmente se normalizan al remitir la inflamación. Deben realizarse hemocultivos para ayudar a descartar una endocarditis infecciosa, una bacteriemia o una infección gonocócica diseminada.

Dependiendo de las características clínicas, deben realizarse análisis adicionales para descartar otros diagnósticos, como anticuerpos antinucleares y resonancia magnética craneal.

Radiografía de tórax

Si la dilatación miocárdica y/o el derrame pericárdico son relevantes, la radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia. Puede haber edema pulmonar en presencia de IC.

Electrocardiografía

Los hallazgos electrocardiográficos de miocarditis más frecuentes son taquicardia y prolongación del intervalo PR. Es infrecuente un bloqueo auriculoventricular de tercer grado. La pericarditis puede provocar una elevación difusa de los segmentos ST. Alrededor del 21% de los pacientes tienen anomalías electrocardiográficas, y el 60% de estas anomalías son distintos grados de bloqueo auriculoventricular.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es mucho más sensible que la auscultación para identificar la afectación valvular[84], y el uso de la ecocardiografía aumenta en un 16-47% el diagnóstico de carditis[85]. La ecocardiografía confirma de manera objetiva los signos clínicos de lesiones valvulares, evalúa la progresión y ayuda a descartar causas no reumáticas de lesión valvular.

De acuerdo con una revisión de 23 artículos, la prevalencia de carditis asintomática varió entre ausente y el 53%, con una prevalencia agrupada ponderada del 16,8%[86].

El seguimiento a largo plazo de la carditis asintomática, diagnosticada en pacientes con antecedentes o signos actuales de FRA, está mejor definido que el de la carditis asintomática en poblaciones asintomáticas. En el primer grupo, las lesiones valvulares persisten en el 30% de los pacientes a los 5 años, y la mitad de los pacientes diagnosticados de carditis asintomática durante la FRA presentan persistencia o deterioro de la carditis durante los 2 años siguientes[85]. Los estudios sobre la evolución a largo plazo de la CR subclínica detectada mediante ecocardiografía sugieren que la gravedad de la CR no es progresiva en el 68-69% de los niños, pero empeora en el 4-9% y remite en el 28-32%[87].

La persistencia o empeoramiento agrupado ponderado de carditis en pacientes con carditis asintomática fue del 44,7%, según la revisión anteriormente mencionada[86]. A consecuencia de ello, la versión de 2015 de los criterios de Jones incluyó el ecocardiograma con Doppler en todos los casos de FRA confirmada y de sospecha de FRA.

La World Heart Federation ha elaborado una guía basada en la evidencia estandarizada para el diagnóstico ecocardiográfico de CR con el objetivo de mejorar la fiabilidad, la comparabilidad y la reproducibilidad de los estudios ecocardiográficos de cribado (tabla 122.5)[86]. Debe utilizarse para hacer el seguimiento de lesiones clínicas con el fin de evaluar la progresión de la CR y las recidivas de FRA. La guía nueva disminuye la posibilidad de sobrediagnóstico de CR en los estudios de cribado, al descartar la insuficiencia valvular fisiológica y las anomalías congénitas valvulares, que pueden estar presentes como mínimo en el 1% de los niños sanos[87].

Diagnóstico

Los criterios de Jones clásicos se publicaron por primera vez en 1944 y se actualizaron en 1965, 1992, 2004 (informe de consulta a expertos de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) y 2015. La sensibilidad y la especificidad de cualquier criterio dependen de la incidencia de la enfermedad en la población en la que se aplica. Esto es importante porque no hay pruebas diagnósticas específicas para la FRA, y un error diagnóstico tiene consecuencias graves. Antes de 2015, cada modificación de un criterio dio lugar a criterios más específicos y menos sensibles, apropiados para la mayor parte del mundo industrializado,

TABLA 122.5 Hallazgos del Doppler en la valvulitis reumática

Insuficiencia mitral patológica (se cumplen los 4 criterios)
Se observa en al menos 2 proyecciones
Longitud del chorro ≥2 cm en al menos 1 proyección
Velocidad máxima >3 m/s
Chorro pansistólico al menos en 1 envolvente
Insuficiencia aórtica patológica (se cumplen los 4 criterios)
Se observa en al menos 2 proyecciones
Longitud del chorro ≥1 cm en al menos 1 proyección
Velocidad máxima >3 m/s
Chorro pandiastólico en al menos 1 envolvente
Se deben tener en cuenta las condiciones de carga en el momento de la evaluación mediante ecocardiografía/Doppler

Adaptado de Reményi B, Wilson N, Steer A, et al.: World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol* 9:297–309, 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pero no para las regiones más afectadas. Al igual que la incidencia, las manifestaciones de la FRA también muestran una variabilidad considerable en cuanto a frecuencia e intensidad entre los diferentes grupos de edad, individuos y localizaciones[9], y algunas de sus manifestaciones solo son importantes para establecer el diagnóstico en poblaciones con una incidencia elevada. Por ejemplo, la monoartritis aséptica solo estaba presente en el 16-18% de los casos de FRA en la población de indígenas australianos[88], mientras que en Norteamérica solo se ha publicado una pequeña serie de casos sobre esta manifestación[89]. Por otra parte, algunos síntomas inespecíficos frecuentes como la poliartralgia pueden dar lugar a un sobrediagnóstico si se tienen en cuenta como criterios entre personas de riesgo bajo. Esta realidad se tuvo en cuenta en la versión de 2015 de los criterios de Jones, que diferencia entre poblaciones de riesgo bajo y de riesgo alto (tabla 122.6).

Tratamiento

Profilaxis primaria

El tratamiento adecuado de la faringitis estreptocócica disminuye en gran medida la probabilidad de FRA subsiguiente[90]. No obstante, es imposible distinguir clínicamente el estreptococo de otros patógenos faríngeos, los resultados de los cultivos tardan varios días, y la RSAT carece de sensibilidad y encarece los costes. La mayoría de las faringitis son de origen vírico. Entre el 15 y el 30% de las faringitis en niños y el 10% en los adultos están causadas por EGA[85]. La decisión de tratar todas las infecciones faríngeas con antibióticos dependerá mucho de la incidencia de FRA en la población evaluada. Los partidarios del uso de antibióticos en todas las infecciones faríngeas en regiones con una incidencia alta de FRA plantean con frecuencia el caso de Costa Rica. Esta medida empezó a aplicarse en Costa Rica en 1970, y el número de casos nuevos de FRA bajó de 94 casos nuevos anuales a solo 4 en 1991[90]. En Europa y en EE. UU. hubo un descenso parecido de la incidencia de FRA antes de la disponibilidad de antibióticos, y los críticos atribuyen el descenso observado en Costa Rica, al menos en parte, a otros avances socioeconómicos, como las condiciones de las viviendas, la educación y el acceso a asistencia sanitaria. Nueva Zelanda introdujo un programa eficiente de vigilancia intensiva y de optimización del tratamiento de la faringitis en sus poblaciones de riesgo alto, pero, hasta ahora, estas medidas no han conseguido bajar la incidencia de FRA[91]. Esto puede estar relacionado con la observación de que alrededor de la mitad de las infecciones faríngeas estreptocócicas pueden ser asintomáticas[10], y solo una proporción pequeña de los pacientes con una infección faríngea solicitan asistencia médica[10]. Las directrices de Nueva Zelanda y Australia de tratamiento de la faringitis no prescriben exudados faríngeos ni antibióticos en personas de riesgo bajo con síntomas leves, porque el riesgo de propagación de EGA es bajo. En las personas con riesgo alto de presentar FRA debe realizarse un cultivo faríngeo, y administrar tratamiento si se obtienen resultados positivos; si realizar un seguimiento parece problemático, se debe administrar tratamiento antibiótico empírico[84].

TABLA 122.6 Criterios de Jones revisados

A	**En todas las poblaciones de pacientes con indicios de infección previa por EGA**	
	Diagnóstico: FRA inicial	2 manifestaciones principales o 1 manifestación principal y 2 manifestaciones secundarias
	Diagnóstico: FRA recurrente	2 manifestaciones principales o 1 principal y 2 secundarias o 3 secundarias
B	**Criterios principales**	
	Poblaciones de bajo riesgo[a] Carditis[b] • Artritis clínica y/o asintomática • Solo poliartritis Corea Eritema marginado Nódulos subcutáneos	Poblaciones de riesgo moderado y alto Carditis[b] • Artritis clínica y/o asintomática • Monoartritis o poliartritis • Poliartralgia[c] Corea Eritema marginado Nódulos subcutáneos
C	**Criterios secundarios**	
	Poblaciones de bajo riesgo[a] Poliartralgia Fiebre (≥38,5 °C) VSG ≥60 mm en la primera hora y/o CRP ≥3,0 mg/dl[d] Prolongación del intervalo PR, teniendo en cuenta la variabilidad debida a la edad (a menos que la carditis sea uno de los criterios principales)	Poblaciones de riesgo moderado y alto Monoartralgia Fiebre (≥38 °C) VSG ≥30 mm/h y/o CRP ≥3,0 mg/dl[d] Prolongación del intervalo PR, teniendo en cuenta la variabilidad debida a la edad (a menos que la carditis sea uno de los criterios principales)

[a]Son poblaciones de bajo riesgo aquellas con una incidencia de FRA ≤2 por 100.000 niños en edad escolar o con una prevalencia de cardiopatía reumática a cualquier edad ≤1 por 1.000 habitantes/año.

[b]La carditis asintomática equivale a valvulitis ecográfica, según se define en esta tabla.

[c]La poliartralgia solo debe considerarse una manifestación principal en poblaciones de riesgo moderado o alto después de descartar otras causas. Al igual que en versiones anteriores de los criterios, el eritema marginado y los nódulos subcutáneos rara vez constituyen criterios principales «independientes». Además, las manifestaciones articulares solo pueden considerarse en la categoría de manifestaciones principales o en la de manifestaciones secundarias, pero no en ambas en un mismo paciente.

[d]El valor de CPR debe ser superior al límite superior de la normalidad para el laboratorio. Además, dado que la VSG puede variar durante la evolución de la FRA, deben utilizarse los valores máximos de VSG.

CRP, proteína C-reactiva; *EGA,* infección por estreptococos del grupo A; *FRA,* fiebre reumática aguda; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

Reproducido con autorización, Circulation. 2015;131:1806-1818 ©2015 American Heart Association, Inc.

Tratamiento de la fiebre reumática aguda

Erradicación de *Streptococcus*. La erradicación inmediata del estreptococo es una práctica estándar en los pacientes con FRA, incluso antes de disponer del resultado de los cultivos faríngeos. Aunque no se ha demostrado una mejoría de los resultados a 1 año, se hace con el objetivo de prevenir la exposición prolongada al factor desencadenante y de disminuir la propagación de cepas reumatógenas. También deben realizarse cultivos faríngeos a los contactos domésticos, y las personas con resultados positivos deben recibir tratamiento incluso si están asintomáticas[92]. Las penicilinas son el antibiótico de elección, y la penicilina G benzatina intramuscular de acción prolongada es la opción más utilizada para mantener el cumplimiento y para iniciar la profilaxis secundaria.

Carditis aguda. El grado de afectación cardiaca aguda es probablemente el factor más importante para determinar la morbimortalidad a largo plazo de la fiebre reumática. No obstante, ningún tratamiento modifica la evolución natural de la enfermedad[93]. En una revisión de 170 artículos se concluyó que el ácido acetilsalicílico no es beneficioso en el tratamiento de la carditis aguda[93]. Este hallazgo se repitió en un informe conjunto del Reino Unido y EE. UU. en 1955[93]. Los estudios sobre el tratamiento corticoide en la FRA se realizaron principalmente en las décadas de 1950 y 1960, antes de la disponibilidad de la ecocardiografía. En 1995, un metaanálisis de más de 130 estudios concluyó que los corticoides no eran estadísticamente mejores que los salicilatos para prevenir un soplo patológico a 1 año del tratamiento, y que la inflamación tenía tendencia a recidivar una vez suspendido el tratamiento corticoide. Sin embargo, dado que los intervalos de confianza eran amplios y que había una heterogeneidad considerable en los resultados de los distintos estudios, los autores señalaron que la precisión de este metaanálisis era escasa, y, por tanto, es posible que pasara por alto mejoras marginales[94]. Se han publicado tres revisiones de Cochrane de este problema, y las conclusiones fueron parecidas[95]. Además, el parámetro clínico utilizado en los estudios evaluados no permitía hacer deducciones precisas del grado de lesión cardiaca. Como consecuencia, persiste la duda, y los corticoides siguen utilizándose mucho para tratar la carditis aguda en todo el mundo.

En las directrices de Nueva Zelanda y Australia, los glucocorticoides están indicados para uso opcional en los casos de carditis grave[86,92]. El grupo de expertos de la OMS de 2004 recomendó el uso de corticoides en los pacientes con pericarditis que no responden a los salicilatos y siguen empeorando, y presentan IC a pesar del tratamiento antiinflamatorio. El fármaco de elección es habitualmente la prednisona (1-2 mg/kg/día hasta un máximo de 80 mg/día, administrada una vez al día o repartida en varias dosis)[24]. Después de 2-3 semanas de tratamiento puede bajarse la dosis un 20-25% cada semana. Los investigadores que realizaron dos estudios clínicos aleatorizados recientes con pocos pacientes[96,97] evaluaron el uso de la metilprednisolona por vía intravenosa para tratar la carditis reumática aguda con resultados dispares sobre las ventajas de la vía intravenosa frente a la vía oral respecto a los resultados valvulares. No obstante, tanto las directrices de la OMS como las directrices de Nueva Zelanda/Australia recomiendan la metilprednisolona intravenosa en circunstancias potencialmente mortales. Puede ser necesario reanudar la administración de salicilatos o de otros AINE después de suspender los glucocorticoides para evitar los síntomas articulares o la fiebre de rebote.

Un estudio clínico aleatorizado realizó una evaluación retrospectiva de la inmunoglobulina intravenosa en 59 pacientes con FRA (39 con carditis), pero el tratamiento no alteró la evolución natural de la FRA. No hubo diferencias en los parámetros clínicos, analíticos o ecocardiográficos del proceso de enfermedad durante los 12 meses de seguimiento[98].

Habitualmente se recomienda reposo en cama, aunque esta recomendación no está basada en los resultados de estudios clínicos. En la era previa a la penicilina, estaba asociado a una duración más breve de la carditis, menos recidivas y menos cardiomegalia[99]. Los pacientes con carditis leve o sin carditis deben evitar la deambulación solo si es necesario para evitar las artralgias. Se recomienda reposo a las personas con carditis grave, en especial durante las primeras 4 semanas o hasta que se normaliza la concentración sérica de CRP, y la VSG se normaliza o baja considerablemente[92].

Insuficiencia cardiaca. Aunque la IC es más frecuente durante las recidivas, también está presente en el 5-10% de los episodios iniciales de FRA. Si el reposo y los corticoides no son suficientes para corregir la IC, debe realizarse un tratamiento temprano y agresivo. Pocos estudios han evaluado el tratamiento con β-bloqueantes en personas con IC por carditis aguda, y en la actualidad no se recomienda este tratamiento[92]. Los bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado pueden hacer necesario un marcapasos provisional.

Cirugía valvular urgente. La cirugía debe retrasarse hasta que haya remitido la inflamación activa, pero la rotura de una valva o de las cuerdas tendinosas puede causar una insuficiencia valvular grave y la necesidad de cirugía urgente. En la fase aguda es preferible la sustitución valvular que la reparación de una válvula inflamada friable[92].

Artritis y fiebre. La artritis y la fiebre responden habitualmente a los AINE en pocas horas y casi siempre en 3 días. Si no es así, hay que reconsiderar el diagnóstico. Habitualmente se utiliza ácido acetilsalicílico (80-100 mg/kg/día en niños y 4-6 g/día en adultos), que debe mantenerse hasta que remitan todos los síntomas y se normalicen los marcadores inflamatorios. La mayoría de los pacientes necesitan los AINE solo 1-2 semanas; sin embargo, algunos necesitan AINE hasta durante 6 semanas, y en el 5% de los casos aproximadamente es necesario tratar durante 6 meses o más[92]. Pueden utilizarse otros AINE, y el naproxeno (20 mg/kg, 1,5 g/día en adultos) es eficaz y tiene buena tolerabilidad. Dado que los AINE modifican la evolución de la afectación articular y que no se ha demostrado que el retraso en su introducción empeore el pronóstico en ningún sentido, en caso de diagnóstico dudoso, se puede utilizar paracetamol inicialmente. La recidiva de los síntomas articulares durante la suspensión de los AINE no indica recidiva de la FRA y puede tratarse con otra tanda corta de AINE en dosis altas.

Corea. La corea suele ser leve y autolimitada, y no precisa tratamiento específico aparte del reposo y de un entorno tranquilo. En casos prolongados o incapacitantes son eficaces los neurolépticos, el diazepam y los antiepilépticos. El ácido acetilsalicílico y los glucocorticoides no influyen en esta manifestación. Una comparación prospectiva de carbamazepina, ácido valproico y haloperidol en 18 pacientes con corea concluyó que el más efectivo era el ácido valproico[100]. Es previsible una mejoría, pero no una desaparición de los síntomas, después de 1-2 semanas de tratamiento. La medicación debe mantenerse durante 2-4 semanas después de la desaparición de la corea.

Tratamiento de la cardiopatía reumática

En 2014, el American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) publicaron una actualización de sus directrices AHA/ACC de 2008 sobre tratamiento de los pacientes con cardiopatía valvular (CV)[101]. El foco de atención de esta guía es el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes adultos con CV mediante una combinación de modificaciones del estilo de vida, fármacos e intervenciones médicas.

Profilaxis secundaria

Los pacientes con fiebre reumática tienen un riesgo alto de recidivas y de progresión de la intensidad de las manifestaciones después de una nueva infección por EGA. Dado que la faringitis estreptocócica es asintomática en muchos pacientes, la prevención hace necesaria una profilaxis antibiótica continua en vez de un tratamiento de los episodios de faringitis aguda por EGA. La administración continua de penicilina G benzatina (BPG) disminuye la probabilidad de una nueva faringitis estreptocócica en el 71-91% de los casos, la probabilidad de un episodio nuevo de FRA en el 87-96% de los casos y la gravedad de la CR[102] y de la mortalidad asociada[103].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La profilaxis secundaria está indicada en todos los pacientes con un antecedente confirmado de FRA, corea de Sydenham o signos concluyentes de CR.

La penicilina intramuscular es más efectiva que la penicilina oral para prevenir las recidivas[104]. La BPG se emplea en dosis de 1,2 millones de unidades mediante inyección intramuscular en personas de más de 27 kg y de 600.000 unidades en personas de menos de 27 kg[24] (20 kg en las directrices de Nueva Zelanda/Australia)[86,92]. Las concentraciones séricas de penicilina pueden ser indetectables o bajas 28 días después de una dosis de 1.200.000 unidades de BPG[105]. En los pacientes de riesgo alto puede estar indicada una inyección intramuscular de BPG cada 3 semanas. Los pacientes tratados con esta pauta tienen menos infecciones estreptocócicas y menos recidivas de FRA[92,102], y una resolución más frecuente de la insuficiencia mitral a largo plazo[105]. No obstante, los datos prospectivos de Nueva Zelanda mostraban que las recidivas eran infrecuentes (0,07 por 100 pacientes/año) en los pacientes que cumplieron una pauta de BPG durante 4 semanas, que es la recomendación vigente en EE. UU.

Si no es posible o el paciente rechaza la vía intramuscular, la pauta de segunda línea es penicilina V oral, 250 mg dos veces al día. Los pacientes con alergia confirmada a la penicilina deben tratarse con eritromicina oral, 40 mg/kg/día (máximo de 1 g/día) repartidos en dos a cuatro dosis en niños, y eritromicina oral, 400 mg dos veces al día, en adultos y adolescentes[24,92,106].

La profilaxis secundaria debe prolongarse hasta que el riesgo de recidiva de FRA sea insignificante, y, por tanto, la finalización del tratamiento debe individualizarse. Las directrices de la OMS, Nueva Zelanda y Australia se elaboraron basándose en sus datos respectivos y difieren ligeramente. En el ámbito de Nueva Zelanda se considera seguro y efectivo mantener la profilaxis hasta los 21 años de edad en pacientes sin cardiopatía o con cardiopatía leve[92]. En un análisis de los datos del Auckland (Nueva Zelanda) Acute Rheumatic Fever Register del periodo 1993-1999, solo hubo cinco recidivas después de los 30 años de edad. Los datos del Northern Aboriginal Territory of Australia mostraban que tan solo el 1% de los 259 episodios de FRA registrados entre 2005 y 2009 ocurrieron después de los 40 años de edad. Por tanto, los límites de 30 y 40 años de edad se consideraron los más razonables para suspender la profilaxis en los pacientes con carditis grave en Nueva Zelanda y Australia, respectivamente. En ambos países se hacen excepciones si las circunstancias individuales justifican la continuación de la profilaxis (p. ej., el paciente quiere disminuir incluso una probabilidad baja de recidiva).

No está claro si estos protocolos de profilaxis deben aplicarse en regiones con una incidencia baja de FRA, porque estos protocolos se han elaborado principalmente en regiones con una carga considerable de FRA. En un estudio prospectivo en Chile, 59 pacientes con FRA considerados de riesgo bajo de recidivas no recibieron profilaxis secundaria. Durante los 3.349 pacientes-mes de seguimiento, solo hubo dos episodios de FRA, y los autores del estudio sugirieron que es posible suspender la profilaxis de manera segura en los pacientes con un riesgo bajo de recidiva a los que se realiza una vigilancia prospectiva meticulosa[107].

La eficacia de la profilaxis secundaria depende por completo del cumplimiento terapéutico. En un estudio internacional prospectivo en 1.790 pacientes se observó una prevalencia de nuevos episodios de FRA en el 0,45% de los pacientes cumplidores frente al 11,5% de los pacientes no cumplidores[108]. Solo uno de cinco pacientes con fiebre reumática de comunidades aborígenes australianas recibió el 80% o más de las dosis programadas[109]. Los motivos de incumplimiento fueron el dolor y la frecuencia elevada de las inyecciones, un periodo de tratamiento prolongado, y un bajo nivel socioeconómico y educativo de los pacientes.

Profilaxis de la endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una complicación potencialmente mortal de la CR. La profilaxis antibiótica antes de las intervenciones no ha sido efectiva para prevenir la EI, pero está avalada por modelos animales, observaciones empíricas y opiniones de expertos[106]. Todos los pacientes con CR o válvulas protésicas deben recibir profilaxis antibiótica antes de las intervenciones dentales o de otras intervenciones que pueden producir bacteriemia. Las personas con antecedente de FRA, pero sin lesión valvular, no precisan profilaxis de la endocarditis. El ecocardiograma transesofágico, la esofagogastroduodenoscopia, la colonoscopia y la cistoscopia son intervenciones que no precisan profilaxis de la EI en ausencia de infección activa. En las personas que reciben profilaxis secundaria por fiebre reumática debe emplearse un antibiótico diferente. Los organismos especializados elaboran y actualizan periódicamente las directrices de diagnóstico y tratamiento (incluyendo la profilaxis) de la EI[104].

Desarrollo de vacunas

En 2018, la OMS reconoció la importancia de una vacuna frente a los EGA como solución a escala mundial para prevenir la FR y la CR. Algunas vacunas experimentales mencionadas con anterioridad se abandonaron porque, lamentablemente, no obtuvieron los resultados prometidos. La vacuna contra el estreptococo A 30-valente basada en la proteína M comenzó a estudiarse en un ensayo clínico de fase I aleatorizado y controlado (N = 39 sujetos, de los cuales 23 vacunados y 13 controles completaron 1 año de seguimiento). La vacuna fue inmunogénica y se toleró bien, sin que se observasen indicios de reactividad cruzada con las proteínas humanas, y se observó autoinmunidad[109a]. La agencia reguladora de Brasil (ANVISA) está evaluando la aprobación de otra vacuna experimental (StreptInCor) derivada de la proteína C terminal, con una longitud de 55 mers.

Aunque se han aplicado programas de control de la CR en todo el mundo, esta enfermedad sigue siendo un problema sanitario en algunos países. El crecimiento epidemiológico de las enfermedades estreptocócicas en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo ha animado a muchos grupos a estudiar posibles vacunas para prevenir las infecciones por EGA.

La obtención de una vacuna contra *S. pyogenes* aportaría muchos beneficios, como la prevención de las infecciones estreptocócicas y de sus secuelas. En las décadas anteriores se han propuesto varios estudios para desarrollar este tipo de vacunas, pero con resultados infructuosos.

Con la llegada de tecnologías novedosas, como la síntesis de péptidos y las técnicas biológicas moleculares, en los últimos 20-25 años se han evaluado varias posibles vacunas.

Cuatro posibles vacunas anti-EGA emplean la proteína M, y otras ocho emplean otros antígenos estreptocócicos, como grupo A-CHO, C5a peptidasa (SCPA), cisteína proteasa (Spe B), proteínas de unión similares a la fibronectina, factor de opacidad, lipoproteínas, Spe (superantígenos) y pilosidades estreptocócicas[110].

Las vacunas específicas de cepa basadas en porciones N-terminales recombinantes de los serotipos de proteína M más prevalentes en EE. UU. llegaron a la fase I/II de estudios clínicos. Una vacuna 26-valente y, en la actualidad, otro modelo basado en los 30 serotipos más prevalentes se estudiaron en un ensayo clínico de fase I, pero el desarrollo no ha avanzado[111].

Otras dos vacunas prometedoras incorporan epítopos protectores C-terminales y difieren respecto a sus mecanismos de acción. Una está basada en un epítopo protector mínimo que induce anticuerpos protectores[112-114], y la otra es un péptido largo (55 mers) identificado como StreptInCor[115]. La ventaja del modelo de vacuna StreptInCor es la posibilidad de procesamiento del epítopo de la vacuna por las células presentadoras de antígeno (monocitos y/o macrófagos) para generar varios péptidos que inducen respuestas inmunitarias B y T, activando una respuesta inmunitaria segura y potente[116]. Los análisis experimentales han demostrado que el péptido StreptInCor induce títulos altos de anticuerpos opsonizantes, neutralizantes y protectores en ratones inmunizados exogámicos[117,118]. Empleando ratones transgénicos HLA clase II se consiguió evaluar la inmunogénesis y la segu-

ridad del epítopo de la vacuna StreptInCor durante un periodo de 1 año. Se produjeron anticuerpos específicos y no autorreactivos. No se observaron reacciones autoinmunitarias ni patológicas en el corazón ni en otros órganos[119]. La vacuna experimental StreptInCor está en proceso de aprobación y en pocos meses debería comenzar a estudiarse en ensayos clínicos de fase I/IIa.

En vista de todas las iniciativas en marcha para obtener una vacuna efectiva, es probable que se consiga una vacuna contra *S. pyogenes* en los próximos 5 años.

Artritis postestreptocócica

La definición vigente de artritis reactiva se centra en las infecciones digestivas o genitourinarias[120]. Sin embargo, los EGA y *Chlamydophila pneumoniae* que afectan al aparato respiratorio también están implicados en la artritis reactiva aséptica mediada por la inmunidad. Otra cuestión discutida es si la ARPE debe considerarse una forma atípica e incompleta de FRA o una enfermedad distinta. El escaso número de publicaciones se basan predominantemente en muestras pequeñas y se enfrentan a la dificultad de que no existe una definición de ARPE universalmente aceptada. Estas series de casos clínicos han sugerido diferencias notables entre estos dos trastornos. Mientras que la FRA afecta principalmente a niños de 4 a 9 años, la ARPE puede tener una distribución bimodal con máximos entre 8 y 14 años y entre 21 y 37 años[120,121]. Los síntomas de fiebre reumática empiezan 2-3 semanas después de una infección estreptocócica, mientras que en la ARPE el periodo de latencia es tan solo de 10 días aproximadamente. La artritis en la ARPE suele ser aditiva y simétrica. Normalmente afecta a las rodillas y los tobillos, pero también afecta a las articulaciones pequeñas y axiales. En la ARPE, la duración media de la artritis son 2 meses aproximadamente, pero la artralgia subsiguiente puede persistir 3 años. La artritis recidiva después de varios meses hasta en el 19% de los pacientes. La respuesta a los salicilatos y a otros AINE es notable en las personas con artritis asociada a FRA, pero menos pronunciada en las personas con ARPE[122].

Una serie retrospectiva de 26 pacientes demostró que la politendinitis, tenosinovitis y entesitis son presentaciones frecuentes en la ARPE y pueden ser la única manifestación[122]. Este hallazgo, y la posibilidad de afectación axial, hacen sospechar que lo que se conoce en la actualidad como ARPE es en realidad un grupo de trastornos heterogéneo, algunos de los cuales comparten características con la espondiloartropatías y otros son más parecidos a la FRA. Un modelo animal de artritis reumatoide puede facilitar nuestro conocimiento de esta heterogeneidad. En este modelo, las ratas se tratan mediante inyección intraperitoneal de fragmentos de la pared celular del estreptococo, que son muy resistentes a la biodegradación. A las 24-48 h de la administración se produce una inflamación aguda dependiente del complemento en las articulaciones periféricas del animal y una diseminación de los fragmentos de la pared celular a los vasos sanguíneos de la membrana sinovial y de la médula ósea subcondral. En algunas ratas, la inflamación inicial remite; en otras, persiste, o remite y recidiva. Se cree que la poliartritis erosiva crónica dependiente de linfocitos T que afecta a algunas ratas empieza como un proceso inflamatorio promovido por macrófagos que intentan degradar los fragmentos de la pared celular. Solo se produce inflamación articular crónica en ratas predispuestas, pero no depende de cepas de estreptococo específicas. De manera destacada, la artritis crónica no aparece en ratas criadas en un entorno sin microorganismos, lo que sugiere que los fragmentos de la pared celular del estreptococo no provocan una reacción autoinmune específica, sino que actúan como adyuvante, promoviendo otros procesos inmunitarios con reactividad cruzada que afectan a otras bacterias, probablemente en el tubo digestivo o en el aparato genitourinario. Es posible que, en la ARPE, la infección estreptocócica tenga un papel adyuvante similar, promoviendo solo una autoinmunidad latente (pérdida de la tolerancia inmunitaria). En este caso, los diferentes cuadros clínicos del espectro del ARPE seguirían las diferentes predisposiciones individuales.

La cuestión práctica más importante que necesita respuesta es si los pacientes con ARPE tienen más riesgo de CR y precisan profilaxis secundaria. Tres estudios ecocardiográficos en niños con ARPE aportaron indicios de afectación cardiaca en 6 de un total combinado de 76 pacientes. Los adultos con ARPE no tenían anomalías valvulares en el cribado ecocardiográfico en dos series de casos clínicos y en un estudio prospectivo en 75 pacientes sin profilaxis antibiótica con un seguimiento de casi 9 años[120]. Debido a que la bibliografía reciente sobre la ARPE se basa principalmente en pacientes estadounidenses y europeos occidentales, es posible que las conclusiones no sean válidas en otras partes del mundo. Las directrices sobre FRA de la OMS señalan que «si los pacientes con artritis después de una infección respiratoria alta estreptocócica cumplen los criterios de Jones, hay que considerar que tienen FRA». Las directrices de Nueva Zelanda y Australia recomiendan que debe hacerse un diagnóstico de ARPE con poca frecuencia, si acaso, en las poblaciones de riesgo alto, y debe hacerse con precaución en las poblaciones de riesgo bajo. En dichos países, los pacientes diagnosticados de ARPE con riesgo alto de FRA deben recibir profilaxis secundaria durante 5 años como mínimo. Los pacientes de riesgo bajo deben recibir este tratamiento durante 1 año como mínimo. La ausencia de afectación valvular debe confirmarse mediante ecocardiografía antes de suspender los antibióticos.

Conclusión

La fiebre reumática aguda está desencadenada por una infección por *S. pyogenes* y por la mediación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, con la influencia de factores ambientales y genéticos. La reactividad autoinmune se debe a mimetismo molecular entre proteínas humanas y antígenos de las bacterias. Un desequilibrio entre citocinas inflamatorias/antiinflamatorias producidas en respuesta a la infección conduce a inflamación aguda y crónica. Además, el escaso número de linfocitos Treg facilita el incremento de la reactividad inflamatoria y, por consiguiente, de la enfermedad crónica.

Aunque es infrecuente en la mayoría de los países desarrollados, la fiebre reumática sigue siendo la causa más frecuente de valvulopatía adquirida en el mundo. Un diagnóstico erróneo puede acarrear graves consecuencias, por lo que se recomienda estar muy atento a la posible aparición de este trastorno, sobre todo en poblaciones de alto riesgo. El diagnóstico se basa en los criterios de Jones de 2015, que utilizan los signos clínicos, analíticos y ecocardiográficos, y diferencia entre poblaciones de bajo riesgo y de alto riesgo. Aunque el tratamiento adecuado de la faringitis previene la mayoría de los casos de FRA, las medidas de prevención primaria nunca han mostrado una eficacia evidente en la reducción de la incidencia de la enfermedad, y se espera con impaciencia la aparición de una vacuna contra *S. pyogenes*. La profilaxis secundaria previene la aparición de nuevos ataques y minimiza las secuelas a largo plazo, pero depende de un cumplimiento adecuado.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Steer AC, Law I, Matatolu L, et al: Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development, *Lancet Infect Dis* 9:611-616, 2009.
2. Imöhl M, Reinert RR, Ocklenburg C, et al: Epidemiology of invasive streptococcus pyogenes disease in Germany during 2003-2007, *FEMS Immunol Med Microbiol* 58:389-396, 2010.
3. Chang H, Shen X, Huang G, et al: Molecular analysis of Streptococcus pyogenes strains isolated from Chinese children with pharyngitis, *Diagn Microbiol Infect Dis* 69:117-122, 2011.
4. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, et al: A systematic and functional classification of streptococcus pyogenes that

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

serves as a new tool for molecular typing and vaccine development, *J Infect Dis* 210:1325-1338, 2014.
5. Wyber R, Graiger Gasser A, Thompson D, et al: *Tools for implementing rheumatic heart disease control programmes: 'Quick TIPS.' Perth*, Australia, 2014, World Heart Federation.
6. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ: Acute rheumatic fever, *Lancet* 366:155-168, 2005.
7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al: The global burden of group A streptococcal diseases, *Lancet Infect Dis* 5:685-694, 2005.
8. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al: Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015, *N Engl J Med* 377(8):713-722, 2017.
9. Seckeler MD, Hoke TR: The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, *Clin Epidemiol* 3:67-84, 2011.
10. Tandon R: Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine, *Indian Heart J* 66:64-67, 2014.
11. Hermansson M, Sawaji Y, Bolton M, et al: Proteomic analysis of articular cartilage shows increased type II collagen synthesis in osteoarthritis and expression of inhibin betaA (activin A), a regulatory molecule for chondrocytes, *J Biol Chem* 279:43514-43521, 2004.
12. Feinstein AR, Spagnuolo M: The clinical patterns of acute rheumatic fever: a reappraisal, *Medicine (Baltimore)* 41:279-305, 1962.
13. Bland E, Duckett Jones T: Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood, *Circulation* 4:836-843, 1951.
14. Bisno AL: The resurgence of acute rheumatic fever in the United States, *Annu Rev Med* 41:319-329, 1990.
15. Sultan FA, Moustafa SE, Tajik J, et al: Rheumatic tricuspid valve disease: an evidence-based systematic overview, *J Heart Valve Dis* 19:374-382, 2010.
16. Agozzino L, Falco A, de Vivo F, et al: Surgical pathology of the mitral valve: gross and histological study of 1288 surgically excised valves, *Int J Cardiol* 37:79-89, 1992.
17. Rashed M, Nagm M, Galal M, et al: Clinical and histopathologic study of surgically excised mitral valves in children, *Internet J Pathol* 5, 2006, Recuperado de http://ispub.com/IJPA/5/2/11071.
18. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, et al: Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins, *Circulation* 92:415-420, 1995.
19. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, et al: Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions, *Am J Pathol* 165:1583-1591, 2004.
20. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, et al: Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents, *Heart* 91:1019-1022, 2005.
21. Ministry of Health: *Communicable disease control manual*, Wellington, New Zealand, 2012, Ministry of Health.
22. Tubridy-Clark M, Carapetis JR: Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review, *Int J Cardiol* 119:54-58, 2007.
23. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al: Echocardiographic screening for rheumatic heart disease, *Bull World Health Organ* 86:84, 2008.
24. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation: *World Health Organ Tech Rep Ser* 923:1-122, 2004.
25. Eshel G, Lahat E, Azizi E, et al: Chorea as a manifestation of rheumatic fever—a 30-year survey (1960-1990), *Eur J Pediatr* 152:645-646, 1993.
26. Ekici F, Cetin II, Cevik BS, et al: What is the outcome of rheumatic carditis in children with Sydenham's chorea? *Turk J Pediatr* 54:159-167, 2012.
27. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, et al: Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea, *Nat Med* 9:914-920, 2003.
28. Sokol MS, Ward PE, Tamiya H, et al: D8/17 expression on B lymphocytes in anorexia nervosa, *Am J Psychiatry* 159:1430-1432, 2002.
29. Khanna AK, Buskirk DR, Williams RC, et al: Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody, *J Clin Invest* 83:1710-1716, 1989.
30. da Silva CH: Rheumatic fever: a multicenter study in the state of São Paulo. Pediatric committee—São Paulo pediatric rheumatology society, *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 54:85-90, 1999.
30a. Gray LA, D'Antoine HA, Tong SYC, et al: Genome-wide analysis of genetic risk factors for rheumatic heart disease in aboriginal Australians provides support for pathogenic molecular mimicry, *J Infect Dis* 216:1460-1470, 2017.
30b. Parks T, Mirabel MM, Kado J, et al: Association between a common immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania, *Nat Commun* 8:14946, 2017.
31. Hartmann B, Wagner H: Innate immunity: resistance and disease-promoting principles. In Pahnernik S, editor: *Else Kröner-Fresenius Symposia*, Basel, Switzerland, 2013, S Karger AG, pp 1-3.
32. Maharaj B, Hammond MG, Appadoo B, et al: HLA-A, B, DR, and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease, *Circulation* 76:259-261, 1987.
33. Monplaisir N, Valette I, Bach JF: HLA antigens in 88 cases of rheumatic fever observed in Martinique, *Tissue Antigens* 28:209-213, 1986.
34. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Júnior P, et al: HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea, *J Neurol* 247:122-128, 2000.
35. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, et al: Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever, *J Clin Invest* 77:2019-2026, 1986.
36. Hernández-Pacheco G, Aguilar-García J, Flores-Domínguez C, et al: MHC class II alleles in Mexican patients with rheumatic heart disease, *Int J Cardiol* 92:49-54, 2003.
37. Jhinghan B, Mehra NK, Reddy KS, et al: HLA, blood groups and secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease, *Tissue Antigens* 27:172-178, 1986.
38. Ozkan M, Carin M, Sönmez G, et al: HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease [see comment], *Circulation* 87:1974-1978, 1993.
39. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, et al: Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population, *Scand J Rheumatol* 22:49-52, 1993.
40. Rajapakse CN, Halim K, Al-Orainey I, et al: A genetic marker for rheumatic heart disease, *Br Heart J* 58:659-662, 1987.
41. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, et al: Association of human-leukocyte class-ii antigens with rheumatic-fever or rheumatic heart-disease in a Brazilian population, *Circulation* 83:1995-1998, 1991.
42. Visentainer JE, Pereira FC, Dalalio MM, et al: Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population, *J Rheumatol* 27:1518-1520, 2000.
43. Guédez Y, Kotby A, El-Demellawy M, et al: HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients, *Circulation* 99:2784-2790, 1999.
44. Stanevicha V, Eglite J, Sochnevs A, et al: HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia, *Arthritis Res Ther* 5:R340-R346, 2003.
45. Anastasiou-Nana MI, Anderson JL, Carlquist JF, et al: HLA-DR typing and lymphocyte subset evaluation in rheumatic heart disease: a search for immune response factors, *Am Heart J* 112:992-997, 1986.
46. Berdeli A, Celik HA, Ozyürek R, et al: TLR-2 gene Arg753Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children, *J Mol Med (Berl)* 83:535-541, 2005.
47. Jack DL, Klein NJ, Turner MW: Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis, *Immunol Rev* 180:86-99, 2001.
48. Messias Reason IJ, Schafranski MD, Jensenius JC, et al: The association between mannose-binding lectin gene polymorphism and rheumatic heart disease, *Hum Immunol* 67:991-998, 2006.

49. Ramasawmy R, Spina GS, Fae KC, et al: Association of mannose-binding lectin gene polymorphism but not of mannose-binding serine protease 2 with chronic severe aortic regurgitation of rheumatic etiology, *Clin Vaccine Immunol* 15:932-936, 2008.
50. Messias-Reason IJ, Schafranski MD, Kremsner PG, et al: Ficolin 2 (FCN2) functional polymorphisms and the risk of rheumatic fever and rheumatic heart disease, *Clin Exp Immunol* 157:395-399, 2009.
51. Hirsch E, Irikura VM, Paul SM, et al: Functions of interleukin 1 receptor antagonist in gene knockout and overproducing mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:11008-11013, 1996.
52. Koyanagi T, Koga Y, Nishi H, et al: DNA typing of HLA class II genes in Japanese patients with rheumatic heart disease, *J Mol Cell Cardiol* 28:1349-1353, 1996.
53. Düzgün N, Duman T, Haydardedeog˘lu FE, et al: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 polymorphism in patients with rheumatic heart disease, *Tissue Antigens* 74:539-542, 2009.
54. Settin A, Abdel-Hady H, El-Baz R, et al: Gene polymorphisms of TNF-alpha(-308), IL-10(-1082), IL-6(-174), and IL-1Ra(VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease, *Pediatr Cardiol* 28:363-371, 2007.
55. Azevedo PM, Bauer R, Caparbo VeF, et al: Interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN) polymorphism possibly associated to severity of rheumatic carditis in a Brazilian cohort, *Cytokine* 49:109-113, 2010.
56. Hernández-Pacheco G, Flores-Domínguez C, Rodríguez-Pérez JM, et al: Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in mexican patients with rheumatic heart disease, *J Autoimmun* 21:59-63, 2003.
57. Sallakci N, Akcurin G, Köksoy S, et al: TNF-alpha G-308A polymorphism is associated with rheumatic fever and correlates with increased TNF-alpha production, *J Autoimmun* 25:150-154, 2005.
58. Ramasawmy R, Faé KC, Spina G, et al: Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha with clinical outcomes of rheumatic fever, *Mol Immunol* 44:1873-1878, 2007.
59. Berdeli A, Tabel Y, Celik HA, et al: Lack of association between TNFalpha gene polymorphism at position –308 and risk of acute rheumatic fever in Turkish patients, *Scand J Rheumatol* 35:44-47, 2006.
60. Sabat R: IL-10 family of cytokines, *Cytokine Growth Factor Rev* 21:315-324, 2010.
61. Peterson L, Fujimani R: Molecular mimicry. In Shoenfeld Y, Gershwin M, Meroni P, editors: *Autoantibodies*, Boston, 2007, Elsevier, pp 13-19.
62. Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, et al: Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen, *Nature* 358:155-157, 1992.
63. Zabriskie JB, Friedman JE: The role of heart binding antibodies in rheumatic fever, *Adv Exp Med Biol* 161:457-470, 1983.
64. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, et al: Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea, *Autoimmunity* 39:21-29, 2006.
65. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, et al: Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium, *J Infect Dis* 183:507-511, 2001.
66. Faé KC, Palacios SA, Nogueira LG, et al: CXCL9/Mig mediates T cells recruitment to valvular tissue lesions of chronic rheumatic heart disease patients, *Inflammation* 36:800-811, 2013.
67. Cunningham MW, McCormack JM, Fenderson PG, et al: Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosin recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein, *J Immunol* 143:2677-2683, 1989.
68. Faé KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al: Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease, *J Immunol* 176:5662-5670, 2006.
69. Ellis NM, Li Y, Hildebrand W, et al: T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease, *J Immunol* 175:5448-5456, 2005.
70. Faé KC, Diefenbach da Silva D, Bilate AM, et al: PDIA3, HSPA5 and vimentin, proteins identified by 2-DE in the valvular tissue, are the target antigens of peripheral and heart infiltrating T cells from chronic rheumatic heart disease patients, *J Autoimmun* 31:136-141, 2008.
71. Martins Cde O, Santos KS, Ferreira FM, et al: Distinct mitral valve proteomic profiles in rheumatic heart disease and myxomatous degeneration, *Clin Med Insights Cardiol* 8:79-86, 2014.
72. Martins Cde O, Demarchi L, Moraes Ferreira F, et al: Rheumatic Heart Disease and Myxomatous Degeneration: Differences and Similarities of Valve Damage Resulting from Autoimmune Reactions and Matrix Disorganization. Published: January 25, 2017.
73. Kojima S, Itoh Y, Matsumoto S, et al: Membrane-type 6 matrix metalloproteinase (MT6-MMP, MMP-25) is the second glycosylphosphatidyl inositol (GPI)-anchored MMP, *FEBS Lett* 480:142-146, 2000.
74. Yamane H, Paul WE: Cytokines of the γ(c) family control CD4+ T cell differentiation and function, *Nat Immunol* 13:1037-1044, 2012.
75. Zheng SG: Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive? *Am J Clin Exp Immunol* 2:94-106, 2013.
76. Morris K, Mohan C, Wahi PL, et al: Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2 receptor generation in patients with acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease; a prospective study, *Clin Exp Immunol* 91:429-436, 1993.
77. Narin N, Kütükçüler N, Ozyürek R, et al: Lymphocyte subsets and plasma IL-1 alpha, IL-2, and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease, *Clin Immunol Immunopathol* 77:172-176, 1995.
78. Yeg˘in O, Cos¸kun M, Ertug˘ H: Cytokines in acute rheumatic fever, *Eur J Pediatr* 156:25-29, 1997.
79. Samsonov MY, Tilz GP, Pisklakov VP, et al: Serum-soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-2, and neopterin in acute rheumatic fever, *Clin Immunol Immunopathol* 74:31-34, 1995.
80. Bas HD, Baser K, Yavuz E, et al: A shift in the balance of regulatory T and T helper 17 cells in rheumatic heart disease, *J Investig Med* 62:78-83, 2014.
81. Gerber MA, Shulman ST: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci, *Clin Microbiol Rev* 17:571-580, 2004.
82. Heart Foundation of New Zealand: *Group A streptococcal sore throat management guideline: 2014 update*, Auckland, New Zealand, 2014, Heart Foundation of New Zealand.
83. Shet A, Kaplan EL: Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician, *Pediatr Infect Dis J* 21:420-426, 2002, quiz 427-430.
84. Wilson NJ, Voss L, Morreau J, et al: New Zealand guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever: small increase in the incidence of definite cases compared to the American Heart Association Jones criteria, *N Z Med J* 126:50-59, 2013.
85. Zühlke L, Mayosi BM: Echocardiographic screening for subclinical rheumatic heart disease remains a research tool pending studies of impact on prognosis, *Curr Cardiol Rep* 15:343, 2013.
86. Reményi B, Wilson N, Steer A, et al: World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline, *Nat Rev Cardiol* 9:297-309, 2012.
87. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N: Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline, *N Z Med J* 121:59-69, 2008.
88. Carapetis JR, Currie BJ: Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever, *Arch Dis Child* 85:223-227, 2001.
89. Harlan GA, Tani LY, Byington CL: Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis, *Pediatr Infect Dis J* 25:743-746, 2006.
90. Arguedas A, Mohs E: prevention of rheumatic fever in Costa Rica, *J Pediatr* 121:569-572, 1992.
91. Lennon DR: Acute rheumatic fever. In Feigin RD, Cherry JD, editors: *Textbook of pediatric infectious diseases*, ed 2, Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 371-383.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

92. RHDAustralia (ARF/RHD writing group), National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: *The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*, ed 2, Casuarinas NT, Australia, 2012, Menzies School of Health Research, pp 1–136.
93 Rheumatic Fever Working Party of the Medical Research Council of Great Britain and the Subcommittee of Principal Investigators of the American Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association: The treatment of acute rheumatic fever ill children: a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin, *Circulation* 11:343-377, 1955.
94. Albert DA, Harel L, Karrison T: The treatment of rheumatic carditis: a review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 74:1-12, 1995.
95. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, et al: Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever, *Cochrane Database Syst Rev* 6, 2012, CD003176.
96. Câmara EJ, Braga JC, Alves-Silva LS, et al: Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: a randomized clinical trial, *Cardiol Young* 12:119-124, 2002.
97. Akçoral A, Oran B, Tavli V, et al: Effects of high-dose intravenous methylprednisolone in children with acute rheumatic carditis, *Acta Paediatr Jpn* 38:28-31, 1996.
98. Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, et al: Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial, *Circulation* 103:401-406, 2001.
99. Taran LM: Treatment of acute rheumatic fever and acute rheumatic heart disease, *Am J Med* 2:285-295, 1947.
100. Peña J, Mora E, Cardozo J, et al: Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients, *Arq Neuropsiquiatr* 60:374-377, 2002.
101. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63:2438-2488, 2014.
102. Lue HC, Tseng WP, Lin GJ, et al: Clinical and epidemiological features of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Taiwan and the far East, *Indian Heart J* 35:139-146, 1983.
103. Kaplan EL, Berrios X, Speth J, et al: Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1,200,000 units, *J Pediatr* 115:146-150, 1989.
104. Manyemba J, Mayosi BM: Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever, *Cochrane Database Syst Rev* 3, 2002, CD002227.
105. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al: Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks, *J Pediatr* 125(5 Pt 1):812-816, 1994.
106. Cohen M, Pocock WA, Lakier JB, et al: Four year follow-up of black schoolchildren with non-ejection systolic clicks and mitral systolic murmurs, *Am Heart J* 95:697-701, 1978.
107. Berrios X, del Campo E, Guzman B, et al: Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. A prospective study, *Ann Intern Med* 118:401-406, 1993.
108. International Rheumatic Fever Study Group: Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever, *Lancet* 337:1308-1310, 1991.
109. Maguire GP, Carapetis JR, Walsh WF, et al: The future of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia, *Med J Aust* 197:133-134, 2012.
109a. Pastural É, McNeil SA, MacKinnon-Cameron D, et al: Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group A streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: A randomized, controlled phase I study, *Vaccine* 38:1384-1392, 2020.
110. Steer AC, Batzloff MR, Mulholland K, et al: Group A streptococcal vaccines: facts versus fantasy, *Curr Opin Infect Dis* 22:544-552, 2009.
111. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, et al: Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers, *Clin Infect Dis* 41:1114-1122, 2005.
112. Batzloff MR, Yan H, Davies MR, et al: Toward the development of an antidisease, transmission-blocking intranasal vaccine for group A streptococcus, *J Infect Dis* 192:1450-1455, 2005.
113. Brandt ER, Sriprakash KS, Hobb RI, et al: New multi-determinant strategy for a group A streptococcal vaccine designed for the Australian Aboriginal population, *Nat Med* 6:455-459, 2000.
114. Good MF, Batzloff MR, Pandey M: Strategies in the development of vaccines to prevent infections with group A streptococcus, *Hum Vaccin Immunother* 9:2393-2397, 2013.
115. Guilherme L, Faé KC, Higa F, et al: Towards a vaccine against rheumatic fever, *Clin Dev Immunol* 13:125-132, 2006.
116. Guilherme L, Alba MP, Ferreira FM, et al: Anti-group A streptococcal vaccine epitope: structure, stability, and its ability to interact with HLA class II molecules, *J Biol Chem* 286:6989-6998, 2011.
117. De Amicis KM, Freschi de Barros S, Alencar RE, et al: Analysis of the coverage capacity of the StreptInCor candidate vaccine against Streptococcus pyogenes, *Vaccine* 32:4104-4110, 2014.
118. Postol E, Alencar R, Higa FT, et al: StreptInCor: a candidate vaccine epitope against S. pyogenes infections induces protection in outbred mice, *PloS One* 8:e60969, 2013.
119. Guerino MT, Postol E, Demarchi LM, et al: HLA class II transgenic mice develop a safe and long lasting immune response against StreptInCor, an anti-group A streptococcus vaccine candidate, *Vaccine* 29:8250-8256, 2011.
120. Mackie SL, Keat A: Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology* 43:949-954, 2004.
121. Van der Helm-van Mil AH: Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered, *Curr Opin Rheumatol* 22:437-442, 2010.
122. Sarakbi HA, Hammoudeh M, Kanjar I, et al: Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis, *J Clin Rheumatol* 16:3-6, 2010.

123 Amiloidosis

HELEN J. LACHMANN Y FAYE A. SHARPLEY

PUNTOS CLAVE

- La amiloidosis AA es una forma adquirida de amiloidosis que aparece como complicación de una inflamación o infección crónica.
- En la amiloidosis AA, la proteína precursora es la proteína amiloide A sérico (SAA), un componente normal de la respuesta de fase aguda hepática.
- La elevación mantenida y prolongada de SAA se asocia a mayor riesgo de formación de amiloide y cualquier enfermedad que provoque una inflamación mantenida puede verse complicada por amiloidosis AA.
- El amiloide AA se deposita principalmente en el bazo y los riñones; la manifestación clínica consiste en una nefropatía proteinúrica progresiva con riesgo de insuficiencia renal terminal (IRT).
- El tratamiento sistémico debe estar dirigido a la enfermedad subyacente, con medidas generales de apoyo de la función renal (p. ej., la colchicina es útil en la fiebre mediterránea familiar y, en caso de que inhiba eficazmente la producción de SAA, debe mantenerse de forma indefinida).
- Se debe plantear el trasplante renal en caso de IRT si existe un control mantenido de la concentración de SAA, aunque existe un riesgo del 14%, aproximadamente, de recurrencia del amiloide en el injerto.
- Otras posibilidades terapéuticas pueden ir dirigidas a la producción hepática de SAA o a la estabilidad o eliminación del amiloide existente.

Introducción

La amiloidosis es un término que se utiliza para describir un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por plegamiento incorrecto de determinadas proteínas y el depósito extracelular de estas proteínas, previamente solubles, en forma de fibrillas de amiloide insoluble. La acumulación de estos depósitos provoca una alteración progresiva de la arquitectura tisular y la función de los órganos. En todos los casos, los depósitos de amiloide muestran una estructura notablemente uniforme, consistente en fibrillas rígidas de, aproximadamente, 10 nm que forman una configuración de lámina β plegada estable, que puede visualizarse mediante estudios de difracción de rayos X[1]. El método diagnóstico de referencia es la tinción con rojo Congo de los tejidos, que pone de manifiesto el hallazgo clásico de birrefringencia verde manzana al verse expuesto a luz polarizada cruzada (fig. 123.1)[2]. Además, todos los tipos de depósitos de amiloide tienen en común una serie de componentes no fibrilares constantes, como glucoproteínas de los grupos de la heparina y del dermatán sulfato, el componente P del amiloide sérico (SAP), las apolipoproteínas E y A4, la laminina y el colágeno de tipo IV. La formación de amiloide en condiciones favorables *in vitro* parece que es una propiedad casi universal de las proteínas, pero solo hay un número limitado que forman fibrillas de amiloide *in vivo*[3]. Todas ellas contienen regiones de estructura β dentro de su estado normal plegado (como la β2-microglobulina, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y la transtiretina) o son capaces de pasar de una conformación de hélice α a formar láminas β (como las apolipoproteínas, incluida la proteína amiloide A sérico [SAA])[4]. En la probabilidad de que estas proteínas naturales se agreguen en forma de amiloide también influye la concentración de la proteína (como en las enfermedades inflamatorias crónicas y la amiloidosis AA, y en la gammapatía monoclonal y la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras [AL]), la tendencia intrínseca de la proteína a adoptar una conformación patológica (como en la amiloidosis por proteína natural [ATTR]) o la presencia de una mutación que da lugar a una forma patológica y menos estable de una proteína (como en la amiloidosis sistémica hereditaria). En el ser humano pueden formar amiloide más de 30 proteínas precursoras diferentes, de las cuales 13 pueden causar amiloidosis sistémica[2]. Las fibrillas de amiloide se depositan en los tejidos y pueden asociarse a un patrón de distribución típico, consistente en depósitos dentro de los órganos. Por ejemplo, la cadena α del fibrinógeno A se agrega predominantemente en los glomérulos renales, mientras que la β2-microglobulina se agrega en las articulaciones[5], aunque los factores moleculares subyacentes a este tropismo orgánico todavía no se conocen bien.

Existen varias formas de clasificar la amiloidosis: en función de la proteína precursora subyacente identificada mediante inmunohistoquímica, en función de la causa subyacente de la producción de la proteína (hereditaria o adquirida) o en función de la extensión del depósito de amiloide (localizado o sistémico) (tabla 123.1). Algunos tipos de amiloidosis parecen estar disminuyendo, sobre todo la amiloidosis AA y la amiloidosis por β2-microglobulina (Aβ2M) asociada a la diálisis, que afecta a pacientes que reciben tratamiento renal sustitutivo (TRS). En ambos casos, esto refleja una mejora de la asistencia médica[6].

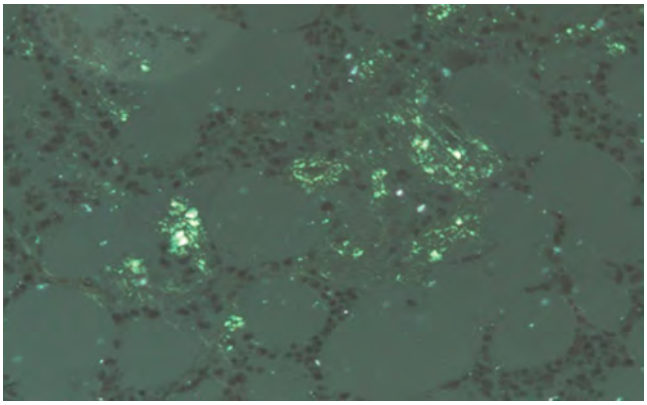
Este capítulo se centrará en la amiloidosis AA, una forma de amiloidosis sistémica adquirida, dada la estrecha conexión de este trastorno con enfermedades reumatológicas subyacentes. Se comentarán otros tipos de amiloidosis, ya que se trata de importantes diagnósticos diferenciales y pueden provocar complicaciones musculoesqueléticas importantes en el ámbito de la reumatología.

Amiloidosis AA

El diagnóstico de amiloidosis AA puede ser un hallazgo fortuito en la biopsia de un órgano afectado, como el diagnóstico de amiloidosis laríngea a partir de una biopsia de la laringe realizada para investigar la causa de una ronquera o bien establecerse por la sospecha clínica de una amiloidosis subyacente, como cuando se detecta proteinuria en un paciente sin otra causa subyacente (fig. 123.2). En ambas situaciones, la histología positiva es el criterio de referencia para el diagnóstico de amiloidosis, con la demostración de la presencia de depósitos de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

amiloide mediante birrefringencia verde manzana al teñir la biopsia tisular con la anilina rojo Congo y visualizarla o bajo una luz polarizada cruzada (v. fig. 123.1)[7]. No obstante, un resultado negativo no necesariamente descarta el diagnóstico de amiloidosis, ya que los depósitos de amiloide pueden seguir una distribución parcheada. Además, la tinción con rojo Congo no es una prueba demasiado sensible, ya que depende de la presencia de una cantidad suficiente de amiloide, de la tinción correcta del tejido y de la experiencia del evaluador[7]. No basta con diagnosticar la amiloidosis; es necesario determinar el subtipo de los depósitos de amiloide para identificar correctamente la proteína precursora subyacente y subclasificar la amiloidosis, lo que, a su vez, puede influir en las decisiones acerca del tratamiento (v. fig. 123.2). Puede ser preciso recurrir a la espectrometría de masas en tándem en aquellos casos en los que la inmunohistoquímica no permita establecer el diagnóstico.



● **Fig. 123.1** Aspecto histológico de los depósitos de amiloide teñidos con rojo Congo; se observa la birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada cruzada.

Por lo general, la amiloidosis AA se manifiesta mediante proteinuria, por lo que el órgano biopsiado con más frecuencia es el riñón. Una mayor concienciación y la sospecha temprana de la posibilidad de amiloidosis facilita la realización de cada vez más biopsias de cribado menos invasivas, como la biopsia rectal o la aspiración de grasa subcutánea, una prueba diagnóstica infrautilizada con una sensibilidad del 75% aproximadamente[8].

Patogenia

La amiloidosis AA aparece como consecuencia de la inflamación crónica y la mayoría de los pacientes manifiestan nefropatía proteinúrica. En la amiloidosis AA, la proteína precursora del amiloide es la proteína amiloide A sérico (SAA), que es un componente normal del suero. La SAA puede actuar como una opsonina al favorecer la captación de bacterias por parte de los neutrófilos[9] y también puede regular a la baja la acción inhibidora de las células dendríticas, perpetuando la respuesta inflamatoria[10]. Esto indica que el SAA, al igual que la proteína C reactiva (CRP), interviene en la regulación de la inflamación y la inmunidad. La síntesis de SAA tiene lugar principalmente en los hepatocitos, pero también se produce en los macrófagos, las células de músculo liso, los adipocitos y las células endoteliales en respuesta a citocinas proinflamatorias, especialmente factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) 1 e IL-6[11]. En personas sanas, la mediana de la concentración plasmática de SAA es de 3 mg/l y puede superar los 2.000 mg/l en la respuesta de fase aguda[12]. En circunstancias normales, los macrófagos captan el SAA y lo transportan al compartimento lisosómico, donde se degradan. En pacientes con amiloidosis, esta vía está alterada y los monómeros de SAA experimentan una escisión proteolítica para formar fibrillas de AA, que se depositan dentro de los tejidos. Los glucosaminoglucanos, el SAP y los lípidos se unen posteriormente a las fibrillas, confiriéndoles resistencia a la proteolisis y favoreciendo la propagación de la estructura de lámina β plegada característica[13].

TABLA 123.1 Clasificación de la amiloidosis sistémica en seres humanos

Tipo de amiloide	Abreviatura	Proteína precursora	Hereditaria o adquirida	Sistémica o localizada
Cadenas ligeras de inmunoglobulina	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales	A	S o L
Cadena pesada de la inmunoglobulina	AH	Cadenas pesadas de inmunoglobulinas monoclonales	A	S o L
β2-microglobulina	$A\beta_2M$	β2-macroglobulina natural	A	L
Amiloidosis reactiva	AA	Amiloide A sérico	A	S
Amiloidosis sistémica senil	ATTRn	Transtiretina natural	A	S
Amiloidosis por transtiretina	ATTR	Variante de la transtiretina (debido a una mutación)	H	S
Amiloidosis por fibrinógeno	AFib	Variante de la cadena del fibrinógeno	H	S
Apolipoproteína A-I	AApoAI	Variantes de la apolipoproteína A-I	H	S
Apolipoproteína A-II	AApoAII	Variantes de la apolipoproteína A-II	H	S
Lisozima	ALys	Variante de la lisozima	H	S
Gelsolina	AGel	Variante de la gelsolina	H	S
Cistatina	ACys	Variante de la cistatina C	H	S
A leucocítica	ALect2	Factor quimiotáctico 2 de leucocitos	Se desconoce	S

Epidemiología

Incidencia

La amiloidosis AA es el tercer tipo más frecuente de amiloidosis sistémica en Reino Unido (después de la AL y la Aβ2M) y es responsable de cerca del 10% de los nuevos casos diagnosticados cada año. La incidencia estimada de amiloidosis AA es de 1-2 casos por millón de personas-años[14]. Esta cifra se encuentra en descenso, lo que con toda probabilidad refleja los mejores tratamientos disponibles para la infección y la inflamación crónicas, sobre todo el mejor acceso a antiinflamatorios eficaces[15]. La amiloidosis AA puede aparecer como complicación de una gran variedad de enfermedades crónicas inflamatorias subyacentes (tabla 123.2). La distribución de las enfermedades subyacentes varía en función de la región geográfica y ha cambiado con el tiempo[15]. La incidencia de amiloidosis AA en pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF) depende, en gran medida, del uso de colchicina, pero también varía dependiendo del origen geográfico del paciente, siendo más frecuente en pacientes originarios de Israel y Armenia y en aquellos de ascendencia armenia[16], y observándose mayor gravedad de la FMF en Turquía que en Alemania[17].

La mediana de la latencia entre el inicio de la inflamación y el diagnóstico de amiloidosis es de, aproximadamente, 17 años, pero la amiloidosis AA puede aparecer tan solo 12 meses después del inicio de la inflamación, lo que depende en gran medida del grado de inflamación[14]. La amiloidosis AA puede aparecer a cualquier edad y es el principal tipo de amiloidosis observado en niños[18].

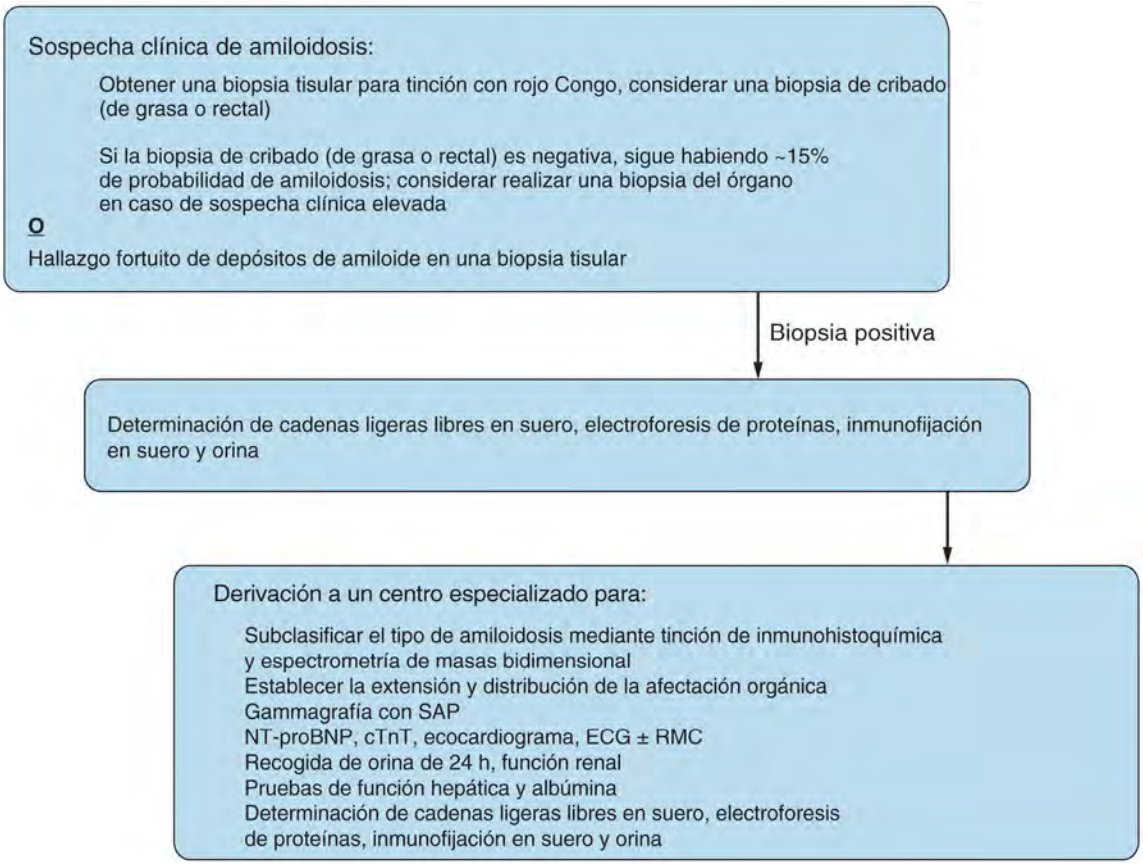
Factores de riesgo y enfermedades subyacentes

Cualquier enfermedad asociada a inflamación prolongada puede verse complicada por la amiloidosis AA, lo que incluye infecciones crónicas (como la tuberculosis) y neoplasias malignas (v. tabla 123.1). Las artritis inflamatorias son la causa más frecuente de amiloidosis AA en los países desarrollados, donde afectan hasta al 5% de los pacientes; sin embargo, el máximo riesgo de amiloidosis AA se asocia a los síndromes febriles periódicos monogénicos, como la FMF. Más del 60% de los pacientes con FMF sin tratar experimentan amiloidosis AA y la amiloidosis aparece como complicación del síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS) y del síndrome periódico asociado a la criopirina en el 25% de los casos no tratados[19]. A medida que mejoran los tratamientos dirigidos a la inflamación crónica, el origen de la amiloidosis AA podría haberse apartado de las artritis inflamatorias para acercarse más a los raros síndromes febriles periódicos hereditarios y a enfermedades asociadas a síndromes por citocinas[8]. En aproximadamente el 28% de los pacientes con AA no se identifica ninguna causa inflamatoria subyacente evidente[14]. En estos pacientes se debe valorar la existencia de un síndrome febril periódico no diagnosticado o de una enfermedad de Castleman secretora de citocinas localizada en el mediastino o en el mesenterio antes de concluir que el paciente presenta una amiloidosis AA de causa no identificable.

En la artritis reumatoide y otras artritis inflamatorias, el riesgo de padecer amiloidosis AA está asociado a la duración de la actividad de la enfermedad[20], pero no todos los pacientes con inflamación de larga evolución acaban padeciendo amiloidosis AA. Asimismo, la aparición de amiloidosis AA en el contexto de la FMF guarda relación con la gravedad de la enfermedad, pero no en todos los pacientes, lo que indica que existen también otros factores de riesgo genéticos, nosológicos y ambientales.

Genética

El genotipo *SAA1* se asocia a mayor riesgo de padecer amiloidosis AA, ya que modifica la propensión del SAA a agregarse en forma de fibri-



● **Fig. 123.2** Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y la posterior subclasificación de las fibrillas de amiloide. *cTNT,* troponina T cardiaca; *ECG,* electrocardiograma; *NT-proBNP,* fracción aminoterminal del propéptido cerebral natriurético; *RMC,* resonancia magnética cardiaca; *SAP,* componente P del amiloide sérico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 123.2 Causas subyacentes de la amiloidosis AA y su tratamiento

Trastorno subyacente	Enfermedades	Tratamiento	Ejemplos
Artritis inflamatoria	Artritis reumatoide Artritis inflamatoria juvenil Espondilitis anquilosante Artropatía psoriásica Síndrome de Reiter Enfermedad de Still del adulto Gota	Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales	Hidroxicloroquina Sulfasalazina Azatioprina Metotrexato
		Otros inmunosupresores	Ciclosporina Ciclofosfamida Micofenolato Leflunomida
		Medicamentos biológicos	Inhibidores del TNF (p. ej., infliximab, etanercept, adalimumab) Anti-IL-6 (p. ej., tocilizumab) Anti-CD20 (rituximab)
Fiebres periódicas	Fiebre mediterránea familiar (FMF) Síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS) Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS) Deficiencia de mevalonato-cinasa (MVK)	Colchicina[a] Fármacos biológicos	Anakinra Canakinumab Tocilizumab
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa	Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales	Sulfasalazina Mesalazina Azatioprina Metotrexato
		Medicamentos biológicos	Infliximab Adalimumab
		Antibióticos	Metronidazol Ciprofloxacino Azitromicina
		Cirugía	
Vasculitis sistémicas	Lupus eritematoso sistémico Panarteritis nudosa Arteritis de Takayasu Enfermedad de Behçet Arteritis de células gigantes/polimialgia reumática Vasculitis asociada a ANCA	Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales Otros inmunosupresores Medicamentos biológicos Plasmaféresis	Azatioprina Metotrexato Ciclofosfamida Micofenolato Rituximab
Inmunodeficiencia	Hipogammaglobulinemia Neutropenia cíclica Inmunodeficiencia común variable Síndrome de hiperinmunoglobulina M Agammaglobulinemia ligada al sexo VIH/sida	Inmunoglobulinas Antibióticos	Cotrimoxazol Miconazol
Infecciones crónicas y trastornos que predisponen a las infecciones	Úlceras cutáneas crónicas Pielonefritis crónica Osteomielitis crónica Endocarditis bacteriana subaguda Lepra Tuberculosis Enfermedad de Whipple Fibrosis quística[a] Bronquiectasia[a] Síndrome de Kartagener Epidermolisis ampollosa Uso indebido de fármacos por vía i.v. y s.c. Anemia drepanocítica	Antibióticos y cirugía Fisioterapia[a]	

TABLA 123.2 Causas subyacentes de la amiloidosis AA y su tratamiento *(cont.)*

Trastorno subyacente	Enfermedades	Tratamiento	Ejemplos
Neoplasias	Enfermedad de Hodgkin Carcinoma de células renales Adenocarcinoma de pulmón, intestino o tracto genitourinario Carcinoma basocelular Tumor carcinoide Tumor del estroma gastrointestinal Tricoleucemia Adenoma hepático Mesotelioma Enfermedad de Castleman[b]	Quimioterapia y cirugía Medicamentos biológicos	Tocilizumab[b]
Otras enfermedades	Mixoma auricular Síndrome SAPHO Obesidad Sarcoidosis Fibrosis retroperitoneal Aneurisma inflamatorio de aorta abdominal Histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas		

[a]La fisioterapia puede ser útil en la fibrosis quística y las bronquiectasias.

[b]El uso de tocilizumab está aprobado para la enfermedad de Castleman.

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *IL,* interleucina; *SAPHO,* sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis; *SIDA,* síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

llas de amiloide[21]. Existen tres alelos principales de SAA_1: $SAA_{1.1}$, $SAA_{1.3}$ y $SAA_{1.5}$. La frecuencia de los alelos varía en los distintos grupos étnicos, de manera que la homocigosis del alelo $SAA_{1.1}$ se asocia a amiloidosis AA en pacientes blancos, mientras que en los pacientes japoneses este alelo parece conferir protección y el alelo $SAA_{1.3}$ se asocia a la aparición de AA[22]. No obstante, se desconoce la trascendencia del genotipo SAA_1, ya que los individuos homocigotos no presentan mayor concentración de SAA sérico[23]. Una posible explicación contempla la relación entre las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y el isotipo SAA_1. Las MMP están presentes en los depósitos de amiloide AA y descomponen el SAA y las fibrillas de AA *in vitro*[24]. El $SAA_{1.5}$ es más resistente a la degradación por la MMP-1, lo que indica que el riesgo de padecer AA asociada a la isoforma SAA_1 podría guardar relación con el diferente perfil de degradación por parte de las MMP[25].

Algunos trastornos autoinflamatorios hereditarios conllevan un riesgo muy alto de amiloidosis AA. La FMF es, principalmente, una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, aunque los heterocigotos pueden causar la enfermedad[26]. La homocigosis para el genotipo M694V es un factor de riesgo conocido para la aparición de FMF[27]. Se han identificado un total de 314 variantes del gen *MEFV,* aunque solo cinco mutaciones (*M680I, M694V, M694I* y *V726A* en el exón 10 y *E148Q* en el exón 2) son responsables de más del 85% de los casos[28]. Las mutaciones en las posiciones M680 y M694 se asocian a FMF de inicio más temprano, a una mayor gravedad de la enfermedad y a una mayor probabilidad de amiloidosis AA[29].

El TRAPS presenta una herencia dominante. También en este caso se han identificado varias variantes del gen *TNFR1*[30]. Se ha descrito que mutaciones que afectan a los residuos de cisteína entrañan un mayor riesgo de amiloidosis que las mutaciones que no afectan a la cisteína, aunque estudios posteriores no han reproducido estos resultados[31,32]. En ambos síndromes febriles periódicos monogénicos, se cree que el país de origen confiere un mayor riesgo de amiloidosis AA, lo que indica que los factores ambientales y el origen étnico también contribuyen[16].

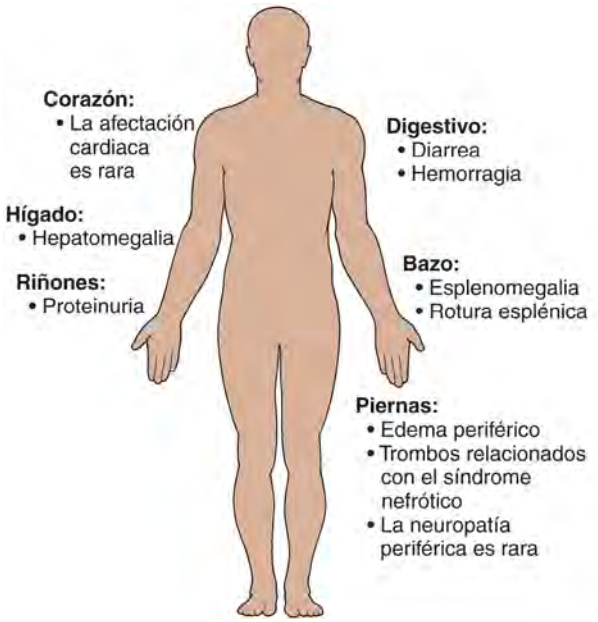
Manifestaciones clínicas

Por lo general, la primera manifestación clínica de la amiloidosis AA es la proteinuria (fig. 123.3). La observación de edema periférico suele dar pie a la investigación y más del 90% de los pacientes presentan proteinuria no selectiva secundaria al depósito glomerular de amiloide. La hematuria es infrecuente. Más del 50% de los pacientes presentan síndrome nefrótico. La insuficiencia renal es habitual y alrededor del 10% de los pacientes debutan con insuficiencia renal terminal (IRT)[33]. La segunda manifestación inicial más frecuente es el aumento de tamaño de los órganos, como hepatoesplenomegalia o bocio. La afectación del bazo se observa mediante gammagrafía con SAP casi sin excepción, lo que indica que el bazo es el primer órgano afectado, aunque por lo general de forma asintomática. Se han descrito casos de rotura del bazo, aunque es sumamente infrecuente[34]. Aproximadamente, el 10% de los pacientes presentan hepatomegalia evidente a la exploración como parte del cuadro clínico inicial, pero la gammagrafía con SAP revela afectación hepática hasta en el 23% de los pacientes[33]. La elevación de la fosfatasa alcalina sérica se observa en el 5% de los pacientes; no obstante, este hallazgo es inespecífico y no indica necesariamente un depósito hepático de amiloide. La elevación de la bilirrubina o de las transaminasas en suero rara vez se describe y la insuficiencia hepática es excepcional[33]. Otros órganos habitualmente afectados son el tubo digestivo y las glándulas suprarrenales. La disfunción digestiva es frecuente en casos de enfermedad avanzada y se manifiesta principalmente con diarrea y hemorragias ocasionales[35]. En la gammagrafía con SAP es habitual la captación suprarrenal, pero pocos pacientes presentan insuficiencia suprarrenal. La afectación cardiaca y la neuropática son sumamente raras en la AA, y ambas son manifestaciones de la enfermedad en un estado muy avanzado[33].

Otros tipos de amiloidosis sistémica

Dada la presentación a menudo similar y superpuesta (tabla 123.3), muchas veces resulta imposible clasificar con seguridad a los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 123.3** Esquema ilustrativo de las manifestaciones clínicas de la afectación orgánica asociada a la amiloidosis AA.

TABLA 123.3 Presentación, causa y subtipos de amiloidosis

Síntoma de interés para el reumatólogo	Causa y subtipo de amiloidosis
Síndrome del túnel carpiano	ATTR AL (20%) Hereditaria
Estenosis del conducto raquídeo	ATTR
Debilidad muscular	AL Hereditaria
Artropatía	β2-microglobulina AL Hereditaria
Pseudohipertrofia muscular	AL
Tumefacción de partes blandas, incluidas las del hombro	AL
Claudicación mandibular	AL

AL, amiloidosis de cadenas ligeras; *ATTR*, amiloidosis por transtiretina.

desde el punto de vista clínico, por lo que es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos con el material de biopsia para establecer con exactitud el subtipo al que pertenece el paciente.

Amiloidosis sistémica de cadenas ligeras

La AL es la forma de amiloidosis más grave y más frecuentemente diagnosticada, constituye el 60% de las nuevas derivaciones al centro de referencia de Reino Unido y se estima una incidencia de 5-12 casos por millón de personas-años y una mediana de la supervivencia de tan solo 12 meses sin tratamiento[36]. La enfermedad es una complicación de un clon de linfocitos B subyacente, que produce cadenas ligeras de inmunoglobulina. Por tanto, la amiloidosis AL puede aparecer como complicación de cualquier discrasia de células plasmáticas, incluido el 15% de todos los casos de mieloma múltiple, los trastornos linfoproliferativos linfoplasmocíticos y, aproximadamente, el 5% de todas las gammapatías monoclonales[37]. Las cadenas ligeras producidas por el clon amiloidógeno pueden verse afectadas por escisión proteolítica o por mutaciones del dominio variable con afectación de sitios estructurales clave, con la consiguiente formación de cadenas ligeras inestables[10]; el plegamiento incorrecto y la agregación de las cadenas ligeras inestables terminan provocando la formación de fibrillas de amiloide. El mecanismo por el cual las fibrillas de amiloide producen disfunción orgánica sigue sin conocerse, aunque se cree que existe una alteración de la arquitectura tisular y una toxicidad directa de los oligómeros prefibrilares[11]. Todos los órganos, excepto el sistema nervioso central, pueden verse afectados por el depósito de fibrillas de amiloide AL y las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AL dependen, en gran medida, del patrón de afectación. Los órganos más frecuentemente afectados son el corazón (70-80% de los casos) y los riñones (60% de los casos)[12]. La afectación cardiaca en la amiloidosis AL es el determinante crítico del pronóstico y causa insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de eyección[38,39]. La afectación renal se manifiesta igual que en la amiloidosis AA, con proteinuria, que puede evolucionar a síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Los signos patognomónicos de la amiloidosis AL son afectación de partes blandas, lo que incluye macroglosia, púrpura periorbitaria y engrosamiento submandibular. Aproximadamente, el 15% de los pacientes presentan afectación de los nervios periféricos, que se caracteriza por una polineuropatía sensitiva inicial, dolorosa y dependiente de la longitud[40]. Se observa síndrome del túnel carpiano (STC) en cerca del 20% de los pacientes[36]. La afectación del sistema nervioso autónomo provoca síntomas como hipotensión ortostática, trastornos digestivos o disfunción eréctil. Pueden aparecer déficits motores a consecuencia de la afectación progresiva de los nervios periféricos por la amiloidosis AL o por infiltración directa de los músculos por el amiloide[41]; la afectación muscular se asocia a una mediana de la supervivencia de 12 meses, lo que indica que la miopatía de la amiloidosis AL es infrecuente y conlleva un mal pronóstico[42]. En la amiloidosis AL puede aparecer artropatía secundaria al depósito de amiloide en la membrana sinovial[43]. Los pacientes presentan una artropatía simétrica subaguda, pero progresiva, que afecta predominantemente a los hombros, rodillas, muñecas y articulaciones pequeñas de las manos, más que a los codos y las caderas. La ausencia de rigidez matutina y el dolor a la palpación leve en la exploración de las articulaciones permite diferenciar una artropatía asociada al amiloide de la artritis reumatoide, aunque la presencia de nódulos de amiloide puede confundir el diagnóstico; estos aparecen en forma de nódulos subcutáneos blanquecinos[44]. También debe considerarse la amiloidosis como diagnóstico diferencial en los pacientes que presentan claudicación mandibular[45] o síndrome seco[46]. La amiloidosis AL cutánea localizada y pulmonar nodular puede ser una complicación del síndrome de Sjögren[47].

En más del 90% de los casos de amiloidosis AL puede detectarse una paraproteína monoclonal circulante o un exceso de cadenas ligeras libres en suero o en orina. En este momento se recomienda derivar al paciente al hematólogo en un centro especializado para que valore la realización de un estudio de la médula ósea con el fin de identificar y cuantificar un posible clon de linfocitos B subyacente y establecer la extensión y el patrón de la afectación orgánica (v. fig. 123.2). El tratamiento consiste en quimioterapia dirigida a esta población clonal de linfocitos B, que en la mayoría de los casos consiste en una pauta contra el mieloma.

Amiloidosis por β2-microglobulina

La amiloidosis por β2-microglobulina es un trastorno que aparece en pacientes con IRT de larga evolución. La insuficiencia renal da lugar a unas concentraciones plasmáticas elevadas de β2-microglobulina,

que la diálisis no es capaz de eliminar suficientemente. La elevación prolongada de la concentración de β2-microglobulina predispone a la formación de depósitos de amiloide de β2-microglobulina. Después de 3 años de hemodiálisis, se estima que el 20-30% de los pacientes tendrán depósitos de amiloide de β2-microglobulina[48]. La frecuencia de este trastorno está disminuyendo[6,49], pero el depósito predominante de las fibrillas de β2-microglobulina en los tejidos osteoarticulares supone que el reumatólogo debe estar atento a su posible aparición. Este trastorno se manifiesta mediante STC, dolor y rigidez de las articulaciones grandes, quistes óseos y fracturas patológicas. Puede producirse un depósito extraarticular de amiloide, sobre todo en el bazo. No existe ningún tratamiento excepto el restablecimiento de la función tubular renal normal mediante un trasplante renal, aunque la mejora de las técnicas de diálisis ha reducido considerablemente la incidencia de este tipo de amiloidosis[6].

Amiloidosis por transtiretina natural

La ATTR, anteriormente denominada «amiloidosis sistémica senil», es una causa cada vez más diagnosticada de insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de eyección, sobre todo en hombres de edad avanzada[50]. La transtiretina puede depositarse en las paredes cardiacas, en el músculo liso y estriado, en el tejido adiposo, en las papilas renales y en las paredes alveolares, pero el bazo y los glomérulos renales rara vez se ven afectados[51]. Las manifestaciones clínicas de la ATTR se deben predominantemente al depósito en el corazón, pero el 48% de los pacientes de nuestro centro presentan antecedentes de descompresión del túnel carpiano[52], lo que indica que una proporción considerable de los pacientes con ATTR también presentan STC[53] y estenosis del conducto raquídeo[54], por lo que también podrían acudir al reumatólogo.

Amiloidosis hereditaria

La amiloidosis hereditaria sistémica, algunos tipos de la cual también se conocen como polineuropatía amiloidótica familiar, es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por neuropatía periférica y neurovegetativa progresiva, además de la afectación de otros órganos viscerales, como el corazón y los riñones. Se han identificado mutaciones en, al menos, nueve genes que pueden causar la enfermedad[55], pero la penetrancia es variable, por lo que a menudo resulta difícil predecir de forma fiable el fenotipo clínico a partir de la mutación subyacente. Los tipos de amiloidosis hereditaria de interés para el reumatólogo son aquellos que provocan proteinuria (y que también son un diagnóstico diferencial de la amiloidosis AA), como los causados por acumulación de la cadena α del fibrinógeno, AApoA1, AApoAIV y gelsolina[56]. La amiloidosis por gelsolina también es de interés para el reumatólogo debido a las manifestaciones cutáneas y del tejido conjuntivo asociadas a esta enfermedad, que pueden confundirse con otros trastornos reumatológicos[57]. La gelsolina es una proteína citoplasmática que se une a la actina. La variante de la gelsolina se caracteriza por la sustitución de una asparagina por ácido aspártico. Los pacientes se presentan con distrofia reticular corneal, neuropatía craneal y neuropatía periférica distal.

Por último, otras enfermedades hereditarias raras que puedan causar amiloidosis que puede manifestarse como una miopatía son las mutaciones de la disferlina y la anoctamina 5, ambas con un patrón de herencia autosómico recesivo, que provocan distrofia muscular de cinturas de tipo 2B y 2L, respectivamente[58,59].

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la amiloidosis AA, al igual que el de todos los tipos de amiloidosis, depende de la demostración histológica de la presencia de depósitos de amiloide. Una vez confirmado el diagnóstico de amiloidosis AA mediante histología e inmunohistoquímica, el siguiente paso es establecer la extensión de la afectación orgánica.

• **Fig. 123.4** Gammagrafía con componente P del amiloide sérico (SAP) en un paciente con amiloidosis AA, en la que se observan depósitos de amiloide en los riñones y el bazo.

Pruebas de imagen, incluida la gammagrafía con SAP

La gammagrafía con SAP es un método no invasivo utilizado para establecer la presencia, distribución y extensión de los depósitos de amiloide en los órganos viscerales[60]. El SAP es un componente no fibrilar de todos los depósitos de amiloide, por lo que la gammagrafía es útil para estudiar todos los tipos de amiloidosis. Se inyecta SAP marcado con yodo radiactivo (^{123}I-SAP) por vía intravenosa, que se une de forma reversible a los depósitos de amiloide de manera proporcional a la cantidad presente. La dosis de radiactividad es pequeña (80-90 MBq para una gammagrafía de 6 h, 120-190 MBq para una gammagrafía de 24 h), lo que permite realizar varias gammagrafías en serie para vigilar la progresión o regresión de los depósitos de amiloide con el tiempo.

La gammagrafía permite detectar depósitos en el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales, los huesos y los riñones (fig. 123.4) (excepto cuando los pacientes ya presentan IRT, en cuyo caso la ausencia de flujo sanguíneo reduce la captación del marcador radiactivo). La resolución de la gammagrafía con SAP es insuficiente para identificar de manera fiable los depósitos en el tubo digestivo, la piel y los nervios, y la evaluación del corazón y los pulmones tampoco es demasiado fiable debido a la acumulación de sangre.

La amiloidosis cardiaca se evalúa mediante una combinación de electrocardiograma (ECG), pruebas de imagen y biomarcadores cardiacos. El ECG puede ser normal, pero en caso de afectación cardiaca avanzada se observan voltajes pequeños y ondas Q patológicas (patrón de pseudoinfarto) (fig. 123.5). Un grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo superior a 12 mm en el ecocardiograma Doppler bidimensional, en ausencia de hipertensión u otras causas de hipertrofia del ventrículo izquierdo, es indicativo de afectación cardiaca[61]. La resonancia magnética cardiaca (RMC) es una herramienta útil para detectar pacientes con afectación cardiaca inicial, gracias al hallazgo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de refuerzo subendocárdico tardío con gadolinio[62]; sin embargo, los pacientes con amiloidosis AA a menudo presentan insuficiencia renal y la RMC está contraindicada si la filtración glomerular estimada (FGe) es inferior a 30 ml/min. Además, los signos cardiacos asociados a la uremia son, a menudo, difíciles de distinguir de la amiloidosis cardiaca, incluso mediante RMC. Los biomarcadores cardiacos pro-BNP N-terminal y troponina T tampoco son indicadores fiables de afectación cardiaca en el contexto de una IRT, por lo que los sistemas de clasificación de Mayo, validados en pacientes con amiloidosis AL, no son aplicables a la amiloidosis AA. No obstante, la afectación cardiaca en la amiloidosis AA es rara[33].

Tratamiento de la amiloidosis AA

Principios del tratamiento

La finalidad del tratamiento de todos los tipos de amiloidosis es detener o ralentizar la producción de nuevos depósitos de amiloide por debajo de la velocidad de eliminación de dichos depósitos, al tiempo que se mantiene la función del órgano. En el caso de la amiloidosis AL, esto se consigue mediante quimioterapia dirigida al clon de células plasmáticas subyacentes, mientras que en la amiloidosis AA el tratamiento está dirigido a la enfermedad inflamatoria subyacente.

En el tratamiento de la amiloidosis AA, la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se evalúan mediante determinaciones de SAA en serie (cuando sea posible) o las concentraciones de CRP, dada la importante correlación entre ambos parámetros en la mayoría de los casos[63]; es preciso realizar una determinación simultánea de SAA y CRP para establecer si se puede utilizar la CRP de manera fiable como marcador indirecto de actividad de la enfermedad[64]. El objetivo del tratamiento es lograr la normalización bioquímica de las concentraciones de SAA/CRP.

Tratamiento general de apoyo

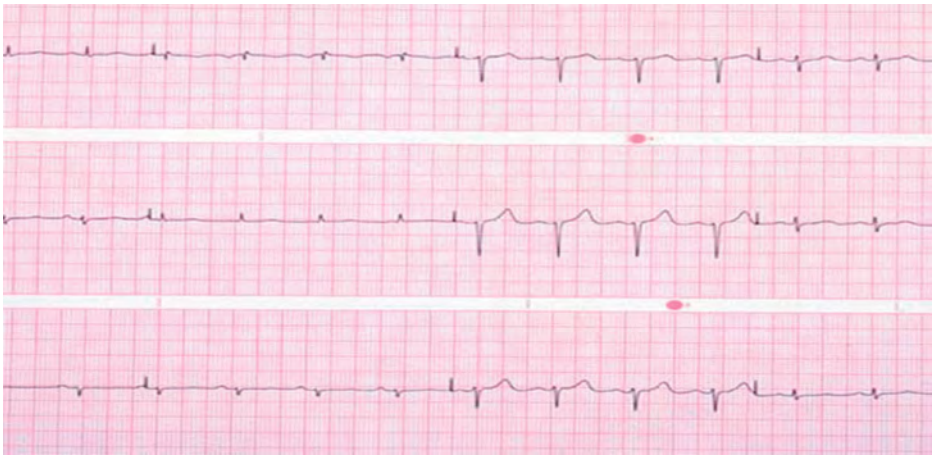
El riñón es el principal órgano afectado en la amiloidosis AA, por lo que las medidas generales deben estar dirigidas a conservar la función renal; entre estas medidas se incluye evitar los fármacos nefrotóxicos, la hipotensión y la hipertensión (tabla 123.4). Los pacientes a menudo se encuentran nefróticos y, siempre que se mantenga la presión arterial, se debe aspirar a lograr un balance negativo de sodio; la ingesta de líquidos debe limitarse a 1,5 l diarios y la ingesta de sodio, a 3 g/día. Puede ser necesario administrar diuréticos del asa en dosis altas. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden contribuir a reducir la proteinuria y se ha descubierto que reducen el riesgo de progresión a IRT[65]. En pacientes con síndrome nefrótico con proteinuria pronunciada se debe plantear la anticoagulación, dado el riesgo de trombosis. Aproximadamente, el 40% de los pacientes con amiloidosis AA precisarán un TRS, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta la diálisis de 78 meses[33]. La supervivencia de los pacientes en diálisis es variable y podría guardar relación con la enfermedad subyacente y el control de la concentración de SAA. La diálisis peritoneal conlleva mayor riesgo de infecciones y de hipoalbuminemia, que es un factor pronóstico conocido de mortalidad.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico debe estar dirigido al trastorno inflamatorio subyacente (v. tabla 123.2). No existe ningún fármaco que ofrezca beneficios específicos a los pacientes con amiloidosis AA; el efecto de todos los fármacos se atribuye a su eficacia para controlar la inflamación crónica subyacente y reducir las concentraciones de SAA. Por tanto,

TABLA 123.4 Principios generales del tratamiento de la amiloidosis AA

Problema	Tratamiento
Perfusión	Evitar agresiones hipotensoras mediante el aplazamiento de cualquier cirugía no urgente/uso de anestésicos generales Antihipertensivos
Retención de líquido	Balance de sodio negativo (limitado a 3 g/día) Limitar la ingesta de líquidos a 1,5 l/día Diuréticos Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para reducir la proteinuria
Deterioro de la función renal	Evitar fármacos nefrotóxicos Tratamiento renal sustitutivo en caso de insuficiencia renal terminal
Infección	Vacunación frente a la gripe estacional, *Haemophilus influenzae* y neumococo Tratamiento inmediato con antibióticos
Riesgo trombótico	Anticoagulación
Aumento del colesterol	Estatinas Dieta pobre en colesterol



● **Fig. 123.5** Electrocardiograma (ECG) en el que se muestran complejos de pequeño voltaje indicativos de afectación cardiaca avanzada por la amiloidosis.

la elección de un medicamento depende, en primer lugar, de la enfermedad subyacente y, en segundo lugar, de la evaluación de la eficacia para inhibir la repuesta de fase aguda hepática, los efectos secundarios a largo plazo y la tolerabilidad.

En la FMF se utiliza ampliamente la colchicina como profilaxis de la amiloidosis AA en dosis de 0,6-1,2 mg/día. Todos los pacientes con FMF y amiloidosis AA deben recibir colchicina a largo plazo; sin embargo, no es útil en los ataques agudos. Las bajas dosis necesarias se toleran bien en general, al margen de la diarrea, que puede atenuarse mediante una dieta sin lactosa. El uso de este fármaco también es seguro durante el embarazo y la lactancia. En ocasiones se realiza un tratamiento de prueba con colchicina en pacientes con amiloidosis AA en los que se desconoce la etiología subyacente, junto con el control de la concentración de SAA. Los fármacos citotóxicos, como el metotrexato y la azatioprina, permiten controlar la inflamación en los trastornos reumáticos, como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, reduciendo el riesgo de amiloidosis; sin embargo, la mayoría de los datos publicados se han centrado en los medicamentos biológicos con actividad frente a citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF e IL-6)[66]. El uso de tocilizumab, un anticuerpo frente al receptor de la IL-6, para tratar la amiloidosis AA aporta pruebas de su eficacia superior a la de los inhibidores del TNF para reducir las concentraciones de SAA[67]. Existen pocos datos sobre el uso de otros fármacos biológicos, como el rituximab y el abatacept, lo que podría deberse en parte al hecho de que carecen de actividad anticitocinas directa[68,69]. El tratamiento anticitocinas también puede ser útil en las enfermedades autoinflamatorias hereditarias. La mayoría de la experiencia acumulada hasta la fecha corresponde al antagonista recombinante del receptor de IL-1 o a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-1β para atenuar la actividad de la enfermedad subyacente y la amiloidosis asociada[70]. Se han descrito casos de tratamiento satisfactorio con tocilizumab (inhibidor del receptor de IL-6) en pacientes con amiloidosis como complicación de la FMF y el TRAPS[71], mientras que los fármacos anti-TNF parecen ser menos eficaces en esta situación[72].

Trasplante renal

El trasplante renal en la amiloidosis AA ofrece una mejor calidad de vida y debe plantearse en los pacientes cuya enfermedad subyacente esté controlada, lo que se refleja en un control mantenido de las concentraciones de SAA. Se han descrito unas excelentes tasas de supervivencia del injerto a los 5 y a los 10 años, del 74 y el 68%, respectivamente, comparables, a las de los pacientes de control[73]. Sin embargo, los pacientes con amiloidosis AA muestran una menor supervivencia que los controles a los 5 años (el 82,5 frente al 94,2%) y a los 10 años (el 61,7 frente al 83,4%)[73]. A pesar de que el depósito de amiloide en el injerto es un hecho reconocido[74], con una tasa de recurrencia de hasta el 14%[73], la mayoría de los pacientes conservan un injerto funcionante hasta que mueren, lo que indica que otros factores distintos del fracaso del injerto o la recurrencia de la amiloidosis renal intervienen en el aumento de la mortalidad; algunos de estos factores son la sepsis y los episodios cardiovasculares agudos, por lo que se aconseja realizar una evaluación cardiaca minuciosa como parte del estudio previo al trasplante renal[73].

Nuevos tratamientos

Se han logrado importantes avances en el conocimiento de la patogenia del depósito de amiloide, que han facilitado el desarrollo de nuevos tratamientos centrados en reducir la producción de amiloide o eliminar los depósitos de amiloide de los tejidos. El eprodisato (1,3-propanodisulfonato), un fármaco desarrollado para fijarse a los sitios de unión del glucosaminoglucano presentes en el SAA e inhibir la formación del agregado fibrilar glucosaminoglucano-amiloide, resultaba prometedor como tratamiento dirigido de la amiloidosis AA, pero por desgracia no logró reducir la progresión a IRT o la mortalidad en comparación con un tratamiento activo actual en un ensayo de fase 3[75].

Una estrategia alternativa ha sido la disminución del SAP plasmático con fármacos palindrómicos pequeños, como el ácido R-1-[6-[R-2-carboxi-pirrolidin-1-il]-6-oxo-hexanoil] pirrolidina-2-carboxílico[76], un efecto que podría verse potenciado por el uso de anticuerpos anti-SAP para acelerar la eliminación de los depósitos de amiloide[77].

En el futuro podrían resultar útiles los ARN de silenciamiento y los oligonucleótidos antisentido. Existen pruebas derivadas de los datos principales de los ensayos sobre ATTR[78,79] y existe la posibilidad de utilizar estrategias similares para abolir la producción hepática de SAA. Esto podría ser especialmente beneficioso para los pacientes con amiloidosis AA de causa desconocida, aquellos en los que la inflamación subyacente sea resistente al tratamiento o en aquellos que no sean capaces de tolerar la inmunodepresión prolongada debido a las infecciones.

Pronóstico

El pronóstico general de los pacientes con amiloidosis AA ha mejorado en gran medida gracias al mejor acceso a los antiinflamatorios sistémicos y a la detección en estadios más iniciales. En 2007, una revisión de 373 casos de amiloidosis AA refirió una mediana de la supervivencia de 133 meses desde el diagnóstico (alrededor de 11 años)[33]. Se observa regresión del amiloide en pacientes con un buen control del nivel de inflamación e indicios de regresión del amiloide en la gammagrafía con SAP, observándose una mejoría correspondiente tanto en el grado de proteinuria como en la función renal. La recuperación de la función del órgano se asocia a unos excelentes resultados de supervivencia a largo plazo. En cambio, la amiloidosis AA no tratada sigue asociándose a una mortalidad importante. Los pacientes con unas concentraciones de SAA persistentemente elevadas presentan un mayor riesgo, habiéndose notificado un riesgo de muerte aproximadamente 18 veces mayor[33].

Conclusión

El tipo de amiloidosis que plantea un mayor interés para los reumatólogos es la amiloidosis AA, que es una temida complicación de muchas enfermedades controladas por estos especialistas, como las artritis inflamatorias crónicas, las vasculitis y las enfermedades autoinflamatorias sistémicas raras. Además, los reumatólogos pueden ver otros tipos de amiloidosis debido a las complicaciones musculoesqueléticas, el STC y la estenosis del conducto raquídeo, que pueden dar lugar a un diagnóstico de amiloidosis y precisar la derivación a otros especialistas, como hematólogos.

La amiloidosis AA puede aparecer como complicación de cualquier enfermedad inflamatoria crónica. Debuta con proteinuria, y el diagnóstico se establece a partir de la confirmación histológica de los depósitos de amiloide en el tejido afectado, por lo general con una biopsia renal. Las pruebas de imagen permiten confirmar la presencia, distribución y extensión de los depósitos de amiloide. El tratamiento está dirigido a controlar rigurosamente el trastorno inflamatorio subyacente con antiinflamatorios sistémicos para reducir las concentraciones de SAA y CRP circulantes, y disminuir así el riesgo de que se siga depositando amiloide. Es fundamental evitar agresiones nefrotóxicas adicionales durante el tratamiento sistémico para conservar la función renal y retrasar la progresión a la insuficiencia renal. Hasta el 40% de los pacientes con amiloidosis AA acaban presentando IRT y la hemodiálisis es la modalidad de elección de TRS, ya que conlleva un menor riesgo de infecciones. Otra posibilidad es el trasplante renal, pero esta opción conlleva un riesgo de recurrencia del amiloide del 14%, aproximadamente, aunque las tasas de supervivencia del injerto son buenas. Los futuros tratamientos que se han mostrado prometedores están dirigidos a reducir la producción hepática de los precursores de las fibrillas, al dirigirse al SAP, acelerar su eliminación e impedir que se sigan produciendo fibrillas de amiloide.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía

1. Schmidt A, Annamalai K, Schmidt M, et al: Cryo-EM reveals the steric zipper structure of a light chain-derived amyloid fibril, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(22):6200-6205, 2016.
2. Cohen AS, Calkins E: Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins, *Nature* 183(4669):1202-1203, 1959.
3. Serpell LC, Sunde M, Benson MD, et al: The protofilament substructure of amyloid fibrils, *J Mol Biol* 300(5):1033-1039, 2000.
4. Uversky VN, Fink AL: Conformational constraints for amyloid fibrillation: the importance of being unfolded, *Biochim Biophys Acta* 1698(2):131-153, 2004.
5. Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar A, et al: Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: clinical phenotype and role of liver transplantation, *Blood* 115(21):4313, 2010, author reply 4-5.
6. Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J, et al: Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney International* 52(4):1077-1083, 1997.
7. Elghetany MT, Saleem A: Methods for staining amyloid in tissues: a review, *Stain Technology* 63(4):201-212, 1988.
8. Muchtar E, Gertz MA: Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death, *Blood* 129(15):2111-2119, 2017.
9. Shah C, Hari-Dass R, Raynes JG: Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria, *Blood* 108(5):1751-1757, 2006.
10. Kim JC, Jung YS, Lee HY, et al: Serum amyloid A inhibits dendritic cell differentiation by suppressing GM-CSF receptor expression and signaling, *Exp Mol Med* 49(8):e369, 2017.
11. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y: Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states, *Curr Opin Hematol* 7(1):64-69, 2000.
12. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al: Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum, *Ann Clin Biochem* 35(Pt 6):745-753, 1998.
13. Gellermann GP, Appel TR, Tannert A, et al: Raft lipids as common components of human extracellular amyloid fibrils, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(18):6297-6302, 2005.
14. Papa R, Lachmann HJ: Secondary, AA, amyloidosis, *Rheum Dis Clin North Am* 44(4):585-603, 2018.
15. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, et al: Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre, *Amyloid* 24(3):162-166, 2017.
16. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al: Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 56(5):1706-1712, 2007.
17. Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, et al: Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children, *J Paediatr Child Health* 45(11):641-645, 2009.
18. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, et al: Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study, *Clin Exp Rheumatol* 11(1):85-90, 1993.
19. Lachmann HJ: Periodic fever syndromes, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(4):596-609, 2017.
20. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al: Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis, *Amyloid* 15(4):262-268, 2008.
21. Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, et al: SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis, *Amyloid* 5(4):262-265, 1998.
22. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, et al: Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 60(2):124-127, 2001.
23. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, et al: Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview, *Arthritis Rheum* 61(10):1435-1440, 2009.
24. Stix B, Kahne T, Sletten K, et al: Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1, -2, and -3, *Am J Pathol* 159(2):561-570, 2001.
25. van der Hilst JC, Yamada T, Op den Camp HJ, et al: Increased susceptibility of serum amyloid A 1.1 to degradation by MMP-1: potential explanation for higher risk of type AA amyloidosis, *Rheumatology* 47(11):1651-1654, 2008.
26. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al: Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 60(6):1862-1866, 2009.
27. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al: The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 48(4):1149-1155, 2003.
28. Bagheri M, Rad IA: Analysis of the most common three MEFV mutations in 630 patients with familial mediterranean fever in Iranian azeri Turkish population, *Maedica* 12(3):169-173, 2017.
29. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, et al: Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever, *J Rheumatol* 27(7):1703-1707, 2000.
30. Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, et al: A taste of periodic fever syndromes, *Pediatr Emerg Care* 29(7):842-848, 2013, quiz 9-51.
31. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP: Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis, *Clin Exp Med* 5(3):87-98, 2005.
32. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, et al: A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry, *Orphanet J Rare Dis* 12(1):167, 2017.
33. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis, *N Engl J Med* 356(23):2361-2371, 2007.
34. Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, et al: Systematic review of atraumatic splenic rupture, *Br J Surg* 96(10):1114-1121, 2009.
35. Rowe K, Pankow J, Nehme F, et al: Gastrointestinal amyloidosis: review of the literature, *Cureus* 9(5):e1228, 2017.
36. Milani P, Merlini G, Palladini G: Light chain amyloidosis, *Mediterr J Hematol Infect Dis* 10(1):e2018022, 2018.
37. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance, *N Engl J Med* 346(8):564-569, 2002.
38. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al: Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis, *J Clin Oncol* 22(18):3751-3757, 2004.
39. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al: Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements, *J Clin Oncol* 30(9):989-995, 2012.
40. Gertz MA: Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment, *Am J Hematol* 93(9):1169-1180, 2018.
41. Nguyen TX, Naqvi A, Thompson TL, et al: Musculoskeletal manifestations of amyloidosis: a focused review, *J Surg Orthop Adv* 27(1):1-5, 2018.
42. Gertz MA, Kyle RA: Myopathy in primary systemic amyloidosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(6):655-660, 1996.
43. M'Bappe P, Grateau G: Osteo-articular manifestations of amyloidosis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(4):459-475, 2012.
44. Katoh N, Tazawa K, Ishii W, et al: Systemic AL amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis, *Intern Med* 47(12):1133-1138, 2008.
45. Churchill CH, Abril A, Krishna M, et al: Jaw claudication in primary amyloidosis: unusual presentation of a rare disease, *J Rheumatol* 30(10):2283-2286, 2003.
46. Jardinet D, Westhovens R, Peeters J: Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis, *Clin Rheumatol* 17(6):546-548, 1998.
47. Hernandez-Molina G, Faz-Munoz D, Astudillo-Angel M, et al: Coexistance of amyloidosis and primary Sjogren's syndrome: an overview, *Curr Rheumatol Rev* 14(3):231-238, 2018.
48. Jadoul M: Dialysis-related amyloidosis: importance of biocompatibility and age, *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 7):61-64, 1998.
49. Labriola L, Jadoul M: Dialysis-related amyloidosis: is it gone or should it be? *Seminars in dialysis* 30(3):193-196, 2017.

50. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al: Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis, *Arch Intern Med* 165(12):1425-1429, 2005.
51. Pepys MB: A molecular correlate of clinicopathology in transthyretin amyloidosis, *J Pathol* 217(1):1-3, 2009.
52. Youngstein T, Gilbertson JA, Hutt DF, et al: Carpal tunnel biopsy identifying transthyretin amyloidosis, *Arthritis Rheumatol* 69(10):2051, 2017.
53. Maurer MS, Ruberg FL: Early diagnosis of cardiac amyloidosis by carpal tunnel surgery: is it all in the wrist? *J Am Coll Cardiol* 72(17):2051-2053, 2018.
54. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, et al: Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis, *Ups J Med Sci* 119(3):223-228, 2014.
55. Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al: Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: a 25-year single UK center experience, *Hum Mutat*, 2018.
56. Sethi S, Theis JD: Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis, *J Nephrol* 31(3):343-350, 2018.
57. Kiuru-Enari S, Keski-Oja J, Haltia M: Cutis laxa in hereditary gelsolin amyloidosis, *Br J Dermatol* 152(2):250-257, 2005.
58. Carl M, Rocken C, Spuler S: [Amyloidosis in muscular dystrophy], *Pathologe* 30(3):235-239, 2009.
59. Liewluck T, Winder TL, Dimberg EL, et al: ANO5-muscular dystrophy: clinical, pathological and molecular findings, *Eur J Neurol* 20(10):1383-1389, 2013.
60. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB: Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component, *N Engl J Med* 323(8):508-513, 1990.
61. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004, *Am J Hematol* 79(4):319-328, 2005.
62. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al: Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis, *Circulation* 111(2):186-193, 2005.
63. Lange U, Boss B, Teichmann J, et al: Serum amyloid A—an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis, *Rheumatol Int* 19(4):119-122, 2000.
64. Pinney JH, Lachmann HJ: Systemic AA amyloidosis, *Subcell Biochem* 65:541-564, 2012.
65. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis, *Semin Nephrol* 23(2):219-228, 2003.
66. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy, *Arthritis Rheum* 48(7):2019-2024, 2003.
67. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al: Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases, *Mod Rheumatol* 24(1):137-143, 2014.
68. Nakamura T, Kumon Y, Hirata S, et al: Abatacept may be effective and safe in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 32(4):501-508, 2014.
69. Narvaez J, Hernandez MV, Ruiz JM, et al: Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine* 78(1):101-103, 2011.
70. Hausmann JS: Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases, *Clin Immunol*, 2018 (Orlando).
71. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al: Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature, *Clin Exp Rheumatol* 33(6 Suppl 94):S46-53, 2015.
72. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al: Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *Arthritis Rheum* 58(5):1516-1520, 2008.
73. Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitrine F, et al: Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study, *Am J Transplant* 11(11):2423-2431, 2011.
74. Gillmore JD, Madhoo S, Pepys MB, et al: Renal transplantation for amyloid end-stage renal failure-insights from serial serum amyloid P component scintigraphy, *Nucl Med Commun* 21(8):735-740, 2000.
75. Rumjon A, Coats T, Javaid MM: Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis, *Int J Nephrol Renovascular Dis* 5:37-43, 2012.
76. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, et al: Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis, *Nature* 417(6886):254-259, 2002.
77. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al: Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits, *Nature* 468(7320):93-97, 2010.
78. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al: Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis, *N Engl J Med* 379(1):11-21, 2018.
79. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al: Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis, *N Engl J Med* 379(1):22-31, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

124 Sarcoidosis

PETER KORSTEN, NADERA J. SWEISS Y ROBERT P. BAUGHMAN

PUNTOS CLAVE

- La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica heterogénea de causa desconocida, caracterizada por desarrollo y acumulación de granulomas no caseosos en cualquier sistema u órgano.
- Se registra en todas las partes del mundo y afecta a personas de cualquier raza o etnia, si bien, en EE. UU., su prevalencia es mayor en pacientes afroamericanos.
- La patogenia de la sarcoidosis se relaciona con la interacción entre diferentes células inmunitarias y estromales, citocinas y otros mediadores inflamatorios en un huésped susceptible.
- En la sarcoidosis, las manifestaciones reumatológicas son comunes, si bien a menudo son pasadas por alto o diagnosticadas erróneamente.
- La Food and Drug Administration estadounidense no ha aprobado ningún tratamiento para las manifestaciones extrapulmonares, como la artritis sarcoidea.
- Las actuales opciones terapéuticas comprenden tratamiento de primera línea con glucocorticoides, tratamiento de segunda línea con fármacos antisarcoideos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato, y tratamiento de tercera línea con inhibidores del factor de necrosis tumoral, que pueden usarse dependiendo de la gravedad de la afectación y del sistema u órgano afectado.

Introducción

La sarcoidosis es un trastorno infrecuente, sistémico y clínicamente heterogéneo. Su causa no se ha identificado aún, aunque se han propuesto posibles etiologías ambientales, genéticas e infecciosas. El rasgo característico de la enfermedad es el desarrollo y acumulación de granulomas no caseosos en cualquier sistema orgánico. La afectación de los sistemas orgánicos, impredecible y variable en los distintos pacientes, es el principal determinante de la morbilidad y la mortalidad en la sarcoidosis. Cualquier órgano puede resultar afectado, si bien los pulmones son las localizaciones de la enfermedad en más del 90% de los casos. También son comunes los hallazgos linfáticos, cutáneos y oculares. Dada la variabilidad de sus manifestaciones, a menudo su diagnóstico es complejo. Los pacientes pueden mantenerse asintomáticos o presentar una amplia variedad de síntomas inespecíficos. En ocasiones existen síntomas específicos, como tos, disnea, escozor de ojos o exantema, que pueden sugerir el diagnóstico[1]. Cuando se desarrollan síntomas extrapulmonares, en ocasiones dan lugar a manifestaciones reumatológicas, entre las cuales se cuentan, aunque de forma no exclusiva, artritis, lesiones cutáneas o neuropatía[2]. Los reumatólogos atienden a menudo a pacientes con sarcoidosis cuando la presentación es atípica, cuando existe afectación multiorgánica o cuando es preciso descartar posibles diagnósticos diferenciales.

Criterios de clasificación

Ni el American College of Rheumatology ni la European League Against Rheumatism han establecido criterios de clasificación de la sarcoidosis. Sin embargo, la American Thoracic Society, la European Respiratory Society y la Asociación Mundial de la Sarcoidosis y Otros Trastornos Granulomatosos proponen un diagnóstico de sarcoidosis si se cumplen los siguientes criterios: 1) cuadro clínico compatible; 2) demostración histológica de presencia de granulomas no caseosos, y 3) exclusión de otras enfermedades capaces de producir un cuadro clínico similar[1].

Epidemiología

La sarcoidosis es una enfermedad global. Debido a su heterogeneidad clínica y a la variabilidad de los criterios diagnósticos en los distintos países, la prevalencia y la incidencia a nivel mundial de la patología resultan difíciles de calcular. En Europa septentrional se han referido hasta 40 casos por 100.000 habitantes[3,4], mientras que un estudio desarrollado en Europa Oriental apenas registró una incidencia de 3,68 casos por 100.000 habitantes[5]. La incidencia de la sarcoidosis en Japón también es baja y se ha estimado en un estudio un valor de 3,7 casos por cada 100.000 personas[6]. En los distintos países, las tasas de incidencia varían, asimismo, según la raza. En EE. UU., la incidencia anual es más de tres veces superior en la población de raza negra (35,5 por 100.000) que en la de raza blanca (10,9 por 100.000)[7]. Además, en afroamericanos, la evolución de la enfermedad es más progresiva y la mortalidad es mayor[8,9]. A pesar de los numerosos estudios epidemiológicos sobre la sarcoidosis, muchos médicos e investigadores consideran que las estimaciones de prevalencia e incidencia son inferiores a las reales, debido a los diagnósticos imprecisos y a los casos asintomáticos que no llegan a diagnosticarse[10].

Aunque la sarcoidosis se da en hombres y mujeres de todas las edades y etnias, se han apuntado algunas diferencias en cuanto al modo en el que los diversos grupos se ven afectados[4,11]. El hecho de que afecta algo más a las mujeres que a los hombres se ha constatado en varios estudios realizados en diferentes partes del mundo, que estiman que el 57% de los pacientes con sarcoidosis son mujeres[4]. En comparación con los hombres, las mujeres con sarcoidosis presentan un mayor número de manifestaciones oculares y neurológicas. Personas de cualquier edad pueden contraer la enfermedad, si bien la mediana de edad de inicio se sitúa en torno a los 40 años[4]. Hay un segundo pico de incidencia alrededor de los 65 años, especialmente en mujeres[8,12].

Etiología

La causa exacta de la sarcoidosis continúa sin determinarse. Se han identificado múltiples factores etiológicos. La heterogeneidad de la enfermedad sugiere diversos agentes causales como responsables de la variabilidad de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

sus manifestaciones. Considerando los mecanismos inmunopatógenos que subyacen a la sarcoidosis, un posible desencadenante podría ser un antígeno contra los linfocitos T, estimulador de la cascada de episodios que da lugar a la formación de granulomas. Dado que los pulmones se ven afectados en más del 90% de los casos, es probable que algún agente medioambiental (p. ej., un agente infeccioso al que se quede expuesto por vía pulmonar) contribuya al inicio de la sarcoidosis.

En la patogenia se han visto implicados factores medioambientales tanto inorgánicos como orgánicos. Estudios preliminares sobre la causa de la sarcoidosis sugieren un vínculo entre la enfermedad y algunos agentes asociados a un estilo de vida rural, como los relacionados con la industria de la madera y la combustión de esta[13,14]. En un estudio de casos y controles sobre la etiología de la sarcoidosis (ACCESS) se constató que la quema de residuos agrícolas y madera se asocia especialmente a la sarcoidosis pulmonar, pero no a la sistémica[15]. En un análisis diferente del mismo ensayo ACCESS, el fenotipo de sarcoidosis sistémica se asoció a factores medioambientales, como radiación, insecticidas, mildiu y otros mohos[16]. Más recientemente, se presentó un fenotipo similar al de la sarcoidosis en los bomberos que participaron en los trabajos de rescate tras los ataques del World Trade Center[17]. Estos datos parecen indicar que cada uno de estos tipos específicos de sarcoidosis tiene sus propias causas.

Con diversas similitudes clínicas e histológicas, se han empleado numerosos métodos para identificar agentes infecciosos potencialmente causantes de sarcoidosis; la mayoría de los estudios se centran en *Mycobacterium tuberculosis* o *Propionibacterium acnes.* Aplicando hibridación *in situ,* la proteína peroxidasa-catalasa de *Mycobacterium tuberculosis* (mKatG) se halló en casi el 40% de las muestras tisulares de los pacientes con sarcoidosis. La proteína mKatG recombinante se utilizó para medir los anticuerpos contra mKatG en pacientes con sarcoidosis, detectados en el 50% de los casos[18]. Otros investigadores registraron evidencias de una reacción inmunológica ante otros antígenos micobacterianos, como el ESAT-6[19,20]. *P. acnes* se ha hallado con mayor frecuencia en granulomas de pacientes con sarcoidosis, pero también en personas que no padecían la enfermedad, por lo que su papel en la patogenia no está claro[21-23]. Estos estudios sugieren que la sarcoidosis puede deberse a sobreexposición del paciente a microorganismos asociados con frecuencia a una respuesta inmunitaria desregulada. Dado que son varios los tipos de bacterias asociados a la sarcoidosis, algunos profesionales clínicos han intentado usar antibióticos o antibacterianos para el abordaje de la enfermedad. Aunque la sarcoidosis cutánea ha respondido en ocasiones a estos tratamientos[24,25], su utilidad en otras formas de sarcoidosis parece mínima[21]. Por otro lado, el amiloide A sérico (SAA) se acumula en los granulomas como consecuencia de una respuesta celular hiperinmunitaria a los linfocitos T cooperadores (Th) 1, necesaria para destruir el agente infeccioso[26]. Este mecanismo podría ser una explicación de la inflamación granulomatosa crónica en curso en numerosos pacientes con sarcoidosis[27]. Además, las concentraciones sanguíneas de SAA se correlacionan con el estadio de la enfermedad, por lo que sirven como biomarcadores y objetivos terapéuticos[28].

Genética

Convincentes estudios sobre la agregación familiar y la incidencia de la sarcoidosis en diferentes grupos raciales indican que la propensión a la enfermedad se ve influida a un nivel por los factores genéticos. En el estudio ACCESS se notificó que los familiares de primer grado tienen un riesgo aumentado de desarrollarla de cinco veces[17]. Se han observado vínculos entre el riesgo de sarcoidosis y los productos génicos de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) de las clases I y II, que desempeñan papeles esenciales en la presentación antigénica. Se cree probable que exista un locus de susceptibilidad para la sarcoidosis en la región del gen del HLA, como sucede en otras enfermedades autoinmunes y cánceres, como el linfoma de Hodgkin. Un interesante análisis de los datos del estudio ACCESS identificó asociaciones entre factores genéticos (alelos HLA), factores medioambientales y fenotipos de sarcoidosis. Considerando en conjunto los factores sugeridos como causas de sarcoidosis, puede establecerse un convincente argumento en favor del factor genético que predispone a la enfermedad y de la ulterior exposición medioambiental que desencadena el desarrollo de la patología. Específicamente, un grupo de investigadores observaron que el HLA-DRB1*1101 y la exposición a insecticidas en el trabajo presentan una importante vinculación con la sarcoidosis cardiaca y la hipercalcemia[29]. También se describió una relación similar entre el HLA-DRB1*1101, los mohos y los olores a humedad, y la sarcoidosis pulmonar[29].

Se ha apuntado que algunos alelos HLA son protectores o se asocian a mayor propensión o diferentes fenotipos de la enfermedad. En poblaciones de raza blanca, el HLA-DRB1*01 y el HLA-DRB1*04 eran protectores frente a la enfermedad, mientras que los HLA-DRB1*03, *11, *12, *14 y *15 eran factores de riesgo de sarcoidosis[30]. Es interesante la apreciación de que el HLA-DRB1*11 se relacionaba con la presentación de los antígenos micobacterianos ESAT-6 y mKatG, lo que supone un posible vínculo mecanicista entre la dotación genética y la reacción a un agente patógeno[31].

Por otra parte, el HLA-DRB1*03 se asoció a resolución espontánea, en tanto que HLA-DRB1*14 y HLA-DRB1*15 se correlacionaron con una evolución crónica de la enfermedad[32]. En pacientes europeos con síndrome de Löfgren (SL), que es una forma aguda de sarcoidosis caracterizada por adenopatía hiliar bilateral (AHB), fiebre, eritema nudoso y/o inflamación de tobillos periarticular, el HLA-DRB1*03 es cuatro veces más común que en personas sanas[33] y se asocia a un pronóstico favorable. En un estudio, la mayoría de los pacientes con el alelo DRB1*03+ experimentaron resolución del SL en un plazo de 2 años desde el diagnóstico. En cambio, casi la mitad de los pacientes sin ese alelo presentaban enfermedad crónica[34]. El mecanismo subyacente a esta diferencia en el curso de la enfermedad no se conoce.

Los estudios sobre genes no HLA no han resultado concluyentes[30]. Los dos genes candidatos que se han vinculado más firmemente con la sarcoidosis son el del factor de necrosis tumoral (TNF) y el del receptor de interleucina (IL) 23 (IL-23G). Otros posibles genes candidatos han dado lugar a resultados contradictorios. Se constató que el polimorfismo G-308A del TNF era predictivo de respuesta al tratamiento con inhibidores del TNF[35].

El análisis de los perfiles de expresión génica para distinguir entre tuberculosis y sarcoidosis ha revelado semejanzas entre ambas enfermedades; no obstante, la metalopeptidasa de matriz 14 debe identificarse como el marcador más distintivo de la sarcoidosis[36]. En estudios de asociación del genoma completo actualmente en curso están intentando identificarse otros genes adicionales que puedan vincularse al desarrollo de sarcoidosis y a la propensión a padecerla. Hasta la fecha, esos estudios han identificado varios nuevos genes candidatos. En particular, *BTNL2, ANXA11, RAB23, OS9, CCDC88B, PRDX5* y *NOTCH4* se han tipificado como potenciales locus de predisposición a la sarcoidosis[30]. La mayoría de ellos desempeñan alguna función en el sistema inmunitario, aunque su papel funcional aún no se ha concretado.

Recientemente, los cambios epigenéticos (como la metilación del ADN) que influyen en la expresión génica, sin modificar la secuencia de nucleótidos primaria, se han identificado como un importante mecanismo implicado en numerosas enfermedades, como el cáncer y la nefropatía, y también en dolencias autoinmunitarias[37]. Se ha descubierto que la modificación postraduccional de la expresión génica por micro-ARN (miARN) es distinta en los pacientes con sarcoidosis en comparación con los controles[38]. En este estudio, un perfil de miARN identificado mediante análisis de micromatrices en pacientes y controles permitió distinguir a los pacientes con sarcoidosis de los controles con un valor predictivo positivo del 88%. Además, la infraexpresión de determinados miARN se asoció a linfopenia periférica y disminución del flujo aéreo, que son factores de mal pronóstico.

Tomando todos estos datos en conjunto, es probable que se pueda establecer una subclasificación de la sarcoidosis más pormenorizada, dependiendo de la dotación genética y la respuesta inmunológica de cada persona[32].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Patogenia

La formación de granulomas es el rasgo definitorio de la sarcoidosis. Entre los procesos inmunológicos subyacentes se cuentan: 1) exposición a uno o más antígenos (desconocidos); 2) activación de células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas); 3) respuesta de los linfocitos T en un intento de eliminar el antígeno, y 4) formación de granulomas.

Fisiológicamente, los granulomas actúan como escudos, que protegen a los tejidos de los patógenos y, por consiguiente, previenen las reacciones inflamatorias. Constan de un núcleo de fagocitos mononucleares, como células epitelioides, de células gigantes multinucleadas y de macrófagos, que son englobados por linfocitos, como linfocitos B, linfocitos T $CD4^+$ y T $CD8^+$[12].

La formación de los granulomas tiene lugar en varios estadios, que diferencian las fases de inicio, acumulación, fase efectora y resolución[39]. Tras la exposición al antígeno, los macrófagos detectan antígenos a través de los receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores de tipo Toll [TLR]) y, a continuación, los internalizan y los procesan. En la sarcoidosis intervienen principalmente los receptores TLR2 y TLR4[40]. Posteriormente presentan el antígeno (o antígenos) al receptor de linfocitos T por medio de las moléculas de HLA. Este paso requiere la presencia de moléculas coestimuladoras (como CD80, CD83 y CD86) para determinar la respuesta inmunitaria (activación o inhibición). Una de estas señales inhibidoras puede ser mediada por el gen *similar a la butirofilina 2 (BTNL2).* Los linfocitos Th $CD4^+$ indiferenciados activados localmente se diferencian en linfocitos similares a Th1 $CD4^+$ durante la fase de acumulación y causan ulteriores elevaciones en los mediadores inflamatorios asociados a los Th1, como IL-2, interferón (IFN) α, IFN-γ, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos. Los linfocitos Th $CD4^+$ también interactúan con las células presentadoras de antígeno para iniciar el desarrollo de los granulomas y preservarlos[3]. Así, los linfocitos T experimentan una proliferación oligoclonal en áreas de actividad del sistema inmunitario. En este punto del proceso patológico, es característico que las concentraciones de linfocitos estén elevadas en las localizaciones de inflamación, aunque es posible una linfopenia en la sangre periférica por efecto de secuestro[41]. La correlación de linfocitos CD4/CD8 se eleva en los pulmones y otros órganos afectados. Durante la fase efectora, los linfocitos T y los macrófagos liberan mediadores (IL-12, IL-15, IL-18 y TNF), que amplifican la respuesta inflamatoria impulsada por los Th1.

Las citocinas derivadas de macrófagos contribuyen a generar el medio de señalización externo que favorece la diferenciación de los linfocitos $CD4^+$ en linfocitos Th1[42,43]. En última instancia, un asa de retroalimentación, generada a partir de una cascada de citocinas producidas de modo anterógrado, hace que los macrófagos se diferencien en células epitelioides, que ganan en capacidad secretora, pierden capacidad fagocítica y se fusionan para formar células gigantes multinucleadas[3]. Estas células epitelioides constituyen la base celular de los granulomas. Los linfocitos Th2 también intervienen en la formación de los granulomas. Estas células sintetizan fibronectina y ligando del motivo C-C 18 (CCL18). Durante la resolución, la liberación de estos mediadores da lugar a un asa de retroalimentación positiva de formación de colágeno activada por CCL18 y mediada por macrófagos. Aunque en la mayoría de los casos los granulomas remiten espontáneamente sin causar daño, este ciclo deriva en fibrosis hasta en el 25% de los pacientes con sarcoidosis[3]. A medida que la fibrosis se hace más extensa, el pronóstico empeora. Si bien los mecanismos responsables de la fibrosis granulomatosa no se han dilucidado por completo, los patrones de cambio de citocinas (regulación al alza del factor de crecimiento transformante [TGF] β) y los linfocitos Th2 pueden hacer que aumente la correlación entre linfocitos CD8 y CD4. Menos del 5% de los pacientes afectados fallecen como consecuencia de la sarcoidosis, si bien la fibrosis causante de insuficiencia respiratoria es un importante factor contribuyente a numerosos casos de muerte relacionada con la enfermedad. En años recientes se ha constatado que poblaciones celulares adicionales, como las de linfocitos T reguladores (Treg) y linfocitos Th17, liberadores de IL-17A, están reguladas al alza en personas con sarcoidosis[44-46]. Es interesante reseñar que el tratamiento con nicotina mejora el grado de respuesta de los TLR y normaliza los valores de Treg en afectados por sarcoidosis[47], lo que avala la ocasional observación de que la incidencia de la enfermedad es menor en los fumadores[48].

En conjunto, parece que hay dos posibles situaciones inmunológicas en la sarcoidosis: una intensa reacción inmunitaria en pacientes con enfermedad activa, que en último término genera eliminación del antígeno, o una enfermedad crónica, con menos inflamación, pero con incapacidad para erradicar el agente desencadenante, y con la consiguiente estimulación crónica de la respuesta inmunitaria, que determina lesiones orgánicas, como la fibrosis pulmonar[40]. La interacción entre los linfocitos T, los linfocitos B y los macrófagos en la sarcoidosis no se conoce del todo y la investigación se ve obstaculizada por la falta de modelos animales útiles que reflejen todos los aspectos presentes en los pacientes con sarcoidosis.

Características clínicas

La sarcoidosis puede afectar a cualquier órgano sistémico y los pulmones son los órganos más implicados habitualmente. En la enfermedad son comunes los síntomas articulares, presentes hasta en el 25% de los casos[2]. Las afecciones extrapulmonares más usuales se registran en los ojos (uveítis y vasculitis retiniana), el hígado (pruebas de función hepática anómalas), los ganglios linfáticos (hipertrofia) y la piel (lupus pernio, pápulas, nódulos, placas y sarcoidosis cicatricial [tatuajes]) (tabla 124.1)[32]. Sin embargo, lo más probable es que los reumatólogos afronten casos de pacientes con manifestaciones sistémicas, atípicas, principalmente musculoesqueléticas, o con enfermedad resistente al tratamiento estándar. Otros posibles síntomas son fatiga asociada a sarcoidosis (en el 50-70% de los pacientes)[49], neuropatía de fibras pequeñas (44%), difícil de diagnosticar y de tratar[50], y disfunción cognitiva[51]. La afectación musculoesquelética puede presentarse como sarcoidosis ósea (con manifestación axial o sacroilitis), hasta en el 13% de los pacientes[52], o como miopatía sarcoidea, que se demuestra por una biopsia muscular en la que se observan granulomas, hasta en el 8%. Sin embargo, esta última rara vez es sintomática y solo se observa miopatía clínicamente manifiesta en el 1-2% de los pacientes[2]. Entre el 15 y el 25% de los pacientes con sarcoidosis pueden presentar artritis, que es el síntoma reumatológico más común de la enfermedad. En pacientes con sarcoidosis, la artritis es aguda o crónica, aunque la primera es más habitual. La crónica se asocia a sarcoidosis multisistémica[53].

Artritis sarcoidea aguda

La artropatía febril es la alteración articular más frecuentemente observada en la sarcoidosis. Aunque cualquier articulación puede verse dañada, la afectación suele ser simétrica, en los tobillos, las rodillas, las muñecas y los codos, y se coexiste con AHB y eritema nudoso (EN). Es destacable el hecho de que, cuando se evalúa por ecografía o RM, la inflamación de los tobillos en el SL la mayoría de las veces se debe a periartritis o tenosinovitis, más que a una sinovitis verdadera[54,55]. Los pacientes con artritis sarcoidea aguda experimentan dolor y rigidez, y sus articulaciones pueden estar inflamadas o ser sensibles a la palpación (v. e-fig. 124.1). Este tipo de artritis a veces remite en pocas semanas, aunque ocasionalmente los síntomas perduran durante varios meses. Una vez producida la remisión, no suele haber recidivas.

En un estudio realizado en pacientes con artritis sarcoidea aguda, los investigadores[53] evaluaron prospectivamente a los participantes y publicaron una serie de criterios destinados a facilitar el diagnóstico. De los 579 pacientes adscritos, a 55 (9%) se les diagnosticó en última instancia artritis sarcoidea. Los diagnósticos se determinaron después de establecer que los pacientes presentaban una combinación de artritis y AHB, según se determinó mediante radiografía de tórax. A partir de

● **e-Fig. 124.1** Granuloma cutáneo por sarcoidosis. (Tomado de Habboushe JP, Newman DH: Images in emergency medicine: Woman with painful swelling in fingers. Cutaneous granuloma of sarcoidosis. *Ann Emerg Med* 57:434-441, 2011.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 124.1 Localizaciones extrapulmonares de la sarcoidosis

	Prevalencia	Síntomas	Pruebas complementarias
Piel	~15%	Pápulas, nódulos, placas, sarcoidosis cicatricial (tatuajes), lupus pernio, sarcoidosis subcutánea, eritema nudoso	Biopsia (excepto para lupus pernio y eritema nudoso[a])
Ganglios linfáticos	10-20%	Principalmente cervicales o supraclaviculares; también son posibles las localizaciones en ganglios axilares, epitrocleares y submandibulares; cuadro indoloro o móvil	Biopsia
Ojo	10-30%	Uveítis anterior, intermedia o posterior, vasculitis retiniana, nódulos conjuntivales, hipertrofia de glándulas lagrimales	Exploración oftalmológica sistemática, examen con lámpara de hendidura, angiografía con fluoresceína
Hígado	20-30%	A menudo asintomática, pruebas de función hepática anómalas en el 20-30% de los casos, hepatomegalia, insuficiencia hepática ocasional, colestasis intrahepática crónica, hipertensión portal	Pruebas de función hepática, ecografía o TC abdominal; ocasionalmente biopsia en caso de anomalías moderadas o graves en las pruebas de función hepática o si el diagnóstico es incierto
Bazo	~10%	Esplenomegalia, dolor o pancitopenia infrecuentes, muy rara vez, rotura esplénica	Ecografía y TC
Corazón	2-5%	Bloqueo auriculoventricular o de rama, taquicardia o fibrilación ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis, deterioro de la actividad nerviosa simpática, muerte súbita cardiaca	Electrocardiografía, ecocardiografía, registro Holter de 24 h, RM, gammagrafía de perfusión, ^{18}F-FDG-PET; las biopsias rara vez se obtienen, por su bajo rendimiento
Sistema nervioso	~5%	Parálisis de nervios faciales, neuritis óptica, leptomeningitis, diabetes insípida, insuficiencia adenohipofisaria, convulsiones, disfunción cognitiva, déficits, hidrocefalia, manifestaciones psiquiátricas, enfermedad de la médula espinal, polineuropatía, neuropatía de fibras pequeñas	Investigación del LCR, RM, densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, lista de cribado de NFP
Articulaciones[b]	15-25%	Artritis aguda o crónica; en la artritis aguda, frecuente inflamación bilateral de tobillos con periartritis/tenosinovitis, dactilitis infrecuente; artritis crónica oligo- o poliarticular, asociada habitualmente a enfermedad sistémica; deformidad de Jaccoud, cambios trabeculares, quistes falángicos o posibles erosiones granulomatosas	Radiografías simples, ecografía, RM
Riñón	0,5-2%	Rara vez cursa con síntomas, lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, hipercalcemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, nefritis granulomatosa intersticial	Calcio en orina de 24 h, creatinina, proteinuria (análisis de orina en el momento), ecografía, biopsia renal
Parótidas	4%	Inflamación simétrica de las parótidas, síndrome de Heerfordt con asociación a uveítis, fiebre y parálisis de nervios faciales	IgG4 sérica, anticuerpos anti-SS-A/B para distinguirlo de otros diagnósticos; biopsia si la causa no está clara después de la evaluación analítica
Nariz	0,5-6%	Congestión nasal, hemorragia nasal, costras, anosmia	TC de senos, rinoscopia, biopsia
Laringe	0,5-1%	Ronquera, falta de aire, estridor, disfagia	Laringoscopia, biopsia
Músculos esqueléticos	1-2%	Debilidad de los músculos proximales, amiotrofia, mialgia, nódulos intramusculares	Prueba de creatina fosfocinasa, RM, ^{18}F-FDG-PET, electromiografía, biopsia
Vías genitourinarias	Muy infrecuente	Pueden verse afectados todos los órganos, incluidos el útero, el epidídimo y los testículos	Biopsia; técnicas de imagen según necesidades
Tubo digestivo	1%	Habitualmente asintomática; pueden verse implicados el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon	Endoscopia, biopsia

[a]Las biopsias de eritema nudoso no muestran granulomas.

[b]Tomado de Sweiss NJ, et al.: Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 31:463-473, 2010.

^{18}F-FDG-PET, tomografía por emisión de positrones mediante ^{18}F-fluorodesoxiglucosa; *LCR,* líquido cefalorraquídeo; *NFP,* neuropatía de fibras pequeñas; *RM,* resonancia magnética; *TC,* tomografía computarizada.

Modificado de Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al.: Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155-1167, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los resultados de su estudio, los investigadores elaboraron una sucesión de criterios, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 99%, para orientar a los médicos en la diferenciación entre la sarcoidosis y otras posibles causas de artritis (tabla 124.2).

Además de considerar los criterios de Visser, cabe precisar que la mayoría de los síntomas de artritis sarcoidea varían según los pacientes. Muchos tienen con frecuencia velocidades de sedimentación globular elevadas[53,56], pero otros síntomas, como la fiebre, están presentes solo en el 66% de los casos[53,56-58]. Cabe destacar que, en un reducido número de pacientes con artritis sarcoidea aguda, se desarrollan alteraciones anómalas en los huesos, que se aprecian en radiografías de manos y pies. En algunos pacientes, la dactilitis sarcoidea es el síntoma de presentación (fig. 124.1C y E), caracterizada por inflamación de los tejidos blandos adyacentes a los dedos afectados, piel eritematosa o dolor en la palpación. Las personas con dactilitis también presentan anomalías ungueales, por ejemplo, distrofia. En consecuencia, es importante descartar otras alteraciones que afecten a las uñas, como la artritis psoriásica, al establecer el diagnóstico de artritis sarcoidea. Los signos cutáneos pueden ser un indicio importante en estos pacientes, ya que, en general, las manifestaciones cutáneas de la psoriasis pueden distinguirse de las de la sarcoidosis.

Otras áreas esqueléticas potencialmente afectadas por la sarcoidosis son los huesos de la nariz, las estructuras de la cintura pélvica, las costillas y el cráneo. Los pacientes con lupus pernio están particularmente expuestos al desarrollo de anomalías en los huesos nasales. Dadas las similitudes existentes entre un paciente con sarcoidosis que presenta afectación de los huesos nasales y uno que padece granulomatosis con poliangitis (GPA), es importante diferenciar estos dos trastornos[59]. La serología puede resultar útil, ya que la mayoría de los pacientes con GPA son positivos para los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), cosa que no suele suceder en los afectados por sarcoidosis[60]. Por otra parte, alrededor del 60% de los afectados por sarcoidosis tienen una concentración elevada de enzima conversora de la angiotensina (ECA) o del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) en la presentación, que no se registra cuando hay vasculitis[59]. Las lesiones en los huesos de la pelvis (fig. 124.1D) o la columna vertebral (fig. 124.1F) pueden llevar a pensar, en principio, en una posible metástasis del cáncer. En consecuencia, está justificada una valoración global de los pacientes que se presentan con alteraciones óseas, aunque experimenten otros síntomas típicos de la sarcoidosis.

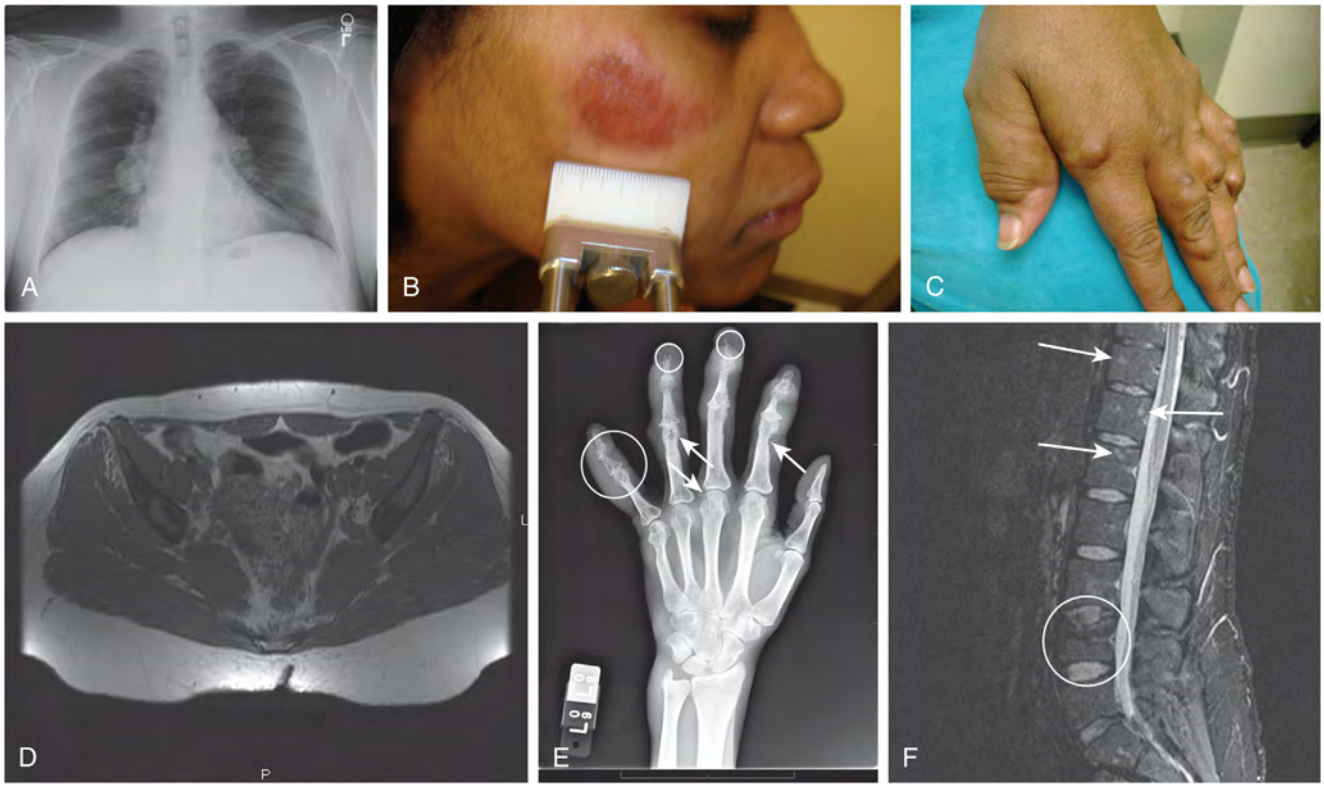
TABLA 124.2 Criterios de Visser para la sarcoidosis en pacientes con artritis y adenopatías bihiliares

Entre los siguientes criterios, los pacientes han de presentar tres o cuatro características para establecer el diagnóstico (sensibilidad del 93%, especificidad del 99%):

- Edad <40 años
- Eritema nudoso
- Artritis de tobillos simétrica
- Duración de los síntomas <2 meses

Artritis sarcoidea crónica

La forma crónica de artritis sarcoidea es menos frecuente que la aguda y, en EE. UU., es más común en afroamericanos que en blancos. Suele registrarse en pacientes con sarcoidosis sistémica y afectación multiorgánica y, en general, se manifiesta en forma de oligoartritis o poliartritis (fig. 124.2). La presentación de la artritis sarcoidea es variable.



● **Fig. 124.1** Varias manifestaciones de la sarcoidosis. (A) Adenopatía hiliar bilateral e hipertrofia de ganglios linfáticos paratraqueales mostrados en una radiografía de tórax anteroposterior. Estadio de Scadding 1[29]. (B) Lesión facial compatible con lupus pernio[62]. (C) Alteraciones en las manos compatibles con sarcoidosis en los dedos. (D) RM sin contraste de la pelvis que muestra sustitución de médula ósea por tejido granulomatoso. (E) Cambios quísticos *(flechas)* en los huesos de los dedos de un paciente con sarcoidosis. (F) Realce de gadolinio de lesiones de la columna vertebral *(flechas)* observado en una RM de un paciente con sarcoidosis. (B, reproducido con autorización de la paciente.)

● **Fig. 124.2** Manifestaciones reumatológicas de la sarcoidosis. (A) Artritis con afectación de las articulaciones interfalángicas proximales. (B) Dactilitis del tercer y cuarto dedos con distrofia ungueal del último. Esto podría confundirse con la dactilitis observada en la artritis psoriásica u otras espondiloartropatías.

La destrucción articular (erosiones granulomatosas) o la deformidad de Jaccoud (deformidad sin destrucción erosiva evidente) pueden producirse cuando persiste la inflamación y, en ocasiones, se aprecian quistes falángicos o patrón trabecular en las radiografías simples.

En algunos pacientes, los síntomas articulares se manifiestan en la fase temprana de la sarcoidosis, mientras que otros experimentan artritis sarcoidea varios años después del inicio del trastorno. El lupus pernio y la uveítis crónica son, a veces, concomitantes con la forma crónica de la artritis.

Como sucede en otras manifestaciones en órganos sistémicos, diversas alteraciones se asemejan a la artritis sarcoidea y deben descartarse. Por ejemplo, la oligoartritis o poliartritis simétrica y un factor reumatoide elevado son características comunes en la artritis sarcoidea, pero también pueden deberse a artritis reactiva (Are) o artritis reumatoide (AR). Además, un subgrupo de pacientes con AR puede presentar enfermedad pulmonar intersticial, lo que dificulta la diferenciación de la AR y la sarcoidosis. Por otro lado, en algunos pacientes con AR, con el tiempo se desarrolla una sarcoidosis coincidente, aunque es raro que la sarcoidosis coexista con otras enfermedades del tejido conjuntivo. Así pues, es esencial que los médicos distingan entre ambos trastornos o que determinen si ambas enfermedades son concomitantes en un mismo paciente[61].

En casos de poliartritis migratoria se puede sospechar de una fiebre reumática, especialmente si los síntomas articulares se manifiestan antes de que se aprecien otros síntomas relacionados con la sarcoidosis. Una biopsia de la membrana sinovial o de las vainas tendinosas puede resultar útil, ya que los granulomas característicos aparecen en el examen anatomopatológico. El diagnóstico diferencial de los pacientes con monoartritis comprende dolencias como gota, artritis séptica y artritis positiva para pirofosfato cálcico dihidratado (tablas 124.3 y 124.4, y material de apoyo sobre las consideraciones detalladas del abordaje diagnóstico)[2].

TABLA 124.3 Evaluación de un paciente con sarcoidosis

Evaluación inicial propuesta para todos los pacientes

Antecedentes, incluyendo las exposiciones ocupacionales y medioambientales
Exploración física
Radiografía de tórax posteroanterior
Espirometría
Hemograma completo
Estudios de función hepática y calcio sérico
Exploración oftalmológica habitual
Análisis de orina

Evaluación en pacientes seleccionados

TC de tórax
Registro Holter y/o electrocardiograma
Recogida de orina de 24 h cuando esté indicado
Capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono
Radiografía y/o ecografía/RM de las articulaciones afectadas

Seguimiento cada 6-12 meses

Control de cualquier anomalía observada en la evaluación inicial
Radiografía de tórax
Estudios de función hepática y calcio sérico
Espirometría

Modificado de American Thoracic Society: Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 160:736-755, 1999.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la enfermedad musculoesquelética relacionada con la sarcoidosis debe plantearse sobre la base de dos presentaciones diferentes. La primera corresponde a un paciente con sarcoidosis conocida que padece síntomas musculoesqueléticos. La otra es la del paciente con enfermedad musculoesquelética en el que la sarcoidosis es un diagnóstico posible. Aunque las evaluaciones son similares, en un paciente con sarcoidosis conocida en otra localización que presenta síntomas compatibles con dicha patología se suele dar por hecho que padece la enfermedad en esa área. No obstante, en un paciente con afectación musculoesquelética, pero sin sarcoidosis conocida en otra localización, suele ser necesaria una biopsia que confirme el diagnóstico. La muestra de biopsia puede obtenerse en el pulmón o la piel o, en algunos casos, en el músculo, un ganglio linfático u otros tejidos.

El de sarcoidosis es un diagnóstico de exclusión. En la práctica clínica, a menudo se sospechan en primer lugar otras alteraciones cuando se consideran solo los síntomas clínicos (p. ej., linfoma de Hodgkin o tuberculosis con signos pulmonares y/o síntomas sistémicos). Los principales objetivos del estudio diagnóstico son, pues, reunir los suficientes indicios clínicos y características compatibles con el diagnóstico de sarcoidosis, con un grado razonable de certeza, y descartar otros diagnósticos que requieran un enfoque terapéutico totalmente diferente. La figura 124.1 presenta algunas características coherentes con la enfermedad[62]. En la figura 124.3 se ofrece un esquema general de las posibles manifestaciones clínicas superpuestas y los diagnósticos diferenciales que con más frecuencia es preciso descartar en los pacientes con posible sarcoidosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 124.4 Comparación de las manifestaciones de la sarcoidosis con las de otras enfermedades reumatológicas

	Sarcoidosis	LES	AR	Vasculitis sistémica (asociada a ANCA)	Esclerosis sistémica	Síndrome de Sjögren primario
Datos clínicos	Más frecuente en los pulmones, los ojos y la piel; también puede verse afectado cualquier otro órgano (corazón, cerebro, hueso, hígado, etc.)	Articulaciones, riñones (nefritis lúpica), piel, mucosas, aparato cardiovascular, neuropsiquiátricos, ganglios linfáticos, bazo	Articulaciones (más comunes), rara vez pulmones y vasos sanguíneos (vasculitis), piel (piodermia, nódulos reumatoides), ojos (escleritis, queratitis)	Vasos sanguíneos (engrosamiento de la pared), piel (púrpura, úlceras infartadas), vías respiratorias altas/bajas, sistema nervioso (cefalea, meningitis, convulsiones, isquemia), articulaciones (artralgia), riñones (hipertensión, glomerulonefritis), corazón, aparato digestivo	Piel (estiramiento, engrosamiento, induración), articulaciones, aparato digestivo, pulmón (EPI, HAP), corazón, riñón, síndrome de Raynaud	Sequedad de ojos, boca y mucosas; articulaciones (artritis), parótidas; en raras ocasiones puede haber afectación en pulmones, piel, riñones, sistema nervioso o ganglios linfáticos
Datos radiográficos	Adenopatías hiliares bilaterales y mediastínicas, opacidades reticulonodulares, quistes en las falanges, erosiones granulomatosas, patrón trabecular, deformidad de Jaccoud	Opacidad en el espacio aéreo difuso bilateral; elevación del diafragma («síndrome del pulmón encogido»), derrame pleural o pericárdico, deformidad de Jaccoud, estrechamiento del espacio articular, generalmente no erosivo	Estrechamiento simétrico del espacio articular, erosiones articulares de las articulaciones IFP y MCF, desviación cubital, deformidad en cuello de cisne en estadios avanzados	Lesiones pulmonares múltiples (granulomatosas), áreas de consolidación parcheadas, hemorragias pulmonares	Fibrosis pulmonar, patrón reticulonodular difuso (patrón de NII), estrechamiento del espacio articular, erosiones articulares ocasionales, calcinosis cutánea	Enfermedad pulmonar intersticial ocasional, estrechamiento leve del espacio articular
Datos anatomopatológicos	Granulomas no caseificantes	Inflamación, anomalías vasculares como vasculitis, depósitos de inmunocomplejos	Membrana sinovial inflamada, presencia de sinoviocitos similares a fibroblastos, macrófagos y linfocitos T y B	Patrón de tinción de ANCA en neutrófilos y monocitos; infiltrados parcheados, granulomas en las paredes vasculares, tejido fibroso	Exceso de depósito de matriz, fibrosis, disfunción y muerte de las células endoteliales, destrucción de vasos de pequeño calibre	Infiltración por linfocitos B
Datos de laboratorio	ECA o sIL2-R elevados, hipercalcemia/hipercalciuria, rara vez presencia de ANA o RF	ANA, anti-ADNbc, anti-Smith, RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, antihistonas (más frecuente en el LE inducido por fármacos), AAFL, disminución de factores del complemento, anemia, linfocitopenia	Factor reumatoide, ACPA	ANCA, marcadores inflamatorios (CRP, VSG)	ANA (antitopoisomerasa, anticentrómero, antifibrilarina, otros)	ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, factor reumatoide, hipergammaglobulinemia

TABLA 124.4 Comparación de las manifestaciones de la sarcoidosis con las de otras enfermedades reumatológicas *(cont.)*

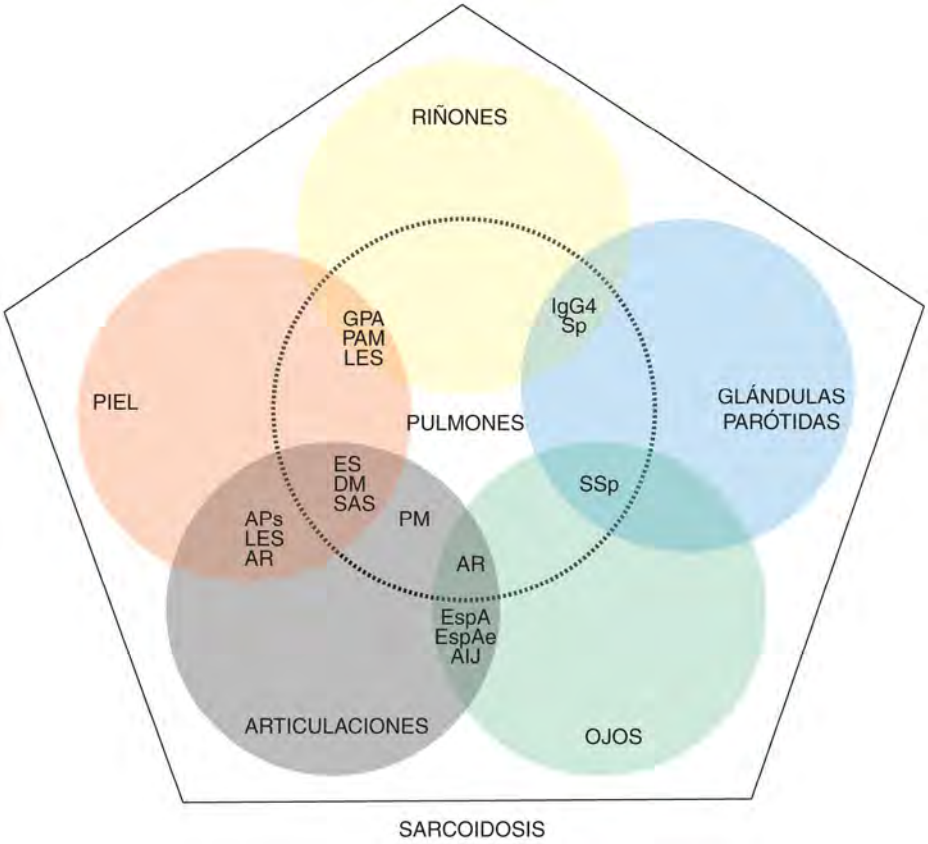
	Espondilitis anquilosante	APs	EMTC	Síndrome antifosfolípido	Enfermedad relacionada con IgG4	Gota
Datos clínicos	Artritis vertebral, dolor de espalda inflamatorio, rigidez, sinovitis, artritis periférica, síntomas pulmonares, iritis	Articulaciones (oligoartritis, poliartritis), piel (lesiones psoriásicas), uñas (distrofia, dactilitis)	Fenómeno de Raynaud; posible afectación de articulaciones, músculos, pulmones (EPI, HAP), corazón, riñones y sistema nervioso	Vasos sanguíneos (trombosis arterial/venosa, trombocitopenia, muerte fetal), glomerulonefritis	Afectación de glándulas lagrimales o parótidas, pancreatitis/ colangitis autoinmunitaria, fibrosis retroperitoneal, vasculitis, nefritis intersticial	Síndrome metabólico, monoarticular (1.ª MTF), ocasionalmente poliarticular (mujeres)
Datos radiográficos	Inflamación vertebral, sacroilitis, erosiones óseas, sindesmofitos	Estrechamiento del espacio articular, erosiones (cambios destructivos), osificación cerca de las articulaciones (cambios proliferativos)	Osteopenia periarticular difusa, tumefacción de partes blandas, erosiones articulares, estrechamiento del espacio articular, resorción de los extremos falángicos y atrofia de partes blandas	Infiltrados parcheados	Vasculitis en la RM, fibrosis retroperitoneal en la TC, pseudotumores renales	Depósito de cristales en partes blandas, lesiones en sacabocados
Datos anatomopatológicos	Fibrosis capsular osificación	Aumento de la vascularidad sinovial, dilatación vascular, infiltración por neutrófilos	Modificaciones autoantigénicas, activación de linfocitos B y T	Cambios glomerulares estructurales, trombosis	Fibrosis estoriforme, cociente IgG/IgG4 en las células plasmáticas	Cristales en la microscopia polarizada del líquido sinovial
Datos de laboratorio	HLA-B27 frecuente, VSG/CRP elevadas, leucocitosis	HLA-B27en el 50-70%, ANA ocasionalmente	ANA, U1-sn-RNP, otros dependiendo de las manifestaciones de solapamiento (habitualmente con AR)	Anticoagulante lúpico, AAFL, ocasionalmente disminución del complemento	Elevación de CRP, VSG, IgG4 (solo en, aprox., el 50%)	Elevación de CRP, VSG, ácido úrico

AAFL, anticuerpo antifosfolípido; *ACPA,* anticuerpo antiproteína citrulinada; *ADNbc,* ADN bicatenario; *ANA,* anticuerpo antinuclear; *ANCA,* anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; *APs,* artritis psoriásica; *AR,* artritis reumatoide; *CRP,* proteína C reactiva; *ECA,* enzima convertidora de la angiotensina; *EMTC,* enfermedad mixta del tejido conjuntivo; *EPI,* enfermedad pulmonar intersticial; *HAP,* hipertensión arterial pulmonar; *HLA,* antígeno leucocítico humano; *IFP,* interfalángica proximal; *LE,* lupus eritematoso; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *MFP,* metacarpofalángica; *MTF,* metatarsofalángica; *NII,* neumonía intersticial inespecífica; *RNP,* ribonucleoproteína; *sIL-2R,* receptor soluble de IL-2; *VSG,* velocidad de sedimentación globular.

En muchos casos, el diagnóstico depende en buena medida del hallazgo de granulomas en una biopsia tisular. Sin embargo, hay otras muchas alteraciones que inducen reacciones granulomatosas, como se resume en la tabla 124.5. Aunque los granulomas de la sarcoidosis tienden a ser no caseosos y no necrosantes, un número importante de pacientes afectados por la enfermedad presentan algunos signos de necrosis en su respuesta granulomatosa. La biopsia no suele ser necesaria para algunas presentaciones, como el SL, el síndrome de Heerfordt (caracterizado por fiebre, uveítis, parotiditis y parálisis de los pares craneales), la AHB con uveítis y la AHB asintomática[63].

La heterogeneidad de la enfermedad hace que sus presentaciones clínicas sean variables, lo que a veces retrasa el diagnóstico. En un estudio de 189 pacientes con sarcoidosis, se determinó que solo el 15,3% de ellos recibieron un diagnóstico durante su primera consulta médica[62]. Además, la sarcoidosis afecta a cualquier órgano, por lo que en ocasiones un paciente es derivado a un especialista que no suele saber cómo abordar la sarcoidosis[62]. A los pacientes con síntomas pulmonares a menudo se les diagnostica erróneamente asma. En personas con manifestaciones musculoesqueléticas, la presentación de la sarcoidosis puede ser similar a la de otros trastornos, sobre todo autoinmunitarios[64] (v. fig. 124.3[65] y tabla 124.4).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 124.3** Posibles diagnósticos diferenciales de la sarcoidosis. Los pulmones *(área rodeada por puntos)* se ven afectados en muchas enfermedades autoinmunitarias (EA). En la esclerosis sistémica (ES) es frecuente observar fibrosis pulmonar, que es la principal causa de mortalidad. La dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM) y el síndrome de antisintetasas (SAS) pueden causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI). En el SAS normalmente se observa un patrón de NII en las tomografías computarizadas de tórax. La artritis reumatoide (AR) no suele producir afectación pulmonar y la observación de un patrón de NIH confiere un peor pronóstico. Las vasculitis asociadas a ANCA (GPA y PAM) pueden debutar con un síndrome pulmonar-renal que cursa con hemorragia alveolar. Los riñones *(área amarilla)* se observan frecuentemente afectados en el lupus eritematoso sistémico (LES) y se han descrito casos de nefritis intersticial relacionada con IgG4. Las manifestaciones cutáneas *(área roja)* son frecuentes en las enfermedades sistémicas. La artritis psoriásica puede ser fácil de detectar en presencia de afectación cutánea evidente. El LES puede manifestarse mediante un exantema malar o discoide. La AR se ha asociado a piodermia gangrenosa o, en raras ocasiones, a vasculitis reumatoide. Los ojos *(área verde)* se ven afectados en algunas EA; la uveítis es característica en la espondilitis anquilosante (EspA) u otras formas de espondiloartropatía, así como en la artritis idiopática juvenil. La AR puede verse complicada por escleritis o queratitis ulcerativa periférica en casos raros. El síndrome de Sjögren primario (SSp) se caracteriza por sequedad ocular. Las glándulas parótidas *(área azul)* se ven afectadas a menudo en el SSP o la IgG4-RD, y pueden encontrarse agrandadas. Los pacientes a menudo refieren sequedad de boca y dificultad para deglutir. *AIJ,* artritis idiopática juvenil; *APs,* artritis psoriásica; *EspAe,* espondiloartropatía enteropática; *GPA,* granulomatosis con poliangitis; *IgG4,* enfermedad relacionada con IgG4; *NIH,* neumonía intersticial habitual; *NII,* neumonía intersticial inespecífica; *PAM,* poliangitis microscópica; *PM,* polimiositis. (Tomado de Korsten P, Tampe B, Konig MF, et al.: Sarcoidosis and autoimmune diseases: differences, similarities and overlaps. *Curr Op Pulm Med* 24:502-512, 2018.)

En casos de enfermedad musculoesquelética con posible sarcoidosis es obligado un abordaje vigilante. La evaluación multisistémica global, habitual en la práctica de la reumatología, aporta con frecuencia información valiosa. Por ejemplo, la presencia de adenopatía hiliar en las radiografías de tórax se registra en unas dos terceras partes de los pacientes. Scadding propuso un sistema de estadificación de las radiografías de tórax[66]: el estadio 1 consiste en adenopatías hiliares solas (v. fig. 124.1A), el estadio 2 corresponde a adenopatías hiliares más infiltrados del parénquima, el estadio 3 a infiltrados del parénquima solo y el estadio 4 a fibrosis. Aunque este sistema se utiliza con frecuencia, en la estadificación radiográfica pueden apreciarse diferencias, incluso si la valoración la realizan expertos en sarcoidosis[67]. La evidencia de la enfermedad también se detecta en las tomografías computarizadas de tórax. La tabla 124.6 enumera algunas de las características que, si están presentes, avalan o refutan el diagnóstico[68]. Entre ellas se cuentan EN, lupus pernio (v. fig. 124.1B), parálisis del séptimo par craneal o hipercalcemia.

Para la evaluación mínima de pacientes con sarcoidosis, se han propuesto diversas pruebas (resumidas en la tabla 124.3)[69]. Dichas pruebas reflejan el hecho de que la sarcoidosis es una enfermedad multiorgánica y que en ella es necesario buscar pruebas de la afectación de un órgano específico. Puesto que las concentraciones séricas de ECA pueden estar elevadas o no en pacientes con sarcoidosis, y en consecuencia su determinación no es adecuada a efectos diagnósticos[70], se están evaluando otros posibles marcadores para el diagnóstico (quitotriosidasa[71]) o la actividad (sIL-2R, neopterina, quitotriosidasa, lisozima, KL-6 o amiloide A[32]), aunque su uso en la práctica clínica es controvertido. El sIL-2R y la neopterina se correlacionan con la captación en la tomografía por emisión de positrones mediante ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG-PET)[72], aunque este estudio no se

TABLA 124.5 Principales causas de reacciones granulomatosas, además de la sarcoidosis

Infección

Mycobacterium tuberculosis
Fúngica
Micoplasma
Pneumocystis jirovecii
Brucelosis
Fiebre por arañazo de gato
Micobacterias atípicas
Toxoplasmosis

Ambientales

Beriliosis
Metales pesados
Circonio
Tatuajes
Neumonitis por hipersensibilidad
Fármacos (p. ej., metotrexato)

Otras

Vasculitis asociada a ANCA
Granuloma sarcoideo necrosante
Linfoma
Cáncer
Lesiones granulomatosas de significado desconocido
Enfermedad de Crohn
Neumonía intersticial linfocítica
Enfermedad de Behçet
Nódulos reumatoides

ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.

Modificado de American Thoracic Society: Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 160:736-755, 1999.

realiza sistemáticamente para el diagnóstico de la sarcoidosis. Dado que no se han identificado biomarcadores con la suficiente sensibilidad o especificidad para la artritis sarcoidea, recomendamos una evaluación periódica mediante exploración clínica habitual (observando signos de inflamación, tumefacción o cambios radiográficos) y determinación de marcadores inflamatorios estándar (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), con objeto de valorar la gravedad/progresión de la artritis sarcoidea.

La resonancia magnética (RM) con administración de gadolinio permite identificar la afectación de la sarcoidosis en el cerebro[73] o el corazón[74]. Los datos deducidos de la RM son útiles también para identificar la sarcoidosis ósea o la artritis sarcoidea, y las posibles lesiones asintomáticas[75].

Varias líneas de evidencia indican que la ^{18}F-FDG-PET es útil en el diagnóstico y la valoración de la sarcoidosis (extra)pulmonar[76], aunque no suele recomendarse como primer recurso diagnóstico. La ^{18}F-FDG-PET se emplea para determinar qué órganos están afectados, en particular cuando no existen muestras de afectación pulmonar; ello incluye la sarcoidosis cardiaca[74]. El seguimiento de una dieta rica en grasas y proteínas, y muy pobre en hidratos de carbono durante las 72 h anteriores a la prueba inhibe la captación cardiaca fisiológica de fondo y, por tanto, aumenta la sensibilidad para la detección de una captación patológica[77]. Por otra parte, esta técnica permite dirigir a los investigadores a los órganos más apropiados para biopsia, si no es obvia la afectación de un sistema orgánico diferenciado[78]. En la sarcoidosis pulmonar se usa la ecografía endobronquial, que ayuda al broncoscopista a seleccionar los sitios de biopsia adecuados para la aspiración con aguja transbronquial[79].

Se han propuesto y actualizado diversos criterios para definir la afectación de órganos específicos en pacientes con sarcoidosis conocida[80,81]. La afectación del órgano definitivo puede resultar obvia o bien establecerse en función de los resultados positivos de la biopsia de un granuloma en el tejido afectado. Por ejemplo, es posible que una artritis que no obedece a ninguna otra causa se atribuya a una sarcoidosis subyacente. En cualquier caso, en pacientes con alteraciones quísticas en las falanges se considera de modo casi concluyente que su artritis corresponde a una manifestación de sarcoidosis[80] (v. tabla 124.4).

TABLA 124.6 Rasgos característicos de la sarcoidosis

	Mayor probabilidad de sarcoidosis	Menor probabilidad de sarcoidosis
Radiografía de tórax	Adenopatías hiliares bilaterales Enfermedad del lóbulo superior	Derrame pleural
TC de tórax	Infiltrados reticulonodulares subpleurales Adenopatías mediastínicas Engrosamiento peribronquial Bronquiectasias por tracción del lóbulo superior	Patrón en panal de abeja subpleural
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso Lupus pernio Lesiones maculopapulares	
Enfermedad ocular	Uveítis Neuritis óptica	Episcleritis
Enfermedad neurológica	Parálisis del séptimo par craneal	
Enfermedad renal	Nefrocalcinosis Nefritis intersticial granulomatosa o no granulomatosa	Glomerulonefritis
Datos analíticos	Enzima convertidora de la angiotensina elevada Calcio sérico elevado Fosfatasa alcalina elevada Receptor soluble de IL-2 elevado	Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos positivo
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso Lupus pernio Lesiones maculopapulares	

IL-2, interleucina 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La artritis sarcoidea muy probable con afectación ósea comprende rasgos típicos de patrón trabecular, osteolisis, formación de quistes y lesiones en sacabocados. Entre los signos de sarcoidosis cuanto menos probable se cuentan la dactilitis, la tenosinovitis nodular y hallazgos positivos en la PET, la RM o la gammagrafía ósea con galio 67. Las artralgias son otro signo de posible artritis sarcoidea y los pacientes que presentan artritis inespecífica se clasifican como de «no consenso». Esta clasificación tiene limitaciones y no se ha validado en un contexto clínico prospectivo[81]. En general, el diagnóstico de sarcoidosis y artritis sarcoidea puede ser difícil de establecer. En la tabla 124.4 se ofrece una visión general de las características clínicas, analíticas y de las pruebas de imagen correspondientes a las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes que pueden manifestarse de una manera similar a la sarcoidosis.

Tratamiento

Abordaje general

La prednisona y la hormona adrenocorticotropa se han aprobado para tratar la sarcoidosis pulmonar, mientras que la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha autorizado ningún tratamiento contra la sarcoidosis extrapulmonar, incluyendo la artritis sarcoidea. Con el advenimiento de la ^{18}F-FDG-PET y de otras modalidades de imagen, es probable que se diagnostique a un mayor número de pacientes con enfermedad asintomática, aunque generalizada. No obstante, las decisiones relativas a la instauración de un tratamiento inmunosupresor dependen de los síntomas (p. ej., tos persistente o disnea) y del grado de disfunción orgánica (p. ej., con pruebas de función pulmonar anómalas), y no del mero número de órganos afectados (en lo que, en ocasiones, se denomina sarcoidosis sistémica). Por regla general, las actuales opciones terapéuticas distinguen tratamientos de primera, segunda y tercera línea[82]. El tratamiento de primera línea para la mayoría de las manifestaciones (con excepciones, como la fatiga asociada a sarcoidosis y la neuropatía de fibras pequeñas) consiste en corticoides. Una dosis de 20-40 mg/día debe mantenerse durante entre 1 y 3 meses, ajustando a continuación gradualmente hasta una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día, que suele mantenerse durante 1 año[83]. Los tratamientos de segunda línea comprenden los denominados «fármacos antisarcoideos modificadores de la enfermedad» (FASME), entre los cuales se cuentan el metotrexato, la azatioprina, la leflunomida, la hidroxicloroquina, la cloroquina, el micofenolato y la ciclosporina, que también pueden estar indicados para evitar el tratamiento continuo con glucocorticoides en dosis altas y las complicaciones asociadas. Para casos resistentes, los inhibidores del TNF se emplean como tratamiento de tercera línea. Los dos fármacos mejor estudiados de esta clase son el infliximab (INF) y el adalimumab (ADA). El INF se ha estudiado en dos ensayos controlados con placebo, y se ha comprobado que mejora la capacidad vital forzada y la disnea, en especial en pacientes con enfermedad de larga duración y mayor disnea basal[84,85]. El ADA ha demostrado cierta eficacia en la sarcoidosis pulmonar[86], mientras que el etanercept no ha demostrado eficacia en la sarcoidosis pulmonar ni en la ocular[87,88]. En un reciente ensayo se constató que el inhibidor del TNF golimumab y el ustekinumab, un anticuerpo contra IL-12/IL-23, eran ineficaces con la sarcoidosis pulmonar[89]. La inhibición de los linfocitos B con rituximab registró resultados variables en personas con sarcoidosis resistente en un pequeño estudio[90], aunque fue eficaz en casos aislados[91]. No puede establecerse una recomendación en firme sobre el uso de rituximab para tratar la sarcoidosis. Recientemente, la nueva clase de inhibidores de las cinasas Janus (JAK), que han sido aprobados para la AR y la artritis psoriásica, se han utilizado con cierto éxito en la sarcoidosis cutánea[92]. Uno de estos fármacos, el tofacitinib, un inhibidor de JAK1 y JAK3, deparó una notable mejoría de la sarcoidosis cutánea y estabilizó la afectación pulmonar en un paciente[92]. Se está a la espera de conocer el potencial terapéutico de los nuevos miembros de esta clase farmacológica, específicos para diferentes JAK.

Además, algunos agentes biológicos inducen reacciones paradójicas, como positividad ante anticuerpos antinucleares, lupus eritematoso inducido por fármacos, trastornos desmielinizantes y granulomatosis similar a la sarcoidea[93,94]. Se ha descrito una reacción de tipo sarcoideo también con ustekinumab[95], lo que sugiere la posible implicación de otros mecanismos distintos de la regulación al alza del IFN-α por inhibición del TNF[96]. Es probable cierta predisposición genética (posiblemente asociada a polimorfismos del TNF), aunque, en el momento actual, es imposible predecir qué pacientes la presentan. En definitiva, un elevado índice de sospecha es obligado cuando se emplea este tipo de fármaco. Las tablas 124.7 y 124.8 ofrecen una perspectiva general de las recomendaciones sobre las diversas manifestaciones de la enfermedad.

Tratamiento de la artritis sarcoidea

No se han realizado estudios aleatorizados que permitan orientar la toma de decisiones clínicas. Para orientar el tratamiento, proponemos un algoritmo terapéutico, mostrado en la figura 124.4[2]. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el metotrexato y los corticoides sistémicos locales o en dosis bajas son nuestras opciones de primera línea preferidas. Como alternativa pueden usarse hidroxicloroquina y otros FASME. Con información obtenida a partir de la evaluación diagnóstica, el médico suele tomar decisiones terapéuticas después de considerar cuidadosamente la gravedad de la enfermedad y su posible evolución clínica, revelada por su progresión radiográfica; la artritis por sí sola rara vez justifica la intensificación del tratamiento.

El algoritmo propuesto requiere visitas regulares del paciente para controlar la actividad de la enfermedad y la eficacia y tolerabilidad del tratamiento. Los pacientes que responden a este continúan tomando fármacos de primera línea (normalmente, prednisona o prednisolona) hasta la resolución de la enfermedad o, en su caso, hasta que el tratamiento se demuestre ineficaz. Antes de prescribir un tratamiento de segunda línea a los pacientes que no responden, es posible utilizar dosis mayores de corticoides o bien cambiar a metilprednisona, dependiendo de la tolerabilidad y de las manifestaciones de toxicidad. Para pacientes que requieren medicamentos de segunda línea, hay dos posibles opciones: 1) puede administrarse metotrexato a los pacientes no tratados previamente con este, o 2) es posible administrar fármacos antisarcoideos modificadores de la enfermedad (p. ej., hidroxicloroquina, leflunomida y azatioprina), en monoterapia o en combinación, si la respuesta al metotrexato como opción de primera línea es inadecuada.

Cuando este abordaje terapéutico fracasa, se puede considerar un tratamiento biológico de tercera línea alternativo o un ciclo agresivo de corticoides sistémicos, con cuidadoso control de los efectos adversos. La participación en un ensayo clínico es apropiada para algunos pacientes.

El metabolismo de la vitamina D plantea un problema más complejo en la sarcoidosis que en otras enfermedades reumáticas[97]. Los pacientes con sarcoidosis en ocasiones son más sensibles a la sustitución de calcio y vitamina D[98], con los consiguientes riesgos de hipercalcemia e hipercalciuria, presentes hasta en el 10% de los pacientes que no reciben suplementos de vitamina D. El mecanismo que suele atribuirse a la hipercalcemia es el aumento de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-OH_2D) por las células epitelioides en el granuloma (actividad de 1α-hidroxilasa). Este riesgo debe sopesarse frente a los efectos adversos de la potencial deficiencia de vitamina D crónica y los pacientes a menudo requieren tratamiento de osteoporosis por uso de glucocorticoides a largo plazo. Los bisfosfonatos solos pueden ser adecuados para tratar la osteoporosis inducida por corticoides[99]. No parece que los pacientes no tratados con glucocorticoides presenten menor densidad ósea por sí misma debida a la sarcoidosis[100]. Recientemente, las concentraciones superiores de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) se han asociado a una mayor frecuencia de fracturas en casos con sarcoidosis[101]. Los autores determinaron que las concentraciones comprendidas entre 10 y 20 ng/ml se correlacionaban con reducción del riesgo de fracturas. Ante la disociación entre 25-OHD y 1,25-OH_2D en la sarcoidosis, parece razonable medir ambas concentraciones para confirmar qué pacientes han de recibir suplementos de vitamina D[97,102,103].

En la figura 124.5 se ilustra nuestra estrategia para la evaluación y el aporte complementario de vitamina D en los pacientes con sarcoidosis.

TABLA 124.7 Perspectiva general de las recomendaciones terapéuticas para las distintas manifestaciones de sarcoidosis

	RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA LA SARCOIDOSIS		
	Primera línea	**Segunda línea**	**Tercera línea**
Pulmonar	Corticoides Análogo de la ACTH	MTX AZA LEF HCQ	INF ADA CLEAR
Ocular	Corticoides	MTX AZA LEF	ADA INF
Cutánea	Corticoides AINE para el eritema nudoso asociado al síndrome de Löfgren	MTX CLEAR AZA LEF HCQ MMF	INF ADA Apremilast TAL TOFA
Ganglios linfáticos	Corticoides	MTX AZA LEF	INF ADA
Musculoesquelética	Corticoides AINE	MTX HCQ AZA LEF	INF ADA
Neurosarcoidosis	Corticoides	MTX MMF LEF AZA CsA	ADA INF CYC
Cardiaca	Corticoides	MTX LEF AZA MMF	INF ADA CYC
Renal	Corticoides	HCQ AZA MMF	INF
Hepática	Corticoides	AZA HCQ MMF (MTX) (LEF)	INF ADA
Neuropatía de fibras pequeñas	Considerar pregabalina, amitriptilina	INF ADA IGIV	
Fatiga asociada a la sarcoidosis	Metilfenidato Armodafinilo TCC Rehabilitación	INF	

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *ADA,* adalimumab; *AZA,* azatioprina; *CLEAR,* tratamiento concomitante con levofloxacino, etambutol, azitromicina y rifampicina; *CsA,* ciclosporina A; *CYC,* ciclofosfamida; *HCQ,* hidroxicloroquina; *IGIV,* inmunoglobulina intravenosa; *INF,* infliximab; *LEF,* leflunomida; *MMF,* micofenolato de mofetilo; *MTX,* metotrexato; *RTX,* rituximab; *TAL,* talidomida; *TCC,* terapia cognitivo-conductual; *TOFA,* tofacitinib.

Datos tomados de Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al.: Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155-1167, 2014; Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ: Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 19:516-523, 2013; Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, et al.: Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther* 7:325-338, 2013; Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, et al.: Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 41:1424-1438, 2013.

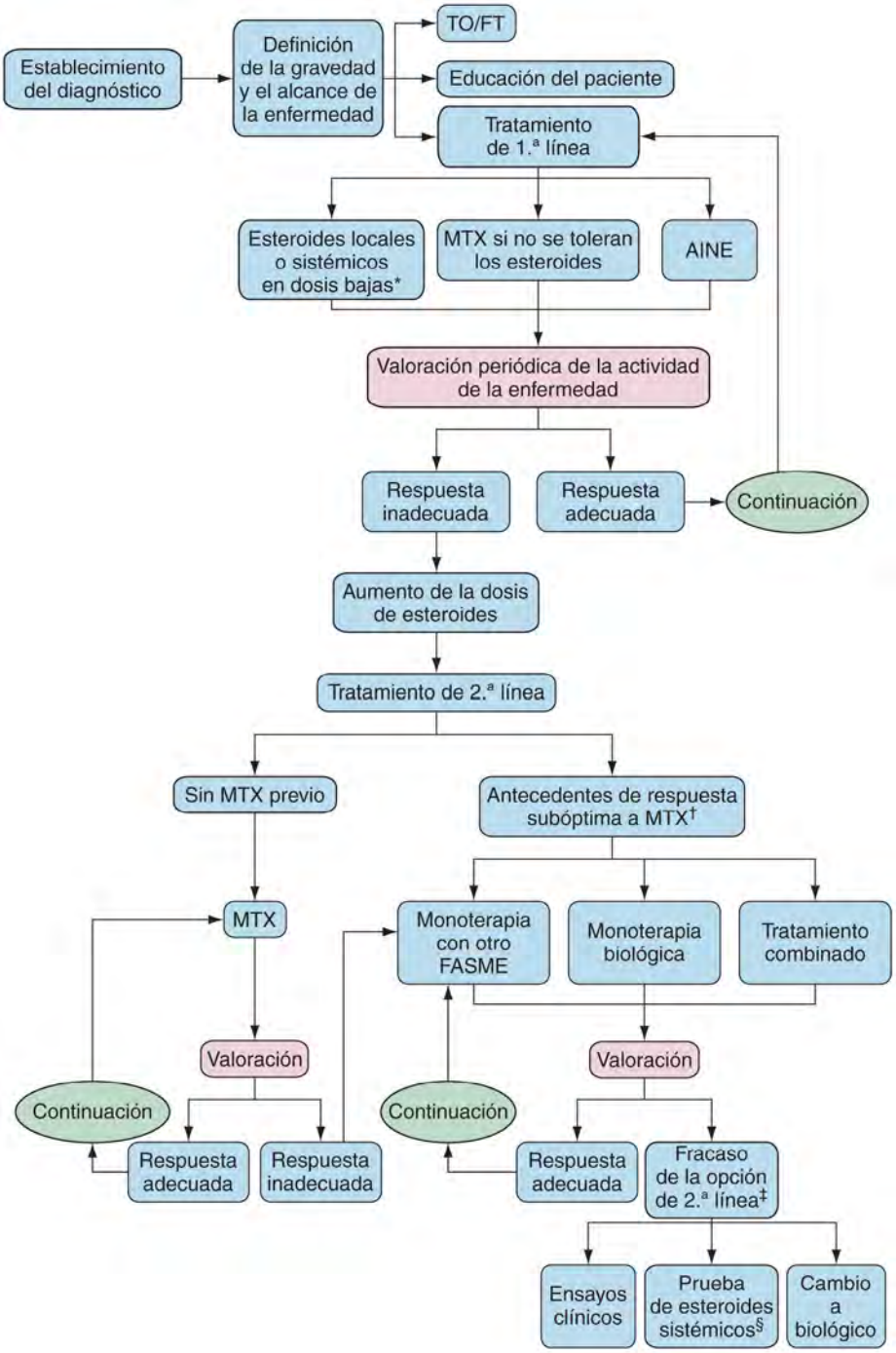
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 124.8 Perspectiva general de los fármacos utilizados para tratar la sarcoidosis

Fármaco	Recomendación de dosis	Control requerido	Observaciones
Prednisolona o equivalente	20-40 mg/día inicial con ajuste gradual hasta 5-10 mg/día Pueden considerarse dosis inferiores	Exploración física PA Glucemia	Se recomienda usar la dosis más baja posible debido a los efectos secundarios a largo plazo
Metotrexato	5-25 mg/semana	HC PFH Función renal	Las dosis inferiores suelen ser suficientes Riesgo de neumonitis por hipersensibilidad del 3-5% en personas con AR; en personas con sarcoidosis es posible que el riesgo sea menor
Azatioprina	1-2 mg/kg/día	HC PFH	Consideración de prueba de TPMT antes del tratamiento El uso concomitante de alopurinol implica alto riesgo de efectos adversos
Leflunomida	10-20 mg/día	HC PFH	Se han referido casos de toxicidad pulmonar Fibrosis hepática silente
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día (máx. 5 mg/kg/día)	Examen oftalmológico una vez al año (el plazo puede ampliarse a una vez cada 5 años)	Puede causar crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; debe considerarse la realización de pruebas; rara vez se asocia a neuropatía, miopatía o miocardiopatía
Micofenolato de mofetilo	500-3.000 mg/día	HC PFH	Se recomienda un cribado anual del cáncer de piel debido al riesgo de carcinoma basocelular
Ciclofosfamida	500-1.000 mg i.v. o 500 mg/m^2 i.v. cada 3-4 semanas	HC, especialmente tras 10-14 días Hematuria Función renal	Poco usada Suelen administrarse 6-8 ciclos
Infliximab	3-5 mg/kg i.v. las semanas 0, 2 y 6; a continuación, cada 4-8 semanas	HC Pruebas de función hepática y renal Infecciones	Prueba de tuberculosis/hepatitis antes del tratamiento Insuficiencia cardiaca Se recomienda uso concomitante de otro fármaco (MTX) para prevenir la formación de anticuerpos contra el fármaco Mayor riesgo de cáncer de piel distinto del melanoma con los iTNF
Adalimumab	40 mg s.c. cada 1-2 semanas	Infecciones HC Pruebas de función hepática y renal	Prueba de tuberculosis/hepatitis antes del tratamiento Posiblemente sean preferibles dosis superiores Insuficiencia cardiaca Mayor riesgo de cáncer de piel distinto del melanoma con los iTNF
Rituximab	1 g i.v. los días 0 y 14	Inmunoglobulinas séricas cada 3-6 meses	La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una complicación infrecuente Prueba de hepatitis antes del tratamiento
Talidomida	50-200 mg/día	HC	Defectos congénitos Polineuropatía relativamente frecuente
Análogo de la ACTH	40-80 unidades i.m. o s.c.	Presión arterial Electrolitos	Inhibición suprarrenal cuando se retira rápidamente Síndrome de Cushing con uso prolongado Úlceras/hemorragias GI
Tofacitinib	5-10 mg/día	Hemograma completo con linfocitos, niveles de colesterol	Se han descrito episodios de trombosis, ligero aumento del riesgo de herpes zóster (puede ofrecerse vacunar antes del tratamiento)

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *AR,* artritis reumatoide; *GI,* gastrointestinal; *i.m.,* intramuscular; *i.v.,* intravenoso; *MTX,* metotrexato; *PA,* presión arterial; *PFH,* pruebas de función hepática; *s.c.,* subcutáneo; *TPMT,* tiopurina S-metiltransferasa.

Datos tomados de Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al.: Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155-1167, 2014; Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ: Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 19:516-523, 2013; Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, et al.: Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther* 7:325-338, 2013; Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, et al.: Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 41:1424-1438, 2013.



● **Fig. 124.4** Algoritmo que describe un enfoque del tratamiento de la artritis sarcoidea. *Esteroides en dosis bajas: <10 mg de prednisona/día. †Respuesta subóptima a metotrexato (MTX): intolerancia al fármaco, ausencia de eficacia satisfactoria con dosis de hasta 25 mg/semana o contraindicación para el uso del medicamento. ‡Fracaso de fármaco antisarcoideo modificador de la enfermedad (FASME): enfermedad progresiva o intolerancia al medicamento. §Metilprednisolona preferible a prednisona si esta se ha usado previamente. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos; *FT,* fisioterapia; *TO,* terapia ocupacional. (Tomado de Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al.: Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 31:463-473, 2010.)

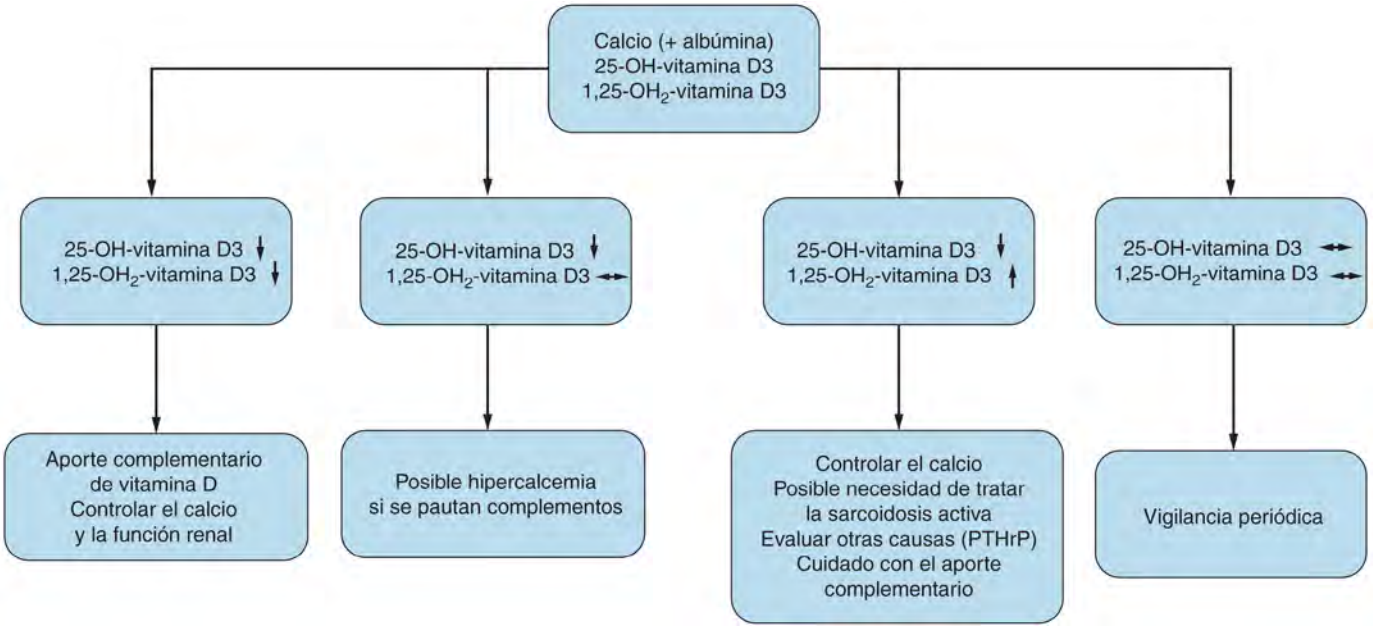
Evolución y pronóstico

La mortalidad global en la sarcoidosis es baja (del orden del 5%)[104] y muchos pacientes que experimentan regresión espontánea nunca precisan tratamiento. En personas que sí lo necesitan, existen importantes diferencias entre los pacientes afroamericanos y los de raza blanca. Se sabe que los pacientes con sarcoidosis afroamericanos sufren enfermedad sistémica de mayor gravedad. En esta población, la mortalidad es 12 veces mayor[105].

Conclusión

Aún es mucho lo que queda por aprender sobre la sarcoidosis. Las causas de esta enfermedad continúan sin estar claras y la FDA no ha aprobado ningún fármaco para tratarla, excepción hecha de la prednisona y el gel de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), aprobados en la década de 1950, basándose en unos pocos estudios de casos. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 124.5** Estrategia de control de la vitamina D en la sarcoidosis. La hipercalcemia normalmente refleja sarcoidosis activa y la necesidad de administrar tratamiento para la sarcoidosis. Si el calcio es normal (corregido en función de la concentración de albúmina), se recomienda vigilar con regularidad los valores de 25-hidroxi(OH)-vitamina D3 y de 1,25-OH_2-vitamina D3. Si las cifras de 25-OH-vitamina D3 y 1,25-OH_2-vitamina D3 son bajas, debe iniciarse el aporte complementario de vitamina D, así como controlar con regularidad la concentración de calcio y la función renal. En pacientes con unas cifras bajas de 25-OH-vitamina D3 y un valor normal de 1,25-OH-vitamina D3, se han descrito reagudizaciones de la sarcoidosis e hipercalcemia asociadas al aporte complementario de vitamina D. Unos valores bajos de 25-OH-vitamina D3 y unas cifras altas de 1,25-OH-vitamina D3 podrían reflejar sarcoidosis activa debido a la actividad 1α-hidroxilasa de los macrófagos de los granulomas. Si la sarcoidosis se encuentra inactiva, hay que buscar otras causas alternativas, como la hipercalcemia paraneoplásica. *PTHrP,* péptido relacionado con la hormona paratiroidea. (Adaptado de Korsten P, Chehab C: Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Zeitschr Rheumatol* 76:408-414, 2017.)

evaluar la seguridad y la eficacia del gel de ACTH en varios fenotipos de sarcoidosis. Aunque es creciente la atención que se presta a los mecanismos de formación de granulomas y a su causa (incluyendo la etiología infecciosa), aún quedan por precisar detalles completos sobre la inmunopatogenia de la sarcoidosis. Son necesarios, además, modelos animales y genes candidatos apropiados que nos ayuden a avanzar en nuestro conocimiento de esta enfermedad. Para facilitar la realización de ensayos clínicos, es necesario desarrollar y evaluar un criterio de valoración principal adecuado que permita medir las respuestas en esta enfermedad notablemente heterogénea.

Hemos presentado un algoritmo que puede utilizarse para tratar a pacientes con diagnóstico establecido de sarcoidosis. No obstante, los enfoques terapéuticos varían según los centros y los médicos concretos, debido a la infinidad de estudios contradictorios que se han publicado sobre el abordaje de la sarcoidosis. La diversidad de presentaciones clínicas y la falta de amplios ensayos clínicos, aleatorizados y convenientemente diseñados, que analicen los distintos fenotipos clínicos, hacen que en la actualidad sea imposible dar recomendaciones terapéuticas más específicas. Por otro lado, las opciones terapéuticas serán probablemente diferentes según el tipo y el alcance de la afectación de los sistemas orgánicos en cada caso individual. Es posible que síntomas como la fatiga asociada a sarcoidosis o la neuropatía de fibras pequeñas estén siendo reconocidos por debajo de su incidencia real, ya que su detección requiere una evaluación específica. La naturaleza sistémica de esta enfermedad, junto con la variedad de la presentación fenotípica en los diferentes grupos étnicos o en un mismo paciente, dificulta el estudio de esta compleja enfermedad.

Para los casos recurrentes o resistentes se utilizan cada vez más los fármacos ahorradores de esteroides, incluidos los fármacos citotóxicos, así como nuevos tratamientos biológicos como los inhibidores del TNF o la terapia de depleción de linfocitos B. Los inhibidores del TNF se han investigado en varios estudios sobre la sarcoidosis, por su potencial función en la regulación del TNF y de otros factores proinflamatorios implicados en la patogenia de la sarcoidosis. Los numerosos informes sobre las reacciones granulomatosas ante los tratamientos de bloqueo del TNF, en pacientes tratados con estos fármacos para indicaciones no relacionadas con la sarcoidosis, limitan su utilidad en este contexto. En otras palabras, los inhibidores del TNF pueden ayudar a tratar *y pueden causar* la sarcoidosis[106-109]. Teniendo esto en cuenta, conviene destacar que la presentación de la sarcoidosis inducida por inhibidores del TNF, similar a los restantes fenotipos de sarcoidosis, es una entidad específica, aun solapándose a otras enfermedades autoinmunes. Además, los inhibidores del TNF pueden inducir otras enfermedades autoinmunitarias distintas de la sarcoidosis, como lupus eritematoso, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial y trastornos desmielinizantes. El diagnóstico de estas alteraciones en pacientes con secuelas inducidas por inhibidores del TNF es fundamental. A pesar de estos resultados contradictorios, la reciente aparición de nuevos tratamientos médicos en el campo de la reumatología, como los inhibidores de JAK, también podría aportar beneficios en el contexto de la sarcoidosis.

Estudios cooperativos multicéntricos, que utilicen un enfoque personalizado traslacional, son necesarios para optimizar la atención a los pacientes con sarcoidosis, garantizar su seguridad y evitar los efectos segundarios a largo plazo, al tiempo que se mejora su calidad de vida.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Statement on sarcoidosis: Joint statement of the American thoracic society (ATS), the European respiratory society (ERS) and the world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (WASOG) adopted by the ATS board of Directors and by the ERS executive committee, February 1999, *Am J Respir Crit Care Med* 160:736-755, 1999.
2. Sweiss NJ, et al: Rheumatologic manifestations of sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med* 31:463-473, 2010.
3. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS: Sarcoidosis, *N Engl J Med* 357:2153-2165, 2007.
4. Sharma OP: Sarcoidosis around the world, *Clin Chest Med* 29:357-363, 2008, vii.
5. Kolek V: Epidemiological study on sarcoidosis in moravia and silesia, *Sarcoidosis* 11:110-112, 1994.
6. Pietinalho A, et al: The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study, *Sarcoidosis* 12:61-67, 1995.
7. Rybicki BA, et al: Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization, *Am J Epidemiol* 145:234-241, 1997.
8. Baughman RP, et al: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis, *Am J Respir Crit Care Med* 164(10 Pt 1):1885-1889, 2001.
9. Westney GE, Judson MA: Racial and ethnic disparities in sarcoidosis: from genetics to socioeconomics, *Clin Chest Med* 27:453-462, 2006, vi.
10. Reich JM: A critical analysis of sarcoidosis incidence assessment, *Multidiscip Respir Med* 8:57, 2013.
11. Jones N, Mochizuki M: Sarcoidosis: epidemiology and clinical features, *Ocul Immunol Inflamm* 18:72-79, 2010.
12. Hillerdal G, et al: Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study, *Am Rev Respir Dis* 130:29-32, 1984.
13. Gentry JT, Nitowsky HM, Michael M Jr: Studies on the epidemiology of sarcoidosis in the United States: the relationship to soil areas and to urban-rural residence, *J Clin Invest* 34:1839-1856, 1955.
14. Kajdasz DK, et al: A current assessment of rurally linked exposures as potential risk factors for sarcoidosis, *Ann Epidemiol* 11:111-117, 2001.
15. Kreider ME, et al: Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis, *Chest* 128:207-215, 2005.
16. Newman LS, et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors, *Am J Respir Crit Care Med* 170:1324-1330, 2004.
17. Izbicki G, et al: World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers, *Chest* 131:1414-1423, 2007.
18. Song Z, et al: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis, *J Exp Med* 201:755-767, 2005.
19. Drake WP, et al: Cellular recognition of Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KatG peptides in systemic sarcoidosis, *Infect Immun* 75:527-530, 2007.
20. Oswald-Richter KA, et al: Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis, *Infect Immun* 77:3740-3748, 2009.
21. Chen ES, Moller DR: Etiology of sarcoidosis, *Clin Chest Med* 29:365-377, 2008, vii.
22. Drake WP, Newman LS: Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis, *Curr Opin Pulm Med* 12:359-363, 2006.
23. Ezzie ME, Crouser ED: Considering an infectious etiology of sarcoidosis, *Clin Dermatol* 25:259-266, 2007.
24. Bachelez H, et al: The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis, *Arch Dermatol* 137:69-73, 2001.
25. Drake WP, et al: Oral antimycobacterial therapy in chronic cutaneous sarcoidosis: a randomized, single-masked, placebo-controlled study, *JAMA Dermatol* 149:1040-1049, 2013.
26. Chen ES, et al: Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2, *Am J Respir Crit Care Med* 181:360-373, 2010.
27. Chen ES, Moller DR: Etiologic role of infectious agents, *Semin Respir Crit Care Med* 35:285-295, 2014.
28. Bargagli E, et al: Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients, *Respir Med* 105:775-780, 2011.
29. Rossman MD, et al: HLA and environmental interactions in sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 25:125-132, 2008.
30. Fischer A, et al: Genetics of sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med* 35:296-306, 2014.
31. Oswald-Richter K, et al: Mycobacterial ESAT-6 and katG are recognized by sarcoidosis CD4+ T cells when presented by the American sarcoidosis susceptibility allele, DRB1*1101, *J Clin Immunol* 30:157-166, 2010.
32. Valeyre D, et al: Sarcoidosis, *Lancet* 383:1155-1167, 2014.
33. Berlin M, et al: HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis, *Am J Respir Crit Care Med* 156:1601-1605, 1997.
34. Grunewald J, Eklund A: Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course, *Am J Respir Crit Care Med* 179:307-312, 2009.
35. Wijnen PA, et al: Association of the TNF-alpha G-308A polymorphism with TNF-inhibitor response in sarcoidosis, *Eur Respir J* 43:1730-1739, 2014.
36. Maertzdorf J, et al: Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis, *Proc Natl Acad Sci USA* 109:7853-7858, 2012.
37. Tampe B, Zeisberg M: Evidence for the involvement of epigenetics in the progression of renal fibrogenesis, *Nephrol Dial Transplant* 29(Suppl 1):i1-i8, 2014.
38. Ascoli C, et al: A circulating micro-RNA signature serves as a diagnostic and prognostic indicator in sarcoidosis, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, Aug 16. [Epub ahead of print].
39. Iannuzzi MC, Fontana JR: Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics, *J Am Med Assoc* 305:391-399, 2011.
40. Zissel G: Cellular activation in the immune response of sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med* 35:307-315, 2014.
41. Sweiss NJ, et al: Significant CD4, CD8, and CD19 in peripheral blood of patients correlates with severe disease manifestations, *PloS One* 5(2):e9088, 2010.
42. Gerke AK, Hunninghake G: The immunology of sarcoidosis, *Clin Chest Med* 29:379-390, 2008, vii.
43. Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J: Sarcoidosis—immunopathogenetic concepts, *Semin Respir Crit Care Med* 28:3-14, 2007.
44. Facco M, et al: Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder, *Thorax* 66:144-150, 2011.
45. Ten Berge B, et al: Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis, *Rheumatology (Oxford)* 51:37-46, 2012.
46. Mroz RM, et al: Increased levels of Treg cells in bronchoalveolar lavage fluid and induced sputum of patients with active pulmonary sarcoidosis, *Eur J Med Res* 14(Suppl 4):165-169, 2009.
47. Julian MW, et al: Nicotine treatment improves Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis, *Chest* 143:461-470, 2013.
48. Valeyre D, et al: Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease, *Thorax* 43:516-524, 1988.
49. Drent M, Lower EE, De Vries J: Sarcoidosis-associated fatigue, *Eur Respir J* 40:255-263, 2012.
50. Hoitsma E, et al: Small fibre neuropathy in sarcoidosis, *Lancet* 359:2085-2086, 2002.
51. Elfferich MD, et al: Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment, *Respiration* 80:212-219, 2010.
52. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP: Bone sarcoidosis, *Curr Opin Rheumatol* 12:321-330, 2000.
53. Visser H, et al: Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors, *Ann Rheum Dis* 61:499-504, 2002.
54. Le Bras E, Ehrenstein B, Fleck M, et al: Evaluation of ankle swelling due to Lofgren's syndrome: a pilot study using B-mode and power Doppler ultrasonography, *Arthritis Care Res* 66(2):318-322, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

55. Anandacoomarasamy A, Peduto A, Howe G, et al: Magnetic resonance imaging in Löfgren's syndrome: demonstration of periarthritis, *Clin Rheumatol* 26(4):572-575, 2007.
56. Gran JT, Bohmer E: Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature, *Scand J Rheumatol* 25:70-73, 1996.
57. Spilberg I, Siltzbach LE, McEwen C: The arthritis of sarcoidosis, *Arthritis Rheum* 12:126-137, 1969.
58. Glennas A, et al: Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome, *Br J Rheumatol* 34:45-50, 1995.
59. Baughman RP, Lower EE, Tami T: Upper airway. 4: sarcoidosis of the upper respiratory tract (SURT), *Thorax* 65:181-186, 2010.
60. Baughman RP, Iannuzzi MC: Diagnosis of sarcoidosis: when is a peek good enough? *Chest* 117:931-932, 2000.
61. Judson MA, et al: Concomitant sarcoidosis and a connective tissue disease: review of the clinical findings and postulations concerning their association, *Respir Med* 107:1453-1459, 2013.
62. Judson MA, et al: The diagnostic pathway to sarcoidosis, *Chest* 123:406-412, 2003.
63. Valeyre D, et al: Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up, *Semin Respir Crit Care Med* 35:336-351, 2014.
64. Kobak S, et al: Sarcoidois: is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience, *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:3-7, 2014.
65. Korsten P, et al: Sarcoidosis and autoimmune diseases: differences, similarities and overlaps, *Curr Op Pulm Med* 24(5):504-512, 2018.
66. Scadding JG: Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation, *Br Med J* 2:1165-1172, 1961.
67. Baughman RP, et al: Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation, *Chest* 136:526-535, 2009.
68. Judson MA: The diagnosis of sarcoidosis, *Clin Chest Med* 29:415-427, 2008, viii.
69. Hunninghake GW, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European respiratory Society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:149-173, 1999.
70. Biller H, et al: Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme, *Eur Respir J* 28:1085-1090, 2006.
71. Bargagli E, et al: Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis, *J Clin Immunol* 33:264-270, 2013.
72. Mostard RL, et al: A predictive tool for an effective use of (18)F-FDG PET in assessing activity of sarcoidosis, *BMC Pulm Med* 12(57), 2012.
73. Lower EE, Weiss KL: Neurosarcoidosis, *Clin Chest Med* 29:475-492, 2008, ix.
74. Ohira H, et al: Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:933-941, 2008.
75. Moore SL, Teirstein A, Golimbu C: MRI of sarcoidosis patients with musculoskeletal symptoms, *AJR Am J Roentgenol* 185(1):154-159, 2005.
76. Adams H, et al: FDG PET for gauging of sarcoid disease activity, *Semin Respir Crit Care Med* 35:352-361, 2014.
77. Lu Y, et al: Suppression of myocardial 18F-FDG uptake through prolonged high-fat, high-protein, and very-low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis, *Clin Nucl Med* 42(2):88-94, 2017.
78. Nunes H, et al: Imaging in sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med* 28:102-120, 2007.
79. Gupta D, et al: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis, *Chest* 146:547-556, 2014.
80. Judson MA, et al: Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS research group. A case control etiologic study of sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:75-86, 1999.
81. Judson MA, et al: The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: an update of a previous clinical tool, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 31:19-27, 2014.
82. Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ: Nonsteroidal therapy of sarcoidosis, *Curr Opin Pulm Med* 19:516-523, 2013.
83. Beegle SH, et al: Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review, *Drug Des Devel Ther* 7:325-338, 2013.
84. Baughman RP, Drent M, Kavuru M: Sarcoidosis Investigators: infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement, *Am J Respir Crit Care Med* 174(7):795-802, 2006.
85. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 23(3):201-208, 2006.
86. Sweiss NJ, et al: Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 31:46-54, 2014.
87. Baughman RP, et al: Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial, *Chest* 128, 2005, 1062-1047.
88. Utz JP, et al: Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis, *Chest* 124:177-185, 2003.
89. Judson MA, et al: Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis, *Eur Respir J* 44:1296-1307, 2014.
90. Sweiss NJ, et al: Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis, *Eur Respir J* 43:1525-1528, 2014.
91. Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH: Rituximab for refractory granulomatous eye disease, *Clin Ophthalmol* 6:1613-1618, 2012.
92. Damsky W, et al: Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis, *NEJM* 379(26):2540-2546, 2018.
93. Korsten P, et al: Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab, *Am J Kidney Dis* 56:e17-e21, 2010.
94. Vigne C, et al: Sarcoidosis: an underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF-alpha therapy, *Joint Bone Spine* 80:104-107, 2013.
95. Powell J, et al: Acute systemic sarcoidosis complicating ustekinumab therapy for chronic plaque psoriasis, *Br J Dermatol* 172:834-836, 2015.
96. Mavragani CP, et al: Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjogren's syndrome treated with etanercept, *Arthritis Rheum* 56:3995-4004, 2007.
97. Sweiss NJ, et al: Bone health issues in sarcoidosis, *Curr Rheumatol Rep* 13:265-272, 2011.
98. Stern PH, De Olazabal J, Bell NH: Evidence for abnormal regulation of circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism, *J Clin Invest* 66:852-855, 1980.
99. Gonnelli S, et al: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients, *Calcif Tissue Int* 61:382-385, 1997.
100. Bolland MJ, et al: Bone density is normal and does not change over 2 years in sarcoidosis, *Osteoporos Int* 26:611-626, 2015.
101. Saidenberg-Kermanach N, et al: Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients, *Arthritis Res Ther* 16:R78, 2014.
102. Baughman RP, Lower EE: Medical therapy of sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med* 35:391-406, 2014.
103. Baughman RP, et al: Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 30:113-120, 2013.
104. Gerke AK: Morbidity and mortality in sarcoidosis, *Curr Opin Pulm Med* 20:472-478, 2014.
105. Mirsaeidi M, et al: Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States, *Chest* 147:438-449, 2015.
106. Sweiss NJ, et al: Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis, *Arthritis Rheum* 53:788-791, 2005.
107. Sweiss NJ, Baughman RP: Tumor necrosis factor inhibition in the treatment of refractory sarcoidosis: slaying the dragon? *J Rheumatol* 34:2129-2131, 2007.
108. Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP: Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts, *Clin Dermatol* 25:341-346, 2007.
109. Sweiss NJ, Hushaw LL: Biologic agents for rheumatoid arthritis: 2008 and beyond, *J Infus Nurs* 32(1 Suppl):S4-S17, 2009, quiz S19-S24.

125 Hemocromatosis

GAYE CUNNANE

PUNTOS CLAVE

- Unos valores elevados de concentración de ferritina (>200 µg/l) y saturación de transferrina (>45%), en ausencia de otras causas, son medidas útiles para el cribado de la hemocromatosis hereditaria (HCH).
- Las pruebas genéticas deben reservarse para pacientes con anomalías bioquímicas sugestivas, antecedentes familiares positivos de HCH o ambos.
- El fenotipo de la enfermedad varía sustancialmente entre personas con genotipos de HCH, incluyendo los genes *HFE,* y de la hepcidina, la hemojuvelina, el receptor 2 de transferrina y la ferroportina.
- La dieta, la ingesta de alcohol y otros factores de riesgo de hepatopatía crónica influyen todos ellos en la expresión clínica de la HCH.
- La flebotomía es un tratamiento eficaz para reducir la acumulación de hierro.
- Algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad mejoran con tratamiento (p. ej., síntomas inespecíficos, diabetes mellitus y anomalías de las enzimas hepáticas), mientras que otras no se ven afectadas (p. ej., artritis, hipogonadismo y cirrosis).
- La artrosis y la condrocalcinosis atípicas deben incitar la búsqueda de un posible trastorno metabólico subyacente.
- El diagnóstico y el tratamiento precoces mejoran el pronóstico.

Introducción

El término hemocromatosis hace referencia a la presencia de exceso de hierro en los tejidos corporales, por aumento de la absorción de hierro. La hemocromatosis primaria o hereditaria (HCH) es una enfermedad autosómica recesiva, mientras que la hemocromatosis secundaria induce sobrecarga de hierro por aumento de su disponibilidad, eritropoyesis ineficaz o anomalías hereditarias del metabolismo del hierro.

La hemocromatosis fue identificada por primera vez en la década de 1880 en una serie de informes de casos en los que se aludía a «diabetes de bronce» y «cirrosis pigmentada», aunque el término hemocromatosis lo acuñó von Recklinghausen[1] en 1889. En 1935, el patrón familiar de la HCH fue descrito por Sheldon[2], quien planteó la hipótesis de que la enfermedad fuera una metabolopatía congénita. En 1955, Finch y Finch[3] demostraron que la HCH era causada por absorción de hierro anómala con una dieta normal. Por entonces, el reconocimiento premórbido del trastorno era infrecuente, y la mayoría de los casos se diagnosticaban en autopsias. En 1972 comenzó a utilizarse la ferritina sérica para medir las reservas de hierro. Tres años más tarde, otros investigadores[4] descubrieron que el gen de la HCH estaba presente en el cromosoma 6, cerca del locus del antígeno leucocítico humano (HLA) A. Tuvieron que pasar 21 años para que se describiera el gen mutado *HFE,* y en la pasada década se determinó que otras mutaciones genéticas también podían producir sobrecarga de hierro[5]. Las pruebas genéticas han revolucionado el diagnóstico de la HCH, aunque el fenotipo de cualquier mutación determinada puede variar de modo sustancial[6,7]. No obstante, la detección de estos genes ha mejorado sensiblemente el pronóstico global, permitiendo que la enfermedad se diagnostique en fase preclínica en personas de alto riesgo. Este descubrimiento, junto con los avances en nuestra comprensión a nivel molecular, ha contribuido a que conozcamos mejor la patogenia y el tratamiento de la HCH, y ha ayudado a numerosos pacientes a alcanzar una esperanza de vida normal.

Metabolismo del hierro en condiciones normales y patológicas

El hierro desempeña un papel fundamental en la eritropoyesis y en la función celular normal. Además de la anemia, la deficiencia crónica de hierro origina otras muchas manifestaciones clínicas, como alteraciones en las uñas, la lengua, el esófago y los músculos[8]. En adultos sanos, el contenido medio de hierro corporal total es de 3 o 4 g, la mayoría presente en la hemoglobina, pero también en la mioglobina y los citocromos, además de en las proteínas de reserva, ferritina y hemosiderina (tabla 125.1). En una dieta occidental diaria típica, con aporte de 10-20 mg de hierro, 1 o 2 mg son absorbidos por los enterocitos duodenales cada día[9,10]. Las fuentes alimentarias de hemo del pescado y la carne presentan una mayor biodisponibilidad que las fuentes de hierro no hemo, como las verduras. La adición de ácido ascórbico a la comida aumenta la absorción de hierro no hemo, mientras que los taninos, el salvado y los fitatos inhiben la absorción de hierro[11,12].

La homeostasis del hierro, estrechamente controlada a nivel celular y molecular, se ve influida por la retroalimentación reguladora entre los requerimientos de hierro corporal y la absorción intestinal de hierro[13]. El hierro de la dieta penetra en el organismo en el duodeno, donde, en estado ferroso, accede a los enterocitos mediante el transportador metálico divalente 1. A continuación, o bien es almacenado intracelularmente y en última instancia excretado por las heces, o bien es absorbido por transferencia de ferroportina fuera de los enterocitos, con ayuda de la actividad de ferroxidasa del homólogo de la ceruloplasmina hefaestina[14]. Posteriormente, el hierro circulante es utilizado (sobre todo por células eritroides) o almacenado (en el hígado o los macrófagos).

La comunicación entre los sitios de captación de hierro, la utilización y el almacenamiento está estrechamente controlada. La ferroportina facilita la liberación de hierro intracelular y desempeña un papel destacado en la homeostasis del hierro, modulada por la hepcidina, también crucial en el proceso[13,15]. La hepcidina es producida por el hígado en respuesta a los cambios en el estado del hierro y regula negativamente su concentración[16]. Actúa directamente sobre la ferroportina uniéndose a ella y hace que sea internalizada por la célula y destruida[17]. Una vía de señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP) 6 regula la hepcidina, mediante unión a un receptor específico en los hepatocitos[18]. La expresión de la hepcidina suele ser inducida por exceso de hierro o inflamación y regulada a la baja por carencia

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 125.1 Mecanismos del metabolismo del hierro

Término	Papel en el metabolismo del hierro
Ferritina	Principal proteína de almacenamiento de hierro en la hemocromatosis y la inflamación Considerablemente elevada en la enfermedad de Still del adulto Sus concentraciones plasmáticas son indicativas de acumulación de hierro (p. ej., 1 ng/ml de ferritina = 10 mg de hierro)
Transferrina	Proteína transportadora de hierro en el plasma Sintetizada en el hígado Aumentada en estados ferropénicos
Saturación de transferrina	Hierro sérico (μg/dl) ÷ capacidad de fijación de hierro total (μg/dl) × 100. ↓ en la anemia ferropénica, enfermedad crónica, mutación de la ferroportina. ↑ en la hemocromatosis, eritropoyesis ineficaz, estados de sobrecarga de hierro, insuficiencia hepática grave
Proteínas reguladoras del hierro	Mantienen la homeostasis del hierro, modulando la síntesis de receptores de transferrina/ferritina/transportador de hierro duodenal
Proteína HFE	Identificada en las células de las criptas profundas del duodeno y en las células de Kupffer Se cree que modula la captación de hierro unido a transferrina por las células de las criptas duodenales Puede regular la absorción de hierro por interacción con los hepatocitos, expresando genes de hepcidina, receptor de transferrina 2 o JFV
Proteínas exportadoras de hierro	Ferroportina/hefaestina/transportador de metal divalente 1
Hepcidina	Reactivo de fase aguda producido por el hígado Actividad antimicrobiana intrínseca Regulador negativo de la absorción de hierro Reduce la liberación de hierro por los macrófagos Evita la pérdida de hierro, reduciendo el paso a la circulación por inhibición de la ferroportina Mutaciones presentes en algunas familias con hemocromatosis hereditaria
Hemojuvelina (HJV)	Expresada en el hígado, el corazón y el músculo esquelético La HJV unida a la membrana es un cotransportador de proteínas morfogénicas óseas y activa la hepcidina La HJV soluble es producida por escisión de la furina en la hipoxia y la carencia de hierro, y regula a la baja la hepcidina
Hemosiderina	Identificación histológica de tinción de hierro en los tejidos

TABLA 125.2 Hemocromatosis hereditaria

Nombre	Gen	Producto génico	Patrón de herencia	Fenotipo
HCH relacionada con HFE				
Tipo 1	*HFE,* 6p21.3	HFE	Autosómico recesivo	Evolución clínica variable
HCH de tipo juvenil				
Tipo 2A	*HJV,* 1q21	Hemojuvelina	Autosómico recesivo	Inicio temprano, ↑ daño orgánico
Tipo 2B	*HAMP,* 19q13.1	Hepcidina		
HCH relacionada con la TfR2				
Tipo 3	*TFR2,* 7q22	Receptor de transferrina 2	Autosómico recesivo	Similar al tipo 1
HCH relacionada con la ferroportina				
Tipo 4	*SLC40A1,* 2q32	Ferroportina	Autosómico dominante	Tipo hepático Tipo macrófago

HCH, hemocromatosis hereditaria.

de hierro, eritropoyesis ineficaz o hipoxia[19-21]. Las concentraciones persistentemente elevadas de hepcidina se asocian a la anemia de la inflamación crónica. El hierro es retenido en los enterocitos y los macrófagos, lo que da lugar a una baja saturación de transferrina y a menor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. Por el contrario, una expresión de hepcidina excesivamente baja permite aumentar la absorción de hierro desde el duodeno, el mantenimiento de una saturación de transferrina elevada y la sobrecarga de hierro en sitios de almacenamiento tisular. Recientemente se ha identificado la eritroferrona, una hormona producida por los precursores eritroides que actúa directamente sobre los hepatocitos, reduciendo la producción de hepcidina[22,23].

Genética

Hasta el momento se han descrito cuatro tipos de HCH, todos los cuales están vinculados a mutaciones génicas (tabla 125.2). La HCH clásica (tipo 1) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *HFE* localizado en el cromosoma 6[24]. La mutación más común es una sustitución de un solo aminoácido de tirosina por cisteína en la posición 282 (C282Y), particularmente en personas del norte de Europa. La homocigosidad para esta mutación es un notable factor de riesgo de daño orgánico como consecuencia de la sobrecarga de hierro, aunque la expresión fenotípica varía dentro de un amplio margen. Otras mutaciones del gen *HFE* comprenden la sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 63 (H63D) y la sustitución de serina por cisteína en la posición 65 (S65C). Las manifestaciones clínicas en estas últimas mutaciones son menos significativas, si bien la heterocigosidad compuesta se asocia en ocasiones a evidencia de sobrecarga de hierro, sobre todo en presencia de alteraciones concomitantes, como ingesta excesiva de alcohol o esteatosis[25,26].

A diferencia de las mutaciones del gen *HFE,* que pueden hacerse clínicamente evidentes en la mediana edad, las mutaciones de la hemojuvelina (HCH relacionada con HJV, tipo 1A) o de la hepcidina (HCH relacionada con HAMP, tipo 2B) causan HCH juvenil (tipo 2), con evidencia de sobrecarga de hierro en la segunda o la tercera década de vida. El gen afectado se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 1[24]. En estos casos, el ritmo de la acumulación de hierro parece que es mayor que en la HCH del adulto y se asocia a afectación generalizada de órganos y mortalidad precoz[27]. En estos pacientes, la miocardiopatía, la diabetes mellitus (DM) y el hipogonadismo son más habituales que la hepatopatía grave[24,28]. A diferencia de la asociación de la HCH a personas con ascendencia originaria de la Europa septentrional, la HCH juvenil se ha notificado con mayor frecuencia en Italia[29]. Las mutaciones del receptor de transferrina (TfR) (HCH relacionada con TfR2, tipo 3) causan una enfermedad clínica similar a la HCH relacionada con HFE clásica. Estas mutaciones son muy poco frecuentes[30,31]. La HCH de tipo 4 o relacionada con la ferroportina es una alteración autosómica dominante descrita en familias europeas y australianas[32,33]. Se han referido dos tipos de mutaciones de la ferroportina. En el primero de ellos, la pérdida de localización superficial de la ferroportina induce una menor capacidad de exportación de hierro por parte de las células, lo que hace que el hierro se acumule predominantemente en los macrófagos. En el segundo tipo, la disfunción de la ferroportina inducida por la hepcidina causa acumulación de hierro en las células del parénquima hepático y de otros tejidos. La expresión fenotípica es variable: algunos pacientes manifiestan los efectos de la sobrecarga de hierro de modo similar a los que se presentan en la HCH clásica y otros muestran mínimas evidencias de daño orgánico[34].

Otros síndromes de sobrecarga de hierro hereditarios

Se han descrito algunos otros síndromes de sobrecarga de hierro hereditarios. En personas de origen africano, un polimorfismo frecuente en el gen de la ferroportina 1 se asocia a anemia microcítica leve y tendencia a la carga de hierro[35,36]. La aceruloplasminemia está causada por una mutación homocigótica del gen de la ceruloplasmina y da lugar a anemia, evidencia de exceso de hierro, intolerancia a la glucosa y síntomas neurológicos[37]. La atransferrinemia familiar es una alteración autosómica recesiva asociada a anemia grave en presencia de depósito de hierro tisular[38]. Se han descrito, por otra parte, varias mutaciones de la ferritina que provocan hiperferritinemia, algunas de ellas con lesiones orgánicas específicas. Los pacientes con síndrome de hiperferritinemia y cataratas tienen concentraciones de ferritina elevadas y cataratas bilaterales congénitas[39]. La neuroferritinopatía es un trastorno del movimiento de herencia autosómica dominante, en el que el hierro se deposita preferentemente en el cerebro, con independencia de las concentraciones séricas de ferritina variables[40]. En cambio, también se han notificado casos de una hiperferritinemia benigna, en la que, a pesar de la existencia de una mutación en la región codificante de la L-ferritina, no se desarrollan manifestaciones clínicas[41].

Una forma congénita de sobrecarga de hierro es la hemocromatosis neonatal, en la que el depósito excesivo de hierro es consecuencia de una lesión hepática inmunomediada que mejora mediante administración intravenosa de Ig durante el embarazo[42,43].

Epidemiología

Aunque anteriormente se creía que la HCH era una patología poco frecuente, las pruebas genéticas han puesto de manifiesto que es uno de los trastornos hereditarios más comunes. Aunque 5 de cada 1.000 personas de origen europeo septentrional son homocigóticas para la mutación de *HFE,* la expresión fenotípica varía y los casos clínicos son muy inferiores en número[24]. En un estudio de casi 100.000 personas seleccionadas en consultas de atención primaria en EE. UU., la prevalencia de la homocigosidad para C282Y fue la siguiente: blancos, 0,44%; indios nativos de Norteamérica, 0,11%; hispanos, 0,027%; afroamericanos, 0,014%; originarios de las islas del Pacífico, 0,012%, y asiáticos, 0,0004%[44]. El pico de edad de la HCH clásica en el momento del diagnóstico se situaba entre los 40 y los 60 años.

Influencia de otros genes y del entorno

Las manifestaciones clínicas de la HCH varían sustancialmente entre personas con mutaciones similares, lo que indica que otros factores influyen en la expresión de la enfermedad. En un estudio se estableció que, en homocigóticos para C282Y, hasta el 82% de los participantes tenían hiperferritinemia, mientras que alrededor del 28% de los hombres y el 1% de las mujeres con el tiempo experimentaban manifestaciones clínicas de HCH, definidas como presencia de hepatopatías, carcinoma hepatocelular y artritis de la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas, en torno a los 65 años[45]. En cambio, heterocigóticos combinados con mutaciones en *C282Y/H63D* presentan mayores concentraciones séricas de ferritina sérica y valores de saturación de transferrina que los controles sanos, aunque presentan escaso riesgo de HCH clínica[46].

Otros genes pueden estar implicados en la modificación de la expresión fenotípica de la sobrecarga de hierro. La presencia del gen *CYBRD1,* que codifica la reductasa DCYTB duodenal, se asocia a menores concentraciones séricas de ferritina en homocigóticos para C282Y[47]. Además, mutaciones de otros genes relacionados con el hierro, como los de hepcidina, hemojuvelina, haptoglobina y BMP, influyen en las manifestaciones de la enfermedad[48-52]. Por otro lado, los genes profibróticos (p. ej., el del factor de crecimiento transformador) aceleran el inicio de la cirrosis en personas con predisposición[53].

La razón de que la penetrancia de la enfermedad en el caso de la HCH sea más evidente entre homocigóticos para C282Y masculinos que femeninos podría explicarse por la pérdida de sangre menstrual periódica y la consiguiente acumulación de hierro más lenta, en las mujeres. Sin embargo, también es posible que se registren diferencias entre sexos en las concentraciones de ferritina determinadas genéticamente, porque en los hombres y las mujeres con evidencia clínica de HCH se han notificado haplotipos HLA A*03B*07 y A*03B*14 distintos[54].

Factores medioambientales, como la dieta, el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol y las enfermedades concomitantes, también influyen en la expresión clínica de la HCH. El síndrome metabólico se asocia a sobrecarga de hierro asociada a resistencia a la insulina, que, en presencia de HCH, puede tener un efecto sinérgico sobre la lesión hepática[16]. La hepatopatía concomitante, por hepatitis o esteatosis, agrava en ocasiones el proceso de la fibrinogenia[55]. Además de ejercer su conocido efecto tóxico sobre los hepatocitos, el alcohol también regula a la baja la expresión de hepcidina e incrementa la absorción de hierro, contribuyendo al daño orgánico en pacientes con sobrecarga

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de hierro innata[56,57]. El consumo de carne y de cantidades elevadas de cítricos contribuye, asimismo, al aumento de la carga de hierro; además, la ingesta de frutas distintas de los cítricos es posible que ejerza un efecto protector[58].

Patogenia

La expresión clínica de la HCH puede verse influida por varios mecanismos fisiopatológicos, como el aumento de la absorción duodenal de hierro de la dieta, la expresión reducida de la hepcidina, péptido regulador clave, la función alterada de la proteína HFE, y los efectos tóxicos directos e indirectos relacionados con el depósito de hierro en algunos órganos[19]. Recientemente se han deducido nuevos conocimientos sobre la función de la hepcidina. El estudio de las mutaciones humanas y en modelos murinos genomanipulados de genes como los de hepcidina, hemojuvelina, TfR o HFE ha determinado la reducción de las concentraciones de hepcidina y el aumento de la absorción duodenal de hierro[59]. La proteína HFE también desempeña un papel destacado y se ha sugerido que las interacciones entre HFE y los TfR 1 y 2 influyen en la expresión de hepcidina, actuando a modo de sensor de hierro basado en la membrana de los hepatocitos[60].

Se cree que la sobrecarga de hierro crónica induce lesión tisular a través de diversos mecanismos, como la alteración de la función mitocondrial y el debilitamiento de las membranas lisosómicas, con la consiguiente descarga de enzimas al citoplasma[61]. El aumento de la formación de radicales libres contribuye a la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares y hace que se liberen citocinas profibrógenas[19]. El alcance y la duración del depósito de hierro se correlacionan con el desarrollo de fibrosis y se cree que una sustancial acumulación de hierro en los hepatocitos y las células de Kupffer precede al daño orgánico[16]. En la HCH, el hierro se acumula primero en las células parenquimatosas, y la afectación reticuloendotelial (RE) es más tardía, a diferencia de lo que sucede en la sobrecarga de hierro transfusional, en la que las células RE son las primeras en ser afectadas. Los valores de ferritina sérica superiores a 1.000 µg/l se asocian a un importante aumento del riesgo de fibrosis y cirrosis hepática[7,19,62].

Características clínicas

Manifestaciones extraarticulares

La HCH es más frecuente en los hombres que en las mujeres y suele manifestarse en adultos de mediana edad, cuando las reservas de hierro se acumulan gradualmente, alcanzando con frecuencia los 20 o 30 g[19,45]. Hallazgos clásicos de las anomalías hepáticas, como pigmentación cutánea, artritis, DM, disfunción eréctil, hipertrofia cardiaca y/o defectos de la conducción, son indicativos de enfermedad tardía[63]. La afectación orgánica es variable e impredecible, aunque el hígado, como principal centro de almacenamiento de hierro, suele verse afectado. No es infrecuente que el problema se detecte por la elevación de las enzimas hepáticas, determinadas en una revisión de rutina[64]. Sin embargo, la reciente habilitación de las correspondientes pruebas genéticas ha hecho que, en la actualidad, sea más común la presentación en familiares asintomáticos de probandos.

En el hígado, el aumento del depósito de hierro termina por causar fibrosis y cirrosis. Conviene precisar que algunos pacientes con HCH y sobrecarga de hierro evolucionan a fibrosis incluso en presencia de concentraciones séricas normales de transaminasas[65]. La flebotomía terapéutica induce regresión de algunas de las alteraciones, particularmente en la enfermedad temprana[66]. Otras causas de hepatopatía importante son comunes en pacientes con HCH y pueden contribuir a la afectación hepatocelular[65]. En personas con cirrosis establecida, el riesgo de hepatoma maligno es 20 veces superior al de la población general, con mayor riesgo para los hombres que para las mujeres[67,68].

El depósito de hierro en el corazón induce anomalías en el sistema de conducción e insuficiencia cardiaca. Varios estudios desarrollados en amplias poblaciones con HCH y aterosclerosis no encontraron vínculos entre ambas entidades. No obstante, las concentraciones altas de ferritina, particularmente en un contexto de hepatopatía grasa no alcohólica, se asocian a lesión vascular por regulación al alza de la hepcidina[69-71]. La intolerancia a la glucosa tiende a ser un signo tardío en la HCH y se debe a progresiva acumulación de hierro en las células β pancreáticas, provocando concentraciones bajas de péptido C e insulina[72]. La función de las células α suele estar preservada y las concentraciones séricas de glucagón son normales o altas. En pacientes con HCH de presentación sintomática, la DM se ha constatado en alrededor del 50% de los casos. Sin embargo, para pacientes con HCH con resistencia temprana a la insulina y sin evidencia de cirrosis, la flebotomía puede revertir la disfunción de células β inducida por depósito de hierro[73,74]. El riesgo de DM es mayor en heterocigóticos para C282Y sin evidencia clínica de HCH que en los correspondientes controles[75,76].

La afectación hipofisaria en la HCH se debe a depósito de hierro, que induce reducción de las concentraciones séricas de hormonas secretadas, sobre todo por la parte anterior de la hipófisis, con la consiguiente pérdida de la libido y disfunción eréctil[77,78]. El hipogonadismo primario por sobrecarga testicular de hierro es mucho menos habitual[79]. La flebotomía terapéutica atenúa estos síntomas, particularmente en los hombres jóvenes[80]. Se cree que el hipotiroidismo en la HCH se debe a un efecto tóxico directo del hierro sobre las células tiroideas y se asocia a tiroxina baja y hormona estimulante de la tiroides elevada[81]. En estas personas, estas anomalías endocrinas contribuyen en ocasiones al desarrollo de osteoporosis.

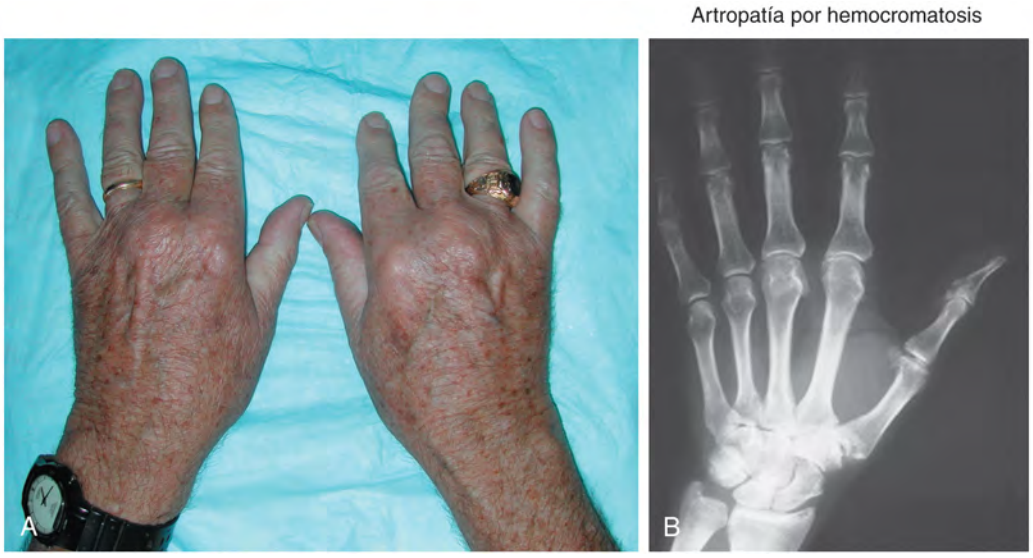
La pigmentación de la piel obedece a exceso de melanina y hierro en la epidermis. Se trata de un signo tardío, y el desarrollo de la denominada «diabetes bronceada» constituye la etapa terminal de los años de acumulación de hierro en los tejidos.

Los pacientes con HCH son especialmente sensibles a algunas infecciones. Las concentraciones séricas de hierro elevadas aumentan la virulencia bacteriana y, por otro lado, se cree que el exceso de hierro en los macrófagos reduce la fagocitosis[82]. Se recomienda especial precaución al consumir pescado sin cocinar, ante el riesgo de septicemia por *Vibrio vulnificus*. Además, las infecciones por *Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, Salmonella enteritidis* serotipo *typhimurium, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Rhizopus arrhizus* y especies del género *Mucor* causan enfermedad grave en pacientes con sobrecarga de hierro[9].

Además del mayor riesgo de hepatoma maligno en pacientes con cirrosis establecida, se ha referido una asociación independiente a cánceres no hepáticos, sobre todo tumores de mama y colorrectales, en homocigóticos para C282Y para el gen *HFE*[83]. La homocigosidad H63D confiere un aumento de tres veces del riesgo de cáncer colorrectal en portadores de mutación en el gen *MMR*[84]. El hierro es potencialmente carcinógeno a través de diversos mecanismos, entre los cuales se cuentan las propiedades inmunodepresoras y su función como cofactor esencial para el crecimiento de células tumorales y la catálisis de la formación de radicales hidroxilo. El riesgo de cáncer es, en cambio, menor con reservas de hierro reducidas[85].

Características articulares

La artralgia/artritis es una presentación frecuente en la HCH, que afecta al 50-80% de los pacientes e interfiere de modo considerable en su calidad de vida[86-92]. Aunque tiende a ser una manifestación tardía, el dolor articular es, a veces, el síntoma de presentación de la HCH, lo que debe alertar a un médico diligente de la posible presencia de un trastorno metabólico subyacente. La afectación articular puede ser generalizada, si bien las alteraciones de la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas son las más características[92] (fig. 125.1A y B). La artritis afecta a las articulaciones interfalángicas proximales, las muñecas, los hombros, las caderas, las rodillas y los tobillos[91]. Los pacientes sienten dolor y rigidez en las articulaciones afectadas,



● **Fig. 125.1** (A, B) Artritis de la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas, característica de la hemocromatosis hereditaria.

aunque no suele haber evidencia clínica de sinovitis. La lesión de cadera se presenta, aproximadamente, en el 25% de las personas con HCH y, tras una artroplastia de cadera, aumenta en ellas el riesgo de aflojamiento de la prótesis[93,94]. El diagnóstico diferencial de artropatía relacionada con la HCH comprende varios tipos de artrosis, artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria y artritis inducida por cristales. Es característico que el factor reumatoide sea negativo, aunque, en casos establecidos, las radiografías muestran hallazgos distintivos, como estrechamiento del espacio articular de la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas, osteófitos en gancho en la cara radial de las cabezas metacarpianas y condrocalcinosis, sobre todo en el fibrocartílago triangular adyacente a la estiloides cubital. La artritis relacionada con HCH es más frecuente en homocigóticos para C282Y masculinos que en otros genotipos[7].

Los mecanismos patógenos que subyacen a la artritis relacionada con HCH son desconocidos, y la prevalencia del dolor articular en esta alteración no se ha correlacionado con las reservas de hierro corporales. En este contexto se han implicado efectos tóxicos por depósito local de hierro, aceleración de los defectos de los cartílagos y mecanismos inmunológicos[88,89,95]. En el microscopio óptico, la membrana sinovial afectada muestra depósitos de hierro, en especial en las células de revestimiento, mientras que la infiltración de células inflamatorias no es característica[96-98]. Se ha descrito infiltración de neutrófilos en la capa de subrevestimiento sinovial[99]. En ocasiones se observan cristales de apatita y de pirofosfato cálcico dihidratado, aunque no se conoce el motivo por el que estos se expresan preferentemente en la HCH. En asociación a la mayor incidencia de la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado, se ha sugerido la posible implicación de un fragmento de la hormona paratiroidea (PTH 44-68)[100]. Los síntomas articulares de la HCH tienden a no mejorar tras la flebotomía terapéutica.

Diagnóstico diferencial

Ante la falta de un mecanismo fisiológico que favorezca la excreción de hierro, la inevitable consecuencia del incremento de su absorción es la sobrecarga de hierro, que puede deberse a defectos hereditarios del metabolismo del hierro o, como ya se ha indicado, a otras causas secundarias (tabla 125.3). Se debe obtener una completa anamnesis de los medicamentos utilizados, incluidos los comprimidos de hierro dispensados sin receta, con revisión de las posibles transfusiones. La eritropoyesis, ineficaz en trastornos como las talasemias o la anemia sideroblástica, también causa acumulación de hierro. La porfiria cutánea tardía (PCT) se asocia a hiperferritinemia, altos valores de saturación de transferrina y aumento de la incidencia de mutaciones en el *HFE*[101]. Sin embargo, los hallazgos clínicos, fundamentalmente cutáneos, distinguen esta enfermedad de la HCH. Las concentraciones de ferritina elevadas se asocian, a veces, a inflamación grave. La interleucina 6 es un potente estimulante de la hepcidina a través de la

TABLA 125.3 Diagnóstico diferencial de la sobrecarga de hierro

Hemocromatosis hereditaria
Hemocromatosis asociada a HFE
Homocigosis para C282Y o heterocigosis para C282Y/H63D (tipo 1)
Hemocromatosis no asociada a HFE
Mutaciones de hemojuvelina/hepcidina (tipo 2)
Mutaciones del receptor 2 de transferrina (tipo 3)
Mutaciones de ferroportina (tipo 4)
Otras opciones
Síndrome de sobrecarga de hierro de tipo africano
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia familiar
Síndrome de hiperferritinemia y cataratas
Neuroferritinopatía
Sobrecarga de hierro secundaria
Anemias por carga de hierro
Eritropoyesis ineficaz
• Talasemias/anemia sideroblástica/mielodisplasia
Eritropoyesis aumentada
• Anemia hemolítica crónica
Sobrecarga de hierro parenteral
Transfusiones sanguíneas múltiples
Inyecciones de hierro múltiples
Hepatopatía crónica
Hepatitis B y C
Hepatopatía alcohólica
Esteatosis
Porfiria cutánea tardía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vía STAT3, con reducción de la absorción de hierro y elevación de las concentraciones tisulares y séricas de ferritina, aunque estos cambios van acompañados de baja saturación de transferrina[102]. La hepatopatía por hepatitis, consumo excesivo de alcohol e infiltración grasa se asocia a hiperferritinemia y valores de saturación de transferrina normales o elevados[103]. El alcohol, independientemente de la lesión hepática que provoca, induce síntesis de ferritina y sobrecarga de hierro en personas que toman más de dos bebidas alcohólicas al día[68,104].

Pruebas diagnósticas

Un elevado índice de sospecha es útil cuando un paciente presenta dolor articular y enzimas hepáticas anómalas. Aunque el diagnóstico diferencial es amplio, los valores elevados de ferritina y saturación de transferrina (hierro sérico × 100/capacidad de fijación de hierro total) son altamente indicativos del diagnóstico de HCH. El hierro sérico se mide con el paciente en ayunas, ya que las concentraciones pueden aumentar después de una comida. Las concentraciones de ferritina altas también obedecen en ocasiones a inflamación sistémica o neoplasia maligna, si bien estas entidades se suelen vincular a saturación de transferrina reducida. Otras causas de saturación de transferrina elevadas comprenden el hierro sérico alto, por citolisis hepática, o las concentraciones bajas de transferrina, por insuficiencia hepática, por lo que ambas posibilidades deben descartarse. Si la ferritina es superior a 200 µg/l y la saturación de transferrina es mayor del 45%, se recomienda cribado genético. La detección de homocigosidad para la mutación de C282Y o de heterocigosidad compuesta para C282Y/H63D confirma el diagnóstico. Si estas mutaciones no están presentes y hay evidencia de sobrecarga de hierro, en un contexto de rasgos clínicos pertinentes, es posible considerar la investigación de trastornos genéticos más infrecuentes, como alteraciones en los genes que codifican la hemojuvelina, la hepcidina, el TfR2 o la ferroportina (v. tabla 125.2). La concentración de hepcidina podría ser útil, aunque actualmente esta determinación no está disponible sistemáticamente.

En casos establecidos, también se puede valorar una posible biopsia a efectos pronósticos. Los pacientes con mayor probabilidad de mostrar evidencia de cirrosis son los que presentan una combinación de concentración de ferritina superior a 1.000 µg/l, transaminasas elevadas y trombocitopenia[62,105]. En cambio, los pacientes con ferritina sérica inferior a 1.000 µg/l y sin factores de riesgo adicionales de hepatopatía es poco probable que padezcan cirrosis. Así pues, la biopsia se considera en pacientes con enfermedad avanzada o si el diagnóstico es dudoso, sobre todo en pacientes con evidencia de sobrecarga de hierro negativos para HFE. La HCH se distingue histológicamente de la cirrosis alcohólica por la distribución preferente del hierro en los hepatocitos, en la primera, y en las células de Kupffer, en la segunda[106]. La RM abdominal también se emplea para determinar la sobrecarga de hierro en órganos internos. Las secuencias con eco de gradiente ponderadas en T2 muestran disminución de la intensidad de señal y guardan una elevada correlación con las concentraciones hepáticas de hierro[107,108]. Esta técnica de imagen también permite identificar otras localizaciones de depósito de hierro (p. ej., bazo, páncreas, ganglios linfáticos y corazón). Dado que la HCH es una alteración sistémica, también debería investigarse diabetes, enfermedad tiroidea, hipogonadismo, osteoporosis y miocardiopatía. Deben descartarse cuadros simuladores de la enfermedad, como PCT, eritropoyesis ineficaz, abuso crónico de alcohol y síndrome metabólico.

Cribado

La mayor concienciación sobre la enfermedad y la disponibilidad del cribado genético han hecho posible que, en la actualidad, la HCH se diagnostique antes de la aparición de la tríada clásica de cirrosis, DM e hiperpigmentación cutánea. Sin embargo, en ocasiones se produce presentación tardía, particularmente en personas con factores de riesgo adicionales de sobrecarga de hierro o hepatopatía. En los casos en los que las pruebas genéticas han identificado riesgo de HCH, pero no existe evidencia clínica de enfermedad, se recomienda la realización una vez al año de pruebas de cribado bioquímicas con medición de la ferritina sérica, saturación de transferrina y enzimas hepáticas. Este seguimiento facilita la detección de la posible afectación orgánica y el inicio puntual del tratamiento.

Cribado de poblaciones

La HCH es una patología apropiada para el cribado de poblaciones, por su alta prevalencia, la potencial gravedad de la enfermedad, la disponibilidad de un tratamiento coste-efectivo y las repercusiones del diagnóstico precoz sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes afectados. Sin embargo, la penetrancia clínica de la HCH es baja y las consecuencias negativas (p. ej., relacionadas con los seguros y psicológicas) de hallar una mutación en un gen asociado en una persona sin evidencia de la enfermedad son considerables. En consecuencia, el cribado general de la HCH no se recomienda[19,107,109].

Cribado de personas con antecedentes familiares positivos

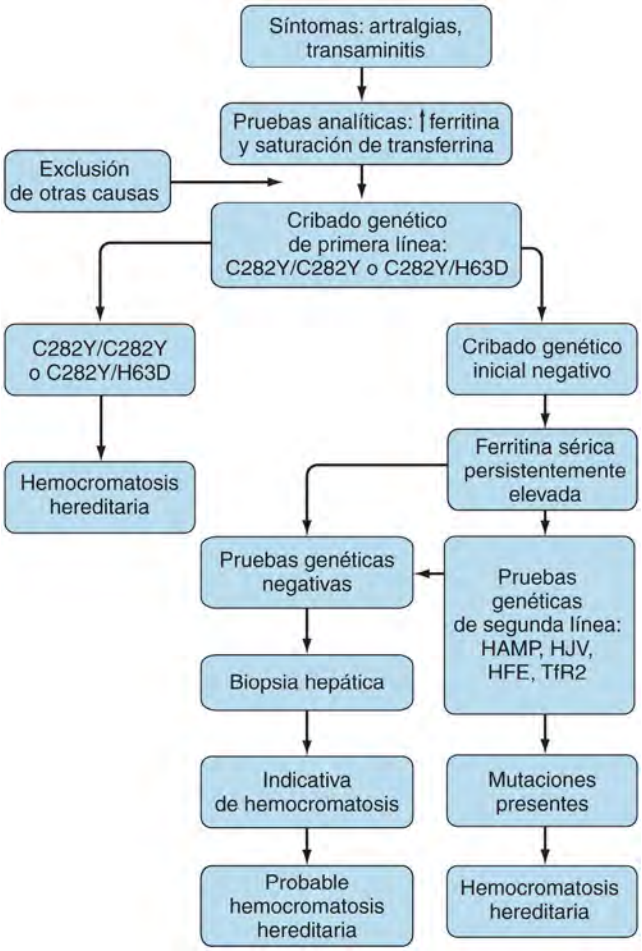
A las personas con un familiar de primer grado al que se le ha diagnosticado HCH se les deben realizar pruebas de detección de mutaciones en *HFE* y de evidencias de sobrecarga de hierro[19]. En el caso de los hijos de una persona con HCH, se aconseja que al otro progenitor se le realicen pruebas de detección previamente, ya que la descendencia solo estará afectada si ambos progenitores son portadores de la mutación pertinente. En familiares de primer grado de homocigóticos para C282Y, el grado de sobrecarga de hierro se asocia a la gravedad de la enfermedad en el probando[110]. El riesgo de toxicidad por hierro importante es extremadamente bajo para personas en las que se halla heterocigosidad para C282Y o H63D. En casos poco frecuentes, la homocigosidad para H63D se asocia a un leve exceso de hierro[26].

Cribado en pacientes con enfermedades relacionadas

La European Association for the Study of Liver Diseases ha recomendado la realización de pruebas de detección de HFE en pacientes con hepatopatía crónica idiopática y valores de saturación de transferrina elevados (fig. 125.2). Además, las pruebas de HFE han de considerarse en personas con PCT, condrocalcinosis bien definida y carcinoma hepatocelular, y en las afectadas por DM de tipo 1 de desarrollo tardío, dado que la homocigosidad para C282Y presenta una elevada prevalencia en estas enfermedades[107]. Los genotipos relacionados con HCH suponen un factor de riesgo de desarrollo de hepatopatía en presencia de enfermedades concomitantes importantes, en particular con hepatitis infecciosa crónica, PCT o esteatosis[19,111].

Tratamiento

La retirada de hierro del organismo puede abordarse mediante flebotomía, eritrocitaféresis o uso de quelantes del hierro. El tratamiento se divide en la fase de «reducción», para disminuir las concentraciones de ferritina hasta sus valores normales, y la fase de «mantenimiento», en la que la frecuencia de la retirada de hierro es menor y se procede al control de las concentraciones de ferritina. Algunas consecuencias del depósito de hierro se corrigen al reducir el hierro, pero no todas. La mayoría de los pacientes notan más bienestar y una mejoría de la pigmentación cutánea, y se han documentado también casos de mejoría de la función cardiaca, el control de la glucosa y la fibrosis hepática[66,107]. Sin embargo, los síntomas de artritis persisten, y la cirrosis establecida es irreversible[19].



● **Fig. 125.2** Algoritmo para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria.

La flebotomía es la base del tratamiento de la sobrecarga de hierro en un contexto de HCH. Cada 500 ml de sangre entera contienen hasta 250 mg de hierro, por lo que conseguir que las reservas de hierro se normalicen puede llevar más de 1 año con una flebotomía semanal. Se recomienda iniciar el tratamiento cuando las concentraciones séricas de ferritina se mantengan regular y progresivamente por encima de los intervalos de normalidad de referencia locales[109]. La flebotomía semanal de 500 ml de sangre ha de regularse en función de los valores de ferritina y hemoglobina/hematocrito, planteando como objetivo una concentración sérica de ferritina de 50 µg/l en ausencia de anemia. Los valores de saturación de transferrina no son una medida precisa de la eficacia terapéutica, por ser relativamente resistentes a los cambios en las reservas de hierro en homocigóticos para C282Y[112]. En la fase de mantenimiento, la frecuencia de la flebotomía depende de la respuesta al tratamiento. Es importante evitar la anemia, que puede desencadenar ulteriores disminuciones de las concentraciones de hepcidina y favorecer la absorción intestinal de hierro[109]. Aunque se trata de un procedimiento generalmente seguro y bien tolerado, entre los posibles efectos adversos de la retirada de hierro en la HCH se cuentan las arritmias cardiacas, que a veces se registran durante la movilización rápida de las reservas de hierro[113]. Los suplementos de vitamina C pueden agravar estos problemas, facilitando la liberación de hierro y aumentando la actividad prooxidante y la de los radicales libres[19,113,114]. En muchos países, la flebotomía terapéutica en pacientes con HCH contribuye a incrementar las reservas de sangre de donantes[107,112].

La eritrocitaféresis consigue retirar más eritrocitos por sesión que la flebotomía, preservando las plaquetas, las proteínas plasmáticas y los factores de coagulación[115]. Las concentraciones de hierro normales se alcanzan más rápidamente con esta técnica que con la flebotomía, aunque su coste es mayor. La necesidad de un mayor nivel de conocimientos y experiencia para realizar la eritrocitaféresis contribuye también a que no se use habitualmente para tratar la sobrecarga de hierro en personas con HCH[112].

Los quelantes del hierro se administran por vía oral (p. ej., deferasirox) o parenteral (p. ej., deferoxamina); no obstante, estos fármacos se asocian a más efectos adversos que la flebotomía, por lo que se reservan para pacientes que no toleran la flebotomía regular[112,116]. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) contribuyen potencialmente a reducir la absorción de hierro, ya que la disminución de la secreción gástrica aminora la solubilidad del hierro inorgánico y, en consecuencia, su absorción. Por otro lado, influyen en la captación de captación de hierro por los eritrocitos, que requieren cotransporte de protones[112]. Sin embargo, actualmente no hay evidencias que demuestren que el uso crónico de IBP afecte de modo considerable a las concentraciones de hierro en pacientes con HCH.

Las dosis altas de vitamina C facilitan la liberación de hierro y aumentan la actividad prooxidante y la de los radicales libres[19,113,114]. Por consiguiente, los pacientes con HCH no deben recibir aporte extra de vitamina C, aunque pueden continuar tomando frutas y verduras frescas que la contengan. Otra recomendación dietética es la reducción o evitación del consumo de alimentos ricos en hierro, como las carnes rojas o las vísceras. Los moluscos crudos implican riesgo adicional, por la posibilidad de contaminación con *V. vulnificus*[117]. Algunas bebidas alcohólicas contienen hierro y son potencialmente hepatotóxicas. Los pacientes afectados deben tomar alcohol solo ocasionalmente, ya que al parecer tienen un efecto sinérgico en presencia de sobrecarga de hierro sobre el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular[118]. El mantenimiento de un peso corporal correcto es importante, a fin de evitar el daño hepático asociado a esteatosis.

Dado que la patogenia del dolor articular en la HCH está poco clara, el tratamiento de la artritis en pacientes con esta alteración resulta insatisfactorio y, en ocasiones, los síntomas articulares progresan incluso con aplicación eficaz de la flebotomía. En algunos casos, dichos síntomas mejoran con antiinflamatorios no esteroideos, colchicina y corticoides intraarticulares. La osteoporosis es una posible complicación, particularmente en un contexto de hipogonadismo o reducción de la función tiroidea. La reposición hormonal, si está indicada, debe instaurarse, aunque en ocasiones es necesario un tratamiento adicional con calcio y bisfosfonatos.

Hay estudios en animales que sugieren que la sobrecarga de hierro contribuye a aumentar el riesgo global de carcinogenia, si bien la información epidemiológica que sugiere que este fenómeno es aplicable a seres humanos con HCH es escasa. En cualquier caso, en el marco de un abordaje holístico de estos pacientes, puede considerarse el cribado ajustado por edades de la neoplasia maligna[119].

Evolución

Cuanto antes se diagnostica la HCH, mejor es su pronóstico, ya que la mortalidad y la morbilidad están directamente correlacionadas con la magnitud de la sobrecarga de hierro y la consiguiente afectación orgánica. El riesgo absoluto de lesión hepática es de alrededor del 5% en hombres homocigóticos y del 1% en mujeres homocigóticas[120]. Sin embargo, el desarrollo de cirrosis es un importante indicador de disminución de la longevidad. En los pacientes con insuficiencia hepática relacionada con HCH que han recibido trasplante de hígado, las tasas de supervivencia son inferiores a las de las personas que reciben trasplante hepático por otros motivos. Es característico que la muerte postoperatoria en estas circunstancias se deba a complicaciones cardiacas o infecciones[121].

En ausencia de cirrosis o diabetes, los pacientes con HCH tienen una esperanza de vida normal[109]. Dada la importancia del diagnóstico temprano de este frecuente trastorno metabólico, el mantenimiento de una actitud vigilante en pacientes que presentan los primeros síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la enfermedad puede suponer una radical diferencia en sus vidas. En este contexto, el reumatólogo desempeña un papel particularmente relevante y ha de mantener un elevado índice de sospecha del posible diagnóstico de HCH en casos de artrosis o condrocalcinosis atípicos.

Conclusión

El cribado coste-efectivo centrado en las personas con mayor riesgo de afectación clínica, en asociación con un elevado grado de sospecha diagnóstica en pacientes con síntomas y signos manifiestos, reduce el número de pacientes que sufren lesión orgánica irreversible por HCH en la presentación. Además, un mayor conocimiento de los modificadores genéticos y medioambientales de la expresión clínica de la enfermedad contribuye a retrasar o atenuar las consecuencias de la sobrecarga de hierro en personas susceptibles. La medida en la que la enfermedad concomitante influye en el inicio y el alcance de la enfermedad es particularmente relevante, considerando el actual entorno de creciente incidencia de la obesidad, el síndrome metabólico y la esteatosis hepática. Aunque la flebotomía ha constituido la base del tratamiento durante muchos años, la fijación de objetivos precisos sobre reservas de hierro y concentraciones de ferritina merece una investigación más a fondo. El papel de los nuevos quelantes está siendo revisado y el desarrollo de péptidos/agonistas de la hepcidina, potencialmente capaces de corregir el déficit fisiológico vinculado al aumento de la absorción y el depósito de hierro, se muestran prometedores de cara al futuro y pueden contribuir a mejorar el conocimiento de la penetrancia clínica en pacientes con predisposición genética a la sobrecarga de hierro[109,122]. Entre tanto, el valor predictivo de las combinaciones en personas candidatas es posible que influya en las directrices sobre cribado y facilite un medio coste-efectivo para reducir la carga de enfermedad en poblaciones con riesgo de HCH[13].

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. von Recklinghausen FD: Uber haemochromatose: tageblatt versammlung dtsche naturforscher, *Artzte Heidelberg* 62:324-325, 1889.
2. Sheldon JH: *Haemochromatosis*, London, 1935, Oxford University Press.
3. Finch SC, Finch CA: Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease, *Medicine (Baltimore)* 34:381-430, 1955.
4. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, et al: Hémochromatose idiopathique maladie associée à l'antigene tissulaire HLA-3, *Nouv Presse Med* 4:1432, 1975.
5. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al: A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis, *Nat Genet* 13:399-408, 1996.
6. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al: A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene, *N Engl J Med* 341:718-724, 1999.
7. Gan EK, Ayonrinde OT, Trinder D, et al: Phenotypic expression of hereditary hemochromatosis: what have we learned from the population studies? *Curr Gastroenterol Rep* 12:7-12, 2010.
8. Fung E, Nemeth E: Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes, *Haematologica* 98:1667-1676, 2013.
9. Andrews NC: Disorders of iron metabolism, *N Engl J Med* 341:1986-1995, 1999.
10. Finch CA, Huebers H: Perspectives in iron metabolism, *N Engl J Med* 306:1520-1528, 1982.
11. Hallberg L, Brune M, Rossander L: The role of vitamin C in iron absorption, *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 30:103-108, 1989.
12. Hallberg L, Rossander L, Skanberg AB: Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man, *Am J Clin Nutr* 45:988-996, 1987.
13. Fleming RE, Bacon BR: Orchestration of iron homeostasis, *N Engl J Med* 352:1741-1744, 2005.
14. Petrak J, Vyoral D: Hephaestin—a ferroxidase of cellular iron export, *Int J Biochem Cell Biol* 37:1173-1178, 2005.
15. Kautz L, Nemeth E: Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism, *Blood* 124:479-482, 2014.
16. Janssen MC, Swinkels DW: Hereditary hemochromatosis, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23:171-183, 2009.
17. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization, *Science* 306:2090-2093, 2004.
18. Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, et al: BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism, *Nat Genet* 41:482-487, 2009.
19. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al: Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guidelines by the American Association for the study of liver diseases, *Hepatology* 54:328-343, 2011.
20. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al: The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation, *J Clin Invest* 110:1037-1044, 2002.
21. Roy CN: Anemia of inflammation, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:276-280, 2010.
22. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al: Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism, *Nat Genet* 46:678-684, 2014.
23. Ganz T: Erythropoietic regulators of iron metabolism, *Free Radic Biol Med* 133:69-74, 2019.
24. Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med* 350:2383-2397, 2004.
25. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, et al: The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis, *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:1403-1410, 2006.
26. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, et al: A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation, *Gastroenterol* 122:646-651, 2002.
27. Cazzola M, Cerani P, Rovati A, et al: Juvenile genetic hemochromatosis is clinically and genetically distinct from the classical HLA-related disorder, *Blood* 92:2979-2981, 1998.
28. Pietrangelo A: Non-HFE hemochromatosis, *Hepatology* 39:21-29, 2004.
29. Lanzara C, Roetto A, Daraio F, et al: Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis, *Blood* 103:4317-4321, 2004.
30. Bardou-Jacquet E, Cunat S, Beaumont-Epinette MP, et al: Variable age of onset and clinical severity in transferrin receptor 2 related haemochromatosis: novel observations, *Br J Haematol* 162:278-281, 2013.
31. Radio FC, Majore S, Binni F, et al: TFR2-related hereditary hemochromatosis as a frequent cause of primary iron overload in patients from Central-Southern Italy, *Blood Cells Mol Dis* 52:83-87, 2014.
32. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, et al: A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis, *Nat Genet* 28:213-214, 2001.
33. Montosi G, Donovan A, Totaro A, et al: Autosomal dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene, *J Clin Invest* 108:619-623, 2001.
34. Cremonesi L, Forni GL, Soriani N, et al: Genetic and clinical heterogeneity of ferroportin disease, *Br J Haematol* 131:663-670, 2005.
35. Gordeuk VR, Caleffi A, Corradini E, et al: Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the SCL40A1 (ferroportin 1) gene, *Blood Cells Mol Dis* 31:299-304, 2003.
36. Rivers CA, Barton JC, Gordeuk VR, et al: Association of ferroportin Q248H polymorphism with elevated levels of serum ferritin in african Americans in the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study, *Blood Cells Mol Dis* 38:247-252, 2007.
37. Fasano A, Colosimo C, Miyajima H, et al: Aceruloplasminemia: a novel mutation in a family with marked phenotypic variability, *Mov Disord* 23:751-755, 2008.

38. Pietrangelo A, Caleffi A, Corradini E: Non-HFE hepatic iron overload, *Semin Liver Dis* 31:302-318, 2011.
39. Cazzola M: Hereditary hyperferritinemia/cataract syndrome, *Best Pract Res Clin Haematol* 15:385-398, 2002.
40. Levi S, Cozzi A, Arosio P: Neuroferritinopathy: a neurodegenerative disorder associated with L-ferritin mutation, *Best Pract Res Clin Haematol* 18:265-276, 2005.
41. Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, et al: A new missense mutation in the L-ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload, *Haematologica* 94:335-339, 2009.
42. Whitington PF: Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis, *Semin Liver Dis* 27:243-250, 2007.
43. Kawabata H: The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis, *Int J Hematol* 107:31-43, 2018.
44. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population, *N Engl J Med* 352:1769-1778, 2005.
45. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al: Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis, *N Engl J Med* 358:221-230, 2008.
46. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al: HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity, *Hepatology* 50:94-101, 2009.
47. Constantine CC, Anderson GJ, Vulpe CD, et al: A novel association between a SNP in CYBRD1 and serum ferritin levels in a cohort study of HFE hereditary haemochromatosis, *Br J Haematol* 147:140-149, 2009.
48. Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, et al: Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis, *Hum Genet* 128:233-248, 2010.
49. Jacolot S, Le Gac G, Scotet V, et al: HAMP as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype, *Blood* 103:2835-2840, 2004.
50. Le Gac G, Scotet V, Ka C, et al: The recently identified type 2A juvenile haemochromatosis gene (HJV), a second candidate modifier of the C282Y homozygous phenotype, *Hum Mol Genet* 13:1913-1918, 2004.
51. Milet J, Dehais V, Bourgain C, et al: Common variants in the BMP2, BMP4, and HJV genes of the hepcidin regulation pathway modulate HFE hemochromatosis penetrance, *Am J Hum Genet* 81:799-807, 2007.
52. Van Vlierberghe H, Langlois M, Delanghe J, et al: Haptoglobin phenotype 2-2 overrepresentation in Cys282Tyr hemochromatotic patients, *J Hepatol* 35:707-711, 2001.
53. Osterreicher CH, Datz C, Stickel F, et al: TGF-beta1 codon 25 gene polymorphism is associated with cirrhosis in patients with hereditary hemochromatosis, *Cytokine* 31:142-148, 2005.
54. Barton JC, Wiener HW, Acton RT, et al: HLA haplotype A*03-B*07 in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload, *Blood Cells Mol Dis* 34:38-47, 2005.
55. Powell EE, Ali A, Clouston AD, et al: Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis, *Gastroenterology* 129:1937-1943, 2005.
56. Heritage ML, Murphy TL, Bridle KR, et al: Hepcidin regulation in wild-type and Hfe knockout mice in response to alcohol consumption: evidence for an alcohol-induced hypoxic response, *Alcohol Clin Exp Res* 33:1391-1400, 2009.
57. Ohtake T, Saito H, Hosoki Y, et al: Hepcidin is down-regulated in alcohol loading, *Alcohol Clin Exp Res* 31(S1):S2-S8, 2007.
58. Milward EA, Baines SK, Knuiman MW, et al: Non-citrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations, *Mayo Clin Proc* 83:543-549, 2008.
59. Nemeth E, Ganz T: The role of hepcidin in iron metabolism, *Acta Haematol* 122:78-86, 2009.
60. Goswami T, Andrews NC: Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing, *J Biol Chem* 281:28494-28498, 2006.
61. Bacon BR, Britton RS: The pathology of hepatic iron overload: a free radical mediated process? *Hepatol* 11:127-137, 1990.
62. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al: Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among US patients with phenotypic hemochromatosis, *Ann Intern Med* 138:627-633, 2003.
63. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al: A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment, *Am J Med* 106:619-624, 1999.
64. Bacon BR, Sadiq SA: Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s, *Am J Gastroenterol* 92:784-789, 1997.
65. Cherfane CE, Hollenbeck RD, Go J, et al: Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? *Am J Med* 126:1010-1015, 2013.
66. Falize L, Guillygomarch A, Perrin M, et al: Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases, *Hepatology* 44:472-477, 2006.
67. Kew MC: Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma, *Liver Cancer* 3:31-40, 2014.
68. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al: Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives, *Gastroenterology* 125:1733-1741, 2003.
69. Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, et al: Hereditary hemochromatosis and risk of ischemic heart disease, *Circulation* 112:185-193, 2005.
70. Engberink MF, Povel CM, Durga J, et al: Hemochromatosis (HFE) genotype and atherosclerosis: increased susceptibility to iron-induced vascular damage in C282Y carriers? *Atherosclerosis* 211:520-525, 2010.
71. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, et al: Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21:568-575, 2011.
72. Kishimoto M, Endo H, Hagiwara S, et al: Immunohistochemical findings in the pancreatic islets of a patient with transfusional iron overload and diabetes: case report, *J Med Invest* 57:345-349, 2010.
73. Equitani F, Fernandez-Real JM, Menichella G, et al: Bloodletting ameliorates insulin sensitivity and secretion in parallel to reducing liver iron in carriers of HFE gene mutations, *Diabetes Care* 31:3-8, 2008.
74. Utzschneider KM, Kowdley KV: Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice, *Nat Rev Endocrinol* 6:26-33, 2010.
75. Salonen JT, Tuomainen TP, Kontula K: Role of C282Y mutation in haemochromatosis gene in development of type 2 diabetes in healthy men, *BMJ* 320:1706-1707, 2000.
76. Creighton Mitchell T, McClain DA: Diabetes and hemochromatosis, *Curr Diab Rep* 14:488, 2014.
77. Sondag MJ, Wattamwar AS, Aleppo G, et al: Hereditary hemochromatosis, *Radiology* 262:1037-1041, 2012.
78. Fujisawa I, Morikawa M, Nakano Y, et al: Hemochromatosis of the pituitary gland: MR imaging, *Radiology* 168:213-214, 1988.
79. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, et al: Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion, *Ann Intern Med* 101:629-632, 1984.
80. Cundy T, Butler J, Bomford A, et al: Reversibility of hypogonadotrophic hypogonadism associated with genetic hemochromatosis, *Clin Endocrinol* 38:617-620, 1993.
81. Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, et al: Thyroid disease in hemochromatosis, *Arch Intern Med* 143:1890-1893, 1983.
82. van Asbeck BS, Verbrugh HA, van Oost BA, et al: Listeria monocytogenes meningitis and decreased phagocytosis associated with iron overload, *BMJ* 284:542-544, 1982.
83. Osborne NJ, Gurrin LC, Allen KJ, et al: HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer, *Hepatology* 51:1311-1318, 2010.
84. Shi Z, Johnstone D, Talseth-Palmer BA, et al: Haemochromatosis HFE gene polymorphisms as potential modifiers of hereditary non-polyposis colorectal cancer risk and onset age, *Int J Cancer* 125:78-83, 2009.
85. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, et al: Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial, *J Natl Cancer Inst* 100:996-1002, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

86. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J, et al: Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis, *J Rheumatol* 30:121-125, 2003.
87. von Kempis J: Arthropathy in hereditary hemochromatosis, *Curr Opin Rheumatol* 13:80-83, 2001.
88. Schumacher HR: Haemochromatosis, *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:277-284, 2000.
89. Ines LS, da Silva JA, Malcata AB, et al: Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of the disease, *Clin Exp Rheumatol* 19:98-102, 2001.
90. Adams PC, Speechley M: The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis, *J Rheumatol* 23:707-710, 1996.
91. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, et al: Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis, *Arthritis Rheum* 62:3792-3798, 2010.
92. Cunnane G, O'Duffy JD: The iron salute sign of haemochromatosis, *Arthritis Rheum* 38:558, 1995.
93. Axford JS, Bomford A, Revell P, et al: Hip arthropathy in genetic hemochromatosis: radiographic and histologic features, *Arthritis Rheum* 34:357-361, 1991.
94. Lunn JV, Gallagher PM, Hegarty S, et al: The role of hereditary hemochromatosis in aseptic loosening following primary total hip arthroplasty, *J Orthop Res* 23:542-548, 2005.
95. Arosa FA, Oliveira L, Porto G, et al: Anomalies of the CD8+ T cell pool in haemochromatosis, *Clin Exp Immunol* 107:548-554, 1997.
96. Schumacher HR: Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis, *Ann Rheum Dis* 31:465-473, 1972.
97. Walker RJ, Dymock IW, Ansell ID, et al: Synovial biopsy in hemochromatosis arthropathy, *Ann Rheum Dis* 31:98-102, 1972.
98. Bomers MK, Terpstra V: Arthritis caused by hereditary hemochromatosis, *Arthritis Rheum* 62:3791, 2010.
99. Heiland GR, Aigner E, Dallos T, et al: Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy, *Ann Rheum Dis* 69:1214-1219, 2010.
100. Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moirand R, et al: Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis, *Arthritis Rheum* 42:799-806, 1999.
101. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, et al: Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls, *Hepatology* 46:1071-1080, 2007.
102. Wrighting DM, Andrews NC: Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3, *Blood* 108:3204-3209, 2006.
103. Brudevold R, Hole T, Hammerstrom J: Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload, *PloS One* 3:e3547, 2008.
104. Lieb M, Palm U, Hock B, et al: Effects of alcohol consumption on iron metabolism, *Am J Drug Alcohol Abuse* 37:68-73, 2011.
105. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al: Non-invasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis, *Hepatology* 36:673-678, 2002.
106. Chung RT, Misdraji J, Sahani DV: Case 33-2006. A 43-year-old man with diabetes, hypogonadism, cirrhosis, arthralgias and fatigue, *N Engl J Med* 355:1812-1819, 2006.
107. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis, *J Hepatol* 53:3-22, 2010.
108. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al: Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI, *Lancet* 363:357-362, 2004.
109. Van Bokhoven MA, van Deursen CT, Swinkels DW: Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis, *BMJ* 342:218-223, 2011.
110. Jacobs EM, Hendriks JC, van Deursen CT, et al: Severity of iron overload of proband determines serum ferritin levels in families with HFE-related hemochromatosis, *J Hepatol* 50:174-183, 2009.
111. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis, *Gastroenterology* 110:1107-1119, 1996.
112. Adams PC, Barton JC: How I treat hemochromatosis, *Blood* 116:317-325, 2010.
113. Tavill AS: Diagnosis and management of hemochromatosis, *Hepatology* 33:1321-1328, 2001.
114. Lynch SR, Cook JD: Interaction of vitamin C and iron, *Ann N Y Acad Sci* 355:32-44, 1980.
115. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, et al: Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial, *Transfusion* 52:470-477, 2012.
116. Barton JC: Chelation therapy of iron overload, *Curr Gastroenterol Rep* 9:74-82, 2007.
117. Barton JC, Acton RT: Hemochromatosis and Vibrio vulnificus wound infections, *J Clin Gastroenterol* 43:890-893, 2009.
118. Britton RS, Bacon BR: Hereditary hemochromatosis and alcohol: a fibrogenic cocktail, *Gastroenterology* 122:563-565, 2002.
119. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A: Iron and cancer risk—a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:12-31, 2014.
120. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, et al: Screening for hemochromatosis—high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons, *Scand J Gastroenterol* 36:1108-1115, 2001.
121. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al: Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the National Hemochromatosis Transplant Registry, *Gastroenterology* 129:494-503, 2005.
122. Katsarou A, Pantopoulos K: Hepcidin Therapeutics, *Pharmaceuticals*, 2019, epub ahead of print.

126

Artropatía hemofílica

ASTRID E. PULLES, LIZE F.D. VAN VULPEN
Y FLORIS P.J.G. LAFEBER

PUNTOS CLAVE

- La complicación reumatológica más frecuente de la hemofilia grave es la artropatía hemofílica, que afecta principalmente a los codos, las rodillas y los tobillos.
- Una cascada combinada de procesos degenerativos e inflamatorios iniciada por hemorragias articulares recurrentes da lugar a la artropatía hemofílica.
- Otras complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia son la hemorragia de músculos y tejidos blandos, la sinovitis crónica inducida por los procesos inflamatorios, los pseudotumores y la osteoporosis.
- El tratamiento tiene como objetivo la prevención de la hemartrosis recurrente mediante terapia profiláctica de sustitución con factores.
- Si las medidas conservadoras fracasan, la cirugía ortopédica, que incluye la artroplastia total, está indicada y puede efectuarse en condiciones seguras mediante tratamiento sustitutivo de factores de coagulación.

Introducción

La hemorragia articular espontánea es una manifestación característica del trastorno hereditario de la coagulación denominado hemofilia[1], si bien también se relaciona con otros trastornos de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand[2], con complicaciones del tratamiento anticoagulante[3], o con traumatismos[4] o cirugía articular mayor[5]. Con independencia de la causa subyacente, la hemartrosis da lugar a una lesión importante del tejido articular y a la consiguiente morbilidad, igualmente importante.

La hemofilia es un trastorno de la coagulación recesivo ligado al cromosoma X, causado por deficiencia de los factores de coagulación VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B; enfermedad de Christmas). La hemofilia presenta una frecuencia estimada de 1 entre cada 5.000-10.000 nacidos de sexo masculino[6,7], y el 80-85% de los casos corresponde a la hemofilia A. La falta de actividad de los factores de coagulación conduce a una generación de trombina inadecuada y, en consecuencia, tendencia a la hemorragia. El fenotipo clínico está estrechamente correlacionado con la cantidad de factor de coagulación presente, expresada como porcentaje de la actividad del factor de coagulación normal en la sangre. Los pacientes con hemofilia grave tienen menos del 1% de actividad del factor de coagulación, mientras que, en los casos moderados o leves, dicha actividad está entre el 1 y el 5%, y entre el 5 y el 40%, respectivamente[8]. La hemorragia espontánea afecta a pacientes con hemofilia grave; es, en cambio, menos habitual en personas con hemofilia moderada, en tanto que los afectados por hemofilia leve solo presentan este tipo de hemorragia tras sufrir un traumatismo importante o cuando se les realiza cirugía. El fenotipo también se ve afectado por otros mecanismos, como los factores genéticos, la edad en el primer episodio de hemorragia articular, los factores ambientales, los factores trombóticos concomitantes y la actividad fibrinolítica[9-11]. En personas con hemofilia grave, el 70-80% del total de episodios hemorrágicos se registran en las articulaciones, espontáneamente o en respuesta a estrés o traumatismos[12,13]. La predilección de la hemorragia por las articulaciones en detrimento de otras localizaciones se debe a una alteración del equilibro de la cascada de la coagulación. La expresión de factor tisular, que es el iniciador de la cascada de la coagulación[14,15], es relativamente baja, mientras que la concentración de inhibidores de la vía del factor tisular es relativamente alta en la articulación normal[16]. Por consiguiente, la generación de trombina en la articulación depende más del complejo tenasa intrínseco, en el que los factores VIII y IX desempeñan un importante papel. Además, la generación de trombina es necesaria para la activación del inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFI) en la articulación[17]. Una activación insuficiente del TAFI en el contexto de la hemofilia grave reduce la protección frente a la fibrinolisis mediada por el activador del plasminógeno de tipo urocinasa, además del aumento existente de la fibrinolisis local en la articulación hemofílica[18]. Por otro lado, otro de los elementos etiológicos implicados es la presencia de factores mecánicos que dañan el tejido sinovial, profusamente vascularizado, específicamente cuando se ha activado el proceso de neovascularización tras una primera hemorragia articular[19].

La hemorragia musculoesquelética y las complicaciones relacionadas con el tratamiento son los problemas más importantes que se plantean en la hemofilia. El desarrollo de aloanticuerpos dirigidos contra el factor de coagulación administrado (inhibidores) es habitual y las infecciones víricas de transmisión hemática, debido a productos derivados del plasma, causaron una importante morbilidad en la década de 1980.

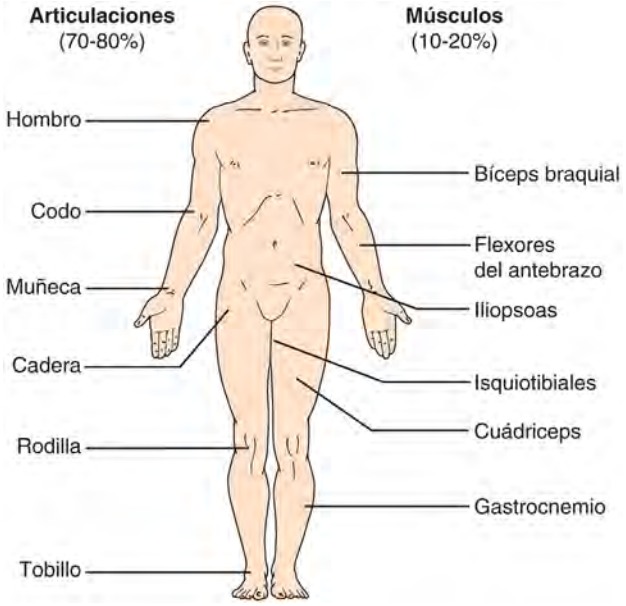
Características clínicas

La hemorragia en el sistema musculoesquelético presenta diversas características clínicas, con afectación articular, muscular y ósea. La distribución de las articulaciones y músculos más afectados se muestra en la figura 126.1.

Hemartrosis aguda

Casi todos los pacientes con hemofilia grave y la mitad de los que padecen enfermedad moderada experimentan hemartrosis. Las más afectadas son las articulaciones sinoviales grandes, en especial los tobillos, las rodillas y los codos[13]. La incidencia en las caderas y los hombros es inferior, y la registrada en las articulaciones más pequeñas es sensiblemente menor. En pacientes con hemofilia grave, la primera hemorragia articular suele producirse cuando empiezan a andar o correr, a una mediana de edad de 1,8 años[10]. A esta edad, los signos iniciales de hemorragia comprenden irritabilidad y menor uso de la extremidad

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 126.1** Articulaciones y músculos habitualmente afectados por hemorragia en la hemofilia. Además de la hemartrosis y el sangrado muscular, el 5-10% de los episodios corresponden a otras hemorragias mayores (p. ej., de membranas mucosas y digestivas), en tanto que menos del 5% de las hemorragias se producen en el sistema nervioso central.

afectada. Los niños mayores y los adultos a menudo describen el inicio de una hemorragia articular como una sensación de cosquilleo y tirantez de la articulación, seguida de una rápida inflamación, con pérdida de amplitud de movimiento (ADM), dolor y calor en la piel que cubre la articulación[1,20]. La flexión es la posición más cómoda y es fácil que la falta de uso (ausencia de movimiento para evitar el dolor) en ocasiones provoque espasmos musculares secundarios. El dolor remite con rapidez tras la reposición del factor de coagulación, con recuperación completa de la función articular en un plazo entre 8 y 24 h.

Con frecuencia, las hemorragias articulares presentan un patrón migratorio, pasando de una articulación a otra[13]. En alrededor del 25% de los casos de hemofilia grave se configura el patrón de la denominada «articulación diana», una articulación más propensa al sangrado que otras y que se define como aquella en la que se han registrado tres o más hemartrosis en los últimos 6 meses[19,21]. En la actualidad, en los pacientes hemofílicos más jóvenes, la articulación diana suele ser más el tobillo que el codo o la rodilla, y estos últimos suelen verse afectados antes de la introducción del tratamiento profiláctico de sustitución de factores de la coagulación.

Sinovitis

El sangrado articular recurrente conduce a un círculo vicioso, en el que el tejido sinovial es incapaz de eliminar los restos de sangre por completo, generando inflamación y proliferación sinovial[22,23]. También induce desarrollo de una densa red de vasos, nuevos y frágiles, bajo el tejido sinovial, haciendo que las articulaciones sean más vulnerables a ulteriores hemorragias (repetidas)[24,25]. En esta patología, la articulación parece inflamada, pero, en general, no tensa, a menudo es indolora y solo presenta calor leve. En las fases iniciales de la sinovitis, la ADM está preservada, mientras que en las fases crónicas a menudo se desarrolla una leve limitación, con deformidad en flexión. La administración de factor de coagulación se considera necesaria para romper el ciclo de autoperpetuación de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis y para prevenir la degeneración progresiva de la articulación. A diferencia de lo que sucede en la hemartrosis aguda, la reposición del factor de coagulación no modifica los signos clínicos de inmediato y está indicado un tratamiento a largo plazo[1].

Artropatía hemofílica

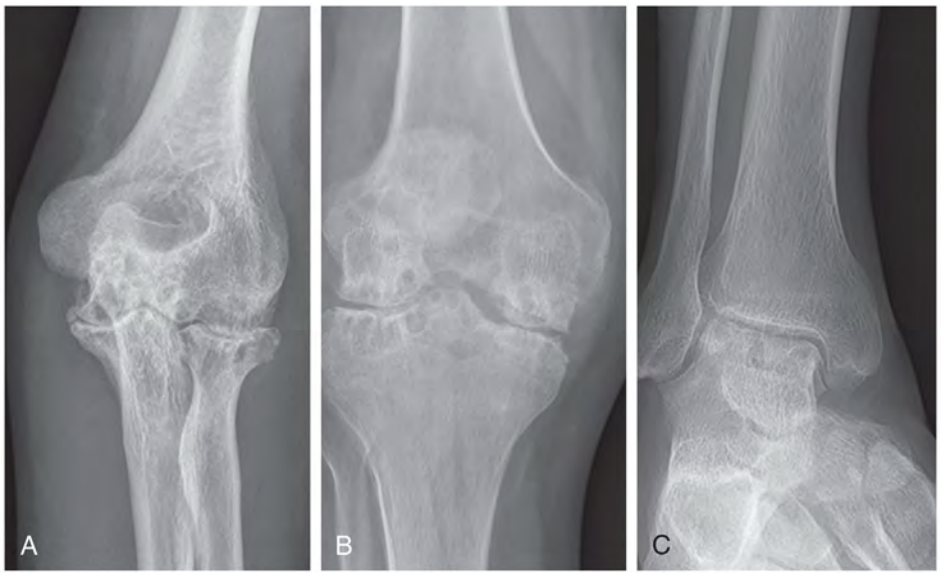
En última instancia, la hemorragia articular recurrente deriva, en ocasiones, en artropatía hemofílica (fig. 126.2). El número de hemartrosis necesario para causar un daño irreversible no se conoce y es probable que difiera según los pacientes. La degeneración progresiva del cartílago, la inflamación sinovial y las alteraciones óseas provocan dolor crónico, rigidez articular y limitación importante de la ADM. Sin la fisioterapia apropiada, el cuadro a menudo va acompañado de debilidad y contracturas musculares. En los casos más graves hay deformidad articular, subluxación, laxitud articular, mala alineación y artrodesis espontánea. La actividad física y la calidad de vida se ven sensiblemente condicionadas por la artropatía hemofílica, sobre todo en casos avanzados de la enfermedad[26,27]. La fibrosis sinovial progresiva disminuye la frecuencia de las hemartrosis en la artropatía terminal.

Hemorragia de músculos y tejidos blandos

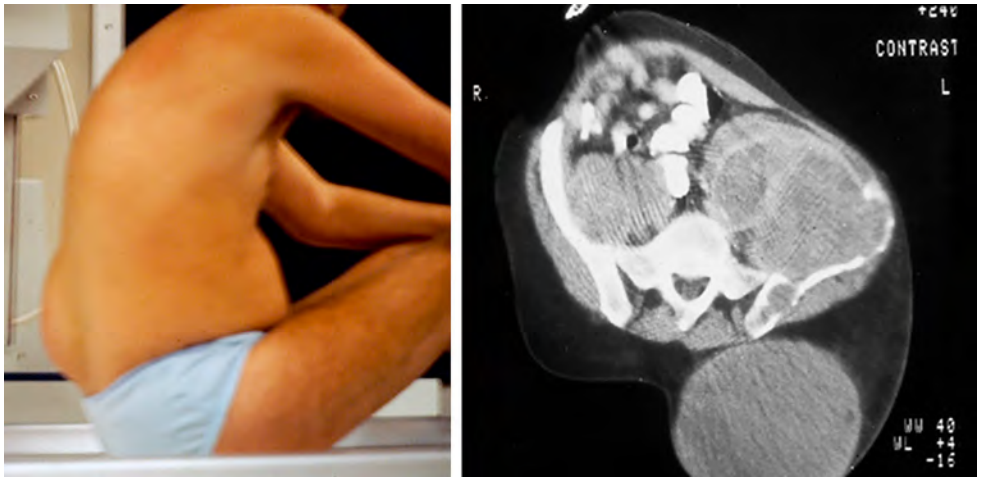
El músculo es la segunda localización más frecuente de hemorragia en personas con hemofilia y se ve afectado en el 10-20% de los casos[1]. El sangrado suele ser consecuencia de un impacto directo o un súbito estiramiento, y puede producirse en cualquier músculo del cuerpo, aunque las localizaciones más frecuentes son el psoas iliaco y el compartimento de los flexores del antebrazo[28]. Las características clínicas dependen del músculo implicado, si bien, en general, la hemorragia muscular suele tener una presentación más gradual que la hemartrosis y en ella los signos prodrómicos son infrecuentes. Una inflamación sensible a la palpación en el músculo, con dolor intenso ante el estiramiento o la contracción activa, evoluciona con rapidez a espasmo protector y posición flexionada. La exploración física muestra un hematoma doloroso palpable, con inflamación, calor y equimosis. El sangrado en compartimentos más profundos es, a veces, difícil de diagnosticar, por ausencia de síntomas visibles. La hemorragia en el iliopsoas suele manifestarse con dolor en el abdomen inferior, la ingle y/o la zona lumbar, y con dolor en la extensión, pero no en la rotación, de la cadera[29]. Una complicación de la hemorragia en curso de potencial riesgo vital es el síndrome compartimental, que se caracteriza por dolor intenso, tumefacción, tensión y deterioro sensitivo. La persistencia de una presión elevada puede desembocar en neuropatía y posible necrosis muscular[30,31]. Otras localizaciones de sangrado muscular asociado a neuropatía son los compartimentos posteriores de la parte inferior de la pierna y el grupo flexor del antebrazo. En ocasiones, la hemorragia muscular causa contractura permanente, resangrado, miositis osificante, lesiones nerviosas crónicas y formación de pseudotumores[29,32,33].

Pseudotumor

La formación de pseudotumores es una complicación, infrecuente pero grave, específica de la hemofilia, que se registra principalmente tras una terapia sustitutiva inadecuada o tras el desarrollo de un inhibidor[34]. Su prevalencia en la hemofilia grave es del 1-2%, y hasta del 10% en los pacientes hemofílicos con inhibidores[35], aunque estas cifras dependen en gran medida de la disponibilidad de concentrado de factores de coagulación. La hemorragia muscular repetida y no resuelta o la hemorragia subperióstica progresiva dan lugar a la formación de un hematoma en expansión indoloro, encapsulado y calcificado, con signos radiográficos potencialmente similares a los de las alteraciones tumorales, por lo que se conocen como pseudotumores (fig. 126.3)[1,36]. La expansión progresiva de un pseudotumor provoca erosión del hueso adyacente, compresión de estructuras neurovasculares, rotura espontánea, formación de una fístula y fracturas patológicas. Los pseudotumores presentan dos formas patológicas diferentes. En los adultos, suelen ser proximales (sobre todo en la pelvis o el fémur), se expanden



● **Fig. 126.2** Cambios radiográficos propios de la artropatía hemofílica en un paciente de 30 años con hemofilia grave. (A) Codo izquierdo. (B) Rodilla derecha. (C) Tobillo derecho. Todas las radiografías muestran estrechamiento del espacio articular y quistes subcondrales, más pronunciados en el codo y la rodilla.



● **Fig. 126.3** Pseudotumor que invade el ala izquierda del ilion en un paciente con hemofilia grave y un inhibidor.

lentamente y a menudo precisan resección quirúrgica. En cambio, en pacientes jóvenes, los pseudotumores son distales al codo o la rodilla, se producen por traumatismo directo, se desarrollan con rapidez y con frecuencia responden al tratamiento conservador, con inmovilización y reposición del factor[37].

Osteoporosis

Los pacientes con hemofilia presentan una densidad ósea sensiblemente menor que la de los controles equiparados por edad, lo que parece comenzar en la infancia[38-41]. La patogenia es multifactorial, con frecuentes factores predisponentes, como actividad con carga reducida, artropatía, atrofia muscular, bajo índice de masa corporal, presencia de un inhibidor e influencia de infecciones víricas de transmisión hemática y de su tratamiento[42-44]. Para mantener la masa ósea, deben promoverse las actividades con carga y considerar en casos seleccionados un aporte de suplementos de calcio y vitamina D[1].

Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de hemofilia se establece cuando existen antecedentes familiares positivos. No obstante, hasta en una tercera parte de los casos estos antecedentes son negativos y la enfermedad es consecuencia de una mutación en la línea germinal *de novo,* aunque también se han dado casos de mosaicismo somático en abuelos[45,46]. Las características clínicas que plantean la posible sospecha de hemofilia son tendencia a la facilidad de aparición de equimosis en la primera infancia, sangrado espontáneo (especialmente en las articulaciones, los músculos y los tejidos blandos) y sangrado excesivo tras un traumatismo o después de la cirugía. Las pruebas de cribado en pacientes con diátesis hemorrágica de causa desconocida comprenden recuento plaquetario, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En la hemofilia son característicos el recuento plaquetario normal, el TP normal y el TTPa prolongado, que, no obstante, se aproxima al intervalo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

normalidad en casos leves. Deben realizarse determinaciones de los factores de coagulación específicos, a fin de determinar el tipo y la gravedad de la hemofilia y para diferenciarla de la enfermedad de von Willebrand. El diagnóstico se confirma mediante técnicas basadas en el ADN. El análisis genético para establecer la mutación causante es importante, teniendo en cuenta la contribución del defecto genético al riesgo de formación de inhibidores, para identificar a las portadoras y para el diagnóstico genético previo a la implantación[47]. Dada la escasa incidencia y la complejidad de la enfermedad, es aconsejable consultar a un médico especializado en hemostasia.

El control frecuente del estado musculoesquelético está indicado en pacientes con hemofilia, para facilitar el diagnóstico precoz, dado que la prevención es la piedra angular del tratamiento. El uso de herramientas de valoración en la exploración física ayuda a identificar los signos tempranos más sutiles de daño articular, a controlar la salud articular a lo largo del tiempo y a evaluar la eficacia del tratamiento. En este contexto se han desarrollado varios recursos específicos para la hemofilia[48-50].

La valoración clínica del sistema musculoesquelético cuando se produce una hemorragia aguda debe incluir evaluación de factores como calor, equimosis, inflamación, sensibilidad a la palpación, tono muscular, dolor, ADM, marcha y función[1,51]. Es difícil diferenciar la hemartrosis de las reagudizaciones de la artropatía hemofílica, debido a la superposición de síntomas[20].

Radiografía convencional

La radiología convencional es la técnica de imagen más habitual en la hemofilia y se emplea, sobre todo, para valorar alteraciones osteocondrales tardías. La clasificación radiológica de la artropatía hemofílica generalmente se establece según la escala de Pettersson (tabla 126.1)[52]. Este sistema de puntuación aditivo se basa en la valoración de los tobillos, las rodillas y los codos, con ocho parámetros puntuados: osteoporosis, hipertrofia epifisaria, irregularidad de la superficie subcondral, estrechamiento del espacio articular, formación de quistes subcondrales, erosión de los bordes articulares, incongruencia de las terminaciones óseas articuladas y deformidad articular. La escala de Pettersson se correlaciona bien con la función[53-55], aunque con ella solo se diagnostican los cambios artropáticos tardíos. Lo habitual es que se utilice para evaluar la progresión de la artropatía y para la planificación de la artrodesis o la artroplastia. Los sistemas de puntuación digital tal vez resulten más objetivos y registren mayor variabilidad interobservador que el método de Pettersson. El análisis digital de la artropatía hemofílica de rodilla es factible[56], aunque requiere adaptación a las características específicas de la propia artropatía hemofílica.

La sensibilidad de la radiografía para la detección de alteraciones tempranas en tejidos blandos, que se producen antes de que el daño de los cartílagos y los huesos sea irreversible, es escasa. La hemartrosis aguda se manifiesta con derrame articular y desplazamiento de las almohadillas grasas, aunque es difícil de distinguir del derrame por hiperplasia sinovial.

TABLA 126.1 Escala de Pettersson[52]

Articulación: codo/rodilla/tobillo		Puntuación
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Hipertrofia de la epífisis	Ausente	0
	Presente	1
Irregularidad de la superficie subcondral	Ausente	0
	Parcialmente implicada	1
	Totalmente implicada	2
Estrechamiento del espacio articular	Ausente	0
	Espacio articular >1 mm	1
	Espacio articular <1 mm	2
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0
	1 quiste	1
	>1 quiste	2
Erosión de los bordes articulares	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia importante de las terminaciones óseas articuladas	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciada	2
Deformidad articular (angulación y/o desplazamiento)	Ausente	0
	Leve	1
	Pronunciada	2
Total (máximo de 13 puntos por articulación)		

Las radiografías de las seis articulaciones (ambas rodillas, ambos tobillos y ambos codos) se puntúan por separado. La suma de estos puntos, con un máximo de 78 por paciente, es la puntuación de Pettersson.

Resonancia magnética

A medida que el tratamiento preventivo mejora y disminuye el daño articular, la RM, más sensible, tiene ventajas evidentes en relación con la radiografía en la evaluación de la eficacia terapéutica. La RM permite visualizar pequeñas alteraciones, como depósitos de hemosiderina, hipertrofia sinovial y lesiones condrales menores sin estrechamiento del espacio articular[57], aunque los artefactos de sensibilidad pueden obstaculizar la interpretación de los depósitos de hemosiderina, la hipertrofia sinovial y la integridad del cartílago periférico[58]. Las implicaciones clínicas de estos pequeños cambios, en especial en ausencia de notificación de hemorragias articulares, están aún por determinar[59], si bien, como en la artrosis, es posible que sirvan para predecir una ulterior lesión progresiva rápida. La RM también proporciona información más detallada sobre los cambios avanzados, como erosiones, quistes subcondrales y la destrucción de cartílago. Resulta útil en la evaluación detallada de un pseudotumor y de la sinovitis, o para el diagnóstico y seguimiento de una hemorragia en compartimentos profundos (p. ej., en el abdomen y el iliopsoas). El uso de la RM se ve limitado, no obstante, por su coste, su limitada disponibilidad, el tiempo realizado para capturar las imágenes de cada articulación, la necesidad de sedación en niños de corta edad y la posible necesidad de contrastes intraarticulares para visualizar los cambios osteocondrales iniciales[60].

Ecografía

Con la ecografía, cada vez más accesible en las consultas de reumatología, es posible diagnosticar cuadros como derrame articular, hipertrofia sinovial, anomalías de las superficies osteocondrales y pseudotumores[57,61]. Se ha cuestionado su capacidad para detectar derrames hemorrágicos y depósitos de hemosiderina[62-65]. Los hallazgos obtenidos mediante ecografía muestran una buena correlación con los de la RM

en cuanto a la evaluación de las articulaciones hemofílicas, con o sin artropatía, así como en lo que se refiere a los hallazgos clínicos y el estado funcional de la articulación[66-68].

La ecografía es menos costosa que la RM, más accesible, no requiere sedación en niños pequeños y facilita la investigación dinámica, por ejemplo, de la vascularidad de un pseudotumor. Sus desventajas son la variabilidad interobservador, la complejidad del análisis de sus imágenes y la dificultad para identificar cambios en estructuras profundas.

La ecografía a pie de cama (POCUS, *point-of-care ultrasound*), realizada por médicos no radiólogos con la debida formación, podría ser una herramienta válida y fiable para detectar signos iniciales de artropatía y hemartrosis[69-71]. La incorporación de la POCUS a las exploraciones clínicas habituales permite establecer rápidamente el diagnóstico, orientar el tratamiento, reducir los costes en comparación con los de una ecografía exhaustiva realizada por un radiólogo y obtener los resultados en el momento, lo que podría mejorar el cumplimiento[72-74].

Marcadores bioquímicos

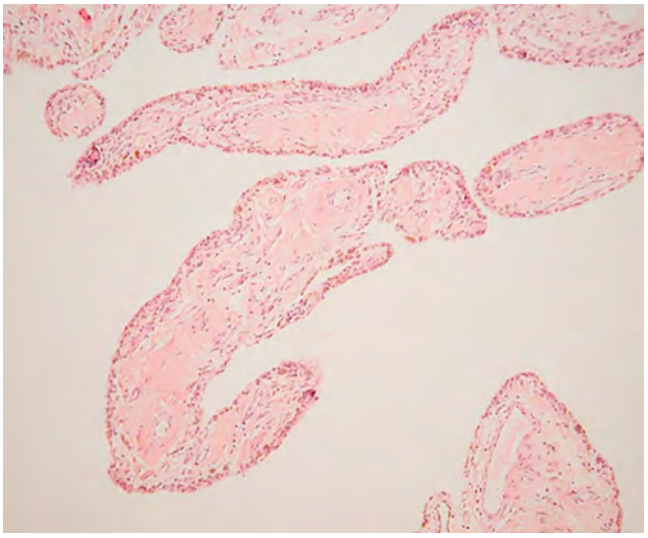
En el campo de la artrosis y la artritis reumatoide (AR) se han dedicado considerables esfuerzos a identificar marcadores bioquímicos en sangre y/u orina que ayuden a fijar el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento[75]. Hasta ahora, dichos marcadores se han empleado de manera dispersa en los ensayos clínicos y no se aplican en la práctica clínica. No obstante, en el campo de la artropatía hemofílica, pueden resultar útiles para ayudar a identificar la actividad destructiva del tejido en una hemorragia articular[76-79].

Patogenia

Aunque la presencia de sangre tiene efectos devastadores para la articulación, los mecanismos patógenos exactos de la artropatía hemofílica y, en particular, las alteraciones iniciales inducidas por la hemartrosis aguda, no se conocen por completo. Muestras quirúrgicas de artropatía terminal obtenidas de pacientes hemofílicos, junto con experimentos *in vitro* y con modelos animales, han indicado que son tres los principales procesos asociados: inflamación sinovial, degeneración del cartílago y remodelación ósea (fig. 126.4)[23,60,80,81]. A este respecto, la artropatía hemofílica presenta características propias de las articulaciones, tanto con AR como con artrosis (fig. 126.5)[82].

Inflamación y proliferación sinoviales

El tejido sinovial está altamente vascularizado y, en la hemofilia, fuerzas incluso mínimas pueden provocar hemartrosis. El llenado del espacio articular con sangre causa flujo de entrada de células inflamatorias en el tejido sinovial. Los sinoviocitos y macrófagos invasores evacuan completamente la sangre de la cavidad articular durante 3 o 4 semanas[19]. Unas 4 h después de la inducción de la hemartrosis, ya puede observarse eritrofagocitosis[83]. Se han constatado cambios adaptativos en la expresión de las proteínas reguladoras del hierro en la membrana sinovial de pacientes con hemofilia tras hemorragias articulares repetidas[84]. Ante hemartrosis sucesivas, la capacidad sinovial se ve superada y restos de sangre, en especial de hierro, se acumulan como depósitos de hemosiderina en el tejido sinovial e, incluso, en el cartílago[22]. La presencia de hierro desencadena una respuesta inflamatoria y estimula la proliferación de sinoviocitos (fig. 126.6). Las citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina (IL)1β, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), son producidas por los sinoviocitos cargados de hierro[22,82]. La membrana sinovial, normalmente fina, se torna irregular, macroscópicamente hipertrófica, vellosa, friable y altamente vascularizada[85,86]. Se ha sugerido que la proliferación sinovial es consecuencia de la expresión de un gen aberrante inducida por la sobrecarga de hierro[87]. Por medio de ella se produce una sobreexpresión del protooncogén *c-Myc,* asociada a proliferación de células sinoviales, y de la proteína *mdm2* de unión al supresor tumoral p53,

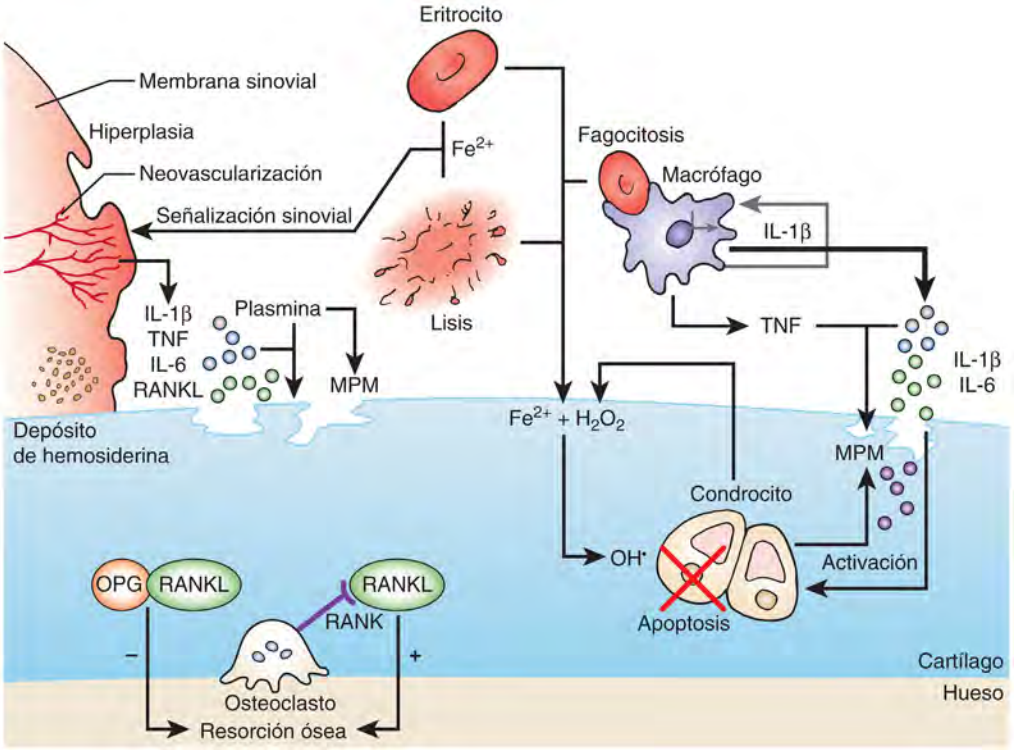


● **Fig. 126.4** Tejido sinovial de sinovitis hemofílica de la rodilla que muestra hipertrofia fibrosa, estructuras vasculares engrosadas y depósito de pigmentos de hierro en sinoviocitos superficiales y en macrófagos en las capas profundas. Tinción de hematoxilina y eosina ×1.000.

● **Fig. 126.5** Cambios en la articulación sinovial afectada por artropatía hemofílica.

lo que causa abolición de la apoptosis de las células sinoviales[88,89]. El aumento de la demanda de oxígeno por la membrana sinovial provoca hipoxia y, en consecuencia, induce potencialmente una liberación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular, y la formación de una densa red de capilares quebradizos bajo la membrana sinovial hipertrófica[24,90]. Este proceso lleva al establecimiento de un círculo vicioso, ya que estos frágiles vasos son más propensos a las hemorragias recurrentes[25,91]. Con el tiempo, se desarrolla sinovitis crónica, con paño sinovial que invade y erosiona el cartílago marginal[92] y, en última instancia, el tejido sinovial se vuelve fibrótico. La expresión de factor de crecimiento del tejido conjuntivo se encuentra aumentada en la membrana sinovial de los pacientes con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 126.6** Mecanismo propuesto de daño articular inducido por la sangre. La hemorragia articular provoca sinovitis, que da lugar a hipertrofia sinovial y remodelado vascular. La membrana sinovial inflamada produce plasmina, metaloproteinasas de la matriz (MPM) y citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 1β, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF), que causan alteraciones condrales. El cartílago también puede verse directamente afectado por la sangre. Las citocinas proinflamatorias derivadas de la membrana sinovial y de la sangre estimulan la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por parte de los condrocitos. En presencia de hierro procedente de los eritrocitos (Fe^{2+}), el peróxido de hidrógeno puede reaccionar de acuerdo con la reacción de Fenton, dando lugar a la producción de radicales hidroxilo (OH·), muy tóxicos, que provocan la apoptosis de los condrocitos. La inflamación también activa la vía del receptor activador del NF-κB (RANKL)/RANK/osteoprotegerina (OPG), con la consiguiente resorción ósea por los osteoclastos. La OPG protege a los huesos de una resorción excesiva al unirse al RANKL en lugar de a RANK.

hemofilia como respuesta a la presencia de productos de degradación de la sangre y se cree que actúa como mediador de la fibrosis persistente, junto con las concentraciones elevadas de factor de crecimiento transformante β1[93]. En este contexto se aprecian claras similitudes con la articulación reumatoide.

Degeneración de cartílagos

La destrucción de los cartílagos es consecuencia de procesos tanto dependientes como independientes de los mecanismos sinoviales. El paño sinovial invade el cartílago en la periferia de las articulaciones inflamadas. La membrana sinovial inflamada con hemosiderosis produce citocinas proinflamatorias destructoras de cartílago y proteasas degradadoras de la matriz condral[22,86]. Estas propiedades del tejido sinovial de destrucción del cartílago ya están presentes 24-48 h después de una hemorragia articular y causan daño a largo plazo[94,95].

La hemartrosis también ejerce efectos perjudiciales directos sobre el cartílago (v. fig. 126.6). La exposición de explantes condrales a sangre entera o a una combinación de eritrocitos y linfocitos mononucleares afecta sensiblemente al recambio de la matriz condral e induce apoptosis de los condrocitos[96,97]. Los mediadores proinflamatorios IL-1β y TNF, producidos directamente tras la exposición a la sangre, disminuyen de modo transitorio el recambio de proteoglucanos. La apoptosis de los condrocitos, que también se produce después de verse expuestos a la sangre, da lugar a la degradación irreversible del cartílago. La IL-1β induce la producción de H_2O_2 mediante la activación de los condrocitos, lo que, en combinación con el hierro derivado de los eritrocitos, genera estrés oxidativo[98-100]. El hierro combinado con H_2O_2 reacciona por medio de la reacción de Fenton para formar radicales hidroxilo, lo que a su vez conduce a apoptosis de los condrocitos[101]. Dado que dichos condrocitos apenas proliferan en el cartílago adulto y son los responsables de producir y mantener la matriz extracelular, su apoptosis provoca un deterioro prolongado de la renovación de la matriz. Resulta interesante destacar que estos efectos al parecer son más pronunciados en el cartílago articular inmaduro que en el maduro[102] y el cartílago deteriorado es, como mínimo, igual de propenso al daño articular inducido por la sangre que el sano[103]. Estos datos implican que es importante evitar las hemorragias articulares no solo en los niños, sino también en los pacientes que presenten articulaciones ya afectadas. Estos efectos directos sobre el cartílago en el que se registra destrucción de condrocitos son claramente característicos de la artrosis.

Cambios óseos

Los cambios que se producen en el hueso tras verse expuesto a la sangre consisten en formación de quistes, esclerosis subcondral, formación de osteofitos, aumento del tamaño de las epífisis y osteoporosis[104]. Todavía

están por aclarar los mecanismos fisiopatológicos exactos subyacentes a estos cambios, aunque se sabe que intervienen tanto factores indirectos (factores de riesgo, deficiencia de factor VIII, trombina) como directos (hemartrosis).

La disminución de la actividad física y de los ejercicios en descarga desde la infancia a consecuencia de la artropatía hemofílica son factores de riesgo importantes para la pérdida ósea en los pacientes con hemofilia. Además, los datos procedentes de experimentos indican que la deficiencia de factor VIII influye directamente en la densidad ósea por sí sola, con independencia de la hemartrosis, las diferencias en la actividad física y las comorbilidades[105-107]. El complejo factor VIII/factor de von Willebrand participa en la inhibición de la osteoclastogénesis a través de la activación de la vía del receptor activador del factor nuclear (RANK)/ligando de RANK/osteoprotegerina, con la consiguiente resorción ósea. Todavía no se ha establecido la función de la trombina. La disminución de la generación de trombina secundaria a la deficiencia de factor VIII podría aumentar la actividad de los osteoclastos, aunque los datos a este respecto son contradictorios[108]. La exposición a la sangre tiene un efecto directo sobre la densidad ósea, alterando el equilibrio local del recambio óseo después de la hemartrosis[109,110]. La pérdida ósea también se asocia a la inflamación, de manera que el aumento de la resorción ósea es una característica más notoria que la disminución de formación de hueso[111-113].

El triángulo de interacciones entre el daño del cartílago, la sinovitis y los cambios óseos clasifica claramente la artropatía hemofílica como una afectación de toda la articulación, al igual que la artrosis o la AR.

Tratamiento de la hemofilia

El tratamiento de la hemofilia consiste en la sustitución del factor de coagulación deficiente. Dicha sustitución se realizó por primera vez mediante transfusión de sangre entera y uso de fracciones obtenidas del plasma. La introducción de los concentrados de factores derivados del plasma en la década de 1960 mejoró de forma drástica los resultados del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia. La utilización de estos concentrados propició el tratamiento sustitutivo de factores de la coagulación, con lo que la gravedad de la enfermedad pasó de ser elevada a ser de orden menor[114]. Con ello se redujo el riesgo de hemorragias asociadas a infecciones de transmisión hemática. La introducción de concentrados seguros, altamente purificados, indujo una importante disminución del riesgo de transmisiones víricas.

Tradicionalmente, el tratamiento se ha venido instaurando en el momento en el que aparece la evidencia clínica de hemorragia (en lo que se conoce como tratamiento episódico o a demanda). Hoy día, la mayoría de los pacientes con hemofilia grave son tratados de modo preventivo, es decir, mediante inyecciones intravenosas periódicas destinadas a impedir las posibles hemorragias[1]. Dicho tratamiento se conoce como *profilaxis primaria,* ya que se inicia antes de la segunda hemorragia articular clínicamente importante y antes de los 3 años. En la *profilaxis secundaria,* el tratamiento regular se inicia tras dos o más hemorragias en las articulaciones grandes, aunque antes del inicio de la «enfermedad articular» evidente (documentada mediante exploración física y radiografía convencional). El tratamiento preventivo de sustitución de factores instaurado después del inicio de una «enfermedad articular» manifiesta se denomina *profilaxis terciaria.* El momento óptimo para el inicio de la profilaxis, la dosis más adecuada, la frecuencia de las inyecciones, los niveles objetivo de los factores y la idoneidad del mantenimiento indefinido de la profilaxis son aspectos que aún no están claros[115-118]. El abordaje de estas cuestiones continúa siendo sumamente importante, dado que esta profilaxis es un tratamiento de elevado coste.

La sustitución de factor VIII profiláctica con productos de semivida convencional suele precisar infusiones dos o tres veces por semana, mientras que el factor IX puede administrarse con menor frecuencia, al ser más prolongada su semivida. La carga de venopunciones continuadas en niños de corta edad es elevada. Por esta razón, en ocasiones se recurre a dispositivos de acceso venoso central, como las vías Port-A-Cath o Hickman, para conseguir un acceso venoso a largo plazo[119], aunque conllevan riesgo de infección y trombosis[120].

Recientemente se han introducido productos de semivida prolongada en el panorama terapéutico de la hemofilia[121]. La mayor biodisponibilidad se logra mediante PEGilación, sialilación y fusión del factor de coagulación a la albúmina o a un fragmento de una inmunoglobulina. Sobre todo en el caso del factor IX, se puede lograr una prolongación de la semivida hasta 100 h, lo que permite espaciar las sustituciones 1-2 semanas.

En pacientes con hemofilia A no grave o en portadores de hemofilia A, la desmopresina, análogo sintético de la vasopresina, puede administrarse para favorecer la liberación de factor VIII endógeno, factor de von Willebrand y activador del plasminógeno tisular, a partir de los sitios de almacenamiento endotelial y, posiblemente, de las plaquetas[122,123]. Dado que se ha indicado que unos niveles de factor VIII de, al menos, 30 U/dl son suficientes para el tratamiento de la hemorragia espontánea o postraumática y que, como promedio, cabe prever un incremento de unas tres veces en las concentraciones de factor VIII, se requiere una actividad de factor VIII residual superior al 10%. La capacidad de respuesta a la desmopresina ha de determinarse antes de aplicar el tratamiento terapéutico, ya que varía sensiblemente según los pacientes. La desmopresina está contraindicada en algunos grupos de pacientes, como los niños pequeños, los pacientes con comorbilidades cardiacas y los pacientes con epilepsia.

El tratamiento antifibrinolítico es útil para tratar o prevenir las hemorragias en áreas en las que la fibrinolisis está aumentada, como la piel y las superficies mucosas (epistaxis, menorragia o sangrado oral)[124]. Dicho tratamiento favorece la estabilidad de los coágulos, por inhibición de la activación del plasminógeno en el coágulo de fibrina. El ácido tranexámico, el antifibrinolítico más utilizado, actúa mediante unión reversible al plasminógeno, bloqueando su activación y su transformación en plasmina. El ácido aminocaproico ε es similar al tranexámico, aunque es menos utilizado por su semivida más breve, su menor potencia y su mayor toxicidad[125].

Para mejorar el tratamiento de la hemofilia, la investigación actual se centra en tratamientos distintos de factores (v. apartado «Inhibidores») y en el desarrollo de terapias de base génica[126]. La finalidad de la terapia génica es curar la hemofilia mediante la sustitución del gen defectuoso por un gen funcional. En la hemofilia B, se ha logrado la expresión de factor IX derivado de un vector tras transferencia mediada por vector vírico adenoasociado (AAV) en el hígado. No obstante, solo se consiguieron unas concentraciones terapéuticas, pero de corta duración, de factor IX en la circulación, o bien unos niveles de expresión prolongados, pero subóptimos, lo que mejora el tipo hemorrágico, pero no previene las hemorragias espontáneas y traumáticas[127-131]. Además, las dosis elevadas del vector se acompañaron de inflamación hepática y hepatotoxicidad, precisando tratamiento inmunodepresor transitorio con corticoides. Además, los niños, los hombres con hepatitis activa y las personas con inmunidad natural preexistente al AAV no fueron aptos para recibir este tratamiento. Recientemente, la transferencia de vector AAV en dosis bajas con expresión del factor IX Padua, una variante del factor IX con un alto grado de actividad específica, dio lugar a unos niveles de factor suficientes y mantenidos, redujo el riesgo de inflamación hepática, permitió retirar la profilaxis y casi eliminó las hemorragias y la necesidad de utilizar factores en diez pacientes con hemofilia[128].

Durante mucho tiempo, el uso de vectores AAV en la terapia génica para la hemofilia A se vio obstaculizado por el gran tamaño y la expresión ineficaz de la secuencia de codificación del factor VIII humano; sin embargo, recientemente se han descrito transferencias génicas con éxito en pacientes con hemofilia A, que se mantenían en unos niveles terapéuticos 1 año después de la transferencia génica[132]. No se observaron efectos secundarios importantes; no se produjo hepatotoxicidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes del factor VIII. Aunque estos estudios iniciales parecen prometedores, aún hay que superar numerosos obstáculos antes de que la terapia génica llegue a introducirse en la práctica habitual.

Complicaciones del tratamiento

Inhibidores

Los inhibidores son aloanticuerpos que neutralizan la actividad de los factores de coagulación tras la infusión de factor VIII o factor IX; se trata de anticuerpos pertenecientes principalmente a la subclase IgG_4. El riesgo de desarrollo de inhibidores es mayor durante el primer periodo de tratamiento, en especial en los 50-75 primeros días de exposición. Los pacientes con hemofilia A grave presentan, a lo largo de su vida, un riesgo de desarrollo de inhibidores del 20-30%, elevado en comparación con el de los que padecen enfermedad moderada o leve, en los que es del 5-10%[133,134]. Los inhibidores son mucho menos frecuentes en la hemofilia B, en la que solo están presentes en el 5% de los afectados[135]. Otros factores de riesgo son la edad y el número de exposiciones al factor, los antecedentes familiares de desarrollo de inhibidores, la raza, el genotipo de factor VIII causal, los polimorfismos en el sistema inmunitario y el tratamiento intensivo de sustitución del factor relacionado con cirugía o traumatismo[134,136]. El desarrollo de inhibidores del factor IX se asocia a reacciones alérgicas o anafilácticas graves ante la administración del factor, que casi nunca se dan en pacientes con hemofilia A[137]. El desarrollo de inhibidores puede sospecharse en pacientes que no responden a la infusión de factores de coagulación, en especial si antes sí lo hacían. En casos de hemofilia leve o moderada, la presencia de un inhibidor da lugar en ocasiones a la conversión del fenotipo de hemorragia en una forma más grave, ya que el inhibidor puede neutralizar el factor de coagulación sintetizado de forma endógena.

Los pacientes que presentan inhibidores se clasifican en función del título de estos, expresado en unidades de Bethesda. Los pacientes con títulos superiores a 5 unidades de Bethesda en cualquier momento se consideran grandes respondedores y mostrarán un aumento en el título de anticuerpos después de cada exposición al factor de coagulación. Cuando el nivel de respuesta es bajo, los títulos de anticuerpos son inferiores a 5 unidades de Bethesda y no aumentan tras la infusión de factor. En estos pacientes, el inhibidor es, en ocasiones, de efecto transitorio y el tratamiento de sustitución puede continuarse, con mínimos cambios en la dosis.

La erradicación de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunitaria (ITI), con administración frecuente de factor de coagulación, es satisfactoria hasta en el 70% de los casos de hemofilia A y en el 30% de los de hemofilia B[138,139]. La ITI en pacientes con hemofilia B comporta riesgo de reacciones anafilácticas y de desarrollo de síndrome nefrótico, por formación y depósito de inmunocomplejos en el riñón. En pacientes con hemofilia A resistente, el rituximab puede ser útil[140,141]. Otros tratamientos inmunodepresores útiles constan de dosis altas de prednisolona, ciclofosfamida o azatioprina[142].

El control de la hemorragia en pacientes con títulos bajos de inhibidores se consigue con dosis elevadas de concentrados de factor, mientras que, en pacientes con títulos de inhibidores altos, se administran agentes de derivación, como el factor VIIa recombinante y los concentrados de complejos de protrombina (activados)[143-145], que actúan potenciando la generación de trombina, independientemente de la presencia de factor VIII. Otra opción es el factor VIII recombinante porcino, recientemente desarrollado, que es menos sensible a la inactivación por parte de los anticuerpos inhibidores en comparación con el factor VIII humano, debido a su estructura diferente[146,147].

El aumento de los conocimientos sobre la cascada de coagulación ha dado lugar al desarrollo de nuevos agentes de derivación. El que se encuentra en una fase más avanzada de desarrollo clínico es el emicizumab, un anticuerpo biespecífico que remeda la función del factor VIII activado y del complejo tenasa intrínseco[148]. El emicizumab está aprobado para uso profiláctico en pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores y se administra por vía subcutánea una vez cada semana o cada 2 semanas. El uso concomitante de emicizumab y concentrados de complejo de protrombina activada puede dar lugar a acontecimientos adversos graves, como microangiopatía trombótica y tromboembolias secundarias a una producción excesiva de trombina[145,149]. Otros productos no tradicionales que se encuentran en desarrollo clínico son el fitusirán, un ARN de interferencia terapéutico dirigido contra la antitrombina, y anticuerpos dirigidos contra el inhibidor de la vía del factor tisular[150,151].

Infecciones víricas

El uso de concentrados de plasma inactivado no vírico, crioprecipitado o factores derivados del plasma, a partir de múltiples donaciones de sangre humana, dio en su momento lugar a elevados niveles de mortalidad y morbilidad, como consecuencia de infecciones víricas de transmisión hemática. Más del 90% de los pacientes con hemofilia tratados con estos productos antes de 1985-1987 fueron infectados por el virus de la hepatitis C[152-154]. En la mayoría de estos pacientes se desarrolló infección crónica y el 20-30% de ellos evolucionó a cirrosis hepática. La incidencia acumulada de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en EE. UU. en los años en los que alcanzó su máximo valor fue del 78%, entre receptores de factor VIII, y del 37%, entre receptores de factor IX[155]. Otros virus transmitidos son los de las hepatitis A, B o G y el citomegalovirus.

Para garantizar la seguridad de los concentrados de factores derivados de plasma, se toman diferentes medidas, como la selección de donantes sanos, el cribado de donaciones para comprobar la ausencia de virus de transmisión hemática y las pruebas de detección de marcadores víricos serológicas y de ácidos nucleicos. Además, son necesarias varias técnicas de inactivación vírica, como la pasteurización, la exposición a solventes-detergentes, el calor seco, la descomposición química con tiocianato sódico o la ultrafiltración[156,157].

La introducción de productos recombinantes y la aplicación de las citadas medidas han eliminado casi por completo la transmisión del VIH y del virus de la hepatitis C a través de los concentrados de factores[158,159]. La vacunación contra las hepatitis A y B continúa recomendándose para reducir el riesgo de infección, en cualquier caso bajo en la actualidad[160].

Tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas

Asistencia global

El mantenimiento de la salud musculoesquelética y la prevención de complicaciones requieren la optimización de las actividades físicas, con objeto de favorecer la mejora de la forma física y el desarrollo neuromuscular normal[161,162]. Para un abordaje óptimo de las complicaciones musculoesqueléticas, es necesario un planteamiento multidisciplinario. Dado que la prevención es la base del mantenimiento de la salud musculoesquelética, la atención médica prestada por especialistas en hemofilia es importante para prevenir y tratar adecuadamente las hemorragias, e identificar de forma temprana los posibles problemas musculoesqueléticos. La fisioterapia es necesaria para la recuperación después de las hemorragias musculoesqueléticas, a fin de mantener la fuerza muscular en personas con artropatía hemofílica establecida. El fisioterapeuta contribuye a la educación del paciente para que este evite las lesiones incapacitantes, presta asistencia durante los episodios hemorrágicos y participa en la rehabilitación a largo plazo y en las adaptaciones ortopédicas y del calzado[163]. En personas con artropatía terminal, la cirugía ortopédica es a menudo inevitable.

Hemartrosis aguda

El principal objetivo del tratamiento de la hemartrosis aguda es detener la hemorragia cuanto antes, administrando concentrados de factor de coagulación. La eficacia de la aspiración articular con sustitución de factor apropiada no está aún clara. En teoría, el acortamiento de la exposición del cartílago a la sangre limita el daño inducido por esta y podría prevenir el futuro daño del tejido[164]. Un estudio sobre los efectos a largo plazo de la aspiración articular combinada con corticoides intraarticulares como tratamiento de la hemartrosis aguda refirió que la articulación se mantenía en un estado clínico saludable después de 11 años de seguimiento[165]. No obstante, hacen falta más datos para determinar el efecto de la aspiración articular sobre los resultados estructurales a largo plazo. La aspiración comporta riesgo de infección o hemorragias repetidas, e incluso cuando se procede a lavado articular, siempre es posible que queden restos de sangre en la articulación. Claramente, si la sospecha de infección es elevada, la artrocentesis es obligada para establecer el diagnóstico, aunque en general conviene evitarla. Según las directrices de la Federación Mundial de Hemofilia, la artrocentesis se considera en una articulación hemorrágica, tensa y dolorosa, que no mejora después de 24 h de tratamiento conservador y tras descartar el desarrollo de inhibidores[1]. La artrocentesis solo se efectúa tras reposición adecuada de factor de coagulación y en condiciones de asepsia estrictas. En las hemorragias recurrentes o masivas que no responden a la reposición del factor de coagulación, es posible valorar la embolización terapéutica.

El alivio del dolor se logra con analgésicos, aunque el método PRICE (protección, reposo, hielo, compresión, elevación) también suele recomendarse como abordaje del dolor, la inflamación y la hemorragia. La inmovilización y la evitación o minimización de la carga de peso sobre la articulación afectada es importante en la hemorragia activa y sirve a veces como protección contra el daño condral[166]. La utilidad de aplicar hielo sobre la zona de hemorragia es controvertida, ya que se ha sugerido que podría dificultar la coagulación[167]. No obstante, en pacientes hemofílicos se han descrito efectos beneficiosos de la crioterapia, como disminución del dolor y la hinchazón, sin complicaciones hemorrágicas[168]. Tan pronto como la inflamación y el dolor remiten, está indicada la rehabilitación activa para minimizar la atrofia muscular, evitar contracturas y recuperar la capacidad funcional.

Sinovitis crónica

En la sinovitis crónica, la articulación es vulnerable a las hemorragias repetidas, por lo que el objetivo de su tratamiento es reducir la irritabilidad sinovial. Ello se consigue mediante sustitución de concentrado de factor de coagulación (más intensa de lo habitual) durante 6-8 semanas, combinada con fisioterapia activa y frío. El uso de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 reduce la inflamación[169]. Otros antiinflamatorios no esteroideos deben evitarse, por la probable alteración de la función plaquetaria. Si las medidas conservadoras fracasan y la sinovitis crónica persiste, con hemorragias recurrentes frecuentes, en ocasiones está indicada la sinovectomía, quirúrgica, artroscópica o por inyección intraarticular de radiofármacos, radiocompuestos o plasma rico en plaquetas[170]. En este contexto suele preferirse la sinovectomía radioisotópica con un emisor β puro (itrio 90 o fósforo 32), por ser mínimamente invasiva y precisar una escasa reposición de factor y una rehabilitación menos intensa que otras técnicas. Se trata de un método muy satisfactorio para aliviar el dolor y reducir la hemartrosis; en la mayoría de los pacientes, la reducción es del 60-100%[171]. Si es necesario, la técnica puede repetirse a los 6 meses. Los datos disponibles sobre seguridad resultan tranquilizadores, sobre todo en lo que respecta al riesgo de neoplasias malignas[172,173]; no obstante, deben considerarse los potenciales efectos nocivos directos a largo plazo sobre el cartílago[174]. La sinovectomía química con rifampicina o clorhidrato de oxitetraciclina es dolorosa y debe repetirse semanalmente hasta que se controla la sinovitis, aunque es una alternativa válida cuando no se dispone de radioisótopos[175,176]. Las opciones quirúrgicas se prefieren en casos en los que la RM detecta hipertrofia sinovial grave o cuando hay quistes óseos, que comportan riesgo de dispersión de material radiactivo fuera del espacio intraarticular. La cirugía ortopédica en pacientes hemofílicos requiere un importante suministro de factor de coagulación y rehabilitación intensiva[177].

Artropatía hemofílica

En personas con artropatía hemofílica establecida, el objetivo del tratamiento es mejorar la función articular, aliviar el dolor y contribuir a la continuación o reanudación de las actividades cotidianas normales. Utilizando intervenciones conservadoras, es posible obtener sustanciales beneficios y posponer las intervenciones quirúrgicas. Para el alivio del dolor están indicados el tratamiento analgésico adecuado, la tracción manual de la articulación y, en algunos casos, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea[60,178]. La fisioterapia es esencial para el fortalecimiento y el estiramiento de los músculos, la estabilidad articular y el entrenamiento funcional. En pacientes con afectación de más de una articulación, la hidroterapia facilita el entrenamiento funcional con mínima carga de peso. Las adaptaciones ortopédicas y del calzado proporcionan inmovilización, soporte, estabilidad, compensación de las deformidades y reducción de la carga de peso[179,180]. En personas con artropatía de tobillo avanzada, la inmovilización con yeso facilita la valoración de la utilidad de una artrodesis.

En casos de artropatía terminal, la cirugía ortopédica está indicada con frecuencia. Pueden considerarse varias opciones quirúrgicas, dependiendo de la articulación o de la alteración específica que requieran corrección. Las artroplastias de rodilla y cadera y, con menor frecuencia, las de codo, hombro y tobillo son las más habituales. El tratamiento mediante artroplastia resulta satisfactorio en lo que respecta al alivio del dolor y a la mejora de las actividades funcionales y la participación. La sustitución de cadera suele mejorar la ADM, mientras que, tras la de rodilla, es posible que la ADM restringida limite la recuperación funcional[181]. Las prótesis articulares tienen una duración limitada y deben aplazarse al máximo para reducir el riesgo de que sea necesaria una cirugía de revisión. La artrodesis de tobillo es muy eficaz para aliviar el dolor y detener las hemorragias articulares recurrentes. Entre los inconvenientes de la artrodesis se cuentan pérdida de movilidad articular y posible sobrecarga de otras articulaciones y de la extremidad inferior/pie, que en ocasiones precisan reparación quirúrgica[182,183]. La artroplastia total de tobillo tiene la ventaja de preservar el movimiento y los datos limitados disponibles hasta el momento indican un resultado clínico favorable a largo plazo[184]. No obstante, los posibles problemas incluyen elevadas tasas de aflojamiento aséptico e infecciones profundas por escasa calidad del hueso, así como mayor riesgo de microhemorragias en la interfase prótesis-hueso[184-186]. Esta técnica se utilizó inicialmente con éxito para la artrosis[187], pero también parece que tiene resultados prometedores en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo[188,189]. Los pacientes han mostrado una mejoría clínica y estructural significativa durante varios años de aplazamiento de la primera prótesis hasta una edad en la que pueda durar de por vida.

Otras técnicas empleadas en la artropatía terminal o en contracturas graves comprenden liberación de contracturas de tejidos blandos, desbridamiento artroscópico de adherencias y compresiones intraarticulares, reconstrucción de tendones, osteotomía para corregir la deformidad angular y escisión de la cabeza del radio combinada con sinovectomía, cuando la hipertrofia y la erosión de la cabeza radial causan bloqueo mecánico de la rotación del antebrazo.

Las principales técnicas ortopédicas pueden aplicarse en condiciones seguras y satisfactorias, incluso en pacientes con inhibidores[190,191]. Las intervenciones quirúrgicas siempre deben efectuarse en un centro de tratamiento integral de la hemofilia o en colaboración con este[191-193]. Es necesario disponer de cantidades adecuadas de concentrado de factores de coagulación, así como del apoyo de un banco de sangre y de un laboratorio de análisis, para lograr un control fiable de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

factores de coagulación y las pruebas de inhibidores. En pacientes con artropatía en más de una articulación de las extremidades inferiores es posible combinar varias técnicas durante un ingreso hospitalario, en una sola sesión o escalonadas[194]. Por medio de este abordaje se reduce la cantidad necesaria de concentrado de factor de coagulación y es previsible una recuperación más rápida. La evaluación minuciosa por parte de un equipo multidisciplinario es un requisito previo para garantizar que la recuperación no sea alterada por ninguna de las intervenciones.

Conclusión

A pesar del uso de infusiones profilácticas de factor de coagulación iniciadas a edad temprana, no es posible prevenir por completo la hemartrosis y la consiguiente afectación articular. Los pacientes con hemofilia grave que reciben profilaxis con dosis intermedias continúan experimentando entre 0,8 y 2,7 hemorragias articulares al año[195]. Los pacientes con riesgo de desarrollo de lesión articular son los que no tienen acceso a tratamiento con factor de coagulación, los que desarrollan inhibidores, los que no cumplen adecuadamente el tratamiento con factor de coagulación, los que sufren hemorragias articulares no identificadas y, por tanto, no tratadas, los afectados por hemorragias postraumáticas y los que reciben tratamiento a demanda. Son necesarias estrategias diagnósticas que detecten precozmente los cambios y evalúen la progresión del daño articular con regularidad. Los marcadores bioquímicos de lesión tisular articular resultan muy prometedores en este campo.

La terapia génica destinada a «curar» la hemofilia afronta numerosos retos relacionados con su eficacia y su seguridad. Tratamientos específicos, como los opuestos a las citocinas inflamatorias[196-198] o los de reducción de los depósitos de hierro sinoviales[199], destinados a limitar la sinovitis y el daño condral, y las técnicas orientadas a la restauración del cartílago[200-203] en la lesión articular manifiesta, se cuentan entre los posibles nuevos abordajes, aunque la introducción de estas estrategias terapéuticas en la práctica clínica afronta aún numerosos obstáculos[204]. Los tratamientos quirúrgicos novedosos, como la tracción del tobillo para retrasar la necesidad de implantar una prótesis o practicar una artrodesis, podrían ampliar las opciones ortopédicas. Entre tanto es necesario centrarse en la prevención de la hemartrosis por reposición de los factores de coagulación, la educación del paciente, el alivio del dolor y el mantenimiento de la actividad física, con objeto de aminorar el desarrollo de artropatía terminal.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al: Guidelines for the management of hemophilia, *Haemophilia* 19:e1-e47, 2013.
2. van Galen KP, Mauser-Bunschoten EP, Leebeek FW: Hemophilic arthropathy in patients with von Willebrand disease, *Blood Rev* 26:261-266, 2012.
3. Andes WA, Edmunds JO: Hemarthroses and warfarin: joint destruction with anticoagulation, *Thromb Haemost* 49:187-189, 1983.
4. Shaerf D, Banerjee A: Assessment and management of posttraumatic haemarthrosis of the knee, *Br J Hosp Med* 69(459–460):62-63, 2008.
5. Saksena J, Platts AD, Dowd GS: Recurrent haemarthrosis following total knee replacement, *Knee* 17:7-14, 2010.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, et al: A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world, *Haemophilia* 18:e91-e94, 2012.
7. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al: A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world, *Haemophilia* 16:20-32, 2010.
8. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al: Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity, *J Thromb Haemost* 10:1938-1943, 2012.
9. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A: Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy, *Semin Thromb Hemost* 38:64-78, 2012.
10. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al: Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed, *Haemophilia* 11:438-443, 2005.
11. Nogami K, Shima M: Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia, *Semin Thromb Hemost* 41(8):826-831, 2015.
12. Fischer K, Collins P, Bjorkman S, et al: Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials, *Haemophilia* 17:433-438, 2011.
13. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, et al: Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A, *Haemophilia* 15:1210-1214, 2009.
14. Bach RR: Initiation of coagulation by tissue factor, *CRC Crit Rev Biochem* 23:339-368, 1988.
15. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS: Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis, *Am J Pathol* 134:1087-1097, 1989.
16. Brinkmann T, Kahnert H, Prohaska W, et al: Synthesis of tissue factor pathway inhibitor in human synovial cells and chondrocytes makes joints the predilected site of bleeding in haemophiliacs, *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32:313-317, 1994.
17. Wyseure T, et al: Defective TAFI activation in hemophilia A mice is a major contributor to joint bleeding, *Blood* 132(15):1593-1603, 2018.
18. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Coeleveld K, et al: Haemarthrosis stimulates the synovial fibrinolytic system in haemophilic mice, *Thromb Haemost* 110:173-183, 2013.
19. Mulder K, Llinas A: The target joint, *Haemophilia* 10(Suppl 4):152-156, 2004.
20. Timmer MA, et al: Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature, *Haemophilia* 21(3):289-296, 2015.
21. Donadel-Claeyssens S: Current co-ordinated activities of the PEDNET (European paediatric network for haemophilia management), *Haemophilia* 12:124-127, 2006.
22. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, et al: Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia, *J Bone Joint Surg Br* 80:540-545, 1998.
23. Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA: Physiopathology of haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 14(Suppl 4):3-9, 2008.
24. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, et al: Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis, *Blood* 117:2484-2493, 2011.
25. Bhat V, et al: Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy, *Am J Hematol* 90(11):1027-1035, 2015.
26. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al: Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters, *Haemophilia* 11:43-48, 2005.
27. Fischer K, et al: The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: a post hoc analysis, *Haemophilia* 22(6):833-840, 2016.
28. Rodriguez-Merchan EC: Musculo-skeletal manifestations of haemophilia, *Blood Rev* 30(5):401-409, 2016.
29. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D: Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre, *Haemophilia* 11:463-467, 2005.
30. Rodriguez-Merchan EC: Acute compartment syndrome in haemophilia, *Blood Coagul Fibrinolysis* 24(7):677-682, 2013.
31. Donaldson J, Goddard N: Compartment syndrome in patients with haemophilia, *J Orthop* 12(4):237-241, 2015.
32. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, et al: Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world, *Haemophilia* 18:598-606, 2012.
33. van den Berge M, et al: Psoas abscess: report of a series and review of the literature, *Neth J Med* 63(10):413-416, 2005.

34. Caviglia H, et al: Haemophilia pseudotumours in patients with inhibitors, *Haemophilia* 21(5):681-685, 2015.
35. Zhai J, et al: Surgical treatment for hemophilic pseudotumor: twenty-three cases with an average follow-up of 5 years, *J Bone Joint Surg Am* 99(11):947-953, 2017.
36. Rodriguez-Merchan EC: The haemophilic pseudotumour, *Haemophilia* 8:12-16, 2002.
37. Alcalay M, Deplas A: Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: muscle hematomas and pseudotumors, *Joint Bone Spine* 69:556-559, 2002.
38. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, et al: Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis, *Thromb Haemost* 103:596-603, 2010.
39. Wells AJ, et al: A case-control study assessing bone mineral density in severe haemophilia A in the UK, *Haemophilia* 21(1):109-115, 2015.
40. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA: Increased bone resorption in hemophilia, *Blood Rev*, 2018.
41. Paschou SA, et al: Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis, *Osteoporos Int* 25(10):2399-2407, 2014.
42. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, et al: Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia, *Haemophilia* 15:559-565, 2009.
43. Barnes C, Wong P, Egan B, et al: Reduced bone density among children with severe hemophilia, *Pediatrics* 114:e177-e181, 2004.
44. Ulivieri FM, et al: Usefulness of bone microarchitectural and geometric DXA-derived parameters in haemophilic patients, *Haemophilia* 24(6):980-987, 2018.
45. Costa C, Frances AM, Letourneau S, et al: Mosaicism in men in hemophilia: is it exceptional? Impact on genetic counselling, *J Thromb Haemost* 7:367-369, 2009.
46. Lawn RM: The molecular genetics of hemophilia: blood clotting factors VIII and IX, *Cell* 42:405-406, 1985.
47. Peyvandi F, Garagiola I, Young G: The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications, *Lancet* 388(10040):187-197, 2016.
48. World Federation of Hemophilia: Compendium of assessment tools. http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=882. Updated April 2014. [fecha de última consulta: 15 de enero de 2019].
49. Gouw SC, et al: Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments, *Haemophilia*, 2018.
50. Seuser A, et al: Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus, *Blood Coagul Fibrinolysis* 29(6):509-520, 2018.
51. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al: Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH, *J Thromb Haemost* 24:12672, 2014.
52. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy, *Clin Orthop Relat Res* 153-159, 1980.
53. Hassan TH, Badr MA, El-Gerby KM: Correlation between musculoskeletal function and radiological joint scores in haemophilia A adolescents, *Haemophilia* 17:920-925, 2011.
54. Gupta S, Garg K, Singh J: Assessment of musculoskeletal function and its correlation with radiological joint score in children with hemophilia A, *Indian J Pediatr* 82(12):1101-1106, 2015.
55. Fischer K, et al: Evaluating outcome of prophylaxis in haemophilia: objective and self-reported instruments should be combined, *Haemophilia* 22(2):e80-e86, 2016.
56. Jansen NW, Vincken KL, Marijnissen AC, et al: Digital scoring of haemophilic arthropathy using radiographs is feasible, *Haemophilia* 14:999-1006, 2008.
57. Doria AS: State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future, *Haemophilia* 16(Suppl 5):107-114, 2010.
58. Soliman M, et al: Imaging of haemophilic arthropathy in growing joints: pitfalls in ultrasound and MRI, *Haemophilia* 23(5):660-672, 2017.
59. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, et al: Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis, *Haemophilia* 18:369-374, 2012.
60. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C: Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging, *Haemophilia* 24(Suppl 6):44-49, 2018.
61. Querol F, Rodriguez-Merchan EC: The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia, *Haemophilia* 18:e215-e226, 2012.
62. Ceponis A, et al: Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients, *Haemophilia* 19(5):790-798, 2013.
63. Martinoli C, et al: Hemosiderin detection with ultrasound: reality or myth? *AJR Am J Roentgenol* 206(1), 2016, W30.
64. Doria AS, Keshava SN, Gibikote S: Reply to "hemosiderin detection with ultrasound: reality or myth?", *AJR Am J Roentgenol* 206(1):W31-W35, 2016.
65. Kidder W, et al: Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 21(4):530-537, 2015.
66. Ligocki CC, et al: A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults, *Haemophilia* 23(4):598-612, 2017.
67. Doria AS, et al: Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation, *AJR Am J Roentgenol* 204(3):W336-W347, 2015.
68. Di Minno MN, et al: Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of "healthy" joints in young subjects with severe haemophilia A, *Haemophilia* 19(3):e167-e173, 2013.
69. Lisi C, et al: Interobserver reliability of ultrasound assessment of haemophilic arthropathy: radiologist vs. non-radiologist, *Haemophilia* 22(3):e211-e214, 2016.
70. De la Corte-Rodriguez H, et al: The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia, *Expert Rev Hematol* 11(3):253-261, 2018.
71. Foppen W, et al: Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI, *Haemophilia* 24(6):971-979, 2018.
72. Aznar JA, et al: Home-delivered ultrasound monitoring for home treatment of haemarthrosis in haemophilia A, *Haemophilia* 21(2):e147-e150, 2015.
73. Acharya SS, et al: Point-of-care ultrasonography (POCUS) in hemophilia A: a commentary on current status and its potential role for improving prophylaxis management in severe hemophilia A, *Ther Adv Hematol* 8(4):153-156, 2017.
74. Di Minno A, et al: Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status, *Blood Rev* 33:106-116, 2019.
75. van Spil WE, DeGroot J, Lems WF, et al: Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria, *Osteoarthritis Cartilage* 18:605-612, 2010.
76. Jansen NW, Roosendaal G, Lundin B, et al: The combination of the biomarkers urinary C-terminal telopeptide of type II collagen, serum cartilage oligomeric matrix protein, and serum chondroitin sulfate 846 reflects cartilage damage in hemophilic arthropathy, *Arthritis Rheum* 60:290-298, 2009.
77. van Vulpen LFD, van Meegeren MER, Roosendaal G, et al: Biochemical markers of joint tissue damage increase shortly after a joint bleed; an explorative human and canine in vivo study, *Osteoarthritis Cartilage* 23:63-69, 2015.
78. Pulles AE, et al: The combination of urinary CTX-II and serum CS-846: promising biochemical markers to predict radiographic progression of haemophilic arthropathy-An exploratory study, *Haemophilia* 24(4):e278-e280, 2018.
79. Hua B, et al: Serological biomarkers detect active joint destruction and inflammation in patients with haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 23(4):e294-e300, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

80. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, et al: Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies, *Haemophilia* 18:310-318, 2012.
81. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M: Pathophysiology of hemophilic arthropathy, *J Clin Med* 6(7), 2017.
82. Roosendaal G, van Rinsum AC, Vianen ME, et al: Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease, *Histopathology* 34:144-153, 1999.
83. Roy S, Ghadially FN: Pathology of experimental haemarthrosis, *Ann Rheum Dis* 25:402-415, 1966.
84. Nieuwenhuizen L, Schutgens RE, van Asbeck BS, et al: Identification and expression of iron regulators in human synovium: evidence for upregulation in haemophilic arthropathy compared to rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and healthy controls, *Haemophilia* 19:e218-e227, 2013.
85. Ovlisen K, Kristensen AT, Jensen AL, et al: IL-1 beta, IL-6, KC and MCP-1 are elevated in synovial fluid from haemophilic mice with experimentally induced haemarthrosis, *Haemophilia* 15:802-810, 2009.
86. Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA: Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency, *Haemophilia* 11:227-232, 2005.
87. Nishiya K: Stimulation of human synovial cell DNA synthesis by iron, *J Rheumatol* 21:1802-1807, 1994.
88. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, et al: c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide, *Blood* 100:912-916, 2002.
89. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, et al: Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene, *Blood* 104:2060-2064, 2004.
90. Zetterberg E, Palmblad J, Wallensten R, et al: Angiogenesis is increased in advanced haemophilic joint disease and characterized by normal pericyte coverage, *Eur J Haematol* 92:256-262, 2014.
91. Cooke EJ, et al: Vascular permeability and remodelling coincide with inflammatory and reparative processes after joint bleeding in factor VIII-deficient mice, *Thromb Haemost* 118(6):1036-1047, 2018.
92. Rippey JJ, Hill RR, Lurie A, et al: Articular cartilage degradation and the pathology of haemophilic arthropathy, *S Afr Med J* 54:345-351, 1978.
93. Jiang J, et al: Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in haemophilic arthropathy and arthrofibrosis: a histological analysis, *Haemophilia* 22(6):e527-e536, 2016.
94. Jansen NW, Roosendaal G, Wenting MJ, et al: Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue, *Osteoarthritis Cartilage* 17:433-440, 2009.
95. Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, et al: Blood-induced joint damage: a canine in vivo study, *Arthritis Rheum* 42:1033-1039, 1999.
96. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, et al: Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model, *J Rheumatol* 24:1350-1354, 1997.
97. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, et al: Blood-induced joint damage: a human in vitro study, *Arthritis Rheum* 42:1025-1032, 1999.
98. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, et al: Blood-induced joint damage: long term effects in vitro and in vivo, *J Rheumatol* 30:339-344, 2003.
99. Hooiveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, et al: Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: an in vitro study, *Rheumatology* 42:784-790, 2003.
100. van Vulpen LF, et al: IL-1beta, in contrast to TNFalpha, is pivotal in blood-induced cartilage damage and is a potential target for therapy, *Blood* 126(19):2239-2246, 2015.
101. Winterbourn CC: Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction, *Toxicol Lett* 82-83:969-974, 1995.
102. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME, et al: Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study, *Arthritis Rheum* 48:396-403, 2003.
103. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, et al: Degenerated and healthy cartilage are equally vulnerable to blood-induced damage, *Ann Rheum Dis* 67:1468-1473, 2008.
104. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy, *Clin Orthop Relat Res* 149:153-159, 1980.
105. Baud'huin M, et al: Factor VIII-von Willebrand factor complex inhibits osteoclastogenesis and controls cell survival, *J Biol Chem* 284(46):31704-31713, 2009.
106. Liel MS, et al: Decreased bone density and bone strength in a mouse model of severe factor VIII deficiency, *Br J Haematol* 158(1):140-143, 2012.
107. Recht M, et al: The bone disease associated with factor VIII deficiency in mice is secondary to increased bone resorption, *Haemophilia* 19(6):908-912, 2013.
108. Tudpor K, et al: Thrombin receptor deficiency leads to a high bone mass phenotype by decreasing the RANKL/OPG ratio, *Bone* 72:14-22, 2015.
109. Lau AG, et al: Joint bleeding in factor VIII deficient mice causes an acute loss of trabecular bone and calcification of joint soft tissues which is prevented with aggressive factor replacement, *Haemophilia* 20(5):716-722, 2014.
110. Christensen KR, et al: Rapid inflammation and early degeneration of bone and cartilage revealed in a time-course study of induced haemarthrosis in haemophilic rats, *Rheumatology*, 2018.
111. Haxaire C, et al: Blood-induced bone loss in murine hemophilic arthropathy is prevented by blocking the iRhom2/ADAM17/TNF-alpha pathway, *Blood* 132(10):1064-1074, 2018.
112. Anagnostis P, et al: The role of sclerostin/dickkopf-1 and receptor activator of nuclear factor kB ligand/osteoprotegerin signalling pathways in the development of osteoporosis in patients with haemophilia A and B: a cross-sectional study, *Haemophilia* 24(2):316-322, 2018.
113. Melchiorre D, et al: RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology, *J Rheumatol* 39(8):1678-1686, 2012.
114. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B, *J Intern Med* 232:25-32, 1992.
115. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al: The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia, *Blood* 99:2337-2341, 2002.
116. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al: Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome, *Haemophilia* 7:544-550, 2001.
117. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al: Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy, *Haemophilia* 7:446-452, 2001.
118. Fischer K, Berntorp E: Targeting factor replacement therapy in severe hemophilia: which level is important? *Semin Thromb Hemost* 41(8):860-863, 2015.
119. Valentino LA, Kawji M, Grygotis M: Venous access in the management of hemophilia, *Blood Rev* 25:11-15, 2011.
120. Buckley B, et al: Burden of illness and costs among paediatric haemophilia patients with and without central venous access devices treated in US hospitals, *Haemophilia* 24(3):e93-e102, 2018.

Bibliografía

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al: Guidelines for the management of hemophilia, *Haemophilia* 19:e1-e47, 2013.
2. van Galen KP, Mauser-Bunschoten EP, Leebeek FW: Hemophilic arthropathy in patients with von Willebrand disease, *Blood Rev* 26:261-266, 2012.
3. Andes WA, Edmunds JO: Hemarthroses and warfarin: joint destruction with anticoagulation, *Thromb Haemost* 49:187-189, 1983.
4. Shaerf D, Banerjee A: Assessment and management of posttraumatic haemarthrosis of the knee, *Br J Hosp Med* 69(459–460):62-63, 2008.
5. Saksena J, Platts AD, Dowd GS: Recurrent haemarthrosis following total knee replacement, *Knee* 17:7-14, 2010.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, et al: A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world, *Haemophilia* 18:e91-e94, 2012.
7. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al: A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world, *Haemophilia* 16:20-32, 2010.
8. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al: Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity, *J Thromb Haemost* 10:1938-1943, 2012.
9. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A: Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy, *Semin Thromb Hemost* 38:64-78, 2012.
10. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al: Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed, *Haemophilia* 11:438-443, 2005.
11. Nogami K, Shima M: Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia, *Semin Thromb Hemost* 41(8):826-831, 2015.
12. Fischer K, Collins P, Bjorkman S, et al: Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials, *Haemophilia* 17:433-438, 2011.
13. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, et al: Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A, *Haemophilia* 15:1210-1214, 2009.
14. Bach RR: Initiation of coagulation by tissue factor, *CRC Crit Rev Biochem* 23:339-368, 1988.
15. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS: Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis, *Am J Pathol* 134:1087-1097, 1989.
16. Brinkmann T, Kahnert H, Prohaska W, et al: Synthesis of tissue factor pathway inhibitor in human synovial cells and chondrocytes makes joints the predilected site of bleeding in haemophiliacs, *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32:313-317, 1994.
17. Wyseure T, et al: Defective TAFI activation in hemophilia A mice is a major contributor to joint bleeding, *Blood* 132(15):1593-1603, 2018.
18. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Coeleveld K, et al: Haemarthrosis stimulates the synovial fibrinolytic system in haemophilic mice, *Thromb Haemost* 110:173-183, 2013.
19. Mulder K, Llinas A: The target joint, *Haemophilia* 10(Suppl 4):152-156, 2004.
20. Timmer MA, et al: Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature, *Haemophilia* 21(3):289-296, 2015.
21. Donadel-Claeyssens S: Current co-ordinated activities of the PED-NET (European paediatric network for haemophilia management), *Haemophilia* 12:124-127, 2006.
22. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, et al: Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia, *J Bone Joint Surg Br* 80:540-545, 1998.
23. Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA: Physiopathology of haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 14(Suppl 4):3-9, 2008.
24. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, et al: Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis, *Blood* 117:2484-2493, 2011.
25. Bhat V, et al: Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy, *Am J Hematol* 90(11):1027-1035, 2015.
26. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al: Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters, *Haemophilia* 11:43-48, 2005.
27. Fischer K, et al: The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: a post hoc analysis, *Haemophilia* 22(6):833-840, 2016.
28. Rodriguez-Merchan EC: Musculo-skeletal manifestations of haemophilia, *Blood Rev* 30(5):401-409, 2016.
29. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D: Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre, *Haemophilia* 11:463-467, 2005.
30. Rodriguez-Merchan EC: Acute compartment syndrome in haemophilia, *Blood Coagul Fibrinolysis* 24(7):677-682, 2013.
31. Donaldson J, Goddard N: Compartment syndrome in patients with haemophilia, *J Orthop* 12(4):237-241, 2015.
32. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, et al: Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world, *Haemophilia* 18:598-606, 2012.
33. van den Berge M, et al: Psoas abscess: report of a series and review of the literature, *Neth J Med* 63(10):413-416, 2005.
34. Caviglia H, et al: Haemophilia pseudotumours in patients with inhibitors, *Haemophilia* 21(5):681-685, 2015.
35. Zhai J, et al: Surgical treatment for hemophilic pseudotumor: twenty-three cases with an average follow-up of 5 years, *J Bone Joint Surg Am* 99(11):947-953, 2017.
36. Rodriguez-Merchan EC: The haemophilic pseudotumour, *Haemophilia* 8:12-16, 2002.
37. Alcalay M, Deplas A: Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: muscle hematomas and pseudotumors, *Joint Bone Spine* 69:556-559, 2002.
38. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, et al: Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis, *Thromb Haemost* 103:596-603, 2010.
39. Wells AJ, et al: A case-control study assessing bone mineral density in severe haemophilia A in the UK, *Haemophilia* 21(1):109-115, 2015.
40. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA: Increased bone resorption in hemophilia, *Blood Rev*, 2018.
41. Paschou SA, et al: Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis, *Osteoporos Int* 25(10):2399-2407, 2014.
42. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, et al: Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia, *Haemophilia* 15:559-565, 2009.
43. Barnes C, Wong P, Egan B, et al: Reduced bone density among children with severe hemophilia, *Pediatrics* 114:e177-e181, 2004.
44. Ulivieri FM, et al: Usefulness of bone microarchitectural and geometric DXA-derived parameters in haemophilic patients, *Haemophilia* 24(6):980-987, 2018.
45. Costa C, Frances AM, Letourneau S, et al: Mosaicism in men in hemophilia: is it exceptional? Impact on genetic counselling, *J Thromb Haemost* 7:367-369, 2009.
46. Lawn RM: The molecular genetics of hemophilia: blood clotting factors VIII and IX, *Cell* 42:405-406, 1985.
47. Peyvandi F, Garagiola I, Young G: The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications, *Lancet* 388(10040):187-197, 2016.
48. World Federation of Hemophilia: Compendium of assessment tools. http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=882. Updated April 2014. [fecha de última consulta: 15 de enero de 2019].
49. Gouw SC, et al: Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments, *Haemophilia*, 2018.
50. Seuser A, et al: Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus, *Blood Coagul Fibrinolysis* 29(6):509-520, 2018.
51. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al: Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH, *J Thromb Haemost* 24:12672, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

52. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy, *Clin Orthop Relat Res* 153-159, 1980.
53. Hassan TH, Badr MA, El-Gerby KM: Correlation between musculoskeletal function and radiological joint scores in haemophilia A adolescents, *Haemophilia* 17:920-925, 2011.
54. Gupta S, Garg K, Singh J: Assessment of musculoskeletal function and its correlation with radiological joint score in children with hemophilia A, *Indian J Pediatr* 82(12):1101-1106, 2015.
55. Fischer K, et al: Evaluating outcome of prophylaxis in haemophilia: objective and self-reported instruments should be combined, *Haemophilia* 22(2):e80-e86, 2016.
56. Jansen NW, Vincken KL, Marijnissen AC, et al: Digital scoring of haemophilic arthropathy using radiographs is feasible, *Haemophilia* 14:999-1006, 2008.
57. Doria AS: State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future, *Haemophilia* 16(Suppl 5):107-114, 2010.
58. Soliman M, et al: Imaging of haemophilic arthropathy in growing joints: pitfalls in ultrasound and MRI, *Haemophilia* 23(5):660-672, 2017.
59. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, et al: Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis, *Haemophilia* 18:369-374, 2012.
60. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C: Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging, *Haemophilia* 24(Suppl 6):44-49, 2018.
61. Querol F, Rodriguez-Merchan EC: The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia, *Haemophilia* 18:e215-e226, 2012.
62. Ceponis A, et al: Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients, *Haemophilia* 19(5):790-798, 2013.
63. Martinoli C, et al: Hemosiderin detection with ultrasound: reality or myth? *AJR Am J Roentgenol* 206(1), 2016, W30.
64. Doria AS, Keshava SN, Gibikote S: Reply to "hemosiderin detection with ultrasound: reality or myth?", *AJR Am J Roentgenol* 206(1):W31-W35, 2016.
65. Kidder W, et al: Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 21(4):530-537, 2015.
66. Ligocki CC, et al: A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults, *Haemophilia* 23(4):598-612, 2017.
67. Doria AS, et al: Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation, *AJR Am J Roentgenol* 204(3):W336-W347, 2015.
68. Di Minno MN, et al: Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of "healthy" joints in young subjects with severe haemophilia A, *Haemophilia* 19(3):e167-e173, 2013.
69. Lisi C, et al: Interobserver reliability of ultrasound assessment of haemophilic arthropathy: radiologist vs. non-radiologist, *Haemophilia* 22(3):e211-e214, 2016.
70. De la Corte-Rodriguez H, et al: The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia, *Expert Rev Hematol* 11(3):253-261, 2018.
71. Foppen W, et al: Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI, *Haemophilia* 24(6):971-979, 2018.
72. Aznar JA, et al: Home-delivered ultrasound monitoring for home treatment of haemarthrosis in haemophilia A, *Haemophilia* 21(2):e147-e150, 2015.
73. Acharya SS, et al: Point-of-care ultrasonography (POCUS) in hemophilia A: a commentary on current status and its potential role for improving prophylaxis management in severe hemophilia A, *Ther Adv Hematol* 8(4):153-156, 2017.
74. Di Minno A, et al: Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status, *Blood Rev* 33:106-116, 2019.
75. van Spil WE, DeGroot J, Lems WF, et al: Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria, *Osteoarthritis Cartilage* 18:605-612, 2010.
76. Jansen NW, Roosendaal G, Lundin B, et al: The combination of the biomarkers urinary C-terminal telopeptide of type II collagen, serum cartilage oligomeric matrix protein, and serum chondroitin sulfate 846 reflects cartilage damage in hemophilic arthropathy, *Arthritis Rheum* 60:290-298, 2009.
77. van Vulpen LFD, van Meegeren MER, Roosendaal G, et al: Biochemical markers of joint tissue damage increase shortly after a joint bleed; an explorative human and canine in vivo study, *Osteoarthritis Cartilage* 23:63-69, 2015.
78. Pulles AE, et al: The combination of urinary CTX-II and serum CS-846: promising biochemical markers to predict radiographic progression of haemophilic arthropathy-An exploratory study, *Haemophilia* 24(4):e278-e280, 2018.
79. Hua B, et al: Serological biomarkers detect active joint destruction and inflammation in patients with haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 23(4):e294-e300, 2017.
80. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, et al: Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies, *Haemophilia* 18:310-318, 2012.
81. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M: Pathophysiology of hemophilic arthropathy, *J Clin Med* 6(7), 2017.
82. Roosendaal G, van Rinsum AC, Vianen ME, et al: Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease, *Histopathology* 34:144-153, 1999.
83. Roy S, Ghadially FN: Pathology of experimental haemarthrosis, *Ann Rheum Dis* 25:402-415, 1966.
84. Nieuwenhuizen L, Schutgens RE, van Asbeck BS, et al: Identification and expression of iron regulators in human synovium: evidence for upregulation in haemophilic arthropathy compared to rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and healthy controls, *Haemophilia* 19:e218-e227, 2013.
85. Ovlisen K, Kristensen AT, Jensen AL, et al: IL-1 beta, IL-6, KC and MCP-1 are elevated in synovial fluid from haemophilic mice with experimentally induced haemarthrosis, *Haemophilia* 15:802-810, 2009.
86. Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA: Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency, *Haemophilia* 11:227-232, 2005.
87. Nishiya K: Stimulation of human synovial cell DNA synthesis by iron, *J Rheumatol* 21:1802-1807, 1994.
88. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, et al: c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide, *Blood* 100:912-916, 2002.
89. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, et al: Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene, *Blood* 104:2060-2064, 2004.
90. Zetterberg E, Palmblad J, Wallensten R, et al: Angiogenesis is increased in advanced haemophilic joint disease and characterized by normal pericyte coverage, *Eur J Haematol* 92:256-262, 2014.
91. Cooke EJ, et al: Vascular permeability and remodelling coincide with inflammatory and reparative processes after joint bleeding in factor VIII-deficient mice, *Thromb Haemost* 118(6):1036-1047, 2018.
92. Rippey JJ, Hill RR, Lurie A, et al: Articular cartilage degradation and the pathology of haemophilic arthropathy, *S Afr Med J* 54:345-351, 1978.
93. Jiang J, et al: Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in haemophilic arthropathy and arthrofibrosis: a histological analysis, *Haemophilia* 22(6):e527-e536, 2016.
94. Jansen NW, Roosendaal G, Wenting MJ, et al: Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue, *Osteoarthritis Cartilage* 17:433-440, 2009.
95. Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, et al: Blood-induced joint damage: a canine in vivo study, *Arthritis Rheum* 42:1033-1039, 1999.

96. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, et al: Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model, *J Rheumatol* 24:1350-1354, 1997.
97. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, et al: Blood-induced joint damage: a human in vitro study, *Arthritis Rheum* 42:1025-1032, 1999.
98. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, et al: Blood-induced joint damage: long term effects in vitro and in vivo, *J Rheumatol* 30:339-344, 2003.
99. Hooiveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, et al: Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: an in vitro study, *Rheumatology* 42:784-790, 2003.
100. van Vulpen LF, et al: IL-1beta, in contrast to TNFalpha, is pivotal in blood-induced cartilage damage and is a potential target for therapy, *Blood* 126(19):2239-2246, 2015.
101. Winterbourn CC: Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction, *Toxicol Lett* 82-83:969-974, 1995.
102. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME, et al: Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study, *Arthritis Rheum* 48:396-403, 2003.
103. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, et al: Degenerated and healthy cartilage are equally vulnerable to blood-induced damage, *Ann Rheum Dis* 67:1468-1473, 2008.
104. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy, *Clin Orthop Relat Res* 149:153-159, 1980.
105. Baud'huin M, et al: Factor VIII-von Willebrand factor complex inhibits osteoclastogenesis and controls cell survival, *J Biol Chem* 284(46):31704-31713, 2009.
106. Liel MS, et al: Decreased bone density and bone strength in a mouse model of severe factor VIII deficiency, *Br J Haematol* 158(1):140-143, 2012.
107. Recht M, et al: The bone disease associated with factor VIII deficiency in mice is secondary to increased bone resorption, *Haemophilia* 19(6):908-912, 2013.
108. Tudpor K, et al: Thrombin receptor deficiency leads to a high bone mass phenotype by decreasing the RANKL/OPG ratio, *Bone* 72:14-22, 2015.
109. Lau AG, et al: Joint bleeding in factor VIII deficient mice causes an acute loss of trabecular bone and calcification of joint soft tissues which is prevented with aggressive factor replacement, *Haemophilia* 20(5):716-722, 2014.
110. Christensen KR, et al: Rapid inflammation and early degeneration of bone and cartilage revealed in a time-course study of induced haemarthrosis in haemophilic rats, *Rheumatology*, 2018.
111. Haxaire C, et al: Blood-induced bone loss in murine hemophilic arthropathy is prevented by blocking the iRhom2/ADAM17/TNF-alpha pathway, *Blood* 132(10):1064-1074, 2018.
112. Anagnostis P, et al: The role of sclerostin/dickkopf-1 and receptor activator of nuclear factor kB ligand/osteoprotegerin signalling pathways in the development of osteoporosis in patients with haemophilia A and B: a cross-sectional study, *Haemophilia* 24(2):316-322, 2018.
113. Melchiorre D, et al: RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology, *J Rheumatol* 39(8):1678-1686, 2012.
114. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B, *J Intern Med* 232:25-32, 1992.
115. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al: The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia, *Blood* 99:2337-2341, 2002.
116. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al: Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome, *Haemophilia* 7:544-550, 2001.
117. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al: Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy, *Haemophilia* 7:446-452, 2001.
118. Fischer K, Berntorp E: Targeting factor replacement therapy in severe hemophilia: which level is important? *Semin Thromb Hemost* 41(8):860-863, 2015.
119. Valentino LA, Kawji M, Grygotis M: Venous access in the management of hemophilia, *Blood Rev* 25:11-15, 2011.
120. Buckley B, et al: Burden of illness and costs among paediatric haemophilia patients with and without central venous access devices treated in US hospitals, *Haemophilia* 24(3):e93-e102, 2018.
121. Mancuso ME, Santagostino E: Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates, *J Clin Med* 6(4), 2017.
122. Svensson PJ, Bergqvist PB, Juul KV, et al: Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding, *Blood Rev* 28:95-102, 2014.
123. Loomans JI, et al: Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering, *Haematologica* 103(3):550-557, 2018.
124. Villar A, Jimenez-Yuste V, Quintana M, et al: The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents, *Haemophilia* 8:189-193, 2002.
125. Mannucci PM: Hemostatic drugs, *N Engl J Med* 339:245-253, 1998.
126. Pierce GF, Iorio A: Past, present and future of haemophilia gene therapy: from vectors and transgenes to known and unknown outcomes, *Haemophilia* 24(Suppl 6):60-67, 2018.
127. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al: Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B, *N Engl J Med* 365:2357-2365, 2011.
128. George LA, et al: Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant, *N Engl J Med* 377(23):2215-2227, 2017.
129. Manno CS, et al: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response, *Nat Med* 12(3):342-347, 2006.
130. Nathwani AC, et al: Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B, *N Engl J Med* 365(25):2357-2365, 2011.
131. Monahan PE: Gene therapy in an era of emerging treatment options for hemophilia B, *J Thromb Haemost* 13(Suppl 1):S151-S160, 2015.
132. Rangarajan S, et al: AAV5-Factor VIII gene transfer in severe hemophilia A, *N Engl J Med* 377(26):2519-2530, 2017.
133. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al: Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report, *Haemophilia* 16:747-766, 2010.
134. Wight J, Paisley S: The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review, *Haemophilia* 9:418-435, 2003.
135. DiMichele D: Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention, *Br J Haematol* 138:305-315, 2007.
136. Peyvandi F, et al: New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies, *Haemophilia* 23(Suppl 1):4-13, 2017.
137. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, et al: Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006), *Haemophilia* 15:1027-1031, 2009.
138. Hay CR, DiMichele DM: The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison, *Blood* 119:1335-1344, 2012.
139. DiMichele DM, Kroner BL: The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors, *Thromb Haemost* 87:52-57, 2002.
140. Kempton CL, Allen G, Hord J, et al: Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A, *Am J Hematol* 87:933-936, 2012.
141. Collins PW, Mathias M, Hanley J, et al: Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort, *J Thromb Haemost* 7:787-794, 2009.
142. Laros-van Gorkom BA, Falaise C, Astermark J: Immunosuppressive agents in the treatment of inhibitors in congenital haemophilia A and B—a systematic literature review, *Eur J Haematol Suppl* 76:26-38, 2014.
143. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, et al: FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors, *Semin Thromb Hemost* 39:772-778, 2013.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

144. Hoffman M, Dargaud Y: Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy, *J Thromb Haemost* 10:1478-1485, 2012.
145. Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S: The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents, *J Thromb Haemost* 16(12):2362-2374, 2018.
146. Mannucci PM, Franchini M: Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies, *Blood Transfus* 15(4):365-368, 2017.
147. Mahlangu JN, et al: Recombinant B-domain-deleted porcine sequence factor VIII (r-pFVIII) for the treatment of bleeding in patients with congenital haemophilia A and inhibitors, *Haemophilia* 23(1):33-41, 2017.
148. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA: Emicizumab: review of the literature and critical appraisal, *Haemophilia* 25(1):11-20, 2019.
149. Hartmann R, et al: In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents, *J Thromb Haemost*, 2018.
150. Chowdary P: Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia, *Int J Hematol*, 2018.
151. Machin N, Ragni MV: An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B, *J Blood Med* 9:135-140, 2018.
152. Franchini M: Hepatitis C in haemophiliacs, *Thromb Haemost* 92:1259-1268, 2004.
153. Franchini M, Mannucci PM: Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia, *Br J Haematol* 148:522-533, 2010.
154. Rumi MG, De Filippi F, Santagostino E, et al: Hepatitis C in haemophilia: lights and shadows, *Haemophilia* 10(Suppl 4):211-215, 2004.
155. Goedert JJ, Brown DL, Hoots K, et al: Human immunodeficiency and hepatitis virus infections and their associated conditions and treatments among people with haemophilia, *Haemophilia* 10(Suppl 4):205-210, 2004.
156. Klamroth R, Groner A, Simon TL: Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates, *Transfusion* 54:1406-1417, 2014.
157. Di Minno G, et al: Current concepts in the prevention of pathogen transmission via blood/plasma-derived products for bleeding disorders, *Blood Rev* 30(1):35-48, 2016.
158. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, et al: Plasma fractionation issues, *Biologicals* 37:88-93, 2009.
159. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, et al: Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up, *Haemophilia* 13:697-700, 2007.
160. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al: Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders, *Haemophilia* 15:437-447, 2009.
161. Negrier C, et al: The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity, *Haemophilia* 19(4):487-498, 2013.
162. Zetterberg E, Ljungkvist M, Salim M: Impact of exercise on hemophilia, *Semin Thromb Hemost* 44(8):787-795, 2018.
163. Heijnen L, Dirat G, Chen L, et al: The role of the physiatrist in the haemophilia comprehensive care team in different parts of the world, *Haemophilia* 14(Suppl 3):153-161, 2008.
164. Van Meegeren MER, Roosendaal G, Van Veghel K, et al: A short time window to profit from protection of blood-induced cartilage damage by IL-4 plus IL-10, *Rheumatology* 52:1563-1571, 2013.
165. Manners PJ, et al: Joint aspiration for acute hemarthrosis in children receiving factor VIII prophylaxis for severe hemophilia: 11-year safety data, *J Rheumatol* 42(5):885-890, 2015.
166. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Jacobs KM, et al: Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy, *Arthritis Rheum* 50:2024-2031, 2004.
167. Forsyth AL, et al: Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond, *Haemophilia* 18(Suppl 4):112-119, 2012.
168. d'Young AI: Domiciliary application of CryoCuff in severe haemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit, *Haemophilia* 14(4):823-827, 2008.
169. Rattray B, Nugent DJ, Young G: Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia, *Haemophilia* 12:514-517, 2006.
170. Caviglia H, et al: Platelet rich plasma for chronic synovitis treatment in patients with haemophilia, *Haemophilia* 23(4):613-619, 2017.
171. Rampersad AG, Shapiro AD, Rodriguez-Merchan EC, et al: Radiosynovectomy: review of the literature and report from two haemophilia treatment centers, *Blood Coagul Fibrinolysis* 24:465-470, 2013.
172. Andre V, et al: Current role for radioisotope synovectomy, *Joint Bone Spine* 85(3):295-299, 2018.
173. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V: Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period, *Thromb Res* 134(5):985-990, 2014.
174. Jahangier ZN, Jacobs KM, Bijlsma JW, et al: Radiation synovectomy with yttrium-90 for persisting arthritis has direct harmful effects on human cartilage that cannot be prevented by co-administration of glucocorticoids: an in vitro study, *Ann Rheum Dis* 65:1384-1389, 2006.
175. Van den Berg HM, Dunn A, Fischer K, et al: Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy, *Haemophilia* 12(Suppl 3):159-168, 2006.
176. Suh HC, et al: Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: korean experience with a 2-week interval protocol, *Ann Rehabil Med* 42(3):449-456, 2018.
177. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, et al: Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population, *J Pediatr Orthop* 24:414-426, 2004.
178. Roche PA, Gijsbers K, Belch JJ, et al: Modification of haemophiliac haemorrhage pain by transcutaneous electrical nerve stimulation, *Pain* 21:43-48, 1985.
179. Querol F, Aznar JA, Haya S, et al: Orthoses in haemophilia, *Haemophilia* 8:407-412, 2002.
180. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC: The current role of orthoses in treating haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 21(6):723-730, 2015.
181. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, et al: Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty, *Haemophilia* 18:358-363, 2012.
182. Tsailas PG, Wiedel JD: Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 16:822-831, 2010.
183. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, et al: Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle, *Haemophilia* 14(Suppl 3):170-176, 2008.
184. Eckers F, et al: Mid- to long-term results of total ankle replacement in patients with haemophilic arthropathy: a 10-year follow-up, *Haemophilia* 24(2):307-315, 2018.
185. Barg A, Elsner A, Hefti D, et al: Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series, *Haemophilia* 16:647-655, 2010.
186. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, et al: Management of haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 14(Suppl 4):11-19, 2008.
187. Jansen MP, et al: Initial tissue repair predicts long-term clinical success of knee joint distraction as treatment for knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 26(12):1604-1608, 2018.
188. van Meegeren ME, et al: Joint distraction: a treatment to consider for haemophilic arthropathy, *Haemophilia* 18(6):e418-e420, 2012.
189. Vulpen van LFD, et al: *Joint distraction, a promising treatment for severe hemophilic ankle arthropathy; one year follow-up data from a proof of concept open prospective study in Iron and inflammation: a joint problem in blood-induced arthropathy (Thesis)*, The Netherlands, 2017, Utrecht University. Retrieved from https://dspace.library.uu.nl/bitstream/1874/356943/1/Vulpen.pdf.
190. Rodriguez-Merchan EC: Orthopedic surgery is possible in hemophilic patients with inhibitors, *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 41:570-574, 2012.

191. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR: Hemophilic arthropathy, *Orthopedics* 40(6):e940-e946, 2017.
192. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al: Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations, *Haemophilia* 15:639-658, 2009.
193. Barg A, et al: Surgical procedures in patients with haemophilic arthropathy of the ankle, *Haemophilia* 22(3):e156-e176, 2016.
194. De Kleijn P, Sluiter D, Vogely H, et al: Long-term outcome of multiple joint procedures in haemophilia, *Haemophilia* 20:276-281, 2014.
195. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al: Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s, *Blood* 122:1129-1136, 2013.
196. Narkbunnam N, Sun J, Hu G, et al: IL-6 receptor antagonist as adjunctive therapy with clotting factor replacement to protect against bleeding-induced arthropathy in hemophilia, *J Thromb Haemost* 11:881-893, 2013.
197. van Meegeren ME, Roosendaal G, Jansen NW, et al: IL-4 alone and in combination with IL-10 protects against blood-induced cartilage damage, *Osteoarthritis Cartilage* 20:764-772, 2012.
198. van Vulpen LFD, et al: A fusion protein of interleukin-4 and interleukin-10 protects against blood-induced cartilage damage in vitro and in vivo, *J Thromb Haemost* 15(9):1788-1798, 2017.
199. Nieuwenhuizen L, Roosendaal G, Coeleveld K, et al: Deferasirox prevents cartilage destruction following hemarthrosis in hemophilic mice, *Thromb Haemost* 112:237-245, 2014.
200. Van Meegeren ME, Van VK, De Kleijn P, et al: Joint distraction results in clinical and structural improvement of haemophilic ankle arthropathy: a series of three cases, *Haemophilia* 18:810-817, 2012.
201. Liras A, Gaban AS, Rodriguez-Merchan EC: Cartilage restoration in haemophilia: advanced therapies, *Haemophilia* 18:672-679, 2012.
202. Rodriguez-Merchan EC: Intra-articular injections of mesenchymal stem cells (MSCs) as a treatment for hemophilic arthropathy, *Expert Rev Hematol* 9(8):737-741, 2016.
203. Ravanbod R, et al: Experimental study on the role of intra-articular injection of MSCs on cartilage regeneration in haemophilia, *Haemophilia* 21(5):693-701, 2015.
204. Pulles AE, et al: Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy, *Pharmacol Res* 115:192-199, 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

127

Manifestaciones reumáticas de las hemoglobinopatías

CARLOS J. LOZADA Y ELAINE C. TOZMAN

PUNTOS CLAVE

- Las hemoglobinopatías son enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en los genes de la globina.
- Las talasemias son defectos hereditarios de la síntesis de cadenas de globina que dan lugar a hipocromía y microcitosis.
- Las alteraciones esqueléticas en las talasemias pueden generar adelgazamiento cortical, osteoporosis y fracturas por compresión vertebral.
- La drepanocitosis es un trastorno genético monogénico causado por herencia homocigótica de la hemoglobina de células drepanocíticas.
- Las crisis vasooclusivas óseas afectan a personas con drepanocitosis y causan dolor intenso en la localización del infarto óseo, habitualmente los huesos largos.
- El índice de sospecha de artritis séptica debe ser elevado en pacientes con drepanocitosis que presentan fiebre y dolor articular.
- La hiperuricemia se observa en personas con drepanocitosis y talasemias, aunque en ellas la gota es infrecuente.

Introducción

La hemoglobina (Hb) tiene una estructura tetrámera consistente en dos pares de cadenas polipeptídicas de α-globina y dos de no α-globina, cada una asociada a un grupo hemo. La interacción de estas cadenas es responsable de la estructura cuaternaria de la molécula de Hb y de su función normal. La función esencial de la Hb es el transporte de oxígeno.

Las hemoglobinopatías son enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en los genes de la globina. Las anomalías de la hemoglobina alteran la forma, la deformabilidad y la viscosidad de los eritrocitos. Se han descrito, aproximadamente, 1.000 mutaciones[1]; no obstante, la mayoría de ellas *no* se asocian a enfermedad clínica. Las mutaciones génicas que dan lugar a los síndromes de drepanocitosis y talasemia provocan patologías que, a menudo, afectan al sistema musculoesquelético y que se tratarán en este capítulo.

Talasemias

La palabra *talasemia* deriva de un término griego que, a grandes rasgos, podría significar «sangre de mar» y que se utilizó para describir una serie de anemias que afectaban a pobladores de Italia y Grecia. En la actualidad, el término se emplea para definir los defectos hereditarios de la biosíntesis de las cadenas de globina[2]. Cada uno de los síndromes incluido en esta categoría de enfermedades se nombra en función de la cadena de globina cuya síntesis se ve afectada negativamente. Por ejemplo, las cadenas de α-globina están ausentes o reducidas en pacientes con α-talasemia, y otro tanto sucede con las de β-globina en la β-talasemia, con las de δ y β-globina en la δβ-talasemia, y así sucesivamente. Las talasemias son heredadas como alelos patológicos de uno o más de los genes de la globina localizados en los cromosomas 11 y 16, y oscilan entre la deleción o el reordenamiento total de los locus y las mutaciones puntuales que alteran la transcripción, el procesamiento o la traducción del ARN mensajero de la globina.

Por la disminución de la producción de cadenas de globina se registra una reducción de los tetrámeros de Hb funcionales. La hipocromía y la microcitosis se observan en todos los pacientes con talasemia. En las formas más leves de la enfermedad, estas alteraciones apenas son detectables. El deterioro de la síntesis de globina provoca desequilibrio de las subunidades α y β individuales. Las cadenas de α, β y γ-globina libres o «desaparejadas» son altamente insolubles o bien forman homotetrámeros (Hb H y Hb de Bart), que no liberan oxígeno con normalidad o que son relativamente inestables y precipitan a medida que la célula envejece. Las cadenas de α-globina en exceso, por ejemplo, continúan acumulándose y precipitando en personas con β-talasemia. Las subunidades desaparejadas son las principales causas de morbilidad y mortalidad (tablas 127.1 y 127.2).

Las talasemias se han hallado en prácticamente todos los grupos étnicos y localizaciones geográficas, si bien son más habituales en la cuenca mediterránea y las regiones tropicales o subtropicales de Asia y África. El «cinturón de la talasemia» se extiende desde el Mediterráneo, atravesando la península arábiga y Turquía, Irán e India, hasta el Sudeste asiático y China meridional. La prevalencia de la enfermedad en estas regiones oscila entre el 2,5 y el 15%. Como la anemia drepanocítica o de células falciformes, la talasemia es más frecuente en áreas endémicas de malaria. La infección por malaria en heterocigóticos para talasemia provoca una enfermedad más leve y confiere ventaja selectiva en lo que respecta a la capacidad reproductiva. La frecuencia génica de la talasemia se ha convertido en fija y es elevada en poblaciones expuestas a la malaria durante varios siglos.

Anemia drepanocítica y trastornos relacionados

La anemia drepanocítica o de células falciformes es un trastorno monogénico causado por herencia homocigótica de la Hb drepanocítica (Hb S). La Hb S es idéntica a la Hb normal (Hb A), excepto por la sustitución del ácido glutámico, el sexto aminoácido de la cadena de β-globina, por valina. La Hb S es capaz de transportar oxígeno, aunque, una vez que este se libera, la Hb se une a otras moléculas de Hb S para formar bastones rígidos que pliegan los eritrocitos con forma

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 127.1 α-talasemias

Número de genes α que faltan		Presentación clínica
1	Portador silente	Sin manifestaciones patentes
2	Rasgo talasémico	Microcitosis e hipocromía con anemia leve
3	Enfermedad por hemoglobina H	Hipocromía y microcitosis con anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia e ictericia
4	Síndrome de hidropesía fetal (hemoglobina de Bart)	Anemia grave, ascitis, edema, hepatoesplenomegalia, malformaciones cardiovasculares y esqueléticas; muerte intrauterina

TABLA 127.2 β-talasemias

Número de genes afectados		Presentación clínica
1	β-talasemia menor	Heterocigótica, asintomática, portador silente
2	Rasgo β-talasémico	Anemia leve
3	β-talasemia intermedia	Anemia leve, habitualmente diagnosticada en la infancia tardía
4	β-talasemia mayor	Homocigótica, anemia grave, hematopoyesis extramedular, hepatoesplenomegalia, alteraciones craneales, sobrecarga de hierro por transfusiones

de disco, normalmente flexibles, y dan lugar a células distorsionadas en forma de media luna. Las células drepanocíticas dificultan el flujo sanguíneo cuando se adhieren a las paredes de los vasos sanguíneos o a otras células hemáticas. En EE. UU., alrededor del 10% de los afroamericanos son heterocigóticos, de manera que heredan un gen de globina drepanocítica de uno de los progenitores y un gen normal del otro, y presentan rasgo drepanocítico. Estos pacientes no experimentan problemas clínicos importantes, salvo en condiciones de deshidratación o hipoxia pronunciadas[3]. En casos aislados, se registran infarto esplénico, accidente cerebrovascular o muerte súbita tras realizar una actividad física extenuante, en especial a gran altitud. Las personas con rasgo drepanocítico a veces presentan alteración de la capacidad para concentrar orina (hipostenuria) y episodios aislados de hematuria indolora por infarto medular. Cualquier otro daño de los órganos internos es extremadamente infrecuente y los heterocigóticos tienen una esperanza de vida normal.

Una cuarta parte de los niños nacidos de padres con rasgo drepanocítico son homocigóticos y en sus eritrocitos predomina la Hb S, no la Hb A. Estas personas padecen anemia hemolítica grave y episodios de vasooclusión, causantes de dolor y daño orgánico progresivo. Un fenotipo clínico similar se observa en heterocigóticos compuestos, es decir, en personas que heredan el gen drepanocítico de uno de los progenitores y del otro un gen de la β-talasemia o un gen que codifica la Hb C, otro mutante estructural de la β-globina. Los pacientes con talasemia S/β^{01} no sintetizan Hb A y presentan un alto grado de afectación, igual que quienes padecen enfermedad por Hb SS. En cambio, los pacientes con talasemia Hb S/β^{+} o con enfermedad por Hb SC sufren menor morbilidad y tienen mayor esperanza de vida.

El rasgo definitorio de la drepanocitosis es la crisis de dolor vasooclusivo[4], su manifestación más habitual, que, sin embargo, se registra con frecuencia variable según las personas. Es consecuencia de la compleja interacción entre eritrocitos drepanocíticos, neutrófilos, endotelio y factores del plasma. El resultado es la hipoxia tisular, causante de destrucción de tejidos y dolor asociado. Los episodios son precipitados en ocasiones por deshidratación, infección y clima frío, aunque en la mitad de los casos no se detectan factores precipitantes. En alrededor de la mitad de los pacientes, los infartos esplénicos repetidos en la infancia provocan «autoesplenectomía» y pérdida de función esplénica hacia los 6-8 años[5].

Diagnóstico

Uno de cada 12 afroamericanos presenta rasgo drepanocítico, 1 de cada 40 es portador de Hb C y, también, 1 de cada 40 es portador de rasgo de β-talasemia[6]. Los latinoamericanos constituyen una población afectada por drepanocitosis, en cierta medida infravalorada[7]. Por ejemplo, se estima que en Brasil hay hasta 30.000 personas con drepanocitosis. Los africanos y los afroamericanos están expuestos a mayor riesgo de ser portadores de Hb S y de padecer otras hemoglobinopatías, por lo que sería aconsejable ofrecerles programas de cribado preconcepcional o prenatal. La Hb S está presente también con frecuencia en personas originarias de la cuenca mediterránea, Oriente Medio o el subcontinente indio. El American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda que a las pacientes con riesgo de tener un hijo con una hemoglobinopatía se les ofrezca asesoramiento prenatal y la realización de pruebas para documentar una posible anomalía de la Hb[8]. En Reino Unido, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ha configurado diversas directrices clínicas para el abordaje de la drepanocitosis durante el embarazo y normas asistenciales para la atención a las comunidades con trastornos hematológicos o, en particular, con drepanocitosis[9]. El diagnóstico prenatal puede establecerse por muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis.

Dado que la detección de la α-talasemia o del rasgo de α-talasemia se basa en pruebas genéticas moleculares y no se consigue con electroforesis de Hb, no se ofrece cribado de portadores sistemático. Si hay anemia microcítica en ausencia de carencia de hierro y la electroforesis de Hb es normal, deben considerarse las pruebas de la α-talasemia, particularmente en personas originarias del Sudeste asiático. La anemia drepanocítica se diagnostica con precisión mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y con enfoque isoeléctrico. Los métodos rápidos, como las pruebas de solubilidad y formación de eritrocitos falciformes con metabisulfito sódico, son menos fiables. Estas pruebas pueden realizarse en estudios de campo extensos, ya que solo requieren una gota de sangre y emplean reactivos estables, si bien no diferencian los homocigóticos de los heterocigóticos. En EE. UU., el cribado neonatal es obligatorio en la mayoría de los estados, mientras que en Reino Unido está ampliamente consolidado, aunque no es obligatorio, tanto para la drepanocitosis como para las talasemias[9]. La implantación de estas pruebas de cribado en otras regiones del mundo es variable y en algunas de ellas no se realizan[7]. La reacción en cadena de la polimerasa es el método de elección para el diagnóstico prenatal.

Tratamiento

La hidroxicarbamida (hidroxiurea), el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para tratar la

TABLA 127.3 Afectación ósea y articular en la drepanocitosis

Crisis vasooclusiva ósea
Dactilitis
Osteomielitis
Sinovitis aguda
Artritis séptica
Trastorno del crecimiento
Osteopenia, osteoporosis
Osteonecrosis
Fractura de esfuerzo
Compresión orbitaria
Complicaciones dentales
Colapso vertebral
Artropatía drepanocítica
Artritis condrolítica difusa
Artritis gotosa

drepanocitosis, reduce el número de episodios dolorosos y las hospitalizaciones, aunque solo dos terceras partes de los pacientes adultos responden a ella[10].

Los trasplantes de médula ósea son, en ocasiones, curativos, ya que reemplazan las células madre hematopoyéticas defectuosas que producen drepanocitos por otras que generan eritrocitos sanos[11], aunque los trasplantes son costosos, no siempre están disponibles y se asocian a riesgos de infección o de reacciones inmunitarias de posible riesgo vital.

La terapia génica es otro tratamiento potencialmente satisfactorio de la drepanocitosis[12]. La terapia génica convencional, también denominada adición génica, implica normalmente inserción de nuevos genes. En general, ello se hace modificando un virus inocuo e incorporándole el gen que se vaya a insertar; este «vector vírico» se mezcla con las células del paciente *in vitro*. El virus va en busca de las células e inserta el gen en su ADN, tras lo cual esas células son trasplantadas al paciente. La edición de genes es más específica cuando la secuencia de ADN defectuosa se extrae, para insertar en ella un fragmento de ADN creado en laboratorio. Con ambos procedimientos, el ADN modificado determina la formación de una proteína funcionalmente normal. Un equipo dirigido por Alan Flake, del Children's Center for Fetal Research, del Children's Hospital of Philadelphia, ha tratado con éxito la drepanocitosis intrauterinamente en ratones y perros, y se hallan en curso ensayos en monos[13]. Las células madre maternas se obtienen y se inyectan en el torrente circulatorio del feto. No es necesaria alteración alguna del sistema inmunitario fetal, puesto que los sistemas inmunitarios de la madre y el feto se toleran de manera natural entre sí.

Afectación musculoesquelética: drepanocitosis

Crisis vasooclusivas del hueso

La afectación ósea en pacientes con drepanocitosis es la manifestación clínica más común de la enfermedad, como proceso agudo o como síntoma crónico[14] (tabla 127.3). La crisis osteoarticular dolorosa fue la causa más frecuente de atención de urgencia en niños con drepanocitosis en una población africana (58,6%)[15]. Todos los pacientes sufren crisis vasooclusivas dolorosas, que suelen comenzar hacia el final de la lactancia y que continúan durante toda la vida. Es característico que los pacientes refieran dolor en el tórax, la zona lumbar y las extremidades. El dolor abdominal puede ser similar al del abdomen agudo debido a otras causas. Con frecuencia hay fiebre, aun sin infección. Aunque la oclusión microvascular afecta a cualquier órgano, es más habitual en tejidos con bajo nivel de irrigación, como la médula ósea, en los que la desoxigenación y la polimerización de la Hb S provocan trombosis, infarto y necrosis óseos. En ocasiones se produce infarto de la médula espinal[16]. Se ven afectadas la cavidad medular o la epífisis del hueso. Los pacientes sienten dolor en una o más áreas de los huesos, con sensibilidad en la palpación, eritema y tumefacción del hueso infartado. Son comunes la fiebre y la leucocitosis generalizada, y la mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas (fig. 127.1).

● **Fig. 127.1** Infartos óseos en el fémur de un paciente con drepanocitosis. (Tomado de The Radiology Assistant.)

Cuando el infarto se da en un cuerpo vertebral, es posible que este sufra colapso y deformidad en boca de pez[17]. El infarto óseo afecta a cualquier hueso, con predilección por los huesos largos. Las localizaciones más habituales son la tibia/peroné (30%), fémur (25%), y radio, cúbito y húmero (21%)[18]. La RM permite detectar el infarto óseo o de la médula ósea, aunque no permite diferenciar el infarto agudo de la osteomielitis[19].

Dactilitis

En niños de corta edad, en el intervalo entre 1 y 2 años y los 7, la vasooclusión se manifiesta en la médula ósea de los huesos pequeños de las manos y los pies, en los que se produce dactilitis[20], también conocida como síndrome de mano-pie. Los pacientes presentan inflamación dolorosa de uno o más dedos (fig. 127.2) y puede producirse infarto de la médula, las trabéculas medulares y la capa interna del hueso cortical. A continuación, se produce formación de nuevo hueso subperióstica; en general, el episodio suele resolverse en 2 semanas y las radiografías

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 127.2** Mano de un niño con drepanocitosis. (Por cortesía de Larry B. Mellick. Tomado de https://www.youtube.com/watch?v=AChPlzPEA7Y.)

● **Fig. 127.3** Radiografía de la mano de un niño con drepanocitosis. (Imagen reproducida con autorización de Medscape Drugs & Diseases [https://emedicine.medscape.com/], Sickle Cell Anemia Skeletal Imaging, 2019, disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/413542-overview.)

muestran un aspecto «apolillado» de los dedos afectados (fig. 127.3). En raros casos, la afectación de la epífisis provoca fusión prematura y dedos acortados.

Osteomielitis

Los pacientes con drepanocitosis están expuestos a mayor riesgo de infecciones, como la osteomielitia[21], en particular por microorganismos encapsulados, presumiblemente secundarios a pérdida de tejido esplénico funcional. La causa más común de osteomielitis es la infección por *Salmonella,* seguida de la debida a *Staphylococcus aureus* y enterobacterias gramnegativas[22]. Una de las explicaciones propuestas para la frecuencia de las infecciones por microorganismos intestinales es la formación intravascular de drepanocitos, que da lugar a microinfartos intestinales[23]. El diagnóstico de osteomielitis en un contexto de drepanocitosis es un elemento importante del abordaje de la enfermedad, dado que los síntomas clínicos de dolor, tumefacción, sensibilidad en la palpación y fiebre son similares a los de la crisis vasooclusiva ósea. En ambas patologías se registra elevación de los marcadores inflamatorios. No hay pruebas analíticas o modalidades de imagen que diferencien de modo fiable la osteomielitis del infarto. Hasta establecer un diagnóstico definido, debe aplicarse tratamiento antimicrobiano[24].

Sinovitis aguda y artritis séptica

Cuando la epífisis se ve afectada por un infarto en una crisis drepanocítica, puede haber derrame articular. Esta presentación corresponde a la sinovitis aguda y es indiferenciable de la articulación séptica[25]. Es necesario examinar y cultivar el líquido sinovial para conseguir un diagnóstico preciso. En una revisión retrospectiva de 2.000 pacientes adultos consecutivos con drepanocitosis, el 3% padecían artritis séptica[26]. La mayoría de estos pacientes (56/59) tenían Hb SS. Un total de 36 de las 59 infecciones afectaban a la cadera. Los síntomas eran dolor, inflamación, fiebre superior a 38,2 °C, recuento de leucocitos periféricos de 15.000/mm^3, velocidad de sedimentación globular mayor de 24 mm/h y proteína C reactiva superior a 20 mg/l. Los cultivos fueron positivos en el 96% de los aspirados articulares, y las infecciones más habituales fueron las debidas a estafilococos y gramnegativos. Antes del diagnóstico de osteonecrosis, la osteomielitis y las alteraciones médicas concomitantes propias de la diabetes mellitus, junto con el uso de corticoides e hidroxiurea, se asociaron a artritis séptica. Se ha sugerido que el profesional clínico debe mantener un elevado nivel de sospecha de artritis séptica en pacientes con drepanocitosis que presentan fiebre y dolor articular. La osteomielitis a distancia fue una fuente de infección articular más frecuente que la osteomielitis contigua. Si se sospecha infección articular, al paciente debe realizársele aspirado y cultivo del líquido sinovial.

Otra forma de artritis en pacientes con drepanocitosis que afecta a la mayoría de los casos es poliarticular (80%) y simétrica (60%) y, en general, afecta a las articulaciones grandes de la extremidad inferior[27]. Los síntomas duran menos de 1 semana y las alteraciones radiográficas son compatibles con osteopenia periarticular, erosiones del hueso y estrechamiento del espacio articular.

Trastorno del crecimiento

La mayoría de los niños con drepanocitosis muestran disminución del crecimiento en comparación con sus padres sanos[28]. La pubertad se retrasa un promedio de 12-24 meses, al igual que la edad esquelética. Factores como el estado nutricional y la inactividad pueden modificarse para reducir sus efectos sobre el crecimiento. En los niños, en ocasiones también se retrasa la maduración esquelética[29].

Osteopenia y osteoporosis

La osteopenia y la osteoporosis son prevalentes en la enfermedad por Hb SS, en especial dada la corta edad de quienes la padecen. Parece que la columna lumbar es la localización más afectada. El bajo índice de masa corporal se correlaciona con disminución de la densidad ósea y con bajas concentraciones de vitamina D[30].

Osteonecrosis

La vasooclusión causante de infarto de las superficies articulares de los huesos largos es más habitual en el fémur y, en segundo lugar, en el húmero[31]. Anteriormente se pensaba que era más común en la enfermedad por Hb SC que en la inducida por Hb SS. Sin embargo, debido al aumento de la longevidad de los pacientes con Hb SS, su prevalencia ha aumentado en ellos[32]. Hacia los 33 años, el 50% de los pacientes presentan necrosis avascular de la cabeza del fémur. La presencia de α-talasemia delecional concurrente y los antecedentes

de frecuentes crisis vasooclusivas son factores de riesgo clásicos de necrosis avascular femoral. Los pacientes padecen dolor articular crónico, con disminución progresiva de la amplitud de movimiento en las articulaciones afectadas. Es frecuente la implicación de múltiples articulaciones. La gran mayoría de los pacientes con necrosis avascular no tratada progresan a fractura de la cabeza femoral en 5 años.

Los síntomas siempre preceden a un colapso de la cadera. El tiempo transcurrido hasta el colapso fue menor en etapas más avanzadas en el inicio del estudio y la mayor parte de los pacientes progresan a necrosis avascular sintomática, que requiere intervención[33].

La necrosis avascular se ha abordado mediante numerosas modalidades terapéuticas, como descompresión del núcleo, osteotomía, injerto óseo, artroplastia superficial y sustitución de la articulación[34]. El único ensayo aleatorizado registrado sobre la necrosis avascular comparó la descompresión del núcleo y la fisioterapia con la fisioterapia sola, sin que se observaran diferencias en las dos ramas del estudio; no obstante, el seguimiento fue breve y se incluyó un número considerable de caderas en estadio III. La descompresión del núcleo es una opción válida para la necrosis avascular en estadio inicial. Varios estudios han asociado la artroplastia total de cadera en personas con drepanocitosis a tasas más altas de complicaciones ortopédicas y médicas[35,36]; en cambio, otros registraron tasas de complicaciones ortopédicas inferiores[37]. Las enfermedades óseas estructurales en personas con drepanocitosis plantean notables dificultades técnicas para la artroplastia.

Metabolismo del hierro

Las transfusiones de eritrocitos son la base del tratamiento de las complicaciones tanto agudas como crónicas de la drepanocitosis[38]. La mayoría de los pacientes reciben, al menos, una transfusión en su vida, generalmente por complicaciones agudas. Las transfusiones sanguíneas elevan la presión de oxígeno arterial y la afinidad de la Hb por el oxígeno, reduciendo la formación de eritrocitos drepanocíticos, además de mejorar la perfusión microvascular. Por otra parte, los regímenes de transfusiones periódicas inhiben la eritropoyesis endógena y, en consecuencia, la producción de eritrocitos que contienen Hb drepanocítica. El metabolismo del hierro y, por consiguiente, los patrones de carga de hierro difieren en la drepanocitosis y la talasemia[39].

La eritropoyesis aumenta de manera variable en la drepanocitosis, pero no es ineficaz. A diferencia de los pacientes con talasemia, los que padecen drepanocitosis y no han sido transfundidos no desarrollan sobrecarga de hierro sistémico debida al aumento de la absorción de hierro e incluso pueden presentar carencia de hierro, posiblemente relacionada con hemolisis intravascular y el consiguiente exceso de eliminación de hierro por la orina. La inflamación, que forma parte de la fisiopatología de la drepanocitosis, aumenta la síntesis de hepcidina y, en consecuencia, disminuye la absorción de hierro y potencia su retención en el sistema reticuloendotelial. Por ello, los tejidos y los órganos afectados por la sobrecarga de hierro son diferentes en la drepanocitosis y la talasemia. La disfunción cardiaca y endocrina es menos habitual en la drepanocitosis. Las manifestaciones musculoesqueléticas de sobrecarga de hierro comprenden artropatía poliarticular simétrica, con hipertrofia ósea e inflamación mínima, que puede desarrollarse en el 25-50% de los pacientes. Esta afecta notablemente a la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas, pero también a las articulaciones interfalángicas proximales, y a las muñecas, los codos, los hombros y las caderas. La osteoporosis llega a afectar al 25% de los pacientes.

Afectación musculoesquelética: talasemias

Disminución de la densidad ósea y osteoporosis

Las alteraciones esqueléticas en personas con talasemia no tratada se relacionan con hiperplasia de la médula ósea, resorción de la corteza, rarefacción del hueso esponjoso con engrosamiento de las trabéculas y disminución generalizada de la densidad ósea[40]. En pacientes con talasemia mayor, el inicio de las alteraciones radiográficas puede detectarse en el primer año de vida. Es característica la afectación de la columna vertebral, el cráneo, las costillas y las metáfisis de los huesos largos (fig. 127.4). Se ha observado osteoporosis en una proporción considerable de personas con talasemia intermedia (el 49% en una cohorte), y los valores de densidad ósea fueron más elevados entre aquellos que nunca habían recibido una transfusión y en los que no estaban esplenectomizados[41].

En la columna, la osteoporosis y el adelgazamiento cortical se asocian a fracturas por compresión vertebral (tabla 127.4). Tras el incremento inicial de la relación altura-anchura del cuerpo vertebral se produce adelgazamiento de las superficies óseas subcondrales y los huesos se tornan bicóncavos y con forma de cuña a medida que se suceden las fracturas por compresión. Los pacientes pueden experimentar escoliosis y cifosis[42]. Las radiografías simples laterales de columna muestran en ocasiones un aspecto de «hueso dentro del hueso» cuando la depresión del platillo vertebral se hace evidente (fig. 127.5). Los estudios de RM muestran predominio de la médula roja en las vértebras

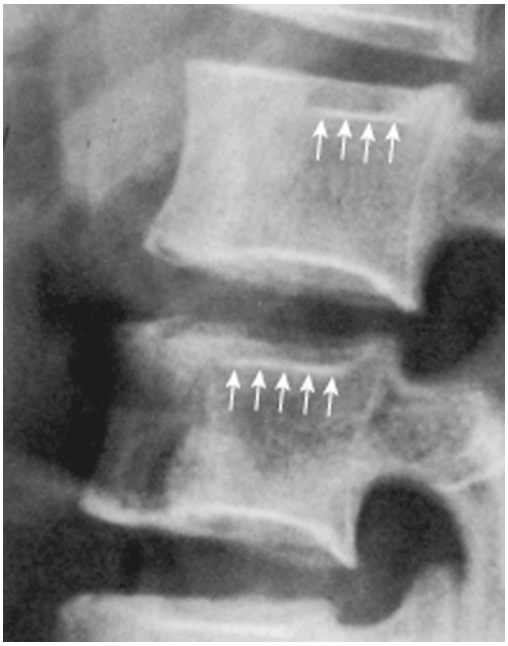
Lateral
Vértebras porosas de un paciente de 45 años con trabeculaciones verticales prominentes, típicas de la talasemia

● **Fig. 127.4** Afectación vertebral con trabeculaciones verticales en una persona con talasemia. (Por cortesía del Dr. Chris O'Donnell, Radiopaedia.org, rID: 16592.)

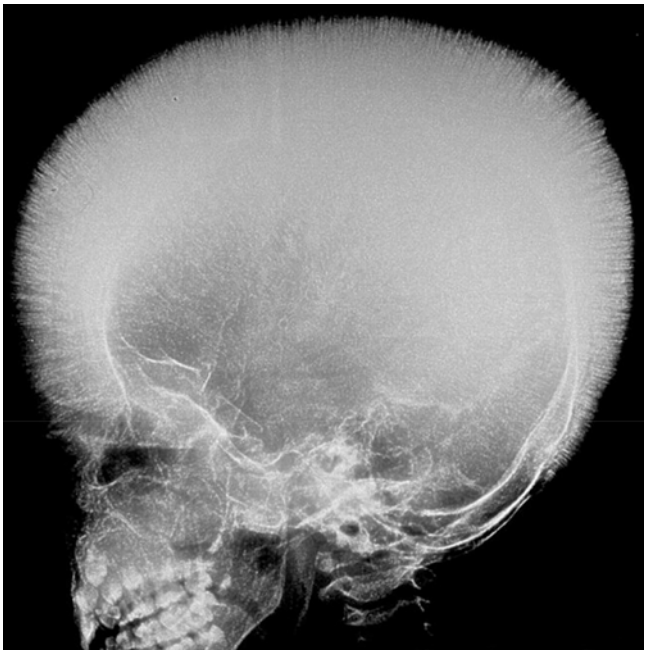
TABLA 127.4 Afectación ósea y articular en las talasemias

Osteopenia, osteoporosis
Dolor óseo
Fracturas óseas
Artropatía por quelantes de hierro
Enfermedad de los discos intervertebrales
Deformidad vertebral

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 127.5** Alteraciones de los platillos vertebrales en la talasemia. (Tomado de Cockshot P, Middlemiss H: *Clinical radiology in the tropics*. Edinburgh, 1979, Churchill Livingstone.)



● **Fig. 127.6** Cráneo de un niño con talasemia. (Tomado de Azam M, Bhatti N: Hair-on-end appearance. *Arch Dis Child* 91:735, 2006.)

y degeneración temprana de los discos intervertebrales de la columna dorsal inferior y lumbar[43]. También se observan depósitos de hierro intervertebrales anormales.

En un pequeño ensayo clínico en el que participaron mujeres con osteoporosis asociada a talasemia mayor se demostró que el tratamiento con ranelato de estroncio producía un aumento de la masa ósea y una disminución del recambio óseo[44].

Hematopoyesis extramedular

La hematopoyesis extramedular se aprecia como extensión extraósea de la médula roja con masas confluentes lobuladas simétricas, que se expanden en los espacios paravertebrales y presacros. Estas masas de tejido blando presentan señal en T_1, intensidad variable de las secuencias ponderadas en T_2 y leve realce del gadolinio. La gammagrafía con coloide de azufre marcado con tecnecio ayuda a definir la naturaleza hematopoyética de las masas[45]. Ocasionalmente se registra compresión de la médula espinal, por extensión de la médula epidural. En el cráneo, la expansión medular produce ensanchamiento, con adelgazamiento de la tabla externa y engrosamiento de la interna, con la consiguiente remodelación del cráneo (cráneo en torre; fig. 127.6).

Metabolismo del hierro

La anemia de la talasemia mayor se vuelve sintomática entre los 6 meses y los 2 años, y requiere el establecimiento de un programa de transfusiones periódicas. Debido a la anemia continuada, la eritropoyesis, aunque ineficaz, es en ocasiones intensa. La médula ósea experimenta una ingente expansión, con la consiguiente distorsión de los rasgos faciales, y el volumen plasmático aumenta. Además, se desarrolla hepatoesplenomegalia. Un régimen que mantenga una concentración de Hb mínima de 9,5 a 10,5 g/dl evita todas las complicaciones antes citadas y favorece el crecimiento normal, al menos hasta la pubertad. El tratamiento mediante transfusiones produce sobrecarga de hierro en varios tejidos, en tanto que el tratamiento de quelación de hierro fomenta el crecimiento normal y evita la muerte del paciente[46]. La quelación con deferoxamina es eficaz, aunque difícil de aplicar, tanto por su coste como por la incomodidad de las infusiones subcutáneas prolongadas. La deferiprona, un quelante oral, ha mejorado el cumplimiento y el acceso al tratamiento de quelación del hierro. Sin embargo, cuando se utiliza, es posible que se presenten complicaciones importantes, como la agranulocitosis. Hasta el 38% de los pacientes padecen artralgias y/o artritis leves[47], que suelen remitir espontáneamente o con antiinflamatorios no esteroideos. En algunos casos, no obstante, se desarrolla artropatía grave relacionada con la deferiprona, que requiere suspensión del tratamiento de quelación de hierro. Por otro lado, en las radiografías de los huesos largos de las manos de niños sintomáticos se observan alteraciones erosivas epifisarias, fisarias y metafisarias[48].

Enfermedad reumática concomitante

Trastornos autoinmunes

En pacientes con hemoglobinopatías se han notificado de forma ocasional enfermedades del tejido conjuntivo, como artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico[49]. Algunos autores sugieren que su asociación implica aumento del riesgo[50]. Diversos casos de artritis recurrente leve se han descrito en pacientes con talasemia, mientras que la AR rara vez se ha descrito en pacientes con drepanocitosis[51]. La prevalencia y las características clínicas de la AR en pacientes con talasemia no se conocen bien. Una revisión de los historiales médicos de los pacientes con talasemia o drepanocitosis desarrollada a lo largo de una década en Grecia proporciona información al respecto[52]. El factor reumatoide se detectó en el 23% de 90 pacientes, mientras que los anticuerpos antiproteínas citrulinadas se detectaron en apenas el 2%. Un título bajo de anticuerpos antinucleares (ANA) se registraba, aproximadamente, en la mitad de los pacientes y en uno de ellos se detectaron anticuerpos contra el ADN de doble cadena. El 4% de los pacientes con talasemia mayor cumplieron con los criterios sobre AR del American College of Rheumatology y recibieron corticoides en dosis bajas para controlar la sinovitis. A un paciente se le administró tratamiento con metotrexato. Los pacientes con AR no presentaron rasgos específicos que los distinguieran de otros afectados por enfermedades hematológicas. La naturaleza de la AR fue leve y las manifestaciones extraarticulares fueron infrecuentes.

En pacientes con drepanocitosis pueden registrarse anomalías del sistema inmunitario. Las deficiencias inmunitarias y la presencia de

autoanticuerpos se han descrito con frecuencias superiores a las registradas en controles africanos y en controles de raza blanca, y hasta el 20% de los pacientes son positivos para los ANA[53]. La presencia de estos autoanticuerpos podría relacionarse con factores genéticos y/o influencias medioambientales. Aunque se ha sugerido que una deficiencia en la vía del complemento alternativa en pacientes con drepanocitosis podría ser un factor predisponente para el desarrollo de enfermedades por inmunocomplejos, esto no se ha confirmado[54].

La enfermedad autoinmunitaria en adultos con drepanocitosis en ocasiones no se diagnostica o bien el diagnóstico se retrasa por manifestaciones clínicas compartidas, ya que los huesos y las articulaciones, los pulmones, el corazón, los riñones y el sistema nervioso central pueden verse implicados en cualquiera de las enfermedades. El reconocimiento de una enfermedad autoinmunitaria en pacientes con drepanocitosis requiere, a veces, un cambio del tratamiento y el uso de fármacos inmunodepresores puede agravar la drepanocitosis[55].

Gota

La hiperuricemia y la gota son poco usuales en los trastornos primarios de los eritrocitos, si bien se han descrito en pacientes con drepanocitosis, enfermedad por Hb SC y enfermedad CC, y talasemias[56]. El aumento del recambio de eritrocitos en la drepanocitosis produce hiperuricemia y afectación tubular, así como reducción de la excreción de ácido úrico. Se han referido dos casos de gota tofácea con drepanocitosis[57]. La terapia más apropiada es el tratamiento de la enfermedad hematológica subyacente y el establecimiento de las medidas características para la gota aguda. En estudios desarrollados desde la década de 1970, la hiperuricemia se ha notificado como rasgo habitual de la drepanocitosis, que afecta al 41% de los pacientes[58]. Para valorar la prevalencia reciente de la hiperuricemia y la gota en pacientes adultos con drepanocitosis, en un centro francés se estudió a 65 pacientes consecutivos con drepanocitosis durante 2 años[59]. La hiperuricemia solo se observó en el 9,2% de los pacientes de la cohorte, ninguno de los cuales padecía gota.

Conclusión

Las hemoglobinopatías, sobre todo la drepanocitosis y las talasemias, con frecuencia se asocian a diversas manifestaciones musculoesqueléticas, como osteonecrosis, artropatías y fracturas vertebrales. El conocimiento de las presentaciones clínicas asociadas a estas manifestaciones es esencial para que el médico las reconozca y para instaurar una estrategia terapéutica eficaz contra ellas.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Natarajan K, Townes TM, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In *Williams hematology*, ed 8, Chapter 48.
2. Giardina PJ, Rivella S. Thalassemia syndromes. In Hoffman R, et al: *Hematology: basic principles and practice,* ed 6.
3. Al-Rimawi H, Jallad S: Sport participation in adolescents with sickle cell disease, *Pediatr Endocrinol Rev* 1:214-216, 2008.
4. Brousse V, Makani J, Rees DC. Management of sickle cell disease in the community. *BMJ* 201;348:1765-1773.
5. Brousse V, Buffet P, Rees D: The spleen and sickle cell disease: the sick (led) spleen, *BrJournal Haematol* 166(2):165-176, 2014.
6. Siddiqi A, Jordan LB, Parker CS: Sickle cell disease: the American saga, *Ethn Dis* 23(2):245-248, 2013.
7. Huttle A, Maestre GE, Lantiqua R, et al: Sickle cell in sickle cell disease in Latin American and the United States, *Pediatr Blood Cancer* 62(7):1131-1136, 2015.
8. ACOG Committee on Obstetrics: ACOG practice Bulletin No. 78: Hemoglobinopathies in pregnancy, *Obstet Gynecol* 109(1):229-237, 2007.
9. Koh M, Lao ZT, Rhodes E: Managing haematological disorders during pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Ob & Gynaecology* 27(6):855-865, 2013.
10. Stettler N, McKiernan, Melin C, et al: Porportion of adults with sickle cell anemia and painful crises receiving hydroxyurea, *J Am Med Assoc* 313(16):1671-1672, 2015.
11. Walters MC: Update of hematopoietic for sickle cell disease, *Current Opin Hematol* 22(3):227-233, 2015.
12. Field JJ, Nathan DG: Advances in therapies in the hydroxyurea era, *Mol Med* 20(Suppl 1):S37-S42, 2014.
13. Loukogeorgakis SP, Flake AW: In utero stem cell and gene therapy: current status and future perspectives, *Eur J Pediatr Surg* 24(3):237-245, 2014.
14. Bezerra da Silva Junior G, De Francesco Daher E, Airton Castro da Rocha F: Osteoarticular involvement in sickle cell disease, *Rev Bras Hematol Hemoter* 34(2):156-164, 2012.
15. Babela JR, Nzingoula S, Senga P: Sickle-cell crisis in the child and teenager in Brazzaville, Congo. A retrospective study of 587 cases, *Bull Soc Pathol Exot* 98(5):365-370, 2005, French.
16. Edwards A, Clay EL, Jewells V, et al: A 19-year-old man with sickle cell disease presenting with spinal infarction: a case report, *J Med Case Rep* 7:210-216, 2013.
17. Ganguly A, Boswell W, Aniq H: Musculoskeletal manifestations of sickle cell anaemia: a pictorial review, *Anaemia* 2011:794273, 2011.
18. Powars DR, Chan LS, Hiti A, et al: Outcome of sickle cell anemia. A 4-decade observational study of 1056 patients, *Medicine* 84(6):363-376, 2005.
19. Noble J, Schendel S, Weizblit N, et al: Orbital wall infarction in sickle cell disease, *Can Ophthalmol* 43:603-604, 2008.
20. Ambe JP, Mava Y, Chama R, et al: Clinical features of sickle cell anaemia in northern Nigerian children, *West Afr J Med* 31(2):81-85, 2012.
21. Isenberg DA, Shoenfeld Y: The rheumatologic complications of hematologic disorders, *Semin Arthritis Rheum* 12(4):348-358, 1983.
22. Burnett MW, Bass JW, Cook BA: Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease, *Pediatrics* 101:296-297, 1997.
23. AnandAJ, Glatt AE: Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease, *Semin Arthritis Rheum* 24(3):211-221, 1994.
24. Bennett OM, Namnyak SS: Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia, *J Bone Joint Surg* 72(3):494-949, 1990.
25. Ebong WW: Septic arthritis in patients with sickle-cell disease, *Br J Rheumatol* 26:99-102, 1987.
26. Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette C, et al: Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis, *Clin Orthop Relat Res* 468:1676-1681, 2010.
27. Diggs LW: Bone and joint lesions in sickle cell disease, *Clini Orthop* 52:119-143, 1967.
28. Leonard MB, Zemel DS, Kawchak DA, et al: Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease, *J Pediatrics* 132:467-471, 1998.
29. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, et al: Body composition in children with sickle cell disease, *American J Clin Nutrition* 76:218-225, 2002.
30. Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, et al: Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults, *Bone* 52(1):206-211, 2013.
31. Almeida A, Roberts I: Bone involvement in sickle cell disease, *Br J Haematol* 129:482-490, 2005.
32. Mahadeo KM, Oyeku S, Taragin B, et al: Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle-cell disease, *Am J Hematol* 86(9):806-808, 2011.
33. Rajpura A, Wright AC, Board TN: Medical management of osteonecrosis of the hip: a review, *Hip Int* 4(385–392), 2011.
34. Marti-Carvajal AJ, Agreda Perez LH: Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease Cochrane, *Database Syst Rev* 10(7):CD004344, 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35. Mukisi-Mukaza M, Saint Martin C, Etienne-Julan M, et al: Risk factors and impact of orthopaedic monitoring on the outcome of avascular necrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease: 215 patients case study with control group, *Orthop Traumatol Surg Res* 97(8):814-820, 2011.
36. Enayatollahi MA, Novack TA, Maltenfort MG, et al: *In-Hospital morbidity and mortality following total joint arthroplasty in patients with hemoglobinopathies* vol. 1:S0883-5403, 2015.
37. Issa K, Naziri Q, Maheshwari AV, et al: *Excellent results and minimal complications of total hip arthroplasty in sickle cell hemoglobinopathy at mid-term follow-up using cementless prosthetic components* 28(9):1693-1698, 2013.
38. Beverung LM, Strouse JJ, Hulbert ML, et al: Health-related quality of life in children with sickle cell anemia: impact of blood transfusion therapy, *Am J Hematol* 90(2):139-143, 2015.
39. Mariani R, Trombini P, Pozzi M, et al: Iron metabolism in thalassemia and sickle cell disease, *Medit J Infect Dis* 1, 2009.
40. Bedair EM, Helmy AN, Yakout K, et al: *Review of radiologic skeletal changes in thalassemia* 1:123-126, 2008.
41. Baldini M, Marcon A, Ulivieri FM, et al: Bone quality in beta-thalassemia intermedia: relationships with bone quantity and endocrine and hematologic variables, *Ann Hematol* 96:995-1003, 2017.
42. Haidar R, Musallam KM, Taher AT: Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major, *Bone* 48(3):425-432, 2011.
43. Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, et al: The spine in β-thalassemia syndromes, *Spine* 37(4):334-3396, 2012.
44. Morabito N, Catalano A, Gaudio A, et al: Effects of strontium ranelate on bone mass and bone turnover in women with thalassemia major-related osteopososis, *J Bone Miner Metab* 34:540-546, 2016.
45. Tsitouridis J, Stamos S, Hassapopoulou E, et al: Extramedullary paraspinal hematopoiesis in thalassemia: CT and MRI evaluation, *Eur J Radiol* 30(1):33-38, 1999.
46. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al: Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the centers for disease control and prevention.
47. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, et al: Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease, *Cochrane Database Syst Rev* 27:5, 2014.
48. Martinoli C, Bacigalupo L, Forni GL, et al: *Musculoskeletal manifestations of chronic anemias* 15(3):269-280, 2011.
49. Cherner M, Isenberg D: The overlap of systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: report of two cases and a review of τηε literature, *Lupus* 19:875-883, 2010.
50. Castellino G, Govoni M, Trotta F: Rheumatoid arthritis in β-thalassemia trait, *Rheumatology (Oxford)* 39(11):286-287, 2000.
51. Nistala K, Murray KJ: Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy, *J Rheumatol* 28(9):2125-2128, 2001.
52. Pliakou XI, Koutsouka FP, Damigos D, et al: Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies, *Rheumatol Int* 32:2889-2892, 2012.
53. Toly-Ndour C, Rouquette A-M, Obadia S, et al: High titers of autoantibodies in patients with sickle cell disease, *J Rheum* 38(2):302-309, 2011.
54. Eissa MM, Lawrence JM III, McKenzie L, et al: Systemic lupus erythematosus in a child with sickle cell.
55. Michel M, Habibi A, Godeau B, et al: Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases, *Semin Arthritis Rheum* 38:228-240, 2008.
56. Ballou SP: Gout in haemoglobinopathies, *Ann Rheum Dis* 40(2):210-211, 1981.
57. Umesh S, Ajit NE, Shobha V, et al: Musculoskeletal disorders in sickle cell anaemia—unusual associations, *J Assoc Physicians India* 62(1):52-53, 2014.
58. Reynolds MD: Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia, *Semin Arthritis Rheum* 12(4):404-413, 1983.
59. Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, et al: Hyperuricemia in sickle cell disease in France, *Rev Med Interne* 33(1):13-17, 2012.

128

Enfermedad relacionada con la IgG_4

JOHN H. STONE Y SHIV PILLAI

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G_4 (ER-IgG_4) es un trastorno mediado por la inmunidad que puede afectar básicamente a cualquier órgano del cuerpo. Los tejidos afectados con más frecuencia son las glándulas salivales mayores, la glándula lagrimal, el páncreas, las órbitas, las vías biliares, los ganglios linfáticos y el retroperitoneo.
- La mayoría de los pacientes tienen concentraciones séricas elevadas de IgG_4, a menudo en cifras extremadamente elevadas, pero pueden variar mucho. Una concentración alta inicial es un biomarcador útil de la actividad de la enfermedad.
- Las características histopatológicas distintivas de la ER-IgG_4 son un infiltrado linfoplasmocítico, con un alto porcentaje de células plasmáticas que se tiñen para IgG_4, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y eosinofilia tisular leve o moderada. La base del diagnóstico consiste en una correlación clínico-patológica firme.
- Casi todos los pacientes responden bien a los glucocorticoides, pero la mayoría acaban necesitando tratamiento de mantenimiento a largo plazo o retratamiento intermitente. En muchos pacientes no es posible controlar bien la enfermedad con dosis tolerables de glucocorticoides.
- Las estrategias de depleción de linfocitos B al parecer también son eficaces, quizás en parte debido a su interferencia en la presentación de antígenos por parte de los linfocitos B a los T; la importancia de esta vía está emergiendo cada vez más en la fisiopatología de la enfermedad.
- Las estrategias dirigidas contra varios subgrupos de linfocitos T, sobre todo los linfocitos T citotóxicos CD4+, pueden ser efectivas también, pero precisan un estudio minucioso.
- Los criterios de clasificación de ER-IgG_4 de 2019 del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism tienen sensibilidad y especificidad para esta enfermedad y facilitarán los estudios futuros.

Introducción

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G_4 (ER-IgG_4) es un trastorno multiorgánico mediado por la inmunidad que imita muchos trastornos inflamatorios, infecciosos y malignos[1-4]. El diagnóstico conecta numerosos trastornos antaño considerados enfermedades aisladas de órgano único que se producían fuera de cualquier enfermedad sistémica de base conocida (tabla 128.1). La ER-IgG_4 comparte muchas similitudes con la sarcoidosis y algunos tipos de vasculitis sistémicas. Estas enfermedades son todas ellas trastornos abigarrados cuyos hallazgos histopatológicos resultan constantes en muy diversos sistemas orgánicos. El American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) han publicado recientemente los criterios de clasificación de la ER-IgG_4[5].

El conocimiento creciente de la ER-IgG_4 es crucial, porque esta enfermedad por lo general responde bien a la terapia y las estrategias terapéuticas para la ER-IgG_4 son considerablemente distintas de las de sus enfermedades imitadoras. La ER-IgG_4 tiende a formar lesiones de tipo masa y por este motivo se confunde a menudo con cáncer. Asimismo, también puede ser difícil diferenciar trastornos autoinmunitarios como el síndrome de Sjögren, la granulomatosis con polivasculitis y la nefropatía membranosa idiopática de la ER-IgG_4. Comprender la desregulación inmunitaria asociada a la ER-IgG_4 aporta conocimientos importantes sobre los procesos de fibrosis, interacciones entre linfocitos B y T, y métodos de identificación de antígenos.

Epidemiología

El mapeo de la epidemiología de la ER-IgG_4 se ha visto obstaculizado por un conocimiento insuficiente de esta enfermedad, reconocida hace relativamente poco tiempo. La enfermedad se hizo un hueco en la bibliografía médica por primera vez en 2003[6,7]. El diagnóstico definitivo suele requerir una biopsia, una astuta interpretación de las características histopatológicas y una correlación clínico-patológica rigurosa. La ER-IgG_4 fue detectada primero en el páncreas, un órgano en el que la expresión de la enfermedad se denomina pancreatitis autoinmunitaria (PAI) tipo 1 (relacionada con IgG_4). Aunque la prevalencia global de PAI se estimó en 2,2 casos por 100.000 personas en Japón[8], esta cifra subestima casi sin duda la auténtica prevalencia de la PAI, porque el estudio se realizó poco después de la aparición de las primeras publicaciones sobre la enfermedad.

El páncreas es tan solo uno de los más de una docena de órganos afectados por la ER-IgG_4. De los distintos órganos afectados, la PAI, la sialoadenitis (especialmente de la glándula submandibular [fig. 128.1]), varias lesiones orbitarias y periorbitarias (p. ej., dacrioadenitis o inflamación de los músculos extraoculares), las linfadenopatías y la fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG_4 (fig. 128.2) son las características de la enfermedad más frecuentes. También están bien descritas varias lesiones de los pulmones (fig. 128.3), el aparato genitourinario incluyendo el riñón (fig. 128.4) y la aorta (fig. 128.5).

El paciente típico con ER-IgG_4 es un hombre de mediana edad o mayor[7,8]. En personas con PAI, la media de edad en el momento del diagnóstico es de 67 años, aproximadamente, y la proporción hombres:mujeres, 3:1[7]. Cuando se consideran todos los tipos de afectación de órganos por ER-IgG_4, sin embargo, esta proporción podría aproximarse más a 3:2[9]. El predominio masculino contrasta con las enfermedades autoinmunitarias clásicas, pero no parece que afecte a la gravedad de la enfermedad. Cuando las mujeres sufren ER-IgG_4, la gravedad de la enfermedad por lo general no es menor que el fenotipo en los hombres[10]. Las asociaciones con el antígeno leucocítico humano y otros nexos genéticos potenciales de la ER-IgG_4 siguen sin estar caracterizados

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

del todo. No se han realizado aún estudios genéticos detallados con potencia suficiente, pero los casos familiares son excepcionales. Las características de la epidemiología de la ER-IgG_4 continuarán siendo desconocidas hasta que la enfermedad se reconozca más ampliamente.

Criterios de clasificación

Setenta y nueve investigadores de cinco continentes han elaborado y validado recientemente los criterios de clasificación de la ER-IgG_4 de 2019 del ACR y la EULAR[5]. Estos criterios de clasificación tienen una sensibilidad del 85,5% y una especificidad del 99,2%.

TABLA 128.1 Nombres de las enfermedades previamente conocidas que forman parte del conjunto de enfermedades relacionadas con la IgG_4

Enfermedad de Mikulicz (glándulas salivales y lagrimales)
Tumor de Küttner (glándulas submandibulares)
Tiroiditis de Riedel
Fibrosis angiocéntrica eosinófila (órbitas y vías respiratorias altas)
Granulomatosis linfomatoide (habitualmente afecta a los pulmones)
Fibroesclerosis multifocal (afecta habitualmente a las órbitas, la glándula tiroidea, el retroperitoneo, el mediastino y otros tejidos/órganos)
Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica/pancreatitis autoinmunitaria
Pseudotumor inflamatorio (órbitas, pulmones, riñones y otros órganos)
Fibrosis mediastínica
Fibrosis retroperitoneal
Mesenteritis esclerosante
Periaortitis/periarteritis
Aneurisma aórtico inflamatorio
Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática con depósitos tubulointersticiales extensos

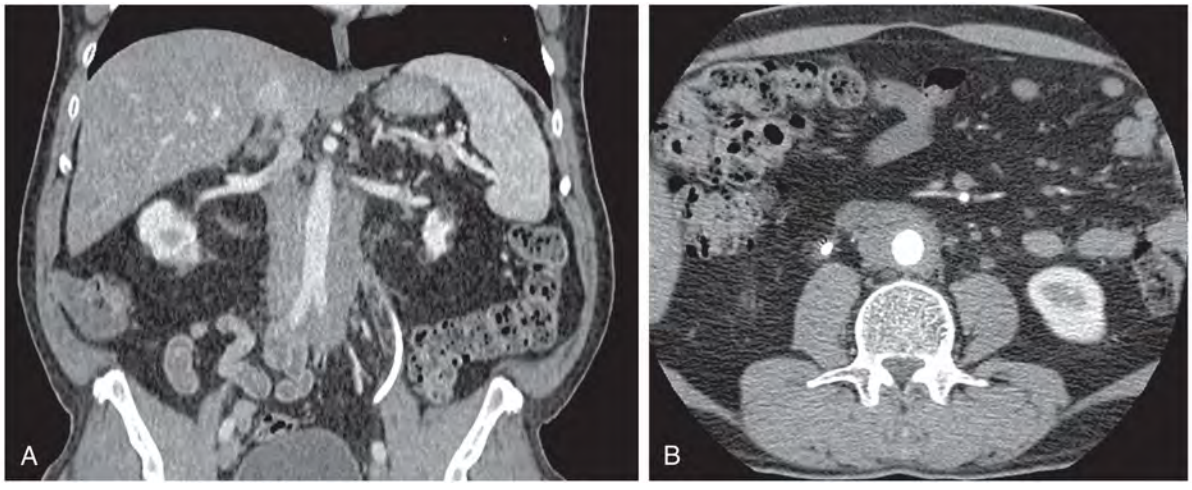
Modificada con autorización de Massachusetts Medical Society (Stone JH, Zen Y, Deshpande V: IgG_4-related disease. *N Engl J Med.* 366:539-51, 2012).

Hay tres pasos para la clasificación. En el primero, un caso probable de ER-IgG_4 debe cumplir todos los criterios iniciales de entrada que implican afectación de uno como mínimo de once órganos característicos. Estos órganos son páncreas, vías biliares, órbitas, glándulas lagrimales, glándulas salivales mayores, riñones, aorta, retroperitoneo, paquimeninges y glándula tiroidea (tiroiditis de Riedel).

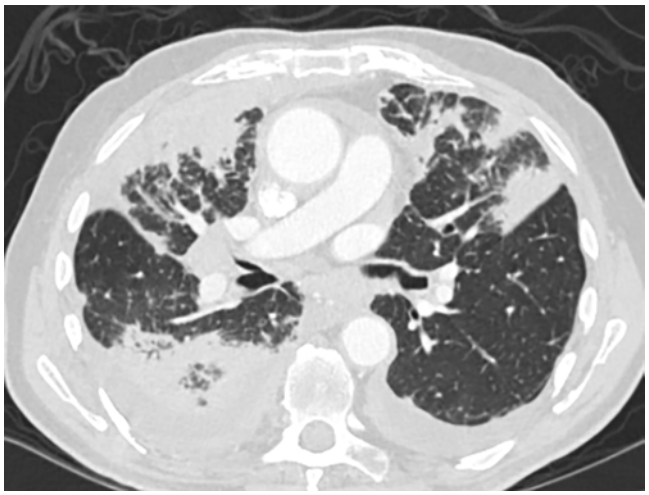
En el segundo se evalúa la presencia de criterios de exclusión (tabla 128.2). Los criterios de exclusión son 32 parámetros clínicos, serológicos, radiológicos e histopatológicos que, si están presentes, excluyen al paciente de la clasificación ER-IgG_4.

En el tercero se valoran ocho criterios de inclusión ponderados. Estos criterios de inclusión comprenden hallazgos clínicos, resultados serológicos, valoraciones de radiología e interpretaciones histopatológicas. En la tabla 128.3A y en la tabla 128.3B se muestra la ponderación de los criterios de inclusión. Los casos probables que alcanzan 20 puntos como mínimo en los criterios de inclusión pueden clasificarse como ER-IgG_4 si está afectado un órgano característico y no cumplen ninguno de los criterios de exclusión.

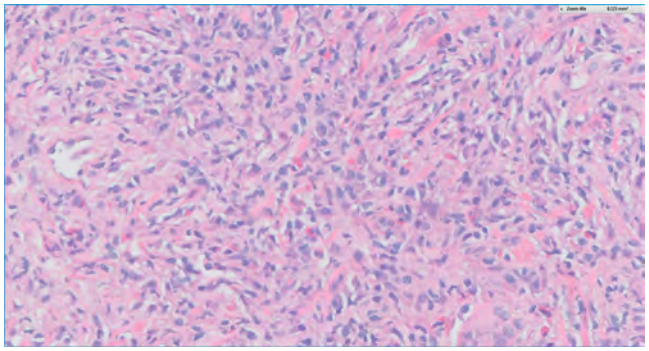
● **Fig. 128.1** Agrandamiento indoloro de las glándulas submandibulares izquierdas en un paciente con sialoadenitis relacionada con IgG_4. Ambas glándulas submandibulares presentaban afectación simétrica. El paciente presentaba también neumopatía intersticial, masa paravertebral y pancreatitis autoinmunitaria por ER-IgG_4.



● **Fig. 128.2** Fibrosis retroperitoneal y periaortitis. (A) Angiografía por TC que muestra cómo la fibrosis retroperitoneal envuelve a la aorta abdominal infrarrenal y se extiende inferiormente hasta las arterias iliacas. (B) Este paciente también había sufrido hidronefrosis derecha causada por el atrapamiento del uréter derecho por el proceso fibroinflamatorio. El dispositivo intraureteral derecho que lleva es visible a la *izquierda.*



● **Fig. 128.3** Enfermedad pulmonar relacionada con la IgG_4. TC del pulmón que muestra engrosamiento de las paredes bronquiales centralmente, fibrosis pleural extensa anterior y posteriormente, y alteraciones del intersticio pulmonar.



● **Fig. 128.4** Enfermedad relacionada con IgG_4 en la próstata. Biopsia prostática realizada para descartar cáncer de próstata a un hombre de 65 años con hipertrofia prostática. Esta tinción con hematoxilina y eosina muestra un infiltrado linfoplasmocítico extenso, numerosos eosinófilos y fibrosis estoriforme por todo el tejido. El paciente tenía una enfermedad relacionada con IgG_4 de la próstata y una concentración sérica de IgG_4 solo el 50% por encima de la normal.

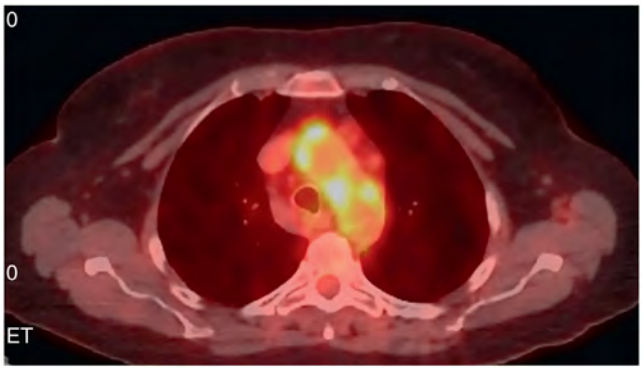
Características histopatológicas

Cambio morfológico de los órganos afectados

La ER-IgG_4 produce transformaciones macroscópicas en los órganos afectados. El páncreas y los riñones presentan aumento de tamaño difuso. Por el contrario, los órganos ductales (p. ej., vías biliares, bronquios) adoptan una forma de tubería con engrosamiento parietal difuso[11].

Características histológicas

Un rasgo definitorio de ER-IgG_4 es la similitud del aspecto histológico con independencia del órgano afectado[4]. Uno de los hallazgos morfológicos distintivos es un infiltrado linfoplasmocítico denso con abundantes células plasmáticas IgG_4+ (fig. 128.6A y B). Este infiltrado linfoplasmocítico está inmerso en un proceso fibrótico arremolinado irregular denominado fibrosis «estoriforme» (fig. 128.6C)[12,13]. En la mayoría de los pacientes se observa otra lesión característica, la flebitis oclusiva con destrucción de la luz venosa (fig. 128.7)[12]. También se observa arteritis oclusiva en algunos órganos, sobre todo en el pulmón.



● **Fig. 128.5** Aorta. Tomografía por emisión de positrones que muestra mayor captación de 18-fluorodesoxiglucosa en el cayado aórtico. El paciente también tenía una masa subglótica y una lesión inflamatoria alrededor de la arteria pulmonar izquierda. Los resultados de la biopsia de la lesión subglótica se muestran en la figura 128.6A y B.

El 50% de los pacientes presentan infiltración eosinófila, con independencia del órgano afectado[12].

Inmunotinción

Las células plasmáticas preponderantes en las lesiones tisulares se tiñen con IgG_4. Un aumento del número de células plasmáticas IgG_4+ por campo de gran aumento (cga) y un índice de células plasmáticas IgG_4+/IgG+ apoyan el diagnóstico de ER-IgG_4, pero debe aplicarse una correlación anatomoclínica y razonamiento clínico certero para diagnosticar la ER-IgG_4. Un factor importante es el número total de células plasmáticas IgG_4+ necesario para considerar una biopsia «diagnóstica» de ER-IgG_4. De hecho, ninguna cifra de células plasmáticas IgG_4+ en una biopsia es suficiente para diagnosticar una ER-IgG_4. Ni el número de células plasmáticas IgG_4+ por campo de gran aumento ni el índice de células plasmáticas IgG_4+/IgG+ son específicos para diagnosticar la ER-IgG_4. Por el contrario, el hallazgo de una histopatología característica en un contexto clínico compatible permite al anatomopatólogo y el médico clínico establecer el diagnóstico en colaboración. La inmunotinción IgG_4 «positiva» apoya el diagnóstico de ER-IgG_4, pero no es diagnóstica por sí misma.

Es previsible una cifra más baja de células plasmáticas IgG_4+ en biopsias de pacientes con lesiones fibróticas como la fibrosis retroperitoneal (FRP) debido al predominio fibrótico de la histopatología al realizar la biopsia en la mayoría de los pacientes. En estos pacientes, una cifra tan baja como 10 células plasmáticas IgG_4+/cga apoya el diagnóstico de ER-IgG_4, sobre todo si el resto de las características clínicas e histopatológicas son compatibles con este diagnóstico. Por el contrario, el número de células plasmáticas IgG_4+/cga es mucho más alto en las biopsias de las glándulas salivales mayores, glándulas lagrimales, páncreas, pulmones, riñones y otros muchos órganos.

El índice de células plasmáticas IgG_4+/IgG+ es un parámetro útil para el diagnóstico. La mayoría de los casos confirmados de ER-IgG_4 tienen un índice de células plasmáticas IgG_4+/IgG+ >40%. Se ha propuesto este porcentaje como criterio diagnóstico en todos los órganos[14]. El índice de células plasmáticas IgG_4+/IgG+ puede ser especialmente útil en presencia de fibrosis avanzada (p. ej., en la FRP), en la que la escasez de células hace improbable la presencia de un número elevado de células plasmáticas IgG_4+.

Concentraciones séricas de IgG_4

Las mediciones de la IgG_4 sérica son importantes para el diagnóstico y el tratamiento de la ER-IgG_4 pero deben analizarse desde distintos puntos de vista.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Elevaciones extremas de la IgG_4 en una minoría

La concentración sérica de IgG_4 es, a menudo, la primera prueba diagnóstica solicitada ante la sospecha de ER-IgG_4. Una elevación amplia de la concentración sérica de IgG_4 (p. ej., 6-8 veces por encima del límite superior normal de un análisis específico) implica una sospecha diagnóstica firme. Los pacientes con enfermedad multiorgánica pueden presentar elevaciones extremas de las concentraciones séricas de IgG_4, a veces por encima de 4-5 g/dl[15]. Los pacientes con ER-IgG_4 tienen, a menudo, elevaciones de otras subclases de IgG (sobre todo IgG_1, IgG_2, IgG_3)[10]. No obstante, la elevación de la concentración sérica de IgG_4 es desproporcionada por lo general.

TABLA 128.2 Criterios de exclusión de la ER-IgG_4 de 2019 del ACR/EULAR

Clínicos
- Fiebre
- Falta de respuesta objetiva a los glucocorticoides

Serológicos
- Leucopenia y trombopenia sin explicación
- Eosinofilia periférica
- ANCA positivo (en concreto, antiproteinasa 3 o mieloperoxidasa)
- Anticuerpo antiSS-A (RO) o antiSS-B (La) positivo
- Anticuerpo antiADNcd, antirribonucleoproteína o Smith (Sm) positivo
- Otros autoanticuerpos específicos de enfermedad
- Criglobulinemia

Radiológicos
- Hallazgos radiológicos de cáncer o infección sin investigación suficiente
- Progresión radiológica rápida
- Anomalías de huesos largos compatibles con enfermedad de Erdheim-Chester
- Esplenomegalia

Histopatológicos
- Infiltrados celulares que indican malignidad sin evaluación suficiente
- Marcadores compatibles con tumor miofibroblástico inflamatorio
- Inflamación neutrófila prominente
- Vasculitis necrosante
- Necrosis prominente
- Inflamación principalmente granulomatosa
- Características histopatológicas de trastornos de macrófago/histiocito

Diagnóstico conocido de:
- Enfermedad de Castleman multicéntrica
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (si solo está presente enfermedad pancreatobiliar)
- Tiroiditis de Hashimoto (si la glándula tiroidea es el único órgano afectado por la posible ER-IgG_4)

ACR, American College of Rheumatology; *EULAR*, European League Against Rheumatism.

IgG_4: paradoja tejido/suero

A pesar de las concentraciones séricas sorprendentes de IgG_4 observadas en estos pacientes, existe una paradoja importante. En pacientes con enfermedad activa con diagnóstico histopatológico en vez

TABLA 128.3A Criterios de inclusión de la ER-IgG_4 de 2019 del ACR/EULAR

Dominios y apartados	Ponderación[a]
Histopatología	
• Biopsia inconcluyente	0
• Infiltrado linfoplasmocítico denso	4
• Infiltrado linfoplasmocítico denso y flebitis oclusiva	6
• Infiltrado linfoplasmocítico denso y fibrosis estoriforme con/sin flebitis oclusiva	13
Inmunotinción[b] (v. tabla 128.3B)	**0-16**
Concentración sérica IgG_4	
• Normal o no evaluada	0
• > Normal, pero <2× límite superior normal	4
• 2× a 5× límite superior normal	6
• ≥5× límite superior normal	11
Glándulas lagrimales, parótidas, sublinguales y submandibulares bilaterales	
• Ningún grupo de glándulas afectado	0
• Un grupo de glándulas afectado	6
• Dos o más grupos de glándulas afectados	14
Tórax y aorta torácica	
• No evaluado o ninguno de los hallazgos enumerados presente	0
• Engrosamiento peribroncovascular y septal	4
• Parte blanda en forma de banda paravertebral en el tórax	10
Páncreas y vías biliares	
• No evaluados o ninguno de los hallazgos enumerados presente	0
• Aumento de tamaño difuso del páncreas (pérdida de lobulaciones)	8
• Aumento de tamaño difuso del páncreas y halo similar a la cápsula con disminución del realce	11
• Afectación del páncreas (cualquiera de los anteriores) y de las vías biliares	19
Riñón	
• No evaluado o ninguno de los hallazgos enumerados presente	0
• Hipocomplementemia	6
• Engrosamiento de pelvis renal/partes blandas	8
• Zonas de densidad baja en la corteza renal bilateral	10

TABLA 128.3A Criterios de inclusión de la ER-IgG_4 de 2019 del ACR/EULAR *(cont.)*

Inmunotinción[b] (v. tabla 128.3B)	0-16
Retroperitoneo	
• No evaluado o ninguno de los hallazgos enumerados presente	0
• Engrosamiento difuso de la pared aórtica abdominal	4
• Parte blanda circunferencial o anterolateral alrededor de la aorta infrarrenal o de las arterias iliacas	8
• Un paciente cumple los criterios de clasificación de ER-IgG_4 si cumple los criterios de inclusión, no tiene criterios de exclusión y la puntuación total es ≥20	

[a]Solo puntúa el apartado con más ponderación de cada dominio.

[b]No pueden valorarse las biopsias de ganglios linfáticos, superficies mucosas del tubo digestivo ni la piel.

ACR, American College of Rheumatology; *EULAR*, European League Against Rheumatism.

TABLA 128.3B Ponderación asignada a cada combinación de hallazgos de inmunotinción[a]

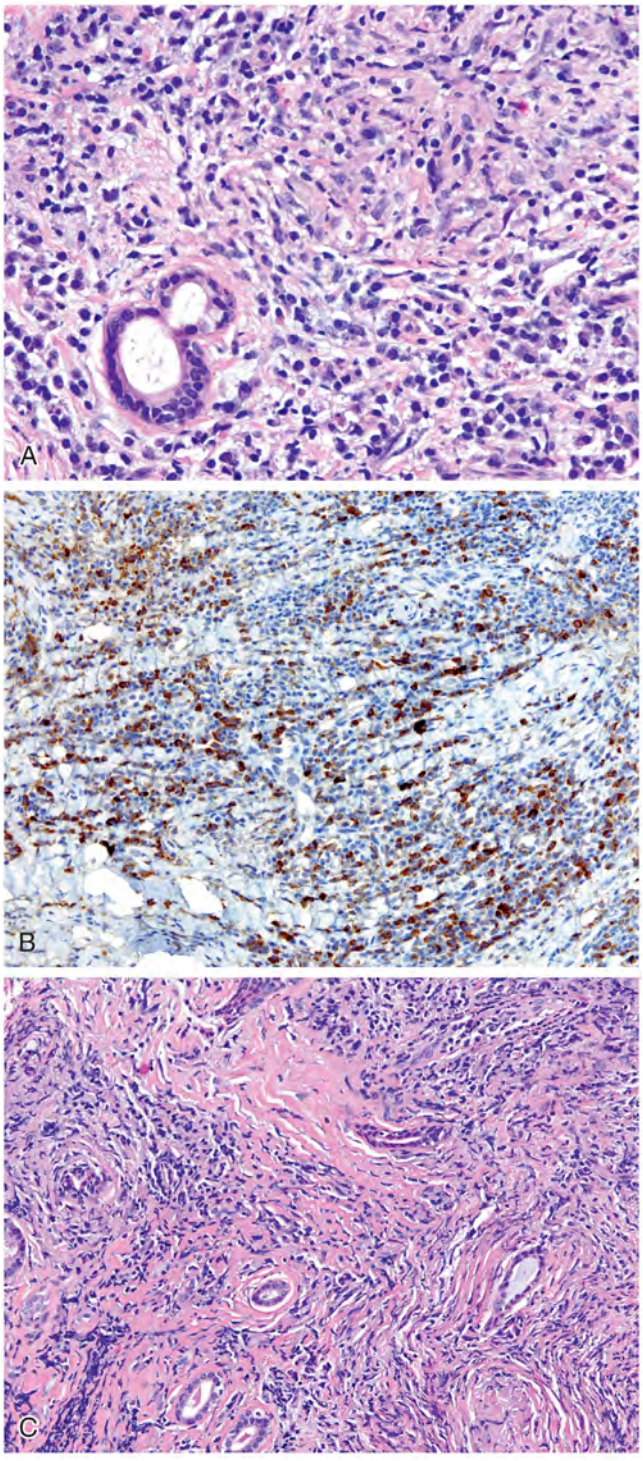
ÍNDICE IgG_4:IgG+	CÉLULAS IgG_4+/CGA			
	De 0 a 9	Indeterminado[b]	De 10 a 50	≥50×
Del 0 al 40%	0	7	7	7
Indeterminado[b]	0	7	7	7
Del 41 al 70%	7	7	14	14
≥70%	7	7	14	16

[a]Para ponderar el dominio de inmunotinción, no son aceptables las biopsias de ganglios linfáticos, superficies mucosas del tubo digestivo ni la piel.

[b]«Indeterminado» se refiere a la situación en la que el anatomopatólogo no puede cuantificar con claridad el número de células con tinción positiva en el infiltrado, pero puede confirmar que es ≥10/campo de gran aumento. Por diversas razones, la mayoría relacionadas con la calidad de la inmunotinción, algunas veces los anatomopatólogos no pueden contar el número de células plasmáticas IgG_4+ con precisión, pero pueden agrupar con fiabilidad los casos en la categoría de resultado de inmunotinción apropiado.

de mediante la elevación de la concentración sérica de IgG_4, más de la mitad tienen una concentración sérica alta de IgG_4 antes del tratamiento[10]. Por el contrario, al investigar en la base de datos del laboratorio hospitalario el número de pacientes con una concentración sérica alta anómala de IgG_4, la sensibilidad de una concentración sérica alta de IgG_4 era del 90%[16].

Estos estudios permiten llegar a dos conclusiones importantes. La primera es que una proporción alta de pacientes con ER-IgG_4 confirmada mediante biopsia y validada clínicamente tienen una concentración sérica normal de IgG_4, incluso antes de empezar el tratamiento. Por este motivo, basar el diagnóstico en una concentración sérica alta de IgG_4 conduce a un infradiagnóstico peligroso. La segunda es que en los pacientes con una concentración sérica alta de IgG_4 el intervalo de valores es muy amplio. No se conocen bien los factores que contribuyen a esta variabilidad en la respuesta de la IgG_4, pero los pacientes con afectación de varios órganos presentan habitualmente las concentraciones sanguíneas más altas de IgG_4.

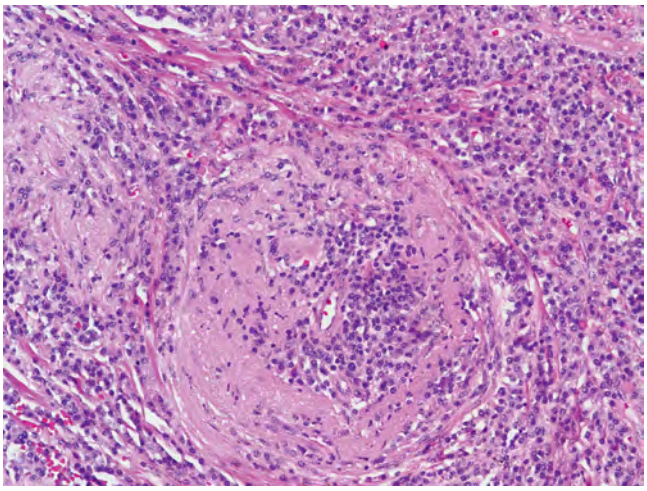


● **Fig. 128.6** Biopsia de una lesión subglótica del paciente con aortitis de la figura 128.5 en la que se observa: (A) infiltrado linfoplasmocítico denso, (B) infiltración extensa por células plasmáticas IgG_4+ y (C) fibrosis estoriforme. El tejido tiene un patrón en remolino característico del tipo de fibrosis de la ER-IgG_4.

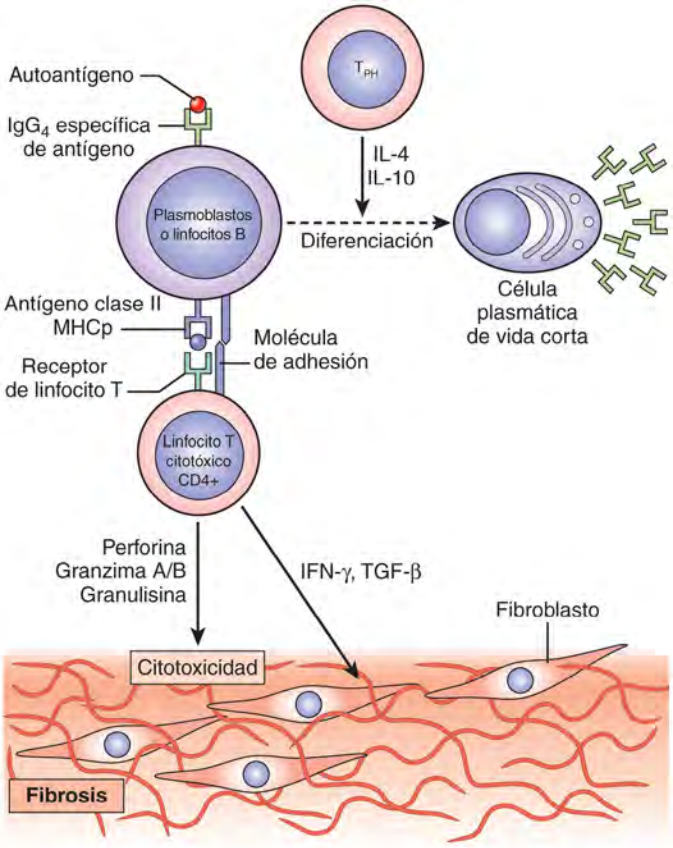
IgG_4 como biomarcador de la actividad de la enfermedad

La relación entre la concentración sérica de IgG_4 y la actividad de la enfermedad en muchos pacientes, suponiendo que la concentración sérica de IgG_4 es alta al inicio, es suficientemente sólida en muchos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 128.7** Flebitis oclusiva. Vena en el interior de una biopsia pulmonar de un paciente con ER-IgG$_4$. El infiltrado linfoplasmocítico ha ocluido por completo la luz del pulmón.



● **Fig. 128.8** Esquema de la fisiopatología.

pacientes para considerarla un biomarcador útil de la enfermedad. Sin embargo, la correlación entre IgG$_4$ sérica y actividad de la enfermedad no es perfecta. En un estudio retrospectivo amplio de la pancreatitis autoinmunitaria tipo 1 en 17 hospitales japoneses[17], la concentración sérica de IgG$_4$ bajó en todos los pacientes después del tratamiento con glucocorticoides, pero permaneció por encima del límite superior normal en el 63% de los pacientes a pesar de una respuesta clínica favorable. El 30% de los pacientes con recidiva tenían una concentración sérica normal de IgG$_4$ en el momento de la recidiva. Por este motivo, la concentración sérica de IgG$_4$ no debe ser el único indicador de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, si un paciente tiene una concentración sérica muy alta de IgG$_4$ al inicio, las mediciones seriadas son muy útiles como biomarcador de la actividad de la enfermedad y como factor predictivo de la reagudización de la enfermedad, sobre todo si los pacientes no siguen un tratamiento de mantenimiento de la remisión con glucocorticoides.

IgG$_4$ sérica en otros trastornos

La elevación ligera de la IgG$_4$ es frecuente en distintos trastornos que pueden imitar la ER-IgG$_4$. Algunas vasculitis como la granulomatosis con polivasculitis y la granulomatosis eosinófila con polivasculitis, las bronquiectasias, las enfermedades biliares como la colangitis esclerosante primaria, el cáncer pancreático y otras causan una elevación de la concentración sérica que puede generar confusión, aunque casi nunca alcanza una cifra tan alta como la de algunos pacientes con ER-IgG$_4$[18]. Esto impone limitaciones adicionales a la interpretación diagnóstica de una IgG$_4$ sérica alta, es decir, las elevaciones positivas falsas de la IgG$_4$ son frecuentes. En resumen, las elevaciones considerables de las concentraciones séricas de IgG$_4$ son útiles para sospechar el diagnóstico de ER-IgG$_4$ pero no son diagnósticas por sí mismas. Una amplia minoría de los pacientes con enfermedad confirmada histopatológicamente (alrededor del 40%) tienen concentraciones séricas normales de IgG$_4$. Una concentración sérica normal de IgG$_4$ es bastante frecuente en algunos subgrupos de pacientes con esta enfermedad, como los que presentan FRP.

Fisiopatología

La mayor parte del conocimiento actual de la fisiopatología de la ER-IgG$_4$ continúa siendo altamente teórico, pero el campo está evolucionando con rapidez. La teoría de que la propia IgG$_4$ es un elemento fundamental en la etiología de la enfermedad prevaleció durante muchos años tras la primera detección de las concentraciones séricas elevadas de IgG$_4$ en la «pancreatitis esclerosante», pero se ha descartado casi por completo. La figura 128.8 ilustra el conocimiento actual sobre muchas de las distintas vías que contribuyen a la enfermedad.

¿Es esencial la molécula de IgG$_4$ en la enfermedad?

Muchos pacientes con ER-IgG$_4$ tienen elevaciones de la concentración sérica de IgG$_4$ llamativas, por lo general desproporcionadas respecto a las observadas en otras subclases de IgG. Además, excepto en los casos avanzados caracterizados principalmente por lesiones fibróticas, casi siempre hay células plasmáticas IgG$_4$+ en abundancia en las zonas afectadas. El número total de células plasmáticas IgG$_4$+/cga y el índice de células plasmáticas IgG$_4$+/IgG+ en el tejido proporcionan información que a menudo influye mucho en el diagnóstico. También se han descrito aumentos importantes de los plasmoblastos en la ER-IgG$_4$, y estas células al parecer reflejan bien la actividad de la enfermedad en los pacientes que no han recibido tratamiento[19,20]. En consecuencia, hasta ahora los anticuerpos IgG$_4$ y la inmunidad humoral han sido los más destacados en las exposiciones sobre fisiopatología.

A pesar del vínculo estrecho entre «IgG$_4$» y el nombre de esta enfermedad, es improbable que la propia IgG$_4$ sea la impulsora de la patogenia de esta enfermedad. Las subclases de IgG definidas por la secuencia de los dominios constantes de sus cadenas pesadas difieren mucho entre sí. La IgG$_4$, normalmente la menos abundante de todas las subclases de IgG, representa cerca del 4% de las inmunoglobulinas totales en personas sanas. La molécula de IgG$_4$ tiene propiedades químicas exclusivas que hacen improbable que tenga una misión inflamatoria central. La IgG$_4$ presenta una unión débil a los receptores de C1q y Fc-γ debido a las diferencias de unos pocos aminoácidos críticos en su dominio CH2[21,22]. Como resultado, la capacidad de la IgG$_4$ de activar la vía clásica del complemento y participar en la

citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos resulta notablemente atenuada en comparación, por ejemplo, con la de IgG_1[22].

Otra característica exclusiva de la IgG_4 es su capacidad de formar «medios anticuerpos» a través del proceso de intercambio del brazo Fab. Los intercambios del brazo Fab provocan la formación de moléculas de IgG con dos especificidades de unión diferentes[22]. La variación de aminoácidos en la región bisagra de la IgG_4 permite la reducción de los enlaces disulfuro que unen las dos mitades de la molécula de IgG_4. La recombinación de los brazos disociados conduce a la formación aleatoria de «anticuerpos asimétricos», compuestos por fragmentos de medio anticuerpo dirigidos contra distintos antígenos[21,22]. La consecuencia es una capacidad reducida de realizar uniones cruzadas con antígenos y formar inmunocomplejos.

En algunas circunstancias es probable que la capacidad de la IgG_4 para activar el complemento sea mayor de lo previsible y que la molécula sea capaz de participar en la lesión tisular asociada a inmunocomplejos. De hecho, se ha observado depósito de IgG_4 en los riñones de pacientes con nefritis tubulointersticial relacionada con IgG_4[23]. La tendencia a formar inmunocomplejos con IgG_4 puede ser especialmente pronunciada en presencia de una concentración sérica muy alta de IgG_4. Sin embargo, esta lesión mediada por inmunocomplejos no se considera la vía patogénica principal subyacente en la ER-IgG_4.

En resumen, parece que las propiedades de la molécula de IgG_4 ejercen un efecto supresor de la inflamación. Así pues, se ha demostrado que la respuesta de IgG_4 se desarrolla tras la exposición crónica a un antígeno como parte de la respuesta inductora de tolerancia, como en las terapias de desensibilización alérgica («vacunas contra la alergia»)[21,22]. Por tanto, es posible que la IgG_4 sirva de «sumidero de antígenos» no inflamatorio, cuyo propósito es «limpiar» de antígenos gracias a su unión monovalente en un proceso que tiende a regular a la baja la inflamación[1].

Linaje de los linfocitos B

Las respuestas clínicas, serológicas y radiológicas a las estrategias de depleción de linfocitos B con rituximab indican que los linfocitos B y las células de este linaje son importantes en la ER-IgG_4[24,25]. La rapidez con la que desciende la concentración sérica de IgG_4 tras la depleción de linfocitos B sugiere que las células que fabrican la mayor parte de la IgG_4 sérica son plasmoblastos y células plasmáticas de vida corta. El hecho de que la depleción de linfocitos B no normalice por completo la concentración sérica de IgG_4 implica la presencia de células plasmáticas de vida larga que continúan produciendo esta inmunoglobulina[24]. Los plasmoblastos se encuentran en altas concentraciones en la ER-IgG_4 activa sin tratamiento independientemente de la concentración sérica de IgG_4[10,19,20]. Es posible que los linfocitos B y su linaje desempeñen varias funciones en la ER-IgG_4, incluida la producción de IgG_4 (pero se cuestiona el papel central de la IgG_4 en la fisiopatología de la enfermedad) y la producción de citocinas. Es más relevante la posibilidad de que los linfocitos B y los plasmoblastos sean importantes en la presentación de antígenos a los linfocitos T. Los plasmoblastos circulantes en la ER-IgG_4 muestran una hipermutación somática intensa, que es característica de la interacción con linfocitos T en los centros germinales de los ganglios linfáticos[19].

Linfocitos T

Aunque los estudios iniciales implicaban a los linfocitos T cooperadores (Th) 2 en la fisiopatología de la ER-IgG_4[26,27], investigaciones más recientes sugieren que los linfocitos Th2 se acumulan en la sangre solo en personas con atopia concomitante[28,29]. Dos tipos de linfocitos T CD4+, los linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh) y linfocitos T citotóxicos CD4+ (LTC CD4+), tienen papeles cruciales en la patogenia de la ER-IgG_4. A diferencia de los linfocitos B CD20+ y de las células plasmáticas, concentradas en los centros germinales y en la periferia de los centros germinales, respectivamente, los linfocitos T CD4+ están dispersos habitualmente en lesiones ER-IgG_4 localizadas y son las células más abundantes en los tejidos afectados[30].

Linfocitos T cooperadores foliculares

Las respuestas de linfocitos B con expansión clonal observadas en la ER-IgG_4 son consecuencia de las reacciones del centro germinal y de la colaboración entre linfocitos T y B. Los Tfh localizados en la periferia de los centros germinales causan el cambio de clase en la ER-IgG_4[31]. Se han identificado Tfh poco después de observar plasmoblastos con restricción clonal en la sangre de pacientes con ER-IgG_4[19,32]. Subgrupos de Tfh circulantes, los subgrupos Tfh2 y Tfh17, han demostrado capacidad de colaborar con las respuestas de linfocitos B en el laboratorio[33]. Solo se consideran activados y capaces de colaborar con los linfocitos B los Tfh que expresan PD-1 en su superficie[34]. El cambio de clase causado por Tfh culmina en la creación de plasmoblastos secretores de IgG_4 y de células plasmáticas de vida larga.

Linfocitos T citotóxicos CD4+

La identificación de una población con expansión clonal de LTC CD4+ en la sangre periférica y en las lesiones fibróticas de pacientes con ER-IgG_4 sugiere que estas células podrían ser centrales en la enfermedad[30]. Estos linfocitos se identificaron mediante un método objetivo en el que se purificaron linfocitos T CD4 de memoria y se estudiaron mediante análisis de expresión de genes, encontrando características de LTC CD4+[30]. Las características de estos linfocitos son aumento de granzimas, granulisina y de proteínas de la familia de la molécula de activación de la señalización de linfocitos (SLAM). Además, la IL-1, el interferón γ y el factor de crecimiento transformador β elaborados por estos linfocitos CD4+ $SLAMF7^+$ pueden ser mediadores importantes de la fibrosis. Sigue investigándose el mecanismo preciso por el que estas células contribuyen a la fibrosis en la ER-IgG_4. Los receptores de linfocitos T muy restringidos en esta población de LTC CD4+ contrasta mucho con la amplia variedad de linfocitos Th2 en estos pacientes, lo que indica un papel fundamental de los linfocitos Th2 en la patogenia de la ER-IgG_4.

Los LTC CD4+ están ligados a las respuestas de linfocitos B en la ER-IgG_4. La repercusión histológica de la depleción va más allá de los linfocitos B, disminuyendo el número de LTC CD4+ infiltrantes y de miofibroblastos activados[35]. Tanto los plasmoblastos como los LTC CD4+ en la circulación disminuyen después de la terapia de inducción con rituximab[20,30], lo que confirma el vínculo importante entre los linfocitos B y los LCT CD4+ en la ER-IgG_4.

Una manera interesante de vincular los hallazgos relacionados con los linajes linfocíticos T y B es asumir que los linfocitos T CD4+ que dirigen la enfermedad están mantenidos por una presentación continua del antígeno por parte de los linfocitos B. La respuesta de Tfh responsable del desarrollo de centros germinales en los ganglios linfáticos (y órganos afectados) puede separarse de las vías de los LTC CD4+ y de sus interacciones con los linfocitos B, pero esta continúa siendo un área importante para estudios futuros.

Identificación de autoantígenos posibles

Numerosos autoantígenos y autoanticuerpos se asocian a ER-IgG_4. Estos supuestos autoantígenos son anhidrasa carbónica, proteína de unión a plasminógeno, lactoferrina, inhibidor de tripsina secretor pancreático, amilasa α2A, tripsinógeno, anexina A11, prohibitina y laminina 511[36-44]. No obstante, la mayoría carecen de validación externa.

Hace poco tiempo se identificó la galectina 3 como autoantígeno posible relevante en la ER-IgG_4[45]. La técnica implicaba el uso de secuenciación de célula única y clonación de cadenas pesadas y ligeras emparejadas de inmunoglobulina[45]. Se detectaron autoanticuerpos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

antigalectina 3 en el 30% de una cohorte de 121 pacientes con ER-IgG_4 y afectación multiorgánica. Los autores demostraron a continuación que los autoanticuerpos antigalectina 3 estaban restringidos en los isotipos IgG_4 e IgE, en consonancia con la idea de que los plasmoblastos de pacientes con ER-IgG_4 pueden segregar IgG_4 o IgE. Además, la presencia de estos autoanticuerpos se correlaciona estrechamente con una concentración plasmática alta de galectina 3, lo que indica una rotura de la tolerancia provocada por la acumulación de esta autoproteína.

Manifestaciones clínicas

Síntomas generales y musculoesqueléticos

La presentación de la ER-IgG_4 es típicamente subaguda. Puede haber síntomas y signos obvios de disfunción de órganos meses o incluso años antes del diagnóstico. Aunque son posibles pérdidas de peso de 5-15 kg a lo largo de meses, la fiebre y las presentaciones hécticas son inusuales. La pérdida de peso asociada a la ER-IgG_4 puede ser un signo importante de la presencia de insuficiencia pancreática exocrina, la consecuencia de una lesión subaguda del páncreas causada por PAI relacionada con IgG_4. El cansancio acompaña a menudo a la ER-IgG_4, especialmente cuando la enfermedad afecta a múltiples sistemas orgánicos. Muchos pacientes tienen artralgias y otros síntomas musculoesqueléticos, especialmente entesopatías, pero la artritis manifiesta es muy atípica y debería apuntar a otros diagnósticos.

Órbitas

El aumento de tamaño de las glándulas lagrimales (dacrioadenitis [fig. 128.9]) es la característica más frecuente de la enfermedad oftálmica en la ER-IgG_4[46]. El exoftalmos puede deberse a una combinación de lesiones orbitarias. La inflamación y el engrosamiento de los músculos extraoculares son las causas más frecuentes de exoftalmos en la ER-IgG_4, pero también pueden contribuir los pseudotumores que no afectan a la glándula lagrimal. También son posibles la escleritis y la afectación del conducto nasolagrimal (obstrucción) en la ER-IgG_4, imitando así a la granulomatosis con polivasculitis.

Afectación del sistema nervioso

El parénquima encefálico no resulta afectado casi nunca, pero la ER-IgG_4 está entre las causas más frecuentes de paquimeningitis hipertrófica «idiopática». La ER-IgG_4 también es una causa establecida de hipofisitis[47]. La hipofisitis relacionada con IgG_4 puede provocar déficit de hormonas de la hipófisis anterior y posterior. La RM muestra aumento de tamaño de la silla turca y engrosamiento del tallo hipofisario. Los estudios de RM también suelen revelar inflamación perineural de los nervios periféricos en el área de la órbita, especialmente del nervio infraorbitario y trigémino[48]. Las lesiones de los nervios periféricos consisten típicamente en masas perineurales, a menudo de hasta 3 cm de diámetro. Estas se observan con frecuencia en la RM en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes, pero pueden suscitar dudas sobre la posibilidad de tumores malignos.

Glándulas salivales

La tríada de dacrioadenitis y aumento de tamaño de las glándulas parótidas y submandibulares es una presentación clásica de la ER-IgG_4 que durante más de 100 años se conoció como enfermedad de Mikulicz[49,50]. El aumento de tamaño aislado de la glándula submandibular (v. fig. 128.1) también es un hallazgo frecuente en personas con ER-IgG_4, pero la afectación de las glándulas parótidas y sublinguales puede ser, asimismo, prominente. La xerostomía acompaña a menudo a la ER-IgG_4, pero mejora con inmunodepresores (a diferencia del síndrome de Sjögren). Las biopsias de las glándulas salivales menores revelan en ocasiones ER-IgG_4, aunque la sensibilidad de esta técnica es menor que la correspondiente a la biopsia de una glándula salival mayor (p. ej., glándula submandibular). Los aspirados con aguja fina de las glándulas salivales mayores son útiles para descartar neoplasias malignas, pero habitualmente son necesarias biopsias por escisión para la confirmación del diagnóstico.

● **Fig. 128.9** Dacrioadenitis. (A) Protrusión de la porción superolateral del ojo derecho causada por el aumento de tamaño de la glándula lagrimal y de los músculos extraoculares. (B) Eversión del párpado superior que pone de manifiesto la glándula lagrimal agrandada.

Manifestaciones ORL

Rinitis alérgica, pólipos nasales, sinusitis crónica, obstrucción nasal y rinorrea son frecuentes en la ER-IgG_4. Una eosinofilia ligera o moderada y elevaciones de la concentración de IgE sérica que en ocasiones pasan de 10 veces el límite superior de la normalidad también aparecen a menudo. La prevalencia de atopia en pacientes con ER-IgG_4 es similar a la de la población general, pero un subgrupo de pacientes no atópicos tiene eosinofilia en la sangre periférica y concentraciones elevadas de IgE[28], lo que sugiere que son procesos intrínsecos de la propia ER-IgG_4 más que la atopia *per se* los que contribuyen a la eosinofilia y el aumento de IgE. Los linfocitos Th2 de memoria circulantes solo se encuentran en pacientes con ER-IgG_4 que tienen antecedentes de atopia[29].

En los senos pueden aparecer lesiones de tipo masa y se han descrito lesiones destructoras en el oído medio y los huesos faciales[51,52]. La ER-IgG_4 también es causa de inflamación difusa de la faringe, la hipofaringe y el anillo de Waldeyer, a menudo asociada con lesiones de tipo masa[53]. Se ha descrito, asimismo, inflamación traqueal y afectación de las cuerdas vocales.

Glándula tiroidea

La tiroiditis de Riedel ha sido relacionada convincentemente con la ER-IgG_4[54]. La tiroiditis de Hashimoto fibrosante también podría pertenecer al conjunto de la enfermedad de ER-IgG_4, pero se necesitan más estudios de esta entidad[55].

Linfadenopatías

Las linfadenopatías asociadas con la ER-IgG_4 son típicamente generalizadas o bien localizadas adyacentes a un órgano afectado[56]. Los ganglios linfáticos implicados suelen tener 1-3 cm de diámetro y no son dolorosos. Se ha descrito la afectación de los ganglios cervicales, supraclaviculares, submandibulares, axilares, hiliares, mediastínicos, paraaórticos, inguinales y retroperitoneales. Se han descrito, al menos, cinco variantes histopatológicas de la linfadenopatía relacionada con IgG_4[57]. Una de estas variantes es muy parecida a la enfermedad de Castleman.

Por lo general resulta difícil establecer el diagnóstico de ER-IgG_4 mediante la biopsia de un ganglio linfático, porque no es habitual que los ganglios lleguen a tener el grado de fibrosis observado en otros órganos y el aumento del número de células plasmáticas IgG_4+ en los ganglios linfáticos es frecuente en otros trastornos. Como norma, debe evitarse la biopsia de un ganglio linfático para diagnosticar la ER-IgG_4[58].

Lesiones de la aorta torácica, las ramas de la aorta y arterias coronarias

La aortitis relacionada con IgG_4, sospechada a menudo por un hallazgo radiográfico accidental, también es, en ocasiones, una observación inesperada en la cirugía. La aortitis relacionada con la IgG_4 puede causar aneurismas o disección de la aorta torácica[59-61]. A diferencia de la arteritis de células gigantes y de Takayasu, que tienen predilección por las ramas principales de la aorta, especialmente las arterias subclavias, la ER-IgG_4 tiende a dejar indemnes estos vasos, al menos en lo que respecta a las manifestaciones clínicas. Las pequeñas series de casos fundamentan la idea de que los vasos de tamaño intermedio también pueden verse afectados por la ER-IgG_4, pero no se han realizado estudios histopatológicos definitivos de las ramas aórticas principales[62]. Se han documentado lesiones de las arterias coronarias en la ER-IgG_4, en ocasiones asociadas a aneurismas[63].

Periaortitis crónica y fibrosis retroperitoneal

La FRP «idiopática» se considera actualmente parte de una entidad más amplia conocida como periaortitis crónica. Los tres componentes principales de la periaortitis crónica son FRP relacionada con la IgG_4 (v. fig. 128.2), aortitis abdominal relacionada con la IgG_4 y fibrosis perianeurismática relacionada con la IgG_4[64]. La ER-IgG_4 es responsable hasta de dos terceras partes de los casos de FRP «idiopática»[64,65]. Algunos casos de FRP idiopática que no parecen formar parte del conjunto de la ER-IgG_4 pueden tener presentaciones similares y es posible diferenciarlos de la ER-IgG_4 mediante estudios histopatológicos y de inmunotinción minuciosos.

Las presentaciones habituales de la FRP relacionada con la IgG_4 y la periaortitis crónica son dolor mal localizado en la espalda, los costados, la parte baja del abdomen o los muslos; edema de las extremidades inferiores, e hidronefrosis por afectación de los uréteres. Estas presentaciones suelen ser sutiles al principio, de inicio subagudo e inespecíficas, lo que provoca la demora en el diagnóstico. La enfermedad tiene como diana tres zonas: 1) regiones periaórticas/arteriales con participación del tejido conjuntivo alrededor de la aorta abdominal o de sus primeras ramas; 2) áreas periureterales, causantes de obstrucción ureteral e hidronefrosis, y 3) una masa similar a placas que afecta ampliamente al retroperitoneo. La presentación radiológica típica de la ER-IgG_4 es una lesión periaórtica que empieza en la región infrarrenal y desciende hasta afectar a las arterias iliacas. Los uréteres están cerca del segmento inferior de la aorta y de las arterias iliacas en su trayecto hacia la vejiga urinaria y a menudo quedan atrapados en la inflamación periaórtica.

El clásico infiltrado linfoplasmocítico quizá ya no sea evidente en casos de larga duración, pero con frecuencia continúa siendo posible identificar fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. La proporción de células plasmáticas IgG_4+ respecto al número total de células plasmáticas en el tejido podría ser más útil para el diagnóstico que el número global de células plasmáticas IgG_4+/cga en pacientes con enfermedad fibrótica avanzada.

Pulmón

La máxima diversidad de las presentaciones clínicas y radiográficas tiene lugar en el pulmón[66]. El engrosamiento del haz broncovascular, que se aprecia mejor con la TC, subraya la tendencia de la ER-IgG_4 a seguir el recorrido de los bronquios y vasos sanguíneos, que discurren juntos[67]. Otras características radiográficas de la ER-IgG_4 son nódulos pulmonares, condensaciones en vidrio esmerilado, engrosamiento pleural y enfermedad pulmonar intersticial. Esta última imita una neumonitis intersticial inespecífica y otras formas de fibrosis intersticial (v. fig. 128.3).

Otra lesión torácica extrínseca a los pulmones, una masa paravertebral, es muy característica de ER-IgG_4[68].

Riñón

La nefritis tubulointersticial (NTI) es la forma de nefropatía relacionada con la IgG_4 más característica. La NTI relacionada con la IgG_4 copia la histopatología encontrada en otros órganos[69]. La NTI relacionada con la IgG_4 suele diferenciarse de otras manifestaciones en órganos de la ER-IgG_4 por una intensa hipocomplementemia. La base de este fenómeno continúa siendo mal conocida, pero una explicación probable es la formación de inmunocomplejos que contienen IgG_1 o IgG_3, y componentes del complemento. La IgG_1 y la IgG_3 se unen, por lo general, al complemento de manera más efectiva que la IgG_4; no obstante, es posible que en algunas circuns-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tancias patológicas la IgG_4 sea también capaz de unirse al complemento. Mediante microscopia electrónica se han identificado inmunocomplejos con diversas subclases de IgG (incluyendo IgG_4) y distintos componentes del complemento. La localización de estos inmunocomplejos en los túbulos renales es especialmente característica de la ER-IgG_4, pero no diagnóstica (pueden estar presentes también en la nefritis lúpica).

La TC en la NTI relacionada con IgG_4 pone de manifiesto en ocasiones un aumento de tamaño sustancial del riñón y lesiones hipodensas en el parénquima renal. Es posible la disfunción renal avanzada o incluso enfermedad renal terminal. Puede producirse proteinuria, pero su grado es habitualmente subnefrótico. Los riñones afectados por la ER-IgG_4 tienen la posibilidad de atrofiarse, incluso con buenas respuestas clínicas al tratamiento[70].

También se produce glomerulonefropatía membranosa en la ER-IgG_4, pero la fisiopatología de esta entidad parece que es distinta de la correspondiente a la NTI relacionada con la IgG_4[71]. El anticuerpo contra el receptor de la fosfolipasa A_2 (PLA_2), que actualmente sabemos que causa la glomerulonefropatía membranosa «idiopática», no está asociado con la glomerulonefropatía membranosa relacionada con la IgG_4[72]. No obstante, es importante mencionar que el anticuerpo contra el receptor de PLA_2 pertenece principalmente a la subclase IgG_4[73]. La glomerulonefropatía membranosa relacionada con IgG4 es menos frecuente que la NTI, pero a veces coexisten.

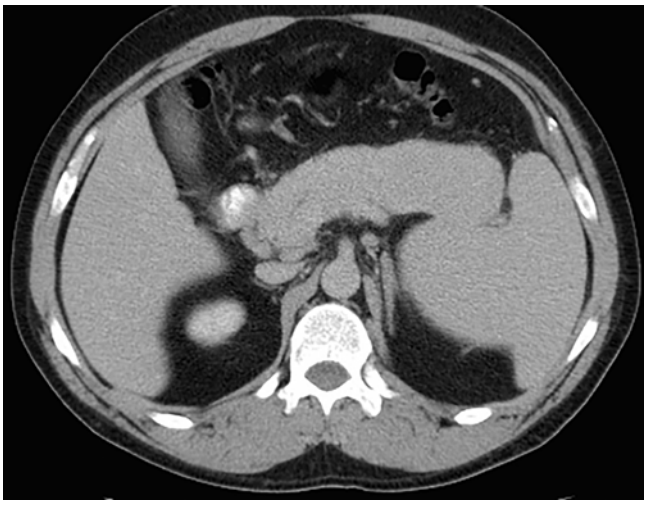
Páncreas

El páncreas fue el primer órgano en que se reconoció la asociación con las concentraciones elevadas de IgG_4 en el suero[6,7,74]. Hay dos subtipos de PAI y solo uno de ellos (el tipo 1) se asocia con ER-IgG_4. La PAI de tipo 1 muestra los hallazgos histopatológicos clásicos de la pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica. Las características histológicas de la PAI de tipo 2, menos frecuente que la 1, incluyen infiltración por neutrófilos en el epitelio del conducto pancreático[75-77].

El dolor abdominal asociado a PAI relacionada con IgG4 es muy diverso, desde una presentación mínima relativamente asintomática como una indigestión hasta un dolor abdominal intenso que imita una pancreatitis por otras causas. No obstante, por lo general, el dolor abdominal de la PAI relacionada con IgG_4 es menos intenso que el de la pancreatitis alcohólica. Probablemente porque los síntomas abdominales de la PAI relacionada con IgG_4 son relativamente leves, la presentación clínica más frecuente es la ictericia obstructiva, que hace sospechar un adenocarcinoma pancreático. Por desgracia, muchos pacientes con ER-IgG_4 se han tratado mediante técnica de Whipple modificada para resecar lo que se suponía que era un adenocarcinoma de páncreas antes de identificar el diagnóstico correcto.

Los daños causados por la PAI relacionada con IgG_4 son considerables. Aparece diabetes mellitus secundaria en cerca de la mitad de los casos y la ER-IgG_4 causa sin duda un subgrupo de los casos de diabetes mellitus en personas sin factores de riesgo evidentes de diabetes. No obstante, la insuficiencia pancreática exocrina es más frecuente incluso que la endocrina. La atrofia pancreática y la disminución de la capacidad de este órgano para producir enzimas digestivas causan malabsorción, malnutrición y a menudo una pérdida de peso notable (p. ej., hasta 25 kg). El grado de disfunción pancreática exocrina puede cuantificarse mediante medición de la elastasa en muestras de heces. La reposición oral de enzimas pancreáticas con los alimentos puede revertir la pérdida de peso causada por la lesión pancreática. Los pacientes con PAI tipo 1 tienen cálculos pancreáticos con más frecuencia.

Las características tomográficas prácticamente diagnósticas de la PAI consisten en aumento de tamaño difuso del páncreas con retraso del realce y un anillo hipodenso parecido a una cápsula (fig. 128.10)[78]. El estrechamiento difuso e irregular del conducto pancreático principal en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y por resonancia magnética (CPRM) también es muy específico de la PAI. La aspiración con aguja fina endoscópica guiada por ecografía es una estrategia diagnóstica útil para descartar cáncer de páncreas[79]. En algunos pacientes con masas pancreáticas en los que se sospecha una PAI debe valorarse la administración empírica de glucocorticoides durante 2-4 semanas debido a la respuesta excelente a los glucocorticoides observada en la mayoría de los pacientes con ER-IgG_4.



● **Fig. 128.10** Pancreatitis autoinmunitaria de tipo 1 (relacionada con la IgG_4). TC que muestra un páncreas aumentado de tamaño en forma de salchicha que ha perdido sus características normales.

Colangitis esclerosante y colecistitis relacionadas con la IgG_4

La colangitis esclerosante relacionada con la IgG_4 se produce a menudo con la PAI de tipo 1[80]. La histología de la colangitis esclerosante relacionada con la IgG_4 incluye flebitis obliterante y fibrosis transmural con un infiltrado denso de células plasmáticas IgG_4+ y linfocitos T. La colangitis esclerosante relacionada con la IgG_4 tiene que distinguirse de la colangitis esclerosante primaria y del colangiocarcinoma hiliar. Ni las concentraciones séricas de IgG_4 ni los hallazgos colangiográficos o colangioscópicos diferencian claramente estas enfermedades entre sí[81,82]. Por tanto, suele ser necesaria una biopsia transpapilar endoscópica. Aunque el colangiocarcinoma puede descartarse por la biopsia endoscópica, la naturaleza superficial de estas biopsias limita su utilidad en el diagnóstico de colangitis esclerosante relacionada con la IgG_4. En estos pacientes las elevaciones de la concentración sérica de IgG_4 (si son muy altas) y la búsqueda de enfermedad biliar extrahepática conducen a menudo al diagnóstico correcto.

La colecistitis relacionada con la IgG_4 aparece en ocasiones con colangitis esclerosante relacionada con la IgG_4. En las pruebas de imagen se detecta engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, pero habitualmente es asintomático.

Otras manifestaciones clínicas

Se han descrito lesiones esclerosantes del mesenterio y mediastino[83,84]. La mesenteritis esclerosante parece originarse a menudo en la raíz del mesenterio. El proceso siguiente suele combinarse imperceptiblemente con una FRP y puede evolucionar de forma lenta pero devastadora, rodeando órganos vitales y vasos sanguíneos, haciendo imposible

cualquier intento de resección quirúrgica. La mediastinitis fibrosante tiene el potencial de comprimir estructuras mediastínicas vitales por la proliferación de tejido fibroso invasivo[84]. La relación entre estos casos de mediastinitis fibrosante e infecciones de histoplasmosis previas, si existe, sigue sin estar clara.

Se han identificado varias presentaciones clínicas de enfermedad cutánea relacionada con la IgG_4. La manifestación cutánea más frecuente es la presencia de pápulas eritematosas. Estas lesiones afectan por lo general a la región de cabeza y cuello, pero también han sido descritas en el tronco y las extremidades[85]. En personas de piel oscura se han observado lesiones hiperpigmentadas.

También se ha comunicado afectación de la próstata relacionada con la IgG_4 demostrada por biopsia que provoca aumento del tamaño prostático[86]. El diagnóstico de enfermedad prostática relacionada con la IgG_4 a menudo se establece de presunción cuando la instauración del tratamiento de la ER-IgG_4 en otros órganos conlleva un alivio sintomático brusco de la «hipertrofia prostática benigna».

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la ER-IgG_4 varía según las zonas de afectación de órganos. La tabla 128.4 muestra el diagnóstico diferencial amplio de esta enfermedad, clasificado según el órgano.

Tratamiento

No se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia comparativa de distintos regímenes terapéuticos y el tratamiento óptimo de la ER-IgG_4 es desconocido. Las estrategias actuales de tratamiento se basan en series de casos observacionales. La decisión de tratar depende de los síntomas del paciente y los sistemas orgánicos afectados. En este momento, los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea de la ER-IgG_4. La mayoría de los datos sobre el uso de estos fármacos derivan del tratamiento de la PAI relacionada con IgG_4 y se han extrapolado al tratamiento de la ER-IgG_4 extrapancreática. El tratamiento de la PAI relacionada con IgG_4 con glucocorticoides causa por lo general una respuesta sintomática en 2 semanas y remisión en algún momento de los 2-3 primeros meses en la mayoría de los casos[87].

Muchos pacientes sufren una recaída cuando los glucocorticoides se reducen gradualmente o se suspenden, no obstante, y sigue sin estar clara la estrategia óptima de mantenimiento de la remisión[87].Como la ER-IgG_4 tiende a afectar a una población de pacientes de mediana edad o mayores, el tratamiento prolongado con glucocorticoides resulta especialmente problemático, debido a la mayor posibilidad de osteoporosis, infecciones y diabetes. Por este motivo han suscitado interés los compuestos ahorradores de corticoides, especialmente en el subgrupo de pacientes con enfermedad resistente o recidivante. Pocos datos sugieren que los compuestos «ahorradores de corticoides» convencionales, como la azatioprina y el micofenolato de mofetilo, sean eficaces en ausencia de glucocorticoides concomitantes, pero se han publicados casos esporádicos de éxito con estos fármacos.

El tratamiento con rituximab para inducir la depleción de los linfocitos B ha logrado resultados alentadores[24,25,88]. Un estudio prospectivo reciente de rituximab en 30 pacientes permitió validar los hallazgos en estudios más pequeños que indicaban que la depleción de linfocitos B es una estrategia eficaz en el tratamiento de la ER-IgG_4[25]. También se ha publicado un estudio con otro tratamiento dirigido a los linfocitos B (XmAb5871) para avalar la inhibición de los plasmoblastos y los linfocitos B en la ER-IgG_4[89]. No obstante, está previsto ampliar los estudios con este fármaco. Las iniciativas terapéuticas más recientes se han centrado en las contribuciones de los linfocitos T en el proceso patológico, pero la experiencia es escasa. Los métodos dirigidos a los linfocitos T son interferencia con la coestimulación

TABLA 128.4 Diagnóstico diferencial de la ER-IgG_4 por sistema orgánico

Órgano	Diagnóstico diferencial
Órbitas y tejidos periorbitarios	• Linfoma • Enfermedad de Graves • Granulomatosis con polivasculitis (Wegener) • Sarcoidosis
Oídos, nariz y senos	• Enfermedad alérgica • Granulomatosis eosinófila con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss) • Granulomatosis con polivasculitis (antes Wegener) • Sarcoma
Glándulas salivales	• Linfoma • Síndrome de Sjögren • Sarcoidosis • Sialodocolitiasis
Meninges	• Paquimeningitis hipertrófica idiopática • Tumor miofibroblástico inflamatorio • Granulomatosis con polivasculitis (antes Wegener) • Arteritis de células gigantes • Histiocitosis de células de Langerhans • Sarcoidosis

Hipófisis	• Neoplasias
	• Histiocitosis
	• Hipofisitis:
	  • Primaria
	  • Secundaria (sarcoidosis, inducida por ipilimumab)

Ganglios linfáticos	• Enfermedad de Castleman • Linfoma
Glándula tiroidea	• Linfoma tiroideo • Carcinoma tiroideo diferenciado (principalmente la variante papilar) • Otras
Pulmones	• Neoplasias malignas (carcinoma adeno- o bronquioloalveolar) • Tumor miofibroblástico inflamatorio • Sarcoidosis • Enfermedad de Castleman • Granulomatosis linfomatoide • Neumonía intersticial idiopática • Enfermedad de Erdheim-Chester • Granulomatosis con polivasculitis (antes Wegener)
Aorta	• Vasculitis primaria de grandes vasos (arteritis de células gigantes o de Takayasu) • Sarcoidosis • Enfermedad de Erdheim-Chester • Histiocitosis • Linfoma
Retroperitoneo	• Linfoma • Sarcoma • Enfermedad de Erdheim-Chester

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 128.4 Diagnóstico diferencial de la ER-IgG$_4$ por sistema orgánico *(cont.)*

Órgano	Diagnóstico diferencial
Riñón	• Linfoma • Carcinoma de células renales • Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos • Glomerulonefritis necrosante y semilunar pauciinmune • Sarcoidosis • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico • Crioglobulinemia mixta
Páncreas	• Cáncer de páncreas • Pancreatitis autoinmunitaria de tipo 2
Vías biliares	• Cáncer de páncreas • Colangiocarcinoma • Colangitis esclerosante primaria
Hígado	• Colangiocarcinoma • Carcinoma hepatocelular • Colangitis esclerosante primaria

Modificada con autorización de Massachusetts Medical Society (Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 366:539-51, 2012).

mediante abatacept (CTLA4-Ig) y un anticuerpo monoclonal dirigido contra SLAMF7, un marcador presente en los LCT CD4+ y en los linfocitos de linaje B.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, et al: Emerging treatment models in rheumatology: IgG4-related disease. Insights into human immunology and targeted therapies, *Arthritis Rheumatol* 69(9):1722-1732, 2017.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al: The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details, *Mod Rheumatol* 22:1-14, 2012.
3. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al: Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations, *Arthritis Rheum* 64:3061-3067, 2012.
4. Stone JH, Zen Y, Deshpande V: IgG4-related disease, *N Engl J Med* 366:539-551, 2012.
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al: The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease, Arthritis & Rheumatology, 2019, *and Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019 (in press).
6. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H: Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease, *Am J Gastroenterol* 98:2811-2812, 2003.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease, *J Gastroenterol* 38:982-984, 2003.
8. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al: the Research Committee on Intractable Diseases of Pancreas., et al: Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan, *Pancreas* 41:835-839, 2012.
9. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al: IgG4-related disease, *Lancet* 385(9976):1460-1471, 2015.
10. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al: IgG4-related disease: baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease, *Arthritis & Rheumatology* 67(9):2466-2475, 2015.
11. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 28:1193-1203, 2004.
12. Zen Y, Nakanuma Y: IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases, *Am J Surg Pathol* 34:1812-1819, 2010.
13. Cheuk W, Chan JK: IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity, *Adv Anat Pathol* 17:303-332, 2010.
14. Deshpande V, Zen Y, et al: Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease, *Mod Pathol* 25:1181-1192, 2012.
15. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al: Brief report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease, *Arthritis Rheum* 66:213-217, 2014.
16. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al: The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in patients with potential IgG4-related disease, *Ann Rheum Dis* 74(1):14-18, 2015.
17. Kamisawa T, et al: Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis, *Gut* 58:1504-1507, 2009.
18. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, et al: Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels Encountered in clinical practice, *Int Rheumatol232960*, 2012.
19. Mattoo H, Mahajan VS, Della Torre E, et al: De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease, *J Allergy Clin Immunol* 134(3):679-687, 2014.
20. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers MN, et al: Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations, *Ann Rheum Dis* 74(1):190-195, 2015.
21. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, et al: What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype, *Curr Opin Rheumatol* 23:119-124, 2011.
22. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al: Immunoglobulin G4: an odd antibody, *Clin Exp Allergy* 39:469-477, 2009.
23. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, et al: Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease, *Am J Surg Pathol* 31(10):1586-1597, 2007.
24. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al: Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients, *Medicine (Baltimore)* 91:57-66, 2012.
25. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al: RTX for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial, *Annals of the Rheumatic Disease* 74(6):1171-1177, 2015.
26. Zen Y, et al: Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis, *Hepatology* 45:1538-1546, 2007.
27. Okazaki K, et al: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response, *Gastroenterology* 118:573-581, 2000.
28. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al: Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease, *Allergy* 69:269-272, 2014.
29. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, et al: Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy, *Allergy* 69:399-402, 2014.
30. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al: Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease, *J Allergy Clin Immunol* 138(3):825-838, 2016.
31. Maehara T, Mattoo H, Mahajan VS, et al: The expansion in lymphoid organs of IL-4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo, *Life Sci Alliance* 1(1), 2018, pii:e201800050 Epub 2018 Apr 5. 29984361.

32. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, et al: Number of circulating follicular helper 2 T cells correlated with IgG4 and interleukin-4 levels and plasmablast numbers in IgG4-related disease, *Arthritis Rheumatol* 67(9):2476-2481, 2015.
33. Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, et al: Human blood CXCR5(+) CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion, *Immunity* 34(1):108-121, 2011.
34. He J, Tsai LM, Leong YA, et al: Circulating precursor CCR7(lo)PD-1(hi) $CXCR5^+$ $CD4^+$ T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure, *Immunity* 39(4):770-781, 2013.
35. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al: B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease, *Ann Rheum Dis* 74(12):2236-2243, 2015.
36. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, et al: Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome, *Gastroenterology* 110(5):1579-1586, 1996.
37. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al: Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis, *N Engl J Med* 361(22):2135-2142, 2009.
38. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response, *Gastroenterology* 118(3):573-581, 2000.
39. Asada M, Nishio A, Uchida K, et al: Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis, *Pancreas* 33(1):20-26, 2006.
40. Endo T, Takizawa S, Tanaka S, et al: Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes, *Diabetes* 58(3):732-737, 2009.
41. Löhr JM, Faissner R, Koczan D, et al: Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process, *Am J Gastroenterol* 105(9):2060-2071, 2010.
42. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al: Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease, *Gut* 67(4):728-735, 2018.
43. Du H, Shi L, Chen P, et al: Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease, *PloS One* 10(5):e0125331, 2015.
44. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al: Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis, *Sci Transl Med* 10(453), 2018.
45. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, et al: Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease, *J Allergy Clin Immunol* 143:736-745, 2019.
46. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH: Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review, *Semin Arthritis Rheum* 43:806-817, 2013.
47. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al: IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum, *J Clin Endocrinol Metab* 96:1971-1980, 2011.
48. Inoue D, Zen Y, Sato Y, et al: IgG4-related perineural disease, *Int J Rheumatol* 29:212-218, 2012.
49. Yao Q, Wu G, Hoschar A: IgG4-related Mikulicz's disease is a multiorgan lymphoproliferative disease distinct from Sjögren's syndrome: a Caucasian patient and literature review, *Clin Exp Rheumatol* 31:289-294, 2013.
50. Himi T, Takano K, Yamamoto M, et al: A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease, *Auris Nasus Larynx* 39:9-17, 2012.
51. Hu EK, Parrish C, Wrobel B, et al: Immunoglobulin G4-related disease presenting as an ethmoid and maxillary mass, *Ann Allergy Asthma Immunol* 111:75-77, 2013.
52. Schiffenbauer AI, Gahl WA, Pittaluga S, et al: IgG4-related disease presenting as recurrent mastoiditis, *Laryngoscope* 122:681-684, 2012.
53. Fatemi G, Fang MA: IgG4-related pharyngitis-an addition to the nomenclature of IgG4-related disease: comment on the article by Stone et al, *Arthritis Rheum* 65:2217, 2013.
54. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al: Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:1312-1318, 2010.
55. Deshpande V, Huck A, Ooi E, et al: Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease, *J Clin Pathol* 65:725-728, 2012.
56. Cheuk W, Chan JK: Lymphadenopathy of IgG4-related disease: an underdiagnosed and overdiagnosed entity, *Semin Diagn Pathol* 29:226-234, 2012.
57. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al: Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease, *Mod Pathol* 22:589-599, 2009.
58. Della-Torre E, Stone JH: How I manage" IgG4-related disease, *J Clin Immunol* 36(8):754-763, 2016.
59. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al: A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the thoracic aorta, *J Vasc Surg* 52:1587-1595, 2010.
60. Stone JH, Patel VI, Oliveira GR, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital: case 38-2012, a 60-year-old man with abdominal pain and aortic aneurysms, *N Engl J Med* 367:2335-2346, 2012.
61. Zen Y, Kasashima S, Inoue D: Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease, *Semin Diagn Pathol* 29:212-218, 2012.
62. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al: Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients, *Radiology* 261:625-633, 2011.
63. Inokuchi G, Hayakawa M, Kishimoto T, et al: A suspected case of coronary periarteritis due to IgG4-related disease as a cause of ischemic heart disease, *Forensic Sci Med Pathol* 10:103-108, 2014.
64. Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al: Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4, *Am J Surg Pathol* 33:1833-1839, 2009.
65. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al: Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease, *Medicine (Baltimore)* 92:82-91, 2013.
66. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al: Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations, *Radiology* 251:260-270, 2009.
67. Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al: IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases, *Am J Surg Pathol* 33:1886-1893, 2009.
68. Matzumura Kuan M, Rubin B, Meysami A: Thoracic paravertebral mass as an infrequent manifestation of IgG4-related disease, *Case Rep Rheumatol* 2017:4716245, 2017.
69. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al: Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis, *Kidney Int* 78:1016-1023, 2010.
70. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al: The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease, *Kidney Int* 84:826-833, 2013.
71. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, et al: Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease, *Kidney Int* 83:455-462, 2013.
72. Khosroshahi A, Ayalon R, Beck LH Jr, et al: IgG4-related disease is not associated with antibody to the phospholipase A2 receptor, *Int J Rheumatol*, 2012.
73. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy, *N Engl J Med* 361:11-21, 2009.
74. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis, *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
75. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al: Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis, *Gut* 62:1771-1776, 2013.
76. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, et al: Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2, *Gut* 62:1373-1380, 2013.
77. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, et al: Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:401-409, 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

78. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, et al: Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study, *Gut* 60:666-670, 2011.
79. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al: Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma, *Hepatology* 54:940-948, 2011.
80. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, et al: Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma, *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:800-803, 2011, e2.
81. Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, et al: The role of peroral video cholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis, *J Gastroenterol* 48:504-514, 2013.
82. Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, et al: Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis, *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:127-136, 2011.
83. Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, et al: Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease, *Int J Rheumatol*, 2012.
84. Salvarani C, Valli R, Boiardi L, et al: IgG4-associated sclerosing mesenteritis, *Clin Exp Rheumatol* 29(suppl 64):S79-S80, 2011.
85. Ikeda T, Oka M, Shimizu H, et al: IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease, *Eur J Dermatol* 23:241-245, 2013.
86. Hart PA, Smyrk TC, Chari ST: IgG4-related prostatitis: a rare cause of steroid-responsive obstructive urinary symptoms, *Int J Urol* 20:132-134, 2013.
87. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al: Second International Symposium on IgG4-related disease. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease, *Arthritis Rheumatol* 67(7):1688-1699, 2015.
88. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al: Rituximab therapy leads to swift decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related disease, *Arthritis & Rheumatol* 62:1755-1762, 2010.
89. Stone JH, Wallace ZS, Perugino CA, et al: XmAb5871 in IgG4-related disease: a phase 2 trial, *Arthritis & Rheumatology*, 2017.

129

Artritis acompañante de trastornos endocrinos y metabólicos

SEBASTIAN E. SATTUI Y JOSEPH A. MARKENSON

PUNTOS CLAVE

- Hay trastornos endocrinos que se presentan inicialmente o se manifiestan con múltiples signos y síntomas musculoesqueléticos. Además, las manifestaciones endocrinas de trastornos autoinmunitarios subyacentes son frecuentes y tienen que detectarse sin demora.
- Los síntomas musculoesqueléticos asociados a trastornos endocrinos como la diabetes o la acromegalia son una manifestación frecuente asociada a morbilidad y mala calidad de vida. Son complicaciones crónicas que habitualmente persisten a pesar de un buen control metabólico o de la remisión bioquímica de la endocrinopatía subyacente.
- Muchas complicaciones musculoesqueléticas observadas en personas con diabetes mellitus pueden atribuirse a alteraciones del tejido conjuntivo que provocan fibrosis y tendinopatías. La neuropatía diabética subyacente tiene el potencial de provocar una osteoartropatía incapacitante e irreversible.
- La evaluación exhaustiva y sin demora de una enfermedad tiroidea subyacente en pacientes que se presentan con síntomas musculoesqueléticos es fundamental, porque en la mayoría de los casos el tratamiento idóneo mejora esas manifestaciones.
- El hiperparatiroidismo primario causa con frecuencia una artropatía inducida por cristales concordante con el depósito de pirofosfato cálcico dihidratado.

Introducción

Las manifestaciones reumáticas son, con frecuencia, la manifestación inicial de enfermedades sistémicas. Cada trastorno endocrino tiene su propio conjunto de síntomas artríticos que pueden imitar o presentarse como diátesis reumáticas, exigiendo un alto grado de vigilancia y una evaluación minuciosa de los pacientes que se presentan con esos síntomas tan variados. Tanto los reumatólogos como los internistas deberían conocer bien de qué manera los componentes del sistema musculoesquelético se ven afectados por enfermedades del sistema endocrino. Además, ser consciente de que pueden aparecer endocrinopatías en el transcurso del tratamiento de enfermedades reumáticas, como sucede con el uso de corticoesteroides, es fundamental para minimizar o revertir posibles consecuencias adversas en estos pacientes. Este capítulo se ocupará de las manifestaciones musculoesqueléticas frecuentes de las enfermedades endocrinas encontradas en la práctica clínica.

Trastornos de las glándulas suprarrenales

En 1932, Harvey Cushing describió varios trastornos reumáticos, como osteoporosis, necrosis avascular, miopatía y sinovitis, que más adelante recibieron colectivamente el nombre de síndrome de Cushing (SC). El SC primario está relacionado habitualmente con producción endógena excesiva de cortisol y puede ser dependiente de hormona adrenocorticotropa (adenomas hipofisarios) o independiente de hormona adrenocorticotropa (tumor o hiperplasia suprarrenal), mientras que el SC exógeno es secundario a una exposición excesiva a glucocorticoides exógenos.

El exceso de corticoide aumenta el catabolismo proteínico muscular e inhibe la señalización análoga, sobre todo de las fibras musculares tipo IIa[1]. La miopatía produce una debilidad muscular extrema y dolor que a menudo son más pronunciados alrededor de la cintura pélvica y afecta al 70% de los pacientes con SC primario activo[2]. En pacientes con SC activo disminuye el rendimiento muscular como la fuerza de prensión manual y el rendimiento en la prueba de levantarse de la silla[1]. Aunque se acepta, por lo general, que la debilidad mejora gradualmente al retirar los corticoides o con el control bioquímico de la enfermedad, algunos estudios recientes mediante análisis de la composición corporal con RM y radioabsorciometría de energía doble (DEXA) en pacientes con SC primario mostraron la persistencia del descenso de la masa muscular de las extremidades inferiores incluso 13 años después de la remisión clínica[3,4].

La necrosis avascular se produce, por lo general, tras el uso prolongado de corticoides en dosis altas, pero puede observarse meses o, incluso, años después de la suspensión de estos fármacos[5,6]. Con menos frecuencia se asocia a ciclos cortos de tratamiento o tratamiento intravenoso intermitente en dosis altas; en consecuencia, el riesgo de necrosis avascular siempre debe tenerse en cuenta durante la valoración clínica[6,7]. Aunque es infrecuente, se han identificado casos de necrosis avascular en pacientes con SC endógeno[8,9].

Los corticoides inhiben la replicación y la diferenciación de los osteoblastos, y la reabsorción intestinal y renal de calcio. En pacientes con SC son frecuentes las anomalías del estado óseo, con osteopenia en el 40-78%, osteoporosis en el 22-57% y fracturas en el 11-76% de los pacientes. La prevalencia de osteoporosis es más alta en personas con SC suprarrenal que con SC hipofisario[10]. Los hombres tienen una prevalencia más alta de osteoporosis y de fracturas vertebrales que las mujeres[1,11]. Varios estudios han mostrado un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) después de la remisión bioquímica, bien

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

con tratamiento quirúrgico o farmacológico; no obstante, el tiempo transcurrido hasta la mejoría es variable. Varios estudios muestran una DMO persistentemente baja y una alteración de los marcadores del metabolismo óseo varios años después de conseguir la remisión clínica[12-16].

Acromegalia

La acromegalia está causada por la hipersecreción de hormona del crecimiento (GH), habitualmente como consecuencia de un tumor hipofisario secretor de GH. Otras causas, como aumento de la hormona liberadora de GH (GHRH), producción de tumores hipotalámicos, producción ectópica de GHRH y secreción ectópica de GH por tumores no endocrinos, son infrecuentes. La prevalencia es de 2,8-13,7 casos por 100.000, con un rango de incidencia anual de 0,2-1,1 casos por 100.000. La acromegalia se produce con más frecuencia en hombres y mujeres de mediana edad, y existe una mediana de retraso diagnóstico de 4,5-5 años[17]. La hipersecreción de GH y de factor de crecimiento insulínico (IGF), su mediador primario, tiene efectos somáticos y metabólicos.

La GH y el IGF-1 son reguladores importantes de la homeostasis del hueso y del cartílago, y tienen un papel principal en el desarrollo del crecimiento óseo y de la masa ósea. Los síntomas musculoesqueléticos, como la artropatía acromegálica, son complicaciones frecuentes de la acromegalia y afectan a articulaciones que soportan o que no soportan carga[18,19]. En el momento del diagnóstico, el 50-70% de los pacientes presentan artropatía[20]. El 60-70% de los pacientes tienen afectadas articulaciones periféricas grandes (es decir, el hombro, la rodilla y la cadera). El dolor de espalda puede ser un síntoma especialmente problemático de la acromegalia. Alrededor del 50% de los pacientes tienen artropatía axial con predominio en la región lumbar[21]. Se produce un síndrome del túnel carpiano (STC), normalmente bilateral, en cerca del 60% de los pacientes con acromegalia[22,23].

La GH secretada por la hipófisis anterior actúa sobre los hepatocitos para secretar somatomedinas, que ejercen efectos estimuladores sobre el hueso y el cartílago, como replicación de condrocitos, síntesis de proteoglucanos, colágeno, proliferación de osteoblastos y aumento del colágeno óseo (que provocan un aumento de la masa ósea)[24]. Las somatomedinas también tienen actividad similar a la insulina en la grasa y el músculo. La patogenia de la artropatía acromegálica comprende dos fases probablemente: una fase inicial y potencialmente reversible en la que las concentraciones altas de GH e IGF-1 causan hipertrofia del cartílago y laxitud de los ligamentos periarticulares, y una fase final irreversible en la que persiste el exceso de GH que causa artropatía degenerativa con fibrosis patológica, quistes y formación de osteofitos[25,26]. La RM ha mostrado que la composición y la hipertrofia del cartílago difieren notablemente en pacientes con artropatía acromegálica y con artrosis primaria[27].

Los síntomas de la artropatía son bastante incapacitantes y empeoran la calidad de vida[28,29]. Los síntomas son crónicos y los datos recientes indican que pueden ser persistentes incluso después del control metabólico de la enfermedad, con más del 70% de los pacientes con osteofitosis o pinzamiento del espacio articular progresivos a pesar de un tratamiento efectivo[30].

Masa y calidad óseas en la acromegalia

La GH estimula, directa o indirectamente mediante IGF-1, la proliferación de células de linaje osteoblástico y la función diferenciada de los osteoblastos maduros. También estimula la carboxilación de la osteocalcina y la producción de osteoprotegerina[31]. La hipersecreción de GH tiene efectos diferentes en el hueso cortical y esponjoso: una concentración alta tiene un efecto perjudicial en el hueso cortical, pero aumenta la densidad ósea del hueso esponjoso por osificación perióstica. Estas diferencias, asociadas a variaciones en las mediciones DEXA por aumento de tamaño de los huesos en los pacientes con acromegalia, pueden explicar las fracturas en pacientes con acromegalia a pesar de una DMO normal[32-34].

Varios estudios han confirmado un aumento del riesgo de fracturas vertebrales en la acromegalia y describen su relación con hipogonadismo, elevación de la concentración de IGF-1 y duración más prolongada de la enfermedad activa. El 42% de los pacientes con un seguimiento de 3 años presentaron fracturas vertebrales durante la fase activa de la enfermedad; no obstante, se observó progresión de las fracturas hasta en el 20% de los pacientes con control bioquímico de la enfermedad[35,36].

Eje hipotálamo-gonadal

Muchos trastornos autoinmunes son más prevalentes en las mujeres. Las proporciones entre mujeres y hombres varían en las enfermedades del tejido conjuntivo. En la artritis reumatoide (AR), la incidencia es mayor en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas. Los hombres adultos tienen un retraso significativo en el inicio de la enfermedad[37]. Estos hallazgos podrían deberse a las hormonas gonadales que protegen frente a la AR en los hombres de menor edad (debido a la testosterona) y a la predisposición al lupus eritematoso sistémico (LES) en las mujeres (como resultado de los estrógenos)[38,39].

Tanto las hormonas gonadales como los genes expresados en los cromosomas sexuales son explicaciones posibles de los efectos relacionados con el sexo y la edad en las presentaciones de la enfermedad musculoesquelética. Un ejemplo son los pacientes con síndrome de Klinefelter, que tienen dos cromosomas XX (cariotipo XXY), una concentración baja de andrógenos y un riesgo alto de trastornos autoinmunitarios[40]. Además de su papel en la determinación del sexo biológico, los andrógenos tienen efectos específicos en el sistema inmunitario relacionados con la disminución de la inflamación y la reactividad inmunitaria, aumentando el umbral para la aparición de autoinmunidad[41]. Un estudio prospectivo halló una incidencia más alta de enfermedad autoinmunitaria en hombres con hipogonadismo, y otros estudios han demostrado una concentración sérica baja de andrógeno en los trastornos autoinmunitarios[42,43].

Andrógenos en la artritis reumatoide

En un estudio longitudinal de las concentraciones de testosterona total, globulina de unión a las hormonas sexuales y hormona luteinizante en 41 hombres con AR precoz (que nunca habían recibido fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad antes de la entrada en el estudio) a lo largo de 2 años[37], solo se encontraron menores concentraciones basales de testosterona que las del grupo control en los hombres menores de 50 años. Esto se ha confirmado en otros estudios en los que se observó también que los hombres con un descenso pronunciado de los andrógenos séricos al envejecer pueden presentar una forma más agresiva de AR[44-46]. No obstante, varios estudios en los que las concentraciones séricas de andrógenos no son más bajas antes del inicio de la AR en todos los pacientes descartan un posible efecto causal del hipogonadismo en la AR[44,47]. El concepto de que el descenso de las concentraciones de andrógenos es una consecuencia de la AR está avalado por el aumento de la concentración de testosterona con respuesta al tratamiento y al disminuir la actividad de la enfermedad, así como por la correlación inversa con los marcadores inflamatorios[37,48,49].

Se conoce peor el papel de los andrógenos en la predisposición a la AR en las mujeres; algunos estudios muestran un efecto protector, y otros indican que los andrógenos pueden aumentar la gravedad de la enfermedad[50-52]. Las mujeres con predisposición a unas concentraciones más altas de andrógenos por un polimorfismo en el gen *CYB5A* están protegidas frente a la aparición de AR seropositiva[53]. Se han observado concentraciones más bajas de andrógenos en mujeres con AR resistente al tratamiento; no obstante, las pacientes con concen-

traciones séricas más altas de andrógenos y una cifra más baja de repeticiones CAG en los receptores de andrógenos presentaron una AR más agresiva[54,55]. Algunas mujeres con AR tienen concentraciones séricas bajas de andrógenos, pero no se han observado anomalías relevantes antes del inicio de la enfermedad[51].

Lesiones ligamentosas y estrógenos

Los estrógenos tienen también un papel importante en el desarrollo, la maduración y el envejecimiento del hueso, el músculo y el tejido conjuntivo[56]. En la menopausia aumenta el riesgo de lesión musculoesquelética, se acelera la pérdida ósea y la pérdida muscular.

En general, la rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) es 2-8 veces más frecuente en las mujeres deportistas que en los hombres deportistas. Una explicación puede ser el aumento de laxitud de la rodilla en las fases preovulatoria y ovulatoria del ciclo menstrual[57-61] porque la laxitud de la rodilla tiene una relación directa con las concentraciones de estrógenos[62,63]. Varios estudios retrospectivos han hallado que las pacientes con lesiones del LCA tenían menos probabilidad de tomar anticonceptivos orales[64,65]. Es interesante señalar que las mujeres sufren menos lesiones musculares que los hombres; se cree que está relacionado con una menor rigidez muscular. Es necesario seguir investigando la posibilidad y el momento adecuado de las intervenciones.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) continúa siendo una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo. Aunque se sabe mucho de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, las complicaciones musculoesqueléticas de la enfermedad se notifican por lo general como datos de observación principalmente (tabla 129.1)[66,67].

El infarto del músculo diabético se observa exclusivamente en pacientes con DM y otros trastornos, como la capsulitis adhesiva y la limitación de la movilidad articular (LMA), son más frecuentes en pacientes con diabetes. Estas dos últimas y otros trastornos, como el STC, la tenosinovitis de los flexores y la enfermedad de Dupuytren, forman parte de un grupo de trastornos fibroproliferativos de partes blandas en los que se cree que puede influir un aumento de la concentración de productos de la glicación avanzada (AGE). El depósito de tejido conjuntivo alrededor de las articulaciones, en las vainas tendinosas y en la fascia causa manifestaciones clínicas específicas y se ha observado en el análisis histológico del tejido[68,69]. El grado de formación de AGE depende de la concentración de hidratos de carbono y de la duración de la exposición de las macromoléculas a estos hidratos de carbono. Los AGE intervienen en la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares, y en la acumulación de AGE en la piel relacionada con la presencia de retinopatía, nefropatía y LMA en la DM tipo 1[70]. Los pacientes con DM tienen también con más frecuencia trastornos articulares como osteoartropatía diabética y trastornos óseos como la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID).

Hombro

El hombro congelado o capsulitis adhesiva es bilateral con frecuencia en pacientes con diabetes y se asocia a dolor y rigidez intensos. La incidencia es del 10-20% y del 3-32% en pacientes con DM tipo 1 y 2, respectivamente. Con una prevalencia del 11-18% y del 2-3% en DM y en pacientes emparejados por edad sin DM. Un estudio longitudinal reciente mostró aumento del riesgo de desarrollar capsulitis adhesiva en personas con DM comparadas con personas sin DM (*hazard ratio,* 1,333; intervalo de confianza del 95%, 1,24-1,44)[71]. Los síntomas se asocian a peor calidad de vida, depresión y carga más alta específica de diabetes[72]. La DM puede ser un indicador de resultado desfavorable del tratamiento no quirúrgico, pero sin diferencia respecto al tratamiento quirúrgico[73,74].

TABLA 129.1 Resumen de complicaciones musculoesqueléticas de la diabetes mellitus

Estructura (o afectado con más frecuencia)	Complicación
Hombro	Capsulitis adhesiva (hombro congelado) Tendinopatía cálcica
Mano	Síndrome de movilidad articular limitada (queiroartropatía diabética) Tenosinovitis flexora (dedo en gatillo) Enfermedad de Dupuytren Síndrome del túnel carpiano
Pies	Osteoartropatía de Charcot
Músculo	Infarto muscular diabético Amiotrofia diabética
Esqueleto	Hiperostosis esquelética idiopática difusa

La tendinopatía cálcica del hombro, causada por depósito de cristales de hidroxiapatita cálcica, predominantemente en los tendones del manguito de los rotadores, es más prevalente en pacientes con DM. Un estudio halló una prevalencia tres veces más alta de calcificación del hombro en pacientes con DM que en el grupo de referencia, pero solo una tercera parte presentaban síntomas[75]. Se desconoce la causa de estos problemas tendinosos en el hombro, pero pueden reflejar una alteración de la expresión de metaloproteinasa de la matriz (MMP)/inhibidor tisular de metaloproteinasa. Se necesitan más estudios en este campo.

Manos

El síndrome de movilidad articular limitada (queiroartropatía diabética), denominado también síndrome de mano rígida diabética, no es una artropatía sino un proceso que afecta a las estructuras periarticulares. Implica un síndrome fibrosante parecido a la esclerodermia con piel gruesa, tensa y cérea predominantemente en la cara dorsal de las articulaciones metacarpofalángica e interfalángica proximal (IFP) y distal de los dedos de las manos. El «signo del rezo» se debe a la incapacidad para oponer las superficies palmares de las manos y los dedos. También pueden estar afectadas articulaciones más grandes, como las muñecas, los codos, las rodillas y los tobillos. Se ha publicado una prevalencia del 30-58% y del 45-76% en pacientes con DM tipo 1 y 2, respectivamente, y un aumento de la frecuencia con la edad, duración de la enfermedad y mal control de la glucemia[76-78]. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las inyecciones de corticoide no son efectivas y se recomienda controlar la glucemia y fisioterapia[79].

La tenosinovitis flexora o «dedo en gatillo» está causada por fibrosis y engrosamiento de la vaina tendinosa, sobre todo cuando el tendón se desliza bajo la polea, limitando el movimiento del tendón flexor en el interior de la vaina tendinosa y provocando inflamación, que causa dolor y en última instancia bloqueo de los dedos afectados. La prevalencia es más alta en pacientes con DM tipo 1 y 2 que en la población general y también es más alta en pacientes con control deficiente de la enfermedad que en pacientes con control adecuado[80-82]. Los pacientes con DM tienen más probabilidad de afectación simultánea de varios dedos que los pacientes sin DM[83-85]. Las inyecciones de corticoide pueden ser poco efectivas y los pacientes con afectación de varios dedos precisan a menudo tratamiento quirurgico[86,87].

La enfermedad de Dupuytren se describe clásicamente como engrosamiento de la fascia palmar, de los tendones flexores y de las bandas pretendinosas, nódulos palmares o digitales y contracturas en flexión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los dedos, con más frecuencia el anular y el meñique. En pacientes con DM es más frecuente, con una prevalencia del 16-42%, y afecta con más frecuencia al dedo medio y al anular.

El STC es una neuropatía por compresión del nervio mediano y en pacientes con DM se cree que está relacionada con tejido conjuntivo fibroproliferativo[88]. En pacientes con DM, el papel de la inflamación y la neovascularización puede ser más prominente que en pacientes sin DM[89]. La prevalencia es más alta en pacientes con DM, sobre todo en presencia de neuropatía; un metaanálisis y una revisión sistemática recientes calcularon el aumento del riesgo en pacientes con DM (*odds ratio,* 1,69; intervalo de confianza del 95%, de 1,45 a 1,96)[90]. En pacientes con DM puede coexistir con otras patologías como dedos en gatillo. Los resultados del tratamiento quirúrgico son parecidos a los de los pacientes sin DM[91,92].

Pies

La osteoartropatía de Charcot (OAC) u osteoartropatía diabética se asocia a neuropatía diabética y es una enfermedad progresiva, a menudo rápida, y degenerativa de las articulaciones del pie y el tobillo que causa daños y deformidad considerables si no se trata. La incidencia es del 0,1-5% en la neuropatía diabética, con una prevalencia del 0,08-8,5%[93,94]. La incidencia de OAC aumenta con la duración de la diabetes y de la neuropatía diabética, y aunque suele ser unilateral, puede afectar a ambas extremidades inferiores hasta en el 39% de los pacientes[95]. El riesgo de amputación por OAC es más alto si se asocia a ulceración. La incidencia anual de esta última en estos pacientes es del 17%[95].

Hay dos teorías de la fisiopatología de la OAC: neurotraumática y neurovascular. La primera se refiere a los traumatismos acumulativos (en el contexto de pérdida de propiocepción protectora) como factor causal, que conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1β e IL-6, así como a aumento del ligando del receptor activador del factor nuclear κB, que causa osteoclastogenia y recambio óseo excesivo[96,97]. La segunda teoría señala que, debido a la disfunción autónoma, los pacientes con diabetes tienen más flujo sanguíneo del hueso subcondral, lo que causa mayor actividad osteoclástica y resorción ósea[98]. Este fenómeno se produce incluso en ausencia de enfermedad vascular periférica y provoca fatiga ósea y desorganización. Algunos estudios han mostrado también que los receptores de AGE en los condrocitos pueden aumentar las MMP e incrementar la inflamación[99,100].

Al principio se observa tumefacción, aumento de temperatura y eritema del pie. Es más frecuente la afectación de las articulaciones del tobillo, tarsianas y tarsometatarsianas, pero a veces puede afectar a las rodillas, las muñecas, el hombro y las articulaciones intervertebrales. La resorción, las fracturas y la luxación progresivas provocan deformidad y desestabilización del pie, que adopta un aspecto de «mecedora». Además de la radiografía simple, la RM y la gammagrafía ósea son pruebas útiles para evaluar el alcance de la enfermedad. El tratamiento inicial comprende descarga y estabilización articular. Otras medidas son el tratamiento antirresortivo y la cirugía.

Músculos

El infarto muscular diabético, un trastorno infrecuente marcado por el infarto espontáneo de tejido muscular sin lesiones previas, se produce mayormente en pacientes considerados «diabéticos lábiles»[101]. Los mecanismos propuestos son microangiopatía e hipercoagulabilidad por alteraciones del sistema coagulación-fibrinolisis y disfunción endotelial[102]. Característicamente, estos pacientes tendrán numerosas secuelas microvasculares acumuladas por su enfermedad descontrolada. Clínicamente, debuta con dolor y tumefacción de aparición súbita, habitualmente en los músculos de la pantorrilla o el muslo, y las concentraciones de creatina fosfocinasa (CPK) pueden ser normales o elevadas[101]. La RM con imágenes ponderadas en T2 resulta útil en ocasiones para llegar al diagnóstico y la prueba de confirmación consiste en una biopsia muscular por incisión y demostración de edema y necrosis del músculo. La amiotrofia diabética se manifiesta habitualmente como debilidad de los músculos proximales de las extremidades inferiores y también se asocia a dolor. El tratamiento habitual comprende control glucémico y fisioterapia[103].

Hiperostosis esquelética idiopática difusa

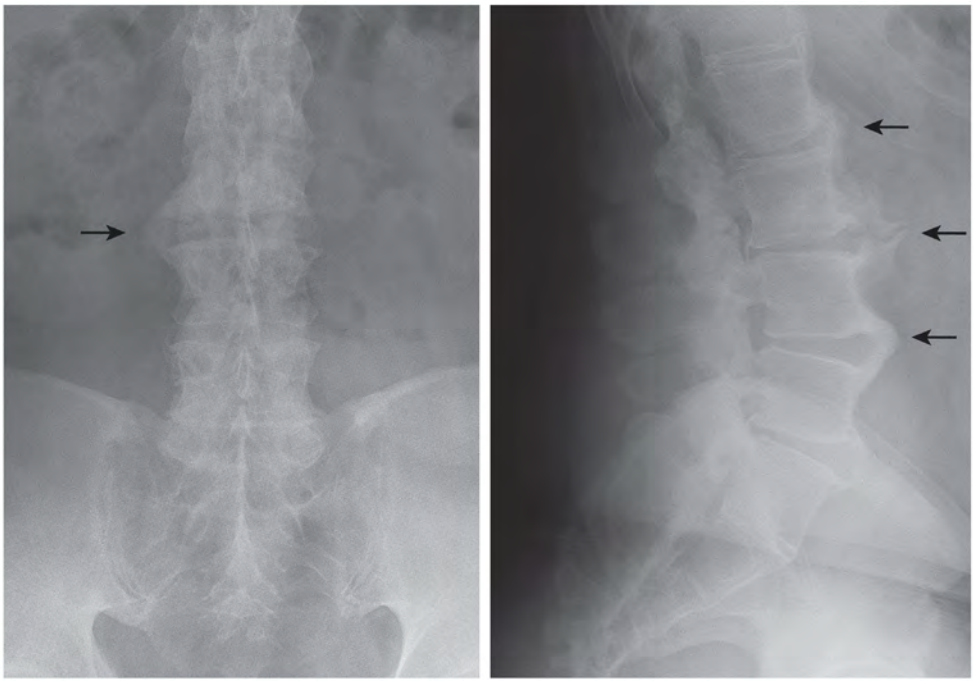
La HEID se caracteriza por la osificación del ligamento longitudinal anterior de la columna, puede afectar a otros ligamentos extrarraquídeos y habitualmente se acompaña de formación de osteofitos (fig. 129.1). Sin embargo, los espacios discales intervertebrales y las articulaciones sacroiliacas suelen estar indemnes. Se ha demostrado una elevada incidencia de HEID en una cohorte de pacientes afectados por DM (tipos 1 y 2), clínicamente activa y subclínica, así como en series reducidas de casos clínicos[104,105]. Un estudio más reciente encontró que las personas en la quinta década de la vida tenían más probabilidades de sufrir HEID si eran obesas, tenían un familiar de primer grado con hipertensión o DM, dorsalgia o lumbalgia, y estaban afectados por entesopatías o tendinitis[106]. La probabilidad de que pacientes relativamente jóvenes con tres o más de esos parámetros clínicos estuvieran afectados por HEID era seis veces mayor que la correspondiente a controles de edad y sexo equiparables (P = 0,004). Se ha señalado que la elevación crónica de la insulina y el IGF-1 séricos causa calcificación y osificación de ligamentos y entesis expuestas a estrés mecánico[107].

Hipertiroidismo

Los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves pueden presentar mixedema pretibial y oftalmopatía. El mixedema produce nódulos (habitualmente, de 1 cm o más) sobre la superficie pretibial. Están formados por ácido hialurónico, tienen un color de rosa a violeta y son indoloros[108,109]. Los pacientes con enfermedad de Graves pueden tener también debilidad muscular proximal, capsulitis adhesiva del hombro asociada, pérdida de masa muscular y pérdida de peso. La mayoría de estas manifestaciones se corrigen con tratamiento[110]. Los cambios ungueales, la onicolisis y la deformidad en palillo de tambor (acropaquia tiroidea) pueden estar asociados a periostitis alrededor de las articulaciones metacarpianas y a tumefacción de partes blandas de los dedos. Por desgracia, es posible que este trastorno persista después del tratamiento[111].

Una manifestación frecuente y relevante del hipertiroidismo es la osteopenia/osteoporosis. Tratar a los pacientes con hormona tiroidea para conseguir una concentración normal de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y ajustar la dosis de hormonoterapia restitutiva tiroidea es esencial para mejorar la DMO (medida mediante densitometría ósea) en pacientes con enfermedad hipertiroidea[112,113].

El hipertiroidismo se solapa a menudo con enfermedades autoinmunitarias. Para evaluar la prevalencia de distintos autoanticuerpos no específicos de órgano en pacientes con HT, se midieron FT3 y FT4, TSH, anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa y se realizó una ecografía de la glándula tiroidea a 80 pacientes con LES y AR, y a un grupo de referencia de 34 personas sanas[114]. Los pacientes con HT tenían una prevalencia considerablemente más alta de expresión de anticuerpo antinuclear que los del grupo de referencia (el 45 frente al 14,7%; P <0,001). No había diferencias importantes en la prevalencia de otros anticuerpos entre los grupos. Los pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) + eran más jóvenes que los pacientes ANA– y tenían unos títulos mucho más altos de anticuerpo antitiroglobulina (antiTG) (P <0,05). La prevalencia de HT en personas con AR y LES era significativamente más alta que en el grupo de referencia (el 24 frente al 8%; P <0,05). No había diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de HT entre pacientes con LES o con AR. Los investigadores concluyeron



● **Fig. 129.1** Paciente con hiperostosis esquelética idiopática, observada en las vistas anteroposterior *(izquierda)* y lateral *(derecha).* Son visibles calcificaciones del ligamento vertebral longitudinal anterior *(flechas).* En la enfermedad avanzada, estas calcificaciones progresarán generalmente a osteofitos, que pueden extenderse a múltiples vértebras.

que ANA es el anticuerpo no específico de órgano asociado con más frecuencia a HT y que los otros anticuerpos son infrecuentes. Estos hallazgos indican que es clínicamente importante realizar un cribado a los pacientes con LES y AR de la coexistencia de enfermedad autoinmunitaria tiroidea[114].

Hipotiroidismo

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario en EE. UU. es la tiroiditis de Hashimoto (TH), también denominada tiroiditis inmunitaria crónica, con una incidencia de 3,6/100 personas-años en mujeres y 0,8/1.000 personas-años en hombres[115,116]. Otras causas son adenoma hipofisario o síndrome de Sheehan, resección quirúrgica, carencia de yodo, deficiencia en la vía de la yodotironina sintetasa y uso de algunos fármacos (litio o amiodarona). El hipotiroidismo a menudo se presenta con una artropatía simétrica característica que conlleva rigidez de las articulaciones de las manos y las rodillas. En la palpación, las articulaciones se notan «gelatinosas» y el líquido aspirado suele ser no inflamatorio y viscoso, con concentraciones altas de ácido hialurónico. Con frecuencia se encuentran cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD), y el hipotiroidismo debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las articulaciones que presentan cristales de CPPD en la artrocentesis[117]. Otros trastornos asociados con depósito de cristales de CPPD son:

- Hiperparatiroidismo.
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
- Hemocromatosis.
- Hemosiderosis.
- Hipofosfatasia.
- Hipomagnesemia.
- Hipotiroidismo.
- Gota.
- Articulaciones neuropáticas.
- Envejecimiento.
- Amiloidosis.
- Traumatismos, cirugía incluida.

Los pacientes con hipotiroidismo pueden presentar una miopatía con dolor, calambres, rigidez, debilidad proximal, cansancio, concentraciones elevadas de CPK, anomalías musculares en la biopsia (atrofia de las fibras de tipo II y aumento de las de tipo I) e hipercolesterolemia[118,119]. El síndrome de Hoffman es un trastorno infrecuente del hipotiroidismo que se manifiesta con mayor masa muscular (pseudohipertrofia, además de las otras manifestaciones reseñadas). El síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne es un trastorno de los lactantes (cretinismo) que se presenta con una pseudohipertrofia similar en hijos de madres que tienen carencia de yodo[120]. La mayoría de los síntomas de la miopatía se resuelven con el tratamiento a base de hormona tiroidea. Las explicaciones del efecto de la hormona tiroidea sobre el músculo son retraso de la contracción y relajación (relacionado con un cambio de fibras musculares rápidas a las lentas), alteración en las formas del gen de la cadena pesada de la miosina y glucogenosis alterada[121]. Una neuropatía como el STC también puede ser la manifestación inicial del hipotiroidismo. Se cree que el mecanismo de la compresión es el resultado de la acumulación de glucosaminoglucanos en los tejidos circundantes. Una revisión sistemática de 4.908 pacientes con STC encontró un cociente de posibilidades acumulado de 1,4 (IC del 95%, 1-2) para la prevalencia de hipotiroidismo concomitante, en comparación con controles sanos[122].

Tiroiditis autoinmunitaria crónica

La tiroiditis autoinmunitaria crónica (TAC) es una tiroiditis inflamatoria caracterizada en ocasiones por infiltración linfocítica de la glándula tiroidea. La presencia de artritis en pacientes con TAC (incluso con pruebas funcionales tiroideas normales) se aprecia de manera creciente. La TAC comprende un grupo de enfermedades como la enfermedad de Graves, la tiroiditis linfocítica crónica (TLC) y la enfermedad de Hashimoto. La enfermedad de Graves se caracteriza por producción de anticuerpos contra el receptor de tirotropina, activación de las células foliculares tiroideas, infiltración escasa de la glándula tiroidea por linfocitos e hipertiroidismo[123]. Por el contrario, la TLC puede causar hipertiroidismo o, con más frecuencia, hipotiroidismo. Ambas pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

causar expresión de autoanticuerpo ANA. Los síntomas reumáticos en pacientes con TAC son:

- Síndrome del túnel carpiano.
- Condrocalcinosis.
- Capsulitis de hombro.
- Dolor cervical.
- Rigidez generalizada.
- Miopatía.
- Fibromialgia.

Puede haber derrames sinoviales no inflamatorios. Las articulaciones afectadas son rodillas, articulaciones metacarpofalángicas, articulaciones interfalángicas proximales y articulaciones metatarsofalángicas. La mayoría de los pacientes son hipotiroideos y los síntomas articulares desaparecen con el tratamiento inhibidor de la hormona tiroidea y el descenso de la TSH[124].

El 98% de un grupo de pacientes eutiroideos con TLC y enfermedad de tejido conjuntivo bien definida presentaba artralgia y el 59% fibromialgia, el 28% enfermedad de Raynaud y el 26% síndrome seco[125]. Se observó artritis radiográfica en el 88% de estos pacientes (45% con artritis de la columna vertebral). La concentración de TSH se correlacionaba con los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO), pero no con la velocidad de sedimentación ni con las concentraciones de anticuerpos antiTG. Los autores concluyeron que en pacientes con TLC son frecuentes las manifestaciones reumáticas en ausencia de disfunción tiroidea evidente[125].

Trastornos tiroideos en pacientes con enfermedad reumática

En un estudio prospectivo reciente de 201 pacientes con enfermedad reumática y 122 controles sanos de edad equiparable, los valores medios de TSH de los pacientes con enfermedad reumática y controles fueron 3,1 ± 2,7 mUI/l y 1,9 ± 0,8 mUI/l, respectivamente ($P = 0{,}004$)[126]. El valor medio de FT4 de los pacientes con enfermedad reumática era 1,43 ± 0,67 ng/dl, mientras que el de los controles llegaba a 1,58 ± 0,68 ng/dl ($P < 0{,}001$), y los autoanticuerpos tiroideos eran considerablemente mayores en los pacientes con enfermedad reumática que en los controles ($P < 0{,}001$)[126]. En otra cohorte de pacientes con y sin AR no se encontraron diferencias en la incidencia de enfermedad hipotiroidea entre pacientes con AR y controles sin AR. No obstante, la presencia de hipotiroidismo en los pacientes con AR se correlacionaba positivamente con más enfermedad cardiovascular en la población con AR, incluso después del ajuste según otros factores de riesgo clásicos[127].

Los medicamentos usados para tratar varias enfermedades del tejido conjuntivo, así como la propia enfermedad, pueden afectar a la función tiroidea. Por ejemplo, los glucocorticoides inhiben la secreción de TSH y por este motivo reducen ligeramente las concentraciones séricas de hormona tiroidea. El ácido acetilsalicílico y los AINE tienen el potencial de disminuir la hormona tiroidea sérica al interferir en la unión a sus proteínas transportadoras.

Lupus eritematoso sistémico

Existen anticuerpos antitiroideos en el 15-20% de los pacientes con LES[128]. El hipotiroidismo concomitante se estima en el 5,7% (cinco veces mayor de lo esperado), a diferencia del hipertiroidismo, que aparece en el 1,7% (similar a la población general). En un estudio amplio a largo plazo de pacientes con LES se observó el doble de HT. Los anticuerpos antiSM y antiADN bicatenario favorecen esta asociación, pero la actividad de la enfermedad y los daños acumulados no están relacionados con HT ni con la presencia de autoanticuerpos[129]. Esta asociación podría ser genética, como se observó en un estudio de familias con LES múltiple, en las cuales 35 de ellas que también tenían enfermedad tiroidea autoinmunitaria presentaron un nexo con 5q14.3-15 (el locus de susceptibilidad principal para el LES también detectado en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria). Este hallazgo sugiere que 5q14.3-15 alberga un gen de susceptibilidad compartido por pacientes con LES y enfermedad tiroidea autoinmunitaria[130].

Un motivo frecuente para derivar al reumatólogo es el caso de una paciente joven con artralgias en que el médico remitente ha obtenido una muestra de sangre con resultados positivos para expresión de autoanticuerpos ANA. Los estudios de pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis autoinmunitaria crónica han demostrado más del 26% de positividad de ANA y el 34% de anticuerpos contra ADN monocatenario. Ningún paciente de esos estudios tenía anticuerpos contra ADN bicatenario ni antígenos nucleares extraíbles (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-SM, o anti-RNP)[131].

Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes

Hay pocos estudios y algunos muestran una relación, pero la mayoría no[132-134]. No obstante, la presencia de polimialgia reumática o arteritis de células gigantes podría ser más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria[135].

Fibromialgia

Es dudosa, pero se ha descrito una respuesta atenuada de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina, así como mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos, en comparación con controles[136,137].

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

En la AR y la artritis psoriásica se ha demostrado mayor enfermedad subclínica y clínica, así como un aumento de la frecuencia de anticuerpos antitiroideos, en comparación con controles[138-140]. Aunque se puso de manifiesto este incremento de los anticuerpos anti-TPO y anti-TG y una variación anómala en la concentración de TSH, no se encontraron alteraciones importantes de las concentraciones de hormonas, ni había ninguna asociación con algún fenotipo concreto de AR[141].

En el registro Danbio de 1.035 pacientes, el 11,8% con enfermedad tiroidea y otras enfermedades concomitantes tenían una respuesta inicial considerablemente peor al tratamiento de la AR que los pacientes con AR aislada. Concluyeron que los pacientes con AR tienen más riesgo de enfermedades concurrentes específicas con influencia probable en el resultado del tratamiento[142].

Síndrome de Sjögren

La prevalencia de enfermedad tiroidea abarca desde solo el 10%, hasta un máximo del 70%; sin embargo, este fenómeno podría estar relacionado con las características demográficas del síndrome de Sjögren, que habitualmente afecta a mujeres ancianas. En un estudio, la presencia de hipotiroidismo llegaba al 14%, y de tirotoxicosis, al 1,8%[143]. Se han observado síntomas del síndrome de Sjögren, como conjuntivitis seca y xerostomía, hasta en el 32% de los pacientes con tiroiditis autoinmunitaria[144]. En un gran estudio de 479 pacientes con síndrome de Sjögren, la frecuencia de TH (6,26%) resultó mayor que en la población general (1-2%); sin embargo, esta frecuencia aumentada no se observó para la enfermedad de Graves. También se encontró que la enfermedad de Graves y la TH podían aparecer antes o después del síndrome de Sjögren, lo que dificulta establecer con certeza si el síndrome de Sjögren primario era un factor predisponente para el desarrollo de tiroiditis autoinmunitaria[145].

Esclerodermia y síndromes de superposición

La fibrosis de la glándula puede producir hipotiroidismo, y en este grupo solo el 50% de los pacientes tenían resultados positivos de anticuerpos antiroideos[146]. Como en el LES, los pacientes con esclerodermia tienen una prevalencia más alta de autoanticuerpos tiroideos con y sin

hipotiroidismo. A diferencia de la espondiloartritis y la AR, no hay relación entre presencia de autoanticuerpo tiroideo y actividad de la enfermedad o deterioro funcional[147].

Hay pocos datos sobre el síndrome de superposición. Se encontraron anticuerpos antitiroideos en una cuarta parte de los pacientes y menos del 20% presentaban hipotiroidismo evidente[140].

Artritis idiopática juvenil

La aparición de anticuerpos antitiroideos (anti-TG y anti-TPO), así como la función tiroidea, fueron evaluadas en un pequeño grupo de niños con artritis idiopática juvenil (AIJ), comparándolos con controles. Los investigadores concluyeron que los niños con AIJ tienen una incidencia mayor de anticuerpos antitiroideos y de hipotiroidismo subclínico que los niños sanos. Los niños con anticuerpos tenían todos AIJ oligoarticular[148].

En otro estudio de la prevalencia de otras enfermedades autoinmunitarias en pacientes con AIJ (79) y en sus familiares (438 familiares), el 15,2% tenían una o más enfermedades autoinmunitarias y el 13% de los familiares (más frecuente en familiares de primer grado). La más frecuente era la enfermedad tiroidea autoinmunitaria[149].

Espondiloartritis

Para evaluar la prevalencia de TH, se analizaron en un grupo de pacientes (n = 357) con espondiloartritis (SpA) y controles sanos de edad equiparable (n = 318) las concentraciones séricas de TSH, triyodotironina libre y tiroxina libre, junto con los títulos de anticuerpos anti-TG y anti-TPO[150]. Los índices de autoinmunidad tiroidea eran mucho más frecuentes en los pacientes con SpA que en los controles (el 24,1 frente al 10,7%; P <0,05). En el grupo con SpA se encontró una prevalencia mayor de TH en pacientes con enfermedad activa que en los que tenían niveles de enfermedad bajos o moderados. Además, en el grupo con SpA, los pacientes cuya enfermedad duraba más de 2 años tenían una prevalencia mayor de TH y anticuerpos anti-TPO que quienes tenían una duración de la enfermedad inferior a 2 años. Se realizó ecografía de la glándula tiroidea en todos los participantes y se evaluó la actividad reumática. La ecografía detectó un número considerablemente mayor de nódulos tiroideos y patrón hipoecoico en los pacientes con SpA que en los controles. La TH y los anticuerpos anti-TPO eran mucho más frecuentes en los pacientes con SpA que tenían afectación periférica (68,6%) que en los que tenían afectación axial (31,4%; P <0,05). Este estudio puso de manifiesto una prevalencia mucho mayor de autoinmunidad tiroidea en los pacientes con SpA, comparados con controles. La tiroiditis es más frecuente en los pacientes con mayor duración de la enfermedad y enfermedad reumática activa. Los autores propusieron que las pruebas de función tiroidea formaran parte de la evaluación clínica en los pacientes con SpA[150].

Hipoparatiroidismo

El trastorno de la hormona paratiroidea (PTH) está causado habitualmente por la destrucción autoinmune de las glándulas paratiroideas (síndrome de carencia endocrina aislada o insuficiencia de otras glándulas endocrinas) o cirugía del cuello con extirpación extensa de tejido paratiroideo. Otras dos causas menos frecuentes son un trastorno congénito con ausencia de los derivados de la tercera y cuarta bolsas faríngeas (síndrome de DiGeorge) y defectos del procesamiento intracelular o mutaciones del receptor sensor del calcio. La estructura y el recambio del hueso son distintos de la normalidad y pueden provocar entesopatía, así como calcificaciones paravertebrales y subcutáneas[151]. Las manifestaciones clínicas (anestesia perioral, parestesias, espasmos de los músculos de las manos y los pies, espasmo laríngeo, tetania y crisis epilépticas), poco frecuentes, son el resultado de la hipocalcemia.

La osteodistrofia de Albright o pseudohipoparatiroidismo (pseudo-HoPT) es el resultado de la resistencia de los órganos terminales (hueso y riñón) a la PTH y se presenta con concentraciones elevadas de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia. El HoPT de tipo 1a (autosómico dominante) se hereda por vía materna y está caracterizado por la calcificación de los ligamentos paravertebrales, talla baja y retraso mental. Los pacientes tienen clínicamente un acortamiento de los metatarsos y metacarpos, y un defecto de los genes que codifican la subunidad α de la unidad estimuladora de nucleótido de guanina asociado a la membrana celular de adenilciclasa[152]. El HoPT de tipo 1b también cursa con resistencia a la PTH, pero tiene un fenotipo normal y se hereda por vía paterna[153,154]. Se han observado calcificaciones de tejidos blandos no relevantes clínicamente (en núcleos basales, cataratas, articulación del hombro y tejidos subcutáneos de las manos) en el HoPT e infrecuentemente en el pseudo-HoPT[155]. El HoPT quirúrgico también puede acompañarse de debilidad muscular que habitualmente se relaciona con el grado de hipocalcemia y responde al tratamiento con vitamina D y calcio.

La afectación renal puede provocar enfermedad por depósito de cristales (urato sódico, pirofosfato cálcico o hidroxiapatita fosfato de calcio básica) como resultado de la hiperfosfatemia por filtración glomerular reducida e hiperparatiroidismo secundario[156]. El depósito de urato sódico causa gota aguda, observada con más frecuencia en personas con insuficiencia renal. La gota es infrecuente en pacientes que reciben diálisis, pero puede aparecer tras un trasplante renal con aclaramiento de creatinina reducido y uso de inhibidores de la calcineurina como ciclosporina. El depósito de CPPD es menos frecuente en la enfermedad renal que la gota o la hidroxiapatita, y se observa rara vez en personas que reciben diálisis. El depósito de hidroxiapatita puede causar sinovitis aguda e inflamación periarticular. Son posibles los nódulos subcutáneos dolorosos o asintomáticos crónicos (calcinosis humoral urémica). La prevención se realiza mediante restricción de fosfato, diálisis correcta y compuestos fijadores de fosfato orales.

La osteodistrofia renal es el resultado de osteomalacia, osteítis fibrosa quística, osteosclerosis, toxicidad del aluminio, osteoporosis y depósito de β_2 microglobulina amiloide, y se presenta con dolor óseo, atrofia muscular y mialgias, así como fracturas óseas. Para definir las anomalías en la microestructura del esqueleto y establecer la eficacia potencial de la restitución de PTH en el hipoparatiroidismo, se realizaron análisis histomorfométricos estándar y por microtomografía computarizada en biopsias de cresta iliaca de pacientes con hipoparatiroidismo. Los participantes fueron tratados con teriparatida durante 2 años y comparados con controles de edad y sexo equiparables sin anomalías en la función paratiroidea. Inicialmente, la densidad ósea estaba aumentada y las características esqueléticas reflejaban el estado de bajo recambio con mayor volumen óseo:volumen de hueso trabecular, espesor trabecular y espesor cortical, así como supresión de la superficie de mineralización y de la tasa de formación ósea, en comparación con controles. El tratamiento con teriparatida significó un aumento del recambio óseo y la DMO en la columna lumbar. Las necesidades de calcio y vitamina D disminuyeron, mientras que las concentraciones séricas y urinarias de calcio no variaron. Los investigadores concluyeron que la microestructura anómala del esqueleto en el hipoparatiroidismo refleja la ausencia de PTH. El tratamiento restitutivo con PTH tiene el potencial de corregir estas anomalías y reducir las necesidades de calcio y vitamina D[157].

Similitudes con otras enfermedades reumáticas

Las anomalías esqueléticas del hipoparatiroidismo están causadas por la calcificación, que puede simular una espondilitis anquilosante con sus signos clínicos, como rigidez matutina, marcha y postura[158]. No es de esperar la sacroilitis, aunque constituye la manifestación más precoz en la mayoría de los pacientes con espondilitis anquilosante. Los patrones de sindesmofitos en pacientes con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hipoparatiroidismo pueden recordar a veces los de la espondilitis anquilosante, con su origen en el borde vertebral y espacio discal preservado, pero con más frecuencia también está afectado el ligamento paravertebral posterior. Las alteraciones vertebrales del hipoparatiroidismo han sido descritas asimismo como similares a las de la HEID, que se caracteriza por la osificación del ligamento longitudinal anterior de la columna y varios ligamentos extrarraquídeos, pero casi nunca se observa antes de los 50 años. El dolor no responde a inmunodepresores ni AINE, pero podría resolverse por completo con calcitriol[159]. Es posible que sea necesario incluir el calcio sérico en el estudio diagnóstico de los pacientes con dolor de espalda inflamatorio, especialmente si se presentan con características atípicas como las descritas anteriormente. Es importante diferenciar la espondilitis relacionada con el hipoparatiroidismo de la espondilitis anquilosante, porque el tratamiento de estos dos trastornos es diferente. De hecho, algunos de los fármacos usados en la espondilitis anquilosante, como los bisfosfonatos, pueden empeorar la hipocalcemia. El mecanismo subyacente a estas alteraciones esqueléticas del hipoparatiroidismo no está bien definido. Se ha propuesto que existe menor absorción intestinal de calcio causada por un defecto en la acción de la 1,25-dihidroxivitamina D en un estudio controlado de la osificación de ligamentos paravertebrales[160]. Otros investigadores han sugerido que la diátesis osificante de los ligamentos paravertebrales, origen de la HEID, podría iniciarse o agravarse por el hipoparatiroidismo[161].

Lupus eritematoso sistémico

Sabemos que el LES tiene el potencial de afectar a cualquier sistema orgánico y se ha encontrado hipoparatiroidismo en el 4-5,7% de los pacientes con esta enfermedad, a diferencia del 1% en la población general[162]. El hipoparatiroidismo se subestima, porque apenas se manifiesta clínicamente y puede verse precipitado por algunos factores agravantes, como tratamiento con corticoides o carencia de vitamina D. Aunque la hipocalcemia aguda provoca típicamente síntomas y signos de irritabilidad musculoesquelética, la hipocalcemia crónica suele causar síntomas leves e incluso a veces es asintomática. A pesar de la posible ausencia de manifestaciones externas, la hipocalcemia puede constituir un riesgo para la salud importante como resultado de la prolongación del intervalo QT y el riesgo consiguiente de muerte súbita. Estos casos suscitan la cuestión de si la evaluación periódica de calcio y fosfato debería ser universal en pacientes con LES[163].

Hiperparatiroidismo

La PTH, junto con la vitamina D y la calcitonina, controla la homeostasis del calcio. Estas hormonas son responsables del metabolismo y la remodelación ósea, además de mantener el calcio sérico en un intervalo muy estrecho. En el hiperparatiroidismo (HPT) primario, este equilibrio se altera como resultado de las alteraciones de la glándula paratiroidea, mientras que las alteraciones de otros órganos del organismo que provoquen pérdida de calcio y carencia de vitamina D con secreción aumentada de PTH se denominan HPT secundario.

Cerca del 1-2% de la población tiene hipercalcemia y el 10-20% de esas personas sufren HPT[164]. La mayoría de los pacientes con HPT presentan un adenoma único; los carcinomas son infrecuentes, y en el HPT secundario se aprecia una hiperplasia difusa relacionada con hipocalcemia o resistencia a la PTH. El HPT secundario es, con más frecuencia, el resultado de osteomalacia, carencia de vitamina D e insuficiencia renal[156]. Los síntomas esqueléticos consisten en artralgias, así como hallazgos radiográficos de osteítis fibrosa quística y resorción subperióstica en el borde radial de las falanges. Además, los penachos distales de las falanges también pueden mostrar resorción subperióstica.

La artritis asociada al HPT afecta a las pequeñas articulaciones de la mano (posiblemente llega a ser erosiva) y deja indemnes las articulaciones IFP. A este respecto puede imitar a la AR, pero la presencia de resorción subperióstica es muy distintiva. A diferencia de la AR, estos pacientes tienen por lo general velocidades de sedimentación globular bajas, factor reumatoide y anticuerpos antiproteína citrulinada negativos, y valores analíticos concordantes con HPT[165]. El HPT afecta con más frecuencia a las articulaciones radiocarpiana, radiocubital inferior y MCF que la AR. Las lesiones líticas resultantes del HPT en el esqueleto (tumores pardos) son áreas localizadas de tejido fibroso resultantes de una mayor actividad osteoclástica, células gigantes y sangre en descomposición[166]. Los cristales de CPPD (pseudogota o condrocalcinosis) también se asocian con HPT[167]. Además, en ocasiones aparecen ataques de gota en el HPT y se aprecia la presencia concomitante de ácido úrico y cristales de CPPD en el líquido aspirado de articulaciones con inflamación aguda. Además de los ataques agudos de CPPD, la afectación crónica por CPPD puede causar enfermedad erosiva[168].

El HPT puede causar cambios iniciales en el hueso como la sacroilitis. En un estudio evaluaron mediante RM a pacientes con HPT asintomático (49), espondiloartropatía axial de diagnóstico reciente (26) y controles sanos (37). Se observó edema de médula ósea (criterios de sacroilitis activa ASAS-Omeract) en el 16,3% de los pacientes con HPT asintomáticos, un porcentaje parecido a los controles, pero considerablemente más bajo que en la SpA. También se detectaron en pacientes con HPT asintomáticos otras lesiones inflamatorias agudas y lesiones sacroiliacas estructurales crónicas, en un porcentaje parecido a los controles, pero también más bajo que en la SpA axial. Estos hallazgos no pueden atribuirse a una secreción excesiva de hormona PTH[169].

La afectación muscular es posible en el HPT y se presenta con debilidad de los músculos proximales. Las enzimas musculares no están elevadas y tanto el EMG como la biopsia muscular ponen de manifiesto un cuadro de denervación.

Trastornos de los lípidos

Los síndromes musculoesqueléticos relacionados con los lípidos son infrecuentes; no obstante, en estos pacientes lo síntomas pueden ser incapacitantes y difíciles de reconocer. En la tabla 129.2 se enumeran los cinco tipos principales de dislipidemias/hiperlipoproteinemias. Uno de los primeros artículos publicados era el de Khachadurian, en Líbano, que describía 10 de 18 pacientes homocigóticos para la hiperlipidemia tipo II familiar con crisis de poliartritis migratoria aguda de hasta 1 mes de duración[170].

Tendinopatía

Se han descrito xantomas tendinosos en las dislipidemias tipo II y III, y el tipo II se ha relacionado con tendinopatía[171]. Los xantomas tendinosos, que son acumulaciones de macrófagos cargados de lípidos en el tendón de Aquiles, pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Se forman durante la infancia en pacientes homocigóticos, pero también pueden observarse en pacientes heterocigóticos a una edad más avanzada. La asociación a tendinopatía es variable, pero más frecuente en pacientes homocigóticos[172]. La presencia de xantomas tendinosos multiplica por 3,2 el riesgo de enfermedad cardiovascular[173]. Los pacientes tipo III presentan xantomas tuberoeruptivos y xantomas en los pliegues plantares, que suelen ser asintomáticos y no afectan a los tendones[174].

Artritis

Después del artículo inicial de Khachadurian se han publicado otros artículos sobre artritis en pacientes con dislipidemia tipo II. Una serie de casos clínicos con 41 pacientes y un seguimiento de 4 años describía

TABLA 129.2 Clasificación de Fredrickson de la hiperlipoproteinemia

Fenotipo HLP de Fredrickson	Diagnóstico	Lípidos	Lipoproteínas	Genética
Tipo 1	Hiperquilomicronemia familiar	↑ TG	↑ Quilomicrones	Autosómica recesiva monogénica
Tipo 2A	Hipercolesterolemia familiar	↑ CT	↑ LDL	Autosómica codominante monogénica y poligénica
Tipo 2B	Hiperlipoproteinemia combinada familiar	↑ CT, ↑ TG	↑ VLDL, ↑ LDL	Poligénica
Tipo 3	Disbetalipoproteinemia	↑ CT, ↑ TG	↑ IDL	
Tipo 4	Hipertrigliceridemia primaria	↑ TG	↑ VLDL	Poligénica
Tipo 5	Hipertrigliceridemia mixta	↑ CT, ↑ TG	↑ VLDL, ↑ quilomicrones	Poligénica

CT, colesterol total; *HLP,* hiperlipoproteinemia; *IDL,* lipoproteína densidad intermedia; *LDL,* lipoproteína densidad baja; *TG,* triglicéridos; *VLDL,* lipoproteína densidad muy baja.
Modificado de Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet.* 10:109-21, 2009.

una poliartritis migratoria en las articulaciones grandes y pequeñas en 10 de los pacientes[175]. Los episodios duraban 3-12 días con dolor de moderado a intenso. En algunos pacientes se obtuvo un líquido sinovial no inflamatorio que apoya la hipótesis de que los síntomas están causados por una periartritis. Esta presentación está apoyada también por otros artículos publicados en la bibliografía[176,177]. Los pacientes tipo IV pueden presentar también episodios de artritis en forma de oligoartritis aguda o subaguda en articulaciones grandes y pequeñas. Dos de estos pacientes presentaban un líquido sinovial ligeramente inflamatorio[178,179]. La artritis y los síntomas musculoesqueléticos mejoraron con el tratamiento hipolipemiante[177,180,181].

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al: The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics, *Eur J Endocrinol* 165(3):383-392, 2011.
2. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, et al: Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease, *J Clin Endocrinol Metab* 80(9):2791-2794, 1995.
3. Geer EB, Shen W, Strohmayer E, et al: Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI, *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1702-1711, 2012.
4. Ragnarsson O, Glad CA, Bergthorsdottir R, et al: Body composition and bone mineral density in women with Cushing's syndrome in remission and the association with common genetic variants influencing glucocorticoid sensitivity, *Eur J Endocrinol* 172(1):1-10, 2015.
5. Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ: Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action, *J Steroid Biochem Mol Biol* 114(3–5):121-128, 2009.
6. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW: The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases—positive and adverse effects, *Arthritis Res Ther* 16(Suppl 2):S2, 2014.
7. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al: Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice, *Ann Rheum Dis* 69(11):1913-1919, 2010.
8. Koch CA, Tsigos C, Patronas NJ, et al: Cushing's disease presenting with avascular necrosis of the hip: an orthopedic emergency, *J Clin Endocrinol Metab* 84(9):3010-3012, 1999.
9. Pazderska A, Crowther S, Govender P, et al: Spontaneous resolution of avascular necrosis of femoral heads following cure of Cushing's syndrome, *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016:160015, 2016.
10. Minetto M, Reimondo G, Osella G, et al: Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome, *Osteoporos Int* 15(11):855-861, 2004.
11. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F: Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease, *J Clin Endocrinol Metab* 88(4):1554-1558, 2003.
12. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, et al: Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome, *J Bone Miner Res* 24(11):1841-1846, 2009.
13. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al: Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 80(10):2859-2865, 1995.
14. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, et al: Bone mineral density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study, *World J Surg* 32(5):890-896, 2008.
15. Manning PJ, Evans MC, Reid IR: Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome, *Clin Endocrinol* 36(3):229-234, 1992.
16. Randazzo ME, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, et al: Spontaneous recovery of bone mass after cure of endogenous hypercortisolism, *Pituitary* 15(2):193-201, 2012.
18. Barkan AL: Acromegalic arthropathy, *Pituitary* 4(4):263-264, 2001.
19. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, et al: Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess, *J Clin Endocrinol Metab* 89(11):5369-5376, 2004.
20. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, et al: High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study, *Eur J Endocrinol* 160(3):357-365, 2009.
22. Kameyama S, Tanaka R, Hasegawa A, et al: Subclinical carpal tunnel syndrome in acromegaly, *Neurol Med -Chir* 33(8):547-551, 1993.
25. Colao A, Marzullo P, Vallone G, et al: Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months, *Clin Endocrinol* 51(5):611-618, 1999.
26. Colao A, Marzullo P, Vallone G, et al: Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study, *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):2121-2125, 1998.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

27. Claessen K, Canete AN, de Bruin PW, et al: Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: an MRI study, *Eur J Endocrinol* 176(6):779-790, 2017.
28. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al: Mortality in acromegaly: a metaanalysis, *J Clin Endocrinol Metab* 93(1):61-67, 2008.
30. Claessen KM, Ramautar SR, Pereira AM, et al: Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study, *Eur J Endocrinol* 167(2):235-244, 2012.
32. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, et al: Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women, *J Bone Miner Res* 20(10):1837-1844, 2005.
33. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al: Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly, *J Clin Endocrinol Metab* 93(12):4649-4655, 2008.
34. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, et al: High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly, *Eur J Endocrinol* 164(4):475-483, 2011.
35. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, et al: Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study, *J Clin Endocrinol Metab* 98(12):4808-4815, 2013.
36. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al: Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 98(8):3402-3410, 2013.
37. Masi AT: Incidence of rheumatoid arthritis: do the observed age-sex interaction patterns support a role of androgenic-anabolic steroid deficiency in its pathogenesis? *Br J Rheumatol* 33(8):697-699, 1994.
40. Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, et al: Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies, *Autoimmunity* 48(2):125-128, 2015.
41. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN: Androgen-induced immunosuppression, *Front Immunol* 9:794, 2018.
42. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al: Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease, *Clin Rheumatol* 35(12):2983-2987, 2016.
44. Karlson EW, Chibnik LB, McGrath M, et al: A prospective study of androgen levels, hormone-related genes and risk of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 11(3):R97, 2009.
45. Kawasaki T, Ushiyama T, Ueyama H, et al: Polymorphic CAG repeats of the androgen receptor gene and rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 58(8):500-502, 1999.
46. Lo SF, Huang CM, Tsai CH, et al: Androgen receptor gene polymorphism and rheumatoid arthritis in Taiwan, *Clin Exp Rheumatol* 24(2):209-210, 2006.
47. Heikkila R, Aho K, Heliovaara M, et al: Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 57(5):281-285, 1998.
50. Cutolo M, Foppiani L, Prete C, et al: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids, *J Rheumatol* 26(2):282-288, 1999.
51. Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ: Sex hormones in postmenopausal HLA-identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs, *J Rheumatol* 19(11):1663-1667, 1992.
53. Stark K, Straub RH, Rovensky J, et al: CYB5A polymorphism increases androgens and reduces risk of rheumatoid arthritis in women, *Arthritis Res Ther* 17:56, 2015.
54. Dziedziejko V, Kurzawski M, Safranow K, et al: CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene in women with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 39(1):10-17, 2012.
56. Chidi-Ogbolu N, Baar K: Effect of estrogen on musculoskeletal performance and injury risk, *Front Physiol* 9:1834, 2018.
57. Adachi N, Nawata K, Maeta M, et al: Relationship of the menstrual cycle phase to anterior cruciate ligament injuries in teenaged female athletes, *Arch Orthop Trauma Surg* 128(5):473-478, 2008.
59. Lefevre N, Bohu Y, Klouche S, et al: Anterior cruciate ligament tear during the menstrual cycle in female recreational skiers, *Orthop Traumatol Surg Res* 99(5):571-575, 2013.
60. Myer GD, Ford KR, Paterno MV, et al: The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes, *Am J Sports Med* 36(6):1073-1080, 2008.
61. Shultz SJ, Sander TC, Kirk SE, et al: Sex differences in knee joint laxity change across the female menstrual cycle, *J Sports Med Phys Fit* 45(4):594-603, 2005.
62. Shultz SJ, Levine BJ, Nguyen AD, et al: A comparison of cyclic variations in anterior knee laxity, genu recurvatum, and general joint laxity across the menstrual cycle, *J Orthop Res* 28(11):1411-1417, 2010.
63. Shultz SJ, Schmitz RJ, Beynnon BD: Variations in varus/valgus and internal/external rotational knee laxity and stiffness across the menstrual cycle, *J Orthop Res* 29(3):318-325, 2011.
64. Gray AM, Gugala Z, Baillargeon JG: Effects of oral contraceptive use on anterior cruciate ligament injury epidemiology, *Med Sci Sports Exerc* 48(4):648-654, 2016.
65. Rahr-Wagner L, Thillemann TM, Mehnert F, et al: Is the use of oral contraceptives associated with operatively treated anterior cruciate ligament injury? A case-control study from the Danish Knee Ligament Reconstruction Registry, *Am J Sports Med* 42(12):2897-2905, 2014.
67. Lebiedz-Odrobina D, Kay J: Rheumatic manifestations of diabetes mellitus, *Rheum Dis Clin North Am* 36(4):681-699, 2010.
70. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, et al: Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence, *N Engl J Med* 314(7):403-408, 1986.
71. Huang YP, Fann CY, Chiu YH, et al: Association of diabetes mellitus with the risk of developing adhesive capsulitis of the shoulder: a longitudinal population-based followup study, *Arthritis Care Res* 65(7):1197-1202, 2013.
72. Norgaard K, Kielgast U: Quality of life is markedly impaired by rheumatological and skin manifestations in patients with type 1 diabetes: a questionnaire survey, *Diabetes Ther*, 2019.
73. Griggs SM, Ahn A, Green A: Idiopathic adhesive capsulitis. A prospective functional outcome study of nonoperative treatment, *J Bone Joint Surg Am* 82-A(10):1398-1407, 2000.
74. Cinar M, Akpinar S, Derincek A, et al: Comparison of arthroscopic capsular release in diabetic and idiopathic frozen shoulder patients, *Arch Orthop Trauma Surg* 130(3):401-406, 2010.
77. Mustafa KN, Khader YS, Bsoul AK, et al: Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its associated factors, *Int J Rheum Dis* 19(7):730-735, 2016.
79. Abate M, Schiavone C, Salini V, et al: Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders, *Rheumatology* 52(4):599-608, 2013.
80. Ardic F, Soyupek F, Kahraman Y, et al: The musculoskeletal complications seen in type II diabetics: predominance of hand involvement, *Clin Rheumatol* 22(3):229-233, 2003.
81. Yosipovitch G, Yosipovitch Z, Karp M, et al: Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes, *J Rheumatol* 17(7):951-952, 1990.
83. Chammas M, Bousquet P, Renard E, et al: Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus, *J Hand Surg Am* 20(1):109-114, 1995.
84. Kameyama M, Meguro S, Funae O, et al: The presence of limited joint mobility is significantly associated with multiple digit involvement by stenosing flexor tenosynovitis in diabetics, *J Rheumatol* 36(8):1686-1690, 2009.
86. Baumgarten KM, Gerlach D, Boyer MI: Corticosteroid injection in diabetic patients with trigger finger. A prospective, randomized, controlled double-blinded study, *J Bone Joint Surg Am* 89(12):2604-2611, 2007.
88. Perkins BA, Olaleye D, Bril V: Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy, *Diabetes Care* 25(3):565-569, 2002.
89. Sharma D, Jaggi AS, Bali A: Clinical evidence and mechanisms of growth factors in idiopathic and diabetes-induced carpal tunnel syndrome, *Eur J Pharmacol* 837:156-163, 2018.
90. Pourmemari MH, Shiri R: Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Diabet Med* 33(1):10-16, 2016.

91. Thomsen NOB, Andersson GS, Bjork J, et al: Neurophysiological recovery 5 years after carpal tunnel release in patients with diabetes, *Muscle Nerve* 56(6):E59-e64, 2017.
92. Zyluk A, Puchalski P: A comparison of outcomes of carpal tunnel release in diabetic and non-diabetic patients, *J Hand Surg Eur* 38(5):485-488, 2013.
94. Lee L, Blume PA, Sumpio B: Charcot joint disease in diabetes mellitus, *Ann Vasc Surg* 17(5):571-580, 2003.
95. Larsen K, Fabrin J, Holstein PE: Incidence and management of ulcers in diabetic Charcot feet, *J Wound Care* 10(8):323-328, 2001.
97. Ndip A, Williams A, Jude EB, et al: The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy, *Diabetes* 60(8):2187-2196, 2011.
99. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, et al: Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways, *Bone* 40(2):345-353, 2007.
100. Nah SS, Choi IY, Yoo B, et al: Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF-alpha in human osteoarthritic chondrocytes, *FEBS Letters* 581(9):1928-1932, 2007.
101. Trujillo-Santos AJ: Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes, *Diabetes Care* 26(1):211-215, 2003.
103. Sander HW, Chokroverty S: Diabetic amyotrophy: current concepts, *Semin Neurol* 16(2):173-178, 1996.
104. Coaccioli S, Fatati G, Di Cato L, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and obesity, *Panminerva Med* 42(4):247-251, 2000.
105. Pillai S, Littlejohn G: Metabolic factors in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis—a review of clinical data, *Open Rheumatol J* 8:116-128, 2014.
106. Mader R, Lavi I: Diabetes mellitus and hypertension as risk factors for early diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Osteoarthritis Cartilage* 17(6):825-828, 2009.
107. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW: Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis—insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone, *J Rheumatol* 21(9):1725-1730, 1994.
108. Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF: Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases, *Medicine* 73(1):1-7, 1994.
109. Kriss JP: Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema, *Endocrinol Metab Clin N Am* 16(2):409-415, 1987.
110. Ramsay ID: Muscle dysfunction in hyperthyroidism, *Lancet (London, England)* 2(7470):931-934, 1966.
111. Nixon DW, Samols E: Acral changes associated with thyroid diseases, *Jama* 212(7):1175-1181, 1970.
112. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al: Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause, *Clin Endocrinol* 47(3):279-285, 1997.
113. Rosen CJ, Adler RA: Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 75(6):1531-1534, 1992.
114. Lazurova I, Benhatchi K, Rovensky J, et al: Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis, *Ann N Y Acad Sci* 1173:211-216, 2009.
115. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al: Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002), *Thyroid* 17(12):1211-1223, 2007.
117. Dorwart BB, Schumacher HR: Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study, *Am J Med* 59(6):780-790, 1975.
118. Hartl E, Finsterer J, Grossegger C, et al: Relationship between thyroid function and skeletal muscle involvement in subclinical and overt hypothyroidism. vol 112001.
119. Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, et al: Myopathies associated with hypothyroidism: a review based upon 13 cases, *Aust N Z J Med* 18(6):799-806, 1988.
120. Salaria M, Parmar VR: Kocher Debre Semelaigne syndrome—a case report and review of literature, *J Indian Med Assoc* 102(11):645-646, 2004.
123. Brown RS: Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle, *Curr Opin Pediatr* 21(4):523-528, 2009.
124. Tagoe CE, Zezon A, Khattri S: Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease, *J Rheumatol* 39(6):1125-1129, 2012.
125. Tagoe CE, Zezon A, Khattri S, et al: Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients, *Rheumatol Int* 33(7):1745-1752, 2013.
126. Acay A, Ulu MS, Ahsen A, et al: Assessment of thyroid disorders and autoimmunity in patients with rheumatic diseases, *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets* 14(3):182-186, 2014.
127. McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, et al: Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 39(5):954-958, 2012.
128. Pyne D, Isenberg DA: Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 61(1):70-72, 2002.
129. Lin WY, Chang CL, Fu LS, et al: Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: a 10-year study, *J Microbiol Immunol Infect* 48(6):676-683, 2015.
130. Namjou B, Kelly JA, Kilpatrick J, et al: Linkage at 5q14.3-15 in multiplex systemic lupus erythematosus pedigrees stratified by autoimmune thyroid disease, *Arthritis Rheum* 52(11):3646-3650, 2005.
131. Morita S, Arima T, Matsuda M: Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases, *J Clin Endocrinol Metab* 80(4):1203-1206, 1995.
132. Barrier JH, Abram M, Brisseau JM, et al: Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arteritis: the supposed correlation appears fortuitous, *J Rheumatol* 19(11):1733-1734, 1992.
133. Bowness P, Shotliff K, Middlemiss A, et al: Prevalence of hypothyroidism in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Br J Rheumatol* 30(5):349-351, 1991.
134. Dasgupta B, Grundy E, Stainer E: Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: lack of any association, *BMJ (Clinical Research Ed)* 301(6743):96-97, 1990.
136. Neeck G, Riedel W: Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome, *J Rheumatol* 19(7):1120-1122, 1992.
137. Pamuk ON, Cakir N: The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms, *Clin Rheumatol* 26(1):55-59, 2007.
138. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, et al: High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 33(10):2026-2028, 2006.
139. Magnus JH, Birketvedt T, Haga HJ: A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 24(3):180-182, 1995.
141. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al: Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value, *Autoimmunity* 41(1):111-115, 2008.
142. Emamifar A, Jensen Hansen IM: The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: an exploratory cohort study, *Medicine* 97(21):e10865, 2018.
143. Lazarus MN, Isenberg DA: Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 64(7):1062-1064, 2005.
144. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, et al: Autoimmune thyroiditis and primary Sjogren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases, *Clin Exp Rheumatol* 9(2):137-141, 1991.
145. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, et al: Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome, *Thyroid* 19(1):39-45, 2009.
146. Gordon MB, Klein I, Dekker A, et al: Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism, *Ann Intern Med* 95(4):431-435, 1981.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

147. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC, et al: Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases, *Cross-sectional study, Sao Paulo Med J* 135(6):535-540, 2017.
148. Harel L, Prais D, Uziel Y, et al: Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 33(1):164-166, 2006.
149. Tronconi E, Miniaci A, Pession A: The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis, *Ital J Pediatr* 43(1):56, 2017.
150. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, et al: Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 38(7):1371-1377, 2011.
154. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, et al: The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(20):11798-11803, 1998.
156. Ferrari R: Rheumatologic manifestations of renal disease, *Curr Opin Rheumatol* 8(1):71-76, 1996.
157. Rubin MR, Bilezikian JP: Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement, *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54(2):220-226, 2010.
158. Unverdi S, Ozturk MA, Inal S, et al: Idiopathic hypoparathyroidism mimicking diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Clin Rheumatol* 15(7):361-362, 2009.
159. Korkmaz C, Yasar S, Binboga A: Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis, *Joint, bone, spine, Revue Du Rhumatisme* 72(1):89-91, 2005.
160. Takuwa Y, Matsumoto T, Kurokawa T, et al: Calcium metabolism in paravertebral ligamentous ossification, *Acta Endocrinologica* 109(3):428-432, 1985.
161. Okazaki T, Takuwa Y, Yamamoto M, et al: Ossification of the paravertebral ligaments: a frequent complication of hypoparathyroidism, *Metabolism* 33(8):710-713, 1984.
162. Sahebari M, Afkhamizadeh M, Hashemzadeh K, et al: Development of systemic lupus erythematosus in a patient with hypoparathyroidism: a case report and review of the literature, *Int J Rheum Dis* 13(2):175-179, 2010.
163. Nashi E, Banerjee D, Crelinsten G: Hypoparathyroidism in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 14(2):164-165, 2005.
165. Bywaters EG, Dixon AS, Scott JT: Joint lesions of hyperparathyroidism, *Ann Rheum Dis* 22:171-187, 1963.
168. Resnick DL: Erosive arthritis of the hand and wrist in bhyperparathyroidism, *Radiology* 110(2):263-269, 1974.
169. Tezcan ME, Temizkan S, Ozal ST, et al: Evaluation of acute and chronic MRI features of sacroiliitis in asymptomatic primary hyperparathyroid patients, *Clin Rheumatol* 35(11):2777-2782, 2016.
170. Khachadurian AK: Migratory polyarthritis in familial hypercholesterolemia (type II hyperlipoproteinemia), *Arthritis Rheum* 11(3):385-393, 1968.
171. Fishel B, Rosenbach TO, Yaron M, et al: Hyperlipidemias and rheumatic manifestations, *Clin Rheumatol* 5(1):75-79, 1986.
172. Kedar E, Gardner GC: Lipid-associated rheumatologic syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 39(2):481-493, 2013.
173. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, et al: Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis, *Atherosclerosis* 207(2):311-317, 2009.
175. Rooney PJ, Third J, Madkour MM, et al: Transient polyarthritis associated with familial hyperbetalipoproteinaemia, *Q J Med* 47(187):249-259, 1978.
176. Alfadhli E: Cholesterol deposition around small joints of the hands in familial hypercholesterolemia mimicking "Bouchard's and Heberden's nodes" of osteoarthritis, *Int Med (Tokyo, Japan)* 49(15):1675-1676, 2010.
177. Chakraborty PP, Mukhopadhyay S, Achar A, et al: Migratory polyarthritis in familial hypercholesterolemia (type IIa hyperlipoproteinemia), *Indian J Pediatr* 77(3):329-331, 2010.
178. Buckingham RB, Bole GG, Bassett DR: Polyarthritis associated with type IV hyperlipoproteinemia, *Arch Intern Med* 135(2):286-290, 1975.
179. Goldman JA, Glueck CJ, Abrams NR, et al: Musculoskeletal disorders associated with type-IV hyperlipoproteinaemia, *Lancet (London, England)* 2(7775):449-452, 1972.
180. Careless DJ, Cohen MG: Rheumatic manifestations of hyperlipidemia and antihyperlipidemia drug therapy, *Semin Arthritis Rheum* 23(2):90-98, 1993.

Bibliografía

1. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al: The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics, *Eur J Endocrinol* 165(3):383-392, 2011.
2. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, et al: Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease, *J Clin Endocrinol Metab* 80(9):2791-2794, 1995.
3. Geer EB, Shen W, Strohmayer E, et al: Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI, *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1702-1711, 2012.
4. Ragnarsson O, Glad CA, Bergthorsdottir R, et al: Body composition and bone mineral density in women with Cushing's syndrome in remission and the association with common genetic variants influencing glucocorticoid sensitivity, *Eur J Endocrinol* 172(1):1-10, 2015.
5. Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ: Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action, *J Steroid Biochem Mol Biol* 114(3–5):121-128, 2009.
6. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW: The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases—positive and adverse effects, *Arthritis Res Ther* 16(Suppl 2):S2, 2014.
7. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al: Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice, *Ann Rheum Dis* 69(11):1913-1919, 2010.
8. Koch CA, Tsigos C, Patronas NJ, et al: Cushing's disease presenting with avascular necrosis of the hip: an orthopedic emergency, *J Clin Endocrinol Metab* 84(9):3010-3012, 1999.
9. Pazderska A, Crowther S, Govender P, et al: Spontaneous resolution of avascular necrosis of femoral heads following cure of Cushing's syndrome, *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016:160015, 2016.
10. Minetto M, Reimondo G, Osella G, et al: Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome, *Osteoporos Int* 15(11):855-861, 2004.
11. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F: Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease, *J Clin Endocrinol Metab* 88(4):1554-1558, 2003.
12. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, et al: Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome, *J Bone Miner Res* 24(11):1841-1846, 2009.
13. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al: Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 80(10):2859-2865, 1995.
14. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, et al: Bone mineral density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study, *World J Surg* 32(5):890-896, 2008.
15. Manning PJ, Evans MC, Reid IR: Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome, *Clin Endocrinol* 36(3):229-234, 1992.
16. Randazzo ME, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, et al: Spontaneous recovery of bone mass after cure of endogenous hypercortisolism, *Pituitary* 15(2):193-201, 2012.
17. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, et al: Epidemiology of acromegaly: review of population studies, *Pituitary* 20(1):4-9, 2017.
18. Barkan AL: Acromegalic arthropathy, *Pituitary* 4(4):263-264, 2001.
19. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, et al: Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess, *J Clin Endocrinol Metab* 89(11):5369-5376, 2004.
20. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, et al: High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study, *Eur J Endocrinol* 160(3):357-365, 2009.
21. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, et al: Articular manifestations of acromegaly, *Aust N Z J Med* 18(1):28-35, 1988.
22. Kameyama S, Tanaka R, Hasegawa A, et al: Subclinical carpal tunnel syndrome in acromegaly, *Neurol Med -Chir* 33(8):547-551, 1993.
23. Baum H, Ludecke DK, Herrmann HD: Carpal tunnel syndrome and acromegaly, *Acta Neurochir* 83(1–2):54-55, 1986.
24. Phillips LS, Vassilopoulou-Sellin R: Somatomedins (first of two parts), *N Engl J Med* 302(7):371-380, 1980.
25. Colao A, Marzullo P, Vallone G, et al: Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months, *Clin Endocrinol* 51(5):611-618, 1999.
26. Colao A, Marzullo P, Vallone G, et al: Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study, *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):2121-2125, 1998.
27. Claessen K, Canete AN, de Bruin PW, et al: Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: an MRI study, *Eur J Endocrinol* 176(6):779-790, 2017.
28. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al: Mortality in acromegaly: a metaanalysis, *J Clin Endocrinol Metab* 93(1):61-67, 2008.
29. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, et al: Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients, *Growth Horm & IGF Res* 20(3):226-233, 2010.
30. Claessen KM, Ramautar SR, Pereira AM, et al: Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study, *Eur J Endocrinol* 167(2):235-244, 2012.
31. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E: Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton, *Endocr Rev* 29(5):535-559, 2008.
32. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, et al: Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women, *J Bone Miner Res* 20(10):1837-1844, 2005.
33. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al: Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly, *J Clin Endocrinol Metab* 93(12):4649-4655, 2008.
34. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, et al: High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly, *Eur J Endocrinol* 164(4):475-483, 2011.
35. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, et al: Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study, *J Clin Endocrinol Metab* 98(12):4808-4815, 2013.
36. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al: Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 98(8):3402-3410, 2013.
37. Masi AT: Incidence of rheumatoid arthritis: do the observed age-sex interaction patterns support a role of androgenic-anabolic steroid deficiency in its pathogenesis? *Br J Rheumatol* 33(8):697-699, 1994.
38. Masi AT, Kaslow RA: Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis, *Arthritis Rheum* 21(4):480-484, 1978.
39. Petri M: Epidemiology of systemic lupus erythematosus, *Best Prac Res Clin Rheumatol* 16(5):847-858, 2002.
40. Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, et al: Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies, *Autoimmunity* 48(2):125-128, 2015.
41. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN: Androgen-induced immunosuppression, *Front Immunol* 9:794, 2018.
42. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al: Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease, *Clin Rheumatol* 35(12):2983-2987, 2016.
43. Foster SC, Daniels C, Bourdette DN, et al: Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis, *J Neuroimmunol* 140(1–2):78-87, 2003.
44. Karlson EW, Chibnik LB, McGrath M, et al: A prospective study of androgen levels, hormone-related genes and risk of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* 11(3):R97, 2009.
45. Kawasaki T, Ushiyama T, Ueyama H, et al: Polymorphic CAG repeats of the androgen receptor gene and rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 58(8):500-502, 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46. Lo SF, Huang CM, Tsai CH, et al: Androgen receptor gene polymorphism and rheumatoid arthritis in Taiwan, *Clin Exp Rheumatol* 24(2):209-210, 2006.
47. Heikkila R, Aho K, Heliovaara M, et al: Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 57(5):281-285, 1998.
48. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, et al: Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity, *Br J Rheumatol* 27(6):440-444, 1988.
49. Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR, et al: Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation, *J Clin Endocrinol Metab* 85(4):1461-1466, 2000.
50. Cutolo M, Foppiani L, Prete C, et al: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids, *J Rheumatol* 26(2):282-288, 1999.
51. Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ: Sex hormones in postmenopausal HLA-identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs, *J Rheumatol* 19(11):1663-1667, 1992.
52. Masi AT, Chatterton RT, Aldag JC: Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease, *Ann N Y Acad Sci* 876:53-62, 1999, discussion 62-63.
53. Stark K, Straub RH, Rovensky J, et al: CYB5A polymorphism increases androgens and reduces risk of rheumatoid arthritis in women, *Arthritis Res Ther* 17:56, 2015.
54. Dziedziejko V, Kurzawski M, Safranow K, et al: CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene in women with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 39(1):10-17, 2012.
55. Yu SF, Cheng TT, Hsu YH, et al: Association of tri-nucleotide (CAG and GGC) repeat polymorphism of androgen receptor gene in Taiwanese women with refractory or remission rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 26(12):2051, 2007.
56. Chidi-Ogbolu N, Baar K: Effect of estrogen on musculoskeletal performance and injury risk, *Front Physiol* 9:1834, 2018.
57. Adachi N, Nawata K, Maeta M, et al: Relationship of the menstrual cycle phase to anterior cruciate ligament injuries in teenaged female athletes, *Arch Orthop Trauma Surg* 128(5):473-478, 2008.
58. Arendt E, Dick R: Knee injury patterns among men and women in collegiate basketball and soccer. NCAA data and review of literature, *Am J Sports Med* 23(6):694-701, 1995.
59. Lefevre N, Bohu Y, Klouche S, et al: Anterior cruciate ligament tear during the menstrual cycle in female recreational skiers, *Orthop Traumatol Surg Res* 99(5):571-575, 2013.
60. Myer GD, Ford KR, Paterno MV, et al: The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes, *Am J Sports Med* 36(6):1073-1080, 2008.
61. Shultz SJ, Sander TC, Kirk SE, et al: Sex differences in knee joint laxity change across the female menstrual cycle, *J Sports Med Phys Fit* 45(4):594-603, 2005.
62. Shultz SJ, Levine BJ, Nguyen AD, et al: A comparison of cyclic variations in anterior knee laxity, genu recurvatum, and general joint laxity across the menstrual cycle, *J Orthop Res* 28(11):1411-1417, 2010.
63. Shultz SJ, Schmitz RJ, Beynnon BD: Variations in varus/valgus and internal/external rotational knee laxity and stiffness across the menstrual cycle, *J Orthop Res* 29(3):318-325, 2011.
64. Gray AM, Gugala Z, Baillargeon JG: Effects of oral contraceptive use on anterior cruciate ligament injury epidemiology, *Med Sci Sports Exerc* 48(4):648-654, 2016.
65. Rahr-Wagner L, Thillemann TM, Mehnert F, et al: Is the use of oral contraceptives associated with operatively treated anterior cruciate ligament injury? A case-control study from the Danish Knee Ligament Reconstruction Registry, *Am J Sports Med* 42(12):2897-2905, 2014.
66. Al-Homood IA: Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus, *Clin Rheumatol* 32(5):527-533, 2013.
67. Lebiedz-Odrobina D, Kay J: Rheumatic manifestations of diabetes mellitus, *Rheum Dis Clin North Am* 36(4):681-699, 2010.
68. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C, et al: Scleroderma-like changes in insulin-dependent diabetes mellitus: clinical and biochemical studies, *Diabetes Care* 7(2):163-169, 1984.
69. Maekawa Y, Nakamura T, Nogami R: Scleroderma-like changes in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus, *J Dermatol* 22(7):508-511, 1995.
70. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, et al: Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence, *N Engl J Med* 314(7):403-408, 1986.
71. Huang YP, Fann CY, Chiu YH, et al: Association of diabetes mellitus with the risk of developing adhesive capsulitis of the shoulder: a longitudinal population-based followup study, *Arthritis Care Res* 65(7):1197-1202, 2013.
72. Norgaard K, Kielgast U: Quality of life is markedly impaired by rheumatological and skin manifestations in patients with type 1 diabetes: a questionnaire survey, *Diabetes Ther*, 2019.
73. Griggs SM, Ahn A, Green A: Idiopathic adhesive capsulitis. A prospective functional outcome study of nonoperative treatment, *J Bone Joint Surg Am* 82-A(10):1398-1407, 2000.
74. Cinar M, Akpinar S, Derincek A, et al: Comparison of arthroscopic capsular release in diabetic and idiopathic frozen shoulder patients, *Arch Orthop Trauma Surg* 130(3):401-406, 2010.
75. Mavrikakis ME, Drimis S, Kontoyannis DA, et al: Calcific shoulder periarthritis (tendinitis) in adult onset diabetes mellitus: a controlled study, *Ann Rheum Dis* 48(3):211-214, 1989.
76. Fitzcharles MA, Duby S, Waddell RW, et al: Limitation of joint mobility (cheiroarthropathy) in adult noninsulin-dependent diabetic patients, *Ann Rheum Dis* 43(2):251-254, 1984.
77. Mustafa KN, Khader YS, Bsoul AK, et al: Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its associated factors, *Int J Rheum Dis* 19(7):730-735, 2016.
78. Pal B, Anderson J, Dick WC, et al: Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Br J Rheumatol* 25(2):147-151, 1986.
79. Abate M, Schiavone C, Salini V, et al: Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders, *Rheumatology* 52(4):599-608, 2013.
80. Ardic F, Soyupek F, Kahraman Y, et al: The musculoskeletal complications seen in type II diabetics: predominance of hand involvement, *Clin Rheumatol* 22(3):229-233, 2003.
81. Yosipovitch G, Yosipovitch Z, Karp M, et al: Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes, *J Rheumatol* 17(7):951-952, 1990.
82. Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, et al: Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus, *Am J Med* 112(6):487-490, 2002.
83. Chammas M, Bousquet P, Renard E, et al: Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus, *J Hand Surg* 20(1):109-114, 1995.
84. Kameyama M, Meguro S, Funae O, et al: The presence of limited joint mobility is significantly associated with multiple digit involvement by stenosing flexor tenosynovitis in diabetics, *J Rheumatol* 36(8):1686-1690, 2009.
85. Koh S, Nakamura S, Hattori T, et al: Trigger digits in diabetes: their incidence and characteristics, *J Hand Surg Eur* Vol 35(4):302-305, 2010.
86. Baumgarten KM, Gerlach D, Boyer MI: Corticosteroid injection in diabetic patients with trigger finger. A prospective, randomized, controlled double-blinded study, *J Bone Joint Surg Am* 89(12):2604-2611, 2007.
87. Wang AA, Hutchinson DT: The effect of corticosteroid injection for trigger finger on blood glucose level in diabetic patients, *J Hand Surg* 31(6):979-981, 2006.
88. Perkins BA, Olaleye D, Bril V: Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy, *Diabetes Care* 25(3):565-569, 2002.
89. Sharma D, Jaggi AS, Bali A: Clinical evidence and mechanisms of growth factors in idiopathic and diabetes-induced carpal tunnel syndrome, *Eur J Pharmacol* 837:156-163, 2018.
90. Pourmemari MH, Shiri R: Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Diabet Med* 33(1):10-16, 2016.

91. Thomsen NOB, Andersson GS, Bjork J, et al: Neurophysiological recovery 5 years after carpal tunnel release in patients with diabetes, *Muscle Nerve* 56(6):E59-e64, 2017.
92. Zyluk A, Puchalski P: A comparison of outcomes of carpal tunnel release in diabetic and non-diabetic patients, *J Hand Surg Eur* Vol 38(5):485-488, 2013.
93. Armstrong DG, Peters EJ: Charcot's arthropathy of the foot, *J Am Podiatr Med Assoc* 92(7):390-394, 2002.
94. Lee L, Blume PA, Sumpio B: Charcot joint disease in diabetes mellitus, *Ann Vasc Surg* 17(5):571-580, 2003.
95. Larsen K, Fabrin J, Holstein PE: Incidence and management of ulcers in diabetic Charcot feet, *J Wound Care* 10(8):323-328, 2001.
96. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR: The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes, *Lancet (London, England)* 366(9502):2058-2061, 2005.
97. Ndip A, Williams A, Jude EB, et al: The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy, *Diabetes* 60(8):2187-2196, 2011.
98. Brower AC, Allman RM: Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular, *Radiology* 139(2):349-354, 1981.
99. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, et al: Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways, *Bone* 40(2):345-353, 2007.
100. Nah SS, Choi IY, Yoo B, et al: Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF-alpha in human osteoarthritic chondrocytes, *FEBS Letters* 581(9):1928-1932, 2007.
101. Trujillo-Santos AJ: Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes, *Diabetes Care* 26(1):211-215, 2003.
102. Bjornskov EK, Carry MR, Katz FH, et al: Diabetic muscle infarction: a new perspective on pathogenesis and management, *Neuromuscul Disord* 5(1):39-45, 1995.
103. Sander HW, Chokroverty S: Diabetic amyotrophy: current concepts, *Semin Neurol* 16(2):173-178, 1996.
104. Coaccioli S, Fatati G, Di Cato L, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and obesity, *Panminerva Med* 42(4):247-251, 2000.
105. Pillai S, Littlejohn G: Metabolic factors in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis—a review of clinical data, *Open Rheumatol J* 8:116-128, 2014.
106. Mader R, Lavi I: Diabetes mellitus and hypertension as risk factors for early diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH), *Osteoarthritis Cartilage* 17(6):825-828, 2009.
107. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW: Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis—insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone, *J Rheumatol* 21(9):1725-1730, 1994.
108. Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF: Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases, *Medicine* 73(1):1-7, 1994.
109. Kriss JP: Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema, *Endocrinol Metab Clin N Am* 16(2):409-415, 1987.
110. Ramsay ID: Muscle dysfunction in hyperthyroidism, *Lancet (London, England)* 2(7470):931-934, 1966.
111. Nixon DW, Samols E: Acral changes associated with thyroid diseases, *Jama* 212(7):1175-1181, 1970.
112. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al: Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause, *Clin Endocrinol* 47(3):279-285, 1997.
113. Rosen CJ, Adler RA: Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 75(6):1531-1534, 1992.
114. Lazurova I, Benhatchi K, Rovensky J, et al: Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis, *Ann N Y Acad Sci* 1173:211-216, 2009.
115. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al: Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002), *Thyroid* 17(12):1211-1223, 2007.
116. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey, *Clin Endocrinol* 7(6):481-493, 1977.
117. Dorwart BB, Schumacher HR: Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study, *Am J Med* 59(6):780-790, 1975.
118. Hartl E, Finsterer J, Grossegger C, et al: Relationship between thyroid function and skeletal muscle involvement in subclinical and overt hypothyroidism. vol 112001.
119. Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, et al: Myopathies associated with hypothyroidism: a review based upon 13 cases, *Aust N Z J Med* 18(6):799-806, 1988.
120. Salaria M, Parmar VR: Kocher Debre Semelaigne syndrome—a case report and review of literature, *J Indian Med Assoc* 102(11):645-646, 2004.
121. Caiozzo VJ, Baker MJ, Baldwin KM: Novel transitions in MHC isoforms: separate and combined effects of thyroid hormone and mechanical unloading, *J Appl Physiol (1985)* 85:2237-2248, 1998.
122. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al: Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population, *JAMA* 282(2):153-158, 1999.
123. Brown RS: Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle, *Curr Opin Pediatr* 21(4):523-528, 2009.
124. Tagoe CE, Zezon A, Khattri S: Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease, *J Rheumatol* 39(6):1125-1129, 2012.
125. Tagoe CE, Zezon A, Khattri S, et al: Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients, *Rheumatol Int* 33(7):1745-1752, 2013.
126. Acay A, Ulu MS, Ahsen A, et al: Assessment of thyroid disorders and autoimmunity in patients with rheumatic diseases, *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets* 14(3):182-186, 2014.
127. McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, et al: Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 39(5):954-958, 2012.
128. Pyne D, Isenberg DA: Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 61(1):70-72, 2002.
129. Lin WY, Chang CL, Fu LS, et al: Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: a 10-year study, *J Microbiol Immunol Infect* 48(6):676-683, 2015.
130. Namjou B, Kelly JA, Kilpatrick J, et al: Linkage at 5q14.3-15 in multiplex systemic lupus erythematosus pedigrees stratified by autoimmune thyroid disease, *Arthritis Rheum* 52(11):3646-3650, 2005.
131. Morita S, Arima T, Matsuda M: Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases, *J Clin Endocrinol Metab* 80(4):1203-1206, 1995.
132. Barrier JH, Abram M, Brisseau JM, et al: Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arteritis: the supposed correlation appears fortuitous, *J Rheumatol* 19(11):1733-1734, 1992.
133. Bowness P, Shotliff K, Middlemiss A, et al: Prevalence of hypothyroidism in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Br J Rheumatol* 30(5):349-351, 1991.
134. Dasgupta B, Grundy E, Stainer E: Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: lack of any association, *BMJ (Clinical Research Ed)* 301(6743):96-97, 1990.
135. Dent RG, Edwards OM: Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis syndrome, *Clin Endocrinol* 9(3):215-219, 1978.
136. Neeck G, Riedel W: Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome, *J Rheumatol* 19(7):1120-1122, 1992.
137. Pamuk ON, Cakir N: The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms, *Clin Rheumatol* 26(1):55-59, 2007.
138. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, et al: High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol* 33(10):2026-2028, 2006.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

139. Magnus JH, Birketvedt T, Haga HJ: A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* 24(3):180-182, 1995.
140. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, et al: Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey, *Ann Rheum Dis* 52(6):454-456, 1993.
141. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al: Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value, *Autoimmunity* 41(1):111-115, 2008.
142. Emamifar A, Jensen Hansen IM: The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: an exploratory cohort study, *Medicine* 97(21):e10865, 2018.
143. Lazarus MN, Isenberg DA: Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjogren's syndrome, *Ann Rheum Dis* 64(7):1062-1064, 2005.
144. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, et al: Autoimmune thyroiditis and primary Sjogren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases, *Clin Exp Rheumatol* 9(2):137-141, 1991.
145. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, et al: Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome, *Thyroid* 19(1):39-45, 2009.
146. Gordon MB, Klein I, Dekker A, et al: Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism, *Ann Intern Med* 95(4):431-435, 1981.
147. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC, et al: Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study, *Sao Paulo Med J* 135(6):535-540, 2017.
148. Harel L, Prais D, Uziel Y, et al: Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 33(1):164-166, 2006.
149. Tronconi E, Miniaci A, Pession A: The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis, *Ital J Pediatr* 43(1):56, 2017.
150. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, et al: Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 38(7):1371-1377, 2011.
151. Walton K, Swinson DR: Acute calcific periarthritis associated with transient hypocalcaemia secondary to hypoparathyroidism, *Br J Rheumatol* 22(3):179-180, 1983.
152. Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA: Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy, *Medicine* 75(4):171-184, 1996.
153. Hayward BE, Kamiya M, Strain L, et al: The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(17):10038-10043, 1998.
154. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, et al: The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(20):11798-11803, 1998.
155. Aurbach GD, Potts JT Jr: The parathyroids, *Adv Metab Disord* 15:45-93, 1964.
156. Ferrari R: Rheumatologic manifestations of renal disease, *Curr Opin Rheumatol* 8(1):71-76, 1996.
157. Rubin MR, Bilezikian JP: Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement, *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54(2):220-226, 2010.
158. Unverdi S, Ozturk MA, Inal S, et al: Idiopathic hypoparathyroidism mimicking diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, *J Clin Rheumatol* 15(7):361-362, 2009.
159. Korkmaz C, Yasar S, Binboga A: Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis, *Joint, bone, spine, Revue Du Rhumatisme* 72(1):89-91, 2005.
160. Takuwa Y, Matsumoto T, Kurokawa T, et al: Calcium metabolism in paravertebral ligamentous ossification, *Acta Endocrinologica* 109(3):428-432, 1985.
161. Okazaki T, Takuwa Y, Yamamoto M, et al: Ossification of the paravertebral ligaments: a frequent complication of hypoparathyroidism, *Metabolism* 33(8):710-713, 1984.
162. Sahebari M, Afkhamizadeh M, Hashemzadeh K, et al: Development of systemic lupus erythematosus in a patient with hypoparathyroidism: a case report and review of the literature, *Int J Rheum Dis* 13(2):175-179, 2010.
163. Nashi E, Banerjee D, Crelinsten G: Hypoparathyroidism in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 14(2):164-165, 2005.
164. Boonstra CE, Jackson CE: Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients, *Am J Clin Pathol* 55(5):523-526, 1971.
165. Bywaters EG, Dixon AS, Scott JT: Joint lesions of hyperparathyroidism, *Ann Rheum Dis* 22:171-187, 1963.
166. Brown TW, Genant HK, Hattner RS, et al: Multiple brown tumors in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism, *AJR Am J Roentgenol* 128(1):131-134, 1977.
167. Kohn NN, Hughes RE, Mc CD Jr, et al: The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the "pseudogout syndrome". II. Identification of crystals, *Ann Intern Med* 56:738-745, 1962.
168. Resnick DL: Erosive arthritis of the hand and wrist in bhyperparathyroidism, *Radiology* 110(2):263-269, 1974.
169. Tezcan ME, Temizkan S, Ozal ST, et al: Evaluation of acute and chronic MRI features of sacroiliitis in asymptomatic primary hyperparathyroid patients, *Clin Rheumatol* 35(11):2777-2782, 2016.
170. Khachadurian AK: Migratory polyarthritis in familial hypercholesterolemia (type II hyperlipoproteinemia), *Arthritis Rheum* 11(3):385-393, 1968.
171. Fishel B, Rosenbach TO, Yaron M, et al: Hyperlipidemias and rheumatic manifestations, *Clin Rheumatol* 5(1):75-79, 1986.
172. Kedar E, Gardner GC: Lipid-associated rheumatologic syndromes, *Rheum Dis Clin North Am* 39(2):481-493, 2013.
173. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, et al: Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis, *Atherosclerosis* 207(2):311-317, 2009.
174. Durrington P: Dyslipidaemia, *Lancet (London, England)* 362(9385):717-731, 2003.
175. Rooney PJ, Third J, Madkour MM, et al: Transient polyarthritis associated with familial hyperbetalipoproteinaemia, *Q J Med* 47(187):249-259, 1978.
176. Alfadhli E: Cholesterol deposition around small joints of the hands in familial hypercholesterolemia mimicking "Bouchard's and Heberden's nodes" of osteoarthritis, *Int Med (Tokyo, Japan)* 49(15):1675-1676, 2010.
177. Chakraborty PP, Mukhopadhyay S, Achar A, et al: Migratory polyarthritis in familial hypercholesterolemia (type IIa hyperlipoproteinemia), *Indian J Pediatr* 77(3):329-331, 2010.
178. Buckingham RB, Bole GG, Bassett DR: Polyarthritis associated with type IV hyperlipoproteinemia, *Arch Intern Med* 135(2):286-290, 1975.
179. Goldman JA, Glueck CJ, Abrams NR, et al: Musculoskeletal disorders associated with type-IV hyperlipoproteinaemia, *Lancet (London, England)* 2(7775):449-452, 1972.
180. Careless DJ, Cohen MG: Rheumatic manifestations of hyperlipidemia and antihyperlipidemia drug therapy, *Semin Arthritis Rheum* 23(2):90-98, 1993.
181. Handel ML, Simons L: Rheumatic manifestations of hyperlipidaemia, *Bailliere's Best Practice & Best Prac Res Clin Rheumatol* 14(3):595-598, 2000.

130

Síndromes paraneoplásicos reumáticos, vínculos entre cáncer y autoinmunidad

BERNHARD MANGER Y GEORG SCHETT

PUNTOS CLAVE

- Los síndromes paraneoplásicos son infrecuentes, pero pueden tener una repercusión clínica enorme en el diagnóstico y en el pronóstico de las enfermedades neoplásicas.
- El reumatólogo debe estar familiarizado con las manifestaciones musculoesqueléticas características de las neoplasias malignas para diagnosticarlas a tiempo e iniciar las terapias antineoplásicas apropiadas.
- Si se consigue eliminar las células malignas, los síntomas de la paraneoplasia remiten por lo general.
- La reaparición de los síntomas musculoesqueléticos paraneoplásicos pueden indicar recidiva tumoral, pero no es un fenómeno fiable.
- Los síntomas paraneoplásicos pueden tener una influencia considerable en la morbimortalidad de los pacientes con cáncer.
- Las paraneoplasias musculoesqueléticas puede aportar información de los mecanismos inmunopatológicos comunes de las enfermedades reumáticas y del cáncer.

Introducción

Los síntomas reumáticos pueden estar relacionados con neoplasias malignas por distintas vías. Los tumores pueden tener su origen en células mesenquimatosas en el hueso, el cartílago, el músculo o los tejidos conjuntivos, o el sistema musculoesquelético puede estar invadido por diseminación metastásica de tumores en otros órganos o infiltrado por neoplasias malignas hematolinfáticas[1,2]. Además, algunas terapias antineoplásicas pueden causar numerosas manifestaciones reumáticas. Para el reumatólogo tienen mucho interés los síntomas musculoesqueléticos causados por los inhibidores de la aromatasa[3], la artritis reactiva por bacilo de Calmette-Guérin en el carcinoma de la vejiga urinaria[4] y, desde hace menos tiempo, distintos síntomas y fenómenos autoinmunitarios asociados al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario[5]. Este capítulo se centra en un tercer mecanismo posible que vincula el crecimiento de las células malignas con la autoinmunidad: el reumatismo paraneoplásico.

Los síndromes paraneoplásicos son infrecuentes, pero tienen rasgos característicos que pueden ser muy útiles para el diagnóstico precoz y el tratamiento de un cáncer oculto (tabla 130.1). No están causados directamente por el propio tumor ni por sus metástasis, sino que están mediados por factores solubles como hormonas y citocinas o mecanismos inmunitarios humorales o celulares contra las células tumorales. Por este motivo, la manifestación clínica de los síndromes paraneoplásicos se produce a distancia del cáncer subyacente y puede afectar a articulaciones, fascias, músculos, vasos sanguíneos y huesos[6,7].

Para clasificar una enfermedad reumática como verdaderamente paraneoplásica, es necesario demostrar una relación causal entre una neoplasia maligna y la patología musculoesquelética. Hace más de 50 años se propuso una serie de criterios denominados Bradford Hill Criteria para distinguir entre causalidad y mera coincidencia[8]. Además de la solidez y la especificidad de la asociación entre un tumor diagnosticado y los síntomas reumáticos, el factor principal en las paraneoplasias es su relación temporal. Un síndrome se considera paraneoplásico por lo general cuando sus manifestaciones musculoesqueléticas aparecen al mismo tiempo o en menos de 1 año, en algunos estudios hasta 2 años, antes de la detección del cáncer. El indicio más firme de causalidad es retrospectivo, cuando es posible eliminar un tumor por completo y se consigue la remisión completa de los síntomas reumáticos[9].

Basándose en estas consideraciones se hace un resumen de las características clínicas y del conocimiento actual de la fisiopatología de distintos tipos de poliartritis paraneoplásica (AP), miositis asociada a cáncer (MAC), vasculitis paraneoplásicas, osteoartropatía hipertrófica (OAH) y osteomalacia tumoral (OMT). La posible relación entre otras enfermedades reumáticas, como la polimialgia reumática o la enfermedad de Still del adulto, y un cáncer subyacente no se considera suficientemente sólida para considerarlas paraneoplasias verdaderas[10,11].

Artritis paraneoplásica

En el pasado se han publicado numerosos casos clínicos aislados y series con pocos casos clínicos en los que la manifestación por primera vez de una sinovitis inflamatoria precedía o conducía a la detección de un tumor maligno subyacente. La cohorte más numerosa de

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

s.

TABLA 130.1 Síndromes paraneoplásicos

Nombre del trastorno	Cáncer subyacente	Tejido afectado	Marcador	Patogenia	Histopatología
Artritis paraneoplásica	Distintos tumores	Membrana sinovial	—	¿Identificación de neoantígenos tumorales de vimentina citrulinada?	Inflamación de la membrana sinovial
Poliartritis y paniculitis pancreática	Cáncer pancreático	Tejido adiposo	Lipasa alta	Lipolisis inducida por tumor	Inflamación de la grasa articular y periarticular
Eritromelalgia	Policitemia vera y trombocitosis idiopática	Vasos pequeños	Aumento del número de eritrocitos y/o plaquetas	Activación de plaquetas y formación de microtrombos	Trombosis e inflamación vascular
Vasculitis paraneoplásica	Mielodisplasia, linfoma no hodgkiniano, tumores sólidos	Vasos pequeños	—	¿Formación de inmunocomplejos?	¿Depósito de IgA en vasos pequeños?
Síndrome de fascitis palmar con poliartritis	Cáncer ovárico y otros cánceres urogenitales	Fascia palmar y/o plantar	CA125 o CA19-9	Producción de CTGF por el cáncer	Inflamación, fibrosis y contracción de las fascias
Miositis asociada a cáncer	Tumores diversos	Músculo, piel	antiTIF-1γ antiNXP2	Reacción cruzada entre antígenos musculares y tumorales	Inflamación muscular activada por mecanismo autoinmunitario
Osteoartropatía hipertrófica	Cáncer de pulmón	Periostio	PDGF, VEGF	Producción de PDGF y VEGF por el cáncer	Formación de hueso nuevo perióstico
Osteomalacia tumoral	Tumores mesenquimatosos	Túbulo proximal	FGF23	Producción de FGF23 por el tumor	Pérdida renal de fósforo y osteomalacia

CTGF, factor de crecimiento de tejido conjuntivo; *FGF23,* factor de crecimiento fibroblástico 23; *PDGF,* factor de crecimiento derivado de plaquetas; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular.

65 pacientes con AP describía sus características personales y clínicas, y las comparaba con las de 50 pacientes con artritis reumatoide (AR) de inicio reciente. La media de edad al inicio de la artritis paraneoplásica son 50 años y el 65% de los pacientes son hombres, a diferencia de lo que sucede en la AR. La sinovitis empieza habitualmente como asimétrica aguda (91%) y poli- (34%), oligo- (48%) o monoartritis (18%) con una elevación notable de los marcadores inflamatorios. La AP plantea un dilema diagnóstico porque el 23% de estos pacientes presentan factor reumatoide y el 11%, anticuerpos antiproteínas citrulinadas[12]. Por este motivo, en algunos pacientes es difícil establecer el diagnóstico y a menudo el único indicio clínico para investigar un cáncer subyacente continúa siendo una afectación articular clínica atípica y una respuesta deficiente a los tratamientos antirreumáticos estándar, sobre todo los corticoides. Hasta ahora no se ha propuesto una teoría convincente para explicar la patogenia. En un paciente con cáncer renal se identificaron clones de linfocitos T con reordenamientos de receptor idénticos en tejidos infiltrantes tumorales y en la membrana sinovial que hacían sospechar una reactividad cruzada entre los antígenos de las células neoplásicas y sinoviales en la AP[13]. Hace poco tiempo se ha identificado la vimentina citrulinada como antígeno tumoral importante en los carcinomas. También se han definido respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T contra las células cancerosas que expresan vimentina citrulinada y desencadenan respuestas antitumorales[14]. Por este motivo, algunos tipos de AP, sobre todo con respuestas de anticuerpos contra proteínas citrulinadas, pueden estar basados en respuestas inmunitarias contra antígenos tumorales citrulinados.

Síndrome de fascitis palmar con poliartritis (SFPPA)

Identificar una posible paraneoplasia en un paciente con artritis es mucho más fácil en presencia de otras manifestaciones características, además de la sinovitis. Esto es así en el SFPPA, en el que la inflamación de la fascia palmar y/o plantar causa un cuadro clínico muy específico (fig. 130.1A). El SFPPA se caracteriza por tumefacción dolorosa, difusa, aguda y simétrica de ambas manos por poliartritis de los dedos y las muñecas combinada con fascitis palmar. Este síndrome produce engrosamiento e induración notables de los tejidos palmares y contracturas en flexión rápidamente progresivas. La mejor descripción de los hallazgos de palpación es «manos leñosas». Puede haber artritis en otras articulaciones, pero más leve por lo general. Alrededor del 20% de los pacientes tienen afectación plantar. Se han publicado alrededor de 100 casos de este síndrome paraneoplásico en la bibliografía y más de la mitad están relacionados con adenocarcinoma ovárico o con otros tumores en órganos urogenitales. Es frecuente la presencia de marcadores tumorales como CA125 o CA19-9 que facilitan el diagnóstico[15,16].

● **Fig. 130.1** Síndromes que deben llevar al médico a investigar un cáncer subyacente. (A) Síndrome de fascitis palmar con poliartritis (SFPPA): aspecto típico de «manos leñosas» por inflamación de la fascia palmar que provoca engrosamiento e induración del tejido palmar y contracturas en flexión. (B) Sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fóvea (RS3PE): el panel superior muestra la enfermedad activa con tumefacción difusa notable de ambas manos (derecha > izquierda); el panel inferior muestra las mismas manos después del tratamiento efectivo con baricitinib, un inhibidor de la cinasa Janus, tras el fracaso de los glucocorticoides. (C) Eritromelalgia: enrojecimiento difuso de los dedos de los pies con manchas rojas entremezcladas que parecen microtrombos.

No se conocen los mecanismos patogénicos del SFPPA, pero se ha propuesto repetidamente la implicación del factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF)[17,18]. Además, se han descrito casos esporádicos de inducción de un SFPPA mediante tratamiento con un inhibidor de metaloproteasa[19].

Sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fóvea (RS3PE)

La RS3PE afecta a personas de edad más avanzada y se caracteriza por tumefacción edematosa del dorso de las manos y los pies. La respuesta a los corticoides es excelente por lo general y el pronóstico favorable. No obstante, en datos agrupados de distintos estudios europeos y estadounidenses se halló una tasa de cáncer del 31%[20]. En una cohorte japonesa de 33 pacientes con RS3PE, 8 presentaron cáncer en los 2 años siguientes al comienzo de la artritis. Estos pacientes con tumores tenían una elevación relevante de la concentración sérica de metaloproteinasa de la matriz 3[21]. En general, en pacientes con RS3PE una respuesta escasa a los corticoides debe considerarse una bandera roja y debe iniciarse de inmediato un estudio de un cáncer oculto (fig. 130.1B).

Poliartritis y paniculitis pancreática (PPP)

La poliartritis asociada a paniculitis parecida al eritema nodoso afecta a pacientes con pancreatitis y concentraciones séricas altas de lipasa[21]. Pueden observarse las mismas manifestaciones en el carcinoma de células acinares, un subtipo de cáncer pancreático, que también provoca una elevación extrema de la concentración sérica de lipasa. Esto causa lesiones necróticas extensas de los tejidos grasos subcutáneos con una reacción inflamatoria circundante. La poliartritis afecta con más frecuencia a los tobillos, las rodillas, las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas. En más de 130 casos publicados, la PPP se asociaba siempre a un pronóstico sombrío[22].

Eritromelalgia

La eritromelalgia es un síndrome caracterizado por crisis de escozor intenso, eritema y calor en las extremidades. Casi siempre se localiza en los pies[23,24] (fig. 130.1C). Los síntomas empeoran cuando las extremidades se colocan en posición declive, al andar o durante la exposición a temperaturas altas. Este trastorno puede ser idiopático (60%) o secundario a otra enfermedad, la mayoría neoplasias malignas (40%)[23,25]. Los trastornos mieloproliferativos, como la policitemia vera y la trombocitosis idiopática, se asocian habitualmente a eritromelalgia y preceden a su diagnóstico inicial[24,26,27]. Se recomienda una evaluación hematológica exhaustiva con hemograma y fórmula completos, y biopsia de médula ósea debido a su asociación a un síndrome mieloproliferativo. No está clara la fisiopatología subyacente en la eritromelalgia. Los productos de degradación plaquetaria y la formación de microtrombos plaquetarios pueden desencadenar la inflamación, sobre todo en la eritromelalgia asociada a trastornos mieloproliferativos[28]. En la eritromelalgia primaria se ha propuesto que las derivaciones arteriovenosas microvasculares pueden causar este síndrome[28]. La cohorte más numerosa publicada estaba formada por 168 pacientes con eritromelalgia: el 31,9% presentaron empeoramiento de la enfermedad, el 26,6% sin cambio, el 30,9% mejoraron y el 10,6% lograron una resolución completa de los síntomas[29]. La terapia más efectiva puede ser la aspirina diaria, que logra una mejoría notable de los síntomas. Se han probado numerosos tratamientos diferentes con resultados dispares[30].

Vasculitis paraneoplásica

Aunque distintas vasculitis tienen una relación temporal con neoplasias malignas, la manifestación más prevalente sin duda es la vasculitis leucocitoclástica cutánea[31,32]. Las neoplasias malignas hematológicas causan más de la mitad de los casos y los diagnósticos más frecuentes son mielodisplasia y linfoma no hodgkiniano[33,34]. El cáncer de pulmón, mama y urogenital son los tumores sólidos que con más frecuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

causan una vasculitis paraneoplásica[32,35]. En un análisis retrospectivo de 421 adultos con vasculitis cutánea clínicamente evidente o confirmada mediante biopsia, 16 (3,8%) eran paraneoplásicas (9 neoplasias malignas hematológicas, 7 neoplasias malignas sólidas). Cuatro presentaban síntomas articulares adicionales, 2 de ellos con afectación digestiva y los otros 2 con nefropatía[36]. En este contexto es interesante que se han diagnosticado repetidamente neoplasias malignas, sobre todo en adultos con púrpura de Henoch-Schönlein confirmada mediante análisis histológico, y se ha propuesto que el mecanismo patogénico probable es el depósito de inmunocomplejos con antígenos tumorales e inmunoglobulina A[37-39].

Miositis asociada a cáncer

Numerosos estudios epidemiológicos han analizado la relación entre miopatías inflamatorias y cáncer. Un metaanálisis confirmó que la dermatomiositis se asocia a una enfermedad neoplásica subyacente en el 24% de los pacientes. Los índices de incidencia estandarizada (IIE) global van del 3,8 al 7,7. En la polimiositis, la asociación es mucho más débil (IIE de 1,7 a 2,2) y en presencia de características clínicas de solapamiento con otras enfermedades del colágeno vascular (p. ej., afectación pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud) no aumenta el riesgo tumoral[40]. Asimismo, la presencia de distintos anticuerpos indicativos de enfermedad del tejido conjuntivo (antisintetasa, anti-Ro52 o anticuerpos asociados a esclerosis sistémica) baja el riesgo de MAC[41]. No obstante, hay un tipo de autoanticuerpo asociado con claridad a MAC. Los autoanticuerpos séricos contra una proteína intracelular de 155 kDa (antip155) se detectaron inicialmente en la dermatomiositis juvenil, pero también están presentes en 1 de cada 6 adultos con dermatomiositis. El 65% de estos adultos antip155 positivo presentaron una neoplasia maligna en los 3 años siguientes al inicio de la miositis[42]. Esta asociación se confirmó en otras cohortes de pacientes con miositis[35]. Más adelante, se identificó el autoantígeno p155 como un factor intermediario de transcripción (TIF) 1γ, miembro de una familia de proteínas implicadas en funciones diversas (ubiquitinización del gen supresor tumoral p53, apoptosis) relacionadas con la oncogenia[43]. De este modo, una respuesta inmunitaria antitumoral puede conducir a la formación de anticuerpos antiTIF-1γ y contribuir a la patogenia de la MAC mediante reactividad cruzada con antígenos tisulares musculares. Se ha identificado otro autoanticuerpo (antiMJ) que se une a la proteína de la matriz nuclear NXP2 en pacientes con MAC, pero el número de pacientes es demasiado bajo para extraer conclusiones firmes[44,45].

Osteoartropatía hipertrófica (pulmonar)

La OAH o síndrome de Marie-Bamberger representa la paraneoplasia musculoesquelética típica y se ha descrito y analizado con frecuencia en la bibliografía reumatológica. Se caracteriza por dos síntomas específicos: uno es la deformación en palillo de tambor de las falanges distales de los dedos de las manos y/o de los pies, y el otro es una periostitis inflamatoria proliferativa que causa dolor óseo y articular y en ocasiones, incluso, sinovitis y derrame[46-49]. Las localizaciones predominantes son la tibia y el peroné, las rodillas y los tobillos. Esta inflamación perióstica causa activación osteoblástica que se detecta con facilidad por aumento de captación del radioisótopo en la gammagrafía ósea y por osificación laminar del periostio a lo largo de los huesos tubulares en la radiografía simple. En análisis retrospectivos, la frecuencia de OAH en el cáncer de pulmón primario es del 1% aproximadamente. No obstante, la OAH puede aparecer también en otros tipos de neoplasias malignas (principalmente intratorácicas)[49-51]. Debido a la activación característica de los osteoblastos perióstocos y de los fibroblastos en las regiones acras, al principio se creyó que este síndrome era una variante de acromegalia. En la actualidad está más claro que el factor de crecimiento derivado de plaquetas o el factor de crecimiento endotelial vascular producidos por las células tumorales pueden contribuir a la patogenia de la OAH[52,53].

Osteomalacia tumoral

La OMT es clínicamente indistinguible de otros tipos de osteomalacia, con dolor óseo progresivo, fracturas espontáneas, debilidad muscular y cansancio. El análisis bioquímico muestra hipofosfatemia, hiperfosfaturia, calcio y hormona paratiroidea normal, concentración normal o baja del calcitriol y elevación de la fosfatasa alcalina. El motivo de este desequilibrio en el metabolismo calcio-fósforo es una pérdida renal excesiva de fósforo causada por una concentración sérica alta de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23, fosfatonina). El FGF23 inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal y bloquea la diferenciación de los osteoblastos y la mineralización de la matriz ósea[54]. En la mayoría de los pacientes, el FGF está producido por un tumor mesenquimatoso (variante de tejido conjuntivo mixto) y con menos frecuencia por otros tumores (hemangiopericitoma, tumor de células gigantes, osteosarcoma)[55]. En más de 300 pacientes con OMT se halló un tumor intraóseo en el 40% y en el 55%, una neoplasia de partes blandas. Solo el 8% eran tumores malignos[56]. La localización y la resección efectiva de la neoplasia consigue por lo general una desaparición completa de los síntomas.

Conclusión

Las paraneoplasias musculoesqueléticas preceden a menudo a otras manifestaciones clínicas de las neoplasias y pueden facilitar el diagnóstico precoz y la posible curación de una neoplasia maligna. Después de la eliminación efectiva de todas las células malignas, los síntomas paraneoplásicos remiten por lo general, pero la reaparición de síntomas musculoesqueléticos paraneoplásicos puede indicar recidiva tumoral, aunque no es un fenómeno fiable. Los síntomas paraneoplásicos pueden tener una influencia considerable en la morbimortalidad de los pacientes con cáncer. En los últimos años se han descubierto algunos de los mecanismos subyacentes en los síndromes paraneoplásicos y esto ha mejorado nuestro conocimiento de la patogenia de las enfermedades reumáticas y del cáncer.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Trieu J, Sinnathamby M, Di Bella C, et al: Biopsy and the diagnostic evaluation of musculoskeletal tumours: critical but often missed in the 21st century, *ANZ J Surg* 86(3):133-138, 2016.
2. Brix N, Rosthøj S, Herlin T, et al: Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children, *Arch Dis Child* 100(9):821-825, 2015.
3. Singer O, Cigler T, Moore AB, et al: Defining the aromatase inhibitor musculoskeletal syndrome: a prospective study, *Arthritis Care Res* 64(12):1910-1918, 2012.
4. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al: Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review, *Rheumatol Int* 26(6):481-488, 2006.
5. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, et al: Review: immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer, *Arthritis Rheumatol* 69(4):687-699, 2017.
6. Manger B, Schett G: Paraneoplastic syndromes in rheumatology, *Nat Rev Rheumatol* 10(11):662-670, 2014.

7. Azar L, Khasnis A: Paraneoplastic rheumatologic syndromes, *Curr Opin Rheumatol* 25(1):44-49, 2013.
8. Hill AB: The environment and disease: association or causation? 1965, *J R Soc Med* 108(1):32-37, 2015.
9. Naschitz JE, Rosner I: Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy), *Curr Opin Rheumatol* 20(1):100-105, 2008.
10. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, et al: Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a systematic review and meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 44(3):366-370, 2014.
11. Hofheinz K, Schett G, Manger B: Adult onset Still's disease associated with malignancy-Cause or coincidence? *Semin Arthritis Rheum* 45(5):621-626, 2016.
12. Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, et al: Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series, *Int J Rheum Dis* 17(6):640-645, 2014.
13. Schultz H, Krenn V, Tony HP: Oligoarthritis mediated by tumor-specific T lymphocytes in renal-cell carcinoma, *N Engl J Med* 341(4):290-291, 1999.
14. Brentville VA, Metheringham RL, Gunn B, et al: Presented on MHC-II in cells is a target for CD4+ T-cell-mediated antitumor immunity, *Cancer Res* 76(3):548-560, 2016.
15. Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF: Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma, *Ann Intern Med* 96(4):424-431, 1982.
16. Manger B, Schett G: Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome-systematic literature review of 100 cases, *Semin Arthritis Rheum* 44(1):105-111, 2014.
17. Yogarajah M, Soh J, Lord B, et al: Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome: a sign of ovarian malignancy, *J R Soc Med* 101(9):473-475, 2008.
18. Clarke LL, Kennedy CT, Hollingworth P: Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome associated with transitional cell carcinoma of the bladder, *J Am Acad Dermatol* 64(6):1159-1163, 2011.
19. Virik K, Lynch KP, Harper P: Gastroesophageal cancer, palmar fasciitis and a matrix metalloproteinase inhibitor, *Intern Med J* 32(1–2):50-51, 2002.
20. Li H, Altman RD, Yao Q: RS3PE: clinical and research development, *Curr Rheumatol Rep* 17(8):49, 2015.
21. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al: High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome, *Mod Rheumatol* 22(4):584-588, 2012.
22. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, et al: Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis, *Semin Arthritis Rheum* 39(5):417-423, 2010.
23. Zundler S, Erber R, Agaimy A, et al: Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver—case report and review of literature, *BMC Canc* 16:130, 2016.
24. Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K: Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases, *J Intern Med* 242:191, 1997.
25. Kurzrock R, Cohen PR: Erythromelalgia and myeloproliferative disorders, *Arch Intern Med* 149:105, 1989.
26. Kraus A, Alarcon-Segovia D: Erythermalgia, erythromelalgia, or both? Conditions neglected by rheumatologists, *J Rheumatol* 20(1):1-3, 1993.
27. Buggaini G, Krysenka A, Grazzini M, et al: Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes, *Dermatol Ther* 23:597-605, 2010.
28. Mork C, Asker CL, Salerud EG, et al: Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenic mechanism in erythromelalgia, *J Invest Dermatol* 43:841, 2000.
29. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS III, et al: Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients, *Arch Dermatol* 136:330, 2000.
30. Cohen JS: Erythromelalgia: new theories and new therapies, *J Am Acad Dermatol* 43(5 Pt 1):841, 2000.
31. Greer JM, Longley S, Edwards NL, et al: Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review, *Medicine (Baltimore)* 67(4):220-230, 1988.
32. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, et al: Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases, *J Rheumatol* 35(2):294-304, 2008.
33. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al: Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients, *Arthritis Rheum* 57(8):1473-1480, 2007.
34. de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, et al: Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study, *Arthritis Care Res* 63(8):1188-1194, 2011.
35. Podjasek JO1, Wetter DA, Pittelkow MR, et al: Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: the Mayo Clinic experience, 1996 to 2009, *J Am Acad Dermatol* 66(2):e55-e65, 2012.
36. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, et al: The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features, *Medicine (Baltim)* 92(6):331-343, 2013.
37. Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, et al: Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy, *Semin Arthritis Rheum* 29(6):360-367, 2000.
38. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME: Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults, *Am Acad Dermatol* 55(Suppl 5):S65-S70, 2006.
39. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, et al: Henoch-Schönlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review, *Acta Derm Venereol* 92(4):388-392, 2012.
40. Zahr ZA, Baer AN: Malignancy in myositis, *Curr Rheumatol Rep* 13(3):208-215, 2011.
41. Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, et al: Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features, *Medicine (Baltim)* 93(24):318-332, 2014.
42. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al: Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins, *Arthritis Rheum* 64(2):513-522, 2012.
43. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, et al: Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Rheum* 64(2):523-532, 2012.
44. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al: Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy, *Ann Rheum Dis* 71(5):710-713, 2012.
45. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al: Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ, *Arthritis Rheum* 65(11):2954-2962, 2013.
46. Schumacher HR Jr: Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma, *Arthritis Rheum* 19(3):629-636, 1976.
47. Armstrong DJ, McCausland EM, Wright GD: Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie-Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature, *Rheumatol Int* 27(4):399-402, 2007.
48. Manger B, Wacker J, Schmidt D, et al: Clinical images: hippokrates confirmed by positron emission tomography, *Arthritis Rheum* 63(4):1150, 2011.
49. Manger B, Lindner A, Manger K, et al: Hypertrophic osteoarthropathy, *Bamberger-Marie disease, Z Rheumatol* 70(7):554-560, 2011.
50. Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H, et al: Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer, *Respirology* 15(5):809-812, 2010.
51. Ito T, Goto K, Yoh K, et al: Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer, *J Thorac Oncol* 5(7):976-980, 2010.
52. Atkinson S, Fox SB: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing, *J Pathol* 203(2):721-728, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

53. Martinez-Lavin M: Exploring the cause of the most ancient clinical sign of medicine: finger clubbing, *Semin Arthritis Rheum* 36(6):380-385, 2007.
54. Hautmann AH, Hautmann MG, Kölbl O, et al: Tumor-induced osteomalacia: an up-to-date review, *Curr Rheumatol Rep* 17(6):512, 2015.
55. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al: Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature, *Am J Surg Pathol* 28(1):1-30, 2004.
56. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, et al: Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature, *J Bone Miner Res* 27(9):1967-1975, 2012.

131

Tumores y lesiones pseudotumorales de las articulaciones y estructuras relacionadas

DARCY A. KERR Y ANDREW E. ROSENBERG

PUNTOS CLAVE

- La mayoría de las lesiones de tipo masa que afectan a las articulaciones y estructuras recubiertas por membrana sinovial son benignas; los quistes sinoviales son los más frecuentes. No son auténticos quistes, porque carecen de revestimiento epitelial. Los quistes sinoviales pueden afectar a las articulaciones (quiste de Baker) o vainas tendinosas, y, cuando el recubrimiento sinovial es discreto, se denominan gangliones. El tratamiento depende de los síntomas; la observación es una actitud razonable en muchos casos.
- La condromatosis sinovial es un trastorno benigno infrecuente caracterizado por nódulos de cartílago hialino, a menudo osificados, en el tejido conjuntivo subsinovial, que afectan más a menudo a la rodilla. Pueden confundirse con cuerpos libres osteocondrales y el tratamiento consiste en su extirpación.
- El tumor de células gigantes tenosinovial de articulaciones y vainas tendinosas puede ser localizado o difuso, y es la neoplasia más frecuente de las estructuras recubiertas por membrana sinovial. El tumor es, con más frecuencia, monoarticular y la rodilla está afectada en el 80% de los casos. La desregulación de la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (también denominado CSF1) es el mecanismo tumorigénico principal y casi siempre se debe a una translocación cromosómica t(1;2) en las células neoplásicas. Aunque se trata de un tumor benigno, puede ser destructivo localmente. El tratamiento consiste en la extirpación del tumor y actualmente contamos con nuevos tipos de tratamiento médico dirigido.
- El tumor maligno primario de las articulaciones más frecuente es el sarcoma sinovial, que habitualmente afecta a adolescentes y adultos jóvenes. Se comporta de forma agresiva, con una supervivencia a largo plazo en torno al 50%.
- Las enfermedades linfoproliferativas, especialmente la leucemia aguda, afectan en ocasiones a las articulaciones. La afectación articular es más frecuente en los niños, en quienes la incidencia oscila entre el 12 y el 65%. La artritis causada por infiltración leucémica de la membrana sinovial puede aparecer en cualquier momento de la evaluación de la enfermedad o ser el síntoma de presentación.

Introducción

Las articulaciones y estructuras periarticulares recubiertas por membrana sinovial resultan afectadas a menudo por lesiones formadoras de masas. Artrosis, artritis, traumatismos, depósitos de cristales y alteraciones estructurales producen las lesiones más frecuentes, que no son neoplásicas y comprenden quistes ganglionares o gangliones, quistes sinoviales, gota tofácea y cuerpos libres. Por el contrario, es infrecuente el desarrollo de neoplasias, malignas o benignas, en las articulaciones y estructuras periarticulares.

Las neoplasias articulares pueden dividirse en tumores primarios o que surgen *de novo* en la membrana sinovial, y tumores secundarios, que acceden a la articulación invadiéndola desde los huesos y tejidos blandos adyacentes o por diseminación desde zonas distantes a través del sistema vascular. Las neoplasias articulares primarias más frecuentes tienden a repetir el fenotipo de los tejidos que componen normalmente la articulación y la vaina sinovial: membrana sinovial, grasa, vasos sanguíneos, tejido fibroso y cartílago. Independientemente del tipo histológico, las variantes benignas superan con mucho en número a sus homólogas malignas y, como grupo, estos tumores aparecen con más frecuencia en la membrana sinovial que en las demás estructuras periarticulares.

Los tumores y las lesiones pseudotumorales de las articulaciones y estructuras periarticulares son biológica y morfológicamente diversos. A menudo, su diagnóstico y tratamiento conllevan dificultades importantes, y sus características clínico-patológicas son el objetivo de este capítulo.

Lesiones no neoplásicas

Quistes sinoviales y gangliones

Los quistes se definen como compartimentos cerrados o sacos revestidos por epitelio y a menudo rellenos de líquido. Ni el quiste sinovial ni el ganglión se consideran quistes auténticos, porque ambos carecen de revestimiento epitelial.

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los quistes sinoviales son frecuentes y se desarrollan a partir del revestimiento sinovial de una articulación, tendón o bolsa. Son lesiones no neoplásicas y están causadas por una hernia de la membrana sinovial a través de la cápsula articular o vaina tendinosa en los tejidos adyacentes o por la expansión de una bolsa preexistente. En los adultos, los quistes sinoviales se desarrollan a menudo asociados a distintos trastornos articulares, como traumatismos, artrosis, artropatías por cristales, infección y artritis reumatoide u otros procesos. La mayoría de los quistes sinoviales mantienen la unión anatómica con la articulación y la mayor parte se originan en la cara medial posterior de las rodillas en los adultos, donde se conocen como quistes poplíteos o de Baker. Anatómicamente, esta región de la rodilla es susceptible al desarrollo de quistes sinoviales, porque la cápsula articular puede ser estructuralmente insuficiente y las personas de este grupo de edad suelen tener trastornos articulares concomitantes[1,2]. Los quistes sinoviales de la porción posterior de la rodilla afectan al 2,4% de los niños, que, a diferencia de los adultos, suelen estar asintomáticos y tienen una rodilla normal por lo demás[3]. Otras articulaciones afectadas por quistes sinoviales en orden decreciente de frecuencia son el hombro, la cadera y la columna vertebral. En esta última, se originan en las articulaciones facetarias y se encuentran con más frecuencia en la región lumbar baja.

Los quistes sinoviales pueden aumentar de tamaño a lo largo del tiempo a medida que se distienden por cantidades crecientes de líquido sinovial[1,3-5]. En consecuencia, es posible que se manifiesten por una masa periarticular, produzcan dolor y tumefacción progresivos de la articulación, limiten la movilidad articular y compriman estructuras neurovasculares adyacentes. Un ejemplo de compresión tiene lugar en la columna, donde los quistes sinoviales originados en las articulaciones facetarias pueden presionar o extenderse a lo largo de los nervios espinales, causando dolor radicular[6-9]. Otras complicaciones de los quistes sinoviales que en ocasiones producen hallazgos clínicos muy notorios son rotura con extravasación de líquido sinovial e infección secundaria.

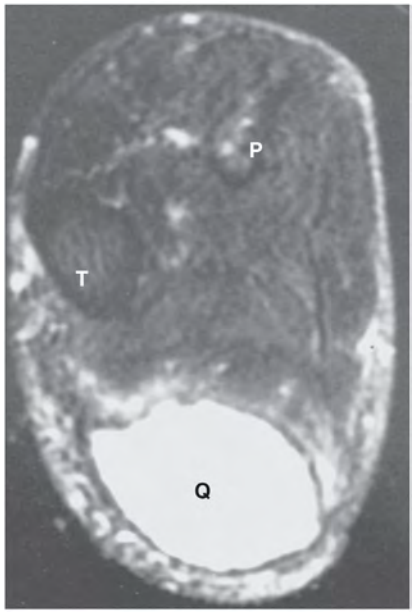
Se han usado varias técnicas radiográficas para obtener imágenes de los quistes sinoviales. Las modalidades que proporcionan la máxima información diagnóstica son la artrografía, la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM)[1,3-5]. Todas estas técnicas revelan los quistes sinoviales como estructuras de paredes delgadas simples o tabicadas rellenas de líquido, que tiene una densidad similar a la del agua (fig. 131.1).

Los quistes sinoviales suelen oscilar de 1 a 10 cm de tamaño. Su superficie interna es lisa, brillante y transparente; no obstante, puede verse distorsionada por un coágulo sanguíneo adherido, fibrina, restos inflamatorios o tejido de granulación resultante de una hemorragia o infección previa. La superficie interna de la pared del quiste está revestida por sinoviocitos cuboides aplanados o redondeados dispuestos en una o varias capas celulares y rodeados de una vaina externa de tejido fibroso (fig. 131.2). En ocasiones, las células del revestimiento sinovial son hiperplásicas y forman hojas papilares de tamaño variable; otros hallazgos posibles son colecciones subsinoviales diseminadas de macrófagos cargados de hemosiderina procedentes de hemorragias previas y agregados de células mononucleares y fibrosis reactiva secundarios a la irritación crónica. Los quistes de las articulaciones facetarias suelen contener abundantes desechos amorfos, que pueden presentar calcificaciones focales y que están rodeados por macrófagos y se asocian con alteraciones degenerativas graves del ligamento amarillo y sus fibras elásticas y del anillo fibroso. Los depósitos de cristales semejantes a la calcinosis tumoral y la reacción de células gigantes a cuerpos extraños asociada también están presentes en, aproximadamente, una tercera parte de los casos[10].

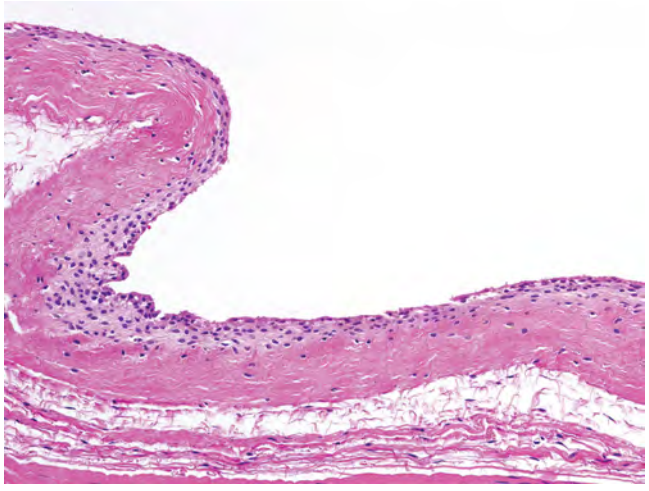
El tratamiento de los quistes sinoviales varía según su localización y los síntomas asociados. Pueden manejarse eficazmente con tratamiento conservador; sin embargo, en algunas situaciones clínicas es necesaria la extirpación quirúrgica[1,3-8].

Hace siglos que conocemos los gangliones: Hipócrates los describió como compuestos por «carne mucoide»[9]. Son más frecuentes que los quistes sinoviales y nacen de vainas tendinosas, ligamentos, meniscos, cápsulas articulares y bolsas[9]. En ocasiones se desarrollan *de novo* en las áreas subcondrales del hueso (ganglión intraóseo) y rara vez surgen en un nervio o músculo esquelético sin comunicación con la articulación. Los gangliones intranerviosos se desarrollan por la disección de líquido articular en la rama articular de un nervio[8]. Los gangliones se diferencian de los quistes sinoviales porque carecen del recubrimiento superficial de sinoviocitos[11]. Se han propuesto varias hipótesis para explicar su patogenia, pero ninguna ha sido probada[9]. La teoría más aceptada es que los gangliones se desarrollan de la degeneración quística mucoide de estructuras periarticulares y están revestidos por fibroblastos y células similares a miofibroblastos[11]. Se asocian habitualmente con actividades de movimientos repetitivos, artritis inflamatorias y traumatismos.

La mayoría de los gangliones nacen en las caras dorsal y anterior de la muñeca y los dedos, y en el dorso del pie[9,12]. Habitualmente son



● **Fig. 131.1** La RM muestra un gran quiste sinovial de forma ovalada con alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2 que se extiende desde la articulación de la rodilla hasta la parte posterior de la pantorrilla. *P,* peroné; *Q,* quiste sinovial; *T,* tibia.



● **Fig. 131.2** Pared de un quiste sinovial compuesta por un revestimiento interno de sinoviocitos situados por encima de una capa de tejido fibroso denso.

asintomáticos y se manifiestan por lo general como una masa firme y móvil de crecimiento lento que se desplaza con la estructura de la que ha surgido (fig. 131.3). Los gangliones pueden ser dolorosos si resultan traumatizados y tienen el potencial de comprimir estructuras neurovasculares adyacentes, produciendo distintos síntomas. Las características radiográficas de los gangliones son similares a las de los quistes sinoviales, y aparecen en las imágenes como pequeñas estructuras quísticas rellenas de líquido[1,12]. Sin embargo, mediante ecografía, los gangliones suelen ser más difíciles de comprimir que los quistes sinoviales, debido a su contenido más espeso y viscoso, y a su cápsula más densa; esta diferencia permite que el ecografista sea capaz de diferenciar estas dos entidades por sus características de ecocompresión[2].

Macroscópicamente, la mayoría de los gangliones son redondos, pero pueden formar estructuras cilíndricas alargadas si siguen el recorrido de una vaina tendinosa. Los gangliones tienen uno o varios compartimentos, paredes delgadas y están rellenos de un líquido mucoide translúcido, rico en ácido hialurónico y otros mucopolisacáridos (fig. 131.4). La pared carece de un revestimiento celular interno definido y la mayor parte de la pared consiste en tejido fibroso denso, habitualmente rodeado por tejido conjuntivo areolar (fig. 131.5). En muchos casos, la pared del ganglión está distorsionada por cantidades variables de tejido mixoide reactivo y mucífagos, que son el resultado de pequeñas roturas y extravasación de líquido.

Cuando se forman los gangliones, pueden permanecer estables durante años o resolverse espontáneamente, y es posible que los gangliones que desaparecen vuelvan a desarrollarse después. El tratamiento suele ser conservador por su naturaleza inocua. No obstante, en ocasiones requieren aspiración o escisión quirúrgica, especialmente si son sintomáticos.

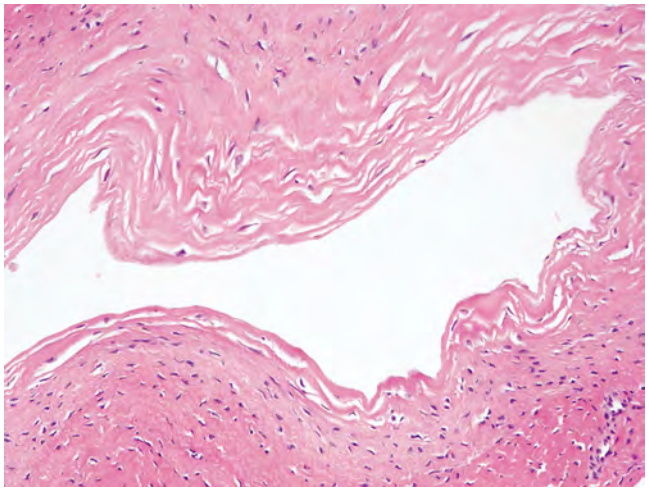
● **Fig. 131.3** Ganglión redondeado y firme que protruye en la cara dorsal de la mano.

● **Fig. 131.4** Ganglión intacto con un pedículo similar a un hilo que se une a la estructura periarticular.

Cuerpos libres

Cuerpos libres y *ratones articulares* son términos genéricos para designar estructuras que flotan libremente en una cavidad articular. Son las lesiones pseudotumorales más frecuentes de las articulaciones y pueden ser exógenos, como fragmentos de bala, o endógenos: trozos de cartílago articular, osteófitos, meniscos, ligamentos o hueso[13-15]. Si no se señala otro origen, el término *cuerpos libres* hace referencia a fragmentos desprendidos de cartílago articular o hueso subcondral (cuerpos libres osteoarticulares), o ambos, que «nadan» libremente en la articulación o han quedado inmersos secundariamente en la membrana sinovial. Los cuerpos libres pueden causar dolor, crepitación y bloqueos, y limitar el arco de movimiento de la articulación.

Los cuerpos libres osteoarticulares son una complicación secundaria de varios trastornos, como traumatismos, osteocondritis disecante y artritis de varias causas. Cuando se suelta, el cartílago articular desprendido continúa siendo viable, porque recibe nutrición del líquido sinovial, pero el hueso subcondral muere al nutrirse exclusivamente de los vasos sanguíneos. Con el tiempo, a medida que el cuerpo libre rueda por la articulación, sus extremos se vuelven redondeados y lisos; sin embargo, en último término queda inmerso en la membrana sinovial. A continuación, la membrana sinovial puede digerirlo y reabsorberlo, o bien las células del tejido conjuntivo subsinovial adyacente presentan una respuesta proliferativa y metaplásica. Estas células producen capas de fibrocartílago y cartílago hialino recién formados, que es posible que sean objeto de osificación endocondral y se depositen en la superficie del cuerpo libre (fig. 131.6). Estas capas de tejido recién formado rodean la estructura original desprendida situada centralmente, de forma similar a las capas de cámbium de un árbol, y suponen un mecanismo para que toda la estructura aumente gradualmente de tamaño y llegue a ser considerablemente mayor que el defecto osteocondral inicial del cual se originó (figs. 131.7 y 131.8). A medida que el cuerpo libre crece, la porción interna del cartílago articular original no resulta bien nutrida por la difusión del líquido sinovial y muere y se calcifica. Esta combinación de sucesos hace que el cuerpo libre aparezca



● **Fig. 131.5** Pared de un ganglión compuesta por fibroblastos aplanados y dispersos en la superficie luminal y una capa bien formada de tejido fibroso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 131.6** Gran cuerpo libre nodular formado a partir de un fragmento de cartílago articular en forma de media luna rodeado de cartílago recién formado.

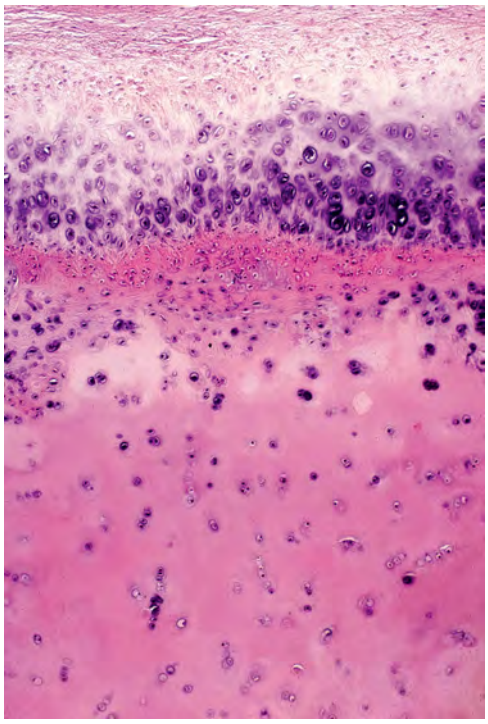
● **Fig. 131.7** Cuerpo libre con capas visibles de tejido recién formado.

en las radiografías como calcificaciones densas, con puntos y similares a anillos (fig. 131.9). Radiográfica e histológicamente, el diagnóstico diferencial incluye la condromatosis sinovial. Histológicamente, la disposición claramente laminar de las células y de la matriz eosinófila, así como la celularidad más uniforme, permiten diferenciar los cuerpos libres de la condromatosis sinovial[16]. El tratamiento es la escisión simple, que puede realizarse por artroscopia[14,15]. La recurrencia depende del proceso patológico subyacente, pero es menos frecuente que en la condromatosis sinovial[16].

Osículos intraarticulares

En las rodillas de algunos roedores y otros mamíferos aparecen normalmente pequeños nódulos óseos que rara vez se producen en los seres humanos[17-19]. En los roedores se encuentran constantemente pequeños nódulos óseos en las porciones anteriores de la articulación y con frecuencia también en las posteriores. En los seres humanos, los nódulos se desarrollan dentro de la sustancia del menisco de la rodilla adyacente a sus uniones con la tibia.

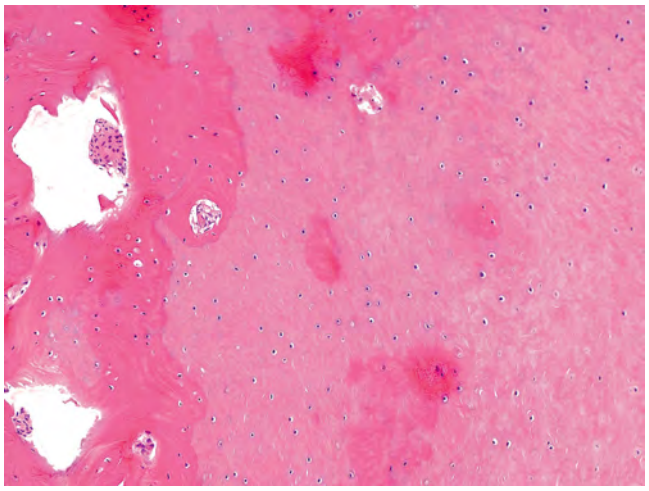
Se desconoce el origen exacto de esas estructuras, aunque probablemente sean auténticos huesos sesamoideos como los observados en los roedores. Otra alternativa es que representen una osificación secundaria a lesiones locales. Esta última posibilidad se apoya en el hecho de que numerosos casos descritos señalan traumatismos previos en la rodilla. El síntoma principal de los osículos meniscales es dolor tras el esfuerzo, como caminar o estar de pie mucho tiempo, con alivio



● **Fig. 131.8** Cuerpo libre formado por cartílago hialino articular desprendido *(abajo)* cubierto de capas consecutivas de cartílago hialino metaplásico y hueso recién formados.

● **Fig. 131.9** Rodilla con un cuerpo libre osteoarticular en la región supracondílea *(flecha).*

cuando la rodilla está en reposo. Las radiografías ponen de manifiesto en ocasiones calcificaciones intraarticulares que pueden confundirse con un cuerpo libre. La RM muestra que el osículo es una estructura con médula ósea recubierta de cortical que tiene mayor intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y menor intensidad en las imágenes en T2[17,19]. El osículo está situado dentro del menisco lateral o medial y aparece como un nódulo óseo pequeño (~1 cm de diámetro) y palpable (fig. 131.10)[18]. Si el osículo es sintomático, debe resecarse; no obstante, de tratarse de un hallazgo accidental, puede tratarse de forma conservadora[17,19].



● **Fig. 131.10** Osículo intraarticular inmerso en el fibrocartílago del menisco.

Neoplasias

Lesiones grasas de la membrana sinovial

Aunque el tejido conjuntivo subsinovial de las articulaciones diartrodiales es abundante en grasa, los auténticos lipomas de la membrana sinovial son infrecuentes. Cuando se desarrollan lipomas, afectan con más frecuencia a la rodilla y a las vainas tendinosas sinoviales de las manos, los tobillos y los pies, donde son más frecuentes en las vainas sinoviales de los extensores que de los flexores[20,21]. Los lipomas sinoviales pueden ser sésiles o pedunculados y, en este último caso, es posible que produzcan dolor si se retuercen sobre sus tallos y pasan a ser isquémicos secundariamente. El lipoma sinovial, del mismo modo que su homólogo subcutáneo, está compuesto por lobulillos de adipocitos blancos maduros delineados por una cápsula fibrosa delgada.

Una lesión grasa de la articulación más prevalente, pero aun así infrecuente, es el lipoma arborescente, también conocido como *proliferación lipomatosa vellosa* y *lipomatosis de la membrana sinovial*[22]. Este trastorno se caracteriza por un aumento difuso en la cantidad de grasa subsinovial, que protruye en el revestimiento sinovial suprayacente, produciendo una arquitectura vellosa. No está claro si la grasa proliferante es neoplásica (lipomatosis) o se trata de una manifestación de un proceso hiperplásico o reactivo. La mayoría de los casos aparecen sobre un trasfondo de artritis degenerativa o inflamatoria, lo que respalda la idea de que la proliferación grasa representaría un proceso reactivo secundario en la mayoría de los casos[23]. Los pacientes afectados suelen ser adultos, pero en ocasiones la lesión se desarrolla en adolescentes y rara vez en niños[24]. En pacientes más jóvenes, el lipoma arborescente puede aparecer en ausencia de una etiología identificable y afectar a otras articulaciones distintas de la rodilla, lo que plantea la posibilidad de que sea una forma primaria diferente de la enfermedad[23]. El lipoma arborescente causa derrames crónicos, dolor y tumefacción, y restringe el movimiento articular[22]. La duración de los síntomas suele ser prolongada y pueden persistir incluso 30 años; sin embargo, está documentado el inicio agudo.

El lipoma arborescente es más frecuente en la rodilla (fig. 131.11), especialmente en la porción suprarrotuliana, aunque también se ha observado en la cadera, el tobillo y la muñeca. El lipoma arborescente se localiza por lo general en una articulación, pero se han descrito varios casos de afectación de ambas rodillas[22]. Un estudio encontró que casi la tercera parte de los casos tienen una presentación atípica, multifocal o con afectación fuera de la rodilla[23]. Las pruebas analíticas son anodinas y el líquido articular es transparente y amarillo[22]. Las radiografías simples muestran ocupación de la articulación y a menudo hay hallazgos correspondientes a artrosis. La artrografía revela múltiples defectos de relleno lobulados, que en la TC representan una masa

● **Fig. 131.11** Lipoma arborescente que se manifiesta como una masa suprarrotuliana.

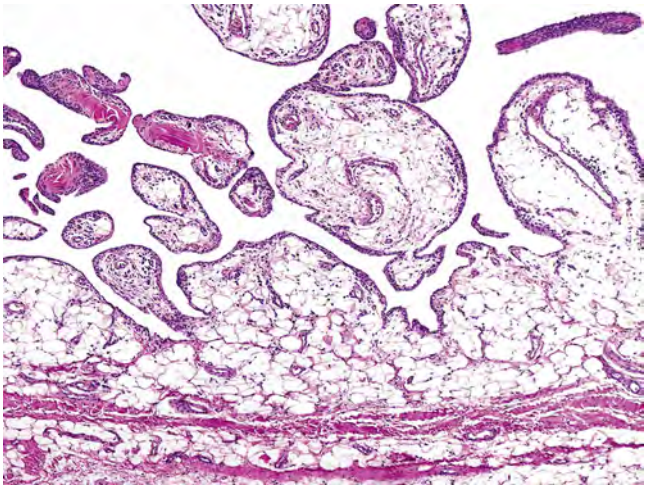
● **Fig. 131.12** La RM del lipoma arborescente muestra una masa vellonodular en la rodilla.

vellonodular de baja intensidad de señal que presenta densidad grasa en la RM (fig. 131.12)[25]. En la cirugía, la membrana sinovial afectada muestra una arquitectura prominente vellosa o vellonodular y es de color amarillo pardusco (fig. 131.13). Histológicamente, la lesión está compuesta por láminas de adipocitos maduros entremezclados con vasos sanguíneos nutricios, todos ellos compartimentados parcialmente por tabiques fibrosos y está recubierta en su superficie articular por varias capas de células sinoviales (fig. 131.14). Es posible que la sinovectomía mejore los síntomas y prevenga el derrame, pero la artrosis asociada puede ser progresiva[22].

El diagnóstico diferencial clínico-anatomopatológico incluye tumor de células gigantes tenosinovial difuso, condromatosis sinovial y hemangioma sinovial. Estas lesiones se diferencian fácilmente del lipoma arborescente por sus características histológicas distintivas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

● **Fig. 131.13** Lipoma arborescente compuesto por una masa vellonodular de tejido graso recubierta por una membrana sinovial brillante.

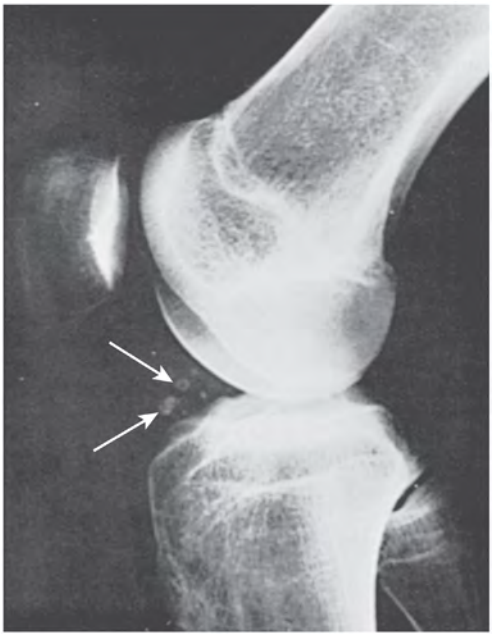


● **Fig. 131.14** Lipoma arborescente con el compartimento subsinovial relleno de adipocitos maduros y recubierto por sinoviocitos.

Otro trastorno que debe incluirse en el diagnóstico diferencial es la enfermedad de Hoffa, un trastorno de irritación, inflamación e hiperplasia del recubrimiento sinovial en regiones en las que normalmente hay grasa, como las adyacentes a la rótula o al ligamento rotuliano[26].

Lesiones vasculares de la membrana sinovial

Los tumores vasculares benignos de la membrana sinovial son infrecuentes. Su patrón de crecimiento puede ser localizado o difuso. Tienden a predominar en la adolescencia y el comienzo de la etapa adulta, pero con frecuencia los síntomas se remontan a la infancia[27]. La articulación afectada con más frecuencia es la rodilla, aunque también se han descrito hemangiomas en el codo, el tobillo, las articulaciones tarsometatarsianas y temporomandibulares, y las vainas tendinosas de la muñeca y el tobillo[28,29]. Las complicaciones infrecuentes de los hemangiomas sinoviales son artritis destructora secundaria y síndrome de Kasabach-Merritt.

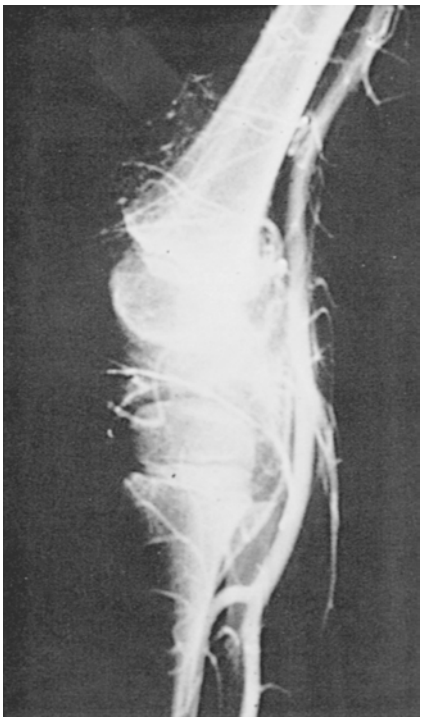


● **Fig. 131.15** Hemangioma sinovial localizado con flebolitos observados destacadamente en la articulación *(flechas).* El paciente tenía 16 años y llevaba muchos años con una tumefacción dolorosa al estar de pie, dolor que se aliviaba con la rodilla flexionada.

Los hemangiomas sinoviales producen diversos síntomas, como dolor articular unilateral e intermitente y aumento del tamaño de la articulación, que pueden provocar limitación del movimiento, bloqueo, fallo y hemartrosis, especialmente tras un traumatismo mínimo[28]. Clásicamente, la articulación afectada disminuye de tamaño si se eleva lo suficiente para permitir que la sangre salga de la lesión. En la exploración física, la articulación está tumefacta y empastada, y pueden ser evidentes hemangiomas cutáneos próximos. La aspiración articular da con frecuencia un líquido sanguinolento. El diagnóstico preoperatorio del hemangioma localizado es difícil; el diagnóstico diferencial incluye tumor de células gigantes tenosinovial localizado, y en la rodilla abarca menisco discoide, desgarros meniscales, quistes y osículos[22]. El hemangioma difuso se identifica más fácilmente, pero en ocasiones imita un tumor de células gigantes tenosinovial difuso y artropatía hemofílica.

Es posible que la evaluación radiográfica no muestre más que una sombra imprecisa de tejido blando, indicativa de una membrana sinovial tumefacta y una cápsula articular distendida u osteoporosis regional en pacientes que han tenido síntomas durante largo tiempo y hemartrosis de repetición. Rara vez son aparentes flebolitos calcificados; no obstante, se asocian con más frecuencia a una malformación arteriovenosa del tejido blando con afectación articular secundaria que a un hemangioma intraarticular aislado (fig. 131.15). La artrografía muestra en ocasiones un defecto de relleno intraarticular y es posible que la arteriografía sea negativa en los hemangiomas capilares localizados pequeños, pero el material de contraste se acumula en las lesiones más difusas que contienen espacios vasculares cavernosos o ectásicos grandes (fig. 131.16). La TC revela una masa de tejido blando lobulada con un discreto realce tras la inyección de contraste[29]. La RM puede mostrar que el tumor genera una señal de baja a isointensa en las imágenes ponderadas en T1 y una señal de alta intensidad en T2[30].

Macroscópicamente, el hemangioma localizado tiende a ser pequeño, pero se han documentado lesiones más grandes (hasta 8 cm)[30]. El hemangioma puede estar mal definido o ser bien delimitado, sésil o con tallo, y su color oscila entre rojo y azul-morado oscuro. En el microscopio, el hemangioma suele ser de tipo cavernoso o venoso, con grandes vasos dilatados rellenos de sangre revestidos por células endoteliales

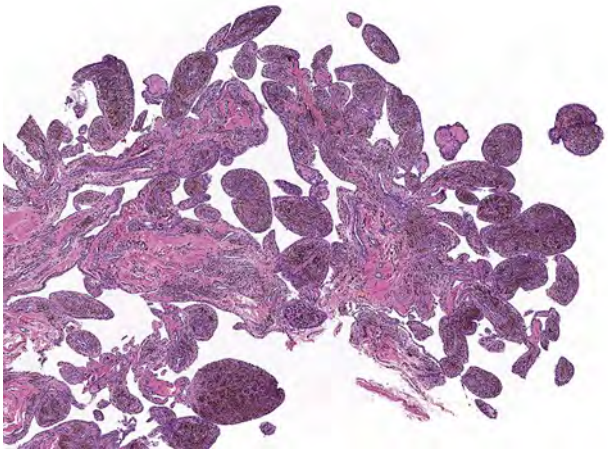


● **Fig. 131.16** Arteriografía de una malformación arteriovenosa en los tejidos blandos del muslo y la pierna con afectación de la rodilla. El extenso sombreado vascular de la pierna indica vasos sinoviales y capsulares aberrantes.

citológicamente benignas. En el hemangioma arteriovenoso, que crece de forma difusa, toda la membrana sinovial puede estar edematosa y ser de color rojo intenso o teñida de marrón por la hemosiderina, y compuesta de vasos tortuosos y congestionados prominentes que en ocasiones penetran en la cápsula articular y se extienden a los tejidos blandos adyacentes. Histológicamente, estos vasos conforman arterias, venas y capilares de arquitectura anómala; tienen interconexiones anómalas, y están dispuestos en un ovillo desorganizado.

El tratamiento de un hemangioma localizado es la escisión quirúrgica marginal, habitualmente curativa. Las lesiones difusas suelen ser difíciles de erradicar por su extensión. La resección incompleta o disminución de tamaño puede ser la única opción quirúrgica. No está indicada la radioterapia.

La sinovitis hemosiderótica es un trastorno sinovial proliferativo crónico que aparece a consecuencia de hemartrosis de repetición, como las que se observan en el hemangioma sinovial, las diátesis hemorrágicas como la hemofilia, la anticoagulación, los traumatismos y la artritis. La sinovitis hemosiderótica suele afectar con mayor frecuencia a la articulación de la rodilla y los síntomas de presentación son dolor y rigidez de la articulación afectada, que a menudo pueden atribuirse a derrames articulares y artrosis secundaria. Los diagnósticos diferenciales radiográficos y clínicos suelen ser inespecíficos, por lo que el diagnóstico depende del estudio histopatológico. Macroscópicamente, la membrana sinovial está engrosada y opaca, es de color amarillo con regiones herrumbrosas y muestra delgadas vellosidades. Microscópicamente, la membrana sinovial muestra hiperplasia papilar, acumulación de hemosiderina en el interior de los sinoviocitos y los macrófagos adyacentes y células gigantes dispersas (fig. 131.17). En la sinovitis hemosiderótica no se observan los grandes nódulos y excrecencias engrosadas con láminas de células mononucleares y células gigantes que caracterizan al tumor de células gigantes tenosinovial de tipo difuso (que se comenta en el apartado siguiente)[16,31]. Además, en un estudio se demostró que las células gigantes del tumor de células gigantes tenosinovial de tipo difuso muestran un fenotipo osteoclástico (caracterizado por la expresión de CD51), mientras que las células gigantes de la sinovitis hemosiderótica muestran un fenotipo de macrófagos (caracterizado por la expresión de CD14 y HLA-DR y la negatividad para CD51), y el índice proliferativo de Ki-67 es más bajo en la sinovitis hemosiderótica[32]. El tratamiento de la sinovitis hemosiderótica se centra en abordar la causa primaria de la hemartrosis, así como en el tratamiento quirúrgico o conservador de la artritis degenerativa grave que a menudo está presente de forma simultánea[16,31].



● **Fig. 131.17** Prolongaciones de la membrana sinovial en forma de delicadas vellosidades que muestran una coloración parda debido a la acumulación de hemosiderina en los sinoviocitos y en los macrófagos subsinoviales en el contexto de una sinovitis hemosiderótica.

Fibroma de la vaina tendinosa

El fibroma de la vaina tendinosa es una neoplasia benigna infrecuente que clínicamente imita al tumor de células gigantes tenosinovial, pero es distinto morfológicamente. El fibroma de la vaina tendinosa se identificó por primera vez como entidad clínico-patológica en 1936 y desde entonces se han descrito varios cientos de casos[33,34]. Los ejemplos clásicos son paucicelulares con colágeno denso, aunque se han descrito variantes hipercelulares con áreas que recuerdan a la fascitis nodular, y estas variantes al parecer presentan aberraciones moleculares distintas[35]. En el fibroma de la vaina tendinosa clásico se observa la translocación t(2;11) (q31-32;q12), que probablemente sea el impulsor del proceso neoplásico[36]. Una translocación alternativa t(9;11) (p24;q13-14) afecta a 11q en un fibroma de la vaina tendinosa; así pues, con esta neoplasia se asocian distintos errores moleculares[37]. En cambio, el fibroma celular de la vaina tendinosa a menudo contiene reordenamientos del gen de la *peptidasa 6 específica de la ubicuitina (USP6)* en el cromosoma 17p13, lo que indica que estas variantes podrían representar una variante tenosinovial de la fascitis nodular, una neoplasia fibroblástica/miofibroblástica benigna caracterizada por reordenamientos de *USP6* en más del 90% de los casos; sin embargo, el compañero de fusión en el fibroma celular de la vaina tendinosa se desconoce hasta el momento y, según parece, es distinto del observado en la fascitis nodular[35].

El fibroma de la vaina tendinosa suele originarse en los tendones y las vainas de las superficies flexoras de las extremidades distales; cerca del 70% de los casos se concentran en los dedos o la mano. De los dedos, el pulgar es el más afectado, seguido en orden decreciente por el segundo y el tercer dedos[33]. Con menos frecuencia, el lugar de origen está en grandes articulaciones diartrodiales, como la rodilla, y rara vez en el codo, el tobillo, el hombro y la cadera[33,34,38-40]. La edad de los pacientes oscila desde lactantes hasta ancianos, pero la mediana es a comienzos de la cuarta década de la vida[33,34]. La variante celular del fibroma de la vaina tendinosa afecta a pacientes con una media de edad menor en comparación con el tipo clásico[35]. La mayoría de las series recogen el predominio masculino y el estudio de mayor tamaño, con

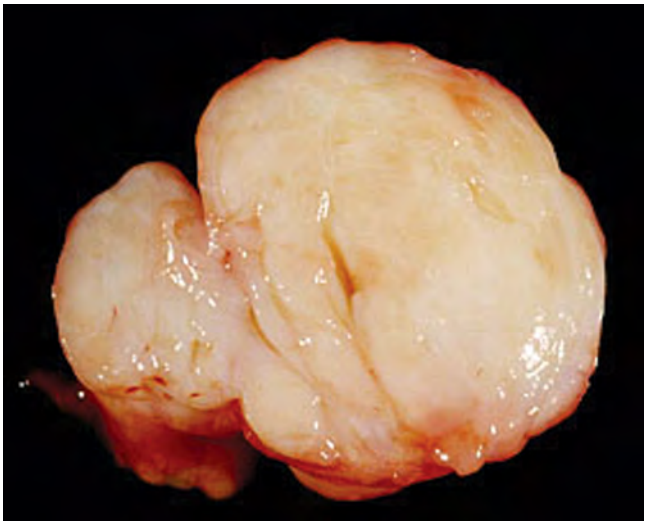
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

138 casos, tenía una proporción entre hombres y mujeres de 3:1[33]. Los pacientes se presentan con una masa indolora de crecimiento lento que habitualmente se detectó varios meses o 1 año antes[34]. En el 6-10% de los casos se recogen antecedentes de traumatismo. Los tumores que se desarrollan en grandes articulaciones pueden ser dolorosos, restringir el arco de movimiento y ser palpables[39,40].

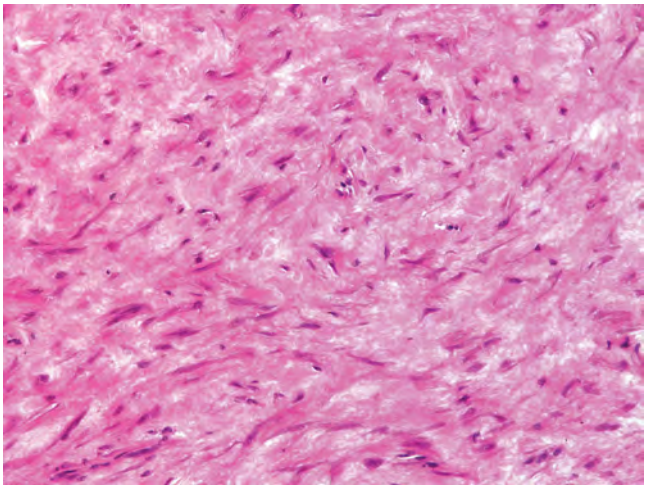
Las radiografías simples muestran ocupación de tejidos blandos; rara vez hay muestras de erosión ósea[33]. La TC o la RM presentan una masa sólida bien delimitada de densidad correspondiente a tejido blando que habitualmente tiene baja intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T1 e intensidad variable en T2. En la cirugía, los tumores suelen estar unidos directamente al tendón o la vaina tendinosa. Son gomosos, ovales, bien delimitados o encapsulados; miden 1,5-1,8 cm de media en su dimensión máxima y tienen una superficie blanca amarillenta en el corte (fig. 131.18)[33,34].

En el microscopio, el fibroma clásico de la vaina tendinosa es multilobulillar, con hendiduras interpuestas entre lobulillos adyacentes. Los lobulillos están compuestos por fibroblastos fusiformes y estrellados inmersos en un estroma colagenoso y en ocasiones mixoide (fig. 131.19). En ocasiones se observan regiones hipercelulares que recuerdan a la fascitis nodular, con frecuencia combinadas con regiones menos celulares. En la inmunohistoquímica, las células tumorales tienen el perfil de tinción de los miofibroblastos y ultraestructuralmente las células presentan características de fibroblastos y miofibroblastos[41].

La evolución natural del fibroma de la vaina tendinosa consiste en un crecimiento lento que finalmente se paraliza. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, pero en la serie clínico-anatomopatológica más extensa se observó una tasa de recidivas del 24%[33].



● **Fig. 131.18** Fibroma de la vaina tendinosa que formó una masa bien delimitada, de color pardo blanquecino.



● **Fig. 131.19** Fibroma de la vaina tendinosa compuesto por una masa colágena hipocelular.

Condromatosis sinovial

La condromatosis sinovial es un trastorno infrecuente caracterizado por la formación de múltiples nódulos de cartílago hialino en el tejido conjuntivo subsinovial. Si los nódulos de cartílago son objeto de osificación endocondral, resulta apropiado el término de *osteocondromatosis sinovial.* La presencia de anomalías cariotípicas clonales en la condromatosis sinovial respalda su origen neoplásico. El análisis citogenético ha demostrado complementos diploides o cuasidiploides con anomalías que afectan al cromosoma 6, reordenamientos de 1p22 y copias extra del cromosoma 5[42]. La condromatosis sinovial es benigna y no da lugar a metástasis.

La condromatosis sinovial afecta con más frecuencia a hombres de mediana edad, con una media de edad en la quinta década de la vida[43]. En mujeres de mediana edad es más probable que la enfermedad se manifieste en la articulación temporomandibular. La afectación de las manos y los pies se reparte por igual entre ambos sexos, y los pacientes con estas localizaciones suelen estar en la sexta década.

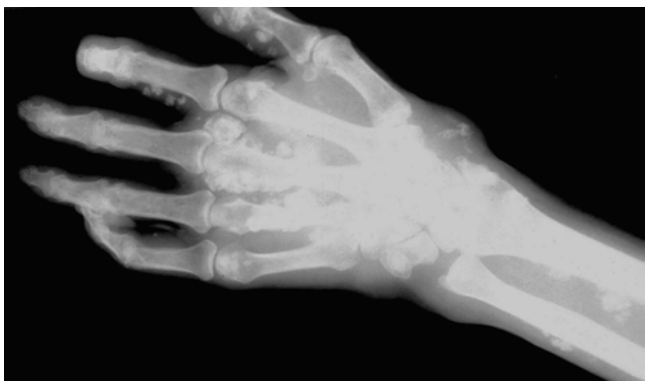
Los pacientes describen con frecuencia dolor articular, tumefacción, rigidez, crepitación y limitación del movimiento, con sensación de bloqueo o rechinar en el movimiento[43]. Los síntomas suelen ser de larga duración, recidivantes y progresivos.

La condromatosis sinovial surge generalmente en grandes articulaciones diartrodiales. La rodilla está afectada en más del 50% de los casos, habitualmente como trastorno monoarticular[43]. Otras zonas frecuentes son la cadera, el codo, el hombro y el tobillo. Con poca frecuencia, la condromatosis sinovial aparece en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, y en la articulación temporomandibular[44]. Cuando se desarrollan nódulos de cartílago en el revestimiento sinovial de bolsas, tendones y ligamentos, se conoce como *condromatosis sinovial extraarticular*[45]. La variante extraarticular más frecuente afecta a los dedos de la mano, seguidos de los dedos del pie, la mano, la muñeca, el pie y el tobillo, y puede estar afectada más de una vaina sinovial[45].

Los hallazgos de las radiografías simples dependen en gran medida de si los nódulos de cartílago están calcificados u osificados y erosionan estructuras óseas adyacentes. No hay calcificaciones visibles en el 5-33% de los casos; sin embargo, con más frecuencia se encuentran múltiples densidades radiográficas ovaladas intraarticulares de unos pocos milímetros a varios centímetros de tamaño (fig. 131.20)[46]. El patrón de mineralización varía y pueden aparecer en forma de motas irregulares que representan cartílago calcificado o bien mostrar una arquitectura trabecular, manifestación de osificación endocondral. Las lesiones no mineralizadas se observan en la artrografía porque producen múltiples defectos de relleno. En cerca del 11% de los casos, los nódulos erosionan el esqueleto adyacente, especialmente en la cara anterior del fémur distal.

La TC puede mostrar nódulos similares a masas en la membrana sinovial con una densidad similar a la del músculo esquelético. La TC también detecta pequeñas calcificaciones y erosiones antes de que sean aparentes en la radiografía simple. La RM muestra que los nódulos de cartílago tienen baja intensidad de señal en las secuencias ponderadas en T1 y alta intensidad en T2, lo que refleja el gran contenido en agua del cartílago hialino[46]. Las áreas de calcificación o de hueso mineralizado tienen baja intensidad de señal en las secuencias ponderadas en T1 y T2. La TC y la RM son útiles para identificar el origen intraarticular de la lesión y su extensión anatómica. En procesos de larga duración, los huesos adyacentes a las articulaciones afectadas pueden estar osteoporóticos y mostrar alteraciones correspondientes a artrosis secundaria.

● **Fig. 131.20** Condromatosis sinovial del codo. El espacio articular está ocupado por múltiples cuerpos calcificados de gran tamaño adyacentes al hueso.



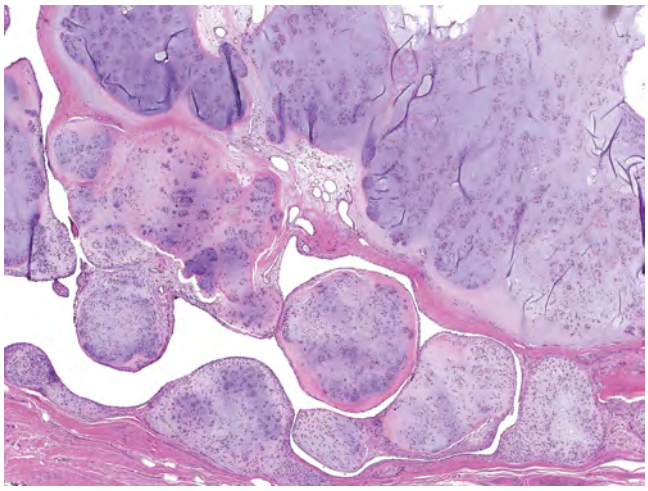
● **Fig. 131.21** Condromatosis sinovial de la mano y el antebrazo. Son evidentes múltiples nódulos calcificados de tamaño variable en los tejidos blandos de los dedos, la muñeca y el antebrazo.

El cartílago en la condromatosis sinovial extraarticular muestra alteraciones radiográficas similares[46]. Los nódulos de cartílago están mineralizados con frecuencia y pueden aparecer en forma de pequeñas densidades cálcicas dispuestas en línea que siguen el recorrido de la vaina y pueden atravesar muchas articulaciones (fig. 131.21).

El diagnóstico diferencial radiográfico de la condromatosis sinovial incluye la osteocondritis disecante, la artrosis con cuerpos libres, la tuberculosis, las artropatías hemopáticas, la pseudogota con calcificación sinovial extensa y los tumores sinoviales. En muchos casos, la presentación clínica y la imagen radiográfica deberían llevar al diagnóstico correcto. No obstante, en una proporción considerable de pacientes, las radiografías y el cuadro clínico son imprecisos, y, por tanto, solo una biopsia es capaz de disipar todas las dudas diagnósticas.

Es característica de la condromatosis sinovial una membrana sinovial engrosada que contiene numerosos nódulos firmes y opalescentes de cartílago que protruyen en la superficie con un patrón en empedrado (fig. 131.22). Estos nódulos suelen medir menos de 5 cm y es posible

● **Fig. 131.22** Imagen intraoperatoria de una condromatosis sinovial. La articulación está ocupada por innumerables nódulos de cartílago.



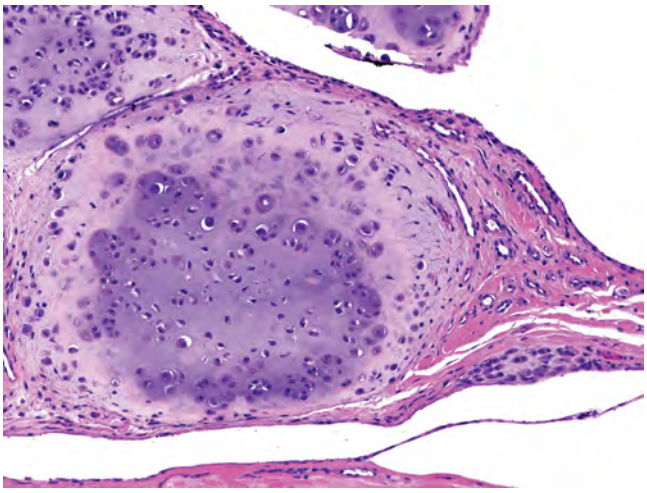
● **Fig. 131.23** Condromatosis sinovial con nódulos de cartílago hialino en la membrana sinovial.

que dejen de estar unidos a la membrana sinovial y formen cuerpos libres que, en ocasiones, llegan a centenares. El cartílago calcificado es blanco y las áreas de osificación adoptan la forma de trabéculas parduscas arenosas, que pueden albergar médula ósea grasa. La membrana sinovial adyacente al cartílago muestra en ocasiones cambios reactivos, como edema, hiperemia, hiperplasia y transformación vellosa. Rara vez la enfermedad se manifiesta por un nódulo único solitario de cartílago, que puede ser muy grande y objeto de osificación endocondral parcial (osteocondroma sinovial). El osteocondroma intraarticular tiene el potencial de limitar gravemente el movimiento articular y, en ocasiones, se confunde clínicamente con otros tipos de neoplasias[47].

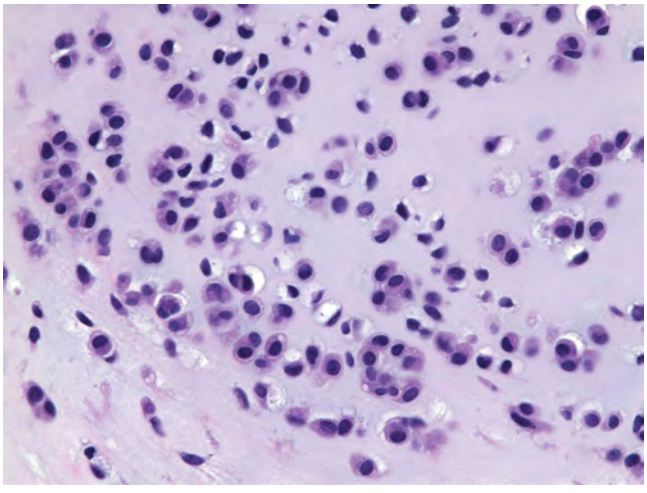
Los nódulos de cartílago se desarrollan en el tejido conjuntivo del compartimento subsinovial (fig. 131.23). Los condrocitos neoplásicos producen la matriz hialina que finalmente forma nódulos individuales que limitan periféricamente con los tejidos circundantes (fig. 131.24). El cartílago varía en cuanto a su celularidad y los condrocitos oscilan entre pequeños y grandes; algunos son binucleados e hipercromáticos, similares a los condrocitos del condrosarcoma intraóseo (fig. 131.25). A pesar de estos hallazgos histológicos preocupantes, la experiencia ha demostrado que las variantes hipercelulares con condrocitos atípicos suelen comportarse de forma benigna.

Con el tiempo, los nódulos de cartílago unidos a la membrana sinovial pueden ser invadidos por vasos sanguíneos, lo que pone en marcha el proceso de osificación endocondral, con formación de hueso entretejido y laminar, y el desarrollo de una cavidad medular en la médula grasa (fig. 131.26). Si estos nódulos pierden sus uniones a la

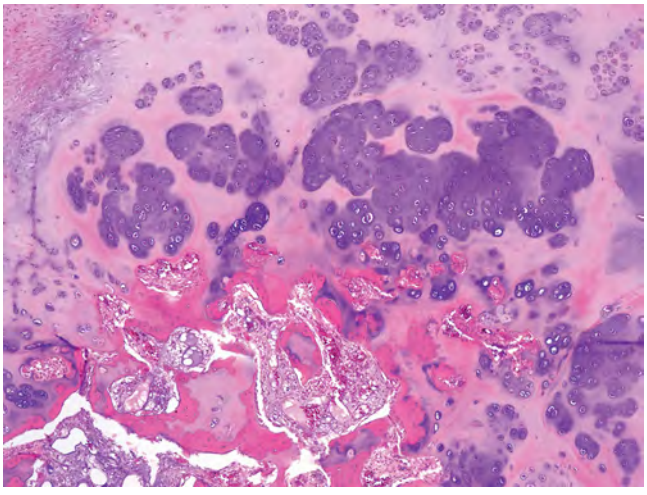
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 131.24** Nódulos de cartílago hialino fundiéndose con el tejido conjuntivo circundante en la condromatosis sinovial.



● **Fig. 131.25** El cartílago en la condromatosis sinovial puede ser celular y los condrocitos muestran, en ocasiones, atipia citológica limitada.



● **Fig. 131.26** Nódulos de cartílago en la condromatosis sinovial con osificación endocondral.

membrana sinovial y pasan a flotar libremente, es posible que sigan aumentando de tamaño, porque el cartílago obtiene sus nutrientes del líquido sinovial, aunque la porción ósea y la médula mueren.

El tratamiento de elección de la condromatosis sinovial consiste en resección de la membrana sinovial afectada y extirpación de todos los cuerpos libres. El abordaje abierto o por artroscopia y la utilidad de la sinoviectomía total son temas actuales de debate[48]. El pronóstico es bueno, aunque puede recidivar si la extirpación no es completa. La mayoría de las recidivas se producen en casos de afectación difusa de la membrana sinovial.

Con poca frecuencia, la condromatosis sinovial sufre una transformación maligna a condrosarcoma, aunque en una serie este fenómeno se produjo en el 6,4% de los casos[49]. No obstante, un porcentaje importante de los casos descritos de condrosarcomas sinoviales muestran indicios de condromatosis sinovial subyacente[50-52]. El componente condrosarcomatoso presenta una hipercelularidad marcada, atipia citológica intensa y actividad mitótica prominente; el estroma suele ser mixoide.

Condroma de vainas tendinosas y estructuras periarticulares

El condroma solitario de tejidos blandos es una neoplasia benigna. Por lo general se origina en vainas tendinosas y afecta infrecuentemente a cápsulas articulares y otras estructuras periarticulares.

Los condromas de vainas tendinosas nacen habitualmente en las vainas de los tendones flexores de las extremidades distales y son el triple de frecuentes en las manos que en los pies[53-55]. Afectan por igual a ambos sexos y se detectan en la parte inicial a media de la etapa adulta, presentándose como masas firmes indoloras de crecimiento lento. En la radiografía, los condromas de vainas tendinosas aparecen en forma de masa de tejido blando extraósea bien delimitada que contiene calcificaciones, puntiformes o anilladas en el 33-70% de los casos[56,57]. A simple vista, los tumores son masas de cartílago hialino ovoideas, firmes, azul-blanquecinas y bien delimitadas, habitualmente de 1-2 cm de dimensión y, a diferencia de la condromatosis sinovial, aisladas. Histológicamente, el cartílago hialino está bien formado, con pequeños focos ocasionales de alteración mixoide. El cartílago puede ser celular y en ocasiones los condrocitos muestran atipia citológica limitada, que puede causar confusión con el condrosarcoma[58]. El tratamiento de elección es la resección simple, que rara vez se asocia con recidiva local[54,55,58].

Las regiones intracapsulares y periarticulares son zonas infrecuentes de aparición de condromas de tejidos blandos. Cuando se producen, suelen originarse en la región infrarrotuliana anterior de la rodilla (fig. 131.27)[59]. En este lugar, los condromas pueden alcanzar un gran tamaño (8 cm) y es posible que interfieran en el movimiento de la rodilla. Su estructura y comportamiento biológico son similares a los de los condromas de tejidos blandos que aparecen en otras zonas. Se han descrito condromas intracapsulares en las rodillas de tres miembros de una familia con displasia familiar epifisaria hemimélica[56]. Hay otros dos casos documentados en los que hamartomas cartilaginosos de las placas palmares de las articulaciones interfalángicas proximales y distales de las manos y los pies se asociaron con lesiones cutáneas hipertróficas peculiares de la mano y hemihipertrofia de la extremidad[60].

Tumor de células gigantes tenosinovial

El tumor de células gigantes tenosinovial comprende un grupo de neoplasias benignas que afectan al revestimiento sinovial de las articulaciones, vainas tendinosas y bolsas[57]. Estas lesiones se denominaban anteriormente *tumor de células gigantes de la vaina tendinosa, sinovitis nodular localizada* y *sinovitis vellonodular pigmentada.* El tumor de células gigantes tenosinovial puede ser localizado o difuso, e intraarticular o extraarticular. Tiene el potencial de resultar localmente agresivo

● **Fig. 131.27** Condroma único intraarticular de la rodilla en la región infrarrotuliana. La masa está bien delimitada con calcificaciones densas amorfas, sugestivas de cartílago mineralizado. (Por cortesía del Dr. C. Campbell.)

en tanto que puede invadir el hueso, crecer a través de las cápsulas sinoviales, extenderse por los tendones e infiltrar tejidos blandos adyacentes. A pesar de su potencial destructor, por lo general esta lesión carece de la capacidad de originar metástasis, a menos que experimente malignización.

El denominador histológico común a estas lesiones es la proliferación neoplásica de células similares a las sinoviales que pueden formar una masa localizada o bien extenderse a lo largo de la superficie sinovial e invadir en dirección inferior el tejido conjuntivo subsinovial. Las células en crecimiento expanden el compartimento subsinovial, produciendo extensiones parecidas a dedos, vellosidades y pliegues redundantes. Estas proyecciones suelen fusionarse en nódulos y formar masas lobuladas contorneadas entremezcladas con un ovillo de vellosidades similares a pelos. El proceso puede ser un fenómeno local que solo afecta a parte del revestimiento sinovial o bien extenderse y afectar a toda la superficie sinovial.

Anteriormente considerado un proceso reactivo, quizás en respuesta a hemorragias repetidas, actualmente se ha demostrado que muchos tumores de células gigantes tenosinoviales son el resultado de una translocación entre los cromosomas 1p13 y 2q35, en la cual el gen que codifica el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) *(CSF1)* está fusionado con el gen del colágeno VI α-3 *(COL6A3)*[57,61,62]. Por consiguiente, se produce una expresión excesiva de CSF1 en las células neoplásicas, que solo suponen del 2 al 16% de las células en la masa[61]. Las células restantes representan, en su mayoría, células inflamatorias no neoplásicas incorporadas al tumor, porque contienen el receptor de M-CSF/CSF1 (CSFR1)[61,62]. Este fenómeno ha recibido el nombre de *efecto de paisaje (landscape effect)* y también se observa en algunos tipos de linfomas y sarcomas. Un subgrupo de tumores presenta una elevada expresión de M-CSF en ausencia de la translocación 1p13, lo que sugiere la presencia de otros mecanismos de aumento del M-CSF en parte de los casos[63,64]. Así, se han descrito nuevos transcritos de M-CSF y un gen de fusión *CSF1-S100A10* resultante de una translocación t(1;1)(q21;p11) que podrían ayudar a aclarar otros mecanismos de la expresión excesiva de M-CSF en esta enfermedad[65]. Ni la presencia de reordenamientos del gen *CSF1* ni la expresión excesiva de ARNm de CSF1 en ausencia de la translocación clásica parecen correlacionarse con la variante difusa o localizada del tumor de células gigantes tenosinovial ni con el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Actualmente, los factores que determinan si un tumor de células gigantes tenosinovial se manifestará como un proceso localizado o difuso (dos enfermedades clínicamente diferentes) se desconocen, ya que estas dos variantes del tumor parecen tener las mismas bases genéticas y la misma composición histológica de las células[63].

Tumor de células gigantes tenosinovial de las articulaciones y las vainas tendinosas: tipo difuso (sinovitis vellonodular pigmentada)

El tipo difuso del tumor de células gigantes tenosinovial de la articulación afecta a grandes áreas del revestimiento sinovial, aunque siempre existen áreas indemnes. Su incidencia es de 1,8 por millón, aproximadamente. Aunque puede presentarse en todos los grupos de edad, desde niños hasta ancianos, la mayoría de estos tumores aparecen en adultos jóvenes que se encuentran en la tercera o cuarta décadas de la vida[66]. Tiende a afectar a ambos sexos por igual, aunque algunas series describen un predominio masculino o femenino[66-68]. El tumor de células gigantes tenosinovial difuso de la articulación suele manifestarse por una artritis monoarticular. Rara vez se ha descrito como bilateral o en múltiples áreas distintas. Algunos pacientes con afectación poliarticular también presentaban anomalías congénitas importantes. Los síntomas primarios son dolor y derrames, que pueden ser intermitentes con brotes repetidos a lo largo de mucho tiempo, de meses a años[66,68]. El área afectada en ocasiones está rígida, tumefacta y caliente, y a veces se aprecia una masa palpable. En cerca del 50% de los pacientes se detecta dolor al contacto. No es frecuente la inestabilidad anatómica de la articulación afectada.

La rodilla es la articulación implicada con más frecuencia, en cerca del 80% de los casos[66,68]. Las siguientes zonas en orden de frecuencia son la cadera, el tobillo, la articulación calcaneocuboidea, el codo y las vainas tendinosas de los dedos de la mano y, a veces, de los pies. En ocasiones se ven afectadas la palma, la planta del pie y localizaciones inusuales, como la articulación temporomandibular y elementos posteriores de la columna. Es infrecuente la afectación de bolsas, pero, de producirse, habitualmente se trata de las bolsas poplítea e iliopectínea, y la bolsa anserina. Infrecuentemente, el trastorno afecta a grandes vainas tendinosas proximales al tobillo y la muñeca, y produce una masa de tejido blando periarticular[69,70]. Se cree que algunas de estas lesiones disecan a través de una cápsula articular o vaina tendinosa, y se extienden a lo largo de planos fasciales para producir una masa de tejido blando[69].

Es posible observar invasión del hueso en alguna de las caras de una articulación con la afectación intraarticular, de bolsas o vainas tendinosas. Este fenómeno se produce con más frecuencia cuando el tumor ocupa articulaciones «tirantes», como la cadera, el codo, la muñeca y el pie, o si las vainas tendinosas están en aposición muy cercana a los huesos adyacentes (fig. 131.28)[71,72]. Rara vez, solo un hueso está invadido por una lesión intraarticular y en esta situación puede resultar difícil diferenciar este tipo de lesión de un tumor óseo primario (fig. 131.29)[73].

La aspiración articular a menudo obtiene líquido pardusco teñido de sangre que carece de anomalías diagnósticas[74]. El análisis del líquido sinovial puede mostrar un contenido de glucosa bajo, concentraciones de proteínas mínimamente elevadas y un coágulo de mucina clara. El recuento de células inflamatorias suele ser bajo, pero en ocasiones está elevado. Se observan hallazgos similares en traumatismos, articulaciones de Charcot, trastornos hemorrágicos, drepanocitosis y síndrome de Ehlers-Danlos.

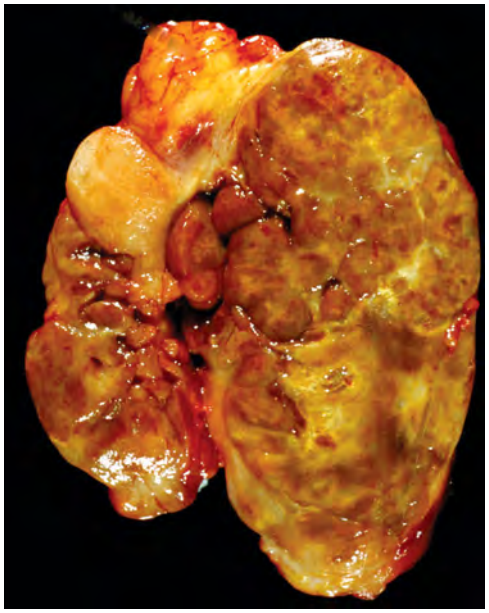
Al menos en dos terceras partes de los casos se observa una densidad de tejido blando debida al tumor, derrame o ambos en la radiografía simple[75-78]. El estrechamiento articular y las calcificaciones son infrecuentes. La artrografía puede mostrar numerosos defectos de relleno nodulares que se extienden en un espacio articular expandido. Las arteriografías son inusualmente llamativas, debido a la sobresaliente vascularidad del tumor. Tiende a darse una correlación inversa entre grado de vascularidad y cuantía de la fibrosis o cicatrices de la lesión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

• **Fig. 131.28** Sinovitis vellonodular pigmentada que afecta a las pequeñas articulaciones del pie con múltiples erosiones óseas. No hay calcificaciones en la lesión.

• **Fig. 131.29** Sinovitis vellonodular pigmentada en la articulación tibioperonea con una masa extensa de tejido blando adyacente y erosión excéntrica de ambos huesos, que simula un tumor óseo primario. La articulación de la rodilla es normal.

La TC y la RM son útiles para delinear la extensión de la enfermedad y pueden detectar depósitos intralesionales de lípidos y hemosiderina, que son características diagnósticas importantes[75-77]. El tumor tiene una intensidad de señal baja (igual a la del músculo esquelético) en las imágenes ponderadas en T1 y es heterogéneo en T2. La extensión al hueso se manifiesta radiográficamente en forma de múltiples transparencias subcondrales bien delimitadas, parecidas a quistes, o erosiones por presión de forma oval y localización yuxtacortical (v. figs. 131.28 y 131.29)[72,73]. En la rodilla, el área femoral adyacente a la región intercondílea es la zona invadida con más frecuencia cuando el tumor crece por las inserciones de los ligamentos cruzados. La osteopenia periarticular, las reacciones perióstica y la destrucción articular son

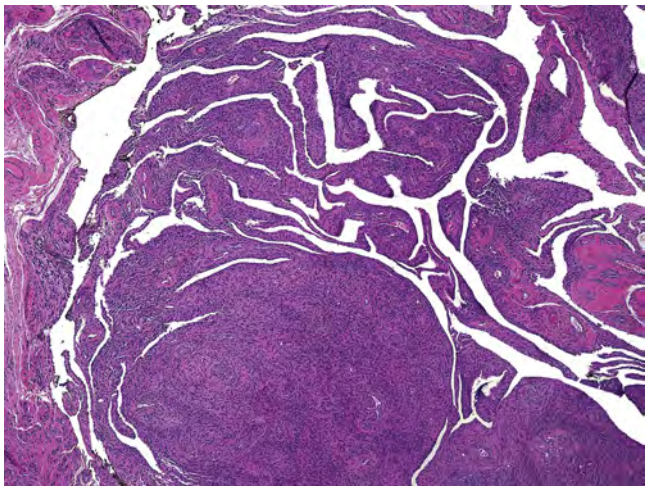


• **Fig. 131.30** Tumor de células gigantes tenosinovial de tipo difuso compuesto por una masa vellonodular moteada de color marrón-amarillo-rojo.

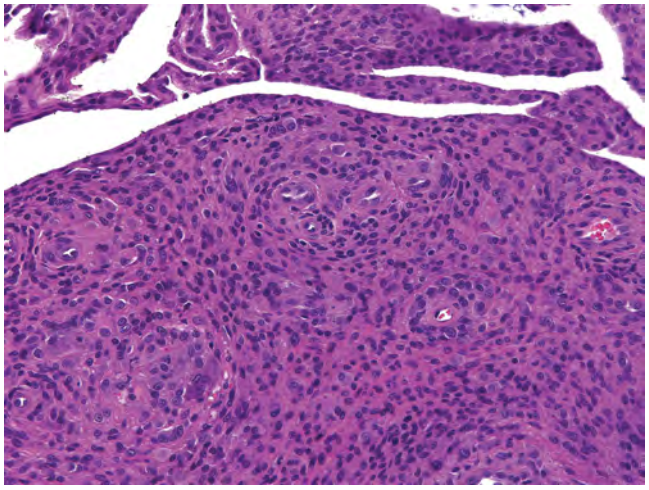
inusuales, porque el espacio articular está preservado hasta etapas tardías de la enfermedad[76,77]. El diagnóstico diferencial radiográfico de un caso determinado incluye: 1) tuberculosis, que por lo general presenta más osteopenia y destrucción articular; 2) hemofilia, asociada también con una destrucción articular más extensa; 3) condromatosis sinovial, que a menudo tiene cuerpos calcificados radiopacos, y 4) artritis reumatoide, con osteopenia más grave y estrechamiento de la articulación.

Macroscópicamente, la membrana sinovial en el tumor de células gigantes tenosinovial difuso es de color rojo marrón a naranja amarillento moteado, y parece una alfombra de Angora afelpada (fig. 131.30). Las masas empastadas de proyecciones vellosas y pliegues sinoviales son prominentes y están entremezcladas con nódulos de consistencia de gomosa a blanda (0,5-2 cm de diámetro) sésiles o pedunculados. La membrana sinovial es gruesa y carnosa, y a menudo está recubierta de un exudado fibrinoso. El tejido rojo marrón o dorado pardusco puede extenderse en profundidad hacia estructuras subsinoviales o bien invadir la cápsula articular. Si está afectada una vaina tendinosa, en ocasiones se aprecia una masa en forma de salchicha, porque la vaina resulta distendida por el tumor proliferante. Cuando la cápsula articular resulta invadida, es posible que las estructuras de tejido blando adyacentes, incluidos nervios y vasos, estén cubiertas por un tejido ralo de color rojo marrón. En caso de que la invasión de tejido blando sea extensa, la lesión aparece como una masa roja marrón y consistencia de blanda a gomosa con focos de quistes hemorrágicos. Puede haber un tejido similar próximo a la unión osteocondral o bien estar envuelto alrededor de las uniones de vasos y ligamentos a las superficies óseas, que representan puntos de entrada al interior del hueso. Aunque otros trastornos, como hemocromatosis y hemosiderosis, también son capaces de teñir la membrana sinovial de marrón, suele faltar el componente nodular; además, las características microscópicas son definitivas para diferenciar estas entidades (expuestas en una sección anterior).

El examen microscópico pone de manifiesto una hiperplasia marcada de las células sinoviales con proliferación en superficie y, aún más importante, invasión subsinovial por masas de células tumorales poligonales o redondeadas mitóticamente activas con cantidades moderadas de citoplasma eosinófilo y núcleos redondeados (figs. 131.31 y 131.32). Entre las células tumorales invasoras hay dispersos linfocitos, células gigantes multinucleadas (osteoclastos, de Touton o tipo cuerpo extraño), macrófagos cargados de hemosiderina y fibroblastos. Suele



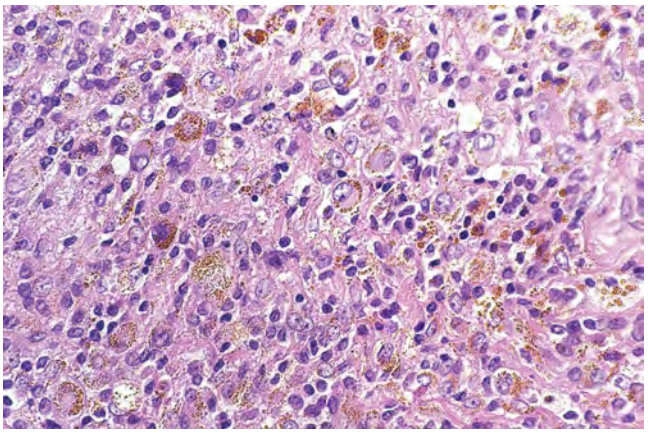
● **Fig. 131.31** Tumor de células gigantes tenosinovial de tipo difuso que crece con una arquitectura vellonodular. Las células invasoras producen la configuración nodular.



● **Fig. 131.32** Células de revestimiento sinovial que recubren la masa de células poliédricas proliferantes entremezcladas con células gigantes multinucleadas.

haber hemosiderina y se localiza en el estroma o el citoplasma de las células de revestimiento sinovial, los macrófagos y las células tumorales (fig. 131.33). Los focos de hemorragia son frecuentes y están rodeados periféricamente por células gigantes y macrófagos. También son un hallazgo frecuente los acúmulos dispersos de macrófagos espumosos (células xantomatosas) rellenos de lípidos. Estas distintas poblaciones celulares ocupan y distienden las vellosidades sinoviales, haciendo que se fusionen con las adyacentes, formando nódulos. En algunos nódulos, el abundante depósito de colágeno con hialinización puede ser fuente de confusión con hueso neoplásico. Rara vez el tumor contiene una matriz cartilaginosa con calcificaciones focales[79].

Los estudios inmunohistoquímicos han sido interpretados como a favor de un fenotipo de células sinoviales o fibrohistocítico de las células neoplásicas[41,78]. Las células tumorales expresan clusterina y D2-40, y una minoría de células grandes se tiñen con anticuerpos antidesmina[80]. Es importante mencionar que las células que contienen la translocación expresan CSF1. Los análisis de citometría de flujo han mostrado que algunos de estos tumores, especialmente los que tienen grandes componentes de tejidos blandos extraarticulares, pueden ser aneuploides y tener índices proliferativos elevados[70]. Aunque estos hallazgos de la citometría de flujo quizás ayuden a predecir qué casos serán más agresivos localmente, hay ejemplos de tumores de células



● **Fig. 131.33** Láminas de macrófagos que contienen abundante hemosiderina.

gigantes tenosinoviales difusos con estas características que no han dado metástasis[70].

El tratamiento del tumor de células gigantes tenosinovial difuso de las articulaciones no está estandarizado y ha consistido en radioterapia, sinovectomía total, sinoviortesis isotópica, artrodesis, injerto óseo y artroplastia primaria[66,68,81]. Aunque ningún tratamiento concreto ha sido siempre eficaz, una amplia sinovectomía es actualmente la opción recomendada[66,68,82]. No obstante, es difícil realizar una sinovectomía completa real; a menudo queda membrana sinovial afectada residual, que es causa de una tasa de recidiva local del 16-48%[83,84]. Una resección tumoral incompleta macroscópicamente se asocia con un riesgo aumentado más del doble de recidiva de la lesión, en comparación con una resección macroscópicamente completa[82]. Los tumores originados en la rodilla tienen una tasa de recidiva mayor que los tumores nacidos en otras articulaciones. Rara vez, las recidivas o tumores con grandes componentes extraarticulares requieren cirugía más radical, como resección de radio o amputación[70]. Los estudios han mostrado que la irradiación en dosis moderadas podría controlar e, incluso, curar a los pacientes con una afectación tan extensa, posiblemente eliminando la necesidad de cirugía radical o amputación[85]. Se ha propuesto una clasificación de la gravedad de cuatro niveles mediante RM para definir la extensión de la enfermedad y estratificar el riesgo de recurrencia después del tratamiento quirúrgico; según parece, este sistema es útil para identificar el subgrupo de mayor gravedad que, por tanto, es candidato al tratamiento sistémico o a participar en ensayos clínicos con fármacos novedosos[86].

Se están evaluando fármacos dirigidos a la vía del CSF1 para determinar su eficacia en casos clínicamente complejos[87]. Los estudios iniciales se centraron en los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) con actividad contra CSFR1, como el mesilato de imatinib y el nilotinib, que demostraron su eficacia en el tratamiento de tumores difusos con afectación articular. Actualmente se están llevando a cabo otros estudios con nilotinib[88,89]. Se ha documentado heterogeneidad en las respuestas tumorales entre los distintos compuestos TKI y se subraya la necesidad de un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares y genéticos asociados[90].

Más recientemente se han evaluado estrategias dirigidas a estos objetivos con anticuerpos monoclonales, como MCS110, un anticuerpo monoclonal humanizado contra CSF1, y emactuzumab (RG7115), un anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización de CSF1R; ambos están siendo analizados en estudios clínicos actualmente[82]. El emactuzumab logró una tasa de respuesta global del 86% (n = 24/28) con una respuesta completa en dos pacientes en un estudio de fase I de ampliación de la dosis[91]. En un estudio de fase III con pexidartinib (PLX3397), un anticuerpo monoclonal que mantiene el CSF1R en estado inactivo, se demostró una tasa de respuesta global del 39% (n = 61), mientras que en un estudio con otro anticuerpo monoclonal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anti-CSF1R, el cabriralizumab (FPA008), se observó mejoría radiográfica y sintomática en el 45% (n = 11) de los pacientes. Todavía no se dispone de datos de eficacia a largo plazo de ninguno de estos tratamientos dirigidos[63].

Tumor de células gigantes tenosinovial difuso maligno

El tumor de células gigantes tenosinovial maligno es excepcional; solo se han publicado 50 casos[81-83,92]. Las articulaciones de la extremidad inferior son las afectadas con más frecuencia, sobre todo la rodilla. El tumor de células gigantes tenosinovial maligno se considera primario cuando aparece junto con un tumor de células gigantes tenosinovial de aspecto benigno y secundario cuando consiste en una recurrencia sarcomatosa en la localización de un tumor de células gigantes tenosinovial benigno previo documentado. Las células neoplásicas tienen un aspecto citológico maligno y pueden ser fusiformes o poliédricas. En raras ocasiones se ha observado diferenciación osteosarcomatosa o condrosarcomatosa. Los tumores de células gigantes tenosinoviales tienen la capacidad de comportarse agresivamente; aproximadamente, el 33% de los pacientes fallecen por la enfermedad, el 30% presentan metástasis pulmonares, el 20% presentan afectación ganglionar y el 15% presentan metástasis a distancia[81,92]. En una publicación reciente de 10 casos se indicó que las células malignas tienen un inmunofenotipo similar al de los sinoviocitos normales y al de las células mononucleares del tumor de células gigantes tenosinovial benigno[92]. En el tumor de células gigantes tenosinovial difuso maligno también se han documentado reordenamientos de *CSF1*, así como una expresión excesiva de CSF1 en ausencia de un reordenamiento identificado[92,93]. También se han descrito deleciones de porciones de 15q y trisomías de los cromosomas 5 y 7[84,93,94].

Tumor de células gigantes tenosinovial de las articulaciones localizado (sinónimos: sinovioma de células gigantes benigno, sinovioma benigno, sinovitis nodular localizada)

El tumor de células gigantes de las articulaciones localizado se manifiesta por una masa única bien delimitada. Habitualmente consiste en una neoplasia individual, sésil o pedunculada, en ocasiones lobulillada, que oscila entre 1 y 8 cm de diámetro (fig. 131.34). Con más frecuencia es unilateral, se origina en la rodilla y se distribuye por igual en ambos sexos[95].

Los síntomas son similares a los del tumor de células gigantes tenosinovial difuso, excepto que en la variante localizada se describe una frecuencia mayor de bloqueo articular, porque la masa interfiere en el movimiento[95]. Unos pocos pacientes pueden presentarse con dolor articular intenso agudo causado por la torsión e infarto del tumor. Los derrames son frecuentes, pero el líquido sinovial tiende a ser menos sanguinolento que en la variante difusa y en ocasiones es transparente.

Las pruebas de imagen muestran una masa nodular heterogénea que contiene lípidos y depósitos de hemosiderina (fig. 131.35). En la rodilla, el tumor se localiza con frecuencia en la hendidura suprarrotuliana, la hendidura femoral, y entre el menisco y la cápsula articular[95]. No suele haber invasión ósea. La escisión marginal es curativa por lo general. Las lesiones pequeñas pueden resecarse por artroscopia[95].

Histológicamente, el tumor de células gigantes tenosinovial localizado de las articulaciones es idéntico a los nódulos de la variante difusa. La diferencia principal es que las vellosidades sinoviales prominentes de la variante difusa están ausentes o son escasas.

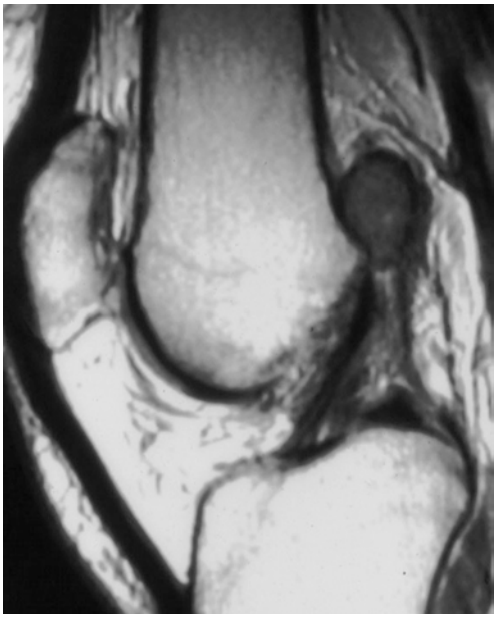
Tumor de células gigantes tenosinovial localizado de las vainas tendinosas (tumor de células gigantes de la vaina tendinosa y fibroxantoma de la vaina tendinosa)

El tumor de células gigantes tenosinovial localizado de las vainas tendinosas suele afectar a la mano o la muñeca y, con menos frecuencia, al pie o el tobillo[67]. Es el tumor de tejidos blandos más frecuente de la mano, y habitualmente se origina en las vainas de los tendones flexores de los dedos; el índice es el más afectado, seguido en orden decreciente de frecuencia por el tercer, el cuarto, el quinto y el primer dedos.

Los tumores de los dedos de las manos predominan en las mujeres, con una proporción mujeres:hombres de 2:1 como mínimo[67,96] y los tumores de los dedos de los pies tienen una distribución idéntica en ambos sexos[67]. De media, los pacientes están entre la tercera y la sexta décadas de la vida, y se presentan con una masa indolora, palpable, firme y móvil.

Clínicamente, la masa suele ser única y está localizada en la superficie flexora, pero puede protruir en la superficie extensora o en las caras laterales de los dedos de la mano (fig. 131.36). Los tumores son de crecimiento lento y los intervalos entre detección y tratamiento

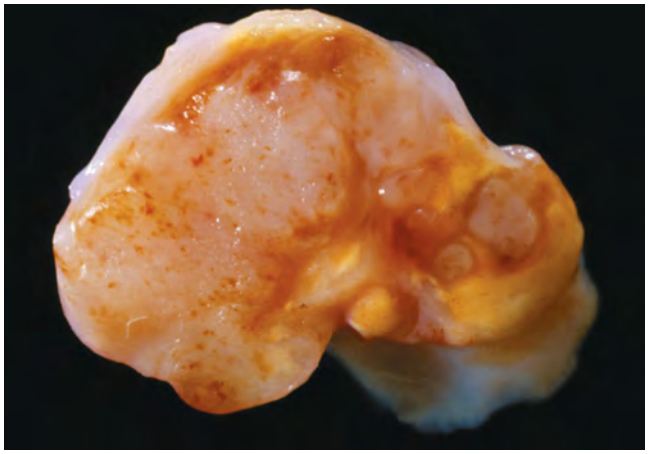
● **Fig. 131.34** Tumor de células gigantes tenosinovial localizado de la articulación con pedículo unido. La masa está bien delimitada y es de color marrón-amarillo.



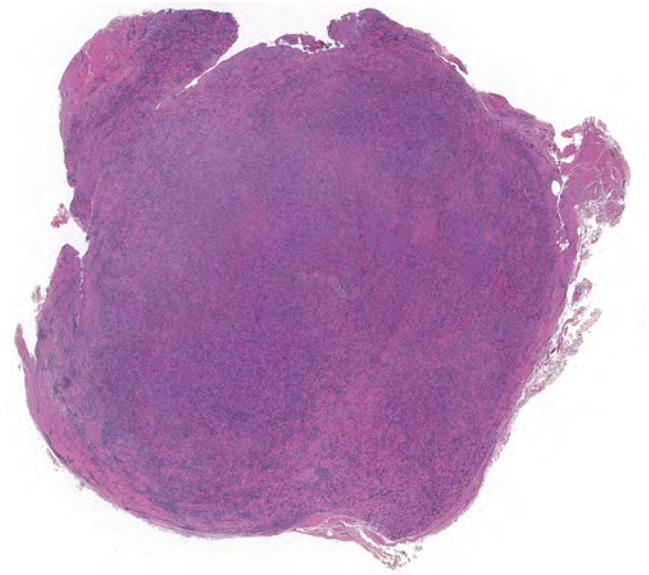
● **Fig. 131.35** La RM muestra una masa oscura bien delimitada en la región posterior de la rodilla.

● **Fig. 131.36** Tumor de células gigantes tenosinovial que se manifiesta por una masa móvil, sólida y firme.

● **Fig. 131.37** La cortical de la falange está erosionada por el tumor de células gigantes tenosinovial.



● **Fig. 131.38** Tumor de células gigantes tenosinovial bien delimitado, blanco-amarillento y focalmente marrón.



● **Fig. 131.39** Regiones de tejido fibroso (de color rosa) que alternan con áreas de alta celularidad (de color morado) dentro de este tumor redondo de células gigantes tenosinovial localizado y bien delimitado.

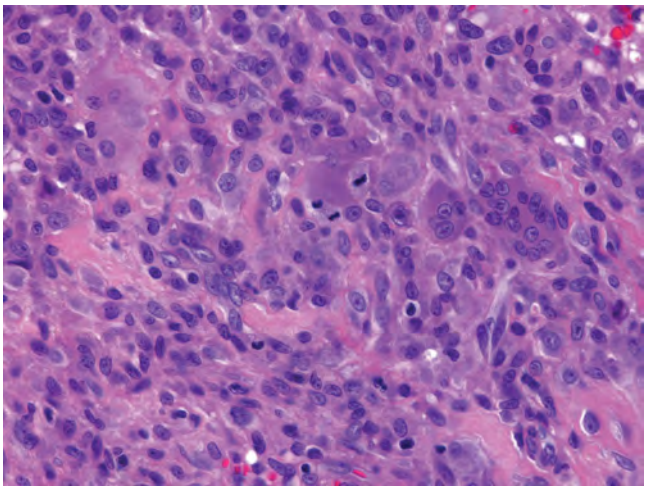
quirúrgico han abarcado desde varias semanas hasta más de una década, con un promedio de algo más de 2 años[67,96].

En las radiografías, los tumores aparecen como masas de tejido blando bien delimitadas y en cerca del 25% de los casos la excavación extrínseca adyacente del hueso cortical tiene un borde esclerótico (fig. 131.37)[67,96]. La RM pone de manifiesto que las lesiones tienen una señal hipointensa en las imágenes ponderadas en T1 y una señal hipo- o hiperintensa en T2. Estos hallazgos resultan útiles para diferenciar el tumor de células gigantes de la vaina tendinosa de otros tumores de tejidos blandos[7,97].

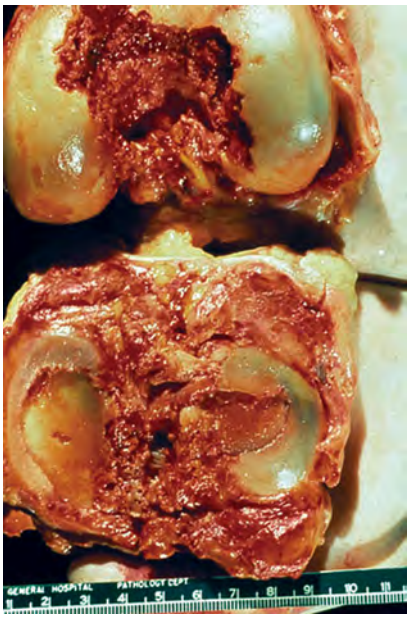
La anatomía patológica macroscópica corresponde a una masa multicoloreada de color rojo-marrón-pardusco-amarillo bien delimitada, multinodular, redondeada y gomosa, por lo general inferior a 5 cm de diámetro, firmemente unida, pero fácil de desprender del tendón afectado (fig. 131.38). En la cirugía, la lesión en ocasiones «se sale» de la incisión. La superficie de corte revela una masa sólida que oscila en tonos de amarillo a naranja-rojo-marrón, según la cantidad de lípidos y pigmentos sanguíneos presentes. A menudo hay bandas o tabiques de tejido fibroso blanco que compartimentan la lesión (fig. 131.39). La morfología y el inmunofenotipo de los tipos celulares presentes son idénticos a los de la variante difusa (fig. 131.40)[80,98]. Ultraestructuralmente, las células proliferantes tienen características similares a las células de revestimiento sinovial de tipo A y B[99]. En unos pocos casos se ha realizado citometría de flujo y todos han sido diploides[70]. La citogenética muestra que muchos de estos tumores tienen una translocación entre 1p13 y 2q35[61,62,100].

Estos tumores son benignos y no dan metástasis. Hay alguna comunicación excepcional de tumores de células gigantes de la vaina tendinosa malignos[101,102]. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica conservadora, habitualmente curativa. En ocasiones aparecen recidivas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



● **Fig. 131.40** Células poliédricas con mitosis y células gigantes de tipo osteoclasto diseminadas en un tumor de células gigantes tenosinovial.



● **Fig. 131.41** Angiosarcoma de la membrana sinovial de la rodilla. El tumor hemorrágico erosiona el fémur distal y la tibia proximal.

locales si la escisión es incompleta; se han descrito unas tasas de recurrencia medias inferiores al 6%[63,67,96].

Tumores malignos de las articulaciones

Los tumores malignos de las articulaciones son infrecuentes y se clasifican en primarios y secundarios. Las neoplasias malignas primarias son sumamente raras y casi todas ellas consisten en sarcomas que se originan en la membrana sinovial de las grandes articulaciones diartrodiales, en especial la rodilla. Los pacientes son adultos o adolescentes que se presentan con síntomas crónicos de dolor, tumefacción y derrame, y la mayoría de los tumores son condrosarcomas o sarcomas sinoviales. La serie más extensa publicada de sarcomas intraarticulares primarios *de novo* constaba de 15 casos, todos ellos en la rodilla; se descartaron las neoplasias malignas originadas sobre tumores benignos preexistentes. Se observó un ligero predominio del sexo masculino entre los pacientes (3:2) y la media de edad era de 44 años (intervalo, de 16 a 84 años). Los tipos histológicos fueron sarcoma sinovial (5), condrosarcoma mixoide extraesquelético (3), mixofibrosarcoma (2), sarcoma polimorfo indiferenciado (2), sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio (1), condrosarcoma hialino convencional (1) y sarcoma miofibroblástico de alto grado (1)[103]. Otros tumores descritos son el fibrosarcoma polimorfo intraarticular, el tumor de células gigantes tenosinovial maligno y el angiosarcoma (fig. 131.41). El sarcoma epitelioide es otro sarcoma primario que excepcionalmente se origina en las articulaciones[104]. Los tumores malignos secundarios de la articulación, por definición, se originan fuera de los límites de la articulación; la mayoría son sarcomas que se extienden desde el hueso adyacente o el tejido blando circundante. Aunque el tejido sinovial está muy vascularizado, no es habitual que haya metástasis o afectación de la membrana sinovial por carcinomas, melanomas, linfomas o leucemias.

Sarcomas primarios de las articulaciones

Condrosarcoma convencional

El condrosarcoma convencional originado en la membrana sinovial es infrecuente; se han descrito menos de 100 casos en la literatura inglesa[49-52,105-108]. En cerca de dos terceras partes de los casos, el condrosarcoma surge en asociación con condromatosis previa y en una amplia serie de condromatosis sinovial se observó transformación maligna en condrosarcoma en el 6,4% de los casos[49,51-53,106,107,109]. Los pacientes suelen estar entre la quinta y la séptima décadas de la vida, y la enfermedad es ligeramente más prevalente entre los hombres (proporción aproximada, 3:2)[106,107]. Por lo general, el tumor se manifiesta en forma de masa articular progresivamente mayor, que puede causar disfunción mecánica, dolor y rigidez. En pacientes con condromatosis sinovial previa, la duración de los síntomas suele ser prolongada (11,2 años de media), presentan antecedentes de extirpaciones de recurrencias locales de la enfermedad y en algunos casos los síntomas llevan presentes 25 años[49,105-107]. Aproximadamente la mitad de los condrosarcomas aparece en la rodilla y una tercera parte en la cadera. El tobillo, el hombro, el codo y la articulación temporomandibular rara vez se ven afectados. En cuanto a la evolución clínica, un deterioro rápido de una condromatosis sinovial de larga evolución o una recurrencia muy poco después de una sinovectomía deben levantar sospechas de malignización[105,106].

Los estudios radiográficos suelen mostrar una masa de tejido blando periarticular que puede tener calcificaciones densas irregulares o en anillo. En ocasiones se observa invasión en la cavidad medular del hueso adyacente. El diagnóstico diferencial radiográfico varía según la presencia de calcificaciones y comprende condromatosis sinovial, sarcoma sinovial, tumor de células gigantes tenosinovial difuso y sinovitis crónica[107].

Macroscópicamente, la articulación afectada está ocupada por la membrana sinovial, engrosada de forma masiva por innumerables nódulos de cartílago azul blanquecino opalescente. Los nódulos de cartílago varían de tamaño y pueden flotar libremente en la cavidad articular. En algunos casos, el tumor se ha extendido al tejido blando y el hueso adyacente.

Al microscopio, el tumor está compuesto de cartílago hialino y mixoide maligno. Rara vez, la matriz es totalmente mixoide y muestra características de condrosarcoma mixoide extraesquelético[109]. El cartílago neoplásico es celular y contiene condrocitos atípicos citológicamente. La periferia de los lobulillos de cartílago suele ser la zona más celular y en esta región parte de las células tumorales pueden ser fusiformes. Otros hallazgos son necrosis e impregnación del hueso invadido[107]. La infiltración o invasión destructiva de los huesos preexistentes de la articulación es la característica que permite distinguir con más fiabilidad el condrosarcoma de la condromatosis sinovial, ya que en la condromatosis sinovial se observa un borde de «empuje» al infiltrar el hueso adyacente[16]. Sin embargo, en una revisión sis-

temática se observó que este rasgo estaba presente en una minoría de los casos[105]. La condromatosis sinovial coexistente se identifica por sus nódulos bien formados de cartílago hialino, que son menos celulares, con condrocitos de aspecto citológicamente anodino y una matriz habitualmente mineralizada.

El tratamiento consiste por lo general en extirpación quirúrgica con posibilidad de quimioterapia en las lesiones de gran malignidad y en las que han originado metástasis. Una resección quirúrgica incorrecta garantiza prácticamente la recidiva local, que puede obligar a la escisión radical posterior. Se han producido metástasis en cerca de una tercera parte de los pacientes descritos; el pulmón es la zona más frecuente de diseminación sistémica[49,106,107]. Se ha indicado que el condrosarcoma sinovial tiene un peor pronóstico que el condrosarcoma intraóseo convencional, posiblemente debido a la dificultad intrínseca a la localización anatómica (intraarticular) y al hecho de que el solapamiento de las manifestaciones clínicas, radiográficas y anatomopatológicas entre el condrosarcoma sinovial secundario y la condromatosis sinovial benigna a menudo ocasiona una demora en el diagnóstico de una neoplasia maligna[106].

Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial es un sarcoma frecuente que representa el 6-10% de los sarcomas de tejidos blandos, aproximadamente. Suele desarrollarse en los tejidos blandos profundos y rara vez se origina en las articulaciones (fig. 131.42), pero puede invadir secundariamente la membrana sinovial articular desde los tejidos blandos adyacentes. Las primeras descripciones de este tumor dan fe de su variabilidad morfológica, porque se usaban nombres como *adenosarcoma* y *fibrosarcoma sinovial,* hasta que el término *sarcoma sinovial,* introducido en 1936, pasó a ser el más empleado. La morfología del sarcoma sinovial imita a una articulación en su fase inicial de desarrollo en que contiene espacios similares a hendiduras y glándulas demarcadas por grandes células poligonales (epitelioides) rodeadas de fascículos de células fusiformes. Las hendiduras y las glándulas simulan un «espacio articular» microscópico limitado por células de revestimiento sinovial y soportado por células mesenquimatosas subsinoviales. Puesto que pueden predominar las células epiteliales o las fusiformes, el sarcoma sinovial se ha subdividido en los tipos bifásico y monofásico de células fusiformes y/o epiteliales, aunque este último es absolutamente excepcional.

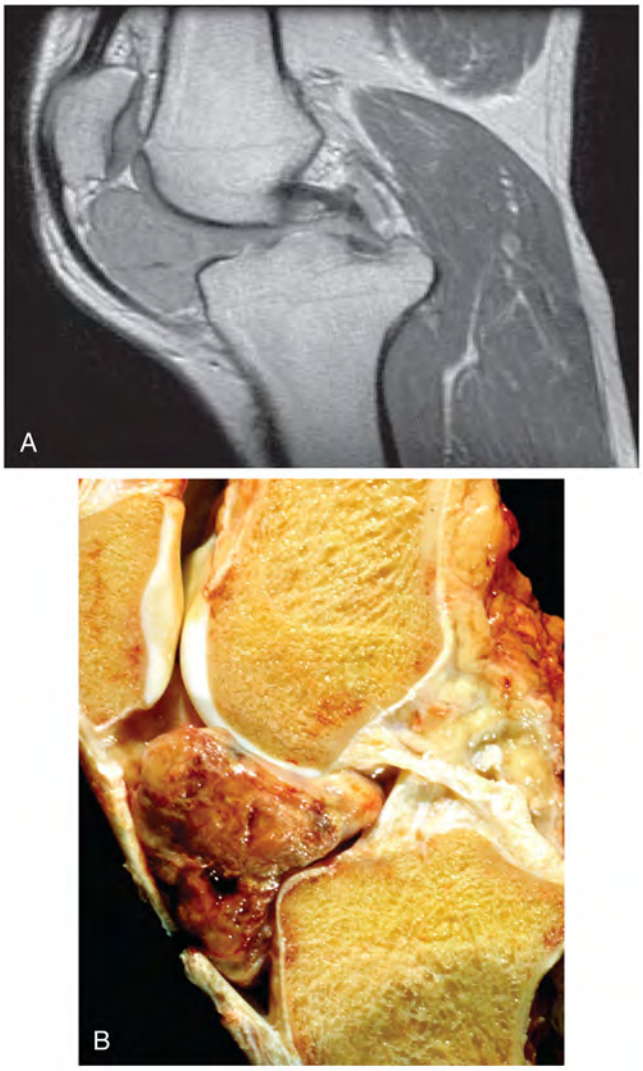
El sarcoma sinovial afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. En una serie de 121 casos, el intervalo de edad fue de 9 a 74 años, con una mediana de 34; no obstante, aparece en niños con una frecuencia considerable[110-112].

El término *sarcoma sinovial* implica que el tumor se origina en la membrana sinovial; sin embargo, menos del 10% de los casos son intraarticulares o muestran continuidad con un revestimiento sinovial[113,114]. Se cree que la célula de origen es una célula progenitora mesenquimatosa inmadura o mioblasto que hasta ahora no ha sido totalmente caracterizada[115,116].

En torno al 60-70% de los sarcomas sinoviales aparecen en las extremidades, especialmente las inferiores, en la proximidad de las grandes articulaciones, especialmente el área poplítea de la rodilla y el pie[117,118]. Pueden verse afectadas regiones del muslo, la mano, la pierna y los dedos de la mano, y en la porción distal de las extremidades los tumores suelen estar adyacentes a las cápsulas articulares, las vainas tendinosas o ambas. También se han descrito tumores en el cuello, el torso, la región craneofacial, el espacio retrofaríngeo, el retroperitoneo, el cordón espermático, la órbita, la lengua, el mediastino, el paladar blando, el corazón, el hígado, el riñón, el pulmón, la pleura y la próstata.

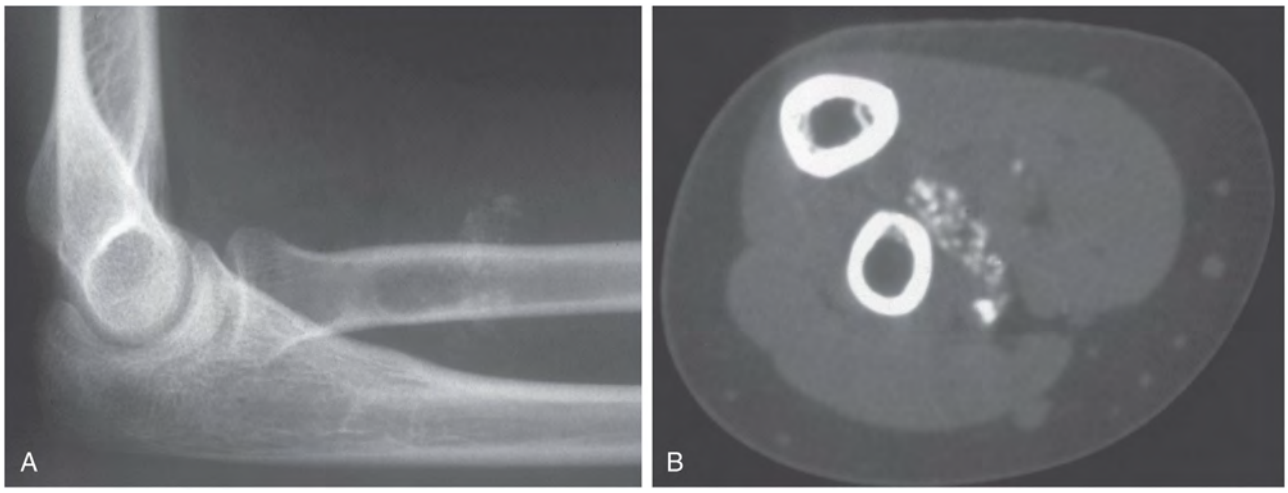
Ninguna característica clínica específica del sarcoma sinovial lo distingue de otros sarcomas. El motivo de consulta más frecuente es el desarrollo de una masa palpable y dolorosa, profundamente asentada y de crecimiento lento, en cerca del 50% de los casos[112,118]. Los síntomas pueden estar presentes durante un periodo inusualmente prolongado, desde meses hasta 25 años, con un promedio de unos 6 meses a 2,5 años, antes de acudir al médico[110,112,118]. El retraso en el diagnóstico es más frecuente con tumores situados en los tejidos blandos profundos que en los de base en las regiones más superficiales y clínicamente visibles. En algunos casos de la rodilla es posible que haya un dolor leve y vago varios meses antes de apreciar una masa y, si el tumor alcanza gran tamaño, finalmente se observa limitación del movimiento. Las lesiones de la cabeza y el cuello producen síntomas relacionados con sus zonas específicas, como ronquera y problemas para respirar o tragar. Rara vez el paciente se presenta con un síntoma secundario a metástasis pulmonares, como hemoptisis[118].

Clásicamente, los hallazgos radiográficos en el sarcoma sinovial consisten en una masa de tejido blando bien delimitada y de base profunda. El sarcoma sinovial es uno de los pocos tumores de tejidos blandos primarios que se calcifica con frecuencia. Cerca del 30-50% de los casos muestran calcificaciones radiográficamente detectables que pueden traducirse en una imagen fina, moteada o densa (fig. 131.43)[119]. La calcificación es focal o bien abarca la mayor parte del tumor[120]. Se aprecia una reacción perióstica del hueso adyacente aproximadamente en el 20% de los casos, pero el hueso casi nunca está invadido por el tumor.



● **Fig. 131.42** (A) RM de un ejemplo muy infrecuente de sarcoma sinovial intraarticular. El tumor infrarrotuliano está bien delimitado y tiene una imagen heterogénea focal. (B) La pieza macroscópica muestra que el tumor pardusco hemorrágico protruye en la articulación, pero está recubierto de membrana sinovial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



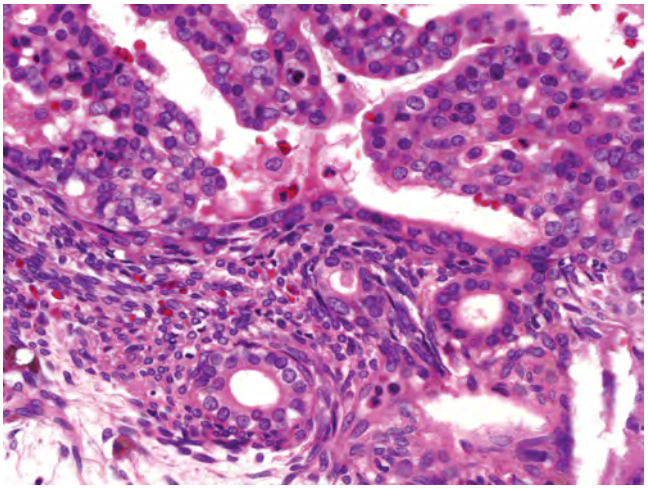
● **Fig. 131.43** (A) Sarcoma sinovial mineralizado focalmente en los tejidos blandos profundos próximos al codo. (B) La tomografía axial computarizada muestra calcificaciones intratumorales.

La TC es más sensible que la radiografía simple para mostrar calcificaciones o reacción perióstica. La RM es importante con el fin de delimitar la extensión anatómica del tumor y por lo general muestra una gran masa heterogénea con áreas de hemorragia. El diagnóstico diferencial radiográfico incluye hemangioma, lipoma, condromatosis sinovial, condrosarcoma u osteosarcoma de tejidos blandos, miositis osificante, aneurismas y otros sarcomas.

La anatomía patológica macroscópica del sarcoma sinovial consiste en una masa carnosa bien delimitada, rosada pardusca, que se desprende o «afloja» fácilmente del lecho tumoral (v. fig. 131.42). La superficie de corte suele ser uniforme, gris amarillenta y gomosa. Las áreas calcificadas son arenosas y duras. En los tumores más grandes se observan en ocasiones áreas de hemorragia, necrosis o ambas, con formación de quistes y degradación gelatinosa del tejido. El sarcoma sinovial crece a veces entre los tendones, los músculos y los planos fasciales, o se envuelve alrededor de los haces neurovasculares.

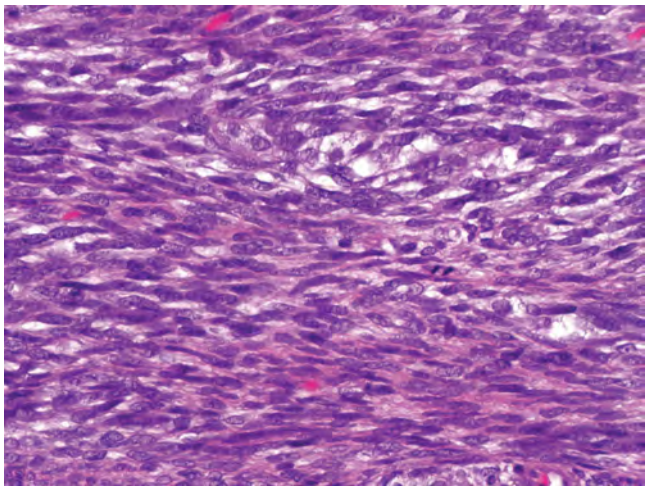
El sarcoma sinovial se subdivide en cuatro patrones según los hallazgos microscópicos predominantes: monofásico de células fusiformes, monofásico epitelial, bifásico y poco diferenciado. El uso de ese sistema de clasificación conlleva cierta subjetividad, porque muchos de estos tumores tienen una imagen histológica variable. Una observación diferencial útil es que habitualmente no hay polimorfismo celular marcado ni atipia en el sarcoma sinovial y, si se observan, tienden a apuntar a otro tipo de neoplasia, como el fibrosarcoma polimorfo o el sarcoma polimorfo indiferenciado.

En el microscopio, la característica clásica distintiva del sarcoma sinovial bifásico consiste en las dos poblaciones diferentes de células neoplásicas consistentes en células epiteliales y fusiformes (fig. 131.44). Las células epiteliales pueden ser cuboides o cilíndricas y, del mismo modo que el auténtico epitelio, es posible que cuenten con bordes citoplasmáticos bien definidos. Estas células forman espacios glandulares, papilas lineales o espacios similares a hendiduras, o bien crecen en grupos cohesionados (v. fig. 131.44). Las células epiteliales suelen estar rodeadas de fascículos de células fusiformes uniformes, pequeñas y rellenas. Los fascículos de células fusiformes son densamente celulares y a menudo se disponen en un patrón en «espiguilla». En la mayoría de los sarcomas sinoviales bifásicos predomina el componente de células fusiformes, y la calcificación del estroma hialinizado se produce con más frecuencia en las regiones de estas células. Algunos tumores muestran formación de hueso, que puede estar presente en áreas fusiformes o epiteliales. En las variantes monofásicas es posible que las células fusiformes o epiteliales sean el único componente reconocible. En la variante monofásica de células fusiformes, el tumor está compuesto enteramente de elementos de las células fusiformes dispuestos en fascículos hipercelulares entrecruzados (fig. 131.45). La variante monofásica epitelioide es la más rara y está formada principalmente por células epiteliales; en la mayoría de los casos se observa un componente menor de células fusiformes. El sarcoma sinovial poco diferenciado está compuesto por células redondas malignas que pueden presentar una morfología rabdoide.



● **Fig. 131.44** Sarcoma sinovial bifásico con células epiteliales que forman glándulas y estructuras papilares. El componente de células fusiformes rodea las glándulas.

La inmunohistoquímica ha mostrado que los componentes de células epiteliales y fusiformes se tiñen a menudo con anticuerpos antiqueratina y antígeno de membrana epitelial, marcadores habitualmente asociados a neoplasias epiteliales[121,122]. Este patrón de reactividad ha ayudado a que sea posible separar el sarcoma sinovial de tumores morfológicamente similares, como el fibrosarcoma y los tumores de vainas de nervios periféricos malignos[121]. También ha proporcionado indicios de que, a diferencia del tumor de células gigantes tenosinovial, el sarcoma sinovial no se origina en la membrana sinovial ni la repite, porque las células sinoviales normales no se tiñen con estos anticuerpos[123]. El sarcoma sinovial también muestra una positividad difusa e intensa para TLE-1[124]. Los estudios citogenéticos de sarcomas sinoviales han detectado una translocación constante de t(X;18)(p11.2;q11.2) en casi todos los casos, independientemente de si el tumor es bifásico o monofásico[117,125]. Este hallazgo contribuye a nuestro conocimiento sobre la génesis del sarcoma sinovial, que se considera relacionada con



● **Fig. 131.45** Variante monofásica de células fusiformes de un sarcoma sinovial con los fascículos de células tumorales que forman un patrón en espiguilla.

una desregulación de la transcripción y puede usarse como característica diagnóstica. Esta translocación típica lleva a la fusión de la subunidad *SS18* del complejo remodelador de la cromatina SWI/SNF con los dominios de represión C-terminal de *SSX1* o *SSX2* o, rara vez, de *SSX4,* alterando el control epigenético a través de mecanismos asociados a SWI/SNF y a la histona-desacetilasa (HDAC) y sirviendo de impulsor genético central en este tumor[115,116]. Este suceso genético es la única anomalía citogenética uniforme en el sarcoma sinovial, que por lo demás muestra un genoma relativamente estable con pocas mutaciones. No se ha encontrado ninguna relación entre la localización del punto de rotura de la translocación y el pronóstico[115].

El pronóstico del sarcoma sinovial es malo. En un estudio de 150 pacientes con tumor no metastásico, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5, 10 y 15 años fueron del 59, el 52 y el 52%, respectivamente[126]. La presencia de metástasis a distancia tiene un gran impacto en el pronóstico; en una revisión sistemática reciente se observó que los pacientes con enfermedad localizada tenían una supervivencia global a 5 años comprendida entre el 40 y el 90,7%, en comparación con el 10% en los pacientes con metástasis[127]. En el pronóstico influyen muchos factores: los tumores pequeños (<5 cm), que aparecen en pacientes menores de 25 años y carecen de áreas escasamente diferenciadas tienen una tasa alta de curación[112]. Por el contrario, los tumores grandes (≥5 cm), que se presentan en pacientes de 25 o más años y contienen áreas escasamente diferenciadas conllevan un pronóstico infausto[112]. El pronóstico de los pacientes pediátricos (<16 años) es mejor que el de los adultos, a pesar de que la presentación clínica sea similar en lo que respecta al tamaño, el grado y la localización del tumor[110]. La influencia del subtipo histológico, a excepción de los tumores que presentan un componente poco diferenciado, ha resultado controvertida.

La evolución natural del sarcoma sinovial consiste en recidiva local, que puede ser repetitiva. La mayoría de las recidivas se manifiestan en los 2 años siguientes al tratamiento inicial, pero no son excepcionales intervalos superiores a 10 años. En última instancia se producen metástasis en muchos pacientes (50-70%), siendo el pulmón la localización más frecuente (80%), seguido del hueso (10%) y el hígado (5%)[127]; se ha descrito afectación de los ganglios linfáticos regionales en unos pocos pacientes[126]. Cerca del 10% de los pacientes mueren el año siguiente al diagnóstico con metástasis, y el 90% de estos tienen metástasis pulmonares masivas.

El tratamiento debe contemplar los problemas derivados de la aplicación de terapias locales y sistémicas. Habitualmente es posible lograr un buen control local mediante cirugía de rescate de la extremidad combinada con radiación[126,128]. Puesto que los ganglios linfáticos regionales pueden estar afectados, hay que evaluar minuciosamente su estado y tratarlos si se encuentran aumentados de tamaño. El tratamiento sistémico consiste en varios regímenes de quimioterapia que han aportado un beneficio cuestionable, aunque habitualmente se recomienda la quimioterapia complementaria en los pacientes de alto riesgo, es decir, los que tienen tumores mayores de 5 cm[129]. Se han realizado pocos estudios prospectivos para definir las metodologías terapéuticas óptimas en todos los estadios del sarcoma sinovial[127]. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar distintas formas de tratamiento dirigido en el sarcoma sinovial, como la inhibición de las redes de receptores tirosina cinasa activadas con TKI, la interferencia con la señalización mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) mediante un anticuerpo monoclonal VEGF-α, la modulación epigenética mediada por HDAC con inhibidores de la HDAC y enfoques inmunoterapéuticos mediante vacunas o linfocitos modificados genéticamente[115].

Tumores malignos secundarios de las articulaciones

Sarcomas

Los sarcomas primarios del hueso, como el osteosarcoma y el condrosarcoma, afectan con poca frecuencia a las articulaciones, porque un cartílago articular indemne suele servir de barrera a la extensión directa del tumor. Sin embargo, cuando se observa, la invasión articular se produce habitualmente a través de una vía creada por una fractura transarticular, por el crecimiento a lo largo de estructuras tenoligamentosas, o mediante los puntos de inserción de la cápsula. Debido a esta circunstancia, algunas formas de condromatosis sinovial pueden ser difíciles de diferenciar, exclusivamente por la histología, de un condrosarcoma intraóseo que se haya extendido secundariamente a la articulación. En raras ocasiones, los sarcomas pueden producir afectación del espacio articular debido a metástasis locales, como en un caso descrito de cordoma sacrococcígeo con metástasis al tejido subcutáneo del tobillo y extensión a la articulación del tobillo[130].

Del mismo modo, los sarcomas de tejidos blandos primarios acceden al interior de una articulación expandiéndose a través de la cápsula articular en conductos ocupados por estructuras vasculares presentes o a lo largo de tendones y ligamentos. Esta complicación puede dificultar el tratamiento adecuado, porque es posible que sea necesaria una resección en bloque de la articulación.

Metástasis de carcinomas y melanomas

La membrana sinovial, a diferencia de otros tejidos muy vascularizados, casi nunca es el lugar de metástasis de carcinomas o melanomas; esto podría reflejar el hecho de que solo se comunican casos clínicos con síntomas articulares notables, porque, en las autopsias, las articulaciones no siempre se examinan. Se han publicado unos 50 casos[131]. La mayoría de los carcinomas que dan metástasis sinoviales se originan en el pulmón, seguido del tubo digestivo y la mama y, con menos frecuencia, en el riñón, el cuello uterino y la lengua[131-134]. También se han descrito casos infrecuentes de melanoma metastásico[132,135,136]. Los pacientes afectados suelen ser ancianos, y la rodilla es la articulación más implicada. En muchos casos descritos, el hueso subyacente también contiene depósitos metastásicos y la afectación articular puede ser secundaria a la extensión directa de una metástasis ósea a la articulación.

Enfermedad linfoproliferativa maligna

Los distintos tipos de trastornos linfoproliferativos malignos, como la leucemia, el linfoma y el mieloma, pueden afectar a la membrana sinovial y en ocasiones producen síntomas osteoarticulares[137-139]. Esta complicación se produce con más frecuencia en personas con leucemia y se observa en sus formas agudas y crónicas[139]. Se han detectado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síntomas articulares en el 12-65% de los niños y el 4-13% de los adultos con leucemia[139]. La artritis tiene el potencial de aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, y en ocasiones es el síntoma de presentación. Las grandes articulaciones se ven afectadas más que las pequeñas y la artritis suele ser pauciarticular, asimétrica, migratoria y grave. Los síntomas pueden ser el resultado de la infiltración leucémica de la membrana sinovial o de la irritación del periostio adyacente. Cuando la artritis es el síntoma de presentación principal, es posible que cause confusión con artritis séptica, fiebre reumática, endocarditis bacteriana subaguda y artritis reumatoide.

La bibliografía completa de este capítulo puede consultarse en ExpertConsult.com

Bibliografía seleccionada

1. Fritschy D, Fasel J, Imbert J-C, et al: The popliteal cyst, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14(7):623-628, 2006.
2. Giard M-C, Pineda C: Ganglion cyst versus synovial cyst? Ultrasound characteristics through a review of the literature, *Rheumatol Int* 35(4):597-605, 2015.
3. Seil R, Rupp S, Jochum P, et al: Prevalence of popliteal cysts in children. A sonographic study and review of the literature, *Arch Orthop Trauma Surg* 119(1–2):73-75, 1999.
4. Labropoulos N, Shifrin DA, Paxinos O: New insights into the development of popliteal cysts, *Br J Surg* 91(10):1313-1318, 2004.
5. Beaman FD, Peterson JJ: MR imaging of cysts, ganglia, and bursae about the knee, *Magn Reson Imaging Clin N Am* 15(1):39-52, 2007.
6. Choudhri HF, Perling LH: Diagnosis and management of juxtafacet cysts, *Neurosurg Focus* 20(3):E1, 2006.
7. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Kouyialis AT, et al: Spinal synovial cysts: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment in a series of seven cases and literature review, *Eur Spine J* 17(6):831-837, 2008.
8. Spinner RJ, Hébert-Blouin M-N, Maus TP, et al: Evidence that atypical juxtafacet cysts are joint derived, *J Neurosurg Spine* 12(1):96-102, 2010.
9. McEvedy BV: Simple ganglia, *Br J Surg* 49(218):585-594, 1962.
10. Chebib I, Chang CY, Schwab JH, et al: Histopathology of synovial cysts of the spine, *Histopathology* 72(6):923-929, 2018.
11. O'Valle F, Hernández-Cortés P, Aneiros-Fernández J, et al: Morphological and immunohistochemical evaluation of ganglion cysts. Cross-sectional study of 354 cases, *Histol Histopathol* 29(5):601-607, 2014.
12. Nahra ME, Bucchieri JS: Ganglion cysts and other tumor related conditions of the hand and wrist, *Hand Clin* 20(3):249-260, 2004, v.
13. Milgram JW: The classification of loose bodies in human joints, *Clin Orthop Relat Res* 124:282-291, 1977.
15. Adelani MA, Wupperman RM, Holt GE: Benign synovial disorders, *J Am Acad Orthop Surg* 16(5):268-275, 2008.
16. O'Connell JX: Pathology of the synovium, *Am J Clin Pathol* 114(5):773-784, 2000.
17. Kato Y, Oshida M, Saito A, et al: Meniscal ossicles, *J Orthop Sci* 12(4):375-380, 2007.
18. Van Breuseghem I, Geusens E, Pans S, et al: The meniscal ossicle revisited, *JBR-BTR* 86(5):276-277, 2003.
19. Rohilla S, Yadav RK, Singh R, et al: Meniscal ossicle, *J Orthop Traumatol* 10(3):143-145, 2009.
20. Hirano K, Deguchi M, Kanamono T: Intra-articular synovial lipoma of the knee joint (located in the lateral recess): a case report and review of the literature, *Knee* 14(1):63-67, 2007.
22. Kloen P, Keel SB, Chandler HP, et al: Lipoma arborescens of the knee, *J Bone Joint Surg Br* 80(2):298-301, 1998.
23. Howe BM, Wenger DE: Lipoma arborescens: comparison of typical and atypical disease presentations, *Clin Radiol* 68(12):1220-1226, 2013.
24. Bansal M, Changulani M, Shukla R, et al: Synovial lipomatosis of the knee in an adolescent girl, *Orthopedics* 31(2):185, 2008.
25. Davies AP, Blewitt N: Lipoma arborescens of the knee, *Knee* 12(5):394-396, 2005.
26. Hoffa A: The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint, *J Am Med Assoc* XLIII(12):795-796, 1904.
27. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE: Synovial hemangioma: a report of 20 cases with differential diagnostic considerations, *Hum Pathol* 24(7):737-745, 1993.
28. Lichtenstein L: Tumors of synovial joints, bursae, and tendon sheaths, *Cancer* 8(4):816-830, 1955.
29. Greenspan A, Azouz EM, Matthews 2nd J, et al: Synovial hemangioma: imaging features in eight histologically proven cases, review of the literature, and differential diagnosis, *Skeletal Radiol* 24(8):583-590, 1995.
30. Sasho T, Nakagawa K, Matsuki K, et al: Two cases of synovial haemangioma of the knee joint: Gd-enhanced image features on MRI and arthroscopic excision, *Knee* 18(6):509-511, 2011.
32. Mahendra G, Kliskey K, Athanasou NA: Immunophenotypic distinction between pigmented villonodular synovitis and haemosiderotic synovitis, *J Clin Pathol* 63(1):75-78, 2010.
33. Chung EB, Enzinger FM: Fibroma of tendon sheath, *Cancer* 44(5):1945-1954, 1979.
34. Pulitzer DR, Martin PC, Reed RJ: Fibroma of tendon sheath. A clinicopathologic study of 32 cases, *Am J Surg Pathol* 13(6):472-479, 1989.
35. Carter JM, Wang X, Dong J, et al: USP6 genetic rearrangements in cellular fibroma of tendon sheath, *Mod Pathol* 29(8):865-869, 2016.
36. Dal Cin P, Sciot R, De Smet L, et al: Translocation 2;11 in a fibroma of tendon sheath, *Histopathology* 32(5):433-435, 1998.
37. Nishio J, Iwasaki H, Nagatomo M, et al: Fibroma of tendon sheath with 11q rearrangements, *Anticancer Res* 34(9):5159-5162, 2014.
38. Korcek L, Hoch B, Richter D: Hip arthroscopic resection of an intra-articular fibroma of the tendon sheath, *Case Rep Orthop* 2018:4549836, 2018.
39. Suzuki K, Yasuda T, Suzawa S, et al: Fibroma of tendon sheath around large joints: clinical characteristics and literature review, *BMC Musculoskelet Disord* 18(1):376, 2017.
41. Maluf HM, DeYoung BR, Swanson PE, et al: Fibroma and giant cell tumor of tendon sheath: a comparative histological and immunohistological study, *Mod Pathol* 8(2):155-159, 1995.
42. Buddingh EP, Krallman P, Neff JR, et al: Chromosome 6 abnormalities are recurrent in synovial chondromatosis, *Cancer Genet Cytogenet* 140(1):18-22, 2003.
43. Davis RI, Hamilton A, Biggart JD: Primary synovial chondromatosis: a clinicopathologic review and assessment of malignant potential, *Hum Pathol* 29(7):683-688, 1998.
44. Guarda-Nardini L, Piccotti F, Ferronato G, et al: Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint: a case description with systematic literature review, *Int J Oral Maxillofac Surg* 39(8):745-755, 2010.
46. Fetsch JF, Vinh TN, Remotti F, et al: Tenosynovial (extraarticular) chondromatosis: an analysis of 37 cases of an underrecognized clinicopathologic entity with a strong predilection for the hands and feet and a high local recurrence rate, *Am J Surg Pathol* 27(9):1260-1268, 2003.
47. Veras E, Abadeer R, Khurana H, et al: Solitary synovial osteochondroma, *Ann Diagn Pathol* 14(2):94-99, 2010.
48. Neumann JA, Garrigues GE, Brigman BE, et al: Synovial chondromatosis, *JBJS Rev* 4(5), 2016.
49. Evans S, Boffano M, Chaudhry S, et al: Synovial chondrosarcoma arising in synovial chondromatosis, *Sarcoma* 2014:647939, 2014.
50. Sah AP, Geller DS, Mankin HJ, et al: Malignant transformation of synovial chondromatosis of the shoulder to chondrosarcoma. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 89(6):1321-1328, 2007.
51. Rybak LD, Khaldi L, Wittig J, et al: Primary synovial chondrosarcoma of the hip joint in a 45-year-old male: case report and literature review, *Skeletal Radiol* 40(10):1375-1381, 2011.
52. Zamora EE, Mansor A, Vanel D, et al: Synovial chondrosarcoma: report of two cases and literature review, *Eur J Radiol* 72(1):38-43, 2009.

54. Chung EB, Enzinger FM: Chondroma of soft parts, *Cancer* 41(4):1414-1424, 1978.
55. Lichtenstein L, Goldman RL: Cartilage tumors in soft tissues, particularly in the hand and foot, *Cancer* 17:1203-1208, 1964.
56. Hensinger RN, Cowell HR, Ramsey PL, et al: Familial dysplasia epiphysealis hemimelica, associated with chondromas and osteochondromas. Report of a kindred with variable presentations, *J Bone Joint Surg Am* 56(7):1513-1516, 1974.
57. Rubin BP: Tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a proposal for unification of these clinically distinct but histologically and genetically identical lesions, *Skeletal Radiol* 36(4):267-268, 2007.
58. Jones WA, Ghorbal MS: Benign tendon sheath chondroma, *J Hand Surg Br* 11(2):276-278, 1986.
59. González-Lois C, García-de-la-Torre P, SantosBriz-Terrón A, et al: Intracapsular and para-articular chondroma adjacent to large joints: report of three cases and review of the literature, *Skeletal Radiol* 30(12):672-676, 2001.
60. Heiple KG, Elmer RM: Chondromatous hamartomas arising from the volar digital plates, *A case report, J Bone Joint Surg Am* 54(2):393-398, 1972.
61. West RB, Rubin BP, Miller MA, et al: A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(3):690-695, 2006.
62. Möller E, Mandahl N, Mertens F, et al: Molecular identification of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors, *Genes Chromosomes Cancer* 47(1):21-25, 2008.
63. Mastboom MJL, Hoek DM, Bovée JVMG, et al: *Does CSF1 overexpression or rearrangement influence biological behaviour in tenosynovial giant cell tumours of the knee? Histopathology* 74(2):332-340, 2019.
64. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, et al: Translocation and expression of CSF1 in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis and other reactive synovitides, *Am J Surg Pathol* 31(6):970-976, 2007.
65. Panagopoulos I, Brandal P, Gorunova L, et al: Novel CSF1-S100A10 fusion gene and CSF1 transcript identified by RNA sequencing in tenosynovial giant cell tumors, *Int J Oncol* 44(5):1425-1432, 2014.
67. Ravi V, Wang W-L, Lewis VO: Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis, *Curr Opin Oncol* 23(4):361-366, 2011.
68. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Reith JD, et al: Pigmented villonodular synovitis, *Am J Clin Oncol* 29(6):548-550, 2006.
69. Somerhausen NS, Fletcher CD: Diffuse-type giant cell tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 50 cases with extraarticular disease, *Am J Surg Pathol* 24(4):479-492, 2000.
70. Abdul-Karim FW, el-Naggar AK, Joyce MJ, et al: Diffuse and localized tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis, *Hum Pathol* 23(7):729-735, 1992.
72. De Schepper AM, Hogendoorn PCW, Bloem JL: Giant cell tumors of the tendon sheath may present radiologically as intrinsic osseous lesions, *Eur Radiol* 17(2):499-502, 2007.
74. Myers BW, Masi AT: Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis: a clinical epidemiologic study of 166 cases and literature review, *Medicine* 59(3):223-238, 1980.
76. Murphey MD, Rhee JH, Lewis RB, et al: Pigmented villonodular synovitis: radiologic-pathologic correlation, *Radiographics* 28(5):1493-1518, 2008.
78. O'Connell JX, Fanburg JC, Rosenberg AE: Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: immunophenotype suggests a synovial cell origin, *Hum Pathol* 26(7):771-775, 1995.
79. Hoch BL, Garcia RA, Smalberger GJ: Chondroid tenosynovial giant cell tumor: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 5 new cases, *Int J Surg Pathol* 19(2):180-187, 2011.
80. Boland JM, Folpe AL, Hornick JL, et al: Clusterin is expressed in normal synoviocytes and in tenosynovial giant cell tumors of localized and diffuse types: diagnostic and histogenetic implications, *Am J Surg Pathol* 33(8):1225-1229, 2009.
81. Ottaviani S, Ayral X, Dougados M, et al: Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 40(6):539-546, 2011.
82. Palmerini E, Staals EL, Maki RG, et al: Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors, *Eur J Cancer* 51(2):210-217, 2015.
83. Sharma H, Rana B, Mahendra A, et al: Outcome of 17 pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee at 6 years mean follow-up, *Knee* 14(5):390-394, 2007.
84. Chiari C, Pirich C, Brannath W, et al: What affects the recurrence and clinical outcome of pigmented villonodular synovitis? *Clin Orthop Relat Res* 450:172-178, 2006.
85. Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, et al: Long-term outcome of the treatment of high-risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery, *Cancer* 118(19):4901-4909, 2012.
86. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Hanff DF, et al: Severity classification of tenosynovial giant cell tumours on MR imaging, *Surg Oncol* 27(3):544-550, 2018.
87. Nielsen TO: Discovery research to clinical trial: a ten year journey, *Clin Invest Med* 33(6):E342-E348, 2010.
88. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al: Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis, *Cancer* 118(6):1649-1655, 2012.
89. NIH US National Library of Medicine: ClinicalTrials.gov, https://www.clinicaltrials.gov Accessed November 21,.
90. Stacchiotti S, Crippa F, Messina A, et al: Response to imatinib in villonodular pigmented synovitis (PVNS) resistant to nilotinib, *Clin Sarcoma Res* 3(1):8, 2013.
91. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al: CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study, *Lancet Oncol* 16(8):949-956, 2015.
92. Al-Ibraheemi A, Ahrens WA, Fritchie K, et al: Malignant tenosynovial giant cell tumor: the true "synovial sarcoma?" A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular cytogenetic study of 10 cases, supporting origin from synoviocytes, *Mod Pathol* 32(2):242-251, 2019.
93. Huang H-Y, West RB, Tzeng C-C, et al: Immunohistochemical and biogenetic features of diffuse-type tenosynovial giant cell tumors: the potential roles of cyclin A, P53, and deletion of 15q in sarcomatous transformation, *Clin Cancer Res* 14(19):6023-6032, 2008.
94. Layfield LJ, Meloni-Ehrig A, Liu K, et al: Malignant giant cell tumor of synovium (malignant pigmented villonodular synovitis), *Arch Pathol Lab Med* 124(11):1636-1641, 2000.
95. Dines JS, DeBerardino TM, Wells JL, et al: Long-term follow-up of surgically treated localized pigmented villonodular synovitis of the knee, *Arthroscopy* 23(9):930-937, 2007.
96. Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, et al: Giant cell tumor of the tendon sheath (nodular tenosynovitis). A study of 207 cases to compare the large joint group with the common digit group, *Cancer* 57(4):875-884, 1986.
97. Kitagawa Y, Ito H, Amano Y, et al: MR imaging for preoperative diagnosis and assessment of local tumor extent on localized giant cell tumor of tendon sheath, *Skeletal Radiol* 32(11):633-638, 2003.
98. Monaghan H, Salter DM, Al-Nafussi A: Giant cell tumour of tendon sheath (localised nodular tenosynovitis): clinicopathological features of 71 cases, *J Clin Pathol* 54(5):404-407, 2001.
99. Alguacil-Garcia A, Unni KK, Goellner JR: Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: an ultrastructural study, *Am J Clin Pathol* 69(1):6-17, 1978.
100. Nilsson M, Höglund M, Panagopoulos I, et al: Molecular cytogenetic mapping of recurrent chromosomal breakpoints in tenosynovial giant cell tumors, *Virchows Arch* 441(5):475-480, 2002.
102. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, et al: Malignant giant cell tumor of the tendon sheaths and joints (malignant pigmented villonodular synovitis), *Am J Surg Pathol* 21(2):153-163, 1997.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

103. Chebib I, Rosenberg AE, Fletcher CDM, et al: Primary intra-articular sarcoma: a clinicopathological study of 15 cases, *Histopathology* 69(4):614-623, 2016.
104. Chow LTC: Primary synovial epithelioid sarcoma of the knee: distinctly unusual location leading to its confusion with pigmented villonodular synovitis, *APMIS* 123(4):350-358, 2015.
105. Ng VY, Louie P, Punt S, et al: Malignant transformation of synovial chondromatosis: a systematic review, *Open Orthop J* 11:517-524, 2017.
106. Biazzo A, Confalonieri N: Synovial chondrosarcoma, *Ann Transl Med* 4(15):280, 2016.
107. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, et al: Chondrosarcomas of the synovium, *Cancer* 67(1):155-162, 1991.
108. Bhadra AK, Pollock R, Tirabosco RP, et al: Primary tumours of the synovium. A report of four cases of malignant tumour, *J Bone Joint Surg Br* 89(11):1504-1508, 2007.
109. Gebhardt MC, Parekh SG, Rosenberg AE, et al: Extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the knee, *Skeletal Radiol* 28(6):354-358, 1999.
110. Smolle MA, Parry M, Jeys L, et al: *Synovial sarcoma: do children do better? Eur J Surg Oncol* 45(2):254-260, 2019.
111. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, et al: Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome, *J Clin Oncol* 21(8):1602-1611, 2003.
112. Bergh P, Meis-Kindblom JM, Gherlinzoni F, et al: Synovial sarcoma: identification of low and high risk groups, *Cancer* 85(12):2596-2607, 1999.
114. McKinney CD, Mills SE, Fechner RE: Intraarticular synovial sarcoma, *Am J Surg Pathol* 16(10):1017-1020, 1992.
115. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, et al: Synovial sarcoma: advances in diagnosis and treatment identification of new biologic targets to improve multimodal therapy, *Ann Surg Oncol* 24(8):2145-2154, 2017.
116. Nielsen TO, Poulin NM, Ladanyi M: Synovial sarcoma: recent discoveries as a roadmap to new avenues for therapy, *Cancer Discov* 5(2):124-134, 2015.
117. Haldar M, Randall RL, Capecchi MR: Synovial sarcoma: from genetics to genetic-based animal modeling, *Clin Orthop Relat Res* 466(9):2156-2167, 2008.
118. Cadman NL, Soule EH, Kelly PJ: Synovial sarcoma. An analysis of 134 tumors, *Cancer* 18(5):613-627, 1965.
119. Milchgrub S, Ghandur-Mnaymneh L, Dorfman HD, et al: Synovial sarcoma with extensive osteoid and bone formation, *Am J Surg Pathol* 17(4):357-363, 1993.
122. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR: Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma, *Mod Pathol* 19(5):659-668, 2006.
123. Miettinen M, Virtanen I: synovial sarcoma—a misnomer, *Am J Pathol* 117(1):18-25, 1984.
124. Terry J, Saito T, Subramanian S, et al: TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies, *Am J Surg Pathol* 31(2):240-246, 2007.
125. Amary MFC, Berisha F, Bernardi FDC, et al: Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma, *Mod Pathol* 20(4):482-496, 2007.
126. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, et al: Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(4):1173-1180, 2007.
127. Riedel RF, Jones RL, Italiano A, et al: Systemic anti-cancer therapy in synovial sarcoma: a systematic review, *Cancers* 10(11), 2018.
128. Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, et al: Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies, *Pediatr Blood Cancer* 46(1):11-17, 2006.
129. Al-Hussaini H, Hogg D, Blackstein ME, et al: Clinical features, treatment, and outcome in 102 adult and pediatric patients with localized high-grade synovial sarcoma, *Sarcoma* 2011:231789, 2011.
131. McConnell M, Kumar R, Amini B, et al: Calcified synovial metastasis in the knee from renal cell carcinoma: a case report, *Skeletal Radiol* 46(1):123-127, 2017.
132. Thompson KS, Reyes CV, Jensen J, et al: Synovial metastasis: diagnosis by fine-needle aspiration cytologic investigation, *Diagn Cytopathol* 15(4):334-337, 1996.
134. Capovilla M, Durlach A, Fourati E, et al: Chronic monoarthritis and previous history of cancer: think about synovial metastasis, *Clin Rheumatol* 26(1):60-63, 2007.
136. Murphy J, Brennan I, Johnston C: Intra-articular melanoma metastasis in the ankle joint, *Clin Nucl Med* 42(10):793-794, 2017.
137. Ehrenfeld M, Gur H, Shoenfeld Y: Rheumatologic features of hematologic disorders, *Curr Opin Rheumatol* 11(1):62-67, 1999.
139. Evans TI, Nercessian BM, Sanders KM: Leukemic arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 24(1):48-56, 1994.

Bibliografía

1. Fritschy D, Fasel J, Imbert J-C:: The popliteal cyst, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14(7):623-628, 2006.
2. Giard M-C, Pineda C: Ganglion cyst versus synovial cyst? Ultrasound characteristics through a review of the literature, *Rheumatol Int* 35(4):597-605, 2015.
3. Seil R, Rupp S, Jochum P: Prevalence of popliteal cysts in children. A sonographic study and review of the literature, *Arch Orthop Trauma Surg* 119(1–2):73-75, 1999.
4. Labropoulos N, Shifrin DA, Paxinos O: New insights into the development of popliteal cysts, *Br J Surg* 91(10):1313-1318, 2004.
5. Beaman FD, Peterson JJ: MR imaging of cysts, ganglia, and bursae about the knee, *Magn Reson Imaging Clin N Am* 15(1):39-52, 2007.
6. Choudhri HF, Perling LH: Diagnosis and management of juxtafacet cysts, *Neurosurg Focus* 20(3):E1, 2006.
7. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Kouyialis AT, et al: Spinal synovial cysts: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment in a series of seven cases and literature review, *Eur Spine J* 17(6):831-837, 2008.
8. Spinner RJ, Hébert-Blouin M-N, Maus TP: Evidence that atypical juxtafacet cysts are joint derived, *J Neurosurg Spine* 12(1):96-102, 2010.
9. McEvedy BV: Simple ganglia, *Br J Surg* 49(218):585-594, 1962.
10. Chebib I, Chang CY, Schwab JH: Histopathology of synovial cysts of the spine, *Histopathology* 72(6):923-929, 2018.
11. O'Valle F, Hernández-Cortés P, Aneiros-Fernández J, et al: Morphological and immunohistochemical evaluation of ganglion cysts. Cross-sectional study of 354 cases, *Histol Histopathol* 29(5):601-607, 2014.
12. Nahra ME, Bucchieri JS: Ganglion cysts and other tumor related conditions of the hand and wrist, *Hand Clin* 20(3):249-260, 2004, v.
13. Milgram JW: The classification of loose bodies in human joints, *Clin Orthop Relat Res* 124:282-291, 1977.
14. Clarke HD, Scott WN: The role of debridement: through small portals, *J Arthroplasty* 18(3 Suppl 1):10-13, 2003.
15. Adelani MA, Wupperman RM, Holt GE: Benign synovial disorders, *J Am Acad Orthop Surg* 16(5):268-275, 2008.
16. O'Connell JX: Pathology of the synovium, *Am J Clin Pathol* 114(5):773-784, 2000.
17. Kato Y, Oshida M, Saito A: Meniscal ossicles, *J Orthop Sci* 12(4):375-380, 2007.
18. Van Breuseghem I, Geusens E, Pans S: The meniscal ossicle revisited, *JBR-BTR* 86(5):276-277, 2003.
19. Rohilla S, Yadav RK, Singh R, Devgan A: Meniscal ossicle, *J Orthop Traumatol* 10(3):143-145, 2009.
20. Hirano K, Deguchi M, Kanamono T: Intra-articular synovial lipoma of the knee joint (located in the lateral recess): a case report and review of the literature, *Knee* 14(1):63-67, 2007.
21. Sonoda H, Takasita M, Taira H, et al: Carpal tunnel syndrome and trigger wrist caused by a lipoma arising from flexor tenosynovium: a case report, *J Hand Surg Am* 27(6):1056-1058, 2002.
22. Kloen P, Keel SB, Chandler HP: Lipoma arborescens of the knee, *J Bone Joint Surg Br* 80(2):298-301, 1998.
23. Howe BM, Wenger DE: Lipoma arborescens: comparison of typical and atypical disease presentations, *Clin Radiol* 68(12):1220-1226, 2013.
24. Bansal M, Changulani M, Shukla R: Synovial lipomatosis of the knee in an adolescent girl, *Orthopedics* 31(2):185, 2008.
25. Davies AP, Blewitt N: Lipoma arborescens of the knee, *Knee* 12(5):394-396, 2005.
26. Hoffa A: The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint, *J Am Med Assoc* XLIII(12):795-796, 1904.
27. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE: Synovial hemangioma: a report of 20 cases with differential diagnostic considerations, *Hum Pathol* 24(7):737-745, 1993.
28. Lichtenstein L: Tumors of synovial joints, bursae, and tendon sheaths, *Cancer* 8(4):816-830, 1955.
29. Greenspan A, Azouz EM, Matthews 2nd J: Synovial hemangioma: imaging features in eight histologically proven cases, review of the literature, and differential diagnosis, *Skeletal Radiol* 24(8):583-590, 1995.
30. Sasho T, Nakagawa K, Matsuki K, et al: Two cases of synovial haemangioma of the knee joint: Gd-enhanced image features on MRI and arthroscopic excision, *Knee* 18(6):509-511, 2011.
31. Jayalakshmi V, Chikhale NP, Mishra A, et al: Nonhemophilic hemosiderotic synovitis of the knee: a case report and review of literature, *Indian J Pathol Microbiol* 57(3):473-475, 2014.
32. Mahendra G, Kliskey K, Athanasou NA: Immunophenotypic distinction between pigmented villonodular synovitis and haemosiderotic synovitis, *J Clin Pathol* 63(1):75-78, 2010.
33. Chung EB, Enzinger FM: Fibroma of tendon sheath, *Cancer* 44(5):1945-1954, 1979.
34. Pulitzer DR, Martin PC, Reed RJ: Fibroma of tendon sheath. A clinicopathologic study of 32 cases, *Am J Surg Pathol* 13(6):472-479, 1989.
35. Carter JM, Wang X, Dong J: USP6 genetic rearrangements in cellular fibroma of tendon sheath, *Mod Pathol* 29(8):865-869, 2016.
36. Dal Cin P, Sciot R, De Smet L: Translocation 2;11 in a fibroma of tendon sheath, *Histopathology* 32(5):433-435, 1998.
37. Nishio J, Iwasaki H, Nagatomo M: Fibroma of tendon sheath with 11q rearrangements, *Anticancer Res* 34(9):5159-5162, 2014.
38. Korcek L, Hoch B, Richter D: Hip arthroscopic resection of an intra-articular fibroma of the tendon sheath, *Case Rep Orthop* 2018:4549836, 2018.
39. Suzuki K, Yasuda T, Suzawa S: Fibroma of tendon sheath around large joints: clinical characteristics and literature review, *BMC Musculoskelet Disord* 18(1):376, 2017.
40. Moretti VM, de la Cruz M, Lackman RD, et al: Fibroma of tendon sheath in the knee: a report of three cases and literature review, *Knee* 17(4):306-309, 2010.
41. Maluf HM, DeYoung BR, Swanson PE: Fibroma and giant cell tumor of tendon sheath: a comparative histological and immunohistological study, *Mod Pathol* 8(2):155-159, 1995.
42. Buddingh EP, Krallman P, Neff JR: Chromosome 6 abnormalities are recurrent in synovial chondromatosis, *Cancer Genet Cytogenet* 140(1):18-22, 2003.
43. Davis RI, Hamilton A, Biggart JD: Primary synovial chondromatosis: a clinicopathologic review and assessment of malignant potential, *Hum Pathol* 29(7):683-688, 1998.
44. Guarda-Nardini L, Piccotti F, Ferronato G: Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint: a case description with systematic literature review, *Int J Oral Maxillofac Surg* 39(8):745-755, 2010.
45. Sim FH, Dahlin DC, Ivins JC: Extra-articular synovial chondromatosis, *J Bone Joint Surg Am* 59(4):492-495, 1977.
46. Fetsch JF, Vinh TN, Remotti F: Tenosynovial (extraarticular) chondromatosis: an analysis of 37 cases of an underrecognized clinicopathologic entity with a strong predilection for the hands and feet and a high local recurrence rate, *Am J Surg Pathol* 27(9):1260-1268, 2003.
47. Veras E, Abadeer R, Khurana H, Tan D: Solitary synovial osteochondroma, *Ann Diagn Pathol* 14(2):94-99, 2010.
48. Neumann JA, Garrigues GE, Brigman BE: Synovial chondromatosis, *JBJS Rev* 4(5), 2016.
49. Evans S, Boffano M, Chaudhry S: Synovial chondrosarcoma arising in synovial chondromatosis, *Sarcoma* 2014:647939, 2014.
50. Sah AP, Geller DS, Mankin HJ, et al: Malignant transformation of synovial chondromatosis of the shoulder to chondrosarcoma. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 89(6):1321-1328, 2007.
51. Rybak LD, Khaldi L, Wittig J: Primary synovial chondrosarcoma of the hip joint in a 45-year-old male: case report and literature review, *Skeletal Radiol* 40(10):1375-1381, 2011.
52. Zamora EE, Mansor A, Vanel D, et al: Synovial chondrosarcoma: report of two cases and literature review, *Eur J Radiol* 72(1):38-43, 2009.
53. Dahlin DC, Salvador AH: Cartilaginous tumors of the soft tissues of the hands and feet, *Mayo Clin Proc* 49(10):721-726, 1974.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

54. Chung EB, Enzinger FM: Chondroma of soft parts, *Cancer* 41(4):1414-1424, 1978.
55. Lichtenstein L, Goldman RL: Cartilage tumors in soft tissues, particularly in the hand and foot, *Cancer* 17:1203-1208, 1964.
56. Hensinger RN, Cowell HR, Ramsey PL: Familial dysplasia epiphysealis hemimelica, associated with chondromas and osteochondromas. Report of a kindred with variable presentations, *J Bone Joint Surg Am* 56(7):1513-1516, 1974.
57. Rubin BP: Tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a proposal for unification of these clinically distinct but histologically and genetically identical lesions, *Skeletal Radiol* 36(4):267-268, 2007.
58. Jones WA, Ghorbal MS: Benign tendon sheath chondroma, *J Hand Surg Br* 11(2):276-278, 1986.
59. González-Lois C, García-de-la-Torre P, SantosBriz-Terrón A: Intracapsular and para-articular chondroma adjacent to large joints: report of three cases and review of the literature, *Skeletal Radiol* 30(12):672-676, 2001.
60. Heiple KG, Elmer RM: Chondromatous hamartomas arising from the volar digital plates. A case report, *J Bone Joint Surg Am* 54(2):393-398, 1972.
61. West RB, Rubin BP, Miller MA, et al: A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(3):690-695, 2006.
62. Möller E, Mandahl N, Mertens F: Molecular identification of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors, *Genes Chromosomes Cancer* 47(1):21-25, 2008.
63. Mastboom MJL, Hoek DM, Bovée JVMG, et al: *Does CSF1 overexpression or rearrangement influence biological behaviour in tenosynovial giant cell tumours of the knee? Histopathology* 74(2):332-340, 2019.
64. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, et al: Translocation and expression of CSF1 in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis and other reactive synovitides, *Am J Surg Pathol* 31(6):970-976, 2007.
65. Panagopoulos I, Brandal P, Gorunova L: Novel CSF1-S100A10 fusion gene and CSF1 transcript identified by RNA sequencing in tenosynovial giant cell tumors, *Int J Oncol* 44(5):1425-1432, 2014.
66. Tyler WK, Vidal AF, Williams RJ, et al: Pigmented villonodular synovitis, *J Am Acad Orthop Surg* 14(6):376-385, 2006.
67. Ravi V, Wang W-L, Lewis VO: Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis, *Curr Opin Oncol* 23(4):361-366, 2011.
68. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Reith JD: Pigmented villonodular synovitis, *Am J Clin Oncol* 29(6):548-550, 2006.
69. Somerhausen NS, Fletcher CD: Diffuse-type giant cell tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 50 cases with extraarticular disease, *Am J Surg Pathol* 24(4):479-492, 2000.
70. Abdul-Karim FW, el-Naggar AK, Joyce MJ: Diffuse and localized tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis, *Hum Pathol* 23(7):729-735, 1992.
71. Carpintero P, Gascon E, Mesa M, et al: Clinical and radiologic features of pigmented villonodular synovitis of the foot: report of eight cases, *J Am Podiatr Med Assoc* 97(5):415-419, 2007.
72. De Schepper AM, Hogendoorn PCW, Bloem JL: Giant cell tumors of the tendon sheath may present radiologically as intrinsic osseous lesions, *Eur Radiol* 17(2):499-502, 2007.
73. Jergesen HE, Mankin HJ, Schiller AL: Diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee mimicking primary bone neoplasms. A report of two cases, *J Bone Joint Surg Am* 60(6):825-829, 1978.
74. Myers BW, Masi AT: Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis: a clinical epidemiologic study of 166 cases and literature review, *Medicine* 59(3):223-238, 1980.
75. Lin J, Jacobson JA, Jamadar DA, et al: Pigmented villonodular synovitis and related lesions: the spectrum of imaging findings, *AJR Am J Roentgenol* 172(1):191-197, 1999.
76. Murphey MD, Rhee JH, Lewis RB: Pigmented villonodular synovitis: radiologic-pathologic correlation, *Radiographics* 28(5):1493-1518, 2008.
77. Masih S, Antebi A: Imaging of pigmented villonodular synovitis, *Semin Musculoskelet Radiol* 7(3):205-216, 2003.
78. O'Connell JX, Fanburg JC, Rosenberg AE: Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: immunophenotype suggests a synovial cell origin, *Hum Pathol* 26(7):771-775, 1995.
79. Hoch BL, Garcia RA, Smalberger GJ: Chondroid tenosynovial giant cell tumor: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 5 new cases, *Int J Surg Pathol* 19(2):180-187, 2011.
80. Boland JM, Folpe AL, Hornick JL: Clusterin is expressed in normal synoviocytes and in tenosynovial giant cell tumors of localized and diffuse types: diagnostic and histogenetic implications, *Am J Surg Pathol* 33(8):1225-1229, 2009.
81. Ottaviani S, Ayral X, Dougados M: Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum* 40(6):539-546, 2011.
82. Palmerini E, Staals EL, Maki RG, et al: Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors, *Eur J Cancer* 51(2):210-217, 2015.
83. Sharma H, Rana B, Mahendra A: Outcome of 17 pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee at 6 years mean follow-up, *Knee* 14(5):390-394, 2007.
84. Chiari C, Pirich C, Brannath W: What affects the recurrence and clinical outcome of pigmented villonodular synovitis? *Clin Orthop Relat Res* 450:172-178, 2006.
85. Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, et al: Long-term outcome of the treatment of high-risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery, *Cancer* 118(19):4901-4909, 2012.
86. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Hanff DF, et al: Severity classification of tenosynovial giant cell tumours on MR imaging, *Surg Oncol* 27(3):544-550, 2018.
87. Nielsen TO: Discovery research to clinical trial: a ten year journey, *Clin Invest Med* 33(6):E342-E348, 2010.
88. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al: Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis, *Cancer* 118(6):1649-1655, 2012.
89. NIH US National Library of Medicine: *ClinicalTrials.gov*, https://www.clinicaltrials.gov, 2018. Accessed November 21.
90. Stacchiotti S, Crippa F, Messina A, et al: Response to imatinib in villonodular pigmented synovitis (PVNS) resistant to nilotinib, *Clin Sarcoma Res* 3(1):8, 2013.
91. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al: CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study, *Lancet Oncol* 16(8):949-956, 2015.
92. Al-Ibraheemi A, Ahrens WA, Fritchie K, et al: Malignant tenosynovial giant cell tumor: the true "synovial sarcoma?" A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular cytogenetic study of 10 cases, supporting origin from synoviocytes, *Mod Pathol* 32(2):242-251, 2019.
93. Huang H-Y, West RB, Tzeng C-C, et al: Immunohistochemical and biogenetic features of diffuse-type tenosynovial giant cell tumors: the potential roles of cyclin A, P53, and deletion of 15q in sarcomatous transformation, *Clin Cancer Res* 14(19):6023-6032, 2008.
94. Layfield LJ, Meloni-Ehrig A, Liu K: Malignant giant cell tumor of synovium (malignant pigmented villonodular synovitis), *Arch Pathol Lab Med* 124(11):1636-1641, 2000.
95. Dines JS, DeBerardino TM, Wells JL, et al: Long-term follow-up of surgically treated localized pigmented villonodular synovitis of the knee, *Arthroscopy* 23(9):930-937, 2007.
96. Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M: Giant cell tumor of the tendon sheath (nodular tenosynovitis). A study of 207 cases to compare the large joint group with the common digit group, *Cancer* 57(4):875-884, 1986.

97. Kitagawa Y, Ito H, Amano Y: MR imaging for preoperative diagnosis and assessment of local tumor extent on localized giant cell tumor of tendon sheath, *Skeletal Radiol* 32(11):633-638, 2003.
98. Monaghan H, Salter DM, Al-Nafussi A: Giant cell tumour of tendon sheath (localised nodular tenosynovitis): clinicopathological features of 71 cases, *J Clin Pathol* 54(5):404-407, 2001.
99. Alguacil-Garcia A, Unni KK, Goellner JR: Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: an ultrastructural study, *Am J Clin Pathol* 69(1):6-17, 1978.
100. Nilsson M, Höglund M, Panagopoulos I, et al: Molecular cytogenetic mapping of recurrent chromosomal breakpoints in tenosynovial giant cell tumors, *Virchows Arch* 441(5):475-480, 2002.
101. Wu N-L, Hsiao P-F, Chen B-F, et al: Malignant giant cell tumor of the tendon sheath, *Int J Dermatol* 43(1):54-57, 2004.
102. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW: Malignant giant cell tumor of the tendon sheaths and joints (malignant pigmented villonodular synovitis), *Am J Surg Pathol* 21(2):153-163, 1997.
103. Chebib I, Rosenberg AE, Fletcher CDM: Primary intra-articular sarcoma: a clinicopathological study of 15 cases, *Histopathology* 69(4):614-623, 2016.
104. Chow LTC: Primary synovial epithelioid sarcoma of the knee: distinctly unusual location leading to its confusion with pigmented villonodular synovitis, *APMIS* 123(4):350-358, 2015.
105. Ng VY, Louie P, Punt S: Malignant transformation of synovial chondromatosis: a systematic review, *Open Orthop J* 11:517-524, 2017.
106. Biazzo A, Confalonieri N: Synovial chondrosarcoma, *Ann Transl Med* 4(15):280, 2016.
107. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW: Chondrosarcomas of the synovium, *Cancer* 67(1):155-162, 1991.
108. Bhadra AK, Pollock R, Tirabosco RP, et al: Primary tumours of the synovium. A report of four cases of malignant tumour, *J Bone Joint Surg Br* 89(11):1504-1508, 2007.
109. Gebhardt MC, Parekh SG, Rosenberg AE: Extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the knee, *Skeletal Radiol* 28(6):354-358, 1999.
110. Smolle MA, Parry M, Jeys L, et al: *Synovial sarcoma: do children do better? Eur J Surg Oncol* 45(2):254-260, 2019.
111. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, et al: Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome, *J Clin Oncol* 21(8):1602-1611, 2003.
112. Bergh P, Meis-Kindblom JM, Gherlinzoni F, et al: Synovial sarcoma: identification of low and high risk groups, *Cancer* 85(12):2596-2607, 1999.
113. Dardick I, O'Brien PK, Jeans MT, et al: Synovial sarcoma arising in an anatomical bursa, *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 397(1):93-101, 1982.
114. McKinney CD, Mills SE, Fechner RE: Intraarticular synovial sarcoma, *Am J Surg Pathol* 16(10):1017-1020, 1992.
115. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ: Synovial sarcoma: advances in diagnosis and treatment identification of new biologic targets to improve multimodal therapy, *Ann Surg Oncol* 24(8):2145-2154, 2017.
116. Nielsen TO, Poulin NM, Ladanyi M: Synovial sarcoma: recent discoveries as a roadmap to new avenues for therapy, *Cancer Discov* 5(2):124-134, 2015.
117. Haldar M, Randall RL, Capecchi MR: Synovial sarcoma: from genetics to genetic-based animal modeling, *Clin Orthop Relat Res* 466(9):2156-2167, 2008.
118. Cadman NL, Soule EH, Kelly PJ: Synovial sarcoma. An analysis of 134 tumors, *Cancer* 18(5):613-627, 1965.
119. Milchgrub S, Ghandur-Mnaymneh L, Dorfman HD: Synovial sarcoma with extensive osteoid and bone formation, *Am J Surg Pathol* 17(4):357-363, 1993.
120. Varela-Duran J, Enzinger FM: Calcifying synovial sarcoma, *Cancer* 50(2):345-352, 1982.
121. Corson JM, Weiss LM, Banks-Schlegel SP, et al: Keratin proteins and carcinoembryonic antigen in synovial sarcomas: an immunohistochemical study of 24 cases, *Hum Pathol* 15(7):615-621, 1984.
122. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR: Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma, *Mod Pathol* 19(5):659-668, 2006.
123. Miettinen M, Virtanen I: Synovial sarcoma—a misnomer, *Am J Pathol* 117(1):18-25, 1984.
124. Terry J, Saito T, Subramanian S, et al: TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies, *Am J Surg Pathol* 31(2):240-246, 2007.
125. Amary MFC, Berisha F, Bernardi FDC, et al: Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma, *Mod Pathol* 20(4):482-496, 2007.
126. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, et al: Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(4):1173-1180, 2007.
127. Riedel RF, Jones RL, Italiano A, et al: Systemic anti-cancer therapy in synovial sarcoma: a systematic review, *Cancers* 10(11), 2018.
128. Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, et al: Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies, *Pediatr Blood Cancer* 46(1):11-17, 2006.
129. Al-Hussaini H, Hogg D, Blackstein ME, et al: Clinical features, treatment, and outcome in 102 adult and pediatric patients with localized high-grade synovial sarcoma, *Sarcoma* 2011:231789, 2011.
130. Agoada D, Medeiros LJ: Sacrococcygeal chordoma metastatic to the ankle. A case report, *J Am Podiatr Med Assoc* 76(2):92-94, 1986.
131. McConnell M, Kumar R, Amini B: Calcified synovial metastasis in the knee from renal cell carcinoma: a case report, *Skeletal Radiol* 46(1):123-127, 2017.
132. Thompson KS, Reyes CV, Jensen J: Synovial metastasis: diagnosis by fine-needle aspiration cytologic investigation, *Diagn Cytopathol* 15(4):334-337, 1996.
133. Younes M, Hayem G, Brissaud P, et al: Monoarthritis secondary to joint metastasis. Two case reports and literature review, *Joint Bone Spine* 69(5):495-498, 2002.
134. Capovilla M, Durlach A, Fourati E, et al: Chronic monoarthritis and previous history of cancer: think about synovial metastasis, *Clin Rheumatol* 26(1):60-63, 2007.
135. Tandogan RN, Aydogan U, Demirhan B, et al: Intra-articular metastatic melanoma of the right knee, *Arthroscopy* 15(1):98-102, 1999.
136. Murphy J, Brennan I, Johnston C: Intra-articular melanoma metastasis in the ankle joint, *Clin Nucl Med* 42(10):793-794, 2017.
137. Ehrenfeld M, Gur H, Shoenfeld Y: Rheumatologic features of hematologic disorders, *Curr Opin Rheumatol* 11(1):62-67, 1999.
138. Acree SC, Pullarkat ST, Quismorio FP Jr, et al: Adult leukemic synovitis is associated with leukemia of monocytic differentiation, *J Clin Rheumatol* 17(3):130-134, 2011.
139. Evans TI, Nercessian BM, Sanders KM: Leukemic arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 24(1):48-56, 1994.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132

Complicaciones autoinmunitarias de los inhibidores de los puntos de control inmunitario para el cáncer

LAURA C. CAPPELLI, CLIFTON O. BINGHAM III Y AMI A. SHAH

PUNTOS CLAVE

- Los inhibidores de los puntos de control inmunitario empleados para tratar el cáncer pueden causar distintos de síndromes inflamatorios denominados reacciones adversas relacionadas con la inmunidad, incluyendo las que tienen fenotipos reumáticos.
- No se ha definido bien los mecanismos precisos subyacentes en las reacciones adversas relacionadas con la inmunidad y pueden ser diferentes en distintos tipos de reacciones.
- La artritis inflamatoria es la reacción adversa relacionada con la inmunidad más frecuente para los reumatólogos, y su presentación puede ser heterogénea en intensidad, momento de inicio y articulaciones afectadas.
- El tratamiento inicial de las reacciones adversas relacionadas con la inmunidad son los corticoides, pero en los pacientes que no responden a estos, con enfermedad grave o en los que no pueden retirarse los corticoides pueden ser útiles otros tipos de inmunodepresión.
- Los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria preexistente tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario pueden presentar una reagudización de la enfermedad subyacente.

Introducción

La inmunoterapia ha provocado un cambio paradigmático en el campo de la oncología. La idea de activar el sistema inmunitario del paciente para tratar el cáncer se remonta al cirujano William Coley, que administró una toxina bacteriana a pacientes con tumores inoperables y logró la remisión tumoral en algunos de ellos[1]. Este concepto permaneció relativamente olvidado durante la primera mitad del siglo XX, pero volvió a generar entusiasmo debido al éxito de dosis altas de infusiones de interleucina (IL) 2 como tratamiento del melanoma en la década de 1980[2]. En las dos últimas décadas este campo ha crecido exponencialmente, y los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) son la inmunoterapia del cáncer usada con más frecuencia en la actualidad. En este capítulo nos centramos en la relevancia de los ICI en reumatología, es decir, las reacciones adversas relacionadas con la inmunidad (RARI) reumáticas y el uso de ICI para tratar el cáncer en pacientes con enfermedad autoinmunitaria preexistente. Estos temas se contextualizan con una visión más amplia de los ICI y de toda la gama de RARI.

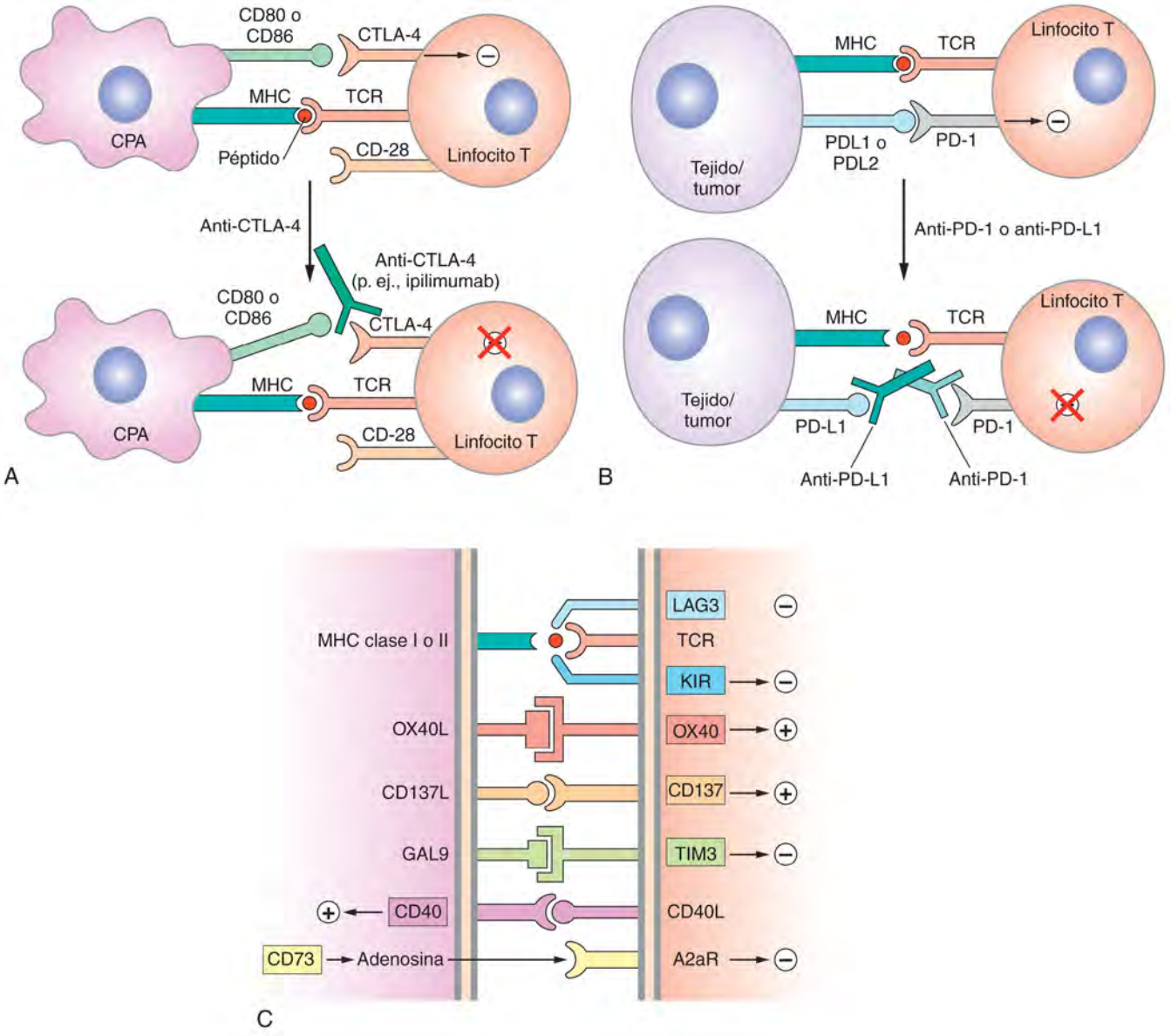
Mecanismo de acción de los inhibidores de los puntos de control inmunitario

Los ICI actúan en ligandos y receptores inhibidores en los linfocitos T, células presentadoras de antígeno y/o células tumorales (fig. 132.1A y B)[3]. Mediante bloqueo de señales coestimuladoras negativas, puede producirse la activación del linfocito T relativamente sin control[4]. Se cree que esto potencia las respuestas inmunitarias contra el tumor que pueden estar atenuadas por estimulación antigénica crónica o por otros factores en el microambiente tumoral. Los efectos del bloqueo de la proteína asociada a linfocito citotóxico 4 (CTLA-4) y de la muerte celular programada 1/ligando de muerte celular programada 1 (PD-1/PD-L1) no son idénticos, y en la actualidad se cree que estas terapias emplean mecanismos diferentes[5]. La inhibición CTLA-4 baja el umbral de expansión de los linfocitos T activados, pero datos recientes indican que la destrucción de los linfocitos T reguladores puede ser un factor clave de la respuesta antitumoral[6,7]. El bloqueo PD-1 o PD-L1 puede activar linfocitos T agotados, pero también puede bloquear los efectos inhibidores de las células dendríticas y de los linfocitos citolíticos naturales (NK)[5]. El primer ICI aprobado para uso en EE. UU., el ipilimumab, actúa en CTLA-4 en los linfocitos T. Otros fármacos aprobados posteriormente van dirigidos a PD-1 o a su ligando, PD-L1. Están en fase de desarrollo muchos otros fármacos dirigidos a puntos de control inmunitarios, como el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocito T 3, CD137 y gen de activación linfocítica 3 (fig. 132.1C). Estos fármacos se han estudiado solos o combinados con los ICI disponibles[4].

Otros tipos de inmunoterapia del cáncer

Los ICI, el foco de atención de este capítulo, son una clase farmacológica que actúa en el sistema inmunitario para tratar el cáncer. Los linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) son un tipo de inmunoterapia diferente en el que se manipulan genéticamente los

© 2022. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos



● **Fig. 132.1** (A) Los inhibidores CTLA-4 bloquean la interacción negativa entre CTLA-4 y CD80 o CD86, permitiendo la activación de linfocitos T. (B) Los inhibidores PD-1 y PD-L1 bloquean la interacción negativa entre PD-1 en los linfocitos T y PD-L1/PD-L2 en otras células. (C) Otros puntos de control inmunitario son dianas de terapias del cáncer en fase de investigación *(recuadros)*.

linfocitos T del paciente para reconocer antígenos en el tumor. Los linfocitos T CAR que reconocían los CD19 fueron los primeros aprobados para tratar la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos preB resistente y el linfoma difuso de linfocitos B grandes[8]. En la actualidad están realizándose estudios con linfocitos T CAR con dianas diversas en adultos con varias neoplasias malignas hematológicas[8,9], con la intención de aplicarlos a los tumores sólidos[10]. El síndrome de liberación de citocinas, que puede ser grave y causar hipotensión, es uno de los efectos secundarios principales y se trata principalmente con tocilizumab, un inhibidor del receptor de IL-6, y corticoides[8]. La neurotoxicidad es un efecto secundario infrecuente, pero potencialmente mortal, de los linfocitos T CAR[11]. En las últimas décadas se han desarrollado también varias vacunas contra el cáncer para tratar principalmente tumores sólidos, pero con resultados desalentadores[12]. Varios estudios clínicos han combinado vacunas contra el cáncer con ICI con la esperanza de aumentar las respuestas[13]. Antes se usaban infusiones de IL-2 en algunos cánceres, como el melanoma y el adenocarcinoma renal, pero han sido sustituidas por los ICI. Otros tipos de inmunoterapia estudiados por los oncólogos son los linfocitos que infiltran los tumores o la expansión de los linfocitos residentes tumorales en el laboratorio con transferencia de vuelta al mismo paciente[14].

Inhibidores de puntos de control inmunitario y sus usos en oncología

La primera indicación de los ICI fue el melanoma en estadio avanzado. La FDA estadounidense aprobó el ipilimumab para esta indicación en 2011. En la actualidad están aprobados en EE. UU. fármacos que bloquean CTLA-4, PD-1 y PD-L1, además del bloqueo combinado CTLA-4 y PD-1, para diversos tipos de tumores (tabla 132.1). El bloqueo CTLA-4 y PD-1 combinado en el melanoma en estadio avanzado consigue una tasa de supervivencia cercana al 60% a los 3 años[15]. El cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) es otra indicación de terapia ICI y es bastante más frecuente que el melanoma en estadio avanzado.

TABLA 132.1 ICI con dianas e indicaciones aprobadas por la FDA[a]

Fármaco/s	Diana	Año de aprobación (FDA)	Indicación(es)
Ipilimumab	CTLA-4	2011	Melanoma
Nivolumab	PD-1	2014	Melanoma, CPNM, ACR, linfoma de Hodgkin resistente, carcinoma urotelial, CECC
Pembrolizumab	PD-1	2014	Melanoma, CPNM, carcinoma urotelial, tumores sólidos con IMS-A, CECC, CHC
Atezolizumab	PD-L1	2016	Carcinoma urotelial, CPNM
Avelumab	PD-L1	2017	Carcinoma de células de Merkel, carcinoma urotelial
Durvalumab	PD-L1	2017	Carcinoma urotelial, CPNM
Cemipilab	PD-1	2018	Carcinoma espinocelular cutáneo avanzado
Ipilimumab/nivolumab	CTLA-4 y PD-1	2015	Melanoma, ACR

[a]Hasta noviembre de 2018.

ACR, adenocarcinoma renal; *CECC*, carcinoma epidermoide cabeza y cuello; *CHC*, carcinoma hepatocelular; *CPNM*, cáncer pulmonar no microcítico; *CTLA-4*, proteína asociada a linfocito citotóxico 4; *IMS-A*, inestabilidad microsatélite alta; *PD-1*, muerte celular programada 1; *PD-L1*, ligando de muerte celular programada 1.

La mejora de la supervivencia es más reducida que en el CPNM. La terapia combinada en pacientes con carga mutacional tumoral alta logra una tasa de supervivencia sin progresión del 42,6% a 1 año[16], y la monoterapia con nivolumab en CPNM avanzado consigue una tasa de supervivencia sin progresión del 19% a 1 año[17]. Otras indicaciones aprobadas son adenocarcinoma renal[18], linfoma de Hodgkin[19], carcinoma urotelial[20], carcinoma espinocelular cutáneo avanzado[21], carcinoma de células de Merkel[22] y cualquier tumor sólido con inestabilidad microsatélite[23] (una alteración genética que provoca una tasa elevada de mutación). Los ICI se usan en una fase más temprana de la enfermedad y en un número creciente de tipos de tumores. También se usan después de la resección de un melanoma de riesgo alto[24], y pueden utilizarse antes del tratamiento quirúrgico del CPNM[25].

Reacciones adversas relacionadas con la inmunidad (RARI)

Los efectos secundarios más relevantes de los ICI, denominados RARI, están relacionados con inflamación excesiva o mal dirigida que daña los tejidos no tumorales. El hecho de que el mecanismo general de efectos secundarios de los ICI esté muy relacionado con el mecanismo de eficacia deseado (aumento de actividad del sistema inmunitario) es singular entre muchas terapias del cáncer y puede complicar el tratamiento.

Espectro clínico de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad

La gama de presentaciones clínicas de RARI es muy diversa respecto a la gravedad, la relación temporal con la exposición al ICI y las estrategias terapéuticas. También son muy heterogéneas la prevalencia, la relación con el tipo de ICI y la relación con el tipo de tumor subyacente. Casi cualquier órgano puede presentar una RARI. Las RARI más frecuentes son trastornos dermatológicos, hasta en el 30% de los pacientes tratados con ICI, y el hipotiroidismo que afecta hasta al 20% de los pacientes[26]. Las RARI infrecuentes, pero potencialmente graves, son miocarditis, en menos del 1% de los pacientes con RARI, y efectos secundarios neurológicos, como síndrome de Guillain-Barré, encefalitis y miastenia grave[27]. Otras RARI son hepatitis, hipofisitis (inflamación de la hipófisis), pancreatitis, diabetes tipo 1, uveítis, neuropatía periférica y RARI parecidas a las enfermedades reumáticas típicas, que se exponen con detalle al final del capítulo. La gravedad de las RARI es muy diversa. La neumonitis y la colitis son potencialmente mortales en algunos pacientes, pero también pueden ser leves y autolimitadas. Asimismo, el exantema puede responder a la terapia tópica o puede ser grave como un síndrome de Stevens-Johnson[28] o una necrolisis epidérmica tóxica[29]. Algunas RARI, como la colitis y el exantema, suelen aparecer al inicio del tratamiento y otras, como la neumonitis y la artritis inflamatoria, aparecen en momentos diferentes[30,31]. La colitis y la hipofisitis son más frecuentes con la inhibición CTLA-4[32-34]. La neumonitis, el hipotiroidismo y el vitíligo son más frecuentes con la inhibición PD-1[31,33]. En los pacientes con melanoma son más frecuentes las RARI dermatológicas y digestivas que la neumonitis[33].

Mecanismos probables de las reacciones adversas relacionadas con la inmunidad

Los mecanismos subyacentes en las RARI no se conocen bien en los distintos sistemas orgánicos. Debido a las diferencias en la presentación clínica y en las respuestas a determinadas terapias inmunodepresoras, es probable la contribución de varios mecanismos. A continuación se hace un resumen de los mecanismos probables de las RARI y de los datos que apoyan estos mecanismos.

- Lesión inflamatoria mediada por citocinas: las concentraciones séricas de IL-17 antes del tratamiento con ICI y a las 6 semanas de tratamiento se correlacionan con la aparición de una colitis grave[35]. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y los inhibidores del receptor de IL-6 son tratamientos efectivos de RARI como la colitis, la neumonitis, la artritis inflamatoria y la polimialgia reumática.
- Expresión de CTLA-4 o PD-1/PDL-1 en el tejido diana: CTLA-4 se expresa en el tejido hipofisario, el tejido diana de la hipofisitis[36]. Aunque la hipofisitis es más frecuente con los inhibidores CTLA-4, también está presente en pacientes tratados con fármacos antiPD-1 o antiPDL-1, por lo que la reactividad cruzada con el tejido no es el único mecanismo implicado.
- Reconocimiento de antígeno compartido por los linfocitos T: la secuenciación del receptor de linfocitos T del miocardio, el músculo esquelético y el tumor de dos pacientes con miocarditis mostró

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que el clon de linfocitos T más prevalente en el músculo cardiaco era abundante también en el músculo esquelético y estaba presente en el tejido tumoral[37]. La aparición de vitíligo se ha relacionado con una respuesta tumoral positiva a los ICI en el melanoma[38,39], probablemente por una respuesta inmunitaria común contra los melanocitos en la piel sana y en las células del melanoma.

- Activación de autoinmunidad asintomática preexistente: varios pacientes con miastenia grave por ICI tenían anticuerpos contra el receptor de acetilcolina preexistentes[40]. Además, dos pacientes con artritis inflamatoria que tenían anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA) antes de la terapia ICI presentaron una artritis inflamatoria sintomática solo después del tratamiento[41].
- Alteraciones del microbioma: las alteraciones de la flora de la mucosa digestiva o de otras mucosas pueden influir también en la aparición de RARI. Por ejemplo, una alteración concreta del microbioma previo del colon (al inicio de la terapia ICI) es más frecuente en los pacientes que presentan colitis por ICI que en otros pacientes tratados con ICI[42]. Este hallazgo está investigándose a fondo en el melanoma y en el CPNM, y también cómo puede influir el microbioma en la respuesta del tumor a la terapia ICI.

Relación entre reacciones adversas relacionadas con la inmunidad y respuesta tumoral

Se han publicado datos de diversos tipos de tumores que indican que la aparición de una RARI puede ser un factor pronóstico favorable de respuesta tumoral a la terapia. En un estudio con nivolumab en el melanoma se observó una tasa más alta de respuesta en los pacientes con RARI que en los pacientes sin RARI. La tasa de remisión tumoral fue más alta (80%) en los pacientes con una RARI de grado 3 o más[43]. En el CPNM, la aparición de RARI estaba asociada a mejora de la supervivencia en los pacientes con enfermedad avanzada o recurrente tratados con nivolumab[44]. En un análisis conjunto de los cánceres distintos del melanoma tratados con inhibidores PD-1, la tasa de respuesta global era más alta en los que presentaron RARI[43].

Reacciones adversas reumáticas relacionadas con la inmunidad

Las RARI pueden causar manifestaciones parecidas a muchas enfermedades reumáticas típicas. No obstante, hay diferencias importantes en el fenotipo clínico, autoanticuerpos y modalidades terapéuticas que en muchos casos distinguen las RARI reumáticas de las no causadas por ICI.

Epidemiología

No se ha registrado con precisión la prevalencia de RARI con fenotipos reumáticos en los estudios clínicos con ICI[45]. Las causas son diversas. En primer lugar, las reacciones adversas musculoesqueléticas tienen, por lo general, una variedad de códigos en los sistemas de gradación de las reacciones adversas para los estudios de oncología que pueden emplearse para describir las reacciones que en realidad eran una artritis inflamatoria, polimialgia reumática o miositis (p. ej., artralgia, artritis, tumefacción articular, periartritis, mialgia). En segundo lugar, las RARI reumáticas no son graves ni potencialmente mortales, por lo general, según la gradación de reacciones adversas en oncología y por este motivo es menos probable que se notifiquen. Los datos epidemiológicos proceden principalmente de estudios retrospectivos en hospitales individuales o con bases de datos de notificación de reacciones adversas farmacógenas. La artritis inflamatoria es la RARI reumática más frecuente, con una prevalencia estimada del 3-7% en estudios retrospectivos[46,47]. Esta cifra puede subestimar la prevalencia real debido a la ausencia de concienciación previa ante la artritis inflamatoria como efecto secundario de los ICI. La miositis afecta a menos del 1% de los pacientes tratados con ICI[48]. No se han calculado con precisión las tasas de arteritis de células gigantes, síndrome seco, otros tipos de vasculitis y esclerodermia por tratamiento ICI.

Artritis inflamatoria

La artritis inflamatoria (AI) por terapia ICI se publicó por primera vez en la bibliografía reumática en 2015[49]. Desde entonces se han realizado numerosos estudios retrospectivos que detallan las manifestaciones clínicas y las respuestas al tratamiento[34,41,46,50-56]. La artritis inflamatoria por ICI puede tener una presentación clínica diversa. El cuadro clínico es diferente al de la artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica u otras espondiloartropatías. En una serie, la mayoría de los pacientes consultaron por afectación de una articulación grande, pero hasta una tercera parte de los pacientes presentaban afectación clínica inicial de las articulaciones pequeñas de los dedos de las manos y de las muñecas[34]. Los pacientes pueden tener también una evolución aditiva empezando por una mono- u oligoartritis que más adelante se convierte en poliartritis. Varios grupos han observado una afectación tendinosa relevante con tenosinovitis y entesitis (fig. 132.2A)[34,49-51]. También se ha observado artritis reactiva con uretritis y conjuntivitis concomitante[34,50]. Los pacientes pueden presentar rápidamente enfermedad erosiva pocos meses después del inicio de los síntomas[50]. También se ha observado dorsalgia y cervicalgia inflamatoria en algunos pacientes (fig. 132.2B)[50].

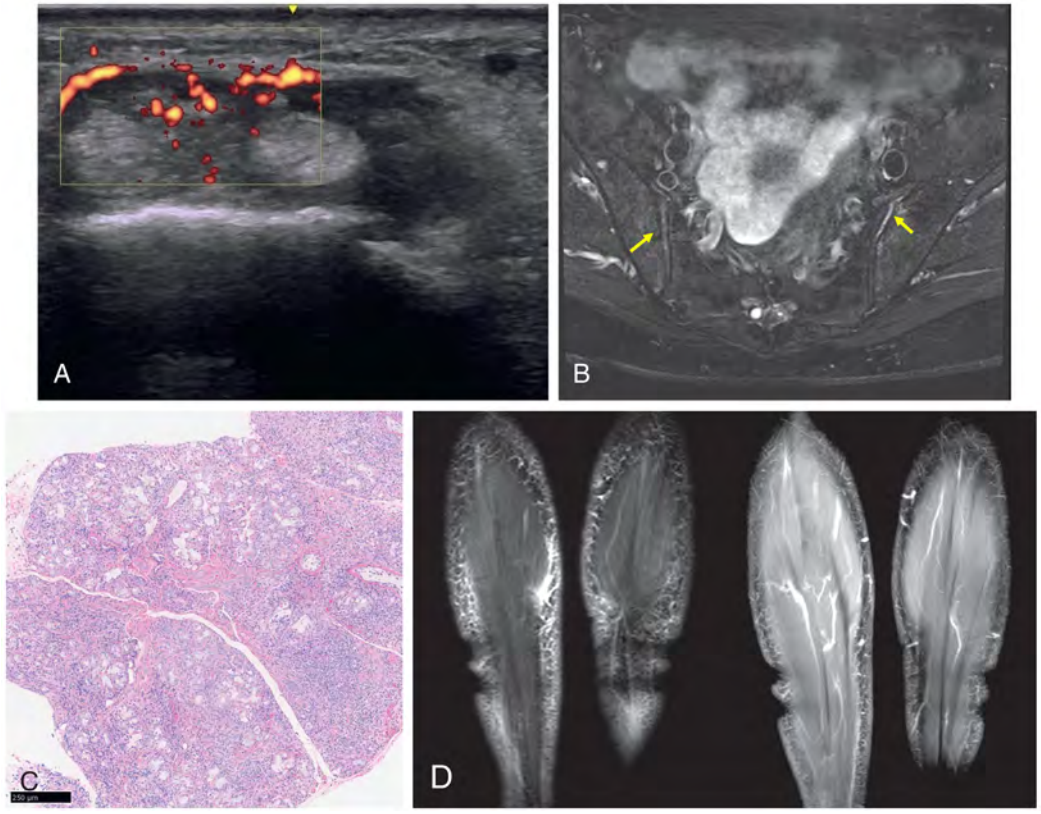
Los pacientes con artritis inflamatoria por ICI son seronegativos para los autoanticuerpos típicos como anticuerpos antinucleares, factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP)[34,55]. Se han publicado casos de pacientes seropositivos para FR y CCP, algunos con autoanticuerpos detectables en el suero obtenido antes de iniciar la terapia ICI[41]. Asimismo, el antígeno leucocítico humano (HLA) B27, el factor de riesgo genético principal de la espondilitis anquilosante, es negativo en la mayoría de los pacientes evaluados. Los marcadores inflamatorios están elevados en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. En un estudio, los pacientes con terapia combinada tenían unas concentraciones más altas de marcadores inflamatorios que los pacientes con monoterapia PD-1/PD-L1. Los pacientes con terapia combinada tienen más probabilidades de artritis inicial en la rodilla y de un fenotipo de artritis reactiva[34].

Se han realizado pruebas de imagen de la AI por ICI mediante RM y ecografía. Los hallazgos son diversos, como sinovitis positiva en Doppler, derrames, erosiones, tenosinovitis y entesitis en la ecografía musculoesquelética[50,51]. También se observan cambios parecidos de sinovitis, derrames y erosiones en la RM[50]. Un estudio evaluó la TC y la tomografía por emisión de positrones realizadas para estadificar el cáncer, que mostraban sinovitis en algunos pacientes antes de acudir para evaluación por reumatología[56].

Se desconocen los factores de riesgo de artritis inflamatoria por ICI. Puede aparecer con antiPD-1, antiPD-L1 o inhibición combinada PD-1/CTLA-4. Se ha observado en pacientes con diversos tipos de tumores desde el melanoma y el CPNM hasta el cáncer prostático y el linfoma de Hodgkin. Un estudio preliminar indica que tener un alelo del epítopo compartido HLA DRB1 puede asociarse a artritis inflamatoria por ICI[56a]. El tratamiento de la artritis inflamatoria por ICI se explica con detalle en el apartado siguiente. Es destacable que la artritis inflamatoria puede persistir después de acabar la terapia ICI y convertirse en un problema crónico.

Polimialgia reumática/arteritis de células gigantes

Se ha observado un síndrome similar a la polimialgia reumática (PMR) y arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes con terapia ICI. La PMR aislada es la presentación más frecuente, igual que en la PMR y la ACG típicas. Los pacientes pueden presentar dolor y rigidez en



● **Fig. 132.2** Espectro clínico de la AI inducida por ICI. (A) Tenosinovitis positiva en Doppler de los tendones extensores de la muñeca en una imagen ecográfica de un paciente con AI inducida por ICI. (Imagen por gentileza de la Dra. Jemina Albayda, Johns Hopkins Rheumatology Division.) (B) Sinovitis sacroiliaca bilateral en la RM de un paciente con dolor de espalda inflamatorio y AI inducida por ICI (imagen en T2). (C) Biopsia de una glándula salival menor de un paciente con sialoadenitis autoinmunitaria asociada a ICI. Esta biopsia es de un paciente con carcinoma tímico metastásico que presentó un síndrome seco grave durante el tratamiento con avelumab. Se observa un infiltrado linfocítico difuso asociado a necrosis celular acinar extensa y pérdida del epitelio ductal. Estos hallazgos histopatológicos son distintos de los del síndrome de Sjögren, en el que los infiltrados linfocíticos son focales y periductales habitualmente y no se observa necrosis aguda del epitelio acinar ni ductal. (Microfotografía por gentileza de los Drs. Alan Baer y Blake Warner, National Institute of Dental and Craniofacial Research). (D) Imagen de miositis en la RM: imágenes frontales en secuencia STIR (inversión-recuperación con tau corto) *(izquierda)* y en T1 con contraste y supresión grasa *(derecha)* en las que se observan cambios focales de miositis y fascitis del gemelo derecho y el sóleo. También hay cambios edematosos subcutáneos. (D, tomado de Narvaez J, Juarez-Lopez P, Lluch J, et al.: Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy. *Autoimmun Rev* 17[10]:1040-1045, 2018.)

la cadera y/o el hombro y la mayoría tienen marcadores inflamatorios altos[41,55]. Se ha descrito un síndrome clínico con características de PMR y afectación de articulaciones más pequeñas por artritis inflamatoria[57]. Se ha observado PMR y ACG relacionadas con inhibición CTLA-4 y PD-1[55,58,59]. Los síntomas de la ACG pueden ser cefalea, dolor a la palpación del cuero cabelludo, claudicación mandibular y alteraciones visuales como amaurosis fugaz con o sin síntomas de PMR[58,59]. Los marcadores inflamatorios están elevados en todos los casos confirmados de ACG por ICI, con una proteína C reactiva de hasta 296 mg/l[58,59]. Las biopsias de la arteria temporal muestran signos de ACG, como proliferación de la íntima, arteritis y desorganización de la lámina elástica[58]. La biopsia de la arteria temporal es importante ante la sospecha de ACXG porque, si se confirma el diagnóstico, puede ser recomendable suspender la terapia ICI.

Síndrome seco

Se ha observado xerostomía y xeroftalmía ocular, intensas a menudo, en el contexto de terapia ICI[50,55,60]. La mayoría de estos pacientes no tenían anticuerpos antiRo no antiLa, pero, al igual que en la artritis inflamatoria, también se han identificado pacientes seropositivos. La xerostomía es con frecuencia el síntoma más prominente. Las biopsias de las glándulas salivales menores muestran inflamación distinta de la observada en el síndrome de Sjögren primario (fig. 132.2C). Se ha identificado un paciente con parotiditis que respondió a los corticoides. Otro paciente tenía una neuropatía sensitiva y signos de síndrome de Sjögren en la biopsia de glándula salival[61].

Miositis

Las miopatías inflamatorias por ICI son un efecto secundario infrecuente, pero que va en aumento. La mayoría son más parecidas a la polimiositis[62-68] sin los exantemas cutáneos típicos de la dermatomiositis, pero se han observado varios casos de dermatomiositis[69,70]. Igual que en la PMR/ACG, se ha observado miositis con bloqueo CTLA-4 y PD-1/PD-L1. La presentación más frecuente es la debilidad muscular proximal, pero también puede causar debilidad distal, debilidad respiratoria, debilidad cervical y miocarditis concomi-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tante. La concentración de creatina-cinasa está elevada, de 500 a más de 16.000 U/l. Algunos pacientes pueden presentar rabdomiolisis[66]. La miositis puede acompañarse de fascitis, que puede ser bastante dolorosa, igual que en las miopatías inflamatorias típicas[71]. La RM puede mostrar inflamación de la fascia o de los músculos afectados (fig. 132.2D). La electromiografía muestra patrones miopáticos, muchos de ellos indicativos de una miopatía irritable[68,72]. Las biopsias musculares han mostrado inflamación endomisial predominante, miopatía necrosante y solo un paciente con un patrón parecido a la dermatomiositis[68,72,73]. Los anticuerpos específicos de miositis son negativos[67,68]. Igual que otras RARI, están investigándose los factores de riesgo específicos de miositis. Un estudio mostró que la linfopenia y los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina previos estaban asociados a aparición de miositis después de tratamiento PD-1[67]. No se han identificado otros factores de riesgo. Además, se han identificado pacientes con solapamiento con miastenia grave/miositis y solapamiento con miocarditis. Es muy importante tenerlo en cuenta en pacientes con compromiso respiratorio[63,64].

Otras vasculitis

Hay pocas descripciones de vasculitis de un solo órgano en el útero[74] y en la retina[75], y también de vasculitis sistémica asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos[76] en pacientes tratados con ICI. También se han publicado casos clínicos de aortitis y periaortitis por ICI[77,78].

Esclerodermia

Se han identificado pocos pacientes con cambios cutáneos similares a la esclerodermia con afectación cutánea difusa y escasa[79-81]. Uno de estos pacientes con afectación cutánea difusa tenía una puntuación Rodnan Skin Score modificada de 28, que mejoró con prednisona y micofenolato[80]. En 3 pacientes se analizaron los autoanticuerpos antinucleares, anticentrómero, antirribonucleoproteína y antitopoisomerasa que eran negativos[79,80]. No se ha observado afectación de órgano interno (p. ej., neumopatía intersticial o hipertensión pulmonar) compatible con esclerosis sistémica en pacientes tratados con ICI, excepto un paciente con fenómeno de Raynaud de inicio reciente asociado a cambios cutáneos[79].

Pseudosarcoidosis

A menudo se solicita a los reumatólogos que valoren una sarcoidosis, sobre todo en pacientes con enfermedad extrapulmonar. La afectación pulmonar comprende adenopatías hiliares y mediastínicas e infiltrados intersticiales (opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento intersticial)[82-85]. Las lesiones cutáneas son pápulas o nódulos eritematosos, con inflamación granulomatosa en las biopsias[82,83]. Hasta ahora, no se ha observado artropatía sarcoidea, afectación hepática ni afectación de otros órganos por ICI.

Otros

Los reumatólogos pueden enfrentarse a diversos síndromes clínicos diferentes en pacientes tratados con ICI. Un paciente tratado con pembrolizumab presentó fascitis eosinófila, caracterizada por engrosamiento cutáneo en los brazos, mialgia, edema fascial en la RM y eosinofilia periférica[86]. Se han publicado varios casos de sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fóvea (RS3PE) en pacientes tratados con ICI[87,88]. Hace poco tiempo se ha descrito la osteoporosis acelerada con fracturas por compresión y lesiones óseas de resorción local en pacientes tratados con ICI[89]. Además, se ha descrito un síndrome vascular distal parecido a la vasculopatía periférica de la esclerodermia en un paciente tratado con ICI[90].

Curiosamente, solo se ha publicado un caso de nefritis lúpica por terapia ICI[91]. Se ha descrito con más frecuencia el lupus cutáneo subagudo, pero sin síntomas sistémicos acompañantes claros[92-94]. La ausencia de lupus eritematoso sistémico en las RARI reumáticas es sorprendente y puede indicar diferencias en la patogenia entre el lupus y otros trastornos reumáticos.

Tratamiento de las reacciones adversas reumáticas relacionadas con la inmunidad

Principios generales de tratamiento

Por lo general, los oncólogos basan el tratamiento en la gravedad de la RARI, definida por los National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Las reacciones grado 1 son leves; las grado 2 son moderadas y pueden afectar a actividades cotidianas; las grado 3 son graves e incapacitantes (afectan al cuidado personal), y las grado 4 son potencialmente mortales. En las reacciones grado 3 o más siempre se suspenden los ICI y, por lo general, no vuelven a emplearse.

La American Society of Clinical Oncologists, la National Comprehensive Cancer Network y la Society for Immunotherapy of Cancer han publicado unas directrices de tratamiento de diversas RARI, como las RARI reumáticas[95-97]. Las directrices relevantes para los reumatólogos son: artritis inflamatoria, síndrome similar a la polimialgia y miositis/mialgia.

El tratamiento inicial de una RARI de moderada a grave en general (no específicamente de las RARI reumáticas) consiste en corticoides a dosis de 0,5 a 2 mg/kg. Si los corticoides no son efectivos, deben valorarse otros tipos de inmunodepresión. La tabla 132.2 resume las clases principales de inmunodepresión/modulación que pueden ser apropiadas para tratar las RARI reumáticas, sus riesgos y beneficios probables, y su uso previo en el tratamiento de las RARI.

Tratamiento de la artritis inflamatoria

El tratamiento de la artritis inflamatoria por ICI es el mejor descrito de todas las RARI reumáticas, y por este motivo puede servir como ejemplo para analizar el tratamiento de los distintos grados de gravedad y persistencia. En la artritis inflamatoria leve con síntomas que no interfieren en las actividades cotidianas pueden emplearse antiinflamatorios no esteroideos a demanda, gel tópico de antinflamatorio no esteroideo o corticoides intraarticulares. Todos pueden mantenerse mientras el paciente recibe la terapia ICI. En la artritis inflamatoria moderada se emplean corticoides a dosis iniciales más bajas que en otras RARI. Algunos pacientes mejoran con 20 mg de prednisona diarios, igual que en la artritis inflamatoria típica, pero otros pacientes necesitan dosis mucho más altas, hasta 1 mg/kg. Si un paciente toma menos de 10-20 mg diarios de prednisona, muchos oncólogos mantienen el ICI en lugar de suspenderlo. Si el paciente necesita dosis más altas de corticoides, por lo general se suspende el ICI. Si no es posible reducir los corticoides a una dosis baja o suspenderlos en 4-6 semanas, debe utilizarse otro fármaco inmunodepresor. La elección depende de la gravedad y de las características clínicas de la artritis, de otras RARI que tenga o haya tenido el paciente y de los planes de uso futuro de ICI o de otros tratamientos del cáncer. Por ejemplo, si el paciente tiene una oligoartritis muy inflamatoria con colitis previa y el oncólogo quiere reintroducir un ICI, puede ser mejor una pauta corta de inhibidor TNF para controlar la artritis. El tocilizumab ha sido efectivo en el tratamiento de los pacientes con artritis inflamatoria inducida por ICI[54]. Si el paciente sigue con síntomas de artritis inflamatoria 3 meses o más después de suspender el ICI sin planes de retratamiento, puede ser apropiado empezar con metotrexato o leflunomida en los casos moderados, o con hidroxicloroquina o sulfasalazina en los casos más leves.

TABLA 132.2 Fármacos inmunomoduladores (no corticoides) para tratar las RARI reumáticas

Fármaco	RARI reumática en la que puede ser efectivo el fármaco	Tiempo hasta el inicio	Efecto en la respuesta tumoral	Uso previo en RARI
Hidroxicloroquina	Artritis inflamatoria Lupus cutáneo	Meses	Ninguno	Artritis inflamatoria
Sulfasalazina	Artritis inflamatoria	Semanas-meses	Ninguno	Artritis inflamatoria
Metotrexato	Artritis inflamatoria	Semanas-meses	Probablemente ninguno; se usa pemetrexed con ICI en cáncer pulmonar	Artritis inflamatoria
Leflunomida	Artritis inflamatoria	Semanas-meses	¿Efecto en función linfocitos T?	Artritis inflamatoria
Inhibidores del TNF Infliximab Adalimumab Etanercept	Artritis inflamatoria	Semanas	Hasta ahora ninguno, problema teórico relacionado con la supresión de la proliferación tumoral por TNF	Artritis inflamatoria Colitis Neumonitis
Inhibidores de la IL-6R Tocilizumab Sarilumab	Artritis inflamatoria PMR ACG	Semanas	Efectos en Th17; relevancia dudosa	Artritis inflamatoria
Secukinumab	Artritis inflamatoria Psoriasis	Semanas	Efectos en Th17; relevancia incierta para el mecanismo ICI, un paciente con pérdida de respuesta tumoral por secukinumab	Psoriasis Colitis
Ustekinumab	Artritis inflamatoria psoriasis	Semanas	Efectos en Th17; relevancia incierta para el mecanismo ICI	Psoriasis
Apremilast	Artritis inflamatoria Psoriasis	Semanas-meses	Probablemente ninguno	Psoriasis
Inmunoglobulina intravenosa	Miositis	Días-semanas	Probablemente ninguno	Miositis Miastenia Púrpura trombocitopénica idiopática
Micofenolato		Semanas	Efectos directos en la función de linfocitos T	Hepatitis Neumonitis
Azatioprina	Miositis	Semanas	Efectos directos en la función de linfocitos T	Hepatitis
Rituximab	Miositis Artritis inflamatoria	Semanas	Probablemente ninguno (aunque los linfocitos B pueden estar implicados en respuesta ICI)	Púrpura trombocitopénica idiopática
Abatacept	Artritis inflamatoria	Semanas	Problema con suspender ICI antiCTLA-4, efecto dudoso con inhibición PD-1/PD-L1	No
Tofacitinib	Artritis inflamatoria	Semanas	Problema por efectos generalizados incluyendo inhibición Th17	No

ACG, arteritis de células gigantes; *CTLA-4,* proteína asociada a linfocito citotóxico 4; *ICI,* inhibidores de puntos de control inmunitario; *IL,* interleucina; *PD-1,* muerte celular programada 1; *PD-L1,* ligando de muerte celular programada 1; *PMR,* polimialgia reumática; *RARI,* reacciones adversas relacionadas con la inmunidad; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Tratamientos específicos en otros síndromes

En el síndrome seco, el tratamiento es sintomático principalmente, centrado en la xerostomía y la xeroftalmía. Para la xerostomía se emplean sustitutos de la saliva y sialagogos, como la pilocarpina y la cevimelina, mientras que para la xeroftalmía se emplean gotas artificiales o tapones lagrimales. Es importante que estos pacientes acudan de manera regular al dentista y al oftalmólogo.

En la ACG y en la miositis, al principio se usan corticoides por lo general a dosis tan altas como 1.000 mg diarios de metilprednisolona. Los ICI se mantuvieron en todos los casos publicados.

En pacientes con miositis grave o resistente al tratamiento se ha usado inmunoglobulina intravenosa (IGIV)[68,98,99] y se ha probado la plasmaféresis[68,99] con poco éxito. Esto es especialmente relevante en los pacientes con compromiso respiratorio.

Preocupación por la inmunodepresión

Existe una preocupación teórica por el hecho de que el tratamiento de las RARI mediante inmunodepresión tenga un efecto desfavorable en la respuesta tumoral. Parece que no es así con el tratamiento con corticoides o con inhibidores TNF a corto plazo de las RARI en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con melanoma tratados con ipilimumab o nivolumab[100,101]. No obstante, datos recientes indican que el tratamiento con corticoides al inicio de la terapia ICI puede ser perjudicial. En un estudio de pacientes tratados con fármacos antiPD-1 y antiPD-L1 por CPNM, el uso basal de 10 mg o más de prednisona al día estaba asociado a peor tasa de respuesta global, supervivencia sin progresión de la enfermedad y supervivencia global[102]. No se han llevado a cabo estudios a más largo plazo con seguimiento de los pacientes durante años para evaluar la durabilidad de la respuesta y de los efectos de la inmunodepresión a largo plazo. Esto es especialmente importante para las RARI reumáticas porque puede ser necesaria una inmunodepresión más prolongada para tratarlas debido a la persistencia del fenotipo reumático.

Tratamiento interdisciplinario

El éxito del tratamiento de las RARI reumáticas depende de la colaboración entre el oncólogo, el reumatólogo y otros especialistas implicados (en pacientes con RARI múltiples). No existe consenso sobre la duración de la terapia ICI necesaria para lograr una respuesta prolongada en distintos tipos de tumores. Por este motivo, el oncólogo del paciente puede tener objetivos concretos de duración de la terapia que influyen en el plan de tratamiento del reumatólogo. La comunicación a tiempo y directa entre el reumatólogo y el oncólogo permite adaptar la terapia al cuadro clínico específico del paciente.

Enfermedad autoinmunitaria preexistente y uso de inhibidor de punto de control inmunitario

En diversas enfermedades reumáticas se ha observado relación entre autoinmunidad y cáncer[103]. Aunque un porcentaje alto de los pacientes con enfermedad autoinmunitaria tienen un riesgo más alto de determinados cánceres[104-109], fueron excluidos en la mayoría de los primeros estudios clínicos con ICI. Por este motivo, los pacientes con enfermedades como la AR o el lupus eritematoso sistémico y cáncer en estadio avanzado han recibido ICI principalmente como tratamiento de referencia. Como consecuencia, no existen datos prospectivos de los resultados y la seguridad de los ICI en estos pacientes. A continuación se hace un resumen de los datos publicados en la bibliografía, principalmente de estudios retrospectivos.

Los primeros estudios retrospectivos de pacientes con enfermedad autoinmunitaria preexistente evaluaron el melanoma, uno con 30 pacientes tratados con ipilimumab[110] y el otro con 52 pacientes tratados con fármacos antiPD-1[111]. Estos estudios agruparon juntas todas las enfermedades autoinmunitarias e incluyeron pacientes con AR, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, polimialgia reumática y otros trastornos diversos. En estos estudios, las tasas de reagudización de las enfermedades autoinmunitarias preexistentes eran del 27 y del 38%, respectivamente, mientras que el 33% de los pacientes tratados con ipilimumab y el 21% de los tratados con fármacos antiPD-1 tenían nuevas RARI grado 3 o más. Una serie multicéntrica de pacientes con CPNM y enfermedad autoinmunitaria preexistente tratados con fármacos antiPD-1/antiPD-L1 presentaron reagudizaciones en el 23% y otras RARI, en el 38%. Solo el 14% de la cohorte tuvo que suspender el tratamiento ICI por las RARI[112].

Una revisión bibliográfica sistemática de estudios retrospectivos y casos clínicos identificó 123 pacientes con autoinmunidad preexistente[113]. En este estudio, el 75% presentó una reagudización, el 25% una RARI nueva y solo el 17,1% tuvo que suspender la terapia ICI por reagudización o RARI. En general, la tasa de reagudización era más alta con inhibición PD-1/PD-L1, mientras que la tasa de RARI nueva era más alta con inhibición CTLA-4. El grupo más numeroso de pacientes con enfermedad reumática presentaba AR (N = 20). El 35% presentó solo una reagudización de la artritis, el 2% una RARI nueva y el 15% ambas.

Inmunodepresión concurrente

El 20% de los pacientes de la serie con cáncer de pulmón estaban recibiendo fármacos inmunomoduladores al empezar la terapia ICI, como corticoides, hidroxicloroquina, tofacitinib, mesalamina, sulfasalazina y apremilast[114]. El 37% de los pacientes de la serie con melanoma tratados con inhibidores PD-1 tomaban corticoides y/o fármacos para bajar la dosis de corticoides (leflunomida, hidroxicloroquina, apremilast, metotrexato, sulfasalazina, mesalamina). Debido al número reducido de pacientes y a la heterogeneidad del tratamiento inmunomodulador, no existe información sobre si el tratamiento inmunomodulador altera la respuesta tumoral a los ICI.

En resumen, aunque hay pocos datos del uso de ICI en pacientes con enfermedad autoinmunitaria, la tolerabilidad es buena en general y las reagudizaciones pocas veces provocaron una interrupción del tratamiento. Para tratar a los pacientes con una enfermedad autoinmunitaria preexistente y cáncer avanzado con terapia ICI, es fundamental una asistencia interdisciplinaria y una comunicación adecuada. Enseñar a los oncólogos los signos y los síntomas de una reagudización, las pruebas de laboratorio necesarias para una vigilancia regular y atender a los pacientes con más frecuencia mientras reciben la terapia ICI pueden ayudar a diagnosticar y a tratar sin demora las reagudizaciones.

La bibliografía de este capítulo puede consultarse también en ExpertConsult.com

Bibliografía

1. Wiemann B, Starnes CO: Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective, *Pharmacol Ther* 64(3):529-564, 1994.
2. Rosenberg SA: IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer, *J Immunol* 192(12):5451-5458, 2014.
3. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat Rev Canc* 12(4):252-264, 2012.
4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM: Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy, *Canc Cell* 27(4):450-461, 2015.
5. Sanmamed MF, Chen L: A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization, *Cell* 175(2):313-326, 2018.
6. Cha E, Klinger M, Hou Y, et al: Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients, *Sci Transl Med* 6(238), 2014.
7. Du X, Tang F, Liu M, et al: A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy, *Cell Res* 28(4):416-432, 2018.
8. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al: CAR T cell immunotherapy for human cancer, *Science (New York, N.Y.)* 359(6382):1361-1365, 2018.
9. Klausen U, Jorgensen NGD, Grauslund JH, et al: Cancer immune therapy for lymphoid malignancies: recent advances, *Semin Immunopathol* 41:111-124, 2019.
10. Knochelmann HM, Smith AS, Dwyer CJ, et al: CAR T cells in solid tumors: blueprints for building effective therapies, *Front Immunol* 9:1740, 2018.
11. Titov A, Petukhov A, Staliarova A, et al: The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicites, *Cell Death Dis* 9(9):897, 2018.
12. Tran T, Blanc C, Granier C, et al: Therapeutic cancer vaccine: building the future from lessons of the past, *Semin Immunopathol*, 2018.
13. Marshall HT, Djamgoz MBA: Immuno-oncology: emerging targets and combination therapies, *Front Oncol* 8:315, 2018.
14. Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, et al: Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option, *J Immunother Cancer* 6(1):102, 2018.

15. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma, *N Engl J Med* 377(14):1345-1356, 2017.
16. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al: Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden, *N Engl J Med* 378(22):2093-2104, 2018.
17. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 373(17):1627-1639, 2015.
18. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma, *N Engl J Med* 373(19):1803-1813, 2015, http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/537/CN-01108537/frame.html.
19. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 372(4):311-319, 2015.
20. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer, *Nature* 515(7528):558-562, 2014.
21. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al: PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma, *N Engl J Med* 379(4):341-351, 2018.
22. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al: PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2016.
23. Le DT, Uram JN, Wang H, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency, *N Engl J Med* 372(26):2509-2520, 2015.
24. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma, *N Engl J Med* 377(19):1824-1835, 2017.
25. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al: Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer, *N Engl J Med* 378(21):1976-1986, 2018.
26. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA: Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018, *JAMA* 320(16):1702-1703, 2018.
27. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al: Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy, *Eur J Cancer* 60:210-225, 2016.
28. Salati M, Pifferi M, Baldessari C, et al: Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC, *Ann Oncol* 29(1):283-284, 2018.
29. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, et al: Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors, *Curr Probl Cancer* 41(2):125-128, 2017.
30. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A: Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab, *J Clin Oncol* 30(21):2691-2697, 2012.
31. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al: Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy, *J Clin Oncol* 35(7):709-717, 2017.
32. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade, *N Engl J Med* 378(2):158-168, 2018.
33. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al: Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review, *Ann Oncol* 28(10):2377-2385, 2017.
34. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al: Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen, *Semin Arthritis Rheum*, 2018.
35. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al: Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma, *J Immunother Cancer* 3:39, 2015.
36. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al: Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series, *Am J Pathol* 186(12):3225-3235, 2016.
37. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade, *N Engl J Med* 375(18):1749-1755, 2016.
38. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al: Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: a phase II study, *Canc Sci* 108(6):1223-1230, 2017.
39. Wen X, Ding Y, Li J, et al: The experience of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with metastatic melanoma: a retrospective case series, *Cancer Immunol Immunother, CII* 66(9):1153-1162, 2017.
40. Makarious D, Horwood K, Coward JIG: Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors, *Eur J Cancer* 82:128-136, 2017.
41. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al: Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment, *Ann Rheum Dis* 76(10):1747-1750, 2017.
42. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al: Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab, *Ann Oncol* 28(6):1368-1379, 2017.
43. Judd J, Zibelman M, Handorf E, et al: Immune-related adverse events as a biomarker in non-melanoma patients treated with programmed cell death 1 inhibitors, *Oncol* 22(10):1232-1237, 2017.
44. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer, *JAMA Oncol* 4(3):374-378, 2018.
45. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham 3rd CO, et al: Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature, *Arthritis Care Res* 69(11):1751-1763, 2017.
46. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al: Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies, *Cancer Immunol Immunother*, 2017.
47. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al: Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study, *Ann Rheum Dis* 77(3):393-398, 2018.
48. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML: PD-1 inhibitor-associated myopathies: emerging immune-mediated myopathies, *J Immunother*, 2017.
49. Chan MM, Kefford RF, Carlino M, et al: Arthritis and tenosynovitis associated with the anti-PD1 antibody pembrolizumab in metastatic melanoma, *J Immunother* 38(1):37-39, 2015.
50. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al: Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab, *Ann Rheum Dis* 76(1):43-50, 2017.
51. Inamo J, Kaneko Y, Takeuchi T: Inflammatory tenosynovitis and enthesitis induced by immune checkpoint inhibitor treatment, *Clin Rheumatol*, 2018.
52. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al: Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade, *Oncol* 22(6):627-630, 2017.
53. Smith MH, Bass AR: Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response, *Arthritis Care Res*, 2017.
54. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al: Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series, *Ann Rheum Dis* 76(12):2061-2064, 2017.
55. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, et al: Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity, *RMD Open* 3(1), 2017.
56. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, et al: Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy, *RMD Open* 4(2), 2018.
56a. Cappelli LC, Dorak MT, Bettinotti MP, et al: Association of HLA-DRB1 shared epitope alleles and immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 58(3):476-480, 2019.
57. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, et al: Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: a single center experience, *Semin Arthritis Rheum*, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

58. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ: Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4, *Arthritis Rheumatol* 66(3):768-769, 2014.
59. Micaily I, Chernoff M: An unknown reaction to pembrolizumab: giant cell arteritis, *Ann Oncol* 28(10):2621-2622, 2017.
60. Le Burel S, Champiat S, Routier E, et al: Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy, *Ann Rheum Dis* 77(3):468-470, 2018.
61. Ghosn J, Vicino A, Michielin O, et al: A severe case of neuro-Sjogren's syndrome induced by pembrolizumab, *J Immunother Cancer* 6(1):110, 2018.
62. Hunter G, Voll C, Robinson CA: Autoimmune inflammatory myopathy after treatment with ipilimumab, *J Can Sci Neurol* 36(4):518-520, 2009.
63. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, et al: Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab, *Canc Sci* 107(7):1055-1058, 2016.
64. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al: Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan, *Neurology* 89(11):1127-1134, 2017.
65. Yoshioka M, Kambe N, Yamamoto Y, et al: Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab, *J Dermatol* 42(10):1008-1009, 2015.
66. Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, et al: Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy, *Semin Arthritis Rheum*, 2018.
67. Mammen AL, Rajan A, Pak K, et al: Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopaenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1, *Ann Rheum Dis*, 2018.
68. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al: Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer, *Neurology* 91(10):e985-e994, 2018.
69. Kudo F, Watanabe Y, Iwai Y, et al: Advanced lung adenocarcinoma with nivolumab-associated dermatomyositis, *Intern Med* 57(15):2217-2221, 2018.
70. Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al: Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade, *JAMA Dermatol* 151(2):195-199, 2015.
71. Narvaez J, Juarez-Lopez P, LL. J, et al: Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy, Autoimmun Rev 17(10):1040-1045, 2018.
72. Vallet H, Gaillet A, Weiss N, et al: Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma, *Ann Oncol* 27(7):1352-1353, 2016.
73. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML: PD-1 inhibitor-associated myopathies: emerging immune-mediated myopathies, *J Immunother* 41(4):208-211, 2018.
74. Minor DR, Bunker SR, Doyle J: Lymphocytic vasculitis of the uterus in a patient with melanoma receiving ipilimumab, *J Clin Oncol* 31(20):e356, 2013.
75. Manusow JS, Khoja L, Pesin N, et al: Retinal vasculitis and ocular vitreous metastasis following complete response to PD-1 inhibition in a patient with metastatic cutaneous melanoma, *J Immunother Cancer* 2(1):41, 2014.
76. Rutgers A, van den Brom RRH, Hospers GAP, et al: Systemic vasculitis developed after immune checkpoint inhibition, *Ann Rheum Dis*, 2017.
77. Loricera J, Hernandez JL, Garcia-Castano A, et al: Subclinical aortitis after starting nivolumab in a patient with metastatic melanoma, *A case of drug-associated aortitis?, Clin Exp Rheumatol* 36:171, 2018.
78. Roy AK, Tathireddy HR, Roy M: Aftermath of induced inflammation: acute periaortitis due to nivolumab therapy, *BMJ Case Rep*:2017, 2017.
79. Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, et al: Scleroderma induced by pembrolizumab: a case series, *Mayo Clin Proc* 92(7):1158-1163, 2017.
80. Tjarks BJ, Kerkvliet AM, Jassim AD, et al: Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy, *J Cutan Pathol* 45(8):615-618, 2018.
81. Shenoy N, Esplin B, Barbosa N, et al: Pembrolizumab induced severe sclerodermoid reaction, *Ann Oncol* 28(2):432-433, 2017.
82. Reule RB, North JP: Cutaneous and pulmonary sarcoidosis-like reaction associated with ipilimumab, *J Am Acad Dermatol* 69(5):e272-273, 2013.
83. Lomax AJ, McGuire HM, McNeil C, et al: Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: case series and immunophenotypic analysis, *Int J Rheum Dis* 20(9):1277-1285, 2017.
84. Reddy SB, Possick JD, Kluger HM, et al: Sarcoidosis following anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapy for metastatic melanoma, *J Immunother* 40(8):307-311, 2017.
85. Danlos FX, Pages C, Baroudjian B, et al: Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma, *Chest* 149(5):e133-e136, 2016.
86. Khoja L, Maurice C, Chappell M, et al: Eosinophilic fasciitis and acute encephalopathy toxicity from pembrolizumab treatment of a patient with metastatic melanoma, *Cancer Immunol Res*, 2016.
87. Ngo L, Miller E, Valen P, et al: Nivolumab induced remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema in a patient with melanoma: a case report, *J Med Case Rep* 12(1):48, 2018.
88. Gauci ML, Baroudjian B, Laly P, et al: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome induced by nivolumab, *Semin Arthritis Rheum*, 2017.
89. Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO, et al: Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors affecting the skeleton: a seminal case series, *J Immunother Cancer* 6(1):104, 2018.
90. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, et al: Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade, *BMC Cancer* 17(1):327, 2017.
91. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B: Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis, *N Engl J Med* 361(2):211-212, 2009.
92. Michot JM, Fusellier M, Champiat S, et al: Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1, *Ann Rheum Dis*, 2018.
93. Liu RC, Sebaratnam DF, Jackett L, et al: Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by nivolumab, *Australas J Dermatol* 59(2):e15 2-e154, 2018.
94. Shao K, McGettigan S, Elenitsas R, et al: Lupus-like cutaneous reaction following pembrolizumab: an immune-related adverse event associated with anti-PD-1 therapy, *J Cutan Pathol* 45(1):74-77, 2018.
95. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline, *J Clin Oncol* 36(17):1714-1768, 2018.
96. Thompson JA: New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity, *J Natl Compr Canc Netw* 16(5s):594-596, 2018.
97. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al: Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) toxicity management working group, *J Immunother Cancer* 5(1):95, 2017.
98. Gandiga PC, Wang AR, Gonzalez-Rivera T, et al: Pembrolizumab-associated inflammatory myopathy, *Rheumatology* 57(2):397-398, 2018.
99. Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, et al: Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody, *J Immunother Cancer* 4:36, 2016.
100. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al: Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated

with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, *J Clin Oncol* 33(28):3193-3198, 2015.
101. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al: Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma, *J Clin Oncol* 35(7):785-792, 2017.
102. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al: Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 36(28):2872-2878, 2018.
103. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A: Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases, *Arthritis Rheumatol* 67(2):317-326, 2015.
104. Yang Z, Lin F, Qin B, et al: Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study, *J Rheumatol* 42(2):282-291, 2015.
105. Lu M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al: Non-lymphoma hematological malignancies in systemic lupus erythematosus, *Oncology* 85(4):235-240, 2013.
106. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al: Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study, *J Autoimmun* 42:130-135, 2013.
107. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al: Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis, *Arthritis Res Ther* 17:212, 2015.
108. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, et al: Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer, *Ann Rheum Dis* 77(8):1179-1186, 2018.
109. Shang W, Ning Y, Xu X, et al: Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies, *PloS One* 10(5), 2015.
110. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al: Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders, *JAMA Oncol1-7*, 2015.
111. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al: Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab, *Ann Oncol* 28(2):368-376, 2017.
112. Merchant MS, Wright M, Baird K, et al: Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors, *Clin Cancer Res* 22(6):1364-1370, 2016.
113. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al: Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review, *Ann Intern Med* 168(2):121-130, 2018.
114. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al: Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders, *J Clin Oncol* 36(19):1905-1912, 2018.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice alfabético

A

A77 1726. *Véase también* Teriflunomida
  concentración, 1016
  nivel de orotato, disminución, 1016
AAM. *Véase* Miositis, anticuerpos asociados (AAM)
AAPDN. *Véase* Autoinflamación, asociada a pirina con dermatosis neutrofílica (AAPDN)
AAS. *Véase* Ácido(s), acetilsalicílico (AAS)
Abaloparatida, tratamiento de la osteoporosis, 1829-1830
Abatacept
  efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
  modificadores de la respuesta biológica y, 587
  tratamiento
    de la artritis
      idiopática juvenil, 1919
      indiferenciada temprana, 1177
      reumatoide, 1078-1085, 1078*c*
        aspectos de seguridad, 1083-1084, 1083*c*
        estudios clínicos, 1079-1083, 1079*t*, 1079*c*, 1080*f*-1081*f*
        función en la actualidad, 1084, 1084*c*
        implicaciones, 1084-1085, 1084*c*
    de la policondritis recidivante, 1881-1882
    de otras enfermedades reumáticas, 1085-1086, 1085*c*
Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate (AIM), estudio
  fase con control doble ciego, 1080
  fase III, diseño del estudio, 1080*f*
  pacientes con respuesta, 1079*t*
Abatacept Study of Safety in Use with other RA therapies (ASSURE), estudio, 1083
Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders (ATTAIN), estudio
  fase con control doble ciego, 1081
  fase III, diseño del estudio, 1081*f*
  pacientes con respuesta, porcentaje, 1079*t*
Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate (AMPLE), estudio, 1082, 1082*t*
ABCG2, 1713
Abductor, disfunción, 786
abl cinasas, actividad tirosina cinasa, 1533
Abordaje en «sándwich», variaciones quirúrgicas, 102
Absceso paravertebral, 2011
Absentismo, actividad laboral y, 531
Absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA), osteoporosis y, 1823
ACA. *Véase* Acrodermatitis crónica atrófica (ACA)
ACAID. *Véase* Desviación, inmunitaria asociada a la cámara anterior (ACAID)
Accidente(s)
  cerebrovascular, riesgo (aumentado), 1429
  con vehículo de motor, lesión por latigazo, 552
Aceites de pescado, 433
  dosis antiinflamatorias, AINE, comparación, 1166*c*
  tratamiento
    de la artritis reumatoide, 1166
    de la artrosis, 1814
Aceleración, 81
Aceruloplasminemia, 2107
ACF. *Véase* Freund, adyuvante, completo (ACF)
ACG. *Véase* Arteritis, de células gigantes (ACG)
Ácido(s)
  acetilsalicílico (AAS)
    historia, 966
    inhibición de la ciclooxigenasa, 966
  amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propiónico (AMPA), 1152
  araquidónico (AA), 973
    activación plaquetaria, 264
    derivado de los fosfolípidos, 420, 422*f*
    metabolismo, vía(s)
      de la ciclooxigenasa, 422-424, 423*f*
      de la lipoxigenasa, 426, 427*f*
    metabolitos, 169, 1211-1212
      antiinflamatorio, artritis reumatoide, 1212
    precursor tetraenoico, 422
  ascórbico, producción, 1688-1689
  desoxirribonucleico (ADN), acceso al factor de unión al ADN, potenciación, 1488
  dihomo-γ-linolénico (DGLA)
    acciones antiinflamatorias, 433
    conversión, 427
    derivación, 420
  eicosapentaenoico (EPA), 973
  grasos
    amida hidrolasa (FAAH), 429-430
    bioquímica, 1156-1157, 1156*c*, 1158*f*
    esenciales, 1156
    n-3
      alimentarios, artritis reumatoide y, 1164-1167
      complejo principal de histocompatibilidad y, 1157
      enzimas catalíticas y, 1157
      equilibrio, inflamación, 1157
      expresión de moléculas de adhesión y, 1157
      gota y, 1169
      mediadores de resolución especializados y, 1157-1161
      producción de citocinas proinflamatorias y, 1157
    n-6, equilibrio, inflamación, 1157
    poliinsaturados (PUFA), 966
    vías metabólicas, 421*f*
  hialurónico (AH), 11
    inyecciones, tratamiento de la artrosis, 1811
    líquido sinovial, 27*f*, 28
    matriz del cartílago, 37*t*-38*t*, 38-39
    tipos de moléculas, 1811
  hidroxieicosatetraenoicos (HETE), 966
  hidroxiperoxieicosatetraenoico (HPETE), 426
  micofenólico (MPA), micofenolato mofetilo, 1037, 1037*f*
  nucleicos, amplificación, tuberculosis, 2016
  orgánicos, 1698
  prostanoico, 424
  ribonucleico (ARN)
    inmunocomplejos que contienen ARN, 1408-1409
    presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III, 582
  salicílico, historia, 966
  úrico (AU), 1687*c*
    como producto de degradación de la purina, 1689
    como señal de peligro, 1687-1688, 1688*f*
    control renal, 1118*f*
    cristales, activación del complemento y, 1701
    debilidad, 1700
    dieta y, 1698-1700, 1698*c*
    eliminación, por el tracto gastrointestinal, 1694
    estructura, 1690*f*
    evolución humana y, 1688-1689
    excreción, 1689
      renal, mecanismos, 1694-1695
      urinaria, medición durante 24 h, gota y, 1717
    generación, fructosa y, 1699*f*
    plasmático, excreción renal de urato, comparación, 1696*f*
    producción, 1687
      metabólica, 1687
    reabsorción renal, OAT y, 1694
    síntesis, 1692*f*
      endógena y eliminación, 1114*f*
  zoledrónico, tratamiento
    de la enfermedad de Paget, 1835
    de la osteoporosis, 1828
Acidosis
  orgánicas (metabólicas), 1697
  tubular renal, 1296
    tipo I, 1296
Aciduria mevalónica, 1681, 1757
ACIP. *Véase* Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), directrices, inmunizaciones
Acondroplasia, 1893
  dificultades psicosociales, 1893
  homocigota, 1887-1890
Acoplamiento, 64
  excitación-contracción, 70-71, 70*f*
ACR. *Véase* American College of Rheumatology (ACR)
Acrodermatitis crónica atrófica (ACA)
  borreliosis de Lyme y, 694
  enfermedad de Lyme y, 1998
Acromegalia, 2150
  manifestaciones musculoesqueléticas, 2150
  masa y calidad óseas, 2150
Acropaquias
  evidencia, 630
  osteoartropatía hipertrófica, 1845, 1846*f*, 1847
  tiroideas, 2152

Los números de página seguidos de la letra *f* indican figuras, los seguidos de la letra *t* tablas y los seguidos de la letra *c* cuadros.

ACTH. *Véase* Corticotropina (hormona adrenocorticotropa) (ACTH)
Actina, 21
  en los neutrófilos, 167
  F, 167
Activación
  de la superficie celular, 121-122
  extracelular, 121, 122*f*-123*f*
  intracelular, 121, 122*f*-123*f*
  policlonal, 214
Activador del plasminógeno
  de tipo tisular (tPA), 111
  de tipo urocinasa (uPA), 111
Actividad(es)
  de la vida diaria (cotidianas) (AVD), artritis reumatoide, 1277-1278
  enzimática, receptores con, 273-274
  física, afectación, 555
  laboral
    actividades físicas relacionadas, artrosis y, 553*t*
    discapacidad, factores psicosociales, importancia, 552-553
    enfermedades reumáticas relacionadas, 553-554, 553*t*
    lesiones musculoesqueléticas relacionadas, 551
      porcentaje, 551
    problemas en la parte baja de la espalda relacionados, 552
    riesgos relacionados, enfermedades reumáticas (relación), 554
    trastornos
      musculoesqueléticos relacionados, 551-553, 551*c*, 552*t*
      reumatológicos relacionados, 554, 554*t*
  vasoespástica, reducción, 1511
Actomiosina, ciclo de puentes cruzados, 73*f*
Actuación sobre objetivos específicos, concepto, fiabilidad de la prueba y su repetición y, 528
Acuaterapia, beneficios, 593
Acúmulo de activación supramolecular (SMAC), 189
Adalimumab, 1048, 1048*f*, 1049*t*
  efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
  tratamiento de la sarcoidosis, 2097-2098
ADAM. *Véase* Desintegrina y metaloproteinasa (ADAM)
ADAMTS. *Véase* Desintegrina y metaloproteinasa, con motivos de trombospondina (ADAMTS)
Adenosarcoma, 2183
Adenosina
  desaminasa 2 (DADA2), deficiencia, 1639-1640, 1765
  metotrexato y, 1008-1009
  monofosfato cíclico (AMPc), 166
  trifosfato (ATP)
    concentración, amortiguación, 74-76
    producción de pirofosfato y, 1775
Adherencia, receptores, *Staphylococcus aureus*, 1981
Adhesión(es)
  célula-matriz, 73, 74*f*
  mediada por moléculas, vía de señalización, 227-228
  moléculas
    angiogénesis y, 449-450
    efectos de los glucocorticoides, 992-993
    expresión, ácidos grasos n-3, 1157
    intercelular, 166-167
    linfocitos T sinoviales, 1204
    regulación, artritis reumatoide, 1226-1227
    vía de señalización, 276-277
Adicción, opioides, 1138-1139, 1138*t*
Adipocinas, 52
  efectos, 1159*t*
ADJUST. *Véase* Estudio(s), con abatacept, para determinar la eficacia en la prevención del desarrollo de AR de pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada (ADJUST)
ADN
  bicatenario (ADNbc), 880
  metilación, 393-394, 394*f*
    artrosis, 403
    enfermedades reumáticas y, 393
    expresión genética, inhibición, 394, 394*f*
  metiltransferasas (DNMT), 393-394
  monocatenario (mc), 884
Adresina de los ganglios linfáticos periféricos, 186-187
Adultos, miositis, aumento de la CK y, 1556
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), directrices, inmunizaciones, 1278-1279
Adyuvantes, 314
AEM. *Véase* Miositis, anticuerpos, específicos (AEM)
Afectación
  cardiaca
    arteritis de Takayasu y, 1610
    EMTC y, 1577
    esclerodermia y, 1523-1525
  cutánea, GPV, 1622
  extramuscular, 1565
  gastrointestinal, EMTC y, 1577
Aferentes, pérdida de la sensibilidad por causas mecánicas, 481-482
  sensibilización, 481-482
Aftas, 1668
  orales, 1668, 1668*f*
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 207, 1105
Agentes
  ahorradores de esteroides, tratamiento del lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez
    FARME, 1935
    productos biológicos, 1935
  alquilantes, FARME, uso, 585
  antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), 585-588, 586*t*-587*t*, 771
    análisis de liberación de interferón γ y, 2015
    artritis reumatoide, 913
    micobacterias no tuberculosas y, 2018
    rituximab, 1077
    tuberculosis y, 2013-2014
  biológicos
    efectos sobre las funciones de los neutrófilos, 178
    tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 1919-1920
      abatacept como, 1919
      inhibidores
        de la IL-1 como, 1919-1920
        de la IL-6 como, 1920
        del factor de necrosis tumoral como, 1919
    uso de las combinaciones, 1275
  con actuación intracelular, enfermedad reumática, 1091-1110.e5, 1091*c*
  baricitinib, 1101-1102, 1105
  espondilitis anquilosante, 1105
  evaluación analítica con inhibidores de la JAK, 1102-1103, 1103*t*
  evolución señalada por los pacientes, 1100, 1100*f*
  hallazgos radiográficos, 1099-1100
  inhibidores
    de la cinasa
      Janus (JAK), 1095-1105, 1096*t*
      MEK, 1094
      p38 MAPK, 1092-1093, 1093*f*
      PI3K, 1105-1106
    de la fosfodiesterasa, 1106-1107, 1107*f*
    de la tirosina cinasa
      de Bruton (BTK), 1105, 1106*f*
      esplénica, 1094-1095, 1094*f*
  LES, 1104-1105
  moduladores de la esfingosina 1-fosfato, 1106
  tofacitinib, 1095, 1095*f*-1096*f*, 1098*f*-1099*f*, 1099*t*, 1101
  vías de transducción de la señal, 1091-1092, 1092*f*, 1092*t*
  infecciosos, 1193-1195, 1193*c*
    bacterias, 1193-1194
    inflamasoma, articulación, 1195
    micobacterias, 1193-1194
    micoplasma, 1193-1194
    mimetismo molecular, 1194
    parvovirus, 1194
    proteínas DnaJ, 1194
    receptores tipo Toll, 1193
    virus, 1194-1195, 1476
      de Epstein-Barr, 1194
  intraarticulares, tratamiento de la artrosis, 1811
  uricosúricos, tratamiento de la gota, 1723, 1725
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, 899, 1237
agr, gen, *S. aureus*, 1981
Agrecanasa(s), 1229, 1777-1778
  1, 116-117
  2, 116-117
Agrecano, 1814
  degradación, 123-124
AGREE. *Véase* Estudio(s), con abatacept, de 2 años para evaluar la remisión y la progresión de la lesión articular entre personas con AR erosiva temprana, no expuestas previamente a MTX (AGREE)
Agregados inflamatorios endomisiales, linfocitos T, 1544-1545
AHAI. *Véase* Anemia, hemolítica, autoinmunitaria (AHAI), sospecha
AIAC. *Véase* Artritis, inducida, por anticuerpos contra el colágeno (AIAC), modelo de artritis y
Aicardi-Goutières, síndrome (SAG), 346, 1399-1400
  células dendríticas, 140
AICDA. *Véase* Citidina desaminasa inducida por activación (AICDA)
AIJ. *Véase* Artritis, idiopática juvenil (AIJ)
AIM, estudio. *Véase* Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate (AIM), estudio
AIM2, pirina, inflamasoma, 296
AINE. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
AIP. *Véase* Pristano, artritis inducida por (AIP)
AIRE. *Véase* Regulador(es), autoinmunitario (AIRE)
Alarminas, 43*f*, 52
Albright, osteodistrofia, 2155
Alcohol
  alteración de los lípidos, 1859.e1*t*
  consumo
    osteonecrosis, asociación, 1853-1854, 1859
    riesgo de artritis reumatoide y, 1162
Aldolasa, medición, 1556
Alelo(s)
  definición, 379*t*
  intercambio, 379-380
Alendronato
  sódico, tratamiento de la enfermedad de Paget, 1835
  tratamiento de la osteoporosis, 1827
Alfavirus, infección por, poliartritis y, 671-672
Alineación anómala, rodillas, artrosis, 1792
ALK. *Véase* Cinasa(s), similares al receptor de activina (ALK)
ALMS. *Véase* Aspreva Lupus Management Study (ALMS)
Aloantisuero, definición, 379*t*
Alodinia, 832
Alopecia, 1418
Alopurinol, 1113-1115, 1113*c*
  administración, 1114-1115
  ciclofosfamida y, 1035

contraindicaciones, 1115
dosis, 1114-1115
embarazo y, 1115
estructura química, 1113, 1114*f*
farmacología, 1114, 1117*t*
fertilidad y, 1115
función en la enfermedad reumática, 1113
indicaciones, 1113
interacciones, 1115
lactancia y, 1115
mecanismo de acción, 1113
toxicidad, 1115
tratamiento de la gota, 1723-1725
Alteraciones hematológicas, artritis reumatoide y, 1249-1250
Ambiente, genes y, artritis reumatoide, 1187
Amblyomma americanum, 1996-1997
AME. *Véase* Atrofia muscular espinal (AME)
Amenorrea, inducida por ciclofosfamida, 1823
American Association of Rheumatism, 1359
American College of Rheumatology (ACR), 529, 826
ACR50, respuesta, 1070, 1079-1080
ACR70, respuesta, 1071
artritis reumatoide
criterios de clasificación, 1242*t*, 1265
definiciones de la remisión, 1260*t*
recomendaciones terapéuticas, 1266*f*-1267*f*
clasificación de la fibromialgia, 827*t*
criterios
de clasificación
de la ACG, 1595
de la PMR, 1595
de las vasculitis por hipersensibilidad, 1654*t*
de la arteritis de Takayasu, 1608, 1609*t*
de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP), 1733*t*
radiológicos y clínicos para la artrosis, 1789, 1791*t*
granulomatosis
con poliangitis (GPA), criterios de clasificación, 1617
eosinofílica con poliangitis (GEPA), criterios de clasificación, 1617
lupus eritematoso sistémico, síndromes neuropsiquiátricos, 1427*t*
púrpura de Henoch-Schönlein, criterios de clasificación, 1655*t*
Amígdala, 484
Amiloide
A (AA)
amiloidosis, 2077-2087, 2077*c*
características clínicas, 2081, 2082*f*
complicación(es)
de la FMF, 1755
sistémicas, 1761
depósitos amiloides, 2077-2078
diagnóstico y pruebas diagnósticas, 2077-2081, 2079*f*, 2083-2084
epidemiología, 2079
factores de riesgo y trastornos subyacentes asociados, 2079
genética, 2079-2081
incidencia, 2079
patogenia, 2078
pronóstico, 2085
reactiva, 1761
sistémica adquirida, 2077
tratamiento, 2080*t*-2081*t*, 2084-2085
sérico (SAA), 2085
niveles, aumento, 908
respuesta de fase aguda y, 908
depósitos, 2077-2078
tinción con rojo Congo, 2077-2078
enfermedades infiltrativas, 696
Amiloidosis, 2078*f*, 2078*t*
AA reactiva, 1761
Aβ2M, 2077
AL, 2077
artritis reumatoide y, 1248
ATTR, 2077
biopsia tisular, 2077-2078
definición, 2077
hereditaria, 2083
por β2-microglobulina, 2082-2083
por transtiretina natural (ATTR), 2083
sistémica, cadenas ligeras, 2082
subtipos, 2082*t*
tratamiento complementario, 2084, 2084*t*
Aminas
contenidas en gránulos, 244-245
vasoactivas, contenidas en gránulos, 245
Aminoacil-ARN de transferencia (ARNt) sintetasas, 1542
Aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC), 1008
Aminopeptidasa
1 del retículo endoplásmico (ERAP-1), 1311, 1325-1326, 1666-1667
artritis idiopática juvenil y, 1907
genes, y espondilitis anquilosante, 1323
Amor, criterios, espondiloartropatía indiferenciada, 1352*t*
Amoxicilina, tratamiento de la artritis de Lyme, 2001-2003
AMPA. *Véase* Ácido(s), amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propiónico (AMPA)
AMPLE, estudio. *Véase* Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects with Background Methotrexate (AMPLE), estudio
ANA. *Véase* Anticuerpo(s), antinucleares (ANA)
Anaerobios, artritis séptica, 1980-1981
Anafilaxia, mastocitos, 246
Anafilotoxinas C3a, 411-412
Anakinra, 1055
eficacia, 1056-1057
estructura, 1055, 1055*f*
mecanismo de acción, 1055, 1055*f*
modificadores de la respuesta biológica y, 588
toxicidad, 1057
tratamiento
de la artritis
idiopática juvenil, 1919-1920
reumatoide, 1056
de la gota, 1057
de las enfermedades autoinflamatorias, 1056-1057
Analgésicos
antipiréticos, mecanismos, 968
enfermedad reumática, 1135-1155.e4, 1135*c*
antidepresivos como, 1143-1146, 1144*f*, 1145*t*-1146*t*
antiepilépticos como, 1146-1149, 1147*t*, 1149*f*
opioides como, 1136-1143, 1136*t*-1138*t*, 1142*f*
relajantes musculares como, 1149-1151, 1150*f*
tópicos, 1151
Anandamidas, 429-430, 430*f*
Anatomía musculoesquelética periférica, resonancia magnética, 948-949
Anatomía/fisiología ocular, 702-703, 703*f*
Ancianos
cartílago, cristales de calcio, 1775
confusión o mareo, AINE y, 1813
metotrexato, 1012
obesidad, factor de riesgo, 1771
reacciones medicamentosas, 980
tuberculosis esquelética, 2010
Anemia
drepanocítica, 2127-2128
afectación musculoesquelética, 2129-2131, 2129*t*
crisis dolorosa vasooclusiva como, 2129
dactilitis como, 2129-2130
metabolismo del hierro y, 2131
osteomielitis como, 2130
osteonecrosis como, 2130-2131
osteopenia y osteoporosis como, 2130
sinovitis aguda y artritis séptica como, 2130
trastorno del crecimiento como, 2130
características distintivas, 2128
enfermedad autoinmunitaria, 2132-2133
hemoglobina, 2127-2128
fenotipo, 2128
mano del niño con, 2130*f*
radiografía, 2130*f*
tratamiento, 2128-2129
hemolítica
autoinmunitaria (AHAI), sospecha, 1430-1431
microangiopática (AHMA), caracterización, 1431
Anergia, 215
Aneurismas aórticos abdominales, 766
Anexina
A1, 172
CII, 43-44
V, 43-44
Anfiartrosis, 1
Anfotericina B, tratamiento
de la coccidioidomicosis, 2023
de la esporotricosis, 2026
Angioblastos, 224
Angiogénesis, 445-454.e4, 445*c*
artritis reumatoide, 1225-1226, 1225*f*
hipoxia y, 450
mastocitos, 248
metabolismo celular y, 450-451
modificación por factores externos, 451
por ramificación, 446, 446*f*
reclutamiento transendotelial de leucocitos durante, 450
regulación de la migración de los leucocitos por las quimiocinas durante, 450
reguladores, 448-450, 449*t*
sinovial, 445-448
Angiostáticos, uso, 1226
Angiotensina II, 1493
receptor tipo 2, antagonistas, 1152
Angitis
amiloide cerebral, 1660
leucocitoclástica cutánea, 1653
primaria del sistema nervioso central (APSNC), 1659-1665, 1659*c*
análisis del líquido cefalorraquídeo, 1661
biopsia cerebral, 1661
características clínicas, 1659-1660, 1659*c*
criterios, propuesta, 1659-1660
diagnóstico, 1661, 1661*c*
diferencial, 1661-1663, 1662*t*
enfermedades
autoinmunitarias sistémicas, 1663
linfoproliferativas, 1663
epidemiología, 1659
estudios de imagen para la valoración de la vasculatura cerebral, 1661
evaluación radiológica, 1661
evolución, 1664, 1664*c*
genética, 1659
hallazgos analíticos, 1661
infecciones y, 1663
informes anatomopatológicos, 1660
no granulomatosa, 1661
presentación en forma de lesión ocupante de espacio, 1660
pruebas diagnósticas, 1661, 1661*c*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Angitis *(cont.)*
síndromes de vasoconstricción cerebral reversible, comparación, 1662, 1662*t*
subclasificación, propuestas, 1660
subtipos clínicos, 1660-1661
tratamiento, 1663-1664, 1663*c*
vasculitis sistémicas primarias y, 1662-1663
terminología, 1649
Anillo fibroso
componentes, 712
inervación, 712
posterior, señal intensa focal, 759
Aniones orgánicos, transportadores (OAT)
importancia, 1694
OAT4 y OAT10, 1694
Anisotropía, 639, 640*f*
ANKH
estructura proteica de membranas múltiples, modelo, 1736*f*
función, metabolismo del pirofosfato inorgánico (PP_i), 1736-1737
gen, asociación, 1733-1734
homocigosidad, 1737
mutaciones, 1737
heterogeneidad clínica, 1737
proteína transmembrana multipaso codificada por, 1736
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), evolución, 1334
Ankylosing Spondylitis spine MRI-activity (ASspiMRI-a), puntuación, 946-948
Anquilosis progresiva en el ratón, 1737
Antagonismo metabólico, inmunidad y, 374
Antagonista del receptor
de angiotensina (ARA), eficacia, 1526
de la interleucina
1 (IL-1), deficiencia (DIRA), 1764
36 (IL-36), deficiencia (DITRA), 1766
Antebrazo
condromatosis sinovial, 2175*f*
linfedema, 1363*f*
musculatura, tendones flexores largos (localización), 627
pronación/supinación, 627
Antepié, cirugía de fusión, 792-793
Anti-ADNasa B (ADB), 2069
Antibióticos
efecto sobre el microbioma, 358-359
tratamiento de la artritis
bacteriana, 1986
de Lyme, 2001-2003
Anticipación genética, 1666
Anticoncepción
«del día después», 1469
embarazo, 615, 616*t*
Anticuerpo(s), 199
anti-ADN, 881
bicatenario (anti-ADNbc), 1401
causa, 1433
pruebas, 880
anti-ARN polimerasa III, enfermedad cutánea difusa y, 1505
anticentrómero, pacientes con, 1505
anticinetocoro (centrómero), anticuerpos antinucleares y, 884
anticitoplasma de neutrófilos
de tinción perinuclear (P-ANCA), 1433
epidemiología, 1618-1619, 1963
factores desencadenantes, 1619
genética, 1619-1620
nomenclatura, 1617-1618, 1618*t*
patogenia, 1630
pronóstico, 1629-1630
tratamiento, 1625-1629, 1626*f*, 1964
antiestreptolisina O (ASO) estreptocócica, 2069
antifosfolípidos (aPL), 608-609, 608*c*
control, 609
evolución fetal y neonatal, 609
presencia, 1449-1450, 1461*t*
pronóstico materno, 609
recomendaciones terapéuticas, 1467*t*
trombosis y lesión placentaria relacionadas, mecanismo, 1462*f*
antiglucosa-6-fosfato isomerasa, 902-903
antihistona (nucleosoma), anticuerpos antinucleares y, 881
anti-HMGCR, 1542
anti-Jo-1, niveles, actividad de la enfermedad y, 884
anti-La/SS-B
antinucleares, 883
función patógena y, 1290-1291
antimalondialdehído-acetaldehído (anti-MAA), 901
anti-MDA5, pacientes positivos, características clínicas, 1551*f*
anti-Mi-2, dermatomiositis juvenil, 1946
anti-MJ, dermatomiositis juvenil, 1946
antinucleares (ANA), 875-889, 875*c*
antecedentes, 875-876, 875*c*
anti-Ro/SS-A, 883
función patógena y, 1290-1291
impacto, 683
características diagnósticas, 877*t*-878*t*
detección, métodos, 879-880, 879*c*
inmunoanálisis enzimático, 880
inmunofluorescencia, 879, 879*f*
otros métodos de análisis, 880
pruebas con anticuerpos anti-ADN, 880
determinación, utilidad clínica, 886-887, 887*f*
enfermedades asociadas, 876*t*, 881-886, 881*c*
esclerosis sistémica (esclerodermia), 883-884, 883*t*
lupus eritematoso sistémico, 877*t*-878*t*, 881-883
miopatías inflamatorias, 884-885, 885*t*
síndrome(s)
de Sjögren, 885, 886*t*
de solapamiento, 885-886
fluorescentes (FANA)
especificidades de la esclerosis sistémica, 879*f*
historia, 875
interpretación, 880-881, 880*c*
patrón, 880
título, 881
positividad, artritis idiopática juvenil oligoarticular, 1913
relevancia, patogenia de la enfermedad, 876, 876*c*
título negativo, 1507-1508
antipolimiositis esclerodermia (anti-PM-Scl), anticuerpos antinucleares y, 884
antiproteína(s)
carbamiladas (anti-CarP), 901
citrulinada (ACPA), 893-896, 1182-1183, 2044
artritis reumatoide, 1188-1191, 1189*f*-1190*f*
detección preclínica, 894-895
determinación de los anticuerpos, 893
relevancia clínica, 894
antiqueratina, artritis reumatoide, 890-891
anti-RNP, 1570
antirribonucleoproteínas nucleares pequeñas, anticuerpos antinucleares y, 881-882
antirribosoma, anticuerpos antinucleares y, 883
anti-Smith, 1407
anti-snRNP U2, especificidades, 885
anti-SRP, dermatomiositis juvenil, 1946
antitopoisomerasa I
anticuerpos antinucleares y, 884
autoanticuerpos, 1505
positivos, 1518
anti-U3-RNP (fibrilarina)
enfermedad difusa asociada, 1505-1506
presencia, 1522
Borrelia burgdorferi, 1999
detección, líquido cefalorraquídeo, 2001
EIA, 2000
dímero aPL-β_2 GP1, unión, 1463
implicaciones mecanicistas en las proteínas con modificación postraslacional, 901
proteínas citrulinadas, 890-893
representación esquemática, 200*f*
Antidepresivos, 1143-1146
actividad, medicamentos con, 835
eficacia analgésica, 1145*t*
estructuras químicas, 1144*f*
inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, 1146, 1146*t*
tricíclicos, 1144, 1145*t*
efectos adversos, 1144
farmacodinámica, 1145*t*
interacciones medicamentosas, 1147*t*
Antiepilépticos, 1146-1149
mecanismo de acción, 1147*t*, 1148
Antifactor perinuclear (APF), artritis reumatoide, 890-891
Antigenicidad, inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1051
Antígeno(s)
asociado a la función de los linfocitos 1, 167
citrulinados, artritis reumatoide
generación, 895-896
producción, mecanismo, 900
extraarticulares, autoinmunidad, 1192
extraños, reactividad cruzada de los anticuerpos, 217*t*
leucocíticos humanos (HLA), 1666
artritis idiopática juvenil y, 1907
dermatomiositis juvenil y, 1943
gen(es), 1288*t*
HLADQ, 2066
HLA-A26, 1666-1667
HLA-ABC, tinción, 1545*f*
HLA-B27, 1308-1309, 1310*f*, 1323-1325
alelo, y artritis relacionada con entesitis, 1909
artritis, 666
reactiva asociada al VIH, 2034-2035
espondiloartritis juvenil, 1914
homodímeros, 1310-1311
mal plegamiento de las proteínas, 1310
HLA-B51, 1666
HLA-DR
artritis reumatoide, 1183-1184, 1184*t*
policondritis recidivante y, 1877
HLA-DR1, 2065-2066
HLA-DRB1, alelos del epítopo compartidos, 383-384, 383*t*
isotipos, correlación funcional, 383
moléculas
de clase I, función, 1323
función, 1540
sarcoidosis y, 2089
tipificación de *HLA-B*5801*, gota y, 1717
métodos de recuperación, disponibilidad, 847
nuclear (es)
de células en proliferación (PCNA), autoantígenos asociados a la cromatina, 881
extraíbles (ENA), 880
antígeno Sm, 1431-1432
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 177
administración del medicamento, vías, 972
asma, 978-979
clasificación, 968, 969*t*-970*t*, 971*f*, 1812*t*
combinación de fármacos, 972
confusión o mareo en los ancianos, 1813
dosificación, 968-972, 969*t*-970*t*, 971*f*

dosis antiinflamatorias de aceite de pescado, comparación, 1166*t*
efectos
adversos, 966, 974-980
cardiovasculares, 977-978, 978*t*
conducto arterioso, cierre, 978
insuficiencia cardiaca, 978
clínicos, 965
hematológicos, 979
hepáticos, 978
óseos, 979
renales, 976-977
efectos sobre los electrolitos, 977
hipertensión, 977
insuficiencia renal aguda, 977
necrosis papilar, 977
nefritis intersticial, 977
nefropatía crónica, 977
sobre el SNC, 979
sobre el tracto gastrointestinal, 974-976
colitis, 976
dispepsia, 975
efectos adversos, 1812-1813, 1812*t*
gastritis, 975-976, 975*f*, 976*t*
lesión
del intestino delgado, 976
esofágica, 976
úlcera gastroduodenal, 975-976, 975*f*, 976*t*
sobre la función ovárica y uterina, 979
terapéuticos, 972-973
analgésicos, 972
antiinflamatorios, 972
antipiréticos, 972
antiplaquetarios, 973
quimioprevención del cáncer, 973
embarazo y, 612
farmacología, 968-972, 969*t*-970*t*, 971*f*
interacciones
entre fármacos, 980
farmacológicas en personas mayores, 980
metabolismo, 968
neutrófilos y, efectos, 177
pretratamiento intratecal con, 487
reacciones
alérgicas, 979
medicamentosas, personas de edad avanzada, 980
retención de sodio, 1813
selección, 980-981, 981*t*
sobredosis, 979-980
tratamiento
de la artritis
idiopática juvenil, 1918
reactiva, 1349-1350
asociada al VIH, 2035
reumatoide, 1264
de la artrosis, 1812-1813
de la dermatomiositis juvenil, 1943
de la enfermedad de Paget, 1835
de la espondilitis anquilosante, 1337
de la fiebre reumática, 2071
de la gota, 1722
de la HEJD, 1845
de la osteoartropatía hipertrófica, 1847
de la policondritis recidivante, 1881
de las enfermedades reumáticas, 965
del lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1935
variabilidad farmacológica, 971-972
Antimetabolitos, uso, 584
Antioxidantes, 1159
artritis reumatoide, 1167
Antipalúdicos, 1022-1025, 1022*c*
absorción, 1023
acciones, 1015*t*
artritis reumatoide, 1023-1024
biodisponibilidad, 1023
contraindicaciones, 1025
distribución, 1023
dosificación, 1024
efectos adversos
cardiovasculares, 1025
dermatológicos, 1024
gastrointestinales, 1025
metabólicos, 1025
neuromusculares, 1024
oftalmológicos, 1024
eficacia, 1015*t*
eliminación, 1023
embarazo, 612, 1025
estructura química, 1022
farmacología, 1023-1024
fertilidad, 1025
hidroxicloroquina, acciones, 1022-1023
indicaciones, 1023-1024
interacciones medicamentosas, 1025
lactancia y, 1025
lupus
discoide, 1024
eritematoso sistémico, 1024
pacientes
de edad geriátrica, 1024
pediátricos, 1024
semivida, 1023
síndrome
de anticuerpos antifosfolípidos, 1024
de Sjögren, 1024
toxicidad, 1015*t*, 1024-1025
vigilancia, 1025
Antiproteína P ribosómica (anti-P), 883
Antirreumáticos, tratamiento medicamentoso, riesgos de cáncer (asociación), 584, 584*c*
Aortitis
ACG, 1597..e1*f*
espécimen de biopsia, 2139*f*
granulomatosa, artritis reumatoide y, 1253
relacionada con IgG_4, 2143
AP. *Véase* Artritis, paraneoplásica (AP)
Aparato
contráctil, 71, 72*f*
musculotendinoso, insuficiencia, 14-15
APECED. *Véase* Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)
Apley, prueba de compresión, 780, 782*f*
Apófisis
espinosas, evaluación, 1329
estiloides «en tecla de piano», 1243, 1244*f*
Apolipoproteína (A), osteonecrosis y, 1860
Aponeurosis palmar (fascia), 627
Apoptosis, 286
antipalúdicos y, 1023
ausencia, 154-155
caspasas ejecutoras, 287
dependiente de caspasa, 289
en la membrana sinovial reumatoide, 1223-1225
extrínseca, 291, 292*f*
hipótesis, 1291
mecanismos moleculares de la muerte celular, 287-297
mitocondrias y, 289
modulación, 1737-1738
osteonecrosis y, 1859
proteína(s)
inhibidores, 288
similar a proteína, inhibidor humano, 1544-1545
RIPK1 y, 298-299
Apoyo único, representación esquemática, 85*f*
Apremilast
artritis psoriásica, 1107*f*
tratamiento de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
APRIL. *Véase* Ligando(s), inductor de proliferación (APRIL)
APs. *Véase* Artritis, psoriásica (APs)
APSNC. *Véase* Angitis, primaria del sistema nervioso central (APSNC)
no granulomatosa, 1661
AR. *Véase* Artritis, reumatoide (AR)
ARA. *Véase* Antagonista, del receptor, de angiotensina (ARA)
Aracnodactilia
contractural congénita, 1901
síndrome de Marfan, 1900
Arco senil, 1895
ARe. *Véase* Artritis, reactiva (ARe)
ARE. *Véase* Artritis, relacionada con entesitis (ARE)
Arhalofenato, 1121
tratamiento de la gota, 1726
Aristóteles, 80
ARN. *Véase* Ácido(s), ribonucleico (ARN)
de interferencia pequeño (ARNip), osteonecrosis y, 1861
rico en uridina, 1570
ARNT. *Véase* Translocadores nucleares del receptor de aril-hidrocarburo (ARNT)
Aromatasa, inhibidores, 1835
Arritmia cardiaca, síntomas, 717
Artefacto(s), 639-641
de atenuación, 640
de sobresaturación, RM, 641, 641*f*
Arteria(s)
espinal anterior, origen, 713
intrarrenales, oclusión, 1480*f*
musculares, inflamación, 1596
temporal, corte transversal, 1598*f*
vertebrales, origen, 713
Arteritis
craneal, terminología, 1595
cutánea, 694
de células gigantes (ACG), 572, 1586*t*-1588*t*, 1589-1590, 1595-1608, 1595*c*, 2154
American College of Rheumatology, criterios de clasificación, 1595, 1596*t*
arterias musculares y, inflamación, 1596
arteritis de Takayasu, comparación, 1613*t*
características clínicas, 1599-1601
definiciones, 1595
diagnóstico diferencial, 1602-1604, 1603*t*-1604*t*
ecografía, 650, 651*f*-654*f*
epidemiología, 1596
estudios
de inmunohistoquímica, 1597
de laboratorio, 1602, 1602*t*
etiología, 1596-1599
evaluación diagnóstica, 1604-1605, 1605*f*
factores de riesgo ambientales y, 1596
hallazgos en la piel, 694
histopatología, 1596-1599, 1598*f*
manifestaciones
atípicas, 1600-1601, 1600*t*, 1601*f*
clásicas, 1599-1600, 1599*t*, 1600*f*
patogenia, 1596-1599, 1598*f*
pronóstico, 1605-1608
reactantes de fase aguda, 914
receptores tipo Toll y, 1598-1599
subtipos clínicos, 1601
susceptibilidad genética, 1596
tratamiento, 1605-1608
con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), 2193
inicial, 1605-1606, 1606*f*
subsiguiente, 1606-1607
granulomatosa, 1595
obliterativa, enfermedad relacionada con IgG_4, 2137
temporal (arteritis de células gigantes), hallazgos en la piel, 694

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Artes marciales, artrosis y, 555*t*
Arthus, reacción, 177, 1649-1650
  plaquetas, 265
Articulación(es)
  acromioclavicular (AAC)
    artrosis, evaluación radiográfica, 743
    dolor, pinzamiento subacromial/patología del manguito de los rotadores y, 743
    estabilidad dinámica, 727
    evaluación, 626
    inyección, 862-863, 865*f*
    sensibilidad dolorosa a la palpación, causa, 730
    trastornos, 743-744, 744*f*
      evaluación, 743
      exploración física, 743
      fisiopatología, 743
      osteolisis de la porción distal de la clavícula postraumática, 743
  afectación
    anemia drepanocítica, 2129*t*
    EMTC y, 1573
    espondilitis anquilosante, 1328
    talasemias, 2131*t*
  aferentes, 481
  alineación anómala, 1773
  articulación, movimientos, 86*f*
  artrosis
    dolor, 1803
    localización, 1771
    síntomas y signos clínicos, 1784
  aspiración, 861
    descripción de procedimientos, 861, 861*t*
  axiales, evaluación mediante RM, 938
  biología, 1-19.e5, 1*t*
  biomecánica, 86-87
  calcificación del cartílago, 1734
  cavitación, formación de interzona y, 2-3, 4*f*
  cigoapofisarias, inyecciones de prueba, 713
  clasificación, 1
  cricoaritenoideas
    artritis reumatoide, 1247
    evaluación, 625
    formación, 625
  deformidad, artritis reumatoide, 922
  diartrodial, 1, 2*f*, 1979
    biología del desarrollo, 1-2, 2*f*
  dolor, displasias esqueléticas, 1892-1893
  enfermedades, asociadas al VIH, 2033-2037
  incongruencia, 1773
  inervación, 10
  esferoideas, formación, 632
  espacio, reducción, artrosis, 930
  estabilidad, 87-90, 87*f*-89*f*
  esternoclaviculares
    afectación, 626
    artritis
      inflamatoria, 749
      reumatoide, 1247
    evaluación, 625-626
  esternocostal, evaluación, 625-626
  estructura, nutrición, 10
  evaluación, 625-637
  exploración, 625
    interpretación, 625
    registro, 624-625
  femororrotuliana
    alineación anómala, impacto, 635
    artrosis, dolor en la rodilla y discapacidad, 1792
    dolor, 781-782, 782*f*
    exploración física, 781
  formación de granulomas, incidencia, 470-471
  fricción, 1778-1779
  función, 625
    indicador, 11-12, 11*f*
  glenohumeral
    estabilidad, 88, 89*f*
    inestabilidad, 747-748
      diagnóstico, 747
      manifestación, 747
      proceso patológico, 747
      radiografías simples, 748
      subluxación, recidiva, 747
      tratamiento, 748
    inyección, 862, 864*f*
    proyección radiológica axial modificada con el paciente en decúbito prono (proyección de West Point), 731-732
    trastornos, 744
  hemorragia
    espontánea, 2115
    recurrente, 2116
  homeostasis, 94-95
  infecciones
    bacterianas, 1979
      aspiración, 1985-1986
      microorganismos causantes, 1979, 1980*t*
      tratamiento, 1985
    fúngicas, 2022-2032.e4, 2022*c*
    micobacterianas, 2009-2021, 2009*c*
  infiltrados inflamatorios, reclutamiento, 231
  inflamación
    ecografía, 949
    modelos animales con, 487
    signos, 1527
  inflamada, dolor, 10
  inflamasoma, artritis reumatoide, 1193
  interfalángicas (IF)
    artrosis, 809, 809*f*
      frecuencia, 809
    deformidades en «ala de gaviota», 1795-1796
    distales (IFD)
      afectación, 630
      articulaciones en bisagra, 628-629
      aumento de tamaño óseo, 1793
      evaluación, 628, 629*f*, 631*f*-632*f*
      inflamación, 949
      linfedema del antebrazo y, 1363*f*
      monoartritis de la tercera articulación interfalángica distal izquierda, 1365*f*
      osteoartropatía hipertrófica grave, 1844*f*
    extensores principales, 631
    proximales (IFP)
      contracturas, 1527
      inyección, 861, 862*f*
      osteoartropatía hipertrófica grave, 1844*f*
  inyección, 859-874, 859*c*
  laxitud, 1897
  lesión, inducida por la sangre, mecanismo propuesto, 2120*f*
  limitación, 87-90, 87*f*-89*f*
  maduras, organización y fisiología, 7-8
  manubrioesternal
    artritis reumatoide, 1247
    evaluación, 625-626
  metacarpofalángicas (MCF)
    aspectos dorsales, palpación, 629
    contracturas, 1527
    evaluación, 628, 629*f*, 631*f*-632*f*
    extensores principales, 631
    inyección, 862, 863*f*
    palpación, 629*f*
  metatarsofalángicas (MTF)
    artritis reumatoide, 921
    artrosis, 1794
    inyección, 865, 865*f*
  movilidad, 81
  movimiento
    limitación, por tofos, 1714
    sinovial y, 25-28
  neutrófilos, intraarticulares, 1739
  no articulares, desarrollo, 7
  no inflamada, dolor, 10
  periférica(s)
    artritis reumatoide, 1246-1247, 1246*f*
    artrocentesis diagnóstica, 842
    enfermedad, patrones, 1363*f*
    grande, artritis reumatoide, 1246-1247, 1246*f*
    intermedia, artritis reumatoide, 1246-1247, 1246*f*
  prótesis
    infectada, tratamiento, algoritmo, 1987*f*
    monoartritis, 1979
  proximales, evaluación, 628, 629*f*, 631*f*-632*f*
  recuento(s)
    de 28 articulaciones, 624-625
    uso, 624-625
  sacroiliacas (SI)
    disfunción, diagnóstico (controversia), 766
    espondilitis anquilosante, radiografía, 924-925, 924*f*
    tuberculosis y, 2012
  sarcomas primarios, 2182-2185
  separación, 1815
  sinoviales
    cambios, artropatía hemofílica, 2119*f*
    clasificación, 1
    desarrollo, 2*f*
    ejemplo, 2*f*
  subastragalina, inyección, 866, 867*f*
  superficie
    defectos, 100-102, 100*f*
    reparación, episodios causantes, 98-99
  tarsometatarsianas (TMT), dolor en el pie y, 796
  temporomandibular (ATM), 625
    artritis, 813-818
      impacto, 625
      infecciosa, 817
      metabólica, 817-818
      reactiva, 817
      reumatoide, 1247
      traumática, 817
    artrocentesis, 820*f*
    artrosis, 813-816
    chasquidos, 819
    dolor, 813-824, 813*c*
      miofascial y disfunción, 820-823
        características clínicas, 821
        diagnóstico, 821
          diferencial de las enfermedades extraarticulares que imitan, 814*t*
        dolor, afectación muscular, 821
        etiología, 820, 820*f*
        músculos de la masticación, sensibilidad dolorosa a la palpación, 821
        tratamiento, 822-823, 822*f*
    enfermedades
      diagnóstico diferencial, 815*t*
      dolor miofascial secundario, 813
      extraarticulares que causan limitación del movimiento mandibular, 814*t*
    formación, 625
    gota, 817-818
    hallazgos en los estudios de imagen, 815
    pseudogota, 818
    sobrecarga funcional, 819
    trastorno(s), 813
      interno, 818-820
        características clínicas, 818, 818*f*
        etiología, 818-819
        fases, identificación, 818
        hallazgos en los estudios de imagen, 819
        macrotraumatismos agudos y, 818-819
        tratamiento, 819-820, 819*f*
    tumores, 820
  tibioastragalina, inyección, 865-866
  tumefacción, 623-624
  tumor(es)
    malignos, 2182-2186
      secundarios, 2185

tenosinovial de células gigantes
difuso, 2177-2180
tratamiento, 2179
localizado, 2180, 2180*f*
y lesiones de tipo tumoral, 2167-2188.e2, 2167*c*
Artistas vocales, trastornos musculoesqueléticos, 558-559
Artralgias, 482, 1621-1622
asociadas al VIH, 2033
crónicas
mecanismos implicados, 2056-2057
virus implicados, 2049*t*
dolorosas crónicas, mecanismos implicados, 2056-2057
hemocromatosis, 2108
por sensibilización central, 795
púrpura de Henoch-Schönlein, 1960-1961
Artritis, 2071, 2157
análisis del coste de la enfermedad, 512-518
antecedentes, 663-664
asociada a la enfermedad intestinal inflamatoria, 1381-1382, 1381*c*
al VIH, 2033-2034
y artritis reactiva, comparación, 2035*t*
control, 1388
cribado de la espondiloartritis, 1387
diagnóstico, 1387, 1388*t*
evaluación y seguimiento, 1387-1391
fisiopatología, 1382-1385, 1382*f*
genética compartida, 1384
manifestaciones clínicas, 1386-1387, 1386*t*, 1388*t*
rotura de barrera, 1383
tratamiento
con AINE, 1389
con FARME sintéticos, 1390
con glucocorticoides, 1389-1390
con inhibidores del TNF, 1390
con probióticos, 1391
con sulfasalazina, 1021
bacteriana, 1979-1993.e3, 1979*c*
acumulaciones de líquido, ecografía, 1985
artrocentesis, 1983
artroscopia, 1985-1986
aspiración, 1985-1986
características clínicas, 1982-1983
concentración de leucocitos, 1983
diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1983-1985
epidemiología, 1979
etiología, 1979-1981
fisioterapia, 1987
gammagrafía ósea, 1985
líquido sinovial
análisis, algoritmo, 1984*f*
cultivo, 1984
patogenia, 1981-1982
proteína C reactiva, 1983-1984
resonancia magnética, 1985
tomografía computarizada, 1985
tratamiento, 1985-1987
con antibióticos
adultos, 1986*t*
duración, 1986
niños, 1987*t*
mediante infusión intravenosa, 1985
velocidad de sedimentación eritrocitaria, 1983-1984
VIH y, 2041-2042
causada por agentes infecciosos, 468-470, 469*t*-470*t*
colágeno tipo XI, 472
criptocócica, 2024-2025
criterios formales y diagnóstico clínico, 674, 674*t*
crónica, virus implicados, 2049*t*
de Lyme, 468, 1998-1999, 2004
evolución natural, 1999
líquido sinovial, 1999
niños con, 1999
resistente a los antibióticos, 1999
de rubéola, 2052
dermatomiositis y, 1550
destructiva
asociada a apatita, 1743
por depósito de cristales de apatita
en hombro-rodilla, síndrome, 1743
hombro
artropatía, 745
destructiva, 845
síndrome, 1794
secundaria, 2171-2172
diagnóstico(s)
diferencial, 669-673, 670*t*-671*t*
preliminares, 674-675
efectos ambientales sobre, 475*t*
enfermedad
de Behçet y, 1669
de Lyme y, 669
erosiva
calcinosis periarticular y, 1527
como característica de la EMTC, 1419
espontánea, 469*t*-470*t*, 475-476
cepas genéticamente modificadas, 476
modelos, 472
estafilocócica, 468-470
esternoclavicular, 749
estreptocócica grupo B, 1980
estudio(s)
de imagen, 666-668, 668*f*, 668*t*
de laboratorio, 664-666
evolución actual, 524
exploración física, 664, 665*f*, 665*t*
fiebre reumática, 2062, 2067
fragmentos bacterianos, impacto, 469*t*-470*t*, 470-471
fúngica, 2022
gonocócica, 1981, 1983
gotosa, 817
crónica, 1705-1706, 1714
granulomatosa familiar, 1763
hemocromatosis, 2108, 2109*f*
mecanismos patogénicos, 2108-2109
idiopática juvenil (AIJ), 386-387, 703, 2155
agentes biológicos, 1919-1920
abatacept como, 1919
inhibidores
de la IL-1 como, 1919-1920
de la IL-6 como, 1920
del factor de necrosis tumoral como, 1919
antígenos leucocíticos humanos y, 1907
asintomática, frecuencia del cribado oftalmológico, 1922*t*
células
del estroma y, 1908
dendríticas y, 1907
citocinas y, 1907
criterios de clasificación, 1911-1913
International League of Associations for Rheumatology (ILAR), 1911-1913, 1912*t*
definición, 1905
diagnóstico diferencial, 1911-1913
ecografía, 1924
epidemiología, 1905-1906
estudios de imagen, 1923-1924
etiología, 1905-1910
evolución, 1924-1926
factores desencadenantes
ambientales, 1906
del huésped, 1906-1908
fisioterapia, 1926
y rehabilitación, 601
genes del complejo principal de histocompatibilidad y, 1906-1907
genética, 1906-1907
linfocitos NK y, 258-259
medicamentos, 1917*t*-1918*t*
corticoides como, 1919
inyecciones intraarticulares de esteroides, 1918-1919
metotrexato como, 1919
metotrexato, 1011
niños, consideraciones terapéuticas especiales, 1926
oligoarticular, 1908, 1913
evolución, 1924-1925
persistente, 1913
positividad de los ANA, 1913
tratamiento, 1920
patogenia, 1905-1910
enfermedad con subtipo específico, 1908-1909
poliarticular, 1908-1909
con factor reumatoide
negativo, 1913-1914
resultados, 1925
positivo, 1914
resultados, 1925
poliartritis y, tratamiento, 1920-1921
radiografía(s), 930-933, 934*f*
simples, 1924
resonancia magnética, 951-952, 953*f*-954*f*, 1924
sistema inmunitario
adaptativo y, 1907
linfocitos
B, 1907
T, 1907
innato y, 1907-1908
células presentadoras de antígeno, 1907
macrófagos, 1907-1908
monocitos, 1907-1908
neutrófilos, 1908
sistémica, 1908, 1915-1916
alteraciones analíticas, 1916
erupción cutánea, 1915, 1916*f*
evolución, 1925-1926
síndrome de activación de macrófagos y, 1916
tratamiento, 1921
sulfasalazina, 1021
terapia ocupacional, 1926
tomografía computarizada, 937
tratamiento, 1911, 1911*c*, 1916-1920
uveítis, 1922-1923
anterior crónica, 1922, 1923*f*
diagnóstico diferencial, 1922
pérdida de la visión, 1922-1923
tratamiento, 1922-1923
impacto económico, 510-521.e4, 510*c*
indiferenciada (AI), fase temprana, 1173-1180, 1173*c*
clasificable, cambio de definiciones, 1173-1174, 1174*t*
definición, 1174, 1174*t*
evaluación, 1174-1177
clínica, predicción de la evolución, 1175-1176, 1176*f*, 1176*t*
estudios de imagen, predicción de la evolución, 1176-1177
por el reumatólogo, 1174-1175
tratamiento, 1177-1178
enfoques no farmacológicos, 1177-1178
estudios de imagen de la sinovitis, 1178
FARME, 1177, 1178*f*
glucocorticoides, 1177
sinovitis, estudios de imagen, 1178
terapia biológica, 1177
inducción
bacterias intracelulares, 470
con proteínas relacionadas con el cartílago y las articulaciones, 475

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Artritis *(cont.)*
inducida
por aceite mineral (AIO), 471-472
por adyuvante, 469*t*-470*t*, 470-472
por anticuerpos contra el colágeno (AIAC), modelo de artritis y, 472
por antígeno, 475
por colágeno, 154
autoinmunidad, 474-475
tipo II (CII), 472-473
base genética, 474
ratones
B10.Q, 473*f*
DBA/1, 473*f*-474*f*
tipo XI (CXI), 475
por glucosa-6-fosfato isomerasa, 475
por hexadecano, 471-472
por la proteína
del cartílago, 469*t*-470*t*, 472-475
oligomérica de matriz cartilaginosa, 475
por medicamentos, 674
por pristano, 471*f*
infecciosa, 817
características clínicas, 817
hallazgos en los estudios de imagen, 817
tratamiento, 817
inflamatoria, 609-610, 609*c*, 744-745
clínica indiferenciada, predicción de la evolución, 1175-1176, 1176*f*, 1176*t*
evolución
fetal y neonatal, 609-610
materna, 609
gota y, 805
reumatoide, 609-610
rodilla, 1349*f*
secundaria a tratamiento con ICI, 2192, 2193*f*
tratamiento, 2194-2195
tratamiento, 610, 745
ingeniería tisular, 105
instrumentos, 530-531
investigación, análisis del líquido sinovial, 846
lupus eritematoso sistémico y, 1419
manifiesta, 1998-1999
medicina regenerativa, 105
metabólica, 817-818
migratoria, 1979
modelo animal de artritis, aspectos generales, 469*t*-470*t*
monoarticular, 663-677, 663*c*
aguda, debida a pseudogota, 1739
blastomicosis, 2023-2024
candidiasis, 2026
mutilante, 1244, 1362, 1363*f*
no gonocócica, 1981
cuadro clínico, 1982
microorganismos causantes, 1980
oligoarticular, por pseudogota, 1739
orina y, 666
paraneoplásica (AP), 2161-2162, 2162*t*
periférica
artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, 1386
seronegativa en las extremidades inferiores, 2034
perspectivas futuras, 674-675
piógena estéril, piodermia gangrenosa y acné (PAPA), síndrome, 1764
características clínicas y evolución, 1764
diagnóstico, 1764
epidemiología, 1764
etiología/patogenia, 1764
trastorno autosómico, 1764
tratamiento, 1764
poliarticular, 1243*f*
postestreptocócica, 2061-2076, 2061*c*
postinfecciosa, 471
psoriásica (APs), 387, 518, 572, 816-817, 1359*c*, 1359-1380.e5
apremilast, 1107*f*
artritis reumatoide, comparación, 1364*t*
características
analíticas, 1364
clínicas, 1359-1363, 1360*f*-1363*f*
radiográficas, 1364, 1365*f*
citocinas y, 1372
clasificación CASPAR, criterios, 1362, 1368*t*
comorbilidades, 1367-1369
complemento y, 417
Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), 1369-1370
curso clínico, 1367
destrucción del cartílago y, 1372-1373
diagnóstico, 816, 1366
algoritmo, 1368*f*
diferencial, 1363-1364
Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), 1369
embarazo y, 609-610
entesis, 1372
EOM, 1364-1366, 1366*f*
epidemiología, 1359
estudios de asociación genética en el genoma completo, 1370
evolución, 1367
dominios, 1369-1370, 1369*f*
factores
ambientales, 1371
genéticos, 1370-1371
FARME sintéticos convencionales (FARMEsc), 1373-1375
histopatología sinovial, 849-850
infiltración sinovial por linfocitos T $CD3^+$ y, cambio, 1372
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1050
inmunopatología, 1371-1372
juvenil, 1913, 1915
evolución, 1925
tratamiento, 1921
metotrexato y, 1011
MMP y, 1372-1373
modalidades de estudios de imagen, 1366
modelos animales, 1371
moléculas pequeñas, 1377
patogenia, 1370-1373, 1374*f*
productos biológicos, 1375-1377, 1376*t*
Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA), ensayo clínico, conjunto de datos, 1369-1370
radiografía, 926, 928*f*-929*f*
simple, 1364
remodelación ósea y, 1373
resonancia magnética, 948-949, 949*f*, 1364-1366, 1367*f*
diagnóstico, 949
pronóstico, 949
seguimiento, 949
sulfasalazina y, 1021
tomografía computarizada, 935
tratamiento, 1373-1375, 1376*f*
VIH y, 2036
y artritis reactiva, 1347
púrpura de Henoch-Schönlein, 1960-1961
reactiva (ARe), 680, 680*f*, 1344*c*, 1344-1358.e4, 1915
antecedentes históricos, 1344-1352
artritis asociada al VIH y, comparación, 2035*t*
ATM y, 817
características clínicas, 1347, 1348*t*, 1349*f*-1350*f*
criterios diagnósticos, 1345
crónica, 1348
definición, 1308, 1344
diagnóstico, 1349
epidemiología, 1345
etiología, 1345-1347, 1346*t*
hallazgos analíticos, 1347-1349
hallazgos en los estudios de imagen, 1347-1349, 1350*f*-1351*f*
hallazgos radiográficos, 1347-1349
inducida por *Chlamydia*, 1308
infección por el VIH y
HLA-B27, 2034-2035
queratodermia blenorrágica y, 2034, 2036*f*
tratamiento, 2035-2036
microorganismos desencadenantes, 1345-1347, 1346*t*
tratamiento, 1349-1351
uveítis, asociación, 704
reevaluación, 674-675
relacionada con entesitis (ARE), 1906, 1909, 1914-1915
reumatoide (AR), 609-610, 680-682, 680*c*, 816
abatacept, 1078-1085, 1078*c*
afectación de la ATM, 816
anakinra, 1056
andrógenos suprarrenales, 2150-2151
angiogénesis, 1225-1226, 1225*f*
anticuerpos
asociados a la citrulinación, 890
etiología y patogenia, 896-899, 897*f*-898*f*
origen y patogenia, 899-900
frente al péptido carbamilado, 1191
antígeno(s)
citrulinados
anticuerpos antiqueratina, 890-891
autoanticuerpos frente al péptido citrulinado, 893
factor antiperinuclear, 890-891
generación, 895-896
producción, mecanismos, 900
leucocítico humano DR, 1183-1184, 1184*t*
antipalúdicos, 1023-1024
articulaciones interfalángicas distales, afectación, 630, 630*f*
artritis
inflamatoria crónica vírica y, 2057
psoriásica y, 1364*t*, 2154-2155
artrosis y, diagnóstico diferencial, 1240*t*
asociación(es)
con tumores malignos, 580-581, 580*t*, 580*c*
con el HLA-DRB1, 383-384
con los HLA, 384-385
genéticas clave, 1184*t*
aspectos nutricionales
bebidas con azúcar, 1162
consumo
de ácidos grasos omega-3, 1161
de alcohol, 1162
de café, 1161-1162
de carne roja, 1161
de proteínas, 1161
de té, 1161-1162
etiología, 1161-1163
obesidad y, 1162-1163
vitamina D, 1162
autoanticuerpos, 543-544, 890*c*, 891*t*, 890-906.e8
anticuerpos frente a los antígenos químicamente modificados, 901
inespecíficos, 901-903
modificaciones postraslacionales, 892*f*
biomarcadores, 543-546
diagnósticos, 544-545
novedosos, 545-546
pronósticos, 544-545
proteicos, 544-545
características
clínicas, 1236-1257, 1236*c*
discriminantes de la enfermedad, 1241*t*

cardiopatía isquémica, 564-565, 565*f*
carga, 1236
células
del estroma, acumulación, 224
gigantes multinucleadas, 850*f*
citocinas, 1184-1185
antagonistas, 1219-1220
del linfocito T, 1213-1215, 1213*t*
cooperador
tipo 1, 1213
tipo 2, 1213
tipo 9, 1214
tipo 17, 1213-1214
desequilibrio, 1214-1215
fibroblastos, 1215-1220, 1215*t*
inmunosupresoras, 1219-1220
redes, 1220*f*
sinoviales seleccionadas, producción, 1214*t*
clases de fármacos, 1261-1264
antiinflamatorios no esteroideos, 1264
doxiciclina, 1263-1264
minociclina, 1263-1264
que modifican enfermedad antirreumáticos, 1261-1263, 1261*t*, 1263*f*
clasificación, criterios, 1242*t*
comorbilidades, 2132-2133
comparación de las fases previa y temprana con la fase tardía, biología sinovial, 1209
complemento, 416-417
como objetivo, 1211
complicaciones, 1240-1254
composición corporal/obesidad, 569-570
conceptos, 523
consideraciones éticas, 477
control perioperatorio, 1279
coste económico
agentes biológicos, 515
volumen, 512
cuadro clínico, 1238-1240
atípico, 1238
curso, 1240-1254
datos del registro del cáncer, 581
destrucción del cartílago, 48
por las proteinasas, 125-127, 125*f*-126*f*
y el hueso, 1227-1232, 1227*c*
inhibidores endógenos de la proteasa, 1229
proteasas, 1227-1229
regulación, 1229-1230, 1230*f*-1231*f*
reparación tisular, 1231-1232
unión *pannus* sinovial-cartílago y, 1228*f*
diabetes mellitus y síndrome metabólico, 569
diagnóstico, 816, 1239-1240
diferencial, 1241*t*
dislipemia en las personas con, 568-569, 569*f*-570*f*
dolor
en el pie, causas, 796
en el tobillo y, 792
ecografía, 642-645
diagnóstico, 642-643, 644*f*
predicción de la evolución, 645
seguimiento, 644-645
elementos del estroma, 853-854
elevados costes económicos médicos asociados, 515-516
enfermedad
extraarticular, 580
sinovial y, 1200-1209, 1200*c*
leucocitos polimorfonucleares, 1208, 1208*f*
linfocitos
B sinoviales, 1206-1207
citolíticos naturales, 1208
de la médula ósea, 1208-1209
dendríticos, 1207
sinoviales
activación, 1204-1205
de la íntima sinovial, 1200-1203, 1201*f*
T
reguladores, 1205-1206
sinoviales, 1203-1205
mastocitos, 1207-1208
ensayo clínico RACAT, 1272-1273, 1272*f*
enzimas citrulinantes, 1184-1185
epidemiología, 1236
variable, 1195-1196, 1195*f*
epigenética, 384, 400-401, 1185-1187, 1186*f*
epítopo compartido, 383-384
erosión, 1243*f*
estrategias terapéuticas, desarrollo, 476-477
estroma bajo el revestimiento sinovial, infiltrado por células mononucleares, 853
estructuras linfoides ectópicas, 234
estudios
de asociación genética en el genoma completo, 349
de fase II y de fase III con diseño abierto, 1074
de imagen, 545
de metilación del ADN en el genoma completo, 400
para el análisis del coste de la enfermedad, 512-518
etiología, 1181-1199, 1181*c*
función de la infección, 1193*t*
evolución, 1253-1254
tendencias temporales, 1254
factores
ambientales, 351
angiogénicos y angiostáticos, 449*t*
de riesgo cardiovasculares
no tradicionales, 570-571
tradicionales, 567-570, 568*f*
fibroblastos sinoviales, 231, 235*f*
fisiopatología, 349
fisioterapia y rehabilitación, 595-597
frecuencia, 1236
genes
de susceptibilidad, 382
y ambiente, interacciones, 1187, 1187*f*
genética, 544, 544*t*
época de los estudios de asociación genética en el genoma completo, 384-386, 386*f*
genotipos DRB1, riesgos relativos del genotipo, 383*t*
hallazgos clínicos, 816
hallazgos en los estudios de imagen, 816
impacto económico, 515
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1049
inicio
agudo, 1238
intermedio, 1238
lento, 1238
insuficiencia cardiaca, 565-566, 565*f*-566*f*
juvenil, enfermedad de Still, 682
leflunomida, 1017
linfocitos
de la sangre periférica, 1212-1213
NK y, 258
líquido sinovial, 1209-1212, 1209*c*
fijación del complemento, 1211
inmunocomplejos intraarticulares, 1211
interfase entre el cartílago y, 1209
metabolitos del araquidonato, 1211-1212
plaquetas, 1210-1211
macrófagos, 1215-1220, 1215*c*
proinflamatorios, 1215-1219
mal pronóstico, factores asociados, 1264*t*
manifestaciones
articulación(es)
cricoaritenoidea, 1247
esternoclavicular, 1247
manubrioesternal, 1247
periféricas
grandes, 1246-1247, 1246*f*
intermedias, 1246-1247, 1246*f*
temporomandibular, 1247
articulares, 1240-1247
cardiovasculares, 1252-1253, 1253*f*
columna vertebral cervical, 1245-1246
extraarticulares, 1247-1253
hematológicas, 1249-1250
huesos, 1249
manos, 1242-1244, 1244*f*
mucocutáneas, 1247-1248, 1248*f*, 1249*t*
muñecas, 1242-1244, 1243*f*-1244*f*
musculares, 1249
oculares, 1248-1249, 1249*f*
pies, 1244-1245, 1245*f*
pulmonares, 1251-1252
tobillos, 1244-1245, 1245*f*
tumores malignos, 1250
vasculitis, 1250-1251, 1251*f*
mecanismos
de la enfermedad, 1182*f*
patogénicos, 1193, 1193*t*
agentes infecciosos, 1193-1195, 1193*c*, 1194*f*
autoinmunidad, 1188-1193, 1188*c*, 1189*f*-1190*f*
medicamentos, complementos, 1277-1278
actividad cotidiana, 1277-1278
control del dolor, 1277
educación del paciente, 1277
mejora de la evolución, 1259*t*
metotrexato, 1011
microbioma, 1195
modalidades de estudios de imagen, 1275-1277, 1276*f*-1277*f*
modelos
animales, 338
experimentales, 467-479, 467*c*
humanos y animales, 468*t*
morbilidad cardiovascular, 564-566
mortalidad cardiovascular, 566
objetivos farmacológicos, 388
osteotomía, 798
pacientes con, 1279
patogenia, 1200-1235.e8, 1200*c*
implicaciones, 1084-1085, 1084*c*
linfocitos B, 1069
patrones de inicio, 1238-1239
peptidilarginina deiminasas, 896
perspectivas, 1280
plaquetas, 267-268, 269*f*
poblaciones y grupos étnicos diferentes, 385
polimorfismos adicionales, 1184-1185
preclínica, 1236-1238, 1237*f*
progresión radiográfica, interpretación, 1275-1277, 1276*f*-1277*f*
pronóstico, 388-389, 1253-1254
PTPN22, 1184-1185
radiografía, 921-923, 922*f*
columna vertebral cervical, 922-923, 923*f*
diagnóstico, 923
pronóstico, 923
recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR), 923, 924*t*
seguimiento, 923
reabsorción ósea, 127-128
reactantes de fase aguda, 913-915
relevancia de los neutrófilos, 176
resonancia magnética, 938*f*, 943-945, 944*t*
diagnóstico, 939*f*, 945

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Artritis *(cont.)*
pronóstico, 948
seguimiento, 945
riesgo genético, 1183-1196, 1183*c*
rituximab, 1069-1077, 1069*c*
sexo y, 1187-1188
síndrome de Sjögren secundario, prevalencia, 1286
sinovial
aspecto histopatológico, 850*f*, 1201*f*
infiltración, 853-854
mastocitos, 248-249, 248*f*
microarquitectura, 850*f*
órganos linfoides ectópicos, aspecto, 852-853
peptidoglucano bacteriano, acumulación, 1194*f*
proteasas e inhibidores clave, 1227*t*
tinción mediante inmunoperoxidasa, 852*f*
sinoviocitos
invasión, 1202*f*
similares a fibroblastos, 230-237
sinovitis y, perpetuación, redes de citocinas, 1220
sulfasalazina, 1020-1021
tabaquismo en las personas con, 567-568
tasa de fricción, 86
tomografía computarizada, 934
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 934
transducción de la señal, factores de transcripción y, 1220-1223, 1220*c*
cinasas
Janus, 1220-1221, 1221*f*
PI3, 1223
factor nuclear κB, 1222
proteína
activadora 1, 1222
cinasas activadas por mitógeno, 1221-1222, 1221*f*
regulación del interferón, 1222-1223
tirosina cinasa esplénica, 1223
tratamiento, 816, 1164-1169, 1164*c*, 1258-1283.e6, 1258*c*
ácidos grasos n-3 alimentarios, 1164-1167
antioxidantes, 1167
comorbilidades, 1278-1279
con glucocorticoides, 995
conservador (no quirúrgico) y, 796
de combinación con FARME, 1025-1028, 1025*c*
enfoques, 1264-1275, 1265*f*
ensayo clínico TEAR, 1269-1271, 1270*f*-1271*f*, 1271*t*
estrategias, 1264-1275
estudio(s)
BeSt, 1268-1269, 1269*f*
de investigación en fase de realización, 1279
médicos de atención primaria, 1278*t*
objetivos, 1259-1261, 1259*t*-1260*t*, 1261*f*
paciente(s)
con enfermedad activa, a pesar del tratamiento con metotrexato, 1271-1272
«refractarios», 1273-1274
sin exposición previa a medicamentos tratado con FARME, 1265-1268, 1268*f*
recomendaciones del American College of Rheumatology, 1266*f*-1267*f*
respuesta, 389
restricción alimentaria, 1168
vitamina D, 1168
valoración, instrumentos utilizados, 1260*t*
variantes de riesgo, 384
vasculatura sinovial, 268
vasos sanguíneos, 1225-1227, 1225*c*
regulación de las moléculas de adhesión, 1226-1227
sarcoidea
sarcoidosis
aguda, 2090-2092
crónica, 2092-2093
tratamiento, 2098
secundaria, 1791
séptica, 746, 2012-2013
anaerobios, 1980-1981
anemia drepanocítica, 2130
artrocentesis, 1981
coccidioidomicosis, 2023
desarrollo, factores de riesgo, 1983*t*
diagnóstico, 845-846
diferencial, 1984*t*
incidencia, 1979
mala evolución, factores, 1990*t*
microorganismos causantes, 1980
poliarticular, 1981
polimicrobiana, 1981
radiografía(s), 928-929, 931*f*
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 930
simples, 1985
resonancia magnética, 951
técnica de la biopsia abierta, 2013
tomografía computarizada, 935-936
síntomas, 530
sólida, 1239
Sporothrix, 2026
tipos, coste económico, 514-518
artritis
psoriásica, 518
reumatoide, 514-515
artrosis, 516-517
enfermedad(es)
de la espalda, 517
del tejido conjuntivo (incluido el LES), 516
espondilitis anquilosante, 517
fibromialgia, 517-518
gota, 517
lupus eritematoso sistémico, 515-516
trastornos endocrinos y metabólicos y, 2149
tratamientos posibles, 674-675
traumática
caracterización, 817
tratamiento, 817
traumatismo y desestructuración interna, 673-674
tuberculosa
diagnóstico, 2012-2013
rodilla, 2013*f*
tras la artroplastia total de la cadera, 2013*f*
tumores benignos como causa, 673
vírica, 2048-2060.e5, 2048*c*
inflamatoria crónica, mecanismos implicados, similitud con la artritis reumatoide, 2057
medidas preventivas, 2050
tratamiento y prevención, 2057
vías inflamatorias específicas implicadas, 2050*f*
Artrocentesis, 842, 842*f*, 859-874, 859*c*, 1239
diagnóstica, disponibilidad, 842
fármacos y preparados utilizados para la inyección, 860-861
guiada mediante ecografía, 861, 864*f*
indicaciones y contraindicaciones, 859-860, 861*t*
inyecciones
de glucocorticoides, 997
en el miembro superior, 861-863, 863*t*
procedimientos
descripción, 861, 861*t*
dificultad, 843
resultados, 819
tratamiento
de la artritis
bacteriana, 1983
séptica, 1981
de la hemartrosis aguda, 2123
Artrodesis, 596, 797
tratamiento de la artropatía hemofílica, 2123
Artropatía(s)
con desgarro del manguito de los rotadores, 745-746, 1743
degenerativas e inflamatorias crónicas, 1740-1742
enteropáticas, 1381*c*, 1391-1392
febril, 2090
hemofílica, 2115-2126.e5, 2115*c*, 2116
cambios en la articulación sinovial afectada por, 2119*f*
cambios radiográficos, 2117*f*
características clínicas, 2115-2117
hemartrosis aguda, 2115-2116
hemorragia en el músculo y los tejidos blandos, 2116
osteoporosis, 2117
pseudotumor, 2116-2117, 2117*f*
sinovitis, 2116
degeneración del cartílago, 2120-2121
diagnóstico, 2117-2119
biomarcadores, 2119
ecografía, 2119
puntuación de Pettersson, 2118, 2118*t*
radiografía simple, 2118
resonancia magnética, 2118
inflamación y proliferación sinoviales, 2119-2120
patogenia, 2119-2121
tratamiento, 2123-2124
inflamatorias sistémicas, impacto, 714
por cristales, ecografía, 646
por fluoroquinolonas, 2014
idiopática simétrica pseudorreumatoide por enfermedad por depósito de ECPP, 1741*f*
síndrome de Marfan y, 1901
tipo Jaccoud, 1419
deformidades de las manos, 1419*f*
trapeciometacarpiana, 807, 807*f*-808*f*
radiografías, 807
Artroplastia, 797-798, 798*f*
articular, tratamiento de la artrosis, 1814-1815, 1814*t*
tasa de infección, 1987
total
de la cadera, tratamiento de la osteonecrosis, 1868
del hombro invertida, indicación, 745-746
tratamiento
de la artropatía hemofílica, 2123
de la osteonecrosis, 1866
ventajas, 798
Artroscopia
articulación infectada, 1985-1986
tratamiento
de la artrosis, 1814
de la osteonecrosis, 1864
ventajas, 846-847
Artrosis, 388, 516-517, 553-554, 572, 672-673, 813-816
ácido hialurónico y, 1783-1784
inyecciones, 1811
actividad(es)
física(s), 1805-1806, 1805*f*
en el contexto laboral, 553*t*
impacto, 555
agentes tópicos, 1812-1813
AINE, 1812-1813
alineación anómala, 1792
alteraciones sinoviales, 1784-1785

American College of Rheumatology, criterios clínicos y radiológicos, 1789, 1791*t*
articulaciones
alineación anómala y traumatismo, 1773
carga, tratamientos, 1807-1808
dolor, 1803
estiramientos, distensión, 1815
glenohumeral, 744*f*, 745
localización, 1771
artroplastia articular, 1814-1815, 1814*t*
artroscopia, 1814
Baltimore Longitudinal Study on Aging, 1772
bastón, 1808
biomarcadores, 541-543, 1783-1784
caderas, signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1792
calidad de vida y, 1799
cambios, 1771
biomecánicos, 1778-1779
bioquímicos, 1775
en la metilación del ADN, 403
hipertróficos, 1774
metabólicos, 1775-1776
morfológicos, 1773-1774
reparativos y proliferativos tempranos, 1774
características clínicas, 1789-1802, 1789*c*
carrera y
estudios, 557*t*
relación, 555*t*
causa, 553-554
cirugía, 1814-1815
meniscal, 1814
citocinas, 1781-1782
clasificación, 1770-1771
columna vertebral, signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1793
concentración del colágeno tipo I, 1775
condrocitos, senescencia, 1778
condroitina, 1814
control del peso corporal, 1805
criterios de respuesta y, 1799
definición, 643*t*
degradación del cartílago, proteinasas, 128, 128*f*
demostración radiográfica, 1789
desarrollo
ejercicio con carga de peso, impacto, 556
estudios retrospectivos, 554-555
diagnóstico, 816
dolor, 745, 1803, 1804*f*
como objetivo terapéutico, 1803
evaluación, 1798
duloxetina, 1813
ecografía, 645-646, 1797-1798
diagnóstico, 645
predicción de la evolución, 646
seguimiento, 645-646
edad y, 1771
educación del paciente y control por los pacientes, 1805
ejercicio, 1806-1807, 1806*t*
enfermedades reumáticas relacionadas con la actividad laboral, 553-554
epidemiología, 1789-1791
estudios, 554
epigenética, 403
esclerosis ósea subcondral, 1781
estudios
de imagen, 1795
técnicas de composición, 1797
sobre el esqueleto, 554
etiología, 1771-1773
evaluación
basada en las capacidades, 1798
del estado funcional, 1798
diagnóstica, 1795-1798
evolución, 1798-1799
expresión genética, 1780
factor de crecimiento transformante β, 94, 1783
F-espondina, 1784
fisioterapia y rehabilitación, 597-599
formación de osteofitos y, 1774, 1780-1781
formas hereditarias, 1772
Framingham, estudio, 1772
generalizada, 1794
genes de susceptibilidad, 1772
glucosamina, 1814
hallazgos clínicos, 813
hidroxicloroquina, 1813
hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1793, 1841
hipocelularidad del cartílago, 1774-1775
hombros, signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1794
inhibición de la recaptación selectiva de la serotonina y la noradrenalina, 1813
inhibidores de la COX-2, 1812-1813, 1812*f*
inicio, y esclerosis subcondral, 1781
lesión(es)
de la médula ósea, 1781
mecánica, respuesta del cartílago, 1779-1780
líquido sinovial y, 11
manifestación, 713
manos, signos y síntomas con especificidad articular, 1793, 1793*f*
mecanismos
de la enfermedad, 1778-1780
patogénicos, representación esquemática, 1776*f*
mecanotransducción, 1780
medicina nuclear, 1798
modalidades
avanzadas, 1796-1798
físicas, 1805-1809
y abordajes mente-cuerpo, 1805-1809
mortalidad, 1799
National Health and Nutrition Examination Survey, 1773
niveles de dolor y función notificados por los pacientes, 1798
nodular, y genética, 1794-1795
nutrición y, 1164, 1164*c*
tratamiento, 1169-1170, 1169*c*
obesidad y, 1771-1772
opioides, 1813
ortesis, 1807
de sostén, 1808, 1808*f*
Osteoarthritis Research Society International, sistema de clasificación, 1795, 1796*f*
óxido nítrico, 1783
paracetamol, 1809
patogenia, 1770-1788.e10, 1770*c*
cambios biomecánicos, 1778-1779
pérdida de peso y, 1807
pie, 1794
pisopiramidal, 806
poliarticular, 1794, 1794*f*
predisposición
factores, 1785*f*
genética y, 1772-1773
prevalencia
diferencias raciales, 1790-1791
radiográfica, 1789-1790
sintomática, 1790, 1791*t*
primaria, 1770-1771, 1791
presencia, 813
proceso, 43*f*
progresión
función de los mediadores inflamatorios, 1781-1785
vías anabólicas, regulación alterada, 1780
prostaglandinas, 1784
proteína morfogénica ósea, 94
proteinasas, 1782-1783
pruebas de laboratorio, 1795
biomarcadores moleculares, 1795
líquido sinovial, 1795
quimiocinas, 1781-1782
radiografía, 929-930, 932*f*-933*f*
simple, 1795
radiográfica
afectación articular, frecuencia, 1794*f*
prevalencia, 1789-1790
reactantes de fase aguda, 915
reentrenamiento nuevo de la marcha, 1807
resonancia magnética, 950*f*, 951, 952*f*, 1796-1797, 1797*f*
diagnóstico, 951
pronóstico, 951
seguimiento, 951
rodillas
signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1792
tratamiento, algoritmo, 1810*f*
secundaria, 1770-1771
causas, 1792*t*
senescencia prematura de los condrocitos, 1778
señalización Wnt, 95
sexo y, 1771, 1773
signos y síntomas generales, 1791-1792
síntomas y signos clínicos, 1784
sintomática, 1803
prevalencia, 1790, 1791*t*
sistema de clasificación de Kellgren-Lawrence, 1795, 1796*f*
suplementos/nutricéuticos, 1813-1814
tecnología
genómica, 1772
posgenómica, 1772
tejido regenerativo, transformación, 1780
tiempo hasta la aplicación de una prótesis articular total y, 1799
tomografía computarizada, 936-937, 937*f*, 1798
tratamiento(s), 1803-1818.e5, 1803*c*, 1804*f*
experimentales, 1815
farmacológicos, 1809-1814
sistémicos, 1811-1813
sustitutivo con estrógenos, 1773
Artrotomografía con doble contraste (DCAT), uso, 732, 732*f*-733*f*
ASDAS. *Véase* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), evolución
Asfixia local, 1499
Asistencia
médica, coste económico, 516
multidisciplinar, tratamiento de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2196
sanitaria
calidad, mejora, 502
métodos económicos, 511*t*
recursos, distribución (ineficiencia), 511
Asma
AINE, 978-979
GEPA y, 1629
mastocitos, 246
Asociación del genoma
definición, 379*t*
desequilibrio de ligamiento, 381-382
definición, 379*t*
medición, 382*f*
Asparaginilo ARNt sintetasa, 884
Aspartato
aminotransferasa (AST), 1556
proteinasas, 109-110, 110*t*
lisosómicas, 117
Aspergilosis, 2026-2027
monoartritis, 2026-2027
osteomielitis vertebral y discitis, 2027*f*
voriconazol, 2026-2027
Aspiración, articulación infectada, 1985-1986
Aspirina
efectos antiplaquetarios, 971

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aspirina *(cont.)*
embarazo y, 612
lesión esofágica, 976
resistencia, 425-426, 970-971
tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, 1963
Aspreva Lupus Management Study (ALMS), 1441
Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)
ASAS-20, 1334
clasificación revisada, 1050
criterios
axiales de la clasificación de la espondiloartropatía y, 1320-1321
de clasificación, 1321*t*
Assessment of Spondyloarthritis International Society, 1353*f*
ASspiMRI-a, puntuación. *Véanse* Ankylosing Spondylitis spine MRI-activity (ASspiMRI-a), puntuación ASSURE, estudio.; Abatacept Study of Safety in Use with other RA therapies (ASSURE), estudio
Asta dorsal, transmisión del dolor, 484, 485*f*
AT. *Véase* Takayasu, arteritis (AT)
Aterosclerosis
aceleración, 566
artritis reumatoide y, 1252
glucocorticoides y, 1000
lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1937
marcadores sustitutos, 1368
ATM. *Véase* Articulación(es), temporomandibular (ATM)
ATP. *Véase* Adenosina, trifosfato (ATP)
Atransferrinemia familiar, 2107
Atrofia muscular espinal (AME), 1561
formas de aparición tardía, 1561
ATTAIN, estudio. *Véase* Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders (ATTAIN), estudio
AU. *Véase* Ácido(s), úrico (AU)
Autoanticuerpos, 1290-1291
anti-ADN, elución, 1396-1398
anti-C1q, detección del LES y, 416
anti-CADM-140, dermatomiositis juvenil, 1946
anti-RA33, 902
artritis reumatoide, 467, 543-544, 890*c*, 891*t*, 890-906.e8
anticuerpos contra antígenos químicamente modificados, 901
inespecíficos, 901-903
modificaciones postraslacionales, 892*f*
asociados a citrulinación, 890
descubrimiento, 890-893, 892*f*
etiología, 896-899
factores
ambientales relacionados con el desarrollo, 898-899
genéticos relacionados con el desarrollo, 896-898
origen y patogenia, 899-900
esclerodermia, 1488
evaluación, 606
miositis de solapamiento, 885
producción, artritis reumatoide, 1190*f*
síndrome(s)
de solapamiento, 1570-1571, 1571*f*, 1572*t*, 1573*f*
SAPHO, 1848
Autoantígenos
autoinmunidad, 2048
autorreactividad y, 343
citrulinados, artritis reumatoide
generación, 895-896
producción, mecanismo, 900
generación, 1398
reactividad cruzada de los anticuerpos, 217*t*
secuestrados, 347
y enfermedad relacionada con IgG_4, 2142
Autofagia, 287
condrocitos, 55
sinovial reumatoide, 1223-1225
Autofagosoma, 287
Autoinflamación
asociada a pirina con dermatosis neutrofílica (AAPDN), 1681
inflamasoma y, 1677-1678, 1679*t*
Autoinflamatorio, término (uso), 1752
Autoinmunidad, 140-141, 337*t*, 337-354.e7
artritis
inducida por colágeno, 474-475
reumatoide, 1188-1193, 1188*c*
anticuerpos
frente a la proteína citrulinada, 1188-1191, 1189*f*-1190*f*
frente al péptido carbamilado, 1191
antígenos
específicos del cartílago, 1191-1192
extraarticulares, 1192
factor reumatoide, 1191
glucosa-6-fosfato isomerasa, 1192
causada por linfocitos T intolerantes o parcialmente tolerantes, 346-348
componentes del complemento, 342
cromosomas sexuales, 350
en los síndromes de solapamiento, 1569-1570
esclerodermia y, 1488
factores
ambientales no microbianos, 351
desencadenantes moleculares, 216-218
fiebre reumática, 2066-2067
mecanismos, 345*t*
mediada por linfocitos B, 216-218
microorganismos, 351
modelos, 216-218
animales, 338-341
patogénica. *Véase también* Enfermedad(es), autoinmunitarias
definición y clasificación, 337-338
selección tímica, 346
sexo y, 350
teorías, 344-348
AVD. *Véase* Actividad(es), de la vida diaria (cotidianas) (AVD), artritis reumatoide
Axis, subluxación superior, 1328
Ayuno, gota, 1163
5-Aza-citidina, 235
Azatioprina (AZA), 1035-1037, 1441, 1627
absorción, 1035-1036, 1035*f*
distribución, 1035-1036, 1035*f*
dosificación, 1036
efectos, 1823
eliminación, 1036
embarazo, 1037
estructura, 1035
farmacología, 1035-1036
hipersensibilidad, 1036
indicaciones clínicas, 1036
interacciones
graves con, 1727
medicamentosas, 1037
lactancia y, 1037
mecanismos de acción, 1035
metabolismo, 1036
toxicidad, 1036-1037
gastrointestinal, 1036
hematológica, 1036
minimización, estrategias, 1036-1037
tratamiento
de la artritis reumatoide, 1261-1263
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
no biológico con FARME, 584
tumores malignos, 1036

B

B7/CD28, vía, 274
Baclofeno, 1150, 1150*f*
Bacterias, artritis reumatoide, 1193-1194
Bailarines
lesiones, distribución, 559
trastornos musculoesqueléticos, 559
Baile, lesiones relacionadas, incidencia, 559
Baker, quiste, artritis reumatoide y, 1247
Balanitis circinada, 680, 1347, 1350*f*
Ballet, artrosis y, 555*t*
Balsas lipídicas, 207
Banda
iliotibial, extensión, 633
lúpica, prueba, 1418-1419
Barrera hematosinovial, 702
Barrett
esófago, 1514-1515
metaplasia, 1479-1480
Bartter, síndrome, variante de Gitelman, 1737
Base genética, reparación tisular, 93-94
Basófilos, 161
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), 530
Bath AS Radiology Index (BASRI), 1330-1331
Bazo, respuesta inmunitaria adaptativa periférica, 326-327, 327*f*
BCG, vacunación, y resultados falsamente positivos de la prueba cutánea de la tuberculina, 2015
Bcl-2, gen, familia, supresión, 215
BCP. *Véase* Fosfato, de calcio, básico (BCP)
BCR. *Véase* Linfocitos, B, receptor (BCR)
Bebidas
alcohólicas, 1699
azucaradas, artritis reumatoide y, 1162
Behandel-Strategieën (BeSt), estudio, 1258, 1268-1269, 1269*f*
conclusiones, 1268-1269
Behçet, enfermedad («enfermedad de la Ruta de la Seda»), 402-403, 697, 1586*t*-1588*t*, 1590, 1591*t*, 1666-1675, 1666*c*
afectación
cardiaca y, 1670
del SNC, 1669-1670
aftas, 1668
artritis y, 1669
características clínicas, 1668-1670
criterios, 697
de O'Duffy-Goldstein, 1671
diagnósticos, 1670-1671, 1671*t*
diagnóstico, 1670-1671
embarazo, relación, 611-612
enfermedad
mucocutánea y, 1671-1672
sistémica y, 1672
epidemiología, 1666
evaluación inicial, 1671
genética, 1666-1667, 1667*t*
histopatología, 1671
infección y, 1668
manifestaciones
articulares, 1669
mucocutáneas, 1668-1669, 1668*f*-1670*f*, 1670*t*
oftalmológicas, 1669
sistémicas, 1669-1670
vasculares, 1669
mecanismos inmunológicos, 1667-1668
membranas sinoviales y, especímenes de biopsia, 1671
patogenia, 1666-1668
pronóstico, 1672
tratamiento, 1671-1672

Béisbol, artrosis y, 555*t*
Belimumab, 1443, 1443*t*
Benzbromarona, 1118
Berilio, intoxicación crónica, 1698
Berlín, criterios, dolor de espalda inflamatorio, 1353*t*
BeSt, estudio. *Véase* Behandel-Strategieën (BeSt), estudio
Betabloqueantes, tratamiento del síndrome de Marfan, 1901
Bevacizumab, frente a la angiogénesis, 451
BH3
  BID, caspasa 8 y, 291
  miméticos, 302
Bíceps
  cabeza larga, dislocación, 742
  rendón
    cabeza larga, origen, 746
    rotura, incidencia, 742-743
Biglucano, 39
Bilirrubina no conjugada sérica, aumentada, 1430-1431
Biofármacos con dianas celulares y otras dianas novedosas, 1068-1090.e4, 1068*c*, 1087*c*
  abatacept y artritis reumatoide, 1078-1085, 1078*c*
    aspectos de seguridad, 1083-1084, 1083*c*
    estudios clínicos, 1079-1083, 1079*t*, 1079*c*, 1080*f*-1081*f*
    función en la actualidad, 1084, 1084*t*
    implicaciones, 1084-1085, 1084*c*
  linfocitos
    B como diana, 1069-1078, 1069*c*
    T como diana, 1086-1087
      estudios clínicos, 1086, 1086*c*
  moléculas coestimuladoras dirigidas, 1078-1086, 1078*c*, 1079*f*
  orientaciones futuras, 1086-1087, 1086*c*
  rituximab y artritis reumatoide, 1069-1077, 1069*c*
    aspectos de seguridad, 1073-1075, 1073*c*
    duración del efecto beneficioso, 1075, 1075*c*
    estudios clínicos, 1070-1073, 1070*c*
    función en la actualidad, 1075-1076, 1075*c*
    modificación de la enfermedad, 1073, 1073*c*
Biología de sistemas, 92, 93*f*
Biomarcadores
  aplicaciones, 536
  artrosis y, 541-543
  asistencia sanitaria personalizada y, 547
  bioquímicos, 542-543
  calificación y validación del análisis, 537
  consorcio FNIH/OAI, 542, 542*t*
  de seguridad, 537*t*, 541
  definiciones, 536, 537*t*
  diagnósticos, definición, 537*t*
  dificultades, 537-540
  enfermedad reumática, 541
  estudios de imagen, 543
  lupus eritematoso sistémico (LES) y, 546
    novedosos, 545
    vía del interferón tipo 1, 546
  matrices de muestra y análisis de interferencia, 539-540, 539*f*
  moleculares, pruebas de laboratorio, artrosis, 1795
  perspectivas futuras, 546-547
  predictivos, definición, 537*t*
  pronósticos, definición, 537*t*
  reclasificación de la enfermedad, 547
  reumatología, 536-550.e5, 536*c*
  seguridad, 541
  sustitutos, 540
  tipos, 538*f*
  transcriptómicos sanguíneos, 545-546
  validación, impacto de la selección de los pacientes, 540
  valoración, dificultades, 537-540
  variables preanalíticas, 540
Biomecánica, 80-91, 80*c*
  articulación, 86-87
Bioplaca, infecciones de las prótesis articulares, 1988
Biopsia
  abierta, técnica, tratamiento de la artritis séptica, 2013
  cerebral, 1661
  ósea, artritis, 669
  renal, 1421-1423
  sinovial
    guiada mediante artroscopia, 847
    percutánea
      ciega, 846-847
      interpretación (contexto de la asistencia ambulatoria), 846-847
Biosimilares, 1274
  tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 1920
Birmingham Vasculitis Activity Score, 1637
Bisfosfonatos, 1125-1134, 1125*c*, 1750
  biodisponibilidad, 1125-1126
  duración del tratamiento, 1131, 1131*f*
  efectos
    adversos y tolerancia, 1129-1130, 1129*t*
      consideraciones en los niños y durante el embarazo, 1131
      fibrilación auricular, 1130
      fractura
        femoral atípica, 1130
        no consolidada, 1130
      gastrointestinales, 1129-1130
      osteonecrosis de la mandíbula, 1130
      reacciones en forma de respuestas de fase aguda, 1130
      toxicidad renal, 1130-1131
      uveítis, 1130
    del tratamiento e indicaciones, 1128-1131
      enfermedad de Paget del hueso, 1129
      osteoporosis, 1128-1129, 1129*f*, 1129*t*
  farmacocinética, 1125-1128
    absorción, 1125-1126
    distribución, 1126-1128
    mecanismo de acción molecular, 1128
    metabolismo, 1126-1128
    nivel celular y tisular, mecanismo de acción, 1128
    resistencia ósea, mecanismo de acción, 1128
  farmacología clínica, 1125
  inhibición de la resorción ósea metafisaria, 1827*t*
  núcleo P-C-P, 1827
  periodo de reposo terapéutico, 1131, 1131*f*
  química, 1125, 1126*f*, 1126*t*-1127*t*
  tratamiento
    de la enfermedad de Paget, 1835
    de la osteogénesis imperfecta, 1897
    de la osteoporosis, 1827-1828
Blastema esquelético, 3
Blastomicosis, 2023-2024
  afectación ósea, 2023
  artritis monoarticular, 2023-2024
  cuadro clínico, 2023
  diagnóstico, 2023-2024
  infección articular, 2024*f*
  itraconazol, 2023-2024
  osteomielitis, 2024*f*
Blastomyces dermatitidis, 2023
Blau, síndrome, 706, 1763-1764
  características clínicas y evolución, 1763-1764
  diagnóstico, 1764
  epidemiología, 1763
  etiología, 1763
  patogenia, 1763
  tratamiento, 1764
Blefaritis, 1302
Bleomicina
  angiotensina II, fibrosis cutánea y pulmonar inducida por, 1481
  modelo murino, 1482*f*-1483*f*
Blimp-1. *Véase* Proteína(s), 1 de maduración inducida por linfocitos B (Blimp-1)
Blisibimod, 1445
BLK, 1288*t*
Bloqueo cardiaco completo congénito, tasa de mortalidad neonatal, 1433
BMP. *Véase* Proteína(s), morfogénica(s), ósea (BMP)
Bohan y Peter, criterios, 1554*t*
  propuesta, 1553
Bolsa(s)
  prerrotuliana, 785
  retrocalcánea, inyección, 871-872, 871*f*
  sinovial(es), 15
    ecografía, 657
    suprarrotuliana, compresión, nivel, 634
    trocantérica, inyección, 873
  subacromial, inyección, 869-870, 870*f*
Bonferroni, corrección, 381
Borde(s)
  articulares femorotibiales laterales, palpación, 634-635
  erizado, 63
Borelli, Giovanni Alfonso, 80, 81*f*
Borrelia burgdorferi, 1462-1463, 1994
  anticuerpos contra, 1999
    detección, líquido cefalorraquídeo, 2001
    EIA, 2000
  factor desencadenante de las MII, 1541
  genoma, 1995
  invasión del huésped mamífero, 1995
  linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ y, 1995-1996
  persistencia, 1996
  respuesta inmunitaria, 1995-1996
Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS), 1796-1797
Boston OA Knee Study (BOKS), 1750
Bouchard, nódulos, 630
Boxeo, artrosis y, 555*t*
Brazos
  músculos, debilidad, 1527-1528
  síndrome de Muckle-Wells, exantema urticarial, 1762*f*
Broncoscopia, policondritis recidivante, 1880-1881
Bronquiolitis obliterante
  con neumonía organizativa, 1425
  idiopática, con neumonía organizada, 1252
Brotes agudos, concepto, 1345
Brucelosis, 1391
Bruton, tirosina cinasa (BTK), inhibidores, 1105, 1106*f*
BTX, disolventes, 1501
Buerger, enfermedad, 1644
  características clínicas, 1644
  histopatología, 1644
  tratamiento, 1644
Bunim, Joseph J, 1284
Bursitis, 635
  calcificada asociada a cristales de hidroxiapatita (HA), 1744*f*
  dolor en la rodilla, 785
  inyecciones de anestésicos/corticoides, 797
  trocantérica, 633, 873
    dolor en la parte lateral del muslo, 785
Bywaters, lesiones, 1658

C

C5a, receptor, 411-412
C12C, anticuerpo, 55
Cabeza
  femoral, vascularización, 1856*f*
  tamaño, aumento, enfermedad de Paget, 1834*f*
CACP, síndrome. *Véase* Camptodactilia-artropatía-*coxa vara*-pericarditis (CACP), síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cadena(s)
de unión (J), inmunoglobulina M, 200
ligeras, 202
pesada (H)
inmunoglobulinas, región constante, 200-202
proteína de unión, 1192
región variable, 202
Cadera(s)
abducción, medición, 632
anterior, dolor, 633
articulación(es)
contracturas, 632
esféricas, formación, 632
evaluación, 632-633
postura/marcha, observación, 632
rango de movimientos, evaluación, 755
artritis reumatoide, fisioterapia y rehabilitación, 596-597
artrografía, 789
artroplastia, 1814
artrosis
evaluación (estudios), 553-554
fisioterapia y rehabilitación, 597-599
dolor, 776*t*, 785-790
antecedentes, 785-786
diagnóstico diferencial, 790
enfermedad sacroiliaca, inclusión, 787
ecografía, 789, 790*f*
estudios de imagen, 788-789
exploración física, 786-788, 786*f*-787*f*
gammagrafía, 789, 789*f*
lateral, causa, 633
marcha, evaluación, 786
radiografías
convencionales, 788
simples, 788, 788*f*-789*f*
resonancia magnética, 789, 790*f*
rodete acetabular, impacto, 787-788
tomografía computarizada, 788
enfermedad congénita de la cadera, pruebas de cribado, 633
estabilidad (evaluación), prueba de Trendelenburg (uso), 632
extensión, prueba, 633
flexión
abducción y rotación externa (FARE), prueba (prueba de Patrick), 633
contractura, 632
deformidad, incidencia, 632
movimiento, evaluación, 632
patología intraarticular, cribado, 633
artritis reumatoide, 23
integridad del órgano, 229-230
sensación de «chasquido», 787
signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1792
tumefacción adyacente, 633
valoración de la fuerza muscular, 633
Cadherina 11, 7, 9
Cadherinas
fibroblastos sinoviales y, 23
matriz extracelular, 226-227
Café, consumo, artritis reumatoide y, 1161-1162
Cafeína, artritis reumatoide y, 1168
Calcineurina, inhibidores, 1442
Calcinosis
dermatomiositis juvenil, 1943, 1945*f*
fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST), síndrome, 884, 1501
gravedad, 1549
periarticular, y artritis erosiva, 1527
Calcio
activación celular, 188
antagonistas, formulación de liberación prolongada, 1510
cristales
de hidroxiapatita, acúmulos, 845*f*
presencia, 1775
efectos reguladores de la mineralización, 1734
flujo, 280
requerimientos, recomendaciones por la National Academy of Sciences, 1825*t*
tratamiento de la osteoporosis, 1825-1826
Calcitonina
de salmón, 1827
humana, 1827
parenteral, efectos adversos, 1827
tratamiento
de la enfermedad de Paget, 1835
de la osteoporosis, 1827
Calicreínas, 111
Calidad de vida, cáncer, incidencia/impacto, 579
Calificación clínica, 537
Calin, criterios, tratamiento para el dolor de espalda inflamatorio, 1353*t*
Calor
terapéutico, 593
tratamiento de la artrosis, 598
Calpaínas, 110
Calpastatina, 119, 120*t*
Calprotectina, 911-912
Calzado, tratamiento de la artrosis, 1807
Cambio(s)
bioquímicos, 1775
detección, respuesta, 528-529
enfoques (combinación), 530
estado, 529-530
umbral, definición, 529-530
CaMKII, 95
Camptodactilia-artropatía-*coxa vara*-pericarditis (CACP), síndrome, 28, 30*f*, 841
Canakinumab, 1056, 1919-1920
tratamiento de la gota, 1722-1723
Canale-Smith, síndrome, 195, 346
Canales nasolagrimales, drenaje, bloqueo, 1301-1302
Canalículos, 62
Cáncer
de piel no melanoma (CPNM), 585
frecuencia, 582
incidencia, miositis inflamatoria (relación), 582
inmunoterapia, inhibidores de los puntos de control inmunitarios y, 2189-2190
lecciones aprendidas, 236-237
quimiocinas y, 441
quimioprevención, AINE y, 973
registro de enfermedades basado en la población, 581-582
riesgo
enfermedades reumáticas, 579-591, 579*t*
evaluación, 579
resultados, problemas, 585
tratamiento(s)
anti-TNF, impacto, 585
medicamentosos antirreumáticos, asociación, 584, 584*t*
tratamiento, antimetabolitos (uso), 584
vesical (desarrollo), cistitis hemorrágica (riesgo, aumento), 585
Candida
albicans, 2025
glabrata, 2025-2026
krusei, 2025-2026
lusitaniae, 2025-2026
parapsilosis, 2025-2026
Candidiasis, 2025-2026
cuadro clínico, 2025-2026
diagnóstico, 2025-2026
enfermedades predisponentes, 2026
oral, variante de «muguet», 1294
osteomielitis y, 2025
tratamiento, 2025-2026
Cannabinoides, 836
agonistas, 1152
Capa
externa (esclerótica), 702
subintimal, 23*f*, 24-25
subsinovial, 20
Capacidad
de difusión pulmonar de monóxido de carbono, 1295-1296
baja, 1521-1522
paciente con esclerodermia pediátrica sistémica, 1953
reducción, 1518-1519
pulmonar total, 1518-1519
vital forzada (CVF), reducción, 1518-1519
Capilaroscopia, pliegue ungueal, 1501, 1508, 1508*f*
cambios, 1951
en enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 1573-1574, 1576*f*
Caplan, síndrome, 554, 1252
Cápsula articular, desarrollo, 7
Capsulitis adhesiva (síndrome del hombro congelado), 746-747
anestesia general, 747
causa, 746
diagnóstico, artrografía del hombro (uso), 732, 733*f*
fases clínicas, 746
fisiopatología, 746
rigidez del hombro, 2151
tratamiento, 747
Capucha extensora, 628
Caquectina, 50
Caquexia, VIH y, 2037
Cara, lupus eritematoso discoide, 1417*f*
Carbamilación, 901
Carcinoma
broncogénico, captación ósea cortical no nodular, 1847*f*
metastásico, 2185
CARD-14, psoriasis mediada (CAMPS), 1766
Cardiopatía
crónica, transición desde aguda, 2062-2063
diagnóstico diferencial con HAP, 1524
enfermedad de Kawasaki, 1962
isquémica
artritis reumatoide, 564-565, 565*f*
lupus eritematoso sistémico, 566-567
reumática (CR), 2061-2073
agente causal, 2061
artritis, 2062
asociaciones genéticas, 2065-2066
características genéticas e inmunidad
adaptativa, 2065-2066, 2066*t*
innata, 2065
cardiopatía crónica, transición desde aguda, 2062-2063
carditis
aguda, 2062, 2070-2071
indolente, 2063
subclínica, 2063
citocinas y proceso inflamatorio, 2068
corea de Sydenham, 2063, 2067
desarrollo de vacunas, 2072-2073
diagnóstico, 2069-2070, 2071*t*
epidemiología, 2061-2062
eritema marginado, 2065
espécimen quirúrgico de la válvula mitral, 2064*f*
estudios diagnósticos
cultivos del exudado faríngeo, 2068
ecocardiografía, 2069, 2070*t*
electrocardiografía, 2069
prueba
de anticuerpos antiestreptocócicos, 2069
rápida de antígeno, 2068-2069
radiografía torácica, 2069
reactantes de fase aguda, 2069

faringitis, 2062
fiebre, 2064-2065
reumática aguda, 2062
HLA y, 2066*t*
manifestaciones clínicas, 2062-2065
mecanismos efectores patológicos y autoinmunidad, 2066-2067
inmunocomplejos, 2066
mimetismo molecular y diseminación de epítopos, 2066-2067
nódulos subcutáneos, 2065
PANDAS, 2063-2064
polimorfismos genéticos asociados, 2068*t*
profilaxis de la endocarditis infecciosa, 2072
pruebas diagnósticas, 2068-2069
tratamiento, 2070-2072
profilaxis
primaria, 2070
secundaria, 2072
Carditis
aguda, fiebre reumática, 2062
indolente, fiebre reumática, 2063
subclínica, fiebre reumática, 2063
Carga mecánica
debilitamiento muscular, 1779
tendón, 90-91, 90*f*-91*f*
Caries dental, xerostomía y, 1302
Carisoprodol, 1150*f*, 1151
Carne roja, artritis reumatoide y, 1161
Carnitina palmitoiltransferasa, deficiencia, 1693
Carpo, evaluación, 626-628
Carrera, artrosis y
estudios, 557*t*
relación, 555*t*
Cartílago, 34-59.e5, 34*e*
antígenos específicos, autoinmunidad, 1191-1192
articular
artrosis, cortes histológicos, 1774*f*
ausencia de la hialuronidasa de la matriz, 1777-1778
calcificación, alteración del metabolismo del pirofosfato inorgánico, 1735-1736
desarrollo, 6-7
envejecimiento, 54
especializado, evitación de la calcificación de la matriz, 1734
factores angiogénicos/antiangiogénicos, 44
fuerzas, 1773
principales, 1779
maduro, 12-13, 14*f*
matriz
avascular del tejido conjuntivo hialino, 1734
extracelular, 13*t*
degradación, 124*f*
moléculas inflamatorias producidas, 1781-1784
nutrición, lubricación y, 12
poder regenerativo, ausencia, 1779
propiedades físicas, 36
regeneración, 103-105
reparación, 55-56
respuesta de lesión, 1779
zona de transición, lesiones, 1780
artrosis
espécimen, inmunotinción, 1782*f*
IGF-I, 44
patogenia, 51
producción de quimiocinas CXC y CC, aumento, 1782
cambios radiográficos, 2174
colágenos, 36-38, 37*t*-38*t*
condromatosis sinovial, celular, 2176*f*
craneofacial, desarrollo, 6-7
degeneración, artropatía hemofílica, 2120-2121
degradación, marcadores, 1783
desarrollo, 2174
destrucción, 1227-1232, 1227*c*
artritis psoriásica y, 1372-1373
citocinas, equilibrio, 50-53, 50*t*, 51*f*
inhibidores endógenos de la proteasa, 1229
otros mediadores, 52-53
por las proteinasas
artritis reumatoide, 125-127, 125*f*-126*f*
artrosis, 128, 128*f*
proteasas, 1227-1229, 1227*t*
reparación tisular, 1231-1232
unión *pannus* sinovial-cartílago y, 1228*f*
distribución anatómica, 34
estructura, 34-36, 35*f*, 1887
formación, osificación endocondral y, 3-6
hemartrosis y, 2120-2121
hialino
componentes celulares, 34
depósito de pirofosfato cálcico, 643*t*
nódulos, 2176*f*
homeostasis, regulación epigenética, 47
inmunocomplejos incluidos, 1211
interfase, 1209
linajes embrionarios, 6-7
matriz
agrecanasas, 1777-1778
cambios
bioquímicos, 1775
metabólicos, 1775-1776
catepsinas, 1777
componentes, relaciones estructura-función, 36-39
degradación
del cartílago, 1776
y sustitución, marcadores, 55
extracelular, 13*t*
componentes, 37*t*-38*t*
factores
anabólicos, 1775-1776
catabólicos, 1776
inhibidores de la proteinasa, 1778
metaloproteinasas, 1777
proteinasas, 1776-1778
reparación del cartílago y, 1775-1776
metabolismo
citocinas, equilibrio, 51*f*
determinación cuantitativa, 1795
factores de crecimiento/diferenciación (anabólicos), 44-47
vías de señalización de las citocinas, 53-54
morfogénesis, señales moleculares, 5
organización celular, 36*f*
policondritis recidivante, 1876-1877
normal, 1876
potencial regenerativo, 1779
proteoglucanos, 38-39
reparación, condrocitos, 55-56
placa de crecimiento, 1886-1887
Cartogenina, 98-99
Caspasas
8, activación de linfocitos T, 191
8/BID, 291
activación de caspasa 1, 296, 1738-1739
apoptosis y, 287
inhibidores, 288, 302
plataformas de activación de la iniciación, 288
regulación, 288
sustratos, 287-288
Castleman, enfermedad, características histológicas, 1431
Catabolina, 50
Catarata, glucocorticoides y, 1002
Catecol-*O*-metiltransferasa, 832
Catelicidina LL37, proteína, 1403
Catepsina(s), 110, 1228, 1777
B, 50
D, 109-110
G, 110
K, 50, 63, 110
mutación, 127-128
Cateterismo del corazón derecho (CCD), 1521-1522
Causalgia, 749
Cayado aórtico, aumento de la captación de 18F-fluorodesoxiglucosa, 2137*f*
CCL21, sinovial reumatoide, 232
CCN2, factor de crecimiento del tejido conjuntivo y, 1492
CCR. *Véase* Quimiocinas, CC, receptores (CCR)
CD. *Véase* Célula(s), dendríticas (CD)
$CD4^+$, linfocitos
dermatomiositis juvenil, 1947
T
citotóxicas, y ER-IgG_4, 2141
ER-IgG_4, 2141
CD5, 209
$CD8^+$, linfocitos T, tinción, 1545*f*
CD11a/CD18, 167
CD19, molécula, 208
CD20, antígeno
humano, 1077
linfocitos B, 1069
expresión, 1069*f*
CD21, molécula, 208
CD22, 208
$CD28^{null}$, linfocitos T, 564
CD40L, proteína transmembrana, 265
CD44, 21, 43
CD45RA, 192
CD45RO, 192
CD72, 209
CD88, 243
CD163, expresión, síndrome de activación de macrófagos, 1906
CDR. *Véase* Región(es), determinantes complementarias (CDR)
Cefaleas cervicógenas, 713
Ceftriaxona, tratamiento
de la artritis bacteriana, 1985
del síndrome
de enfermedad de Lyme crónica, 2005
tras la enfermedad de Lyme, 2005
Cefuroxima acetilo, tratamiento de la artritis de Lyme, 2001-2003
Ceguera súbita, 708
Célula(s)
apoptóticas
alteraciones de la membrana, 164
eliminación por mecanismos no inflamatorios, 342
muerte, 287
«centinela de la inmunidad», 222
con cuerpos de inclusión, 1239
de la zona superficial, 16
dendríticas (CD), 132-148.e7, 132*e*
activación, 135-136
de linfocitos
B y, 139
T y, 138-139
sistema inmunitario, elementos, 140, 141*f*
alojamiento de linfocitos B como, 206
artritis
idiopática juvenil y, 1907
reumatoide, 140-141, 1207
aspectos generales, 132
autoinmunidad y, 140-141
biología en las enfermedades, alteración, 140-143
$CD1c^+$_A, 135
$CD14^+$, 145
clasificación, 133*f*, 134-140
convencionales, 133-134, 133*f*
desarrollo, 132-134
diabetes tipo 1, 141
diferenciación, 1599
direcciones futuras, 145

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Célula(s) *(cont.)*
disfunción en los tumores, 142-143, 142*f*
esclerosis múltiple, 141
estrategias inmunoterapéuticas y ensayos clínicos, 143-145, 144*f*
función, 133*f*
inflamatorias, 133*f*-134*f*, 134
inmunodeficiencia humana, 141-142
lupus eritematoso sistémico, 140
macrófagos del revestimiento sinovial, uso, 853
maduración, 135-136
metabolismo, 369-370
procesamiento y presentación de antígenos, 136-138
complejo principal histocompatibilidad
clase I, 136, 137*f*
clase II, 138
cruzada, 136-138, 137*f*
receptores
de patrón de reconocimiento y, 135-136
tipo Toll y, 135-136
regulación inmunitaria alterada, 1487
subtipos, 132-134, 133*f*
subversión, 142
tolerancia y, 140
mieloides, 1287
plasmocitoides (CDp), 133*f*, 134, 1287, 2054-2055
endoteliales (CE), 445-451
como efectora de la fibrosis, 1490
lesión vascular y, 1485*f*
permeabilidad, 445
proliferación, vías de la lipoxigenasa, 426
subtipos, 446-447, 447*f*
epitelial glandular, 1291
foliculares dendríticas (FDC), linfocitos B y, participación, 212*f*
gigantes
de tipo osteoclasto, 2182*f*
multinucleadas, células poliédricas proliferantes con, 2179*f*
gliales, 222
inflamatorias, BAL y, 1519-1520
inmunitarias, 273-274
adaptativas
desarrollo, 324-326
linfocito
B, 324-325, 325*f*
T, 326
órganos linfoides primarios, 324
tráfico, 328-330
efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides sobre, 992*t*
linfáticas, 327-328
linfoides innatas (CLI), 254-261, 254*t*, 313
biología, 256-259, 257*f*
células dendríticas y, 139-140
desarrollo, 256-258
enfermedad reumatológica, contribuciones potenciales, 259
funciones, 258
humanas, distinción, 254
linaje, 254, 255*f*
regulación inmunitaria alterada, 1487
madre, linfocitos B, 1069
mononucleares infiltrantes, 1287
plasmáticas, 214, 1407
sinoviales, relación con los linfocitos, 852-853
poliédricas, 2182*f*
postinmunitarias, tráfico, 214
presentadoras de antígeno (CPA), 132
artritis idiopática juvenil y, 1907
coestimulación, 341-342
pro-B, 203-204
progenitoras mesenquimatosas (CPM)
comparación con fibroblastos, 224-225
derivadas de monocitos, 1491
reticulares fibroblásticas de la zona T, 228
reumatoides, 1239
similares a fibroblastos, matriz pericelular, ausencia, 16
sinoviales tipo A, similares a macrófagos, 9
transicionales, 205
troncales
esqueléticas (CTE), 96-97
estrategias, trasplante de condrocitos autólogos, 101-102
hematopoyéticas (CMH), 95
mesenquimatosas (CTM), 41
alogénicas, uso, 101
nichos, representaciones esquemáticas, 96*f*
osteonecrosis y, 1872
tratamiento de la artrosis, 1811
nichos, 95, 96*f*
residentes articulares, 95-97
trasplante, osteonecrosis y, 1872-1873
Centro de osificación primario, 1886-1887
Centroblastos, 211, 211*f*
Centrocitos, 211, 211*f*
Centrómero
anticuerpos
anticinetocoro, 884
antinucleares, fluorescentes (FANA), interpretación, 880
antígenos (CENP), 884
Centros germinales (CG), 210-212
maduración
de los linfocitos B, 211*f*
por afinidad, 344
respuesta, 212
Cepas genéticamente modificadas, artritis espontánea, 476
Certolizumab pegol, 1048*f*, 1049, 1049*t*
Cervicitis, artritis reactiva y, 1347
CFCT. *Véase* Complejo, fibrocartilaginoso triangular (CFCT)
C-HDL proinflamatorio, 571-572
Chapel Hill Consensus Conference (CHCC), 1584, 1617-1618
definiciones de vasculitis mediada por inmunocomplejos, 1655*t*
Charcot, artropatía, 2152
Chédiak-Higashi, síndrome, 175
Chikungunya
alfavirus artritógenos, 2052-2053, 2055
apoptosis y, 2056
autofagia y, 2055
fibroblastos y, 2052-2053
infección, ser humano, 2052
manifestaciones, 2052
modelo de primates no humanos, 2055
respuesta inmunitaria adaptativa protectora sólida tras, 2055
artritis, 671-672
virus, fibroblastos sinoviales, 236
Chlamydia trachomatis, artritis reactiva y, 1345-1346
ChondroCelect, 101
Churg-Strauss, síndrome, 1617, 1623-1624
CIAS1, 1679
Ciática, origen, 760
Cicatrices papiráceas o en papel de fumar, síndrome de Ehlers-Danlos, 1898
CICD. *Véase* Muerte, celular, independiente de caspasas (CICD)
Ciclismo, artrosis y, 555*t*
Ciclobenzaprina, 1150*f*, 1151
Ciclofosfamida, 1031-1035, 1438-1441, 1823
absorción, 1032
administración, vía, 1438-1439
consideraciones farmacocinéticas, 1032
degradación renal, 1032
distribución, 1032
dosificación, 1033
efectos, 1823
eliminación, 1032
embarazo, 1035
estructura, 1031, 1032*f*
farmacología, 1032, 1438-1439
hepatopatía, 1032
indicaciones clínicas, 1033, 1033*t*
infección y, 1033-1034
interacciones medicamentosas, 1035
lactancia y, 1035
mecanismos de acción, 1031-1032
metabolismo, 1032
toxicidad, 1033-1035
hematológica, 1033
minimización, estrategias, 1035
pulmonar, 1034
reproductiva, 1034
urológica, 1034
tratamiento mediante pulsos intravenosos, 1440*t*
protocolo del National Institutes of Health, 1440*t*
tumores malignos, 1034
uso, 585
vía de administración, 1033
Ciclooxigenasa (COX), 169, 965
1 (COX-1)
canales de unión al sustrato, 967*f*
expresión, regulación, 422-423
farmacología, 968
historia, 966
inhibición, 966
2 (COX-2)
antecedentes, 966
canales de unión al sustrato, 967*f*
clasificación, 971*f*
estructuras representativas, 971*f*
expresión, regulación, 423-424
farmacología, 968
inducible, expresión, 1784
inhibición, 966
inhibidores
embarazo, 612
tratamiento de la artrosis, 1812-1813
selectividad, 966-967
3 (COX-3), 424
canales de unión al sustrato, 967*f*
estructura, 967*f*
historia, 966
inhibición, mecanismo de acción, 966, 967*f*
mecanismos de acción, 966-968
independientes, 968
selectividad, 966-967
vía, 422-424, 423*f*
productos, 424-430
Ciclosporina (CSA), 1039-1042, 1442
absorción, 1039
administración concomitante, 994
colirio, 1301
distribución, 1039
dosificación, 1040
eliminación, 1039-1040
embarazo, 1041
estructura, 1039
farmacología, 1039-1040, 1442
FARME, 585
hipertensión y, 1040
indicaciones clínicas, 1040
interacciones medicamentosas, 1041-1042, 1041*t*
lactancia y, 1041
mecanismo de acción, 1039, 1039*f*
metabolismo, 1039-1040
nefrotoxicidad y, 1041
toxicidad, 1040-1041
gastrointestinal, 1041
minimización, estrategias, 1041

tratamiento
de la artritis reumatoide, 1263
ensayos clínicos con control mediante enmascaramiento, 1263*f*
de la enfermedad reumática, 1040*t*
tumores malignos, 1041
uso, 688
Cifosis torácica, síndrome de Marfan, 1900
CII. *Véase* Colágeno(s), tipo II (CII)
heterólogo, 472
homólogo, inmunización, 472-473
CILP. *Véase* Proteína(s), de la capa intermedia del cartílago (CILP)
Cimetidina, ciclofosfamida y, 1035
Cimógenos, 245
metaloproteinasas de la matriz, 121-122
Cinasa(s)
activada por TGF-β (TAK1), 1491-1492
asociada al receptor de IL-1 (IRAK), 283
c-Jun N-terminal (JNK), 54
de adhesión focal (FAK), matriz extracelular, 227-228
dependientes de ciclina (CDK), cáncer y, 237
similares al receptor de activina (ALK), 46
Cinemática, 80-82
análisis, 82, 83*f*
técnicas, 81, 82*f*
Cinética, 82-84, 84*f*
Cininógenos, 119, 120*t*
Cinógeno de las metaloproteinasas de la matriz (proMMP)
activación de la superficie celular, 121-122
activadores, 123*t*
Circunducción, muñeca, 627
Cistatinas, 119
Cistationina β-sintasa (CBS), deficiencia, homocistinuria, 1901
Cisteína
proteasas, 1228
proteinasas, 110, 110*t*
inhibidores, 119, 120*t*
lisosómicas, 117
Cistitis hemorrágica, riesgo (aumento), 585
Citidina desaminasa inducida por activación (AICDA), 211
Citocinas, 455-466, 455*t*, 912-913, 913*t*, 1372
activación enzimática, 458
agonistas/antagonistas, inflamación crónica, 462-464
alteración en el LES, 1405-1407
angiogénesis y, 449
antagonistas, 1219-1220
artritis
idiopática juvenil y, 1907
reumatoide, 1184-1185
bloqueo, 1062
células productoras, en la espondiloartritis, 1311-1312
clasificación, 455
como mediadores recién sintetizados, 246
contenidas en gránulos, 244-245
derivadas de los macrófagos, sarcoidosis, 2090
efectos diferentes de la regulación inmunitaria, 464
esclerodermia y, 1492-1494
espondiloartropatía y, 1311-1312
expresión, regulación, 457-458
familia BAFF, 205*f*
fibroblastos, 1215-1220, 1215*t*
función, 459-460
efectora, 458-464
in vitro e *in vivo*, 455-456
reguladora, 458*f*
glucocorticoides y, 991, 992*f*
inflamación
aguda, 458-459
crónica, 462-464
agonistas/antagonistas, 462-464
liberación, 463
inflamatorias, y virus artritogénicos, 2056-2057
inmunosupresoras, 1219-1220
linfocitos
B sinoviales, 1206
T, 1213-1215, 1213*t*
cooperadores
desequilibrio, artritis reumatoide, 1214-1215
tipo 1, 1213
tipo 2, 1213
tipo 9, 1214
tipo 17, 1213-1214
función efectora, 461*t*
preformadas, 245
proceso inflamatorio y, 2068
producción, 169-170
plaquetaria, 263
por los macrófagos sinoviales, 153-156
proinflamatorias, 1313
producción, ácidos grasos n-3, 1157
receptores, 456-457, 456*f*
actividad enzimática, 275-276
clase I, 275
clase II, 275
solubles, 1219-1220
vías de señalización, 275*f*
redes, 51
sinovitis, 1220, 1220*f*
regulación
linfocitos T, 462*t*
postranscripcional, 458
transcripción, 458
vía de señalización y, 457*f*
respuestas inmunitarias innatas, 315
sinoviales, artritis reumatoide, 1214*t*
vías de procesamiento alternativas, 458
Citocromo P450 (CYP), biotransformación, 994
Citomegalovirus (CMV)
factores desencadenantes de la infección vírica, 1287
humano (CMVh), 1476
Citrulinación, 895
CK. *Véase* Creatina, cinasa (CK)
c-Kit, 243
Clancy, prueba, 730
Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR)
criterios, 1366, 1368*t*
estudio, 1362
Claudicación neurógena (pseudoclaudicación), 761-762
Clavículas, extremos mediales, articulación, 625
CLIA, vías de registro, pruebas diagnósticas con fines terapéuticos frente a, 540, 541*f*
Clinical Disease Activity Index (CDAI), 544
Cloasma gravídico, 604
Clodronato, liposomas cargados, 154
Clorodesoxiuridina (CIdU), 96
Cloroquina (CQ)
absorción, 1023
acciones, 1015*t*, 1022
biodisponibilidad, 1023
distribución, 1023
dosificación, 1024
eficacia, 1015*t*
embarazo, 1025
estructura química, 1022, 1023*f*
farmacología, 1023-1024
fertilidad, 1025
indicaciones, 1023-1024
interacciones medicamentosas, 1025
lactancia y, 1025
semivida, 1023
toxicidad, 1015*t*, 1024-1025
Clorzoxazona, 1150*f*, 1151
CLP. *Véase* Progenitores linfoides comunes (CLP)
Coactivador del receptor nuclear 5 (NCOA5), 1667
Coagulopatía, osteonecrosis y, 1859
Coccidioides
immitis, 2022-2023
posadasii, 2022-2023
Coccidioidomicosis, 2022-2023
anfotericina B, 2023
artritis séptica, 2023
criterios diagnósticos, 2023
enzimoinmunoanálisis (EIA), 2023
tras el tratamiento con inhibidores del TNF, 2028
tratamiento
antifúngico, 2023
mediante cirugía, 2023
Cociente(s)
de estabilidad, 88, 88*f*
de incidencia estandarizado, 1455
de posibilidades (OR, *odds ratio*), 380, 564-565
de riesgo (HR), artritis psoriásica, 1359
Codeína, 1141
estructura, 1142*f*
Codo(s)
articulaciones
evaluación, 626, 626*f*
inyección, 862, 864*f*
pulgar, colocación, 626
sarcoma sinovial en los tejidos blandos profundos, 2184*f*
artritis reumatoide, fisioterapia y rehabilitación, 595-596
condromatosis sinovial, 2175*f*
de golfista (epicondilitis medial), 626
de tenista
epicondilitis lateral, 626
inyección, 868-869, 869*f*
epicondilitis, 552
función motora, evaluación, 626
Coeficiente de correlación intraclase (ICC), 528
Coestimulación, 274
células presentadoras de antígeno, 341-342
tolerancia periférica alterada, 346
Coestimulador de linfocitos T inducible (ICOS), centros germinales y, 330
Cogan, síndrome, 705, 1643-1644
características clínicas, 1643
definición, 1586*t*-1588*t*, 1590
patología, 1643
policondritis recidivante, 1880
tratamiento, 1643-1644
Cohn, Zanvil, 132
COL1A1, mutaciones, osteogénesis imperfecta, 1895
COL1A2, mutaciones, osteogénesis imperfecta, 1895
COL2A1, 36-38
Col2-3/4C Long mono, 55
COL6A1, hiperostosis esquelética idiopática difusa, 1840
COL10A1, 6
COL11A2, mutaciones, 1893-1894
Colágeno(s), 1887
con triple hélice, fragmentación, metaloproteinasas, 1777
del cartílago, 36-38, 37*t*-38*t*
enlaces cruzados, bloqueo, 1533
fibrilar(es), 125, 1887
acumulación, 1478
implante meniscal, 103-104
meniscos, 16
productos genéticos, expresión, 1887
síntesis, 1841
estimulación por la IGFBP-1, 1493
regulación, 1489
tipo I, síntesis, regulación, 1489
tipo II (CII), 472, 1191-1192, 1192*t*, 1893
tipo IIA, 36-38
tipo IIB, 36-38
tipo III, síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular y, 1899

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Colágeno(s) *(cont.)*
tipo V, síndrome de Ehlers-Danlos y, 1898
tipo VI, 38
tipo IX, 38
tipo XI, 38
tratamiento de la artritis, 472
Colangitis esclerosante, relacionada con IgG_4, 2144
Colchicina, 1722, 1726
funciones de los neutrófilos, efectos sobre, 178
tratamiento de la amiloidosis AA, 2085
uso, cumplimiento del tratamiento, 1755
Colecistitis, relacionada con IgG_4, 2144
Colectinas, 309
Colesterol
artritis por depósito de cristales, 672
cristales, muestra de líquido sinovial, 845*f*
estructura, 985, 987*f*
Coley, William, 2189
Colisión, en la estratificación, sesgo, 505, 505*f*
Colitis
AINE y, 976
microscópica, 1392
Columna vertebral
afectación, hiperostosis esquelética idiopática difusa, 1842-1843
cervical
anatomía, 712*f*-713*f*
articulaciones, 712, 718-720
artritis reumatoide, 1245-1246
fisioterapia y rehabilitación, 597
radiografía, 922-923, 923*f*
cirugía, evaluación, 714
componentes, 711
edad y movimiento normal, 714*t*
enfermedad, impacto, 717
hiperostosis esquelética idiopática difusa, manifestaciones clínicas, 1843*t*
ligamento longitudinal anterior, osificación, 1843*f*
movilidad, 713
RM, 944-945
segmentos radiculares y signos clínicos correspondientes, 717*t*
subaxial, componentes, 711
superior, artrosis, 713
espondilitis anquilosante, radiografía, 925-926, 925*f*
lumbar, flexión anterior, limitación, 1329
lumbosacra, herniación discal, impacto, 760
signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1793
Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT), 770
torácica
HEID, 763
hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1842
osteofitos en el lado derecho, 1843*f*
tuberculosis, 2010-2011
cuadro clínico, 2011
Compartimento subsinovial, cartílago, 2175
Compensación de la ganancia de tiempo, 639
Complejo
de ataque a la membrana (MAC), 411
de señalización inductor de muerte (DISC), 288
plataforma de activación para la procaspasa 8, 288
fibrocartilaginoso triangular (CFCT)
desgarros, 806
estudios complementarios, 806
lesión, 805-806, 806*f*
no principal de histocompatibilidad, asociaciones con espondilitis anquilosante, 1323, 1324*t*-1325*t*
principal de histocompatibilidad (MHC)
ácidos grasos n-3, 1157
artritis inducida por colágeno, 474-475
asociaciones con la espondilitis anquilosante, 1322-1323
clase I (MICA), 1545-1546
expresión excesiva, 1545-1546
gen relacionado con la cadena, 1666-1667
polimorfismo A-A9 relacionado con la cadena, 1370
presentación de antígenos, 136, 137*f*
vía, susceptibilidad genética diferenciada, 1311, 1312*f*
clase II, 467
presentación de antígenos, 138
fibrocitos y, 224
genes, y artritis idiopática juvenil, 1906-1907
haplotipos, 1907
haplotipo, desequilibrio de asociación genética, 381
incremento de la expresión genética, dermatomiositis juvenil, 1947
moléculas, coestimulación, 1078
Complemento
activación
cristales de ácido úrico y, 1701
extrínseca, 410
fragmentos, 410
medición, 414-415
vías, 410-411, 410*f*
cascada, activación, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y, 1463
consumo, 1432
deficiencia, 415, 415*t*
primaria, 415
secundaria, 415
fijación, líquido sinovial, 1211
sistema, 409-419, 409*e*
en las enfermedades reumáticas y, 416-417
estrategias terapéuticas, dirigidas hacia objetivos específicos, 416
fragmentos, receptores, 411-413, 413*t*
funciones, 409, 413-415
no canónicas, 414
nueve proteínas, 410
regulación, 411, 412*t*
resumen esquemático, 412*f*
reguladores
de fase líquida, 411
de membrana, 411
terminología, 410
vía
de activación, 410-411
de la lectina, 410
terminal, 411
vías, genes, deficiencias de alto riesgo, 1399
Componente(s)
de la superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de la matriz (MSCRAMM), 1981
secretor (SC), 201
Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), 1369-1370
Compuestos
adyuvantes no bacterianos, artritis inducida por adyuvante y, 471
botánicos, con salicilatos, 965
energéticos, 74-76
Concavidad-compresión, 88
Cóndilo femoral, lesión por artrosis, valoración artroscópica, 1783*f*
Condritis auricular, policondritis recidivante, 1877-1878, 1877.e1*f*, 1880
Condrocalcinosis, 1732
diferenciación de los condrocitos de la inflamación e hipertróficos, 1737-1738
idiopática/esporádica y ANKH, 1736-1737
metabolismo del PP_i, papel de la ENPP1 y la ANKH, 1736-1737, 1736*f*
Condrocitos, 12-13
articulares
calcificación, e IL-1β, 1738
del adulto, función normal, 41-42
humanos, integrina α5β1, 1780
clasificación, 40-41
diferenciación, hipertróficos, 1737-1738
efecto del óxido nítrico, 1783
enfermedades del cartílago y, 47-56, 48*f*
envejecimiento, 54-55
factores de crecimiento/diferenciación, respuesta, 46-47
hipertrofia, 5
matriz extracelular, interacción, 42-44, 43*f*
metabolismo, 41
microlesión, 1779
morfología, 39-40
necrosis, 1779-1780
nutrición y, 29-30
origen/diferenciación celulares, 40-41
producción extracelular de PP_i, 1735-1736, 1735*f*
quimiocinas, 52, 52*t*
receptores de superficie, 43-44
región de la interzona, 3
reparación del cartílago, 55-56
respuestas de los factores de crecimiento, desequilibrio y metabolismo del PP_i, 1737
senescencia, 1778
prematura, 1778
trasplante, 55-56
autólogo, 100-101, 101*f*
estrategias basadas en células madre, 101-102
vías de señalización intracelulares, 53*f*
Condrodisplasias, clasificación, 1888*t*-1890*t*
Condrogénesis, 34, 40, 40*f*
Condroitina
4:sulfato de condroitina 6 (proporción), 1775
sulfato E, 245
tratamiento de la artrosis, 1814
Condromatosis sinovial, 2174-2176
antebrazo, 2175*f*
codo, 2175*f*
diagnóstico diferencial radiográfico, 2175
extraarticular, 2174
cartílago, cambios radiográficos, 2174
imagen intraoperatoria, 2175*f*
mano, 2175*f*
nódulos de cartílago hialino, 2175*f*-2176*f*
osificación endocondral, 2176*f*
radiografías simples, 2174
tomografía computarizada, 2174
transformación maligna, 2176
tratamiento, 2176
Condrosarcoma, 2176
convencional, 2182-2183
Conducción nerviosa, estudios, 1429
Conducto arterioso, cierre, AINE y, 978
Conformeropatía, 347
Confusión, variable estadística, 505-506
intensidad, importancia, 505
relacionada con la indicación, 505-506
solución, métodos analíticos, 506
Conjuntos centrales, instrumentos específicos de la enfermedad, 526*t*
Contacto entre células, activación de los mastocitos, 244
Contracción
isométrica, 73
sistema inmunitario adaptativo, 322, 322*t*
Control
de la atención, 501
de profundidad, 639
hormonal, músculos, 77
neural, contracción muscular, 69-70, 70*f*

Corazón
  dermatomiositis y, 1550
  hallazgos patológicos con especificidad de órgano, 1480
Cordina, 47
Corea, 2071
  de Sydenham («baile de San Vito»), 2063
Coronariopatía, LES y, 1426
Corticoides
  efectos adversos inmunitarios, 2194
  intraarticulares, tratamiento de la sinovitis, 1811
  inyección(es), 859
    epidurales, 768
      lumbares, 771
    intraarticulares, 997
      tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 601
  osteonecrosis y, 1852
    duración del tratamiento y, 1853
    prevención mediante corticotropina, 1871-1872
  tratamiento
    de la arteritis de Takayasu, 1613
    de la artritis idiopática juvenil, 1919
      sistémica, 1921
    de la gota, 1722
Corticotropina (hormona adrenocorticotropa) (ACTH)
  eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y, 989
  prevención de la osteonecrosis inducida por corticoides, 1871-1872
  tratamiento
    de la gota, 1722
    de la sarcoidosis, 2097-2098
Coste(s)
  compartidos, estudios de la artritis y enfermedades reumáticas, 513
  directos, estudios sobre la artritis y las enfermedades reumáticas, 512-513
  económico de la enfermedad, estudios, 510, 511*t*
  indirectos, estudios sobre la artritis y las enfermedades reumáticas, 513
Costocondritis, 626
COX. *Véase* Ciclooxigenasa (COX)
CPA. *Véase* Célula(s), presentadoras de antígeno (CPA)
CPDAI. *Véase* Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)
CPNM. *Véase* Cáncer, de piel no melanoma (CPNM)
CR. *Véase* Cardiopatía, reumática (CR)
CR2 (CD21), 413
CR3 (CD11b-CD18), 413
CR4 (CD11c-CD18), 413
Cráneo, enfermedad de Paget, 1834*f*
Craneotabes, 1832-1833
Crass
  modificada, posición, ecografía, 641-642
  posición, ecografía, 641-642
CRE. *Véase* Esclerodérmica, crisis renal (CRE)
Creatina
  cinasa (CK)
    aumento, 1556
    incremento, polimiositis asociada al VIH, 2038
    niveles elevados, 1556
  fosfocinasa (CPK), incremento, 1528
CREB/CREM, 283
Crepitación, observación, 624
CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), síndrome, 1501
CRH. *Véase* Hormona(s), liberadora, de corticotropina (CRH), eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
Cribado, 506-507
  especificidad, 507
  importancia, 506-507
  sensibilidad, 506-507, 507*t*
Crioglobulinas, tipos, 1655*t*
Crioglobulinemia
  mixta
    características clínicas, 693
    púrpura confluente, 1656*f*
  tipo II, 1655
  tipo III, 1655
  tratamiento, 1656
Criopirina, 312, 1679, 1761*f*
Criopirinopatías, 1680
Crioterapia, tratamiento de la artrosis, 598
Criptinas, 316-317
Criptococosis, 2024-2025, 2025*f*
  artritis, 2024-2025
  diseminación hematógena, 2024-2025
  lesiones óseas, 2024
  tratamiento, 2024-2025
Críquet, artrosis y, 555*t*
Crisis
  convulsivas, opioides y, 1143
  dolorosa vasooclusiva, anemia drepanocítica, 2129
  hipotensiva, 1689
  renal, inhibidores de la ECA y, 1500-1501
Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Primary Gout, 926
Criterios
  principales de valoración, biomarcadores sustitutos, 540
  revisados de la clasificación de Sapporo, síndrome antifosfolípido, 1461*t*
Crohn, enfermedad
  asociaciones, 694
  NOD2, gen, 380
  PTPN22, gen, 384
  riesgo, 316-317
Cromatina, antígenos asociados, anticuerpos antinucleares y, 881
Cronicidad, artritis reumatoide y, 467
CRP. *Véase* Proteína(s), C, reactiva (CRP)
  prueba de alta sensibilidad, 915
CRS. *Véase* Sinovial, revestimiento, células (CRS)
Cryptococcus
  gattii, 2024
  neoformans, 2024
CTE. *Véase* Célula(s), troncales, esqueléticas (CTE)
CTGF. *Véase* Factor(es), de crecimiento, del tejido conjuntivo (CTGF)
CTLA-4. *Véase* Proteína(s), asociada a linfocitos T citolíticos 4 (CTLA-4)
CTM. *Véase* Célula(s), troncales, mesenquimatosas (CTM)
Cuádriceps
  carga, 89-90
  femoral, atrofia muscular, desarrollo, 634
  rendón, 780-781, 782*f*
Cúbito, subluxación, 627-628
Cuello
  anatomía, 711-713
  dolor, 711-726, 711*c*
    antecedentes
      consideración, 728
      médicos personales, 716
    artritis sistémicas, 723-724
    artropatías inflamatorias sistémicas, impacto, 714
    características clínicas, 716-721
    cuadro clínico, 716
    diagnóstico diferencial, 721-724, 722*t*-723*t*
    dolor cervical axial, 713-714
    epidemiología, 711
    evaluación
      clínica, 718-721, 719*t*, 721*t*
      diagnóstica, 721
    generadores, localización, 716-718
    procedimientos neurofisiológicos, 721
    pruebas de provocación, 721
    síntomas articulares, 716
    tracción cervical, 723
    trastornos reumatológicos como causa, 724*t*
    tratamiento, 721-724
  evaluación de la resistencia, 720
  mielopatía, 714-716
  radiculopatía, 714-716
  tocé ligero, sensación, 720
  triángulos anterior/posterior, evaluación de los tejidos blandos, 718
Cuero cabelludo, lupus eritematoso discoide, 1417*f*
Cuerpo(s)
  apoptóticos, 286
  ciliar, inflamación, 702
  composición, 569-570
  humano, 81
  libre(s), 2169, 2170*f*
    cartílago hialino articular, 2170*f*
    formación tisular, 2170*f*
    intraarticulares, 2169
    osteoarticulares, 2169
      rodilla, 2170*f*
    representación esquemática, 84, 85*f*
    terminología, uso, 2169
  patrones de temperatura, 1754*f*
Cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ), 831, 831*f*
Cultivos de micromasa, 230
Curación tisular posnatal, 92
Cushing, síndrome, 1562
CVF. *Véase* Capacidad, vital forzada (CVF), reducción
CXCL12, 162, 440
CXCL13, 206
  expresión, 1287
CXCR4, 162
CXCR5, 234, 1288*t*
CYBRD1, y hemocromatosis, 2107

D

da Vinci, Leonardo, 80
Dacrioadenitis, enfermedad relacionada con IgG_4, 2142*f*
Dactilitis, 629-630, 1363-1364
  anemia drepanocítica, 2129-2130
  artritis reactiva y, 1347, 1349*f*
  dedos del pie, 1363*f*
DAMP. Patrón(es), moleculares, asociados a lesión (DAMP)
DANCER, ensayo clínico. *Véase* Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA (DANCER), ensayo clínico
Dantroleno, 1150, 1150*f*
Daño
  articular estructural, radiografía simple y, 926
  estructural, espondilitis anquilosante, 1312-1315
  vascular, vasculogénesis y, 1484
DAPSA. *Véase* Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)
Dasatinib, 1533
Datos individuales, uso, 498
DCAT. *Véase* Artrotomografía con doble contraste (DCAT), uso
DCPD. *Véase* Fosfato, dicálcico dihidratado (DCPD)
DD. *Véase* Dominio(s), de muerte (DD)
DDR2, 43
De motu animalium, 80, 81*f*
De Quervain
  enfermedad, 806-807
    tratamiento, 807
    y síndrome de intersección, 806-807
  tendinitis, inyección, 868
Debilidad
  curso temporal, 622
  distribución, valoración por el médico, 622-623

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Debilidad *(cont.)*
enfermedad musculoesquelética, 622-623
muscular proximal, 2157
dermatomiositis juvenil, 1943
señalada por el paciente, 622
Decorina, 16, 39
degradación, 124
Dectina 1, 309
Dedo(s), 809-810
artrosis, 809, 809*f*
de las manos
descripción, deformidad
en «cuello de cisne», 630
en ojal de botón, 630
tumefacción, 629-630
«en gatillo», 628, 808-809, 809*f*, 1244, 2151-2152
inyección, 867-868
«en martillo», 809
resultado, 630
«en salchicha», 629-630
en telescopaje/acortamiento, 630
gordo en valgo, deformidad, 794*f*
ganglión palmar, 808
infección, 810
lesiones isquémicas, tratamiento, 1511
tumores, 809-810, 2180
de los tejidos blandos, incidencia, 809-810
Defecto(s)
condrales, articulaciones, 100
de conducción, artritis reumatoide y, 1252-1253
osteocondral (DOC), 794
Defensinas, 163-164
Deferiprona, tratamiento de la talasemia, 2132
Deferoxamina, quelación, tratamiento de la talasemia, 2132
Déficit focal, SNC, 1297
definiciones, 642, 643*t*
Deflazacort, 998
Deformabilidad, sinovial, 27
Deformación por la carga, 1805
Deformidad(es)
en «ala de gaviota», 1795-1796
en «cuello de cisne», 1244*f*
descripción de los dedos, 630, 630*f*
en «ojal», descripción de los dedos de las manos, 630
en valgo, retropié, 1245, 1245*f*
observación, 624
Degos, enfermedad, 1409
Degradación renal, ciclofosfamida, 1032
Denosumab
administración, 1828
osteonecrosis de la mandíbula y, 1855
Densidad mineral ósea (DMO)
asociaciones, 1820-1821
cálculo, 1823
reducción, 1454-1455
Dentinogénesis imperfecta (DI), 1895
Deporte, trastornos musculoesqueléticos relacionados, 554-556, 555*t*
Depresión, 769
Derivado proteico purificado, prueba del, 2015
resultado falsamente negativo, causas, 2010*t*, 2015
Dermatitis
granulomatosa
neutrofílica en empalizada (DGNE), 681-682
intersticial con artritis (DGIA), 681-682
neutrofílica reumatoide, descripción, 681
Dermatomas
distribución, 720, 720*f*
dolor, 720
Dermatomiositis (DM), 572, 685-688, 685*t*, 686*f*, 875
afectación
de los vasos de calibre pequeño, observación, 1547
vascular, 1543-1544
amiopática, 1551
amiotrófica, dermatomiositis juvenil, 1945
autoanticuerpos, 686, 687*t*
cambios cutáneos, características, 1548*f*-1549*f*
criterios de Bohan y Peter, 1554*t*
cutánea, biopsia de la piel, 686
diagnóstico y tratamiento, 686-688
evolución, 1562-1565
factor de riesgo respecto a la radiación ultravioleta, 1541
fenotipado en la sangre periférica, 1947
incidencia, 582
juvenil (DMJ), 1551-1552, 1942-1956, 1942*e*
calcinosis, 1943, 1945*f*
características clínicas, 1943-1946
cardiopatía, 1944-1945
debilidad muscular proximal, 1943
dermatomiositis amiopática como, 1945
enfermedad pulmonar, 1944
erupción cutánea característica, 1943, 1943.e1*t*
manifestaciones sistémicas, 1943-1944
tumores malignos como, 1945-1946
definición y clasificación, 1942
diagnóstico
diferencial, 1947-1948
y pruebas diagnósticas, 1946-1947
epidemiología, 1942
eritema
heliotropo, 1943, 1944*f*
malar, 1947
etiología y patogenia, 1943
factores desencadenantes infecciosos y ambientales, 1943
microquimerismo materno, 1943
fenotipado de la sangre periférica, 1947
genética, 1943
hallazgos histopatológicos, músculo, 1946-1947
incidencia, 1551-1552
inmunoglobulina intravenosa, 1948
lipodistrofia, 1943
lupus eritematoso sistémico y, 1947
metotrexato, 1948
miopatías y, 1948
pápulas de Gottron, 1943, 1944*f*
perfiles de autoanticuerpos, 1946
pronóstico, 1949
protocolos de consenso, 1949
radiación ultravioleta y, 1943
tratamiento(s), 1946*t*, 1948-1949
biológicos, 1948-1949
de la enfermedad resistente, 1948-1949
estrategias terapéuticas estándar como, 1948
inmunosupresor, 1948
no farmacológico, 1949
microarrays y, 1547
pacientes adultos, algoritmos terapéuticos, 1563*f*
polimiositis y, 1548-1552
tratamiento, 1562-1565
farmacológico, 1562-1564
Dermatosis neutrofílicas, 177, 1668-1669
grupo, 681
Dermatosparaxis, 1899
Derrame pericárdico, ecocardiografía, 1523-1524
Desbridamiento quirúrgico, tratamiento de las infecciones fúngicas, 2027-2028
Descompresión central, tratamiento de la osteonecrosis, 1864, 1871*f*
asistida por ordenador, 1865
con o sin estimulación eléctrica mediante corriente directa, 1869-1870
Desestructuración interna, 818-820
características clínicas, 818, 818*f*
control, 819*f*
enfermedad articular degenerativa, impacto, 819
etiología, 818-819
fases, identificación, 818
hallazgos en los estudios de imagen, 819
macrotraumatismo agudo y, 818-819
tratamiento, 819-820
Desgarros, conservación, 1301-1302
Desgranulación
anafiláctica, 243-244
fragmentada, 244-245
Deshidratación
gota, 1169
hipovolemia, 1697
Desintegrina y metaloproteinasa (ADAM), 6, 111, 113*t*-114*t*, 116-117
ADAM-10, 6
ADAM-17, 6, 1492
con motivos de trombospondina (ADAMTS), 111, 113*t*, 116-117, 1776
ADAMTS-5, 47, 1776
artrosis, destrucción del cartílago, 128
genoma humano, 116-117
Deslizamiento, como movimiento articular, 86, 86*f*
Desmarginación, 178
Desmopresina, tratamiento de la hemofilia, 2121
Desplazamiento, 80-81
sistólico del anillo tricúspide, 1523
Destrucción tisular mediada por neutrófilos, 175
Desviación
cubital, muñeca y, 627
inmunitaria asociada a la cámara anterior (ACAID)
autoantígenos y, 343
como tolerancia periférica, 343-344
fenómeno, 703
radial, muñeca, 627
DEXA. *Véase* Absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA), osteoporosis y
Dexametasona fosfato sódico, uso, 993
DGIA. *Véase* Dermatitis, granulomatosa, intersticial con artritis (DGIA)
DGLA. *Véase* Ácido(s), dihomo-γ-linolénico (DGLA)
DGNE. *Véase* Dermatitis, granulomatosa, neutrofílica en empalizada (DGNE)
DHODH. *Véase* Dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), leflunomida y
DHPR. *Véase* Dihidropiridina, receptores (DHPR)
DI. *Véase* Dentinogénesis imperfecta (DI)
Diabetes
«bronceada», 2105
insípida nefrogénica, 1296
mellitus, 2151-2152, 2151*t*
artritis
psoriásica y, 1368
reumatoide, 569
glucocorticoides y, 1003
hiperostosis esquelética idiopática difusa, 2152
hombro, 2151
manos, 2151-2152
músculos, 2152
pies, 2152
síndrome del túnel carpiano, 2152
tipo 2, e hiperostosis esquelética idiopática difusa, 1840-1841
prevalencia, 1542
tipo 1 (DT1), células dendríticas, 141
Dial, prueba (inestabilidad posterolateral de la rodilla), 779, 781*f*
Diálisis, 1454
tasa de supervivencia, 1454
Diana de la rapamicina en mamíferos/diana mecanicista de la rapamicina (mTOR), vía, 281
Diapédesis, neutrófilos, 164, 166*f*
Diazepam, 1150-1151, 1150*f*
Dientes rotos, xerostomía y, 1302
Dieta
ácido(s)
grasos n-3, artritis reumatoide, 1164-1167
úrico y, 1698-1700, 1698*e*

artritis reumatoide, 1168-1169
artrosis, 1170
componentes, efectos sobre los mecanismos inflamatorios y destructivos óseos, 1161*t*
factores, gota, 1163
gota, 1169
restricción, artritis reumatoide, 1168
Diferenciación, reparación tisular, 99
Dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), leflunomida y, 1016
Dihidropiridina, receptores (DHPR), 70-71
Dímeros de la cadena pesada libres, 1310-1311
Dinámica, estudio, 80
Dipeptidilpeptidasa IV, 9-10
Disbiosis
enfermedad intestinal inflamatoria, 1308, 1383
potenciación de la enfermedad articular, 1384-1385, 1385*f*
DISC. *Véase* Complejo, de señalización inductor de muerte (DISC)
Discapacidad
escalas, 524
física, por artrosis, 1770
relacionada con la enfermedad, 1530
Discectomía abierta, uso, 770, 771*t*
Disco(s)
intervertebrales, 7
tamaño, aumento, 712
lumbar
degeneración (DDL), 1793
sustitución, prótesis discal, 770
Discrasia de células plasmáticas, 2082
Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), 1369
Disease Activity Score 28 (DAS28)
cálculo, 624-625
cambios en el ensayo clínico DANCER, 1072*f*
Diseminación ósea, 2010
Disferlinopatía, 1559
Dislipemia, glucocorticoides y, 1000
Disnea, síntomas, 717
Dispepsia, AINE y, 975
Displasia(s)
cervical, aumentada, 1455
espondiloepifisaria congénita, 1893
esqueléticas, 1886-1893
alteraciones
bioquímicas y moleculares, 1893
esqueléticas, 1891*f*
antecedentes familiares, 1887-1890
artralgias, 1892-1893
clasificación y nomenclatura, 1887
radiográficas, 1887, 1890*f*
complicaciones, 1892
control y tratamiento, 1892-1893
diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1891-1892
embriología y, 1886-1887
estructura del cartílago y, 1887
estudios histomorfológicos, 1892, 1892*f*
evaluación y características clínicas, 1887-1891
exploración física, 1891
hábito corporal desproporcionado, 1887
identificación de genes, 1892
segmento superior/inferior (S/I), proporción, 1887, 1891*f*
tanatofóricas, 1892
tejido osteocondral, estudios morfológicos, 1892
otoespondilomegaepifisaria, 1893-1894
Distensión pasiva, 593
Distrofia(s)
muscular(es), 1556-1557
de cinturas tipo IIB, 1556-1557
distal, tipo Miyoshi, 1559
facioescapulohumeral, 1559
formas, 73, 75*t*
simpática refleja (DSR), 749-750
Distrofina, 73-74
Distrofinopatías, 1559
Distroglucano, 73-74
DKK-1. *Véase* Proteína(s), relacionada con Dickkopf 1 (DKK-1)
DM. *Véase* Dermatomiositis (DM)
DMJ. *Véase* Dermatomiositis (DM), juvenil (DMJ)
DMO. *Véase* Densidad mineral ósea (DMO)
DnaJ, proteínas, artritis reumatoide, 1194
DNasa activada por caspasa, inhibidor (ICAD), 287
DNMT3, ligando (DNMT3L), 393-394
DOC. *Véase* Defecto(s), osteocondral (DOC)
Dolor
antes de la inflamación clínica, 482
articulación, mecanismo, 9
articular
articulaciones
centrales, 795
posteriores, 795
localización, 622
asociado a la osteomalacia, 1832
cervical axial, 713-714
disco cervical, impacto, 713-714
enfermedad espinal cervical, impacto, 716-717
infección/neoplasias, impacto, 714
localización, 716
clasificación, 1135-1136
control, artritis reumatoide, 1277
crónico
pronóstico malo, factores de riesgo, 1137*t*
síndromes, segunda vía asociada a, 832
tratamiento farmacológico, 1136, 1136*t*
de espalda
de origen inflamatorio
aspectos, 1327*t*
criterios de Berlín, 1353*t*
evolución natural, 753
no radicular (cambios degenerativos), fusión vertebral (eficacia), 770
radiación, 755-756
tratamientos intervencionistas no quirúrgicos, 769
criterios de Calin, 1353*t*
en la parte posterior del tobillo, origen, 795
enfermedad
inflamatoria, función, 491-492
musculoesquelética y, 621-622
esqueleto axial, 1842
experiencia, 1135
mediación, vías, 716
miofascial, irritación muscular, impacto, 714
modelo biopsicosocial, 833
percepción, fisiología, 1135
persistente, tras la supresión de la inflamación, 482
por sobrecarga, 624
radicular
cervical referido, vías, 717*t*
enfermedad espinal cervical (impacto), 721
regulación neuronal, 480-494.e6, 480*c*
referido, patrones, 718*f*
retrorretuliano, incidencia, 635
somático, 716
transmisión, asta dorsal, 484, 485*f*
y disfunción miofasciales (DDMF), 820-823
características
clínicas, 821
distintivas de la fibromialgia, 821*t*
diagnóstico, 821
dolor, afectación muscular, 821
etiología, 820, 820*f*
músculos de la masticación, sensibilidad dolorosa a la palpación, 821
tratamiento, 822-823, 822*f*
Dominio(s)
de activación y reclutamiento de caspasas (CARD), 288, 312, 1676
de muerte (DD), 288
de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD)
repeticiones ricas en leucina (NOD-LRR), 1761
tipo (NLR)
vía de señalización
innata del receptor, 278, 278*f*
mitocondria y, 372
efectores de muerte, 288
Doppler potencia, 639
Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA (DANCER), ensayo clínico, 1071*f*, 1074
cambios, Disease Activity Scale 28 (DAS-28), 1072*f*
pacientes con respuesta, porcentaje, 1070*t*
reacciones a la infusión, 1071
Doxiciclina, tratamiento
de la artritis
de Lyme, 2001-2003
reumatoide, 1263-1264
de la enfermedad de Lyme, 2005
D-Penicilamina, 1533
15d-Prostaglandina J_2 (15d-PGJ_2), 1494
DRB1*0401, alelo, 383
Drosophila, proteína Toll, 311
DSR. *Véase* Distrofia(s), simpática refleja (DSR)
Duloxetina, tratamiento de la artrosis, 1813
Dupuytren, enfermedad, 2152
DXR. *Véase* Radiogrametría por rayos X digitalizada (DXR)

E

EA. *Véase* Espondilitis, anquilosante (EA)
EBF1, 1288*t*
ECA. *Véase* Enzima(s), convertidora de la angiotensina (ECA)
ECDS. *Véase* Morfea, en «golpe de sable» (ECDS)
ECG. *Véase* Electrocardiograma (ECG)
Ecocardiografía, 1522
Doppler tisular, 1524
enfermedad de Kawasaki y, 1962
estudios, utilidad, 1523
fiebre reumática, 2069, 2070*t*
hallazgos, 1523
síndrome de Marfan y, 1901
Ecografía, 1299
artefactos, 639-641
arteritis de células gigantes y, 650, 651*f*-654*f*
artritis
idiopática juvenil y, 1924
reumatoide y, 642-645
diagnóstico, 642-643, 644*f*
pronóstico, 645
seguimiento, 644-645
artrocentesis guiada mediante, 861, 864*f*
artropatía por depósito de cristales y, 646
artrosis y, 645-646, 1797-1798
aspectos técnicos, 638-639
colocación
del paciente, 641-642
del transductor, 641
convenciones para la orientación de las imágenes, 641
depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y, 647-648
dificultades, 658
dolor asociado al procedimiento, 658-660
eficacia, 658
enfermedad(es)
de Kawasaki y, 1962
esclerosantes y, 652-654, 656*f*
no inflamatorias y, 654-657, 656*f*
bolsa sinovial, 657
fascia, 657
nervios, 654

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ecografía *(cont.)*
nódulos, 657
tendón, 657
espondiloartropatía y, 648, 649*f*
fascitis eosinofílica y, 654
física, 638-639
gota y, 646, 647*f*, 1717
limitada, comparación con los estudios detallados, 642
polimialgia reumática y, 648-650
precisión, 658
reumatología y, 638-662.e6, 638*c*
definiciones, 642, 643*t*
intervención, 658-660, 659*f*
síndrome de Sjögren y, 650-652, 654*f*-655*f*
técnica de evaluación, 641-642
transtorácica (ETT), 1524
evaluación de los soplos, 1426
Economía de la salud, impacto, 510-511
Ectasia vascular antral gástrica (EVAG) (estómago «en sandía»), 1477
manifestación, 1516
ECV. *Véase* Enfermedad(es), cardiovascular (ECV)
Edema hemorrágico agudo, 693-694
Educación del paciente, intervención de rehabilitación, 594
Efecto(s)
adversos/toxicidad, 531
medición, 496
tróficos, 105
Efrina, ligandos, 64
EGC. *Véase* Enfermedad(es), granulomatosa crónica (EGC)
EGFR. *Véase* Receptor(es), de crecimiento epidérmico (EGFR), regulación
Ehlers-Danlos, síndrome, 1897-1900, 1898*t*
patología estructural y molecular, 1898
síndrome de hipermovilidad, 1898
tipo
artrocalasia, 1899
patología molecular, 1899
cifoescoliosis, 1899-1900
patología molecular, 1900
clásico, 1897-1898
características clínicas, 1897-1898
cicatrices en «papel de fumar», 1898
complicaciones pulmonares, 1898
hiperextensibilidad de las articulaciones grandes, 1897-1898
laxitud articular, 1897
dermatosparaxis, 1899
vascular, 1898-1899
patología molecular, 1899
tratamiento, 1899
Eicosanoide(s), 420
acciones proinflamatorias, 1157
«alternativo», 433
biosíntesis, 420-424
inflamación y respuestas inmunitarias, 432-433
precursores de los ácidos grasos, modulación, 433
receptores, 430-432
Eje(s)
de rotación, 80-81
hipotálamo-gonadal, 2150-2151
hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)
efectos de los glucocorticoides, 989-991, 990*f*
supresión, 1003
sistemas de respuesta de estrés, 833
Ejercicio(s)
cardiovascular aerobio, tratamiento de la artrosis, 598
como intervenciones de rehabilitación, 592-593
complemento a la medicación, artritis reumatoide, 1277-1278
con nivel bajo de impacto, tratamiento de la artrosis, 1806
de rango de movimientos, tratamiento de la artrosis, 1807
tratamiento de la artrosis, 554-555, 1806-1807, 1806*t*
Elafina, 119, 120*t*
ELANE, gen, 173
Elastasa, 163-164
de los neutrófilos, 110
Elastina
acumulación, 1478
meniscos, 16
Electrocardiograma (ECG), 1524, 2069
Electrolitos efectos, AINE y, 977
Electromiograma (EMG), 1558-1559
Elemento
de activación basado en tirosina inmunorreceptor (ITAM), 207, 274
activación
plaquetaria, 265, 266*f*
resultados, 1701
reconocimiento de antígenos, 274
de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM), 208
ELISA. *Véase* Inmunoadsorción ligado a enzimas, análisis (ELISA), anticuerpos
EM. *Véase* Eritema, migratorio (EM)
Embarazo, 604-620, 604*c*
alopurinol, 1115
anticuerpos antifosfolípidos, 608-609, 608*c*
antipalúdicos, 1025
artritis
inflamatoria, 609-610, 609*c*
reumatoide, 1188
aspectos relacionados, 615-616, 615*t*
azatioprina, 1037
bisfosfonatos, 1131
ciclofosfamida, 1035
ciclosporina, 1041
compuestos uricosúricos, 1118
enfermedad(es)
de Lyme y, 2004
reumáticas
actividad de la enfermedad, mejoría, 606
fisiología, 604, 604*c*, 605*t*
graves, daño, 606
orientación, 606
principios, 605-606, 605*c*
esclerosis sistémica, 610-611, 610*c*
espondilitis anquilosante, 610
evolución materna, 608
febuxostat, 1116
fertilidad y técnicas de reproducción asistida, 615-616, 615*c*
glucocorticoides y, 996-997
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1063, 1063*t*
interacciones, 604, 604*c*, 605*t*
leflunomida, 1018-1019
lumbago durante, 766
lupus, tratamiento, 1452, 1452*t*
medicamentos, 612-614, 612*c*, 613*t*
evaluación, 606
metotrexato, 1014
micofenolato de mofetilo, 1038
miositis inflamatoria, 610, 610*c*
morbilidad, 1464, 1468
pegloticasa, 1120
pérdida, 1466
principios, 605-606, 605*c*
riesgos, 613*t*
síndrome(s)
de Sjögren (SS), 608, 608*c*
de solapamiento y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, 608, 608*c*
sulfasalazina, 1022
vasculitis, 611-612, 611*c*
EMG. *Véase* Electromiograma (EMG)
EMTC. *Véase* Enfermedad(es), mixta del tejido conjuntivo (EMTC)
Encefalitis
autoinmune (EA), 1967-1972, 1967*c*
criterios diagnósticos, 1971*c*-1972*t*
definición/clasificación, 1967-1970
epidemiología, 1970
evaluación diagnóstica, 1970
manifestaciones clínicas, 1970
mediada por anticuerpos, 1973*t*
otras formas, 1975
síndromes clínicos, 1973-1975
tratamiento, 1970-1972
límbica, 1974
diagnóstico, 1974
manifestaciones clínicas, 1974
pronóstico, 1974
tratamiento, 1974
por anticuerpos frente al receptor NMDA, 1973-1974
diagnóstico, 1974
manifestaciones clínicas, 1973-1974
pronóstico, 1974
tratamiento, 1974
Encefalomielitis
aguda diseminada (EMAD), 1975-1976
enfermedad de Lyme, 1998
Encefalopatía, Lyme, 1998
ENA. *Véase* Antígeno(s), nuclear(es), extraíbles (ENA)
Endocannabinoides, 429-430
Endofenotipos, 832
Endoperóxido, 424
sintasa, 169
Endosoma-citosol, vía, 137, 137*f*
Endostio, 60
Endotelina
1 (ET-1)
fenómeno de Raynaud y, 1511
liberación, 1477-1478
Endotelio
activado, lesión vascular y, 1484
vascular, alteraciones funcionales, 1484
Enfermedad(es)
actividad, 530
agrupamiento familiar, 1473-1474
alérgica, mastocitos, 246
aórtica, síndrome de Marfan, 1900
articular(es), 1445-1447
degenerativa
impacto, 819
por estimulación excesiva, disbiosis y, 1385*f*
uveítis, asociación, 705
astragalonavicular, con edema óseo (RM potenciada en T1), 1367*f*
ateroesclerótica, 914
periférica, osteolisis y, 1529
autoinflamatorias, 317, 337-338
anakinra, 1056-1057
causa de vasculitis en los niños, 1639-1640
NLRC4, 1681
NLRP1, 1679
NLRP3, 1680
pirina, 1681
uveítis (asociación), 706
autoinmunitarias
artritis y, 673
clasificación, 338, 339*t*
diagnóstico, 337
etiología, 344*f*
genética, 349-350
incidencia, 337
KIR/HLA y, 259
mecanismos, 339*t*
efectores, 348
microorganismos y otros factores desencadenantes ambientales, 350-351

modelos, 339t
lista parcial, 340t
reumáticas, 338t
fisiopatología, 348-349
sistémicas, 1663
solapamiento, 385
tratamiento, 1050t, 1051
variantes definidas por polimorfismo de nucleótido único común, 350
cardiovascular (ECV)
artritis
psoriásica y, 1367-1368
reumatoide y, 1252-1253, 1253f
asistencia clínica, 573
aplicación de los conocimientos, 573
control del riesgo en los pacientes con enfermedad reumática, 574-575
puntuaciones y marcadores de riesgo, 573, 574f
conciencia de los pacientes sobre, 575
espondilitis anquilosante y, 1328
factores de riesgo, 567-572
control, 1454
inflamación, relación, 563-564, 564f
valoración del riesgo, 573-575
celiaca, 1392
cerebral autoinmunitaria, 1942-1956, 1964-1967, 1964c, 1965f
con anticuerpos anti-GBM (síndrome de Goodpasture), 1586t-1588t, 1589
crónicas, adaptación, 532
cutánea difusa, 1501-1503
de la espalda, 517
coste económico directo total, 517
de la neurona motora, 1559
de Still de inicio en la edad adulta, reactantes de fase aguda, 914-915
degenerativa del cartílago, ECPP esporádica y, 1750
del suero, 177
del tejido conjuntivo (ETC), 1569, 2132
hereditaria, 1886-1904.e3, 1886c
solapamientos, tratamiento, 1579-1581, 1580t
vasculitis
asociada a enfermedad autoinmunitaria, 1657-1658, 1658f
inmunofluorescencia directa, 1658f
cutánea y, 1658
y, incidencia, 1658
desmielinizante, impacto, 708
eosinofílica parenquimatosa, recidiva, 1630
erosiva, 1367
esclerosantes, ecografía, 652-654, 656f
estado de salud general, 531
extraarticular, artritis reumatoide y, 1239
extraglandular con lesión potencial de órganos, tratamiento, 1303
extrarrenal, ciclofosfamida, 1441
gastrointestinales, NLRP6 y, 1681
granulomatosa crónica (EGC), 175
hematológicas, 1447-1449
impacto vital, 531
incidencia, medidas, 1-2
indicadores de las manifestaciones fisiopatológicas, 530
indiferenciada del tejido conjuntivo, 608, 608c, 1578
evolución
fetal y neonatal, 608
materna, 608
fenómeno de Raynaud y, 1578
terminología, 1569
infiltrativas, 696-697
inflamatoria
dolor, función, 491-492
estimulación simpática, 480-481
multisistémica de inicio neonatal (NOMID), 706, 1680, 1761
orbitaria inespecífica (pseudotumor orbitario), 708
quimiocinas y, 441
inmunológicas, quimiocinas y, 441
interfalángica distal (IFD), presencia, 1362
intestinal inflamatoria (EII), 704
linfoproliferativa(s), 1663
etiopatogenia, 583
formas, inicio, 583
maligna, 2185-2186
mecanismos, conocimiento (aumento), 476
mixta del tejido conjuntivo (EMTC), 608, 1418, 1571-1578
anticuerpos antinucleares, 875
articulaciones y, 1573
capilaroscopia del pliegue ungueal, 1573-1574, 1576f
características
clínicas, 1573, 1575t
de artritis erosiva, 1419
clasificación, 1572, 1574t
controversia, 1571-1572
corazón y, 1577
diagnóstico, apoyo, 1431-1432
epidemiología, 1572
estabilidad fenotípica, 1572
evolución
fetal y neonatal, 608
materna, 608
músculo y, 1578, 1578f
piel y, 1573-1574, 1575f-1576f
pulmón y, 1574-1575, 1576f
riñón y, 1575-1577
sistema nervioso y, 1578
tracto gastrointestinal y, 1577, 1577f
mucocutánea, 1445-1447
musculoesquelética
antecedentes del paciente con, 621-623
crepitación, observación, 624
debilidad, 622-623
deformidad, observación, 624
dolor y, 621-622
fatiga y, 623
función, pérdida, 623
inestabilidad, observación, 624
movimiento, limitación, observación, 624
sensibilidad dolorosa a la palpación, observación, 624
tumefacción
inicio/progresión, delimitación, 622
observación, 623-624
ósea(s)
metabólica, 1819-1838.e5, 1819c
proliferativas, 1839-1851.e4, 1839c, 1840t
pancreática, relacionada con IgG_4, 2135, 2144
patogenia, anticuerpos antinucleares, relevancia, 876, 876c
pleural, artritis reumatoide, 1251
poliarticular asimétrica, 1363f
por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (ECPP)
artropatía, 1738f
características radiográficas, 1741f
pseudorreumatoide simétrica idiopática, 1739.e2f
características clínicas, 1739, 1739c, 1740t
causas, 1740t
concentrada, 1742
condrocalcinosis, 1742f
definición, 643t
detección, 1732
ecografía de alta resolución, 1746-1748, 1746t, 1747f
sensibilidad, citocentrifugación, 1748
TC de doble energía, 1748
diagnóstico
diferencial, 1743-1745
y pruebas diagnósticas, 1743-1748, 1743c
algoritmo, 1745f
radiografía simple, 1746
ecografía, 647-648
de alta resolución, 1746-1748, 1746t, 1747f
envejecimiento y, esporádica, 1736
epidemiología, 1733, 1733c
etiología, 1734-1739, 1734c
evaluación, algoritmo, 1745f
evolución/pronóstico, 1750, 1750c
familiar, 1733-1734, 1742-1743
formación, potenciación por adenosina trifosfato, 1734
formas clínicas, 1742
genética, 1733-1734, 1733c
hidroxicloroquina, 1749
patogenia, 1734-1739, 1734c
presencia, 844, 845f
prevalencia, 1733
pruebas diagnósticas de laboratorio, 1748
radiografía, 928, 930f
resonancia magnética, 951
secundaria a trastornos metabólicos primarios, 1737
sensibilidad, citocentrifugación, 1748
tomografía computarizada, 935
tratamiento, 1748-1749, 1748c, 1749t
algoritmo, 1745f
direcciones futuras, 1749-1750
tumoral, 1746.e1f
por reflujo gastroesofágico (ERGE), 1514
tratamiento empírico, 1514-1515
pulmonar
espondilitis anquilosante y, 1328
intersticial (EPI), 1505
artritis reumatoide, 1251-1252
dermatomiositis juvenil, 1944
esclerodermia y, 1518-1521
HAP asociada, 1523
relacionada con esclerodermia, 1520f
nodular, artritis reumatoide y, 1252
obstructiva, artritis reumatoide y, 1252
renal quística medular (ERQM), 1696
resistente
en estadio II, 739
tratamiento, 1451-1452
reumáticas
agentes que actúan sobre objetivos intracelulares, 1091-1110.e5, 1091c
baricitinib, 1101-1102, 1105
espondilitis anquilosante, 1105
evaluación analítica de los inhibidores de la JAK, 1102-1103, 1103t
evolución señalada por los pacientes, 1100, 1100f
hallazgos radiográficos, 1099-1100
inhibidores
de la BTK, 1105, 1106f
de la cinasa
Janus, 1095-1105, 1096t
MEK, 1094
de la fosfodiesterasa, 1106-1107, 1107f
de la p38 MAPK, 1092-1093, 1093f
de la PI3K, 1105-1106
de la tirosina cinasa esplénica, 1094-1095, 1094f
LES, 1104-1105
moduladores de la esfingosina 1-fosfato, 1106
tofacitinib, 1095, 1095f-1096f, 1098f-1099f, 1099t, 1101
vías de transducción de la señal, 1091-1092, 1092f
alopurinol, 1113-1115
analgésicos, 1135-1155.e4, 1135c

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Enfermedad(es) *(cont.)*
autoinmunitarias, tumores malignos, 579
biomarcadores, 541
cáncer y
cribado, 588
riesgo, evaluación, 579
ciclofosfamida, uso, 585
ciclosporina, 1040*t*
citocinas
misceláneas, 465*t*
superfamilia
de la interleucina 1, 459*t*
del factor de necrosis tumoral, 460*t*
cociente de posibilidades, cálculo, 380
complemento y, 416-417
componente genético, evidencia, 378
compuestos uricosúricos, 1116-1119, 1116*c*
comunes, comparación con variantes raras, 382
correlación con los linfocitos NK, 258
de inicio en la edad pediátrica, 572-573
diagnóstico, 678
diseño del estudio, 379-389
embarazo, 604-620, 604*c*
anticuerpos antifosfolípidos, 608-609, 608*c*
artritis inflamatoria, 609-610, 609*c*
aspectos relacionados, 615-616, 615*c*
esclerosis sistémica, 610-611, 610*c*
fertilidad y técnicas de reproducción asistida, 615-616, 615*c*
interacciones, 604, 604*c*, 605*t*
miositis inflamatoria, 610, 610*c*
principios, 605-606, 605*c*
riesgos, 613*t*
síndrome(s)
de Sjögren, 608, 608*c*
de solapamiento y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, 608, 608*c*
vasculitis, 611-612, 611*c*
epigenéticas, 393-408.e5
artritis reumatoide, 400-401
artrosis, 403
direcciones futuras, 404-405, 405*f*
enfermedad de Behçet, 402-403
esclerosis sistémica, 402
lupus eritematoso sistémico, 396-400
modificaciones como biomarcadores, 403-404
regulación, 393-394
síndrome de Sjögren primario, 401-402
estimaciones de la heredabilidad, 379*t*
estudios
de asociación
de poblaciones, 380
genética, 379-380, 380*f*
de casos y controles, asociación estadística, 382
de imagen, 920-964.e9, 920*c*
radiografía, 920-933, 920*c*
resonancia magnética, 937-952, 937*c*
tomografía computarizada, 933-937, 933*c*
en gemelos, 378
factores de crecimiento relevantes, 464*t*
familiares, 380*f*
estrategias de casos y controles, comparación, 380
febuxostat, 1115-1116, 1115*c*
fibroblastos, 230
genética, 378-392, 378*c*
grupos de alto riesgo, identificación, 389
hermanos afectados, 379-380, 380*f*
indiferenciada, 1578-1579
infección por el VIH y, 2034*t*
distribución, 2034*c*-2035*t*
leflunomida, 1017
marcador genético a evaluar, 380
metilación del ADN, 393
métodos de investigación clínica, 1*c*, 495
metotrexato y, 1011
mortalidad, morbilidad y factores de riesgo cardiovasculares, 572-573
NLRP3, 1680
nutrición y, 1156-1172.e6, 1156*c*
aspectos generales, 1165*f*
etiología, 1161-1164, 1161*c*
tratamiento, 1164-1170
ojo y, 702-710, 702*c*, 703*t*
osteoporosis, 1823
pegloticasa, 1119-1120, 1119*c*
plaquetas, 267-269
reactantes de fase aguda, 913-915
arteritis de células gigantes, 914
artritis reumatoide, 913-914
artrosis, 915
enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, 914-915
espondiloartrosis axial, 915
lupus eritematoso sistémico, 914
polimialgia reumática, 914
riesgo(s)
cardiovascular
inflamatorio, 563-578.e7, 563*c*
tratamiento, 573-575
de recidiva en los hermanos, 379*t*
laborales, relación, 553-554, 553*t*
sistémicas, complemento y, 417
test de desequilibrio de transmisión (TDT), 380
tirosina cinasas de proteínas, 1092*t*
tratamientos complementarios dirigidos hacia objetivos moleculares específicos, 416
tumefacción articular, impacto, 622
sacroilíaca (SI), uso, 787
tiroidea autoinmunitaria, 1579
ulcerosa péptica, glucocorticoides y, 1002
valor del estado de salud, 531
vascular
Enlaces cruzados, 71
ciclo, 71, 73*f*
ENPP1, función, metabolismo del PP_i, 1736-1737
expresión aumentada, 1736
Ensayos clínicos, 501-503, 503*f*
con asignación aleatoria a los grupos, implementación, 499*t*, 503
de no inferioridad, 502
diseño
adaptativo, 502-503
principios generales, 501-502
pragmático, 499*t*, 502-503
sesgo, minimización, 502
Enterococcus gallinarum, 351
Entesis, 14-15
hiperinsulinemia y, 1841
péptidos que estimulan el crecimiento y, 1841
sitios, 1371
Entesitis, 643*t*, 648
artritis reactiva, 1349*f*
espondiloartritis juvenil, 1914
pediátrica, 206, 657-658
resonancia magnética, 945
Entesopatía, 642
Entrenamiento
aerobio, tratamiento de la artrosis, 1806
neuromuscular, tratamiento de la artrosis, 1807
Envejecimiento
AINE, 980
cartílago articular, 54
condrocitos, 54-55
músculos, 77
Enzima(s)
antipeptidilarginina deiminasa, anticuerpos, 896
citrulinantes, artritis reumatoide, 1184-1185
convertidora de la angiotensina (ECA), 9-10
inhibidor
descubrimiento, 1526
uso, 1500-1501
de degradación, ácidos grasos n-3, 1157
desramificante, deficiencia, 1693
musculares séricas, medición, 1556
proinflamatorias, efectos de los glucocorticoides sobre, 992
Eosinófilos, 161
imagen de microscópica óptica, 163*f*
EPA. *Véase* Ácido(s), eicosapentaenoico (EPA)
EPI. *Véase* Enfermedad(es), pulmonar, intersticial (EPI)
Epicondilitis
lateral (codo de tenista), 626
inyección, 868-869, 869*f*
medial (codo de golfista), 626
Epiescleritis, 1248, 1249*f*
Epífisis, 1886-1887
Epigenética, 393, 1287
artritis reumatoide, 384, 400-401, 1185-1187, 1186*f*
descubrimientos y progreso, 395*f*
enfermedades reumáticas, 393*c*, 396-403
artritis reumatoide, 400-401
artrosis, 403
direcciones futuras, 404-405, 405*f*
enfermedad de Behçet, 402-403
esclerosis sistémica, 402
lupus eritematoso sistémico, 396-400
síndrome de Sjögren primario, 401-402
investigación traslacional, dificultades, 396
respuesta inmunitaria y, 394-396
síndrome de Sjögren primario, 401-402
Epitelio glandular, 1291
Epitelitis autoinmunitaria, 1285
Epítopo, 199-200
compartido, artritis reumatoide y, 383-384
propagación, 213*f*, 217
fiebre reumática, 2066-2067
Epratuzumab, 1444
Epstein-Barr, virus (VEB), 2053
antígeno, 1401-1402
artritis reumatoide, 1194
factores
de riesgo, 581
desencadenantes víricos, 1287
función
causal, enfermedades autoinmunitarias, 2053
patógena, mecanismos, 1402
linfomas asociados al VEB, desarrollo, 584
ERAP-1. *Véase* Aminopeptidasa, 1 del retículo endoplásmico (ERAP-1)
ERGE. *Véase* Enfermedad(es), por reflujo gastroesofágico (ERGE)
Eritema
anular, descripción, 1295
elevado persistente *(eritema elevatum diutinum)*, 1657
hallazgos histopatológicos, 1657
nódulos, 1657*f*
heliotropo, dermatomiositis juvenil, 1943, 1944*f*
malar, 682-683
«en mariposa», lupus eritematoso cutáneo agudo, 1416*f*
marginado, fiebre reumática, 2065
migratorio (EM)
Borrelia burgdorferi, 694
enfermedad de Lyme, 1994-1995, 1997*f*
infección localizada temprana, 1996
similar a erisipela, 1757*f*
manifestación cutánea, 697
Eritrocitaféresis, tratamiento de la hemocromatosis, 2111
Eritrocitos, carga negativa, 908
Eritromelalgia, 2162*t*, 2163, 2163*f*

Eritropoyesis, tratamiento de la anemia drepanocítica, 2131
Erosión(es), 643*t*
articulares, 796
compresiva, 921
de la superficie, hueso, 921
ERQM. *Véase* Enfermedad(es), renal quística medular (ERQM)
Erupción
cutánea
de tipo urticaria, 1762*f*
distribución en vespertilio, 682-683, 682*f*
solar polimorfa (ESPM), 1418
Escafoides, fractura con pseudoartrosis, 808
Escala(s)
analógica visual, puntuación cutánea de Rodnan modificada, 1503
con especificidad del paciente, 531
de la función física, 531
elemento, 525-526
Escedosporiosis, 2027
Escherichia coli, infección, 764
Escleredema, 691
Escleritis, 706-707, 1248
anterior difusa, 706-707
categorías, 706-707
complicaciones, 707
dolor/persistencia, 707
enfermedad sistémica, 707
necrosante, 706-707
nodular, 706-707
posterior, 706-707
tratamiento, 707
Esclerodactilia, ausencia, 689
Esclerodermia, 688-689, 1942-1956
American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, criterios de clasificación, 1502*t*
anticuerpos antinucleares, 883-884
anti-ARN polimerasas, 884
anticinetocoro (centrómero), 884
antipolimiositis esclerodermia, 884
antitopoisomerasa I, 884
asociada a EPI, tratamiento inmunosupresor, 1520-1521
aspectos psicosociales, 1530
autoanticuerpos y, 1505-1506, 1505*t*
características clínicas, 1499*c*, 1501-1503
casos inducidos por ICI, 2194
clasificación, 1501-1503, 1502*f*
complicación, 1521-1522
con procesos esclerosantes, 688-691, 688*t*, 688*c*
criterios diagnósticos, 1501
desarrollo de la escala de gravedad, 1503
diagnóstico, 1499
difusa, fase edematosa, 1527
edad de inicio, promedio, 1500
enfermedad
muscular inflamatoria y, 1528
pulmonar intersticial y, 1518-1521, 1519*f*
epidemiología, 1500-1501
epigenética, 402
escala
de actividad, desarrollo, 1504
de la gravedad de la esclerosis sistémica de Medsger, 1504*t*
esclerodermia localizada, 688-689
esclerosis sistémica, 581-582, 581*c*
esófago y, 1514-1515
estómago y, 1516
estudios anatomopatológicos, 1519-1520
evaluación, principios, 1503-1506
evolución natural, 1503
exposición ambiental, 1501
fase
edematosa, 1512
fibrótica, 1512-1513
fibrosis tisular y, 1514
HAP y, prevalencia, 1522
Health Assessment Questionnaire and Disability Index y, 1504, 1530
hipertensión pulmonar y, 1521-1523
incidencia, 1500
inflamación
activa, evidencia, 1514
articular, signos, 1527
limitada, grupo, clasificación, 1503
lineal, 1955-1956, 1955*f*
localización, 689
localizada, 688-689, 1949, 1955-1959
actividad de la enfermedad y características de la lesión, 1957
«anillo lila», 1957, 1957*f*
características clínicas, 1957
circunscrita
profunda, 1956-1957
superficial, 1956-1957
clasificación, 1955-1957
provisional de Padua, 1954*t*
diagnóstico, 1957-1958
diferencial, 1958
«en golpe de sable», 1956, 1956*f*
esclerodermia lineal como, 1955-1956, 1955*f*
estrategia(s) terapéutica(s), 1958-1959
de consenso, 1958
evolución, 1959
Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, 1958
manifestaciones
cutáneas, 1957
extracutáneas, 1957
morfea generalizada, 1956-1957
panesclerótica, 1956-1957, 1957*f*
Rodnan Skin Score, 2194
síndrome de Parry Romberg, 1956, 1956*f*
tratamiento, 689
con metotrexato, 1958
manifestaciones, 1529-1530
clínicas, 1506-1530
afectación
cardiaca, 1523-1525
de la piel, 1511-1514, 1512*f*-1513*f*
endocrina, 1528-1529
gastrointestinal, 1514-1518, 1514*c*, 1515*t*, 1517*f*
musculoesquelética, 1527-1528, 1528*f*
pulmonar, 1518-1523, 1518*t*
renal, 1525-1527, 1525*c*
fenómeno de Raynaud, 1506-1509, 1506*c*, 1507*f*
principios generales, 1506
metotrexato, 1531
opacidades «en vidrio esmerilado», aumentadas, 1519
orofaringe y, 1514, 1516*f*
pediátrica, 1949-1959, 1949*c*
epidemiología, 1949-1950
genética, 1950
inmunofenotipos Treg, 1951
localizada, 1949, 1955-1959
microquimerismo, 1951
patogenia, 1950-1951
perspectiva histórica, 1499-1500
poliartritis erosiva y, 1527
prevalencia, 1500
propiedades que modifican la enfermedad y, 1514
puntuación cutánea de Rodnan modificada, 1503
sin esclerodermia, 1503
tratamiento, 1526*f*
síndrome(s)
de CREST y, 1528-1529
de solapamiento y, 2155
fármacos y factores del entorno relacionados con, 1477*t*
sistémica, 690, 690*f*
solapamientos, 1579
subtipos, 1511
clínicos, 1501-1503, 1502*f*
supervivencia, 1500-1501
tasa de mortalidad normalizada (TMN), 1500
tracto gastrointestinal distal y, 1516-1518
tratamiento, 1499*c*, 1530-1533
con dasatinib, 1533
con D-penicilamina, 1533
con factor de crecimiento transformante β, 1533
con imatinib, 1533
con nintedanib, 1533
con pirfenidona, 1533
inmunoterapia, 1531-1533, 1532*t*-1533*t*
recomendaciones, 1533-1535, 1534*t*
tumores malignos, mecanismos, 582
valoración de la actividad y la gravedad de la enfermedad, 1503-1504
Esclerodermia/esclerosis sistémica, 610-611, 610*c*, 1951, 1473-1498.e4, 1473*c*
activación de los linfocitos T, evidencia, 1486
afectación
cardiaca, 1953
musculoesquelética, 1953
neurológica, 1953
pulmonar, 1953
agentes infecciosos y virus, 1476
alteraciones epigenéticas, 1475*t*
anticuerpos antinucleares, 875, 883-884, 883*t*
anti-ARN polimerasas, 884
anticinetocoro (centrómero), 884
antitopoisomerasa I, 884
esclerodermia, diagnóstico diferencial con la polimiositis, 884
asociación con neumonía intersticial usual, 1479
autoanticuerpos, consideraciones patogénicas, 1488
autoinmunidad y, 1488
biopsias de la piel
en la fase temprana de la ES y, 1478
estudio sistemático, 1477
cambios en la piel, 1952*f*
características
clínicas, 1951-1953, 1951.e1*t*
distintivas, 1477
clasificación clínica, 1951
control, 611
corazón, 1480
criterios provisionales, 1952*t*
diagnóstico y evaluación, 1953-1954
disfunción renal, 1953
enfermedades similares a la ES y, fármacos (implicación), 1477
epigenética, 402
equilibrio de citocinas de los linfocitos T cooperadores 1/T cooperadores 2 y, 1486-1487
esclerodermia, 581-582, 581*c*
estudios de asociación genética, 1474
en el genoma completo, 1474
etiología, 1473-1476
evaluación/seguimiento de la enfermedad, pacientes, 1954
evolución
fetal, 611
materna, 610
exposiciones ambientales, 1476-1477
factor(es)
de crecimiento
derivado de las plaquetas y, 1492
transformante β y, actividades relevantes para la patogenia, 1491*t*
epigenéticos, 1474-1476
fármacos, 1476-1477
fibroblastos, 230, 235, 1494-1495, 1495*f*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Esclerodermia/esclerosis sistémica *(cont.)*
fibrosis, 1488-1491
células endoteliales y, 1490
fibroblastos y, 1489-1490
matriz extracelular y, 1488, 1490*t*
miofibroblastos y, 1490
pericitos y, 1490
plasticidad celular y, 1490
síntesis de colágeno y, regulación, 1489
tisular y, 1478
flexión máxima de los dedos, 1953*f*
genes
candidato y, 1474
de susceptibilidad y, 1475*t*
hallazgos histopatológicos con especificidad de órgano, 1478-1481
histopatología, 1477-1478
infecciones por el parvovirus B19 y, 2051
Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S), 1955
linfocitos B, 1488
lípidos bioactivos y, 1493
manifestaciones
gastrointestinales, 1952-1953
vasculares, 1951
microquimerismo y, 1477
modelos
animales, 1481-1483, 1481*f*
hereditaria, 1481-1482
inducible, 1482, 1482*f*-1483*f*
manipulaciones genéticas en los ratones que dan lugar a fenotipos similares a la esclerodermia, 1482-1483
murinos inducidos por bleomicina, 1482*f*-1483*f*
patogenia, 1484-1485
daño vascular, 1484
estrés oxidativo y especies de oxigeno reactivo, 1485
hipoxia, 1484-1485
lesión vascular, 1484
vasculopatía, 1478*f*, 1484
patología vascular, 1477-1478
pronóstico, 1955
pulmones, 1479
radiación y, 1476-1477
receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR-γ) y, 1494
regulación
alterada por inmunocomplejos, 1486*f*
inmunitaria alterada, 1486-1487
células
dendríticas, 1487
linfoides innatas, 1487
efectores celulares, 1486-1487
mastocitos, 1487
monocitos y macrófagos, 1487
riesgo genético, estudios familiares, 1473-1474
riñones, 1480
solapamiento, 1952*f*
subtipos clínicos, 1949, 1950*t*-1951*t*
suplementos alimentarios, 1476-1477
tétrada fisiopatológica, 1474*f*
tracto gastrointestinal, 1479-1480
tratamiento, 1954-1955
vías de desarrollo, 1492
Esclerodérmica, crisis renal (CRE), 1525
aspecto histológico, 1480*f*
desarrollo, riesgo, 1525
Escleromalacia, 707*f*
perforante, escleritis, 706-707
Escleromixedema, 690-691
biopsia de la piel, 691
Esclerosis
múltiple (EM), células dendríticas, 141
sistémica (ES)
cutánea difusa, histología de la piel, 1479*f*
en fase temprana, biopsias cutáneas, 1478
indiferenciada temprana, 1578
progresiva (ESP), 498
denominaciones, 1499
Esclerosteosis, 62
Esclerostina, 1314
Esclerótica (capa externa), 702
Escoliosis
presencia, 755
síndrome de Marfan, 1900
Escualeno, artritis inducida por, 471-472
E-selectina, artritis reumatoide, 913
Esfingosina 1-fosfato (S1P), 1106
Esófago, esclerodermia y, 1514-1515
Espasmo
biliar, opioides y, 1143
muscular paravertebral, detección, 755
Especies reactivas del oxígeno (ROS), 1159
estrés oxidativo y, 1485
Especificidad
compleja, 288
sistema inmunitario adaptativo, 321, 322*t*
tisular, artritis reumatoide y, 467
Espiroquetas, microbioma humano, 358
Esplenomegalia, LES y, 1431
Espliceosoma, anatomía, 1571*f*
ESPM. *Véase* Erupción, solar polimorfa (ESPM)
Espondilitis
anquilosante (EA), 387, 517, 572, 600, 610, 1319*e*, 1319-1343.e8
afectación
de la ATM, 817
de la cadera y, 1330
Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group criterios de mejoría, 1335*t*
cambios crónicos, 945
características diagnósticas, 1327*t*
clasificación, 1319-1321
criterios, 1319-1321, 1321*t*
daño estructural, 1312-1315
diagnóstico, 1331-1333
distribución racial, 1322
enfoque quirúrgico, 1340
entesitis y, 1329
epidemiología, 1321-1322
espectro, 1321*t*
estudios de imagen, 1330-1331
evaluación, 1334-1340
criterios de remisión parcial, 1335*t*
evolución, variación, 1334
expansión del tórax y, 1329
exploración física, 1329
genética, 1322-1323
hipotiroidismo y, 2156
hombres y mujeres, 1333-1334
impacto, 724
incidencia, 1322
inducida, por bacterias intracelulares, 470
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1050
manifestaciones clínicas, 1327-1329
afectación
articular, 1328
neurológica, 1328-1329
renal, 1329
dolor torácico, 1328
enfermedad(es)
cardiovascular, 1328
oculares, 1328
pulmonares, 1328
esqueléticas, 1327-1328
extramusculoesqueléticas, 1328-1329
lumbago, 1327-1328, 1327*t*
osteoporosis y, 1329
sensibilidad dolorosa a la palpación, 1328
morbilidad, 1322
movilidad espinal y, 1329
patogenia, 1323-1326
postura y, 1329, 1329.e1*f*
prevalencia, 1321-1322
pronóstico, 1334
pruebas de laboratorio, 1329-1330
radiografía, 923-926, 1330-1331, 1330*f*
articulaciones sacroiliacas, 924-925, 926*f*
columna vertebral, 925-926, 925*f*
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 926, 927*t*
reactantes de fase aguda, 915
remodelación estructural y, 1326-1327
resonancia magnética, 944*t*, 945-948, 946*f*-947*f*, 1331, 1331*f*-1332*f*, 1331*f*, 1332*f*-1333*f*, 1332.e1*f*
diagnóstico, 945-946, 948*f*
pronóstico, 948
seguimiento, 946-948
riesgo de cáncer, aumento (ausencia), 583
rigidez y, 1327-1328
sacroilitis y, 1329
seguimiento, 1334-1340
sulfasalazina, 1021
tomografía computarizada, 934-935, 1331
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 935
tratamiento, 1335
farmacológico, 1335-1340
agentes biológicos, 1339
antiinflamatorios no esteroideos, 1337
directrices del tratamiento dirigido a objetivos, 1339*t*
FARME sintéticos convencionales, 1338
glucocorticoides, 1338
inhibidores
de la cinasa Janus, 1339
de la interleucina, 17A, 1339
del factor de necrosis tumoral, 1338
no farmacológico, 1339-1340, 1339*t*
objetivos, 1335
recomendaciones, 1336*t*-1337*t*, 1338*f*
World Health Organization-International League of Associations for Rheumatology Rheumatology Core Sets, 1334*t*
tuberculosis y, 2010-2012
afectación de la columna vertebral cervical, 2012
articulación sacroiliaca y, 2012
biopsia ósea, 2011
con compresión de la médula espinal, 2012*f*
con lesión discovertebral, 2011*f*
sitios de afectación, 2011*f*
Espondiloartritis (espondiloartropatía), 1307-1318.e5, 1307*t*, 1320*t*, 1381, 2155
ambiente y, 1308
características clínicas, 1320*t*
citocinas y células productoras de citocinas, 1311-1312
componentes clave, 1308*f*
cribado, 1387
definición, 1307
disbiosis, 1383
etiología, 1307-1308
fisiopatología, 1382-1385
genética, 1307-1308, 1309*f*
genómica funcional, 1308-1311
grupo de enfermedades, 1319
IL-23 y, 1311-1312, 1313*f*
juvenil, 1913-1915
diagnóstico diferencial, 1915
evaluación radiológica, 1914
evolución, 1925
tratamiento, 1921
objetivos terapéuticos actuales y futuros, 1315
patogenia, 1308-1312
rotura de barrera, 1383
vía del TH17 y, 1384

Espondiloartropatía (espondiloartritis), 816-817
axial, 1319-1343.e8
Assessment of Spondyloarthritis International Society, criterios de clasificación, 1321*t*
concepto, 1320*f*
criterios, 1319-1321
dolor de espalda inflamatorio, aspectos, 1327*t*
espectro, 1321*t*
no radiográfica, 1319
resonancia magnética, 944*t*, 945-948, 946*f*947*f*
diagnóstico, 945-946, 948*f*
pronóstico, 948
seguimiento, 946-948
terminología, 1319
tomografía computarizada, 934-935, 934*f*
tratamiento, 1335
objetivos, 1335
recomendaciones, 1336*t*-1337*t*, 1338*f*
detección, 1371
ecografía, 648, 649*f*
fisioterapia y rehabilitación, 599-600, 600*f*
grupo de enfermedades, 1319
indiferenciada, 1352-1355
antecedentes históricos, 1352-1353
características clínicas, 1354
criterios de Amor, 1352*t*
diagnóstico, 1355
epidemiología, 1353-1354
etiología, 1354
genética, 1354
hallazgos analíticos, 1354-1355
hallazgos avanzados en los estudios de imagen, 1354-1355
hallazgos radiográficos, 1354-1355
patogenia, 1354
terminología, 1352
tratamiento, 1355
juvenil, 1913-1915
diagnóstico diferencial, 1915
evaluación radiológica, 1914
evolución, 1925
tratamiento, 1921
predominante, 1362
seronegativa, 583, 583*c*
sulfasalazina, 1021
Espondilodiscitis, 764
Espondilolistesis, 760, 761*f*, 771-772
degenerativa, 760, 761*f*
desarrollo, 760, 761*f*
Espondilosis lumbar, 757-759, 758*f*
Esporotricosis, 2026
articular, 2026
sinovitis, 2026
tratamiento con anfotericina B, 2026
Esqueleto, 1886
axial, 1330
dolor, 1842
ECPP, 1742
espondilitis anquilosante, impacto, 714
patrón y arquitectura, 1886-1887
ESSG. *Véase* European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)
Estabilidad fenotípica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 1572
Estado
de exposición, 498
de salud
general, 531
servicios, 531
epiléptico, 1693
Estallido respiratorio, 168-169
Estatinas, 1511
miopatía por, 1553
Estenosis espinal, 760-762, 762*f*, 771
cambios degenerativos, 761
claudicación neurógena (pseudoclaudicación), 761-762
idiopática congénita, 761, 761*t*
lumbar
definición, 760
diagnóstico, 762
subglótica, granulomatosis con polivasculitis y, 1622*f*
Esteroides
efectos de alteración de los lípidos, 1859.e1*t*
inyecciones intraarticulares, tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 1918-1919
miopatía, 2149
psicosis, glucocorticoides y, 1003
tratamiento, 1545
Estimulación, 164
eléctrica, tratamiento de la osteonecrosis, 1869
nerviosa eléctrica transcutánea, 593, 768
Estimulador
1 del promotor de IFN (IPS-1), 2055
de los genes del interferón (STING), 312-313
Estiramientos, movimientos y, 593
Estómago, esclerodermia y, 1516
Estratificación de población, 382
Estreñimiento, opioides y, 1143
Estrés
oxidativo
especies de oxígeno reactivo y, 1485
osteonecrosis y, 1859
sistemas de respuesta, 833
vital, 833
Estrógenos, 2151
repertorio de linfocitos B, 216
Estroma
células
artritis idiopática juvenil y, 1908
marcadores, aspecto microscópico, 229*f*
mesenquimatosas, 853-854
del timo murino, 228
Estromelisinas, 112*t*, 116
Estructuras
capsuloligamentosas
alargamiento y acortamiento, 87
contribución, 87, 87*f*
foliculares linfoides, génesis, 234
linfoides
ectópicas, 212-214
terciarias, 328
Estudio(s)
con abatacept
de 2 años para evaluar la remisión y la progresión de la lesión articular entre personas con AR erosiva temprana, no expuestas previamente a MTX (AGREE), 1081-1082
para determinar la eficacia en la prevención del desarrollo de AR de pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada (ADJUST), 1082
con diseño
de casos y controles, 382, 496, 498-500
controles, selección, 498-500
definición, 498
diseño de casos y controles anidados y, 499*t*, 500-501
puntos débiles, 500
sesgo, 498
de cohortes, 499*t*, 500-501
discriminación entre los grupos de tratamiento, 529
estudio de cohorte
prospectivo y, 499*t*, 500
retrospectivo y, 499*t*, 500
transversal, 498, 499*t*
de asociación en todo el genoma (GWAS), 381-382, 1307-1308, 1474
enfermedades autoinmunitarias, 349
estudio de los genes candidato, comparación, 380-381
NLRP6 y, 1681
traducción clínica, 388-389
de casos y controles anidados, 499*t*, 500-501
de cohortes
prospectivo, 499*t*, 500
desventajas, 500
retrospectivo, 499*t*, 500
de imagen, técnicas de composición, artrosis y, 1797
de inmunoterapia basados en células, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo y, 1531-1533
diseños
control por los pacientes, 501
cribado, 506-507
ensayos clínicos
con asignación aleatoria a los grupos, 499*t*, 503
de no inferioridad, 502
pragmáticos, 499*t*, 502-503
estudios
con diseño
de cohortes, 499*t*, 500-501
transversal, 498, 499*t*
de casos y controles, 498-500, 499*t*
ecológicos, 498, 499*t*
observacionales, 498
investigación clínica, 498-504, 499*t*
sesgos, 504-506
valor predictivo, 507
ecológicos, 498, 499*t*
observacionales, 498
estrategias terapéuticas, realización, 505-506
ET-1. *Véase* Endotelina, 1 (ET-1)
Etanercept (ETAN), 1048, 1048*f*, 1049*t*
efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
tuberculosis y, 2013-2014
Etanol, ingestión, gota y, 1699
ETC. *Véase* Enfermedad(es), del tejido conjuntivo (ETC)
Etidronato disódico, tratamiento de la enfermedad de Paget, 1835
Etomidato, 994
ETT. *Véase* Ecografía, transtorácica (ETT)
Euleriano, ángulo, 82, 83*f*
Euro-Lupus Nephritis Trial, 1440
European League Against Rheumatism (EULAR), 530
artritis reumatoide, 674*t*
criterios de clasificación, 1242*t*, 1265
definiciones de la remisión, 1260*t*
recomendaciones para los estudios de imagen, 923, 924*t*
criterios de la ECPP, 1732, 1733*t*
directrices de inmunización, 1454
evidencia de LES y recomendaciones de los expertos, 1454
European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG), 1352-1353, 1352*f*
Euroqol (EQ-5D), estado de salud general, 531
EVAG. *Véase* Ectasia, vascular antral gástrica (EVAG) (estómago «en sandía»)
Evaluación
genética, tratamiento de la artritis, 666
previa al embarazo, lista de verificación, 606*t*
Evolución
fetal (riesgo, aumento), artritis reumatoide (impacto), 610-611
señalada por los pacientes, 504
Exantema urticarial, 1762*f*
Exacerbaciones renales, tratamiento, 1447
Exclusión
alélica, 183, 203-204
folicular, 215

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Excreción fraccional del urato, gota, 1717
Exocrinopatía autoinmunitaria, 1285
Exotoxinas, *Staphylococcus aureus*, 1982
Exploración muscular manual, 1564
Extensor largo del pulgar (ELP), tendón, irritación, 804
Extradominio A, 1493
Extremidad(es)
  inferior(es)
    dolor de espalda, radiación, 755
    evaluación neurológica, 756
    inyección, 865-867, 867*t*
      tejidos blandos, 870-873
    lesiones, incidencia, 1529
    parte proximal, máculas eritematosas, 1761*f*
  periférica, afectación articular, frecuencia, 1362*f*
  superior
    fuerza, pruebas, 730-731
    inyección, 861-863, 863*t*
      tejidos blandos, 867-870
    ortesis de columna, 593
Extremo *O*-glucano deficiente en galactosa con *N*-acetilgalactosamina (GalNAc), 1654

F

F4, neuroprostano, 429
FAAH. *Véase* Ácido(s), grasos, amida hidrolasa (FAAH)
Fab, antígeno, 199
Factibilidad, 525
Factor(es)
  1 derivado del estroma (SDF-1), 162
  anabólicos, impacto, 1775-1776
  angiogénicos, 44
  antiangiogénicos, 44
  de aceleración de la degradación, 342
  de activación
    de linfocitos B (BAFF), 205, 205*f*, 1290
    de plaquetas, 432, 432*f*
  de células madre (SCF), 243
    mastocitos, 241
  de crecimiento
    angiogénesis y, 448
    como mediadores recién sintetizados, 246
    de fibroblastos (FGF), 45
      artritis reumatoide, 1218-1219
      FGF-18, 45
      vías de señalización, artrosis de, 94-95
    del tejido conjuntivo (CTGF), CCN2 y, 1492
    derivado de plaquetas (PDGF), 266, 1492
      artritis reumatoide, 1218-1219
      liberación, 1477-1478
      osteoartropatía hipertrófica y, 1846
      PDGF-BB, 1841
    endotelial vascular (VEGF), 6
      factores angiogénicos, inducción, 1478
      osteoartropatía hipertrófica y, 1846
      supresión específica en las células mieloides, 1484-1485
      vía de señalización del receptor, 447
    esclerodermia y, 1492-1494
    inflamación crónica, 463-464
    nervioso (NGF)
      citocinas inflamatorias y, 2057
      expresión, 10
      inhibidores, 1151-1152
    receptores, neutrófilos, 164
    similar a insulina (IGF), 44
      eje, homeostasis articular, 95
      supresión extracelular por el PPi, 1737
    transformante β (TGF-β), 45-46
      actividad enzimática, 273
      artritis reumatoide, 1219
      como elemento de quimioatracción de los neutrófilos, 170-171
      fibrosis y, factores determinantes moleculares, 1491-1492
      reparación tisular, 94
      superfamilia BMP, 45-46, 45*t*
      vía de señalización
        celular, 1491
        síndrome de Marfan y, 1901
        Smad canónicas, 1491-1492
  de diferenciación del crecimiento 5 (GDF-5), 3
  de estrés vitales, 833
  de la coagulación, deficiencia, sustitución, 2121
  de necrosis tumoral (TNF)
    artritis
      idiopática juvenil y, 1908
      reumatoide, 1216
    bloqueo
      abatacept y, 1084
      contraindicación, 1076
      rituximab y, 1073
    destrucción del cartílago, 50-51
    enzima convertidora, 116-117
    espinal, pretratamiento con, 487
    expresión excesiva, 476
    infección bacteriana del espacio articular, 1982
    inhibición a pesar de la enfermedad activa, tratamiento, 1273-1274
    inhibidores, 1046-1054
      adalimumab, 1048, 1048*f*, 1049*t*
      antigenicidad, 1051
      artritis
        psoriásica, 1050
        reumatoide, 1049
      certolizumab pegol, 1048*f*, 1049, 1049*t*
      efectos adversos, 1052*t*
      eficacia, 1049-1051, 1527
      embarazo, 614, 1063, 1063*t*
      enfermedades autoinmunitarias y, 1050*t*, 1051
      etanercept, 1048, 1048*f*, 1049*t*
      golimumab, 1048*f*, 1049, 1049*t*
      infección y, 1051-1053
      infliximab, 1048, 1048*f*, 1049*t*
      infusión y reacciones en los sitios de inyección, 1051
      insuficiencia cardiaca congestiva y, 1054
      lactancia materna, 1063, 1063*t*
      mecanismo de acción, 1047, 1047*t*
      perfil lipídico, 1054
      riesgo cardiovascular y, 1054
      síndromes desmielinizantes y, 1054
      toxicidad, 1051-1054
      trastornos autoinmunitarios y, 1054
      tratamiento
        de la artritis
          idiopática juvenil, 1919
            con poliartritis, 1919
            riesgo de linfoma y, 1919
          psoriásica asociada al VIH, 2036
        de la espondilitis anquilosante, 1050, 1338
        de la espondiloartropatía indiferenciada, 1355
        de la sarcoidosis, 2097-2098
        de la vasculitis asociada a los ANCA, 1628
        de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
      tumores malignos y, 1053-1054
      uso de compuestos biológicos, interferencia, 1990
    vacunaciones y, 1064
  nervio vago eferente, 490*f*
  pacientes con respuesta inadecuada al TNF, estudio con diseño abierto, 1081
  receptores, 275-276
    vía de señalización, 276*f*, 279-280
  superfamilia de citocinas, 460*t*
  TNF-α, modificación por factores externos, 1314
    tratamiento inhibidor
      coccidioidomicosis tras, 2028
      histoplasmosis diseminada, 2028
      infecciones fúngicas diseminadas, 2028*t*
  de transcripción
    1 relacionado con runt (Runx1), 149-150
    artritis reumatoide y, 1220-1223, 1220*e*
      cinasas
        Janus, 1220-1221, 1221*f*
        PI3, 1223
        relacionadas con IKK, 1222-1223
      factor(es)
        nuclear κB, 1222
        reguladores del interferón, 1222-1223
      proteína
        activadora 1, 1222
        cinasas activadas por mitógeno, 1221-1222, 1221*f*
      tirosina cinasa esplénica, 1223
    del dedo de zinc (ZNF9), 1559
    secuencia abajo, 188
    vías de señalización, 283
  de unión
    al núcleo, 41
    CCAAT (CBF), estimulación, 1489
  estimuladores de colonias, artritis reumatoide, 1217-1218
  estimulante de los hepatocitos, 908
  inducible por hipoxia (HIF), 6
    1α (HIF-1α), 853-854
      genes implicados, 1484
  inhibitorio de migración de macrófagos, glucocorticoides y, 994
  nuclear
    de los linfocitos T activados (NFAT), proteínas, 283
    κB (NF-κB), 283, 1222
      expresión, 1546*f*
      hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1841
      respuesta de fase aguda, 908
      vía de señalización, 24
  reumatoide (FR), 901-902
    artritis reumatoide y, 1191
    detección, líquido sinovial (evaluación serológica), 846
  sociales, funcionamiento, 531
  socioeconómicos, 833
Fagocitos mononucleares, 149-160.e4, 149*e*, 150*f*
Fagocitosis
  inmunidad innata y, 373
  neutrófilos, 168, 168*f*
  S. aureus, 1981-1982
FAK. *Véase* Cinasa(s), de adhesión focal (FAK), matriz extracelular
Falacia ecológica, 498
Falanges, tumores óseos benignos (presencia), 809
FANA. *Véase* Anticuerpo(s), antinucleares (ANA), fluorescentes (FANA)
Faringe superior, función, 1514
Faringitis, fiebre reumática y, 2062
Farmacocinética, bisfosfonatos, 1125-1128
  absorción, 1125-1126
  distribución, 1126-1128
  mecanismo de acción molecular, 1128
  metabolismo, 1126-1128
  nivel celular y tisular, mecanismo de acción, 1128
  resistencia ósea, mecanismo de acción, 1128
Fármacos
  antirreumáticos que modifican la enfermedad (FARME), 1259*t*, 1261-1263
    artritis reumatoide y, 1168-1169
    azatioprina, 1261-1262
    biológicos, 1262
    combinaciones, medicamento único y, 1268
    convencionales, 1262-1263
      combinaciones, 1275

costes, 1261*t*
efectos sobre las funciones de los neutrófilos, 178
glucocorticoides como, 995, 999*f*, 1262
hidroxicloroquina, 1261-1262
leflunomida, 1261-1262
metotrexato, 1261-1262
no biológicos, 584-585, 584*t*
agentes alquilantes, 585
azatioprina, 584
ciclosporina, 585
metotrexato, 584
paciente(s)
en remisión, control, 1274-1275
sin antecedentes de tratamiento, tratamiento, 1265-1268
tratamiento inicial, 1265-1268
sulfasalazina, 1261-1262
tradicionales, 1007-1030.e8, 1007*t*
tratamiento
de la artritis indiferenciada temprana, 1177, 1178*f*
de la espondiloartropatía indiferenciada, 1355
dirigido hacia la angiogénesis, 451
antisarcoideos modificadores de la enfermedad (FASME), tratamiento de la sarcoidosis, 2097-2098
biomarcadores de la artrosis, 541
citotóxicos, 1438-1442
indicaciones, 1440*t*
nuevos hipouricemiantes, tratamiento de la gota, 1726
Farmacovigilancia, 1052-1053
FARME. *Véase* Fármacos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)
biológicos, 1262
uso, 574
valoración del riesgo, 584
no biológicos, valoración del riesgo, 584
sintéticos convencionales, tratamiento de la espondilitis anquilosante, 1338
tratamiento de combinación
agentes biológicos, 1027
artritis reumatoide, 1025-1028, 1025*c*
temprano, 1026
corticoides, 1027
historia, 1025-1026
Farr, radioinmunoanálisis, pruebas de anticuerpos anti-ADN, 880
Fas
ligando, 191, 215
supresión, 215
FAS, deficiencia, tolerancia periférica defectuosa, 346
Fascia
fibras aferentes primarias, 481
inflamación, 690
plantar, inyección, 870, 871*f*
Fascículos, 67-68
Fascitis
eosinofílica (FE), 690, 1957
diagnóstico, 690
ecografía, 654
fascia, inflamación, 688-689
palmar con poliartritis, síndrome (SFPPA), 2162, 2162*t*, 2163*f*
plantar, ecografía, 657
Fase aguda
proteínas, 908-913
estimulación hepática, 908
plasma, 910*f*
reactantes, 907-919.e7, 907*c*, 909*t*
fiebre reumática, 2069
tratamiento de las enfermedades reumáticas, 913-915
arteritis de células gigantes, 914
artritis reumatoide, 913-914
artrosis, 915
enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, 914-915
espondiloartrosis axial, 915
lupus eritematoso sistémico, 914
polimialgia reumática, 914
utilidad práctica, 915
respuesta, 908-913, 910*f*, 910*t*
calprotectina, 911-912
citocinas, 912-913, 913*t*
otras proteínas de la fase aguda, 912
procalcitonina, 910-911
proteína C reactiva, 908-910, 911*t*, 912*f*
velocidad de sedimentación eritrocitaria, 908, 911*t*
FASME. *Véase* Fármacos, antisarcoideos modificadores de la enfermedad (FASME), tratamiento de la Fatiga, lupus eritematoso sistémico y, 601
FBN1, mutaciones, síndrome de Marfan y, 1901
Fc, receptores (FcR)
activación plaquetaria, 265
como inmunorreceptores, 274
neonatales (FcRn), 201
polimorfismos, neutrófilos, 175
y maduración de las células dendríticas, 136
FCGR2A, gen, 2065
FcγR, receptores, unión, 909
FcγRIIB, 208-209
FcγRIII (CD16), expresión, 21
FDC. *Véase* Célula(s), foliculares dendríticas (FDC), linfocitos B y, participación
^{18}FDG. *Véase* ^{18}F-Fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG)
FE. *Véase* Fascitis, eosinofílica (FE)
Febuxostat, 1115-1116, 1115*c*
administración, 1116
contraindicaciones, 1116
dosis, 1116
embarazo, 1116
estructura química, 1115
farmacología, 1116
fertilidad, 1116
indicaciones, 1115-1116
interacciones medicamentosas, 1116
lactancia y, 1116
mecanismo de acción, 1115
toxicidad, 1116
tratamiento
de la gota, 1725
de las enfermedades reumáticas, 1115-1116
Felty, síndrome, enfermedad extraarticular, 580
Fémur proximal, gammagrafía ósea, enfermedad de Paget, 1834*f*
Fenestraciones, 10
Fenilbutazona, historia, 966
Fenómenos de señalización asociados al receptor de muerte, 291, 292*f*
Fenotipo
linfoide, 545
mieloide, 545
Fentanilo, 1140
estructura, 1142*f*
Ferritina
enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, 914
sérica, aumentada, 1430-1431
Ferroportina, 2105-2106
Ferroptosis, 297
Fertilidad
alopurinol y, 1115
antipalúdicos y, 1025
compuestos uricosúricos y, 1118
febuxostat y, 1116
leflunomida y, 1018-1019
metotrexato y, 1014
pegloticasa y, 1120
sulfasalazina y, 1022
Férula, y artrosis, 1804
F-espondina, artrosis, 1784
FEVI. *Véase* Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
^{18}F-Fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG), 958-960
FG. *Véase* Filtración glomerular (FG)
FGF. *Véase* Factor(es), de crecimiento, de fibroblastos (FGF)
Fiabilidad
de la prueba y su repetición, 528
interevaluador, 528
Fibras
aferentes primarias, 480-482
aferentes
articulares, 481
mecánicamente insensibles, 481-482
fascia, 481
funciones eferentes, 482-486
músculo y, 481
piel y, 481
tendón y, 481
intrafusales, 67-68
Fibrilación, 47-48
auricular, 1130
Fibrilarina (anti-U3-RNP), asociada a enfermedad difusa, 1505-1506
Fibrilina 1 (FBN1), proteína, 1901
Fibrillas, formación, colágeno del tendón, 14
Fibrinolisis, deficiencia, 1477-1478
Fibroblastos, 222-240.e4, 222-225, 222*c*
asociados al cáncer (FAC), 236
características fisiológicas, 225-230
citocinas, 1215-1220, 1215*t*
como célula(s)
centinela en la inmunidad innata, 228
efectora de la fibrosis, 1489-1490
como señal de peligro, 228
comparación con células progenitoras mesenquimatosas, 224-225
degradación de la matriz extracelular por, 228
efectos de los glucocorticoides, 991
enfermedades reumáticas y, 230
esclerodermia y, 402
fenotipo, 223*f*
persistente activado, sinovial de la artritis reumatoide, 230-231
función(es), 225-230
de apoyo, supervivencia de los leucocitos, 231-232
identidad y microambiente, 222-225
inflamación persistente, 230
membrana sinovial, 225
modificaciones epigenéticas, 222
orígenes embrionarios, 223
perfil de transcripción, evaluación, 222
piel lesionada, 1492
proliferación, estimulación por IGFBP-1, 1493
regulación epigenética, 235
subtipos
enfermedad, función, 234-236
especializados, en los microambientes tisulares, 228-229
tejido
origen, 223-224
vías de diferenciación, 225*f*
tendón, 15
y leucocitos, interacciones, 231-234
Fibrocartílago, depósito de pirofosfato cálcico, 643*t*
Fibrocitos, 224
células progenitoras mesenquimatosas derivadas de monocitos y, 1491
Fibrocondrocito, meniscos, 16
Fibroma, vaina tendinosa, 2173-2174
composición, 2174*f*
formación, 2174*f*
Fibromialgia, 517-518, 825*c*, 825-840.e4, 2154
abordajes farmacológicos, 835-836, 836*t*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fibromialgia *(cont.)*
amplificación central del dolor, 832-833
características clínicas, 828-829
concomitante, síndrome de fibromialgia, 645
control por los pacientes, 834, 834*f*
criterios diagnósticos, 826, 827*t*
definición, 825
diagnóstico diferencial, 829-830, 829*f*, 830*t*
dolor, 828
educación, 834, 834*f*
ejercicio físico como fisioterapia, 834-835
epidemiología, 827-828
estrategias terapéuticas, 834-837
estrés vital y factores socioeconómicos, 833
evaluación de la gravedad, 831, 831*f*
evolución señalada por los pacientes, 828*t*
exploración de los puntos con sensibilidad dolorosa a la palpación, 826
factores
de la personalidad, cognitivos y psicológicos, 833-834
psicológicos, 833-834
sociales, 833-834
fisioterapia corporal, 834-835
generadores de dolor periféricos, 832-833
incidencia, 827-828
juvenil (FMJ), 837
lumbago y, 766
mecanismos, 831-833
perspectiva histórica, 825-826
prevalencia, 827
recomendaciones prácticas, 837
riesgo genético, 831-832
síndromes de amplificación del dolor, 828-829, 828*t*
sistemas de respuesta frente al estrés, 833
terapia cognitivo-conductual, 835
VIH y, 2037
Fibromodulina, 39
Fibronectina
acumulación, 1478
degradación, 125
extradominio A, 1493
matriz del cartílago, 37*t*-38*t*
Fibrosarcoma sinovial, 2183
Fibrosis, 1488-1491
células endoteliales y, 1490
de la matriz a través de sensores y transducción mecánicos, regulación, 1494
distribución, 1479
factores determinantes moleculares, 1491-1492
fibroblastos y, 1489-1490
matriz extracelular y, 1488, 1490*t*
miocárdica focal, 1524
miofibroblastos y, 1490
patogenia, 1489*f*
pericitos y, 1490
plasticidad celular y, 1490
retroperitoneal, relacionada con IgG_4, 2136*f*, 2143
senescencia celular, 1491
sistémica nefrogénica (FSN), 691
tejido, 1478
tratamiento, 1533
Fibrositis, 825
Fibroxantoma, vaina tendinosa, 2180-2182
Ficolinas, 308-309
genes, fiebre reumática, 2065
Fiebre, 2071
manchada de las Montañas Rocosas, 1996-1997
mediterránea familiar (FMF), 177, 697, 1680-1681, 1753-1755
características clínicas, 1753-1754
criterios diagnósticos, 1757*t*
diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1757, 1759*t*
enfermedad autosómica recesiva, 697
epidemiología, 1753
episodio inflamatorio, 1753-1754
erupción similar a erisipela, 1757*f*
etiología, 1753
patogenia, 1753
pronóstico, 1758
tratamiento, 1757
colchicina, 1754-1755
periódica
diagnóstico diferencial, 1755*t*
síndromes, 1752
reumática, 2061-2073
agente causal, 2061
aguda, 2062
artritis, 2062
asociaciones genéticas, 2065-2066
autoinmunidad como causa, 2068*t*
características genéticas, inmunidad adaptativa y, 2065-2066, 2066*t*
innata y, 2065
cardiopatía crónica, transición desde aguda, 2062-2063
carditis
aguda, 2062, 2070-2071
indolente, 2063
subclínica, 2063
corea de Sydenham, 2063, 2067
desarrollo de vacunas, 2072-2073
diagnóstico, 2069-2070, 2071*t*
epidemiología, 2061-2062
eritema marginado, 2065
estudios diagnósticos
cultivos del exudado faríngeo, 2068
ecocardiografía, 2069, 2070*t*
electrocardiografía, 2069
prueba
de anticuerpos antiestreptocócicos, 2069
rápida de antígeno, 2068-2069
radiografía torácica, 2069
reactantes de fase aguda, 2069
faringitis, 2062
fiebre, 2064-2065
HLA y, 2066*t*
manifestaciones clínicas, 2062-2065
mecanismos efectores patológicos y autoinmunidad, 2066-2067
inmunocomplejos, 2066
mimetismo molecular y diseminación de epítopos, 2066-2067
nódulos subcutáneos, 2065
PANDAS, 2063-2064
profilaxis de la endocarditis infecciosa, 2072
pruebas diagnósticas, 2068-2069
tratamiento, 2070-2072
cirugía urgente sobre las válvulas cardiacas, 2071
erradicación del estreptococo, 2070
insuficiencia cardiaca, 2071
profilaxis
primaria, 2070
secundaria, 2072
Fijación capsular, 921
Filagrina, 891-893
Filamentos
finos, 72*f*, 73
gruesos, 71, 72*f*
Filopodia, sinoviocitos, 20, 22*f*
Filtración glomerular (FG), 1449*t*
Fingolimod, 1106
FIQ. *Véase* Cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ)
FK506, proteína de enlace (FKBP), 973
Flebitis obliterativa, enfermedad relacionada con IgG_4, 2137, 2140*f*
Flebolitos, 2172*f*
Flebotomía, tratamiento de la hemocromatosis, 2111
Flexión
abducción y rotación externa (FARE), prueba (prueba de Patrick), 633
dorsal, muñeca, 627
palmar, muñeca, 627
Flexor
cubital del carpo, tendinitis, 803
largo del pulgar, tendón, tendinitis, 559
radial del carpo, 803
FLIP. *Véase* Proteína(s), inhibidora, de la enzima convertidora de IL-1 similar al dominio de muerte asociado a Fas (FLIP)
Fluoresceína, angiografía, ojo, 703*f*
Fluoroquinolonas
artropatía y tendinopatía por, 2014
tratamiento de la infección de la prótesis articular, 1989
FMF. *Véase* Fiebre, mediterránea familiar (FMF)
FMJ. *Véase* Fibromialgia, juvenil (FMJ)
Foco, definición, 639
Folato, receptores (FR), 1007-1008
Folículos linfoides ectópicos, 328
Folistatina, 47
Forbol miristato acetato (PMA), 166
FOXP3, 1667*t*
Formas pauciinmunes, vasculitis, 1591
Fosfatasa(s), 209
alcalina
actividad, 1841
específica del hueso, niveles elevados, enfermedad de Paget, 1834
inespecífica de tejido (TNAP), 1735-1736
hipofosfatasia y, 1737
Fosfatidilcolina, 422*f*
Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), 166, 1223
inhibidores, 1105-1106
Fosfatidilserina de los fosfolípidos, migración, 1462*f*
Fosfato
de calcio
básico (BCP), 1732-1751.e5, 1732*e*
artropatías con cristales, 1749
cristales, depósito articular
características clínicas, 1743, 1743*e*
terapéuticas, 1749*t*
criterios diagnósticos, 1732
depósito de cristales
aspectos patogénicos, 1738
consideraciones en el diagnóstico diferencial, 1746
hombro y, 1743
pruebas diagnósticas de laboratorio, 1748
tratamientos, 1749*t*
efectos en la matriz extracelular, 1735-1736
patológico, incidencia, 1738
cristales, artritis, 672
dicálcico dihidratado (DCPD)
depósito, 1746
no patológico, depósito, 1746
octacálcico (OCP), 1734
reabsorción tubular renal, trastornos, 1833
Fosfocitrato, 1750
Fosfodiesterasa, inhibidores, 1106-1107, 1107*f*
Fosfolipasa(s), 420-422
A_2 (PLA_2)
isoformas, 420
tipos, 420
C (PLC)
hidrolisis, 421, 422*f*
vía de señalización, 280
D, hidrolisis, 422, 422*f*
Fosforilación, 273
múltiple, 290
oxidativa, 76
vía metabólica, células dendríticas, 368-369
Fosforribosilpirofosfato (PRPP)
formación, 1689, 1691*f*
sintetasa, catálisis, 1689

Fosfo-STAT1, expresión, artritis reumatoide, 1221*f*
Fosfotirosina, 273
Fostamatinib, evaluación, 1094
Fotoinmunoterapia extracorpórea, 1531
Fotoprotección, tratamiento del lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1934
Fotosensibilidad, 1418
Foundation of the National Institutes of Health/OsteoArthritis Initiative (FNIH/OAI), consorcio, 542, 542*t*
FOXP3 gen, 346
FR. *Véase* Factor(es), reumatoide (FR)
FR. *Véase* Folato, receptores (FR)
FR. *Véase* Raynaud, fenómeno (FR)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), 1523
Fractura(s)
  de fémur atípica (FFA), 1130
  en «barra de tiza», 1834
  en cuarto creciente, 1859
  no consolidada, 1130
  por sobrecarga, artritis, 673
  riesgo, efectos de los glucocorticoides sobre, 1001*f*
Framingham Offspring, estudio, 566
Frecuencia, definición, 639
Fredrickson, clasificación de la hiperlipoproteinemia, 2157*t*
French Vasculitis Study Group, 1635, 1640, 1642
Freund, adyuvante, 339-341
  completo (ACF), 481
    inyección subcutánea, 470-471
Friedrich, síndrome, 749
Frío terapéutico, 593
Frotis, análisis, microscopia con luz polarizada, 844-845, 844*f*-845*f*
Fructosa, 1699, 1699*f*
  hiperuricemia inducida por, 1699
FSN. *Véase* Fibrosis, sistémica nefrogénica (FSN)
Fuerza(s), 83, 84*f*
  biomecánicas, alteración, 554-555
  de reacción del suelo (FRS), 84, 85*f*
  disminución, 71-73, 73*f*
  estática, equilibrio, 85*f*
  generación, 71-73, 73*f*
  transmisión, 73-74
Función
  inmunitaria, interacción entre la muerte celular y, 301
  ovárica, efectos de los AINE, 979
  pérdida, 623
  pulmonar
    disminuida, osteogénesis imperfecta y, 1896
    pruebas (PFP), 1295-1296
      alteraciones, esclerodermia pediátrica sistémica, 1953
      detección de la EPI, 1518-1519
      importancia, 1559
  renal, valoración, 1421
Functional Index in Myositis, 1565
Fútbol americano, artrosis y, 555*t*

G

Gabapentina
  estructura química, 1149*f*
  farmacología, 1148, 1148*t*
  toxicidad, 1148-1149
Gadolinio paramagnético, compuestos, 938
Gads, proteínas, 188
GalNAc sialilada, 1654
Gammagrafía
  esquelética, tratamiento de la osteonecrosis, 1861, 1864*f*
  ósea (planar), 954-955, 955*f*
    en 3 fases, impacto, 784, 784*f*
  sensibilidad, 784
Ganancia, escala de grises, 639
Ganglión(es), 803-804, 2167-2169
  aumento del volumen quístico como, 627
  aspecto dorsal de la mano, 2168*f*
  composición de la pared, 2169*f*
  descripción macroscópica, 2169
  dolor de la muñeca y, 803-805
  efecto sobre, 804
  estructura periarticular, 2169*f*
  formación, 2169
  ocultos, 803
  reconocimiento, 2168
  tamaño, aumento, 804
  tumores de los tejidos blandos, 803
  volar, 808
Ganglios linfáticos, 328, 329*f*
  células del estroma residentes, 343
  salida, 328-330
Garrapata(s)
  enfermedad de Lyme y, 1994-1995
  Lone Star, 1996-1997
Gastritis, AINE y, 975-976
Gaucher, enfermedad, 1823
Gelatinasa(s), 112*t*, 114-116
  B, 164
  gránulos, 164
Gemelos, estudios, enfermedades reumáticas, 378
Gen(es)
  5 asociado a la diferenciación del melanoma (MDA5), 2055
  ambiente y, artritis reumatoide y, 1187
  candidato, comparación con estudios de asociación genética en el genoma completo, 380-381
  de activación, 1323
  de respuesta primaria de diferenciación mielocítica 88 (MyD88), 280
  de supresión tumoral, sinovial reumatoide, 1224-1225
  de susceptibilidad, esclerosis sistémica, 1475*t*
Genoma humano, 380
Geodas, 921
GEPA. *Véase* Granulomatosis, eosinofílica con poliangitis (GEPA)
Gimnasia, artrosis y, 555*t*
Glándula(s)
  exocrinas, afectación, 1295
  lagrimales
    aumento de tamaño, enfermedad relacionada con IgG_4, 2142, 2142*f*
    tumefacción indolora bilateral, 1284
  parótidas, tumefacción indolora bilateral, 1284
  salival(es)
    enfermedad, enfermedad relacionada con IgG_4 y, 2142-2143
    inflamación, modelos de patogenia, 1292*f*
    labial
      biopsia, 1285, 1299-1300
        citocinas de las células T, análisis, 1287-1288
      histopatología, 1290*f*
    submandibulares
      aumento de volumen, sialadenitis relacionada con IgG_4 y, 2136*f*
      tumefacción indolora bilateral, 1284
  suprarrenal, trastornos, 2149
Glaucoma, glucocorticoides y, 1002
Globósido, 2051
Globulina de unión a corticoides, 993
Glomerulonefritis (GN), 1296, 1622, 1623*f*
  clasificación ISN/RPS, 1421
  en medias lunas asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, 1623*f*
Glomerulonefropatía membranosa, enfermedad relacionada con IgG_4, 2144
Glucanos β, 1311
Glucocorticoides, 985-1006.e5, 985*t*
  acción, 1857
  agentes ahorradores, 997-998
  alteraciones afectivas menores y, 1003-1004
  aterosclerosis y, 1000
  características, 985-986
    activación, 986
    clasificación, 985-986
    estructura, 985, 986*f*-987*f*
  cataratas y, 1002
  combinados con FARME, 1027
  consideraciones, 993-994
    farmacocinética, 993
    interacciones medicamentosas, 994, 994*f*
    resistencia, 993-994
  diabetes mellitus y, 1003
  direcciones futuras, 1004
  dislipemia y, 1000
  dosificaciones, clasificación, 995*t*
  dosis baja, 1628
  efectos
    adversos, 998-1004
      cardiovasculares, 1000
      comportamentales, 1003-1004
      dérmicos, 1002
      endocrinos, 1003
      esqueléticos, 1001-1002
      gastrointestinales, 1002
      infecciones, 1000
      mortalidad, 1000-1001
      oculares, 1002
    del sistema inmunitario, 991-993
      citocinas, 991
      enzimas proinflamatorias, 992
      factores de permeabilidad, 992-993
      fibroblastos, 991
      leucocitos, 991
      moléculas de adhesión, 992-993
    mineralocorticoides, 1000
    sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 989-991
    supresión, 1003
  embarazo y, 612
  enfermedad ulcerosa péptica y, 1002
  glaucoma y, 1002
  intolerancia a la glucosa y, 1003
  inyecciones intralesionales, 997
  mecanismos
    genómicos, 986-989, 988*f*
    no genómicos, 989
  miopatía y, 1002
  modos de acción no genómicos, 986-989
  neutrófilos y, efectos, 178
  osteonecrosis y, 1002
  osteoporosis y, 1001-1002
  peso corporal y, 1003
  psicosis por esteroides y, 1003
  receptores (GR), 431-432
  redistribución alterada del tejido adiposo y, 1003
  reumatología, farmacodinámica, 988*t*
  riesgo de fracturas, 1001*f*
  seguimiento, 1004
  toxicidad, 1438
  tratamiento, 994-998
    agentes ahorradores, 997-998
    artritis reumatoide, 995
    de la artritis
      indiferenciada temprana, 1177
      reumatoide, 1262
    de la artrosis, 1811
    de la carditis aguda, 2070
    de la enfermedad relacionada con IgG_4, 2145
    de la espondilitis anquilosante, 1338
    del lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1934-1935
    embarazo, 996-997
    en pulsos, 995
    espectro, 999*f*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glucocorticoides *(cont.)*
esquema de reducción progresiva de la dosis hasta la interrupción, 995-996, 996*t*
indicaciones, 994-995
interacciones, 999*f*
inyecciones intralesionales e intraarticulares, 997
lactancia y, 996-997
máximo, regímenes, 996
osteonecrosis por, 1853
perioperatorio, 996
proporción, mejora, 997-998
tuberculosis y, 2014
Glucolisis, 76
metabolismo de los macrófagos, 368
Glucoproteína(s)
de la membrana de las células plasmáticas 1 (PC-1), 1736
de la mielina oligodendrocítica (MOG), 2052
desmielinización asociada a anticuerpos, 1977
GPVI, expresión, plaquetas, 264
artritis reumatoide, 269*f*
sialiladas, 166
Glucosa
intolerancia, glucocorticoides y, 1003
metabolismo de los condrocitos, 41-42
Glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI), 902-903, 1192
artritis inducida por, 475
Glucosamina, tratamiento de la artrosis, 1814
Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT), 501
Glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA), 1184
GN. *Véase* Glomerulonefritis (GN)
Golimumab, 1048*f*, 1049, 1049*t*
Goodpasture, síndrome (enfermedad con anticuerpos anti-GBM), 1586*t*-1588*t*, 1589
Gota, 175-176, 517, 1687*c*, 2133
ABCG2 y, producto genético, 1713
agregados, definición, 643*t*
anakinra, 1057
artritis y, 672
gotosa crónica y, 1705-1706, 1714
inflamatoria y, 805
características clínicas, 1710-1720, 1710*c*, 1711*c*-1712*t*, 1712*f*
colchicina, 1722
comorbilidades asociadas, 1714, 1714*t*
concentraciones séricas de urato, variaciones, 1710-1712
consideraciones evolutivas, 1687-1689
consumo de alcohol, asociación, 1727
corticoides y medicamentos relacionados, 1722
corticotropina, 1722
crisis
agudas, frecuencia, 817
hipotensiva y, 1689
diagnóstico, 1719-1720, 1719*f*, 1720*t*
diferencial, 1719
dieta y, impacto, 1713
directrices terapéuticas, 1720, 1720*t*-1721*t*
ecografía, 646, 647*f*
epidemiología, 1712-1714
estrategias para la mejora, 1727-1728
estudios analíticos en sangre y orina, 1716-1717
evaluación y tratamiento de las comorbilidades en los pacientes con, 1727
exacerbación(es)
agudas, 1700-1706, 1700*c*
inicio y propagación, 1702-1704
resolución, 1704-1705
fundamento del tratamiento, 1720-1722
tratamiento, 1720-1723
factores de riesgo, 1713, 1713*t*
clínicos respecto a la exacerbación, 1713-1714
formación de cristales y, 1700, 1700*c*
importancia de las intervenciones dietéticas/del estilo de vida, 1726-1727
incidencia, 1712
ingestión de etanol y, 1699
inhibidor de la xantina oxidasa, 1723
intercrítica, 1712*t*, 1714
investigaciones, 1715-1719
manifestaciones clínicas, 1714-1715, 1715*f*-1716*f*
nutrición y, 1163-1164, 1163*c*
ayuno, 1163
control, 1169, 1169*c*
factores alimentarios, 1163
obesidad, 1163-1164
prevalencia, 1712
pronóstico, 1727-1728
provocación, fructosa y, 1699
radiografía, 926-928, 929*f*
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 928
resonancia magnética, 949-951
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 950-951
respuesta aguda y, propagación, 1704*f*
signo del doble contorno, 1717
definición, 643*t*
tofácea, 1705-1706, 1714-1715
crónica, 927
tofo, definición, 643*t*
tomografía computarizada, 935, 936*f*
diagnóstico, seguimiento y pronóstico, 928
transición, 1700, 1700*c*
Gottron, pápulas, 686*f*, 1548
dermatomiositis juvenil, 1943
Gougerot-Sjögren, enfermedad, 1284
gp39, antígenos específicos del cartílago, 1192
GPCR. *Véase* Proteína(s), G, receptores acoplados (GPCR)
GR. *Véase* Glucocorticoides, receptores (RG)
Gradiente tricúspide, 1521-1522
Grados de libertad, 81
Gram, tinción, detección de microorganismos, 845-846
Granulocitos, 161
de baja densidad (GBD), 398
Granulomas, sarcoidosis, 2089
Granulomatosis
con poliangitis (GPA), 611, 707, 1585, 1591*t*, 1617, 1620-1622, 1621*f*-1623*f*, 1621*t*
criterios de clasificación, 1617
inducción de la remisión, 1626-1627
mantenimiento de la remisión, 1627-1628
sarcoidosis y, 2092
eosinofílica con poliangitis (GEPA), 611, 1591*t*, 1617-1618, 1623-1624
criterios de clasificación, 1617
tratamiento, 1629
Gránulos
azurófilos, 162-163
proteína bactericida/inductora de permeabilidad, 163-164
defectos, 175
específicos, 163
primarios, neutrófilos, 162-163
secundarios, neutrófilos, 163-164
Granzima(s), 201
B, tinción, 1545*f*
Grasas
redistribución, alterada, glucocorticoides y, 1003
saturación (SG), 938
Graves, enfermedad (hipertiroidismo), 1822. *Véase también* Hipertiroidismo
Grb2, familia de proteínas, 279
Gremlina, 42
Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), 1362, 1369
Grupo
de alta de movilidad
box 1 (HMGB1), 1403, 1546-1547
box 9 tipo SRY (Sox9), 40-41
patrones extranucleares/extracelulares, 1546-1547
GTF2I, 1288*t*
Guanosina
monofosfato cíclico (GMPc), 166
trifosfatasas pequeñas (GTPasas), 165
trifosfato (GTP)
conversión, 1689
heterotrimérica, proteínas de unión, 164-165
proteínas de unión, 164-165
Guyon, canal (atrapamiento del nervio cubital), 803
GWAS. *Véase* Estudio(s), de asociación en todo el genoma (GWAS)

H

HAD. *Véase* Hemorragia, alveolar difusa (HAD)
Hallazgos patológicos con especificidad de órgano, 1478-1481
HAP. *Véase* Hipertensión, arterial pulmonar (HAP)
Haploinsuficiencia de A20 (HA20), 1766
Haplotipo, definición, 379*t*
HapMap Project, 382*f*
Harris, puntuación de la cadera, 1861, 1862*f*
Harrison, surcos, 1832-1833
Hashimoto, encefalopatía, 1974-1975
diagnóstico, 1975
manifestaciones clínicas, 1974-1975
tratamiento, 1975
Havers-Volkmann, sistema, 60-61
Hawley, dispositivo de mordedura maxilar, 822, 822*f*
HDL. *Véase* Lipoproteína(s), de alta densidad (HDL), composición/función, alteración
Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study, 1750
Health Assessment Questionnaire (HAQ), 523, 1072*f*
Health Assessment Questionnaire and Disability Index (HAQ-DI), 531, 1504
Health Utility Index (HUI), 531
Heberden, nódulos, 630
patrón hereditario, 1794
uña, 630
Hedgehog, receptor patched (Ptch), 5
HEID. *Véase* Hiperostosis, esquelética idiopática difusa (HEID)
Helicobacter pylori, MALT, asociación, 583
Hemangioma(s)
localizado, macroscópico, 2172
sinovial(es)
localizado, con flebolitos, 2172*f*
síntomas, 2172
Hemartrosis aguda
artropatía hemofílica y, 2115-2116
tratamiento, 2123
Hematíes, transfusiones, tratamiento de la anemia drepanocítica, 2131
Hematopoyesis extramedular, talasemias, 2132
Hematoxilina y eosina
análisis histológico, 847
tinción, 1544*f*, 1552*f*
Hematuria no glomerular, ciclofosfamida y, 1034
Hemiartroplastia
indicación, 745-746
tratamiento de la osteonecrosis, 1866
Hemocitos, 265
Hemocromatosis, 2105-2114, 2105*c*
afectación hipofisaria, 2108
alteraciones en la coloración de la piel, 2108
biopsia hepática, 2110
cánceres extrahepáticos, 2108
características
articulares, 2108-2109
clínicas, 2108-2109
causa, 1737

cribado, 2110
pacientes con enfermedad relacionada, 2110
personas con antecedentes familiares positivos, 2110
población, 2110
diagnóstico diferencial, 2109
epidemiología, 2107
eritrocitaféresis, 2111
flebotomía, 2111
genética, 2106-2107
hereditaria (HCH), 2105, 2106*t*
algoritmo diagnóstico, 2110*f*
hipotiroidismo, 2108
influencia de los genes y el ambiente, 2107
inhibidores de la bomba protónica, 2111
manifestaciones extraarticulares, 2108
patogenia, 2107-2108
pronóstico, 2111
pruebas diagnósticas, 2109-2110
quelantes del hierro, 2111
tipos, 2106-2107
tratamiento, 2110-2111
Hemofilia, 2115
afectación de articulaciones y músculos, 2116*f*
articulación objetivo, 2116
complicaciones musculoesqueléticas, tratamiento, 2122-2124
artropatía hemofílica, 2123-2124
hemartrosis aguda, 2123
sinovitis crónica, 2123
tratamiento integral, 2122
infecciones víricas, 2122
inhibidores, 2122
profilaxis
primaria, 2121
terciaria, 2121
sospecha, características clínicas, 2117-2118
tratamiento, 2121-2122
complicaciones, 2122
Hemoglobina
electroforesis, α-talasemia, 2128
estructura tetrámera, 2127
Hemoglobinopatías
diagnóstico, 2128
enfermedad reumática concomitante, 2132-2133
gota y, 2133
manifestaciones reumáticas, 2127-2134, 2127*t*
trastornos autoinmunitarios y, 2132-2133
Hemojuvelina, mutaciones, 2107
Hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas (HELLP), síndrome, 1464
Hemooxigenasa 1 (HO1), 1859
Hemorragia
alveolar difusa (HAD), 1424
gastrointestinal alta, factores de riesgo, AINE y, 975*f*
músculo y tejidos blandos, artropatía hemofílica, 2116
Hemostasia, plaquetas y, 264-265, 266*f*
Henoch-Schönlein, púrpura (PHS), 1586*t*-1588*t*, 1589, 1654, 1959-1961
American College of Rheumatology, criterios de clasificación, 1655*t*
artritis y artralgias, 1960-1961
biopsia de la piel, 1961
características clínicas, 1960-1961
definición y clasificación, 1959-1960
diagnóstico y valoración diagnóstica, 1961
epidemiología, 1960
etiología y patogenia, 1960
evolución/pronóstico, 1961
factor de riesgo, 1654
incidencia, 1960
infección del tracto respiratorio superior y, 1654
nefropatía, 1961
síntomas gastrointestinales, 1961
tratamiento, 1961
variante con vasculitis con afectación de vasos de calibre pequeño, 693
Heparina, 245
Hepcidina, 2105-2106
en las proteínas de la fase aguda, 912
HercepTest, prueba, 540
Herida(s)
abdominal, fenómeno de Koebner, 1360*f*-1361*f*
curación, fibrosis tisular y, 248
Herniación discal, 759-760, 759*f*, 770-772
características clínicas, 760
discectomía abierta, uso, 770, 771*t*
en la línea media, compresión de la cola de caballo, 760
evolución natural, 760
inyecciones epidurales de corticoides, 771
microdiscectomía, uso, 770, 771*t*
HETE. *Véase* Ácido(s), hidroxieicosatetraenoicos (HETE)
HeteroBlock, 539
Heterocigosidad, definición, 379*t*
Heterocigoto, definición, 379*t*
Heterogeneidad, pacientes, definición, 536-537
Hexadecano, artritis inducida por, 471-472
β-Hexosaminidasa, contenida en gránulos, 245
HHS. *Véase* Eje(s), hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)
Hialuronidasa, ausencia, 1777-1778
Hidrartrosis intermitente, 843
Hidrocodona, 1141
estructura, 1142*f*
Hidrocortisona, tratamiento mediante inyección intraarticular, 860
Hidromorfona, 1140
estructura, 1142*f*
3-Hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, inhibidores, 1511
Hidroxiapatita (HA), cristales, depósitos, 1734
presencia, 845
Hidroxicarbamida, tratamiento de la anemia drepanocítica, 2128
Hidroxicloroquina (HCQ), 1438
absorción, 1023
acciones, 1015*t*
biodisponibilidad, 1023
consideraciones, 1012*t*
distribución, 1023
dosificación, 1024
eficacia, 1015*t*
embarazo, 1025
estructura química, 1022, 1023*f*
farmacología, 1023-1024
fertilidad y, 1025
indicaciones, 1023-1024
interacciones medicamentosas, 1025
lactancia y, 1025
pacientes pediátricos, 1024
seguridad, vigilancia, 1014*t*
semivida, 1023
toxicidad, 1015*t*, 1024-1025
tratamiento
de la artritis
reactiva asociada al VIH, 2036
reumatoide, 1261-1262
ensayos clínicos con control mediante enmascaramiento, 1263*f*
de la artrosis, 1813
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
del lupus
eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1934
neonatal, 1939
11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD)
tipo 1, acción de reductasa, 986
tipo 2, acción de reductasa, 986
Hierro
deficiencia crónica, 2105
depósito, corazón, 2108
homeostasis, 2105
metabolismo, 2105-2106
anemia drepanocítica y, 2131
talasemias y, 2132
terminología, 2106*t*
quelantes, tratamiento de la hemocromatosis, 2111
sobrecarga, síndromes
crónicos, 2107-2108
diagnóstico diferencial, 2109*t*
hereditarios, 2107
HIF. *Véase* Factor(es), inducible por hipoxia (HIF)
HIFU. *Véase* Ultrasonidos concentrados de alta intensidad (HIFU), osteonecrosis por
Hígado
alteraciones
analíticas, descripción, 1430
enzimáticas, desarrollo, 1297
genes de fase aguda, inducción, 908
hepatopatía, ciclofosfamida y, 1032
receptores X (LXH), 431-432
Hiperactividad, 332-333
deficiencia de linfocitos
B, 332-333
T, 333
Hipercalcemia, 1737
Hipercitrulinación celular, 899
Hiperemia reactiva, 1507-1508
Hiperextensibilidad, articulaciones grandes, síndrome de Ehlers-Danlos, 1897-1898
Hipertferritinemia, 2107
Hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica, síndrome (SHDFP), 1681. *Véase también* Mevalonato cinasa, deficiencia (síndrome de la hiperinmunoglobulinemia D)
Hiperinsulinemia, hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1841
Hipermovilidad, síndrome, 1898
benigno, 1898
Hipermutación somática (SHM), 210-211
Hiperostosis
anquilosante senil, 1839
esquelética idiopática difusa (HEID), 718-720, 763-766, 763*f*, 1793, 1839-1845, 2152, 2153*f*
afectación
espinal, 1842-1843
extraespinal, 1843-1844
agrupamiento familiar, 1840
artrosis y, 1841
BMP-2 y, 1841
caracterización, 1839, 2152
columna vertebral torácica, afectación, 763
complicaciones, 1845
consideraciones futuras, 1846*t*
criterios diagnósticos, 1840*t*
diabetes mellitus de tipo 2 y, 1840-1841
diagnóstico, 1839
enfermedades asociadas, 1840*t*
entesopatías osificadas, 1844*f*
epidemiología, 1839-1840
etiología, 1840-1841
factor(es)
genéticos, 1840
metabólicos, 1840-1841
nuclear κB y, 1841
fuerzas de desgaste, 1842
hiperinsulinemia y, 1841
hormona de crecimiento y, 1841
manifestaciones
articulares periféricas y artrosis, 1841
clínicas, 1841-1844, 1842*f*
osificación heterotópica y, 1844
patogenia, 1840-1841

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hiperostosis *(cont.)*
peso corporal excesivo y, 1840-1841
prevalencia, 1839-1840
prostaglandina I_2 y, 1841
riesgo de fractura, 1844
tratamiento, 763, 1844-1845, 1845*t*, 1846*f*
vía Wnt-catenina β y, 1841
Hiperparatiroidismo, 2156-2157
causa, 1737
Hiperplasia
mastocitos, 249
sinovial, 850
Hiperqueratosis, 1418-1419
Hipersensibilidad
azatioprina y, 1036
tipo IV, 348
Hipertensión
AINE y, 977
arterial pulmonar (HAP), 1500
asociada a esclerodermia, 1521-1522, 1522*f*
desarrollo, 1477
diagnóstico, confirmación mediante CCD, 1521-1522
estilo de vida físicamente activo, tolerancia, 1523
impacto, 1523
prevalencia, 1522
tratamiento, 1523
artritis reumatoide, 568
ciclosporina y, 1040
prevalencia, 1542
pulmonar (HP), 1424-1425
esclerodermia y, 1521-1523
primaria, 2041
síntomas, 2041
tratamiento, diuréticos, 1697-1698
Hipertiroidismo, 1822, 2152-2153
Hiperuricemia, 1710-1712, 1714, 2133
asintomática, 1717
ausencia, efectos, 1706, 1706*c*
bebidas alcohólicas y, 1699
causas renales, 1696-1698, 1696*c*
crisis hipotensiva y, 1689
enfermedades metabólicas, endocrinológicas o ambas, 1697
fructosa y, 1699
incremento
deshidratación (hipovolemia), 1697
enfermedades sistémicas, 1697*t*
medicación, 1698*t*
nivel de urato, incremento, 1710-1712
producción
aumentada secundaria de urato y, 1692-1693
y excreción de ácido úrico y, 1689
toxinas y, 1698
transición, 1700, 1700*c*
tratamiento
con ciclosporina, 1698
con diuréticos, 1697-1698
con medicamentos, 1697-1698, 1698*t*
no farmacológico, 1111-1113
inicio del tratamiento, cronología, 1111
objetivos respecto al urato sérico, 1113
selección de pacientes, 1111
para la reducción del urato
administración, profilaxis antiinflamatoria con, 1113
cumplimiento, 1113
duración, 1113
y dieta, impacto, 1710-1712
Hipoacusia, progresión, enfermedad de Paget, 1834, 1834*f*
Hipocelularidad, cartílago, 1774-1775
Hipocomplementemia, 417
Hipocromía, talasemia, 2127
Hipofibrinolisis, y osteonecrosis, 1859
Hipofosfatasia, causa, 1737
Hipofosfatemia, 1832
Hipofunción glandular, explicación, 1292*f*
Hipomagnesemia, enfermedades, causa, 1737
Hipoparatiroidismo, 2155-2156
Hipótesis
de la descamación, 1758-1759
de la higiene, 351
de los golpes múltiples, osteonecrosis, 1860
Hipotiroidismo, 2153-2155
hemocromatosis y, 2108
Hipoxantina/guanina fosforribosil transferasa (HGPRT1)
acciones, 1693*f*
deficiencias, 1691
variantes, 1691-1692
rescate de purina y, 1690
Hipoxia, 1484-1485
activación de las células endoteliales y, 25
angiogénesis y, 450
artritis reumatoide, 1225
citocinas y, 1546-1547
expresión de ANKH y, 1736-1737
Histamina, 245
Histidil-ácido ribonucleico de transferencia (ARNt) sintetasa, conformación, 876
Histona
desacetilasa 4 (HDAC4), 41
modificaciones
de la cola, 394
lupus eritematoso sistémico, 399
Histoplasma capsulatum, 2027
Histoplasmosis, 2027
artritis de la prótesis articular y, 2027
diseminada, 2028
HLA. *Véase* Antígeno(s) leucocíticos humanos (HLA)
complejo, polimorfismo genético, 1570
HO1. *Véase* Hemooxigenasa 1 (HO1)
Hodgkin, linfoma
frecuencia, 1455
riesgo, aumento, 579
Hoffman
Felix, 966
signo, 721
síndrome, 2153-2154
Holter, monitorización, 1524
Hombres
osteoporosis, 1822-1823
uso de glucocorticoides por, 1831
Hombro(s)
anatomía, 727-728
articulación(es)
compromiso
en estadio II, 738-739
signo, provocación, 730
evaluación, 626
inyección, 862, 864*f*
artritis reumatoide, 1246*f*
fisioterapia y rehabilitación, 595
artrografía, 732, 735*f*
artropatía por desgarro del manguito de los rotadores, 745-746
artroscopia, indicación/utilidad, 734
artrosis, fisioterapia y rehabilitación, 599
bursitis calcificada asociada a cristales de hidroxiapatita, 1744*f*
diabetes mellitus, 2151
dolor, 727-752.e5, 727*c*
anestésicos/glucocorticoides, inyección, 735
artritis esternoclavicular, 749
artroscopia, uso, 733*f*, 734
causas
comunes, 728*t*
no traumáticas, 736
diagnóstico, 728-736
distrofia simpática refleja, 749-750
ecografía, uso, 733, 736*f*
electromiografía, 735
enfermedades misceláneas, 750
estudios de la velocidad de conducción nerviosa, 735
evaluación radiográfica, 731-732, 732*f*
factores
extrínsecos, 748-750
intrínsecos, causantes, 736-748
regionales, 748-750
intensidad, 728
prueba(s)
de aducción
horizontal, 730
maniobra de circunducción, 730
de Clancy, 730
de O'Brien, 730
de pinzamiento, 730
provocación, 730
de Speed, 730
de Spurling y, 728-730, 731*f*
diagnósticas, 735-736, 739*t*
radiculopatía cervical, 748
resonancia magnética (RM), uso, 733-734, 737*f*-738*f*
síndromes de atrapamiento nervioso, 748-749
tomografía computarizada, uso, 732-733, 734*f*-735*f*
trastornos periarticulares, 736-743
tumores, 750
doloroso no traumático, evaluación, 731-732
exploración física, 728-731
función, 727-728
historia, 728
inestabilidad mecánica, 1743
neuropatía supraescapular, dolor (producción), 749
osteonecrosis, causa, 745
pinzamiento, 736-739
lesiones, descripción (sistema de clasificación de Neer), 736-737
signo, 737, 739*f*
proyecciones anteroposteriores, radiografías, 743
rango de movimientos, valoración, 728-730, 731*f*
signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1794
trastornos musculoesqueléticos, incidencia, 552
valoración de la fuerza en la extremidad superior, 730-731
Homeobox (HOX), familia de factores de transcripción, 1488
Homocistinuria, síndrome de Marfan y, 1900-1901
Homocitrulinación, 901
Hormona(s)
de crecimiento
hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1841
homeostasis articular, 95
tratamiento de la displasia esquelética, 1893
esteroideas, 279
clasificación, 985-986
colesterol, elemento estructural básico, 986*f*
molécula precursora, 985
liberadora
de corticotropina (CRH), eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 989
de las gonadotropinas, antagonistas de la, 1835-1836
paratiroidea (PTH)
agente anabólico que induce la formación de hueso, 1825
aumento, 1820
expresión, 1737
tratamiento de la osteoporosis, 1829-1830
«Horror autotóxico», 337
Howship, lagunas, 63
HP. *Véase* Hipertensión, pulmonar (HP)

HPETE. *Véase* Ácido(s), hidroxiperoxicicosatetraenoico (HPETE)
HR. *Véase* Cociente(s), de riesgo (HR), artritis psoriásica
Hueso(s)
afectación
anemia drepanocítica, 2129*t*
talasemias, 2131*t*
alteraciones, 1780-1781
anatomía, detalle (requerimiento), 801
artritis reumatoide, 1249
biología, 60-66, 60*c*
cambios, artropatía hemofílica, 2121
células
osteoblastos, 61-62
osteocitos, 62
osteoclastos, 63-64, 63*f*
compresión, vulnerabilidad, 1857
crecimiento, 1825-1826
crisis dolorosa vasooclusiva, anemia drepanocítica, 2129
deformados, realineamiento, tratamiento de la osteogénesis imperfecta, 1897
densidad
artrosis, 930
evaluación, 1823-1825
densitometría
indicaciones, 1824*t*
masa ósea, medición cuantitativa, 1823
Scientific Advisory Board de la National Osteoporosis Foundation, directrices, 1824
destrucción, 1227-1232, 1227*c*
inhibidores endógenos de la proteasa, 1229
proteasas, 1227-1229, 1227*t*
regulación, 1230-1231, 1231*f*
reparación tisular, 1231-1232
edema
lesiones, 951
RM potenciada en T1, 1367*f*
efectos de los AINE sobre, 979
enfermedad(es)
asociadas al VIH, 2033-2037
de Paget, 1833-1835
incidencia, 1529
erosión(es), 1330
superficial, 921
esponjoso, 60
estructura/composición, 60-65
fibras aferentes primarias, 481
fisiología, 60-66, 60*c*
formación, 1313-1314
espondiloartropatía, 1314-1315
gammagrafía, 757
artritis bacteriana, 1985
artrosis, 1798
ganchoso, fractura, 803, 804*f*
hioides, palpación, 718
homeostasis, 1313-1314
desequilibrio, 1857
factores inmunitarios, 1857, 1858*t*
infartos, 2129, 2129*f*
infecciones
fúngicas, 2022-2032.e4, 2022*c*
micobacterianas, 2009-2021, 2009*c*
infiltración, 2177
injerto, estructural, tratamiento de la osteonecrosis, 1865
vascularizado, 1865-1866
largos, 60, 61*f*
desarrollo, 1-2, 2*f*
lesiones
implantación hematógena, 2012
sacabocados, 2023-2024
masa
absorciometría con rayos X de doble energía, 1823
medición cuantitativa, 1823
matriz, 61
mecanismos destructivos, componentes alimentarios, 1161*t*
mediadores inflamatorios, 1784
metabolismo
datos, derivación, 1825
desarrollo de marcadores bioquímicos, 1824
determinación cuantitativa, 1795
disminución, 1859
marcadores, 1824-1825
mineralización, 1833
morfología, 60-66, 60*c*
necrosis
avascular, 2036-2037
por tratamiento antirretroviral de gran actividad, 2036-2037
isquémica, 1852
neoformación, 1839
plano, 60
regeneración, 103
remodelación
artritis psoriásica y, 1373
ciclo, 1821*f*
control sistémico, 65
mastocitos, 248
por el sistema inmunitario, 65
por mecanismos neuroendocrinos, 65
proceso, 64
secuencia, 64*f*
resorción
artritis reumatoide, 127-128
indicadores sensibles, 1824-1825
inhibición por los bisfosfonatos, 1827*t*
prostaglandinas, 425
semilunar, luxación, signo de Murphy (uso), 630
subcondral, 13-14
artropatía por pirofosfato, 928
esclerosis, 1781
esponjoso, funciones, 1781
tejido, 61
vasculatura, 60-61, 62*f*
Huésped-microbioma, interacción, principios, 356-358
HUI. *Véase* Health Utility Index (HUI)
Húmero
cabeza, osteonecrosis, 1854-1855
epicóndilos medial/lateral (sitios de inserción), 626
Humor acuoso, 702

I

Ibandronato, administración, 1827-1828
IBP. *Véase* Inhibidor(es), de la bomba de protones (IBP)
Ibrutinib. *Véase* Bruton, tirosina cinasa (BTK), inhibidores
ICAD. *Véase* DNasa activada por caspasa, inhibidor (ICAD)
ICF. *Véase* International Classification of Functioning (ICF)
ICOS. *Véase* Coestimulador de linfocitos T inducible (ICOS), centros germinales y
Icosomas, 212
ICP. *Véase* Intervención(es), coronaria percutánea (ICP)
IDCG. *Véase* Inmunodeficiencia, combinada grave (IDCG), evolución
IEC. *Véase* Investigación, de la eficacia comparativa (IEC)
IFN. *Véase* Interferón (INF)
Ig. *Véase* Inmunoglobulina (Ig)
IgA. *Véase* Inmunoglobulina (Ig), A (IgA)
IgD. *Véase* Inmunoglobulina (Ig), D (IgD)
IgE. *Véase* Inmunoglobulina (Ig), E (IgE)
IGF. *Véase* Factor(es), de crecimiento, similar a insulina (IGF)
IGFBP-1. *Véase* Proteína(s), de unión, al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1), estimulación
IgG. *Véase* Inmunoglobulina (Ig), G (IgG)
IgG_4
enfermedad relacionada (ER-IgG_4), 1301, 2135-2148, 2135*c*
características
histológicas, 2137
histopatológicas, 2137
colangitis y colecistitis esclerosante como, 2144
conocimiento, 2135
criterios de clasificación, 2136, 2138*t*
definición, 2135
diagnóstico diferencial, 2145
según los órganos y sistemas, 2145*t*-2146*t*
enfermedades previamente reconocidas como parte, 2136*t*
epidemiología, 2135-2136
fisiopatología, 2140-2142
concentraciones séricas de IgG_4, 2140
esquema, 2140*f*
linaje de los linfocitos B, 2141
linfocitos T, 2141
índice de células plasmáticas IgG_4^+/IgG^+, 2137
inmunotinción, 2137, 2139*t*
manifestaciones clínicas, 2142-2145
órganos afectados, cambios morfológicos, 2137
predilección masculina, 2135
síntomas musculoesqueléticos generales, 2142
aorta torácica, 2143
enfermedad del sistema nervioso, 2142
fibrosis retroperitoneal, 2143
glándula(s)
salivales, 2142-2143
tiroides, 2143
lesiones coronarias, 2143
linfadenopatía, 2143
oído, nariz y garganta, 2143
órbitas, 2142
páncreas, 2144
periaortitis crónica, 2143
pulmones, 2143
ramas de la aorta, 2143
riñones, 2143-2144
tratamiento, 2145-2146
molécula, 2140-2141
abundancia, 2140
como biomarcador de la actividad de la enfermedad, 2139-2140
concentraciones séricas, 2140
en otras enfermedades, 2137-2140
incrementos, minoría de los pacientes, 2138
paradoja diagnóstica, 2138-2139
formación de «anticuerpos asimétricos», 2141
propiedades químicas, 2140-2141
vasculitis relacionada, 1656, 1657*f*
IGIV. *Véase* Inmunoglobulina (Ig), intravenosa (IGIV)
IgM. *Véase* Inmunoglobulina (Ig), M (IgM)
IKAROS, 184-185
IκB cinasa (IKK), 292
IKK, cinasas relacionadas, 1222-1223
IL-1. *Véase* Interleucina(s), 1 (IL-1)
IL1, gen, 2066
IL-1R, cinasa asociada, 280
IL-1β/IL-18 dependiente de caspasa 1, iniciación, 288
IL-6. *Véase* Interleucina(s), 6 (IL-6)
IL-10. *Véase* Interleucina(s), 10 (IL-10)
IL-12. *Véase* Interleucina(s), 12 (IL-12), familia
IL-12A, 1288*t*
IL-15. *Véase* Interleucina(s), 15 (IL-15)
IL-17. *Véase* Interleucina(s), 17 (IL-17)
IL-18. *Véase* Interleucina(s), 18 (IL-18)
IL-23. *Véase* Interleucina(s), 23 (IL-23)
IL-32. *Véase* Interleucina(s), 32 (IL-32)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

IL-33. *Véase* Interleucina(s), 33 (IL-33)
ILAR. *Véase* International League of Associations for Rheumatology (ILAR), clasificación de la artritis idiopática juvenil
IMACS. *Véase* International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS)
Imagen especular, 641
Imatinib, 1533
Implantes ortopédicos, efectos adversos, defensas del huésped, 1988
Incidencia, enfermedades, determinación, 2-3, 496*f*
Indian hedgehog (Ihh), 5
Índice(s)
de dolor diseminado (WPI), 826
de lesión, 530
de masa corporal (IMC), efecto paradójico, 569-570
Inducción aPL policlonal, 1461-1462
Industrial Injuries Committee de la American Society for Surgery of the Hand, 552
Inervación de la subíntima, 25, 26*f*
Inestabilidad
espinal, 759
observación, 624
Infarto muscular diabético, 2152
Infección(es)
bacterianas, comparación con artritis, 669
ciclofosfamida y, 1033-1034
factores de riesgo, 1452-1453
fúngicas, 2022-2032.e4, 2022*c*
diagnóstico, 2022
diseminadas, 2022
secundarias al tratamiento antirreumático, 2028-2029
tratamiento, 2027-2028
con inhibidores del TNF, 2028*t*
medicamentoso, 2023*t*
VIH y, 2042-2043
glucocorticoides y, 1000
gonocócica diseminada, 1983
inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1051-1053
invasiva, 2026-2027
LES y, 1452-1454
micobacteriana atípica, VIH y, 2042, 2042*f*
osteoarticulares, micobacterias no tuberculosas, 2016-2018
osteonecrosis y, 1854
parasitarias, VIH y, 2043
tocilizumab y, 1059
vasculitis y, 1645
víricas, artritis y, 671-672
Infiltrado linfocítico perivascular profundo, 1295
Inflamación, 265, 1156-1157
ácidos grasos n-3 y n-6, 1157
aguda, modelos, regulación neuronal de la inflamación, 486-487
concepto, 907*c*
crónica
citocinas
agonistas/antagonistas, 462-464
liberación, 463
factores de crecimiento, 463-464
liberación de los linfocitos B, 463
linajes celulares innatos, 459*t*-465*t*, 463
de la vía respiratoria superior, GPV y, 1620
depósito de hidroxiapatita, 1734
eicosanoides, 432-433
endocárdica, artritis reumatoide y, 1253
enfermedad cardiovascular, relación, 563-564, 564*f*
espondiloartropatía y, 1314-1315
función, 97-98, 563
grado, estimación, 1285
granulomatosa, vasculitis y, 1586*t*-1588*t*
inducida por cristales, 1738-1739, 1738.e1*f*
microbioma intestinal y oral y, 1160-1161
modelos crónicos, regulación neuronal de la inflamación, 487-488
moléculas que la eliminan, otras, 172-173
neurógena, 480, 482-483
neutrófilos apoptóticos, 173
perianexial, 1418
periférica, efectos del sistema nervioso
parasimpático sobre, 489-491
simpático sobre, 488-491
perivascular, 1418, 1543-1544
tinción mediante hematoxilina y eosina, 1544*f*
persistente, fibroblastos, 230
presencia, alteraciones hematológicas, 907
probióticos y, 1160
regulación neuronal del dolor y, 480-494.e6, 480*c*, 483*f*
modelos de inflamación aguda, 486-487
resolución, 427-429
respuesta, como defensa natural, 907
supresión, dolor persistente, 482
Inflamasoma(s), 294*f*-295*f*, 297, 458, 1493
AIM2 (pirina), 296
articulación, artritis reumatoide, 1193
autoinflamación y, 1677-1678, 1679*t*
autoinmunidad y, 1682-1683
estudios *ex vivo*, 1682-1683
variantes genéticas, 1682
biología, 1676-1678
canónicos, 1677
deficiencia de mevalonato cinasa, patogenia, 1681
definición, 1676
enfermedades mediadas, patogenia, 1676-1686.e5, 1676*c*
estructura y ensamblaje, 1676-1677, 1678*f*
factores desencadenantes, 1677
formación, 312
mitocondria y, 372
NLRC4, 296, 1681
NLRP1, 1678-1679
NLRP1b, 296
NLRP3, 1679-1680
NLRP6, 296, 1681
NLRP7, 1682
NLRP12, 1682
no canónicos, 297, 1677
pirina, 1680-1681
plataforma de activación para la procaspasa 1, 288
proteínas PYHIN, 1682
regulación, 1677
síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral, patogenia, 1680
trastornos autoinflamatorios monogénicos y, 1677*t*
tratamientos dirigidos, 1683
Infliximab, 1048, 1048*f*, 1049*t*
interrupción del tratamiento, reacciones paradójicas después del tratamiento de la TB, 2014
tratamiento
de la artritis idiopática juvenil, 1919
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Infusión
intraespinal, fármacos, sistemas, 769
intravascular, prostaciclina, 425
intravenosa, tratamiento de la artritis bacteriana, 1985
reacciones, inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1051
Ingeniería
del desarrollo, 103
tisular, 92-108.e6, 92*c*, 93*f*
aplicaciones clínicas emergentes dirigidas a la reparación endógena, 99
artritis, 105
reparación
extrínseca, 100-105
intrínseca, 93-99
Ingle, dolor, impacto, 633
Inhibición lateral de las células de la punta-tallo, 447
Inhibidor(es)
1 del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), gen, mutación, osteonecrosis y, 1860
de la bomba de protones (IBP)
efecto sobre el microbioma, 358-359
tratamiento de la hemocromatosis, 2111
de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), 835, 1146
efectos adversos, 1146
farmacodinámica, 1146*t*
interacciones medicamentosas, 1147*t*
tratamiento de la artrosis, 1813
de la vía del factor tisular (TFPI), 171-172
de puntos de control inmunitario (ICI)
complicaciones autoinmunitarias, 2189-2199, 2189*c*
efectos adversos
de carácter inmunitario, 2191-2192
inmunitarios reumatológicos, 2192-2194
inmunoterapia del cáncer y, 2189-2190
mecanismo de acción, 2189, 2190*f*
uso
enfermedad autoinmunitaria preexistente y, 2196
oncología, 2190-2191, 2191*t*
selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 1141, 1143-1144
Inmunidad
adaptativa, 306, 320-336, 320*c*, 1287-1290
características, 307*t*
fiebre reumática y, 2065-2066, 2066*t*
función, 306-307
mecanismos innatos, influencia, 314-316, 315*f*
reestructuración metabólica, 370-372
virus artritógenos y, 2055-2056
antagonismo metabólico, 374
entrenada, 316
humoral, 323-324
e infección por *Borrelia burgdorferi*, 1995
innata, 306-319.e3, 306, 306*c*, 1287-1290
artritis reumatoide, 1188-1193, 1188*c*
asociación con enfermedades, 316-317
características, 307*t*
fagocitosis y, 373
fiebre reumática y, 2065
mastocitos, como células centinela, 247
mecanismos, 307
efectores, 313
orígenes evolutivos, 306-307, 308*f*
reconocimiento, patrones, 307-313
reestructuración metabólica, 368-370
tipos de células mediadoras, 313-314
mitocondria y, 372-373
regulación metabólica, 368-377.e4, 368*c*
reprogramación e interacciones metabólicas, 369*f*
simbiosis metabólica, 374
Inmunizaciones
factores de riesgo, 1452-1453
LES y, 1454
Inmunoadsorción ligado a enzimas, análisis (ELISA), anticuerpos
antinucleares, 880
frente a *Borrelia burgdorferi*, 2000
peptídicos, 2000-2001
Inmunoanálisis
de fase sólida, FANA y, 880
niveles de CRP, 909-910
Inmunocomplejos
activación de los mastocitos, 244
eliminación, 414

fiebre reumática, 2066
intraarticulares, líquido sinovial, 1211
regulación alterada, 1486*f*
Inmunodeficiencia
combinada grave (IDCG), evolución, 182-183
ligada al cromosoma X, 207
Inmunofilinas, 1039
Inmunofluorescencia, anticuerpos antinucleares, 879
Inmunoglobulina (Ig)
A (IgA), 201
D (IgD), 201-202
diversidad, generación, 202-203
E (IgE), 201
activación de los mastocitos, 243-244, 244*f*
estructura y función, 199-203
G (IgG), 200-201
activación de los mastocitos, 244
intravenosa (IGIV), 688, 1442-1443
embarazo y, 614
tratamiento
de la carditis aguda, 2070-2071
de la dermatomiositis juvenil, 1948
de la enfermedad de Kawasaki, 1963
respuesta incompleta, 1963
de la vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos, 1629
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
isotipos, propiedades, 201*t*
M (IgM) policlonal, 1408
región(es)
constante de la cadena pesada, 200-202
variables, 202-203
superfamilia, receptores, matriz extracelular, 226
y linfocitos B, 199-203
Inmunología
celular, desarrollo, 1398
investigación, 317
Inmunológicamente silente, definición, 286
Inmunorreceptores, 274, 275*f*
vías de señalización, 275*f*
Inmunosupresión
concurrente, tratamiento con ICI, 2196
opioides y, 1143
problemas por, 2196
Inmunosupresores, 614-615, 1031*e*, 1031-1045.e4
azatioprina como, 1035-1037, 1035*f*
ciclofosfamida como, 1031-1035, 1032*f*, 1033*t*
ciclosporina como, 1039-1042, 1039*f*, 1040*t*-1041*t*
mecanismos de acción, 1032*t*
micofenolato de mofetilo como, 1037-1038, 1037*f*
tacrolimús como, 1039-1042
Inmunoterapia, tratamiento de la esclerodermia, 1531-1533, 1532*t*-1533*t*
iNOS. *Véase* Óxido nítrico (ON), sintasa, inducible (iNOS)
Inosina monofosfato (IMP), formación, 1689
Insuficiencia
cardiaca
AINE y, 978
artritis reumatoide, 565-566, 565*f*-566*f*
congestiva
fiebre reumática y, 2062, 2071
inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1054
tratamiento, diuréticos, 1697-1698
cuadro clínico, 565, 565*f*
lupus eritematoso sistémico, 567
mitral, y fiebre reumática, 2062
renal, 1697
aguda, AINE y, 977
suprarrenal terciaria, glucocorticoides y, 989-991
Insulina, músculos, 77
Integración, reparación tisular, 99
Integridad capsular, pérdida, 796
Integrinas, 42-43, 1226-1227
como moléculas de adhesión, 277
matriz extracelular, 226
neutrófilos y, 166-167
proteína asociada, 167
vía de señalización bidireccional, 277
Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA), ensayo clínico, 501
Interacción(es)
célula-célula, 330-332, 332*f*
sinovial, 233*f*
estadística, 506
genética-epigenética, lupus, 398-399
metabólicas, microambiente inmunitario, 373-374
plaquetas-neutrófilos, 171-172, 172*f*
Interfase membrana sinovial-cartílago-hueso, 854, 854*f*
Interferencia dependiente del compuesto analizado, 539
Interferón (IFN)
artritis reumatoide, 1218
factores reguladores (IRF), 1222-1223
IRF5
codificación, 1570
translocación, 1400
IRF7, translocación, 1400
firma
genes (ISG), 275
genética (IGS), 545-546
γ, liberación, análisis, tratamiento de la tuberculosis, 2015
problemas, 2015
y tratamiento anti-TNF, 2015
inhibición, 1444
síndromes genéticos asociados, 698
tipo I
dermatomiositis juvenil, 1947
firma, 1488
respuesta innata, secuestro, virus artritógenos y, 2054-2055
vía, 1288*t*
Interferonopatías, 1765-1766, 1765*f*
tipo I, trastornos monogénicos, 547
Interleucina(s), 1492-1493
1 (IL-1), 1054-1057, 1056*t*
acciones, 1782
anakinra, 1055, 1055*f*
artritis reumatoide
antagonista del receptor, 1219, 1219*f*
familia, 1215-1216
destrucción del cartílago, 50-51
inhibidores, 1752
tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 1919-1920
sistémica, 1921
receptor, antagonista, 172-173
anakinra y, 588
superfamilia de citocinas, 459*t*
Trap, 1055-1056
1β (IL-1β)
artritis idiopática juvenil sistémica, 1908
calcificación de los condrocitos articulares y, 1738
espécimen de cartílago en la artrosis, inmunotinción, 1782*f*
infección bacteriana del espacio articular, 1982
6 (IL-6), 1056*t*, 1057-1060
anticuerpo monoclonal humanizado contra, 587-588
artritis idiopática juvenil sistémica, 1908
familia, artritis reumatoide, 1216-1217
infección bacteriana del espacio articular, 1982
inhibidores, tratamiento
de la artritis idiopática juvenil, 1920
sistémica, 1921
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
inflamación y, 1057-1058
mecanismo de acción, 1058*f*
sarilumab, 1059
sirukumab, 1059
superfamilia de citocinas, 463*t*
tocilizumab, 1058-1059
10 (IL-10)
artritis reumatoide, 1219
superfamilia de citocinas, 462*t*
12 (IL-12), familia, de artritis reumatoide y, 1217
12/23 (IL-12/23), 1056*t*, 1060
15 (IL-15), artritis reumatoide, 1217
17 (IL-17)
bloqueadores, como tratamientos emergentes, 1056*t*, 1060-1061
modificación por factores externos, 1315
17A (IL-17A), inhibidores, tratamiento de la espondilitis anquilosante, 1339
18 (IL-18), artritis
idiopática juvenil sistémica, 1908
reumatoide, 1216
23 (IL-23)
gen del receptor (*IL23R*), 1311
modificación por factores externos, 1315
vía
de señalización, 1326
genes, espondilitis anquilosante y, 1323
y fenotipo de espondiloartropatía, 1311-1312, 1313*f*
32 (IL-32), artritis reumatoide, 1217
33 (IL-33), artritis reumatoide, 1216
International Classification of Functioning (ICF), 523-524, 524*f*
International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM), 522-523
International League of Associations for Rheumatology (ILAR), clasificación de la artritis idiopática juvenil, 1905
International Mycophenolate Mofetil Protocol to Reduce Outbreaks of Vasculitides, ensayo clínico, 1628
International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS), 1555-1556
International Programme on Chemical Safety, definición, 536
International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), clasificación de la glomerulonefritis por LES, 1421
de la nefritis lúpica, 1421*t*
Interruptor
independiente de los linfocitos T de la mucosa, clase, recombinación, 214
metabólico, 187
Intervención(es)
coronaria percutánea (ICP), 565
intervención, 658-660, 659*f*
de salud, métodos económicos, 511*t*
farmacológicas, ensayos clínicos (uso), 501
no farmacológicas, ensayos clínicos y, 501
Interzona, formación, cavitación articular y, 2-3, 4*f*
Intestino
ambiente, 1382, 1382*f*
articulación, eje, 1383-1385, 1383*f*
delgado, lesión, AINE y, 976
equilibrio, 1382-1383
microbioma, obesidad y, 1772
Íntima-media, engrosamiento de la pared, 914
Invariantes asociados a mucosas linfocitos T (MAIT) αβ, 194
Invasión, matriz, sinoviocitos similares a fibroblastos en la AR, 1202-1203, 1202*f*
Investigación
clínica, biosensores, 504
de la eficacia comparativa (IEC), 503-504, 529
Inyección(es)
astragalonavicular intraarticular, 865
fármacos y preparaciones utilizados, 860-861

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Inyección(es) *(cont.)*
intraarticular, articulación cuneonavicular, 865
miembro
inferior, 865-867, 867*t*
superior, 861-863, 863*t*
uso, 768
IRF. *Véase* Interferón (IFN), factores reguladores (IRF)
IRF5, 1288*t*
IRSN. *Véase* Inhibidor(es), de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)
Isocicosanoides, 429
Isoprostanos, 429, 429*f*
Isquemia digital
aguda, tratamiento medicamentoso, 1510*f*
asociaciones, 1509*f*
hospitalización, 1511
tratamiento, 1510-1511
ISRS. *Véase* Inhibidor(es), selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
ITAM. *Véase* Elemento, de activación basado en tirosina inmunorreceptor (ITAM)
ITIM. *Véase* Elemento, de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM)
Itraconazol, 2027-2028
absorción, 2027-2028
tratamiento de la blastomicosis, 2023-2024
Ixekizumab, 1061
Ixodes, garrapatas, y enfermedad de Lyme, 1994-1995

J

JAK/STAT, vía, 280-281, 281*f*, 1061-1062, 1062*f*
Janus, cinasa (JAK), 908, 1094*f*, 1220-1221, 1221*f*
inhibidores, 1095-1105
APs, 1104
desarrollo clínico y eficacia, 1097-1100
eficacia, 1100
experiencia en la clínica, 1103
farmacología, 1097
nicho, 1274
seguridad, 1100-1102, 1101*t*, 1102*f*
selectividad de la isoforma JAK preclínica, 1096*t*
tratamiento
de la artritis reumatoide, 1096, 1096*t*-1097*t*
de la espondilitis anquilosante, 1339
del LES, 1444-1445
selectividad, 1095-1096
tofacitinib, 1095*f*
unión a citocinas, 1091
Jendrassik, maniobra, 720-721
Jessner, infiltrado linfocítico, 683-684
JNK. *Véase* Cinasa(s), c-Jun N-terminal (JNK)
JunB, proteína, expresión, 1371
JUPITER, ensayo clínico, 916

K

K/BxN, ratón, 338
Kainato, antagonistas, 1152
Kasabach-Merritt, síndrome, 2171-2172
Kawasaki, enfermedad, 1586*t*-1588*t*, 1589, 1591*t*, 1961-1963
aguda, hallazgos analíticos, 1961*t*
aspirina, 1963
cambios mucocutáneos, 1962
características clínicas, 1962
clasificación, 1961
diagnóstico y evaluación diagnóstica, 1962
ecocardiograma, 1962
ecografía, 1962
enfermedad cardiaca, 1962
epidemiología, 1961
incidencia, 1961
incompleta, evaluación, 1962*f*
inmunoglobulina intravenosa, 1963
manifestaciones oculares, 1962
progresión, 1962
pronóstico, 1963
tratamiento, 1963
Kelley-Seegmiller, síndrome, deficiencia de HGPRTI y, 1692
Kellgren-Lawrence (KL), sistema de clasificación, artrosis, 1795, 1796*f*
Kienböck, enfermedad, 804-805, 805*f*
osteonecrosis y, 1854-1855
tratamiento, 804-805
KIR. *Véase* Receptor(es), tipo, inmunoglobulina de los linfocitos citolíticos (KIR)
Kit, ligando, 263
KLRG1, 1288*t*
Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS), 1796-1797
Kniest, displasia, 1893
Kocher-Debré-Semelaigne, síndrome, 2153-2154
Koebner, fenómeno, 1360*f*-1361*f*, 1371
Kostmann, síndrome, 173
Krill, aceite, 1164
Kunitz, dominio, inhibidores tipo, 119
Kupffer, células, 222

L

Lachman, prueba, 779*f*
Lacrosse, artrosis y, 555*t*
Lactancia
alopurinol, 1115
antipalúdicos, 1025
azatioprina, 1037
ciclofosfamida, 1035
ciclosporina, 1041
compuestos uricosúricos, 1118
febuxostat, 1116
glucocorticoides, 996-997
leflunomida, 1018-1019
materna, 612-614, 612*c*, 613*t*
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1063, 1063*t*
metotrexato, 1014
micofenolato de mofetilo, 1038
pegloticasa, 1120
sulfasalazina, 1022
Lactato deshidrogenasa (LDH)
aumentada, 1430-1431
medición, 1556
Lactoferrina, 164
Lamelipodios, 162*f*, 167
Lámina elástica interna, reduplicación, 1480*f*
Laminectomía para descompresión, alternativa, 771
Langerhans, células, 134, 222
Langerina, 134
Larson y Sharp, sistemas de puntuación, artritis psoriásica, 1364
Lavado broncoalveolar (BAL), 1295-1296
niveles de células inflamatorias, 1519-1520
uso, 1424
Laxitud, prueba, 88
LCP. *Véase* Ligamento(s), cruzado, posterior (LCP)
LCR. *Véase* Líquido, cefalorraquídeo (LCR)
LECA. *Véase* Lupus, eritematoso, cutáneo, agudo (LECA)
LECC. *Véase* Lupus, eritematoso, cutáneo, crónico (LECC)
LECS. *Véase* Lupus, eritematoso, cutáneo, subagudo (LECS)
Lectina
de unión a manano (MBL), 308-309
estructura/función, 310*f*
fiebre reumática, 2065
familia, receptores de patrón de reconocimiento, 308-309
tipo C 2 (CLEC2), 265
vía, sistema del complemento, 410
Leflunomida, 1015-1022, 1015*c*, 1261-1262
absorción, 1016
acciones, 1015*t*
administración del medicamento, 1018
biodisponibilidad, 1016
consideraciones, 1012*t*
contraindicaciones, 1019
distribución, 1017
dosis, 1018
efectos adversos
cardiovasculares, 1018
gastrointestinales, 1018
hepáticos, 1018
eficacia, 1015*t*
eliminación, 1017
embarazo y, 614, 1018-1019
enfermedades reumáticas y, 1017
estructura química, 1016, 1016*f*
farmacología, 1016-1018
fertilidad y, 1018-1019
indicaciones, 1017-1018
interacciones medicamentosas, 1019
lactancia y, 1018-1019
metabolito activo, 1017*f*
pacientes
de edad geriátrica, 1018
pediátricos, 1018
seguridad, vigilancia, 1014*t*
semivida, 1017
toxicidad, 1015*t*, 1018-1019, 1018*t*
seguimiento, 1019
tratamiento
de la artritis reumatoide, 1017
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
del LES, 1452
Legg-Calvé-Perthes (LCP), enfermedad
obstrucción del drenaje venoso, 1856-1857
osteonecrosis y, 1855-1856
Leiden, factor V (A506G), presencia, 1466
LEN. *Véase* Lupus, eritematoso, neonatal (LEN)
Leptina
remodelación ósea, 65
sistémica derivada del tejido adiposo, concentraciones, 1771
supervivencia de los linfocitos B, 216
LES. *Véase* Lupus, eritematoso, sistémico (LES)
extrarrenal moderadamente activo (EXPLORER), rituximab, 1078
Lesch-Nyhan, síndrome, deficiencia de HGPRTI y, 1692
Lesinurad, 1119
tratamiento de la gota, 1725
Lesión(es)
cutáneas
diagnóstico, 680
inespecíficas, 684-685
de órgano diana, mecanismos, 1408-1409
de Romanus, 925
en la parte anteroposterior y superior del rodete acetabular, 730, 746
endotelial, y regeneración, 445
esofágica, AINE y, 976
grasas, sinovial, 2170-2171
ligamentosas, 2151
mecánica, respuesta del cartílago, 1779-1780
no neoplásicas, 2167-2170
papulopustulares, 1668-1669
petequiales, diagnóstico diferencial, 681
purpúricas, diagnóstico diferencial, 681
vascular(es)
esclerosis sistémica, 1484
sinovial, 2171-2173
evaluación radiográfica, 2172
LESNP. *Véase* Lupus, eritematoso, sistémico (LES), neuropsiquiátrico (LESNP)
Leu-13, 208

Leucemia
linfocítica, 583
mieloide crónica, señales profibróticas, 1491-1492
Leucocitoclasia, 177
Leucocitos
adhesión
cascada, quimiocinas y, 440, 440*f*
deficiencia, 173-175
concentración, artritis bacteriana, 1983
extravasación
inflamación, 450
sinovial, 450*f*
fibroblastos, interacciones, 231-234
glucocorticoides, 991
infección de la prótesis articular, 1988-1989
inflamatorios, 445
migración, regulación, quimiocinas, durante la angiogénesis, 450
polimorfonucleares, 1208, 1208*f*
como células hematopoyéticas, 161
tisulares, retención mediada por fibroblasto, 232
Leucocitosis, presencia, 764-765
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), 1074
rareza, 1427-1428
Leucopenia
detección, 1441
LES y, 1431
Leucotrienos, 420-436.e3, 420*t*, 1212
biosíntesis de los eicosanoides, 420-424
eicosanoides como reguladores de la inflamación y las respuestas inmunitarias, 432-433
factor activador de plaquetas, 432, 432*f*
modulación de la síntesis de eicosanoides mediante la administración de los precursores de los ácidos grasos, 433
receptores, 431
de los eicosanoides, 430-432
vía de la ciclooxigenasa, 422-424, 423*f*
Levantamiento de pesas, artrosis y, 555*t*
Libman-Sacks, endocarditis, alteraciones valvulares en el LES, 1426
Lidocaína
clorhidrato, tratamiento mediante inyección intraarticular, 860-861
tratamiento de la artrosis, 1811
Ligamento(s), 15
amarillo, láminas vertebrales (conexión), 712
colaterales, evaluación, 778
coracoacromial, respuesta, 739
cruzado
anterior (LCA), lesión, 776
posterior (LCP), resistencia, 779, 780*f*-781*f*
impacto, 778-779, 779*f*-780*f*
interóseo escafosemilunar, lesión, 805, 805*f*
longitudinal
anterior, 712
posterior, 712
osificación, HEID, 1843-1844
Ligando(s), 273
del factor nuclear κB, activador del receptor (RANKL)
osteoclastos y, 63-64
producción, 1820
del motivo C-C 18 (CCL18), 2090
inductor de proliferación (APRIL), 205
TLR
endógenos asociados a lesión, 1493
sensibles a los ácidos nucleicos, función, 1403-1405
Limbo esclerocorneal, 702
Linajes celulares innatos, inflamación crónica, 459*t*-465*t*, 463
Linfadenopatía, LES y, 1431
Linfáticos subintimales, 25, 26*f*
Linfocito(s)
acumulaciones, 1596-1597
B, 199-221.e3, 199*c*
activación, 207-214
células dendríticas y, 139
no convencional, 214
regulación, 208*f*
sitios, 206-207
activados por antígeno, marcadores, 211, 212*t*
agotamiento, mejoría clínica tras, 1206-1207
alojamiento, 206-207
sitios, 206-207
antígeno del receptor, mecanismos de tolerancia y, 344
artritis idiopática juvenil y, 1907
autoinmunidad mediada por, 216
autorreactivos, origen, 216
células foliculares dendríticas y, afectación, 212*f*
circulación, 206-207
coestimulación, supraóptima, 217-218
como células presentadoras de antígeno, 211*f*
como reguladores inmunitarios, 215-216
correceptores, 207-209
de la zona marginal, 206
activación, 210
de memoria, 214
defectos intrínsecos, 1290
deficiencia, e hiperactividad, 332-333
del sistema inmunitario adaptativo, 323-324
desarrollo, 203-206, 1288*t*
diferenciación, 207-214
esclerodermia, 1488
foliculares, activación, 210
γδ, 193-194
identificación por la expresión CD19/CD20, 853
inflamación crónica, 463
inmaduros, 204-205
comparación con maduros, transducción de la señal, 209
inmunoglobulinas, 199-203
linaje
antígeno CD20, 1069*f*
enfermedad relacionada con IgG_4, 2141
maduración
en los centros germinales, 211*f*
marcadores, 204*t*
puntos de control de selección durante, 218*f*
maduros, 206
comparación con inmaduros, transducción de la señal, 209
subtipos, marcadores, 210*t*
metabolismo, 371-372
mimetismo, 347-348
modificación por factores externos, 1069-1078, 1069*c*
ontogenia, 203-205
receptor (BCR), 199
como inmunorreceptor, 274
comparación, 324
enlaces cruzados, 215
modificación, 215
propiedades, y TCR, 323*t*
regulación, por las moléculas pequeñas, 216
supresión, 215
vía de señalización, 207
umbrales, 218
regulación
alteración, 1407
inmunitaria alterada, efectores celulares, 1486-1487
por las citocinas, 1062
reguladores, 215-216
repertorio, autorreactividad
postinmunitarios, 216
preinmunitarios, 216
tolerancia, 344
transitorios, 205-206
vírgenes periféricos, subgrupos, 205-206
zona marginal, 206
activación, 210
B1, 206
activación, 210
citolíticos naturales (NK), 254-261, 254*c*
activación, 257-258
artritis
idiopática juvenil y, 258-259
reumatoide y, 258, 1208
ausencia de autorreconocimiento, 257-258
evolución, 258
autorización, 257-258
biología, 256-259, 257*f*
correlación con enfermedades reumatológicas, 258
desarrollo, 256
función, 257
humanos, características específicas, 254
linaje, 254, 255*f*
linfohistiocitosis hemofagocítica y, 259
lupus eritematoso sistémico y, 258
reconocimiento de objetivos, 255-256, 255*f*
salud y enfermedad, 258
síndrome de activación de macrófagos y, 259
desarrollo, 1323
granular grande (LGG), síndrome, artritis reumatoide y, 1250
ignorancia clonal, tolerancia alterada, 346-347
líquido sinovial, 1210
migración, 330, 331*f*
sangre periférica, artritis reumatoide, 1212-1213
similares a innatos, 313-314
deficiencias, 317
T, 182-198.e4, 182*c*
activación, 182, 187, 1486
cascada inmunitaria, 1081-1082
células dendríticas y, 138-139
epigenética, 394-396
fases, ciclosporina y, 1039, 1039*f*
reestructuración metabólica, 371
acumulación
inhibición, 232
regulación, 1203-1204
artritis idiopática juvenil y, 1907
autorreactivos, tolerancia y, 190
Borrelia burgdorferi y, 1995-1996
citocinas
análisis, 1287-1288
artritis reumatoide y, 1213-1215, 1213*c*
citolíticos (CTL), 191
$CD8^+$, 190-191
naturales, 194
coestimulación, 188-189
cooperadores
1/T cooperadores 2, equilibrio de citocinas, 1486-1487
$CD4^+$, 190-191, 191*f*
citocinas
desequilibrio, artritis reumatoide y, 1214-1215
tipo 1, 1213
tipo 2, 1213
tipo 9, 1214
tipo 17, 1213-1214
foliculares, enfermedad relacionada con IgG_4 y, 2141
linfocitos Th1, 2068
reestructuración metabólica, 371
subtipos, 191-192
Th1, artritis idiopática juvenil asociada, 1907
Th17, 192
de memoria
comparación con linfocitos T sin exposición previa a antígeno, 192-193
marcadores superficiales, 193*t*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Linfocito(s) *(cont.)*
desarrollo, 182-186
inmunodeficiencias y, 186
diferenciación, reestructuración metabólica, 371
efectoras, inflamación crónica y, 461*t*
en las células sinoviales, activación, 1205
expansión
clonal, 192
homeostática inducida por linfopenia, 347
infiltración tisular, $CD4^+$, 1486
inmunidad, 1630
mediada por, 324
inmunodeficiencias, 186
innatos, 193
intolerantes o parcialmente tolerantes, autoinmunidad causada por, 346-348
intralesionales del corazón humano, 2067
metabolismo, 370-371
migración periférica, 186-190
mimetismo molecular, 194
modificación por factores externos, 1086-1087
estudios clínicos, 1086, 1086*c*
no convencionales, 193
proliferación homeostática, 186-190
receptor(es) (TCR), 187-188
como inmunorreceptor, 274
comparación con los BCR, 324
de antígenos, 182
MHC/péptido, 185*f*
vías de señalización, 186*f*
linfocitos T sinoviales, 1204
acumulación, 1204
péptidos y, interacción, 1570
propiedades de los BCR y, 323*t*
regulación, 190
citocinas, 462*t*
reguladores (Treg), 396, 1205-1206, 2066
artritis idiopática juvenil y, 1907
ausencia, 346
inmunofenotipos, esclerodermia pediátrica, 1951
reestructuración metabólica, 371
regulación y función, 1405
supresores, importancia, 1486
relacionados con enfermedad IgG_4, 2141
respuesta inmunitaria innata, 190-191
sin exposición previa a antígeno
linfocitos T de memoria, comparación, 192-193
marcadores superficiales, 193*t*
sitios de inflamación, 194-195
subtipos, 190-195, 191*f*, 1486
terminación, 195
tolerancia, 343-344
restablecimiento, 1205
vía de señalización MEK/ERK, 397
y otras células, 243
Linfocitopoyesis B humana, nichos, 203
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), células NK y, 259
Linfoma, 1298, 1298*f*
2 de linfocitos B (Bcl-2)
proteína
funciones alternativas/adicionales, 291
regulación postraslacional, 290
protooncogén, translocación, 583
cociente de incidencia estandarizado, 580
de linfocitos B
de bajo grado, 583
grandes difuso, 581
del centro folicular, 583
diagnóstico diferencial clínico, 693
metaanálisis, 580-581
no hodgkiniano (LNH)
cociente de incidencia estandarizado y, 1455
complicación, 1298
folicular de linfocitos B $CD20^+$, 1069-1070
incidencia, 1455
LES y, 1455
riesgo, aumento, 580
Linfopenia generalizada, 1405
Linfotoxina (LT) β, expresión aumentada en las glándulas salivales, 1290
Lípidos
balsas lipídicas, 207
mediadores
como mediadores recién sintetizados, 245-246
esclerodermia y, 1492-1494
osteonecrosis y, 1859
perfiles, tocilizumab, 1059
trastornos, 2157
Lipocortina, 172-173
Lipodistrofia, dermatomiositis juvenil, 1943
Lipoma arborescente, 2171
como masa suprarrotuliana, 2171*f*
compartimento subsinovial, 2172*f*
composición, 2172*f*
RM, 2171*f*
Lipomatosis epidural, 766
Lipopolisacáridos (LPS)
prostaglandinas y, 966
respuesta, 311-312
Lipoproteína(s)
de alta densidad (HDL), composición/función, alteración, 568
de baja densidad (LDL), CPR y, 916
receptor, proteínas relacionadas (LRP), 62
Liposomas, cargados de clodronato, 154
Lipoxigenasa (LOX), 966-967
vías, 426, 427*f*
productos, 426-427
Lipoxinas, 172, 173*f*, 427-429, 1212
biosíntesis, 428*f*
receptores, 431
Líquido
cefalorraquídeo (LCR)
análisis, 1661
detección de anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi*, 2001
punción lumbar, 1427-1428
sinovial, 1209-1212, 1209*c*
artritis de Lyme y, 1999
aspirado, inspección, 842
análisis, 841-846, 841*c*, 842*f*, 859-860
artritis, 666, 667*t*
bacteriana, 1984*f*
bioquímico, 846
del frotis húmedo, microscopia con luz polarizada, 844-845, 844*f*-845*f*
tinción de Gram/cultivo/reacción en cadena de la polimerasa, 845-846
aspecto(s)
macroscópico y microscópico, 860*t*
saludable, 841
biopsia sinovial percutánea ciega, 846-847
características, 843*t*
citología, 843-844
como indicador de la función articular, 11-12, 11*f*
compensador rojo de primer orden, inserción, 844
complemento y, 1211
contenido, eliminación, 841-842
cristales
cantidad, disminución, 845
identificación, 844, 845*f*
cultivo, artritis bacteriana, 1984
depósito de pirofosfato cálcico, definición, 643*t*
espécimen, material birrefringente (aspecto), 844
evaluación serológica, 846
examen macroscópico, 842-843
formación, 28-29, 30*f*
generación y eliminación, 10-11
hidroxiapatita, depósitos, 845
inmunocomplejos, 1211
interfase entre el cartílago y, 1209
leucocitos
caracterización, 844
recuento, 843
tinción de Wright, uso, 844
linfocitos, 1210
metabolitos del araquidonato, 1211-1212
microorganismos (detección), tinción de Gram, 845-846
muestra, cristales de colesterol y, 845*f*
nutrición de la estructura articular y, 10
plaquetas, 1210-1211
porción no celular, análisis, 846
pruebas de laboratorio, 1795
reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sensibilidad/especificidad, 846
Lisihidroxilasa, deficiencia, síndrome de Ehlers-Danlos (tipo cifoescoliosis) y, 1900
Lisis, 409
L-Isoaspartato *O*-metiltransferasa, deficiencia, 347
Lister, tubérculo, tendinitis del extensor largo del pulgar, 804
Livedo racemosa, 1637*f*, 1642
LMO. *Véase* Médula, ósea, lesiones (LMO)
LMP. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
LNH. *Véase* Linfoma, no hodgkiniano (LNH)
Loeys-Dietz, síndrome, 1901
Lordosis lumbar, aplanamiento, 632
5LOX, gen, humano, 426
LPS. *Véase* Lipopolisacáridos (LPS)
L-selectina, 166
LT. *Véase* Toxina, letal (LT)
L-triptófano, prohibición, 1476
Lubricación, 12
de superficies mediante capa líquida, 12, 27-28
biomecánica articular, 86
elastohidrodinámica, 86, 87*f*
película de líquido, 86
sinovial, 27-28, 27*f*
Lubricina, 11-12, 28, 39, 97
impacto, 841
lubricación de límite, 86-87
Lucha, artrosis y, 555*t*
Lumbago, 753-775.e4, 753*c*
agudo, 767-768
actividades, 767
tratamiento farmacológico y, 767
anatomía, 753-754, 754*f*
antecedentes, 754-755, 754*t*
causas, 758*t*
diagnóstico diferencial, 767*f*
columna vertebral, estabilización, 754
crónico, 768-770
espectro clínico, 768
estimulación de la médula espinal, 769
factores, 769
fisioterapia, 769
rehabilitación multidisciplinar, 769
tratamientos intervencionistas no quirúrgicos, 769
de características mecánicas, 755
espectro clínico, 757-758
desestructuración discal interna, 758-759
diagnóstico diferencial, 757-760
discógeno, 758-759
disfunción articular sacroiliaca, diagnóstico (controversia) y, 766
durante el embarazo, 766
ejercicios con la espalda, 768
enfermedad metabólica, 765-766, 765*f*
epidemiología, 753

escoliosis, presencia, 755
espondilitis anquilosante y, 1327-1328, 1327*t*
espondilolistesis, 760, 761*f*
espondilosis lumbar, 757-759, 758*f*
estenosis espinal, 760-762, 762*f*
estudios
de imagen, 756-757
alteraciones, 756
de laboratorio, 757
electrodiagnósticos, 757
evaluación clínica, 754-757
evolución, 772
exploración física, 755-756, 755*f*
factores de riesgo, 753
fracturas por compresión vertebrales, 768
herniación discal, 759-760, 759*f*
hiperostosis esquelética idiopática difusa, 763-766, 763*f*
hueso, gammagrafía y, 757
inespecífico, 763
inestabilidad espinal, 759
infección, 764-765, 765*f*
inflamación y, 765
manipulación espinal, 768
mecánico, 755
espectro clínico, 757-758
modalidades de fisioterapia, 768
neoplasias, 763-764, 764*f*
osteoma osteoide, 764
palpación, uso, 755
patología visceral, 766
pronóstico, 767
pruebas diagnósticas, 756-757
radiografías simples, 764
RM, 757
síndrome del piriforme, impacto, 766
tratamiento, 766-772
zona de alta intensidad, 759
Lumicano, 39
LUNAR, ensayo clínico. *Véase* Nefritis, lúpica, clase III/IV (estudio LUNAR)
Lupus
artritis, 1446-1447
cutáneo
agudo, 682-683
subagudo (variante papuloescamosa), 1417*f*
displasia cervical y, aumentada, 1455
eritematoso, 682-685, 682*c*
ampolloso, 1418*f*
cutáneo, 1446
agudo (LECA), 1415-1416
exantema malar (exantema «en mariposa»), 1416*f*
forma generalizada, 1416
localizado, 1416*f*
crónico (LECC), 1417
formas, 1417
lesiones, 1415-1416
subagudo (LECS), 679, 683*f*, 1416-1417
erupción fotosensible, 682-683
lesión similar al LECS, 1295
subtipo anular, 1416-1417
discoide (LED)
antipalúdicos, 1024
diagnóstico diferencial, 684*f*
hipertrófico, 683-684
lesiones, 683-684
manos, dorso, 1417*f*
neonatal (LEN), 685
pediátrico
criterios de clasificación
American College of Rheumatology, 1931
Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 1931
deficiencia de C1q y, 1932
prevalencia, 1931
sistémico (LES), 606-607, 606*c*, 1396*c*, 1413*c*, 2154, 2156, 1396-1412.e5, 1413-1436.e5
accidente cerebrovascular y, riesgo (aumentado), 1429
activación del sistema inmunitario innato, 1403-1405, 1406*f*
afectación
cardiovascular, 1425-1426
gastrointestinal, 1429-1430
hematológica, 1430-1431
mucocutánea, 1415-1419
musculoesquelética, 1419-1420
neuropsiquiátrica, 1426-1429
ocular, 1430
pleuropulmonar, 1423-1425
renal, 1420
consideraciones, 1420
tipos, 1420
alteraciones
adaptativas del sistema inmunitario, 1405-1407
analíticas hepáticas, descripción, 1430
valvulares, 1425-1426
endocarditis de Libman-Sacks y, 1426
American College of Rheumatology, criterios de clasificación, 1414*t*
análisis
de los subfenotipos, 1401
de orina, 1420-1421
anemia y, 1430-1431
anticonceptivos orales, exposición, 581
anticuerpos
antinucleares, 882*t*, 883
antígenos asociados a la cromatina, 881
ribonucleoproteínas, 881-883
con cambio de clase y, 1408
patogénicos, 1407-1408
artritis y, 1419
aspectos de la salud en la mujer y, 1455, 1455*c*
aspectos especiales, 1450-1452, 1450*c*, 1451*f*
autoanticuerpos, 1432*t*
función, 1408
autoinmunidad, 1407-1408
biomarcadores, 546
emergentes, 546
biopsia renal, 1421-1423
cáncer pulmonar, riesgo (incremento), 581
características clínicas, 1401, 1415-1431
cardiopatía isquémica y, 566-567
cefaleas, notificación, 1428
células
dendríticas, 140
NK y, 258
clasificación, 1396-1398
criterios, 1413
comorbilidades, 1452-1455, 1452*c*
complemento, 416
compromiso de órganos, tratamiento citotóxico, 1440*t*
consumo de componentes del complemento, 1432
control, 607, 1450*f*, 1453*f*
coronariopatía y, 1426
coste económico, estudios, 515-516
curso clínico, 1437, 1437*c*
de inicio en la niñez, 1931-1941, 1931*c*
aterosclerosis, 1937
biopsias, 1933
características clínicas, 1932-1934, 1933*t*
Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, estrategias terapéuticas de consenso, 1935, 1936*f*
criterios de clasificación, 1931
American College of Rheumatology, 1938.e1*t*
definición, 1931
diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1934
epidemiología, 1931
eritema malar, 1933*f*
evolución y pronóstico, 1937-1938
genes candidato, 1932*t*
genética, 1931-1932
nefritis lúpica, 1932-1933
oportunidades para la prevención, 1936
optimización de la salud ósea, 1937
osteoporosis inducida por glucocorticoides, 1937
patogenia, 1931-1932, 1931.e1*f*
prevención de las infecciones, 1936
problemas
de salud mental, 1937
escolares, 1937
reducción del riesgo cardiovascular, 1937
riesgos durante el embarazo y opciones de tratamiento anticonceptivo, orientación, 1937
salud reproductiva, 1937
transición a la medicina del adulto, 1937
tratamiento, 1934-1938
cumplimiento, 1936
úlceras orales, 1933*f*
dermatomiositis juvenil y, 1947
dermatopatología, 1418-1419
diagnóstico, 1431-1432
diferencial, 1432-1433
enfoque, 1427-1428
establecimiento, 1431
genes o locus genéticos con, 1400
direcciones futuras, 1455-1456
disfunción cognitiva, manifestación, 1428
dolor abdominal, notificación, 1429-1430
embarazo y
preeclampsia y, 607*t*
tratamiento, 1452*t*
enfermedad(es)
hematológica y, 1447-1449
pulmonar intersticial crónica y, 1424
sistémicas, imitación, 1432-1433
epidemiología, 1415
epigenética, 396-400
episodios, función patológica, 1401
epratuzumab, 1444
erupciones cutáneas eritematosas, 1549*f*
estudio(s)
de asociación genética en el genoma completo, 349, 1398
de inmunofluorescencia, 1423
de los genes candidato, 396-397
de metilación del ADN en el genoma completo, 397-398
mediante biopsia, 1420
mediante ecocardiografía transesofágica, 1426
evaluación, 1450*f*, 1453*f*
analítica, 1420-1423
antes del embarazo, 607*t*
evolución
fetal y neonatal, 607
materna, 606-607
expresión, variabilidad, 1415
factores de riesgo, 607*t*
cardiovasculares tradicionales y no tradicionales, 571-572
firma de interferón tipo I y, similitudes, 1488
fisiopatología, 348
función renal, medición, 1421
genes regulados por interferón, 398*f*
glomerulonefritis, clasificación ISN/RPS, 1421
gravedad, variabilidad, 1415
hemorragia alveolar difusa y, 1424

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lupus *(cont.)*
hipertensión pulmonar y, 1424-1425
hormonas sexuales y, 350
importancia, 1396
clínica, 1432*t*
incidencia, 1415
infecciones, 1452-1454
víricas, 1433
inhibición del interferón, 1444
inmunizaciones, 1452-1454
inmunoglobulina intravenosa, 1442-1443
inmunopatología, 1418-1419
insuficiencia cardiaca, 567
interacción genética-epigenética, 398-399
lesión(es)
cutáneas, 1418
de órganos diana y, mecanismos, 1408-1409
leucopenia y, 1431
ligandos TLR endosómicos y, 1403
linfoma no hodgkiniano y, 1433
linfopenia generalizada, 1405
lupus neuropsiquiátrico, manifestaciones, 1426-1427
manifestaciones
clínicas, correlación, 1409*t*
cutáneas, tratamiento, 1446*f*
frecuencias, 1415*t*
gastrointestinales raras, 1430
pleuropulmonares, 1424*t*
tratamiento, 1445-1450, 1445*e*
micro-ARN, 399-400
mimetismo, 472
miocarditis y, 1425
miositis y, 1420
modelos animales, 338
modificaciones de las histonas, 399
morbilidad cardiovascular y, 566-567, 1454
mortalidad cardiovascular y, 567
nefritis lúpica y, 1447
nefropatía
crónica y, 1454
terminal y, 1454
neuropatía periférica y, 1429
neuropsiquiátrico (LESNP), 1933
dificultades clínicas, 1447
estrategia terapéutica, 1935
manifestaciones, 1427
neuritis óptica y mielitis y, incidencia, 1428
prevalencia, estimaciones, 1428
RM, 1428
síndromes, 1428-1429
neutrófilos, 176
observaciones, 1398
osteonecrosis y, 1419
osteoporosis y, 1454-1455
patogenia, 399-400, 1427
esclarecimiento, 1398
factores contribuyentes, 1397*f*
pericarditis y, 1425
plaquetas, 268-269, 270*f*
predominio femenino, 1401
preferencias
de los médicos y, 1437
de los pacientes y, 1437
prevalencia, 1415
pronóstico, 1423
proteína fosfatasa, 2A, 397
pruebas serológicas, 1431-1432
utilidad, 1432
reactantes de fase aguda, 914
recomendaciones de los expertos, 1455
regiones genómicas asociadas, 1399*t*
regulación
de la metilación del ADN, 396-397
de los linfocitos B, deficiencia, 1407
síndrome(s)
de anticuerpos antifosfolípidos, presencia, 1449-1450
de Sjögren secundario, prevalencia, 1286
neuropsiquiátricos, clasificación del American College of Rheumatology, 1427*t*
trasplante renal, 1454
trastornos psiquiátricos, incidencia, 1428
tratamiento, 1437-1459.e7, 1437*e*
algoritmos, control, 1445-1450, 1445*e*
con antipalúdicos, 1024, 1438
con azatioprina, 1441
con ciclofosfamida, 1438-1441
ensayos clínicos del NIH, 1439
con glucocorticoides, 1438
toxicidad, 1438
con hidroxicloroquina y, uso, 1430
con fármacos citotóxicos, 1438-1442
indicaciones, 1440*t*
con metotrexato, 1011, 1438
con rituximab, 1443-1444
con tacrolimús, 1442
estrategias, 1437, 1437*e*
fármacos, uso, 1438-1445, 1438*e*
mediante diálisis, 1454
mediante fisioterapia y rehabilitación, 600-601
trombocitopenia y, 1431
tumores malignos y, riesgo, 581
variantes genéticas, 1398*t*
vasculatura y, función, 1409
vasculitis y, 1658
vía
de señalización de la inmunidad innata y, paralelismos, 1488
del interferón, identificación, 387-388
vigilancia del tratamiento medicamentoso, 1439*t*
extrarrenal
ciclosporina, 1442
micofenolato de mofetilo, 1441-1442
rituximab, 1444
factores desencadenantes ambientales, 1402-1403
genes asociados, 1398
genoma, alteraciones epigenéticas, 1405
inducido por fármacos, 1931-1941, 1931*e*
evaluación, 1433
fármacos implicados, 1938.e1*t*
lesiones cutáneas
con, clasificación de Gilliam, 1416*t*
específicas, 682-684, 683*f*
caracterización, 1418
tratamiento, 684
inespecíficas, 684-685
linfocitos
B, activación basal, 1407
T, estado de activación y mecanismos de señal, 1405
manifestaciones
clínicas, 1401-1402
de la NLP, 1440
nefritis, 1447
neonatal, 1433-1434, 1931-1941, 1931*e*
afectación cardiaca, 1938
cambios inflamatorios, 1938
características clínicas, 1938-1939
definición y clasificación, 1938
eritema malar, 1938-1939, 1939*f*
genética y patogenia, 1938
síndrome, 685
terminología, 1433
tratamiento, 1939
neumonitis, 1424
patogenia, 685
aspectos históricos, 1396-1398
contribuciones genéticas, 1398-1401
pelo, caracterización, 1418
profundo, 1417
prueba del anticoagulante, 1460
SNP asociados, 1400
tipos de la Organización Mundial de la Salud, 1422*f*
toxinas ambientales y, 1402
túmido, lesiones cutáneas, 684
tumores malignos, 1455
Luxaciones, síndrome de Ehlers-Danlos de tipo artrocalasia, 1899
Luz ultravioleta (UV), efectos sobre las células de la piel, 1402-1403
LXH. *Véase* Hígado, receptores X (LXH)
Lyme
artritis, 468, 1998-1999, 2004
evolución natural, 1999
líquido sinovial, 1999
niños con, 1999
predisposición genética, 1999
resistente a antibióticos, 1999
predisposición genética, 1999
borreliosis, 694-695
encefalopatía, 1998
enfermedad, 1994-2008.e5, 1994*t*
acrodermatitis crónica atrófica, 694, 695*f*, 1998
afectación
cutánea, 1997
de órganos y sistemas, 1998
del sistema nervioso, 1997-1998
artritis y, 669
características clínicas, 1996-1998, 1996*t*
crónica, 2004-2005
determinación
de la IgG, dos fases, 2001
de la IgM, dos fases, 2001
diagnóstico, 1999-2001
ecología, 1994
embarazo y, 2004
encefalomielitis, 1998
enfermedad cardiaca, 1997, 2004
epidemiología, 1994
eritema migratorio, 1994-1995, 1997*f*
infección localizada temprana, 1996
estudios de imagen, 2001
evaluación
serológica, 2000-2001, 2000*t*
y tratamiento, algoritmo, 2002*f*
evolución, 2001-2005
fase tardía de la enfermedad, 1998
cutánea, 1998
neurológica, 1998
garrapatas y, 1994-1995
histopatología, 1995
impacto, 705
incidencia, 1994
infección
diseminada temprana, 1997-1998
localizada temprana, 1996
inmunotransferencia, reactividad, 2000*f*
manifestaciones musculoesqueléticas, 1998-1999
patogenia, 1995-1996
invasión del huésped mamífero, *Borrelia burgdorferi*, 1995
mecanismos de la persistencia de las espiroquetas, 1996
respuesta inmunitaria a *Borrelia burgdorferi*, 1995-1996
prevención, 2005
reacción en cadena de la polimerasa, 2001
tratamiento, 2001-2004, 2003*t*
con antibióticos, 2001-2003
radiculopatía, 1998

M

M, proteína, 2061
MAC. *Véase* Complejo, de ataque a la membrana (MAC)

Macrofágica, síndrome de activación (SAM), 1908, 1916
CD163, 1906
linfocitos NK y, 259
lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1934
Macrófagos, 152-153, 1215-1220, 1215c
alveolares, 222
artritis idiopática juvenil, 1907-1908
capa íntima de la sinovial, 9
contribución a la hiperplasia sinovial, 154-155, 155f
embriología, 151f
M1, 153, 368
M2, 153, 368
metabolismo, 368-369
modelos murinos de la artritis inflamatoria, 153-154
murinos derivados de la médula ósea, 150f
placas, hemosiderina, 2179f
polarización, activación de la vía alternativa, 368
receptor
con estructura colagenosa (MARCO), 310
de manosa (RMM), como receptores de patrón de reconocimiento, 309
regulación inmunitaria alterada, 1487
sinoviales, 21, 22f, 149
como factor predictivo de la actividad de la enfermedad, 155-156, 156f
desarrollo del estado de equilibrio, 149-150, 151f
fuente, 151f
producción de citocinas y quimiocinas, 153-156
regulación transcripcional, 150-153, 152f
α_2-Macroglobulina, 119, 120t
Macroglosia, amiloidosis AL, 2082
Macrotraumatismo agudo, impacto, 818-819
Macrovasculopatía, evaluación, 1511
Maduración, 315
de la afinidad, 200
tisular, patrones, 99
MAGIC, síndrome, 1880
Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN), ensayo clínico, 1628
Malestar general, indicación, 623
Malformación arteriovenosa, 1516
arteriograma, 2173f
Maltasa ácida, deficiencia, 1561
Mandíbula, osteonecrosis, 1852
Manguito de los rotadores (MR)
desgarro(s), 740-742
agudos, 741
aspectos económicos, 742
crónicos, 741-742, 742f
diagnóstico, 740
estudios de imagen, 740-741
hallazgos en la RM, 727-728
musculatura, fortalecimiento, 729f, 741
tendinitis bicipital, asociación, 742-743
tendinopatía, 736-739
tratamiento
no quirúrgico, 741
quirúrgico, 741
enfermedad crónica, 730
Manifestaciones
extraglandulares, 1284, 1295-1298
articulaciones, 1295
fatiga, 1295
gastrointestinales, 1296-1297
piel, 1295
pulmón, 1295-1296
riesgo de enfermedad cardiovascular, 1298
riñón, 1296, 1297f
síndrome de Raynaud, 1295
sistema nervioso, 1297
vasculitis, 1297-1298
subaxiales, columna vertebral cervical, 922-923
Mano(s)
anatomía, 800
articulaciones, tumefacción simétrica de los tejidos blandos, 921-922
artritis reumatoide, 1242-1244, 1243f-1244f
fisioterapia y rehabilitación, 596
artropatía resortiva (*opera-glass hand*), 630, 1244
artrosis, fisioterapia y rehabilitación, 599
condromatosis sinovial, 2175f
de mecánico, 1550f
dermatomiositis juvenil, 1943
deformidades, 1419f
diabetes mellitus, 2151-2152
dolor, 800-812.e3, 800c
antecedentes, 800
artroscopia, 802
ecografía, 801
estudios de imagen, 801
evaluación del paciente, 800
infiltraciones/aspiraciones, 801-802
pruebas
diagnósticas, 801
adicionales, 801-802
neurodiagnósticas, 801
resonancia magnética, 801
dorso, 1417f
erupciones cutáneas eritematosas, 1549f
esclerodermia y, 1528f
exploración física, 800-802
fuerza, evaluación, 630-631
gangliones, 2168f
manos de mecánico, 1550f
músculos, debilidad, 1527-1528
pronación/supinación, 627
signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1793, 1793f
tumores de los tejidos blandos, 809-810
incidencia, 809-810
MAPK. *Véase* Proteína(s), cinasa(s), activadas por mitógeno (MAPK)
fosfatasas (MKP), 282
Marcha
análisis, 793
antiálgica (cojera), 597-598, 793
aprendizaje nuevo, tratamiento de la artrosis, 1807
ciclo, 81-82, 82f
con arrastre de los pies, 793
despegue del pie, 81-82
equina, 793
evaluación, 786
fase de impulsión, 793
valoración, 632
MARCO. *Véase* Macrófagos, receptor, con estructura colagenosa (MARCO)
Marco de referencia, regiones, 199-200
Marcus, sistema de estadificación, 1856
Marenostrina. *Véase* Pirina
Maresina
1, 172
biosíntesis de la lipoxina, 428-429
Marfan, síndrome, 1900-1901
alteraciones espinales, 1900
aracnodactilia, 1900
betabloqueantes, 1901
biología molecular, 1901
características clínicas, 1900
cifosis torácica, 1900
criterios principales, 1900
diagnóstico diferencial, 1900-1901
ecocardiogramas, 1901
enfermedad aórtica, 1900
escoliosis, 1900
corrección, 1901
homocistinuria y, 1900-1901
plexos venosos epidurales grandes, 1900
tratamiento, 1901
Masa suprarrotuliana, lipoma arborescente, 2171f
Mastocitos, 241-253.e4, 241c
activación, 243-244
artritis, 248-249, 248f
aguda, 249-250, 249f-250f
crónica, 250
reumatoide, 1207-1208
biología básica, 241-246
cebados (*Mastzellen*), 241
como células
antiinflamatorias, 247-248
centinela de la inmunidad innata, 247
contenido de los gránulos, 244-245
defensa frente a los patógenos, 247
del tejido conjuntivo (MTC), 242-243
desarrollo, 241-243
distribución tisular y, 241-243
enfermedad
alérgica, 246
autoinmunitaria, 247
reumática y
antagonismo, potencial terapéutico, 250-251
función, 241
heterogeneidad, 242-243
inflamación
neurógena, 247
no alérgica, 247-248
inhibición de la proteasa, 250
lesión y, 244
maduros, 241
mediadores, 244-246
producción, 244-246
recién sintetizados, 245-246
modelos murinos de enfermedad, 246t
morfología, 242f
origen
hematopoyético, 241
y diferenciación, 242f
peligro y, 244
plasticidad fenotípica, 242-243
progenitor común, 242-243
prostaglandinas, 425
quimasa, 111
regulación inmunitaria alterada, 1487
respuesta inmunitaria adaptativa y, 247
salud y enfermedad, función, 246-251
señales inhibitorias, 244
subtipos múltiples, 242-243
tejido conjuntivo y, 248
triptasa, 242f
función, 243
triptasa$^+$/quimasa$^+$, 242f
función, 243
vías de señalización, 251
Mastocitosis sinovial, articulaciones con, 249t
Material
apoptótico, eliminación, 414
birrefringente, aspecto, 844
Matrilina 1, 39, 1876
Matrilisinas, 112t, 116
Matriz
degradación, 109-131, 109c
extracelular (MEC), 1488
acumulación, 1478
regulación negativa, 1494
autoanticuerpos y, 1488
componentes, producción, 225
degradación, por los fibroblastos, 228
interacción con, 226-228
microlesión, 1779
unión a, 226-228
germinal, presión, 809
infiltración, sinoviocitos de la AR similares a fibroblastos, 1202-1203, 1202f
interferencia, 539-540
remodelación, angiogénesis y, 449-450

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Matriz *(cont.)*
síntesis, alteraciones, 1778
vesículas, 1737-1738
McArdle, enfermedad, 1561
MCI. *Véase* Miositis, por cuerpos de inclusión (MCI)
McMurray, flexión, prueba, 780, 782*f*
MD-2, proteína, 311-312
Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT), 831, 1369
Mecánica, 80
aplicada, 80
Mecanismo(s)
celulares, respuesta homeostática, 99*f*
de activación gradual, 121
moleculares, respuesta homeostática, 99*f*
Mecanotransducción, 42
expresión genética y, 1780
MECP2, 398-399
Mediadores
solubles, activación de los mastocitos, 244
vasoactivos, secreción alterada, 1484
Mediastinitis fibrosante, 2144-2145
Medicación paterna uso, 614-615, 614*c*
Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), 512
datos, 517
Medicina
física y rehabilitación (MFR), 592-603, 592*c*
estrategias terapéuticas alternativas, innovadoras y emergentes, 601-602
intervenciones, 592-595
aspectos vocacionales, 595
dispositivos de ayuda y modificaciones en el domicilio/ambiente, 593-594, 594*f*-595*f*
educación del paciente, 594
ejercicio, 592-593
modalidades físicas, 593, 593*f*
ortesis, 593, 594*f*
procedimientos, 594
reposo, 592
tratamiento
de la osteogénesis imperfecta, 1897
de trastornos específicos, 595-601
artritis
idiopática juvenil, 601
reumatoide, 595-597
artrosis, 597-599
espondiloartropatías, 599-600, 600*f*
lupus eritematoso sistémico, 600-601
nuclear
artrosis, 1798
modalidades de imagen, 954-960, 954*c*
gammagrafía ósea, 954-955, 955*f*
tomografía
computarizada por emisión de fotón único, 955-958, 956*f*-959*f*
por emisión de positrones, 958-960, 960*f*-961*f*
personalizada, 536-537
regenerativa, 92-108.e6, 92*c*
aplicaciones clínicas emergentes relativas a la reparación endógena, 99
artritis y, 105
reparación
extrínseca, 100-105
intrínseca, 93-99
Medición
descriptiva, 523
necesidades, definición, 523-524
propiedades, revisiones sistemáticas, 532
Médicos de atención primaria, artritis reumatoide y, 1278-1279, 1278*t*
Mediopié, 796
articulaciones, inyección, 865
cirugía de fusión, 792-793
Medsger, escala de la gravedad de la esclerosis sistémica, 1504*t*
Médula
espinal
cervicobulbar, compresión, 1893
compresión (mielopatía), 717
cuadro clínico, 1661
estimulación, 769
evaluación, 712-713
ósea
artritis idiopática juvenil, características histopatológicas, 1906
células
artritis reumatoide, 1208-1209
madre, linfocitos B, 1069
desarrollo
de los linfocitos B, 324-325
de los monocitos, 149
edema
osteonecrosis y, 1855
síndrome, 1855
fibrosis y necrosis, 1781
lesiones (LMO), 1781
resonancia magnética, 951
neutrófilos, salida, 162
trasplante, tratamiento de la anemia drepanocítica, 2129
MEFV, mutaciones, 1681
Megacariocito, 263
como célula inflamatoria, 266-267, 267*f*
MEK, cinasa, inhibidores, 1094
Melanoma metastásico, 2185
Membrana(s)
mitocondrial externa, localización, 297
plasmáticas, regiones ricas en colesterol, 1701
Memoria
como atributo del sistema inmunitario adaptativo, 322-323, 322*t*
inmunológica, 322
Menisco(s), 15-16, 779-780, 782*f*
cirugía, tratamiento de la artrosis, 1814
desgarros, incidencia, 780
fibrocartílago, osículo intraarticular, 2171*f*
regeneración, 103-104
trasplante, 104
Meperidina (petidina), 1140-1141
estructura, 1142*f*
Mepolizumab, tratamiento de la GEPA, 1629
MEPS. *Véase* Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)
6-Mercaptopurina (6-MP), azatioprina y, 1035, 1035*f*
Mesenteritis esclerosante, 2144-2145
Metabolismo
celular, angiogénesis y, 450-451
central del carbono, 370*f*
energético, defectos hereditarios, 1692
transcelular, 426
Metabolitos antiinflamatorios del ácido araquidónico, artritis reumatoide, 1212
Metadona, 1139-1140
estructura, 1142*f*
Metaloclastasa, 116
Metaloproteinasas, 110*t*, 111-117, 112*t*, 1777
de la matriz (MMP), 111-116, 112*t*, 115*f*, 1227-1228, 1228*f*
activación
extracelular, 121
intracelular, 121
activadas por furina, 116
artritis psoriásica y, 1372-1373
cimógenos, mecanismos de activación, 121-122, 122*f*-123*f*
de tipo
membrana, 112*t*, 116
secretado, 111, 112*t*, 116
degradación del cartílago, 48
expresión genética, 117, 118*t*
gránulos específicos, 163
grupos, división, 1777
MMP-9, 6
MMP-13, 6
solubles, otras, 116
degradación de la MEC, endocitosis, 122-123
inhibidores tisulares (TIMP), 119-121, 120*t*
actividad de inhibición, 1775
expresión genética, 117, 118*t*
identificación, 1372-1373
proteínas, 1229
TIMP-1, expresión genética, 117
Metaxalona, 1150*f*, 1151
Methotrexate Inadequate Responders Randomised study of Rituximab (MIRROR), ensayo clínico, 1075
Methylprednisolone or Plasma Exchange for Severe Renal Vasculitis, ensayo clínico, 1628-1629
Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), mutaciones, 1466
Metocarbamol, 1150*f*, 1151
Métodos
analíticos, validación, 537
anticonceptivos, 615
Metotrexato (MTX), 614, 1007-1015, 1007*c*, 1628
absorción, 1010
acciones, 1007-1010, 1008*f*-1009*f*, 1015*t*
administración del medicamento, 1011-1013
artritis
psoriásica y, 1011
reumatoide, 1168, 1261-1262
biodisponibilidad, 1268*f*
enfermedades relacionadas, 1011
ensayos clínicos con control mediante enmascaramiento, 1263*f*
biodisponibilidad, 1010
catarro y, 1013
consideraciones, 1012*t*
contraindicaciones, 1015
distribución, 1010
dosis, 1011-1013
efectos adversos
gastrointestinales, 1013
hematológicos, 1013
hepáticos, 1013
mucocutáneos, 1013
pulmonares, 1013
eficacia, 1015*t*
eliminación, 1011
embarazo y, 1014
enfermedad(es)
activa a pesar del tratamiento con, tratamiento de los pacientes con, 1271-1272
reumáticas y, 1011
estructura química, 1007, 1008*f*
farmacología, 1010-1011
fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, 584
fertilidad y, 1014
indicaciones, 1011
interacciones medicamentosas, 1015
lactancia y, 1014
linfomas
asociados, incidencia, 584
de linfocitos B con positividad para el VEB y, 2053
lupus eritematoso sistémico, 1011
miopatías inflamatorias, 1011
neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tras el tratamiento, 2028-2029
neutrófilos y, efectos, 178
nodulosis, 1014
pacientes
con enfermedad activa, 1026-1027, 1026*f*
de edad geriátrica, 1012
pediátricos, 1012-1013
sin respuesta, 1080-1081

seguridad, monitorización, 1014*t*
semivida, 1010
toxicidad, 1013-1015, 1015*t*
seguimiento, 1014-1015, 1014*t*
tratamiento
de la artritis
idiopática juvenil, 1011, 1919
con poliartritis, 1919
indiferenciada temprana, 1177
psoriásica, 1375
reactiva asociada al VIH, 2035
de la esclerodermia pediátrica localizada, 1958
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
del LES, 1438
tumores malignos, 1013
vasculitis, 1011, 1014
Mevalonato cinasa, deficiencia (síndrome de la hiperinmunoglobulinemia D), 1755-1758
características clínicas, 1756-1757
diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1757, 1759-1760, 1759*t*
epidemiología, 1755
episodio febril, 1756-1757
etiología, 1755-1756
indicadores diagnósticos, 1758*t*
inflamación y, 1756-1757
máculas eritematosas faciales, 1758*f*
mutaciones, 1755
pápulas, 1758*f*
patogenia, 1681
pierna, petequias, 1759*f*
pronóstico, 1758
representación, 1758*f*
SHDFP tipo variante, 1755
tratamiento, 1757
ulceración aftosa, detección, 1759*f*
vía de los isoprenoides, 1755
Mezcla de población, 381-382
MFR. *Véase* Medicina, física y rehabilitación (MFR)
MHC. *Véase* Complejo, principal de histocompatibilidad (MHC)
Mialgias
difusas, diagnóstico diferencial, 830*t*
VIH y, 2037
Miastenia grave, 1561
Micobacterias
artritis y, 671
reumatoide y, 1193-1194
infecciones
atípicas, VIH y, 2042, 2042*f*
huesos y articulaciones, 2009-2021, 2009*c*
afectación directa del sistema musculoesquelético, 2010-2013
diagnóstico, dificultad, 2010
epidemia del VIH y, 2009
escenarios clínicos, 2010-2015
no tuberculosas
aparición, durante el tratamiento de las enfermedades reumáticas, 2018
infecciones osteoarticulares, 2016-2018
riesgo de infecciones por, durante el tratamiento anti-TNF, control, 2018
Micofenolato
de mofetilo (MMF), 1037-1038, 1628
beneficio, 1520-1521
como tratamiento
de inducción, 1441
de mantenimiento, 1441
dosificación, 1038
embarazo, 1038
estructura, 1037
farmacología, 1037-1038, 1037*f*, 1441
indicaciones clínicas, 1038
interacciones medicamentosas, 1038
lactancia y, 1038
mecanismos de acción, 1037
NLP, 1441-1442
toxicidad, 1038
tratamiento de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Micoplasma, artritis reumatoide, 1193-1194
Microambiente inmunitario, interacción metabólica, 373-374
Microangiopatía trombótica renal, 1466*f*
Micro-ARN
lupus eritematoso sistémico, 399-400
miR-155, artritis reumatoide, 400
miR-223, artritis reumatoide, 400
modulación, 236
regulación genética, 394
sinoviocitos similares a fibroblastos y, 235-236
Micro-ARN-17-5p, osteonecrosis y, 1861
Micro-ARN-210, osteonecrosis y, 1860-1861
Microarrays, y dermatomiositis, 1547
Microbioma, 355, 355*c*
artritis reumatoide, 1195
definición, 355-356, 356*f*-357*f*
factores implicados, 358-359, 358*f*
interacción con el huésped, 356-358
interpretación de los datos, 361, 362*f*
muestra de pacientes, 359-361, 360*f*
principios de otras áreas de la medicina o de la biología que pueden aplicarse a la reumatología, 362-364
salud y enfermedad, 355-367
utilidad
en la actualidad, 361-362, 363*f*
para el reumatólogo, 364-365
Microbiota, 355-356
Microdiscectomía, uso, 770, 771*t*
Microfractura, 100
Microorganismos (detección), tinción de Gram, 845-846
Micropartículas, 1403-1405
Microquimerismo, 1477
esclerodermia pediátrica, 1951
materno, dermatomiositis juvenil, 1943
Mieloma múltiple, 583, 1692-1693
Mielopatía, 715
compresión de la médula espinal, 717
diagnóstico, pruebas de provocación (uso), 721
exacerbación, 715
Mieloperoxidasa (MPO), 1617
ANCA específicos, 1525
gránulos azurófilos, 162-163
Mielotoxicidad reversible, 1439
Miembros, esbozos embrionarios, formación, condensación y, 3-5
Mifepristona, 994
Migración
periférica, linfocitos T, 186-190
transcelular, 162
Mikulicz, enfermedad, 1284, 2142-2143
Milatuzumab, frente a la angiogénesis, 451
Mimetismo molecular, 194, 216-217, 2051
artritis reumatoide, 1194
autoantígenos, 347
fiebre reumática, 2066-2067
Mineralocorticoides, 985-986
Mínima diferencia importante (MDI), 529-530
Minociclina, tratamiento de la artritis reumatoide, 1263-1264
Miocardio, infarto, 563
Miocarditis
artritis reumatoide y, 1252
LES y, 1425
Mioclonías, opioides y, 1143
Miofibrillas, 71
Miofibroblastos, 223, 1202
como células efectoras de la fibrosis, 1490
Miofilamentos, 71
Miofosforilasa, deficiencia, 1693
Mioglobina, 76
Miomas, fenotipo, 545
Miopatía(s)
asociada al VIH, 2038*t*
asociada al virus linfotrópico T humano I, 1562
dermatomiositis juvenil y, 1948
distróficas, 1559
endocrinas, 1562
fibrosante, 1528
glucocorticoides y, 1002
hipertiroidea, 1562
hipotiroidea, 1562
incidencia, 1539
inducidas por fármacos, 1562
infecciosas, 1562
inflamatorias, 1539-1568.e6, 1539*c*
antecedentes, 1539
anticuerpos antinucleares, 884-885, 885*t*
características clínicas, 1547-1553
citocinas y, 1546-1547
dermatomiositis y, 1548-1552
diagnóstico diferencial, 1560*t*-1561*t*
epidemiología, 1539-1540
esclerodermia y, 1528
hipoxia y, 1546-1547
idiopáticas (MII), 582-583, 582*c*, 1539
características inmunológicas, 1557*t*
diagnóstico diferencial, 1559-1562
evaluación de la actividad de la enfermedad y de su evolución, 1564-1565
factor desencadenante, 1541
hallazgos analíticos, 1556-1557
hallazgos en la exploración física, 1554-1556
histopatología, 1556-1557, 1558*t*
mediciones inmunológicas, 1556
pruebas bioquímicas, 1556
subgrupos, características clínicas y analíticas, 1555*t*
tratamiento no farmacológico, 1564
incidencia, 1539, 1540*t*
metotrexato y, 1011
patogenia, 1542-1547
polimiositis y, 1548-1552
respuesta inmunitaria
humoral y, 1542-1543
mediada por células y, 1543-1545
metabólicas, 1561
mitocondriales, 1561-1562
miotónica proximal, 1559
necrosante(s), 1552, 1553*f*
no inducida por estatinas, 1552
no inflamatoria, VIH y, 2037
nemalínica, VIH y, 2037
parasitarias, 1562
Miosina
cadena pesada, 68
cardíaca, 2067
Miosis, efectos de los opioides sobre, 1143
Miositis
actividad de la enfermedad
evaluación, 1564-1565
valoración, criterios básicos, 1565*t*
anticuerpos
asociados (AAM), 1542
dermatomiositis juvenil, 1946
específicos (AEM), 884, 1542, 1543*t*
dermatomiositis juvenil, 1946
asociada a cáncer (MAC), 2162*t*, 2164
autoanticuerpos de superposición, 885
CK y, aumento, 1556
clasificación, 1553-1554
criterios diagnósticos, 1553-1554
desarrollo, tumores malignos y, 1541
diagnóstico diferencial, 1542
etiología, 1540-1542

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Miositis *(cont.)*
factor(es)
de riesgo
ambientales, 1540-1542, 1541*t*
genéticos, 1540
nuclear κB (NF-κB), 1546
Functional Index, 1565
hallazgos en la exploración física, 1554-1556
humana, pacientes, observaciones, 1546
ICI y, 2193*f*, 2194
inflamatoria, 610, 610*c*
cáncer, incidencia, 582
evolución
fetal y neonatal, 610
materna, 610
tratamiento, 610
tumores malignos, asociación (variación), 582
International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS), 1555-1556
lesión de las fibras musculares, mecanismos, 1547*f*
lupus eritematoso sistémico y, 1420
por cuerpos de inclusión (MCI), 1539, 1552-1553
comparación, 1552
frecuencia, 1552
haplotipo HLA-B8/DR3/DR52/DQ2, 1540
tinción tricrómica y con hematoxilina y eosina, 1552*f*
VIH y, 2038
solapamientos, 1579, 1580*f*
tratamiento no farmacológico, 1564
tumores malignos asociados, 1553
Miositis-ES, anticuerpos anti-PM-Scl y, 885
Mirogabalina, 1152
MIRROR, ensayo clínico. *Véase* Methotrexate Inadequate Responders Randomised study of Rituximab (MIRROR), ensayo clínico
Mitocondria
activación, inmunidad innata, 373*f*
como fuente de señales de peligro, 373
disfunción, y calcificación, 1738
inmunidad y, 372-373
señal del receptor
tipo NOD y, 372
tipo Toll y, 372-373
y señalización tipo RIG-I y, 372
Mixedema, 2152
pretibial, 2152
MMP. *Véase* Metaloproteinasas, de la matriz (MMP)
Modelos animales
artritis reumatoide, 153-154, 469*t*-470*t*, 476-477
autoinmunidad, 338-341
Modificación, efecto (medida), 506
Modificadores de la respuesta biológica, 585-588, 585*c*
abatacept, 587
agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral, 585-588
anakinra, 588
recuentos celulares sanguíneos, interpretación, 588
rituximab, 587
tocilizumab, 587-588
tofacitinib, 588
Modulación descendente, fibras aferentes primarias selectivas del dolor, 486
Modulador(es)
esencial del NF-κB (NEMO), 283
selectivos del receptor estrogénico (MSRE), tratamiento de la osteoporosis, 1826
Molécula(s)
adaptadora relacionada con TRIF (TRAM), 280
coestimuladoras
linfocitos de la membrana sinovial, 1204
modificación por factores externos, 1078-1086, 1078*c*, 1079*f*
de activación de la señalización de linfocitos (SLAM), familia, 274
de adhesión, 449
celular, 226*t*
endotelial vascular 1, aumento de la expresión, 1484
vascular 1 (VCAM-1), 203
entre plaquetas y células endoteliales (PECAM), 167
intercelular (ICAM), 166-167
inflamatorias, producidas por el cartílago articular, 1781-1784
Momento (cinética), 83, 84*f*
brazo, 83
Monitorización, biomarcadores, definición, 537*t*
Monoartritis
aspergilosis, 2026-2027
comparación con oligoartritis y poliartritis, 663
evaluación, histopatología sinovial, 848-849, 849*f*
prótesis articular, 1979
sinovitis villonodular pigmentada, impacto, 848-849
Monocitos, 134, 154
artritis idiopática juvenil, 1907-1908
circulantes, 154
contribución a la hiperplasia sinovial, 154-155, 155*f*
lipoxinas y, 428
regulación inmunitaria alterada, 1487
Monómeros de la cadena pesada libres, 1310-1311
Morbilidad y mortalidad cardiovasculares, 564-566, 1454
artritis reumatoide y, 564-566
impacto, 571, 571*f*
lupus eritematoso sistémico y, 566-567
Morfea, 688-689, 1949
en «golpe de sable» (ECDS), 688-689, 689*f*, 1956, 1956*f*
Morfina, 1139
estructura, 1142*f*
pretratamiento intratecal con, 487
Mortalidad, glucocorticoides y, 1000-1001
Morton, neuroma, inyección, 870, 870*f*
Movilidad espinal, 1329
Movimiento
articular total, análisis, 82
espinal, limitación, 755
general, 80-81
limitación
enfermedad musculoesquelética, 622
observación, 624
sistema T-D-M, 624
plano, 81
MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS), 1796-1797
MSRE. *Véase* Modulador(es), selectivos del receptor estrogénico (MSRE), tratamiento de la osteoporosis
MTC. *Véase* Mastocitos, del tejido conjuntivo (MTC)
MTX, poliglutamación (MTX-PG), 1008
Mu, receptor opioide (MOR), 1137
Mucina, depósito, 1418
Muckle-Wells, síndrome (SMW), 1056-1057, 1679-1680
Mucosa(s)
compartimentos asociados, 207
ileal, espondilitis anquilosante, 1310
Muerte, 523-524
celular
apoptótica, 286
autofágica, 287
dependiente del hierro, 297-298
estrategias, 301
formas no canónicas, 297
independiente de caspasas (CICD), 290
inducida por activación (AICD), 195
mecanismos moleculares, 287-297
repercusiones inmunológicas, 286-305.e6, 286*c*
tipos, 286-287
ligandos, 292
Mujeres posmenopáusicas, enfermedad cardiovascular, 1826
Muñeca(s)
anatomía, 800
articulaciones
evaluación, 626-628
extensión, 627
formación, 626-627
función muscular, valoración, 628
inyección, 862, 863*f*
movimientos, 627
sinovitis, 627, 628*f*
tumefacción, causa, 627
artritis reumatoide, 1242-1244, 1244*f*-1245*f*
fisioterapia y rehabilitación, 596
dolor, 800-812.e3, 800*c*
antecedentes, 800
artroscopia, 802
dorsal, 803-805
estudios de imagen, 801
evaluación del paciente, 800
férula, uso, 802
infiltraciones/aspiraciones y, 801-802
palmar, 801*f*, 802-803
pruebas
diagnósticas, 801-802
neurodiagnósticas, 801
radial, 806-808
radiografías simples, 801
enfermedad de De Quervain, 806-807
exploración física, 800-802
flexión volar, 803
lado extensor, 1548
superficie dorsal, derrame en la vaina del tendón extensor largo de los dedos, 2043*f*
tumores de los tejidos blandos, 803
Muramil dipéptido (MDP), 296, 1679
Murphy, signo, prueba de dislocación del semilunar, 630
Músculo(s), 67-79, 67*c*
adhesiones célula-matriz, 73-74, 74*f*
aductor largo, aductor primario, 633
aparato contráctil, 71, 72*f*
artritis reumatoide, 1249
biopsia
dermatomiositis juvenil, 1946-1947
tinción, CD146, 1544*f*
mediante hematoxilina y eosina, 1544*f*
carga, 720-721
ciclo de los enlaces cruzados, 71, 73*f*
contracción
control neural, 69-70, 70*f*
estabilidad, 89
eventos durante, 69-73
transmisión neuromuscular, 70
control hormonal, 77
debilidad muscular proximal, 2157
debilitado, carga mecánica, 1779
deficiencia de fosfofructocinasa, 1693
diabetes mellitus, 2152
enfermedad(es)
asociadas al VIH, 2037-2039
inflamatorias, anticuerpos antinucleares, 884-885, 885*t*
mixta del tejido conjuntivo y, 1578, 1578*f*
envejecimiento, 77
enzimas, 1565
medición de las concentraciones séricas, 1556
escalenos, estrecho torácico superior, 748
esquelético, vía de señalización y proteínas contráctiles, 68*t*
estructura, 67-69

estudios de imagen, 1557-1558, 1558*f*, 1565
evaluación, 1564-1565
de la fuerza, 633, 1555-1556
fatiga, 76
fibras aferentes primarias, 481
fosforilación oxidativa, 76
glucolisis, 76
hallazgos en la exploración física, 1554-1556
hemorragia, 2116
lesión
de las fibras, mecanismos, 1547*f*
mecanismos, 1547
peroneo, vaina tendinosa, inyección, 872, 877*f*
plasticidad, 76-77
problemas, 1555
recuperación, 76
relajación, 73
relajantes, 1149-1151
estructuras químicas, 1150*f*
fármacos espasmolíticos, 1150-1151
sistema energético, 74-76
tejido, 67-68
tipos de fibras, 68-69, 69*t*
unión miotendinosa, 74
uso/inactividad, adaptación, 76-77
Músicos, trastornos musculoesqueléticos relacionados con la práctica de actividades artísticas, 557-558
Muslo, imágenes de resonancia magnética, 1558*f*
MVK, mutaciones, 1681
Mx GTPasa, 2054
Mycobacterium
avium, complejo (MAC), e infección por el VIH/sida, 2017, 2018*f*
fragmentos de la pared celular, difusión, 470-471
marinum, infecciones atípicas, 695
tuberculosis
aislamiento, 2017
fenómenos inmunológicos reactivos asociados, 2014
proteína peroxidasa-catalasa (mKatG), 2089
Mycoplasma arthritidis, 468

N

NACHT, dominio, 1761
N-Araquidonilglicina (NAGly), 430
NLRP1, 1678-1679
NLRP13, 1679
Nariz, deformidad «en silla de montar», 1877-1878, 1878*f*
granulomatosis con polivasculitis y, 1620, 1621*f*
National Academy of Sciences, requerimientos de calcio, 1825*t*
National Osteoporosis Foundation, recomendaciones terapéuticas, 1824
Náuseas, opioides y, 1143
NCOA5. *Véase* Coactivator del receptor nuclear-5 (NCOA5)
NCG. *Véase* Neutropenia congénita, grave (NCG)
Necrobiosis, 681
Necroptosis, 297-298
dependiente de la «señal 2», 300*f*
independiente, proteína cinasas de interacción con el receptor 1 (RIPK1), 299, 300*f*
inhibidores, 302
RIPK1 y, 298-299
Necrosis, 286-287
aséptica, 1852
avascular (NAV), 1852, 2130-2131, 2149
subcondral, 1852
papilar, AINE y, 977
programada, 286-287, 298
efectos proinflamatorios, 299-301
regulación molecular, 298
secundaria, 297
transición de permeabilidad mitocondrial y, 297
y poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP), 297
Nefelometría láser, niveles de CRP, 909-910
Nefritis
intersticial, AINE y, 977
lúpica
ciclofosfamida, 1440
clase III/IV (estudio LUNAR), 1078
rituximab, 1078
clasificación ISN/RPS, 1421*t*
Euro-Lupus Nephritis Trial, 1440
gravedad, 1447*t*
LES y, 1447
lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1933
estrategia terapéutica, 1935
micofenolato de mofetilo, 1441
proliferativa (NLP)
régimen de mantenimiento, 1440
tratamiento
con ciclosporina A, 1442
recomendación, 1448*f*
recidiva, 1454
rituximab, 1444, 1445*f*
tratamiento, 1033, 1033*t*, 1449*t*
de inducción, 1447
tubulointersticial (NTI), relacionada con IgG_4, 2143-2144
Nefrolitiasis, incidencia, 1723
Nefropatía
crónica
AINE y, 977
factores de riesgo, 1454
LES y, 1454
hiperuricémica juvenil familiar (NHJF), 1696
importancia clínica, 1296
membranosa lúpica, 1442
ciclosporina A, 1442
púrpura de Henoch-Schönlein, 1961
terminal (NPT)
factores de riesgo, 1454
LES y, 1454
Nefrotoxicidad, ciclosporina y, 1041
Negatividad triple, linfocitos T, 326
NEMO. *Véase* Modulador(es), esencial del NF-κB (NEMO)
Neogénesis linfoide, 232-234
Neoíntima, formación, 1480*f*
Neoplasias malignas hematológicas, desarrollo, factores de riesgo, 581
Nervio
cubital, atrapamiento
canal de Guyon, 803
síndrome del túnel cubital y, 802-803
espinal accesorio, lesión, 748
óptico, enfermedad, resultado, 708
supraescapular, atrapamiento
RM, eficacia, 749
síndrome, causa, 749
torácico largo, lesión, 748
vago, interfase parasimpática, 489
NET. *Véase* Trampas extracelulares de neutrófilos (NET)
NETosis, 1403
Neumonía
intersticial
linfocítica (NIL), 1295
y síndrome de Sjögren primario, 1296*f*
no específica (NINE), 1295
patrón histológico, 1479
usual (NIU), 1295
ES y, 1479
por aspiración, 1845
Neuritis
braquial, 748
del plexo braquial idiopática, 718
óptica, 708
Neuroborreliosis, 2001
Neuroferritinopatía, 2107
Neuroma interdigital, neuroma de Morton, inyección, 870
Neuromedina U, 65
Neuromielitis óptica, trastorno del espectro (TENMO), 1976-1977
Neuronas
motoras, 69-70
preganglionares, 486
proyección, 484
Neuropatía
braquial aguda, 748
óptica
autoinmunitaria, 708
con respuesta a los esteroides, 708
isquémica anterior (NOIA), 708, 708*f*
periférica, 1429, 1622
incidencia, 1529
supraescapular, tratamiento, 749
Neutrófilos, 161-181.e5, 161*c*
activación, 164-166
torrente sanguíneo, 164
transducción de la señal y, 164-166
vías de señalización, 165*f*
adhesión, 166-167, 166*f*
agentes antirreumáticos, 177-178
apoptóticos, inflamación, 173
artritis
idiopática juvenil, 1908
reumatoide, 1208
ciclo vital, 162
cinasas y cascadas de cinasas, 166
desarrollo, morfología y contenido, 161-164
desgranulación, 168
diapédesis, 164, 166*f*-167*f*, 167
en reposo, imagen microscópica óptica, 163*f*
estímulos y receptores, 164
fagocitosis, 168, 168*f*
función, 161, 166-173
fármacos antirreumáticos, 178
trastornos hereditarios, 173-175, 174*t*
gránulos
contenido, 163*t*
función, 164
defectos, 175
identificación, 162
primarios, 162-163
inflamación, resolución, 172-173
integrinas, 166-167
intraarticulares, 1739
líquido sinovial, 1210
maduración, 174*t*
mecanismos no fagocitarios, 170
micropartículas, 170-171, 171*f*
mielopoyesis/eliminación, 161-162
morfología
en reposo y en situación de estimulación, 162*f*
y contenido, 162-164
NADPH oxidasa, 169, 169*f*
número disminuido, enfermedades, 173
origen, 161-162
polimorfismos del receptor Fc, 175
producción de oxidantes, 169
productos proinflamatorios, 173
proteínas de unión a guanosina trifosfato, 164-165
proteinasas, 176
quimiotaxis, 164, 167
regulación transcripcional, 161-162
relevancia para la enfermedad reumática, 175-178
segundos mensajeros, 165-166
trombosis, función, 171-172, 172*f*
Neutropenia congénita
benigna, 173
grave (NCG), 173
Newton
segunda ley, 84
tercera ley, 84

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

NF-κB. *Véase* Factor(es), nuclear, κB (NF-κB)
NGF. *Véase* Factor(es), de crecimiento, nervioso (NGF)
NHJF. *Véase* Nefropatía, hiperuricémica juvenil familiar (NHJF)
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, activación, 1702
NINE. *Véase* Neumonía, intersticial, no específica (NINE)
Nintedanib, 1533
Niñez
  edema hemorrágico agudo, 693-694
  vasculitis durante, 1959
Niños
  artritis
    de Lyme, 1999
    idiopática juvenil, consideraciones terapéuticas especiales, 1926
  bisfosfonatos y, 1131
  esclerodermia, 1949, 1950*t*
Nitrógeno, sinovial reumatoide, 1223
NIU. *Véase* Neumonía, intersticial, usual (NIU)
Nivel socioeconómico bajo, 833
NLP. *Véase* Nefritis, lúpica, proliferativa (NLP)
NLR. *Véase* Receptor(es), tipo, Nod (NLR)
NLRC4, 1681
  inflamasomas, 296
  trastorno autoinflamatorio asociado, 1766
NLRP1, 1678-1679
  autoinflamación asociada a artritis y disqueratosis (NAIAD), 1679
NLRP1b, inflamasomas, 296
NLRP3, 1679-1680
  inflamación, 1701-1702
    activación, 1702*f*
  inflamasoma, 293-296, 1761
    función, 1761
    mutaciones, efecto, 1761
NLRP6, 1681
  inflamasoma, 296
NLRP7, 1682
NLRP12, 1682
  trastorno autoinflamatorio asociado, 1766
NO. *Véase* Óxido nítrico (NO)
Nociceptores
  fibras aferentes primarias y, 480
  silenciosos, 481
NOD2, gen, enfermedad de Crohn, 380
NOD2/CARD15
  activación, 1763
  mutación, 1763
  polimorfismos, 1763
Nódulo(s)
  dolorosos en la espalda, 766
  escleral, 707*f*
  fibroadiposo subcutáneo, ratón, 766
  hipertiroideo, 1822
  pulmonares, GPV, 1621
  reumatoides, 681, 1247, 1249*t*
  subcutáneos, fiebre reumática, 2065
Nodulosis
  metotrexato, 1014
  reumatoide, 681, 681*f*, 1239, 1248*f*
    acelerada, 681
NOIA. *Véase* Neuropatía, óptica, isquémica anterior (NOIA)
Notch, vía(s)
  de señalización, frente a la angiogénesis, 451
  del desarrollo, 1492
NPAI. *Véase* Proteína(s), inhibidora, de la apoptosis, por NLR (NPAI)
NPT. *Véase* Nefropatía, terminal (NPT)
NTI. *Véase* Nefritis, tubulointersticial (NTI), relacionada con IgG_4
NT-proBNP. *Véase* Propéptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP)
Núcleo(s)
  fragmentados, resultado, 691-692
  neutrófilos, 162
  pulposo (NP), 7
    componentes, 712
Nucleosoma(s), 393
  antihistona, 881
  desacetilasa remodeladora (NuRD) complejo, 884
Nutrición, 12
  enfermedades reumáticas y, 1156-1172.e6, 1156*c*
    aspectos generales, 1165*f*
    etiología, 1161-1164, 1161*c*
    tratamiento, 1164-1170
  inflamación y, 1156-1157, 1158*f*

O

OAH. *Véase* Osteoartropatía, hipertrófica (OAH)
OAT. *Véase* Aniones orgánicos, transportadores (OAT)
Obesidad, 1159-1160, 1160*f*
  artritis reumatoide y, 569-570, 1162-1163
  caquéctica reumatoide, 1163
  gota y, 1163-1164, 1714
  prótesis de la cadera, fallo, 1814
O'Brien, prueba, 730
Observaciones posteriores a la comercialización, 502
Oclusión vascular, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y, 1464
Ocrelizumab, 1077
Odontoides, apófisis, elemento estabilizador, 711
O'Duffy-Goldstein, criterios, 1671
Ofatumumab, 1077
Ojo(s)
  anatomía/fisiología, 702-703, 703*f*
  artritis
    idiopática juvenil, características histopatológicas, 1906
    reumatoide, 1248-1249, 1249*f*
  capa externa, 702
  enfermedad
    orbitaria, 707-708
    reumática y, 702-710, 702*c*, 703*t*
  limbo, 702
  pérdida de la visión, variación, 702
  policondritis recidivante, impacto, 705
  representación esquemática, 703*f*
  respuesta inmunitaria, 703
  retina, 702
  rojo, causas, 706*t*
  secos (queratoconjuntivitis seca)
    estado (complicación), blefaritis y, 1302
    incidencia, 1529
    tinción de lisamina, 1299*f*
  sitio inmunoprivilegiado, 703
  toxicidad ocular relacionada con los medicamentos, 708
Olécranon, bolsa sinovial
  distensiones saculares, 1714-1715
  localización, 626
Oligoartritis
  simétrica, imitación de la sarcoidosis, 2093
  tratamiento, 1920-1921
OLS. *Véase* Órganos, linfoides, secundarios (OLS)
Omega-3
  ácidos grasos, 1156-1157
    insaturados, tratamiento de la artrosis, 1814
    tratamiento
      de la artritis reumatoide, 1161
      de las enfermedades reumáticas con aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, 1166-1167, 1167*f*
  serie, derivados del ácido α-linolénico, 420
Omega-6, serie, derivados del ácido α-linolénico, 420
OMERACT. *Véase* Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT)
Onicolisis, 1361*f*
  hipertiroidismo y, 2152
ONM. *Véase* Osteonecrosis, de la mandíbula (ONM)
Opacidades «en vidrio esmerilado», aumentadas, 1519
OPG. *Véase* Osteoprotegerina (OPG)
Opioides, 1136-1143, 1151
  analgesia inducida por opioides, mecanismos, 1137-1139
    adicción, 1138-1139, 1138*t*
    dependencia física, 1138
    tolerancia, 1138
  consumo crónico, precauciones universales, 1136*t*
  estructuras, 1142*f*
  farmacología, 1139-1141
  herramienta de valoración del riesgo, 1138*t*
  interacciones medicamentosas, 1139*t*
  toxicidad, 1141-1143
    crisis convulsiva, 1143
    efecto neuroendocrino, 1142-1143
    espasmo biliar, 1143
    estreñimiento, 1143
    inmunosupresión, 1143
    mioclonías, 1143
    miosis, 1143
    náuseas, 1143
    prurito, 1143
    respiración, 1141
    retención urinaria, 1143
    sedación, 1142
    sudoración profusa, 1143
    vómitos, 1143
  tratamiento de la artrosis, 1813
Opsoninas, 200
Opsonización, *S. aureus*, 1981-1982
Órbita, enfermedades, 708*f*
OR. *Véase* Cociente(s), de posibilidades (OR, *odds ratio*)
Orfenadrina, 1150*f*, 1151
Órganos
  hallazgos patológicos, 1480-1481
  inmunitarios secundarios, artritis idiopática juvenil, características histopatológicas, 1906
  linfoides
    primarios, 324
    secundarios (OLS), 326
      circulación, 330
Orgánulos intracelulares, 286-287
Orofaringe, esclerodermia y, 1514
ORP150. *Véase* Proteína(s), regulada por oxígeno (ORP150)
Ortesis, 593, 594*f*
  de sostén
    espinales, 593
  femororrotulianas, rodilla, artrosis, 1808
  uso, 1807
Osículos intraarticulares, 2169-2170
  menisco, 2171*f*
  origen, 2170
Osificación
  endocondral, 5-6, 34, 1886-1887
    formación del cartílago y, 3-6
  heterotópica, HEID, 1844
Osler, William, 1499
Ostectomía, 798
Osteítis, erosiones radiológicas, 1330
Osteoarthritis Research Society International (OARSI), sistema de clasificación, artrosis, 1795, 1796*f*
Osteoartropatía
  diabética, 2152
  hipertrófica (OAH), 1839, 1845-1847
    consideraciones terapéuticas, 1847
    etiología, 1845-1846, 1847*t*
    factor de crecimiento endotelial vascular y, 1846

grave, articulaciones interfalángicas proximales y distales, 1844*f*
manifestaciones clínicas, 1846-1847
patogenia, 1846
PDGF y, 1846
primaria, 1845
pulmonar, 2162*t*, 2164
VIH y, 2037
secundaria, 1845-1846
Osteoblastos, 61-62, 1313
osteoclastos y, interacciones, 64, 65*f*
Osteocalcina, 65
circulante, niveles, 1834
Osteocitos, 13, 62
muerte, 1859
Osteoclastos, 63-64, 63*f*, 1313, 2057
función, inhibición de la calcitonina de salmón/humana, 1827
osteoblastos y, interacciones, 64, 65*f*
Osteocondrodisplasias, 1886
Osteocondromatosis sinovial, 2174
Osteofitos
artrosis, 930, 951
de la lámina terminal, cambios degenerativos, 721
definición, 643*t*
formación, 1774, 1780-1781
Osteogénesis imperfecta, 1894-1897
clasificación y fundamento molecular, 1894*t*
densidad mineral ósea, medición, 1895
histopatología, hueso, 1897
pseudofracturas, 1832
tipo I (leve), 1895, 1895*f*
fracturas, 1895
patología molecular, 1895
tipo II (mortal), 1896
fracturas, 1896
patología molecular, 1896
tipo III (deformante grave), 1896
patología molecular, 1896
tipo IV (gravedad moderada), 1896
fracturas, 1896
patología molecular, 1896
tipo V, 1896-1897
tratamiento, 1897
Osteoide, 61-62
Osteoinmunología, 65
osteonecrosis, 1857
función de los factores inmunitarios, 1858*t*
Osteolisis
clavicular distal postraumática, 743
manifestación de la enfermedad vascular periférica y, 1529
Osteoma osteoide, 764
Osteomalacia, 1832-1833
causa, 1832, 1832*t*
diagnóstico, importancia de la historia clínica, 1832
dolor, 1832
evaluación, 1833*t*
tumoral, 2162*t*, 2164
Osteomielitis
anemia drepanocítica, 2130
aspergilosis y, 2027*f*
candidiasis y, 2025
con angiomatosis bacilar, VIH y, 2042
espinal, 764
tomografía por emisión de positrones, 960
tuberculosa, 2012
diagnóstico, 2012
tratamiento antituberculoso, 2014
VIH y, 2041-2042
Osteonecrosis, 1852-1875.e7, 745, 1852*c*
anemia drepanocítica, 2130-2131
antecedentes, 1861
apoptosis y, 1859
artritis y, 673
artroplastia, 1866
total de la cadera, 1868
artroscopia, 1864
aspectos vasculares y mecánicos, 1856-1857
astrágalo, tratamiento conservador (no quirúrgico), 1870
biomarcadores de enfermedad, 1863-1864
cabeza
femoral, 1863
humeral, 1854-1855
causa, 745
clasificación, 1856
coagulopatía, 1854, 1859
consumo de alcohol y, 1853-1854, 1859
de la mandíbula (ONM), 1130
debido al ultrasonidos focalizados de alta intensidad, 1854
descompresión central, 1864, 1871*f*
descripción inicial, 1852
diagnóstico, 745, 1861-1864
algoritmo, 1867*f*
disbárica, 1854
mecanismo patogénico, 1857
edema de la médula ósea y, 1855
embarazo y, 1852
enfermedad(es)
asociadas, 1853*t*
mecanismo, propuesta, 1856.e1*t*
de Legg-Calvé-Perthes y, 1855-1856
hematológicas y, 1854
epidemiología, 1852
epigenética, 1860-1861
equilibrio osteoblasto/osteoclasto, 1857-1858
esclerosis, tras infarto, 1856
estimulación eléctrica, 1869
estrés oxidativo y, 1859
estudios de imagen, 1861-1863
sensibilidad y especificidad comparativas, 1867*t*
etiología, 1852-1854
evolución natural, 1864
exploración física, 1861
factores osteoinmunológicos, 1857
gammagrafía esquelética, 1861, 1864*f*
genética, 1860-1861
glucocorticoides y, 1002, 1853
hemiartroplastia, 1866
hipótesis de los golpes múltiples, 1860
histopatología, 1863, 1869*f*-1870*f*
inducida
por bisfosfonato, mandíbula, 1852, 1855, 1859
microorganismos, 1860
por corticoides, 1859
infección y, 1854
injerto óseo estructural, 1865
lípidos y, 1859
lupus eritematoso sistémico y, 1419
mandíbula, 1852
y bisfosfonatos, 1855, 1859
y raloxifeno, 1855
microbioma, 1860-1861
niños, 1855-1856
no traumática, 1852-1853, 1856-1859
osteotomía, 1866
óxido nítrico sintasa y, 1859-1860
patogenia, 1856-1861
prevención, comparación con tratamiento, 1870-1872
radiación y, 1854
relacionada con esteroides, 1852-1853
relacionada con traumatismo, consideraciones anatómicas, 1856
resonancia magnética, 1861-1862, 1865*t*, 1866*f*, 1866.e1*f*, 1868*f*
afectación de la cabeza femoral, medición, 1863
SARS y, 1854
signo
de la semiluna, 1861
radiográfico, 1861, 1863*f*, 1863*f*-1864*f*
tabaquismo y, 1853-1854
tomografía computarizada, 1861, 1865*f*
trasplante y, 1854
de células madre, 1872-1873
trastornos metabólicos y, 1852
tratamiento, 1864-1873
algoritmo, 1872*f*
con ondas de choque extracorporales, 1870
no quirúrgico, 1869-1870
quirúrgico, 1864-1869, 1871*t*
variantes clínicas, 1854-1856
Osteopenia, 2149-2150
anemia drepanocítica, 2130
rarefacción del espacio medular, osteogénesis imperfecta letal, 1895
VIH y, 2037
Osteopontina, 1737-1738
Osteoporosis, 1819-1825
ácido zoledrónico, 1828
alendronato, prevención, 1827
anemia drepanocítica, 2130
artritis psoriásica y, 926
artropatía hemofílica, 2117
caracterización, 1819
causas secundarias, 1823
debida a otros fármacos, 1835-1836
enfermedades reumáticas, 1823
epidemiología, 1819-1820
espondilitis anquilosante y, 1329, 1340
evaluación, 1825, 1825*t*
factores de riesgo, 1822*t*
glucocorticoides y, 1830-1832
efectos adversos, 1001-1002
prevención y tratamiento, recomendaciones, 1831*t*
hormona paratiroidea, 1829-1830
inducida por glucocorticoides, 1830-1832
prevención y tratamiento, recomendaciones, 1831*t*
LES y, 1454-1455
mecanismos, 1820
medidas preventivas, 1830
moduladores selectivos del receptor estrogénico, 1826
pérdida ósea
enfermedades y fármacos asociados, 1822*t*
menopáusica, fisiopatología, 1820-1823
relacionada con la edad, fisiopatología, 1820-1823
riesgo, 1823-1825
signos clínicos, 1819-1820
talasemias, 2131-2132
testosterona, 1826-1827
tratamiento, 1825-1830
bisfosfonatos, 1128-1129, 1129*f*, 1129*t*, 1827-1828
calcio, 1825-1826
calcitonina, 1827
denosumab, 1828
estrógenos, 1826
ibandronato, 1827-1828
inhibidor del ligando RANK, 1828
objetivos, 1825
recomendaciones de la National Osteoporosis Foundation, 1824
risedronato, 1827
romosozumab, 1830
vitamina D, 1830
VIH y, 2037
Women's Health Initiative, estudio longitudinal, 1826
yuxtaarticular, artritis reumatoide, 921
Osteoproliferación, 1313

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Osteoprotegerina (OPG), 61-62, 1313
  alelo, polimorfismo, 1833
  producción, 1820
Osteotomía(s), 798
  correctoras, uso, 798
  ejemplos, 798
  tratamiento
    de la osteogénesis imperfecta, 1897
    de la osteonecrosis, 1866
  uso, 798
Otulinopenia, 1766
Outcome Measures in Rheumatology, 522, 526*t*-527*t*, 642
  puntuaciones de erosión, 945
OX40L, 1288*t*
Oxicodona, 1140
  estructura, 1142*f*
Oxidasa, deficiencias, 175
Óxido nítrico (NO)
  artrosis, 1783
  como segundo mensajero, 166
  efectos, condrocitos, 1783
  producción, por iNOS, 1783
  sintasa
    de las células endoteliales (ecNOS), expresión, 1784
    inducible (iNOS)
      espécimen de cartílago en la artrosis, inmunotinción, 1782*f*
      producción de óxido nítrico por, 1783
    osteonecrosis y, 1859-1860
Oxígeno reactivo, sinovial reumatoide, 1223
Oximorfona, 1140
  estructura, 1142*f*

P

p38 MAPK, inhibidores, 1092-1093, 1093*f*
Pabellón auricular, tofo en la hélice, 1716*f*
Pacientes
  antecedentes familiares, conocimiento, 623
  dolor, distribución (determinación por el médico), 621-622
  educación, artritis reumatoide, 1277
  observación, 623
  pediátricos
    hidroxicloroquina y, 1024
    leflunomida y, 1018
    metotrexato y, 1012-1013
    sulfasalazina y, 1021
  «refractarios», tratamiento, 1273-1274
PAD. *Véase* Peptidilarginina deiminasa (PAD)
PADI4, gen, 385
Paget, enfermedad
  ósea, 1833-1835
    AINE, 1835
    asociación de pseudofractura con, 1832, 1832*f*
    características clínicas, 1833-1834
    diagnóstico, 1834-1835
    etiología, 1833
    fosfatasa alcalina específica del hueso, niveles elevados, 1834
    hallazgos analíticos, 1834
    hipoacusia, 1834
    índices bioquímicos, 1834
    niveles de osteocalcina, 1834
    signos radiográficos, 1834
    síntomas neurológicos, 1834
    sintomática, tratamiento, 1835
    tratamiento, 1835, 1835*t*
      ácido zoledrónico, 1835
      alendronato sódico, 1835
      bisfosfonatos, 1129, 1835
      calcitonina, 1835
      etidronato disódico, 1835
      pamidronato disódico, 1835
      risedronato sódico, 1835
  sintomática, tratamiento, 1835
Palma, dolor, 808-809
Pamapimod, 1093
Pamidronato disódico, tratamiento de la enfermedad de Paget, 1835
PAMP. *Véase* Patrón(es), moleculares, asociados a patógeno(PAMP)
Panadizo (infección), 810
  herpético, paroniquia (comparación), 810
Panarteritis nudosa (PAN), 611, 1467, 1586*t*-1588*t*, 1589, 1591*t*, 1634-1643, 1634*t*, 1964
  características, 1584
    clínicas, 1636-1637, 1638*t*, 1964
    histopatológicas, 1636, 1637*f*
  clasificación, 1634-1635, 1635*t*, 1964
  compromiso de órganos, 1638*t*
  criterios diagnósticos, 1964
  cutánea, 1642, 1642*f*
  definición, 1634-1635, 1635*t*, 1964
  epidemiología, 1635-1636
  estudios de imagen, 1637-1638
  etiología, 1636
  evaluación clínica, 1637
  evolución, 1643
  idiopática, respuesta, 1636
  niños, 1638
  no relacionada con el virus de la hepatitis B, 1642, 1643*t*
  patogenia, 1636
  poliangitis microscópica, comparación, 1640
  pruebas de laboratorio, 1637, 1639*t*
  valoración diagnóstica y tratamiento, 1964
  virus de la hepatitis B, 1642
P-ANCA. *Véase* Anticuerpo(s), anticitoplasma de neutrófilos, de tinción perinuclear (P-ANCA)
Pancreatitis
  autoinmunitaria (PAI), relacionada con IgG_4, 2144, 2144*f*
  LES y, 1430
PANDAS. *Véase* Trastorno(s), neuropsiquiátricos autoinmunitarios infantiles asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS), fiebre reumática
Paniculitis, 684*f*, 695-696, 695*c*
  biopsia de la piel, 696
  clasificación, 696*t*
  lúpica, lesiones (LEP), 684
Pannus sinovial, extensión intraósea, 921
Paquidermoperiostosis, 1845
Par(es)
  de hermanos afectados, enfermedades reumáticas, 379-380, 380*f*
  de torsión, 83, 84*f*
Paracaidismo, artrosis y, 555*t*
Paracetamol, 424, 965
  efectos adversos, 980
  mecanismo, 968
  tratamiento de la artrosis, 1809
Paradoja
  lipídica, artritis reumatoide, 1252
  lúpica, 416
Pared vascular
  destrucción, evidencia histológica, 704-705
  necrosis fibrinoide, 1480*f*
Parker-Pearson, técnica de la biopsia sinovial, 847
Paroniquia, panadizo herpético (comparación), 810
Parotiditis crónica, complejo seco (asociación), 1301
Parry-Romberg, síndrome, 688-689, 1956, 1956*f*
Parsonage-Turner, síndrome, 718
Partánatos, 297
Partículas
  de interferencias defectuosas (ID), 2056
  de reconocimiento de señal, 1542
Parvovirus, 695
  artritis reumatoide, 1194
  B19, 2050-2051
    ES y, 1476
    infección, inmunidad tras, 2051
    poliartritis y, 671
    quinta enfermedad, 2050-2051
PASI. *Véase* Psoriasis Assessment Severity Index (PASI)
«Pata de ganso», bolsa sinovial, localización, 634
Patergia, prueba positiva, 1670*f*
Patógenos, subversión de la función de células dendríticas por, 142
Patología vascular, esclerosis sistémica, 1477-1478
Patrick, prueba (prueba abducción en flexión y rotación externa y), 633
Patrón(es)
  de reconocimiento, 307
  moleculares
    asociados a lesión (DAMP), 43*f*, 153, 307, 372, 1677
      reconocimiento inmunitario innato, 307-313
    asociados a patógeno (PAMP), 132, 168, 307, 372, 1677
      receptores tipo Toll y, 312
      reconocimiento inmunitario innato, 307-313
PCNA. *Véase* Antígeno(s), nuclear(es), de células en proliferación (PCNA), autoantígenos asociados a la cromatina
PCR. *Véase* Reacción(es), en cadena de la polimerasa (PCR)
PCT. *Véase* Procalcitonina (PCT)
PD-1. *Véase* Proteína(s), 1 de la muerte celular programada (PD-1)
PDGF. *Véase* Factor(es), de crecimiento, derivado de plaquetas (PDGF)
PECAM. *Véase* Molécula(s), de adhesión, entre plaquetas y células endoteliales (PECAM)
Pegloticasa, 1119-1120, 1119*c*
  administración, 1119
  contraindicaciones, 1120
  dosis, 1119
  embarazo, 1120
  enfermedad reumática, 1119, 1120*f*
  estructura química, 1119
  farmacología, 1119
  fertilidad, 1120
  indicaciones, 1119, 1120*f*
  interacciones medicamentosas, 1120
  lactancia y, 1120
  mecanismo de acción, 1119
  toxicidad, 1119-1120
  tratamiento de la gota, 1723, 1726
Película de líquido, lubricación, 86
Penetrancia, definición, 379*t*
Penicilina
  intramuscular, tratamiento de la fiebre reumática, 2070
  resistente a la penicilinasa, tratamiento de la artritis bacteriana, 1985
Pentosa fosfato, ciclo (PPP), vía, metabolismo de los macrófagos, 368-369
Pentraxinas, 309
  cortas, 309
  largas, 309
Peptidilarginina deiminasa (PAD)
  artritis reumatoide, 896
  enzimas, 892*f*, 895
    anticuerpos, 896
  estructura, actividad y regulación, 895
Peptidoglucano bacteriano, acumulación, sinovial reumatoide, 1194*f*
Péptidos
  antimicrobianos, 314
  artritógenos, 1309
  que estimulan el crecimiento, 184*t*
Pérdida
  capilar, dermatomiositis juvenil, 1947
  de masa ósea
    causas secundarias, 1822

deficiencia de estrógenos, 1823
dependiente
de la dosis, 1823
del tiempo, 1823
factores del estilo de vida y, 1820-1821
prevención
tratamiento con glucocorticoides, requerimiento, 1831
vitamina D, 1831
problemas médicos y fármacos asociados, 1822*t*
relacionada con la edad, fisiopatología, 1820-1823
relacionada con la menopausia, fisiopatología, 1820-1823
secundaria, evaluación, 1825
tipos, 953
de peso, artrosis y, 1170, 1807
ósea
asociada a deficiencia de estrógenos, 1823
dependiente de la dosis, 1823
dependiente del tiempo, 1823
menopáusica, fisiopatología, 1820-1823
relacionada con la edad, fisiopatología, 1820-1823
secundaria, evaluación, 1825
Periaortitis crónica, relacionada con IgG_4, 2136*f*, 2143
Periarteritis nudosa, 1634
Periartritis calcificante aguda, 672
Pericarditis
artritis reumatoide y, 1252
fiebre reumática y, 2062
LES y, 1425
Pericitos, 96, 228-229
células mesenquimatosas y, 1490
como célula efectora de la fibrosis, 1490
Periostio, 60
Periostosis, osteoartropatía hipertrófica, 1845
Permeabilización de la membrana externa mitocondrial (PMEM), 289-290
regulación, 289-290
regulada por la proteína del linfoma 2 de linfocitos B (Bcl-2), 289*f*
Peróxido de hidrógeno, degeneración del cartílago, 2120-2121
Personas asintomáticas positivas para aPL, 1468-1469
Peso corporal
aumentado, glucocorticoides y, 1003
bajo para la edad gestacional, 609-610
PET. *Véase* Tomografía, por emisión de positrones (PET)
Pettersson, puntuación, artropatía hemofílica, 2118, 2118*t*
Peyer, placas, alojamiento de las linfocitos B, 206
PFP. *Véase* Función, pulmonar, pruebas (PFP)
PG. *Véase* Prostaglandina(s) (PG)
PGE_2. *Véase* Prostaglandina(s) (PG), E2 (PGE_2)
PGHS. *Véase* Prostaglandina(s) (PG), G/H sintasa (PGHS)
PHS. *Véase* Henoch-Schönlein, púrpura (PHS)
PI3K. *Véase* Fosfatidilinositol 3-cinasa (PIK3)
PI3K/Akt, vía, 280
de señalización, reestructuración metabólica, 369-370
Pie(s)
anatomía funcional, 792-793
articulaciones
evaluación, 637
sinovitis villonodular pigmentada, 2178*f*
tumefacción simétrica de los tejidos blandos, 921-922
artritis reumatoide, 1244-1245, 1245*f*
fisioterapia y rehabilitación, 597
artrosis, fisioterapia y rehabilitación, 599
biomecánica, 792-793
diabetes mellitus, 2152
dolor, 792-799, 792*c*
base anatómica común, 794*t*
causas, 796*f*
diagnóstico
artrografía con anestésico, 794-795
diferencial, 793*t*, 796
estudios de imagen, 794-795, 795*f*
evaluación diagnóstica, 793-794
exploración física, 793-794
gammagrafía, 794
tomografía computarizada, 794
tratamiento
conservador (no quirúrgico), 796-797
quirúrgico, 797-798
inspección/palpación, 793
izquierdo, resonancia magnética ponderada en T1, 1367*f*
psoriasis pustulosa, 1360*f*-1361*f*
regiones anarómicas, 792-793
Piel
afectación, esclerodermia, 1511-1514, 1512*f*-1513*f*
artritis, 697-698, 697*c*
idiopática juvenil, características histopatológicas, 1906
biopsia
escleromixedema, 691
vasculitis pediátrica, 1961
dermatomiositis y, 1548-1549
enfermedad(es)
infiltrativas, 696-697
mixta del tejido conjuntivo y, 1573-1574, 1575*f*-1576*f*
recurrente, 1654
reumáticas y, 678-701.e3, 678*c*
erupciones cutáneas, 1548
esclerosis sistémica cutánea difusa, histología, 1479*f*
fibras aferentes primarias, 481
GEPA y, 1624
hallazgos histopatológicos con especificidad de órgano, 1478-1479
histopatología, tipo, 1549
infecciones, 694-695, 694*c*
atípicas, 695
lesiones
diagnóstico, 678
diferencial, 685
granulomatosis, 696-697
psoriásica, niveles de TNF, incremento, 1372
sin lesiones expuesta al sol, inmunofluorescencia directa, 1418-1419
vasculitis primaria, 691-694, 691*c*
Piernas
longitud, 777
músculos, debilidad, 1527-1528
petequias, 1759*f*
Pinzamiento en estadio II, rehabilitación, 739
Piodermia gangrenosa, 177
Piomiositis, VIH y, 2041
curso clínico, 2041
Pioneros, como factores de transcripción, 151-152
PIR. *Véase* Receptor(es), similar(es), a Ig emparejado (PIR)
Pirazinamida, 2014
Pirfenidona, 1533
Pirina
deficiencias, 178
dominio(s) (PYD), 288, 1676-1677, 1761*f*
proteínas con, 312
inflamasoma, 296, 1676, 1680-1681
representación esquemática, 1757*f*
trastornos asociados, espectro en expansión, 1755
Pirofosfato
artropatía, ECPP, 928
concentración pericelular, 1734
exceso, efectos, 1734
inorgánico (PP_i)
ECPP y, 1737
efectos reguladores de la mineralización, 1734
mecanismos dependientes del PP_i, propuesta, 1735*f*
metabolismo
alteración de la regulación, clasificación de las alteraciones del cartílago articular, 1735-1736
papel de la ENPP1 y la ANKH, condrocalcinosis y, 1736-1737, 1736*f*
producción extracelular, por los condrocitos, 1735-1736
producción, 1775
transporte ANKH, 1736
Piroptosis, 287, 291-293, 312, 1677
inhibidores, 302
Pit-1, cotransporte y detección del calcio dependiente del sodio, 1738
PIWI, proteínas, 1401
PLA_2. *Véase* Fosfolipasa(s), A2 (PLA_2)
Placa
carotídea, 914
de crecimiento
desarrollo, señales moleculares, 5
epifisaria, alteraciones, por raquitismo, 1832-1833
Placenta, lesión placentaria, mecanismo, 1462*f*
Plantillas en cuña laterales, tratamiento de la artrosis, 1807
Plaquetas, 262-272.e5, 262*c*
ácido acetilsalicílico y, 425-426
activación, 1484
vías de señalización, 265
agotamiento, 268
artritis
desarrollo, 268*f*
reumatoide, 267-268, 269*f*
biogénesis, 264*f*
como células inflamatorias, 265-266
componentes, respuesta inflamatoria, 263*t*
estructura, 262-263
hemostasia y, 264-265, 266*f*
líquido sinovial, 1210-1211
lupus eritematoso sistémico, 268-269, 270*f*
micropartículas, 264-265
producción, 263-264
receptor Fc, 265
recuentos, tocilizumab y, 1059
Plasma rico en plaquetas, tratamiento de la artrosis, 1811
Plasmina, 111
Plasminógeno, activadores, 111
regulación, 118*t*, 119
Plasticidad
celular, fibrosis y, 1490
músculos, 76-77
Platibasia, y osteogénesis imperfecta, 1896
PLC. *Véase* Fosfolipasa(s), C (PLC)
Pleuritis, 1423
Plexos venosos epidurales, grandes, síndrome de Marfan, 1900
Pliegue ungueal
asas capilares en empalizada, 1508
capilaroscopia, 1501, 1508, 1508*f*
cambios, 1951
enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 1573-1574, 1576*f*
Pluripotencialidad, 224-225
PMA. *Véase* Forbol miristato acetato (PMA)
PMEM. *Véase* Permeabilización de la membrana externa mitocondrial (PMEM)
PMR. *Véase* Polimialgia reumática (PMR)
Pneumocystis jirovecii, neumonía, 2028-2029, 2029*f*
profilaxis, 2029
tratamiento inmunosupresor no biológico y, 2029

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Población objetivo, 523
necesidades de medición, 523
Podoplanina, 223, 234
Poiquilodermia, 686
Poliaminas, metotrexato, 1009
Poliangitis, 693
granulomatosis con, 1617, 1620-1622, 1621*f*-1623*f*, 1621*t*
criterios de clasificación, 1617
inducción de la remisión, 1626-1627
mantenimiento de la remisión, 1627-1628
microscópica (PAM), 1589, 1591*t*, 1617, 1622-1623
comparación con la poliarteritis nudosa, 1640
embarazo, 611
inducción de la remisión, 1626-1627
mantenimiento de la remisión, 1627-1628
Poliartralgias, incidencia, 1295
Poliartritis
análisis del líquido sinovial, 666, 667*t*
antecedentes, 663-664
asociada a depósito de cristales, 672
asociada a tumores malignos, 672
criterios formales y diagnóstico clínico, 674, 674*t*
diagnóstico(s)
diferencial, 669-673, 670*t*-671*t*
preliminares, 674-675
enfermedad
de Lyme y, 669
del suero y, 674
enfoque, 663-668
erosiva, 1527
estudio
de imagen, 666-668, 668*f*, 668*t*
de laboratorio, 664-666
evaluación, histopatología sinovial, 849-851
exploración física, 664, 665*f*, 665*t*
inducida por fármacos, 674
infecciones
bacterianas y, 669
víricas y, 671-672
monoarticular, 663-677, 663*t*
orina y, 666
perspectivas futuras, 674-675
por depósito de cristales, 672
seronegativa, 1352
revaluación, 674-675
síndrome, 2162*t*
tratamientos posibles, 674-675
traumatismo y alteración articular interna, 673-674
tumores benignos causantes, 673
y paniculitis pancreática (PPP), 2162*t*, 2163
Policondritis recidivante, 696, 1876-1880, 1876*c*
antiinflamatorios no esteroideos, 1881
biopsia, 1880
broncoscopia, 1880-1881
características clínicas, 1877-1879, 1877*f*-1879*f*, 1877*t*
cartílago, 1876-1877
criterios diagnósticos, 1877*t*
diagnóstico diferencial, 1880
enfermedad
articular, 1879
cardiovascular, 1878-1879
mucocutánea, 1879
neurológica, 1879
ocular, 1879
otorrinolaringológica, 1877-1878
respiratoria, 1878
enfoque holístico, 1882
epidemiología, 1876
estudios de imagen, 1881
histopatología, 1876-1877, 1879*f*, 1880
impacto, 705
modelos animales, 1877
nefropatía, 1879
patogenia, 1877
pruebas
de laboratorio convencionales, 1880
diagnósticas, 1880-1881
adicionales, 1881
cardiacas, 1881
oftalmológicas, 1881
pulmonares, 1880-1881, 1881*f*
trastornos asociados, 1880, 1880*t*
tratamiento, 1881-1882, 1882*t*
Polidactilia postaxial, 1891
Poliendocrinopatía
autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), 185
tolerancia alterada, 345-346
Polimerasa, anti-ARN, 1527
anticuerpos antinucleares y, 884
Polímetros sintéticos, 104
Polimialgia reumática (PMR), 572, 1595-1608, 1595*c*, 2154
aspecto macroscópico de las arterias, 1597-1598
características clínicas, 1601-1602
causa, 1596, 1598*f*, 1600*f*
criterios diagnósticos, 1597*t*
definiciones, 1595
diagnóstico diferencial, 1602-1604, 1604*t*
ecografía, 648-650
epidemiología, 1596
estudios
de inmunohistoquímica, 1597
de laboratorio, 1602
evolución, 1605-1608
histopatología, 1596-1599, 1598*f*, 1600*f*
lumbago y, 766
patogenia, 1596-1599, 1598*f*, 1600*f*
reactantes de fase aguda, 914
tratamiento, 1607-1608, 1608*f*
con ICI, 2193
Polimiositis, 572
asociada a VIH, 2037-2038, 2038*f*
biopsia, tinción, 1545*f*
características, 1556-1557
criterios de clasificación de Bohan y Peter, 1554*t*
dermatomiositis y, 1548-1552
evolución, 1562-1565
pacientes adultos, algoritmos terapéuticos, 1563*f*
tratamiento, 1562-1565
farmacológico, 1562-1564
Polimorfismos de nucleótido único
análisis
estadístico, 1398
NLRP6 y, 1681
artritis reumatoide, 1184-1185
definición, 379*t*
enfermedades autoinmunitarias y, 1682
ERAP1 y, 1325
osteoporosis, asociación, 1820-1821
Polisacárido capsular, *S. aureus*, 1982
Política sanitaria, 511-512
Polvo de plaquetas, 264-265
Poncet, enfermedad, tuberculosis y, 2014-2015
Porfiria cutánea tarda, 2109
Porosidad, sinovial, 27
Porphyromonas gingivalis
artritis reumatoide y, 1237
periodontitis, 1195
Posaconazol, 2027
Potenciación acústica posterior, 640
PPAR. *Véase* Receptor(es), activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)
PPAR-γ. *Véase* Receptor(es), activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), γ(PPAR-γ)
PPP. *Véase* Poliartritis, y paniculitis pancreática (PPP)
Precipitados corneales, 705*f*
Precursor
frecuencia, 322
tetraenoico, 422
Prednisolona
administración concomitante, 994
glucocorticoides y, 993
tratamiento de la gota, 1722
Prednisona
liberación modificada, 998
tratamiento
de la arteritis de Takayasu, 1613
de la sarcoidosis, 2097-2098
Pregabalina
estructura química, 1149*f*
farmacología, 1148, 1148*t*
toxicidad, 1148-1149
Prelinfocitos B, 204
PREMIER, ensayo clínico, artritis reumatoide, 1276, 1276*f*
Preosteoblastos, 64, 65*f*
Presentación de antígenos, células dendríticas, 136-138
complejo principal de histocompatibilidad
de clase I, 136, 137*f*
de clase II, 138
cruzada, 136-138, 137*f*
Presión
intraarticular, 88, 89*f*
sistólica del ventrículo derecho (PSVD), aumentada, 1521-1522
Prevention of RA by Rituximab, estudio, 1178
Prevotella copri, 1237
Primer compartimento extensor, tenosinovitis, 628
Pristano, 339-341
artritis inducida por (AIP), 471-472
modelo, análisis genético, 472
PRO Measurement Information System (PROMIS), 522-523
Probenecid, 1117-1118
Probióticos, 1160
Procalcitonina (PCT), 910-911
Procaspasa
1, plataforma de activación del inflamasoma, 288
8, plataforma de activación del DISC, 288
9, plataforma de activación del apoptosoma, 288-289
Proceso(s)
inflamatorio
citocinas y, 2068
vitamina D y, 1159
proplaquetarios, 263
Procolágeno tipo IIA, 36-38
Productos de combinación, 103
Profilaxis antiinflamatoria, tratamiento para reducir el urato, 1726
Progenitores
linfoides comunes (CLP), 203
mesenquimatosos, activación y atracción, 98-99
Progresión radiológica cervical, fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (FARME), tratamiento con, 922
Proliferación
homeostática, linfocitos T, 186-190
lipomatosa vellosa (lipoma arborescente), 2171
Proliferadores de peroxisoma, 431-432
Proloterapia, tratamiento de la artrosis, 1811
Prominencia ósea carpiana, 804
Propensión/riesgo, definición, 537*t*
Propéptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP)
indicación, 1521-1522
prohormona, 1524
Properdina, estabilización de la vía alternativa, 411
Propiedades de tipo tumoral, sinoviocitos de la AR similares a fibroblastos, 1202

Propionibacterium acnes, 1848
cultivos, 749
infección, 764
Prostaciclina(s), 425
vasodilatadoras, infusiones intravenosas, 1511
Prostaglandina(s) (PG), 424-425
artritis reumatoide y, 1211-1212
artrosis y, 1784
biosíntesis, 966
E_2 (PGE_2), 967
G/H sintasa (PGHS), 422, 965
I_2 (PGI_2), hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1841
importancia, 431
inhibición, por los AINE, 1812-1813
producción, bloqueo, 965
receptores, 430-431
serie «2», 432-433
sintasas, 424
Prostanoides, 965-984.e4, 965*t*
biología, historia, 965-966
efectos adversos, 974-980, 974*t*, 975*f*, 976*t*, 978*t*
Próstata, enfermedad relacionada con IgG_4, 2137*f*
Proteasa(s), 446
contenidas en gránulos, 244-245
destrucción articular, 1227-1229, 1227*t*
agrecanasas como, 1229
catepsinas como, 1228
metaloproteinasas de la matriz como, 1227-1228, 1228*f*
inhibidores endógenos, 1229
Proteasoma, 262-263
Protectina
biosíntesis de la lipoxina y, 428-429
D1 (PD1), biosínresis de la lipoxina y, 428-429
Proteína(s)
1 de la muerte celular programada (PD-1), 187, 209
1 de maduración inducida por linfocitos B (Blimp-1), 190, 214
1 de membrana latente, 1402
1 relacionada con el receptor nuclear del receptor huérfano (Nurr1), 431-432
activadora 1, 283, 1222
adaptadoras, 188, 273, 279
transmembrana, 279
artritis reumatoide y, 1161
asociada a linfocitos T citolíticos 4 (CTLA-4), 190, 2066
porción extracelular, 1079
asociada a TIR (TIRAP), 280
bactericida inductora de permeabilidad (BPI), 164
básica de la mielina (MBP), 194
C
activada, resistencia, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y, 1463
reactiva (CRP), 563, 908-910
artritis bacteriana, 1983-1984
infección de la prótesis articular, 1988-1989
nivel, elevado, enfermedades asociadas, 911*t*
rango, 912*f*
salud y, enfermedades no reumatológicas y, 915-916
suero, pleuritis y, 1423
tratamiento de la gota, 1717
velocidad de sedimentación eritrocitaria y comparación, 911*t*
discrepancias entre, 915
cinasa(s)
activadas por mitógeno (MAPK), 166, 1092, 1221-1222, 1221*f*
vía, 282, 282*f*, 1093*f*
C, activación, 280
de interacción con el receptor 1 (RIPK1), 298-299
independiente de la necroptosis, 299, 300*f*
citrulinadas
macrófagos alveolares, 1187*f*
sinovial inflamada, 1189*f*
con modificación postraslacional, anticuerpos, implicaciones mecanicistas, 901
contráctiles, 68*t*
de agrupamiento de filamentos, 891-893
de enlace, 38-39
de la capa intermedia del cartílago (CILP), 39
expresión, 1737
de la matriz oligomérica del cartílago (COMP), 39, 1772
acumulación, 1478
artritis inducida por, 475
defectos, 1894
de la superficie celular, matriz extracelular y, 39
de unión
a manosa soluble, 308-309
al factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1), estimulación, 1493
artritis reumatoide, 1219-1220
del *shock* térmico (HSP), 342, 1192, 1667
HSP60, 312
efectoras multidominio proapoptóticas, 289-290
estructurales extracelulares, defectos, 1893-1894
colágeno
tipo II, 1893-1894
tipo XI, 1893-1894
fosfatasa, 2A (PP2A), lupus eritematoso sistémico y, 397
G, 164-165
receptores acoplados (GPCR), 164, 277
ejemplos, 277*t*
superficie plaquetaria, 266*f*
vías de señalización a través, 275*f*
inhibidora
de la apoptosis
inhibidores, 302
por NLR (NPAI), 296, 1681
de la enzima convertidora de IL-1 similar al dominio de muerte asociado a Fas (FLIP), 1544-1545
morfógena(s)
derivadas del cartílago (CDMP), 45
CDMP-1, 3
ósea (BMP), 46, 1313-1314
BMP-2, e hiperostosis esquelética idiopática difusa, 1841
superfamilia, 45-46, 45*t*
TGF-β, similitudes/relación estructural, 1775-1776
vías
de señalización, reparación tisular, de, 94
moleculares, 1327
no colágenas, 61
expresión y degradación, 1783
plasmáticas asimétricas, 908
que interacciona con la prolina-serina-treonina fosfatasa 1 (PSTPIP1), 1764
y pirina, interacciones con, 1764
quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), 1546
receptor de TNF de tipo 1 (TNFRSF1A), representación esquemática, 1760*f*
regulada por oxígeno (ORP150), 1859
relacionada con Dickkopf 1 (DKK-1), 13, 1841
relacionada con el receptor de la lipoproteínas de densidad baja 5 (LRP5), y osteoporosis, 1820
relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), 5
expresión, 1737
transmembrana de múltiples ramos, codificada por ANKH, 1736
proteína de matriz oligomérica del cartílago, 1894
Proteinasa(s), 109-131, 109*e*, 1776-1778
3 (PR3), 1617
neutrófilos, 176
actividad, regulación, 117
artrosis y, 1782-1783
aspartato, 109-110, 110*t*
cisteína, 110, 110*t*
degradación
de la matriz extracelular, 109-117, 110*t*
del cartílago por
artritis reumatoide, 125-127, 125*f*-126*f*
artrosis, 128, 128*f*
destrucción tisular articular y, 123-125
expresión genética, 117
inhibidores, 1778
endógenos, 117-128, 120*t*
que degradan la matriz del cartílago, 48-50, 49*t*
serina, 110-111, 110*t*
Proteoglucano(s)
4 (PRG4), 39
producto, 28, 29*f*
acumulación, 1478
artritis inducida por agrecano, 475
cartílago envejecido, 54
contenidos en gránulos, 244-245
de la zona superficial (SZP), 39
degradación, 124
matriz del cartílago, 37*t*-38*t*, 38-39
Prótesis
articular
artritis, histoplasmosis y, 2027
infección
aspiración, 1989
bioplaca y, 1988
cirugía de revisión, 1989
desbridamiento, antibióticos, y retención de implantes, 1989
directrices de la Infectious Diseases Society of America, 1988, 1988*t*
factores de riesgo, 1987-1988
incidencia, 1987, 1990
leucocitos y, 1988-1989
patogenia, 1989-1990
prevención, 1990
proteína C reactiva, 1988-1989
síntomas, 1988
tratamiento
algoritmo, 1987*f*
médico, 1989
velocidad de sedimentación eritrocitaria, 1988-1989
monoartritis, 1979
discal, uso, 770
total de la rodilla, datos de descarga, tendencias, 1790*f*
Protooncogén *Bcl-2*, translocación, 583
Protrombina (G20210A), presencia, 1466
Proyecto Microbioma Humano, datos, 356-357
PRPP. *Véase* Fosforribosilpirofosfato (PRPP)
PRR. *Véase* Receptor(es), de reconocimiento de patrones (PRR)
Prueba(s)
de aducción horizontal, 730
extremidad superior por delante del tórax, 730
de imagen, 953-960
medicina nuclear, 954-960, 954*e*
uso, 1173
de la función hepática, resultados alterados, 1602
de provocación, 721
de resistencia, movimiento (interpretación), 720
diagnóstica *in vitro* con fines terapéuticos (IVCDx), 540
neurodiagnósticas, 801
rápida de antígeno, fiebre reumática, 2068-2069
serológicas, 1431-1432
Prurito, opioides y, 1143
P-selectina, 166
Pseudoacondroplasia, 1892
Pseudoartritis séptica, causas, 1984*t*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pseudoclaudicación (claudicación neurógena), 761-762
Pseudogota, 1732
aguda, 1739.e1*f*
asociación, 1740
crisis agudas, 1739
ataque agudo, 928
ATM, 818
subaguda, asociación, 1740
tofácea, 928
Pseudomonas aeruginosa, infección, policondritis recidivante, 1880
Pseudoquistes, 921
Pseudotumor
artropatía hemofílica y, 2116-2117, 2117*f*
orbitario (enfermedad inflamatoria orbitaria inespecífica), 708
Psoriasis, 572, 678-680, 679*f*
en placas
frecuencia, 1359-1360
psoriasis vulgar, ejemplo, 1360*f*-1361*f*
estrés y exacerbación, 1371
fenotipos, 679
clínicos, 1360*f*-1361*f*
lesiones
cutáneas, diagnóstico, 680
genitales, 680
piel, 1371
diagnóstico, 679
lesiones, 678-680, 678*c*
pruebas diagnósticas, ausencia de disponibilidad, 1366
pustulosa, 1360*f*-1361*f*
tratamientos tópicos, 679-680
VIH y, 2036
afectación de la piel, 2036
vulgar
diseminada, psoriasis asociada al VIH, 2036*f*
frecuencia, 1359-1360
Psoriasis Assessment Severity Index (PASI), 1369
Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA), ensayo clínico, conjunto de datos, 1369-1370
PSTPIP1. *Véase* Proteína(s), que interacciona con la prolina-serina-treonina fosfatasa 1 (PSTPIP1)
PSVD. *Véase* Presión, sistólica del ventrículo derecho (PSVD), aumentada
PTH. *Véase* Hormona(s), paratiroidea (PTH)
recombinante humana (rhPTH), composición, 1829
PTHrP. *Véase* Proteína(s), relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)
vía de señalización, reparación tisular, 94
PTK. *Véase* Tirosina, cinasa(s), proteínas (PTK)
PTP. *Véase* Tirosina, fosfatasa(s), proteína (PTP)
PTPN22, gen, 381
artritis reumatoide y, 1184-1185
enfermedad(es)
autoinmunitarias y, 385
de Crohn, 384
región adyacente, mapa, 382*f*
PUFA. *Véase* Ácido(s), grasos, poliinsaturados (PUFA)
Pulgares
abductores, 631
base, 807
lesiones e inestabilidad de la articulación metacarpofalángica, 807-808
movimiento muscular, 631
Pulmones
afectación, EMTC y, 1574-1575, 1576*f*
aspecto histológico, 1479*f*
biopsia, 1296
cambios, 1482*f*-1483*f*
cáncer, riesgo, 580-581
dermatomiositis y, 1549-1550
enfermedad
ausencia, 1522
dermatomiositis juvenil, 1944
progresión, prevención, 1520-1521
relacionada con IgG_4, 2137*f*, 2143
estudios de imagen, 1557-1558
función, parámetros, 1559
hallazgos patológicos con especificidad de órgano, 1479
radiografía, 1557-1558
TC de alta resolución, 1557-1558
trasplante, 1521
volumen, EPI y, 1518
Punto(s)
con sensibilidad dolorosa a la palpación, evaluación, 826
de aplicación, 83
lagrimales, oclusión, 1301-1302
Puntuación semicuantitativa, artrosis, 1796-1797
Purinas
alimentos ricos en purina, 1698-1699
biosíntesis, 1689, 1691*f*
iniciación, 1689
como compuestos aromáticos heterocíclicos, 1689
estructura, 1690*f*
metabolismo e ingesta, 1689-1690, 1689*c*
productos de degradación, 1689
rescate, 1689-1690, 1692*f*
síntesis, 1690
Púrpura trombocitopénica
inmunitaria (PTI), 1431
trombótica/síndrome hemolítico urémico, 1431, 1464
PYHIN, proteínas, 1682
PYPAP7, 1679

Q

Queiroartropatía diabética, 673
Queratán, sulfato, concentración, disminución, 1775
Queratinocitos, degeneración, 1418
Queratoconjuntivitis seca, 1285, 1291-1294
incidencia, 1430
pruebas diagnósticas, 1298-1299
Queratodermia blenorrágica, 680, 1347, 1350*f*
con artritis reactiva e infección por el VIH, 2034, 2036*f*
Queratopatía en banda, 705*f*
Quimasa, contenidas en gránulos, 245
Quimeras por radiación, uso, 149-150
Quimiocinas
angiogénesis y, 449
artritis reumatoide, 1218
cáncer y, 441
cascada de adhesión de los leucocitos, 440, 440*f*
CC, receptores (CCR), 1491
atípicos, 439-440, 439*t*
linfocitos T sinoviales, 1204
clases, definición, 437, 438*f*
como mediadores recién sintetizados, 246
condrocitos, 52, 52*t*
constitutivas, 232-234
contenidas en gránulos, 245
contexto evolutivo, 440
CXC, 164
definición, 327
enfermedades inmunitarias e inflamatorias y, 441
esclerodermia y, 1493
familia de receptores, 439, 439*t*
homeostáticas, 438-439, 438*f*
inflamatorias, 438-439, 438*f*
migración de los linfocitos T, 187
modelo inflamatorio y homeostático, 438-439, 438*f*
patogenia del VIH y, 441
producción de macrófagos sinoviales, 153-156
reclutamiento celular y, 437-444, 437*c*
regulación de la migración de los leucocitos por, 450
respuesta del centro germinal, 212-214
sistema de nomenclatura, 437-438
tisulares, 440-441
y receptores en la enfermedad, 441
Quimiotaxis, neutrófilos, 164, 167
Quimioterapia antifúngica, tratamiento de las infecciones fúngicas, 2027
Quiste(s), 921
definición, 2167
mucoide, 2168
poplíteos, dolor en la rodilla, 785
sinoviales, 2167-2169
aumento de tamaño, 2168
composición de la pared, 2168*f*
desarrollo, 2167-2168
intensidad de la señal ponderada en T2, RM, 2168*f*
tratamiento, 2168
Quitinasa 3, proteína 1 similar a, 39

R

RA MRI (RAMRIS), sistema de puntuación, 945
Rabdomiolisis, VIH y, 2038-2039
Radiación
ionizante, radiografías, 921
osteonecrosis y, 1854
Radiculopatía, 714-716, 1793
cervical, 748, 1793
lumbosacra, 756*f*, 1793
nervio, distorsión mecánica, 714-715
Radio, fracturas distales, 808
Radiografía(s), 920-933, 920*c*
artritis
idiopática juvenil, 930-933, 934*f*
psoriásica, 926, 928*f*-929*f*
reumatoide, 921-923, 922*f*-923*f*, 924*t*
séptica, 928-929, 931*f*
artrosis, 929-930, 932*f*-933*f*
articulaciones específicas, 1795-1796
consideraciones, 1795
aspectos técnicos, 921
daño articular estructural, 926
enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, 928, 930*f*
espondilitis anquilosante, 923-926, 924*f*-925*f*, 927*t*
gota, 926-928, 929*f*
simple(s), 1364
artritis, 666-667, 668*t*
gota, 1717, 1718*f*
Radiogrametría por rayos X digitalizada (DXR), 953-954, 953*c*
Ragocitos, presencia, 844
Raíces nerviosas
compresión, 770
evaluación, 712-713
Raloxifeno, osteonecrosis de la mandíbula y, 1855
RAMRIS. RA MRI (RAMRIS), sistema de puntuación
Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA (REFLEX), ensayo clínico, 1071-1072
fase III, 1072*t*
pacientes con respuesta, porcentaje, 1070*t*
Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies, 1627-1628
Ranitidina, ciclofosfamida y, 1035
RANK, ligando, inhibidor, tratamiento de la osteoporosis, 1828
RANKL. *Véase* Ligando(s), del factor nuclear κB, activador del receptor (RANKL)
Ranvier, nódulos, 69-70
Raquitismo
causa, 1832*t*

efectos, 1832-1833
oncógeno, como proceso resistente a la vitamina D, 1833
Ras, proteínas, superfamilia, 165
Ratingen, método, 1364
Ratón(es)
inmunodeficientes, células cancerosas (crecimiento), 579
transgénico, modelo, ratones singénicos MHC clase I, 1545-1546
Raynaud
enfermedad, gravedad, 1467
fenómeno (FR), 554, 884, 1506-1509, 1506*c*, 1507*f*
diagnóstico, 1507*f*
endotelina 1 y, 1511
esclerodermia y, 1509, 1509*f*
esclerosis sistémica, 610
lesiones cutáneas lúpicas inespecíficas, 685
manifestaciones extraglandulares y, 1284
plaquetas, 269
tratamiento, 1510-1511, 1510*f*
Maurice, 1499
RE. *Véase* Retículo, endoplásmico (RE), MHC clase I y
Reacción(es)
adversas (RA), 541
relacionadas con la inmunidad (RARI), 2191-2192
reumatológicos, 2192-2194
tratamiento, 2194-2196, 2195*t*
alérgicas, AINE, 979
en cadena de la polimerasa (PCR)
sensibilidad/especificidad, 845-846
tratamiento de la artritis de Lyme, 2001
granulomatosa, causas principales, 2097*t*
vascular neutrofílica, representación, 1667-1668
Reactivos para el bloqueo de los puntos de control, 333
Receptor(es)
activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR), 52, 431-432
γ (PPAR-γ), 1494
gen, osteonecrosis y, 1861
ARN helicasa tipo gen I inducible de ácido retinoico (RIG) (RLR), 2054
atípicos de quimiocinas (ACKR), 439-440, 439*t*
coestimuladores, 274-275
de antígeno quimérico (CAR) de los linfocitos T, 2189-2190
de lectina tipo C (CLR), maduración de las células dendríticas y, 136
de muerte, 288
de reconocimiento de patrones (PRR), 307-313, 309*t*, 2054
citocinas, 372
dominios con repeticiones ricas en leucina, 311-313, 311*f*
familia
de las lectinas, 308-309
del receptor *scavenger*, 310, 310*f*
maduración de las células dendríticas y, 135-136
sistema innato, 342
de siete dominios transmembrana, 164
de TX/endoperóxido (TP), estimulación, 430
del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), regulación, 6
hormonales nucleares, 279
huérfanos, 279
innato, vía de señalización, 278-279
nuclear(es), 431-432
tipo I, 279
tipo II, 279
objetivo, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y, 1463
opioide
clases, 1137
distribución, 1137-1139
similar(es)
a Ig emparejado (PIR), 209
al gen inducible por ácido retinoico (RIG) I (RLR), y maduración de las células dendríticas, 135
tipo
inmunoglobulina de los linfocitos citolíticos (KIR), 255-256, 255*f*, 1310-1311
Nod (NLR), 312-313, 1676
familia, 312
vía de señalización
del receptor innato, 278, 278*f*
mitocondria y, 372
y maduración de células dendríticas, 136
Receptor/ligando, moléculas, adhesión celular, 226*t*
Receptora
edición, 325
receptor de linfocitos B, 215
vía de señalización intracelular, 279
RECK, 119-121
Recombinación con cambio de clase, 210-211
independiente de los linfocitos T de las mucosas, 214
Reconocimiento
de lo propio/ajeno específico de clones, 342
inmunitario, 2054
Recuento de 28 articulaciones, 624-625
Recuperación de la inversión con tau corto (STIR)
secuencias, 1331
semicoronales, 1351*f*
técnica, 938
Recursos, utilización, coste económico, 531
Reflejo(s)
axonal, 482, 483*f*
de la raíz dorsal (RRD), 483-484, 484*f*
sustrato anatómico, 486
tendinosos profundos de distensión, provocación/intensidad, 720-721
Regímenes
de estrés, glucocorticoides y, 996
en días alternos, glucocorticoides, 997
Región(es)
cervical superior, columna vertebral cervical, 922-923
determinantes complementarias (CDR), 199-200
variables, inmunoglobulinas, 199
Registro(s), 496
datos
artritis reumatoide, cáncer (asociación), 579
lupus eritematoso sistémico (LES), 579
Regulación
inmunitaria
alterada, 1486-1487
células
dendríticas, 1487
linfoides innatas, 1487
efectores celulares, 1486-1487
mastocitos, 1487
monocitos y macrófagos, 1487
efectos de las citocinas, 464
metabólica, inmunidad, 368-377.*e*4, 368*c*
transcripcional
citocinas, 458
macrófagos sinoviales, 150-153, 152*f*
Regulador(es)
autoinmunitario (AIRE), 185
mutaciones, 345-346
de fase líquida, sistema del complemento, 411
unidos a membrana, sistema del complemento, 411
Rehabilitación multidisciplinar, programas, 769
Reiter, enfermedad, 1344
Relajación, músculos, 73
Remisión, definiciones American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 1260*t*
Remodelación vascular, 1226
REMS. *Véase* Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)
Reparación
de la superficie, articulación, 98-99
intrínseca, 93-99
osteocondral, 102
tisular extrínseca, 100-105
Repertorio
control, 204
selección, 214-216
Repeticiones ricas en leucina (LRR), 39
dominios, receptores de patrón de reconocimiento con, 311-313, 311*f*
Reposo
como intervención de rehabilitación, 592
complemento a la medicación, artritis reumatoide, 1277-1278
Resolvinas, 172
biosíntesis de la lipoxina, 428-429
D, 1157
E, 1157
Resonancia magnética (RM), 1299
aplicación, 1524
diagnóstico
de la artritis, 667-668
inflamatoria (AI) inducida por inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI), 2192
de la artrosis, 1796-1797, 1797*f*
de la enfermedades reumáticas, 937-952, 937*c*
artritis
idiopática juvenil, 951-952, 953*f*-954*f*
psoriásica, 948-949, 949*f*
reumatoide, 938*f*-939*f*, 943-945, 944*t*
séptica, 951
artrosis, 950*f*, 951, 952*f*
aspectos técnicos, 938-943, 938*f*-943*f*
enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, 951
espondilitis anquilosante, 944*t*, 945-948, 946*f*-947*f*
espondiloartrosis axial, 944*t*, 945-948, 946*f*-947*f*
gota, 949-951
Respiración, efectos de los opioides sobre, 1141
Respuesta(s)
celular direccional de quimioatracción respecto al gradiente, 167
de hipersensibilidad tipo II, 348
de la proteína desplegada (UPR), 55, 1310
farmacodinámica, definición, 537*t*
homeostática, mecanismos celulares y moleculares, 99*f*
inmunitaria(s)
adaptativas
mastocitos y, 247
regulación, 414
eicosanoides y, 432-433
humoral, 1542-1543
innatas, 317
linfocitos T, 190-191
sistema del complemento, 413
mediada por células, 1543-1545
molecular inmediata, homeostática, 98
ocular, 703
polarizada(s), 1486-1487
por Th2, estudios en animales, 1487
tisular piogranulomatosa, 2023-2024
tipo III, inmunocomplejos, 348
Restricción del MHC propio, 185
Resultados
centrados en el paciente, investigación, 503-504

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Resultados *(cont.)*
de salud, evaluación, 522-535, 522*t*
artritis, 524
buen rendimiento con un dominio dirigido hacia objetivos específicos, 525
crecimiento, áreas, 532
grupos de interés, 528-530
instrumento de toma de decisiones para la selección del resultado, 522-523, 525-530, 528*f*
necesidades de medición, 523-524
población destinataria, definición, 523
puntuaciones numéricas, 525-528
umbrales del significado definido mediante escala, 529-530
fiabilidad de la prueba y su repetición, 528
puntuación numérica, 526-528
selección, instrumentos para la toma de decisiones, 525-530, 528*f*
Retención
mediada por fibroblastos, leucocitos, tejido, 232
urinaria, opioides y, 1143
Retículo
endoplásmico (RE), MHC clase I y, 1545-1546
sarcoplásmico (RS), 70-71
Reticulocitos, recuento, aumentado, 1430-1431
Reticulohistiocitosis multicéntrica, 697-698
diagnóstico, 850-851
Retina
señales visuales, 702
vasculitis, 704, 705*f*
Retináculo, quistes, 809
Retroalimentación mediada por células, y mecanotransducción, 1780
Retropié
articulaciones, AR, 797
deformidad, presencia, 793
«seno del tarso», 794
Retrovirus, infecciones, artritis reumatoide y, 1195
Reumatismo
muscular, 825
palindrómico, 1238-1239
psicógeno, 825-826
descripción, 826
Reumatología
biomarcadores, 536-550.e5, 536*c*
definiciones y aplicaciones, 536, 537*t*
heterogeneidad de los pacientes, 536-537
ecografía, 638-662.e6, 638*c*
fuentes de datos para la investigación, 496-497, 497*t*
glucocorticoides, 988*t*
pediátrica, 657-658
Reumatólogos
acceso por parte de los pacientes, tratamiento de la artritis inflamatoria indiferenciada temprana, 1174-1175
y médicos de atención primaria, tratamiento de la artritis reumatoide, 1278-1279
Reverberación, artefacto, 640-641, 640*f*
Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT), ensayo clínico, 1272-1273, 1272*f*
conclusiones, 1273
Rianodina, receptores (RyR), 70-71
Ribonucleoproteína(s)
A2 heterogénea, 1192
anticuerpos antinucleares y, 881-883
nuclear(es)
pequeñas (snRNP), 875, 1571*f*
Rice, Dorothy, 511*t*
Riedel, tiroiditis, 2143
Riesgo
cardiovascular
enfermedad reumática, 573
factores, 567-572
fármacos como, 571
frecuencia (aumento), obesidad (asociación), 570
no tradicionales, artritis reumatoide, 570-571
tradicionales, artritis reumatoide, 567-570, 568*f*
reducción, estrategias, 978*t*
gastrointestinal, reducción, estrategias, 976*t*
genético, estudios familiares, 1473-1474
relativo, 496
trombótico, coagulopatías y, 1467
Rifampicina, tratamiento de la infección de la prótesis articular, 1989
Rigidez, 622
matutina, 622
señalada por el paciente, 622
valoración, 88
Rilonacept, 1055-1056, 1055*f*
tratamiento
de la artritis idiopática juvenil, 1919-1920
de la gota, 1722-1723
Riñones
cálculos, ausencia, 1825-1826
EMTC y, 1575-1577
enfermedad, relacionada con IgG_4, 2143-2144
esclerosis sistémica y, 1480
médula, depósito de urato, 1717
RIPK1. *Véase* Proteína(s), cinasa(s), de interacción con el receptor 1 (RIPK1)
Risedronato
administración, 1827
sódico, tratamiento de la enfermedad de Paget, 1835
Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), 1137
Rituximab (RTX), 1443-1444
ensayo clínico EXPLORER, 1444
modificadores de la respuesta biológica y, 587
tratamiento
de la artritis
idiopática juvenil, 1920
reumatoide, 1069-1077, 1069*c*
aspectos de seguridad, 1073-1075, 1073*c*
duración del efecto beneficioso, 1075, 1075*c*
estudios clínicos, 1070-1073, 1070*c*
función en la actualidad, 1075-1076, 1075*c*
modificación de la enfermedad, 1073, 1073*c*
de la encefalitis autoinmunitaria, 1972
de la enfermedad relacionada con IgG_4 ($ER\text{-}IgG_4$), 2145-2146
de la GEPA, 1629
de las enfermedades reumáticas, 1077-1078, 1077*c*
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
del lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1935
Rituximab for ANCA-associated Vasculitis, ensayo clínico, 1077-1078
RLR, proteínas, 312-313
RM. *Véase* Resonancia, magnética (RM)
con realce diferido del cartílago con gadolinio, 1797
de las extremidades, unidades (RM-E), 938
RMM. *Véase* Macrófagos, receptor, de manosa (RMM), como receptores de patrón de reconocimiento
Roce, 1505
ligero, sensación, 720
rotuliano, prueba del, 635
Rodamiento, como movimiento articular, 86, 86*f*
Rodete
acetabular, impacto, 787-788
glenoideo, resección, cociente de estabilidad, 88
desgarros, 746
lesión SLAP, 746
separación, 746
Rodilla(s)
anterior, dolor, 781
articulación(es)
artropatía por ECPP, 1738*f*
dolor posterior, 795
evaluación, 634-635
inyección, 866-867, 867*f*
posterior, RM, 2180*f*
sinovial, angiosarcoma, 2182*f*
tumor tenosinovial de células gigantes, 2177
artritis
criptocócica, 2024-2025
inflamatoria, 1349*f*
monoarticular, blastomicosis, 2023-2024
reumatoide, fisioterapia y rehabilitación, 597
séptica, coccidioidomicosis, 2023
artropatía con deformidad, 1762*f*
artroplastia, 1814
artrosis
femororrotuliana, dolor y discapacidad, 1792
fisioterapia y rehabilitación, 597-599
bloqueo articular, síntomas, 777
bolsa sinovial suprarrotuliana, nivel de compresión, 634
bordes articulares femorotibiales mediales/laterales, 634
bursitis y, 635
condroma intraarticular solitario, 2177*f*
cuerpo libre en la región suprarrotuliana, 2170*f*
deformidad posterior, 777
dolor, 776-785
alineación femororrotuliana anómala, impacto, 635
antecedentes, 776-777
bursitis, 785
diagnóstico diferencial, 785
ecografía, 783-784, 784*f*
estudios de imagen, 782-784
gammagrafía, 784
ósea de tres fases, 784, 784*f*
localización/características, 776
neoplasia y, 785
quistes poplíteos, 785
radiografías simples, 782-783, 783*f*
resonancia magnética, 784, 785*f*
retrorrotuliano, incidencia, 635
tomografía computarizada, 783
en valgo, ortesis de sostén, 1808*f*
estabilidad rotuliana, evaluación, 635
evaluación, 634-635, 635*f*
de la fuerza muscular, 635
exploración física, 777-782, 777*f*-778*f*
inflamación aguda, modelo, 486
ligamento(s)
cruzado posterior (LCP), resistencia, 779, 780*f*-781*f*
impacto, 778-779, 779*f*-780*f*
lipoma arborescente, 2171
marcha, evaluación, 777
movilidad, 81-82, 82*f*
ortesis de sostén femororrotulianas, artrosis, 1808
palpación, 634
proyecciones anteroposteriores (AP), 782
prueba del roce rotuliano, 635
radiografía, 1762*f*
rango de movimientos, 635
signos y síntomas de artrosis con especificidad articular, 1792
síntomas, antecedentes, 634
tumefacción, presencia/ausencia (importancia), 776-777
posterolateral, 779
Rodnan, puntuación cutánea modificada, 1503
escala analógica visual con, 1503

Rojo Congo, tinción, depósitos amiloides, 2077-2078
Romosozumab, tratamiento de la osteoporosis, 1830
Roquina 1, 217
ROS. *Véase* Especies reactivas del oxígeno (ROS)
Rotación
como movimiento articular, 86, 86*f*
espacial finita, 82, 83*f*
Rótula, tendón, 781
RRD. *Véase* Reflejo(s), de la raíz dorsal (RRD)
RS. *Véase* Retículo, sarcoplásmico (RS)
RS3PE. *Véase* Sinovitis, seronegativa simétrica recurrente con edema con fóvea (RS3PE)
RTK. *Véase* Tirosina, cinasa(s), receptor (RTK)
RTX. *Véase* Rituximab (RTX)
Rugby, artrosis y, 555*t*
Ruminococcus gnavus, 351
Runx1. *Véase* Factor(es), de transcripción, 1 relacionado con runt (Runx1)
Runx2, 6, 43
RyR. *Véase* Rianodina, receptores (RyR)

S

SAA. *Véase* Amiloide, A (AA), sérico (SAA)
Sacroilitis, 1329, 1350*f*
clasificación, criterios de New York, 1330*f*
radiográfica, espondilitis anquilosante y, 1319
SAFF. *Véase* Síndrome(s), autoinflamatorio(s), familiar, inducido por frío (SAFF)
SAG. *Véase* Aicardi-Goutières, síndrome (SAG)
Salicilatos
actividad, 970-971
intoxicación, 979-980
metabolismo, 970-971
uso, 965-966
Salud, estado general, 531
SAM. *Véase* Macrofágica, síndrome de activación (SAM)
Sangre periférica
agotamiento de linfocitos B, 1070
rapidez y magnitud, 1074
fenotipado, dermatomiositis juvenil y del adulto, 1947
linfocitos, artritis reumatoide, 1212-1213
SAP, gammagrafía, amiloidosis AA, 2083-2084, 2083*f*-2084*f*
SAPHO. *Véase* Sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO), síndrome
Sarcoglucanopatía, 1559
Sarcoidosis, 2088-2092, 2088*c*
afectación de órganos, 2096
cambios epigenéticos, 2089-2090
características
clínicas, 2090-2093
artritis sarcoidea
aguda, 2090-2092
crónica, 2092-2093
distintivas, 2088
como diagnóstico de exclusión, 2093
comparación, con otras enfermedades reumatológicas, 2094*t*
criterios
de clasificación, 2088
de Visser, 2092*t*
de inicio temprano, 1763-1764
características clínicas y evolución, 1763-1764
diagnóstico, 1764
epidemiología, 1763
etiología, 1763
patogenia, 1763
tratamiento, 1764
diagnóstico(s) diferencial(es), 2096*f*
clínico, 693, 697*f*
y pruebas diagnósticas, 2093-2096
enfermedades
infiltrativas, 696-697
similares, tratamiento con ICI, 2194
epidemiología, 2088
etiología, 2088-2089
evaluación
de sistemas múltiples, 2095
del paciente con, 2093*t*
evolución y pronóstico, 2098
factores ambientales y, 2089
^{18}F-FDG-PET, 2095
formación de granulomas, 2088-2089
genética, 2089-2090
granuloma cutáneo, 2090.e1*f*
hallazgos característicos, 2097*t*
heterogeneidad, 2088-2089
incidencia, 2088
localizaciones extrapulmonares, 2091*t*
manifestaciones, 2092*f*
clínicas, 2095
reumatológicas, 2093*f*
mortalidad, 2098
mujeres y, 2088
patogenia, 2090
prevalencia, 2088
pruebas, 2095
susceptibilidad, 2089
tratamiento, 2097-2098
algoritmo, 2101*f*
enfoque general, 2097-2098
fármacos utilizados, 2100*t*
recomendaciones, 2099*t*
vitamina D
metabolismo, 2098
tratamiento, 2102*f*
Sarcoma(s), 2185
sinovial, 2183-2185
bifásico, 2184
con células epiteliales, 2184*f*
estudios citogénicos, 2184-2185
hallazgos en la radiografía simple, 2183
inmunohistoquímica, 2184-2185
intraarticular, RM, 2183*f*
patología macroscópica, 2184
pronóstico, 2185
subtipos, 2184
variante monofásico de células fusiformes, 2185*f*
Sarcopenia, 77
Sarilumab, 1059
tratamiento de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
SARS. *Véase* Síndrome(s), respiratorio agudo grave (SARS), osteonecrosis y
SASSS. *Véase* Stroke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)
SC. *Véase* Componente(s), secretor (SC)
SCA. *Véase* Sistema, canicular abierto (SCA)
Scavenger, receptores, familia, receptores de reconocimiento de patrones, 310, 310*f*
Scedosporium prolificans, 2027
SCF. *Véase* Factor(es), de células madre (SCF)
SCF/c-Kit, antagonismo, 250-251
Schirmer I, prueba, 1298-1299
Schobet, prueba, 600, 600*f*, 1329
Schwann, células, 69-70
Schwartzman, fenómeno, 177
SDAI. *Véase* Simplified Disease Activity Index (SDAI)
Secretoma, 266
vía de señalización, 105
Secuenciación de última generación, técnica, 355
Secuencias
con contraste pT1 con SG, 938-939
ponderada en T1, estudios de imagen, 938
Secukinumab, tratamiento de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Sedación, opioides y, 1142
Segundos mensajeros, 165-166, 280
Selección
negativa, 185
positiva, 185
tímica, 185
autoinmunidad, 346
Selectinas, 166, 450
Selenio, artritis reumatoide, 1167
SEM. *Véase* Síndrome(s), de eosinofilia-mialgia (SEM), brote
Senescencia, 1778
Seno tarsiano, sensibilidad dolorosa a la palpación, 794
SENS. *Véase* Simple Erosion Narrowing Score (SENS)
Sensibilidad
dolorosa a la palpación
extraarticular, 1328
paracervical, 728-730, 731*f*
observación, 624
Sensibilización
central, 832
fibras aferentes primarias, 481-482
periférica, 481
Señal(es)
de peligro, origen, mitocondrias como, 373
profibrótica, TGF-β y PDGF, mediación en la leucemia mieloide crónica, 1491-1492
Señalización inmunitaria innata, 1493
Sequedad oral. *Véase* Xerostomía (boca seca)
Serina
530, AAS, 966
proteasa, inhibidores (SERPIN), 1229
proteinasas, 110-111, 110*t*, 1776
expresión genética, 117
inhibidores, 119, 120*t*
Serotonina, vasculatura sinovial, 268
Serpentinas, receptores de siete, 164
SERPIN. *Véase* Serina, proteasa, inhibidores (SERPIN)
Serpinas, 117, 120*t*
Sesgo
de colisión en la estratificación, 505, 505*f*
de información, 504-505
de recuerdo, 504-505
incidencia, 500
de selección, 504
fuente, 500
información y recuperación, 504-505
minimización, 502
Sexo
artritis reumatoide y, 1187-1188
autoinmunidad y, 350
SFPPA. *Véase* Fascitis, palmar con poliartritis, síndrome (SFPPA)
SG. *Véase* Grasas, saturación (SG)
SH2D2A, 1288*t*
Sharp, puntuaciones
artritis psoriásica, 1364
modificaciones, 923
SHDFP. *Véase* Hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica, síndrome (SHDFP)
SHIP, 207-208
SHM. *Véase* Hipermutación somática (SHM)
Short Form (SF) 36, formulario, 531
SHR. *Véase* Síndrome(s), del hombro rígido (SHR)
Sialografía, 1299
Signo
de compresión, 643*t*
de la interfase, 641
del contorno doble, 1717
del halo, 643*t*
Sílice
como factor patogénico en el LES, 1402
exposición, riesgo, 1501
Simbiosis metabólica, inmunidad, 374
Simpatectomía, 1511
Simple Erosion Narrowing Score (SENS), 923

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Simplified Disease Activity Index (SDAI), 544
Sinapsis inmunológica, 189, 189*f*
Sinartrosis, 1
Sindecanos, 37*t*-38*t*, 44
  matriz extracelular, 226
Sindesmofitos, 1313
Síndrome(s)
  articular cutáneo neurológico infantil crónico (CINCA), 698, 706, 1056-1057, 1761
    rodillas, artropatía con deformidad, 1762*f*
  autoinflamatorio(s)
    familiar, 1752-1769.e4, 1752*c*
      diagnóstico diferencial, 1752, 1753*t*, 1755*t*, 1756*f*
      episodios inflamatorios, patrones de temperatura corporal, 1754*f*
      inducido por frío (SAFF), 1056-1057, 1679-1680, 1761
      parte proximal del miembro inferior, máculas eritematosas, 1761*f*
    hereditarios
      diagnóstico, 1754
      pronóstico, 1755
      tratamiento, 1754-1755
  con anticuerpos antisintetasa, 1550-1551
  de anticuerpos antifosfolípidos, 1460-1472.e1, 1460*c*
    características clínicas, 1464
    catastrófico, 1431, 1464, 1469
      clasificación, criterios preliminares, 1465*t*
    clasificación de Sapporo, criterios revisados, 1461*t*
    diagnóstico
      diferencial, 1466-1467
      y pruebas diagnósticas, 1464-1467
    ensayos clínicos con control, 1468
    epidemiología, 1460
    estudio(s)
      de imagen, 1465-1466
      de laboratorio, 1464-1465
      piloto descriptivo abierto en fase IIa, 1469
    etiología, 1460-1462
    histopatología, 1466
    lividez reticular con, 1464*f*
    lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez, 1933-1934
      tratamiento, 1936
    microangiopatía trombótica renal, 1466*f*
    morbilidad relacionada con el embarazo, 1464, 1468
    obstétrico, criterios clínicos, 608
    oclusión vascular y, 1464
    otras manifestaciones fuera de los criterios clásicos, 1464
    patogenia, 1462-1464
    personas
      asintomáticas con aPL positivos, 1468-1469
      con aPL
        negativos y con un incidente clínico, 1469
        positivos con acontecimientos ambiguos o «sin criterios» tradicionales, 1469
    presencia, 1449-1450
    pronóstico, 1469-1470
      a largo plazo, 1469-1470
    pruebas ELISA con positividad para aPL y, prevalencia, 1466
    tratamiento, 1467-1469
      con antipalúdicos, 1024
    trombosis y, 1467-1468
      mediada por aPL y, mecanismos contribuyentes, 1463-1464
  de atrapamiento nervioso, 748-749
    diagnóstico, 748
    tratamiento inicial, 748
  de consunción, relacionado con el VIH, 2037
  de costillas cortas y polidactilia, trastornos, 1891
  de dermatosis-artritis asociado al intestino, 1392
  de dolor
    en el trocánter mayor, 873
    regional complejo, 723
  de eosinofilia-mialgia (SEM), brote, 1476
  de espacio cuadrilátero, 749
  de hipermovilidad benigno, 1898
  de impactación cubitocarpiana, 805-806, 806*f*
  de la cola de caballo, 760*t*, 1793
    rareza, 1329
  de la intersección, enfermedad de De Quervain, 806-807
  de linfocitosis infiltrante difusa, 2039-2040
    aumento del volumen de las glándulas salivales, 2039*f*
    características extraglandulares, 2040*t*
    criterios diagnósticos, 2039
    cuadro clínico, 2039
    especímenes de biopsia de las glándulas salivales, 2039, 2039*f*
    signo radiológico del «muñeco de nieve», 2040*f*
    síndrome de Sjögren y, similitudes y diferencias entre, 2040*t*
    tratamiento, 2040*t*
  de lisis tumoral, 1693
  de mano rígida diabética, 2151
  de reconstitución inmunitaria, relacionado con el tratamiento antirretroviral de gran actividad, 2043
  de solapamiento, 1569-1583.e4, 1569*c*
    antecedentes históricos, 1569
    anticuerpos antinucleares, 885-886
    autoanticuerpos, 1570-1571, 1571*f*, 1572*t*, 1573*f*
    esclerodermia y, 1579, 2155
    inmunogenética, 1569-1570, 1570*t*
    miositis y, 1579, 1580*f*
  de vasoconstricción cerebral reversible, 1662, 1662*t*
  del colon irritable, 1516-1517
  del hombro rígido (SHR), 746-747
    anestesia general, 747
    causa, 746
    diagnóstico, artrografía del hombro (uso), 732, 733*f*
    fases clínicas, 746
    fisiopatología, 746
    rigidez del hombro, 2151
    tratamiento, 747
  del linfocito desnudo, 186
  del pulmón encogido, incidencia, 1425
  del *shock* tóxico (SST), 194
  del túnel
    carpiano (STC), 628, 802, 802*f*-803*f*
      apertura quirúrgica, indicación, 802
      canal de Guyon, comparación, 803
      complicación de la diabetes mellitus, 2152
      diagnóstico, 802
      férula, uso, 802
      síntomas, 802
      tratamiento, 802
    cubital (atrapamiento del nervio cubital), 802-803
      estudios electrodiagnósticos, 802
      tratamiento, 803
    tarsiano, inyección, 872, 873*f*
  desmielinizantes
    adquiridos, 1975-1977, 1975*c*
      criterios diagnósticos, 1976*t*
    inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1054
  hombro-mano, 749
  linfoproliferativo autoinmunitario, 346
  metabólico
    artritis
      psoriásica y, 1368
      reumatoide y, 569
      hemocromatosis y, 2107
  paraneoplásicos
    artritis paraneoplásica, 2161-2162
    eritromelalgia, 2163, 2163*f*
    fascitis palmar y síndrome de poliartritis, 2162, 2163*f*
    miositis asociada a cáncer, 2164
    osteoartropatía hipertrófica, 2164
    osteomalacia inducida por tumor, 2164
    paniculitis pancreática y poliartritis, 2163
    reumáticos, 2161-2166, 2161*c*, 2162*t*
    sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fóvea, 2162-2163, 2163*f*
    vasculitis paraneoplásica, 2163-2164
  periódico asociado
    a criopirina (SPAC), 312, 698, 1056-1057, 1680, 1761-1763
      características clínicas, 1761-1762, 1762*f*
      diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1762-1763, 1763*t*
      epidemiología, 1761
      etiología, 1761
      evolución, 1761-1762, 1762*f*
      patogenia, 1761
      tratamiento, 1763, 1763*f*
    al factor de necrosis tumoral (TRAPS), 1758-1761
      características clínicas, 1759
      complicaciones sistémicas, amiloidosis AA reactiva, 1761
      diagnóstico y pruebas diagnósticas, 1759-1760
      epidemiología, 1758
      episodio agudo, erupción cutánea eritematosa durante, 1760*f*
      etiología, 1758-1759
      fiebre, 1759
      hipótesis de la descamación, 1758-1759
      indicadores diagnósticos, 1760*t*
      mutación, penetrancia clínica, 1760
      patogenia, 1680, 1758-1759
      pronóstico, 1761
      tratamiento, 1760
  piriforme, 766
  por vibración mano-brazo, 552
  postenfermedad de Lyme, 2004-2005
  respiratorio agudo grave (SARS), osteonecrosis y, 1854
  seco
    parotiditis crónica, 1301
    tratamiento con ICI, 2193, 2193*f*
  transitorios, 673
Sinequias posteriores, desarrollo, 706
Sinovectomía, 798
  artroscópica, tratamiento de la artritis de Lyme, 2004
  tratamiento de la sinovitis crónica, 2123
Sinovial(es), 8-10, 8*f*, 20-33, 20*c*
  angiogénesis, 445-446
    quimiocinas CXC, 449
  angiosarcoma, 2182*f*
  biopsia, 841*c*, 846-848
    e histopatología como herramientas de investigación para el desarrollo de biomarcadores clínicos, 854-855
    en la artritis, 669
    guiada mediante
      artroscopia, 847
      ecografía, 847, 847*f*
    percutánea, 846-847
  captación del contraste, RM, 952
  cartílago hialino, condromatosis sinovial, 2176*f*
  células
    hiperplasia, estudio microscópico, 2178-2179
    proliferación, vías lipoxigenasa, 426
  citocinas, producción, artritis reumatoide, 1214*t*
  cristales de colesterol, aspecto, 845

deformabilidad, 27
derrame
  acumulación, 841-842
  artrosis, 1784
desarrollo, 7
enfermedad, 1200-1209, 1200*c*
estroma, marcadores, importancia geográfica/funcional, 224*t*
estructura, 20-25, 21*f*
expansión, 2173*f*
extravasación de leucocitos, 450*f*
fibroblastos
  artritis reumatoide, 231, 233*f*
  intimales, 21-23, 21*f*
  migración al torrente sanguíneo, 224
  vías de señalización, 227*f*
flujo sanguíneo, regulación, 9-10
función, 25-30
infiltración por linfocitos T $CD3^+$, cambio, 1372
inflamada
  artritis idiopática juvenil, características histopatológicas, 1906
  proteínas citrulinadas, 1189*f*
inmunohistología, 851-855
  error de muestreo y análisis cuantitativo, consideraciones, 851
interacciones célula-célula, 233*f*
íntima, células sinoviales, 1200-1203, 1201*f*
lesiones
  adiposas, 2170-2171
  vasculares, 2171-2173
    evaluación radiográfica, 2172
linfocitos, 852-853
  activación, 1204-1205
  B, 1206-1207
    maduración, 1206
    regulación de las citocinas, 1206
  T, 1203-1205
    inmunorreactividad, 1204-1205
    modelos inmunohistológicos, 1203-1204
      fenotipo, 1204
      formación de agregados de linfocitos T, regulación, 1203-1204
lipomatosis, 2171
lubricación, 27-28, 27*f*
macrófagos, 21, 22*f*, 149
  como factor predictivo de la actividad de la enfermedad, 155-156, 156*f*
  desarrollo del estado de equilibrio, 149-150, 151*f*
  fuente, 151*f*
  intimales, 9
  modelos murinos de artritis inflamatoria, 153-154
  producción de citocinas y quimiocinas, 153-156
  regulación transcripcional, 150-153, 152*f*
marcadores, aspecto microscópico, 229*f*
membrana, 8
  especímenes de biopsia, 1671
  fibroblastos, 225
  normal, 848, 848*f*
microvasculatura, 853-854
movimiento articular, 25-28
no adherencia, 27
nódulos de cartílago, incorporados, 2175-2176
normal, sinoviocitos similares a fibroblastos, 229-230
patología, 848-851
porosidad, 27
psoriásica, 1371-1372
reumatoide, supervivencia y muerte celulares, 1223-1225, 1223*c*
  apoptosis, 1223-1225
    genes
      reguladores, 1223-1224
      supresores tumorales, 1224-1225
    intervenciones, 1224
    autofagia, genes
      reguladores, 1224
      supresores tumorales, 1224-1225
    nitrógeno, 1223
    oxígeno reactivo, 1223
  revestimiento, 8-9
    células (CRS), 7, 20-24
      capa, 851-852, 851*f*-852*f*
      origen, 24
      perfil inmunohistoquímico, 21-23, 22*f*
      recambio, 23-24
      ultraestructura, 20, 21*f*-22*f*
    inflamación, 1784
  subrevestimiento, macrófagos, 853
  tumores vasculares benignos, 2171-2172
  vasculatura, 9
Sinoviocitos, 20, 1200-1203, 1201*f*
  similares a fibroblastos (SSF)
    artritis reumatoide, 230-237
    comportamiento agresivo, 1202-1203
      infiltración de la matriz, 1202-1203, 1202*f*
      propiedades de tipo tumoral, 1202
    en la membrana sinovial normal, 229-230
    metilación del ADN y, 400
      alterada, 1185, 1186*f*
    origen mesenquimatoso, 848
    proteínas/proteoglucanos, adición, 841
    revestimiento de la íntimal sinovial, 1200-1203, 1201*f*
    tipo B, 9
  tipo A similares a macrófagos, 20, 22*f*
Sinovioma
  benigno, 2180
  de células gigantes benigno, 2180
Sinovitis
  acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) síndrome, 1839, 1847-1849
    autoanticuerpos, 1848
    características osteoarticulares, 1848
    diagnóstico, 1848
    dolor en la pared torácica anterior, 1848
    etiología y patogenia, 1848
    manifestaciones clínicas y estudios de imagen, 1848
    tratamiento, 1848-1849
    velocidad de sedimentación eritrocitaria, 1848
  aguda
    anemia drepanocítica y, 2130
    asociada a depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, 1739-1740
    por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, 1739-1740
  artropatía hemofílica, 2116
  coccidioidea, 2023
  corticoides intraarticulares, 1811
  crónica, 2123
  definición, 643*t*
  esporotricosis, 2026
  granulomatosa familiar, 706
  nodular localizada, 2180
  pediátrica, 657
    definición, 643*t*
  perpetuación, redes de citocinas y, 1220, 1220*f*
  por espina vegetal, 669-671
  seronegativa simétrica recurrente con edema con fóvea (RS3PE), 2162-2163, 2163*f*
  villonodular pigmentada, 2177-2180
    articulación
      tibioperonea, 2178*f*
      pequeñas del pie, 2178*f*
    impacto, 848-849
Sirolimús (rapamicina), efectos, 1823
Sirtuinas (Sirt), 47
Sirukumab, 1059
Sistema
  canicular abierto (SCA), 262
  cardiovascular, efectos de los ácidos grasos omega 3 sobre, 1167*f*
  coordinado, 81
  inmunitario, 480
    adaptativo
      artritis idiopática juvenil y, 1907
        células
          B, 1907
          T, 1907
      características esenciales, 321-323, 322*t*
        contracción, 322, 322*t*
        diversidad, 321, 322*t*
        especificidad, 321, 322*t*
        expansión, 322, 322*t*
        memoria, 322-323, 322*t*
        tolerancia, 321-322, 322*t*
      células, 323-324
      consecuencias del desarrollo o la activación fallidos, 332-333
      diversidad, 321, 322*t*
      expansión, 322, 322*t*
      periférico, organización anatómica, 326-328
        bazo, 326-327, 327*f*
        estructuras linfoides terciarias, 328
        ganglios linfáticos, 328, 329*f*
        órganos linfoides secundarios, 326
        tejido linfoide asociado a las mucosas, 328
        vasos linfáticos, 327-328
      surgimiento filogenético, 320-321
    efectos de los glucocorticoides, 991-993, 992*f*
    elementos, activación, 140, 141*f*
    función, 97-98
    innato
      activación, vías moleculares, 1404*f*-1405*f*
      artritis idiopática juvenil y, 1907-1908
        células presentadoras de antígeno, 1907
        macrófagos, 1907-1908
        monocitos, 1907-1908
        neutrófilos, 1908
      aspectos clínicos, 317
      defectos, 316-317
      direcciones futuras, 317
      orígenes evolutivos, 308*f*
      reconocimiento de patógenos por, 307
      tolerancia y, 342
    remodelación ósea, 65
  musculoesquelético
    afectación directa, infecciones micobacterianas, 2010-2013
      patrones, 2017
    anamnesis y exploración física, 621-637, 621*t*
    dolor, GPV, 1621-1622
    ecografía musculoesquelética (EME), 638, 668, 948-949, 1364-1366
    enfermedades
      asistencia médica agregada, asociación, 515-516
      carga económica, 512
      coste económico, estudios, 513
      estimaciones internacionales, 513-514
      impacto, 555-556
    estructuras, radiografía, 921
    exploración, método sistemático, 623-624
    infecciones, asociadas al VIH, 2041-2043
    síntomas generales, 2142
    trastornos relacionados con
      el deporte, 554-556
      el trabajo, 551
      la(s) actividad(es)
        de ocio, 554-556
        laboral, 551-553, 552*t*
      las artes escénicas, 556-559, 558*t*
    tuberculosis, VIH y, 2042
  nervioso, 480
    autónomo, función, 491

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sinovitis *(cont.)*
central (SNC)
afectación, definición, 1297
efectos de los AINE sobre, 979
enfermedad, 1447
impacto, regulación de la inflamación, 491
lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LESNP), 1426-1427
vasculitis
aislada, 1659
del sistema nervioso central definida mediante angiografía, 1660
enfermedad mixta del tejido conjuntivo y, 1578
parasimpático, 480, 491
periférico
afectación, 1297
LESNP y, 1426-1427
neurovascular, evaluación, 788
simpático, naturaleza bifásica, 489
Sitio de inyección, reacciones, inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1051
Sjögren, síndrome (SS), 583, 608, 608*c*, 685, 1284*c*, 2155, 1284-1306.e4
alteraciones de las enzimas hepáticas, desarrollo, 1297
anticuerpos antinucleares, 885, 886*t*
ausencia, 1287
biopsia de las glándulas salivales labiales, 1285
características clínicas, 1291-1298
clasificación
aceptación, 1285-1286
criterios, 1285-1286
revisados, 1285-1286
control, 608
criterios de clasificación reumatológicos, 1286*t*
definiciones, 1285-1286
diagnóstico, 1298-1301
enfoque, 1301
ecografía, 650-652, 654*f*-655*f*
enfermedad
extraarticular, 580
linfoproliferativa, formas, 583
tiroidea autoinmunitaria y, 1579
estudio de metilación de ADN en el genoma completo, 401
etiología, 1286-1291
evaluación analítica, 1300
evolución
fetal y neonatal, 608
materna, 608
genes de susceptibilidad, identificación, 1287
genética, 1287
hallazgos mucocutáneos, 685
inflamación de las glándulas salivales, modelos de patogenia, 1292*f*
marcadores serológicos, caracterización, 1284-1285
modelos murinos, 1289*t*
patogenia, 1286-1291
perspectiva histórica, 1284-1285
primario
alteraciones neurológicas, 1297
características, 1288-1289
células epiteliales glandulares y, 1291
complicación del LNH y, 1298
diagnóstico
biopsia de las glándulas salivales labiales, 1299-1300
clínico, 1301
diferencial, 1293*t*-1294*t*, 1301
ecografía, 1299, 1300*f*
enfermedad asociada, 1298
epidemiología, 1286
epigenética, 401-402
estrategias terapéuticas, 1303
glándulas salivales labiales, histopatología, 1290*f*
mecanismos de la enfermedad, 1287
nefropatía, importancia clínica, 1296
niveles sanguíneos, 1300
presencia, 1296*f*
síntomas gastrointestinales y, frecuencia (aumentada), 1296
susceptibilidad genética, 1287
tratamiento(s), 1301-1303
biológicos, 1303
pronóstico, 1303
prueba(s)
de Schirmer I, 1298-1299
diagnósticas, 1298-1301
secundario, prevalencia, 1286
sistema nervioso periférico, afectación, 1297
tratamiento, 1301-1303
algoritmo, 1302*f*
con antipalúdicos, 1024
con corticoides, 1303
Slit2, gen, 7
SMAC. *Véase* Acúmulo de activación supramolecular (SMAC)
SMAD, proteínas, 273
SNC. *Véase* Sistema, nervioso, central (SNC)
Sneddon, síndrome, relación, 1467
snRNP. *Véase* Ribonucleoproteína(s), nuclear(es), pequeñas (snRNP)
SOCS3. *Véase* Supresor inducido por citocinas de la señalización de citocinas 3 (SOCS3)
Sodio
excreción, AINE y, 978
retención, por AINE, 1813
Somatomedina C, 44
Sombra acústica
ecografía y, 639-640, 640*f*
posterior, 640
Sombreado del borde lateral, 640
Soplos, ecocardiograma transtorácico (ETT), 1426
SPAC. *Véase* Síndrome(s), periódico asociado, a criopirina (SPAC)
SPECT. *Véase* Tomografía, computarizada, por emisión de fotón único (SPECT)
Speed, prueba, 730
Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), 946-948
Sporothrix
artritis, 2026
schenckii, 2026
Spurling, prueba, 728-730, 731*f*
Src, homología (SH)2, 273
SS. *Véase* Sjögren, síndrome (SS)
SSF. *Véase* Sinoviocitos, similares a fibroblastos (SSF)
SST. *Véase* Síndrome(s), del *shock* tóxico (SST)
SSZ. *Véase* Sulfasalazina (SSZ)
Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), índice de incapacidad, 1798
Staphylococcus
aureus
exotoxinas, 1982
factores de virulencia, 1981, 1981*t*
infección, 764
policondritis recidivante, 1880
patógeno, impacto, 810
polisacárido capsular, 1982
proteínas de superficie, genes, 1981
receptores de adherencia, 1981-1982
representación esquemática, 1982*f*
variantes de colonias pequeñas, 1988
epidermidis, infecciones de las prótesis articulares, 1980
lugdunensis, infecciones de las prótesis articulares, 1980
STAT. *Véase* Transductor de señal, y activador, de la transcripción (STAT)
STAT4, 1288*t*
STC. *Véase* Síndrome(s) del túnel, carpiano (STC)
Steinberg, sistema de estadificación, modificado, 1856, 1856*t*
Steinman, Ralph, 132
Sticklet, síndrome, 1893
Still, enfermedad
artritis reumatoide juvenil, 682
inicio en la edad adulta, 1915
STING. *Véase* Estimulador, de los genes del interferón (STING)
STIR. *Véase* Recuperación de la inversión con tau corto (STIR)
Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS), 1330-1331
Stone, Edward, 965-966
Streptococcus
pyogenes, 2061
diversidad, 2061
grupo, 2061
proteína M, 2061
sanguis, concentraciones aumentadas, 1668
Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders (SERENE), estudio, 1072-1073
fase III, 1072-1073
Subfenotipos, análisis, 1401
Subfragmento 1 (S1), 71
Subíntima
categorías, 24
composición, 24
tipos de colágeno, 25
Subluxación
atloaxoidea, 1328
causas, 922-923
atlooccipital, 1328
Sudeck, atrofia, 749
Sudoración profusa (hiperhidrosis), opioides y, 1143
Sulfapiridina, 1019
Sulfasalazina (SSZ), 612-614, 1019, 1019*t*
absorción, 1020
acciones, 1015*t*, 1019-1020
biodisponibilidad, 1020
consideraciones, 1013*t*
contraindicaciones, 1022
distribución, 1020
dosificación, 1021
efectos adversos
dermatológicos, 1021
gastrointestinales, 1021
hematológicos, 1021
pulmonares, 1021
eficacia, 1015*t*
eliminación, 1020
embarazo, 1022
estructura química, 1019, 1019*f*
farmacología, 1020-1021
fertilidad, 1022
indicaciones, 1020-1021
interacciones medicamentosas, 1022
lactancia y, 1022
neutrófilos y, efectos, 178
pacientes
de edad geriátrica, 1021
pediátricos, 1021
seguridad, vigilancia, 1014*t*
semivida, 1020
toxicidad, 1015*t*, 1021-1022
seguimiento, 1022
tratamiento
de la artritis
asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, 1021
inflamatoria juvenil, 1021
reumatoide, 1020-1021, 1261-1262
ensayos clínicos de tratamiento doble ciego, 1263*f*

de la espondilitis anquilosante, 1021
de las espondiloartropatías, 1021
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Sunitinib, frente a la angiogénesis, 451
Superficie articular
alteraciones, desarrollo, 819
cubierta por cartílago, 921
Superioridad, ensayo clínico, 502
Supervivencia celular, 298
Supresor inducido por citocinas de la señalización de citocinas 3 (SOCS3), 52
Susac, síndrome, 1644-1645
Susceptibilidad a la psoriasis 1, candidato 1 (PSORS1C1), gen, 1667
Sustancia
gris periacueductal (GPA), sistema, opioides y, 1137
P, sinovial, 9-10
Sweet, síndrome, 177
diagnóstico diferencial clínico, 693
lesión, 681
Sydenham, corea, fiebre reumática, 2063, 2067
HLA y, 2066*t*
SZP. *Véase* Proteoglucano(s), de la zona superficial (SZP)

T

T, linfocitos foliculares colaboradores (Tfh), 207
T1ρ, 1797
T2T. *Véase* Treat to Target (T2T), fundamentos
Tabaquismo, 567-568
osteonecrosis y, 1853-1854
Tacrolimús (FK506), 1039-1042, 1442
ciclosporina y, 1039
embarazo y, 614
Takayasu, arteritis (AT), 572, 1467, 1586*t*-1588*t*, 1590, 1591*t*, 1595*c*, 1608-1614, 1964
arteritis de células gigantes, comparación, 1613*t*
características clínicas, 1609-1610, 1609*t*, 1964
clasificación y epidemiología, 1964
criterios del American College of Rheumatology, 1608, 1609*t*
diagnóstico, 1612-1613, 1612*f*
diferencial, 1613*t*
epidemiología, 1608-1609
estudios
de imagen, 1610-1612, 1610*f*-1611*f*, 1611*t*-1612*t*
de laboratorio, 1610-1612
etiología, 1609
evolución, 1614
patogenia, 1609
pruebas diagnósticas, 1612-1613
síntomas y signos, 1609-1610
tratamiento, 1613-1614
médico, 1613
quirúrgico, 1613-1614
y resultados, 1964
Talasemias, 2127
afectación
espinal, 2131*f*
musculoesquelética, 2131-2132, 2131*t*
disminución de la densidad ósea, 2131-2132
hematopoyesis extramedular como, 2132
metabolismo del hierro y, 2132
osteoporosis, 2131-2132
cambios en la lámina vertebral, 2132*f*
cráneo del niño con, 2132*f*
definición, 2127
α-talasemias, 2128*t*
β-talasemias, 2128*t*
Talidomida
reserva, 1446
tratamiento de la espondilitis anquilosante, 1339
Talón, dolor, 1329
Tapentadol, 1141
estructura, 1142*f*
Taponamiento folicular, 1417
TARGA. *Véase* Tratamiento(s), antirretroviral de gran actividad (TARGA)
Tasa de mortalidad neonatal, bloqueo cardiaco completo congénito, 1433
TC. *Véase* Tomografía, computarizada
de doble energía, gota y, 1717-1718, 1718*f*
TCAR. *Véase* Tomografía, computarizada (TC), de alta resolución (TCAR)
TCMH. *Véase* Trasplante, de células madre hematopoyéticas (TCMH)
TCO. *Véase* Tomografía, de coherencia óptica (TCO)
TCR. *Véase* Linfocitos, T, receptor(es) (TCR)
T-D-M, sistema, 624
TDT. *Véase* Test de desequilibrio de transmisión (TDT), enfermedades reumáticas
Té, consumo, artritis reumatoide y, 1161-1162
Tejido(s)
adiposo, redistribución alterada, glucocorticoides y, 1003
articular, destrucción, proteinasas y, 123-125
autorreactividad, supresión, 343
blandos
abundancia, radiografías simples, 2173-2174
calcificaciones, modalidad de la TC, 1557
condroma, 2176
evaluación, 718
hemorragia, 2116
inyección, 859-874, 859*c*
indicaciones y contraindicaciones, 859-860, 861*t*
miembros
inferiores, 870-873
superiores, 867-870
malformación arteriovenosa, arteriograma, 2173*f*
tumores, incidencia, 809-810
conjuntivo avascular, matriz, 1734
fibrosis, 1478
curación de las heridas y, 248
inflamación y disfunción, mecanismos inmunológicos, 348
linfoide asociado a mucosas (MALT), 207, 328
Helicobacter pylori (asociación), 583
linfoma, 1298
óseo compacto, 61
osteocondral, estudios morfológicos, 1892
periféricos, circulación, 330
quimiocinas tisulares, 440-441
regenerativo, transformación, 1780
reparación, 93*f*
artritis reumatoide, 1231-1232
base genética, 93-94
patrón y diferenciación, 99
remodelación, 99
terapias celulares, 105
vías de señalización, 94-95
sinovial
alteraciones, 1784-1785
biopsia, 846
inflamación y proliferación, 2119-2120
muestras
análisis patológico, 848
hematoxilina y eosina, análisis histológico, uso, 847
métodos de recuperación de antígenos, 847
procesamiento, 847-848
sinovitis hemofílica y, 2119*f*
virus artritógenos y, 2048
persistencia, mejora de la mecánica, 2056
Telangiectasias, 1513-1514
Telopéptido de enlace transversal carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX-I), osteonecrosis de la mandíbula, 1863-1864
TEMPO. *Véase* Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO), ensayo clínico
Tenascina C, 39
Tendinitis, 559
bicipital
desgarro del manguito de los rotadores, asociación, 742-743
fases tempranas, asociación, 742-743
y la rotura, 742-743
calcificante, 739-740
del hombro, 2151
ecografía, 657
incidencia, 739
de la mano y la muñeca, 552
Tendinitis/subluxación de extensor cubital del carpo, 806
Tendinopatía(s), 2157
del manguito de los rotadores, radiografías, 737
extensoras, 804
por fluoroquinolonas, 2014
Tendón(es), 14-15
artritis reumatoide, 949
calcáneo (tendón de Aquiles), 636
origen del dolor en la parte posterior de la articulación, 795
tofo fusiforme, 1714-1715, 1716*f*
carga mecánica, 90-91, 90*f*-91*f*
de Aquiles (tendón calcáneo), 636
origen del dolor en la parte posterior de la articulación, 795
tofo fusiforme, 1714-1715, 1716*f*
depósito de pirofosfato cálcico, definición, 643*t*
infrarrotuliano, problemas, 781
lesión, 643*t*
regeneración, 104-105
rotura, 1245*f*
rozamiento, 1527
supraespinoso
calcificación, localización, 739
calcio, localización (factores), 740
TENMO. *Véase* Neuromielitis óptica, trastorno del espectro (TENMO)
Tenosinovitis, 2017, 2017*f*
artritis reumatoide y, 1244
compartimento del primer extensor, 627, 627*f*
definición, 642, 643*t*
del flexor, 2151-2152
digital flexora, 867-868
estenosante, 1244
Teoría
de respuesta a la pregunta (TRP), 527-528
psicofisiológica, 820
Terapia(s)
cognitivo-comportamental (TCC), tratamiento
artrosis, 1808-1809
fibromialgia, 835
complementarias e integradoras, tratamiento de la artrosis, 1809
estrogénica sustitutiva (TES), 1773
génica, tratamiento de la anemia drepanocítica, 2129
locales, tratamiento de la artrosis, 1810-1814
ocupacional, tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 1926
Tercera articulación
interfalángica distal izquierda, monoartritis, 1365*f*
metacarpofalángica, sinovitis, 2043*f*
Teriflunomida, 1016
Teriparatida, aprobación, 1829
Terminaciones nerviosas libres, 480-481
Terminales simpáticas, 488-489
TES. *Véase* Terapia(s), estrogénica sustitutiva (TES)
Test de desequilibrio de transmisión (TDT), enfermedades reumáticas, 380

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Testosterona
efecto sobre los músculos, 77
niveles, disminución, 1831
tratamiento de la osteoporosis, 1826-1827
TFPI. *Véase* Inhibidor(es), de la vía del factor tisular (TFPI)
Tgfbr2, 41, 46
TGF-β. *Véase* Factor(es), de crecimiento, transformante β(TGF-β)
The Health Improvement Network (THIN), 1368
Theiler, virus, 347
Thomas, prueba, cuantificación, 786-787, 787*f*
ThU. *Véase* Tratamiento(s), hipouricemiante (ThU)
Tibial posterior, inyección, 872, 872*f*
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), hemofilia, 2117-2118
Tietze, síndrome, 626, 749
Tight Intensive Control of RA (TICORA), artritis reumatoide y
ensayo clínico, 1258
incremento del tratamiento, 1261*f*
estudio, 1260-1261
Timidilato sintetasa (TYMS), inhibición, 1008
Timo
desarrollo de linfocitos T, 184*f*, 326
salida, 328-330
Timocitos
desarrollo, 182, 183*f*
trastornos metabólicos, 186
TIMP. *Véase* Metaloproteinasas, inhibidores tisulares (TIMP)
Tinción tricrómica, 1552*f*
Tinel, signo, 748
Tiopurina metiltransferasa (TPMT), actividad, disminuida, 1441
Tiroides
glándula, enfermedad relacionada con IgG_4, 2143
trastornos, con enfermedad reumática, 2154
Tiroiditis autoinmunitaria crónica (TAC), 2154
Tirosina
cinasa(s), 187
esplénica (Syk), 1223
inhibidores, 1094-1095, 1094*f*
transducción de la señal de las células inmunitarias, 1106*f*
proteínas (PTK)
activación, 187
dirigidas hacia objetivos específicos en el tratamiento de la artritis reumatoide, 1092*t*
receptor (RTK), 273, 274*f*
fosfatasa(s)
22, no receptor de proteína (PTPN22), variante de riesgo, estudios, 1407
proteína (PTP), 274
N22 (PTPN22), gen, 1570
Titina, 71
Tizanidina, 1150, 1150*f*
TLR. *Véase* Toll, receptores tipo (TLR)
TMAO. *Véase* Trimetilamina-N-óxido (TMAO)
TNAP. *Véase* Fosfatasa(s), alcalina, inespecífica de tejido (TNAP)
TNF. *Véase* Factor(es), de necrosis tumoral (TNF)
TNF, gen, 2066
TNFR, factores asociados (TRAF), 276
TNFSF4, 1288*t*
Tobillo(s)
anatomía funcional, 792-793
anterior, dolor, 795
articulaciones
de bisagra, 635
evaluación, 635-637, 636*f*
tendones, cruzados, 636
tibioastragalina, inyección, 865-866, 866*f*
tumefacción sinovial, 636
artritis reumatoide, 1244-1245, 1245*f*
artrodesis, 797
fisioterapia y rehabilitación, 597
artroplastia, 798
ventajas, 798
bandas fibrosas, 636
biomecánica, 792-793
dolor, 792-799, 792*c*
anterior, 795
causas, 792
común, base anatómica, 794*t*
de la articulación central y, 795
diagnóstico
artrografía con anestésicos, 794-795
diferencial, 793*t*, 795-796
en la parte medial, 795-796
estudios de imagen, 794-795, 795*f*
evaluación diagnóstica, 793-794
exploración física, 793-794
gammagrafía, 794
lateral, 795-796
tomografía computarizada, 794
tratamiento
conservador (no quirúrgico), 796-797
quirúrgico, 797-798
estabilidad, ligamentos mediales/laterales (impacto), 636
flexores, 637
fuerza muscular, evaluación, 637
movimiento, limitación, 635
ostectomía, 798
sinovectomía, 798
Tocilizumab, 1058-1059
dosis, 1058
efectos
adversos, 1052*t*
sobre las funciones de los neutrófilos, 178
eficacia, 1058-1059
estructura, 1058
farmacocinética, 1058
interacciones medicamentosas, 1060
mecanismo de acción, 1058
modificadores de la respuesta biológica, 587-588
seguridad y, 1059
tratamiento
de la artritis idiopática juvenil, 1920
de la policondritis recidivante, 1881-1882
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Tofacitinib, 1095
modificadores de la respuesta biológica y, 588
nicho, 1274
seguridad, 1099*f*, 1099*t*
selectividad JAK y, 1095*f*
tratamiento
de la artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, 1390-1391
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Tofo(s), 1717
bolsa sinovial del olécranon, 1714-1715, 1716*f*
composición, cristales de UMS y, 1705-1706, 1706*f*
importancia, 1706
incidencia, 1714
tendón de Aquiles, 1714-1715, 1716*f*
Tolerancia, 337-354.e7, 337*c*
alterada, 345-346
central, 182
defectos, 345-346
linfocitos B, 344
control de los linfocitos T autorreactivos y, 190
inmunitaria, 321
inducción, 2122
linfocitos
B, 344
T, 343-344
mecanismos, 341-344
niveles múltiples, 341*t*
opioides, 1138
periférica, 187, 321-322
defectos, 346
linfocitos B, 344
mediante supresión activa, 343
selección del repertorio, 215
sistema
inmunitario adaptativo, 321-322, 322*t*
innato y, 342
Toll, receptores tipo (TLR), 1493
4 (TLR4), 311-312
activación, inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos, 1488
anticuerpos antinucleares y, 876
artritis reumatoide y, 1193
coestimulación supraóptima de los linfocitos B, 217-218
como receptores de reconocimiento de patrones, 311
descubrimiento, 1398
expresión, plaquetas, 265-266
familia, respuesta a *Borrelia burgdorferi*, 1995
fibroblastos sinoviales y, 23
fiebre reumática y, 2065
vía de señalización
defectos, 175
inmunitaria innata, 315
mitocondria y, 372-373
receptora innata, 278, 278*f*
y maduración de las células dendríticas, 135-136
Tomografía
computarizada (TC)
artrosis, 1798
de alta resolución (TCAR)
patrón «de árbol y brotes», 1424
precisión, 1519
enfermedades reumáticas, 933-937, 933*c*
artritis
idiopática juvenil, 937
psoriásica, 935
reumatoide, 934
séptica, 935-936
artrosis, 936-937, 937*f*
aspectos técnicos, 933-934
enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, 935
espondilitis anquilosante, 934-935, 934*f*
espondiloartrosis axial, 934-935, 934*f*
gota, 935, 936*f*
por emisión de fotón único (SPECT), 955-958, 956*f*-959*f*
de coherencia óptica (TCO), 703*f*, 708, 709*f*
por emisión de positrones (PET), 958-960, 960*f*-961*f*
Topoisomerasa I, 583
Tórax, expansión, 1329
Tortícolis, 718
Toxicidad/efectos adversos, 531
Toxicidad renal, 1130-1131
Toxina
botulínica, tratamiento de la artrosis, 1811
letal (LT), 296
Toxoplasma gondii, factor desencadenante de las MII, 1541
tPA. *Véase* Activador del plasminógeno, de tipo tisular (tPA)
Tracción cervical, uso, 723
Tracto(s)
espinomesencefálicos, proyección, 484
espinorreticulares, proyección, 484
gastrointestinal
dermatomiositis y, 1550
eliminación de ácido úrico, 1694
hallazgos patológicos con especificidad de órgano, 1479-1480

inferior
control, 1517-1518
esclerodermia y, 1516-1518
MCI y, 1550
Traducción clínica, 388-389
TRAF. *Véase* TNFR, factores asociados (TRAF)
TRAM. *Véase* Molécula(s), adaptadora relacionada con TRIF (TRAM)
Tramadol, 1141
estructura, 1142*f*
Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), 170, 170*f*, 1403, 1705, 1705*f*
como material autoantigénico, 342
Transactivación, 986-987
Transcortina, glucocorticoides y, 993
Transducción de señal, 164-166
artritis reumatoide, 1220-1223, 1220*t*
cinasas
Janus, 1220-1221, 1221*f*
PI3, 1223
relacionadas con IKK, 1222-1223
factor(es)
nuclear κB, 1222
reguladores del interferón, 1222-1223
proteína
activadora 1, 1222
cinasas activadas por mitógeno, 1221-1222, 1221*f*
tirosina cinasa esplénica, 1223
intracelular, síndrome de anticuerpos antifosfolípido y, 1463
y activador
de la transcripción (STAT)
STAT3, genes de fase aguda hepáticos, 908
STAT4, 1667
STAT5, inhibición, 1463
vías, 1091-1092, 1092*f*, 1092*t*
Transición
de permeabilidad mitocondrial, 297
endotelio-mesénquima, 1484
epitelio-mesénquima (TEM), 223-224
función, 1490
Translocadores nucleares del receptor de aril-hidrocarburo (ARNT), 6
Transmisión
espectral óptica, estudios de imagen, 668
incremento, 640
neuromuscular, 70
Transrepresión, 986-987
Transtiretina, 2077
TRAPS. *Véase* Síndrome(s), periódico asociado, al factor de necrosis tumoral (TRAPS)
Trasplante
de células madre hematopoyéticas (TCMH), 1531-1533
osteonecrosis y, 1854
rechazo, antimetabolitos (uso), 584
renal, 1454
realización, 1527
tratamiento de la amiloidosis AA, 2085
Trastorno(s)
autoinflamatorio(s)
asociado a NLRP1, 1766
monogénicos asociados a inmunodeficiencia, 1766
autoinmunitarios
hemoglobinopatías y, 2132-2133
inhibidores del TNF, 1054
del estado de ánimo de grado menor, glucocorticoides y, 1003-1004
hipertensivos, 604
linfoproliferativos, tratamiento mediante FARME no biológicos, 584
metabólicos
artritis y, 673, 2149, 2149*e*
primarios, ECPP y, 1737
timocitos y, 186
musculoesqueléticos relacionados
con actividades de ocio y deporte, 554-556, 555*t*
con la práctica de actividades artísticas, 556-559
neuromusculares, 1559-1561
neuropsiquiátricos autoinmunitarios infantiles asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS), fiebre reumática, 2063-2064
recesivos ligados al cromosoma X, 1559
reumáticos
impacto económico, 510-521.e4, 510*e*
rituximab, 1077-1078, 1077*e*
tratamiento con abatacept, 1085-1086, 1085*e*
Tratamiento(s)
anti-CD20, agotamiento de linfocitos B en la sangre periférica, 1074
anticitocinas, 1046-1067.e5, 1046*e*
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 1046-1054
interleucina
1, 1054-1057
6, 1057-1060
antifibrinolítico, tratamiento de la hemofilia, 2121
antirretroviral de gran actividad (TARGA)
síndrome de reconstitución inmunitaria asociada a, 2043
uso, necrosis ósea avascular por, 2036-2037
antituberculosa, osteomielitis tuberculosa, 2014
biológico(s)
anti-IL-1, tratamiento de la crisis de la gota, 1722-1723
de la artritis indiferenciada temprana, 1177
de la dermatomiositis juvenil, 1948-1949
de la enfermedad reumática, 2028-2029
de la espondilitis anquilosante, 1339
del LES, 1443-1444
con analgésicos y antiinflamatorios, selección, 980-981, 981*t*
con ondas de choque extracorporales, tratamiento de la osteonecrosis, 1870
con rituximab del LES extrarrenal moderadamente activo (EXPLORER), ensayo clínico, 1078
de inducción, 1437, 1447
de la artritis idiopárica juvenil, 1926
de modulación inmunitaria, 614
dirigido hacia los linfocitos B, estrategias, 1076-1077, 1076*e*
dirigidos hacia el complemento, 416
diurético, 1723-1725
hipouricemiante (ThU), 1111-1124.e4, 1111*e*
administración, profilaxis antiinflamatoria, 1113
direcciones futuras, 1121
dosis e información de seguridad, 1112*t*
duración, 1113
hormonal sustitutivo, 1826
Women's Health Initiative (WHI), estudio longitudinal, 1826
inmunosupresor, 1423
neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y, 2029
tratamiento de la dermatomiositis juvenil, 1948
manual, tratamiento de la artrosis, 1809
novedosos, tratamiento de la amiloidosis AA, 2085
sistémico(s)
amiloidosis AA, 2084-2085
artrosis, 1811-1813
tópicos, artrosis, 1810-1811
triple, estudio, 1268
Traumatismo, artritis monoarticular y, 673-674
Treat-to-target (T2T), fundamentos, 1258
Treatment of Early Aggressive Rheumatoid (TEAR), ensayo clínico, artritis reumatoide, 1269-1271
conclusiones, 1270-1271
cuatro grupos diferentes de tratamiento representación esquemática, 1270*f*
resultados, 1270*f*
hallazgos radiográficos, 1271*t*
mejoría radiográfica, porcentaje, 1271*f*
Trendelenburg
marcha, 786
prueba, uso, 632
Tríadas, complejos de la unión, 70-71
Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO), ensayo clínico, 1277, 1277*f*
Triamcinolona, hexacetónido, tratamiento de la artritis idiopática juvenil, 1918-1919
Trimetilamina (TMA) liasa, 357-358
Trimetilamina-N-óxido (TMAO), 357-358
Triptasa, 111
contenida en gránulos, 245
Trocánter mayor, evaluación, 1329
Tromboangitis obliterante, 1644
Trombocitopenia, 612
LES y, 1431
Trombocitos nucleados, 265
Trombocitosis, 267
artritis reumatoide y, 1250
reactiva, incidencia, 907
Trombolisis, 565
Trombopoyetina, 263
Trombosis, 1467-1468
lupus eritematoso sistémico y, 268-269
neutrófilos, función, 171-172, 172*f*
Tromboxano(s), 268, 425-426
A_2, activación plaquetaria, 264
Trypanosoma cruzi, factor desencadenante de las MII, 1541
Tsk1/+ (tirantez de la piel), mutante, caracterización, 1481
Tsk2, ratón, modelo animal de la esclerodermia, 1482
TTPa. *Véase* Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), hemofilia
Tuberculina, prueba cutánea, 2015
Tuberculosis
análisis de la liberación del interferón γ, 2015
aparición, durante el tratamiento de las enfermedades reumáticas, 2013-2014
articulación sacroiliaca y, 2012
biopsia sinovial, 2016
cultivo, 2015-2016
amplificación de los ácidos nucleicos, 2016
diagnóstico, 2015-2016
enfermedad de Poncet y, 2014-2015
espondilitis y, 2010-2012
afectación de la columna vertebral cervical, 2012
biopsia ósea, 2011
con compresión de la médula espinal, 2012*f*
lesión del disco intervertebral, 2011*f*
sitios de afectación, 2011*f*
estudios de imagen, 2015
fenómenos inmunológicos reactivos, 2014
incidencia, 2009
latente, infección (ITBL), tratamiento, 2014
musculoesquelética
patrones clínicos, 2010
VIH y, 2042
prueba cutánea de la tuberculina, 2015
reacción en cadena de la polimerasa y, 2016
resistencia a fármacos secundaria, 2016
subligamentosa, 2011
tratamiento, 2016
trastornos reumáticos precipitados por, 2014
uso de glucocorticoides y, 2014
Tuberosidades isquiáticas, evaluación, 1329

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Túbulos T, 70-71
Tumefacción
difusa en la parte posterior de los pies, 636*f*
enfermedades musculoesqueléticas, 622
inicio/progresión, delimitación, 622
observación, 623-624
simétrica de los tejidos blandos, 921-922
Tumor(es), 750, 2170-2182
de células gigantes tenosinovial difuso maligno, 2180
disfunción de las células dendríticas, 142-143, 142*f*
dolor en la rodilla, 785
malignos
artritis reumatoide, asociación, 580*t*
azatioprina y, 1036
ciclofosfamida y, 1034
ciclosporina y, 1041
desarrollo, enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunitarias sistémicas (asociación), 579
espondiloartropatía seronegativa, asociación, 583, 583*e*
inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1053-1054
lupus eritematoso sistémico (LES) y, 581, 581*t*, 1433
miopatía inflamatoria idiopática, asociación, 582
miositis asociada, 1553
síndrome de Sjögren, asociación, 583, 583*e*
tocilizumab y, 1060
vasculitis, asociación, 583, 583*e*
óseos benignos, localización en las falanges, 809
primarios, incidencia, 785
tenosinovial de células gigantes, 2176-2182, 2181*f*
articulaciones, 2177-2180
células
gigantes de tipo osteoclasto, 2182*f*
poliédricas, 2182*f*
difuso, 2178*f*-2179*f*
maligno, 2180
tratamiento, 2179
falange, 2181*f*
localizado
articulaciones, 2180, 2180*f*
vaina tendinosa, 2180-2182
masa, 2181*f*
vaina tendinosa, 2177-2180
vasculares benignos, 2171-2172
Túnel carpiano, inyección, 868, 869*f*

U

UDPGD. *Véase* Uridina, difosfoglucosa deshidrogenasa (UDPGD)
Ulceración(es)
aftosa, 1759*f*
digitales, asociaciones, 1509*f*
Úlceras
gastroduodenales, asociadas a AINE, 975-976, 1812*t*
mucosas, 1418
Ultrasonidos concentrados de alta intensidad (HIFU), osteonecrosis por, 1854
Umbrales, definición, 529-530
UMOD, variantes patogénicas, nefropatía tubulointersticial autosómica dominante, 1713
Unión
cartílago-membrana sinovial, 21*f*
miotendinosa, 74
neuromuscular, 70, 70*f*
pannus sinovial-cartílago, 1228*f*
Uñas
cambio(s), 679
destructivo, 1361*f*
distróficos, 1361*f*
UPR. *Véase* Respuesta(s), de la proteína desplegada (UPR)
Urato
causas primarias y secundarias, 1690-1693
control
fases, 1694
tubular renal, 1695*f*
cristales
acumulación, respuestas intracelulares, 1701-1702
fases de activación inducidas por cristales, 1703*f*
formación, 1700, 1700*e*
neutrófilos y, 1703-1704
receptores tipo Toll y, 1701
reconocimiento celular, 1701
respuesta celular, 1701-1705
enfermedades sistémicas y, 1697
excreción
gastrointestinal, 1694
mecanismos gastrointestinales y renales, 1694-1695, 1694*e*
reducida primaria, 1696
renal
ácido úrico plasmático, comparación, 1696*f*
reducida
acidosis orgánicas (metabólicas), 1697
causas secundarias, 1696-1698
edad y sexo, 1696
formación, 1689-1690
gen *URAT1*, intercambiador urato/anión, 1694
modelos *in vitro* y, 1700
monosódico (UMS), cristales, 1705-1706
análisis microscópico, 1715-1716
identificación, facilidad, 844
respuesta inflamatoria, 1700-1706, 1700*e*
precipitación, 1700
producción, 1689-1690
aumentada, 1690-1693, 1690*e*
primaria, 1690-1692
secundaria, e hiperuricemia, 1692-1693
reabsorción y, 1694
pasos, 1694
reducción, tratamiento, 1723-1726
fundamentos, 1723, 1724*t*-1725*t*
profilaxis antiinflamatoria, 1726
secreción y, 1694-1695
pasos, 1694
sérico
aumentado, ácidos orgánicos y, 1698
concentraciones, variaciones, 1710-1712
hiperuricemia, 1113
transporte, 1694
ultrafiltración y, 1694
Uretritis, artritis reactiva y, 1347
Uricasas, 1119-1120
genes, mutaciones, 1688*f*
pérdida, 1689
tratamiento de la gota, 1723
Uricosúricos, 1116-1119, 1116*e*
administración, 1117-1118
contraindicaciones, 1119
dosis, 1117-1118
embarazo y, 1118
enfermedad reumática y, 1117-1119
farmacología, 1117
fertilidad y, 1118
indicaciones, 1117-1119
interacciones medicamentosas, 1119
lactancia y, 1118
mecanismo de acción, 1117, 1118*f*
toxicidad, 1118
Uridina
difosfoglucosa deshidrogenasa (UDPGD), 21
ribonucleótido monofosfato (rUMP), leflunomida, 1016
Ustekinumab, 1444
tratamiento
de la artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, 1390
de los efectos adversos inmunitarios reumatológicos, 2195*t*
Usuario eficaz (autoeficacia), 531
Útero, función uterina, efectos de los AINE sobre, 979
Utrofina, 73-74
Úvea, término (uso), 702
Uveítis, 704-706, 704*f*, 1130, 1363, 1908, 1922-1923
anterior crónica, 1922, 1923*f*
artritis reactiva, asociación, 704
diagnóstico diferencial, 704*t*, 1922
enfermedad(es)
articular, asociación, 705
autoinflamatorias asociadas, 706
mediadas por mecanismos inmunitarios, 704*t*
sistémica, 704
evolución, 705
pérdida de la visión, 1922-1923
tratamiento, 1922-1923
factores, 706
inmunosupresor sistémico, 706
óptimo, 706

V

Vacunación, 2057
inhibidores del factor de necrosis tumoral y, 1064
Vaina tendinosa
condroma, 2176
fibroma, 2173-2174
formación, 2174*f*
fibroxantoma, 2180-2182
inyección, 867-868, 868*f*
tumor tenosinovial de células gigantes, 2176-2182
localizado, 2180-2182
Validez estructural, 527-528
tolerancia, 215
Valor predictivo, 507
negativo, 507
positivo, 507
Valvulopatías
ecocardiografía transesofágica, 1425-1426
endocarditis de Libman-Sacks característica y, 1426
LES y, 1425-1426
Vancomicina, tratamiento de la artritis bacteriana, 1985
Variables preanalíticas, biomarcadores, 540
Vasculatura
cerebral, estudios de imagen, 1661
subintimal, 25
Vasculitis, 611-612, 611*e*, 685
artritis reumatoide y, 1248, 1250-1251, 1251*f*
asociada(s)
a ANCA no relacionada con melanoma, (asociación), 583
a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), 1617-1633.e5, 572, 611, 693, 1585, 1586*t*-1588*t*, 1617*e*, 1963-1964
causas secundarias, 1590
clasificación, 1584-1590, 1584*e*
calibre del vaso, comparación con patogenia, 1585, 1586*t*-1588*t*, 1588*f*
concepto, 1584-1585
con afectación
de un único órgano, 1586*t*-1588*t*, 1590
de vasos de calibre
grande, 611, 694, 1586*t*-1588*t*, 1589-1590
medio, 611, 1586*t*-1588*t*, 1589
pequeño mediada por inmunocomplejos, 1586*t*-1588*t*, 1589, 1649-1658, 1649*e*
algoritmo diagnóstico, 1654*f*

biopsia de la piel, 1652*f*
Chapel Hill Consensus Conference, definiciones, 1655*t*
diagnóstico diferencial, 1653, 1653*t*
estrategias terapéuticas, 1650*t*
inmunofluorescencia directa, 1651
inmunogenicidad, 1650
manifestaciones cutáneas, 1650-1651, 1652*f*
microscopia óptica, 1651
patogenia, 1649-1650
síndromes clínicos, 1653-1658
vasculitis por hipersensibilidad y, 1653-1654
variable, 1586*t*-1588*t*, 1590
crioglobulinémica, 1586*t*-1588*t*, 1589, 1655-1656
cutánea, 1295
afectación de los vasos sanguíneos, 1651*f*
clasificación, 691, 692*t*
con afectación predominante de los vasos de calibre mediano, 694
vasos de calibre pequeño y, 691-693
del sistema nervioso central (SNC), 1964-1967
algoritmo diagnóstico, niños, 1966*f*
biopsia cerebral, 1966
características clínicas, 1965-1966
definida mediante angiografía, 1660
definición y clasificación, 1965-1967
enfermedad
negativa en la angiografía, 1964-1965
positiva en la angiografía, 1964-1965
epidemiología, 1965
estudios de laboratorio, 1966
primaria, comparación con secundaria, 1968*t*-1969*t*
pronóstico, 1967
tratamiento, 1967
valoración diagnóstica, 1966-1967
digital, 1251*f*
formas
dermatológicas, 1640, 1640*t*-1641*t*
inflamación granulomatosa, 1586*t*-1588*t*
GEPA y, 1629
granulomatosa del sistema nervioso central (VGSNC), 1660, 1660*f*
ICI como causa, 2194
inducida por virus, 1645
infección(es), 1645
por el VIH asociada, 2040-2041
diagnóstico, 2041
leucocitoclástica, 177
variantes, 693*f*
limitada a los miembros, 1642
mesentérica, manifestación del LES (rareza), 1430
metotrexato y, 1011, 1014
neutrófilos, 177
recidiva, 1630
paraneoplásica, 2162*t*, 2163-2164
pediátrica, 1942-1956, 1959-1964, 1959*e*
agentes complementarios y alternativos, 1628-1629
arteritis de Takayasu como, 1964
características clínicas, 1963
clasificación, 1963
criterios, 1617-1618, 1618*t*
según la especificidad, 1585-1589
criterios de clasificación, 1960*t*
definición, 1963
diagnóstico, 1963, 1963*t*
enfermedad de Kawasaki como, 1961-1963
manifestaciones clínicas, 1620-1624, 1621*t*
poliarteritis nudosa como, 1964
púrpura de Henoch-Schönlein como, 1959-1961
sistema nervioso central, 1965-1967
valoración diagnóstica, 1624-1625, 1624*f*, 1625*t*
vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos como, 1963-1964
por hipersensibilidad, 1589
American College of Rheumatology, criterios de clasificación, 1654*t*
leucocitoclástica cutánea y, 1653
predominio de IgA, 693
púrpura con, 1651*f*
por IgA, 1586*t*-1588*t*, 1589, 1591*t*
por inmunocomplejos, 693-694
presencia, 1624
relacionada con IgG_4, 2140
reumatoide (VR), 681, 1658
cuadro clínico, 1658
sistémica(s)
ambiente y, 1591*t*, 1592
clasificación, 1584-1590
edad, sexo y grupo étnico y, 1591
epidemiología, 1590-1592
genética y, 1591-1592
geografía y, 1590
primarias, 1662-1663
sistema de nomenclatura, 1584
terminología, uso, 1649
tumores malignos, asociación, 583, 583*e*
urticarial
hipocomplementémica, 1586*t*-1588*t*, 1589, 1656-1657
síndrome, 693
lesiones, 1656
cutáneas, 1656-1657
pronóstico, 1657
síndromes, reconocimiento, 1656
vasos de calibre pequeño, 1585, 1586*t*-1588*t*
forma mediada por IC. *Véase* Vasculitis, con afectación, de vasos de calibre, pequeño mediada por inmunocomplejos
lesiones, características, 691-692
Vasculogénesis, 9, 449
lesión vascular y, 1484
Vasculopatía, 1484
patogenia, 1485*f*
tratamiento, 1533
Vasos
de calibre pequeño
enfermedad del tejido conjuntivo y, 691-693
sanguíneos, 1649
artritis reumatoide, 1225-1227, 1225*e*
estabilización y madurez, 447-448, 448*f*
respuesta inmunitaria, 1599
vasculitis, denominaciones y definiciones, 1618*t*
Vav, proteína, 188
VCAM-1. *Véase* Molécula(s), de adhesión, celular, vascular 1 (VCAM-1)
V(D)J, recombinación, 202, 202*f*
VEB. *Véase* Epstein-Barr, virus (VEB)
glucoproteína gp110 (BALF4), 2053
Vectores, 83
Vedolizumab, tratamiento de la artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, 1391
VEGF. *Véase* Factor(es), de crecimiento, endotelial vascular (VEGF)
Vejiga urinaria, cistitis hemorrágica (riesgo, aumento), 585
Velocidad, 81
de sedimentación globular (VSG), 609, 908
artritis bacteriana, 1983-1984
infección de la prótesis articular, 1988-1989
proteína C reactiva y
comparación, 911*t*
discrepancias entre, 915
síndrome SAPHO, 1848
Vénulas de endotelio alto (VEA), 186-187, 328, 1287
Verinurad (RDEA3170), 1121
tratamiento de la gota, 1726
Vertebrados, desarrollo de los miembros, 40-41
Vértebras
fracturas por compresión, 768
osteomielitis, 764
complicación, 764
transitorias lumbosacras, 766
Vesículas secretoras, 164
VGSNC. *Véase* Vasculitis, granulomatosa del sistema nervioso central (VGSNC)
Vía(s)
anabólicas, regulación alterada, 1780
de señalización, 280-283, 286
activación plaquetaria, 265
bidireccional, 277, 330
celulares, síndrome de Sjögren primario, 1288*t*
del tipo del gen inducible por ácido retinoico (RIG-I), mitocondria y, 372
fundamentos, 273-285, 273*e*
inmunitaria innata, 1488
mediada por receptor, 273
proteínas, 68*t*
reparación tisular, 94-95
mitocondrial, interacción molecular con, 291
Vimentina, 2067
Virus
ADN, inmunidad mediada por el huésped contra, 296
agentes infecciosos, 1476
artritis reumatoide y, 1194-1195
artritógenos, 2050-2057
inmunidad adaptativa y, 2055-2056
respuesta innata del interferón tipo I, apropiación, 2054-2055
de la hepatitis
B (VHB), poliarteritis nudosa, 1642
etiología y patogenia, 1636
C (VHC), 2053-2054
infección, poliartritis y, 671
de la inmunodeficiencia humana (VIH)
complejo *Mycobacterium avium* y, 2017, 2018*f*
enfermedades
musculares asociadas, 2037-2039
mialgias y fibromialgia como, 2037
miopatía
asociada al tratamiento, 2038
necrosante no inflamatoria como, 2037
nemalínica como, 2037
miositis con cuerpos de inclusión como, 2038
polimiositis como, 2037-2038, 2038*f*
rabdomiolisis como, 2038-2039
síndrome de emaciación como, 2037
ósea y articular asociadas, 2033-2037
artralgias asociadas al VIH como, 2033
artritis
asociada al VIH como, 2033-2034
periférica de la extremidad inferior seronegativa, 2034
reactiva como, 2034-2036
espondiloartropatía indiferenciada como, 2036
necrosis ósea avascular como, 2036-2037
osteoartropatía hipertrófica pulmonar como, 2037
osteopenia y osteoporosis como, 2037
psoriasis y artritis psoriásica como, 2036
síndrome articular doloroso como, 2033
epidemia, progresos terapéuticos, 2033
hipertensión pulmonar primaria y, 2041
infección(es)
alteraciones analíticas reumatológicas asociadas, 2044
artritis reactiva y, 2034-2036
queratodermia blenorrágica y, 2034, 2036*f*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Virus *(cont.)*
enfermedades reumáticas asociadas, 2034*t*
distribución, 2034*t*
respuestas, 2043
manifestaciones reumáticas, 2033-2047, 2033*c*
micobacterianas y, 2009-2010
musculoesquelética asociada, 2041-2043
artritis y osteomielitis bacterianas como, 2041-2042
fúngica, 2042-2043
infección micobacteriana atípica como, 2042, 2042*f*
osteomielitis con angiomatosis bacilar como, 2042
parasitaria, 2043
piomiositis como, 2041
tuberculosis como, 2042
poliartritis y, 671
quimiocinas y, 441
vasculitis asociada, 2040-2041
miopatías y, 1562, 2038*t*
pandemia, 2033
síndrome de linfocitosis infiltrante difusa y, 2039-2040
vasculitis asociada, 2040-2041
de la rubéola, 2051-2052
infección persistente, 2052
poliartritis y, 671
síntomas articulares, 2052
transmisión, 2051-2052
de la varicela-zóster (VVZ), 1663
herpes, 2053
Viscosuplementación, tratamiento de la artrosis, 1811
Visión, pérdida, variación, 702
Visitas ambulatorias, contraste, 517
Vitamina
A, patogenia de la HEID y, 1841
C
artritis reumatoide y, 1167
gota y, 1163, 1169
tratamiento de la hemocromatosis, 2111
D, 216
artritis reumatoide y, 1162, 1168
artrosis, 1170
deficiencia, 1823
historia, 1832
procesos inflamatorios y, 1159
receptor (VDR), haplotipo, función, 1772
tratamiento de la osteoporosis, 1830
E, artritis reumatoide y, 1167
Vitaxia (MEDI-522), anticuerpo monoclonal frente a la angiogénesis, 451
Vómitos, opioides y, 1143
von Wartenhorst, Rudolf Jaksch, 1876
Voriconazol, 2027
tratamiento de la aspergilosis, 2026-2027
VR. *Véase* Vasculitis, reumatoide (VR)
VSG. *Véase* Velocidad, de sedimentación globular (VSG)

W

Waaler-Rose, prueba de aglutinación, 901-902
Waldenström, macroglobulinemia, 583, 1692-1693
estudio, 1284
Warfarina, uso, 614
Weber-Christian, enfermedad, 695
Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET), 1628
Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), 381
Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC), índice de artrosis, 785
Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), 1798, 1798*t*
Whipple, enfermedad, 1391
artritis y, 671
impacto, 705
Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS), 1796-1797
Wingless (Wnt), vía de señalización tipo, 277
Wingless (Wnt)/Int-1, vía de señalización
vías
de desarrollo, 1492
moleculares, 1327
Wnt
proteínas, 61-62
vía de señalización, artrosis y, 93
modificación por factores externos, 99
Wnt/β-catenina, vía de señalización, 47
hiperostosis esquelética idiopática difusa y, 1841
Working Group of the British Orthopaedic Association, 552
Wright, tinción, uso, 844

X

Xantina oxidasa
inhibición, 1113-1115
inhibidores, tratamiento de la gota, 1723
Xeroftalmía, manifestaciones, 1295
Xerostomía (boca seca), 1285, 1294-1295
caries dental y, 1302
incidencia, 1529
mucosas, incidencia, 1529
pruebas diagnósticas, 1298-1299

Y

Yemas de los dedos de las manos, infección de la pulpa distal (panadizo), 810
YKL-40/HC-gp39 (proteína1 similar a quitinasa 3), 39
Yododesoxiuridina (IdU), 96

Z

ZNF9. *Véase* Factor(es), de transcripción, del dedo de zinc (ZNF9)
Zona
de alta intensidad, lumbago, 759, 763
hipertrófica, invasión vascular, 6

Página deliberadamente en blanco

Agradecimientos de los capítulos

Capítulo 22: manuscrito número 29920-IMM de Scripps Research. Este trabajo fue financiado por subvenciones NIH de NIAMS, NIAID y NIEHS.

Capítulo 37: los autores agradecen al dr. Chin Lee la discusión crítica. Los autores son empleados de Genentech, Inc., perteneciente al grupo Roche.

Capítulo 61: los autores dan las gracias a los dres. Mette Axelsen, Anne Duer, Susanne Juhl Pedersen, Rene Poggenborg (todos de Copenhague), Richard Coulden, Ryan Hung (ambos de Edmonton), Ali Guermazi (Boston), José Raya (Nueva York), Ida Haugen (Oslo), Fiona McQueen (Auckland) y al radiografista Jakob Møller (Copenhague) por proporcionar imágenes, y a Henrik S. Thomsen (Copenhague) por la revisión crítica de algunas partes del texto.

UNDÉCIMA EDICIÓN

Firestein y Kelley
TRATADO de REUMATOLOGÍA

Gary S. Firestein MD | Ralph C. Budd MD | Sherine E. Gabriel MD, MSc
Gary A. Koretzky MD, PhD | Iain B. McInnes CBE, PhD, FRCP, FRSE, FMedSci
James R. O'Dell MD, MACR, MACP

La obra de consulta líder mundial en reumatología

A lo largo de sus 10 magníficas ediciones previas, *Firestein y Kelley. Tratado de reumatología* se ha convertido en una guía exhaustiva y detallada de reumatología que presenta un **equilibrio ideal entre las ciencias básicas y la aplicación clínica.** La 11.ª edición de este clásico consolida esta tradición de excelencia y mantiene al lector al tanto de **los avances recientes en genética y microbioma, los nuevos tratamientos (como las terapias biológicas y biosimilares) y otras novedades** en este campo. La obra ofrece una **amplia cobertura** de todos los aspectos del diagnóstico, el cribado y el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos, y es una herramienta de consulta fácil de usar y a todo color.

- Abarca desde la ciencia básica, la inmunología, la anatomía y la fisiología, hasta las pruebas diagnósticas, los procedimientos y los procesos patológicos específicos, e incluye **datos clave sobre resultados terapéuticos** para tomar decisiones clínicas bien documentadas.
- Incorpora **capítulos nuevos:** «Células linfoides innatas y linfocitos citolíticos naturales», «Patogenia de las enfermedades mediadas por inflamasomas», «Bisfosfonatos», «Ecografía en reumatología» y «Evaluación de la artritis monoarticular y poliarticular».
- Incluye **1.200 ilustraciones de alta calidad**, tablas de referencia rápida y fotografías clínicas en color.
- Comparte **el conocimiento y la experiencia de científicos de renombre internacional,** entre los que se incluye un nuevo editor, el Dr. Gary A. Koretzky, especialista en inmunología y reumatología.
- Permite la revisión de los avances en las ciencias básicas y sus aplicaciones clínicas, y constituye una **guía fiable basada en la evidencia** de todas las enfermedades y los síndromes reumatológicos.
- **Incluye el acceso a la versión electrónica en inglés,** que permite consultar el texto completo, las figuras y las referencias bibliográficas de la obra desde diversos dispositivos.

ELSEVIER www.elsevier.es

Una nueva forma de adquirir conocimientos gracias al acceso al contenido desde cualquier dispositivo electrónico. Los contenidos están íntegramente en inglés

Características del contenido:

BUSCABLE
Sistema fácil e intuitivo de navegación y búsqueda

PORTÁTIL
Integración fluida y en tiempo real entre dispositivos, con acceso al contenido con o sin conexión

DESCARGABLE
El contenido puede descargarse en su dispositivo

Información sobre el acceso, en el interior de la cubierta.

La licencia de uso de la edición actual de la versión electrónica de este título *(ebook)* es individual e intransferible. El acceso al *ebook* se limita a la primera persona que activa el código de acceso facilitado en el interior de la cubierta, y no puede transferirse a terceros mediante reventa, préstamo ni ningún otro medio.

ISBN 978-84-1382-065-1
9 788413 820651